



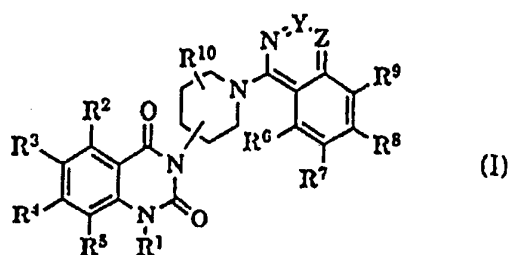
PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 5 C07D 401/14, 491/056, A61K 31/505	A1	(11) 国際公開番号 WO 94/19342 (43) 国際公開日 1994年9月1日(01.09.94)
(21) 国際出願番号 PCT/JP94/00229 (22) 国際出願日 1994年2月16日(16. 02. 94) (30) 優先権データ 特願平5/28830 1993年2月18日(18. 02. 93) JP (71) 出願人(米国を除くすべての指定国について) 協和醗酵工業株式会社 (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.)(JP/JP) 〒100 東京都千代田区大手町一丁目6番1号 Tokyo, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人(米国についてのみ) 藤原繁喜(FUJIWARA, Shigeki)(JP/JP) 〒411 静岡県駿東郡長泉町下土狩1387-1 Shizuoka, (JP) 町井大祐(MACHII, Daisuke)(JP/JP) 高井春樹(TAKAI, Haruki)(JP/JP) 矢尾幸三(YAO, Kozo)(JP/JP) 〒411 静岡県駿東郡長泉町下土狩1188 Shizuoka, (JP) 野中裕美(NONAKA, Hiromi)(JP/JP) 〒411 静岡県駿東郡清水町徳倉580-71 Shizuoka, (JP) 加瀬 廣(KASE, Hiroshi)(JP/JP) 〒184 東京都小金井市前原町3-35-18 Tokyo, (JP) 川影美千代(KAWAKAGE, Michiyo)(JP/JP) 〒411 静岡県駿東郡長泉町下土狩1190-1 Shizuoka, (JP) 日下英昭(KUSAKA, Hideaki)(JP/JP) 〒411 静岡県駿東郡長泉町本宿110-1 Shizuoka, (JP)	唐沢 啓(KARASAWA, Akira)(JP/JP) 〒411 静岡県駿東郡長泉町納米里378-6 Shizuoka, (JP) (81) 指定国 CA, JP, US, 欧州特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). 添付公開書類 国際調査報告書	

(54) Title: ADENOSINE INCORPORATION INHIBITOR

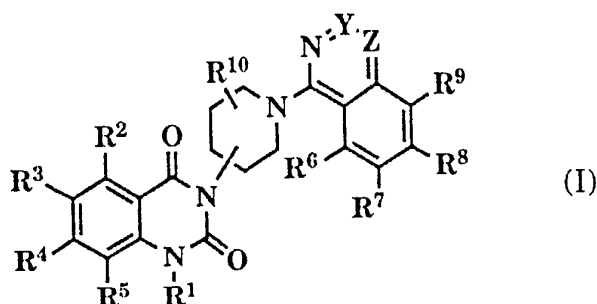
(54) 発明の名称 アデノシン取り込み阻害剤



(57) Abstract

An adenosine incorporation inhibitor and a drug for protecting cardiac muscles or preventing or treating inflammatory edema, each containing as the active ingredient a 1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazoline derivative represented by general formula (I) or a pharmacologically acceptable salt thereof, wherein R¹ represents hydrogen, (un)substituted lower alkyl, alkenyl or (un)substituted aralkyl; R², R³, R⁴ and R⁵ represent each independently hydrogen, halogen, amino, mono- or di(lower alkyl) amino, lower alkanoyl amino, nitro, cyano, (un)substituted lower alkyl, hydroxy, lower alkoxy, lower alkylthio, carboxy, lower alkoxycarbonyl, lower alkanoyl, aralkyloxy or lower alkanoyloxy; R⁶, R⁷, R⁸ and R⁹ represent each independently hydrogen, hydroxy, (un)substituted lower alkoxy or aralkyloxy, or alternatively the two adjacent groups among them may be combined together to represent methylenedioxy; R¹⁰ represents hydrogen or lower alkyl; and Y and Z represent each independently N or C-R'', wherein R'' represents hydrogen, (un)substituted lower alkyl or halogen.

(57) 要約



[式中、 R^1 は水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、アルケニルまたは置換もしくは非置換のアラルキルを表し、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は同一または異なって水素、ハロゲン、アミノ、モノまたはジ低級アルキルアミノ、低級アルカノイルアミノ、ニトロ、シアノ、置換もしくは非置換の低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルカノイル、アラルキルオキシまたは低級アルカノイルオキシを表し、 R^6 、 R^7 、 R^8 および R^9 は同一または異なって水素、ヒドロキシ、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、アラルキルオキシを表すか、隣り合う2つが一緒になってメチレンジオキシを表し、 R^{10} は水素または低級アルキルを表し、 Y および Z は同一または異なって N または $C-R^{11}$ (式中、 R^{11} は水素、置換もしくは非置換の低級アルキルまたはハロゲンを表す) を表す] で表される 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 4-ジオキソキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とするアデノシン取り込み阻害剤、および心筋保護、炎症性浮腫の予防または治療剤に関する。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AM アルメニア	CZ チェッコ共和国	KP 朝鮮民主主義人民共和国	NZ ニュー・ジージーランド
AT オーストリア	DE ドイツ	KR 大韓民国	PL ポーランド
AU オーストラリア	DK デンマーク	KZ カザフスタン	PT ポルトガル
BB バルバドス	EE エストニア	LI リヒテンシュタイン	RO ルーマニア
BE ベルギー	ES スペイン	LK スリランカ	RU ロシア連邦
BF ブルキナ・ファソ	FI フィンランド	LT リトアニア	SD スーダン
BG ブルガリア	FR フランス	LU ルクセンブルグ	SE スウェーデン
BJ ベナン	GA ガボン	LV ラトヴィア	SI スロヴェニア
BR ブラジル	GB イギリス	MC モナコ	SK スロヴァキア共和国
BY ベラルーシ	GE ジョージア	MD モルドバ	SN セネガル
CA カナダ	GN ギニア	MG マダガスカル	TD チャード
CF 中央アフリカ共和国	GR ギリシャ	ML マリ	TG トーゴ
CG コンゴ	HU ハンガリー	MN モンゴル	TJ タジキスタン
CH スイス	IE アイルランド	MR モーリタニア	TT トリニダード・トバゴ
CI コート・ジボアール	IT イタリア	MW マラウイ	UA ウクライナ
CM カメルーン	JP 日本	NE ニジェール	US 米国
CN 中国	KE ケニア	NL オランダ	UZ ウズベキスタン共和国
CS チェコスロヴァキア	KG キルギスタン	NO ノルウェー	VN ヴィエトナム

明 細 書

アデノシン取り込み阻害剤

技 術 分 野

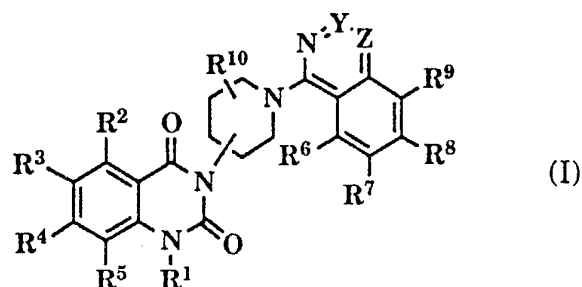
本発明は、細胞内へのヌクレオシド取り込みを阻害し細胞外のアデノシン濃度を増加させることにより虚血、再灌流障害などの無酸素症または低酸素症による心筋障害からの心筋保護および足浮腫等の炎症の予防または治療に対して有用な、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 4-ジオキソキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする薬剤に関する。

背 景 技 術

3位に1-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリル)-4-ピペリジニル基を有する1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 4-ジオキソキナゾリン誘導体について、ケミカル アンド ファーマシューティカル ブレタン (Chem. Pharm. Bull.)、38巻、1591-1595頁(1990年)に、6位が水素、塩素原子、ニトロ基のものが記載されている。また、アデノシン取り込み阻害作用を有する化合物は、心筋保護作用を示すことが知られている [サーキュレーション (Circul.)、80巻、1400-1411頁(1989年)；アメリカン ジャーナル オブ フィジオロジー (Am. J. Physiol.)、H1570-1577頁(1991年)；ジャーナル オブ カルディオバスキュラー ファーマコロジー (J. Cardiovasc. Pharmacol.)、20巻、173-178頁(1992年)]。

発 明 の 開 示

本発明は、式 (I)



[式中、R¹ は水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、アルケニルまたは置

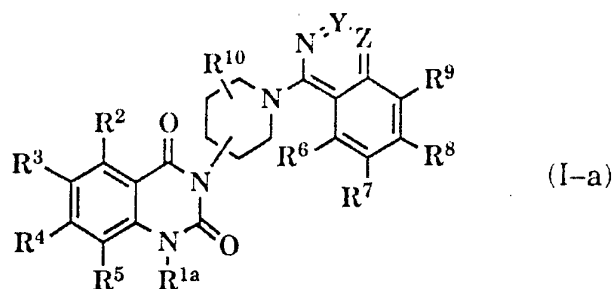
換もしくは非置換のアラルキルを表し、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は同一または異なって水素、ハロゲン、アミノ、モノまたはジ低級アルキルアミノ、低級アルカノイルアミノ、ニトロ、シアノ、置換もしくは非置換の低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルカノイル、アラルキルオキシまたは低級アルカノイルオキシを表し、 R^6 、 R^7 、 R^8 および R^9 は同一または異なって水素、ヒドロキシ、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、アラルキルオキシを表すか、隣り合う2つが一緒になってメチレンジオキシを表し、 R^{10} は水素または低級アルキルを表し、Y および Z は同一または異なってNまたはC- R^{11} (式中、 R^{11} は水素、置換もしくは非置換の低級アルキルまたはハロゲンを表す) を表す] で表される1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 4-ジオキソキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とするアデノシン取り込み阻害剤、および心筋保護、炎症性浮腫の予防または治療剤に関する。

また、本発明は、上記式(I)で表される1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 4-ジオキソキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の有効量を投与することからなる心筋保護、炎症性浮腫の予防または治療方法およびアデノシン取り込みに起因する病態の予防または治療方法に関する。

また、本発明は、心筋保護、炎症性浮腫の予防または治療およびアデノシン取り込みに起因する病態の予防または治療に有用な薬理学的組成物の製造のための上記式(I)で表される1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 4-ジオキソキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の使用に関する。

また、本発明は、心筋保護、炎症性浮腫の予防または治療およびアデノシン取り込みに起因する病態の予防または治療のための上記式(I)で表される1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 4-ジオキソキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の使用に関する。

さらに、本発明により、式(I-a)



(式中、 R^{1a} は置換もしくは非置換の低級アルキル、アルケニルまたは置換もしくは非置換のアラルキルを表し、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、YおよびZは前記と同意義を表す)で表される1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 4-ジオキソキナゾリン誘導体またはその薬理的に許容される塩を提供することができる。

以下、式(I)および式(I-a)で表される化合物をそれぞれ化合物(I)および化合物(I-a)という。他の式番号の化合物についても同様である。

式(I)および式(I-a)の各基の定義において、低級アルキルおよびモノまたはジ低級アルキルアミノ、低級アルカノイルアミノ、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、低級アルコシカルボニル、低級アルカノイル、低級アルカノイルオキシの低級アルキル部分としては、直鎖または分岐状の炭素数1~8の、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル等があげられ、アルケニルとしては、直鎖または分岐状の炭素数2~6の、例えばビニル、アリル、メタクリル、クロチル、3-ブテニル、2-ペンテニル、4-ペンテニル、2-ヘキセニル、5-ヘキセニル等があげられ、アラルキルおよびアラルキルオキシのアラルキル部分としては、炭素数7~13の、例えばベンジル、フェネチル、ベンズヒドリル等があげられる。ハロゲンは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素の各原子を意味する。

置換低級アルキルおよび置換低級アルコキシの置換基としては、同一または異なって置換数1~3のハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、低級アルコキシ、カルボキシ、低級アルコシカルボニル、低級アルカノイル、シクロアルキル、

アミノ、モノまたはジ低級アルキルアミノ、フタルイミド等があげられる。置換アルキルのベンゼン環上の置換基としては、同一または異なって置換数 1～3 のハロゲン、低級アルキル、ニトロ、シアノ、アミノ、モノまたはジ低級アルキルアミノ、ヒドロキシ、低級アルコキシ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルカノイル、メチレンジオキシ、トリフルオロメチル等があげられる。

置換基の定義において、ハロゲン、低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルカノイル、モノまたはジ低級アルキルアミノおよび低級アルキルは前記と同意義を表し、シクロアルキルとしては、炭素数 3～8 の、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等があげられる。

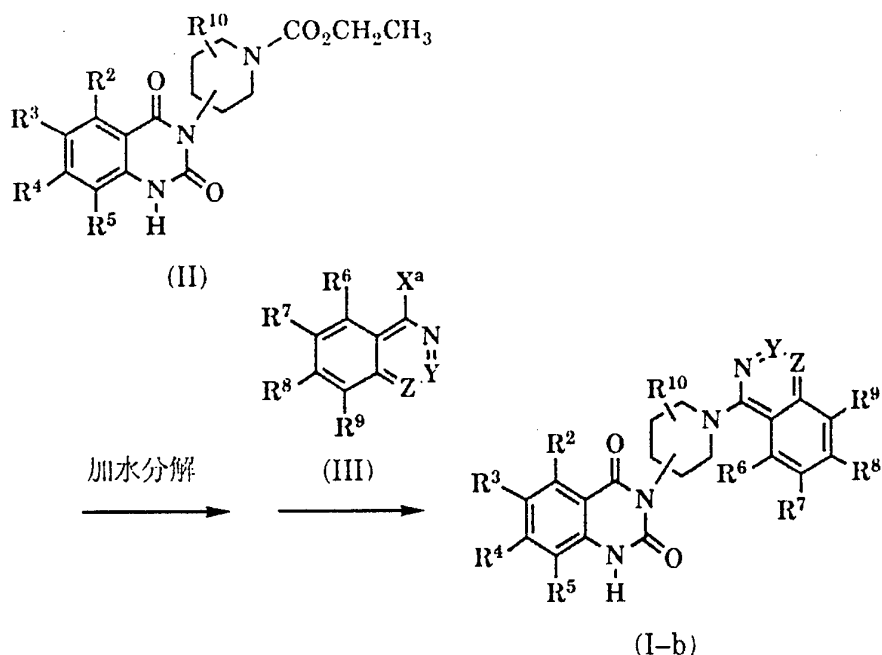
化合物 (I) および化合物 (I-a) の薬理学的に許容される塩としては、薬理学的に許容される酸付加塩、金属塩、アンモニウム塩、有機アミン付加塩、アミノ酸付加塩等があげられる。

化合物 (I) および化合物 (I-a) の薬理学的に許容される酸付加塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩等の有機酸塩があげられ、薬理学的に許容される金属塩としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、亜鉛塩等があげられ、薬理学的に許容されるアンモニウム塩としては、例えばアンモニウム、テトラメチルアンモニウム等の塩があげられ、薬理学的に許容される有機アミン付加塩としては、モルホリン、ピペリジン等の付加塩があげられ、薬理学的に許容されるアミノ酸付加塩としては、リジン、グリシン、フェニルアラニン等の付加塩があげられる。

次に、化合物 (I) の製造法について説明する。

製造法 1 : R' が水素である化合物 (I-b) の製造法

化合物 (I-b) は、次の反応工程に従い製造することができる。



(式中、 X^a は塩素、臭素、ヨウ素、メタンスルホニルオキシ、ベンゼンスルホニルオキシまたはトルエンスルホニルオキシを表し、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、YおよびZは前記と同意義を表す)

原料化合物 (II) は、ケミカル アンド ファーマシューティカル ブレタン (Chem. Pharm. Bull.)、34巻、1907-1916頁(1986年)記載の方法に準じて得ることができる。

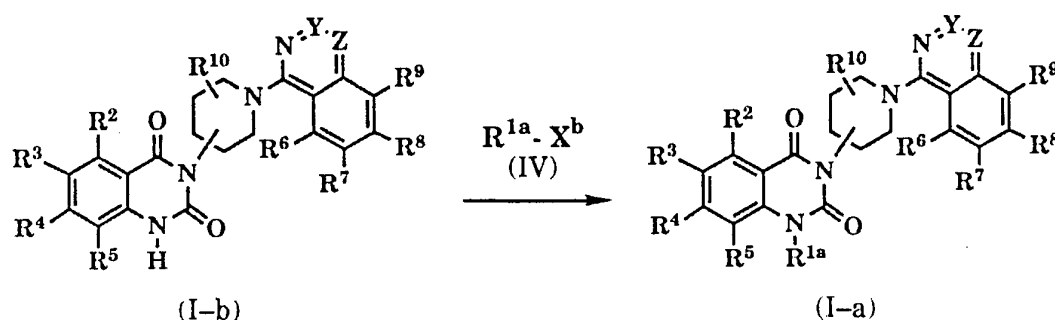
(工程1)

化合物 (I-b) は、化合物 (II) のエトキシカルボニル基を、硫酸、塩酸、臭化水素酸等の酸存在下、適当な溶媒、例えば水、メタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール、テトラヒドロフラン (THF)、1,4-ジオキサン等の環状エーテル等もしくはこれらの混合溶媒中、室温から用いた溶媒の沸点で、10分~48時間かけて酸加水分解した後、前述のケミカル アンド ファーマシューティカル ブレタン (Chem. Pharm. Bull.)、38巻、1591-1595頁(1990年)あるいはケミカル アンド ファーマシューティカル ブレタン (Chem. Pharm. Bull.)、38巻、2179-2183頁(1990年)記載の方法に準じて、化合物 (III) [南アフリカ特許67 06512

(1968)、ケミカル アンド ファーマシューティカル ブレタン (Chem. Pharm. Bull.)、38巻、2179-2183頁(1990年)]と、トリエチルアミン、ピリジン等の第三級アミン、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の炭酸アルカリ等の塩基存在下、適当な溶媒、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール、THF、1,4-ジオキサン等の環状エーテル、ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルスルホキシド(DMSO)等もしくはこれらの混合溶媒中、室温から用いた溶媒の沸点で、10分~48時間反応させることにより得ることができる。

製造法2: R¹ が置換もしくは非置換の低級アルキル、アルケニル、置換もしくは非置換のアラルキルである化合物(I-a)の製造法

化合物(I-a)は、次の反応工程に従い製造することができる。

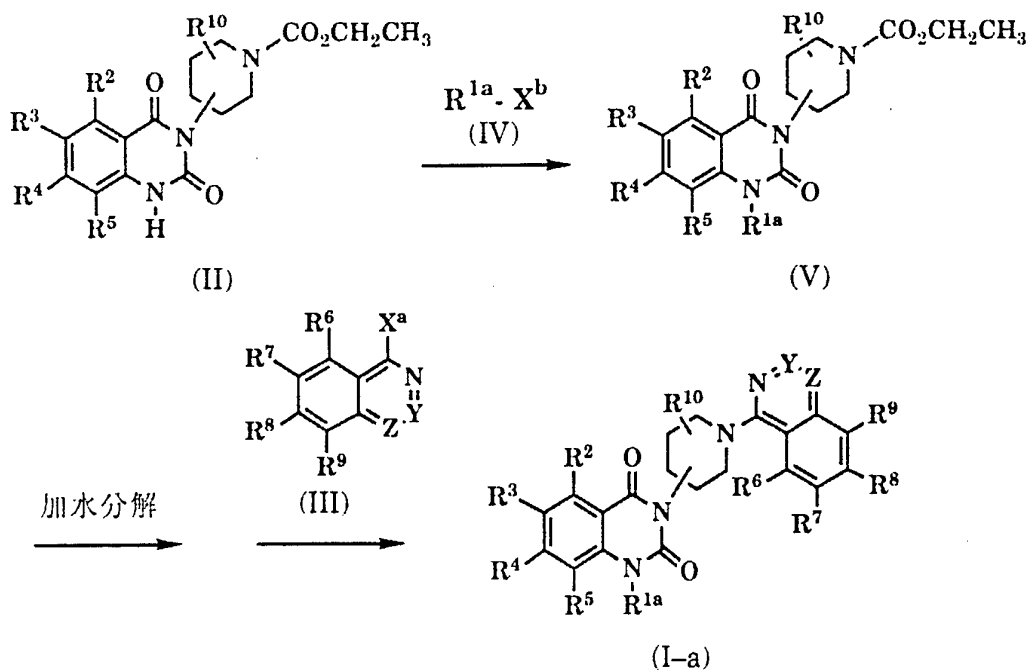


(式中、X^b は塩素、臭素、ヨウ素、メタンスルホニルオキシ、ベンゼンスルホニルオキシまたはトルエンスルホニルオキシを表し、R^{1a}、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、YおよびZは前記と同意義を表す)

(工程2)

化合物(I-a)は、化合物(I-b)と1~2当量の化合物(IV)とを、1~2当量の塩基、例えば水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の存在下、不活性溶媒、例えばTHF、DMF、アセトン、メチルエチルケトン等中、0℃から用いた溶媒の沸点で、10分~24時間反応させることにより得ることができる。

化合物(I-a)は、次の反応工程に従い製造することもできる。



(式中、 X^a 、 X^b 、 R^{1a} 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 Y および Z は前記と同意義を表す)

(工程 3)

化合物 (I-a) は、化合物 (II) から工程 2 の方法に準じて化合物 (V) を得た後、工程 1 の方法に準じて得ることができる。

化合物 (I) において、 $R^2 \sim R^5$ に少なくとも 1 つのアミノ基、モノまたはジ低級アルキルアミノ基もしくは低級アルカノイルアミノ基を有する化合物は、対応する $R^2 \sim R^5$ にニトロ基を有する化合物 (I) を還元し、さらに必要によりアルキル化あるいはアシル化することによっても製造することができる。還元は、例えば接触還元または金属を用いる通常の方法で行うことができる。接触還元は、通常、室温、常圧で、ラネーニッケル、パラジウム炭素、酸化白金等の触媒存在下、適当な溶媒、例えばメタノール、エタノール、酢酸エチル、ジオキサン、THF、酢酸等中、10分～48時間かけて行うことができる。金属を用いる還元は、例えば亜鉛-酢酸、鉄-酢酸、鉄-塩化第二鉄-エタノール-水、鉄-塩酸、スズ-塩酸等の条件下、室温から用いた溶媒の沸点で、10分～48時間かけて行われる。還元生成物のアルキル化およびアシル化は、通常のアシル

化剤（例えば、ヨウ化メチル等のアルキルハライド等）またはアシル化剤（例えば、無水酢酸等の酸無水物、アセチルクロライド等の酸ハライド等）を用い、必要によりピリジン、トリエチルアミン、水酸化アルキル金属、炭酸アルキル金属等の塩基および／またはクロロホルム、ジクロロメタン、THF、1, 4-ジオキサン等の溶媒存在下、0℃から用いた溶媒の沸点で、10分～48時間かけて行われる。

化合物（I）において、 $R^2 \sim R^5$ に少なくとも1つのヒドロキシ置換アルキル基を有する化合物は、対応する $R^2 \sim R^5$ にアルカノイル置換アルキル基を有する化合物（I）を還元またはアルキル化することによっても製造することができる。還元は、例えば水素化リチウムアルミニウム、水素化ほう素ナトリウム等の還元剤を用い、適当な溶媒、例えばメタノール、エタノール、酢酸エチル、ジオキサン、THF等中、通常、-78℃から室温で、10分～48時間かけて行うことができる。アルキル化は、通常の有機金属試薬、例えばメチルマグネシウムブロミド、エチルマグネシウムクロリド等のグリニャー試薬、メチルリチウム、ブチルリチウム等の有機リチウム試薬等を用い、適当な溶媒、例えばジオキサン、エーテル、THF等中、通常、-78℃から室温で、10分～48時間かけて行われる。

化合物（I）において、 $R^2 \sim R^5$ に少なくとも1つのカルボキシ基を有する化合物は、対応する $R^2 \sim R^5$ にアセチル基を有する化合物（I）をハロホルム反応に付すことによっても製造することができる。ハロホルム反応は、ジャーナル オブ アメリカン ケミカル ソサイエティー（J. Am. Chem. Soc. ）、72巻、1642頁（1950年）等に記載の方法に準じて、塩素あるいは臭素および水酸化ナトリウム水溶液より調製した次亜ハロゲン酸ナトリウム溶液を用いて行われる。

化合物（I）において、 $R^6 \sim R^9$ に少なくとも1つのヒドロキシ基を有する化合物は、対応する $R^6 \sim R^9$ にベンジルオキシ基を有する化合物（I）を前述の接触還元反応に付すことによっても製造することができる。

化合物（I）において、 $R^2 \sim R^5$ あるいは $R^6 \sim R^9$ に少なくとも1つのヒ

ドロキシ基を有する化合物は、対応する $R^2 \sim R^5$ あるいは $R^6 \sim R^9$ に低級アルコキシ基を有する化合物(I)を脱アルキル化することによっても製造することができる。脱アルキル化は、例えば臭化水素酸、ヨウ化水素酸等の酸存在下、無溶媒あるいは水、酢酸、メタノール、エタノール等の低級アルコール等の溶媒中行うか、1当量以上のエタントール、チオフェノール等のチオール類のアルカリ金属塩(ナトリウム塩、カリウム塩等)存在下、DMF、DMSO等の溶媒中行うか、あるいは三塩化ほう素、三臭化ほう素、三塩化アルミニウム等のルイス酸存在下、ジクロロメタン等の溶媒中行うことができる。反応は、室温から用いた溶媒の沸点で行い、30分～48時間で終了する。

化合物(I)において、 $R^2 \sim R^5$ あるいは $R^6 \sim R^9$ に少なくとも1つの低級アルコキシ基を有する化合物は、対応する $R^2 \sim R^5$ あるいは $R^6 \sim R^9$ にヒドロキシ基を有する化合物(I)から工程2の方法に準じて製造することもできる。

化合物(I)において、 R^{10} に水素を有する化合物は、対応する R^{10} にハロゲンを有する化合物(I)を前述の接触還元反応に付すことによっても製造することができる。

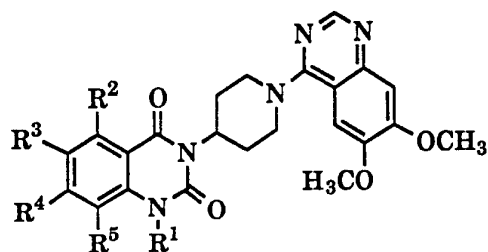
上記製造法における中間体および目的化合物は、有機合成化学で常用される精製法、例えば、中和、濾過、抽出、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィー等に付して単離精製することができる。また、中間体においては、特に精製することなく次の反応に供することも可能である。

