

(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2009-533338

(P2009-533338A)

(43) 公表日 平成21年9月17日 (2009.9.17)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 215/46 (2006.01)	C O 7 D 215/46	4 C O 3 1
C O 7 D 405/04 (2006.01)	C O 7 D 405/04 C S P	4 C O 3 4
C O 7 D 403/04 (2006.01)	C O 7 D 403/04	4 C O 6 3
C O 7 D 409/04 (2006.01)	C O 7 D 409/04	4 C O 7 6
C O 7 D 401/04 (2006.01)	C O 7 D 401/04	4 C O 8 4
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 86 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2009-504144 (P2009-504144)	(71) 出願人	503447416
(86) (22) 出願日	平成19年4月4日 (2007.4.4)		オークランド ユニサーヴィスィズ リミテッド
(85) 翻訳文提出日	平成20年12月3日 (2008.12.3)		ニュー・ジーランド国 オークランド サイモンズ ストリート 70 レベル 1 O
(86) 国際出願番号	PCT/NZ2007/000077		
(87) 国際公開番号	W02007/117161	(74) 代理人	100083149
(87) 国際公開日	平成19年10月18日 (2007.10.18)		弁理士 日比 紀彦
(31) 優先権主張番号	546477	(74) 代理人	100060874
(32) 優先日	平成18年4月7日 (2006.4.7)		弁理士 岸本 瑛之助
(33) 優先権主張国	ニュージーランド (NZ)	(74) 代理人	100079038
			弁理士 渡邊 彰
		(74) 代理人	100106091
			弁理士 松村 直都
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 置換環縮合アジンおよび癌治療におけるそれらの使用

(57) 【要約】

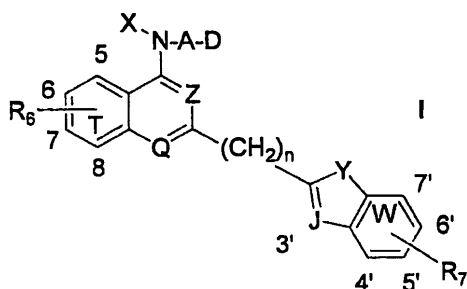
本発明は、置換環縮合アジン類および癌を治療する際に前記化合物を用いる方法に関する。より詳細には、本発明は、4 - アルキル - 2 - (ヘテロ環) - アジン類の調製および抗癌剤または癌治療用の薬物としてのそれらの使用に関する。本発明の化合物は、選択された癌に対して有利なインビボおよびインビトロ活性を示す。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (1) :

【化 1】



10

(式中、Dは NR_1R_2 から選択され、ここで、 R_1 および R_2 は、それぞれ独立して、H、または、アミノ、ヒドロキシルまたはメトキシ基により置換されてもよい低級C1 - C6アルキルまたはシクロアルキルを示すか、または、シクロアルキル構造の一部として1以上の酸素または窒素原子を有して、モルホリン、ピロリジン、ピペリジン、イミダゾールまたは4 - メチルピペラジンを示し；

n は0、1または2から選択され；

20

X は、H、または、アミノ、ヒドロキシルまたはメトキシ基により置換されてもよい低級C1 - C6アルキルまたはシクロアルキルから選択されるか、または、シクロアルキル構造の一部として1以上の酸素または窒素原子を有して、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジンまたはモルホリンを示し；

Y はO、 CHR_3 、Sまたは NR_4 から選択され、ここで、 R_3 および R_4 は、それぞれ独立して、H、または、アミノ、ヒドロキシルまたはメトキシ基により置換されてもよい低級C1 - C6アルキルまたはシクロアルキルを示すか、または、シクロアルキル構造の一部として1以上の酸素または窒素原子を有して、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジンまたはモルホリンを示し；

Z および Q は、NまたはCHを示すが、ただし、それらの少なくとも1つはNであり；

30

J はNまたは CR_5 を示し；ここで、 R_5 は、H、または、アミノ、ヒドロキシルまたはメトキシ基により置換されてもよい低級C1 - C6アルキルまたはシクロアルキルを示すか、または、シクロアルキル構造の一部として1以上の酸素または窒素原子を有して、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジンまたはモルホリンを示し；

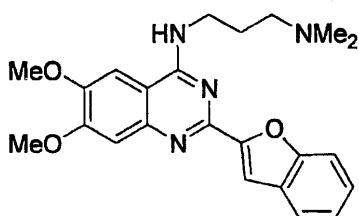
A は $(CH_2)_n$ であり、ここで、 n は2 ~ 6であるか、または、 A はDと共に環構造を形成し；

R_6 および R_7 は、それぞれTおよびW環上の1以上の空いている位置にあって、それぞれの存在位置において独立して、1以上のH、ハロゲン、C1 - C4アルキル、C1 - C4アルケニル、C1 - C4アルキニル、 OR_8 、 SR_8 、 NR_8R_9 、 CH_2R_8 、 $CO R_8$ 、 SOR_8 、 SO_2R_8 、 $SO_2NR_8R_9$ 、 CO_2R_8 、 $CONR_8R_9$ 、 CF_3 、 CN または NO_2 を示し、ここで、 R_8 および R_9 は、それぞれ独立して、H、または、アミノ、ヒドロキシルまたはメトキシ基により置換されてもよい低級C1 - C6アルキルまたはシクロアルキルを示すか、または、シクロアルキル構造の一部として1以上の酸素または窒素原子を有して、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジンまたはモルホリンを示す)

40

の化合物またはその生理学的に許容される塩またはホスファートプロドラッグまたはカルボン酸またはアミノ酸エステルプロドラッグ(ただし、化合物；

【化 2】



は除かれる)。

10

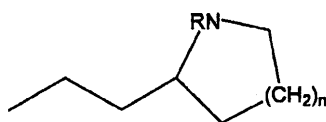
【請求項 2】

Z は N または C H を示し、Q は N を示す、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

A は D と共に環構造を形成し、該環構造は、

【化 3】



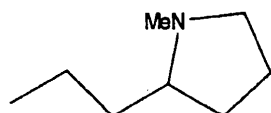
20

(式中、n は 1 ~ 4 であり、R は分枝または非分枝の C₁ - C₆ アルキルを示す)である、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

A は D と共に環構造を形成し、該環構造は、

【化 4】



30

である、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【請求項 5】

請求項 2 に記載の化合物またはその生理学的に許容される塩またはホスファートのプロドラッグまたはカルボン酸またはアミノ酸エステルのプロドラッグであって、

D は N R₁ R₂ であり、ここで、R₁ および R₂ は、それぞれ独立して、H、または、低級 C₁ - C₆ アルキルまたはシクロアルキルを示し、ここで、シクロアルキル構造の一部として 1 以上の酸素または窒素原子を有してアゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジンまたはモルホリンを示してもよく、

n は 0 または 1 から選択され；

40

X は H または低級 C₁ - C₆ アルキルまたはシクロアルキルから選択され；

Y は O または S を示し；

Z および Q の両方が N であり；

J は C H または C - Me を示し；

A は (C H₂)_n であり、ここで、n は 2 ~ 4 であるか、または、A は D と共に環構造を形成し；

R₆ および R₇ は、それぞれ T 環上の 6、7 または 8 位および W 環上の 3' 位にあって、それぞれの存在位置において独立して、1 以上の H、ハロゲン、C₁ - C₄ アルキル、C₁ - C₄ アルケニル、C₁ - C₄ アルキニル、S R₈、N R₈ R₉、C H₂ R₈、C O R₈、S O R₈、S O₂ R₈、S O₂ N R₈ R₉、C O₂ R₈、C O N R₈ R₉、C F₃、

50

CNまたはNO₂を示し、ここで、R₈およびR₉は、それぞれ独立して、H、または、アミノ、ヒドロキシルまたはメトキシ基により置換されてもよい低級C1 - C6アルキルまたはシクロアルキルを示す、化合物またはその生理学的に許容される塩またはホスファートプロドラッグまたはカルボン酸またはアミノ酸エステルプロドラッグ。

【請求項6】

請求項2に記載の化合物またはその生理学的に許容される塩またはホスファートプロドラッグまたはカルボン酸またはアミノ酸エステルプロドラッグであって、

DはNR₁R₂であり、ここで、R₁およびR₂は、それぞれ独立して、Hまたは低級C1 - C6アルキルまたはシクロアルキルを示し；

nは0であり；

XはHであり；

YはOであり；

ZおよびQの両方がNであり；

JはCHであり；

Aは(CH₂)₃であり；

R₆およびR₇は、それぞれT環上の6、7または8位およびW環上の3'位にあって、それぞれの存在位置において独立して、1以上のH、ハロゲン、C1 - C4アルキル、CF₃、NO₂またはNH₂を示す、化合物またはその生理学的に許容される塩またはホスファートプロドラッグまたはカルボン酸またはアミノ酸エステルプロドラッグ。

【請求項7】

化合物は塩である、請求項1～6のいずれか1つに記載の化合物。

【請求項8】

化合物は塩酸塩である、請求項7に記載の化合物。

【請求項9】

請求項1に記載の化合物であって、式Iは、

N¹ - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - キナゾリニル] - N² , N² - ジメチル - 1 , 2 - エタンジアミン；

N¹ - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - キナゾリニル] - N¹ , N² , N² - トリメチル - 1 , 2 - エタンジアミン；

N¹ - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - キナゾリニル] - N³ , N³ - ジメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン二塩酸塩；

N¹ - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - キナゾリニル] - N⁴ , N⁴ - ジメチル - 1 , 4 - ブタンジアミン二塩酸塩；

N¹ - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - キナゾリニル] - N³ , N³ - ジエチル - 1 , 3 - プロパンジアミン二塩酸塩；

N¹ - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - キナゾリニル] - N³ , N³ - ジブロピル - 1 , 3 - プロパンジアミン；

N¹ - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - キナゾリニル] - N³ , N³ - ビス (2 - ヒドロキシエチル) - 1 , 3 - プロパンジアミン；

2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - N - [3 - (4 - モルホリニル) プロピル] - 4 - キナゾリンアミン二塩酸塩；

2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - N - [3 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) プロピル] - 4 - キナゾリンアミン；

2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - N - [3 - (1 - ピロリジニル) プロピル] - 4 - キナゾリンアミン二塩酸塩；

N¹ - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - キナゾリニル] - N³ - シクロプロピル - 1 , 3 - プロパンジアミン二塩酸塩；

N¹ - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - キナゾリニル] - N³ - メチル - 1 , 3 - プロパンジアミン二塩酸塩；

N¹ - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - キナゾリニル] - N³ - エチル - 1

10

20

30

40

50

- , 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
- N^1 - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - キナゾリニル] - N^3 , N^3 , 2 ,
2 - テトラメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
- N^1 - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) ピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イ
ル] - N^3 , N^3 - ジメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
- N^1 - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 5 - メチル - 4 - キナゾリニル] - N^3
, N^3 - ジメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
- N^1 - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 5 - メトキシ - 4 - キナゾリニル] - N
 3 , N^3 - ジメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
- N^1 - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 5 - クロロ - 4 - キナゾリニル] - N^3 10
, N^3 - ジメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
- N^1 - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 5 - ニトロ - 4 - キナゾリニル] - N^3
, N^3 - ジメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン ;
- N^1 - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - N^4 - [3 - (ジメチルアミノ) プロピ
ル] - 4 , 5 - キナゾリンジアミン二塩酸塩 ;
- 2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - N - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] - 4 -
{ [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] アミノ } - 5 - キナゾリンカルボキサミド ;
- N^1 - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イ
ル] - N^3 , N^3 - ジメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン ;
- N^1 - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 6 - メチル - 4 - キナゾリニル] - N^3 20
, N^3 - ジメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
- N^1 - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) - 4 - キナ
ゾリニル] - N^3 , N^3 - ジメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン ;
- N^1 - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 6 - メトキシ - 4 - キナゾリニル] - N
 3 , N^3 - ジメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
- N^1 - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 6 - フルオロ - 4 - キナゾリニル] - N
 3 , N^3 - ジメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン ;
- N^1 - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 6 - クロロ - 4 - キナゾリニル] - N^3
, N^3 - ジメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
- N^1 - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 6 - ブロモ - 4 - キナゾリニル] - N^3 30
, N^3 - ジメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
- N^1 - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 6 - ニトロ - 4 - キナゾリニル] - N^3
, N^3 - ジメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン ;
- N^1 - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - N^4 - [3 - (ジメチルアミノ) プロピ
ル] - 4 , 6 - キナゾリンジアミン二塩酸塩 ;
- 2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - { [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] アミ
ノ } - 6 - キナゾリンカルボニトリル ;
- 2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - { [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] アミ
ノ } - 6 - キナゾリンカルボキサキド二塩酸塩 ;
- N^1 - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イ 40
ル] - N^3 , N^3 - ジメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
- N^1 - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 7 - メチル - 4 - キナゾリニル] - N^3
, N^3 - ジメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
- N^1 - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) - 4 - キナ
ゾリニル] - N^3 , N^3 - ジメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
- N^1 - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 7 - メトキシ - 4 - キナゾリニル] - N
 3 , N^3 - ジメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
- N^1 - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 7 - フルオロ - 4 - キナゾリニル] - N
 3 , N^3 - ジメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
- N^1 - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 7 - クロロ - 4 - キナゾリニル] - N^3 50

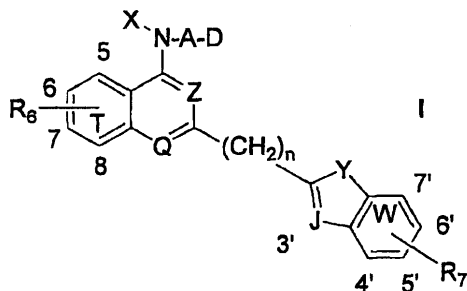
- , N³ - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
- N¹ - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 7 - プロモ - 4 - キナゾリニル] - N³
- , N³ - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
- N¹ - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 7 - ニトロ - 4 - キナゾリニル] - N³
- , N³ - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン ;
- N¹ - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 7 - アミノ - 4 - キナゾリニル] - N³
- , N³ - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
- 2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - { [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] アミノ } - 7 - キナゾリンカルボニトリル ;
- 2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - { [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] アミノ } - 7 - キナゾリンカルボキサミド二塩酸塩 ; 10
- N¹ - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) ピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - N³, N³ - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
- N¹ - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 8 - メチル - 4 - キナゾリニル] - N³
- , N³ - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
- N¹ - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 8 - フェニル - 4 - キナゾリニル] - N³, N³ - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
- N¹ - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 8 - (トリフルオロメチル) - 4 - キナゾリニル] - N³, N³ - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
- N¹ - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 8 - メトキシ - 4 - キナゾリニル] - N³, N³ - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ; 20
- N¹ - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 8 - クロロ - 4 - キナゾリニル] - N³
- , N³ - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
- N¹ - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 8 - ニトロ - 4 - キナゾリニル] - N³
- , N³ - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン ;
- N¹ - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 8 - アミノ - 4 - キナゾリニル] - N³
- , N³ - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
- 2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - { [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] アミノ } - 8 - キナゾリンカルボニトリル ;
- 2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - { [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] アミノ } - 8 - キナゾリンカルボキサミド ; 30
- N¹ - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) ベンゾ [g] キナゾリン - 4 - イル] - N³, N³ - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
- N¹ - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 6, 7 - ジクロロ - 4 - キナゾリニル] - N³, N³ - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
- N¹ - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 6, 8 - ジクロロ - 4 - キナゾリニル] - N³, N³ - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
- N¹ - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 6, 8 - ジプロモ - 4 - キナゾリニル] - N³, N³ - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン ;
- N¹ - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 7, 8 - ジメチル - 4 - キナゾリニル] - N³, N³ - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ; 40
- N¹ - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 7, 8 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル] - N³, N³ - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
- N¹, N¹ - ジメチル - N³ - [2 - (3 - メチル - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - キナゾリニル] - 1, 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
- N¹ - [2 - (4 - クロロ - 5 - メトキシ - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - キナゾリニル] - N¹, N¹ - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン塩酸塩 ;
- N¹ - [2 - (5 - メトキシ - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - キナゾリニル] - N¹, N¹ - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン ;
- N¹, N¹ - ジメチル - N³ - [2 - (5 - メチル - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 50

- キナゾリニル] - 1 , 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
 N^1 , N^1 - ジメチル - N^3 - [2 - (5 - クロロ - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4
 - キナゾリニル] - 1 , 3 - プロパンジアミン ;
 N^1 - [2 - (5 - プロモ - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - キナゾリニル] - N^3
 , N^3 - ジメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン ;
 N^1 - [2 - (6 - メトキシ - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - キナゾリニル] - N^1
 N^1 , N^1 - ジメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
 N^1 , N^1 - ジメチル - N^3 - [2 - (7 - メチル - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4
 - キナゾリニル] - 1 , 3 - プロパンジアミン ;
 N^1 , N^1 - ジメチル - N^3 - [2 - (7 - メトキシ - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - キナゾリニル - 1 , 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
 N^1 , N^1 - ジメチル - N^3 - [8 - メチル - 2 - (3 - メチル - 1 - ベンゾフラン - 2
 - イル) - 4 - キナゾリニル] - 1 , 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
 N^1 - [2 - (5 - メトキシ - 1 H - インドール - 2 - イル) - 4 - キナゾリニル] - N^3
 N^3 , N^3 - ジメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
 N^1 , N^1 - ジメチル - N^3 - [2 - (5 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - インドール -
 2 - イル) - 4 - キナゾリニル] - 1 , 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
 N^1 - [2 - (6 - メトキシ - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - キナゾリニル] - N^1
 N^1 , N^1 - ジメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
 N^1 - [2 - (1 H - インドール - 2 - イル) - 4 - キナゾリニル] - N^3 , N^3 - ジメ
 チル - 1 , 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
 N^1 - [2 - (1 H - インドール - 2 - イル) - 4 - キナゾリニル] - N - [3 - (4 -
 モルホリニル) プロピル] アミン二塩酸塩 ;
 N^1 , N^1 - ジメチル - N^3 - [2 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 4
 - キナゾリニル] - 1 , 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
 N^1 - [2 - (1 - ベンゾチエン - 2 - イル) - 4 - キナゾリニル] - N^3 , N^3 - ジメ
 チル - 1 , 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
 N^1 , N^1 - ジメチル - N^3 - [2 - (3 - キノリニル) - 4 - キナゾリニル] - 1 , 3
 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
 N^1 , N^1 - ジメチル - N^3 - [2 - (2 - ナフチル) - 4 - キナゾリニル] - 1 , 3 -
 プロパンジアミン二塩酸塩 ;
 2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - N^3 - [2 - (1 - メチル - 2 - ピロリジニル)
 エチル] - 4 - キナゾリンアミン二塩酸塩 ;
 2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 7 , 8 - ジメチル - N - [2 - (1 - メチル - 2
 - ピロリジニル) エチル] - 4 - キナゾリンアミン二塩酸塩 ;
 N^1 - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - キノリニル] - N^3 , N^3 - ジメチ
 ル - 1 , 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ; および
 N^1 - [3 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 1 - イソキノリニル] - N^3 , N^3 - ジ
 メチル - 1 , 3 - プロパンジアミン二塩酸塩
 のうちの 1 つを示す化合物。

【請求項 10】

癌予防法または癌治療法であって、式 I :

【化 5】



10

(式中、Dは NR_1 、 R_2 から選択され、ここで、 R_1 および R_2 は、それぞれ独立して、H、または、アミノ、ヒドロキシルまたはメトキシ基により置換されてもよい低級C1 - C6アルキルまたはシクロアルキルを示すか、または、シクロアルキル構造の一部として1以上の酸素または窒素原子を有してモルホリン、ピロリジン、ピペリジン、イミダゾールまたは4 - メチルピペラジンを示し；

n は0、1または2から選択され；

X は、H、または、アミノ、ヒドロキシルまたはメトキシ基により置換されてもよい低級C1 - C6アルキルまたはシクロアルキルから選択されるか、または、シクロアルキル構造の一部として1以上の酸素または窒素原子を有してアゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジンまたはモルホリンを示し；

20

Y はO、 CHR_3 、Sまたは NR_4 から選択され、ここで、 R_3 および R_4 は、それぞれ独立して、H、または、アミノ、ヒドロキシルまたはメトキシ基により置換されてもよい低級C1 - C6アルキルまたはシクロアルキルを示すか、または、シクロアルキル構造の一部として1以上の酸素または窒素原子を有してアゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジンまたはモルホリンを示し；

Z および Q はNまたはCHを示すが、ただし、それらの少なくとも1つはNであり；

J はNまたは CR_5 を示し、ここで、 R_5 は、H、または、アミノ、ヒドロキシルまたはメトキシ基により置換されてもよい低級C1 - C6アルキルまたはシクロアルキルを示すか、または、シクロアルキル構造の一部として1以上の酸素または窒素原子を有してアゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジンまたはモルホリンを示し；

30

A は $(CH_2)_n$ であり、ここで、 n は2 ~ 6であるか、または、 A はDと共に環構造を形成し；

R_6 および R_7 は、それぞれT環およびW環上の空いている位置の1以上にあつて、それぞれの存在位置において独立して、1以上のH、ハロゲン、C1 - C4アルキル、C1 - C4アルケニル、C1 - C4アルキニル、 OR_8 、 SR_8 、 NR_8R_9 、 CH_2R_8 、 COR_8 、 SOR_8 、 SO_2R_8 、 $SO_2NR_8R_9$ 、 CO_2R_8 、 $CONR_8R_9$ 、 CF_3 、CNまたは NO_2 を示し、ここで、 R_8 および R_9 は、それぞれ独立して、H、または、アミノ、ヒドロキシルまたはメトキシ基により置換されてもよい低級C1 - C6アルキルまたはシクロアルキルを示すか、または、シクロアルキル構造の一部として1以上の酸素または窒素原子を有してアゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジンまたはモルホリンを示す)

40

の化合物またはその生理学的に許容される塩またはホスファートプロドラッグまたはカルボン酸またはアミノ酸エステルプロドラッグの治療上の有効量を、このような治療を必要とする対象に投与する工程を包含する方法。

【請求項 11】

Z はNまたはCHを示し、 Q はNを示す、請求項10に記載の癌予防法または癌治療法。

【請求項 12】

治療対象は、細胞停止機能の回復を必要とする、請求項10または11に記載の方法。

【請求項 13】

50

細胞停止機能の正常範囲の予想水準の少なくとも 10 % が対象において回復させられる、請求項 10 または 11 に記載の方法。

【請求項 14】

細胞停止機能の正常範囲の予想水準の少なくとも 50 % が対象において回復させられる、請求項 10 または 11 に記載の方法。

【請求項 15】

1 以上の化学療法剤および / または療法の適用をさらに含む、請求項 10 または 11 に記載の方法。

【請求項 16】

1 以上の化学療法剤および / または療法は、
シスプラチンまたは他の白金ベースの誘導体；
テモゾロマイドまたは他の DNA メチル化剤；
シクロホスファミドまたは他の DNA アルキル化剤；
ドキソルビシン、ミトキサントロン、カンプトテシンまたは他のトポイソメラーゼ阻害剤；

メトトレキサート、ゲムシタビンまたは他の代謝拮抗剤；

ドセタキセルまたは他のタキサン系抗癌剤；

キナーゼ阻害剤；および

放射線治療

から選択される、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 17】

1 以上の化学療法剤は、式 I の化合物の投与の前、その最中またはその後に対象に投与される、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 18】

化合物および剤は、ヒト対象の癌予防または癌治療において用いられる、請求項 10 ~ 17 のいずれか 1 つに記載の方法。

【請求項 19】

化合物および剤は、非ヒト対象中の癌細胞をターゲットにするために用いられる、請求項 10 ~ 17 のいずれか 1 つに記載の方法。

【請求項 20】

活性剤としての請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 つに記載された式 I の化合物と、製薬的に許容される賦形剤、添加剤、担体、緩衝剤または安定剤とを含有する医薬組成物。

【請求項 21】

活性剤としての請求項 10 に記載された式 I の化合物と、製薬的に許容される賦形剤、添加剤、担体、緩衝剤または安定剤とを含有する癌治療組成物。

【請求項 22】

請求項 20 に記載の医薬組成物または請求項 21 に記載の癌治療組成物による製剤であって、組成物が経口投与用に製剤化される、製剤。

【請求項 23】

組成物の剤型は、錠剤、カプセル剤、粉末剤または液剤から選択される、請求項 22 に記載の製剤。

【請求項 24】

請求項 20 に記載の医薬組成物または請求項 21 に記載の癌治療組成物による製剤であって、組成物は、静脈内、皮膚または皮下の注射用に製剤化される、製剤。

【請求項 25】

医薬の製造における、対象の癌予防または癌治療における使用のための請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 つに記載の式 I の化合物の有効量の使用。

【請求項 26】

医薬の製造における、対象の癌予防または治療における使用のための請求項 10 に記載の式 I の化合物の有効量の使用。

10

20

30

40

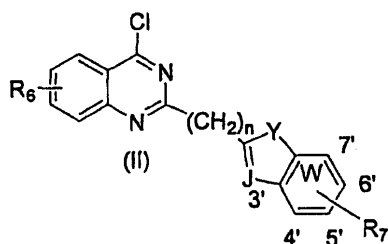
50

【請求項 27】

請求項 10 に記載の式 I の化合物を製造する方法であって、

式 II :

【化 6】



10

(式中、n は 0、1 または 2 から選択され；

Y は O、CHR₃、S または NR₄ から選択され、ここで、R₃ および R₄ は、それぞれ独立して、H、または、アミノ、ヒドロキシルまたはメトキシ基により置換されてもよい低級 C 1 - C 6 アルキルまたはシクロアルキルを示すか、または、シクロアルキル構造の一部として 1 以上の酸素または窒素原子を有してアゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジンまたはモルホリンを示し；

J は N または CR₅ を示し、ここで、R₅ は、H、または、アミノ、ヒドロキシルまたはメトキシ基により置換されてもよい低級 C 1 - C 6 アルキルまたはシクロアルキルを示すか、または、シクロアルキル構造の一部として 1 以上の酸素または窒素原子を有してアゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジンまたはモルホリンを示してよく；

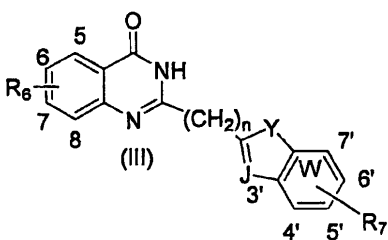
R₆ および R₇ は、それぞれ T 環および W 環上の空いている位置の 1 以上であって、それぞれの存在位置で独立して、1 以上の H、ハロゲン、C 1 - C 4 アルキル、C 1 - C 4 アルケニル、C 1 - C 4 アルキニル、OR₈、SR₈、NR₈R₉、CH₂R₈、COR₈、SOR₈、SO₂R₈、SO₂NR₈R₉、CO₂R₈、CONR₈R₉、CF₃、CN または NO₂ を示し、ここで、R₈ および R₉ は、それぞれ独立して、H、または、アミノ、ヒドロキシルまたはメトキシ基により置換されてもよい低級 C 1 - C 6 アルキルまたはシクロアルキルを示すか、または、シクロアルキル構造の一部として 1 以上の酸素または窒素原子を有してアゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジンまたはモルホリンを示す)

の 2 - アリール - 4 - クロロキナゾリンをアミンと反応させる工程を包含する方法。

【請求項 28】

請求項 27 に記載の方法であって、式 II の化合物を製造する工程を包含し、該工程は、式 III :

【化 7】



40

(式中、n は 0、1 または 2 から選択され；

Y は O、CHR₃、S または NR₄ から選択され、ここで、R₃ および R₄ は、それぞれ独立して、H、または、アミノ、ヒドロキシルまたはメトキシ基により置換されてもよい低級 C 1 - C 6 アルキルまたはシクロアルキルを示すか、または、シクロアルキル構造の一部として 1 以上の酸素または窒素原子を有してアゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジンまたはモルホリンを示し；

50

JはNまたはCR₅を示し、ここで、R₅は、H、または、アミノ、ヒドロキシルまたはメトキシ基により置換されてもよい低級C₁-C₆アルキルまたはシクロアルキルを示すか、または、シクロアルキル構造の一部として1以上の酸素または窒素原子を有してアゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジンまたはモルホリンを示してよく；

R₆およびR₇は、それぞれT環およびW環上の空いている位置の1以上にあつて、それぞれの存在位置において独立して、1以上のH、ハロゲン、C₁-C₄アルキル、C₁-C₄アルケニル、C₁-C₄アルキニル、OR₈、SR₈、NR₈R₉、CH₂R₈、COR₈、SOR₈、SO₂R₈、SO₂NR₈R₉、CO₂R₈、CONR₈R₉、CF₃、CNまたはNO₂を示し、ここで、R₈およびR₉は、それぞれ独立して、H、または、アミノ、ヒドロキシルまたはメトキシ基により置換されてもよい低級C₁-C₆アルキルまたはシクロアルキルを示すか、または、シクロアルキル構造の一部として1以上の酸素または窒素原子を有してアゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジンまたはモルホリンを示す)

の化合物を塩素化する工程を包含する、方法。

【請求項29】

請求項28に記載の方法であつて、化合物IIIを製造する工程を包含し、該工程は、

- (i) ボロン酸 (Suzuki) カップリング；
- (ii) 置換アントラニル酸エステルのアミノ化、次いで、環化工程；
- (iii) 置換アントラニルアミドの環化

のいずれか1つの工程を包含する、方法。

【請求項30】

請求項27～29のいずれか1つに記載された方法によって得られた請求項10に記載の式Iの化合物。

【請求項31】

請求項30に記載の化合物であつて、式Iは、

N¹-[2-(1-ベンゾフラン-2-イル)-4-キナゾリニル]-N²、N²-ジメチル-1,2-エタンジアミン；

N¹-[2-(1-ベンゾフラン-2-イル)-4-キナゾリニル]-N¹、N²、N²-トリメチル-1,2-エタンジアミン；

N¹-[2-(1-ベンゾフラン-2-イル)-4-キナゾリニル]-N³、N³-ジメチル-1,3-プロパンジアミン二塩酸塩；

N¹-[2-(1-ベンゾフラン-2-イル)-4-キナゾリニル]-N⁴、N⁴-ジメチル-1,4-ブタンジアミン二塩酸塩；

N¹-[2-(1-ベンゾフラン-2-イル)-4-キナゾリニル]-N³、N³-ジエチル-1,3-プロパンジアミン二塩酸塩；

N¹-[2-(1-ベンゾフラン-2-イル)-4-キナゾリニル]-N³、N³-ジブロピル-1,3-プロパンジアミン；

N¹-[2-(1-ベンゾフラン-2-イル)-4-キナゾリニル]-N³、N³-ビス(2-ヒドロキシエチル)-1,3-プロパンジアミン；

2-(1-ベンゾフラン-2-イル)-N-[3-(4-モルホリニル)プロピル]-4-キナゾリンアミン二塩酸塩；

2-(1-ベンゾフラン-2-イル)-N-[3-(4-メチル-1-ピペラジニル)プロピル]-4-キナゾリンアミン；

2-(1-ベンゾフラン-2-イル)-N-[3-(1-ピロリジニル)プロピル]-4-キナゾリンアミン二塩酸塩；

N¹-[2-(1-ベンゾフラン-2-イル)-4-キナゾリニル]-N³-シクロプロピル-1,3-プロパンジアミン二塩酸塩；

N¹-[2-(1-ベンゾフラン-2-イル)-4-キナゾリニル]-N³-メチル-1,3-プロパンジアミン二塩酸塩；

N¹-[2-(1-ベンゾフラン-2-イル)-4-キナゾリニル]-N³-エチル-1

10

20

30

40

50

- , 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
 N^1 - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - キナゾリニル] - N^3 , N^3 , 2 ,
 2 - テトラメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
 N^1 - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) ピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イ
 ル] - N^3 , N^3 - ジメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
 N^1 - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 5 - メチル - 4 - キナゾリニル] - N^3
 , N^3 - ジメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
 N^1 - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 5 - メトキシ - 4 - キナゾリニル] - N
 3 , N^3 - ジメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
 N^1 - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 5 - クロロ - 4 - キナゾリニル] - N^3 10
 , N^3 - ジメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
 N^1 - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 5 - ニトロ - 4 - キナゾリニル] - N^3
 , N^3 - ジメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン ;
 N^1 - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - N^4 - [3 - (ジメチルアミノ) プロピ
 ル] - 4 , 5 - キナゾリンジアミン二塩酸塩 ;
 2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - N - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] - 4 -
 { [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] アミノ } - 5 - キナゾリンカルボキサミド ;
 N^1 - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イ
 ル] - N^3 , N^3 - ジメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン ;
 N^1 - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 6 - メチル - 4 - キナゾリニル] - N^3 20
 , N^3 - ジメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
 N^1 - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) - 4 - キナ
 ゾリニル] - N^3 , N^3 - ジメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン ;
 N^1 - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 6 - メトキシ - 4 - キナゾリニル] - N
 3 , N^3 - ジメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
 N^1 - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 6 - フルオロ - 4 - キナゾリニル] - N
 3 , N^3 - ジメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン ;
 N^1 - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 6 - クロロ - 4 - キナゾリニル] - N^3
 , N^3 - ジメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
 N^1 - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 6 - ブロモ - 4 - キナゾリニル] - N^3 30
 , N^3 - ジメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
 N^1 - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 6 - ニトロ - 4 - キナゾリニル] - N^3
 , N^3 - ジメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン ;
 N^1 - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - N^4 - [3 - (ジメチルアミノ) プロピ
 ル] - 4 , 6 - キナゾリンジアミン二塩酸塩 ;
 2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - { [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] アミ
 ノ } - 6 - キナゾリンカルボニトリル ;
 2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - { [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] アミ
 ノ } - 6 - キナゾリンカルボキサミド二塩酸塩 ;
 N^1 - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イ 40
 ル] - N^3 , N^3 - ジメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
 N^1 - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 7 - メチル - 4 - キナゾリニル] - N^3
 , N^3 - ジメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
 N^1 - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) - 4 - キナ
 ゾリニル] - N^3 , N^3 - ジメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
 N^1 - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 7 - メトキシ - 4 - キナゾリニル] - N
 3 , N^3 - ジメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
 N^1 - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 7 - フルオロ - 4 - キナゾリニル] - N
 3 , N^3 - ジメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
 N^1 - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 7 - クロロ - 4 - キナゾリニル] - N^3 50

- , N³ - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
- N¹ - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 7 - プロモ - 4 - キナゾリニル] - N³
- , N³ - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
- N¹ - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 7 - ニトロ - 4 - キナゾリニル] - N³
- , N³ - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン ;
- N¹ - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 7 - アミノ - 4 - キナゾリニル] - N³
- , N³ - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
- 2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - { [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] アミノ } - 7 - キナゾリンカルボニトリル ;
- 2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - { [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] アミノ } - 7 - キナゾリンカルボキサミド二塩酸塩 ;
- N¹ - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) ピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - N³, N³ - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
- N¹ - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 8 - メチル - 4 - キナゾリニル] - N³
- , N³ - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
- N¹ - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 8 - フェニル - 4 - キナゾリニル] - N³, N³ - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
- N¹ - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 8 - (トリフルオロメチル) - 4 - キナゾリニル] - N³, N³ - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
- N¹ - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 8 - メトキシ - 4 - キナゾリニル] - N³, N³ - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
- N¹ - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 8 - クロロ - 4 - キナゾリニル] - N³
- , N³ - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
- N¹ - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 8 - ニトロ - 4 - キナゾリニル] - N³
- , N³ - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン ;
- N¹ - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 8 - アミノ - 4 - キナゾリニル] - N³
- , N³ - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
- 2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - { [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] アミノ } - 8 - キナゾリンカルボニトリル ;
- 2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - { [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] アミノ } - 8 - キナゾリンカルボキサミド ;
- N¹ - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) ベンゾ [g] キナゾリン - 4 - イル] - N³, N³ - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
- N¹ - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 6, 7 - ジクロロ - 4 - キナゾリニル] - N³, N³ - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
- N¹ - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 6, 8 - ジクロロ - 4 - キナゾリニル] - N³, N³ - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
- N¹ - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 6, 8 - ジプロモ - 4 - キナゾリニル] - N³, N³ - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン ;
- N¹ - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 7, 8 - ジメチル - 4 - キナゾリニル] - N³, N³ - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
- N¹ - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 7, 8 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル] - N³, N³ - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
- N¹, N¹ - ジメチル - N³ - [2 - (3 - メチル - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - キナゾリニル] - 1, 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
- N¹ - [2 - (4 - クロロ - 5 - メトキシ - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - キナゾリニル] - N¹, N¹ - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン塩酸塩 ;
- N¹ - [2 - (5 - メトキシ - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - キナゾリニル] - N¹, N¹ - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン ;
- N¹, N¹ - ジメチル - N³ - [2 - (5 - メチル - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4

- キナゾリニル] - 1 , 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
 N^1 , N^1 - ジメチル - N^3 - [2 - (5 - クロロ - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4
 - キナゾリニル] - 1 , 3 - プロパンジアミン ;
 N^1 - [2 - (5 - プロモ - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - キナゾリニル] - N^3
 , N^3 - ジメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン ;
 N^1 - [2 - (6 - メトキシ - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - キナゾリニル] - N^1
 N^1 , N^1 - ジメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
 N^1 , N^1 - ジメチル - N^3 - [2 - (7 - メチル - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4
 - キナゾリニル] - 1 , 3 - プロパンジアミン ;
 N^1 , N^1 - ジメチル - N^3 - [2 - (7 - メトキシ - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - キナゾリニル] - 1 , 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
 N^1 , N^1 - ジメチル - N^3 - [8 - メチル - 2 - (3 - メチル - 1 - ベンゾフラン - 2
 - イル) - 4 - キナゾリニル] - 1 , 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
 N^1 - [2 - (5 - メトキシ - 1 H - インドール - 2 - イル) - 4 - キナゾリニル] - N^3
 N^3 , N^3 - ジメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
 N^1 , N^1 - ジメチル - N^3 - [2 - (5 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - インドール -
 2 - イル) - 4 - キナゾリニル] - 1 , 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
 N^1 - [2 - (6 - メトキシ - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - キナゾリニル] - N^1
 N^1 , N^1 - ジメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
 N^1 - [2 - (1 H - インドール - 2 - イル) - 4 - キナゾリニル] - N^3 , N^3 - ジメ
 チル - 1 , 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
 N^1 - [2 - (1 H - インドール - 2 - イル) - 4 - キナゾリニル] - N - [3 - (4 -
 モルホリニル) プロピル] アミン二塩酸塩 ;
 N^1 , N^1 - ジメチル - N^3 - [2 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 4
 - キナゾリニル] - 1 , 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
 N^1 - [2 - (1 - ベンゾチエン - 2 - イル) - 4 - キナゾリニル] - N^3 , N^3 - ジメ
 チル - 1 , 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
 N^1 , N^1 - ジメチル - N^3 - [2 - (3 - キノリニル) - 4 - キナゾリニル] - 1 , 3
 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
 N^1 , N^1 - ジメチル - N^3 - [2 - (2 - ナフチル) - 4 - キナゾリニル] - 1 , 3 -
 プロパンジアミン二塩酸塩 ;
 2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - N^3 - [2 - (1 - メチル - 2 - ピロリジニル)
 エチル] - 4 - キナゾリンアミン二塩酸塩 ; および
 2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 7 , 8 - ジメチル - N - [2 - (1 - メチル - 2
 - ピロリジニル) エチル] - 4 - キナゾリンアミン二塩酸塩

のいずれか 1 つを示す化合物。

【請求項 3 2】

請求項 2 7 に記載の式IIの化合物。

【請求項 3 3】

請求項 2 8 に記載の式IIIの化合物。

【請求項 3 4】

請求項 3 3 に記載の化合物であって、式IIIは、

2 - (6 - メトキシ - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 (3 H) - キナゾリノン ;
 2 - (2 - ナフチル) - 4 (3 H) - キナゾリノン ;
 2 - (3 - キノリニル) - 4 (3 H) - キナゾリノン ;
 2 - (1 - ベンゾチエン - 2 - イル) - 4 (3 H) - キナゾリノン ;
 2 - (5 - メトキシ - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 (3 H) - キナゾリノン ;
 2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 (3 H) - キナゾリノン ;
 2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 5 - クロロ - 4 (3 H) - キナゾリノン ;
 2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 6 - メチル - 4 (3 H) - キナゾリノン ;

2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) - 4 (3 H) - キナゾリノン ;

2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 6 - フルオロ - 4 (3 H) - キナゾリノン ;

2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 6 - クロロ - 4 (3 H) - キナゾリノン ;

2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 6 - ブロモ - 4 (3 H) - キナゾリノン ;

2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 6 - ニトロ - 4 (3 H) - キナゾリノン ;

2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 6 - キナゾリンカルボキサミド ;

2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 (3 H) - オン ;

10

2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 7 - メチル - 4 (3 H) - キナゾリノン ;

2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 7 - フルオロ - 4 (3 H) - キナゾリノン ;

2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 7 - クロロ - 4 (3 H) - キナゾリノン ;

2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 7 - ブロモ - 4 (3 H) - キナゾリノン ;

2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 7 - ニトロ - 4 (3 H) - キナゾリノン ;

