

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2012-505881

(P2012-505881A)

(43) 公表日 平成24年3月8日(2012.3.8)

(51) Int.Cl.	F 1		テーマコード (参考)
C07D 239/91 A61P 3/06 A61P 3/04 A61P 3/10 A61P 9/00	(2006.01) (2006.01) (2006.01) (2006.01) (2006.01)	C07D 239/91 A61P 3/06 A61P 3/04 A61P 3/10 A61P 9/00	C S P 4 C O 6 3 4 C O 8 6

審査請求 有 予備審査請求 有 (全 90 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 (86) (22) 出願日 (85) 翻訳文提出日 (86) 國際出願番号 (87) 國際公開番号 (87) 國際公開日	特願2011-532053 (P2011-532053) 平成20年10月15日 (2008.10.15) 平成23年5月31日 (2011.5.31) PCT/US2008/079975 W02010/056230 平成22年5月20日 (2010.5.20)	(71) 出願人 ギリアード サイエンシーズ, インコーポレイテッド アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 333 (74) 代理人 弁理士 山本 秀策 (74) 代理人 弁理士 安村 高明 (74) 代理人 弁理士 森下 夏樹
---	--	---

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】ステアロイル-CoAデサチュラーゼの阻害剤として使用するための3-ヒドロキナゾリン-4-オン誘導体

(57) 【要約】

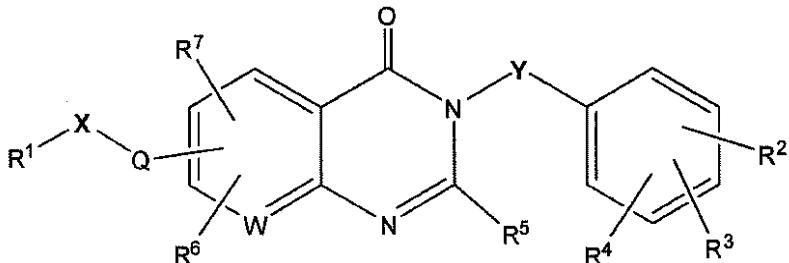
本発明は、ステアロイル-CoAデサチュラーゼの阻害剤として使用するための、3-ヒドロキナゾリン(hydroquinazolin) - 4 - オン誘導体を開示する。該化合物は、ステアロイル-CoAデサチュラーゼ(SCD)酵素によって媒介される種々のヒト疾患、特に、異常脂質レベルに関連した疾患、癌、心血管疾患、糖尿病、肥満症、メタボリックシンドローム等を治療および/または予防するのに有用である。本発明の他の目的は、治療有効量の式IのSCD阻害化合物、および少なくとも1つの医薬的に許容される担体を含む医薬処方物を提供することである。処方物は、典型的には、経口投与用であるが、いくつかの実施形態において、他の経路による投与用に提供されうる。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の構造を有する化合物：

【化 3 9】



10

[式中、

R¹ は、水素、C₁ - C₅ アルキル、C₂ - C₅ アルケニル、C₂ - C₅ アルキニル、単環式もしくは二環式ヘテロシクリル、単環式もしくは二環式アリール、または単環式もしくは二環式ヘテロアリールであり；

ここで、該アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリール部分は、下記から成る群から独立に選択される1～3個の置換基で任意に置換されており：アルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、NO₂、CF₃、CN、OR²⁰、SR²⁰、N(R²⁰)₂、S(O)R²²、SO₂R²²、SO₂N(R²⁰)₂、S(O)₃R²⁰、P(O)(OR²⁰)₂、SO₂NR²⁰COR²²、SO₂NR²⁰CO₂R²²、SO₂NR²⁰CON(R²⁰)₂、NR²⁰CO₂R²²、NR²⁰CON(R²⁰)₂、NR²⁰C(NR²⁰)₂、NR²⁰H、NR²⁰CO₂R²⁰、CON(R²⁰)₂、CONR²⁰SO₂R²²、NR²⁰SO₂R²²、SO₂NR²⁰CO₂R²²、OC(ONR²⁰)₂SO₂R²²、OC(O)R²⁰、C(O)OCH₂OC(O)R²⁰、およびOC(ON(R²⁰)₂)₂；

さらに、ここで、各任意アルキル、ヘテロアリール、アリールおよびヘテロシクリル置換基は、下記の基でさらに任意に置換されており：ハロ、NO₂、アルキル、CF₃、アミノ、モノ-もしくはジ-アルキルアミノ、アルキルアミドもしくはアリールアミドもしくはヘテロアリールアミド、NR²⁰COR²²、NR²⁰SO₂R²²、COR²⁰、CO₂R²⁰、CON(R²⁰)₂、NR²⁰CON(R²⁰)₂、OC(O)R²⁰、OC(O)N(R²⁰)₂、S(O)₃R²⁰、P(O)(OR²⁰)₂、SR²⁰、S(O)R²²、SO₂R²²、SO₂N(R²⁰)₂、CN、またはOR²⁰；

R²、R³ および R⁴ は、独立に、水素、C₁ - C₆ アルキル、C₂ - C₆ アルケニル、C₂ - C₆ アルキニル、単環式または二環式ヘテロシクリル、単環式または二環式アリール、単環式または二環式ヘテロアリール、ヒドロキシ、ハロ、NO₂、CF₃、CN、OR²⁰、SR²⁰、N(R²⁰)₂、S(O)R²²、SO₂R²²、SO₂N(R²⁰)₂、S(O)₃R²⁰、P(O)(OR²⁰)₂、SO₂NR²⁰COR²²、SO₂NR²⁰CO₂R²²、SO₂NR²⁰CON(R²⁰)₂、NR²⁰COR²²、NR²⁰CO₂R²²、NR²⁰CON(R²⁰)₂、NR²⁰C(NR²⁰)₂、NR²⁰H、NR²⁰CO₂R²⁰、CON(R²⁰)₂、CONR²⁰SO₂R²²、NR²⁰SO₂R²²、SO₂NR²⁰CO₂R²²、OC(ONR²⁰)₂SO₂R²²、OC(O)R²⁰、C(O)OCH₂OC(O)R²⁰、OC(ON(R²⁰)₂)₂ であり；

ここで、該アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリール部分は、下記から成る群から独立に選択される1～3個の置換基で任意に置換されており：ハロ、アルキル、NO₂、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、CF₃、CN、OR²⁰、SR²⁰、N(R²⁰)₂、S(O)R²²、SO₂R²²、SO₂N(R²⁰)₂、S(O)₃R²⁰、P(O)(OR²⁰)₂、SO₂NR²⁰COR²² 50

R^{2-2} 、 $SO_2NR^{2-0}CO_2R^{2-2}$ 、 $SO_2NR^{2-0}CON(R^{2-0})_2$ 、 $NR^{2-0}CO$
 R^{2-2} 、 $NR^{2-0}CO_2R^{2-2}$ 、 $NR^{2-0}CON(R^{2-0})_2$ 、 $NR^{2-0}C(NR^{2-0})$
 NHR^{2-3} 、 COR^{2-0} 、 CO_2R^{2-0} 、 $CON(R^{2-0})_2$ 、 $CONR^{2-0}SO_2R^{2-2}$
 2 、 $NR^{2-0}SO_2R^{2-2}$ 、 $SO_2NR^{2-0}CO_2R^{2-2}$ 、 $OCONR^{2-0}SO_2R^{2-2}$
 2 、 $OC(O)R^{2-0}$ 、 $C(O)OCH_2OC(O)R^{2-0}$ 、および $OCON(R^{2-0})$ ；
 または

