

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成21年11月26日 (2009.11.26)

【公表番号】特表2009-515934(P2009-515934A)

【公表日】平成21年4月16日 (2009.4.16)

【年通号数】公開・登録公報2009-015

【出願番号】特願2008-540620(P2008-540620)

【国際特許分類】

C 0 7 D 239/92 (2006.01)

A 6 1 P 25/04 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/06 (2006.01)

A 6 1 P 25/08 (2006.01)

A 6 1 P 25/22 (2006.01)

A 6 1 P 25/24 (2006.01)

A 6 1 P 1/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/517 (2006.01)

C 0 7 D 239/95 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 239/92 C S P

A 6 1 P 25/04

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 25/06

A 6 1 P 25/08

A 6 1 P 25/22

A 6 1 P 25/24

A 6 1 P 1/00

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 K 31/517

C 0 7 D 239/95

【手続補正書】

【提出日】平成21年10月8日 (2009.10.8)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

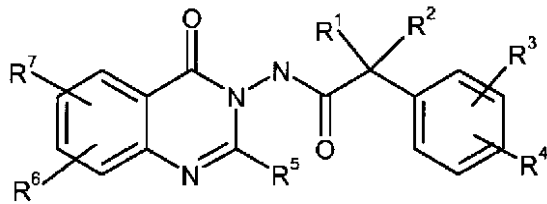
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I のキナゾリン誘導体

## 【化 1】



(I)

そのエナンチオマーのいずれか若しくはそのエナンチオマーのいずれかの混合物、又は薬学的に許容されるその付加塩、又はその N - 酸化物

[ 式中、 $R^1$  は、水素若しくはアルキルを表し；

$R^2$  は、アルキル、シクロアルキル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、フェニル、フェニルアルキル、アミノ、アルキル - カルボニル - アミノ、シアノ若しくはニトロを表すか；又は

$R^1$  及び  $R^2$  は、これらが結合した炭素原子と一緒になってシクロアルキル基を形成するか；又は

$R^1$  は、水素を表し；

$R^2$  は、芳香族環のオルト位に結合した  $R^3$  と一緒になって  $-(CH_2)_n-$  架橋を形成し、ここで  $n$  は、1、2 又は 3 であり；

$R^3$  及び  $R^4$  は、互いに独立に、水素、アルキル、シクロアルキル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、アミノ、アルキル - カルボニル - アミノ、アルキル - スルホニル、フェニル、ベンゾイル、シアノ若しくはニトロを表すか；又は

$R^3$  及び  $R^4$  は、一緒になってメチレンジオキシ基を形成するか；又は

芳香族環のオルト位に結合した  $R^3$  は、 $R^2$  と一緒になって  $-(CH_2)_n-$  架橋を形成し、ここで  $n$  は、1、2 又は 3 であり；

$R^4$  は、上記の定義の通りであり；

$R^5$  は、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ若しくはフェニルを表し；

$R^6$  及び  $R^7$  は、互いに独立に、水素、アルキル、シクロアルキル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、アミノ、アルキル - カルボニル - アミノ（アセトアミド）、ニトロ、シアノ若しくはフェニルを表す；

但し、 $R^1$  が水素であり、 $R^2$  がメチルであり、 $R^3$  及び  $R^4$  が水素を表し、 $R^5$  がイソプロピルであり、並びに  $R^6$  及び  $R^7$  が水素を表す場合、前記化合物は、キナゾリン誘導体ラセミ化合物ではなく、キナゾリン誘導体の R - 又は S - エナンチオマーである ]。

## 【請求項 2】

$R^1$  が水素又はアルキルを表す、請求項 1 に記載のキナゾリン誘導体。

## 【請求項 3】

$R^2$  が、アルキル、シクロアルキル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、フェニル、フェニルアルキル、アミノ、アルキル - カルボニル - アミノ、シアノ又はニトロを表す、請求項 1 又は 2 のいずれか一項に記載のキナゾリン誘導体。