2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 8 - メチル - 4 (3 H) - キナゾリノン ;

2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 8 - メトキシ - 4 (3 H) - キナゾリノン ;

2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 8 - クロロ - 4 (3 H) - キナゾリノン ;

2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 8 - キナゾリンカルボキサミド ;

20

2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 6 , 7 - ジクロロ - 4 (3 H) - キナゾリノン ;

2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 7 , 8 - ジメトキシ - 4 (3 H) - キナゾリノン ;

2 - (3 - メチル - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 (3 H) - キナゾリノン ;

8 - メチル - 2 - (3 - メチル - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 (3 H) - キナゾリノン ;

2 - (5 - メチル - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 (3 H) - キナゾリノン ;

2 - (5 - クロロ - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 (3 H) - キナゾリノン ;

2 - (5 - ブロモ - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 (3 H) - キナゾリノン ;

2 - (5 - メトキシ - 1 H - インドール - 2 - イル) - 4 (3 H) - キナゾリノン ;

30

2 - (5 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 4 (3 H) - キナゾリノン ;

2 - (7 - メチル - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 (3 H) - キナゾリノン ;

2 - (7 - メトキシ - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 (3 H) - キナゾリノン ;

2 - (1 H - インドール - 2 - イル) - 4 (3 H) - キナゾリノン ;

2 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 4 (3 H) - キナゾリノン ;

2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 (3 H) - オン ;

2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 5 - メチル - 4 (3 H) - キナゾリノン ;

2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 5 - ニトロ - 4 (3 H) - キナゾリノン ;

2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 5 - メトキシ - 4 (3 H) - キナゾリノン ;

40

2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 (3 H) - オン ;

2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 6 - メトキシ - 4 (3 H) - キナゾリノン ;

2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) - 4 (3 H) - キナゾリノン ;

2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 7 - メトキシ - 4 (3 H) - キナゾリノン ;

2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド ;

2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 (3 H) - オン ;

50

2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 8 - フェニル - 4 (3 H) - キナゾリノン ;
 2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 8 - (トリフルオロメチル) - 4 (3 H) - キナ
 ゾリノン ;
 2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 8 - ニトロ - 4 (3 H) - キナゾリノン ;
 2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) ベンゾ [g] キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
 2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 6 , 8 - ジクロロ - 4 (3 H) - キナゾリノン ;
 2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 6 , 8 - ジブロモ - 4 (3 H) - キナゾリノン ;
 および
 2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 7 , 8 - ジメチル - 4 (3 H) - キナゾリノン
 のいずれか 1 つを示す化合物。

10

【請求項 36】

細胞停止機能の回復を測定するためのアッセイであって、
 (a) 細胞培養条件下に増殖培地中に 1 以上の腫瘍細胞系を塗布し、かつ、これを培養す
 る工程と、
 (b) 請求項 10 に記載の式 I の化合物を、該培養物の 1 以上に加える工程と、
 (c) 細胞分裂阻害剤を、該培養物の 1 以上に加える工程と、
 (d) 該培養物の 1 以上に放射線を照射する工程と、
 (e) インキュベートし、採取する工程と、
 (f) 細胞 DNA 量統計データを分析して、培養物中の G₁ 期、S 期および G₂ / M 期の
 細胞の比率を推定する工程と
 を包含する、アッセイ。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、4 - アルキルアミノ - 2 - (ヘテロ環) キナゾリン、それらの調製、癌治療
 の剤または薬物としての単独でのまたは放射線照射および / または他の抗癌薬物と組み
 合わせてのそれらの使用に関する。

【背景技術】

【0002】

腫瘍サプレッサー遺伝子 p53 は、遺伝子調節、およびこのコントロールを通した細胞
 周期の進行およびアポトーシスにおける中心的な役割を果たす DNA 結合転写因子をコード
 する。対応する p53 タンパク質は、強力な腫瘍サプレッサーとして作用する：マウス
 における p53 遺伝子のノックアウトは、腫瘍の迅速な形成をもたらす（非特許文献 1）
 。p53 遺伝子は、全てのヒトの癌の約半分において、DNA 結合ドメインにおける変化
 によって大きく突然変異させられており、DNA 認識面を形成するループ - ループおよび
 ループ - シート - ヘリックスモチーフが不安定になっている（非特許文献 2）。これは、
 腫瘍抑制機能の喪失をもたらす（非特許文献 3）。1996 年には、このような p53 機
 能の喪失は、全癌発生率の約 3 分の 1 を占めると推定された（非特許文献 4）。

30

【0003】

ヒト腫瘍におけるこの頻出する p53 機能の喪失の作用と闘う種々のアプローチの一つ
 は、野生型 p53 の DNA 結合ドメインを活性な立体配座に安定にすることができ、さら
 に、タンパク質の突然変異体と結合し、かつ、それらの活性な立体配座およびそれ故にそ
 れらの機能を回復させることができる小分子を使用することである（非特許文献 5）。

40

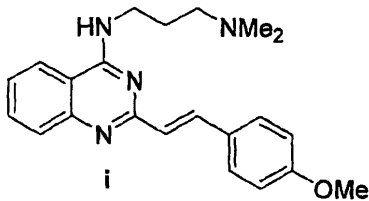
【0004】

大掛かりなランダムスクリーニング計画は、多くの小さい疎水性化合物であって、突然
 変異 p53 タンパク質を安定にすることができたものを識別した Rastinejad らの 2002
 年 4 月 24 日に公開された特許文献 1)。これらは、種々の線状の三環化合物および 2 -
 スチリルキナゾリンを含んでいた。構造活性相関は極めて低かったが、研究によって、特
 に、非特許文献 5 に報告された 2 - スチリルキナゾリン (i) が識別された。

【0005】

50

【化 1】



【0006】

この化合物は、突然変異 p 5 3 タンパク質の能力を回復させて、Saos-2骨肉腫細胞における細胞 p 2 1 遺伝子を誘導し、ヌードマウスにおけるA375.S2メラノーマ（p 5 3 の 2 4 9 位の突然変異）およびDLD-1結腸癌（p 5 3 の 2 4 1 位の突然変異）細胞の成長を抑制することができた（非特許文献 5）。これらの化合物は、成熟したミスフォールドタンパク質上で作用しないが、新たに合成された p 5 3 上で作用するようである。しかしながら、(i) はあまり強力ではなく、また、化学的に不安定である。

10

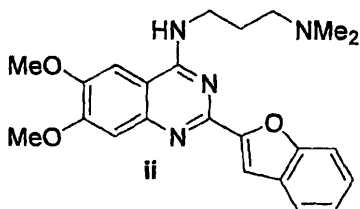
【0007】

関連する 2 - ([ヘテロ]アリール)キナゾリンは、細菌 DNA によって引き起こされる炎症性疾患の予防のために一般的に特許請求された（Kisanukiらの特許文献 2）。これらは、具体的に特許請求されたベンゾフリル化合物(ii)を含む。

【0008】

20

【化 2】



【特許文献 1】米国特許出願公開第 2 0 0 2 / 0 0 4 8 2 7 1 号明細書

30

【特許文献 2】国際公開第 0 2 / 0 6 2 7 6 7 号パンフレット

【非特許文献 1】チェン（Chene）著、「Exp.Opin.Ther.Pat.」., 2 0 0 1 年, 第 1 1 巻, p . 9 2 3

【非特許文献 2】チョ（Cho）ら著、「Science」、1 9 9 4 年、第 3 4 6 巻, p . 2 6 5

【非特許文献 3】ハイナウト（Hainaut）およびホルスタイン（Hollstein）ら著、「Adv . Cancer Res.」、2 0 0 0 年、第 7 7 巻, p . 8 1

【非特許文献 4】ハリス（Harris）著、「J. Natl. Cancer Inst.」、1 9 9 6 年、第 8 8 巻、p . 1 4 4 2

【非特許文献 5】フォスター（Foster）ら著、「Science」、1 9 9 9 年、第 2 8 6 巻、p . 2 5 0 7

40

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

本発明の目的は、4 - アルキルアミノ - 2 - (ヘテロ環)キナゾリンの類を抗癌薬として提供することまたは公衆に有用な選択肢を少なくとも提供することである。

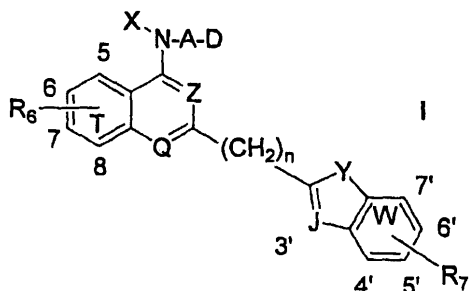
【課題を解決するための手段】

【0010】

第一の態様において、本発明は、式 (I) :

【0011】

【化 3】



10

【0012】

(式中、DはNR₁R₂であり、ここで、R₁およびR₂は、それぞれ独立して、H、または、アミノ、ヒドロキシルまたはメトキシ基により置換されてもよい低級C1-C6アルキルまたはシクロアルキルを示すか、または、シクロアルキル構造の一部として1以上の酸素または窒素原子を有してモルホリン、ピロリジン、ピペリジン、イミダゾールまたは4-メチルピペラジンを示し得；

nは0、1または2であり得；

Xは、H、または、アミノ、ヒドロキシルまたはメトキシ基により置換されてもよい低級C1-C6アルキルまたはシクロアルキルであり得るか、または、シクロアルキル構造の一部として1以上の酸素または窒素原子を有してアゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジンまたはモルホリンを示し得；

20

YはO、CHR₃、SまたはNR₄であり得、ここで、R₃およびR₄は、それぞれ独立して、H、または、アミノ、ヒドロキシルまたはメトキシ基により置換されてもよい低級C1-C6アルキルまたはシクロアルキルを示し得、または、シクロアルキル構造の一部として1以上の酸素または窒素原子を有してアゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジンまたはモルホリンを示し得；

ZおよびQはNまたはCHであり得、ただし、それらの少なくとも1つはNであり；

JはNまたはCR₅であり得；ここで、R₅は、H、または、アミノ、ヒドロキシルまたはメトキシ基により置換されてもよい低級C1-C6アルキルまたはシクロアルキルを示し得、または、シクロアルキル構造の一部として1以上の酸素または窒素原子を有してアゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジンまたはモルホリンを示し得；

30

Aは(CH₂)_nであり、ここで、nは2~6であり得るか、または、AはDと共に環構造を形成し得；

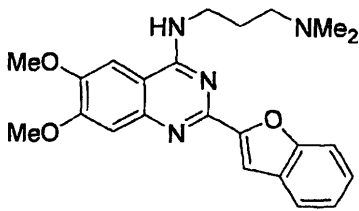
R₆およびR₇は、それぞれTおよびW環上の空いている位置の1以上にあつて、それぞれの存在位置において独立して、1以上のH、ハロゲン、C1-C4アルキル、C1-C4アルケニル、C1-C4アルキニル、OR₈、SR₈、NR₈R₉、CH₂R₈、COR₈、SOR₈、SO₂R₈、SO₂NR₈R₉、CO₂R₈、CONR₈R₉、CF₃、CNまたはNO₂を示し得、ここで、R₈およびR₉は、それぞれ独立して、H、または、アミノ、ヒドロキシルまたはメトキシ基により置換されてもよい低級C1-C6アルキルまたはシクロアルキルを示し得るか、または、シクロアルキル構造の一部として1以上の酸素または窒素原子を有してアゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジンまたはモルホリンを示し得る)

40

の化合物またはその生理学的に許容される塩またはホスファートプロドラッグまたはカルボン酸またはアミノ酸エステルプロドラッグを提供するが、ただし、化合物：

【0013】

【化 4】



【 0 0 1 4 】

は除かれる。

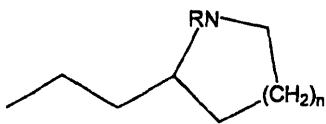
10

【 0 0 1 5 】

好ましくは、A が D と共に環構造を形成する場合、その環構造は、

【 0 0 1 6 】

【化 5】



【 0 0 1 7 】

20

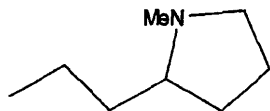
(式中、n は 1 ~ 4 であり得、R は分枝または非分枝 C₁ - C₆ アルキルを示し得る)
である。

【 0 0 1 8 】

好ましくは、A が D と共に環構造を形成する場合、その環構造は、

【 0 0 1 9 】

【化 6】



30

【 0 0 2 0 】

である。

【 0 0 2 1 】

好ましくは、式 I の化合物は、塩酸塩である。

【 0 0 2 2 】

好ましくは、上記に定義される式 I の化合物は、下記から選択される。

【 0 0 2 3 】

N¹ - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - キナゾリニル] - N² , N² - ジメ
チル - 1 , 2 - エタンジアミン ;

40

N¹ - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - キナゾリニル] - N¹ , N² , N² -
トリメチル - 1 , 2 - エタンジアミン ;

N¹ - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - キナゾリニル] - N³ , N³ - ジメ
チル - 1 , 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;

N¹ - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - キナゾリニル] - N⁴ , N⁴ - ジメ
チル - 1 , 4 - ブタンジアミン二塩酸塩 ;

N¹ - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - キナゾリニル] - N³ , N³ - ジエ
チル - 1 , 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;

N¹ - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - キナゾリニル] - N³ , N³ - ジブ
ロピル - 1 , 3 - プロパンジアミン ;

50

- N^1 - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - キナゾリニル] - N^3 , N^3 - ビス
 (2 - ヒドロキシエチル) - 1 , 3 - プロパンジアミン ;
 2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - N - [3 - (4 - モルホリニル) プロピル] - 4
 - キナゾリンアミン二塩酸塩 ;
 2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - N - [3 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) プ
 ロピル] - 4 - キナゾリンアミン ;
 2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - N - [3 - (1 - ピロリジニル) プロピル] - 4
 - キナゾリンアミン二塩酸塩 ;
 N^1 - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - キナゾリニル] - N^3 - シクロプロ
 ピル - 1 , 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
 N^1 - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - キナゾリニル] - N^3 - メチル - 1
 , 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
 N^1 - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - キナゾリニル] - N^3 - エチル - 1
 , 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
 N^1 - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - キナゾリニル] - N^3 , N^3 , 2 ,
 2 - テトラメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
 N^1 - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) ピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イ
 ル] - N^3 , N^3 - ジメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
 N^1 - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 5 - メチル - 4 - キナゾリニル] - N^3
 , N^3 - ジメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
 N^1 - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 5 - メトキシ - 4 - キナゾリニル - N^3
 , N^3 - ジメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
 N^1 - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 5 - クロロ - 4 - キナゾリニル] - N^3
 , N^3 - ジメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
 N^1 - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 5 - ニトロ - 4 - キナゾリニル] - N^3
 , N^3 - ジメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン ;
 N^1 - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - N^4 - [3 - (ジメチルアミノ) プロピ
 ル] - 4 , 5 - キナゾリンジアミン二塩酸塩 ;
 2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - N - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] - 4 -
 { [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] アミノ } - 5 - キナゾリンカルボキサミド ;
 N^1 - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イ
 ル] - N^3 , N^3 - ジメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン ;
 N^1 - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 6 - メチル - 4 - キナゾリニル] - N^3
 , N^3 - ジメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
 N^1 - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) - 4 - キナ
 ザリニル] - N^3 , N^3 - ジメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン ;
 N^1 - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 6 - メトキシ - 4 - キナゾリニル] - N
 3 , N^3 - ジメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
 N^1 - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 6 - フルオロ - 4 - キナゾリニル] - N
 3 , N^3 - ジメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン ;
 N^1 - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 6 - クロロ - 4 - キナゾリニル] - N^3
 , N^3 - ジメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
 N^1 - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 6 - ブロモ - 4 - キナゾリニル] - N^3
 , N^3 - ジメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
 N^1 - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 6 - ニトロ - 4 - キナゾリニル] - N^3
 , N^3 - ジメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン ;
 N^1 - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - N^4 - [3 - (ジメチルアミノ) プロピ
 ル] - 4 , 6 - キナゾリンジアミン二塩酸塩 ;
 2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - { [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] アミ
 ノ } - 6 - キナゾリンカルボニトリル ;

N¹ - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 6 , 8 - ジクロロ - 4 - キナゾリニル]
- N³ , N³ - ジメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;

50

- N^1 - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 6 , 8 - ジブromo - 4 - キナゾリニル]
 - N^3 , N^3 - ジメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン ;
- N^1 - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 7 , 8 - ジメチル - 4 - キナゾリニル]
 - N^3 , N^3 - ジメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
- N^1 - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 7 , 8 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル]
 - N^3 , N^3 - ジメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
- N^1 , N^1 - ジメチル - N^3 - [2 - (3 - メチル - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4
 - キナゾリニル] - 1 , 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
- N^1 - [2 - (4 - クロロ - 5 - メトキシ - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - キナゾ
 リニル] - N^1 , N^1 - ジメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン塩酸塩 ; 10
- N^1 - [2 - (5 - メトキシ - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - キナゾリニル] - N
 1 , N^1 - ジメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン ;
- N^1 , N^1 - ジメチル - N^3 - [2 - (5 - メチル - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4
 - キナゾリニル] - 1 , 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
- N^1 , N^1 - ジメチル - N^3 - [2 - (5 - クロロ - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4
 - キナゾリニル] - 1 , 3 - プロパンジアミン ;
- N^1 - [2 - (5 - ブromo - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - キナゾリニル] - N^3
 , N^3 - ジメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン ;
- N^1 - [2 - (6 - メトキシ - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - キナゾリニル] - N
 1 , N^1 - ジメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ; 20
- N^1 , N^1 - ジメチル - N^3 - [2 - (7 - メチル - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4
 - キナゾリニル] - 1 , 3 - プロパンジアミン ;
- N^1 , N^1 - ジメチル - N^3 - [2 - (7 - メトキシ - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル) -
 4 - キナゾリニル] - 1 , 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
- N^1 , N^1 - ジメチル - N^3 - [8 - メチル - 2 - (3 - メチル - 1 - ベンゾフラン - 2
 - イル) - 4 - キナゾリニル] - 1 , 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
- N^1 - [2 - (5 - メトキシ - 1 H - インドール - 2 - イル) - 4 - キナゾリニル] - N
 3 , N^3 - ジメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
- N^1 , N^1 - ジメチル - N^3 - [2 - (5 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - インドール -
 2 - イル) - 4 - キナゾリニル] - 1 , 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ; 30
- N^1 - [2 - (6 - メトキシ - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - キナゾリニル] - N
 1 , N^1 - ジメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
- N^1 - [2 - (1 H - インドール - 2 - イル) - 4 - キナゾリニル] - N^3 , N^3 - ジメ
 チル - 1 , 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
- N^1 - [2 - (1 H - インドール - 2 - イル) - 4 - キナゾリニル] - N - [3 - (4 -
 モルホリニル) プロピル] アミン二塩酸塩 ;
- N^1 , N^1 - ジメチル - N^3 - [2 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 4
 - キナゾリニル] - 1 , 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
- N^1 - [2 - (1 - ベンゾチエン - 2 - イル) - 4 - キナゾリニル] - N^3 , N^3 - ジメ
 チル - 1 , 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ; 40
- N^1 , N^1 - ジメチル - N^3 - [2 - (3 - キノリニル) - 4 - キナゾリニル] - 1 , 3
 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
- N^1 , N^1 - ジメチル - N^3 - [2 - (2 - ナフチル) - 4 - キナゾリニル] - 1 , 3 -
 プロパンジアミン二塩酸塩 ;
- 2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - N^3 - [2 - (1 - メチル - 2 - ピロリジニル)
 エチル] - 4 - キナゾリンアミン二塩酸塩 ;
- 2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 7 , 8 - ジメチル - N - [2 - (1 - メチル - 2
 - ピロリジニル) エチル] - 4 - キナゾリンアミン二塩酸塩 ;
- N^1 - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - キノリニル] - N^3 , N^3 - ジメチ
 ル - 1 , 3 - プロパンジアミン二塩酸塩および 50

$N^1 - [3 - (1 - \text{ベンゾフラン} - 2 - \text{イル}) - 1 - \text{イソキノリニル}] - N^3$, $N^3 - \text{ジメチル} - 1, 3 - \text{プロパンジアミン二塩酸塩}$ 。

【0024】

式Iの化合物は、異なる幾何学および鏡像異性体的な形態で発生し得ることおよび高純度の形態およびこれらの別々の異性体の混合物の両方、それらの任意の生理学的な機能的塩誘導体またはホスファートまたはカルボン酸またはアミノ酸エステルのプロドラッグが含まれることが理解される。

【0025】

本発明の好ましいサブクラスは、式Iにおいて、

Dは NR_1R_2 であり、ここで、 R_1 および R_2 は、それぞれ独立して、H、または、低級C1 - C6アルキルまたはシクロアルキルを示し、ここで、シクロアルキル構造の一部として1以上の酸素または窒素原子を有してアゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジンまたはモルホリンを示してもよく、

nは0または1であり得；

XはHまたは低級C1 - C6アルキルまたはシクロアルキルであり得；

YはOまたはSであり得；

ZおよびQの両方はNであり；

JはCHまたはC - Meであり得；

Aは $(CH_2)_n$ であり、ここで、nは2 ~ 4であり得るか、またはAはDと共に環構造を形成し得；

R_6 および R_7 は、それぞれT環上の6、7または8位およびW環上の3'位にあって、それぞれの存在位置において独立して、1以上のH、ハロゲン、C1 - C4アルキル、C1 - C4アルケニル、C1 - C4アルキニル、 SR_8 、 NR_8R_9 、 CH_2R_8 、 COR_8 、 SOR_8 、 SO_2R_8 、 $SO_2NR_8R_9$ 、 CO_2R_8 、 $CONR_8R_9$ 、 CF_3 、CNまたは NO_2 を示し得、ここで、 R_8 および R_9 は、それぞれ独立して、H、または、アミノ、ヒドロキシルまたはメトキシ基により置換されてもよい低級C1 - C6アルキルまたはシクロアルキルを示し得る

ものまたはその生理学的に許容される塩またはホスファートプロドラッグまたはカルボン酸またはアミノ酸エステルプロドラッグである。

【0026】

本発明の特に好ましいサブクラスは、式Iにおいて、

Dは NR_1R_2 であり、ここで、 R_1 および R_2 は、それぞれ独立して、Hまたは低級C1 - C6アルキルまたはシクロアルキルを示し；

nは0であり；

XはHであり；

YはOであり；

ZおよびQの両方はNであり；

JはCHであり；

Aは $(CH_2)_3$ であり；

R_6 および R_7 は、それぞれT環上の6、7または8位およびW環上の3'位にあって、それぞれの存在位置において独立に、1以上のH、ハロゲン、C1 - C4アルキル、 CF_3 、 NO_2 および NH_2 を示し得る

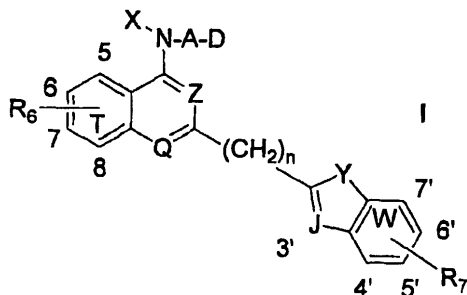
ものまたはその生理学的に許容される塩またはホスファートプロドラッグまたはカルボン酸またはアミノ酸エステルプロドラッグである。

【0027】

第二の態様において、本発明は、癌予防または癌治療方法であって、式I：

【0028】

【化 7】



10

【 0 0 2 9 】

(式中、DはNR₁R₂であり、ここで、R₁およびR₂は、それぞれ独立して、H、または、アミノ、ヒドロキシルまたはメトキシ基により置換されてもよい低級C1 - C6アルキルまたはシクロアルキルを示すか、または、シクロアルキル構造の一部として1以上の酸素または窒素原子を有してモルホリン、ピロリジン、ピペリジン、イミダゾールまたは4 - メチルピペラジンを示し得；

nは0、1または2であり得；

Xは、H、または、アミノ、ヒドロキシルまたはメトキシ基により置換されてもよい低級C1 - C6アルキルまたはシクロアルキルであり得るか、または、シクロアルキル構造の一部として1以上の酸素または窒素原子を有してアゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジンまたはモルホリンを示し得；

20

YはO、CHR₃、SまたはNR₄であり得、ここで、R₃およびR₄は、それぞれ独立して、H、または、アミノ、ヒドロキシルまたはメトキシ基により置換されてもよい低級C1 - C6アルキルまたはシクロアルキルを示し得るか、または、シクロアルキル構造の一部として1以上の酸素または窒素原子を有してアゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジンまたはモルホリンを示し得；

ZおよびQはNまたはCHであり得、ただし、それらの少なくとも1つはNであり；

JはNまたはCR₅であり得、ここで、R₅は、H、または、アミノ、ヒドロキシルまたはメトキシ基により置換されてもよい低級C1 - C6アルキルまたはシクロアルキルを示し得るか、または、シクロアルキル構造の一部として1以上の酸素または窒素原子を有してアゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジンまたはモルホリンを示し得、

30

Aは(CH₂)_nであり、ここで、nは2 ~ 6であり得、または、AはDと共に環構造を形成し得；

R₆およびR₇は、それぞれTおよびW環上の空いている位置の1以上にあつて、それぞれの存在位置において独立して、1以上のH、ハロゲン、C1 - C4アルキル、C1 - C4アルケニル、C1 - C4アルキニル、OR₈、SR₈、NR₈R₉、CH₂R₈、COR₈、SOR₈、SO₂R₈、SO₂NR₈R₉、CO₂R₈、CONR₈R₉、CF₃、CNまたはNO₂を示し得、ここで、R₈およびR₉は、それぞれ独立して、H、または、アミノ、ヒドロキシルまたはメトキシ基より置換されてもよい低級C1 - C6アルキルまたはシクロアルキルを示し得るか、または、シクロアルキル構造の一部として1以上の酸素または窒素原子を有してアゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジンまたはモルホリンを示し得る)

40

の化合物またはその生理学的に許容される塩またはホスファートプロドラッグまたはカルボン酸またはアミノ酸エステルプロドラッグを投与する工程を包含する癌予防または癌治療方法を提供する。

【 0 0 3 0 】

好ましくは、治療対象は、その細胞停止機能の回復を必要とする。より好ましくは、細胞停止機能の正常範囲の予想水準の少なくとも10%が、対象において回復させられる。最も好ましくは、細胞停止機能の正常範囲の予想水準の少なくとも50%が、対象において回復させられる。

50

【 0 0 3 1 】

明細書を通じて細胞停止機能の「回復」、「回復させられた」または「回復させる」の用語に対する参照は、細胞停止機能の正常範囲の予想水準の少なくとも10%が回復させられた状況を含むことを目的とすることが理解されるべきである。細胞停止機能の予想される正常範囲は、細胞停止機能の喪失が全くない所与の対象において見るだろう機能レベルであろう。細胞停止機能のわずか10%だけの回復により、細胞停止経路（単数または複数）に関係するフィードバックループ（単数または複数）が活性化されることになり、細胞停止機能の全体的な確立が可能になるであろうことが想定される。

【 0 0 3 2 】

好ましくは、本方法は、さらに、以下から選択される1以上の化学療法剤および/または治療方法を適用する工程も含む：

シスプラチンまたは他の白金ベースの誘導体、
テモゾロマイドまたは他のDNAメチル化剤、
シクロホスファミドまたは他のDNAアルキル化剤、
ドキソルビシン、ミトキサントロン、カンプトテシンまたは他のトポイソメラーゼ阻害剤、
メトトレキセート、ゲムシタビンまたは他の代謝拮抗剤；
ドセタキセルまたは他のタキサン系抗癌剤；
キナーゼ阻害剤；および
放射線治療法。

【 0 0 3 3 】

治療方法は、本発明の第二の態様において上記に定義された式Iの化合物の対象への投与の前、その最中またはその後1以上の化学療法剤を対象に投与する工程をさらに含むことが好ましい。

【 0 0 3 4 】

これらの化合物は、典型的には、ヒト対象の癌予防または癌治療において用いられることになる一方で、それらは、他の温血動物対象、例えば、他の霊長類、家畜（牛等）、競技用の動物およびペット（例えば、馬、犬、猫）における癌細胞をターゲットにするためにも用いられ得る。

【 0 0 3 5 】

本発明の第三の態様において、本発明の第二の態様において上記に定義された式Iの化合物の治療上の有効量と、製薬的に許容される賦形剤、添加剤、担体、緩衝剤または安定剤とを含む医薬組成物が提供される。

【 0 0 3 6 】

「治療上の有効量」は、本発明の第一または第二の態様において上記に定義された式Iの化合物の量であって、細胞停止機能のいくつかの機能回復を示すのに十分である量として理解されるべきである。投与の実際の量、速さおよび時間経過は、治療される疾患の性質および重症度によって決まることになる。治療の処方は、一般開業医および他の医師の責任の範囲内である。

【 0 0 3 7 】

製薬的に許容される賦形剤、添加剤、担体、緩衝剤または安定剤は、非毒性であるべきであり、かつ、活性成分の効能に干渉するべきでない。癌または他の物質の正確な性質は、経口であるか、または、注射（例えば、皮膚、皮下または静脈注射）によるかの投与ルートによって決まることになる。

【 0 0 3 8 】

内服の医薬組成物は、錠剤、カプセル剤、粉末剤または液剤の形態であり得る。錠剤は、固形の担体または添加剤を含み得る。液体の医薬組成物は、一般的に、液状の担体、例えば、水、石油、動物または植物油、鉱油または合成油を含む。生理食塩水、D形グルコースまたは他の単糖類溶液またはグリコール（例えば、エチレングリコール、プロピレングリコールまたはポリエチレングリコール）が含まれ得る。カプセル剤は、固形の担体

10

20

30

40

50

、例えば、ゼラチンを含み得る。

【 0 0 3 9 】

静脈内、皮膚または皮下注射のために、活性成分は、非経口で許容される水溶液の形態であって、発熱物質が入っておらず、適切な pH、等張性および安定性を有するものであるだろう。当該技術分野に関連する当業者は、十分に、例えば、等張性ビヒクル（例えば、塩化ナトリウム注射、リンゲル注射、乳酸化リンゲル注射）を用いて適切な溶液を調製することができる。防腐剤、安定剤、緩衝剤、抗酸化剤および／または他の添加剤が、必要に応じて含まれ得る。

【 0 0 4 0 】

第四の態様において、対象への投与のための、本発明の第一または第二の態様において上記に定義された式 I の化合物の治療上の有効量の医薬の製造における使用が提供される。

10

【 0 0 4 1 】

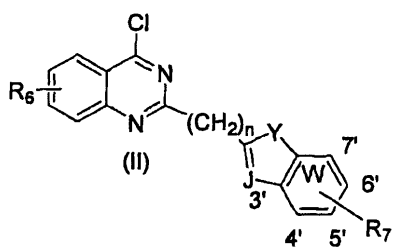
好ましくは、治療対象は、その細胞停止機能の回復を必要とする。

【 0 0 4 2 】

本発明の第五の態様において、式 I の化合物を製造する方法であって、式 II :

【 0 0 4 3 】

【 化 8 】



20

【 0 0 4 4 】

（式中、可変部 R_6 、 R_7 、 J 、 n および Y は、式 I について上記に定義された通りである）

の 2 - アリール - 4 - クロロキナゾリンをアミンと反応させる工程を包含する方法が提供される。

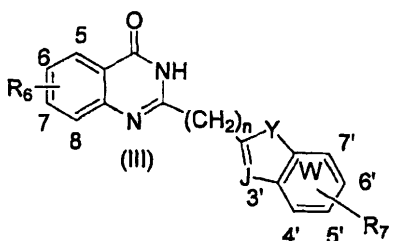
30

【 0 0 4 5 】

さらなる実施形態において、本方法は、式 II の化合物を製造する工程を包含し、該工程は、化合物 III :

【 0 0 4 6 】

【 化 9 】



40

【 0 0 4 7 】

（式中、可変部 R_6 、 R_7 、 J 、 n および Y は、式 I について上記に定義された通りである）

を塩素化する工程を包含する。

【 0 0 4 8 】

さらなる実施形態において、本方法は、上記に定義された式 III の化合物を製造する工

50

程を包含し、該方法は、下記工程のうちの一つを含む：

- (i) 下記スキーム 1 において説明されるボロン酸 (Suzuki) カップリング、
- (ii) 下記スキーム 2 において説明される置換アントラニル酸エステルのアミノ化、次いで、環化工程、または、
- (iii) 下記スキーム 3 において説明される置換アントラニルアミドの環化。

【0049】

さらなる態様において、上記に定義された方法によって得られる式 I の化合物が提供される。

【0050】

好ましくは、上記に定義された方法によって得られる式 I の化合物は、下記の 1 以上から選択される：

N^1 - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - キナゾリニル] - N^2 , N^2 - ジメチル - 1 , 2 - エタンジアミン；

N^1 - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - キナゾリニル] - N^1 , N^2 , N^2 - トリメチル - 1 , 2 - エタンジアミン；

N^1 - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - キナゾリニル] - N^3 , N^3 - ジメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン二塩酸塩；

N^1 - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - キナゾリニル] - N^4 , N^4 - ジメチル - 1 , 4 - ブタンジアミン二塩酸塩；

N^1 - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - キナゾリニル] - N^3 , N^3 - ジエチル - 1 , 3 - プロパンジアミン二塩酸塩；

N^1 - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - キナゾリニル] - N^3 , N^3 - ジブロピル - 1 , 3 - プロパンジアミン；

N^1 - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - キナゾリニル] - N^3 , N^3 - ビス (2 - ヒドロキシエチル) - 1 , 3 - プロパンジアミン；

2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - N - [3 - (4 - モルホリニル) プロピル] - 4 - キナゾリンアミン二塩酸塩；

2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - N - [3 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) プロピル] - 4 - キナゾリンアミン；

2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - N - [3 - (1 - ピロリジニル) プロピル] - 4 - キナゾリンアミン二塩酸塩；

N^1 - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - キナゾリニル] - N^3 - シクロプロピル - 1 , 3 - プロパンジアミン二塩酸塩；

N^1 - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - キナゾリニル - N^3 - メチル - 1 , 3 - プロパンジアミン二塩酸塩；

N^1 - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - キナゾリニル] - N^3 - エチル - 1 , 3 - プロパンジアミン二塩酸塩；

N^1 - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - キナゾリニル] - N^3 , N^3 , 2 , 2 - テトラメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン二塩酸塩；

N^1 - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) ピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル] - N^3 , N^3 - ジメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン二塩酸塩；

N^1 - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 5 - メチル - 4 - キナゾリニル] - N^3 , N^3 - ジメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン二塩酸塩；

N^1 - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 5 - メトキシ - 4 - キナゾリニル] - N^3 , N^3 - ジメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン二塩酸塩；

N^1 - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 5 - クロロ - 4 - キナゾリニル] - N^3 , N^3 - ジメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン二塩酸塩；

N^1 - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 5 - ニトロ - 4 - キナゾリニル] - N^3 , N^3 - ジメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン；

N^1 - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - N^4 - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] - 4 - キナゾリニル] - N^3 , N^3 - ジメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン；

N^1 - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - N^4 - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] - 4 - キナゾリニル] - N^3 , N^3 - ジメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン；

- ル] - 4, 5 - キナゾリンジアミン二塩酸塩 ;
- 2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - N - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] - 4 - { [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] アミノ } - 5 - キナゾリンカルボキサミド ;
- N¹ - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - N³, N³ - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン ;
- N¹ - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 6 - メチル - 4 - キナゾリニル] - N³, N³ - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
- N¹ - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) - 4 - キナゾリニル] - N³, N³ - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン ;
- N¹ - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 6 - メトキシ - 4 - キナゾリニル] - N³, N³ - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
- N¹ - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 6 - フルオロ - 4 - キナゾリニル] - N³, N³ - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン ;
- N¹ - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 6 - クロロ - 4 - キナゾリニル] - N³, N³ - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
- N¹ - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 6 - ブロモ - 4 - キナゾリニル] - N³, N³ - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
- N¹ - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 6 - ニトロ - 4 - キナゾリニル] - N³, N³ - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン ;
- N¹ - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - N⁴ - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] - 4, 6 - キナゾリンジアミン二塩酸塩 ;
- 2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - { [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] アミノ } - 6 - キナゾリンカルボニトリル ;
- 2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - { [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] アミノ } - 6 - キナゾリンカルボキサミド二塩酸塩 ;
- N¹ - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - N³, N³ - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
- N¹ - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 7 - メチル - 4 - キナゾリニル] - N³, N³ - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
- N¹ - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) - 4 - キナゾリニル] - N³, N³ - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
- N¹ - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 7 - メトキシ - 4 - キナゾリニル] - N³, N³ - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
- N¹ - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 7 - フルオロ - 4 - キナゾリニル] - N³, N³ - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
- N¹ - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 7 - クロロ - 4 - キナゾリニル] - N³, N³ - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
- N¹ - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 7 - ブロモ - 4 - キナゾリニル] - N³, N³ - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
- N¹ - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 7 - ニトロ - 4 - キナゾリニル] - N³, N³ - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン ;
- N¹ - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 7 - アミノ - 4 - キナゾリニル] - N³, N³ - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
- 2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - { [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] アミノ } - 7 - キナゾリンカルボニトリル ;
- 2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - { [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] アミノ } - 7 - キナゾリンカルボキサミド二塩酸塩 ;
- N¹ - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - ピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - N³, N³ - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
- N¹ - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 8 - メチル - 4 - キナゾリニル] - N³

- , N³ - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
- N¹ - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 8 - フェニル - 4 - キナゾリニル] - N³ , N³ - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
- N¹ - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 8 - (トリフルオロメチル) - 4 - キナゾリニル] - N³ , N³ - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
- N¹ - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 8 - メトキシ - 4 - キナゾリニル] - N³ , N³ - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
- N¹ - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 8 - クロロ - 4 - キナゾリニル] - N³ , N³ - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
- N¹ - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 8 - ニトロ - 4 - キナゾリニル - N³ , N³ - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン ;
- 2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - { [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] アミノ } - 8 - キナゾリンカルボニトリル ;
- 2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - { [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] アミノ } - 8 - キナゾリンカルボキサミド ;
- N¹ - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) ベンゾ [g] キナゾリン - 4 - イル] - N³ , N³ - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
- N¹ - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 6, 7 - ジクロロ - 4 - キナゾリニル] - N³ , N³ - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
- N¹ - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 6, 8 - ジクロロ - 4 - キナゾリニル] - N³ , N³ - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
- N¹ - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 6, 8 - ジブロモ - 4 - キナゾリニル] - N³ , N³ - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン ;
- N¹ - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 7, 8 - ジメチル - 4 - キナゾリニル] - N³ , N³ - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
- N¹ - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 7, 8 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル] - N³ , N³ - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
- N¹ , N¹ - ジメチル - N³ - [2 - (3 - メチル - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - キナゾリニル] - 1, 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
- N¹ - [2 - (4 - クロロ - 5 - メトキシ - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - キナゾリニル] - N¹ , N¹ - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン塩酸塩 ;
- N¹ - [2 - (5 - メトキシ - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - キナゾリニル] - N¹ , N¹ - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン ;
- N¹ , N¹ - ジメチル - N³ - [2 - (5 - メチル - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - キナゾリニル - 1, 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
- N¹ , N¹ - ジメチル - N³ - [2 - (5 - クロロ - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - キナゾリニル] - 1, 3 - プロパンジアミン ;
- N¹ - [2 - (5 - ブロモ - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - キナゾリニル] - N³ , N³ - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン ;
- N¹ - [2 - (6 - メトキシ - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - キナゾリニル] - N¹ , N¹ - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
- N¹ , N¹ - ジメチル - N³ - [2 - (7 - メチル - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - キナゾリニル] - 1, 3 - プロパンジアミン ;
- N¹ , N¹ - ジメチル - N³ - [2 - (7 - メトキシ - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - キナゾリニル] - 1, 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
- N¹ , N¹ - ジメチル - N³ - [8 - メチル - 2 - (3 - メチル - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - キナゾリニル] - 1, 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
- N¹ - [2 - (5 - メトキシ - 1 H - インドール - 2 - イル) - 4 - キナゾリニル] - N³ , N³ - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 ;
- N¹ , N¹ - ジメチル - N³ - [2 - (5 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - インドール -

2 - イル) - 4 - キナゾリニル] - 1, 3 - プロパンジアミン二塩酸塩;
 N^1 - [2 - (6 - メトキシ - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - キナゾリニル] - N^1 , N^1 - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン二塩酸塩;
 N^1 - [2 - (1H - インドール - 2 - イル) - 4 - キナゾリニル] - N^3 , N^3 - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン二塩酸塩;
 N^1 - [2 - (1H - インドール - 2 - イル) - 4 - キナゾリニル - N - [3 - (4 - モルホリニル) プロピル] アミン二塩酸塩;
 N^1 , N^1 - ジメチル - N^3 - [2 - (1 - メチル - 1H - インドール - 2 - イル) - 4 - キナゾリニル] - 1, 3 - プロパンジアミン二塩酸塩;
 N^1 - [2 - (1 - ベンゾチエン - 2 - イル) - 4 - キナゾリニル] - N^3 , N^3 - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン二塩酸塩;
 N^1 , N^1 - ジメチル - N^3 - [2 - (3 - キノリニル) - 4 - キナゾリニル] - 1, 3 - プロパンジアミン二塩酸塩;
 N^1 , N^1 - ジメチル - N^3 - [2 - (2 - ナフチル) - 4 - キナゾリニル] - 1, 3 - プロパンジアミン二塩酸塩;
2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - N^3 - [2 - (1 - メチル - 2 - ピロリジニル) エチル] - 4 - キナゾリンアミン二塩酸塩;
2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 7, 8 - ジメチル - N - [2 - (1 - メチル - 2 - ピロリジニル) エチル] - 4 - キナゾリンアミン二塩酸塩;
 N^1 - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - キノリニル] - N^3 , N^3 - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン二塩酸塩および
 N^1 - [3 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 1 - イソキノリニル] - N^3 , N^3 - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン二塩酸塩。

