

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4537500号
(P4537500)

(45) 発行日 平成22年9月1日 (2010.9.1)

(24) 登録日 平成22年6月25日 (2010.6.25)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 215/54 (2006.01)

C O 7 D 215/54 C S P

C O 7 D 215/56 (2006.01)

C O 7 D 215/56

C O 7 D 401/12 (2006.01)

C O 7 D 401/12

C O 7 D 491/056 (2006.01)

C O 7 D 491/056

A 6 1 K 31/47 (2006.01)

A 6 1 K 31/47

請求項の数 55 (全 156 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平10-541981
 (86) (22) 出願日 平成10年4月2日 (1998.4.2)
 (65) 公表番号 特表2001-519788 (P2001-519788A)
 (43) 公表日 平成13年10月23日 (2001.10.23)
 (86) 国際出願番号 PCT/US1998/006480
 (87) 国際公開番号 WO1998/043960
 (87) 国際公開日 平成10年10月8日 (1998.10.8)
 審査請求日 平成17年4月1日 (2005.4.1)
 (31) 優先権主張番号 08/826,604
 (32) 優先日 平成9年4月3日 (1997.4.3)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者

ワイス・ホールディングズ・コーポレイ
 ション
 アメリカ合衆国ニュージャージー州079
 40-0874マディソン・ファイブジラ
 ルダファームス

(74) 代理人

弁理士 青山 篠

(74) 代理人

弁理士 田中 光雄

(72) 発明者

ウィスナー, アラン
 アメリカ合衆国10502ニューヨーク州
 アーズレー、ウッド・アベニュー31番

最終頁に続く

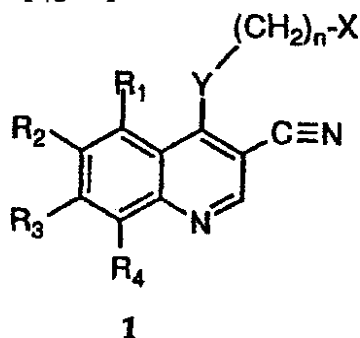
(54) 【発明の名称】 置換3-シアノキノリン

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式：

【化1】



〔式中、Xは、所望により、1個またはそれ以上の炭素数1～6のアルキル基で置換されていてもよい、炭素数3～7のシクロアルキル；あるいは、ピリジニル環、ピリミジニル環またはフェニル環；ここで、ピリジニル環、ピリミジニル環またはフェニル環は、所望により、ハロゲン、炭素数1～6のアルキル、炭素数2～6のアルケニル、炭素数2～6のアルキニル、アジド、炭素数1～6のヒドロキシアルキル、ハロメチル、炭素数2～7のアルコキシメチル、炭素数2～7のアルカノイルオキシメチル、炭素数1～6のアルコキシ、炭素数1～6のアルキルチオ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ

、カルボキシ、炭素数 2 ~ 7 のアルコキシカルボニル、炭素数 2 ~ 7 のアルキルカルボニル、フェノキシ、フェニル、チオフェノキシ、ベンゾイル、ベンジル、アミノ、炭素数 1 ~ 6 のアルキルアミノ、炭素数 2 ~ 12 のジアルキルアミノ、フェニルアミノ、ベンジルアミノ、炭素数 1 ~ 6 のアルカノイルアミノ、炭素数 3 ~ 8 のアルケノイルアミノ、炭素数 3 ~ 8 のアルキノイルアミノおよびベンゾイルアミノからなる群から選択される置換基で一置換、二置換または三置換されていてもよい；

n は、0 ~ 1；

Y は、-NH-、-O-、-S-または-NR-；

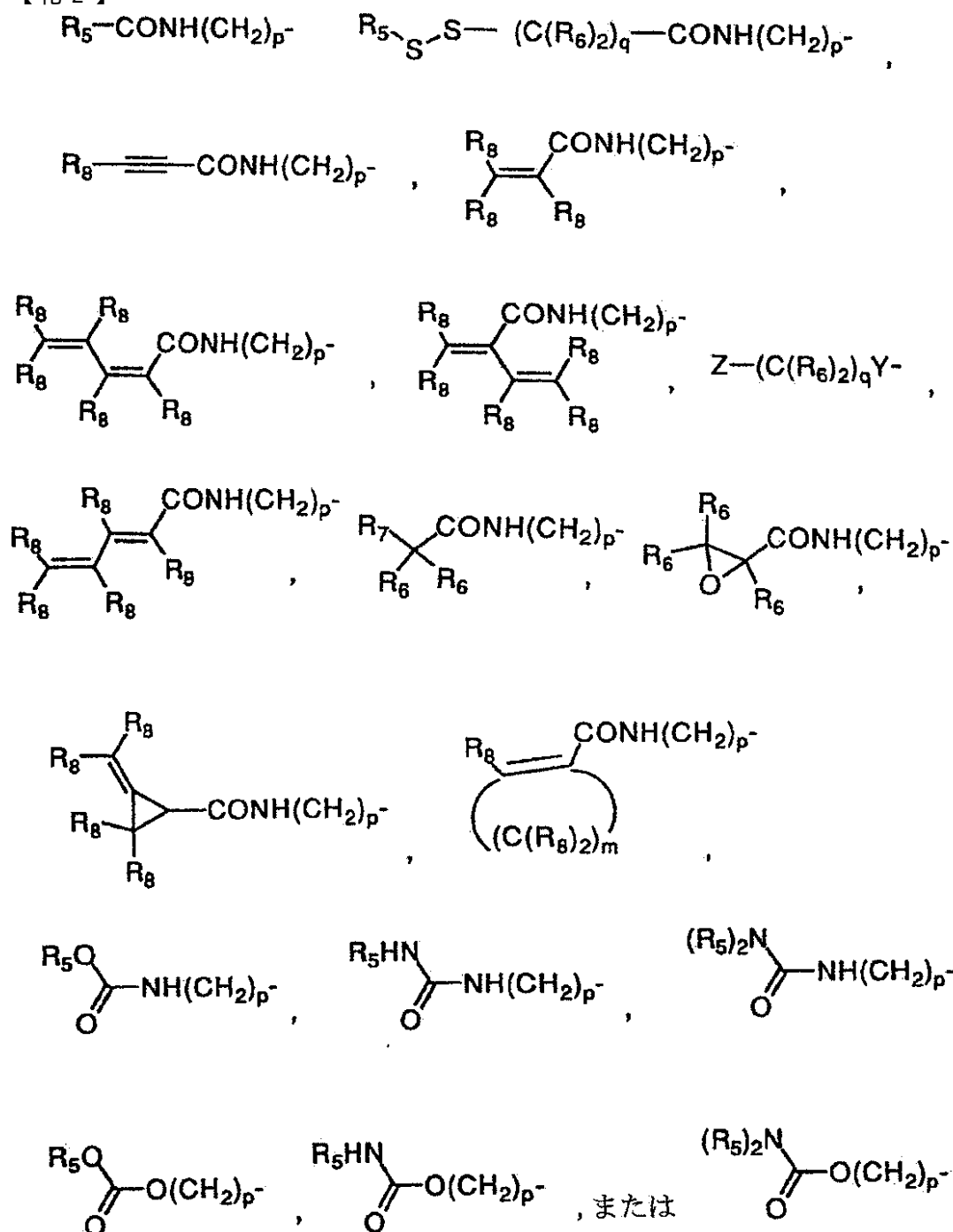
R は、炭素数 1 ~ 6 のアルキル；

R₁、R₂、R₃およびR₄は、各々独立して、水素、ハロゲン、炭素数 1 ~ 6 のアルキル、炭素数 2 ~ 6 のアルケニル、炭素数 2 ~ 6 のアルキニル、炭素数 2 ~ 6 のアルケニルオキシ、炭素数 2 ~ 6 のアルキニルオキシ、ヒドロキシメチル、ハロメチル、炭素数 1 ~ 6 のアルカノイルオキシ、炭素数 3 ~ 8 のアルケノイルオキシ、炭素数 3 ~ 8 のアルキノイルオキシ、炭素数 2 ~ 7 のアルカノイルオキシメチル、炭素数 4 ~ 9 のアルケノイルオキシメチル、炭素数 4 ~ 9 のアルキノイルオキシメチル、炭素数 2 ~ 7 のアルコキシメチル、炭素数 1 ~ 6 のアルコキシ、炭素数 1 ~ 6 のアルキルチオ、炭素数 1 ~ 6 のアルキルスルフィニル、炭素数 1 ~ 6 のアルキルスルホニル、炭素数 1 ~ 6 のアルキルスルホンアミド、炭素数 2 ~ 6 のアルケニルスルホンアミド、炭素数 2 ~ 6 のアルキニルスルホンアミド、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、カルボキシ、炭素数 2 ~ 7 のアルコキシカルボニル、炭素数 2 ~ 7 のアルキルカルボニル、フェノキシ、フェニル、チオフェノキシ、ベンジル、アミノ、ヒドロキシアミノ、炭素数 1 ~ 4 のアルコキシアミノ、炭素数 1 ~ 6 のアルキルアミノ、炭素数 2 ~ 12 のジアルキルアミノ、炭素数 1 ~ 4 のアミノアルキル、炭素数 2 ~ 7 のN-アルキルアミノアルキル、炭素数 3 ~ 14 のN,N-ジアルキルアミノアルキル、フェニルアミノ、ベンジルアミノ、

10

20

【化 2】



R_5 は、炭素数1～6のアルキル、所望により、1個またはそれ以上のハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル；フェニル、あるいは、所望により、1個またはそれ以上のハロゲン原子、炭素数1～6のアルコキシ基、トリフルオロメチル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基または炭素数1～6のアルキル基で置換されていてもよいフェニル；

R_6 は、水素、炭素数1～6のアルキルまたは炭素数2～6のアルケニル；

R_7 は、クロロまたはブromo；

R_8 は、水素、炭素数1～6のアルキル、炭素数1～6のアミノアルキル、炭素数2～9のN-アルキルアミノアルキル、炭素数3～12のN,N-ジアルキルアミノアルキル、炭素数4～12のN-シクロアルキルアミノアルキル、炭素数5～18のN-シクロアルキル-N-アルキルアミノアルキル、炭素数7～18のN,N-ジシクロアルキルアミノアルキル、モルホリノ-N-アルキル（ここで、アルキル基は炭素数1～6）、ピペリジノ-N-アルキル（ここで、アルキル基は炭素数1～6）、N-アルキル-ピペラジノ-N-アルキル（ここで、各アルキル基は炭素数1～6）、炭素数3～11のアザシクロアルキル-N-アルキル

10

20

30

40

50

ル、炭素数 1 ~ 6 のヒドロキシアシル、炭素数 2 ~ 8 のアルコキシアシル、カルボキシ、炭素数 1 ~ 6 のアルコキシカルボニル、フェニル、炭素数 2 ~ 7 のアルキルカルボニル、クロロ、フルオロまたはブロモ；

Z は、アミノ、ヒドロキシ、炭素数 1 ~ 6 のアルコキシ、アルキルアミノ（ここで、アルキル部分は炭素数 1 ~ 6）、ジアルキルアミノ（ここで、各アルキル部分は炭素数 1 ~ 6）、モルホリノ、ピペラジノ、N-アルキルピペラジノ（ここで、アルキル部分は炭素数 1 ~ 6）またはピロリジノ；

m = 1 ~ 4、q = 1 ~ 3 および p = 0 ~ 3；

隣接する炭素原子上に位置する置換基 R₁、R₂、R₃ または R₄ のいずれかは、共に、二価の基 -O-C(R₈)₂-O- であり得る]

で示される化合物またはその医薬上許容される塩（ただし、Y が -NH- であり、R₁、R₂、R₃ および R₄ が水素であり、かつ n が 0 のとき、X は 2-メチルフェニルではなく；Y が -NH- であり、R₁、R₂ および R₄ が水素であり、R₃ が塩素であり、かつ n が 0 のとき、X はフェニルまたは 3-クロロフェニルではなく；さらには Y が -NH であり、R₁、R₂ および R₃ が水素であり、R₄ が R₅-CONH(CH₂)_p- であり、R₅ が 2, 6-ジクロロフェニルであり、n が 1 で、かつ p が 0 のとき、X はピリジン-2-イルではない）。

【請求項 2】

Y が -NH- であり、かつ n = 0 である請求項 1 記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項 3】

X が所望により置換されていてもよいフェニルである請求項 2 記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項 4】

R₁ および R₄ が水素である請求項 3 記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項 5】

4-[(3-ブロモフェニル) アミノ]-6, 7-ジエトキシ-3-キノリンカルボニトリルである請求項 1 記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項 6】

4-ジメチルアミノ-ブタ-2-エン酸 [4-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニルアミノ)-3-シアノ-7-メトキシ-キノリン-6-イル]-アミドである請求項 1 記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項 7】

4-ジエチルアミノ-ブタ-2-エン酸 [4-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニルアミノ)-3-シアノ-7-メトキシ-キノリン-6-イル]-アミドである請求項 1 記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項 8】

4-ジメチルアミノ-ブタ-2-エン酸 [4-(3-ブロモ-4-フルオロ-フェニルアミノ)-3-シアノ-7-メトキシ-キノリン-6-イル]-アミドである請求項 1 記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項 9】

4-ジメチルアミノ-ブタ-2-エン酸 [4-(3-ブロモ-フェニルアミノ)-3-シアノ-7-エトキシ-キノリン-6-イル]-アミドである請求項 1 記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項 10】

4-ジエチルアミノ-ブタ-2-エン酸 [4-(3-ブロモ-フェニルアミノ)-3-シアノ-7-エトキシ-キノリン-6-イル]-アミドである請求項 1 記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項 11】

4-モルホリン-4-イル-ブタ-2-エン酸 [4-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニルアミノ

10

20

30

40

50

)-3-シアノ-7-メトキシ-キノリン-6-イル]-アミドである請求項1記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項12】

4-ジメチルアミノ-ブタ-2-エン酸[4-(3-ブロモ-フェニルアミノ)-3-シアノ-7-メトキシ-キノリン-6-イル]-アミドである請求項1記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項13】

N-[4-[(3-ブロモフェニル)アミノ]-3-シアノ-6-キノリニル]-4-メトキシ-2-ブチンアミドである請求項1記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項14】

N-{4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-3-シアノ-6-キノリニル}-4-ジメチルアミノ-2-ブテンアミドである請求項1記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項15】

- a) 4-[(3-ブロモフェニル)アミノ]-7-メトキシ-3-キノリンカルボニトリル；
- b) 4-[(3-ブロモフェニル)アミノ]-7-メトキシ-6-ニトロ-3-キノリンカルボニトリル；
- c) 6-アミノ-4-[(3-ブロモフェニル)アミノ]-7-メトキシ-3-キノリンカルボニトリル；
- d) N-[4-[(3-ブロモフェニル)アミノ]-3-シアノ-7-メトキシ-6-キノリニル]-2-ブチンアミド；
- e) N-[4-[(3-ブロモフェニル)アミノ]-3-シアノ-7-メトキシ-6-キノリニル]-2-プロペンアミド；
- f) 4-[(3-ブロモフェニル)アミノ]-6-ニトロ-3-キノリンカルボニトリル；
- g) 6-アミノ-4-[(3-ブロモフェニル)アミノ]-3-キノリンカルボニトリル；
- h) N-[4-[(3-ブロモフェニル)アミノ]-3-シアノ-6-キノリニル]-2-ブチンアミド；
- i) N-[4-[(3-ブロモフェニル)アミノ]-3-シアノ-6-キノリニル]アセトアミド；
- j) N-[4-[(3-ブロモフェニル)アミノ]-3-シアノ-6-キノリニル]ブタンアミド；
- k) N-[4-[(3-ブロモフェニル)アミノ]-3-シアノ-6-キノリニル]-2-プロペンアミド；
- l) N-[4-[(3-ブロモフェニル)アミノ]-3-シアノ-6-キノリニル]-2-クロロアセトアミド；
- m) 4-[(3,4-ジブロモフェニル)アミノ]-6-ニトロ-3-キノリンカルボニトリル；
- n) 6-アミノ-4-[(3,4-ジブロモフェニル)アミノ]-3-キノリンカルボニトリル；
- o) N-[4-[(3,4-ジブロモフェニル)アミノ]-3-シアノ-6-キノリニル]-2-ブチンアミド；
- p) 6-ニトロ-4-[(3-トリフルオロメチルフェニル)アミノ]-3-キノリンカルボニトリル；
- q) 6-アミノ-4-[(3-トリフルオロメチルフェニル)アミノ]-3-キノリンカルボニトリル；
- r) N-[4-[(3-トリフルオロメチルフェニル)アミノ]-3-シアノ-6-キノリニル]-2-ブチンアミド；
- s) 4-[(3-ブロモフェニル)アミノ]-6,7-ジメトキシ-3-キノリンカルボニトリル；
- t) 4-[(3-フルオロフェニル)アミノ]-6,7-ジメトキシ-3-キノリンカルボニト

10

20

30

40

50

リル；

u) 4-(シクロヘキシルアミノ)-6,7-ジメトキシ-3-キノリンカルボニトリル；

v) 4-[(3-ブロモフェニル)アミノ]-6,7-ジヒドロキシ-3-キノリンカルボニトリル；

w) 8-[(3-ブロモフェニル)アミノ]-[1,3]-ジオキソロ[4,5-g]キノリン-7-カルボニトリル；

x) 4-[(3-クロロフェニル)アミノ]-6,7-ジメトキシ-3-キノリンカルボニトリル；

y) 4-[(3-トリフルオロメチルフェニル)アミノ]-6,7-ジメトキシ-3-キノリンカルボニトリル；

10

z) 4-[(3,4-ジメトキシフェニル)アミノ]-6,7-ジメトキシ-3-キノリンカルボニトリル；

aa) 4-[ベンジルアミノ]-6,7-ジメトキシ-3-キノリンカルボニトリル；

bb) 4-[(3-シアノフェニル)アミノ]-6,7-ジメトキシ-3-キノリンカルボニトリル；

cc) 4-[(4-フルオロフェニル)アミノ]-6,7-ジメトキシ-3-キノリンカルボニトリル；

dd) 4-[(3-(ヒドロキシメチル)フェニル)アミノ]-6,7-ジメトキシ-3-キノリンカルボニトリル；

ee) 4-(3-ブロモフェノキシ)-6,7-ジメトキシ-3-キノリンカルボニトリル；

20

ff) 4-[(4-ブロモフェニル)スルファニル]-6,7-ジメトキシ-3-キノリンカルボニトリル；

gg) N-[4-[(3-ブロモフェニル)アミノ]-3-シアノ-6-キノリニル]-3(E)-クロロ-2-プロペンアミド；

hh) N-[4-[(3-ブロモフェニル)アミノ]-3-シアノ-6-キノリニル]-3(Z)-クロロ-2-プロペンアミド；

ii) N-[4-[(3-ブロモフェニル)アミノ]-3-シアノ-6-キノリニル]-2-メチル-2-プロペンアミド；

jj) N-[4-[(3,4-ジブロモフェニル)アミノ]-3-シアノ-6-キノリニル]-2-プロペンアミド；

30

kk) N-[4-[(5-ブロモ-3-ピリジニル)アミノ]-6,7-ジメトキシ-3-キノリンカルボニトリル；

ll) 4-[(3-ブロモフェニル)アミノ]-6,7-ビス(メトキシメトキシ)-3-キノリンカルボニトリル；

mm) N-[4-[(3-ブロモフェニル)アミノ]-3-シアノ-6-キノリニル]-4-ヒドロキシ-2-ブチンアミド；

nn) N-[4-[(3-ブロモフェニル)アミノ]-3-シアノ-6-キノリニル]-4-ホルホルノ-2-ブチンアミド；

oo) N-[4-[(3-ブロモフェニル)アミノ]-3-シアノ-6-キノリニル]-4-ジメチルアミノ-2-ブチンアミド；

40

pp) N-[4-[(3-ブロモフェニル)アミノ]-3-シアノ-6-キノリニル]-4-メトキシ-2-ブチンアミド；

qq) 4-(3-ブロモフェニルメチルアミノ)-6,7-ジエトキシ-3-キノリンカルボニトリル；

rr) 4-(フェニルメチルアミノ)-6,7-ジエトキシ-3-キノリンカルボニトリル；

ss) 4-(3,4-ジメトキシフェニルメチルアミノ)-6,7-ジエトキシ-3-キノリンカルボニトリル；

tt) 4-(3,4-ジクロロフェニルメチルアミノ)-6,7-ジエトキシ-3-キノリンカルボニトリル；

uu) 4-メトキシブタ-2-エン酸[4-(3-ブロモ-フェニルアミノ)-3-シアノ-キノリ

50

ン-6-イル]-アミド；

vv) 4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニルアミノ)-7-(3-クロロ-プロポキシ)-6-メトキシキノリン-3-カルボニトリル；

ww) 4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニルアミノ)-6-メトキシ-7-(3-モルホリン-4-イル-プロポキシ)-キノリン-3-カルボニトリル；

xx) 7-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-4-(3-ヒドロキシ-4-メチル-フェニルアミノ)-6-メトキシ-キノリン-3-カルボニトリル；

yy) 4-(3-ヒドロキシ-4-メチル-フェニルアミノ)-6-メトキシ-7-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-キノリン-3-カルボニトリル；または

zz) 4-(4-クロロ-2-フルオロ-5-ヒドロキシ-フェニルアミノ)-7-(3-ジメチルアミノプロポキシ)-6-メトキシ-キノリン-3-カルボニトリル

10

である請求項1記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項16】

a) 4-(4-クロロ-2-フルオロ-5-ヒドロキシ-フェニルアミノ)-6-メトキシ-7-(3-モルホリン-4-イル-プロポキシ)キノリン-3-カルボニトリル；

b) 4-(4-クロロ-2-フルオロ-5-ヒドロキシ-フェニルアミノ)-7-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-6-メトキシ-キノリン-3-カルボニトリル；

c) 4-(4-クロロ-2-フルオロ-5-ヒドロキシ-フェニルアミノ)-6-メトキシ-7-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-キノリン-3-カルボニトリル；

d) N-[3-シアノ-4-(3-フルオロフェニルアミノ)キノリン-6-イル]アクリルアミド；

20

e) 6,7-ジメトキシ4-(3-ニトロフェニルアミノ)キノリン-3-カルボニトリル；

f) 4-(3-ブロモフェニルアミノ)-6-エトキシ-7-メトキシキノリン-3-カルボニトリル；

g) 6-エトキシ-4-(3-ヒドロキシ-4-メチルフェニルアミノ)-7-メトキシキノリン-3-カルボニトリル；

h) 4-ジメチルアミノ-ブタ-2-エン酸[4-(3-ブロモ-フェニルアミノ)-3-シアノ-キノリン-6-イル]-アミド；

i) 4-ジエチルアミノ-ブタ-2-エン酸[4-(3-ブロモ-フェニルアミノ)-3-シアノ-キノリン-6-イル]-アミド；

30

j) 4-メチルアミノ-ブタ-2-エン酸[4-(3-ブロモ-フェニルアミノ)-3-シアノ-キノリン-6-イル]-アミド；

k) 4-[(3-ブロモフェニル)アミノ]-8-メチル-6-ニトロ-3-キノリンカルボニトリル；

l) 4-[(3-ブロモフェニル)アミノ]-8-ジメチルアミノメチル-6-ニトロ-3-キノリンカルボニトリル；

m) 6-アミノ-4-[(3-ブロモフェニル)アミノ]-8-ジメチルアミノメチル-3-キノリンカルボニトリル；

n) N-{4-[(3-ブロモフェニル)アミノ]-3-シアノ-8-ジメチルアミノメチル-6-キノリニル}-2-ブチンアミド；

40

o) N-{4-[(3-ブロモフェニル)アミノ]-3-シアノ-8-ジメチルアミノメチル-6-キノリニル}-2-プロペンアミド；

p) N-{4-[(3-ブロモフェニル)アミノ]-3-シアノ-8-ジメチルアミノメチル-6-キノリニル}アセトアミド；

q) 4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-7-メトキシ-6-(モルホリノプロポキシ)-3-キノリンカルボニトリル；

r) 4-[(3-ブロモフェニル)アミノ]-7-メトキシ-6-(モルホリノプロポキシ)-3-キノリンカルボニトリル；

s) 4-[(4-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-7-メトキシ-6-(モルホリノプロポキシ)-3-キノリンカルボニトリル；

50

- t) 4-[(3-ヒドロキシ-4-メチルフェニル) アミノ]-7-メトキシ-6-(モルホリノプロポキシ)-3-キノリンカルボニトリル ;
- u) N-{ 3-シアノ-4-[(3-ヨードフェニル) アミノ]-6-キノリニル }-2-プロペンアミド ;
- v) 6-アミノ-4-[(3-ヨードフェニル) アミノ]-3-キノリンカルボニトリル ;
- w) 4-[(3-ヨードフェニル) アミノ]-6-ニトロ-3-キノリンカルボニトリル ;
- x) N-{ 3-シアノ-4-[(3-メチルフェニル) アミノ]-6-キノリニル }-2-ブチンアミド ;
- y) 6-アミノ-4-[(3-メチルフェニル) アミノ]-3-キノリンカルボニトリル ;
- z) 6-ニトロ-4-[(3-メチルフェニル) アミノ]-3-キノリンカルボニトリル ;
- aa) N-{ 4-[(3-クロロフェニル) アミノ]-3-シアノ-6-キノリニル }-2-プロペンアミド ;
- bb) 6-アミノ-4-[(3-クロロフェニル) アミノ]-3-キノリンカルボニトリル ;
- cc) 4-[(3-クロロフェニル) アミノ]-6-ニトロ-3-キノリンカルボニトリル ;
- dd) N-{ 3-シアノ-4-[(3-メトキシフェニル) アミノ]-6-キノリニル }-2-プロペンアミド ;
- ee) N-{ 3-シアノ-4-[(3-メトキシフェニル) アミノ]-6-キノリニル }-2-ブチンアミド ;
- ff) N-{ 3-シアノ-4-[(3-メトキシフェニル) アミノ]-6-キノリニル }-4-ピペリジノ-2-ブチンアミド ;
- gg) 6-アミノ-4-[(3-メトキシフェニル) アミノ]-3-キノリンカルボニトリル ;
- hh) 4-[(3-メトキシフェニル) アミノ]-6-ニトロ-3-キノリンカルボニトリル ;
- ii) N-{ 4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル) アミノ]-3-シアノ-6-キノリニル }-2-ブチンアミド ;
- jj) N-{ 4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル) アミノ]-3-シアノ-6-キノリニル }-2-プロペンアミド ;
- kk) N-{ 4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル) アミノ]-3-シアノ-6-キノリニル }-4-ジエチルアミノ-2-ブテンアミド ;
- ll) N-{ 4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル) アミノ]-3-シアノ-6-キノリニル }-4-モルホリノ-2-ブテンアミド ;
- mm) N-{ 4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル) アミノ]-3-シアノ-6-キノリニル }-2-モルホリン-4-イルメチル-2-プロペンアミド ;
- nn) 6-アミノ-4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル) アミノ]-3-キノリンカルボニトリル ;
- oo) 4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル) アミノ]-6-ニトロ-3-キノリンカルボニトリル ;
- pp) N-{ 4-[(4-ブロモフェニル) アミノ]-3-シアノ-6-キノリニル }-2-プロペンアミド ;
- qq) 6-アミノ-4-[(4-ブロモフェニル) アミノ]-3-キノリンカルボニトリル ;
- rr) [(4-ブロモフェニル) アミノ]-6-ニトロ-3-キノリンカルボニトリル ;
- ss) N-{ 3-シアノ-4-[(3,4-ジフルオロフェニル) アミノ]-6-キノリニル }-2-プロペンアミド ;
- tt) 6-アミノ-4-[(3,4-ジフルオロフェニル) アミノ]-3-キノリンカルボニトリル ;
- uu) 4-[(3,4-ジフルオロフェニル) アミノ]-6-ニトロ-3-キノリンカルボニトリル ;
- ww) N-{ 4-[(3-クロロ-4-チオフェノキシフェニル) アミノ]-3-シアノ-6-キノリニル }-2-ブチンアミド ;
- xx) 6-アミノ-4-[(3-クロロ-4-チオフェノキシフェニル) アミノ]-3-キノリンカルボニトリル ;

10

20

30

40

50

yy) 4-[(3-クロロ-4-チオフェノキシフェニル) アミノ]-6-ニトロ-3-キノリンカルボニトリル; または

zz) N-{ 3-シアノ-4-[(3-シアノフェニル) アミノ]-6-キノリニル }-2-プロペンアミド

である請求項 1 記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項 17】

a) N-{ 3-シアノ-4-[(3-シアノフェニル) アミノ]-6-キノリニル }-4-ピペリジノ-2-ブチンアミド;

b) 6-アミノ-4-[(3-シアノフェニル) アミノ]-3-キノリンカルボニトリル;

c) 4-[(3-シアノフェニル) アミノ]-6-ニトロ-3-キノリンカルボニトリル;

d) N-{ 3-シアノ-4-[(3-エチニルフェニル) アミノ]-6-キノリニル }-2-ブチンアミド;

e) N-{ 3-シアノ-4-[(3-エチニルフェニル) アミノ]-6-キノリニル }-2-プロペンアミド;

f) N-{ 3-シアノ-4-[(3-エチニルフェニル) アミノ]-6-キノリニル }-4-ピペリジノ-2-ブチンアミド;

g) 6-アミノ-4-[(3-エチニルフェニル) アミノ]-3-キノリンカルボニトリル;

h) 4-[(3-エチニルフェニル) アミノ]-6-ニトロ-3-キノリンカルボニトリル;

i) N-{ 4-[(3-プロモフェニル) アミノ]-3-シアノ-6-キノリニル }-4-ピペリジノ-2-ブチンアミド;

j) N-{ 4-[(3-プロモフェニル) アミノ]-3-シアノ-6-キノリニル }-4-ジプロピルアミノ-2-ブチンアミド;

k) N-{ 4-[(3-プロモフェニル) アミノ]-3-シアノ-6-キノリニル }-2-モルホリン-4-イルメチル-2-プロペンアミド;

l) N-{ 4-[(3-プロモ-4-フルオロフェニル) アミノ]-3-シアノ-6-キノリニル }-4-ジメチルアミノ-2-ブチンアミド;

m) N-{ 4-[(3-プロモ-4-フルオロフェニル) アミノ]-3-シアノ-6-キノリニル }-4-ジエチルアミノ-2-ブチンアミド;

n) N-{ 4-[(3-プロモ-4-フルオロフェニル) アミノ]-3-シアノ-6-キノリニル }-4-モルホリノ-2-ブチンアミド;

o) N-{ 4-[(3-プロモ-4-フルオロフェニル) アミノ]-3-シアノ-7-メトキシ-6-キノリニル }-4-モルホリノ-2-ブチンアミド;

p) 4-[(3-プロモフェニル) アミノ]-7-エトキシ-6-メトキシ-3-キノリンカルボニトリル;

q) 7-エトキシ-4-[(3-ヒドロキシ-4-メチルフェニル) アミノ]-6-メトキシ-3-キノリンカルボニトリル;

r) N-[4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル) アミノ]-3-シアノ-6-キノリニル]-4-ジメチルアミノ-(Z)-2-ブチンアミド;

s) N-[4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル) アミノ]-3-シアノ-6-キノリニル]-4-メトキシ-(Z)-2-ブチンアミド;

u) N-[4-[(3-プロモフェニル) アミノ]-3-シアノ-6-キノリニル]-4-ジエチルアミノ-2-ブチンアミド;

v) N-[4-[(3-プロモフェニル) アミノ]-3-シアノ-6-キノリニル]-4-(N-エチルピペラジノ)-2-ブチンアミド;

w) N-[4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル) アミノ]-3-シアノ-6-キノリニル]-4-ジエチルアミノ-2-ブチンアミド;

x) N-[4-[(3-プロモフェニル) アミノ]-3-シアノ-6-キノリニル]-4-(N-メチルピペラジノ)-2-ブチンアミド;

y) N-[4-[(3-プロモフェニル) アミノ]-3-シアノ-6-キノリニル]-4-(N-イソプロピル-N-メチルアミノ)-2-ブチンアミド;

10

20

30

40

50

- z) N-[4-[(3-ブロモフェニル)アミノ]-3-シアノ-6-キノリニル]-4-ジイソ
プロピルアミノ-2-ブチンアミド；
- aa) N-[4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-3-シアノ-6-キノリニル
]-4-ジメチルアミノ-2-ブチンアミド；
- bb) N-[4-[-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-3-シアノ-6-キノリニル
]-4-メトキシ-2-ブチンアミド；
- cc) 4-[(3-ブromo-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-ニトロ-3-キノリンカルボニ
トリル；
- dd) 6-アミノ-4-[(3-ブromo-4-フルオロフェニル)アミノ]-3-キノリンカルボニ
トリル；
- ee) N-[4-[(3-ブromo-4-フルオロフェニル)アミノ]-3-シアノ-6-キノリニル
]-4-ジメチルアミノ-2-ブチンアミド；
- ff) 4-ジエチルアミノ-ブタ-2-エン酸[4-(3-ブromo-フェニルアミノ)-3-シアノ-
7-メトキシ-キノリン-6-イル]-アミド；
- gg) 4-モルホリン-4-イル-ブタ-2-エン酸[4-(3-ブromo-フェニルアミノ)-3-シ
アノ-7-メトキシ-キノリン-6-イル]-アミド；
- hh) 4-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-6-ニトロ-キノリン-
3-カルボニトリル；
- ii) 6-アミノ-4-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-
3-カルボニトリル；
- jj) 4-(3-ブromo-4-フルオロ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-6-ニトロ-キノリン-
3-カルボニトリル；
- kk) 6-アミノ-4-(3-ブromo-4-フルオロ-フェニルアミノ)-7-メトキシキノリン-3
-カルボニトリル；
- ll) 4-ジエチルアミノ-ブタ-2-エン酸[4-(3-ブromo-4-フルオロフェニルアミノ)
-3-シアノ-7-メトキシ-キノリン-6-イル]-アミド；
- mm) 4-(3-ブromo-フェニルアミノ)-7-エトキシ-6-ニトロ-キノリン-3-カルボニ
トリル；
- nn) 6-アミノ-4-(3-ブromo-フェニルアミノ)-7-エトキシ-キノリン-3-カルボニ
トリル；
- pp) 4-モルホリン-4-イル-ブタ-2-エン酸[4-(3-ブromo-フェニルアミノ)-3-シ
アノ-7-エトキシ-キノリン-6-イル]-アミド；
- qq) 6-アミノ-4-(3-ブromo-フェニルアミノ)-8-メトキシ-キノリン-3-カルボニ
トリル；
- tt) 4-ジメチルアミノブタ-2-エン酸[4-(3-ブromo-フェニルアミノ)-3-シアノ-
8-メトキシ-キノリン-6-イル]-アミド；
- uu) 4-ジエチルアミノ-ブタ-2-エン酸[4-(3-ブromo-フェニルアミノ)-3-シアノ-
8-メトキシ-キノリン-6-イル]-アミド；
- vv) 4-モルホリン-4-イル-ブタ-2-エン酸[4-(3-ブromo-フェニルアミノ)-3-シ
アノ-8-メトキシ-キノリン-6-イル]-アミド；
- ww) 4-ジメチルアミノ-ブタ-2-イン酸[4-(3-ブromo-フェニルアミノ)-3-シアノ-
7-メトキシ-キノリン-6-イル]-アミド；
- xx) 4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニルアミノ)-6,7-ジメトキシ-キノリン-3-カ
ルボニトリル；
- yy) 4-(3-ヒドロキシ-4-メチル-フェニルアミノ)-6,7-ジメトキシ-キノリン-3-
カルボニトリル；または
- zz) 4-(3-ジメチルアミノ-フェニルアミノ)-6,7,8-トリメトキシ-キノリン-3-カ
ルボニトリル

である請求項1記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項18】

10

20

30

40

50

- a) 4-(3-ヒドロキシ-4-メチル-フェニルアミノ)-6,7,8-トリメトキシ-キノリン-3-カルボニトリル;
- b) 4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニルアミノ)-6,7,8-トリメトキシ-キノリン-3-カルボニトリル;
- c) 4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニルアミノ)-5,8-ジメトキシ-キノリン-3-カルボニトリル;
- d) 4-(3-ヒドロキシ-4-メチル-フェニルアミノ)-5,8-ジメトキシ-キノリン-3-カルボニトリル;
- e) 4-(3-ブromo-フェニルアミノ)-5,8-ジメトキシ-キノリン-3-カルボニトリル;
- f) 4-(3-ブromo-フェニルアミノ)-6,7,8-トリメトキシ-キノリン-3-カルボニトリル; 10
- g) 4-(3-ジメチルアミノ-フェニルアミノ)-5,8-ジメトキシ-キノリン-3-カルボニトリル;
- h) 4-(4-クロロ-2-フルオロ-5-ヒドロキシ-フェニルアミノ)-5,8-ジメトキシ-キノリン-3-カルボニトリル;
- i) 4-(4-クロロ-2-フルオロ-5-ヒドロキシ-フェニルアミノ)-6,7,8-トリメトキシ-キノリン-3-カルボニトリル;
- j) 4-(3-ヒドロキシ-2-メチルフェニルアミノ)-6,7-ジメトキシ-キノリン-3-カルボニトリル;
- k) 4-(2-ヒドロキシ-6-メチル-フェニルアミノ)-6,7-ジメトキシ-キノリン-3-カルボニトリル; 20
- l) 4-(3-ブromo-4-メチル-フェニルアミノ)-6,7-ジメトキシ-キノリン-3-カルボニトリル;
- m) 4-(3-クロロ-4-ヒドロキシ-フェニルアミノ)-6,7-ジメトキシ-キノリン-3-カルボニトリル;
- n) 6,7-ジメトキシ-4-(2-メチルスルファニル-フェニルアミノ)-キノリン-3-カルボニトリル;
- p) 4-[3-クロロ-4-(フェニルチオ)フェニルアミノ]-6,7-ジエトキシ-3-キノリン-カルボニトリル;
- q) 4-[3-クロロ-4-(フェニルチオ)フェニルアミノ]-6,7-ジメトキシ-3-キノリン-カルボニトリル; 30
- r) 4-(3-クロロ-4-フルオロフェニルアミノ)-6,7-ジエトキシ-3-キノリン-カルボニトリル;
- s) 4-(3-アセチルフェニルアミノ)-6,7-ジエトキシ-3-キノリンカルボニトリル;
- t) 4-(N-メチルフェニルアミノ)-6,7-ジエトキシ-3-キノリンカルボニトリル;
- u) 4-(フェニルアミノ)-6,7-ジエトキシ-3-キノリンカルボニトリル;
- v) 4-(4-フルオロフェニルアミノ)-6,7-ジエトキシ-3-キノリンカルボニトリル;
- w) 4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-6,7-ジエトキシ-3-キノリンカルボニトリル; 40
- x) 4-(3-クロロフェニルアミノ)-6,7-ジエトキシ-3-キノリンカルボニトリル;
- y) 4-(3-フルオロフェニルアミノ)-6,7-ジエトキシ-3-キノリンカルボニトリル;
- z) 4-(3-アミノフェニルアミノ)-6,7-ジメトキシ-3-キノリンカルボニトリル;
- aa) 4-(3-アセトアミドフェニルアミノ)-6,7-ジメトキシ-3-キノリンカルボニトリル;
- bb) 4-[3-(2-ブチノイルアミノ)フェニルアミノ]-6,7-ジメトキシ-3-キノリン-カルボニトリル;
- cc) 4-[3-(ヒドロキシメチル)フェニルアミノ]-6,7-ジメトキシ-3-キノリン-カ 50

ルボニトリル；

dd) 4-[3-(クロロメチル)フェニルアミノ]-6,7-ジメトキシ-3-キノリン-カルボニトリル；

gg) 4-[3-(3-ブromoフェニル)アミノ]-8-メトキシ-3-キノリンカルボニトリル；

hh) 4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニルアミノ)-8-メトキシ-キノリン-3-カルボニトリル；

ii) 4-(3-ヒドロキシ-4-メチル-フェニルアミノ)-8-メトキシ-キノリン-3-カルボニトリル；

jj) 4-(3-ジメチルアミノ-フェニルアミノ)-8-メトキシ-キノリン-3-カルボニトリル；

kk) 4-(4-ブromo-3-ヒドロキシ-フェニルアミノ)-8-メトキシ-キノリン-3-カルボニトリル；

ll) 4-(3-ヒドロキシ-4-メトキシ-フェニルアミノ)-8-メトキシ-キノリン-3-カルボニトリル；

mm) 8-メトキシ-4-(2,4,6-トリフルオロ-フェニルアミノ)-キノリン-3-カルボニトリル；

nn) 4-(3-ヒドロキシ-4-メチル-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボニトリル；

oo) 4-(4-クロロ-2-フルオロ-5-ヒドロキシ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボニトリル；

pp) 4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニルアミノ)-6-メトキシ-キノリン-3-カルボニトリル；

qq) 4-(3-ヒドロキシ-4-メチル-フェニルアミノ)-6-メトキシ-キノリン-3-カルボニトリル；

rr) 4-(4-クロロ-2-フルオロ-5-ヒドロキシ-フェニルアミノ)-6-メトキシ-キノリン-3-カルボニトリル；

ss) 4-(3,5-ジクロロ-4-ヒドロキシ-フェニルアミノ)-6,7-ジメトキシ-キノリン-3-カルボニトリル；

tt) 4-(2-ヒドロキシ-4-メチル-フェニルアミノ)-6,7-ジメトキシ-キノリン-3-カルボニトリル；

uu) 4-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメチル-フェニルアミノ)-6,7-ジメトキシ-キノリン-3-カルボニトリル；

vv) 4-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-フェニルアミノ)-6,7-ジメトキシ-キノリン-3-カルボニトリル；

ww) 4-(3,5-ジブromo-4-ヒドロキシ-フェニルアミノ)-6,7-ジメトキシ-キノリン-3-カルボニトリル；

xx) 4-(4-ヒドロキシ-2-メチル-フェニルアミノ)-6,7-ジメトキシ-キノリン-3-カルボニトリル；

yy) 6,7-ジメトキシ-4-(ピリジン-3-イルアミノ)-キノリン-3-カルボニトリル；

または

zz) 6,7-ジメトキシ-4-(3-メチルスルファニル-フェニルアミノ)-キノリン-3-カルボニトリル

である請求項1記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項19】

a) 4-(2-ヒドロキシ-5-メチル-フェニルアミノ)-6,7-ジメトキシ-キノリン-3-カルボニトリル；

b) 4-(2-クロロ-4-ヒドロキシ-フェニルアミノ)-6,7-ジメトキシ-キノリン-3-カルボニトリル；

c) 6,7-ジメトキシ-4-(4-メチルスルファニル-フェニルアミノ)-キノリン-3-カルボニトリル；

10

20

30

40

50

- d) 4-[4-(2-ヒドロキシ-エチル)-フェニルアミノ]-6,7-ジメトキシ-キノリン-3-カルボニトリル;
- e) 4-(2,4-ジヒドロキシ-フェニルアミノ)-6,7-ジメトキシ-キノリン-3-カルボニトリル;
- f) 4-[2-(2-ヒドロキシ-エチル)-フェニルアミノ]-6,7-ジメトキシ-キノリン-3-カルボニトリル;
- g) 4-(3-ブromoフェニルアミノ)-6,7-ジヒドロキシ-3-キノリンカルボニトリル;
- h) 4-(3-ブromoフェニルアミノ)-6,7-ジ-n-プロポキシ-3-キノリンカルボニトリル;
- j) 4-(3-ブromoフェニルアミノ)-6,7-ジ-n-ブトキシ-3-キノリンカルボニトリル;
- k) 4-(4-クロロ-2-フルオロフェニルアミノ)-7-メトキシ-3-キノリンカルボニトリル;
- l) 4-(4-クロロ-2-フルオロフェニルアミノ)-7-ヒドロキシ-3-キノリンカルボニトリル;
- n) 4-(4-クロロ-2-フルオロフェニルアミノ)-7-エトキシ-3-キノリンカルボニトリル;
- o) 4-[(3-ブromoフェニル)アミノ]-6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)-3-キノリンカルボニトリル;
- p) 4-(2-アミノフェニルメチルアミノ)-6,7-ジエトキシ-3-キノリンカルボニトリル;
- q) 4-(3,4-ジフルオロフェニルメチルアミノ)-6,7-ジエトキシ-3-キノリン-カルボニトリル;
- t) 4-(4-クロロ-2-フルオロ-5-ヒドロキシ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-6-(3-モルホリン-4-イル)-プロポキシル-キノリン-3-カルボニトリル;
- u) N-[4-(3-ブromo-フェニルアミノ)-3-シアノ-キノリン-6-イル]-3-クロロ-(E)-アクリルアミド;
- v) N-[4-(3-ブromo-フェニルアミノ)-3-シアノ-キノリン-6-イル]-3-クロロ-(Z)-アクリルアミド;
- w) N-[4-[(3-ブromoフェニル)アミノ]-3-シアノ-6-キノリニル]-4-モルホリノ-2-ブチンアミド;
- x) N-[4-[(3-ブromoフェニル)アミノ]-3-シアノ-6-キノリニル]-4-ジメチルアミノ-2-ブチンアミド;
- y) N-[4-[(3-ブromoフェニル)アミノ]-3-シアノ-6-キノリニル]-4-t-ブチルジメチルシロキシ-2-ブチンアミド;
- z) N-[4-[(3-ブromoフェニル)アミノ]-3-シアノ-6-キノリニル]-4-ヒドロキシ-2-ブチンアミド;
- aa) 4-(3-ヒドロキシメチル-2-メチルフェニルアミノ)-6,7-ジメトキシキノリン-3-カルボニトリル;
- bb) 4-(2-アミノ-4,5-ジメチルフェニルアミノ)-6,7-ジメトキシキノリン-3-カルボニトリル;
- cc) 4-(4-エチルフェニルアミノ)-6,7-ジメトキシキノリン-3-カルボニトリル;
- dd) 4-(4-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-6,7-ジメトキシキノリン-3-カルボニトリル;
- ee) 6,7-ジメトキシ-4-(3-フェノキシフェニルアミノ)キノリン-3-カルボニトリル;
- ff) 4-(4-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニルアミノ)-6,7-ジメトキシキノリン-3-カルボニトリル;
- gg) 4-(3-ヒドロキシ-フェニルアミノ)-6,7-ジメトキシ-キノリン-3-カルボニトリル;

10

20

30

40

50

リル；

hh) 4-(4-メチル-フェニルアミノ)-6,7-ジメトキシ-キノリン-3-カルボニトリル；

ii) 4-(3-ヒドロキシ-4-メチル-フェニルアミノ)-8-メトキシ-6-ニトロ-キノリン-3-カルボニトリル；

jj) 4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニルアミノ)-8-メトキシ-6-ニトロ-キノリン-3-カルボニトリル；

kk) 4-(3-ヒドロキシ-4-メトキシ-フェニルアミノ)-8-メトキシ-6-ニトロ-キノリン-3-カルボニトリル；

ll) 6-アミノ-4-(3-ヒドロキシ-4-メチル-フェニルアミノ)-8-メトキシ-キノリン-3-カルボニトリル； 10

mm) 6-アミノ-4-(3-ヒドロキシ-4-メトキシ-フェニルアミノ)-8-メトキシ-キノリン-3-カルボニトリル；

pp) N-{3-シアノ-4-[(3-ヨードフェニル)アミノ]}-6-キノリニル}-2-ブチンアミド；

qq) N-{3-シアノ-4-[(3-メチルフェニル)アミノ]}-6-キノリニル}-2-プロペンアミド；

rr) N-{4-[(4-ブロモフェニル)アミノ]}-3-シアノ-6-キノリニル}-2-ブチンアミド；

ss) N-{4-[(3-クロロ-4-チオフェノキシフェニル)アミノ]}-3-シアノ-6-キノリニル}-2-プロペンアミド； 20

tt) N-{3-シアノ-4-[(3,4-ジフルオロフェニル)アミノ]}-6-キノリニル}-2-ブチンアミド；

uu) N-{4-[(3-クロロフェニル)アミノ]}-3-シアノ-6-キノリニル}-2-ブチンアミド；

vv) N-{3-シアノ-4-[(3-イソプロピルフェニル)アミノ]}-6-キノリニル}-2-ブチンアミド；

ww) N-{3-シアノ-4-[(3-イソプロピルフェニル)アミノ]}-6-キノリニル}-2-プロペンアミド；

xx) 6-アミノ-4-[(3-イソプロピルフェニル)アミノ]-3-キノリンカルボニトリル； 30

yy) 4-[(3-イソプロピルフェニル)アミノ]-6-ニトロ-3-キノリンカルボニトリル；または

zz) 4-(3-ブロモ-フェニルアミノ)-6-(3-ピロリジン-1-イル-プロピルアミノ)-キノリン-3-カルボニトリル

である請求項1記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項20】

a) 4-(3-アジド-フェニルアミノ)-6,7-ジメトキシ-キノリン-3-カルボニトリル；

b) 6-アミノ-4-[(4-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-7-メトキシ-3-キノリンカルボニトリル； 40

c) 4-[(4-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-7-メトキシ-6-ニトロ-3-キノリンカルボニトリル；

d) 4-[(3,4-ジクロロフェニル)アミノ]-6-ニトロ-3-キノリンカルボニトリル；

e) 6-アミノ-4-[(3-メチルスルファニルフェニル)アミノ]-3-キノリンカルボニトリル；

f) 4-[(3-メチルスルファニルフェニル)アミノ]-6-ニトロ-3-キノリンカルボニトリル；

h) 4-(3-ジメチルアミノ-フェニルアミノ)-6,7-ジメトキシ-キノリン-3-カルボ 50

ニトリル；

i) 6,7-ジメトキシ-4-(4-メトキシ-2-メチル-フェニルアミノ)-キノリン-3-カルボニトリル；

j) 4-(3-ヒドロキシ-4-メトキシ-フェニルアミノ)-6,7-ジメトキシ-キノリン-3-カルボニトリル；

k) 4-(3-クロロ-4-メチル-フェニルアミノ)-6,7-ジメトキシ-キノリン-3-カルボニトリル；

l) 6,7-ジメトキシ-4-(4-フェノキシ-フェニルアミノ)-キノリン-3-カルボニトリル；

m) 4-(5-クロロ-2-メトキシ-フェニルアミノ)-6,7-ジメトキシ-キノリン-3-カルボニトリル；

10

n) 3-(3-シアノ-6,7-ジメトキシ-キノリン-4-イルアミノ)-2-メチル-安息香酸；

o) 4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニルアミノ)-6,7-ジヒドロキシ-キノリン-3-カルボニトリル；

p) 4-(3-ヒドロキシ-2-メチル-フェニルアミノ)-6,7-ジメトキシ-キノリン-3-カルボニトリル；

q) 4-(3-クロロ-4-メトキシ-フェニルアミノ)-6,7-ジメトキシ-キノリン-3-カルボニトリル；

r) 6,7-ジメトキシ-4-(4-トリフルオロメチル-フェニルアミノ)-キノリン-3-カルボニトリル；

20

s) 4-(3,4-ジブロモフェニルアミノ)-6-ニトロキノリン-3-カルボニトリル；

t) 6-アミノ-4-(3-トリフルオロメチルフェニルアミノ)キノリン-3-カルボニトリル；

u) 6-アミノ-4-(3,4-ジブロモフェニルアミノ)キノリン-3-カルボニトリル；

v) N-[3-シアノ-4-(3,4-ジブロモフェニルアミノ)キノリン-6-イル]アクリルアミド；

w) N-[4-(3-ブロモフェニルアミノ)-3-シアノキノリン-6-イル]プロピオンアミド；

x) (E)-ブタ-2-エン酸[4-(3-ブロモフェニルアミノ)-3-シアノキノリン-6-イル]-アミド；

30

y) N-[4-(3-ブロモフェニルアミノ)-3-シアノキノリン-6-イル]-2-メチルアクリルアミド；

z) 4-(3-フルオロフェニルアミノ)-6-ニトロキノリン-3-カルボニトリル；

aa) 6-アミノ-4-(3-フルオロフェニルアミノ)キノリン-3-カルボニトリル；

bb) 4-(3-ジメチルアミノフェニルアミノ)-6-ニトロキノリン-3-カルボニトリル；

cc) 4-(4-ジメチルアミノフェニルアミノ)-6-ニトロキノリン-3-カルボニトリル；

dd) 6-アミノ-4-(3-ジメチルアミノフェニルアミノ)キノリン-3-カルボニトリル；

ee) 6-アミノ-4-(4-ジメチルアミノフェニルアミノ)キノリン-3-カルボニトリル；

ff) ブタ-2-イン酸[4-(3-フルオロフェニルアミノ)-3-シアノキノリン-6-イル]アミド；

40

gg) N-[3-シアノ-4-(3-ジメチルアミノフェニルアミノ)キノリン-6-イル]アクリルアミド；

hh) N-[3-シアノ-4-(4-ジメチルアミノフェニルアミノ)キノリン-6-イル]アクリルアミド；

ii) ブタ-2-イン酸[3-シアノ-4-(3-ジメチルアミノフェニルアミノ)キノリン-6-イル]アミド；

jj) ブタ-2-イン酸[3-シアノ-4-(4-ジメチルアミノフェニルアミノ)キノリン-6-イル]アミド；

kk) 4-(3-ブロモフェニルアミノ)-6-ジメチルアミノキノリン-3-カルボニトリル塩

50

酸塩；

ll) 6-ジメチルアミノ-4-(3-メトキシフェニルアミノ)キノリン-3-カルボニトリル塩酸塩；

mm) 2-ブromo-N-[4-(3-ブromoフェニルアミノ)-3-シアノキノリン-6-イル]アセトアミド；

nn) 6-ヨード-4-(3-メトキシフェニルアミノ)キノリン-3-カルボニトリル；

oo) 4-(4-ヒドロキシ-2-メチル-フェニルアミノ)-6-メトキシ-7-(3-モルホリン-4-イルプロポキシ)-キノリン-3-カルボニトリル；

pp) 4-(3-ブromo-フェニルアミノ)-6-メトキシ-7-(3-モルホリン-4-イル-プロポキシ)キノリン-3-カルボニトリル；

qq) 6-メトキシ-4-(2-メチルスルファニル-フェニルアミノ)-7-(3-モルホリン-4-イル-プロポキシ)-キノリン-3-カルボニトリル；または

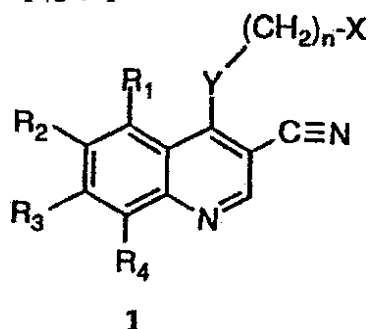
rr) 4-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメチル-フェニルアミノ)-6-メトキシ-7-(3-モルホリン-4-イル-プロポキシ)-キノリン-3-カルボニトリル

である請求項1記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項21】

式：

【化3】



〔式中、Xは、所望により、ハロゲン、炭素数1～6のアルキル、炭素数2～6のアルケニル、炭素数2～6のアルキニル、アジド、炭素数1～6のヒドロキシアルキル、ハロメチル、炭素数2～7のアルコキシメチル、炭素数2～7のアルカノイルオキシメチル、炭素数1～6のアルコキシ、炭素数1～6のアルキルチオ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、カルボキシ、炭素数2～7のアルコキシカルボニル、炭素数2～7のアルキルカルボニル、フェノキシ、フェニル、チオフェノキシ、ベンゾイル、ベンジル、アミノ、炭素数1～6のアルキルアミノ、炭素数2～12のジアルキルアミノ、フェニルアミノ、ベンジルアミノ、炭素数1～6のアルカノイルアミノ、炭素数3～8のアルケノイルアミノ、炭素数3～8のアルキノイルアミノおよびベンゾイルアミノからなる群から選択される置換基で一置換、二置換または三置換されていてもよいフェニル環；

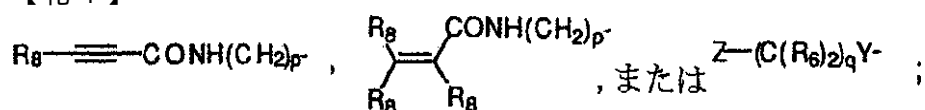
nは、0～1；

Yは、-NH-；

R₁およびR₄は、水素；

R₂は、

【化4】



R₃は、水素、炭素数1～6のアルコキシまたはZ-(C(R₆)₂)_qY-；

R₆は、水素または炭素数1～6のアルキル；

R₈は、水素、炭素数1～6のアルキル、炭素数3～12のN,N-ジアルキルアミノアルキルまたはモルホリノ-N-アルキル（ここで、アルキル基は炭素数1～6）；

Zは、ジアルキルアミノ（ここで、各々のアルキル部分は炭素数1～6）またはモルホリ

ノ ;

q = 1 ~ 4 および p = 0 ~ 3]

で示される化合物またはその医薬上許容される塩。

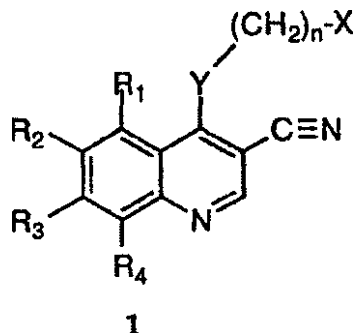
【請求項 2 2】

X が、所望により、ハロゲンで一置換、二置換または三置換されていてもよいフェニルであり、かつ q が 2 ~ 4 である請求項 2 1 記載の化合物。

【請求項 2 3】

式：

【化 5】



[式中、X は、所望により、1 個またはそれ以上の炭素数 1 ~ 6 のアルキル基で置換されていてもよい、炭素数 3 ~ 7 のシクロアルキル ; あるいは、ピリジニル環、ピリミジニル環またはフェニル環 ; ここで、ピリジニル環、ピリミジニル環またはフェニル環は、所望により、ハロゲン、炭素数 1 ~ 6 のアルキル、炭素数 2 ~ 6 のアルケニル、炭素数 2 ~ 6 のアルキニル、アジド、炭素数 1 ~ 6 のヒドロキシアルキル、ハロメチル、炭素数 2 ~ 7 のアルコキシメチル、炭素数 2 ~ 7 のアルカノイルオキシメチル、炭素数 1 ~ 6 のアルコキシ、炭素数 1 ~ 6 のアルキルチオ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、カルボキシ、炭素数 2 ~ 7 のアルコキシカルボニル、炭素数 2 ~ 7 のアルキルカルボニル、フェノキシ、フェニル、チオフェノキシ、ベンゾイル、ベンジル、アミノ、炭素数 1 ~ 6 のアルキルアミノ、炭素数 2 ~ 12 のジアルキルアミノ、フェニルアミノ、ベンジルアミノ、炭素数 1 ~ 6 のアルカノイルアミノ、炭素数 3 ~ 8 のアルケノイルアミノ、炭素数 3 ~ 8 のアルキノイルアミノおよびベンゾイルアミノからなる群から選択される置換基で一置換、二置換または三置換されていてもよい ;

n は、0 ~ 1 ;

Y は、-NH-、-O-、-S-または-NR- ;

R は、炭素数 1 ~ 6 のアルキル ;

R₁、R₂、R₃およびR₄は、各々独立して、水素、ハロゲン、炭素数 1 ~ 6 のアルキル、炭素数 2 ~ 6 のアルケニル、炭素数 2 ~ 6 のアルキニル、炭素数 2 ~ 6 のアルケニルオキシ、炭素数 2 ~ 6 のアルキニルオキシ、ヒドロキシメチル、ハロメチル、炭素数 1 ~ 6 のアルカノイルオキシ、炭素数 3 ~ 8 のアルケノイルオキシ、炭素数 3 ~ 8 のアルキノイルオキシ、炭素数 2 ~ 7 のアルカノイルオキシメチル、炭素数 4 ~ 9 のアルケノイルオキシメチル、炭素数 4 ~ 9 のアルキノイルオキシメチル、炭素数 2 ~ 7 のアルコキシメチル、炭素数 1 ~ 6 のアルコキシ、炭素数 1 ~ 6 のアルキルチオ、炭素数 1 ~ 6 のアルキルスルフィニル、炭素数 1 ~ 6 のアルキルスルホニル、炭素数 1 ~ 6 のアルキルスルホンアミド、炭素数 2 ~ 6 のアルケニルスルホンアミド、炭素数 2 ~ 6 のアルキニルスルホンアミド、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、カルボキシ、炭素数 2 ~ 7 のアルコキシカルボニル、炭素数 2 ~ 7 のアルキルカルボニル、フェノキシ、フェニル、チオフェノキシ、ベンジル、アミノ、ヒドロキシアミノ、炭素数 1 ~ 4 のアルコキシアミノ、炭素数 1 ~ 6 のアルキルアミノ、炭素数 2 ~ 12 のジアルキルアミノ、炭素数 1 ~ 4 のアミノアルキル、炭素数 2 ~ 7 のN-アルキルアミノアルキル、炭素数 3 ~ 14 のN,N-ジアルキルアミノアルキル、フェニルアミノ、ベンジルアミノ、

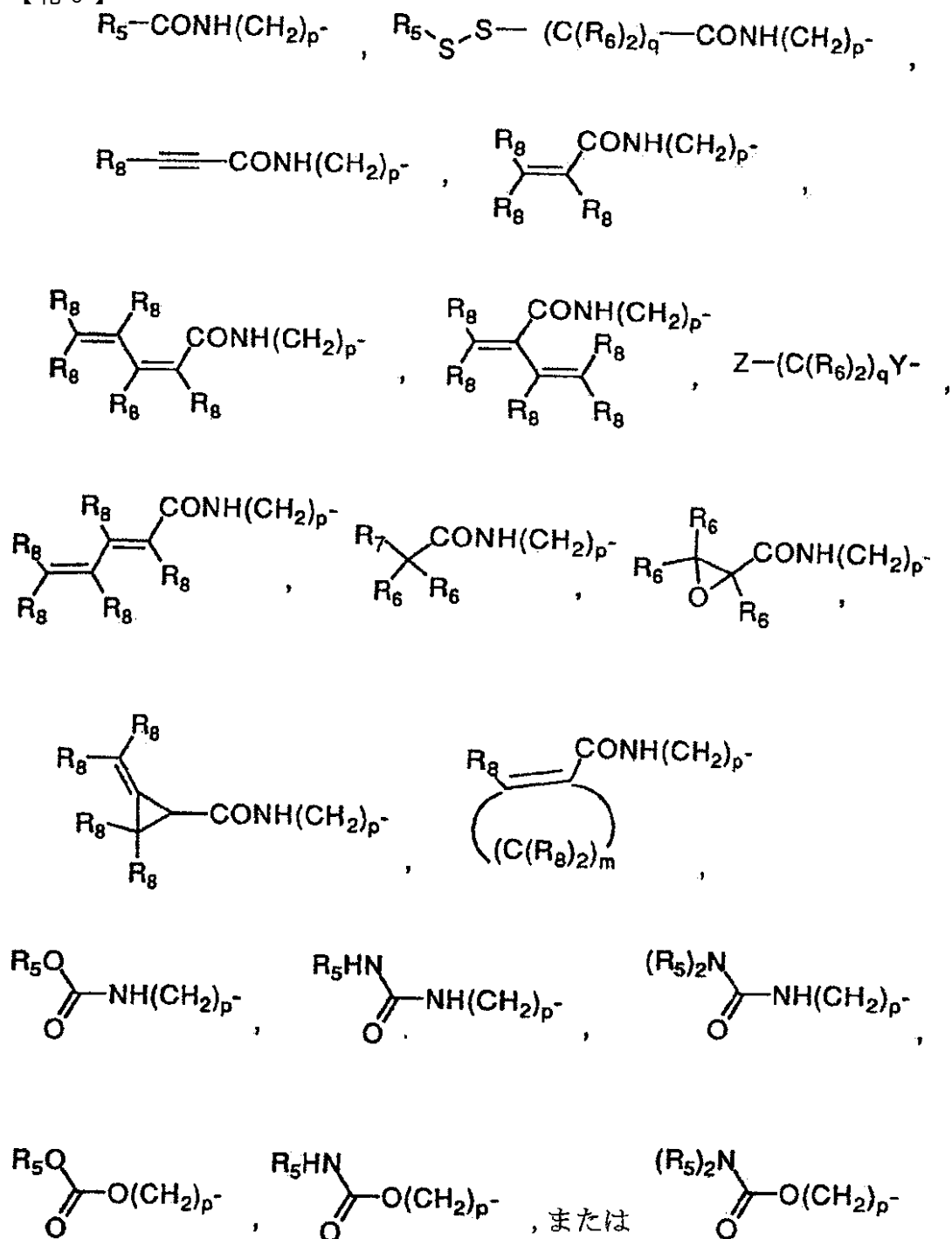
10

20

30

40

【化 6】



R_5 は、炭素数 1 ~ 6 のアルキル、所望により、1 個またはそれ以上のハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル；フェニル、あるいは、所望により、1 個またはそれ以上のハロゲン原子、炭素数 1 ~ 6 のアルコキシ基、トリフルオロメチル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基または炭素数 1 ~ 6 のアルキル基で置換されていてもよいフェニル；

R_6 は、水素、炭素数 1 ~ 6 のアルキルまたは炭素数 2 ~ 6 のアルケニル；

R_7 は、クロロまたはブromo；

R_8 は、水素、炭素数 1 ~ 6 のアルキル、炭素数 1 ~ 6 のアミノアルキル、炭素数 2 ~ 9 の N-アルキルアミノアルキル、炭素数 3 ~ 12 の N,N-ジアルキルアミノアルキル、炭素数 4 ~ 12 の N-シクロアルキルアミノアルキル、炭素数 5 ~ 18 の N-シクロアルキル-N-アルキルアミノアルキル、炭素数 7 ~ 18 の N,N-ジシクロアルキルアミノアルキル、モルホリノ-N-アルキル（ここで、アルキル基は炭素数 1 ~ 6）、ピペリジノ-N-アルキル（ここで、アルキル基は炭素数 1 ~ 6）、N-アルキル-ピペラジノ-N-アルキル（こ

10

20

30

40

50

ここで、各アルキル基は炭素数 1 ~ 6)、炭素数 3 ~ 11 のアザシクロアルキル-N-アルキル、炭素数 1 ~ 6 のヒドロキシルアルキル、炭素数 2 ~ 8 のアルコキシルアルキル、カルボキシ、炭素数 1 ~ 6 のアルコキシカルボニル、フェニル、炭素数 2 ~ 7 のアルキルカルボニル、クロロ、フルオロまたはブロモ；

Z は、アミノ、ヒドロキシ、炭素数 1 ~ 6 のアルコキシ、アルキルアミノ（ここで、アルキル部分は炭素数 1 ~ 6）、ジアルキルアミノ（ここで、各アルキル部分は炭素数 1 ~ 6）、モルホリノ、ピペラジノ、N-アルキルピペラジノ（ここで、アルキル部分は炭素数 1 ~ 6）またはピロリジノ；

m = 1 ~ 4、q = 1 ~ 3 および p = 0 ~ 3；

隣接する炭素原子上に位置する置換基 R₁、R₂、R₃ または R₄ のいずれかは、共に、二価の基 -O-C(R₈)₂-O- であり得る]

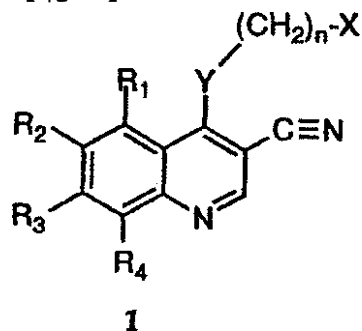
10

で示される化合物またはその医薬上許容される塩（ただし、Y が -NH- であり、R₁、R₂、R₃ および R₄ が水素であり、かつ n が 0 のとき、X は 2-メチルフェニルではなく；さらには Y が -NH であり、R₁、R₂ および R₃ が水素であり、R₄ が R₅-CONH(CH₂)_p- であり、R₅ が 2,6-ジクロロフェニルであり、n が 1 で、かつ p が 0 のとき、X はピリジン-2-イルではない）と医薬用担体とからなる医薬組成物。

【請求項 24】

式：

【化 7】



20

[式中、X は、所望により、1 個またはそれ以上の炭素数 1 ~ 6 のアルキル基で置換されていてもよい、炭素数 3 ~ 7 のシクロアルキル；あるいは、ピリジニル環、ピリミジニル環またはフェニル環；ここで、ピリジニル環、ピリミジニル環またはフェニル環は、所望により、ハロゲン、炭素数 1 ~ 6 のアルキル、炭素数 2 ~ 6 のアルケニル、炭素数 2 ~ 6 のアルキニル、アジド、炭素数 1 ~ 6 のヒドロキシルアルキル、ハロメチル、炭素数 2 ~ 7 のアルコキシメチル、炭素数 2 ~ 7 のアルカノイルオキシメチル、炭素数 1 ~ 6 のアルコキシ、炭素数 1 ~ 6 のアルキルチオ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、カルボキシ、炭素数 2 ~ 7 のアルコキシカルボニル、炭素数 2 ~ 7 のアルキルカルボニル、フェノキシ、フェニル、チオフェノキシ、ベンゾイル、ベンジル、アミノ、炭素数 1 ~ 6 のアルキルアミノ、炭素数 2 ~ 12 のジアルキルアミノ、フェニルアミノ、ベンジルアミノ、炭素数 1 ~ 6 のアルカノイルアミノ、炭素数 3 ~ 8 のアルケノイルアミノ、炭素数 3 ~ 8 のアルキノイルアミノおよびベンゾイルアミノからなる群から選択される置換基で一置換、二置換または三置換されていてもよい；

30

n は、0 ~ 1；

Y は、-NH-、-O-、-S-または-NR-；

R は、炭素数 1 ~ 6 のアルキル；

R₁、R₂、R₃ および R₄ は、各々独立して、水素、ハロゲン（ただし、R₃ においては、塩素である場合を除く）、炭素数 1 ~ 6 のアルキル、炭素数 2 ~ 6 のアルケニル、炭素数 2 ~ 6 のアルキニル、炭素数 2 ~ 6 のアルケニルオキシ、炭素数 2 ~ 6 のアルキニルオキシ、ヒドロキシメチル、ハロメチル、炭素数 1 ~ 6 のアルカノイルオキシ、炭素数 3 ~ 8 のアルケノイルオキシ、炭素数 3 ~ 8 のアルキノイルオキシ、炭素数 2 ~ 7 のアルカノイルオキシメチル、炭素数 4 ~ 9 のアルケノイルオキシメチル、炭素数 4 ~ 9 のアルキノイ

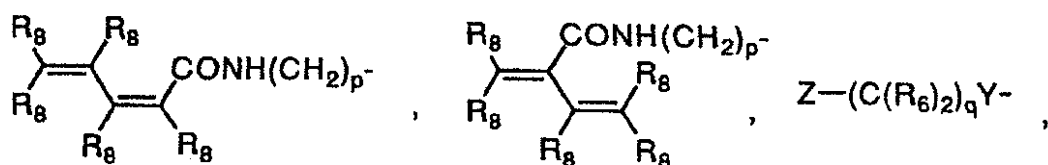
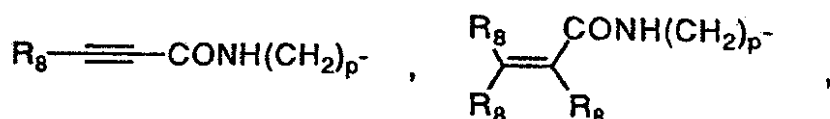
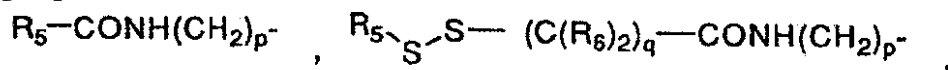
40

50

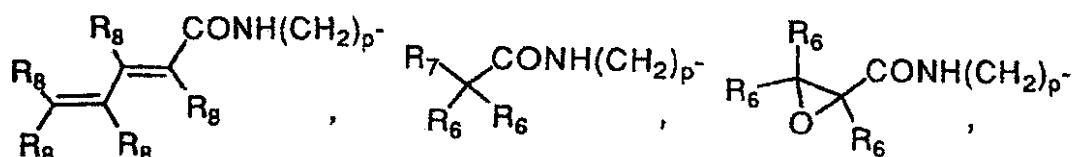
ルオキシメチル、炭素数 2 ~ 7 のアルコキシメチル、炭素数 1 ~ 6 のアルコキシ、炭素数 1 ~ 6 のアルキルチオ、炭素数 1 ~ 6 のアルキルスルフィニル、炭素数 1 ~ 6 のアルキルスルホニル、炭素数 1 ~ 6 のアルキルスルホンアミド、炭素数 2 ~ 6 のアルケニルスルホンアミド、炭素数 2 ~ 6 のアルキニルスルホンアミド、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、カルボキシ、炭素数 2 ~ 7 のアルコシカルボニル、炭素数 2 ~ 7 のアルキルカルボニル、フェノキシ、フェニル、チオフェノキシ、ベンジル、アミノ、ヒドロキシアミノ、炭素数 1 ~ 4 のアルコシアミノ、炭素数 1 ~ 6 のアルキルアミノ、炭素数 2 ~ 12 のジアルキルアミノ、炭素数 1 ~ 4 のアミノアルキル、炭素数 2 ~ 7 の N-アルキルアミノアルキル、炭素数 3 ~ 14 の N,N-ジアルキルアミノアルキル、フェニルアミノ、ベンジルアミノ、

10

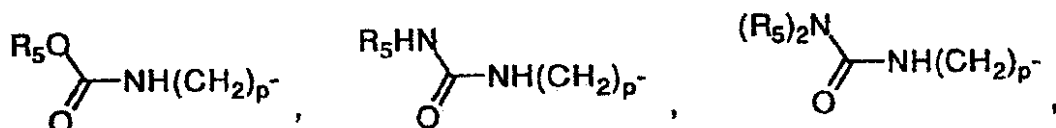
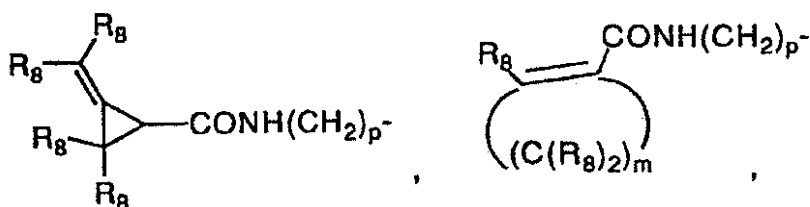
【化 8】



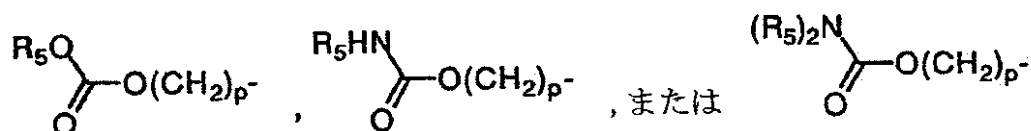
20



30



40



R_5 は、炭素数 1 ~ 6 のアルキル、所望により、1 個またはそれ以上のハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル；フェニル、あるいは、所望により、1 個またはそれ以上のハロゲン原子、炭素数 1 ~ 6 のアルコキシ基、トリフルオロメチル基、アミノ基、ニトロ