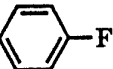
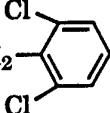
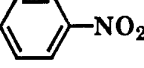
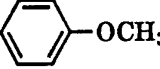
化合物(I)の塩を取得したい時、化合物(I)が塩の形で得られる場合には、そのまま精製すればよく、また、遊離の形で得られる場合には、適当な有機溶媒に溶解もしくは懸濁させ、酸または塩基を加える方法により塩を形成させればよい。

また、化合物(I)およびその薬理学的に許容される塩は、水あるいは各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、これら付加物も本発明の薬剤として用いることができる。

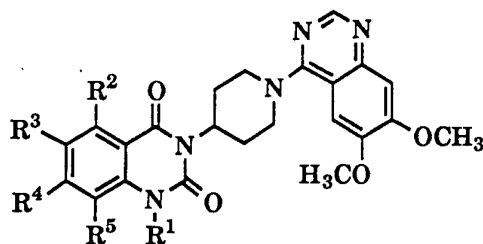
上記製造法によって得られる化合物(I)の具体例を第1表から第5表に示す。

第1表-1



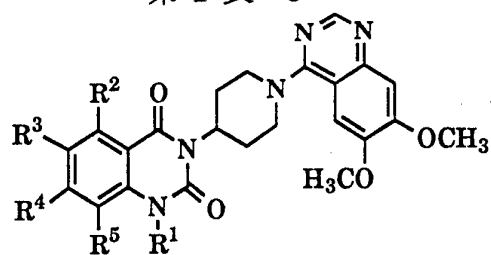
化合物番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
1	CH ₃	H	NO ₂	H	H
2	CH ₂ CH ₃	H	NO ₂	H	H
3	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	NO ₂	H	H
4	(CH ₂) ₃ CH ₃	H	NO ₂	H	H
5	CH ₂ CH=CH ₂	H	NO ₂	H	H
6	CH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₃	H	NO ₂	H	H
7	CH ₂ CN	H	NO ₂	H	H
8	CH ₂ - 	H	NO ₂	H	H
9	CH ₂ - 	H	NO ₂	H	H
10	CH ₂ - 	H	NO ₂	H	H
11	CH ₂ - 	H	NO ₂	H	H
12	CH ₂ - 	H	NO ₂	H	H

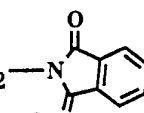
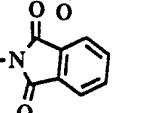
第1表-2



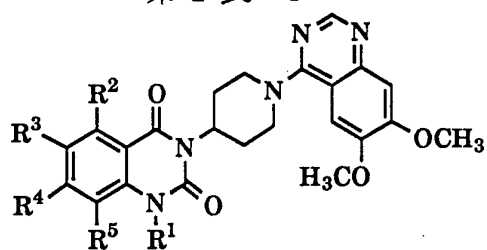
化合物番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
13		H	NO ₂	H	H
14	CH ₃	H	NH ₂	H	H
15	CH ₃	H	H	H	Cl
16	CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	H	H
17	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	CH ₃	H	H
18	CH ₃	H	NO ₂	H	Cl
25	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	NO ₂	H	H
26		H	NO ₂	H	H
27		H	NO ₂	H	H
28	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	NO ₂	H	H
29	CH ₂ CH ₂ NH ₂	H	NO ₂	H	H
30	(CH ₂) ₃ NH ₂	H	NO ₂	H	H

第1表-3



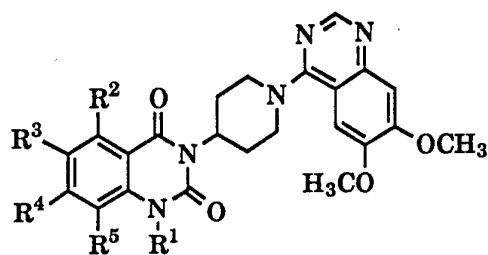
化合物番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
31	CH(CH ₃) ₂	H	NO ₂	H	H
32	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	H	NO ₂	H	H
33	CH ₂ CH ₂ — 	H	NO ₂	H	H
34	(CH ₂) ₃ — 	H	NO ₂	H	H
35	CH ₂ CH ₃	H	H	H	Cl
36	CH ₂ CH ₃	H	NO ₂	Cl	H
37	CH ₂ CH ₃	H	NO ₂	H	Cl
38	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	NO ₂	H	Cl
39	CH ₂ CH ₃	H	NO ₂	H	NO ₂
40	CH ₃	H	Cl	H	H
41	CH ₂ CH ₃	H	Cl	H	H
42	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	Cl	H	H

第1表-4



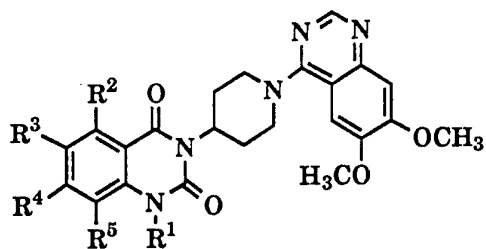
化合物番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
43	CH ₂ CH ₃	H	Cl	H	NO ₂
44	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	Cl	H	NO ₂
45	CH ₃	H	Br	H	H
46	CH ₂ CH ₃	H	Br	H	H
47	CH ₂ CH ₃	H	Br	Cl	H
48	CH ₂ CH ₃	H	Br	H	Br
49	CH ₂ CH ₃	H	H	Cl	H
50	CH ₃	H	CH ₃	H	H
51	(CH ₂) ₃ CH ₃	H	CH ₃	H	H
52	(CH ₂) ₄ CH ₃	H	CH ₃	H	H
53	CH ₂ CH=CH ₂	H	CH ₃	H	H
54	CH ₃	H	CH ₂ CH ₃	H	H

第1表-5



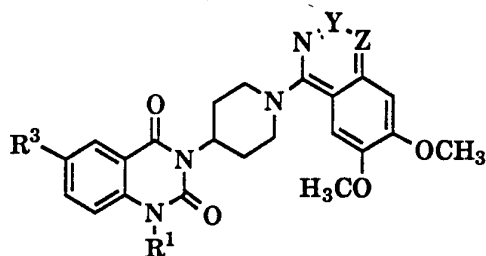
化合物番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
55	CH ₃	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H
56	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	H	H
57	CH ₃	CH ₃	H	H	H
58	(CH ₂) ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	H
59	CH ₃	H	H	H	CH ₃
60	CH ₃	H	CH(OH)CH ₃	H	H
61	CH ₃	H	C(CH ₃) ₂ OH	H	H
62	CH ₃	H	CO ₂ H	H	H
63	CH ₃	H	COCH ₃	H	H
64	CH ₂ CH ₃	H	NH ₂	H	H
65	CH ₂ CH ₃	H	NHCOCH ₃	H	H
66	CH ₂ CH ₃	H	OH	H	H

第1表-6



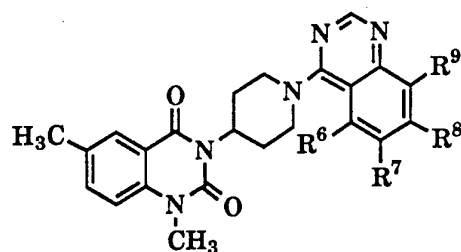
化合物番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
67	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	OH	H	H
68	CH ₃	H	H	OH	H
69	CH ₃	H	OCH ₃	H	H
70	CH ₂ CH ₃	H	OCH ₃	H	H
71	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	OCH ₃	H	H
72	CH ₂ CH ₃	H	OCH ₂ CH ₃	H	H
73	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	O(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H
74	CH ₃	H	H	OCH ₃	H

第2表



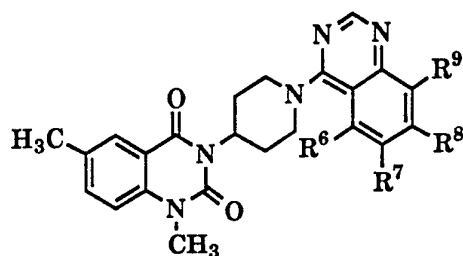
化合物番号	R ¹	R ³	Y	Z
75	CH ₃	CH ₃	N	N
76	CH ₃	CH ₃	N	CCl
77	CH ₃	CH ₃	N	CH
78	CH ₃	CH ₃	CCl	N
79	CH ₂ CH ₃	NO ₂	CCl	N
80	CH ₃	CH ₃	CCH ₃	N
81	CH ₂ CH ₃	NO ₂	CCH ₃	N
82	CH ₃	CH ₃	CCH ₂ CH ₂ CH ₃	N
83	CH ₃	CH ₃	CCH(CH ₃) ₂	N

第3表-1



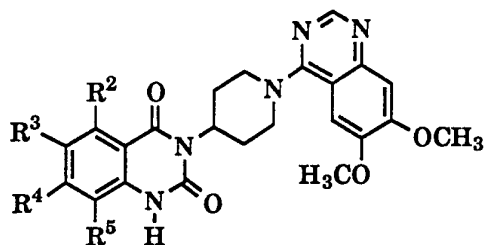
化合物番号	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹
84	H	OCH ₃	H	H
85	H	H	OCH ₃	H
86	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃
87	H	OCH ₃	OCH ₂ C ₆ H ₅	H
88	H	OCH ₂ C ₆ H ₅	OCH ₂ C ₆ H ₅	H
89	H	OCH ₃	OH	H
90	H	OH	OCH ₃	H
91	H	OCH ₃	O(CH ₂) ₂ CH ₃	H
92	H	O(CH ₂) ₂ CH ₃	OCH ₃	H

第3表-2



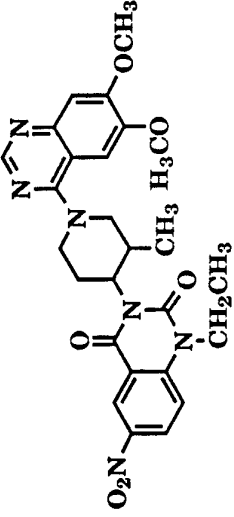
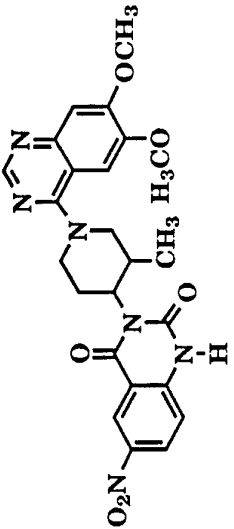
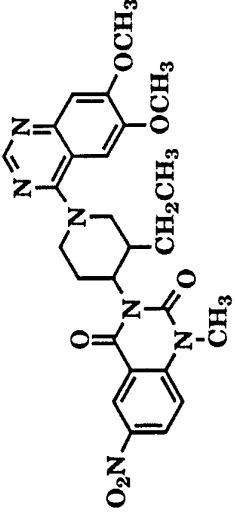
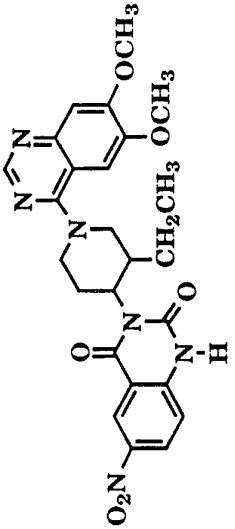
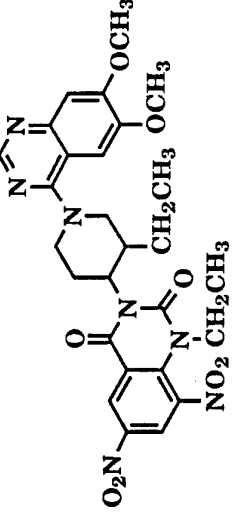
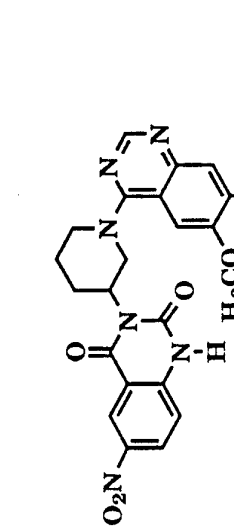
化合物番号	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹
93	H	OCH ₃	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₃	H
94	H	OCH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₃	OCH ₃	H
95	H	OCH ₃	OCH ₂ CO ₂ H	H
96	H	OCH ₃	OCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	H
97	H	OH	OH	H
98	H	OCH ₂ CH ₃	OCH ₂ CH ₃	H
99	H	- OCH ₂ O -		H

第4表



化合物番号	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
19	H	NH ₂	H	H
20	H	NHCOCH ₃	H	H
21	H	H	Cl	H
22	H	CH ₃	H	H
23	H	NO ₂	H	Cl
24	H	NO ₂	H	H
100	CH ₃	H	H	H
101	H	H	H	CH ₃
102	H	OH	H	H

第5表

化合物番号	化合物番号
 103	 106
 104	 107
 105	 108

次に、代表的な化合物（I）の薬理作用について試験例で説明する。

試験例1 $[^3\text{H}]$ -アデノシン取り込み阻害作用

健常成人男子(年齢40歳未満)の上腕静脈よりクエン酸ナトリウム採血し、遠心分離操作により洗浄赤血球を得た。赤血球懸濁液($2.5 \times 10^9/\text{ml}$) $100\ \mu\text{l}$ に試験化合物の21%DMSO溶液 $10\ \mu\text{l}$ を添加後、1時間室温で放置し、 $[^3\text{H}]$ -アデノシン溶液 $10\ \mu\text{l}$ を添加した。10秒後、ジラゼップ溶液($1\text{mg}/\text{ml}$) $200\ \mu\text{l}$ を添加して反応を停止した。Triton X-100で赤血球を溶解した後、液体シンチレーションカウンターで取り込まれた ^3H 量を測定した。 $[^3\text{H}]$ -アデノシンの取り込みを50%阻害する試験化合物の濃度(IC_{50})を算出し、その結果を第6表に示した。

第6表

化合物 番号	$[^3\text{H}]$ -アデノシン取り込み阻害 $\text{IC}_{50}(\text{nM})$
1	42
2	103
3	62
6	462
8	295
24	38
45	54
50	54
55	171
63	88
69	157
80	127

試験例 2 $[^3\text{H}]$ -ニトロベンジルチオイノシン (NBI) 結合阻害作用 (アデノシン結合阻害作用を見る 1 つの指標となる)

ハートレー系雄性モルモットの大脳皮質に 25 倍量 (w/v) の氷冷した 50 mM トリス塩酸緩衝液 pH 7.4 を加えホモジナイズした。ホモジネートを遠心分離 (30000xg, 4°C, 20 分間) し、上清を捨て、残りの沈澱に同量の緩衝液を加えた。再びホモジナイズし、同様に遠心分離した。残りの沈澱に 20 倍量の緩衝液を加え懸濁し、これを試験に用いた。

試験化合物の DMSO 溶液に $[^3\text{H}]$ -NBI 1.5 nM および組織ホモジネート 5 mg (湿重量) を加え、混合物を 25°C で 30 分間放置した。次いで、氷冷した緩衝液 4 ml を加え、ガラスフィルター (GF/C ワットマン社) あるいはレディーフィルター (ベックマン社) 上で急速吸引濾過することにより反応を停止した。フィルターをシンチレーションバイアルに移し、乾燥後シンチゾル EX-H を加え、液体シンチレーションカウンターで放射活性を測定した。結合阻害作用は、Cheng-Prusoff の式により算出した阻害定数 (K_i 値) により表した。結果を第 7 表に示した。

第 7 表

化合物 番号	$[^3\text{H}]$ -NBI バインディング K_i 値 (nM)
1	18
2	18
3	4.3
24	15
45	6.9
50	12
69	11

試験例 3 マウス虚血足浮腫に対する抑制作用

マウスの足を虚血状態とし再灌流すると、活性酸素を介した膜障害により足浮腫が生じる [アルツナイミッテルーフオルシュング (Arzneim.-Forsch.)、41 巻、469-474 頁 (1991 年)]。一般に、虚血・再灌流障害においては、膜脂質過酸化と細胞内へのカルシウム流入が関与している [ライフサイエンス (Life Science)、29 巻、1289-1295 頁 (1981 年) ; ジャパンジャーナルオブファーマコロジー (Japan J. Pharmacol.)、52 巻、553-562 頁 (1990 年)]。その引き金となるのが活性酸素の産生であり、活性酸素の発生源としては、内皮細胞と白血球があげられている [ジャーナルオブモレキュラーセルカルディオロジー (J. Mol. Cell Cardiol.)、20 巻 (Suppl. II)、55-63 頁 (1988 年) ; ブラッド (Blood)、73 巻、301-306 頁 (1989 年)]。足浮腫発症を抑制する機作としては、虚血部位で増加したアデノシンによる白血球の活性化の抑制とそれに伴う活性酸素産生の抑制や、アデノシンのサイクリック AMP 増加作用に基づくカルシウム過負荷の抑制等が考えられる [アメリカンジャーナルオブフィジオロジー (Am. J. Physiol.)、257 巻、H1334-H1339 頁 (1989 年) ; ジャーナルオブ免疫ロジー (J. Immunol.)、135 巻、1366-1371 頁 (1985 年)]。従って、以下のマウス虚血足浮腫モデルに有効な化合物は、アデノシン取り込み阻害剤を評価する上で、簡便かつ有用な評価系であると考えられる。

実験は、アルツナイミッテルーフオルシュング (Arzneim.-Forsch.)、41 巻、469-474 頁 (1991 年) 記載の方法に準じて行った。試験化合物を水に懸濁し、ddY 系雄性マウス (体重 25~30 g) に経口投与した (30 mg/kg)。1 時間後、事務用輪ゴムを用いて左後肢を 20 分間虚血状態とし、再灌流 20、40、60 分後に、DIGIMATIC CALIPER (ミットヨ社) で足の厚さを測定した。足浮腫は、左 (虚血肢) および右 (無処置肢) の足の厚さの差で判定した。結果は、試験化合物非投与群の浮腫に対する試験化合物投与群の浮腫の抑制率 (%) で表した。結果を第 8 表に示した。

第 8 表

化合物 番号	足浮腫抑制率 (%)					
	20分後		40分後		60分後	
2	4.1 ±	2.98	9.0 ±	3.79	15.5 ±	4.09
3	4.8 ±	4.40	11.6 ±	2.68	14.9 ±	3.58

試験例 4 急性毒性試験

d d系雄性マウス（体重 20 ± 1 g）を1群3匹用い、試験化合物を腹腔内または経口投与した。投与後7日目の死亡状況を観察し、最小致死量（MLD）値を求めた。結果を第9表に示した。

第 9 表

化合物 番号	MLD (mg/kg)	
	経口	腹腔内
2	> 300	> 100
3	> 300	> 100

化合物（I）またはその薬理学的に許容される塩は、例えば錠剤、カプセル剤、シロップ剤、注射剤、点滴剤、坐剤等の通常適用される剤形に調製して、経口的に、あるいは筋肉内注射、静脈内注射、動脈内注射、点滴、坐剤による直腸内投与のような非経口的投与で投与することができる。それらの経口的または非経口的に投与する剤形の製剤化には、通常知られた方法が適用され、例えば各種の賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤、懸濁化剤、等張化剤、乳化剤等を含有していてもよい。

使用する製剤用担体としては、例えば水、注射用蒸留水、生理食塩水、グルコース、フラクトース、白糖、マンニット、ラクトース、でん粉、セルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、アルギン酸、タルク、クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム、リン酸水素カルシ

ウム、ステアリン酸マグネシウム、尿素、シリコーン樹脂、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル等があげられる。

投与量は、投与形態、患者の年齢、体重、症状等により異なるが、通常、経口および非経口いずれの場合も 1～900mg /60kg/日が適当である。

以下に、実施例および参考例によって本発明の態様を説明する。

発明を実施するための最良の形態

実施例 1

3-[1-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-4-ピペリジニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-ニトロ-2,4-ジオキソキナゾリン(化合物1)

参考例6で得られる3-[1-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-4-ピペリジニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-ニトロ-2,4-ジオキソキナゾリン(化合物24) 239mg(0.5mmol)をDMF 1mlに溶解し、これを、氷冷下、60%水素化ナトリウム22mg(0.55mmol)のDMF 2ml溶液に滴下した。

20分間攪拌後、ヨウ化メチル0.031ml(0.5mmol)を加え、さらに室温で1時間攪拌した。これに飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、析出した固体を濾取した。これを水で洗浄後、加熱乾燥し、エタノール/エーテルから再結晶することにより、化合物1を152.9mg(収率62%)淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 9.08(d, 1H, J=2.5Hz), 8.70(s, 1H), 8.51(dd, 1H, J=9.0, 2.5Hz), 7.32(d, 1H, J=9.0Hz), 7.27(s, 1H), 7.18(s, 1H), 5.31-5.23(m, 1H), 4.37-4.32(br.-d, 2H), 4.04(s, 3H), 4.02(s, 3H), 3.67(s, 3H), 3.25-3.16(br.-t, 2H), 3.09-2.96(m, 2H), 1.88-1.83(br.-d, 2H).

IR(KBr tab.) (cm⁻¹): 1710, 1664, 1612, 1504, 1330.

mp(エタノール-エーテル): 286-287°C(分解)

実施例 2

3-[1-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-4-ピペリジニル]-1-エチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-ニトロ-2,4-ジオキソキナゾリン(化合物2)

化合物 24 を 300mg (0.63mmol) 用い、ヨウ化メチルに代えてヨウ化エチルを用いる以外は、実施例 1 の方法に準じて、化合物 2 を 213.1mg (収率 67%) 淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 9.09(d, 1H, $J=2.5\text{Hz}$), 8.69(s, 1H), 8.51(dd, 1H, $J=9.0, 2.5\text{Hz}$), 7.32(d, 1H, $J=9.0\text{Hz}$), 7.29(s, 1H), 7.18(s, 1H), 5.31-5.22(m, 1H), 4.39-4.34(br.-d, 2H), 4.25(q, 2H, $J=7.5\text{Hz}$), 4.04(s, 3H), 4.02(s, 3H), 3.26-3.16(br.-t, 2H), 3.10-2.96(m, 2H), 1.89-1.84(br.-d, 2H), 1.40(t, 3H, $J=7.5\text{Hz}$).

IR(KBr tab.) (cm^{-1}): 1713, 1657, 1610, 1505, 1323.

mp (エーテル): 267-268°C

実施例 3

3 - [1 - (6, 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) - 4 - ピペリジニル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 6 - ニトロ - 2, 4 - ジオキソ - 1 - プロピルキナゾリン (化合物 3)

化合物 24 を 300mg (0.63mmol) 用い、ヨウ化メチルに代えてヨウ化プロピルを用いる以外は、実施例 1 の方法に準じて、化合物 3 を 209.9mg (収率 64%) 淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 9.09(d, 1H, $J=2.5\text{Hz}$), 8.70(s, 1H), 8.49(dd, 1H, $J=9.0, 2.5\text{Hz}$), 7.29(d, 1H, $J=9.0\text{Hz}$), 7.29(s, 1H), 7.18(s, 1H), 5.30-5.20(m, 1H), 4.37-4.32(br.-d, 2H), 4.12(dist.-t, 2H), 4.04(s, 3H), 4.02(s, 3H), 3.25-3.16(br.-t, 2H), 3.10-2.96(m, 2H), 1.88-1.76(m, 4H), 1.07(t, 3H, $J=7.5\text{Hz}$).

IR(KBr tab.) (cm^{-1}): 1713, 1667, 1613, 1499, 1450, 1326.

mp (エーテル): 234-236°C

実施例 4

1 - ブチル - 3 - [1 - (6, 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) - 4 - ピペリジニル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 6 - ニトロ - 2, 4 - ジオキソキナゾリン (化合物 4)

化合物 2 4 を 334.6mg(0.7mmol) 用い、ヨウ化メチルに代えてヨウ化ブチルを用いる以外は、実施例 1 の方法に準じて、化合物 4 を 228.9mg (収率 61%) 淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 9.09(d, 1H, $J=2.5\text{Hz}$), 8.69(s, 1H), 8.50(dd, 1H, $J=9.0, 2.5\text{Hz}$), 7.32(d, 1H, $J=9.0\text{Hz}$), 7.26(s, 1H), 7.18(s, 1H), 5.32-5.23(m, 1H), 4.43-4.38(br.-d, 2H), 4.18-4.12(dist.-t, 2H), 4.05(s, 3H), 4.02(s, 3H), 3.28-3.19(br.-t, 2H), 3.08-2.96(m, 2H), 1.89-1.84(br.-d, 2H), 1.76-1.68(m, 2H), 1.56-1.45(m, 2H), 1.03(t, 3H, $J=7.5\text{Hz}$).

IR(KBr tab.) (cm^{-1}): 1716, 1673, 1616, 1505, 1453, 1332.

mp (酢酸エチルーエーテル): 194-195°C

実施例 5

3 - [1 - (6, 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) - 4 - ピペリジニル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 6 - ニトロ - 2, 4 - ジオキソ - 1 - (2 - プロペニル) キナゾリン (化合物 5)

化合物 2 4 を 334.6mg(0.7mmol) 用い、ヨウ化メチルに代えて臭化アリルを用いる以外は、実施例 1 の方法に準じて、化合物 5 を 192.8mg (収率 53%) 淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 9.09(d, 1H, $J=2.5\text{Hz}$), 8.69(s, 1H), 8.47(dd, 1H, $J=9.0, 2.5\text{Hz}$), 7.30(s, 1H), 7.29(d, 1H, $J=9.0\text{Hz}$), 7.18(s, 1H), 5.94(ddt, 1H, $J=17, 10, 5\text{Hz}$), 5.37-5.22(m, 3H), 4.82(d, 2H, $J=5\text{Hz}$), 4.41-4.36(br.-d, 2H), 4.04(s, 3H), 4.02(s, 3H), 3.27-3.18(br.-t, 2H), 3.10-2.97(m, 2H), 1.90-1.85(br.-d, 2H).

IR(KBr tab.) (cm^{-1}): 1720, 1672, 1616, 1504, 1468, 1428, 1337.

mp (酢酸エチルーエーテル): 225-226°C

実施例 6

3 - [1 - (6, 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) - 4 - ピペリジニル] - 1 - エトキシカルボニルメチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 6 - ニトロ - 2, 4 - ジオキソキナゾリン (化合物 6)

化合物 2 4 を 300mg (0.63mmol) 用い、ヨウ化メチルに代えてブromo酢酸エチルを用いる以外は、実施例 1 の方法に準じて、化合物 6 を 61.3mg (収率 17%) 淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 9.10(d, 1H, $J=2.5\text{Hz}$), 8.66(s, 1H), 8.49(dd, 1H, $J=9.0, 2.5\text{Hz}$), 7.26(s, 1H), 7.16(s, 1H), 7.08(d, 1H, $J=9.0\text{Hz}$), 5.37-5.22(m, 1H), 4.92(s, 2H), 4.54-4.49(br.-d, 2H), 4.29(q, 2H, $J=7.5\text{Hz}$), 4.07(s, 3H), 4.01(s, 3H), 3.35-3.28(br.-t, 2H), 3.01-2.95(m, 2H), 1.95-1.90(br.-d, 2H), 1.33(t, 3H, $J=7.5\text{Hz}$).

