

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2013-530942  
(P2013-530942A)

(43) 公表日 平成25年8月1日(2013.8.1)

(51) Int.Cl.

**A61K 31/4184 (2006.01)**  
**A61K 31/517 (2006.01)**  
**A61K 31/538 (2006.01)**  
**A61K 31/53 (2006.01)**  
**A61K 31/5377 (2006.01)**

F 1

A 6 1 K 31/4184  
A 6 1 K 31/517  
A 6 1 K 31/538  
A 6 1 K 31/53  
A 6 1 K 31/5377

テーマコード(参考)

2 G 0 4 5  
4 C 0 8 6

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 166 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2013-510192 (P2013-510192)  
(86) (22) 出願日 平成23年5月6日 (2011.5.6)  
(85) 翻訳文提出日 平成24年12月26日 (2012.12.26)  
(86) 国際出願番号 PCT/US2011/035654  
(87) 国際公開番号 WO2011/140527  
(87) 国際公開日 平成23年11月10日 (2011.11.10)  
(31) 優先権主張番号 61/332,667  
(32) 優先日 平成22年5月7日 (2010.5.7)  
(33) 優先権主張国 米国(US)

(71) 出願人 500576935  
カリフォルニア・インスティチュート・オブ・テクノロジー  
アメリカ合衆国カリフォルニア州91125, パサデナ, イースト・カリフォルニア  
・ブルヴァード 1200, メイル・トップ 201-85  
(71) 出願人 500309609  
ザ・ユニバーシティ・オブ・カンザス  
アメリカ合衆国 カンザス州 66045  
ローレンス ストロング ホール (番地なし)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 移行型小胞体ATPアーゼの阻害のための方法および組成物

## (57) 【要約】

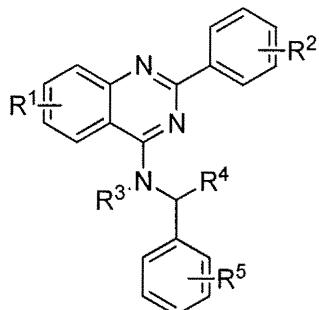
p97 ATPアーゼの直接的な阻害剤として、またはp97依存性ユビキチン-プロテアソームシステム(UPS)基質の分解の直接的な阻害剤として、式I~XLIIの化合物を同定する。p97 ATPアーゼとp97依存性UPS基質の分解とを阻害するため、ならびにその阻害剤を同定するための方法および組成物を開示する。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

(i) 式I～VII、IX、XI～XLIIIのいずれかによって表される化合物、(ii) 該化合物のPEG化された類似体、(iii) 該化合物もしくは該類似体の薬学的に許容される塩、または(iv) 該化合物、該類似体もしくは該塩の異性体のうちの少なくとも1つの有効量を、ヒトに投与する段階

を含む、ヒト細胞中において、p97 ATPアーゼ活性、および/またはp97依存性ユビキチン-プロテアソームシステム(UPS)基質の分解を減少させる方法：



式I

式Iについて、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、およびR<sup>5</sup>は、表1.1、12.1、および18.1：

【表1.1】

化合物番号	R1	R2	R3	R4	R5
I-1	H	2-F	H	H	H
I-2	H	H	H	H	H
I-3	H	2-Cl	H	H	H
I-4	H	3-NO <sub>2</sub>	H	H	H
I-5	H	3-Me	H	H	H
I-6	H	4-Cl	H	H	H
I-8	H	4-NO <sub>2</sub>	H	H	H
I-9	H	4-OMe	H	H	H
I-10	H	4-Me	H	H	H
I-13	H	H	H	H	4-F
I-17	H	4-OMe	H	H	4-F
I-20	H	4-OMe	H	H	4-OMe
I-21	H	4-OMe	H	H	4-Me
I-22	H	4-OMe	H	H	4-Cl
I-23	H	4-Cl	H	H	4-F
I-24	H	3-Me	H	H	4-F
I-30	H	4-Me	H	Me	H

【表1.2.1】

化合物番号	R1	R2	R3	R4	R5
I-11	H	3,4-ジ-Cl	H	H	H
I-28	H	4-NO <sub>2</sub>	Me	H	H

10

20

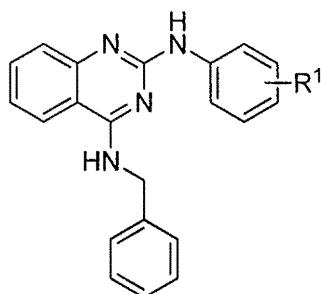
30

40

【表 18 . 1】

化合物番号	R1	R2	R3	R4	R5
I-12	H	H	H	H	3-Cl
I-14	H	H	H	H	2-Cl
I-15	H	H	H	H	4-Cl
I-16	H	2-F	H	H	2-Cl
I-25	H	H	Me	H	H
I-26	H	2-F	Me	H	H
I-27	H	2-NO <sub>2</sub>	Me	H	H
I-29	H	H	H	Me	H
I-31	H	2-F	H	Me	H
I-32	7-Cl	H	H	H	H
I-35	H	H	CH <sub>2</sub>	H	2-CH <sub>2</sub>

に列挙した組み合わせから選択され、かつ、R<sup>3</sup>がCH<sub>2</sub>でありかつR<sup>5</sup>が2-CH<sub>2</sub>である場合にR<sup>3</sup>およびR<sup>5</sup>は連結されており、



式II

式IIについて、R<sup>1</sup>は、表2.1、13.1、および19.1：

【表2.1】

化合物番号	R1
II-1	H
II-2	4-Me
II-3	4-Cl
II-4	4-F
II-5	4-Br
II-6	4-OMe
II-7	2-Me
II-9	2-F
II-11	2-OMe
II-12	3-Me
II-13	3-Cl
II-14	3-F
II-15	3-Br
II-16	3-OMe
II-17	3,4-ジ-Cl
II-18	3-Cl-6-F
II-19	3,5-ジ-Cl
II-22	3-NO <sub>2</sub>

10

20

30

【表13.1】

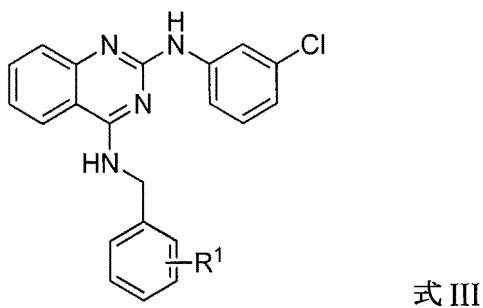
化合物番号	R1
II-21	3-I

【表19.1】

化合物番号	R1
II-8	2-Cl
II-10	2-Br

40

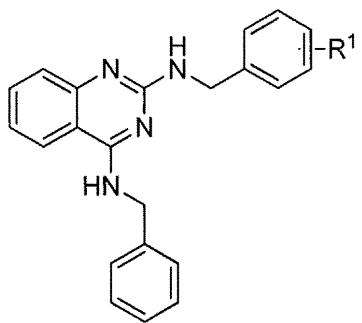
に列挙した基から選択され、

式IIIについて、R<sup>1</sup>は、表3.1：

【表3.1】

化合物番号	R1	
III-1	4-Me	10
III-2	4-Cl	
III-3	4-F	
III-4	4-Br	
III-5	4-OMe	
III-6	2-Me	
III-7	2-Cl	
III-8	2-F	
III-9	2-Br	
III-10	2-OMe	
III-11	3-Me	
III-12	3-Cl	
III-13	3-F	20
III-14	3-Br	
III-15	3-OMe	

に列挙した基から選択され、



式IV

式IVについて、R<sup>1</sup>は、表4.1：

【表4.1】

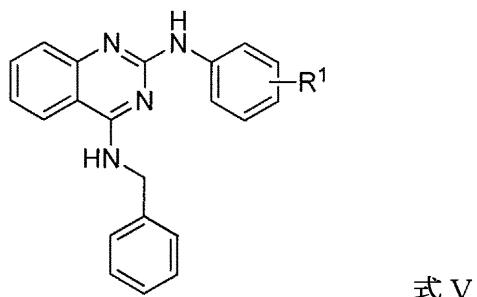
化合物番号	R1
IV-1	4-Me
IV-2	4-Cl
IV-3	4-F
IV-4	4-Br
IV-5	4-OMe
IV-6	2-Me
IV-7	2-Cl
IV-8	2-F
IV-9	2-Br
IV-10	2-OMe
IV-11	3-Me
IV-12	3-Cl
IV-13	3-F
IV-14	3-Br
IV-15	3-OMe
IV-16	4-CF <sub>3</sub>
IV-17	3,4-ジ-Cl
IV-18	4-Cl-3-CF <sub>3</sub>
IV-19	H

10

20

30

に列挙した基から選択され、



式Vについて、 $R^1$ は、表5.1：

【表5.1】

化合物番号	R1
V-1	3-Cl-2-OMe
V-2	3-F-2-Me
V-3	3-F-5-Me
V-4	3-F-2-OMe
V-5	3-Cl-2-Me
V-6	3-F-6-Me
V-7	3-F-4-Me
V-8	3-F-4-OMe
V-9	3-Cl-6-Me
V-10	3-Cl-6-OMe
V-11	3-F-6-OMe

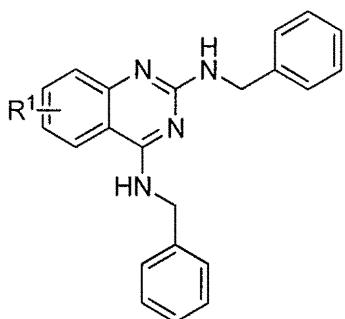
10

20

30

40

に列挙した基から選択され、



式 VI

式VIについて、R<sup>1</sup>は、表6.1および20.1：

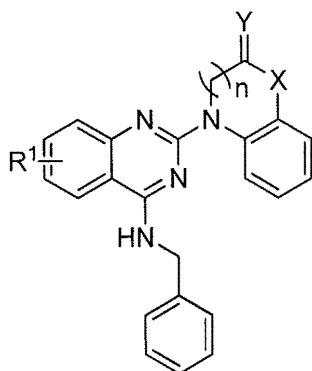
【表6.1】

化合物番号	R1
VI-1	5-Cl
VI-2	5-F
VI-3	6-Cl
VI-4	6,7-ジ-OMe
VI-5	8-OMe
VI-6	7-Me
VI-7	7-CF <sub>3</sub>
VI-9	8-Br
VI-10	8-F
VI-11	7-F
VI-12	7-Cl
VI-13	7-OMe
VI-14	6-OMe
VI-15	6-F

【表 20 . 1】

化合物番号	R1
VI-16	7-Br

に列挙した基から選択され、



式 VII

式VIIについて、R<sup>1</sup>、n、X、およびYは、表7.1および14.1：

【表 7 . 1】

化合物番号	R1	n	X	Y
VII-1	H	1	CH <sub>2</sub>	H,H
VII-2	H	0	CH <sub>2</sub>	H,H
VII-3	H	1	O	H,H
VII-4	H	1	NH	H,H
VII-5	8-OMe	1	NH	H,H
VII-6	8-OMe	1	O	H,H
VII-7	8-OH	1	O	H,H
VII-8	8-Ph	1	O	H,H
VII-9	8-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	1	O	H,H
VII-10	8OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NEt <sub>2</sub>	1	O	H,H
VII-11	8-p-OMePh	1	O	H,H
VII-12	8-OMe	1	NMe	H,H
VII-13	8-OMe	1	NCOMe	H,H
VII-14	8-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe	1	O	H,H
VII-16	8-OMe	0	NH	NH
VII-17	8-OMe	0	O	O

【表 14 . 1】

化合物番号	R1	n	X	Y
VII-15	8-n-ブチル	1	O	H,H

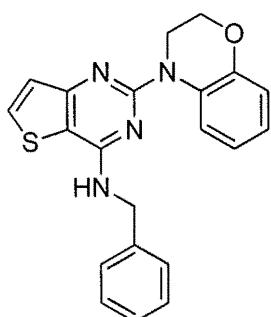
に列挙した組み合わせから選択され、

10

20

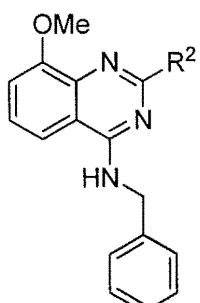
30

40



式 IX

10



式 XI

20

式 XI について、R<sup>2</sup>は、表9.1および21：

【表 9 . 1】

化合物番号	R2
XI-5	
XI-6	
XI-8	
XI-10	
XI-16	
XI-17	
XI-18	

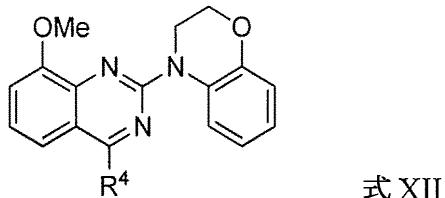
30

40

【表 2 1 . 1】

化合物番号	R2
XI-9	

に列挙した基から選択され、



10

式 XII について、R<sup>4</sup> は、表 10.1 および 22.1 :

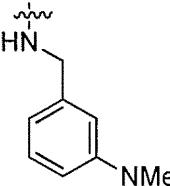
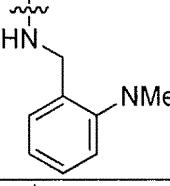
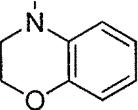
【表 1 0 . 1】

化合物番号	R4
XII-4	
XII-7	
XII-8	
XII-10	

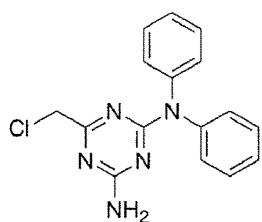
20

30

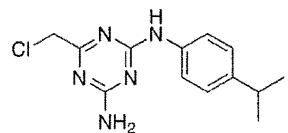
【表 2 2 . 1】

化合物番号	R4
XII-2	
XII-9	
XII-11	

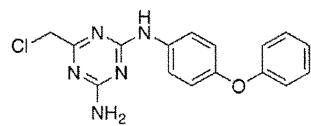
に列挙した基から選択され、



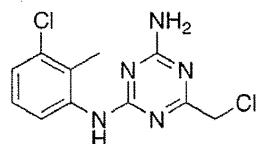
式 XIII



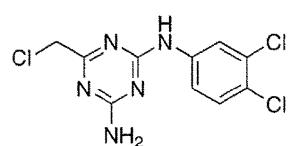
式 XIV



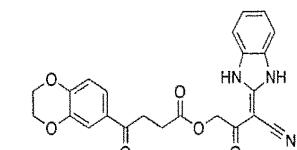
式 XV



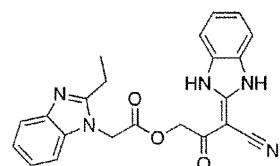
式 XVI



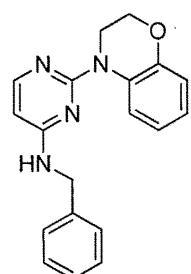
式 XVII



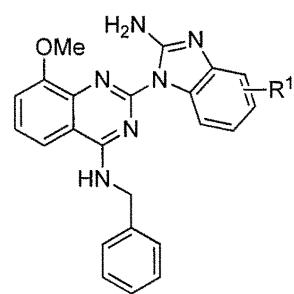
式 XVIII



式 XIX



式 XX



式 XXI

式XXIについて、R<sup>1</sup>は5,6-ジメチルであり、

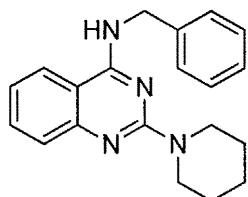
10

20

30

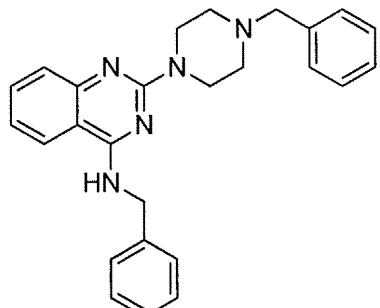
40

50



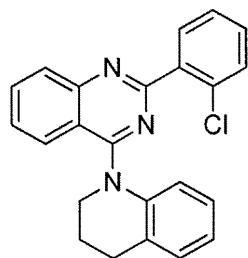
式 XXII

10



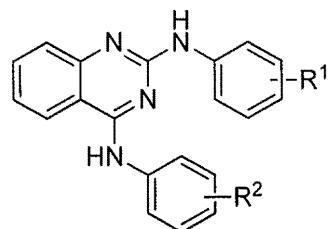
式 XXIII

20



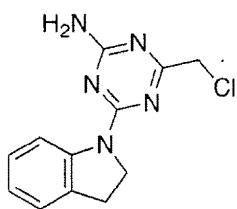
式 XXIV

30



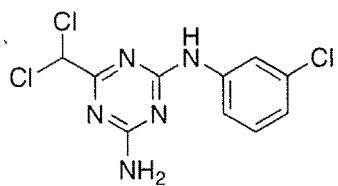
式 XXV

式XXVについて、R<sup>1</sup>は3位の塩素であり、かつR<sup>2</sup>は4位の水素およびメトキシから選択される

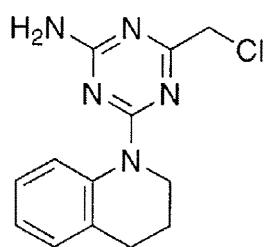


式 XXVI

40

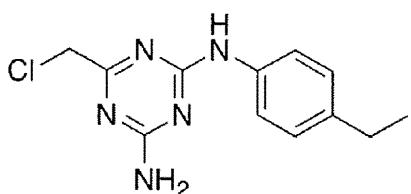


式 XXVII



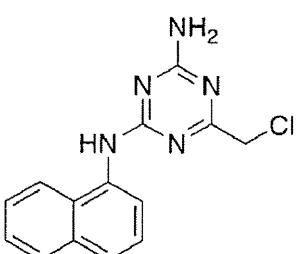
式 XXVIII

10



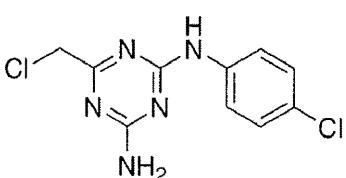
式 XXIX

10



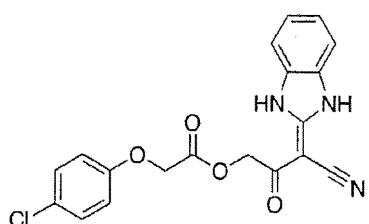
式 XXX

20



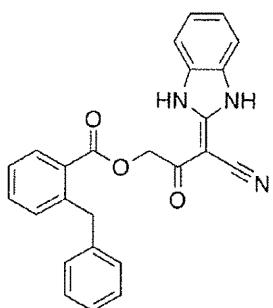
式 XXXI

30

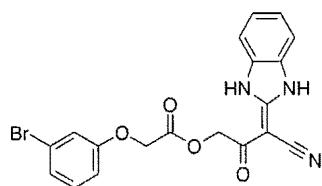


式 XXXII

40

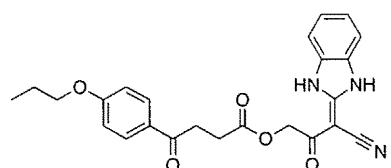


式 XXXIII



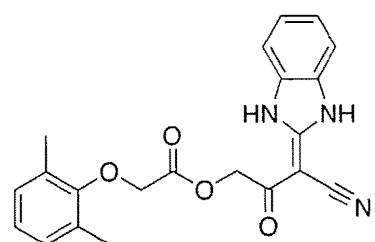
式 XXXIV

10

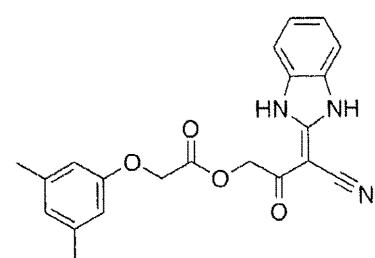


式 XXXV

20

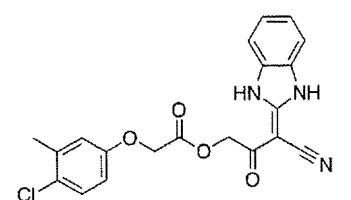


式 XXXVI



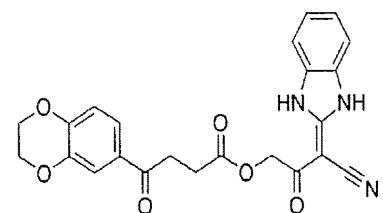
式 XXXVII

30

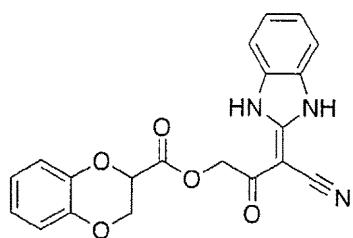


式 XXXVIII

40

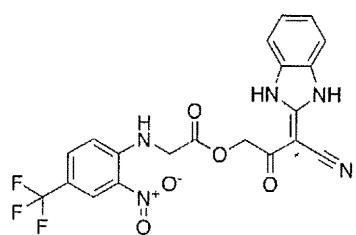


式 XXXIX



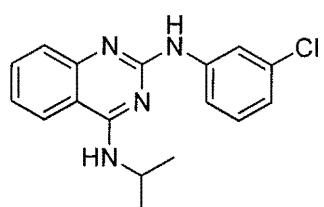
式XL

10



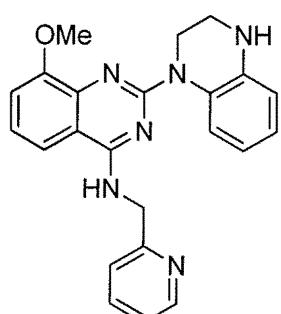
式XLI

20



式XLII

30



式XLIII

40

## 【請求項2】

前記化合物が、ヒト細胞中において、p97 ATPアーゼ活性、およびp97依存性UPS基質の分解を減少させ、かつ該化合物が、式I～VII、IX、およびXI～XIXのいずれかによって表され、

式Iについて、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、およびR<sup>5</sup>は、表1.1に列挙した組み合わせから選択され、

式IIについて、R<sup>1</sup>は表2.1に列挙した基から選択され、

式IIIについて、R<sup>1</sup>は表3.1に列挙した基から選択され、

式IVについて、R<sup>1</sup>は表4.1に列挙した基から選択され、

式Vについて、R<sup>1</sup>は表5.1に列挙した基から選択され、

式VIについて、R<sup>1</sup>は表6.1に列挙した基から選択され、

式VIIについて、R<sup>1</sup>、n、X、およびYは、表7.1に列挙した組み合わせから選択され、

式XIについて、R<sup>2</sup>は表9.1に列挙した基から選択され、かつ

式XIIについて、R<sup>4</sup>は表10.1に列挙した基から選択される、請求項1記載の方法。

50

## 【請求項3】

前記異性体が位置異性体または立体異性体である、請求項1記載の方法。

## 【請求項4】

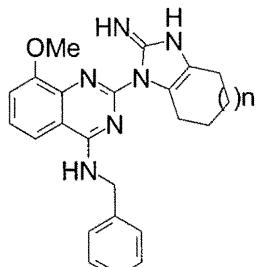
(a) p97タンパク質対照溶液を生成する段階；

(b) p97タンパク質と、(i)式LIIからLXVIのいずれかによって表される化合物、(ii)該化合物のPEG化、ビオチン化もしくは蛍光標識された類似体、(iii)該化合物もしくは該類似体の薬学的に許容される塩、または(iv)該化合物、該類似体もしくは該塩の異性体のうちの少なくとも1つとを含む、試験溶液を生成する段階；

(c) ATPおよびキナーゼの存在下で、該対照溶液および該試験溶液のp97活性を測定する段階；ならびに

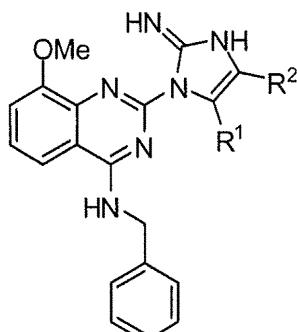
(d) 測定した該活性を比較する段階

を含む、ヒト細胞中においてp97活性を減少させる阻害化合物を同定する方法：



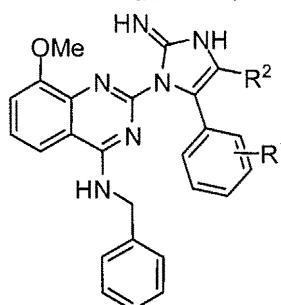
式LII

式LIIについて、nは0、1、および2から選択され、



式LIII

式LIIIについて、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は独立して、水素、メチル、エチル、プロピルおよびブチルから選択され、



式LIV

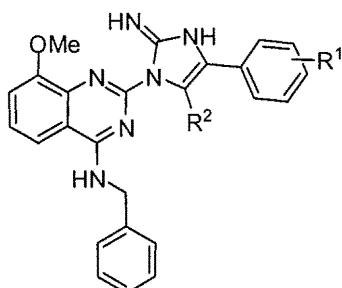
式LIVについて、R<sup>1</sup>は水素、メチル、フッ素、塩素、臭素、およびOMe(メトキシ)から選択され、かつR<sup>2</sup>は水素、メチル、エチル、プロピル、およびブチルから選択され、

10

20

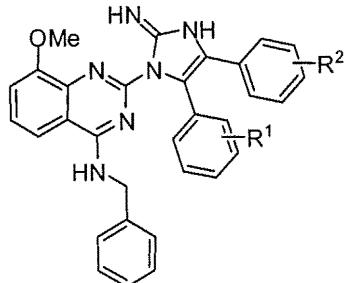
30

40



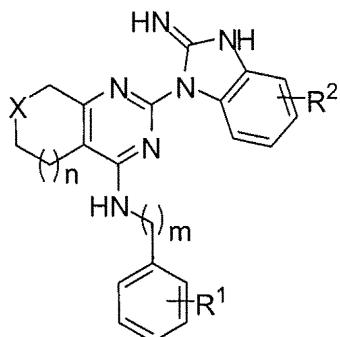
式 LV

式 LVについて、R<sup>1</sup>は水素、メチル、フッ素、塩素、臭素、およびOMe(メトキシ)から選択され、かつR<sup>2</sup>は水素、メチル、エチル、プロピル、およびブチルから選択され、



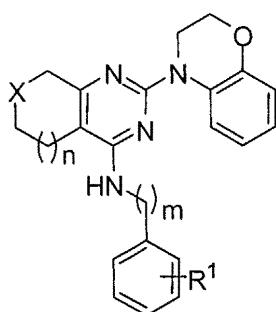
式 LVI

式 LVIについて、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は独立して、水素、メチル、フッ素、塩素、臭素、およびOMe(メトキシ)から選択され、



LVII

式 LVIIについて、Xは酸素、NMe(窒素-メチル)、NEt(窒素-エチル)、NPh(窒素-フェニル)であり；nは-1、0、1、および2から選択され；mは1、2、3、および4から選択され；かつR<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は独立して、水素、メチル、フッ素、塩素、臭素およびメトキシから選択され、



式 LVIII

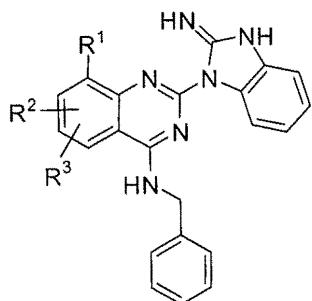
式 LVIIIについて、Xは酸素、NMe(窒素-メチル)、NEt(窒素-エチル)、およびNPh(窒素-フェニル)から選択され；nは-1、0、1、および2から選択され；mは1、2、3、および4から選択され；かつR<sup>1</sup>は水素、メチル、フッ素、塩素、臭素、およびメトキシから選択され、

10

20

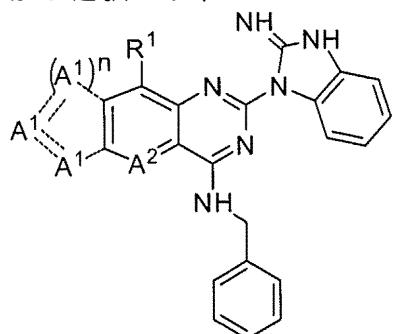
30

40



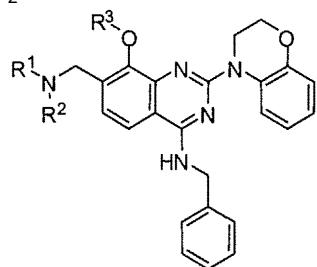
式 LXIX

式 LXIXについて、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は独立して、水素、A(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>、およびA(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Xから選択され、ここでnは0、1、2、3、4および5から選択され、AはO、SまたはNHであり、かつXはヘテロアリール、O(アルキル)、S(アルキル)、(O-アルキル)<sub>2</sub>、および(S-アルキル)<sub>2</sub>から選択され、



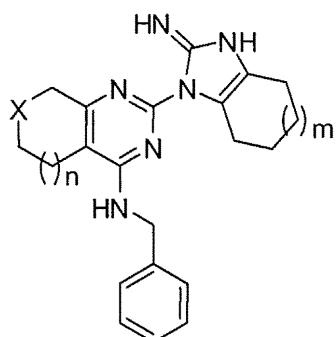
式 LX

式 LXについて、A<sup>1</sup>はO、S、Se、N、NH、CH、CH<sub>2</sub>、CHアルキル、およびCアルキルから選択され、ここでnは1または2であり；A<sup>2</sup>はN、NH、CH、およびCアルキルから選択され；かつR<sup>1</sup>はH、A(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>、またはA(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Xから選択され、ここでAはO、SまたはNHであり、かつXはヘテロアリール、O(アルキル)、S(アルキル)、(O-アルキル)<sub>2</sub>、または(S-アルキル)<sub>2</sub>であり；かつnは0、1、2、3、4、または5であり、



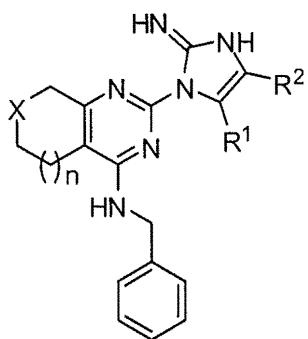
式 LXI

式 LXIについて、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は独立して、アルキル、アルコキシアルキル、およびアミノアルキルから選択され、



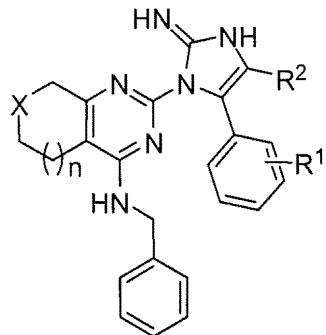
式 LXII

式 LXIIについて、nは-1、0、1、および2から選択され；mは0、1、および2から選択され；かつXはCH<sub>2</sub>、O、NMe、NEt、およびNPhから選択され、



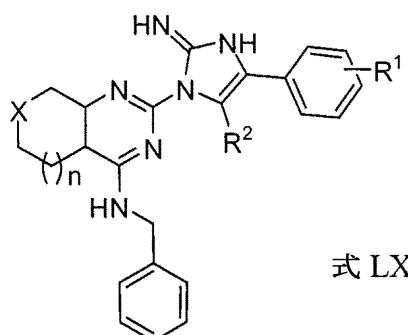
### 式 LXIII

式LXIIIについて、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は独立して、H、Me、Et、Pr、およびBuから選択され；XはCH<sub>2</sub>、O、NMe、NEt、およびNPhから選択され；かつnは-1、0、1および2から選択され、



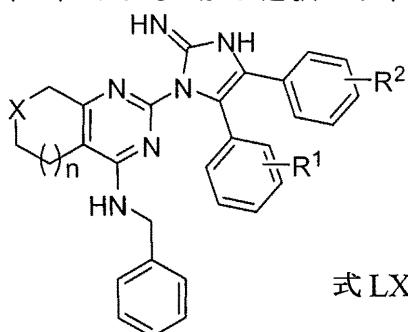
## 式 LXIV

式LXIVについて、R<sup>1</sup>はH、Me、F、Cl、Br、およびOMeから選択され；R<sup>2</sup>はH、Me、Et、Pr、およびBuから選択され；XはCH<sub>2</sub>、O、NMe、NEt、およびNPhから選択され；かつnは-1、0、1、および2から選択され、



式 LXV

式LXVについて、R<sup>1</sup>はH、Me、F、Cl、Br、およびOMeから選択され；R<sup>2</sup>はH、Me、Et、Pr、およびBuから選択され；XはCH<sub>2</sub>、O、NMe、NEt、およびNPhから選択され；かつnは-1、0、1、および2から選択され、かつ、



式 LXVI

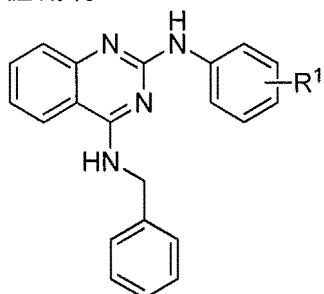
式LXVIについて、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は独立して、H、Me、F、Cl、Br、およびOMeから選択され；XはCH<sub>2</sub>、O、NMe、NEt、およびNPhから選択され；かつnは-1、0、1、および2から選択される。

### 【請求項 5】

前記異性体が位置異性体または立体異性体である、請求項4記載の組成物。

### 【請求項 6】

(i) 式II～VII、IX、XI、XII、XX、XXI、XXIV、XXV、XLII、およびXLIIIのいずれかから選択される化合物、(ii) 該化合物の、PEG化、ビオチン化もしくは蛍光標識された類似体、(iii) 該化合物もしくは該類似体の薬学的に許容される塩；または(iv) 該化合物、該類似体もしくは該塩の異性体のうちの少なくとも1つを含む、p97 ATPアーゼ活性、および/またはp97依存性UPS基質の分解を減少させるための組成物：



式II

式IIについて、R<sup>1</sup>は、表2.2、13.1、および19.1：

【表2.2】

化合物番号	R1
II-14	3-F
II-15	3-Br
II-16	3-OMe
II-18	3-Cl-6-F
II-19	3,5-ジ-Cl
II-22	3-NO <sub>2</sub>

10

20

【表13.1】

化合物番号	R1
II-21	3-I

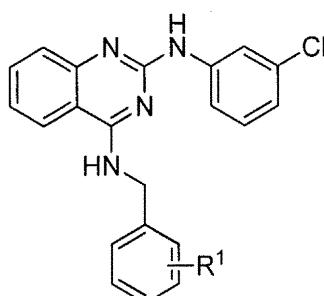
30

【表19.1】

化合物番号	R1
II-8	2-Cl
II-10	2-Br

40

に列挙した基から選択され、



式III

式IIIについて、R<sup>1</sup>は、表3.1：

【表3.1】

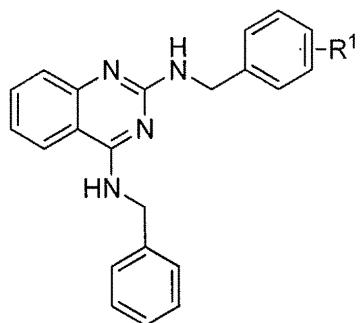
化合物番号	R1
III-1	4-Me
III-2	4-Cl
III-3	4-F
III-4	4-Br
III-5	4-OMe
III-6	2-Me
III-7	2-Cl
III-8	2-F
III-9	2-Br
III-10	2-OMe
III-11	3-Me
III-12	3-Cl
III-13	3-F
III-14	3-Br
III-15	3-OMe

10

20

30

に列挙した基から選択され、



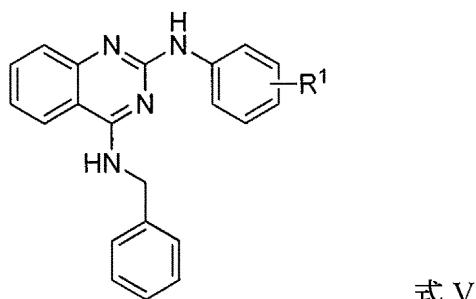
式IV

式IVについて、R<sup>1</sup>は、表4.1：

【表4.1】

化合物番号	R1	
IV-1	4-Me	10
IV-2	4-Cl	
IV-3	4-F	
IV-4	4-Br	
IV-5	4-OMe	
IV-6	2-Me	
IV-7	2-Cl	
IV-8	2-F	
IV-9	2-Br	
IV-10	2-OMe	
IV-11	3-Me	
IV-12	3-Cl	
IV-13	3-F	20
IV-14	3-Br	
IV-15	3-OMe	
IV-16	4-CF <sub>3</sub>	
IV-17	3,4-ジ-Cl	
IV-18	4-Cl-3-CF <sub>3</sub>	
IV-19	H	

に列挙した基から選択され、



式Vについて、R<sup>1</sup>は、表5.1：

【表5.1】

化合物番号	R1
V-1	3-Cl-2-OMe
V-2	3-F-2-Me
V-3	3-F-5-Me
V-4	3-F-2-OMe
V-5	3-Cl-2-Me
V-6	3-F-6-Me
V-7	3-F-4-Me
V-8	3-F-4-OMe
V-9	3-Cl-6-Me
V-10	3-Cl-6-OMe
V-11	3-F-6-OMe

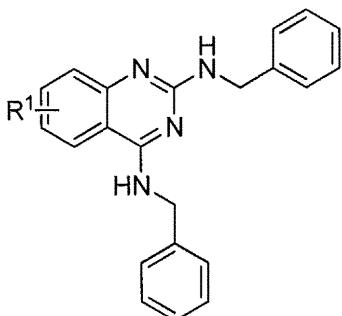
10

20

30

40

に列挙した基から選択され、



式 VI

式VIについて、R<sup>1</sup>は、表6.1および20.1：

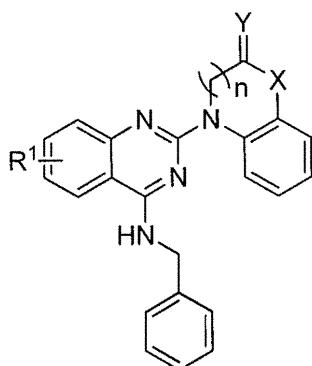
【表6.1】

化合物番号	R1
VI-1	5-Cl
VI-2	5-F
VI-3	6-Cl
VI-4	6,7-ジ-OMe
VI-5	8-OMe
VI-6	7-Me
VI-7	7-CF <sub>3</sub>
VI-9	8-Br
VI-10	8-F
VI-11	7-F
VI-12	7-Cl
VI-13	7-OMe
VI-14	6-OMe
VI-15	6-F

【表 20 . 1】

化合物番号	R1
VI-16	7-Br

に列挙した基から選択され、



式 VII

10

式VIIについて、R<sup>1</sup>、n、X、およびYは、表7.1および14.1：

【表 7 . 1】

化合物番号	R1	n	X	Y
VII-1	H	1	CH <sub>2</sub>	H,H
VII-2	H	0	CH <sub>2</sub>	H,H
VII-3	H	1	O	H,H
VII-4	H	1	NH	H,H
VII-5	8-OMe	1	NH	H,H
VII-6	8-OMe	1	O	H,H
VII-7	8-OH	1	O	H,H
VII-8	8-Ph	1	O	H,H
VII-9	8-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	1	O	H,H
VII-10	8OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NEt <sub>2</sub>	1	O	H,H
VII-11	8-p-OMePh	1	O	H,H
VII-12	8-OMe	1	NMe	H,H
VII-13	8-OMe	1	NCOMe	H,H
VII-14	8-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe	1	O	H,H
VII-16	8-OMe	0	NH	NH
VII-17	8-OMe	0	O	O

20

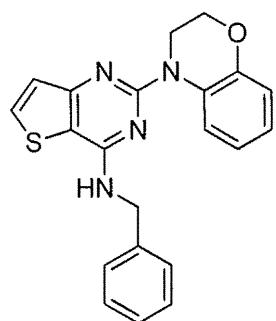
30

40

【表 14 . 1】

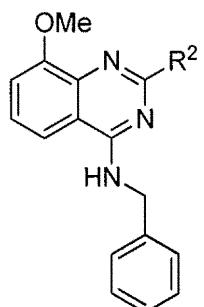
化合物番号	R1	n	X	Y
VII-15	8-n-ブチル	1	O	H,H

に列挙した組み合わせから選択され、



式 IX

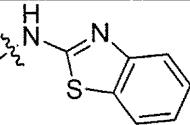
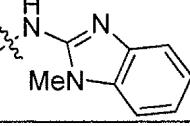
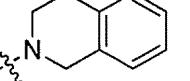
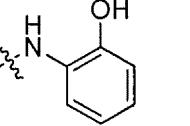
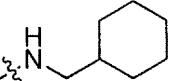
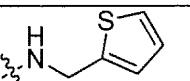
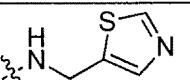
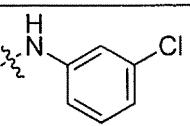
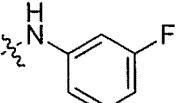
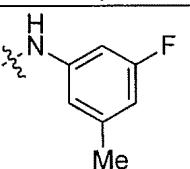
10



式 XI

式XIについて、R<sup>2</sup>は、表9.1および21：

【表 9 . 1】

化合物番号	R2
XI-5	
XI-6	
XI-8	
XI-10	
XI-13	
XI-14	
XI-15	
XI-16	
XI-17	
XI-18	

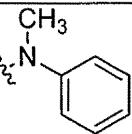
10

20

30

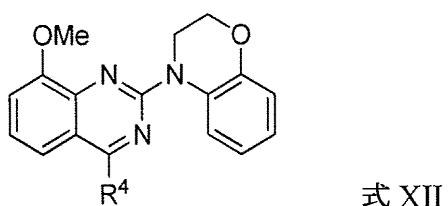
40

【表 2 1 . 1】

化合物番号	R2
XI-9	

40

に列挙した基から選択され、



式XIIについて、R<sup>4</sup>は、表10.1および22.1：

【表 10 . 1】

化合物番号	R4
XII-4	
XII-7	
XII-8	
XII-10	

10

20

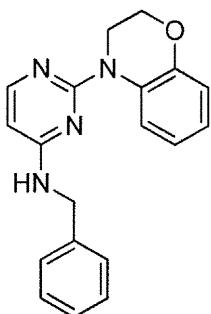
30

40

【表 22 . 1】

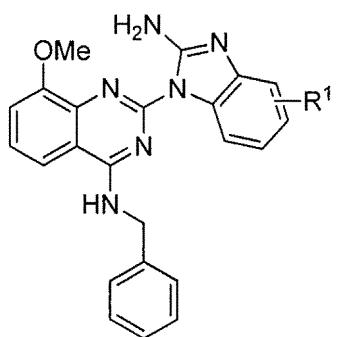
化合物番号	R4
XII-2	
XII-9	
XII-11	

に列挙した基から選択され、



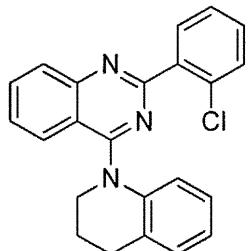
式 XX

10



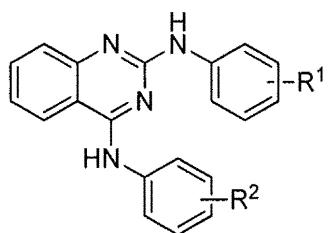
式 XXI

20



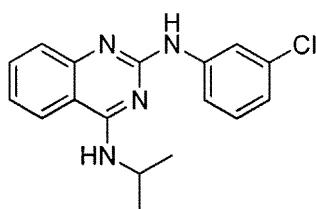
式 XXIV

30



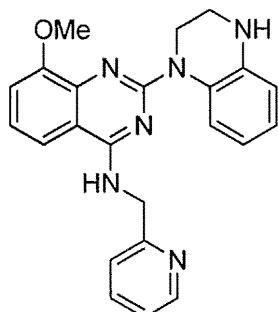
式 XXV

式XXVについて、R<sup>1</sup>は3位の塩素であり、かつR<sup>2</sup>は4位の水素およびメトキシから選択される



式XLII

10



式XLIII

20

## 【請求項7】

薬学的に許容される担体をさらに含む、請求項6記載の組成物。

## 【請求項8】

前記異性体が位置異性体または立体異性体である、請求項6記載の組成物。

## 【請求項9】

前記組成物が、p97 ATPアーゼ活性、およびp97依存性UPS基質の分解を減少させ、かつ前記化合物が、式II～VII、IX、XI、およびXIIのいずれかによって表され、

式IIについて、R<sup>1</sup>は表2.2に列挙した基から選択され、

式IIIについて、R<sup>1</sup>は表3.1に列挙した基から選択され、

式IVについて、R<sup>1</sup>は表4.1に列挙した基から選択され、

式Vについて、R<sup>1</sup>は表5.1に列挙した基から選択され、

式VIについて、R<sup>1</sup>は表6.1に列挙した基から選択され、

式VIIについて、R<sup>1</sup>、n、X、およびYは、表7.1に列挙した組み合わせから選択され、

式XIについて、R<sup>2</sup>は表9.1に列挙した基から選択され、かつ

式XIIについて、R<sup>4</sup>は表10.1に列挙した基から選択される、請求項6記載の組成物。

30

## 【請求項10】

薬学的に許容される担体をさらに含む、請求項9記載の組成物。

## 【請求項11】

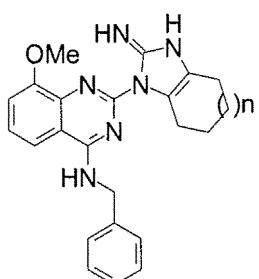
前記異性体が位置異性体または立体異性体である、請求項9記載の組成物。

## 【請求項12】

(i) 式LII～LXIのいずれかから選択される化合物、(ii) 該化合物のPEG化、ビオチン化、もしくは蛍光標識された類似体、(iii) 該化合物もしくは該類似体の薬学的に許容される塩；または(iv) 該化合物、該類似体もしくは該塩の異性体のうちの少なくとも1つ

40

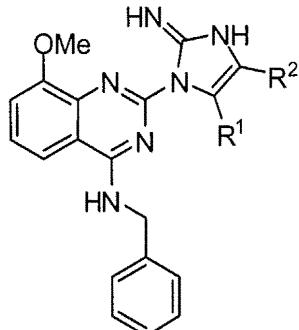
を含む、p97 ATPアーゼ活性、および/またはp97依存性UPS基質の分解を減少させる阻害剤を同定するための組成物：



式 LII

式LIIについて、nは0、1、および2から選択され、

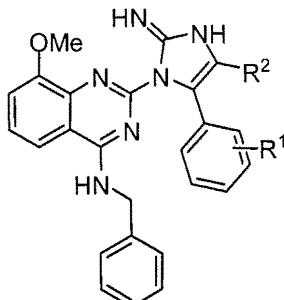
10



式 LIII

式LIIIについて、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は独立して、水素、メチル、エチル、プロピルおよびブチルから選択され、

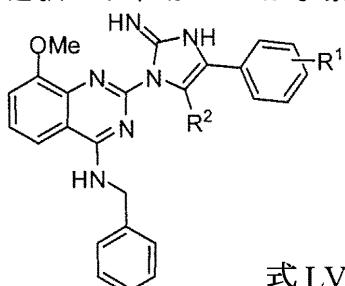
20



式 LIV

30

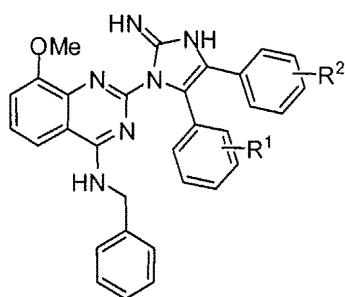
式LIVについて、R<sup>1</sup>は水素、メチル、フッ素、塩素、臭素、およびOMe(メトキシ)から選択され、かつR<sup>2</sup>は水素、メチル、エチル、プロピル、およびブチルから選択され、



式 LV

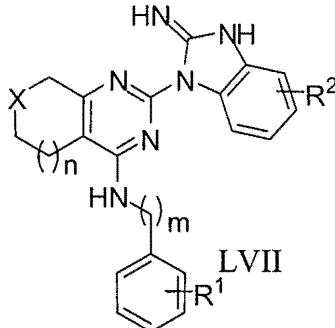
40

式LVについて、R<sup>1</sup>は水素、メチル、フッ素、塩素、臭素、およびOMe(メトキシ)から選択され、かつR<sup>2</sup>は水素、メチル、エチル、プロピル、およびブチルから選択され、



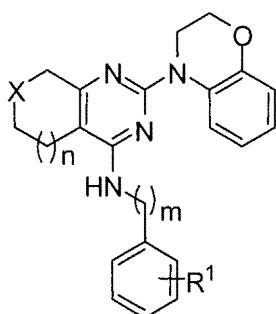
式 LVI

式LVIについて、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は独立して、水素、メチル、フッ素、塩素、臭素、およびOMe (メトキシ) から選択され、 10



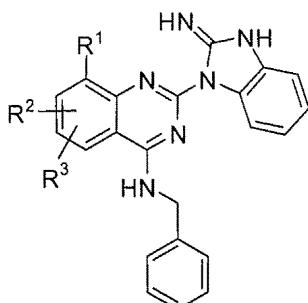
LVII

式LVIIについて、Xは酸素、NMe (窒素-メチル)、NEt (窒素-エチル)、NPh (窒素-フェニル) であり；nは-1、0、1、および2から選択され；mは1、2、3、および4から選択され；かつR<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は独立して、水素、メチル、フッ素、塩素、臭素およびメトキシから選択され、 20



式 LVIII

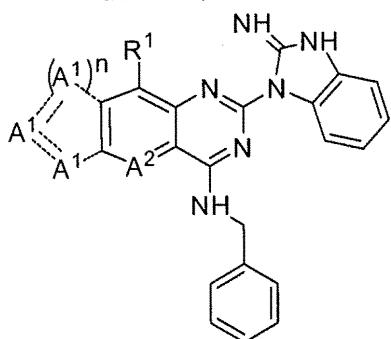
式LVIIIについて、Xは酸素、NMe (窒素-メチル)、NEt (窒素-エチル)、およびNPh (窒素-フェニル) から選択され；nは-1、0、1、および2から選択され；mは1、2、3、および4から選択され；かつR<sup>1</sup>は水素、メチル、フッ素、塩素、臭素、およびメトキシから選択され、 30