【0051】

さらなる態様において、本発明は、細胞停止機能の回復を測定するためのアッセイであって、

(a) 細胞培養条件下に増殖培地中に1以上の腫瘍細胞系を塗布し、かつこれを培養する工程と、

(b) 上記に定義された式Iの化合物を、培養物の1以上に加える工程と、

(c) 細胞分裂の阻害剤を、培養物の1以上に加える工程と、

(d) 培養物の1以上に放射線を照射する工程と、

(e) インキュベートし、採取する工程と、

(f) 細胞DNA量(content)統計データを分析して、培養物中の G_1 期、S期および G_2 /M期細胞の比率を推定する工程と

を包含するアッセイを提供する。

【0052】

本発明の所定の化合物は、1以上の異なるエナンチオマーまたはジアステレオマー体で存在し得ることが認識されるべきである。エナンチオマーまたはジアステレオマー体は、本発明の上記態様に含まれることが理解されるべきである。

【0053】

本明細書の全体にわたって用いられる用語ハロまたはハロゲン基は、フルオロ、クロロ、プロモまたはヨード基を意味するものとして解釈されるべきである。

【0054】

上記に定義された式IまたはIIの可変部が1以上のイミダゾリル、ピペラジニル、モルホリニル、ピベリジニル、アゼパニル、ピロリジニルまたはアゼチジニル基によって場合により置換されている場合、関連する可変部への連結は、これらの基の空いている窒素または炭素の環の原子のいずれか1つを通じたものであり得ることが理解されるべきである。

【0055】

本明細書の全体にわたって用いられる用語「薬理学的に許容される塩」は、塩酸、硫酸

、リン酸、酢酸、クエン酸、シュウ酸、マロン酸、サリチル酸、リンゴ酸、フマル酸、コハク酸、アスコルビン酸、マレイン酸、メタンスルホン酸、isoethonic acid等および炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、アンモニア、トリエチルアミン、トリエタノールアミン等から形成される任意の酸または塩基由来の塩を意味するものとして解釈されるべきである。

【0056】

本発明のさらなる態様は、例としてのみ与えられる以下の説明から、添付の合成スキームを参照しながら明らかになるだろう。

【発明を実施するための最良の形態】

【0057】

10

(本発明の式Iの化合物を調製する方法)

2 - アリール - 4 - (アミン) キナゾリンは、適切な溶媒中で2 - アリール - 4 - クロロキナゾリンをアミンと反応させることによって合成され得る。必要とされる2 - アリール - 4 - クロロキナゾリンは、2 - アリールキナゾリノンの塩素化によって合成され得る。必要とされる2 - アリールキナゾリノンは、都合よくは、置換基に応じて複数の異なるルートによって合成され得る。4つの適切なルートは：

1. ボロン酸 (Suzuki) カップリング；
2. 置換アントラニル酸エステルのアミノ化および次の環化；
3. 置換アントラニルアミドの環化；または
4. 2 - アミノベンズアミドの2 - (ベンゾフラン - 2 - イル) アセチルハリドとの反応

20

【0058】

(必要とされる2 - アリールキナゾリノン出発物質の調製)

以下の実施例は、本発明の典型例であり、本発明の化合物を調製するための詳細な方法を提供する。NMRスペクトルは、Bruker Avance-400分光計により、 ^1H のスペクトルについては400 MHzで、 ^{13}C のスペクトルについては100 MHzで、 Me_4Si を基準にして得られた。低分解能マススペクトルは、Thermo Finnigan Surveyor MSQにより得られた。カラムクロマトグラフィーは、特に明記しない限りシリカゲル (Merck 230-400メッシュ) を用いて行われた。

【0059】

30

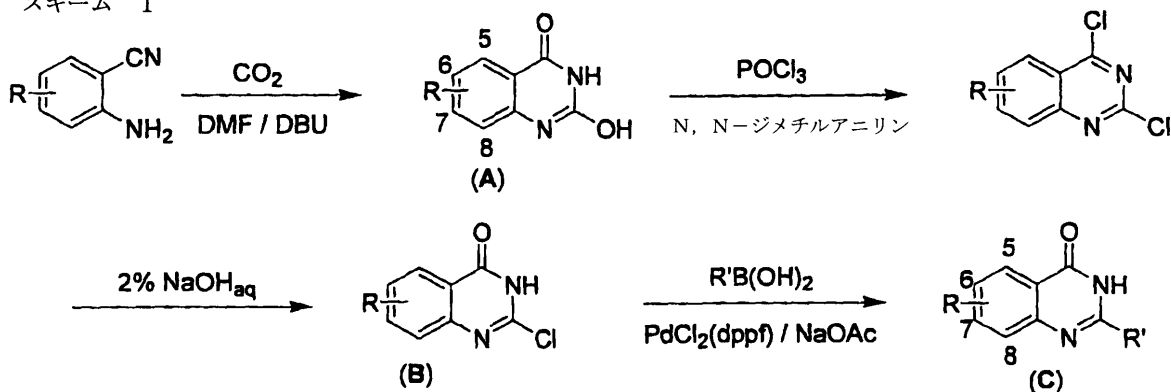
1. ボロン酸ルート (スキーム1)：

DBU存在下、周囲温度での2 - シアノアニリンの二酸化炭素との反応により、2 - ヒドロキシキナゾリノン (A) が与えられた (T. Mizuno et al., *Tett. Lett.*, 41, (2000), 1051)。 POCl_3 による化合物 (A) の塩素化および次の4 - クロロの選択的な加水分解により、化合物 (B) が与えられた (J. De Ruiter et al., *J. Med. Chem.*, 29(5), (1986), 627)。触媒量の $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ 存在下、 EtOH /トルエン/水中のアリールボロン酸との化合物 (B) の反応により、2 - アリール - 4 - キナゾリノン (C) が与えられた。

【0060】

【化 10】

スキーム 1



10

【0061】

2 - (6 - メトキシ - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 (3 H) - キナゾリノンの調製 (一般的な手順の例)

n - BuLi (6.0 mL, 2.5 M, 15 mmol) が、-78 で5分間にわたって6 - メトキシ - 1 - ベンゾフラン (2.002 g, 13.5 mmol) (M. Hideku et al., PCT Int. Appl. (2002) WO 2002/100850) のTHF溶液 (30 mL) に滴下された。溶液は、-78 で5分間にわたって攪拌され、次いで、ホウ酸トリイソプロピル (15 mL, 65 mmol) が加えられ、混合物は、室温に昇温させられた。混合物は、HCl (2 M, 60 mL) によりクエンチされ、有機溶媒が真空下に除去された。水 (80 mL) および塩 (10 g) が加えられ、混合物は、0 に冷却されて白色沈殿物が与えられ、この白色沈殿物は、水およびヘキサンにより洗浄され、6 - メトキシ - 1 - ベンゾフラン - 2 - イルボロン酸が与えられた (1.408 g, 13.5 mmol)。

20

【0062】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) ppm 8.37 (s, 2H), 7.53 (d, 1H, $J=8.6$ Hz), 7.37 (d, 1H, $J=0.9$ Hz), 7.12 (bd, 1H, $J=1.7$ Hz), 6.86 (dd, $J=8.6, 2.2$ Hz), 3.81 (s, 3H)。

上記の6 - メトキシ - 1 - ベンゾフラン - 2 - イルボロン酸 (1.30 g, 6.77 mmol)、2 - クロロ - 4 (3 H) - キナゾリノン (B : R = H) (1.067 g, 5.90 mmol)、酢酸ナトリウム (2.30 g, 28 mmol) のエタノール (15 mL) / トルエン (50 mL) / 水 (15 mL) 中の混合物は、窒素によりパージされた。PdCl₂(dppf) (0.120 g, 0.147 mmol) が加えられ、混合物は窒素によりパージされ、次いで、17時間にわたって還流させられた。混合物は冷却され、沈殿物はろ過され、乾燥させられ、次いで、カラムにかけられて (3 : 1 EtOAc : X4 to EtOAc)、2 - (6 - メトキシ - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 (3 H) - キナゾリノン (C : R = H、R' = 6 - メトキシ - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル) が白色固体として与えられた (0.597 g, 34%)。

30

【0063】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) ppm 11.5-13.0 (bs, 1H), 8.12 (dd, 1H, $J=7.9, 1.2$ Hz), 7.91 (s, 1H), 7.79 (td, 1H, $J=7.0, 1.5$ Hz), 7.71 (d, 1H, $J=7.8$ Hz), 7.67 (d, 1H, $J=8.6$ Hz), 7.47 (td, 1H, $J=7.5, 1.2$ Hz), 7.33 (d, 1H, $J=2.0$ Hz), 6.97 (dd, 1H, $J=8.6, 2.2$ Hz), 3.86 (s, 3H)。ACPI-MS 実測値: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 293$ 。

以下の化合物は、上記の一般手順を用いて製造された:

実施例 1.1 2 - (2 - ナフチル) - 4 (3 H) - キナゾリノン (C : R = H、R' = 2 - ナフチル)

一般的な条件を用いる2 - クロロ - 4 (3 H) - キナゾリノン (B : R = H) (0.400 g, 2.21 mmol) および2 - ナフタレンボロン酸 (0.496 g, 2.88 mmol) の反応により、生成物が灰色がかった白色固体として与えられた (0.562 g

50

, 93%)。

【0064】

¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 12.64 (bs, 1H), 8.83 (d, 1H, J=1.4 Hz), 8.33 (dd, 1H, J=8.6, 1.8 Hz), 8.17 (dd, 1H, J=7.9, 1.0 Hz), 7.98-8.10 (m, 3H), 7.74-7.86 (m, 2H), 7.59-7.69 (m, 2H), 7.52 (td, 1H, J=7.5, 1.3 Hz). ACPI-MS 実測値: [M+H]⁺= 273.

実施例 1. 2 2 - (3 - キノリニル) - 4 (3 H) - キナゾリノン (C : R = H, R' = 3 - キノリニル)

一般的な条件を用いた 2 - クロロ - 4 (3 H) - キナゾリノン (B : R = H) (1.011 g, 5.56 mmol) および 3 - キノリニルボロン酸 (1.25 g, 7.23 mmol) の反応により、生成物が固体として与えられた (1.097 g, 71%)。

10

【0065】

¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 12.80 (bs, 1H), 9.62 (d, 1H, J=2.3 Hz), 9.16 (d, 1H, J=2.3 Hz), 8.20 (dd, 1H, J=8.0, 1.2 Hz), 8.10-8.15 (m, 2H), 7.80-7.91 (m, 3H), 7.73 (td, 1H, J=7.6, 1.0 Hz), 7.57 (ddd, 1H, J=7.8, 7.0, 1.3 Hz). ACPI-MS 実測値: [M+H]⁺= 274.

実施例 1. 3 2 - (1 - ベンゾチエン - 2 - イル) - 4 (3 H) - キナゾリノン (C : R = H, R' = 1 - ベンゾチエン - 2 - イル)

一般的な条件を用いた 2 - クロロ - 4 (3 H) - キナゾリノン (B : R = H) (1.5 g, 8.3 mmol) およびチアナフテン - 2 - ボロン酸 (2.21 g, 12.4 mmol) の反応により、生成物が固体として与えられた (1.288 g, 56%)。

20

【0066】

¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 12.84 (bs, 1H), 8.58 (bs, 1H), 8.16 (dd, 1H, J=7.9, 1.2 Hz), 8.04 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.94 (dd, 1H, 7.0, 1.2 Hz), 7.85 (ddd, 1H, J=8.1, 7.2, 1.5 Hz), 7.71 (d, 1H, J=7.7 Hz), 7.43-7.57 (m, 3H). ACPI-MS 実測値: [M+H]⁺= 279.

実施例 1. 4 2 - (5 - メトキシ - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 (3 H) - キナゾリノン (C : R = H, R' = 5 - メトキシ - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル)

一般的な条件を用いた 2 - クロロ - 4 (3 H) - キナゾリノン (B : R = H) (0.290 g, 1.60 mmol) および 5 - メトキシ - 1 - ベンゾフラン - 2 - イルボロン酸 (0.460 g, 2.39 mmol) の反応により、生成物が固体として与えられた (0.342 g, 73%)。

30

【0067】

¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 12.71 (s, 1H), 8.16 (dd, 1H, J=7.9, 1.2 Hz), 8.01 (s, 1H), 7.86 (ddd, 1H, J=8.1, 7.2, 1.5 Hz), 7.77 (dd, 1H, J=8.1, 0.7 Hz), 7.65 (d, 1H, J=9.0 Hz), 7.55 (td, 1H, J=7.5, 1.1 Hz), 7.32 (d, 1H, J=2.6 Hz), 7.08 (dd, 1H, J=9.0, 2.6 Hz), 3.83 (s, 3H). ACPI-MS 実測値: [M+H]⁺= 293.

2. アミドルート (スキーム 2)

この方法のために必要とされる酸クロリド (R'COCl) は、種々の方法で調製され得る。ベンゾ [b] フラン - 2 - カルボニルクロリドは、ベンゾ [b] フラン - 2 - カルボン酸を塩化チオニル中で 15 分間にわたり還流させ、次いで、過剰の塩化チオニルを真空下に除去することによって合成された。インドール - 2 - カルボニルクロリドの場合、PCl₅ (1.1 当量) がインドール - 2 - カルボン酸 (1.0 当量) のエーテル (400 mL のエーテルに対して 0.1 mol の酸) 中のスラリーに加えられた。16 時間後に溶媒が真空下に除去され、エーテルが加えられ、真空下に除去され (2 回繰り返す)、この手順は、クロロホルムを用いて行われて、インドール - 2 - カルボニルクロリドが与えられ、これは、カップリング工程において用いられた。

40

【0068】

酸クロリド (1.05 - 1.1 当量) およびアントラニルアミド (D) (1 当量) の触媒量の 4 - ジメチルアミノピリジンを含むピリジン溶液は、規定時間にわたり還流させられた。溶液は、粉碎された氷上に注がれ、得られた沈殿物はろ過された。粗中間体アミ

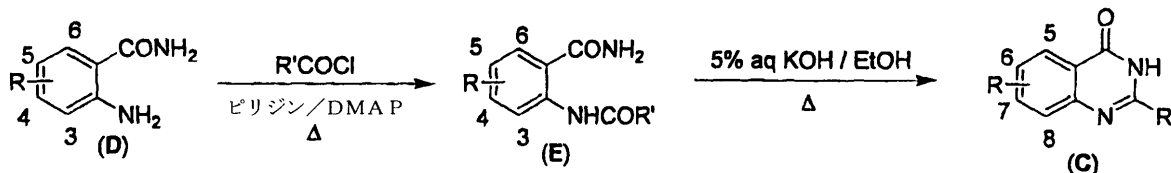
50

ド(E)は、次いで、5%の水性KOHおよびエタノール(2:1混合物)の溶液中で規定時間(概して0.5時間)にわたって還流させられ、冷却され、2Mの塩酸または氷酢酸により酸性にされ、キナゾリノン(C)が沈殿した。アミドの形成および次の環化は、GCMSによってモニタリングされた。

【0069】

【化11】

スキーム 2



10

【0070】

実施例2.1 2-(1-ベンゾフラン-2-イル)-4(3H)-キナゾリノン(C: R = H、R' = 1-ベンゾフラン-2-イル)

中間体アミド(E: R = H、R' = H)は、アントラニルアミド(2.22g, 16.3mmol)および1-ベンゾフラン-2-カルボニルクロリド(ベンゾ[b]フラン-2-カルボン酸から; 2.79g, 17.2mmol)をピリジン(30mL)中で0.5時間にわたって還流させることにより合成された。中間体アミドは、5%水性KOH(40mL)/EtOH(20mL)中で0.5時間にわたって還流させられて、生成物が固体として与えられた(3.56g, 83%)。

20

【0071】

¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 12.75 (bs, 1H), 8.17 (dd, 1H, J=7.9, 1.2 Hz), 8.08 (d, 1H, J=0.7 Hz), 7.73-7.89 (m, 4H), 7.56 (td, 1H, J=7.3, 1.2 Hz), 7.50 (ddd, 1H, J=8.3, 7.5, 1.2 Hz), 7.37 (td, 1H, J=7.5, 0.9 Hz). ACPI-MS 実測値: [M+H]⁺ = 263.

実施例2.2 2-(1-ベンゾフラン-2-イル)-5-クロロ-4(3H)-キナゾリノン(C: R = 5-Cl, R' = 1-ベンゾフラン-2-イル)

中間体アミド(E: R = 6-Cl, R' = 1-ベンゾフラン-2-イル)は、2-アミノ-6-クロロベンズアミド(0.528g, 3.10mmol)(S.W. Schneller et al., J. Med. Chem., 32(10), (1989), 2247)および1-ベンゾフラン-2-カルボニルクロリド(0.615g, 3.41mmol)をピリジン(20mL)中で0.5時間にわたり還流させることによって合成された。中間体アミドは、5%の水性KOH(40mL)/EtOH(20mL)中で0.5時間にわたって還流させられて、生成物が与えられた。この生成物は、精製することなく次の工程において用いられた

30

実施例2.3 2-(1-ベンゾフラン-2-イル)-6-メチル-4(3H)-キナゾリノン(C: R = 6-Me, R' = 1-ベンゾフラン-2-イル)

中間体アミド(E: R = 5-Me, R' = 1-ベンゾフラン-2-イル)は、2-アミノ-5-メチルベンズアミド(0.357g, 2.38mmol)および1-ベンゾフラン-2-カルボニルクロリド(ベンゾ[b]フラン-2-カルボン酸から; 0.426g, 2.62mmol)をピリジン(30mL)中で0.5時間にわたって還流させることによって合成された。中間体アミドは、5%水性KOH(40mL)/EtOH(20mL)中で0.5時間にわたって還流させられ、生成物が与えられた(0.239g, 61%)。

40

【0072】

¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 12.66 (bs, 1H), 8.04 (d, 1H, J=0.7 Hz), 7.97 (bs, 1H), 7.82 (bd, 1H, J=7.6 Hz), 7.74 (dd, 1H, J=8.4, 0.7 Hz), 7.65-7.71 (m, 2H), 7.49 (btd, 1H, J=8.3, 7.5, 1.3 Hz), 7.36 (td, 1H, J=7.5, 0.8 Hz), 2.47 (s, 3H). ACPI-MS 実測値: [M+H]⁺ = 277.

50

実施例 2 . 4 2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) - 4 (3 H) - キナゾリノン (C : R = 6 - C F ₃ 、 R ' = 1 - ベンゾフラン - 2 - イル)
 中間体アミド (E : R = 5 - C F ₃ 、 R ' = 1 - ベンゾフラン - 2 - イル) は、2 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド (0 . 1 1 5 g , 0 . 5 6 3 m m o l) および 1 - ベンゾフラン - 2 - カルボニルクロリド (ベンゾ [b] フラン - 2 - カルボン酸から ; 0 . 1 0 0 g , 0 . 6 1 7 m m o l) をピリジン (1 0 m L) 中で 1 時間にわたって還流させることによって合成された。中間体アミドは、5 % 水性 K O H (1 0 m L) / E t O H (5 m L) 中で 0 . 5 時間にわたって還流させられ、生成物が固体として与えられた (0 . 1 3 6 g , 7 3 %) 。

【 0 0 7 3 】

10

¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 13.09 (bs, 1H), 8.39 (dd, 1H, J=1.6, 0.4 Hz), 8.11-8.16 (m, 2H), 7.97 (d, 1H, J=8.6 Hz), 7.85 (d, 1H, J=7.5 Hz), 7.76 (dd, 1H, J=8.4, 0.7 Hz), 7.52 (ddd, 1H, J=8.3, 7.3, 1.3 Hz), 7.38 (td, 1H, J=7.5, 0.9 Hz). ACPI-M S 実測値 : [M+H] ⁺ = 331 .

実施例 2 . 5 2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 6 - フルオロ - 4 (3 H) - キナゾリノン (C : R = 6 - F , R ' = 1 - ベンゾフラン - 2 - イル)

20

中間体アミド (E : R = 5 - F 、 R ' = 1 - ベンゾフラン - 2 - イル) は、2 - アミノ - 5 - フルオロベンズアミド (0 . 2 4 1 g , 1 . 5 6 m m o l) および 1 - ベンゾフラン - 2 - カルボニルクロリド (0 . 3 5 0 g , 1 . 9 3 m m o l) をピリジン (1 0 m L) 中で 0 . 5 時間にわたって還流させることによって合成された。中間体アミドは、5 % 水性 K O H (3 0 m L) / E t O H (1 5 m L) 中で 1 時間にわたって還流させられ、生成物が固体として与えられた (0 . 4 2 2 g , 9 6 %) 。

【 0 0 7 4 】

¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 10.8 (bs, 1H), 8.06 (d, 1H, J=0.7 Hz), 7.80-7.89 (m, 3H), 7.71-7.77 (m, 2H), 7.50 (td, 1H, J=7.2, 1.3 Hz), 7.37 (td, 1H, J=7.5, 0.9 Hz). ACPI-MS 実測値 : [M+H] ⁺ = 281 .

実施例 2 . 6 2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 6 - クロロ - 4 (3 H) - キナゾリノン (C : R = 6 - C l 、 R ' = 1 - ベンゾフラン - 2 - イル)

30

中間体アミド (E : R = 5 - C l 、 R ' = 1 - ベンゾフラン - 2 - イル) は、2 - アミノ - 5 - クロロベンズアミド (0 . 5 5 2 g , 3 . 2 4 m m o l) および 1 - ベンゾフラン - 2 - カルボニルクロリド (0 . 6 4 0 g , 3 . 5 4 m m o l) をピリジン (2 0 m L) 中で 1 時間にわたって還流させることによって合成された。中間体アミドは、5 % 水性 K O H (2 0 m L) / E t O H (1 0 m L) 中で 0 . 5 時間にわたって還流させられ、生成物が固体として与えられた (0 . 7 7 1 g , 8 0 %) 。

【 0 0 7 5 】

¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 12.92 (bs, 1H), 8.06-8.11 (m, 2H), 7.89 (dd, 1H, J=8.7, 2.5 Hz), 7.79-7.85 (m, 2H), 7.75 (dd, 1H, J=8.4, 0.7 Hz), 7.51 (ddd, 1H, J=8.3, 7.3, 1.3 Hz), 7.37 (td, 1H, J=7.5, 0.9 Hz). ACPI-MS 実測値 : [M+H] ⁺ = 297, 299 .

実施例 2 . 7 2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 6 - ブロモ - 4 (3 H) - キナゾリノン (C : R = 6 - B r 、 R ' = 1 - ベンゾフラン - 2 - イル)

40

中間体アミド (E : R = 5 - B r 、 R ' = 1 - ベンゾフラン - 2 - イル) は、2 - アミノ - 5 - ブロモベンズアミド (0 . 8 0 0 g , 3 . 7 2 m m o l) (M. Tobe et al, Bio org. Med. Chem., 11(3), (2003), 383) および 1 - ベンゾフラン - 2 - カルボニルクロリド (0 . 7 4 0 g , 4 . 1 0 m m o l) をピリジン (4 0 m L) 中で 1 時間にわたって還流させることによって合成された。中間体アミドは、5 % 水性 K O H (4 0 m L) / E t O H (2 0 m L) 中で 0 . 5 時間にわたって還流させられ、生成物が固体として与えられた (1 . 0 6 6 g , 8 4 %) 。

【 0 0 7 6 】

¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 12.93 (bs, 1H), 8.24 (d, 1H, J=2.4 Hz), 8.08 (s, 1H), 7.99 (dd, 1H, J=8.7, 2.4 Hz), 7.83 (d, 1H, J=7.6 Hz), 7.71-7.77 (m, 2H), 7.51 (ddd

50

, 1H, J=8.4, 7.3, 1.3 Hz), 7.37 (td, 1H, J=7.5, 0.8 Hz). ACPI-MS 実測値: $[M+H]^+$ = 343, 341.

実施例 2 . 8 2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 6 - ニトロ - 4 (3 H) - キナゾリノン (C : R = 6 - NO₂、R' = 1 - ベンゾフラン - 2 - イル)

中間体アミド (E : R = 5 - NO₂、R' = 1 - ベンゾフラン - 2 - イル) は、2 - アミノ - 5 - ニトロベンズアミド (1 . 572 g , 8 . 68 mmol) および 1 - ベンゾフラン - 2 - カルボニルクロリド (ベンゾ [b] フラン - 2 - カルボン酸から ; 1 . 520 g , 9 . 37 mmol) をピリジン (40 mL) 中で 0 . 5 時間にわたって還流させることによって合成された。中間体アミドは、5 % 水性 KOH (50 mL) / EtOH (25 mL) 中で 0 . 5 時間にわたって還流させられ、生成物が固体として与えられた (2 . 05 g , 77 %)。

10

【 0 0 7 7 】

¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 13.22 (bs, 1H), 8.83 (d, 1H, J=2.9 Hz), 8.55 (dd, 1H, J=9.0, 2.7 Hz), 8.16 (s, 1H), 7.94 (d, 1H, J=9.0 Hz), 7.85 (d, 1H, J=7.7 Hz), 7.76 (dd, 1H, J=8.4, 0.5 Hz), 7.53 (td, 1H, J=7.5, 1.2 Hz), 7.39 (td, 1H, J=7.5, 0.7 Hz). ACPI-MS 実測値: $[M+H]^+$ = 308.

実施例 2 . 9 2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 6 - キナゾリンカルボキサミド (C : R = 6 - CONH₂、R' = 1 - ベンゾフラン - 2 - イル)

中間体アミド (E : R = 5 - CONH₂、R' = 1 - ベンゾフラン - 2 - イル) は、4 - アミノイソフタルアミド (0 . 450 g , 2 . 51 mmol) (Y. Takase et al, J. Med. Chem., 37(13), (1994), 2106) および 1 - ベンゾフラン - 2 - カルボニルクロリド (0 . 500 g , 2 . 77 mmol) をピリジン (30 mL) 中で 1 時間にわたって還流させることによって合成された。中間体アミドは、5 % 水性 KOH (30 mL) / EtOH (15 mL) 中で 1 時間にわたって還流させられ、生成物が固体として与えられた (0 . 600 g , 78 %)。

20

【 0 0 7 8 】

¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 12.91 (bs, 1H), 8.70 (d, 1H, J=2.0 Hz), 8.20-8.32 (m, 2H), 8.11 (d, 1H, J=0.7 Hz), 7.80-7.87 (m, 2H), 7.76 (dd, 1H, J=8.7, 0.7 Hz), 7.45-7.54 (m, 2H), 7.37 (td, 1H, J=7.5, 0.7 Hz). ACPI-MS 実測値: $[M+H]^+$ = 306.

30

実施例 2 . 10 2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 (3 H) - オン (C : R = 7 - アザ、R' = 1 - ベンゾフラン - 2 - イル)

3 - アミノイソニコチン酸 (1 . 556 g , 11 . 3 mmol) および CDI (2 . 82 g , 17 . 4 mmol) の DMF (20 mL) 中のスラリーが、40 に 0 . 5 時間にわたって加温され、次いで、冷却された。濃アンモニア水 (50 mL) が加えられ、混合物は、15 分間にわたって攪拌され、次いで、酢酸エチルにより抽出された。溶媒の除去により固体が与えられ、この固体は、ピリジン (20 mL) に溶解させられ、1 - ベンゾフラン - 2 - カルボニルクロリド (ベンゾ [b] フラン - 2 - カルボン酸から ; 2 . 006 g , 12 . 4 mmol) が加えられ、混合物は、0 . 5 時間にわたって還流させられ、氷上に注がれ、ろ過されて、中間体アミド (E : R = 4 - アザ、R' = 1 - ベンゾフラン - 2 - イル) が与えられた。中間体アミドは、5 % 水性 KOH (20 mL) / EtOH (10 mL) 中で 0 . 5 時間にわたって還流させられ、生成物が固体として与えられた (0 . 303 g , 10 %)。

40

【 0 0 7 9 】

¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 13.07 (bs, 1H), 9.15 (d, 1H, J=0.8 Hz), 8.68 (d, 1H, J=5.1 Hz), 8.11 (d, 1H, J=0.8 Hz), 7.98 (dd, 1H, J=5.1, 0.8 Hz), 7.84 (dd, 1H, J=7.5, 0.8 Hz), 7.77 (dd, 1H, J=8.3, 0.8 Hz), 7.51 (ddd, 1H, J=8.3, 7.3, 1.2 Hz), 7.38 (td, 1H, J=7.5, 0.8 Hz). ACPI-MS 実測値: $[M+H]^+$ = 264.

実施例 2 . 11 2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 7 - メチル - 4 (3 H) - キナゾリノン (C : R = 7 - CH₃、R' = 1 - ベンゾフラン - 2 - イル)

50

中間体アミド (E : R = 4 - CH₃、R' = 1 - ベンゾフラン - 2 - イル) は、2 - アミノ - 4 - メチルベンズアミド (0.380 g, 2.53 mmol) および 1 - ベンゾフラン - 2 - カルボニルクロリド (0.503 g, 2.79 mmol) をピリジン (20 mL) 中で 1 時間にわたって還流させることによって合成された。中間体アミドは、5 % 水性 KOH (20 mL) / EtOH (10 mL) 中で 1 時間にわたって還流させられ、生成物が固体として与えられた (0.558 g, 80 %)。

【0080】

¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 12.64 (bs, 1H), 8.02-8.07 (m, 2H), 7.81 (d, 1H, J=7.6 Hz), 7.74 (dd, 1H, J=8.4, 0.6 Hz), 7.60 (s, 1H), 7.49 (ddd, 1H, J=8.4, 7.5, 1.2 Hz), 7.33-7.39 (m, 2H), 2.50 (s, 3H). ACPI-MS 実測値: [M+H]⁺ = 277.

10

実施例 2.12 2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 7 - フルオロ - 4 (3H) - キナゾリノン (C : R = 7 - F、R' = 1 - ベンゾフラン - 2 - イル)

中間体アミド (E : R = 4 - F、R' = 1 - ベンゾフラン - 2 - イル) は、2 - アミノ - 4 - フルオロベンズアミド (0.300 g, 1.94 mmol) および 1 - ベンゾフラン - 2 - カルボニルクロリド (0.420 g, 2.33 mmol) をピリジン (10 mL) 中で 0.5 時間にわたって還流させることによって合成された。中間体アミドは、5 % 水性 KOH (30 mL) / EtOH (150 mL) 中で 1 時間にわたって還流させられ、生成物が固体として与えられた (0.505 g, 93 %)。

【0081】

¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 12.85 (s, 1H), 8.22 (dd, 1H, J=8.8, 6.3 Hz), 8.10 (d, 1H, J=0.7 Hz), 7.84 (d, 1H, J=7.6 Hz), 7.76 (dd, 1H, J=8.4, 0.7 Hz), 7.58 (dd, 1H, J=10.1, 2.5 Hz), 7.51 (td, 1H, J=7.3, 1.3 Hz), 7.35-7.44 (m, 2H). ACPI-MS 実測値: [M+H]⁺ = 281.

20

実施例 2.13 2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 7 - クロロ - 4 (3H) - キナゾリノン (C : R = 7 - Cl、R' = 1 - ベンゾフラン - 2 - イル)

中間体アミド (E : R = 4 - Cl、R' = 1 - ベンゾフラン - 2 - イル) は、2 - アミノ - 4 - クロロベンズアミド (0.417 g, 2.76 mmol) (B. O. Javier et al., PCT Int Appl. 2001066519) および 1 - ベンゾフラン - 2 - カルボニルクロリド (0.550 g, 3.05 mmol) をピリジン (20 mL) 中で 1 時間にわたって還流させることによって合成された。中間体アミドは、5 % 水性 KOH (20 mL) / EtOH (10 mL) 中で 0.5 時間にわたって還流させられ、生成物が固体として与えられた (0.490 g, 60 %)。

30

【0082】

¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 12.86 (s, 1H), 8.15 (d, 1H, J=8.5 Hz), 8.08 (d, 1H, J=0.7 Hz), 7.80-7.86 (m, 2H), 7.75 (dd, 1H, J=8.4, 0.7 Hz), 7.56 (dd, 1H, J=8.5, 2.1 Hz), 7.51 (ddd, 1H, J=8.3, 7.3, 1.3 Hz), 7.37 (td, 1H, J=7.5, 0.9 Hz). ACPI-MS 実測値: [M+H]⁺ = 297, 299.

実施例 2.14 2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 7 - ブロモ - 4 (3H) - キナゾリノン (C : R = 7 - Br、R' = 1 - ベンゾフラン - 2 - イル)

中間体アミド (E : R = 4 - Br、R' = 1 - ベンゾフラン - 2 - イル) は、2 - アミノ - 4 - ブロモベンズアミド (0.424 g, 1.97 mmol) (V. Joshi et al., Ind. J. Chem. Sec. B, 26(1-12), (1987), 602) および 1 - ベンゾフラン - 2 - カルボニルクロリド (0.430 g, 2.38 mmol) をピリジン (20 mL) 中で 0.5 時間にわたって還流させることによって合成された。中間体アミドは、5 % 水性 KOH (60 mL) / EtOH (30 mL) 中で 1 時間にわたって還流させられて、生成物が固体として与えられた (0.640 g, 79 %)。

40

【0083】

¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 12.86 (bs, 1H), 8.04-8.08 (m, 2H), 7.98 (d, 1H, J=1.9 Hz), 7.83 (d, 1H, J=7.6 Hz), 7.75 (dd, 1H, J=8.3, 0.6 Hz), 7.69 (dd, 1H, J=8.5, 1.9 Hz), 7.50 (ddd, 1H, J=8.4, 7.3, 1.2 Hz), 7.37 (td, 1H, J=7.5, 0.8 Hz). ACPI-M

50

S 実測値: $[M+H]^+ = 343, 341$.

実施例 2. 15 2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 7 - ニトロ - 4 (3 H) - キナゾリノン (C : R = 7 - NO₂、R' = 1 - ベンゾフラン - 2 - イル)

中間体アミド (E : R = 4 - NO₂、R' = 1 - ベンゾフラン - 2 - イル) は、2 - アミノ - 4 - ニトロベンズアミド (0.406 g, 2.24 mmol) および 1 - ベンゾフラン - 2 - カルボニルクロリド (ベンゾ [b] フラン - 2 - カルボン酸から; 0.400 g, 2.47 mmol) をピリジン (10 mL) 中で 1 時間にわたって還流させることによって合成された。中間体アミドは、5 % 水性 KOH (20 mL) / EtOH (10 mL) 中で 0.5 時間にわたって還流させられ、生成物が固体として与えられた (0.511 g, 74 %)。

【0084】

¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 13.13 (bs, 1H), 8.46 (d, 1H, J=2.2 Hz), 8.37 (d, 1H, J=8.7 Hz), 8.23 (dd, 1H, J=8.8, 2.2 Hz), 8.14 (d, 1H, J=0.7 Hz), 7.85 (d, 1H, J=7.6 Hz), 7.76 (dd, 1H, J=8.4, 0.6 Hz), 7.52 (ddd, 1H, J=8.3, 7.2, 1.2 Hz), 7.38 (td, 1H, J=7.5, 0.8 Hz). ACPI-MS 実測値: $[M+H]^+ = 308$.

実施例 2. 16 2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 8 - メチル - 4 (3 H) - キナゾリノン (C : R = 8 - Me、R' = 1 - ベンゾフラン - 2 - イル)

中間体アミド (E : R = 3 - Me、R' = 1 - ベンゾフラン - 2 - イル) は、2 - アミノ - 3 - メチルベンズアミド (0.359 g, 2.39 mmol) および 1 - ベンゾフラン - 2 - カルボニルクロリド (ベンゾ [b] フラン - 2 - カルボン酸から; 0.426 g, 2.63 mmol) をピリジン (30 mL) 中で 3 時間にわたって還流させることによって合成された。中間体アミドは、5 % 水性 KOH (40 mL) / EtOH (20 mL) 中で 2 時間にわたって還流させられて、生成物が固体として与えられた (0.433 g, 66 %)。

【0085】

¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 12.70 (bs, 1H), 8.05 (d, 1H, J=0.8 Hz), 8.01 (dd, 1H, J=7.9, 0.9 Hz), 7.83 (bd, 1H, J=7.5 Hz), 7.76 (dd, 1H, J=8.3, 0.7 Hz), 7.72 (m, 1H), 7.49 (ddd, 1H, J=8.3, 7.5, 1.3 Hz), 7.43 (t, 1H, J=7.6 Hz), 7.37 (td, 1H, J=7.5, 0.8 Hz), 2.65 (s, 3H). ACPI-MS 実測値: $[M+H]^+ = 277$.

実施例 2. 17 2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 8 - メトキシ - 4 (3 H) - キナゾリノン (C : R = 8 - OMe、R' = 1 - ベンゾフラン - 2 - イル)

中間体アミド (E : R = 3 - OMe、R' = 1 - ベンゾフラン - 2 - イル) は、2 - アミノ - 3 - メトキシベンズアミド (0.480 g, 2.89 mmol) [R. J. Griffin et al., J. Med. Chem., 1988, 41, 5247] および 1 - ベンゾフラン - 2 - カルボニルクロリド (ベンゾ [b] フラン - 2 - カルボン酸から; 0.520 g, 3.21 mmol) をピリジン (40 mL) 中で 2 時間にわたって還流させることによって合成された。中間体アミドは、5 % 水性 KOH (20 mL) / EtOH (10 mL) 中で 0.5 時間にわたって還流させられて、生成物が固体として与えられた (0.203 g, 24 %)。

【0086】

¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 12.71 (bs, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.82 (bd, 1H, J=7.6 Hz), 7.76 (dd, 1H, J=8.3, 0.6 Hz), 7.71 (dd, 1H, J=7.8, 1.4 Hz), 7.44-7.52 (m, 2H), 7.33-7.42 (m, 2H), 3.97 (s, 3H). ACPI-MS 実測値: $[M+H]^+ = 293$.

実施例 2. 18 2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 8 - クロロ - 4 (3 H) - キナゾリノン (C : R = 8 - Cl、R' = 1 - ベンゾフラン - 2 - イル)

中間体アミド (E : R = 3 - Cl、R' = 1 - ベンゾフラン - 2 - イル) は、2 - アミノ - 3 - クロロベンズアミド (0.168 g, 0.985 mmol) [R. C. Andrews et al., U.K. Patent Appl. 1996, GB 2295387] および 1 - ベンゾフラン - 2 - カルボニルクロリド (0.205 g, 1.14 mmol) をピリジン (10 mL) 中で 0.5 時間にわたって還流させることによって合成された。中間体アミドは、5 % 水性 KOH (10 mL) / EtOH (5 mL) 中で 0.5 時間にわたって還流させられて、生成物が固体とし

10

20

30

40

50

て与えられた (49 mg , 17%)。

【 0087 】

¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 12.96 (bs, 1H), 8.10 (dd, 1H, J=7.9, 1.3 Hz), 8.08 (s, 1H), 8.00 (dd, 1H, J=7.7, 1.3 Hz), 7.84 (d, 1H, J=7.7 Hz), 7.77 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.45-7.54 (m, 2H), 7.38 (t, 1H, J=7.3 Hz). ACPI-MS 実測値: [M+H]⁺= 297, 299.

実施例 2 . 19 2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 8 - キナゾリンカルボキサミド (C : R = 8 - CONH₂、R' = 1 - ベンゾフラン - 2 - イル)

中間体アミド (E : R = 3 - CONH₂、R' = 1 - ベンゾフラン - 2 - イル) は、3 - アミノフタルアミド (0 . 410 g , 2 . 29 mmol) および 1 - ベンゾフラン - 2 - カルボニルクロリド (0 . 455 g , 2 . 52 mmol) をピリジン (20 mL) 中で 1 時間にわたって還流させることによって合成された。中間体アミドは、5 % 水性 KOH (20 mL) / EtOH (10 mL) 中で 1 時間にわたって還流させられて、生成物が固体として与えられ、粗物質は次の工程において用いられた。

【 0088 】

ACPI-MS 実測値: [M+H]⁺= 306.

実施例 2 . 20 2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 6 , 7 - ジクロロ - 4 (3 H) - キナゾリノン (C : R = 6 , 7 - ジCl、R' = 1 - ベンゾフラン - 2 - イル)

4 , 5 - ジクロロ - 2 - ニトロ安息香酸 (1 . 665 g , 7 . 05 mmol) が、塩化チオニル (25 mL) 中で 10 分間にわたって還流させられた。溶媒が真空下に除去され、残渣は、THF (20 mL) に溶解させられ、アンモニアガスが、アミドへの転換が完了するまで溶液を通じてバブリングされた。溶媒が真空下に除去され、残渣は、EtOAc / 水で分液され、有機層からの溶媒の除去により、4 , 5 - ジクロロ - 2 - ニトロベンズアミドが与えられた (1 . 60 g , 97%)。

【 0089 】

¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 8.37 (s, 1H), 8.21 (bs, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.84 (bs, 1H). ACPI-MS 実測値: [M+H]⁺= 236.