IR(KBr tab.) (cm^{-1}): 1719, 1671, 1618, 1509, 1468, 1336, 1216.

mp (エーテル): 201-202°C

実施例 7

1-シアノメチル-3-[1-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-4-ピペリジニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-ニトロ-2,4-ジオキソキナゾリン (化合物 7)

化合物 2 4 を 300mg (0.63mmol) 用い、ヨウ化メチルに代えてブromoアセトニトリルを用いる以外は、実施例 1 の方法に準じて、化合物 7 を 87.3mg (収率 27%) 淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 9.13(d, 1H, $J=2.5\text{Hz}$), 8.67(s, 1H), 8.62(dd, 1H, $J=9.0, 2.5\text{Hz}$), 7.38(d, 1H, $J=9.0\text{Hz}$), 7.26(s, 1H), 7.15(s, 1H), 5.36-5.26(m, 1H), 5.15(s, 2H), 4.57-4.52(br.-d, 2H), 4.07(s, 3H), 4.02(s, 3H), 3.37-3.27(br.-t, 2H), 2.98-2.94(m, 2H), 2.00-1.94(br.-d, 2H).

IR(KBr tab.) (cm^{-1}): 2250, 1719, 1676, 1614, 1339.

mp (エーテル): 261-262°C

実施例 8

1-ベンジル-3-[1-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-4-ピペリジニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-ニトロ-2,4-ジオキソキナゾリン (化合物 8)

化合物 2 4 を 200mg (0.42mmol) 用い、ヨウ化メチルに代えて臭化ベンジルを用

いる以外は、実施例 1 の方法に準じて、化合物 8 を 190.5mg (収率 80%) 淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 9.08(d, 1H, $J=2.5\text{Hz}$), 8.66(s, 1H), 8.47(dd, 1H, $J=9.0, 2.5\text{Hz}$), 7.49-7.22(m, 7H), 7.17(s, 1H), 5.41(s, 2H), 5.40-5.37(m, 1H), 4.56-4.51(br.-d, 2H), 4.06(s, 3H), 4.01(s, 3H), 3.37-3.28(br.-t, 2H), 3.11-2.98(m, 2H), 1.97-1.94(br.-d, 2H).

IR(KBr tab.) (cm^{-1}): 1712, 1666, 1616, 1500, 1331.

mp (エーテル): 159-162°C

実施例 9

3 - [1 - (6, 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) - 4 - ピペリジニル]
- 1 - (4 - フルオロベンジル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 6 - ニトロ
- 2, 4 - ジオキソキナゾリン (化合物 9)

化合物 24 を 300mg (0.63mmol) 用い、ヨウ化メチルに代えて 4 - フルオロベンジルクロリドを用いる以外は、実施例 1 の方法に準じて、化合物 9 を 116.9mg (収率 32%) 淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 9.09(d, 1H, $J=2.5\text{Hz}$), 8.67(s, 1H), 8.40(dd, 1H, $J=9.0, 2.5\text{Hz}$), 7.26-7.02(m, 7H), 5.37(s, 2H), 5.37-5.20(m, 1H), 4.51-4.46(br.-d, 2H), 4.05(s, 3H), 4.01(s, 3H), 3.34-3.25(br.-t, 2H), 3.12-2.96(m, 2H), 1.95-1.91(br.-d, 2H).

IR(KBr tab.) (cm^{-1}): 1713, 1667, 1613, 1510, 1503, 1329.

mp (エーテル): 240-243°C

実施例 10

1 - (2, 6 - ジクロロベンジル) - 3 - [1 - (6, 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) - 4 - ピペリジニル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 6 - ニトロ - 2, 4 - ジオキソキナゾリン (化合物 10)

化合物 24 を 300mg (0.63mmol) 用い、ヨウ化メチルに代えて 2, 6 - ジクロロベンジルブロミドを用いる以外は、実施例 1 の方法に準じて、化合物 10 を 117.1mg (収率 29%) 淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 9.05(d, 1H, $J=2.5\text{Hz}$), 8.68(s, 1H), 8.33(dd, 1H, $J=9.0, 2.5\text{Hz}$), 7.39-7.11(m, 6H), 5.78(s, 2H), 5.40-5.25(m, 1H), 4.47-4.44(br.-d, 2H), 4.05(s, 3H), 4.01(s, 3H), 3.31-3.22(br.-t, 2H), 3.06-2.89(m, 2H), 1.92-1.87(br.-d, 2H).

IR(KBr tab.) (cm^{-1}): 1718, 1669, 1615, 1503, 1468, 1332.

mp (エーテル): 231-234°C

実施例 1 1

3 - [1 - (6, 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) - 4 - ピペリジニル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 6 - ニトロ - 1 - (4 - ニトロベンジル) - 2, 4 - ジオキソキナゾリン (化合物 1 1)

化合物 2 4 を 300mg (0.63mmol) 用い、ヨウ化メチルに代えて 4 - ニトロベンジルブロミドを用いる以外は、実施例 1 の方法に準じて、化合物 1 1 を 145.0mg (収率 38%) 淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 9.11(d, 1H, $J=2.5\text{Hz}$), 8.68(s, 1H), 8.40(dd, 1H, $J=9.0, 2.5\text{Hz}$), 8.25(d, 2H, $J=8.5\text{Hz}$), 7.43(d, 2H, $J=8.5\text{Hz}$), 7.37(s, 1H), 7.17(s, 1H), 7.12(d, 1H, $J=9.0\text{Hz}$), 5.50(s, 2H), 5.38-5.28(m, 1H), 4.47-4.42(br.-d, 2H), 4.04(s, 3H), 4.01(s, 3H), 3.67-3.62(br.-t, 2H), 3.32-3.01(m, 2H), 1.94-1.90(br.-d, 2H).

IR(KBr tab.) (cm^{-1}): 1714, 1666, 1617, 1332.

mp (ジイソプロピルエーテル): 158-161°C

実施例 1 2

3 - [1 - (6, 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) - 4 - ピペリジニル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 6 - ニトロ - 2, 4 - ジオキソキナゾリン (化合物 1 2)

化合物 2 4 を 300mg (0.63mmol) 用い、ヨウ化メチルに代えて 4 - メトキシベンジルクロリドを用いる以外は、実施例 1 の方法に準じて、化合物 1 2 を 232.5mg (収率 62%) 淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 9.08(d, 1H, $J=2.5\text{Hz}$), 8.69(s, 1H), 8.38(dd, 1H, J

=9.0, 2.5Hz), 7.35(s, 1H), 7.28(d, 1H, J=9.0Hz), 7.20(d, 2H, J=8.9Hz), 7.18(s, 1H), 6.89(d, 2H, J=8.9Hz), 5.35(s, 2H), 5.35-5.30(m, 1H), 4.45-4.40(br.-d, 2H), 4.05(s, 3H), 4.02(s, 3H), 3.79(s, 3H), 3.31-3.22(br.-t, 2H), 3.12-3.03(m, 2H), 1.94-1.90(br.-d, 2H).

IR(KBr tab.) (cm^{-1}): 1708, 1665, 1613, 1510, 1317.

mp (酢酸エチル-エーテル): 236-237°C

実施例 1 3

3 - [1 - (6, 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) - 4 - ピペリジニル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1 - (4 - メトキシカルボニルベンジル) - 6 - ニトロ - 2, 4 - ジオキソキナゾリン (化合物 1 3)

化合物 2 4 を 300mg (0.63mmol) 用い、ヨウ化メチルに代えて 4 - メトキシカルボニルベンジルブロミドを用いる以外は、実施例 1 の方法に準じて、化合物 1 3 を 101.2mg (収率 26%) 淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 9.10(d, 1H, J=2.5Hz), 8.68(s, 1H), 8.37(dd, 1H, J=9.0, 2.5Hz), 8.04(d, 2H, J=8.4Hz), 7.37(s, 1H), 7.31(d, 2H, J=8.4Hz), 7.17(s, 1H), 7.15(d, 1H, J=9.0Hz), 5.46(s, 2H), 5.40-5.34(m, 1H), 4.47-4.42(br.-d, 2H), 4.04(s, 3H), 4.01(s, 3H), 3.91(s, 3H), 3.32-3.21(br.-t, 2H), 3.08-3.02(m, 2H), 1.95-1.91(br.-d, 2H).

IR(KBr tab.) (cm^{-1}): 1716, 1667, 1616, 1330.

mp (酢酸エチル-エーテル): 146-150°C

実施例 1 4

6 - アミノ - 3 - [1 - (6, 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) - 4 - ピペリジニル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1 - メチル - 2, 4 - ジオキソキナゾリン (化合物 1 4)

実施例 1 で得られた化合物 1, 500mg (1.02mmol) をエタノール 15ml および水 5ml の混合溶媒に溶解し、これに鉄 500mg および触媒量の塩化第二鉄を加え、1 時間加熱還流した。反応液を濾過助剤を用いて熱時濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣に水を加え、重曹水で pH 7 に調整し、クロロホルムで抽出した。有機層を洗

浄、乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム／メタノール＝50／1）で精製後、エーテルから再結晶することにより、化合物14を275.2mg（収率63%）淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta (\text{ppm})$: 8.67(s, 1H), 7.48(m, 1H), 7.31(s, 1H), 7.19(s, 1H), 7.03(m, 2H), 5.34-5.24(m, 1H), 4.40-4.35(br. -d, 2H), 4.04(s, 3H), 4.01(s, 3H), 3.55(s, 3H), 3.25-2.99(m, 4H), 1.88-1.83(br. -d, 2H).

IR(KBr tab.) (cm^{-1}): 3400(br.), 1694, 1650, 1505, 1340.

mp (エーテル): 245-247°C

実施例15

8-クロロ-3-[1-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-4-ピペリジニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-メチル-2,4-ジオキソキナゾリン（化合物15）

参考例7で得られる8-クロロ-3-(1-エトキシカルボニル-4-ピペリジニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-メチル-2,4-ジオキソキナゾリン（化合物a）451.8mg(1.24mmol)を48% 臭化水素酸10mlに溶解し、1時間加熱還流した。溶媒留去後、残渣にエタノールを加え、析出する結晶を濾取し、8-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-メチル-2,4-ジオキソ-3-(4-ピペリジニル)キナゾリン・臭化水素酸塩の粗生成物を119.5mg得た。これをDMF10mlに溶解し、4-クロロ-6,7-ジメトキシキナゾリン65mg(0.29mmol)および炭酸カリウム122mg(0.87mmol)を加え、120°Cで2時間加熱した。反応液に水および希塩酸を加え中和した後、クロロホルムで抽出した。有機層を食塩水で洗浄、乾燥し、溶媒留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム／メタノール＝50／1）で精製した。これに酢酸エチルおよびエーテルを加え、析出した結晶を濾取し、さらにエーテルで洗浄することにより、化合物15を55.2mg（収率8.9%）白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta (\text{ppm})$: 8.68(s, 1H), 8.14(dd, 1H, $J=8.0, 1.5\text{Hz}$), 7.67(dd, 1H, $J=8.0, 1.5\text{Hz}$), 7.28(s, 1H), 7.19(dd, 1H, $J=8.0, 8.0\text{Hz}$), 7.18(s, 1H), 5.18-5.09(m, 1H), 4.37-4.31(br. -d, 2H), 4.03(s, 3H), 4.01(s, 3H), 3.83(s,

3H), 3.33-3.21(br. -t, 2H), 3.09-2.93(m, 2H), 1.89-1.85(br. -d, 2H).

IR(KBr tab.) (cm⁻¹): 1704, 1656, 1503, 1460, 1341.

mp (エーテル): 200-202°C

実施例 16

3 - [1 - (6, 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) - 4 - ピペリジニル]
- 1 - エチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 6 - メチル - 2, 4 - ジオキソ
キナゾリン (化合物 16)

化合物 a に代えて参考例 8 で得られる 3 - (1 - エトキシカルボニル - 4 - ピ
ペリジニル) - 1 - エチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 6 - メチル - 2,
4 - ジオキソキナゾリン (化合物 b) 850.0mg(2.37mmol) を用いる以外は、実施
例 15 の方法に準じて、1 - エチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 6 - メチ
ル - 2, 4 - ジオキソ - 3 - (4 - ピペリジニル) キナゾリン・臭化水素酸塩の
粗生成物を 599.0mg 得た。これを 300.0mg 用い、実施例 15 の方法に準じて、化
合物 16 を 355.4mg (収率 62.8%) 白色結晶として得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.68(s, 1H), 8.02(d, 1H, J=1.5Hz), 7.48(dd, 1H, J
=8.4, 1.5Hz), 7.27(s, 1H), 7.19(s, 1H), 7.10(d, 1H, J=8.4Hz), 5.32-5.24
(m, 1H), 4.37-4.32(br. -d, 2H), 4.17(q, 2H, J=7.0Hz), 4.03(s, 3H), 4.01(s,
3H), 3.23-3.01(m, 4H), 2.42(s, 3H), 1.89-1.84(br. -d, 2H), 1.35(t, 3H, J=
7.0Hz).

IR(KBr tab.) (cm⁻¹): 1698, 1658, 1504, 1429, 1343.

mp(DMF-水): 125-128°C

実施例 17

3 - [1 - (6, 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) - 4 - ピペリジニル]
- 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 6 - メチル - 2, 4 - ジオキソ - 1 - プロピ
ルキナゾリン (化合物 17)

化合物 a に代えて参考例 9 で得られる 3 - (1 - エトキシカルボニル - 4 - ピ
ペリジニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 6 - メチル - 2, 4 - ジオキソ
- 1 - プロピルキナゾリン (化合物 c) 1.067g(2.86mmol) を用いる以外は、実施

例 15 の方法に準じて、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-メチル-2, 4-ジオキソ-3-(4-ピペリジニル)-1-プロピルキナゾリン・臭化水素酸塩の粗生成物を717.2mg 得た。これを300.0mg 用い、実施例 15 の方法に準じて、化合物 17 を322.6mg (収率56.6%) 白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.68(s, 1H), 8.02(d, 1H, $J=1.5\text{Hz}$), 7.47(dd, 1H, $J=8.4, 1.5\text{Hz}$), 7.26(s, 1H), 7.19(s, 1H), 7.06(d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 5.32-5.23(m, 1H), 4.36-4.32(br.-d, 2H), 4.08-3.97(dist.-t, 2H), 4.03(s, 3H), 4.01(s, 3H), 3.23-3.00(m, 4H), 2.41(s, 3H), 1.87-1.75(m, 4H), 1.04(t, 3H, $J=7.5\text{Hz}$).

IR(KBr tab.) (cm^{-1}): 1699, 1657, 1505, 1428, 1344.

mp(DMF-水): 113-116°C

実施例 18

8-クロロ-3-[1-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-4-ピペリジニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-メチル-6-ニトロ-2, 4-ジオキソキナゾリン (化合物 18)

化合物 a に代えて参考例 10 で得られる 8-クロロ-3-(1-エトキシカルボニル-4-ピペリジニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-メチル-6-ニトロ-2, 4-ジオキソキナゾリン (化合物 d) 510.0mg(1.24mmol) を用いる以外は、実施例 15 の方法に準じて、8-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-メチル-6-ニトロ-2, 4-ジオキソ-3-(4-ピペリジニル)キナゾリン・臭化水素酸塩の粗生成物を287.8mg 得た。これを107.2mg 用い、実施例 15 の方法に準じて、化合物 18 を74.8mg (収率30.3%) 淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.97(d, 1H, $J=3.0\text{Hz}$), 8.69(s, 1H), 8.53(d, 1H, $J=3.0\text{Hz}$), 7.32(s, 1H), 7.16(s, 1H), 5.12-5.11(m, 1H), 4.41-4.36(br.-d, 2H), 4.04(s, 3H), 4.01(s, 3H), 3.89(s, 3H), 3.26-3.18(br.-t, 2H), 3.06-2.91(m, 2H), 1.89-1.86(br.-d, 2H).

IR(KBr tab.) (cm^{-1}): 1718, 1668, 1607, 1477, 1347.

mp (酢酸エチル-エーテル): 277-279°C

実施例 19

1-シクロプロピルメチル-3-[1-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-4-ピペリジニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-ニトロ-2,4-ジオキソキナゾリン (化合物 26)

化合物 24 を 300mg (0.63mmol) 用い、ヨウ化メチルに代えて臭化シクロプロピルメチルを用いる以外は、実施例 1 の方法に準じて、化合物 26 を 89mg (収率 27%) 淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 9.09(d, 1H, $J=2.5\text{Hz}$), 8.64(s, 1H), 8.53(dd, 1H, $J=9.0, 2.5\text{Hz}$), 7.44(d, 1H, $J=9.0\text{Hz}$), 7.26(s, 1H), 7.16(s, 1H), 5.35-5.25 (m, 1H), 4.50-4.45(br.-d, 2H), 4.11(d, 2H, $J=7.0\text{Hz}$), 4.08, 4.01(各々 s, 3H), 3.39-3.29(br.-t, 2H), 3.06-2.91(m, 2H), 1.95-1.89(br.-d, 2H), 1.24-1.18(m, 1H), 0.66-0.51(m, 4H).

IR(KBr tab.) (cm^{-1}): 1713, 1666, 1615, 1511, 1499, 1463, 1336.

mp (酢酸エチル-エーテル): 193-195°C

実施例 20

6-クロロ-3-[1-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-4-ピペリジニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-メチル-2,4-ジオキソキナゾリン (化合物 40)

化合物 24 に代えて文献記載の方法 [ケミカル アンド ファーマシューティカル ブレタン (Chem. Pharm. Bull.), 38 巻、1591-1595 頁 (1990 年)] に準じて得られる 6-クロロ-3-[1-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-4-ピペリジニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-2,4-ジオキソキナゾリン (化合物 h) 300mg (0.64mmol) を用いる以外は、実施例 1 の方法に準じて、化合物 40 を 199.2mg (収率 65%) 白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.68(s, 1H), 8.18(d, 1H, $J=1.5\text{Hz}$), 7.63(dd, 1H, $J=9.0, 1.5\text{Hz}$), 7.32(s, 1H), 7.18(s, 1H), 7.15(d, 1H, $J=9.0\text{Hz}$), 5.33-5.21 (m, 1H), 4.40-4.35(br.-d, 2H), 4.04, 4.01, 3.59(各々 s, 3H), 3.25-3.16

(br.-t, 2H), 3.10-3.01(m, 2H), 1.88-1.87(br.-d, 2H).

IR(KBr tab.) (cm^{-1}): 1700, 1650, 1577, 1463, 1342.

mp (エーテル): 260-261°C

実施例 2 1

6-クロロ-3-[1-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-4-ピペリジニル]-1-エチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-2,4-ジオキソキナゾリン (化合物 4 1)

化合物 2 4 に代えて化合物 h, 300mg(0.64mmol) を用い、ヨウ化メチルに代えてヨウ化エチルを用いる以外は、実施例 1 の方法に準じて、化合物 4 1 を 145.9mg (収率 45%) 白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.68(s, 1H), 8.19(d, 1H, $J=1.5\text{Hz}$), 7.61(dd, 1H, $J=9.0, 1.5\text{Hz}$), 7.33(s, 1H), 7.18(s, 1H), 7.14(d, 1H, $J=9.0\text{Hz}$), 5.32-5.21(m, 1H), 4.41-4.36(br.-d, 2H), 4.17(q, 2H, $J=7.5\text{Hz}$), 4.04, 4.01(各々 s, 3H), 3.24-3.10(br.-t, 2H), 3.10-2.98(m, 2H), 1.88-1.82(br.-d, 2H), 1.35(t, 3H, $J=7.5\text{Hz}$).

IR(KBr tab.) (cm^{-1}): 1709, 1661, 1575, 1454.

mp (エーテル): 237-238°C

実施例 2 2

6-クロロ-3-[1-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-4-ピペリジニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-2,4-ジオキソ-1-プロピルキナゾリン (化合物 4 2)

化合物 2 4 に代えて化合物 h, 300mg(0.64mmol) を用い、ヨウ化メチルに代えてヨウ化プロピルを用いる以外は、実施例 1 の方法に準じて、化合物 4 2 を 200.9mg (収率 63%) 白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.68(s, 1H), 8.18(d, 1H, $J=1.5\text{Hz}$), 7.61(dd, 1H, $J=9.0, 1.5\text{Hz}$), 7.30(s, 1H), 7.18(s, 1H), 7.11(d, 1H, $J=9.0\text{Hz}$), 5.32-5.21(m, 1H), 4.39-4.35(br.-d, 2H), 4.08-3.95(m, 2H), 4.04, 4.01(各々 s, 3H), 3.24-3.10(br.-t, 2H), 3.10-2.98(m, 2H), 1.87-1.72(m, 4H), 1.04(t, 3H, $J=$

7.4Hz).

IR(KBr tab.) (cm⁻¹): 1704, 1661, 1578, 1451.

mp (エーテル): 204-205°C

実施例 2 3

1-ブチル-3-[1-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-4-ピペリジニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-メチル-2,4-ジオキソキナゾリン (化合物 5 1)

化合物 2 4 に代えて参考例 4 で得られる 3-[1-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-4-ピペリジニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-メチル-2,4-ジオキソキナゾリン (化合物 2 2) 300mg(0.67mmol) を用い、ヨウ化メチルに代えてヨウ化ブチルを用いる以外は、実施例 1 の方法に準じて、化合物 5 1 を 253.6mg (収率 75%) 白色結晶として得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.67(s, 1H), 8.02(d, 1H, J=2.0Hz), 7.48(dd, 1H, J=8.5, 2.0Hz), 7.33(s, 1H), 7.19(s, 1H), 7.08(d, 1H, J=8.5Hz), 5.34-5.25(m, 1H), 4.42-4.37(br.-d, 2H), 4.08-4.04(dist.-t, 2H), 4.04, 4.01(各々 s, 3H), 3.26-3.17(br.-t, 2H), 3.12-3.00(m, 2H), 2.41(s, 3H), 1.88-1.84(br.-d, 2H), 1.77-1.66(m, 2H), 1.00(t, 3H, J=7.3Hz).

IR(KBr tab.) (cm⁻¹): 1700, 1656, 1509, 1314, 1211.

mp (酢酸エチル-エーテル): 185-186°C

実施例 2 4

3-[1-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-4-ピペリジニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-メチル-2,4-ジオキソ-1-ペンチルキナゾリン (化合物 5 2)

化合物 2 4 に代えて化合物 2 2, 300mg(0.67mmol) を用い、ヨウ化メチルに代えてヨウ化ペンチルを用いる以外は、実施例 1 の方法に準じて、化合物 5 2 の遊離塩基を油状物質として得た。これをジエチルエーテル 10ml に溶解し、飽和塩化水素-酢酸エチル溶液 10ml を滴下し、析出した結晶を濾取した。得られた結晶をジエチルエーテルで洗浄、乾燥することにより、化合物 5 2 の塩酸塩を 204.7mg

(収率55%) 白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 8.82(s, 1H), 7.85(s, 1H), 7.59(d, 1H, $J=8.5\text{Hz}$), 7.37(s, 2H), 7.36(d, 1H, $J=8.5\text{Hz}$), 5.40-5.20(m, 1H), 4.83-4.77(br.-d, 2H), 4.06-4.04(m, 2H), 4.00, 3.96(各々 s, 3H), 3.71-3.63(br.-t, 2H), 2.74-2.70(m, 2H), 2.36(s, 3H), 1.93-1.89(br.-d, 2H), 1.65-1.45(m, 2H), 1.40-1.25(m, 4H), 0.89(dist.-t, 3H).

IR(KBr tab.) (cm^{-1}): 1692, 1643, 1511, 1313, 1217.

mp (エーテル): 240-243°C

実施例 25

3-[1-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-4-ピペリジニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-メチル-2,4-ジオキソ-1-(2-プロペニル)キナゾリン(化合物53)

化合物24に代えて化合物22, 300mg(0.67mmol)を用い、ヨウ化メチルに代えて臭化アリルを用いる以外は、実施例1の方法に準じて、化合物53を187.8mg(収率58%) 白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.67(s, 1H), 8.02(d, 1H, $J=2.0\text{Hz}$), 7.45(dd, 1H, $J=8.5, 2.0\text{Hz}$), 7.31(s, 1H), 7.19(s, 1H), 7.06(d, 1H, $J=8.5\text{Hz}$), 5.97(ddt, 1H, $J=17.0, 10.0, 5.0\text{Hz}$), 5.31-5.17(m, 3H), 4.75(d, 2H, $J=5.0\text{Hz}$), 4.39-4.35(br.-d, 2H), 4.04, 4.01(各々 s, 3H), 3.25-2.99(m, 4H), 2.41(s, 3H), 1.89-1.85(br.-d, 2H).

IR(KBr tab.) (cm^{-1}): 1699, 1656, 1505, 1452, 1335, 1214.

mp (エーテル): 178-181°C

実施例 26

3-[1-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-4-ピペリジニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,5-ジメチル-2,4-ジオキソキナゾリン(化合物57)

化合物24に代えて参考例11で得られる3-[1-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-4-ピペリジニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-5

ーメチルー2, 4-ジオキソキナゾリン (化合物100) 300mg(0.67mmol) を用いる以外は、実施例1の方法に準じて、化合物57を226.8mg (収率73%) 白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.68(s, 1H), 7.51(dd, 1H, $J=8.0, 7.0\text{Hz}$), 7.29, 7.25(各々 s, 1H), 7.07-7.04(m, 2H), 5.32-5.23(m, 1H), 4.39-4.34(br.-d, 2H), 4.04, 4.01, 3.58(各々 s, 3H), 3.23-3.02(m, 4H), 2.81(s, 3H), 1.88-1.83(br.-d, 2H).

IR(KBr tab.) (cm^{-1}): 1696, 1654, 1481, 1343, 1212.

mp (酢酸エチルーエーテル): 230-231°C

実施例27

3-[1-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-4-ピペリジニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-5-メチルー2, 4-ジオキソ-1-プロピルキナゾリン (化合物58)

化合物24に代えて化合物100, 300mg(0.67mmol) を用い、ヨウ化メチルに代えてヨウ化プロピルを用いる以外は、実施例1の方法に準じて、化合物58を238.8mg (収率73%) 白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.68(s, 1H), 7.49(dd, 1H, $J=8.0, 7.0\text{Hz}$), 7.26, 7.19(各々 s, 1H), 7.05-7.02(m, 2H), 5.30-5.21(m, 1H), 4.38-4.33(br.-d, 2H), 4.06(dist.-t, 2H), 4.03, 4.02(各々 s, 3H), 3.22-3.03(m, 4H), 2.82(s, 3H), 1.87-1.73(m, 4H), 1.04(t, 3H, $J=7.5\text{Hz}$).

