

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4386967号

(P4386967)

(45) 発行日 平成21年12月16日(2009.12.16)

(24) 登録日 平成21年10月9日(2009.10.9)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 239/94 (2006.01)

C O 7 D 239/94

A 6 1 K 31/517 (2006.01)

A 6 1 K 31/517

A 6 1 P 17/06 (2006.01)

A 6 1 P 17/06

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00

C O 7 D 401/04 (2006.01)

C O 7 D 401/04

請求項の数 6 (全 59 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平10-505596
 (86) (22) 出願日 平成9年7月11日(1997.7.11)
 (65) 公表番号 特表2000-514806(P2000-514806A)
 (43) 公表日 平成12年11月7日(2000.11.7)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP1997/003672
 (87) 国際公開番号 W01998/002434
 (87) 国際公開日 平成10年1月22日(1998.1.22)
 審査請求日 平成16年7月12日(2004.7.12)
 (31) 優先権主張番号 9614755.8
 (32) 優先日 平成8年7月13日(1996.7.13)
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)
 (31) 優先権主張番号 9625458.6
 (32) 優先日 平成8年12月7日(1996.12.7)
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)

(73) 特許権者 504303447
 グラクソ、グループ、リミテッド
 GLAXO GROUP LTD.
 イギリス国ミドルセックス、グリーンフォ
 ード、パークレー、アベニュー、グラクソ、
 ウェルカム、ハウス (番地なし)
 (74) 代理人 100075812
 弁理士 吉武 賢次
 (74) 代理人 100091487
 弁理士 中村 行孝
 (74) 代理人 100094640
 弁理士 紺野 昭男
 (74) 代理人 100107342
 弁理士 横田 修孝

最終頁に続く

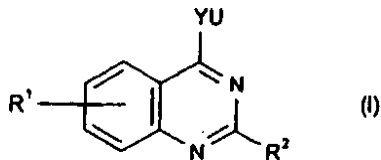
(54) 【発明の名称】 プロテインチロシンキナーゼ阻害剤としての縮合複素環式化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



{ 式中、

Y は、N R^aであり、R^aは水素またはメチルであり；

R¹は、フラン、イミダゾール、オキサジアゾール、およびトリアゾールからなる群より選択され、R¹は所望により 1 以上の C₁₋₄アルキル基により置換されていてもよく、また R¹は R³基により置換されており、R¹がヘテロ原子として N のみを含む場合、環はキナゾリン環と C 結合し；

R²は、水素、ハロゲン、トリフルオロメチル、C₁₋₄アルキルおよび C₁₋₄アルコキシからなる群より選択され；

R³は M¹ - M² - M³ - M⁴を表し、ここで、M¹は CH₂、CO、CH₂CH₂、または CH₂COを表し；

M² - M³ - M⁴はメチルスルホニルエチルアミノ、メチルスルフィニルエチルアミノ、メチルスルホニルエチル(メチルアミノ)、メチルスルフィニルエチル(メチルアミノ)、メ

10

20

チルスルホニルプロピルアミノ、メチルスルフィニルプロピルアミノ、メチルスルホンアミドエチルアミノ、アミノスルホニルエチルアミノ、メチルアミノスルホニルエチルアミノ、サルコシンアミド、グリシン、グリシンアミド、グリシンメチルエステルまたはアセチルアミノエチルアミノ基を表し；

Uは、フェニルまたは1H-インダゾリルを表し、かつUは少なくとも1個の独立して選択されるR⁶基で置換されており、またUは所望により少なくとも1個の独立して選択されるR⁴基で置換されていてもよく；

R⁴はそれぞれ独立に、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄アルキルアミノ、ジ-[C₁₋₄アルキル]アミノ、C₁₋₄アルキルチオ、C₁₋₄アルキルスルフィニル、C₁₋₄アルキルスルホニル、C₁₋₄アルキルカルボニル、C₁₋₄アルキルカルバモイル、ジ-[C₁₋₄アルキル]カルバモイル、カルバモイル、C₁₋₄アルコシカルボニル、シアノ、ニトロまたはトリフルオロメチルであり；

R⁶はそれぞれ独立に、ベンジル、フルオロベンジル、ジフルオロベンジル、ベンジルオキシ、フルオロベンジルオキシ、ピリジルメチル、フェニル、ベンゼンスルホニル、フェノキシまたはフルオロフェノキシである。}で示される化合物、またはその塩もしくは溶媒和物。

【請求項2】

R^aが水素またはメチルであり；R¹がフラン、イミダゾール、オキサジアゾール、またはトリアゾールであり、メチルスルホニルエチルアミノメチル、メチルスルホニルエチルアミノ-カルボニル、メチルスルホニルエチル-(メチルアミノ)-メチル、メチルスルホンアミドエチルアミノ-メチル、アミノスルホニルエチルアミノメチル、およびメチルアミノスルホニルエチルアミノメチルから選択されるR³基で置換されていてもよく；R²が水素を表し；R⁴が水素またはハロを表し；Uがフェニル、またはインダゾリルを表し；かつ、R⁶がベンジル、フルオロベンジル、ジフルオロベンジル、ピリジルメチル、ベンゼンスルホニル、フェノキシ、ベンジルオキシまたはフルオロベンジルオキシを表す、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イル)-(6-(5-(2-メタンスルホニル-エチルアミノ)-メチル)-フラン-2-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン；

(4-ベンジルオキシ-フェニル)-(6-(5-(2-メタンスルホニル-エチル)-メチル-アミノ)-メチル)-フラン-2-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン；

N-(2-(5-(4-(4-ベンジルオキシ-フェニルアミノ)-キナゾリン-6-イル)-フラン-2-イルメチル)-アミノ)-エチル)-メタンスルホンアミド；

2-(5-(4-(4-ベンジルオキシ-フェニルアミノ)-キナゾリン-6-イル)-フラン-2-イルメチル)-アミノ)-エタンスルホン酸アミド；

5-[4-(4-ベンジルオキシ-フェニルアミノ)-キナゾリン-6-イル]-フラン-2-カルボン酸(2-メタンスルホニル-エチル)アミド；

2-(5-(4-(4-ベンジルオキシ-フェニルアミノ)-キナゾリン-6-イル)-フラン-2-イルメチル)-アミノ)-エタンスルホン酸メチルアミド；

(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イル)-(6-(5-(2-メタンスルホニル-エチル)-アミノ)-メチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン；および

(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イル)-[7-{5-[2-メタンスルホニル-エチルアミノ)-メチル]-フラン-2-イル}-キナゾリン-4-イル]-アミン；

およびその塩または溶媒和物から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

塩または溶媒和物が医薬上許容されるその塩または溶媒和物である、請求項1または3に

10

20

30

40

50

記載の化合物。

【請求項 5】

1 以上の医薬上許容される担体、希釈剤または賦形剤とともに、少なくとも 1 種の請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物または医薬上許容されるその塩もしくは溶媒和物を含んでなる医薬組成物。

【請求項 6】

癌および悪性腫瘍の治療に用いられる、請求項 5 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

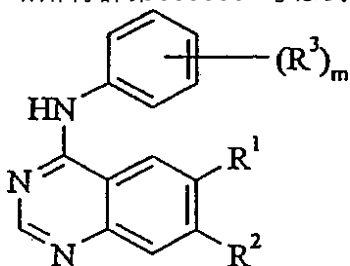
本発明は、一連の置換ヘテロ芳香族化合物、それらの製造方法、それらを含む医薬組成物、ならびに医薬におけるそれらの利用に関する。詳しくは、本発明は、プロテインチロシンキナーゼ阻害を示すキノリンおよびキナゾリン誘導体に関する。

プロテインチロシンキナーゼは、細胞の増殖および分化の調節に参与する種々のタンパク質中で特異的なチロシル残基のリン酸化を触媒する (A.F. Wilks, Progress in Growth Factor Research, 1990, 2, 97-111; S.A. Courtneidge, Dev. Suppl., 1993, 57-64; J.A. Cooper, Semin. Cell Biol., 1994, 5(6), 377-387; R.F. Paulson, Semin. Immunol., 1995, 7(4), 267-277; A.C. Chan, Curr. Opin. Immunol., 1996, 8(3), 394-401)。プロテインチロシンキナーゼは、受容体 (例えば、EGFr、c-erbB-2、c-met、tie-2、PDGFr、FGFr) または非受容体 (例えば、c-src、lck、Zap70) キナーゼとして広く分類することができる。これらのキナーゼの多くの不都合または制御されない活性化、すなわち、例えば過剰発現または突然変異による異常なプロテインチロシンキナーゼ活性は、制御されない細胞増殖をもたらすことが示されている。

c-erbB-2、c-src、c-met、EGFr および PDGFr などのプロテインチロシンキナーゼの異常な活性は、ヒトの悪性腫瘍に参与している。例えば、EGFr 活性の上昇は非小細胞肺、膀胱、ならびに頭部および頸部癌に参与し、また、c-erbB-2 活性の増大は胸部、卵巣、胃および膵臓癌に参与している。従って、プロテインチロシンキナーゼの阻害は、前記で概略を述べたような腫瘍の治療法を提供するはずである。

また、異常なプロテインチロシンキナーゼ活性は、他の種々の疾患：乾癬 (Dvir et al, J. Cell. Biol.; 1991, 113, 857-865)、線維症、アテローム性硬化症、再狭窄 (Buchdunger et al, Proc. Natl. Acad. Sci. USA; 1991, 92, 2258-2262)、自己免疫疾患、アレルギー、喘息、移植拒絶 (Klausner and Samelson, Cell; 1991, 64, 875-878)、炎症 (Berkois, Blood; 1992, 79(9), 2446-2454)、血栓症 (Salari et al, FEBS; 1990, 263(1), 104-108) および神経系の疾病 (Ohmichi et al, Biochemistry, 1992, 31, 4034-4039) に参与している。これらの疾病、例えば再狭窄における PDGF-R、および乾癬における EGF-R に参与している特異的なプロテインチロシンキナーゼの阻害剤は、かかる疾患に対する新規な治療法をもたらすはずである。P56lck および zap 70 は、T 細胞が過剰に活性化される病状、例えば関節リウマチ、自己免疫疾患、アレルギー、喘息および移植片拒絶において指摘されている。脈管形成の過程は多くの病状 (例えば、腫瘍形成、乾癬、関節リウマチ) に関連しており、これは多くの受容体チロシンキナーゼの作用を介して制御されていることが示されている (L.K. Shawver, DDT, 1997, 2(2), 50-63)。

欧州特許第 0635507 号は式：



{ 式中、 R^1 および R^2 は一緒になって、特に所望により置換された、少なくとも 1 個のヘテロ原子を含む基を形成して、5 または 6 員環を形成し、ここで、N 原子はキナゾリン環の 6 位に存在し； R^3 は独立に、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、(1-4C) アルキル、(1-4C) ア

10

20

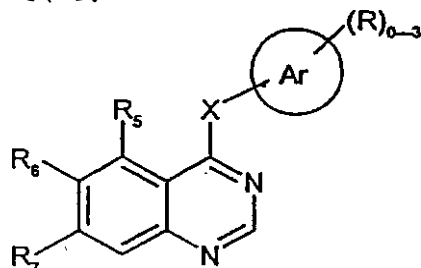
30

40

50

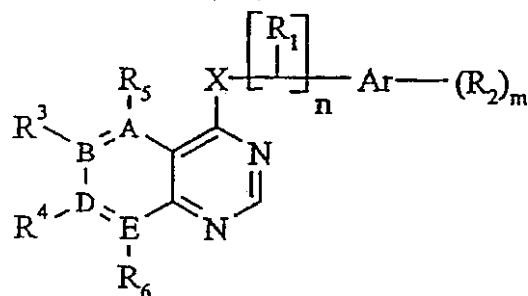
ルコキシ、ジ-[(1-4C)アルキル]アミノ、または(2-4C)アルカノイルアミノを含む}で示される三環式キナゾリン誘導体クラスを開示する。前記引例は、一般に細胞複製を開始する生化学シグナルの伝達において重要である受容体チロシンキナーゼが、胸部癌などの一般的なヒトの癌に高レベルで、または高い活性を有して存在することが多いということを記載している(Sainsbury et al, Brit. J. Cancer, 1988, 58, 458)。受容体チロシンキナーゼの阻害剤は哺乳動物の癌細胞の増殖阻害剤として有効であるはずであるということが示唆されている(Yaish et al, Science, 1988, 242, 933)。従って、この引例は腫瘍形成表現型の制御に関係している受容体チロシンキナーゼを阻害するキナゾリン誘導体を提供するという目的を有する。

WO 95/15758は、CSF-1Rおよび/またはp56lck受容体チロシンキナーゼ活性の阻害剤として、式



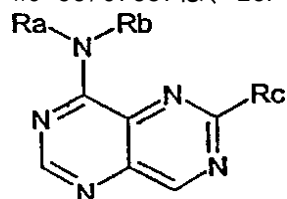
{式中、Xは、O、S、SO、SO₂、C=C、C=C、CH₂およびNH結合を含み；Arは、フェニル、ナフチル、ナフタレニル、インドリル、ピリジル、ピペリジニル、ピペラジニル、ジヒドロキノリニル、テトラヒドロキノリニル、チエニル、インダニル、ピラゾリルおよび1,4-ベンゾジオキサニルを含み；R⁵、R⁶およびR⁷は独立に、水素、アルキル、アルキルチオ、シクロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アラルコキシ、アリール、ハロ、ハロアルキル、カルボキシまたはカルボアルコキシを含む}で示されるアリールおよびヘテロアリールキナゾリン誘導体を開示する。

WO 95/19774は、式：



{式中、A~Eは窒素または炭素であり、かつ、A~Eの少なくとも1個は窒素であり；もしくは2個の隣接する原子はともに、N、OまたはSであり；R¹はHまたはアルキルであり、かつ、nは0、1または2であり；mは0~3であり、かつ、R²は所望により置換されていてもよいアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、シクロアルコキシを含むか、または2個のR²基が一緒になって炭素環または複素環を形成する}で示される二環式誘導体を開示する。この化合物は上皮増殖因子受容体チロシンキナーゼを阻害するといわれており、その利用には癌、乾癬、腎臓病、膵臓炎の治療、ならびに避妊が含まれることが示されている。

WO 96/07657は、EGF-R阻害剤として、式



{式中、Raは水素またはアルキルを含み；Rbは所望により置換されていてもよいフェニルを含み；かつ、Rcは水素、ハロ、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキルアリール、アラルキル、OH、所望により置換されていてもよいアルコキシ、シクロアルコキ

10

20

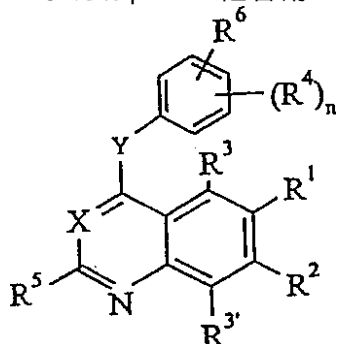
30

40

50

シ、アリールオキシ、アラルコキシ、メルカプト、所望により置換されていてもよいアルキル-またはアリールスルフェニル、-スルフィニル、または-スルホニルおよび置換されているアルキレンイミノを含む}で示されるピリミド[5,4-d]ピリミジン誘導体を開示する。

WO 96/09294は、タンパク質受容体チロシンキナーゼ阻害剤として、特にc-erbB-2および/またはp56lck阻害剤として、式

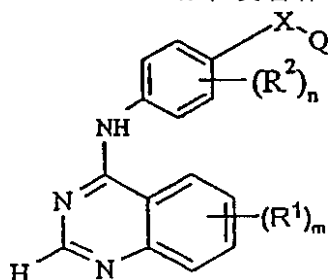


10

{ 式中、XはNまたはCHであり；YはO、S、CH₂OおよびNHを含み；R⁶はフェノキシ、ベンジルオキシ、ベンジルメルカプト、ベンジルアミノ、ベンジル、アニリノ、ベンゾイル、アニリノカルボニル、アニリノメチル、フェニルエチニル、フェニルエテニル、フェニルエチル、フェニルチオ、フェニルスルホニル、ベンジルチオ、ベンジルスルホニル、フェニルチオメチル、フェニルスルホニルメチル、フェノキシメチル、チエニルメトキシ、フラニルメトキシ、シクロヘキシル、およびシクロヘキシルメトキシを含み；かつ、R¹、R²、R³およびR^{3'}は、優先的には複素環系を含まない、ある範囲の可能な置換基を含む}で示されるキノリンおよびキナゾリン誘導体を開示する。

20

WO 96/15118は、受容体チロシンキナーゼ阻害剤として、特にEGF-R阻害剤として、式

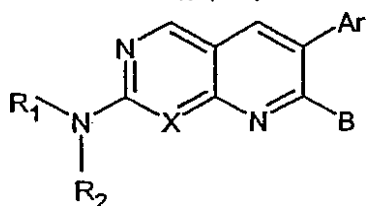


30

{ 式中、Xは、O、S、SO、SO₂、CH₂、OCH₂、CH₂OおよびCOを含み；Qはフェニルまたはナフチル基および種々の5または6員のヘテロアリール部分を含み；nは0、1、2または3であり、かつ、R²はそれぞれ独立に、ハロゲノ、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、シアノ、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄アルキルアミノ、ジC₁₋₄アルキルアミノまたはC₂₋₄アルカノイルアミノであり；mは1、2または3であり、かつ、R¹は優先的には複素環系を含まない、ある範囲の可能な置換基を含む}で示されるキナゾリン誘導体を開示する。

WO 96/15128は、式

40

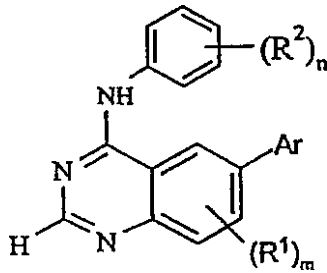


{ 式中、XはCHまたはNであり；Bはハロ、ヒドロキシまたはNR₃R₄であり；Arは置換されていない、また置換されているフェニルまたはピリジルを含み；かつ、R¹、R²、R³およびR⁴は独立に、水素、アミノ、C₁₋₈アルキルアミノ、ジ-C₁₋₈アルキルアミノ、置換されていない、また置換されている芳香族またはヘテロ芳香族基、ならびに置換されていない、ま

50

た置換されている C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニルまたは C_{2-8} アルキニル基を含む}で示されるピリド[2,3-d]ピリミジンおよびナフチリジン誘導体を開示する。

WO 96/16960は、受容体チロシンキナーゼ阻害剤として、特にEGF-R阻害剤として、式



10

{式中、 m は1または2であり； R^1 はそれぞれ独立に、水素および C_{1-4} アルコキシを含み； n は1、2または3であり； R^2 はそれぞれ独立に、水素、ハロゲンおよび C_{1-4} アルキルを含むか、もしくは R^2 は、ピリジルメトキシおよびベンゾイルを含む、アリール-またはヘテロアリール含有基であり；かつ、 Ar は4個までの窒素原子を含有する、置換されたまたは置換されていない5または9員の窒素結合ヘテロアリール部分、特にイミダゾール-1-イル、イミダゾリン-1-イル、ベンズイミダゾール-1-イル、ピラゾール-1-イル、1,2,4-トリアゾール-1-イルを含む}で示されるキナゾリン誘導体を開示する。

従って、本発明の一般的な目的は、プロテインチロシンキナーゼ活性が介在する疾患の治療、特に前記の疾患の治療に好適な化合物を提供することにある。

腫瘍の治療に加えて、本発明は、プロテインチロシンキナーゼ活性が介在する他の疾患が、好適なプロテインチロシンキナーゼ活性の優先的な阻害をはじめとする阻害によって、効果的に治療される可能性があると考えられる。

20

プロテインチロシンキナーゼは細胞増殖の正常な調節において必須の役割をもたらしているので、プロテインチロシンキナーゼの広範囲にわたる阻害は、必ずしも、例えば腫瘍の最適な治療を提供するとは限らず、被験者にとって有害でさえある場合もある。

本発明のもう1つの目的は、EGFr、c-erbB-2、c-erbB-4、c-met、tie-2、PDGFr、c-src、lck、Zap70、およびfynなどのプロテインチロシンキナーゼを優先的に阻害する化合物を提供することにある。プロテインチロシンキナーゼの小グループ、例えば、c-erbB-2およびc-erbB-4またはc-erbB-2、c-erbB-4およびEGF-Rをはじめとする優先的な阻害には有益な点があることもまた認められている。

30

本発明のさらなる目的は、望ましくない受容者の副作用を最少にする、プロテインチロシンキナーゼ関連の疾病の治療に有用な化合物を提供することにある。

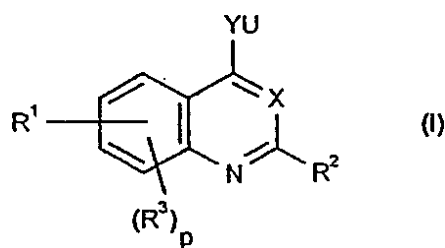
本発明は、プロテインチロシンキナーゼが介在する疾患を治療するために用いられ、特に抗癌特性を有する複素環式化合物に関する。さらに詳しくは、本発明の化合物は、EGFr、c-erbB-2、c-erbB-4、c-met、tie-2、PDGFr、c-src、lck、Zap70、およびfynなどのプロテインチロシンキナーゼの効力のある阻害剤であり、それによって特定の罹患組織の臨床管理が可能となる。

本発明は、本発明の化合物を用いて、特にヒトの悪性腫瘍、例えば、胸部癌、非小細胞性肺癌、卵巣癌、胃癌、および膵臓癌、特にEGFrまたはerbB-2によって引き起こされたものの治療を予見するものである。例えば、本発明には、しばしばEGF受容体キナーゼよりもc-erbB-2プロテインチロシンキナーゼに対して高い活性を有する化合物が含まれ、従って、c-erbB-2によって引き起こされた腫瘍の治療が可能となる。しかしながら、本発明にはまた、c-erbB-2およびEGF-R受容体キナーゼの双方に対して高い活性を有する化合物も含まれ、従って、より広範囲の腫瘍の治療が可能となる。

40

さらに詳しくは、本発明によって、プロテインチロシンキナーゼ活性が介在する疾患が、相対的な選択様式による好適なプロテインチロシンキナーゼ活性の阻害によって効果的に治療され得ることが予想され、それにより、副作用の可能性を最小になる。

従って、本発明は、式(1)：



{ 式中、XはNまたはCHであり；

Yは、 $W(CH_2)$ 、 $(CH_2)W$ 、またはW基であり(ここでWは0、 $S(O)_m$ であり、mは0、1または2、もしくは NR^a であり、 R^a は水素または C_{1-8} アルキル基である)；

R^1 は、フェニル基、もしくはN、Oまたは $S(O)_m$ から選択される1~4個のヘテロ原子を含有する5または6員の複素環を表し(ここでmは前記定義に同じ)、ただし環は2個の隣接するOまたは $S(O)_m$ 原子を含まず、かつ環がヘテロ原子としてNのみを含む場合、環はキナゾリンまたはキノリン環とC結合し、 R^1 は所望により1以上の R^3 基によって置換されていてもよく；

R^3 はそれぞれ独立に、アミノ、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、カルボキシ、ホルミル、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、カルバモイル、ウレイド、グアニジノ、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルコキシ、 C_{3-8} シクロアルコキシル、 C_{4-8} アルキルシクロアルコキシ、 C_{1-8} アルキルカルボニル、 C_{1-8} アルコキシカルボニル、 N - C_{1-4} アルキルカルバモイル、 N,N -ジ-[C_{1-4} アルキル]カルバモイル、ヒドロキシアミノ、 C_{1-4} アルコキシアミノ、 C_{2-4} アルカノイルオキシアミノ、 C_{1-4} アルキルアミノ、ジ-[C_{1-4} アルキル]アミノ、ジ-[C_{1-4} アルキル]アミノ- C_{1-4} アルキレン-(C_{1-4} アルキル)アミノ、 C_{1-4} アルキルアミノ- C_{1-4} アルキレン-(C_{1-4} アルキル)アミノ、ヒドロキシ- C_{1-4} アルキレン-(C_{1-4} アルキル)アミノ、フェニル、フェノキシ、4-ピリドン-1-イル、ピロリジン-1-イル、イミダゾール-1-イル、ピペリジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、チオモルホリノ-1-オキシド、チオモルホリノ-1,1-ジオキシド、ピペラジン-1-イル、4- C_{1-4} アルキルピペラジン-1-イル、ジオキサニル、 C_{1-8} アルキルチオ、アリールチオ、 C_{1-4} アルキルスルフィニル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アリールスルフィニル、ハロゲノ- C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ- C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルカノイルオキシ- C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ- C_{1-4} アルキル、カルボキシ- C_{1-4} アルキル、ホルミル- C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシカルボニル- C_{1-4} アルキル、カルバモイル- C_{1-4} アルキル、 N - C_{1-4} アルキルカルバモイル- C_{1-4} アルキル、 N,N -ジ-[C_{1-4} アルキル]カルバモイル- C_{1-4} アルキル、アミノ- C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルアミノ- C_{1-4} アルキル、ジ-[C_{1-4} アルキル]アミノ- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4-ピリドン-1-イル- C_{1-4} アルキル、ピロリジン-1-イル- C_{1-4} アルキル、イミダゾール-1-イル- C_{1-4} アルキル、ピペリジノ- C_{1-4} アルキル、モルホリノ- C_{1-4} アルキル、チオモルホリノ- C_{1-4} アルキル、チオモルホリノ-1-オキシド- C_{1-4} アルキル、チオモルホリノ-1,1-ジオキシド- C_{1-4} アルキル、ピペラジン-1-イル- C_{1-4} アルキル、4- C_{1-4} アルキルピペラジン-1-イル- C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ- C_{2-4} アルコキシ- C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ- C_{2-4} アルコキシ- C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ- C_{2-4} アルキルアミノ- C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ- C_{2-4} アルキルアミノ- C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルチオ- C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルスルフィニル- C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルスルホニル- C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ- C_{2-4} アルキルチオ- C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ- C_{2-4} アルキルチオ- C_{1-4} アルキル、フェノキシ- C_{1-4} アルキル、アニリノ- C_{1-4} アルキル、フェニルチオ- C_{1-4} アルキル、シアノ- C_{1-4} アルキル、ハロゲノ- C_{2-4} アルコキシ、ヒドロキシ- C_{2-4} アルコキシ、 C_{2-4} アルカノイルオキシ- C_{2-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルコキシ- C_{2-4} アルコキシ、カルボキシ- C_{1-4} アルコキシ、ホルミル- C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルコキシカルボニル- C_{1-4} アルコキシ、カルバモイル- C_{1-4} アルコキシ、 N - C_{1-4} アルキルカルバモイル- C_{1-4} アルコキシ、 N,N -ジ-[C_{1-4} アルキル]カルバモイル- C_{1-4} アルコキシ、アミノ- C_{2-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルアミノ- C_{2-4} アルコキシ、ジ-[C_{1-4} アルキル]アミノ- C_{2-4} アルコキシ、ジ-[C_{1-4} アルキル- C_{2-4} アルコキシ]アミノ- C_{2-4} アルコキシ、 C_{2-4} アルカノイルオキシ、ヒドロキシ-

10

20

30

40

50

C₂₋₄アルカノイルオキシ、C₁₋₄アルコキシ-C₂₋₄アルカノイルオキシ、フェニル-C₁₋₄アルコキシ、フェノキシ-C₂₋₄アルコキシ、アニリノ-C₂₋₄アルコキシ、フェニルチオ-C₂₋₄アルコキシ、4-ピリドン-1-イル-C₂₋₄アルコキシ、ピペリジノ-C₂₋₄アルコキシ、モルホリノ-C₂₋₄アルコキシ、チオモルホリノ-C₂₋₄アルコキシ、チオモルホリノ-1-オキシド-C₂₋₄アルコキシ、チオモルホリノ-1,1-ジオキシド-C₂₋₄アルコキシ、ピペラジン-1-イル-C₂₋₄アルコキシ、4-C₁₋₄アルキルピペラジン-1-イル-C₂₋₄アルコキシ、ピロリジン-1-イル-C₂₋₄アルコキシ、イミダゾール-1-イル-C₂₋₄アルコキシ、ハロゲノ-C₂₋₄アルキルアミノ、ヒドロキシ-C₂₋₄アルキルアミノ、C₂₋₄アルカノイルオキシ-C₂₋₄アルキルアミノ、C₁₋₄アルコキシ-C₂₋₄アルキルアミノ、カルボキシ-C₁₋₄アルキルアミノ、C₁₋₄アルコキシカルボニル-C₁₋₄アルキルアミノ、カルバモイル-C₁₋₄アルキルアミノ、N-C₁₋₄アルキルカルバモイル-C₁₋₄アルキルアミノ、N,N-ジ-[C₁₋₄アルキル]カルバモイル-C₁₋₄アルキルアミノ、アミノ-C₂₋₄アルキルアミノ、C₁₋₄アルキルアミノ-C₂₋₄アルキルアミノ、ジ-[C₁₋₄アルキル]アミノ-C₂₋₄アルキルアミノ、フェニル-C₁₋₄アルキルアミノ、フェノキシ-C₂₋₄アルキルアミノ、アニリノ-C₂₋₄アルキルアミノ、4-ピリドン-1-イル-C₂₋₄アルキルアミノ、ピロリジン-1-イル-C₂₋₄アルキルアミノ、イミダゾール-1-イル-C₂₋₄アルキルアミノ、ピペリジノ-C₂₋₄アルキルアミノ、モルホリノ-C₂₋₄アルキルアミノ、チオモルホリノ-C₂₋₄アルキルアミノ、チオモルホリノ-1-オキシド-C₂₋₄アルキルアミノ、チオモルホリノ-1,1-ジオキシド-C₂₋₄アルキルアミノ、ピペラジン-1-イル-C₂₋₄アルキルアミノ、4-(C₁₋₄アルキル)ピペラジン-1-イル-C₂₋₄アルキルアミノ、フェニルチオ-C₂₋₄アルキルアミノ、C₂₋₄アルカノイルアミノ、C₁₋₄アルコキシカルボニルアミノ、C₁₋₄アルキルスルホンアミノ、C₁₋₄アルキルスルフィニルアミノ、ベンズアミド、ベンゼンスルホンアミド、3-フェニルウレイド、2-オキソピロリジン-1-イル、2,5-ジオキソピロリジン-1-イル、ハロゲノ-C₂₋₄アルカノイルアミノ、ヒドロキシ-C₂₋₄アルカノイルアミノ、ヒドロキシ-C₂₋₄アルカノイル-(C₁₋₄アルキル)-アミノ、C₁₋₄アルコキシ-C₂₋₄アルカノイルアミノ、カルボキシ-C₂₋₄アルカノイルアミノ、C₁₋₄アルコキシカルボニル-C₂₋₄アルカノイルアミノ、カルバモイル-C₂₋₄アルカノイルアミノ、N-C₁₋₄アルキルカルバモイル-C₂₋₄アルカノイルアミノ、N,N-ジ-[C₁₋₄アルキル]カルバモイル-C₂₋₄アルカノイルアミノ、アミノ-C₂₋₄アルカノイルアミノ、C₁₋₄アルキルアミノ-C₂₋₄アルカノイルアミノまたはジ-[C₁₋₄アルキル]アミノ-C₂₋₄アルカノイルアミノよりなる群より選択され；該ベンズアミドまたはベンゼンスルホンアミド置換基もしくはR³置換基上のアニリノ、フェノキシまたはフェニル基は、所望により1個または2個のハロゲノ、C₁₋₄アルキルまたはC₁₋₄アルコキシ置換基を有していてもよく、複素環を含有する置換基はいずれも所望により該環上に1個または2個のハロゲノ、C₁₋₄アルキルまたはC₁₋₄アルコキシ置換基を有していてもよく；かつ、複素環を含有する置換基はいずれも所望により該環上に1個または2個のオキソまたはチオオキソ置換基を有していてもよく；