式 LIX

式LIXについて、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は独立して、水素、A(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>、およびA(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Xから選択され、ここでnは0、1、2、3、4および5から選択され、AはO、SまたはNHであり、かつ 40

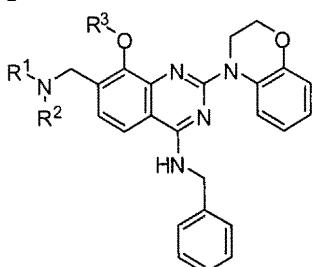
Xはヘテロアリール、O(アルキル)、S(アルキル)、(O-アルキル)<sub>2</sub>、および(S-アルキル)<sub>2</sub>から選択され、



式 LX

10

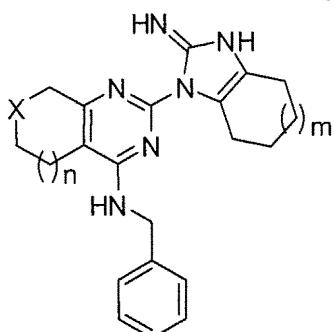
式 LXについて、A<sup>1</sup>はO、S、Se、N、NH、CH、CH<sub>2</sub>、CHアルキル、およびCアルキルから選択され、ここでnは1または2であり；A<sup>2</sup>はN、NH、CH、およびCアルキルから選択され；かつR<sup>1</sup>はH、A(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>、またはA(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Xから選択され、ここでAはO、SまたはNHであり、かつXはヘテロアリール、O(アルキル)、S(アルキル)、(O-アルキル)<sub>2</sub>、または(S-アルキル)<sub>2</sub>であり；かつnは0、1、2、3、4、または5であり、



式 LXI

20

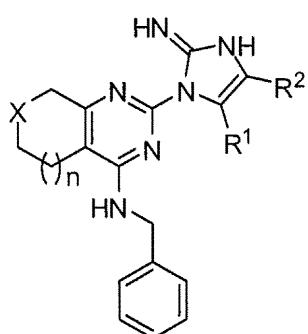
式 LXIについて、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は独立して、アルキル、アルコキシアルキル、およびアミノアルキルから選択され、



式 LXII

30

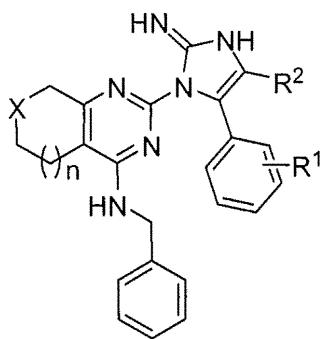
式 LXIIについて、nは-1、0、1、および2から選択され；mは0、1、および2から選択され；かつXはCH<sub>2</sub>、O、NMe、NEt、およびNPhから選択され、



式 LXIII

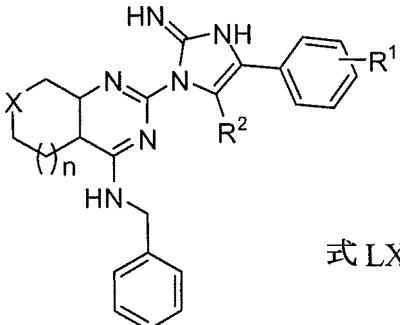
40

式 LXIIIについて、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は独立して、H、Me、Et、Pr、およびBuから選択され；XはCH<sub>2</sub>、O、NMe、NEt、およびNPhから選択され；かつnは-1、0、1および2から選択され、



式 LXIV

式 LXIVについて、R<sup>1</sup>はH、Me、F、Cl、Br、およびOMeから選択され；R<sup>2</sup>はH、Me、Et、Pr、およびBuから選択され；XはCH<sub>2</sub>、O、NMe、NEt、およびNPhから選択され；かつnは-1、0、1、および2から選択され、

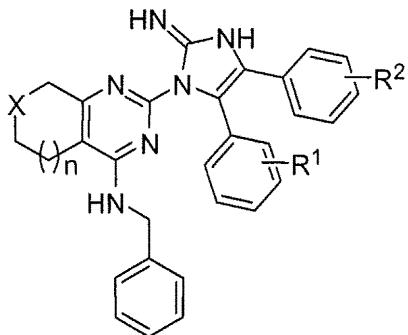


式 LXV

10

20

式 LXVについて、R<sup>1</sup>はH、Me、F、Cl、Br、およびOMeから選択され；R<sup>2</sup>はH、Me、Et、Pr、およびBuから選択され；XはCH<sub>2</sub>、O、NMe、NEt、およびNPhから選択され；かつnは-1、0、1、および2から選択され、かつ、



式 LXVI

30

式 LXVIについて、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は独立して、H、Me、F、Cl、Br、およびOMeから選択され；XはCH<sub>2</sub>、O、NMe、NEt、およびNPhから選択され；かつnは-1、0、1、および2から選択される。

## 【請求項 1 3】

薬学的に許容される担体をさらに含む、請求項12記載の組成物。

## 【請求項 1 4】

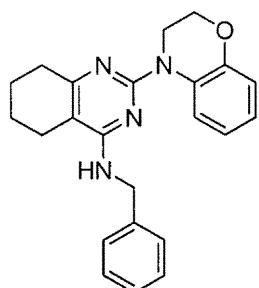
前記異性体が位置異性体または立体異性体である、請求項12記載の組成物。

40

## 【請求項 1 5】

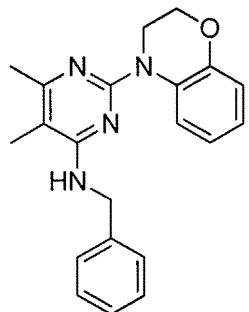
(i) 式VIII、X、XI、およびXIIのいずれかによって表される化合物、(ii) 該化合物のPEG化された類似体、(iii) 該化合物もしくは該類似体の薬学的に許容される塩；または(iv) 該化合物、該類似体もしくは該塩の異性体のうちの少なくとも1つの有効量を、ヒトに投与する段階

を含む、ヒト細胞中において、p97 ATPアーゼ活性、および/またはp97依存性ユビキチン-プロテアソームシステム(UPS)基質の分解を減少させる方法：



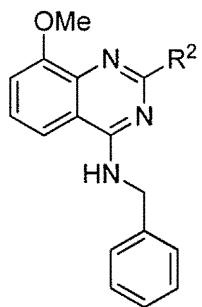
式 VIII

10



式 X

20



式 XI

式 XI について、R<sup>2</sup> は、表 9.2 および 15.1 :

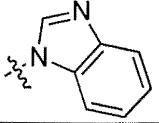
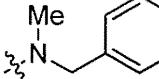
【表 9.2】

30

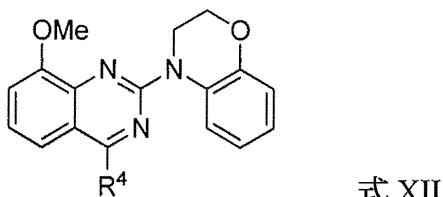
40

化合物番号	R2
XI-11	
XI-13	
XI-14	
XI-15	

【表 15 . 1】

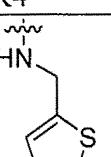
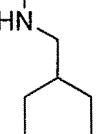
化合物番号	R2
XI-1	
XI-12	

に列挙した基から選択され、

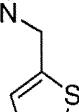


式 XII について、R<sup>4</sup> は、表 10.2 および 22.2 :

【表 10 . 2】

化合物番号	R4
XII-5	
XII-6	

【表 22 . 2】

化合物番号	R4
XII-1	

に列挙した基から選択される。

【請求項 16】

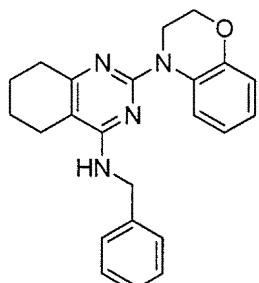
(i) 式 VIII、X、XI、XII のいずれかから選択される化合物、(ii) 該化合物のPEG化、  
ビオチン化もしくは蛍光標識された類似体、(iii) 該化合物の薬学的に許容される塩、  
または(iv) 該化合物、該類似体もしくは該塩の異性体のうちの少なくとも1つ  
を含む、p97 ATPアーゼ活性、および/またはp97依存性UPS基質の分解を減少させるための  
組成物：

10

20

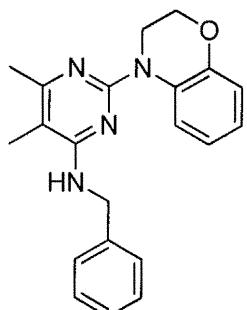
30

40



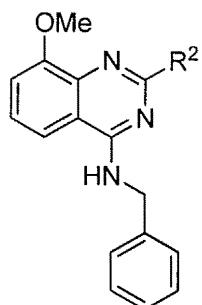
式 VIII

10



式 X

20



式 XI

式 XI について、R<sup>2</sup> は、表9.2および15.1：

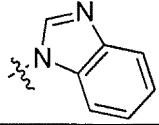
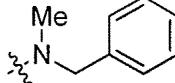
【表 9 . 2】

30

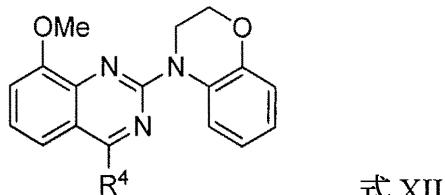
化合物番号	R2
XI-11	
XI-13	
XI-14	
XI-15	

40

【表15.1】

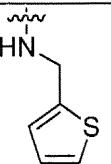
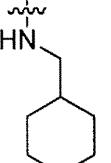
化合物番号	R2
XI-1	
XI-12	

に列挙した基から選択され、



式 XII について、R<sup>4</sup> は、表10.2および22.2：

【表10.2】

化合物番号	R4
XII-5	
XII-6	

【表22.2】

化合物番号	R4
XII-1	

に列挙した基から選択される

。

【請求項17】

薬学的に許容される担体をさらに含む、請求項16記載の組成物。

【請求項18】

前記異性体が位置異性体または立体異性体である、請求項16記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2010年5月7日提出の米国特許仮出願第61/332,667号に対する優先権およびその恩典を主張し、その全内容は参照により本明細書に組み入れられる。

【0002】

10

20

30

40

50

## 連邦政府支援の研究または開発に関する言明

本発明は、米国立衛生研究所により授与されたMH085687の下での政府支援により行った。政府は本発明において特定の権利を有する。

## 【0003】

## 技術分野

本発明の態様は、ユビキチン-プロテアソームシステム(UPS)の選択的阻害剤を目的とする。特に、移行型小胞体(p97)ATPアーゼおよびユビキチン基質の阻害剤を同定する。

## 【背景技術】

## 【0004】

## 技術的背景

ユビキチン-プロテアソームシステム(UPS)は、真核細胞におけるタンパク質機能の翻訳後調節のための最も重要なメカニズムの1つを含む。UPSは、ユビキチンおよびユビキチン様タンパク質(UBL)の標的タンパク質、ならびに変更を逆転させる酵素への共有結合を促進する、何百もの酵素を含む。ユビキチンの標的タンパク質への結合は多段階工程である(Weissman, 2001, *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.*, 2:169-178(非特許文献1); Finley, 2009, *Annu. Rev. Biochem.*, 78:477-513(非特許文献2); Schrader et al., 2009, *Nat. Chem. Biol.*, 5:815-822(非特許文献3); Deshaies et al., 2009, *Annu. Rev. Biochem.*, 78: 399-434(非特許文献4))。ユビキチン結合の最も集中的に試験された結果は、タンパク質分解である。UPSの調節細胞学に対する重要性を考慮し、一連のヒト疾患に対して可能性がある治療法として、小分子阻害剤を開発することにかなりの興味を持たれている。UPSは、多発性骨髄腫およびマントル細胞リンパ腫の治療のための、プロテアソーム阻害剤、ボルテゾミブ(Velcade)の臨床使用により、癌の重要な標的として確認されている(Kane et al., 2003, *Oncologist*, 8:508-513(非特許文献5); Colson et al., 2004, *Clin. J. Oncol. Nurs.*, 8:473-480(非特許文献6))。

## 【0005】

AAA(ATPase associated with diverse cellular activities)ATPアーゼp97は、すべての真核生物において保存されており、出芽酵母(Giaever et al., 2002, *Nature*, 418:387-391(非特許文献7))およびマウス(Muller et al., 2007, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 354:459-465(非特許文献8))の生命にとって必須である。p97(移行型小胞体ATPアーゼとも呼ばれる)は、いくつかの癌において過剰発現され、これが腫瘍学において一般に重要な標的でありうるという考えを支持している(Yamamoto et al., 2004, *Clin. Cancer Res.*, 10:5558-5565(非特許文献9); Yamamoto et al., 2003, *J. Clin. Oncol.*, 21:447-452(非特許文献10))。p97の発現レベル上昇は癌の予後不良に關係づけられている(Yamamoto et al., 2004, *Ann. Surg. Oncol.* 11:697-704(非特許文献11); Tsujimoto et al., 2004, *Clin. Cancer Res.*, 10:23007-3012(非特許文献12))。加えて、p97は必須のATP加水分解酵素であり、したがって、これは新薬の開発につながり、抗増殖活性を有すると考えられる。さらに、p97は、小胞体関連分解(ERAD)にとって必須である(Ye et al., 2004, *Nature*, 429:841-847(非特許文献13); Ye et al., 2003, *J. Cell Biol.*, 162:71-84(非特許文献14); Neuber et al., 2005, *Nat. Cell Biol.*, 7:993-998(非特許文献15))。ERADの遮断はボルテゾミブの抗癌効果の基礎をなす重要なメカニズムであると考えられる(Nawrocki et al., 2005, *Cancer Res.*, 65: 11510-11519(非特許文献16))。p97はERADに關係しているが、そうではなくプロテアソームに比べてUPSにおいて制限された役割しか持たないことから、p97を標的とする薬物はボルテゾミブの有効性の多くを保持しうるが、毒性は低い可能性がある。

## 【先行技術文献】

## 【非特許文献】

## 【0006】

【非特許文献1】Weissman, 2001, *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.*, 2:169-178

【非特許文献2】Finley, 2009, *Annu. Rev. Biochem.*, 78:477-513

【非特許文献3】Schrader et al., 2009, *Nat. Chem. Biol.*, 5:815-822

10

20

30

40

50

- 【非特許文献 4】Deshaies et al., 2009, Annu. Rev. Biochem., 78: 399-434
- 【非特許文献 5】Kane et al., 2003, Oncologist, 8:508-513
- 【非特許文献 6】Colson et al., 2004, Clin. J. Oncol. Nurs., 8:473-480
- 【非特許文献 7】Giaever et al., 2002, Nature, 418:387-391
- 【非特許文献 8】Muller et al., 2007, Biochem. Biophys. Res. Commun., 354:459-465
- 【非特許文献 9】Yamamoto et al., 2004, Clin. Cancer Res., 10:5558-5565
- 【非特許文献 10】Yamamoto et al., 2003, J. Clin. Oncol., 21:447-452
- 【非特許文献 11】Yamamoto et al., 2004, Ann. Surg. Oncol., 11:697-704
- 【非特許文献 12】Tsujimoto et al., 2004, Clin. Cancer Res., 10:23007-3012
- 【非特許文献 13】Ye et al., 2004, Nature, 429:841-847
- 【非特許文献 14】Ye et al., 2003, J. Cell Biol., 162:71-84
- 【非特許文献 15】Neuber et al., 2005, Nat. Cell Biol., 7:993-998
- 【非特許文献 16】Nawrocki et al., 2005, Cancer Res., 65: 11510-11519
- 【発明の概要】
- 【0007】

### 概要

本発明の1つの態様において、ヒト細胞中において、p97 ATPアーゼ活性、および/またはp97依存性ユビキチン-プロテアソームシステム(UPS)基質の分解を減少させる方法が提供され、該方法が、(i)式I～VII、IX、XI～XLIIIのいずれかによって表される化合物、(ii)該化合物のPEG化された類似体、(iii)該化合物もしくは該類似体の薬学的に許容される塩、または(iv)該化合物、該類似体もしくは該塩の異性体のうちの少なくとも1つの有効量を、ヒトに投与する段階を含み、式Iについて、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、およびR<sup>5</sup>は、表1.1、12.1、および18.1に列挙した組み合わせから選択され；式IIについて、R<sup>1</sup>は、表2.1、13.1、および19.1に列挙した基から選択され；式IIIについて、R<sup>1</sup>は、表3.1に列挙した基から選択され；式IVについて、R<sup>1</sup>は、表4.1に列挙した基から選択され；式Vについて、R<sup>1</sup>は、表5.1に列挙した基から選択され；式VIについて、R<sup>1</sup>は、表6.1および20.1に列挙した基から選択され；式VIIについて、R<sup>1</sup>、n、X、およびYは、表7.1および14.1に列挙した組み合わせから選択され；式XIについて、R<sup>2</sup>は、表9.1および21に列挙した基から選択され；式XIIについて、R<sup>4</sup>は、表10.1および22.1に列挙した基から選択され；式XXIについて、R<sup>1</sup>は5,6-ジメチルであり；かつ式XXVについて、R<sup>1</sup>は3位の塩素であり、かつR<sup>2</sup>は4位の水素およびメトキシから選択される。

【0008】

1つの態様において、化合物がヒト細胞中においてp97 ATPアーゼ活性、およびp97依存性UPS基質の分解を減少させ、かつ化合物が式I～VII、IX、およびXI～XIXのいずれかによって表される、上記の方法が提供され、式Iについて、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、およびR<sup>5</sup>は、表1.1に列挙した組み合わせから選択され、式IIについて、R<sup>1</sup>は、表2.1に列挙した基から選択され、式IIIについて、R<sup>1</sup>は、表3.1に列挙した基から選択され、式IVについて、R<sup>1</sup>は、表4.1に列挙した基から選択され、式Vについて、R<sup>1</sup>は、表5.1に列挙した基から選択され、式VIについて、R<sup>1</sup>は、表6.1に列挙した基から選択され、式VIIについて、R<sup>1</sup>、n、X、およびYは、表7.1に列挙した組み合わせから選択され、式XIについて、R<sup>2</sup>は、表9.1に列挙した基から選択され、かつ式XIIについて、R<sup>4</sup>は、表10.1に列挙した基から選択される。

【0009】

1つの態様において、異性体が位置異性体または立体異性体である、上記の方法が提供される。

【0010】

1つの態様において、ヒト細胞中においてp97活性を減少させる阻害化合物を同定する方法が提供され、該方法が、(a)p97タンパク質対照溶液を生成する段階；(b)p97タンパク質と、(i)式LIIからLXVIのいずれかによって表される化合物、(ii)該化合物のPEG化、ビオチン化もしくは蛍光標識された類似体、(iii)該化合物もしくは該類似体の薬学的に許容される塩、または(iv)該化合物、該類似体もしくは該塩の異性体のうちの少

10

20

30

40

50

なくとも1つとを含む試験溶液を生成する段階；(c)ATPおよびキナーゼの存在下で、該対照溶液および該試験溶液のp97活性を測定する段階；ならびに(d)測定した該活性を比較する段階を含み、式LIIについて、nは0、1、および2から選択され；式LIIIについて、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は独立して、水素、メチル、エチル、プロピルおよびブチルから選択され；式LIVについて、R<sup>1</sup>は水素、メチル、フッ素、塩素、臭素、およびOMe(メトキシ)から選択され、かつR<sup>2</sup>は水素、メチル、エチル、プロピル、およびブチルから選択され；式LVについて、R<sup>1</sup>は水素、メチル、フッ素、塩素、臭素、およびOMe(メトキシ)から選択され、かつR<sup>2</sup>は水素、メチル、エチル、プロピル、およびブチルから選択され；式LVIについて、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は独立して、水素、メチル、フッ素、塩素、臭素、およびOMe(メトキシ)から選択され；式LVIIについて、Xは酸素、NMe(窒素-メチル)、NEt(窒素-エチル)、NPh(窒素-フェニル)であり；nは-1、0、1、および2から選択され；mは1、2、3、および4から選択され；かつR<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は独立して、水素、メチル、フッ素、塩素、臭素およびメトキシから選択され；式LVIIIについて、Xは酸素、NMe(窒素-メチル)、NEt(窒素-エチル)、およびNPh(窒素-フェニル)から選択され；nは-1、0、1、および2から選択され；mは1、2、3、および4から選択され；かつR<sup>1</sup>は水素、メチル、フッ素、塩素、臭素、およびメトキシから選択され；式LIXについて、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は独立して、水素、A(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>、およびA(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Xから選択され、ここでnは0、1、2、3、4および5から選択され、AはO、SまたはNHであり、かつXはヘテロアリール、O(アルキル)、S(アルキル)、(O-アルキル)<sub>2</sub>、および(S-アルキル)<sub>2</sub>から選択され；式LXについて、A<sup>1</sup>はO、S、Se、N、NH、CH、CH<sub>2</sub>、CHアルキル、およびCアルキルから選択され、ここでnは1または2であり；A<sup>2</sup>はN、NH、CH、およびCアルキルから選択され；かつR<sup>1</sup>はH、A(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>、またはA(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Xから選択され、ここでAはO、SまたはNHであり、かつXはヘテロアリール、O(アルキル)、S(アルキル)、(O-アルキル)<sub>2</sub>、または(S-アルキル)<sub>2</sub>であり；かつnは0、1、2、3、4、または5であり；式LXIについて、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は独立して、アルキル、アルコキシアルキル、およびアミノアルキルから選択され；式LXIIについて、nは-1、0、1、および2から選択され；mは0、1、および2から選択され；かつX是CH<sub>2</sub>、O、NMe、NEt、およびNPhから選択され；式LXIIIについて、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は独立して、H、Me、Et、Pr、およびBuから選択され；X是CH<sub>2</sub>、O、NMe、NEt、およびNPhから選択され；かつnは-1、0、1、および2から選択され；式LXIVについて、R<sup>1</sup>はH、Me、F、Cl、Br、およびOMeから選択され；R<sup>2</sup>はH、Me、Et、Pr、およびBuから選択され；X是CH<sub>2</sub>、O、NMe、NEt、およびNPhから選択され；かつnは-1、0、1、および2から選択され；式LXVについて、R<sup>1</sup>はH、Me、F、Cl、Br、およびOMeから選択され；R<sup>2</sup>はH、Me、Et、Pr、およびBuから選択され；X是CH<sub>2</sub>、O、NMe、NEt、およびNPhから選択され；かつnは-1、0、1、および2から選択され；かつ、式LXVIについて、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は独立して、H、Me、F、Cl、Br、およびOMeから選択され；X是CH<sub>2</sub>、O、NMe、NEt、およびNPhから選択され；かつnは-1、0、1、および2から選択される。  
 【0011】

1つの態様において、異性体が位置異性体または立体異性体である、上記の組成物が提供される。

#### 【0012】

1つの態様において、p97 ATPアーゼ活性、および/またはp97依存性UPS基質の分解を減少させるための組成物が提供され、該組成物が、(i)式II～VII、IX、XI、XII、XX、XXI、XXIV、XXV、XLII、およびXLIIIのいずれかから選択される化合物、(ii)該化合物のPEG化、ビオチン化もしくは蛍光標識された類似体、(iii)該化合物もしくは該類似体の薬学的に許容される塩；または(iv)該化合物、該類似体もしくは該塩の異性体のうちの少なくとも1つを含み、式IIについて、R<sup>1</sup>は、表2.2、13.1、および19.1に列挙した基から選択され；式IIIについて、R<sup>1</sup>は、表3.1に列挙した基から選択され；式IVについて、R<sup>1</sup>は、表4.1に列挙した基から選択され；式Vについて、R<sup>1</sup>は、表5.1に列挙した基から選択され；式VIについて、R<sup>1</sup>は、表6.1および20.1に列挙した基から選択され；式VIIについて、R<sup>1</sup>、n、X、およびYは、表7.1および14.1に列挙した組み合わせから選択され；式XIについて、R<sup>2</sup>は、表9.1および21に列挙した基から選択され；式XIIについて、R<sup>4</sup>は、表10.1および

22.1に列挙した基から選択され；かつ式XXVについて、R<sup>1</sup>は3位の塩素であり、かつR<sup>2</sup>は4位の水素およびメトキシから選択される。

【0013】

1つの態様において、薬学的に許容される担体をさらに含む、p97 ATPアーゼ活性、および/またはp97依存性UPS基質の分解を減少させるための上記の組成物が提供される。

【0014】

1つの態様において、異性体が位置異性体または立体異性体である、p97 ATPアーゼ活性、および/またはp97依存性UPS基質の分解を減少させるための上記の組成物が提供される。

【0015】

1つの態様において、上記の組成物はp97 ATPアーゼ活性、およびp97依存性UPS基質の分解を減少させ、化合物は式II～VII、IX、XI、およびXIIのいずれかによって表され、式IIについて、R<sup>1</sup>は、表2.2に列挙した基から選択され；式IIIについて、R<sup>1</sup>は、表3.1に列挙した基から選択され；式IVについて、R<sup>1</sup>は、表4.1に列挙した基から選択され；式Vについて、R<sup>1</sup>は、表5.1に列挙した基から選択され；式VIについて、R<sup>1</sup>は、表6.1に列挙した基から選択され；式VIIについて、R<sup>1</sup>、n、X、およびYは、表7.1に列挙した組み合わせから選択され；式XIについて、R<sup>2</sup>は、表9.1に列挙した基から選択され；かつ式XIIについて、R<sup>4</sup>は、表10.1に列挙した基から選択される。

10

【0016】

1つの態様において、薬学的に許容される担体をさらに含む、p97 ATPアーゼ活性、およびp97依存性UPS基質の分解を減少させる上記の組成物が提供される。

20

【0017】

1つの態様において、異性体が位置異性体または立体異性体である、p97 ATPアーゼ活性、およびp97依存性UPS基質の分解を減少させる上記の組成物が提供される。

【0018】

1つの態様において、p97 ATPアーゼ活性、および/またはp97依存性UPS基質の分解を減少させる阻害剤を同定するための組成物が提供され、該組成物が、(i)式LII～LXVIのいずれかから選択される化合物、(ii)該化合物のPEG化、ビオチン化もしくは蛍光標識された類似体、(iii)該化合物もしくは該類似体の薬学的に許容される塩；または(iv)該化合物、該類似体もしくは該塩の異性体のうちの少なくとも1つを含み、式LIIについて、nは0、1、および2から選択され；式LIIIについて、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は独立して、水素、メチル、エチル、プロピルおよびブチルから選択され；式LIVについて、R<sup>1</sup>は水素、メチル、フッ素、塩素、臭素、およびOMe(メトキシ)から選択され、かつR<sup>2</sup>は水素、メチル、エチル、プロピル、およびブチルから選択され；式LVについて、R<sup>1</sup>は水素、メチル、フッ素、塩素、臭素、およびOMe(メトキシ)から選択され、かつR<sup>2</sup>は水素、メチル、エチル、プロピル、およびブチルから選択され；式LVIについて、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は独立して、水素、メチル、フッ素、塩素、臭素、およびOMe(メトキシ)から選択され；式LVIIについて、Xは酸素、NMe(窒素-メチル)、NEt(窒素-エチル)、NPh(窒素-フェニル)であり；nは-1、0、1、および2から選択され；mは1、2、3、および4から選択され；かつR<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は独立して、水素、メチル、フッ素、塩素、臭素およびメトキシから選択され；式LVIIIについて、Xは酸素、NMe(窒素-メチル)、NEt(窒素-エチル)、およびNPh(窒素-フェニル)から選択され；nは-1、0、1、および2から選択され；mは1、2、3、および4から選択され；かつR<sup>1</sup>は水素、メチル、フッ素、塩素、臭素、およびメトキシから選択され；式LIXについて、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は独立して、水素、A(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>、およびA(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Xから選択され、ここでnは0、1、2、3、4および5から選択され、AはO、SまたはNHであり、かつXはヘテロアリール、O(アルキル)、S(アルキル)、(O-アルキル)<sub>2</sub>、および(S-アルキル)<sub>2</sub>から選択され；式LXについて、A<sup>1</sup>はO、S、Se、N、NH、CH、CH<sub>2</sub>、CHアルキル、およびCアルキルから選択され、ここでnは1または2であり；A<sup>2</sup>はN、NH、CH、およびCアルキルから選択され；かつR<sup>1</sup>はH、A(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>、またはA(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Xから選択され、ここでAはO、SまたはNHであり、かつXはヘテロアリール、O(アルキル)、S(アルキル)、(O-アルキル)<sub>2</sub>、または(S-ア

30

40

50

ルキル)<sub>2</sub>であり；かつnは0、1、2、3、4、または5であり；式LXIについて、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は独立して、アルキル、アルコキシアルキル、およびアミノアルキルから選択され；式LXIIについて、nは-1、0、1、および2から選択され；mは0、1、および2から選択され；かつXはCH<sub>2</sub>、O、NMe、NEt、およびNPhから選択され；式LXIIIについて、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は独立して、H、Me、Et、Pr、およびBuから選択され；XはCH<sub>2</sub>、O、NMe、NEt、およびNPhから選択され；かつnは-1、0、1および2から選択され；式LXIVについて、R<sup>1</sup>はH、Me、F、Cl、Br、およびOMeから選択され；R<sup>2</sup>はH、Me、Et、Pr、およびBuから選択され；XはCH<sub>2</sub>、O、NMe、NEt、およびNPhから選択され；かつnは-1、0、1、および2から選択され；式LXVについて、R<sup>1</sup>はH、Me、F、Cl、Br、およびOMeから選択され；R<sup>2</sup>はH、Me、Et、Pr、およびBuから選択され；XはCH<sub>2</sub>、O、NMe、NEt、およびNPhから選択され；かつnは-1、0、1、および2から選択され；かつ、式LXVIについて、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は独立して、H、Me、F、Cl、Br、およびOMeから選択され；XはCH<sub>2</sub>、O、NMe、NEt、およびNPhから選択され；かつnは-1、0、1、および2から選択される。  
10

## 【0019】

1つの態様において、薬学的に許容される担体をさらに含む、阻害剤を同定するための上記の組成物が提供される。

## 【0020】

1つの態様において、異性体が位置異性体または立体異性体である、阻害剤を同定するための上記の組成物が提供される。

## 【0021】

1つの態様において、ヒト細胞中においてp97 ATPアーゼ活性、および/またはp97依存性ユビキチン-プロテアソームシステム(UPS)基質の分解を減少させる方法が提供され、該方法が、(i)式VIII、X、XI、およびXIIのいずれかによって表される化合物、(ii)該化合物のPEG化された類似体、(iii)該化合物もしくは該類似体の薬学的に許容される塩；または(iv)該化合物、該類似体もしくは該塩の異性体のうちの少なくとも1つの有効量を、ヒトに投与する段階を含み、ここで、XIについて、R<sup>2</sup>は、表9.2および15.1に列挙した基から選択され；かつ式XIIについて、R<sup>4</sup>は、表10.2および22.2に列挙した基から選択される。  
20

## 【0022】

1つの態様において、p97 ATPアーゼ活性、および/またはp97依存性UPS基質の分解を減少させるための組成物が提供され、組成物が、(i)式VIII、X、XI、XIIのいずれかから選択される化合物、(ii)該化合物のPEG化、ビオチン化もしくは蛍光標識された類似体、(iii)該化合物の薬学的に許容される塩、または(iv)該化合物、該類似体もしくは該塩の異性体のうちの少なくとも1つを含み、式XIについて、R<sup>2</sup>は、表9.2および15.1に列挙した基から選択され、かつ式XIIについて、R<sup>4</sup>は、表10.2および22.2に列挙した基から選択される。  
30

## 【0023】

1つの態様において、薬学的に許容される担体をさらに含む、p97 ATPアーゼ活性、および/またはp97依存性UPS基質の分解を減少させるための上記の組成物が提供される。

## 【0024】

1つの態様において、異性体が位置異性体または立体異性体である、p97 ATPアーゼ活性、および/またはp97依存性UPS基質の分解を減少させるための上記の組成物が提供される。  
40

## 【発明を実施するための形態】

## 【0025】

詳細な説明

プロテアソームによる分解のp97特異的阻害剤を定量し、識別するための一組のデュアルレポーターヒト細胞株および追跡プロトコルを用いて、p97を直接阻害し、p97に依存するUPS基質の分解を阻害する化合物を同定し、特徴づけた。

## 【0026】

10

20

30

40

50

化合物が20  $\mu$ Mまたはそれ未満のIC<sub>50</sub>（効力）を有している場合に、化合物を「阻害剤」と同定した。阻害は、p97 ATPアーゼアッセイ法およびUb<sup>G76V</sup>-GFP代謝回転を測定するp97依存性Ub<sup>G76V</sup>-GFPアッセイ法を用いて測定した。1つの態様において、本発明の化合物は、p97活性、および/またはp97依存性Ub<sup>G76V</sup>-GFP分解代謝回転を20  $\mu$ Mまたはそれ未満に減少させる。別の態様において、化合物は、p97 ATPアーゼ活性、および/またはp97依存性Ub<sup>G76V</sup>-GFP分解代謝回転を15  $\mu$ Mまたはそれ未満に減少させる。別の態様において、化合物は、p97 ATPアーゼ活性、および/またはp97依存性Ub<sup>G76V</sup>-GFP分解代謝回転を10  $\mu$ Mまたはそれ未満に減少させる。好ましい態様において、化合物は、p97 ATPアーゼ活性、および/またはp97依存性Ub<sup>G76V</sup>-GFP分解代謝回転を5  $\mu$ Mまたはそれ未満に減少させる。最も好ましい態様において、化合物は、p97 ATPアーゼ活性、および/またはp97依存性Ub<sup>G76V</sup>-GFP分解代謝回転を2  $\mu$ Mまたはそれ未満に減少させる。

10

## 【0027】

化合物を3つの型の阻害剤に分類した：(1) p97およびUb<sup>G76V</sup>-GFP代謝回転（分解）の両方の阻害剤；(2) Ub<sup>G76V</sup>-GFP代謝回転を阻害しないp97の阻害剤；ならびに(3) p97を阻害しないUb<sup>G76V</sup>-GFP代謝回転の阻害剤。比較例を表28～33に示し、p97またはUb<sup>G76V</sup>-GFP代謝回転のいずれかを少なくとも20  $\mu$ Mまで減少させなかった、アッセイした化合物を例挙している。

20

## 【0028】

1つの態様において、p97 ATPアーゼ活性を減少させる、および/またはp97依存性UPS基質(Ub<sup>G76V</sup>-GFP)の分解を減少させる方法は、式I～XLIIIの1つによって表され、かつ適用可能な場合には、表1～26に示す可変基を有する化合物を用いて実施する。

20

## 【0029】

すべての表において示すとおり、化合物および可変基は以下に規定する略記を用いて特徴づける。表の\*カラムにおいて、「P」は購入した化合物を意味し、「S」は合成した化合物を意味する。R基は、H(水素)、C(炭素)N(窒素)Cl(塩素)、F(フッ素)、Br(臭素)、NO<sub>2</sub>(ニトロ)、Me(メチル)、OMe(メトキシ)、Ph(フェニル)、PhOMe(メトキシフェニル)を含む。特に記載がないかぎり、すべての化学的略記について標準のIUPAC命名法に従う。原子基の前の数字はその原子の位置を示す。特定の化合物データは添付のNMRデータに示す(実施例9、付録)。

30

## 【0030】

p97およびp97依存性UPS基質(Ub<sup>G76V</sup>-GFP)の阻害剤

表1～11は、p97 ATPアーゼアッセイ法(実施例7)およびp97依存性Ub<sup>G76V</sup>-GFP分解代謝回転アッセイ法(実施例8)の両方において20  $\mu$ Mまたはそれ未満のIC<sub>50</sub>を有する、式I～XIXによって表される化合物を示す。

## 【0031】

式I

【表1】

式I:

10

20

30

40

化合物	CID	SID	KU SCC番号	*	IC <sub>50</sub> (μM)						
					R1	R2	R3	R4	R5	ATP アーゼ	Ub <sup>G76V</sup> -GFP 代謝回転
I-1	8868 13	87796 231	KSC-1- 150	P	H	2-F	H	H	H	3±0.8	9.0±1.3
I-1	8868 13	96022 089	KSC-16- 88	S	H	2-F	H	H	H	1.1±0.3	8±1.7
I-2	7806 43	87796 227	KSC-1- 145	P	H	H	H	H	H	4.2±2.3	12±3
I-3	1894 007	87796 228	KSC-1- 146	P	H	2-Cl	H	H	H	1.2±0.6	8±3
I-4	2927 831	87796 230	KSC-1- 149	P	H	3-NO <sub>2</sub>	H	H	H	5.9±3	4.0±1.6
I-5	4084 712	87796 265	KSC-1- 226	P	H	3-Me	H	H	H	4.2±0.2	17±4
I-6	1591 117	87796 273	KSC-1- 236	P	H	4-Cl	H	H	H	5.5±1.9	20±3
I-8	1187 251	87796 271	KSC-1- 234	P	H	4-NO <sub>2</sub>	H	H	H	11±6	19±7
I-9	9497 42	87796 266	KSC-1- 227	P	H	4-OMe	H	H	H	1.6±0.3	15±2
I-10	3395 671	87796 263	KSC-1- 224	P	H	4-Me	H	H	H	5.7±0.7	13±2
I-13	2452 802	87796 251	KSC-1- 212	P	H	H	H	H	4-F	11±3	19±3
I-17	2096 3125	87796 258	KSC-1- 219	P	H	4-OMe	H	H	4-F	7.8±0.4	9.8±3
I-20	2096 3158	87796 259	KSC-1- 220	P	H	4-OMe	H	H	4- OMe	13±4	15±5

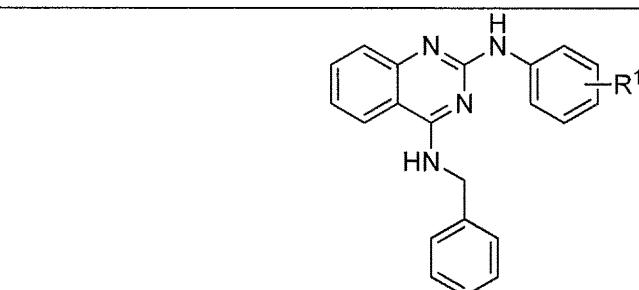
I-21	2096 3177	87796 260	KSC-1- 221	P	H	4-OMe	H	H	4-Me	8±2	12±2
I-22	2096 3187	87796 261	KSC-1- 222	P	H	4-OMe	H	H	4-Cl	8±2	9.3±1
I-23	2096 3255	87796 262	KSC-1- 223	P	H	4-Cl	H	H	4-F	8±0.2	20±5
I-24	4084 711	87796 264	KSC-1- 225	P	H	3-Me	H	H	4-F	15±2	12±0.8
I-30	2790 952	87796 274	KSC-1- 237	P	H	4-Me	H	Me	H	7±4	17±4

【 0 0 3 2 】

式 II

【表 2】

化合物 番号	CID	SID	KU SCC 番号	*	R1	IC <sub>50</sub> (μM)	
						ATP アーゼ	Ub <sup>G76V</sup> -GFP 代謝回転
II-1	2909 934	87796 234	KSC-1- 153	P	H	2.3±1	3.1±0.4
II-2	9295 48	87796 285	KSC-1- 251	P	4-Me	2.2±0.4	6.3±1.4
II-3	2351 737	87796 281	KSC-1- 246	P	4-Cl	5.4±2	5.9±1.2
II-4	7976 50	87796 284	KSC-1- 249	P	4-F	3.8±1.2	9.4±1
II-5	1943 389	87796 280	KSC-1- 245	P	4-Br	1.8±0.4	6.0±0.8
II-6	1330 474	92093 141	KSC-1- 250	P	4-OMe	3.8±0.5	4.5±1.1
II-6	1330 474	92252 642	KSC-1- 290	S	4-OMe	3.5±0.5	4.8±0.7



式 II:

10

20

30

40

II-7	9494 45	87796 286	KSC-1- 252	P	2-Me	3.4±1.5	10±2
II-9	8861 96	87796 282	KSC-1- 247	P	2-F	0.85±0.1 7	10±2
II-11	1415 819	87796 283	KSC-1- 248	P	2-OMe	2.2±0.9	11±3
II-12	9500 33	87796 287	KSC-1- 253	P	3-Me	1.7±0.5	3.0±0.7
II-13	1633 082	87796 279	KSC-1- 244	P	3-Cl	0.48±0.1 6	7.8±1.3
II-14	1164 5888	92252 644	KSC-1- 292	S	3-F	1.6±0.1	2.7±0.4
II-15	4510 8365	92252 645	KSC-1- 293	S	3-Br	2.5±0.5	4.3±0.8
II-16	3986 1404	92252 643	KSC-1- 291	S	3-OMe	2.5±0.2	4.3±0.7
II-17	1571 079	87796 290	KSC-1- 259	P	3,4-ジ-Cl	8.1±2.6	12±2
II-18	4510 8364	92252 647	KSC-1- 295	S	3-Cl-6-F	13±3	13±2
II-19	4510 8364	92252 647	KSC-1- 294	S	3,5-ジ-Cl	8.2±0.3	13±1
II-22	4685 0871	99239 933	KSC-16- 155	S	3-NO <sub>2</sub>	5.2±0.5	19±2

【 0 0 3 3 】

式111

10

20

30

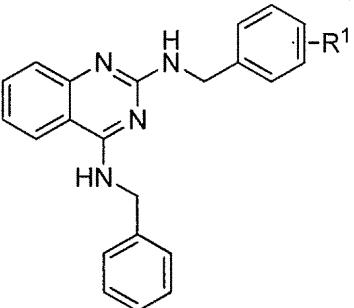
【表3】

式III:

化合物番号	CID	SID	KU SCC番号	*	R1	IC <sub>50</sub> (μM)	
						ATPアーゼ	Ub <sup>G76V</sup> -GFP代謝回転
III-1	4617 3070	9602 2083	KSC-16-72	S	4-Me	1.4±0.3	12±2
III-2	4617 3066	9602 2090	KSC-16-89	S	4-Cl	2.8±0.9	7.6±2.4
III-3	4617 3057	9602 2093	KSC-16-98	S	4-F	1.5±0.3	5.7±1.3
III-4	4617 3059	9602 2096	KSC-16-101	S	4-Br	7.4±2	10±3
III-5	4617 3063	9602 2086	KSC-16-79	S	4-OMe	2.3±0.6	11±4
III-6	4617 3069	9602 2080	KSC-16-63	S	2-Me	4.2±1.1	11±3
III-7	4617 3062	9602 2087	KSC-16-84	S	2-Cl	4.7±1.4	18±5
III-8	4617 3072	9602 2091	KSC-16-92	S	2-F	1.8±0.5	7.8±2.1
III-9	4617 3058	9602 2094	KSC-16-99	S	2-Br	4±1.7	12±5
III-10	4617 3067	9602 2084	KSC-16-75	S	2-OMe	1.6±0.4	11±2
III-11	4617 3061	9602 2081	KSC-16-66	S	3-Me	2.3±0.6	9.7±2.7
III-12	4617 3068	9602 2088	KSC-16-87	S	3-Cl	5±1.2	15±4
III-13	4617 3060	9602 2092	KSC-16-95	S	3-F	1.2±0.2	6.3±1.7
III-14	4617 3065	9602 2095	KSC-16-100	S	3-Br	3.7±0.9	9.9±2
III-15	4617 3071	9602 2085	KSC-16-78	S	3-OMe	1±0.1	9.9±1.6

式IV

【表4】

式IV:						IC <sub>50</sub> (μM)	
化合物	CID	SID	KU SCC 番号	*	R1	ATP アーゼ	Ub <sup>G76V</sup> -GFP 代謝回転
IV-1	2514	9337	KSC-1-300	S	4-Me	3±0.3	1.5±0.4
	4450	4186					
IV-2	4538	9337	KSC-16-33	S	4-Cl	3.1±0.2	2.1±0.4
	2112	4224					
IV-3	4538	9337	KSC-16-38	S	4-F	2.6±0.2	3.4±0.5
	2121	4227					
IV-4	4538	9337	KSC-16-42	S	4-Br	4.3±0.9	3.9±0.3
	2119	4230					
IV-5	4538	9337	KSC-16-2	S	4-OMe	3±0.5	1.3±0.2
	2111	4187					
IV-6	4538	9337	KSC-16-8	S	2-Me	2.7±0.5	1.9±0.4
	2120	4191					
IV-7	4538	9337	KSC-16-31	S	2-Cl	5.3±1.2	2.9±0.9
	2117	4222					
IV-8	4538	9337	KSC-16-35	S	2-F	2.9±0.4	2.8±0.4
	2108	4225					
IV-9	4538	9337	KSC-16-40	S	2-Br	2.0±0.3	3.8±0.7
	2107	4228					
IV-10	4538	9337	KSC-16-29	S	2-OMe	3.6±0.8	1.9±0.2
	2105	4193					
IV-11	4538	9337	KSC-16-28	S	3-Me	2.3±0.4	2.5±0.5
	2113	4192					
IV-12	4538	9337	KSC-16-32	S	3-Cl	2.7±0.1	2.5±0.4
	2114	4223					

10

20

30

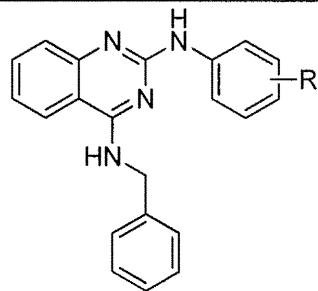
40

IV-13	4538 2110	9337 4226	KSC-16-36	S	3-F	3.1±0.4	2.8±0.4
IV-14	4538 2118	9337 4229	KSC-16-41	S	3-Br	3.7±0.4	2.8±0.4
IV-15	4538 2116	9337 4221	KSC-16-30	S	3-OMe	4.5±0.8	2.5±0.8
IV-16	4538 2109	9337 4190	KSC-16-6	S	4-CF <sub>3</sub>	2.6±0.4	2.3±0.3
IV-17	4538 2106	9337 4188	KSC-16-3	S	3,4-ジ-Cl	3±0.5	1.9±0.2
IV-18	4538 2115	9337 4189	KSC-16-4	S	4-Cl-3-CF <sub>3</sub>	4.7±1	2.2±0.4

【 0 0 3 5 】

式V

【表5】

式V:						IC <sub>50</sub> (μM)	
化合物	CID	SID	KU SCC 番号	*	R1	ATP アーゼ	Ub <sup>G76V</sup> -GFP 代謝回転
V-1	4622	9607	KSC-16-	S	3-Cl-2-OMe	0.9±0.2	6.3±1.7
	4527	9523	103				
V-2	4622	9607	KSC-16-	S	3-F-2-Me	0.9±0.1	3.7±0.8
	4522	9524	104				
V-3	4622	9607	KSC-16-	S	3-F-5-Me	0.7±0.05	5.4±0.8
	4524	9525	105				
V-4	4622	9607	KSC-16-	S	3-F-2-OMe	1.7±0.5	12±3
	4529	9526	106				
V-5	4622	9607	KSC-16-	S	3-Cl-2-Me	0.7±0.1	5.5±1
	4523	9527	107				
V-6	4622	9607	KSC-16-	S	3-F-6-Me	0.8±0.1	5±1
	4519	9528	108				
V-7	4622	9607	KSC-16-	S	3-F-4-Me	0.9±0.2	5.2±1.2
	4528	9529	109				
V-8	4622	9607	KSC-16-	S	3-F-4-OMe	0.9±0.1	4.7±0.8
	4530	9530	110				
V-9	4622	9607	KSC-16-	S	3-Cl-6-Me	0.8±0.07	7±1.5
	4526	9531	112				
V-10	4622	9607	KSC-16-	S	3-Cl-6-OMe	1.1±0.2	16±6
	4518	9532	113				
V-11	4682	9920	KSC-16-	S	3-F-6-OMe	6.7±3	9.3±1
	9342	6553	120				

【0036】

式VI

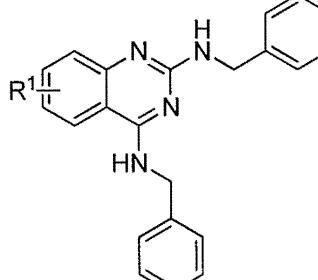
10

20

30

40

【表6】

式 VI:						IC <sub>50</sub> (μM)	
化合物番号	CID	SID	KU SCC 番号	*	R1	ATP アーゼ	Ub <sup>G76V</sup> -GFP 代謝回転
VI-1	4622	9607	KSC-16-114	S	5-Cl	2.2±0.7	16±2
	4525	9533					
VI-2	4622	9607	KSC-16-115	S	5-F	1.2±0.3	13±2
	4521	9534					
VI-3	4622	9607	KSC-16-117	S	6-Cl	1.6±0.4	6.6±0.9
	4520	9535					
VI-4	5276	9602	KSC-16-102	S	6,7-ジ-OMe	4.4±1.8	8.8±1.5
	745	2097					
VI-5	4682	9920	KSC-16-121	S	8-OMe	0.6±0.06	10±2
	9340	6522					
VI-6	4682	9920	KSC-16-118	S	7-Me	2.2±0.4	6.1±1.6
	9333	6552					
VI-7	4685	9923	KSC-16-160	S	7-CF <sub>3</sub>	9.1±2	19±1
	0874	9928					
VI-9	4685	9923	KSC-16-153	S	8-Br	3.3±0.9	30±2
	0882	9931					
VI-10	4685	9923	KSC-16-154	S	8-F	3.1±0.5	18±2
	0883	9932					
VI-11	4685	9923	KSC-16-156	S	7-F	2.6±0.5	6.1±0.8
	0884	9934					
VI-12	4685	9923	KSC-16-159	S	7-Cl	5.5±0.9	6.3±0.9
	0880	9935					
VI-13	4685	9923	KSC-16-166	S	7-OMe	5.7±1	42±6
	0885	9938					
VI-14	4685	9923	KSC-16-172	S	6-OMe	7.5±1.1	8.6±1.7
	0877	9939					
VI-15	4685	9923	KSC-16-175	S	6-F	4.7±0.4	8.2±1.5
	0873	9941					