50

基、シアノ基または炭素数 1 ~ 6 のアルキル基で置換されていてもよいフェニル；

R_6 は、水素、炭素数 1 ~ 6 のアルキルまたは炭素数 2 ~ 6 のアルケニル；

R_7 は、クロロまたはブロモ；

R_8 は、水素、炭素数 1 ~ 6 のアルキル、炭素数 1 ~ 6 のアミノアルキル、炭素数 2 ~ 9 の N-アルキルアミノアルキル、炭素数 3 ~ 12 の N,N-ジアルキルアミノアルキル、炭素数 4 ~ 12 の N-シクロアルキルアミノアルキル、炭素数 5 ~ 18 の N-シクロアルキル-N-アルキルアミノアルキル、炭素数 7 ~ 18 の N,N-ジシクロアルキルアミノアルキル、モルホリノ-N-アルキル（ここで、アルキル基は炭素数 1 ~ 6）、ピペリジノ-N-アルキル（ここで、アルキル基は炭素数 1 ~ 6）、N-アルキル-ピペラジノ-N-アルキル（ここで、各アルキル基は炭素数 1 ~ 6）、炭素数 3 ~ 11 のアザシクロアルキル-N-アルキル、炭素数 1 ~ 6 のピドロキシアルキル、炭素数 2 ~ 8 のアルコキシアルキル、カルボキシ、炭素数 1 ~ 6 のアルコキシカルボニル、フェニル、炭素数 2 ~ 7 のアルキルカルボニル、クロロ、フルオロまたはブロモ；

Z は、アミノ、ヒドロキシ、炭素数 1 ~ 6 のアルコキシ、アルキルアミノ（ここで、アルキル部分は炭素数 1 ~ 6）、ジアルキルアミノ（ここで、各アルキル部分は炭素数 1 ~ 6）、モルホリノ、ピペラジノ、N-アルキルピペラジノ（ここで、アルキル部分は炭素数 1 ~ 6）またはピロリジノ；

$m = 1 \sim 4$ 、 $q = 1 \sim 3$ および $p = 0 \sim 3$ ；

隣接する炭素原子上に位置する置換基 R_1 、 R_2 、 R_3 または R_4 のいずれかは、共に、二価の基-O-C(R_8)₂-O-であり得る]

で示される、治療薬に用いる、化合物またはその医薬上許容される塩（ただし、Y が-NH-であり、 R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 が水素であり、かつ n が 0 のとき、X は 2-メチルフェニルではなく；さらには Y が-NH₂であり、 R_1 、 R_2 および R_3 が水素であり、 R_4 が R_5 -CONH(CH₂)_p-であり、 R_5 が 2, 6-ジクロロフェニルであり、n が 1 で、かつ p が 0 のとき、X はピリジン-2-イルではない）。

【請求項 25】

それを必要とする哺乳動物の非調節タンパクキナーゼの生物学的効果を阻害するのに用いる請求項 24 に定義される式 1 で示される化合物。

【請求項 26】

それを必要とする哺乳動物の新生物を治療するか、その成長を阻害するか、あるいは根治させるのに用いる請求項 24 に定義される式 1 で示される化合物。

【請求項 27】

新生物が E G F R を発現する請求項 26 に定義される式 1 で示される化合物。

【請求項 28】

新生物が M A P K を発現する請求項 26 に定義される式 1 で示される化合物。

【請求項 29】

新生物が E C K を発現する請求項 26 に定義される式 1 で示される化合物。

【請求項 30】

新生物が K D R を発現する請求項 26 に定義される式 1 で示される化合物。

【請求項 31】

新生物が、胸部、腎臓、膀胱、口腔、喉頭、食道、胃、大腸、卵巣および肺の腫瘍からなる群から選択される請求項 26 に定義される式 1 で示される化合物。

【請求項 32】

哺乳動物の多嚢胞性腎疾患を治療するか、その進行を阻害するか、あるいは根治させるのに用いる請求項 24 に定義される式 1 で示される化合物。

【請求項 33】

それを必要とする哺乳動物の新生物を治療するためか、その成長を阻害するためか、または根治するため、あるいはそれを必要とする哺乳動物の非調節タンパクキナーゼの生物学的効果を阻害するための医薬の製造における、式：

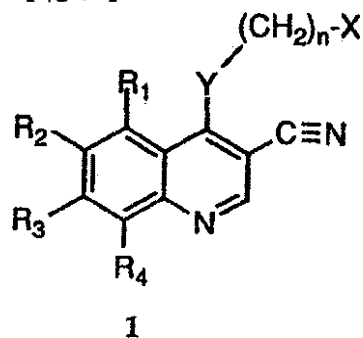
10

20

30

40

【化 9】



10

[式中、Xは、所望により、1個またはそれ以上の炭素数1～6のアルキル基で置換されていてもよい、炭素数3～7のシクロアルキル；あるいは、ピリジニル環、ピリミジニル環またはフェニル環；ここで、ピリジニル環、ピリミジニル環またはフェニル環は、所望により、ハロゲン、炭素数1～6のアルキル、炭素数2～6のアルケニル、炭素数2～6のアルキニル、アジド、炭素数1～6のヒドロキシアルキル、ハロメチル、炭素数2～7のアルコキシメチル、炭素数2～7のアルカノイルオキシメチル、炭素数1～6のアルコキシ、炭素数1～6のアルキルチオ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、カルボキシ、炭素数2～7のアルコキシカルボニル、炭素数2～7のアルキルカルボニル、フェノキシ、フェニル、チオフェノキシ、ベンゾイル、ベンジル、アミノ、炭素数1～6のアルキルアミノ、炭素数2～12のジアルキルアミノ、フェニルアミノ、ベンジルアミノ、炭素数1～6のアルカノイルアミノ、炭素数3～8のアルケノイルアミノ、炭素数3～8のアルキノイルアミノおよびベンゾイルアミノからなる群から選択される置換基で一置換、二置換または三置換されていてもよい；

20

nは、0～1；

Yは、-NH-、-O-、-S-または-NR-；

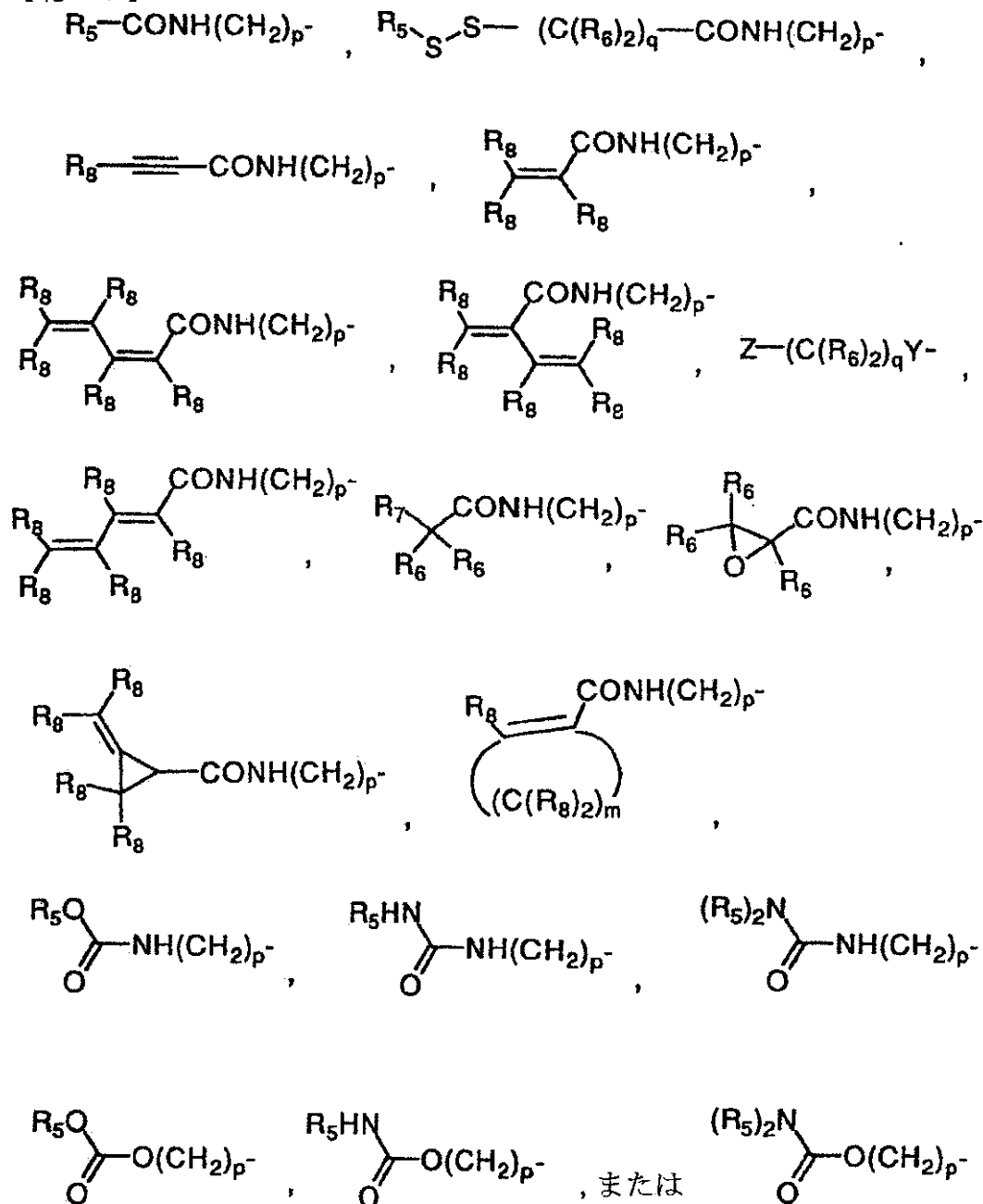
Rは、炭素数1～6のアルキル；

R₁、R₂、R₃およびR₄は、各々独立して、水素、ハロゲン、炭素数1～6のアルキル、炭素数2～6のアルケニル、炭素数2～6のアルキニル、炭素数2～6のアルケニルオキシ、炭素数2～6のアルキニルオキシ、ヒドロキシメチル、ハロメチル、炭素数1～6のアルカノイルオキシ、炭素数3～8のアルケノイルオキシ、炭素数3～8のアルキノイルオキシ、炭素数2～7のアルカノイルオキシメチル、炭素数4～9のアルケノイルオキシメチル、炭素数4～9のアルキノイルオキシメチル、炭素数2～7のアルコキシメチル、炭素数1～6のアルコキシ、炭素数1～6のアルキルチオ、炭素数1～6のアルキルスルフィニル、炭素数1～6のアルキルスルホニル、炭素数1～6のアルキルスルホンアミド、炭素数2～6のアルケニルスルホンアミド、炭素数2～6のアルキニルスルホンアミド、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、カルボキシ、炭素数2～7のアルコキシカルボニル、炭素数2～7のアルキルカルボニル、フェノキシ、フェニル、チオフェノキシ、ベンジル、アミノ、ヒドロキシアミノ、炭素数1～4のアルコキシアミノ、炭素数1～6のアルキルアミノ、炭素数2～12のジアルキルアミノ、炭素数1～4のアミノアルキル、炭素数2～7のN-アルキルアミノアルキル、炭素数3～14のN,N-ジアルキルアミノアルキル、フェニルアミノ、ベンジルアミノ、

30

40

【化 10】



R_5 は、炭素数 1 ~ 6 のアルキル、所望により、1 個またはそれ以上のハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル；フェニル、あるいは、所望により、1 個またはそれ以上のハロゲン原子、炭素数 1 ~ 6 のアルコキシ基、トリフルオロメチル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基または炭素数 1 ~ 6 のアルキル基で置換されていてもよいフェニル；

R_6 は、水素、炭素数 1 ~ 6 のアルキルまたは炭素数 2 ~ 6 のアルケニル；

R_7 は、クロロまたはブロモ；

R_8 は、水素、炭素数 1 ~ 6 のアルキル、炭素数 1 ~ 6 のアミノアルキル、炭素数 2 ~ 9 の N-アルキルアミノアルキル、炭素数 3 ~ 12 の N,N-ジアルキルアミノアルキル、炭素数 4 ~ 12 の N-シクロアルキルアミノアルキル、炭素数 5 ~ 18 の N-シクロアルキル-N-アルキルアミノアルキル、炭素数 7 ~ 18 の N,N-ジシクロアルキルアミノアルキル、モルホリノ-N-アルキル（ここで、アルキル基は炭素数 1 ~ 6）、ピペリジノ-N-アルキル（ここで、アルキル基は炭素数 1 ~ 6）、N-アルキル-ピペラジノ-N-アルキル（ここで、各アルキル基は炭素数 1 ~ 6）、炭素数 3 ~ 11 のアザシクロアルキル-N-アルキル、炭素数 1 ~ 6 のヒドロキシアルキル、炭素数 2 ~ 8 のアルコキシアルキル、カルボキシ、炭素数 1 ~ 6 のアルコキシカルボニル、フェニル、炭素数 2 ~ 7 のアルキルカルボニ

ル、クロロ、フルオロまたはブロモ；

Zは、アミノ、ヒドロキシ、炭素数1～6のアルコキシ、アルキルアミノ（ここで、アルキル部分は炭素数1～6）、ジアルキルアミノ（ここで、各アルキル部分は炭素数1～6）、モルホリノ、ピペラジノ、N-アルキルピペラジノ（ここで、アルキル部分は炭素数1～6）またはピロリジノ；

m = 1～4、q = 1～3およびp = 0～3；

隣接する炭素原子上に位置する置換基R₁、R₂、R₃またはR₄のいずれかは、共に、二価の基-O-C(R₈)₂-O-であり得る]

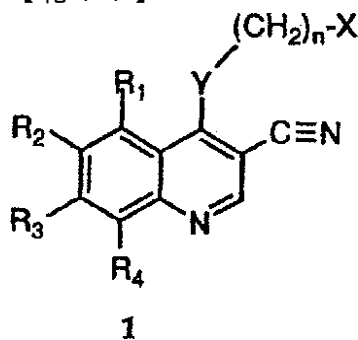
で示される化合物またはその医薬上許容される塩（ただし、Yが-NH-であり、R₁、R₂、R₃およびR₄が水素であり、かつnが0のとき、Xは2-メチルフェニルではない）の使用。

10

【請求項34】

哺乳動物の多嚢胞性腎疾患を治療するか、その成長を阻害するか、あるいは根治するのに用いるための医薬の製造における、式：

【化11】



20

[式中、Xは、所望により、1個またはそれ以上の炭素数1～6のアルキル基で置換されていてもよい、炭素数3～7のシクロアルキル；あるいは、ピリジニル環、ピリミジニル環またはフェニル環；ここで、ピリジニル環、ピリミジニル環またはフェニル環は、所望により、ハロゲン、炭素数1～6のアルキル、炭素数2～6のアルケニル、炭素数2～6のアルキニル、アジド、炭素数1～6のヒドロキシアルキル、ハロメチル、炭素数2～7のアルコキシメチル、炭素数2～7のアルカノイルオキシメチル、炭素数1～6のアルコキシ、炭素数1～6のアルキルチオ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、カルボキシ、炭素数2～7のアルコキシカルボニル、炭素数2～7のアルキルカルボニル、フェノキシ、フェニル、チオフエノキシ、ベンゾイル、ベンジル、アミノ、炭素数1～6のアルキルアミノ、炭素数2～12のジアルキルアミノ、フェニルアミノ、ベンジルアミノ、炭素数1～6のアルカノイルアミノ、炭素数3～8のアルケノイルアミノ、炭素数3～8のアルキノイルアミノおよびベンゾイルアミノからなる群から選択される置換基で一置換、二置換または三置換されていてもよい；

30

nは、0～1；

Yは、-NH-、-O-、-S-または-NR-；

Rは、炭素数1～6のアルキル；

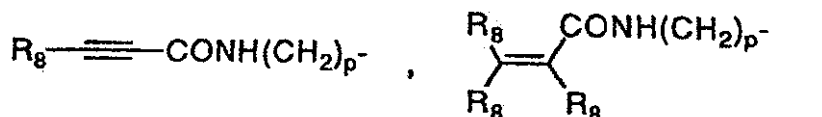
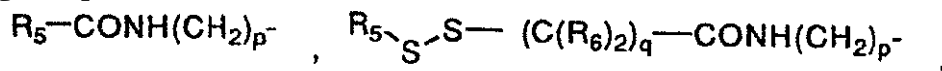
40

R₁、R₂、R₃およびR₄は、各々独立して、水素、ハロゲン、炭素数1～6のアルキル、炭素数2～6のアルケニル、炭素数2～6のアルキニル、炭素数2～6のアルケニルオキシ、炭素数2～6のアルキニルオキシ、ヒドロキシメチル、ハロメチル、炭素数1～6のアルカノイルオキシ、炭素数3～8のアルケノイルオキシ、炭素数3～8のアルキノイルオキシ、炭素数2～7のアルカノイルオキシメチル、炭素数4～9のアルケノイルオキシメチル、炭素数4～9のアルキノイルオキシメチル、炭素数2～7のアルコキシメチル、炭素数1～6のアルコキシ、炭素数1～6のアルキルチオ、炭素数1～6のアルキルスルフィニル、炭素数1～6のアルキルスルホニル、炭素数1～6のアルキルスルホンアミド、炭素数2～6のアルケニルスルホンアミド、炭素数2～6のアルキニルスルホンアミド、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、カルボキシ、炭素数2～7のアル

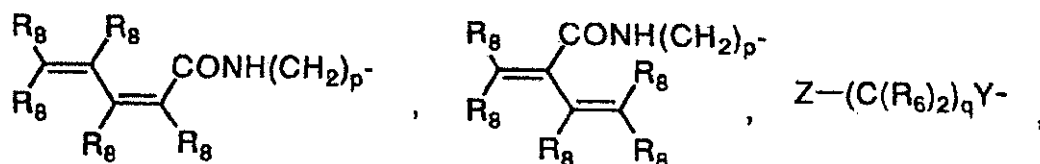
50

コキシカルボニル、炭素数 2 ~ 7 のアルキルカルボニル、フェノキシ、フェニル、チオフェノキシ、ベンジル、アミノ、ヒドロキシアミノ、炭素数 1 ~ 4 のアルコキシアミノ、炭素数 1 ~ 6 のアルキルアミノ、炭素数 2 ~ 12 のジアルキルアミノ、炭素数 1 ~ 4 のアミノアルキル、炭素数 2 ~ 7 の N-アルキルアミノアルキル、炭素数 3 ~ 14 の N, N-ジアルキルアミノアルキル、フェニルアミノ、ベンジルアミノ、

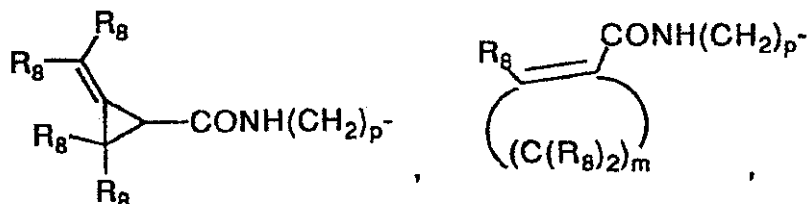
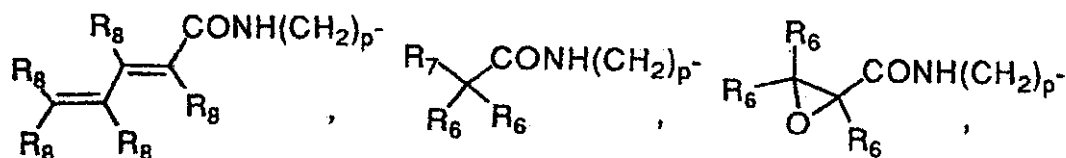
【化 12】



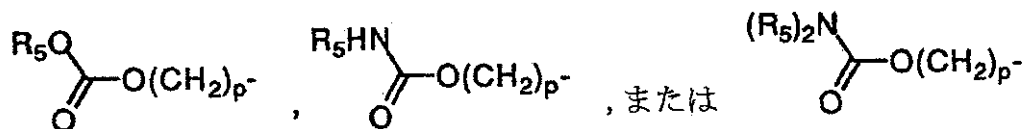
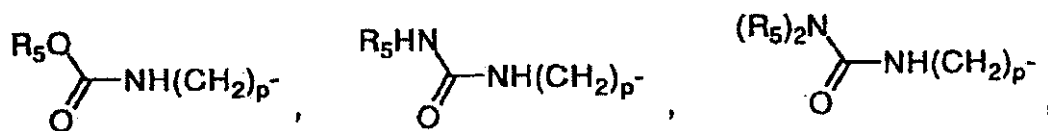
10



20



30



40

R_5 は、炭素数 1 ~ 6 のアルキル、所望により、1 個またはそれ以上のハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル；フェニル、あるいは、所望により、1 個またはそれ以上のハロゲン原子、炭素数 1 ~ 6 のアルコキシ基、トリフルオロメチル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基または炭素数 1 ~ 6 のアルキル基で置換されていてもよいフェニル；

R_6 は、水素、炭素数 1 ~ 6 のアルキルまたは炭素数 2 ~ 6 のアルケニル；

R_7 は、クロロまたはブromo；

R_8 は、水素、炭素数 1 ~ 6 のアルキル、炭素数 1 ~ 6 のアミノアルキル、炭素数 2 ~ 9 の N-アルキルアミノアルキル、炭素数 3 ~ 12 の N, N-ジアルキルアミノアルキル、炭

50

素数 4 ~ 12 の N-シクロアルキルアミノアルキル、炭素数 5 ~ 18 の N-シクロアルキル-N-アルキルアミノアルキル、炭素数 7 ~ 18 の N,N-ジシクロアルキルアミノアルキル、モルホリノ-N-アルキル（ここで、アルキル基は炭素数 1 ~ 6）、ピペリジノ-N-アルキル（ここで、アルキル基は炭素数 1 ~ 6）、N-アルキル-ピペラジノ-N-アルキル（ここで、各アルキル基は炭素数 1 ~ 6）、炭素数 3 ~ 11 のアザシクロアルキル-N-アルキル、炭素数 1 ~ 6 のヒドロキシアルキル、炭素数 2 ~ 8 のアルコキシアルキル、カルボキシ、炭素数 1 ~ 6 のアルコキシカルボニル、フェニル、炭素数 2 ~ 7 のアルキルカルボニル、クロロ、フルオロまたはブロモ；

Z は、アミノ、ヒドロキシ、炭素数 1 ~ 6 のアルコキシ、アルキルアミノ（ここで、アルキル部分は炭素数 1 ~ 6）、ジアルキルアミノ（ここで、各アルキル部分は炭素数 1 ~ 6）、モルホリノ、ピペラジノ、N-アルキルピペラジノ（ここで、アルキル部分は炭素数 1 ~ 6）またはピロリジノ；

m = 1 ~ 4、q = 1 ~ 3 および p = 0 ~ 3；

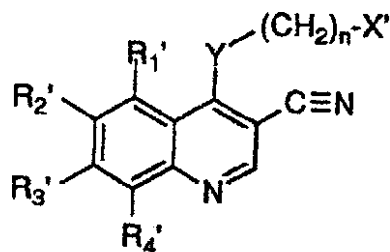
隣接する炭素原子上に位置する置換基 R₁、R₂、R₃ または R₄ のいずれかは、共に、二価の基-O-C(R₈)₂-O-であり得る]

で示される化合物またはその医薬上許容される塩（ただし、Y が-NH-であり、R₁、R₂、R₃ および R₄ が水素であり、かつ n が 0 のとき、X は 2-メチルフェニルではない）の使用。

【請求項 35】

式：

【化 13】



5

[式中、Y および n は、請求項 1 と同意義、X' は、所望により、1 個またはそれ以上の炭素数 1 ~ 6 のアルキル基で置換されていてもよい、炭素数 3 ~ 7 のシクロアルキル、あるいは所望により、水素、ハロゲン、炭素数 1 ~ 6 のアルキル、炭素数 2 ~ 6 のアルケニル、炭素数 2 ~ 6 のアルキニル、ハロメチル、炭素数 1 ~ 6 のアルコキシ、炭素数 1 ~ 6 のアルキルチオ、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、炭素数 2 ~ 7 のアルキルカルボニル、フェノキシ、フェニル、チオフェノキシ、ベンジル、炭素数 2 ~ 12 のジアルキルアミノからなる群から選択される 1 個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよいフェニル；R₁'、R₂'、R₃' および R₄' は、各々独立して、水素、ハロゲン、炭素数 1 ~ 6 のアルキル、炭素数 2 ~ 6 のアルケニル、炭素数 2 ~ 6 のアルキニル、炭素数 2 ~ 6 のアルケニルオキシ、炭素数 2 ~ 6 のアルキニルオキシ、ハロメチル、炭素数 2 ~ 7 のアルコキシメチル、炭素数 1 ~ 6 のアルコキシ、炭素数 1 ~ 6 のアルキルチオ、炭素数 1 ~ 6 のアルキルスルフィニル、炭素数 1 ~ 6 のアルキルスルホニル、炭素数 1 ~ 6 のアルキルスルホンアミド、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、カルボキシ、炭素数 2 ~ 7 のアルキルカルボニル、フェノキシ、フェニル、チオフェノキシ、ベンジル、炭素数 1 ~ 4 のアルコシアミノ、炭素数 2 ~ 12 のジアルキルアミノ、炭素数 3 ~ 14 の N,N-ジアルキルアミノアルキル、フェニルアミノ、ベンジリアミノであるか；あるいは隣接炭素原子上に位置する置換基 R₁'、R₂'、R₃' および R₄' のいずれかは、共に、二価の基-O-C(R₈)₂-O-であり得る（ただし、R₂' は、水素、炭素数 1 ~ 6 のアルキル、炭素数 1 ~ 6 のアルコキシ、ハロゲンまたは炭素数 1 ~ 6 のハロアルキル以外の基とする）]

で示される化合物の製造方法であって、

式 2：

10

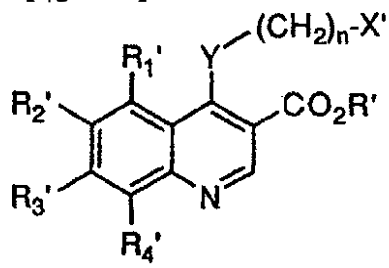
20

30

40

50

【化 1 4】

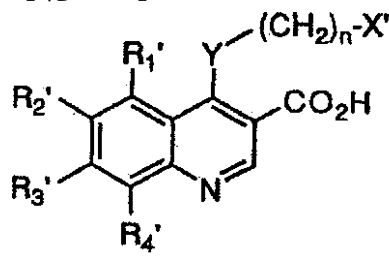


[式中、R' は炭素数 1 ~ 6 のアルキル基]

で示される酸エステルを塩基で加水分解して、式 3 :

10

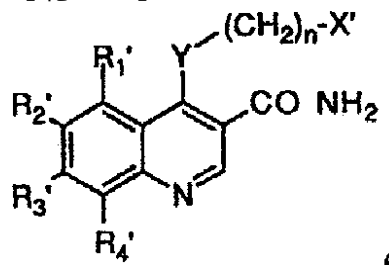
【化 1 5】



で示される化合物を形成し、次いで、それを不活性溶媒中でカルボニルイミダゾールと加熱することにより、式 3 のカルボン酸基をアシルイミダゾールに変換した後、アンモニアを加えて、式 4 :

20

【化 1 6】



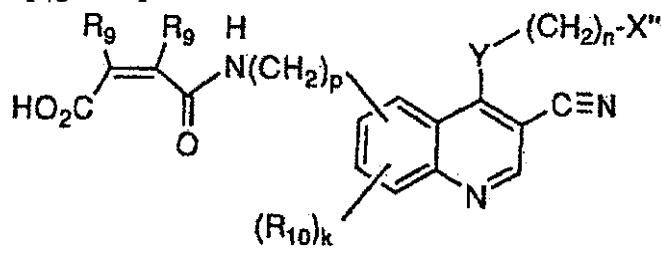
で示されるアミドを得、さらに、脱水剤と反応させて、上記の式 5 で示される化合物を得、そして、所望により、その後、その医薬上許容される塩を形成することからなる製造方法。

30

【請求項 3 6】

式 1 0 :

【化 1 7】



40

[式中、Y、p および n は請求項 1 と同意義、X'' は、所望により、1 個またはそれ以上の炭素数 1 ~ 6 のアルキル基で置換されていてもよい、炭素数 3 ~ 7 のシクロアルキル、あるいは所望により、水素、ハロゲン、炭素数 1 ~ 6 のアルキル、炭素数 2 ~ 6 のアルケニル、炭素数 2 ~ 6 のアルキニル、ハロメチル、炭素数 2 ~ 7 のアルコキシメチル、炭素数 2 ~ 7 のアルカノイルオキシメチル、炭素数 1 ~ 6 のアルコキシ、炭素数 1 ~ 6 のアルキルチオ、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、カルボキシ、炭素数 2 ~ 7 のアルコキシカルボニル、炭素数 2 ~ 7 のアルキルカルボニル、フェノキシ、フェニル、チオフェノキシ、ベンゾイル、ベンジル、炭素数 2 ~ 12 のジアルキルアミノ、フェニルアミノ、炭

50

素数 1 ~ 6 のアルカノイルアミノ、炭素数 3 ~ 8 のアルケノイルアミノ、炭素数 3 ~ 8 のアルキノイルアミノおよびベンジルアミノからなる群から選択される 1 個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよいフェニルからなる群から選択され、 R_9 は、独立して、水素、フェニルまたは炭素数 1 ~ 6 のアルキル、部分 $(R_{10})_k$ は、同一または相異なり、独立して、水素、ハロゲン、炭素数 1 ~ 6 のアルキル、炭素数 2 ~ 6 のアルケニル、炭素数 2 ~ 6 のアルキニル、炭素数 2 ~ 6 のアルケニルオキシ、炭素数 2 ~ 6 のアルキニルオキシ、ハロメチル、炭素数 2 ~ 7 のアルコキシメチル、炭素数 1 ~ 6 のアルコキシ、炭素数 1 ~ 6 のアルキルチオ、炭素数 1 ~ 6 のアルキルスルフィニル、炭素数 1 ~ 6 のアルキルスルホニル、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、カルボキシ、炭素数 2 ~ 7 のアルキルカルボニル、フェノキシ、フェニル、チオフェノキシ、ベンジル、炭素数 1 ~ 4 の

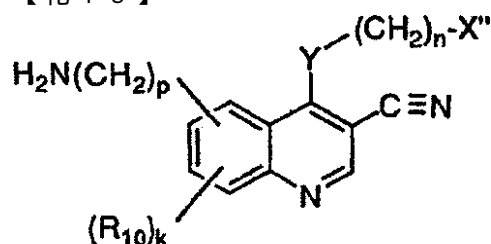
10

アルコキシアミノ、炭素数 2 ~ 12 のジアルキルアミノ、炭素数 3 ~ 14 の N, N-ジアルキルアミノアルキル、フェニルアミノ、ベンジルアミノからなる群から選択される芳香族環上の 1 ~ 3 個の置換基を表す]

で示される化合物の製造方法であって、

式 6 :

【化 18】

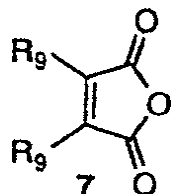


20

6

で示される化合物を、塩基性触媒の存在下、式 7 :

【化 19】



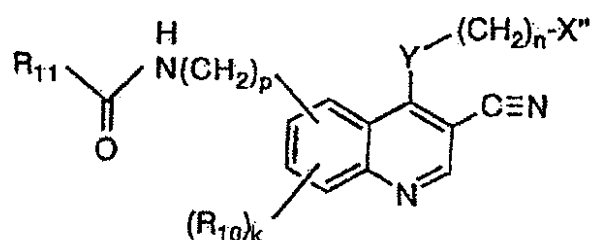
30

で示される環状無水物でアシル化して式 10 の化合物を得、そして、所望により、その後、その医薬上許容される塩を形成することからなる製造方法。

【請求項 37】

式 11 :

【化 20】



40

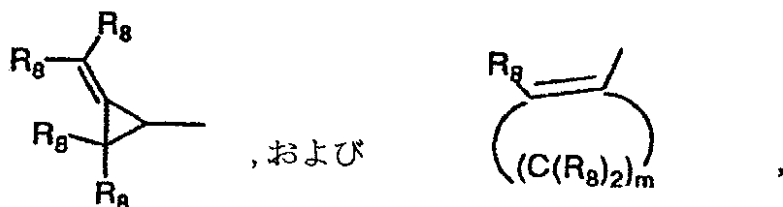
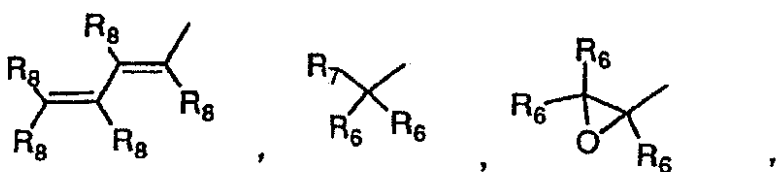
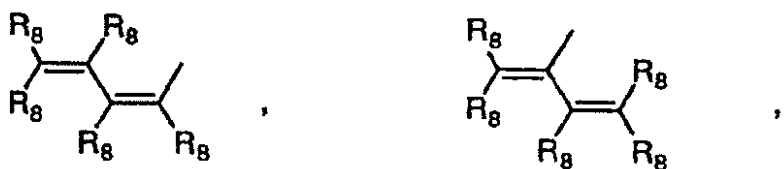
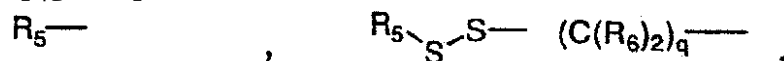
11

[式中、Y、p および n は請求項 1 と同意義、X'' は、所望により、1 個またはそれ以上の炭素数 1 ~ 6 のアルキル基で置換されていてもよい、炭素数 3 ~ 7 のシクロアルキル、あるいは所望により、水素、ハロゲン、炭素数 1 ~ 6 のアルキル、炭素数 2 ~ 6 のアルケニル、炭素数 2 ~ 6 のアルキニル、ハロメチル、炭素数 2 ~ 7 のアルコキシメチル、炭素数 2 ~ 7 のアルカノイルオキシメチル、炭素数 1 ~ 6 のアルコキシ、炭素数 1 ~ 6 のアルキルチオ、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、カルボキシ、炭素数 2 ~ 7 のアルコキシカルボニル、炭素数 2 ~ 7 のアルキルカルボニル、フェノキシ、フェニル、チオフェノ

50

キシ、ベンゾイル、ベンジル、炭素数 2 ~ 12 のジアルキルアミノ、フェニルアミノ、炭素数 1 ~ 6 のアルカノイルアミノ、炭素数 3 ~ 8 のアルケノイルアミノ、炭素数 3 ~ 8 のアルキノイルアミノおよびベンジルアミノからなる群から選択される 1 個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよいフェニルからなる群から選択され、部分 $(R_{10})_k$ は、同一または相異なり、独立して、水素、ハロゲン、炭素数 1 ~ 6 のアルキル、炭素数 2 ~ 6 のアルケニル、炭素数 2 ~ 6 のアルキニル、炭素数 2 ~ 6 のアルケニルオキシ、炭素数 2 ~ 6 のアルキニルオキシ、ハロメチル、炭素数 2 ~ 7 のアルコキシメチル、炭素数 1 ~ 6 のアルコキシ、炭素数 1 ~ 6 のアルキルチオ、炭素数 1 ~ 6 のアルキルスルフィニル、炭素数 1 ~ 6 のアルキルスルホニル、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、カルボキシ、炭素数 2 ~ 7 のアルキルカルボニル、フェノキシ、フェニル、チオフェノキシ、ベンジル、炭素数 1 ~ 4 のアルコキシアミノ、炭素数 2 ~ 12 のジアルキルアミノ、炭素数 3 ~ 14 の N, N-ジアルキルアミノアルキル、フェニルアミノ、ベンジルアミノからなる群から選択される芳香族環上の 1 ~ 3 個の置換基を表し、 R_{11} は基であり、以下のものからなる群から選択される：

【化 2 1】



[式中、 q 、 m 、 R_5 、 R_6 、 R_7 および R_8 は請求項 1 と同意義]]
で示される化合物の製造方法であって、
式 6 :

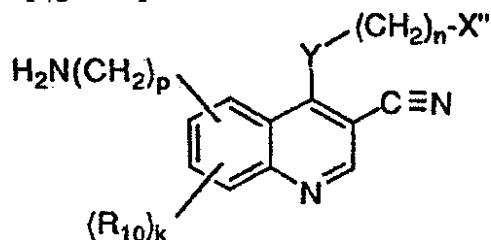
10

20

30

40

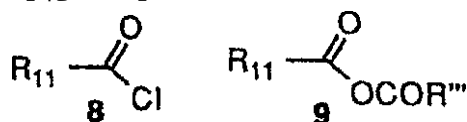
【化 2 2】

**6**

で示される化合物を、有機塩基の存在下、式 8 で示される酸塩化物または式 9（ここで、 R'' は炭素数 1 ~ 6 のアルキル）で示される混合無水物

10

【化 2 3】



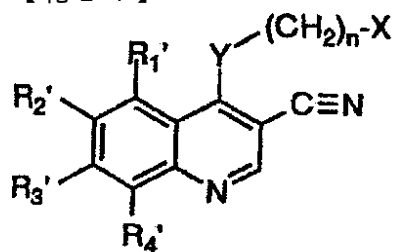
でアシル化して、式 11 で示される化合物を得、そして、所望により、その後、その医薬上許容される塩を形成することからなる製造方法。

【請求項 3 8】

式 1 8 :

【化 2 4】

20

**18**

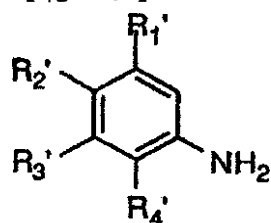
〔式中、X、Y および n は請求項 1 と同意義、 R_1' 、 R_2' 、 R_3' および R_4' は請求項 3 5 と同意義〕

で示される化合物の製造方法であって、

30

式 1 2 :

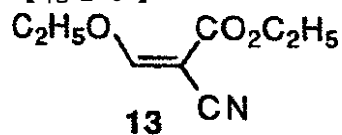
【化 2 5】

**12**

40

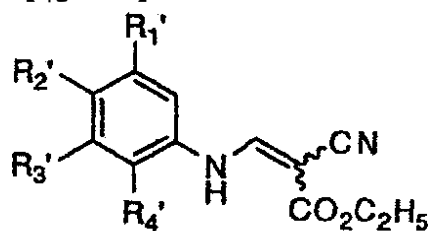
で示される置換アニリンを式 1 3 :

【化 2 6】

**13**

と共に加熱して、式 1 4 :

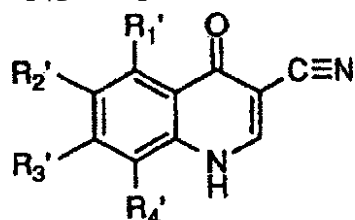
【化 2 7】



14

で示される化合物を得、次いで、これを高沸点溶媒中で熱分解して、式 1 5 :

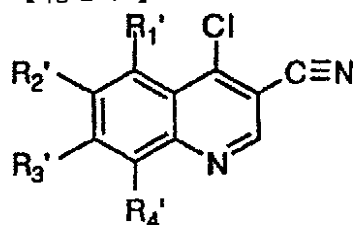
【化 2 8】



15

で示される化合物を得、次いで、式 1 5 で示される化合物を塩素化剤と共に加熱して、式 1 6 :

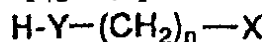
【化 2 7】



16

で示される化合物を得、これを式 1 7 :

【化 2 9】



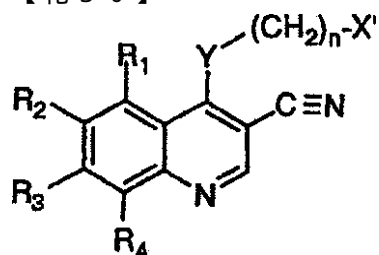
17

で示される化合物と縮合させて、式 1 8 で示される化合物を得、そして、所望により、その後、その医薬上許容される塩を形成することからなる製造方法。

【請求項 3 9】

式 2 2 (ここで、 R_1 、 R_2 、 R_3 または R_4 の 1 個またはそれ以上がアミノ基であって、その残りがアミノ基を除く請求項 1 の記載と同意義であり、 n が請求項 1 と同意義、 X' が請求項 3 5 と同意義) :

【化 3 0】



22

で示される化合物の製造方法であって、

R_1 、 R_2 、 R_3 または R_4 の 1 個またはそれ以上がニトロ基である化合物を、還元剤と反応させて、該基を対応するアミノ基に変換し、式 2 2 で示される化合物を得る、方法。

10

20

30

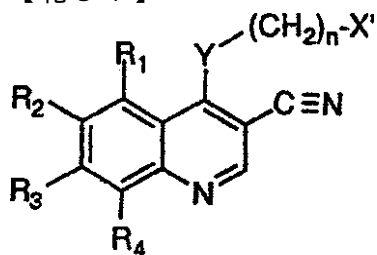
40

50

【請求項 40】

式 22 (ここで、 R_1 、 R_2 、 R_3 または R_4 の 1 個またはそれ以上がジアルキルアミノ基であって、その残りがジアルキルアミノ基を除く請求項 1 の記載と同意義であり、 n が請求項 1 と同意義、 X' が請求項 35 と同意義)：

【化 31】



10

22

で示される化合物の製造方法であって、

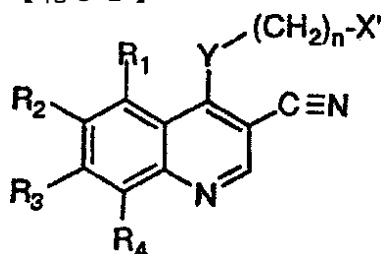
R_1 、 R_2 、 R_3 または R_4 の 1 個またはそれ以上がアミノ基である化合物を、炭素数 1 ~ 6 のハロゲン化アルキルを用いてアルキル化することにより、該基を対応する炭素数 2 ~ 12 のジアルキルアミノ基に変換し、式 22 で示される化合物を得る、方法。

【請求項 41】

式 22 (ここで、 R_1 、 R_2 、 R_3 または R_4 の 1 個またはそれ以上がヒドロキシ基であって、その残りがヒドロキシ基を除く請求項 1 の記載と同意義であり、 n が請求項 1 と同意義、 X' が請求項 35 と同意義)：

20

【化 32】



30

22

で示される化合物の製造方法であって、

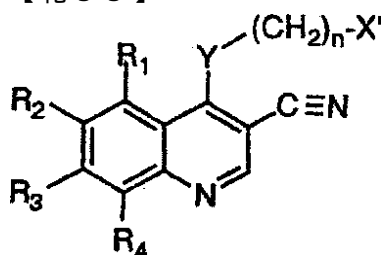
R_1 、 R_2 、 R_3 または R_4 の 1 個またはそれ以上がメトキシ基である化合物を、脱メチル化剤または塩化ピリジニウムと反応させ、該基を対応するヒドロキシ基に変換し、式 22 で示される化合物を得る、方法。

【請求項 42】

式 22 (ここで、 R_1 、 R_2 、 R_3 または R_4 の 1 個またはそれ以上が炭素数 2 ~ 6 のアルキルスルホンアミド基、アルケニルスルホンアミド基またはアルキニルスルホンアミドであって、その残りが炭素数 2 ~ 6 のアルキルスルホンアミド基、アルケニルスルホンアミド基またはアルキニルスルホンアミド基を除く請求項 1 の記載と同意義であり、 n が請求項 1 と同意義、 X' が請求項 35 と同意義)：

40

【化 33】

**22**

で示される化合物の製造方法であって、

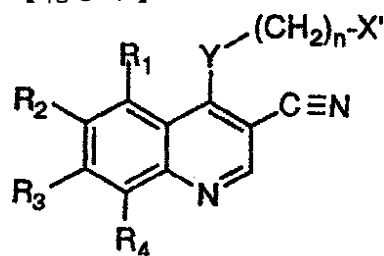
50

R_1 、 R_2 、 R_3 または R_4 の1個またはそれ以上がアミノ基である化合物を、塩基性触媒を用いて、塩化アルキルスルホニル、塩化アルケニルスルホニルまたは塩化アルキニルスルホニルと反応させ、該基を対応する炭素数2～6のアルキルスルホンアミド基、アルケニルスルホンアミド基またはアルキニルスルホンアミド基に変換し、式22で示される化合物を得る、方法。

【請求項43】

式22（ここで、 R_1 、 R_2 、 R_3 または R_4 の1個またはそれ以上がアルケニルスルホンアミド基であって、その残りがアルケニルスルホンアミド基を除く請求項1の記載と同意義であり、 n が請求項1と同意義、 X' が請求項35と同意義）：

【化34】



22

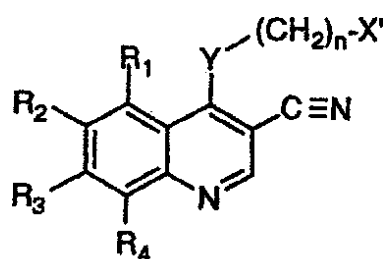
で示される化合物の製造方法であって、

R_1 、 R_2 、 R_3 または R_4 の1個またはそれ以上がアミノ基である化合物を、過剰の有機塩基を用いて、試薬 $Cl-C(R'_6)_2-CH(R'_6)SO_2Cl$ （ここで、 R'_6 は水素または炭素数1～4のアルキル）と反応させ、該基を対応するアルケニルスルホンアミド基に変換し、式22で示される化合物を得る、方法。

【請求項44】

式22（ここで、 R_1 、 R_2 、 R_3 または R_4 の2個が隣接するヒドロキシ基であって、その残りがヒドロキシ基を除く請求項1の記載と同意義であり、 n が請求項1と同意義、 X' が請求項35と同意義）：

【化35】



22

で示される化合物の製造方法であって、

R_1 、 R_2 、 R_3 または R_4 の2個が隣接するメトキシ基である化合物を、脱メチル化剤との反応により、あるいは、塩化ピリジニウムと共に加熱することにより、該基をヒドロキシ基を有する化合物に変換し、式22で示される化合物を得る、方法。

【請求項45】

式22（ここで、隣接する2個の基 R_1 、 R_2 、 R_3 または R_4 が共に二価の基 $-O-C(R_8)_2-O-$ （ここで、 R_8 は請求項1の記載と同意義）であって、その残りが請求項1の記載と同意義であり、 n が請求項1と同意義、 X' が請求項35と同意義）：

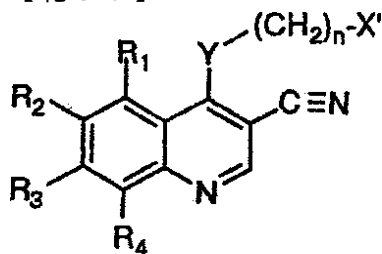
10

20

30

40

【化 3 6】

**22**

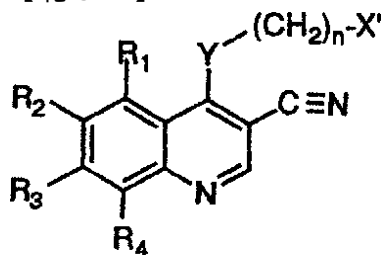
で示される化合物の製造方法であって、

R_1 、 R_2 、 R_3 または R_4 の2個が隣接するヒドロキシ基である化合物を、塩基を用いて、 $J-C(R_8)_2-J$ （ここで、 J はクロロ、ブロモまたはヨードであり、各 J は同一または相異なる）と反応させ、該基を上記した二価の基- $O-C(R_8)_2-O$ -に変換し、式22で示される化合物を得る、方法。

【請求項 4 6】

式22（ここで、 R_1 、 R_2 、 R_3 または R_4 の1個またはそれ以上が炭素数1～6のアルキルアミノ基であって、その残りが該アルキルアミノ基を除く請求項1の記載と同意義であり、 n が請求項1と同意義、 X' が請求項35と同意義）：

【化 3 7】

**22**

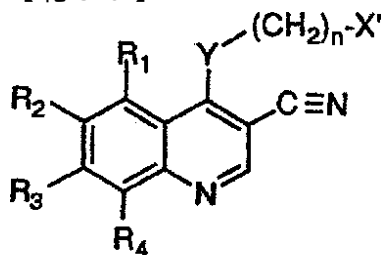
で示される化合物の製造方法であって、

R_1 、 R_2 、 R_3 または R_4 の1個またはそれ以上がアミノ基である化合物を、炭素数1～6のハロゲン化アルキルでアルキル化に付し、あるいは、炭素数1～6のアルデヒドおよび還元剤で還元アルキル化に付し、該基を対応する炭素数1～6のアルキルアミノ基に変換し、式22で示される化合物を得る、方法。

【請求項 4 7】

式22（ここで、 R_1 、 R_2 、 R_3 または R_4 の1個またはそれ以上が炭素数1～6のアルカノイルオキシ基であって、その残りが該アルカノイルオキシ基を除く請求項1の記載と同意義であり、 n が請求項1と同意義、 X' が請求項35と同意義）：

【化 3 8】

**22**

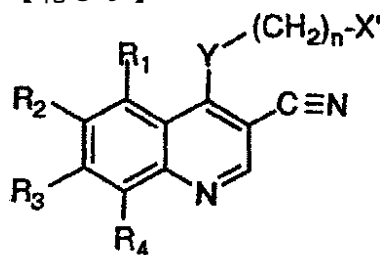
で示される化合物の製造方法であって、

R_1 、 R_2 、 R_3 または R_4 の1個またはそれ以上がヒドロキシである化合物を、不活性溶媒中、触媒を用いて、適当なカルボン酸の塩化物、無水物または混合無水物と反応させて、該基を対応する炭素数1～6のアルカノイルオキシ基に変換し、式22で示される化合物を得る、方法。

【請求項 48】

式 22 (ここで、 R_1 、 R_2 、 R_3 または R_4 の 1 個またはそれ以上が炭素数 1 ~ 6 のアルケノイルオキシ基であって、その残りが該アルケノイルオキシ基を除く請求項 1 の記載と同意義であり、 n が請求項 1 と同意義、 X' が請求項 35 と同意義) :

【化 39】



10

22

で示される化合物の製造方法であって、

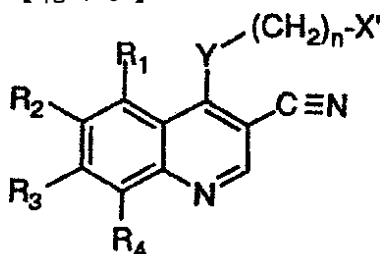
R_1 、 R_2 、 R_3 または R_4 の 1 個またはそれ以上がヒドロキシである化合物を、不活性溶媒中、触媒を用いて、適当なカルボン酸の塩化物、無水物または混合無水物と反応させ、該基を対応する炭素数 1 ~ 6 のアルケノイルオキシ基に変換し、式 22 で示される化合物を得る、方法。

【請求項 49】

式 22 (ここで、 R_1 、 R_2 、 R_3 または R_4 の 1 個またはそれ以上が炭素数 1 ~ 6 のアルキノイルオキシ基であって、その残りが該アルキノイルオキシ基を除く請求項 1 の記載と同意義であり、 n が請求項 1 と同意義、 X' が請求項 35 と同意義) :

20

【化 40】



30

22

で示される化合物の製造方法であって、

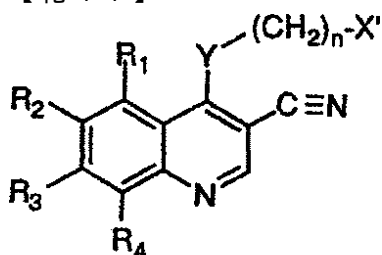
R_1 、 R_2 、 R_3 または R_4 の 1 個またはそれ以上がヒドロキシである化合物を、不活性溶媒中、触媒を用いて、適当なカルボン酸の塩化物、無水物または混合無水物と反応させて、該基を対応する炭素数 1 ~ 6 のアルキノイルオキシ基に変換し、式 22 で示される化合物を得る、方法。

【請求項 50】

式 22 (ここで、 R_1 、 R_2 、 R_3 または R_4 の 1 個またはそれ以上がヒドロキシメチル基であって、その残りがヒドロキシメチル基を除く請求項 1 の記載と同意義であり、 n が請求項 1 と同意義、 X' が請求項 35 と同意義) :

40

【化 41】

**22**

で示される化合物の製造方法であって、

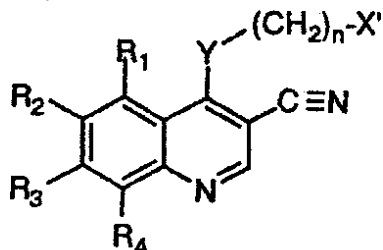
50

R_1 、 R_2 、 R_3 または R_4 の1個またはそれ以上がカルボキシ基または炭素数2～7のアルコキシカルボニル基である化合物を、還元剤との反応により、該基を対応するヒドロキシメチル基に変換し、式22で示される化合物を得る、方法。

【請求項51】

式22（ここで、 R_1 、 R_2 、 R_3 または R_4 の1個またはそれ以上が炭素数2～7のアルコキシメチル基であって、その残りが該アルコキシメチル基を除く請求項1の記載と同意義であり、 n が請求項1と同意義、 X' が請求項35と同意義）：

【化42】



10

22

で示される化合物の製造方法であって、

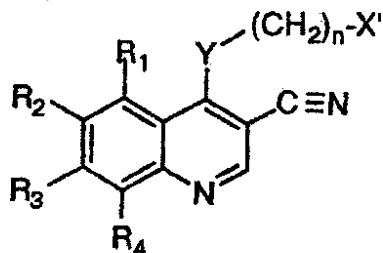
R_1 、 R_2 、 R_3 または R_4 の1個またはそれ以上がハロメチル基である化合物を、不活性溶媒中で、ハロゲン原子をナトリウムアルコキシドで置換することにより、炭素数2～7のアルコキシメチル基に変換し、式22で示される化合物を得る、方法。

20

【請求項52】

式22（ここで、 R_1 、 R_2 、 R_3 または R_4 の1個またはそれ以上がアミノメチル基、炭素数2～7のN-アルキルアミノメチル基または炭素数3～14のN,N-ジアルキルアミノメチル基であって、その残りが該アミノメチル基を除く請求項1の記載と同意義であり、 n が請求項1と同意義、 X' が請求項35と同意義）：

【化43】



30

22

で示される化合物の製造方法であって、

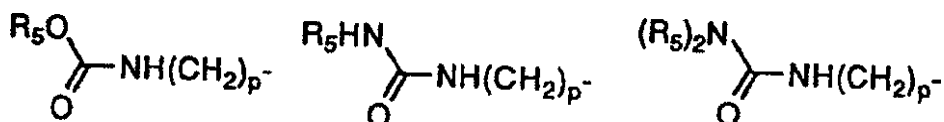
R_1 、 R_2 、 R_3 または R_4 の1個またはそれ以上がハロメチル基である化合物を、不活性溶媒中で、ハロゲン原子をアンモニア、第一アミンまたは第二アミンで置換することにより、それぞれ、アミノメチル基、炭素数2～7のN-アルキルアミノメチル基または炭素数3～14のN,N-ジアルキルアミノメチル基に変換し、式22で示される化合物を得る、方法。

40

【請求項53】

式22（ここで、 R_1 、 R_2 、 R_3 または R_4 の1個またはそれ以上が

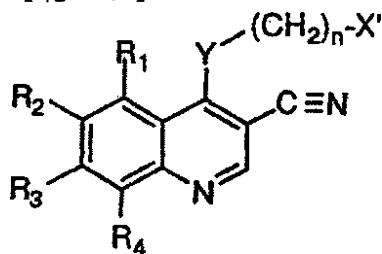
【化44】



【式中、 R_5 および p は請求項1の記載と同意義】

で示される基であって、その残りが上記した基を除く請求項1の記載と同意義であり、 n が請求項1と同意義、 X' が請求項35と同意義）：

【化 4 5】

**22**

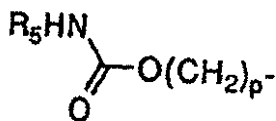
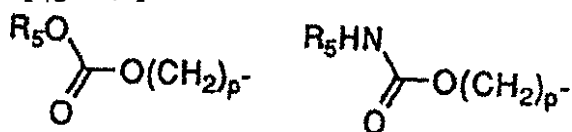
で示される化合物の製造方法であって、

R_1 、 R_2 、 R_3 または R_4 の1個またはそれ以上が $H_2N(CH_2)_p$ -基である化合物を、不活性溶媒中、塩基の存在下で、ホスゲンと反応させてイソシアネートを得、これを、それぞれ、過剰のアルコール R_5-OH 、あるいは、アミン R_5-NH_2 または $(R_5)_2NH$ で処理して、対応する上記した基に変換し、式22で示される化合物を得る、方法。

【請求項54】

式22（ここで、 R_1 、 R_2 、 R_3 または R_4 の1個またはそれ以上が

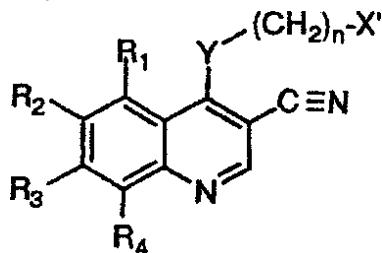
【化 4 6】



[式中、 R_5 および p は上記と同意義]

で示される基であって、その残りが上記した基を除く請求項1の記載と同意義であり、 n が請求項1と同意義、 X' が請求項35と同意義)：

【化 4 7】

**22**

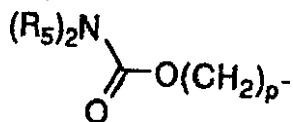
で示される化合物の製造方法であって、

R_1 、 R_2 、 R_3 または R_4 の1個またはそれ以上が $HO-(CH_2)_p$ -基である化合物を、不活性溶媒中、塩基触媒を用いて、適当なクロロギ酸アルキルまたはフェニル $R_5-O-CO-COCl$ 、アルキルまたはフェニル置換イソシアネート $R_5-N=C=O$ と反応させ、それぞれ、対応する上記した基に変換し、式22で示される化合物を得る、方法。

【請求項55】

式22（ここで、 R_1 、 R_2 、 R_3 または R_4 の1個またはそれ以上が

【化 4 8】



[式中、 R_5 および p は上記と同意義]

で示される基であって、その残りが上記した基を除く請求項1の記載と同意義であり、 n が請求項1と同意義、 X' が請求項35と同意義)：

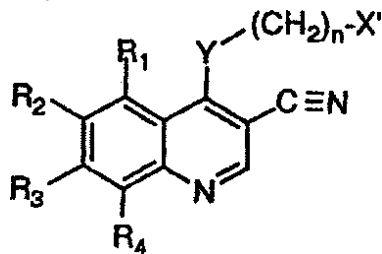
10

20

30

40

【化 4 9】

**22**

で示される化合物の製造方法であって、

R_1 、 R_2 、 R_3 または R_4 の1個またはそれ以上が $\text{H O}-(\text{C H}_2)_p$ -基である化合物を、不活性溶媒中、塩基触媒を用いて、試薬 $(\text{R}_5)_2\text{N C O C l}$ との反応により、対応する上記した基に変換し、式22で示される化合物を得る、方法。

【発明の詳細な説明】

発明の背景

本発明はある種の置換3-シアノキノリン化合物ならびにその医薬上許容される塩に関する。本発明の化合物は特定の成長因子受容体タンパクチロシンキナーゼ(P K T)の作用を阻害し、それにより特定の細胞型の異常増殖を阻害する。したがって、本発明の化合物は、これらP T Kを制御できない結果である、ある種の疾患の治療に有用である。本発明の化合物は抗腫瘍剤であり、哺乳動物における癌の治療に有用である。加えて、本発明の化合物は哺乳動物における多発性嚢胞腎疾患の治療に有用である。本発明はまた、上記した3-シアノキノリン類の製造、その癌および嚢胞腎疾患の治療における使用、ならびに該化合物含有の医薬製剤に関する。

タンパクチロシンキナーゼは、リン酸基がA T Pからタンパク基質上にあるチロシン残基に移動することを触媒する一連の酵素である。タンパクチロシンキナーゼが正常な細胞増殖にて一の役割を果たしているのは明らかである。成長因子受容体タンパクの多くはチロシンキナーゼとして機能し、この工程で該タンパクはシグナル化を行う。成長因子とこれら受容体との相互作用は、細胞増殖を正常に調整するのに不可欠な事象である。しかしながら、ある種の条件下、変異または過剰発現が生じた結果として、これら受容体は制御することができなくなり；腫瘍増殖を行い、最終的には、癌として知られる疾患をもたらす。無制限の細胞増殖が起こる[Wilks A.F., Adv.Cancer Res., 60, 43 (1993) およびParsons, J.T.; Parsons, S.J., Important Advances in Oncology, Devita V.T. 編, J.B. Lippincott Co., Phila., 3 (1993)]。その中、同定されており、本発明の化合物の標的である成長因子受容体キナーゼおよびその癌原遺伝子は、表皮性成長因子受容体キナーゼ(E G F - R キナーゼ、erb - 癌遺伝子のタンパク産物)およびerb B - 2 (neuまたはH E R 2ともいう)により産生される産物である。リン酸化事象は細胞分裂が生じるのに不可欠なシグナルであり、過剰発現または変異したキナーゼが癌に関連しているため、この事象の阻害剤、すなわち、タンパクチロシンキナーゼ阻害剤は、癌ならびに無制限または異常な細胞増殖により特徴付けられる他の疾患の治療に治療的価値があるであろう。例えば、erb B - 2 癌原遺伝子の受容体キナーゼ産物の過剰発現はヒトの肺癌および卵巣癌に関連している[Slamon, D.J. ら, Science, 244, 707 (1989) およびScience, 235, 1146 (1987)]。E G F - R キナーゼの脱制御は、類表皮腫瘍[Reiss, M. ら, Cancer Res., 51, 6254 (1991)]、肺腫瘍[Macias, A. ら, Anticancer Res., 7, 459 (1987)]および他の主要器官に関する腫瘍[Gullick, W.J., Brit.Med.Bull., 47, 87 (1991)]に関連している。癌の発生病理において脱制御された受容体キナーゼが果たす役割は重要であるため、近年における多数の研究は、抗癌治療剤としての可能性のある特定のP T K阻害剤の開発に取り組んでいる[近年の報文: Bruke, T.R., Drugs Future, 17, 119 (1992) およびChang, C.J.; Geahlen, R.L., J.Nat.Prod., 55, 1529 (1992)]。

E F G受容体の脱制御が多発性嚢胞性腎疾患などの疾患における表皮性嚢胞の増殖の要因であることも知られている[Du J., Wilson P.D., Amer.J.Physiol., 269 (2 Pt 1), 48

10

20

30

40

50

7 (1995) ; Nauta J.ら、Pediatric Research、37 (6)、755 (1995) ; Gattone V.H.ら、Developmental Biology、169 (2)、504 (1995) ; Wilson P.D.ら、Eur.J.Cell Biol.、61 (1)、131、(1993)]。したがって、E G F 受容体の触媒機能を阻害する本発明の化合物はこの疾患の治療に有用である。

ミトゲン活性化タンパクキナーゼ (MAPK) 経路は、成長因子から細胞核に至る細胞性シグナル変換カスケードにおける主要経路である。該経路には2つのレベルにあるキナーゼ ; MAPキナーゼキナーゼ (MAPKK) およびその基質であるMAPキナーゼ (MAPK) が関与している。MAPキナーゼファミリーには種々のイソ型がある。(再検討する場合、Rony SegerおよびEdwin G.Krebs、FASEB、第9巻、726、1995年6月を参照のこと)。本発明の化合物は、これらの2つのキナーゼ : MEK、MAPキナーゼキナーゼおよびその基質であるERK、MAPキナーゼの作用を阻害することができる。MEKは、rafファミリーのメンバーなどのキナーゼの上流近くにある、2つのセリン残基をリン酸化することで活性化される。MEKは活性化されると、ERKのトレオニンおよびチロシン残基のリン酸化を触媒する。ついで、活性化したERKがリン酸化し、fosおよびjunなどの細胞核中の転写因子、またはPXT / SP配列を有する他の細胞性標的を活性化する。ERK、p42MARKが、細胞増殖および分化に不可欠であることがわかっている。MEKまたはERKの過剰発現および / または過剰活性化がヒトの種々の癌に関与することが判明した (例えば、Vimala S.Sivaraman、Hsien-yu Wang、Gerard J.NuovoおよびCraig C.Malbon、J.Clin.Invest. Vol.99、NO.7、1997年4月)。MEKの阻害がERKの活性化を妨げ、その後、細胞中のERK基質の活性化を防止し、細胞増殖刺激の阻害およびras形質転換細胞の表現型の反転が得られることが明らかにされた (David T.Dudley、Long Pang、Stuart J.Decker、Alexander J.BridgesおよびAlan R.Saltiel、PNAS、Vol.92、7686、1995年8月)。後記するように、本発明の化合物はMEKとERKのカップリング作用を阻害することができるため、該化合物は細胞増殖が無制限であることにより特徴付けられ、少なくとも部分的に、MAPK経路に依存する、癌などの疾患の治療にて有用である。

表皮細胞キナーゼ (ECK) は、EPH (エリトロポエチン産生肝癌) ファミリーに属する受容体タンパクチロシンキナーゼ (RPTK) である。ECKは、最初、表皮系特異的チロシンキナーゼとして同定されたが、その後、血管内皮細胞、平滑筋細胞および繊維芽細胞上で発現することが明らかにされた。ECKはシステインに富む領域、つづいて3個のフィブロネクチンIII型繰返し体を有してなる細胞外リガンド結合ドメインを有するI型貫膜糖タンパクである。ECKの細胞内ドメインは、ECK機能を示すシグナル移動カスケードを開始するチロシンキナーゼ触媒ドメインを有する。ECKは結合し、その後、IL-1またはTNFなどの前炎症性サイトカインで系列に限定されない方法にて容易に誘発できる初期応答遺伝子産物である、そのカウンター受容体、Eph関連キナーゼのリガンド (LERK) - 1により活性化される。可溶性LERK - 1は、角膜血管形成のネズミ実験にてECKを刺激することで部分的に血管形成を刺激することがわかった。正常なカウンターパートと異なり、種々の系列の腫瘍細胞は、構成的にLERK - 1を発現し、この発現はさらには低酸素状態および前炎症性サイトカインによってアップレギュレーションされうる。これらの腫瘍細胞の多くはまた、その正常なカウンターパートよりも、ECKを高レベルで発現し、それによりECK : LERK - 1相互作用を介するオートクライン (autocrine) 刺激の機会が形成される。ECKおよびLERK - 1の両方の発現の増加は、増殖が拡張しない水平期からの黒色腫の形質転換と相関関係にある。同様に、ECK : LERK - 1の相互作用は、その腫瘍増殖を介して腫瘍成長を促進し、血管形成作用を促進すると考えられる。このように、LERK - 1との結合および架橋により誘発されるシグナル化カスケードを媒介するECKチロシンキナーゼ活性の阻害は、癌、炎症疾患および過増殖性障害にて治療上有益である。以下に示すように、本発明の化合物はECKのチロシンキナーゼ活性を阻害し、したがって上記した障害の治療に有用である。

大抵の充実性腫瘍の増殖は、血管内皮細胞の活性化、増殖および移動ならびにその後の毛細血管への分化を含む、血管形成に依存している。腫瘍の血管形成化は腫瘍が血液由来の

10

20

30

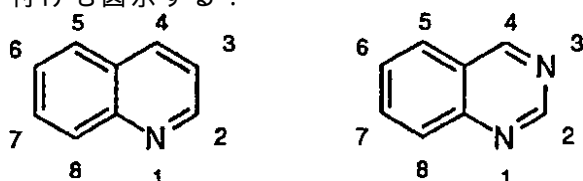
40

50

酸素および栄養素にアクセスできるようにし、さらに腫瘍が適宜灌流できるようにする。かくして、血管形成を阻害することは、癌だけでなく、多くの慢性疾患、例えば、慢性リウマチ関節炎、乾癬、糖尿病性網膜症、加齢性黄斑変性などの重要な治療方法である。腫瘍細胞は多くの血管形成因子を産生する。血管内皮細胞因子（VEGF）はそのような血管形成因子の一つである。VEGF、PDGFファミリーの同種二量体性ジスルフィド結合したメンバーは、内皮細胞特異的ミトゲンであり、感染組織での血管内皮細胞浸透性をかなり増大させることが知られている。VEGFはまた、内皮細胞についての老化防止生存因子である。体内のほとんどすべての有核組織は、低酸素状態、グルコース遮断、後生的糖化産物、炎症性サイトカインなどを含む、種々の刺激に対する応答にてVEGFを発現する能力を有する。VEGFの増殖を促進する血管形成は、受容体を有する受容体キナーゼ挿入ドメイン（KDR）をシグナル化することを介して優先的に媒介される。KDRは大抵の内皮細胞ではあまり発現しないが、血管形成物質による活性化は、内皮細胞でのKDRの有意なアップレギュレーションをもたらす。血管形成された血管は、大抵、高レベルのKDRを発現する。KDRは、7つの免疫グロブリン様ドメインと、キナーゼ挿入領域が割って入っている触媒チロシンキナーゼドメインとを有してなる細胞外VEGF-結合ドメインを含む受容体タンパクチロシンキナーゼである。VEGFとの結合は、KDRの二量体化を誘起し、自己リン酸化およびシグナル化カスケードの開始をもたらす。KDRのチロシンキナーゼ活性は、VEGFに対する受容体としての機能的効果を媒介するのに不可欠である。KDRの触媒活性を阻害することによるKDR性機能的効果の阻害は、癌を含む、血管形成性病態の治療にて重要な治療方法であると考えられる。後記するように、本発明の化合物はKDRのチロシンキナーゼ活性を阻害し、したがって上記した病態の治療に有用である。

上記した有用性に加えて、本発明の化合物のうちいくつかは、本発明の別の化合物を製造するのに有用である。

本発明の化合物はある種の置換された3-シアノキノリンである。本願明細書の記載を通して、キノリン環系は、以下の式にて示すように番号付けを行う；キナゾリン環系の番号付けも図示する：



タンパクチロシンキナーゼの阻害剤としての生物学的活性を有する3-シアノキノリンは未だ報告されていない。高濃度での胃内（ H^+ / K^+ ）-ATPase阻害活性を有する、4-（2-メチルアニリン）置換基を有する3-シアノキノリンが記載されている [Ife R. J.ら、J. Med. Chem.、35（18）、3413（1992）]。

タンパクチロシンキナーゼの阻害剤であるが、本発明の化合物と異なり、3-シアノ置換基を有しないで、4-位が置換されていないキノリンが報告されている [Gazit A.ら、J. Med. Chem.、39（11）、2170（1996）]。3-ピリジル置換基を有し、4-位に置換基を有しない一連のキノリンは、血小板由来の成長因子受容体キナーゼの阻害剤であるとして記載されている [Dolfe R.E.ら、J. Med. Chem.、372、2627（1994）およびMaguire M.P.ら、J. Med. Chem.、372、129（1994）]。PCT出願WO 96 / 09294は、5-8位にて多種の置換基を有するが、3位にて水素原子を有する、4-アニリノキノリンに関連する、タンパクチロシンキナーゼの阻害剤を記載する。米国特許第5480883号は、タンパクチロシンキナーゼの阻害剤であるキノリン誘導体を記載するが、これらの誘導体は、本発明の化合物に含まれる3-シアノ基を含む、置換基の独特な組み合わせを有しない。

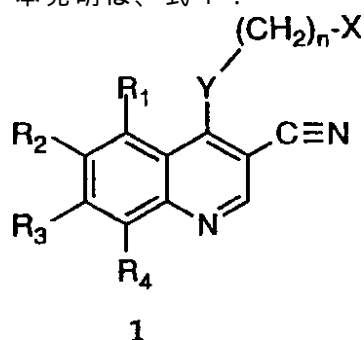
キノリンに加えて、いくつかの点で本発明の化合物に類似する、ある種のキナゾリン誘導体がタンパクチロシンキナーゼの阻害剤であることが知られている。欧州特許出願EP-92305703.8は、5ないし8位にクロロ、トリフルオロメチルまたはニトロ基な

どの単純な置換基を有する 4 - アニリノキナゾリンを記載する。欧州特許出願 E P - 9 3 3 0 0 2 7 0 . 1 は類似する出願であるが、5 ないし 8 位に極めて多種の置換基が認められる。P C T 出願 W O - 9 6 0 9 2 9 4 は 5 ないし 8 位に類似する置換基を有し、多環式環系からなる、4 - 位に置換基を有する化合物を記載する。さらに、いくつかの簡単な置換キナゾリンが P C T 出願 W O - 9 5 2 4 1 9 0、W O - 9 5 2 1 6 1 3 および W O - 9 5 1 5 7 5 8 に記載されている。欧州特許出願 E P - 9 3 3 0 9 6 8 0 . 2 および P C T 出願 W O - 9 5 2 3 1 4 1 は、4 - 位に結合したアリール基が種々の複素環式環構造を有することのできる、類似するキナゾリン誘導体を包含する。欧州特許出願 E P - 9 4 3 0 5 1 9 5 . 3 は 6 位に置換基の中でアルケノイルアミノ基およびアルキノイルアミノ基を、および 7 位にハロゲン原子を有するある種のキナゾリン誘導体を記載する。P C T 出願 W O - 9 5 1 9 7 7 4 は、5 ないし 8 位の 1 またはそれ以上の炭素原子をヘテロ原子と置換することができ、その結果、左側の環が 5 および 6 員の複素環式環であり、加えて、種々の置換基が左側の環に認められる、多種の二環式環系とすることのできる化合物を記載する。欧州特許出願 E P - 6 8 2 0 2 7 - A 1 は P T K のある種のピロロピリミジン阻害剤を記載する。P C T 出願 W O - 9 5 1 9 9 7 0 は、得られる阻害剤が三環式であるように、基礎となるキナゾリン構造の左側の芳香族環が多種の複素環式環で置換されている化合物を記載する。W O - 9 4 3 0 5 1 9 4 . 6 は付加的な置換されていてもよい 5 または 6 員の複素環式環が 5 および 6 位で縮合しているキナゾリンを記載する。

前記した特許出願に加えて、多数の文献：Fry, D.W. ら、Science、265、1093 (1994) ; Re wcastle G.W. ら、J. Med. Chem.、38、3482 (1995) および Bridges, A.J. ら、J. Med. Chem.、39、267 (1996) が 4 - アニリノキナゾリンを記載している。3 - シアノキノリンを P T K 阻害剤として記載する文献はない。

発明の記載

本発明は、式 1 :