IR(KBr tab.) (cm^{-1}): 1675, 1602, 1506, 1452, 1429, 1212.

mp (酢酸エチルーエーテル): 163-164°C

実施例28

3-[1-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-4-ピペリジニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 8-ジメチルー2, 4-ジオキソキナゾリン (化合物59)

化合物24に代えて参考例12で得られる3-[1-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-4-ピペリジニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-8

ーメチルー 2, 4-ジオキソキナゾリン (化合物 101) 300mg (0.67mmol) を用いる以外は、実施例 1 の方法に準じて、化合物 59 を 185.2mg (収率 61%) 白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.68(s, 1H), 8.06(dd, 1H, $J=8.0, 1.5\text{Hz}$), 7.46(dd, 1H, $J=7.0, 1.5\text{Hz}$), 7.26, 7.20(各々 s, 1H), 7.17(dd, 1H, $J=8.0, 7.0\text{Hz}$), 5.19-5.12(m, 1H), 4.36-4.31(br.-d, 2H), 4.03, 4.01, 3.67(各々 s, 3H), 3.22-3.01(m, 4H), 2.61(s, 3H), 1.89-1.85(br.-d, 2H).

IR(KBr tab.) (cm^{-1}): 1697, 1649, 1508, 1462, 1343.

mp (エーテル): 238-246°C

実施例 29

3-[1-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-4-ピペリジニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-イソブチル-6-ニトロ-2, 4-ジオキソキナゾリン (化合物 25)

化合物 a に代えて 3-(1-エトキシカルボニル-4-ピペリジニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-イソブチル-6-ニトロ-2, 4-ジオキソキナゾリン (化合物 i) 160.1mg (0.38mmol) を用いる以外は、実施例 15 の方法に準じて、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-イソブチル-6-ニトロ-2, 4-ジオキソ-3-(4-ピペリジニル)キナゾリン・臭化水素酸塩の粗生成物を 177.8mg 得た。これを 170.0mg 用い、実施例 15 の方法に準じて、化合物 25 を 69.6mg (収率 36%) 淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 9.09(d, 1H, $J=2.5\text{Hz}$), 8.68(s, 1H), 8.48(dd, 1H, $J=9.0, 2.5\text{Hz}$), 7.39(s, 1H), 7.27(d, 1H, $J=9.0\text{Hz}$), 7.17(s, 1H), 5.34-5.24(m, 1H), 4.46-4.42(br.-d, 2H), 4.05, 4.01(各々 s, 3H), 4.02(d, 2H, $J=8.0\text{Hz}$), 3.33-3.21(br.-t, 2H), 3.07-2.96(m, 2H), 2.21-2.15(m, 1H), 1.90-1.85(br.-d, 2H), 1.03(d, 6H, $J=7.0\text{Hz}$).

IR(KBr tab.) (cm^{-1}): 1713, 1665, 1613, 1502, 1429, 1332.

mp (酢酸エチル-エーテル): 146-147°C

実施例 3 0

1-シクロヘキシルメチル-3-[1-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-4-ピペリジニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-ニトロ-2,4-ジオキソキナゾリン(化合物 2 7)

化合物 a に代えて 1-シクロヘキシルメチル-3-(1-エトキシカルボニル-4-ピペリジニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-ニトロ-2,4-ジオキソキナゾリン(化合物 j) 208.0mg(0.45mmol) を用いる以外は、実施例 1 5 の方法に準じて、1-シクロヘキシルメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-ニトロ-2,4-ジオキソ-3-(4-ピペリジニル)キナゾリン・臭化水素酸塩の粗生成物を 269.3mg 得た。これを 250mg 用い、実施例 1 5 の方法に準じて、化合物 2 7 を 79.9mg(収率 34%) 淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 9.09(d, 1H, $J=3.0\text{Hz}$), 8.68(s, 1H), 8.49(dd, 1H, $J=9.0, 3.0\text{Hz}$), 7.39(s, 1H), 7.28(d, 1H, $J=9.0\text{Hz}$), 7.17(s, 1H), 5.33-5.24(m, 1H), 4.46-4.41(br.-d, 2H), 4.05, 4.02(各々 s, 3H), 4.02(d, 2H, $J=7.0\text{Hz}$), 3.30-3.20(br.-t, 2H), 3.07-2.88(m, 2H), 1.89-1.70(m, 8H), 1.23-1.18(m, 5H).

IR(KBr tab.) (cm^{-1}): 1667, 1615, 1502, 1330.

mp (酢酸エチル-エーテル): 135-136°C

実施例 3 1

3-[1-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-4-ピペリジニル]-1-(2-ジメチルアミノエチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-ニトロ-2,4-ジオキソキナゾリン(化合物 2 8)

化合物 a に代えて 1-(2-ジメチルアミノエチル)-3-(1-エトキシカルボニル-4-ピペリジニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-ニトロ-2,4-ジオキソキナゾリン(化合物 k) 460.0mg(1.10mmol) を用いる以外は、実施例 1 5 の方法に準じて、1-(2-ジメチルアミノエチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-ニトロ-2,4-ジオキソ-3-(4-ピペリジニル)キナゾリン・臭化水素酸塩の粗生成物を 348.1mg 得た。これを 200mg 用い、実施

例 15 の方法に準じて、化合物 28 を 71.7mg (収率 21%) 淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 9.09(d, 1H, $J=2.6\text{Hz}$), 8.70(s, 1H), 8.50(dd, 1H, $J=9.5, 2.6\text{Hz}$), 7.41(d, 1H, $J=9.5\text{Hz}$), 7.27(s, 1H), 7.18(s, 1H), 5.30-5.15 (m, 1H), 4.40-4.25(m, 4H), 4.04, 4.02(各々 s, 3H), 3.25-3.15(br.-t, 2H), 3.15-2.93(m, 2H), 2.70-2.60(br.-t, 2H), 2.37(s, 6H), 1.88-1.82(br.-d, 2H).
IR(KBr tab.) (cm^{-1}): 1714, 1667, 1617, 1504, 1453, 1333.

mp (酢酸エチル-エーテル): 113-114°C

実施例 32

8-クロロ-3-[1-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-4-ピペリジニル]-1-エチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-2,4-ジオキソキナゾリン (化合物 35)

化合物 a に代えて 8-クロロ-3-(1-エトキシカルボニル-4-ピペリジニル)-1-エチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-2,4-ジオキソキナゾリン (化合物 l) 388.0mg (1.02mmol) を用いる以外は、実施例 15 の方法に準じて、8-クロロ-1-エチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-2,4-ジオキソ-3-(4-ピペリジニル)キナゾリン・臭化水素酸塩の粗生成物を 301.8mg 得た。これを 300.0mg 用い、実施例 15 の方法に準じて、化合物 35 を 158.6mg (収率 32%) 白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.69(s, 1H), 8.18(dd, 1H, $J=8.5, 1.5\text{Hz}$), 7.69(dd, 1H, $J=8.5, 1.5\text{Hz}$), 7.27(s, 1H), 7.18(s, 1H), 7.18(dd, 1H, $J=8.5, 8.5\text{Hz}$), 5.19-5.09(m, 1H), 4.44(q, 2H, $J=7.0\text{Hz}$), 4.37-4.32(br.-d, 2H), 4.04, 4.02 (各々 s, 3H), 3.22-3.13(br.-t, 2H), 3.09-3.00(m, 2H), 1.89-1.85(br.-d, 2H), 1.50(t, 3H, $J=7.0\text{Hz}$).

IR(KBr tab.) (cm^{-1}): 1709, 1656, 1449, 1335.

mp (酢酸エチル-エーテル): 211-212°C

実施例 33

8-クロロ-3-[1-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-4-ピペリジニル]-1-エチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-ニトロ-2,

4-ジオキソキナゾリン (化合物 37)

化合物 a に代えて 8-クロロ-3-(1-エトキシカルボニル-4-ピペリジニル)-1-エチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-ニトロ-2, 4-ジオキソキナゾリン (化合物 m) 300.0mg (0.71mmol) を用いる以外は、実施例 15 の方法に準じて、8-クロロ-1-エチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-ニトロ-2, 4-ジオキソ-3-(4-ピペリジニル)キナゾリン・臭化水素酸塩の粗生成物を 219.4mg 得た。これを 200.0mg 用い、実施例 15 の方法に準じて、化合物 37 を 163.3mg (収率 47%) 淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 9.01(d, 1H, $J=2.6\text{Hz}$), 8.70(s, 1H), 8.54(d, 1H, $J=2.6\text{Hz}$), 7.28(s, 1H), 7.17(s, 1H), 5.20-5.08(m, 1H), 4.51(q, 2H, $J=6.6\text{Hz}$), 4.37-4.33(br.-d, 2H), 4.04, 4.02(各々 s, 3H), 3.24-3.15(br.-t, 2H), 3.06-2.97(m, 2H), 1.90-1.84(br.-d, 2H), 1.54(t, 3H, $J=6.6\text{Hz}$).

IR(KBr tab.) (cm^{-1}): 1718, 1666, 1482, 1430, 1338.

mp (酢酸エチル-エーテル): 254-255°C

実施例 34

8-クロロ-3-[1-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-4-ピペリジニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-ニトロ-2, 4-ジオキソ-1-プロピルキナゾリン (化合物 38)

化合物 a に代えて 8-クロロ-3-(1-エトキシカルボニル-4-ピペリジニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-ニトロ-2, 4-ジオキソ-1-プロピルキナゾリン (化合物 n) 300.0mg (0.68mmol) を用いる以外は、実施例 15 の方法に準じて、8-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-ニトロ-2, 4-ジオキソ-3-(4-ピペリジニル)-1-プロピルキナゾリン・臭化水素酸塩の粗生成物を 119.4mg 得た。これを 110.0mg 用い、実施例 15 の方法に準じて、化合物 38 を 45.1mg (収率 13%) 淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 9.01(d, 1H, $J=2.6\text{Hz}$), 8.68(s, 1H), 8.53(d, 1H, $J=2.6\text{Hz}$), 7.35(s, 1H), 7.17(s, 1H), 5.20-5.10(m, 1H), 4.44-4.38(m, 4H), 4.05, 4.02(各々 s, 3H), 3.30-3.15(br.-t, 2H), 3.08-2.90(m, 2H), 1.89-

1.71(m, 4H), 0.98(t, 3H, J=7.5Hz).

IR(KBr tab.) (cm⁻¹): 1669, 1606, 1453, 1338.

mp (酢酸エチル-エーテル): 209-210°C

実施例 3 5

6-クロロ-3-[1-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-4-ピペリジニル]-1-エチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-8-ニトロ-2,4-ジオキソキナゾリン (化合物 4 3)

化合物 a に代えて 6-クロロ-3-(1-エトキシカルボニル-4-ピペリジニル)-1-エチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-8-ニトロ-2,4-ジオキソキナゾリン (化合物 o) 600.0mg(1.53mmol) を用いる以外は、実施例 1 5 の方法に準じて、6-クロロ-1-エチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-8-ニトロ-2,4-ジオキソ-3-(4-ピペリジニル)キナゾリン・臭化水素酸塩の粗生成物を 480.3mg 得た。これを 480.0mg 用い、実施例 1 5 の方法に準じて、化合物 4 3 を 396.8mg (収率 48%) 淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR(CDC1₃) δ (ppm): 8.69(s, 1H), 8.38(d, 1H, J=2.5Hz), 7.86(d, 1H, J=2.5Hz), 7.31(s, 1H), 7.17(s, 1H), 5.18-5.12(m, 1H), 4.40-4.36(br.-d, 2H), 4.04, 4.01(各々 s, 3H), 3.88(q, 2H, J=7.0Hz), 3.25-3.16(br.-t, 2H), 3.06-2.91(m, 2H), 1.91-1.87(br.-d, 2H), 1.28(t, 3H, J=7.0Hz).

IR(KBr tab.) (cm⁻¹): 1713, 1666, 1575, 1504, 1476, 1431, 1343.

mp (エーテル): 254-256°C

実施例 3 6

6-クロロ-3-[1-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-4-ピペリジニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-8-ニトロ-2,4-ジオキソ-1-プロピルキナゾリン (化合物 4 4)

化合物 a に代えて 6-クロロ-3-(1-エトキシカルボニル-4-ピペリジニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-8-ニトロ-2,4-ジオキソ-1-プロピルキナゾリン (化合物 p) 600.0mg(1.41mmol) を用いる以外は、実施例 15 の方法に準じて、6-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-8-ニトロ-2,

4-ジオキソ-3-(4-ピペリジニル)-1-プロピルキナゾリン・臭化水素酸塩の粗生成物を415.1mg 得た。これを410.0mg 用い、実施例15の方法に準じて、化合物44を174.5mg (収率23%) 淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.69(s, 1H), 8.38(d, 1H, $J=2.5\text{Hz}$), 7.86(d, 1H, $J=2.5\text{Hz}$), 7.35(s, 1H), 7.16(s, 1H), 5.20-5.10(m, 1H), 4.42-4.38(br.-d, 2H), 4.05, 4.01(各々 s, 3H), 3.85-3.79(dist.-t, 2H), 3.26-3.17(br.-t, 2H), 3.06-2.92(m, 2H), 1.91-1.87(br.-d, 2H), 1.70-1.56(m, 2H), 0.83(t, 3H, $J=7.3\text{Hz}$).

IR(KBr tab.) (cm^{-1}): 1714, 1671, 1476, 1431, 1342.

mp (酢酸エチル-エーテル): 255-257°C

実施例37

6-ブロモ-3-[1-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-4-ピペリジニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-メチル-2,4-ジオキソキナゾリン (化合物45)

化合物aに代えて6-ブロモ-3-(1-エトキシカルボニル-4-ピペリジニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-メチル-2,4-ジオキソキナゾリン (化合物q) 397.3mg(0.97mmol) を用いる以外は、実施例15の方法に準じて、6-ブロモ-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-メチル-2,4-ジオキソ-3-(4-ピペリジニル)キナゾリン・臭化水素酸塩の粗生成物を210.0mg 得た。これを203.5mg 用い、実施例15の方法に準じて、化合物45を48.6mg (収率10%) 白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.68(s, 1H), 8.33(d, 1H, $J=2.0\text{Hz}$), 7.76(dd, 1H, $J=9.0, 2.0\text{Hz}$), 7.31(s, 1H), 7.18(s, 1H), 7.07(d, 1H, $J=9.0\text{Hz}$), 5.31-5.23(m, 1H), 4.40-4.35(br.-d, 2H), 4.04, 4.01, 3.58(各々 s, 3H), 3.25-3.16(br.-t, 2H), 3.10-2.96(m, 2H), 1.88-1.84(br.-d, 2H).

IR(KBr tab.) (cm^{-1}): 1698, 1655, 1465, 1343.

mp (エーテル): 258-260°C

実施例 3 8

6-ブロモ-3-[1-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-4-ピペリジニル]-1-エチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-2,4-ジオキソキナゾリン(化合物46)

化合物aに代えて6-ブロモ-3-(1-エトキシカルボニル-4-ピペリジニル)-1-エチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-2,4-ジオキソキナゾリン(化合物r)300.0mg(0.71mmol)を用いる以外は、実施例15の方法に準じて、6-ブロモ-1-エチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-2,4-ジオキソ-3-(4-ピペリジニル)キナゾリン・臭化水素酸塩の粗生成物を131.9mg得た。これを130.0mg用い、実施例15の方法に準じて、化合物46を75.1mg(収率20%)白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.68(s, 1H), 8.34(d, 1H, $J=2.5\text{Hz}$), 7.75(dd, 1H, $J=8.9, 2.5\text{Hz}$), 7.34(s, 1H), 7.18(s, 1H), 7.09(d, 1H, $J=8.9\text{Hz}$), 5.31-5.24(m, 1H), 4.42-4.38(br.-d, 2H), 4.16(q, 2H, $J=7.0\text{Hz}$), 4.04, 4.01(各々 s, 3H), 3.26-3.17(br.-t, 2H), 3.06-3.01(m, 2H), 1.88-1.83(br.-d, 2H), 1.35(t, 3H, $J=7.0\text{Hz}$).

IR(KBr tab.) (cm^{-1}): 1704, 1659, 1505, 1484, 1451, 1429, 1339.

mp (酢酸エチル-エーテル): 249-250°C

実施例 3 9

6,8-ジブロモ-3-[1-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-4-ピペリジニル]-1-エチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-2,4-ジオキソキナゾリン(化合物48)

化合物aに代えて6,8-ジブロモ-3-(1-エトキシカルボニル-4-ピペリジニル)-1-エチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-2,4-ジオキソキナゾリン(化合物s)180.0mg(0.43mmol)を用いる以外は、実施例15の方法に準じて、6,8-ジブロモ-1-エチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-2,4-ジオキソ-3-(4-ピペリジニル)キナゾリン・臭化水素酸塩の粗生成物を112.3mg得た。これを95.3mg用い、実施例15の方法に準じて、化合物48を

37.5mg (収率16%) 白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.69(s, 1H), 8.31(d, 1H, $J=2.5\text{Hz}$), 8.03(d, 1H, $J=2.5\text{Hz}$), 7.33(s, 1H), 7.17(s, 1H), 5.09-5.05(m, 1H), 4.45(q, 2H, $J=7.0\text{Hz}$), 4.44-4.36(br.-d, 2H), 4.04, 4.01(各々 s, 3H), 3.24-3.15(br.-t, 2H), 3.04-2.92(m, 2H), 1.90-1.85(br.-d, 2H), 1.47(t, 3H, $J=7.0\text{Hz}$).

IR(KBr tab.) (cm^{-1}): 1708, 1667, 1504, 1451, 1428, 1332.

mp (エーテル): 229-230°C

実施例 40

7-クロロ-3-[1-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-4-ピペリジニル]-1-エチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-ニトロ-2,4-ジオキソキナゾリン (化合物 36)

化合物 a に代えて 7-クロロ-3-(1-エトキシカルボニル-4-ピペリジニル)-1-エチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-ニトロ-2,4-ジオキソキナゾリン (化合物 t) 200.0mg(0.47mmol) を用いる以外は、実施例 15 の方法に準じて、7-クロロ-1-エチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-ニトロ-2,4-ジオキソ-3-(4-ピペリジニル)キナゾリン・臭化水素酸塩の粗生成物を 150.6mg 得た。これを 145.0mg(0.31mmol) 用いてメタノール 10 ml に懸濁させ、ここに 4-クロロ-6,7-ジメトキシキナゾリン 70mg(0.31mmol) およびトリエチルアミン 0.11ml(0.78mmol) を加え、1 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、水を加え、析出した結晶を濾取した。これを水、メタノールおよびエーテルで順次洗浄後、乾燥し、得られた粗結晶をメタノール/水から再結晶することにより、化合物 36 を 144.6mg (化合物 t から収率 60%) 淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.83(s, 1H), 8.69(s, 1H), 7.32(s, 1H), 7.31(s, 1H), 7.17(s, 1H), 5.28-5.19(m, 1H), 4.40-4.35(br.-d, 2H), 4.19(q, 1H, $J=7.4\text{Hz}$), 4.04, 4.01(各々 s, 3H), 3.26-3.17(br.-t, 2H), 3.07-2.97(m, 2H), 1.88-1.84(br.-d, 2H), 1.40(t, 3H, $J=7.4\text{Hz}$).

IR(KBr tab.) (cm^{-1}): 1715, 1662, 1610, 1502, 1449, 1335.

mp (メタノール-水): 216-217°C

実施例 4 1

3 - [1 - (6, 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) - 4 - ピペリジニル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1, 6 - ジメチル - 2, 4 - ジオキソキナゾリン (化合物 5 0)

化合物 a に代えて 3 - (1 - エトキシカルボニル - 4 - ピペリジニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1, 6 - ジメチル - 2, 4 - ジオキソキナゾリン (化合物 u) 6.2g (18.0mmol) を用いる以外は、実施例 1 5 の方法に準じて、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1, 6 - ジメチル - 2, 4 - ジオキソ - 3 - (4 - ピペリジニル) キナゾリン・臭化水素酸塩 (化合物 v) の粗生成物を 6.1g 得た。これを 2.0g 用い、実施例 4 0 の方法に準じて、化合物 5 0 の粗生成物を 2.46g 白色結晶として得た。これをメタノール 100ml に懸濁し、過剰の飽和塩化水素 - 酢酸エチル溶液を加え、室温で 10 分間攪拌した。析出した結晶を濾取し、メタノール/水から再結晶することにより、化合物 5 0 の塩酸塩を 2.2g (化合物 u から収率 69%) 白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.60(s, 1H), 8.00(d, 1H, $J=1.5\text{Hz}$), 7.72(s, 1H), 7.50(dd, 1H, $J=8.4, 1.5\text{Hz}$), 7.17(s, 1H), 7.10(d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 5.43-5.34(m, 1H), 4.73-4.68(br.-d, 2H), 4.09, 4.00, 3.58(各々 s, 3H), 3.44-3.35(br.-t, 2H), 3.05-2.99(m, 2H), 2.42(s, 3H), 1.95-1.92(br.-d, 2H).

IR(KBr tab.) (cm^{-1}): 1695, 1649, 1508, 1474, 1362.

mp (メタノール-水): 218-220°C

実施例 4 2

3 - [1 - (6, 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) - 4 - ピペリジニル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1 - イソプロピル - 6 - ニトロ - 2, 4 - ジオキソキナゾリン (化合物 3 1)

化合物 a に代えて 3 - (1 - エトキシカルボニル - 4 - ピペリジニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1 - イソプロピル - 6 - ニトロ - 2, 4 - ジオキソキナゾリン (化合物 w) 100.0mg (0.25mmol) を用いる以外は、実施例 1 5 の方法

に準じて、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-イソプロピル-6-ニトロ-2, 4-ジオキソ-3-(4-ピペリジニル)キナゾリン・臭化水素酸塩の粗生成物を103.5mg 得た。これを用い、実施例40の方法に準じて、化合物31を44.4mg (収率36%) 淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 9.08(d, 1H, $J=2.5\text{Hz}$), 8.68(s, 1H), 8.48(dd, 1H, $J=8.5, 2.5\text{Hz}$), 7.47(d, 1H, $J=8.5\text{Hz}$), 7.37(s, 1H), 7.18(s, 1H), 5.30-5.15(m, 1H), 5.10-4.95(m, 1H), 4.45-4.40(br.-d, 2H), 4.05, 4.02(各々 s, 3H), 3.28-3.20(br.-t, 2H), 3.08-2.95(m, 2H), 1.90-1.86(br.-d, 2H), 1.65(d, 6H, $J=7.0\text{Hz}$).

IR(KBr tab.) (cm^{-1}): 1713, 1667, 1612, 1494, 1321.

mp (酢酸エチル-エーテル): 216-217°C

実施例43

1-(sec-ブチル)-3-[1-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-4-ピペリジニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-ニトロ-2, 4-ジオキソキナゾリン (化合物32)

化合物aに代えて1-(sec-ブチル)-3-(1-エトキシカルボニル-4-ピペリジニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-ニトロ-2, 4-ジオキソキナゾリン (化合物x) 107.0mg(0.25mmol)を用いる以外は、実施例42の方法に準じて、化合物32を71.2mg (収率53%) 淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 9.09(d, 1H, $J=2.5\text{Hz}$), 8.68(s, 1H), 8.45(dd, 1H, $J=9.5, 2.5\text{Hz}$), 7.47(d, 1H, $J=9.5\text{Hz}$), 7.36(s, 1H), 7.18(s, 1H), 5.30-5.15(m, 1H), 5.00-4.60(m, 1H), 4.44-4.39(br.-d, 2H), 4.04, 4.02(各々 s, 3H), 3.28-3.19(br.-t, 2H), 3.07-2.95(m, 2H), 2.30-2.00(m, 2H), 1.890-1.85(br.-d, 2H), 1.62(d, 3H, $J=6.5\text{Hz}$), 0.92(t, 3H, $J=7.5\text{Hz}$).

IR(KBr tab.) (cm^{-1}): 1716, 1671, 1614, 1454, 1330, 1208.

mp (酢酸エチル-エーテル): 156-158°C

実施例44

3-[1-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-4-ピペリジニル]

－1－エチル－1, 2, 3, 4－テトラヒドロ－6, 8－ジニトロ－2, 4－ジオキソキナゾリン（化合物 3 9）

化合物 a に代えて 3－（1－エトキシカルボニル－4－ピペリジニル）－1－エチル－1, 2, 3, 4－テトラヒドロ－6, 8－ジニトロ－2, 4－ジオキソキナゾリン（化合物 y）360.0mg(0.89mmol) を用いる以外は、実施例 1 5 の方法に準じて、1－エチル－1, 2, 3, 4－テトラヒドロ－6, 8－ジニトロ－2, 4－ジオキソ－3－（4－ピペリジニル）キナゾリン・臭化水素酸塩の粗生成物を 429.3mg 得た。これを 200.0mg 用い、実施例 4 0 の方法に準じて、化合物 3 9 を 71.0mg（収率 31%）淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 9.23(d, 1H, $J=2.5\text{Hz}$), 8.72(d, 1H, $J=2.5\text{Hz}$), 8.69(s, 1H), 7.40(s, 1H), 7.16(s, 1H), 5.23-5.14(m, 1H), 4.47-4.42(br.-d, 2H), 4.06, 4.02(各々 s, 3H), 3.96(q, 2H, $J=7.3\text{Hz}$), 3.31-3.22(br.-t, 2H), 3.03-2.91(m, 2H), 1.93-1.90(br.-d, 2H), 1.33(t, 3H, $J=7.3\text{Hz}$).

IR(KBr tab.) (cm^{-1}): 1674, 1612, 1341.

mp (酢酸エチル－エーテル): 223-224°C

実施例 4 5

6－ブロモ－7－クロロ－3－[1－（6, 7－ジメトキシ－4－キナゾリニル）－4－ピペリジニル]－1－エチル－1, 2, 3, 4－テトラヒドロ－2, 4－ジオキソキナゾリン（化合物 4 7）

化合物 a に代えて 6－ブロモ－7－クロロ－3－（1－エトキシカルボニル－4－ピペリジニル）－1－エチル－1, 2, 3, 4－テトラヒドロ－2, 4－ジオキソキナゾリン（化合物 z）200.0mg(0.44mmol) を用いる以外は、実施例 1 5 の方法に準じて、6－ブロモ－7－クロロ－1－エチル－1, 2, 3, 4－テトラヒドロ－2, 4－ジオキソ－3－（4－ピペリジニル）キナゾリン・臭化水素酸塩の粗生成物を 90.4mg 得た。これを 85.0mg 用い、実施例 4 0 の方法に準じて、化合物 4 7 を 69.0mg（収率 30%）白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.83(s, 1H), 8.69(s, 1H), 7.32(s, 1H), 7.31(s, 1H), 7.17(s, 1H), 5.28-5.19(m, 1H), 4.40-4.35(br.-d, 2H), 4.19(q, 2H, $J=7.4\text{Hz}$),

4.04, 4.01(各々 s, 3H), 3.26-3.17(br.-t, 2H), 3.07-2.97(m, 2H), 1.88-1.84(br.-d, 2H), 1.40(t, 3H, J=7.4Hz).