## 【請求項 4】

$R^1$  が、水素又はメチルを表し；

$R^2$  が、メチル、エチル、イソプロピル、シクロヘキシル、フルオロ又はベンジルを表す、請求項 1 に記載のキナゾリン誘導体。

## 【請求項 5】

$R^1$  及び  $R^2$  が、これらが結合した炭素原子と一緒になってシクロアルキル基を形成す

る、請求項 1 に記載のキナゾリン誘導体。

【請求項 6】

$R^1$  が水素を表し；

$R^2$  が芳香族環のオルト位に結合した  $R^3$  と一緒になって  $-(CH_2)_n-$  架橋を形成し、ここで  $n$  は、1、2 又は 3 である、請求項 1 に記載のキナゾリン誘導体。

【請求項 7】

$R^3$  及び  $R^4$  が、互いに独立に、水素、アルキル、シクロアルキル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、アミノ、アルキル - カルボニル - アミノ、アルキル - スルホニル、フェニル、ベンゾイル、シアノ若しくはニトロを表すか；又は

$R^3$  及び  $R^4$  が一緒になってメチレンジオキシ基を形成する、請求項 1 から 6 までのいずれか一項に記載のキナゾリン誘導体。

【請求項 8】

芳香族環のオルト位に結合した  $R^3$  が  $R^2$  と一緒になって  $-(CH_2)_n-$  架橋を形成し、ここで  $n$  は、1、2 又は 3 であり；

$R^4$  が請求項 7 に定義の通りである、請求項 1 から 6 までのいずれか一項に記載のキナゾリン誘導体。

【請求項 9】

$R^5$  が、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ又はフェニルを表す、請求項 1 から 8 までのいずれか一項に記載のキナゾリン誘導体。

【請求項 10】

$R^6$  及び  $R^7$  が、互いに独立に、水素、アルキル、シクロアルキル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、アミノ、アルキル - カルボニル - アミノ（アセトアミド）、ニトロ、シアノ又はフェニルを表す、請求項 1 から 9 までのいずれか一項に記載のキナゾリン誘導体。

【請求項 11】

N - (2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - 3 - メチル - 2 - フェニル - ブチルアミド；

2 - (4 - クロロ - フェニル) - N - (2 - イソプロピルスルファニル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - ブチルアミド；

2 - (3, 5 - ジフルオロ - フェニル) - N - (2 - イソプロピルスルファニル - 4 - オキソ - 7 - トリフルオロメチル - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - プロピオンアミド；

N - (2 - エチル - 7 - フルオロ - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - 2 - フェニル - プロピオンアミド；

(S) - N - (2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - 2 - フェニル - プロピオンアミド；

N - (2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - 2, 3 - ジフェニル - プロピオンアミド；

ビシクロ[4.2.0]オクタ - 1, 3, 5 - トリエン - 7 - カルボン酸 (2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - アミド；

N - (2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - 2 - p - トリル - プロピオンアミド；

2 - シクロヘキシル - N - (2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - 2 - フェニル - アセトアミド；

2 - (3 - ベンゾイル - フェニル) - N - (2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - プロピオンアミド；

1 - フェニル - シクロプロパンカルボン酸 (2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - アミド；

2 - (3, 4 - ジメトキシ - フェニル) - N - (2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - プロピオンアミド；

(R) - N - (2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - 2 -

フェニル - プロピオンアミド ;

N - ( 2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル ) - 2 - フェニル - イソブチルアミド ;

2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - N - ( 2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 7 - トリフルオロメチル - 4 H - キナゾリン - 3 - イル ) - プロピオンアミド ;

N - ( 2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル ) - 2 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - プロピオンアミド ;

2 - ( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - N - ( 2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 7 - トリフルオロメチル - 4 H - キナゾリン - 3 - イル ) - プロピオンアミド ;

2 - ( 3 - フルオロ - フェニル ) - N - ( 2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル ) - プロピオンアミド ;

2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - N - ( 2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル ) - プロピオンアミド ;

N - ( 2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 7 - トリフルオロメチル - 4 H - キナゾリン - 3 - イル ) - 2 - ( 4 - トリフルオロメチル - フェニル ) - プロピオンアミド ;

N - ( 2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル ) - 2 - ( 4 - メトキシ - フェニル ) - プロピオンアミド ;

N - ( 2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 7 - トリフルオロメチル - 4 H - キナゾリン - 3 - イル ) - 2 - ( 4 - メトキシ - フェニル ) - プロピオンアミド ;

2 - ( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - N - ( 2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル ) - プロピオンアミド ;