[式中、X は、所望により、1 個またはそれ以上の炭素数 1 ~ 6 のアルキル基で置換されていてもよい、炭素数 3 ~ 7 のシクロアルキル；あるいは、ピリジニル環、ピリミジニル環またはフェニル環；ここで、ピリジニル環、ピリミジニル環またはフェニル環は、所望により、ハロゲン、炭素数 1 ~ 6 のアルキル、炭素数 2 ~ 6 のアルケニル、炭素数 2 ~ 6 のアルキニル、アジド、炭素数 1 ~ 6 のヒドロキシアルキル、ハロメチル、炭素数 2 ~ 7 のアルコキシメチル、炭素数 2 ~ 7 のアルカノイルオキシメチル、炭素数 1 ~ 6 のアルコキシ、炭素数 1 ~ 6 のアルキルチオ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、カルボキシ、炭素数 2 ~ 7 のカルボアルコキシ、炭素数 2 ~ 7 のカルボアルキル、フェノキシ、フェニル、チオフェノキシ、ベンゾイル、ベンジル、アミノ、炭素数 1 ~ 6 のアルキルアミノ、炭素数 2 ~ 12 のジアルキルアミノ、フェニルアミノ、ベンジルアミノ、炭素数 1 ~ 6 のアルカノイルアミノ、炭素数 3 ~ 8 のアルケノイルアミノ、炭素数 3 ~ 8 のアルキノイルアミノおよびベンゾイルアミノからなる群から選択される置換基で一置換、二置換または三置換されていてもよい；

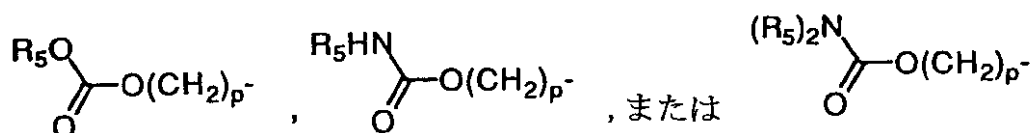
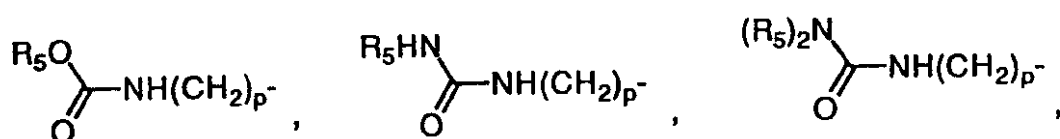
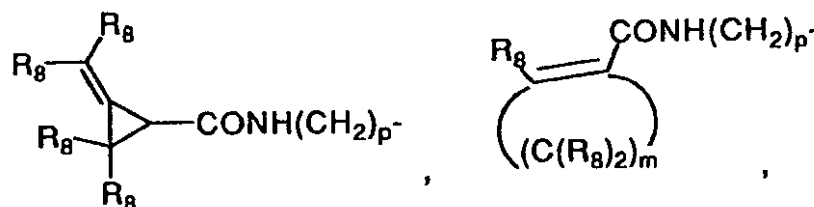
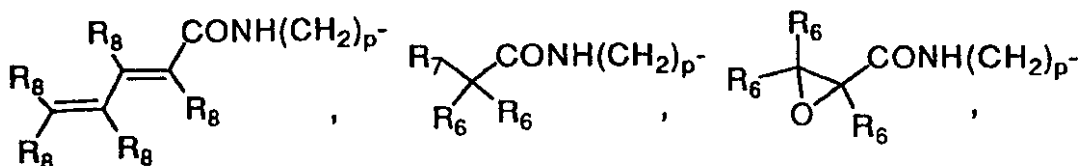
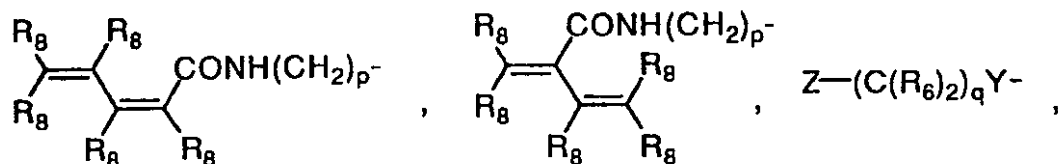
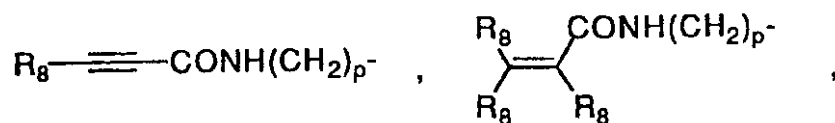
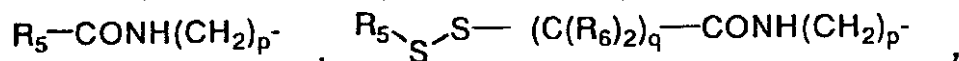
n は、0 ~ 1；

Y は、-NH-、-O-、-S-または-NR-；

R は、炭素数 1 ~ 6 のアルキル；

R₁、R₂、R₃およびR₄は、各々独立して、水素、ハロゲン、炭素数 1 ~ 6 のアルキル、

炭素数 2 ～ 6 のアルケニル、炭素数 2 ～ 6 のアルキニル、炭素数 2 ～ 6 のアルケニルオキシ、炭素数 2 ～ 6 のアルキニルオキシ、ヒドロキシメチル、ハロメチル、炭素数 1 ～ 6 のアルカノイルオキシ、炭素数 3 ～ 8 のアルケノイルオキシ、炭素数 3 ～ 8 のアルキノイルオキシ、炭素数 2 ～ 7 のアルカノイルオキシメチル、炭素数 4 ～ 9 のアルケノイルオキシメチル、炭素数 4 ～ 9 のアルキノイルオキシメチル、炭素数 2 ～ 7 のアルコキシメチル、炭素数 1 ～ 6 のアルコキシ、炭素数 1 ～ 6 のアルキルチオ、炭素数 1 ～ 6 のアルキルスルフィニル、炭素数 1 ～ 6 のアルキルスルホニル、炭素数 1 ～ 6 のアルキルスルホンアミド、炭素数 2 ～ 6 のアルケニルスルホンアミド、炭素数 2 ～ 6 のアルキニルスルホンアミド、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、カルボキシ、炭素数 2 ～ 7 のカルボアルコキシ、炭素数 2 ～ 7 のカルボアルキル、フェノキシ、フェニル、チオフェノキシ、ベンジル、アミノ、ヒドロキシアミノ、炭素数 1 ～ 4 のアルコキシアミノ、炭素数 1 ～ 6 のアルキルアミノ、炭素数 2 ～ 12 のジアルキルアミノ、炭素数 1 ～ 4 のアミノアルキル、炭素数 2 ～ 7 の N-アルキルアミノアルキル、炭素数 3 ～ 14 の N, N-ジアルキルアミノアルキル、フェニルアミノ、ベンジルアミノ、



R_5 は、炭素数 1 ~ 6 のアルキル、所望により、1 個またはそれ以上のハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル；フェニル、あるいは、所望により、1 個またはそれ以上のハロゲン原子、炭素数 1 ~ 6 のアルコキシ基、トリフルオロメチル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基または炭素数 1 ~ 6 のアルキル基で置換されていてもよいフェニル；

R_6 は、水素、炭素数 1 ~ 6 のアルキルまたは炭素数 2 ~ 6 のアルケニル；

R_7 は、クロロまたはブromo；

R_8 は、水素、炭素数 1 ~ 6 のアルキル、炭素数 1 ~ 6 のアミノアルキル、炭素数 2 ~ 9 の N-アルキルアミノアルキル、炭素数 3 ~ 12 の N,N-ジアルキルアミノアルキル、炭素数 4 ~ 12 の N-シクロアルキルアミノアルキル、炭素数 5 ~ 18 の N-シクロアルキル-N-アルキルアミノアルキル、炭素数 7 ~ 18 の N,N-ジシクロアルキルアミノアルキル、モルホリノ-N-アルキル（ここで、アルキル基は炭素数 1 ~ 6）、ピペリジノ-N-アルキル（ここで、アルキル基は炭素数 1 ~ 6）、N-アルキル-ピペリジノ-N-アルキル（ここで、各アルキル基は炭素数 1 ~ 6）、炭素数 3 ~ 11 のアザシクロアルキル-N-アルキル、炭素数 1 ~ 6 のヒドロキシアルキル、炭素数 2 ~ 8 のアルコキシアルキル、カルボキシ、炭素数 1 ~ 6 のカルボアルコキシ、フェニル、炭素数 2 ~ 7 のカルボアルキル、クロロ、フルオロまたはブromo；

Zは、アミノ、ヒドロキシ、炭素数 1 ~ 6 のアルコキシ、アルキルアミノ（ここで、アルキル部分は炭素数 1 ~ 6）、ジアルキルアミノ（ここで、各アルキル部分は炭素数 1 ~ 6）、モルホリノ、ピペラジノ、N-アルキルピペラジノ（ここで、アルキル部分は炭素数 1 ~ 6）またはピロリジノ；

$m = 1 \sim 4$ 、 $q = 1 \sim 3$ および $p = 0 \sim 3$ ；

隣接する炭素原子上に位置する置換基 R_1 、 R_2 、 R_3 または R_4 のいずれかは、共に、二価の基 -O-C(R_8)₂-O- であり得る]

で示される化合物またはその医薬上許容される塩（ただし、Y が -NH- であり、 R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 が水素であり、かつ n が 0 のとき、X は 2-メチルフェニルではない）。医薬上許容される塩は、酢酸、酪酸、クエン酸、酒石酸、コハク酸、マレイン酸、グルコン酸、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硝酸、硫酸、メタンスルホン酸および同様に公知の許容される酸などの、有機および無機酸より誘導される塩である。

アルキル、アルコキシ、アルカノイルオキシ、アルコキシメチル、アルカノイルオキシメチル、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルスルホンアミド、カルボアルコキシ、カルボアルキル、アルカノイルアミノアミノアルキル、アルキルアミノアルキル、N,N-ジシクロアルキルアミノアルキル、ヒドロキシアルキルおよびアルコキシアルキル置換基のアルキル部は、直鎖ならびに分岐した炭素鎖の両方を包含する。N-シクロアルキル-N-アルキルアミノアルキルおよびN,N-ジシクロアルキルアミノアルキル置換基のシクロアルキル部は、単純な炭素環ならびにアルキル置換基を含有する炭素環の両方を包含する。アルケニル、アルケニルオキシメチル、アルケニルオキシ、アルケニルスルホンアミド置換基のアルケニル部は、1 またはそれ以上の部位に不飽和のある、直鎖ならびに分岐した炭素鎖の両方を包含する。アルキニル、アルキニルオキシメチル、アルキニルスルホンアミド、アルキニルオキシ置換基のアルキニル部は、1 またはそれ以上の部位に不飽和のある、直鎖ならびに分岐した炭素鎖の両方を包含する。カルボキシは -CO₂H 基として定義される。炭素数 2 - 7 のカルボアルコキシは、-CO₂R 基（ここに、R は炭素数 1 - 6 のアルキル基である）として定義される。アルカノイルオキシは、-OCO R 基（ここに、R は炭素数 1 - 6 のアルキル基である）として定義される。アルカノイルオキシメチルは、R-CO₂CH₂ 基（ここに、R は炭素数 1 - 6 のアルキル基である）として定義される。アルコキシメチルは、R-OCH₂ 基（ここに、R は炭素数 1 - 6 のアルキル基である）として定義される。アルキルスルフィニルは、R-SO 基（ここに、R は炭素数 1 - 6 のアルキル基である）として定義される。アルキルスルホニルは、R-SO₂ 基（ここに、R は炭素数 1 - 6 のアルキル基である）として定義される。アルキルスルホンアミド、アルケニルスルホンアミド、アルキニルスルホンアミドは、R-SO₂NH 基（ここに、R は、各々、炭素数 1 - 6 のアルキル基、炭

10

20

30

40

50

素数 2 - 6 のアルケニル基または炭素数 2 - 6 のアルキニル基である)として定義される。N - アルキルカルバモイルは、R - NHCO 基(ここに、R は炭素数 1 - 6 のアルキル基である)として定義される。N, N - ジアルキルカルバモイルは、R - R' - NCO 基(ここに、R は炭素数 1 - 6 のアルキル基であり、R' は炭素数 1 - 6 のアルキル基であり、R' および R は同じまたは異なっているとしてもよい)として定義される。X が置換されている場合、一置換、二置換または三置換されていることが好ましく、一置換が最も好ましい。R₁、R₂、R₃ および R₄ 置換基のうち、少なくとも 1 個の置換基は水素であり、2 または 3 個の置換基が水素であることが最も好ましい。アザシクロアルキル - N - アルキル置換基は、直鎖または分岐したアルキル基の鎖で置換された窒素原子を有する単環式複素環をいう。モルホリノ - N - アルキル置換基は、窒素原子が直鎖または分岐したアルキル基の鎖で置換されたモルホリン環である。ピペリジノ - N - アルキル置換基は、窒素原子の一つが直鎖または分岐したアルキル基の鎖で置換されたピペリジン環である。N - アルキル - ピペリジノ - N - アルキル置換基は、窒素原子の一つが直鎖または分岐したアルキル基の鎖で置換され、他の窒素原子が直鎖または分岐したアルキル基の鎖で置換されたピペリジン環である。

10

いずれかの基がアルキル部を有する場合、アルキル部は、好ましくは 1 - 6 個の炭素原子を、さらに好ましくは 1 - 4 個の炭素原子を含有し、特にメチル、エチル、n - プロピル、イソ - プロピル、n - ブチル、イソ - ブチル、sec - ブチルまたは tert - ブチルである。いずれかの基がアルケニルまたはアルキニル部を有する場合、アルケニルまたはアルキニル部は、好ましくは 2 - 6 個の炭素原子を、より好ましくは 2 - 4 個の炭素原子を含有する。

20

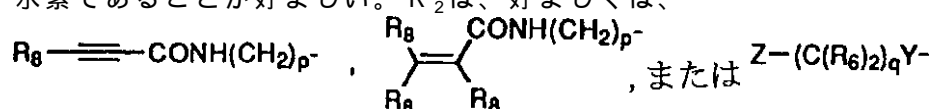
本発明の化合物は不斉炭素を含有していてもよく、そのような場合には、本発明の化合物はラセミ体および個々の R および S - エナンチオマーを包含し、1 個以上の不斉炭素が存在する場合には、個々のジアステレオマー、そのラセミ体および個々のエナンチオマーを包含する。

本発明の特に好ましい化合物は、X が置換されていてもよいフェニルである化合物またはその医薬上許容される塩であり、特に X は、ハロゲン、炭素数 1 - 6 のアルキル、炭素数 2 - 6 のアルケニル、炭素数 2 - 6 のアルキニル、アジド、炭素数 1 - 6 のヒドロキシアルキル、ハロメチル、炭素数 2 - 7 のアルコキシメチル、炭素数 2 - 7 のアルカノイルオキシメチル、炭素数 1 - 6 のアルコキシ、炭素数 1 - 6 のアルキルチオ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、カルボキシ、炭素数 2 - 7 のカルボアルコキシ、炭素数 2 - 7 のカルボアルキル、フェノキシ、フェニル、チオフェノキシ、ベンゾイル、ベンジル、アミノ、炭素数 1 - 6 のアルキルアミノ、炭素数 2 - 12 のジアルキルアミノ、フェニルアミノ、ベンジルアミノ、炭素数 1 - 6 のアルカノイルアミノ、炭素数 3 - 8 のアルケノイルアミノ、炭素数 3 - 8 のアルキノイルアミノおよびベンゾイルアミノからなる群より選択される置換基で一置換、二置換または三置換されていてもよいフェニル環である。最も好ましくは、X はハロゲンで一置換、二置換または三置換されていてもよいフェニルである。

30

Y は - NH - 基であることが好ましい。n は 0 であることが好ましい。R₁ および R₄ 基は水素であることが好ましい。R₂ は、好ましくは、

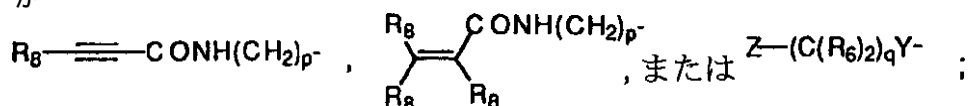
40



である。R₃ 基は、好ましくは、水素、炭素数 1 - 6 のアルコキシまたは Z - (C(R₆)₂)_q Y - である。R₆ 基は、好ましくは、水素または炭素数 1 - 6 のアルキルである。R₈ 基は、好ましくは、水素、炭素数 1 - 6 のアルキル、炭素数 3 - 12 の N, N - ジアルキルアミノアルキルまたはモルホリノ - N - アルキルであり、ここでアルキル基は 1 - 6 個の炭素原子を有する。Z 基は、好ましくは、ジアルキルアミノ(ここで、アルキル基は、各々、1 - 6 個の炭素原子を有する)またはモルホリノである。q は 2、3 または 4 であることが好ましい。

50

好ましい基または部分はすべて、いずれか他の好ましい基より独立して選択してもよい。本発明の好ましい下位群の化合物は、式 1 の、X がハロゲン、炭素数 1 - 6 のアルキル、炭素数 2 - 6 のアルケニル、炭素数 2 - 6 のアルキニル、アジド、炭素数 1 - 6 のヒドロキシアルキル、ハロメチル、炭素数 2 - 7 のアルコキシメチル、炭素数 2 - 7 のアルカノイルオキシメチル、炭素数 1 - 6 のアルコキシ、炭素数 1 - 6 のアルキルチオ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、カルボキシ、炭素数 2 - 7 のカルボアルコキシ、炭素数 2 - 7 のカルボアルキル、フェノキシ、フェニル、チオフェノキシ、ベンゾイル、ベンジル、アミノ、炭素数 1 - 6 のアルキルアミノ、炭素数 2 - 12 のジアルキルアミノ、フェニルアミノ、ベンジルアミノ、炭素数 1 - 6 のアルカノイルアミノ、炭素数 3 - 8 のアルケノイルアミノ、炭素数 3 - 8 のアルキノイルアミノおよびベンゾイルアミノからなる群より選択される置換基で一置換、二置換または三置換されていてもよいフェニル環であり；n が 0 - 1 であり；Y が -NH- であり；R₁ および R₄ が水素であり；R₂ が



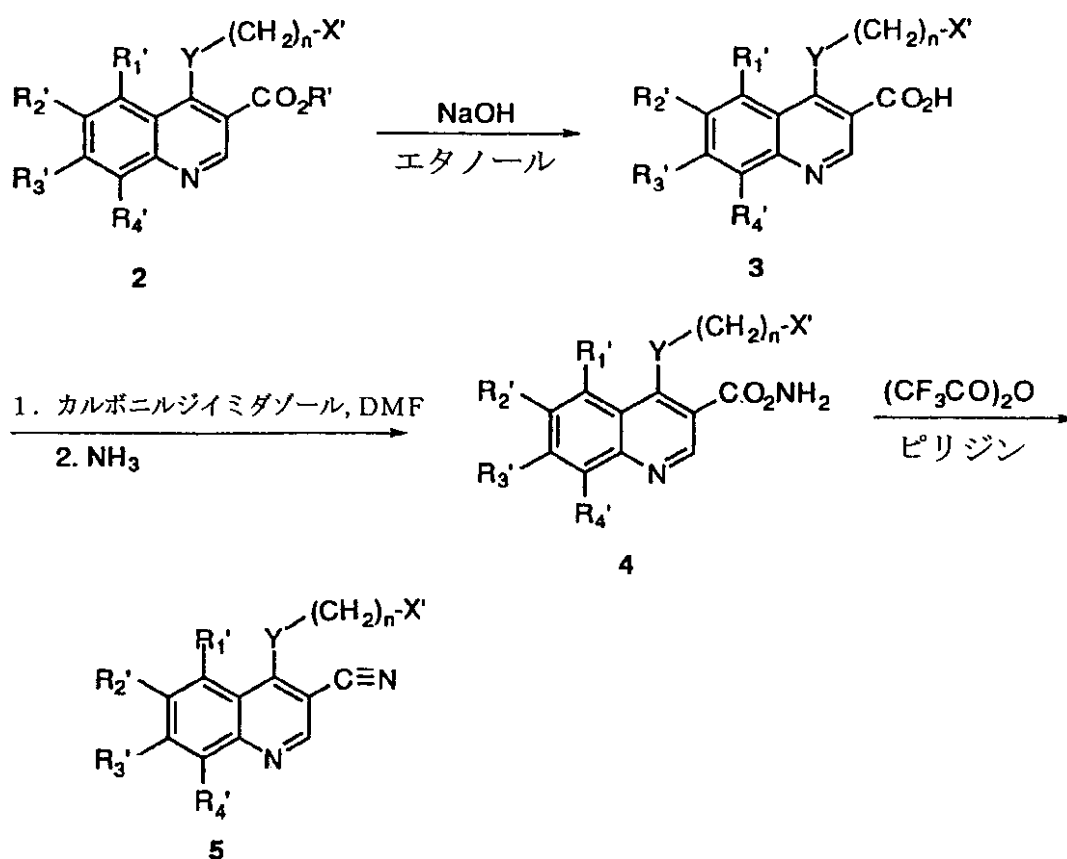
であり；R₃ が水素、炭素数 1 - 6 のアルコキシまたは Z - (C(R₆)₂)_qY⁻ であり；R₆ が水素または炭素数 1 - 6 のアルキルであり；R₈ が水素、炭素数 1 - 6 のアルキル、炭素数 3 - 12 の N,N - ジアルキルアミノアルキルまたはモルホリノ - N - アルキル（ここで、アルキル基は 1 - 6 個の炭素原子を有する）であり；Z がジアルキルアミノ（ここで、アルキル基は、各々、1 - 6 個の炭素原子を有する）またはモルホリノであり；q が 1 - 4 であって；p が 0 - 3 である、化合物またはその医薬上許容される塩である。

式 5 に包含される本発明の化合物の製造をフローシート A において以下に記載する。ここで、Y および n は前記と同じであり、X' は、水素、ハロゲン、炭素数 1 - 6 のアルキル、炭素数 2 - 6 のアルケニル、炭素数 2 - 6 のアルキニル、ハロメチル、炭素数 1 - 6 のアルコキシ、炭素数 1 - 6 のアルキルチオ、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、炭素数 2 - 7 のカルボアルキル、フェノキシ、フェニル、チオフェノキシ、ベンジル、炭素数 2 - 12 のジアルキルアミノからなる群より選択される 1 またはそれ以上の置換基で置換されていてもよいシクロアルキルまたはフェニルである。R₁'、R₂'、R₃' および R₄' は、各々、独立して、水素、ハロゲン、炭素数 1 - 6 のアルキル、炭素数 2 - 6 のアルケニル、炭素数 2 - 6 のアルキニル、炭素数 2 - 6 のアルケニルオキシ、炭素数 2 - 6 のアルキニルオキシ、ハロメチル、炭素数 2 - 7 のアルコキシメチル、炭素数 1 - 6 のアルコキシ、炭素数 1 - 6 のアルキルチオ、炭素数 1 - 6 のアルキルスルフィニル、炭素数 1 - 6 のアルキルスルホニル、炭素数 1 - 6 のアルキルスルホンアミド、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、カルボキシ、炭素数 2 - 7 のカルボアルキル、フェノキシ、フェニル、チオフェノキシ、ベンジル、炭素数 1 - 4 のアルコキシアミノ、炭素数 2 - 12 のジアルキルアミノ、炭素数 3 - 14 の N,N - ジアルキルアミノアルキル、フェニルアミノ、ベンジルアミノ、炭素数 1 - 6 の N - アルキルカルバモイル、炭素数 2 - 12 の N,N - ジアルキルカルバモイルからなる群より選択される 1 またはそれ以上の置換基で置換されていてもよいシクロアルキルまたはフェニルである。隣接する炭素原子上に位置するいずれの置換基 R₁'、R₂'、R₃' または R₄' も一緒になって二価の基：-O-C(R₈)₂-O- を形成することができる。フローシート A に示す反応経路によれば、式 2 のキノリン - 3 - カルボン酸エステルを塩基で加水分解し、式 3 のカルボン酸を得る。式 3 のカルボン酸を、ジメチルホルムアミド (DMF) などの不活性溶媒中、カルボニルジイミダゾールと一緒に加熱し、つづいてアンモニアを加えることにより、そのカルボン酸をアシルイミダゾールに変換し、アミド 4 を得る。アミド官能基を脱水剤、例えば、ピリジン中トリフルオロ酢酸無水物、不活性溶媒中五酸化リンなどで脱水して本発明の 3 - シアノキノリン 5 を得る。中間体が不斉炭素原子を有する場合には、その中間体はラセミ体または個々の R または S エナンチオマーとして用いることができ、その場合、本発明の化合物は、各々、ラセミ体または R および S の光学活性形態であろう。本発明の化合物を調製す

るのに必要な式 2 のキノリン - 3 - カルボン酸エステル、式 3 のキノリン - 3 - カルボン酸および式 4 のキノリン - 3 - カルボン酸アミドは、当該分野において既に知られているか、あるいは以下の文献に詳説される当該分野にて公知の操作により調製することができる。

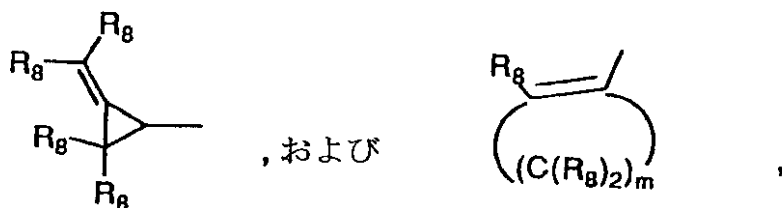
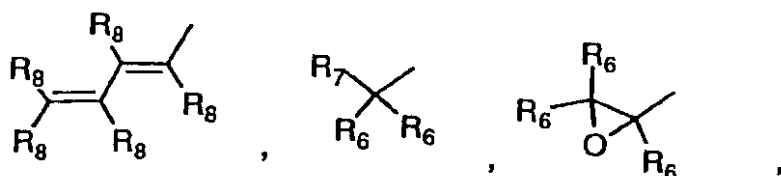
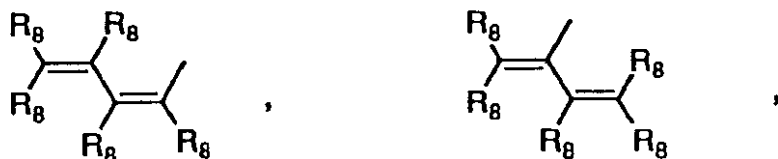
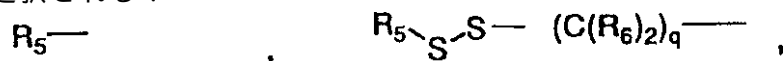
Sarges, Reinhard ; Gallagher, Andrea ; Chambers, Timothy ; Yeh, Li, J. Med. Chem., 36, 2828 (1993) ; Savini, Luisa ; Massarelli, Paola ; Pellerano, Cesare ; Bruni, Giancarlo, Farmaco, 48 (6), 805 (1993) ; Ife, Robert J. ; Brown, Thomas H. ; Keeling, David J. ; Leach, Colin, J. Med. Chem., 35, 3413 (1992) ; Hanifin, J. William ; Capuzzi, Rosemary ; Cohen, Elliott, J. Med. Chem., 12 (5), 1096 (1969) ; Marecki, Paul E. ; Bambury, Ronald E., J. Pharm. Sci., 73 (8), 1141 (1984) ; Pellerano, C. ; Savini, L. ; Massarelli, P. ; Bruni, G. ; Fiaschi, A. I., Farmaco, 45 (3), 269 (1990) ; Marecki, Paul E. ; Bambury, Ronald E., J. Pharm. Sci., 73 (8), 114 (1984) ; PCT 出願 WO 89 08 105 ; 米国特許第 4 3 4 3 8 0 4 号 ; 米国特許第 3 4 7 0 1 8 6 号。

フローシート A



式 10 および式 11 に包含される本発明の化合物の調製を、以下のフローシート B に記載する。ここで、Y、p および n は前記と同じである。X は、水素、ハロゲン、炭素数 1 - 6 のアルキル、炭素数 2 - 6 のアルケニル、炭素数 2 - 6 のアルキニル、ハロメチル、炭素数 2 - 7 のアルコキシメチル、炭素数 2 - 7 のアルカノイルオキシメチル、炭素数 1 - 6 のアルコキシ、炭素数 1 - 6 のアルキルチオ、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、カルボキシ、炭素数 2 - 7 のカルボアルコキシ、炭素数 2 - 7 のカルボアルキル、フェノキシ、フェニル、チオフェノキシ、ベンゾイル、ベンジル、炭素数 2 - 12 のジアルキルアミノ、フェニルアミノ、ベンジルアミノ、炭素数 1 - 6 のアルカノイルアミノ、炭素数 3 - 8 のアルケノイルアミノ、炭素数 3 - 8 のアルキノイルアミノおよびベンゾイルアミノからなる群より選択される 1 またはそれ以上の置換基で置換されていてもよいシクロアルキルまたはフェニルよりなる群より選択される。R₉ は、各々、独立して、水素、フェニルまたは炭素数 1 - 6 のアルキルである。(R₁₀)_k 基は芳香族環上 1 ないし 3 個の置換基を意味し、それは同一または異なってもよく、独立して、水素、ハロゲン、炭

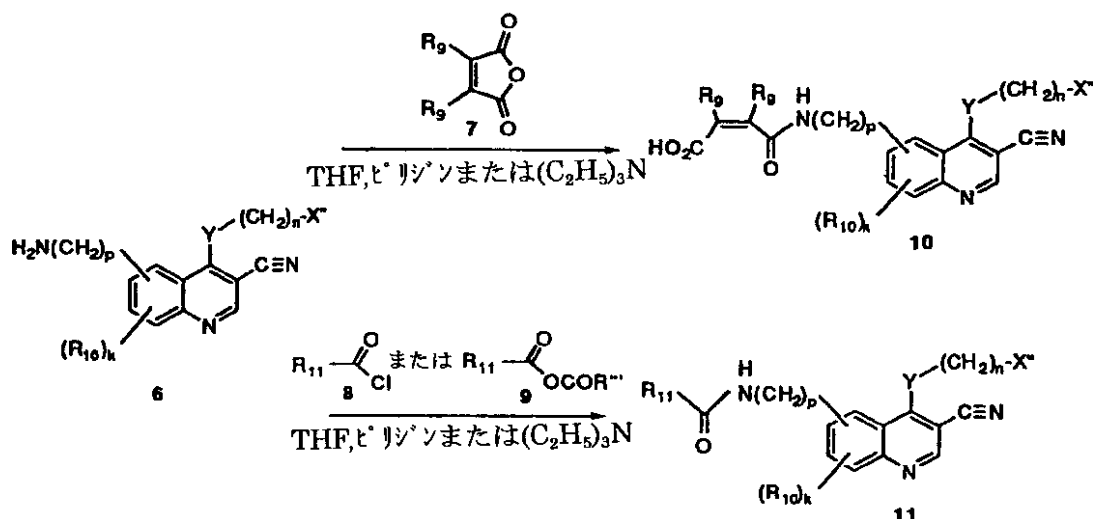
炭素数 1 - 6 のアルキル、炭素数 2 - 6 のアルケニル、炭素数 2 - 6 のアルキニル、炭素数 2 - 6 のアルケニルオキシ、炭素数 2 - 6 のアルキニルオキシ、ハロメチル、炭素数 2 - 7 のアルコキシメチル、炭素数 1 - 6 のアルコキシ、炭素数 1 - 6 のアルキルチオ、炭素数 1 - 6 のアルキルスルフィニル、炭素数 1 - 6 のアルキルスルホニル、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、カルボキシ、炭素数 2 - 7 のカルボアルキル、フェノキシ、フェニル、チオフェノキシ、ベンジル、炭素数 1 - 4 のアルコキシアミノ、炭素数 2 - 12 のジアルキルアミノ、炭素数 3 - 14 の N, N - ジアルキルアミノアルキル、フェニルアミノ、ベンジルアミノ、炭素数 1 - 6 の N - アルキルカルバモイル、炭素数 2 - 12 の N, N - ジアルキルカルバモイルからなる群より選択される。R₁₁ は基であり、以下の群より選択される：



[式中、q、R₅、R₆、R₇およびR₈は前記と同意義である]

R^{''} は、1 ~ 6 個の炭素原子のアルキル、好ましくはイソブチルである。フローシート B において概説される反応順序によると、ピリジン、トリエチルアミンまたは N - メチルモルホリンのような有機塩基の存在下、テトラヒドロフラン (THF) のような不活性溶媒中、式 8 の酸クロリドまたは式 9 の無水混合物 (対応するカルボン酸から調製される) のいずれかを用いる 6 のアシル化により、式 11 によって示される本発明の化合物を得る。8 または 9 が不斉炭素原子を有する場合、それらをラセミ化合物または個々の R もしくは S エナンチオマーとして用いることができ、その場合、本発明の化合物は、各々、ラセミ体または R および S 光学活性体であろう。ピリジンまたはトリエチルアミンのような塩基性触媒の存在下、テトラヒドロフランのような不活性溶媒中、式 7 の環式無水物を用いる 6 のアシル化により、式 10 の本発明の化合物を得る。p = 0 である式 6 の化合物は、ニトロ基をアルコール中の鉄および塩化アンモニウム、水性混合物中の硫酸ナトリウム等のような還元剤で還元することによって、芳香族ニトロ置換化合物から調製できる。

フローシート B



10

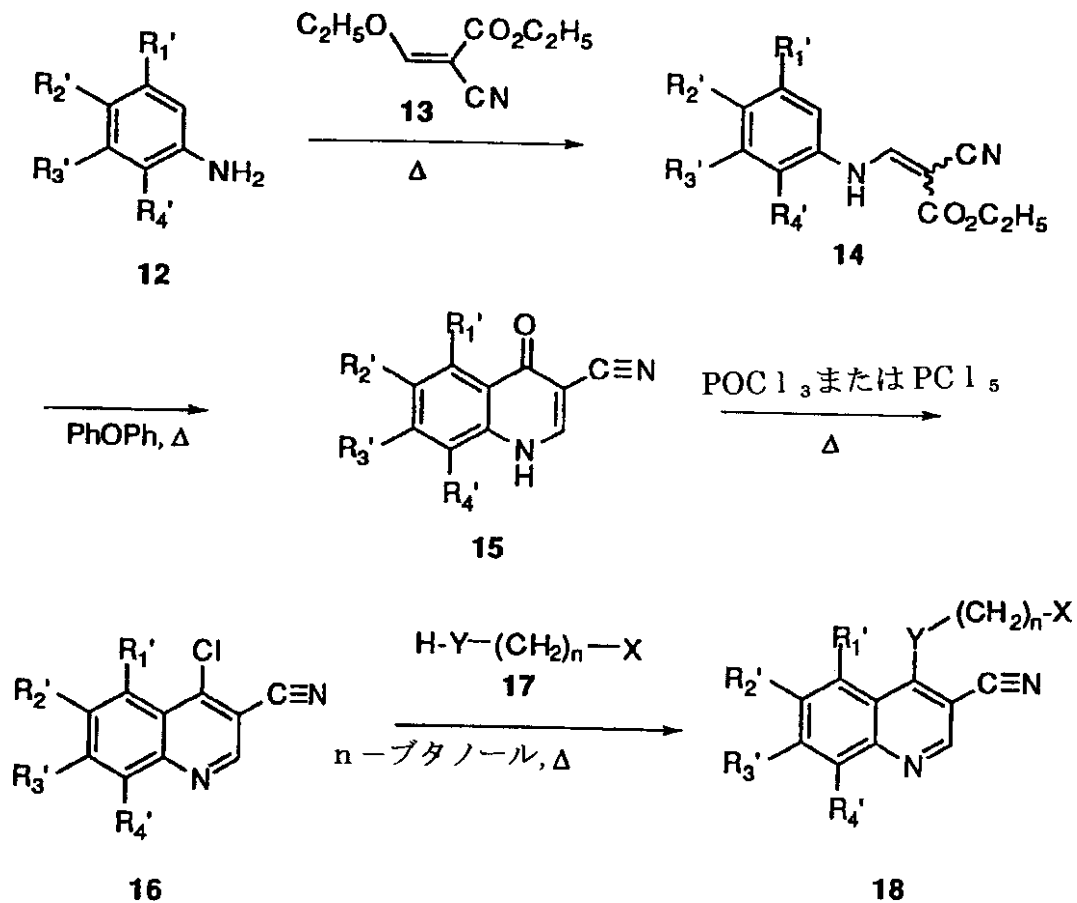
式 1 8 に包含される本発明の化合物の調製は、下記フローシート C (ここに、X、Y、n、 R_1' 、 R_2' 、 R_3' および R_4' は前記と同意義である) に記載する。式 1 2 の置換アニリンを、溶媒を用いるかまたは用いずに、試薬 1 3 をと共に加熱して、中間生成物 1 4 を異性体混合物として得る。ジフェニルエーテルのような高沸騰溶媒中、200 - 350

で 1 4 を熱分解して、式 1 5 の 3 - シアノキノロンを得；これらの中間生成物はまた、4 - ヒドロキシキノリン互変体形態でも存在し得る。 R_4' が水素原子である場合、中間生成物 1 5 は、2 つの位置異性体の混合物として形成し得る。これらの異性体は、分別晶出およびクロマトグラフィー法を包含するが、それらに限定するものではない当該分野で良く知られた方法によって分離することができる。次いで、分離された異性体は、別々に、本発明の化合物に変換できる。別法では、合成のより後の段階で異性体を分離することができる。化合物 1 5 を、溶媒を用いるかまたは用いずに、オキシ塩化リンまたは五塩化リンのような塩化試薬と共に加熱して、式 1 6 の 4 - クロロ - 3 - シアノキノリンを得る。式 1 7 の求核性アミン、アニリン、メルカプタン、チオフェノール、フェノールまたはアルコール試薬と 1 6 の縮合により、式 1 8 の本発明の 3 - シアノキノリンを得；該縮合は、反応混合物を加熱することによって、またはトリアルキルアミン、不活性溶媒中の水素化ナトリウム、アルコール溶媒中のナトリウムまたはカリウムアルコキシド等の塩基性触媒を用いることによって促進できる。置換基 X、 R_1' 、 R_2' 、 R_3' および R_4' が不斉炭素原子を与え得る場合、中間生成物をラセミ化合物または個々の R もしくは S エナンチオマーとして用いることができ、その場合、本発明の化合物は、各々、ラセミ体または R および S 光学活性形態であろう。置換基 X、 R_1' 、 R_2' 、 R_3' および R_4' が 1 以上の不斉炭素原子を与え得る場合、ジアステレオマーが存在してもよく；これらは、分別晶出およびクロマトグラフィー法を包含するが、それらに限定されるものではない当該分野で良く知られた方法によって分離できる。

20

30

フローシート C



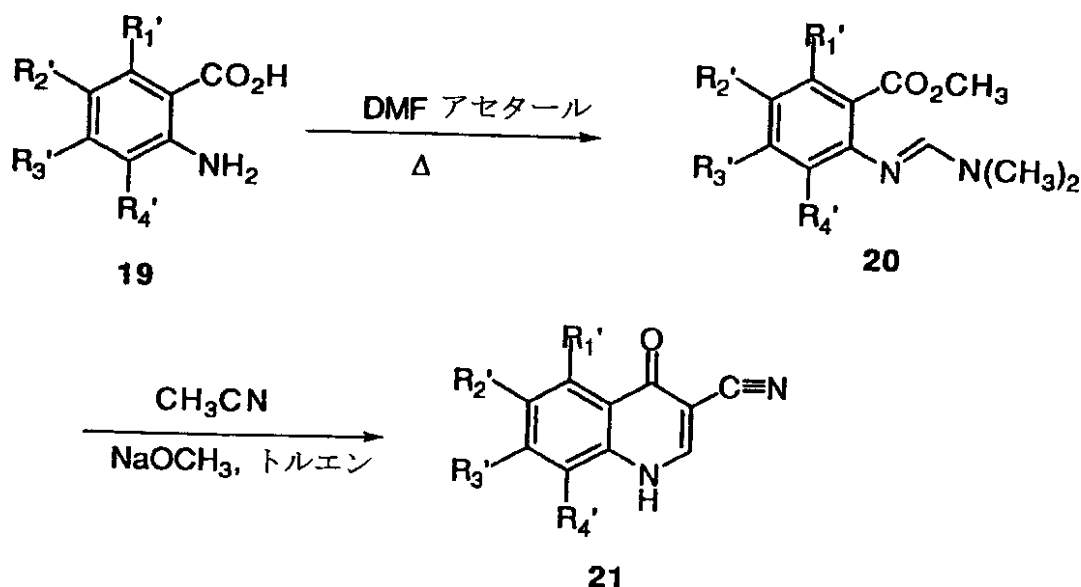
10

20

中間生成物 21 (フローシート C の中間生成物 15 と同一) の調製は、また、フローシート D に下記されるように調製できる。式 19 の置換アニリンを、溶媒を用いるかまたは用いずにジメチルホルムアミドジメチルアセタールと共に加熱することにより、式 20 の中間生成物を得る。不活性溶媒中、ナトリウムメトキシ等の塩基を用いる 20 と 1 ~ 10 当量のアセトニトリルの反応により、3 - シアノキノロン、21 またはその 3 - シアノ - 4 - ヒドロキシキノリン互変体を得、前記フローシート C に概説された手法を用いてそれを本発明の化合物に変換することができる。

30

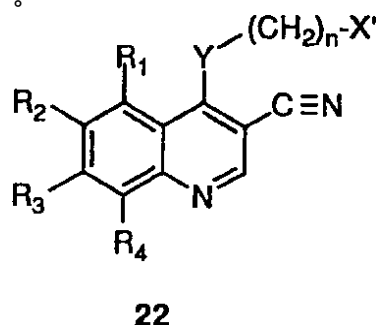
フローシートD



10

式 2 2 (ここに、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 n および X' は前記と同意義である)を下記する。

20



式 2 2 の 1 以上の R_1 、 R_2 、 R_3 または R_4 がニトロ基である場合、酢酸中、鉄のような還元剤を用いる還元によって、それに対応するアミノ基に変換できる。

30

式 2 2 の 1 以上の R_1 、 R_2 、 R_3 または R_4 がアミノ基である場合、不活性溶媒中で加熱することによる少なくとも 2 当量の 1 ~ 6 個の炭素原子を有するハロゲン化アルキルでのアシル化によって、それに対応する 2 ~ 12 個の炭素原子を有するジアルキルアミノ基に変換できる。

式 2 2 の 1 以上の R_1 、 R_2 、 R_3 または R_4 がメトキシ基である場合、不活性溶媒中、三臭化ホウ素のような脱メチル化剤との反応によって、あるいは溶媒を用いるかまたは用いずに塩化ピリジニウムと共に加熱することによって、それに対応するヒドロキシ基に変換することができる。

式 2 2 の 1 以上の R_1 、 R_2 、 R_3 または R_4 がアミノ基である場合、トリエチルアミンまたはピリジンのような塩基性触媒を用いて不活性溶媒中、塩化アルキルスルホン、塩化アルケニルスルホンまたは塩化アルキニルスルホンとの反応によって、それを各々、対応する 2 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキルスルホンアミド、アルケニルスルホンアミドまたはアルキニルスルホンアミド基に変換することができる。別法では、式 2 2 の 1 以上の R_1 、 R_2 、 R_3 または R_4 がアミノ基である場合、過剰のトリエチルアミンのような有機塩基を用いて不活性溶媒中、試薬 $\text{Cl}-\text{C}(\text{R}'_6)_2-\text{CH}(\text{R}'_6)\text{SO}_2\text{Cl}$ (ここに、 R'_6 は水素または 1 - 4 個の炭素原子を有するアルキルである) との反応によって、それに対応するアルケニルスルホンアミド基に変換することができる。

40

式 2 2 の 2 個の R_1 、 R_2 、 R_3 または R_4 が隣接するメトキシ基である場合、不活性溶媒中、三臭化ホウ素のような脱メチル化剤を用いることによって、あるいは溶媒を用いるかまたは用いずに塩化ピリジニウムと共に加熱することによって、隣接するヒドロキシ基を

50

有する対応する化合物を調製することができる。

式 2 2 の 2 個の R_1 、 R_2 、 R_3 または R_4 が隣接するヒドロキシ基である場合、不活性溶媒中、炭酸セシウムまたは炭酸カリウムのような塩基を用いて試薬 $J - C(R_8)_2 - J$ (ここに、 J はクロロ、ブromoまたはヨードであって、各 J は同一または異なっていることができる) と反応させ、所望により加熱することによって、それらを 2 個の隣接する R_1 、 R_2 、 R_3 または R_4 基が一緒になって 2 価の基 $-O - C(R_8)_2 - O -$ (ここに、 R_8 は前記と同意義である) である化合物に変換することができる。

式 2 2 の 1 以上の R_1 、 R_2 、 R_3 または R_4 がアミノ基である場合、不活性溶媒中で加熱することによる 1 当量の 1 ~ 6 個の炭素原子を有するハロゲン化アルキルでのアルキル化によって、あるいは水またはアルコール、またはその混合物のようなプロトン性溶媒中、1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルデヒドおよびシアノ水素化ホウ素ナトリウムのような還元剤を用いる還元的アルキル化によって、それに対応する 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキルアミノ基に変換することができる。

式 2 2 の 1 以上の R_1 、 R_2 、 R_3 または R_4 がヒドロキシである場合、触媒としてピリジンまたはトリアルキルアミンを用いて不活性溶媒中、適当なカルボン酸塩化物、無水物または無水混合物との反応によって、それに対応する 1 - 6 個の炭素原子を有するアルカノイルオキシ基に変換することができる。

式 2 2 の 1 以上の R_1 、 R_2 、 R_3 または R_4 がヒドロキシである場合、触媒としてピリジンまたはトリアルキルアミンを用いて不活性溶媒中、適当なカルボン酸塩化物、無水物または無水混合物との反応によって、それに対応する 1 - 6 個の炭素原子を有するアルケノイルオキシ基に変換することができる。

式 2 2 の 1 以上の R_1 、 R_2 、 R_3 または R_4 がヒドロキシである場合、触媒としてピリジンまたはトリアルキルアミンを用いて不活性溶媒中、適当なカルボン酸塩化物、無水物または無水混合物との反応によって、それに対応する 1 - 6 個の炭素原子を有するアルキノイルオキシ基に変換することができる。

式 2 2 の 1 以上の R_1 、 R_2 、 R_3 または R_4 がカルボキシまたは 2 - 7 個の炭素原子を有するカルボアルコキシ基である場合、不活性溶媒中、ボラン、水素化ホウ素リチウムまたは水素化アルミニウムリチウムのような適当な還元剤を用いる還元によって、それに対応するヒドロキシメチル基に変換することができ；次いで、ヒドロキシメチル基は、不活性溶媒中、ハロゲン化剤、例えば、ブromoメチル基を得るために三臭化リン、またはクロロメチル基を得るために五塩化リンとの反応によって、対応するハロメチル基に変換することができる。ヒドロキシメチル基は、触媒としてピリジンまたはトリアルキルアミンを用いて不活性溶媒中、適当な酸クロリド、無水物または無水混合物を用いてアシル化して、対応する 2 - 7 個の炭素原子を有するアルカノイルオキシメチル基、2 - 7 個の炭素原子を有するアルケノイルオキシメチル基、または 2 - 7 個の炭素原子を有するアルキノイルオキシメチル基を有する本発明の化合物を得ることができる。

式 2 2 の 1 以上の R_1 、 R_2 、 R_3 または R_4 がハロメチル基である場合、不活性溶媒中、ハロゲン原子をナトリウムアルコキシドで置換することによって、それを 2 - 7 個の炭素原子を有するアルコキシメチル基に変換することができる。

式 2 2 の 1 以上の R_1 、 R_2 、 R_3 または R_4 がハロメチル基である場合、不活性溶媒中、ハロゲン原子をアンモニア、第 1 級または第 2 級アミンで置換することによって、それを各々、アミノメチル基、2 - 7 個の炭素原子を有する N - アルキルアミノメチル基または 3 - 14 個の炭素原子を有する N 、 N - ジアルキルアミノメチル基に変換することができる。

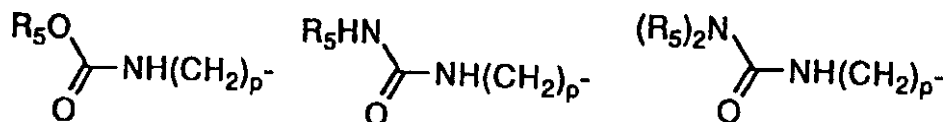
式 2 2 の 1 以上の R_1 、 R_2 、 R_3 または R_4 が $H_2N(CH_2)_p -$ 基である場合、ピリジンのような塩基の存在下、トルエンのような不活性溶媒中、ホスゲンと反応させてイソシアネートを得、次いでそれを各々、過剰のアルコール $R_5 - OH$ 、またはアミン $R_5 - NH_2$ または $(R_5)_2NH$ で処理することによって、それに対応する基：

10

20

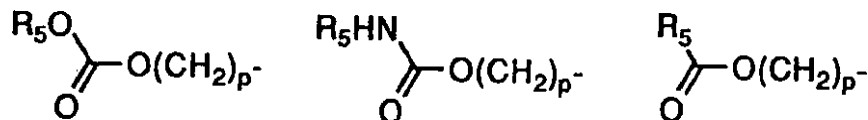
30

40



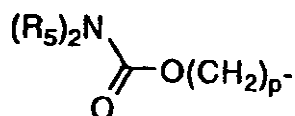
[式中、 R_5 および p は前記と同意義である]
に変換することができる。

式 22 の 1 以上の R_1 、 R_2 、 R_3 または R_4 が $\text{HO}-(\text{CH}_2)_p-$ 基である場合、ピリジンのような塩基性触媒を用いて不活性溶媒中、適当なクロロギ酸アルキルまたはフェニル、 R_5-OCCl 、アルキルまたはフェニル置換イソシアネート、 $\text{R}_5-\text{N}=\text{C}=\text{O}$ あるいはアルキルまたはフェニル置換カルボン酸塩化物、 R_5-COCl との反応によって、それを各々、対応する基：



[式中、 R_5 および p は前記と同意義である]
に変換することができる。

式 22 の 1 以上の R_1 、 R_2 、 R_3 または R_4 が $\text{HO}-(\text{CH}_2)_p-$ 基である場合、ピリジンのような塩基性触媒を用いて不活性溶媒中、試薬 $(\text{R}_5)_2\text{NCCl}$ との反応によって、それを対応する基：



[式中、 R_5 および p は前記と同意義である]
に変換することができる。

式 1 の化合物の製法は、本発明のさらなる態様を形成する。

本発明の代表的化合物は、いくつかの標準的薬理学試験法によって評価され、本発明の化合物がタンパク質チロシンキナーゼのインヒビターとして有意な活性を有し、抗増殖剤であることを明らかにした。標準的薬理学試験法において示された活性に基づいて、本発明の化合物は、したがって、抗腫瘍薬として有用である。用いた試験方法および得られた結果を下記に示す。

表皮増殖因子受容体キナーゼ (EGF-R、膜抽出物) の阻害

本発明の代表的化合物は、下記の標準的薬理学試験法において、酵素表皮増殖因子受容体キナーゼによって触媒されるペプチド基質のチロシン残基のリン酸化を阻害するそれらの能力について評価された。ペプチド基質 (RR-SRC) は、配列 $\text{arg-arg-leu-ile-glu-asp-ala-glu-tyr-ala-ala-arg-gly}$ を有する。酵素は、A431 細胞 (メリーランド州のアメリカン・タイプ・カルチャー・コレクション (American Type Culture Collection, Rockville, MD)) の膜抽出物として得た。A431 細胞は、T175 フラスコ中で 80% 密集 (confluency) まで増殖させた。 Ca^{2+} を含有しないリン酸緩衝化セーライン (PBS) で細胞を 2 回洗浄した。フラスコを 20 ml の 1.0 mM エチレンジアミン四酢酸 (EDTA) を含有する PBS 中、室温で 1.5 時間回転させ、600 g で 10 分間遠心分離した。Dounce ホモジナイザー中、氷上で 10 回のストロークを用いて、細胞を 5×10^6 細胞あたり 1 ml の冷却した溶菌バッファー (10 mM 4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジンエタンスルホン酸 (HEPES)、pH 7.6、10 mM NaCl、2 mM EDTA、1 mM フェニルメチルスルホニル-フルオリド (PMSF)、10 mg/ml アプロチニン、10 mg/ml ロイペプチン、0.1 mM オルトバナジウム酸ナトリウム) 中に溶解した。ライゼートを最初、600 g で 10 分間遠心分離して細胞破片を除去し、さらに上清を 4 にて 100,000 g で 30 分間遠心分離した。膜ペレットを 1.5 ml HNG バッファー (50 mM HEPES、pH 7.6、125 mM NaCl、10% グリセロール) 中に懸濁した。膜抽出物をアリコートに分け、直ちに液体窒素中で凍結させ、-70 で保管した。

10

20

30

40

50

評価されるべき化合物は、100%ジメチルスルホキシド(DMSO)中10mg/ml貯蔵溶液にした。実験前に、バッファー(30mM HEPES、pH7.4)を用いて貯蔵溶液を500mMまで希釈し、次いで、所望の濃度に連続希釈した。

A431膜抽出物のアリコート(10mg/ml)を30mM HEPES(pH7.4)中に希釈して、タンパク質濃度50μg/mlを得た。4μlの酵素調製物にEGF(12μg/mlで1μl)を加え、氷上で10分間インキュベート後、4μlの試験化合物またはバッファーを加え、混合物を氷上で30分間インキュベートした。これに0.5mM濃度の基質ペプチドと一緒にアッセイバッファー中1:10に希釈した³³P-ATP(10mCi/ml)を加え(対照の反応には試験化合物を与えない)、反応を30で30分間進行させた。10%TCAで反応を終止させ、氷上で少なくとも10分間放置後、チューブを最高速度で15分間微量遠心分離した。上清の一部をP81ホスホセルロースディスク上にスポットし、1%酢酸、次いで水中、各5分間で2回洗浄後、シンチレーションカウンティングした。本発明の代表的化合物に関する阻害データを下記表1に示す。IC₅₀は、リン酸化した基質の全量を50%まで減少させるのに必要な試験化合物の濃度である。試験化合物の%阻害を少なくとも3つの異なる濃度について測定し、IC₅₀値を用量応答曲線から求めた。%阻害は、以下の式：

$$\% \text{ 阻害} = 100 - [\text{CPM}(\text{薬物}) / \text{CPM}(\text{対照})] \times 100$$

[式中、CPM(薬物)は、分あたりのカウントの単位で示され、液体シンチレーションカウンティングによって測定するとき、試験化合物の存在下、30で30分後、酵素によってRR-SRCペプチド基質上に取り込まれた放射能標識されたATP(g-³³P)の量を表す数である。CPM(対照)は、分あたりのカウントの単位で示され、液体シンチレーションカウンティングによって測定するとき、試験化合物の不在下、30で30分後、酵素によってRR-SRCペプチド基質上に取り込まれた放射能標識されたATP(g-³³P)の量を表す数である]

を用いて求めた。CPM値は、酵素反応の不在下でATPによって生じたバックグラウンドのカウントについて補正した。表1に報告されるIC₅₀値は、実施した試験数の平均である。

10

20

表 1

表皮増殖因子受容体キナーゼ（膜抽出物）の阻害

化合物	IC50 (μ M)	試験数
実施例 31	1.5×10^{-3}	6
実施例 35	0.20	4
実施例 8	0.15	3
実施例 15	6×10^{-4}	1
実施例 16	1.5×10^{-3}	2
実施例 17	9.0	2
実施例 19	9.2×10^{-2}	3
実施例 18	2.1×10^{-5}	3
実施例 41	0.20	1
実施例 42	1.5	3
実施例 43	8.0	1
実施例 45	1.67	3
実施例 46	8.83	3
実施例 47	0.13	5
実施例 22	3.0	1
実施例 50	5.0	1
実施例 51	5×10^{-5}	1
実施例 52	1×10^{-2}	1
実施例 53	7×10^{-3}	1
実施例 54	7×10^{-3}	1
実施例 57	8×10^{-3}	1
実施例 58	2×10^{-3}	1
実施例 59	1×10^{-4}	1

10

20

表 1 に示されるデータによって明らかなように、本発明の化合物は、表皮増殖因子受容体キナーゼの有効なインヒビターであって、それ自体、癌および多嚢胞性腎疾患のようなキナーゼの脱調節が疾患の構成要素である疾患の治療に有用である。

組換え体酵素を用いる表皮増殖因子受容体キナーゼ（EGF-R）の阻害

30

本発明の代表的化合物は、酵素表皮増殖因子受容体キナーゼによって触媒されるペプチド基質のチロシン残基のリン酸化を阻害するそれらの能力について評価された。ペプチド基質（RR-SRC）は、配列 arg - arg - leu - ile - glu - asp - ala - glu - tyr - ala - ala - arg - gly を有する。該アッセイで用いた酵素は、EGFR の His - 標識した細胞質ドメインである。Met - Ala - (His)₆ の後のアミノ酸 645 - 1186 をコードする EGFR cDNA を含有する組換え体バキュロウイルス（vHcEGFR52）を構築した。100mm プレート中の Sf9 細胞を 10 p f u / 細胞の感染多重度で感染させ、感染後 48 時間で細胞を回収した。1% Triton X - 100 を用いて細胞質抽出物を調製し、Ni - NTA カラムにアブライした。カラムを 20 mM イミダゾールで洗浄後、250 mM イミダゾール（50 mM N a₂H P O₄、pH 8.0、300 mM N a C l 中）を用いて H c E G F R を溶出した。集めたフラクションを 10 mM H E P E S、pH 7.0、50 mM N a C l、10% グリセロール、1 μ g / m L アンチパインおよびロイペプチンならびに 0.1 mM P e f a b l o c S C に対して透析した。タンパク質をドライアイス/メタノール中で凍結させ、-70 で保管した。

40

評価されるべき化合物は、100%ジメチルスルホキシド（DMSO）中 10 mg / m l 貯蔵溶液にした。実験前に、100% DMSO を用いて貯蔵溶液を 500 mM まで希釈し、次いで、所望の濃度まで H E P E S バッファー（30 mM H E P E S pH 7.4）で連続希釈した。

酵素反応の場合、10 μ l の各インヒビター（種々の濃度で）を 96 ウェルプレートの各

50

ウェルに添加した。これに3 μ Lの酵素(10 mM HEPES、pH 7.4中1:10希釈、最終濃度1:120)を加えた。これを氷上で10分間静置させ、次いで、5 μ Lペプチド(80 μ L最終濃度)、10 μ Lの4Xバッファー(表A)、0.25 μ L 33 P-ATPおよび12 μ L H₂Oを加えた。室温で90分間反応を行い、次いで、全量を予め切断したP81フィルター紙上にスポットした。フィルターディスクを0.5%リン酸で2回洗浄し、液体シンチレーションカウンターを用いて放射能を測定した。

表A

試薬	最終濃度	100 Rxns
1 M HEPES (pH 7.4)	12.5 mM	50 μ L
10mM Na ₃ VO ₄	50 μ M	20 μ L
1M MnCl ₂	10 mM	40 μ L
1mM ATP	20 μ M	80 μ L
33 P-ATP	2.5uCi	25 μ L

10

本発明の代表的な化合物についての阻害データを下記表2に示す。IC₅₀は、リン酸化した基質の全量を50%まで減少させるのに必要な試験化合物の濃度である。試験化合物の%阻害を少なくとも3つの異なる濃度について測定し、IC₅₀値を用量応答曲線から求めた。%阻害は、以下の式：

20

$$\% \text{阻害} = 100 - [\text{CPM}(\text{薬物}) / \text{CPM}(\text{対照})] \times 100$$

[式中、CPM(薬物)は、分あたりのカウントの単位で示され、液体シンチレーションカウンティングによって測定するとき、試験化合物の存在下、室温で90分後、酵素によってRR-SRCペプチド基質上に取り込まれた放射能標識されたATP(g- 33 P)の量を表す数である。CPM(対照)は、分あたりのカウントの単位で示され、液体シンチレーションカウンティングによって測定するとき、試験化合物の不在下、室温で90分後、酵素によってRR-SRCペプチド基質上に取り込まれた放射能標識されたATP(g- 33 P)の量を表す数である]

30

を用いて求めた。CPM値は、酵素反応の不在下でATPによって生じたバックグラウンドのカウントについて補正した。表2に報告されるIC₅₀値は、実施した試験数の平均である。

表 2 (組換え体酵素)

表皮増殖因子受容体キナーゼの阻害

化合物	IC ₅₀ (μ M)	試験数	
実施例 88	0.08	1	
実施例 89	0.1	1	
実施例 99	0.03	1	
実施例 100	0.1	1	
実施例 101	0.1	1	10
実施例 105	0.001	1	
実施例 126	0.4	1	
実施例 129	0.04	1	
実施例 130	0.1	1	
実施例 132	0.6	1	
実施例 133	0.006	1	
実施例 135	0.01	1	
実施例 138	0.0035	2	
実施例 139	0.5	1	
実施例 140	0.0006	2	
実施例 143	0.03	1	
実施例 144	0.065	2	
実施例 145	0.06	1	20
実施例 146	0.03	1	
実施例 147	0.1	1	
実施例 148	0.001	2	
実施例 151	0.5	1	
実施例 152	0.1	1	
実施例 154	0.15	2	
実施例 156	0.5	1	
実施例 157	0.045	2	
実施例 160	0.002	1	
実施例 161	0.00035	2	
実施例 164	0.09	1	
実施例 165	0.0005	2	
実施例 166	0.02	1	30
実施例 169	0.005	1	
実施例 170	0.06	1	
実施例 171	0.0065	2	
実施例 172	0.005	2	
実施例 173	0.03	1	
実施例 174	0.2	1	
実施例 175	0.3	1	
実施例 184	1.7	1	
実施例 185	10	1	
実施例 186	0.1	1	
実施例 187	0.0007	2	
実施例 188	0.001	4	40
実施例 189	0.002	2	
実施例 190	0.04	1	
実施例 191	0.006	1	
実施例 192	0.0006	1	

表 2 (続き)

表皮増殖因子受容体キナーゼの阻害

化合物	IC ₅₀ (μ M)	試験数	
実施例 193	0.0019	2	
実施例 194	0.0017	3	
実施例 197	0.002	1	
実施例 198	0.000008	2	
実施例 199	0.0005	2	10
実施例 200	0.02	1	
実施例 203	0.0007	2	
実施例 204	0.01	1	
実施例 205	0.1	1	
実施例 208	0.0015	2	
実施例 209	0.005	3	
実施例 216	0.0006	2	
実施例 217	0.002	2	
実施例 218	0.017	2	
実施例 224	1.	1	
実施例 227	0.01	1	
実施例 255	0.1	1	
実施例 256	0.1	1	20
実施例 262	0.05	1	
実施例 264	0.5	1	
実施例 270	0.01	1	
実施例 311	0.5	2	
実施例 62	0.4	1	
実施例 63	10	1	
実施例 64	10	1	
実施例 312	0.05	1	
実施例 318	0.08	1	
実施例 313	0.4	1	
実施例 326	0.00005	1	
実施例 327	0.01	1	
実施例 328	0.0045	2	
実施例 329	0.00045	2	30
実施例 330	0.00028	3	
実施例 331	0.1	1	
実施例 332	0.0009	1	
実施例 347	0.04	2	
実施例 358	0.1	1	
実施例 363	0.1	1	
実施例 360	0.5	1	
実施例 347	0.04	2	
実施例 383	0.007	1	
実施例 380	0.007	1	
実施例 395	0.5	1	40

[³H] - チミジンの取り込みにより測定される癌細胞増殖の阻害

本発明の代表的化合物は、イン・ビトロでの下記の細胞系統の増殖を阻害するそれらの能力について評価された。阻害は、インヒビターの存在下で細胞を増殖させるときの放射能標識されたチミジンの取り込みにおける減少を測定することによって定量する。A 4 3 1 および S K B R 3 細胞系統は、メリーランド州ロックビル (Rockville) のアメリカン・タイプ・カルチャー・コレクションから入手する。Neu - 3 T 3 細胞は、NIH 3 T 3 マウス繊維芽細胞を活性化されたラット Neu オンコジーンでトランスフェクトすることによって得られる。N H E K 細胞は、Clontics (カリフォルニア州サン・ディエゴ (San Diego, CA)) から入手する。細胞は、空気中 5 % C O₂ 中において加湿インキュベーター中のごく普通に増殖させた。これらの細胞系統は、本発明の化合物の標的である受容体

チロシンキナーゼに対するリガンドである増殖因子に依存し、以下の特徴を有する。

A 4 3 1 : E G F R を過剰発現するヒト類表皮癌腫細胞

N e u - 3 T 3 : 活性化された N e u オンコジーンでトランスフェクトされた N I H 3 T 3

N H E K : E G F に依存性の正常なヒト表皮ケラチン細胞

S K B R 3 : E r b B 2 遺伝子を過剰発現するヒト胸部癌細胞

細胞系統は、下記の適当な培地中で増殖させた。

A 4 3 1 : ダルベッコ修飾イーグル培地、高グルコース、BRL/Gibco

(1 0 % 胎仔ウシ血清 (F B S) 、グルタミン、ペニシリン - ストレプトマイシン)

Dulbecco, R., Freeman, G. Virology 8, 396 (1959)

N e u - 3 T 3 : ダルベッコ修飾イーグル培地、高グルコース

(1 0 % 胎仔ウシ血清、グルタミン、ペニシリン - ストレプトマイシン)

S K B R 3 : Roswell Park Memorial Institute 1640 W/Glu

(1 0 % F B S 、 G L U 、 P S)

Moore, G. E., Gerner, R. E. および Franklin, H. A. AMA, 199, 516 (1967)

N H E K : ケラチン細胞増殖培地, Clonetics

Boyce, S.T. および Ham, R.G. In Vitro 17, 239 (Abstract No.159) (1981)

細胞は、96 ウェルプレート中 10, 000 細胞 / ウェルで完全培地中に播き、対数期まで増殖させた。この段階で、完全培地を 0.5 % F B S 含有する培地 (10 % F B S 中で増殖する細胞の場合) または表皮増殖因子 (E G F) を含有しない培地 (血清を含まない培地中で増殖する細胞の場合) と交換した。低血清 (または E G F 欠乏) 培地中で一晩インキュベーション後、評価されるべき化合物を加え、化合物の存在下で 48 ~ 72 時間、細胞を維持した。次いで、試験化合物を含有する培地を除去し、完全培地を戻した。細胞を 18 時間増殖させた。次いで、[³ H] - チミジン (血清 / E G F 培地中 1 m C i / m l) 中で 4 時間インキュベーションする。0.5 M N a O H 中、37 °C で少なくとも 30 分、細胞を溶菌し、放射能を分析した。

細胞増殖阻害データを下記表 3 に提供する。I C ₅₀ は、[³ H] チミジン取り込み量を 50 % まで減少させるのに必要な試験化合物の濃度である。評価された化合物の % 阻害を少なくとも 3 つの異なる濃度について測定し、I C ₅₀ 値を用量応答曲線から求めた。% 阻害は、以下の式：

% 阻害 = 100 - [C P M (薬物) / C P M (対照)] × 100

[式中、C P M (薬物) は、分あたりのカウントの単位で示され、液体シンチレーションカウンティングによって測定するとき、細胞を試験化合物の存在下で増殖させる場合に、D N A 中に取り込まれた [³ H] チミジンの量を表す数である。C P M (対照) は、分あたりのカウントの単位で示され、液体シンチレーションカウンティングによって測定するとき、細胞を試験化合物の不在下で増殖させる場合に、D N A 中に取り込まれた [³ H] チミジンの量を表す数である]

を用いて求めた。

10

20

30

表 3

[³H]ーチミジンの取り込みによって測定された細胞増殖の阻害 (IC₅₀)

化合物	A431 (μ M)	NEU-3T3 (μ M)	NHEK (μ M)	SKBR3 (μ M)
実施例 31	0.2		0.003	25
実施例 15	35		4.0	
実施例 41	1.5			
実施例 42	7		0.01	
実施例 43	10		4.0	
実施例 44	15		1.5	
実施例 33	18			
実施例 45	0.15			
実施例 46	1.0			
実施例 47	1.5		0.03	
実施例 20	35		0.65	
実施例 3	>50		0.35	
実施例 7	>50		4.5	
実施例 8	40		0.2	
実施例 13	50			
実施例 14	0.1			
実施例 23	0.1			
実施例 16	1.8		0.06	
実施例 17	25		9.0	
実施例 19	15		2.0	
実施例 18	0.00001		0.007	
実施例 26	0.1	>50	0.4	>50
実施例 22	0.15	>50	0.035	>50
実施例 38	35			
実施例 48	10			

表 3 に示されるデータによって説明されるように、本発明化合物は、癌細胞増殖の有効なインヒビターであり、したがって、抗腫瘍薬として有用である。

細胞数によって測定される癌細胞増殖の阻害

ヒト腫瘍細胞系統を 96 ウェルプレート (250 ml / ウェル、1 - 6 × 10⁴ 細胞 / ml) 中、5% FBS (胎仔ウシ血清) を含有する RPMI 1640 培地中で培養した。24 時間培養後、試験化合物を 5 種類の対数濃度 (0.01 - 100 mg / ml) またはより強力な化合物の場合、より低濃度で加えた。試験化合物に曝露後 48 時間後、細胞をトリクロロ酢酸で固定し、Skehanらの方法 (J Natl. Canc. Inst. 1990, 82, 1107-1112) にしたがって、スルホローダミン B (Sulforhodamine B) で染色した。トリクロロ酢酸で洗浄後、結合した染料を 10 mM Tris 塩基中に溶解し、プレートリーダーを用いて光学密度を測定した。アッセイ条件下、光学密度は、ウェル中の細胞数に比例する。IC₅₀ (細胞増殖の 50% 阻害を引き起こす濃度) を増殖阻害プロットから決定した。これらのデータを下記表 4 - 8 に示す。細胞系統は、表皮増殖因子受容体 (EGFR) を過剰発現する (すなわち、A431) または HER2/neu を過剰発現する (SKBR3) もの、あるいはこれらの受容体をほとんど発現しないかまたは全く発現しないもの (SW620、LOX、MCF7) を選択した。これらの受容体の発現レベルは、EGFR または HER2/neu に向けられた抗体を用いる抗体染色法によって決定し、以前に公表されたデータ (Lewisら、Cancer Immunol. Immunother., 1993, 37: 255-262) に類似していた。これらの試験法に用いられる細胞系統のいくつかについての他の情報は、アメリカン・タイプ・ティッシュ・コレクション (American Type Tissue Collection): Cell Lines and Hybridomas, 1994 Reference Guide, 8th Edition から入手可能である。下記の表において、同一化合物についての別々の品質均等品があり；これは、化合物を 1 回以上試験したことを示す。下記の表において、化合物が特定の細胞系統についてのデータ値を欠くならば、これは、その化合物はその細胞系統に対して試験しなかったことを示す。

表 4

細胞数によって測定された癌細胞増殖の阻害 ($IC_{50} \mu g/ml$)

実施例

番号	HTB161	A27805	A2780DDP	MIP	SW620	COLO205	CX1
31	0.7933	2.03	1.165	0.7475	4.54	3.095	0.9695
15	33	33	33	33	33	33	33
41	7.87	7.726	6.255	4.089	14.65	6.133	7.252
42	5.18	6.434	8.223	11	31.18	5.966	9.131
43	0.5337	3.424	4.445	3.296	4.325	4.179	3.427
44	5.2	5.888	9.276	11.13	7.462	7.792	6.336
35	2.976	2.953	0.8381	0.6496	9.572		3.128
45	4.212	8.664	39.26	>100	>100	>100	89.66
46	9.586	7.406	5.856	5.597	>100		9.7
47	0.003947	0.05304	0.06454	0.06935	0.06723	0.07567	0.06179
3	3.645	4.065	5.1	1.214	9.554	8.934	4.342
7	2.123	4.656	4.905	2.392	5.837	4.83	4.878
8	98.81	0.9119	6.79	0.3541	2.503	2.489	7.549
13	97.14	9.937	56.95	7.803	100	45.84	>100
14	1.793	3.594	5.924	6.19	88.77	>100	8.899
23	5.039	1.548	7.544	33.89	>100	>100	4.859
16	0.6672	0.6018	0.5958	0.5336	>100		0.9775
17	7.887	9.799	60.35	100	>100	>100	81.9
38	3.195	4.578	6.56	7.754	31.72	6.429	5.822
39	0.5963	1.574	0.4968	6.104	4.429	1.996	5.407
40	0.6626	0.8827	2.497	0.7401	2.263	1.483	2.568
19	0.08544	0.001	0.001	0.001	0.006484	0.001	0.02891
18	0.4146	0.6284	0.8843	1.472	1.395	1.902	1.56
22	0.2478	0.0567	0.2112	0.3784	0.5262	4.302	0.775
48	70.9	40.18	58.88	63.34	>100	50.4	59.24
49	70.63	34.76	51.84	>100	>100	88.01	98.43
50	4.46	4.677	6.424	7.349	32.85	28.46	8.724
6	1.657	2.487	3.217	0.9502	4.713	5.513	3.024
9	0.3412	0.5424	0.5134	0.7313	1.937	2.565	0.9102

10

20

30

表 5

細胞数によって測定された癌細胞増殖の阻害 ($IC_{50} \mu g/ml$)

実施例	CACO2	HCT15	LS174T	SW948	CCL228	MCF7
31	0.9255	0.7269	0.8852	5.477	4.909	5.656
15	2.409	>33	>33	>33	>33	>33
41	2.111	4.213	2.924	14.12	18.48	24.84
42	3.84	6.714	5.971	17.17	8.934	6.142
43	2.58	0.8229	4.225	4.756	2.557	5.829
44	5.681	5.098	6.79	6.756	7.446	9.411
35	1.933	0.8809	0.8185	7.827	12.09	
45	0.9109	79.71	87.1	>100	>100	57.84
46	6.03	5.597	7.129	>100	54.01	
47	0.07006	0.03952	0.04683	0.06835	0.07154	0.07198
3	2.739	5.885	0.9281	0.8765	7.033	6.174
7	2.297	3.975	3.232	5.854	6.246	5.675
8	2.328	10.92	2.027	86.86	8.666	53.17
13	31.53	100	94.03	>100	>100	65
14	0.9885	6.628	39.29	>100	39.36	80.7
23	6.19	9.321	98.16	>100	95.33	47.91
16	0.7099	0.6409	0.4344	0.9284	4.383	
17	5.631	98.9	87.03	>100	>100	68.19
38	5.615	5.161	5.367	10.42	8.49	6
39	4.331	3.344	4.297	5.935	0.7774	6.642
40	0.7859	0.7268	1.346	4.467	0.9178	3.766
19	0.3773	0.002159	0.03099	0.09688	0.05037	0.05528
18	0.5761	1.672	1.593	1.937	1.171	2.169
22	0.4755	0.3723	0.8466	0.5934	0.2552	
48	30.1	83.6	48.48	>100	>100	79.3
49	42.15	97.36	>100	>100	99.04	57.45
50	4.886	8.535	7.684	17.9	6.787	7.138
6	0.8083	1.747	2.675	5.199	2.347	4.267
9	0.3407	0.9843	0.7118	3.3	0.7065	3.255

10

20

30

40

表 6

細胞数によって測定された癌細胞増殖の阻害 ($IC_{50} \mu g/ml$)