もしくはR³はM¹-M²-M³-M⁴、M¹-M⁵またはM¹-M²-M³'-M⁶から選択される基を表し、ここで

M¹はC₁₋₄アルキル基を表し、ここで所望によりCH₂基はCO基で置換されていてもよく；

M²はNR¹²またはCR¹²R¹³を表し、ここでR¹²およびR¹³はそれぞれ独立に、HまたはC₁₋₄アルキル基を表し；

M³はC₁₋₄アルキル基を表し；

M³'はC₁₋₄アルキル基を表すか、または存在せず、

M⁴はCN、NR¹²S(O)_mR¹³、S(O)_mNR¹⁴R¹⁵、CONR¹⁴R¹⁵、S(O)_mR¹³またはCO₂R¹³を表し、ここでR¹²、R¹³およびmは本明細書において前記定義に同じであり、R¹⁴およびR¹⁵はそれぞれ独立に、HまたはC₁₋₄アルキル基を表し、あるいはR¹⁴およびR¹⁵はそれらが結合した窒素原子と一緒にあって、所望によりN、OまたはS(O)_mから選択される1個または2個のヘテロ原子をさらに含有してもよい5または6員環を表し、この環において存在する窒素原子はいずれも所望によりC₁₋₄アルキル基で置換されていてもよく、かつ、この環は所望により1個または2個のオキソまたはチオオキソ置換基を有していてもよく；

M⁵はNR¹⁴R¹⁵基を表し、ここでR¹⁴およびR¹⁵は前記定義に同じであるか、もしくはM⁵は基

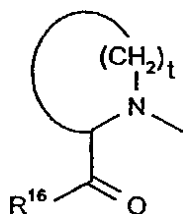
10

20

30

40

50



(式中、 t は2~4を表し、 R^{16} はOH、 OC_{1-4} アルキルまたは $NR^{14}R^{15}$ を表す)を表し；かつ、 M^6 は C_{3-6} シクロアルキル基、 $NR^{14}R^{15}$ 基(ここで R^{14} および R^{15} は前記定義に同じ)、またはN、OまたはSから選択される1~4個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環系を表し；
かつ、 p は0~3であるか；もしくは p は2または3である場合、2個の隣接する R^3 基はともに
所望により置換されていてもよいメチレンジオキシまたはエチレンジオキシ基を形成し；
 R^2 は、水素、ハロゲン、トリフルオロメチル、 C_{1-4} アルキルおよび C_{1-4} アルコキシからなる群より選択され；

Uは、フェニル、あるいは1個以上の炭素原子が所望によりN、Oおよび $S(O)_m$ から独立して
選択されるヘテロ原子で置換されていてもよい5~10員の単環または二環系を表し、こ
こで m は0、1または2であり、かつUは少なくとも1個の独立して選択される R^6 基で置換され、
また所望により少なくとも1個の独立して選択される R^4 基で置換されていてもよく；

R^4 はそれぞれ独立に、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルアミノ、ジ- $[C_{1-4}$ アルキル]アミノ、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} アルキルスルフィニル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、 C_{1-4} アルキルカルボニル、 C_{1-4} アルキルカルバモイル、ジ- $[C_{1-4}$ アルキル]カルバモイル、カルバモイル、 C_{1-4} アルコシカルボニル、シアノ、ニトロまたはトリフルオロメチルであり；

R^6 はそれぞれ独立に ZR^7 基であり、ここでZは $(CH_2)_p$ 基を介して R^7 と結合しており、 p は0、1または2であり、かつ、Zは $V(CH_2)$ 、 $V(CF_2)$ 、 $(CH_2)V$ 、 $(CF_2)V$ 、 $V(CRR')$ 、 $V(CHR)$ またはV基(R および R' はそれぞれ C_{1-4} アルキルである)を表し、かつVは0、1または2個の炭素原子、カルボニル、ジカルボニル、 $CH(OH)$ 、 $CH(CN)$ 、スルホンアミド、アミド、O、 $S(O)_m$ または NR^b (R^b は水素であるか、または R^b は C_{1-4} アルキルである)を含有するヒドロカルボイル基であり；かつ、 R^7 は所望により置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキルであるか；または所望により置換されていてもよい5、6、7、8、9または10員の炭素環または複素環部分であり；

あるいは R^6 は ZR^7 基であり、ここでZは NR^b であり、かつ、 NR^b および R^7 はともに所望により置換されていてもよい5、6、7、8、9または10員の炭素環または複素環部分を形成する}で示される化合物、

またはその塩を提供する。

式(1)の化合物の溶媒化合物もまた、本発明の範囲内に含まれる。

複素環式基は、飽和、不飽和または芳香族であり得る1個以上の環を含んでなり、それは各環内に独立に1個以上のヘテロ原子を含む。

炭素環式基は、独立に飽和、不飽和または芳香族であり得る1個以上の環を含んでなり、それは炭素および水素のみを含む。

好適には、5、6、7、8、9または10員の複素環部分は、フラン、ジオキサラン、チオフェン、ピロール、イミダゾール、ピロリジン、ピラン、ピリジン、ピリミジン、モルホリン、ピペリジン、オキサゾール、イソキサゾール、オキサゾリン、オキサゾリジン、チアゾール、イソチアゾール、チアジアゾール、ベンゾフラン、インドール、イソインドール、キナゾリン、キノリン、イソキノリンおよびケタールからなる群より選択される。

好適には、5、6、7、8、9または10員の炭素環部分は、フェニル、ベンジル、インデン、ナフタレン、テトラリン、デカリン、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニルおよびシクロヘプチルからなる群より選択される。

ハロは、フルオロ、クロロ、ブロモまたはヨードを意味する。

3個以上の炭素原子を含有するアルキル基は、直鎖、分枝または環状であってよい。

1つの具体例では、 R^3 は、複素環を含有する置換基がいずれも該環上に1個または2個のオ

10

20

30

40

50

キソまたはチオオキシソ置換基を有することを除いては、また C_{1-4} アルキルスルフィニル- C_{1-4} アルキルまたは C_{1-4} アルキルスルホニル- C_{1-4} アルキルを除いては、前記定義に同じであり； R^{14} および R^{15} は、それらが、それらが結合した窒素原子と一緒にあって5-または6-員環を表し、かつ、該環が1個または2個のオキシソまたはチオオキシソ置換基を有することを除いては、前記定義に同じであり；ただし、 R^3 が4-ピリドン-1-イル、4-ピリドン-1-イル- C_{1-4} アルキル、4-ピリドン-1-イル- C_{2-4} アルコキシ、4-ピリドン-1-イル- C_{2-4} アルキルアミノ、2-オキシソピロリジン-1-イルまたは2,5-ジオキシソピロリジン-1-イルを表す場合は除かれる。

1つの具体例では、XはNである。

さらなる具体例では、Yは NR^b 、 $NR^b(CH_2)$ 、または $(CH_2)NR^b$ であり、好ましくはYは NR^b であり、 R^b は好ましくは水素またはメチルである。

10

さらなる具体例では、 R^1 はフェニル基、または前記で定義した R^3 基で置換された前記で定義した5または6員複素環であり；かつ $p=0$ である。

好ましい具体例では、 R^1 は、アミノ、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、ホルミル、カルボキシ、シアノ、ニトロ、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルコキシ、 C_{1-8} アルキルチオ、 C_{1-8} アルキルスルフィニル、 C_{1-8} アルキルスルホニル、 C_{1-4} アルキルアミノ、 C_{1-4} ジアルキルアミノ、ジオキサニル、ヒドロキシ- C_{1-4} アルキルまたはヒドロキシ- C_{1-4} アルカノイル-(C_{1-4} アルキル)-アミノからなる群より選択される1個以上の R^3 基によって置換された、前記で定義した5または6員複素環である。

さらなる好ましい具体例では、 R^1 は、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルアミノ- C_{1-4} アルキル、ジ(C_{1-4} アルキル)アミノ- C_{1-4} アルキル、ホルミル、カルボキシ、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、ジオキソアニールまたはトリフルオロメチルからなる群より選択される1個以上の R^3 基によって置換された、前記で定義した5または6員複素環である。

20

さらなる好ましい具体例では、 R^1 は、 C_{1-4} アルキルスルフィニル- C_{1-4} アルキルまたは C_{1-4} アルキルスルホニル- C_{1-4} アルキル基から選択される1個以上の R^3 基によって置換された、前記で定義した5または6員複素環である。

さらなる好ましい具体例では、 R^1 は、前記で定義した M^1 - M^2 - M^3 - M^4 、 M^1 - M^5 または M^1 - M^2 - M^3 - M^6 から選択される R^3 基で置換された、前記で定義した5または6員複素環であり；かつ $p=0$ である。

さらなる好ましい具体例では、 R^1 は、ピペリドニル-メチル、ピロリドニル-メチルまたはジオキソイミダゾリジニル-メチルから選択される R^3 基で置換された、前記で定義した5または6員複素環である。

30

さらなる具体例では、 M^2 - M^3 - M^4 基は、 $-$ 、 $-$ または $-$ アミノカルボン酸、スルフィン酸またはスルホン酸あるいはその C_{1-4} アルキルエステル、アミドもしくは C_{1-4} アルキル-またはジ-(C_{1-4} アルキル)-アミドを表す。

好ましくは M^1 は、 CH_2 、 CO 、 CH_2CH_2 または CH_2CO を表し、さらに好ましくは CH_2 を表す。

好ましくは M^2 は NR^{12} を表し、ここで R^{12} は前記定義に同じであり；さらに好ましくは R^{12} はHまたはメチルを表す。

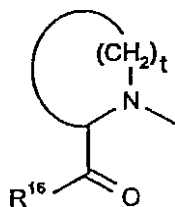
好ましくは M^3 は、 CH_2 、 CH_2CH_2 またはプロピルを表す。

好ましくは M^3 は、 CH_2 、エチル、プロピル、イソプロピルを表すか、または存在しない。

40

好ましくは M^4 は、 SOR^{13} 、 SO_2R^{13} 、 $NR^{12}SO_2R^{13}$ 、 $SO_2NR^{14}R^{15}$ 、 CO_2R^{13} または $CONR^{14}R^{15}$ を表し、ここで R^{12} および R^{13} は前記定義に同じであり、 R^{14} および R^{15} はそれぞれ独立にHまたは C_{1-4} アルキルを表し；さらに好ましくは R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} および R^{15} はそれぞれ独立にHまたはメチルを表す。

好ましくは M^5 は、 $NR^{14}R^{15}$ 基を表し、ここで、 R^{14} および R^{15} はそれらが結合した窒素原子と一緒にあって、所望によりNまたはOから選択されるヘテロ原子をさらに含有してもよい6員環を表し、この環において存在する窒素原子はいずれも所望により C_{1-4} アルキル基、好ましくはメチル基で置換されていてもよく；もしくは M^5 は基：



(式中、 t は2または3を表し、 R^{16} はOH、 NH_2 、 $N(C_{1-4}\text{アルキル})_2$ または $OC_{1-4}\text{アルキル}$ を表し；さらに好ましくは R^{16} は NH_2 または $N(CH_3)_2$ を表す)を表す。

好ましくは M^5 はまた $NR^{14}R^{15}$ 基を表し、ここで、 R^{14} および R^{15} はそれらが結合した窒素原子と一緒にあって、所望によりNまたはOから選択されるヘテロ原子をさらに含有してもよい5または6員環を表し、この環において存在する窒素原子はいずれも所望により C_{1-4} アルキル基、好ましくはメチル基で置換されていてもよく、この環はまた1個または2個のオキソ置換基を有する。

10

好ましくは M^6 は $NR^{14}R^{15}$ 基を表し、ここで、 R^{14} および R^{15} はそれぞれ独立に C_{1-4} アルキル、さらに好ましくはメチルを表すか、もしくは R^{14} および R^{15} はそれらが結合した窒素原子と一緒にあって、所望によりNまたはOから選択されるヘテロ原子をさらに含有してもよい5または6員環を表し、この環において存在する窒素原子はいずれも所望により C_{1-4} アルキル基、好ましくはメチル基で置換されていてもよく；もしくは M^6 はNまたはOから選択される1個または2個のヘテロ原子を含有する5または6員複素環系を表す。

さらなる好ましい具体例では、 M^2 - M^3 - M^4 は -アミノカルボン酸またはそのメチルエステルもしくはアミドを表す。

20

さらなる好ましい具体例では、 M^2 - M^3 - M^4 は -、 -または -アミノスルフィン酸またはスルホン酸、さらに好ましくは -または -アミノスルフィン酸またはスルホン酸、最も好ましくは -アミノスルフィン酸またはそのメチルエステルを表す。

特に好ましい具体例では、 M^2 - M^3 - M^4 はメチルスルホニルエチルアミノ、メチルスルフィニルエチルアミノ、メチルスルホニルエチル(メチルアミノ)、メチルスルフィニルエチル(メチルアミノ)、メチルスルホニルプロピルアミノ、メチルスルフィニルプロピルアミノ、メチルスルホンアミドエチルアミノ、アミノスルホニルエチルアミノ、メチルアミノスルホニルエチルアミノ、サルコシンアミド、グリシン、グリシンアミド、グリシンメチルエステルまたはアセチルアミノエチルアミノ基を表す。

30

さらなる特に好ましい具体例では、 M^5 はピペラジニル、メチルピペラジニル、ピペリジニル、ピリジル、プロリンアミドまたはN,N-ジメチルプロリンアミド基を表す。

さらなる特に好ましい具体例では、 M^5 はピペリドニル、ピロリジノニルまたはジオキソイミダゾリジニル基を表す。

さらなる特に好ましい具体例では、 M^5 はイソプロピルアミノまたはN-モルホリニル基を表す。

さらなる特に好ましい具体例では、 M^1 - M^5 はイソプロピルアセトアミドまたはN-モルホリノアセトアミド基を表す。

さらなる特に好ましい具体例では、 M^1 - M^5 はピペリドニル-メチル、ピロリジノニル-メチルまたはジオキソイミダゾリジニル-メチル基を表す。

40

さらなる特に好ましい具体例では、 M^2 - M^3 - M^6 はピリジルアミノ、シクロプロピルアミノ、N-(ピペリジン-4-イル)-N-メチルアミノ、N,N-ジメチルアミノプロプ-2-イルアミノ、N-(2-ジメチルアミノエチル)-N-エチルアミノまたはテトラヒドロフランメチルアミノ基、好ましくはピリジルアミノ基を表す。

1つの具体例では、 R^1 はフェニル、フラン、チオフェン、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピロール、オキサゾール、イソキサゾール、オキサジアゾール、チアゾール、イソチアゾール、トリアゾール、テトラゾールおよびイミダゾールまたは前記のいずれかの水素化誘導体からなる群より選択してよい。

さらなる好ましい具体例では、 R^1 はフラン、ジヒドロフラン、チオフェン、イミダゾール、テトラゾール、トリアゾール、ピリジン、ピロール、ピリミジン、イソキサゾールまた

50

はオキサジアゾールからなる群より選択してよい。

さらなる好ましい具体例では、 R^1 はオキサジアゾリジノン環である。

特に好ましい具体例では、 R^1 はフラン、イミダゾール、オキサジアゾール(特に1,3,4-オキサジアゾールおよび1,2,4-オキサジアゾール)およびトリアゾール(特に1,2,3-トリアゾールおよび1,3,4-トリアゾール)からなる群より選択される。

1つの具体例では、 R^2 は水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシまたはハロゲン、好ましくはメチルまたは水素、さらに好ましくは水素である。

さらなる具体例では、 R^4 は水素、ヒドロキシ、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ジ- $[C_{1-4}$ アルキル]アミノ、ニトロまたはトリフルオロメチル、好ましくは水素、ハロゲンまたはメチル、さらに好ましくはハロゲンである。

好ましい具体例では、 R^7 は所望により置換されていてもよいフェニル、ジオキソラニル、チエニル、シクロヘキシルまたはピリジル基である。

さらなる具体例では、Zは存在しないか、または酸素、 CH_2 、 NR^b 、 $NR^b(CH_2)$ 、 $(CH_2)NR^b$ 、 $CH(CH_3)$ 、 $O(CH_2)$ 、 $(CH)CN$ 、 $O(CF_2)$ 、 $(CH_2)O$ 、 $(CF_2)O$ 、 $S(CH_2)$ 、 $S(O)_m$ 、カルボニルまたはジカルボニルを表し、ここで R^b は水素または C_{1-4} アルキルである。

好ましい具体例では、Zは酸素、ジカルボニル、 OCH_2 、 $(CH_2)CN$ 、 $S(O)_m$ または NR^b であり、ここで R^b は水素または C_{1-4} アルキルである。

さらなる好ましい具体例では、 R^6 はベンジル、ハロ-、ジハロ-およびトリハロベンジル、
-メチルベンジル、フェニル、ハロ-、ジハロ-およびトリハロフェニル、ピリジル、ピ
リジルメチル、ピリジルオキシ、ピリジルメトキシ、チエニルメトキシ、ジオキソラニル
メトキシ、シクロヘキシルメトキシ、フェノキシ、ハロ-、ジハロ-およびトリハロフェノ
キシ、フェニルチオ、ベンジルオキシ、ハロ-、ジハロ-およびトリハロベンジルオキシ、
 C_{1-4} アルコキシベンジルオキシ、フェニルオキサリルまたはベンゼンスルホニル、さらに
好ましくはベンジル、フルオロベンジル、ジフルオロベンジル、ベンジルオキシ、フルオ
ロベンジルオキシ、ピリジルメチル、フェニル、ベンゼンスルホニル、フェノキシまたは
フルオロフェノキシである。

さらなる具体例では、 R^6 はYに関してパラ位にある。

Z基が存在しない場合には、 $R^6=R^7$ である。

単環または二環系Uを含んでなる環の1つまたは双方は、芳香族または非芳香族であってよい。 R^4 および R^6 基は、この環系の炭素原子またはヘテロ原子のいずれかによって環系と結合していてもよい。この環系それ自身は、炭素原子またはヘテロ原子によって架橋基と結合していてもよい。 R^4 および R^6 基は、Uが二環系を表す場合のいずれの環と結合していてもよいが、これらの基はこのような場合には架橋基Yと結合していない環と結合していることが好ましい。

好適な単環または二環系Uの例としては、フェニル、イソインデニル、インデニル、イン
ダニル、ナフチル、1,2-ジヒドロナフチルまたは1,2,3,4-テトラヒドロナフチル、ピロリ
ル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、フラニル、2H-ピラニル、
チオフェニル、1H-アゼピニル、オキセピニル、チエピニル、アゾシニル、2H-オキソシ
ニル、チエノ[2,3-b]、フラニル、チアナフテニル、インドリル、インドリニル、イソイン
ドリル、イソインドリニル、インドリジニル、1H-ベンズイミダゾリル、2,3-ジヒドロ-1H-
ベンズイミダゾリル、1H-インダゾリル、2,3-ジヒドロ-1H-インダゾリル、ベンズオキサ
ゾリル、2,3-ジヒドロベンズオキサゾリル、ベンゾ[c]イソキサゾリル、ベンゾ[d]イソキ
サゾリル、2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソキサゾリル、ベンゾチアゾイル、2,3-ジヒドロベ
ンゾチアゾリル、ベンゾ[c]イソチアゾリル、ベンゾ[d]イソチアゾリル、2,3-ジヒドロベ
ンゾ[d]イソチアゾリル、1H-ベンゾチアゾリル、ベンゾ[c]フラニル、ベンゾ[c][1,2,3]
チアジアゾリル、ベンゾ[d][1,2,3]オキサジアゾリル、ベンゾ[d][1,2,3]チアジアゾリル
、キノリル、1,2-ジヒドロキノリル、1,2,3,4-テトラヒドロキノリル、イソキノリル、1,
2,3,4-テトラヒドロイソキノリニル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フ
タルアジニル、4H-1,4-ベンズオキサジニル、2,3-ジヒドロ-4H-1,4-ベンズオキサジニル
、4H-1,4-ベンゾチアジニルまたは2,3-ジヒドロ-4H-1,4-ベンゾチアジニルが挙げられる

10

20

30

40

50

。

好適には、Uはフェニル、インドリル、イソインドリル、インドリニル、イソインドリニル、1H-インダゾリル、2,3-ジヒドロ-1H-インダゾリル、1H-ベンズイミダゾリル、2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾリルまたは1H-ベンゾトリアゾリル基を表す。

1つの具体例では、炭素環または複素環部分に対する任意の置換基は、該部分のいずれの有効な位置に存在してもよく、

$(\text{CH}_2)_q\text{S}(\text{O})_m\text{-C}_{1-4}$ アルキル、 $(\text{CH}_2)_q\text{S}(\text{O})_m\text{-C}_{3-6}$ シクロアルキル、 $(\text{CH}_2)_q\text{SO}_2\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $(\text{CH}_2)_q\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $(\text{CH}_2)_q\text{CO}_2\text{R}^8$ 、 $(\text{CH}_2)_q\text{OR}^8$ 、 $(\text{CH}_2)_q\text{CONR}^8\text{R}^9$ 、 $(\text{CH}_2)_q\text{NR}^8\text{COR}^9$ 、 $(\text{CH}_2)_q\text{COR}^8$ 、 $(\text{CH}_2)_q\text{R}^8$ 、 $\text{NR}^8\text{SO}_2\text{R}^9$ および $\text{S}(\text{O})\text{mR}^8$

からなる群より選択され、

ここでqは0~4の整数であり、mは0、1または2であり；

R^8 および R^9 は独立に、水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、アリール、N、Oまたは $\text{S}(\text{O})_m$ から異択される1個以上のヘテロ原子を含有する、同一であってもまた異なっているもよい5または6員の飽和または不飽和複素環からなる群より選択される(ただし、複素環は2個の隣接するOまたは $\text{S}(\text{O})_m$ 原子を含有しない)。

さらなる具体例では、炭素環または複素環部分に対する任意の置換基は、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ピロリジン、テトラヒドロフラン、ジオキソラン、オキソチオランおよびその酸化物、ジチオランおよびその酸化物、ジオキサン、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、フラン、チオフラン、ピロール、トリアジン、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、オキサゾール、オキサジアゾールおよびチア

ジアゾールからなる群より撰択される。
炭素環または複素環部分に対する、また他の所望により置換された基に対する他の任意の置換基としては、限定されるものではないが、ヒドロキシ、ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、アミノ、シアノ、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} アルキルカルボニル、カルボン酸および C_{1-4} アルコキシカルボキシルが挙げられる。

さらなる具体例では、XはNを表し；pは0であり；かつ、 R^1 基はキナゾリン環系の6位にある。

本発明の好ましい具体例では、式(I) { 式中、XはNを表し；Yは NR^a を表し、ここで R^a は水素または C_{1-4} アルキルであり； R^1 はフラン、チオフエン、ピロール、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、イミダゾール、オキサゾール、イソキサゾール、オキサジアゾール、テトラゾール、トリアゾール、ジオキソラン、もしくは所望によりハロ、トリフルオロメチル、 C_{1-4} アルキル、カルボキシ、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、ホルミル、ヒドロキシ- C_{1-4} アルキル、1,3-ジオキソラン-2-イル、アミノ、 C_{1-4} アルキルアミノ、ジ(C_{1-4} アルキル)アミノ、ヒドロキシ- C_{1-4} アルカノイル-(C_{1-4} アルキル)-アミノ、 C_{1-4} アルキルアミノ- C_{1-4} アルキルまたはジ(C_{1-4} アルキル)アミノ- C_{1-4} アルキルから選択される1個以上の R^3 基によって置換されていてよい、これらの基のいずれかの部分的にまたは完全に水素化された誘導体を表し；pは0であり； R^2 は水素を表し； R^4 は水素、ハロまたはメチルを表し；Uはフェニル、インドリル、ベンズイミダゾリルまたはインダゾリル、さらに好ましくはフェニルまたはインダゾリルを表し；かつ、 R^6 はフェニル、ベンジル、-メチルベンジル、フルオロベンジル、ジフルオロベンジル、ピリジルメチル、ベンゼンスルホニル、フェノキシ、フルオロフェノキシ、ベンジルオキシまたはフルオロベンジルオキシを表す } で示される化合物またはその塩もしくは溶媒化合物が提供される。

本発明のさらなる好ましい具体例では、式(I) { 式中、XはNを表し；Yは NR^a を表し、ここで R^a は水素または C_{1-4} アルキルであり； R^1 はフラン、チオフエン、ピロール、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、イミダゾール、オキサゾール、イソキサゾール、オキサジアゾール、テトラゾール、トリアゾール、ジオキソラン、もしくは C_{1-4} アルキルスルフィニル- C_{1-4} アルキルまたは C_{1-4} アルキルスルホニル- C_{1-4} アルキル基によって置換されたこれらの基のいずれかの部分的にまたは完全に水素化された誘導体を表し；pは0であり； R^2 は水素を表し； R^4 は水素、ハロまたはメチルを表し；Uはフェニル、インドリル、ベンズイミダ

10

20

30

40

50

ゾリルまたはインダゾリル、さらに好ましくはフェニルまたはインダゾリルを表し；かつ、 R^6 はフェニル、ベンジル、 α -メチルベンジル、フルオロベンジル、ジフルオロベンジル、トリフルオロベンジル、ベンゼンスルホニル、フェノキシ、フルオロフェノキシ、ベンジロキシまたはフルオロベンジロキシを表す}で示される化合物またはその塩もしくは溶媒化合物が提供される。

本発明のさらなる好ましい具体例では、式(I) { 式中、XはNを表し；Yは NR^a を表し、ここで R^a は水素または C_{1-4} アルキルであり； R^1 はフラン、チオフェン、ピロール、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、イミダゾール、オキサゾール、イソキサゾール、オキサジアゾール、テトラゾール、トリアゾール、ジオキソラン、もしくは所望によりメチルスルホニルエチルアミノメチル、メチルスルホニルエチルアミノ-カルボニル、メチルスルフィニルエチルアミノ-メチル、メチルスルフィニルエチルアミノ-カルボニル、メチルスルホニルプロピルアミノ-メチル、メチルスルフィニルプロピルアミノ-メチル、メチルスルホニルプロピルアミノ-カルボニル、メチルスルフィニルプロピルアミノ-カルボニル、メチルスルホニルエチル-(メチルアミノ)-メチル、メチルスルホニルエチル-(メチルアミノ)-カルボニル、メチルスルフィニルエチル-(メチルアミノ)-メチル、メチルスルフィニルエチル-(メチルアミノ)-カルボニル、メチルスルホニルプロピル-(メチルアミノ)-メチル、メチルスルフィニルプロピル-(メチルアミノ)-メチル、メチルスルホニルプロピル-(メチルアミノ)-カルボニル、メチルスルフィニルプロピル-(メチルアミノ)-カルボニル、メチルスルホニルアミドエチルアミノ-メチル、メチルスルホニルアミドプロピルアミノ-メチル、アミノスルホニルエチルアミノメチル、メチルアミノスルホニルエチルアミノメチル、サルコシニアミドメチル、グリシニルメチル、グリシニアミドメチル、グリシニルメチルメチルエステル、アセチルアミノエチルアミノメチル、ピペラジニルメチル、メチルピペラジニルメチル、ピペリジニルメチル、ピリジルメチル、N-(プロリンアミド)メチル、(N,N-ジメチル-プロリンアミド)メチル、ピリジルアミノメチル、シクロプロピルアミノメチル、N-(ピペリジン-4-イル)-N-メチルアミノメチル、N,N-ジメチルアミノプロプ-2-イルアミノメチル、N-(2-ジメチルアミノエチル)-N-エチルアミノメチル、イソプロピルアセトアミド、N-モルホリニルアセトアミドまたはテトラヒドロフラノメチルアミノメチルから選択される R^3 基で置換されていてもよく、さらに所望により1個以上の C_{1-4} アルキル基によって置換されていてもよいこれらの基のいずれかの部分的にまたは完全に水素化された誘導体を表し；pは0であり； R^2 は水素を表し； R^4 は水素、ハロまたはメチルを表し；Uはフェニル、インドリル、ベンズイミダゾリルまたはインダゾリル、さらに好ましくはフェニルまたはインダゾリルを表し；かつ、 R^6 はフェニル、ベンジル、 α -メチルベンジル、フルオロベンジル、ジフルオロベンジル、トリフルオロベンジル、ベンゼンスルホニル、フェノキシ、フルオロフェノキシ、ベンジロキシまたはフルオロベンジロキシを表す}で示される化合物またはその塩もしくは溶媒化合物が提供される。

本発明のさらなる好ましい具体例では、式(I) { 式中、XはNを表し；Yは NR^a を表し、ここで R^a は水素または C_{1-4} アルキルであり； R^1 はフラン、チオフェン、ピロール、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、イミダゾール、オキサゾール、イソキサゾール、オキサジアゾール、テトラゾール、トリアゾール、ジオキソラン、もしくはピペリドニル-メチル、ピロリジノニル-メチルまたはジオキソイミダゾリジニル-メチルから選択される R^3 基で置換されたこれらの基のいずれかの部分的にまたは完全に水素化された誘導体を表し；pは0であり； R^2 は水素を表し； R^4 は水素、ハロまたはメチルを表し；Uはフェニル、インドリル、ベンズイミダゾリルまたはインダゾリル、さらに好ましくはフェニルまたはインダゾリルを表し；かつ、 R^6 はフェニル、ベンジル、 α -メチルベンジル、フルオロベンジル、ジフルオロベンジル、トリフルオロベンジル、ベンゼンスルホニル、フェノキシ、フルオロフェノキシ、ベンジロキシまたはフルオロベンジロキシを表す}で示される化合物またはその塩もしくは溶媒化合物が提供される。

本発明の特に好ましい具体例では、式(I) { 式中、XはNを表し；Yは NR^a を表し、ここで R^a は水素または C_{1-4} アルキルであり； R^1 はフラン、ジヒドロフラン、チオフェン、ピリジン、ピロール、ピリミジン、イソキサゾール、トリアゾール、テトラゾール、イミダゾール

10

20

30

40

50

またはオキサジアゾール環、好ましくは C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルアミノ- C_{1-4} アルキル、ジ(C_{1-4} アルキル)アミノ- C_{1-4} アルキル、ホルミル、カルボキシ、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、ジオキサニル、トリフルオロメチル、メチルスルホニルエチルアミノメチル、メチルスルホニルエチルアミノ-カルボニル、メチルスルホニルエチル(メチルアミノ)-メチル、メチルスルホンアミドエチルアミノ-メチル、アミノスルホニルエチルアミノ-メチル、メチルアミノスルホニルエチルアミノ-メチル、N,N-ジメチルアミノプロピ-2-イルアミノメチル、N-(2-ジメチルアミノエチル)-N-エチルアミノメチル、ピリジルアミノメチル、テトラヒドロフランメチルアミノメチル、ピペラジニルメチル、メチルピペラジニルメチル、ピペリジニルメチル、ピリジニルメチル、N-(プロリンアミド)メチルまたは(N,N-ジメチル-プロリンアミド)メチルから選択される R^3 基で置換されたフラン、イミダゾール、オキサジアゾールおよびトリアゾールを表し；pは0であり； R^2 は水素を表し； R^4 は水素またはハロゲンを表し；Uはフェニルまたはインダゾリルを表し；かつ、 R^6 はベンジル、フルオロベンジル、ジフルオロベンジル、ピリジニルメチル、ベンゼンスルホニル、フェノキシ、ベンジロキシまたはフルオロベンジロキシを表す}で示される化合物またはその塩もしくは溶媒化合物が提供される。

10

本発明のさらなる特に好ましい具体例では、式(1){式中、XはNを表し；Yは NR^a を表し、ここで R^a は水素または C_{1-4} アルキルであり； R^1 はフラン、ジヒドロフラン、チオフェン、ピリジン、ピロール、ピリミジン、イソキサゾール、トリアゾール、テトラゾール、イミダゾールまたはオキサジアゾール環、好ましくは C_{1-4} アルキルスルフィニル- C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルスルホニル- C_{1-4} アルキル、ピペリドニル-メチル、ピロリジノニル-メチルまたはジオキソイミダゾリニル-メチル基から選択される R^3 基で置換されたフラン、イミダゾール、オキサジアゾールおよびトリアゾールを表し；pは0であり； R^2 は水素を表し； R^4 は水素またはハロゲンを表し；Uはフェニルまたはインダゾリルを表し；かつ、 R^6 はベンジル、フルオロベンジル、ジフルオロベンジル、ピリジニルメチル、ベンゼンスルホニル、フェノキシ、ベンジロキシまたはフルオロベンジロキシを表す}で示される化合物またはその塩もしくは溶媒化合物が提供される。