IR(KBr tab.) (cm⁻¹): 1715, 1662, 1610, 1502, 1449, 1335.

mp (メタノール-水): 216-217°C

実施例 4 6

7-クロロ-3-[1-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-4-ピペリジニル]-1-エチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-2,4-ジオキソキナゾリン (化合物 4 9)

化合物 a に代えて 7-クロロ-3-(1-エトキシカルボニル-4-ピペリジニル)-1-エチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-2,4-ジオキソキナゾリン (化合物 a a) 200.0mg(0.53mmol) を用いる以外は、実施例 1 5 の方法に準じて、7-クロロ-1-エチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-2,4-ジオキソ-3-(4-ピペリジニル)キナゾリン・臭化水素酸塩の粗生成物を 178.3mg 得た。これを 170.0mg 用い、実施例 4 0 の方法に準じて、化合物 4 9 を 134.2mg (収率 57%) 白色結晶として得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.65(s, 1H), 8.15(d, 1H, J=8.5Hz), 7.25-7.17(m, 4H), 5.35-5.18(m, 1H), 4.50-4.35(br.-d, 2H), 4.13(q, 2H, J=7.0Hz), 4.06, 4.00(各々 s, 3H), 3.27-3.23(br.-t, 2H), 3.03-2.99(m, 2H), 1.95-1.86(br.-d, 2H), 1.37(t, 3H, J=7.0Hz).

IR(KBr tab.) (cm⁻¹): 1712, 1663, 1606, 1465.

mp (イソプロピルアルコール): 183-184°C

実施例 4 7

3-[1-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-4-ピペリジニル]-6-エチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-メチル-2,4-ジオキソキナゾリン (化合物 5 4)

化合物 a に代えて 3-(1-エトキシカルボニル-4-ピペリジニル)-6-エチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-メチル-2,4-ジオキソキナゾリン (化合物 b b) 250.0mg(0.73mmol) を用いる以外は、実施例 1 5 の方法に準

じて、6-エチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-メチル-2, 4-ジオキソ-3-(4-ピペリジニル)キナゾリン・臭化水素酸塩の粗生成物を270.0mg得た。これを260.0mg 用い、実施例40の方法に準じて、化合物54を256.3mg (収率76%) 白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.69(s, 1H), 8.04(d, 1H, $J=1.5\text{Hz}$), 7.52(dd, 1H, $J=8.5, 1.5\text{Hz}$), 7.26(s, 1H), 7.19(s, 1H), 7.12(d, 1H, $J=8.5\text{Hz}$), 5.35-5.15(m, 1H), 4.35-4.30(br.-d, 2H), 4.03, 4.01, 3.59(各々 s, 3H), 3.18-3.05(m, 4H), 2.72(q, 2H, $J=7.0\text{Hz}$), 1.87-1.79(br.-d, 2H), 1.27(t, 3H, $J=7.0\text{Hz}$).

IR(KBr tab.) (cm^{-1}): 1700, 1652, 1512, 1506, 1331, 1213.

mp (酢酸エチル): 202-203°C

実施例48

3-[1-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-4-ピペリジニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-メチル-2, 4-ジオキソ-6-プロピルキナゾリン (化合物55)

化合物aに代えて3-(1-エトキシカルボニル-4-ピペリジニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-メチル-2, 4-ジオキソ-6-プロピルキナゾリン (化合物cc) 84.0mg(0.23mmol)を用いる以外は、実施例15の方法に準じて、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-メチル-2, 4-ジオキソ-3-(4-ピペリジニル)-6-プロピルキナゾリン・臭化水素酸塩の粗生成物を103.0mg得た。これを用い、実施例40の方法に準じて、化合物55を42.1mg (収率37%) 白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.67(s, 1H), 8.02(d, 1H, $J=2.0\text{Hz}$), 7.50(dd, 1H, $J=8.5, 2.0\text{Hz}$), 7.35(s, 1H), 7.19(s, 1H), 7.12(d, 1H, $J=8.5\text{Hz}$), 5.36-5.27(m, 1H), 4.43-4.38(br.-d, 2H), 4.04, 4.01, 3.58(各々 s, 3H), 3.28-3.18(br.-t, 2H), 3.12-3.00(m, 2H), 2.67(t, 2H, $J=7.5\text{Hz}$), 1.89-1.85(br.-d, 2H), 1.67(sext, 2H, $J=7.5\text{Hz}$), 0.94(t, 3H, $J=7.5\text{Hz}$).

IR(KBr tab.) (cm^{-1}): 1696, 1651, 1501, 1338.

mp (エーテル): 130-133°C

実施例 4 9

3 - [1 - (6, 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) - 4 - ピペリジニル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 6 - イソプロピル - 1 - メチル - 2, 4 - ジオキソキナゾリン (化合物 5 6)

化合物 a に代えて 3 - (1 - エトキシカルボニル - 4 - ピペリジニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 6 - イソプロピル - 1 - メチル - 2, 4 - ジオキソキナゾリン (化合物 d d) 150.0mg(0.40mmol) を用いる以外は、実施例 1 5 の方法に準じて、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 6 - イソプロピル - 1 - メチル - 2, 4 - ジオキソ - 3 - (4 - ピペリジニル) キナゾリン・臭化水素酸塩の粗生成物を 155.1mg 得た。これを 150.0mg 用い、実施例 4 0 の方法に準じて、化合物 5 6 を 118.1mg (収率 62%) 白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.68(s, 1H), 8.07(d, 1H, $J=1.5\text{Hz}$), 7.55(dd, 1H, $J=8.5, 1.5\text{Hz}$), 7.24(s, 1H), 7.19(s, 1H), 7.12(d, 1H, $J=8.5\text{Hz}$), 5.32-5.24(m, 1H), 4.33-4.29(br.-d, 2H), 4.02, 4.00, 3.58(各々 s, 3H), 3.22-2.94(m, 5H), 1.86-1.81(br.-d, 2H), 1.28(d, 6H, $J=7.0\text{Hz}$).

IR(KBr tab.) (cm^{-1}): 1701, 1657, 1510, 1475, 1426, 1334, 1212.

mp (酢酸エチル - エーテル): 195-196°C

実施例 5 0

6 - アセチル - 3 - [1 - (6, 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) - 4 - ピペリジニル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1 - メチル - 2, 4 - ジオキソキナゾリン (化合物 6 3)

化合物 a に代えて 6 - アセチル - 3 - (1 - エトキシカルボニル - 4 - ピペリジニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1 - メチル - 2, 4 - ジオキソキナゾリン (化合物 e e) 200.0mg(0.54mmol) を用いる以外は、実施例 1 5 の方法に準じて、6 - アセチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1 - メチル - 2, 4 - ジオキソ - 3 - (4 - ピペリジニル) キナゾリン・臭化水素酸塩の粗生成物を 146.2mg 得た。これを 140.0mg 用い、実施例 4 0 の方法に準じて、化合物 6 3 を 163.7mg (収率 64%) 白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.76(d, 1H, $J=2.0\text{Hz}$), 8.69(s, 1H), 8.32(dd, 1H, $J=8.5, 2.0\text{Hz}$), 7.34(s, 1H), 7.28(d, 1H, $J=8.5\text{Hz}$), 7.18(s, 1H), 5.35-5.26(m, 1H), 4.43-4.38(br.-d, 2H), 4.06, 4.02, 3.65(各々 s, 3H), 3.28-3.19(br.-t, 2H), 3.10-2.98(m, 2H), 2.67(s, 3H), 1.90-1.86(br.-d, 2H).

IR(KBr tab.) (cm^{-1}): 1700, 1665, 1610, 1500, 1460, 1340, 1235, 831.

mp (メタノール-水): 216-218°C

実施例 5 1

3-[1-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-4-ピペリジニル]-1-エチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-ヒドロキシ-2, 4-ジオキソキナゾリン (化合物 6 6)

化合物 a に代えて 3-(1-エトキシカルボニル-4-ピペリジニル)-1-エチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-メトキシ-2, 4-ジオキソキナゾリン (化合物 f f) 490.0mg(1.31mmol) を用いる以外は、実施例 1 5 の方法に準じて、1-エチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-ヒドロキシ-2, 4-ジオキソ-3-(4-ピペリジニル)キナゾリン・臭化水素酸塩の粗生成物を 284.1mg 得た。これを 270.0mg 用い、実施例 4 0 の方法に準じて、化合物 6 6 を 203.5mg (収率 34%) 白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.67(s, 1H), 7.78(d, 1H, $J=3.0\text{Hz}$), 7.30-7.27(m, 2H), 7.18(s, 1H), 7.09(d, 1H, $J=8.5\text{Hz}$), 5.27-5.23(m, 1H), 4.46-4.42(br.-d, 2H), 4.16(dist.-q, 2H), 3.99(s, 6H), 3.29-3.20(br.-t, 2H), 3.10-2.98(m, 2H), 1.86-1.82(br.-d, 2H), 1.35(dist.-t, 3H).

IR(KBr tab.) (cm^{-1}): 1694, 1648, 1505, 1476.

mp (エーテル): 290-291°C (分解)

実施例 5 2

3-[1-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-4-ピペリジニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-ヒドロキシ-2, 4-ジオキソ-1-プロピルキナゾリン (化合物 6 7)

化合物 a に代えて 3-(1-エトキシカルボニル-4-ピペリジニル)-1,

2, 3, 4-テトラヒドロ-6-メトキシ-2, 4-ジオキソ-1-プロピルキナゾリン (化合物 g g) 265.0mg(0.68mmol) を用いる以外は、実施例 15 の方法に準じて、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-ヒドロキシ-2, 4-ジオキソ-3-(4-ピペリジニル)-1-プロピルキナゾリン・臭化水素酸塩の粗生成物を216.1mg 得た。これを200.0mg 用い、実施例 40 の方法に準じて、化合物67 を170.5mg (収率55%) 白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.66(s, 1H), 7.77(d, 1H, $J=3.0\text{Hz}$), 7.28-7.25(m, 2H), 7.17(s, 1H), 7.07(d, 1H, $J=8.9\text{Hz}$), 5.32-5.23(m, 1H), 4.46-4.42(br.-d, 2H), 4.04(dist.-t, 2H), 4.00(s, 6H), 3.29-3.21(br.-t, 2H), 3.07-3.01(m, 2H), 1.86-1.73(m, 4H), 1.04(t, 3H, $J=7.3\text{Hz}$).

IR(KBr tab.) (cm^{-1}): 1695, 1646, 1504, 1480, 1343.

mp (エーテル): 263-264°C

実施例 53

3-[1-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-4-ピペリジニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-7-メトキシ-1-メチル-2, 4-ジオキソキナゾリン (化合物 74)

化合物 a に代えて 3-(1-エトキシカルボニル-4-ピペリジニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-7-メトキシ-1-メチル-2, 4-ジオキソキナゾリン (化合物 h h) 750.0mg(2.08mmol) を用いる以外は、実施例 15 の方法に準じて、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-7-メトキシ-1-メチル-2, 4-ジオキソ-3-(4-ピペリジニル)キナゾリン・臭化水素酸塩の粗生成物を得た。これを用い、実施例 40 の方法に準じて、化合物 74 を193.5mg (収率20%) 白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.69(s, 1H), 8.15(d, 1H, $J=9.0\text{Hz}$), 7.25(s, 1H), 7.19(s, 1H), 6.80(dd, 1H, $J=9.0, 2.0\text{Hz}$), 6.60(d, 1H, $J=2.0\text{Hz}$), 5.33-5.23(m, 1H), 4.34-4.30(br.-d, 2H), 4.03, 4.01, 3.93, 3.57(各々 s, 3H), 3.17-3.03(m, 4H), 1.87-1.82(br.-d, 2H).

IR(KBr tab.) (cm^{-1}): 1695, 1655, 1620, 1502, 1422, 1365, 1338, 1230.

mp (酢酸エチルエーテル): 214-216°C

実施例 5 4

3 - [1 - (6, 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) - 4 - ピペリジニル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 7 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2, 4 - ジオキソキナゾリン (化合物 6 8)

化合物 a に代えて化合物 h h, 320.0mg(0.89mmol) を用い、反応時間を 3 時間にする以外は、実施例 1 5 の方法に準じて、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 7 - メトキシ - 1 - メチル - 2, 4 - ジオキソ - 3 - (4 - ピペリジニル) キナゾリン・臭化水素酸塩および 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 7 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2, 4 - ジオキソ - 3 - (4 - ピペリジニル) キナゾリン・臭化水素酸塩の約 1 : 1 の混合物を得た。この粗生成物を用い、実施例 4 0 の方法に準じて、化合物 7 4 と化合物 6 8 の混合物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: クロロホルム/メタノール = 1 0 0 / 1) で分離精製することにより、2 番目に溶出する成分として、化合物 6 8 を 55.6mg (収率 13%) 白色結晶として得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.66(s, 1H), 8.07(d, 1H, J=9.0Hz), 7.23(s, 1H), 7.18(s, 1H), 6.77(dd, 1H, J=9.0, 2.0Hz), 6.65(d, 1H, J=2.0Hz), 5.35-5.26(m, 1H), 4.47-4.42(br. -d, 2H), 4.00, 3.99, 3.51(各々 s, 3H), 3.30-3.21(br. -t, 2H), 3.08-2.96(m, 2H), 1.85-1.81(br. -d, 2H).

IR(KBr tab.) (cm⁻¹): 1694, 1653, 1622, 1503, 1426, 1342.

mp (酢酸エチルエーテル): 226-270°C

実施例 5 5

3 - [1 - (2 - クロロ - 6, 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) - 4 - ピペリジニル] - 1 - エチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 6 - ニトロ - 2, 4 - ジオキソキナゾリン (化合物 7 9)

化合物 a に代えて 3 - (1 - エトキシカルボニル - 4 - ピペリジニル) - 1 - エチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 6 - ニトロ - 2, 4 - ジオキソキナゾリン (化合物 i i) 3.62g(9.4mmol)を用いる以外は、実施例 1 5 の方法に準じて、

1-エチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-ニトロ-2, 4-ジオキソ-3-(4-ピペリジニル)キナゾリン・臭化水素酸塩(化合物 j j)の粗生成物を3.20g 得た。これを198.0mg 用い、4-クロロ-6, 7-ジメトキシキナゾリンに代えて2, 4-ジクロロ-6, 7-ジメトキシキナゾリンを用いる以外は、実施例 40の方法に準じて、化合物 79を220.7mg (収率78%) 淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 9.09(d, 1H, $J=3.0\text{Hz}$), 8.50(dd, 1H, $J=9.0, 3.0\text{Hz}$), 7.32(d, 1H, $J=9.0\text{Hz}$), 7.24(s, 1H), 7.13(s, 1H), 5.33-5.22(m, 1H), 4.49-4.44(br.-d, 2H), 4.24(q, 2H, $J=7.0\text{Hz}$), 4.01, 4.00(各々 s, 3H), 3.30-3.21(br.-t, 2H), 3.03-2.98(m, 2H), 1.90-1.87(br.-d, 2H), 1.40(t, 3H, $J=7.0\text{Hz}$).
IR(KBr tab.) (cm^{-1}): 1715, 1664, 1617, 1501, 1340.

mp (エーテル): 295-296°C

実施例 56

3-[1-(6, 7-ジメトキシ-2-メチル-4-キナゾリニル)-4-ピペリジニル]-1-エチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-ニトロ-2, 4-ジオキソキナゾリン(化合物 81)

実施例 55で得られた1-エチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-ニトロ-2, 4-ジオキソ-3-(4-ピペリジニル)キナゾリン・臭化水素酸塩(化合物 j j)の粗生成物198.0mg を用い、4-クロロ-6, 7-ジメトキシキナゾリンに代えて4-クロロ-6, 7-ジメトキシ-2-メチルキナゾリンを用いる以外は、実施例 40の方法に準じて、化合物 81を114.0mg (化合物 i i から収率44%) 淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 9.08(d, 1H, $J=2.5\text{Hz}$), 8.50(dd, 1H, $J=9.0, 2.5\text{Hz}$), 7.31(d, 1H, $J=9.0\text{Hz}$), 7.25(s, 1H), 7.14(s, 1H), 5.26-5.21(m, 1H), 4.45-4.40(br.-d, 2H), 4.23(q, 2H, $J=7.0\text{Hz}$), 4.02, 3.98(各々 s, 3H), 3.26-3.16(br.-t, 2H), 3.06-2.98(m, 2H), 2.70(s, 3H), 1.89-1.84(br.-d, 2H), 1.39(t, 3H, $J=7.0\text{Hz}$).

IR(KBr tab.) (cm^{-1}): 1715, 1663, 1616, 1502, 1328.

mp (エーテル): 246-247°C

実施例 5 7

3 - [1 - (6, 7 - ジメトキシ - 1, 2, 3 - ベンゾトリアジン - 4 - イル) - 4 - ピペリジニル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1, 6 - ジメチル - 2, 4 - ジオキソキナゾリン (化合物 7 5)

実施例 4 1 で得られた 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1, 6 - ジメチル - 2, 4 - ジオキソ - 3 - (4 - ピペリジニル) キナゾリン・臭化水素酸塩 (化合物 v) 354.0mg (1.0mmol) を用い、4 - クロロ - 6, 7 - ジメトキシキナゾリンに代えて 4 - メタンスルホニル - 6, 7 - ジメトキシ - 1, 2, 3 - ベンゾトリアジンを 用い、反応溶媒としてメタノールに代えて DMSO を用い、反応温度を室温にする以外は、実施例 4 0 の方法に準じて、化合物 7 5 を 307.6mg (収率 67%) 白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 7.98(d, 1H, $J=1.5\text{Hz}$), 7.55(s, 1H), 7.56(dd, 1H, $J=7.5, 1.5\text{Hz}$), 7.14(d, 1H, $J=7.5\text{Hz}$), 7.13(s, 1H), 5.40-5.25(m, 1H), 4.51-4.47(br.-d, 2H), 4.10, 4.07, 3.58(各々 s, 3H), 3.36-3.27(br.-t, 2H), 3.09-3.05(m, 2H), 2.43(s, 3H), 1.91-1.87(br.-d, 2H).

IR(KBr tab.) (cm^{-1}): 1700, 1656, 1497, 1466, 1428, 1291.

mp(DMF-水) 236-237 °C (分解)

実施例 5 8

3 - [1 - (4 - クロロ - 6, 7 - ジメトキシ - 1 - フタラジニル) - 4 - ピペリジニル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1, 6 - ジメチル - 2, 4 - ジオキソキナゾリン (化合物 7 6)

実施例 4 1 で得られた 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1, 6 - ジメチル - 2, 4 - ジオキソ - 3 - (4 - ピペリジニル) キナゾリン・臭化水素酸塩 (化合物 v) 354.0mg (1.0mmol) を用い、4 - クロロ - 6, 7 - ジメトキシキナゾリンに代えて 1, 4 - ジクロロ - 6, 7 - ジメトキシフタラジンを 用い、触媒量のヨウ化カリウムを添加する以外は、実施例 1 5 の方法に準じて、化合物 7 6 を 243.7mg (収率 49%) 白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.02(d, 1H, $J=1.5\text{Hz}$), 7.49(dd, 1H, $J=8.5, 1.5\text{Hz}$), 7.43(s, 1H), 7.39(s, 1H), 7.09(d, 1H, $J=8.5\text{Hz}$), 5.30-5.25(m, 1H), 4.09(s, 6H), 3.94-3.90(br.-d, 2H), 3.59(s, 3H), 3.24-3.09(m, 4H), 2.43(s, 3H), 1.88-1.85(br.-d, 2H).

IR(KBr tab.) (cm^{-1}): 1702, 1653, 1649, 1510, 1421, 1315, 1211.

mp (酢酸エチル-エーテル): 202-205°C

実施例 59

3-[1-(2-クロロ-6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-4-ピペリジニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,6-ジメチル-2,4-ジオキソキナゾリン(化合物78)

実施例41で得られた1,2,3,4-テトラヒドロ-1,6-ジメチル-2,4-ジオキソ-3-(4-ピペリジニル)キナゾリン・臭化水素酸塩(化合物v) 354.0mg(1.0mmol)を用い、4-クロロ-6,7-ジメトキシキナゾリンに代えて2,4-ジクロロ-6,7-ジメトキシキナゾリンを用いる以外は、実施例40の方法に準じて、化合物78を239.2mg(収率48%)白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.01(d, 1H, $J=1.0\text{Hz}$), 7.55(dd, 1H, $J=8.5, 1.0\text{Hz}$), 7.26(s, 1H), 7.14(s, 1H), 7.10(d, 1H, $J=8.5\text{Hz}$), 5.38-5.26(m, 1H), 4.50-4.45(br.-d, 2H), 4.01, 3.99, 3.58(各々 s, 3H), 3.29-3.20(br.-t, 2H), 3.11-2.96(m, 2H), 2.42(s, 3H), 1.90-1.85(br.-d, 2H).

IR(KBr tab.) (cm^{-1}): 1706, 1655, 1512, 1480, 1218.

mp (エーテル): 234-236°C

実施例 60

3-[1-(6,7-ジメトキシ-2-メチル-4-キナゾリニル)-4-ピペリジニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,6-ジメチル-2,4-ジオキソキナゾリン(化合物80)

実施例41で得られた1,2,3,4-テトラヒドロ-1,6-ジメチル-2,4-ジオキソ-3-(4-ピペリジニル)キナゾリン・臭化水素酸塩(化合物v) 354.0mg(1.0mmol)を用い、4-クロロ-6,7-ジメトキシキナゾリンに代えて

4-クロロ-6, 7-ジメトキシ-2-メチルキナゾリンを用いる以外は、実施例40の方法に準じて、化合物80を53.1mg(収率10%)白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.01(d, 1H, $J=2.0\text{Hz}$), 7.49(dd, 1H, $J=8.5, 2.0\text{Hz}$), 7.26(s, 1H), 7.17(s, 1H), 7.09(d, 1H, $J=8.5\text{Hz}$), 5.32-5.24(m, 1H), 4.36-4.32(br.-d, 2H), 4.01, 3.99, 3.58(各々 s, 3H), 3.21-2.99(m, 4H), 2.67, 2.42(各々 s, 3H), 1.87-1.82(br.-d, 2H).

IR(KBr tab.) (cm^{-1}): 1698, 1658, 1509, 1432, 1242.

mp (エーテル): 253-254°C

実施例61

3-[1-(6, 7-ジメトキシ-2-プロピル-4-キナゾリニル)-4-ピペリジニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ジメチル-2, 4-ジオキソキナゾリン(化合物82)

実施例41で得られた1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ジメチル-2, 4-ジオキソ-3-(4-ピペリジニル)キナゾリン・臭化水素酸塩(化合物v) 354.0mg(1.0mmol)を用い、4-クロロ-6, 7-ジメトキシキナゾリンに代えて4-クロロ-6, 7-ジメトキシ-2-プロピルキナゾリンを用い、反応溶媒としてメタノールに代えてイソプロピルアルコールを用いる以外は、実施例40の方法に準じて、化合物82を174.3mg(収率35%)白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.02(d, 1H, $J=1.0\text{Hz}$), 7.49(dd, 1H, $J=8.0, 1.0\text{Hz}$), 7.22(s, 1H), 7.17(s, 1H), 7.08(d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 5.31-5.23(m, 1H), 4.34-4.30(br.-d, 2H), 4.01, 3.99, 3.58(各々 s, 3H), 3.20-3.02(m, 4H), 2.86 (dist.-t, 2H), 2.42(s, 3H), 1.93-1.81(br.-d, 2H), 1.24(t, 3H, $J=7.0\text{Hz}$).

IR(KBr tab.) (cm^{-1}): 1704, 1659, 1507, 1476, 1435, 1210.

mp (酢酸エチル-エーテル): 206-207°C

実施例62

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-3-[1-(2-イソプロピル-6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-4-ピペリジニル]-1, 6-ジメチル-2, 4-ジオキソキナゾリン(化合物83)

実施例 4 1 で得られた 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ジメチル-2, 4-ジオキソ-3-(4-ピペリジニル)キナゾリン・臭化水素酸塩(化合物 v) 354.0mg(1.0mmol)を用い、4-クロロ-6, 7-ジメトキシキナゾリンに代えて 4-クロロ-2-イソプロピル-6, 7-ジメトキシキナゾリンを用いる以外は、実施例 4 0 の方法に準じて、化合物 8 3 を 50.3mg (収率10%) 白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.02(d, 1H, $J=1.5\text{Hz}$), 7.49(dd, 1H, $J=8.5, 1.5\text{Hz}$), 7.23(s, 1H), 7.17(s, 1H), 7.09(d, 1H, $J=8.5\text{Hz}$), 5.33-5.23(m, 1H), 4.36-4.31(br.-d, 2H), 4.01, 3.99, 3.57(各々 s, 3H), 3.21-2.98(m, 5H), 2.42(s, 3H), 1.84-1.79(br.-d, 2H), 1.37(d, 6H, $J=6.9\text{Hz}$).

IR(KBr tab.) (cm^{-1}): 1698, 1652, 1501, 1421, 1241, 1208.

mp (ヘキサン-エーテル): 172-173°C

実施例 6 3

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-3-[1-(6-メトキシ-4-キナゾリニル)-4-ピペリジニル]-1, 6-ジメチル-2, 4-ジオキソキナゾリン (化合物 8 4)

実施例 4 1 で得られた 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ジメチル-2, 4-ジオキソ-3-(4-ピペリジニル)キナゾリン・臭化水素酸塩(化合物 v) 1.06g(3.0mmol)を用い、4-クロロ-6, 7-ジメトキシキナゾリンに代えて 4-クロロ-6-メトキシキナゾリンを用いる以外は、実施例 5 7 の方法に準じて、化合物 8 4 を 154.4mg (収率12%) 白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.69(s, 1H), 8.01(d, 1H, $J=2.0\text{Hz}$), 7.98(d, 1H, $J=9.0\text{Hz}$), 7.49(dd, 1H, $J=8.5, 2.0\text{Hz}$), 7.41(dd, 1H, $J=9.0, 2.5\text{Hz}$), 7.24(d, 1H, $J=2.5\text{Hz}$), 7.08(d, 1H, $J=8.5\text{Hz}$), 5.40-5.25(m, 1H), 4.44-4.40(br.-d, 2H), 3.93, 3.57(各々 s, 3H), 3.48-3.04(m, 4H), 2.41(s, 3H), 1.89-1.84(br.-d, 2H).