R^2 および R^3 は、それらが結合しているフェニル基と一緒にになって、ヘテロアリール二環式基または二環式アリール基を形成してもよく；

R^5 は、水素、置換アルキル、 $N(R^{2-0})_2$ 、 $NR^{2-0}COR^{2-2}$ 、 $NR^{2-0}CO_2R^{2-2}$ 、または $NR^{2-0}CON(R^{2-0})_2$ であり；

R^6 および R^7 は、独立に、水素、または C_{1-4} アルキル、ハロ、アミノまたは CF_3 であり；

R^8 は、水素、 C_{1-4} アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 COR^{2-0} 、または $CON(R^{2-0})_2$ であり；

ここで、該アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリール部分は、下記から成る群から独立に選択される1～3個の置換基で任意に置換されており：ハロ、アルキル、 NO_2 、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 CF_3 、 CN 、 OR^{2-0} 、 SR^{2-0} 、 $N(R^{2-0})_2$ 、 $S(O)R^{2-2}$ 、 SO_2R^{2-2} 、 $SO_2N(R^{2-0})_2$ 、 COR^{2-0} 、 CO_2R^{2-0} 、 $CON(R^{2-0})_2$ 、 $CONR^{2-0}SO_2R^{2-2}$ 、または $NR^{2-0}SO_2R^{2-2}$ ；

Q は、- $C(O)-NH-$ 、- $NH-C(O)-$ 、または- $NH-C(O)-C(O)-$ であり；

W は、- $CH-$ または- $N-$ であり：

X は、共有結合または- $Lk-Lh$ -であり、ここで、 Lk は、共有結合または任意に置換された直鎖または分岐鎖 C_{1-4} アルキレンであり、 Lh は、共有結合、- $O-$ 、- $S-$ または- $NR"$ -から選択され、ここで、 $R"$ は、水素または C_{1-6} 低級アルキルであり、但し、 Lk および Lh は両方ともが共有結合でないものとし；

Y は、共有結合または- $Lk'-Lh'$ -であり、ここで、 Lk' は、共有結合または任意に置換された直鎖もしくは分岐鎖 C_{1-6} アルキレンであり、 Lh' は、共有結合、- $O-$ 、- $S-$ 、- $NR"-$ 、- $NR"-C(O)-$ 、または- $NR"-S(O)_2-$ から選択され、ここで、 $R"$ は、水素または C_{1-6} 低級アルキルであり、但し、 Lk' および Lh' は両方ともが共有結合でないものとし；

R^{2-0} および R^{2-2} は、独立に、水素、 C_{1-15} アルキル、 C_{2-15} アルケニル、 C_{2-15} アルキニル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールから成る群から選択され、ここで、該アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリール部分は、下記から独立に選択される1～3個の置換基で任意に置換されている：ハロ、アルキル、モノ-もしくはジアルキルアミノ、アルキルアミドもしくはアリールアミドもしくはヘテロアリールアミド、 CN 、 $O-C_{1-6}$ アルキル、 CF_3 、アリール、およびヘテロアリール]。

【請求項2】

請求項1に記載の化合物であって、

R^1 は、水素、単環式もしくは二環式アリール、単環式もしくは二環式ヘテロアリール、 C_{1-8} アルキル、または C_{2-8} アルケニルであり；

ここで、該アリール、ヘテロアリール、アルキルまたはアルケニル部分は、ハロ、ヒドロキシ、オキソ、アミノ、アシルオキシ、アシルアミノ、アルコキシ、単環式もしくは二環式シクロアルキル、単環式もしくは二環式ヘテロシクリル、単環式もしくは二環式アリール、または単環式もしくは二環式ヘテロアリールで任意に置換されてもよく；

さらに、ここで、該アミノ、アシルオキシ、アシルアミノ、アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリール置換基は、ハロ、ヒドロキシ、オキソ、ニトロ、シアノ、アミノ、 C_{1-3} アルコキシ、または C_{1-5} アルキル(ハロ、ヒド

10

20

30

40

50

ロキシ、メトキシ、オキソ、ニトロ、シアノ、フェニルまたはアミノで任意に置換されている)でさらに置換されていてもよく;

R²、R³およびR⁴は、水素; ヒドロキシリル; ハロ; ハロもしくはヒドロキシリルで任意に置換されたC₁~₅アルキル; またはハロもしくはヒドロキシリルで任意に置換されたアルコキシであるか; または、

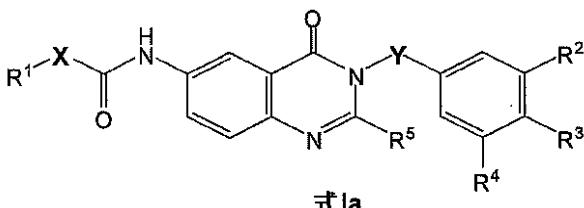
R²およびR³は、それらが結合しているフェニル基と一緒にになって、ヘテロアリールニ環式基を成してもよく;

R⁵は、水素またはメチルである、化合物。

【請求項3】

式 I a

【化40】

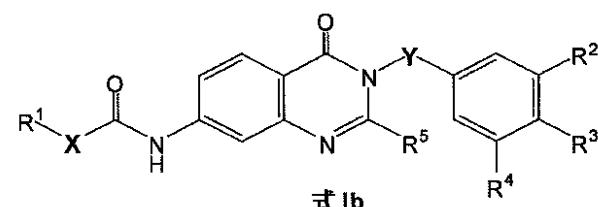


の構造を有する、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

式 I b

【化41】



の構造を有する、請求項1に記載の化合物。

【請求項5】

Yがメチレンである、請求項1に記載の化合物。

【請求項6】

Xが共有結合である、請求項5に記載の化合物。

【請求項7】

R¹がC₁~₈アルキルである、請求項6に記載の化合物。

【請求項8】

下記から成る群から選択される、請求項7に記載の化合物:

N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ - 3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル } ヘキサンアミド; および

N - (3 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) アセトアミド。

【請求項9】

R¹が、アリールで置換されたC₁~₈アルキルである、請求項6に記載の化合物。

【請求項10】

下記から成る群から選択される、請求項9に記載の化合物:

N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } - 3 - フェニルプロパンアミド;

N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } - 4 - オキソ - 4 - フェニルブタンアミド; および

N - (3 - (3 , 4 - ジフルオロベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド。

10

20

30

40

50

【請求項 11】

R¹が、アミノで置換されたC₁-₈アルキルである、請求項6に記載の化合物。

【請求項 12】

下記から成る群から選択される、請求項11に記載の化合物：

2-(アセチルアミノ)-N-{3-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)}アセトアミド；および

2-アミノ-N-(3-(3,4-ジクロロベンジル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アセトアミド。

【請求項 13】

R¹が、ヒドロキシ、カルボキシまたはアシルオキシで置換されたC₁-₈アルキルである、請求項6に記載の化合物。 10

【請求項 14】

下記から成る群から選択される、請求項13に記載の化合物：

(N-{3-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ-3-ヒドロキナゾリン-6-イル}カルバモイル)メチルアセテート；