20

本発明の最も特に好ましい具体例では、式(1){式中、XはNを表し；YはNHを表し； R^1 は所望によりメチル基で置換されていてもよいフラン、イミダゾール、オキサジアゾールまたはトリアゾール環を表し；pは0であり； R^2 は水素を表し； R^4 は水素を表し；Uはフェニルまたはインダゾリルを表し；かつ、 R^6 はベンジル、フルオロベンジル、ベンジロキシまたはフルオロベンジロキシを表す}で示される化合物またはその塩もしくは溶媒化合物が提供される。

30

本発明のさらなる最も特に好ましい具体例では、式(1){式中、XはNを表し；YはNHを表し； R^1 はメチルスルホニルエチルアミノメチル、メチルスルホニルエチル(メチルアミノ)-メチル、メチルスルホンアミドエチルアミノ-メチル、アミノスルホニルエチルアミノ-メチル、メチルアミノスルホニルエチルアミノ-メチル、メチルピペラジニルメチルまたは(プロリンアミド)メチルから選択される R^3 基で置換されたフラン環を表し；pは0であり； R^2 は水素を表し； R^4 は水素を表し；Uはフェニルまたはインダゾリルを表し；かつ、 R^6 はベンジル、フルオロベンジル、ベンジロキシまたはフルオロベンジロキシを表す}で示される化合物またはその塩もしくは溶媒化合物が提供される。

40

本発明のさらなる最も特に好ましい具体例では、式(1){式中、XはNを表し；YはNHを表し； R^1 は、ピペリドニル-メチルまたはピロリジノニル-メチルから選択される R^3 基で置換されたオキサジアゾール環を表し；pは0であり； R^2 は水素を表し； R^4 は水素を表し；Uはフェニルまたはインダゾリルを表し；かつ、 R^6 はベンジル、フルオロベンジル、ベンジロキシまたはフルオロベンジロキシを表す}で示される化合物またはその塩もしくは溶媒化合物が提供される。

本発明の好ましい化合物としては、

- (4-ベンジロキシ-フェニル)-(6-フラン-2-イル-キナゾリン-4-イル)-アミン；
- (4-ベンジロキシ-フェニル)-(6-チオフェン-2-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン；
- (4-ベンジロキシ-フェニル)-(6-(ピリジン-2-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン；

50

- (4-ベンジルオキシ-フェニル)-(6-(ピリミジン-2-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン ;
 (4-ベンジルオキシ-フェニル)-(6-(5-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-フラン-2-イル-キナゾリン-4-イル)-アミン ;
 (4-ベンジルオキシ-フェニル)-(6-(3-メチル-3H-イミダゾール-4-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン ;
 (4-ベンジルオキシ-フェニル)-(6-(2,3-ジヒドロフラン-5-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン ;
 (4-ベンジルオキシ-フェニル)-(6-(3-メチル-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン ;
 5-(4-(4-ベンジルオキシ-フェニルアミノ)-キナゾリン-6-イル)-フラン-2-カルボアルデヒド ; 10
 (4-ベンジルオキシ-フェニル)-(6-(5-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-フラン-2-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン ;
 (S)-1-(5-(4-(4-ベンジルオキシ-フェニルアミノ)-キナゾリン-6-イル)-フラン-2-イルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸アミド ;
 N2-(5-(4-(4-ベンジルオキシ-フェニルアミノ)-キナゾリン-6-イル)-フラン-2-イルメチル)-N1,N1-ジメチル-プロパン-1,2-ジアミン ;
 N-(5-(4-(4-ベンジルオキシ-フェニルアミノ)-キナゾリン-6-イル)-フラン-2-イルメチル)-N-エチル-N',N'-ジメチル-エタン-1,2-ジアミン ;
 (4-ベンジルオキシ-フェニル)-(6-(5-(ピリジン-3-イルアミノメチル)-フラン-2-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン ; 20
 (4-ベンジルオキシ-フェニル)-(6-(5-(((テトラヒドロ-フラン-2-イルメチル)-アミノ)-メチル)-フラン-2-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン ;
 (1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イル)-(6-(5-(1,3)-ジオキサラン-2-イル-フラン-2-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン ;
 5-(4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-キナゾリン-6-イル)-フラン-2-カルボアルデヒド ;
 (S)-1-(5-(4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-キナゾリン-6-イル)-フラン-2-イルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸アミド ;
 (1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イル)-(6-(5-((2-メタンスルホニル-エチルアミノ)-メチル)-フラン-2-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン ; 30
 (4-フェノキシ-フェニル)-(6-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン ;
 (1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-5-イル)-(6-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン ;
 (1-(3-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-5-イル)-(6-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン ;
 (1-ピリジン-2-イルメチル)-1H-インダゾール-5-イル)-(6-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン ;
 (1-(2,3-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-5-イル)-(6-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン ; 40
 (3-クロロ-4-(2-フルオロ-ベンジルオキシ)-フェニル)-(6-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン ;
 (3-クロロ-4-(3-フルオロ-ベンジルオキシ)-フェニル)-(6-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン ;
 (4-ベンジルオキシ-フェニル)-(6-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン ;
 (4-(2-フルオロ-ベンジルオキシ)-フェニル)-(6-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン ;
 (4-(3-フルオロ-ベンジルオキシ)-フェニル)-(6-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2- 50

- イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン ;
- (4-ベンゼンスルホニル-フェニル)-(6-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン ;
- (1-(3,5-ジフルオロ-ベンジル)-1H-インダゾール-5-イル)-(6-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン ;
- (4-(4-フルオロ-ベンジルオキシ)-フェニル)-(6-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン ;
- (4-(2-フルオロ-ベンジルオキシ)-フェニル)-(6-(5-トリフルオロメチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン ;
- (4-(3-フルオロ-ベンジルオキシ)-フェニル)-(6-(5-トリフルオロメチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン ; 10
- (4-(4-フルオロ-ベンジルオキシ)-フェニル)-(6-(5-トリフルオロメチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン ;
- (1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イル)-(6-(5-トリフルオロメチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン ;
- (4-ピリジン-3-イルメトキシ)-フェニル)-(6-(5-トリフルオロメチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン ;
- (1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イル)-(6-(3-メチル-3H-インダゾール-4-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン ;
- (1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イル)-(6-(1-メチル-1H-インダゾール-2-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン ; 20
- (4-ベンジルオキシ-フェニル)-(6-(1H-テトラゾール-5-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン ;
- (1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イル)-(6-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン ;
- (1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イル)-(6-(5-メチル-1,3,4-トリアゾール-2-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン ;
- (S)-1-(2-(4-(4-ベンジルオキシ-フェニルアミノ)-キナゾリン-6-イル)-3-メチル-3H-イミダゾール-4-イルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸アミド ;
- (1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イル)-(6-(5-メタンスルホニルメチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン ; 30
- (4-ベンジルオキシ-フェニル)-(6-(1-メチルピリジニウム-2-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン ; クロリド ;
- (4-ベンジルオキシ-フェニル)-(6-(2,3-ジメチル-3H-イミダゾール-4-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン ;
- (4-ベンジルオキシ-フェニル)-(6-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン ;
- (4-ベンジルオキシ-フェニル)-(6-(5-((2-メタンスルホニル-エチル)-メチル-アミノ)-メチル)-フラン-2-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン ;
- N-(2-((5-(4-(4-ベンジルオキシ-フェニルアミノ)-キナゾリン-6-イル)-フラン-2-イルメチル)-アミノ)-エチル)-メタンスルホンアミド ; 40
- 2-((5-(4-(4-ベンジルオキシ-フェニルアミノ)-キナゾリン-6-イル)-フラン-2-イルメチル)-アミノ)-エタンスルホン酸アミド ;
- 5-(4-(4-ベンジルオキシ-フェニルアミノ)-キナゾリン-6-イル)-フラン-2-カルボン酸メチルエステル ;
- 5-(4-(4-ベンジルオキシ-フェニルアミノ)-キナゾリン-6-イル)-フラン-2-カルボン酸 ;
- 5-[4-(4-ベンジルオキシ-フェニルアミノ)-キナゾリン-6-イル]-フラン-2-カルボン酸(2-メタンスルホニル-エチル)アミド ;
- 2-((5-(4-(4-ベンジルオキシ-フェニルアミノ)-キナゾリン-6-イル)-フラン-2-イルメチル)-アミノ)-エタンスルホン酸メチルアミド ; 50

(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イル)-(6-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン ;

(4-ベンジルオキシ-フェニル)-(6-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン ;

(4-ベンジルオキシ-フェニル)-(6-(5-(2-ジメチルアミノ-エチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン ;

(4-ベンジルオキシ-フェニル)-(6-(5-(ジメチルアミノメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン ;

(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イル)-(6-(5-(((2-メタンスルホニル-エチル)-アミノ)-メチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン ;

(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イル)-(6-(5-メタンスルホニルメチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン ;

(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イル)-(6-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン ;

(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イル)-6-(5-(ピリジン-3-イルメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン ;

(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イル)-(6-(1-メチルピロール-2-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン ;

5-(4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イル)-キナゾリン-6-イル)-1-メチル-ピロール-2-カルボアルデヒド ;

1-(3-(4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-キナゾリン-6-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イルメチル)-ピペリジン-4-オン ;

1-(3-(4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-キナゾリン-6-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イルメチル)-ピロリジン-2-オン ;

1-(3-(4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-キナゾリン-6-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イルメチル)-イミダゾリジン-2,5-ジオン ;

3-(4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-キナゾリン-6-イル)-4H-1,2,4-オキサジアゾリジン-3-オン ;

(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イル)-(6-(5-(((2-メタンスルホニル-エチル)-アミノ)-メチル)-1-メチル-ピロール-2-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン ;

(4-ベンジルオキシ-フェニル)-(6-(1-(3-N,N-ジメチルアミノプロピル)-イミダゾール-5-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン ;

(1-ベンジル-1H-インダゾール)-(6-(1-(3-N,N-ジメチルアミノプロピル)-イミダゾール-5-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン ;

(4-ベンジルオキシ-フェニル)-(6-(1-(3-N,N-ジメチルアミノプロピル)-イミダゾール-2-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン ;

(1-ベンジル-1H-インダゾール)-(6-(1-(3-N,N-ジメチルアミノプロピル)-イミダゾール-5-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン ;

(4-ベンジルオキシ-フェニル)-(6-(5-トリフルオロメチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン ;

(1-(2-フルオロ-ベンジル)-1H-インダゾール-5-イル)-(6-(5-トリフルオロメチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン ;

(1-(3-フルオロ-ベンジル)-1H-インダゾール-5-イル)-(6-(5-トリフルオロメチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン ;

(1-(4-フルオロ-ベンジル)-1H-インダゾール-5-イル)-(6-(5-トリフルオロメチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン ;

(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イル)-(7-(5-メチル-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン ;

(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イル)-(7-(3-メチル-3H-イミダゾール-4-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン ;

10

20

30

40

50

(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イル)-[7-(フラン-2-イル)-キナゾリン-4-イル]-アミン ;

(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イル)-[7-(5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-フラン-2-イル)-キナゾリン-4-イル]-アミン ;

5-[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-キナゾリン-7-イル]-フラン-2-カルボアルデヒド ;

(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イル)-[7-{5-[(2-メタンスルホニル-エチルアミノ)-メチル]-フラン-2-イル}-キナゾリン-4-イル]-アミン ;

(S)-1-{5-[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-キナゾリン-7-イル]-フラン-2-イル-メチル}-ピロリジン-2-カルボン酸アミド ;

(4-ベンジルオキシ-フェニル)-(6-(3-メチル-[1,2]オキサゾール-4-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン ;

(4-ベンジルオキシ-フェニル)-(6-(4-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-3-メチル-3H-イミダゾール-2-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン ;

2-(4-(4-ベンジルオキシ-フェニルアミノ)-キナゾリン-6-イル)-3-メチル-3H-イミダゾール-4-カルボアルデヒド ;

およびその塩または溶媒化合物、特に医薬上許容されるその塩または溶媒化合物が挙げられる。

本発明の他の好ましい化合物としては、

(4-ベンジルオキシ-フェニル)-(6-イミダゾール-2-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン ;

(4-ベンジルオキシ-フェニル)-(6-[5-(4-メチル-ピペラジニルメチル)-1-メチルイミダゾール-2-イル]-キナゾリン-4-イル)-アミン ;

(4-ベンジルオキシ-フェニル)-(6-[5-(N,N-ジメチルアミノメチル)-1-メチルイミダゾール-2-イル]-キナゾリン-4-イル)-アミン ;

(4-ベンジルオキシ-フェニル)-(6-[5-(4-メチル-ピペラジニルメチル)-イミダゾール-2-イル]-キナゾリン-4-イル)-アミン ;

(4-ベンジルオキシ-フェニル)-(6-[5-(N,N-ジメチルアミノメチル)-イミダゾール-2-イル]-キナゾリン-4-イル)-アミン ;

(4-ベンジルオキシ-フェニル)-(6-[1-(4-メチル-ピペラジニルメチル)-イミダゾール-2-イル]-キナゾリン-4-イル)-アミン ;

(4-ベンジルオキシ-フェニル)-(6-[1-(N,N-ジメチルアミノメチル)-イミダゾール-2-イル]-キナゾリン-4-イル)-アミン ;

(4-ベンジルオキシ-フェニル)-(6-(5-カルボキシメチルアミノメチル-フラン-2-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン ;

およびその塩または溶媒化合物、特に医薬上許容されるその塩または溶媒化合物が挙げられる。

本発明の特に好ましい化合物としては、

(4-ベンジルオキシ-フェニル)-(6-フラン-2-イル-キナゾリン-4-イル)-アミン ;

(4-ベンジルオキシ-フェニル)-(6-(3-メチル-3H-イミダゾール-4-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン ;

(4-(4-フルオロ-ベンジルオキシ)-フェニル)-(6-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン ;

(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イル)-(6-(5-メチル-1,3,4-トリアゾール-2-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン ;

(4-ベンジルオキシ-フェニル)-(6-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン ;

およびその塩または溶媒化合物、特に医薬上許容されるその塩または溶媒化合物が挙げられる。

本発明のさらなる特に好ましい化合物としては、

(4-ベンジルオキシ-フェニル)-(6-(5-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-フラン-2-イ

10

20

30

40

50

ル)-キナゾリン-4-イル)-アミン；

(S)-1-(5-(4-(4-ベンジルオキシ-フェニルアミノ)-キナゾリン-6-イル)-フラン-2-イルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸アミド；

(S)-1-(5-(4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-キナゾリン-6-イル)-フラン-2-イルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸アミド；

(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イル)-(6-(5-((2-メタンスルホニル-エチルアミノ)メチル)-フラン-2-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン；

(4-ベンジルオキシ-フェニル)-(6-(5-((2-メタンスルホニル-エチル)-メチル-アミノ)-メチル)-フラン-2-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン；

N-(2-((5-(4-(4-ベンジルオキシ-フェニルアミノ)-キナゾリン-6-イル)-フラン-2-イルメチル)-アミノ)-エチル)-メタンスルホンアミド；

およびその塩または溶媒化合物、特に医薬上許容されるその塩または溶媒化合物が挙げられる。

本発明のさらなる特に好ましい化合物としては、

1-(3-(4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-キナゾリン-6-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イルメチル)-ピペリジン-4-オン；

1-(3-(4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-キナゾリン-6-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イルメチル)-ピペリジン-2-オン；

およびその塩または溶媒化合物、特に医薬上許容されるその塩または溶媒化合物が挙げられる。

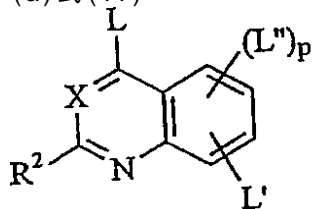
式(I)のある化合物は、立体異性形態で存在し得る(例えば、それらは1個以上の不斉炭素原子を含む可能性があるし、またはシス-トランス異性を示す可能性がある)。

個々の立体異性体(鏡像異性体およびジアステレオマー)ならびにこれらの混合物は、本発明の範囲内に含まれる。同様に、式(I)の化合物は式で示されるもの以外の互変異性形態で存在する可能性があり、これらもまた本発明の範囲内に含まれる。

本発明の化合物の塩は、式(I)の化合物の窒素から誘導される酸付加塩を含んでなくてもよい。治療活性は、本明細書で定義したように本発明の化合物から誘導された部分にあり、治療および予防目的のため患者にとって医薬上許容されることが好ましいが、他の成分の一致はさほど重要ではない。医薬上許容される酸付加塩の例としては、塩酸、臭化水素酸、リン酸、メタリン酸、硝酸および硫酸などの無機酸、ならびに酒石酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸、リンゴ酸、乳酸、フマル酸、安息香酸、グリコール酸、グルコン酸、コハク酸およびメタンスルホン酸およびアリールスルホン酸、例えばp-トルエンスルホン酸などの有機酸から誘導されるものが挙げられる。

本発明のさらなる態様によれば、

(a) 式(II)

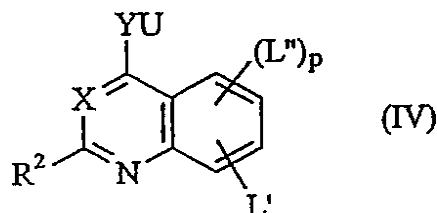


(II)

(式中、X、pおよびR²は前記定義に同じであり、かつ、L、L'およびL''は好適な脱離基である)の化合物と、式(III)

UYH (III)

(式中、UおよびYは前記定義に同じである)の化合物とを反応させて、式(IV)

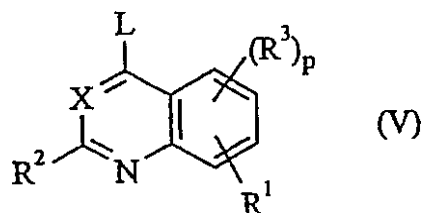


の化合物を製造し、

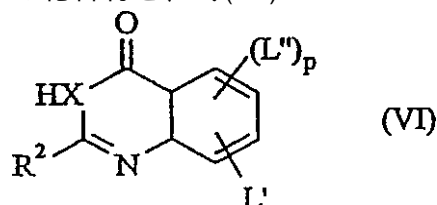
続いて(b)好適な試薬と反応させて脱離基L'の置換によりフェニル環上にR¹基を置換し；
次いで、(c)pが0以外である場合、好適な試薬と反応させて脱離基L''の置換によりフェニル環上にR³基を置換し、さらに所望により、(d)続いてそれによって得られた式(I)の化合物を好適な試薬により、式(I)の別の化合物へと変換する工程を含んでなることを特徴とする、前記で定義した式(I)の化合物の製造方法が提供される。

別法として、前記で定義した式(II)の化合物を好適な試薬と反応させて、それぞれの脱離基の置換によって、フェニル環上にR¹およびR³基を置換し、次いでそれによって得られた(下の式(V)の)生成物を、前記で定義した式(III)の化合物と反応させ、続いて所望により、それによって得られた式(I)の化合物を式(I)の別の化合物へと変換する。

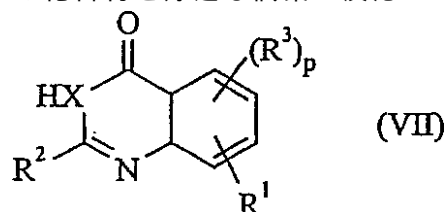
この代替法としての変法においては、式(V)



の化合物を、式(VI)



の化合物を好適な試薬と反応させてフェニル環上にR³基およびR¹基を置換して式(VII)



の化合物を製造し、続いて反応させて脱離基Lを組み込むことにより製造すればよい。例えば、クロロ脱離基は、好適な溶媒中で対応する3,4-ジヒドロピリミドンと四塩化炭素/トリフェニルホスフィンとを反応させることによって組み込むことができる。

これら一般法の単純化した形式は、pが0である場合に当てはまるであろう。

従って、R¹基は好適な脱離基の置換によってフェニル環上に置換され得る。これは、R¹が置換されている、または置換されていないフェニルまたは複素環系である化合物を製造するのに特に好適であり；かかる化合物は、例えば、対応するアリールまたはヘテロアリールスタンナン誘導体と、環上の好適な位置に脱離基L'を有する式(IV)の対応化合物とを反応させることによって製造すればよい。

従って、R³基もまた、好適な脱離基の置換によってフェニル環上に置換され得る。これは、R³基が窒素原子によりフェニル環と結合している式(I)の化合物を製造するのに特に好適であり；かかる化合物は、例えば、R³基に対応するアミンと、環上の好適な位置にハロ置換基を有する対応化合物とを反応させることによって得ることができる。

フェニル環上への R^1 および R^3 基の置換を達成するために用いられる試薬は、ある場合には、当業者にとっては十分公知である特定の官能価に対する好適な保護基を含んでいればよい。例えば、これは、 R^1 または R^3 基のいずれかが遊離アミノ官能価を含む場合に好適である。かかる保護基は、フェニル環上への置換が達成された後に、標準法によって除去されよう。保護基に関する記載およびその使用については、T.W. Greene and P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 2nd edn., John Wiley & Sons, New York, 1991を参照。

本発明のさらなる態様によれば、

(a)前記で定義した式(IV)の化合物を好適な試薬と反応させて、(p は0以外である場合) L' 基または L'' 基のいずれかを好適に機能化した Z 基で置換した化合物を製造し；

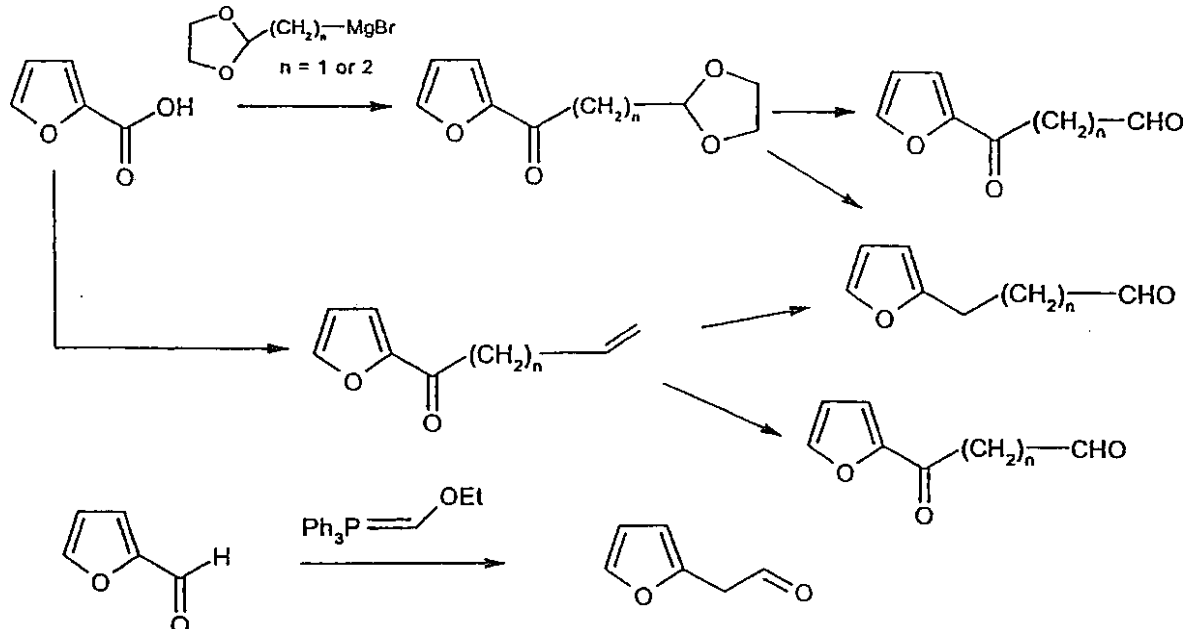
続いて(b) Z 基を、好適な試薬によって L' が置換されている R^1 基か、または L'' が置換されている R^3 基に変換し；(c)好適な試薬と反応させて、 R^3 および R^1 の他方を、存在するならばそれぞれ残存している脱離基 L'' および L' の置換によりフェニル環上に置換し、次いで所望により、(d)続いてそれによって得られた式(I)の化合物を好適な試薬により式(I)の別の化合物に変換する工程を含んでなることを特徴とする、前記で定義した式(I)の化合物の製造方法が提供される。

このような方法は、式(I)(式中、 R^1 が前記で定義した M^1 - M^2 - M^3 - M^4 、 M^1 - M^5 または M^1 - M^2 - M^3 '- M^6 から選択される置換基を有するか、または R^3 がそれを表すかのいずれかであり、ここで M^2 は NR^{12} を表す)の化合物の製造に特に好適である。このような場合において、 Z 基は末端ホルミル基(CHO)を有することが好ましい。

このような方法は、式(I)(式中、 p は0であり、 R^1 は前記で定義した M^1 - M^2 - M^3 - M^4 、 M^1 - M^5 または M^1 - M^2 - M^3 '- M^6 から選択される置換基を有し、ここで M^2 は NR^{12} を表す)の化合物の製造に特に好適である。

Z がホルミル基を有する場合には、化合物は、対応するジオキサニル置換化合物から、例えば加水分解により適切に製造できる。このジオキサニル置換化合物は、式(IV)の化合物を好適な試薬と反応させて、ジオキサニル環を有する置換基で好適な脱離基を置換することにより製造すればよい。この試薬は、例えば、好適なヘテロアリールスタンナン誘導体であってよい。

Z が末端ホルミル基を有する場合には、化合物は、式(IV)の化合物と好適なヘテロアリールスタンナン誘導体とを反応させることにより好適に製造できる。この誘導体は、容易に入手できるか、または有機合成の従来法を用い当業者により容易に合成できる。 R^1 が前記の置換基を有する場合の化合物を製造するための好適な可能性としては、以下のスキームで示される例が挙げられる。



得られた化合物は、例えば、次いでそれぞれのスタンナン誘導体に変換されよう。

同様の方法が、フェニルおよび他の複素環系にも使用でき、また、 R^3 が前記の置換基の1つを表す場合の化合物の製造にも使用できる。

従って、好適な方法は、Z基が末端ホルミル基(すなわち-CHOまたは-(C_{1-3} アルキレン)-CHO基)を有する化合物と式 $HM^2-M^3-M^4$ の化合物、式 $HM^2-M^3-M^6$ の化合物または式 HM^5 の化合物(ここで、 M^2 は NR^{12} を表す)との反応を含んでなる。この反応には、好ましくは、好適な還元剤、例えば、トリアセトキシホウ水素化ナトリウムによる還元的アミノ化が含まれる。

同様の方法として、 M^1 中の1つの CH_2 基がCO基で置換され、かつ、 M^2 が NR^{12} である場合が含まれるであろう。必要であれば、ある場合には、ケトンを経験法によって保護して、還元的アミノ化にアルデヒド官能価が関与することを確認することができる。

10

M^1 中の M^2 に隣接する CH_2 基がCO基で置換されている、それらの化合物を製造するための好適な方法は、Z基が-(C_{0-3} アルキレン)- CO_2H 基を有する化合物と式 $HM^2-M^3-M^4$ の化合物、式 $HM^2-M^3-M^6$ の化合物または式 HM^5 の化合物(ここで、 M^2 は NR^{12} を表す)との反応を含んでなる。

別法として、前記のものと類似のスキームを用いることができ、ここで R^1 および R^3 基のフェニル環への置換は、式(III)の化合物とのカップリング反応に先立って起こる。

さらのもう1つの方法によれば、好適な試薬を用いて置換された、または置換されていない複素環系の新たな合成によって、Z基を R^1 基に変換する。このような方法には、複素環系を確立するのに当業者にとり公知である標準的な合成法が含まれる。

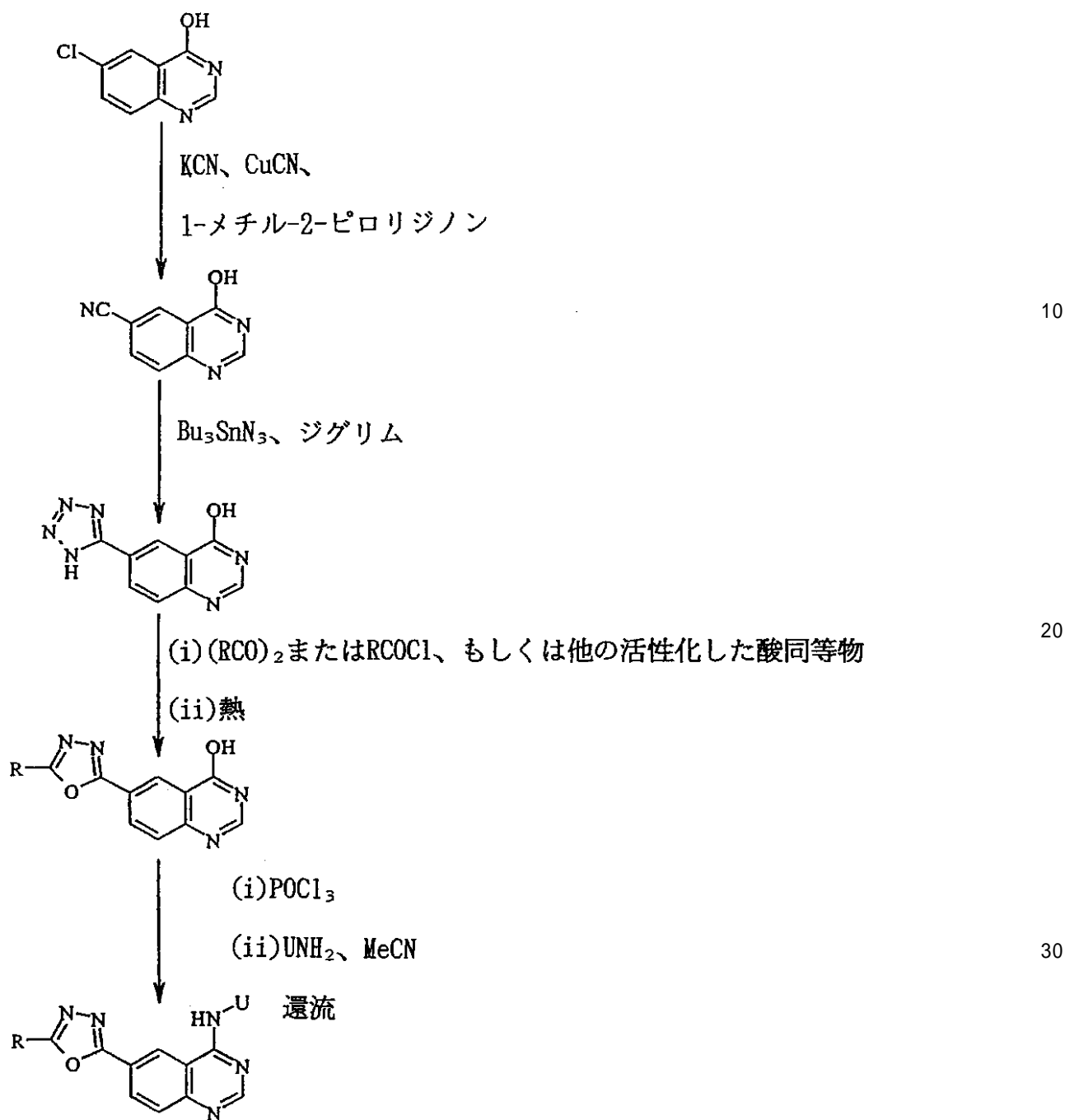
20

例えば、Zは好適にはアルキレン基を表し、これは好適な酸化ニトリルと反応した結果、イソキサゾール環系を形成し；アジドと反応した結果、トリアゾール環系を形成すると考えられる。Z基はまた、適切には(シアノ基から誘導された)アミドキシム基を表し、これは(酸塩化物または酸イミダゾリドなどの)活性化したカルボン酸誘導体と反応した結果、1,2,4-オキサジアゾール環系を形成すると考えられる。Z基はまた、適切にはプロモメチレンカルボニル基を表し、これはイミデートと反応した結果、オキサゾール環系を形成し、グラニジノ基と反応した結果、N-イミダゾール環系を形成し、またはアミジン基と反応した結果、C-イミダゾール環系を形成すると考えられる。Z基はまた、適切には活性化したカルボン酸基を表し、これは反応するとヒドラジノケトン形成し、これは続いて別の活性化したカルボン酸誘導体と反応した結果、1,3,4-オキサジアゾール環系が製造されることになる。このように、適切なZ基を有する化合物と、末端基として-C=N=O、-NH-C(NH_2)=NH、-COX、-C(NH_2)=NOH、-C(OMe)=NH、または-C(NH_2)=NHの1つを有する適切な試薬とを反応させた結果、前記で示された環系が形成されたと考えられる。