実施例 番号	B7474	T47D	LX1	A549	LOX	A431	NEC	
31	1.577	3.331	6.88	2.269	0.8708	0.4339	2.231	
15	>33	>33	>33	>33	>33	22.01	>33	
41	6.261	8.503	48.74	24.96	0.961	0.8126	8.465	10
42	6.78	6.78	18.37	7.57	5.147	3.28	6.473	
43	8.178	4.498	6.123	5.725	2.861	1.211	4.554	
44	18.48	9.025	7.622	8.723	5.411	6.792	23.14	
35	3.048	100	5.207	0.8654	0.6487	3.793		
45	86.76	30.04	100	100	9.06	2.609	72.08	
46	32.91	>100	34.02	4.853	5.351	8.013		
47	0.2332	0.04675	0.07596	0.06786	0.06053	0.04457	0.06708	
3	4.265	4.321	6.739	5.679	1.417	2.479	5.013	
7	3.885	5.172	6.296	5.93	1.448	1.056	5.179	20
8	55.45	39.47	0.932	7.278	0.6472	9.585	9.299	
13	98.79	47.74	>100	>100	>100	90.99	>100	
14	20.55	7.388	69.61	7.685	2.812	1.499	8.278	
23	61.44	7.85	100	9.99	7.918	8.98	37.94	
16	0.8995	6.555	0.644	0.2136	0.3157	0.7664		
17	95.68	>100	>100	>100	74.16	38.06	>100	
38	16.97	5.977	7.522	7.327	8.115	4.728	6.531	
39	6.649	0.5526	1.257	4.164	0.278	3.709	0.534	
40	5.784	3.304	2.709	3.488	1.154	0.6946	3.415	30
19	0.3246	0.007921	0.001275	0.05804	0.001	0.03393	0.005082	
18	0.1522	1.315	1.117	1.611	0.08508	0.249	1.414	
22	0.3138	0.7042	0.8101	0.3754	0.02253	0.04428	0.4923	
48	99.89	>100	>100	>100	46.96	39.2	>100	
49	87.09	71.23	>100	>100	55.1	100	85.32	
50	7.166	5.418	7.205	6.816	4.696	7.346	6.887	
6	3.756	3.264	5.55	4.445	0.8133	0.8448	4.171	
9	0.4432	0.8375	0.06716	2.915	0.4382	0.4334	0.9521	40

表 7

細胞数によって測定された癌細胞増殖の阻害 ($IC_{50} \mu g/ml$)

実施例番号	DU145	PC3	LNCAP	HL60	CCRF-CEM	SKBR3	
31	0.5852	5.159	0.7721	0.8939	3.19		
15	18.01	>33	>33	>33	>33	>33	
41	0.913	17.5	3.534	3.234	8.293	20.65	10
42	5.56	29.09	2.392	5.431	5.23	12.53	
43	3.13	7.024	4.53	1.655	3.59	5.188	
44	7.92	7.652	5.157	3.792	4.673	14.37	
35	0.537	7.843		1.978	3.862		
45	8.939	88.92	57.79	>100	>100	60.53	
46	3.635	>100		6.023	61.73		
47	0.06799	0.11	0.03366	0.06254	0.06796	0.04668	
3	4.448	5.689	6.659	3.672	3.687	6.897	
7	1.09	7.219	2.187	2.633	3.435	5.598	20
8	6.474	53.35	59.44	18.95	0.8227	38.26	
13	65.79	>100	>100	70.25	>100	100	
14	0.9097	41.24	8.979	4.044	7.603	43.61	
23	41.89	100	6.633	6.388	6.797	48.01	
16	0.1134	3.038		0.6964	0.7286		
17	7.806	>100	90.03	>100	>100	79.73	
38	5.153	9.333	4.577	4.274	4.393	7.145	
39	0.6365	5.697	3.479	2.97	0.8566	3.647	
40	0.8375	5.645	2.692	0.7764	3.134	3.596	30
19	0.07054	0.05741	0.06975	0.07788	0.001	0.02646	
18	0.3215	2.346	0.1462	1.427	1.038	1.852	
22	0.2651	0.6952	0.7217	0.6077	0.4031		
48	20.81	>100	40.65	44.65	>100	64.5	
49	79.79	>100	52.39	48.39	>100	74.57	
50	5.601	8.527	5.336	4.721	4.603	6.831	
6	1.034	4.689	4.186	0.9471	2.572	4.204	
9	0.3877	1.658	0.6608	0.7581	0.5509	0.8621	40

表 8

細胞数によって測定された癌細胞増殖の阻害 ($IC_{50} \mu g/ml$)

実施例	A431	SKBR3	SW620	LOX	MCF7
156	3.77	7.43	7.91	67	7.57
158	2.97	0.80	4.08	2.44	5.44
155	4.30	3.28	7.55	6.08	7.49
258	5.42	50.45	36.21	10.72	9.69
261	0.61	0.80	2.92	1.32	7.50
260	0.06	0.08	0.32	0.26	9.98
154	0.07	0.05	0.55	0.44	2.57
262	0.04	0.06	0.56	0.07	0.09
151	0.09	0.07	<0.01	0.08	0.61
263	6.90	7.50	5.79	5.66	8.44
105	0.13	1.84	0.06	0.72	2.09
138	0.44	<0.01	3.52	1.12	3.51
186	37.61	21.48	62.56	46.36	42.49
163	7.02	7.28	47.28	64.22	17.45
162	6.87	7.15	33.54	8.13	16.35
187	0.06	0.06	0.05	0.07	0.42
108	6.6	6.34	14.55	6.85	7.97
168	1.57	1.38	9.10	1.76	5.94
109	38.85	30.67	40.8	35.09	37.91
270	14.34	46.12	47.99	0.06	27.06
270	6.95	>10	>10	>10	>10
41	0.24	0.48	2.23	1.33	6.86
44	6.29	7.46	6.61	6.58	17.96
35	0.51	0.93	6.40	4.10	40.86
47	<0.01	<0.01	<0.01	0.03	0.02
255	0.59	0.35	0.58	0.69	2.85
254	0.07	0.01	0.03	0.07	0.07
258	4.67	3.70	5.76	6.12	7.87
262	0.02	<0.01	N.A.	0.03	0.07
31	0.1	0.48	0.82	1.65	6.04
188	0.54	0.16	8.77	0.62	1.43
110	0.9	1.3	0.7	0.8	N.A.
311	0.8	0.7	1.0	2.8	N.A.
167	2.6	3.7	8.1	5.3	8.5
165	0.2	0.1	3.0	0.8	5.8
65	48	60	>100	84	84
188	0.4	0.5	0.7	0.3	0.8
164	0.6	0.7	>100	0.9	57
192	0.05	0.03	0.1		
169	0.01	0.02	0.1		
189	0.04	0.03	0.1		
62	0.01	0.3	0.3		
194	0.1	0.2	0.2		
193	0.01	0.003	0.1		
99	0.3	0.1	4.4		
101	>10	>10	>10		
100	0.1	0.1	0.8		
161	0.1	0.04	0.2		

10

20

30

40

表 8 (続き)

細胞数によって測定された癌細胞増殖の阻害 ($IC_{50} \mu g/ml$)

実施例	A431	SKBR3	SW620	LOX	MCF7
227	0.02	0.2	0.1		
166	0.02	0.02	0.04		
145	0.03	0.03	0.4		
140	0.02	0.02	0.1		
170	0.03	0.03	0.1		
160	0.2	0.5	2.3		
190	1.6	2.7	>5		
146	0.03	0.03	0.6		
198	0.002	0.03	0.4		
188	0.579	0.479	2.177		
99	0.159	0.078	1.153		
191	0.048	0.060	0.084		
190	1.733	0.494	4.882		
164	0.322	0.684	>5		
200	0.128	0.247	>5		
203	0.048	0.1	1.733		
204	0.032	0.026	0.340		
63	0.095	0.144	0.208		
64	0.806	1.965	1.603		
199	0.048	0.076	0.433		
61	0.341	1.094	1.066		
312	0.491	2.255	3.534		
184	0.158	0.300	0.463		
185	0.340	1.108	2.182		
112	>5	>5	>5		
111	3.046	3.324	2.019		
197	0.121	0.197	0.266		
205	0.049	0.243	>5		
204	0.038	0.029	0.347		
157	3.26	2.601	4.17		
229	0.469	>5	>5		
174	0.345	0.298	>5		
172	0.255	0.067	1.591		
209	0.113	0.048	0.380		
208	0.067	0.038	0.453		
148	0.195	0.043	0.260		
175	0.144	0.180	4.948		
218	0.102	0.029	1.855		
217	0.050	0.019	1.387		
216	0.032	0.012	0.730		
76	2.206	1.886	2.310		
81	1.402	1.441	2.084		
216	0.024	0.015	0.240		
217	0.046	0.033	0.455		
218	0.044	0.047	1.235		
318	0.8	1.5	>10		
328	0.19	0.02	0.15	0.33	0.78
329	0.22	0.21	0.03	0.58	0.75

表 8 (続き)

細胞数によって測定された癌細胞増殖の阻害 ($IC_{50} \mu g/ml$)

実施例	A431	SKBR3	SW620	LOX	MCF7
330	0.05	0.23	0.02	0.02	0.36
331	0.03	0.16	0.04	0.04	0.44
332	0.60	0.08	0.44	0.51	54.9
347	0.04	0.2	0.2		
358	0.5	0.7	4.1	2.5	7.8
363	0.07	0.06	0.08	0.08	0.8
391	0.34	0.4	5.23	0.10	6.53
392	0.46	2.61	73.3	1.99	3.66
393	0.45	0.84	2.25	0.85	4.0
396	0.3	0.2	2.7		

10

ヒト類表皮腫瘍 (A 4 3 1) の増殖のイン・ビボでの阻害

本発明の代表的化合物 (下記に挙げる) は、ヒト類表皮腫瘍の増殖を阻害するその能力を測定するイン・ビボ標準的薬理学試験法において評価された。ヒト類表皮癌腫細胞 A - 4 3 1 (メリーランド州ロックビル、アメリカン・タイプ・カルチャー・コレクション、# C R L - 1 5 5) を前記のようにイン・ビボで増殖させた。B A L B / c n u / n u 雌マウス (Charles River, Wilmington, MA) を該イン・ビボ標準的薬理学試験法に用いた。5 X 10⁶細胞の単位をマウスに皮下注射した。腫瘍が 100 ~ 150 mg の質量に到達したとき、マウスを処理群に無作為化した (0 日目)。進展度診断後、1、5 および 9 日目または 1 ~ 10 日目に、1 日に 1 回、0.2 % K l u c e l 中の評価されるべき化合物 80、40 または 20 mg / kg / 投与量でマウスを腹膜内処理した。対照動物には、薬物を与えなかった。腫瘍質量は、進展度診断後 28 日間、7 日毎に [(長さ X 幅²) / 2] を測定した。相対的腫瘍増殖 (0 日目の平均腫瘍質量で割った 7、14、21 および 28 日目の平均腫瘍質量) を各処理群について測定する。

20

該試験法において評価する場合、実施例 18 の化合物 (1、5 および 9 日目に 80 mg / kg 投与された) は、腫瘍サイズを 7 日目に 29 %、14 日目に 45 % (p < 0.01) 減少させた。実施例 18 の化合物で処理したマウスを 21 および 28 日目に評価したとき、腫瘍増殖は対照に対して減少していなかった。

30

同様に、実施例 47 の化合物を前記の標準的薬理学試験法を用いてイン・ビボでのヒト類表皮腫瘍の増殖を阻害するその能力について評価した。得られた結果を表 9 に示す。

表 9

実施例 47 の化合物によるマウスにおけるヒト類表皮腫瘍（A431）の増殖の
イン・ビボでの阻害

a	b	c	b	c	b	c	b	c	e
薬物処理 mg/kg/投与量	Day 7	%T/C	Day 14	%T/C	Day 21	%T/C	Day 28	%T/C	S/T
プラセボ (Klucel)	4.68		9.09		11.51		13.67		10/10
実施例 47 (100)	1.57	34 (d)	3.36	37 (d)	5.90	51	5.85	43	5/5
実施例 47 (50)	2.05	44 (d)	5.04	55 (d)	10.02	87	14.01	102	5/5
実施例 47 (10)	3.22	69	6.75	74	13.38	116	18.59	136	5/5

a) 1～10日目に経口投与したプラセボ対照を除いて、1～10日目に腹膜内
投与した薬物

b) 相対的腫瘍増殖 = $\frac{7、14、21、28日目の平均腫瘍質量}{0日目の平均腫瘍質量}$

c) $\%T/C = \frac{\text{処理群の相対的腫瘍増殖}}{\text{プラセボ群の相対的腫瘍増殖}} \times 100$

d) 統計学上 ($p < 0.05$) 有意；スチューデントー t 検定

プラセボ対照と比較した処理群の相対的腫瘍増殖における有意な減少

e) $S/T = \text{腫瘍進展度診断後} + 28日目の生き残り数 / \text{処理数}$

表 9 に示されるように、実施例 47 の化合物は腫瘍増殖を阻害し；例えば、100 mg /
kg (1 - 10 日目の間、腹膜内投与した) では、腫瘍増殖が 7 日目に 66 %、14 日目に
63 %、21 日目に 49 % および 28 日目に 57 % 阻害された。また、腫瘍増殖阻害は
投与量に依存することが明らかにされた。

同様に、実施例 203、204 および 205 の化合物を前記の標準的薬理学試験法を用い
てヒト類表皮腫瘍の増殖をイン・ビボで阻害するそれらの能力について評価した。得られ
た結果を表 10 に示す。

表 10

実施例 203、204 および 205 の化合物による
マウスにおけるヒト類表皮腫 (A431) の増殖のインビボ阻害

a	b	c	b	c	b	c	b	c	e
薬物処置 mg/kg/投与	7日目	%T/C	14日目	%T/C	21日目	%T/C	28日目	%T/C	S/T
Klucel (プラセボ対照)	4.71		9.01		13.42		18.65		10/10
実施例 203 (80 PO)	0.71	15	0.76	8	1.65	12	3.09	17	4/5
実施例 203 (80 IP)	0.94	20	1.13	12	1.86	14	3.07	16	5/5
実施例 204 (80 PO)	1.16	25	1.69	18	5.83	43	9.45	51	4/5
実施例 204 (80 IP)	2.11	45	3.84	42	7.44	55	9.08	49	5/5
実施例 205 (80 PO)	1.09	23	1.72	19	3.07	23	5.51	29	5/5
実施例 205 (80 IP)	1.43	30	2.27	25	5.06	38	11.38	61	5/5

a) 80 PO投与は全て、1～10日目に投与した。80 IP投与は全て、1、5、9日目に投与した。

b) 相対腫瘍増殖 = $\frac{7、14、21、28日目の腫瘍の平均質量}{0日目の腫瘍の平均質量}$

c) %T/C = $\frac{\text{処置グループの相対腫瘍増殖}}{\text{プラセボグループの相対腫瘍増殖}} \times 100$

d) log 相対腫瘍増殖の統計学的分析 (スチューデント t 検定)。全てのデータは、 $p \leq 0.05$ を有しており、これは、プラセボ対照と比較して、処置グループの相対腫瘍増殖の統計学的に有意な減少を示した。

e) S/T = 腫瘍進展度診断後 + 28日目の、生存数 / 処置数。

表 10 に示すとおり、実施例 203、204 および 205 の化合物は、薬物を全く投与しなかった動物と比較して、いずれかの薬物で処置した動物において腫瘍増殖を有意に阻害した。

同様に、実施例 208、216 および 217 の化合物を、上記の標準薬理試験法を用いてインビボでヒト類表皮腫の増殖を阻害するそれらの能力について評価した。得られた結果を表 11 に示す。

表 1 1

実施例 208、216 および 217 の化合物による
マウスにおけるヒト類表皮腫 (A431) の増殖のインビボ阻害

a	b	c	b	c	b	c	b	c	e
薬物処置 mg/kg/投与	7日目	%T/C	14日目	%T/C	21日目	%T/C	28日目	%T/C	S/T
Klucel	5.74		14.99		17.90		24.85		8/10
実施例 208 (80 PO)	0.40	6	0.99	6	1.46	8	2.63	10	5/5
実施例 208 (80 IP)	0.82	14	2.29	15	4.80	26	8.09	32	5/5
実施例 216 (80 PO)	0.40	6	1.02	6	2.20	12	5.28	21	5/5
実施例 216 (80 IP)	0.84	14	1.81	12	3.06	17	4.92	19	5/5
実施例 217 (80 PO)	1.73	30	5.01	33	7.84	43	10.54	42	5/5
実施例 217 (80 IP)	1.47	25	5.50	36	9.20	51	14.04	56	5/5

a) IP 投与した全ての化合物は、1、5 および 9 日目に投与した。PO 投与した全ての化合物は、1～10 日目に投与した。

b) 相対腫瘍増殖 =
$$\frac{7、14、21、28 \text{ 日目の腫瘍の平均質量}}{0 \text{ 日目の腫瘍の平均質量}}$$

c) %T/C =
$$\frac{\text{処置グループの相対腫瘍増殖}}{\text{プラセボグループの相対腫瘍増殖}} \times 100$$

d) log 相対腫瘍増殖の統計学的分析 (スチューデント t 検定)。全てのデータは、 $p < 0.05$ を有しており、これは、プラセボ対照と比較して、処置グループの相対腫瘍増殖の統計学的に有意な減少を示した。

e) S/T = 腫瘍進展度診断後 + 28 日目の、生存数 / 処置数。

表 11 に示すとおり、実施例 208、216 および 217 の化合物は、薬物を全く投与しなかった動物と比較して、いずれかの薬物で処置した動物において腫瘍増殖を有意に阻害した。

上皮細胞キナーゼ (ECK) の阻害

この標準薬理試験法では、まず、ピオチニル化ペプチド基質をニュートラビジン (neutra-vidin) 被覆マイクロタイタープレート上に固定する。次いで、固定した基質を含有するマイクロタイターウェルに、試験薬物、上皮細胞キナーゼ (ECK)、 Mg^{++} 、バナジン酸ナトリウム (プロテインチロシンホスファターゼ阻害物質) および pH を 7.2 に維持するのに適した緩衝液を添加する。次いで、ATP を添加して、リン酸化を開始する。インキュベーション後、アッセイプレートを適当な緩衝液で洗浄してリン酸化ペプチドを残

し、これをホースラディッシュペルオキシダーゼ（HRP）結合抗ホスホチロシンモノクローナル抗体に暴露する。抗体処理プレートを再度洗浄し、個々のウエルのHRP活性を定量化して基質リン酸化の程度を示す。この非放射性フォーマットを用いて、ECKチロシンキナーゼ活性を有する阻害物質を同定した。ここで、 IC_{50} は、基質リン酸化を50%阻害する薬物の濃度である。

表12：上皮細胞キナーゼ（ECK）の阻害

実施例 番号	Eck IC_{50} (μM)	実施例 番号	Eck IC_{50} (μM)	実施例 番号	Eck IC_{50} (μM)
3	28.2318	139	> 56.1167	218	> 37.2833
6	> 25.0495	140	> 45.5063	227	> 41.8102
7	> 27.0834	141	> 68.8942	228	> 55.9011
8	< 0.0459	143	> 52.7983	232	> 52.8499
9	> 47.2500	144	> 54.5256	238	> 30.3251
13	> 27.0871	145	> 47.1809	239	> 29.8187
14	> 29.4814	147	43.1127	240	> 26.0261
15	< 0.0494	148	> 42.9277	241	7.2418
18	> 50.8587	149	> 63.9591	242	> 28.7018
19	24.0570	150	> 29.1800	243	> 26.7544
23	27.9110	151	> 50.8647	244	24.7647
35	> 61.8563	152	> 29.4811	246	0.0060
39	28.0756	153	> 27.0856	248	25.1091
40	27.1597	154	< 0.0571	249	> 28.1069
41	> 58.8616	155	> 67.4992	254	> 21.0084
42	> 53.5719	156	> 30.6466	255	> 44.6478
43	> 54.7360	157	> 42.6439	256	> 51.8403
44	> 62.6253	158	> 49.6401	257	> 53.2765
45	> 60.5418	159	> 23.1000	258	> 28.7853
46	> 61.8563	160	< 0.0589	259	> 29.9940
47	> 24.2548	161	> 46.0299	260	> 28.4576
48	> 59.6363	162	> 35.0508	261	> 152.9052
49	> 51.9184	163	> 31.7158	262	> 27.1887
65	> 22.8676	164	> 57.0776	264	> 62.4317
76	0.4663	165	> 59.1017	265	> 55.1861
81	0.4247	166	> 46.1361	266	51.7585
82	50.9606	167	> 70.3482	267	> 59.6363
83	> 46.0299	168	> 31.8167	268	> 56.5274
84	0.4495	169	40.9500	269	> 50.8298
85	0.0411	170	11.8953	270	< 0.0569
86	> 46.4177	171	> 40.6174	275	> 61.0225
87	> 42.2913	174	39.1850	276	> 65.5010
88	> 60.1793	175	> 37.0096	277	> 62.8176
89	> 28.5714	176	0.0100	278	> 54.0237
97	> 28.6533	177	0.0057	279	> 62.2396
100	41.8064	186	> 22.1590	280	> 30.3689
105	> 26.0960	187	> 41.9842	281	0.0033
108	> 23.4577	188	> 38.6548	282	0.0029
109	> 25.2334	189	> 44.4543	283	9.1534
110	> 43.2526	190	39.7298	284	32.7505
112	> 22.8154	191	41.9842	288	0.0014
125	42.4719	192	39.6495	290	> 28.1069
126	< 0.0402	193	47.4091	291	> 20.8711
127	> 42.4719	194	> 48.9213	292	0.0018
128	> 44.5931	197	42.8894	293	32.6449
129	22.7169	200	38.2844	294	0.0020
130	> 25.8933	202	> 58.3494	295	> 29.8182
131	> 24.0269	203	2.2031	302	28.0756
	> 58.7544	204	20.7485	303	> 22.7118
133	> 72.9129	205	40.3963	305	> 42.8266
134	> 32.8623	208	> 40.1317	307	> 61.0128
135	> 57.3394	209	> 37.9930	308	> 63.7552
136	> 67.8656	216	> 40.4535	311	> 21.1730
138	> 58.0720	217	0.1148	319	0.001

キナーゼインサートドメイン含有受容体（KDR：VEGF受容体の触媒ドメイン）の阻

10

20

30

40

50

害

この標準薬理試験法では、KDRタンパク質を、阻害性化合物の存在または不在下、pHを7.2に維持するのに適した緩衝液中、リン酸化しようとする基質ペプチド（グルタミン酸およびチロシンのコポリマー、E:Y::4:1）、ならびに、Mg⁺⁺およびバナジン酸ナトリウム（プロテインチロシンホスファターゼ阻害物質）などの他の補因子と混合する。次いで、ATPおよび放射性トレーサー（P³²またはP³³標識ATP）を添加して、リン酸化を開始する。インキュベーション後、アッセイ混合物の酸不溶性フラクションに会合した放射性ホスフェートを基質リン酸化の反映として定量化した。この放射性フォーマットを用いてKDRチロシンキナーゼ活性の阻害物質を同定した。ここで、IC₅₀は、基質リン酸化を50%阻害する薬物の濃度である。

10

表13：キナーゼインサートドメイン含有受容体（KDR）の阻害

実施例 番号	KDR IC ₅₀ μg/mL	実施例 番号	KDR IC ₅₀ μg/mL
9	>30	241	>30
18	>30	242	>30
49	>30	243	>30
76	0.7	244	>30
82	3	246	>10
84	0.3	248	10
85	0.3	249	>10
86	3	250	>10
87	3	275	>30
97	0.1	276	>30
127	10	277	>30
128	8	278	>30
145	>30	279	>30
154	>30	280	>30
160	30	281	3
176	3	282	2
177	0.05	283	30
208	10	284	30
209	30	288	10
216	30	290	10
217	30	291	10
218	>30	292	10
229	0.2	293	10
232	>30	294	6
233	>30	295	10
234	>30	305	30
238	>30	307	30
239	>30	308	30
240	>30	319	0.5

20

30

マイトジェン活性化プロテインキナーゼ（MAPK）アッセイ

40

MAP（マイトジェン活性化プロテイン）キナーゼの阻害物質を評価するために、推定の阻害物質の存在および不在下で基質において適当な配列におけるセリン/トレオニン残基を測定する二要素結合標準薬理試験法（two component coupled standard pharmacological test procedure）を用いた。まず、組換えヒトMEK1（MAPKK）を用いて組換えヒトERK2（MAPK）を活性化し、該活性化MAPK（ERK）を、ATP、Mg⁺²および放射性標識³³P ATPの存在下、基質（MBPペプチドまたはMYCペプチド）と一緒にインキュベートした。リン酸化ペプチドをP81ホスホセルロースフィルター（ペーパーフィルターまたはマイクロタイタープレートに埋め込んだ）上で捕捉し、洗浄し、シンチレーション法で計数した。

該アッセイで用いたペプチド基質は、MBP、ペプチド基質（APRTPGGR）また

50

は合成 Myc 基質 (KKFELLPTPLSPSRR・5 TFA) である。用いた組換え酵素は、ヒト ERK 2 およびヒト MEK 1 の GST 融合タンパク質として調製した。阻害物質試料は、10% DMSO 中 10X ストックとして調製し、適当なアリコートを用いて、一点スクリーニング用量については 10 μ g/ml、または、用量応答曲線については最終濃度 100、10、1 および 0.1 μ M のいずれかをデリバリーした。DMSO 最終濃度は、1% 以下であった。

該反応は、反応容量 50 μ l 中、50 mM トリスキナーゼ緩衝液 (pH 7.4) 中で以下のとおり行った。該管に適当な容量のキナーゼ緩衝液および阻害物質試料を添加した。適当な酵素希釈物をデリバリーして、管当たり組換え MAPK (Erk) 2 - 5 μ g を得た。阻害物質を、0 で 30 分間、MAPK (Erk) と一緒にインキュベートした。組換え Mek (MAPKK) (0.5 - 2.5 μ g) または完全に活性化した Mek (0.05 - 0.1 ユニット) を添加して、Erk を活性化し、30 で 30 分間インキュベートした。次いで、基質およびガンマ³³P ATP を添加して、最終濃度 0.5 - 1 mM MBPP または 250 - 500 μ M Myc; 0.2 - 0.5 μ Ci ガンマ P 33 ATP / 管; 50 μ M ATP 最終濃度とした。試料を 30 で 30 分間インキュベートし、氷冷 10% TCA 25 μ l を添加して反応を停止した。試料を氷上で 30 分間冷却した後、試料 20 μ l を、P 81 ホスホセルロース濾紙または埋め込んだ P 81 フィルターを有する適当な MTP 上に移した。濾紙または MTP を、多量の 1% 酢酸で 2 回、次いで、水で 2 回洗浄した。濾紙または MTP をシンチラント (scintillant) の添加前に簡単に風乾し、試料を、³³P 同位体を測定するために設定した適当なシンチレーションカウンターで計数した。試料は、正の対照 (活性化酵素 + 基質); 無酵素対照; 無基質対照; 種々の濃度の推定阻害物質を含有する試料; および参照阻害物質 (他の活性化化合物またはスタウロsporin もしくは K252 B などの非特異的阻害物質) を含有する試料を包含した。

。原データは、cpm として測定した。2つの試料の平均をとり、バックグラウンド数に対して補正した。平均 cpm データは、グループごとに表にし、試験化合物による阻害%は、(補正した cpm 対照 - 補正した cpm 試料 / 対照) \times 100 = 阻害% として計算した。いくつかの濃度の阻害物質を試験した場合、IC₅₀ 値 (50% 阻害する濃度) は、阻害% についての用量応答曲線からグラフで示して決定するか、または、適当なコンピュータプログラムにより決定した。下記表において、同一化合物について個別に記載した; これは、化合物を 1 回以上評価したことを示している。

10

20

30

表 1 4 : マイトジェン活性化プロテインキナーゼ (MAPK) アッセイ

実施例	IC ₅₀ (μ M)	実施例	IC ₅₀ (μ M)	実施例	IC ₅₀ (μ M)	
3	>100	47	>100	131	>100	
6	>100	48	10	131	>100	
7	25	49	>100	132	>100	
8	>100	49	>100	133	>100	
9	>100	50	>100	134	>100	
13	>100	61	>100	134	80	
14	>100	62	2	135	10	
15	>100	62	20	135	30	10
16	3.3	63	>100	135	>100	
16	34	64	>100	136	70	
17	>100	64	3	136	>100	
18	>100	65	40	136	>100	
19	29	76	<1	138	2.3	
23	>100	81	0.1	138	38	
31	8	82	5.5	139	35	
31	<1	83	1.8	140	>100	
31	2	83	25	141	35	
35	2.5	84	<1	143	40	
35	9	84	<1	144	40	
38	45	85	<1	145	35	
39	40	85	<1	146	6	20
40	>100	85	0.2	147	80	
41	1.4	86	1.8	149	2	
43	30	86	2	149	4	
44	18	87	<1	150	>100	
45	>100	87	<1	150	>100	
46	>100	87	2	152	<1	
46	>100	87	30	152	40	
46	>10	88	<10	153	>100	
46	>30	88	>50	154	20	
46	>100	89	2.5	155	3	
46	>100	89	4	155	<1	
47	<1	89	>50	156	>100	30
47	<1	89	2	157	90	
47	>100	99	40	158	<1	

表 1 4 (続き) : マイトジェン活性化プロテインキナーゼ (MAPK) アッセイ

実施例	IC ₅₀ (μ M)	実施例	IC ₅₀ (μ M)	実施例	IC ₅₀ (μ M)	
47	9.2	100	20	158	<1	
47	7	101	20	158	<1	
47	1.3	105	>100	158	0.3	
47	8	108	>100	159	>100	
47	10	110	40	160	30	
47	8	111	100	161	55	
47	9	112	>100	162	35	
47	20	117	40	163	>100	10
47	5	117	28	164	>100	
47	<1	125	>100	165	>100	
47	1	126	>100	166	>100	
47	<1	127	6	167	>100	
47	5	129	60	168	80	
47	<1	130	>100	169	>100	
47	2	130	>100	170	>100	
47	>100	130	>100	171	100	
172	90	252	100	280	>100	
173	8	254	<1	281	2.5	
174	2.5	254	<1	281	2.5	
176	>100	254	9	282	>100	
177	40	254	<0.5	282	>100	20
186	3	255	<1	283	>100	
186	7	255	<1	284	4	
186	2.5	255	0.2	288	16	
187	>100	255	10	290	3	
188	<1	255	<1	291	>100	
188	50	255	2	292	>100	
188	30	255	10	293	>100	
189	50	255	0.2	294	9	
190	12	256	95	295	50	
191	40	256	3	296	3.5	
191	>100	257	>100	298	<1	
192	>100	258	4	299	>100	
192	>100	258	1	300	20	30
193	50	258	<1	301	12	
194	>100	259	3	303	>100	
197	35	259	>50	305	>100	
198	15	259	>100	311	2	
198	7	259	>100	311	70	
200	>100	260	55	311	2.5	
203	<1	261	<1	312	>100	
203	<1	261	<1	313	>100	
203	0.8	261	<1	318	70	
204	35	261	5	319	<1	
205	>100	262	4	319	<1	
208	13	262	1.2	323	15	
209	9	263	80	324	100	40
229	<1	264	3	325	>100	
229	<1	264	1	326	35	

表 1 4 (続 き) : マ イ ト ジ ェ ン 活 性 化 プ ロ テ イ ン キ ナ ー ゼ (M A P K) ア ッ セ イ

実施例	IC ₅₀ (μ M)	実施例	IC ₅₀ (μ M)	実施例	IC ₅₀ (μ M)
232	>100	264	3	327	10
232	45	264	8	327	3
232	>100	265	20	327	>100
233	80	266	>100	328	>100
234	>100	268	15	329	>100
238	>100	269	5	330	>100
239	>100	269	<1	331	>100
240	10	269	3	332	25
241	>100	269	8	332	<50
242	10	270	>100	333	10
243	>100	270	>100	339	65
244	>100	275	>100	339	50
246	35	276	>100	340	>100
248	8	277	>100	340	>100
249	15	278	>100	341	>100
250	10	279	>100	342	>100
343	60	363	25	383	>100
344	>100	364	>100	384	>100
345	>100	365	>100	385	90
348	>100	366	<1	386	>100
348	80	366	10	387	>100
349	>100	366	4	388	25
349	>100	366	3	388	50
351	32	366	50	389	>100
353	40	366	4	390	>100
354	>100	374	<1	391	>100
355	45	374	2	392	40
356	>100	377	>100	393	40
357	>100	379	40	394	>100
358	18	380	>100	395	15
359	>100	381	>100	396	50
362	>100	382	>100		

本発明の代表的な化合物について得られた結果に基づくと、本発明化合物は、腫瘍を処置し、該腫瘍の増殖を阻害するか、または該腫瘍を一掃するのに有用な抗腫瘍剤である。特に、本発明化合物は、乳房、腎臓、膀胱、口、喉頭、食道、胃、結腸、卵巣、または肺の腫瘍のような E G F R を発現する腫瘍を処置し、該腫瘍の増殖を阻害するか、または該腫瘍を一掃するのに有用である。さらに、本発明化合物は、e r b B 2 (H e r 2) オンコジーンにより産生される受容体タンパク質を発現する乳房の腫瘍を処置し、該腫瘍の増殖を阻害するか、または該腫瘍を一掃するのに有用である。

本発明化合物は、単独で処方してもよいが、または、1種類以上の医薬上許容される投与用担体、例えば、溶媒、希釈剤などと組み合わせてもよく、錠剤、カプセル剤、分散性粉末剤、顆粒剤、または、例えば、懸濁化剤約 0 . 0 5 ~ 5 % を含有する懸濁剤、糖約 1 0 ~ 5 0 % を含有するシロップ剤、および、エタノール約 2 0 ~ 5 0 % を含有するエリキシル剤などの形態で経口投与するか、または、無菌注射用溶液または等張性媒体中に懸濁化剤約 0 . 0 5 ~ 5 % を含有する懸濁液の形態で非経口投与してもよい。かかる医薬製剤は、例えば、担体と組み合わせて、有効成分を約 0 . 0 5 ~ 約 9 0 % まで、より一般的には約 5 重量% ~ 6 0 重量% 含有してもよい。式 1 で示される化合物またはその医薬上許容される塩および医薬上許容される担体を含有する医薬組成物は、本発明の別の態様でもある。

用いた有効成分の有効用量は、用いた特定化合物、投与方法および処置しようとする症状の重篤度に依存して変化してもよい。しかしながら、一般に、本発明化合物を動物の体重 1 k g 当たり約 0 . 5 ~ 約 1 0 0 0 m g の日用量で、所望により 1 日 2 ~ 4 回に分けてまたは持続放出型形態で、投与した場合、十分な結果が得られる。ほとんどの大型動物につ

いては、合計日用量は、約 1 ~ 1 0 0 0 m g、好ましくは、約 2 ~ 5 0 0 m g である。内服用に適した投与形態は、医薬上許容される固体または液体担体と均質に混合した活性化合物約 0 . 5 ~ 1 0 0 0 m g を含有する。この投与方針は、最適な治療応答を与えるように調節してもよい。例えば、毎日、投与量を数回に分けて投与してもよい、または、該投与量は、治療状況の緊急性に応じて比例して減らしてもよい。

本発明化合物は、経口、および、静脈内、筋肉内または皮下経路により投与してもよい。有効成分の性質および所望の特定投与形態に応じて、固体担体としては、デンプン、ラクトース、リン酸二カルシウム、微結晶性セルロース、スクロースおよびカオリンが挙げられ、液体担体としては、無菌水、ポリエチレングリコール、ノニオン界面活性剤、ならびに、コーン油、落花生油およびゴマ油などの食用油が挙げられる。医薬組成物の調製に慣用的に用いられる補助剤としては、有効には、フレーバー剤、着色剤、保存剤、および酸化防止剤、例えば、ビタミン E、アスコルビン酸、B H T および B H A などが挙げられる。

10

調製および投与の容易さの観点から好ましい医薬組成物は、固体組成物、特に、錠剤およびハードフィルドまたはリキッドフィルドカプセル剤である。該化合物の経口投与が好ましい。

該化合物をエアロゾルの形態で気道に直接投与するのが望ましい場合がある。

本発明化合物は、また、非経口または腹腔内投与してもよい。遊離塩基または医薬上許容される塩としてのこれらの活性化合物の溶液剤または懸濁剤は、ヒドロキシ - プロピルセルロースなどの界面活性剤と適当に混合した水中で調製することができる。分散液剤 (dispersions) は、また、油中の、グリセロール、液体ポリエチレングリコールおよびその混合物中で調製することができる。貯蔵および使用の通常条件下、これらの製剤は、微生物の増殖を防止するために保存剤を含有している。

20

注射用途に適した薬剤形態としては、無菌水溶液剤または分散液剤、および、無菌注射液剤または分散液剤の即時調製のための無菌粉末剤が挙げられる。全ての場合、形態は、無菌でなければならず、注射容易性 (easy syringability) を有する程度に流動的でなければならない。それは、製造および貯蔵条件下で安定でなければならず、細菌および真菌類などの微生物の汚染作用に対して保護されなければならない。担体は、例えば、水、エタノール、ポリオール (例えば、グリセロール、プロピレングリコールおよび液体ポリエチレングリコール)、その適当な混合物、および、植物油を含有する溶媒または分散媒であってもよい。

30

癌の治療については、本発明化合物は、他の抗腫瘍性物質または放射線療法と組み合わせて投与することができる。これらの他の物質または放射線療法は、本発明化合物と同時または別に投与することができる。これらの併合療法は、相乗作用を及ぼし、効力を改良する。例えば、本発明化合物は、タキソールまたはビンブラスチンなどの有糸分裂阻害物質 (mitotic inhibitor)、シスプラチンまたはシクロホスファミドなどのアルキル化剤、5 - フルオロウレシルまたはヒドロキシウレアなどの代謝拮抗物質、アドリアマイシンまたはブレオマイシンなどの DNA インターカレーター、エトポシドまたはカンプトテシンなどのトポイソメラーゼ阻害物質、および、タモキシフェンなどの抗エストロゲンと組み合わせて用いることができる。

40

本発明化合物の代表例の製造を以下に記載する。

実施例 1

1, 4 - ジヒドロ - 7 - メトキシ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボニトリル

3 - メトキシアニリン 3 0 . 2 g (2 4 5 . 2 m m o l) および (エトキシメチレン) シアノ酢酸エチル 4 1 . 5 g (2 4 5 . 2 m m o l) の混合物を、溶媒の不在下、1 4 0 に 3 0 分間加熱した。得られた油にダウサム (Dowtherm) 1 2 0 0 m l を添加した。該溶液を、窒素下で攪拌しつつ、2 2 時間還流した。該混合物を室温に冷却し、固体を回収し、ヘキサンで洗浄した。該固体を酢酸から再結晶して 1, 4 - ジヒドロ - 7 - メトキシ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボニトリル 1 7 g を得た：質量スペクトル (エレクトロスプレー、m / e) : M + H 2 0 0 . 9。

50

実施例 2

4 - クロロ - 7 - メトキシ - 3 - キノリンカルボニトリル

1, 4 - ジヒドロ - 7 - メトキシ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボニトリル 4 . 0 g (20 mmol) および五塩化リン 8 . 3 g (40 mmol) の混合物を 165 で 3 時間加熱した。該混合物をヘキサンで希釈し、固体を回収した。該固体を食塩水および希水酸化ナトリウム溶液と混合し、テトラヒドロフランおよび酢酸エチルの混合物で数回抽出した。該溶液を硫酸マグネシウムで乾燥させ、シリカゲルパッドを介して濾過して、白色固体として 4 - クロロ - 7 - メトキシ - 3 - キノリンカルボニトリル 3 . 7 g を得た：質量スペクトル (エレクトロスプレイ、m / e) : M + H 218 . 9。

実施例 3

4 - [(3 - ブロモフェニル) アミノ] - 7 - メトキシ - 3 - キノリンカルボニトリル

4 - クロロ - 7 - メトキシ - 3 - キノリンカルボニトリル 2 . 97 g (13 . 6 mmol) および 3 - ブロモアニリン 4 . 67 g (27 . 2 mmol) のメトキシエタノール 76 ml 中溶液を、窒素下、5 時間還流した。該溶液を冷却し、エーテルで希釈した。固体を回収し、エーテルで洗浄した。該固体を酢酸エチルおよび重炭酸ナトリウム溶液の熱混合物と一緒に攪拌した。有機層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を除去し、残留物をクロロホルム - 酢酸エチル混合物から再結晶して、白色固体として 4 - [(3 - ブロモフェニル) アミノ] - 7 - メトキシ - 3 - キノリンカルボニトリル 1 . 6 g を得た：質量スペクトル (エレクトロスプレイ、m / e) : M + H 354 . 1、356 . 1。

実施例 4

1, 4 - ジヒドロ - 7 - メトキシ - 6 - ニトロ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボニトリル

1, 4 - ジヒドロ - 7 - メトキシ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボニトリル 10 g (49 . 6 mmol) の無水トリフルオロ酢酸 160 ml 中懸濁液に硝酸アンモニウム 6 g (74 . 9 mmol) を 3 時間かけて添加した。該混合物をさらに 2 時間攪拌した。減圧下、45 で、過剰の無水物を除去した。残留物を水 500 ml と一緒に攪拌した。固体を回収し、水で洗浄した。該固体を沸騰酢酸 1000 ml に溶解し、該溶液を脱色用木炭 (decolorizing charcol) で処理した。該混合物を濾過し、300 ml の容量に濃縮した。冷却して固体を得、これを回収して、茶色の固体として 1, 4 - ジヒドロ - 7 - メトキシ - 6 - ニトロ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボニトリル 5 . 4 g を得た：質量スペクトル (エレクトロスプレイ、m / e) : M + H 246。

実施例 5

4 - クロロ - 7 - メトキシ - 6 - ニトロ - 3 - キノリンカルボニトリル

1, 4 - ジヒドロ - 7 - メトキシ - 6 - ニトロ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボニトリル 5 . 3 g (21 . 6 mmol) および五塩化リン 9 g (43 . 2 mmol) の混合物を 165 で 2 時間加熱した。該混合物をヘキサンで希釈し、固体を回収した。該固体を酢酸エチル 700 ml に溶解し、冷たい希水酸化ナトリウム溶液で洗浄した。該溶液を硫酸マグネシウムで乾燥させ、シリカゲルパッドを介して濾過して、黄褐色の固体として 4 - クロロ - 7 - メトキシ - 6 - ニトロ - 3 - キノリンカルボニトリル 5 . 2 g を得た。

実施例 6

4 - [(3 - ブロモフェニル) アミノ] - 7 - メトキシ - 6 - ニトロ - 3 - キノリンカルボニトリル

4 - クロロ - 7 - メトキシ - 6 - ニトロ - 3 - キノリンカルボニトリル 5 . 2 g (19 . 7 mmol) および 3 - ブロモアニリン 3 . 7 g (21 . 7 mmol) のメトキシエタノール 130 ml 中溶液を、窒素下、4 時間還流した。該反応混合物を希重炭酸ナトリウム溶液中に注いだ。固体を回収し、水で洗浄し、風乾した。該固体をシリカゲルクロマトグラフィーに付してクロロホルム - 酢酸エチル (9 : 1) で溶離した。生成物フラクションから溶媒を除去して、黄色固体として 4 - [(3 - ブロモフェニル) アミノ] - 7 - メトキシ - 6 - ニトロ - 3 - キノリンカルボニトリル 1 . 2 g を得た：質量スペクトル (エレクトロスプレイ、m / e) : M + H 399 . 0、402 . 0。

実施例 7

6 - アミノ - 4 - [(3 - ブロモフェニル) アミノ] - 7 - メトキシ - 3 - キノリンカルボニトリル

4 - [(3 - ブロモフェニル) アミノ] - 7 - メトキシ - 6 - ニトロ - 3 - キノリンカルボニトリル 2.05 g (5.1 mmol)、塩化アンモニウム 1.37 g (25.7 mmol) および粉末鉄 0.86 g (15.4 mmol) の混合物を、水 26 ml およびメタノール 26 ml 中で還流させながら 2 時間攪拌した。該混合物を酢酸エチルで希釈し、熱混合物を濾過した。濾液から有機層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を除去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーに付してクロロホルムおよび酢酸エチルの混合物で溶離した。生成物フラクションを合わせて、黄色固体として 6 - アミノ - 4 - [(3 - ブロモフェニル) アミノ] - 7 - メトキシ - 3 - キノリンカルボニトリル 1.3 g を得た：質量スペクトル (エレクトロスプレー、m/e) : M + H 369.1、371.1。

10

実施例 8

N - [4 - [(3 - ブロモフェニル) アミノ] - 3 - シアノ - 7 - メトキシ - 6 - キノリニル] - 2 - ブチンアミド

0 で 2 - ブチン酸 1.44 g (17.14 mmol) およびクロロギ酸イソブチル 2.26 g (16.5 mmol) のテトラヒドロフラン 30 ml 中溶液に攪拌しつつ N - メチルモルホリン 3.1 g (3.4 mmol) を添加した。この混成酸無水物溶液を、6 - アミノ - 4 - [(3 - ブロモフェニル) アミノ] - 7 - メトキシ - 3 - キノリンカルボニトリル 1.13 g (3.06 mmol) のテトラヒドロフラン 30 ml 中攪拌溶液に、24 時間かけて 3 回に分けて添加した。溶媒を除去した。残留物を希重炭酸ナトリウム溶液と一緒に攪拌した。固体を回収し、水およびエーテルで洗浄した。これを 1 - ブタノールから再結晶した。得られた固体を熱テトラヒドロフラン中に取り、シリカゲルを介して濾過した。濾液を濃縮し、ヘキサンで希釈して、黄色粉末として N - [4 - [(3 - ブロモフェニル) アミノ] - 3 - シアノ - 7 - メトキシ - 6 - キノリニル] - 2 - ブチンアミド 0.71 g を得た：質量スペクトル (エレクトロスプレー、m/e) : M + H 437.1、438.1。

20

実施例 9

N - [4 - [(3 - ブロモフェニル) アミノ] - 3 - シアノ - 7 - メトキシ - 6 - キノリニル] - 2 - プロペンアミド

6 - アミノ - 4 - [(3 - ブロモフェニル) アミノ] - 7 - メトキシ - 3 - キノリンカルボニトリル 1.5 g (4.06 mmol) および N - メチルモルホリン 0.45 ml のテトラヒドロフラン 30 ml 中溶液に、窒素下、0 で、攪拌しつつ、塩化アクリロイル 0.42 g (4.7 mmol) を 15 分間添加した。0 で 1 時間後、該溶液を酢酸エチル 200 ml で希釈した。該混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、次いで、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を除去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーに付してクロロホルム - 酢酸エチル混合物で溶離して、淡黄色固体粉末として標記化合物 0.5 g を得た：質量スペクトル (エレクトロスプレー、m/e) : M + H 423.1、425.1。

30

40

実施例 10

2 - シアノ - 3 - (4 - ニトロフェニルアミノ) アクリル酸エチルエステル

4 - ニトロアニリン (60.0 g、0.435 mol) および (エトキシメチレン) シアノ酢酸エチル (73.5 g、0.435 mol) をフラスコ中で機械により混合した。該混合物を、溶融し、再凝固した後、100 で 0.5 時間加熱した。粗製生成物の一部 114 g をジメチルホルムアミドから再結晶して、黄色結晶 44.2 g を得た：融点 227 - 228.5。

実施例 11

1,4 - ジヒドロキノリン - 6 - ニトロ - 4 - オキソ - 3 - カルボニトリル

2 - シアノ - 3 - (4 - ニトロフェニルアミノ) アクリル酸エチルエステル 25.0 g (

50

95.8 mmol) のダウサム A 1.0 リットル中スラリーを、 N_2 下、260 で 12.5 時間加熱した。冷却した反応をヘキサン 1.5 リットル中に注いだ。生成物を回収し、ヘキサンおよび熱エタノールで洗浄し、真空乾燥させた。茶色の固体 18.7 g を得た。ジメチルホルムアミド/エタノールから再結晶して分析試料を得た：質量スペクトル(エレクトロスプレイ、m/e) : M + H 216。

実施例 12

4 - クロロ - 6 - ニトロ - 3 - キノリンカルボニトリル

6 - ニトロ - 4 - オキソ - 1,4 - ジヒドロ - 3 - キノリンカルボニトリル 31.3 g (0.147 mol) および酸塩化リン 160 mL の混合物を 5.5 時間還流した。酸塩化リンを真空除去し、残留物を氷上に注ぎ、重炭酸ナトリウムで中和した。生成物を回収し、水で洗浄し、真空乾燥させた (50)。黄褐色固体 33.5 g を得た：質量スペクトル(エレクトロスプレイ、m/e) : M + H 234。

10

実施例 13

4 - [(3 - ブロモフェニル) アミノ] - 6 - ニトロ - 3 - キノリンカルボニトリル

4 - クロロ - 6 - ニトロ - 3 - キノリンカルボニトリル 17.0 g (73.1 mmol) および 3 - ブロモアニリン 15.1 g (87.7 mmol) のエタノール 425 mL 中混合物を 5 時間還流した。飽和重炭酸ナトリウムを添加し、次いで、全ての揮発性物質を真空除去した。残留物をヘキサンでスラリー化し、生成物を回収し、ヘキサンで洗浄した。粗製生成物を水で洗浄し、真空乾燥した (60)。黄色固体 22.5 g を得た。酢酸エチルから再結晶して、分析試料を得た：融点 258 - 259。

20

実施例 14

6 - アミノ - 4 - [(3 - ブロモフェニル) アミノ] - 3 - キノリンカルボニトリル

4 - [(3 - ブロモフェニル) アミノ] - 6 - ニトロ - 3 - キノリンカルボニトリル 4.00 g (10.8 mmol) および $SnCl_2$ 2 水和物 12.2 g (54.2 mmol) のエタノール 160 mL 中混合物を、 N_2 下、1.3 時間還流した。25 に冷却した後、氷水および重炭酸ナトリウムを添加し、該混合物を 2 時間攪拌した。クロロホルムで抽出し、ダルコ (Darco) で処理し、乾燥させ (硫酸マグネシウム)、溶媒を除去して、茶色の結晶 3.9 g を得た：質量スペクトル(エレクトロスプレイ、m/e) : M + H 339。

実施例 15

30

N - [4 - [(3 - ブロモフェニル) アミノ] - 3 - シアノ - 6 - キノリニル] - 2 - ブチンアミド

N_2 下、2 - ブチン酸 0.485 g (5.75 mmol) のテトラヒドロフラン 20 mL 中氷冷溶液にクロロギ酸イソブチル (0.788 g、5.75 mmol) および N - メチルモルホリン (0.581 g、5.75 mmol) を添加した。10 分間攪拌した後、6 - アミノ - 4 - [(3 - ブロモフェニル) アミノ] - 3 - キノリンカルボニトリル 1.50 g (4.42 mmol) のテトラヒドロフラン 10 mL 中溶液を添加し、該混合物を 25 で一夜攪拌した。次いで、予め製造したもう 1 つの混成酸無水物を添加した。6 時間後、反応を飽和重炭酸ナトリウムおよび食塩水中に注いだ。生成物を回収し、熱酢酸エチルおよびエタノールで洗浄し、真空乾燥して、黄色固体 0.638 g を得た：融点 283 - 285 (分解)。

40

実施例 16

N - [4 - [(3 - ブロモフェニル) アミノ] - 3 - シアノ - 6 - キノリニル] アセトアミド

N_2 下、6 - アミノ - 4 - [(3 - ブロモフェニル) アミノ] - 3 - キノリンカルボニトリル 1.00 g (2.96 mmol) の塩化メチレン 8 mL およびテトラヒドロフラン 6 mL 中氷冷溶液にトリエチルアミン (0.359 g、3.55 mmol) および塩化アセチル (0.277 mg、3.55 mmol) を添加した。25 で一夜攪拌した後、揮発性物質を除去し、残留物を水でスラリー化し、回収した。エタノールから再結晶して、茶色の固体 0.543 g を得た：融点 258 - 261 (分解)。

50

実施例 17

N - [4 - [(3 - ブロモフェニル) アミノ] - 3 - シアノ - 6 - キノリニル] ブタンアミド

N₂下、6 - アミノ - 4 - [(3 - ブロモフェニル) アミノ] - 3 - キノリンカルボニトリル 1.00 g (2.96 mmol) のテトラヒドロフラン 12 mL 中氷冷溶液にトリエチルアミン (0.359 g、3.55 mmol) および塩化ブチリル (0.380 g、3.55 mmol) を添加した。25 で一夜攪拌した後、揮発性物質を除去し、残留物を水でスラリー化し、回収した。残留物を沸騰メタノールで洗浄し、真空乾燥して、茶色の粉末 0.773 g を得た：融点 276 - 277 (分解)。

実施例 18

N - [4 - [(3 - ブロモフェニル) アミノ] - 3 - シアノ - 6 - キノリニル] - 2 - プロペンアミド

N₂下、6 - アミノ - 4 - [(3 - ブロモフェニル) アミノ] - 3 - キノリンカルボニトリル 1.00 g (2.96 mmol) のテトラヒドロフラン 12 mL 中氷冷溶液にトリエチルアミン (0.359 g、3.55 mmol) および塩化アクリロイル (0.321 g、3.55 mmol) を添加した。25 で一夜攪拌した後、揮発性物質を除去し、残留物を水でスラリー化し、回収した。エタノールから再結晶して、茶色の固体 0.580 g を得た：質量スペクトル (エレクトロスプレイ、m/e) : M + H 393、395。

実施例 19

N - [4 - [(3 - ブロモフェニル) アミノ] - 3 - シアノ - 6 - キノリニル] - 2 - クロロアセトアミド

N₂下、6 - アミノ - 4 - [(3 - ブロモフェニル) アミノ] - 3 - キノリンカルボニトリル 1.00 g (2.96 mmol) のテトラヒドロフラン 12 mL 中氷冷溶液にトリエチルアミン (0.359 g、3.55 mmol) および塩化クロロアセチル (0.402 g、3.55 mmol) を添加した。25 で一夜攪拌した後、揮発性物質を除去し、残留物を水でスラリー化し、回収した。メタノールから再結晶して、黄褐色の固体 0.540 g を得た：質量スペクトル (エレクトロスプレイ、m/e) : M + H 415、417。

実施例 20

4 - [(3,4 - ジブロモフェニル) アミノ] - 6 - ニトロ - 3 - キノリンカルボニトリル

4 - クロロ - 6 - ニトロ - 3 - キノリンカルボニトリル 6.20 g (26.6 mmol) および 3,4 - ジブロモアニリン 8.00 g (31.9 mmol) のエタノール 160 mL 中混合物を、N₂下、5 時間還流した。飽和重炭酸ナトリウムを添加し、揮発性物質を除去した、残留物をヘキサンでスラリー化し、回収し、ヘキサンおよび水で洗浄し、乾燥させた。不溶性物質を沸騰酢酸エチルで繰り返し抽出し、次いで、該溶液を、シリカゲルを介して濾過した。溶媒を除去して緑色の固体 3.80 g を得た：質量スペクトル (エレクトロスプレイ、m/e) : M + H 449。

実施例 21

6 - アミノ - 4 - [(3,4 - ジブロモフェニル) アミノ] - 3 - キノリンカルボニトリル

4 - [(3,4 - ジブロモフェニル) アミノ] - 6 - ニトロ - 3 - キノリンカルボニトリル 4.90 g (10.9 mmol) および SnCl₂ 二水和物 12.4 g (54.7 mmol) のエタノール 200 mL 中混合物を、N₂下、1.5 時間還流した。25 に冷却した後、反応を氷水で希釈し、重炭酸ナトリウムで中和し、2 時間攪拌した。次いで、この溶液をクロロホルムで抽出し、ダルコで処理し、乾燥させ (硫酸マグネシウム)、蒸発させた。真空乾燥 (40) 後、茶色の固体 1.25 g を得た：質量スペクトル (エレクトロスプレイ、m/e) : M + H 417、419、421。

実施例 22

N - [4 - [(3,4 - ジブロモフェニル) アミノ] - 3 - シアノ - 6 - キノリニル] -

10

20

30

40

50

2 - ブチンアミド

2 - ブチン酸 0.604 g (7.18 mmol) のテトラヒドロフラン 25 mL 中氷冷溶液にクロロギ酸イソブチル (0.984 g、7.18 mmol) および N - メチルモルホリン (0.725 g、7.18 mmol) を添加した。10 分後、6 - アミノ - 4 - [(3, 4 - ジブプロモフェニル) アミノ] - 3 - キノリンカルボニトリル 1.20 g (2.87 mmol) のテトラヒドロフラン 12 mL 中溶液を滴下した。25 で一夜攪拌した後、揮発性物質を除去し、残留物を水でスラリー化し、濾過した。粗製生成物を沸騰 EtOAc およびエタノールで洗浄し、真空乾燥させて (50)、茶色の固体 0.651 g を得た：質量スペクトル (エレクトロスプレー、m/e) : M + H 485。

実施例 23

6 - ニトロ - 4 - [(3 - トリフルオロメチルフェニル) アミノ] - 3 - キノリンカルボニトリル

4 - クロロ - 6 - ニトロ - 3 - キノリンカルボニトリル 10.6 g (45.7 mmol) および 3 - (トリフルオロメチル) アニリン 8.82 g (54.8 mmol) のエタノール 270 mL 中混合物を、N₂ 下、5 時間還流した。反応をエタノールで希釈し、飽和重炭酸ナトリウムで中和し、蒸発させた。残留物をヘキサンでスラリー化し、回収し、ヘキサンおよび水で洗浄し、真空乾燥させて (60)、黄色の固体 10.9 g を得た：試料 2.00 g をエタノールから再結晶して、鮮やかな黄色の固体 1.20 g を得た：融点 260 - 261。

実施例 24

6 - アミノ - 4 - [(3 - トリフルオロメチルフェニル) アミノ] - 3 - キノリンカルボニトリル

6 - ニトロ - 4 - [(3 - トリフルオロメチルフェニル) アミノ] - 3 - キノリンカルボニトリル 6.00 g (16.8 mmol) および SnCl₂ 二水和物 18.9 g (83.3 mmol) のエタノール 240 mL 中スラリーを、N₂ 下、1 時間還流した。25 に冷却した後、反応を氷水で希釈し、重炭酸ナトリウムで中和し、2 時間攪拌した。生成物をクロロホルムで抽出し、ダルコで処理し、乾燥させ (硫酸マグネシウム)、蒸発させた。残留物をシリカゲルを介して濾過し (クロロホルム中 10% メタノール)、蒸発させ、真空乾燥させて (40)、茶色の固体 4.87 g を得た：質量スペクトル (エレクトロスプレー、m/e) : M + H 329。

実施例 25

N - [4 - [(3 - トリフルオロメチルフェニル) アミノ] - 3 - シアノ - 6 - キノリニル] - 2 - ブチンアミド

N₂ 下、2 - ブチン酸 0.961 g (11.4 mmol) のテトラヒドロフラン 40 mL 中氷冷溶液にクロロギ酸イソブチル (1.56 g、11.4 mmol) および N - メチルモルホリン (1.15 g、11.4 mmol) を添加した。10 分間攪拌した後、6 - アミノ - 4 - [(3 - トリフルオロメチルフェニル) アミノ] - 3 - キノリンカルボニトリル 1.50 g (4.57 mmol) のテトラヒドロフラン 12 mL 中溶液を滴下した。25 で一夜攪拌した後、揮発性物質を除去し、残留物を水でスラリー化し、濾過した。粗製生成物を少量の熱酢酸エチルで 3 回洗浄し、次いで、真空乾燥して (45)、黄色固体 0.831 g を得た：質量スペクトル (エレクトロスプレー、m/e) : M + H 395。

実施例 26

3 - カルボエトキシ - 4 - ヒドロキシ - 6, 7 - ジメトキシキノリン

4 - アミノペラトロール 30.6 g および エトキシメチレンマロン酸ジエチル 43.2 g の混合物を、100 で 2 時間、次いで、165 で 0.75 時間加熱した。得られた中間体をジフェニルエーテル 600 mL に溶解し、得られた溶液を還流温度で 2 時間加熱し、冷却し、ヘキサンで希釈した。得られた固体を濾過し、ヘキサン、次いで、エーテルで洗浄し、乾燥させて、茶色の固体として標記化合物を得た。融点 275 - 285。

実施例 27

10

20

30

40

50

3 - カルボエトキシ - 4 - クロロ - 6,7 - ジメトキシキノリン

3 - カルボエトキシ - 4 - ヒドロキシ - 6,7 - ジメトキシキノリン 28.8 g および酸塩化リン 16.6 ml の混合物を 110 で 30 分間攪拌し、0 に冷却し、氷および水酸化アンモニウムの混合物で処理した。得られた灰色の固体を濾過し、水およびエーテルで洗浄し、乾燥させた。融点 147 - 150 。

実施例 28

4 - [(3 - ブロモフェニル) アミノ] - 6,7 - ジメトキシ - 3 - キノリンカルボン酸エチルエステル

3 - カルボエトキシ - 4 - クロロ - 6,7 - ジメトキシキノリン 14.8 g、3 - ブロモアニリン 9.46 g、ピリジン 4.05 ml およびエタノール 150 ml の混合物を 30 分間還流し、蒸発させて、エタノールを除去し、ジクロロメタン - 重炭酸ナトリウム水溶液に分配させた。有機層を水で洗浄し、乾燥させ、濃縮した。残留物をエタノールから再結晶して白色固体を得た。融点 155 - 158 。

10

実施例 29

4 - [(3 - ブロモフェニル) アミノ] - 6,7 - ジメトキシ - 3 - キノリンカルボン酸

4 - [(3 - ブロモフェニル) アミノ] - 3 - キノリンカルボン酸エチルエステル 13 g、10 N 水酸化ナトリウム 15 ml およびエタノール 300 ml の混合物を 2 時間還流した。ほとんどのエタノールを蒸発させた後、残留物を水で希釈し、リン酸二水素ナトリウムで pH 7 に酸性化した。得られた白色固体を濾過し、水で洗浄し、乾燥させた。融点 282 - 285 。

20

実施例 30

4 - [(3 - ブロモフェニル) アミノ] - 6,7 - ジメトキシ - 3 - キノリンカルボキサミド

4 - [(3 - ブロモフェニル) アミノ] - 6,7 - ジメトキシ - 3 - キノリンカルボン酸 4.03 g、カルボニルジイミダゾール 3.24 g およびジメチルホルムアミド 100 ml の混合物を 55 で 30 分間加熱し、0 に冷却し、アンモニアガスで飽和させた。25 に加温した後、得られた溶液を 45 分間攪拌し、50 で加熱し、蒸発させてジメチルホルムアミドを除去した。残留物を水と一緒に攪拌し、得られた固体を濾過し、水で洗浄し、乾燥させた。アセトンから再結晶して、灰色の固体を得た。融点 239 - 242 。

30

実施例 31

4 - [(3 - ブロモフェニル) アミノ] - 6,7 - ジメトキシ - 3 - キノリンカルボニトリル

0 で、4 - [(3 - ブロモフェニル) アミノ] - 6,7 - ジメトキシ - 3 - キノリンカルボキサミド 3.02 g、ピリジン 2.43 ml およびジクロロメタン 22.5 ml の攪拌混合物に無水トリフルオロ酢酸 3.18 ml を 3 分間添加した。該反応混合物を 25 に加温し、60 分間攪拌し、濃縮した。残留物をメタノール 38 ml に溶解した。得られた溶液を、25 で、5 N NaOH 15 ml で処理した。5 分後、該溶液を二酸化炭素で酸性化し、蒸発させてメタノールを除去した。残留物をジクロロメタン - 水に分配させた。有機層を水で洗浄し、乾燥させ、蒸発させて、白色固体を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶して得た。融点 224 - 228 。

40

実施例 32

2 - シアノ - 3 - ((3,4 - ジメトキシフェニル) アミノ) アクリル酸エチル

4 - アミノベラトロール 7.66 g、エトキシメチレンシアノ酢酸エチル 8.49 g およびトルエン 20 ml の混合物を 100 で 90 分間加熱した。トルエンを蒸発させて、固体を得た。融点 150 - 155 。

実施例 33

1,4 - ジヒドロ - 6,7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボニトリル

40 g のエチル 2 - シアノ - 3 - ((3,4 - ジメトキシフェニル) アミノ) アクリレートおよび 1.2 L の Dowtherm[®] (登録商標) の混合物を 10 時間還流し、冷却

50

し、ヘキサンで希釈した。得られた固体を濾過し、ヘキサンついでジクロロメタンで洗浄し、乾燥させた；融点 330 ~ 350 (dec)。

実施例 34

4 - クロロ - 6 , 7 - ジメトキシ - 3 - キノリンカルボニトリル

20 g の 1 , 4 - ジヒドロ - 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボニトリルおよび 87 ml のオキシ塩化リンの攪拌混合物を 2 時間還流し、冷却し、揮発性物質を自由に蒸発させた。残渣を、固形の炭酸ナトリウムを加えながら、水層が pH 8 になるまで、ジクロロメタン - 水と 0 にて攪拌した。有機層を分離し、水で洗浄し、乾燥させ、濃縮した。ジクロロメタンからの再結晶により固体を得た。融点 220 ~ 223 。

実施例 35

4 - [(3 - フルオロフェニル) アミノ] - 6 , 7 - ジメトキシ - 3 - キノリンカルボニトリル

1.00 g の 4 - クロロ - 6 , 7 - ジメトキシ - 3 - キノリンカルボニトリル、0.89 g の 3 - フルオロアニリン、0.32 ml のピリジンおよび 12 ml のエトキシエタノールの混合物を還流温度にて 4 時間攪拌した。混合物を冷却し、ジクロロメタンおよび水性重炭酸ナトリウムで分画した。有機層を水で洗浄し、乾燥させ、蒸発させた。残渣を酢酸エチルから再結晶し、固体を得た。融点 226 - 230 。

実施例 36

メチル 2 - (ジメチルアミノメチレンアミノ) ベンゾエート

0 にて 7.56 g のメチル アントラニレート の 50 ml のジメチルホルムアミド中攪拌溶液に、15 分で 5.6 ml のオキシ塩化リンを添加した。混合物を 55 にて 45 分間加熱し、0 に冷却し、ジクロロメタンで希釈した。混合物を 0 にて冷 1N NaOH をゆっくり添加することにより、pH 9 まで塩基性化した。ジクロロメタン層を分離し、水で洗浄し、乾燥させ、油にまで濃縮した。

実施例 37

1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボニトリル

1.03 g のメチル 2 - (ジメチルアミノメチレンアミノ) ベンゾエート、0.54 g のナトリウムメトキシド、1.04 ml のアセトニトリルおよび 10 ml のトルエンの攪拌混合物を 18 時間還流した。混合物を冷却し、水で処理し、希 HCl を添加して pH 3 とした。得られた固体を酢酸エチルで抽出した。抽出物を水で洗浄し、乾燥させ、蒸発させた。残渣をエタノールから再結晶し、固体を得た。融点 290 ~ 300 。

実施例 38

4 - (シクロヘキシルアミノ) - 6 , 7 - ジメトキシ - 3 - キノリンカルボニトリル

1.24 g (5 mmol) の 4 - クロロ - 6 , 7 - ジメトキシ - 3 - キノリンカルボニトリル、1.14 ml (0.99 g ; 10 mmol) のシクロヘキシルアミン、および 0.4 ml (0.39 g) のピリジンの 10 ml のメチルセルソルブ (celluosolve) 中溶液を油浴中 148 にて 3 時間還流した。反応物を 25 ml の飽和水性重炭酸ナトリウム中に注ぎ、得られた固体を濾過した。この固体を塩化メチレン中に溶解し、溶液をマグネソール (Magnesol) に通した。ヘキサンを濾液に添加し、この溶液をホットプレート上で結晶が形成するまで蒸発させた。冷却することにより、1.54 g の 4 - (シクロヘキシルアミノ) - 6 , 7 - ジメトキシ - 3 - キノリンカルボニトリルが得られた、融点 193 ~ 195 ；マス スペクトル (エレクトロスプレー、m/e) : M + H 312.1

実施例 39

4 - [(3 - ブロモフェニル) アミノ] - 6 , 7 - ジヒドロキシ - 3 - キノリンカルボニトリル

5.11 g の 4 - [(3 - ブロモフェニル) アミノ] - 6 , 7 - ジメトキシ - 3 - キノリンカルボニトリルおよび 30.74 g の塩酸ピリジンをよく混合し、ついで窒素下 207 にて 1 時間加熱した。冷却後、反応物を約 100 ml の水で処理し、固体を濾過した。この固体をメチル セルソルブで分解し、エーテルで洗浄して、3.00 g の 4 - [(3

10

20

30

40

50

- ブロモフェニル) アミノ] - 6, 7 - ジヒドロキシ - 3 - キノリンカルボニトリルを得た: マス スペクトル (エレクトロスプレー、 m/e): $M+H$ 356、358。

実施例 4 0

8 - [(3 - ブロモフェニル) アミノ] - [1, 3] - ジオキソロ[4, 5 - g] キノリン - 7 - カルボニトリル

2.17 g (6.09 mmol) の 4 - [(3 - ブロモフェニル) アミノ] - 6, 7 - ジヒドロキシ - 3 - キノリンカルボニトリル、0.59 ml (1.18 g; 9.14 mmol) のブロモクロロメタンおよび 2.98 g (9.14 mmol) の炭酸セシウムの 20 ml の N, N - ジメチルホルムアミド中混合物を、油浴中 111 にて 2 時間加熱し攪拌した。反応物を 75 ml の水中に注ぎ、50 ml の塩化メチレンで 4 回抽出した。10
合した塩化メチレン抽出物を水で数回洗浄した。この溶液を真空下油中に採り、これを酢酸エチル中に溶解した。この溶液を水、ついで塩水で繰り返し洗浄した。溶液を無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、固体を真空下に置き、0.95 g の 8 - [(3 - ブロモフェニル) アミノ] - [1, 3] - ジオキソロ[4, 5 - g] キノリン - 7 - カルボニトリルを得た。融点 201 ~ 205 : マス スペクトル (エレクトロスプレー、 m/e): $M+H$ 368.1、370.1。

実施例 4 1

4 - [(3 - クロロフェニル) アミノ] - 6, 7 - ジメトキシ - 3 - キノリンカルボニトリル

4 - クロロ - 6, 7 - ジメトキシ - 3 - キノリンカルボニトリル、0.51 g の 3 - クロ
ロアニリン、0.16 ml のピリジン、および 6 ml のエトキシエタノールの混合物を窒
素下、還流温度にて 6 時間攪拌した。混合物を冷却し、ジクロロメタンおよび水性重炭
酸ナトリウムで分画した。有機層を水で洗浄し、乾燥させ、蒸発させた。残渣を酢酸エチル
- ヘキサンから再結晶し、0.37 g の 4 - [(3 - クロロフェニル) アミノ] - 6, 7
- ジメトキシ - 3 - キノリンカルボニトリルを固体として得た。融点 214 ~ 217 。 20

実施例 4 2

4 - [(3 - トリフルオロメチルフェニル) アミノ] - 6, 7 - ジメトキシ - 3 - キノ
リンカルボニトリル

1.24 g の 4 - クロロ - 6, 7 - ジメトキシ - 3 - キノリンカルボニトリル、1.61
g の 3 - トリフルオロメチルアニリン、0.4 ml のピリジンおよび 15 ml のエトキシ
エタノールの混合物を窒素下、還流温度にて 5 時間攪拌した。混合物を冷却し、ジクロロ
メタンおよび水性重炭酸ナトリウムで分画した。有機層を水で洗浄し、乾燥させ、蒸発さ
せた。残渣を酢酸エチル - ヘキサンから再結晶し、1.34 g の 4 - [(3 - トリフルオ
ロメチルフェニル) アミノ] - 6, 7 - ジメトキシ - 3 - キノリンカルボニトリルを固体
として得た。融点 190 ~ 193 。 30

実施例 4 3

4 - [(3, 4 - ジメトキシフェニル) アミノ] - 6, 7 - ジメトキシ - 3 - キノリンカ
ルボニトリル

1.0 g の 4 - クロロ - 6, 7 - ジメトキシ - 3 - キノリンカルボニトリル、1.22 g
の 3, 4 - ジメトキシアニリン、0.32 ml のピリジンおよび 12 ml のエトキシエタ
ノールの混合物を窒素下、還流温度にて 5 時間攪拌した。混合物を冷却し、ジクロロメタ
ンおよび水性重炭酸ナトリウムで分画した。有機層を水で洗浄し、乾燥させ、蒸発させた
。残渣を酢酸エチルから再結晶し、0.96 g の 4 - [(3, 4 - ジメトキシフェニル)
アミノ] - 6, 7 - ジメトキシ - 3 - キノリンカルボニトリルを固体として得た。融点 2
30 ~ 240 。 40

実施例 4 4

4 - [(メチルフェニル) アミノ] - 6, 7 - ジメトキシ - 3 - キノリンカルボニトリル

0.86 g の 4 - クロロ - 6, 7 - ジメトキシ - 3 - キノリンカルボニトリル、0.86
g の N - メチルアニリン、0.32 ml のピリジンおよび 12 ml のエトキシエタノール
の混合物を窒素下、還流温度にて 24 時間攪拌した。混合物を冷却し、ジクロロメタンお
 50

よび水性重炭酸ナトリウムで分画した。有機層を水で洗浄し、乾燥させ、蒸発させた。残渣を酢酸エチル - ヘキサンから再結晶し、0.54 gの4 - [(メチルフェニル)アミノ] - 6, 7 - ジメトキシ - 3 - キノリンカルボニトリルを固体として得た。融点137 ~ 141。

実施例 4 5

4 - [(3 - シアノフェニル)アミノ] - 6, 7 - ジメトキシ - 3 - キノリンカルボニトリル

0.5 gの4 - クロロ - 6, 7 - ジメトキシ - 3 - キノリンカルボニトリル、0.47 gの3 - アミノベンゾニトリル、0.16 mlのピリジンおよび12 mlのエトキシエタノールの混合物を窒素下、還流温度にて22時間攪拌した。混合物を冷却し、ジクロロメタンおよび水性重炭酸ナトリウムで分画した。有機層を水で洗浄し、乾燥させ、蒸発させた。残渣を酢酸エチル - ヘキサンから再結晶し、0.59 gの4 - [(3 - シアノフェニル)アミノ] - 6, 7 - ジメトキシ - 3 - キノリンカルボニトリルを固体として得た。融点285 ~ 288。

10

実施例 4 6

4 - [(4 - フルオロフェニル)アミノ] - 6, 7 - ジメトキシ - 3 - キノリンカルボニトリル

0.5 gの4 - クロロ - 6, 7 - ジメトキシ - 3 - キノリンカルボニトリル、0.44 gの4 - フルオロアニリン、0.16 mlのピリジンおよび6 mlのエトキシエタノールの混合物を窒素下、還流温度にて4時間攪拌した。混合物を冷却し、ジクロロメタンおよび水性重炭酸ナトリウムで分画した。有機層を水で洗浄し、乾燥させ、蒸発させた。残渣を酢酸エチルから再結晶し、0.59 gの4 - [(4 - フルオロフェニル)アミノ] - 6, 7 - ジメトキシ - 3 - キノリンカルボニトリルを固体として得た。融点282 ~ 285。