式VII

【表7】

式VII:

10

20

30

化合物番号	CID	SID	KU SCC番号	*	R1	n	X	Y**	IC <sub>50</sub> (μM)	
									ATPアーゼ	Ub <sup>G76V</sup> -GFP代謝回転
VII-1	4682	9923	KSC-16-	S	H	1	CH <sub>2</sub>	H,H	4.4±1.8	10±2
	9336	9922	125							
VII-2	4682	9923	KSC-16-	S	H	0	CH <sub>2</sub>	H,H	2±0.5	11±3
	9332	9923	144							
VII-3	4617	9602	KSC-16-	S	H	1	O	H,H	0.6±0.2	7±1.9
	3064	2082	70							
VII-4	4682	9920	KSC-16-	S	H	1	NH	H,H	0.4±0.05	6.3±1
	9338	6557	147							
VII-5	4687	9931	KSC-16-	S	8-OMe	1	NH	H,H	0.9±0.1	3.7±0.2
	3816	3586	182							

VII-6	4687 3819	9931 3591	KSC-16- 191	S	8-OMe	1	O	H,H	0.2±0.02	3.3±0.4
VII-7	4693 1212	9943 7738	KSC-16- 232	S	8-OH	1	O	H,H	1.2±0.3	7.7±1.7
VII-8	4983 0264	1039 0418 0	KSC-16- 255	S	8-Ph	1	O	H,H	3.5±0.6	5±0.9
VII-9	4983 0253	1039 0418 1	KSC-16- 260	S	8-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	1	O	H,H	0.17±0.05	3.8±0.8
VII-10	4983 0265	1039 0418 3	KSC-16- 265	S	8OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NEt <sub>2</sub>	1	O	H,H	0.4±0.08	5.3±0.6
VII-11	4983 0267	1039 0418 4	KSC-16- 268	S	8-p-OMePh	1	O	H,H	1.1±0.1	9±1
VII-12	4985 2177	1042 2195 2	KSC-25- 17	S	8-OMe	1	NMe	H,H	3.1±0.5	7.8±0.7
VII-13	4985 2173	1042 2195 3	KSC-25- 15c1	S	8-OMe	1	NC OMe	H,H	2.7±0.6	8±1
VII-14	4985 2181	1042 2195 7	KSC-25- 29	S	8-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe	1	O	H,H	0.6±0.03	6.5±0.7
VII-16	4983 0258	1039 0416 9	KSC-16- 270	S	8-OMe	0	NH	NH	0.11±0.03	0.9±0.1
VII-17	4983 0270	1039 0417 2	KSC-16- 262cc	S	8-OMe	0	O	O	0.11±0.03	5±1

【 0 0 3 8 】  
式VIII ~ X

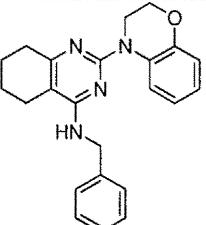
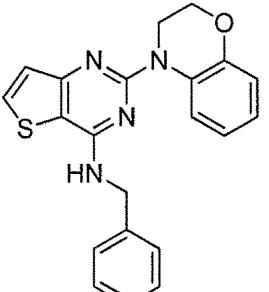
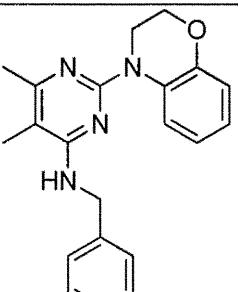
10

20

30

40

【表8】

化合物	CID	SID	KU SCC 番号	*		IC <sub>50</sub> (μM)	
						ATP アーゼ	Ub <sup>G76V</sup> -GFP 代謝回転
VIII	4983	1039	KSC-16- 290	S		0.11±0.03	3.5±0.4
	0260	0418					
IX	4985	1042	KSC-25- 14	S		0.4±0.1	6.4±1
	2184	2195					
X	4985	1042	KSC-25- 24	S		1.1±0.2	10±1
	2172	2195					

【0039】

式XI

10

20

30

【表9】

式 XI:						IC <sub>50</sub> (uM)	
化合物番号	CID	SID	KU SCC番号	*	R2	ATPアーゼ	Ub <sup>G76V</sup> -GFP代謝回転
XI-5	4985	10422	KSC-25-22	S		0.5±0.2	14±2
	2185	1947					
XI-6	4985	10422	KSC-25-21	S		0.3±0.07	7.8±1.2
	2183	1949					
XI-8	2514	99313	KSC-16-187	S		15±3	7±1.3
XI-10	4693	99437	KSC-16-203	S		2.6±0.4	2.8±0.5
	1213	735					
XI-11	4983	10390	KSC-16-273	S		12±5	2.1±0.7
XI-13	4983	10390	KSC-16-278	S		5.4±0.9	4.2±1
	0255	4174					
XI-14	4983	10390	KSC-16-282	S		1.7±0.4	1.8±0.3
XI-15	4983	10390	KSC-16-283	S		11±1	10±3
XI-16	4687	99313	KSC-16-193	S		0.5±0.1	5.4±1
	3815	592					
XI-17	4687	99313	KSC-16-194	S		0.52±0.04	4.8±0.7
XI-18	4687	99313	KSC-16-196	S		1.5±0.2	7.1±0.5
	3813	594					

式XII

【表10】

式 XII:						IC <sub>50</sub> (uM)	
化合物番号	CID	SID	KU SCC番号	*	R4	ATPアーゼ	Ub <sup>G76V</sup> -GFP代謝回転
XII-4	49830 256	10390 4182	KSC-16-261	S		1.9±0.4	3.7±0.6
XII-5	49830 261	10390 4186	KSC-16-295	S		1.2±0.2	3±0.6
XII-6	49830 262	10390 4187	KSC-16-299	S		7.4±0.9	8.2±1
XII-7	46931 214	99437 736	KSC-16-219	S		19±5	15±4
XII-8	46931 210	99437 737	KSC-16-222	S		4.6±1	6±0.6
XII-10	46931 211	99437 740	KSC-16-235c2	S		2.4±0.5	7.3±1

【0041】

式XIII~XIX

【表 1 1】

[ 0 0 4 2 ]

## p97の阻害剤

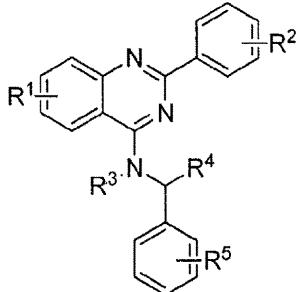
表12～17は、p97 ATPアーゼアッセイ法において20 μMまたはそれ未満のIC<sub>50</sub>を有する（実施例7）が、p97依存性Ub<sup>G76V</sup>-GFP分解代謝回転アッセイ法を20 μMまたはそれ未満まで減少させなかつた（実施例8）化合物を開示する。

( 0 0 4 3 )

式 |

【表12】

式I:



化合物番号	CID	SI D	KU SCC番号	*	R1	R2	R3	R4	R5	IC <sub>50</sub> (μM)	
										ATPアーゼ	Ub <sup>G76V</sup> -GFP代謝回転
I-11	18190 25	8779 6240	KSC-1- 200	P	H	3,4-ジ-Cl	H	H	H	7.1±0.4	37±6
I-28	15661 44	8779 6272	KSC-1- 235	P	H	4-NO <sub>2</sub>	Me	H	H	8.4±4	28±4

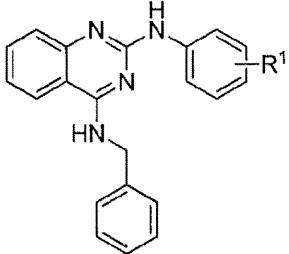
【0 0 4 4】

10

式II

【表13】

式II:



化合物	CID	SID	KU SCC番号	*	R1	IC <sub>50</sub> (μM)		
						ATPアーゼ	Ub <sup>G76V</sup> -GFP代謝回転	
II-21	4685 0881	9923 9930	KSC-16-152	S	3-I	5.2±1.9	36±4	

【0 0 4 5】

30

式VII

【表14】

10

 式VII:									IC <sub>50</sub> (μM)	
化合物番号	CID	SID	KU SCC番号	*	R1	n	X	Y	ATPアーゼ	Ub <sup>G76V</sup> -GFP代謝回転
VII-15	4985 2171	1042 2195 8	KSC-25-30	S	8-nブチル	1	O	H,H	2.63±0.7	28±3

20

【0046】

式XI

【表15】

30

 式XI:									IC <sub>50</sub> (μM)	
化合物番号	CID	SID	KU SCC番号	*	R2	ATPアーゼ			Ub <sup>G76V</sup> -GFP代謝回転	
XI-1	49852 176	10422 1943	KSC-25-3	S					3.3±1.1	78±45
XI-12	49830 259	10390 4173	KSC-16-277	S					7±3	>>20

40

【0047】

式XX

【表16】

化合物番号	CID	SID	KU SCC番号	*		IC <sub>50</sub> (μM)	
						ATPアーゼ	Ub <sup>G76V</sup> -GFP代謝回転
XX	4985 2180	10422 1956	KSC-25-28	S		2.9±0.2	27±3

【0048】

式XXI

【表17】

化合物	CID	SID	KU SCC番号	*	R1	IC <sub>50</sub> (μM)	
						ATPアーゼ	Ub <sup>G76V</sup> -GFP代謝回転
XXI-1	4985 2182	10422 1948	KSC-25-23	S	5,6-ジ-Me	2±0.4	89±39

【0049】

p97依存性UPS基質Ub<sup>G76V</sup>-GFPの阻害剤

表18～26は、p97依存性Ub<sup>G76V</sup>-GFP分解代謝回転アッセイ法において20 μMまたはそれ未満のIC<sub>50</sub>を有する（実施例7）が、p97を20 μM未満まで減少させなかった化合物を開示する。

【0050】

式I

10

20

30

40

【表18】

式I:

化合物	CID	SID	KU SCC 番号	*	IC <sub>50</sub> (μM)					ATP アーゼ	Ub <sup>G76V</sup> -GFP 代謝回転
					R1	R2	R3	R4	R5		
I-12	24527 92	8779 6250	KSC-1- 211	P	H	H	H	H	3-Cl	28±9	17±4
I-14	24650 33	8779 6253	KSC-1- 214	P	H	H	H	H	2-Cl	30±10	11±3
I-15	24563 09	8779 6254	KSC-1- 215	P	H	H	H	H	4-Cl	>30	15±3
I-16	15993 188	8779 6256	KSC-1- 217	P	H	2-F	H	H	2-Cl	26±12	15±3
I-25	15538 19	8779 6289	KSC-1- 258	P	H	H	Me	H	H	49±17	17±5
I-26	15995 431	8779 6257	KSC-1- 218	P	H	2-F	Me	H	H	25±4	6.0±2.0
I-27	21780 12	8779 6229	KSC-1- 148	P	H	2-NO <sub>2</sub>	Me	H	H	25±11	11±6
I-29	50513 34	8779 6275	KSC-1- 238	P	H	H	H	Me	H	27±14	13±1
I-31	15992 808	8779 6255	KSC-1- 216	P	H	2-F	H	Me	H	>30	15±4
I-32	80746 78	8779 6236	KSC-1- 193	P	7-Cl	H	H	H	H	70±24	12±4
I-35	24546 28	8779 6252	KSC-1- 213	P	H	H	CH 2-*	H	2- CH <sub>2</sub> -*	>30	19±5

\*R<sup>3</sup>およびR<sup>5</sup>は連結されている。

【0051】

式II

10

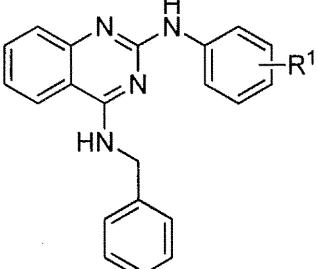
20

30

40

【表 1 9】

10

式 II:						IC <sub>50</sub> (μM)	
化合物	CID	SID	KU SCC 番号	*	R1	ATP アーゼ	Ub <sup>G76V</sup> -GFP 代謝回転
II-8	2384 230	9225 2641	KSC-1-289	S	2-Cl	69±25	13±2
II-10	4510 8363	9225 2640	KSC-1-288	S	2-Br	64±24	13±2

【0 0 5 2】

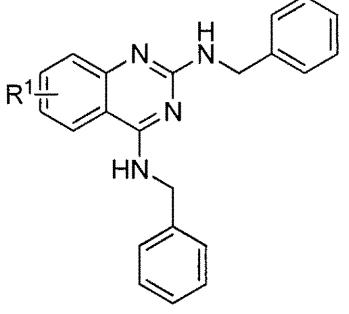
式VI

【表 2 0】

20

30

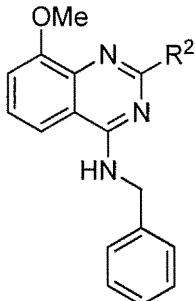
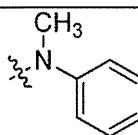
40

式 VI:						IC <sub>50</sub> (μM)	
化合物	CID	SID	KU SCC 番号	*	R1	ATP アーゼ	Ub <sup>G76V</sup> -GFP 代謝回転
VI-16	4685 0876	992 399 43	KSC-16-122	S	7-Br	22±4	10±2

【0 0 5 3】

式XI

【表 2 1】

式 XI:						IC <sub>50</sub> (μM)	
化合物	CI D	SI D	KU SCC 番号	*	R2	ATP アーゼ	Ub <sup>G76V</sup> -GFP 代謝回転
XI-9	4687 3821	9931 3588	KSC-16- 188	S		>30	9.2±1.2

10

20

30

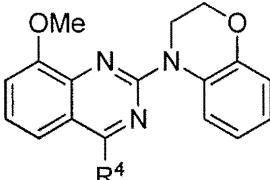
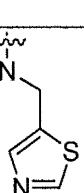
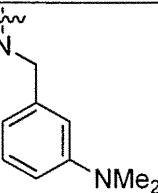
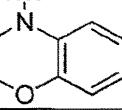
40

50

【0 0 5 4】

式 XII

【表 2 2】

式 XII:						IC <sub>50</sub> (μM)	
化合物 番号	CID	SID	KU SCC 番号	*	R4	ATPアーゼ	Ub <sup>G76V</sup> -GFP 代謝回転
XII-1	49852 170	10422 1951	KSC-25-6	S		38±7	20±3
XII-2	49830 271	10390 4178	KSC-16- 243	S		52±10	19±4
XII-9	46931 215	99437 739	KSC-16- 227	S		47±22	4.5±0.5
XII-11	46873 814	99313 590	KSC-16- 190	S		>30	8.1±1.8

【0055】

式XXII ~ XXIV

【表23】

化合物	CID	SI D	KU SCC 番号	*		IC <sub>50</sub> (μM)	ATP アーゼ	Ub <sup>G76V</sup> -GFP 代謝回転
XXII	6968 40	8779 6233	KSC-1- 152	P		26±4	7.3±2	10
XXIII	1337 599	9209 3137	KSC-1- 203	P		33±8	12±1	
XXIV	4687 3817	9931 3595	KSC-16- 197	S		>30	11±0.8	20

【0056】

式XXV

【表24】

							IC <sub>50</sub> (μM)	ATP アーゼ	Ub <sup>G76V</sup> -GFP 代謝回転
化合物 番号	CID	SID	KU SCC 番号	*	R1	R2			
XXV-2	4685 0879	9923 9936	KSC-16- 163	S	3-Cl	H	34±16	12±2	30
XXV-3	4685 0870	9923 9937	KSC-16- 164	S	3-Cl	4-OMe	34±14	13±1	40

【0057】

式XXVI ~ XL1

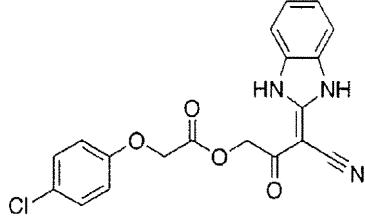
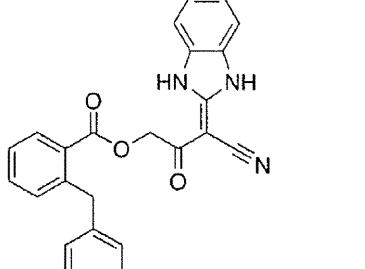
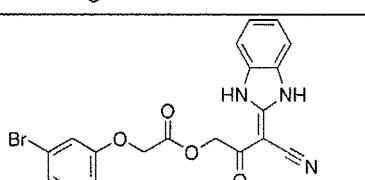
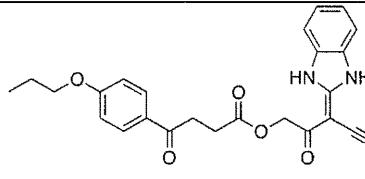
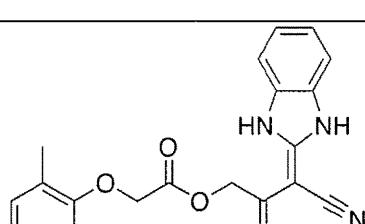
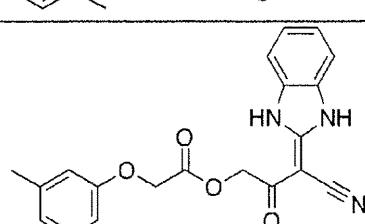
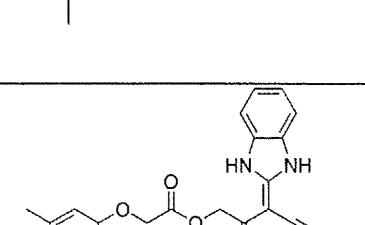
【表 25】

化合物番号	KU SCC番号	*		IC <sub>50</sub> (μM)	
				ATPアーゼ	Ub <sup>G76V</sup> -GFP代謝回転
XXVI	KSC-16-16	P		ND (データなし)	10.4±1.5
XXVII	KSC-16-22	P		ND	13±3
XXVIII	KSC-16-11	P		ND	17±3
XXIX	KSC-16-14	P		ND	18±3
XXX	KSC-16-18	P		ND	14±3
XXXI	KSC-16-45	P		ND	8±2

10

20

30

XXXII	KSC-16-46	P	 <p>式 XXXII</p>	ND	2.6±0.2
XXXIII	KSC-16-47	P	 <p>式 XXXIII</p>	ND	3.4±0.6
XXXIV	KSC-16-48	P	 <p>式 XXXIV</p>	ND	5.9±0.8
XXXV	KSC-16-49	P	 <p>式 XXXV</p>	ND	6.1±0.6
XXXVI	KSC-16-50	P	 <p>式 XXXVI</p>	ND	15±2
XXXVII	KSC-16-51	P	 <p>式 XXXVII</p>	ND	13±1.4
XXXVIII	KSC-16-53	P	 <p>式 XXXVIII</p>	ND	16±1.4

10

20

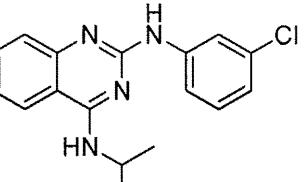
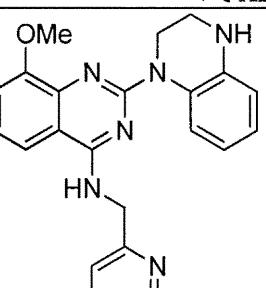
30

40

( 0 0 5 8 )

式XLII およびXLIII

【表26】

化合物番号	CID	SID	KU SCC番号	*		IC <sub>50</sub> (μM)	Ub <sup>G76V</sup> -GFP 代謝回転
						ATPアーゼ	
XLII	46873 820	99313 589	KSC-16- 189	S		>30	11±2
XLIII	49830 263	10390 4177	KSC-16- 241	S		30±6	16±2

〔 0 0 5 9 〕

### 比較例

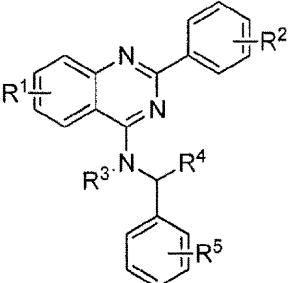
以下の表27～33において、p97またはUb<sup>G76V</sup>-GFPのいずれも20 μMまたはそれ未満まで減少させなかった化合物を示す。

〔 0 0 6 0 〕

式 1

【表27】

式 I:



化合物番号	CID	SID	KU SCC番号	*	R1	R2	R3	R4	R5	IC <sub>50</sub> (μM)	
										ATPアーゼ	Ub <sup>G76V</sup> -GFP代謝回転
I-7	20472 40	8779 6235	KSC-1- 147	P	H	4-Br	H	H	H	72±14	25±10
I-33	80800 35	8779 6237	KSC-1- 194	P	7-Cl	4-Me	H	H	H	39±13	24±5
I-34	80800 40	8779 6238	KSC-1- 195	P	7-Cl	4-OMe	H	H	H	25±11	70±30

10

20

30

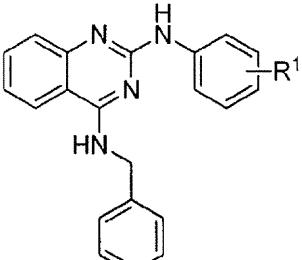
40

【0061】

式II

【表28】

式 II:



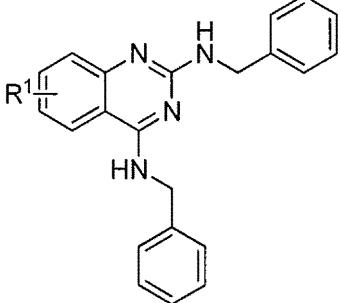
化合物番号	CID	SID	KU SCC番号	*	R1	IC <sub>50</sub> (μM)		ATPアーゼ	Ub <sup>G76V</sup> -GFP代謝回転
						3-CF3	50±16		
II-20	46829 335	9923 9925	KSC-16- 150	S				21±1	

【0062】

式VI

【表29】

式VI:



						IC <sub>50</sub> (μM)	
化合物番号	CID	SID	KU SCC番号	*	R1	ATPアーゼ	Ub <sup>G76V</sup> -GFP代謝回転
VI-8	4685 0869	9923 9929	KSC-16-167	S	7-CN	25±10	21±3

【0063】

式XI

【表 30】

式 XI:					OMe	式 XI		
化合物番号	CI D	SI D	KU SCC 番号	*	R2		IC <sub>50</sub> (μM)	
XI-2	4985 2179	1042 2194 4	KSC-25-10	S			31±7	47±9
XI-3	4985 2174	1042 2194 5	KSC-25-12	S			49±10	108±31
XI-4	4985 2178	1042 2194 6	KSC-25-16	S			>>30	45±18
XI-7	4985 2175	1042 2195 4	KSC-25-19	S			60±23	37±7
XI-19	4983 0268	1039 0417 0	KSC-16-272	S			>30	>>20

【0064】

式 XI

10

20

30

【表31】

式 XIII:						IC <sub>50</sub> (μM)	
化合物番号	CID	SID	KU SCC番号	*	R4	ATPアーゼ	Ub <sup>G76V</sup> -GFP代謝回転
XII-3	4983 0254	10390 4179	KSC-16-251	S		33±7	23±2

10

20

30

40

【0065】

式XXV

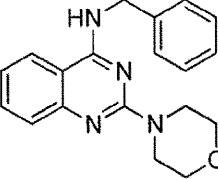
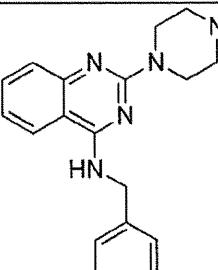
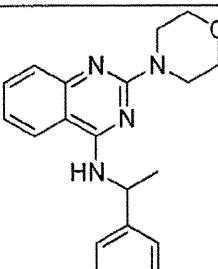
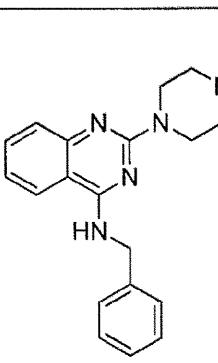
【表32】

式 XXV						IC <sub>50</sub> (μM)		
化合物番号	CID	SID	KU SCC番号	*	R1	R2	ATPアーゼ	Ub <sup>G76V</sup> -GFP代謝回転
XXV-1	1732 4423	9923 9924	KSC-16- 149	S	4-OMe	4-OMe	22±4	23±3
XXV-4	4685 0872	9923 9940	KSC-16- 174	S	3-Cl	4-Me	49±19	30±4
XXV-5	4685 0878	9923 9942	KSC-16- 176	S	3-Cl	4-Cl	117±5.8	21±2
XXV-6	4685 0875	9923 9944	KSC-16- 151	S	4-Me	4-Me	54±19	21±4

【0066】

式XLIV~XLXI

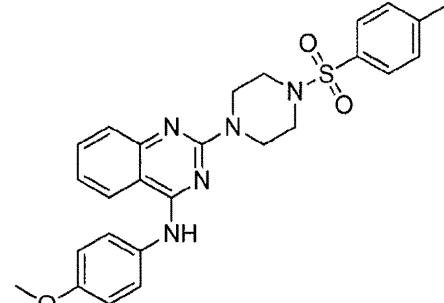
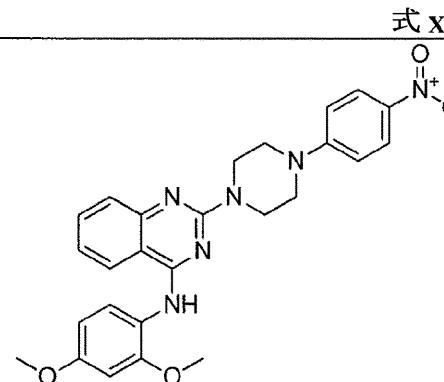
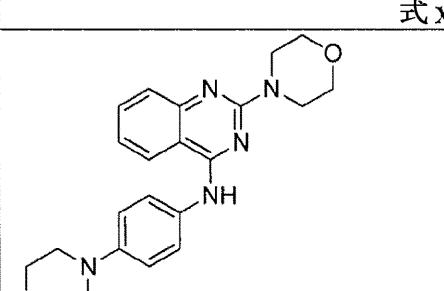
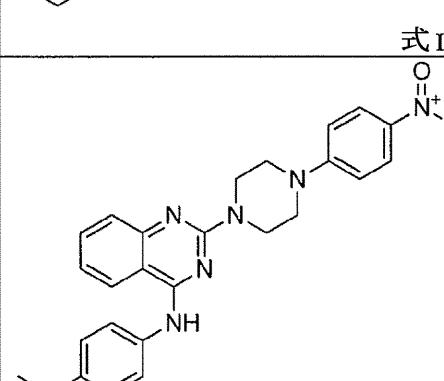
【表 3 3】

化合物番号	CID	SID	KU SCC番号	*		IC <sub>50</sub> (μM)	
						ATPアーゼ	Ub <sup>G76V</sup> -GFP代謝回転
XLIV	83228 2	8779 6232	KSC-1- 151	P		23±6	36±9
XLV	83228 3	9209 3143	KSC-1- 260	P		53±18	31±6
XLVI	29502 40	8779 6276	KSC-1- 240	P		34±10	36±0.3
XLVII	13306 69	8779 6248	KSC-1- 208	P		34±11	35±5

10

20

30

XLVIII	29556 41	8779 6277	KSC-1- 241	P		22±12	39±18
XLIX	34198 14	9209 3139	KSC-1- 239	P		43±13	70±16
LI	1091 839	920 931 40	KSC-1- 242	P		57±15	56±10
LI	2932 797	920 931 42	KSC-1- 254	P		30±6	34±6

【 0 0 6 7 】

**化合物誘導体**

1つの態様において、本発明の化合物は、本明細書に開示する化合物の1つの誘導体である。本発明の別の態様において、式LIIからLXVIの化合物誘導体のいずれかを実施例7に記載のATPアーゼアッセイ法においてアッセイすることにより、p97 ATPアーゼの阻害剤を同定する。

【 0 0 6 8 】

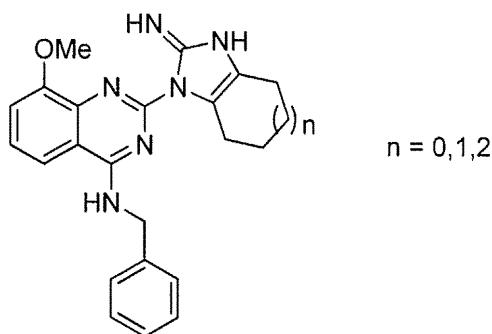
例えば、化合物誘導体は式LIIによって表される。

10

20

30

40



式 LII

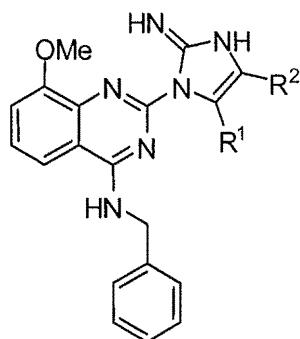
10

## 【 0 0 6 9 】

上記の式LIIについて、nは0、1または2である。式LIIの化合物は、実施例3に詳細に記載するとおりに合成することができる。

## 【 0 0 7 0 】

別の例において、化合物誘導体は式LIIIによって表される。



20

式 LIII

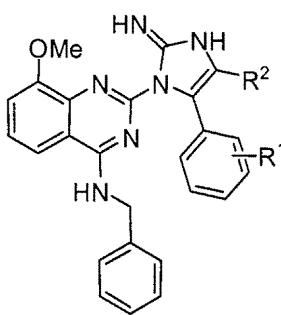
## 【 0 0 7 1 】

上記の式LIIIについて、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は独立して様々である。R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は独立して、水素(H)、メチル、エチル、プロピル、またはブチルから選択される。式LIIIの化合物は、実施例3に詳細に記載するとおりに合成することができる。

## 【 0 0 7 2 】

30

別の例において、化合物誘導体は式LIVによって表される。



式 LIV

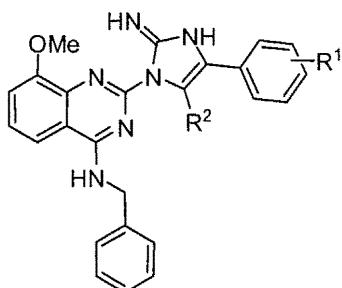
40

## 【 0 0 7 3 】

上記の式LIVについて、R<sup>1</sup>は環内の任意の位置のH、メチル、F、Cl、Br、およびOMeから選択される。R<sup>2</sup>は水素(H)、メチル、エチル、プロピルおよびブチルから選択される。式LIVの化合物は、実施例3に詳細に記載するとおりに合成することができる。

## 【 0 0 7 4 】

別の例において、化合物誘導体は式LVによって表される。



10

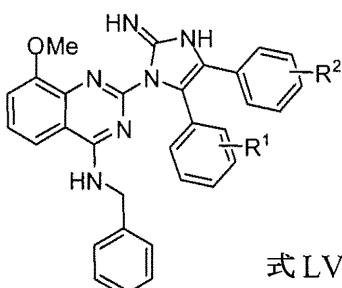
式 LV

## 【0075】

上記の式LVについて、R<sup>1</sup>は環内の任意の位置のH、メチル、F、Cl、Br、およびOMeから選択される。式LVの化合物は、実施例3に詳細に記載するとおりに合成することができる。

## 【0076】

別の例において、化合物誘導体は式LVIによって表される。



20

式 LVI

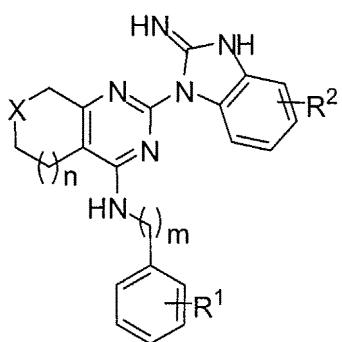
## 【0077】

上記の式LVIについて、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は独立して様々である。R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は環内の任意の位置のH、メチル、F、Cl、Br、およびOMeから選択される。式LVIの化合物は、実施例3に詳細に記載するとおりに合成することができる。

## 【0078】

30

別の例において、化合物誘導体は式LVIIによって表される。



式 LVII

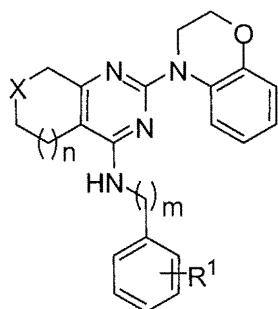
40

## 【0079】

上記の式LVIIについて、Xは環内の任意の位置のO、NMe（窒素-メチル）、NEt（窒素-エチル）、およびNPh（窒素-フェニル）から選択され；nは-1、0、1、または2であり；かつmは1、2、3、または4である。R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は独立して様々である。R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は独立して、環内の任意の位置のH、Me、F、Cl、Br、およびOMeから選択される。式LVIIの化合物は、実施例4に詳細に記載するとおりに合成することができる。

## 【0080】

別の例において、化合物誘導体は式LVIIIによって表される。



式 LVIII

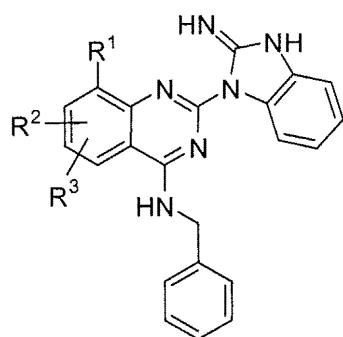
10

## 【0081】

上記の式LVIIIについて、Xは環内の任意の位置のO、NMe（窒素-メチル）、NEt（窒素-エチル）、およびNPh（窒素-フェニル）から選択され；nは-1、0、1、または2であり；かつmは1、2、3、または4である。R<sup>1</sup>は環内の任意の位置のH、Me、F、Cl、Br、およびOMeから選択される。式LVIIIの化合物は、実施例4に詳細に記載するとおりに合成することができる。

## 【0082】

別の例において、化合物誘導体は式LIXによって表される。



式 LIX

20

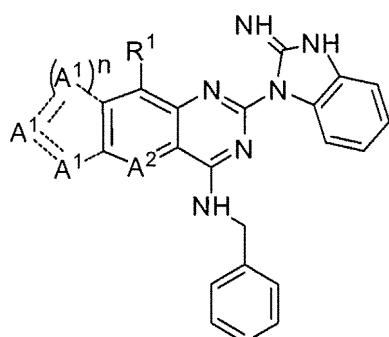
## 【0083】

上記の式LIXについて、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は独立して様々であり、それぞれ独立してH、A(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>、およびA(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Xから選択され、ここでnは0、1、2、3、4または5であり、A=SまたはNHであり、かつXはヘテロアリール、O(アルキル)、S(アルキル)、(O-アルキル)<sub>2</sub>、または(S-アルキル)<sub>2</sub>である。式LIXの化合物は、実施例5に詳細に記載するとおりに合成することができる。

30

## 【0084】

別の例において、化合物誘導体は式LXによって表される。



式 LX

40

## 【0085】

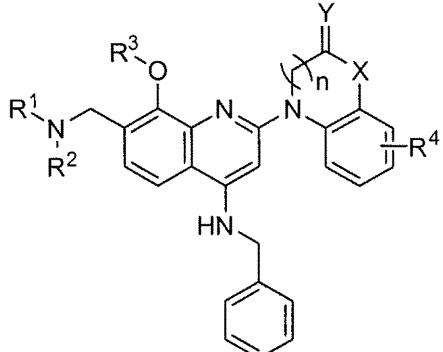
上記の式LXについて、R<sup>1</sup>はH、A(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>、およびA(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Xから選択され、ここでnは0、1、2、3、4、または5であり、AはO、SまたはNHであり、かつXはヘテロアリール、O(アルキル)、S(アルキル)、(O-アルキル)<sub>2</sub>、および(S-アルキル)<sub>2</sub>から選択される。A<sup>1</sup>はO、S、Se、N、NH、CH、CH<sub>2</sub>、CHアルキル、およびCアルキルから選択され；かつA<sup>2</sup>はN、NH、CH、およびCアルキルから選択される。式LXの化合物は、実施例5に詳細に記載するとおり

50

に合成することができる。

【 0 0 8 6 】

別の例において、化合物誘導体は式LXIによって表される。



10

X = CH<sub>2</sub>, O, NH, NMe, NEt, NCOMe, NPh

Y = NH, O, S, [H, H]

$$n = 0, 1$$

式 LXI

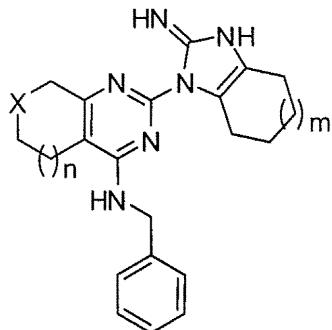
〔 0 0 8 7 〕

上記の式LXIについて、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は独立して様々でありうる。R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は独立して、アルキル、アルコキシアルキル、およびアミノアルキルから選択される。R<sup>4</sup>は、H、ハロゲン、アルキル、およびアルキオキシ(alkyoxy)から選択される。Xは、CH<sub>2</sub>、O NH、NMe、NEt、NCOMe、およびNPhから選択される。YはNH、O、S、[H, H]から選択され、かつnは0または1である。式LXIの化合物は、実施例6に詳細に記載するとおりに合成することができる。

20

【 0 0 8 8 】

別の例において、化合物誘導体は式LXIIによって表される。



30

### 式 LXII

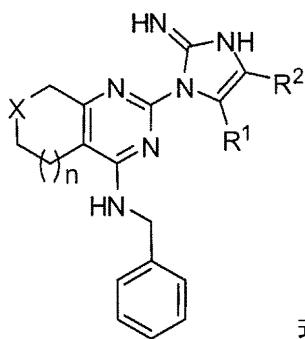
〔 0 0 8 9 〕

上記の式LXIIについて、nは-1、0、1、または2であり；mは0、1、または2であり、かつXは環内の任意の位置のCH<sub>2</sub>、O、NMe、NEt、およびNPhから選択される。式LXIIの化合物は、実施例4に示すスキームに従って合成することができる。

40

【 0 0 9 0 】

別の例において、化合物誘導体は式LXIIIによって表される。



式 LXIII

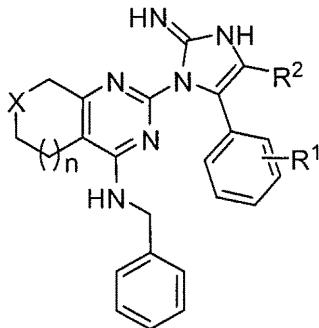
【 0 0 9 1 】

10

上記の式LXIIIについて、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は独立して様々である。R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は独立して、H、Me、Et、Pr、およびBuから選択される。nは-1、0、1、または2である。Xは環内の任意の位置のCH<sub>2</sub>、O、NMe、NEt、NPhから選択される。式LXIIIの化合物は、実施例4に示すスキームに従って合成することができる。

【 0 0 9 2 】

別の例において、化合物誘導体は式LXIVによって表される。



式 LXIV

20

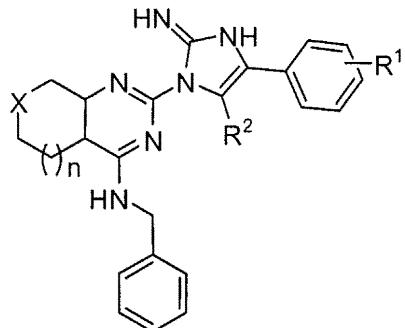
【 0 0 9 3 】

式LXIVについて、R<sup>1</sup>は環内の任意の位置のH、Me、F、Cl、Br、およびOMeから選択される。R<sup>2</sup>はH、Me、Et、Pr、およびBuから選択される。Xは環内の任意の位置のCH<sub>2</sub>、O、NMe、NEt、およびNPhから選択される。nは-1、0、1、または2である。式LXIVの化合物は、実施例4に示すスキームに従って合成することができる。

30

【 0 0 9 4 】

別の例において、化合物誘導体は式LXVによって表される。



40

式 LXV

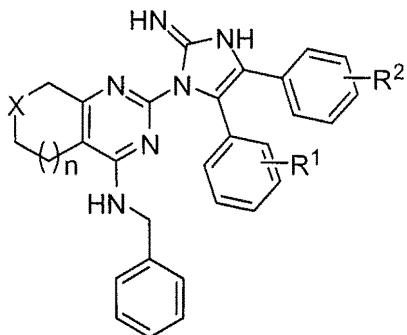
【 0 0 9 5 】

式LXVについて、R<sup>1</sup>は環内の任意の位置のH、Me、F、Cl、Br、およびOMeから選択される。R<sup>2</sup>はH、Me、Et、Pr、およびBuから選択される。Xは環内の任意の位置のCH<sub>2</sub>、O、NMe、NEt、およびNPhから選択される。nは-1、0、1、または2である。式LXVの化合物は、実施例4に示すスキームに従って合成することができる。

50

【 0 0 9 6 】

別の例において、化合物誘導体は式LXVIによって表される。



10

式 LXVI

【 0 0 9 7 】

式LXVIについて、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は独立して様々でありうる。R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は独立して、環内の任意の位置のH、Me、F、Cl、Br、およびOMeから選択される。Xは環内の任意の位置のCH<sub>2</sub>、O、NMe、NEt、およびNPhから選択される。nは-1、0、1、または2である。式 LXVIの化合物は、実施例4に示すスキームに従って合成することができる。

20

【 0 0 9 8 】

異性体

本発明の化合物は、RまたはS配置の非対称に置換された炭素原子を含んでいてもよく、「R」および「S」なる用語は、Pure Appl. Chem. (1976) 45, 11-30において定義されるとおりである。同量のRおよびS配置を含む非対称に置換された炭素原子を有する化合物は、それらの原子においてラセミ体である。一方の配置を他方に比べて過剰に有する原子は、過剰、好ましくは約85%～90%の過剰、より好ましくは約95%～99%の過剰、およびさらにより好ましくは約99%を超える過剰の配置に割り付ける。したがって、本発明は、ラセミ混合物ならびにその化合物の相対および絶対ジアステレオ異性体を含むことが意図される。

20

【 0 0 9 9 】

本発明の化合物は、ZまたはE配置の炭素-炭素二重結合または炭素-窒素二重結合も含んでいてもよく、「Z」なる用語は、炭素-炭素または炭素-窒素二重結合の同じ側のより大きい2つの置換基を意味し、「E」なる用語は、炭素-炭素または炭素-窒素二重結合の反対側のより大きい2つの置換基を意味する。本発明の化合物は、「Z」および「E」異性体の混合物として存在してもよい。

30

【 0 1 0 0 】

本発明の化合物は、化合物のプロトンが1つの原子から別の原子にシフトする、互変異性体またはその平衡混合物として存在してもよい。互変異性体の例には、ケト-エノール、フェノール-ケト、オキシム-ニトロソ、ニトロ-アシ、イミン-エナミンなどが含まれるが、それらに限定されるわけではない。

30

【 0 1 0 1 】

1つの態様において、開示する化合物の異性体は位置異性体または立体異性体である。

40

【 0 1 0 2 】

化合物類似体

本明細書において開示する化合物は、体内での溶解性、検出および/または送達を増強するために、さらに改変してもよい。以下の改変は必ずしも別の改変と相容れないものではなく、組み合わせることができる。例えば、PEG化し、蛍光標識した化合物を開示する。

40

【 0 1 0 3 】

1つの態様において、本発明の化合物を蛍光標識する。適切な蛍光標識は周知である。阻害剤化合物に加える蛍光標識には、NBD-Cl (4-クロロ-7-ニトロ-2,1,3-ベンゾキサジアゾール)、R-NCO (イソシアネート)、R-NCS (FITC) が含まれるが、それらに限定される。

50

わけではない。

【0104】

1つの態様において、本発明の化合物をビオチン化する。ビオチン化はビオチン誘導体を用いて行う。ビオチン誘導体の例には、エステル-ビオチン、アミン-ビオチン、アミド-ビオチン、およびOH-ビオチンが含まれる。

【0105】

1つの態様において、本発明の化合物を少なくとも1つのPEG部分でPEG化する。ポリエチレングリコール(PEG)などのポリアルキレングリコールを治療剤に結合しうることは、当技術分野において周知である。ポリアルキレングリコール化(PAG化)治療剤、特にPEG化治療剤は、溶解性、循環寿命、安全性を高め、腎排出を減少させ、かつ免疫原性を減少させ、したがって改善された薬物送達法を提供する可能性が報告されている。PEG化治療剤は(a)対応する非PEG化化合物に比べてのインビボで血漿循環半減期の延長、(b)対応する非PEG化化合物に比べての治療指数の増強、および(c)対応する非PEG化化合物に比べて溶解性を増大し、薬物送達の改善を行う可能性を示しうる。PEG化を用いて薬物送達を行った例は、例えば、米国特許第6,623,729号、米国特許第6,517,824号、米国特許第6,515,017号、米国特許第6,217,869号、米国特許第6,191,105号、米国特許第5,681,811号、米国特許第5,455,027号、米国特許出願公開第20040018960号、米国特許出願公開第20030229010号、米国特許出願公開第20030229006号、米国特許出願公開第20030186869号、米国特許公開出願第20030026764号、および米国特許出願公開第20030017131号において開示されている。米国特許第6,214,966号、米国特許出願公開第2003000447号、および米国特許出願公開第2001021763号は、結合した分子の溶液中への制御放出のための可溶性、分解性ポリ(エチレングリコール)誘導体を記載している。PEG化に対する最近の総説は、例えば、Greenwald R. B., Choe Y.H., McGuire J., Conover CD. *Adv. Drug Del. Rev.* 2003, 55, 217, Molineux G. *Pharmacotherapy* 2003, (8 Pt 2), 3S-8S, Roberts M.J., Bentley, M. D., Harris J. M. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2002, 54, 459, Bhadra D., Bhadra S., Jain P., Jain N. K. *Pharmazie* 2002, 57, 5, Greenwald R. B. *J. Controlled Release* 2001, 74, 159, Veronese F. M., Morpurgo M. *Farmaco.* 1999, 54, 497およびZalipsky S. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 1995, 76, 157に提供されている。特に、本明細書に記載の式IからLXVIの化合物をPEG化し得る。

【0106】

薬学的な塩

「薬学的に許容される」なる語句は本明細書において、医学的技術分野の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、または他の問題もしくは合併症を起こすことなくヒトおよび動物の組織と接触して用いるのに適し、妥当な損益比に見合った、化合物、材料、組成物、および/または剤形を意味するために用いる。

【0107】

化合物のすべての類似体および異性体を含む、本発明の化合物は、酸付加塩、塩基付加塩または両性イオンとして存在してもよい。本明細書に開示する化合物の塩を、これらの単離中またはそれらの精製後に調製する。酸付加塩は、本発明の化合物の酸との反応から誘導されるものである。したがって、式IからLXVIのいずれかを有する化合物の酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、炭酸水素塩、クエン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩(ベシレート)、硫酸水素塩、酪酸塩、樟脳酸塩、カンファースルホン酸塩、ジグルコン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グリセロリン酸塩、グルタミン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メシチレンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、ナフチレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、チオシアニン酸塩、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、パラトルエンスルホン酸塩およびウンデカン酸塩を含む塩は、本発明によって含まれることが意図される。化合物の塩基付加塩は、化合物とリチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウムおよびマグネシウムなどのカチオン

10

20

30

40

50

の炭酸水素塩、炭酸塩、水酸化物またはリン酸塩との反応から誘導されるものである。適切な塩のリストはRemington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418およびJournal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977)において見いだされ、これらそれぞれの開示は参照により本明細書に組み入れられる。

【0108】

薬学的な製剤および剤形

薬剤として用いる場合、式(I~LXVI)のいずれかの化合物を薬学的組成物の形で投与することができる。これらの組成物は、経口、直腸、経皮、皮下、静脈内、筋肉内、および鼻内を含む様々な経路により投与することができ、薬学の技術分野において周知の様式で調製することができる。

10

【0109】

本発明は、活性成分として、上記の式I~LXVIの化合物(その類似体および異性体を含む)の1つまたは複数を1つまたは複数の薬学的に許容される担体との組み合わせで含む、薬学的組成物も含む。本発明の組成物を作成する際に、活性成分を典型的には賦形剤と混合するか、賦形剤によって希釈するか、または、例えば、カプセル、サシェ、紙、もしくは他の容器の形のそのような担体内に封入する。賦形剤が希釈剤として役立つ場合、それは活性成分の媒体、担体または媒質としてはたらく固体、半固体、または液体材料であり得る。したがって、組成物は錠剤、丸剤、散剤、ロゼンジ、サシェ、カシェ剤、エリキシル剤、懸濁剤、乳剤、液剤、シロップ、エアロゾル(固体として、または液体媒質中で)、例えば、10重量%までの活性化合物を含む軟膏、ゼラチン軟および硬カプセル剤、坐剤、滅菌注射液剤、ならびに滅菌包装散剤の形でありうる。

20

【0110】

製剤を調製する際に、他の成分と混合する前に、活性化合物を粉碎して適切な粒径を提供することができる。活性化合物が実質的に不溶性である場合、化合物を200メッシュ未満の粒径に粉碎することができる。活性化合物が実質的に水溶性である場合、製剤中で実質的に均一な分布を提供するために、粒径を粉碎により、例えば、約40メッシュに調節することができる。

【0111】

適切な賦形剤のいくつかの例には、乳糖、デキストロース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、デンプン、アカシアゴム、リン酸カルシウム、アルギメント、トラガカント、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、微結晶セルロース、ポリビニルピロリドン、セルロース、水、シロップ、およびメチルセルロースが含まれる。製剤はさらに:タルク、ステアリン酸マグネシウム、および鉱油などの滑沢剤;潤滑剤;乳化および懸濁化剤;安息香酸メチルおよびヒドロキシ安息香酸プロピルなどの保存剤;甘味剤;ならびに着香剤を含むことができる。本発明の組成物を、当技術分野において公知の手順を用いて、患者への投与後に活性成分の急速、持続または遅延放出を提供するよう、製剤することができる。