30

別法として、 R^1 基のフェニル環への置換が、式(III)の化合物とのカップリング反応に先立って起こる、前記と同様のスキームを用いることができる。

以下のスキームは、例えば R^1 置換基として置換された1,3,4-オキサジアゾール環を有する誘導体の合成を概説する。



かかる方法は、式(I){式中、 R^1 は、前記定義に同じ M^1 - M^2 - M^3 - M^4 、 M^1 - M^5 または M^1 - M^2 - M^3 、 M^1 - M^6 から選択される置換基を有し、ここで M^2 は $CR^{12}R^{13}$ を表し、 M^1 中の1つ CH_2 基がCO基によって置換されているものを含む}で示される化合物の製造に特に適切である。

かかる方法は、式(I){式中、 p は0であり、かつ、 R^1 は、前記定義に同じ M^1 - M^2 - M^3 - M^4 、 M^1 - M^5 または M^1 - M^2 - M^3 、 M^1 - M^6 から選択される置換基を有し、ここで M^2 は $CR^{12}R^{13}$ を表す}で示される化合物の製造に特に適切である。

L、L'およびL''に対する適切な脱離基は当業者にとっては十分公知であり、例えば、クロロおよびブロモなどのハロ；メタンスルホニルオキシおよびトルエン-p-スルホニルオキシなどのスルホニルオキシ基；アルコキシ基；ならびにトリレートが挙げられる。

前記した式(III)の化合物とのカップリング反応は、適切な不活性溶媒、例えば、イソプロパノールなどの C_{1-4} アルカノール、ハロゲン化炭化水素、エーテル、芳香族炭化水素またはアセトンもしくはアセトニトリルなどの双極非プロトン性溶媒の存在下、極端でない温度、例えば0~150℃、適切には10~100℃、好ましくは50~100℃で好適に行われる。

所望により、この反応は、 $Y=NH$ である塩基の存在下で行われる。適切な塩基の例としては、トリエチルアミンなどの有機アミン、またはカルボン酸、水素化もしくは水酸化ナトリ

ウムもしくはカリウムなどのカルボン酸、水素化もしくは水酸化アルカリ土類金属が挙げられる。YH=OHまたはSHである場合には、塩基の存在下で反応を行う必要があり、このような場合にはその生成物は塩としては得られない。

Y=NR^bである場合には、式(I)の化合物は、この方法から酸HLを有する塩の形で得られるか(ここで、Lは前記定義に同じ)、または前記定義に同じ塩基で塩を処理することにより遊離塩基として得られる。

前記定義に同じ式(II)および式(III)の化合物、R³基およびR¹基を置換する試薬、ならびにZ基をR³またはR¹基に変換する試薬は、容易に入手できるか、または有機合成の従来法を用いて当業者により容易に合成できる。

前記で示したように、製造された式(I)の化合物は、適切な化学的方法を用い、適切な置換基または置換基群の化学変換によって、式(I)の別の化合物に変換され得る(例えば、J. March "Advanced Organic Chemistry", Edition III, Wiley Interscience, 1985を参照)。

例えば、R³基を適切な脱離基である別のR³基の置換によってフェニル環上に置換してもよい。これは、R³基が窒素原子によってフェニル環と結合している式(I)の化合物の製造に特に適切であり、このような化合物は、例えば、R³基に対応するアミンとその環上の適切な位置にハロ置換基を有する式(I)の対応化合物との反応によって得られる。

同様に、R¹基を適切な脱離基であるR³基の置換によってフェニル環上に置換してもよい。これは、R¹がフェニルまたは複素環系である化合物の製造に特に適切であり、このような化合物は、例えば、対応するアリールまたはヘテロアリールスタンナン誘導体とその環上の適切な位置にハロ置換基を有する式(I)の対応化合物との反応によって得られる。

例えば、アリールまたはメルカプトアリール基を含有する化合物を、有機過酸化物(例えば過酸化ベンゾイル)または適切な無機酸化剤(例えばOXONE、登録商標)の使用により、対応するスルフィニルまたはスルホニル化合物へと酸化すればよい。

ニトロ置換基を含有する化合物は、例えば、水素および(感受基が他に存在しない場合には)適切な触媒の使用により、またはラネーニッケルおよびヒドラジン水和物の使用により、対応するアミノ化合物へと還元してもよい。

アミノまたはヒドロキシ置換基は、適切な条件下で酸塩化物または無水物の使用によりアシル化してもよい。同様に、酢酸塩またはアミド基を、例えば希薄塩基水溶液を用いた処理によって、それぞれヒドロキシまたはアミノ化合物へと分割してもよい。

さらに、アミノ置換基とトリホスゲンおよび別のアミン(例えばアンモニア水溶液、ジメチルアミン)との反応によって、尿素置換生成物が得られる。

アミノ置換基もまた、ギ酸およびシアノホウ水素化ナトリウムとの反応によって、ジメチルアミノ置換基へと変換させてもよい。

ホルミル置換基は、それぞれ標準的な還元または酸化法によって、ヒドロキシメチルまたはカルボキシ置換基に変換させてもよい。

また前記の化学変換のすべてを用いて、それに続くいかなる反応にも先立って、式(II)のある化合物を式(II)のさらなる化合物に変換してもよいし; またはそれに続くいかなる反応にも先立って、式(II)のある化合物を式(III)のさらなる化合物に変換してもよい。

前記方法に使用される種々の中間化合物には、前記で図示した式(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)および(VII)の化合物のあるものに限定されるものではなく、新規なものであり、従って本発明のさらなる態様を表す。

式(I)の化合物およびその塩は、それらによるプロテインチロシンキナーゼであるc-erbB-2、c-erbB-4および/またはEGF-r酵素の阻害、およびその増殖がc-erbB-2またはEGF-rチロシンキナーゼ活性に依存する選択細胞ラインに対するそれらの効果によって、以下に実証されるような抗癌活性を有する。

このように本発明はまた、医療、特にヒト悪性腫瘍および前記の他の疾患など異常なプロテインチロシンキナーゼ活性が介在する疾患の治療に用いられる、式(I)の化合物および医薬上許容されるその塩または溶媒化合物を提供する。本発明の化合物は、異常なc-erbB-2および/またはEGF-r活性によって引き起こされる胸部癌、卵巣癌、胃癌、膵臓癌、非小

10

20

30

40

50

細胞性肺癌、膀胱癌、頭部および頸部癌、ならびに乾癬などの疾患の治療に特に有用である。

本発明のさらなる態様は、有効量の式(1)の化合物または医薬上許容されるその塩もしくは溶媒化合物を患者に投与することを特徴とする、感染性悪性腫瘍をはじめとする異常なプロテインチロシンキナーゼ活性が介在する疾患を患うヒトまたは動物験体の治療方法を提供する。

本発明のさらなる態様は、治療における、式(1)の化合物または医薬上許容されるその塩もしくは溶媒化合物の使用を提供する。

本発明のさらなる態様は、癌および悪性腫瘍の治療用薬剤の製造における、式(1)の化合物または医薬上許容されるその塩もしくは溶媒化合物の使用を提供する。

10

本発明のさらなる態様は、乾癬の治療用薬剤の製造における、式(1)の化合物または医薬上許容されるその塩もしくは溶媒化合物の使用を提供する。

本発明の化合物または塩は新規な化学薬品として投与することが可能であるが、医薬処方形態でそれらが存在することが好ましい。

本発明のさらなる特徴によれば、少なくとも1種の式(1)の化合物、または医薬上許容されるその塩もしくは溶媒化合物を、1種以上の医薬上許容される担体、希釈剤または賦形剤とともに含んでなる医薬処方が提供される。

医薬処方は、単位用量当たり所定の有効成分量を含む単位投与形で提供すればよい。このような単位は、治療する条件、投与経路ならびに患者の年齢、体重および症状により、式(1)の化合物を、例えば0.5mg~1g、好ましくは70mg~700mg、さらに好ましくは5mg~100mgを含めばよい。

20

医薬処方は、適切ないずれの経路、例えば、経口(口内または舌下を含む)、直腸、鼻腔、局所(口内、舌下または経皮を含む)、腔あるいは非経口(皮下、筋肉内、静脈内または皮内)経路による投与にも適用できる。このような処方は、薬学の分野で公知のいずれの方法、例えば有効成分を担体または賦形剤と合することによって製造してもよい。

経口投与に適用される医薬処方は、カプセル剤または錠剤；粉剤または粒剤；水性または非水性液の水剤または懸濁剤；食用発泡体またはホイップ；もしくは油中水型液体乳剤または水中油型液体乳剤などの離散単位として存在してもよい。

経皮投与に適用される医薬処方は、長時間受容者の表皮との緊密に接触を維持するよう意図された離散パッチとして存在してもよい。例えば、Pharmaceutical Research, 3(6), 318(1986)に概略が記載されているようにイオン導入法によって有効成分をパッチから送達すればよい。

30

局所投与に適用される医薬処方は、軟膏、クリーム剤、懸濁剤、ローション剤、粉剤、水剤、パスタ剤、ゲル剤、スプレー、エアゾル剤または油剤として処方すればよい。

目または他の外部組織、例えば口および皮膚の治療のためには、この処方を好ましくは局部軟膏またはクリームとして適応する。軟膏中に処方する場合には、有効成分をパラフィンまたは水に混和可能な軟膏基剤のいずれかをを用いて使用すればよい。別法として、有効成分を油中水クリーム基剤または水中油基剤を用いてクリーム剤として処方してもよい。目への局所投与に適用される医薬処方としては、有効成分を適切な担体、特に水性溶媒中に溶解または懸濁させている点眼薬が挙げられる。

40

口内の局所投与に適用される医薬処方としては、トローチ錠、香錠およびうがい薬が挙げられる。

直腸投与に適用される医薬処方としては、坐薬または浣腸として提供すればよい。

担体が固体である鼻への投与に適用される医薬処方は、粒子サイズが例えば20~500ミクロンの範囲である粗い粉剤が含まれ、鼻から吸入させる方法で、すなわち鼻に近づけて固定した粉末の容器から鼻道を通して急速に吸入することにより投与される。鼻用スプレーまたは鼻用点滴薬として投与される、担体が液体である適切な処方には、有効成分の水性または油性液剤が挙げられる。

吸入による投与に適用される医薬処方としては、種々のタイプの計量投与量と与圧したエアゾル剤、噴霧器または吸入器によって発生させ得る微粒子ダストまたはミストが挙げら

50

れる。

膣への投与に適用される医薬処方は、膣座剤、タンポン、クリーム剤、ゲル剤、パスタ剤、発泡体またはスプレー処方として提供すればよい。

非経口投与に適用される医薬処方としては、抗酸化剤、緩衝剤、殺菌剤および該処方を意図した受容者の血液と等張にする溶質を含有する水性および非水性の滅菌注射液；ならびに懸濁剤および増量剤を含んでもよい水性および非水性の滅菌懸濁剤が含まれる。この処方では、単位用量または複数用量容器、例えば密封アンプルおよび水薬ビンで提供されてもよいし、また、凍結乾燥状態で保存されてもよく、これには使用の直前に滅菌液体担体、例えば注射用水の添加しか必要とされない。即時の注射液および懸濁剤は、滅菌粉剤、顆粒剤および錠剤から調製すればよい。

10

好ましい単位用量処方では、本明細書で前記した有効成分の毎日の用量または副用量、あるいは適切なその画分を含有しているものである。

特に前記した成分に加えて、処方には、問題の処方のタイプに関する技術において慣例の他の薬剤、例えば経口投与に適切なものとしては、香味料が含まれ得ることを理解すべきである。

本発明の化合物、塩または溶媒化合物を用いた治療を必要とする動物は、通常ヒトなどの哺乳動物である。

本発明の化合物、塩または溶媒化合物の治療上の有効量とは、例えば、動物の年齢および体重、治療を要する正確な症状およびその重篤度、処方の特性、ならびに投与経路を含む多数の因子に依存しており、結局のところはかかりつけの医師または獣医の裁量による。しかしながら、腫瘍形成的増殖、例えば結腸または乳癌の治療のための本発明の化合物の有効量は、一般に1日当たり0.1~100mg/kg受容者(哺乳動物)の体重の範囲内であり、より通常には1日当たり1~10mg/kg体重の範囲内である。従って、70kgの成体哺乳動物では、1日当たりの実際量は、通常は70~700mgであり、この量は1日当たり単回の用量で、またはより通常には1日当たり(2回、3回、4回、5回または6回など)複数回の副用量で与えられ、結果として日の総用量は同一である。本発明の塩または溶媒化合物の有効量は、化合物それ自体の有効量の割合として決定すればよい。

20

本発明の化合物ならびにそれらの塩および溶媒化合物は、前記症状の治療に、単独でまたは他の治療剤と組み合わせて用いてもよい。特に抗癌治療においては、他の化学治療剤、ホルモン剤または抗体剤との組み合わせが予想される。従って、本発明の組み合わせ治療は、少なくとも1種の式(1)の化合物または医薬上許容されるその塩もしくは溶媒化合物、および少なくとも1種の他の医薬活性のある薬剤の投与を含んでなる。式(1)の化合物および他の医薬活性のある剤はともに投与しても別個に投与してもよく、別個に投与する場合には、それは同時にまたはいずれの順序でも引き続いてなされてよい。所望の組み合わせの治療効果を達成するために、式(1)の化合物および他の医薬活性のある薬剤の量ならびに投与の相対的なタイミングが選択されよう。

30

以下、本発明のある具体例が、例示のためのみに示される。例示された化合物に関して得られた物理的データは、示されたそれらの化合物の構造と一致するものである。

Bruker AC250またはBruker AM250分光光度計の250MHzで、¹H NMRスペクトルを得た。J値はHzで得られる。質量スペクトルは、以下の機械：VG Micromass Platform(電気スプレー陽性または陰性)あるいはHP5989A Engine(熱スプレー陽性)の1つを用いて得た。分析薄層クロマトグラフィー(tlc)を用いて、単離できなかったか、または非常に不安定で十分に同定できなかったいくつかの中間体の純度を確認し、反応の進行を追った。特に断らない限り、これはシリカゲル(Merck Silica Gel 60 F254)を用いて行った。特に断らない限り、いくつかの化合物の精製のためのカラムクロマトグラフィーには、Merck Silica gel 60(Art. 1.09385, 230-400メッシュ)および加圧下で記載の溶媒系を用いた。

40

Petrolとは、ガソリン(40~60、または60~80のいずれかで分画沸騰)をいう。

エーテルとは、ジエチルエーテルをいう。

DMAPとは、4-ジメチルアミノピリジンをいう。

DMFとは、ジメチルホルムアミドをいう。

50

DMSOとは、ジメチルスルホキシドをいう。

IMSとは、工業用メチル化アルコールをいう。

THFとは、テトラヒドロフランをいう。

TMEDAとは、N,N,N',N'-テトラメチルエチレンジアミンをいう。

HPLCとは、高圧液体クロマトグラフィーをいう。

RTとは、持続時間をいう。

有用な製造方法はW096/09294、W097/03069およびW097/13771に記載されており；また、これらの刊行物に記載されているのものには、以下に詳説されたもの以外の適切な中間化合物もある。

一般法

10

(A) アミンのキナゾリンまたはキノリンとの反応

所望により置換されたキナゾリンまたはキノリンと例示されたアミンとを適切な溶媒中で混合し、加熱還流した。反応が完了した時点で(薄層クロマトグラフィーにより判定される)、反応混合物を放冷した。得られた懸濁液を、例えばアセトンで希釈し、固体を濾過により回収し、例えば過剰のアセトンで洗浄し、真空下60℃で乾燥させ、塩酸塩として生成物を得た。遊離塩基が必要な場合は(例えばさらなる反応のために)、例えばトリエチルアミンのような塩基で処理することによりこれを得；必要があれば、次いでクロマトグラフィーによる精製を行った。

(B) 方法(A)により得られた生成物とヘテロアリアルスズ試薬との反応

方法(A)により得られた生成物(クロロ、ブromo、ヨードまたはトリフレートなどの適切な脱離基を含有する)、ヘテロアリアルスタンナンおよび、ビス-(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリドまたは1,4-ビス(ジフェニルホスフィノ)-プタンパラジウム(II)クロリドなどの適切なパラジウム触媒(C.E.Housecroft et al, Inorg. Chem. (1991), 30(1), 125-30の記載と同様に製造)の攪拌混合物を、その他の適切な添加物とともに、窒素気流下、無水ジオキサンまたはその他の適切な溶媒中で反応が完了するまで加熱還流した。得られた混合物は通常、シリカ上のクロマトグラフィーにより精製した。

20

(C) 6-(5-置換-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)キナゾリン類の製造

粉末モレキュラーシーブス(0.025g)を4-置換-キナゾリン-6-イル-(N-ヒドロキシカルボキシイミドアミド)(0.20mmol)の無水THF(10ml)溶液に加え、次いで混合物を室温にて15分間攪拌した。水素化ナトリウム(0.008g鉱油中に60%分散、0.20mmol)を加え、30分間攪拌を継続した。適当なエステル(0.20mmol以上)を加え、混合物を数時間加熱還流した。反応混合物を真空下で濃縮し、Bond Elut(商標)カートリッジを用い、溶出には適切な溶剤を用い、シリカ上のクロマトグラフィーにより精製した。

30

中間体の製造

4-ベンジルオキシアニリンは塩酸塩として市販されており；これを炭酸ナトリウム水溶液で処理し、混合物を酢酸エチルで抽出し；この有機溶液を乾燥させ(MgSO₄)、濃縮して褐色固体として遊離塩基を得、さらなる精製を行わずに使用する。

その他の置換アニリンは一般に、W096/09294および/または下記に概略に記載する類似の方法で製造した。

工程1：前駆体ニトロ化合物の製造

40

4-ニトロフェノール(または3-クロロ-4-ニトロフェノールなどの適切な置換類似体)を、アセトンまたはアセトニトリルなどの適切な溶媒中で炭酸カリウムまたは水酸化ナトリウムなどの塩基で処理した。適切なアリアルまたはヘテロアリアルハロゲン化合物を加え、反応混合物を加熱するか、または室温にて一晩攪拌した。

精製A：大部分のアセトニトリルは真空下で除去し、次いで残渣を水およびジクロロメタンの間で分配した。水層をさらにジクロロメタン(×2)で抽出し、合したジクロロメタン層を真空下で濃縮した。

精製B：不溶性物質をろ過により除去し、次いで反応混合物を真空下で濃縮し、シリカ上のクロマトグラフィーに付した。

工程2：対応するアニリンへの還元

50

常圧で5% Pt/Carbonを用い、適切な溶媒(例えば、溶解度を上げるためのエタノール、THF、またはそれらの混合物)中で、前駆体ニトロ化合物を触媒による水素化により還元した。還元が完了した時点で、混合物をHarborlite(商標)を通して濾過し、過剰溶媒で洗浄し、得られた溶液を真空下で濃縮して所望のアニリンを得た。ある場合には、アニリンを塩酸で酸性化し(例えばジオキサン溶液中で)、対応する塩酸塩を得た。

このような方法で製造されたアニリン類としては：

- 4-(2-フルオロベンジルオキシ)アニリン ; $m/z(M+1)^+218$
- 4-(3-フルオロベンジルオキシ)アニリン ; $m/z(M+1)^+218$
- 4-(4-フルオロベンジルオキシ)アニリン ; $m/z(M+1)^+218$
- 3-クロロ-4-(2-フルオロベンジルオキシ)アニリン ; $m/z(M+1)^+252$
- 3-クロロ-4-(3-フルオロベンジルオキシ)アニリン ; $m/z(M+1)^+252$
- 3-クロロ-4-(4-フルオロベンジルオキシ)アニリン ; $m/z(M+1)^+252$
- 4-(ピリジル-2-メトキシ)アニリン ; $m/z(M+1)^+201$
- 4-(ピリジル-4-メトキシ)アニリン ; $m/z(M+1)^+201$
- 4-(ピリジル-3-メトキシ)アニリン ; $m/z(M+1)^+201$
- 4-ベンジルオキシ-3-クロロアニリン ; $m/z(M+1)^+234$

が挙げられ、適切な場合には、それらの塩酸塩も含まれる。

4-ベンゼンスルホニルアニリンは公開されている方法で製造した(Helv. Chim. Acta., 1983 66(4), p1046)。

1-ベンジル-5-ニトロ-1H-インドール

無水ジメチルスルホキシド(20ml)を水酸化カリウム(4.2g, 0.074mol)(粉碎ペレット)に加え、混合物を窒素気流下で5分間攪拌した。次いで、5-ニトロインドール(市販)(3.0g, 0.019mol)を加え、赤色の混合物を室温にて30分間攪拌した。次いで混合物を-10℃まで冷却し、臭化ベンジル(4.4ml, 0.037mol)をゆっくり加え、混合物を攪拌し、40分かけて室温になるまで暖めた。次いで水(50ml)を加え、混合物をジエチルエーテル(2×20ml)で抽出した。抽出物は水(4×50ml)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させると油状固体が残った。過剰な臭化ベンジルを、全体をジエチルエーテル(50ml)に溶解させることにより除去し、この溶液を40-60ガソリン(50ml)で希釈し、次いで真空下で徐々にジエチルエーテルを除去するとガソリン中に懸濁した黄色固体が残る。この固体を濾過し、多量の40-60ガソリンで洗浄して乾燥させ、黄色固体として1-ベンジル-5-ニトロインドール(2.4g, 51%)を得た。融点102-104℃ ; $^1H[^2H_6]$ -DMSO 8.53(1H, s, 4-H), 8.00(1H, d, J9, 6-H), 7.78(1H, s, 2-H), 7.68(1H, d, J9, 7-H), 7.36-7.20(5H, m, 2'-H, 3'-H, 4'-H, 5'-H, 6'-H), 6.81(1H, s, 3-H), 5.52(2H, s, CH₂)。

5-アミノ-1-ベンジル-1H-インドール

酢酸エチル(25ml)とメタノール(25ml)との混合物中の1-ベンジル-5-ニトロインドール(0.51g, 0.02mol)溶液を注意深く木炭(45mg)上で10%パラジウムに加えた。得られた懸濁液を水素雰囲気下、室温にて攪拌した。反応が完了した時点で(薄層クロマトグラフィーまたは水素取り込み量の算出により示される)、懸濁液をHarbolite(商標)パッドを通して濾過し、濾液を蒸発させて乾燥し、オフホワイトの固体として5-アミノ-1-ベンジルインドール(0.40g, 91%)を得た；融点66-68℃ ; $^1H[^2H_6]$ -DMSO 7.30-7.12(6H, m, 2-H, 2"-H, 3"-H, 4"-H, 5"-H, 6"-H), 7.08(1H, d, J8, 7-H), 6.70(1H, s, 4-H), 6.49(1H, d, J8, 6-H), 6.18(1H, s, 3-H), 5.28(2H, s, CH₂), 4.38(2H, br s, NH₂)。

2-ベンジル-5-ニトロ-1H-ベンズイミダゾール

5N塩酸水溶液(16ml)中の4-ニトロ-*o*-フェニレンジアミン(1.54g)とフェニル酢酸(2.04g)の混合物を窒素気流下で22時間、110℃に加熱した。混合物を室温まで冷却し、蓄積した黒色固体を濾過により回収した。次いでこの粗生成物残渣をシリカに吸着させ、クロマトグラフィーに付して紫色の発泡体として標題の化合物(0.84g)を得た； 1H CDCl₃ 9.70(1H, bs), 8.15(1H, d), 7.30(7H, m), 4.30(2H, s) ; $m/z(M+1)^+254$ 。

5-アミノ-2-ベンジル-1H-ベンズイミダゾール

標題の化合物を5-アミノ-1-ベンジル-1H-インドールに関して前記したものと同様の還元

法により、5-ニトロ-2-ベンジルベンズイミダゾールから製造した； $m/z(M+1)^+224$ 。また、公表されている方法も記載する(J. Het. Chem., 23, 1109-13, (1986))。

1-N-ベンジル-5-ニトロ-1H-インダゾールおよび2-N-ベンジル-5-ニトロ-1H-インダゾール

N,N-ジメチルホルムアミド(500ml)中の5-ニトロインダゾール(50g)、炭酸カリウム(46.6g、1.1当量)および臭化ベンジル(57.6g、1.1当量)の攪拌混合物を75℃で4時間加熱した。次いで反応物を冷却し、水(500ml)を徐々に加えて生成物を沈殿させ、これを濾去して水(50ml)で洗浄し、周囲温度で風乾した。このようにして得られた淡黄色固体の質量は72.3g(93%)であり、融点は95-97℃であった；HPLC(Partisil 5、ジクロロメタン、4ml/分、250nm)による異性体比(1-N-ベンジル：2-N-ベンジル)は63：37(RT-1N 3.4分、RT-2N 6.6分)であった。室温でアセトン(470ml)中の位置異性体混合物(100g)の濾過溶液に、緩やかに攪拌しながら水(156ml)を加え、混合物を1時間攪拌した。得られた黄色の結晶固体を濾去し、室温に周囲温度で風乾し、36.4g(34%)の物質を得た；融点124-126℃；HPLCによれば、異性体比(1-N-ベンジル：2-N-ベンジル)は96：4であった； $^1H(CDCl_3)$ 5.58(2H, s, CH_2) , 7.12-7.15(2H) & 7.22-7.29(3H)-(フェニル) , 7.33(1H, dt, $J=1Hz$ & 9Hz, H-7) , 8.15(1H, dd, $J=2Hz$ & 9Hz, H-6) , 8.19(1H, d, $J=1Hz$, H-3) , 8.67(1H, dd, $J=1Hz$ & 2Hz, H-4)。

FR5600、1968年1月8日公表の方法も記載しておく。

5-アミノ-1-N-ベンジル-1H-インダゾール

1-ベンジル-5-ニトロインダゾール(400g)をエタノール(5リットル)中に懸濁させ、気圧1バール、50-60℃で取り扱う5%炭素上白金触媒(20g)の存在下で水素化した。水素の取り込みが完了した時点で、反応槽の内容物を70℃に加熱し、熱いうちに排出および濾過して、濾液を4リットルまで濃縮すると、ある程度結晶化が起こった。次いで、水(4リットル)を攪拌しながら徐々に加え、混合物を5℃で一晩攪拌した。得られた結晶を濾去し、周囲温度で風乾して305g(86%)の物質を得た。融点150-152℃；HPLC(Supelcosil ABZ+, 0.05%トリフルオロ酢酸水溶液 / 0.05%トリフルオロ酢酸アセトニトリル溶液、1.5ml/分、220nm)では、対応する2-N-異性体は1%以下であった(RT-1N 6.03分、RT-2N 5.29分)； $^1H(CDCl_3)$ 3.3-3.8(2H, broad s, NH_2) , 5.47(2H, s, CH_2) , 6.74(1H, dd, $J=2Hz$ & 9Hz, H-6) , 6.87(1H, dd, $J=1Hz$ & 2Hz, H-4) , 7.06-7.11(3H) & 7.17-7.25(3H)-(フェニル & H-7) , 7.77(1H, d, $J=1Hz$, H-3)。

FR5600、1968年1月8日公表の方法もまた記載しておく。

1-ベンジル-3-メチル-5-ニトロ-1H-インダゾール

2-フルオロ-5-ニトロアセトフェノン(H. Sato et al, Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 5(3), 233-236, 1995)(0.24g)を、窒素気流下、還流しながらエタノール(20ml)中、トリエチルアミン(0.73ml)およびベンジルヒドラジン二塩酸塩(0.255g)で8日間処理した。混合物を冷却し、固体1-ベンジル-3-メチル-5-ニトロインダゾール(0.16g)を濾過により回収した； $m/z(M+1)^+268$

1-ベンジル-3-メチル-1H-インダゾール-5-イルアミン

THF(15ml)中、1-ベンジル-3-メチル-5-ニトロインダゾール(0.15g)を水素雰囲気下、室温で炭素上白金(0.05g, 5%)で処理した。水素の取り込みが完了した時点で、混合物を濾過し、真空下で濃縮して標題の化合物を得た； $m/z(M+1)^+268$

さらなるアミノ-インダゾール中間体

関連するニトロ-置換1H-インダゾールを、アセトンまたはアセトニトリルなどの適切な溶媒中で炭酸カリウムまたは水酸化ナトリウムなどの塩基で処理した。適切なアリールハロゲン化物またはヘテロアリールハロゲン化物を加え、反応混合物を室温にて一晩加熱・攪拌した。次いで真空下で濃縮し、シリカ上のクロマトグラフィーにより所望の1-置換ニトロ-1H-インダゾールを得た。水素化は前記の5-アミノ-1-ベンジル-1H-インダゾールの製法と類似した方法で行った。

このような方法で製造されたアミンとしては：

5-アミノ-1-ベンジル-1H-インダゾール； $m/z(M+1)^+224$

5-アミノ-1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール； $m/z(M+1)^+242$

5-アミノ-1-(3-フルオロベンジル)-1H-インダゾール ; $m/z(M+1)^+242$
 5-アミノ-1-(4-フルオロベンジル)-1H-インダゾール ; $m/z(M+1)^+242$
 5-アミノ-1-(2-ピリジルメチル)-1H-インダゾール ; $m/z(M+1)^+225$
 5-アミノ-1-(3-ピリジルメチル)-1H-インダゾール ; $m/z(M+1)^+225$
 5-アミノ-1-(4-ピリジルメチル)-1H-インダゾール ; $m/z(M+1)^+225$
 5-アミノ-1-(2,3-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール ; $m/z(M+1)^+260$
 5-アミノ-1-(3,5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール ; $m/z(M+1)^+260$

が挙げられる。

1-ベンゼンスルホニルインドール-5-イル-アミンは、公表されている方法に従い製造した (J. Org. Chem., 55, 1379-90, (1990))。

10

3-ベンゼンスルホニルインドール-6-イル-アミン

3-ベンゼンスルホニル-6-ニトロインドール(K. Wojciechowski and M Makosza, Tet. Lett., 25(42), p4793, 1984)を前記方法に類似した方法で水素化し、標題の化合物を得た ; $H[{}^2H_6]$ -DMSO 11.64(1H, s), 7.94(2H, m), 7.81(1H, s), 7.57(3H, m), 7.49(1H, d), 6.60(1H, dd), 6.55(1H, dd), 5.40(2H, s)。

4-クロロ-6-プロモキナゾリンおよび4-クロロ-6-ヨードキナゾリンはWO 96/09294の記載と同様に製造した。

(4-ベンジルオキシ-フェニル)-(6-プロモキナゾリン-4-イル)-アミン塩酸塩

4-クロロ-6-プロモキナゾリン(0.25g, 1.0mmol)と4-ベンジルオキシアニリン(0.25g, 1.3mmol)を、2-プロパノール(6ml)中で混合し、10分間還流下で加熱した(方法A)。この溶液を室温にて放冷し、真空下で2-プロパノールを除去した。得られた固体をアセトンを用いてトリチュレートし、黄色固体として生成物を得た(0.39g, 88%) ; $H[{}^2H_6]$ -DMSO 11.60(1H, b, NH), 9.21(1H, s, 5-H), 8.86(1H, s, 2-H), 8.20(1H, d, 7-H), 7.90(1H, d, 8-H), 7.65(2H, d, 2'-H, 6'-H), 7.50-7.25(5H, m, Ph-H), 7.10(2H, d, 3'-H, 5'-H), 5.15(2H, s, CH_2) ; m/z 405/407(M+)。