N-{3-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)}-2-ヒドロキシアセトアミド；

(N-{3-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ-3-ヒドロキナゾリン-7-イル}カルバモイル)メチルアセテート；

(N-{3-[(3-クロロフェニル)メチル]-4-オキソ-3-ヒドロキナゾリン-7-イル}カルバモイル)メチルアセテート；

(N-{3-[(3-フルオロフェニル)メチル]-4-オキソ-3-ヒドロキナゾリン-7-イル}カルバモイル)メチルアセテート；

(N-{3-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)メチル]-4-オキソ-3-ヒドロキナゾリン-7-イル}カルバモイル)メチルアセテート；

(N-{3-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-4-オキソ-3-ヒドロキナゾリン-7-イル}カルバモイル)メチルアセテート；

(N-{3-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-4-オキソ-3-ヒドロキナゾリン-7-イル}カルバモイル)メチルアセテート；

(N-{3-[(4-クロロ-4-フルオロフェニル)メチル]-4-オキソ-3-ヒドロキナゾリン-7-イル}カルバモイル)メチルアセテート；

(N-{3-[(4-クロロ-4-フルオロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-7-イル)}-2-ヒドロキシアセトアミド；

(N-{3-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-7-イル)}-2-ヒドロキシアセトアミド；

(N-{3-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ-3-ヒドロキナゾリン-6-イル}カルバモイル)メチル2-(ジメチルアミノ)アセテート；

N-{3-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-7-イル)}-2-ヒドロキシアセトアミド；

(N-{3-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ-3-ヒドロキナゾリン-7-イル}カルバモイル)メチル2-(ジメチルアミノ)アセテート；

[N-(4-オキソ-3-{[3-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}-3-ヒドロキナゾリン-6-イル)カルバモイル]メチルアセテート；

2-ヒドロキシ-N-(4-オキソ-3-{[3-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}(3-ヒドロキナゾリン-6-イル))アセトアミド；

[N-(4-オキソ-3-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}-3-ヒドロキナゾリン-6-イル)カルバモイル]メチルアセテート；

2-ヒドロキシ-N-(4-オキソ-3-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}(3-ヒドロキナゾリン-6-イル))アセトアミド；

(N-{3-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-4-オキソ-3-ヒドロキナゾリン-6-イル})アセトアミド；

(N-{3-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-4-オキソ-3-ヒドロキナゾリン-6-イル})アセトアミド；

10

20

30

40

50

ロキナゾリン - 6 - イル } カルバモイル) メチルアセテート ;
 N - { 3 - [(4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 (N - { 3 - [(4 - メトキシフェニル) メチル] - 4 - オキソ - 3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル } カルバモイル) メチルアセテート ;
 2 - ヒドロキシ - N - { 3 - [(4 - メトキシフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } アセトアミド ;
 (N - { 3 - [(3 , 4 - ジフルオロフェニル) メチル] - 4 - オキソ - 3 - ヒドロキナゾリン - 7 - イル } カルバモイル) メチルアセテート ;
 N - { 3 - [(3 , 4 - ジフルオロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 7 - イル) } - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 2 - (3 - (3 , 4 - ジフルオロベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イルアミノ) - 2 - オキソエチルアセテート ;
 2 - (3 - (4 - クロロベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イルアミノ) - 2 - オキソエチルアセテート ;
 N - (3 - (4 - クロロベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 2 - (3 - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イルアミノ) - 2 - オキソエチルアセテート ;
 N - (3 - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 2 - (3 - (3 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イルアミノ) - 2 - オキソエチルアセテート ;
 2 - (3 - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イルアミノ) - 2 - オキソエチルアセテート ;
 N - (3 - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 2 - (3 - (3 , 4 - ジメチルベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イルアミノ) - 2 - オキソエチルアセテート ;
 N - (3 - (3 , 4 - ジメチルベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 N - (3 - ベンジル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 2 - オキソ - 2 - (4 - オキソ - 3 - (2 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イルアミノ) エチルアセテート ;
 N - (3 - (ビフェニル - 3 - イルメチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 2 - ヒドロキシ - N - (3 - (ナフタレン - 2 - イルメチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) アセトアミド ;
 2 - ヒドロキシ - N - (3 - (ナフタレン - 2 - イルメチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 7 - イル) アセトアミド ;
 N - (3 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 3 - ヒドロキシプロパンアミド ;
 N - (3 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパンアミド ; および
 N - (3 - (3 - クロロベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド。
【請求項 15】
 R¹ が、アリールオキシで置換された C₁ - ₈ アルキルである、請求項 6 に記載の化合物。

10

20

30

40

50

【請求項 16】

下記から成る群から選択される、請求項 15 に記載の化合物：

N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } - 2 - フェノキシアセトアミド；

N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } - 2 - (4 - メトキシフェノキシ) アセトアミド；

N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } - 2 - (4 - フルオロフェノキシ) アセトアミド；

N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } - 2 - (3 , 5 - ジメチルフェノキシ) アセトアミド；

N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } - 2 - (2 , 6 - ジメチルフェノキシ) アセトアミド；

N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } - 2 - (4 - メチルフェノキシ) アセトアミド；

N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } - 2 - (2 - メトキシフェノキシ) アセトアミド；

N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } - 2 - (2 - フルオロフェノキシ) アセトアミド；

N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } - 2 - (3 - フルオロフェノキシ) アセトアミド；

N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } - 2 - (2 , 4 - ジフルオロフェノキシ) アセトアミド；

N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } - 2 - (2 - クロロフェノキシ) アセトアミド；

N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } - 2 - (2 , 3 - ジクロロフェノキシ) アセトアミド；

N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } - 2 - (2 - ニトロフェノキシ) アセトアミド；

N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } - 2 - (2 - ナフチルオキシ) アセトアミド；

N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } - 3 - フェノキシプロパンアミド；

N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } - 2 - (2 - クロロフェノキシ) プロパンアミド；

N - { 3 - [(4 - ブロモフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } - 2 - フェノキシアセトアミド；

N - { 3 - [(4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } - 2 - フェノキシアセトアミド；

N - { 3 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } - 2 - フェノキシアセトアミド；

N - [3 - (ベンゾ [b] チオフェン - 6 - イルメチル) - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル)] - 2 - フェノキシアセトアミド；

N - { 3 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } - 2 - (3 - フルオロフェノキシ) アセトアミド；

N - { 3 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 7 - イル) } - 2 - フェノキシアセトアミド；

N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 7 - イル) } - 2 - (2 - メトキシフェノキシ) アセトアミド；

N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 7 - イル) } - 2 - フェノキシアセトアミド；および

10

20

30

40

50

N - (3 - (4 - クロロベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - フエノキシアセトアミド。

【請求項 17】

R¹が、ヘテロアリールオキシで置換されたC₁~₈アルキルである、請求項6に記載の化合物。

【請求項 18】

下記から成る群から選択される、請求項17に記載の化合物：

2 - ベンゾ [c] 1 , 2 , 5 - チアジアゾル - 4 - イルオキシ - N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } アセトアミド；

10

N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } - 2 - (3 - ピリジルオキシ) アセトアミド；

N - { 3 - [(4 - クロロフェノル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 7 - イル) } - 2 - (3 - ピリジルオキシ) アセトアミド；および

N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 7 - イル) } - 2 - (3 - ピリジルオキシ) アセトアミド。