IR(KBr tab.) (cm^{-1}): 1699, 1655, 1505, 1453, 1331, 1211, 1038.

mp (メタノール): 203-205°C

実施例 6 4

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-3-[1-(7-メトキシ-4-キナゾリニル)-4-ピペリジニル]-1, 6-ジメチル-2, 4-ジオキソキナゾリン
(化合物 8 5)

実施例 4 1 で得られた 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ジメチル-2, 4-ジオキソ-3-(4-ピペリジニル)キナゾリン・臭化水素酸塩 (化合物 v) 354.0mg(1.0mmol)を用い、4-クロロ-6, 7-ジメトキシキナゾリンに代えて 4-クロロ-7-メトキシキナゾリンを用いる以外は、実施例 5 7 の方法に準じて、化合物 8 5 を 96.2mg (収率22%) 白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.67(s, 1H), 8.01(d, 1H, $J=1.5\text{Hz}$), 7.85(d, 1H, $J=9.2\text{Hz}$), 7.49(dd, 1H, $J=8.0, 1.5\text{Hz}$), 7.28(d, 1H, $J=2.5\text{Hz}$), 7.09(d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 7.06(dd, 1H, $J=9.2, 2.5\text{Hz}$), 5.37-5.25(m, 1H), 4.50-4.45(br.-d, 2H), 3.95, 3.58(各々 s, 3H), 3.27-3.18(br.-t, 2H), 3.12-2.96(m, 2H), 2.42(s, 3H), 1.88-1.84(br.-d, 2H).

IR(KBr tab.) (cm^{-1}): 1699, 1654, 1610, 1436, 1333, 1219.

mp (酢酸エチルーエーテル): 232-233°C

実施例 6 5

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ジメチル-2, 4-ジオキソ-3-[1-(6, 7, 8-トリメトキシ-4-キナゾリニル)-4-ピペリジニル]キナゾリン (化合物 8 6)

実施例 4 1 で得られた 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ジメチル-2, 4-ジオキソ-3-(4-ピペリジニル)キナゾリン・臭化水素酸塩 (化合物 v) 1.06g(3.0mmol)を用い、4-クロロ-6, 7-ジメトキシキナゾリンに代えて 4-クロロ-6, 7, 8-トリメトキシキナゾリンを用いる以外は、実施例 5 7 の方法に準じて、化合物 8 6 を 365.1mg (収率25%) 白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.73(s, 1H), 8.00(d, 1H, $J=1.5\text{Hz}$), 7.48(dd, 1H, $J=8.5, 1.5\text{Hz}$), 7.07(d, 1H, $J=8.5\text{Hz}$), 7.01(s, 1H), 5.34-5.24(m, 1H), 4.35-4.31(br.-d, 2H), 4.13, 4.05, 3.97, 3.57(各々 s, 3H), 3.21-3.02(m, 4H),

2.41(s, 3H), 1.86-1.81(br. -d, 2H).

IR(KBr tab.) (cm^{-1}): 1700, 1654, 1480, 1339, 1128, 810.

mp (酢酸エチル-エーテル): 172-175°C

実施例 6 6

3 - [1 - (7 - ベンジルオキシ - 6 - メトキシ - 4 - キナゾリニル) - 4 - ピペリジニル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1, 6 - ジメチル - 2, 4 - ジオキソキナゾリン (化合物 8 7)

実施例 4 1 で得られた 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1, 6 - ジメチル - 2, 4 - ジオキソ - 3 - (4 - ピペリジニル) キナゾリン・臭化水素酸塩 (化合物 v) 369.0mg(1.05mmol) を用い、4 - クロロ - 6, 7 - ジメトキシキナゾリンに代えて 7 - ベンジルオキシ - 4 - クロロ - 6 - メトキシキナゾリンを用いる以外は、実施例 5 7 の方法に準じて、化合物 8 7 を 233.8mg (収率 42%) 白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.66(s, 1H), 8.01(d, 1H, $J=1.5\text{Hz}$), 7.50-7.28(m, 7H), 7.21(s, 1H), 7.08(d, 1H, $J=8.5\text{Hz}$), 5.30(s, 2H), 5.29-5.24(m, 1H), 4.34-4.30(br. -d, 2H), 4.01, 3.58(各々 s, 3H), 3.22-3.04(m, 4H), 2.42(s, 3H), 1.86-1.82(br. -d, 2H).

IR(KBr tab.) (cm^{-1}): 1697, 1655, 1513, 1506, 1329, 754.

mp (エーテル): 164-168°C

実施例 6 7

3 - [1 - (6, 7 - ジベンジルオキシ - 4 - キナゾリニル) - 4 - ピペリジニル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1, 6 - ジメチル - 2, 4 - ジオキソキナゾリン (化合物 8 8)

実施例 4 1 で得られた 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1, 6 - ジメチル - 2, 4 - ジオキソ - 3 - (4 - ピペリジニル) キナゾリン・臭化水素酸塩 (化合物 v) 836.0mg(2.36mmol) を用い、4 - クロロ - 6, 7 - ジメトキシキナゾリンに代えて 6, 7 - ジベンジルオキシ - 4 - クロロキナゾリンを用いる以外は、実施例 6 1 の方法に準じて、化合物 8 8 を 786.3mg (収率 54%) 白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta (\text{ppm}): 8.62(\text{s}, 1\text{H}), 8.02(\text{d}, 1\text{H}, J=1.5\text{Hz}), 7.53-7.21(\text{m}, 12\text{H}), 7.16(\text{s}, 1\text{H}), 7.09(\text{d}, 1\text{H}, J=8.5\text{Hz}), 5.33(\text{s}, 4\text{H}), 5.21-5.19(\text{m}, 1\text{H}), 4.10-4.06(\text{br. -d}, 2\text{H}), 3.59(\text{s}, 3\text{H}), 3.06-2.95(\text{m}, 4\text{H}), 2.43(\text{s}, 3\text{H}), 1.72-1.68(\text{br. -d}, 2\text{H}).$

IR(KBr tab.) (cm^{-1}): 1702, 1658, 1511, 1445, 1339, 1246, 1204.

mp (酢酸エチルエーテル): 172-174°C

実施例 6 8

3 - [1 - (6, 7 - ジエトキシ - 4 - キナゾリニル) - 4 - ピペリジニル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1, 6 - ジメチル - 2, 4 - ジオキソキナゾリン (化合物 9 8)

実施例 4 1 で得られた 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1, 6 - ジメチル - 2, 4 - ジオキソ - 3 - (4 - ピペリジニル) キナゾリン・臭化水素酸塩 (化合物 v) 354.0mg (1.00mmol) を用い、4 - クロロ - 6, 7 - ジメトキシキナゾリンに代えて 4 - クロロ - 6, 7 - ジエトキシキナゾリンを用いる以外は、実施例 5 7 の方法に準じて、化合物 9 8 を 116.8mg (収率 24%) 白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta (\text{ppm}): 8.65(\text{s}, 1\text{H}), 8.02(\text{d}, 1\text{H}, J=1.5\text{Hz}), 7.49(\text{dd}, 1\text{H}, J=8.5, 1.5\text{Hz}), 7.28(\text{s}, 1\text{H}), 7.19(\text{s}, 1\text{H}), 7.09(\text{d}, 1\text{H}, J=8.5\text{Hz}), 5.33-5.25(\text{m}, 1\text{H}), 4.38-4.33(\text{br. -d}, 2\text{H}), 4.26(\text{q}, 2\text{H}, J=7.0\text{Hz}), 4.20(\text{q}, 2\text{H}, J=7.0\text{Hz}), 3.58(\text{s}, 3\text{H}), 3.24-2.99(\text{m}, 4\text{H}), 2.42(\text{s}, 3\text{H}), 1.87-1.83(\text{br. -d}, 2\text{H}), 1.55(\text{t}, 3\text{H}, J=7.0\text{Hz}), 1.54(\text{t}, 3\text{H}, J=7.0\text{Hz}).$

IR(KBr tab.) (cm^{-1}): 1709, 1656, 1505, 1440, 1035.

mp (酢酸エチルエーテル): 173-175°C

実施例 6 9

1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1, 6 - ジメチル - 3 - [1 - (6, 7 - メチレンジオキシ - 4 - キナゾリニル) - 4 - ピペリジニル] - 2, 4 - ジオキソキナゾリン (化合物 9 9)

実施例 4 1 で得られた 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1, 6 - ジメチル - 2, 4 - ジオキソ - 3 - (4 - ピペリジニル) キナゾリン・臭化水素酸塩 (化合物 v)

262.0mg(0.74mmol) を用い、4-クロロ-6,7-ジメトキシキナゾリンに代えて4-クロロ-6,7-メチレンジオキシキナゾリンを用いる以外は、実施例40の方法に準じて、化合物99を65.8mg(収率20%)白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.63(s, 1H), 8.02(d, 1H, $J=2.0\text{Hz}$), 7.50(dd, 1H, $J=8.5, 2.0\text{Hz}$), 7.38(s, 1H), 7.23(s, 1H), 7.10(d, 1H, $J=8.5\text{Hz}$), 6.14(s, 2H), 5.35-5.26(m, 1H), 4.39-4.34(br.-d, 2H), 3.58(s, 3H), 3.24-3.16(br.-t, 2H), 3.10-2.98(m, 2H), 2.43(s, 3H), 1.88-1.84(br.-d, 2H).

IR(KBr tab.) (cm^{-1}): 1695, 1648, 1490, 1448, 1035.

mp (酢酸エチル-エーテル): 219-220°C (分解)

実施例 70

3-[1-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-4-ピペリジニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-ニトロ-2,4-ジオキソ-1-(2-フタルイミドエチル)キナゾリン(化合物33)

化合物24を478.0mg(1.00mmol)用い、ヨウ化メチルに代えてN-(2-ブロモエチル)フタルイミドを用いる以外は、実施例1の方法に準じて、化合物33を200mg(収率31%)淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 9.04(d, 1H, $J=2.5\text{Hz}$), 8.65(s, 1H), 8.41(dd, 1H, $J=8.9, 2.5\text{Hz}$), 7.81-7.78(m, 2H), 7.72-7.69(m, 2H), 7.46(s, 1H), 7.44(d, 1H, $J=8.9\text{Hz}$), 7.14(s, 1H), 5.26-5.17(m, 1H), 4.48(t, 2H, $J=6.0\text{Hz}$), 4.42-4.38(br.-d, 2H), 4.12(t, 2H, $J=6.0\text{Hz}$), 4.06, 4.01(各々 s, 3H), 3.26-3.16(br.-t, 2H), 2.95-2.83(m, 2H), 1.82-1.79(br.-d, 2H).

IR(KBr tab.) (cm^{-1}): 1710, 1669, 1616, 1504, 1457, 1428, 1395, 1333, 1212, 719.

mp (クロロホルム-メタノール): 143°C

実施例 71

3-[1-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-4-ピペリジニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-ニトロ-2,4-ジオキソ-1-(3-フタルイミドプロピル)キナゾリン(化合物34)

化合物 24 を 478.0mg(1.00mmol) 用い、ヨウ化メチルに代えて N-(3-ブromoプロピル) フタルイミドを用いる以外は、実施例 1 の方法に準じて、化合物 34 を 280mg (収率 42%) 淡黄色非晶質固体として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 9.05(d, 1H, $J=2.5\text{Hz}$), 8.68(s, 1H), 8.47(dd, 1H, $J=8.9, 2.5\text{Hz}$), 7.86-7.81(m, 2H), 7.76-7.71(m, 2H), 7.34(s, 1H), 7.26(d, 1H, $J=8.9\text{Hz}$), 7.16(s, 1H), 5.27-5.19(m, 1H), 4.41-4.36(br.-d, 2H), 4.30-4.25(dist.-t, 2H), 4.04, 4.01(各々 s, 3H), 3.87(t, 2H, $J=7.0\text{Hz}$), 3.25-3.16(br.-t, 2H), 3.01-2.88(m, 2H), 2.25-2.14(m, 2H), 1.89-1.85(br.-d, 2H).
 IR(KBr tab.) (cm^{-1}): 1702, 1657, 1615, 1498, 1430, 1330, 1214, 717.

実施例 72

1-(2-アミノエチル)-3-[1-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-4-ピペリジニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-ニトロ-2,4-ジオキソキナゾリン (化合物 29)

実施例 70 で得られた化合物 33, 160.0mg(0.25mmol) をエタノール 5ml およびクロロホルム 5ml の混合溶媒に溶解し、これに抱水ヒドラジン 0.04ml(0.81mmol) を加え、60°C で 1 時間加熱した。溶媒を減圧留去後、残渣にクロロホルムを加え、析出した結晶を濾別した。濾液を減圧留去後、残渣を少量のクロロホルムに溶解し、これに飽和塩化水素-酢酸エチル溶液を加え、析出した結晶を濾取した。これをクロロホルムおよびジエチルエーテルで洗浄し精製することにより、化合物 29 の 2 塩酸塩を 113.7mg (収率 78%) 淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ (ppm): 8.83(s, 1H), 8.76(d, 1H, $J=2.5\text{Hz}$), 8.53(dd, 1H, $J=9.0, 2.5\text{Hz}$), 7.86(d, 1H, $J=9.0\text{Hz}$), 7.38(s, 1H), 7.37(s, 1H), 5.32-5.25(m, 1H), 4.86-4.81(br.-d, 2H), 4.50-4.40(br.-t, 2H), 4.00, 3.96(各々 s, 3H), 3.74-3.65(br.-t, 2H), 3.10-3.00(m, 2H), 2.70-2.67(m, 2H), 2.00-1.96(br.-d, 2H).

IR(KBr tab.) (cm^{-1}): 3400(br), 1710, 1659, 1615, 1499, 1334.

mp (クロロホルム-エーテル): 263°C

実施例 7 3

1 - (2 - アミノプロピル) - 3 - [1 - (6, 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) - 4 - ピペリジニル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 6 - ニトロ - 2, 4 - ジオキソキナゾリン (化合物 3 0)

実施例 7 1 で得られた化合物 3 4, 128.1mg(0.19mmol) を用い、実施例 7 2 の方法に準じて、化合物 3 0 の 2 塩酸塩を 46.4mg (収率 40%) 淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 8.83(s, 1H), 8.76(d, 1H, $J=2.5\text{Hz}$), 8.51(dd, 1H, $J=9.0, 2.5\text{Hz}$), 7.83(d, 1H, $J=9.0\text{Hz}$), 7.40(s, 1H), 7.38(s, 1H), 5.38-5.22(m, 1H), 4.86-4.82(br.-d, 2H), 4.30-4.20(br.-t, 2H), 4.00, 3.97(各々 s, 3H), 3.75-3.66(br.-t, 2H), 2.96-2.94(m, 2H), 2.75-2.67(m, 2H), 1.98-1.95(br.-d, 4H).

IR(KBr tab.) (cm^{-1}): 3400(br), 1711, 1656, 1614, 1500, 1330.

mp (クロロホルム-エーテル): 260°C

実施例 7 4

3 - [1 - (6, 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) - 4 - ピペリジニル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 6 - メトキシ - 1 - メチル - 2, 4 - ジオキソキナゾリン (化合物 6 9)

化合物 2 4 に代えて参考例 1 3 で得られる 3 - [1 - (6, 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) - 4 - ピペリジニル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 6 - ヒドロキシ - 2, 4 - ジオキソキナゾリン (化合物 1 0 2) 251.0mg(0.56mmol) を用い、ヨウ化メチルおよび水素化ナトリウムをそれぞれ 3 当量用いる以外は、実施例 1 の方法に準じて、化合物 6 9 を 197.2mg (収率 74%) 白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 8.68(s, 1H), 7.66(d, 1H, $J=2.5\text{Hz}$), 7.31(s, 1H), 7.27(dd, 1H, $J=8.5, 2.5\text{Hz}$), 7.19(s, 1H), 7.13(d, 1H, $J=8.5\text{Hz}$), 5.34-5.26(m, 1H), 4.41-4.36(br.-d, 2H), 4.04, 4.01, 3.88, 3.59(各々 s, 3H), 3.26-3.00(m, 4H), 1.88-1.85(br.-d, 2H).

IR(KBr tab.) (cm⁻¹): 1696, 1653, 1502.

mp (酢酸エチル-エーテル): 211-212°C (分解)

実施例 7 5

3 - [1 - (6, 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) - 4 - ピペリジニル]
- 6 - エトキシ - 1 - エチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 2, 4 - ジオキ
ソキナゾリン (化合物 7 2)

化合物 1 0 2, 150.0mg(0.33mmol) を用い、ヨウ化メチルに代えてヨウ化エチルを用いる以外は、実施例 7 4 の方法に準じて、化合物 7 2 を 121.2mg (収率 73%) 白色結晶として得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.67(s, 1H), 7.65(d, 1H, J=2.5Hz), 7.31(s, 1H), 7.26(dd, 1H, J=9.0, 2.5Hz), 7.19(s, 1H), 7.14(d, 1H, J=9.0Hz), 5.33-5.24 (m, 1H), 4.40-4.36(br.-d, 2H), 4.17(q, 2H, J=7.0Hz), 4.10(q, 2H, J=7.0Hz), 4.04, 4.01(各々 s, 3H), 3.26-3.00(m, 4H), 1.90-1.89(br.-d, 2H), 1.44(t, 3H, J=7.0Hz), 1.35(t, 3H, J=7.0Hz).

IR(KBr tab.) (cm⁻¹): 1696, 1657, 1506, 1341.

mp (酢酸エチル-エーテル): 207-209°C

実施例 7 6

3 - [1 - (6, 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) - 4 - ピペリジニル]
- 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 2, 4 - ジオキソ - 6 - プロポキシ - 1 - プ
ロピルキナゾリン (化合物 7 3)

化合物 1 0 2, 150.0mg(0.33mmol) を用い、ヨウ化メチルに代えてヨウ化プロピルを用いる以外は、実施例 7 4 の方法に準じて、化合物 7 3 を 110.2mg (収率 63%) 白色結晶として得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.67(s, 1H), 7.65(d, 1H, J=3.0Hz), 7.33(s, 1H), 7.26(dd, 1H, J=9.0, 3.0Hz), 7.19(s, 1H), 7.09(d, 1H, J=9.0Hz), 5.30-5.25 (m, 1H), 4.41-4.36(br.-d, 2H), 4.07-3.96(m, 4H), 4.04, 4.01(各々 s, 3H), 3.26-3.03(m, 4H), 1.88-1.72(m, 6H), 1.05(t, 3H, J=7.0Hz), 1.03(t, 3H, J=7.0Hz).

IR(KBr tab.) (cm^{-1}): 1691, 1652, 1503, 1208.

mp (酢酸エチル-エーテル): 179-180°C

実施例 7 7

3 - [1 - (6, 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) - 4 - ピペリジニル]
- 1 - エチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 6 - メトキシ - 2, 4 - ジオキ
ソキナゾリン (化合物 7 0)

化合物 2 4 に代えて実施例 5 1 で得られた化合物 6 6, 100.0mg(0.21mmol) を
用いる以外は、実施例 1 の方法に準じて、化合物 7 0 を 65.6mg (収率 64%) 白色
結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.68(s, 1H), 7.67(d, 1H, $J=2.9\text{Hz}$), 7.28-7.25(m, 2
H), 7.19(s, 1H), 7.15(d, 1H, $J=8.5\text{Hz}$), 5.34-5.24(m, 1H), 4.38-4.33(br. -d,
2H), 4.17(q, 2H, $J=7.0\text{Hz}$), 4.03, 4.01, 3.88(各々 s, 3H), 3.25-3.02(m, 4H),
1.89-1.84(br. -d, 2H), 1.36(t, 3H, $J=7.0\text{Hz}$).

IR(KBr tab.) (cm^{-1}): 1699, 1654, 1505, 1426.

mp (酢酸エチル-エーテル): 227-229°C

実施例 7 8

3 - [1 - (6, 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) - 4 - ピペリジニル]
- 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 6 - メトキシ - 2, 4 - ジオキソ - 1 - プロ
ピルキナゾリン (化合物 7 1)

化合物 2 4 に代えて実施例 5 2 で得られた化合物 6 7, 100.0mg(0.20mmol) を
用いる以外は、実施例 1 の方法に準じて、化合物 7 1 を 51.1mg (収率 50%) 白色
結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.68(s, 1H), 7.66(d, 1H, $J=3.0\text{Hz}$), 7.29-7.26(m, 2
H), 7.19(s, 1H), 7.11(d, 1H, $J=9.0\text{Hz}$), 5.35-5.24(m, 1H), 4.39-4.35(br. -d,
2H), 4.08(dist. -t, 2H), 4.04, 4.01, 3.88(各々 s, 3H), 3.25-3.04(m, 4H),
1.88-1.73(m, 4H), 1.04(t, 3H, $J=7.0\text{Hz}$).

IR(KBr tab.) (cm^{-1}): 1699, 1654, 1502, 1476, 1428, 1327, 1213.

mp (酢酸エチル-エーテル): 171-172°C

実施例 7 9

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-3-[1-(7-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-キナゾリニル)-4-ピペリジニル]-1, 6-ジメチル-2, 4-ジオキソキナゾリン(化合物 8 9)

実施例 6 6 で得られた化合物 8 7, 150mg(0.28mmol) をエタノール10mlに溶解し、これに10% パラジウム炭素30mgを加え、常圧の水素雰囲気下、室温で6時間激しく攪拌した。反応液を濾過助剤を用いて濾過後、濾液を減圧濃縮し、残渣にエタノールおよび酢酸エチルを加えた。析出した結晶を濾取し、洗浄、乾燥することにより、化合物 8 9 を105.2mg (収率84%) 白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.69(s, 1H), 8.01(d, 1H, $J=1.5\text{Hz}$), 7.49(dd, 1H, $J=8.5, 1.5\text{Hz}$), 7.34(s, 1H), 7.19(s, 1H), 7.08(d, 1H, $J=8.5\text{Hz}$), 5.33-5.24(m, 1H), 4.32-4.29(br.-d, 2H), 4.03, 3.58(各々 s, 3H), 3.22-3.04(m, 4H), 2.42(s, 3H), 1.87-1.83(br.-d, 2H).

IR(KBr tab.) (cm^{-1}): 1701, 1657, 1511, 1463, 1424, 799.

mp (酢酸エチルーエーテル): 265-266°C (分解)

実施例 8 0

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-3-[1-(6-ヒドロキシ-7-メトキシ-4-キナゾリニル)-4-ピペリジニル]-1, 6-ジメチル-2, 4-ジオキソキナゾリン(化合物 9 0)

60% 水素化ナトリウム360mg(9.0mmol)をDMF 5ml に懸濁し、これに、氷冷下、チオフェノール0.92ml(9.0mmol) のDMF(10ml)溶液を滴下した。10分間攪拌後、氷冷のまま実施例 4 1 で得られた化合物 5 0, 1.38g(3.0mmol)のDMF(10ml)溶液を加え、この反応混合物を100 °Cで10時間攪拌した。室温まで冷却後、反応液に水を加え、クロロホルムで抽出し、さらに水層に4規定塩酸を加えてpH 5とし、クロロホルムで抽出した。有機層を合わせて食塩水で洗浄、乾燥し、溶媒除去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒: クロロホルム/メタノール=5 0 / 1) で精製した。低極性成分として標記化合物が溶出し、これをエーテルで再結晶することにより、化合物 9 0 を302.8mg (収率23%) 白色

結晶として得た。また、高極性成分として溶出したものをエーテル／エタノールから再結晶することにより、化合物 8 9 を 787.9mg (収率 59%) 白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta (\text{ppm}): 8.64(\text{s}, 1\text{H}), 8.01(\text{d}, 1\text{H}, J=1.5\text{Hz}), 7.48(\text{dd}, 1\text{H}, J=9.0, 1.5\text{Hz}), 7.36(\text{s}, 1\text{H}), 7.25(\text{s}, 1\text{H}), 7.08(\text{d}, 1\text{H}, J=9.0\text{Hz}), 5.30-5.22(\text{m}, 1\text{H}), 4.37-4.33(\text{br. -d}, 2\text{H}), 4.04, 3.57(\text{各々 s}, 3\text{H}), 3.19-3.01(\text{m}, 4\text{H}), 2.42(\text{s}, 3\text{H}), 1.83-1.78(\text{br. -d}, 2\text{H})$.

$\text{IR}(\text{KBr tab.}) (\text{cm}^{-1}): 1703, 1655, 1509, 1492, 1443, 1211$.

$\text{mp}(\text{エーテル}): 265-267^\circ\text{C}(\text{分解})$

実施例 8 1

3 - [1 - (6, 7 - ジヒドロキシー 4 - キナゾリニル) - 4 - ピペリジニル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1, 6 - ジメチル - 2, 4 - ジオキソキナゾリン (化合物 9 7)

化合物 8 7 に代えて実施例 6 7 で得られた化合物 8 8, 200.0mg(0.33mmol) を用い、反応溶媒としてエタノールに代えて DMF を用いる以外は、実施例 7 9 の方法に準じて、化合物 9 7 を 98.5mg (収率 70%) 白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta (\text{ppm}): 10.4-9.8(\text{br}, 2\text{H}), 8.43(\text{s}, 1\text{H}), 7.87(\text{d}, 1\text{H}, J=1.5\text{Hz}), 7.60(\text{dd}, 1\text{H}, J=8.5, 1.5\text{Hz}), 7.57(\text{d}, 1\text{H}, J=8.5\text{Hz}), 7.26(\text{s}, 1\text{H}), 7.06(\text{s}, 1\text{H}), 5.20-5.05(\text{m}, 1\text{H}), 4.23-4.18(\text{br. -d}, 2\text{H}), 3.51(\text{s}, 3\text{H}), 3.10-2.80(\text{m}, 4\text{H}), 2.39(\text{s}, 3\text{H}), 1.76-1.73(\text{br. -d}, 2\text{H})$.

$\text{IR}(\text{KBr tab.}) (\text{cm}^{-1}): 3400(\text{br}), 1698, 1658, 1480, 1350$.

$\text{mp}(\text{DMF}-\text{水}): 240-245^\circ\text{C}$

実施例 8 2

1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 3 - [1 - (6 - メトキシ - 7 - プロポキシ - 4 - キナゾリニル) - 4 - ピペリジニル] - 1, 6 - ジメチル - 2, 4 - ジオキソキナゾリン (化合物 9 1)

化合物 2 4 に代えて実施例 7 9 で得られた化合物 8 9, 223.5mg(0.50mmol) を用い、ヨウ化メチルに代えてヨウ化プロピルを用いる以外は、実施例 1 の方法に

準じて、化合物 9 1 の遊離塩基を得た。これを実施例 4 1 の方法に準じて塩酸塩とし、化合物 9 1 の塩酸塩を 229.9mg (収率 87%) 白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.54(s, 1H), 7.99(d, 1H, $J=2.0\text{Hz}$), 7.91(s, 1H), 7.51(dd, 1H, $J=8.0, 2.0\text{Hz}$), 7.16(s, 1H), 7.11(d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 5.48-5.44(m, 1H), 4.91-4.87(br.-d, 2H), 4.24(t, 2H, $J=7.0\text{Hz}$), 3.98, 3.57(各々 s, 3H), 3.57-3.46(br.-t, 2H), 3.11-2.92(m, 2H), 2.42(s, 3H), 1.99-1.88(m, 4H), 1.09(t, 3H, $J=7.0\text{Hz}$).