30

【0112】

活性化合物は、広い用量範囲で有効であり得、一般には薬学的に有効な量で投与する。しかし、実際に投与する化合物の量は通常は医師によって、治療する状態、選択した投与経路、投与する実際の化合物、個々の患者の年齢、体重、および反応、患者の症状の重症度などを含む、関連する状況に応じて決定されることが理解されるであろう。

40

【0113】

吸入または吹送のための組成物には、薬学的に許容される水性もしくは有機溶媒、またはその混合物中の液剤および懸濁剤、ならびに散剤が含まれる。液体または固体組成物は、前述の適切な薬学的に許容される賦形剤を含んでいてもよい。いくつかの態様において、局所または全身作用のために、組成物を経口または経鼻呼吸器経路により投与する。組成物は不活性ガスの使用により噴霧することができる。噴霧した液剤を噴霧器具から直接吸ってもよく、または噴霧器具をフェースマスクテント、または間欠的陽圧呼吸機に連結することもできる。液剤、懸濁剤、または散剤組成物を、適切な様式で製剤を送達する器

50

具から経口投与または経鼻投与することができる。

【0114】

患者に投与する化合物または組成物の量は、投与しているもの、予防または治療などの投与の目的、患者の状態、投与の様式などに依存して変動することになる。治療適用において、組成物はすでに疾患を患っている患者に、疾患およびその合併症を治癒する、またはその症状を少なくとも部分的に停止するのに十分な量で投与することができる。これを達成するのに十分な量を「治療的有効量」と呼ぶ。有効用量は、治療中の疾患状態ならびに疾患の重症度、患者の年齢、体重および全身状態などの因子に応じて主治医の判断に依存することになる。

【0115】

患者に投与する組成物は、前述の薬学的組成物の形でありうる。これらの組成物は、通常の滅菌技術によって滅菌することができ、または滅菌ろ過してもよい。水溶液をそのまま使用するために包装することもでき、または凍結乾燥し、凍結乾燥製剤を投与前に滅菌水性担体と混合することもできる。化合物製剤のpHは典型的には3から11の間、より好ましくは5から9の間、最も好ましくは7から8の間であろう。特定の前述の賦形剤、担体、または滅菌剤の使用は薬学的塩の形成をもたらすことが理解されるであろう。

【0116】

本明細書において開示する化合物を、例えば、口腔内、眼内、経口、浸透、非経口（筋肉内、腹腔内、胸骨内、静脈内、皮下）、直腸、局所、経皮、腔および動脈内ならびに関節内注射、注入、および、例えば、ステントにより血管系などの体内設置により投与してもよい。

【0117】

本発明は、式(I~LXVI)の化合物の治療的有効量を含む薬学的組成物を含む1つまたは複数の容器を含む、例えば、癌の治療において有用な薬学的キットも含む。そのようなキットは、望まれる場合には、例えば、当業者には容易に明らかになる、1つまたは複数の薬学的に許容される担体を含む容器、追加の容器などの、様々な通常の薬学的キットの要素の1つまたは複数をさらに含むことができる。投与すべき要素の量、投与の指針、および/または要素の混合の指針を示す、挿入物またはラベルのいずれかでの説明書もキットに含めることができる。

【実施例】

【0118】

実施例1. 購入した化合物

表1~33に示す化合物は、表に示すとおり合成または購入したもので、表中でSは合成したことを示し、Pは購入したことを示す。以下の表34は購入した化合物の会社情報を提供する。

【0119】

10

20

30

【表34】

化合物番号	KU SCC 番号	会社名
I-1	KSC-1-150	Chembridge
I-2	KSC-1-145	Aldrich
I-3	KSC-1-146	Chembridge
I-4	KSC-1-149	Chembridge
I-5	KSC-1-226	Chemdiv
I-6	KSC-1-236	Princeton Biomolecular Research, Inc
I-7	KSC-1-147	Chembridge
I-8	KSC-1-234	Princeton Biomolecular Research, Inc
I-9	KSC-1-227	Chemdiv
I-10	KSC-1-224	Chemdiv
I-11	KSC-1-200	Ryan Scientific, Inc.
I-12	KSC-1-211	Ryan Scientific
I-13	KSC-1-212	Ryan Scientific
I-14	KSC-1-214	Ryan Scientific
I-15	KSC-1-215	Ryan Scientific
I-16	KSC-1-217	Chemdiv
I-17	KSC-1-219	Chemdiv
I-20	KSC-1-220	Chemdiv
I-21	KSC-1-221	Chemdiv
I-22	KSC-1-222	Chemdiv
I-23	KSC-1-223	Chemdiv

10

20

30

I-24	KSC-1-225	Chemdiv
I-25	KSC-1-258	Interchim
I-26	KSC-1-218	Chemdiv
I-27	KSC-1-148	Chembridge
I-28	KSC-1-235	Princeton Biomolecular Research, Inc
I-29	KSC-1-238	Princeton Biomolecular Research, Inc
I-30	KSC-1-237	Princeton Biomolecular Research, Inc
I-31	KSC-1-216	Chemdiv
I-32	KSC-1-193	Albany Molecular Research, Inc.
I-33	KSC-1-194	Albany Molecular Research
I-34	KSC-1-195	Albany Molecular Research
I-35	KSC-1-213	Ryan Scientific
XXII	KSC-1-152	Chembridge
XLIV	KSC-1-151	Chembridge
XLV	KSC-1-260	interchim
XLVI	KSC-1-240	Princeton Biomolecular Research, Inc
XLVII	KSC-1-208	Ryan Scientific
XLVII I	KSC-1-241	Princeton Biomolecular Research, Inc
XXIII	KSC-1-203	Ryan Scientific
XLIX	KSC-1-239	Princeton Biomolecular Research
L	KSC-1-242	Princeton Biomolecular Research
LI	KSC-1-254	Princeton Biomolecular Research, Inc
II-1	KSC-1-153	Chembridge
II-2	KSC-1-251	Princeton Biomolecular Research
II-3	KSC-1-246	Princeton Biomolecular Research
II-4	KSC-1-249	Princeton Biomolecular Research

10

20

30

40

II-5	KSC-1-245	Princeton Biomolecular Research
II-6	KSC-1-250	Princeton Biomolecular Research
II-7	KSC-1-252	Princeton Biomolecular Research
II-9	KSC-1-247	Princeton Biomolecular Research
II-11	KSC-1-248	Princeton Biomolecular Research
II-12	KSC-1-253	Princeton Biomolecular Research
II-13	KSC-1-244	Princeton Biomolecular Research
II-17	KSC-1-259	interchim

10

20

30

40

## 【0120】

## 実施例2. 化合物合成

一般に、その塩および溶媒和物を含む、本発明の化合物は、公知の有機合成技術を用いて調製することができ、多くの可能な合成経路のいずれかによって合成することができる。本発明の化合物を調製するための反応は、有機合成の当業者であれば容易に選択しうる適切な溶媒中で実施することができる。適切な溶媒は、出発原料（反応物）、中間体、または生成物と、反応を実施する温度、すなわち、溶媒の凍結温度から溶媒の沸騰温度までの範囲でありうる温度で、実質的に非反応性でありうる。所与の反応は、1つの溶媒または複数の溶媒の混合物中で実施することができる。特定の反応段階に応じて、特定の反応段階に適した溶媒を選択することができる。

## 【0121】

本発明の化合物の調製は、様々な化学基の保護および脱保護を含みうる。保護および脱保護の必要性、ならびに適切な保護基の選択は、当業者であれば容易に決定することができる。保護基の化学は、例えば、T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd. Ed., Wiley & Sons, Inc., New York (1999)において見いだすことができ、これはその全体が参照により本明細書に組み入れられる。

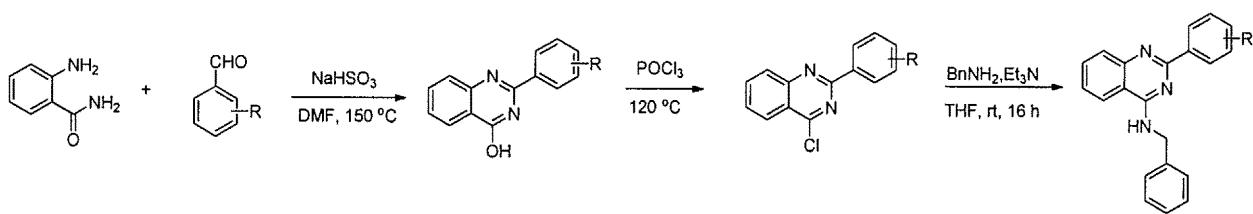
## 【0122】

反応を当技術分野において公知の任意の適切な方法によってモニターすることができる。例えば、生成物の生成を、核磁気共鳴分光法（例えば、<sup>1</sup>Hまたは<sup>13</sup>C）赤外分光法、分光光度法（例えば、UV-可視）、もしくは質量分析法などの分光的手段により、または高性能液体クロマトグラフィ（HPLC）もしくは薄層クロマトグラフィなどのクロマトグラフィによりモニターすることができる。

## 【0123】

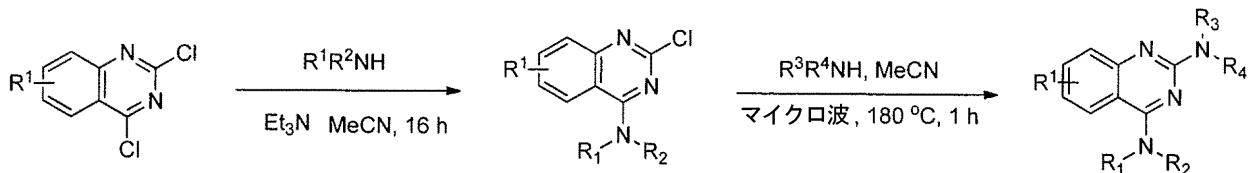
合成した化合物は、以下の3つの合成スキームの1つを用いて合成した。合成スキームIはGavishら、国際公開公報第2008/023357A1号を参照して実施した。

合成スキームI：



【 0 1 2 4 】

合成スキームIIはGahmanら、米国特許第2009/0209536 A1号を参照して実施した。  
合成スキームII：



【 0 1 2 5 】

合成スキームIII:



【 0 1 2 6 】

## 代表的な化合物の合成：

N<sub>2</sub>,N<sub>4</sub>-ジベンジル-8-メトキシキナゾリン-2,4-ジアミン。（化合物番号 VI-5）。アセトニトリル（1mL）中の2,4-ジクロロ-8-メトキシキナゾリン（50mg、0.22mmol）の懸濁液に、ベンジルアミン（0.12mL、1.09mmol、5当量）を加えた。混合物をマイクロ波照射下、180℃で1時間加熱した。濃縮残渣をシリカゲルクロマトグラフィ（酢酸エチル）で精製して、白色固体を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400

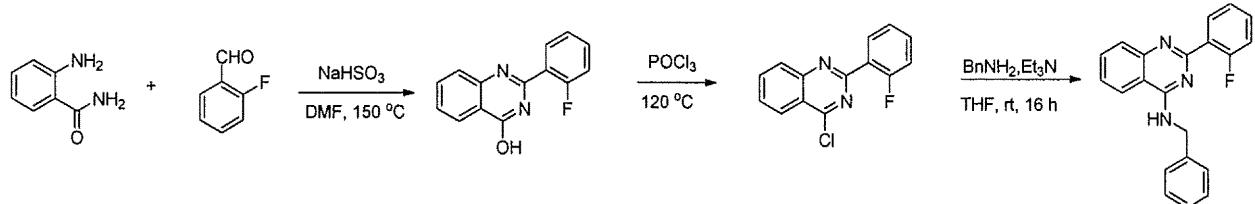
MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.44 – 7.18 (m, 11H), 7.11 (dd,  $J$  = 1.6, 7.9 Hz, 1H), 7.07 – 6.93 (m, 2H), 5.86 (s, br. 1H), 5.49 (s, br. 1H), 4.78 (d,  $J$  = 5.7 Hz, 2H), 4.75 (d,  $J$  = 5.7 Hz, 2H), 3.99 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  160.1, 159.3, 153.2, 144.2, 140.2, 138.7, 128.7, 128.4, 128.0, 127.5, 126.8, 120.4, 112.5, 111.2, 110.9, 55.9, 45.7, 45.2. HRMS (m/z): calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) 371.1872; found 371.1871

【 0 1 2 7 】

合成スキームのいくつかの具体例を以下に示す。

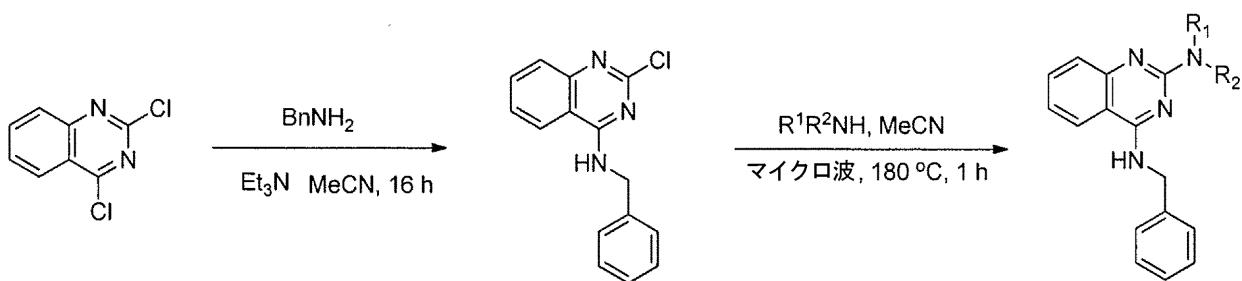
【 0 1 2 8 】

具体的には、XXIVについて、合成スキームは以下に示すとおりである。



【 0 1 2 9 】

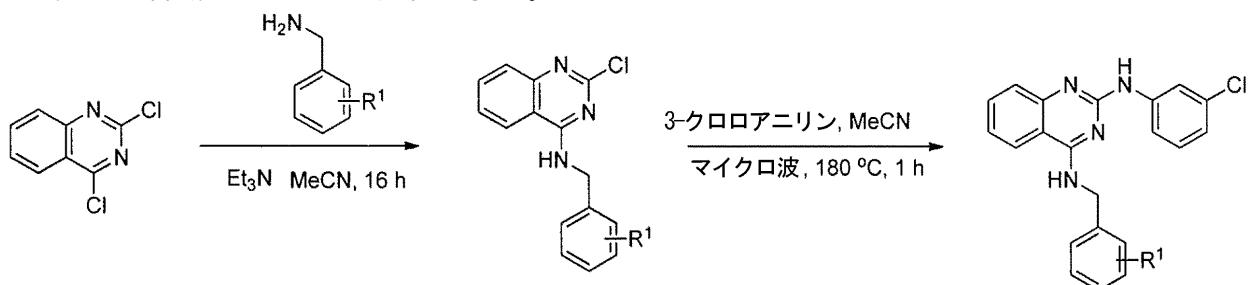
式(1)の合成スキームを以下に示す。



【0130】

式IIIの合成スキームを以下に示す。

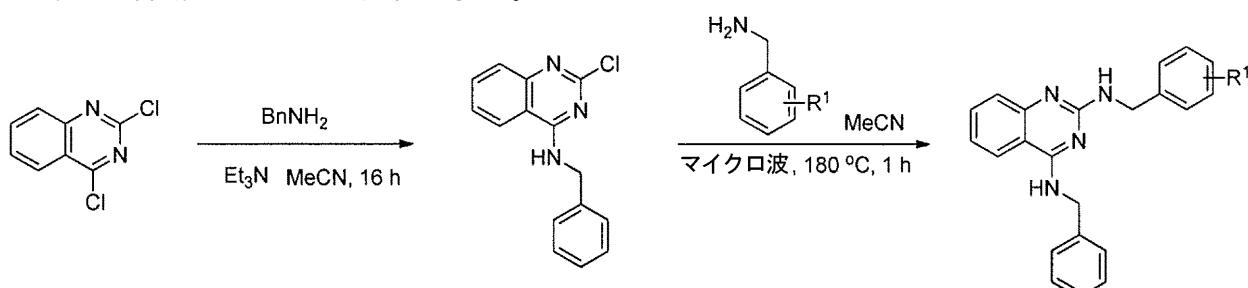
10



【0131】

式IVの合成スキームを以下に示す。

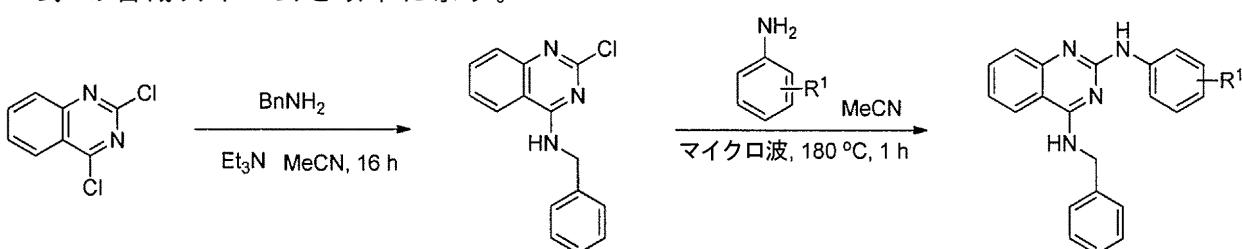
20



【0132】

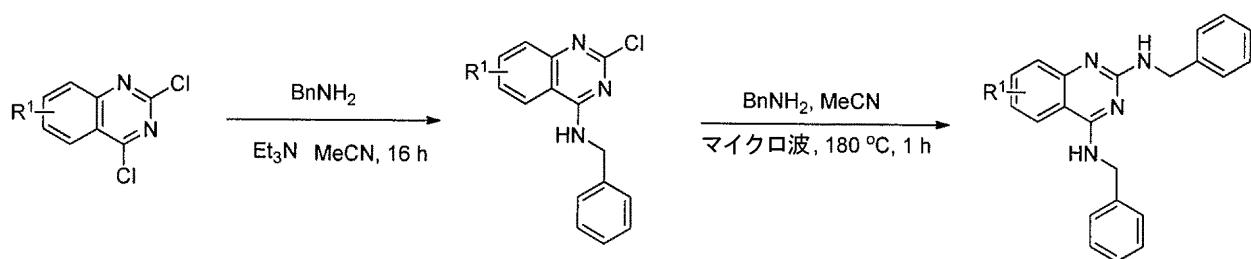
式Vの合成スキームを以下に示す。

30

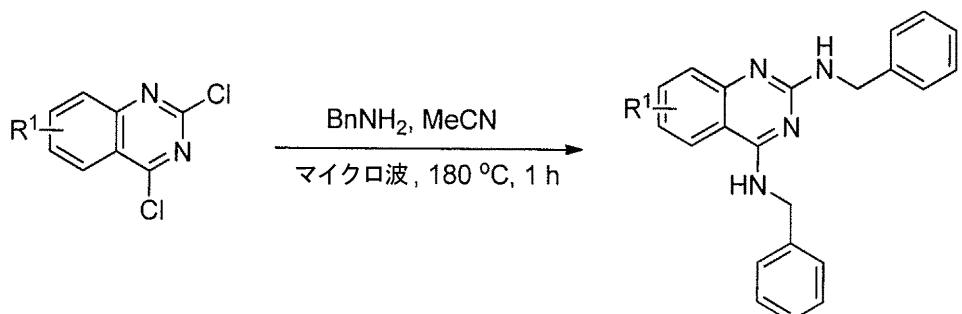


【0133】

式VIの合成スキームを以下に示す。



10

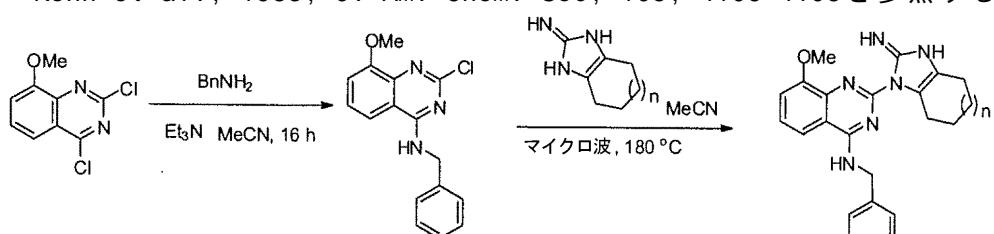


【0134】

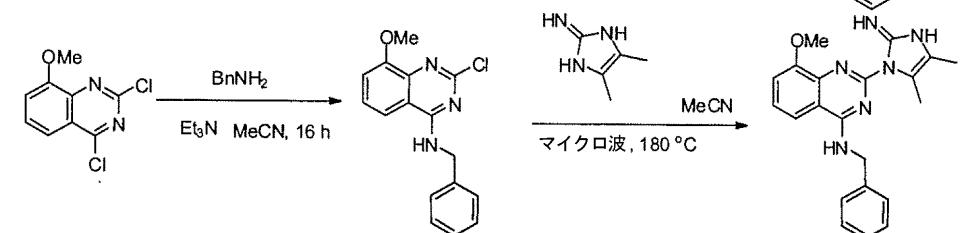
実施例3. 化合物誘導体LII、LIII、LIV、LVおよびLVIの合成

Kohn et al., 1983, J. Am. Chem. Soc., 105, 4106-4108を参照する合成スキーム。

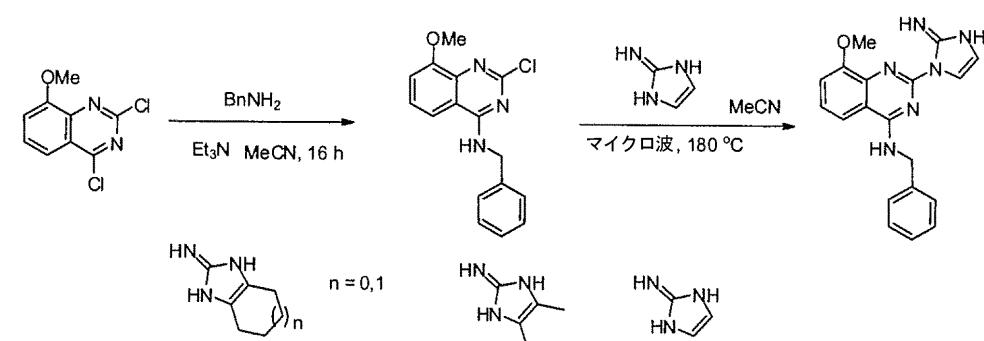
20



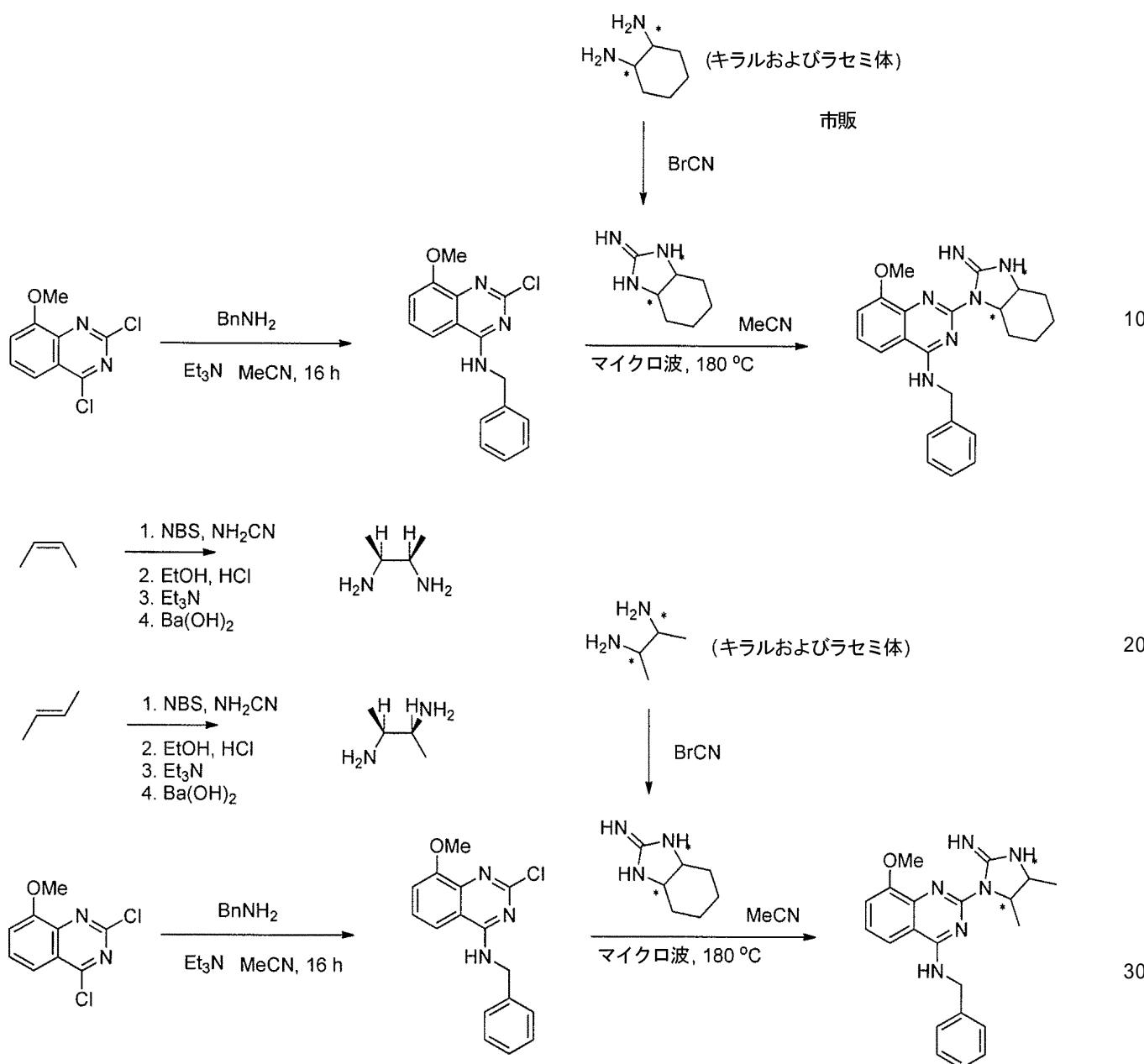
30



40

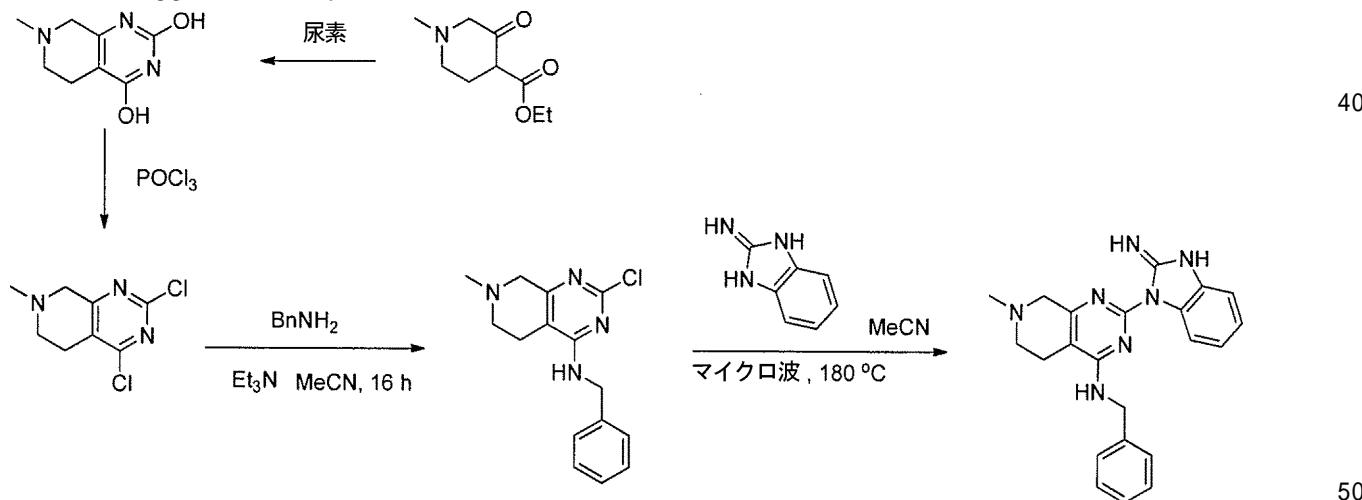


市販



【0 1 3 5】

実施例4. 化合物誘導体LVII、LVIII、LXII、LXIII、LXIV、LXV、およびLXVIの合成

LVIIの合成スキーム。LVIIIおよびLXII～LXVIについて、本明細書に開示するスキームおよびZaugg, 1984, *Synthesis*, 86-110に関する以下のスキームを参照する。

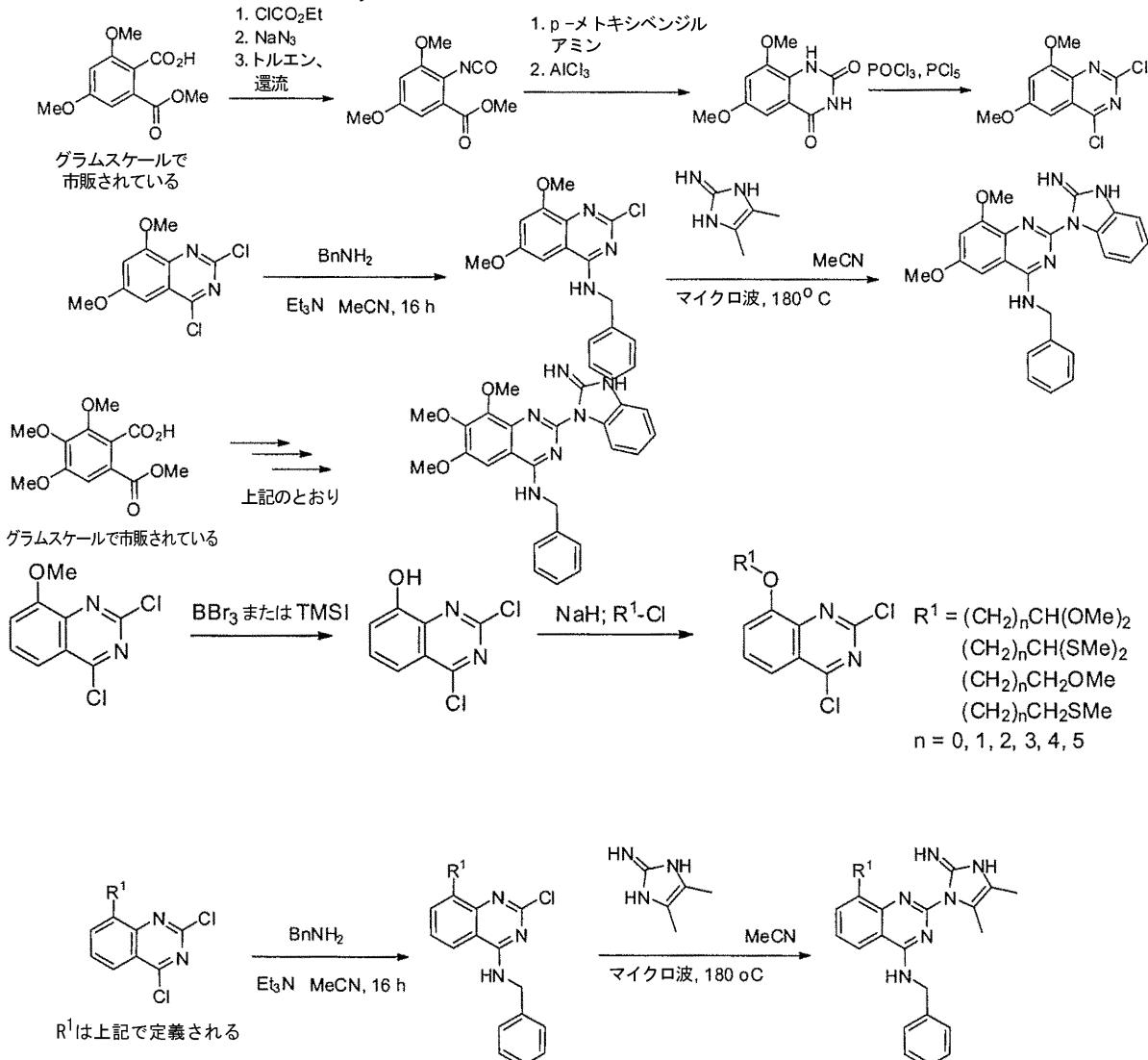
40

50

## 【0136】

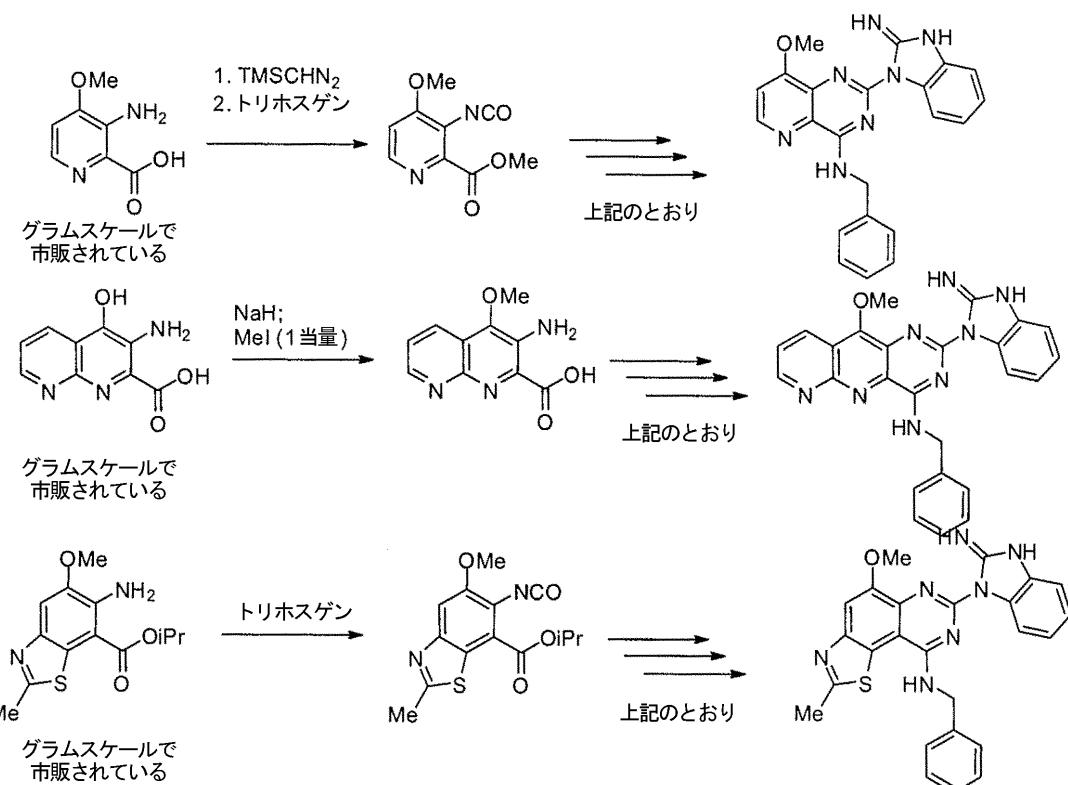
## 実施例5. 化合物誘導体LIXおよびLXIの合成：

Tikad et al., 2006, Synlett, 1938-1942を参照するLIXの合成スキーム。



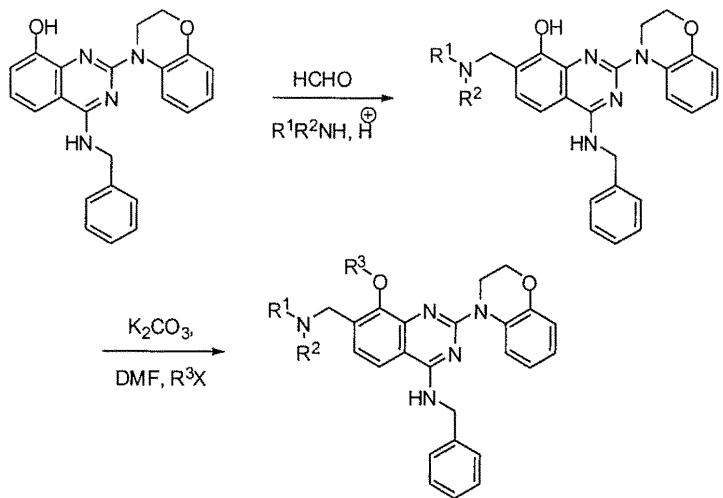
## 【0137】

上記の反応およびLIXについての参考文献を参照するLXの合成スキーム。



## 【0138】

## 実施例6. 化合物LXIの合成 :

Zaugg, 1984, *Synthesis*, 86-110を参照するLXIの合成スキーム。

## 【0139】

## 実施例7. ATPアーゼアッセイ法

アッセイ緩衝液 (2.5×濃度を20 μL、1× = 50mM トリスpH7.4、20mM MgCl<sub>2</sub>、1mM EDTA、0.5mM TCEP) を96穴プレートの各ウェルに分配した。精製p97 (50 μMを25 μL) を1×アッセイ緩衝液975 μL中で希釈し、10 μLを各ウェルに分配した。次いで試験化合物 (10 μL) または5%DMSO (10 μL) を各ウェルに加え、プレートを室温で10分間インキュベートした。各ウェルに500 μM ATP (pH7.5) 10 μLを加え、室温で60分間インキュベートし、次いでKinase Glo Plus試薬 (Promega) 50 μLを加え、続いて最後に室温、暗所で10分間インキュベートすることにより、ATPアーゼアッセイ法を実施した。ルミネセンスをAnalyst AD (Molecular Devices) で読み取った。化合物を一連の濃度 (0、0.048、0.24、1.2、6、30 μM) で三通りアッセイした。各反応について残存活性のパーセントを以下の式を用いて計算した：((試験化合物-高対照)/(低対照-高対照)) \* 100。試験化合物は試験化合物を

含むウェルと規定し、低対照はDMSOを含むウェルと規定し、高対照はp97タンパク質を含まないウェルと規定する。IC<sub>50</sub>値を、様々な化合物濃度での残存活性のパーセンテージ( RA% )を、JUMP INプログラムを用いての非線形回帰分析によりラングミュア式 [ RA% = 100/(1 + [化合物]/IC<sub>50</sub>)]に当てはめることで計算した。結果を平均+/-標準誤差で表した。

【0140】

Myriad 12および19によるアッセイ法について、kinase Glo Plus (Promega) の代わりに100 μLのbiomol green reagent (Enzo Life Sciences) を各ウェルに加え、630nmの吸光度を測定した。これは、これらの化合物がルシフェラーゼ活性を妨害したために行った。ルシフェラーゼ活性を妨害する化合物によるアッセイ法について、kinase Glo Plus (Promega) の代わりに100 μLのbiomol green reagent (Enzo Life Sciences) を各ウェルに加え、630nmの吸光度を測定した。

10

【0141】

実施例8. Ub<sup>G76V</sup>-GFP分解アッセイ法

ウェルごとに100msの曝露時間で2つのGFP画像を取得し、HeLa細胞の面積あたりの平均GFP強度を、MetaXpressソフトウェアを用いて判定した。300~500個の細胞の平均GFP強度をExcelを用いて計算した。規準化GFP強度を以下の式を用いて計算した：(試験化合物-背景)/(基準GFP強度-背景)。式中：試験化合物は試験化合物で処理したUb<sup>G76V</sup>-GFP発現細胞の平均GFP強度と規定する。背景はHeLa細胞の背景GFP強度と規定する。基準GFP強度はDMSOで処理したUb<sup>G76V</sup>-GFP発現細胞の平均GFP強度と規定する。分解速度定数(k)を、90から180分の範囲の時間に対してLn(規準化GFP強度)をプロットし、その直線範囲の傾きから得た。各化合物の残存kのパーセントを以下の式を用いて計算する(試験化合物/DMSO対照)\*100。式中：試験化合物は試験化合物を含むウェルから求めたkと規定し、DMSO対照はDMSOを含むウェルから求めたkと規定する。IC<sub>50</sub>値を、様々な化合物濃度での残存kのパーセンテージ( k% )を、JUMP INプログラムを用いての非線形回帰分析によりラングミュア式 [ k% = 100/(1 + [化合物]/IC<sub>50</sub>)]に当てはめることで計算した。結果を平均+/-標準誤差で表した。

20

【0142】

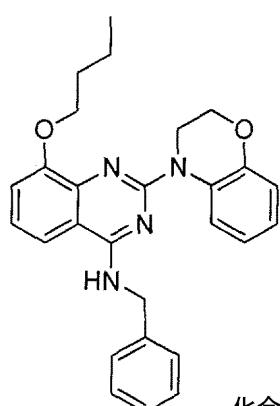
実施例9. 化合物のNMR分析

30

すべての化合物のNMRデータを付録に添付する。<sup>1</sup>Hおよび<sup>13</sup>CスペクトルをBruker Avance 400または500MHz分光計で記録した。化学シフトは百万分率で報告し、溶媒の残存プロトンシグナルを基準とした。

【0143】

付録



KSC-25-30

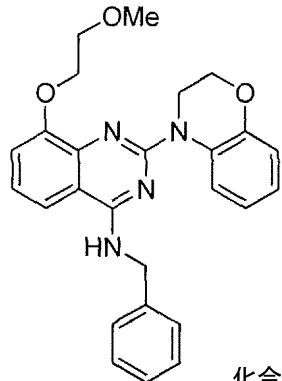
化合物番号 VII-15

2-(2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-4(3H)-イル)-N-ベンジル-8-ブトキシキナゾリン-4-アミン。

40

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ 8.37 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.47 – 7.31 (m, 5H), 7.20 – 7.07 (m, 2H), 7.04 (dd, *J* = 1.5, 7.5 Hz, 1H), 7.00 – 6.89 (m, 2H), 6.89 – 6.77 (m, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.84 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 4.48 – 4.38 (m, 2H), 4.35 – 4.32 (m, 2H), 4.15 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.04 – 1.89 (m, 2H), 1.72 – 1.62 (m, 2H), 1.08 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159.7, 155.9, 153.6, 146.2, 143.7, 138.5, 128.8, 128.3, 127.7, 127.6, 124.4, 123.1, 121.9, 119.5, 116.6, 112.7, 112.1, 111.8, 68.6, 66.1, 45.4, 42.1, 31.4, 19.4, 14.0. HRMS (m/z): calcd for C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (M+H) 441.2291; found 441.2296



KSC-25-29

化合物番号 VII-14

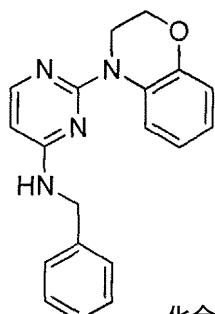
10

2- (2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-4(3H)-イル)-N-ベンジル-8-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-アミン。

<sup>1</sup>H NMR (400

20

MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.28 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.40 – 7.39 (m, 4H), 7.37 – 7.32 (m, 1H), 7.21 – 7.19 (m, 1H), 7.13 – 7.09 (m, 2H), 6.99 – 6.88 (m, 2H), 6.83 – 6.79 (m, 1H), 5.86 (s, br. 1H), 4.83 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 4.45 – 4.38 (m, 2H), 4.38 – 4.27 (m, 4H), 3.97 – 3.88 (m, 2H), 3.56 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159.7, 156.0, 153.2, 146.2, 143.9, 138.4, 128.8, 128.1, 127.7, 127.6, 124.5, 123.2, 121.9, 119.4, 116.6, 114.0, 113.0, 111.9, 71.1, 68.8, 66.1, 59.5, 45.4, 42.1, 29.7. HRMS (m/z): calcd for C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (M+H) 443.2083; found 443.2088



KSC-25-28

化合物番号 XX

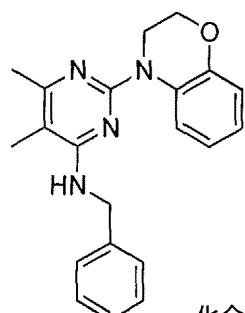
30

2- (2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-4(3H)-イル)-N-ベンジルピリミジン-4-アミン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.08 –

7.96 (m, 2H), 7.45 – 7.30 (m, 5H), 7.01 – 6.89 (m, 2H), 6.89 – 6.78 (m, 1H), 5.91 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.57 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H), 4.35 – 4.27 (m, 2H), 4.27 – 4.17 (m, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 162.6, 159.7, 156.2, 146.3, 138.5, 128.7, 127.8, 127.5, 127.4, 124.4, 123.6, 119.6, 116.8, 66.0, 45.3, 42.1. HRMS (m/z): calcd for C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>4</sub>O (M+H) 319.1559; found 319.1555

40



KSC-25-24

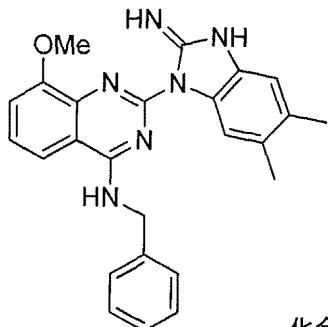
化合物番号 X

2- (2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-4(3H)-イル)-N-ベンジル-5,6-ジメトキシピリミジン-4

50

- アミン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.13 – 7.99 (m, 1H), 7.42 – 7.30 (m, 5H), 6.94 – 6.87 (m, 2H), 6.81 – 6.74 (m, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.69 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.31 – 4.26 (m, 2H), 4.29 – 4.23 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.01 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 161.7, 160.9, 157.2, 145.9, 139.5, 128.6, 128.4, 127.5, 127.2, 124.0, 122.7, 119.5, 116.6, 101.8, 65.9, 45.3, 42.2, 22.2, 10.9. HRMS (m/z): calcd for C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>O (M+H) 347.1872; found 347.1872

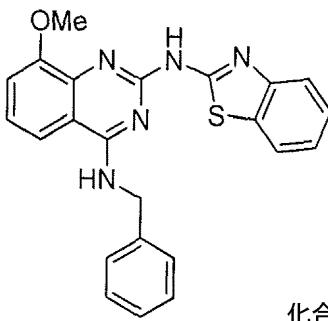


KSC-25-23

化合物番号XXI

N-ベンジル-2-(2-イミノ-5,6-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-1-イル)-8-メトキシキナゾリン-4-アミン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.27 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.09 (s, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.47 – 7.39 (m, 3H), 7.39 – 7.30 (m, 3H), 7.25 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.98 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.04 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO) δ 160.9, 154.2, 153.5, 140.9, 140.2, 138.5, 130.0, 129.7, 128.5, 126.9, 126.5, 126.2, 124.7, 115.7, 115.5, 114.1, 112.8, 112.7, 56.1, 44.4, 19.7. HRMS (m/z): calcd for C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>N<sub>6</sub>O (M+H) 425.2090; found 425.2090



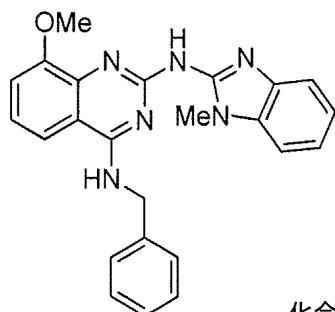
KSC-25-22

化合物番号XI-5

N2-(ベンゾ[d]チアゾル-2-イル)-N4-ベンジル-8-メトキシキナゾリン-2,4-ジアミン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ

11.43 (s, br. 1H), 8.91 (s, 1H), 7.91 – 7.75 (m, 2H), 7.62 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.40 – 7.30 (m, 3H), 7.30 – 7.11 (m, 4H), 4.94 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, DMSO) δ 160.3, 160.2, 153.5, 153.3, 149.7, 141.8, 139.3, 132.4, 128.3, 127.5, 126.8, 125.5, 122.9, 121.9, 120.8, 119.2, 117.7, 114.1, 112.5, 55.8, 44.1. HRMS (m/z): calcd for C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>N<sub>5</sub>OS (M+H) 414.1389; found 414.1390



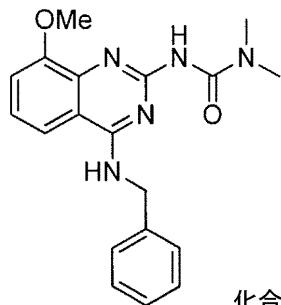
KSC-25-21

### 化合物番号 XI-6

N4-ベンジル-8-メトキシ-N2-(1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-2-イル)キナゾリン-2,4-ジアミン。

<sup>1</sup>H NMR (500

MHz, DMSO)  $\delta$  9.36 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.24 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.93 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.50 – 7.39 (m, 2H), 7.35 (td,  $J$  = 2.7, 9.5 Hz, 3H), 7.25 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 7.16 (d,  $J$  = 5.4 Hz, 2H), 6.93 (s, 1H), 4.88 (d,  $J$  = 5.7 Hz, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.42 (s, 3H). HRMS (m/z): calcd for  $C_{24}H_{23}N_6O$  (M+H) 411.1933; found 411.1937



KSC-25-19

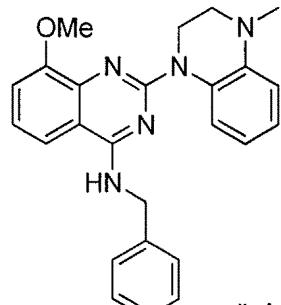
### 化合物番号 XI-7

3-(4-(ベンジルアミノ)-8-メトキシキナゾリン-2-イル)-1,1-ジメチル尿素。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.46 –

7.41 (m, 2H), 7.41 – 7.35 (m, 2H), 7.33 (dt,  $J$  = 2.2, 5.6 Hz, 1H), 7.10 (dd,  $J$  = 2.2, 7.2 Hz, 1H), 7.01 – 6.93 (m, 2H), 5.78 (s, 1H), 4.84 (d,  $J$  = 5.4 Hz, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.29 (s, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.5, 159.3, 153.2, 144.3, 139.0, 128.7, 128.0, 127.4, 119.9, 112.5, 110.9, 110.2, 56.0, 45.2, 37.0

LC条件下において安定ではない。



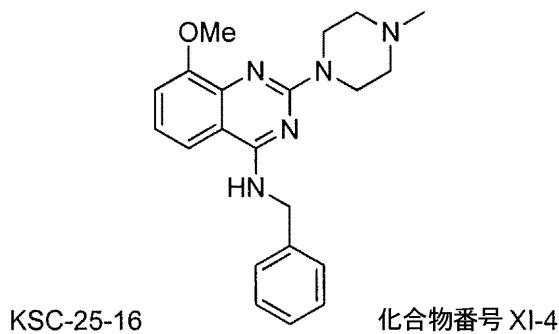
KSC-25-17

### 化合物番号 VII-12

N-ベンジル-8-メトキシ-2-(4-メチル-3,4-ジヒドロキノキサリン-1(2H)-イル)キナゾリン-4-アミン。

<sup>1</sup>H NMR (400

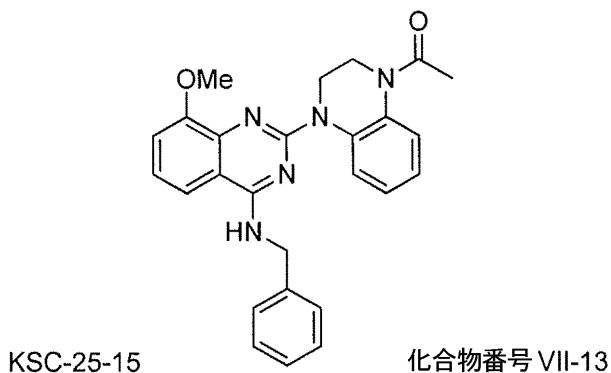
MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.77 (dd, *J* = 1.4, 8.1 Hz, 1H), 7.44 – 7.30 (m, 5H), 7.14 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.08 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.05 – 7.01 (m, 1H), 6.96 (dd, *J* = 4.2, 11.2 Hz, 1H), 6.73 (dd, *J* = 1.3, 8.2 Hz, 1H), 6.58 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.77 (s, 1H), 4.77 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 4.47 – 4.36 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.49 – 3.38 (m, 2H), 2.99 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159.5, 156.8, 153.8, 143.9, 139.4, 138.7, 128.7, 127.9, 127.5, 127.1, 124.6, 123.7, 121.2, 115.3, 112.4, 111.7, 111.3, 111.1, 56.2, 51.0, 45.3, 41.8, 38.7. HRMS (m/z): calcd for C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>N<sub>5</sub>O (M+H) 412.2137; found 412.2148



N-ベンジル-8-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キナゾリン-4-アミン。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.47

(t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J* = 1.4, 8.0 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.30 (dd, *J* = 4.8, 10.3 Hz, 2H), 7.21 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.03 (dd, *J* = 1.3, 7.8 Hz, 1H), 6.99 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.68 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.71 (s, 4H), 2.27 (t, *J* = 4.9 Hz, 4H), 2.17 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, DMSO) δ 159.6, 157.8, 152.8, 143.6, 140.1, 128.1, 127.3, 126.6, 120.0, 114.1, 111.8, 110.8, 55.5, 54.6, 45.9, 43.7, 43.3. HRMS (m/z): calcd for C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>5</sub>O (M+H) 364.2137; found 364.2142



1-(4-(4-(ベンジルアミノ)-8-メトキシキナゾリン-2-イル)-3,4-ジヒドロキノキサリン-1(2H)-イル)エタノン。

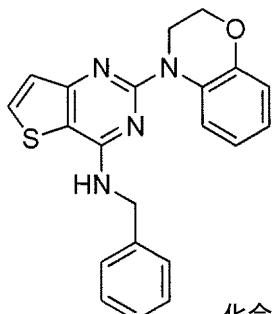
<sup>1</sup>H NMR

(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.34 – 7.21 (m, 5H), 7.15 – 6.87 (m, 6H), 5.98 – 5.73 (m, 1H), 4.70 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 4.19 (s, br. 2H), 3.96 (s, br. 2H), 3.92 (s, 3H), 2.18 (s, 3H). HRMS (m/z): calcd for C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (M+H) 440.2087; found 440.2096

30

40

30



KSC-25-14

化合物番号 IX

10

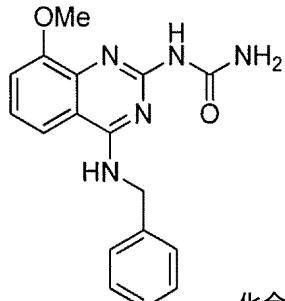
2-(2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-4(3H)-イル)-N-ベンジルチエノ[3,2-d]ピリミジン-4-アミン。

10

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz,

DMSO) δ 8.39 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.86 (dd, *J* = 1.5, 8.3 Hz, 1H), 7.36 – 7.29 (m, 4H), 7.28 – 7.21 (m, 1H), 7.19 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 6.90 – 6.84 (m, 1H), 6.82 (dd, *J* = 1.7, 8.1 Hz, 1H), 6.68 (ddd, *J* = 1.7, 7.1, 8.6 Hz, 1H), 4.66 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 4.23 – 4.16 (m, 2H), 4.15 – 4.13 (m, 2H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, DMSO) δ 160.9, 157.7, 156.7, 145.6, 139.7, 133.0, 128.3, 128.2, 127.0, 126.6, 124.3, 123.7, 122.7, 119.1, 116.2, 107.6, 65.3, 43.4, 42.1. HRMS (m/z): calcd for C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>N<sub>4</sub>OS (M+H) 375.1280; found 375.1284

20



KSC-25-12

化合物番号 XI-3

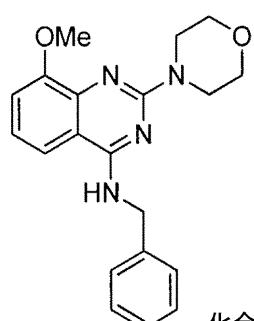
30

1-(4-(ベンジルアミノ)-8-メトキシキナゾリン-2-イル)尿素。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.32 (d, *J* = 7.1 Hz,

1H), 7.58 (dd, *J* = 1.3, 8.2 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.31 (dd, *J* = 4.9, 10.3 Hz, 2H), 7.23 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 6.96 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.13 (s, 2H), 4.73 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, DMSO) δ 160.2, 159.8, 152.6, 143.6, 139.9, 128.2, 127.9, 127.3, 126.6, 119.5, 114.0, 111.3, 111.0, 55.2, 43.1. HRMS (m/z): calcd for C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (M+H) 324.1460; found 324.1449

40



KSC-25-10

化合物番号 XI-2

N-ベンジル-8-メトキシ-2-モルホリノキナゾリン-4-アミン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.52 (t, *J* = 5.7

Hz, 1H), 7.63 (dd, *J* = 1.9, 7.6 Hz, 1H), 7.41 – 7.35 (m, 2H), 7.35 – 7.28 (m, 2H), 7.26 – 7.18 (m, 1H), 7.08 – 6.98 (m, 2H), 4.70 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.74 – 3.66 (m, 4H), 3.64 – 3.54 (m, 4H).