【請求項 19】

R¹が、アリールチオアルキル、ヘテロアリールチオアルキルまたはアリールアルキルチオアルキルで置換されたC₁~₈アルキルである、請求項6に記載の化合物。

20

【請求項 20】

下記から成る群から選択される、請求項19に記載の化合物：

N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } - 2 - (4 - クロロフェニルチオ) アセトアミド；

N - { 3 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } - 2 - (4 - ピリジルチオ) アセトアミド；

N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } - 2 - (4 - ピリジルチオ) アセトアミド；

N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } - 2 - ピリミジン - 2 - イルチオアセトアミド；および

N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } - 2 - (フェニルメチルチオ) アセトアミド。

30

【請求項 21】

XがNHである、請求項5に記載の化合物。

【請求項 22】

下記から成る群から選択される、請求項21に記載の化合物：

N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } (ペンチルアミノ) カルボキサミド；

N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } [ペンジルアミノ] カルボキサミド；および

N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } [(2 - メトキシエチル) アミノ] カルボキサミド。

40

【請求項 23】

XがOである、請求項5に記載の化合物。

【請求項 24】

R¹が、C₁~₈アルキルまたはC₂~₈アルケニルであって、それらが、任意に置換されたアルコキシ、任意に置換されたアミノ、シクロアルキル、またはカルボキシで任意に置換されている、請求項23に記載の化合物。

【請求項 25】

下記から成る群から選択される、請求項24に記載の化合物：

N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリ

50

ン - 6 - イル) } (2 - メチルプロポキシ) カルボキサミド ;
 N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } (メチルエトキシ) カルボキサミド ;
 N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } プロパ - 2 - エニルオキシカルボキサミド ;
 N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } メトキシカルボキサミド ;
 N - { 3 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } プロパ - 2 - エニルオキシカルボキサミド ;
 N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 7 - イル) } (2 - メトキシエトキシ) カルボキサミド ;
 N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } { 2 - [メチルベンジルアミノ] エトキシ } カルボキサミド ;
 N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } (シクロプロピルメトキシ) カルボキサミド ;
 エチル 2 - (N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ - 3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル } カルバモイルオキシ) アセテート ;
 エチル 2 - (N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ - 3 - ヒドロキナゾリン - 7 - イル } カルバモイルオキシ) アセテート ; および
 N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } [2 - (2 - メトキシエトキシ) エトキシ] カルボキサミド。 20

【請求項 26】

R¹ が、アリールで置換された C₁ -₈ アルキルである、請求項 23 に記載の化合物。

【請求項 27】

下記から成る群から選択される、請求項 26 に記載の化合物 :

N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } (フェニルメトキシ) カルボキサミド ;
 N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 2 - メチル - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } (フェニルメトキシ) カルボキサミド ;
 N - { 3 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } (フェニルメトキシ) カルボキサミド ;
 N - { 3 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } (フェニルメトキシ) カルボキサミド ;
 N - { 3 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } (フェニルメトキシ) カルボキサミド ;
 N - { 3 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 7 - イル) } (フェニルメトキシ) カルボキサミド ;
 N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 7 - イル) } (フェニルメトキシ) カルボキサミド ;
 N - { 3 - [(3 - クロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 7 - イル) } (フェニルメトキシ) カルボキサミド ;
 N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 7 - イル) } [(2 - メトキシフェニル) メトキシ] カルボキサミド ;
 N - { 3 - [(3 - フルオロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 7 - イル) } (フェニルメトキシ) カルボキサミド ;
 N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } (2 - フェニルエトキシ) カルボキサミド ;
 N - { 3 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 7 - イル) } (フェニルメトキシ) カルボキサミド ;
 N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリ 50

ン - 6 - イル) } [(3 - シアノフェニル) メトキシ] カルボキサミド ;
 N - { 3 - [(4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロ
 キナゾリン - 7 - イル) } (フェニルメトキシ) カルボキサミド ;
 N - { 3 - [2 - (4 - クロロフェニル) エチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン
 - 6 - イル) } (フェニルメトキシ) カルボキサミド ;
 N - [3 - (ベンゾ [b] チオフェン - 5 - イルメチル) - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナ
 ゾリン - 6 - イル)] (フェニルメトキシ) カルボキサミド ;
 ベンジル 4 - オキソ - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 3 , 4 - ジヒドロ
 キナゾリン - 6 - イルカルバメート ;
 ベンジル 3 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 2 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒド
 ロキナゾリン - 7 - イルカルバメート ;
 ベンジル 3 - (3 - メトキシベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6
 - イルカルバメート ;
 ベンジル 3 - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 4 - オキソ - 3
 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イルカルバメート ;
 ベンジル 3 - (3 , 4 - ジメチルベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン
 - 6 - イルカルバメート ;
 ベンジル 3 - (ナフタレン - 2 - イルメチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリ
 ン - 6 - イルカルバメート ;
 ベンジル 3 - (3 - ((2 , 5 - ジクロロフェノキシ) メチル) ベンジル) - 4 - オキソ
 - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イルカルバメート。 10

【請求項 28】

R¹ が、任意に置換されたアリールである、請求項 23 に記載の化合物。

【請求項 29】

下記から成る群から選択される、請求項 28 に記載の化合物：

N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリ
 ン - 6 - イル) } (4 - メチルフェノキシ) カルボキサミド ;
 N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリ
 ン - 6 - イル) } (4 - フルオロフェノキシ) カルボキサミド ; および
 N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリ
 ン - 6 - イル) } (4 - クロロフェノキシ) カルボキサミド。 30

【請求項 30】

R¹ が、ヘテロアリールで置換された C₁ -₈ アルキルである、請求項 23 に記載の化合
 物。

【請求項 31】

下記から成る群から選択される、請求項 30 に記載の化合物：

N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリ
 ン - 6 - イル) } (3 - ピリジルメトキシ) カルボキサミド ;
 N - { 3 - [(3 - クロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 7
 - イル) } (3 - ピリジルメトキシ) カルボキサミド ;
 N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリ
 ン - 6 - イル) } (2 - フリルメトキシ) カルボキサミド ;
 N - { 3 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロ
 キナゾリン - 7 - イル) } (3 - ピリジルメトキシ) カルボキサミド ;
 N - { 3 - [(3 - フルオロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン -
 7 - イル) } (3 - ピリジルメトキシ) カルボキサミド ;
 N - { 3 - [(4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロ
 キナゾリン - 7 - イル) } (3 - ピリジルメトキシ) カルボキサミド ;
 N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリ
 ン - 6 - イル) } (4 - ピリジルメトキシ) カルボキサミド ; および 40

N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } (2 - ピリジルメトキシ) カルボキサミド。

【請求項 3 2】

Yが、- L k ' - L h ' - であり、ここで、L k ' は任意に置換された直鎖または分岐鎖C₂ - C₆アルキレンであり、L h ' は、共有結合、- O - 、- S - 、- NR" - 、- NR" - C(O) - 、または- NR" - S(O)₂ - から選択され、ここで、R" は、水素またはC₁ - C₆低級アルキルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3 3】