IR(KBr tab.) (cm^{-1}): 1697, 1657, 1510.

mp (エーテル): 202-203°C

実施例 8 3

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-3-[1-(7-メトキシ-6-プロポキシ-4-キナゾリニル)-4-ピペリジニル]-1, 6-ジメチル-2, 4-ジオキソキナゾリン (化合物 9 2)

化合物 2 4 に代えて実施例 8 0 で得られた化合物 9 0, 100.0mg(0.22mmol) を用い、ヨウ化メチルに代えてヨウ化プロピルを用いる以外は、実施例 1 の方法に準じて、化合物 9 2 を 69.0mg (収率 64%) 白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.67(s, 1H), 8.01(d, 1H, $J=1.5\text{Hz}$), 7.48(dd, 1H, $J=8.5, 1.5\text{Hz}$), 7.24(s, 1H), 7.19(s, 1H), 7.08(d, 1H, $J=8.5\text{Hz}$), 5.28-5.24(m, 1H), 4.35-4.30(br.-d, 2H), 4.10(dist.-t, 2H), 4.01, 3.58(各々 s, 3H), 3.22-3.02(m, 4H), 2.42(s, 3H), 1.99-1.81(m, 4H), 1.10(t, 3H, $J=7.0\text{Hz}$).

IR(KBr tab.) (cm^{-1}): 1703, 1652, 1503, 1329, 1210.

mp (エーテル): 187-188°C

実施例 8 4

3-[1-(7-エトキシカルボニルメトキシ-6-メトキシ-4-キナゾリニル)-4-ピペリジニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ジメチル-2, 4-ジオキソキナゾリン (化合物 9 3)

化合物 2 4 に代えて実施例 7 9 で得られた化合物 8 9, 500.0mg(1.12mmol) を用い、ヨウ化メチルに代えてブromo酢酸エチルを用いる以外は、実施例 1 の方法

に準じて、化合物 9 3 を 530.0mg (収率 89%) 白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.67(s, 1H), 8.02(d, 1H, $J=1.5\text{Hz}$), 7.49(dd, 1H, $J=8.5, 1.5\text{Hz}$), 7.23(s, 1H), 7.12(s, 1H), 7.09(d, 1H, $J=8.5\text{Hz}$), 5.33-5.24(m, 1H), 4.83(s, 2H), 4.35-4.25(m, 4H), 4.02, 3.58(各々 s, 3H), 3.23-3.04(m, 4H), 2.42(s, 3H), 1.87-1.83(br.-d, 2H), 1.31(t, 3H, $J=7.0\text{Hz}$).

IR(KBr tab.) (cm^{-1}): 1700, 1658, 1514, 1506.

mp(DMF-水): 122-124°C

実施例 8 5

3 - [1 - (6 - エトキシカルボニルメトキシ - 7 - メトキシ - 4 - キナゾリニル) - 4 - ピペリジニル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1, 6 - ジメチル - 2, 4 - ジオキソキナゾリン (化合物 9 4)

化合物 2 4 に代えて実施例 8 0 で得られた化合物 9 0, 500.0mg(1.12mmol) を用い、ヨウ化メチルに代えてブromo酢酸エチルを用いる以外は、実施例 1 の方法に準じて、化合物 9 4 を 323.3mg (収率 54%) 白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.67(s, 1H), 8.01(d, 1H, $J=1.5\text{Hz}$), 7.49(dd, 1H, $J=8.5, 1.5\text{Hz}$), 7.29(s, 1H), 7.19(s, 1H), 7.09(d, 1H, $J=8.5\text{Hz}$), 5.27-5.23(m, 1H), 4.78(s, 2H), 4.32-4.24(m, 4H), 4.03, 3.58(各々 s, 3H), 3.21-2.99(m, 4H), 2.42(s, 3H), 1.84-1.81(br.-d, 2H), 1.29(t, 3H, $J=7.0\text{Hz}$).

IR(KBr tab.) (cm^{-1}): 1700, 1649, 1511.

mp (エーテル): 187-188°C

実施例 8 6

3 - {1 - [7 - (2 - ジメチルアミノエチル) オキシ - 6 - メトキシ - 4 - キナゾリニル] - 4 - ピペリジニル} - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1, 6 - ジメチル - 2, 4 - ジオキソキナゾリン (化合物 9 6)

化合物 2 4 に代えて実施例 7 9 で得られた化合物 8 9, 223.5mg(0.50mmol) を用い、ヨウ化メチルに代えてジメチルアミノエチルクロリド・塩酸塩を用い、水素化ナトリウムを 2 当量用い、反応温度を 60°C にする以外は、実施例 1 の方法に準じて、化合物 9 6 の遊離塩基を 192.2mg (収率 74%) 非晶質物質として得た。

この遊離塩基160.5mg(0.31mmol)をアセトン5mlに溶解し、これにメタンスルホン酸0.04ml(0.62mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。溶媒を減圧留去後、残渣にエーテルを加え、析出した結晶を濾取することにより、化合物96の2メタンスルホン酸塩を208.1mg(収率95%)白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm)(遊離塩基として): 8.68(s, 1H), 8.01(d, 1H, $J=1.5\text{Hz}$), 7.49(dd, 1H, $J=8.5, 1.5\text{Hz}$), 7.25(s, 1H), 7.18(s, 1H), 7.09(d, 1H, $J=8.5\text{Hz}$), 5.33-5.24(m, 1H), 4.34-4.28(m, 4H), 3.98, 3.58(各々 s, 3H), 3.18-3.03(m, 4H), 2.94(t, 2H, $J=6.0\text{Hz}$), 2.43(s, 3H), 2.42(s, 6H), 1.87-1.83(br.-d, 2H).

IR(KBr tab.) (cm^{-1})(2メタンスルホン酸塩として): 1705, 1654, 1549, 1511, 769.

mp (エーテル): 181-183°C

実施例 87

3-[1-(7-カルボキシメチルオキシ-6-メトキシ-4-キナゾリニル)-4-ピペリジニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,6-ジメチル-2,4-ジオキソキナゾリン(化合物95)

実施例84で得られた化合物93, 250.0mg(0.47mmol)をメタノール10mlに溶解し、これに2規定水酸化ナトリウム水溶液5mlを加え、6時間加熱還流した。冷却後、反応液に4規定塩酸を加えて中和し、クロロホルムで抽出した。有機層を洗浄、乾燥し、溶媒を減圧留去後、残渣にエーテルを加えた。析出した結晶を濾取、乾燥することにより、化合物95を77.8mg(収率33%)白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.51(s, 1H), 7.99(d, 1H, $J=1.5\text{Hz}$), 7.65(s, 1H), 7.49(dd, 1H, $J=8.5, 1.5\text{Hz}$), 7.13(s, 1H), 7.08(d, 1H, $J=8.5\text{Hz}$), 5.40-5.25(m, 1H), 4.97(s, 2H), 4.65-4.60(br.-d, 2H), 4.00, 3.56(各々 s, 3H), 3.35-3.26(br.-t, 2H), 3.03-2.95(m, 2H), 2.41(s, 3H), 1.89-1.85(br.-d, 2H).

IR(KBr tab.) (cm^{-1}): 3600(br), 1698, 1651, 1510.

mp (エーテル): 199-203°C

実施例 8 8

3 - [1 - (6, 7 - ジメトキシ - 1 - フタラジニル) - 4 - ピペリジニル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1, 6 - ジメチル - 2, 4 - ジオキソキナゾリン (化合物 7 7)

実施例 5 8 で得られた化合物 7 6, 300mg(0.61mmol) を酢酸10mlに溶解し、これに10% パラジウム炭素40mgを少量の水に懸濁して加え、常圧の水素雰囲気下、40℃で3時間激しく攪拌した。反応液を濾過助剤を用いて濾過後、濾液に飽和重曹水を加えて中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: クロロホルム/メタノール = 5 0 / 1) で精製した。エーテルを加え、析出した結晶を濾取し、洗浄、乾燥することにより、化合物 7 7 を52.9mg (収率19%) 白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 9.08(s, 1H), 8.03(d, 1H, $J=2.0\text{Hz}$), 7.50(dd, 1H, $J=9.0, 2.0\text{Hz}$), 7.39(s, 1H), 7.16(s, 1H), 7.10(d, 1H, $J=9.0\text{Hz}$), 5.31-5.24(m, 1H), 4.09, 4.07(各々 s, 3H), 4.00-3.96(br. -d, 2H), 3.60(s, 3H), 3.27-3.07(m, 4H), 2.43(s, 3H), 1.90-1.86(br. -d, 2H).

IR(KBr tab.) (cm^{-1}): 1699, 1660, 1648, 1505, 1422, 1311, 1118.

mp (エーテル): 173-175℃

実施例 8 9

3 - [1 - (6, 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) - 4 - ピペリジニル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 6 - (1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 2, 4 - ジオキソキナゾリン (化合物 6 0)

実施例 5 0 で得られた化合物 6 3, 200.0mg(0.41mmol) をメタノール3ml およびクロロホルム3ml の混合溶媒に溶解し、これに過剰量の水素化ほう素ナトリウムを加え、60℃で30分間加熱した。冷却後、反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を洗浄、乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣にエーテルを加え、析出した結晶を濾取、乾燥することにより、化合物 6 0 を146.4mg (収率73%) 白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.67(s, 1H), 8.19(d, 1H, $J=2.0\text{Hz}$), 7.76(dd, 1H, $J=8.5, 2.0\text{Hz}$), 7.24(s, 1H), 7.19(d, 1H, $J=8.5\text{Hz}$), 7.18(s, 1H), 5.32-5.24(m, 1H), 5.01(q, 1H, $J=6.3\text{Hz}$), 4.34-4.30(br.-d, 2H), 4.03, 4.01, 3.60(各々 s, 3H), 3.22-3.00(m, 4H), 1.87-1.82(br.-d, 2H), 1.53(d, 3H, $J=6.3\text{Hz}$).
 IR(KBr tab.) (cm^{-1}): 3400(br), 1703, 1647, 1504, 1212.

mp (エーテル): 215-217°C

実施例 9 0

3 - [1 - (6, 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) - 4 - ピペリジニル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - プロピル) - 1 - メチル - 2, 4 - ジオキソキナゾリン (化合物 6 1)

十分に乾燥した塩化セリウム 246.5mg (1.0mmol) を THF 3ml に懸濁し、これにアルゴンガス雰囲気下メチルマグネシウムブロミドの THF (1M) 溶液 1ml を加え、室温で 1 時間攪拌した。これに実施例 5 0 で得られた化合物 6 3, 245.0mg (0.50mmol) の THF 5ml 溶液を滴下し、さらに室温で 3 時間攪拌した。過剰量の飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を終了し、反応液をクロロホルムで抽出した。有機層を洗浄、乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: クロロホルム/メタノール = 100/1) で精製後、エーテルから再結晶することにより、化合物 6 1 を 78.8mg (収率 31%) 白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.67(s, 1H), 8.28(d, 1H, $J=2.5\text{Hz}$), 7.90(dd, 1H, $J=9.0, 2.5\text{Hz}$), 7.24(s, 1H), 7.19(s, 1H), 7.17(d, 1H, $J=9.0\text{Hz}$), 5.29-5.24(m, 1H), 4.35-4.30(br.-d, 2H), 4.03, 4.01, 3.60(各々 s, 3H), 3.23-3.00(m, 4H), 1.87-1.82(br.-d, 2H), 1.63(s, 6H).

IR(KBr tab.) (cm^{-1}): 3500(br), 1703, 1647, 1501, 1472, 1427, 1030, 984.

mp (エーテル): 234-236°C

実施例 9 1

6 - カルボキシ - 3 - [1 - (6, 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) - 4 - ピペリジニル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1 - メチル - 2, 4 - ジオ

キソキナゾリン (化合物 6 2)

実施例 50 で得られた化合物 6 3, 245.0mg(0.50mmol) を 1, 4-ジオキサン 30ml およびクロロホルム 5ml の混合溶媒に懸濁し、これを 2 規定水酸化ナトリウム水溶液 3ml および 1, 4-ジオキサン 1ml の混合溶媒に氷冷下臭素 0.15ml を加えて調製した次亜臭素酸溶液 (3mmol) に加えた。室温で一昼夜攪拌後、反応液に 4 規定塩酸を加えて中和し、クロロホルムで抽出した。有機層を洗浄、乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣にエーテルを加え、析出した結晶を濾取、乾燥することにより、化合物 6 2 を 52.4mg (収率 21%) 白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta (\text{ppm}): 8.73(\text{s}, 1\text{H}), 8.57(\text{d}, 1\text{H}, J=2.0\text{Hz}), 8.23(\text{dd}, 1\text{H}, J=8.5, 2.0\text{Hz}), 7.53(\text{d}, 1\text{H}, J=8.5\text{Hz}), 7.30(\text{s}, 1\text{H}), 7.24(\text{s}, 1\text{H}), 5.35-5.20(\text{m}, 1\text{H}), 4.68-4.63(\text{br. -d}, 2\text{H}), 3.98, 3.95, 3.54(\text{各々 s}, 3\text{H}), 3.45-3.30(\text{m}, 2\text{H}), 2.80-2.65(\text{m}, 2\text{H}), 1.90-1.85(\text{br. -d}, 2\text{H}).$

$\text{IR}(\text{KBr tab.}) (\text{cm}^{-1}): 3400-2800(\text{br}), 1706, 1657, 1608, 1510, 1501, 1210.$

$\text{mp} (\text{エーテル}): 230^\circ\text{C} (\text{分解})$

実施例 9 2

6-アミノ-3-[1-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-4-ピペリジニル]-1-エチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 4-ジオキソキナゾリン (化合物 6 4)

化合物 1 に代えて実施例 2 で得られた化合物 2, 5.6g(11.1mmol)を用いる以外は、実施例 14 の方法に準じて、化合物 6 4 を 3.4g (収率 64%) 白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta (\text{ppm}): 8.68(\text{s}, 1\text{H}), 7.49(\text{m}, 1\text{H}), 7.28(\text{s}, 1\text{H}), 7.21(\text{s}, 1\text{H}), 7.04(\text{m}, 2\text{H}), 5.32-5.23(\text{m}, 1\text{H}), 4.37-4.33(\text{br. -d}, 2\text{H}), 4.13(\text{q}, 2\text{H}, J=7.0\text{Hz}), 4.03, 4.01(\text{各々 s}, 3\text{H}), 3.23-3.01(\text{m}, 4\text{H}), 1.88-1.83(\text{br. -d}, 2\text{H}), 1.33(\text{t}, 3\text{H}, J=7.0\text{Hz}).$

$\text{IR}(\text{KBr tab.}) (\text{cm}^{-1}): 3410, 1695, 1645, 1506, 1333, 1244.$

$\text{mp} (\text{エーテル}): 243-145^\circ\text{C}$

実施例 9 3

6-アセチルアミノ-3-[1-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-4-ピペリジニル]-1-エチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-2,4-ジオキソキナゾリン (化合物 6 5)

化合物 1 9 に代えて実施例 9 2 で得られた化合物 6 4, 300.0mg(0.63mmol) を用いる以外は、参考例 2 の方法に準じて、化合物 6 5 を 248.6mg (収率 76%) 白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.67(s, 1H), 8.25(dd, 1H, $J=8.9, 2.5\text{Hz}$), 8.00(d, 1H, $J=2.5\text{Hz}$), 7.67(br.-s, 1H, NH), 7.34(s, 1H), 7.18(d, 1H, $J=8.9\text{Hz}$), 7.18(s, 1H), 5.32-5.23(m, 1H), 4.43-4.38(br.-d, 2H), 4.17(q, 2H, $J=7.3\text{Hz}$), 4.04, 4.01(各々 s, 3H), 3.26-3.17(br.-t, 2H), 3.11-2.98(m, 2H), 2.23(s, 3H), 1.89-1.84(br.-d, 2H), 1.35(t, 3H, $J=7.3\text{Hz}$).

IR(KBr tab.) (cm^{-1}): 1690, 1660, 1649, 1502.

mp (酢酸エチル): 203-206°C

実施例 9 4

3-[1-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-3-メチル-4-ピペリジニル]-1-エチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-ニトロ-2,4-ジオキソキナゾリン ジアステレオマー混合物 (化合物 1 0 3)

化合物 a に代えて 3-(1-エトキシカルボニル-3-メチル-4-ピペリジニル)-1-エチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-ニトロ-2,4-ジオキソキナゾリン (化合物 k k : ジアステレオマー混合物) 210mg(0.52mmol) を用いる以外は、実施例 1 5 の方法に準じて、1-エチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-3-(3-メチル-4-ピペリジニル)-6-ニトロ-2,4-ジオキソキナゾリン・臭化水素酸塩の粗生成物を 203mg 得た。これをそのまま用い、実施例 1 5 の方法に準じて、化合物 1 0 3 を 193mg(収率 72%) 6 : 4 のジアステレオマー混合物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 9.09(d, 1H, $J=2.6\text{Hz}$), 8.69(s, 1H), 8.51(dd, 1H, $J=9.2, 2.6\text{Hz}$), 7.35(s, 0.6H), 7.32(d, 1H, $J=9.2\text{Hz}$), 7.29(s, 1H), 7.17(s,

0.4H), 5.25-5.15(m, 0.6H), 5.1-4.8(m, 0.4H), 4.45-4.1(m, 4H), 4.04(s, 3H), 4.02(s, 1.8H), 4.01(s, 1.2H), 3.7-3.4(m, 1.2H), 3.3-3.15(m, 1.4H), 3.0-2.8(m, 0.8H), 2.55-2.45(m, 0.6H), 2.0-1.8(m, 1H), 1.41(t, 3H, J=7.3Hz), 1.27(d, 1.8H, J=7.3Hz), 0.90(d, 1.2H, J=7.0Hz).

IR(KBr tab.) (cm⁻¹): 1716, 1666, 1613, 1573, 1525, 1452, 1331.

実施例 9 5

3-[1-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-3-エチル-4-ピペリジニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-メチル-6-ニトロ-2,4-ジオキソキナゾリン ジアステレオマー混合物 (化合物 104)

化合物 a に代えて 3-(1-エトキシカルボニル-3-エチル-4-ピペリジニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-メチル-6-ニトロ-2,4-ジオキソキナゾリン (化合物 88 : ジアステレオマー混合物) 61.1mg(0.15mmol) を用いる以外は、実施例 15 の方法に準じて、3-(3-エチル-4-ピペリジニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-メチル-6-ニトロ-2,4-ジオキソキナゾリン・臭化水素酸塩の粗生成物を 70.4mg 得た。これをそのまま用い、実施例 15 の方法に準じて、化合物 104 を 30.4mg (収率 39%) 6:4 のジアステレオマー混合物として得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 9.09(d, 1H, J=2.4Hz), 8.70(s, 0.4H), 8.65(s, 0.6H), 8.53(dd, 1H, J=8.9, 2.4Hz), 7.41(s, 0.6H), 7.33(d, 1H, J=8.9Hz), 7.32(s, 0.4H), 7.25(s, 0.6H), 7.17(s, 0.4H), 5.35-5.25(m, 1H), 4.45-4.25(m, 2H), 4.05(s, 3H), 4.03(s, 3H), 3.68(s, 3H), 3.8-3.5(m, 2H), 3.5-3.25(m, 1H), 2.25-2.15(m, 1H), 2.0-1.8(m, 1H), 1.7-1.5(m, 1H), 1.5-1.3(m, 1H), 0.92(t, 1.2H, J=7.4Hz), 0.80(t, 1.8H, J=7.4Hz).

IR(KBr tab.) (cm⁻¹): 1711, 1657, 1605, 1505, 1425, 1324.

実施例 9 6

3-[1-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-3-エチル-4-ピペリジニル]-1-エチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-6,8-ジニトロ-2,4-ジオキソキナゾリン ジアステレオマー混合物 (化合物 105)

化合物 a に代えて 3 - (1 - エトキシカルボニル - 3 - エチル - 4 - ピペリジニル) - 1 - エチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 6, 8 - ジニトロ - 2, 4 - ジオキソキナゾリン (化合物 mm : ジアステレオマー混合物) 132.2mg (0.29 mmol) を用いる以外は、実施例 15 の方法に準じて、1 - エチル - 3 - (3 - エチル - 4 - ピペリジニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 6, 8 - ジニトロ - 2, 4 - ジオキソキナゾリン・臭化水素酸塩の粗生成物を 164.9mg 得た。これをそのまま用い、実施例 15 の方法に準じて、化合物 105 を 75.8mg (収率 38%) 7 : 3 のジアステレオマー混合物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 9.24(d, 1H, $J=2.5\text{Hz}$), 8.72(d, 1H, $J=2.5\text{Hz}$), 8.67(s, 1H), 7.34(s, 0.7H), 7.30(s, 0.3H), 7.22(s, 0.7H), 7.16(s, 0.3H), 5.25-5.15(m, 0.7H), 5.0-4.85(m, 0.3H), 4.5-4.3(m, 2H), 4.15-3.9(m, 3H), 4.04(s, 3H), 4.03(s, 3H), 3.6-3.1(m, 1.4H), 3.1-2.7(m, 0.6H), 2.3-2.15(m, 1H), 2.0-1.85(m, 1H), 1.8-1.6(m, 1H), 1.5-1.3(m, 1H), 1.33(t, 2.1H, $J=6.9\text{Hz}$), 1.21(t, 0.9H, $J=6.9\text{Hz}$), 0.93(t, 0.9H, $J=7.4\text{Hz}$), 0.80(t, 2.1H, $J=7.2\text{Hz}$).
IR(KBr tab.) (cm^{-1}): 1724, 1674, 1614, 1542, 1498, 1448, 1333.

実施例 97

錠剤

常法により、次の組成からなる錠剤を作成した。

実施例 41 で得られた化合物 50, 100g、ラクトース 226.8g および馬鈴薯でんぷん 60g を混合し、これにヒドロキシプロピルセルロースの 10% 水溶液 120g を加えた。この混合物を常法により練合し、造粒して乾燥させた後、整粒し打錠用顆粒とした。これにステアリン酸マグネシウム 1.2g を加えて混合し、径 8 mm の杵をもった打錠機 (菊水社製 RT-15 型) で打錠を行って、錠剤 (1 錠あたり活性成分 50mg を含有する) を得た。

処方	化合物 5 0	5 0 mg
	ラクトース	1 1 3. 4 mg
	馬鈴薯でんぷん	3 0 mg
	ヒドロキシプロピルセルロース	6 mg
	ステアリン酸マグネシウム	0. 6 mg
		2 0 0 mg

実施例 9 8

錠 剤

常法により、次の組成からなる錠剤を作成した。

参考例 6 で得られる化合物 2 4, 100g、ラクトース226.8gおよび馬鈴薯でんぷん60g を混合し、これにヒドロキシプロピルセルロースの10%水溶液120gを加えた。この混合物を常法により練合し、造粒して乾燥させた後、整粒し打錠用顆粒とした。これにステアリン酸マグネシウム1.2gを加えて混合し、径 8 mmの杵をもった打錠機（菊水社製RT-15 型）で打錠を行って、錠剤（1 錠あたり活性成分50 mgを含有する）を得た。

処方	化合物 2 4	5 0 mg
	ラクトース	1 1 3. 4 mg
	馬鈴薯でんぷん	3 0 mg
	ヒドロキシプロピルセルロース	6 mg
	ステアリン酸マグネシウム	0. 6 mg
		2 0 0 mg

参考例 1

6-アミノ-3-[1-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-4-ピペリジニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-2,4-ジオキソキナゾリン
(化合物 1 9)

化合物 1 に代えて化合物 2 4, 450.0mg(0.94mmol)を用いる以外は、実施例14の方法に準じて、化合物 1 9 を150.0mg(収率35.6%)白色結晶として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 10.99(s, 1H, NH), 8.56(s, 1H), 7.23(s, 1H), 7.15

(s, 1H), 7.13(d, 1H, J=7.4Hz), 6.93-6.89(m, 2H), 5.40-5.05(br.-s, 2H, NH₂), 5.20-5.05(m, 1H), 4.36-4.32(br.-d, 2H), 3.95(s, 3H), 3.93(s, 3H), 3.22-3.12(br.-t, 2H), 2.95-2.82(m, 2H), 1.75-1.71(br.-d, 2H).

IR(KBr tab.) (cm⁻¹): 3430, 3356, 1711, 1655, 1509, 1351, 1216.

mp (エーテル): 278-280°C

参考例 2

6-アセチルアミノ-3-[1-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-4-ピペリジニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-2,4-ジオキソキナゾリン (化合物 20)

参考例 1 で得られた化合物 19, 100mg (0.22mmol) をジクロロメタン 10ml に溶解し、これにトリエチルアミン 0.06ml (0.45mmol) および無水酢酸 0.02ml (0.24mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を洗浄、乾燥した。溶媒留去後、得られた油状物にエーテルを加え、析出した結晶を濾取することにより、化合物 20 を 69.1mg (収率 64%) 白色結晶として得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 9.90(br.-s, 1H, NH), 8.66(s, 1H), 8.03(s, 1H), 7.97(d, 1H, J=8.4Hz), 7.25(s, 1H), 7.15(s, 1H), 6.97(d, 1H, J=8.4Hz), 5.35-5.25(m, 1H), 4.40-4.35(br.-d, 2H), 4.01(s, 3H), 3.97(s, 3H), 3.27-3.18(br.-t, 2H), 3.09-3.01(m, 2H), 2.20(s, 3H), 1.84-1.80(br.-d, 2H).