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO) δ 159.7, 157.9, 152.9, 143.4, 140.0, 128.2, 127.3, 126.6, 120.3, 114.2, 112.0, 111.0, 66.1, 55.5, 44.2, 43.7. HRMS (m/z): calcd for C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (M+H) 351.1821; found 351.1814



2-(2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-4(3H)-イル)-8-メトキシ-N-(チアゾル-5-イルメチル)キナゾリン-4-アミン。

<sup>1</sup>H NMR

(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.71 (s, 1H), 8.29 – 8.01 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.16 (s, 2H), 7.06 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.96 – 6.84 (m, 3H), 6.28 – 5.93 (m, 1H), 5.03 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 4.53 – 4.42 (m, 2H), 4.42 – 4.29 (m, 2H), 4.01 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159.3, 156.0, 153.6, 146.4, 143.7, 142.1, 135.7, 127.8, 124.4, 123.6, 122.2, 119.5, 116.9, 113.9, 112.4, 111.7, 66.3, 56.1, 42.4, 37.3. HRMS (m/z): calcd for C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S (M+H) 406.1338; found 406.1341



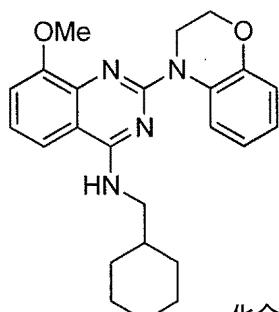
2-(1H-ベンゾ[d]イミダゾル-1-イル)-N-ベンジル-8-メトキシキナゾリン-4-アミン。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO) δ

9.27 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.72 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.53 – 7.42 (m, 3H), 7.39 – 7.30 (m, 5H), 7.25 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.92 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 4.01 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, DMSO) δ 160.6, 154.3, 151.5, 144.5, 142.1, 141.2, 139.2, 131.8, 128.4, 127.2, 126.9, 125.1, 124.0, 123.1, 119.6, 115.9, 114.14, 114.12, 113.0, 56.1, 44.3. HRMS (m/z): calcd for C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>N<sub>5</sub>O (M+H) 382.1668; found 382.1658

30

40



KSC-16-299

化合物番号 XII-6

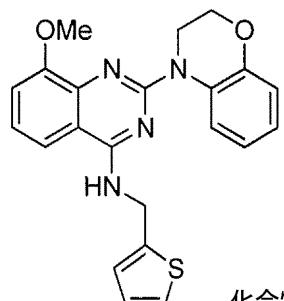
2-(2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-4(3H)-イル)-N-(シクロヘキシルメチル)-8-メトキシキナゾリン-4-アミン。 10

<sup>1</sup>H NMR

(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.26 (dd, *J* = 1.4, 8.1 Hz, 1H), 7.20 – 7.09 (m, 2H), 7.03 (dd, *J* = 1.9, 7.1 Hz, 1H), 7.01 – 6.86 (m, 3H), 5.69 (s, 1H), 4.46 (dd, *J* = 3.6, 5.2 Hz, 2H), 4.37 (dd, *J* = 3.6, 5.2 Hz, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.54 – 3.42 (m, 2H), 1.87 – 1.71 (m, 6H), 1.40 – 1.13 (m, 4H), 1.04 (q, *J* = 12.0 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.0, 156.4, 153.9, 146.2, 143.4, 128.2, 124.4, 123.1, 121.7, 119.3, 116.7, 112.2, 111.9, 111.2, 66.2, 56.1, 47.6, 42.2, 37.8, 31.1, 26.5, 25.9. HRMS (m/z): calcd for C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (M+H) 405.2291; found 405.2289

10

20



KSC-16-295

化合物番号 XII-5

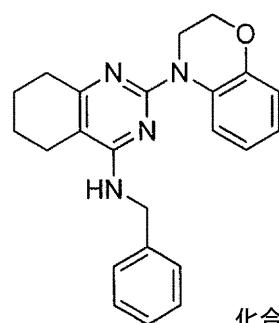
2-(2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-4(3H)-イル)-8-メトキシ-N-(チオフェン-2-イルメチル)キナゾリン-4-アミン。 30

30

<sup>1</sup>H NMR

(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.25 (dd, *J* = 1.4, 8.2 Hz, 1H), 7.27 (dd, *J* = 1.3, 5.1 Hz, 1H), 7.19 – 7.09 (m, 2H), 7.08 – 7.02 (m, 2H), 6.99 (ddd, *J* = 2.5, 4.1, 8.1 Hz, 1H), 6.95 (dd, *J* = 1.8, 4.0 Hz, 1H), 6.93 – 6.86 (m, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.98 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 4.47 (dd, *J* = 3.6, 5.3 Hz, 2H), 4.37 (dd, *J* = 3.6, 5.3 Hz, 2H), 4.02 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159.3, 156.1, 153.9, 146.2, 143.6, 141.2, 128.1, 126.9, 126.2, 125.4, 124.4, 123.3, 122.0, 119.5, 116.7, 112.4, 111.7, 111.5, 66.2, 56.1, 42.3, 40.2. HRMS (m/z): calcd for C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S (M+H) 405.1385; found 405.1383

40



KSC-16-290

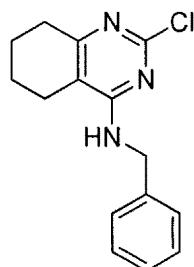
化合物番号 VIII

2-(2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-4(3H)-イル)-N-ベンジル-8-メトキシキナゾリン-4-アミン。 50

50

<sup>1</sup>H NMR (400

MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.09 – 8.01 (m, 1H), 7.42 – 7.30 (m, 5H), 6.92 – 6.86 (m, 2H), 6.80 – 6.73 (m, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.69 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.28 (dd, *J* = 3.1, 5.0 Hz, 2H), 4.23 (dd, *J* = 3.1, 5.0 Hz, 2H), 2.67 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 2.32 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 1.93 – 1.77 (m, 4H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 162.5, 160.7, 157.3, 145.9, 139.5, 128.6, 128.5, 127.5, 127.3, 123.9, 122.6, 119.5, 116.6, 103.8, 65.9, 45.0, 42.2, 32.2, 22.6, 22.5, 21.9. HRMS (m/z): calcd for C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>O (M+H) 373.2028; found 373.2030



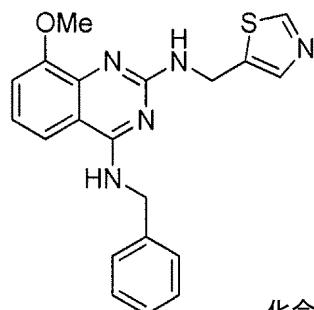
KSC-16-285

10

N-ベンジル-2-クロロ-5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン-4-アミン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.44 – 7.31 (m, 5H), 4.95 (s, 1H), 4.71 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 2.71 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 2.28 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 1.95 – 1.74 (m, 4H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 164.3, 161.7, 157.5, 138.2, 128.8, 128.1, 127.8, 110.3, 45.4, 31.6, 21.9, 21.9

20



KSC-16-283

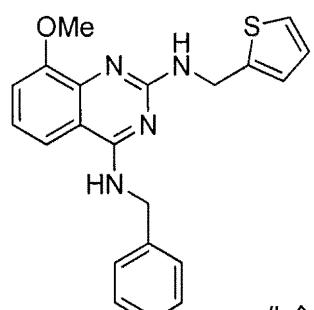
化合物番号 XI-15

30

N4-ベンジル-8-メトキシ-N2-(チアゾル-5-イルメチル)キナゾリン-2,4-ジアミン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.86 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.43 – 7.11 (m, 6H), 7.02 (d, *J* = 13.8 Hz, 2H), 4.83 – 4.55 (m, 4H), 3.84 (s, 3H). HRMS (m/z): calcd for C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>5</sub>OS (M+H) 378.1389; found 378.1384

40



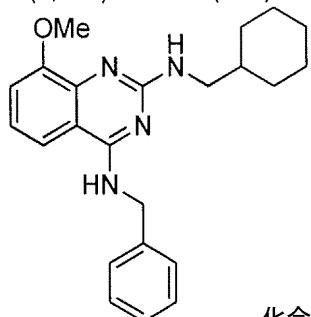
KSC-16-282

化合物番号 XI-14

N4-ベンジル-8-メトキシ-N2-(チオフェン-2-イルメチル)キナゾリン-2,4-ジアミン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ

8.33 (s, 1H), 7.53 (dd, *J* = 1.3, 8.0 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.24 – 7.16 (m, 3H), 7.13 (dd, *J* = 6.0, 8.3 Hz, 1H), 6.98 – 6.83 (m, 3H), 6.83 – 6.72 (m, 1H), 4.66 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 4.57 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H). HRMS (m/z): calcd for C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub>OS (M+H) 377.1436; found 377.1433



KSC-16-278

化合物番号 XI-13

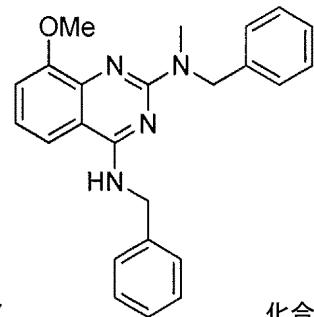
10

N4-ベンジル-N2-(シクロヘキシルメチル)-8-メトキシキナゾリン-2,4-ジアミン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ

8.58 – 7.91 (m, 1H), 7.50 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.22 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.14 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.85 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.79 – 6.12 (m, 1H), 4.63 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.02 (s, 2H), 1.53 (s, br. 5H), 1.42 – 1.21 (m, 1H), 1.00 (s, br., 3H), 0.72 (s, br., 2H). HRMS (m/z): calcd for C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>N<sub>4</sub>O (M+H) 377.2341; found 377.2338

20



KSC-16-277

化合物番号 XI-12

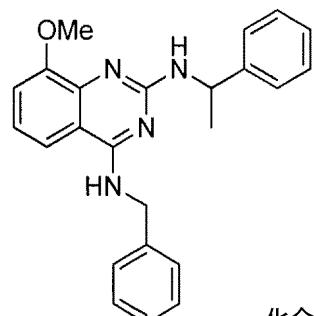
30

N2,N4-ジベンジル-8-メトキシ-N2-メチルキナゾリン-2,4-ジアミン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.40 –

7.19 (m, 10H), 7.12 (dd, *J* = 2.0, 7.3 Hz, 1H), 7.07 – 6.93 (m, 2H), 5.81 (s, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.75 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.28 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159.6, 159.1, 153.4, 139.4, 138.9, 128.7, 128.3, 127.9, 127.5, 127.4, 126.7, 120.1, 112.5, 111.1, 110.6, 56.1, 52.5, 45.2, 34.7. HRMS (m/z): calcd for C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>O (M+H) 385.2028; found 385.2024

40



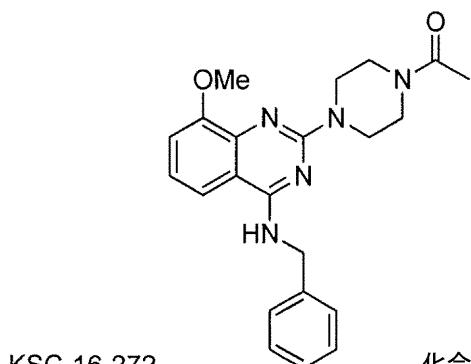
KSC-16-273

化合物番号 XI-II

N4-ベンジル-8-メトキシ-N2-(1-フェニルエチル)キナゾリン-2,4-ジアミン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.39

(d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.36 – 7.24 (m, 7H), 7.23 – 7.16 (m, 1H), 7.04 (dd, *J* = 2.2, 7.4 Hz, 1H), 6.96 (td, *J* = 4.3, 7.5 Hz, 2H), 5.77 (s, 1H), 5.52 (s, 1H), 5.33 – 5.16 (m, 1H), 4.69 (dd, *J* = 9.4, 11.0 Hz, 2H), 3.99 (s, 3H), 1.53 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.0, 158.7, 153.1, 145.9, 144.3, 138.8, 128.7, 128.3, 128.0, 127.4, 126.5, 126.0, 120.2, 112.5, 110.9, 110.7, 55.9, 51.1, 45.1, 23.5. HRMS (m/z): calcd for C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>O (M+H) 385.2028; found 385.2018



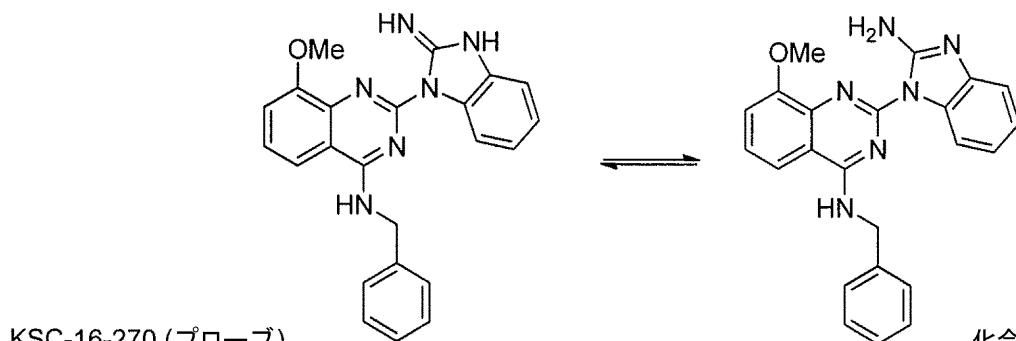
KSC-16-272

化合物番号 XI-I9

1-(4-(4-(ベンジルアミノ)-8-メトキシキナゾリン-2-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン  
。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ 7.43 – 7.34 (m, 4H), 7.34 – 7.29 (m, 1H), 7.16 (dd, *J* = 1.3, 8.2 Hz, 1H), 7.05 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.99 (dd, *J* = 1.2, 7.8 Hz, 1H), 5.97 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.81 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.98 – 3.94 (m, 2H), 3.91 (dd, *J* = 4.3, 6.3 Hz, 2H), 3.74 – 3.63 (m, 2H), 3.58 – 3.46 (m, 2H), 2.15 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 169.2, 159.8, 158.4, 153.4, 143.9, 138.7, 128.7, 127.8, 127.5, 121.0, 112.6, 111.2, 111.0, 56.1, 46.4, 45.4, 44.0, 43.8, 41.6, 21.5. HRMS (m/z): calcd for C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> (M+H) 392.2087; found 392.2084



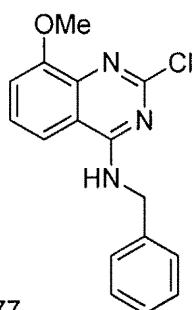
KSC-16-270 (プローブ)

化合物番号 VII-16

2-(2-アミノ-1H-ベンゾ[d]イミダゾル-1-イル)-N-ベンジル-8-メトキシキナゾリン-4-アミン。

<sup>1</sup>H NMR (400

MHz, DMSO) δ 9.33 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.31 – 8.05 (m, 3H), 7.93 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.50 – 7.39 (m, 3H), 7.39 – 7.30 (m, 3H), 7.25 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.03 (td, *J* = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 6.87 – 6.76 (m, 1H), 4.92 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO) δ 160.8, 154.7, 153.5, 153.4, 142.8, 140.0, 138.5, 131.5, 128.5, 126.9, 126.6, 124.9, 122.5, 118.7, 114.8, 114.6, 114.1, 113.0, 112.7, 56.1, 44.5. HRMS (m/z): calcd for C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>N<sub>6</sub>O (M+H) 397.1777; found 397.1776



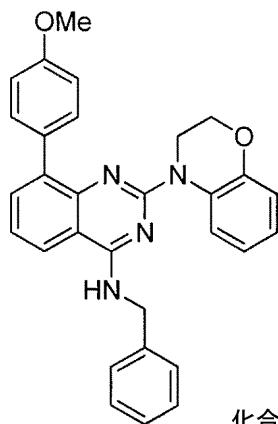
KSC-16-252 および 177

10

N-ベンジル-2-クロロ-8-メトキシキナゾリン-4-アミン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.38 – 7.22 (m, 6H),

7.12 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.78 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H)



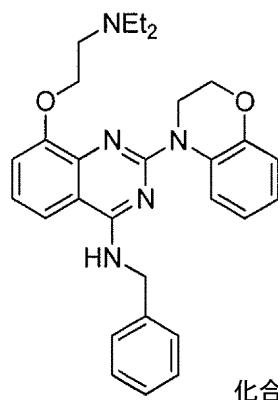
KSC-16-268

20

化合物番号 VII-II

2-(2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-4(3H)-イル)-N-ベンジル-8-(4-メトキシフェニル)キナゾリン-4-アミン。

30

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.17 – 8.09 (m, 1H), 7.75 – 7.69 (m, 2H), 7.68 (dd, J = 1.4, 7.3 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 1.3, 8.2 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 1.9, 3.5 Hz, 4H), 7.39 – 7.32 (m, 1H), 7.28 – 7.21 (m, 1H), 7.07 – 7.00 (m, 2H), 6.92 (dtd, J = 1.6, 8.1, 9.9 Hz, 2H), 6.77 – 6.70 (m, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.85 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 4.33 – 4.25 (m, 4H), 3.92 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.1, 158.8, 156.1, 149.5, 146.2, 138.6, 137.6, 133.1, 131.9, 131.6, 128.8, 128.2, 127.7, 127.6, 125.1, 123.2, 121.9, 119.5, 119.4, 116.5, 113.2, 111.6, 66.1, 55.4, 45.5, 42.1. HRMS (m/z): calcd for C<sub>30</sub>H<sub>27</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (M+H) 475.2134; found 475.2135

KSC-16-265

40

化合物番号 VII-10

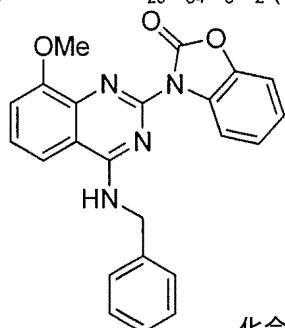
2-(2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-4(3H)-イル)-N-ベンジル-8-(2-(ジエチルアミノ)エトキシ)キナゾリン-4-アミン。

50

<sup>1</sup>H NMR

(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.98 – 7.79 (m, 1H), 7.31 – 7.22 (m, 6H), 7.05 (s, 2H), 6.85 (s, 2H), 6.70 (s, 1H), 4.75 (d, *J* = 5.5, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.21 (s, 4H), 3.48 (s, 2H), 3.21 (d, *J* = 7.3, 4H), 1.32 (t, *J* = 7.3, 6H).

HRMS (m/z): calcd for C<sub>29</sub>H<sub>34</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (M+H) 484.2713; found 484.2712



KSC-16-262

化合物番号 VII-17

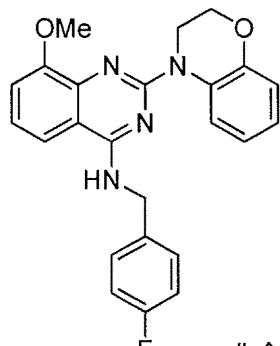
10

3-(4-(ベンジルアミノ)-8-メトキシキナゾリン-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾル-2(3H)-オン。  
。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO)

δ 9.22 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.40 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.38 – 7.31 (m, 3H), 7.27 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.15 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.86 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO) δ 160.8, 154.3, 150.7, 150.1, 141.6, 141.2, 139.1, 129.3, 128.4, 127.4, 126.9, 125.8, 123.8, 123.4, 114.1, 114.0, 113.8, 113.0, 109.5, 56.0, 43.9. HRMS (m/z): calcd for C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (M+H) 399.1457; found 399.1451

20



KSC-16-261

化合物番号 XII-4

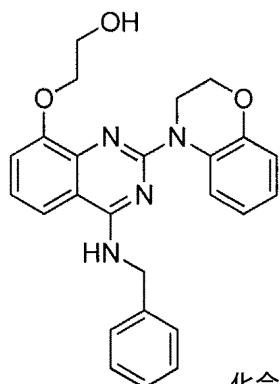
30

2-(2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-4(3H)-イル)-N-(4-フルオロベンジル)-8-メトキシキナゾリン-4-アミン。

<sup>1</sup>H NMR (400

MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.12 – 7.87 (m, 1H), 7.25 (s, br. 2H), 7.14 – 7.02 (m, 2H), 6.98 – 6.93 (m, 2H), 6.84 (s, br. 2H), 6.78 – 6.56 (m, 1H), 5.89 – 5.66 (m, 1H), 4.69 (s, br. 2H), 4.32 (s, br. 2H), 4.24 (s, br. 2H), 3.92 (s, 3H). HRMS (m/z): calcd for C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (M+H) 417.1727; found 417.1726

40



KSC-16-260

化合物番号 VII-9

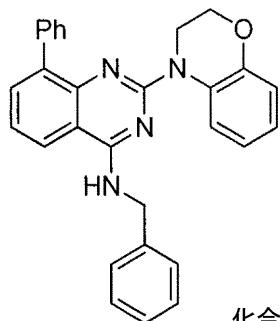
10

2-((2-(2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-4(3H)-イル)-4-(ベンジルアミノ)キナゾリン-8-イル)オキシ)エタノール。

<sup>1</sup>H NMR (400

MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.05 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 5.9, 7.5 Hz, 6H), 7.20 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.97 – 6.91 (m, 1H), 6.84 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.84 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.34 (s, 4H), 4.29 – 4.18 (m, 2H), 3.92 – 3.81 (m, 2H). HRMS (m/z): calcd for C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (M+H) 429.1927; found 429.1925

20



KSC-16-255

化合物番号 VII-8

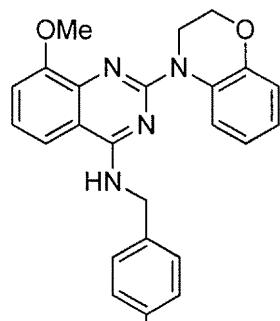
30

2-(2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-4(3H)-イル)-N-ベンジル-8-フェニルキナゾリン-4-アミン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ 8.03 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.69 – 7.55 (m, 3H), 7.50 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.34 – 7.22 (m, 5H), 7.18 – 7.11 (m, 1H), 6.79 (dt, J = 6.6, 8.1 Hz, 2H), 6.62 (dd, J = 4.3, 10.9 Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.76 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.18 (s, 4H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.0, 156.1, 149.5, 146.2, 139.5, 138.5, 138.1, 133.5, 130.5, 128.8, 128.2, 127.7, 127.7, 127.6, 126.9, 125.0, 123.2, 121.8, 120.0, 119.4, 116.4, 111.6, 66.0, 45.5, 42.0. HRMS (m/z): calcd for C<sub>29</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>O (M+H) 445.2028; found 445.2025

40



KSC-16-251

NHFmoc

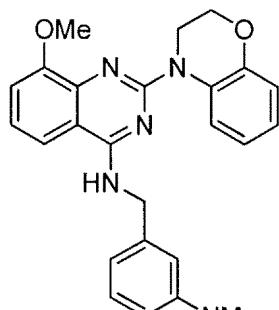
化合物番号 XII-3

50

(9H-フルオレン-9-イル)メチル(4-(((2-(2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-4(3H)-イル)-8-メトキシキナゾリン-4-イル)アミノ)メチル)フェニル)カルバメート。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.24 – 8.06 (m, 1H), 7.81 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.64 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.44 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.41 – 7.30 (m, 5H), 7.23 – 7.09 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.94 (s, 2H), 6.88 – 6.78 (m, 1H), 6.78 – 6.61 (m, 1H), 5.99 – 5.71 (m, 1H), 4.77 (s, br. 2H), 4.58 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 4.42 (s, br. 2H), 4.34 – 4.28 (m, 3H), 4.02 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159.7, 153.4, 143.7, 141.4, 137.0, 128.6, 127.8, 127.6, 127.2, 124.9, 120.1, 119.0, 111.8, 66.9, 66.2, 56.2, 47.1, 44.9, 42.2, 29.7. HRMS (m/z): calcd for C<sub>39</sub>H<sub>34</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> (M+H) 636.2611; found 636.2613

10



KSC-16-243

化合物番号 XII-2

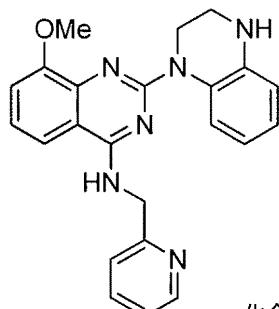
20

2-(2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-4(3H)-イル)-N-(3-(ジメチルアミノ)ベンジル)-8-メトキシキナゾリン-4-アミン。

<sup>1</sup>H

NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.39 – 8.15 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.14 (s, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (s, 2H), 6.90 – 6.82 (m, 1H), 6.76 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 6.71 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.93 – 5.72 (m, 1H), 4.77 (s, br. 2H), 4.46 (s, br. 2H), 4.36 (s, br. 2H), 4.02 (s, 3H), 2.95 (s, 6H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159.7, 151.0, 139.2, 129.5, 124.4, 123.1, 121.8, 119.5, 116.7, 116.0, 112.4, 112.2, 111.4, 111.8, 111.8, 66.2, 56.1, 46.2, 42.2, 40.6. HRMS (m/z): calcd for C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (M+H) 442.2243; found 442.2239

30



KSC-16-241

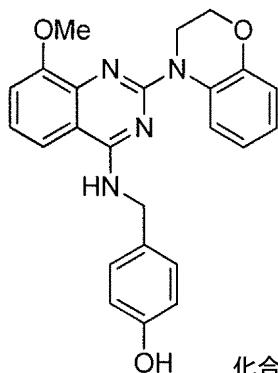
化合物番号 XLIII

2-(3,4-ジヒドロキノキサリン-1(2H)-イル)-8-メトキシ-N-(ピリジン-2-イルメチル)キナゾリン-4-アミン。

<sup>1</sup>H NMR (400

MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.51 (s, 1H), 7.83 – 7.66 (m, 1H), 7.57 (dd, *J* = 5.9, 7.7 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.06 (s, 2H), 6.94 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.89 – 6.77 (m, 1H), 6.77 – 6.68 (m, 1H), 6.64 – 6.50 (m, 2H), 4.78 (s, br. 2H), 4.27 (s, br. 2H), 3.91 (s, 3H), 3.39 (s, br. 2H). HRMS (m/z): calcd for C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>6</sub>O (M+H) 399.1933; found 399.1929

40



KSC-16-235

化合物番号 XII-10

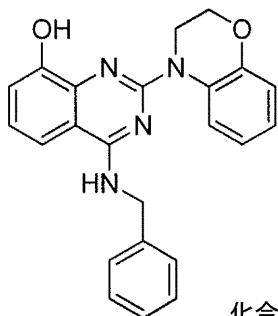
10

4-(((2-(2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-4(3H)-イル)-8-メトキシキナゾリン-4-イル)アミノ)メチル)フェノール。

<sup>1</sup>H NMR

(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.01 (s, 1H), 7.13 – 7.11 (m, 3H), 7.03 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.91 – 6.78 (m, 2H), 6.72 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 4.62 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 4.31 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 4.23 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159.6, 155.3, 146.3, 130.2, 129.3, 124.2, 123.5, 122.1, 119.5, 116.8, 115.6, 112.7, 111.8, 111.6, 66.2, 56.1, 44.9, 42.3. HRMS (m/z): calcd for C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (M+H) 415.1770; found 415.1760

20



KSC-16-232

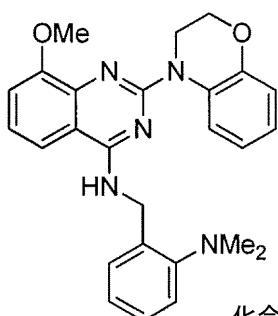
化合物番号 VII-7

30

2-(2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-4(3H)-イル)-4-(ベンジルアミノ)キナゾリン-8-オール。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ

7.88 (s, 1H), 7.30 (d, J = 4.6 Hz, 4H), 7.28 – 7.21 (m, 1H), 7.09 – 7.06 (m, 2H), 7.02 – 6.88 (m, 2H), 6.86 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 6.79 – 6.74 (m, 1H), 4.76 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.23 (s, 4H). HRMS (m/z): calcd for C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (M+H) 385.1665; found 385.1657



KSC-16-227

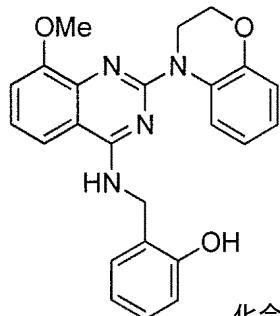
化合物番号 XII-9

40

2-(2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-4(3H)-イル)-N-(2-(ジメチルアミノ)ベンジル)-8-メトキシキナゾリン-4-アミン。

<sup>1</sup>H

NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.16 (s, 1H), 7.31 (s, br. 1H), 7.21 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.14 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.04 – 6.97 (m, 3H), 6.94 – 6.91 (m, 1H), 6.89 – 6.85 (m, 2H), 6.84 – 6.74 (m, 1H), 4.82 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 4.40 – 4.36 (m, 2H), 4.29 – 4.27 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.71 (s, 6H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159.8, 132.2, 129.6, 128.4, 124.4, 124.0, 121.8, 120.0, 119.3, 116.7, 112.4, 112.3, 111.2, 66.2, 56.1, 44.7, 43.4, 42.2. HRMS (m/z): calcd for C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (M+H) 442.2243; found 442.2233



KSC-16-222

化合物番号 XII-8

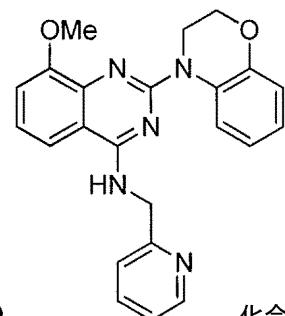
10

2-(((2-(2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-4(3H)-イル)-8-メトキシキナゾリン-4-イル)アミノ)メチル)フェノール。

<sup>1</sup>H NMR (400

20

MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.91 (s, br. 1H), 7.97 (s, br. 1H), 7.14 – 7.04 (m, 3H), 7.01 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.91 – 6.85 (m, 2H), 6.82 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.73 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.68 (s, br. 2H), 4.30 (s, 4H), 3.87 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159.9, 155.8, 146.3, 130.8, 129.9, 124.0, 122.8, 119.9, 119.7, 117.4, 117.2, 112.6, 112.1, 111.7, 66.0, 56.1, 43.1, 42.0. HRMS (m/z): calcd for C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (M+H) 415.1770; found 415.1763



KSC-16-219

化合物番号 XII-7

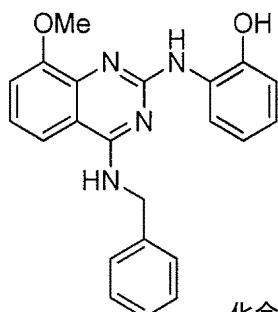
30

2-(2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-4(3H)-イル)-8-メトキシ-N-(ピリジン-2-イルメチル)キナゾリン-4-アミン。

<sup>1</sup>H NMR

40

(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.53 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.59 (td, *J* = 1.7, 7.7 Hz, 1H), 7.32 (s, br. 1H), 7.22 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.18 – 7.12 (m, 1H), 7.09 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 6.93 – 6.77 (m, 3H), 4.79 (d, *J* = 4.6 Hz, 2H), 4.39 – 4.32 (m, 2H), 4.28 – 4.22 (m, 2H), 3.92 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159.7, 156.6, 149.0, 146.3, 136.7, 124.2, 123.3, 122.4, 122.2, 119.4, 116.8, 112.2, 122.0, 111.5, 66.2, 56.1, 45.9, 42.3. HRMS (m/z): calcd for C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (M+H) 400.1773; found 400.1768



KSC-16-203

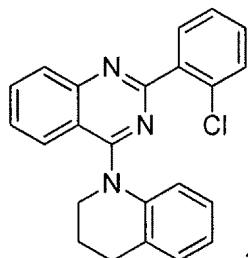
化合物番号 XI-10

2-((4-(ベンジルアミノ)-8-メトキシキナゾリン-2-イル)アミノ)フェノール。

10

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.47 – 7.31

(m, 5H), 7.16 – 7.10 (m, 3H), 7.10 – 7.06 (m, 1H), 7.03 (td, *J* = 2.0, 6.8 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 6.87 – 6.78 (m, 1H), 6.08 (s, br. 1H), 4.83 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.99 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.3, 156.5, 153.2, 149.3, 137.9, 128.9, 128.3, 128.0, 127.8, 125.3, 122.5, 121.8, 120.9, 119.6, 112.1, 111.9, 111.2, 56.1, 45.4. HRMS (m/z): calcd for C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (M+H) 373.1665; found 373.1657



KSC-16-197

化合物番号 XXIV

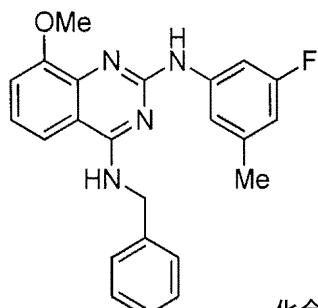
20

2-(2-クロロフェニル)-4-(3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)キナゾリン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ

8.03 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.99 – 7.92 (m, 1H), 7.74 (ddd, *J* = 1.4, 6.9, 8.4 Hz, 1H), 7.54 (ddd, *J* = 1.3, 5.7, 6.9 Hz, 2H), 7.41 (pd, *J* = 1.8, 7.4 Hz, 2H), 7.26 (ddd, *J* = 1.3, 6.9, 8.4 Hz, 2H), 7.04 (td, *J* = 1.3, 7.4 Hz, 1H), 6.98 (td, *J* = 1.7, 7.7 Hz, 1H), 6.83 – 6.74 (m, 1H), 4.19 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.97 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.19 (p, *J* = 6.6 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 162.0, 161.4, 152.4, 142.7, 138.7, 132.9, 132.7, 131.8, 130.6, 130.3, 130.0, 129.0, 128.9, 126.8, 126.2, 126.1, 125.5, 123.4, 120.7, 116.3, 47.8, 27.0, 24.2. HRMS (m/z): calcd for C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>3</sub> (M+H) 372.1268; found 372.1266

30



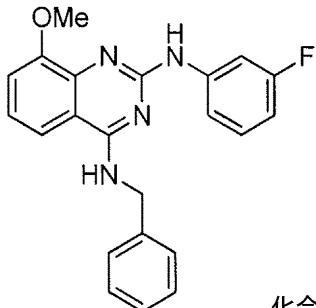
KSC-16-196

化合物番号 XI-18

40

N4-ベンジル-N2-(3-フルオロ-5-メチルフェニル)-8-メトキシキナゾリン-2,4-ジアミン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.53 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 7.41 – 7.22 (m, 5H), 7.12 – 7.00 (m, 2H), 7.00 – 6.89 (m, 2H), 6.41 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 5.84 (s, 1H), 4.80 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.20 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 164.4, 162.0, 160.2, 156.4, 153.7, 141.8, 141.7, 140.1, 140.0, 138.0, 128.9, 127.9, 127.8, 122.0, 114.6, 112.4, 111.7, 111.3, 109.0, 108.7, 103.3, 103.0, 56.1, 45.7, 21.58, 21.56. HRMS (m/z): calcd for C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>4</sub>O (M+H) 389.1778; found 389.1781



KSC-16-194

化合物番号 XI-17

10

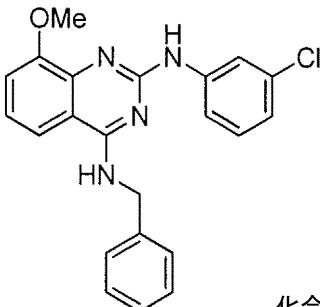
20

30

40

N4-ベンジル-N2-(3-フルオロフェニル)-8-メトキシキナゾリン-2,4-ジアミン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.73 (dt, *J* = 2.1, 11.8 Hz, 1H), 7.42 – 7.20 (m, 6H), 7.15 – 7.00 (m, 4H), 6.96 (dd, *J* = 1.7, 7.3 Hz, 1H), 6.64 – 6.51 (m, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.79 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 164.5, 162.1, 160.2, 156.3, 153.7, 143.3, 142.2, 142.1, 138.0, 129.7, 129.6, 128.9, 127.9, 127.8, 122.1, 114.0, 114.0, 112.4, 111.8, 111.3, 108.1, 107.8, 106.1, 105.8, 56.1, 45.7. HRMS (m/z): calcd for C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>4</sub>O (M+H) 375.1621; found 375.1626

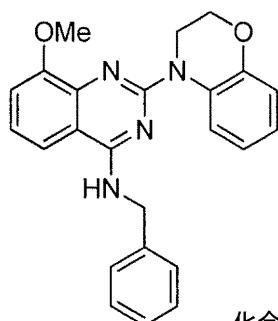


KSC-16-193

化合物番号 XI-16

N4-ベンジル-N2-(3-クロロフェニル)-8-メトキシキナゾリン-2,4-ジアミン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.03 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.51 – 7.33 (m, 6H), 7.28 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 7.23 – 7.12 (m, 3H), 7.07 (dd, *J* = 1.9, 7.1 Hz, 1H), 6.96 (ddd, *J* = 0.9, 2.0, 7.9 Hz, 1H), 5.94 (s, br. 1H), 4.90 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 4.05 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.2, 156.3, 153.7, 141.7, 138.0, 134.4, 129.7, 128.9, 127.9, 127.8, 122.1, 121.4, 118.8, 116.7, 112.4, 111.8, 111.3, 56.1, 45.7. HRMS (m/z): calcd for C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>4</sub>O (M+H) 391.1326; found 391.1325



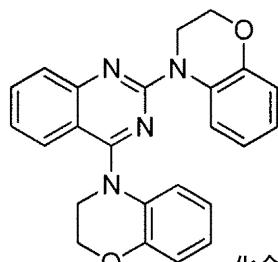
KSC-16-191

化合物番号 VII-6

2-(2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-4(3H)-イル)-N-ベンジル-8-メトキシキナゾリン-4-アミン。

10

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.21 – 8.08 (m, 1H), 7.46 – 7.31 (m, 5H), 7.18 – 7.11 (m, 2H), 7.05 (dd, *J* = 1.6, 7.3 Hz, 1H), 6.99 – 6.88 (m, 2H), 6.80 (ddd, *J* = 2.3, 6.5, 8.7 Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.83 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 4.50 – 4.40 (m, 2H), 4.40 – 4.29 (m, 2H), 4.03 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159.7, 156.2, 153.9, 146.2, 143.6, 138.5, 128.8, 128.1, 127.8, 127.6, 124.3, 123.2, 121.9, 119.4, 116.7, 112.3, 111.8, 111.4, 66.2, 56.1, 45.4, 42.2. HRMS (m/z): calcd for C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (M+H) 399.1821; found 399.1824



KSC-16-190

化合物番号 XII-II

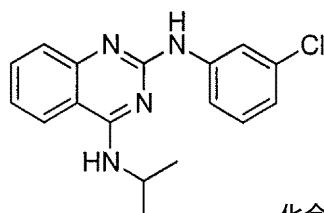
20

4,4'-(キナゾリン-2,4-ジイル)ビス(3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

30

δ 8.03 (dd, *J* = 1.5, 8.2 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* = 0.8, 8.4 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 0.8, 8.5 Hz, 1H), 7.53 (ddd, *J* = 1.4, 6.7, 8.4 Hz, 1H), 7.00 (ddd, *J* = 1.4, 6.7, 8.2 Hz, 1H), 6.96 – 6.75 (m, 5H), 6.71 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.67 – 6.53 (m, 1H), 4.48 – 4.36 (m, 2H), 4.36 – 4.22 (m, 4H), 4.07 – 3.95 (m, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 161.4, 156.4, 154.0, 146.4, 145.7, 133.3, 129.7, 127.7, 127.0, 126.2, 124.3, 124.0, 123.8, 122.2, 120.4, 120.0, 119.5, 117.3, 117.0, 113.7, 66.5, 66.1, 45.6, 42.3. HRMS (m/z): calcd for C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (M+H) 397.1665; found 397.1664



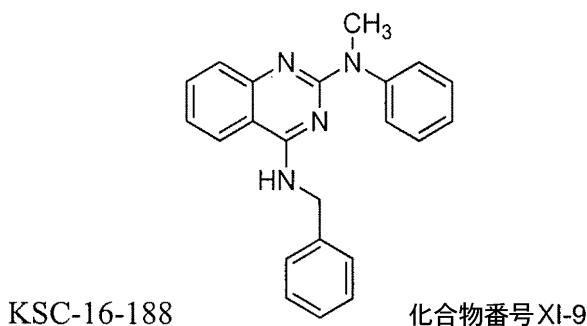
KSC-16-189

化合物番号 XLII

40

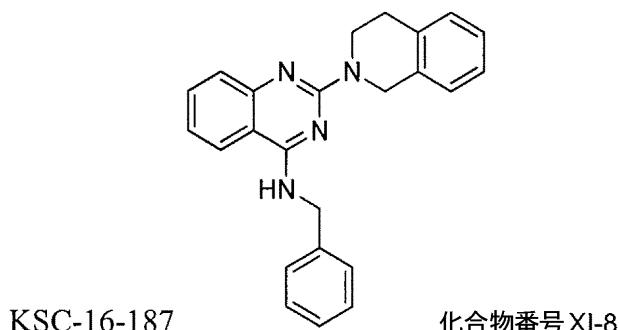
N<sub>2</sub>-(3-クロロフェニル)-N<sub>4</sub>-イソプロピルキナゾリン-2,4-ジアミン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.06 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.64 – 7.42 (m, 3H), 7.31 (ddd, *J* = 0.9, 2.1, 8.2 Hz, 1H), 7.25 – 7.03 (m, 3H), 6.88 (ddd, *J* = 0.9, 2.0, 7.9 Hz, 1H), 5.39 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.44 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H), 1.31 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159.5, 156.6, 151.1, 141.8, 134.4, 132.9, 129.6, 126.3, 122.4, 121.4, 120.6, 118.9, 116.7, 111.5, 43.1, 22.7. HRMS (m/z): calcd for C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>CIN<sub>4</sub> (M+H) 313.1220; found 313.1221



N4-ベンジル-N2-メチル-N2-フェニルキナゾリン-2,4-ジアミン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.36 (dd, *J* = 1.3, 4.6 Hz, 2H), 7.31 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.26 – 7.09 (m, 7H), 7.05 – 7.00 (m, 2H), 7.00 – 6.94 (m, 1H), 6.90 (ddd, *J* = 3.3, 4.9, 8.2 Hz, 1H), 5.58 (s, 1H), 4.38 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.45 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159.2, 158.9, 152.2, 146.3, 138.9, 132.5, 128.6, 128.4, 128.0, 127.3, 126.6, 126.5, 124.6, 121.3, 120.6, 110.9, 45.0, 38.2. HRMS (m/z): calcd for C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub> (M+H) 341.1766; found 341.1766

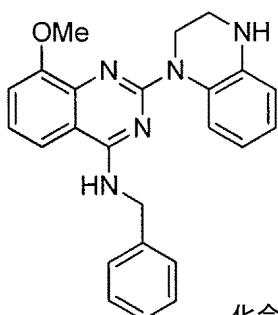


N-ベンジル-2-(3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)キナゾリン-4-アミン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.45 (d, *J* = 3.6 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.33 – 7.21 (m, 3H), 7.16 – 7.03 (m, 4H), 7.03 – 6.89 (m, 1H), 5.73 (s, br. 1H), 4.95 (s, 2H), 4.78 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 4.07 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.84 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159.6, 139.0, 135.5, 134.9, 132.6, 128.7, 128.6, 127.9, 127.5, 126.6, 126.03, 125.95, 120.9, 120.7, 110.3, 46.4, 45.3, 41.5, 29.2. HRMS (m/z): calcd for C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub> (M+H) 367.1923; found 367.1921