下記から成る群から選択される、請求項 3 2 に記載の化合物：

- N - (3 - (4 - クロロフェネチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド； 10
 N - (3 - (3 - クロロフェネチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド；
 N - (3 - (2 , 4 - ジクロロフェネチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド；
 2 , 5 - ジクロロ - N - (2 - (6 - (2 - ヒドロキシアセトアミド) - 4 - オキソキナゾリン - 3 (4 H) - イル) エチル) ベンズアミド；
 N - (2 - (6 - (2 - ヒドロキシアセトアミド) - 4 - オキソキナゾリン - 3 (4 H) - イル) エチル) - 2 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド；
 N - (3 - (2 - (2 , 5 - ジクロロフェニルスルホニアミド) エチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド； 20
 N - (3 - (2 - (2 , 5 - ジクロロフェノキシ) エチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド；
 ベンジル 3 - (2 - (2 - クロロフェノキシ) エチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イルカルバメート；
 N - (3 - (2 - (2 - クロロフェノキシ) エチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド；
 N - (3 - (2 - (2 - クロロフェノキシ) エチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 7 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド；
 N - (3 - (2 - (4 - クロロフェノキシ) エチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド； 30
 N - (3 - (2 - (3 - クロロフェノキシ) エチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド；
 N - (3 - (3 - (2 - クロロフェニル) プロピル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド；
 N - (3 - (3 - (2 , 5 - ジクロロフェニルスルホニアミド) プロピル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド；
 2 - ヒドロキシ - N - (4 - オキソ - 3 - (3 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニルスルホニアミド) プロピル) - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) アセトアミド；
 ベンジル 4 - オキソ - 3 - (3 - (2 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) プロピル) - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イルカルバメート； 40
 N - (3 - (3 - (2 , 5 - ジクロロフェノキシ) プロピル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド；
 ベンジル 3 - (3 - (2 , 5 - ジクロロフェノキシ) プロピル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イルカルバメート；
 2 - ヒドロキシ - N - (4 - オキソ - 3 - (3 - (2 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) プロピル) - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) アセトアミド；
 ベンジル 3 - (3 - (2 - フルオロフェノキシ) プロピル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イルカルバメート；
 2 - (3 - (2 - フルオロフェノキシ) プロピル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒド 50

ロキナゾリン - 6 - イルアミノ) - 2 - オキソエチルアセテート ;
 N - (3 - (3 - (2 - フルオロフェノキシ) プロピル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 7 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 ベンジル 3 - (3 - (2 - シアノフェノキシ) プロピル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イルカルバメート ;
 ベンジル 3 - (3 - (2 , 5 - ジクロロフェノキシ) プロピル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 7 - イルカルバメート ;
 N - (3 - (3 - (2 , 5 - ジクロロフェノキシ) プロピル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 7 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 ベンジル 4 - オキソ - 3 - (3 - (o - トリルオキシ) プロピル) - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イルカルバメート ;
 2 - ヒドロキシ - N - (4 - オキソ - 3 - (3 - (o - トリルオキシ) プロピル) - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) アセトアミド ;
 ベンジル 3 - (3 - (2 - クロロフェノキシ) プロピル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イルカルバメート ;
 N - (3 - (3 - (2 - クロロフェノキシ) プロピル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 N - (3 - (3 - (2 , 3 - ジクロロフェノキシ) プロピル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 N - (3 - (3 - (2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) プロピル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 2 - ヒドロキシ - N - (4 - オキソ - 3 - (3 - フェノキシプロピル) - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) アセトアミド ;
 N - (3 - (3 - (4 - クロロフェノキシ) プロピル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 ベンジル 3 - (4 - (2 , 5 - ジクロロフェノキシ) ブチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イルカルバメート ;
 N - (3 - (4 - (2 , 5 - ジクロロフェノキシ) ブチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 N - (3 - (5 - (2 , 5 - ジクロロフェノキシ) ペンチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 (R) - N - (3 - (1 - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 (S) - N - (3 - (1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) エチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 7 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 (R) - N - (3 - (1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) エチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 7 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 2 - ヒドロキシ - N - (3 - (2 - ヒドロキシ - 3 - (o - トリルオキシ) プロピル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) アセトアミド ;
 2 - ヒドロキシ - N - (4 - オキソ - 3 - フェネチル - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) アセトアミド ;
 2 - オキソ - 2 - (4 - オキソ - 3 - (3 - フェニルプロピル) - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イルアミノ) エチルアセテート ;
 2 - ヒドロキシ - N - (4 - オキソ - 3 - (3 - フェニルプロピル) - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) アセトアミド ;
 ベンジル 3 - (1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) エチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 7 - イルカルバメート ;
 2 - (3 - (1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) エチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 7 - イルアミノ) - 2 - オキソエチルアセテート ;

10

20

30

40

50

N - (3 - (1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) エチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 7 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 N - (3 - (1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) エチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 2 - (3 - (1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) プロピル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イルアミノ) - 2 - オキソエチルアセテート ;
 N - (3 - (1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) プロピル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 ベンジル 3 - (1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) プロピル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イルカルバメート ;
 (S) - N - (3 - (1 - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 (S) - N - (3 - (1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) エチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 7 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ; 10
 (R) - N - (3 - (1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) エチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 7 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド 。

【請求項 3 4】

治療有効量の、請求項 1 に記載の化合物、または医薬的に許容されるその塩、エステル、プロドラッグまたは水和物を含む医薬組成物。 20

【請求項 3 5】

ステアロイル - C o A デサチュラーゼ阻害化合物によって治療できる哺乳動物における疾患または状態を治療する方法であって、治療を必要とする哺乳動物に、治療有効投与量の請求項 1 に記載の化合物、または医薬的に許容されるその塩、エステル、プロドラッグ、溶媒化合物または水和物を投与することを含む方法。

【請求項 3 6】

疾患状態が下記から成る群から選択される、請求項 3 5 に記載の方法：冠状動脈疾患、アテローム性動脈硬化症、心疾患、高血圧症および末梢血管疾患、癌、脳血管疾患（脳卒中、虚血性脳卒中および一過性脳虚血発作（TIA）、および虚血性網膜症が挙げられるが、それらに限定されない）、脂質異常症、肥満症、糖尿病、インスリン抵抗性、低耐糖能、インスリン非依存性糖尿病、II 型糖尿病、I 型糖尿病、および他の糖尿病合併症。 30

【請求項 3 7】

下記から成る群から選択される、請求項 3 に記載の化合物：

(R) - N - (3 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 3 - フェニルプロパンアミド ;
 (S) - N - (3 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 3 - フェニルプロパンアミド ;
 (S) - N - (3 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 3 - ヒドロキシ - 3 - フェニルプロパンアミド ;
 (R) - N - (3 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 3 - ヒドロキシ - 3 - フェニルプロパンアミド ; 40
 (S) - N - (3 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルアセトアミド ;
 (E) - ベンジル 3 - (4 - (2 , 5 - ジクロロフェノキシ) ブタ - 2 - エニル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イルカルバメート ; および
 2 - (3 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イルアミノ) - 2 - オキソ酢酸。

【請求項 3 8】

Q が、 - NH - C (O) - であって、該 - NH - が X に直接的に結合するように配向している、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3 9】