鉄屑 (0 . 40 g , 7 . 1 mmol) が、4 , 5 - ジクロロ - 2 - ニトロベンズアミド (0 . 150 g , 0 . 638 mmol) の EtOH / 水 (4 : 1 , 20 mL) および酢酸 (0 . 4 mL) の溶液に還流下に加えられた。10 分後に、混合物は冷却され、アンモニア水が加えられ、混合物は、セライトを通じてろ過され、溶媒が真空下に除去された。残渣は、DCM / 水に分液され、有機層からの溶媒の除去により、2 - アミノ - 4 , 5 - ジクロロベンズアミドが与えられた (62 mg , 47%)。

【 0090 】

¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 7.88 (bs, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.24 (bs, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.85 (bs, 2H). ACPI-MS Found: [M+H]⁺= 206.

中間体アミド (E : R = 4 , 5 - ジCl、R' = 1 - ベンゾフラン - 2 - イル) は、2 - アミノ - 4 , 5 - ジクロロベンズアミド (0 . 062 g , 0 . 30 mmol) および 1 - ベンゾフラン - 2 - カルボニルクロリド (0 . 060 g , 0 . 33 mmol) をピリジン (5 mL) 中で 0 . 5 時間にわたって還流させることによって合成された。中間体アミドは、5 % 水性 KOH (10 mL) / EtOH (5 mL) 中で 0 . 5 時間にわたって還流させられ、生成物が固体として与えられた (99 mg , 99%)。

【 0091 】

¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 8.24 (s, 1H), 8.06 (bs, 2H), 7.83 (bd, 1H, J=7.5 Hz), 7.76 (dd, 1H, J=8.4, 0.7 Hz), 7.50 (ddd, 1H, J=8.3, 7.3, 1.2 Hz), 7.37 (td, 1H, J=7.5, 0.9 Hz), 6.5-9.0 (b, 1H). ACPI-MS 実測値: [M+H]⁺= 331, 333, 335.

実施例 2 . 21 2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 7 , 8 - ジメトキシ - 4 (3 H) - キナゾリノン (C : R = 7 , 8 - ジOMe、R' = 1 - ベンゾフラン - 2 - イル)

中間体アミド (E : R = 3 , 4 - ジOMe、R' = 1 - ベンゾフラン - 2 - イル) は、2 - アミノ - 3 , 4 - ジメトキシベンズアミド (0 . 241 g , 1 . 23 mmol) (J.

Maillard et al., Chim. Ther., 2(4), (1967), 231) および 1 - ベンゾフラン - 2 - カルボニルクロリド (0.209 g, 1.29 mmol) をピリジン (15 mL) 中で 2 時間にわたって還流させることによって合成された。中間体アミドは、5 % 水性 KOH (20 mL) / EtOH (10 mL) 中で 1 時間にわたって還流させられて、生成物が与えられた。この生成物は、さらなる精製なしで用いられた。

【0092】

実施例 2.22 2 - (3 - メチル - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 (3H) - キナゾリノン (C: R = H, R' = 3 - メチル - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル)

中間体アミド (E: R = H, R' = 3 - メチル - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル) は、2 - アミノベンズアミド (1.10 g, 8.08 mmol) および 3 - メチル - 1 - ベンゾフラン - 2 - カルボニルクロリド (3 - メチル - 1 - ベンゾフラン - 2 - カルボン酸から; 1.50 g, 8.51 mmol) をピリジン (50 mL) 中で 0.5 時間にわたって還流させることによって合成された。中間体アミドは、5 % 水性 KOH (100 mL) / EtOH (50 mL) 中で 1 時間にわたって還流させられて、生成物が固体として与えられた (1.988 g, 89%)。

10

【0093】

¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 12.42 (bs, 1H), 8.15 (dd, 1H, J=7.9, 1.2 Hz), 7.78-7.87 (m, 2H), 7.73 (d, 1H, J=7.5 Hz), 7.64 (d, 1H, J=8.3 Hz), 7.47-7.56 (m, 2H), 7.38 (td, 1H, J=7.5, 0.9 Hz), 2.75 (s, 3H). ACPI-MS 実測値: [M+H]⁺ = 277.

実施例 2.23 8 - メチル - 2 - (3 - メチル - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 (3H) - キナゾリノン (C: R = 3 - Me, R' = 3 - メチル - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル)

20

中間体アミド (E = R - 3 - Me, R' = 3 - メチル - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル) は、2 - アミノ - 3 - メチルベンズアミド (0.500 g, 3.32 mmol) および 3 - メチル - 1 - ベンゾフラン - 2 - カルボニルクロリド (3 - メチル - 1 - ベンゾフラン - 2 - カルボン酸から; 0.643 g, 3.64 mmol) をピリジン (20 mL) 中で 0.5 時間にわたって還流させることによって合成された。中間体アミドは、5 % 水性 KOH (20 mL) / EtOH (10 mL) 中で 1 時間にわたって還流させられて、生成物が固体として与えられた (0.720 g, 75%)。

30

【0094】

¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 12.2 (bs, 1H), 7.99 (dd, 1H, J=7.9, 0.8 Hz), 7.81 (d, 1H, J=7.5 Hz), 7.72 (dq, 1H, J=7.3, 0.6 Hz), 7.64 (d, 1H, J=8.3 Hz), 7.50 (ddd, 1H, J=8.3, 7.2, 1.3 Hz), 7.36-7.43 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.62 (s, 3H). ACPI-MS 実測値: [M+H]⁺ = 291.

実施例 2.24 2 - (5 - メチル - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 (3H) - キナゾリノン (C: R = H, R' = 5 - メチル - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル)

中間体アミド (E: R = H, R' = 5 - メチル - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル) は、2 - アミノベンズアミド (0.387 g, 2.84 mmol) および 5 - メチル - 1 - ベンゾフラン - 2 - カルボニルクロリド (5 - メチル - 1 - ベンゾフラン - 2 - カルボン酸から; 0.527 g, 2.99 mmol) (C. B. Chapleo, J. Med. Chem., 27(5), (1984), 570) をピリジン (10 mL) 中で 1 時間にわたって還流させることによって合成された。中間体アミドは、5 % 水性 KOH (20 mL) / EtOH (10 mL) 中で 0.5 時間にわたって還流させられて、生成物が固体として与えられた (0.735 g, 94%)。

40

。

【0095】

¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 12.69 (bs, 1H), 8.16 (dd, 1H, J=7.9, 1.2 Hz), 7.99 (d, 1H, J=0.8 Hz), 7.85 (ddd, 1H, J=8.3, 7.1, 1.5 Hz), 7.77 (dd, 1H, J=8.1, 0.7 Hz), 7.58-7.65 (m, 2H), 7.54 (ddd, 1H, J=8.1, 7.1, 1.1 Hz), 7.31 (dd, 1H, J=8.5, 1.4 Hz), 2.43 (s, 3H). ACPI-MS 実測値: [M+H]⁺ = 277.

実施例 2.25 2 - (5 - クロロ - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 (3H) - キ

50

ナゾリノン (C : R = H、R' = 5 - クロロ - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル)

中間体アミド (E : R = H、R' = 5 - クロロ - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル) は、2 - アミノベンズアミド (0.102 g, 0.749 mmol) および 5 - クロロ - 1 - ベンゾフラン - 2 - カルボニルクロリド (5 - クロロ - 1 - ベンゾフラン - 2 - カルボン酸から; 0.155 g, 0.788 mmol) をピリジン (10 mL) 中で 1 時間にわたって還流させることによって合成された。中間体アミドは、5 % 水性 KOH (10 mL) / EtOH (5 mL) 中で 1 時間にわたって還流させられて、生成物が固体として与えられた (0.140 g, 63%)。

【0096】

¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 12.79 (bs, 1H), 8.16 (dd, 1H, J=7.9, 1.2 Hz), 8.03 (d, 1H, J=0.8 Hz), 7.93 (d, 1H, J=2.0 Hz), 7.86 (ddd, 1H, J=8.3, 7.1, 1.5 Hz), 7.76-7.81 (m, 2H), 7.56 (ddd, 1H, J=8.1, 7.1, 1.2 Hz), 7.51 (dd, 1H, J=8.8, 2.2 Hz).

ACPI-MS 実測値: [M+H]⁺ = 299, 297.

実施例 2.26 2 - (5 - ブロモ - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 (3H) - キナゾリノン (C : R = H、R' = 5 - ブロモ - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル)

中間体アミド (E : R = H、R' = 5 - ブロモ - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル) は、2 - アミノベンズアミド (0.310 g, 2.28 mmol) および 5 - ブロモ - 1 - ベンゾフラン - 2 - カルボニルクロリド (5 - ブロモ - 1 - ベンゾフラン - 2 - カルボン酸から; 0.577 g, 2.39 mmol) をピリジン (20 mL) 中で 1 時間にわたって還流させることによって合成された。中間体アミドは、5 % 水性 KOH (40 mL) / EtOH (20 mL) 中で 1 時間にわたって還流させられて、生成物が固体として与えられた (0.648 g, 78%)。

【0097】

¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 12.5 (b, 1H), 8.14 (dd, 1H, J=7.9, 1.2 Hz), 8.06 (d, 1H, J=1.9 Hz), 7.94 (d, 1H, J=0.6 Hz), 7.81 (ddd, 1H, J=8.3, 7.1, 1.5 Hz), 7.70-7.76 (m, 2H), 7.60 (dd, 1H, J=8.8, 2.1 Hz), 7.51 (ddd, 1H, J=8.1, 7.1, 1.2 Hz). ACPI-MS 実測値: [M+H]⁺ = 343, 341.

実施例 2.27 2 - (5 - メトキシ - 1 H - インドール - 2 - イル) - 4 (3H) - キナゾリノン (C : R = H、R' = 5 - メトキシ - 1 H - インドール - 2 - イル)

中間体アミド (E : R = H、R' = 5 - メトキシ - 1 H - インドール - 2 - イル) は、2 - アミノベンズアミド (3.343 g, 24.6 mmol) および 5 - メトキシ - 1 H - インドール - 2 - カルボニルクロリド (5 - メトキシ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸から; 4.99 g, 26.1 mmol) をピリジン (100 mL) 中で 0.5 時間にわたって還流させることによって合成された。中間体アミドは、5 % 水性 KOH (200 mL) / EtOH (100 mL) 中で 15 分間にわたって還流させられて、生成物が固体として与えられた (6.25 g, 87%)。

【0098】

¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 12.53 (bs, 1H), 11.62 (s, 1H), 8.14 (dd, 1H, J=7.9, 1.2 Hz), 7.84 (td, 1H, J=7.6, 1.5 Hz), 7.71 (d, 1H, J=7.7 Hz), 7.58 (d, 1H, J=1.5 Hz), 7.49 (td, 1H, J=7.5, 1.0 Hz), 7.42 (d, 1H, J=8.9 Hz), 7.11 (d, 1H, J=2.3 Hz), 6.89 (dd, 1H, J=8.9, 2.5 Hz), 3.78 (s, 3H). ACPI-MS 実測値: [M+H]⁺ = 292.

実施例 2.28 2 - (5 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 4 (3H) - キナゾリノン (C : R = H、R' = 5 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル)

中間体アミド (E : R = H、R' = 5 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル) は、2 - アミノベンズアミド (0.329 g, 2.42 mmol) および 5 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボニルクロリド (5 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸から; 0.522 g, 2.54 mmol) をピリジン (20 mL) 中で 1 時間にわたって還流させることによって合成された。中間体アミドは、5 % 水性 KOH (20 mL) / EtOH (10 mL) 中で 0.5 時間にわたって

10

20

30

40

50

て還流させられて、生成物が固体として与えられた (0 . 5 8 8 g , 8 0 %) 。

【 0 0 9 9 】

¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 12.41 (bs, 1H), 8.15 (dd, 1H, J=7.9, 1.2 Hz), 7.84 (ddd, 1H, J=8.2, 7.2, 1.2 Hz), 7.74 (dd, 1H, J=8.1, 0.5 Hz), 7.47-7.53 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.14 (d, 1H, J=2.4 Hz), 6.97 (dd, 1H, J=9.0, 2.4 Hz), 4.16 (s, 3H), 3.80 (s, 3H). ACPI-MS 実測値: [M+H]⁺ = 306.

実施例 2 . 2 9 2 - (7 - メチル - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 (3 H) - キナゾリノン (C : R = H 、 R ' = 7 - メチル - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル)

中間体アミド (E : R = H 、 R ' = 7 - メチル - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル) は、2 - アミノベンズアミド (0 . 1 0 3 g , 0 . 7 5 7 m m o l) および 7 - メチル - 1 - ベンゾフラン - 2 - カルボニルクロリド (7 - メチル - 1 - ベンゾフラン - 2 - カルボン酸から ; 0 . 1 4 0 g , 0 . 7 9 5 m m o l) をピリジン (1 0 m L) 中で 1 時間にわたって還流させることによって合成された。中間体アミドは、5 % 水性 K O H (1 0 m L) / E t O H (5 m L) 中で 1 時間にわたって還流させられて、生成物が固体として与えられた (0 . 1 2 5 g , 6 0 %) 。

【 0 1 0 0 】

¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 12.75 (bs, 1H), 8.17 (dd, 1H, J=7.8, 1.2 Hz), 7.98 (s, 1H), 7.86 (ddd, 1H, J=8.3, 7.3, 1.6 Hz), 7.79 (dd, 1H, J=8.2, 0.7 Hz), 7.62 (dd, 1H, J=7.5, 0.7 Hz), 7.55 (ddd, 1H, J=8.1, 7.1, 1.2 Hz), 7.23-7.32 (m, 2H), 2.60 (s, 3H). ACPI-MS 実測値: [M+H]⁺ = 277.

実施例 2 . 3 0 2 - (7 - メトキシ - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 (3 H) - キナゾリノン (C : R = H 、 R ' = 7 - メトキシ - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル)

中間体アミド (E : R = H 、 R ' = 7 - メトキシ - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル) は、2 - アミノベンズアミド (0 . 2 7 0 g , 1 . 9 8 m m o l) および 7 - メトキシ - 1 - ベンゾフラン - 2 - カルボニルクロリド (7 - メトキシ - 1 - ベンゾフラン - 2 - カルボン酸から ; 0 . 4 0 0 g , 2 . 0 8 m m o l) をピリジン (1 0 m L) 中で 1 時間にわたって還流させることによって合成された。中間体アミドは、5 % 水性 K O H (2 0 m L) / E t O H (1 0 m L) 中で 1 時間にわたって還流させられて、生成物が固体として与えられた (0 . 4 5 0 g , 7 8 %) 。

【 0 1 0 1 】

¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 12.0 (b, 1H), 8.14 (dd, 1H, J=8.0, 1.2 Hz), 7.98 (s, 1H), 7.74-7.84 (m, 2H), 7.50 (ddd, 1H, J=8.1, 6.9, 1.4 Hz), 7.34 (dd, 1H, J=7.9, 0.9 Hz), 7.26 (t, 1H, J=7.9 Hz), 7.08 (dd, 1H, J=7.8, 0.7 Hz), 4.00 (s, 3H). ACPI-MS 実測値: [M+H]⁺ = 293.

実施例 2 . 3 1 2 - (1 H - インドール - 2 - イル) - 4 (3 H) - キナゾリノン (C : R = H 、 R ' = 1 H - インドール - 2 - イル)

中間体アミド (E : R = H 、 R ' = 1 H - インドール - 2 - イル) は、2 - アミノベンズアミド (1 . 5 2 g , 1 1 . 2 m m o l) および 1 H - インドール - 2 - カルボニルクロリド (1 H - インドール - 2 - カルボン酸から ; 1 . 9 9 6 g , 1 2 . 4 m m o l) をピリジン (6 0 m L) 中で 2 時間にわたって還流させることによって合成された。中間体アミドは、5 % 水性 K O H (1 0 0 m L) / E t O H (5 0 m L) 中で 1 時間にわたって還流させられて、生成物が固体として与えられた (2 . 3 4 g , 8 0 %) 。

【 0 1 0 2 】

¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 12.58 (s, 1H), 11.76 (s, 1H), 8.16 (dd, 1H, J=7.9, 1.2 Hz), 7.85 (ddd, 1H, J=8.1, 7.2, 1.6 Hz), 7.74 (d, 1H, J=7.6 Hz), 7.60-7.68 (m, 2H), 7.47-7.57 (m, 2H), 7.23 (ddd, 1H, J=8.2, 7.0, 1.1 Hz), 7.06 (td, 1H, J=7.5, 0.9 Hz). ACPI-MS 実測値: [M+H]⁺ = 262.

実施例 2 . 3 2 2 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 4 (3 H) - キナゾリノン (C : R = H 、 R ' = 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル)

中間体アミド (E : R = H 、 R ' = 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル) は、2

- アミノベンズアミド (0.370 g, 2.72 mmol) および 1H-インドール-2-カルボニルクロリド (1H-インドール-2-カルボン酸から; 0.500 g, 2.85 mmol) をピリジン (15 mL) 中で 15 分間にわたって還流させることによって合成された。中間体アミドは、5% 水性 KOH (20 mL) / EtOH (10 mL) 中で 5 分間にわたって還流させられて、生成物が固体として与えられた (0.470 g, 63%)。

【0103】

¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 12.44 (bs, 1H), 8.16 (dd, 1H, J=7.9, 1.3 Hz), 7.84 (ddd, 1H, J=7.5, 7.2, 1.5 Hz), 7.75 (d, 1H, J=7.7 Hz), 7.67 (d, 1H, J=7.9 Hz), 7.59 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.53 (td, 1H, J=7.5, 1.0 Hz), 7.47 (s, 1H), 7.33 (ddd, 1H, J=7.8, 7.0, 1.0 Hz), 7.14 (td, 1H, J=7.4, 0.7 Hz), 4.20 (s, 3H). ACPI-MS 実測値 [M+H]⁺= 276.

10

3. エステルルート (スキーム 3)

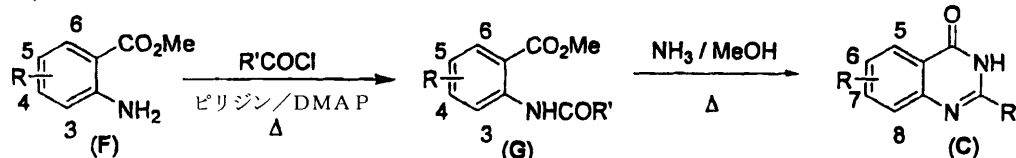
アントラニル酸エステル (F) および酸クロリド (R'COCl) の溶液が、ピリジンまたは他の適切な溶媒中、触媒量の 4-N,N-ジメチルアミノピリジンまたは他の適切な触媒と共に還流させられ、次いで、氷により反応がクエンチされ、中間体エステル (G) が単離される。これは、次いで、数回にわたってメタノール性アンモニア中で還流下に加熱され、全体的なキナゾリノン生成物 (C) が溶液から沈殿するまで溶媒が除去される。

【0104】

20

【化12】

スキーム 3



【0105】

30

実施例 3. 1 2-(1-ベンゾフラン-2-イル)[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン (C: R = 5-アザ、R' = ベンゾフラン-2-イル)

中間体エステル (G: R = 6-アザ、R' = ベンゾフラン-2-イル) は、3-アミノ-2-ピリジンカルボン酸メチル (0.250 g, 1.64 mmol) および 1-ベンゾフラン-2-カルボニルクロリド (ベンゾ[*b*]フラン-2-カルボン酸から; 0.300 g, 1.85 mmol) をピリジン (10 mL) 中で 1 時間にわたって還流させることによって合成され、エステルが与えられた (0.329 g, 68%)。中間体エステル (0.179 g, 0.604 mmol) は、メタノール性アンモニア (7N, 15 mL) 中で 23 時間にわたって還流させられて、2-(1-ベンゾフラン-2-イル)ピリド[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オンが与えられた (0.126 g, 79%)。

【0106】

40

¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 13.02 (bs, 1H), 8.79 (dd, 1H, J=4.3, 1.4 Hz), 8.19 (dd, 1H, J=8.3, 1.4 Hz), 8.10 (d, 1H, J=0.3 Hz), 7.80-7.86 (m, 2H), 7.75 (dd, 1H, J=8.4, 0.4 Hz), 7.51 (ddd, 1H, J=8.3, 7.3, 1.2 Hz), 7.37 (td, 1H, J=7.5, 0.6 Hz).

ACPI-MS 実測値: [M+H]⁺= 264.

実施例 3. 2 2-(1-ベンゾフラン-2-イル)-5-メチル-4(3H)-キナゾリノン (C: R = 5-Me、R' = ベンゾフラン-2-イル)

中間体エステル (G: R = 6-Me、R' = ベンゾフラン-2-イル) は、2-アミノ-6-メチル安息香酸メチル (0.327 g, 1.98 mmol) [Z.-L. Zhou et al., Bioorganic Med. Chem., 2003, 11, 1769] および 1-ベンゾフラン-2-カルボニルクロリド (0.400 g, 2.21 mmol) をピリジン (10 mL) 中で 1.5 時間にわ

50

たって還流させることによって合成された。中間体エステルは、濃メタノール性アンモニア (25 mL) 中で 110 時間にわたって還流させられて、生成物が固体として与えられた (0.350 g, 61%)。

【0107】

^1H NMR (DMSO- d_6) ppm 12.47 (bs, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.81 (d, 1H, $J=7.6$ Hz), 7.75 (dd, 1H, $J=8.6$, 0.6 Hz), 7.67 (t, 1H, $J=8.0$ Hz), 7.59 (bd, 1H, $J=7.7$ Hz), 7.49 (td, 1H, $J=8.4$, 1.2 Hz), 7.36 (td, 1H, $J=7.5$, 0.8 Hz), 7.28 (bd, 1H, $J=7.2$ Hz), 2.82 (s, 3H). ACPI-MS 実測値: $[\text{M}+\text{H}]^+=277$.

実施例 3.3 2-(1-ベンゾフラン-2-イル)-5-ニトロ-4(3H)-キナゾリノン (C: R = 5-NO₂, R' = ベンゾフラン-2-イル)

中間体エステル (G: R = 6-NO₂, R' = ベンゾフラン-2-イル) は、2-アミノ-6-ニトロ安息香酸メチル (0.511 g, 2.61 mmol) [W. S. Saari et al., J. Het. Chem., 1986, 23, 1253] および 1-ベンゾフラン-2-カルボニルクロリド (0.520 g, 2.88 mmol) をピリジン (10 mL) 中で 1 時間にわたって還流させることによって合成された。エステルは、濃メタノール性アンモニア (25 mL) 中で 40 時間にわたって還流させられて、生成物が固体として与えられた (0.452 g, 56%)。

【0108】

^1H NMR (DMSO- d_6) ppm 14.60 (bs, 1H), 8.68 (dd, 1H, $J=8.3$, 1.0 Hz), 7.83 (d, 1H, $J=7.6$ Hz), 7.70 (dd, 1H, $J=8.3$, 0.5 Hz), 7.65 (d, 1H, $J=0.7$ Hz), 7.52 (td, 1H, $J=7.8$, 1.2 Hz), 7.44 (t, 1H, $J=8.1$ Hz), 7.37 (td, 1H, $J=7.5$, 0.7 Hz), 7.21 (dd, 1H, $J=7.8$, 1.0 Hz). ACPI-MS 実測値: $[\text{M}+\text{H}]^+=308$.

実施例 3.4 2-(1-ベンゾフラン-2-イル)-5-メトキシ-4(3H)-キナゾリノン (C: R = 5-OMe, R' = 1-ベンゾフラン-2-イル)

中間体エステル (G: R = 6-OMe, R' = ベンゾフラン-2-イル) は、2-アミノ-6-メトキシ安息香酸メチル (0.340 g, 1.88 mmol) (M. Jubault et al., Bull Chem. Soc. Fr., (1972) 2355) および 1-ベンゾフラン-2-カルボニルクロリド (0.280 g, 2.10 mmol) をピリジン (5 mL) 中で 1 時間にわたって還流させることによって合成され、中間体エステルが与えられた。中間体エステルは、メタノール性アンモニア (7 M, 15 mL) 中で 39 時間にわたって還流させられ、これは、環化をもたらすには十分ではなかった。粗物質は、5% KOH (30 mL) / EtOH (15 mL) 中で 1 時間にわたって還流させることによって環化されて、生成物が固体として与えられた (0.415 g, 76%)。

【0109】

^1H NMR (DMSO- d_6) ppm 12.71 (bs, 1H), 7.99 (d, 1H, $J=0.7$ Hz), 7.80 (d, 1H, $J=7.5$ Hz), 7.71-7.76 (m, 2H), 7.57 (d, 1H, $J=3.0$ Hz), 7.44-7.51 (m, 2H), 7.35 (td, 1H, $J=7.6$, 0.9 Hz), 4.08 (s, 3H). ACPI-MS 実測値: $[\text{M}+\text{H}]^+=293$.

実施例 3.5 2-(1-ベンゾフラン-2-イル)ピリド [4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン (C: R = 6-アザ, R' = ベンゾフラン-2-イル)

中間体エステル (G: R = 5-アザ, R' = ベンゾフラン-2-イル) は、4-アミノニコチン酸メチル (0.325 g, 2.14 mmol) および 1-ベンゾフラン-2-カルボニルクロリド (0.470 g, 2.60 mmol) をピリジン (15 mL) 中で 2 時間にわたって還流させることによって合成された。エステルは、濃メタノール性アンモニア (20 mL) 中で 24 時間にわたって還流させられ、生成物が固体として与えられた (0.308 g, 55%)。

【0110】

^1H NMR (DMSO- d_6) ppm 13.0 (bs, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.80 (d, 1H, $J=5.6$ Hz), 8.09 (s, 1H), 7.84 (d, 1H, $J=7.6$ Hz), 7.76 (dd, 1H, $J=8.4$, 0.6 Hz), 7.63 (d, 1H, $J=5.6$ Hz), 7.52 (ddd, 1H, $J=8.3$, 7.3, 1.2 Hz), 7.38 (td, 1H, $J=7.5$, 0.8 Hz). ACPI-MS 実測値: $[\text{M}+\text{H}]^+=264$.

実施例 3 . 6 2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 6 - メトキシ - 4 (3 H) - キナゾリノン (C : R = 6 - OMe、R' = ベンゾフラン - 2 - イル)

中間体エステル (G : R = 6 - OMe、R' = ベンゾフラン - 2 - イル) は、2 - アミノ - 5 - メトキシ安息香酸メチル (0 . 437 g , 2 . 41 mmol) (C. Theeraladanon et al., 60(13), (2004), 3017) および 1 - ベンゾフラン - 2 - カルボニルクロリド (0 . 480 g , 2 . 66 mmol) をピリジン (10 mL) 中で 0 . 5 時間にわたって還流させることによって合成された。エステルは、濃メタノール性アンモニア (20 mL) 中で 48 時間にわたって還流させられ、生成物が固体として与えられた (0 . 415 g , 59 %) 。

【 0 1 1 1 】

^1H NMR (DMSO- d_6) ppm 12.70 (bs, 1H), 8.00 (d, 1H, $J=0.7$ Hz), 7.80 (bd, 1H, $J=7.6$ Hz), 7.70-7.77 (m, 2H), 7.57 (d, 1H, $J=3.0$ Hz), 7.43-7.50 (m, 2H), 7.35 (td, 1H, $J=7.5, 0.7$ Hz), 3.90 (s, 3H). ACPI-MS 実測値: $[\text{M}+\text{H}]^+=293$.

実施例 3 . 7 2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) - 4 (3 H) - キナゾリノン (C : R = 7 - CF₃、R' = ベンゾフラン - 2 - イル)

中間体エステル (G : R = 4 - CF₃、R' = ベンゾフラン - 2 - イル) は、2 - アミノ - 4 - (トリフルオロメチル) 安息香酸メチル (0 . 464 g , 2 . 12 mmol) (D. T. Hill et al., J. Med. Chem., 26(6), (1983), 865) および 1 - ベンゾフラン - 2 - カルボニルクロリド (0 . 420 g , 2 . 32 mmol) をピリジン (20 mL) 中で 1 時間にわたって還流させることによって合成された。エステルは、メタノール性アンモニア (15 mL、1 . 25 M) 中で 48 時間にわたって還流させられ、2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) - 4 (3 H) - キナゾリノンが与えられた (0 . 562 g , 80 %) 。

【 0 1 1 2 】

^1H NMR (DMSO- d_6) ppm 13.0 (bs, 1H), 8.33 (d, 1H, $J=8.3$ Hz), 8.04-8.09 (m, 2H), 7.84 (d, 1H, $J=7.6$ Hz), 7.80 (dd, 1H, $J=8.3, 1.4$ Hz), 7.75 (dd, 1H, $J=8.3, 0.8$ Hz), 7.46-7.52 (m, 1H), 7.37 (td, 1H, $J=7.6, 0.8$ Hz). ACPI-MS 実測値: $[\text{M}+\text{H}]^+=331$.

実施例 3 . 8 2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 7 - メトキシ - 4 (3 H) - キナゾリノン (C : R = 7 - OMe、R' = ベンゾフラン - 2 - イル)

中間体エステル (G : R = 7 - OMe、R' = ベンゾフラン - 2 - イル) は、2 - アミノ - 4 - メトキシ安息香酸メチル (0 . 522 g , 2 . 91 mmol) および 1 - ベンゾフラン - 2 - カルボニルクロリド (0 . 560 g , 3 . 10 mmol) をピリジン (10 mL) 中で 0 . 5 時間にわたって還流させることによって合成され、エステルが与えられた (0 . 916 g , 97 %) 。エステル (0 . 448 g , 1 . 38 mmol) は、メタノール性アンモニア (7 M , 25 mL) 中で 64 時間にわたって還流させられ、生成物が固体として与えられた (0 . 280 g , 69 %) 。

【 0 1 1 3 】

^1H NMR (DMSO- d_6) ppm 12.0 (bs, 1H), 8.01-8.07 (m, 2H), 7.82 (d, 1H, $J=7.7$ Hz), 7.73 (dd, 1H, $J=8.3, 0.5$ Hz), 7.49 (td, 1H, $J=7.7, 1.2$ Hz), 7.30 (td, 1H, $J=7.5, 0.7$ Hz), 7.25 (d, 1H, $J=2.4$ Hz), 7.11 (dd, 1H, $J=8.8, 2.5$ Hz), 3.93 (s, 3H).

ACPI-MS 実測値: $[\text{M}+\text{H}]^+=293$.

実施例 3 . 9 2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド (C : R = 7 - CONH₂、R' = 1 - ベンゾフラン - 2 - イル)

中間体エステル (G : R = 4 - CONH₂、R' = 1 - ベンゾフラン - 2 - イル) は、2 - アミノ - 4 - (アミノカルボニル) 安息香酸メチル (0 . 342 g , 1 . 76 mmol) および 1 - ベンゾフラン - 2 - カルボニルクロリド (0 . 350 g , 1 . 94 mmol) をピリジン (10 mL) 中で 1 時間にわたって還流させることによって合成された。中間体エステルは、濃メタノール性アンモニア (25 mL) 中で 18 時間にわたって還

10

20

30

40

50

流させられ、生成物が固体として与えられた (0 . 2 3 0 g , 4 3 %) 。

【 0 1 1 4 】

^1H NMR (DMSO- d_6) ppm 12.85 (bs, 1H), 8.30 (d, 1H, $J=1.5$ Hz), 8.24 (bs, 1H), 8.20 (d, 1H, $J=8.2$ Hz), 8.06 (s, 1H), 7.95 (dd, 1H, $J=8.2, 1.6$ Hz), 7.84 (d, 1H, $J=7.6$ Hz), 7.75 (dd, 1H, $J=8.3, 0.6$ Hz), 7.62 (bs, 1H), 7.51 (ddd, 1H, $J=8.4, 7.2, 1.3$ Hz), 7.37 (td, 1H, $J=7.5, 0.9$ Hz). ACPI-MS 実測値: $[\text{M}+\text{H}]^+=306$.

実施例 3 . 1 0 2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 (3 H) - オン (C : R = 8 - アザ、R' = ベンゾフラン - 2 - イル)

中間体エステル (G : R = 3 - アザ、R' = ベンゾフラン - 2 - イル) は、2 - アミノニコチン酸メチル (0 . 2 5 0 g , 1 . 6 4 \text{ mmol}) および 1 - ベンゾフラン - 2 - カルボニルクロリド (ベンゾ [b] フラン - 2 - カルボン酸から ; 0 . 3 0 0 g , 1 . 8 5 \text{ mmol}) をピリジン (1 0 \text{ mL}) 中で 0 . 5 時間にわたって還流させることによって合成され、エステルが与えられた (0 . 3 2 9 g , 6 8 %) 。エステル (0 . 1 3 0 g , 0 . 4 3 9 \text{ mmol}) は、メタノール性アンモニア (2 0 \text{ mL}) 中で 4 8 時間にわたって還流させられ、生成物が固体として与えられた (0 . 0 9 9 g , 8 6 %) 。

【 0 1 1 5 】

^1H NMR (DMSO- d_6) ppm 13.04 (bs, 1H), 8.99 (d, 1H, $J=2.6$ Hz), 8.52 (dd, 1H, $J=7.7, 1.3$ Hz), 8.12 (s, 1H), 7.85 (d, 1H, $J=7.8$ Hz), 7.76 (d, 1H, $J=8.3$ Hz), 7.48-7.59 (m, 2H), 7.39 (t, 1H, $J=7.5$ Hz). ACPI-MS 実測値: $[\text{M}+\text{H}]^+=264$.

実施例 3 . 1 1 2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 8 - フェニル - 4 (3 H) - キナゾリノン (C : R = 8 - Ph、R' = ベンゾフラン - 2 - イル)

中間体エステル (G : R = 3 - Ph、R' = ベンゾフラン - 2 - イル) は、2 - アミノ - 3 - フェニル安息香酸メチル (0 . 3 1 1 g , 1 . 3 7 \text{ mmol}) (L. Bin et al., Tet. Lett., 46(11), (2005), 1779) および 1 - ベンゾフラン - 2 - カルボニルクロリド (0 . 2 6 0 g , 1 . 4 4 \text{ mmol}) をピリジン (2 0 \text{ mL}) 中で 1 時間にわたって還流させることによって合成された。エステルは、濃メタノール性アンモニア (2 5 \text{ mL}) 中で 4 8 時間にわたって還流させられ、生成物が固体として与えられた (0 . 2 3 9 g , 5 2 %) 。

【 0 1 1 6 】

^1H NMR (DMSO- d_6) ppm 12.80 (bs, 1H), 8.20 (dd, 1H, $J=7.9, 1.6$ Hz), 7.89 (dd, 1H, $J=7.4, 1.6$ Hz), 7.85 (d, 1H, $J=0.9$ Hz), 7.81 (d, 1H, $J=7.4$ Hz), 7.73-7.77 (m, 2H), 7.58-7.67 (m, 2H), 7.50-7.56 (m, 2H), 7.42-7.49 (m, 2H), 7.35 (td, 1H, $J=7.5, 0.9$ Hz). ACPI-MS 実測値: $[\text{M}+\text{H}]^+=339$.

実施例 3 . 1 2 2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 8 - (トリフルオロメチル) - 4 (3 H) - キナゾリノン (C : R = 8 - CF₃、R' = ベンゾフラン - 2 - イル)

中間体エステル (G : R = 3 - CF₃、R' = ベンゾフラン - 2 - イル) は、2 - アミノ - 3 - (トリフルオロメチル) 安息香酸メチル (0 . 3 1 0 g , 1 . 4 1 \text{ mmol}) (Y. Shpernat et al., PCT Int. Appl. (2005), WO 2005007634) および 1 - ベンゾフラン - 2 - カルボニルクロリド (ベンゾ [b] フラン - 2 - カルボン酸から ; 0 . 2 5 0 g , 1 . 5 4 \text{ mmol}) をピリジン (1 0 \text{ mL}) 中で 0 . 5 時間にわたって還流させることによって合成された。エステルは、濃メタノール性アンモニア (2 5 \text{ mL}) 中で 4 8 時間にわたって還流させられ、生成物が固体として与えられ、この生成物は、精製することなく次の工程において用いられた。

【 0 1 1 7 】

ACPI-MS 実測値: $[\text{M}+\text{H}]^+=331$.

実施例 3 . 1 3 2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 8 - ニトロ - 4 (3 H) - キナゾリノン (C : R = 8 - NO₂、R' = ベンゾフラン - 2 - イル)

中間体エステル (G : R = 3 - NO₂、R' = ベンゾフラン - 2 - イル) は、2 - アミノ - 3 - ニトロ安息香酸メチル (0 . 4 9 4 g , 2 . 3 5 \text{ mmol}) および 1 - ベンゾフラン - 2 - カルボニルクロリド (ベンゾ [b] フラン - 2 - カルボン酸から ; 0 . 4 0 0

g, 2.47 mmol) をピリジン (10 mL) 中で 1 時間にわたって還流させることによって合成された。エステルは、濃メタノール性アンモニア (25 mL) 中で 64 時間にわたって還流させられ、生成物が固体として与えられた (0.429 g, 59%)。

【0118】

¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 8.25 (dd, 1H, J=7.9, 1.5 Hz), 8.06 (dd, 1H, J=7.7, 1.5 Hz), 7.77 (bdd, 1H, J=7.5, 0.4 Hz), 7.69-7.72 (m, 2H), 7.37-7.45 (m, 2H), 7.31 (td, 1H, J=7.6, 0.8 Hz), 7.0-8.2 (bs, 1H). ACPI-MS 実測値: [M+H]⁺= 308.

実施例 3.14 2-(1-ベンゾフラン-2-イル)ベンゾ[g]キナゾリン-4(3H)-オン (C: R = 6, 7-ベンズ、R' = ベンゾフラン-2-イル)

中間体エステル (G: R = 4, 5-ベンズ、R' = ベンゾフラン-2-イル) は、3-アミノ-2-ナフトエ酸メチル (0.545 g, 2.71 mmol) (C. Theeraladanon et al., 60(13), (2004), 3017) および 1-ベンゾフラン-2-カルボニルクロリド (0.540 g, 2.99 mmol) をピリジン (20 mL) 中で 2 時間にわたって還流させることによって合成された。エステルは、メタノール性アンモニア (10 mL, 7 M) 中で 64 時間にわたって還流させられ、生成物が固体として与えられた (0.617 g, 73%)。

【0119】

¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 12.55 (bs, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.22 (d, 1H, J=8.3 Hz), 8.13 (d, 1H, J=8.3 Hz), 8.09 (s, 1H), 7.84 (d, 1H, J=7.7 Hz), 7.78 (d, 1H, J=8.3 Hz), 7.69 (t, 1H, J=7.3 Hz), 7.61 (t, 1H, J=7.3 Hz), 7.51 (td, 1H, J=7.8, 1.1 Hz), 7.38 (td, 1H, J=7.5, 0.6 Hz). ACPI-MS 実測値: [M+H]⁺= 313.

実施例 3.15 2-(1-ベンゾフラン-2-イル)-6,8-ジクロロ-4(3H)-キナゾリノン (C: R = 6, 8-ジCl、R' = ベンゾフラン-2-イル)

中間体エステル (G: R = 3, 5-ジCl、R' = ベンゾフラン-2-イル) は、3,5-ジクロロ-2-アミノ安息香酸メチル (1.02 g, 4.63 mmol) および 1-ベンゾフラン-2-カルボニルクロリド (ベンゾ[b]フラン-2-カルボン酸から; 0.839 g, 5.17 mmol) をピリジン (40 mL) 中で 2 時間にわたって還流させることによって合成された。エステルは、メタノール性アンモニア (10 mL, 7 M) 中で 60 時間にわたって還流させられ、生成物が固体として与えられた (1.10 g, 72%)。

【0120】

¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 13.09 (bs, 1H), 8.13 (d, 1H, J=2.4 Hz), 8.08 (d, 1H, J=0.9 Hz), 8.04 (d, 1H, J=2.4 Hz), 7.84 (bd, 1H, J=7.5 Hz), 7.76 (dd, 1H, J=8.4, 0.8 Hz), 7.51 (ddd, 1H, J=8.4, 7.5, 1.3 Hz), 7.37 (td, 1H, J=7.5, 0.8 Hz). ACPI-MS 実測値: [M+H]⁺= 331, 333, 335.

実施例 3.16 2-(1-ベンゾフラン-2-イル)-6,8-ジブromo-4(3H)-キナゾリノン (C: R = 6, 8-ジBr、R' = ベンゾフラン-2-イル)

中間体エステル (G: R = 3, 5-ジBr、R' = ベンゾフラン-2-イル) は、3,5-ジブromo-2-アミノ安息香酸メチル (0.650 g, 2.10 mmol) および 1-ベンゾフラン-2-カルボニルクロリド (ベンゾ[b]フラン-2-カルボン酸から; 0.360 g, 2.22 mmol) をピリジン (10 mL) 中で 1 時間にわたって還流させることによって合成され、エステルが与えられた (0.729 g, 76%)。エステル (0.206 g, 0.455 mmol) は、濃メタノール性アンモニア (25 mL) 中で 64 時間にわたって還流させられ、生成物が固体として与えられた (0.191 g, 100%)。

【0121】

¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 13.0 (bs, 1H), 8.30 (d, 1H, J=2.0 Hz), 8.20 (d, 1H, J=2.0 Hz), 8.10 (s, 1H), 7.84 (d, 1H, J=7.5 Hz), 7.74 (d, 1H, J=8.3 Hz), 7.50 (td, 1H, J=7.8 Hz), 7.37 (t, 1H, J=7.5 Hz). ACPI-MS 実測値: [M+H]⁺= 418, 420, 422.