20

(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イル)-(6-プロモキナゾリン-4-イル)-アミン

(方法A)

6-プロモ-4-クロロキナゾリン(5.0g)をアセトニトリル(100ml)中の5-アミノ-1-ベンジル-1H-インダゾール(5.0g)と100 で反応させた。得られた沈殿物を、酢酸エチルおよび水中でトリエチルアミンにより処理し、黄色固体として標題の化合物を得た(7.37g) ; $H[{}^2H_6]$ -DMSO 9.93(1H, s), 8.82(1H, d), 8.52(1H, s), 8.19(1H, s), 8.09(1H, s), 7.92(1H, dd), 7.65(3H, m), 7.25(5H, m), 5.62(2H, s)。

30

(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イル)-(6-ヨードキナゾリン-4-イル)-アミン塩酸塩

4-クロロ-6-ヨードキナゾリン(5.8g)を、窒素気流下で還流しながらアセトニトリル(500ml)中の5-アミノ-1-ベンジル-1H-インダゾール(3.90g)で18時間処理した(方法A)。次いで冷却し、濾過して標題の化合物を得た(8.26g) ; $m/z(M+1)^+478$ 。

4-ニトロ-1,3-二安息香酸

4-ニトロ-m-キシレン(27.0g, 178.6mmol)を水(1.20リットル)に加え、加熱還流した。過マンガン酸カリウム(174g, 1101mmol)を6時間かけて少量ずつ加えた。反応物を放冷し、3日間静置した。次いで再加熱し、熱いうちに濾過した。濾液を冷却し(氷浴)、濃塩酸で酸性化した。2時間放置した後、得られたクリーム色の沈殿を濾過により回収して標題の化合物を得た(21.5g, 101.8mmol, 57%) ; $H[{}^2H_6]$ -DMSO 13.0(2H, br s), 8.33(1H, s), 8.36(1H, d), 8.27(1H, d)。

40

4-アミノ-1,3-二安息香酸

4-ニトロ-1,3-二安息香酸(21.5g, 101.8mmol)のエタノール(540ml)溶液を常圧下、パラジウム/炭素触媒(2.0g, 乾燥重量10%Pd/C, 50%水)を用いて水素により還元した。この混合物をDMFで希釈して生成物を溶解させ、HarboliteTMを通して濾過した。真空下で濾液を濃縮することにより白色固体を得、これを水で洗浄して真空下60 で乾燥させ、標題の化合物を得た(17.77g, 98.1mmol, 96%) ; $H[{}^2H_6]$ -DMSO 12.5(2H, br s), 8.35(1H, d), 7.73(1H, dd), 6.77(1H, d)。

50

6-(カルボキシ)-キナゾリン-4-オン

4-アミノ-1,3-二安息香酸(6.9g)を窒素気流下、180 でホルムアミド(14ml)で処理した。3.5時間後、この混合物を冷却し、アセトン(100ml)で希釈した。濾過により白色固体として標題の化合物(4g)を得た； ^1H NMR($^2\text{H}_6$)DMSO 8.74(1H, d), 8.35(1H, dd), 8.23(1H, s), 7.72(1H, d)。

6-(ヒドラジド)キナゾリン-4-オン

6-(カルボキシ)キナゾリン-4-オン(4.84g)を窒素気流下、室温にてTHF中の1,1'-カルボキシルジイミダゾール(8.28g)で処理した。8時間後、ヒドラジン水和物(1.6ml)を加え、攪拌をさらに16時間継続した。得られた固体を濾過し、THFで洗浄し、真空下で乾燥させて、クリーム色の固体として標題の化合物(4.66g)を得た； ^1H NMR($^2\text{H}_6$)DMSO 10.1(1H, bs), 8.60(1H, s), 8.70(1H, m), 7.70(1H, d), 7.02(1H, s)；m/z(M+1⁺)205。

6-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)キナゾリン-4-オン

トリエチルオルトアセテート(100ml)中の6-(ヒドラジド)キナゾリン-4-オン(3.00g)を窒素気流下で環流しながら5時間加熱した。冷却した混合物を濾過してクリーム色の固体として標題の化合物を得た； ^1H NMR($^2\text{H}_6$)DMSO 12.65(1H, bs), 8.71(1H, d), 8.45(1H, dd), 8.33(1H, s), 7.95(1H, s), 2.73(3H, s)；m/z(M+1⁺)229。

4-クロロ-6-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)キナゾリン

6-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)キナゾリン-4-オン(0.3g)を窒素気流下で還流しながら5時間、リンの酸塩化物で処理した。この混合物を真空下で濃縮し、残渣をトルエンとともに共沸させた。次いでこれを酢酸エチルで抽出し、5%炭酸水素ナトリウムおよび飽和塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、真空下で濃縮して黄色固体として標題の化合物(0.22g)を得た； ^1H NMR($^2\text{H}_6$)DMSO 12.65(1H, bs), 8.71(1H, d), 8.45(1H, dd), 8.33(1H, s), 7.95(1H, s), 2.73(3H, s)。

6-シアノキナゾリン-4-オン

1-メチル-2-ピロリドン(50ml)中の6-ヨードキナゾリン-4-オン(10g)を、窒素気流下206で16時間、シアン化銅(I)(4.28g)で処理した。得られた混合物を170 まで冷却し、メチル-2-ピロリドンを真空蒸留により除去した。水(30ml)中のシアン化カリウム(2.4g)および酢酸エチル(150ml)を冷却した残渣に加え、110 で1.5時間加熱を続けた。次いでこの混合物を熱いまま、酢酸エチルで十分に洗浄したセライトパッドおよびフィルターケーキを通して濾過した。次いで分離物を、真空下で乾燥、濃縮し、ベージュ色の固体として標題の化合物(2.29g)を得た； ^1H NMR($^2\text{H}_6$)DMSO 12.65(1H, bs), 8.53(1H, d), 8.28(1H, s), 8.19(1H, dd), 7.82(1H, d)；m/z(M-1⁺)171。

この化合物の製造のための別の合成方法を以下に示す。

6-(1,2,3,4-テトラゾール-5-イル)-キナゾリン-4-オン

ジメチルホルムアミド(5ml)中の6-シアノキナゾリン-4-オン(0.5g)を、塩化アンモニウム(0.33g)およびアジ化ナトリウム(0.38g)で処理し、窒素気流下で45分間、100 で加熱した。得られた混合物を冷却し、酢酸エチルで希釈し、濾過した。フィルターケーキをジメチルホルムアミドおよび酢酸エチルで洗浄し、クリーム色の固体として標題の化合物を得た(0.56g)； ^1H NMR($^2\text{H}_6$)DMSO 13.00(1H, bs), 8.70(1H, d), 8.40(1H, dd), 8.38(1H, bs), 8.05(1H, s), 7.68(1H, d)；m/z(M-1⁺)213。

6-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)キナゾリン-4-オン

6-(1,2,3,4-テトラゾール-5-イル)-キナゾリン-4-オン(3.31g)を窒素気流下で還流しながら1時間、無水酢酸(115ml)で処理した。無水物を真空下で除去し、残渣をシリカに吸着させ、クロマトグラフィーにより精製して白色固体として標題の化合物を得た(3.47g)。分析データは前記のものと一致した。

6-(5-トリフルオロメチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)キナゾリン-4-オン

6-(1,2,3,4-テトラゾール-5-イル)-キナゾリン-4-オン(1.0g)を50 、窒素気流下で5時間、無水トリフルオロ酢酸(50ml)で処理した。無水物を真空下で除去し、残渣をシリカに吸着させ、クロマトグラフィーにより精製して白色固体として標題の化合物を得た(0.79g)； ^1H NMR($^2\text{H}_6$)DMSO 12.63(1H, bs), 8.71(1H, d), 8.45(1H, dd), 8.27(1H, s), 7.90(1H, d)

); $m/z(M-1^+)$ 281.

4-クロロ-6-(5-トリフルオロメチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)キナゾリン

6-(5-トリフルオロメチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)キナゾリン-4-オン(0.79g)を窒素気流下、還流しながら2時間、リンの酸塩化物(18ml)およびトリエチルアミン(8ml)で処理した。この混合物を真空下で濃縮し、残渣をトルエンとともに共沸させた。次いでこれを酢酸エチルで抽出し、5%炭酸水素ナトリウムおよび飽和塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、真空下で濃縮してオレンジ色の固体として標題の化合物(0.76g)を得た; 1H NMR($CDCl_3$) 9.17(1H, s), 9.05(1H, d), 8.69(1H, dd), 8.30(1H, d)。

(4-ベンジルオキシ-フェニル)-(6-ヨードキナゾリン-4-イル)-アミン塩酸塩

4-クロロ-6-ヨードキナゾリン(8g)を、窒素気流下、還流しながら18時間、アセトニトリル(500ml)中の4-ベンジルオキシアニリン(5.5g)で処理した。次いで冷却し、濾過して標題の化合物を得た(13.13g); $m/z(M+1^+)$ 454。

(4-ベンジルオキシ-フェニル)-(6-シアノキナゾリン-4-イル)-アミン

窒素気流下、ジオキサン(10ml)中の4-ベンジルオキシ-フェニル)-(6-ヨードキナゾリン-4-イル)-アミン(1.2g)を、還流しながら23時間、シアン化トリブチルスズ(0.79g)および触媒量の1,4-ビス-(ジフェニルホスフィン)-ブタンパラジウム(II)クロリドおよびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウムで処理した。この混合物をシリカに吸着させ、クロマトグラフィーに付して標題の化合物を得た(0.65g); 1H NMR($[^2H_6]DMSO$) 10.01(1H, s), 9.14(1H, s), 8.63(1H, s), 8.15(1H, d), 7.87(1H, d), 7.73(2H, d), 7.45(5H, m), 7.10(2H, d), 5.13(2H, s); $m/z(M+1^+)$ 353。

(4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-キナゾリン-6-イル)-カルボン酸

一酸化炭素気流下、DMF中の(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イル)-(6-ヨードキナゾリン-4-イル)-アミン(0.48g)を、110 °Cで、ギ酸ナトリウム(0.1g)および触媒量のトリフェニルホスフィンおよびビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリドで処理した。この混合物を冷却し、5%水酸化ナトリウムを加え、酢酸エチルで抽出した。水層を2N塩酸で処理し、沈殿した固体を濾過、乾燥して標題の化合物を得た(0.07g); 1H NMR($[^2H_6]DMSO$) 13.35(1H, bs), 10.40(1H, s), 9.30(1H, s), 8.60(1H, s), 8.30(1H, d), 8.17(2H, d), 7.84(1H, d), 7.72(1H, s), 7.30(5H, m), 5.70(2H, s); $m/z(M+1^+)$ 396。

(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イル)-(6-ヒドラジドキナゾリン-4-イル)-アミン

無水THF(10ml)中の(4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-キナゾリン-6-イル)-カルボン酸(0.15g)およびカルボニルジイミダゾール(0.123g)を、20 °Cで3時間、窒素気流下で攪拌した。ヒドラジン水和物(0.04ml)を加え、混合物を20 °Cで18時間攪拌した。この混合物を真空下で濃縮し、固体として標題の化合物を得(0.28g)、これをさらに精製せずにそれに続く合成工程に使用した; 薄層クロマトグラフィー(シリカ, CH_2Cl_2 :EtOH:NH₃ 100:8:1) R_f 0.18; $m/z(M+1)^+$ 410。

(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イル)-(6-(メタンスルホニルエタノイルヒドラジド)-キナゾリン-4-イル)-アミン

メタンスルホニル酢酸(0.067g)とカルボニルジイミダゾール(0.119g)を窒素気流下、THF/DDMF混合液(10ml/1ml)中で3時間攪拌した。(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イル)-(6-ヒドラジドキナゾリン-4-イル)-アミン(0.10g)を加え、混合物を20 °Cで18時間攪拌した。この混合物をシリカに吸着させ、クロマトグラフィーに付して標題の化合物を得た(0.06g); $m/z(M+1)^+$ 530。

(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イル)-(6-シアノキナゾリン-4-イル)-アミン

窒素気流下、ジオキサン(30ml)中の(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イル)-(6-ヨードキナゾリン-4-イル)-アミン(3.58g)を、シアン化トリブチルスズ(2.51g)および触媒量の1,4-ビス-(ジフェニルホスフィン)-ブタンパラジウム(II)クロリドおよびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウムで還流しながら5日間処理した。この混合物をシリカに吸着させ、クロマトグラフィーに付して標題の化合物を得た(1.25g); 1H NMR($[^2H_6]DMSO$) 10.20(1H, s), 9.15(1H, s), 8.65(1H, s), 8.24(1H, s), 8.18(2H, m), 7.89(1H, s), 7.70(2H, m), 7.30(5H, m), 5.70(2H, s); $m/z(M+1^+)$ 377。

1-メチル-5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-イミダゾール

1-メチル-5-ホルミルイミダゾール(0.64g)を、エチレングリコール(0.3ml)、p-トルエン
スルホン酸一水和物(0.0015g)および粉末4Aモレキュラーシーブスで窒素気流下、還流し
ながら18時間処理した。次いで冷却、濾過の後、有機層を炭酸ナトリウム水溶液(2N)で洗
浄し、乾燥、濃縮して標題の化合物を得た； $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 7.43(1H, s), 7.12(1H, s), 5.91
(1H, s), 4.10(4H, m), 3.70(3H, s)。

5-シアノ-3-メチルチオ-2-オキソインドール

窒素雰囲気下、-78 に冷却した無水ジクロロメタン(30ml)中のエチル2-(メチルチオ)酢
酸(5.4ml, 5.63g, 42.0mmol)の溶液を攪拌しつつ、シリンジを通じて、塩化スルフリル(3
.4ml, 5.71g, 42.4mmol)を加えた。15分間攪拌した後、無水ジクロロメタン(50ml)中の4-
シアノアニリン(5.0g, 42.3mmol)および1,8-ビス(ジメチルアミノ)ナフタレン(9.0g, 42.
0mmol)溶液を、-78 の温度に維持しながら加えた。-78 で3時間、攪拌を継続し、次い
でトリエチルアミン(5.9ml, 4.28g, 42.3mmol)を-78 で加え、混合物を室温になるまで
暖めた。窒素雰囲気下で3日間、攪拌を継続した。次いで氷酢酸(5.0ml, 5.25g, 87.3ml)
を加え、混合物を1時間攪拌した。この反応混合物を8% NaHCO_3 水溶液(50ml)および水(2×1
00ml)で洗浄、乾燥し(Na_2CO_3)、真空下で濃縮した。1:2酢酸エチル/i-ヘキサンにより
溶出させるシリカゲルクロマトグラフィーにより、黄色固体として5-シアノ-3-メチルチ
オ-2-オキソインドールを得た(2.8g, 13.7mmol, 32%)； $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 8.95(1H, br, s), 7.6
7(1H, s), 7.60(1H, d), 7.01(1H, d), 4.30(1H, s), 2.08(3H, s)。

2-アミノ-5-シアノ安息香酸

メタノール：水の9:1混合液中の5-シアノ-3-メチルチオ-2-オキソインドール(18.0g, 88
.1mmol)および水酸化カリウム(5.9g, 105.2mmol)の溶液を、攪拌しつつ室温にて5時間
曝気した。さらに水酸化カリウム(5.9g, 105.2mmol)を加え、曝気を一晩継続した。メタ
ノールを真空下で除去し、残渣を注意深く2Nの塩酸水溶液で酸性化した。得られた沈殿を
濾過により回収し、酢酸エチルを用いてトリチュレートして淡褐色の固体として2-アミノ
-5-シアノ安息香酸を得た(4.8g, 29.6mmol, 34%)； $^1\text{H NMR}$ ($^2\text{H}_6$]DMSO) 8.02(1H, d), 7.55(1H
, dd), 7.50(2H, br, s), 6.86(1H, d)。

6-シアノ-キナゾリノン

ホルムアミド(10ml)中の2-アミノ-5-シアノ安息香酸(2.0g, 12.3mmol)溶液を攪拌しつつ7
時間、190 で加熱した。この暗色溶液を放冷し、水(50ml)に注ぎ入れた。得られた沈殿
を濾過により回収し、真空下60 にて乾燥させ、6-シアノキナゾリノンを得た(0.93g,
5.43mmol, 44%)； $^1\text{H NMR}$ ($^2\text{H}_6$]DMSO) 12.65(1H, s), 8.50(1H, s), 8.28(1H, s), 8.18(1H, dd
) , 7.81(1H, d)。

(4-ベンジルオキシ-フェニル)-(6-(トリメチルシリルエチニル)キナゾリン-4-イル)-アミ
ン

(4-ベンジルオキシ-フェニル)-(6-ヨードキナゾリン-4-イル)-アミン塩酸塩(1.0g, 2.04m
mol)を、窒素雰囲気下、アセトニトリル(15ml)中、室温で一晩、トリメチルシリルアセチ
レン(8.0ml, 5.56g, 5.66mmol)、トリエチルアミン(5.0ml, 3.63g, 3.58mmol)、ビス(ト
リフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(0.10g, 0.14mmol)およびヨウ化銅(I)(0.
10g, 0.53mmol)と反応させた。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製(50% i-ヘキサ
ン/EtOAcで溶出)により、オフホワイトの固体として標題の化合物を得た(0.70g, 1.65mm
ol, 81%)。

(4-ベンジルオキシ-フェニル)-(6-エチニルキナゾリン-4-イル)-アミン

(4-ベンジルオキシ-フェニル)-(6-(トリメチルシリルエチニル)キナゾリン-4-イル)-アミ
ン(0.65g, 1.53mmol)を、室温で20分間、テトラヒドロフラン中のフッ化テトラブチルア
ンモニウム(1.0M, 5.0ml, 5.0mmol)と反応させた。溶媒を真空下で除去し、残渣としての
オイルを水(20ml)と酢酸エチル(20ml)間に分配した。分離後、水層をさらに酢酸エチル(2
 $\times 20$ ml)で抽出した。合した有機溶液を乾燥し(Na_2SO_4)、真空下で濃縮してオフホワイト
の固体として標題の化合物を得た(0.43g, 1.22mmol, 80%)。

N-メチル-N-(2-メチルスルホニルエチル)アミン塩酸塩

10

20

30

40

50

メチルビニルスルホン(2.1g, 19.78mmol)とメチルアミン(33% IMS溶液, 40ml, 過剰)を混合し、窒素雰囲気下で環流しながら6時間加熱した。室温で一晩放置した後、この混合物を真空下で濃縮して黄色オイルを得、これをエーテル性塩酸で処理し、粘着性固体を得た。無水エタノールを用いてトリチュレートし、濾過により回収し、真空下60℃で乾燥し、白色固体としての標題の化合物を得た(1.01g, 15.82mmol, 29%); ^1H NMR($^2\text{H}_6$]DMSO) 9.27(2H, br, s), 3.59(2H, dd), 3.31(2H, dd), 3.12(3H, s), 2.57(3H, s)。

N-[2-(メチルスルホンアミド)エチル]アセトアミド

N-アセチルエチレンジアミン(10.2g, 100mmol)およびトリエチルアミン(15ml, 10.9g, 108mmol)をジクロロメタン(300ml)中に溶解し、この溶液を0℃まで冷却した。メタンスルホニルクロリド(8ml, 11.8g, 103mmol)をジクロロメタン(10ml)中に溶解して滴加し、0℃で3時間攪拌を続けた。ジクロロメタンを真空下で除去し、残渣をエーテルとアセトンの混合液中に懸濁させ、濾過により不溶性物質を除去した。この濾液を真空下で濃縮し、淡褐色のガムとして標題の化合物を得た(14.5g, 88.3mmol, 88%); ^1H NMR($^2\text{H}_6$]DMSO) 7.93(1H, br, t), 7.05(1H, t), 3.11(2H, t), 2.97(2H, t), 2.89(3H, s), 2.09(3H, s)。

2-(メチルスルホンアミド)エチルアミン塩酸塩

N-[2-(メチルスルホンアミド)エチル]アセトアミド(14.5g, 88.3mmol)と濃塩酸(100ml)を水(100ml)中に溶解し、計3時間、加熱還流した。冷却後、真空下で水を除去し、残渣を結晶化が起こるまで室温で数日間放置した。エタノールとエーテルの混合液を用いてトリチュレートし、白色固体として標題の化合物を得、これを真空下60℃で乾燥させた(7.5g, 42.9mmol, 49%); ^1H NMR($^2\text{H}_6$]DMSO) 8.22(2H, br, s), 7.42(1H, t), 3.23(2H, q), 2.87(3H, s), 2.85-2.95(2H, m)。

2-フタルアミドエチルスルホンアミド

0℃まで冷却した濃アンモニア水溶液(0.880Mol, 120ml)に、2-塩化フタルアミドエチルスルホン(J . Am . Chem , Soc . , 69 , 1393-1401 , (1947)の記載と同様に製造)(10.0g, 36.5mmol)を加えた。混合物を0℃で30分間攪拌し、次いで室温で2時間攪拌した。真空下で濃縮し、次いで水を用いてトリチュレートして白色固体として2-フタルアミドエチルスルホンアミドを得た(3.70g, 14.6mmol, 40%); ^1H NMR($^2\text{H}_6$]DMSO) 7.80-7.92(4H, m), 7.03(2H, br s), 3.96(2H, dd), 3.30-3.38(2H, m, 水により不明瞭)。

2-アミノエチルスルホンアミド塩酸塩

2-フタルアミドエチルスルホンアミド(3.68g, 14.5mmol)をエタノール(50ml)に懸濁させ、ヒドラジン水和物(0.70g, 71.5mmol)を加えた。この混合物を4時間加熱還流した。混合物を真空下で濃縮し、水で希釈して2N塩酸でpH1にまで酸性化し、濾過した。濾液を真空下で濃縮して白色固体を得た。2N塩酸でさらに処理し、次いで、エタノールとアセトンの混合液を用いてトリチュレートし、白色固体として標題の化合物を得た(1.0g, 6.23mmol, 43%); ^1H NMR($^2\text{H}_6$]D₂O) 3.60-3.69(2H, m), 3.50-3.58(2H, m)。

(3-メチル-3-オキシタン)メチル2-フロエート

2-フロ酸(9.0g, 80.3mmol)を、ジクロロメタン(250ml)中の3-メチル-3-オキシタンメタノール(16.5g, 161.6mmol)、1,3-ジクロロヘキシルカルボジイミド(25.0g, 121.1mmol)およびDMAP(0.50g, 4.1mmol)溶液に加え、この混合物を窒素雰囲気下で一晩攪拌した。この混合物を濾過し、濾液を真空下で濃縮してオイルを得た。エタノール/水からの結晶化により得られた白色固体を濾過により回収し、NMRにより2-フロ酸であることを確認した。濾液を真空下で濃縮してエタノールを除去し、得られた水溶液をジクロロメタン(×2)で抽出した。この溶液を乾燥させ(MgSO₄)、濃縮して無色のオイルとして標題の化合物を得た(11.8g, 60.1mmol, 75%); ^1H NMR($^2\text{H}_6$]DMSO) 8.00(1H, s), 7.34(1H, d), 7.71(1H, dd), 4.44(2H, d), 4.35(2H, s), 4.28(2H, d), 1.31(3H, s)。

2-(4-メチル-2,6,7-トリオキサ二環式[2,2,2]オクト-1-イル)フラン

(3-メチル-3-オキシタン)-メチル-2-フロエート(11.8g, 60.1mmol)をジクロロメタン(250ml)に溶解し、この溶液を0℃に冷却した。ボロントリフルオリドエーテレート(10滴)を加え、この混合物を室温にて攪拌し、次いで2ヶ月間放置した。トリエチルアミン(0.5ml, 0.36g, 3.6mmol)を加え、混合物を濃縮して粘着性の白色固体を得た。エーテル/アセトン

を用いてトリチュレートし、白色固体として標題の化合物を得た(2.2g, 11.2mmol, 19%) ; ^1H [$^2\text{H}_6$]DMSO 8.00(1H, s), 7.34(1H, d), 7.71(1H, dd), 4.44(2H, d), 4.35(2H, s), 4.28(2H, d), 1.31(3H, s)。

5-(4-メチル-2,6,7-トリオキサ二環式[2.2.2]オクト-1-イル)-2-[トリ(n-ブチル)スタニル]フラン

2-(4-メチル-2,6,7-トリオキサ二環式[2.2.2]オクト-1-イル)フラン(2.0g, 10.2mmol)をTHF(20ml)に溶解し、この溶液を-78℃に冷却した。n-BuLi(1.6Mヘキサン溶液, 7.7ml, 12.32mmol)を加え-78℃で30分間攪拌し、0℃になるまで20分間暖め、次いで-78℃まで再び冷却した。塩化トリブチルスズ(3.5ml, 4.68g, 14.4mmol)を加え、-78℃で15分間攪拌を継続した。この混合物を室温まで徐々に暖め、3日間攪拌を続けた。水の添加により反応を停止させ、酢酸エチルで抽出した。この溶液を水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、真空下で濃縮して黄色オイルとして標題の化合物を得た(4.7g, 9.7mmol, 95%) ; ^1H [$^2\text{H}_6$]DMSO 6.52(1H, d), 6.38(1H, d), 3.96(6H, s), 0.77-1.63(30H, m)。

(4-ベンジルオキシ-フェニル)-(6-[5-(4-メチル-2,6,7-トリオキサ二環式[2.2.2]オクト-1-イル)フラン-2-イル]キナゾリニル)-アミン

方法Bに従い、(4-ベンジルオキシ-フェニル)-(6-ヨードキナゾリン-4-イル)-アミン(0.925g, 2.04mmol)、5-(4-メチル-2,6,7-トリオキサ二環式[2.2.2]オクト-1-イル)-2-[トリ(n-ブチル)スタニル]フラン(2.00g, 4.1mmol)およびビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(触媒)を無水ジオキサン(25ml)中で反応させた。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、100% EtOAcにより溶出させて黄色固体として標題の化合物を得た(0.700g, 1.34mmol, 66%) ; ^1H [$^2\text{H}_6$]DMSO 10.0(1H, s), 8.75(1H, s), 8.48(1H, s), 8.12(1H, d), 7.79(1H, d), 7.66(2H, d), 7.30-7.52(5H, m), 7.03-7.12(3H, m), 6.64(1H, d), 5.14(2H, s), 4.06(6H, s), 0.85(3H, s)。

(4-(4-ベンジルオキシアニリノ)キナゾリン-6-イル)-(N-ヒドロキシカルボキシミドアミド

水酸化ナトリウム(0.62g, 15.5mmol)と塩酸ヒドロキシルアミン(1.03g, 14.8mmol)を(4-ベンジルオキシ-フェニル)-(6-シアノキナゾリン-4-イル)-アミン(0.472g, 1.34mmol)のエタノール(30ml)溶液に加え、得られた混合物を一晩加熱還流した。冷却後、混合物を真空下で濃縮した。残渣を水で十分に洗浄し、次いで少量のエーテルで洗浄し、真空下で乾燥させて標題のアミドキシムを得た(0.452g, 1.18mmol, 88%) ; ^1H [$^2\text{H}_6$]DMSO 9.88(1H, s), 9.73(1H, s), 8.72(1H, s), 8.52(1H, s), 8.13(1H, d), 7.67-7.78(3H, m), 7.31-7.52(5H, m), 7.07(2H, d), 6.65(2H, s), 5.14(2H, s) ; m/z(M+1⁺)386。

(4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イル)キナゾリン-6-イル)-(N-ヒドロキシカルボキシイミドアミド

水酸化ナトリウム(0.563g, 14.1mmol)と塩酸ヒドロキシルアミン(0.931g, 13.4mmol)を(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イル)-(6-シアノキナゾリン-4-イル)アミン(0.504g, 1.34mmol)のエタノール(40ml)溶液に加え、得られた混合物を還流一晩、加熱還流した。冷却後、この混合物を真空下で濃縮した。残渣を十分に水で洗浄し、次いで少量のエーテルで洗浄し、真空下で乾燥させ標題のアミドキシムを得た(0.452g, 1.10mmol, 82%) ; ^1H [$^2\text{H}_6$]DMSO 9.87(2H, m), 8.76(1H, s), 8.54(1H, s), 8.23(1H, s), 8.10-8.18(2H, m), 7.65-7.80(3H, m), 7.18-7.38(5H, m), 5.96(2H, s), 5.68(2H, s) ; m/z(M+1⁺)410。

N-(2-メチルチオエチル)-トリフルオロアセトアミド

無水トリフルオロ酢酸(17ml, 25.28g, 120.6mmol)を2-メチルチオエチルアミン(10.0g, 109.7mmol)とトリエチルアミン(16.8ml, 12.2g, 120.5mmol)の無水ジクロロメタン(50ml)溶液に滴加し、氷浴を用いて0℃に冷却した。添加が完了時、反応物を窒素雰囲気下、室温で18時間攪拌した。水(200ml)を加え、層を分離させ、水層をさらにジクロロメタン(100ml)で抽出した。合したジクロロメタン溶液を乾燥させ(MgSO₄)、真空下で濃縮して黄色オイルとして標題の化合物を得た(19.0g, 109.7mmol, 100%) ; ^1H CDCl₃ 6.8(1H, br s), 3.59(2H, q), 2.72(2H, t), 2.13(3H, s)。

N-(2-メチルスルホニルエチル)-トリフルオロアトアミド

10

20

30

40

50

N-(2-メチルチオエチル)-トリフルオロアセトアミド(19.0g, 109.7mmol)のメタノール(200ml)溶液を氷浴用いて0℃に冷却した。Oxone™(2KHSO₅・KHSO₄・K₂SO₄)(74.19g, 120.67mmol)の懸濁水溶液(100ml)を少量づつ10分間かけて加え、この反応物を室温で24時間攪拌した。メタノールを真空下で除去し、水(600ml)を加え、この混合物をジクロロメタン(3×300ml)で抽出した。合した抽出物を乾燥させ(MgSO₄)、真空下で濃縮して白色固体として標題の化合物を得た(12.42g, 56.7mmol, 52%) ; ¹H NMR(CDCl₃) 7.33(1H, br s), 3.93(2H, q), 3.31(2H, t), 3.02(3H, s)。

N-(エトキシカルボニルメチル)-N-(2-メチルスルホニルエチル)-トリフルオロアセトアミド

水素化ナトリウム(鉍物油中に60%分散, 0.190g, 4.75mmol)を、N-(2-メチルスルホニルエチル)トリフルオロアセトアミド(0.986g, 4.50mmol)の無水DMF(10ml)溶液に加え、この混合物を窒素雰囲気下で30分間攪拌した。エチルプロモアセテート(0.55ml, 0.828g, 4.96mmol)を加え、混合物を室温で一晩攪拌した。この混合物を氷水に注ぎ入れ、酢酸エチルで抽出した。この溶液を水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、真空下で濃縮して白色固体として標題の化合物を得た(1.239g, 4.03mmol, 90%) ; ¹H NMR(CDCl₃) 4.17(4H, m), 3.91(2H, t), 3.46(2H, t), 2.98(3H, s), 1.30(3H, t)。

メチル2-(4-ピペリドン-1-イル)酢酸塩

メチルプロモアセテート(13.6ml, 21.98g, 144mmol)のアセトニトリル(20ml)溶液を4-塩酸ピペリドン-水和物(20g, 130mmol)と炭酸カリウム(36g, 260mmol)のアセトニトリル(100ml)溶液に加えた。この混合物を窒素雰囲気下、還流しながら18時間加熱した。溶媒を真空下で除去し、残渣をEtOAcと水の間で分配し、水層をさらにEtOAcで抽出した。この有機溶液を塩水で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、真空下で濃縮して黄色オイルとしてメチル2-(4-ピペリドン-1-イル)酢酸塩を得た(14.29g, 83.5mmol, 64%) ; 薄層クロマトグラフィー(SiO₂, 1 : 1 EtOAc / ヘキサン, R_f=0.23)。