30

40



KSC-16-182

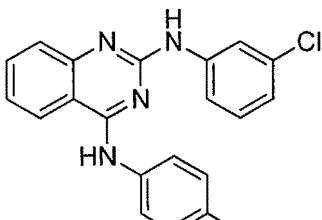
化合物番号VII-5

N-ベンジル-2-(3,4-ジヒドロキノキサリン-1(2H)-イル)-8-メトキシキナゾリン-4-アミン 10

。

<sup>1</sup>H NMR (400

MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.72 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.37 – 7.21 (m, 5H), 7.04 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.98 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.77 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 6.59 – 6.44 (m, 2H), 5.68 (s, 1H), 4.69 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 4.33 – 4.24 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.48 – 3.37 (m, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159.6, 156.8, 153.8, 138.7, 137.0, 128.7, 127.9, 127.5, 126.7, 125.2, 123.5, 121.3, 118.8, 116.1, 114.5, 112.4, 111.7, 111.3, 56.2, 45.3, 42.5, 41.5. HRMS (m/z): calcd for C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>5</sub>O (M+H) 398.1981; found 398.1974



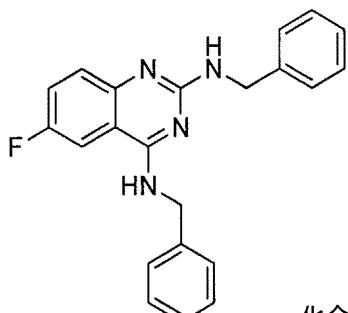
KSC-16-176

化合物番号XXV-5

N<sub>2</sub>-(3-クロロフェニル)-N<sub>4</sub>-(4-クロロフェニル)キナゾリン-2,4-ジアミン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ

7.97 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.78 – 7.61 (m, 5H), 7.46 – 7.36 (m, 4H), 7.32 (ddd, *J* = 2.1, 6.1, 8.2 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.01 (ddd, *J* = 0.9, 2.0, 7.9 Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 158.1, 156.0, 151.8, 141.2, 136.6, 134.5, 133.5, 129.7, 129.7, 129.2, 126.9, 123.4, 123.2, 122.1, 120.4, 119.2, 117.2, 111.5. HRMS (m/z): calcd for C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub> (M+H) 381.0674; found 381.0668



KSC-16-175

化合物番号VI-15

N<sub>2</sub>,N<sub>4</sub>-ジベンジル-6-フルオロキナゾリン-2,4-ジアミン。

20

30

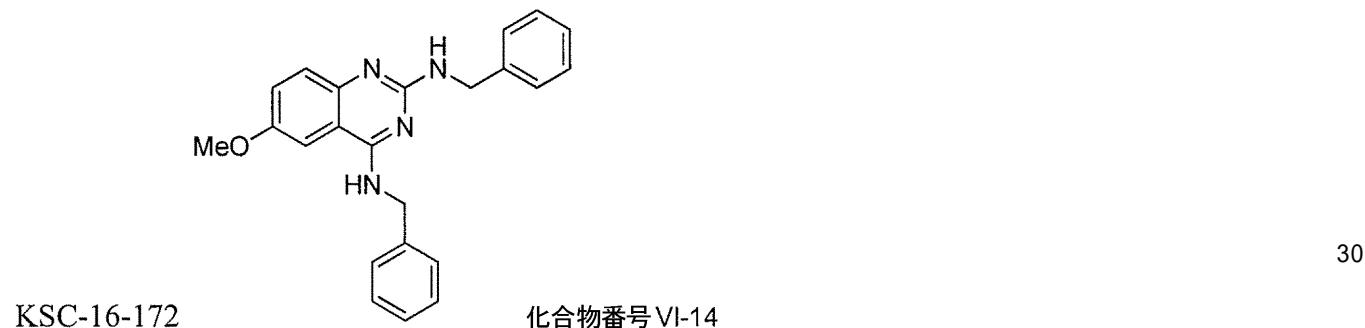
40

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.49 (dd, *J* = 5.2, 9.1 Hz, 1H), 7.43 – 7.30 (m, 10H), 7.27 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.16 (dd, *J* = 2.7, 9.0 Hz, 1H), 5.70 (s, br. 1H), 5.40 (s, br. 1H), 4.78 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 4.73 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159.7, 159.6, 159.2, 158.4, 156.0, 148.9, 140.0, 138.4, 128.8, 128.5, 128.0, 127.7, 127.6, 127.0, 122.0, 121.8, 110.7, 110.6, 105.5, 105.3, 103.0, 45.6, 45.2. HRMS (m/z): calcd for C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>4</sub> (M+H) 359.1672; found 359.1672



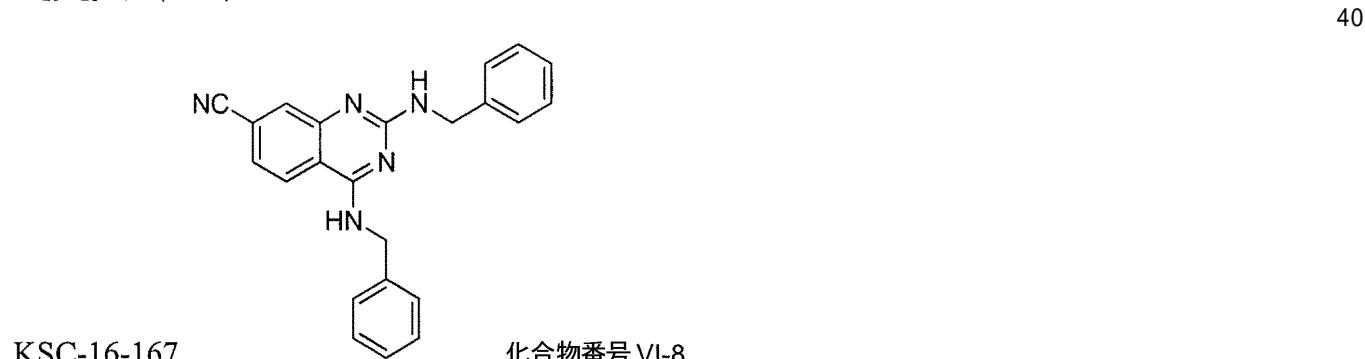
N2 - (3- クロロフェニル) - N4 - (p - トリル) キナゾリン - 2,4 - ジアミン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.89 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J* = 1.6, 5.1 Hz, 2H), 7.47 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.38 – 7.30 (m, 1H), 7.22 (ddd, *J* = 4.7, 7.4, 8.2 Hz, 2H), 7.16 (s, br. 2H), 7.12 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.89 (ddd, *J* = 0.9, 2.0, 7.9 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 158.5, 156.1, 151.7, 141.4, 135.3, 134.6, 134.5, 133.3, 129.7, 129.6, 126.8, 123.0, 122.5, 121.8, 120.5, 119.0, 117.0, 111.7, 21.0. HRMS (m/z): calcd for C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>CIN<sub>4</sub> (M+H) 361.1220; found 361.1228



N2, N4 - ジベンジル - 6 - メトキシキナゾリン - 2,4 - ジアミン。

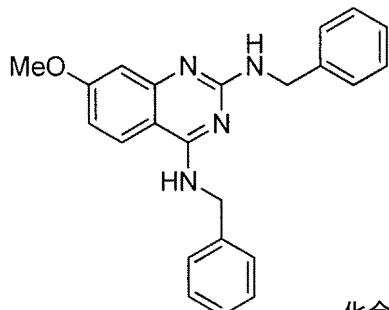
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.36 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.32 – 7.08 (m, 11H), 6.77 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.69 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 4.61 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159.6, 158.6, 154.3, 147.3, 140.2, 138.9, 128.7, 128.4, 128.0, 127.6, 127.5, 127.0, 126.9, 123.4, 110.8, 101.4, 55.7, 45.7, 45.1. HRMS (m/z): calcd for C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>O (M+H) 371.1872; found 371.1874



2,4 - ビス (ベンジルアミノ) キナゾリン - 7 - カルボニトリル。

50

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.79 (s, br. 1H), 7.55 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.47 – 7.30 (m, 10H), 7.24 (dd, *J* = 1.6, 8.3 Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.55 – 5.32 (m, 1H), 4.78 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 4.74 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H). HRMS (m/z): calcd for C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>N<sub>5</sub> (M+H) 366.1719; found 366.1719



KSC-16-166

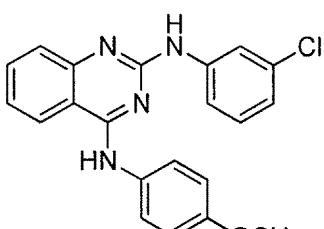
化合物番号 VI-13

10

N2,N4-ジベンジル-7-メトキシキナゾリン-2,4-ジアミン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.33 – 7.08 (m, 11H), 6.75 (s, 1H), 6.57 (dd, *J* = 2.5, 8.9 Hz, 1H), 5.72 (s, br. 1H), 5.32 (s, br. 1H), 4.64 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 4.61 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 163.4, 160.1, 159.9, 154.5, 140.1, 138.9, 128.7, 128.5, 128.0, 127.6, 127.5, 127.0, 122.3, 112.7, 105.2, 104.9, 55.4, 45.6, 45.0. HRMS (m/z): calcd for C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>O (M+H) 371.1872; found 371.1872

20



KSC-16-164

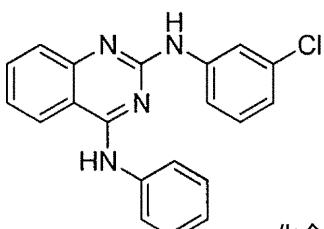
化合物番号 XXV-3

N2-(3-クロロフェニル)-N4-(4-メトキシフェニル)キナゾリン-2,4-ジアミン。

30

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.85 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.61 – 7.52 (m, 2H), 7.49 – 7.39 (m, 2H), 7.31 – 7.11 (m, 4H), 7.08 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.94 – 6.80 (m, 3H), 3.77 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 158.8, 157.1, 156.2, 151.6, 141.4, 134.4, 133.3, 130.8, 129.6, 126.7, 124.6, 122.9, 121.7, 120.6, 118.9, 117.0, 114.4, 111.6, 55.6. HRMS (m/z): calcd for C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>4</sub>O (M+H) 377.1169; found 377.1169

40

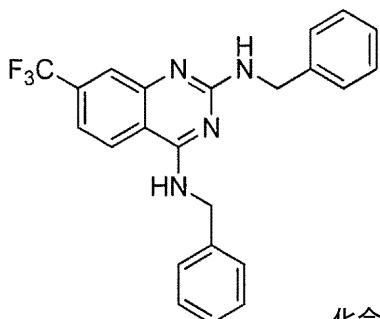


KSC-16-163

化合物番号 XXV-2

N2-(3-クロロフェニル)-N4-フェニルキナゾリン-2,4-ジアミン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.88 (t, *J*= 2.0 Hz, 1H), 7.71 – 7.53 (m, 5H), 7.37 (dd, *J*= 5.2, 10.7 Hz, 3H), 7.31 (s, br. 1H), 7.22 (ddd, *J*= 2.9, 5.3, 8.2 Hz, 1H), 7.17 – 7.00 (m, 3H), 6.89 (ddd, *J*= 0.9, 2.0, 7.9 Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 158.2, 156.1, 151.8, 141.3, 138.1, 134.5, 133.3, 129.7, 129.2, 126.9, 124.7, 123.1, 122.1, 121.9, 120.5, 119.1, 117.1, 111.7. HRMS (m/z): calcd for C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>CIN<sub>4</sub> (M+H) 347.1063; found 347.1061



KSC-16-160

化合物番号 VI-7

10

20

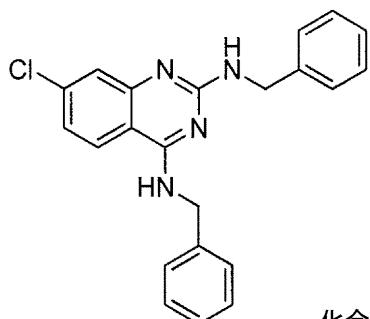
30

40

50

N<sub>2</sub>,N<sub>4</sub>-ジベンジル-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2,4-ジアミン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.78 (s, 1H), 7.60 (d, *J*= 8.5 Hz, 1H), 7.39 – 7.33 (m, 9H), 7.32 – 7.21 (m, 2H), 5.91 (s, br. 1H), 5.51 (s, br. 1H), 4.80 (d, *J*= 5.4 Hz, 2H), 4.75 (d, *J*= 5.9 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.0, 159.7, 152.0, 139.6, 138.2, 134.5, 134.2, 128.8, 128.6, 128.0, 127.8, 127.6, 127.1, 125.2, 122.5, 121.9, 116.64, 116.61, 45.5, 45.2. HRMS (m/z): calcd for C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub> (M+H) 409.1640; found 409.1642

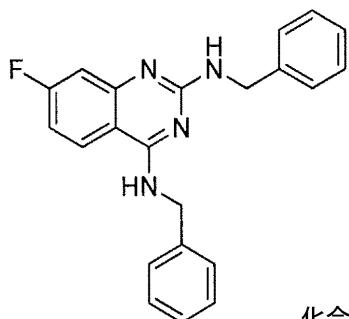


KSC-16-159

化合物番号 VI-12

N<sub>2</sub>,N<sub>4</sub>-ジベンジル-7-クロロキナゾリン-2,4-ジアミン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.54 (s, br. 1H), 7.50 – 7.37 (m, 10H), 7.32 (d, *J*= 7.0 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J*= 2.1, 8.7 Hz, 1H), 5.82 (s, br. 1H), 5.42 (s, br. 1H), 4.83 (d, *J*= 5.4 Hz, 2H), 4.79 (d, *J*= 5.9 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.1, 159.8, 153.3, 139.8, 138.7, 138.4, 128.8, 128.5, 128.0, 127.7, 127.6, 127.1, 124.8, 122.2, 121.6, 109.5, 45.5, 45.1. HRMS (m/z): calcd for C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>CIN<sub>4</sub> (M+H) 375.1376; found 375.1377

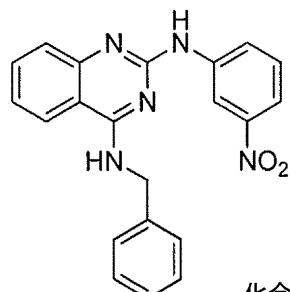


KSC-16-156

化合物番号 VI-11

N2,N4-ジベンジル-7-フルオロキナゾリン-2,4-ジアミン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.49 (dd, *J* = 5.9, 9.0 Hz, 1H), 7.46 – 7.31 (m, 9H), 7.30 – 7.23 (m, 1H), 7.12 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 6.82 (td, *J* = 2.5, 8.6 Hz, 1H), 5.81 (s, br. 1H), 5.41 (s, br. 1H), 4.78 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 4.73 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.0, 164.5, 160.1, 159.8, 154.5, 154.3, 139.8, 138.5, 128.8, 128.5, 128.0, 127.6, 127.1, 123.1, 123.0, 110.4, 110.1, 45.5, 45.1. HRMS (m/z): calcd for C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>4</sub> (M+H) 359.1672; found 359.1674



KSC-16-155

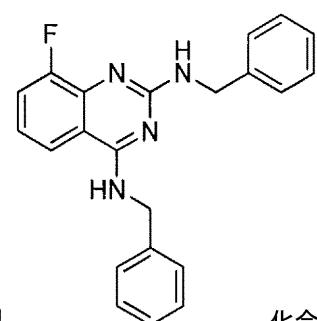
化合物番号 II-22

10

N4-ベンジル-N2-(3-ニトロフェニル)キナゾリン-2,4-ジアミン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.03 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.82 – 7.68 (m, 2H), 7.62 (d, *J* = 3.6 Hz, 2H), 7.56 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.45 (s, br. 1H), 7.42 – 7.26 (m, 6H), 7.20 (dd, *J* = 3.9, 8.0 Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.87 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.2, 156.3, 151.0, 148.8, 141.6, 137.9, 133.3, 129.3, 128.9, 127.9, 127.9, 126.6, 124.1, 123.0, 120.7, 116.1, 113.4, 111.6, 45.6, 29.7. HRMS (m/z): calcd for C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (M+H) 372.1460; found 372.1462

20



30

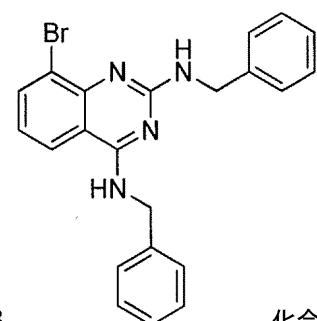
KSC-16-154

化合物番号 VI-10

N2,N4-ジベンジル-8-フルオロキナゾリン-2,4-ジアミン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.47 – 7.12 (m, 12H), 6.95 (td, *J* = 4.9, 8.0 Hz, 1H), 6.15 (s, br. 1H), 5.68 (s, br. 1H), 4.77 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 4.74 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159.7, 159.6, 157.4, 154.9, 142.7, 142.6, 140.0, 138.5, 128.7, 128.5, 128.0, 127.6, 127.0, 119.8, 119.7, 117.0, 116.9, 116.6, 116.6, 112.8, 45.6, 45.1. HRMS (m/z): calcd for C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>4</sub> (M+H) 359.1672; found 359.1675

40



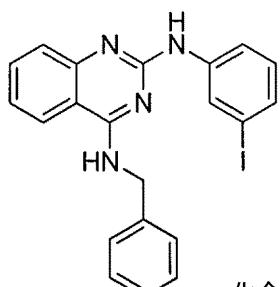
KSC-16-153

化合物番号 VI-9

50

N2,N4-ジベンジル-8-プロモキナゾリン-2,4-ジアミン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.86 (dd, *J* = 1.1, 7.6 Hz, 1H), 7.68 – 7.19 (m, 11H), 6.90 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.89 (s, br. 1H), 5.74 – 5.16 (m, 1H), 4.77 (d, *J* = 5.4 Hz, 4H). HRMS (m/z): calcd for C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>BrN<sub>4</sub> (M+H) 419.0871 and 421.0851; found 421.0848



KSC-16-152

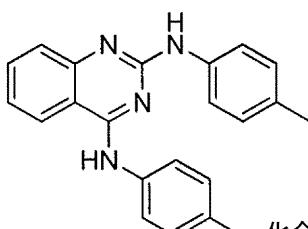
化合物番号 II-21

10

N4-ベンジル-N2-(3-ヨードフェニル)キナゾリン-2,4-ジアミン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.38 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.62 (tdd, *J* = 4.1, 5.9, 9.2 Hz, 4H), 7.50 – 7.31 (m, 6H), 7.22 (ddd, *J* = 3.0, 5.2, 8.2 Hz, 2H), 7.02 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.88 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.1, 156.5, 151.3, 141.6, 138.1, 133.1, 130.5, 130.2, 128.9, 127.9, 127.8, 127.7, 126.5, 122.6, 120.7, 118.1, 111.5, 94.3, 45.5. HRMS (m/z): calcd for C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>IN<sub>4</sub> (M+H) 453.0576; found 453.0571

20



KSC-16-151

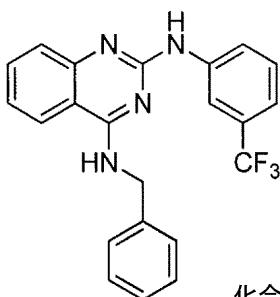
化合物番号 XXV-6

20

N2,N4-ジ-p-トリルキナゾリン-2,4-ジアミン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.70 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* = 3.8, 4.5 Hz, 2H), 7.64 – 7.56 (m, 4H), 7.39 (s, br. 1H), 7.28 – 7.19 (m, 3H), 7.14 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.08 (s, br. 1H), 2.42 (s, 3H), 2.37 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 158.3, 156.8, 152.1, 137.6, 135.7, 134.1, 133.0, 131.5, 129.5, 129.3, 126.7, 122.3, 122.3, 120.6, 119.7, 111.6, 21.0, 20.9. HRMS (m/z): calcd for C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub> (M+H) 341.1766; found 341.1759

30



KSC-16-150

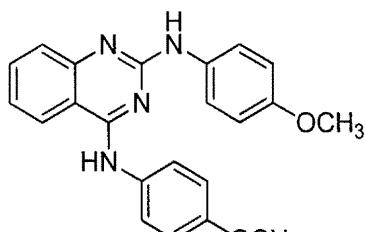
化合物番号 II-20

40

N4-ベンジル-N2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)キナゾリン-2,4-ジアミン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ

8.34 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.71 – 7.54 (m, 3H), 7.54 – 7.31 (m, 7H), 7.24 (ddd, *J* = 2.4, 5.0, 8.2 Hz, 2H), 5.95 (s, br. 1H), 4.89 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.2, 156.5, 151.3, 140.9, 138.0, 133.1, 131.5, 131.2, 130.9, 130.5, 129.1, 128.9, 127.9, 127.8, 126.5, 125.7, 123.0, 122.7, 121.7, 120.7, 118.1, 118.04, 118.00, 117.97, 115.7, 115.66, 115.62, 115.58, 111.6, 45.5. HRMS (m/z): calcd for C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub> (M+H) 395.1484; found 395.1481



KSC-16-149 化合物番号 XXV-1

N<sub>2</sub>,N<sub>4</sub>- ビス (4- メトキシフェニル) キナゾリン-2,4-ジアミン。

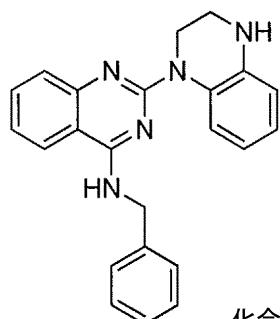
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.71 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.68 – 7.52 (m, 6H), 7.29 (s, br. 1H), 7.24 (ddd, *J* = 1.7, 6.5, 8.2 Hz, 1H), 7.08 – 6.92 (m, 3H), 6.93 – 6.83 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.83 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 158.4, 156.9, 156.7, 155.1, 152.0, 133.3, 133.0, 131.3, 126.5, 124.2, 122.2, 121.5, 120.5, 114.2, 114.0, 111.4, 55.58, 55.56. HRMS (m/z): calcd for C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (M+H) 373.1665; found 373.1659

10

20

30

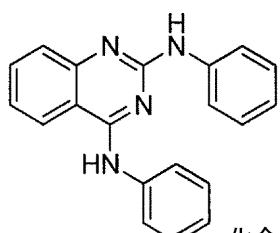
40



KSC-16-147 化合物番号 VII-4

N-ベンジル-2-(3,4-ジヒドロキノキサリン-1(2H)-イル)キナゾリン-4-アミン。

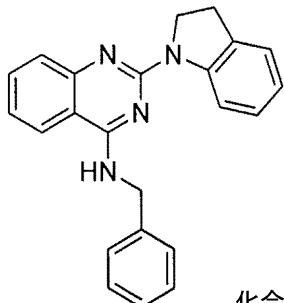
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.82 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 6.2, 13.7 Hz, 3H), 7.45 – 7.31 (m, 5H), 7.21 – 7.09 (m, 1H), 6.94 – 6.84 (m, 1H), 6.62 (dd, *J* = 4.4, 12.2 Hz, 2H), 5.82 (s, br. 1H), 4.81 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 4.40 – 4.25 (m, 2H), 3.55 – 3.45 (m, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159.6, 157.2, 152.0, 138.7, 137.2, 132.6, 128.7, 127.8, 127.5, 126.7, 126.6, 125.7, 123.8, 121.7, 120.6, 116.1, 114.6, 111.2, 45.2, 42.4, 41.5. HRMS (m/z): calcd for C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>5</sub> (M+H) 368.1875; found 368.1874



KSC-16-146 化合物番号 X

N<sub>2</sub>,N<sub>4</sub>-ジフェニルキナゾリン-2,4-ジアミン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.79 – 7.71 (m, 6H), 7.71 – 7.65 (m, 2H), 7.48 – 7.42 (m, 2H), 7.40 (s, br. 1H), 7.38 – 7.29 (m, 3H), 7.26 – 7.20 (m, 1H), 7.17 (s, br. 1H), 7.09 – 7.00 (m, 1H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 158.2, 156.5, 152.0, 140.0, 138.3, 133.2, 129.0, 128.8, 126.8, 124.5, 122.7, 122.1, 122.1, 120.4, 119.5, 111.6. HRMS (m/z): calcd for C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>N<sub>4</sub> (M+H) 313.1453; found 313.1451



KSC-16-144

### 化合物番号 VII-2

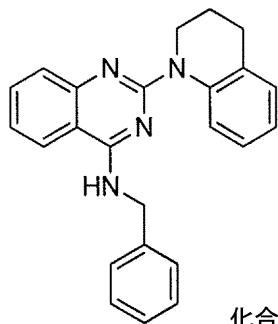
10

N-ベンジル-2-(インドリン-1-イル)キナゾリン-4-アミン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.50 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H),

7.76 – 7.53 (m, 3H), 7.52 – 7.32 (m, 5H), 7.23 – 7.11 (m, 3H), 6.91 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.94 (d,  $J$  = 5.4 Hz, 2H), 4.45 – 4.28 (m, 2H), 3.19 (t,  $J$  = 8.7 Hz, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.7, 156.6, 151.9, 144.4, 138.6, 132.7, 132.4, 128.8, 127.9, 127.6, 127.1, 126.7, 124.5, 121.8, 120.8, 120.7, 115.4, 110.9, 49.0, 45.7, 27.3. HRMS (m/z): calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_4$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) 353.1766; found 353.1761

20



KSC-16-125

### 化合物番号 VII-1

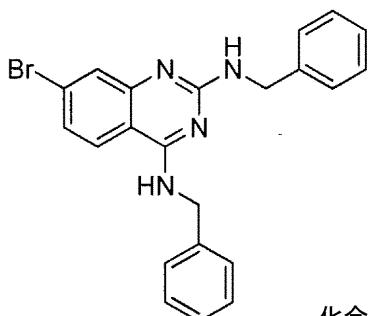
30

N-ベンジル-2-(3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)キナゾリン-4-アミン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.76 (d, *J* = 7.2

Hz, 1H), 7.50 (dd,  $J$  = 1.0, 4.5 Hz, 2H), 7.46 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 7.33 – 7.20 (m, 5H), 7.10 – 7.00 (m, 2H), 6.94 (dd,  $J$  = 4.1, 11.4 Hz, 1H), 6.87 (td,  $J$  = 1.2, 7.3 Hz, 1H), 5.73 (s, br. 1H), 4.69 (d,  $J$  = 5.5 Hz, 2H), 4.23 – 4.03 (m, 2H), 2.75 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 2H), 1.94 (dt,  $J$  = 6.6, 12.7 Hz, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.5, 158.1, 152.0, 140.5, 138.8, 132.6, 130.3, 128.7, 128.4, 127.8, 127.5, 126.8, 125.1, 124.9, 122.3, 121.8, 120.6, 111.3, 45.2, 45.1, 27.7, 24.1. HRMS (m/z): calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_4$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) 367.1923; found 367.1917

40

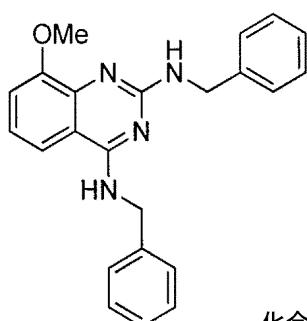


KSC-16-122

化合物番号 VI-16

10

N2,N4-ジベンジル-7-プロモキナゾリン-2,4-ジアミン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.67 (s, br. 1H), 7.47 – 7.32(m, 10H), 7.31 – 7.25 (m, 1H), 7.17 (dd, *J* = 1.9, 8.6, 1H), 5.78 (s, br. 1H), 5.37 (s, br. 1H), 4.77 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 4.73 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H). HRMS (m/z): calcd for C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>BrN<sub>4</sub> (M+H) 419.0871 and 421.0851; found 421.0845

KSC-16-121

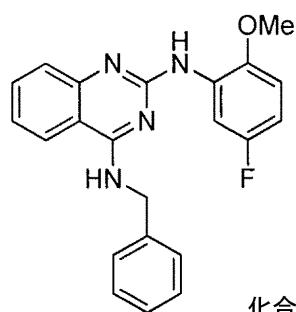
化合物番号 VI-5

20

N2,N4-ジベンジル-8-メトキシキナゾリン-2,4-ジアミン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.44 – 7.18 (m,11H), 7.11 (dd, *J* = 1.6, 7.9 Hz, 1H), 7.07 – 6.93 (m, 2H), 5.86 (s, br. 1H), 5.49 (s, br. 1H), 4.78 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 4.75 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.99 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.1, 159.3, 153.2, 144.2, 140.2, 138.7, 128.7, 128.4, 128.0, 127.5, 126.8, 120.4, 112.5, 111.2, 110.9, 55.9, 45.7, 45.2. HRMS (m/z): calcd for C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>O (M+H) 371.1872; found 371.1871

30



KSC-16-120

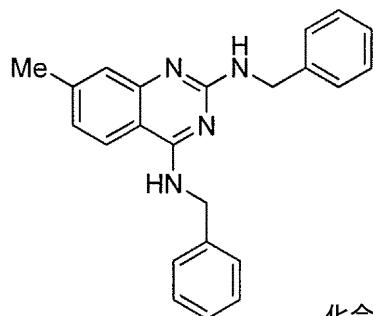
化合物番号 V-11

40

N4-ベンジル-N2-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)キナゾリン-2,4-ジアミン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.75 –8.57 (m, 1H), 7.71 – 7.52 (m, 3H), 7.40 (qdd, *J* = 5.5, 8.0, 13.6 Hz, 6H), 7.18 (ddd, *J* = 3.3, 4.8, 8.2 Hz, 1H), 6.76 – 6.60 (m, 2H), 5.91 (s, br. 1H), 4.88 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.0, 158.9, 156.8, 156.5, 151.6, 148.8, 148.7, 138.4, 132.9, 128.8, 127.9, 127.7, 126.5, 126.14, 126.11, 122.1, 120.7, 119.3, 119.2, 111.4, 106.4, 106.1, 98.6, 98.4, 55.9, 45.4. HRMS (m/z): calcd for C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>4</sub>O (M+H) 375.1621; found 375.1622

50

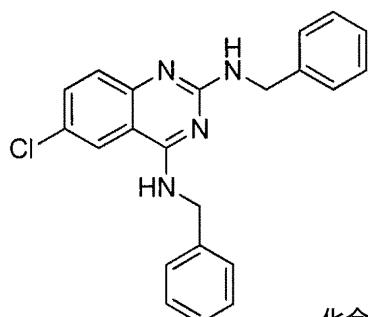


KSC-16-118

化合物番号 VI-6

10

N2,N4-ジベンジル-7-メチルキナゾリン-2,4-ジアミン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.47 – 7.19 (m, 12H),6.93 (dd, *J* = 1.4, 8.3 Hz, 1H), 5.75 (s, br. 1H), 5.28 (s, br. 1H), 4.79 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 4.75 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 156.0, 159.7, 152.4, 143.3, 140.2, 138.8, 128.7, 128.5, 128.0, 127.6, 127.5, 126.9, 125.2, 123.0, 120.6, 108.9, 45.6, 45.0, 21.8. HRMS (m/z): calcd for C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub> (M+H) 355.1923; found 355.1924

KSC-16-117

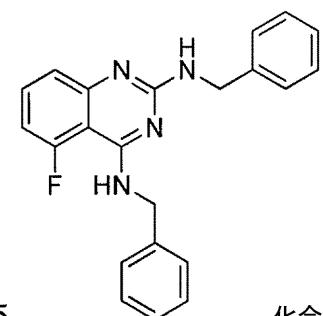
化合物番号 VI-3

20

N2,N4-ジベンジル-6-クロロキナゾリン-2,4-ジアミン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.55 – 7.21 (m, 13H), 5.78(s, br. 1H), 5.40 (s, br. 1H), 4.77 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 4.73 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159.5, 159.2, 150.7, 139.8, 138.3, 133.2, 128.8, 128.5, 128.0, 127.7, 127.6, 127.2, 127.1, 126.0, 120.3, 45.6, 45.2. HRMS (m/z): calcd for C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>4</sub> (M+H) 375.1376; found 375.1376

30



KSC-16-115

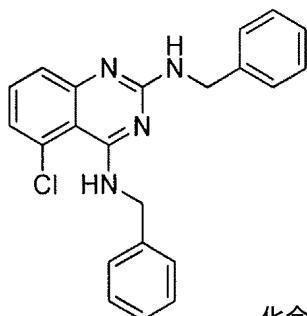
化合物番号 VI-2

40

N2,N4-ジベンジル-5-フルオロキナゾリン-2,4-ジアミン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.30 (dd, *J* = 8.2, 14.8 Hz,1H), 7.22 – 7.17 (m, 8H), 7.12 – 7.08 (m, 2H), 6.82 – 6.63 (m, 1H), 6.58 (dd, *J* = 7.9, 12.7 Hz, 1H), 4.69 – 4.61 (m, 2H), 4.57 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 161.2, 159.8, 159.0, 158.7, 154.5, 139.8, 138.5, 132.5, 132.4, 128.7, 128.5, 127.7, 127.6, 127.5, 127.1, 121.3, 106.3, 106.1, 45.5, 45.0. HRMS (m/z): calcd for C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>4</sub> (M+H) 359.1672; found 359.1676

50

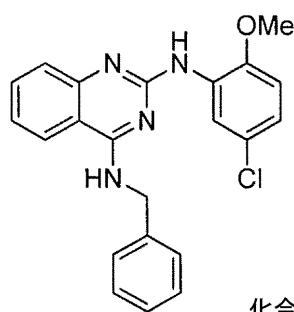


KSC-16-114

化合物番号 VI-1

10

N2,N4-ジベンジル-5-クロロキナゾリン-2,4-ジアミン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.93 (s, br. 1H), 7.51 –7.21 (m, 12H), 7.06 (dd, *J* = 2.5, 6.3 Hz, 1H), 5.60 (s, br. 1H), 4.78 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 4.72 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H).<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159.6, 159.1, 155.2, 140.0, 138.5, 131.9, 129.1, 128.7, 128.5, 127.7, 127.6, 127.4, 127.0, 125.3, 123.3, 109.1, 45.6, 45.4. HRMS (m/z): calcd for C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>4</sub> (M+H) 375.1376; found 375.1377

KSC-16-113

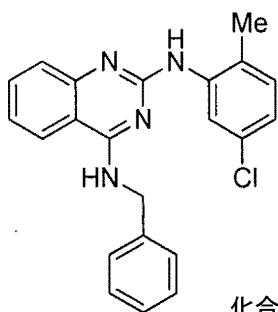
化合物番号 V-10

20

N4-ベンジル-N2-(5-クロロ-2-メトキシフェニル)キナゾリン-2,4-ジアミン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.83(s, 1H), 7.75 – 7.41 (m, 4H), 7.41 – 7.21 (m, 5H), 7.11 (ddd, *J* = 1.7, 6.5, 8.2 Hz, 1H), 6.80 (dd, *J* = 2.6, 8.6 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.87 (s, br. 1H), 4.81 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.1, 156.3, 146.3, 138.2, 133.0, 131.0, 128.9, 128.0, 127.8, 126.4, 125.9, 122.6, 120.7, 120.2, 118.5, 111.4, 110.4, 56.0, 45.5. HRMS (m/z): calcd for C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>4</sub>O (M+H) 391.1326; found 391.1324

30



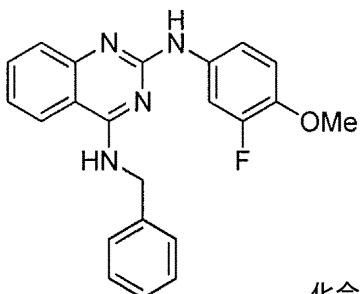
KSC-16-112

化合物番号 V-9

40

N4-ベンジル-N2-(5-クロロ-2-メチルフェニル)キナゾリン-2,4-ジアミン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.48 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.61 – 7.44 (m, 3H), 7.38 – 7.21 (m, 5H), 7.12 (ddd, *J* = 2.8, 5.3, 8.2 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.85 (dd, *J* = 2.2, 8.0 Hz, 2H), 5.88 (s, br. 1H), 4.77 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.2, 156.6, 139.3, 138.1, 133.1, 131.8, 131.0, 128.9, 128.0, 127.8, 126.2, 124.9, 122.6, 121.9, 120.7, 120.5, 111.5, 45.4, 17.7. HRMS (m/z): calcd for C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>CIN<sub>4</sub> (M+H) 375.1376; found 375.1379



KSC-16-110

化合物番号 V-8

N4-ベンジル-N2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)キナゾリン-2,4-ジアミン。

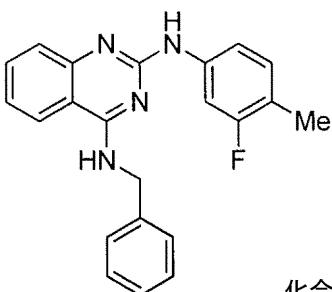
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.76 (dd, *J* = 2.6, 13.8 Hz, 1H), 7.59 – 7.41 (m, 3H), 7.39 – 7.20 (m, 5H), 7.16 – 7.02 (m, 2H), 6.95 (s, br. 1H), 6.81 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 5.83 (s, br. 1H), 4.75 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.1, 156.7, 153.6, 151.4, 151.2, 142.6, 142.4, 138.2, 134.4, 134.3, 133.0, 128.9, 127.9, 127.7, 126.4, 122.3, 120.7, 114.4, 114.4, 114.1, 114.1, 111.5, 108.5, 108.3, 56.9, 45.3. HRMS (m/z): calcd for C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>4</sub>O (M+H) 375.1621; found 375.1623

10

20

30

40



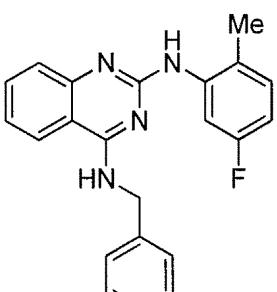
KSC-16-109

化合物番号 V-7

N4-ベンジル-N2-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)キナゾリン-2,4-ジアミン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.78 (dd, *J* = 2.1, 12.4, 1H), 7.64 – 7.55 (m, 2H), 7.51 (d, *J* = 8.1, 1H), 7.43 – 7.25 (m, 5H), 7.20 – 7.12 (m, 1H), 7.12 – 6.92 (m, 3H), 5.87 (s, br. 1H), 4.81 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.20 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 162.5, 160.11, 160.08, 156.6, 151.4, 139.6, 139.5, 138.2, 133.0, 131.02, 130.95, 128.9, 127.9, 127.7, 126.5, 122.4, 120.7, 117.6, 117.4, 114.14, 114.11, 111.5, 106.3, 106.1, 45.4, 14.02, 13.99. HRMS (m/z): calcd for C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>4</sub> (M+H) 359.1672; found 359.1673

40



KSC-16-108

化合物番号 V-6

50

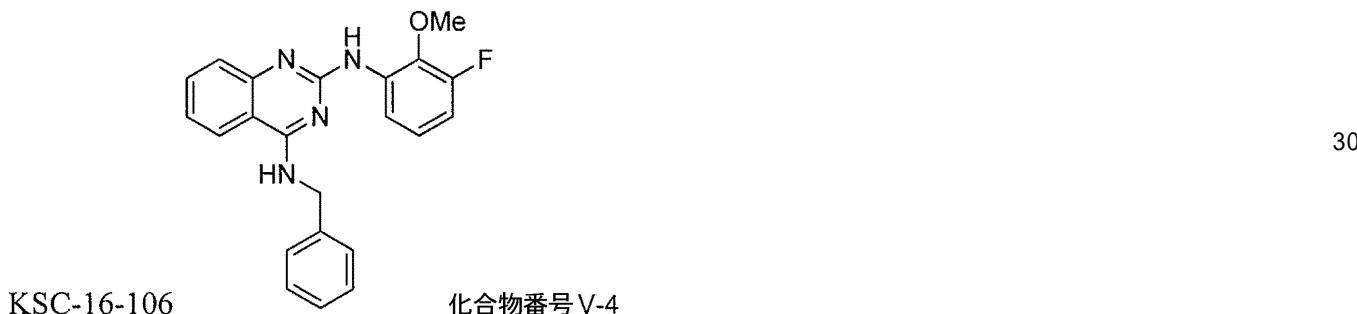
N4-ベンジル-N2-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)キナゾリン-2,4-ジアミン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.30 (dd, *J* = 2.6, 12.1 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 3.6 Hz, 2H), 7.49 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.39 – 7.20 (m, 5H), 7.11 (dt, *J* = 4.1, 8.2 Hz, 1H), 7.06 – 6.94 (m, 1H), 6.83 (s, br. 1H), 6.56 (td, *J* = 2.7, 8.2 Hz, 1H), 5.87 (s, br. 1H), 4.76 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 162.8, 160.5, 160.1, 156.6, 151.1, 139.6, 139.4, 138.1, 133.1, 130.7, 130.6, 128.9, 128.0, 127.8, 126.4, 122.6, 121.3, 120.7, 111.5, 108.3, 108.0, 107.4, 107.1, 45.4, 17.5. HRMS (m/z): calcd for C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>4</sub> (M+H) 359.1672; found 359.1678



N4-ベンジル-N2-(3-クロロ-2-メチルフェニル)キナゾリン-2,4-ジアミン。

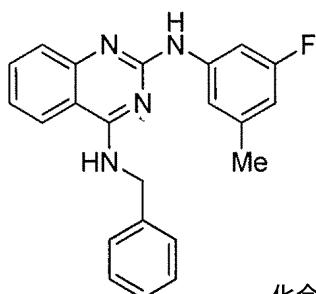
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.02 (dd, *J* = 2.6, 6.7 Hz, 1H), 7.60 – 7.53 (m, 3H), 7.41 – 7.26 (m, 5H), 7.16 (ddd, *J* = 1.5, 6.6, 8.2 Hz, 1H), 7.12 – 7.01 (m, 2H), 7.00 – 6.71 (s, br. 1H), 5.92 (s, br. 1H), 4.76 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.2, 157.1, 151.1, 139.5, 138.2, 134.5, 133.1, 128.8, 127.9, 127.7, 126.9, 126.5, 126.1, 123.9, 122.4, 120.8, 120.7, 111.4, 45.3, 14.8. HRMS (m/z): calcd for C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>CIN<sub>4</sub> (M+H) 375.1376; found 375.1378



N4-ベンジル-N2-(3-フルオロ-2-メトキシフェニル)キナゾリン-2,4-ジアミン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.44 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.72 – 7.41 (m, 4H), 7.41 – 7.21 (m, 5H), 7.12 (ddd, *J* = 2.8, 5.3, 8.2 Hz, 1H), 6.89 (td, *J* = 6.0, 8.4 Hz, 1H), 6.62 (ddd, *J* = 1.5, 8.4, 11.2 Hz, 1H), 5.85 (s, br. 1H), 4.80 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H), 3.92 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.1, 156.5, 156.3, 153.9, 151.2, 138.2, 136.0, 135.8, 134.9, 134.9, 133.0, 128.9, 127.9, 127.8, 126.5, 123.5, 123.4, 122.6, 120.7, 114.3, 111.5, 108.8, 108.6, 61.5, 61.4, 45.5. HRMS (m/z): calcd for C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>4</sub>O (M+H) 375.1621; found 375.1624





KSC-16-105

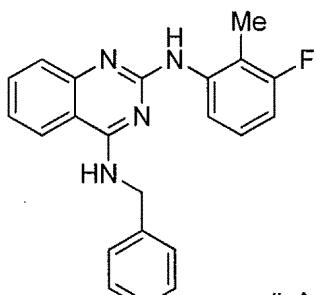
化合物番号 V-3

N4-ベンジル-N2-(3-フルオロ-5-メチルフェニル)キナゾリン-2,4-ジアミン。

10

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.64 (d, *J*

= 11.6 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 3.5 Hz, 2H), 7.47 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.39 – 7.21 (m, 5H), 7.15 – 6.99 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.43 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 5.85 (s, br. 1H), 4.77 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 164.4, 162.0, 160.1, 156.5, 151.3, 141.7, 141.6, 140.1, 140.0, 138.2, 133.0, 128.9, 127.9, 127.8, 126.5, 122.5, 120.7, 114.74, 114.72, 111.5, 109.1, 108.9, 103.4, 103.2, 103.0, 45.4, 21.58, 21.56. HRMS (m/z): calcd for C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>4</sub> (M+H) 359.1672; found 359.1675



KSC-16-104

化合物番号 V-2

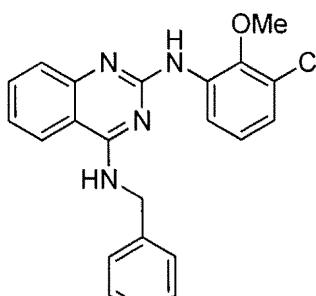
20

N4-ベンジル-N2-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)キナゾリン-2,4-ジアミン。

30

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.07 (d, *J*

= 8.3 Hz, 1H), 7.66 – 7.58 (m, 3H), 7.46 – 7.31 (m, 5H), 7.21 (ddd, *J* = 1.8, 6.3, 8.2 Hz, 1H), 7.15 (dd, *J* = 8.0, 15.0 Hz, 1H), 6.88 (s, br. 1H), 6.79 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.97 (s, br. 1H), 4.84 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.27 (d, *J* = 1.7 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 162.4, 160.2, 160.0, 157.1, 151.5, 139.9, 139.9, 138.3, 133.0, 128.8, 127.9, 127.7, 126.5, 126.43, 126.36, 122.4, 120.7, 116.89, 116.86, 115.1, 115.0, 111.5, 109.3, 109.0, 45.3, 9.32, 9.26. HRMS (m/z): calcd for C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>4</sub> (M+H) 359.1672; found 359.1677



KSC-16-103

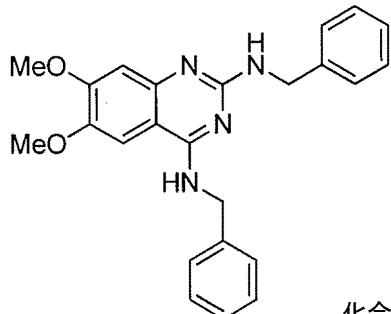
化合物番号 V-1

40

N4-ベンジル-N2-(3-クロロ-2-メトキシフェニル)キナゾリン-2,4-ジアミン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.60

(s, 1H), 7.61 (dd, *J* = 1.2, 4.6 Hz, 2H), 7.55 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.47 – 7.28 (m, 5H), 7.23 – 7.10 (m, 1H), 6.99 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.93 (dd, *J* = 1.7, 8.1 Hz, 1H), 5.92 (s, br. 1H), 4.85 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.1, 156.4, 144.6, 138.2, 135.4, 133.1, 128.9, 127.9, 127.8, 126.9, 126.3, 124.8, 122.7, 122.2, 120.7, 117.9, 111.5, 60.7, 45.5. HRMS (m/z): calcd for C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>CIN<sub>4</sub>O (M+H) 391.1326; found 391.1324



KSC-16-102

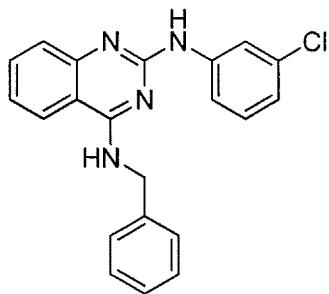
化合物番号 VI-4

10

N2,N4-ジベンジル-6,7-ジメトキシキナゾリン-2,4-ジアミン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.46 – 7.16 (m, 10H), 6.94 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.41 (s, 1H), 4.80 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 4.70 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.80 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159.3, 159.0, 154.6, 148.5, 145.6, 140.1, 139.1, 128.6, 128.5, 128.1, 127.5, 127.4, 126.9, 105.3, 103.8, 101.1, 56.1, 56.0, 45.6, 45.0. HRMS (m/z): calcd for C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (M+H) 401.1978; found 401.1978

20



KSC-16-101

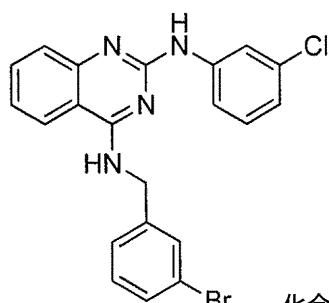
化合物番号 III-4

30

N4-(4-プロモベンジル)-N2-(3-クロロフェニル)キナゾリン-2,4-ジアミン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.04 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.72 – 7.63 (m, 2H), 7.60 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.57 – 7.48 (m, 2H), 7.48 – 7.40 (m, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.27 – 7.20 (m, 2H), 7.05 (s, br. 1H), 7.02 – 6.90 (m, 1H), 5.94 (s, br. 1H), 4.85 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.1, 156.4, 151.4, 141.5, 137.3, 134.4, 133.2, 131.9, 129.7, 129.4, 126.7, 122.7, 121.6, 121.5, 120.6, 118.9, 116.9, 111.4, 44.6. HRMS (m/z): calcd for C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>BrClN<sub>4</sub> (M+H) 439.0325 and 441.0305; found 441.0296

40



KSC-16-100 化合物番号 III-14

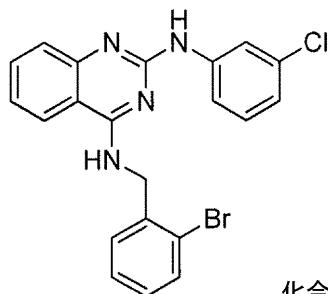
10

N4- (3- プロモベンジル) -N2- (3- クロロフェニル) キナゾリン-2,4-ジアミン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ

8.01 (s, 1H), 7.68 – 7.62 (m, 3H), 7.58 (s, 1H), 7.47 (t, *J* = 9.1 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.28 – 7.20 (m, 3H), 7.00 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.04 (s, br. 1H), 4.87 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.1, 156.3, 151.2, 141.4, 140.6, 134.4, 133.2, 130.8, 130.7, 130.4, 129.7, 126.5, 126.2, 122.9, 122.7, 121.7, 120.7, 118.9, 116.9, 111.4, 44.6. HRMS (m/z): calcd for C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>BrClN<sub>4</sub> (M+H) 439.0325 and 441.0305; found 441.0299