20

実施例 4 7

4 - [(3 - ブロモフェニル)アミノ] - 6, 7 - ジエトキシ - 3 - キノリンカルボニトリル

0.36 gの4 - [(3 - ブロモフェニル)アミノ] - 6, 7 - ジヒドロキシ - 3 - キノリンカルボニトリル、0.32 mlのヨウ化エチルおよび0.55 gの炭酸カリウムの4 mlのジメチルスルホキシド中混合物を、油浴中、加熱しながら3時間攪拌した。溶媒のほとんどを減圧下除去した。混合物を酢酸エチルおよび水と混合した。有機層を水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させた。溶媒を除去し、酢酸エチルからの再結晶後、0.23 gの4 - [(3 - ブロモフェニル)アミノ] - 6, 7 - ジメトキシ - 3 - キノリンカルボニトリルを得た。融点173 ~ 175。

30

実施例 4 8

4 - [(3 - (ヒドロキシメチル)フェニル)アミノ] - 6, 7 - ジメトキシ - 3 - キノリンカルボニトリル

1.0 gの4 - クロロ - 6, 7 - ジメトキシ - 3 - キノリンカルボニトリル、0.98 gの3 - アミノベンジルアルコール、0.32 mlのピリジンおよび12 mlのエトキシエタノールの混合物を窒素下、還流温度にて3時間攪拌した。混合物を冷却し、ジクロロメタンおよび水性重炭酸ナトリウムで分画した。有機層を水で洗浄し、乾燥させ、蒸発させた。残渣を熱メタノールで洗浄し、1.16 gの4 - [(3 - (ヒドロキシメチル)フェニル)アミノ] - 6, 7 - ジメトキシ - 3 - キノリンカルボニトリルを固体として得た。融点250 ~ 255。

40

実施例 4 9

4 - (3 - ブロモフェノキシ) - 6, 7 - ジメトキシ - 3 - キノリンカルボニトリル

0.16 gの88% KOHおよび1.73 gの3 - ブロモフェノールの混合物を、50にて0.50 gの4 - クロロ - 6, 7 - ジメトキシ - 3 - キノリンカルボニトリルと処理した。得られた混合物を30分間170に加熱し、冷却し、0にて40 mlの0.1N NaOHと処理した。得られた固体を濾過し、水で洗浄し、塩化メチレン中に溶解

50

した。溶液を 0.5 N NaOH および水で洗浄し、乾燥させ、濃縮した。得られた固体を塩化メチレン - ヘキサンから再結晶し、4 - (3 - ブロモフェノキシ) - 6, 7 - ジメトキシ - 3 - キノリンカルボニトリルを白色固体として得た。融点 187 ~ 190。

実施例 5 0

4 - [(4 - ブロモフェニル)スルファニル] - 6, 7 - ジメトキシ - 3 - キノリンカルボニトリル

1.89 g の 4 - ブロモチオフェノールに 25 にてアルゴン下、0.16 g の 88 % KOH を添加した。得られた混合物を 85 にて 15 分間加熱し、0.50 g の 4 - クロロ - 6, 7 - ジメトキシ - 3 - キノリンカルボニトリルで処理し、140 にて 1 時間、160 にて 15 分間、加熱した。混合物を冷却し、0 にて 40 ml の 0.1 N NaOH と攪拌した。得られた固体を濾過し、水で洗浄し、塩化メチレン中に溶解した。溶液を 0.2 N NaOH および水で洗浄し、乾燥させ、濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルから再結晶し、4 - [(3 - ブロモフェニル)スルファニル] - 6, 7 - ジメトキシ - 3 - キノリンカルボニトリルをオフ - ホワイト色の固体として得た。融点 173 ~ 175。

実施例 5 1

N - [4 - [(3 - ブロモフェニル)アミノ] - 3 - シアノ - 6 - キノリニル] - 3 (E) - クロロ - 2 - プロペンアミド

および

実施例 5 2

N - [4 - [(3 - ブロモフェニル)アミノ] - 3 - シアノ - 6 - キノリニル] - 3 (Z) - クロロ - 2 - プロペンアミド

3 g (28.2 mmol) のシス - 3 - クロロアクリル酸および 3.3 ml (37.5 mmol) の塩化オキサリルの、1 滴のジメチルホルムアミドを含む 30 ml の塩化メチレン中混合物を 2.5 時間攪拌した。溶媒を除去し、シスおよびトランス異性体の混合物として酸クロライドを得た。

0.5 g (1.5 mmol) の 6 - アミノ - 4 - [(3 - ブロモフェニル)アミノ] - 3 - キノリンカルボニトリルおよび 0.24 g (1.8 mmol) の N, N - ジイソプロピルエチルアミンの、5 ml テトラヒドロフラン中溶液に、0 にて窒素下、攪拌しながら、0.21 g (1.7 mmol) の 3 - クロロアクリロイルクロライドの異性体混合物を 4 分にわたり加えた。0 にて 40 分後、溶液をエーテルで希釈した。固体を集め、テトラヒドロフランおよび酢酸エチルの混合物中に溶解した。混合物を塩水で洗浄し、ついで硫酸マグネシウム上で乾燥させた。溶媒を除去した。残渣をシリカゲル上クロマトグラフィに付し、クロロホルム - 酢酸エチルで溶出した。2 つの生成物が得られた。極性のより少ない生成物は、N - [4 - [(3 - ブロモフェニル)アミノ] - 3 - シアノ - 6 - キノリニル] - 3 (E) - クロロ - 2 - プロペンアミドであった：マス スペクトル (エレクトロスプレー、m/e) : M + H 424.9、427.0。より極性のある生成物は、N - [4 - [(3 - ブロモフェニル)アミノ] - 3 - シアノ - 6 - キノリニル] - 3 (Z) - クロロ - 2 - プロペンアミドであった：マス スペクトル (エレクトロスプレー、m/e) : M + H 425.0、427.0。

実施例 5 3

N - [4 - [(3 - ブロモフェニル)アミノ] - 3 - シアノ - 6 - キノリニル] - 2 - メチル - 2 - プロペンアミド

0.5 g (1.48 mmol) の 6 - アミノ - 4 - [(3 - ブロモフェニル)アミノ] - 3 - キノリンカルボニトリルおよび 0.194 g (1.92 mmol) のトリエチルアミンの 6 ml テトラヒドロフラン中溶液に、0 にて窒素下、攪拌しながら、0.21 g (1.92 mmol) の 2 - メチルアクリロイルクロライドを 10 分にわたり加えた。溶液を室温にて一晩攪拌した。混合物を水中に注いだ。固体を集め、空気乾燥させた。固体を沸騰酢酸エチルで洗浄し、空気乾燥させ、0.32 g の N - [4 - [(3 - ブロモフェニル)アミノ] - 3 - シアノ - 6 - キノリニル] - 2 - メチル - 2 - プロペンアミドを得

10

20

30

40

50

た：マス スペクトル（エレクトロスプレー、 m/e ）： $M+H$ 407、409。

実施例 5 4

N - [4 - [(3 , 4 - ジブロモフェニル) アミノ] - 3 - シアノ - 6 - キノリニル] - 2 - プロペンアミド

0.75 g (1.79 mmol) の 6 - アミノ - 4 - [(3 , 4 - ジブロモフェニル) アミノ] - 3 - キノリンカルボニトリルおよび 0.22 g (2.15 mmol) のトリエチルアミンの 10 ml テトラヒドロフラン中溶液に、0.195 g (2.15 mmol) のアクリロイルクロライドを滴下した。25 にて一晩攪拌後、揮発性物質を除去し、残渣を水中でスラリーとし、固体を回収した。粗生成物を沸騰酢酸エチルで洗浄し、真空下乾燥させ (50)、0.609 g の茶色固体を得た：高分離マス スペクトル (m/e)： $M+H$ 407.9457。

10

実施例 5 5

N - [4 - [(5 - ブロモ - 3 - ピリジニル) アミノ] - 6 , 7 - ジメトキシ - 3 - キノリンカルボニトリル

249 mg (1 mmol) の 3 - シアノ - 4 - クロロ - 6 , 7 - ジメトキシキノリン、346 mg (2 mmol) の 3 - アミノ - 5 - ブロモピリジンおよび 20 mg (約 0.1 mmol) の p - トルエンスルホン酸一水和物の 5 ml の 2 - メトキシエタノール中混合物を攪拌し、油浴中で 153 にて 7 時間還流した。室温まで一晩冷却後、固体を濾過し、エタノールついでエーテルで洗浄し、287 mg (74.5%) の N - [4 - [(5 - ブロモ - 3 - ピリジニル) アミノ] - 6 , 7 - ジメトキシ - 3 - キノリンカルボニトリルを得た。これは 272 ~ 275 で融解した。マス スペクトル (エレクトロスプレー、 m/e)： $M+H$ = 384.9、386.8。

20

実施例 5 6

4 - [(3 - ブロモフェニル) アミノ] - 6 , 7 - ビス (メトキシメトキシ) - 3 - キノリンカルボニトリル

0.36 g の 4 - [(3 - ブロモフェニル) アミノ] - 6 , 7 - ジヒドロキシ - 3 - キノリンカルボニトリル、0.30 ml の 2 - クロロメチルメチルエーテルおよび 0.55 g の炭酸カリウムの 4 ml ジメチルホルムアミド中混合物を、0 にて 6 時間攪拌した。溶媒のほとんどを減圧下除去した。混合物を酢酸エチルおよび水と混合し、pH を希塩酸で 8 に調整した。有機層を水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させた。溶媒を除去し、4 - [(3 - ブロモフェニル) アミノ] - 6 , 7 - ビス (メトキシメトキシ) - 3 - キノリンカルボニトリルを得て、これをシリカゲル上クロマトグラフィーにより精製した。マス スペクトル (エレクトロスプレー、 m/e)： $M+H$ 356、358。

30

実施例 5 7

N - [4 - [(3 - ブロモフェニル) アミノ] - 3 - シアノ - 6 - キノリニル] - 4 - ヒドロキシ - 2 - ブチンアミド

イソブチルクロロホルメート (0.214 g、1.57 mmol) および N - メチルモルホリン (0.190 g、1.88 mmol) を 0.336 g (1.57 mmol) の 4 - (tert - ブチル - ジメチル - シラニルオキシ) - 2 - ブチノイック酸の 15 ml テトラヒドロフラン中氷冷溶液に N_2 下に添加した。30 分間攪拌後、ガラスウールで栓をした滴下漏斗に移し、0.4 g (1.18 mmol) の 6 - アミノ - 4 - [(3 - ブロモフェニル) アミノ] - 3 - キノリンカルボニトリルの 3 ml のテトラヒドロフランおよび 1.5 ml のピリジン中溶液に滴下した。混合物を 25 にて 1 時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチル中に注ぎ、飽和重炭酸ナトリウムおよび塩水で洗浄した。生成物を回収し、フラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 60% 酢酸エチル) で精製し、0.220 g の N - [4 - [(3 - ブロモフェニル) アミノ] - 3 - シアノ - 6 - キノリニル] - 4 - (tert - ブチル - ジメチルシラニルオキシ) - 2 - ブチンアミドを黄色固体として得た (35%)；ESMS m/z 535.1 ($M+H^+$)；融点 (dec) 。

40

N - [4 - (3 - ブロモフェニル) アミノ] - 3 - シアノ - 6 - キノリニル] - 4 - (t

50

ert - ブチル - ジメチル - シラニルオキシ) - 2 - ブチンアミド (0.120 g、0.224 mmol) を 25 ml 溶液 (酢酸：テトラヒドロフラン：水 = 3 : 1 : 1) 中に溶解し、25 にて一晚攪拌した。反応物を酢酸エチル中に注ぎ、飽和重炭酸ナトリウムおよび塩水で洗浄した。生成物を回収し、酢酸エチルで洗浄し、真空下乾燥させ、0.085 g の黄色固体を得た (90%) ; E S M S m/z 421.2 ($M + H^+$) ; 融点 253 ~ 254 (dec)。

実施例 58

N - [4 - [(3 - ブロモフェニル) アミノ] - 3 - シアノ - 6 - キノリニル] - 4 - モルホリノ - 2 - ブチンアミド

イソブチルククロホルメート (0.161 g、1.18 mmol) および N - メチルモルホリン (0.150 g、1.48 mmol) を 0.250 g (1.48 mmol) の 4 - モルホリノ - 2 - ブチノイック酸の 10 ml テトラヒドロフラン中氷冷溶液に N_2 下に添加した。30 分間攪拌後、0.250 g (0.74 mmol) の 6 - アミノ - 4 - [(3 - ブロモフェニル) アミノ] - 3 - キノリンカルボニトリルの 8 ml のピリジン中溶液を添加し、混合物を 0 にて 2 時間攪拌した。反応物を氷水でクエンチし、ついで飽和重炭酸ナトリウムおよび塩水中に注いだ。生成物を回収し、酢酸エチルで洗浄し、真空下乾燥させ、0.096 g (27%) の黄色固体を得た ; E S M S m/z 490.1 ($M + H^+$) ; 融点 112 ~ 115 (dec)。

実施例 59

N - [4 - [(3 - ブロモフェニル) アミノ] - 3 - シアノ - 6 - キノリニル] - 4 - ジメチルアミノ - 2 - ブチンアミド

イソブチルククロホルメート (0.260 g、1.91 mmol) および N - メチルモルホリン (0.594 g、5.88 mmol) を 0.370 g (2.94 mmol) の 4 - ジメチルアミノ - 2 - ブチノイック酸の 50 ml テトラヒドロフラン中氷冷溶液に N_2 下に添加した。30 分間攪拌後、0.500 g (1.47 mmol) の 6 - アミノ - 4 - [(3 - ブロモフェニル) アミノ] - 3 - キノリンカルボニトリルの 10 ml のピリジン中溶液を添加し、混合物を 0 にて 2 時間攪拌した。反応物を氷水でクエンチし、ついで飽和重炭酸ナトリウムおよび塩水中に注いだ。生成物を回収し、酢酸エチルで洗浄し、真空下乾燥させ、0.144 g (21%) の黄色固体を得た ; E S M S m/z 448.0 ($M + H^+$) ; 融点 114 ~ 118 。

実施例 60

N - [4 - [(3 - ブロモフェニル) アミノ] - 3 - シアノ - 6 - キノリニル] - 4 - メトキシ - 2 - ブチンアミド

イソブチルククロホルメート (0.410 g、3.0 mmol) および N - メチルモルホリン (0.910 g、9.0 mmol) を 0.680 g (6.0 mmol) の 4 - メトキシ - 2 - ブチノイック酸の 20 ml テトラヒドロフラン中氷冷溶液に N_2 下に添加した。30 分間攪拌後、0.500 g (1.47 mmol) の 6 - アミノ - 4 - [(3 - ブロモフェニル) アミノ] - 3 - キノリンカルボニトリルの 10 ml のピリジン中溶液を添加し、混合物を 0 にて 2 時間攪拌した。反応物を氷水でクエンチし、ついで飽和重炭酸ナトリウムおよび塩水中に注いだ。生成物を回収し、酢酸エチルで洗浄し、真空下乾燥させ、0.200 g (35%) の黄色固体を得た ; E S M S m/z 435.1 ($M + H^+$) ; 融点 198 ~ 202 (dec)。

実施例 61

4 - (3 - ブロモフェニルメチルアミノ) - 6 , 7 - ジエトキシ - 3 - キノリンカルボニトリル

4 - ククロ - 6 , 7 - ジエトキシ - 3 - キノリンカルボニトリル (0.69 g、2.5 mmol)、3 - ブロモベンジルアミン (0.78 g、3.5 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (1.05 ml、6.0 mmol) および 7.5 ml のエトキシエタノールの攪拌混合物を 4 時間還流し、冷却し、0.4 g の炭酸カリウムを含むヘキサンおよび水の混合物と、3 時間攪拌した。得られた固体を濾過し、水で洗浄し、乾燥させた。アセト

10

20

30

40

50

ン - ヘキサンから再結晶し、0.73 g のオフ - ホワイト色の固体を得た。融点 156 ~ 159 。

実施例 6 2

4 - (3 - フェニルメチルアミノ) - 6 , 7 - ジエトキシ - 3 - キノリンカルボニトリル

実施例 6 1 の方法において、4 - クロロ - 6 , 7 - ジエトキシ - 3 - キノリンカルボニトリルとベンジルアミンとの反応により、表記化合物をオフ - ホワイト色の固体として得た。融点 150 ~ 153 。

実施例 6 3

4 - (3 , 4 - ジメトキシフェニルメチルアミノ) - 6 , 7 - ジエトキシ - 3 - キノリンカルボニトリル

実施例 6 1 の方法において、4 - クロロ - 6 , 7 - ジエトキシ - 3 - キノリンカルボニトリルと 3 , 4 - ジメトキシベンジルアミンとの反応により、表記化合物を黄褐色の固体として得た。融点 200 ~ 204 。

実施例 6 4

4 - (3 , 4 - ジクロロフェニルメチルアミノ) - 6 , 7 - ジエトキシ - 3 - キノリンカルボニトリル

実施例 6 1 の方法において、4 - クロロ - 6 , 7 - ジエトキシ - 3 - キノリンカルボニトリルと 3 , 4 - ジクロロベンジルアミンとの反応により、表記化合物を黄褐色の固体として得た。融点 163 ~ 165 。

実施例 6 5

4 - メトキシ - ブト - 2 - エノイックアシッド [4 - (3 - ブロモ - フェニルアミノ) - 3 - シアノ - キノリン - 6 - イル] - アミド

1.0 g (2.95 mmol) の 6 - アミノ - 4 - [(3 - ブロモフェニル) アミノ] - 3 - キノリンカルボニトリルおよび 0.57 g (4.42 mmol) のジイソプロピルエチルアミンの溶液に、0 にて攪拌しながら、0.43 g (3.24 mmol) の 4 - メトキシクロトニルクロライドを添加した。0 にて 1.5 時間後、混合物を重炭酸アトリウム飽和溶液中に注ぎ、ついで酢酸エチルで抽出した。有機溶液を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、溶媒を除去した。残渣を 1 - ブタノールから再結晶し、1.3 g の 4 - メトキシ - ブト - 2 - エノイックアシッド [4 - (3 - ブロモ - フェニルアミノ) - 3 - シアノ - キノリン - 6 - イル] - アミドを黄色固体として得た：マス スペクトル (エレクトロスプレー、m/e) : M + H 436.4、438.9。

実施例 6 6

4 - (3 - クロロ - プロポキシ) - 5 - メトキシ - 安息香酸メチルエステル

102.4 g (411.7 mmol) の 3 - クロロプロピル p - トルエンスルホネート、75 g (411.7 mmol) の 4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシ - 安息香酸メチルエステル、75.7 g (547.5 mmol) の炭酸カリウムおよび 1.66 g (4.1 mmol) のメチル - トリカプリルアンモニウムクロライドの 900 ml アセトン中混合物を、還流下、18 時間迅速に攪拌した。混合物を濾過し、溶媒を除去し、クロロホルム - ヘキサン混合物から再結晶後、106 g の表記化合物を得た。

実施例 6 7

4 - (2 - クロロ - エトキシ) - 5 - メトキシ - 安息香酸メチルエステル

上記と同じ方法を用いて、77 g の 4 - ヒドロキシ - 5 - メトキシ - 安息香酸メチルエステル、99.2 g の 2 - クロロエチル p - トルエンスルホネート、77.7 g の炭酸カリウムおよび 1.7 g (4.1 mmol) のメチル - トリカプリルアンモニウムクロライドを 91.6 g の表記化合物に変換した：マス スペクトル (エレクトロスプレー、m/e) : M + H 245.0。

実施例 6 8

4 - (3 - クロロ - プロポキシ) - 5 - メトキシ - 2 - ニトロ - 安息香酸メチルエステル

100 g (386.5 mmol) の 4 - (3 - クロロ - プロポキシ) - 5 - メトキシ - 安息香酸メチルエステルの 300 ml 酢酸中溶液に 100 ml の 70 % 硝酸を滴下した。混

10

20

30

40

50

合物を50 に1時間加熱し、ついで氷水中に注いだ。混合物をクロロホルムで抽出した。有機溶液を希水酸化ナトリウムで洗浄し、ついで硫酸マグネシウム上で乾燥させた。溶媒を除去した。エーテルを添加し、混合物を固体が沈殿するまで攪拌した。固体を回収し、濾過して、98 gの4-(3-クロロ-プロポキシ)-5-メトキシ-2-ニトロ-安息香酸メチルエステルを白色結晶として得た：マス スペクトル(エレクトロスプレー、 m/e)： $M+H$ 303.8； $2M+NH_4$ 623.9。

実施例69

4-(2-クロロ-エトキシ)-5-メトキシ-2-ニトロ-安息香酸メチルエステル
上記と同じ方法を用いて、85 gの4-(2-クロロ-エトキシ)-5-メトキシ-安息香酸メチルエステルをニトロ化し、72 gの表記化合物を得た：マス スペクトル(エレクトロスプレー、 m/e)： $2M+NH_4$ 595.89。

10

実施例70

2-アミノ-4-(3-クロロ-プロポキシ)-5-メトキシ-安息香酸メチルエステル
91 g(299.6 mmol)の4-(3-クロロ-プロポキシ)-5-メトキシ-2-ニトロ-安息香酸メチルエステルおよび55.2 g(988.8 mmol)の鉄の混合物を、60.1 gのアンモニウムクロライド、500 mlの水および1300 mlのメタノールを含む混合物中、還流下5.5時間、機械的に攪拌した。混合物を濃縮し、酢酸エチルと混合した。有機溶液を水および飽和重炭酸ナトリウムで洗浄した。溶液を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、シリカゲルの短いカラムを通して濾過した。溶媒を除去し、残渣を300 mlのエーテル-ヘキサン 2：1と混合した。放置後、73.9 gの表記化合物を桃色固体として得た：マス スペクトル(エレクトロスプレー、 m/e)： $2M-HCl+H$ 511.0； $M+H$ 273.8。

20

実施例71

2-アミノ-4-(2-クロロ-エトキシ)-5-メトキシ-安息香酸メチルエステル
68.2 g(235.4 mmol)の4-(2-クロロ-エトキシ)-5-メトキシ-2-ニトロ-安息香酸メチルエステルおよび52.6 g(941.8 mmol)の鉄の混合物を、62.9 gのアンモニウムクロライド、393 mlの水および1021 mlのメタノールを含む混合物中、還流下15時間、機械的に攪拌した。混合物を濃縮し、酢酸エチルと混合した。有機溶液を水および飽和重炭酸ナトリウムで洗浄した。溶液を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、シリカゲルの短いカラムを通して濾過した。溶液を200 mlにまで濃縮し、250 mlの熱ヘキサンで希釈した。放置後、47.7 gの表記化合物を固体として得た：マス スペクトル(エレクトロスプレー、 m/e)： $M+H$ 259.8。

30

実施例72

7-(2-クロロ-エトキシ)-4-ヒドロキシ-6-メトキシ-キノリン-3-カルボニトリル

25 g(96.3 mmol)の2-アミノ-4-(2-クロロ-エトキシ)-5-メトキシ安息香酸メチルエステルおよび17.2 g(144.4 mmol)のジメチルホルムアミド ジメチルアセタールの混合物を1.5時間加熱して還流した。過剰の試薬を減圧下除去し、30.3 gの残渣が残り、これを350 mlのテトラヒドロフラン中に溶解した。

40

分離フラスコ中、80.9 mlのヘキサン中2.5 M n-ブチルリチウムの300 mlテトラヒドロフラン中攪拌溶液に、8.3 g(202.1 mmol)のアセトニトリルを40分にわたり滴下した。30分後、アミジンの上記溶液を45分にわたり-78 にて滴下した。1時間後、27.5 mlの酢酸を添加し、混合物を室温に加温した。溶媒を除去し、水を添加した。固体を濾過により回収し、水およびエーテルで洗浄した。真空下乾燥後、18.5 gの表記化合物を黄褐色粉末として得た：マス スペクトル(エレクトロスプレー、 m/e)： $M+H$ 278.8。

実施例73

7-(3-クロロ-プロポキシ)-4-ヒドロキシ-6-メトキシ-キノリン-3-カルボニトリル

50

上記の方法を用いて、6.01 gの対応するアミジン、1.58 gのアセトニトリルおよび15.35 mlのn-ブチルリチウム溶液から開始して、3.7 gの表記化合物を黄褐色粉末として得た：マス スペクトル（エレクトロスプレー、m/e）：M+H 292.8；2M+H 584.2。

実施例 7 4

7 - (3 - クロロ - プロポキシ) - 4 - クロロ - 6 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボニトリル

3.5 g (12 mmol) の 7 - (3 - クロロ - プロポキシ) - 4 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボニトリルおよび28 mlのオキシ塩化リンの混合物を1.5時間還流した。過剰の試薬を減圧下除去した。残渣を氷冷希水酸化ナトリウムおよび酢酸エチルと混合した。混合物を酢酸エチルおよびテトラヒドロフランの組み合わせて抽出した。合した抽出物を重炭酸ナトリウムの飽和溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、シリカゲルの短いカラムを通して濾過した。溶媒を除去し、3.2 gの表記化合物を桃色固体として得て、これをさらに精製して用いた。

10

実施例 7 5

7 - (3 - クロロ - エトキシ) - 4 - クロロ - 6 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボニトリル

8 g (28.7 mmol) の 7 - (3 - クロロ - エトキシ) - 4 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボニトリルおよび18.2 g (143.5 mmol) の塩化オキサリルの0.26 gのジメチルホルムアミドを含む80 mlの塩化メチレン中溶液を還流下2.5時間攪拌した。溶媒を除去した。残渣を冷希水酸化ナトリウムと混合し、酢酸エチルおよびテトラヒドロフランで数回抽出した。合した抽出物を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、溶液を短いシリカゲルカラムを通して濾過した。溶媒を除去し、6.0 gの表記化合物をオフ - ホワイト色固体として得て、これをさらに精製することなく用いた。

20

実施例 7 6

4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニルアミノ) - 7 - (3 - クロロ - プロポキシ) - 6 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボニトリル

3.1 g (9.96 mmol) の 7 - (3 - クロロ - プロポキシ) - 4 - クロロ - 6 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボニトリル、1.6 g (10.96 mmol) の 4 - クロロ - 2 - フルオロ - アニリンおよび1.2 g (10 mmol) の塩酸ピリジンの31 mlの2 - エトキシエタノール中混合物を還流下1.5時間攪拌した。混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機溶液を乾燥させ、溶媒を除去した。残渣をシリカゲルカラム上、クロロホルム - エーテル混合物で溶出して精製し、表記化合物を2.88 gのオフ - ホワイト色固体粉末として得た：マス スペクトル（エレクトロスプレー、m/e）：M+H 419.7。

30

実施例 7 7

7 - (2 - クロロ - エトキシ) - 4 - (3 - ヒドロキシ - 4 - メチル - フェニルアミノ) - 6 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボニトリル

上記の方法を用いて、31 mlの2 - エトキシエタノール中の3 gの7 - (2 - クロロ - エトキシ) - 4 - クロロ - 6 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボニトリル、1.33 gの3 - ヒドロキシ - 4 - メチル - アニリン、および1.2 gの塩酸ピリジンから開始して、2.6 gの表記化合物を結晶性固体として得た：マス スペクトル（エレクトロスプレー、m/e）：M+H 383.9。

40

実施例 7 8

4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - 5 - ヒドロキシ - フェニルアミノ) - 7 - (3 - クロロ - プロポキシ) - 6 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボニトリル

上記の方法を用いて、30 mlの2 - エトキシエタノール中の3 gの7 - (3 - クロロ - プロポキシ) - 4 - クロロ - 6 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボニトリル、2.35 gの4 - クロロ - 2 - フルオロ - 5 - ヒドロキシアニリンのメチルカーボネート、および1.1 gの塩酸ピリジンから開始して、1.7 gの表記化合物を結晶性固体として得た：マ

50

ス スペクトル (エレクトロスプレー、 m/e) : $M+H$ 435.8、437.8。

実施例 79

4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - 5 - ヒドロキシ - フェニルアミノ) - 7 - (2 - クロロ - エトキシ) - 6 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボニトリル

上記の方法を用いて、31 ml の 2 - エトキシエタノール中の 3 g の 7 - (2 - クロロ - エトキシ) - 4 - クロロ - 6 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボニトリル、2.46 g の 4 - クロロ - 2 - フルオロ - 5 - ヒドロキシアニリンのメチルカーボネート、および 1.18 g の塩酸ピリジンから開始して、2.2 g の表記化合物を黄褐色固体として得た：マス スペクトル (エレクトロスプレー、 m/e) : $M+H$ 421.9。

実施例 80

4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニルアミノ) - 7 - (3 - ジメチルアミノプロポキシ) - 6 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボニトリル

1 g (2.38 mmol) の 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニルアミノ) - 7 - (3 - クロロプロポキシ) - 6 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボニトリルおよび 17.85 ml の 2 M ジメチルアミン中の 0.07 g のヨウ化ナトリウムのテトラヒドロフラン中混合物を、シールをしたチューブ中に置き、125 に 3.5 時間加熱した。溶媒を除去し、残渣を温酢酸エチルおよび飽和重炭酸ナトリウム溶液と混合した。有機層を分離し、硫酸マグネシウム上で乾燥させた。溶媒を除去し、エーテルを添加した。放置後、結晶が沈殿し、0.93 g の表記化合物を白色固体として得た：マス スペクトル (エレクトロスプレー、 m/e) : $M+H$ 428.9。

実施例 81

4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニルアミノ) - 6 - メトキシ - 7 - (3 - モルホリン - 4 - イル - プロポキシ) - キノリン - 3 - カルボニトリル

1 g (2.38 mmol) の 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニルアミノ) - 7 - (3 - クロロプロポキシ) - 6 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボニトリル、3.1 g (35.7 mmol) のモルホリン、および 0.07 g のヨウ化ナトリウムの 20 ml のエチレングリコールジメチルエーテル中混合物を、7 時間還流した。溶媒を除去し、残渣を温酢酸エチルおよび飽和重炭酸ナトリウム溶液と混合した。有機層を分離し、硫酸マグネシウム上で乾燥させた。溶媒を除去し、エーテル - ヘキサンを添加した。放置後、結晶が沈殿し、1.1 g の表記化合物をオフ - ホワイト色固体として得た：マス スペクトル (エレクトロスプレー、 m/e) : $M+H$ 470.9。

実施例 82

7 - (2 - ジメチルアミノ - エトキシ) - 4 - (3 - ヒドロキシ - 4 - メチル - フェニルアミノ) - 6 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボニトリル

1 g (2.38 mmol) の 7 - (2 - クロロ - エトキシ) - 4 - (3 - ヒドロキシ - 4 - メチル - フェニルアミノ) - 6 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボニトリルおよび 19.5 ml の 2 M ジメチルアミン中の 0.078 g のヨウ化ナトリウムのテトラヒドロフラン中混合物を、シールをしたチューブ中に置き、125 に 14 時間加熱した。溶媒を除去し、残渣を温酢酸エチルおよび飽和重炭酸ナトリウム溶液と混合した。有機層を分離し、硫酸マグネシウム上で乾燥させた。溶媒を除去し、残渣をシリカゲル上クロマトグラフィに付し酢酸エチル - メタノール - トリエチルアミン 70 : 30 : 2.5 で溶出し、0.89 g の表記化合物を明黄色固体として得た：マス スペクトル (エレクトロスプレー、 m/e) : $M+H$ 393.0 ; $(M+2H)^{+2}$ 196.9。

実施例 83

4 - (3 - ヒドロキシ - 4 - メチル - フェニルアミノ) - 6 - メトキシ - 7 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - キノリン - 3 - カルボニトリル

1 g (2.38 mmol) の 7 - (2 - クロロ - エトキシ) - 4 - (3 - ヒドロキシ - 4 - メチル - フェニルアミノ) - 6 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボニトリル、3.4 g (39 mmol) のモルホリン、および 0.08 g のヨウ化エチルの 22 ml のエチレングリコールジメチルエーテル中混合物を、34 時間還流した。溶媒を除去し、残渣を温

10

20

30

40

50

酢酸エチルおよび飽和重炭酸ナトリウム溶液と混合した。有機層を分離し、硫酸マグネシウム上で乾燥させた。溶媒を除去し、残渣をシリカゲル上クロマトグラフィーに付し酢酸エチル - メタノール - トリエチルアミン 70 : 30 : 2.5 で溶出し、1.05 g の表記化合物を明橙色固体として得た：マス スペクトル (エレクトロスプレー、m/e) : M + H 435.0 ; (M + 2H)⁺ 218.0。

実施例 8 4

4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - 5 - ヒドロキシ - フェニルアミノ) - 7 - (3 - ジメチルアミノプロポキシ) - 6 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボニトリル

0.8 g (1.83 mmol) の 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - 5 - ヒドロキシ - フェニルアミノ) - 7 - (3 - クロロ - プロポキシ) - 6 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボニトリルおよび 15.6 ml の 2 M ジメチルアミン中の 0.055 g のヨウ化ナトリウムのテトラヒドロフラン中混合物を、シールをしたチューブ中に置き、125 に 2.5 時間加熱した。溶媒を除去し、残渣を温酢酸エチルおよび飽和重炭酸ナトリウム溶液と混合した。有機層を分離し、硫酸マグネシウム上で乾燥させた。溶媒を除去し、残渣を酢酸エチル - エーテルで処理し、固体を沈殿させ、0.51 g の表記化合物をオフ - ホワイト色固体として得た：マス スペクトル (エレクトロスプレー、m/e) : M + H 445.0 ; (M + 2H)⁺ 243.4。

実施例 8 5

4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - 5 - ヒドロキシ - フェニルアミノ) - 6 - メトキシ - 7 - (3 - モルホリン - 4 - イル - プロポキシ) - キノリン - 3 - カルボニトリル

0.8 g (1.83 mmol) の 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - 5 - ヒドロキシ - フェニルアミノ) - 7 - (3 - クロロプロポキシ) - 6 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボニトリル、2.4 g (27.5 mmol) のモルホリン、および 0.11 g のヨウ化ナトリウムの 15 ml のエチレングリコールジメチルエーテル中混合物を、7 時間還流した。溶媒を除去し、残渣を温酢酸エチルおよび飽和重炭酸ナトリウム溶液と混合した。有機層を分離し、硫酸マグネシウム上で乾燥させた。溶媒を除去し、残渣を酢酸エチル - 四塩化炭素から再結晶し、0.63 g の表記化合物を明黄褐色固体として得た：マス スペクトル (エレクトロスプレー、m/e) : M + H 487.0 ; (M + 2H)⁺ 243.9。

実施例 8 6

4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - 5 - ヒドロキシ - フェニルアミノ) - 7 - (2 - ジメチルアミノ - エトキシ) - 6 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボニトリル

0.8 g (1.83 mmol) の 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - 5 - ヒドロキシ - フェニルアミノ) - 7 - (2 - クロロ - エトキシ) - 6 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボニトリルおよび 16.1 ml の 2 M ジメチルアミン中の 0.011 g のヨウ化ナトリウムのテトラヒドロフラン中混合物を、シールをしたチューブ中に置き、135 に 14 時間加熱した。溶媒を除去し、残渣を温酢酸エチルおよび飽和重炭酸ナトリウム溶液と混合した。有機層を分離し、硫酸マグネシウム上で乾燥させた。溶媒を除去し、残渣をシリカゲル上クロマトグラフィーに付し酢酸エチル - メタノール - トリエチルアミン 60 : 40 : 3 で溶出し、0.41 g の表記化合物を黄褐色固体として得た：マス スペクトル (エレクトロスプレー、m/e) : M + H 430.9 ; (M + 2H)⁺ 216.0。

実施例 8 7

4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - 5 - ヒドロキシ - フェニルアミノ) - 6 - メトキシ - 7 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - キノリン - 3 - カルボニトリル

0.8 g (1.83 mmol) の 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - 5 - ヒドロキシフェニルアミノ) - 7 - (2 - クロロエトキシ) - 6 - メトキシキノリン - 3 - カルボニトリル、2.4 g (27.5 mmol) のモルホリン、および 0.11 g のヨウ化ナトリウムの 15 ml のエチレングリコールジメチルエーテル中混合物を、シールしたチューブ中で 135 にて 12 時間加熱した。溶媒を除去し、残渣を温酢酸エチルおよび飽和重炭酸ナトリウム溶液と混合した。有機層を分離し、硫酸マグネシウム上で乾燥させた。溶媒を除去し、残渣をシリカゲル上クロマトグラフィーに付し酢酸エチル - メタノール - トリエチ

10

20

30

40

50

ルアミン 70 : 30 : 1 で溶出し、0.43 g の表記化合物を黄褐色固体として得た：
マス スペクトル (エレクトロスプレー、 m/e) : $M+H$ 470.0 ; $(M+2H)^{+2}$ 237.0。

実施例 88

N - [3 - シアノ - 4 - (3 - フルオロフェニルアミノ) キノリン - 6 - イル] アクリルアミド

1.00 g (3.60 mmol) の 6 - アミノ - 4 - (3 - フルオロフェニルアミノ) キノリン - 3 - カルボニトリルの 12 mL の THF 中溶液を窒素下、氷中で冷やした。トリエチルアミン (0.436 g、4.32 mmol)、ついで 0.393 g (4.32 mmol) のアクリロイルクロライドを添加し、反応物を 25 にて一晩攪拌した。溶媒を除去し、残渣を水でスラリーとし、濾過した。粗生成物を水で洗浄し、乾燥させ、熱酢酸エチルで洗浄し、真空下乾燥させた (50)。これにより、0.862 g の N - [3 - シアノ - 4 - (3 - フルオロフェニルアミノ) キノリン - 6 - イル] アクリルアミドを茶色固体として得た：マス スペクトル (エレクトロスプレー、 m/e) : $M+H$ 333.1。

10

実施例 89

6 , 7 - ジメトキシ - 4 - (3 - ニトロフェニルアミノ) キノリン - 3 - カルボニトリル
0.500 g (2.00 mmol) の 4 - クロロ - 6 , 7 - ジメトキシ - 3 - キノリンカルボニトリルおよび 0.332 g (2.41 mmol) の 3 - ニトロアニリンの 6 mL のメチルセロソルブ中溶液を、 N_2 下 8 時間還流した。メタノール、ついで飽和 $NaHCO_3$ (pH 8) を添加し、揮発性物質を除去した。残渣を水でスラリーとし、濾過して回収し、乾燥させた。エタノールから再結晶し、0.480 g の 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - (3 - ニトロフェニルアミノ) キノリン - 3 - カルボニトリルを黄色結晶として得た：マス スペクトル (エレクトロスプレー、 m/e) : $M+H$ 351.0。

20

実施例 90

4 - (3 - ブロモフェニルアミノ) - 6 - エトキシ - 7 - メトキシキノリン - 3 - カルボニトリル

1.00 g (3.82 mmol) の 4 - クロロ - 6 - エトキシ - 7 - メトキシキノリン - 3 - カルボニトリルおよび 0.788 g (4.58 mmol) の 3 - ブロモアニリンの 20 mL のエタノール中混合物を N_2 下、7 時間還流した。飽和 $NaHCO_3$ を添加し、揮発性物質を除去し、残渣をエタノールと共沸した。粗生成物をヘキサンでスラリーとし、濾過し、水で洗浄し、乾燥させた。エタノールから再結晶し、1.31 g の 4 - (3 - ブロモフェニルアミノ) - 6 - エトキシ - 7 - メトキシキノリン - 3 - カルボニトリルを黄褐色結晶として得た：マス スペクトル (エレクトロスプレー、 m/e) : $M+H$ 397.9、399.8。

30

実施例 91

4 - クロロ - 6 - エトキシ - 7 - メトキシキノリン - 3 - カルボニトリル

7.95 g (32.6 mmol) の 6 - エトキシ - 7 - メトキシ - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボニトリルおよび 50 mL のオキシ塩化リンの混合物を 3 時間 40 分間還流した。オキシ塩化リンを真空下除去し、残渣を氷水でスラリーとした。固形 $NaHCO_3$ を添加し (pH 8)、生成物を濾過により回収し、水でよく洗浄し、真空下乾燥させた (40)。7.75 g の 4 - クロロ - 6 - エトキシ - 7 - メトキシキノリン - 3 - カルボニトリルを黄褐色固体として得た：マス スペクトル (エレクトロスプレー、 m/e) : $M+H$ 262.8、264.8。

40

実施例 92

6 - エトキシ - 7 - メトキシ - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボニトリル

10.2 g (45.3 mmol) のメチル 2 - アミノ - 5 - エトキシ - 4 - メトキシベンゾエートおよび 10.8 g (90.7 mmol) のジメチルホルムアミド ジメチルアセタールの 50 mL のジメチルホルムアミド中溶液を 3 時間還流した。揮発性物質を除去

50

し、残渣をトルエンと共沸し、真空下乾燥させ、ホルムアミジンを紫色シロップとして得た。ヘキサン中の n - ブチルリチウム (1 0 0 m m o l) を - 7 8 にて 6 0 m L のテトラヒドロフランで希釈した。4 . 1 8 g (1 0 2 m m o l) のアセトニトリルの 8 0 m L テトラヒドロフラン中溶液を 1 5 分にわたり添加し、溶液を 2 0 分間攪拌した。粗ホルムアミジンを 8 0 m L のテトラヒドロフラン中で溶解し、冷溶液に 0 . 5 時間にわたり滴下した。2 時間攪拌後、反応物を - 7 8 にて 1 3 m L の酢酸でクエンチした。これを室温に加温し、揮発性物質を真空下除去した。残渣を水でスラリーとし、粗生成物を濾過により回収し、水で洗浄し、乾燥させた。この物質をついでクロロホルムで洗浄し、乾燥させ、7 . 9 5 g の 6 - エトキシ - 7 - メトキシ - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボニトリルを黄色結晶として得た：マス スペクトル (エレクトロスプレー、 m/e) : $M + H$ 2 4 3 . 2 。

10

実施例 9 3

2 - アミノ - 5 - エトキシ - 4 - メトキシ安息香酸メチル

9 5 m L の水および 2 4 5 m L のメタノール中の 1 7 . 0 g (6 6 . 7 m m o l) の 5 - エトキシ - 4 - メトキシ - 2 - ニトロ安息香酸メチル、1 3 . 1 g (2 3 3 m m o l) の鉄粉および 1 7 . 7 g (3 3 4 m m o l) の塩化アンモニウムの混合物を 4 . 5 時間還流させた。さらに 1 3 . 1 g の鉄を添加し、ついで、2 . 5 時間還流させた。ついで、さらに 1 3 . 1 g の鉄および 1 7 . 7 g の塩化アンモニウムを添加し、還流を 1 2 時間継続した。反応物をケイソウ土で濾過し、メタノールを濾液から除去した。濾液をクロロホルムで抽出し、抽出物を Darco で処理し、蒸発させ、減圧乾燥 (5 0 で) させた。1 1 . 0 g の 2 - ア

20

実施例 9 4

5 - エトキシ - 4 - メトキシ - 2 - ニトロ安息香酸メチル

4 5 m L の酢酸中の 1 5 . 0 g (7 4 . 1 m m o l) の 3 - エトキシ - 4 - メトキシ安息香酸メチルの混合物に、1 5 m L の濃硝酸を 1 2 分かけて滴下処理した。反応物を 5 5 に 4 5 分保ち、2 5 まで冷却し、氷水中に注いだ。生成物を CH_2Cl_2 中に抽出し、抽出物を水、ついで希水酸化ナトリウムで洗浄し、乾燥させ、蒸発させた。1 7 . 8 g の 5 - エトキシ - 4 - メトキシ - 2 - ニトロ安息香酸メチルが黄色結晶として得られた。質量スペクトル (エレクトロスプレー、 m/e) : $M + H$ 2 5 6 . 0 。

30

実施例 9 5

3 - エトキシ - 4 - メトキシ安息香酸メチル

5 0 0 m L のジメチルホルムアミド中の 2 4 . 3 g (1 3 4 m m o l) の 3 - ヒドロキシ - 4 - メトキシ安息香酸メチル、3 6 . 8 g (2 6 7 m m o l) の無水炭酸カリウムおよび 3 1 . 4 g (2 0 1 m m o l) のヨウ化エチルの混合物を 1 0 0 で 5 . 5 時間攪拌した。さらにヨウ化メチル (3 1 . 4 g) および炭酸カリウム (1 8 . 4 g) を添加し、加熱をさらに 2 時間継続した。反応物を濾過し、気化しやすい物質を濾液から減圧除去した。残渣を水でスラリー化させ、濾過して生成物を集め、これを水洗し、乾燥させた。ヘプタンから再結晶化させて 1 5 . 6 g の白色結晶として得た。質量スペクトル (エレクトロスプレー、 m/e) : $M + H$ 2 1 0 . 9 。

40

実施例 9 6

3 - ヒドロキシ - 4 - メトキシ安息香酸メチル

6 0 0 m L のメタノール中の 3 0 . 8 g (1 8 3 m m o l) の 3 - ヒドロキシ - 4 - メトキシ安息香酸および 6 m L の濃硫酸の溶液を一晩還流させた。大部分の溶媒が除去され、残った溶液を 2 5 g の重炭酸ナトリウムを含有する 6 0 0 m L の水に注いだ。生成物をエーテル中に抽出し、Darco で処理し、乾燥させ、蒸発させた。3 1 . 8 g の 3 - ヒドロキシ - 4 - メトキシ安息香酸メチルがうす黄色結晶として得られた。

実施例 9 7

6 - エトキシ - 4 - (3 - ヒドロキシ - 4 - メチルフェニルアミノ) - 7 - メトキシキノリン - 3 - カルボニトリル

50

20 mLのエタノール中の1.00 g (3.82 mmol)の4-クロロ-6-エトキシ-7-メトキシキノリン-3-カルボニトリルおよび0.563 g (4.58 mmol)の3-ヒドロキシ-4-メチルアニリンの混合物を、N₂雰囲気下で8時間還流させた。NaHCO₃飽和溶液を添加し、気化しやすい物質を除去し、残渣をエタノールと共沸させた。粗生成物をヘキサンでスラリー化させ、濾過し、水、ついで冷エタノールで洗浄し、乾燥させた。エタノールから再結晶させて0.632 gの6-エトキシ-4-(3-ヒドロキシ-4-メチルフェニルアミノ)-7-メトキシキノリン-3-カルボニトリルをうす黄色結晶として得た。質量スペクトル(エレクトロスプレー, m/e): M+H 349.9。

実施例 98

4-プロモ-プト-2-エン酸[4-(3-プロモ-フェニルアミノ)-3-シアノ-キノリン-6-イル]-アミド

15 mLのジクロメタン中の1.65 g (0.01 mol)の4-プロモクロトン酸(Giza Braun, J. Am. Chem. Soc. 52, 3167 1930)の溶液を、1.74 mL (0.02 mol)の塩化オキサリルおよび1滴のN,N-ジメチルホルムアミドで処理した。1時間後、ロータリーエバポレーターで溶媒を除去した。残った油状物質を25 mLのテトラヒドロフラン中に取り、25 mLのテトラヒドロフラン中の3.39 gの6-アミノ-4-(3-プロモ-フェニルアミノ)-キノリン-3-カルボニトリルを滴下した。ついで、1.92 mL (0.011 mol)のジイソプロピルエチルアミンを滴下した。25 mLの水および50 mLの酢酸エチルを添加した後、層分離させた。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で固体を得た。この固体を還流酢酸エチルで消化し、ついで、まだ熱いうちに酢酸エチルから濾別した。かくして3.31 g (68%)の4-プロモ-プト-2-エン酸[4-(3-プロモ-フェニルアミノ)-3-シアノ-キノリン-6-イル]-アミドが得られた。

実施例 99

4-ジメチルアミノ-プト-2-エン酸[4-(3-プロモ-フェニルアミノ)-3-シアノ-キノリン-6-イル]-アミド

テトラヒドロフラン中ジメチルアミン2モラー溶液15 mLを氷浴で冷却し、5 mLのN,N-ジメチルホルムアミド中の729 mg (1.5 mmol)の4-プロモ-プト-2-エン酸[4-(3-プロモ-フェニルアミノ)-3-シアノ-キノリン-6-イル]-アミドの溶液を滴下した。ついで、25 mLの水および15 mLの酢酸エチルを添加した。層分離させ、さらに25 mLの水で有機層を抽出した。一緒にした水層を25 mLの1:1のテトラヒドロフラン-酢酸エチルで2回抽出した。一緒にした有機層をシリカゲルに吸着させ、シリカゲル上でクロマトグラフィーを行った。1:19から1:4までのメタノール-塩化メチレンでカラムから溶離させた。381 mg (56%)の4-ジメチルアミノ-プト-2-エン酸[4-(3-プロモ-フェニルアミノ)-3-シアノ-キノリン-6-イル]-アミドが得られ、209~211 で融解した。質量スペクトル(エレクトロスプレー, m/e): M+H 225.5、226.2。

実施例 100

4-ジエチルアミノ-プト-2-エン酸[4-(3-プロモ-フェニルアミノ)-3-シアノ-キノリン-6-イル]-アミド

15 mLのテトラヒドロフラン中の3.15 mL (30 mmol)のジエチルアミンの溶液を氷浴で冷却し、5 mLのN,N-ジメチルホルムアミド中の279 mg (1.5 mmol)の4-プロモ-プト-2-エン酸[4-(3-プロモ-フェニルアミノ)-3-シアノ-キノリン-6-イル]-アミドの溶液を滴下した。攪拌および冷却を2時間継続した。ついで、25 mLの水および15 mLの酢酸エチルを添加した。ついで、層分離させ、水層を15 mLの1:1のテトラヒドロフラン-酢酸エチルで2回抽出した。一緒にした有機層をシリカゲルに吸着させ、シリカゲル上でクロマトグラフィーを行った。1:19から1:4までのメタノール-塩化メチレンでカラムから溶離させて367 mg (51%)の4-ジエチルアミノ-プト-2-エン酸[4-(3-プロモ-フェニルアミ

10

20

30

40

50

ノ) - 3 - シアノ - キノリン - 6 - イル] - アミドを得た。化合物は 141 ~ 145 で融解した。質量スペクトル (エレクトロスプレイ, m/e) : $M+H$ 478.0、480.0。

実施例 101

4 - メチルアミノ - ブト - 2 - エン酸 [4 - (3 - ブロモ - フェニルアミノ) - 3 - シアノ - キノリン - 6 - イル] - アミド

テトラヒドロフラン中ジメチルアミン 2 モラー溶液 15 ml を氷浴で冷却し、5 ml の N , N - ジメチルホルムアミド中の 729 mg (1.5 mmol) の 4 - ブロモ - ブト - 2 - エン酸 [4 - (3 - ブロモ - フェニルアミノ) - 3 - シアノ - キノリン - 6 - イル] - アミドを滴下した。攪拌および冷却を 2 時間継続した。ついで、25 ml の水および 15 ml の酢酸エチルを添加した。ついで、層分離させ、水層を 15 ml の 1 : 1 のテトラヒドロフラン - 酢酸エチルで 2 回抽出した。一緒にした有機層をシリカゲルに吸着させ、シリカゲル上でクロマトグラフィーを行った。1 : 19 から 1 : 1 までのメタノール - 塩化メチレンでカラムから溶離させた。210 mg (32%) の 4 - メチルアミノ - ブト - 2 - エン酸 [4 - (3 - ブロモ - フェニルアミノ) - 3 - シアノ - キノリン - 6 - イル] - アミドが得られ、194 ~ 202 に範囲においてゆっくりとタール状となった。質量スペクトル (エレクトロスプレイ, m/e) : $M+H$ 437.9 ; $M+2H$ 219.5。

実施例 102

2 - シアノ - 3 - (2 - メチル - 4 - ニトロフェニル) アクリル酸エチルエステル

2 - メチル - 4 - ニトロアニリン (38.0 g , 250 mmol)、エトキシメチレン - シアノ酢酸エチル (50.8 g , 300 mmol)、および 200 ml のトルエンの混合物を 24 時間還流させ、冷却し、1 : 1 エーテル - ヘキサンで希釈し、濾過した。得られた白色固体をヘキサン - エーテルで洗浄し、乾燥させて 63.9 g を得た。融点 180 ~ 210 。

実施例 103

1, 4 - ジヒドロキノリン - 8 - メチル - 6 - ニトロ - 3 - カルボニトリル

64 g (230 mmol) の 2 - シアノ - 3 - (2 - メチル - 4 - ニトロフェニル) アクリル酸エチルエステルおよび 1.5 L の Dowtherm A の混合物を 260 で 12 時間加熱し、ついで、冷却し、ヘキサンで希釈し、濾過した。かくして得られた灰色固体をヘキサンで洗浄し、乾燥させて 51.5 g を得た。融点 295 ~ 305 。

実施例 104

4 - クロロ - 8 - メチル - 6 - ニトロ - 3 - キノリンカルボニトリル

1, 4 - ジヒドロキノリン - 8 - メチル - 6 - ニトロ - 3 - カルボニトリル (47 g , 200 mmol) および 200 ml のオキシ塩化リンの攪拌されている混合物を 4 時間還流させた。オキシ塩化リンを減圧除去し、残渣を塩化メチレンとともに 0 において攪拌し、氷と炭酸ナトリウムとのスラリーで処理した。有機層を分離し、水洗した。溶液を乾燥させ、体積 700 ml にまで濃縮した。ヘキサン添加により生成物を沈殿させ、0 まで冷却した。白色固体を濾別し、乾燥させて 41.6 g を得た。融点 210 ~ 212 。

実施例 105

4 - [(3 - ブロモフェニル) アミノ] - 8 - メチル - 6 - ニトロ - 3 - キノリンカルボニトリル

4 - クロロ - 8 - メチル - 6 - ニトロ - 3 - キノリンカルボニトリル (14.8 g , 60 mmol)、3 - ブロモアニリン (12.4 g , 72 mmol)、ピリジン塩酸塩 (6.93 g , 60 mmol) および 180 ml のエトキシエタノールの攪拌されている混合物を 1.5 時間攪拌し、冷却し、水および同量の炭酸ナトリウムの攪拌されている混合物中に注ぎ、pH を 8 ~ 9 とした。得られた黄色固体を濾別し、水洗し、乾燥させ、沸騰エーテルで消化し、濾過し、乾燥させて 22.6 g を得た。融点 263 ~ 267 。

実施例 106

4 - [(3 - ブロモフェニル) - N - アセチルアミノ] - 8 - メチル - 6 - ニトロ - 3 - キノリンカルボニトリル

10

20

30

40

50

4 - [(3 - ブロモフェニル) アミノ] - 8 - メチル - 6 - ニトロ - 3 - キノリンカルボニトリル (15.3 g, 40 mmol)、0.37 g (3 mmol) のジメチルアミノピリジン、40 ml の無水酢酸、および 80 ml のピリジンを 3 時間還流させ、50 で減圧濃縮した。残渣を CH_2Cl_2 および 0.1 N HCl とともに撹拌した。ケイソウ土濾過後、有機層を水洗し、乾燥させ、濃縮した。残渣を CH_2Cl_2 中 1 % 酢酸中におけるシリカゲルクロマトグラフィーにかけて 11.2 g のコハク色ガラス状物質を得た。NMR (CDCl_3) 2.29 (N - アセチル基)。

実施例 107

8 - ブロモメチル - 4 - [(3 - ブロモフェニル) - N - アセチルアミノ] - 6 - ニトロ - 3 - キノリンカルボニトリル

4 - [(3 - ブロモフェニル) - N - アセチルアミノ] - 8 - メチル - 6 - ニトロ - 3 - キノリンカルボニトリル (10.6 g, 25 mmol)、N - ブロモサクリンイミド (6.68 g, 37.5 mmol)、0.30 g の過酸化ジベンゾイル、および 200 ml の四塩化炭素の撹拌されている混合物を 2 時間還流させ、さらに 0.30 g の過酸化ジベンゾイルで処理し、さらに 2.5 時間還流させ、冷却し、塩化メチレンで希釈し、重亜硫酸ナトリウム水溶液とともに撹拌した。有機層を分離し、水、重炭酸ナトリウム溶液、ついで水で順次洗浄した。溶液を乾燥させ、蒸発させて 15 g の白色泡状物質を得た。NMR (CDCl_3) 5.19 (dd, CH_2Br)。

実施例 108

4 - [(3 - ブロモフェニル) アミノ] - 8 - ジメチルアミノメチル - 6 - ニトロ - 3 - キノリンカルボニトリル

THF 中ジメチルアミンの撹拌されている溶液 (2.0 M ; 115 ml : 230 mmol) に、115 ml の THF 中の 8 - ブロモメチル - 4 - [(3 - ブロモフェニル) - N - アセチルアミノ] - 6 - ニトロ - 3 - キノリンカルボニトリル (11.6 g, 23 mmol) の溶液を 15 分かけて添加した。25 まで暖めた後、混合物を 2 時間撹拌した。THF を蒸発させ、12.7 g (92 mmol) の炭酸カリウムを含有する 230 ml のメタノール中で残渣を 1 時間還流させた。混合物を冷却し、 CO_2 で飽和させ、濃縮した。残渣を塩化メチレンおよび水間に分配させた。有機層を水洗し、乾燥させ、濃縮した。残渣を塩化メチレン - 酢酸エチル - メタノール - トリエチルアミンで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーに供して 6.0 g の黄色固体を得た。融点 223 ~ 226 。

実施例 109

6 - アミノ - 4 - [(3 - ブロモフェニル) アミノ] - 8 - ジメチルアミノメチル - 3 - キノリンカルボニトリル

4 - [(3 - ブロモフェニル) アミノ] - 8 - ジメチルアミノメチル - 6 - ニトロ - 3 - キノリンカルボニトリル (5.98 g, 14.1 mmol)、鉄粉 (2.76 g, 49 mg 原子)、酢酸 (5.67 ml, 99 mmol)、および 70 ml のメタノールの撹拌されている混合物を 2 時間還流させ、ついで、蒸発させてメタノールを除去した。残渣を水とともに 10 分撹拌し、オレンジ色固体を濾別し、2 % 酢酸で洗浄した。5 N 水酸化ナトリウムを用いて全濾液を塩基性にし、pH 10 とした。生じた沈殿を塩化メチレンで抽出した。抽出物を水洗し、乾燥させ、濃縮した。残渣を酢酸エチル - メタノール - トリエチルアミンで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーに供して 3.34 g のコハク色固体を得た。質量スペクトル (エレクトロスプレー, m/e) $\text{M} + \text{H}$ 396.2、398.1。

実施例 110

N - { 4 - [(3 - ブロモフェニル) アミノ] - 3 - シアノ - 8 - ジメチル - アミノメチル - 6 - キノリニル } - 2 - ブチンアミド

0 の 4.0 ml の THF 中の 2 - ブチン酸 (0.42 g, 5.0 mmol) および N - メチルモルホリン (0.66 ml, 6.0 mmol) の撹拌されている混合物に、クロロギ酸 i - ブチル (0.52 ml, 4.0 mmol) を 10 分かけて添加した。10 分後、4.0 ml の THF 中の 6 - アミノ - 4 - [(3 - ブロモフェニル) アミノ] - 8 - ジメチルアミノメチル - 3 - キノリンカルボニトリル (0.79 g, 2.0 mmol) の溶液を 60 秒かけ

10

20

30

40

50

て添加した。混合物を25℃まで暖め、2時間攪拌し、水で希釈した。炭酸カリウムを用いてpHを9～10に調節し、生じた固体を濾別し、水洗し、塩化メチレンとともに攪拌し、濾過した。後の濾過により得られた濾液を濃縮して固体を得て、これを塩化メチレン-酢酸エチル-メタノール-トリエチルアミンで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーに供してコハク色固体を得た。質量スペクトル(エレクトロスプレーイ, m/e) M+H 462、464。

実施例 111

N - { 4 - [(3 - ブロモフェニル) アミノ] - 3 - シアノ - 8 - ジメチル - アミノメチル - 6 - キノリニル } - 2 - プロペンアミド

0 の3.4 mlのTHF中の6 - アミノ - 4 - [(3 - ブロモフェニル) アミノ] - 8 - ジメチルアミノエチル - 3 - キノリンカルボニトリル (0.20 g, 0.50 mmol) およびN,N - ジイソプロピルエチレンアミン (0.13 ml, 0.75 mmol) の攪拌されている溶液に、塩化アクリロイル (0.045 ml, 0.55 mmol) を5分かけて添加した。0 で3時間攪拌後、混合物を重炭酸ナトリウム溶液で希釈した。生じた固体を濾別し、水洗し、乾燥させ、塩化メチレン-酢酸エチル-メタノール-トリエチルアミンで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーに供して黄色固体を得た。質量スペクトル(エレクトロスプレーイ, m/e) M+H 449.9、452.0。

実施例 112

N - { 4 - [(3 - ブロモフェニル) アミノ] - 3 - シアノ - 8 - ジメチル - アミノメチル - 6 - キノリニル } アセトアミド

25 の6 - アミノ - 4 - [(3 - ブロモフェニル) アミノ] - 8 - ジメチルアミノメチル - 3 - キノリンカルボニトリル (0.20 g, 0.50 mmol) および1.5 mlの酢酸の攪拌されている混合物に0.14 ml (1.5 mmol) の無水酢酸を添加した。60分後、気化しやすい物質を減圧蒸発させた。残渣を重炭酸ナトリウム溶液とともに攪拌した。生じた固体を濾別し、水洗し、乾燥させ、イソプロパノール-ヘキサンから再結晶させてうす黄色固体を得た。融点162～167℃。

実施例 113

N' - [2 - カルベトキシ - 4,5 - ビス (2 - メトキシエトキシ) フェニル] - N,N - ジメチルホルムアミジン

0 の50 mlのDMF中の15.7 g (50 mmol) の2 - アミノ - 4,5 - ビス (2 - メトキシエトキシ) - 安息香酸エチル (Pfizer特許出願WO 96 130 347) の攪拌されている溶液に、オキシ塩化リン (5.6 ml, 60 mmol) を15分かけて添加した。得られた溶液を55℃で45分加熱し、ついで、冷却し、塩化メチレンで希釈し、ついで、0において200 mlのN/1水酸化ナトリウムで2分間処理した。有機層を分離し、0において水洗した。溶液を乾燥させ、トルエンを添加して蒸発させて18.4 gのコハク色油状物質を得た。NMR (CDCl₃) 3.02 (s, Me₂N)。

実施例 114

1,4 - ジヒドロキノリン - 5,6 - ビス (2 - メトキシエトキシ) - 3 - カルボニトリル

- 78において65 mlのTHF中のn - ブチルリチウム (ヘキサン中2.5 Mを44 ml, 110 mmol) の攪拌されている溶液に、110 mlのTHF中のアセトニトリル (5.85 ml, 112 mmol) の溶液を添加した。- 78で15分攪拌後、75 mlのN' - [2 - カルベトキシ - 4,5 - ビス (2 - メトキシエトキシ) フェニル] - N,N - ジメチルホルムアミジンの溶液で混合物を20分間処理した。- 78で30分後、攪拌されている混合物を酢酸 (14.3 ml, 250 mmol) で処理した。混合物を25℃まで暖め、2時間攪拌した。混合物を蒸発乾固させ、水で希釈した。生じた白色固体を濾別し、水洗し、乾燥させて10.7 gを得た。質量スペクトル(エレクトロスプレーイ, m/e) M+H 319.2。

実施例 115

4 - クロロ - 5,6 - ビス (2 - メトキシエトキシ) - 3 - キノリンカルボニトリル

1,4 - ジヒドロキノリン - 5,6 - ビス (2 - メトキシエトキシ) - 3 - カルボニトリル

(9.68 g, 30.4 mmol) および 30 ml のオキシ塩化リンの撹拌されている混合物を 1.5 時間還流させた。得られた溶液を減圧濃縮し、残渣を塩化メチレンおよび氷水とともに 0 において撹拌し、混合物の pH が 8 ~ 9 になるまで炭酸ナトリウムを添加した。有機層を分離し、水洗し、乾燥させ、濃縮して黄褐色固体を得た。質量スペクトル (エレクトロスプレイ, m/e) M + H 337.1、339.1。

実施例 116

4 - [(3 - エチニルフェニル) アミノ] - 5,6 - ビス (2 - メトキシエトキシ) - 3 - キノリンカルボニトリル

4 - クロロ - 5,6 - ビス (2 - メトキシエトキシ) - 3 - キノリンカルボニトリル (2.52 g, 7.5 mmol)、ピリジン塩酸塩 (0.87 g, 9.0 mmol)、3 - エチニルアニリン (1.06 g, 9.0 mmol)、およびエトキシエタノール (22 ml) の撹拌されている混合物を 1.5 時間還流させ、冷却し、炭酸カリウムを含有する水で希釈して pH を ~ 9 とし、酢酸エチルで抽出した。抽出物を十分に水洗し、乾燥させ、濃縮した。得られた固体を酢酸エチルから再結晶させてわずかに灰色がかった白色の固体を得た。融点 150 ~ 153 。

10

実施例 117

4 - [3 - ジメチルアミノフェニル) アミノ] - 5,6 - ビス (2 - メトキシエトキシ) - 3 - キノリンカルボニトリル

4 - クロロ - 5,6 - ビス (2 - メトキシエトキシ) - 3 - キノリンカルボニトリル (0.67 g, 2.0 mmol)、ピリジン (0.39 ml, 4.8 mmol)、3 - ジメチルアミノアニリン二塩酸塩 (0.50 g, 2.4 mmol) およびエトキシエタノール (6.0 ml) の撹拌されている混合物を 2 時間還流させ、冷却し、酢酸エチルおよび炭酸カリウム含有水の間に分配させて pH を ~ 9 ないし 10 とした。有機層を水洗し、乾燥させ、濃縮した。残渣を塩化メチレン - 酢酸エチル - メタノールで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーに供してコハク色ガラス状物質を得た。質量スペクトル (エレクトロスプレイ, m/e) M + H 437.0。

20

実施例 118

4 - [(3 - アセチルフェニル) アミノ] - 5,6 - ビス (2 - メトキシエトキシ) - 3 - キノリンカルボニトリル

実施例 116 の方法で、4 - クロロ - 5,6 - ビス (2 - メトキシエトキシ) - 3 - キノリンカルボニトリルを 3 - アミノアセトフェノンと反応させて標記化合物を得た。エタノールから再結晶させてわずかに灰色がかった白色の固体を得た。融点 250 ~ 253 (分解)。

30

実施例 119

4 - メトキシ - 3 - (3 - モルホリン - 4 - イルプロポキシ) 安息香酸メチル

イソバニリン酸メチル (22.6 g, 124 mmol)、N - (3 - クロロプロピル) モルホリン (25.4 g, 155 mmol)、炭酸カリウム (18.8 g, 136 mmol)、ヨウ化テトラブチルアンモニウム (0.92 g, 2.5 mmol)、および 248 ml の 2 - ブタノンの撹拌されている混合物を 20 時間還流させた。2 - ブタノンを蒸発させて除去し、残渣を水とともに 0 において撹拌した。生じた白色固体を濾別し、水、ついでヘキサンで順次洗浄し、乾燥させた。融点 90 ~ 94 。

40

実施例 120

4 - メトキシ - 5 - (3 - モルホリン - 4 - イルプロポキシ) - 2 - ニトロ安息香酸メチル

25 において、100 ml の酢酸中の 4 - メトキシ - 3 - (3 - モルホリン - 4 - イルプロポキシ) 安息香酸メチル (30.9 g, 100 mmol) の撹拌されている溶液に、50 ml の 70 % 硝酸を 30 分かけて添加した。溶液を 45 まで暖め、その時点で反応が開始し、その温度が自動的に維持された。45 ~ 50 に合計 1.5 時間置いた後、混合物を 0 まで冷却し、氷水および 240 g (1.75 mol) の炭酸カリウムで処理し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水洗し、乾燥させ、濃縮して黄色固体を得た。融点 78

50

～ 82 。

実施例 121

2 - アミノ - 4 - メトキシ - 5 - (3 - モルホリン - 4 - イル - プロポキシ) 安息香酸メチル

110 ml のメタノールおよび 220 ml の酢酸エチル中の 4 - メトキシ - 3 - (3 - モルホリン - 4 - イル - プロポキシ) - 2 - ニトロ安息香酸メチル (32.5 g, 91.7 mmol) の溶液を、2.0 g の炭素上 10% Pd 触媒の存在下、25 において、55 psi で水素添加した。4 時間後、混合物を濾過し、濾液を蒸発乾固させた。残渣をアセトン - ヘキサンから再結晶させて黄褐色固体を得た。融点 78 ~ 82 。

実施例 122

2 - (ジメチルアミノメチレンアミノ) - 4 - メトキシ - 5 - (3 - モルホリン - 4 - イル - プロポキシ) 安息香酸エチル

2 - アミノ - 4 - メトキシ - 5 - (3 - モルホリン - 4 - イル - プロポキシ) 安息香酸メチル (6.49 g, 20 mmol) およびジメチルホルムアミドジメチルアセタール (4.25 ml, 30 mmol) の混合物を 100 において 1.5 時間加熱した。すべての気化しやすい物質を 70 度で直接蒸発させてシロップ状物質を得た。質量スペクトル (エレクトロスプレイ, m/e) M + H 380.5。

実施例 123

1, 4 - ジヒドロキノリン - 7 - メトキシ - 6 - (3 - モルホリン - 4 - イル - プロポキシ) - 4 - オキソ - 3 - カルボニトリル

- 78 において、26 ml の THF 中の n - ブチルリチウム (ヘキサン中 2.5 M を 17.6 ml, 44 mmol) の搅拌されている溶液に、44 ml の THF 中のアセトニトリル (1.85 ml, 45 mmol) の溶液を 10 分かけて添加した。- 78 で 15 分搅拌後、30 ml の THF 中の 2 - (ジメチルアミノメチレンアミノ) - 4 - メトキシ - 5 - (3 - モルホリン - 4 - イル - プロポキシ) 安息香酸エチルの溶液で、20 分かけて混合物を処理した。- 78 で 90 分後、混合物を二酸化炭素で処理しつつ、徐々に 25 まで暖め、ついで、蒸発乾固させた。残渣を n - ブタノール (200 ml) および NaCl 半飽和溶液 (40 ml) の間に分配させた。有機層を分離し、NaCl 飽和溶液で洗浄し、蒸発乾固させた。得られた固体を、沸騰アセトン、ついで、メタノールで順次粉碎し、濾過し、乾燥させて黄褐色固体を得た。融点 255 ~ 260 。

実施例 124

4 - クロロ - 7 - メトキシ - 6 - (3 - モルホリン - 4 - イル - プロポキシ) - 3 - キノリンカルボニトリル

1, 4 - ジヒドロキノリン - 7 - メトキシ - 6 - (3 - モルホリン - 4 - イル - プロポキシ) - 4 - オキソ - 3 - カルボニトリル (4.75 g, 13.8 mmol), 0.10 ml の DMF、および 55 ml の塩化チオニルの搅拌されている混合物を 3 時間還流させた。気化しやすい物質を 30 度で蒸発させて除去し、0 において塩化メチレンおよび炭酸カリウム含有水の混合物とともに残渣を搅拌して pH 9 ~ 10 とした。有機層を分離し、水洗し、乾燥させ、濃縮して褐色固体を得た。質量スペクトル (エレクトロスプレイ, m/e) M + H 362.4、364.4。

実施例 125

4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) アミノ] - 7 - メトキシ - 6 - (3 - モルホリン - 4 - イル - プロポキシ) - 3 - キノリンカルボニトリル

4 - クロロ - 7 - メトキシ - 6 - (3 - モルホリン - 4 - イル - プロポキシ) - 3 - キノリンカルボニトリル (1.8 g, 5.0 mmol)、3 - クロロ - 4 - フルオロアニリン (0.87 g, 6.0 mmol)、ピリジン塩酸塩 (1.15 g, 10 mmol)、および 15 ml のエトキシエタノールの搅拌されている混合物を 2 時間還流させ、冷却し、ヘキサンおよび炭酸カリウム含有水とともに搅拌して pH を 10 とした。生じた褐色固体を濾別し、水およびヘキサンで洗浄し、乾燥させた。エタノールから再結晶させてわずかに灰色がかった白色の固体を得た。融点 240 ~ 244 。

実施例 1 2 6

4 - [(3 - ブロモフェニル) アミノ] - 7 - メトキシ - 6 - (3 - モルホリン - 4 - イル - プロボキシ) - 3 - キノリンカルボニトリル

実施例 1 2 5 の方法で、4 - クロロ - 7 - メトキシ - 6 - (3 - モルホリン - 4 - イル - プロボキシ) - 3 - キノリンカルボニトリルを 3 - ブロモアニリンと反応させて標記化合物を得た。メタノールから再結晶させてわずかに灰色がかった白色の固体を得た。融点 2 0 8 ~ 2 1 2 。

実施例 1 2 7

4 - [(4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ] - 7 - メトキシ - 6 - (3 - モルホリン - 4 - イル - プロボキシ) - 3 - キノリンカルボニトリル

実施例 1 2 5 の方法で、4 - クロロ - 7 - メトキシ - 6 - (3 - モルホリン - 4 - イル - プロボキシ) - 3 - キノリンカルボニトリルを 4 - クロロ - 2 - フルオロアニリンと反応させて標記化合物を得た。メタノールから再結晶させてわずかに灰色がかった白色の固体を得た。融点 2 0 7 ~ 2 1 2 。

実施例 1 2 8

4 - [(3 - ヒドロキシ - 4 - メチルフェニル) アミノ] - 7 - メトキシ - 6 - (3 - モルホリン - 4 - イル - プロボキシ) - 3 - キノリンカルボニトリル

実施例 1 2 5 の方法で、4 - クロロ - 7 - メトキシ - 6 - (3 - モルホリン - 4 - イル - プロボキシ) - 3 - キノリンカルボニトリルを 3 - ヒドロキシ - 4 - メチルアニリンと反応させて標記化合物を得た。酢酸エチルから再結晶させてコハク色固体を得た。融点 2 2 2 ~ 2 2 7 。

実施例 1 2 9

N - { 3 - シアノ - 4 - [(3 - ヨードフェニル) アミノ] - 6 - キノリニル } - 2 - プロペンアミド

5 0 0 m g (1 . 2 9 m m o l) の 6 - アミノ - 4 - [(3 - ヨードフェニル) アミノ] - 3 - キノリンカルボニトリルを 1 . 0 m l の D M F に溶解し、6 m l の T H F を添加した。N₂雰囲気下で 0 まで冷却し、2 0 0 μ l (1 . 4 3 m m o l) のトリエチルアミンおよび 1 2 0 μ l (1 . 4 4 m m o l) の塩化アクリロイルを添加した。1 5 分で氷浴を取り去った。1 . 5 時で溶媒を除去した。水および重炭酸ナトリウムでスラリー化させた。収集し、水洗し、風乾した。酢酸エチル中で固体を煮沸した。固体を濾別し、濾液から溶媒を除去し、減圧乾燥させ、3 9 1 m g の橙褐色固体を得た。質量スペクトル (エレクトロスプレイ, m / e) : M + H = 4 4 1 . 1 。

実施例 1 3 0

6 - アミノ - 4 - [(3 - ヨードフェニル) アミノ] - 3 - キノリンカルボニトリル

6 . 7 0 g (1 6 . 1 m m o l) の 4 - [(3 - ヨードフェニル) アミノ] - 6 - ニトロ - 3 - キノリンカルボニトリル、3 0 0 m l のエタノール、および 1 8 . 2 g (8 0 . 5 m m o l) の S n C l₂ 二水和物の混合物を、N₂雰囲気下で加熱還流させた。2 時間で熱源を取り去り、氷水を添加した。p H が塩基性になるまで重炭酸ナトリウムを添加し、粘性黄色混合物を得た。2 . 5 時間撪拌した。クロロホルムで抽出し、有機部分を Darco で抽出し、硫酸マグネシウムで濾過した。溶媒を除去し、減圧乾燥し、3 . 4 8 g の黄褐色固体を得た。質量スペクトル (エレクトロスプレイ, m / e) : M + H = 3 8 7 . 0 。

実施例 1 3 1

4 - [(3 - ヨードフェニル) アミノ] - 6 - ニトロ - 3 - キノリンカルボニトリル

3 . 1 0 m l (2 5 . 7 m m o l) の 3 - ヨードアニリン、2 0 0 m l のエタノール、および 5 . 0 0 g (2 1 . 4 m m o l) の 4 - クロロ - 6 - ニトロ - 3 - キノリンカルボニトリルの混合物を、N₂雰囲気下で 3 . 5 時間加熱還流させた。冷却し、重炭酸ナトリウム飽和溶液で塩基性にし、溶媒を除去し、エタノールと共沸させた。ヘキサンでスラリー化させ、収集した。風乾し、固体を水洗し、減圧乾燥させた。固体を 4 0 0 m l の酢酸エチルに溶解し、Darco とともに撪拌し、濾過し、溶媒を除去した。固体を減圧乾燥させて 7 . 3 8 g の黄色固体を得た。質量スペクトル (エレクトロスプレイ, m / e) : M + H = 4 1 7 .