1-(N,N-ジメチルアミノプロピル)-イミダゾール

イミダゾール(10.9g)を、室温にて30分間、アセトニトリル(80ml)中の水酸化ナトリウム(10.9g)で処理した。硫化水素テトラ-N-ブチルアンモニウム(2.16g)を加え、3-N,N-ジメチルアミノプロピルクロリド塩酸塩(27.19g)を加えた。還流24時間後、冷却した混合物を濃縮、濾過し、真空下で濃縮した。シリカ上のクロマトグラフィーにより赤色オイルとして標題の化合物を得た(19.82g) ; ¹H NMR(CDCl₃) 7.48(1H, s), 7.04(1H, s), 6.91(1H, s), 4.01(2H, t), 2.11(6H, s), 2.10(2H, t), 1.91(2H, m)。

1-(N,N-ジメチルアミノプロピル)-5-トリ-n-ブチルスタンニルイミダゾール

1-(N,N-ジメチルアミノプロピル)-イミダゾール(3g)を、窒素気流下-20℃で、n-ヘキサン(25ml)中のTMEDA(7ml)とn-ブチルリチウム(29.4ml, 1.6M)の混合物に加えた。-20℃で30分間、次いで、20℃で30分間の後、混合物を-20℃に再び冷却し、トリ-n-ブチルスタンニルクロリド(13.05ml)を滴加した。この混合物を20℃まで暖めて、20時間攪拌した。混合物を酢酸エチルと水との間で分配し、水層を酢酸エチルで抽出し、合し、有機抽出物を乾燥させ、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーにより精製して標題の化合物を得た(2.10g) ; ¹H NMR(CDCl₃) 7.70(1H, s), 7.01(1H, s), 3.98(2H, t), 2.20(6H, s), 2.20(2H, t), 1.90(2H, m), 1.55(6H, m), 1.37(12H, m), 0.92(9H, m)。

1-(N,N-ジメチルアミノプロピル)-2-トリ-n-ブチルスタンニルイミダゾール

-78℃のTHF(20ml)中の1-(N,N-ジメチルアミノプロピル)-イミダゾール(2g)を、窒素気流下でnBuLi(8.6ml, 1.6M)で処理した。-78℃にて30分後、トリ-n-ブチルスタンニルクロリドを加え、この混合物を20℃まで暖めた。混合物を真空下で濃縮し、n-ヘキサンで抽出し、濾過した。濾液を真空下で濃縮し、黄色オイルとして標題の化合物を得た(4.33g) ; ¹H NMR(CDCl₃) 7.28(1H, s), 7.09(1H, s), 3.97(2H, t), 2.25(2H, t), 2.20(6H, s), 1.90(2H, m), 1.55(6H, m), 1.34(12H, m), 0.92(9H, m)。

(4-ヒドロキシ-キナゾリン-7-イル)-カルボン酸

3-アミノ-1,4-二安息香酸(8.6g)をホルムアミド(30ml)中で、180℃で2時間加熱した。この混合物を放冷し、濾過し、アセトンで洗浄して標題の化合物を得た(9.1g) ; R.T.(LC),

3.33分。

4-ヒドロキシキナゾリン-7-ヒドラジド

無水THF(20ml)中の(4-ヒドロキシ-キナゾリン-7-イル)-カルボン酸(0.5g)を、窒素気流下、室温で6時間、カルボニルジイミダゾール(0.85g)で処理した。ヒドラジン水和物に加え、攪拌を18時間継続した。混合物を濾過して標題の化合物を得た(0.41g) ; $m/z(M+1^+)$ 205。

7-(5-メチル-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)キナゾリン-4-オン

4-ヒドロキシキナゾリン-7-ヒドラジド(0.41g)を窒素気流下で還流しながら24時間、トリエチルオルトアセテート(10ml)で処理した。混合物を冷却し、濾過し、クロマトグラフィーにより精製して標題の化合物を得た(0.09g) ; $m/z(M+1^+)$ 229。

4-クロロ-7-(5-メチル-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)キナゾリン

7-(5-メチル-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)キナゾリン-4-オン(0.09g)を、窒素気流下、還流しながら2時間、リンの酸塩化物(5ml)で処理した。この混合物を冷却し、蒸発させ、飽和炭酸ナトリウム水溶液と酢酸エチルとの間で分配した。有機相を乾燥させ、真空下で濃縮して標題の化合物を得、これをそれに続く合成工程で粗生成物として用いた。

7-ヨードキナゾリン-4-オン

7-アミノ-キナゾリン-4-オン(R. Dempsy and E. Skito, Biochemistry, 30, 1991, 8480)(1.61g)を6N塩酸(20ml)に懸濁させ、氷浴で冷却した。亜硝酸ナトリウム(0.75g)水溶液(10ml)を15分間かけて滴下した。さらに10分後、ヨウ化カリウム(1.66g)水溶液(5ml)を滴加した。この混合物を20℃まで暖め、3時間後に酢酸エチルとチオ硫酸ナトリウムとの間で分配した。有機相を乾燥させ、真空下で濃縮して標題の化合物を得た(0.485g) ; $m/z(M+1^+)$ 271。

4-クロロ-7-ヨードキナゾリン

7-ヨードキナゾリン-4-オン(0.46g)を、窒素気流下で還流しながら2時間、リンの酸塩化物(5ml)で処理した。この混合物を冷却し、蒸発させ、飽和炭酸ナトリウム水溶液と酢酸エチルとの間で分配した。有機相を乾燥させ、真空中で濃縮して標題の化合物を得た(0.43g) ; $m/z(M+1^+)$ 291。

(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イル)-(7-ヨードキナゾリン-4-イル)-アミン塩酸塩

4-クロロ-7-ヨードキナゾリン(0.42g)を、窒素気流下で還流しながら18時間、アセトニトリル(20ml)中の1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミン(0.323g)で処理した(方法A)。この混合物を冷却し、濾過して、標題の化合物を得た(0.57g) ; $m/z(M+1^+)$ 478。

実施例

実施例1

(4-ベンジロキシ-フェニル)-(6-フラン-2-イル-キナゾリン-4-イル)-アミン(方法B)

(4-ベンジロキシ-フェニル)-(6-ブromo-キナゾリン-4-イル)-アミン(300mg, 0.74mmol)、2-(トリブチルスタンニル)フラン(290mg, 0.81mmol)およびビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(触媒)をジオキサン(3.5ml)に溶解し、窒素気流下、還流しながら2時間加熱した。冷却した反応混合物をシリカに吸着させ、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、1:1酢酸エチル/イソヘキサンで溶出)により精製して、淡黄色固体とし標題の生成物(290mg, 79%)を得た ; $^1H[2H_6]$ -DMSO 9.94(1H, b, NH), 8.85(1H, s, 5-H), 8.53(1H, s, 2-H), 8.21(1H, d, 7-H), 7.90(1H, d, フラン-H), 7.81(1H, d, 8-H), 7.72(2H, d, 2'-H, 6'-H), 7.57-7.33(5H, m, 5 x Ph-H), 7.16(1H, d, フラン-H), 7.10(2H, d, 3'-H, 5'-H), 6.72(1H, dd, フラン-4H), 5.17(2H, s, CH_2) ; m/z 394 ($M+1$)⁺。

実施例2

(4-ベンジロキシ-フェニル)-(6-(チオフェン-2-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン(方法B)

(4-ベンジロキシ-フェニル)-(6-ブromoキナゾリン-4-イル)-アミン(200mg, 0.49mmol)、2-(トリブチルスタンニル)チオフェン(200mg, 0.53mmol)およびビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(触媒)をジオキサン(3ml)に溶解し、窒素通気、還流下で4

10

20

30

40

50

時間加熱した。冷却した反応混合物をシリカに吸着させ、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、酢酸エチル/イソヘキサン勾配で溶出)により精製した。得られた固体をイソヘキサン/酢酸エチルを用いてトリチュレートし、淡黄色固体として生成物(120 mg, 60%)を得た; ^1H [$^2\text{H}_6$]-DMSO 9.88(1H, b, NH), 8.76(1H, s, 5-H), 8.49(1H, s, 2-H), 8.12(1H, d, 7-H), 7.82-7.60(5H, m, チオフェン-3-H, チオフェン-5-H, 8-H, 2'-H, 6'-H), 7.52-7.30(5H, m, 5 x Ph-H), 7.23(1H, t, チオフェン-4H), 7.18(2H, d, 3'-H, 5'-H), 5.11(2H, s, CH_2); m/z 410(M+1)⁺。

実施例3

(4-ベンジルオキシ-フェニル)-(6-(ピリジン-2-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン(方法B)

(4-ベンジルオキシ-フェニル)-(6-ブロモキナゾリン-4-イル)-アミン(200mg, 0.49mmol)、2-(トリブチルスタンニル)ピリジン(200mg, 0.53mmol)およびビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(触媒)をジオキサン(3ml)に溶解し、窒素気流下で9時間、加熱還流した。冷却した反応混合物をシリカに吸着させ、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、酢酸エチル/イソヘキサン勾配で溶出)により精製した。得られた固体をイソヘキサン/酢酸エチルを用いてトリチュレートし、淡黄色の固体として生成物(110mg, 56%)を得た; ^1H [$^2\text{H}_6$]-DMSO 9.99(1H, b, NH), 9.18(1H, s, 5-H), 8.76(1H, d, ピリジン-H), 8.60(1H, d, 7-H), 8.54(1H, s, 2-H), 8.23(1H, d, ピリジン-H), 8.00(1H, t, ピリジン-H), 7.87(1H, d, 8-H), 7.70(2H, d, 2'-H, 6'-H), 7.53-7.31(6H, m, 5 x Ph-H, ピリジン-H), 7.09(2H, d, 3'-H, 5'-H), 5.14(2H, s, CH_2); m/z 405(M+1)⁺。

実施例4

(4-ベンジルオキシ-フェニル)-(6-(ピリミジン-2-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン

(4-ベンジルオキシ-フェニル)-(6-ブロモキナゾリン-4-イル)-アミン(200mg, 0.49mmol)、2-(トリブチルスタンニル)ピリミジン(200mg, 0.54mmol)およびビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(触媒)をジオキサン(3ml)に溶解し、窒素気流下で27時間、加熱還流した(方法B)。溶媒を真空下で冷却した反応物から除去し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、酢酸エチル/イソヘキサン勾配)により精製した。得られた油状固体をイソヘキサン/酢酸エチルを用いてトリチュレートし、淡黄色の固体として生成物(80mg, 40%)を得た; ^1H [$^2\text{H}_6$]-DMSO 10.30(1H, b, NH), 9.61(1H, s, 5-H), 9.07(2H, d, ピリミジン4-H, ピリミジン6-H), 8.86(1H, d, 7-H), 8.51(1H, s, 2-H), 7.93(1H, d, 8-H), 7.78(2H, d, 2'-H, 6'-H), 7.65-7.36(6H, m, 5 x Ph-H, ピリミジン5-H), 7.11(2H, d, 3'-H, 5'-H), 5.18(2H, s, CH_2); m/z 406(M+1)⁺。

実施例5

(4-ベンジルオキシ-フェニル)-(6-(5-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-フラン-2-イル)-キナゾリン-4-イル)アミン(方法B)

(4-ベンジルオキシ-フェニル)-(6-ブロモキナゾリン-4-イル)-アミン(1.5g, 3.7mmol)、5-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-2-(トリブチルスタンニル)-フラン(1.9g, 4.42mmol)およびビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(触媒)をジオキサン(30ml)に溶解し、窒素気流下で6時間、加熱還流した。溶媒を真空下で冷却した反応物から除去し、残存した油をイソヘキサン/酢酸エチルを用いてトリチュレートし、淡黄色の固体として生成物(1.07g, 62%)を得た; ^1H [$^2\text{H}_6$]-DMSO 9.96(1H, b, NH), 8.80(1H, s, 5-H), 8.51(1H, s, 2-H), 8.18(1H, d, 7-H), 7.80(1H, d, 8-H), 7.70(2H, d, 2'-H, 6'-H), 7.58-7.30(5H, m, 5 x Ph-H), 7.10(3H, m, 3'-H, 5-H, フラン3-H), 6.78(1H, d, フラン4-H), 6.12(1H, s, CHO_2), 5.18(2H, s, PhCH_2), 4.22-3.94(4H, m, 2 x CH_2); m/z 466(M+1)⁺。

実施例6

(4-ベンジルオキシ-フェニル)-(6-(3-メチル-3H-イミダゾール-4-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン

方法Bに従い、(4-ベンジルオキシ-フェニル)-(6-ブロモキナゾリン-4-イル)-アミン(1.0g

10

20

30

40

50

, 2.46mmol), 1-メチル-5-(トリブチルスタンニル)イミダゾール(Gaare, K., et al. Acta Chem. Scand. (1993), 47(1), 57-62に従い製造)(1.25g, 3.37mmol)およびビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(触媒量)をジオキサン(50ml)中で3時間反応させた。溶媒を真空下で除去し、固体をイヘキサンで洗浄した。得られた暗色の固体をIMSに懸濁させ、未溶解物質を濾過により除去した。得られた濾液を真空下で濃縮し、淡いベージュ色の固体(0.90g, 2.21mmol, 90%)として生成物を得た; $H[{}^2H_6]$ -DMSO 9.69(1H, b, NH), 8.60(1H, s, 5-H), 8.55(1H, s, 2-H), 8.00(1H, d, 7-H), 7.83(2H, m, 8-H, イミダゾール-H), 7.69(2H, d, 2'-H, 6'-H), 7.52-7.33(5H, m, 5 x Ph-H), 7.22(1H, s, イミダゾール-H), 7.09(2H, d, 3'-H, 5'-H), 5.14(2H, s, CH_2), 3.80(3H, s, CH_3); m/z 408(M+1)⁺。

10

実施例7

(4-ベンジルオキシ-フェニル)-(6-(2,3-ジヒドロフラン-5-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン

(4-ベンジルオキシ-フェニル)-(6-ブロモキナゾリン-4-イル)-アミン(200mg, 0.49mmol), 5-(トリブチルスタンニル)-2,3-ジヒドロフラン(250mg, 0.70mmol)およびビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(触媒)をジオキサン(10ml)に溶解し、窒素気流下で2時間、加熱還流した(方法B)。溶媒を真空下で冷却した反応物から除去し、残渣を1:1のイソヘキサン/酢酸エチルに懸濁させ、濾過した。溶媒を真空下で濾液から除去し、黄色の固体として生成物(140mg, 72%)を得た; $H[{}^2H_6]$ -DMSO 9.88(1H, b, NH), 8.62(1H, s, 5-H), 8.50(1H, s, 2-H), 8.05(1H, d, 7-H), 7.67(3H, m, 8-H, 2'-H, 6'-H), 7.55-7.29(5H, m, 5 x Ph-H), 7.03(2H, m, 3'-H, 5'-H), 5.81(1H, s, 3''-H), 5.12(2H, s, $PhCH_2$), 4.52(2H, t, 5''-H₂), 2.88(2H, t, 4''-H₂); m/z 396(M+1)⁺。

20

実施例8

(4-ベンジルオキシ-フェニル)-(6-(3-メチル-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン(方法B)

(4-ベンジルオキシ-フェニル)-(6-ブロモキナゾリン-4-イル)-アミン(250mg, 0.62mmol), 1-メチル-5-(トリブチルスタンニル)-1,2,3-トリアゾール(300mg, 0.81mmol)およびビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(触媒)をジオキサン(10ml)に溶解し、窒素気流下で48時間、加熱還流した。溶媒を真空下で冷却した反応物から除去し、残渣をイソヘキサンを用いてトリチュレートした。得られた物質を酢酸エチルに溶解し、濾過し、濾液を蒸発させて乾燥させた。酢酸エチル/イソヘキサンを用いたトリチュレーションにより、ベージュ色の固体として生成物(115mg, 45%)を得た; $H[{}^2H_6]$ -DMSO 9.90(1H, b, NH), 8.76(1H, s, 5-H), 8.61(1H, s, 2-H), 8.10(2H, m, 7-H, トリアゾール-H), 7.92(1H, d, 8-H), 7.70(2H, d, 2'-H, 6'-H), 7.58-7.38(5H, m, 5 x Ph-H), 7.12(2H, d, 3'-H, 5'-H), 5.19(2H, s, CH_2), 4.22(3H, s, CH_3); m/z 409(M+1)⁺。

30

実施例9

5-(4-(4-ベンジルオキシ-フェニルアミノ)-キナゾリン-6-イル)-フラン-2-カルボアルデヒド

4-(4-ベンジルオキシ-フェニルアミノ)-(6-(5-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-フラン-2-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン(1.0g, 2.1mmol)をTHF(20ml)に溶解し、塩酸(2N, 10ml)を加えた。反応液を室温で1時間攪拌した。生じた沈殿を濾過により回収し、アセトンで洗浄し、酢酸エチル、トリエチルアミン、および水の間で分配した。有機相を水で洗浄し、乾燥させ(硫酸マグネシウム)、溶媒を真空下で除去した。イソヘキサン/酢酸エチルを用いたトリチュレーションにより、オレンジ色の固体として生成物を得た(610mg, 69%); $H[{}^2H_6]$ -DMSO 10.05(1H, b, NH), 9.62(1H, s, CHO), 8.95(1H, s, 5-H), 8.48(1H, s, 2-H), 8.24(1H, d, 7-H), 7.80(1H, d, 8-H), 7.70(1H, d, フラン4-H), 7.59(2H, d, 2'-H, 6'-H), 7.48-7.25(6H, m, 5 x Ph-H, フラン3-H), 7.02(2H, m, 3'-H, 5'-H), 5.09(2H, s, CH_2); m/z 422(M+1)⁺。

40

5-(4-(4-ベンジルオキシ-フェニルアミノ)-キナゾリン-6-イル)-フラン-2-カルボアルデヒド塩酸塩

50

4-(4-ベンジルオキシ-フェニルアミノ)-(6-(5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-フラン-2-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン(6.70g, 14.4mmol)をTHF(70ml)と2N塩酸水溶液(70ml)の混合液中で室温にて1時間撹拌した。THFを真空下で除去し、得られた沈殿を濾過により回収し、水で洗浄し、黄色の固体として塩酸塩(6.50g, 14.1mmol, 98%)を得た; ^1H [$^2\text{H}_6$] DMSO 12.15(1H, s), 9.69(1H, s), 9.58(1H, s), 8.8(1H, s), 8.50(1H, dd), 8.02(1H, d), 7.77(1H, d), 7.62-7.74(3H, m), 7.31-7.52(5H, m), 7.15(2H, d), 5.17(2H, s)。

実施例10

4-(4-ベンジルオキシ-フェニル)-(6-(5-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-フラン-2-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン

5-(4-(4-ベンジルオキシ-フェニルアミノ)-キナゾリン-6-イル)-フラン-2-カルボアルデヒド(0.19g)および1-メチルピペラジン(0.056g)をジクロロメタン(0.6ml)に混合し、室温で5分間撹拌した。混合液を0℃まで冷却し、トリアセトキシホウ水素化ナトリウム(0.5g)を撹拌しながら少しずつ加えた。反応物を0℃で2時間撹拌した。水で反応を急冷し、ジクロロメタンで抽出した(x2)。合した有機画分を乾燥させ(硫酸マグネシウム)、溶媒を真空下で除去した。得られたオレンジ色のガラスを酢酸エチル/イソヘキサンを用いてトリチュレートした。生成した固体を濾去し、真空下で60℃で乾燥させ、黄色固体として生成物(0.11g)を得た; ^1H [$^2\text{H}_6$]-DMSO 10.89(1H, b), 8.70(1H, s), 8.47(1H, s), 8.11(1H, d), 7.77(1H, d), 7.66(2H, d), 7.50-7.30(5H, m), 7.12-7.00(3H, m), 6.50(1H, d), 5.13(2H, s), 3.58(2H, s), 2.53-2.22(8H, m), 2.12(3H, s); m/z 506(M+1)⁺。

実施例11

(S)-1-(5-(4-(4-ベンジルオキシ-フェニルアミノ)-キナゾリン-6-イル)-フラン-2-イルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸アミド

5-(4-(4-ベンジルオキシ-フェニルアミノ)-キナゾリン-6-イル)-フラン-2-カルボアルデヒドとL-プロリンアミドを実施例10と同様の方法で反応させ、標題の化合物を得た; ^1H [$^2\text{H}_6$]-DMSO 9.85(1H, b), 8.72(1H, s), 8.50(1H, s), 8.14(1H, d), 7.79(1H, d), 7.71(2H, d), 7.54-7.31(5H, m), 7.24(1H, s), 7.17(1H, s), 7.09(2H, d), 7.02(1H, d), 6.53(1H, d), 5.15(2H, s), 3.82(2H, s), 3.42(1H, b), 3.12(2H, b), 1.85-1.67(4H, m), m/z 520(M+1)⁺。

エーテル性塩酸で酸性化して黄色沈殿を得、これをメタノールに溶解させた。この溶液を真空下で濃縮し、残渣をエーテルを用いてトリチュレートし、黄色固体として生成物を得、これを真空下60℃にて乾燥させ、黄色固体として塩酸塩を得た; ^1H [$^2\text{H}_6$] DMSO 12.35(1H, s), 9.64(1H, s), 8.86(1H, s), 8.42(1H, d), 8.30(1H, s), 8.00(1H, d), 7.68-7.76(3H, m), 7.31-7.55(6H, m), 7.14(2H, d), 6.89(1H, d), 5.18(2H, s), 4.57(2H, s), 3.50-3.70(3H, m), 1.80-2.10(4H, m); m/z (M+1)⁺ 520。

実施例12

N2-(5-(4-(4-ベンジルオキシ-フェニルアミノ)-キナゾリン-6-イル)-フラン-2-イルメチル)-N1,N1-ジメチル-プロパン-1,2-ジアミン

5-(4-(4-ベンジルオキシ-フェニルアミノ)-キナゾリン-6-イル)-フラン-2-カルボアルデヒドとN,N-ジメチル-1,2-プロパングアミンを実施例10と同様の方法で反応させ、標題の化合物を得た; ^1H [$^2\text{H}_6$]-DMSO 9.83(1H, b), 8.70(1H, s), 8.42(1H, s), 8.10(1H, d), 7.73(1H, d), 7.64(2H, d), 7.50-7.28(5H, m), 7.02(2H, d), 6.99(1H, d), 6.52(1H, d), 5.10(2H, s), 3.93-3.70(2H, m), 2.04(9H, m), 0.92(3H, m); m/z 508(M+1)⁺。

実施例13

N-(5-(4-(4-ベンジルオキシ-フェニルアミノ)-キナゾリン-6-イル)-フラン-2-イルメチル)-N-エチル-N',N'-ジメチル-エタン-1,2-ジアミン

5-(4-(4-ベンジルオキシ-フェニルアミノ)-キナゾリン-6-イル)-フラン-2-カルボアルデヒドとN-エチル-N',N'-ジメチル-エタン-1,2-ジアミンを実施例10と同様の方法で反応させ、標題の化合物を得た; ^1H [$^2\text{H}_6$]-DMSO 9.90(1H, b), 8.79(1H, s), 8.48(1H, s), 8.12(1H, d), 7.79(1H, d), 7.70(2H, d), 7.53-7.31(5H, m), 7.12-7.02(3H, m), 6.04(1H, d), 5.13(2H, s), 3.80(2H, s), 2.68(4H, s), 2.55(2H, q), 2.36(6H, s), 1.09(3H

, t); m/z 522(M+1)⁺.

実施例14

(4-ベンジルオキシ-フェニル)-(6-(5-(ピリジン-3-イルアミノメチル)-フラン-2-イル)キナゾリン-4-イル)-アミン

5-(4-(4-ベンジルオキシ-フェニルアミノ)-キナゾリン-6-イル)-フラン-2-カルボアルデヒドと3-アミノピリジンを実施例10と同様の方法で反応させ、標題の化合物を得た; ^1H [2H₆]-DMSO 9.82(1H, b), 8.70(1H, s), 8.42(1H, s), 8.11-8.01(2H, m), 7.80-7.70(2H, m), 7.62(2H, d), 7.49-7.25(5H, m), 7.10-6.95(5H, m), 6.48(1H, d), 6.40(1H, t), 5.10(2H, s), 4.38(2H, d); m/z 500(M+1)⁺.

実施例15

(4-ベンジルオキシ-フェニル)-(6-(5-(((テトラヒドロ-フラン-2-イルメチル)-アミノ)-メチル)-フラン-2-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン塩酸塩

5-(4-(4-ベンジルオキシ-フェニルアミノ)-キナゾリン-6-イル)-フラン-2-カルボアルデヒドとテトラヒドロ-フルフラルアミンを実施例10と同様の方法で反応させ、標題の化合物を得た; (遊離塩基の) ^1H [2H₆]-DMSO 9.82(1H, s), 8.69(1H, s), 8.41(1H, s), 8.10(1H, d), 7.71(1H, d), 7.62(2H, d), 7.50-7.25(5H, m), 7.10-7.06(3H, m), 6.42(1H, d), 5.10(2H, s), 3.91-3.50(9H, m), 2.60(2H, d); m/z 507(M+1)⁺.

実施例16

(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イル)-(6-(5-(1,3)-ジオキサラン-2-イル-フラン-2-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン

(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イル)-(6-ブromoキナゾリン-4-イル)-アミン(4.3g)、2-(トリブチルスタニル)-5-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-フラン(J.Chem, Soc., Chem Commun., (1988), 560)(10g)および1,4-ビス(ジフェニルホスフィノ)パラジウム(II)クロリド(1g)を、ジオキサラン(150ml)中で環流下24時間加熱した。溶媒を真空下で除去し、残渣をシリカ上のクロマトグラフィーに付した。続いてトリチュレーションにより標題の化合物を得た; ^1H [2H₆]-DMSO 10.13(1H, s), 8.85(1H, s), 8.54(1H, s), 8.20(3H, m), 7.80(3H, m), 7.30(5H, m), 7.13(1H, d), 6.79(1H, d), 6.04(1H, s), 5.71(2H, s), 4.15(4H, m)。

実施例17

5-(4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-キナゾリン-6-イル)-フラン-2-カルボアルデヒド

(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イル)-(6-(5-(1,3)-ジオキサラン-2-イル-フラン-2-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン(2.0g)と塩酸(2N, 50ml)をTHF(20ml)中で16時間撹拌した。得られた沈殿を濾過し、水で洗浄し、真空下60℃で乾燥させ、黄色固体として生成物を得た(1.80g, 3.73g, 91%); ^1H [2H₆]-DMSO 12.30(1H, s), 9.79(1H, s), 9.62(1H, s), 8.85(1H, s), 8.62(1H, m), 8.31(1H, s), 8.19(1H, m), 8.10(1H, d), 7.90(2H, m), 7.78(2H, m), 7.40(5H, m), 5.80(2H, s)。

実施例18

(S)-1-(5-(4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-キナゾリン-6-イル)-フラン-2-イルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸アミドジニ塩酸塩

5-(4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-キナゾリン-6-イル)-フラン-2-カルボアルデヒドとL-プロリンアミドを実施例10と同様の方法で反応させた。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製、4~7% MeOH/CHCl₃で溶出し、続いてエーテル性塩酸で酸性化して、黄色固体として生成物を得た(0.075g, 0.122mmol, 29%); ^1H [2H₆]-DMSO 12.80(1H, s), 9.79(1H, s), 8.85(1H, s), 8.45(1H, d), 8.38(1H, s), 8.22(1H, s), 8.14(1H, s), 8.06(1H, d), 7.82(1H, d), 7.75(1H, dd), 7.70(1H, s), 7.50(1H, d), 7.30(5H, m), 6.90(1H, d), 5.72(2H, s), 4.64(1H, m), 4.59(2H, s), 3.50(2H, m), 1.90(4H, m); m/z 544(M+1)⁺.