下記から成る群から選択される、請求項 3 8 に記載の化合物：

3 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - オキソ - 3 ,
 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - カルボキサミド ;
 3 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - N - (2 - メトキシエチル) - 4 - オキソ - 3 , 4
 - ジヒドロキナゾリン - 6 - カルボキサミド ;
 3 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - N - (2 - メトキシエチル) - 4 - オキソ - 3 , 4
 - ジヒドロキナゾリン - 7 - カルボキサミド ;
 3 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - オキソ - 3 ,
 4 - ジヒドロキナゾリン - 7 - カルボキサミド ;
 N - ベンジル - 3 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナ
 ゾリン - 7 - カルボキサミド ;
 3 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - N - (3 - ヒドロキシプロピル) - 4 - オキソ - 3
 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 7 - カルボキサミド ;
 3 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 4 - オキソ - N - (2 - フェノキシエチル) - 3 ,
 4 - ジヒドロキナゾリン - 7 - カルボキサミド ;
 3 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - N - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾ
 リン - 7 - カルボキサミド ;
 3 - (4 - クロロベンジル) - N - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン -
 7 - カルボキサミド ;
 3 - (4 - クロロベンジル) - N - (4 - フルオロベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジ
 ヒドロキナゾリン - 7 - カルボキサミド ;
 N , 3 - ビス (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン
 - 7 - カルボキサミド ;
 3 - (4 - クロロベンジル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジ
 ヒドロキナゾリン - 7 - カルボキサミド ;
 3 - (4 - クロロベンジル) - N - (2 - メトキシエチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒ
 ドロキナゾリン - 7 - カルボキサミド ; および
 3 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 7 - カ
 ルボキサミド。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本願は米国特許出願第 12 / 100 , 399 号 (K o l t u m ら、 2008 年 4 月 9 日出願) の一部継続出願であり、そして、米国仮特許出願第 60 / 911 , 225 号 (2007 年 4 月 11 日出願) に対する優先権を主張する。これらの内容は参照により本明細書中に援用する。

【0002】

発明の分野

本発明は、一般に、ステアロイル - C o A デサチュラーゼの阻害剤、例えば 3 - ヒドロキナゾリン - 4 - オン誘導体、ならびに、ステアロイル - C o A デサチュラーゼ (S C D) 酵素によって媒介される種々のヒト疾患、特に、高脂質レベルに関連した疾患、心血管疾患、癌、糖尿病、肥満症、メタボリックシンドローム等の治療および / または予防における、そのような化合物の使用の分野に関する。

【背景技術】

【0003】

背景

ステアロイル C o A デサチュラーゼ (S C D) は、 9 脂肪酸デサチュラーゼである。該哺乳類酵素は、小胞体に局在し、飽和脂肪酸を 9 位置で不飽和化するために分子 O₂ および N A D H を必要とし、該過程においてモノ不飽和脂肪酸および水を生成する。これ

10

20

30

40

50

らの酵素の主基質は、ステアリン酸（C18）およびパルミチン酸（C16）のアシル-CoA誘導体であり、主要反応はステアリン酸のオレイン酸（C18：1）への変換である。化学種に依存して、主に組織分布において異なるSCDの2～4の高相同アイソフォームが存在する。

【0004】

最もよく特性決定されているSCDアイソザイムはSCD1であり、これは、肝臓、脂肪および骨格筋において主に見出される。マウスおよびラットにおけるSCD1の欠失、変異または阻害は、肝臓トリグリセリド分泌の減少、肝臓脂肪症の減少、体重増加への抵抗、ならびにインスリン感性およびグルコース摂取の向上をもたらす（下記文献に概説されている：非特許文献1；非特許文献2；および非特許文献3）。SCD活性の代用物とメタボリックシンドローム、糖尿病および肥満症との相関関係を示しているヒトにおける研究と組み合わせたこれらの研究は、SCD阻害が、肥満症、糖尿病、高トリグリセリド血症（hypertryglyceridemia）ならびに関連した疾患および同時罹患を処置する手段であることを強く示している。アンチセンスオリゴヌクレオチド阻害剤を使用して行なわれた研究も、SCD活性と、肥満症および食餌誘発性肝臓インスリン抵抗性発症との相関関係を示している；非特許文献4および非特許文献5参照。

10

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0005】

【非特許文献1】Ntambila、(2004)Prog Lipid Res 43, 91-104

20

【非特許文献2】Ntambila、(2005), Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids 73, 35-41

【非特許文献3】Ntambila、(2005)Obes. Rev. 6, 169-174

【非特許文献4】Jiangら(2005)J. Clin. Invest. 115:1030-1038G.

【非特許文献5】Gutiierrez-Juarezら(2006)J. Clin. Invest. 116:1686-1695

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

30

【0006】

本発明は、SCD活性を阻害し、それによって脂質レベルおよび脂質脂肪酸組成を調節するのに有用な化合物を提供する。これらの化合物は、SCD媒介疾患、例えば、脂質異常症（dyslipidemia）および脂質代謝障害に関連した疾患（高脂質レベル、心血管疾患、糖尿病、肥満症、メタボリックシンドローム等が挙げられるが、それらに限定されない）の治療に有用である。

【課題を解決するための手段】

【0007】

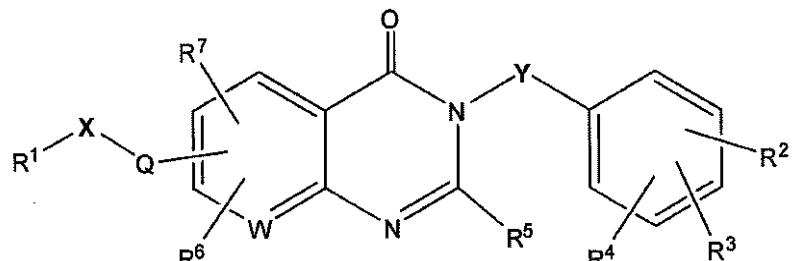
発明の要旨

本発明の目的は、ステアロイル-CoAデサチュラーゼ阻害剤として作用する化合物を提供することである。従って、第一の態様において、本発明は式Iの化合物に関する：

40

【0008】

【化1】



式I

10

[式中、

R¹は、水素、任意に置換されたC₁₋₁₅アルキル、任意に置換されたC₂₋₁₅アルケニル、任意に置換されたC₂₋₁₅アルキニル、任意に置換された単環式もしくは二環式ヘテロシクリル、任意に置換された単環式もしくは二環式アリール、または単環式もしくは二環式ヘテロアリールであり；

R²、R³およびR⁴は、独立に、水素、任意に置換されたC₁₋₆アルキル、任意に置換されたC₂₋₆アルケニル、任意に置換されたC₂₋₆アルキニル、任意に置換された単環式または二環式ヘテロシクリル、任意に置換された単環式もしくは二環式アリール、任意に置換された単環式もしくは二環式ヘテロアリール、ハロ、NO₂、CF₃、CN、OR²⁰、SR²⁰、N(R²⁰)₂、S(O)R²²、SO₂R²²、SO₂N(R²⁰)₂、S(O)₃R²⁰、P(O)(OR²⁰)₂、SO₂NR²⁰COR²²、SO₂NR²⁰CO₂R²²、SO₂NR²⁰CON(R²⁰)₂、NR²⁰COR²²、NR²⁰CO₂R²²、NR²⁰CON(R²⁰)₂、NR²⁰C(NR²⁰)NHR²³、COR²⁰、CO₂R²⁰、CON(R²⁰)₂、CONR²⁰SO₂R²²、NR²⁰SO₂R²²、SO₂NR²⁰CO₂R²²、OC(OR²⁰)₂、C(O)OCH₂O(OR²⁰)₂、OC(OR²⁰)₂であり；あるいは