実施例 3.17 2-(1-ベンゾフラン-2-イル)-7,8-ジメチル-4(3H

) - キナゾリノン (C : R = 7, 8 - ジ Me、R' = ベンゾフラン - 2 - イル)

中間体エステル (G : R = 3, 4 - ジ Me、R' = ベンゾフラン - 2 - イル) は、3, 4 - ジメチル - 2 - アミノ安息香酸メチル (0.617 g, 3.44 mmol) (G. E. Hardtmann et al., (1973), US 3763163) および 1 - ベンゾフラン - 2 - カルボニルクロリド (ベンゾ [b] フラン - 2 - カルボン酸から; 0.710 g, 3.93 mmol) をピリジン (30 mL) 中で 2 時間にわたって還流させることによって合成され、エステルが与えられた (1.024 g, 92%)。エステル (0.927 g, 2.87 mmol) は、濃メタノール性アンモニア (15 mL, 7 M) 中で 23 時間にわたって還流させられ、2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 7, 8 - ジメチル - 4 (3 H) - キナゾリノンが与えられた (0.343 g, 41%)。

10

【0122】

¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 12.52 (bs, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.91 (d, 1H, J=0.7 Hz), 7.82 (d, 1H, J=7.5 Hz), 7.75 (dd, 1H, J=8.4, 0.6 Hz), 7.48 (td, 1H, J=7.5, 1.3 Hz), 7.33-7.39 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.43 (s, 3H). ACPI-MS 実測値: [M+H]⁺ = 291.

(本発明の 4 - アミノキナゾリン化合物の調製)

4 - アミノキナゾリンの合成 (スキーム 4)

キナゾリノン (C) のクロロキナゾリン (H) への転換は、塩化チオニル中で基質を還流させ、次いで、減圧下に過剰の塩化チオニルを除去することによって行われ得る。あるいは、キナゾリノン (C) は、過剰の POCl₃ および Me₄N⁺Cl⁻ (2 当量) と共に還流させられ、次いで、減圧下に過剰の POCl₃ の除去が行われ得る。粗クロロキナゾリン (H) は、得られた残渣をジクロロメタンと飽和 K₂CO₃ 水溶液に分液することによって単離され、ジクロロメタンを溶離液として用いたアルミナ柱を通したる過によって精製され得る。クロロキナゾリン (H) は、次いで、ジオキサンまたは別の適切な溶媒中で規定時間にわたる還流下にアミン H₂NR¹ (3 当量) により処理される。溶媒の除去により、粗アミノキナゾリン (I) が与えられる。このものは、K₂CO₃ 水溶液 / EtOAc に分液され、水により洗浄され、乾燥させられて、高純度の生成物が与えられる。場合によっては、4 - アミノキナゾリン (I) は、メタノール性 HCl (10 当量) と共に攪拌し、過剰の HCl を除去し、次いで、EtOAc / MeOH から再結晶することによってそれらの HCl 塩に転換された。

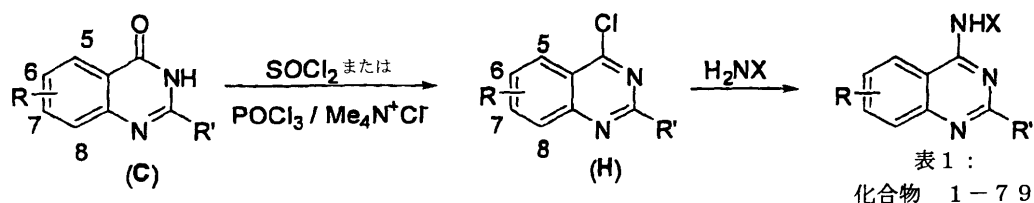
20

【0123】

30

【化 13】

スキーム 4



【0124】

40

実施例 4. 1 N¹ - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - キナゾリニル] - N², N² - ジメチル - 1, 2 - エタンジアミン (1)

2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 (3 H) - キナゾリノン (C : R = H、R' = ベンゾフラン - 2 - イル) (0.917 g, 3.50 mmol) およびテトラメチルアンモニウムクロリド (0.794 g, 7.24 mmol) の POCl₃ (24 mL) 中の混合物が 15 分間にわたって還流させられて、2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - クロロキナゾリノン (H : R = H、R' = ベンゾフラン - 2 - イル) が与えられた (0.874 g, 93%)。クロロキナゾリン (0.111 g, 0.395 mmol) および N¹, N¹ - ジメチル - 1, 2 - エタンジアミン (0.13 mL, 1.18 mmol) のジオキサン溶液 (15 mL) が、2 時間にわたって還流させられ、後処理により (1) が

50

固体として与えられた (0 . 1 0 9 g , 8 3 %) 。

【 0 1 2 5 】

^1H NMR (DMSO- d_6) ppm 8.31 (t, 1H, $J=5.5$ Hz), 8.24 (d, 1H, $J=8.3$ Hz), 7.75-7.82 (m, 3H), 7.71 (dd, 1H, $J=8.3, 0.7$ Hz), 7.68 (d, 1H, $J=0.9$ Hz), 7.49-7.56 (m, 1H), 7.41 (ddd, 1H, $J=8.4, 7.5, 1.3$ Hz), 7.31 (td, 1H, $J=7.5, 0.9$ Hz), 3.78 (dt, 1H, $J=6.8, 5.5$ Hz), 2.61 (t, 2H, $J=6.8$ Hz), 2.26 (s, 6H). ACPI-MS 実測値: $[\text{M}+\text{H}]^+=333$.

実施例 4 . 2 N^1 - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - キナゾリニル] - N^1 , N^2 , N^2 - トリメチル - 1, 2 - エタンジアミン二塩酸塩 (2)

2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - クロロキナゾリン ($\text{H} : \text{R} = \text{H}$ 、 $\text{R}' = \text{ベンゾフラン - 2 - イル}$) (0 . 0 2 7 g , 0 . 0 9 6 \text{ mmol}) および N^1 , N^1 , N^2 - トリメチル - 1, 2 - エタンジアミン (0 . 0 4 \text{ mL} , 0 . 3 \text{ mmol}) のジオキサン溶液 (5 \text{ mL}) が、1 時間にわたって還流させられ、後処理および塩酸塩への転換により、(2) が固体として与えられた (3 8 \text{ mg} , 9 5 \%) 。

【 0 1 2 6 】

^1H NMR (DMSO- d_6) ppm 10.7 (bs, 1H), 8.39 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 8.23 (bs, 1H), 8.04 (d, 1H, $J=8.2$ Hz), 7.95 (t, 1H, $J=7.5$ Hz), 7.84 (d, 1H, $J=7.6$ Hz), 7.78 (dd, 1H, $J=8.4, 0.5$ Hz), 7.63 (t, 1H, $J=7.5$ Hz), 7.53 (td, 1H, $J=7.8, 1.0$ Hz), 7.40 (t, 1H, $J=7.3$ Hz), 4.39 (t, 2H, $J=6.4$ Hz), 3.67 (s, 3H), 3.48-3.57 (m, 2H), 2.92 (d, 6H, $J=4.9$ Hz). ACPI-MS 実測値: $[\text{M}+\text{H}]^+=347$.

実施例 4 . 3 N^1 - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - キナゾリニル] - N^3 , N^3 - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 (3)

2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - クロロキナゾリン ($\text{H} : \text{R} = \text{H}$ 、 $\text{R}' = \text{ベンゾフラン - 2 - イル}$) (0 . 8 2 2 g , 2 . 9 3 \text{ mmol}) および N^1 , N^1 - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン (1 . 0 \text{ mL} , 8 . 6 \text{ mmol}) のジオキサン溶液 (4 0 \text{ mL}) が、2 時間にわたって還流させられ、後処理および塩酸塩への転換により、(3) が固体として与えられた (1 . 0 6 4 g , 8 7 \%) 。

【 0 1 2 7 】

^1H NMR (DMSO- d_6) ppm 14.7 (b, 1H), 10.42 (bs, 1H), 10.07 (b, 1H), 8.67 (d, 1H, $J=8.2$ Hz), 8.39 (s, 1H), 8.13 (d, 1H, $J=8.3$ Hz), 8.01 (td, 1H, $J=7.7, 0.7$ Hz), 7.90 (d, 1H, $J=7.7$ Hz), 7.82 (dd, 1H, $J=8.4, 0.7$ Hz), 7.73 (td, 1H, $J=7.3, 0.8$ Hz), 7.59 (td, 1H, $J=7.8, 1.1$ Hz), 7.44 (td, 1H, $J=7.5, 0.7$ Hz), 3.85-3.93 (m, 2H), 3.20-3.28 (m, 2H), 2.76 (d, 6H, $J=5.0$ Hz), 2.17-2.26 (m, 2H). ACPI-MS 実測値: $[\text{M}+\text{H}]^+=347$.

実施例 4 . 4 N^1 - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - キナゾリニル] - N^4 , N^4 - ジメチル - 1, 4 - ブタンジアミン二塩酸塩 (4)

2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - クロロキナゾリン ($\text{H} : \text{R} = \text{H}$ 、 $\text{R}' = \text{ベンゾフラン - 2 - イル}$) (0 . 2 7 4 g , 0 . 9 7 6 \text{ mmol}) および N^1 , N^1 - ジメチル - 1, 4 - ブタンジアミン (0 . 3 5 \text{ mL} , 3 . 0 \text{ mmol}) のジオキサン溶液 (3 0 \text{ mL}) が、1 . 5 時間にわたって還流させられ、後処理および塩酸塩への転換により、(4) が固体として与えられた (0 . 1 6 9 g , 4 0 \%) 。

【 0 1 2 8 】

^1H NMR (DMSO- d_6) ppm 10.82 (bs, 1H), 8.38 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 8.32 (bs, 1H), 8.17 (d, 1H, $J=8.2$ Hz), 8.00 (td, 1H, $J=8.2, 0.9$ Hz), 7.93 (d, 1H, $J=7.6$ Hz), 7.82 (dd, 1H, $J=8.4, 0.6$ Hz), 7.67 (td, 1H, $J=7.8, 1.0$ Hz), 7.57 (ddd, 1H, $J=8.3, 7.3, 1.2$ Hz), 7.43 (td, 1H, $J=7.5, 0.7$ Hz), 4.02-4.10 (m, 2H), 3.08-3.16 (m, 2H), 2.71 (d, 6H, $J=5$ Hz), 1.80-1.93 (m, 4H). ACPI-MS 実測値: $[\text{M}+\text{H}]^+=361$.

実施例 4 . 5 N^1 - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - キナゾリニル] - N^3 , N^3 - ジエチル - 1, 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 (5)

2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - クロロキナゾリン ($\text{H} : \text{R} = \text{H}$ 、 $\text{R}' = \text{ベ$

ンゾフラン - 2 - イル) (0.180 g, 0.641 mmol) および N¹, N¹ - ジエチル - 1, 3 - プロパンジアミン (0.3 mL, 1.9 mmol) のジオキサン溶液 (10 mL) が、2 時間にわたって還流させられ、後処理および塩酸塩への転換により、(5) が固体として与えられた (0.252 g, 88%)。

【0129】

¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 10.54 (bs, 1H), 10.43 (bs, 1H), 8.68 (d, 1H, J=8.2 Hz), 8.39 (s, 1H), 8.13 (d, 1H, J=8.3 Hz), 8.01 (t, 1H, J=7.3 Hz), 7.90 (d, 1H, J=7.7 Hz), 7.82 (dd, 1H, J=8.4, 0.5 Hz), 7.73 (t, 1H, J=7.4 Hz), 7.59 (td, 1H, J=7.8, 1.1 Hz), 7.44 (td, 1H, J=7.3, 0.5 Hz), 3.87-3.75 (m, 2H), 3.20-3.26 (m, 2H), 3.06-3.14 (m, 4H), 2.16-2.25 (m, 2H), 1.22 (t, 6H, J=7.2 Hz). ACPI-MS 実測値: [M+H]⁺ = 375.

10

実施例 4.6 N¹ - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - キナゾリニル] - N³, N³ - ジプロピル - 1, 3 - プロパンジアミン (6)

2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - クロロキナゾリン (H: R = H, R' = ベンゾフラン - 2 - イル) (0.270 g, 0.962 mmol) および N¹, N¹ - ジプロピル - 1, 3 - プロパンジアミン (0.45 mL, 2.84 mmol) のジオキサン溶液 (30 mL) が、2 時間にわたって還流させられ、後処理により、(6) が固体として与えられた (0.357 g, 92%)。

【0130】

¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 8.40 (t, 1H, J=5.3 Hz), 8.23 (d, 1H, J=8.3 Hz), 7.77-7.81 (m, 2H), 7.75 (d, 1H, J=7.4 Hz), 7.71 (dd, 1H, J=8.3, 0.7 Hz), 7.67 (d, 1H, J=0.9 Hz), 7.50-7.56 (m, 1H), 7.41 (ddd, 1H, J=8.4, 7.5, 1.3 Hz), 7.31 (td, 1H, J=7.5, 0.8 Hz), 3.68 (td, 1H, J=6.3, 5.3 Hz), 2.55 (t, 2H, J=6.9 Hz), 2.37 (t, 4H, J=7.3 Hz), 1.86 (pent, 2H, J=7.3, 6.3 Hz), 1.45 (sxt, 4H, J=7.3 Hz), 0.83 (t, 6H, J=7.3 Hz). ACPI-MS 実測値: [M+H]⁺ = 403.

20

実施例 4.7 N¹ - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - キナゾリニル] - N³, N³ - ビス(2 - ヒドロキシエチル) - 1, 3 - プロパンジアミン (7)

2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - クロロキナゾリン (H: R = H, R' = ベンゾフラン - 2 - イル) (0.270 g, 0.962 mmol) および N¹, N¹ - ビス(2 - ヒドロキシエチル) - 1, 3 - プロパンジアミン (0.450 mL, 2.77 mmol) のジオキサン溶液 (30 mL) が、2 時間にわたって還流させられ、後処理により、(7) が固体として与えられた (0.361 g, 92%)。

30

【0131】

¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 8.42 (t, 1H, J=5.2 Hz), 8.24 (d, 1H, J=8.3 Hz), 7.69-7.82 (m, 5H), 7.48-7.55 (m, 1H), 7.41 (ddd, 1H, J=8.4, 7.5, 1.3 Hz), 7.31 (td, 1H, J=7.5, 0.9 Hz), 4.37 (t, 2H, J=5.4 Hz), 3.70 (ddd, 2H, J=6.8, 6.8, 5.2 Hz), 3.48 (ddd, 4H, J=6.3, 6.3, 5.4 Hz), 2.66 (t, 2H, J=6.8 Hz), 2.58 (t, 4H, J=6.3 Hz), 1.87 (p, 2H, J=6.8 Hz). ACPI-MS 実測値: [M+H]⁺ = 407.

実施例 4.8 2 - (ベンゾフラン - 2 - イル) - N - [3 - (4 - モルホリニル) プロピル] - 4 - キナゾリンアミン二塩酸塩 (8)

2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - クロロキナゾリン (H: R = H, R' = ベンゾフラン - 2 - イル) (0.376 g, 1.34 mmol) および 3 - (4 - モルホリニル) - プロパンアミン (0.5 mL) のジオキサン溶液 (20 mL) が、2 時間にわたって還流させられ、後処理および塩酸塩への転換により、(8) が固体として与えられた (0.304 g, 49%)。

40

【0132】

¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 14.6 (b, 1H), 11.44 (bs, 1H), 10.55 (bs, 1H), 8.70 (d, 1H, J=8.2 Hz), 8.44 (s, 1H), 8.16 (d, 1H, J=8.3 Hz), 8.02 (td, 1H, J=7.7, 0.8 Hz), 7.91 (d, 1H, J=7.7 Hz), 7.83 (dd, 1H, J=8.3, 0.5 Hz), 7.74 (td, 1H, J=8.0, 0.8 Hz), 7.60 (td, 1H, J=7.8, 1.2 Hz), 7.45 (td, 1H, J=7.5, 0.6 Hz), 2.95-4.00 (m,

50

12H), 2.23-2.35 (m, 2H). ACPI-MS 実測値: $[M+H]^+ = 389$.

実施例 4 . 9 2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - N - [3 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) プロピル] - 4 - キナゾリンアミン (9)

2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - クロロキナゾリン (H : R = H , R ' = ベンゾフラン - 2 - イル) (0 . 3 5 4 g , 1 . 2 6 m m o l) および 3 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) プロピルアミン (0 . 6 g , 3 . 8 2 m m o l) のジオキサン溶液 (2 0 m L) が、2 時間にわたって還流させられ、後処理により、(9) が固体として与えられた (0 . 3 3 4 g , 6 6 %) 。

【 0 1 3 3 】

^1H NMR (DMSO- d_6) ppm 8.42 (t, 1H, J=5.4 Hz), 8.23 (d, 1H, J=8.3 Hz), 7.74-7.83 (m, 3H), 7.71 (dd, 1H, J=8.3, 0.7 Hz), 7.68 (d, 1H, J=0.9 Hz), 7.48-7.55 (m, 1H), 7.41 (ddd, 1H, J=8.3, 7.3, 1.3 Hz), 7.31 (td, 1H, J=7.5, 0.9 Hz), 3.67-3.74 (m, 2H), 2.25-2.50 (m, 10H), 2.15 (s, 3H), 1.84-1.92 (m, 2H). ACPI-MS 実測値: $[M+H]^+ = 402$.

実施例 4 . 1 0 2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - N - [3 - (1 - ピロリジニル) プロピル] - 4 - キナゾリンアミン二塩酸塩 (1 0)

3 - { [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - キナゾリニル] アミノ } - 1 - プロパノールの合成

2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - クロロキナゾリン (H : R = H , R ' = ベンゾフラン - 2 - イル) (0 . 2 8 7 g , 1 . 0 2 m m o l) および 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - プロパノール (0 . 3 0 m L , 3 . 9 2 m m o l) のジオキサン溶液 (3 0 m L) が、2 時間にわたって還流させられ、後処理により、3 - { [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - キナゾリニル] アミノ } - 1 - プロパノールが固体として与えられた (0 . 3 0 2 g , 9 2 %) 。

【 0 1 3 4 】

^1H NMR (DMSO- d_6) ppm 8.36 (bt, 1H, J=5.3 Hz), 8.26 (d, 1H, J=8.3 Hz), 7.69-7.81 (m, 5H), 7.48-7.55 (m, 1H), 7.40 (td, 1H, J=7.6, 1.3 Hz), 7.31 (td, 1H, J=7.6, 0.9 Hz), 4.57 (t, 1H, J=5.2 Hz), 3.70-3.77 (m, 2H), 3.56-3.62 (m, 2H), 1.85-1.94 (m, 2H). ACPI-MS 実測値: $[M+H]^+ = 320$.

塩化メシル (4 0 μL , 0 . 5 1 m m o l) が、3 - { [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - キナゾリニル] アミノ } - 1 - プロパノール (0 . 1 0 7 g , 0 . 3 3 5 m m o l) およびトリエチルアミン (9 5 μL , 0 . 6 9 m m o l) の THF 溶液 (1 0 m L) に 0 で加えられた。溶液は、TLC によって出発物質の消費が明らかになるまで 0 で攪拌された。ピロリジン (2 8 0 μL , 3 . 3 5 m m o l) が加えられ、溶液は、1 時間にわたって還流させられ、次いで、EtOAc / 飽和 NaHCO₃ 水で分液された。アルミナによるカラムクロマトグラフィー (EtOAc) により、生成物が与えられ、これは、HCl 塩に転換され、(1 0) が与えられた (6 2 m g , 4 2 %) 。

【 0 1 3 5 】

^1H NMR (DMSO- d_6) ppm 11.00 (bs, 1H), 10.46 (bs, 1H), 8.68 (d, 1H, J=8.2 Hz), 8.43 (s, 1H), 8.14 (d, 1H, J=8.3 Hz), 8.01 (t, 1H, J=7.5 Hz), 7.90 (d, 1H, J=7.7 Hz), 7.82 (d, 1H, J=8.3 Hz), 7.73 (t, 1H, J=7.6 Hz), 7.59 (t, 1H, J=7.5 Hz), 7.44 (t, 1H, J=7.5 Hz), 3.87-3.98 (m, 2H), 3.46-3.60 (m, 2H), 3.24-3.37 (m, 2H), 2.90-3.05 (m, 2H), 2.16-2.28 (m, 2H), 1.80-2.04 (m, 4H). ACPI-MS 実測値 $[M+H]^+ = 373$.

実施例 4 . 1 1 N¹ - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - キナゾリニル] - N³ - シクロプロピル - 1 , 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 (1 1)

塩化メシル (5 5 μL , 0 . 7 0 m m o l) が、シールド管中の 3 - { [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - キナゾリニル] アミノ } - 1 - プロパノール (0 . 1 5 0 g , 0 . 4 7 0 m m o l) およびトリエチルアミン (1 3 0 μL , 0 . 9 3 m m o l) の THF 溶液 (1 0 m L) に 0 で加えられた。溶液は、出発物質の消費が TLC によって

明らかになるまで 0 で攪拌された。シクロプロピルアミン (330 μ L, 4.74 mmol) が加えられ、溶液は、1 時間にわたって還流させられ、次いで、EtOAc / 飽和 NaHCO₃ 水で分液された。アルミナによるカラムクロマトグラフィー (EtOAc) により、生成物が与えられ、このものは、HCl 塩に転換され、(11) が与えられた (54 mg, 27%)。

【0136】

¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 10.10 (bs, 1H), 9.25 (bs, 2H), 8.59 (d, 1H, J=8.3 Hz), 8.30 (bs, 1H), 8.07 (d, 1H, J=8.3 Hz), 7.99 (t, 1H, J=7.4 Hz), 7.89 (d, 1H, J=7.7 Hz), 7.82 (d, 1H, J=7.9 Hz), 7.72 (t, 1H, J=7.5 Hz), 7.58 (t, 1H, J=7.5 Hz), 7.43 (t, 1H, J=7.4 Hz), 3.87-3.95 (m, 2H), 3.12-3.22 (m, 2H), 2.66-2.74 (m, 1H), 2.18 (p, 2H, J=7.4 Hz), 0.90-0.97 (m, 2H), 0.68-0.75 (m, 2H). ACPI-MS 実測値: [M+H]⁺= 359.

10

実施例 4.12 N¹ - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - キナゾリニル] - N³ - メチル - 1, 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 (12)

塩化メシル (55 μ L, 0.70 mmol) が、シールド管中の 3 - { [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - キナゾリニル] アミノ } - 1 - プロパノール (0.150 g, 0.470 mmol) およびトリエチルアミン (130 μ L, 0.93 mmol) の THF 溶液 (10 mL) に 0 で加えられた。溶液は、出発物質の消費が TLC によって明らかにされるまで 0 で攪拌された。メチルアミン (約 0.5 mL) が加えられ、溶液は、1 時間にわたって還流させられ、次いで、EtOAc / 飽和 NaHCO₃ 水で分液された。アルミナによるカラムクロマトグラフィー (EtOAc) により、生成物が与えられ、このものは、HCl 塩に転換され、(12) が与えられた (24 mg, 13%)。

20

【0137】

¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 10.25 (bs, 1H), 8.98 (bs, 2H), 8.61 (d, 1H, J=8.1 Hz), 8.33 (s, 1H), 8.09 (d, 1H, J=8.2 Hz), 8.00 (t, 1H, J=7.5 Hz), 7.89 (d, 1H, J=7.7 Hz), 7.82 (d, 1H, J=8.6 Hz), 7.72 (t, 1H, J=7.4 Hz), 7.58 (td, 1H, J=7.8, 0.9 Hz), 7.44 (t, 1H, J=7.6 Hz), 3.88-3.96 (m, 2H), 3.02-3.10 (m, 2H), 2.55 (t, 3H, J=5.4 Hz), 2.14 (p, 2H, J=7.2 Hz). ACPI-MS 実測値: [M+H]⁺=333.

実施例 4.13 N¹ - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - キナゾリニル] - N³ - エチル - 1, 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 (13)

30

塩化メシル (55 μ L, 0.70 mmol) が、シールド管中の 3 - { [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - キナゾリニル] アミノ } - 1 - プロパノール (0.150 g, 0.470 mmol) およびトリエチルアミン (130 μ L, 0.93 mmol) の THF 溶液 (10 mL) に 0 で加えられた。溶液は、出発物質の消費が TLC によって明らかにされるまで 0 で攪拌された。エチルアミン (310 μ L, 4.74 mmol) が加えられ、溶液は、1 時間にわたって還流させられ、次いで、EtOAc / 飽和 NaHCO₃ 水で分液された。アルミナによるカラムクロマトグラフィー (EtOAc) により、生成物が与えられ、このものは、HCl 塩に転換され、(13) が与えられた (105 mg, 53%)。

【0138】

40

¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 9.9 (b, 1H), 8.81 (bs, 1H), 8.54 (d, 1H, J=7.7 Hz), 8.22 (bs, 1H), 7.92-8.06 (m, 2H), 7.88 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.81 (d, 1H, J=8.5 Hz), 7.70 (t, 1H, J=7.5 Hz), 7.56 (t, 1H, J=7.6 Hz), 7.43 (t, 1H, J=7.4 Hz), 3.86-3.94 (m, 2H), 3.02-3.10 (m, 2H), 2.89-2.98 (m, 2H), 2.13 (p, 2H, J=7.5 Hz), 1.20 (t, 3H, J=7.4 Hz). ACPI-MS 実測値: [M+H]⁺= 347.

実施例 4.14 N¹ - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - キナゾリニル] - N³, N³, 2, 2 - テトラメチル - 1, 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 (14)

2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - クロロキナゾリン (H: R = H, R' = ベンゾフラン - 2 - イル) (2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 (3H) - キナゾリノンから; 0.472 g, 1.80 mmol) および N¹, N¹, 2, 2 - テトラメチル

50

- 1, 3 - プロパンジアミン (0.86 mL, 5.4 mmol) のジオキサン溶液 (25 mL) が、2 時間にわたって還流させられ、後処理および塩酸塩への転換により、(14) が固体として与えられた (0.433 g, 54%)。

【0139】

^1H NMR (DMSO- d_6) ppm 10.06 (bs, 1H), 9.78 (bs, 1H), 8.70 (d, 1H, $J=8.1$ Hz), 8.42 (bs, 1H), 8.07 (d, 1H, $J=8.1$ Hz), 8.00 (t, 1H, $J=7.7$ Hz), 7.89 (d, 1H, $J=7.7$ Hz), 7.82 (dd, 1H, $J=8.4$, 0.6 Hz), 7.72 (t, 1H, $J=7.6$ Hz), 7.58 (td, 1H, $J=7.7$, 0.8 Hz), 7.43 (t, 1H, $J=7.4$ Hz), 3.88 (d, 2H, $J=6.1$ Hz), 3.23 (d, 2H, $J=4.8$ Hz), 2.85 (d, 6H, $J=4.8$ Hz), 1.25 (s, 6H). ACPI-MS 実測値: $[\text{M}+\text{H}]^+=375$.

実施例 4.15 N^1 - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 4 - イル] - N^3 , N^3 - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 (15)

2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 4 (3H) - オン (C: R = 5 - アザ、 R' = ベンゾフラン - 2 - イル) (0.120 g, 0.456 mmol) およびテトラメチルアンモニウムクロリド (0.100 g, 0.912 mmol) の POCl_3 (10 mL) 中の混合物が、2 時間にわたって還流させられ、クロロピリドピリミジン (H: R = 5 - アザ、 R' = ベンゾフラン - 2 - イル) が与えられた。クロロピリドピリミジンは、 N^1 , N^1 - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン (0.2 mL, 1.73 mmol) と共にジオキサン (20 mL) 中で 2 時間にわたって還流させられ、後処理および塩酸塩への転換により、(15) が固体として与えられた (0.152 g, 79%)。

【0140】

^1H NMR (DMSO- d_6) ppm 10.18 (bs, 1H), 9.30 (bs, 1H), 8.86 (dd, 1H, $J=4.3$, 1.5 Hz), 8.31 (dd, 1H, $J=8.5$, 1.3 Hz), 8.02 (s, 1H), 7.93 (dd, 1H, $J=8.5$, 4.3 Hz), 7.83 (d, 1H, $J=7.6$ Hz), 7.78 (dd, 1H, $J=8.3$, 0.6 Hz), 7.50 (td, 1H, $J=7.8$, 1.2 Hz), 7.38 (td, 1H, $J=7.5$, 0.7 Hz), 3.78-3.84 (m, 2H), 3.16-3.23 (m, 2H), 2.77 (d, 6H, $J=5.0$ Hz), 2.10-2.20 (m, 2H). ACPI-MS 実測値: $[\text{M}+\text{H}]^+=348$.

実施例 4.16 N^1 - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 5 - メチル - 4 - キナゾリニル] - N^3 , N^3 - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 (16)

2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 5 - メチル - 4 (3H) - キナゾリノン (C: R = 5 - Me、 R' = ベンゾフラン - 2 - イル) (0.240 g, 0.827 mmol) およびテトラメチルアンモニウムクロリド (0.181 g, 1.65 mmol) の POCl_3 (10 mL) 中の混合物が、1 時間にわたって還流させられ、クロロキナゾリン (H: R = 5 - Me、 R' = ベンゾフラン - 2 - イル) が与えられた。クロロキナゾリンは、 N^1 , N^1 - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン (0.3 mL, 2.60 mmol) と共にジオキサン (40 mL) 中で 2 時間にわたって還流させられ、後処理および塩酸塩への転換により、(16) が固体として与えられた (0.353 g, 98%)。

【0141】

^1H NMR (DMSO- d_6) ppm 10.84 (bs, 1H), 8.63 (bs, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.98 (d, 1H, $J=8.3$ Hz), 7.78-7.92 (m, 3H), 7.58 (td, 1H, $J=7.8$, 1.1 Hz), 7.50 (d, 1H, $J=7.3$ Hz), 7.43 (td, 1H, $J=7.3$, 0.6 Hz), 3.93-3.99 (m, 2H), 3.19-3.26 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.76 (d, 6H, $J=5.0$ Hz), 2.18-2.26 (m, 2H). ACPI-MS 実測値: $[\text{M}+\text{H}]^+=361$.

実施例 4.17 N^1 - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 5 - メトキシ - 4 - キナゾリニル] - N^3 , N^3 - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 (17)

2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 5 - メトキシ - 4 (3H) - キナゾリノン (C: R = 5 - OCH_3 、 R' = ベンゾフラン - 2 - イル) (0.384 g, 1.31 mmol) およびテトラメチルアンモニウムクロリド (0.29 g, 2.6 mmol) の POCl_3 (10 mL) 中の混合物が、0.5 時間にわたって還流させられ、クロロキナゾリン (H: R = 5 - OCH_3 、 R' = ベンゾフラン - 2 - イル) が与えられた。クロロキナゾリンは、 N^1 , N^1 - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン (0.50 mL, 4.0 mmol)

o 1) と共にジオキサン (50 mL) 中で 2 時間にわたって還流させられ、後処理により、(17) が固体として与えられた (0.507 g, 86%)。

【0142】

¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 11.02 (bs, 1H), 9.72 (bs, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.87-7.95 (m, 2H), 7.81 (dd, 1H, J=8.4, 0.6 Hz), 7.72 (bd, 1H, J=8.3 Hz), 7.59 (td, 1H, J=7.3, 1.2 Hz), 7.44 (td, 1H, J=7.5, 0.7 Hz), 7.26 (d, 1H, J=8.2 Hz), 4.12 (s, 3H), 3.89-3.97 (m, 2H), 3.15-3.22 (m, 2H), 2.75 (d, 6H, J=4.9 Hz), 2.15-2.24 (m, 2H). ACPI-MS 実測値: [M+H]⁺= 377.

実施例 4.18 N¹-[2-(1-ベンゾフラン-2-イル)-5-クロロ-4-キナゾリニル]-N³, N³-ジメチル-1,3-プロパンジアミン二塩酸塩 (18)

粗 2-(1-ベンゾフラン-2-イル)-5-クロロ-4(3H)-キナゾリノン (C: R=5-Cl, R'=ベンゾフラン-2-イル) およびテトラメチルアンモニウムクロリド (0.680 g, 6.20 mmol) の POCl₃ (20 mL) 中の混合物が、1 時間にわたって還流させられ、クロロキナゾリン (H: R=5-Cl, R'=ベンゾフラン-2-イル) が与えられた。クロロキナゾリンは、N¹, N¹-ジメチル-1,3-プロパンジアミン (1 mL, 8.7 mmol) と共にジオキサン (60 mL) 中で 2 時間にわたって還流させられ、後処理および塩酸塩への転換により、(18) が固体として与えられた (0.944 g, 67%)。

【0143】

¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 10.48 (bs, 1H), 8.76 (bs, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.80-7.86 (m, 2H), 7.77 (dd, 1H, J=8.4, 0.6 Hz), 7.67 (dd, 1H, J=7.7, 1.1 Hz), 7.51 (ddd, 1H, J=8.3, 7.3, 1.2 Hz), 7.38 (td, 1H, J=7.5, 0.7 Hz), 3.85-3.92 (m, 2H), 3.16-3.23 (m, 2H), 2.77 (d, 6H, J=5.0 Hz), 2.15-2.23 (m, 2H). ACPI-MS 実測値: [M+H]⁺= 381, 383.

実施例 4.19 N¹-[2-(1-ベンゾフラン-2-イル)-5-ニトロ-4-キナゾリニル]-N³, N³-ジメチル-1,3-プロパンジアミン (19)

2-(1-ベンゾフラン-2-イル)-5-ニトロ-4(3H)-キナゾリノン (C: R=5-NO₂, R'=ベンゾフラン-2-イル) (0.430 g, 1.40 mmol) およびテトラメチルアンモニウムクロリド (0.30 g, 2.74 mmol) の POCl₃ (15 mL) 中の混合物が、0.5 時間にわたって還流させられ、クロロキナゾリン (H: R=5-NO₂, R'=ベンゾフラン-2-イル) が与えられた。クロロキナゾリンは、N¹, N¹-ジメチル-1,3-プロパンジアミン (0.5 mL, 4.3 mmol) と共にジオキサン (50 mL) 中で 2 時間にわたって還流させられ、後処理により、(19) が固体として与えられた (0.128 g, 23%)。

【0144】

¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 8.10 (d, 1H, J=8.3 Hz), 8.06 (d, 1H, J=7.6 Hz), 7.99 (bs, 1H), 7.91 (t, 1H, J=8.0 Hz), 7.76-7.81 (m, 2H), 7.73 (dd, 1H, J=8.3, 0.7 Hz), 7.44 (ddd, 1H, J=7.6, 7.3, 1.2 Hz), 7.33 (td, 1H, J=7.5, 0.8 Hz), 3.67-3.72 (m, 2H), 2.41 (t, 2H, J=6.4 Hz), 2.19 (s, 6H), 1.77-1.85 (m, 2H). ACPI-MS 実測値: [M+H]⁺= 392.

実施例 4.20 N¹-[2-(1-ベンゾフラン-2-イル)-N⁴-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-4,5-キナゾリンジアミン二塩酸塩 (20)

N¹-[2-(1-ベンゾフラン-2-イル)-5-ニトロ-4-キナゾリニル]-N³, N³-ジメチル-1,3-プロパンジアミン (19) (0.088 g, 0.225 mmol) および 5% Pd オンカーボン (20 mg) のメタノール溶液 (30 mL) が、17 時間にわたって水素化された (40 p.s.i.)。溶液はろ過され、溶媒は、真空下に除去され、塩酸塩への転換により、(20) が固体として与えられた (0.102 g, 98%)。

【0145】

¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 14.4 (b, 1H), 10.52 (bs, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.92 (d, 1H,

10

20

30

40

50

J=7.8 Hz), 7.83 (dd, 1H, J=8.5, 0.7 Hz), 7.68 (t, 1H, J=8.1 Hz), 7.61 (td, 1H, J=7.8, 1.1 Hz), 7.46 (td, 1H, J=7.5, 0.6 Hz), 7.39 (d, 1H, J=7.6 Hz), 7.08 (dd, 1H, J=8.1, 0.7 Hz), 3.90 (t, 2H, J=6.6 Hz), 3.18-3.25 (m, 2H), 2.76 (d, 6H, J=4.9 Hz), 2.12-2.21 (m, 2H). ACPI-MS 実測値: $[M+H]^+ = 362$.

実施例 4 . 2 1 2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - N - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] - 4 - { [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] アミノ } - 5 - キナゾリンカルボキサミド (2 1)

2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 5 - キナゾリンカルボキサミド (C : R = 5 - CONH₂、R' = 1 - ベンゾフラン - 2 - イル) (0 . 1 4 1 g , 0 . 4 6 2 mmol) およびテトラメチルアンモニウムクロリド (0 . 1 0 g , 0 . 9 2 2 mmol) の POC l₃ (5 mL) 中の混合物が、0 . 5 時間にわたって還流させられ、クロロキナゾリン (H : R = 5 - CN、R' = ベンゾフラン - 2 - イル) が与えられた。クロロキナゾリンは、N¹ , N¹ - ジメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン (0 . 1 8 mL , 1 . 4 mmol) と共にジオキサン (1 0 mL) 中で 2 時間にわたって還流させられ、後処理により、(2 1) が固体として与えられた (0 . 1 8 0 g , 8 2 %) 。

【 0 1 4 6 】

¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 9.09 (t, 1H, J=5.5 Hz), 8.50 (t, 1H, J=4.9 Hz), 7.91 (dd, 1H, J=8.4, 1.3 Hz), 7.76-7.88 (m, 2H), 7.70-7.75 (m, 2H), 7.50 (dd, 1H, J=7.2, 1.3 Hz), 7.42 (ddd, 1H, J=8.4, 7.3, 1.2 Hz), 7.32 (td, 1H, J=7.6, 0.8 Hz), 3.60 -3.67 (m, 2H), 3.34-3.41 (m, 2H), 2.37 (t, 2H, J=7.0 Hz), 2.30 (t, 2H, J=7.0 Hz), 2.18 (s, 6H), 2.15 (s, 6H), 1.76-1.84 (m, 2H), 1.68-1.75 (m, 2H). ACPI-MS 実測値: $[M+H]^+ = 476$.

実施例 4 . 2 2 N¹ - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - N³ , N³ - ジメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン (2 2)

2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 (3 H) - オン (C : R = 6 - アザ、R' = ベンゾフラン - 2 - イル) (0 . 2 1 1 g , 0 . 8 0 1 mmol) およびテトラメチルアンモニウムクロリド (0 . 2 0 g , 1 . 8 2 mmol) の POC l₃ (1 5 mL) 中の混合物が、2 時間にわたって還流させられ、クロロピリドピリミジン (H : R = 6 - アザ、R' = ベンゾフラン - 2 - イル) が与えられた。クロロピリドピリミジンは、N¹ , N¹ - ジメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン (0 . 3 mL , 2 . 6 0 mmol) と共にジオキサン (5 0 mL) 中で 3 時間にわたって還流させられ、後処理により、(2 2) が固体として与えられた (0 . 1 5 4 g , 5 5 %) 。

【 0 1 4 7 】

¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 9.52 (d, 1H, J=0.5 Hz), 8.94 (t, 1H, J=5.3 Hz), 8.73 (d, 1H, J=5.7 Hz), 7.77-7.82 (m, 2H), 7.72 (dd, 1H, J=8.3, 0.8 Hz), 7.62 (dd, 1H, J=5.8, 0.6 Hz), 7.45 (ddd, 1H, J=8.3, 7.3, 1.3 Hz), 7.33 (td, 1H, J=7.5, 0.9 Hz), 3.67-3.75 (m, 2H), 2.39 (t, 2H, J=6.9 Hz), 2.20 (s, 6H), 1.84-1.92 (m, 2H). ACPI-MS 実測値: $[M+H]^+ = 348$.

実施例 4 . 2 3 N¹ - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 6 - メチル - 4 - キナゾリニル] - N³ , N³ - ジメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 (2 3)

2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 6 - メチル - 4 (3 H) - キナゾリノン (C : R = 6 - Me、R' = ベンゾフラン - 2 - イル) (0 . 2 4 8 g , 0 . 8 9 8 mmol) の塩化チオニル (1 0 mL) 中の混合物が、1 0 分間にわたって還流させられ、クロロキナゾリン (H : R = 6 - Me、R' = ベンゾフラン - 2 - イル) が与えられた。クロロキナゾリンは、N¹ , N¹ - ジメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン (0 . 3 4 mL , 2 . 7 mmol) と共にジオキサン (4 0 mL) 中で 2 時間にわたって還流させられ、後処理および塩酸塩への転換により、(2 3) が固体として与えられた (0 . 2 3 9 g , 6 1 %) 。

【 0 1 4 8 】

10

20

30

40

50

^1H NMR (DMSO- d_6) ppm 10.23 (bs, 1H), 8.75 (bs, 1H), 8.17 (bd, 1H, $J=8.2$ Hz), 7.85 (s, 1H), 7.79 (d, 1H, $J=7.4$ Hz), 7.75 (dd, 1H, $J=8.2$, 0.7 Hz), 7.70 (d, 1H, $J=7.1$ Hz), 7.44 (t, 1H, $J=7.4$ Hz), 7.34 (td, 1H, $J=7.4$, 0.8 Hz), 3.72-3.80 (m, 2H), 3.18-3.25 (m, 2H), 2.78 (d, 6H, $J=5.0$ Hz), 2.69 (s, 3H), 2.11-2.20 (m, 2H).