2 - ( 3 - フルオロ - 4 - メチル - フェニル ) - N - ( 2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 7 - トリフルオロメチル - 4 H - キナゾリン - 3 - イル ) - プロピオンアミド ;

2 - ( 3 - フルオロ - 4 - メチル - フェニル ) - N - ( 2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル ) - プロピオンアミド ;

2 - ( 4 - イソブチル - フェニル ) - N - ( 2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル ) - プロピオンアミド ;

N - ( 7 - クロロ - 2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル ) - 2 - ( 3 - フルオロ - フェニル ) - プロピオンアミド ;

N - ( 6 - クロロ - 2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル ) - 2 - ( 3 - フルオロ - フェニル ) - プロピオンアミド ;

2 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - N - ( 2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル ) - プロピオンアミド ;

N - ( 5 - クロロ - 2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル ) - 2 - ( 3 - フルオロ - フェニル ) - プロピオンアミド ;

N - ( 8 - クロロ - 2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル ) - 2 - ( 3 - フルオロ - フェニル ) - プロピオンアミド ;

N - ( 8 - シアノ - 2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル ) - 2 - ( 3 - フルオロ - フェニル ) - プロピオンアミド ;

7 - メチル - ビシクロ [ 4 . 2 . 0 ] オクタ - 1 ( 6 ) , 2 , 4 - トリエン - 7 - カルボン酸 ( 2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル ) - アミド ;

N - ( 2 - イソプロピルスルファニル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル ) - 2 - フェニル - プロピオンアミド ;

2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - N - ( 2 - イソプロピルスルファニル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル ) - プロピオンアミド ;

2 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - N - ( 2 - エトキシ - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル ) - プロピオンアミド ;

2 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - フェニル ) - N - ( 2 - メチルスルファニル - 4 - オキソ - 7 - トリフルオロメチル - 4 H - キナゾリン - 3 - イル ) - プロピオンアミド ;

2 - フルオロ - N - ( 2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル )

- 2 - フェニル - プロピオンアミド ;  
( S ) - 2 - フルオロ - N - ( 2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル ) - 2 - フェニル - プロピオンアミド ;  
( R ) - 2 - フルオロ - N - ( 2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル ) - 2 - フェニル - プロピオンアミド ;  
( S ) - 2 - フルオロ - N - ( 2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 7 - トリフルオロメチル - 4 H - キナゾリン - 3 - イル ) - 2 - フェニル - プロピオンアミド ; 又は  
( R ) - 2 - フルオロ - N - ( 2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 7 - トリフルオロメチル - 4 H - キナゾリン - 3 - イル ) - 2 - フェニル - プロピオンアミド ;

又は薬学的に許容されるその付加塩である、請求項 1 に記載のキナゾリン誘導体。

【請求項 1 2】

請求項 1 から 1 1 までのいずれか一項に記載のキナゾリン誘導体又は薬学的に許容されるその付加塩の治療有効量を含む医薬組成物。

【請求項 1 3】

請求項 1 から 1 1 までのいずれか一項に記載のキナゾリン誘導体又は薬学的に許容されるその付加塩の治療有効量を含む、ヒトを含む哺乳動物の疾患若しくは障害若しくは状態を治療、予防又は軽減するための医薬組成物であって、該疾患、障害又は状態が K<sub>v</sub>7 チャンネルの活性化に応答性である、上記医薬組成物。

【請求項 1 4】

前記疾患、障害又は状態が、疼痛、神経変性障害、片頭痛、双極性障害、躁病、癲癇、痙攣、発作及び発作障害、不安、うつ病、機能性腸疾患並びに多発性硬化症である、請求項 1 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 5】

前記疾患、障害又は状態が、疼痛、軽度、中等度又は重度の疼痛、急性、慢性又は再発性疼痛、神経因性疼痛、片頭痛によって引き起こされた疼痛、術後疼痛、幻肢痛、神経因性疼痛、慢性頭痛、緊張型頭痛、中枢性疼痛、糖尿病性ニューロパシー、治療後神経痛又は末梢神経損傷に関連した疼痛である、請求項 1 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 6】

前記疾患、障害又は状態が、疼痛、神経因性疼痛、癲癇又は不安である、請求項 1 3 に記載の医薬組成物。