R²およびR³は、それらが結合しているフェニル基と一緒にになって、ヘテロアリール二環式基または二環式アリール基を形成してもよく；

R⁵は、水素、または任意に置換されたC₁₋₆アルキル、N(R²⁰)₂、NR²⁰COR²²、NR²⁰CO₂R²²、またはNR²⁰CON(R²⁰)₂であり；

R⁶およびR⁷は、独立に、水素、またはC₁₋₄アルキル、ハロ、アミノまたはCF₃であり；

Qは、-C(O)-NH-、-NH-C(O)-、または-NH-C(O)-C(O)-であり；

Wは、-CH-または-N-であり；

Xは、共有結合または-Lk-Lh-であり、ここで、Lkは、共有結合または任意に置換された直鎖もしくは分岐鎖C₁₋₄アルキレンであり、Lhは、共有結合、-O-、-S-または-NR"-から選択され、ここで、R"は、水素またはC₁₋₆低級アルキルであり、但し、LkおよびLhは両方ともが共有結合でないものとし；

Yは、共有結合または-Lk'-Lh'-であり、ここで、Lk'は、共有結合または任意に置換された直鎖もしくは分岐鎖C₁₋₆アルキレンであり、Lh'は、共有結合、-O-、-S-、-NR"-、-NR"-C(O)-、または-NR"-S(O)₂-から選択され、ここで、R"は、水素またはC₁₋₆低級アルキルであり、但し、Lk'およびLh'は両方ともが共有結合でないものとし；

R²⁰およびR²²は、独立に、水素、C₁₋₁₅アルキル、C₂₋₁₅アルケニル、C₂₋₁₅アルキニル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールから成る群から選択され、ここで、該アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリール部分は、下記から独立に選択される1~3個の置換基で任意に置換されている：ハロ、アルキル、モノ-またはジアルキルアミノ、アルキルまたはアリールま

20

30

40

50

たはヘテロアリールアミド、CN、O-C₁₋₆アルキル、CF₃、アリール、およびヘテロアリール】。

【0009】

本発明のいくつかの実施形態において、R¹アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリール部分は、下記から成る群から独立に選択される1~3個の置換基で任意に置換されている：アルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、NO₂、CF₃、CN、OR⁸、SR⁸、N(R⁸)₂、S(O)R²⁻²、SO₂R²⁻²、SO₂N(R²⁻⁰)₂、S(O)₃R²⁻⁰、P(O)(OR²⁻⁰)₂、SO₂NR²⁻⁰COR²⁻²、SO₂NR²⁻⁰CO₂R²⁻²、SO₂NR²⁻⁰CON(R²⁻⁰)₂、NR²⁻⁰COR²⁻²、NR²⁻⁰CO₂R²⁻²、NR²⁻⁰CON(R²⁻⁰)₂、NR²⁻⁰C(NR²⁻⁰)NHR²⁻³、COR²⁻⁰、CO₂R²⁻⁰、CON(R²⁻⁰)₂、CONR²⁻⁰SO₂R²⁻²、NR²⁻⁰SO₂R²⁻²、SO₂NR²⁻⁰CO₂R²⁻²、OC(OR²⁻⁰)₂、C(O)OCH₂O(OR²⁻⁰)₂、およびOC(OR²⁻⁰)₂；場合によっては、各任意アルキル、ヘテロアリール、アリールおよびヘテロシクリル置換基は、下記の基でさらに任意に置換されている：ハロ、NO₂、アルキル、CF₃、アミノ、モノ-もしくはジ-アルキルアミノ、アルキルアミドもしくはアリールアミドもしくはヘテロアリールアミド、NR²⁻⁰COR²⁻²、NR²⁻⁰SO₂R²⁻²、COR²⁻⁰、CO₂R²⁻⁰、CON(R²⁻⁰)₂、NR²⁻⁰CON(R²⁻⁰)₂、OC(OR²⁻⁰)₂、OC(OR²⁻⁰)N(R²⁻⁰)₂、S(O)₃R²⁻⁰、P(O)(OR²⁻⁰)₂、SR²⁻⁰、S(O)R²⁻²、SO₂R²⁻²、SO₂N(R²⁻⁰)₂、CN₂₀、またはOR²⁻⁰。

【0010】

本発明のある実施形態において、R¹アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリール部分は、下記から成る群から独立に選択される1~3個の置換基で任意に置換されている：アルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、NO₂、CF₃、CN、OR⁸、SR⁸、N(R⁸)₂、S(O)R²⁻²、SO₂R²⁻²、SO₂N(R²⁻⁰)₂、NR²⁻⁰COR²⁻²、NR²⁻⁰CO₂R²⁻²、NR²⁻⁰CON(R²⁻⁰)₂、COR²⁻⁰、CO₂R²⁻⁰、CON(R²⁻⁰)₂、NR²⁻⁰SO₂R²⁻²、およびOC(OR²⁻⁰)₂；場合によっては、各任意アルキル、ヘテロアリール、アリールおよびヘテロシクリル置換基は、下記の基でさらに任意に置換されている：ハロ、NO₂、アルキル、CF₃、アミノ、モノ-もしくはジ-アルキルアミノ、アルキルアミドもしくはアリールアミドもしくはヘテロアリールアミド、NR²⁻⁰COR²⁻²、NR²⁻⁰SO₂R²⁻²、COR²⁻⁰、CO₂R²⁻⁰、CON(R²⁻⁰)₂、SR²⁻⁰、S(O)R²⁻²、SO₂R²⁻²、SO₂N(R²⁻⁰)₂、CN₃₀、またはOR²⁻⁰。

【0011】

これらの実施形態において、R⁸は、水素、C₁₋₄アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、COR²⁻⁰、またはCON(R²⁻⁰)₂であり、ここで、該アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリール部分は、下記から成る群から独立に選択される1~3個の置換基で任意に置換されている：ハロ、アルキル、NO₂、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、CF₃、CN、OR²⁻⁰、SR²⁻⁰、N(R²⁻⁰)₂、OR²⁻⁰、SR²⁻⁰、N(R²⁻⁰)₂、S(O)R²⁻²、SO₂R²⁻²、SO₂N(R²⁻⁰)₂、COR²⁻⁰、CO₂R²⁻⁰、CON(R²⁻⁰)₂、CONR²⁻⁰SO₂R²⁻²、およびNR²⁻⁰SO₂R²⁻²₄₀。

【0012】

本発明のいくつかの実施形態において、R²、R³およびR⁴アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリール部分は、下記から成る群から独立に選択される1~3個の置換基で任意に置換されている：ハロ、アルキル、NO₂、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、CF₃、CN、OR²⁻⁰、SR²⁻⁰、N(R²⁻⁰)₂、S(O)R²⁻²、SO₂R²⁻²、SO₂N(R²⁻⁰)₂、S(O)₃R²⁻⁰₅₀