20



KSC-16-99 化合物番号 III-9

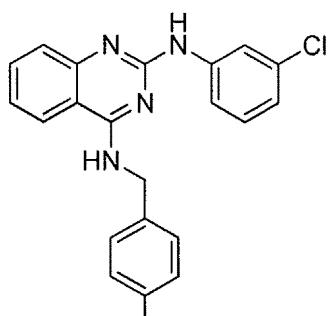
30

N4- (2- プロモベンジル) -N2- (3- クロロフェニル) キナゾリン-2,4-ジアミン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ

8.01 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.67 – 7.62 (m, 4H), 7.49 – 7.45 (m, 2H), 7.34 – 7.30 (m, 1H), 7.28 – 7.13 (m, 4H), 7.04 – 6.95 (m, 1H), 6.19 (s, br. 1H), 4.96 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.0, 156.3, 151.2, 141.5, 137.1, 134.4, 133.1, 133.0, 130.1, 129.7, 129.3, 127.8, 126.5, 123.8, 122.7, 121.7, 120.7, 119.0, 117.0, 111.5, 45.5. HRMS (m/z): calcd for C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>BrClN<sub>4</sub> (M+H) 439.0325 and 441.0305; found 441.0298

40

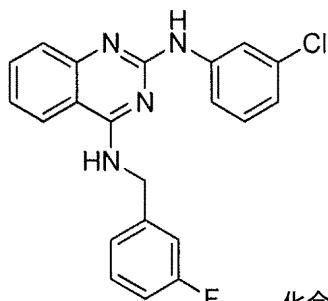


KSC-16-98 化合物番号 III-3

N2- (3- クロロフェニル) -N4- (4- フルオロベンジル) キナゾリン-2,4-ジアミン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ

8.00 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.65 – 7.57 (m, 2H), 7.54 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.44 – 7.38 (m, 1H), 7.35 (dd, *J* = 5.3, 8.7 Hz, 2H), 7.22 – 7.14 (m, 2H), 7.09 (s, br. 1H), 7.06 – 6.99 (m, 2H), 6.93 (ddd, *J* = 0.9, 2.0, 7.9 Hz, 1H), 5.89 (s, br. 1H), 4.80 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 163.6, 161.1, 160.1, 156.4, 151.3, 141.6, 134.4, 133.93, 133.90, 133.1, 130.0, 129.54, 129.46, 126.6, 122.7, 121.6, 120.7, 118.9, 116.9, 115.8, 115.6, 111.5, 44.6. HRMS (m/z): calcd for C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>ClFN<sub>4</sub> (M+H) 379.1126; found 379.1123



KSC-16-95

10

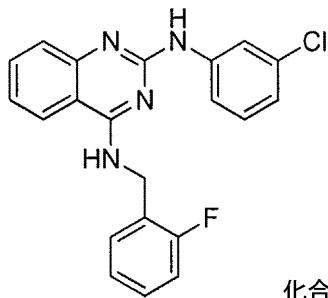
化合物番号 III-13

N2- (3- クロロフェニル) -N4- (3- フルオロベンジル) キナゾリン-2,4-ジアミン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ

8.02 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.71 – 7.64 (m, 2H), 7.62 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.41 – 7.33 (m, 1H), 7.28 – 7.23 (m, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.15 – 7.12 (m, 2H), 7.04 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.99 (dd, *J* = 1.1, 7.9 Hz, 1H), 6.00 (s, br. 1H), 4.90 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 164.3, 161.9, 160.1, 156.4, 151.3, 141.5, 140.9, 140.8, 134.4, 133.2, 130.4, 130.3, 123.0, 126.6, 123.2, 123.1, 122.7, 121.6, 120.6, 118.9, 116.9, 114.66, 114.65, 114.5, 114.4, 111.4, 44.73, 44.71. HRMS (m/z): calcd for C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>ClFN<sub>4</sub> (M+H) 379.1126; found 379.1125

20



KSC-16-92

30

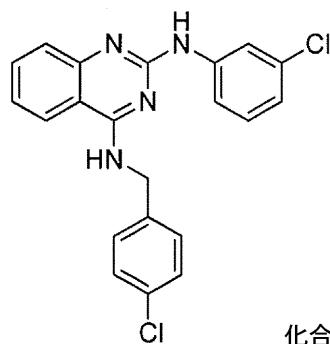
化合物番号 III-8

N2- (3- クロロフェニル) -N4- (2- フルオロベンジル) キナゾリン-2,4-ジアミン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ

8.05 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.71 – 7.57 (m, 3H), 7.53 – 7.40 (m, 2H), 7.38 – 7.30 (m, 1H), 7.28 – 7.20 (m, 2H), 7.20 – 7.07 (m, 3H), 7.04 – 6.96 (m, 1H), 6.02 (s, br. 1H), 4.95 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 162.5, 160.1, 160.0, 156.4, 151.3, 141.6, 134.4, 133.1, 130.2, 130.1, 129.7, 129.5, 129.4, 126.6, 125.2, 125.1, 124.41, 124.38, 122.6, 121.6, 120.7, 119.0, 116.9, 115.7, 115.5, 111.6, 39.4, 39.3. HRMS (m/z): calcd for C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>ClFN<sub>4</sub> (M+H) 379.1126; found 379.1127

40



KSC-16-89

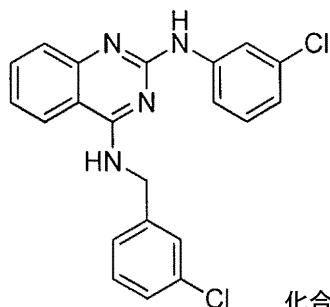
化合物番号 III-2

10

N4-(4-クロロベンジル)-N2-(3-クロロフェニル)キナゾリン-2,4-ジアミン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ

8.00 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.63 – 7.61 (m, 2H), 7.55 (d, *J* = 8.2, 1H), 7.45 – 7.38 (m, 1H), 7.33 (s, 4H), 7.22 – 7.19 (m, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.03 (s, br. 1H), 6.94 (dd, *J* = 1.1, 7.9 Hz, 1H), 5.90 (s, br. 1H), 4.82 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.1, 156.4, 151.3, 141.5, 136.7, 134.4, 133.5, 133.2, 129.7, 129.1, 129.0, 126.6, 122.7, 121.6, 120.6, 118.9, 116.9, 111.4, 44.6. HRMS (m/z): calcd for C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub> (M+H) 395.0830; found 395.0826



KSC-16-87

化合物番号 III-12

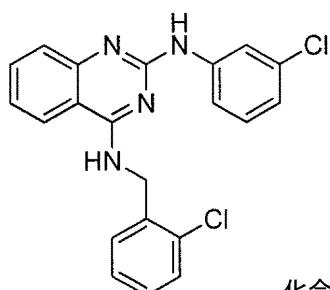
20

N4-(3-クロロベンジル)-N2-(3-クロロフェニル)キナゾリン-2,4-ジアミン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ

30

8.02 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.73 – 7.57 (m, 3H), 7.49 – 7.39 (m, 2H), 7.33 – 7.32 (m, 3H), 7.29 – 7.18 (m, 2H), 7.12 (s, br. 1H), 7.05 – 6.93 (m, 1H), 5.98 (s, br. 1H), 4.88 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.1, 156.3, 151.2, 141.4, 140.3, 134.7, 134.4, 133.2, 130.1, 129.7, 127.8, 127.7, 126.5, 125.8, 122.7, 121.7, 120.7, 119.0, 117.0, 111.4, 44.7. HRMS (m/z): calcd for C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub> (M+H) 395.0830; found 395.0826



KSC-16-84

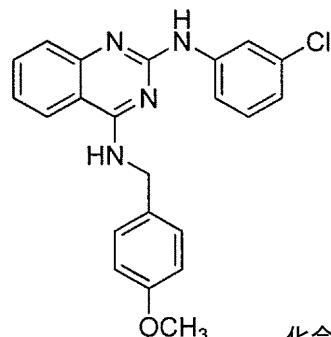
化合物番号 III-7

40

N4-(2-クロロベンジル)-N2-(3-クロロフェニル)キナゾリン-2,4-ジアミン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ

8.02 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.71 – 7.57 (m, 3H), 7.53 – 7.40 (m, 3H), 7.29 – 7.18 (m, 4H), 7.14 – 6.93 (m, 2H), 6.12 (s, br. 1H), 4.98 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.1, 156.4, 151.4, 141.6, 135.5, 134.4, 133.8, 133.1, 129.9, 129.72, 129.69, 129.0, 127.1, 126.6, 122.7, 121.6, 120.7, 118.9, 116.9, 111.6, 43.2. HRMS (m/z): calcd for C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub> (M+H) 395.0830; found 395.0826



KSC-16-79

化合物番号 III-5

N2- (3- クロロフェニル) -N4- (4- メトキシベンジル) キナゾリン-2,4-ジアミン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,

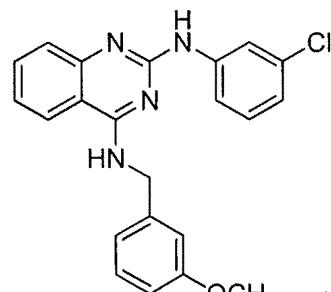
CDCl<sub>3</sub>) δ 8.09 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 3.5 Hz, 2H), 7.56 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.53 – 7.47 (m, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.23 (dt, *J* = 6.0, 8.2 Hz, 2H), 7.03 (s, br. 1H), 6.99 (dd, *J* = 1.1, 7.9 Hz, 1H), 6.97 – 6.92 (m, 2H), 5.82 (s, br. 1H), 4.81 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.0, 159.3, 156.4, 151.2, 141.6, 134.4, 133.0, 130.1, 129.7, 129.3, 126.5, 122.6, 121.6, 120.7, 118.9, 116.9, 114.3, 111.5, 55.4, 45.0. HRMS (m/z): calcd for C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>CIN<sub>4</sub>O (M+H) 391.1326; found 391.1326

10

20

30

40



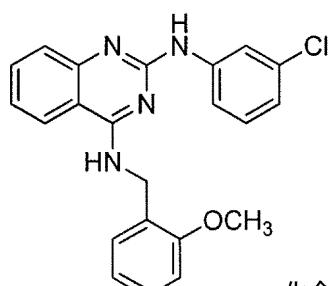
KSC-16-78

化合物番号 III-15

N2- (3- クロロフェニル) -N4- (3- メトキシベンジル) キナゾリン-2,4-ジアミン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,

CDCl<sub>3</sub>) δ 8.06 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.70 – 7.62 (m, 2H), 7.59 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.48 (ddd, *J* = 0.9, 2.1, 8.2 Hz, 1H), 7.37 – 7.30 (m, 1H), 7.24 – 7.20 (m, 2H), 7.15 (s, br. 1H), 7.03 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.00 – 6.93 (m, 2H), 6.89 (dd, *J* = 1.9, 8.2 Hz, 1H), 5.93 (s, br. 1H), 4.85 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.1, 160.0, 156.5, 151.3, 141.6, 139.8, 134.4, 133.0, 130.0, 129.7, 126.6, 122.6, 121.5, 120.7, 120.0, 118.8, 116.8, 113.6, 113.0, 111.5, 55.3, 45.4. HRMS (m/z): calcd for C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>CIN<sub>4</sub>O (M+H) 391.1326; found 391.1326



KSC-16-75

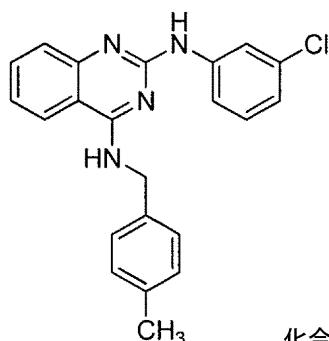
化合物番号 III-10

N2-(3-クロロフェニル)-N4-(2-メトキシベンジル)キナゾリン-2,4-ジアミン。

10

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,

CDCl<sub>3</sub>) δ 8.12 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.68 – 7.59 (m, 2H), 7.56 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.48 (ddd, *J* = 0.9, 2.1, 8.2 Hz, 1H), 7.41 (dd, *J* = 1.7, 7.6 Hz, 1H), 7.38 – 7.30 (m, 1H), 7.27 – 7.18 (m, 2H), 7.16 (s, br. 1H), 7.04 – 6.91 (m, 3H), 6.25 (s, br. 1H), 4.89 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.1, 157.8, 156.6, 151.3, 141.8, 134.4, 132.8, 129.9, 129.6, 129.1, 126.5, 126.1, 122.4, 121.4, 120.8, 120.7, 118.9, 116.9, 111.8, 110.5, 55.5, 41.4. HRMS (m/z): calcd for C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>4</sub>O (M+H) 391.1326; found 391.1327



KSC-16-72

化合物番号 III-1

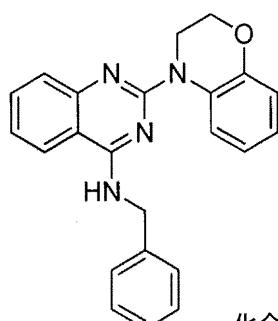
20

N2-(3-クロロフェニル)-N4-(4-メチルベンジル)キナゾリン-2,4-ジアミン。

30

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ

8.08 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 3.5 Hz, 2H), 7.57 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.53 – 7.46 (m, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.25 – 7.20 (m, 4H), 7.06 (s, br. 1H), 6.98 (ddd, *J* = 0.9, 2.0, 7.9 Hz, 1H), 5.86 (s, br. 1H), 4.83 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.1, 156.5, 151.3, 141.7, 137.6, 135.1, 134.4, 133.0, 129.7, 129.6, 127.9, 126.6, 122.6, 121.5, 120.7, 118.8, 116.8, 111.6, 45.2, 21.2. HRMS (m/z): calcd for C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>4</sub> (M+H) 375.1376; found 375.1376



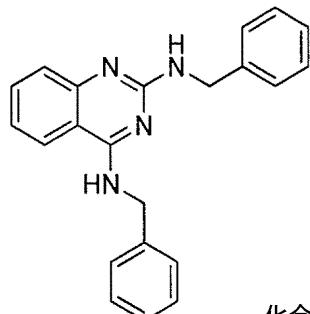
KSC-16-70

化合物番号 VII-3

40

2-(2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-4(3H)-イル)-N-ベンジルキナゾリン-4-アミン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.12 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.68 – 7.61 (m, 2H), 7.58 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.45 – 7.30 (m, 5H), 7.25 – 7.12 (m, 1H), 7.03 – 6.89 (m, 2H), 6.88 – 6.77 (m, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.84 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 4.39 (dd, *J* = 3.1, 5.1 Hz, 2H), 4.34 (dd, *J* = 3.1, 5.0 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159.8, 156.7, 151.7, 146.3, 138.5, 132.8, 128.8, 128.1, 127.7, 127.6, 126.8, 124.7, 123.4, 122.3, 120.7, 119.4, 116.7, 111.3, 66.2, 45.3, 42.2. HRMS (m/z): calcd for C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub>O (M+H) 369.1715; found 369.1716



KSC-16-67

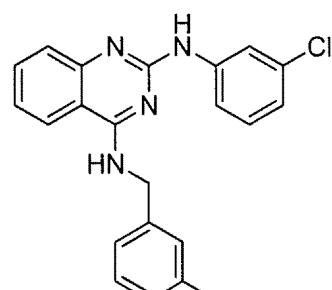
化合物番号 IV-19

10

N2, N4-ジベンジルキナゾリン-2,4-ジアミン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.65–7.55 (m, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.45–7.22 (m, 10H), 7.10 (ddd, *J* = 1.3, 6.8, 8.1 Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.80 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 4.76 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 160.1, 159.6, 152.2, 140.1, 138.7, 132.8, 128.7, 128.5, 128.0, 127.6, 127.5, 127.0, 125.7, 121.1, 120.8, 111.1, 45.6, 45.1. HRMS (m/z): calcd for C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub> (M+H) 341.1766; found 341.1763

20



KSC-16-66

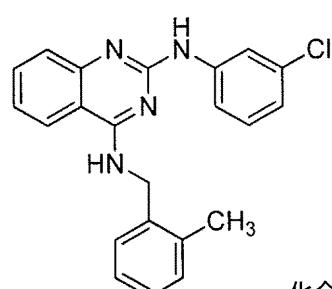
化合物番号 III-11

30

N2-(3-クロロフェニル)-N4-(3-メチルベンジル)キナゾリン-2,4-ジアミン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.07 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 3.5 Hz, 2H), 7.58 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.49 (ddd, *J* = 0.9, 2.1 Hz, 8.2, 1H), 7.34 – 7.29 (m, 1H), 7.28 – 7.08 (m, 6H), 6.98 (ddd, *J* = 0.9, 2.0, 7.9 Hz, 1H), 5.90 (s, br. 1H), 4.84 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.1, 156.5, 151.3, 141.6, 138.7, 138.0, 134.4, 133.0, 129.7, 128.8, 128.7, 128.5, 126.6, 125.0, 122.6, 121.5, 120.7, 118.8, 116.8, 111.6, 45.4, 21.4. HRMS (m/z): calcd for C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>4</sub> (M+H) 375.1376; found 375.1379

40



KSC-16-63

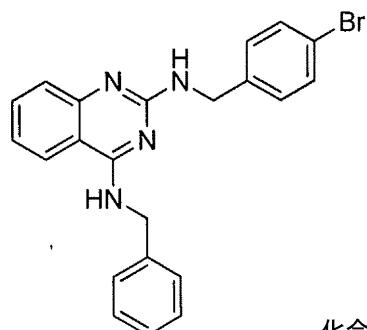
化合物番号 III-6

50

N2-(3-クロロフェニル)-N4-(2-メチルベンジル)キナゾリン-2,4-ジアミン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ

8.07 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.72 – 7.61 (m, 2H), 7.57 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.52 – 7.42 (m, 1H), 7.38 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.32 – 7.30 (m, 2H), 7.28 – 7.13 (m, 4H), 7.04 – 6.90 (m, 1H), 5.74 (s, br. 1H), 4.85 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.1, 156.5, 151.3, 141.7, 136.8, 135.7, 134.4, 133.0, 130.7, 129.7, 128.6, 128.1, 126.6, 126.4, 122.6, 121.5, 120.7, 118.9, 116.8, 111.5, 43.7, 19.2. HRMS (m/z): calcd for C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>4</sub> (M+H) 375.1376; found 375.1376



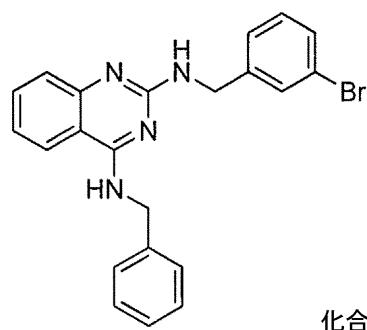
KSC-16-42

化合物番号 IV-4

N4-ベンジル-N2-(4-ブロモベンジル)キナゾリン-2,4-ジアミン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.62 – 7.54

(m, 1H), 7.50 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.37 – 7.33 (m, 5H), 7.27 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.12 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.80 (s, br. 1H), 5.28 (s, br. 1H), 4.79 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 4.69 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.1, 159.4, 152.1, 139.3, 138.5, 132.8, 131.5, 129.2, 128.8, 127.9, 127.6, 125.8, 121.3, 120.7, 120.7, 111.1, 45.1, 44.9. HRMS (m/z): calcd for C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>BrN<sub>4</sub> (M+H) 419.0871 and 421.0851; found 421.0846



KSC-16-41

化合物番号 IV-14

N4-ベンジル-N2-(3-ブロモベンジル)キナゾリン-2,4-ジアミン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.62 – 7.54

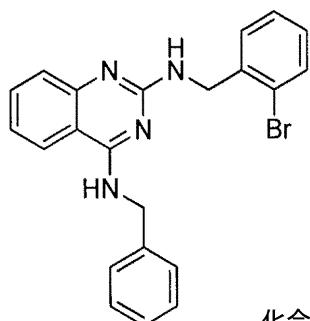
(m, 2H), 7.51 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.43 – 7.30 (m, 7H), 7.18 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.15 – 7.07 (m, 1H), 5.82 (s, br. 1H), 5.33 (s, br. 1H), 4.79 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 4.72 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.1, 159.4, 152.1, 142.8, 138.6, 132.8, 130.5, 130.0, 128.8, 127.9, 127.6, 126.1, 125.7, 122.5, 121.3, 120.8, 111.1, 45.1, 44.9. HRMS (m/z): calcd for C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>BrN<sub>4</sub> (M+H) 419.0871 and 421.0851; found 419.0866

10

20

30

40



KSC-16-40

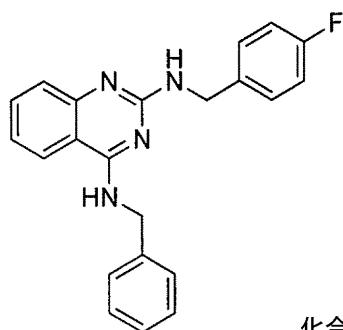
化合物番号 IV-9

N4-ベンジル-N2-(2-プロモベンジル)キナゾリン-2,4-ジアミン。

10

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.58 (dd, *J*

= 4.9, 11.7 Hz, 2H), 7.51 – 7.46 (m, 3H), 7.36 – 7.31 (m, 5H), 7.23 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.16 – 7.05 (m, 2H), 5.82 (s, br. 1H), 5.47 (s, br. 1H), 4.82 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.81 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.1, 159.4, 152.2, 139.2, 138.6, 132.8, 132.6, 129.7, 128.8, 128.5, 127.9, 127.5, 127.4, 125.7, 123.5, 121.2, 120.7, 111.0, 45.6, 45.1. HRMS (m/z): calcd for C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>BrN<sub>4</sub> (M+H) 419.0871 and 421.0851; found 419.0866



KSC-16-38

化合物番号 IV-3

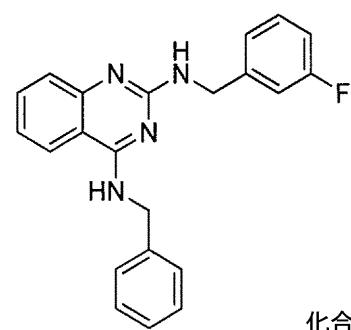
20

N4-ベンジル-N2-(4-フルオロベンジル)キナゾリン-2,4-ジアミン。

30

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.58 (ddd, *J*

= 1.4, 6.9, 8.2 Hz, 1H), 7.51 (t, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.43 – 7.30 (m, 7H), 7.11 (ddd, *J* = 1.3, 6.9, 8.2 Hz, 1H), 7.00 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.86 (s, br. 1H), 5.33 (s, br. 1H), 4.80 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 4.70 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 163.1, 160.7, 160.1, 159.4, 152.1, 138.6, 135.9, 132.8, 129.2, 129.1, 128.8, 127.9, 127.6, 125.8, 121.2, 120.9, 115.3, 115.1, 111.0, 45.1, 44.8. HRMS (m/z): calcd for C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>4</sub> (M+H) 359.1672; found 359.1672



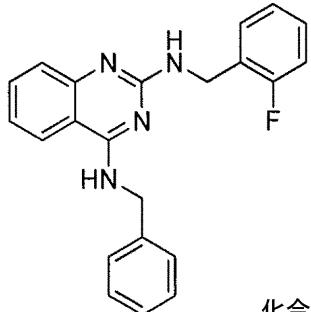
KSC-16-36

化合物番号 IV-13

40

N4-ベンジル-N2-(3-フルオロベンジル)キナゾリン-2,4-ジアミン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.57 (ddd, *J* = 1.3, 6.8, 8.2 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 8.3, 11.7 Hz, 2H), 7.42 – 7.30 (m, 5H), 7.29 – 7.23 (m, 1H), 7.20 – 7.04 (m, 3H), 6.94 (td, *J* = 1.9, 8.3 Hz, 1H), 5.92 (s, br. 1H), 5.44 (s, br. 1H), 4.78 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 4.74 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 164.2, 161.8, 160.1, 159.4, 152.1, 143.1, 143.0, 138.6, 132.8, 129.9, 129.8, 128.8, 127.9, 127.6, 125.7, 123.0, 121.3, 120.8, 114.4, 114.2, 113.8, 113.6, 111.1, 45.1, 45.02, 45.00. HRMS (m/z): calcd for C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>4</sub> (M+H) 359.1672; found 359.1671



KSC-16-35

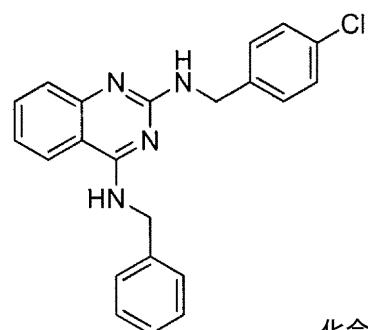
化合物番号 IV-8

10

N4-ベンジル-N2-(2-フルオロベンジル)キナゾリン-2,4-ジアミン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.51 – 7.43 (m, 1H), 7.40 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.30 – 7.20 (m, 5H), 7.17 – 7.07 (m, 1H), 7.05 – 6.88 (m, 3H), 5.73 (s, br. 1H), 5.27 (s, br. 1H), 4.72 – 4.69 (m, 4H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 162.3, 160.1, 159.8, 159.4, 152.2, 138.6, 132.8, 129.9, 128.8, 128.6, 128.5, 127.9, 127.6, 127.2, 127.0, 125.7, 124.0, 124.0, 121.2, 120.7, 115.3, 115.0, 111.0, 45.1, 39.24, 39.20. HRMS (m/z): calcd for C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>4</sub> (M+H) 359.1672; found 359.1672

20



KSC-16-33

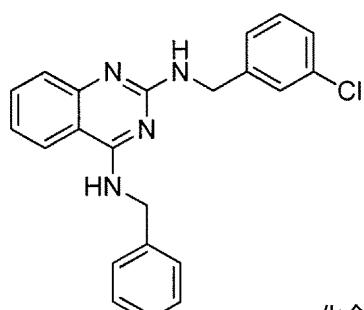
化合物番号 IV-2

30

N4-ベンジル-N2-(4-クロロベンジル)キナゾリン-2,4-ジアミン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.61 – 7.55 (m, 1H), 7.51 (t, *J* = 8.1, 2H), 7.41 – 7.30 (m, 7H), 7.29 – 7.277 (m, 2H), 7.14 – 7.10 (m, 1H), 5.83 (s, br. 1H), 5.33 (s, br. 1H), 4.79 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 4.71 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H). HRMS (m/z): calcd for C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>4</sub> (M+H) 375.1376; found 375.1369

40

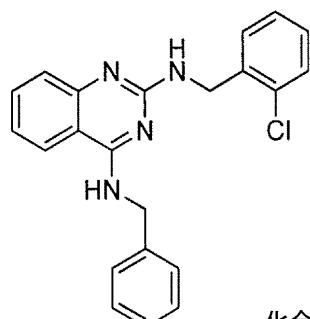


KSC-16-32

化合物番号 IV-12

N4-ベンジル-N2-(3-クロロベンジル)キナゾリン-2,4-ジアミン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.52 – 7.44 (m, 1H), 7.41 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.35 – 7.20 (m, 6H), 7.18 – 7.09 (m, 3H), 7.06 – 6.98 (m, 1H), 5.75 (s, br. 1H), 5.28 (s, br. 1H), 4.68 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 4.62 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.1, 159.4, 152.1, 142.5, 138.6, 134.3, 132.8, 129.7, 128.8, 127.9, 127.6, 127.1, 125.7, 125.6, 121.3, 120.8, 111.1, 45.1, 45.0. HRMS (m/z): calcd for C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>CIN<sub>4</sub> (M+H) 375.1376; found 375.1375



KSC-16-31

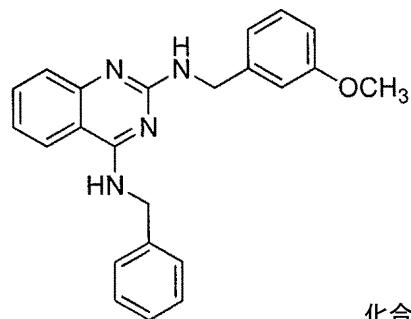
化合物番号 IV-7

10

N4-ベンジル-N2-(2-クロロベンジル)キナゾリン-2,4-ジアミン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.62 – 7.54 (m, 1H), 7.50 (dd, *J* = 4.1, 7.7 Hz, 3H), 7.42 – 7.30 (m, 6H), 7.24 – 7.14 (m, 2H), 7.10 (ddd, *J* = 1.2, 6.8, 8.1 Hz, 1H), 5.83 (s, br. 1H), 5.44 (s, br. 1H), 4.84 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 4.80 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.1, 159.4, 152.2, 138.6, 137.6, 133.4, 132.8, 129.6, 129.3, 128.8, 128.2, 127.9, 127.5, 126.8, 125.8, 121.2, 120.7, 111.0, 45.1, 43.2. HRMS (m/z): calcd for C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>CIN<sub>4</sub> (M+H) 375.1376; found 375.1376

20



KSC-16-30

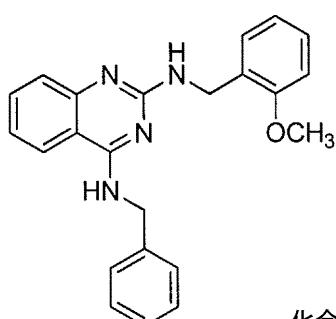
化合物番号 IV-15

N4-ベンジル-N2-(3-メトキシベンジル)キナゾリン-2,4-ジアミン。

30

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.63 – 7.45 (m, 3H), 7.43 – 7.30 (m, 5H), 7.25 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.09 (ddd, *J* = 1.3, 6.8, 8.1 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.82 (dd, *J* = 1.9, 8.2 Hz, 1H), 5.89 (s, br. 1H), 5.36 (s, br. 1H), 4.80 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 4.73 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.1, 159.8, 159.5, 152.2, 141.8, 138.7, 132.8, 129.5, 128.7, 128.0, 127.6, 125.7, 121.1, 120.8, 119.9, 113.1, 112.6, 111.1, 55.2, 45.6, 45.1. HRMS (m/z): calcd for C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>O (M+H) 371.1872; found 371.1870

40

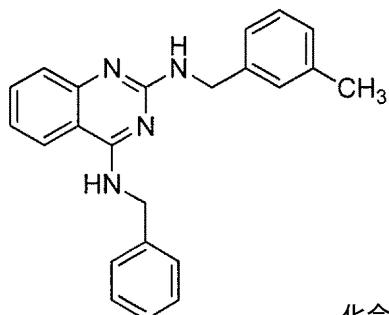


KSC-16-29

化合物番号 IV-10

N4-ベンジル-N2-(2-メトキシベンジル)キナゾリン-2,4-ジアミン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.61 – 7.43 (m, 3H), 7.43 – 7.30 (m, 6H), 7.28 – 7.20 (m, 1H), 7.11 – 7.01 (m, 1H), 6.95 – 6.81 (m, 2H), 5.93 (s, br. 1H), 5.48 (s, br. 1H), 4.84 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 4.75 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.1, 159.7, 157.6, 152.3, 138.8, 132.6, 129.4, 128.7, 128.2, 128.1, 128.0, 127.5, 125.6, 120.8, 120.4, 110.9, 110.1, 55.3, 45.1, 41.1. HRMS (m/z): calcd for C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>O (M+H) 371.1872; found 371.1869



KSC-16-28

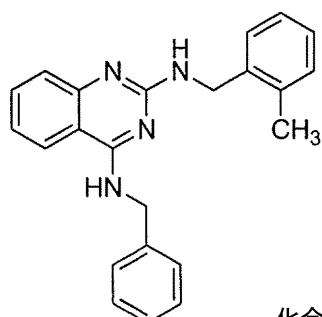
化合物番号 IV-11

10

N4-ベンジル-N2-(3-メチルベンジル)キナゾリン-2,4-ジアミン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.62 – 7.46 (m, 3H), 7.43 – 7.30 (m, 5H), 7.27 – 7.15 (m, 3H), 7.09 (ddd, *J* = 1.4, 6.7, 8.1 Hz, 2H), 5.92 (s, br. 1H), 5.35 (s, br. 1H), 4.80 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 4.72 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.1, 159.5, 152.2, 140.0, 138.7, 138.1, 132.8, 128.7, 128.4, 128.0, 127.7, 127.6, 125.7, 124.7, 121.1, 120.8, 111.1, 45.6, 45.1, 21.4. HRMS (m/z): calcd for C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub> (M+H) 355.1923; found 355.1922

20



KSC-16-8

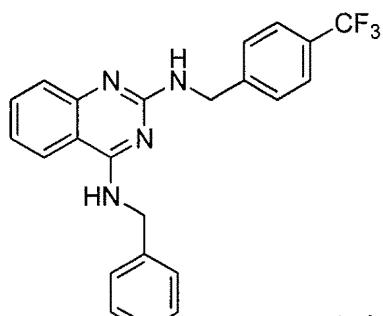
化合物番号 IV-6

30

N4-ベンジル-N2-(2-メチルベンジル)キナゾリン-2,4-ジアミン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.59 – 7.52 (m, 3H), 7.43 – 7.30 (m, 6H), 7.25 – 7.13 (m, 3H), 7.13 – 7.04 (m, 1H), 5.93 (s, br. 1H), 5.19 (s, br. 1H), 4.80 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 4.72 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.1, 159.4, 152.2, 138.7, 137.6, 136.4, 132.8, 130.3, 128.8, 128.3, 128.0, 127.6, 127.2, 126.0, 125.7, 121.1, 120.8, 111.1, 45.1, 43.7, 19.1. HRMS (m/z): calcd for C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub> (M+H) 355.1923; found 355.1920

30



KSC-16-6

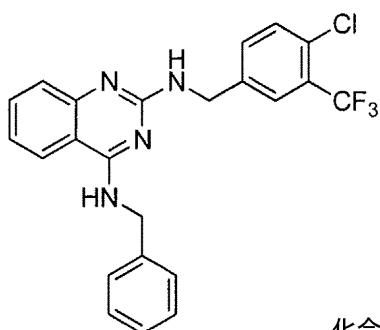
化合物番号 IV-16

40

N4-ベンジル-N2-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)キナゾリン-2,4-ジアミン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.59 – 7.48 (m, 7H), 7.33 – 7.31 (m, 5H), 7.11 (ddd, *J* = 1.3, 6.9, 8.2 Hz, 1H), 5.92 (s, br. 1H), 5.52 (s, br. 1H), 4.79 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 4.77 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.1, 159.4, 152.1, 144.6, 138.5, 132.9, 129.2, 128.9, 128.8, 127.8, 127.6, 125.7, 125.6, 125.4, 125.34, 125.30, 125.26, 122.9, 121.4, 120.8, 111.1, 45.05. HRMS (m/z): calcd for C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub> (M+H) 409.1640; found 409.1637

50



KSC-16-4

化合物番号 IV-18

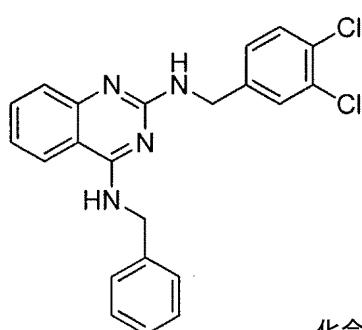
N4-ベンジル-N2-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)ベンジル)キナゾリン-2,4-ジアミン

10

。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ

7.61 (s, 1H), 7.46 (ddd, *J* = 1.4, 6.9, 8.3 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.39 – 7.32 (m, 2H), 7.32 – 7.19 (m, 6H), 7.01 (ddd, *J* = 1.2, 6.9, 8.2 Hz, 1H), 5.83 (s, br. 1H), 5.50 (s, br. 1H), 4.65 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 4.61 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.2, 159.3, 152.0, 139.8, 138.4, 132.9, 131.8, 131.4, 130.4, 128.8, 128.3, 128.0, 127.7, 127.6, 126.62, 126.58, 125.7, 124.3, 121.6, 121.5, 120.8, 111.1, 45.1, 44.6. HRMS (m/z): calcd for C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>4</sub> (M+H) 443.1250; found 443.1246



KSC-16-3

化合物番号 IV-17

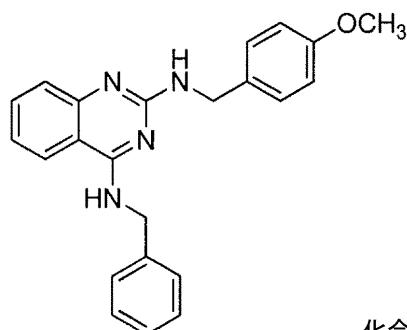
20

N4-ベンジル-N2-(3,4-ジクロロベンジル)キナゾリン-2,4-ジアミン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.57 (ddd, *J* =

1.4, 6.9, 8.3 Hz, 1H), 7.54 – 7.47 (m, 3H), 7.40 – 7.30 (m, 6H), 7.18 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.11 (ddd, *J* = 1.3, 6.9, 8.2 Hz, 1H), 5.97 (s, br. 1H), 5.59 (s, br. 1H), 4.77 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 4.66 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.2, 159.3, 152.0, 140.9, 138.5, 132.9, 132.3, 130.6, 130.3, 129.3, 128.8, 127.8, 127.6, 126.8, 125.7, 121.4, 120.8, 111.1, 45.1, 44.4. HRMS (m/z): calcd for C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub> (M+H) 409.0987; found 409.0980

30



KSC-16-2

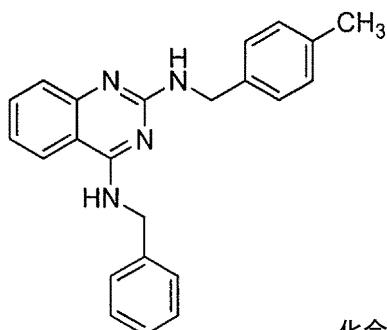
化合物番号 IV-5

40

N4-ベンジル-N2-(4-メトキシベンジル)キナゾリン-2,4-ジアミン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.44 (s, 1H),

8.03 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.55 – 7.43 (m, 1H), 7.43 – 7.11 (m, 8H), 7.04 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 6.82 (s, br. 2H), 4.74 (d, *J* = 4.7 Hz, 2H), 4.43 (s, br. 2H), 3.70 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO) δ 159.9, 159.8, 159.3, 157.8, 139.9, 133.2, 132.2, 129.2, 128.5, 128.2, 127.3, 126.6, 122.7, 119.9, 113.5, 113.4, 54.9, 43.4, 43.3. HRMS (m/z): calcd for C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>O (M+H) 371.1872; found 371.1868



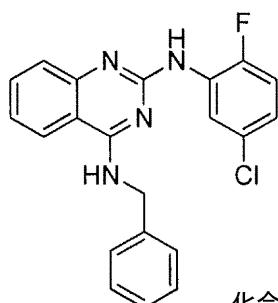
KSC-1-300

化合物番号 IV-1

N4-ベンジル-N2-(4-メチルベンジル)キナゾリン-2,4-ジアミン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.61 – 7.44 (m, 3H), 7.43 – 7.22 (m, 7H), 7.14 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.12 – 7.03 (m, 1H), 5.92 (s, br. 1H), 5.32 (s, br. 1H), 4.80 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 4.70 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.1, 159.5, 152.2, 138.7, 137.0, 136.6, 132.7, 129.2, 128.7, 128.0, 127.6, 127.5, 125.6, 121.1, 120.8, 111.0, 45.4, 45.1, 21.1. HRMS (m/z): calcd for C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub> (M+H) 355.1923; found 355.1924

10



KSC-1-295

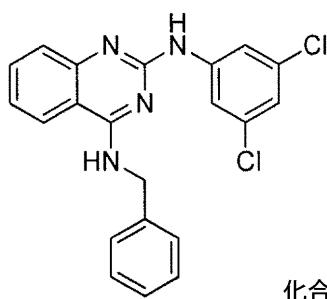
化合物番号 II-18

20

N4-ベンジル-N2-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)キナゾリン-2,4-ジアミン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.00 (dd, *J* = 2.6, 7.3 Hz, 1H), 7.77 – 7.62 (m, 2H), 7.59 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.52 – 7.32 (m, 5H), 7.25 – 7.23 (m, 1H), 7.21 (s, br. 1H), 7.03 (dd, *J* = 8.7, 11.0 Hz, 1H), 6.89 (ddd, *J* = 2.6, 4.3, 8.6 Hz, 1H), 5.93 (s, br. 1H), 4.88 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.1, 156.1, 151.7, 151.2, 149.3, 138.1, 133.1, 130.1, 130.0, 129.4, 129.3, 128.9, 128.0, 127.8, 126.8, 123.0, 120.7, 120.53, 120.45, 120.0, 115.3, 115.1, 111.7, 45.5. HRMS (m/z): calcd for C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>ClFN<sub>4</sub> (M+H) 379.1126; found 379.1119

30



KSC-1-294

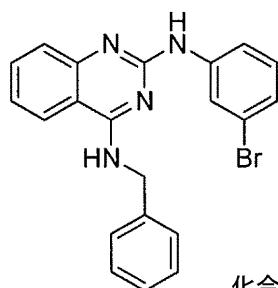
化合物番号 II-19

30

N4-ベンジル-N2-(3,5-ジクロロフェニル)キナゾリン-2,4-ジアミン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.75 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H), 7.69 – 7.61 (m, 2H), 7.58 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.52 – 7.31 (m, 6H), 7.28 – 7.18 (m, 1H), 6.96 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.00 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.86 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.2, 156.3, 151.1, 142.4, 138.0, 134.8, 133.2, 128.9, 127.9, 127.8, 126.6, 122.9, 121.1, 120.8, 116.9, 111.6, 45.4. HRMS (m/z): calcd for C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub> (M+H) 395.0830; found 395.0924

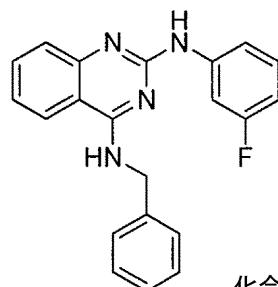
40



KSC-1-293 化合物番号 II-15

N4-ベンジル-N2-(3-プロモフェニル)キナゾリン-2,4-ジアミン。

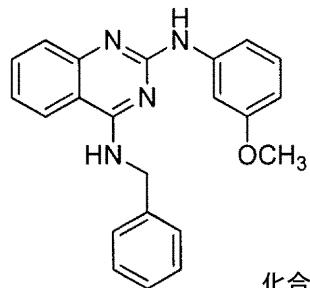
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.21 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 7.58 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.55 – 7.49 (m, 1H), 7.48 – 7.33 (m, 5H), 7.27 – 7.06 (m, 4H), 5.93 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.88 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.1, 156.5, 151.4, 141.8, 138.2, 133.0, 130.0, 128.9, 127.9, 127.8, 126.6, 124.4, 122.6, 122.6, 121.7, 120.7, 117.3, 111.6, 45.4. HRMS (m/z): calcd for C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>BrN<sub>4</sub> (M+H) 405.0715 and 407.0694; found 407.0691



KSC-1-292 化合物番号 II-14

N4-ベンジル-N2-(3-フルオロフェニル)キナゾリン-2,4-ジアミン。

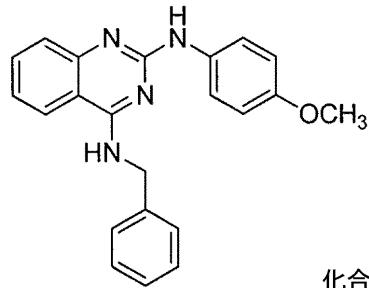
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.00 – 7.87 (m, 1H), 7.71 – 7.61 (m, 2H), 7.58 (d, *J* = 8.1, 1H), 7.50 – 7.33 (m, 5H), 7.29 – 7.12 (m, 4H), 6.78 – 6.62 (m, 1H), 5.97 (s, br, 1H), 4.87 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 164.5, 162.1, 160.1, 156.5, 151.4, 142.2, 142.1, 138.2, 133.0, 129.7, 129.6, 128.89, 127.87, 127.8, 126.6, 122.6, 120.7, 114.12, 114.09, 111.6, 108.2, 108.0, 106.2, 105.9, 45.4. HRMS (m/z): calcd for C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>4</sub> (M+H) 345.1515; found 345.1510



KSC-1-291 化合物番号 II-16

N4-ベンジル-N2-(3-メトキシフェニル)キナゾリン-2,4-ジアミン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.70 – 7.59 (m, 3H), 7.56 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.46 – 7.30 (m, 6H), 7.25 – 7.13 (m, 3H), 6.59 (ddd, *J* = 1.6, 2.4, 7.6 Hz, 1H), 6.01 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.87 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.2, 160.2, 156.9, 151.6, 141.7, 138.4, 132.9, 129.4, 128.9, 127.9, 127.7, 126.5, 122.3, 120.8, 111.50, 111.47, 107.5, 104.7, 55.2, 45.3. HRMS (m/z): calcd for C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub>O (M+H) 357.1715; found 357.1715



KSC-1-290 化合物番号 II-6

10

20

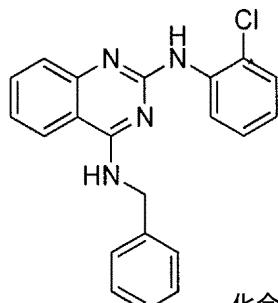
30

40

50

N4-ベンジル-N2-(4-メトキシフェニル)キナゾリン-2,4-ジアミン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.66 – 7.58 (m, 4H), 7.56 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.46 – 7.39 (m, 4H), 7.37 – 7.33 (m, 1H), 7.16 (ddd, *J* = 2.3, 5.8, 8.2 Hz, 1H), 7.02 (s, br. 1H), 6.93 – 6.81 (m, 2H), 5.95 (s, br. 1H), 4.84 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.1, 157.2, 154.9, 151.8, 138.4, 133.6, 132.9, 128.8, 127.9, 127.6, 126.3, 121.9, 121.2, 120.7, 114.0, 111.4, 55.6, 45.3. HRMS (m/z): calcd for C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub>O (M+H) 357.1715; found 357.1711



KSC-1-289

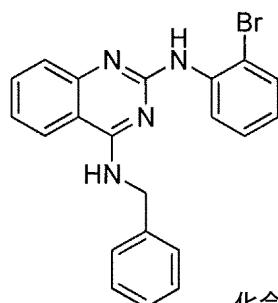
化合物番号 II-8

10

N4-ベンジル-N2-(2-クロロフェニル)キナゾリン-2,4-ジアミン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.82 (dd, *J* = 1.5, 8.4 Hz, 1H), 7.72 – 7.62 (m, 2H), 7.59 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.51 (s, br. 1H), 7.48 – 7.32 (m, 6H), 7.28 – 7.20 (m, 2H), 6.98 – 6.90 (m, 1H), 5.91 (s, br. 1H), 4.89 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.1, 156.4, 151.4, 138.3, 137.0, 132.9, 128.93, 128.87, 128.0, 127.7, 127.3, 126.8, 122.7, 121.9, 121.8, 120.6, 120.3, 111.7, 45.4. HRMS (m/z): calcd for C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>4</sub> (M+H) 361.1220; found 361.1213

20



KSC-1-288

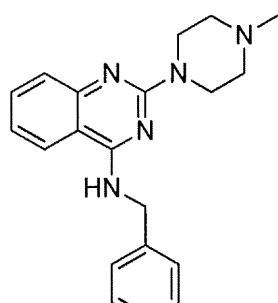
化合物番号 II-10

30

N4-ベンジル-N2-(2-プロモフェニル)キナゾリン-2,4-ジアミン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.67 (dd, *J* = 1.5, 8.3 Hz, 1H), 7.59 – 7.51 (m, 2H), 7.51 – 7.44 (m, 2H), 7.41 (s, br. 1H), 7.37 – 7.28 (m, 4H), 7.28 – 7.19 (m, 2H), 7.13 (ddd, *J* = 2.3, 5.8, 8.2 Hz, 1H), 6.81 – 6.73 (m, 1H), 5.81 (s, br. 1H), 4.78 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.1, 156.5, 151.4, 138.3, 138.1, 132.9, 132.2, 128.9, 128.0, 127.9, 127.7, 126.7, 122.7, 122.4, 120.7, 120.6, 112.8, 111.7, 45.4. HRMS (m/z): calcd for C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>BrN<sub>4</sub> (M+H) 405.0715 and 407.0694; found 407.0688

20



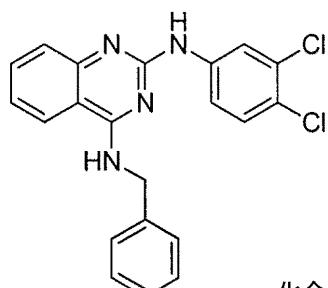
KSC-1-260

化合物番号 XLV

40

N-ベンジル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キナゾリン-4-アミン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.52 – 7.36 (m, 3H), 7.36 – 7.20 (m, 5H), 6.98 (ddd, *J* = 1.4, 6.6, 8.1 Hz, 1H), 5.76 (s, br. 1H), 4.72 (t, *J* = 4.7 Hz, 2H), 3.87 – 3.83 (m, 4H), 2.44 – 2.40 (m, 4H). HRMS (m/z): calcd for C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>5</sub> (M+H) 334.2032; found 334.2026



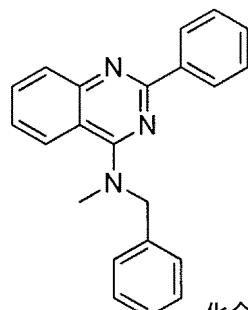
KSC-1-259

化合物番号 II-17

N4-ベンジル-N2-(3,4-ジクロロフェニル)キナゾリン-2,4-ジアミン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  12.77 (s, br.