0。

実施例 132

N - { 3 - シアノ - 4 - [(3 - メチルフェニル) アミノ] - 6 - キノリニル } - 2 - ブチルアミド

N₂雰囲気下において 597 mg (7.10 mmol) の 2 - ブチン酸を 25 ml の THF に溶解し、0℃まで冷却した。950 μl (7.30 mmol) のクロロギ酸イソブチルおよび 780 μl (7.10 mmol) の N - メチルモルホリンを添加し、10分撹拌した。778 mg (2.84 mmol) の 6 - アミノ - 4 - [(3 - メチルフェニル) アミノ] - 3 - キノリンカルボニトリルを滴下し、0℃で15分、ついで、25℃で一晩撹拌した。溶媒を除去し、残渣を水でスラリー化させ、ゴム状固体を素早く減圧乾燥させた。酢酸エチル中で固体を煮沸し、収集した。生成物を破碎するためにエタノールを用いて DMF から再結晶させ、減圧乾燥させて 401 mg の黄褐色固体を得た。質量スペクトル (エレクトロスプレーイ, m/e) : M + H = 341.2。

10

実施例 133

6 - アミノ - 4 - [(3 - メチルフェニル) アミノ] - 3 - キノリンカルボニトリル

N₂雰囲気下において 253 mg の炭素上 10 %パラジウムを丸底フラスコに入れ、140 ml のエタノールで触媒を覆った。これに 2.49 g (8.18 mmol) の 6 - ニトロ - 4 - [(3 - メチルフェニル) アミノ] - 3 - キノリンカルボニトリルおよび 640 μl (20.4 mmol) の無水ヒドラジンを添加した。混合物を加熱し、2時間15分還流させ、ケイソウ土で熱濾過した。溶媒を除去し、減圧乾燥させて 2.455 g の黄色固体を得た。質量スペクトル (エレクトロスプレーイ, m/e) : M + H = 275.2。

20

実施例 134

6 - ニトロ - 4 - [(3 - メチルフェニル) アミノ] - 3 - キノリンカルボニトリル

5.00 g (21.5 mmol) の 4 - クロロ - 6 - ニトロ - 3 - キノリンカルボニトリル、200 ml のエタノール、および 2.75 ml (25.7 mmol) の 3 - トルイジンの混合物を加熱して 4.5 時間還流させた。冷却し、pH が塩基性になるまで重炭酸ナトリウム飽和溶液を添加した。溶媒を除去し、エタノールと共沸させた。ヘキサンでスラリー化させ、収集し、風乾した。水洗し、減圧乾燥させた。酢酸エチル中で煮沸し、Darco とともに撹拌し、濾過した。溶媒を除去し、減圧乾燥させて 4.82 g の黄橙色固体を得た。質量スペクトル (エレクトロスプレーイ, m/e) : M + H = 305.2。

30

実施例 135

N - { 4 - [(3 - クロロフェニル) アミノ] - 3 - シアノ - 6 - キノリニル } - 2 - ブロペンアミド

N₂雰囲気下で 430 mg (1.46 mmol) の 6 - アミノ - 4 - [(3 - クロロフェニル) アミノ] - 3 - キノリンカルボニトリルを 4 ml の DMF に溶解し、10 ml の THF を添加し、0℃まで冷却した。224 μl (1.60 mmol) のトリエチルアミンおよび 133 μl (1.60 mmol) の塩化アクリロイルを添加した。15分で冷浴を取り去り、この時点で反応が完了したが、25℃で一晩撹拌した。溶媒を除去し、希重炭酸ナトリウム溶液を残渣に添加し、固体を集めた。水洗し、減圧乾燥させた。酢酸エチル中で煮沸し、固体を集め、減圧乾燥させて 200 mg のオレンジ色固体を得た。質量スペクトル (エレクトロスプレーイ, m/e) : M + H = 349.0、351.0。

40

実施例 136

6 - アミノ - 4 - [(3 - クロロフェニル) アミノ] - 3 - キノリンカルボニトリル

6.30 g (19.4 mmol) の 4 - [(3 - クロロフェニル) アミノ] - 6 - ニトロ - 3 - キノリンカルボニトリル、300 ml のエタノール、および 21.9 g (97 mmol) の SnCl₂ 二水和物の混合物を、N₂雰囲気下で加熱還流させた。2.5 時間で熱源を取り去り、氷水を添加し、重炭酸ナトリウムで塩基性にした。2時間撹拌し、クロロホルムで抽出した。硫酸ナトリウムで有機層を乾燥させ、濾過し、溶媒を除去し、残渣を減圧乾燥させて 5.74 g の黄褐色固体を得た。質量スペクトル (エレクトロスプレーイ, m/e) : M + H = 295.1、297.1。

50

実施例 137

4 - [(3 - クロロフェニル) アミノ] - 6 - ニトロ - 3 - キノリンカルボニトリル

10.0 g (42.9 mmol) の 4 - クロロ - 6 - ニトロ - 3 - キノリンカルボニトリル、260 ml のエタノール、および 5.40 ml の 3 - クロロアニリンの混合物を、N₂雰囲気下で加熱還流させた。4 時間で熱源を除去し、25 °C まで冷却し、pH が塩基性になるまで重炭酸ナトリウム飽和溶液を添加した。溶媒を除去し、エタノールと共沸させた。残渣をヘキサンでスラリー化させ、固体を集め、風乾した。固体を水洗し、減圧乾燥させた。溶媒を除去し、残渣を減圧乾燥させて 6.5 g の黄色固体を得た。質量スペクトル (エレクトロスプレイ, m/e) : M + H = 325.0、327.0。

実施例 138

N - { 3 - シアノ - 4 - [(3 - メトキシフェニル) アミノ] - 6 - キノリニル } - 2 - プロペンアミド

500 mg (1.72 mmol) の 6 - アミノ - 4 - [(3 - メトキシフェニル) アミノ] - 3 - キノリンカルボニトリルを 2 ml の熱 DMF に溶解し、6 ml の THF を添加し、0 °C まで冷却した。264 μl (1.90 mmol) のトリエチルアミンおよび 158 μl (1.90 mmol) の塩化アクリロイルを添加した。15 分で氷浴を取り去った。2 時間で溶媒を除去した。残渣を希重炭酸ナトリウムで洗浄し、固体を集め、水洗し、風乾した。固体を酢酸エチル中で煮沸し、収集し、減圧乾燥させて 288 mg の黄橙色固体を得た。質量スペクトル (エレクトロスプレイ, m/e) : M + H = 345.2。

実施例 139

N - { 3 - シアノ - 4 - [(3 - メトキシフェニル) アミノ] - 6 - キノリニル } - 2 - ブチンアミド

N₂雰囲気下で 362 mg (4.31 mmol) の酸を 20 ml の THF に溶解し、0 °C まで冷却した。560 μl (4.30 mmol) のクロロギ酸イソブチルおよび 475 μl (4.31 mmol) の N - メチルモルホリンを添加し、10 分撹拌した。500 mg (1.72 mmol) の 6 - アミノ - 4 - [(3 - メトキシフェニル) アミノ] - 3 - キノリンカルボニトリルを 2 ml の熱 DMF に溶解し、10 ml の THF を添加した。これを混合無水物に滴下し、0 °C で 15 分撹拌し、ついで、25 °C で一晩撹拌した。溶媒を除去し、水で残渣をスラリー化させ、固体を集め、風乾した。酢酸エチルから再結晶させ、減圧乾燥させて 270 mg の黄色固体を得た。質量スペクトル (エレクトロスプレイ, m/e) : M + H = 357.1。

実施例 140

N - { 3 - シアノ - 4 - [(3 - メトキシフェニル) アミノ] - 6 - キノリニル } - 4 - ピペリジノ - 2 - ブチンアミド

N₂雰囲気下で 1.21 g (7.22 mmol) の 4 - ピペリジノ - 2 - ブチン酸を 100 ml の THF に部分的に溶解し、0 °C まで冷却した。955 μl (8.67 mmol) の N - メチルモルホリンおよび 750 μl (5.78 mmol) のクロロギ酸イソブチルを添加した。40 分撹拌し、10 ml の熱ピリジンに溶解した 840 mg (2.89 mmol) の 6 - アミノ - 4 - [(3 - メトキシフェニル) アミノ] - 3 - キノリンカルボニトリルの溶液を添加した。2 時間で氷水中に注ぎ、重炭酸ナトリウム飽和溶液で塩基性にした。酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を蒸発させて体積を縮小し、シリカゲルカラムにのせた。10 % メタノール / 酢酸エチルで溶離し、所望フラクションの溶媒を除去し、減圧乾燥させて 970 mg の緑色固体を得た。質量スペクトル (エレクトロスプレイ, m/e) : M + H = 440.1。

実施例 141

6 - アミノ - 4 - [(3 - メトキシフェニル) アミノ] - 3 - キノリンカルボニトリル

N₂雰囲気下で 325 mg の炭素上 10 % パラジウムを丸底フラスコに入れ、165 ml のエタノールで覆った。3.29 g (10.3 mmol) の 4 - [(3 - メトキシフェニル) - アミノ] - 6 - ニトロ - 3 - キノリンカルボニトリルおよび 800 μl の無水ヒドrazin を添加し、混合物を加熱還流させた。1.5 時間たってからケイソウ土で熱濾過し、

10

20

30

40

50

溶媒を除去し、減圧乾燥させて2.876 gの黄色固体を得た。質量スペクトル(エレクトロスプレイ, m/e) : M + H = 291.2。

実施例 142

4 - [(3 - メトキシフェニル) アミノ] - 6 - ニトロ - 3 - キノリンカルボニトリル
5.00 g (21.5 mmol) の 4 - クロロ - 6 - ニトロ - 3 - キノリンカルボニトリル、200 ml のエタノール、および 3.0 ml (26.0 mmol) の m - アニシジンの混合物を N₂ 雰囲気下で加熱還流させた。4.5 時間で熱源を取り去り、重炭酸ナトリウム飽和溶液で塩基性にした。溶媒を除去し、エタノールと共沸させた。ヘキサンでシラリー化させ、結晶を集めた。水洗し、減圧乾燥した。5.94 g の粗生成物を 320 ml の沸騰酢酸エチルに溶解し、Darco とともに攪拌し、濾過し、溶媒を除去し、減圧乾燥させて約 5 g の黄橙色固体を得た。質量スペクトル(エレクトロスプレイ, m/e) : M + H = 291.1。

10

実施例 143

N - { 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) アミノ] - 3 - シアノ - 6 - キノリニル } - 2 - ブチンアミド

N₂ 雰囲気下で 336 mg (4.00 mmol) の 2 - ブチン酸を 20 ml の THF に溶解し、0 まで冷却した。520 μl (4.00 mmol) のクロロギ酸イソブチルおよび 440 μl (4.00 mmol) の N - メチルモルホリンを添加し、10 分攪拌した。500 mg (1.60 mmol) の 6 - アミノ - 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) アミノ] - 3 - キノリンカルボニトリルの溶液を添加し、0 で 15 分攪拌し、ついで、25 で一晩攪拌した。溶媒を除去し、水洗し、収集し、減圧乾燥させた。酢酸エチルから再結晶させて 148 mg の黄色固体を得た。質量スペクトル(エレクトロスプレイ, m/e) : M + H = 379.1、381.1。

20

実施例 144

N - { 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) アミノ] - 3 - シアノ - 6 - キノリニル } - 2 - プロペンアミド

N₂ 雰囲気下で 1.00 g (3.20 mmol) の 6 - アミノ - 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) アミノ] - 3 - キノリンカルボニトリルを 2 ml の熱 DMF に溶解し、12 ml の THF を添加し、0 まで冷却した。490 μl (3.52 mmol) のトリエチルアミンおよび 295 μl (3.52 mmol) の塩化アクリロイルを添加した。15 分で氷浴を取り去り、1.5 時間で溶媒を除去した。希重炭酸ナトリウム溶液で残渣をスラリー化させ、固体を集め、水洗した。酢酸エチルから再結晶させて 215 mg の黄色固体を得た。質量スペクトル(エレクトロスプレイ, m/e) : M + H = 367.1、369.1。

30

実施例 145

N - { 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) アミノ] - 3 - シアノ - 6 - キノリニル } - 4 - ジメチルアミノ - 2 - プテンアミド

N₂ 雰囲気下で 1.50 g (4.80 mmol) の 6 - アミノ - 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) アミノ] - 3 - キノリンカルボニトリルを 50 ml の THF に溶解し、836 μl (4.80 mmol) の N,N - ジイソプロピルエチルアミンを添加し、0 まで冷却した。500 μl (4.80 mmol) の塩化 4 - プロモ - ブト - 2 - エノイルを添加し、1 時間後、-78 に冷却した 10 ml の TH 中ジメチルアミン 2 M 溶液を混合物に添加した。2 時間たってから 5 ml (9.5 mmol) のジメチルアミン溶液をさらに添加し、25 まで暖めた。1 時間後、重炭酸ナトリウム冷溶液に注いだ。酢酸エチルで抽出し、ブラインおよび硫酸ナトリウムで有機層を乾燥させ、体積を減じ、シリカゲルカラムにのせた。70% メタノール / 酢酸エチルで溶離し、所望フラクションの溶媒を除去し、減圧乾燥させて 427 mg の黄色固体を得た。質量スペクトル(エレクトロスプレイ, m/e) : M + H = 424.0、426.0。

40

実施例 146

N - { 4 [(3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) アミノ] - 3 - シアノ - 6 - キノリニル }

50

ル} - 4 - ジエチルアミノ - 2 - プテンアミド

N₂雰囲気下、0 において500 μl (4.80 mmol)の塩化4 - プロモ - ブト - 2 - エノイルを、50 mlのTHF中の1.50 g (4.80 mmol)の6 - アミノ - 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル)アミノ] - 3 - キノリンカルボニトリルおよび836 μl (4.80 mmol)のN,N - ジイソプロピルエチルアミンの溶液に添加した。1時間たってから - 78 に冷却しながら11 mlのTHF中の1.26 ml (24 mmol)のジエチルアミンを混合物に滴下した。添加完了後、ドライアイス浴を取り去り、2時間45分たってから氷および重炭酸ナトリウム飽和溶液の混合物に注いだ。酢酸エチルで抽出し、有機層をブラインおよび硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を除去した。化合物をシリカゲルカラムにのせ、35%メタノール/酢酸エチルで溶離し、所望フラクションから溶媒を除去し、減圧乾燥させて292 mgの黄橙色固体を得た。質量スペクトル(エレクトロスプレイ, m/e) : M + H = 452.4、454.4。

実施例 147

N - { 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル)アミノ] - 3 - シアノ - 6 - キノリニル} - 4 - モルホリノ - 2 - プテンアミド

N₂雰囲気下、0 において500 μl (4.80 mmol)の塩化4 - プロモ - ブト - 2 - エノイルを、50 mlのTHF中の1.50 g (4.80 mmol)の6 - アミノ - 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル)アミノ] - 3 - キノリンカルボニトリルおよび836 μl (4.80 mmol)のN,N - ジイソプロピルエチルアミンの溶液に添加した。1時間たってから0 において10 mlのTHF中の2.09 ml (24 mmol)のモルホリンを混合物に滴下した。添加完了後、ドライアイス浴を取り去り、3時間たってから氷および重炭酸ナトリウム飽和溶液の混合物に注いだ。酢酸エチルで抽出し、有機層をブラインおよび硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を除去した。化合物をシリカゲルカラムにのせ、12%メタノール/酢酸エチルで溶離し、所望フラクションから溶媒を除去し、減圧乾燥させて798 mgの黄色固体を得た。質量スペクトル(エレクトロスプレイ, m/e) : M + H = 466.4、468.4。

実施例 148

N - { 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル)アミノ] - 3 - シアノ - 6 - キノリニル} - 2 - モルホリン - 4 - イルメチル - 2 - プロペンアミド

N₂雰囲気下において1.37 g (8.00 mmol)の2 - モルホリン - 4 - イルメチル - 2 - プロペン酸を50 mlのTHFに部分的に溶解し、0 まで冷却した。1.06 ml (9.6 mmol)のN - メチルモルホリンおよび833 μl (6.4 mmol)のクロロギ酸イソブチルを添加した。0 で1時間攪拌し、5 mlのピリジン中の1.00 g (3.20 mmol)の6 - アミノ - 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル)アミノ] - 3 - キノリンカルボニトリルの溶液を添加した。25 で一晩攪拌した。氷および重炭酸ナトリウム飽和溶液の混合物に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機層をブラインおよび硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を除去して体積を減じた。シリカゲルカラムにのせ、1%メタノール/酢酸エチルで溶離し、所望フラクションから溶媒を除去し、減圧乾燥させて139 mgの黄橙色固体を得た。質量スペクトル(エレクトロスプレイ, m/e) : M + H = 465.8、468.0。

実施例 149

6 - アミノ - 4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル)アミノ] - 3 - キノリンカルボニトリル

5.360 g (15.6 mmol)の4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル)アミノ] - 6 - ニトロ - 3 - キノリンカルボニトリル、250 mlのエタノール、および17.67 g (78.2 mmol)のSnCl₂二水和物の混合物をN₂雰囲気下で加熱還流させた。1.5時間で熱源を取り去り、氷水を添加した。重炭酸ナトリウムで塩基性にし、2時間攪拌し、クロロホルムで抽出した。ブラインを分液漏斗に添加して層分離を促進させた。Darcoとともに有機層を攪拌し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過し、溶媒を除去し、減圧乾燥させて4.460 gの黄褐色固体を得た。質量スペクトル(エレクトロスプレイ, m/e) : M + H = 352.0、354.0。

レイ, m/e) : M + H = 312.9、315.0。

実施例 150

4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル) アミノ] -6-ニトロ-3-キノリンカルボニトリル

5.00g (21.5mmol) の4-クロロ-6-ニトロ-3-キノリンカルボニトリル、200mlのエタノール、および3.75g (25.8mmol) の3-クロロ-4-フルオロアニリンの混合物をN₂雰囲気下で加熱還流させた。3.5時間で熱源を除去し、混合物が塩基性になるまで重炭酸ナトリウム飽和溶液を添加した。溶媒を除去し、エタノールと共沸させた。ヘキサンでスラリー化させ、固体を集め、水洗し、減圧乾燥させた。固体を250mlの沸騰酢酸エチルに溶解し、Darcoとともに攪拌し、濾過した。溶媒を除去し、減圧乾燥させて6.036gの黄色固体を得た。質量スペクトル(エレクトロスプレイ, m/e) : M + H = 343.1、345.1。

10

実施例 151

N-[4-[(4-ブロモフェニル) アミノ] -3-シアノ-6-キノリニル } -2-プロパンアミド

N₂雰囲気下で500mg (1.47mmol) の6-アミノ-4-[(4-ブロモフェニル) アミノ] -3-キノリンカルボニトリルを1mlの熱DMFに溶解し、6mlのTHFを添加し、0℃まで冷却した。226μl (1.62mmol) のトリエチルアミンおよび135μl (1.62mmol) の塩化アクリロイルを添加した。15分で氷浴を取り去った。1.5時間で溶媒を除去し、希重炭酸ナトリウム中で残渣をスラリー化させ、減圧乾燥させた。酢酸エチル中で固体を煮沸し、収集し、減圧乾燥させて194mgの黄橙色固体を得た。質量スペクトル(エレクトロスプレイ, m/e) : M + H = 393.1、395.1。

20

実施例 152

6-アミノ-4-[(4-ブロモフェニル) アミノ] -3-キノリンカルボニトリル

3.10g (8.40mmol) の4-[(4-ブロモフェニル) アミノ] -6-ニトロ-3-キノリンカルボニトリル、155mlのエタノールおよび9.47g (42.0mmol) のSnCl₂二水和物の混合物を、N₂下で加熱して環流した。4時間後、熱を除去し、氷水を添加した。重炭酸ナトリウムを用いて塩基性にし、2時間攪拌した。混合物を塩基性のままにして、クロロホルムで抽出し、有機層をDarcoとともに攪拌し、硫酸ナトリウムを用いて乾燥させた。濾過し、溶媒を除去し、真空下で乾燥させ、2.265gの黄褐色固体を得た：質量スペクトル(エレクトロスプレイ, m/e) : M+H = 339.0、341.0。

30

実施例 153

4-[(4-ブロモフェニル) アミノ] -6-ニトロ-3-キノリンカルボニトリル

5.00g (21.5mmol) の4-クロロ-6-ニトロ-3-キノリンカルボニトリル、200mlのエタノールおよび4.42g (25.8mmol) のp-ブロモアニリンの混合物を、3時間N₂下で加熱して環流した。熱を除去し、飽和重炭酸ナトリウムを塩基性になるまで添加した。溶媒を除去し、エタノールとともに共沸させた。残渣をヘキサンを用いてスラリー化し、固体を採集し、風乾した。水で洗浄し、真空下で乾燥させた。1.4リットルの酢酸エチル中で沸騰し、全ての固体を完全に溶解させることなくDarcoとともに攪拌し、濾過した。溶媒を除去し、真空下で乾燥させ、3.524gの黄色固体を得た：質量スペクトル(エレクトロスプレイ, m/e) : M+H = 369、370.9。

40

実施例 154

N-{3-シアノ-4-[(3,4-ジフルオロフェニル) アミノ] -6-キノリニル}-2-プロパンアミド

1.00g (3.37mmol) の6-アミノ-4-[(3,4-ジフルオロフェニル) アミノ] -3-キノリンカルボニトリルを2mlのDMF中に溶解し、12mlのTHFを添加し、0℃にN₂下で冷却した。517μl (3.71mmol) のトリエチルアミンおよび310μl (3.72mmol) の塩化アクリロイルを添加した。氷浴を15分目に除去した。3.5時間目に、溶媒を除去し、残渣を希重炭酸ナトリウムを用いてスラリー化した。固体を採集し、水で洗浄し、風乾した。酢酸エチル中で沸

50

騰し、固体を採集し、真空下で乾燥させ、332mgの黄色固体を得た：質量スペクトル（エレクトロスプレー-m/e）：M+H = 351.1。

実施例 1 5 5

6-アミノ-4-[(3,4-ジフルオロフェニル)アミノ]-3-キノリンカルボニトリル

4.53g (13.9mmol) の4-[(3,4-ジフルオロフェニル)アミノ]-6-ニトロ-3-キノリンカルボニトリル、200mlのエタノールおよび15.72g (69.4mmol) のSnCl₂二水和物の混合物を、N₂下で加熱して環流した。1.5時間目に熱を除去し、氷水を添加し、重炭酸ナトリウムを用いて塩基性にした。2時間攪拌し、クロロホルムで抽出した。有機層をDarcoとともに攪拌し、硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、濾過した。溶媒を除去し、真空下で乾燥させ、3.660gの黄緑色固体を得た：質量スペクトル（エレクトロスプレー-m/e）：M+H = 297.1。

10

実施例 1 5 6

4-[(3,4-ジフルオロフェニル)アミノ]-6-ニトロ-3-キノリンカルボニトリル

5.00g (21.5mmol) の4-クロロ-6-ニトロ-3-キノリンカルボニトリル、250mlのエタノールおよび2.55ml (25.8mmol) の3,4-ジフルオロアニリンの混合物を、N₂下で加熱して環流した。3.5時間目に熱を除去し、飽和重炭酸ナトリウムを用いて塩基性にした。溶媒を除去し、エタノールとともに共沸させた。残渣をヘキサンを用いてスラリー化し、固体を採集し、風乾した。水で洗浄し、真空下で乾燥させた。酢酸エチル中に溶解し、Darcoとともに攪拌し、濾過し、溶媒を除去し、真空下で乾燥させ、5.02gの黄色固体を得た：質量スペクトル（エレクトロスプレー-m/e）：M+H = 327.1。

20

実施例 1 5 7

N-{4-[(3-クロロ-4-チオフェノキシフェニル)アミノ]-3-シアノ-6-キノリニル}-2-ブチンアミド

314mg (3.72mmol) の2-ブチン酸を40mlのTHF中にN₂下で溶解した。0 に冷却し、409 μl (3.72mmol) のN-メチルモルホリンおよび485 μl (3.72mmol) のクロロギ酸イソブチルを添加し、10分間攪拌した。1.00g (2.48mmol) の6-アミノ-4-[(3-クロロ-4-チオフェノキシフェニル)アミノ]-3-キノリンカルボニトリルを2.0mlの熱DMF中に溶解し、20mlのTHFを添加することによって調製した溶液を滴下した。混合物を15分間0 で、そして25で一晩攪拌した。反応を完了させるために、15ml THF中の1.24mmolの混合無水物（104mg酸、136 μl NMMおよび161 μlクロロギ酸イソブチル）を添加した。一晩攪拌した。溶媒を除去し、真空下で乾燥させた。酢酸エチルから再結晶させ、真空下で乾燥させ、284mgの黄橙色固体を得た：質量スペクトル（エレクトロスプレー-m/e）：M+H = 469.2、471.2。

30

実施例 1 5 8

6-アミノ-4-[(3-クロロ-4-チオフェノキシフェニル)アミノ]-3-キノリンカルボニトリル

6.753g (15.6mmol) の4-[(3-クロロ-4-チオフェノキシフェニル)アミノ]-6-ニトロ-3-キノリンカルボニトリル、250mlのエタノールおよび17.66g (78.0mmol) のSnCl₂二水和物の混合物を、N₂下で加熱して環流した。2時間目に熱を除去し、大量の氷水を添加し、重炭酸ナトリウムを用いて塩基性にした。2時間攪拌し、混合物を塩基性にしたままで、クロロホルムで抽出した。有機層をDarcoとともに攪拌し、硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、濾過し、溶媒を除去し、真空下で乾燥させ、5.996gの黄褐色固体を得た：質量スペクトル（エレクトロスプレー-m/e）：M+H = 403.1、405.1。

40

実施例 1 5 9

4-[(3-クロロ-4-チオフェノキシフェニル)アミノ]-6-ニトロ-3-キノリンカルボニトリル

5.00g (21.5mmol) の4-クロロ-6-ニトロ-3-キノリン-カルボニトリル、250mlのエタノールおよび6.07g (25.6mmol) の3-クロロ-4-チオフェノキシアニリンの混合物を、N₂下で加熱して環流した。約8時間目に熱を除去し、飽和重炭酸ナトリウムを用いて塩基性にし、溶媒を除去し、エタノールとともに共沸させた。残渣をヘキサンを用いてスラリー化し、固体を採集した。水で洗浄し、真空下で乾燥させた。400mlの酢酸エチル中には完全に

50

溶解し、Darcoとともに攪拌し、濾過した。溶媒を除去し、ヘキサン中で沸騰させて、残存過剰アニリンを除去した。真空下で乾燥させ、6.09gの赤色固体を得た：質量スペクトル（エレクトロスプレー-m/e）：M+H = 433.1、435.1。

実施例 160

N-{3-シアノ-4-[(3-シアノフェニル)アミノ]-6-キノリニル}-2-プロペンアミド

729g (2.56mmol) の6-アミノ-4-[(3-シアノフェニル)アミノ]-3-キノリンカルボニトリルを2mlの熱DMF中に溶解し、12mlのTHFを添加し、N₂下で0℃に冷却した。392μl (2.81mmol) のトリエチルアミンおよび234μl (2.81mmol) の塩化アクリロイルを添加した。氷浴を15分後に除去し、2時間目に、溶媒を除去した。残渣を水で洗浄し、固体を採集した。酢酸エチルから再結晶させ、真空下で乾燥させ、318mgの黄色固体を得た：質量スペクトル（エレクトロスプレー-m/e）：M+H = 340.1。

10

実施例 161

N-{3-シアノ-4-[(3-シアノフェニル)アミノ]-6-キノリニル}-4-ピペリジノ-2-ブチンアミド

1.46g (8.75mmol) の4-ピペリジノ-2-ブチン酸を100mlのTHF中に部分的に溶解し、N₂下で0℃に冷却した。1.16ml (10.5mmol) のN-メチルモルホリンおよび911μl (7.00mmol) のクロロギ酸イソブチルを添加し、30分間攪拌した。8mlピリジン中の1.00g (3.50mmol) 6-アミノ-4-[(3-シアノフェニル)アミノ]-3-キノリンカルボニトリルの溶液を添加した。3.5時間目に、氷浴に注ぎ、飽和重炭酸ナトリウムを用いて塩基性にした。酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸マグネシウムを用いて乾燥させ、濾過し、溶媒を少量に減じた。化合物をシリカゲルカラムに供し、7%メタノール/酢酸エチルを用いて溶出した。所望の画分から溶媒を除去し、真空下で乾燥させ、1.008gの黄白色固体を得た：質量スペクトル（エレクトロスプレー-m/e）：435.0。

20

実施例 162

6-アミノ-4-[(3-シアノフェニル)アミノ]-3-キノリンカルボニトリル

100mgの10%パラジウム-炭をN₂下で丸底フラスコに添加し、50mlのエタノールで覆った。1.00g (3.17mmol) の4-[(3-シアノフェニル)アミノ]-6-ニトロ-3-キノリンカルボニトリルおよび250μl (7.39mmol) の無水ヒドラジンを添加し、加熱して環流した。2時間目に熱を除去し、熱いままceliteを通して濾過した。溶媒を除去し、真空下で乾燥させ、887mgの黄色固体を得た：質量スペクトル（エレクトロスプレー-m/e）：M+H = 286.2。

30

実施例 163

4-[(3-シアノフェニル)アミノ]-6-ニトロ-3-キノリンカルボニトリル

5.00g (21.5mmol) の4-クロロ-6-ニトロ-3-キノリンカルボニトリル、200mlのエタノールおよび3.04g (25.8mmol) の3-アミノベンゾニトリルの混合物を加熱して環流した。3.5時間目に熱を除去し、飽和重炭酸ナトリウムを用いて塩基性にした。溶媒を除去し、風乾した。残渣をヘキサンを用いてスラリー化し、固体を採集した。水で洗浄し、真空下で乾燥させた。大量の酢酸エチル中で沸騰し、固体を採集し、真空下で乾燥させ、5.15gの黄褐色固体を得た：質量スペクトル（エレクトロスプレー-m/e）：316.0。

実施例 164

N-{3-シアノ-4-[(3-エチニルフェニル)アミノ]-6-キノリニル}-2-ブチンアミド

370mg (4.40mmol) の2-ブチン酸を20mlのTHF中にN₂下で溶解し、0℃に冷却した。484μl (4.40mmol) のN-メチルモルホリンおよび572μl (4.40mmol) のクロロギ酸イソブチルを添加し、10分間攪拌した。1ml DMFおよび10ml THF中の500mg (1.76mmol) 6-アミノ-4-[(3-エチニルフェニル)アミノ]-キノリン-3-カルボニトリルの溶液を添加した。氷浴を15分目に除去し、一晩25℃で攪拌した。溶媒を除去し、残渣を水を用いてスラリー化し、固体を採集し、真空下で乾燥させた。酢酸エチル中で沸騰し、固体を採集し、真空下で乾燥させ、494mgの黄色固体を得た：質量スペクトル（エレクトロスプレー-m/e）：M+H = 350.9。

40

実施例 165

N-{3-シアノ-4-[(3-エチニルフェニル)アミノ]-6-キノリニル}-2-プロペンアミド

50

1.00g (3.52mmol) の6-アミノ-4-[(3-エチニルフェニル)アミノ]-3-キノリンカルボニトリルを2mlの熱DMF中に溶解し、12mlのTHFを添加し、N₂下で0℃に冷却した。539μl (3.87mmol) のトリエチルアミンおよび322μl (3.87mmol) の塩化アクリロイルを添加した。氷浴を15分目に除去し、1.5時間目に溶媒を除去した。残渣を水中でスラリー化し、固体を採集し、一晚風乾した。酢酸エチルから再結晶させ、真空下で乾燥させ、302mgの橙色固体を得た：質量スペクトル(エレクトロスプレー-m/e)：339.1。

実施例 166

N-{3-シアノ-4-[(3-エチニルフェニル)アミノ]-6-キノリニル}-4-ピペリジノ-2-ブチンアミド

1.03g (6.16mmol) の4-ピペリジノ-2-ブチン酸を70mlのTHF中に部分的に溶解し、N₂下で0℃に冷却した。812μl (7.38mmol) のN-メチルモルホリンおよび640μl (4.92mmol) のクロロギ酸イソブチルを添加した。0.5時間撹拌した後、5mlピリジン中に溶解した700mg (2.46mmol) 6-アミノ-4-[(3-エチニルフェニル)アミノ]-3-キノリンカルボニトリルの溶液を添加した。1時間目に氷浴に注ぎ、重炭酸ナトリウムの飽和溶液を用いて塩基性にした。酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、少量に減じて、シリカゲルカラムに供した。酢酸エチル中8%メタノールを用いて溶出した。所望の画分の溶媒を除去し、真空下で乾燥させ、641mgの黄橙色固体を得た：質量スペクトル(エレクトロスプレー-m/e)：M+H=434.2。

実施例 167

6-アミノ-4-[(3-エチニルフェニル)アミノ]-3-キノリンカルボニトリル

2.00g (6.36mmol) の4-[(3-エチニルフェニル)アミノ]-6-ニトロ-3-キノリンカルボニトリル、100mlのエタノールおよび7.19g (31.8mmol) のSnCl₂二水合物の混合物を、N₂下で加熱して環流した。3.5時間目に熱を除去し、氷水を添加した。重炭酸ナトリウムを用いて塩基性にし、2時間撹拌した。クロロホルムで抽出し、有機層をDarcoとともに撹拌し、硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、濾過し、溶媒を除去し、真空下で乾燥させ、1.737gの黄褐色固体を得た：質量スペクトル(エレクトロスプレー-m/e)：M+H=285.2。

実施例 168

4-[(3-エチニルフェニル)アミノ]-6-ニトロ-3-キノリンカルボニトリル

5.00g (21.5mmol) の4-クロロ-6-ニトロ-3-キノリンカルボニトリル、200mlのエタノールおよび3.82g (32.6mmol) の3-エチニルアニリンの混合物をN₂下で加熱して環流した。3.5時間目に熱を除去し、飽和重炭酸ナトリウムの溶液を塩基性になるまで添加した。溶媒を除去し、エタノールとともに共沸させた。残渣をヘキサンを用いてスラリー化し、固体を採集した。水で洗浄し、真空下で乾燥させた。酢酸エチル中に溶解し、Darcoとともに撹拌し、濾過し、溶媒を除去し、真空下で乾燥させ、4.544gの黄色固体を得た：質量スペクトル(エレクトロスプレー-m/e)：M+H=315.1。

実施例 169

N-{4-[(3-ブロモフェニル)アミノ]-3-シアノ-6-キノリニル}-4-ピペリジノ-2-ブチンアミド

1.23g (7.37mmol) の4-ピペリジノ-2-ブチン酸を40mlのTHF中に部分的に溶解し、N₂下で0℃に冷却した。973μl (8.4mmol) のN-メチルモルホリンおよび768μl (5.9mmol) のクロロギ酸イソブチルを添加した。10分間撹拌し、2ml DMFおよび10ml THF中の1.00g (2.95mmol) 6-アミノ-4-[(3-ブロモフェニル)アミノ]-3-キノリンカルボニトリルの溶液を添加した。15分目に氷浴を除去し、5時間目にさらに2.95mmolの混合無水物(.493g酸、487μl NMMおよび384μlクロロギ酸イソブチル)を添加し、一晚25℃で撹拌した。溶媒を除去し、残渣を水を用いてスラリー化し、固体を採集した。酢酸エチル中で沸騰し、採集した。20%メタノール/クロロホルム中に溶解し、5gのシリカゲルをコートした。20%メタノール/酢酸エチルを用いてフラッシュクロマトグラフィーに供し、所望の画分の溶媒を除去し、真空下で乾燥させ、122mgの褐色固体を得た：質量スペクトル(エレクトロスプレー-m/e)：M+H=488.0、489.9。

実施例 170

N-{4-[(3-ブロモフェニル) アミノ] -3-シアノ-6-キノリニル}-4-ジプロピルアミノ-2-ブチンアミド

1.28g (7.0mmol) の4-ジプロピルアミノ-2-ブチン酸を100mlのTHF中に部分的に溶解し、N₂下で0℃に冷却した。974μl (8.85mmol) のN-メチルモルホリンおよび768μl (5.90mmol) のクロロギ酸イソブチルを添加し、30分間撹拌した。8mlピリジン中の1.00g (2.95mmol) 6-アミノ-4-[(3-ブロモフェニル) アミノ] -3-キノリンカルボニトリルの溶液を添加した。2時間目に氷浴を用いて冷却し、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムを用いて乾燥させ、溶媒を少量に減じ、シリカゲルカラムに供した。酢酸エチルを用いて溶出し、所望の画分から溶媒を除去し、真空下で乾燥させ、764mgの黄色固体を得た：質量スペクトル (エレクトロスプレー-*m/e*) : *M+H* = 504、506.4。

10

実施例 171

N-{4-[(3-ブロモフェニル) アミノ] -3-シアノ-6-キノリニル}-2-モルホリン-4-イルメチル-2-プロペンアミド

1.26g (7.37mmol) の2-モルホリン-4-イルメチル-2-プロペン酸を40mlのTHF中に部分的に溶解し、N₂下で0℃に冷却した。810μl (7.37mmol) のN-メチルモルホリンおよび950μl (7.37mmol) のクロロギ酸イソブチルを添加した。10分間撹拌した後、2.5ml DMFおよび20ml THF中の1.00g (2.95mmol) 6-アミノ-4-[(3-ブロモフェニル) アミノ] -3-キノリンカルボニトリルの溶液を添加した。2時間目に溶媒を除去し、残渣を水を用いてスラリー化し、固体を採集し、真空下で乾燥させた。酢酸エチルから再結晶させ、真空下で乾燥させ、334mgの黄橙色固体を得た：質量スペクトル (エレクトロスプレー-*m/e*) : *M+H* = 492、494.3。

20

実施例 172

N-{4-[3-ブロモ-4-フルオロフェニル) アミノ] -3-シアノ-6-キノリニル}-4-ジメチルアミノ-2-ブテンアミド

386μl (2.25mmol) のトリメチルシリル4-プロモ-ブト-4-エノエート、10mlの塩化メチレン、294μl (3.38mmol) の塩化オキサリルおよび2滴のDMFを混合することによって、2.25mmolの5-プロモ-ブト-2-エノイルクロリドを製造した。発泡がおさまった後、溶媒を除去し、10ml THF中に溶解した。この溶液を800mg (2.25mmol) の6-アミノ-4-[(3-ブロモ-4-フルオロフェニル) アミノ] -3-キノリンカルボニトリル、50mlのTHFおよび392μl (2.25mmol) のN,N-ジイソプロピルエチルアミンの混合物に添加し、N₂下で0℃に冷却した。1時間目に、溶液に-78℃のTHF中の2.0Mジメチルアミン5.62ml (11.2mmol) を滴下した。添加完了後、氷浴を除去した。2時間後、冷溶液中に重炭酸ナトリウムを注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、溶媒を少量に減じた。シリカゲルカラムに供し、50%メタノール/酢酸エチルを用いて溶出した。所望の画分の溶媒を除去し、真空下で乾燥させ、386mgの黄色固体を得た：質量スペクトル (エレクトロスプレー-*m/e*) : *M+H* = 467.9、469.9。

30

実施例 173

N-{4-[3-ブロモ-4-フルオロフェニル) アミノ] -3-シアノ-6-キノリニル}-4-ジエチルアミノ-2-ブテンアミド

386μl (2.25mmol) のトリメチルシリル4-プロモ-ブト-2-エノエート、10mlの塩化メチレン、294μl (3.38mmol) の塩化オキサリルおよび2滴のDMFを混合することによって、2.25mmolの5-プロモ-ブト-2-エノイルクロリドを製造した。発泡がおさまった後、溶媒を除去し、10ml THF中に溶解した。この溶液を800mg (2.25mmol) の6-アミノ-4-[(3-ブロモ-4-フルオロフェニル) アミノ] -3-キノリンカルボニトリル、50mlのTHF、3mlのDMF (アミンを溶解できなかった) および392μl (2.25mmol) のN,N-ジイソプロピルエチルアミンの混合物に添加し、N₂下で0℃に冷却した。20分目に氷浴を除去した。1時間目に溶液に-78℃に冷却した4.4ml THF中の1.2ml (11.2mmol) のジエチルアミンを滴下した。添加完了後、ドライアイス浴を除去し、3時間撹拌した。混合物中に氷および飽和重炭酸ナトリウムを注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、溶媒を少量に減じた。化合物をシリカゲルカラムに供し、30%メタノール/酢酸エチルを用いて溶

40

50

出し、所望の画分から溶媒を除去し、真空下で乾燥させ、321mgの黄褐色固体を得た：質量スペクトル（エレクトロスプレー- m/e ）： $M+H = 496.0$ 、 497.9 。

実施例 174

N-{4-[(3-ブromo-4-フルオロフェニル) アミノ] -3-シアノ-6-キノリニル}-4-モルホリノ-2-ブテンアミド

386 μ l (2.25mmol) のトリメチルシリル4-ブromo-ブト-2-エノエート、10ml の塩化メチレン、294 μ l (3.38mmol) の塩化オキサリルおよび2滴のDMFを混合することによって、2.25mmolの5-ブromo-ブト-2-エノイルクロリドを製造した。発泡がおさまった後、溶媒を除去し、10ml THF中に溶解した。この溶液を800mg (2.25mmol) の6-アミノ-4-[(3-ブromo-4-フルオロフェニル) アミノ] -3-キノリンカルボニトリル、50mlのTHFおよび392 μ l (2.25mmol) のN,N-ジイソプロピルエチルアミンの混合物に添加し、 N_2 下で0℃に冷却した。1時間目に混合物を0℃に冷却した4.5ml THF中の1ml (11.2mmol) のモルホリンの溶液に滴下した。添加完了後、氷浴を除去し、2時間目に混合物に氷および飽和重炭酸ナトリウムを注いだ。酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、溶媒を少量に減じた。シリカゲルカラムに供し、12%メタノール/酢酸エチルを用いて溶出し、所望の画分から溶媒を除去し、真空下で乾燥させ、369mgの黄色固体を得た：質量スペクトル（エレクトロスプレー- m/e ）： $M+H = 509.9$ 、 511.9 。

10

実施例 175

N-{4-[(3-ブromo-4-フルオロフェニル) アミノ] -3-シアノ-7-メトキシ-6-キノリニル}-4-モルホリノ-2-ブテンアミド

363 μ l (2.07mmol) のトリメチルシリル4-ブromo-ブト-2-エノエート、8mlの塩化メチレン、270 μ l (3.10mmol) の塩化オキサリルおよび2滴のDMFを混合することによって、2.07mmolの5-ブromo-ブト-2-エノイルクロリドを製造した。発泡がおさまった後、溶媒を除去し、10ml THF中に溶解した。酸性塩化物溶液を800mg (2.07mmol) の6-アミノ-4-[(3-ブromo-4-フルオロフェニル) アミノ] -7-メトキシ-3-キノリンカルボニトリル、50mlのTHFおよび721 μ l (4.14mmol) のN,N-ジイソプロピルエチルアミンの混合物に添加し、 N_2 下で0℃に冷却した。1.5時間目にこの混合物を0℃の4.3ml THF中の900 μ l (10.4mmol) のモルホリンの溶液に添加した。添加完了後、25℃に加熱し、2時間目にさらに900 μ lのモルホリンを添加した。3時間目に混合物に氷および飽和重炭酸ナトリウムを注ぎ、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、溶媒を少量に減じた。化合物をシリカゲルカラムに供し、12%メタノール/酢酸エチルを用いて溶出し、所望の画分から溶媒を除去し、真空下で乾燥させ、287mgの橙褐色固体を得た：質量スペクトル（エレクトロスプレー- m/e ）： $M+H = 539.9$ 、 541.9 。

20

30

実施例 176

4-[(3-ブromoフェニル) アミノ] -7-エトキシ-6-メトキシ-3-キノリンカルボニトリル
500mg (1.90mmol) の4-クロロ-7-エトキシ-6-メトキシ-3-キノリンカルボニトリル、20mlのエタノールおよび250 μ l (2.28mmol) の3-ブromoアニリンの混合物を N_2 下で加熱して環流した。3時間目に103 μ l (0.95mmol) および10mlのエタノールを添加し、一晚環流した。熱を除去し、飽和重炭酸ナトリウムを用いて塩基性にした。溶媒を除去し、残渣をヘキサンを用いてスラリー化し、固体を採集し、乾燥させた。水で洗浄し、真空下で乾燥させ、554mgの淡褐色固体を得た：質量スペクトル（エレクトロスプレー- m/e ）： $M+H = 398$ 、 399.8 。

40

実施例 177

7-エトキシ-4-[(3-ヒドロキシ-4-メチルフェニル) アミノ] -6-メトキシ-3-キノリンカルボニトリル

500mg (1.90mmol) の4-クロロ-7-エトキシ-6-メトキシ-3-キノリンカルボニトリル、30mlのエタノールおよび281mg (2.28mmol) の3-ヒドロキシ-4-メチルアニリンの混合物を N_2 下で一晚加熱して環流した。熱を除去し、飽和重炭酸ナトリウムを用いて塩基性にした。溶媒を除去し、残渣をヘキサン中でスラリー化した。固体を採集し、水で洗浄し、真空下で乾燥させ、364mgの黄白色固体を得た：質量スペクトル（エレクトロスプレー- m/e ）： $M+H$

50

= 349.9。

実施例 178

4-クロロ-7-エトキシ-6-メトキシ-3-キノリンカルボニトリル

122mg (0.50mmol) の7-エトキシ-1,4-ジヒドロ-6-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボニトリルおよび2.0mlの塩化メチレンをN₂下で混合し、温度をほぼ25 に維持した。218 μl (2.5mmol) の塩化オキサリルおよび10 μl (0.125mmol) のDMFを添加した。一晩攪拌し、クロロホルムを用いて希釈し、飽和重炭酸ナトリウム中で塩基性になるまで攪拌した。層を分離させ、有機層を硫酸マグネシウムを用いて乾燥させ、溶媒を除去し、真空下で乾燥させ、117mgの淡褐色固体を得た：質量スペクトル (エレクトロスプレー-m/e) : M+H = 262.8、264.8。

10

実施例 179

7-エトキシ-1,4-ジヒドロ-6-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボニトリル

54.0ml (135mmol) のn-ブチルリチウムを150mlのTHFに添加し、N₂下で-78 に冷却した。20分間にわたって200ml THF中の7.05ml (135mmol) アセトニトリルを滴下した。15分間攪拌し、20分間にわたって150ml THF中の17.99g (64.2mmol) メチル4-エトキシ-5-メトキシ-2- (ジメチルアミノメチレンアミノ) ベンゾエートの溶液を滴下した。-78 で0.5時間攪拌した。11.0ml (193mmol) の酢酸を添加し、徐々に25 に加温した。2.5時間後、溶媒を除去し、残渣を水を用いてスラリー化し、固体を採集し、真空下で乾燥させ、13.025gの黄色固体を得た：質量スペクトル (エレクトロスプレー-m/e) : M+H = 245.2。

実施例 180

メチル4-エトキシ-5-メトキシ-2- (ジメチルアミノメチレンアミノ) ベンゾエート

15.056g (66.9mmol) のメチル2-アミノ-4-エトキシ-5-メトキシベンゾエートおよび14.1ml (100mmol) のN,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタールの混合物をN₂下で100 に加熱した。4.5時間目にさらに4.7ml (33.3mmol) のDMF/DMAを添加し、5時間目に熱を除去した。溶媒を除去し、トルエンとともに共沸させ、真空下で乾燥させ、18.211gの灰褐色固体を得た：質量スペクトル (エレクトロスプレー-m/e) : M+H = 281.3。

20

実施例 181

メチル2-アミノ-4-エトキシ-5-メトキシベンゾエート

24.110g (94.5mmol) のメチル4-エトキシ-5-メトキシ-2-ニトロベンゾエート、15.81g (83mmol) の鉄粉末、25.28g (472mmol) の塩化アンモニウム、135mlの水および350mlのメタノールの混合物をN₂下で加熱して環流した。3時間目および5.5時間目の両方に同じ量の鉄および塩化アンモニウムを添加した。6.5時間目に熱を除去し、酢酸エチルおよび飽和重炭酸ナトリウムを添加し、celiteを通して濾過し、層を分離させた。有機層を飽和重炭酸ナトリウムで洗浄し、硫酸マグネシウムを用いて乾燥させ、溶媒を除去し、真空下で乾燥させ、17.594gのピンク色固体を得た：質量スペクトル (エレクトロスプレー-m/e) : M+H = 226.2。

30

実施例 182

メチル4-エトキシ-5-メトキシ-2-ニトロベンゾエート

5.00g (23.7mmol) のメチル4-エトキシ-3-メトキシベンゾエートを25mlの酢酸にN₂下で溶解し、6.1ml (95.1mmol) の69%硝酸を30分間にわたって滴下した。50 に1.5時間加熱し、氷浴に注いだ。クロロホルムで抽出し、希水酸化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムを通して濾過した。溶媒を除去し、真空下で乾燥させ、5.268gの黄白色固体を得た：質量スペクトル (エレクトロスプレー-m/e) : M+H = 255.8。

40

実施例 183

メチル4-エトキシ-3-メトキシベンゾエート

25.0g (137mmol) のメチルパニレート、38.87g (274mmol) 炭酸カリウム、500mlのDMFおよび16.5ml (206mmol) のヨウ化エチルの混合物をN₂下で100 に加熱した。2.5時間目に冷却し、固体を除去した。溶媒を除去し、水と塩化メチレンとの間で分配させた。溶媒を除去し、真空下で乾燥させ、25.85gの白色固体を得た：質量スペクトル (EI m/e) : M = 210.0。

50

実施例 184

N-[4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル) アミノ] -3-シアノ-6-キノリニル] -4-ジメチルアミノ- (Z) -2-ブテンアミド

10mLのメタノール中の0.05g (0.118mmol) のN-[4[3-クロロ-4-フルオロフェニル) アミノ] -3-シアノ-6-キノリニル] -4-ジメチルアミノ-2-ブチンアミドおよび6mgのLindlar触媒の混合物を室温で一晩水素化した。混合物をCeliteのパッドを通して濾過した。溶媒を除去した後、残渣を薄層クロマトグラフィーによって精製し、酢酸エチル中30メタノールを用いて溶出した。生成物を乾燥させて、0.018g (36%) の淡黄色固体を得た ; HRMS m/z 423.1270 (M^+)。

実施例 185

N-[4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル) アミノ] -3-シアノ-6-キノリニル] -4-メトキシ- (Z) -2-ブチンアミド

15mLのメタノール中の0.05g (0.118mmol) のN-[4[3-クロロ-4-フルオロフェニル) アミノ] -3-シアノ-6-キノリニル] -4-メトキシ-2-ブチンアミドおよび6mgのLindlar触媒の混合物を室温で5.5時間水素化した。混合物をCeliteのパッドを通して濾過した。溶媒を除去して、0.05g (99.7%) の黄色固体を得た ; HRMS m/z 410.0928 (M^+)。

実施例 186

4-[[4-[(3-ブロモフェニル) アミノ] -3-シアノ-6-キノリニル] -アミノ] -2-メチレン-4-オキソ-ブタン酸

無水イタコン酸 (0.14g、1.25mmol) を2ml酢酸エチル中0.1g (0.30mmol) の6-アミノ-4-[(3-ブロモフェニル) アミノ] -3-キノリンカルボニトリルの溶液に小分けにして N_2 下で添加した。室温で一晩攪拌した後、反応溶液を氷水およびヘキサンに添加した。生成物を採集し、水、エーテルおよびヘキサンで洗浄し、真空下で乾燥させて、0.09g (68%) の黄褐色固体を得た ; ESMS m/z 451.2 ($M+H^+$) 。

実施例 187

N-[4-[(3-ブロモフェニル) アミノ] -3-シアノ-6-キノリニル] -4-ジエチルアミノ-2-ブチンアミド

クロロギ酸イソブチル (0.261g、1.91mmol) を50mLテトラヒドロフラン中の4-ジエチルアミノ-2-ブチン酸 (0.456g、2.94mmol) およびN-メチルモルホリン (0.294g、2.94mmol) の氷冷溶液に N_2 下で滴下した。30分間攪拌した後、3mLピリジン中の0.5g (1.47mmol) の6-アミノ-4-[(3-ブロモフェニル) アミノ] -3-キノリンカルボニトリルの溶液を滴下し、この混合物を0 で2時間攪拌した。反応を氷水を用いて停止し、飽和重炭酸ナトリウムおよびブラインに注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を濃縮し、薄層クロマトグラフィーによって精製し、酢酸エチル中15%メタノールを用いて溶出した。生成物を採集し、真空下で乾燥させて、0.2g (28.5%) の淡緑黄色固体を得た ; ESMS m/z 476.2、478.2 ($M+H^+$) ; 融点133-135 。

実施例 188

N-[4-[(3-ブロモフェニル) アミノ] -3-シアノ-6-キノリニル] -4- (N-エチルピペラジノ) -2-ブチンアミド

クロロギ酸イソブチル (0.785g、5.75mmol) を50mLテトラヒドロフラン中の4- (N-エチルピペラジノ) -2-ブチン酸 (1.75g、8.85mmol) およびN-メチルモルホリン (1.3453g、13.3mmol) の氷冷溶液に N_2 下で滴下した。30分間攪拌した後、10mLピリジン中の1.5g (4.42mmol) の6-アミノ-4-[(3-ブロモフェニル) アミノ] -3-キノリンカルボニトリルの溶液を滴下し、この混合物を0 で2時間攪拌した。反応を氷水を用いて停止し、飽和重炭酸ナトリウムおよびブラインに注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。生成物画分を採集し、真空下で乾燥させて、1.07g (46%) の淡褐色固体を得た ; ESMS m/z 517.1、519.1 ($M+H^+$) ; 融点161 (dec) 。

実施例 189

N-[4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル) アミノ] -3-シアノ-6-キノリニル] -4-ジエチ

ルアミノ-2-ブチンアミド

クロロギ酸イソブチル (0.061g、0.448mmol) を10mLテトラヒドロフラン中の4-ジエチルアミノ-2-ブチン酸 (0.104g、0.672mmol) およびN-メチルモルホリン (0.068g、0.672mmol) の氷冷溶液にN₂下で滴下した。30分間攪拌した後、1.5mLピリジン中の0.1g (0.32mmol) の6-アミノ-4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-3-キノリンカルボニトリルの溶液を滴下し、この混合物を0℃で1.5時間攪拌した。反応を氷水を用いて停止し、飽和重炭酸ナトリウムおよびブラインに注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を濃縮し、薄層クロマトグラフィーによって精製し、酢酸エチル中15%メタノールを用いて溶出した。生成物を採集し、真空下で乾燥させて、0.046g (32%) の淡褐色固体を得た; ES MS m/z 450.2 (M+H⁺); 融点117-120℃。

10

実施例 190

N-[4-[(3-ブロモフェニル)アミノ]-3-シアノ-6-キノリニル]-4-(N-メチルピペラジノ)-2-ブチンアミド

クロロギ酸イソブチル (0.785g、5.75mmol) を10mLテトラヒドロフラン中の4-(N-メチルピペラジノ)-2-ブチン酸 (1.65g、8.85mmol) およびN-メチルモルホリン (1.36g、13.3mmol) の氷冷溶液にN₂下で滴下した。30分間攪拌した後、10mLピリジン中の1.5g (4.42mmol) の6-アミノ-4-[(3-ブロモフェニル)アミノ]-3-キノリンカルボニトリルの溶液を滴下し、この混合物を0℃で2時間攪拌した。反応を氷水を用いて停止し、飽和重炭酸ナトリウムおよびブラインに注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を濃縮し、薄層クロマトグラフィーによって精製し、酢酸エチル中15%メタノールを用いて溶出した。生成物を採集し、真空下で乾燥させて、0.37 (16%) の黄色固体を得た; ESMS m/z 503、505、(M+H⁺); 融点190℃ (dec)。

20

実施例 191

N-[4-[(3-ブロモフェニル)アミノ]-3-シアノ-6-キノリニル]-4-(N-イソプロピル-N-メチルアミノ)-2-ブチンアミド

クロロギ酸イソブチル (0.785g、5.75mmol) を80mLテトラヒドロフラン中の4-(N-イソプロピル-N-メチルアミノ)-2-ブチン酸 (1.4g、8.84mmol) およびN-メチルモルホリン (0.94g、9.3mmol) の氷冷溶液にN₂下で滴下した。30分間攪拌した後、15mLピリジン中の1.5g (4.42mmol) の6-アミノ-4-[(3-ブロモフェニル)アミノ]-3-キノリンカルボニトリルの溶液を滴下し、この混合物を0℃で2時間攪拌した。反応を氷水を用いて停止し、飽和重炭酸ナトリウムおよびブラインに注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。生成物画分を採集し、真空下で乾燥させて、0.65 (31%) の赤褐色固体を得た; ESMS m/z 476.0、478.0 (M+H⁺); 融点124-126℃。

30

実施例 192

N-[4-[(3-ブロモフェニル)アミノ]-3-シアノ-6-キノリニル]-4-ジイソプロピルアミノ-2-ブチンアミド

クロロギ酸イソブチル (0.785g、5.75mmol) を100mLテトラヒドロフラン中の4-ジイソプロピルアミノ-2-ブチン酸 (1.65g、8.85mmol) およびN-メチルモルホリン (0.94g、9.3mmol) の氷冷溶液にN₂下で滴下した。30分間攪拌した後、15mLピリジン中の1.5g (4.42mmol) の6-アミノ-4-[(3-ブロモフェニル)アミノ]-3-キノリンカルボニトリルの溶液を滴下し、この混合物を0℃で2時間攪拌した。反応を氷水を用いて停止し、飽和重炭酸ナトリウムおよびブラインに注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。生成物画分を採集し、真空下で乾燥させて、1.08 (48%) の淡褐色固体を得た; ESMS m/z 504.1、506.1 (M+H⁺); 融点130℃ (dec)。

40

実施例 193

N-[4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-3-シアノ-6-キノリニル]-4-ジメチルアミノ-2-ブチンアミド

クロロギ酸イソブチル (0.85g、6.2mmol) を100mLテトラヒドロフラン中の4-ジメチルア

50

ミノ-2-ブチン酸 (1.85g、14.4mmol) およびN-メチルモルホリン (1.5g、14.8mmol) の氷冷溶液にN₂下で滴下した。30分間攪拌した後、15mLピリジン中の1.5g (4.79mmol) の6-アミノ-4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-3-キノリンカルボニトリルの溶液を滴下し、この混合物を0 で2時間攪拌した。反応を氷水を用いて停止し、飽和重炭酸ナトリウムおよびブラインに注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。生成物画分を採集し、真空下で乾燥させて、0.47 (23%) の赤褐色固体を得た; ESMS m/z 422.0 (M+H⁺); 融点225 (dec)。

実施例 194

N-[4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-3-シアノ-6-キノリニル]-4-メトキシ-2-ブチンアミド

10

クロロギ酸イソブチル (0.85g、6.2mmol) を100mLテトラヒドロフラン中の4-メトキシ-2-ブチン酸 (1.1g、9.6mmol) およびN-メチルモルホリン (1.02g、10mmol) の氷冷溶液にN₂下で滴下した。30分間攪拌した後、15mLピリジン中の1.5g (4.79mmol) の6-アミノ-4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-3-キノリンカルボニトリルの溶液を滴下し、この混合物を0 で3時間攪拌した。反応を氷水を用いて停止し、飽和重炭酸ナトリウムおよびブラインに注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。生成物画分を採集し、真空下で乾燥させて、0.73 (37%) の淡黄褐色固体を得た; ESMS m/z 409 (M+H⁺); 融点170-171。

実施例 195

20

4-[(3-ブromo-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-ニトロ-3-キノリンカルボニトリル
200mlのエタノール中の3.8g (16.33mmol) の4-クロロ-6-ニトロ-3-キノリンカルボニトリルおよび3.7g (20mmol) の3-ブromo-4-フルオロアニリンの混合物を3時間環流した。溶媒を除去した後、残渣を酢酸エチル中に溶解し、重炭酸ナトリウムで洗浄した。生成物を淡黄色固体として採集した、6.5g (71%); ESMS m/z 387.3、389.2、融点269-270 (dec)。

実施例 196

6-アミノ4-[(3-ブromo-4-フルオロフェニル)アミノ]-3-キノリンカルボニトリル
240mLのメタノールおよび水 (2:1比) 中の8g (20.67mmol) の4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-ニトロ-3-キノリンカルボニトリル、4g (72.35mmol) の鉄粉末および8.9g (165.36mmol) の塩化アンモニウムの混合物を4時間環流した。この混合物を熱いまま濾過し、メタノールおよび水で洗浄した。生成物を冷却して濾液から沈殿させた。固体を採集し、真空下で乾燥させて、5.8g (79%) の黄褐色固体を得た; ESMS m/z 356.8、358.8、融点210-212。

30

実施例 197

N-[4-[(3-ブromo-4-フルオロフェニル)アミノ]-3-シアノ-6-キノリニル]-4-ジメチルアミノ-2-ブチンアミド

クロロギ酸イソブチル (0.373g、2.73mmol) を80mLテトラヒドロフラン中の4-ジメチルアミノ-2-ブチン酸 (0.8g、6.3mmol) およびN-メチルモルホリン (0.658g、6.5mmol) の氷冷溶液にN₂下で滴下した。30分間攪拌した後、10mLピリジン中の10.65g (2.1mmol) の6-アミノ-4-[(3-ブromo-4-フルオロフェニル)アミノ]-3-キノリンカルボニトリルの溶液を滴下し、この混合物を0 で2.5時間攪拌した。反応を氷水を用いて停止し、飽和重炭酸ナトリウムおよびブラインに注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。生成物画分を採集し、真空下で乾燥させて、0.33 (33%) の黄色固体を得た; ESMS m/z 465.9、467.9 (M+H⁺); 融点228-231。

40

実施例 198

4-ジメチルアミノ-プト-2-エン酸 [4-(3-ブromo-フェニルアミノ)-3-シアノ-7-メトキシ-キノリン-6-イル]-アミド

0 の110mL乾燥THF中の1.9g (5.1mmol) 4-[(3-ブromoフェニル)アミノ]-7-メトキシ

50

-6-アミノ-3-キノリンカルボニトリルおよび5.3ml (31mmol) Hunig塩基の混合物に、撹拌しながら、5.7g (31mmol) の4-ブromokrotonilクロリドを含有するTHF溶液を滴下した。この混合物を添加後さらに0.5時間撹拌した。100mlの飽和塩化ナトリウム溶液を反応混合物に添加し、次いで酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル溶液を硫酸ナトリウムで乾燥させ、次いで0 のジメチルアミン溶液 (THF中2.0M) 40mlに滴下した。この溶液をさらに0.5時間撹拌した。この混合物を希重炭酸ナトリウム溶液に注いだ。有機層を分離させ、硫酸ナトリウムで乾燥させた。クロマトグラフィーによって、1.4gのベージュ色固体を得た：質量スペクトル (エレクトロスプレー、m/e) : M+H 480.0および481.9。

実施例 199

4-ジエチルアミノ-プト-2-エン酸 [4-(3-ブromo-フェニルアミノ)-3-シアノ-7-メトキシ-キノリン-6-イル]-アミド

0 の50mL乾燥THF中の0.5g (1.36mmol) 4-[(3-ブromoフェニル) アミノ] -7-メトキシ-6-アミノ-3-キノリンカルボニトリルおよび0.48ml (2.7mmol) Hunig塩基の混合物に、撹拌しながら、0.50g (2.7mmol) の4-ブromokrotonilクロリドを含有するTHF溶液を滴下した。この混合物を添加後さらに0.5時間撹拌し、次いで0 のTHF 50ml中の4.2ml (40.8mmol) ジエチルアミンの溶液に滴下した。この溶液をさらに0.5時間撹拌した。この混合物を希重炭酸ナトリウム溶液に注いだ。有機層を分離させ、硫酸ナトリウムで乾燥させた。クロマトグラフィーによって、0.2gの白色固体を得た：質量スペクトル (エレクトロスプレー、m/e) : M+H 508.1および510.8。

実施例 200

4-モルホリン-4-イル-プト-2-エン酸 [4-(3-ブromo-フェニルアミノ)-3-シアノ-7-メトキシ-キノリン-6-イル]-アミド

0 の50mL乾燥THF中の0.69g (1.87mmol) 4-[(3-ブromoフェニル) アミノ] -7-メトキシ-6-アミノ-3-キノリンカルボニトリルおよび0.98ml (5.6mmol) Hunig塩基の混合物に、撹拌しながら、0.86g (5mmol) の4-ブromokrotonilクロリドを含有するTHF溶液を滴下した。この混合物をさらに0.5時間撹拌し、次いで0 のTHF 50ml中の4.89ml (56mmol) モルホリンの溶液に滴下した。この溶液をさらに0.5時間撹拌し、次いで、この混合物を希重炭酸ナトリウム溶液に注いだ。有機層を分離させ、硫酸ナトリウムで乾燥させた。残渣をクロマトグラフィーに供し、0.38gの灰色固体を得た：質量スペクトル (エレクトロスプレー、m/e) : M+H 521.9および523.8。

実施例 201

4-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-6-ニトロ-キノリン-3-カルボニトリル

110mlメトキシエタノール中の4.4g (16.7mmol) 4-クロロ-7-メトキシ-6-ニトロ-3-キノリンカルボニトリルおよび2.67g (18.3mmol) 3-クロロ-4-フルオロアニリンの混合物を窒素下で4時間環流した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、重炭酸ナトリウム溶液および塩化ナトリウム溶液で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、次いで溶媒を真空下で除去した。残渣をシリカゲルのクロマトグラフィーに供し、酢酸エチルおよびメタノールの混合物を用いて溶出して、3gの黄色固体を得た：質量分析 (エレクトロスプレー、m/e) : 372.9。

実施例 202

6-アミノ-4-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボニトリル

4.88g (13mmol) 4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル) アミノ] -7-メトキシ-6-ニトロキノリン-3-カルボニトリル、5.2g (97.5mmol) 塩化アンモニウムおよび3.3g (58.5mmol) 鉄の混合物を、60ml水および60mlメタノール中で4.5時間撹拌して環流した。この混合物を500mlの熱酢酸エチルで希釈し、熱混合物を濾過した。濾液を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、次いで有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を除去し、残渣をシリカゲルのクロマトグラフィーに供し、酢酸エチルおよびメタノールの混合物を用いて溶出して、3.38gの黄色固体を得た：質量分析 (エレクトロスプレー、m/e) : M+H 343.4。

実施例 203

4-ジメチルアミノ-プト-2-エン酸 [4-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニルアミノ)-3-シア
ノ-7-メトキシ-キノリン-6-イル]-アミド

0 の30mL乾燥THF中の1.08g (3.1mmol) 4- [(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-
7-メトキシ-6-アミノ-キノリン-3-カルボニトリルおよび1.7ml (9.7mmol) Hunig塩基の
混合物に、攪拌しながら、1.99g (9.3mmol) の4-ブromokrotonilクロリドを含有するTH
F溶液を滴下した。この混合物をさらに0.5時間0 で窒素下で攪拌した。50mlの飽和塩化
ナトリウム溶液を反応混合物に導入し、次いで酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル溶液を
分離させ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、次いでこれを0 のジメチルアミン溶液 (THF中2
.0M) 31mlに添加した。添加後、溶液をさらに1時間室温で攪拌した。この混合物を希重
炭酸ナトリウム溶液に注いだ。有機層を分離させ、残渣をクロマトグラフィーに供して、
0.86gの白色固体を得た：質量スペクトル (エレクトロスプレー、m/e) :

10

実施例 204

4-ジエチルアミノ-プト-2-エン酸 [4-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニルアミノ)-3-シア
ノ-7-メトキシ-キノリン-6-イル]-アミド

0 の40mL乾燥THF中の1.1g (3.2mmol) 4- [(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-
7-メトキシ-6-アミノ-3-キノリンカルボニトリルおよび2.24ml (12.8mmol) Hunig塩基の
混合物に、攪拌しながら、2.34g (12.8mmol) の4-ブromokrotonilクロリドを含有するT
HF溶液を滴下した。この混合物をさらに0.5時間0 で攪拌した。50mlの飽和塩化ナトリ
ウム溶液を反応混合物に添加し、次いで酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル溶液を硫酸ナ
トリウムで乾燥させ、0 のTHF 5 ml中の6.6ml (64mmol) ジエチルアミンの溶液に滴下
した。この溶液をさらに1時間0 で攪拌した。この混合物を希重炭酸ナトリウム溶液に
注いだ。有機層を分離させ、硫酸ナトリウムで乾燥させた。残渣をクロマトグラフィーに
供し、続いて再結晶させて、0.62gの白色固体を得た：質量スペクトル (エレクトロスプ
レー、m/e) : M+H 482.0。

20

実施例 205

4-モルホリン-4-イル-プト-2-エン酸 [4-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニルアミノ)-3-シ
アノ-7-メトキシ-キノリン-6-イル]-アミド

0 の50mL乾燥THF中の1.2g (3.5mmol) 4- [(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-
7-メトキシ-6-アミノ-キノリン-3-カルボニトリルおよび2.44ml (14mmol) Hunig塩基の混
合物に、攪拌しながら、2.57g (14mmol) の4-ブromokrotonilクロリドを含有するTHF溶
液を滴下した。この混合物をさらに1時間0 で攪拌した。50mlの飽和塩化ナトリウム溶
液を反応混合物に導入し、次いで酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル溶液を硫酸ナトリウ
ムで乾燥させ、次いで0 のTHF 5 ml中の4.58ml (52.5mmol) モルホリンの溶液に滴下し
た。溶液を一晚0 で攪拌した。この混合物を希重炭酸ナトリウム溶液に注いだ。有機層
を硫酸ナトリウムで乾燥させた。クロマトグラフィーによって、0.83gの黄白色固体を得
た：質量スペクトル (エレクトロスプレー、m/e) : M+H 496.0。

30

実施例 206

4-(3-ブromo-4-フルオロ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-6-ニトロ-キノリン-3-カ
ルボニトリル

150mlのメトキシエタノール中の3.52g (9.7mmol) の4-クロロ-7-メト
キシ-6-ニトロ-3-キノリンカルボニトリルおよび2.0g (10.7mmol) の3-ブ
romo-4-フルオロアニリンの混合物を窒素下で5.5時間還流した。反応混合物を酢酸エ
チルで希釈し、炭酸水素ナトリウム溶液および塩化ナトリウム溶液で洗浄した。有機層を
硫酸ナトリウムで乾燥させ、次いで溶媒を真空下で除去した。残渣をシリカゲルのクロマ
トグラフィーに付し、酢酸エチルおよびメタノールの混合液で溶出させて、3gの黄色固
体：質量スペクトル (電子スプレー、m/e) : 416.8および418.8を得た。

40

実施例 207

6-アミノ-4-(3-ブromo-4-フルオロ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カ
ルボニトリル

50

50 mlの水および50 mlのメタノール中の2.9 g (6.95 mmol)の4-[(3-ブromo-4-フルオロフェニル)アミノ]-7-メトキシ-6-ニトロ-キノリン-3-カルボニトリル、6.5 g (121.6 mmol)の塩化アンモニウムおよび4.05 g (73 mmol)の鉄の混合物を6時間。混合物を酢酸エチルで希釈し、熱混合物を濾過した。濾液を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を除去し、残渣をシリカゲルのクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルおよびメタノールの混合液で溶出させて、2.11 gの淡黄色固体：質量スペクトル(電子スプレー、m/e)：M + H 386.7および388.8を得た。

実施例208

4-ジメチルアミノ-ブタ-2-エン酸[4-(3-ブromo-4-フルオロ-フェニルアミノ)-3-シアノ-7-メトキシ-キノリン-6-イル]-アミド

0の35 mlの乾燥THF中の0.77 g (1.98 mmol)の4-(3-ブromo-4-フルオロフェニル)アミノ]-7-メトキシ-6-アミノ-キノリン-3-カルボニトリルおよび3.5 ml (20 mmol)のフニッヒ塩基の混合物に、撹拌しつつ、2.2 g (12 mmol)の4-塩化ブromoクロトニルを含むTHF溶液を滴下した。混合物を0にてさらに30分間撹拌した。50 mlの飽和塩化ナトリウム溶液を反応混合物に添加し、次いで酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル溶液を硫酸ナトリウムで乾燥させ、次いで、0にて15 mlのジメチルアミン(THFに2.0 M)に滴下した。室温にて溶液をさらに1時間撹拌した。混合物を希釈炭酸水素ナトリウム溶液に注いだ。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を真空下で除去した。残渣をクロマトグラフィーに付して、0.55 gのベージュ色固体：質量スペクトル(電子スプレー、m/e)：M + H 498.0および500.0を得た。

実施例209

4-ジエチルアミノ-ブタ-2-エン酸[4-(3-ブromo-4-フルオロ-フェニルアミノ)-3-シアノ-7-メトキシ-キノリン-イル]-アミド

0の35 mlの乾燥THF中の0.77 g (1.98 mmol)の4-[(3-ブromo-4-フルオロフェニル)アミノ]-7-メトキシ-6-アミノ-キノリン-3-カルボニトリルおよび3.5 ml (20 mmol)のフニッヒ塩基の混合物に、2.2 g (12 mmol)の4-塩化ブromoクロトニルを含むTHF溶液を滴下した。混合物をさらに30分間撹拌した。50 mlの飽和NaCl溶液を反応混合物に添加し、次いで酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル溶液を硫酸ナトリウムで乾燥させ、次いで、0にて5 mlのTHF中の3.1 ml (30 mmol)のジエチルアミンの溶液を滴下した。さらに0にて1時間および室温にて30分間溶液を撹拌した。混合物を希釈炭酸水素ナトリウム溶液に注いだ。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を真空下で除去した。残渣をクロマトグラフィーに付して、0.4 gの灰色がかった白色固体：質量スペクトル(電子スプレー、m/e)：M + H 525.9および527.9を得た。