ACPI-MS 実測値: $[\text{M}+\text{H}]^+=361$.

実施例 4 . 2 4 N^1 - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) - 4 - キナゾリニル] - N^3 , N^3 - ジメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン (2 4)

2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) - 4 (3 H) - キナゾリノン (C : R = 6 - CF_3 、 R' = ベンゾフラン - 2 - イル) (0 . 1 3 0 g , 0 . 3 9 4 mmol) およびテトラメチルアンモニウムクロリド (0 . 0 9 0 g , 0 . 8 2 1 mmol) の POCl_3 (1 0 mL) 中の混合物が、0 . 5 時間にわたって還流させられ、クロロキナゾリン (H : R = 6 - CF_3 、 R' = ベンゾフラン - 2 - イル) が与えられた。クロロキナゾリンは、 N^1 , N^1 - ジメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン (0 . 1 4 mmol , 1 . 1 mmol) と共にジオキサン (2 0 mL) 中で 2 時間にわたって還流させられ、後処理により、(2 4) が固体として与えられた (0 . 1 5 2 g , 9 3 %)。

【 0 1 4 9 】

^1H NMR (DMSO- d_6) ppm 8.84 (t, 1H, $J=5.2$ Hz), 8.74 (s, 1H), 8.04 (dd, 1H, $J=8.8$, 1.9 Hz), 7.94 (d, 1H, $J=8.7$ Hz), 7.75-7.82 (m, 2H), 7.72 (dd, 1H, $J=8.3$, 0.7 Hz), 7.44 (ddd, 1H, $J=8.2$, 7.2, 1.3 Hz), 7.33 (td, 1H, $J=7.5$, 0.8 Hz), 3.67-3.74 (m, 2H), 2.39 (t, 2H, $J=6.9$ Hz), 2.20 (s, 6H), 1.84-1.93 (m, 2H). ACPI-MS 実測値: $[\text{M}+\text{H}]^+=415$.

実施例 4 . 2 5 N^1 - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 6 - メトキシ - 4 - キナゾリニル] - N^3 , N^3 - ジメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 (2 5)

2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 6 - メトキシ - 4 (3 H) - キナゾリノン (C : R = 6 - OMe、 R' = ベンゾフラン - 2 - イル) (0 . 2 5 7 g , 0 . 8 7 9 mmol) およびテトラメチルアンモニウムクロリド (0 . 2 0 0 g , 1 . 8 2 mmol) の POCl_3 (1 5 mL) 中の混合物が、4 5 分間にわたって還流させられ、クロロキナゾリン (H : R = 6 - OMe、 R' = ベンゾフラン - 2 - イル) が与えられた。クロロキナゾリンは、 N^1 , N^1 - ジメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン (0 . 3 0 mL , 2 . 3 8 mmol) と共にジオキサン (2 0 mL) 中で 2 時間にわたって還流させられ、後処理および塩酸塩への転換により、(2 5) が固体として与えられた (0 . 3 1 4 g , 7 9 %)。

【 0 1 5 0 】

^1H NMR (DMSO- d_6) ppm 15.0 (bs, 1H), 10.53 (bs, 1H), 10.32 (bs, 1H), 8.15-8.36 (m, 2H), 8.06 (d, 1H, $J=9.1$ Hz), 7.88 (d, 1H, $J=7.7$ Hz), 7.80 (dd, 1H, $J=8.4$, 0.5 Hz), 7.64 (dd, 1H, $J=9.1$, 2.5 Hz), 7.57 (td, 1H, $J=7.8$, 0.9 Hz), 7.43 (t, 1H, $J=7.5$ Hz), 3.97 (s, 3H), 3.85-3.92 (2H, m), 3.20-3.28 (2H, m), 2.77 (d, 6H, $J=4.9$ Hz), 2.16-2.26 (m, 2H). ACPI-MS 実測値: $[\text{M}+\text{H}]^+=377$.

実施例 2 . 2 6 N^1 - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 6 - フルオロ - 4 - キナゾリニル] - N^3 , N^3 - ジメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン (2 6)

2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 6 - フルオロ - 4 (3 H) - キナゾリノン (C : R = 6 - F、 R' = ベンゾフラン - 2 - イル) (0 . 2 0 6 g , 0 . 7 3 5 mmol) およびテトラメチルアンモニウムクロリド (0 . 1 6 g , 1 . 4 6 mmol) の POCl_3 (5 mL) 中の混合物が、0 . 5 時間にわたって還流させられ、クロロキナゾリン (H : R = 6 - F、 R' = ベンゾフラン - 2 - イル) が与えられた。クロロキナゾリンは、 N^1 , N^1 - ジメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン (0 . 3 0 mL , 2 . 4 mmol) と共にジオキサン (5 0 mL) 中で 2 時間にわたって還流させられ、後処理により、(2 6) が固体として与えられた (0 . 1 5 0 g , 4 0 %)。

【 0 1 5 1 】

^1H NMR (DMSO- d_6) ppm 8.37 (t, 1H, $J=5.3$ Hz), 8.11 (dd, 1H, $J=9.9$, 2.8 Hz), 7.

87 (dd, 1H, J=9.2, 5.5 Hz), 7.77 (d, 1H, J=7.3 Hz), 7.66-7.73 (m, 3H), 7.41 (td, 1H, J=7.3, 1.3 Hz), 7.31 (td, 1H, J=7.4, 0.9 Hz), 3.65-3.72 (m, 2H), 2.38 (t, 2H, J=7.0 Hz), 2.19 (s, 6H), 1.84-1.91 (m, 2H). ACPI-MS 実測値: $[M+H]^+ = 365$.

実施例 4. 27 N^1 - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 6 - クロロ - 4 - キナゾリニル] - N^3 , N^3 - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 (27)

2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 6 - クロロ - 4 (3 H) - キナゾリノン (C : R = 6 - Cl、R' = ベンゾフラン - 2 - イル) (0.722 g, 2.43 mmol) およびテトラメチルアンモニウムクロリド (0.533 g, 4.86 mmol) の $POCl_3$ (20 mL) 中の混合物が、0.5 時間にわたって還流させられて、クロロキナゾリン (H : R = 6 - Cl、R' = ベンゾフラン - 2 - イル) が与えられた。クロロキナゾリンは、 N^1 , N^1 - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン (0.84 mL, 6.68 mmol) と共にジオキサン (80 mL) 中で 2 時間にわたって還流させられ、後処理および塩酸塩への転換により、(27) が固体として与えられた (0.622 g, 56%)。

【 0 1 5 2 】

1H NMR (DMSO- d_6) ppm 10.66 (bs, 1H), 10.13 (bs, 1H), 8.79 (d, 1H, J=1.7 Hz), 8.28 (s, 1H), 8.08 (d, 1H, J=8.9 Hz), 7.99 (dd, 1H, J=8.9, 2.1 Hz), 7.86 (d, 1H, J=7.6 Hz), 7.79 (dd, 1H, J=8.3, 0.6 Hz), 7.55 (ddd, 1H, J=8.3, 7.3, 1.2 Hz), 7.41 (td, 1H, J=7.5, 0.7 Hz), 3.81-3.89 (m, 2H), 3.19-3.26 (m, 2H), 2.76 (d, 6H, J=4.9 Hz), 2.14-2.23 (m, 2H). ACPI-MS 実測値: $[M+H]^+ = 381, 383$.

実施例 4. 28 N^1 - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 6 - ブロモ - 4 - キナゾリニル] - N^3 , N^3 - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 (28)

2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 6 - ブロモ - 4 (3 H) - キナゾリノン (C : R = 6 - Br、R' = ベンゾフラン - 2 - イル) (0.514 g, 1.51 mmol) およびテトラメチルアンモニウムクロリド (0.321 g, 2.93 mmol) の $POCl_3$ (20 mL) 中の混合物が、0.5 時間にわたって還流させられて、クロロキナゾリン (H : R = 6 - Br、R' = ベンゾフラン - 2 - イル) が与えられた。クロロキナゾリンは、 N^1 , N^1 - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン (0.60 mL, 4.8 mmol) と共にジオキサン (100 mL) 中で 2 時間にわたって還流させられ、後処理および塩酸塩への転換により、(28) が固体として与えられた (0.464 g, 62%)。

【 0 1 5 3 】

1H NMR (DMSO- d_6) ppm 10.19 (bs, 1H), 9.47 (bs, 1H), 8.74 (bs, 1H), 8.02-8.10 (m, 2H), 7.89 (d, 1H, J=8.9 Hz), 7.84 (d, 1H, J=7.7 Hz), 7.77 (dd, 1H, J=8.4, 0.6 Hz), 7.52 (td, 1H, J=7.8, 1.1 Hz), 7.39 (td, 1H, J=7.7, 0.4 Hz), 3.77-4.05 (m, 2H), 3.19-3.26 (m, 2H), 2.78 (d, 6H, J=4.9 Hz), 2.11-2.20 (m, 2H). ACPI-MS 実測値: $[M+H]^+ = 427, 425$.

実施例 4. 29 N^1 - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 6 - ニトロ - 4 - キナゾリニル] - N^3 , N^3 - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン (29)

2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 6 - ニトロ - 4 (3 H) - キナゾリノン (C : R = 6 - NO₂、R' = ベンゾフラン - 2 - イル) (1.031 g, 3.36 mmol) およびテトラメチルアンモニウムクロリド (0.74 g, 6.75 mmol) の $POCl_3$ (40 mL) 中の混合物が、1 時間にわたって還流させられて、クロロキナゾリン (H : R = 6 - NO₂、R' = ベンゾフラン - 2 - イル) が与えられた (0.95 g, 87%)。クロロキナゾリン (0.220 g, 0.675 mmol) は、 N^1 , N^1 - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン (0.25 mL, 2.0 mL) と共にジオキサン (30 mL) 中で 2 時間にわたって還流させられ、後処理により、(29) が固体として与えられた (0.256 g, 97%)。

【 0 1 5 4 】

1H NMR (DMSO- d_6) ppm 9.33 (d, 1H, J=2.5 Hz), 9.15 (bs, 1H), 8.49 (dd, 1H, J=9.2, 2.5 Hz), 7.92 (d, 1H, J=9.2 Hz), 7.83 (d, 1H, J=0.9 Hz), 7.81 (dd, 1H, J=7.1, 0.7 Hz), 7.73 (dd, 1H, J=8.3, 0.7 Hz), 7.45 (ddd, 1H, J=8.3, 7.5, 1.3 Hz), 7.3

4 (td, 1H, J=7.5, 0.9 Hz), 3.68-3.76 (m, 2H), 2.39 (t, 2H, J=6.9 Hz), 2.21 (s, 6H), 1.89 (tt, 2H, J=7.2, 6.9 Hz). ACPI-MS 実測値: $[M+H]^+ = 392$.

実施例 4.30 N^1 - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - N^4 - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] - 4 , 6 - キナゾリンジアミン二塩酸塩 (30)

N^1 - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 6 - ニトロ - 4 - キナゾリニル] - N^3 , N^3 - ジメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン (29) (0.107 g , 0.273 mmol) および 5 % Pd オンカーボン (20 mg) のメタノール溶液 (50 mL) が、3 時間にわたって水素化された (60 p.s.i.) 。溶液はろ過され、真空下の溶媒の除去、塩酸塩への転換により、(30) が固体として与えられた (79 mg , 61 %) 。

【 0155 】

1H NMR (DMSO- d_6) ppm 14.5 (br, 1H), 10.61 (bs, 1H), 9.83 (bs, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.87-7.94 (m, 2H), 7.81 (dd, 1H, J=8.4, 0.6 Hz), 7.58 (ddd, 1H, J=8.4, 7.3, 1.2 Hz), 7.44 (td, 1H, J=7.5, 0.7 Hz), 7.33-7.40 (m, 2H), 6.0 (br, 2H), 3.80-3.88 (m, 2H), 3.16-3.25 (m, 2H), 2.75 (d, 6H, J=5.0 Hz), 2.11-2.21 (m, 2H). ACPI-MS 実測値: $[M+H]^+ = 362$.

実施例 4.31 2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - { [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] アミノ } - 6 - キナゾリンカルボニトリル (31)

2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 6 - キナゾリンカルボキサミド (C : R = 6 - CONH₂ , R' = ベンゾフラン - 2 - イル) (0.328 g , 1.08 mmol) およびテトラメチルアンモニウムクロリド (0.24 g , 2.2 mmol) の POCl₃ (10 mL) 中の混合物が、0.5 時間にわたって還流させられて、クロロキナゾリン (H : R = 6 - CN , R' = ベンゾフラン - 2 - イル) が与えられた。クロロキナゾリンは、 N^1 , N^1 - ジメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン (0.40 mL , 3.2 mmol) と共にジオキサン (30 mL) 中で 1 時間にわたって還流させられ、後処理により、(31) が固体として与えられた (0.208 g , 52 %) 。

【 0156 】

1H NMR (DMSO- d_6) ppm 8.84 (d, 1H, J=1.6 Hz), 8.71 (t, 1H, J=5.3 Hz), 8.09 (dd, 1H, J=8.7, 1.8 Hz), 7.88 (d, 1H, J=8.7 Hz), 7.77-7.82 (m, 2H), 7.73 (dd, 1H, J=8.3, 0.7 Hz), 7.44 (ddd, 1H, J=8.4, 7.3, 1.3 Hz), 7.33 (td, 1H, J=7.5, 0.8 Hz), 3.65-3.73 (m, 2H), 2.38 (t, 2H, J=7.0 Hz), 2.19 (s, 6H), 1.84-1.93 (m, 2H). ACPI-MS 実測値: $[M+H]^+ = 372$.

実施例 4.32 2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - { [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] アミノ } - 6 - キナゾリンカルボキサミド二塩酸塩 (32)

2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - { [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] アミノ } - 6 - キナゾリンカルボニトリル (31) (31.5 mg , 0.085 mmol) および KOH (0.068 g , 1.21 mmol) の t - ブタノール (3 mL) 中の混合物が、シールド管中で 1 時間にわたって還流させられた。混合物は、食塩水 (10 mL) によりクエンチされ、EtOAc に抽出され、水により洗浄された。真空下の溶媒の除去により、油状物が与えられ、塩酸塩への転換により、(32) が固体として与えられた (22 mg , 56 %) 。

【 0157 】

1H NMR (DMSO- d_6) ppm 9.97 (bs, 1H), 9.55 (bs, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.32 (dd, 1H, J=8.7, 1.5 Hz), 8.15 (bs, 1H), 8.08 (bs, 1H), 7.95 (d, 1H, J=8.0 Hz), 7.85 (d, 1H, J=7.6 Hz), 7.79 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.65 (bs, 1H), 7.52 (t, 1H, J=7.3 Hz), 7.39 (t, 1H, J=7.3 Hz), 3.79-3.88 (m, 2H), 3.21-3.30 (m, 2H), 2.79 (d, 6H, J=4.9 Hz), 2.12-2.21 (m, 2H). ACPI-MS 実測値: $[M+H]^+ = 390$.

実施例 4.33 N^1 - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - N^3 , N^3 - ジメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 (33)

2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 (3 H) -

オン (C : R = 7 - アザ、R' = ベンゾフラン - 2 - イル) (0.176 g, 0.669 mmol) およびテトラメチルアンモニウムクロリド (0.150 g, 1.37 mmol) の POCl_3 (15 mL) 中の混合物が、2 時間にわたって還流させられて、クロロピリジドピリミジン (H : R = 7 - アザ、R' = ベンゾフラン - 2 - イル) が与えられた。クロロピリドピリミジンは、 N^1 , N^1 - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン (0.23 mL, 1.83 mmol) と共にジオキサン (20 mL) 中で 2 時間にわたって還流させられ、後処理および塩酸塩への転換により、(33) が固体として与えられた (0.159 g, 57%)。

【0158】

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) ppm 10.29 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.70 (d, 1H, $J=5.6$ Hz), 8.37 (d, 1H, $J=5.4$ Hz), 7.99 (s, 1H), 7.82 (d, 1H, $J=7.5$ Hz), 7.77 (d, 1H, $J=8.3$, 0.7 Hz), 7.49 (td, 1H, $J=7.8$, 1.2 Hz), 7.37 (td, 1H, $J=7.5$, 0.8 Hz), 3.75-3.82 (m, 2H), 3.18-3.27 (m, 2H), 2.78 (d, 6H, $J=5.0$ Hz), 2.13-2.22 (m, 2H). ACPI-MS 実測値: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 348$.

10

実施例 4.34 N^1 - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 7 - メチル - 4 - キナゾリニル] - N^3 , N^3 - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 (34)

2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 7 - メチル - 4 (3H) - キナゾリノン (C : R = 7 - CH_3 、R' = ベンゾフラン - 2 - イル) (0.251 g, 0.908 mmol) およびテトラメチルアンモニウムクロリド (0.20 g, 1.8 mmol) の POCl_3 (10 mL) 中の混合物が、0.5 時間にわたって還流させられて、クロロキナゾリン (H : R = 7 - CH_3 、R' = ベンゾフラン - 2 - イル) が与えられた。クロロキナゾリンは、 N^1 , N^1 - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン (0.35 mL, 2.8 mmol) と共にジオキサン (50 mL) 中で 2 時間にわたって還流させられ、後処理および塩酸塩への転換により、(34) が固体として与えられた (0.337 g, 86%)。

20

【0159】

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) ppm 10.47 (bs, 1H), 10.10 (bs, 1H), 8.47 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 8.31 (s, 1H), 7.84-7.91 (m, 2H), 7.81 (dd, 1H, $J=8.4$, 0.5 Hz), 7.53-7.61 (m, 2H), 7.44 (t, 1H, $J=7.2$ Hz), 3.82-3.91 (m, 2H), 3.19-3.27 (m, 2H), 2.77 (d, 6H, $J=4.9$ Hz), 2.54 (s, 3H), 2.12-2.22 (m, 2H). ACPI-MS 実測値: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 361$.

実施例 4.35 N^1 - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) - 4 - キナゾリニル] - N^3 , N^3 - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 (35)

30

2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 7 - (トリフルオロメチル) - 4 (3H) - キナゾリノン (C : R = 7 - CF_3 、R' = ベンゾフラン - 2 - イル) (0.261 g, 0.790 mmol) およびテトラメチルアンモニウムクロリド (0.175 g, 1.60 mmol) の POCl_3 (10 mL) 中の混合物が、20 分間にわたって還流させられて、クロロキナゾリンが与えられた。クロロキナゾリン (H : R = 7 - CF_3 、R' = ベンゾフラン - 2 - イル) は、 N^1 , N^1 - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン (0.30 mL, 2.4 mmol) と共にジオキサン (40 mL) 中で 2 時間にわたって還流させられ、後処理および塩酸塩への転換により、(35) が固体として与えられた (0.302 g, 78%)。

40

【0160】

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) ppm 10.44 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 8.73 (d, 1H, $J=8.6$ Hz), 8.30 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.95 (dd, 1H, $J=8.6$, 1.3 Hz), 7.85 (d, 1H, $J=7.6$ Hz), 7.78 (dd, 1H, $J=8.4$, 0.7 Hz), 7.52 (td, 1H, $J=7.8$, 1.2 Hz), 7.39 (td, 1H, $J=7.6$, 0.7 Hz), 3.80-3.90 (m, 2H), 3.20-3.27 (m, 2H), 2.77 (d, 6H, $J=5.0$ Hz), 2.16-2.24 (m, 2H). ACPI-MS 実測値: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 415$.

実施例 4.36 N^1 - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 7 - メトキシ - 4 - キナゾリニル] - N^3 , N^3 - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 (36)

2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 7 - メトキシ - 4 (3H) - キナゾリノン (C

50

: R = 7 - OMe、R' = ベンゾフラン - 2 - イル) (0.258 g, 0.883 mmol) およびテトラメチルアンモニウムクロリド (0.200 g, 1.82 mmol) の POCl₃ (15 mL) 中の混合物が、30 分間にわたって還流させられて、クロロキナゾリン (H: R = 7 - OMe、R' = ベンゾフラン - 2 - イル) が与えられた。クロロキナゾリンは、N¹, N¹ - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン (0.31 mL, 2.46 mmol) と共にジオキサン (40 mL) 中で 2 時間にわたって還流させられ、後処理および塩酸塩への転換により、(36) が固体として与えられた (0.317 g, 80%)

【0161】

¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 14.5 (bs, 1H), 10.64 (bs, 1H), 10.20 (bs, 1H), 8.57 (d, 1H, J=9.2 Hz), 8.38 (s, 1H), 7.90 (d, 1H, J=7.7 Hz), 7.80 (dd, 1H, J=8.4, 0.6 Hz), 7.55-7.64 (m, 2H), 7.44 (td, 1H, J=7.5, 0.4 Hz), 7.35 (dd, 1H, J=9.1, 2.4 Hz), 3.96 (s, 3H), 3.82-3.90 (m, 2H), 3.20-3.27 (m, 2H), 2.76 (d, 6H, J=5.0 Hz), 2.14-2.24 (m, 2H). ACPI-MS 実測値: [M+H]⁺ = 377.

実施例 4.37 N¹ - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 7 - フルオロ - 4 - キナゾリニル] - N³, N³ - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 (37)

2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 7 - フルオロ - 4 (3H) - キナゾリノン (C: R = 7 - F、R' = 1 - ベンゾフラン - 2 - イル) (0.265 g, 0.946 mmol) およびテトラメチルアンモニウムクロリド (0.21 g, 1.46 mmol) の POCl₃ (6 mL) 中の混合物が、0.5 時間にわたって還流させられて、クロロキナゾリン (H: R = 7 - F、R' = ベンゾフラン - 2 - イル) が与えられた。クロロキナゾリンは、N¹, N¹ - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン (0.36 mL, 2.9 mmol) と共にジオキサン (50 mL) 中で 2 時間にわたって還流させられ、後処理により、(37) が固体として与えられた (0.365 g, 88%)

【0162】

¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 10.49 (bs, 1H), 9.99 (bs, 1H), 8.64-8.71 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.87 (d, 1H, J=7.7 Hz), 7.75-7.83 (m, 2H), 7.51-7.64 (m, 2H), 7.41 (td, 1H, J=7.5, 0.6 Hz), 3.82-3.89 (m, 2H), 3.19-3.27 (m, 2H), 2.77 (d, 6H, J=4.9 Hz), 2.13-2.23 (m, 2H). ACPI-MS 実測値: [M+H]⁺ = 365.

実施例 4.38 N¹ - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 7 - クロロ - 4 - キナゾリニル] - N³, N³ - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 (38)

2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 7 - クロロ - 4 (3H) - キナゾリノン (C: R = 7 - Cl、R' = 1 - ベンゾフラン - 2 - イル) (0.480 g, 1.62 mmol) およびテトラメチルアンモニウムクロリド (0.355 g, 3.24 mmol) の POCl₃ (10 mL) 中の混合物が、30 分間にわたって還流させられて、クロロキナゾリン (H: R = 7 - Cl、R' = ベンゾフラン - 2 - イル) が与えられた。クロロキナゾリンは、N¹, N¹ - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン (0.56 mL, 4.45 mmol) と共にジオキサン (40 mL) 中で 2 時間にわたって還流させられ、後処理および塩酸塩への転換により、(38) が固体として与えられた (0.558 g, 76%)

【0163】

¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 10.63 (bs, 1H), 10.19 (bs, 1H), 8.65 (d, 1H, J=8.9 Hz), 8.30 (s, 1H), 8.13 (d, 1H, J=1.8 Hz), 7.87 (d, 1H, J=7.6 Hz), 7.81 (dd, 1H, J=8.4, 0.7 Hz), 7.74 (dd, 1H, J=8.8, 2.0 Hz), 7.56 (ddd, 1H, J=8.3, 7.2, 1.3 Hz), 7.41 (td, 1H, J=7.5, 0.7 Hz), 3.83-3.88 (m, 2H), 3.20-3.27 (m, 2H), 2.76 (d, 6H, J=4.9 Hz), 2.15-2.24 (m, 2H). ACPI-MS 実測値: [M+H]⁺ = 381, 383.

実施例 4.39 N¹ - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 7 - ブロモ - 4 - キナゾリニル] - N³, N³ - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 (39)

2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 7 - ブロモ - 4 (3H) - キナゾリノン (C: R = 7 - Br、R' = 1 - ベンゾフラン - 2 - イル) (0.440 g, 1.29 mmol) およびテトラメチルアンモニウムクロリド (0.28 g, 2.55 mmol) の POCl₃

1₃ (15 mL) 中の混合物が、0.5 時間にわたって還流させられて、クロロキナゾリン (H : R = 7 - Br、R' = ベンゾフラン - 2 - イル) が与えられた。クロロキナゾリンは、N¹, N¹ - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン (0.49 mL, 3.9 mmol) と共にジオキサン (50 mL) 中で 2 時間にわたって還流させられ、後処理および塩酸塩への転換により、(39) が固体として与えられた (0.545 g, 85%)。

【0164】

¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 10.47 (bs, 1H), 9.92 (bs, 1H), 8.49 (d, 1H, J=8.8 Hz), 8.22 (s, 2H), 7.82-7.89 (m, 2H), 7.79 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.54 (td, 1H, J=7.8, 1.0 Hz), 7.41 (t, 1H, J=7.8 Hz), 3.80-3.88 (m, 2H), 3.19-3.26 (m, 2H), 2.77 (d, 6H, J=4.9 Hz), 2.12 (m, 2H). ACPI-MS 実測値: [M+H]⁺ = 427, 425.

実施例 4.40 N¹ - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 7 - ニトロ - 4 - キナゾリニル] - N³, N³ - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン (40)

2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 7 - ニトロ - 4 (3H) - キナゾリノン (C : R = 7 - NO₂、R' = 1 - ベンゾフラン - 2 - イル) (0.505 g, 1.64 mmol) およびテトラメチルアンモニウムクロリド (0.360 g, 3.28 mmol) の POCl₃ (20 mL) 中の混合物が、30 分間にわたって還流させられて、クロロキナゾリン (H : R = 7 - NO₂、R' = ベンゾフラン - 2 - イル) が与えられた。クロロキナゾリンは、N¹, N¹ - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン (0.60 mL, 4.77 mmol) と共にジオキサン (40 mL) 中で 2 時間にわたって還流させられ、後処理により、(40) が固体として与えられた (0.248 g, 39%)。

【0165】

¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 8.88 (t, 1H, J=5.2 Hz), 8.45-8.50 (m, 2H), 8.25 (dd, 1H, J=9.0, 2.4 Hz), 7.76-7.82 (m, 2H), 7.73 (dd, 1H, J=8.3, 0.7 Hz), 7.44 (ddd, 1H, J=8.3, 7.3, 1.4 Hz), 7.33 (td, 1H, J=7.5, 0.9 Hz), 3.67-3.75 (m, 2H), 2.39 (t, 2H, J=6.9 Hz), 2.20 (s, 6H), 1.84-1.92 (m, 2H). ACPI-MS 実測値: [M+H]⁺ = 392.

実施例 4.41 N¹ - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 7 - アミノ - 4 - キナゾリニル] - N³, N³ - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 (41)

N¹ - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 7 - ニトロ - 4 - キナゾリニル] - N³, N³ - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン (40) (0.075 g, 0.192 mmol) および 5% Pd オンカーボン (20 mg) のメタノール溶液 (30 mL) が、3 時間にわたって水素化された (40 p.s.i.)。溶液はろ過され、溶媒は真空下に除去され、塩酸塩への転換により、(41) が固体として与えられた (64 mg, 77%)。

【0166】

¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 13.99 (bs, 1H), 10.16 (bs, 1H), 9.67 (bs, 1H), 8.27 (bs, 1H), 8.15 (d, 1H, J=9.0 Hz), 7.90 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.82 (d, 1H, J=8.3 Hz), 7.59 (t, 1H, J=7.6 Hz), 7.45 (t, 1H, J=7.5 Hz), 6.70-7.05 (m, 4H), 3.75-3.84 (m, 2H), 3.15-3.24 (m, 2H), 2.77 (d, 6H, J=5.0 Hz), 2.06-2.16 (m, 2H). ACPI-MS 実測値: [M+H]⁺ = 362.

実施例 4.42 2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - { [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] アミノ } - 7 - キナゾリンカルボニトリル (42)

2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 7 - キナゾリンカルボキサミド (C : R = 7 - CONH₂、R' = 1 - ベンゾフラン - 2 - イル) (0.199 g, 0.652 mmol) およびテトラメチルアンモニウムクロリド (0.14 g, 1.3 mmol) の POCl₃ (5 mL) 中の混合物が、0.5 時間にわたって還流させられて、クロロキナゾリン (H : R = 7 - CN、R' = ベンゾフラン - 2 - イル) が与えられた。クロロキナゾリンは、N¹, N¹ - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン (0.25 mL, 2.0 mmol) と共にジオキサン (20 mL) 中で 1 時間にわたって還流させられ、後処理により、(42) が固体として与えられた (0.186 g, 77%)。

【0167】

^1H NMR (DMSO- d_6) ppm 8.76 (t, 1H, $J=5.3$ Hz), 8.39 (d, 1H, $J=8.5$ Hz), 8.29 (d, 1H, $J=1.5$ Hz), 7.87 (dd, 1H, $J=8.4$, 1.7 Hz), 7.79 (d, 1H, $J=7.4$ Hz), 7.70-7.77 (m, 2H), 7.43 (ddd, 1H, $J=8.4$, 7.3, 1.3 Hz), 7.32 (td, 1H, $J=7.5$, 0.9 Hz), 3.65-3.73 (m, 2H), 2.38 (t, 2H, $J=6.9$ Hz), 2.19 (s, 6H), 1.82-1.92 (m, 2H). ACPI-MS 実測値: $[\text{M}+\text{H}]^+=372$.

実施例 4 . 4 3 2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - { [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] アミノ } - 7 - キナゾリンカルボキサミド二塩酸塩 (4 3)

2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - { [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] アミノ } - 7 - キナゾリンカルボニトリル (4 2) (8 3 m g , 0 . 2 2 3 m m o l) および K O H (0 . 1 6 6 g , 2 . 9 6 m m o l) の t - ブタノール (5 m L) 中の混合物が、シールド管において 1 時間にわたって還流させられた。混合物は、食塩水 (1 0 m L) によりクエンチされ、E t O A c に抽出され、水により洗浄された。真空下の溶媒の除去により油状物が与えられ、塩酸塩への転換により、(4 3) が固体として与えられた (9 3 m g , 9 6 %)。

10

【 0 1 6 8 】

^1H NMR (DMSO- d_6) ppm 10.26 (bs, 1H), 9.65 (bs, 1H), 8.53 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 8.45 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.11 (bs, 1H), 8.05 (dd, 1H, $J=8.5$, 1.1 Hz), 7.85 (d, 1H, $J=7.7$ Hz), 7.79 (d, 1H, $J=8.2$ Hz), 7.71 (bs, 1H), 7.52 (t, 1H, $J=7.4$ Hz), 7.40 (t, 1H, $J=7.5$ Hz), 3.81-3.88 (m, 2H), 3.21-3.28 (m, 2H), 2.78 (d, 6H, $J=4.9$ Hz), 2.13-2.22 (m, 2H). ACPI-MS 実測値: $[\text{M}+\text{H}]^+=390$.

20

実施例 4 . 4 4 N^1 - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - N^3 , N^3 - ジメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 (4 4)

2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 (3 H) - オン (C : R = 8 - アザ、R ' = ベンゾフラン - 2 - イル) (0 . 1 3 6 g , 0 . 5 1 7 m m o l) およびテトラメチルアンモニウムクロリド (0 . 1 1 3 g , 1 . 0 3 m m o l) の P O C l ₃ (2 0 m L) 中の混合物が、2 時間にわたって還流させられて、クロロピリドピリミジン (H : R = 8 - アザ、R ' = ベンゾフラン - 2 - イル) が与えられた。クロロピリドピリミジンは、 N^1 , N^1 - ジメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン (0 . 1 8 m L , 1 . 4 3 m m o l) と共にジオキサン (2 0 m L) 中で 2 時間にわたって還流させられ、後処理により、(4 4) が固体として与えられた (0 . 1 0 0 g , 5 6 %)。

30

【 0 1 6 9 】

^1H NMR (DMSO- d_6) ppm 9.00 (dd, 1H, $J=4.4$, 1.8 Hz), 8.72 (t, 1H, $J=5.3$ Hz), 8.66 (dd, 1H, $J=8.2$, 1.8 Hz), 7.81 (d, 1H, $J=7.5$ Hz), 7.78 (d, 1H, $J=7.5$, 0.9 Hz), 7.71 (dd, 1H, $J=8.2$, 0.6 Hz), 7.52 (dd, 1H, $J=8.2$, 4.4 Hz), 7.44 (td, 1H, $J=7.8$, 1.3 Hz), 7.33 (td, 1H, $J=7.5$, 0.9 Hz), 3.71 (td, 2H, $J=7.1$, 5.3 Hz), 2.38 (t, 2H, $J=6.9$ Hz), 2.20 (s, 6H), 1.87 (tt, 2H, $J=7.1$, 6.9 Hz). ACPI-MS 実測値: $[\text{M}+\text{H}]^+=348$.

実施例 4 . 4 5 N^1 - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 8 - メチル - 4 - キナゾリニル] - N^3 , N^3 - ジメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 (4 5)

40

2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 8 - メチル - 4 (3 H) - キナゾリノン (C : R = 8 - Me、R ' = ベンゾフラン - 2 - イル) (0 . 1 3 8 g , 0 . 4 9 9 m m o l) およびテトラメチルアンモニウムクロリド (0 . 1 2 0 g , 1 . 0 9 m m o l) の P O C l ₃ (5 m L) 中の混合物が、3 0 分間にわたって還流させられて、クロロキナゾリン (H : R = 8 - Me、R ' = ベンゾフラン - 2 - イル) が与えられた。クロロキナゾリンは、 N^1 , N^1 - ジメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン (0 . 2 0 m L , 1 . 6 m m o l) と共にジオキサン (2 0 m L) 中で 2 時間にわたって還流させられ、後処理および塩酸塩への転換により、(4 5) が固体として与えられた (0 . 1 3 3 g , 6 2 %)。

【 0 1 7 0 】

^1H NMR (DMSO- d_6) ppm 10.32 (bs, 1H), 8.81 (bs, 1H), 8.18 (d, 1H, $J=8.1$ Hz), 7

50

.86 (s, 1H), 7.79 (d, 1H, J=7.3 Hz), 7.75 (dd, 1H, J=8.3, 0.7 Hz), 7.70 (d, 1H, J=7.1 Hz), 7.41-7.48 (m, 2H), 7.34 (td, 1H, J=7.5, 0.9 Hz), 3.74-3.80 (m, 2H), 3.18-3.25 (m, 2H), 2.78 (d, 6H, J=5.0 Hz), 2.69 (s, 3H), 2.11-2.19 (m, 2H). ACPI-MS 実測値: $[M+H]^+ = 361$.

実施例 4. 46 N^1 - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 8 - フェニル - 4 - キナゾリニル] - N^3 , N^3 - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 (46)

2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 8 - フェニル - 4 (3 H) - キナゾリノン (C : R = 8 - Ph、R' = ベンゾフラン - 2 - イル) (0.199 g, 0.589 mmol) およびテトラメチルアンモニウムクロリド (0.130 g, 1.19 mmol) の $POCl_3$ (10 mL) 中の混合物が、30 分間にわたって還流させられて、クロロキナゾリン (H : R = 8 - Ph、R' = ベンゾフラン - 2 - イル) が与えられた。クロロキナゾリンは、 N^1 , N^1 - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン (0.20 mL, 1.6 mmol) と共にジオキサン (20 mL) 中で 2 時間にわたって還流させられ、後処理および塩酸塩への転換により、(46) が固体として与えられた (0.098 g, 37%)。

10

【 0 1 7 1 】

1H NMR (DMSO- d_6) ppm 9.99 (bs, 1H), 8.68 (bt, 1H, J=5.0 Hz), 8.31 (dd, 1H, J=8.3, 1.2 Hz), 7.86 (dd, 1H, J=7.3, 1.2 Hz), 7.74-7.81 (m, 3H), 7.59-7.68 (m, 3H), 7.50-7.56 (m, 2H), 7.37-7.47 (m, 2H), 7.31 (td, 1H, J=7.5, 0.8 Hz), 3.73-3.82 (m, 2H), 3.19-3.28 (m, 2H), 2.82 (d, 6H, J=5.0 Hz), 2.12-2.22 (m, 2H). ACPI-MS 実測値 $[M+H]^+ = 423$.

20

実施例 4. 47 N^1 - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 8 - (トリフルオロメチル) - 4 - キナゾリニル] - N^3 , N^3 - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 (47)

粗 2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 8 - (トリフルオロメチル) - 4 (3 H) - キナゾリノン (C : R = 8 - CF_3 、R' = ベンゾフラン - 2 - イル) (キナゾリノン形成から直接的に用いられた) およびテトラメチルアンモニウムクロリド (0.310 g, 2.83 mmol) の $POCl_3$ (10 mL) 中の混合物が、1 時間にわたって還流させられて、クロロキナゾリン (H : R = 8 - CF_3 、R' = ベンゾフラン - 2 - イル) が与えられた。クロロキナゾリンは、 N^1 , N^1 - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン (0.50 mL, 4.0 mmol) と共にジオキサン (20 mL) 中で 2 時間にわたって還流させられ、後処理および塩酸塩への転換により、(47) が固体として与えられた (0.072 g, 10%)。

30

【 0 1 7 2 】

1H NMR (DMSO- d_6) ppm 9.81 (bs, 1H), 8.89 (t, 1H, J=5.5 Hz), 8.57 (d, 1H, J=7.8 Hz), 8.20 (d, 1H, J=7.3 Hz), 7.78-7.82 (m, 2H), 7.75 (dd, 1H, J=8.3, 0.7 Hz), 7.66 (t, 1H, J=7.8 Hz), 7.45 (ddd, 1H, J=8.3, 7.3, 1.3 Hz), 7.34 (td, 1H, J=7.5, 0.9 Hz), 3.73-3.80 (m, 2H), 3.19-3.26 (m, 2H), 2.81 (d, 6H, J=5.0 Hz), 2.09-2.19 (m, 2H). ACPI-MS 実測値: $[M+H]^+ = 415$.

実施例 4. 48 N^1 - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 8 - メトキシ - 4 - キナゾリニル] - N^3 , N^3 - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 (48)

40

2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 8 - メトキシ - 4 (3 H) - キナゾリノン (C : R = 8 - OMe、R' = ベンゾフラン - 2 - イル) (0.148 g, 0.506 mmol) の塩化チオニル (10 mL) / DMF (0.1 mL) 中の混合物が、10 分間にわたって還流させられて、クロロキナゾリン (H : R = 8 - OMe、R' = ベンゾフラン - 2 - イル) が与えられた。クロロキナゾリンは、 N^1 , N^1 - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン (0.20 mL, 1.6 mmol) と共にジオキサン (40 mL) 中で 2 時間にわたって還流させられ、後処理および塩酸塩への転換により、(48) が固体として与えられた (0.109 g, 48%)。

【 0 1 7 3 】

1H NMR (DMSO- d_6) ppm 10.37 (bs, 1H), 9.25 (bs, 1H), 7.92-7.99 (m, 2H), 7.81 (

50

d, 1H, J=5.8 Hz), 7.73 (dd, 1H, J=8.4, 0.5 Hz), 7.55 (t, 1H, J=8.1 Hz), 7.49 (td, 1H, J=7.8, 1.2 Hz), 7.43 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.37 (td, 1H, J=7.5, 0.8 Hz), 4.02 (s, 3H), 3.76-3.83 (m, 2H), 3.15-3.24 (m, 2H), 2.77 (d, 6H, J=5.0 Hz), 2.13-2.20 (m, 2H). ACPI-MS 実測値: $[M+H]^+ = 377$.

実施例 4.49 N^1 - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 8 - クロロ - 4 - キナゾリニル] - N^3 , N^3 - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 (49)

2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 8 - クロロ - 4 (3 H) - キナゾリノン (C : R = 8 - Cl, R' = ベンゾフラン - 2 - イル) (0.042 g, 0.142 mmol) およびテトラメチルアンモニウムクロリド (0.031 g, 0.28 mmol) の POC_l₃ (5 mL) 中の混合物が、0.5 時間にわたって還流させられて、クロロキナゾリン (H : R = 8 - Cl, R' = ベンゾフラン - 2 - イル) が与えられた。クロロキナゾリンは、 N^1 , N^1 - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン (0.05 mL, 0.4 mmol) と共にジオキサン (10 mL) 中で 2 時間にわたって還流させられ、後処理および塩酸塩への転換により、(49) が固体として与えられた (0.051 g, 79%)。

【 0174 】

1H NMR (DMSO- d_6) ppm 9.82 (bs, 1H), 8.76 (t, 1H, J=5.8 Hz), 8.26 (dd, 1H, J=8.4, 1.1 Hz), 7.99 (dd, 1H, J=7.6, 1.0 Hz), 7.84 (d, 1H, J=0.8 Hz), 7.80 (d, 1H, J=7.3 Hz), 7.76 (dd, 1H, J=8.4, 0.6 Hz), 7.51 (t, 1H, J=8.0 Hz), 7.45 (ddd, 1H, J=7.5, 0.8 Hz), 7.34 (td, 1H, J=7.5, 0.8 Hz), 3.71-3.78 (m, 2H), 3.18-3.26 (m, 2H), 2.80 (d, 6H, J=5.0 Hz), 2.08-2.18 (m, 2H). ACPI-MS 実測値: $[M+H]^+ = 381, 383$.