IR(KBr tab.) (cm⁻¹): 3400, 1711, 1663, 1504, 1430.

mp (エーテル): 249-250°C

参考例 3

7-クロロ-3-[1-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-4-ピペリジニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-2,4-ジオキソキナゾリン (化合物 21)

化合物 a に代えて 7-クロロ-3-(1-エトキシカルボニル-4-ピペリジニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-2,4-ジオキソキナゾリン (化合物 e) 110.0mg (0.31mmol) を用いる以外は、実施例 15 の方法に準じて、7-クロ

ロー 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 4-ジオキソ-3-(4-ピペリジニル)キナゾリン・臭化水素酸塩の粗生成物を86.3mg得た。これを76.2mg用い、実施例 15 の方法に準じて、化合物 2 1 を61.3mg (収率48.2%)白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6) \delta (\text{ppm}): 11.42(\text{s}, 1\text{H}, \text{NH}), 8.55(\text{s}, 1\text{H}), 7.92(\text{d}, 1\text{H}, J=8.4 \text{ Hz}), 7.25-7.21(\text{m}, 2\text{H}), 7.18(\text{s}, 1\text{H}), 7.15(\text{s}, 1\text{H}), 5.12-5.06(\text{m}, 1\text{H}), 4.35-4.30(\text{br. -d}, 2\text{H}), 3.94(\text{s}, 3\text{H}), 3.92(\text{s}, 3\text{H}), 3.21-3.12(\text{br. -t}, 2\text{H}), 2.83-2.78(\text{m}, 2\text{H}), 1.78-1.74(\text{br. -d}, 2\text{H}).$

IR(KBr tab.) (cm^{-1}): 1718, 1668, 1607, 1477, 1347.

mp (酢酸エチル-エーテル): 277-279°C

参考例 4

3-[1-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-4-ピペリジニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-メチル-2, 4-ジオキソキナゾリン (化合物 2 2)

化合物 a に代えて3-(1-エトキシカルボニル-4-ピペリジニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-メチル-2, 4-ジオキソキナゾリン (化合物 f) 1.0g(3.02mmol)を用いる以外は、実施例 15 の方法に準じて、6-メチル-3-(4-ピペリジニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 4-ジオキソキナゾリン・臭化水素酸塩の粗生成物を876.3mg 得た。これを300.0mg 用い、実施例 15 の方法に準じて、化合物 2 2 を356.3mg(収率77.6%)白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta (\text{ppm}): 8.93(\text{s}, 1\text{H}, \text{NH}), 8.69(\text{s}, 1\text{H}), 7.92(\text{s}, 1\text{H}), 7.42(\text{d}, 1\text{H}, J=8.5\text{Hz}), 7.34(\text{s}, 1\text{H}), 7.19(\text{s}, 1\text{H}), 6.92(\text{d}, 1\text{H}, J=8.5\text{Hz}), 5.35-5.20(\text{m}, 1\text{H}), 4.43-4.38(\text{br. -d}, 2\text{H}), 4.04(\text{s}, 3\text{H}), 4.00(\text{s}, 3\text{H}), 3.29-3.19(\text{br. -t}, 2\text{H}), 3.13-3.04(\text{m}, 2\text{H}), 2.41(\text{s}, 3\text{H}), 1.89-1.84(\text{br. -d}, 2\text{H}).$

IR(KBr tab.) (cm^{-1}): 3400, 1712, 1621, 1503, 1430.

mp(DMF-水): >280 °C

参考例 5

8-クロロ-3-[1-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-4-ピペリジニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-ニトロ-2, 4-ジオキソ

キナゾリン (化合物 2 3)

化合物 a に代えて 8-クロロ-3-(1-エトキシカルボニル-4-ピペリジニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-ニトロ-2, 4-ジオキソキナゾリン (化合物 g) 700.0mg(1.77mmol) を用いる以外は、実施例 15 の方法に準じて、8-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-ニトロ-2, 4-ジオキソ-3-(4-ピペリジニル)キナゾリン・臭化水素酸塩の粗生成物を 462.2mg 得た。これを 300.0mg 用い、実施例 15 の方法に準じて、化合物 2 3 を 330.8mg (収率 56.5%) 淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3\text{-DMSO-}d_6)$ δ (ppm): 8.87(d, 1H, $J=2.5\text{Hz}$), 8.64(s, 1H), 8.50(d, 1H, $J=2.5\text{Hz}$), 7.29(s, 1H), 7.18(s, 1H), 5.26-5.17(m, 1H), 4.44-4.39(br. -d, 2H), 4.04(s, 3H), 4.01(s, 3H), 3.28-3.19(br. -t, 2H), 3.12-3.02(m, 2H), 1.90-1.86(br. -d, 2H).

IR(KBr tab.) (cm^{-1}): 1723, 1663, 1619, 1509, 1342.

mp (エーテル): $>280^\circ\text{C}$

参考例 6

3-[1-(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-4-ピペリジニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-ニトロ-2, 4-ジオキソキナゾリン (化合物 2 4)

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-ニトロ-2, 4-ジオキソ-3-(4-ピペリジニル)キナゾリン・臭化水素酸塩 3.0g(8.09mmol) を DMF 150ml に溶解し、これに 4-クロロ-6, 7-ジメトキシキナゾリン 1.7g(8.09mmol) および炭酸カリウム 1.1g(24mmol) を加え、 80°C で 2 時間加熱した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を食塩水で洗浄、乾燥した。溶媒留去後、残渣にエタノールおよびエーテルを加え、析出した結晶を濾取し、これをエーテルで洗浄することにより、化合物 2 4 を 3.28g(収率 85%) 白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ (ppm): 12.01(s, 1H, NH), 8.67(d, 1H, $J=2.5\text{Hz}$), 8.55(s, 1H), 8.45(dd, 1H, $J=9.0, 2.5\text{Hz}$), 7.34(d, 1H, $J=9.0\text{Hz}$), 7.23(s, 1H), 7.15(s, 1H), 5.09-5.04(m, 1H), 4.37-4.32(br. -d, 2H), 3.95(s, 3H), 3.93(s, 3H),

3.27-3.23(br.-t, 2H), 2.87-2.78(m, 2H), 1.81-1.77(br.-d, 2H).

IR(KBr tab.) (cm⁻¹): 1721, 1661, 1506, 1484, 1446, 1338.

mp (エーテル): 290-292°C

参考例 7

8-クロロ-3-(1-エトキシカルボニル-4-ピペリジニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-メチル-2, 4-ジオキソキナゾリン (化合物 a)

化合物 24 に代えて 8-クロロ-3-(1-エトキシカルボニル-4-ピペリジニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 4-ジオキソキナゾリン 2.0g (5.69mmol) を用いる以外は、実施例 1 の方法に準じて、化合物 a を 890.0mg (収率 43%) 白色非晶質物質として得た。

¹H-NMR(CDC1₃) δ (ppm): 8.11(dd, 1H, J=7.5, 1.5Hz), 7.65(dd, 1H, J=7.5, 1.7Hz), 7.18(dd, 1H, J=7.5, 7.5Hz), 4.99-4.93(m, 1H), 4.43-4.21(br.-s, 2H), 4.14(q, 2H, J=7.5Hz), 3.80(s, 3H), 2.95-2.85(br.-t, 2H), 2.73-2.60(m, 2H), 1.67-1.62(br.-d, 2H), 1.27(t, 3H, J=7.5Hz).

参考例 8

3-(1-エトキシカルボニル-4-ピペリジニル)-1-エチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-メチル-2, 4-ジオキソキナゾリン (化合物 b)

化合物 24 に代えて 3-(1-エトキシカルボニル-4-ピペリジニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-メチル-2, 4-ジオキソキナゾリン (化合物 f) 1.0g (3.02mmol) を用い、ヨウ化メチルに代えてヨウ化エチルを用いる以外は、実施例 1 の方法に準じて、化合物 b を 855.0mg (収率 79%) 白色結晶として得た。

¹H-NMR(CDC1₃) δ (ppm): 7.99(d, 1H, J=1.5Hz), 7.46(dd, 1H, J=8.0, 1.5Hz), 7.07(d, 1H, J=8.0Hz), 5.16-5.05(m, 1H), 4.41-4.25(br.-s, 2H), 4.18-4.10(m, 4H), 2.96-2.63(m, 4H), 2.40(s, 3H), 1.66-1.62(br.-d, 2H), 1.32(t, 3H, J=7.9Hz), 1.27(t, 3H, J=7.2Hz).

参考例 9

3-(1-エトキシカルボニル-4-ピペリジニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-メチル-2, 4-ジオキソ-1-プロピルキナゾリン (化合物 c)

化合物 24 に代えて 3 - (1 - エトキシカルボニル - 4 - ピペリジニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 6 - メチル - 2, 4 - ジオキソキナゾリン (化合物 f) 1.0g(3.02mmol) を用い、ヨウ化メチルに代えてヨウ化プロピルを用いる以外は、実施例 1 の方法に準じて、化合物 c を 1.09g(収率 97%) 無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 7.99(d, 1H, $J=1.5\text{Hz}$), 7.45(dd, 1H, $J=8.0, 1.5\text{Hz}$), 7.04(d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 5.16-5.07(m, 1H), 4.46-4.25(br.-s, 2H), 4.14(q, 2H, $J=7.0\text{Hz}$), 4.05-3.99(dist.-t, 2H), 2.96-2.63(m, 4H), 2.40(s, 3H), 1.81-1.61(m, 4H), 1.27(t, 3H, $J=7.0\text{Hz}$), 1.02(t, 3H, $J=7.3\text{Hz}$).

参考例 10

8 - クロロ - 3 - (1 - エトキシカルボニル - 4 - ピペリジニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 4 - ジオキソキナゾリン (化合物 d)

化合物 24 に代えて 8 - クロロ - 3 - (1 - エトキシカルボニル - 4 - ピペリジニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 6 - ニトロ - 2, 4 - ジオキソキナゾリン (化合物 g) 1.1g(2.77mmol) を用いる以外は、実施例 1 の方法に準じて、化合物 d を 259.8mg(収率 23%) 白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ (ppm): 8.95(d, 1H, $J=3.0\text{Hz}$), 8.51(d, 1H, $J=3.0\text{Hz}$), 4.99-4.94(m, 1H), 4.35-4.31(m, 2H), 4.15(q, 2H, $J=7.0\text{Hz}$), 3.86(s, 3H), 2.90-2.80(br.-t, 2H), 2.69-2.55(m, 2H), 1.68-1.63(br.-d, 2H), 1.28(t, 3H, $J=7.0\text{Hz}$).

参考例 11

3 - [1 - (6, 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) - 4 - ピペリジニル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 5 - メチル - 2, 4 - ジオキソキナゾリン (化合物 100)

化合物 a に代えて 3 - (1 - エトキシカルボニル - 4 - ピペリジニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 5 - メチル - 2, 4 - ジオキソキナゾリン (化合物 nn) 1.00g(3.17mmol) を用いる以外は、実施例 15 の方法に準じて、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 5 - メチル - 2, 4 - ジオキソ - 3 - (4 - ピペリジニル)

ル) キナゾリン・臭化水素酸塩の粗生成物を854.1mg 得た。これを850.0mg 用い、実施例 40 の方法に準じて、化合物 100 を1.02g(収率72%)白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ δ (ppm): 11.2(br, 1H, NH), 8.56(s, 1H), 7.46(dd, 1H, $J=8.2, 7.5\text{Hz}$), 7.23(s, 1H), 7.15(s, 1H), 7.01(d, 1H, $J=8.2\text{Hz}$), 6.97(d, 1H, $J=7.5\text{Hz}$), 5.15-5.05(m, 1H), 4.36-4.31(br.-d, 2H), 3.94, 3.92(各々 s, 3H), 3.18-3.12(br.-t, 2H), 2.82-2.78(m, 2H), 1.75-1.71(br.-d, 2H).

IR(KBr tab.) (cm^{-1}): 1708, 1661, 1505, 1477, 1352.

mp (メタノール-水): 283-284°C (分解)

参考例 12

3 - [1 - (6, 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) - 4 - ピペリジニル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 8 - メチル - 2, 4 - ジオキソキナゾリン (化合物 101)

化合物 a に代えて 3 - (1 - エトキシカルボニル - 4 - ピペリジニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 8 - メチル - 2, 4 - ジオキソキナゾリン (化合物 oo) 1.00g(3.17mmol) を用いる以外は、実施例 15 の方法に準じて、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 8 - メチル - 2, 4 - ジオキソ - 3 - (4 - ピペリジニル) キナゾリン・臭化水素酸塩の粗生成物を960.0mg 得た。これを900.0mg 用い、実施例 40 の方法に準じて、化合物 101 を1.09g(収率82%)白色結晶として得た。
 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ δ (ppm): 11.4(br, 1H, NH), 8.56(s, 1H), 7.80(d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 7.48(d, 1H, $J=7.0\text{Hz}$), 7.23(s, 1H), 7.14(s, 1H), 7.10(dd, 1H, $J=8.0, 7.0\text{Hz}$), 5.20-5.00(m, 1H), 4.35-4.31(br.-d, 2H), 3.96, 3.92(各々 s, 3H), 3.22-3.13(br.-t, 2H), 2.87-2.83(m, 2H), 1.78-1.75(br.-d, 2H).

IR(KBr tab.) (cm^{-1}): 1706, 1651, 1506, 1418.

mp (メタノール-水): 267-268°C (分解)

参考例 13

3 - [1 - (6, 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) - 4 - ピペリジニル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 6 - ヒドロキシ - 2, 4 - ジオキソキナゾリン (化合物 102)

化合物 a に代えて 3 - (1 - エトキシカルボニル - 4 - ピペリジニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 6 - メトキシ - 2, 4 - ジオキソキナゾリン (化合物 p p) 500.0mg(1.44mmol) を用いる以外は、実施例 15 の方法に準じて、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 6 - ヒドロキシ - 2, 4 - ジオキソ - 3 - (4 - ピペリジニル) キナゾリン・臭化水素酸塩の粗生成物を 338.6mg 得た。これを 330.0mg 用い、実施例 40 の方法に準じて、化合物 102 を 362.0mg(収率 57%) 白色結晶として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm): 11.1(br, 1H, NH), 9.58(s, 1H, OH), 8.54(s, 1H), 7.28(d, 1H, J=2.5Hz), 7.22(s, 1H), 7.15(s, 1H), 7.10(dd, 1H, J=9.0, 2.5 Hz), 7.02(d, 1H, J=9.0Hz), 5.14-5.05(m, 1H), 4.35-4.31(br.-d, 2H), 3.95, 3.93(各々 s, 3H), 3.21-3.11(br.-t, 2H), 2.91-2.79(m, 2H), 1.75-1.71(br.-d, 2H).

IR(KBr tab.) (cm⁻¹): 1703, 1662, 1506, 1482, 1433.

mp (エーテル): 297-298°C (分解)

参考例 14

3 - [1 - (6, 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) - 3 - メチル - 4 - ピペリジニル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 6 - ニトロ - 2, 4 - ジオキソキナゾリン ジアステレオマー混合物 (化合物 106)

化合物 a に代えて 3 - (1 - エトキシカルボニル - 3 - メチル - 4 - ピペリジニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 6 - ニトロ - 2, 4 - ジオキソキナゾリン (化合物 q q : ジアステレオマー混合物) 500mg(1.33mmol) を用いる以外は、実施例 15 の方法に準じて、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 3 - (3 - メチル - 4 - ピペリジニル) - 6 - ニトロ - 2, 4 - ジオキソキナゾリン・臭化水素酸塩の粗生成物を 514.3mg 得た。これを 254.3mg 用い、実施例 15 の方法に準じて、化合物 106 を 100.5mg(収率 31%) 7 : 3 のジアステレオマー混合物として得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm): 8.97(d, 1H, J=2.6Hz), 8.68(s, 1H), 8.38(dd, 1H, J=9.1, 2.6Hz), 7.31(d, 1H, J=9.1Hz), 7.28(s, 1H), 7.17(s, 1H), 5.2-5.1(m, 0.3H), 5.0-4.7(m, 0.7H), 4.45-4.2(m, 1H), 4.06(s, 3H), 4.02(s, 0.9H),

4.01(s, 2.1H), 3.65-3.4(m, 1H), 3.3-3.1(m, 2H), 3.0-2.85(m, 1H), 2.0-1.8(m, 1H), 1.22(d, 0.9H, J=6.9Hz), 0.92(d, 2.1H, J=7.4Hz).

IR(KBr tab.) (cm⁻¹): 1726, 1675, 1511, 1480, 1433, 1338.

参考例 1 5

3-[1-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-3-エチル-4-ピペリジニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-ニトロ-2,4-ジオキソキナゾリン ジアステレオマー混合物 (化合物 107)

化合物 a に代えて 3-(1-エトキシカルボニル-3-エチル-4-ピペリジニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-ニトロ-2,4-ジオキソキナゾリン (化合物 r r : ジアステレオマー混合物) 300mg(0.77mmol) を用いる以外は、実施例 15 の方法に準じて、3-(3-エチル-4-ピペリジニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-ニトロ-2,4-ジオキソキナゾリン・臭化水素酸塩の粗生成物を 315mg 得た。これをそのまま用い、実施例 15 の方法に準じて、化合物 107 を 167mg(収率 43%) 6:4 のジアステレオマー混合物として得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 9.03(d, 1H, J=2.6Hz), 8.72(s, 0.4H), 8.70(s, 0.6H), 8.46(dd, 1H, J=8.9, 2.4Hz), 7.33(s, 1H), 7.24(s, 0.6H), 7.22(d, 1H, J=8.9 Hz), 7.18(s, 0.4H), 5.35-5.2(m, 1H), 4.5-4.3(m, 2H), 4.03(s, 6H), 3.6-3.4(m, 2H), 3.4-3.25(m, 1H), 2.25-2.15(m, 1H), 2.05-1.9(m, 1H), 1.8-1.55(m, 1H), 1.55-1.35(m, 1H), 0.92(t, 1.2H, J=7.3Hz), 0.78(t, 1.8H, J=7.4Hz).

IR(KBr tab.) (cm⁻¹): 1722, 1657, 1610, 1510, 1429, 1332.

参考例 1 6

3-[1-(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)-3-ピペリジニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-ニトロ-2,4-ジオキソキナゾリン (化合物 108)

化合物 a に代えて 3-(1-エトキシカルボニル-3-ピペリジニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-ニトロ-2,4-ジオキソキナゾリン (化合物 s s) 184mg(0.51mmol) を用いる以外は、実施例 15 の方法に準じて、1,2,3,4-テトラヒドロ-6-ニトロ-2,4-ジオキソ-3-(3-ピペリジニル)

ル) キナゾリン・臭化水素酸塩の粗生成物を173mg 得た。これをそのまま用い、実施例 15 の方法に準じて、化合物 108 を193mg(収率80%)得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 12.01(s, 1H), 8.63(s, 1H), 8.54(s, 1H), 8.44(d, 1H, $J=8.9\text{Hz}$), 7.32(d, 1H, $J=8.9\text{Hz}$), 7.20(s, 1H), 7.15(s, 1H), 5.25-5.05(m, 1H), 4.2-4.05(m, 2H), 4.05-3.9(m, 1H), 3.93(s, 6H), 3.1-2.9(m, 1H), 2.75-2.55(m, 1H), 2.0-1.8(m, 3H).

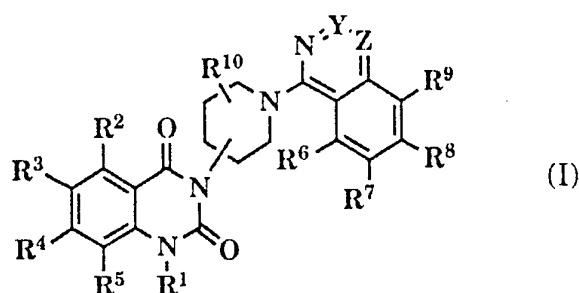
IR(KBr tab.) (cm^{-1}): 1724, 1667, 1610, 1503, 1481, 1429, 1333.

産業上の利用可能性

本発明によれば、アデノシン取り込み阻害作用を有し、心筋保護および足浮腫等の炎症の防止または制限に有用な 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 4-ジオキソキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする薬剤を提供することができる。

請求の範囲

1. 式(I)



[式中、 R^1 は水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、アルケニルまたは置換もしくは非置換のアラルキルを表し、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は同一または異なって水素、ハロゲン、アミノ、モノまたはジ低級アルキルアミノ、低級アルカノイルアミノ、ニトロ、シアノ、置換もしくは非置換の低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルカノイル、アラルキルオキシまたは低級アルカノイルオキシを表し、 R^6 、 R^7 、 R^8 および R^9 は同一または異なって水素、ヒドロキシ、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、アラルキルオキシを表すか、隣り合う2つが一緒になってメチレンジオキシを表し、 R^{10} は水素または低級アルキルを表し、 Y および Z は同一または異なってNまたはC- R^{11} (式中、 R^{11} は水素、置換もしくは非置換の低級アルキルまたはハロゲンを表す) を表す] で表される1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 4-ジオキソキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とするアデノシン取り込み阻害剤。

2. 請求の範囲1記載の1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 4-ジオキソキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする心筋保護、炎症性浮腫の予防または治療剤。

3. 請求の範囲1記載の1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 4-ジオキソキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の有効量を投与することからなる心筋保護、炎症性浮腫の予防または治療方法。

4. 請求の範囲1記載の1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 4-ジオキソキ

ナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の有効量を投与することからなるアデノシン取り込みに起因する病態の予防または治療方法。

5. 心筋保護、炎症性浮腫の予防または治療に有用な薬理学的組成物の製造のための請求の範囲1記載の1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 4-ジオキソキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の使用。

6. アデノシン取り込みに起因する病態の予防または治療に有用な薬理学的組成物の製造のための請求の範囲1記載の1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 4-ジオキソキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の使用。

7. 心筋保護、炎症性浮腫の予防または治療のための請求の範囲1記載の1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 4-ジオキソキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の使用。

8. アデノシン取り込みに起因する病態の予防または治療のための請求の範囲1記載の1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 4-ジオキソキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の使用。

9. 薬理学的に許容される担体と共に薬理学的に許容される投与形態にある、有効量の請求の範囲1記載の1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 4-ジオキソキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩からなる、心筋保護、炎症性浮腫の予防または治療のための組成物。

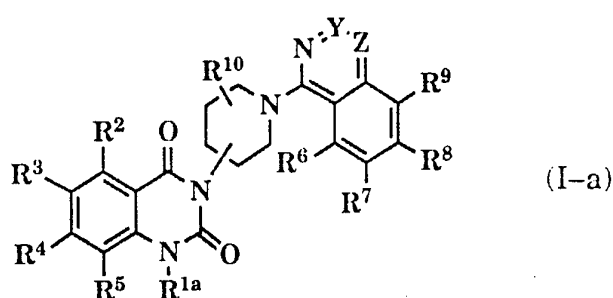
10. 薬理学的に許容される担体と共に薬理学的に許容される投与形態にある、有効量の請求の範囲1記載の1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 4-ジオキソキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩からなる、アデノシン取り込みに起因する病態の予防または治療のための組成物。

11. R^1 が水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、アリルまたは置換もしくは非置換のアラルキルを表し、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 が同一または異なって水素、ハロゲン、アミノ、モノまたはジ低級アルキルアミノ、低級アルカノイルアミノ、ニトロ、シアノ、置換もしくは非置換の低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル、アラルキルオキシまたは低級アルカノイルオキシを表し、 R^6 および R^9 が共に水素を表し、 R^7 および R^8 が同

一または異なってヒドロキシまたは低級アルコキシを表し、 R^{10} が水素を表し、 Y がCHを表し、 Z がNを表し、2, 4-ジオキソキナゾリン環の3位とピペリジン環の4位が直結した請求の範囲1記載のアデノシン取り込み阻害剤。

12. 請求の範囲11記載の1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 4-ジオキソキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする心筋保護、炎症性浮腫の予防または治療剤。

13. 式(I-a)



(式中、 R^{1a} は置換もしくは非置換の低級アルキル、アルケニルまたは置換もしくは非置換のアラルキルを表し、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 Y および Z は前記と同意義を表す)で表される1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 4-ジオキソキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

14. R^{1a} が置換もしくは非置換の低級アルキル、アリルまたは置換もしくは非置換のアラルキルを表し、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は同一または異なって水素、ハロゲン、アミノ、モノまたはジ低級アルキルアミノ、低級アルカノイルアミノ、ニトロ、シアノ、置換もしくは非置換の低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル、アラルキルオキシまたは低級アルカノイルオキシを表し、 R^6 および R^9 が共に水素を表し、 R^7 および R^8 が同一または異なってヒドロキシまたは低級アルコキシを表し、 R^{10} が水素を表し、 Y がCHを表し、 Z がNを表し、2, 4-ジオキソキナゾリン環の3位とピペリジン環の4位が直結した請求の範囲13記載の1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 4-ジオキソキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

15. R^7 および R^8 がメトキシを表す請求の範囲14記載の1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 4-ジオキソキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

16. R^{1a} が置換もしくは非置換の低級アルキルを表す請求の範囲15記載の1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 4-ジオキソキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

17. R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 が同一または異なって水素または置換もしくは非置換の低級アルキルを表す請求の範囲16記載の1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 4-ジオキソキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

18. R^{1a} および R^3 がメチルを表し、 R^2 、 R^4 および R^5 が水素を表す請求の範囲17記載の1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2, 4-ジオキソキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP94/00229

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁵ C07D401/14, 491/056, A61K31/505

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁵ C07D401/14, 491/056, A61K31/505

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, A, 2-167277 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), June 27, 1990 (27. 06. 90), Claim, (Family: none)	1-18
A	JP, A, 61-97283 (Synthelabo), May 15, 1986 (15. 05. 86), Claim & US, A, 4680296	1-18
A	JP, A, 59-76082 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), April 28, 1984 (28. 04. 84), Claim, (Family: none)	1-18
A	JP, A, 55-43098 (CIBA Geigy AG.), March 26, 1980 (26. 03. 80), Claim & EP, A2, 800402	1-18
A	JP, A, 53-34784 (Science Union et Cie Societe Francaise de Recherche Medicale), March 31, 1978 (31. 03. 78), Claim & GB, A, 1583753	1-18

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

April 27, 1994 (27. 04. 94)

Date of mailing of the international search report

May 17, 1994 (17. 05. 94)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁵ C07D401/14, 491/056, A61K31/505

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁵ C07D401/14, 491/056, A61K31/505

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, A, 2-167277 (協和醸酵工業株式会社), 27. 6月. 1990 (27. 06. 90), 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1-18
A	JP, A, 61-97283 (シンセラボ), 15. 5月. 1986 (15. 05. 86), 特許請求の範囲 & US, A, 4680296	1-18
A	JP, A, 59-76082 (協和醸酵工業株式会社),	1-18

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日
若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献
(理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日
の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と
矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のため
に引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規
性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文
献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性
がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

27. 04. 94

国際調査報告の発送日

17.05.94

名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

池田正人

4C 7602

電話番号 03-3581-1101 内線 3454

C (続き). 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
	28. 4月. 1984 (28. 04. 84), 特許請求の範囲 (ファミリーなし) A JP, A, 55-43098 (チバ・ガイギー・アクチエンゲゼルシャフト), 26. 3月. 1980 (26. 03. 80), 特許請求の範囲 & EP, A2, 800402 A JP, A, 53-34784 (シアンス・ユニオン・エ・コンパニー・ソシエテ・フランセーズ・ド・ルシエルシュ・メディカル), 31. 3月. 1978 (31. 03. 78), 特許請求の範囲 & GB, A, 1583753	1-18 1-18