実施例19

(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イル)-(6-(5-((2-メタンスルホニル-エチルアミノ)-メ

チル)-フラン-2-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン二塩酸塩

5-(4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-キナゾリン-6-イル)-フラン-2-カルボアルデヒドと2-メチルスルホニルアミンを実施例10と同様の方法で反応させ、標題の化合物を得た； $H[{}^2H_6]$ -DMSO 12.15(1H, s), 10.00(1H, bs), 9.75(1H, s), 8.88(1H, s), 8.45(1H, d), 8.24(1H, s), 8.16(1H, s), 8.00(1H, d), 7.84(1H, d), 7.77(1H, dd), 7.39(1H, d), 7.30(5H, m), 6.87(1H, d), 5.72(2H, s), 4.46(2H, s), 3.70(4H, m), 3.15(3H, s); $m/z(M+1)^+$ 553。

実施例20(4-フェノキシ-フェニル)-(6-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)キナゾリン-4-イル)-アミン塩酸塩

10

方法Aに従い、4-クロロ-6-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)キナゾリンを4-フェノキシアニリンで処理し、黄色固体として標題の化合物を得た； $H[{}^2H_6]$ -DMSO 11.78(1H, bs), 9.45(1H, s), 8.95(1H, s), 8.60(1H, dd), 8.10(1H, d), 7.75(2H, d), 7.45(2H, d), 7.10(5H, m), 2.68(3H, s); $m/z(M+1)^+$ 396。

実施例21(1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-5-イル)-(6-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン塩酸塩

方法Aに従い、標題の化合物を1-(2-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-5-イルアミンと4-クロロ-6-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-キナゾリンより製造した； $H[{}^2H_6]$ -DMSO 11.70(1H, s), 9.45(1H, s), 8.90(1H, s), 8.60(1H, d), 8.20(1H, s), 8.13(1H, s), 7.85(1H, d), 7.70(1H, d), 7.38(1H, m), 7.24(1H, m), 7.17(3H, m), 5.76(2H, s), 2.65(3H, s); $m/z(M+1)^+$ 452。

20

実施例22(1-(3-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-5-イル)-(6-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン塩酸塩

方法Aに従い、標題の化合物を1-(3-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-5-イルアミンと4-クロロ-6-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-キナゾリンより製造した； $H[{}^2H_6]$ -DMSO 11.80(1H, s), 9.45(1H, s), 8.90(1H, s), 8.60(1H, d), 8.25(1H, s), 8.13(2H, m), 7.87(1H, d), 7.79(1H, d), 7.39(1H, dd), 7.10(3H, m), 5.75(2H, s), 2.65(3H, s); $m/z(M+1)^+$ 452。

30

実施例23(1-ピリジン-2-イルメチル)-1H-インダゾール-5-イル)-(6-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン塩酸塩

方法Aに従い、標題の化合物を(1-ピリジン-2-イルメチル)-1H-インダゾール-5-イルアミンと4-クロロ-6-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-キナゾリンより製造した； $H[{}^2H_6]$ -DMSO 11.70(1H, s), 9.46(1H, s), 8.90(1H, s), 8.55(2H, m), 8.24(1H, s), 8.11(2H, m), 7.80(2H, m), 7.69(1H, dd), 7.33(1H, m), 7.10(1H, d), 5.83(2H, s), 2.66(3H, s); $m/z(M+1)^+$ 435。

実施例24(1-(2,3-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-5-イル)-(6-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)キナゾリン-4-イル)-アミン塩酸塩

40

方法Aに従い、標題の化合物を1-(2,3-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-5-イルアミンと4-クロロ-6-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-キナゾリンより製造した； $H[{}^2H_6]$ -DMSO 11.90(1H, s), 9.47(1H, s), 8.91(1H, s), 8.60(1H, d), 8.25(1H, s), 8.15(2H, m), 7.89(1H, d), 7.72(1H, dd), 7.40(1H, m), 7.18(1H, m), 6.98(1H, m), 5.83(2H, s), 2.67(3H, s); $m/z(M+1)^+$ 470。

実施例25(3-クロロ-4-(2-フルオロ-ベンジルオキシ)-フェニル)-(6-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン塩酸塩

方法Aに従い、標題の化合物を3-クロロ-4-(2-フルオロ-ベンジルオキシ)アニリンと4-ク

50

ロロ-6-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-キナゾリンより製造した； $H[{}^2H_6]$ DMSO 11.64(1H, bs), 9.40(1H, s), 8.97(1H, s), 8.58(1H, d), 8.11(1H, d), 7.94(1H, d), 7.71(1H, dd), 7.63(1H, dd), 7.45(2H, m), 7.30(2H, m), 5.31(2H, s), 2.68(3H, s); $m/z(M+1^+)$ 462。

実施例26

(3-クロロ-4-(3-フルオロ-ベンジルオキシ)-フェニル)-(6-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン塩酸塩

方法Aに従い、標題の化合物を3-クロロ-4-(3-フルオロ-ベンジルオキシ)アニリンと4-クロロ-6-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-キナゾリンより製造した； $H[{}^2H_6]$ DMSO 11.73(1H, bs), 9.38(1H, s), 8.94(1H, s), 8.57(1H, d), 8.10(1H, d), 7.90(1H, d), 7.65(1H, dd), 7.45(1H, m), 7.30(3H, m), 7.16(1H, m), 5.30(2H, s), 2.65(3H, s); $m/z(M+1^+)$ 462。

10

実施例27

(4-ベンジルオキシ-フェニル)-(6-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン塩酸塩

方法Aに従い、標題の化合物を4-ベンジルオキシアニリンと4-クロロ-6-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-キナゾリンより製造した； $H[{}^2H_6]$ DMSO 11.73(1H, bs), 9.41(1H, s), 8.90(1H, s), 8.58(1H, d), 8.10(1H, d), 7.65(2H, d), 7.40(5H, m), 7.15(2H, d), 5.19(2H, s), 2.65(3H, s); $m/z(M+1^+)$ 410。

20

実施例28

(4-(2-フルオロ-ベンジルオキシ)-フェニル)-(6-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン塩酸塩

方法Aに従い、標題の化合物を4-(2-フルオロ-ベンジルオキシ)アニリンと4-クロロ-6-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-キナゾリンより製造した； $H[{}^2H_6]$ DMSO 11.72(1H, bs), 9.41(1H, s), 8.91(1H, s), 8.59(1H, d), 8.10(1H, d), 7.65(3H, m), 7.45(1H, m), 7.25(2H, m), 7.18(2H, d), 5.20(2H, s), 2.65(3H, s); $m/z(M+1^+)$ 428。

実施例29

(4-(3-フルオロ-ベンジルオキシ)-フェニル)-(6-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-キナゾリニル)-アミン塩酸塩

方法Aに従い、標題の化合物を4-(3-フルオロ-ベンジルオキシ)アニリンと4-クロロ-6-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-キナゾリンより製造した； $H[{}^2H_6]$ DMSO 11.71(1H, bs), 9.40(1H, s), 8.90(1H, s), 8.58(1H, d), 8.09(1H, d), 7.66(2H, d), 7.47(1H, m), 7.33(2H, m), 7.15(3H, m), 5.21(2H, s), 2.65(3H, s); $m/z(M+1^+)$ 428。

30

実施例30

(4-ベンゼンスルホニル-フェニル)-(6-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン塩酸塩

方法Aに従い、標題の化合物を4-ベンゼンスルホニルアニリンと4-クロロ-6-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-キナゾリンより製造した； $H[{}^2H_6]$ DMSO 11.63(1H, bs), 9.42(1H, s), 8.95(1H, s), 8.56(1H, d), 8.10(6H, m), 7.70(4H, m), 2.65(3H, s); $m/z(M+1^+)$ 444。

40

実施例31

(1-(3,5-ジフルオロ-ベンジル)-1H-インダゾール-5-イル)-(6-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン塩酸塩

方法Aに従い、標題の化合物を1-(3,5-ジフルオロ-ベンジル)-1H-インダゾール-5-イルアミンと4-クロロ-6-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-キナゾリンより製造した； $H[{}^2H_6]$ DMSO 12.50(1H, bs), 10.35(1H, s), 9.25(1H, s), 8.61(1H, s), 8.35(1H, m), 8.22(2H, m), 7.88(1H, dd), 7.75(2H, m), 7.16(1H, m), 6.93(1H, m), 5.73(2H, s), 2.67(3H, s); $m/z(M+1^+)$ 470。

実施例32

(4-(4-フルオロ-ベンジルオキシ)-フェニル)-(6-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-

50

イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン塩酸塩

方法Aに従い、標題の化合物を4-(4-フルオロ-ベンジルオキシ)アニリンと4-クロロ-6-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-キナゾリンより製造した； $H[{}^2H_6]$ DMSO 11.68 (1H, bs), 9.39(1H, s), 8.89(1H, s), 8.56(1H, d), 8.07(1H, d), 7.64(2H, d), 7.54(2H, m), 7.24(2H, dd), 7.14(2H, d), 5.14(2H, s), 2.65(3H, s); $m/z(M+1^+)$ 428。

実施例33(4-(2-フルオロ-ベンジルオキシ)-フェニル)-(6-(5-トリフルオロメチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン塩酸塩

方法Aに従い、標題の化合物を4-(2-フルオロ-ベンジルオキシ)アニリンと4-クロロ-6-(5-トリフルオロメチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-キナゾリンより製造した； $H[{}^2H_6]$ DMSO 11.80(1H, bs), 9.54(1H, s), 8.93(1H, s), 8.67(1H, dd), 8.14(1H, d), 7.67(2H, d), 7.59(1H, m), 7.46(1H, m), 7.29(2H, m), 7.19(2H, d), 5.23(2H, s); $m/z(M+1^+)$ 482。

10

実施例34(4-(3-フルオロベンジルオキシ)-フェニル)-(6-(5-トリフルオロメチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン塩酸塩

方法Aに従い、標題の化合物を4-(3-フルオロ-ベンジルオキシ)アニリンと4-クロロ-6-(5-トリフルオロメチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-キナゾリンより製造した； $H[{}^2H_6]$ DMSO 11.74(1H, bs), 9.51(1H, s), 8.91(1H, s), 8.66(1H, dd), 8.12(1H, d), 7.65(2H, d), 7.48(1H, m), 7.32(2H, m), 7.19(1H, m), 7.17(2H, d), 5.20(2H, s); $m/z(M+1^+)$ 482。

20

実施例35(4-(4-フルオロ-ベンジルオキシ)-フェニル)-(6-(5-トリフルオロメチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン塩酸塩

方法Aに従い、標題の化合物を4-(4-フルオロ-ベンジルオキシ)アニリンと4-クロロ-6-(5-トリフルオロメチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-キナゾリンより製造した； $H[{}^2H_6]$ DMSO 11.81(1H, bs), 9.53(1H, s), 8.91(1H, s), 8.67(1H, dd), 8.13(1H, d), 7.63(2H, d), 7.54(2H, dd), 7.25(2H, dd), 7.15(2H, d), 5.15(2H, s); $m/z(M+1^+)$ 482。

実施例36(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イル)-(6-(5-トリフルオロメチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン塩酸塩

方法Aに従い、標題の化合物を1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミンと4-クロロ-6-(5-トリフルオロメチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-キナゾリンより製造した； $H[{}^2H_6]$ DMSO 11.96(1H, bs), 9.58(1H, s), 8.91(1H, s), 8.69(1H, dd), 8.22(1H, s), 8.14(1H, d), 8.10(1H, d), 8.85(1H, d), 8.67(1H, dd), 7.30(5H, m), 5.71(2H, s); $m/z(M+1^+)$ 488。

30

実施例37(4-ピリジン-3-イルメトキシ)-フェニル)-(6-(5-トリフルオロメチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン塩酸塩

方法Aに従い、標題の化合物を(4-ピリジン-3-イルメトキシ)アニリンと4-クロロ-6-(5-トリフルオロメチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-キナゾリンより製造した； $H[{}^2H_6]$ DMSO 11.44(1H, bs), 9.50(1H, s), 8.85(2H, m), 8.70(1H, d), 8.62(1H, d), 8.16(1H, d), 8.10(1H, d), 7.69(2H, d), 7.65(1H, m), 7.18(2H, d), 5.29(2H, s); $m/z(M+1^+)$ 465。

40

実施例38(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イル)-(6-(3-メチル-3H-イミダゾール-4-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン

方法Bに従い、実施例6と同様の方法により、(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イル)-(6-ヨードキナゾリン-4-イル)-アミンと5-(トリブチルスタンニル)-1-メチルイミダゾールより製造した； $H[{}^2H_6]$ DMSO 9.98(1H, s), 8.62(1H, s), 8.55(1H, s), 8.20(1H, s), 8.1

50

5(1H, s), 7.99(1H, dd), 7.83(2H, m), 7.70(2H, m), 7.28(6H, m), 5.70(2H, s), 3.70(3H, s); $m/z(M+1)^+432$ 。

実施例39

(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イル)-(6-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)キナゾリン-4-イル)-アミン

方法Bに従い、実施例6と同様の方法で、(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イル)-(6-ヨードキナゾリニル)-アミンと2-(トリブチルスタンニル)-1-メチルイミダゾール(発表された方法: J.Organometallic Chem., (1989), 61により製造)より製造した; $H[{}^2H_6]$ DMSO 10.09(1H, s), 8.80(1H, s), 8.57(1H, s), 8.20(1H, s), 8.15(2H, m), 7.85(1H, d), 7.70(2H, m), 7.30(6H, m), 7.09(1H, s), 5.70(2H, s), 3.88(3H, s); $m/z(M+1)^+432$ 。

10

実施例40

(4-ベンジルオキシ-フェニル)-(6-(1H-テトラゾール-5-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン

ジメチルホルムアミド中(4-ベンジルオキシ-フェニル)-(6-シアノキナゾリン-4-イル)-アミン(0.106g)をアジ化ナトリウム(0.06g)および塩化アンモニウム(0.05g)により処理し、混合液を180 で18時間撹拌した。混合液を冷却して水に注ぎ、酢酸エチル/THF(3:1)で抽出した。有機抽出物を乾燥させ、真空下で濃縮した。固体相抽出物を用いて残渣を精製し、標題の化合物(0.024g)を得た; $H[{}^2H_6]$ DMSO 10.18(1H, s), 9.25(1H, s), 8.55(1H, s), 8.40(1H, d), 7.88(1H, d), 7.74(2H, d), 7.45(6H, m), 7.07(2H, d), 5.17(1H, s); $m/z(M+1)^+396$ 。

20

実施例41

(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イル)-(6-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン塩酸塩

(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イル)-(6-ヒドラジドキナゾリン-4-イル)-アミン(0.155g)を、酢酸トリエチルオルト(8ml)を用いて環流下で18時間処理した。真空下での濃縮およびシリカ上でのクロマトグラフィーに続き、メタノール性塩酸から沈殿させて、黄色固体として標題の化合物を得た; $H[{}^2H_6]$ DMSO 11.93(1H, s), 9.50(1H, s), 8.97(1H, s), 8.67(1H, d), 8.30(1H, s), 8.16(2H, m), 7.91(1H, d), 7.74(1H, dd), 7.38(5H, m), 5.80(2H, s), 2.74(3H, s); $m/z(M+1)^+434$ 。

実施例42

(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イル)-(6-(5-メチル-1,3,4-トリアゾール-2-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン

窒素気流下でメタノール(5ml)中の(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イル)-(6-ヒドラジド-キナゾリン-4-イル)-アミン(0.102g)を、塩酸エチルイミデート(0.03g)およびトリエチルアミン(0.05g)で環流下で18時間処理した。得られた混合物をシリカに吸着させ、クロマトグラフィーに付して標題の化合物(0.018g)を得た; $H[{}^2H_6]$ DMSO 10.25(1H, s), 9.20(1H, s), 8.55(1H, s), 8.45(1H, s), 8.22(1H, s), 8.12(2H, s), 7.82(1H, d), 7.73(2H, s), 7.30(5H, m), 5.70(2H, s), 2.50(3H, s); $m/z(M+1)^+433$ 。

30

実施例43

(S)-1-(2-(4-(4-ベンジルオキシ-フェニルアミノ)-キナゾリン-6-イル)-3-メチル-3H-イミダゾール-4-イルメチル)-ピロリジン-2-カルボン酸アミド

2-(4-(4-ベンジルオキシ-フェニルアミノ)-キナゾリン-6-イル)-3-メチル-3H-イミダゾール-4-カルボアルデヒドを氷酢酸(0.03ml)含有のジクロロメタン(5ml)に溶解させた。L-プロリンアミド(0.028g)を加え、混合物を20 で0.75時間撹拌した。アセトキシホウ化水素ナトリウム(0.08g)を加え、反応物を20 で18時間撹拌した。混合物を2N炭酸ナトリウムと酢酸エチル分配し、有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。シリカ上でのクロマトグラフィーにより、黄色固体として標題の化合物(0.008g)を得た; $t_{lc}(SiO_2, CH_2Cl_2: EtOH: NH_3, 100: 8: 1)R_f 0.18$; $m/z(M+1)^+534$ 。

40

実施例44

(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イル)-(6-(5-メタンスルホニルメチル-1,3,4-オキサジ

50

アゾール-2-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン

(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イル)-(6-(メタンスルホニルエタノイル-ヒドラジド)-キナゾリン-4-イル)-アミン(0.06g)を、窒素気流下、環流下で18時間、無水アセトニトリル(10ml)中のオキシ塩化リン(0.02ml)で処理した。さらにこの塩化物を8日間かけて少しずつ加えた(2 x 0.1mlおよび1 x 0.2ml)。冷却し、真空下で濃縮し、シリカ上のクロマトグラフィーにかけることにより、メタノール性塩酸からの沈殿の後に所望の化合物を得た；LC R.T.3.97分，m/z(M+1)+434。

実施例45(4-ベンジルオキシ-フェニル)-(6-(1-メチルピリジニウム-2-イル)キナゾリン-4-イル)-塩酸アミン塩酸塩

ヨウ化メチル(20滴)を(4-ベンジルオキシ-フェニル)-(6-(ピリジン-2-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン(0.10, 0.247mmol)溶液に加え、混合物を室温で24時間撹拌した。薄層クロマトグラフィーが不完全な反応を示した場合、さらにヨウ化メチル(1.0ml)を加え、薄層クロマトグラフィーが完全な反応を示すまで4日間撹拌を継続した。濾過により黄色沈殿を集め、アセトンで洗浄した。これを2N塩酸水溶液で処理し、濾過によりさらに濃い黄色の固体を集め、再びアセトンで洗浄し、生成物(0.090g, 0.183mmol, 74%)を得た；¹H[²H₆]DMSO 12.1(1H, s), 9.62(1H, s), 8.98(1H, s), 8.93(1H, dd), 8.81(1H, d), 8.43(1H, d), 8.19(1H, d), 8.80(1H, td), 7.64(2H, d), 7.33-7.58(6H, m), 7.18(2H, d), 5.18(2H, s), 4.09(3H, s);m/z(M+1⁺)419。

実施例46(4-ベンジルオキシ-フェニル)-(6-(2,3-ジメチル-3H-イミダゾール-4-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン塩酸塩

(4-ベンジルオキシ-フェニル)-(6-ヨードキナゾリン-4-イル)-アミン(0.30g, 0.61mmol)、1,2-ジメチル-5-(トリブチルスタンニル)イミダゾール(Iddon, B. and Lim, B.L., J.Chem.Soc., Perkin Trans. 1(1983), (2), 271-7)(0.46g, 1.19mmol)およびビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(0.05g, 0.07mmol)を、方法Bに従い、ジオキサン(10ml)中で18時間反応させた。シリカゲルクロマトグラフィー(10% MeOH/EtOAcにより溶出)による精製に続き、メタノール性塩酸で酸性化し、エーテルを用いてトリチュレートして生成物(0.163g, 0.36mmol, 58%)を得た；¹H[²H₆]DMSO 12.4(1H, s), 9.52(1H, s), 8.91(1H, s), 8.22(1H, d), 8.15(1H, d), 8.03(1H, s), 7.70(2H, d), 7.30-7.60(5H, m), 7.13(2H, d), 5.17(2H, s), 3.73(3H, s), 2.57(3H, s);m/z(M+1⁺)422。

実施例47(4-ベンジルオキシ-フェニル)-(6-(3-メチルアイソキサゾール-5-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン塩酸塩

酢酸エチル(10ml)とジクロロメタン(5ml)の混合物中の(4-ベンジルオキシ-フェニル)-(6-エチルキナゾリン-4-イル)-アミン(0.20g, 0.57mmol)、ニトロエタン(0.20g, 2.7mmol)、フェニルイソシアネート(0.15ml, 0.164g, 1.38mmol)およびトリエチルアミン(3滴)の撹拌混合物を還流下で18時間加熱した。冷却後、混合物を濾過して固体を除去し、濃縮した濾液を50%酢酸エチル/イヘキサンで溶出させるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。適切な画分を濃縮した後、得られた物質をメタノール性塩酸で処理し、溶媒を真空下で除去し、残渣をエーテルを用いてトリチュレートして、黄色固体として標題の化合物を得た(0.027g, 0.061mmol, 11%)；¹H[²H₆]DMSO 12.0(1H, s), 9.55(1H, s), 8.91(1H, s), 8.48(1H, d), 8.03(1H, d), 7.68(2H, d), 7.32-7.55(5H, m), 7.22(1H, s), 7.15(2H, d), 5.18(2H, s), 2.35(3H, s);m/z(M+1⁺)409。

実施例48(4-ベンジルオキシ-フェニル)-(6-(5-(((2-メタンスルホニル-エチル)-メチル-アミノ)-メチル)-フラン-2-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン

実施例10と同様の方法で、5-(4-(4-ベンジルオキシ-フェニルアミノ)-キナゾリン-6-イル)-フラン-2-カルボアルデヒド塩酸塩(0.217g, 0.474mmol)をN-メチル-N-(2-メタンスルホニル-エチル)アミン(0.411g, 3.0mmol)と反応させた。2~3% MeOH/CHCl₃で溶出させるシ

10

20

30

40

50

リカゲルクロマトグラフィーにより精製した後、エーテルを用いてトリチュレートして、淡黄色の固体として標題の化合物を得た(0.100g, 0.184mmol, 39%); ^1H NMR ($^2\text{H}_6$]DMSO) 9.84(1H, s), 8.63(1H, s), 8.48(1H, s), 8.12(1H, d), 7.78(1H, d), 7.68(2H, d), 7.13-7.52(5H, m), 7.02-7.10(3H, m), 6.55(1H, d), 5.14(2H, s), 3.70(2H, s), 3.35-3.44(2H, 水により不明瞭), 3.05(3H, s), 2.84(2H, t), 2.28(3H, s)。

実施例49

N-(2-((5-(4-(4-ベンジルオキシ-フェニルアミノ)-キナゾリン-6-イル)-フラン-2-イルメチル)-アミノ)-エチル)-メタンスルホンアミド二塩酸塩

実施例10と同様の方法で、5-(4-(4-ベンジルオキシ-フェニルアミノ)-キナゾリン-6-イル)-フラン-2-カルボアルデヒド塩酸塩(0.200g, 0.436mmol)を2-(メタンスルホンアミド)エチルアミン(0.350g, 2.53mmol)と反応させた。反応終了時に混合物を希塩酸で酸性化し、水で希釈したが、固体は形成されなかった。混合物を真空下で濃縮し、残渣をアセトンで、2N塩酸で、次いで再びアセトンで洗浄した後、真空下で60℃で乾燥させ、黄色固体として標題の化合物を得た(0.210g, 0.340mmol, 78%); ^1H NMR ($^2\text{H}_6$]DMSO) 12.01(1H, 2), 9.82(1H, br s), 9.77(1H, s), 8.88(1H, s), 8.40(1H, d), 8.02(1H, d), 7.76(2H, d), 7.31-7.53(6H, m), 7.14(2H, d), 6.84(1H, d), 5.18(2H, s), 4.40(2H, s), 3.34-3.48(2H, m), 3.08-3.18(2H, m), 2.96(3H, s); m/z (M+1⁺) 544。

実施例50

2-((5-(4-(4-ベンジルオキシ-フェニルアミノ)-キナゾリン-6-イル)-フラン-2-イルメチル)-アミノ)-エタンスルホン酸アミド

実施例10と同様の方法で、5-(4-(4-ベンジルオキシ-フェニルアミノ)-キナゾリン-6-イル)-フラン-2-カルボアルデヒド塩酸塩(0.200g, 0.436mmol)を、2-塩酸アミノエチルスルホンアミド(0.200g, 1.245mmol)およびトリエチルアミン(10滴)と反応させた。反応終了時に、混合物を希塩酸で酸性化し、水で希釈し、濾過により回収される沈殿として粗生成物を得た。トリエチルアミンで処理した後、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、3~10% MeOH/CHCl₃で溶出し、黄色固体として標題の化合物を得た(0.085g, 0.160mmol, 37%); ^1H NMR ($^2\text{H}_6$]DMSO) 9.61(2H, br s), 9.25(1H, s), 8.58(1H, s), 8.23(1H, d), 7.77-7.88(3H, m), 7.30-7.52(5H, m), 7.26(2H, s), 7.20(1H, d), 7.08(2H, d), 6.81(1H, d), 5.14(2H, s), 4.44(2H, s), 3.34-3.60(2H, m), 3.25-3.45(2H, 水により不明瞭); m/z (M+1⁺) 530。

実施例51

5-(4-(4-ベンジルオキシ-フェニルアミノ)-キナゾリン-6-イル)-フラン-2-カルボン酸メチルエステル

(4-ベンジルオキシ-フェニル)-(6-(5-(4-メチル-2,6,7-トリオキサ二環式[2.2.2]オクト-1-イル)-フラン-2-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン(0.680g, 1.30mmol)をTHF(10ml)中に溶解させ、2N塩酸水溶液(10ml)を加えた。混合液を室温で2時間撹拌した。THFを真空下で除去し、残渣を水で希釈して、中間体(部分加水分解)5-(4-(4-ベンジルオキシ-フェニルアミノ)-キナゾリン-6-イル)-フラン-2-カルボン酸(3-メチルオキセタン-3-イル)-メチルエステルを沈殿させ、これを濾過により回収し、水およびアセトンで洗浄した; ^1H NMR ($^2\text{H}_6$]DMSO) 12.10(1H, s), 9.50(1H, s), 8.87(1H, s), 8.43(1H, s), 8.00(1H, s), 7.66(2H, d), 7.58(1H, d), 7.30-7.54(6H, m), 7.13(2H, d), 5.16(2H, s), 4.14(2H, s), 3.28-3.41(4H, m), 0.88(3H, s)。この固体をMeOH(15ml)とNaOH(2N, 15ml)の混合液に懸濁させ、混合液を室温で2時間撹拌した。反応液を水で希釈し、黄色固体として標題の生成物を得、これを濾過により回収した(0.375, 0.831mmol, 64%); ^1H NMR ($^2\text{H}_6$]DMSO) 10.06(1H, s), 8.91(1H, s), 8.48(1H, s), 8.21(1H, d), 7.80(1H, d), 7.63(2H, d), 7.25-7.52(7H, m), 7.05(2H, d), 5.10(2H, s), 3.85(3H, s); m/z (M+1⁺) 452。

実施例52

5-(4-(4-ベンジルオキシ-フェニルアミノ)-キナゾリン-6-イル)-フラン-2-カルボン酸塩酸塩

5-(4-(4-ベンジルオキシ-フェニルアミノ)-キナゾリン-6-イル)-フラン-2-カルボン酸メ

チルエステル(0.150g, 0.332mmol)を、EtOH(2ml)と2N水酸化ナトリウム水溶液(2ml)の混合液に懸濁させた。混合液を室温で15分撹拌した。溶解しやすくするため、CHCl₃(2ml)を加え、撹拌を3日間続けた。この時までには薄層クロマトグラフィーにより開始物質が残存していないことが示された。有機溶媒を真空下で除去し、残渣を水で希釈し、2N塩酸水溶液で処理して、黄色固体として生成物を得、これを濾過により回収した(0.130g, 0.274mmol, 83%); m/z(M+1⁺)438。

実施例53

5-[4-(4-ベンジルオキシ-フェニルアミノ)-キナゾリン-6-イル]-フラン-2-カルボン酸(2-メタンスルホニル-エチル)-アミド塩酸塩

5-(4-(4-ベンジルオキシ-フェニルアミノ)-キナゾリン-6-イル)-フラン-2-カルボン酸塩酸塩(0.130g, 0.274mmol)とカルボニルジイミダゾール(0.053g, 0.326mmol)をTHF(2ml)に混合し、窒素雰囲気下、室温で2.5時間撹拌した。2-塩酸(メチルスルホニル)エチルアラミン(0.055g, 0.45mmol)およびトリエチルアミン(5滴)を加え、得られた混合液を室温で3日間撹拌した。混合液を水で希釈し、濃塩酸でpH1まで処理し、黄色固体として粗生成物を得、これをさらに5~10% MeOH/CHCl₃で溶出させるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。適切な画分を濃縮した後、2N塩酸水溶液で処理し、黄色固体として生成物を得、これを濾過により回収し、アセトンおよびエーテルで洗浄した(0.028, 0.048mmol, 18%); ¹H[²H₆]DSMO 12.05(1H, s), 9.66(1H, s), 9.21(1H, t), 8.88(1H, s), 8.55(1H, d), 7.91(1H, d), 7.71(2H, d), 7.28-7.54(7H, m), 7.15(2H, d), 5.18(2H, s), 3.72(2H, dd), 3.40-3.52(2H, 水のシグナルより不明瞭), 3.07(3H, s); m/z(M+1⁺)543。

実施例54

2-((5-(4-(4-ベンジルオキシ-フェニルアミノ)-キナゾリン-6-イル)-フラン-2-イルメチル)-アミノ)-エタンスルホン酸メチルアミド

実施例10と同様の方法で、5-(4-(4-ベンジルオキシ-フェニルアミノ)-キナゾリン-6-イル)-フラン-2-カルボアルデヒド塩酸塩(0.200g, 0.436mmol)を、2-(メチルスルホンアミド)エチルアミン(Int. J. Pept. Protein Res., (1984), 24(4), 367-76)(0.200g, 1.145mmol)およびトリエチルアミン(10滴)と反応させた。反応終了時に混合液を水で希釈し、希塩酸で酸性化し、得られた固体を回収した。トリエチルアミンによる処理の後、4~6% MeOH/CHCl₃で溶出させるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、黄色固体として標題の化合物を得た(0.080g, 0.147mmol, 34%); ¹H[²H₆]DSMO 9.85(1H, s), 8.74(1H, s), 8.48(1H, s), 8.14(1H, d), 7.75(1H, d), 7.65(2H, d), 7.33-7.54(5H, m), 7.02-7.12(3H, m), 6.91(1H, br), 6.49(1H, d), 5.14(2H, s), 3.84(2H, s), 3.20(2H, t), 2.88-2.98(2H, m), 2.53-2.60(3H, m, DMSOにより不明瞭); m/z(M+1⁺)544。

実施例55

(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イル)-(6-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン塩酸塩

(4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イル)-キナゾリン-6-イル)-カルボン酸(0.150g, 0.379mmol)を、無水THF中の1,1'-カルボニルジイミダゾール(0.123g, 0.759mmol)とともに室温で3時間撹拌した。アセトアミドキシム(0.084g, 1.13mmol)を加え、混合液を室温で一晩撹拌した。混合液を水と酢酸エチルの間で分配し、有機抽出物を乾燥・濃縮した。10:8:1ジクロロメタン:EtOH:NH₃で溶出させるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、淡黄色のガムを得た。メタノール性塩酸で処理した後、真空下で濃縮して、明黄色の固体として生成物を得た(0.038g, 0.081mmol, 21%); ¹H[²H₆]DSMO 9.62(1H, s), 8.95(1H, s), 8.69(1H, d), 8.23(1H, d), 8.08-8.15(2H, m), 7.85(1H, d), 7.67(1H, dd), 7.23-7.39(5H, m), 5.72(2H, s), 3.40-3.60(3H, s, 水により不明瞭); m/z(M+1⁺)434。

実施例56

(4-ベンジルオキシ-フェニル)-(6-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン

方法Cに従い、(4-(4-ベンジルオキシアニリノ)キナゾリン-6-イル)-(N-ヒドロキシカルボキシイミドアミド)(0.077g, 0.20mmol)と酢酸エチル(0.02ml, 0.018g, 0.20mmol)を反応

させ、クリーム色の固体として生成物を得た(0.020g, 0.049mmol, 24%); ^1H NMR (CDCl_3) 8.76 (1H, s), 8.62 (1H, s), 8.45 (1H, dd), 7.98 (1H, d), 7.57-7.65 (3H, m), 7.30-7.50 (5H, m), 7.05 (2H, d), 5.09 (2H, s), 2.71 (3H, s); m/z ($M+1^+$) 410。

実施例57

(4-ベンジルオキシ-フェニル)-(6-(5-(2-ジメチルアミノ-エチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン

方法Cに従い、(4-(4-ベンジルオキシアニリノ)キナゾリン-6-イル)-(N-ヒドロキシカルボキシイミドアミド)(0.20mmol)とメチル3-(ジメチルアミノ)プロピオネート(0.20mmol)を反応させ、クリーム色の固体として生成物を得た(0.035g, 0.075mmol, 38%); ^1H NMR ($[\text{D}_6]\text{DSMO}$) 10.22 (1H, s), 9.22 (1H, s), 8.57 (1H, s), 8.37 (1H, dd), 7.89 (1H, d), 7.69 (2H, d), 7.32-7.52 (5H, m), 7.07 (2H, d), 5.14 (2H, s), 3.21 (2H, t), 2.79 (2H, t), 2.20 (6H, s); m/z ($M+1^+$) 467。

10

実施例58

(4-ベンジルオキシ-フェニル)-(6-(5-(ジメチルアミノメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン

方法Cに従い、((4-ベンジルオキシ-フェニル)-キナゾリン-6-イル)-(N-ヒドロキシカルボキシイミドアミド)(0.20mmol)とN,N-ジメチルグリシンメチルエステル(0.20mmol)を反応させた後、ジオキサン中の塩酸溶液で酸性化し、黄色固体として生成物を得た; ^1H NMR ($[\text{D}_6]\text{DSMO}$) 9.51 (1H, s), 8.91 (1H, s), 8.63 (1H, d), 8.12 (1H, d), 7.64 (2H, d), 7.39-7.54 (5H, m), 7.16 (2H, d), 5.18 (2H, s), 3.02 (2H, s), 2.20 (6H, s); m/z ($M+1^+$) 453。

20

実施例59

(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イル)-(6-(5-(((2-メタンスルホニル-エチル)-アミノ)-メチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン

方法Cに従い、(4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イル)-キナゾリン-6-イル)-(N-ヒドロキシカルボキシイミドアミド)(0.123g, 0.30mmol)とN-(エトキシカルボニルメチル)-N-(2-メチルスルホニルエチル)トリフルオロアセトアミド(0.183g, 0.60mmol)を反応させた。一晩放置した後、反応が完了していなかったため、さらに水酸化ナトリウム(鉱物油中に60%の分散、0.013g, 0.33mmol)およびエステル(0.183g, 0.60mmol)を加え、反応液をさらに24時間撹拌した。混合液を真空下で濃縮し、残渣を10% MeOH/ CHCl_3 で溶出させるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、黄色固体として標題の化合物を得た(0.028g, 0.050mmol, 17%); ^1H NMR ($[\text{D}_6]\text{DSMO}$) 10.39 (1H, s), 9.30 (1H, s), 8.59 (1H, s), 8.40 (1H, d), 8.11-8.22 (2H, m), 7.91 (1H, d), 7.72 (2H, m), 7.22-7.38 (5H, m), 5.68 (2H, s), 4.20 (2H, s), 3.28-3.38 (2H, 水により不明瞭), 3.08 (2H, t), 3.05 (3H, s); m/z ($M+1^+$) 555。

30

実施例60

(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イル)-(6-(5-メタンスルホニルメチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン

方法Cに従い、(4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イル)-キナゾリン-6-イル)-(N-ヒドロキシカルボキシイミドアミド)(0.30mmol)と酢酸エチル2-(メチルスルホニル)(0.60mmol)を反応させ、黄色固体として生成物を得た(0.030g, 0.059mmol, 20%); ^1H NMR ($[\text{D}_6]\text{DSMO}$) 10.41 (1H, s), 9.30 (1H, s), 8.60 (1H, s), 8.42 (1H, dd), 8.13-8.21 (2H, m), 7.94 (1H, d), 7.69-7.76 (2H, m), 7.21-7.38 (5H, m), 5.69 (2H, s), 5.35 (2H, s), 3.30 (3H, s); m/z ($M+1^+$) 512。