実施例 4.50 N^1 - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 8 - ニトロ - 4 - キナゾリニル] - N^3 , N^3 - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン (50)

2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 8 - ニトロ - 4 (3 H) - キナゾリノン (C : R = 8 - NO₂, R' = ベンゾフラン - 2 - イル) (0.400 g, 1.30 mmol) およびテトラメチルアンモニウムクロリド (0.290 g, 2.65 mmol) の POC_l₃ (20 mL) 中の混合物が、1 時間にわたって還流させられて、クロロキナゾリン (H : R = 8 - NO₂, R' = ベンゾフラン - 2 - イル) が与えられた。クロロキナゾリンは、 N^1 , N^1 - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン (0.45 mL, 3.58 mmol) と共にジオキサン (40 mL) 中で 2 時間にわたって還流させられ、後処理により、(50) が固体として与えられた (0.110 g, 22%)。

【 0175 】

1H NMR (DMSO- d_6) ppm 8.87 (t, 1H, J=5.3 Hz), 8.48 (dd, 1H, J=8.4, 1.2 Hz), 8.25 (dd, 1H, J=7.6, 1.2 Hz), 7.71-7.82 (m, 3H), 7.64 (t, 1H, J=8.1 Hz), 7.44 (ddd, 1H, J=8.2, 7.2, 1.3 Hz), 7.33 (td, 1H, J=7.5, 0.9 Hz), 3.67-3.74 (m, 2H), 2.39 (t, 2H, J=6.9 Hz), 2.20 (s, 6H), 1.84-1.93 (m, 2H). ACPI-MS 実測値: $[M+H]^+ = 392$.

実施例 4.51 N^1 - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 8 - アミノ - 4 - キナゾリニル] - N^3 , N^3 - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 (51)

N^1 - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 8 - ニトロ - 4 - キナゾリニル] - N^3 , N^3 - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン (50) (0.079 g, 0.202 mmol) および 5% Pd オンカーボン (20 mg) のメタノール溶液 (40 mL) が、2 2 時間にわたって水素化された (40 p.s.i.)。溶液はろ過され、溶媒が真空下に除去され、塩酸塩への転換により、(51) が固体として与えられた (63 mg, 90%)。

【 0176 】

1H NMR (DMSO- d_6) ppm 10.16 (bs, 1H), 8.63 (bs, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.78 (d, 1H, J=7.4 Hz), 7.73 (dd, 1H, J=8.3, 0.6 Hz), 7.61 (bd, 1H, J=7.5 Hz), 7.44 (ddd, 1H, J=8.3, 7.3, 1.3 Hz), 7.30-7.37 (m, 2H), 7.18 (bd, 1H, J=7.3 Hz), 3.72-3.80 (m, 2H), 3.17-3.25 (m, 2H), 2.79 (d, 6H, J=5.0 Hz), 2.08-2.17 (m, 2H). ACPI-MS 実測値: $[M+H]^+ = 362$.

実施例 4 . 5 2 2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - { [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] アミノ } - 8 - キナゾリンカルボニトリル (5 2)

2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 8 - キナゾリンカルボキサミド (C : R = 8 - C O N H ₂ 、 R ' = ベンゾフラン - 2 - イル) (0 . 3 2 5 g , 1 . 0 7 m m o l) およびテトラメチルアンモニウムクロリド (0 . 2 4 g , 2 . 2 m m o l) の P O C l ₃ (1 0 m L) 中の混合物が、0 . 5 時間にわたって還流させられて、クロロキナゾリン (H : R = 8 - C N 、 R ' = ベンゾフラン - 2 - イル) が与えられた。クロロキナゾリンは、N¹ , N¹ - ジメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン (0 . 4 0 m L , 3 . 2 m m o l) と共にジオキサン (3 0 m L) 中で 1 時間にわたって還流させられ、後処理により、(5 2) が固体として与えられた (0 . 2 1 1 g , 5 3 %) 。

10

【 0 1 7 7 】

¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 8.83 (t , 1H , J=5.1 Hz) , 8.52 (dd , 1H , J=8.3 , 1.3 Hz) , 8.32 (dd , 1H , J=7.4 , 1.2 Hz) , 7.79-7.84 (m , 2H) , 7.76 (dd , 1H , J=8.3 , 0.7 Hz) , 7.63 (td , 1H , J=7.8 , 0.6 Hz) , 7.45 (ddd , 1H , J=8.4 , 7.2 , 1.3 Hz) , 7.34 (td , 1H , J=7.5 , 0.9 Hz) , 3.67-3.74 (m , 2H) , 2.38 (t , 2H , J=6.9 Hz) , 2.20 (s , 6H) , 1.84-1.92 (m , 2H) . ACPI-MS 実測値 : [M + H] ⁺ = 372 .

実施例 4 . 5 3 2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - { [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] アミノ } - 8 - キナゾリンカルボキサミド (5 3)

2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - { [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] アミノ } - 8 - キナゾリンカルボニトリル (5 2) (0 . 1 2 5 g , 0 . 3 3 7 m m o l) および K O H (0 . 2 5 0 g , 4 . 4 6 m m o l) の t - ブタノール (1 0 m L) 中の混合物が、シールド管において 1 時間にわたって還流させられた。混合物は、食塩水 (1 0 m L) によりクエンチされ、E t O A c に抽出され、水により洗浄された。真空下の溶媒の除去により、(5 3) が固体として与えられた (0 . 0 9 9 g , 7 6 %) 。

20

【 0 1 7 8 】

¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 10.67 (d , 1H , J=4.1 Hz) , 8.61 (t , 1H , J=5.2 Hz) , 8.59 (d , 1H , J=7.5 , 1.4 Hz) , 8.42 (dd , 1H , J=8.2 , 1.4 Hz) , 7.87-7.91 (m , 1H) , 7.81 (d , 1H , J=7.3 Hz) , 7.78 (d , 1H , J=0.9 Hz) , 7.59-7.67 (m , 2H) , 7.46 (ddd , 1H , J=8.4 , 7.3 , 1.3 Hz) , 7.34 (td , 1H , J=7.5 , 0.9 Hz) , 3.67-3.74 (m , 2H) , 2.41 (t , 2H , J=6.9 Hz) , 2.22 (s , 6H) , 1.84-1.92 (m , 2H) . ACPI-MS 実測値 : [M + H] ⁺ = 390 .

30

実施例 4 . 5 4 N¹ - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) ベンゾ [g] キナゾリン - 4 - イル] - N³ , N³ - ジメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 (5 4)

2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) ベンゾ [g] キナゾリン - 4 (3 H) - オン (C : R = 6 , 7 - ベンゾ 、 R ' = ベンゾフラン - 2 - イル) (0 . 4 3 5 g , 1 . 4 0 m m o l) およびテトラメチルアンモニウムクロリド (0 . 3 0 8 g , 2 . 8 1 m m o l) の P O C l ₃ (1 0 m L) 中の混合物が、0 . 5 時間にわたって還流させられて、クロロキナゾリン (H : R = 6 , 7 - ベンゾ 、 R ' = ベンゾフラン - 2 - イル) が与えられた。クロロキナゾリンは、N¹ , N¹ - ジメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン (0 . 5 3 m L , 4 . 2 1 m m o l) と共にジオキサン (4 0 m L) 中で 2 時間にわたって還流させられ、後処理および塩酸塩への転換により、(5 4) が固体として与えられた (0 . 0 5 8 g , 9 %) 。

40

【 0 1 7 9 】

¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 10.37 (bs , 1H) , 9.35 (bs , 1H) , 8.57 (s , 1H) , 8.33 (bs , 1H) , 8.19 (d , 1H , J=8.3 Hz) , 8.12 (d , 1H , J=8.3 Hz) , 7.91 (d , 1H , J=7.7 Hz) , 7.85 (d , 1H , J=8.3 Hz) , 7.78 (t , 1H , J=7.4 Hz) , 7.70 (t , 1H , J=7.5 Hz) , 7.60 (t , 1H , J=7.7 Hz) , 7.45 (t , 1H , J=7.5 Hz) , 3.94-4.00 (m , 2H) , 3.24-3.32 (m , 2H) , 2.78 (d , 6H , J=5.0 Hz) , 2.20-2.29 (m , 2H) . ACPI-MS 実測値 : [M + H] ⁺ = 397 .

実施例 4 . 5 5 N¹ - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 6 , 7 - ジクロロ - 4 - キナゾリニル] - N³ , N³ - ジメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 (5 5)

50

2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 6 , 7 - ジクロロ - 4 (3 H) - キナゾリノン (C : R = 6 , 7 - ジ C 1、R ' = ベンゾフラン - 2 - イル) (0 . 1 0 4 g , 0 . 3 1 4 m m o l) およびテトラメチルアンモニウムクロリド (0 . 0 7 0 g , 0 . 6 4 m m o l) の P O C l ₃ (1 0 m L) 中の混合物が、0 . 5 時間にわたって還流させられて、クロロキナゾリン (H : R = 6 , 7 - ジ C 1、R ' = ベンゾフラン - 2 - イル) が与えられた。クロロキナゾリンは、N¹ , N¹ - ジメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン (0 . 1 1 m L , 0 . 8 7 4 m m o l) と共にジオキサン (2 0 m L) 中で 2 時間にわたって還流させられ、後処理および塩酸塩への転換により、(5 5) が固体として与えられた (0 . 0 8 0 g , 5 2 %) 。

【 0 1 8 0 】

¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 10.03 (bs, 1H), 9.07 (bs, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.80 (d, 1H, J=7.4 Hz), 7.75 (dd, 1H, J=8.3, 0.6 Hz), 7.47 (ddd, 1H, J=8.3, 7.3, 1.3 Hz), 7.35 (td, 1H, J=7.5, 0.8 Hz), 3.73-3.80 (m, 2H), 3.20-3.26 (m, 2H), 2.78 (d, 6H, J=5.0 Hz), 2.08-2.18 (m, 2H). ACPI-MS 実測値: [M+H]⁺= 415, 417, 419.

実施例 4 . 5 6 N¹ - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 6 , 8 - ジクロロ - 4 - キナゾリニル - N³ , N³ - ジメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 (5 6) 2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 6 , 8 - ジクロロ - 4 (3 H) - キナゾリノン (C : R = 6 , 8 - ジ C 1、R ' = ベンゾフラン - 2 - イル) (0 . 6 1 3 g , 1 . 8 5 m m o l) およびテトラメチルアンモニウムクロリド (0 . 4 1 0 g , 3 . 7 4 m m o l) の P O C l ₃ (2 0 m L) 中の混合物が、1 時間にわたって還流させられて、クロロキナゾリン (H : R = 6 , 8 - ジ C 1、R ' = ベンゾフラン - 2 - イル) が与えられた。クロロキナゾリンは、N¹ , N¹ - ジメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン (0 . 6 5 m L , 5 . 1 7 m m o l) と共にジオキサン (4 0 m L) 中で 2 時間にわたって還流させられ、後処理および塩酸塩への転換により、(5 6) が固体として与えられた (0 . 7 1 0 g , 9 2 %) 。

【 0 1 8 1 】

¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 10.03 (bs, 1H), 8.64 (bt, 1H, J=4.8 Hz), 8.39 (d, 1H, J=2.2 Hz), 8.08 (d, 1H, J=2.2 Hz), 7.80 (d, 1H, J=7.4 Hz), 7.77 (d, 1H, J=0.9 Hz), 7.73 (dd, 1H, J=8.3, 0.7 Hz), 7.44 (ddd, 1H, J=8.3, 7.4, 1.3 Hz), 7.32 (td, 1H, J=7.4, 0.8 Hz), 3.68-3.72 (m, 2H), 2.37 (t, 2H, J=7.0 Hz), 2.19 (s, 6H), 1.82-1.90 (m, 2H). ACPI-MS 実測値: [M+H]⁺= 415, 417, 419.

実施例 4 . 5 7 N¹ - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 6 , 8 - ジプロモ - 4 - キナゾリニル] - N³ , N³ - ジメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン (5 7) 2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 6 , 8 - ジプロモ - 4 (3 H) - キナゾリノン (C : R = 6 , 8 - ジ B r、R ' = ベンゾフラン - 2 - イル) (0 . 1 8 7 g , 0 . 4 4 5 m m o l) およびテトラメチルアンモニウムクロリド (0 . 1 0 0 g , 0 . 9 1 2 m m o l) の P O C l ₃ (2 0 m L) 中の混合物が、0 . 5 時間にわたって還流させられて、クロロキナゾリン (H : R = 6 , 8 - ジ B r、R ' = ベンゾフラン - 2 - イル) が与えられた。クロロキナゾリンは、N¹ , N¹ - ジメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン (0 . 1 5 m L , 1 . 1 9 m m o l) と共にジオキサン (2 0 m L) 中で 2 時間にわたって還流させられ、後処理により、(5 7) が固体として与えられた (0 . 1 3 9 g , 5 8 %) 。

【 0 1 8 2 】

¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 8.66 (bt, 1H, J=5.2 Hz), 8.57 (d, 1H, J=2.0 Hz), 8.32 (d, 1H, J=2.0 Hz), 7.80 (d, 1H, J=7.3 Hz), 7.77 (d, 1H, J=0.9 Hz), 7.73 (dd, 1H, J=8.3, 0.7 Hz), 7.44 (ddd, 1H, J=8.3, 7.3, 1.3 Hz), 7.33 (td, 1H, J=7.5, 0.9 Hz), 3.65-3.72 (m, 2H), 2.37 (t, 2H, J=7.0 Hz), 2.19 (s, 6H), 1.82-1.91 (m, 2H). ACPI-MS 実測値: [M+H]⁺= 503, 505, 507.

実施例 4 . 5 8 N¹ - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 7 , 8 - ジメチル - 4 - キナゾリニル] - N³ , N³ - ジメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 (5 8

)

2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 7 , 8 - ジメチル - 4 (3 H) - キナゾリノン (C : R = 7 , 8 - ジ M e 、 R ' = ベンゾフラン - 2 - イル) (0 . 2 2 3 g , 0 . 7 6 8 m m o l) およびテトラメチルアンモニウムクロリド (0 . 1 6 0 g , 1 . 4 6 m m o l) の P O C l ₃ (1 0 m L) 中の混合物が、 1 5 分間にわたって還流させられて、クロロキナゾリン (H : R = 7 , 8 - ジ M e 、 R ' = ベンゾフラン - 2 - イル) が与えられた。クロロキナゾリンは、 N ¹ , N ¹ - ジメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン (0 . 3 0 m L , 2 . 3 8 m m o l) と共にジオキサン (4 0 m L) 中で 2 時間にわたって還流させられ、後処理および塩酸塩への転換により、 (5 8) が固体として与えられた (0 . 3 1 3 g , 9 1 %)

10

¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 10.20 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.07 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.83 (s, 1H), 7.78 (d, 1H, J=7.4 Hz), 7.75 (dd, 1H, J=8.4, 0.6 Hz), 7.43 (td, 1H, J=7.7, 1.3 Hz), 7.39 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.34 (td, 1H, J=7.5 Hz), 3.71-3.78 (m, 2H), 3.10-3.23 (m, 2H), 2.78 (d, 6H, 5.0 Hz), 2.64 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.09-2.20 (m, 2H). ACPI-MS 実測値: [M+H]⁺ = 375.

実施例 4 . 5 9 N ¹ - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 7 , 8 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル] - N ³ , N ³ - ジメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 (5 9)

粗 2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 7 , 8 - ジメトキシ - 4 (3 H) - キナゾリノン (C : R = 7 , 8 - ジ O M e 、 R ' = ベンゾフラン - 2 - イル) およびテトラメチルアンモニウムクロリド (0 . 1 5 0 g , 1 . 3 7 m m o l) の P O C l ₃ (1 0 m L) 中の混合物が、 2 時間にわたって還流させられて、クロロキナゾリン (H : R = 7 , 8 - ジ O M e 、 R ' = ベンゾフラン - 2 - イル) が与えられた。クロロキナゾリンは、 N ¹ , N ¹ - ジメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン (0 . 2 1 m L , 1 . 3 3 m m o l) と共にジオキサン (2 0 m L) 中で 2 時間にわたって還流させられ、後処理および塩酸塩への転換により、 (5 9) が固体として与えられた (0 . 0 1 9 g , 6 %) 。

20

【 0 1 8 3 】

¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 10.09 (bs, 1H), 9.03 (bs, 1H), 8.14 (d, 1H, J=9.0 Hz), 7.94 (s, 1H), 7.82 (d, 1H, J=7.0 Hz), 7.77 (d, 1H, J=8.2 Hz), 7.42-7.50 (m, 2H), 7.36 (t, 1H, J=7.5 Hz), 4.01 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.72-3.80 (m, 2H), 3.19-3.26 (m, 2H), 2.78 (d, 6H, J=5.0 Hz), 2.08-2.17 (m, 2H). ACPI-MS 実測値: [M+H]⁺ = 407.

30

実施例 4 . 6 0 N ¹ , N ¹ - ジメチル - N ³ - [2 - (3 - メチル - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - キナゾリニル] - 1 , 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 (6 0)

2 - (3 - メチル - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 (3 H) - キナゾリノン (C : R = H 、 R ' = 3 - メチル - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル) (0 . 7 0 7 g , 2 . 5 6 m m o l) の S O C l ₂ (6 m L) / D M F (0 . 1 m L) 中の混合物が、 1 0 分間にわたって還流させられて、クロロキナゾリン (H : R = H 、 R ' = 3 - メチル - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル) が与えられた。クロロキナゾリンは、 N ¹ , N ¹ - ジメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン (0 . 6 5 m L , 5 . 1 7 m m o l) と共にジオキサン (6 0 m L) 中で 2 時間にわたって還流させられ、後処理および塩酸塩への転換により、 (6 0) が固体として与えられた (0 . 2 3 8 g , 2 1 %) 。

40

【 0 1 8 4 】

¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 14.2 (bs, 1H), 10.66 (s, 1H), 10.57 (s, 1H), 8.71 (d, 1H, J=8.2 Hz), 8.11 (d, 1H, J=8.1 Hz), 8.02 (td, 1H, J=7.7, 0.9 Hz), 7.93 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.78 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.74 (td, 1H, J=7.7, 0.9 Hz), 7.61 (td, 1H, J=7.7, 1.1 Hz), 7.46 (td, 1H, J=7.5, 0.7 Hz), 3.81-3.90 (m, 2H), 3.17-3.26 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.76 (d, 6H, J=4.8 Hz), 2.19-2.27 (m, 2H). ACPI-MS 実測値: [M+H]⁺ = 361.

実施例 4 . 6 1 および 4 . 6 2 N ¹ - [2 - (4 - クロロ - 5 - メトキシ - 1 - ベン

50

ゾフラン - 2 - イル) - 4 - キナゾリニル] - N¹, N¹ - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン塩酸塩 (61) および N¹ - [2 - (5 - メトキシ - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - キナゾリニル] - N¹, N¹ - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン (62)

2 - (5 - メトキシ - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 (3H) - キナゾリノン (C : R = H、R' = 5 - メトキシ - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル) (0.111 g, 0.380 mmol) の SOCl₂ (12 mL) / DMF (0.1 mL) 中の混合物が、1.5 時間にわたって還流させられて、クロロキナゾリン (H : R = H、R' = 5 - メトキシ - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル) が与えられた。クロロキナゾリンは、N¹, N¹ - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン (0.50 mL, 4.0 mmol) と共にジオキサン (10 mL) 中で 2 時間にわたって還流させられ、後処理、HPLC および塩酸塩への転換により、N¹ - [2 - (4 - クロロ - 5 - メトキシ - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - キナゾリニル] - N¹, N¹ - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン (61) (0.026 g, 14%) ;

¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 8.52 (t, 1H, J=5.4 Hz), 8.22 (d, 1H, J=8.2 Hz), 7.77-7.83 (m, 2H), 7.69 (dd, 1H, J=9.0, 0.9 Hz), 7.59 (d, 1H, J=0.9 Hz), 7.50-7.56 (m, 1H), 7.28 (d, 1H, J=9.1 Hz), 4.11 (s, 3H), 3.65-3.72 (m, 2H), 2.39 (t, 2H, J=6.9 Hz), 2.22 (s, 6H), 1.82-1.91 (m, 2H). ACPI-MS 実測値: [M+H]⁺= 411, 413;

および N¹ - [2 - (5 - メトキシ - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - キナゾリニル] - N¹, N¹ - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン (62) (14 mg, 8%) ;

¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 8.70 (bs, 1H), 7.98 (dd, 1H, J=8.3, 0.5 Hz), 7.71 (ddd, 1H, J=8.4, 7.0, 1.3 Hz), 7.65 (d, 1H, J=0.9 Hz), 7.62 (dd, 1H, J=7.8, 0.7 Hz), 7.56 (d, 1H, J=9.0 Hz), 7.42 (ddd, 1H, J=8.1, 7.0, 1.1 Hz), 7.10 (d, 1H, J=2.5 Hz), 6.96 (dd, 1H, J=9.0, 2.5 Hz), 3.86 (s, 3H), 3.86-3.91 (m, 2H), 2.62-2.66 (m, 2H), 2.41 (s, 6H), 1.87-1.96 (m, 2H). ACPI-MS 実測値: [M+H]⁺= 377

が与えられた。化合物は、分取 HPLC によって分離された。

【0185】

実施例 4.63 N¹, N¹ - ジメチル - N³ - [2 - (5 - メチル - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - キナゾリニル] - 1, 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 (63)

2 - (5 - メチル - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 (3H) - キナゾリノン (C : R = H、R' = 5 - メチル - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル) (0.330 g, 1.19 mmol) およびテトラメチルアンモニウムクロリド (0.26 g, 2.4 mmol) の POCl₃ (10 mL) 中の混合物が、0.5 時間にわたって還流させられて、クロロキナゾリン (H : R = H、R' = 5 - メチル - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル) が与えられた。クロロキナゾリンは、N¹, N¹ - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン (0.45 mL, 3.6 mmol) と共にジオキサン (30 mL) 中で 2 時間にわたって還流させられ、後処理により、(63) が固体として与えられた (0.490 g, 95%)。

【0186】

¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 10.45 (bs, 1H), 10.16 (bs, 1H), 8.58 (d, 1H, J=8.0 Hz), 8.22 (s, 1H), 8.08 (d, 1H, J=8.3 Hz), 7.99 (t, 1H, J=7.4 Hz), 7.61-7.75 (m, 3H), 7.39 (d, 1H, J=8.7 Hz), 3.82-3.91 (m, 2H), 3.19-3.28 (m, 2H), 2.77 (d, 6H, J=4.9 Hz), 2.46 (s, 3H), 2.13-2.23 (m, 2H). ACPI-MS 実測値: [M+H]⁺= 361.

実施例 4.64 N¹, N¹ - ジメチル - N³ - [2 - (5 - クロロ - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - キナゾリニル] - 1, 3 - プロパンジアミン (64)

2 - (5 - クロロ - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 (3H) - キナゾリノン (C : R = H、R' = 5 - クロロ - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル) (0.130 g, 0.438 mmol) およびテトラメチルアンモニウムクロリド (0.10 g, 2.34 mmol) の POCl₃ (10 mL) 中の混合物が、0.5 時間にわたって還流させられて、クロロキナゾリン (H : R = H、R' = 5 - クロロ - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル) が与えられた。クロロキナゾリンは、N¹, N¹ - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン (0.165 mL, 1.31 mmol) と共にジオキサン (20 mL) 中で 2 時間にわたって還流さ

10

20

30

40

50

せられ、後処理により、(64)が固体として与えられた(0.127g, 76%)。

【0187】

¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 8.50 (t, 1H, J=5.2 Hz), 8.21 (d, 1H, J=8.2 Hz), 7.86 (d, 1H, J=2.2 Hz), 7.78-7.82 (m, 2H), 7.76 (d, 1H, J=8.8 Hz), 7.67 (s, 1H), 7.50-7.58 (m, 1H), 7.43 (dd, 1H, J=8.8, 2.2 Hz), 3.64-3.71 (m, 2H), 2.38 (t, 2H, J=6.9 Hz), 2.20 (s, 6H), 1.82-1.91 (m, 2H). ACPI-MS 実測値: [M+H]⁺= 383, 381.

実施例4.65 N¹-[2-(5-ブロモ-1-ベンゾフラン-2-イル)-4-キナゾリニル]-N³, N³-ジメチル-1,3-プロパンジアミン(65)

2-(5-ブロモ-1-ベンゾフラン-2-イル)-4(3H)-キナゾリノン(C: R=H、R'=5-ブロモ-1-ベンゾフラン-2-イル)(0.333g, 0.976 mmol)およびテトラメチルアンモニウムクロリド(0.22g, 2.01 mmol)のPOCl₃(15 mL)中の混合物が、0.5時間にわたって還流させられて、クロロキナゾリン(H: R=H、R'=5-ブロモ-1-ベンゾフラン-2-イル)が与えられた。クロロキナゾリンは、N¹, N¹-ジメチル-1,3-プロパンジアミン(0.37 mL, 2.94 mmol)と共にジオキサン(30 mL)中で2時間にわたって還流させられ、後処理により、(65)が固体として与えられた(0.337g, 80%)。

【0188】

¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 8.50 (t, 1H, J=5.1 Hz), 8.22 (d, 1H, J=8.2 Hz), 8.01 (d, 1H, J=2.0 Hz), 7.78-7.82 (m, 2H), 7.71 (d, 1H, J=8.8 Hz), 7.66 (d, 1H, J=0.9 Hz), 7.51-7.57 (m, 2H), 3.65-3.72 (m, 2H), 2.37 (t, 2H, J=6.9 Hz), 2.20 (s, 6H), 1.82-1.91 (m, 2H). ACPI-MS 実測値: [M+H]⁺= 427, 425.

実施例4.66 N¹-[2-(6-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)-4-キナゾリニル]-N¹, N¹-ジメチル-1,3-プロパンジアミン二塩酸塩(66)

2-(6-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)-4(3H)-キナゾリノン(C: R=H、R'=6-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)(0.406g, 1.38 mmol)のSOCl₂(5 mL)/DMF(0.1 mL)中の混合物が、1時間にわたって還流させられて、クロロキナゾリン(H: R=H、R'=6-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)が与えられた。クロロキナゾリンは、N¹, N¹-ジメチル-1,3-プロパンジアミン(0.52 mL, 4.13 mmol)と共にジオキサン(25 mL)中で2時間にわたって還流させられ、後処理および塩酸塩への転換により、(66)が固体として与えられた(0.479g, 77%)。

【0189】

¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 14.0 (b, 1H), 10.59 (bs, 1H), 10.33 (bs, 1H), 8.62 (d, 1H, J=8.2 Hz), 8.33 (s, 1H), 8.10 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.99 (t, 1H, J=7.5 Hz), 7.78 (d, 1H, J=8.7 Hz), 7.71 (t, 1H, J=7.7 Hz), 7.32 (d, 1H, J=0.6 Hz), 7.07 (dd, 1H, J=8.7, 2.0 Hz), 3.90 (s, 3H), 3.82-3.90 (m, 2H), 3.18-3.26 (m, 2H), 2.76 (d, 6H, J=5.0 Hz), 2.16-2.23 (m, 2H). ACPI-MS 実測値: [M+H]⁺= 377.

実施例4.67 N¹, N¹-ジメチル-N³-[2-(7-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)-4-キナゾリニル]-1,3-プロパンジアミン二塩酸塩(67)

2-(7-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)-4(3H)-キナゾリノン(C: R=H、R'=7-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)(0.108g, 0.391 mmol)およびテトラメチルアンモニウムクロリド(0.090g, 0.82 mmol)のPOCl₃(5 mL)中の混合物が、0.5時間にわたって還流させられて、クロロキナゾリン(H: R=H、R'=7-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)が与えられた。クロロキナゾリンは、N¹, N¹-ジメチル-1,3-プロパンジアミン(0.15 mL, 1.2 mmol)と共にジオキサン(10 mL)中で2時間にわたって還流させられ、後処理および塩酸塩への転換により、(67)が固体として与えられた(0.166g, 98%)。

【0190】

¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 10.43 (bs, 1H), 10.13 (bs, 1H), 8.58 (d, 1H, J=8.1 Hz),

8.28 (s, 1H), 8.16 (d, 1H, J=8.2 Hz), 8.00 (t, 1H, J=7.6 Hz), 7.65-7.76 (m, 2H), 7.38 (d, 1H, J=7.2 Hz), 7.32 (t, 1H, J=7.6 Hz), 3.85-3.93 (m, 2H), 3.19-3.27 (m, 2H), 2.77 (d, 6H, J=4.9 Hz), 2.62 (s, 3H), 2.15-2.24 (m, 2H). ACPI-MS 実測値: $[M+H]^+ = 361$.

実施例 4 . 6 8 N^1 , N^1 - ジメチル - N^3 - [2 - (7 - メトキシ - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - キナゾリニル] - 1 , 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 (6 8)

2 - (7 - メトキシ - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 (3 H) - キナゾリノン (C : R = H、R' = 7 - メトキシ - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル) (0 . 3 4 2 g , 1 . 1 7 mmol) およびテトラメチルアンモニウムクロリド (0 . 2 5 6 g , 2 . 3 4 mmol) の P O C l ₃ (1 0 mL) 中の混合物が、0 . 5 時間にわたって還流させられて、クロロキナゾリン (H : R = H、R' = 7 - メトキシ - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル) が与えられた。クロロキナゾリンは、 N^1 , N^1 - ジメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン (0 . 4 4 mL , 3 . 5 mmol) と共にジオキサン (4 0 mL) 中で 2 時間にわたって還流させられ、後処理および塩酸塩への転換により、(6 8) が固体として与えられた (0 . 4 3 6 g , 8 3 %)。

【 0 1 9 1 】

¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 10.44 (bs, 1H), 10.06 (bs, 1H), 8.57 (d, 1H, J=8.2 Hz), 8.26 (s, 1H), 8.09 (d, 1H, J=8.3 Hz), 7.98 (t, 1H, J=7.3 Hz), 7.71 (t, 1H, J=7.5 Hz), 7.42 (dd, 1H, J=7.9, 0.7 Hz), 7.34 (t, 1H, J=7.9 Hz), 7.18 (d, 1H, J=7.6 Hz), 4.03 (s, 3H), 3.83-3.90 (m, 2H), 3.18-3.27 (m, 2H), 2.77 (d, 6H, J=4.9 Hz), 2.15-2.23 (m, 2H). ACPI-MS 実測値: $[M+H]^+ = 377$.

実施例 4 . 6 9 N^1 , N^1 - ジメチル - N^3 - [8 - メチル - 2 - (3 - メチル - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - キナゾリニル] - 1 , 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 (6 9)

8 - メチル - 2 - (3 - メチル - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 (3 H) - キナゾリノン (C : R = 8 - Me、R' = 3 - メチル - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル) (0 . 4 8 9 g , 1 . 6 8 mmol) およびテトラメチルアンモニウムクロリド (0 . 3 7 0 g , 3 . 3 8 mmol) の P O C l ₃ (1 0 mL) 中の混合物が、0 . 5 時間にわたって還流させられて、クロロキナゾリン (H : R = 8 - Me、R' = 3 - メチル - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル) が与えられた。クロロキナゾリンは、 N^1 , N^1 - ジメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン (0 . 7 3 mL , 4 . 6 2 mmol) と共にジオキサン (6 0 mL) 中で 2 時間にわたって還流させられ、後処理および塩酸塩への転換により、(6 9) が固体として与えられた (0 . 5 4 7 g , 7 6 %)。

【 0 1 9 2 】

¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 10.40 (bs, 1H), 9.10 (bs, 1H), 8.25 (d, 1H, J=8.0 Hz), 7.81 (d, 1H, J=7.7 Hz), 7.69-7.76 (m, 2H), 7.44-7.51 (m, 2H), 7.37 (td, 1H, J=7.4, 0.5 Hz), 3.75-3.85 (m, 2H), 3.17-3.26 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.78 (d, 6H, J=5.0 Hz), 2.69 (s, 3H), 2.12-2.21 (m, 2H). ACPI-MS 実測値: $[M+H]^+ = 375$.

実施例 4 . 7 0 N^1 - [2 - (5 - メトキシ - 1 H - インドール - 2 - イル) - 4 - キナゾリニル] - N^3 , N^3 - ジメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 (7 0)

2 - (5 - メトキシ - 1 H - インドール - 2 - イル) - 4 (3 H) - キナゾリノン (C : R = 5 - H、R' = 5 - メトキシ - 1 H - インドール - 2 - イル) (0 . 9 5 6 g , 3 . 2 8 mmol) およびテトラメチルアンモニウムクロリド (0 . 7 2 g , 6 . 5 7 mmol) の P O C l ₃ (2 0 mL) 中の混合物が、1 5 分間にわたって還流させられ、クロロキナゾリン (H : R = H、R' = 5 - メトキシ - 1 H - インドール - 2 - イル) が与えられた (0 . 5 9 2 g , 5 8 %)。クロロキナゾリン (0 . 5 1 7 g , 1 . 6 7 mmol) は、 N^1 , N^1 - ジメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン (0 . 6 3 mL , 5 . 0 1 mmol) と共にジオキサン (5 0 mL) 中で 2 時間にわたって還流させられ、後処理および塩酸塩への転換により、(7 0) が固体として与えられた (0 . 5 8 6 g , 7 8 %)。

【 0 1 9 3 】

10

20

30

40

50

^1H NMR (DMSO- d_6) ppm 14.55 (bs, 1H), 11.96 (bs, 1H), 10.53 (bs, 1H), 10.37 (bs, 1H), 8.56 (d, 1H, $J=8.0$ Hz), 8.16 (bd, 1H, $J=6.8$ Hz), 8.00 (t, 1H, $J=7.5$ Hz), 7.69 (t, 1H, $J=7.6$ Hz), 7.61 (d, 1H, $J=9.0$ Hz), 7.21 (d, 1H, $J=2.2$ Hz), 7.00 (d, 1H, $J=9.0, 2.2$ Hz), 3.81 (s, 3H), 4.08-4.15 (m, 2H), 3.21-3.29 (m, 2H), 2.75 (d, 6H, $J=5.0$ Hz), 2.13-2.21 (m, 2H). ACPI-MS 実測値: $[\text{M}+\text{H}]^+=376$.

実施例 4 . 7 1 N^1 , N^1 - ジメチル - N^3 - [2 - (5 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 4 - キナゾリニル] - 1 , 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 (7 1)

2 - (5 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル) - 4 (3 H) - キナゾリノン (C : R = H、R' = 5 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル) (0 . 3 0 8 g , 1 . 0 1 mmol) およびテトラメチルアンモニウムクロリド (0 . 2 2 g , 2 . 0 1 mmol) の POCl_3 (1 0 mL) 中の混合物が、20 分間にわたって還流させられて、クロロキナゾリン (H : R = H、R' = 5 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル) が与えられた (0 . 2 7 6 g , 8 4 %)。クロロキナゾリン (0 . 2 2 6 g , 0 . 6 9 8 mmol) は、 N^1 , N^1 - ジメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン (0 . 2 6 mL , 2 . 0 7 mmol) と共にジオキサン (2 5 mL) 中で 2 時間にわたって還流させられ、後処理および塩酸塩への転換により、(7 1) が固体として与えられた (0 . 2 8 6 g , 8 9 %)。

【 0 1 9 4 】

^1H NMR (DMSO- d_6) ppm 14.3 (bs, 1H), 10.46 (bs, 2H), 8.63 (bd, 1H, $J=8.2$ Hz), 8.08-8.14 (m, 1H), 8.01 (t, 1H, $J=7.7$ Hz), 7.67-7.77 (m, 2H), 7.57 (d, 1H, $J=9.1$ Hz), 7.22 (d, 1H, $J=2.4$ Hz), 7.06 (dd, 1H, $J=9.1, 2.4$ Hz), 4.20 (s, 3H), 3.80-3.88 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.16-3.22 (m, 2H), 2.75 (d, 6H, $J=4.9$ Hz), 2.14-2.23 (m, 2H). ACPI-MS 実測値: $[\text{M}+\text{H}]^+=390$.

実施例 4 . 7 2 N^1 - [2 - (1 H - インドール - 2 - イル) - 4 - キナゾリニル] - N^3 , N^3 - ジメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 (7 2)

2 - (1 H - インドール - 2 - イル) - 4 (3 H) - キナゾリノン (C : R = H、R' = 1 H - インドール - 2 - イル) (0 . 5 5 7 g , 2 . 1 3 mmol) およびテトラメチルアンモニウムクロリド (0 . 5 0 g , 4 . 5 6 mmol) の POCl_3 (1 5 mL) 中の混合物が、20 分間にわたって還流させられて、クロロキナゾリン (H : R = H、R' = 1 H - インドール - 2 - イル) が与えられた (0 . 3 6 9 g , 6 2 %)。クロロキナゾリン (0 . 2 8 2 g , 1 . 0 1 mmol) は、 N^1 , N^1 - ジメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン (0 . 3 8 mL , 3 . 0 2 mmol) と共にジオキサン (4 0 mL) 中で 2 時間にわたって還流させられ、後処理および塩酸塩への転換により、(7 2) が固体として与えられた (0 . 3 3 9 g , 8 0 %)。

【 0 1 9 5 】

^1H NMR (DMSO- d_6) ppm 14.5 (bs, 1H), 12.26 (bs, 1H), 10.41 (bs, 2H), 8.54 (bd, 1H, $J=7.6$ Hz), 7.96-8.18 (m, 3H), 7.64-7.78 (m, 3H), 7.33 (t, 1H, $J=7.5$ Hz), 7.13 (t, 1H, $J=7.5$ Hz), 4.06-4.17 (m, 2H), 3.20-3.28 (m, 2H), 2.75 (d, 6H, $J=5.0$ Hz), 2.12-2.20 (m, 2H). ACPI-MS 実測値: $[\text{M}+\text{H}]^+=346$.

実施例 4 . 7 3 N^1 - [2 - (1 H - インドール - 2 - イル) - 4 - キナゾリニル] - N - [3 - (4 - モルホリニル) プロピル] アミン二塩酸塩 (7 3)

4 - クロロ - 2 - (1 H - インドール - 2 - イル) キナゾリン (H : R = H、R' = 1 H - インドール - 2 - イル) (0 . 1 1 8 g , 0 . 4 2 2 mmol) が、3 - (4 - モルホリニル) プロパンアミン (0 . 2 0 mL , 1 . 3 6 mmol) と共にジオキサン (1 5 mL) 中で 2 時間にわたって還流させられ、後処理および塩酸塩への転換により、(7 3) が固体として与えられた (0 . 1 8 3 g , 9 4 %)。

【 0 1 9 6 】

^1H NMR (DMSO- d_6) ppm 14.6 (bs, 1H), 12.26 (bs, 1H), 11.04 (bs, 1H), 10.34 (bs, 1H), 8.55 (d, 1H, $J=7.8$ Hz), 7.95-8.20 (m, 3H), 7.65-7.79 (m, 3H), 7.35 (t, 1H

, J=7.6 Hz), 7.14 (t, 1H, J=7.6 Hz), 4.10-4.20 (bd, 2H, J=4.5 Hz), 3.80-3.94 (m, 5H), 3.30-3.48 (m, 3H), 2.97-3.10 (m, 2H), 2.18-2.27 (m, 2H). ACPI-MS 実測値: $[M+H]^+ = 388$.

実施例 4.74 N^1, N^1 -ジメチル- N^3 -[2-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)-4-キナゾリニル]-1,3-プロパンジアミン二塩酸塩(74)

2-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)-4(3H)-キナゾリノン(C: R = H、R' = 1-メチル-1H-インドール-2-イル)(0.251 g, 0.912 mmol)およびテトラメチルアンモニウムクロリド(0.200 g, 1.82 mmol)のPOCl₃(10 mL)中の混合物が、0.5時間にわたって還流させられて、クロロキナゾリン(H: R = H、R' = 1-メチル-1H-インドール-2-イル)が与えられた(0.216 g, 81%)。クロロキナゾリン(0.195 g, 0.664 mmol)は、 N^1, N^1 -ジメチル-1,3-プロパンジアミン(0.25 mL, 1.99 mmol)と共にジオキサン(25 mL)中で2時間にわたって還流させられ、後処理および塩酸塩への転換により、(74)が固体として与えられた(0.265 g, 92%)。

【0197】

¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 14.4 (bs, 1H), 10.5 (bs, 2H), 8.66 (bd, 1H, J=7.7 Hz), 8.12 (bd, 1H, J=8.1 Hz), 8.02 (t, 1H, J=7.7 Hz), 7.75-7.83 (m, 2H), 7.73 (t, 1H, J=7.6 Hz), 7.67 (d, 1H, J=8.5 Hz), 7.42 (t, 1H, J=7.5 Hz), 7.20 (t, 1H, J=7.5 Hz), 4.23 (s, 3H), 3.82-3.90 (m, 2H), 3.18-3.26 (m, 2H), 2.75 (d, 1H, J=5.0 Hz), 2.15-2.22 (m, 2H). ACPI-MS 実測値: $[M+H]^+ = 360$.