実施例210

7-エトキシ-4-ヒドロキシ-キノリン-3-カルボニトリル

10 g (73 mmol)の3-エトキシアニリンおよび12.3 g (73 mmol)のエチル(エトキシメチレン)シアノアセテートの混合物を90 mlのDowther中で140にて7時間加熱した。この混合物に250 mlのDowtherを添加した。室温下、溶液は、取れたエタノールを定期的に留去しつつ、12時間撹拌し、還流した。混合物を室温に冷却し、固体を収集し、ヘキサンで洗浄した。粗固体を煮沸エタノールで処理し、次いで濾過して9.86 gの茶色固体：質量スペクトル(電子スプレー、m/e)：M + H 214.7を得た。

実施例211

1-エトキシ-4ヒドロキシ-6-ニトロ-キノリン-3-カルボニトリル

75 mlのトリフルオロ無水酢酸中の5 g (23 mmol)の7-エトキシ-4-ヒドロキシ-キノリン-3-カルボニトリルの懸濁液に、5.5 g (69 mmol)の硝酸アンモニウムを室温にて6時間にわたって添加した。過剰の無水物を45にて減圧除去した。残渣

10

20

30

40

50

を 300 ml の水と撹拌した。固体を収集し、煮沸エタノールで処理して 3.68 g の錫色固体：質量スペクトル（電子スプレー、 m/e ） $M+H$ 259.8 を得た。

実施例 212

4-クロロ-7-エトキシ-6-ニトロ-キノリン-3-カルボニトリル

3.45 g (13 mmol) の 7-エトキシ-4-ヒドロキシ-6-ニトロ-キノリン-3-カルボニトリル、5.55 g (26 mmol) の五塩化磷および 10 ml のオキシ塩化リンの混合物を 3 時間還流した。混合物をヘキサンで希釈し、固体を収集した。500 ml の酢酸エチルに固体を溶解させ、冷たい希釈水酸化ナトリウム溶液で洗浄した。溶液を硫酸マグネシウムで乾燥させ、シリカゲルのパッドを通して濾過した。溶媒を除去し、2.1 g のベージュ色固体：質量スペクトル（電子スプレー、 m/e ） $M+H$ 277.7 を得た。

10

実施例 213

4-(3-ブromo-フェニルアミノ)-7-エトキシ-6-ニトロ-キノリン-3-カルボニトリル

100 ml のエタノール中の 2.1 g (7.6 mmol) の 4-クロロ-7-エトキシ-6-ニトロ-3-キノリンカルボニトリルおよび 0.91 ml (8.3 mmol) の 3-ブromoアニリンの混合物を窒素下で 4.5 時間還流した。反応混合物を希釈炭酸水素ナトリウム溶液に注いだ。真空下、エタノールを除去した。混合物を酢酸エチルで希釈し、有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液を濃縮し、固体を収集し、次いでヘキサンで洗浄した。乾燥に際して、2.6 g の黄色固体を得た：質量スペクトル（電子スプレー、 m/e ） $M+H$ 412.8 および 414.9。

実施例 214

6-アミノ-4-(3-ブromo-フェニルアミノ)-7-エトキシ-キノリン-3-カルボニトリル

2.5 g (6 mmol) の 4-[(3-ブromoフェニル) アミノ]-7-エトキシ-6-ニトロ-キノリン-3-カルボニトリル、2.4 g (45 mmol) の塩化アンモニウムおよび 1.5 g (27 mmol) の鉄の混合物を 40 ml の水および 40 ml のメタノール中で 4 時間撹拌した。混合物を 500 ml の熱酢酸エチルで希釈し、熱混合物を濾過した。濾液を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、次いで、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶液を濃縮し、1.5 g のベージュ色固体を収集した：質量スペクトル（電子スプレー、 m/e ）： $M+H$ 382.8 および 384.8。

20

実施例 215

4-ブromo-ブタ-2-エン酸 [4-(3-ブromo-フェニルアミノ)-3-シアノ-7-エトキシ-キノリン-6-イル]-アミド

0 の 80 ml の乾燥 THF 中の 1.34 g (3.5 mmol) の 4-[3-ブromo-フェニル) アミノ]-7-エトキシ-6-アミノ-3-キノリンカルボニトリルおよび 3.66 ml (21 mmol) のフニッヒ塩基の混合物に、3.85 g (21 mmol) の 4-塩化ブromoクロトニルを含む THF 溶液を撹拌しつつ滴下した。0 にてさらに 30 分間混合物を撹拌した。50 ml の飽和塩化ナトリウム溶液を反応混合物に添加し、次いで酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル溶液を硫酸ナトリウムで乾燥させ、次いで乾燥剤を濾過した。さらなる特徴付けなくして、この溶液を用いた。

30

実施例 216

4-ジメチルアミノ-ブタ-2-エン酸 [4-(3-ブromo-フェニル-アミノ)-3-シアノ-7-エトキシ-キノリン-6-イル-アミド

実施例 18 からの 3 分の 1 の溶液を 8.75 ml (17.5 mmol) のジメチルアミンに 0 にて滴下した。さらに 30 分間混合物を 0 にて撹拌した。混合物を炭酸水素ナトリウム溶液で希釈し、次いで有機層を分離し、乾燥した。溶媒を真空下除去し、残渣をシリカゲルのクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルおよびメタノールの混合液で溶出して、0.32 g ベージュ色固体：質量スペクトル（電子スプレー、 m/e ） $M+H$ 、494.0 および 496.0 を得た。

40

実施例 217

4-ジエチルアミノ-ブタ-2-エン酸 [4-(3-ブromo-フェニルアミノ)-3-シアノ-7-エトキシ-キノリン-6-イル]-アミド

50

実施例 18 からの 3 分の 1 の溶液を 0 の 5 ml の THF 中の 1.81 ml (17.5 mmol) のジエチルアミンに滴下した。さらに 30 分間混合物を 0 にて攪拌した。混合物を炭酸水素ナトリウム溶液で希釈し、次いで有機層を分離し、乾燥した。溶媒を真空下で除去し、残渣をシリカゲルのクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルおよびメタノールの混合液で溶出して、0.22 g のベージュ色固体：質量スペクトル (電子スプレー、m/e) M + H、522.0 および 524.0 を得た。

実施例 218

4-モルホリン-4-イル-ブタ-2-エン酸 [4-(3-ブromo-フェニルアミノ)-3-シアノ-7-エトキシ-キノリン-6-イル]-アミド

実施例 18 からの 3 分の 1 の溶液を 0 の 5 ml の THF 中の 1.57 ml (18 mmol) のモルホリンの溶液に滴下した。さらに 30 分間混合物を 0 にて攪拌した。混合物を炭酸水素ナトリウム溶液で希釈し、次いで有機層を分離し、乾燥した。溶媒を真空下で除去し、残渣をシリカゲルのクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルおよびメタノールの混合液で溶出して、0.37 g の白色固体：質量スペクトル (電子スプレー、m/e) M + H、535.9 および 538.0 を得た。

実施例 219

8-メトキシ-4-ヒドロキシ-6-ニトロ-キノリン-3-カルボニトリル

12.6 g (75 mmol) の 2-メトキシ-4-ニトロ アニリンおよび 12.7 g (75 mmol) のエチル (エトキシメチレン) シアノアセートの混合物を 100 ml の Dowther 中で 120 にて一晩および 180 にて 20 時間加熱した。この混合物に、300 ml の Dowther を添加した。窒素下、溶液は、取れたエタノールを定期的に除去しつつ、12 時間攪拌し、還流した。混合物を室温に冷却し、固体を収集し、ヘキサンで洗浄した。粗固体を煮沸エタノールで処理し、次いで濾過して、12 g の茶色固体：質量スペクトル (電子スプレー、m/e) : M + H 245.8 を得た。

実施例 220

4-クロロ-8-メトキシ-6-ニトロ-キノリン-3-カルボニトリル

4 g (16 mmol) の 8-メトキシ-4-ヒドロキシ-6-ニトロ キノリン-3-カルボニトリル、6.66 g (32 mmol) の五塩化燐および 15 ml のオキシ塩化リンの混合物を 2.5 時間還流した。混合物をヘキサンで希釈し、固体を収集した。500 ml の酢酸エチルに固体を溶解させ、冷たい希釈水酸化ナトリウム溶液で洗浄した。溶液を硫酸マグネシウムで乾燥させ、シリカゲルのパッドを通して濾過した。溶媒を除去して、2.05 g の褐色固体：質量スペクトル (電子スプレー、m/e) M + H 263.7 を得た。

実施例 221

6-ニトロ-4-(3-ブromo-フェニルアミノ)-8-メトキシ-キノリン-3-カルボニトリル

95 ml のエタノール中の 1.9 g (7.6 mmol) の 4-クロロ-8-メトキシ-6-ニトロ-キノリン-3-カルボニトリルおよび 0.86 ml (8.3 mmol) の 3-ブromoアニリンの混合物を窒素下で 5 時間還流した。希釈炭酸水素ナトリウム溶液に反応混合物を注いだ。エタノールを真空下で除去した。混合物を酢酸エチルで希釈し、有機層を分離し、塩化ナトリウムで乾燥させた。溶液を濃縮し、固体を収集し、次いでヘキサンで洗浄した。乾燥に際して、2.3 g の黄色固体を得た：質量スペクトル (電子スプレー、m/e) M + H 398.8 および 400.8。

実施例 222

6-アミノ-4-(3-ブromo-フェニルアミノ)-8-メトキシ-キノリン-3-カルボニトリル

2.15 g (5 mmol) の 4-[(3-ブromoフェニル)アミノ]-8-メトキシ-6-ニトロ-キノリン-3-カルボニトリル、1.95 g (37.5 mmol) の塩化アンモニウムおよび 1.26 g (22.5 mmol) の鉄の混合物を 40 ml の水および 40 ml のメタノールで 3 時間還流下で攪拌した。混合物を 500 ml の熱酢酸エチルで希釈し、熱混合物を濾過した。濾液を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶液を濃縮し、0.43 の暗黄色固体を収集した：質量スペクトル (電子スプレー、m/e) : M + H 368.9 および 370.9。

実施例 2 2 3

4-プロモ-ブタ-2-エン酸 [4-(3-プロモ-フェニルアミノ)-3-シアノ-8-メトキシ-キノリン-イル]-アミド

0 の 50 ml の乾燥 THF 中の 1.05 g (2.8 mmol) の 4-[3-プロモ-フェニル)アミノ]-8-メトキシ-6-アミノ-3-キノリンカルボニトリルおよび 3.9 ml (22.4 mmol) のフニッヒ塩基の混合物に、撹拌しつつ、4.11 g (22.4 mmol) の 4-塩化プロモクロトニルを含む THF 溶液を滴下した。0 にてさらに 1 時間混合物を撹拌した。50 ml の飽和塩化ナトリウム溶液を反応混合物 II 添加し、次いで酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル溶液を硫酸ナトリウムで乾燥させ、次いで乾燥剤を濾過した。さらなる特徴付けなくして、この溶液を用いた。

10

実施例 2 2 4

4-ジメチルアミノ-ブタ-2-エン酸 [4-(3-プロモ-フェニル-アミノ)-3-シアノ-8-メトキシ-キノリン-イル]-アミド

実施例 2 6 からの 3 分の 1 の溶液を 0 の 7 ml (14 mmol) のジメチルアミン (THF 中に 2.0 M) に滴下した。さらに 30 分間混合物を 0 にて撹拌した。混合物を炭酸水素ナトリウム溶液で希釈し、次いで有機層を分離し、乾燥した。溶媒を真空下で除去し、残渣をシリカゲルのクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルおよびメタノールの混合液で溶出して、0.22 g の錫色固体：質量スペクトル (電子スプレー、m/e) M + H、480.0 および 482.0 を得た。

実施例 2 2 5

4-ジエチルアミノ-ブタ-2-エン酸 [4-(3-プロモ-フェニル-アミノ)-3-シアノ-8-メトキシ-キノリン-イル]-アミド

実施例 2 6 からの 3 分の 1 の溶液を 0 の 5 ml の THF 中の 1.4 ml (14 mmol) のジエチルアミンの溶液に滴下した。さらに 30 分間混合物を 0 にて撹拌した。混合物を炭酸水素ナトリウム溶液で希釈し、次いで有機層を分離し、乾燥した。溶媒を真空下で除去し、残渣をシリカゲルのクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルおよびメタノールの混合液で溶出して、95 mg の錫色固体：質量スペクトル (電子スプレー、m/e) M + H、509.9 および 511.0 を得た。

20

実施例 2 2 6

4-モルホリン-4-イル-ブタ-2-エン酸 [4-(3-プロモ-フェニル-アミノ)-3-シアノ-8-メトキシ-キノリン-6-イル]-アミド

実施例 2 6 からの 3 分の 1 の溶液を 0 の 5 ml の THF 中の 1.2 ml (14 mmol) のモルホリンの溶液に滴下した。さらに 30 分間混合物を 0 にて撹拌した。混合物を炭酸水素ナトリウム溶液で希釈し、次いで有機層を分離し、乾燥した。溶媒を真空下で除去し、残渣をシリカゲルのクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルおよびメタノールの混合液で溶出して、0.21 g の黄色固体：質量スペクトル (電子スプレー、m/e) M + H、522.0 および 524.0 を得た。

30

実施例 2 2 7

4-ジメチルアミノ-ブタ-2-エン酸 [4-(3-プロモ-フェニル-アミノ)-3-シアノ-7-メトキシ-キノール-6-イル]-アミド

クロロギ酸イソブチル 6.9 ml (5.4 mmol) および N-メチルモルホリン 1.19 ml (10.8 mmol) を 60 ml の THF 中の 1.37 g (10.8 mmol) の 4-ジメチルアミノ-2-ブチン酸の氷冷溶液に添加した。10 分間撹拌の後、10 ml のピリジン中の 1 g (2.7 mmol) の 4-[(3-プロモフェニル)アミノ]-7-メトキシ-6-アミノ-キノリン-3-カルボニトリルの溶液を導入した。反応混合物を 0 にて一晩撹拌した。溶媒を蒸発させ、希釈炭酸水素ナトリウム中で残渣を撹拌した。次いで、溶液を酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル溶液を乾燥させ、真空下で除去した。残渣をクロマトグラフィーに付して、0.18 g の錫色固体：質量スペクトル (電子スプレー、m/e) 478.0 および 480.0 を得た。

40

実施例 2 2 8

50

4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニルアミノ)-6,7-ジメトキシ-キノリン-3-カルボニトリル

2.0 gの4-クロロ-6,7-ジメトキシ-3-キノリンカルボニトリル、1.46 gの4-クロロ-2-フルオロアニリン、0.925 gのピリジン塩酸塩および125 mlのエトキシエタノールの混合物を窒素下で還流温度にて1時間撹拌した。混合物を冷却し、1000 mlの水に添加した。この混合液に、pH 9まで炭酸ナトリウムを添加した。生成物を収集し、水で洗浄し、乾燥させて、固体として2.61 gの4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニルアミノ)-6,7-ジメトキシ-キノリン-3-カルボニトリル、mp 139-141 ; 質量スペクトル(電子スプレー、m/e) : M + H 357.9を得た。

実施例 2 2 9

10

4-(3-ヒドロキシ-4-メチル-フェニルアミノ)-6,7-ジメトキシ-キノリン-3-カルボニトリル

2.98 gの4-クロロ-6,7-ジメトキシ-3-キノリンカルボニトリル、1.85 gの5-アミノ-o-クレゾール、1.39 gのピリジン塩酸塩および200 mlのエトキシエタノールの混合液を窒素下で還流温度にて1時間撹拌した。混合物を冷却し、1000 mlの水に添加した。この混合物に、pH 9まで炭酸ナトリウムを添加した。生成物を収集し、水で洗浄し、乾燥させて、固体として3.27 gの4-(3-ヒドロキシ-4-メチルフェニルアミノ)-6,7-ジメトキシ-キノリン-3-カルボニトリル、mp 222-224 ; 質量スペクトル(EI、m/e) : M 335.1269を得た。

実施例 2 3 0

20

4-ヒドロキシ-6,7,8-トリメトキシ-キノリン-3-カルボニトリル

20 mlのN,N-ジメチルホルムアミド ジメチルアセタール中の4.82 gの3,4,5-トリメトキシアントラニル酸メチルの混合物を18時間還流し、真空中で濃縮した。さらなる精製なくして、粗アミジン生成物を次の工程で用いた。-78 の25 mlのテトラヒドロフランにヘキサン中の17.6 mlの2.5 M n-ブチルリチウムを添加した。次いで、45 mlのテトラヒドロフラン中の2.35 mlのアセトニトリルを-78 にて15分間撹拌した。次いで、30 mlのテトラヒドロフラン中の粗アミジンを滴下した。-78 にて30分間混合物を撹拌し、5.7 mlの酢酸を添加した。混合物を室温に温め、100 mlの水を添加した。生成物を収集し、水で洗浄し、乾燥させて、固体として4.14 gの4-ヒドロキシ-6,7,8-トリメトキシ-キノリン-3-カルボニトリル、mp 280 (分解) ; 質量スペクトル(電子スプレー、m/e) : M + H 261.2を得た。

実施例 2 3 1

30

4-クロロ-6,7,8-トリメトキシ-キノリン-3-カルボニトリル

1.30 gの4-ヒドロキシ-6,7,8-トリメトキシ-キノリン-3-カルボニトリル、10 mlのオキシ塩化リンおよび1滴のN,N-ジメチルホルムアミドの撹拌した混合物を10分間還流し、遊離の揮発性物質を蒸発させた。酢酸エチル中の20 mlの5%メチルアルコールで残渣を撹拌した。生成物を収集し、乾燥して、固体として1.12 gの4-クロロ-6,7,8-トリメトキシ-キノリン-3-カルボニトリル、mp 161-163 ; 質量スペクトル(EI、m/e) : M 278.0452を得た。

実施例 2 3 2

40

4-(3-ジメチルアミノ-フェニルアミノ)-6,7,8-トリメトキシ-キノリン-3-カルボニトリル

0.279 gの4-クロロ-6,7,8-トリメトキシ-キノリン-3-カルボニトリル、0.23 gのN,N-ジメチル-1,3-フェニレンジアミンジヒドロクロリド、0.2 mlのピリジンおよび15 mlのエトキシエタノールの混合物を窒素下、還流温度にて30分間撹拌した。混合物を冷却し、100 mlの水を添加した。この混合物にpH 9まで炭酸ナトリウムを添加した。生成物を収集し、水で洗浄し、乾燥して、固体として0.251 gの4-(3-ジメチルアミノ-フェニルアミノ)-6,7,8-トリメトキシ-キノリン-3-カルボニトリル、mp 142-144 ; 質量スペクトル(EI、m/e) : M 378.1685を得た。

。

50

実施例 2 3 3

4-(3-ヒドロキシ-4-メチル-フェニルアミノ)-6,7,8-トリメトキシ-キノリン-3-カルボニトリル

0.279 g の 4-クロロ-6,7,8-トリメトキシ-キノリン-3-カルボニトリル、0.148 g の 5-アミノ-*o*-クレゾールおよび 10 ml のエトキシエタノールの混合物を窒素下、還流温度にて 30 分間攪拌した。混合物を冷却し、100 ml の水を添加した。この混合物に pH 9 まで炭酸ナトリウムを添加した。生成物を収集し、水で洗浄し、乾燥して、固体として 0.279 g の 4-(3-ヒドロキシ-4-メチル-フェニルアミノ)-6,7,8-トリメトキシ-キノリン-3-カルボニトリル、mp 200 (分解)；質量スペクトル (EI、m/e)：M 365.1356 を得た。

10

実施例 2 3 4

4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニルアミノ)-6,7,8-トリメトキシ-キノリン-3-カルボニトリル

0.279 g の 4-クロロ-6,7,8-トリメトキシ-キノリン-3-カルボニトリル、0.177 g の 4-クロロ-2-フルオロアニリンおよび 10 ml のエトキシエタノールの混合物を窒素下、還流温度にて 30 分間攪拌した。混合物を冷却し、100 ml の水を添加した。この混合物に pH 9 まで炭酸ナトリウムを添加した。生成物を酢酸エチルで抽出し、水で洗浄し、乾燥し、真空中で濃縮した。かくして、得られた固体をシリカゲルのクロマトグラフィーに付し、9:1 ないし 2:1 のヘキサン-酢酸エチルで溶出させた。生成物画分から溶媒を除去して、黄色固体として 0.261 g の 4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニルアミノ)-6,7,8-トリメトキシ-キノリン-3-カルボニトリル：mp 166-168；質量スペクトル (EI、m/e)：M 387.0777 を得た。

20

実施例 2 3 5

2-(ジメチルアミノ-メチレンアミノ)-3,6-ジメトキシ-安息香酸メチルエステル

20 ml の N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール中の 3.46 g の 2-アミノ-3,6-ジメトキシ安息香酸 (Manouchehr Azadi-Adakani および Timothy W. Wallace、Tetrahedron、Vol. 44、No. 18、pp. 5939 ないし 5952、1988) の混合物を 18 時間還流し、真空中で濃縮した。残渣に 180 ml の酢酸エチルを添加した。混合物を濾過し、200 ml のヘキサンを濾液に添加した。次いで、混合物を 100 ml まで濃縮した。生成物を収集し、乾燥して、固体として 3.25 g の 2-(ジメチルアミノ-メチレンアミノ)-3,6-ジメトキシ-安息香酸メチルエステル、mp 81-83；質量スペクトル (EI、m/e)：M 266.1263 を得た。

30

実施例 2 3 6

4-ヒドロキシ-5,8-ジメトキシ-キノリン-3-カルボニトリル

-78 の 12.5 ml のテトラヒドロフランに、ヘキサン中の 8.8 ml の 2.5 M n-ブチリチウムを添加した。次いで、25 ml のテトラヒドロフラン中の 1.18 ml のアセトニトリルを滴下した。混合物を -78 にて 15 分間攪拌した。次いで、62 ml のテトラヒドロフラン中の 2-(ジメチルアミノ-メチレンアミノ)-3,6-ジメトキシ-安息香酸メチルエステルの溶液を滴下した。混合物を -78 にて 10 分間攪拌し、次いで 15 分間室温に温めた。酢酸 (3 ml)、続いて 200 ml の水を添加した。生成物を収集し、水で洗浄し、乾燥して、固体として 1.57 g の 4-ヒドロキシ-5,8-ジメトキシ-キノリン-3-カルボニトリル、mp 300-305；質量スペクトル (EI、m/e)：M 230.0685 を得た。

40

実施例 2 3 7

4-クロロ-5,8-ジメトキシ-キノリン-3-カルボニトリル

1.30 g の 4-ヒドロキシ-5,8-ジメトキシ-キノリン-3-カルボニトリル、10 ml のオキシ塩化リンおよび 2 滴の N,N-ジメチルホルムアミドの攪拌した混合物を 10 分間還流し、遊離の揮発性物質を蒸発させた。残渣を 50 ml の水で攪拌した。生成物を収集し、乾燥して、固体として 1.74 g の 4-クロロ-5,8-ジメトキシ-キノリン-3-カルボニ

50

トリル、mp 165-167 ; 質量スペクトル (EI、m/e) : M 248.0346 を得た。

実施例 238

4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニルアミノ)-5,8-ジメトキシ-キノリン-3-カルボニトリル

0.148 g の 4-クロロ-5,8-ジメトキシ-3-キノリンカルボニトリル、0.102 g の 4-クロロ-2-フルオロアニリンおよび 5 ml のエトキシエタノールの混合物を窒素下、還流温度にて 30 分間撹拌した。混合物を冷却し、50 ml の水に添加した。この混合物に pH 9 まで炭酸ナトリウムを添加した。生成物を収集し、水で洗浄し、乾燥し、10 ml のヘキサン-酢酸エチル (4:1) で洗浄して、固体として 0.168 g の 4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニルアミノ)-5,8-ジメトキシ-キノリン-3-カルボニトリル、mp 197-199 ; 質量スペクトル (EI、m/e) : M 329.7609 を得た。

10

実施例 239

4-(3-ヒドロキシ-4-メチル-フェニルアミノ)-5,8-ジメトキシ-キノリン-3-カルボニトリル

0.148 g の 4-クロロ-5,8-ジメトキシ-3-キノリンカルボニトリル、0.087 g の 5-アミノ-o-クレゾールおよび 5 ml のエトキシエタノールの混合物を窒素下、還流温度にて 30 分間撹拌した。混合物を冷却し、50 ml の水に添加した。この混合物に pH 9 まで炭酸ナトリウムを添加した。生成物を収集し、水で洗浄し、乾燥し、10 ml のヘキサン-酢酸エチル (4:1) で洗浄して、固体として 0.168 g の 4-(3-ヒドロキシ-4-メチル-フェニルアミノ)-5,8-ジメトキシ-キノリン-3-カルボニトリル、mp 240-242 ; 質量スペクトル (EI、m/e) : M 335.1260 を得た。

20

実施例 240

4-(3-ブromo-フェニルアミノ)-5,8-ジメトキシ-キノリン-3-カルボニトリル

0.148 g の 4-クロロ-5,8-ジメトキシ-3-キノリンカルボニトリル、0.12 g の m-ブromoアニリンおよび 5 ml のエトキシエタノールの混合物を窒素下、還流温度にて 30 分間撹拌した。混合物を冷却し、50 ml の水に添加した。この混合物に pH 9 まで炭酸ナトリウムを添加した。生成物を収集し、水で洗浄し、乾燥し、10 ml のヘキサン-酢酸エチル (4:1) で洗浄して、固体として 0.213 g の 4-(3-ブromo-フェニルアミノ)-5,8-ジメトキシ-キノリン-3-カルボニトリル、mp 72-74 ; 質量スペクトル (EI、m/e) : M 383.0265 を得た。

30

実施例 241

4-(3-ブromo-フェニルアミノ)-6,7,8-トリメトキシ-キノリン-3-カルボニトリル

0.167 g の 4-クロロ-6,7,8-トリメトキシ-3-キノリンカルボニトリル、0.12 g の m-ブromoアニリンおよび 5 ml のエトキシエタノールの混合物を窒素下、還流温度にて 30 分間撹拌した。混合物を冷却し、50 ml の水に添加した。この混合物に pH 9 まで炭酸ナトリウムを添加した。生成物を収集し、水で洗浄し、乾燥し、10 ml のヘキサン-酢酸エチル (4:1) で洗浄して、固体として 0.212 g の 4-(3-ブromo-フェニルアミノ)-6,7,8-トリメトキシ-キノリン-3-カルボニトリル、mp 211-213 ; 質量スペクトル (EI、m/e) : M 413.0377 を得た。

40

実施例 242

4-(3-ジメチルアミノ-フェニルアミノ)-5,8-ジメトキシ-キノリン-3-カルボニトリル

0.148 g の 4-クロロ-5,8-ジメトキシ-3-キノリンカルボニトリル、0.146 g の N,N-ジメチル-1,3-フェニレンジアミンジヒドロクロリド、0.2 ml のピリジンおよび 5 ml のエトキシエタノールの混合物を窒素下、還流温度にて 30 分間撹拌した。次いで、酢酸エチルおよび飽和塩化ナトリウム溶液間に混合物を分配させた。有機層を乾燥させ、真空中で濃縮した。かくして得られた残渣をシリカゲルのクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルで溶出させた。生成物画分から溶媒を除去して、固体として 0.160 g の 4-(3-ジメチルアミノ-フェニルアミノ)-5,8-ジメトキシ-キノリン-3-カルボニ

50

リル、mp 103-105 ; 質量スペクトル (EI、m/e) : M 348.1588を得た。

実施例 243

4-(4-クロロ-2-フルオロ-5-ヒドロキシ-フェニルアミノ)-5,8-ジメトキシ-キノリン-3-カルボニトリル

0.223 g の 4-クロロ-5,8-ジメトキシ-3-キノリンカルボニトリル、0.22 g の 4-クロロ-2-フルオロ-5-ヒドロキシ-アニリンのメチルカルボネート、および 15 ml のエトキシエタノールの混合物を窒素下、還流温度にて 30 分間撹拌した。混合物を冷却し、100 ml の水に添加した。この混合物に pH 9 まで炭酸ナトリウムを添加した。生成物を収集し、水で洗浄し、乾燥した。

10

かくして得られた固体を 30 ml のメチルアルコールおよび 20 ml のアセトンの混合液に溶解させた。この混合物に、1.5 ml の 28-30% 水酸化アンモニウム溶液を添加した。50 にて 30 分間混合物を加熱し、濃縮した。生成物を収集し、酢酸エチルで洗浄し、乾燥させて、固体として 0.237 g の 4-(4-クロロ-2-フルオロ-5-ヒドロキシ-フェニルアミノ)-5,8-ジメトキシ-キノリン-3-カルボニトリル、mp 240 (分解) ; 質量スペクトル (EI、m/e) : M 373.9 を得た。

実施例 244

4-(4-クロロ-2-フルオロ-5-ヒドロキシ-フェニルアミノ)-6,7,8-トリメトキシ-キノリン-3-カルボニトリル

0.279 g の 4-クロロ-6,7,8-トリメトキシ-3-キノリンカルボニトリル、0.22 g の 4-クロロ-2-フルオロ-5-ヒドロキシ-アニリンのメチルカルボネート、および 15 ml のエトキシエタノールの混合物を窒素下、還流温度にて 30 分間撹拌した。混合物を冷却し、100 ml の水に添加した。この混合物に pH 9 まで炭酸ナトリウムを添加した。生成物を収集し、水で洗浄し、乾燥した。かくして得られた固体を 30 ml のメチルアルコールおよび 20 ml のアセトンの混合液に溶解させた。この混合物に、1.5 ml の 28-30% 水酸化アンモニウム溶液を添加した。50 にて 30 分間混合物を加熱し、濃縮した。生成物を収集し、酢酸エチルで洗浄し、乾燥させて、固体として 0.162 g の 4-(4-クロロ-2-フルオロ-5-ヒドロキシ-フェニルアミノ)-6,7,8-トリメトキシ-キノリン-3-カルボニトリル、mp 223-225 ; 質量スペクトル (EI、m/e) : M 403.0731 を得た。

20

30

実施例 245

4-(3-ヒドロキシ-2-メチル-フェニルアミノ)-6,7-ジメトキシ-キノリン-3-カルボニトリル

0.249 g の 4-クロロ-6,7-ジメトキシ-3-キノリンカルボニトリル、0.123 g の 3-アミノ-o-クレゾール、20 mg のピリジン塩酸塩および 10 ml のエトキシエタノールの混合物を窒素下、還流温度にて 30 分間撹拌した。混合物を冷却し、40 ml の水に添加した。この混合物に炭酸ナトリウムを添加し、塩化水素を濃縮して pH 7 に調整した。生成物を収集し、水で洗浄し、乾燥させて、固体として 0.174 g の 4-(3-ヒドロキシ-2-メチル-フェニルアミノ)-6,7-ジメトキシ-キノリン-3-カルボニトリル、mp 255-257 ; 質量スペクトル (電子スプレー、m/e) : M+H 335.9 を得た。

40

実施例 246

4-(2-ヒドロキシ-6-メチル-フェニルアミノ)-6,7-ジメトキシ-キノリン-3-カルボニトリル

0.249 g の 4-クロロ-6,7-ジメトキシ-3-キノリンカルボニトリル、0.123 g の 2-アミノ-m-クレゾール、20 mg のピリジン塩酸塩および 10 ml のエトキシエタノールの混合物を窒素下、還流温度にて 30 分間撹拌した。混合物を冷却し、40 ml の水に添加した。この混合物に炭酸ナトリウムを添加し、塩化水素を濃縮して pH 7 に調整した。生成物を収集し、水で洗浄し、乾燥させて、固体として 0.216 g の 4-(2-ヒドロキシ-6-メチル-フェニルアミノ)-6,7-ジメトキシ-キノリン-3-カルボニトリル、

50

mp 245-247 ; 質量スペクトル (電子スプレー、m/e) : M + H 336.1363 を得た。

実施例 247

4-(2-ヒドロキシ-6-メチル-フェニルアミノ)-6,7-ジメトキシ-キノリン-3-カルボニトリル

0.249 g の 4-クロロ-6,7-ジメトキシ-3-キノリンカルボニトリル、0.136 g の 3-アミノベンズアミド、20 mg のピリジン塩酸塩および 10 ml のエトキシエタノールの混合物を窒素下、還流温度にて 30 分間撹拌した。混合物を冷却し、40 ml の水に添加した。この混合物に炭酸ナトリウムを添加し、塩化水素を濃縮して pH 7 に調整した。生成物を収集し、水で洗浄し、乾燥させて、固体として 0.321 g の 3-(3-シアノ-6,7-ジメトキシ-キノリン-4-イルアミノ)-ベンズアミド、mp 253-255 ; 質量スペクトル (電子スプレー、m/e) : M 349.1301 を得た。

10

実施例 248

4-(3-ブロモ-4-メチル-フェニルアミノ)-6,7-ジメトキシ-キノリン-3-カルボニトリル

0.249 g の 4-クロロ-6,7-ジメトキシ-3-キノリンカルボニトリル、0.186 g の 3-ブロモ-4-メチルアニリン、20 mg のピリジン塩酸塩、および 10 ml のエトキシエタノールの混合物を窒素下、還流温度にて 30 分間撹拌した。混合物を冷却し、40 ml の水に添加した。この混合物に炭酸ナトリウムを添加し、塩化水素を濃縮して pH 7 に調整した。生成物を収集し、水で洗浄し、乾燥させて、固体として 0.286 g の 4-(3-ブロモ-4-メチル-フェニルアミノ)-6,7-ジメトキシ-キノリン-3-カルボニトリル、mp 292-294 ; 質量スペクトル (EI、m/e) : M 397.0446 を得た。

20

実施例 249

4-(3-クロロ-4-ヒドロキシ-フェニルアミノ)-6,7-ジメトキシ-キノリン-3-カルボニトリル

0.249 g の 4-クロロ-6,7-ジメトキシ-3-キノリンカルボニトリル、0.144 g の 4-アミノ-2-クロロフェノール、20 mg のピリジン塩酸塩、および 10 ml のエトキシエタノールの混合物を窒素下、還流温度にて 30 分間撹拌した。混合物を冷却し、40 ml の水に添加した。この混合物に炭酸ナトリウムを添加し、塩化水素を濃縮して pH 7 に調整した。生成物を収集し、水で洗浄し、乾燥させて、固体として 0.256 g の 4-(3-クロロ-4-ヒドロキシ-フェニルアミノ)-6,7-ジメトキシ-キノリン-3-カルボニトリル、mp 230-232 ; 質量スペクトル (EI、m/e) : M 355.0719 を得た。

30

実施例 250

4-(3-クロロ-4-ヒドロキシ-フェニルアミノ)-6,7-ジメトキシ-キノリン-3-カルボニトリル

0.249 g の 4-クロロ-6,7-ジメトキシ-3-キノリンカルボニトリル、0.139 g の 2-(メチルメルカプト)アニリン、20 mg のピリジン塩酸塩、および 10 ml のエトキシエタノールの混合物を窒素下、還流温度にて 30 分間撹拌した。混合物を冷却し、40 ml の水に添加した。この混合物に炭酸ナトリウムを添加し、塩化水素を濃縮して pH 7 に調整した。生成物を収集し、水で洗浄し、乾燥させて、固体として 0.184 g の 6,7-ジメトキシ-4-(2-メチルスルファニル-フェニルアミノ)-キノリン-3-カルボニトリル、mp 245-247 ; 質量スペクトル (EI、m/e) : M 351.1051 を得た。

40

実施例 251

2-(ジメチルアミノメチレンアミノ)-4,5-ジエトキシ安息香酸メチル

0 の 20 ml の DMF 中の 2-アミノ-4,5-ジエトキシ安息香酸メチル (4.79 g、20 mmol) の撹拌溶液に、オキシ塩化リン (2.24 ml、24 mmol) を 15 分間添加した。混合物を 55 に温め、45 分間撹拌した。得られた溶液を塩化メチレンで希釈し、0 に冷却し、80 ml の予め冷却した N/1 水酸化ナトリウムで 5 分間処理した

50

。有機層を分離し、水で0 にて洗浄した。溶液を乾燥させ、濃縮して、琥珀色油 NMR (CDCl₃) 3.00 (s, Me₂N) を得た。

実施例 252

1,4-ジヒドロキシキノリン-6,7-ジエトキシ-4-オキソ-3-カルボニトリル

-78 の 25 ml の THF 中の N-ブチルリチウム (17.6 ml、ヘキサン中の 2.5 M; 44 mmol) の溶液に、44 ml の THF 中の アセトニトリル (2.35 ml、45 mmol) を 10 分間添加した。-78 にて 15 分間攪拌の後、混合物を 30 ml の THF 中の 2-(ジメチルアミノメチレンアミノ)-4,5-ジエトキシ安息香酸エチル (5.83 g、19.8 mmol) の溶液で 30 分間処理した。-78 にて 30 分後、混合物を 5.7 ml (100 mmol) の酢酸で処理し、蒸発乾固した。残渣を水で攪拌し、得られた沈澱物を濾過し、乾燥させて、4.01 g の灰色がかった白色固体; NMR (DMSO-d₆) δ 8.58 (s, 2-H) を得た。

10

実施例 253

4-クロロ-6,7-ジエトキシ-3-キノリンカルボニトリル

1,4-ジヒドロキシキノリン-6,7-ジエトキシ-4-オキソ-3-カルボニトリルをオキシ塩化リンで処理する実施例 115 の方法により、ピンク色の固体として表題化合物を得た。mp 170-175 。

実施例 254

4-[3-クロロ-4-(フェニルチオ)フェニルアミノ]-6,7-ジエトキシ-3-キノリンカルボニトリル

20

4-クロロ-6,7-ジエトキシ-3-キノリンカルボニトリルと 3-クロロ-4-(フェニルチオ)アニリンとを反応させる実施例 105 の方法により、褐色固体として表題化合物を得た。mp 88-94 。

実施例 255

4-[3-クロロ-4-(フェニルチオ)フェニルアミノ]-6,7-ジメトキシ-3-キノリンカルボニトリル

4-クロロ-6,7-ジメトキシ-3-キノリンカルボニトリルと 3-クロロ-4(フェニルチオ)アニリンとを反応させる実施例 105 の方法により、褐色固体として表題化合物を得た。mp 124-130 。

実施例 256

30

4-(3-クロロ-4-フルオロフェニルアミノ)-6,7-ジエトキシ-3-キノリンカルボニトリル

4-クロロ-6,7-ジエトキシ-3-キノリンカルボニトリルと 3-クロロ-4-フルオロアニリンとを反応させる実施例 105 の方法により、灰色がかった白色固体として表題化合物を得た。mp 194-198 。

実施例 257

4-(3-アセチルフェニルアミノ)-6,7-ジエトキシ-3-キノリンカルボニトリル

4-クロロ-6,7-ジエトキシ-3-キノリンカルボニトリルと 3-アミノアセトフェノンとを反応させる実施例 105 の方法により、灰色がかった白色固体として表題化合物を得た。mp 191-194 。

40

実施例 258

4-(N-メチルフェニルアミノ)-6,7-ジエトキシ-3-キノリンカルボニトリル

4-クロロ-6,7-ジエトキシ-3-キノリンカルボニトリルと N-メチルアニリンとを反応させる実施例 105 の方法により、褐色固体として表題化合物を得た。mp 153-155 。

実施例 259

4-(フェニルアミノ)-6,7-ジエトキシ-3-キノリンカルボニトリル

4-クロロ-6,7-ジエトキシ-3-キノリンカルボニトリルとアニリンとを反応させる実施例 105 の方法により、灰色がかった白色固体として表題化合物を得た。mp 168-170 。

50

実施例 260

4-(4-フルオロフェニルアミノ)-6,7-ジエトキシ-3-キノリンカルボニトリル

4-クロロ-6,7-ジエトキシ-3-キノリンカルボニトリルと4-フルオロアニリンとを反応させる実施例105の方法により、褐色固体として表題化合物を得た。mp 177-181。

実施例 261

4-(4-フルオロ-2-メチルフェニルアミノ)-6,7-ジエトキシ-3-キノリンカルボニトリル

4-クロロ-6,7-ジエトキシ-3-キノリンカルボニトリルと4-フルオロ-3-メチルアニリンとを反応させる実施例105の方法により、褐色固体として表題化合物を得た。mp 105-108。

10

実施例 262

4-(3-クロロフェニルアミノ)-6,7-ジエトキシ-3-キノリンカルボニトリル

4-クロロ-6,7-ジエトキシ-3-キノリンカルボニトリルと4-フルオロアニリンとを反応させる実施例105の方法により、褐色固体として表題化合物を得た。mp 188-190。

実施例 263

4-(3-フルオロフェニルアミノ)-6,7-ジエトキシ-3-キノリンカルボニトリル

4-クロロ-6,7-ジエトキシ-3-キノリンカルボニトリルと3-フルオロアニリンとを反応させる実施例105の方法により、褐色固体として表題化合物を得た。mp 192-195。

20

実施例 264

4-(3-アミノフェニルアミノ)-6,7-ジメトキシ-3-キノリンカルボニトリル

4-クロロ-6,7-ジメトキシ-3-キノリンカルボニトリル(3.73g、15mmol)、1,3-ジアミノベンゼン(4.86g、45mmol)、ピリジン(1.21ml、15mmol)および45mlのエトキシエタノールの攪拌した混合物を30分間還流し、冷却し、炭酸水素ナトリウム水溶液と攪拌した。得られた固体を濾過し、水で洗浄し、乾燥した。エタノールで再結晶し、茶色固体、mp 222-228を得た。

実施例 265

4-(3-アセトアミドフェニルアミノ)-6,7-ジメトキシ-3-キノリンカルボニトリル

25の9.0mlの酢酸中の4-(3-アミノフェニルアミノ)-6,7-ジメトキシ-3-キノリンカルボニトリル(0.96g、3.0mmol)の攪拌した溶液に0.85ml(9.0mmol)の無水酢酸を添加した。2時間後、溶液を蒸発乾固し、残渣をメタノールで攪拌した。この溶液を蒸発させ、残渣をエタノールで再結晶して、0.50gの琥珀色固体、mp 147-150を得た。

30

実施例 266

4-[3-(2-ブチノイルアミノ)フェニルアミノ]-6,7-ジメトキシ-3-キノリンカルボニトリル

クロロギ酸イソブチル(0.26ml、2.0mmol)およびN-メチルモルホリン(0.22ml、2.0mmol)を8.5mlのTHF中の2-ブチン酸(0.21g、2.5mmol)を添加した。10分後、6.5mlのTHFの4-(3-アミノフェニルアミノ)-6,7-ジメトキシ-3-キノリンカルボニトリル(0.32g、1.0mmol)懸濁液を添加し、得られた混合物を25にて16時間攪拌し、水で希釈した。得られた固体を濾過し、水で洗浄し、乾燥し、メタノールで再結晶して、0.12gの灰色がかった白色固体、mp 193-196を得た。

40

実施例 267

4-[3-(ヒドロキシメチル)フェニルアミノ]-6,7-ジメトキシ-3-キノリンカルボニトリル

4-クロロ-6,7-ジメトキシ-3-キノリンカルボニトリル(7.46g、30mmol)、3-アミノベンジルアルコール(7.39g、60mmol)、ピリジン(2.43ml

50

、30 mmol)、および90 mlのエトキシエタノールの攪拌した混合物を5時間還流し、冷却し、炭酸水素ナトリウム水溶液と攪拌した。得られた固体を濾過し、水で洗浄し、乾燥した。メタノールで再結晶し、茶色固体、mp 250-255 を得た。

実施例 268

4-[3-(クロロメチル)フェニルアミノ]-6,7-ジメトキシ-3-キノリンカルボニトリル

14 mlのDMFに25-30 にて攪拌しつつ、三塩化燐(0.70 ml、8.0 mmol)を添加した。60分後、混合物を0 に冷却し、6 mlのDMF中の4-[3-(ヒドロキシメチル)フェニルアミノ]-6,7-ジメトキシ-3-キノリンカルボニトリル(1.34 g、4.0 mmol)の懸濁液を添加した。混合物を25 に温め、15分間攪拌し、氷浴で再冷却し、塩化メチレン-炭酸水素ナトリウム水溶液で分配させた。有機層を水で洗浄し、乾燥し、濃縮して、1.15 gの琥珀色固体; NMR(CDC1₃) 4.79 (s, CH₂Cl)を得た。

10

実施例 269

4-[3-(アセチルチオメチル)フェニルアミノ]-6,7-ジメトキシ-3-キノリンカルボニトリル

5.4 mlのDMF中の4-[3-(クロロメチル)フェニルアミノ]-6,7-ジメトキシ-3-キノリンカルボニトリル(0.97 g、2.7 mmol)の攪拌した溶液に、25 にてチオ酢酸カリウム(0.93 g、8.1 mmol)を添加した。30分後、塩化メチレンおよび水で分配させた。有機層を水で洗浄し、乾燥し、濃縮した。残渣を酢酸エチルで再結晶して、0.43 gの黄色固体、mp 172-177 を得た。

20

実施例 270

4-[3-(チオメチル)フェニルアミノ]-6,7-ジメトキシ-3-キノリンカルボニトリル

4-[3-(アセチルチオメチル)フェニルアミノ]-6,7-ジメトキシ-3-キノリン-カルボニトリル(1.23 g、3.13 mmol)、12.5 mlの濃縮水酸化アンモニウム、63 mlのエタノール、および32 mlのDMFの攪拌混合物を、85 にて2.5時間加熱し、ついで濃縮乾固させた。その残渣を塩化メチレンと水とで分配させた。その有機層を水洗し、乾燥させ、ついで濃縮した。その残渣を、塩化メチレン-酢酸エチル-メタノールを用いるシリカゲル上のクロマトグラフィーに付して、灰色がかった白色の固形物を得た。質量分析(エレクトロスプレー, m/e) M+H 352.1

30

実施例 271

2-(ジメチルアミノ-メチレンアミノ)-3-メトキシ-安息香酸メチルエステル

25.0 mlのDMF-DMA中の5.0 g(29.9 mmol)の2-アミノ-3-メトキシ-安息香酸の反応混合物を100-105 にて2.5時間加熱し、ついでその溶媒を除去して赤-紫色の粘稠な油性物を得た。冷蔵庫中に放置した後、その油性物は固化して、5.8 gの生成物を赤-紫色固形物として82.8%収率で得た。質量分析(エレクトロスプレー, m/e): M+H 236.9

実施例 272

1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボニトリル

35.0 mLのTHFに、26.6 mL(66.4 mmol)のn-BuLi溶液を-78 にて5分間に添加した。その攪拌溶液に65 mLのTHF中の3.55 mL(67.9 mmol)のCH₃CNの溶液を10分間に添加し、その時点で溶液は白色懸濁液となり、ついで-78 にて15分間攪拌を続けた。その懸濁液に45 mLのTHF中の5.8 g(24.5 mmol)の2-(ジメチルアミノ-メチレンアミノ)-3-メトキシ-安息香酸メチルエステルの溶液を30分間添加し、ついで-78 にて30分間攪拌を続け、その時点で混合物は徐々に透明になった。その溶液を8.5 mLのHOAcでクエンチした。得られた濃厚スラリーを攪拌し、ついで室温まで温めた。大部分の溶媒を蒸発させた後に、その残渣を冷水で希釈した。分離した固形物を濾過によって収集し、水洗した。真空中で乾燥させた後に、これから3.8 gの生成物を灰色がかった白色固形物として77.6

40

50

%の収率で得た。融点 270 (分解) ; 質量分析 (エレクトロスプレー, m/e) : M + H 201.1

実施例 273

4 - クロロ - 8 - メトキシ - 3 - キノリンカルボニトリル

3.8 g (19ミリモル) の 1,4 - ジヒドロ - 8 - メトキシ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボニトリルおよび 40 mL のオキソ塩化リンおよび 5 滴の DMF の混合物を 0.5 時間還流させた。その混合物を蒸発乾固させ、ヘキサンで希釈した。その固形物を収集し、冷希釈炭酸ナトリウム溶液と混合し、ついで酢酸エチルで数回抽出した。その有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、シリカゲルのパッドを通して濾過した。溶媒を除去して、3.8 g の 4 - クロロ - 8 - メトキシ - 3 - キノリンカルボニトリルを灰色がかった白色固形物として 91 % の収率で得た。質量分析 (エレクトロスプレー, m/e) : M + H 219.1

10

実施例 274

4 - [(3 - ブロモフェニル) アミノ] - 8 - メトキシ - 3 - キノリンカルボニトリル

15 mL の 2 - エトキシエタノール中の 328.0 mg (1.5ミリモル) の 4 - クロロ - 8 - メトキシ - 3 - キノリンカルボニトリル、309.7 mg (1.8ミリモル) の 3 - ブロモアニリンおよび 173.3 mg (1.5ミリモル) の塩酸ピリジンの溶液を、窒素下に 0.5 時間還流させた。その溶媒を除去し、その残渣を水で希釈し、つづいて希釈炭酸ナトリウム溶液で pH 7 - 8 に中和した。沈殿を収集し、エーテル洗浄し、真空にて乾燥させて 476.1 mg (89.6 %) の生成物を黄色固形物として得た。融点 210 - 212 ; 質量分析 (エレクトロスプレー, m/e) : M + H 353.8, 355.8

20

実施例 275

4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニルアミノ) - 8 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボニトリル

実施例 274 に記載したものに類似する手法を用いた。15 mL の 2 - エトキシエタノール中の 328.0 mg (1.5ミリモル) の 4 - クロロ - 8 - メトキシ - 3 - キノリンカルボニトリル、173.3 mg (1.5ミリモル) の塩酸ピリジンおよび 240.0 mg (1.7ミリモル) の 2 - フルオロ - 4 - クロロアニリンの反応混合物を 100 にて 2 時間加熱した。仕上げ処理した後に、431.3 mg (87.9 %) の生成物を灰色がかった白色固形物として得た。融点 127 (分解) ; 質量分析 (エレクトロスプレー, m/e) : M + H 327.8, 329.9

30

実施例 276

4 - (3 - ヒドロキシ - 4 - メチル - フェニルアミノ) - 8 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボニトリル

実施例 274 に記載したものに類似する手法を用いた。15 mL の 2 - エトキシエタノール中の 328.0 mg (1.5ミリモル) の 4 - クロロ - 8 - メトキシ - 3 - キノリンカルボニトリル、173.3 mg (1.5ミリモル) の塩酸ピリジンおよび 203.2 mg (1.7ミリモル) の 3 - ヒドロキシ - 4 - メチルアニリンの反応混合物を 100 にて 1.5 時間加熱した。仕上げ処理した後に、407.7 mg (89.4 %) の生成物を黄色固形物として得た。融点 148 - 150 ; 質量分析 (エレクトロスプレー, m/e) : M + H 306.9

40

実施例 277

4 - (3 - ジメチルアミノ - フェニルアミノ) - 8 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボニトリル

実施例 274 に記載したものに類似する手法を用いた。10 mL の 2 - エトキシエタノール中の 250.0 mg (1.1ミリモル) の 4 - クロロ - 8 - メトキシ - 3 - キノリンカルボニトリル、273.3 mg (3.0ミリモル) のピリジンおよび 261.4 mg (1.25ミリモル) の 3 - ジメチルアミノアニリン塩酸塩の反応混合物を 100 にて 1.5 時間加熱した。仕上げ処理により、294.8 mg (73.4 %) の生成物を深緑色がかった黄色固形物として得た。融点 222 - 225 ; 質量分析 (エレクトロスプレー, m/e)

50

: M + H 319.0

実施例 278

4 - (4 - ブロモ - 3 - ヒドロキシ - フェニルアミノ) - 8 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボニトリル

実施例 274 に記載したものに類似する手法を用いた。10 mL の 2 - エトキシエタノール中の 250.0 mg (1.1 ミリモル) の 4 - クロロ - 8 - メトキシ - 3 - キノリンカルボニトリル、131.7 mg (1.1 ミリモル) の塩酸ピリジンおよび 286.7 mg (1.3 ミリモル) の 4 - ブロモ - 3 - ヒドロキシアニリンの反応混合物を 100 にて 1.5 時間加熱した。仕上げ処理により、374.1 mg (88.6 %) の生成物をピンク色固形物として得た。融点 146 (分解) ; 質量分析 (エレクトロスプレー, m/e) : M + H 369.9

10

実施例 279

4 - (3 - ヒドロキシ - 4 - メトキシ - フェニルアミノ) - 8 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボニトリル

実施例 274 に記載したものに類似する手法を用いた。10 mL の 2 - エトキシエタノール中の 200.0 mg (0.92 ミリモル) の 4 - クロロ - 8 - メトキシ - 3 - キノリンカルボニトリル、105.7 mg (0.92 ミリモル) の塩酸ピリジンおよび 140.6 mg (1.0 ミリモル) の 5 - アミノ - 2 - メトキシ - フェノールの反応混合物を 100 にて 2 時間加熱した。仕上げ処理により、261.6 mg (89.0 %) の生成物を深黄色固形物として得た。融点 138 - 140 (分解) ; 質量分析 (エレクトロスプレー, m/e) : M + H 321.9

20

実施例 280

8 - メトキシ - 4 - (2,4,6 - トリフルオロ - フェニルアミノ) - キノリン - 3 - カルボニトリル

実施例 274 に記載したものに類似する手法を用いた。10 mL の 2 - エトキシエタノール中の 200.0 mg (0.92 ミリモル) の 4 - クロロ - 8 - メトキシ - 3 - キノリンカルボニトリル、105.7 mg (0.92 ミリモル) の塩酸ピリジンおよび 148.6 mg (1.0 ミリモル) の 2,4,6 - トリフルオロ - アニリンの反応混合物を 100 にて 2 時間加熱した。仕上げ処理により、112.6 mg (37.4 %) の生成物を黄色固形物として得た。融点 297 (分解) ; 質量分析 (エレクトロスプレー, m/e) : M + H 330.0

30

実施例 281

4 - (3 - ヒドロキシ - 4 - メチル - フェニルアミノ) - 7 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボニトリル

10 mL の 2 - エトキシエタノール中の 200 mg (0.91 ミリモル) の 4 - クロロ - 7 - メトキシ - 3 - キノリン - カルボニトリルおよび 135.5 mg (1.10 ミリモル) の 5 - アミノ - o - クレゾールの懸濁液に、105.6 mg (0.91 ミリモル) の塩酸ピリジンを添加した。得られた反応混合物を 1 時間還流させ、ついで溶媒を除去して残渣を得た。その残渣に約 30 mL の水を添加し、希釈炭酸ナトリウム溶液を添加することによって pH 7 - 8 に中和した。沈殿を濾過によって収集し、水およびエーテルで洗浄した。真空中で乾燥させた後に、これから 277 mg (99 %) の生成物を黄色固形物として得た。融点 > 250 ;

40

質量分析 (エレクトロスプレー, m/e) : M + H 305.9

実施例 282

4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - 5 - ヒドロキシ - フェニルアミノ) - 7 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボニトリル

実施例 281 の方法を、10 mL の 2 - エトキシエタノール中の 218.6 mg (1.0 ミリモル) の 4 - クロロ - 7 - メトキシ - 3 - キノリンカルボニトリル、263.5 mg (1.2 ミリモル) のアニリンおよび 115.6 mg (1.0 ミリモル) の塩酸ピリジンと一緒に用いた。これから、赤色油性物残渣を得た。その残渣に 10 mL のメタノールおよび

50

1 mLの NH_4OH (28 - 30%) を添加した。得られた混合物を50 にて30分間加熱し、ついで溶媒を除去して残渣を得た。その残渣に水を添加した。分離した固形物を濾過によって収集し、水およびエーテル/酢酸エチル (1 : 1) で洗浄した。真空中で乾燥させた後に、142.1 mg (41.4%) の生成物を茶色固形物として得た。融点240 (分解) ;

質量分析 (エレクトロスプレー, m/e) : M + H 343.9, 345.8

実施例 283

4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニルアミノ) - 6 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボニトリル

実施例 281の方法を、10 mLの2 - エトキシエタノール中の218.6 mg (1.0ミリモル) の4 - クロロ - 6 - メトキシ - 3 - キノリンカルボニトリル、174.7 mg (1.2ミリモル) の4 - クロロ - 2 - フルオロ - アニリンおよび115.6 mg (1ミリモル) の塩酸ピリジンと一緒に用いた。これから、319.8 mgの生成物を黄色固形物として得た。融点> 250 ; 質量分析 (エレクトロスプレー, m/e) : M + H 325.9, 327.9

10

実施例 284

4 - (3 - ヒドロキシ - 4 - メチル - フェニルアミノ) - 6 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボニトリル

10 mLの2 - エトキシエタノール中の218.6 mg (1.0 mg) の4 - クロロ - 6 - メトキシ - 3 - キノリン - カルボニトリルおよび147.8 mg (1.20ミリモル) の5 - アミノ - o - クレゾールの懸濁液に、115.6 mg (1.0ミリモル) の塩酸ピリジンを添加した。得られた反応混合物を1時間還流させ、ついでその溶媒を除去して残渣を得た。その残渣に約30 mLの水を添加し、希釈炭酸ナトリウム溶液を添加することによってpH 7 - 8まで中和した。沈殿を濾過によって収集し、水およびエーテルで洗浄した。真空中にて乾燥させた後に、これから278.3 mg (91%) の生成物を黄色固形物として得た。融点> 250 (分解) ; 質量分析 (エレクトロスプレー, m/e) : M + H 305.9

20

実施例 285

4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - 5 - ヒドロキシ - フェニルアミノ) - 6 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボニトリル

実施例 282の方法を、10 mLの2 - エトキシエタノール中の218.6 mg (1.0ミリモル) の4 - クロロ - 6 - メトキシ - 3 - キノリンカルボニトリルおよび263.5 mg (1.2ミリモル) のアニリン (cat 800906)と一緒に用いた。これに115.6 mg (1.0ミリモル) の塩酸ピリジンを添加した。これから、暗色油性物残渣を得た。その残渣に、10 mLのメタノールおよび1 mLの NH_4OH (28 - 30%) を添加した。得られた混合物を50 にて30分間加熱し、ついで溶媒を除去してその残渣を氷浴中にて水およびエーテルでトリチュレートした。分離した固形物を濾去し、水およびエーテルで洗浄した。真空中で乾燥させた後に、83.2 mg (24.2%) の生成物を明茶色固形物として得た。融点228 - 230 ; 質量分析 (エレクトロスプレー, m/e) : M + H 343.8, 345.8

30

40

実施例 286

4 - (3,5 - ジクロロ - 4 - ヒドロキシ - フェニルアミノ) - 6,7 - ジメトキシ - キノリン - 3 - カルボニトリル

10 mLの2 - エトキシエタノール中の248.7 mg (1ミリモル) の4 - クロロ - 6,7 - ジメトキシ - 3 - キノリンカルボニトリル、213.6 mg (1.2ミリモル) の4 - アミノ - 2,6 - ジクロロフェノールおよび115.6 mg (1ミリモル) の塩酸ピリジンの反応混合物を、 N_2 下にて1時間還流させた。溶媒を除去した後に、その残渣を水で希釈し、希釈炭酸ナトリウム溶液でpH 7 - 8に中和した。沈殿を濾過し、水およびエーテル/酢酸エチル (1 : 1) で洗浄した。真空中で乾燥させた後に、これから346.7 mg (88.8%) の生成物を黄色固形物として得た。融点> 250 ; 質量分析 (エレクト

50

ロスプレー, m/e) : M + H 389.8, 391.8

実施例 287

4 - (2 - ヒドロキシ - 4 - メチル - フェニルアミノ) - 6,7 - ジメトキシ - キノリン - 3 - カルボニトリル

実施例 286 に記載したものに類似する手法を用いた。115.6 mg (1ミリモル) の塩酸ピリジンの存在下、10 mL の 2 - エトキシエタノール中の 248.7 mg (1ミリモル) の 4 - クロロ - 6,7 - ジメトキシ - 3 - キノリンカルボニトリルを 147.8 mg (1.2ミリモル) の 6 - アミノ - m - クレゾールと反応させて 287.5 mg (85.8%) の生成物を明茶色固形物として得た。融点 > 250 ; 質量分析 (エレクトロスプレー, m/e) : M + H 335.9

10

実施例 288

4 - (4 - ヒドロキシ - 3,5 - ジメチル - フェニルアミノ) - 6,7 - ジメトキシ - キノリン - 3 - カルボニトリル

実施例 286 に記載したものに類似する手法を用いて、10 mL の 2 - エトキシエタノール中の 248.7 mg (1ミリモル) の 4 - クロロ - 6,7 - ジメトキシ - 3 - キノリンカルボニトリルを、115.6 mg (1ミリモル) の塩酸ピリジンの存在下、164.6 mg (1.2ミリモル) の 4 - アミノ - 2,5 - ジメチルフェノールと反応させて 232.9 mg (66.7%) の生成物を明茶色固形物として得た。融点 234 - 236 ; 質量分析 (エレクトロスプレー, m/e) : M + H 349.9

実施例 289

4 - (3 - シアノ - 6,7 - ジメトキシ - キノリン - 4 - イルアミノ) - ベンズアミド

実施例 286 に記載したものに類似する手法を用いて、10 mL の 2 - エトキシエタノール中の 248.7 mg (1ミリモル) の 4 - クロロ - 6,7 - ジメトキシ - 3 - キノリンカルボニトリルを、115.6 mg (1ミリモル) の塩酸ピリジンの存在下、163.4 mg (1.2ミリモル) の 4 - アミノ - ベンズアミドと反応させて、255.7 mg (73.4%) の生成物を明黄色固形物として得た。融点 > 250 ; 質量分析 (エレクトロスプレー, m/e) : M + H 348.9

20

実施例 290

4 - (5 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - フェニルアミノ) - 6,7 - ジメトキシ - キノリン - 3 - カルボニトリル

実施例 286 に記載したものに類似する手法を用いて、15 mL の 2 - エトキシエタノール中の 248.7 mg (1ミリモル) の 4 - クロロ - 6,7 - ジメトキシ - 3 - キノリンカルボニトリルを、115.6 mg (1ミリモル) の塩酸ピリジンの存在下、172.3 mg (1.2ミリモル) の 2 - アミノ - クロロフェノールと反応させて、326.4 mg (91.9%) の生成物を黄色固形物として得た。融点 > 250 ; 質量分析 (エレクトロスプレー, m/e) : M + H 355.8

30

実施例 291

4 - (3,5 - ジブromo - 4 - ヒドロキシ - フェニルアミノ) - 6,7 - ジメトキシ - キノリン - 3 - カルボニトリル

実施例 286 に記載したものに類似する手法を用いて、15 mL の 2 - エトキシエタノール中の 248.7 mg (1ミリモル) の 4 - クロロ - 6,7 - ジメトキシ - 3 - キノリンカルボニトリルを、115.6 mg (1ミリモル) の塩酸ピリジンの存在下、320.3 mg (1.2ミリモル) の 4 - アミノ - 2,6 - ジブromoフェノールと反応させて、427.1 mg (89.2%) の生成物を灰色固形物として得た。融点 > 250 ; 質量分析 (エレクトロスプレー, m/e) : M + H 479.7, 481.6

40

実施例 292

4 - (4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - フェニルアミノ) - 6,7 - ジメトキシ - キノリン - 3 - カルボニトリル

実施例 286 に記載したものに類似する手法を用いて、15 mL の 2 - エトキシエタノール中の 248.7 mg (1ミリモル) の 4 - クロロ - 6,7 - ジメトキシ - 3 - キノリンカ

50

ルボニトリルを、115.6 mg (1ミリモル)の塩酸ピリジンの存在下、147.8 mg (1.2ミリモル)の4 - アミノ - m - クレゾールと反応させて、304.6 mg (90.9%)の生成物をサーモン (salmon) 固形物として得た。融点 > 250 ; 質量分析 (エレクトロスプレー, m/e) : M + H 335.9

実施例 293

6,7 - ジメトキシ - 4 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - キノリン - 3 - カルボニトリル

実施例 286 に記載したものに類似する手法を用いて、15 mL の 2 - エトキシエタノール中の 248.7 mg (1ミリモル) の 4 - クロロ - 6,7 - ジメトキシ - 3 - キノリンカルボニトリルを、115.6 mg (1ミリモル) の塩酸ピリジンの存在下、112.9 mg (1.2ミリモル) の 3 - アミノ - ピリジンと反応させて、60.6 mg (19.8%) の生成物をオレンジ色固形物として得た。融点 231 - 233 ; 質量分析 (エレクトロスプレー, m/e) : M + H 306.8

10

実施例 294

6,7 - ジメトキシ - 4 - (3 - メチルスルファニル - フェニルアミノ) - キノリン - 3 - カルボニトリル

実施例 286 に記載したものに類似する手法を用いて、15 mL の 2 - エトキシエタノール中の 248.7 mg (1ミリモル) の 4 - クロロ - 6,7 - ジメトキシ - 3 - キノリンカルボニトリルを、115.6 mg (1ミリモル) の塩酸ピリジンの存在下、167.1 mg (1.2ミリモル) の 3 - (メチルチオ) アニリンと反応させて、134.1 mg (38.2%) の生成物を灰色がかった白色固形物として得た。融点 > 250 ; 質量分析 (エレクトロスプレー, m/e) : M + H 351.9

20

実施例 295

4 - (2 - ヒドロキシ - 5 - メチル - フェニルアミノ) - 6,7 - ジメトキシ - キノリン - 3 - カルボニトリル

実施例 286 に記載したものに類似する手法を用いて、15 mL の 2 - エトキシエタノール中の 248.7 mg (1ミリモル) の 4 - クロロ - 6,7 - ジメトキシ - 3 - キノリンカルボニトリルを、115.6 mg (1ミリモル) の塩酸ピリジンの存在下、147.8 mg (1.2ミリモル) の 2 - アミノ - p - クレゾールと反応させて、315.0 mg (94.0%) の生成物を黄色固形物として得た。融点 198 - 200 ; 質量分析 (エレクトロスプレー, m/e) : M + H 335.8

30

実施例 296

4 - (2 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - フェニルアミノ) - 6,7 - ジメトキシ - キノリン - 3 - カルボニトリル

実施例 286 に記載したものに類似する手法を用いて、15 mL の 2 - エトキシエタノール中の 248.7 mg (1ミリモル) の 4 - クロロ - 6,7 - ジメトキシ - 3 - キノリンカルボニトリルを、115.6 mg (1ミリモル) の塩酸ピリジンの存在下、270.1 mg (1.5ミリモル) の 4 - アミノ - 3 - クロロフェノールと反応させて、299.2 mg (84.3%) の生成物を明茶色固形物として得た。融点 > 250 ; 質量分析 (エレクトロスプレー, m/e) : M + H 355.8, 357.8

40

実施例 297

2 - (3 - シアノ - 6,7 - ジメトキシ - キノリン - 4 - イルアミノ) - ベンズアミド

実施例 286 に記載したものに類似する手法を用いて、12 mL の 2 - エトキシエタノール中の 248.7 mg (1ミリモル) の 4 - クロロ - 6,7 - ジメトキシ - 3 - キノリンカルボニトリルを、115.6 mg (1ミリモル) の塩酸ピリジンの存在下、177.0 mg (1.3ミリモル) のアンスラニルアミドと反応させて、292.4 mg (84.0%) の生成物を深黄色固形物として得た。融点 238 - 240.5 ; 質量分析 (エレクトロスプレー, m/e) : M + H 348.9

実施例 298

6,7 - ジメトキシ - 4 - (4 - メチルスルファニル - フェニルアミノ) - キノリン - 3

50

- カルボニトリル

実施例 286 に記載したものに類似する手法を用いて、12 mL の 2 - エトキシエタノール中の 248.7 mg (1 ミリモル) の 4 - クロロ - 6,7 - ジメトキシ - 3 - キノリンカルボニトリルを、115.6 mg (1 ミリモル) の塩酸ピリジンの存在下、181.0 mg (1.3 ミリモル) の 4 - (メチルメルカプト) - アニリンと反応させて、334.1 mg (95.2 %) の生成物を黄色固形物として得た。融点 235 - 237 ; 質量分析 (エレクトロスプレー, m/e) : M + H 351.9, 352.9, 353.8, 354.9

実施例 299

4 - [4 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - フェニルアミノ] - 6,7 - ジメトキシ - キノリン - 3 - カルボニトリル

10

実施例 286 に記載したものに類似する手法を用いて、12 mL の 2 - エトキシエタノール中の 248.7 mg (1 ミリモル) の 4 - クロロ - 6,7 - ジメトキシ - 3 - キノリンカルボニトリルを、115.6 mg (1 ミリモル) の塩酸ピリジンの存在下、178.3 mg (1.3 ミリモル) の 4 - アミノフェネチルアルコールと反応させて、327.8 mg (93.9 %) の生成物を黄色がかった白色固形物として得た。融点 208 - 210 ; 質量分析 (エレクトロスプレー, m/e) : M + H 349.9

実施例 300

4 - (2,4 - ジヒドロキシ - フェニルアミノ) - 6,7 - ジメトキシ - キノリン - 3 - カルボニトリル

実施例 286 に記載したものに類似する手法を用いて、12 mL の 2 - エトキシエタノール中の 248.7 mg (1 ミリモル) の 4 - クロロ - 6,7 - ジメトキシ - 3 - キノリンカルボニトリルを、115.6 mg (1 ミリモル) の塩酸ピリジンの存在下、210.0 mg (1.3 ミリモル) の 4 - アミノレソルシノールと反応させて、330.4 mg (98.0 %) の生成物を深紫色固形物として得た。融点 > 250 ; 質量分析 (エレクトロスプレー, m/e) : M + H 337.9

20

実施例 301

4 - [2 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - フェニルアミノ] - 6,7 - ジメトキシ - キノリン - 3 - カルボニトリル

実施例 286 に記載したものに類似する手法を用いて、12 mL の 2 - エトキシエタノール中の 248.7 mg (1 ミリモル) の 4 - クロロ - 6,7 - ジメトキシ - 3 - キノリンカルボニトリルを、115.6 mg (1 ミリモル) の塩酸ピリジンの存在下、178.3 mg (1.3 ミリモル) の 2 - アミノフェネチルアルコールと反応させて、218.4 mg (64.4 %) の生成物をピンク色固形物として得た。融点 159 - 162 ; 質量分析 (エレクトロスプレー, m/e) : M + H 349.9

30

実施例 302

4 - (3 - プロモフェニルアミノ) - 6,7 - ジヒドロキシ - 3 - キノリンカルボニトリル

4 - (3 - プロモフェニルアミノ) - 6,7 - ジメトキシ - 3 - キノリンカルボニトリル (15.4 g、40 ミリモル) および 100 g の塩酸ピリジンの攪拌混合物を、210 にて 20 分間加熱し、0 に冷却し、100 mL の濃縮水酸化アンモニウムで処理し、ついで濃縮乾固させた。その残渣を 1 L の水で攪拌し、得られた琥珀色固形物を濾去し、水洗し、乾燥させた。質量分析 (エレクトロスプレー, m/e) : M + H 356.1, 358.1

40

実施例 303

4 - (3 - プロモフェニルアミノ) - 6,7 - ジ - n - プロポキシ - 3 - キノリンカルボニトリル

0 の 4 - (3 - プロモフェニルアミノ) - 6,7 - ジヒドロキシ - 3 - キノリンカルボニトリル (1.07 g、3.0 ミリモル)、炭酸カリウム (1.66 g、12.0 ミリモル) および 12 mL の DMF の攪拌混合物に、1 - ヨードプロパン (1.17 mL、12.0 ミリモル) を添加した。その混合物を 25 まで温め、5 時間攪拌し、ついで 0 にて酢酸

50

エチルとHClを含有する水とで分配させてpH～8を得た。その有機層を分離し、水洗し、乾燥させ、ついで濃縮した。その残渣を、塩化メチレン-酢酸エチル-酢酸を用いるシリカゲル上のクロマトグラフィーに付して無定形固形物を得た。質量分析(エレクトロスプレー, m/e) M+H 440.2, 442.2

実施例304

4 - [(3 - ブロモフェニル) - N - アセチルアミノ] - 6,7 - ジヒドロキシ - 3 - キノリンカルボニトリル

4 - (3 - ブロモフェニルアミノ) - 6,7 - ジヒドロキシ - 3 - キノリンカルボニトリル(1.78 g、5.0ミリモル)、ジメチルアミノピリジン(60 mg、0.50ミリモル)、5.0 mLの無水酢酸、および10 mLのピリジンの溶液を、還流温度にて1.5時間攪拌し、濃縮乾固させた。その残渣を50 mLのメタノール、5 mLの水および重炭酸ナトリウム(2.1 g、25ミリモル)と25 にて16時間攪拌し、濃縮乾固させた。その残渣を、酢酸を含有する水と攪拌してpH～4-5を得、ついで得られた固形物を濾去し、水洗して乾燥させた。THF中の得られた固形物の溶液をシリカゲルのパッドを通し;その濾液を濃縮して褐色固形物を得た。質量分析(エレクトロスプレー, m/e): M-H 396.3, 398.3

10

実施例305

4 - (3 - ブロモフェニルアミノ) - 6,7 - ジ - n - ブトキシ - 3 - キノリンカルボニトリル

4 - [(3 - ブロモフェニル) - N - アセチルアミノ] - 6,7 - ジヒドロキシ - 3 - キノリン - カルボニトリル(0.40 g、1.0ミリモル)、1 - ブロモブタン(0.41 g、3.0ミリモル)、炭酸カリウム(0.30 g、2.2ミリモル)および2.0 mLのDMFの攪拌混合物を、65 - 70 にて5時間攪拌し、濃縮乾固させ、ついで酢酸エチルと酢酸を含有する水とで分配させてpH～6を得た。その有機層を水洗し、乾燥させて濃縮した。その残渣を炭酸カリウム(0.55 g、4.0ミリモル)および10 mLのメタノールと還流温度にて60分間攪拌し、ついで蒸発乾固させた。その残渣を塩化メチレンと二酸化炭素で飽和させた水とで分配させた(pH～8-9)。その有機層を分離し、水洗し、乾燥させて濃縮した。60:30:1のヘプタン - エチル酢酸 - アセチック(acetic)中のその残渣の溶液をシリカゲルのパッドを通して濾過した。その濾液を蒸発させて、無定形固形物を得た。質量分析(エレクトロスプレー, m/e): M+H 467.9, 469.9

20

30

実施例306

4 - クロロ - 7 - メトキシ - 3 - キノリンカルボニトリル

実施例115の様式において、1,4 - ジヒドロキノリン - 7 - メトキシ - 4 - オキソ - 3 - カルボニトリルをオキシ塩化リンで処理して標題化合物を褐色固形物として得た。質量分析(エレクトロスプレー, m/e): M+H 219.2, 221.2

実施例307

4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニルアミノ) - 7 - メトキシ - 3 - キノリンカルボニトリル

実施例274の様式において、4 - クロロ - 7 - メトキシ - 3 - キノリンカルボニトリルを4 - クロロ - 2 - フルオロアニリンと反応させて標題化合物を琥珀色固形物として得た。融点208 - 210