40

実施例61

(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イル)-(6-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン

方法Cに従い、(4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イル)-キナゾリン-6-イル)-(N-ヒドロキシカルボキシイミドアミド)(0.30mmol)と酢酸エチルを反応させ、黄色固体として生成物を得た(0.065g, 0.150mmol, 50%); ^1H NMR ($[\text{D}_6]\text{DSMO}$) 10.38 (1H, s), 9.28 (1H, d), 8.59 (1H, s), 8.38 (1H, dd), 8.21 (1H, s), 8.14 (1H, s), 7.90 (1H, d), 7.72 (2H, s), 7.22-7.38 (5H, m), 5.68 (2H, s), 2.73 (3H, s); m/z ($M+1^+$) 434。

50

実施例62(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イル)-6-(5-(ピリジン-3-イルメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン

方法Cに従い、(4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イル)-キナゾリン-6-イル)-(N-ヒドロキシカルボキシイミドアミド)(0.30mmol)と酢酸メチル3-ピリジン(Salorより入手)を反応させ、黄色固体として生成物を得た(0.028g, 0.055mmol, 18%); $H[{}^2H_6]$ DSMO 10.38(1H, s), 9.26(1H, s), 8.70(1H, s), 8.54-8.60(2H, m), 8.37(1H, d), 8.14-8.20(2H, m), 7.86-7.94(2H, m), 7.68-7.77(2H, m), 7.42-7.50(1H, m), 7.20-7.38(5H, m), 5.69(2H, s), 4.59(2H, s); $m/z(M+1^+)$ 511。

実施例63(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イル)-(6-(1-メチルピロール-2-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン塩酸塩

ジオキサン(10ml)中の1-メチル-2-(トリ-n-ブチルスタンニル)ピロール(H.M.R.Hoffman et al. Synthesis, 1996, 164の記載と同様に製造)(1.07g, 2.89mmol)、(1-ベンジルインダゾール-5-イル)-(6-ヨードキナゾリン-4-イル)-アミン塩酸塩(1.0g, 1.95mmol)、トリエチルアミン(0.4ml, 0.29g, 2.87mmol)および1,4-ビス(ジフェニルホスフィノ)-ブタンパラジウム(II)クロリド(0.1g, 触媒)の溶液を攪拌しつつ、窒素雰囲気下、18時間加熱還流した。混合液を真空下で濃縮し、2:1イヘキサン/EtOAcで溶出させるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。適切な画分の濃縮により黄色固体を得、これをEtOAcに溶解させ、ジオキサン中の塩酸溶液で処理した。沈殿を濾過により回収し、EtOAcで洗浄し、真空下60℃で乾燥させ、緑黄色の固体として生成物を得た(0.26g, 0.557mmol, 29%); $H[{}^2H_6]$ DSMO 11.95(1H, s), 8.86-8.96(2H, m), 8.18-8.27(2H, m), 8.07(1H, s), 7.99(1H, d), 7.83(1H, d), 7.65(1H, dd), 7.22-7.40(5H, m), 7.01(1H, t), 6.49(1H, dd), 6.19(1H, t), 5.71(2H, s), 3.82(3H, s); $m/z(M+1^+)$ 431。

実施例645-(4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イル)-キナゾリン-6-イル)-1-メチル-ピロール-2-カルボアルデヒド

ジオキサン(20ml)中の5-ホルミル-1-メチル-2-(トリ-n-ブチルスタンニル)ピロール(F. Denat et al. J. Organometallic Chem., 423, 173, (1992)の記載と同様に製造)(1.60g, 4.02mmol)、(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イル)-(6-ヨードキナゾリン-4-イル)-アミン塩酸塩(1.0g, 1.95mmol)、トリエチルアミン(0.3ml, 0.218, 2.2mmol)および1,4-ビス(ジフェニルホスフィノ)-ブタンパラジウム(II)クロリド(0.2g, 触媒)溶液を攪拌しつつ、窒素雰囲気下で18時間加熱還流した(方法B)。混合液を真空下で濃縮し、60%~100%EtOAc/イヘキサンで溶出させるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。適当な画分を濃縮することにより、黄色固体として生成物を得た(0.460g, 1.00mmol, 51%); $H[{}^2H_6]$ DSMO 10.00(1H, s), 9.64(1H, s), 8.73(1H, s), 8.59(1H, s), 8.22(1H, s), 8.13-8.16(1H, m), 8.01(1H, dd), 7.86(1H, d), 7.68-7.75(2H, m), 7.19-7.37(6H, m), 6.59(1H, d), 5.68(2H, s), 3.98(3H, s); $m/z(M+1^+)$ 459。

実施例651-(3-(4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-キナゾリン-6-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イルメチル)-ピペリジン-4-オン

方法Cに従い、(4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-キナゾリン-6-イル)-(N-ヒドロキシカルボキシイミドアミン)(0.30mmol)と酢酸メチル2-(4-ピペリドン-1-イル)を反応させ、黄色固体として生成物を得た(0.035g, 0.066mmol, 22%); $H[{}^2H_6]$ DSMO 10.39(1H, s), 9.28(1H, d), 8.57(1H, s), 8.39(1H, d), 8.10-8.22(2H, m), 7.91(1H, d), 7.67-7.74(2H, m), 7.21-7.37(5H, m), 5.67(2H, s), 4.20(2H, s), 3.27-3.62(4H, m, 水により不明瞭), 2.82-2.99(4H, m); $m/z(M+1^+)$ 531。

実施例661-(3-(4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-キナゾリン-6-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イルメチル)-ピロリジン-2-オン

方法Cに従い、(4-(1-ベンジルインダゾール-5-イルアミノ)-キナゾリン-6-イル)-(N-ヒドロキシカルボキシイミドアミド)(0.30mmol)と酢酸エチル2-(ピロリジン-2-オン-1-イル)(Aldrich)を反応させ、黄色固体として生成物を得た(0.072g, 0.139mmol, 46%); ^1H [2H₆] DMSO 10.30(1H, s), 9.27(1H, d), 8.59(1H, s), 8.39(1H, dd), 8.15-8.20(2H, m), 7.91(1H, d), 7.70-7.74(2H, m), 7.22-7.37(5H, m), 5.69(2H, s), 4.88(2H, s), 3.55(2H, t), 2.35(2H, t), 2.00-2.11(2H, m); m/z (M+1⁺) 517。

実施例67

1-(3-(4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-キナゾリン-6-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イルメチル)-イミダゾリジン-2,5-ジオン

方法Cに従い、(4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)キナゾリン-6-イル)-(N-ヒドロキシカルボキシイミドアミド)(0.30mmol)と酢酸メチル2-(2,5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル)(Tarlton and McKay, Can. J. Chem., 36(1958), 496)を反応させ、黄色固体として生成物を得た(0.097g, 0.182mmol, 61%); ^1H [2H₆] DMSO 10.41(1H, s), 9.25(1H, s), 8.58(1H, s), 8.31-8.41(2H, m), 8.12-8.19(2H, m), 7.90(1H, d), 7.70-7.73(2H, m), 7.21-7.38(5H, m), 5.68(2H, s), 5.04(2H, s), 4.11(2H, s); m/z (M+1⁺) 532。

実施例68

3-(4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-キナゾリン-6-イル)-4H-1,2,4-オキサジアゾリジン-3-オン

カルボニルジイミダゾール(0.054g, 0.33mmol)を、窒素雰囲気下で無水THF(10ml)中の4-(1-ベンジルインダゾール-5-イル)キナゾリン-6-イル-(N-ヒドロキシカルボキシイミドアミド)(0.123g, 0.30mmol)溶液に加え、混合液を室温で一晩撹拌した。LC/MSにより開始物質が完全に消失したことが示されたため、混合液を1,5-ジアザ二環式[4.3.0]ノン-5-エン(0.148g, 1.2mmol)で処理し、混合液を20時間撹拌した。真空下で濃縮し、Bond ElutTMカートリッジを用い、CHCl₃、次いで2%~5% MeOH/CHCl₃勾配で溶出させるシリカ上のクロマトグラフィーに付し、黄色固体として生成物を得た(0.027g, 0.062mmol, 21%); ^1H [2H₆] DMSO 10.25(1H, br s), 9.08(1H, s), 8.58(1H, s), 8.12-8.23(3H, m), 7.88(1H, d), 7.71(2H, s), 7.17-7.38(5H, m), 5.68(2H, s); m/z (M+1⁺) 436。

実施例69

(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イル)-(6-(5-((2-メタンスホニル-エチル-アミノ)-メチル)-1-メチル-ピロール-2-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン塩酸塩

5-(4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-キナゾリン-6-イル)-フラン-2-カルボアルデヒド(0.10g, 0.22mmol)を、無水ジクロロメタン(2ml)中の2-(メチルスルホニル)エチルアミン(0.10g, 0.81mmol)およびモレキュラーシーブスとともに、窒素雰囲気下で30分間撹拌した。トリアセトキシホウ化水素ナトリウム(0.17g, 0.80mmol)と氷酢酸(2滴)を加え、混合液を室温で5時間撹拌した。溶液をデカントし、8% NaHCO₃水溶液で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、真空下で濃縮した。残渣を10% MeOH/EtOAcで溶出させるシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。適切な画分を濃縮することにより、黄色固体として生成物の遊離塩基を得、これをEtOAcに再び溶解させ、エーテル性塩酸で処理した。この混合液を真空下で濃縮し、黄色固体として標題の化合物を得た(0.066g, 0.103mmol, 47%); ^1H [2H₆] DMSO 12.15(1H, s), 9.71(2H, br s), 9.02(1H, s), 8.89(1H, s), 8.22(1H, s), 8.16(1H, d), 8.02-8.09(2H, m), 7.83(1H, d), 7.67(1H, dd), 7.22-7.39(5H, m), 6.51(2H, s), 5.72(2H, s), 4.38(2H, s), 3.81(3H, s), 3.65-3.75(2H, m), 3.38-3.50(2H, m), 3.15(3H, s); m/z (M+1⁺) 566。

実施例70

(4-ベンジルオキシ-フェニル)-(6-(1-(3-N,N-ジメチルアミノプロピル)-イミダゾール-5-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン

1-(3-N,N-ジメチルアミノプロピル)-5-トリ-n-ブチルスタニルイミダゾール(0.44g)を、ジオキサン(10ml)中の(4-ベンジルオキシ-フェニル)-(6-ヨードキナゾリン-4-イル)アミン(0.3g)および酸化銀(I)(0.085g)、1,4-ビス(ジフェニルホスフィノ)ブタンパラジウム(II)クロリド(37mg)で、窒素雰囲気下、90℃で60時間処理した。冷却した混合液をシリ

かに吸着させ、クロマトグラフィーにより精製し、標題の生成物(0.10g)を得た； $H[{}^2H_6]$ DSMO 9.80(1H, s), 8.62(1H, s), 8.57(1H, s), 7.95(1H, d), 7.85(2H, d), 7.72(2H, d), 7.45(5H, m), 7.19(1H, s), 7.10(2H, d), 5.15(2H, s), 4.22(2H, t), 2.06(2H, t), 2.01(6H, s), 1.65(2H, m); $m/z(m+1)^+479$ 。

実施例71

(1-ベンジル-1H-インダゾリル)-(6-(1-(3-N,N-ジメチルアミノプロピル)-イミダゾール-5-イル)-キナゾリン-4-イル)アミン

実施例70と同様の方法により、(1-ベンジル-1H-インダゾリル)-(6-ヨードキナゾリン-4-イル)-アミンと1-(3-N,N-ジメチルアミノプロピル)-5-トリ-n-ブチルスタンニルイミダゾールより製造； $H[{}^2H_6]$ DSMO 9.90(1H, s), 8.60(1H, s), 8.52(1H, s), 8.17(1H, s), 8.10(1H, s), 7.90(2H, d), 7.80(2H, m), 7.65(2H, m), 7.24(5H, m), 7.12(1H, s), 5.61(2H, s), 4.14(2H, t), 1.95(2H, t), 1.90(6H, s), 1.58(2H, m); $m/z(m+1)^+503$ 。

10

実施例72

(4-ベンジルオキシ-フェニル)-(6-(1-(3-N,N-ジメチルアミノプロピル)-イミダゾール-2-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン

前記実施例70の記載と同様に、1-(N,N-ジメチルアミノプロピル)-2-トリ-n-ブチルスタンニルイミダゾールを、(4-ベンジルオキシ-フェニル)-(6-ヨードキナゾリン-4-イル)アミンで処理し、標題の生成物を得た； $H[{}^2H_6]$ DSMO 9.90(1H, s), 8.73(1H, s), 8.54(1H, s), 8.01(1H, d), 7.82(1H, d), 7.69(2H, d), 7.40(6H, m), 7.06(3H, m), 5.12(2H, s), 4.08(2H, t), 2.57(2H, m), 2.48(6H, s), 1.93(2H, m); $m/z(m+1)^+479$ 。

20

実施例73

(1-ベンジル-1H-インダゾリル)-(6-(1-(3-N,N-ジメチルアミノプロピル)-イミダゾール-5-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン

実施例72と同様の方法により、(1-ベンジル-1H-インダゾリル)-(6-ヨードキナゾリン-4-イル)-アミンと1-(3-N,N-ジメチルアミノプロピル)-2-トリ-n-ブチルスタンニルイミダゾールより製造した； $H[{}^2H_6]$ DSMO 9.90(1H, s), 8.88(1H, s), 8.67(1H, s), 8.41(1H, s), 8.31(1H, s), 8.23(1H, s), 8.15(1H, d), 7.94(1H, d), 7.80(2H, m), 7.51(1H, s), 7.48(5H, m), 7.20(1H, s), 5.77(2H, s), 4.25(2H, t), 2.14(2H, t), 2.07(6H, s), 1.86(2H, m); $m/z(m+1)^+503$ 。

実施例74

(4-ベンジルオキシ-フェニル)-(6-(5-トリフルオロメチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン

方法Aに従い、標題の化合物を4-ベンジルオキシアニリンと4-クロロ-6-(5-トリフルオロメチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-キナゾリンより製造した； $H[{}^2H_6]$ DSMO 11.69(1H, bs), 9.53(1H, s), 8.91(1H, s), 8.65(1H, dd), 8.11(1H, d), 7.64(2H, d), 7.45(5H, m), 7.15(2H, d), 5.19(2H, s); $m/z(M+1)^+464$ 。

30

実施例75

(1-(2-フルオロ-ベンジル)-1H-インダゾール-5-イル)-(6-(5-トリフルオロメチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン

方法Aに従い、標題の化合物を1-(2-フルオロ-ベンジル)-1H-インダゾール-5-イルアミンと4-クロロ-6-(5-トリフルオロメチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-キナゾリンより製造した； $H[{}^2H_6]$ DSMO 11.79(1H, bs), 9.53(1H, s), 8.89(1H, s), 8.77(1H, dd), 8.21(1H, s), 8.11(1H, m), 8.10(1H, d), 7.84(1H, d), 7.70(1H, dd), 7.37(1H, m), 7.24(1H, m), 7.18(2H, m), 5.76(2H, s); $m/z(M+1)^+506$ 。

40

実施例76

(1-(3-フルオロ-ベンジル)-1H-インダゾール-5-イル)-(6-(5-トリフルオロメチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン

方法Aに従い、標題の化合物を1-(3-フルオロ-ベンジル)-1H-インダゾール-5-イルアミンと4-クロロ-6-(5-トリフルオロメチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-キナゾリンより製造した； $H[{}^2H_6]$ DSMO 11.84(1H, bs), 9.54(1H, s), 8.89(1H, s), 8.77(1H, dd), 8.

50

25(1H, s), 8.11(2H, m), 7.87(1H, d), 7.69(1H, dd), 7.39(1H, m), 7.10(3H, m), 5.73(2H, s); $m/z(M+1^+)$ 506。

実施例77

(1-(4-フルオロ-ベンジル)-1H-インダゾール-5-イル)-(6-(5-トリフルオロメチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン

方法Aに従い、標題の化合物を1-(4-フルオロ-ベンジル)-1H-インダゾール-5-イルアミンと4-クロロ-6-(5-トリフルオロメチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-キナゾリンより製造した; $H[{}^2H_6]$ DSMO 11.91(1H, bs), 9.55(1H, s), 8.91(1H, s), 8.69(1H, dd), 8.23(1H, s), 8.14(2H, m), 7.88(1H, d), 7.69(1H, dd), 7.36(2H, m), 7.18(2H, dd), 5.71(2H, s); $m/z(M+1^+)$ 506。

10

実施例78

(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イル)-(7-(5-メチル-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン塩酸塩

粗原料固体4-クロロ-7-(5-メチル-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)-キナゾリンを無水アセトニトリルに懸濁させた。1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミン(0.03g)を加え、混合液を窒素気流下で18時間加熱還流した(方法A)。混合液を冷却し、標題の化合物を濾過により回収した; $H[{}^2H_6]$ DSMO 11.82(1H, bs), 9.08(1H, s), 8.99(1H, s), 8.47(1H, s), 8.44(1H, d), 8.37(1H, s), 8.17(1H, s), 7.89(1H, d), 7.72(1H, d), 7.35(5H, m), 5.80(2H, s), 2.72(3H, s); $m/z(M+1^+)$ 434。

20

実施例79

(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イル)-(7-(3-メチル-3H-イミダゾール-4-イル)キナゾリン-4-イル)-アミン

方法Bに従い、(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イル)-(7-ヨードキナゾリン-4-イル)-アミン塩酸塩と(3-メチル-3H-イミダゾール-4-イル)トリ-n-ブチルスタンナンより製造した; $H[{}^2H_6]$ DSMO 11.85(1H, bs), 9.25(1H, s), 9.19(1H, s), 9.02(1H, d), 8.93(1H, s), 8.16(2H, d), 8.06(2H, d), 7.78(1H, d), 7.61(1H, dd), 7.22(5H, m), 5.66(2H, s), 3.92(3H, s); $m/z(M+1^+)$ 432。

実施例80

(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イル)-[7-(フラン-2-イル)-キナゾリン-4-イル]-アミン塩酸塩

方法Bに従い、(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イル)-(7-ヨードキナゾリン-4-イル)-アミン塩酸塩と(フラン-2-イル)-トリ-n-ブチルスタンナンより製造した; $H[{}^2H_6]$ DSMO 9.94(1H, bs), 8.61(1H, d), 8.55(1H, s), 8.21(2H, d), 8.00(3H, m), 7.73(2H, s), 7.30(6H, s), 6.74(1H, s), 5.72(2H, s); $m/z(M+1^+)$ 418。

30

実施例81

(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イル)-[7-(5-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-フラン-2-イル)キナゾリン-4-イル]アミン塩酸塩

方法Bに従い、(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イル)-(7-ヨードキナゾリン-4-イル)-アミン塩酸塩と5-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-2-(トリ-n-ブチルスタンニル)フランより製造した; 薄層クロマトグラフィーRf値, 0.25(シリカ上100% EtOAc); $m/z(M+1^+)$ 490。

40

実施例82

5-[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-キナゾリン-7-イル]-フラン-2-カルボアルデヒド

(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イル)-[7-(5-(1,3-ジオキサラン-2-イル)フラン-2-イル)キナゾリン-4-イル]-アミン塩酸塩(0.27g)を、THF:2N塩酸(2:1, 15ml)中で20℃にて1時間攪拌した。濾過により5-[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-キナゾリン-7-イル]-フラン-2-カルボアルデヒドを得、直接次に続く合成工程に使用した。

実施例83

(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イル)-[7-{5-[(2-メタンスルホニル-エチルアミノ)-メチル]-フラン-2-イル}-キナゾリン-4-イル]-アミン

50

実施例10と同様の方法により、5-[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-キナゾリン-7-イル]-フラン-2-カルボアルデヒドと2-メタンスルホニルエチルアミンより製造した； ^1H [2H₆]DSMO 9.92(1H, bs), 8.60(1H, d), 8.55(1H, s), 8.25(1H, s), 8.17(1H, s), 8.00(2H, m), 7.72(2H, m), 7.30(6H, m), 6.53(1H, d), 5.72(2H, s), 4.55(1H, m), 3.87(2H, m), 3.35(2H, m), 3.08(3H, s), 3.04(2H, m); m/z(M+1⁺)553。

実施例84

(S)-1-{5-[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-キナゾリン-7-イル]-フラン-2-イル-メチル}-ピロリジン-2-カルボン酸アミド

実施例10と同様の方法により、5-[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イル)-キナゾリン-7-イル]-フラン-2-カルボアルデヒドとS-(-)-プロリンアミドより製造； ^1H [2H₆]DSMO 9.83(1H, bs), 8.50(1H, d), 8.47(1H, s), 8.15(1H, s), 8.08(1H, s), 7.90(2H, m), 7.65(2H, m), 7.20(6H, m), 7.05(1H, m), 6.48(1H, d), 5.62(2H, s), 3.80(1H, d), 3.70(1H, d), 3.70(2H, s), 3.03(2H, m), 2.00(1H, m), 1.07(3H, m); m/z(M+1⁺)544。

10

実施例85

(4-ベンジルオキシ-フェニル)-(6-(3-メチル-[1,2]オキサゾール-4-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン

窒素気流下、ジオキサン(10ml)中の(4-ベンジルオキシ-フェニル)-(6-ヨードキナゾリン-4-イル)-アミン塩酸塩(0.35g)を4-トリブチルスタンニル-3-メチルイソキサゾール(文献の方法に従い製造:Heterocycles, (1996), 43(6), 1301-1304)(0.4g)、酸化銀(0.092g)、トリエチルアミン(0.1ml)、および[1,4-ビス(ジフェニルホスフィノ)ブタン]パラジウム(II)クロリド(0.1g)で、90℃で16時間処理した。混合液を冷却し、シリカに吸着させ、クロマトグラフィーにより精製した。ヘキサンによるトリチュレーションおよび濾過により、標題の化合物(0.20g)を得た； ^1H [2H₆]DSMO 9.78(1H, bs), 9.22(1H, s), 8.57(1H, s), 8.53(1H, s), 7.98(1H, d), 7.83(1H, d), 7.67(2H, d), 7.42(5H, m), 7.09(1H, d), 5.64(2H, s), 2.51(3H, s); m/z(M+1)⁺409。

20

実施例86

(4-ベンジルオキシ-フェニル)-(6-(4-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-3-メチル-3H-イミダゾール-2-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン

窒素気流下、無水THF(5ml)中の1-メチル-5-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-イミダゾール(0.09g)を-78℃まで冷却し、n-ブチルリチウム(0.4ml, 1.6M)で処理した。30分後、トリブチル塩化スズ(0.17ml)を加え、混合液を20℃になるまで加温し、1時間撹拌した。(4-ベンジルオキシ-フェニル)-(6-ヨードキナゾリン-4-イル)-アミン(0.191g)、触媒量の1,4-ビス-(ジフェニルホスフィノ)-ブタンパラジウム(II)クロリド、および酸化銀(I)(0.052g)を加え、混合液を18時間加熱還流した。混合液をシリカに吸着させ、クロマトグラフィーに付して標題の化合物(0.045g)を得た； m/z(M+1)⁺480。

30

実施例87

2-(4-(4-ベンジルオキシ-フェニルアミノ)-キナゾリン-6-イル)-3-メチル-3H-イミダゾール-4-カルボアルデヒド

環流下で2時間、(4-ベンジルオキシ-フェニル)-(6-(4-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-3-メチル-3H-イミダゾール-2-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン(0.06g)をアセトン(5ml)および2N塩酸で処理した。混合液を冷却し、酢酸エチルおよび2N炭酸ナトリウム間で分配した。有機相を乾燥させ、真空下で濃縮して標題の化合物を得、これを直接次に続く合成工程に使用した； (M+1)⁺436。

40

実施例88～95

以下の化合物、およびそれらの塩酸塩は、要すれば、対応する出発物質を使用した同様の技術により製造する：

(4-ベンジルオキシ-フェニル)-(6-(イミダゾール-2-イル)-キナゾリン-4-イル)-アミン；
(4-ベンジルオキシ-フェニル)-(6-[5-(4-メチル-ピペラジニルメチル)-1-メチルイミダゾール-2-イル]-キナゾリン-4-イル)-アミン；

(4-ベンジルオキシ-フェニル)-(6-[5-(N,N-ジメチルアミノメチル)-1-メチルイミダゾール

50

ル-2-イル]-キナゾリン-4-イル)-アミン；
 (4-ベンジルオキシ-フェニル)-(6-[5-(4-メチル-ピペラジニルメチル)-イミダゾール-2-
 イル]-キナゾリン-4-イル)-アミン；
 (4-ベンジルオキシ-フェニル)-(6-[5-(N,N-ジメチルアミノメチル)-イミダゾール-2-イル
]-キナゾリン-4-イル)-アミン；
 (4-ベンジルオキシ-フェニル)-(6-[1-(4-メチル-ピペラジニルメチル)-イミダゾール-2-
 イル]-キナゾリン-4-イル)-アミン；
 (4-ベンジルオキシ-フェニル)-(6-[1-(N,N-ジメチルアミノメチル)-イミダゾール-2-イル
]-キナゾリン-4-イル)-アミン；
 (4-ベンジルオキシ-フェニル)-(6-(5-カルボキシメチルアミノメチル-フラン-2-イル)-キ
 ナゾリン-4-イル)-アミン。

10

生物学的データ

本発明の化合物を、基質リン酸化アッセイおよび細胞増殖アッセイにおいて、プロテインチロシンキナーゼ活性に関して試験した。

基質リン酸化アッセイでは、バキュウロウイルスが発現する、構成的活性を有する細胞内ドメインの組換え構築体c-erbB-2およびc-erbB-4、ならびに可溶化A431細胞膜から単離したEGFrを用いる。この方法では、単離した酵素の、ATPからビオチニル化した合成ペプチド(ビオチン-GluGluGluGluTryPheGluLeuVal)内のチロシン残基への -リン酸の転移を触媒する能力を測定する。室温で30分間、40mM HEPES緩衝液pH7.4中で、Km濃度にて10mM MnCl₂、ATPおよびペプチド、ならびに試験化合物(DMSO中の5mM保存液から希釈、最終DMSO

20

濃度は2%)とともに酵素をインキュベートする。EDTA(最終濃度0.15mM)の添加により反応を停止させ、次いで、サンプルストレプトアビジンを被覆した96ウェルプレートに移す。プレートを洗浄し、Europiumで標識した抗ホスホチロシン抗体を用いてペプチド上のホスホチロシンのレベルを測定し、時間-分解蛍光法(time-resolved fluorescence technic)を用いて定量する。結果は、nMの単位でIC₅₀値として表1に示す。
 細胞増殖アッセイでは、過剰発現するc-erbB-2で形質転換した不死化ヒト胸部上皮細胞ライン(HBS4a)を用いる。低濃度の血清中でのこれらの細胞の増殖は、c-erbB-2チロシンキナーゼ活性に依存する。全般的な毒性にわたるチロシンキナーゼ依存性増殖に対する試験化合物の効果の特異性を、rasでトランスフェクトしたHB4a細胞ラインと比較することにより評価する。細胞は0.1ml培地中、96ウェルプレートのウェルあたり3000を置床して、

30

一晚付着させる。試験化合物は、0.1ml培地中に0.5% DMSOの最終濃度で加え、このプレートを37℃にて4日間インキュベートする。次いで、顕微鏡で形態的に脱形質転換の証拠があるかどうか細胞を調べ、細胞塊をメチレンブルーで染色し、620nmにて吸収を測定することにより評価する。結果はnMの単位でIC₅₀値として表1に示す。自然発生するEGFrまたはc-erbB-2を過剰発現するヒト腫瘍細胞ライン(BT474-胸部、HN5-頭部および頸部、N87-胃、ならびにCalu3-肺)の範囲に対する活性を、同じ方法論により選択された化合物を用いて評価する。結果はまた、nMの単位でIC₅₀値として下記表1に示す。

表 1

実施例	EGFr	基質のリン酸化		erbB-4	HB4a erbB-2	HB4a ras	細胞増殖			HN5
		erbB-2	erbB-4				BT474	N87	Calu3	
1		40	2500							
2		21	500		1000	8300			4600	26000
3		29	8600		23000	16000				
4		35	6400		50000	50000				
5		20	320		400	19000			780	1400
6	680	110	1000		1600	16000	1900	1800	5800	5200
7		36	1500		1300	12000			4700	5500
8		150	>10000							
9		24	430		550	5700				
10		52	780		1500	7100			2200	2100
11	160	36	660		580	14000	180	480	930	940
12	220	120	1400		840	2500				
13	300	350	2300		450	2200				
14	200	34	1200		680	5000				
15	540	50	2300		2600	3200				
18		45	34		9	>50000	2	180	360	840
19	8	1	240		50	25000	110	380	920	670
20	140	3			6200	>50000				
21	28	9			2300	>50000				
22	8				430	27000	97	600	2200	910
23	32	1			31000	>50000				
24	15	2			17000	>50000				
25	22	15			750	>50000				
26	18	7			650	>50000				

10

20

30

40

実施例	基質のリン酸化			細胞増殖					HN5
	EGFr	erbB-2	erbB-4	HB4a erbB-2	HB4a ras	BT474	N87	Calu3	
27	47	10		6500	50000				HN5
28	50	7		5300	>50000		8200		
29	23	3		2500	>50000	770	2400	23000	4400
30	38	6		5400	50000			18000	
31	9			1100	>50000				
38	140	88	520						
40		3	970	>50000	>50000				
41	2	10	1000	610	35000				
42		7		570	20000				
44			1300	1400	31000				
47		490	5000						
48		38	1100	80	9500				
49		33		470	3500				
50		12	100	860	7100				
51		20	5800	38000	21000				
53	13			1800	36000				
54		24	280	140	7400				
55		10	1000	2000	20000				
56		260	>10000	1700	>50000				
57		83		1200	2700				
58		6		8600	280				
59	11			790	11000				
60	1900			540	50000				
61	810			500	3100				
62	13	100		500	3700				
85		130	9700	2100	2300				
	40		30		20		10		

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
C 0 7 D 403/04	(2006.01)	C 0 7 D 403/04
C 0 7 D 403/12	(2006.01)	C 0 7 D 403/12
C 0 7 D 403/14	(2006.01)	C 0 7 D 403/14
C 0 7 D 405/04	(2006.01)	C 0 7 D 405/04
C 0 7 D 405/14	(2006.01)	C 0 7 D 405/14
C 0 7 D 413/04	(2006.01)	C 0 7 D 413/04
C 0 7 D 413/14	(2006.01)	C 0 7 D 413/14

- (72)発明者 ジョージ、スチュアート、コッカリル
イギリス国ハートフォードシャー、スティーブニッジ、ガネルス、ウッド、ロード グラクソ、ウ
エルカム、ピーエルシー内
- (72)発明者 マルコム、クリーブ、カーター
イギリス国ハートフォードシャー、スティーブニッジ、ガネルス、ウッド、ロード グラクソ、ウ
エルカム、ピーエルシー内
- (72)発明者 スティーブン、バリー、ガントリップ
イギリス国ハートフォードシャー、スティーブニッジ、ガネルス、ウッド、ロード グラクソ、ウ
エルカム、ピーエルシー内
- (72)発明者 キャスリン、ジェーン、スミス
イギリス国ハートフォードシャー、スティーブニッジ、ガネルス、ウッド、ロード グラクソ、ウ
エルカム、ピーエルシー内

審査官 大久保 元浩

- (56)参考文献 国際公開第 9 8 / 0 0 2 4 3 4 (WO, A 1)
国際公開第 9 6 / 0 1 6 9 6 0 (WO, A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl., D B名)

C07D239/94
A61K 31/517
C07D401/04
C07D403/04
C07D403/12
C07D403/14
C07D405/04
C07D405/14
C07D413/04
C07D413/14
CA/REGISTRY(STN)