実施例 4.75 N^1 -[2-(1-ベンゾチエン-2-イル)-4-キナゾリニル]- N^3, N^3 -ジメチル-1,3-プロパンジアミン二塩酸塩(75)

2-(1-ベンゾチエン-2-イル)-4(3H)-キナゾリノン(C: R = H、R' = 1-ベンゾチエン-2-イル)(1.28 g, 4.60 mmol)のSOCl₂(50 mL)/DMF(0.1 mL)中の混合物が、45分間にわたって還流させられて、クロロキナゾリン(H: R = H、R' = 1-ベンゾチエン-2-イル)が与えられた。クロロキナゾリンは、 N^1, N^1 -ジメチル-1,3-プロパンジアミン(1.3 mL, 10.3 mmol)と共にジオキサン(25 mL)中で2時間にわたって還流させられ、後処理および塩酸塩への転換により、(75)が固体として与えられた(0.265 g, 13%)。

【0198】

¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 10.32 (bs, 1H), 8.88 (bs, 1H), 8.53 (d, 1H, J=7.4 Hz), 8.02-8.15 (m, 3H), 7.97 (t, 1H, J=7.6 Hz), 7.68 (t, 1H, J=7.0 Hz), 7.46-7.57 (m, 2H), 3.79-3.87 (m, 2H), 3.18-3.26 (m, 2H), 2.77 (d, 6H, J=5.0 Hz), 2.15-2.25 (m, 2H). ACPI-MS 実測値: $[M+H]^+ = 363$.

実施例 4.76 N^1, N^1 -ジメチル- N^3 -[2-(3-キノリニル)-4-キナゾリニル]-1,3-プロパンジアミン二塩酸塩(76)

2-(3-キノリニル)-4(3H)-キナゾリノン(C: R = 5-Me、R' = 3-キノリニル)(0.490 g, 1.80 mmol)のSOCl₂(7 mL)/DMF(0.1 mL)中の混合物が、10分間にわたって還流させられて、クロロキナゾリン(H: R = H、R' = 3-キノリニル)が与えられた。クロロキナゾリンは、 N^1, N^1 -ジメチル-1,3-プロパンジアミン(0.68 mL, 5.40 mmol)と共にジオキサン(25 mL)中で2時間にわたって還流させられ、後処理および塩酸塩への転換により、(76)が固体として与えられた(0.688 g, 82%)。

【0199】

¹H NMR (DMSO-d₆) ppm 14.8 (bs, 1H), 10.71 (bs, 1H), 10.60 (bs, 1H), 9.90 (d, 1H, J=2.1 Hz), 9.77 (s, 1H), 8.75 (d, 1H, J=8.2 Hz), 8.29-8.38 (m, 2H), 8.22 (d, 1H, J=8.5 Hz), 7.97-8.09 (m, 2H), 7.83 (t, 1H, J=7.6 Hz), 7.78 (t, 1H, J=7.6 Hz), 3.96-4.03 (m, 2H), 3.22-3.30 (m, 2H), 2.75 (d, 6H, J=4.9 Hz), 2.22-2.32 (m, 2H). ACPI-MS 実測値: $[M+H]^+ = 358$.

実施例 4 . 7 7 N^1 , N^1 - ジメチル - N^3 - [2 - (2 - ナフチル) - 4 - キナゾリニル] - 1 , 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 (7 7)

2 - (2 - ナフチル) - 4 (3 H) - キナゾリノン (C : R = H、R' = 2 - ナフチル) (0 . 3 7 8 g , 1 . 3 9 m m o l) の $SOCl_2$ (5 m L) / DMF (0 . 1 m L) 中の混合物が、1 時間にわたって還流させられて、クロロキナゾリン (H : R = H、R' = 2 - ナフチル) が与えられた。クロロキナゾリンは、 N^1 , N^1 - ジメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン (0 . 5 2 m L , 4 . 1 3 m m o l) と共にジオキサン (2 5 m L) 中で 2 時間にわたって還流させられ、後処理および塩酸塩への転換により、(7 7) が固体として与えられた (0 . 4 7 1 g , 6 0 %)。

【 0 2 0 0 】

1H NMR (DMSO- d_6) ppm 14.6 (b, 1H), 10.61 (d, 2H), 9.21 (s, 1H), 8.70 (d, 1H, J=8.2 Hz), 8.54 (dd, 1H, J=8.7, 1.3 Hz), 8.29 (d, 1H, J=8.2 Hz), 8.23 (d, 1H, J=7.8 Hz), 8.18 (d, 1H, J=8.7 Hz), 8.00-8.11 (m, 2H), 7.65-7.80 (m, 3H), 3.95-4.01 (m, 2H), 3.22-3.30 (m, 2H), 2.77 (d, 6H, J=5.0 Hz), 2.21-2.30 (m, 2H). ACPI-MS 実測値: $[M+H]^+ = 357$.

実施例 4 . 7 8 2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - N^3 - [2 - (1 - メチル - 2 - ピロリジニル) エチル] - 4 - キナゾリンアミン二塩酸塩 (7 8)

2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - クロロキナゾリン (H : R = H、R' = ベンゾフラン - 2 - イル) (0 . 1 6 3 g , 0 . 5 8 1 m m o l) および 2 - (1 - メチル - 2 - ピロリジニル) エタンアミン (0 . 2 5 m L , 1 . 3 8 m m o l) のジオキサン溶液 (1 5 m L) が、2 時間にわたって還流させられ、後処理および塩酸塩への転換により、(7 8) が固体として与えられた (0 . 2 2 3 g , 8 6 %)。

【 0 2 0 1 】

1H NMR (DMSO- d_6) ppm 14.5 (bs, 1H), 10.80 (bs, 1H), 10.35 (bs, 1H), 8.66 (d, 1H, J=8.2 Hz), 8.33 (s, 1H), 8.12 (d, 1H, J=8.3 Hz), 8.01 (t, 1H, J=7.5 Hz), 7.91 (d, 1H, J=7.7 Hz), 7.81 (dd, 1H, J=8.3, 0.5 Hz), 7.73 (t, 1H, J=7.4 Hz), 7.59 (td, 1H, J=7.8, 1.1 Hz), 7.44 (td, 1H, J=7.3, 0.6 Hz), 3.89-3.98 (m, 2H), 3.48-3.60 (m, 2H), 2.96-3.06 (m, 1H), 2.77 (d, 3H, J=5.0 Hz), 2.41-2.51 (m, 2H), 2.09-2.20 (m, 1H), 1.90-2.00 (m, 2H), 1.78-1.88 (m, 1H). ACPI-MS 実測値: $[M+H]^+ = 373$.

実施例 4 . 7 9 2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 7 , 8 - ジメチル - N - [2 - (1 - メチル - 2 - ピロリジニル) エチル] - 4 - キナゾリンアミン二塩酸塩 (7 9)

2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 7 , 8 - ジメチル - 4 (3 H) - キナゾリノン (C : R = 7 , 8 - ジ M e、R' = ベンゾフラン - 2 - イル) (0 . 1 0 4 g , 0 . 3 5 8 m m o l) およびテトラメチルアンモニウムクロリド (0 . 0 8 0 g , 0 . 7 3 0 m m o l) の $POCl_3$ (1 0 m L) 中の混合物が、0 . 5 時間にわたって還流させられて、クロロキナゾリン (H : R = 7 , 8 - ジ M e、R' = ベンゾフラン - 2 - イル) が与えられた。クロロキナゾリンは、2 - (1 - メチル - 2 - ピロリジニル) エタンアミン (0 . 1 5 6 m L , 1 . 0 8 m m o l) と共にジオキサン (4 0 m L) 中で 2 時間にわたって還流させられ、後処理および塩酸塩への転換により、(7 9) が固体として与えられた (0 . 0 9 5 g , 5 6 %)。

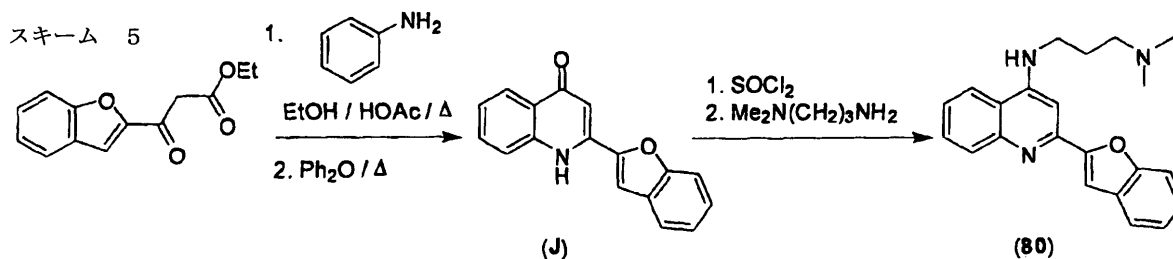
【 0 2 0 2 】

1H NMR (DMSO- d_6) ppm 10.16 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.04 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.70-7.82 (m, 3H), 7.43 (td, 1H, J=7.7, 1.3 Hz), 7.38 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.33 (td, 1H, J=7.5, 0.8 Hz), 3.50-3.56 (m, 2H), 3.29-3.40 (m, 1H), 2.98-3.08 (m, 1H), 2.80 (d, 3H, J=5.0 Hz), 2.63-2.69 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.32-2.50 (m, 3H), 1.79-2.10 (m, 4H). ACPI-MS 実測値: $[M+H]^+ = 397$.

実施例 5 . 1 N^1 - [2 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 4 - キノリニル] - N^3 , N^3 - ジメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 (8 0) (スキーム 5)

【 0 2 0 3 】

【化 1 4】



10

【0204】

3 - ベンゾフラン - 2 - イル - 3 - オキソプロピオン酸エチル (3 . 9 g , 1 6 . 8 m m o l) およびアニリン (1 . 5 3 m L , 1 6 . 8 m m o l) のエタノール (1 5 0 m L) / 酢酸 (0 . 5 m L) の溶液が、24 時間にわたって 54 に加熱され、酢酸 (0 . 5 m L) が加えられ、混合物は、次いで、75 で2 日間にわたって還流させられた。溶媒は真空下に除去され、残渣は、ジフェニルエーテル中で20 分間にわたって還流させられ、混合物は冷却され、固体はろ取され、クロロホルムにより洗浄されて、4 (1 H) - キノリノン (J) が与えられ (7 4 0 m g , 7 4 %)、このものは、さらなる精製を行うことなく次の工程に用いられた。(J) の塩化チオニル (1 0 m L) 中の混合物は、30 分間にわたって還流させられ、次いで、過剰の塩化チオニルが真空下に除去された。ジオキササン (2 0 m L) 中のクロロ化合物および3 - ジメチルアミノプロピルアミン (1 . 5 m L , 1 2 m m o l) が3 時間にわたって還流させられ、3 - ジメチルアミノプロピルアミン (2 m L , 1 6 m m o l) が加えられ、混合物は、さらに1 時間にわたって還流させられた。溶媒が真空下に除去され、残渣は、EtOAc / 食塩水で分液された。有機フラクションからの溶媒の除去により、固体が与えられ、この固体は、HPLC によって精製され、そのHCl 塩に転換され、(8 0) が固体として与えられた (2 4 m g)。

20

【0205】

^1H NMR (DMSO- d_6) ppm 14.02 (bs, 1H), 10.36 (bs, 2H), 9.40 (bs, 1H), 8.61 (bd, 1H, $J=8.0$ Hz), 8.51 (bs, 1H), 8.28 (bd, 1H, $J=7.9$ Hz), 7.97 (bt, 1H, $J=7.6$ Hz), 7.91 (d, 1H, $J=7.8$ Hz), 7.82 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 7.71 (t, 1H, $J=7.5$ Hz), 7.60 (t, 1H, $J=7.8$ Hz), 7.38-7.48 (m, 2H), 3.76-3.84 (m, 2H), 3.18-3.28 (m, 2H), 2.78 (d, 6H, $J=4.8$ Hz), 2.13-2.22 (m, 2H). ACPI-MS 実測値: $[M+H]^+ = 346$.

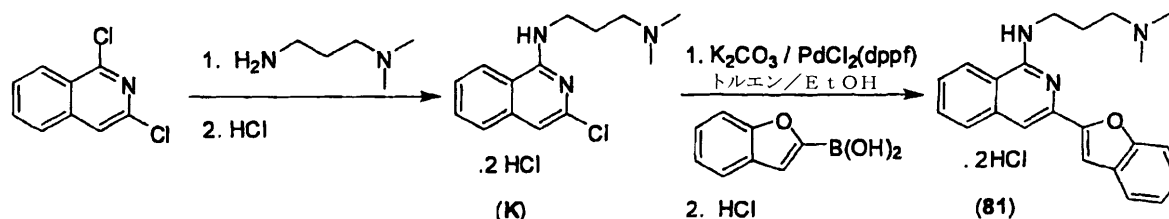
30

実施例 6 . 1 N^1 - [3 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 1 - イソキノリニル] - N^3 , N^3 - ジメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 (8 1) (スキーム 6)

【0206】

【化 1 5】

スキーム 6



40

【0207】

N^1 - (3 - クロロ - 1 - イソキノリニル) - N^3 , N^3 - ジメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 (K)

1 , 3 - ジクロロイソキノリン (1 . 0 0 g , 5 . 0 5 m m o l) および N , N - ジメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン (2 . 0 m L) が、シールド管において0 . 5 時間にわ

50

たって加熱還流させられた。混合物は、水によりクエンチされ、E t O A cにより抽出された。溶媒が真空下に除去され、残渣はM e O Hに溶解させられ、M e O H中のH C l (1 . 2 5 M , 2 0 m L) により処理された。溶媒が真空下に除去され、化合物は、M e O H / アセトンから再結晶させられ、(K) が微結晶固体として与えられた (1 . 6 8 2 g , 9 9 %) 。

【 0 2 0 8 】

^1H NMR (DMSO- d_6) ppm 10.30 (bs, 1H), 8.29 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 8.06 (bs, 1H), 7.62-7.70 (m, 2H), 7.49 (ddd, 1H, $J=8.3, 6.5, 1.6$ Hz), 6.99 (s, 1H), 3.54 (t, 2H, $J=6.6$ Hz), 3.10-3.18 (m, 2H), 2.76 (d, 6H, $J=5.0$ Hz), 2.00-2.09 (m, 2H). ACPI-MS 実測値: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 266, 264$.

10

N^1 - [3 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 1 - イソキノリニル] - N^3 , N^3 - ジメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 (8 1)

N^1 - (3 - クロロ - 1 - イソキノリニル) - N^3 , N^3 - ジメチル - 1 , 3 - プロパンジアミン二塩酸塩 (K) (0 . 4 9 9 g , 1 . 6 6 m m o l) および 1 - ベンゾフラン - 2 - イルボロン酸 (0 . 3 2 3 g , 1 . 9 9 m m o l) のトルエン (5 0 m L) / E t O H (3 0 m L) / K_2CO_3 水溶液 (2 M , 1 0 m L) 中の混合物が、窒素によりパージされた。P d C l $_2$ (d p p f) が加えられ、混合物は、窒素下に2時間にわたって還流させられ、次いで、E t O A c / 水に分液された。カラムクロマトグラフィー (E t O A c + 1 % NH_3 水) により、生成物が与えられたが、この生成物は、少量のクロロイソキノリン出発物質を含んでいた。カラムクロマトグラフィーに由来する生成物について反応が再度行われた。2回目のカップリング反応から得られた生成物は、M e O H中に溶解させられ、M e O H中のH C l (2 0 m L , 1 . 2 5 M) により処理された。M e O H / E t O A c からの再結晶により、(8 1) が固体として与えられた (0 . 2 4 7 g , 3 6 %) 。

20

【 0 2 0 9 】

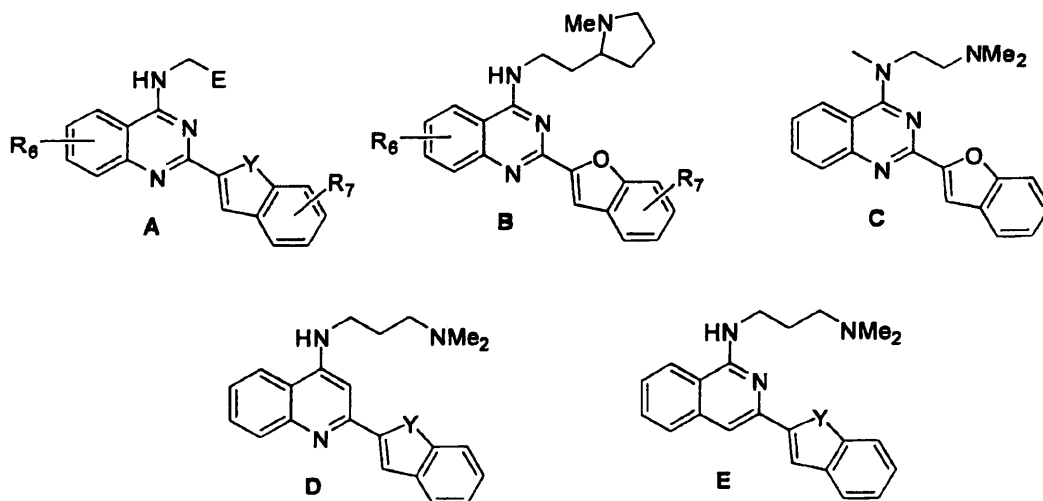
^1H NMR (DMSO- d_6) ppm 10.34 (bs, 1H), 8.34 (d, 1H, $J=8.3$ Hz), 7.87 (d, 1H, $J=7.8$ Hz), 7.64-7.75 (m, 3H), 7.51-7.58 (m, 3H), 7.36 (td, 1H, $J=7.3, 1.3$ Hz), 7.29 (td, 1H, $J=7.6, 0.9$ Hz), 3.73 (bt, 2H, $J=6.5$ Hz), 3.17-3.24 (m, 2H), 2.76 (d, 6H, $J=4.9$ Hz), 2.12-2.21 (m, 2H). ACPI-MS 実測値: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 346$.

30

【 0 2 1 0 】

【表 1 A】

本発明を代表する化合物の詳細



No	Fm	R ₆	R ₇	Y	E
1	A	H	H	O	CH ₂ NMe ₂
2	C	-	-	-	-
3	A	H	H	O	(CH ₂) ₂ NMe ₂
4	A	H	N	O	(CH ₂) ₃ NMe ₂
5	A	H	H	O	(CH ₂) ₂ NEt ₂
6	A	H	H	O	(CH ₂) ₂ NPr ₂
7	A	H	H	O	(CH ₂) ₂ N[(CH ₂) ₂ OH] ₂
8	A	H	H	O	(CH ₂) ₂ Nmorph
9	A	H	H	O	(CH ₂) ₂ [4-Mepipz]
10	A	H	H	O	(CH ₂) ₂ [ピロリジン]
11	A	H	H	O	(CH ₂) ₂ NH(シクロプロピル)
12	A	H	H	O	(CH ₂) ₂ NHMe
13	A	H	H	O	(CH ₂) ₂ NHEt
14	A	H	H	O	C(Me) ₂ CH ₂ NMe ₂
15	A	5-アザ	H	O	(CH ₂) ₂ NMe ₂
16	A	5-Me	H	O	(CH ₂) ₂ NMe ₂
17	A	5-OMe	H	O	(CH ₂) ₂ NMe ₂

【 0 2 1 1 】

【表 1 B】

18	A	5-Cl	H	O	(CH ₂) ₂ NMe ₂
19	A	5-NO ₂	H	O	(CH ₂) ₂ NMe ₂
20	A	5-NH ₂	H	O	(CH ₂) ₂ NMe ₂
21	A	5-CONH(CH ₂) ₃ NMe ₂	H	O	(CH ₂) ₂ NMe ₂
22	A	6-アザ	H	O	(CH ₂) ₂ NMe ₂
23	A	6-Me	H	O	(CH ₂) ₂ NMe ₂
24	A	6-CF ₃	H	O	(CH ₂) ₂ NMe ₂
25	A	6-OMe	H	O	(CH ₂) ₂ NMe ₂
26	A	6-F	H	O	(CH ₂) ₂ NMe ₂
27	A	6-Cl	H	O	(CH ₂) ₂ NMe ₂
28	A	6-Br	H	O	(CH ₂) ₂ NMe ₂
29	A	6-NO ₂	H	O	(CH ₂) ₂ NMe ₂
30	A	6-NH ₂	H	O	(CH ₂) ₂ NMe ₂
31	A	6-CN	H	O	(CH ₂) ₂ NMe ₂
32	A	6-CONH ₂	H	O	(CH ₂) ₂ NMe ₂
33	A	7-アザ	H	O	(CH ₂) ₂ NMe ₂
34	A	7-Me	H	O	(CH ₂) ₂ NMe ₂
35	A	7-CF ₃	H	O	(CH ₂) ₂ NMe ₂
36	A	7-OMe	H	O	(CH ₂) ₂ NMe ₂
37	A	7-F	H	O	(CH ₂) ₂ NMe ₂
38	A	7-Cl	H	O	(CH ₂) ₂ NMe ₂
39	A	7-Br	H	O	(CH ₂) ₂ NMe ₂
40	A	7-NO ₂	H	O	(CH ₂) ₂ NMe ₂
41	A	7-NH ₂	H	O	(CH ₂) ₂ NMe ₂
42	A	7-CN	H	O	(CH ₂) ₂ NMe ₂
43	A	7-CONH ₂	H	O	(CH ₂) ₂ NMe ₂
44	A	8-アザ	H	O	(CH ₂) ₂ NMe ₂
45	A	8-Me	H	O	(CH ₂) ₂ NMe ₂
46	A	8-Ph	H	O	(CH ₂) ₂ NMe ₂
47	A	8-CF ₃	H	O	(CH ₂) ₂ NMe ₂
48	A	8-OMe	H	O	(CH ₂) ₂ NMe ₂
49	A	8-Cl	H	O	(CH ₂) ₂ NMe ₂

10

20

30

40

【 0 2 1 2 】

【表 1 C】

50	A	8-NO ₂	H	O	(CH ₂) ₂ NMe ₂
51	A	8-NH ₂	H	O	(CH ₂) ₂ NMe ₂
52	A	8-CN	H	O	(CH ₂) ₂ NMe ₂
53	A	8-CONH ₂	H	O	(CH ₂) ₂ NMe ₂
54	A	6,7-benz	H	O	(CH ₂) ₂ NMe ₂
55	A	6,7-diCl	H	O	(CH ₂) ₂ NMe ₂
56	A	6,8-diCl	H	O	(CH ₂) ₂ NMe ₂
57	A	6,8-diBr	H	O	(CH ₂) ₂ NMe ₂
58	A	7,8-diMe	H	O	(CH ₂) ₂ NMe ₂
59	A	7,8-diOMe	H	O	(CH ₂) ₂ NMe ₂
60	A	H	3'-Me	O	(CH ₂) ₂ NMe ₂
61	A	H	4'-Cl,5'-OMe,	O	(CH ₂) ₂ NMe ₂
62	A	H	5'-OMe	O	(CH ₂) ₂ NMe ₂
63	A	H	5'-Me	O	(CH ₂) ₂ NMe ₂
64	A	H	5'-Cl	O	(CH ₂) ₂ NMe ₂
65	A	H	5'-Br	O	(CH ₂) ₂ NMe ₂
66	A	H	6'-OMe	O	(CH ₂) ₂ NMe ₂
67	A	H	7'-Me	O	(CH ₂) ₂ NMe ₂
68	A	H	7'-OMe	O	(CH ₂) ₂ NMe ₂
69	A	8-Me	3'-Me	O	(CH ₂) ₂ NMe ₂
70	A	H	5'-OMe	NH	(CH ₂) ₂ NMe ₂
71	A	H	5'-OMe	NMe	(CH ₂) ₂ NMe ₂
72	A	H	H	NH	(CH ₂) ₂ NMe ₂
73	A	H	H	NH	(CH ₂) ₂ Nmorph
74	A	H	H	NMe	(CH ₂) ₂ NMe ₂
75	A	H	H	S	(CH ₂) ₂ NMe ₂
76	A	H	H	CH=N	(CH ₂) ₂ NMe ₂
77	A	H	H	CH=CH	(CH ₂) ₂ NMe ₂
78	B	H	H	-	-
79	B	7,8-diMe	H	-	-
80	D	-	-	-	-
81	E	-	-	-	-

10

20

30

40

【 0 2 1 3 】

(本発明の化合物の生物学的活性)

インビトロアッセイの説明：このプロトコルは、主要な p 5 3 機能の一つの回復、細胞分裂周期の S 期（DNA 複製）への調節的な参入（entry）の回復を測定するために用いられた新規なアッセイを用いる。任意の特定の理解に縛られることはないが、これらの化合物は、DNA 損傷に応答した p 2 1^{W A F 1} タンパク質の誘導を通じた細胞分裂周期の G₁ 期における細胞周期の停止を誘導する既知の p 5 3 の能力を回復させるように作用し得ることが考えられる（Levine. Cell 1997, 88, 323-31）。腫瘍細胞系の対数増殖期の培養物は、細胞分裂阻害剤の存在下に放射線が照射され（細胞分裂による G₁ 期細胞の発

50

生を防ぐため)、次いで、ほぼ1回の細胞分裂の時間の間に生育することが可能にされる。p53機能が存在するならば、p21^{WAF1}タンパク質の誘導の結果として、それは、細胞分裂周期のG₁期からS期までの細胞の進行を阻害するだろう。p53機能が欠けているならば、インキュベーションの終了時には細胞分裂周期のG₁期の細胞はほとんどまたは全くないだろう。p53機能が完全に回復させられたならば、細胞分裂周期のG₁期の細胞の比率は、放射線が照射されなかった細胞のものに近いだろう。p53機能を回復させる個々の薬物の能力は、したがって、放射線非照射細胞の陽性コントロールおよび放射線照射および有糸分裂阻害剤の組合せにより処理された細胞の陰性コントロールに対して評価される。

【0214】

腫瘍細胞系の対数増殖期の培養物は、この研究所において確立された標準細胞培養条件を用いて、100 mmプレート(10 mL)上のインシュリン・トランスフェリン・亜セレン酸塩増殖培地に、10⁴細胞/mLの密度で塗布される(Marshall et al., Oncol Res 1994, 5, 301-9)。試験化合物は、20 μMまでの範囲の濃度でいくつかの培養物に加えられる。抗癌薬物であるパクリタキセル(タキソール)が、細胞分裂の阻害剤として用いられ、200 nMの濃度でいくつかの培養物に加えられる。培養物は、9 Grayの用量で示される所で放射線照射される。放射線照射の後、培養物は、37 °Cで24時間にわたってインキュベートされ、細胞は採取され、1回洗浄され、100%メタノールに-20 °Cで、5 × 10⁵細胞/mLの密度で終夜にわたり固定される。細胞は、2%のウシ胎仔血清を有するリン酸緩衝食塩水中で洗浄することによって再水和され、次いで、RNアーゼA(0.25 mg/mL)と共に37 °Cで30分間にわたってインキュベートされる。次いで、細胞は洗浄され、0.1 mMのEDTAおよび25 μg/mLのヨウ化プロピジオジムを含有するリン酸緩衝食塩水中に再懸濁させられる。周期分析(赤色蛍光)は、Becton Dickinson(Mountain View, CA)FACScanフローサイトメータを用いて行われる。細胞DNA量の統計データは、Modifitソフトウェア(Verity Software House, Inc)を用いて分析され、G₁期、S期およびG₂/M期の細胞の比率の推定値および他の細胞物質の推定値が提供される。放射線照射およびパクリタキセルの付与の効果を別々に比較することによって、アッセイは、細胞数の変化、細胞周期の分布および細胞デブリの産生から細胞生育の非特異的阻害の証拠を提供する。

【0215】

放射線照射を受けかつパクリタキセルにより処理された細胞培養物を用いて、G₁期の細胞の比率が、付与された試験化合物の濃度に対してプロットされる。細胞系に応じて、付与された化合物の不存在下のG₁期の細胞の比率は、概して5%未満である(aとして定義される)。活性化化合物の濃度が増加すると、放射線照射もパクリタキセルも受けていないコントロール細胞におけるものに匹敵するレベルに比率が上がる(一般的には40%前後であり、bとして定義される)。試験化合物の50%の活性化濃度(AC-50%)は、培養細胞のG₁期の比率を(a + b)/2の値に回復させる濃度として定義される。

【0216】

放射線照射もパクリタキセルの付与もなしで投与された場合に化合物がG₁期の停止を引き起こさないことを保証するために複数のコントロール実験が行われた。多数の細胞系により行われた他の実験により、野生型p53タンパク質は、薬物の不存在下に放射線がG₁期の停止を引き起こすために必要であることが示された。

【0217】

これらの研究においてNZOV11ヒト卵巣細胞系(以前に出版された(Baguley BC et al., Eur J Cancer 1998, 34, 1086)方法に従ってこの研究所において以前に開発された)が用いられて、薬物のそれぞれの活性が比較された。この細胞系におけるp53タンパク質は突然変異し、アルギニンからグルタミンへの248位のアミノ酸の突然変異の結果として不活性である。これらの化合物のいくつかについてのAC-50%値が表2に示される。他の研究により、化合物(3)は、p53タンパク質の他の部分における突然変異を伴っている多数の他の細胞系においてp53機能を回復させることができることが確立され

10

20

30

40

50

た。

【 0 2 1 8 】

【 表 2 】

表 1 の選択された化合物の生物学的活性度

No	活性度	AC-50% μ M
3	活性有	8.5
29	活性有	12.0
30	活性有	9.5
35	活性有	3.4
45	活性有	5.8
58	活性有	2.7
60	活性有	18.0
75	活性有	8.0
79	活性有	7.5
80	活性有	15.0

表 2 の脚注：AC-50%は、上記のように培養された細胞のG₁期の比率を回復させる薬物の濃度である。

【 0 2 1 9 】

マウスにおける薬理学研究：この計画におけるさらなる検討材料は、重篤な副作用なしでインビボにおいて効果的な血漿濃度が達成され得るかどうかである。制度化された倫理ガイドラインに従う標準条件下にC57Blマウスが維持された。化合物（3）の最大耐量腹腔内単回用量は、異なる用量の薬物をマウスに投与することによって決定され、100 mg / kgであることが見出された。この用量の投与の後、体重損失、毛皮の波打ち現象、挙動変化等の毒性の徴候は観察されなかった。マウス血漿における化合物（3）の濃度の決定についての作用分析の手順は、高速液体クロマトグラフィーおよびイオントラップ質量分析法の検出を用いて開発された。本方法は、この系統の化合物に広く適用可能である。血液サンプルは、末端麻酔下に、100 mg / kgの単回腹腔内用量の前またはその1、2および4時間後に得られた。血漿が調製され、上記に開発された方法を用いて分析された。図1に示されるように、C57Blマウスへの単回腹腔内投与（100 mg / kg）の後に化合物（3）の達成された血漿濃度は、インビトロのp53活性の再構成についてのAC-50%値と同等であった。

【 0 2 2 0 】

p53機能を回復させる能力のインビボの推定：この計画におけるさらなる検討材料は、この系統の構成物が、突然変異p53タンパク質を含有するヒト細胞系の生育を阻害する能力を持つかどうかを測定することである。この検討材料は、化合物（3）（インビトロの証拠がp53機能を回復させる能力について得られ（表2）、薬理的証拠が重篤な副作用なしでインビボにおいて生物学的に関連する血漿濃度について得られた（図1））の使用により対応された。免疫不全（rag1）マウスが、制度化された倫理ガイドラインに従って標準的な条件下に維持された。NZM4細胞系からの細胞（Marshall ES et al., Eur J Cancer 1994; 30A: 1370-1376）が、培養液中で生育させられ、採取された。マウスは、10⁷細胞を皮下注射され、腫瘍は、約5 mmの直径に生育することが可能にされた。

マウスは2 Grayの全身放射線照射を受け、次いで、放射線照射の直後および1および2日後に腹腔内注射により化合物(3)が投与された。毒性の徴候は明確ではなかった。コントロールの動物は、処理を受けないか、または、薬物投与の不存在下に放射線照射を受けた。別個の実験において、この予定において薬物のみにより処理されたrag1マウスにおいて生育する腫瘍は、薬物により処理されなかったマウスにおける腫瘍と同一の速さで生育することが分かった。

【0221】

腫瘍の生育は、腫瘍の小さい寸法と大きい寸法を測定することによって週に3回記録され、腫瘍の容積は、 $0.52 \times (\text{小さい寸法})^2 \times (\text{大きい寸法})$ として算出された。腫瘍の容積は、初期容積に対して規格化され、時間に対してプロットされた。図2は、NZM4ヒト腫瘍異種移植片を有する免疫不全マウスについての成長曲線を示す。マウスは、未処理であるか(黒丸)、2 Grayの放射線照射のみにより処理されたか(白丸)、または、化合物(3)(用量当たり100 mg/kg)と組み合わされた放射線照射により処理されたかのいずれかであった。図2に示されるように、未処理マウスまたは放射線照射(2 Gray)のみを受けたマウスの腫瘍は、同様の速さで生育し、初期の腫瘍容積の3倍に達するための時間は12日であった。放射線照射後第0日、1日、2日についての化合物(3)と共に放射線照射(2 Gray)を受けたマウスからの腫瘍は、(2 Gray)によりよりゆっくりと生育し、初期の腫瘍容積の3倍に達するための時間は17日であった。

10

【0222】

前述の記載の参照が、試薬またはその等価物を有する完全体に対してなされたが、そうした等価物は本明細書において、個々に記載されたかのように援用される。

20

【0223】

本発明は、所定の実施形態および実施例に関連して記載されたが、本発明の意図または範囲を逸脱することなく実施形態および実施例にさらなる改変および変形がなされ得ることが理解されるべきである。

【0224】

本明細書の全体にわたって、文脈上他の意味に解すべき場合を除き、用語「含む(comprise, comprising等)」は、排他的な意味とは対照的に包含的な意味、すなわち、「含むが、これに限定されない」の意味に解釈されるべきである。

30

【0225】

本明細書におけるあらゆる従来技術への参照は、従来技術がニュージーランドにおける共通の一般常識の一部を形成することの承認または任意の示唆の形態として受け取られず、かつ、そのように受け取られるべきではない。

【図面の簡単な説明】

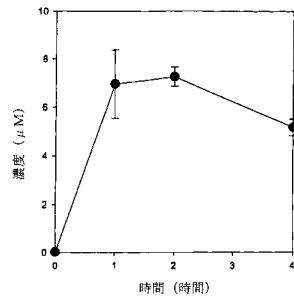
【0226】

【図1】C57B1マウスへの腹腔内単回投与(100 mg/kg)後の時間経過にわたる化合物(3)のインビボの血漿濃度を説明する。

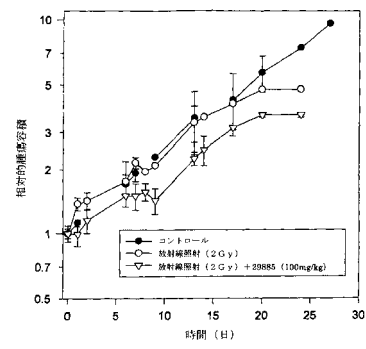
【図2】NZM4ヒト腫瘍異種移植片を有する免疫不全マウスについての成長曲線を説明する。マウスは、未処理であるか(黒丸)、2 Grayの放射線照射のみにより処理されたか(白丸)、または、化合物(3)(用量当たり100 mg/kg)と組み合わされた放射線照射により処理されたかのいずれかであった。

40

【図 1】

**FIGURE 1**

【図 2】

**FIGURE 2**

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/NZ2007/000077

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl.

C07D 407/04 (2006.01)	C07D 239/94 (2006.01)	C07D 409/04 (2006.01)
A61K 31/4706 (2006.01)	C07D 401/04 (2006.01)	C07D 409/06 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)	C07D 401/06 (2006.01)	C07D 413/04 (2006.01)
C07D 215/44 (2006.01)	C07D 403/04 (2006.01)	C07D 413/06 (2006.01)
C07D 215/46 (2006.01)	C07D 403/06 (2006.01)	C07D 417/04 (2006.01)
C07D 217/22 (2006.01)	C07D 405/04 (2006.01)	C07D 417/06 (2006.01)
C07D 239/86 (2006.01)	C07D 405/06 (2006.01)	G01N 33/53 (2006.01)
C07D 239/91 (2006.01)	C07D 407/06 (2006.01)	

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

STN Registry: substructure search based on formulae I, II, and III

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	STN File CA, Abstract 142:219453, & LEE E. S. et al., Heterocyclic Communications (2004), 10(4-5), 325-330 See abstract and CAS RN 69423-29-6	33
X	STN File CA, Abstract 135:344500, & WO 2001/083456 A1 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO. LTD. et al.) 8 November 2001 See abstract and CAS RN 371947-20-5	33, 34



Further documents are listed in the continuation of Box C



See patent family annex

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"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

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"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

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"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

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"&" document member of the same patent family

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

Date of the actual completion of the international search
26 June 2007Date of mailing of the international search report
3 - JUL 2007

Name and mailing address of the ISA/AU

AUSTRALIAN PATENT OFFICE
PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA
E-mail address: pct@ipaustalia.gov.au
Facsimile No. (02) 6285 3929

Authorized officer

G. D. HEARDER

AUSTRALIAN PATENT OFFICE
(ISO 9001 Quality Certified Service)
Telephone No : (02) 6283 2553

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/NZ2007/000077

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	STN File CA, Abstract 126:264070, & SUI Z. et al., Journal of Heterocyclic Chemistry (1997), 34(1), 153-156 See abstract and CAS RN 188690-17-7	33
X	STN File CA, Abstract 121:57466, & HERMECZ I. et al., Heterocycles (1994), 37(2), 903-14 See abstract and CAS RN's 69423-29-6, 155912-24-6	33, 34
X	STN File CA, Abstract 113:97871, & LAL B. et al., Journal of Organic Chemistry (1990), 55(17), 5117-24 See abstract and CAS RN 127819-79-8	33
X	STN File CA, Abstract 78:29771, & US 3897432 A (MERCK AND CO. INC.) 29 July 1975 See abstract and CAS RN's 39561-02-9, 39561-03-0, 39561-11-0	33
X A	STN File CA, Abstract 137:154942, & WO 2002/062767 A1 (JAPAN ENERGY CORP.) 15 August 2002 See abstract and CAS RN 445402-32-4	30 1-29, 31-35

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/NZ2007/000077

This Annex lists the known "A" publication level patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent Document Cited in Search Report				Patent Family Member			
WO	2001/083456	AU	52610/01	CA	2407593	CN	1426398
		CN	1629145	EP	1277738	JP	2005120102
US	3897432	DE	2219408	FR	2133979	GB	1356763
		NL	7204972				
WO	2002/062767	NONE					
Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.							
END OF ANNEX							

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 239/94 (2006.01)		C 0 7 D 239/94	4 C 0 8 6
C 0 7 D 405/14 (2006.01)		C 0 7 D 405/14	
C 0 7 D 217/22 (2006.01)		C 0 7 D 217/22	
A 6 1 K 31/517 (2006.01)		A 6 1 K 31/517	
A 6 1 K 31/4706 (2006.01)		A 6 1 K 31/4706	
A 6 1 K 31/472 (2006.01)		A 6 1 K 31/472	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)		A 6 1 K 45/00	
A 6 1 K 9/20 (2006.01)		A 6 1 K 9/20	
A 6 1 K 9/48 (2006.01)		A 6 1 K 9/48	
A 6 1 K 9/14 (2006.01)		A 6 1 K 9/14	
A 6 1 K 9/08 (2006.01)		A 6 1 K 9/08	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)		A 6 1 P 43/00	1 0 5
A 6 1 P 35/00 (2006.01)		A 6 1 P 35/00	

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

(72)発明者 デニー ウィリアム アレキサンダー
 ニュー・ジーランド国 オークランド パ克蘭ガ ゴサマー ドライヴ 1 6 5

(72)発明者 バグリー ブルース チャールズ
 ニュー・ジーランド国 オークランド リムエラ バセット ロード 7 4 エイ

(72)発明者 マーシャル エレイン シャーリー
 ニュー・ジーランド国 オークランド アールディー3 ドゥルリー トタラ ロード 1 5 3
 エイ

(72)発明者 サザーランド ハミッシュ スコット
 ニュー・ジーランド国 オークランド ティトランギ オネディン プレイス 4 7

F ターム(参考) 4C031 LA01

4C034 AL03

4C063 AA01 AA03 BB01 CC31 CC76 CC94 DD06 DD14 DD31 EE01

4C076 AA12 AA29 AA36 AA53 BB01 BB13 BB16 CC26 CC27

4C084 AA19 AA23 AA24 MA02 MA17 MA35 MA37 MA43 MA52 MA66

NA14 ZB212 ZB262

4C086 AA01 AA02 AA03 BC28 BC30 BC46 GA02 GA04 GA07 MA01

MA02 MA03 MA04 MA07 MA17 MA35 MA37 MA43 MA52 MA66

NA14 ZB21 ZB26