40

実施例308

4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニルアミノ) - 7 - ヒドロキシ - 3 - キノリンカルボニトリル

実施例302の様式において、4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニルアミノ) - 7 - メトキシ - 3 - キノリンカルボニトリルを塩酸ピリジンと210 にて反応させて、標題化合物を得た。融点295 - 305

実施例309

4 - [(4 - クロロ - 2 - フルオロフェニルアミノ) - N - アセチルアミノ] - 7 - ヒド

50

ロキシ - 3 - キノリンカルボニトリル

実施例 304 の様式において、4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニルアミノ) - 7 - ヒドロキシ - 3 - キノリンカルボニトリルを、ジメチルアミノピリジンの存在下、無水酢酸で過アセチル化し、つづいて水性メタノール中の重炭酸ナトリウムで脱 - O - アセチル化して、標題化合物を琥珀色固形物として得た。融点 182 - 191

実施例 310

4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニルアミノ) - 7 - エトキシ - 3 - キノリンカルボニトリル

実施例 305 の様式において、4 - [(4 - クロロ - 2 - フルオロフェニルアミノ) - N - アセチルアミノ] - 7 - ヒドロキシ - 3 - キノリンカルボニトリルを、DMF 中の炭酸カリウムの存在下、ヨウ化エチルでアルキル化し、つづいて水性メタノール中の炭酸カリウムで脱 - N - アセチル化して、標題化合物を白色固形物として得た。融点 221 - 224

実施例 311

4 - [(3 - ブロモフェニル)アミノ] - 6,7 - ビス(2 - メトキシエトキシ) - 3 - キノリンカルボニトリル

実施例 305 の様式において、4 - (3 - ブロモフェニルアミノ) - 6,7 - ジヒドロキシ - 3 - キノリンカルボニトリルを、DMF 中の炭酸カリウムの存在下、2 - ブロモエチルメチルエーテルでアルキル化して、標題化合物を明黄色固形物として得た。融点 135 - 138

実施例 312

4 - (4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - フェニルアミノ) - 6 - メトキシ - 7 - (3 - モルホリン - 4 - イル - プロポキシ) - キノリン - 3 - カルボニトリル

窒素下に、0.3 g の 4 - クロロ - 6 - メトキシ - 7 - (3 - モルホリン - 4 - イル - プロポキシ) - キノリン - 3 - カルボニトリル誘導体、0.12 g の 4 - アミノ - m - クレゾール、0.1 g の塩酸ピリジンおよび 4 mL の 2 - エトキシエタノールの混合物を還流温度にて 1.5 時間攪拌した。その混合物を冷却し、ついで酢酸エチルおよび重炭酸ナトリウムの飽和溶液の混合物に添加し、15 分間攪拌した。層が分離した後に、その有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、ついでその濾液を蒸発させて暗色油性物を得た。その油性物を、塩化メチレン/メタノールのグラジエント(95:5 から 90:10)を用いるシリカゲル・フラッシュクロマトグラフィーによって精製して、0.23 g の標題化合物を褐色固形物として得た。融点 120 - 126 ; 質量分析(エレクトロスプレー, m/e): M + H 449

実施例 313

4 - (3 - ブロモ - フェニルアミノ) - 6 - メトキシ - 7 - (3 - モルホリン - 4 - イル - プロポキシ) - キノリン - 3 - カルボニトリル

実施例 312 の方法、ならびに、0.3 g の 4 - クロロ - 6 - メトキシ - 7 - (3 - モルホリン - 4 - イル - プロポキシ) - キノリン - 3 - カルボニトリル、0.12 mL の 3 - ブロモアニリン、0.1 g の塩酸ピリジンおよび 4.0 mL の 2 - エトキシエタノールを用いた。これから油性物を得、それを塩化メチレン/メタノールのグラジエント(96:4 から 92:8)を用いるシリカゲル・フラッシュクロマトグラフィーによって精製して、0.22 g の標題化合物を灰色がかった白色固形物として得た。融点 115 - 118 ; 質量分析(ES, m/e): M + H 499

実施例 314

6 - メトキシ - 4 - (2 - メチルスルファニル - フェニルアミノ) - 7 - (3 - モルホリン - 4 - イル - プロポキシ) - キノリン - 3 - カルボニトリル

実施例 312 の方法、ならびに、0.3 g の 4 - クロロ - 6 - メトキシ - 7 - (3 - モルホリン - 4 - イル - プロポキシ) - キノリン - 3 - カルボニトリル、0.14 mL の 2 - (メチルメルカプト)アニリン、0.1 g の塩酸ピリジンおよび 4.0 mL の 2 - エトキシエタノールを用いた。これから油性物を得、それをシリカゲル・フラッシュクロマトグ

10

20

30

40

50

ラフィー [塩化メチレン / メタノール (96 : 4)] によって精製して、0.16 g の標題化合物を灰色がかった白色固形物として得た。融点 179 - 180 ; 質量分析 (E S , m / e) : M + H 465

実施例 315

4 - (4 - ヒドロキシ - 3 , 5 - ジメチル - フェニルアミノ) - 6 - メトキシ - 7 - (3 - モルホリン - 4 - イル - プロポキシ) - キノリン - 3 - カルボニトリル

実施例 312 の方法、ならびに、0.25 g の 4 - クロロ - 6 - メトキシ - 7 - (3 - モルホリン - 4 - イル - プロポキシ) - キノリン - 3 - カルボニトリル、0.12 mL の 4 - アミノ - 2 , 5 - ジメチルフェノール、0.1 g の塩酸ピリジンおよび 4.0 mL の 2 - エトキシエタノールを用いた。これから油性物を得、それを、塩化メチレン / メタノールのグラジエント (96 : 4 から 92 : 8) を用いるシリカゲル・フラッシュクロマトグラフィーによって精製して、0.20 g の標題化合物を褐色泡状物として得た。融点 122 - 125 ; 質量分析 (E S , m / e) : M + H 481

実施例 316

4 - (2 - アミノフェニルメチルアミノ) - 6 , 7 - ジエトキシ - 3 - キノリンカルボニトリル

実施例 61 の様式において、4 - クロロ - 6 , 7 - ジエトキシ - 3 - キノリンカルボニトリルを 2 - アミノベンジルアミンと反応させて、標題化合物を灰色がかった白色固形物として得た。融点 173 - 177

実施例 317

4 - (3 , 4 - ジフルオロフェニルメチルアミノ) - 6 , 7 - ジエトキシ - 3 - キノリンカルボニトリル

実施例 61 の様式において、4 - クロロ - 6 , 7 - ジエトキシ - 3 - キノリンカルボニトリルを 3 , 4 - ジフルオロベンジルアミンと反応させて、標題化合物を褐色固形物として得た。融点 167 - 169

実施例 318

4 - メトキシ - ブト - 2 - エノイックアシッド [4 - (3 - ブロモ - フェニルアミノ) - キナゾリン - 6 - イル] - アミド

21 mL のテトラヒドロフラン中の 1 g (3.17 ミリモル) の 6 - アミノ - 4 - [(3 - ブロモフェニル) アミノ] - 3 - キノリン - カルボニトリルおよび 0.6 g のジイソプロピルエチルアミンの溶液に、攪拌しつつ 0 の 0.47 g (3.5 ミリモル) の塩化 4 - メトシクロトノイルを添加した。0 にて 1.5 時間後に、別の 0.15 g の酸塩化物を添加した。その混合物を 75 mL のテトラヒドロフランで希釈し、ブラインおよび飽和重炭酸ナトリウムの混合物と一緒に攪拌した。50 mL の酢酸エチルを添加し、その有機層を分離し、硫酸マグネシウム上で乾燥させた。溶媒を除去し、その残渣をシリカゲル上のクロマトグラフィーによって精製した。1 - ブタノールから再結晶化させて、1.25 g の黄色粉末を得た。

質量分析 (エレクトロスプレー , m / e) : M + H 415.0 および 415.9

実施例 319

4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - 5 - ヒドロキシ - フェニルアミノ) - 6 , 7 - ジメトキシ - キノリン - 3 - カルボニトリル

窒素下に、0.25 g の 4 - クロロ - 6 , 7 - ジメトキシ - 3 - キノリンカルボニトリル、0.195 g の 4 - クロロ - 2 - フルオロ - 5 - ヒドロキシアニリン、0.116 g の塩酸ピリジン、および 3 mL のエトキシエタノールの混合物を還流温度にて 1 時間攪拌した。その混合物を冷却し、10 mL の水に添加した。pH 9 まで、その混合物に炭酸ナトリウムを添加した。生成物を収集し、水洗し、乾燥させて 0.327 g の 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - 5 - ヒドロキシ - フェニルアミノ) - 6 , 7 - ジメトキシ - キノリン - 3 - カルボニトリルを固形物として得た。分解 > 260 ; 質量分析 (エレクトロスプレー , m / e) : M + H 373.9

実施例 320

7 - ベンジルオキシ - 4 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボニトリル
 - 78 の 50 mL の THF 中の 26.9 mL の n - ブチルリチウム (ヘキサン中の 2.5 M) の攪拌溶液に、20 mL の THF 中の 3.51 mL のアセトニトリルを 10 分間添加した。- 78 にて 30 分間攪拌した後、その混合物を 20 mL の THF 中の 10 g の L 17741 - 150 (B.F. Lloyd) で 5 分間処理した。- 78 にて 15 分後に、その攪拌混合物をさらに 30 分間 0 に温めた。ついで、それを 5 mL の酢酸で処理し、25 まで温め、30 分間攪拌した。その混合物を蒸発乾固させ、ついで重炭酸ナトリウム水溶液で希釈した。得られた灰色がかった白色固形物を濾過し、水、酢酸エチルおよびエーテルで洗浄した。乾燥させた後に、4.5 g の 7 - ベンジルオキシ - 4 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボニトリルを灰色がかった白色固形物として得た。分解 > 255 ; 質量分析 (エレクトロスプレー, m/e) : M + H 307

10

実施例 3 2 1

7 - ベンジルオキシ - 4 - クロロ - 6 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボニトリル
 10 mL の塩化メチレン中の 1 g の 7 - ベンジルオキシ - 4 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボニトリルの攪拌懸濁液に、5 mL の塩化オキサリル (塩化メチレン中の 2 M) および 2 滴の N, N - ジメチルホルムアミドを添加した。その混合物を 20 分間還流させ、泡の発生が止むまで、それに重炭酸ナトリウム水溶液を徐々に添加した。層が分離した後に、その有機層を蒸発させて小容量とし、ついでマグネソルのプラグ (plug of magnesol) を通過させた。50 mL の塩化メチレンで溶出し、つづいて蒸発させて、0.6 g の 7 - ベンジルオキシ - 4 - クロロ - 6 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボニトリルを淡黄色固形物として得た。融点 282 - 284 ; 質量分析 (エレクトロスプレー, m/e) : M + H 325

20

実施例 3 2 2

7 - ベンジルオキシ - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニルアミノ) - 6 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボニトリル

窒素下にて、0.200 g の 7 - ベンジルオキシ - 4 - クロロ - 6 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボニトリル、0.108 g の 4 - クロロ - 2 - フルオロアニリン、0.071 g の塩酸ピリジンおよび 3 mL のエトキシエタノールの混合物を還流温度にて 1 時間攪拌した。その混合物を冷却し、10 mL の水に添加した。pH 9 となるまで、その混合物に炭酸ナトリウムを添加した。生成物を収集し、水洗し、乾燥させて、0.150 g の 7 - ベンジルオキシ - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニルアミノ) - 6 - メトキシ - キノリン - 3 - カルボニトリル塩酸塩を固形物として得た。融点 241 - 243 ; 質量分析 (エレクトロスプレー, m/e) : M + H 433.9

30

実施例 3 2 3

4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - 5 - ヒドロキシ - フェニルアミノ) - 7 - メトキシ - 6 - (3 - モルホリン - 4 - イル) - プロポキシル - キノリン - 3 - カルボニトリル

窒素下にて、0.35 g の 4 - クロロ - 7 - メトキシ - 6 - (3 - モルホリン - 4 - イル - プロポキシ) - 3 - キノリンカルボニトリル、0.188 g の 4 - クロロ - 2 - フルオロ - 5 - ヒドロキシアニリン、0.112 g の塩酸ピリジン、および 4 mL のエトキシエタノールの混合物を、還流温度にて 1 時間攪拌した。その混合物を冷却し、10 mL の水に添加した。pH 9 まで、この混合物に炭酸ナトリウムを添加した。生成物を収集し、水洗し、乾燥させて 0.210 g の 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - 5 - ヒドロキシ - フェニル - アミノ) - 7 - メトキシ - 6 - (3 - モルホリン - 4 - イル) - プロポキシル - キノリン - 3 - カルボニトリルを固形物として得た。融点 125 - 128 ; 質量分析 (エレクトロスプレー, m/e) : M + H 487.0

40

実施例 3 2 4

4 - (3 - アセチルフェニルアミノ) - 6,7 - ジメトキシ - 3 - キノリンカルボニトリル

実施例 2 7 4 の様式において、4 - クロロ - 6,7 - ジメトキシ - 3 - キノリンカルボニトリルを 3 - アミノアセトフェノンと反応させて、標題化合物を褐色固形物として得た。

50

融点 204 - 206

実施例 325

4 - (3 - ブロモフェニルアミノ) - 6,7 - ジ - メトキシメチル - 3 - キノリンカルボ
ニトリル

実施例 305 の様式において、4 - (3 - ブロモフェニルアミノ) - 6,7 - ジヒドロキシ - 3 - キノリンカルボニトリルを、ジメチルホルムアミド中の炭酸カリウムおよびクロロメチルエーテルで処理して、標題化合物を黄色固形物として得た。融点 113 - 116

実施例 326

N - [4 - (3 - ブロモ - フェニルアミノ) - 3 - シアノ - キノリン - 6 - イル] - 3 -
クロロ - (E) アクリルアミド

および

実施例 327

N - [4 - (3 - ブロモ - フェニルアミノ) - 3 - シアノ - キノリン - 6 - イル] - 3 -
クロロ - (Z) アクリルアミド

0 の 3 mL のテトラヒドロフラン中の 0.5 g (1.47 ミリモル) の 6 - アミノ - 4 -
[(3 - ブロモフェニル) アミノ] 3 - キノリンカルボニトリルおよび 0.24 g (1.8
ミリモル) のジイソプロピルエチルアミンの溶液に、攪拌しつつ、2 mL のテトラヒドロ
フラン中の 0.21 g (1.7 ミリモル) の塩化 3 - クロロ - アクリロイル (シス/トラン
ス混合物) を添加した。0 にて 40 分後に、その混合物を重炭酸ナトリウムの飽和溶液
に注ぎ、ついでエーテルで抽出した。その有機溶液を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、溶
媒を除去した。その残渣をシリカゲル上のクロマトグラフィーに付して 0.16 g の N -
[4 - (3 - ブロモ - フェニル - アミノ) - 3 - シアノ - キノリン - 6 - イル] - 3 - ク
ロロ - (E) アクリルアミド：質量分析 (エレクトロスプレー, m/e) : M + H⁺ 42
4.9, 427.0, ならびに、0.12 g の N - [4 - (3 - ブロモ - フェニルアミノ)
- 3 - シアノ - キノリン - 6 - イル] - 3 - クロロ - (Z) アクリルアミド：質量分析 (エ
レクトロスプレー, m/e) : M + H⁺ 425.0, 427.0 を得た。

実施例 328

N - [4 - [(3 - ブロモフェニル) アミノ] 3 - シアノ - 6 - キノリニル] - 4 - モル
ホリノ - 2 - ブチンアミド

N₂ 下にて、クロロギ酸イソブチル (0.161 g, 1.18 ミリモル) を、8 mL のテト
ラヒドロフラン中の 4 - モルホリノ - 2 - ブチン酸 (0.25 g, 1.48 ミリモル) およ
び N - メチルモルホリン (0.15 g, 1.48 ミリモル) の氷冷溶液に滴下した。30 分
間攪拌した後に、6 mL のピリジン中の 0.25 g (0.74 ミリモル) の 6 - アミノ - 4
- [(3 - ブロモフェニル) アミノ] - 3 - キノリン - カルボニトリルの溶液を滴下し、
その混合物を 0 にて 2 時間攪拌した。その反応物を氷水でクエンチし、飽和重炭酸ナト
リウムおよびブラインに注ぎ、ついで酢酸エチルで抽出した。その酢酸エチル層を濃縮し
、酢酸エチル中の 15 % のメタノールで溶出する薄層クロマトグラフィーによって精製し
た。生成物を収集し、真空で乾燥させて 0.096 g (27 %) の黄色固形物を得た。質
量分析 (エレクトロスプレー, m/e) : 490.1, 492.1 (M + H⁺) ; 融点 14
5 - 148

実施例 329

N - [4 - [(3 - ブロモフェニル) アミノ] - 3 - シアノ - 6 - キノリニル] - 4 - ジ
メチルアミノ - 2 - ブチンアミド

N₂ 下にて、クロロギ酸イソブチル (0.342 g, 2.5 ミリモル) を、50 mL のテト
ラヒドロフラン中の 4 - ジメチルアミノ - 2 - ブチン酸 (0.9 g, 3.8 ミリモル) およ
び N - メチルモルホリン (0.384 g, 3.8 ミリモル) の氷冷溶液に滴下した。30 分
間攪拌した後に、10 mL のピリジン中の 0.644 g (1.9 ミリモル) の 6 - アミノ -
4 - [(3 - ブロモフェニル) アミノ] - 3 - キノリンカルボニトリルの溶液を滴下し、
その混合物を 0 にて 2.5 時間攪拌した。その反応物を氷水でクエンチし、飽和重炭酸

10

20

30

40

50

ナトリウムおよびブラインに注ぎ、酢酸エチルで抽出した。その酢酸エチル層を濃縮し、酢酸エチル中の15%メタノールで溶出する薄層クロマトグラフィーによって精製した。生成物を収集し、真空で乾燥させて0.144g(21%)の黄色固形物を得た。質量分析(エレクトロスプレー, m/e): 447.9, 450.2 (M+H⁺); 融点180 (分解)

実施例330

N-[4-[(3-ブロモフェニル)アミノ]-3-シアノ-6-キノリニル]-4-メトキシ-2-ブチンアミド

N₂下にて、クロロギ酸イソブチル(0.432g、3.2ミリモル)を、20mLのテトラヒドロフラン中の4-メトキシ-2-ブチン酸(0.72g、6.32ミリモル)およびN-メチルモルホリン(0.959g、9.78ミリモル)の氷冷溶液に滴下した。30分間攪拌した後に、8mLのピリジン中の0.5g(1.58ミリモル)の6-アミノ-4-[(3-ブロモフェニル)アミノ]-3-キノリンカルボニトリルの溶液を滴下し、その混合物を0 にて2時間攪拌した。その反応物を氷水でクエンチし、飽和重炭酸ナトリウムおよびブラインに注ぎ、酢酸エチルで抽出した。その酢酸エチル層を濃縮し、クロロホルム中の5%メタノールで溶出する薄層クロマトグラフィーによって精製した。生成物を収集し、真空で乾燥させて0.27g(41%)の黄色固形物を得た。質量分析(エレクトロスプレー, m/e): 435.1, 437.0 (M+H⁺); 融点197 (分解)

実施例331

N-[4-[(3-ブロモフェニル)アミノ]-3-シアノ-6-キノリニル]-4-t-ブチルジメチルシロキシ-2-ブチンアミド

N₂下にて、クロロギ酸イソブチル(0.214g、1.57ミリモル)を、15mLのテトラヒドロフラン中の4-t-ブチルジメチルシロキシ-2-ブチン酸(0.336g、1.57ミリモル)およびN-メチルモルホリン(0.19g、1.88ミリモル)の氷冷溶液に滴下した。30分間攪拌した後に、その反応混合物を3mLのテトラヒドロフランおよび1.5mLのピリジン中の0.4g(1.18ミリモル)の6-アミノ-4-[(3-ブロモフェニル)アミノ]-3-キノリンカルボニトリルの溶液に滴下し、0 にて1時間攪拌した。その反応物を氷水でクエンチし、飽和重炭酸ナトリウムおよびブラインに注ぎ、酢酸エチルで抽出した。その酢酸エチル層を濃縮し、ヘキサン中の60%酢酸エチルで溶出するカラムクロマトグラフィーによって精製した。生成物を収集し、真空で乾燥させて0.22g(35%)の黄色固形物を得た。質量分析(エレクトロスプレー, m/e): 535.1189 (M⁺)

実施例332

N-[4-[(3-ブロモフェニル)アミノ]-3-シアノ-6-キノリニル]-4-ヒドロキシ-2-ブチンアミド

N-[4-[(3-ブロモフェニル)アミノ]-3-シアノ-6-キノリニル]-4-t-ブチルジメチルシロキシ-2-ブチンアミド(60mg、0.122ミリモル)を、酢酸、テトラヒドロフランおよび水(3:1:1)の溶液に溶解し、室温にて一晩攪拌した。その溶液を酢酸エチルで希釈し、飽和重炭酸ナトリウムおよびブラインで洗浄した。その酢酸エチルを濃縮して、42.2mg(90%)の黄色固形物を得た。質量分析(エレクトロスプレー, m/e): 421.0311 (M⁺)

実施例333

4-(3-ヒドロキシメチル-2-メチルフェニルアミノ)-6,7-ジメトキシキノリン-3-カルボニトリル

0.248g(1mmol)の4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリン-3-カルボニトリル、0.151g(1.1mmol)の3-アミノ-2-メチルベンジルアルコール、0.116g(1mmol)のピリジン塩酸塩および12mLの2-エトキシエタノールの混合物を138~140 の油浴中で6時間加熱し; 反応の進行をTLCによって監視した。TLCが出發物質の消滅を示したとき、該反応物を冷却し、濃厚油状物質になるまで真空中で濃縮した。この油状物質に50mLの水、引き続き5mLの1M NaHCO₃(約pH 8

10

20

30

40

50

を添加した。得られた沈殿物を収集し、水およびジエチルエーテルで洗浄し、65 にて真空乾燥して0.32 g (91.5%)の所望する生成物を淡黄褐色の結晶として得た。

融点: 123 ~ 135 ;

質量スペクトル: (エレクトロスプレー、m/e): 349.9 (M + H)⁺.

実施例 334

4-(2-アミノ-4,5-ジメチルフェニルアミノ)-6,7-ジメトキシキノリン-3-カルボニトリル

0.248 g (1 mmol)の4-クロロ-6,7-ジメトキシ-キノリン-3-カルボニトリル、0.410 g (3.0 mmol)の4,5-ジメチル-1,2-ジフェニレンジアミン、0.116 g (1 mmol)のピリジン塩酸塩および12 mlの2-エトキシエタノールの混合物を138 ~ 140 の油浴中で1時間加熱し; 反応の進行をTLCによって監視した。TLCが出発物質の消滅を示したとき、該反応物を冷却し、濃厚油状物質になるまで真空中で濃縮した。この油状物質に50 mlの水、引き続き5 mlの1M NaHCO₃ (約pH 8)を添加した。得られた沈殿物を収集し、水およびジエチルエーテルで洗浄し、65 にて真空乾燥して0.587 gの所望する生成物(不純)を得た。該不純生成物を50 mlのクロロホルムおよび50 mlの酢酸エチルで0.5時間温浸し、収集し、クロロホルムで洗浄し、乾燥して0.307 g (88%)の所望する純粋生成物を黄色結晶として得た。

融点: 260 ~ 262 ;

質量スペクトル: (エレクトロスプレー、m/e): 348.1582 (HR).

実施例 335

4-(4-エチルフェニルアミノ)-6,7-ジメトキシキノリン-3-カルボニトリル

0.248 g (1 mmol)の4-クロロ-6,7-ジメトキシ-キノリン-3-カルボニトリル、0.14 ml (1.1 mmol)の4-エチルアニリン、0.116 g (1 mmol)のピリジン塩酸塩および12 mlの2-エトキシエタノールの混合物を138 ~ 140 の油浴中で1時間加熱し; 反応の進行をTLCによって監視した。TLCが出発物質の消滅を示したとき、該反応物を冷却し、濃厚油状物質になるまで真空中で濃縮した。この油状物質に50 mlの水、引き続き5 mlの1M NaHCO₃ (約pH 8)を添加した。得られた沈殿物を収集し、水およびジエチルエーテルで洗浄し、65 にて真空乾燥して0.325 g (97.5%)の所望する生成物を淡クリーム色結晶として得た。

融点: 248 ~ 250 ;

質量スペクトル: (エレクトロスプレー、m/e): 333.1462.

実施例 336

4-(4-クロロ-2-メチルフェニルアミノ)-6,7-ジメトキシキノリン-3-カルボニトリル

0.248 g (1 mmol)の4-クロロ-6,7-ジメトキシ-キノリン-3-カルボニトリル、0.156 g (1.1 mmol)の4-クロロ-2-メチルアニリン、0.116 g (1 mmol)のピリジン塩酸塩および12 mlの2-エトキシエタノールの混合物を138 ~ 140 の油浴中で24時間加熱し; 反応の進行をTLCによって監視した。24時間後、さらに0.156 gの4-クロロ-2-メチルアニリンを添加し、24時間加熱を継続した。TLCが出発物質の消滅を示したとき、該反応物を冷却し、濃厚油状物質になるまで真空中で濃縮した。この油状物質に50 mlの水、引き続き5 mlの1M NaHCO₃ (約pH 8)を添加した。ガム状固体をクロロホルムに溶解し、含水ケイ酸マグネシウムのパッドを通過させた。該液体を真空中で濃縮し、該残渣をヘキサンで5回トリチュレートした。得られた沈殿物を収集し、水およびヘキサンで洗浄し、65 にて真空乾燥して0.250 g (71%)の所望する生成物を茶色結晶として得た。

融点: 227 ~ 229 ;

質量スペクトル: (エレクトロスプレー、m/e): 353.8 (M + H)⁺.

実施例 337

6,7-ジメトキシ-4-(3-フェノキシフェニルアミノ)キノリン-3-カルボニトリル

0.248 g (1 mmol) の 4-クロロ-6,7-ジメトキシ-キノリン-3-カルボニトリル、0.204 g (1.1 mmol) の 3-フェノキシアニリン、0.116 g (1 mmol) のピリジン塩酸塩および 12 ml の 2-エトキシエタノールの混合物を 138 ~ 140 の油浴中で 3 時間加熱し；反応の進行を TLC によって監視した。TLC が出発物質の消滅を示したとき、該反応物を冷却し、濃厚油状物質になるまで真空中で濃縮した。この油状物質に 50 ml の水、引き続き 5 ml の 1 M NaHCO₃ (約 pH 8) を添加した。得られた沈殿物を収集し、水およびジエチルエーテルで洗浄し、65 にて真空乾燥して 0.309 g (78%) の所望する生成物をクリーム色結晶として得た。

融点：253 ~ 254 ；

質量スペクトル：(エレクトロスプレー、m/e)：397.0 (M+H)⁺.

10

実施例 338

4-(4-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニルアミノ)-6,7-ジメトキシキノリン-3-カルボニトリル

0.248 g (1 mmol) の 4-クロロ-6,7-ジメトキシ-キノリン-3-カルボニトリル、0.215 g の 4-クロロ-3-トリフルオロメチルアニリン、0.116 g (1 mmol) のピリジン塩酸塩および 12 ml の 2-エトキシエタノールの混合物を 138 ~ 140 の油浴中で 1.5 時間加熱し；反応の進行を TLC によって監視した。TLC が出発物質の消滅を示したとき、該反応物を冷却し、濃厚油状物質になるまで真空中で濃縮した。この油状物質に 50 ml の水、引き続き 5 ml の 1 M NaHCO₃ (約 pH 8) を添加した。得られた沈殿物を収集し、水およびジエチルエーテルで洗浄し、65 にて真空乾燥して 0.266 g (65.5%) の所望する生成物をクリーム色の結晶として得た。

20

融点：265 ~ 267 ；

質量スペクトル：(エレクトロスプレー、m/e)：408.2 (M+H)⁺.

実施例 339

4-(4-メチル-フェニルアミノ)-6,7-ジメトキシ-キノリン-3-カルボニトリル

実施例 105 に記載した方法を用い、0.7 g の 4-クロロ-6,7-ジメトキシ-3-キノリンカルボニトリルおよび 0.38 g の 3-アミノフェノールを 0.83 g の表題の化合物に転換した。

質量スペクトル：(エレクトロスプレー、m/e)：321.9、322.8 (M+H)⁺.

実施例 340

4-(3-ヒドロキシ-フェニルアミノ)-6,7-ジメトキシキノリン-3-カルボニトリル

実施例 105 に記載した方法を用い、0.7 g の 4-クロロ-6,7-ジメトキシ-3-キノリンカルボニトリルおよび 0.317 g の 4-メチルフェノールを 0.79 g の表題の化合物に転換した。

融点：128 ~ 130 。

実施例 341

4-(3-ヒドロキシ-4-メチル-フェニルアミノ)-8-メトキシ-6-ニトロ-キノリン-3-カルボニトリル

実施例 105 に記載した方法を用い、0.5 g の 4-クロロ-8-メトキシ-6-ニトロ-3-キノリンカルボニトリルおよび 0.28 g の 3-ヒドロキシ-4-メチルフェノールを 0.3 g の表題の化合物に転換した。

40

質量スペクトル：(エレクトロスプレー、m/e)：350.9、351.9 (M+H)⁺.

実施例 342

4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニルアミノ)-8-メトキシ-6-ニトロ-キノリン-3-カルボニトリル

実施例 105 に記載した方法を用い、0.5 g の 4-クロロ-8-メトキシ-6-ニトロ-3-キノリンカルボニトリルおよび 0.25 ml の 4-クロロ-2-フルオロフェノールを 0.08 g の表題の化合物に転換した。

質量スペクトル：(エレクトロスプレー、m/e)：372.8、374.8 (M+H)⁺.

実施例 343

50

4-(3-ヒドロキシ-4-メトキシ-フェニルアミノ)-8-メトキシ-6-ニトロ-キノリン-3-カルボニトリル

実施例 105 に記載した方法を用い、0.5 g の 4-クロロ-8-メトキシ-6-ニトロ-3-キノリンカルボニトリルおよび 0.31 g の 3-ヒドロキシ-4-メトキシフェノールを 0.21 g の表題の化合物に転換した。

質量スペクトル：(エレクトロスプレー、 m/e)：366.9、367.9 ($M+H$)⁺.

実施例 344

6-アミノ-4-(3-ヒドロキシ-4-メチル-フェニルアミノ)-8-メトキシ-キノリン-3-カルボニトリル

実施例 196 に記載した方法を用い、0.2 g の 4-(3-ヒドロキシ-4-メチル-フェニルアミノ)-8-メトキシ-6-ニトロ-キノリン-3-カルボニトリルおよび 0.1 g の鉄を 0.14 g の表題の化合物に転換した。

融点：227 (分解)。

実施例 345

6-アミノ-4-(3-ヒドロキシ-4-メトキシ-フェニルアミノ)-8-メトキシ-キノリン-3-カルボニトリル

実施例 196 に記載した方法を用い、0.1 g の 4-(3-ヒドロキシ-4-メトキシ-フェニルアミノ)-8-メトキシ-6-ニトロ-キノリン-3-カルボニトリルおよび 0.09 g の鉄を 0.14 g の表題の化合物に転換した。

融点：215 (分解)。

実施例 346

N-{4-[(3-ブロモ-4-フルオロフェニル) アミノ]-3-シアノ-7-メトキシ-6-キノリニル}-4-ブロモ-2-ブテンアミド

ジメチルアミンを反応させず、実施例 172 に記載した方法を用い、6-アミノ-4-(3-ブロモ-4-フルオロ-フェニルアミノ)-7-メトキシ-キノリン-3-カルボニトリルの一部を表題の化合物に転換した。

質量スペクトル：(エレクトロスプレー、 m/e)：532.8、534.8、536.8 ($M+H$)⁺.

実施例 347

N-{4-[(3-ブロモフェニル) アミノ]-3-シアノ-7-メトキシ-6-キノリニル}-4-クロロ-2-ブテンアミド

実施例 198 に記載した方法において、副生成物を単離し、表題の化合物であることを立証した。

質量スペクトル：(エレクトロスプレー、 m/e)：471.25、473.3 ($M+H$)⁺.

実施例 348

N-{3-シアノ-4-[(3-ヨードフェニル) アミノ]-6-キノリニル}-2-ブチンアミド

N₂下、275 mg (3.27 mmol) の 2-ブチン酸を 20 ml の THF に溶解し、0 に冷やした。420 μl (3.23 mmol) のクロロギ酸イソブチルおよび 355 μl (3.24 mmol) の N-メチルモルホリンを添加し、10 分間攪拌した。500 mg (1.30 mmol) の 6-アミノ-4-[(3-ヨードフェニル) アミノ]-3-キノリンカルボニトリルの溶液を滴下し、15 分後、氷浴を外し、25 にて一晩攪拌した。溶媒を除去し、水で洗浄し、固体を収集した。酢酸エチル中で煮沸し、収集し、真空乾燥して 228 mg の橙茶色固体を得た。

質量スペクトル：(エレクトロスプレー、 m/e)：M+H = 453.1.

実施例 349

N-{3-シアノ-4-[(3-メチルフェニル) アミノ]-6-キノリニル}-2-プロペンアミド

500 mg (1.82 mmol) の 6-アミノ-4-[(3-メチルフェニル) アミノ]-3-

10

20

30

40

50

キノリンカルボニトリルを1.0 mlのDMFおよび6 mlのTHFに溶解し、N₂下で0に冷やした。280 μl (2.00 mmol)のトリエチルアミンおよび166 μl (2.00 mmol)の塩化アクリロイルを添加した。15分後、氷浴を外し、1時間後、溶媒を除去し、残渣を希炭酸水素ナトリウムでスラリー化した。結晶を収集し、水で洗浄した。固体を酢酸エチル中で煮沸し、収集し、真空乾燥して238 mgの黄橙色固体を得た。

質量スペクトル：(エレクトロスプレー、m/e)：M + H = 329.1.

実施例 350

N-{4-[(4-プロモフェニル) アミノ]-3-シアノ-6-キノリニル}-2-ブチンアミド

10

310 mg (3.68 mmol)の2-ブチン酸を20 mlのTHFに溶解し、N₂下で0に冷やした。480 μl (3.68 mmol)のクロロギ酸イソブチルおよび410 μl (3.72 mmol)のN-メチルモルホリンを添加した。20分間攪拌し、1 mlのDMF中の500 mg (1.47 mmol)の6-アミノ-4-[(4-プロモフェニル) アミノ]-3-キノリンカルボニトリルおよび10 mlのTHFの溶液を滴下した。15分後、氷浴を外し、25にで一晩攪拌した。溶媒を除去し、水で残渣をスラリー化し、固体を収集した。固体を酢酸エチル中で煮沸し、収集し、真空乾燥して341 mgの黄色固体を得た。

質量スペクトル：(エレクトロスプレー、m/e)：M + H = 405.1、407.1.

実施例 351

20

N-{4-[(3-クロロ-4-チオフェノキシフェニル) アミノ]-3-シアノ-6-キノリニル}-2-プロパンアミド

1.00 g (2.48 mmol)の6-アミノ-4-[(3-クロロ-4-チオフェノキシフェニル) アミノ]-3-キノリンカルボニトリルを2.0 mlのDMFおよび12 mlのTHFに溶解し、N₂下で0に冷やした。380 μl (2.73 mmol)のトリエチルアミンおよび227 μl (2.73 mmol)の塩化アクリロイルを添加した。15分後、氷浴を外し、1.5時間後、溶媒を除去し、残渣を希炭酸水素ナトリウムでスラリー化した。固体を収集し、水で洗浄した。酢酸エチルから再結晶し、真空乾燥して293 mgの黄橙色固体を得た。

質量スペクトル：(エレクトロスプレー、m/e)：M + H = 457.3、459.3.

30

実施例 352

N-{3-シアノ-4-[(3,4-ジフルオロフェニル) アミノ]-6-キノリニル}-2-ブチンアミド

425 mg (5.06 mmol)の2-ブチン酸を40 mlのTHFに溶解し、N₂下で0に冷やした。556 μl (5.06 mmol)のN-メチルモルホリンおよび658 μl (5.06 mmol)のクロロギ酸イソブチルを添加し、10分間攪拌した。2.0 mlの熱DMF中の1.00 g (3.37 mmol)の6-アミノ-4-[(3,4-ジフルオロフェニル) アミノ]-3-キノリンカルボニトリルおよび20 mlのTHFの溶液を滴下した。15分後、氷浴を外し、25にで一晩攪拌した。溶媒を除去し、残渣を水でスラリー化し、固体を収集した。酢酸エチル中で煮沸し、固体を収集し、真空乾燥して735 mgの黄色固体を得た。

40

質量スペクトル：(エレクトロスプレー、m/e)：M + H = 363.3.

実施例 353

N-{4-[(3-クロロフェニル) アミノ]-3-シアノ-6-キノリニル}-2-ブチンアミド

428 mg (5.09 mmol)の2-ブチン酸を40 mlのTHFに溶解し、N₂下で0に冷やした。560 μl (5.09 mmol)のN-メチルモルホリンおよび662 μl (5.09 mmol)のクロロギ酸イソブチルを添加し、10分間攪拌した。2 mlのDMF中の1.00 g (3.39 mmol)の6-アミノ-4-[(3-クロロフェニル) アミノ]-3-キノリンカルボニトリルおよび20 mlのTHFの溶液を滴下した。15分後、氷

50

浴を外し、25 にて一晩攪拌した。溶媒を除去し、残渣を水でスラリー化し、固体を収集した。酢酸エチル中で煮沸し、収集し、真空乾燥して975 mgの黄色固体を得た。

質量スペクトル：(エレクトロスプレー、m/e)：M + H = 361.1、363.2.

実施例 354

N-{3-シアノ-4-[(3-イソプロピルフェニル) アミノ] -6-キノリニル}-2-ブチンアミド

695 mg (8.27 mmol) の2-ブチン酸を40 mlのTHFに溶解し、N₂下で0 に冷やした。1.08 ml (8.30 mmol) のクロロギ酸イソブチルおよび910 μl (8.27 mmol) のN-メチルモルホリンを添加し、10分間攪拌した。2.0 mlのDMF中の1.00 g (3.31 mmol) の6-アミノ-4-[(3-イソプロピルフェニル) アミノ] -3-キノリンカルボニトリルおよび15 mlのTHFの溶液を滴下した。15分後、氷浴を外し、25 にて一晩攪拌した。溶媒を除去し、残渣を水でスラリー化し、固体を収集した。酢酸エチルから再結晶し、真空乾燥して329 mgの黄緑色固体を得た。

質量スペクトル：(エレクトロスプレー、m/e)：M + H = 369.2.

実施例 355

N-{3-シアノ-4-[(3-イソプロピルフェニル) アミノ] -6-キノリニル}-2-プロペンアミド

1.00 g (3.31 mmol) の6-アミノ-4-[(3-イソプロピルフェニル) アミノ] -3-キノリンカルボニトリルを2.0 mlの熱DMFに溶解し、12 mlのTHFを添加し、N₂下で0 に冷やした。507 μl (3.64 mmol) のトリエチルアミンおよび303 μl (3.64 mmol) の塩化アクリロイルを添加した。15分後、氷浴を外し、1時間後、溶媒を除去した。残渣を希釈炭酸水素ナトリウムでスラリー化し、固体を収集し、水で洗浄した。酢酸エチルから再結晶し、真空乾燥して366 mgの橙色固体を得た。

質量スペクトル：(エレクトロスプレー、m/e)：M + H = 357.1.

実施例 356

6-アミノ-4-[(3-イソプロピルフェニル) アミノ] -3-キノリンカルボニトリル

N₂下、0.5 gの炭素上10% パラジウムをフラスコに添加し、250 mlのエタノールで覆った。これに4.818 g (14.5 mmol) の4-[(3-イソプロピルフェニル) アミノ] -6-ニトロ-3-キノリンカルボニトリルおよび1.14 ml (36.2 mmol) の無水ヒドラジンを添加し、加熱還流した。1.5時間後、セライトを通して、熱混合物を濾過し、溶媒を除去し、真空乾燥して4.30 gの黄色固体を得た。

質量スペクトル：(エレクトロスプレー、m/e)：M + H = 303.1.

実施例 357

4-[(3-イソプロピルフェニル) アミノ] -6-ニトロ-3-キノリンカルボニトリル

5.00 g (21.5 mmol) の4-クロロ-6-ニトロ-3-キノリンカルボニトリル、200 mlのエタノール、および3.48 g (25.8 mmol) の3-イソプロピルアニリンの混合物を、N₂下で加熱還流した。4時間後、加熱を止め、飽和炭酸水素ナトリウムで塩基性にした。溶媒を除去し、エタノールでアゼオトロップ化した。残渣をヘキサンでスラリー化し、固体を収集した。酢酸エチルに溶解し、ダルコ(Darco)と共に攪拌し、セライトを通して濾過し、溶媒を除去し、真空乾燥して5.289 gの黄色固体を得た。

質量スペクトル：(エレクトロスプレー、m/e)：M + H = 333.1.

実施例 358

4-(3-ブロモ-フェニルアミノ)-6-(3-ピロリジン-1-イル-ブルピルアミノ)-キノリン-3-カルボニトリル

0.64 g (3.69 mmol) の3-(ピロリジン-1-イル)-プロピオンアルデヒドジメチルアセタールを10 mlの水に溶解し、濃HClでpH1に酸性化した。90分間、40 °に加熱し、加熱を止め、炭酸水素ナトリウムで中和した。500 mg (1.47 mmol) の6-アミノ-4-(3-ブロモ-フェニルアミノ)-キノリン-3-カルボニトリルを1

10

20

30

40

50

0.0 mlのエタノールに溶解し、pHが3ないし4になるまで酢酸を添加した。当該脱保護したアルデヒドを当該アミン溶液に添加し、25℃にて0.5時間攪拌した。94 mg (1.47 mmol)のシアノ水素化ホウ素ナトリウムを徐々に添加し、一晩攪拌した。溶媒を除去し、クロロホルムおよび水の間で分配した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を除去し、シリカゲルのパッドを通して濾過し、先ず、10%メタノール/クロロホルム、次いで、20%メタノール/クロロホルム/1%水酸化アンモニウムで洗浄した。溶媒を除去し、真空乾燥して143 mgの黄茶色固体を得た。
質量スペクトル：(エレクトロスプレー、m/e)：M + H = 450、452.1.

実施例 359

4-(3-アジド-フェニルアミノ)-6,7-ジメトキシ-キノリン-3-カルボニトリル

25 mlの80%酢酸中の643 mg (2.00 mmol)の4-(3-アミノ-フェニルアミノ)-6,7-ジメトキシ-キノリン-3-カルボニトリルを水に溶解した。0℃に冷やし、2.2 mlの水中の152 mg (2.21 mmol)の硝酸ナトリウムを添加した。10分後、2.2 mlの水中の144 mg (2.21 mmol)のアジ化ナトリウムを添加した。1.5時間後、溶媒を除去し、残渣を熱酢酸エチルに溶解した。飽和炭酸水素ナトリウム、水および食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を除去し、60%酢酸エチル/塩化メチレンに再溶解し、シリカゲルのパッドを通して濾過した。溶媒を除去し、真空乾燥して526 mgの茶色固体を得た。

質量スペクトル：(エレクトロスプレー、m/e)：M + H = 347.1.

実施例 360

6-アミノ-4-[(4-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-7-メトキシ-3-キノリンカルボニトリル

500 mg (1.34 mmol)の4-[(4-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-7-メトキシ-6-ニトロ-3-キノリンカルボニトリル、20 mlのエタノールおよび1.52 ml (6.71 mmol)の塩化スズ二水和物の混合物を、N₂下で加熱還流した。3時間後、加熱を止め、氷水を添加し、炭酸水素ナトリウムで塩基性にした。数時間攪拌し、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を除去し、真空乾燥して350 mgの緑色固体を得た。

質量スペクトル：(エレクトロスプレー、m/e)：M + H = 342.9、344.8.

実施例 361

4-[(4-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ]-7-メトキシ-6-ニトロ-3-キノリンカルボニトリル

5.017 g (19.0 mmol)の4-クロロ-7-メトキシ-6-ニトロ-3-キノリンカルボニトリル、250 mlのエタノール、および2.55 ml (22.8 mmol)の4-クロロ-2-フルオロアニリンの混合物を、N₂下で加熱還流した。3.5時間後、加熱を止め、飽和炭酸水素ナトリウムで塩基性にした。溶媒を除去し、エタノールでアゼオトロップ化した。残渣をヘキサンでスラリー化し、固体を収集し、水で洗浄した。酢酸エチルに溶解し、ダルコと共に攪拌し、濾過し、溶媒を除去し、真空乾燥して6.54 gの黄色固体を得た。

質量スペクトル：(エレクトロスプレー、m/e)：M + H = 372.8、374.8.

実施例 362

4-[(3,4-ジクロロフェニル)アミノ]-6-ニトロ-3-キノリンカルボニトリル

5.00 g (21.5 mmol)の4-クロロ-6-ニトロ-3-キノリンカルボニトリル、250 mlのエタノール、および4.17 g (25.6 mmol)の3,4-クロロアニリンの混合物を、N₂下で加熱還流した。3.5時間後、加熱を止め、飽和炭酸水素ナトリウムで塩基性にした。溶媒を除去し、エタノールでアゼオトロップ化した。残渣をヘキサンでスラリー化し、固体を収集し、水で洗浄した。酢酸エチルに溶解し、ダルコと共に攪拌し、濾過し、溶媒を除去し、真空乾燥して2.106 gの黄色固体を得た。

質量スペクトル：(エレクトロスプレー、m/e)：M + H = 359.1、361.0.

実施例 363

6-アミノ-4-[(3-メチルスルファニルフェニル) アミノ]-3-キノリンカルボニトリル

4.55 g (13.5 mmol) の4-[(3-メチルスルファニルフェニル) アミノ]-6-ニトロ-3-キノリンカルボニトリル、250 ml のエタノール、0.46 g の炭素上10% パラジウム、および1.06 ml (33.8 mmol) の無水ヒドラジンの混合物を加熱還流した。4時間後、0.5当量のヒドラジンを添加し、5時間後、該熱混合物をセライトを通して濾過した。該溶媒を除去し、真空乾燥して4.068 gの茶色固体を得た。質量スペクトル：(エレクトロスプレー、m/e)：M + H = 307.1.

実施例364

4-[(3-メチルスルファニルフェニル) アミノ]-6-ニトロ-3-キノリンカルボニトリル

10

5.00 g (21.5 mmol) の4-クロロ-6-ニトロ-3-キノリンカルボニトリル、200 ml のエタノール、および3.18 ml (25.8 mmol) の3-メチルスルファニルアニリンの混合物を、N₂下で加熱還流した。2時間後、加熱を止め、飽和炭酸水素ナトリウムで塩基性にした。溶媒を除去し、風乾した。残渣をヘキサンで洗浄し、固体を収集し、水で洗浄した。酢酸エチルに溶解し、ダルコと共に攪拌し、溶媒を除去し、真空乾燥して4.848 gの黄色固体を得た。

質量スペクトル：(エレクトロスプレー、m/e)：M + H = 337.1.

実施例365

4-[(3-トリフルオロメトキシフェニル) アミノ]-6-ニトロ-3-キノリンカルボニトリル

20

5.00 g (21.5 mmol) の4-クロロ-6-ニトロ-3-キノリンカルボニトリル、200 ml のエタノール、および3.4 ml (25.3 mmol) の3-トリフルオロメトキシアニリンの混合物を加熱還流した。5時間後、加熱を止め、飽和炭酸水素ナトリウムで塩基性にした。溶媒を除去し、残渣をヘキサンでスラリー化し、収集し、水で洗浄した。酢酸エチルに溶解し、ダルコと共に攪拌し、濾過し、溶媒を除去し、真空乾燥して4.537 gの黄橙色固体を得た。

質量スペクトル：(エレクトロスプレー、m/e)：M + H = 374.8.

実施例366

4-(3-ジメチルアミノ-フェニルアミノ)-6,7-ジメトキシ-キノリン-3-カルボニトリル

30

10 ml の2-メトキシエタノール中の1.25 グラム (5 mmol) 部の4-クロロ-6,7-ジメトキシ-キノリン-3-カルボニトリルおよび1.05 グラム (5 mmol) 部のN,N-ジメチル-1,3-フェニレンジアミンを154度の油浴中で2時間還流した。冷却して得た固体を水から再結晶して0.4 グラム (19%) の4-(3-ジメチルアミノ-フェニルアミノ)-6,7-ジメトキシ-キノリン-3-カルボニトリルを得、それは246~249 にて融解した。

質量スペクトル：(エレクトロスプレー、m/e)：M + H = 349.2、(M + 2H)⁺2 = 174.9.

実施例367

6,7-ジメトキシ-4-(4-メトキシ-2-メチル-フェニルアミノ)-キノリン-3-カルボニトリル

40

10 ml の2-メトキシエタノール中の248.7 mg (1 mmol) の4-クロロ-6,7-ジメトキシ-3-キノリンカルボニトリル、164.6 mg (1.2 mmol) の4-メトキシ-2-メチル-アニリンおよび115.6 mg (1 mmol) のピリジン塩酸塩の混合物を、N₂下で3時間還流した。該溶媒を除去した後、該残渣を水で希釈し、希炭酸ナトリウム溶液でpH 7~8に中和した。該沈殿物を濾過し、水およびエーテルで洗浄した。真空乾燥後、250.2 mg (71.7%) の生成物が灰赤色固体として得られた。

融点：> 131 (分解)；

質量スペクトル：(エレクトロスプレー、m/e)：M + H = 349.9.

50

実施例 368

3-(3-シアノ-6,7-ジメトキシ-キノリン-4-イルアミノ)-2-メチル-安息香酸

実施例 367 に記載されたものに類似した手順を用い、248.7 mg (1 mmol) の 4-クロロ-6,7-ジメトキシ-3-キノリンカルボニトリルを、12 mL の 2-エトキシエタノール中、115.6 mg (1 mmol) のピリジン塩酸塩の存在下、196.5 mg (1.3 mmol) の 3-アミノ-2-メチル安息香酸と反応させて 89.6 mg (24.7%) の生成物を灰色固体として得た。

融点：242 ~ 245 ；

質量スペクトル：(エレクトロスプレー、m/e)：M + H 364.0.

実施例 369

4-(3-ヒドロキシ-4-メトキシ-フェニルアミノ)-6,7-ジメトキシ-キノリン-3-カルボニトリル

実施例 367 に記載されたものに類似した手順を用い、248.7 mg (1 mmol) の 4-クロロ-6,7-ジメトキシ-3-キノリンカルボニトリルを、10 mL の 2-エトキシエタノール中、115.6 mg (1 mmol) のピリジン塩酸塩の存在下、167.0 mg (1.2 mmol) の 5-アミノ-2-メトキシフェノールと反応させて 313.3 mg (89.3%) の生成物を灰色固体として得た。

融点：254 ~ 256 ；

質量スペクトル：(エレクトロスプレー、m/e)：M + H 351.2.

実施例 370

4-(3-クロロ-4-メチル-フェニルアミノ)-6,7-ジメトキシ-キノリン-3-カルボニトリル

実施例 367 に記載されたものに類似した手順を用い、248.7 mg (1 mmol) の 4-クロロ-6,7-ジメトキシ-3-キノリンカルボニトリルを、10 mL の 2-エトキシエタノール中、115.6 mg (1 mmol) のピリジン塩酸塩の存在下、170.0 mg (1.2 mmol) の 2-クロロ-4-アミノ-トルエンと反応させて 350.9 mg (99.4%) の生成物を黄色固体として得た。

融点：> 250 ；

質量スペクトル：(エレクトロスプレー、m/e)：M + H 353.9、355.8.

実施例 371

6,7-ジメトキシ-4-(4-フェノキシ-フェニルアミノ)-キノリン-3-カルボニトリル

実施例 367 に記載されたものに類似した手順を用い、248.7 mg (1 mmol) の 4-クロロ-6,7-ジメトキシ-3-キノリンカルボニトリルを、12 mL の 2-エトキシエタノール中、115.6 mg (1 mmol) のピリジン塩酸塩の存在下、222.3 mg (1.2 mmol) の 4-フェノキシアニリンと反応させて 283.0 mg (71.3%) の生成物を淡黄色固体として得た。

融点：239 ~ 241 ；

質量スペクトル：(エレクトロスプレー、m/e)：M + H 397.9.

実施例 372

4-(5-クロロ-2-メトキシ-フェニルアミノ)-6,7-ジメトキシ-キノリン-3-カルボニトリル

実施例 367 に記載されたものに類似した手順を用い、248.7 mg (1 mmol) の 4-クロロ-6,7-ジメトキシ-3-キノリンカルボニトリルを、12 mL の 2-エトキシエタノール中、115.6 mg (1 mmol) のピリジン塩酸塩の存在下、189.1 mg (1.2 mmol) の 5-クロロ-o-アニシジンと反応させて 240.5 mg (65.0%) の生成物をクリーム色固体として得た。

融点：200 ~ 202 ；

質量スペクトル：(エレクトロスプレー、m/e)：M + H 369.9、371.8.

実施例 373

4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニルアミノ)-6,7-ジヒドロキシ-キノリン-3-カル

10

20

30

40

50

ボニトリル

0.358 g の 4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニルアミノ)-6,7-ジメトキシ-キノリン-3-カルボニトリルおよび 3 g のピリジン塩酸塩の混合物を、窒素下、210 ~ 220 にて 20 分間攪拌した。該混合物を冷却し、50 ml の 3% 水酸化アンモニウム溶液に添加した。該生成物を収集し、水で洗浄し、乾燥して 0.302 g の 4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニルアミノ)-6,7-ジヒドロキシ-キノリン-3-カルボニトリルを固体として得た。

融点：270 ~ 272 ;

質量スペクトル：(EI、m/e) : M 329.0363.

実施例 374

4-(3-ヒドロキシ-2-メチル-フェニルアミノ)-6,7-ジメトキシ-キノリン-3-カルボニトリル

0.249 g の 4-クロロ-6,7-ジヒドロキシ-3-キノリンカルボニトリル、0.123 g の 3-アミノ-o-クレゾール、20 mg のピリジン塩酸塩、および 10 ml のエトキシエタノールの混合物を、窒素下、還流温度にて 30 分間攪拌した。該混合物を冷却し、40 ml の水に添加した。この混合物に炭酸ナトリウムおよび濃塩化水素を添加して pH を 7 に調整した。該生成物を収集し、水で洗浄し、乾燥して 0.174 g の 4-(3-ヒドロキシ-2-メチル-フェニルアミノ)-6,7-ジメトキシ-キノリン-3-カルボニトリルを固体として得た。

融点：255 ~ 257 ;

質量スペクトル：(エレクトロスプレー、m/e) : M + H 335.9.

実施例 375

4-(3-クロロ-4-メトキシ-フェニルアミノ)-6,7-ジメトキシ-キノリン-3-カルボニトリル

0.249 g の 4-クロロ-6,7-ジメトキシ-3-キノリンカルボニトリル、0.158 g の 3-クロロ-p-アニシジン、20 mg のピリジン塩酸塩、および 10 ml のエトキシエタノールの混合物を、窒素下、還流温度にて 30 分間攪拌した。該混合物を冷却し、40 ml の水に添加した。この混合物に炭酸ナトリウムおよび濃塩化水素を添加して pH を 7 に調整した。該生成物を収集し、水で洗浄し、乾燥して 0.324 g の 4-(3-クロロ-4-メトキシ-フェニルアミノ)-6,7-ジメトキシ-キノリン-3-カルボニトリルを固体として得た。

融点：278 ~ 280 ;

質量スペクトル：(EI、m/e) : M 369.0860.

実施例 376

6,7-ジメトキシ-4-(4-トリフルオロメチル-フェニルアミノ)-キノリン-3-カルボニトリル

0.249 g の 4-クロロ-6,7-ジメトキシ-3-キノリンカルボニトリル、0.322 g の 4-(トリフルオロメチル)アニリン、20 mg のピリジン塩酸塩、および 10 ml のエトキシエタノールの混合物を、窒素下、還流温度にて 30 分間攪拌した。該混合物を冷却し、40 ml の水に添加した。この混合物に炭酸ナトリウムおよび濃塩化水素を添加して pH を 7 に調整した。該生成物を収集し、水で洗浄し、乾燥して 0.268 g の 6,7-ジメトキシ-4-(4-トリフルオロメチル-フェニルアミノ)-キノリン-3-カルボニトリルを固体として得た。

融点：116 ~ 118 ;

質量スペクトル：(EI、m/e) : M 373.1031.

実施例 377

4-(3,4-ジブプロモフェニルアミノ)-6-ニトロキノリン-3-カルボニトリル

160 mL の EtOH 中の 6.20 g (26.6 mmol) の 4-クロロ-6-ニトロキノリン-3-カルボニトリルおよび 8.00 g (31.9 mmol) の 3,4-ジブプロモアニリンの混合物を、N₂ 下、還流温度にて 5 時間還流した。飽和 NaHCO₃ を添加し、揮発性物質

10

20

30

40

50

を除去した。該残渣をヘキサンでスラリー化し、収集し、ヘキサンおよび H_2O で洗浄し、乾燥した。不溶性物質を繰返し、沸騰 $EtOAc$ で抽出し、次いで、該溶液をシリカゲルを通して濾過した。該溶媒を除去して 3.80 g の4-(3,4-ジブロモフェニルアミノ)-6-ニトロキノリン-3-カルボニトリルを緑色固体として得た。

質量スペクトル：(エレクトロスプレー、 m/e)： $M+H$ 448.9.

実施例 378

6-アミノ-4-(3-トリフルオロメチル-フェニルアミノ)-キノリン-3-カルボニトリル
 240 mL の $EtOH$ 中の 6.0 g (16.8 mmol)の6-ニトロ-4-(3-トリフルオロメチルフェニルアミノ)キノリン-3-カルボニトリルおよび 18.9 g (83.8 mmol)の $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ の混合物を、 N_2 下、1時間還流した。氷水を添加し、引き続き $NaHCO_3$ を添加して pH 8にした。該混合物を2時間攪拌し、次いで、 $CHCl_3$ で抽出した。ダルコを添加し、該抽出物を無水 $MgSO_4$ を通して濾過し、蒸発させた。該残渣を $CHCl_3$ 中10% $MeOH$ と共にシリカゲルを通して濾過した。溶媒蒸発および真空乾燥(40)を行って、 4.87 g の6-アミノ-4-(3-トリフルオロメチルフェニルアミノ)キノリン-3-カルボニトリルを茶色固体として得た。

質量スペクトル：(エレクトロスプレー、 m/e)： $M+H$ 329.1.

実施例 379

6-アミノ-4-(3,4-ジブロモフェニルアミノ)キノリン-3-カルボニトリル

実施例 378 と同一の方法で、 4.90 g の4-(3,4-ジブロモフェニルアミノ)-6-ニトロキノリン-3-カルボニトリルおよび 12.4 g の $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ から調製した。
 1.25 g の6-アミノ-(3,4-ジブロモフェニルアミノ)-キノリン-3-カルボニトリルを茶色固体として得た。

質量スペクトル：(エレクトロスプレー、 m/e)： $M+H$ 416.9、418.9.

実施例 380

N-[3-シアノ-4-(3,4-ジブロモフェニルアミノ)キノリン-6-イル]アクリルアミド

6-アミノ-4-(3,4-ジブロモフェニルアミノ)キノリン-3-カルボニトリル(0.750 g 、 1.79 mmol)を 10 mL の THF 中、0 にて N_2 下、 0.127 g (2.15 mmol)の Et_3N および 0.195 g (2.15 mmol)の塩化アクリロイルで処理した。25 にて一晩攪拌後、該溶媒を蒸発させ、該残渣を水でスラリー化し、収集した。該残渣を $EtOAc$ で2回煮沸し、次いで、真空乾燥(50)して 0.609 g のN-[3-シアノ-4-(3,4-ジブロモフェニルアミノ)キノリン-6-イル]アクリルアミドを茶色固体として得た。

質量スペクトル：(エレクトロスプレー、 m/e)：470.9、472.9.

実施例 381

N-[4-(3-ブロモフェニルアミノ)-3-シアノキノリン-6-イル]プロピオンアミド

実施例 380 と同一の方法で、 1.00 g の6-アミノ-4-(3-ブロモフェニルアミノ)キノリン-3-カルボニトリル、 0.359 g の Et_3N および 0.328 g の塩化プロピオンイルから調製した。N-[4-(3-ブロモフェニルアミノ)-3-シアノキノリン-6-イル]プロピオンアミドを、黄色の固体として、 0.722 g 得た。

質量スペクトル：(エレクトロスプレー、 m/e)： $M+H$ 395.1、397.0.

実施例 382

(E)-ブト-2-エン酸[4-(3-ブロモフェニルアミノ)-3-シアノキノリン-6-イル]アミド

25 mL の THF 中の 0.637 g (7.40 mmol)のE-ブト-2-エン酸の溶液を、 N_2 下、氷中で冷やす。クロロギ酸イソブチル(1.01 g 、 7.40 mmol)およびN-メチルモルホリン(0.747 g 、 7.40 mmol)を添加し、該溶液を冷却して10分間攪拌した。 15 mL の THF 中の 1.00 g (2.96 mmol)の6-アミノ-4-(3-ブロモフェニルアミノ)キノリン-3-カルボニトリルのスラリーを添加し、該混合物を25 にて一晩攪拌した。該混合物を蒸発させ、該残渣を水中でスラリー化し、収集し、乾

10

20

30

40

50

燥した。該残渣をE t O A c中で2回煮沸し、真空乾燥(50)して0.965gの(E)-プト-2-エン酸[4-(3-プロモフェニルアミノ)-3-シアノキノリン-6-イル]アミドを黄色の固体として得た。

質量スペクトル:(エレクトロスプレー、m/e):M+H 406.9、408.9.

実施例383

N-[4-(3-プロモフェニルアミノ)-3-シアノキノリン-6-イル]-2-メチルアクリルアミド

実施例380と同一の方法で、0.500gの6-アミノ-4-(3-プロモフェニルアミノ)キノリン-3-カルボニトリル、0.194gのE t₃Nおよび0.202gの塩化メタクリロイルから調製した。0.317gのN-[4-(3-プロモフェニルアミノ)-3-シアノキノリン-6-イル]-2-メチルアクリルアミドを黄色の固体として得た。

10

質量スペクトル:(エレクトロスプレー、m/e):M+H 406.8、408.8.

実施例384

4-(3-フルオロフェニルアミノ)-6-ニトロキノリン-3-カルボニトリル

実施例377と同一の方法で、5.00gの4-クロロ-6-ニトロキノリン-3-カルボニトリルおよび2.86gの3-フルオロアニリンから調製した。該粗生成物を大量のE t O A cに溶解し、ダルコで処理し、セライトを通して濾過した。溶媒除去および真空乾燥(50)を行って、5.77gの4-(3-フルオロフェニルアミノ)-6-ニトロキノリン-3-カルボニトリルを黄橙色固体として得た。

質量スペクトル:(エレクトロスプレー、m/e):M+H 309.2.

20

実施例385

6-アミノ-4-(3-フルオロフェニルアミノ)キノリン-3-カルボニトリル

実施例378と同一の方法で、5.04gの4-(3-フルオロフェニルアミノ)-6-ニトロキノリン-6-カルボニトリルおよび18.5gのS n C l₂・2H₂Oから調製した。シリカを通す濾過は不必要であった。4.30gの6-アミノ-4-(3-フルオロフェニルアミノ)キノリン-3-カルボニトリルを黄茶色結晶として得た。

質量スペクトル:(エレクトロスプレー、m/e):M+H 279.1.

実施例386

4-(3-ジメチルアミノフェニルアミノ)-6-ニトロキノリン-3-カルボニトリル

実施例377と同一の方法で、5.00gの4-クロロ-6-ニトロキノリン-3-カルボニトリル、5.38gの3-ジメチルアミノアニリン二塩酸塩および5.17gのトリエチルアミンから調製した。該粗生成物をE t O A cに溶かし、ダルコで処理し、セライトを通して濾過し、蒸発させ、真空乾燥(50)した。4-(3-ジメチルアミノフェニルアミノ)-6-ニトロキノリン-3-カルボニトリルを、赤レンガ色結晶として、5.62g得た。

30

質量スペクトル:(エレクトロスプレー、m/e):M+H 334.2.

実施例387

4-(4-ジメチルアミノフェニルアミノ)-6-ニトロキノリン-3-カルボニトリル

実施例386と同一の方法で、5.00gの4-クロロ-6-ニトロキノリン-3-カルボニトリル、5.38gの4-ジメチルアミノアニリン二塩酸塩および5.17gのトリエチルアミンから調製した。4-(4-ジメチルアミノフェニルアミノ)-6-ニトロキノリン-3-カルボニトリルを、赤レンガ色結晶として、5.58g得た。

40

質量スペクトル:(エレクトロスプレー、m/e):M+H 334.2.

実施例388

6-アミノ-4-(3-ジメチルアミノフェニルアミノ)キノリン-3-カルボニトリル

250mLのE t O H中の5.00g(15.0mmol)の4-(3-ジメチルアミノフェニルアミノ)-6-ニトロキノリン-3-カルボニトリル、1.20g(37.5mmol)の無水ヒドラジンおよび0.5gの10%Pd/CをN₂下で1.3時間還流した。該反応物をセライトを通して濾過し、該セライトをE t O Hで洗浄し、該濾液および洗浄物を合わせた。溶媒蒸発および真空乾燥(50)を行って、6-アミノ-4-(3-ジメチルアミノフェニルアミノ)キノリン-3-カルボニトリルを赤茶色固体として得た。

50

質量スペクトル：（エレクトロスプレー、 m/e ）：M + H 303.9.

実施例 389

6-アミノ-4-(4-ジメチルアミノフェニルアミノ)キノリン-3-カルボニトリル

実施例 388 155179 と同一の方法で、4-(4-ジメチルアミノフェニルアミノ)-6-ニトロキノリン-3-カルボニトリル (5.00 g)、1.20 g の無水ヒドラジンおよび 0.500 g の 10% Pd/C から調製した。まず、MeOH で洗浄した後（廃棄した）、該生成物を DMF で溶出した。後者の溶媒を別に収集し、蒸発させ、該残渣を真空乾燥 (50) した。6-アミノ-4-(4-ジメチルアミノフェニルアミノ)キノリン-3-カルボニトリルを、黄色固体として、4.00 g 得た。

質量スペクトル：（エレクトロスプレー、 m/e ）：M + H 303.9.

10

実施例 390

プト-2-イン酸 [4-(3-フルオロフェニルアミノ)-3-シアノキノリン-6-イル] アミド

実施例 382 と同一の方法で、0.756 g のプト-2-イン酸、1.23 g のクロロギ酸イソブチル、0.908 g の N-メチルモルホリンおよび 1.00 g の 6-アミノ-4-(3-フルオロフェニルアミノ)キノリン-3-カルボニトリルから調製した。プト-2-イン酸 [4-(3-フルオロフェニルアミノ)-3-シアノキノリン-6-イル] アミドを、黄色固体として、1.07 g 得た。

質量スペクトル：（エレクトロスプレー、 m/e ）：345.1.

実施例 391

20

N-[3-シアノ-4-(3-ジメチルアミノフェニルアミノ)キノリン-6-イル] アクリルアミド

実施例 88 と同一の方法で、1.00 g の 6-アミノ-4-(3-ジメチルアミノフェニルアミノ)キノリン-3-カルボニトリル、0.400 g のトリエチルアミンおよび 0.360 g の塩化アクリロイルから調製した。N-[3-シアノ-4-(3-ジメチルアミノフェニルアミノ)キノリン-6-イル] アクリルアミドを、橙色固体として、0.880 g 得た。

質量スペクトル：（エレクトロスプレー、 m/e ）：358.1.

実施例 392

N-[3-シアノ-4-(4-ジメチルアミノフェニルアミノ)キノリン-6-イル] アクリルアミド

30

実施例 380 と同一の方法で、1.00 g の 6-アミノ-4-(4-ジメチルアミノフェニルアミノ)キノリン-3-カルボニトリル、0.400 g のトリエチルアミンおよび 0.360 g の塩化アクリロイルから調製した。N-[3-シアノ-4-(4-ジメチルアミノフェニルアミノ)キノリン-6-イル] アクリルアミドを、茶橙色固体として、0.990 g 得た。

質量スペクトル：（エレクトロスプレー、 m/e ）：358.2.

実施例 393

プト-2-イン酸 [3-シアノ-4-(3-ジメチルアミノフェニルアミノ)-キノリン-6-イル] アミド

実施例 382 と同一の方法で、0.694 g のプト-2-イン酸、1.13 g のクロロギ酸イソブチル、0.833 g の N-メチルモルホリンおよび 1.00 g の 4-(3-ジメチルアミノフェニルアミノ)キノリン-3-カルボニトリルから調製した。プト-2-イン酸 [3-シアノ-4-(3-ジメチルアミノフェニルアミノ)-キノリン-6-イル] アミドを、橙色固体として、0.967 g 得た。

40

質量スペクトル：（エレクトロスプレー、 m/e ）：M + H 370.2.

実施例 394

プト-2-イン酸 [3-シアノ-4-(4-ジメチルアミノフェニルアミノ)-キノリン-6-イル] アミド

実施例 377 と同一の方法で、0.694 g のプト-2-イン酸、1.13 g のクロロギ酸イソブチル、0.833 g の N-メチルモルホリンおよび 1.00 g の 6-アミノ-4-(4-ジメチルアミノフェニルアミノ)キノリン-3-カルボニトリルから調製した。プト-2-イン

50

酸 [3 -シアノ - 4 - (4 -ジメチルアミノフェニルアミノ) -キノリン - 6 -イル] アミドを、赤レンガ色固体として、1.13 g 得た。

質量スペクトル：(エレクトロスプレー、m/e)：M + H 370.2.

実施例 395

4 - (3 -プロモフェニルアミノ) - 6 -ジメチルアミノキノリン - 3 -カルボニトリル塩酸塩

実施例 382 と同一の方法で、0.400 g の 4 -クロロ - 6 -ジメチルアミノキノリン - 3 -カルボニトリルおよび 3 -プロモアニリンから調製した。該粗生成物を EtOAc で 2 回煮沸し、真空乾燥 (50) した。4 - (3 -プロモフェニルアミノ) - 6 -ジメチルアミノキノリン - 3 -カルボニトリル塩酸塩を、茶色粉末として、0.621 g 得た。

質量スペクトル：(エレクトロスプレー、m/e)：M + H 366、368.9.

10

実施例 396

6 -ジメチルアミノ - 4 - (3 -メトキシフェニルアミノ) キノリン - 3 -カルボニトリル塩酸塩

実施例 395 と同一の方法で、0.400 g の 4 -クロロ - 6 -ジメチルアミノキノリン - 3 -カルボニトリルおよび 0.256 g の 3 -メトキシアニリンから調製した。6 -ジメチルアミノ - 4 - (3 -メトキシフェニルアミノ) キノリン - 3 -カルボニトリルを、茶色粉末として、0.532 g 得た。

質量スペクトル：(エレクトロスプレー、m/e)：M + H 318.9.

実施例 397

2 -プロモ - N - [4 - (3 -プロモフェニルアミノ) - 3 -シアノキノリン - 6 -イル] アセトアミド

20

実施例 380 と同一の方法で、1.50 g の 6 -アミノ - 4 - (3 -プロモフェニルアミノ) キノリン - 3 -カルボニトリル、0.538 g のトリエチルアミンおよび 1.08 g の臭化プロモアセチルから調製した。2 -プロモ - N - [4 - (3 -プロモフェニルアミノ) - 3 -シアノキノリン - 6 -イル] アセトアミドを、黄茶色固体として、1.55 g 得た。

質量スペクトル：(エレクトロスプレー、m/e)：M + H 458.9、460.9.

実施例 398

6 -ヨード - 4 - (3 -メトキシフェニルアミノ) キノリン - 3 -カルボニトリル

実施例 377 と同一の方法で、1.00 g の 4 -クロロ - 6 -ヨードキノリン - 3 -カルボニトリルおよび 0.469 g の 3 -メトキシアニリンから調製した。粗生成物を CH₂Cl₂ 中 20% EtOAc と共にシリカゲルを通して濾過し、蒸発させ、真空乾燥 (50) した。6 -ヨード - 4 - (3 -メトキシフェニルアミノ) キノリン - 3 -カルボニトリルを、黄色結晶として、1.09 g 得た。

30

質量スペクトル：(エレクトロスプレー、m/e)：M + H 401.9.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K 31/4709 (2006.01)		A 6 1 K 31/4709
A 6 1 K 31/4741 (2006.01)		A 6 1 K 31/4741
A 6 1 K 31/496 (2006.01)		A 6 1 K 31/496
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)		A 6 1 K 31/5377
A 6 1 P 13/12 (2006.01)		A 6 1 P 13/12
A 6 1 P 35/00 (2006.01)		A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 43/00 (2006.01)		A 6 1 P 43/00 1 1 1

- (72)発明者 ジョンソン, バーナード・ディーン
アメリカ合衆国 1 0 9 8 0 ニューヨーク州ストーニー・ポイント、パーク・ロード 4 7 番
- (72)発明者 ライク, マービン・フレッド
アメリカ合衆国 1 0 9 0 1 ニューヨーク州サファーン、サマーセット・ドライブ 3 番、アパートメント 1 0 エム
- (72)発明者 フロイド, ミドルトン・ブローナー・ジュニア
アメリカ合衆国 1 0 9 0 1 ニューヨーク州サファーン、バプリング・ブルック・レイン 5 番
- (72)発明者 キッチン, ダグラス・ビー
アメリカ合衆国 1 2 3 0 3 ニューヨーク州スケネクタディ、スザーン・レイン 6 9 7 8 番
- (72)発明者 ツォー, フウェイ - ル
アメリカ合衆国 1 0 9 5 6 ニューヨーク州ニュー・シティ、ビバリー・ブレイス 7 番

審査官 鳥居 福代

- (56)参考文献 国際公開第 9 7 / 0 1 4 6 8 1 (WO, A 1)
特表平 0 4 - 5 0 6 0 8 1 (JP, A)
IFE, R.J. et al., Reversible inhibitors of the gastric (H⁺/K⁺)-ATPase. 3. 3-Substituted 4-(phenylamino)quinolines, Journal of Medicinal Chemistry, 1 9 9 2 年, Vol.35, No.18, p.3413-3422
PRICE, C.C. et al., Synthesis of substituted 4-aminoquinolines, Journal of the American Chemical Society, 1 9 4 6 年, Vol.68, p.1246-1250
社団法人 日本化学会 編, 実験化学講座 2 2 有機合成 I V - 酸・アミノ酸・ペプチド -, 丸善株式会社, 1 9 9 2 年, 第 4 版, p.139
社団法人 日本化学会 編, 実験化学講座 2 0 有機合成 I I - アルコール・アミン -, 丸善株式会社, 1 9 9 2 年, 第 4 版, p.449

(58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)

C07D215/00
C07D401/00
C07D491/00
A61K 31/33 - 33/44
A61P 1/00 - 43/00
CAPLUS/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS/REGISTRY(STN)