1H), 10.53 (s, br. 1H), 10.26 (s, br. 1H), 8.42 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.95 (s, br. 1H), 7.88 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 7.69 – 7.56 (m, 2H), 7.54 – 7.45 (m, 2H), 7.38 – 7.26 (m, 5H), 4.82 (d,  $J$  = 5.9 Hz, 2H). HRMS (m/z): calcd for  $C_{21}H_{17}Cl_2N_4$  ( $M+H$ ) 395.0830; found 395.0823



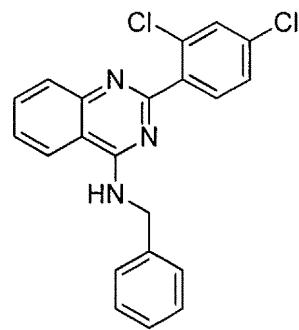
KSC-1-258

化合物番号 I-25

N-ベンジル-N-メチル-2-フェニルキナゾリン-4-アミン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9.36 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H),

8.83 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 8.05 (s, br. 1H), 7.89 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 7.71 – 7.56 (m, 3H), 7.53 – 7.37 (m, 6H), 5.34 (s, 2H), 3.68 (s, 3H). HRMS (m/z): calcd for  $C_{22}H_{20}N_3$  ( $M+H$ ) 326.1657; found 326.1653



KSC-1-257

N-ベンジル-2-(2,4-ジクロロフェニル)キナゾリン-4-アミン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.97 (d,  $J$  = 7.8 Hz,

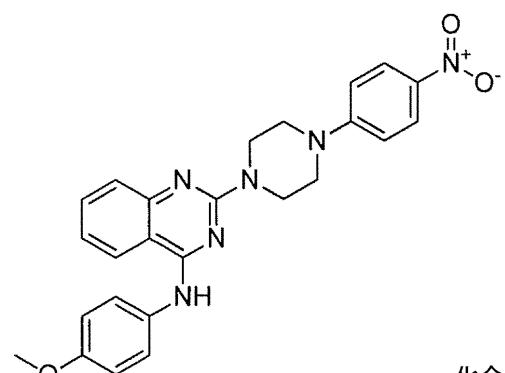
1H), 7.86 – 7.77 (m, 2H), 7.75 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 7.52 (dd,  $J$  = 4.6, 9.0 Hz, 2H), 7.45 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 2H), 7.43 – 7.32 (m, 4H), 6.01 (s, br. 1H), 4.97 (d,  $J$  = 5.4 Hz, 2H). HRMS (m/z): calcd for  $C_{21}H_{16}Cl_2N_3$  ( $M+H$ ) 380.0721; found 380.0714

10

20

30

40



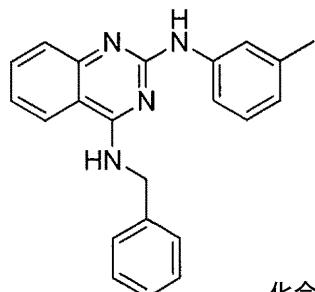
KSC-1-254

化合物番号 LI

50

N-(4-メトキシフェニル)-2-(4-(4-ニトロフェニル)ピペラジン-1-イル)キナゾリン-4-アミン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.50 (s, 1H), 8.30 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 9.5 Hz, 2H), 7.70 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 7.61 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.19 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 7.00 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 3.91 (s, br. 4H), 3.80 (s, 3H), 3.60 (s, br. 4H). HRMS (m/z): calcd for C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> (M+H) 457.1988; found 457.1980



KSC-1-253

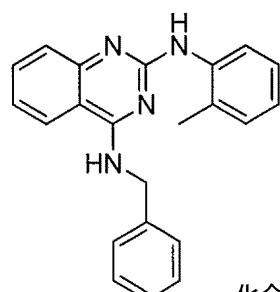
化合物番号 II-12

10

N4-ベンジル-N2-(m-トリル)キナゾリン-2,4-ジアミン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.53 (s, br. 1H), 10.27 (s, br. 2H), 8.40 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.51 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.41 – 7.19 (m, 7H), 7.03 (s, br. 1H), 4.82 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H). HRMS (m/z): calcd for C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub> (M+H) 341.1766; found 341.1760

20



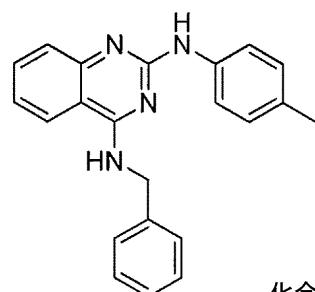
KSC-1-252

化合物番号 II-7

N4-ベンジル-N2-(o-トリル)キナゾリン-2,4-ジアミン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.30 (s, br. 1H), 9.89 (s, br. 1H), 8.40 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.85 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.49 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.44 – 7.34 (m, 2H), 7.31 – 7.24 (m, 5H), 7.18 (s, br. 2H), 4.61 (s, br. 2H), 2.23 (s, 3H). HRMS (m/z): calcd for C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub> (M+H) 341.1766; found 341.1760

30



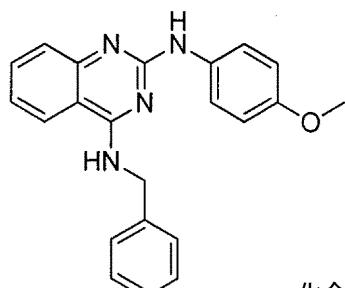
KSC-1-251

化合物番号 II-2

40

N4-ベンジル-N2-(p-トリル)キナゾリン-2,4-ジアミン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.29 (s, br. 2H), 8.41 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.85 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.42 – 7.24 (m, 7H), 7.20 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 4.79 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H). HRMS (m/z): calcd for C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub> (M+H) 341.1766; found 341.1758



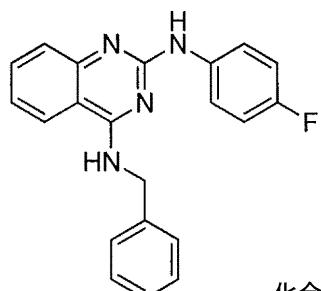
KSC-1-250

化合物番号 II-6

N4-ベンジル-N2-(4-メトキシフェニル)キナゾリン-2,4-ジアミン。

10

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.74 – 12.22 (m, 1H), 10.30 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.84 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.48 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.43 – 7.19 (m, 6H), 6.96 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.75 (s, br. 2H), 3.79 (s, 3H). HRMS (m/z): calcd for C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub>O (M+H) 357.1715; found 357.1711



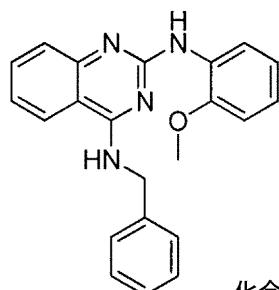
KSC-1-249

化合物番号 II-4

20

N4-ベンジル-N2-(4-フルオロフェニル)キナゾリン-2,4-ジアミン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.40 (s, br. 2H), 8.46 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.86 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.55 – 7.41 (m, 3H), 7.41 – 7.26 (m, 5H), 7.22 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.76 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H). HRMS (m/z): calcd for C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>4</sub> (M+H) 345.1515; found 345.1510



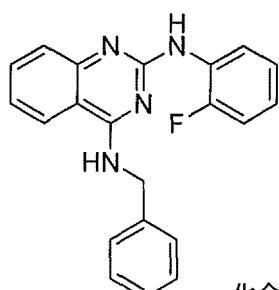
KSC-1-248

化合物番号 II-11

30

N4-ベンジル-N2-(2-メトキシフェニル)キナゾリン-2,4-ジアミン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.43 (s, br. 1H), 9.63 (s, br. 1H), 8.46 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.87 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.66 (s, br. 1H), 7.58 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.51 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.38 – 7.21 (m, 6H), 7.16 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.96 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.76 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H). HRMS (m/z): calcd for C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub>O (M+H) 357.1715; found 357.1709



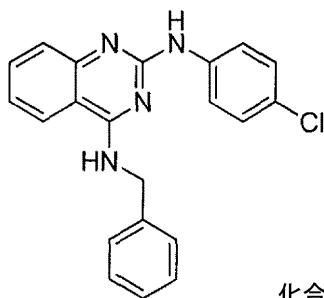
KSC-1-247

化合物番号 II-9

40

N4-ベンジル-N2-(2-フルオロフェニル)キナゾリン-2,4-ジアミン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.49 (s, br. 1H), 10.11 (s, br. 1H), 8.46 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.88 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.67 – 7.61 (m, 2H), 7.52 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.45 – 7.11 (m, 8H), 4.68 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H). HRMS (m/z): calcd for C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>4</sub> (M+H) 345.1515; found 345.1516



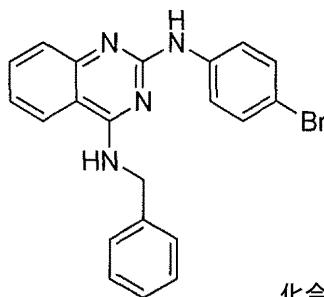
KSC-1-246

化合物番号 II-3

10

N4-ベンジル-N2-(4-クロロフェニル)キナゾリン-2,4-ジアミン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.46 (s, 1H), 10.37 (s, br. 1H), 8.45 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.87 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.54 – 7.48 (m, 3H), 7.41 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.36 – 7.34 (m, 4H), 7.32 – 7.24 (m, 1H), 4.79 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H). HRMS (m/z): calcd for C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>4</sub> (M+H) 361.1220; found 361.1211



KSC-1-245

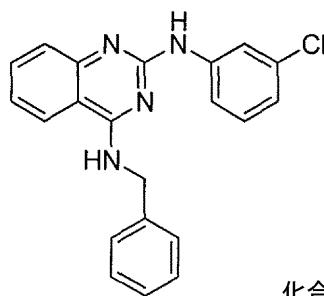
化合物番号 II-5

20

N4-ベンジル-N2-(4-プロモフェニル)キナゾリン-2,4-ジアミン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.26 (s, br. 2H), 8.42 – 8.35 (m, 1H), 7.90 – 7.82 (m, 1H), 7.63 – 7.61 (m, 1H), 7.56 – 7.47 (m, 3H), 7.46 – 7.42 (m, 2H), 7.37 – 7.26 (m, 5H), 4.80 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H). HRMS (m/z): calcd for C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>BrN<sub>4</sub> (M+H) 405.0715 and 407.0694; found 407.0687

30



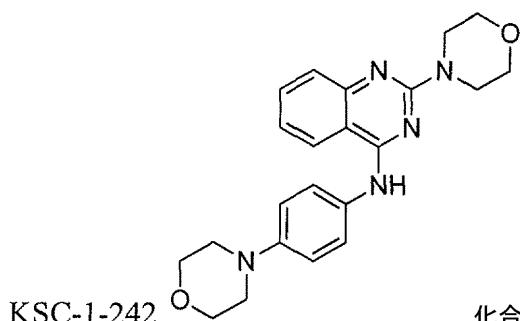
KSC-1-244

化合物番号 II-13

40

N4-ベンジル-N2-(3-クロロフェニル)キナゾリン-2,4-ジアミン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.58 (s, br. 1H), 10.46 (s, br. 1H), 8.47 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.88 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.52 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.44 – 7.31 (m, 5H), 7.31 – 7.22 (m, 2H), 4.82 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H). HRMS (m/z): calcd for C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>4</sub> (M+H) 361.1220; found 361.1213

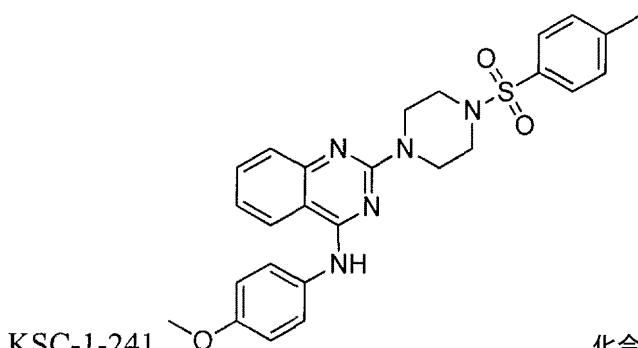


化合物番号 L

2-モルホリノ-N-(4-モルホリノフェニル)キナゾリン-4-アミン。

10

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.41 (s, 1H), 8.29 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 7.59 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.18 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 3.82 – 3.61 (m, 12H), 3.16 – 3.05 (m, 4H). HRMS (m/z): calcd for C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (M+H) 392.2087; found 392.2080



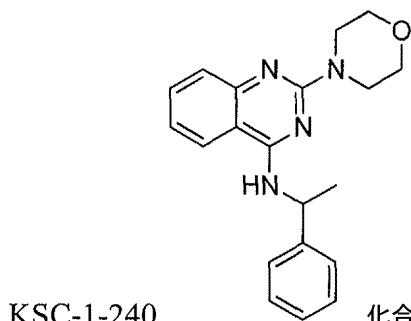
化合物番号 XLVIII

20

N-(4-メトキシフェニル)-2-(4-トシリルピペラジン-1-イル)キナゾリン-4-アミン。

30

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.47 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.63 (dd, *J* = 6.8, 8.7 Hz, 4H), 7.58 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.17 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 3.84 (s, br. 4H), 3.79 (s, 3H), 2.92 (s, br. 4H), 2.37 (s, 3H). HRMS (m/z): calcd for C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S (M+H) 490.1913; found 490.1901

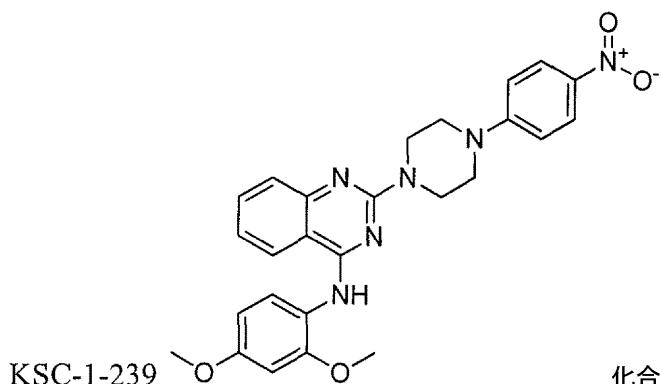


化合物番号 XLVI

2-モルホリノ-N-(1-フェニルエチル)キナゾリン-4-アミン。

40

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.22 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.52 (ddd, *J* = 1.4, 6.9, 8.3 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.35 – 7.23 (m, 3H), 7.20 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.15 – 7.05 (m, 1H), 5.40 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.77 – 3.45 (m, 8H), 1.58 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H). HRMS (m/z): calcd for C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>O (M+H) 335.1872; found 335.1868

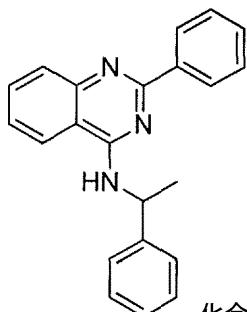


化合物番号 XLIX

10

N-(2,4-ジメトキシフェニル)-2-(4-(4-ニトロフェニル)ピペラジン-1-イル)キナゾリン-4-アミン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.04 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 9.5 Hz, 2H), 7.59 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.16 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 6.71 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.60 (dd, *J* = 2.7, 8.7 Hz, 1H), 3.83 – 3.78 (m, 10H), 3.54 – 3.52 (m, 4H). HRMS (m/z): calcd for C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub> (M+H) 487.2094; found 487.2084



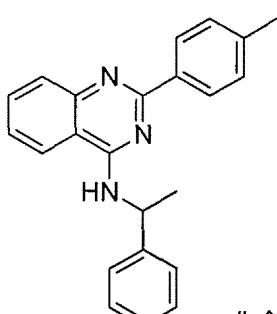
KSC-1-238 化合物番号 I-29

20

2-フェニル-N-(1-フェニルエチル)キナゾリン-4-アミン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.46 – 8.35 (m, 2H), 7.85 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.70 – 7.60 (m, 2H), 7.43 (d, *J* = 10.9 Hz, 2H), 7.41 – 7.30 (m, 4H), 7.34 – 7.27 (m, 2H), 7.22 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.79 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 5.78 – 5.68 (m, 1H), 1.68 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H). HRMS (m/z): calcd for C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub> (M+H) 326.1657; found 326.1653

30

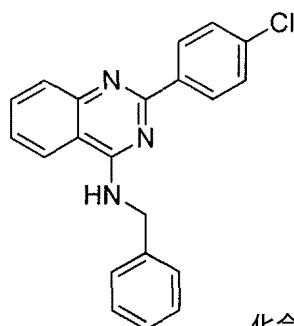


KSC-1-237 化合物番号 I-30

40

N-(1-フェニルエチル)-2-(p-トリル)キナゾリン-4-アミン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.31 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.87 – 7.79 (m, 1H), 7.69 – 7.58 (m, 2H), 7.47 – 7.39 (m, 2H), 7.36 – 7.25 (m, 3H), 7.22 (dt, *J* = 3.7, 8.1, 3H), 5.76 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.69 (p, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.68 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H). HRMS (m/z): calcd for C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub> (M+H) 340.1814; found 340.1807



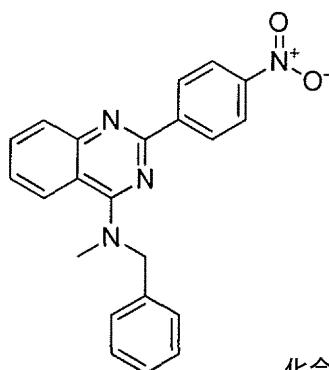
KSC-1-236

化合物番号 I-6

10

N-ベンジル-2-(4-クロロフェニル)キナゾリン-4-アミン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.84 – 8.72 (m, 1H), 8.64 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 8.36 – 8.17 (m, 2H), 7.99 – 7.93 (m, 3H), 7.71 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.59 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.51 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.25 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H). HRMS (m/z): calcd for C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>3</sub> (M+H) 346.1111; found 346.1103



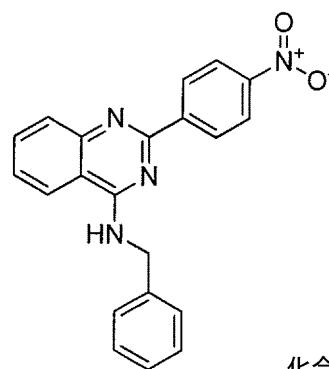
KSC-1-235

化合物番号 I-28

20

N-ベンジル-N-メチル-2-(4-ニトロフェニル)キナゾリン-4-アミン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.73 – 8.63 (m, 2H), 8.38 – 8.29 (m, 2H), 8.16 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.96 – 7.88 (m, 1H), 7.88 – 7.79 (m, 1H), 7.55 – 7.36 (m, 5H), 7.32 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.46 (s, 3H). HRMS (m/z): calcd for C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (M+H) 371.1508; found 371.1500



KSC-1-234

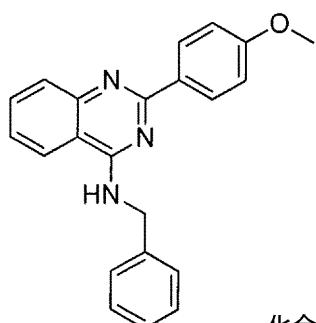
化合物番号 I-8

30

N-ベンジル-2-(4-ニトロフェニル)キナゾリン-4-アミン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.12 (s, br. 1H), 8.71 – 8.64 (m, 2H), 8.41 – 8.30 (m, 3H), 7.85 (d, *J* = 3.6 Hz, 2H), 7.63 – 7.54 (m, 1H), 7.48 (t, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.35 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.25 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.95 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H). HRMS (m/z): calcd for C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (M+H) 357.1352; found 357.1342

40



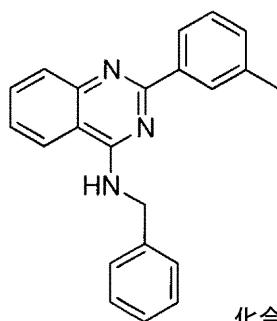
KSC-1-227

化合物番号 I-9

10

N-ベンジル-2-(4-メトキシフェニル)キナゾリン-4-アミン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.57 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.94 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.79 – 7.65 (m, 2H), 7.50 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.43 – 7.33 (m, 4H), 7.03 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 5.94 (s, br. 1H), 5.05 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H). HRMS (m/z): calcd for C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O (M+H) 342.1606; found 342.1602



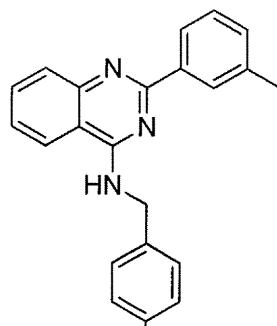
KSC-1-226

化合物番号 I-5

20

N-ベンジル-2-(m-トリル)キナゾリン-4-アミン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.40 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 7.98 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.80 – 7.74 (m, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.48 – 7.29 (m, 6H), 5.96 (s, br. 1H), 5.06 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 2.49 (s, 3H). HRMS (m/z): calcd for C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub> (M+H) 326.1657; found 326.1653



KSC-1-225

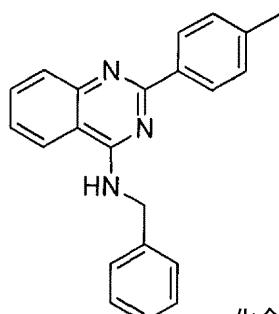
化合物番号 I-24

30

N-(4-フルオロベンジル)-2-(m-トリル)キナゾリン-4-アミン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.34 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.94 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.73 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.46 – 7.38 (m, 3H), 7.35 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 7.05 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.89 (s, br. 1H), 4.98 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H). HRMS (m/z): calcd for C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>3</sub> (M+H) 344.1563; found 344.1559

40



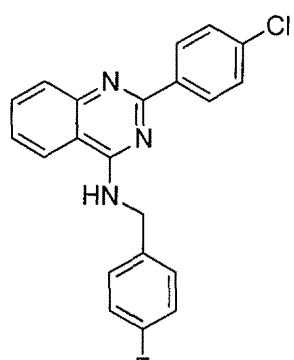
KSC-1-224

化合物番号I-10

N-ベンジル-2-(p-トリル)キナゾリン-4-アミン。

10

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.50 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.96 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.75 (ddd, *J* = 1.3, 7.0, 8.4 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.46 – 7.34 (m, 4H), 7.32 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.94 (s, br. 1H), 5.05 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H). HRMS (m/z): calcd for C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub> (M+H) 326.1657; found 326.1656



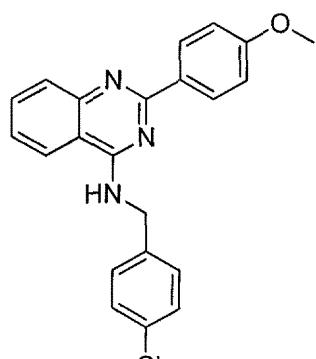
KSC-1-223

化合物番号I-23

20

2-(4-クロロフェニル)-N-(4-フルオロベンジル)キナゾリン-4-アミン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.59 – 8.48 (m, 2H), 7.96 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.82 – 7.75 (m, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.51 – 7.42 (m, 5H), 7.09 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.97 (s, br. 1H), 5.01 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H). HRMS (m/z): calcd for C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>ClFN<sub>3</sub> (M+H) 364.1017; found 364.1009



KSC-1-222

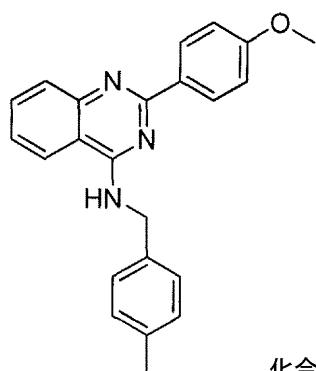
化合物番号I-22

30

N-(4-クロロベンジル)-2-(4-メトキシフェニル)キナゾリン-4-アミン。

40

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.58 – 8.48 (m, 2H), 7.95 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.75 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.45 – 7.41 (m, 3H), 7.39 – 7.33 (m, 2H), 7.02 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 5.95 (s, br. 1H), 5.02 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H). HRMS (m/z): calcd for C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>3</sub>O (M+H) 376.1217; found 376.1209



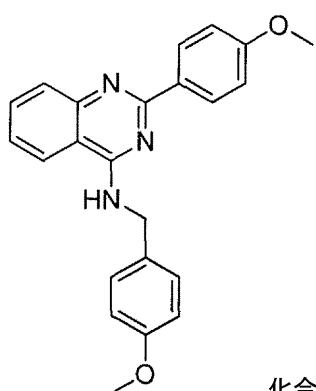
KSC-1-221

化合物番号I-21

10

2-(4-メトキシフェニル)-N-(4-メチルベンジル)キナゾリン-4-アミン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.59 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 8.03 – 7.88 (m, 1H), 7.73 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.43 – 7.39 (m, 3H), 7.22 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.03 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 5.91 (s, br, 1H), 5.00 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).  
HRMS (m/z): calcd for C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O (M+H) 356.1763; found 356.1757



KSC-1-220

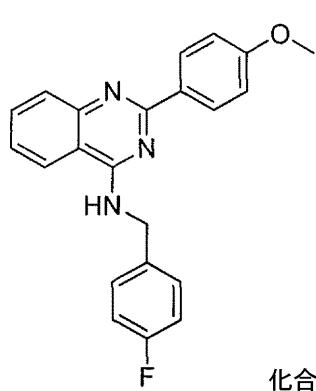
化合物番号I-20

20

N-(4-メトキシベンジル)-2-(4-メトキシフェニル)キナゾリン-4-アミン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.60 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 8.00 (s, br, 1H), 7.74 – 7.70 (m, 2H), 7.45 – 7.37 (m, 3H), 7.04 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.94 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.97 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.85 (s, 3H).  
HRMS (m/z): calcd for C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (M+H) 372.1712; found 372.1708

30



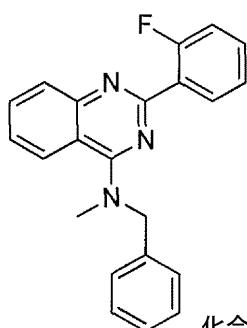
KSC-1-219

化合物番号I-17

40

N-(4-フルオロベンジル)-2-(4-メトキシフェニル)キナゾリン-4-アミン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.55 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.94 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.75 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J* = 5.4, 8.7 Hz, 2H), 7.42 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.08 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.03 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 5.94 (s, br, 1H), 5.01 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H).  
HRMS (m/z): calcd for C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>3</sub>O (M+H) 360.1512; found 360.1505



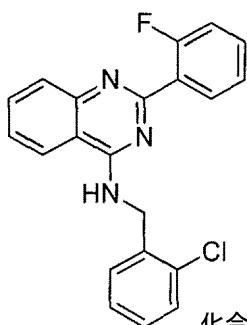
KSC-1-218

化合物番号 I-26

10

N-ベンジル-2-(2-フルオロフェニル)-N-メチルキナゾリン-4-アミン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.16 (td, *J* = 1.8, 7.7 Hz, 1H), 8.05 – 7.94 (m, 2H), 7.74 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.51 – 7.39 (m, 5H), 7.37 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.27 – 7.11 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 3.38 (s, 3H). HRMS (m/z): calcd for C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>3</sub> (M+H) 344.1563; found 344.1561



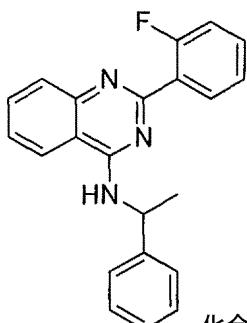
KSC-1-217

化合物番号 I-16

20

N-(2-クロロベンジル)-2-(2-フルオロフェニル)キナゾリン-4-アミン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.14 (td, *J* = 1.9, 7.7 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.80 – 7.75 (m, 2H), 7.63 (dd, *J* = 3.5, 5.8 Hz, 1H), 7.53 – 7.48 (m, 1H), 7.48 – 7.41 (m, 2H), 7.29 – 7.20 (m, 4H), 6.25 (s, br. 1H), 5.10 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H). HRMS (m/z): calcd for C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>ClFN<sub>3</sub> (M+H) 364.1017; found 364.1012



KSC-1-216

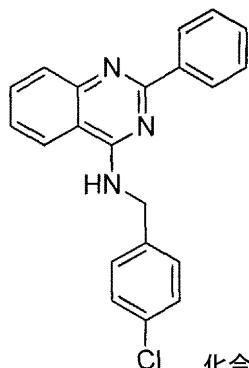
化合物番号 I-31

30

2-(2-フルオロフェニル)-N-(1-フェニルエチル)キナゾリン-4-アミン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.03 (td, *J* = 1.8, 7.7 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.83 – 7.70 (m, 2H), 7.53 – 7.47 (m, 3H), 7.43 – 7.39 (m, 3H), 7.32 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.28 – 7.16 (m, 2H), 5.91 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.81 – 5.68 (m, 1H), 1.77 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H). HRMS (m/z): calcd for C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>3</sub> (M+H) 344.1563; found 344.1561

40



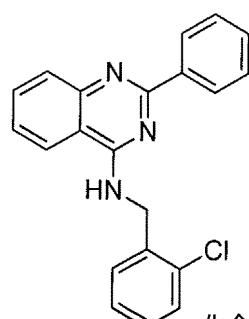
KSC-1-215

化合物番号I-15

10

N-(4-クロロベンジル)-2-フェニルキナゾリン-4-アミン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.62 – 8.53 (m, 2H), 7.98 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.78 (ddd, *J* = 1.3, 7.0, 8.4 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.55 – 7.48 (m, 3H), 7.48 – 7.40 (m, 3H), 7.40 – 7.33 (m, 2H), 5.98 (s, br. 1H), 5.03 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H). HRMS (m/z): calcd for C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>3</sub> (M+H) 346.1111; found 346.1104



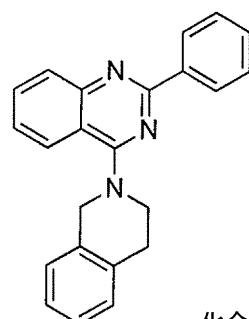
KSC-1-214

化合物番号I-14

20

N-(2-クロロベンジル)-2-フェニルキナゾリン-4-アミン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.60 (dd, *J* = 1.7, 8.0 Hz, 2H), 7.97 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.80 – 7.71 (m, 2H), 7.64 – 7.61 (m, 1H), 7.57 – 7.41 (m, 5H), 7.28 – 7.26 (m, 2H), 6.19 (s, br. 1H), 5.17 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H). HRMS (m/z): calcd for C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>3</sub> (M+H) 346.1111; found 346.1105



KSC-1-213

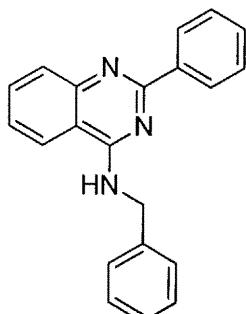
化合物番号I-35

30

4-(3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-2-フェニルキナゾリン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.52 (dd, *J* = 1.6, 8.1 Hz, 2H), 7.92 (t, *J* = 9.4 Hz, 2H), 7.70 – 7.62 (m, 1H), 7.47 – 7.34 (m, 4H), 7.16 (s, 4H), 4.99 (s, 2H), 4.06 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.16 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H). HRMS (m/z): calcd for C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub> (M+H) 338.1657; found 338.1650

40



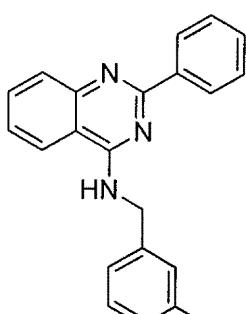
KSC-1-212

化合物番号I-13

10

N-(4-フルオロベンジル)-2-フェニルキナゾリン-4-アミン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.62 – 8.55 (m, 2H), 7.98 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.78 (ddd, J = 1.3, 7.0, 8.4 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.58 – 7.39 (m, 6H), 7.13 – 7.04 (m, 2H), 5.95 (s, br. 1H), 5.03 (d, J = 5.5 Hz, 2H). HRMS (m/z): calcd for C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>3</sub> (M+H) 330.1407; found 330.1400



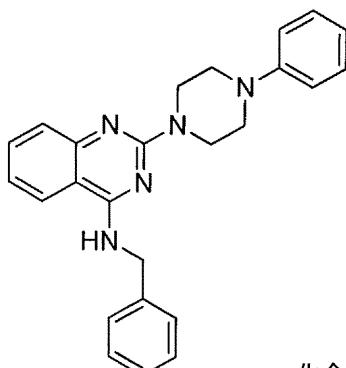
KSC-1-211

化合物番号I-12

20

N-(3-クロロベンジル)-2-フェニルキナゾリン-4-アミン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.60 – 8.52 (m, 2H), 7.99 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.82 – 7.76 (m, 1H), 7.75 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.57 – 7.43 (m, 5H), 7.40 – 7.37 (m, 1H), 7.35 – 7.30 (m, 2H), 6.00 (s, br. 1H), 5.04 (d, J = 5.6 Hz, 2H). HRMS (m/z): calcd for C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>3</sub> (M+H) 346.1111; found 346.1105



KSC-1-208

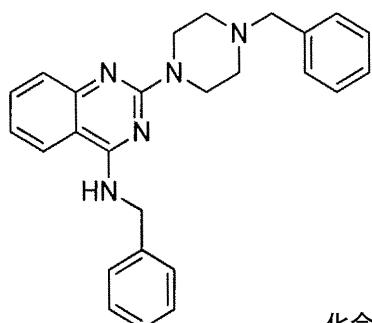
化合物番号XLVII

30

N-ベンジル-2-(4-フェニルピペラジン-1-イル)キナゾリン-4-アミン。

40

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.28 – 10.15 (m, 1H), 8.37 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 7.54 – 7.41 (m, 3H), 7.38 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.32 – 7.20 (m, 3H), 7.01 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.84 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.03 (s, br. 4H), 3.29 (s, br. 4H). HRMS (m/z): calcd for C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>N<sub>5</sub> (M+H) 396.2188; found 396.2177



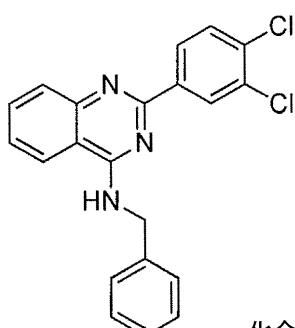
KSC-1-203

化合物番号XXIII

10

N-ベンジル-2-(4-ベンジルピペラジン-1-イル)キナゾリン-4-アミン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.45 – 7.38 (m, 12.7, 3H), 7.35 – 7.19 (m, 10H), 6.99 – 6.89 (m, 1H), 5.76 (s, br. 1H), 4.70 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.91 – 3.76 (m, 4H), 3.69 – 3.65 (m, 2H), 2.44 – 2.40 (m, 4H). HRMS (m/z): calcd for C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>N<sub>5</sub> (M+H) 410.2345; found 410.2339



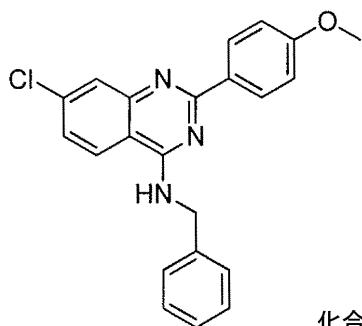
KSC-1-200

化合物番号I-11

20

N-ベンジル-2-(3,4-ジクロロフェニル)キナゾリン-4-アミン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.69 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.44 (dd, *J* = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.83 – 7.75 (m, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.53 – 7.47 (m, 3H), 7.47 – 7.32 (m, 3H), 6.01 (s, br. 1H), 5.03 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H). HRMS (m/z): calcd for C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub> (M+H) 380.0721; found 380.0714



KSC-1-195

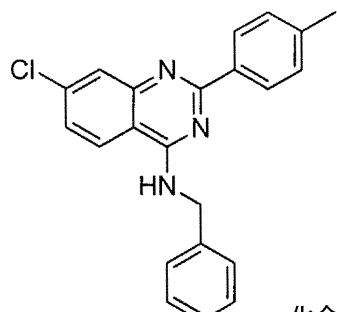
化合物番号I-34

30

N-ベンジル-7-クロロ-2-(4-メトキシフェニル)キナゾリン-4-アミン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.50 – 8.41 (m, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.35 – 7.28 (m, 2H), 7.28 – 7.21 (m, 2H), 6.97 – 6.87 (m, 2H), 5.91 – 5.70 (m, 1H), 4.93 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H). HRMS (m/z): calcd for C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>3</sub>O (M+H) 376.1217; found 376.1213

40



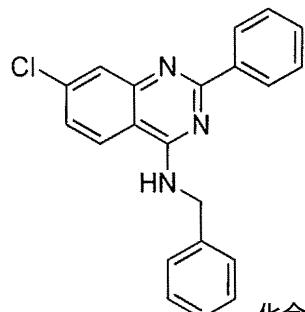
KSC-1-194

化合物番号 I-33

10

N-ベンジル-7-クロロ-2-(p-トリル)キナゾリン-4-アミン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.38 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.34 – 7.20 (m, 6H), 5.81 (s, br. 1H), 4.93 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H). HRMS (m/z): calcd for C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>3</sub> (M+H) 360.1268; found 360.1261



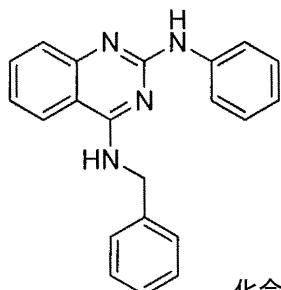
KSC-1-193

化合物番号 I-32

20

N-ベンジル-7-クロロ-2-フェニルキナゾリン-4-アミン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.63 – 8.54 (m, 2H), 7.96 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.57 – 7.46 (m, 5H), 7.46 – 7.32 (m, 4H), 5.93 (s, br. 1H), 5.04 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H). HRMS (m/z): calcd for C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>3</sub> (M+H) 346.1111; found 346.1108



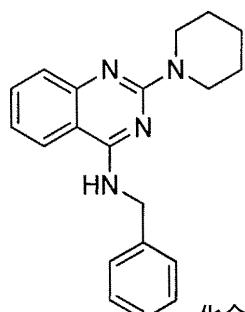
KSC-1-153

化合物番号 II-1

30

N4-ベンジル-N2-フェニルキナゾリン-2,4-ジアミン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.23 (dd, *J* = 0.8, 8.3 Hz, 1H), 7.87 (ddd, *J* = 1.3, 7.3, 8.5 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.53 (ddd, *J* = 1.1, 7.3, 8.3 Hz, 1H), 7.47 – 7.42 (m, 4H), 7.39 – 7.25 (m, 6H), 4.87 (s, 2H)



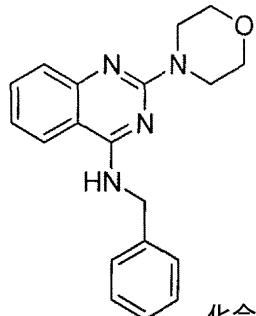
KSC-1-152

化合物番号 XXII

40

N-ベンジル-2-(ピペリジン-1-イル)キナゾリン-4-アミン。

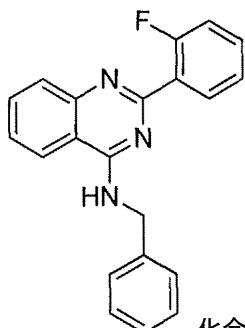
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.42 (s, br. 1H), 8.20 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 7.33 – 7.30 (m, 2H), 7.27 – 7.24 (m, 2H), 7.00 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.80 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.92 (s, br. 4H), 1.73 (s, br. 4H). HRMS (m/z): calcd for C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub> (M+H) 319.1923; found 319.1921



KSC-1-151 化合物番号 XLIV

N-ベンジル-2-モルホリノキナゾリン-4-アミン。

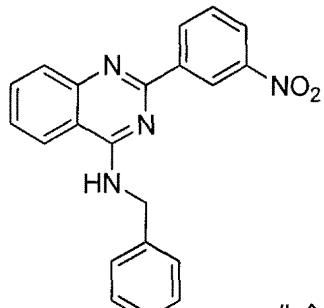
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.26 (s, br. 1H), 8.22 – 8.18 (m, 2H), 7.44 – 7.29 (m, 6H), 7.11 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.82 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 4.06 (s, br. 4H), 3.80 (s, br. 4H). HRMS (m/z): calcd for C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub>O (M+H) 321.1715; found 321.1716



KSC-1-150 化合物番号 I-1

N-ベンジル-2-(2-フルオロフェニル)キナゾリン-4-アミン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.15 (td, *J* = 1.9, 7.7 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.79 (ddd, *J* = 1.3, 7.0, 8.4 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.52 – 7.32 (m, 7H), 7.26 – 7.19 (m, 2H), 5.97 (s, br. 1H), 5.00 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H). HRMS (m/z): calcd for C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>4</sub> (M+H) 330.1407; found 330.1408



KSC-1-149 化合物番号 I-4

N-ベンジル-2-(3-ニトロフェニル)キナゾリン-4-アミン。

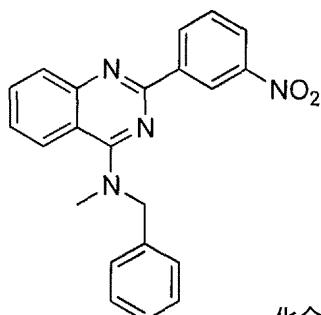
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.34 – 9.24 (m, 1H), 8.86 – 8.75 (m, 1H), 8.19 (ddd, *J* = 1.1, 2.4, 8.1 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.68 (ddd, *J* = 1.3, 7.0, 8.4 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.53 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.37 (td, *J* = 1.3, 7.0 Hz, 3H), 7.33 – 7.26 (m, 2H), 7.23 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.97 (s, br. 1H), 4.91 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H). HRMS (m/z): calcd for C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (M+H) 357.1352; found 357.1350

10

20

30

40



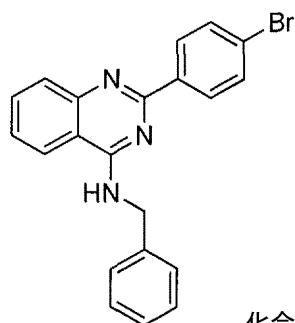
KSC-1-148

化合物番号 I-27

10

N-ベンジル-N-メチル-2-(3-ニトロフェニル)キナゾリン-4-アミン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.35 – 9.27 (m, 1H), 8.85 – 8.76 (m, 1H), 8.22 (ddd, *J* = 1.1, 2.4, 8.1 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.66 (ddd, *J* = 1.4, 6.9, 8.3 Hz, 1H), 7.55 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.41 – 7.32 (m, 4H), 7.28 (ddd, *J* = 1.3, 5.7, 8.5 Hz, 2H), 5.01 (s, 2H), 3.36 (s, 3H). HRMS (m/z): calcd for C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (M+H) 371.1508; found 371.1512



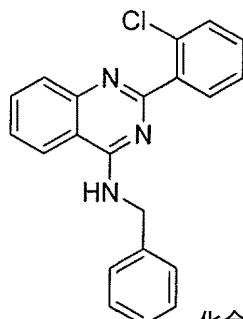
KSC-1-147

化合物番号 I-7

20

N-ベンジル-2-(4-ブロモフェニル)キナゾリン-4-アミン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.52 – 8.42 (m, 2H), 7.95 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.78 (ddd, *J* = 1.3, 7.0, 8.4 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.67 – 7.59 (m, 2H), 7.52 – 7.33 (m, 6H), 5.98 (s, br. 1H), 5.04 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H). HRMS (m/z): calcd for C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>BrN<sub>3</sub> (M+H) 390.0606 and 392.0585; found 390.0599



KSC-1-146

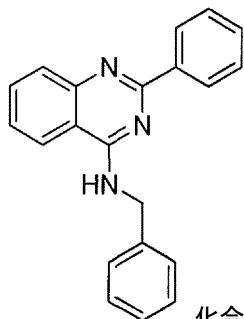
化合物番号 I-3

30

N-ベンジル-2-(2-クロロフェニル)キナゾリン-4-アミン。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.88 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.77 – 7.72 (m, 1H), 7.69 (ddd, *J* = 1.3, 7.0, 8.4 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.44 – 7.21 (m, 9H), 5.90 (s, br. 1H), 4.88 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H). HRMS (m/z): calcd for C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>3</sub> (M+H) 346.1111; found 346.1112

40



KSC-1-145

化合物番号 I-2

N-ベンジル-2-フェニルキナゾリン-4-アミン。

10

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.61 (ddd, *J* = 2.4, 4.2, 6.0 Hz, 2H), 7.98 (dd, *J* = 0.6, 8.4 Hz, 1H), 7.77 (ddd, *J* = 1.3, 7.0, 8.4 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.58 – 7.32 (m, 9H), 5.98 (s, br, 1H), 5.06 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H). HRMS (m/z): calcd for C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub> (M+H) 312.1501; found 312.1504

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. <b>PCT/US2011/035654</b>
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
<b>A61K 31/517(2006.01)i, A61K 31/53(2006.01)i, A61K 31/4184(2006.01)i, A61P 35/00(2006.01)i</b>		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K 31/517; A61K 31/4178; C07D 403/02; A61P 35/00; A61K 48/00; A01K 67/027; A61K 31/4166; A61K 31/519; C12Q 1/68		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Korean utility models and applications for utility models Japanese utility models and applications for utility models		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) eKOMPASS(KIPO internal), PubMed		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2009-011910 A2 (GOVERNMENT OF THE UNITED STATES OF AMERICA, AS REPRESENTED BY THE SECRETARY, DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES) 22 January 2009 See abstract and claims.	4,6-14,16-18
A	WO 2007-041282 A2 (THE JOHNS HOPKINS UNIVERSITY) 12 April 2007 See abstract and claims.	4,6-14,16-18
A	US 2009-0253717 A1 (BROWN, S. J. et al) 08 October 2009 See abstract and claims.	4,6-14,16-18
A	WO 2010-003908 A1 (JAKOBSSON, A. et al) 14 January 2010 See abstract and claims.	4,6-14,16-18
A	WO 2006-105056 A2 (FMC CORPORATION) 05 October 2006 See claims.	4,6-14,16-18
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
<p>* Special categories of cited documents:      "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance      "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date      "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of citation or other special reason (as specified)      "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means      "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention      "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone      "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art      "&amp;" document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search  19 JANUARY 2012 (19.01.2012)	Date of mailing of the international search report  <b>19 JANUARY 2012 (19.01.2012)</b>	
Name and mailing address of the ISA/KR   Korean Intellectual Property Office Government Complex-Daejeon, 189 Cheongsa-ro, Seo-gu, Daejeon 302-701, Republic of Korea  Facsimile No. 82-42-472-7140	Authorized officer  Lee, Soo-Jung  Telephone No. 82-42-481-8466 	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2011/035654

## Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: 1-3, 15  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claims 1-3, 15 pertain to methods for treatment of the human body by therapy, and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.
2.  Claims Nos.: 5  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:  
Claim 5 relates to the composition of claim 4, but claim 4 relates to a method, not a composition. As claim 5 does not clearly define the matter for which protection is sought, this claim does not meet the requirement of PCT Article 6.
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

## Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No.

**PCT/US2011/035654**

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2009-011910 A2	22.01.2009	US 2010-0286091 A1 WO 2009-011910 A3 WO 2009-011910 A3	11.11.2010 30.04.2009 22.01.2009
WO 2007-041282 A2	12.04.2007	US 2010-0222408 A1 WO 2007-041282 A3 WO 2007-041282 A3	02.09.2010 27.09.2007 12.04.2007
US 2009-0253717 A1	08.10.2009	None	
WO 2010-003908 A1	14.01.2010	None	
WO 2006-105056 A2	05.10.2006	WO 2006-105056 A3 WO 2006-105056 A3	05.10.2006 03.05.2007

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 0 5
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
G 0 1 N 33/15 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
G 0 1 N 33/50 (2006.01)	G 0 1 N 33/15	Z
	G 0 1 N 33/50	Z

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(71)出願人 512288547  
 クリーブ バイオサイエンシズ インコーポレイテッド  
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 バーリンゲーム マルコム 8 6 6 スイート 1 0 0

(74)代理人 100102978  
 弁理士 清水 初志

(74)代理人 100102118  
 弁理士 春名 雅夫

(74)代理人 100160923  
 弁理士 山口 裕孝

(74)代理人 100119507  
 弁理士 刑部 俊

(74)代理人 100142929  
 弁理士 井上 隆一

(74)代理人 100148699  
 弁理士 佐藤 利光

(74)代理人 100128048  
 弁理士 新見 浩一

(74)代理人 100129506  
 弁理士 小林 智彦

(74)代理人 100130845  
 弁理士 渡邊 伸一

(74)代理人 100114340  
 弁理士 大関 雅人

(74)代理人 100114889  
 弁理士 五十嵐 義弘

(74)代理人 100121072  
 弁理士 川本 和弥

(72)発明者 デシャイーズ レイモンド ジェイ .  
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 クレアモント ラ パズ ドライブ 2 2 8 4

(72)発明者 チョウ ツイ フェン  
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 パサデナ イースト デル マー ブールバード 1 1 5 5

(72)発明者 シェーネン フランク ジェイ .

アメリカ合衆国 カンザス州 ローレンス サマーフィールド コート 915

(72)発明者 リ ケリン

アメリカ合衆国 カンザス州 ローレンス ウエスト 第25 ストリート 1904 アパート  
メント ディー

(72)発明者 フランコウスキ ケビン ジェイ.

アメリカ合衆国 カンザス州 ローレンス エルドリッジ ストリート 800

(72)発明者 オーブ ジエフリー

アメリカ合衆国 カンザス州 ローレンス イースト 1000 ロード 846

(72)発明者 ジェリッツ サムエル ダブリュー.

アメリカ合衆国 コネチカット州 ギルフォード ノース リバー ストリート 290

(72)発明者 チョウ ハン ジー

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 フォスター シティ アガス コート 830

F ターム(参考) 2G045 CB01 DA36 FB01

4C086 AA01 AA02 BC39 BC46 BC64 BC73 BC74 BC82 BC84 CB29

GA02 GA04 GA07 GA08 GA09 GA10 GA12 GA16 MA01 MA02

MA04 MA05 NA14 ZB21 ZB26 ZB27 ZC41