⁰、P(O)(OR^{2 0})₂、SO₂NR^{2 0}COR^{2 2}、SO₂NR^{2 0}CO₂R^{2 2}、
、SO₂NR^{2 0}CON(R^{2 0})₂、NR^{2 0}COR^{2 2}、NR^{2 0}CO₂R^{2 2}、NR^{2 0}CON(R^{2 0})₂、NR^{2 0}C(NR^{2 0})NHR^{2 3}、COR^{2 0}、CO₂R^{2 0}、CON(R^{2 0})₂、CONR^{2 0}SO₂R^{2 2}、NR^{2 0}SO₂R^{2 2}、SO₂NR^{2 0}CO₂R^{2 2}、OC(OR^{2 0})SO₂R^{2 2}、OC(O)R^{2 0}、C(O)OCH₂OCC(O)R^{2 0}、およびOC(OR^{2 0})。

【0013】

本発明のいくつかの実施形態において、R²、R³およびR⁴アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリール部分は、下記から成る群から独立に選択される1～3個の置換基で任意に置換されている：アルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、NO₂、CF₃、CN、OR^{2 0}、SR^{2 0}、N(R^{2 0})₂、S(O)R^{2 2}、SO₂R^{2 2}、SO₂N(R^{2 0})₂、NR^{2 0}COR^{2 2}、NR^{2 0}CO₂R^{2 2}、NR^{2 0}CON(R^{2 0})₂、COR^{2 0}、CO₂R^{2 0}、CON(R^{2 0})₂、NR^{2 0}SO₂R^{2 2}、およびOC(O)R^{2 0}。

10

【0014】

典型的な実施形態において、R^{2 0}およびR^{2 2}は、独立に、水素、C_{1 - 1 5}アルキル、C_{2 - 1 5}アルケニル、C_{2 - 1 5}アルキニル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールから成る群から選択され、ここで、該アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリール部分は、下記から独立に選択される1～3個の置換基で任意に置換されている：ハロ、アルキル、モノ-もしくはジアルキルアミノ、アルキルアミドもしくはアリールアミドもしくはヘテロアリールアミド、CN、O-C_{1 - 6}アルキル、CF₃、アリール、およびヘテロアリール]。

20

【0015】

ある実施形態において、R^{2 0}およびR^{2 2}は、独立に、水素、C_{1 - 6}アルキル、C_{2 - 6}アルケニル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールから成る群から選択され、ここで、該アルキル、アルケニル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリール部分は、下記から独立に選択される1～3個の置換基で任意に置換されている：ハロ、アルキル、モノ-またはジアルキルアミノ、CN、O-C_{1 - 6}アルキル、またはCF₃。

30

【0016】

典型的なR¹基は、フェニル環の3、4または5位において、低級アルキル、ハロゲン、CF₃、-OCF₃および-OCH₃から成る群から独立に選択される1～3個の置換基で任意に置換されたフェニルである。他の典型的なR¹基は、低級アルキル、ハロゲン、CF₃、-OCF₃、-O-C_{1 - 6}アルキルまたはフェニルから独立に選択される1～3個の置換基で任意に置換されたC_{1 - 6}アルキルであり、ここで、該フェニルは、低級アルキル、ハロゲン、CF₃、-OCF₃および-OCH₃から成る群から独立に選択される1～3個の置換基で任意に置換されている。ある実施形態において、R¹基はカルボキシル基であってもよい。

【0017】

典型的な実施形態において、R²、R³およびR⁴基は、下記から独立に選択される：水素；任意に置換されたアリール[例えば、ハロゲン、CF₃、-OCF₃および-OCH₃から成る群から独立に選択される1～3個の置換基で任意に置換されたフェニル（例えば、フェニル環の3、4または5位で置換）]；または、ヒドロキシ、ハロゲン、NO₂、C_{1 - 6}アルキル、-O-C_{1 - 6}アルキル、アミノ、モノ-もしくはジアルキルアミノおよびCF₃から成る群から独立に選択される1、2または3個の置換基で任意に置換されたC_{1 - 6}アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル）。

40

【0018】

いくつかの実施形態において、Qは、-C(O)-NH-、-NH-C(O)-、または-NH-C(O)-C(O)-である。ある実施形態において、Qは、-C(O)-N

50

H - または - NH - C (O) - である。他の実施形態において、Qは、- NH - C (O) - C (O) - であり、該 - NH - C (O) - C (O) - は、末端C (O)部分がXに直接的に結合するように配向している。

【0019】

典型的な実施形態において、Xは、共有結合または-Lk - Lh - であり、ここで、Lkは、共有結合または任意に置換された直鎖もしくは分岐鎖C₁₋₄アルキレンであり、Lhは、共有結合、-O-、-S-または-NR"-から選択され、ここで、R"は、水素またはC₁₋₆低級アルキルであり、但し、LkおよびLhは両方ともが共有結合でないものとする。いくつかの実施形態において、X基は、ヒドロキシリ、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、CF₃および-O CF₃から選択される1個または2個の置換基で任意に置換されたC₁₋₄アルキレンであってよい。典型的なX基は、共有結合、任意に置換されたC₁₋₄アルキレン-Lh - 、任意に置換されたC₂₋₃アルキレン-Lh - 、メチレン-Lh - 、-CH₂CH₂-Lh - 、-CH₂CH₂CH₂-Lh - ; -CH(CH₃)CH₂-Lh - 、-CH₂CH₂CH₂CH₂-Lh - 、-C(CH₃)₂CH₂-Lh - または-CH(CH₃)CH₂CH₂-Lh - であり、ここで、Lhは、共有結合、-O-、-S-または-NR"-から選択され、ここで、R"は、水素またはC₁₋₆低級アルキルである。典型的には、Lhは、共有結合または-O-から選択される。典型的な実施形態において、Xは、LhがR¹基に直接的に結合するように配向し；他の実施形態において、R¹基に直接的に結合しているのはLkである。ある実施形態において、Xは、共有結合、または-O-、-S-または-NH-である。10

【0020】

典型的な実施形態において、Yは、共有結合または-Lk'-Lh' - であり、ここで、Lk'は、任意に置換された直鎖または分岐鎖C₁₋₆アルキレンであり、Lh'は、共有結合、-O-、-S-、-NR"-、-NR"-C(O)-または-NR"-S(O)₂-から選択され、ここで、R"は、水素またはC₁₋₆低級アルキルである。いくつかの実施形態において、Y基は、ヒドロキシリ、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、CF₃および-O CF₃から選択される1個または2個の置換基で任意に置換されたC₁₋₆アルキレンであってよい。典型的なY基は、共有結合、任意に置換されたC₁₋₄アルキレン-Lh' - 、任意に置換されたC₂₋₃アルキレン-Lh' - 、メチレン-Lh' - 、-CH₂CH₂-Lh' - 、-CH₂CH₂CH₂-Lh' - ; -CH(CH₃)CH₂-Lh' - 、-CH₂CH₂CH₂CH₂-Lh' - 、-C(CH₃)₂CH₂-Lh' - 、-CH(CH₃)CH₂CH₂-Lh' - または-CH₂CH₂CH₂CH₂-Lh' - であり、ここで、Lh'は、共有結合、-O-、-S-、-NR"-、または-NR"-C(O)-、または-NR"-S(O)₂-から選択され、ここで、R"は、水素またはC₁₋₆低級アルキルである。典型的には、Lh'は、共有結合または-O-から選択される。典型的な実施形態において、Yは、式IにおいてYが結合している環窒素にLk'が直接的に結合するように配向している。Lh'が-NR"-C(O)-または-NR"-S(O)₂-から選択される実施形態において、Lh'基は、Lh'基の窒素がLk'基に直接的に結合するように配向している。ある実施形態において、Yは、ヒドロキシリ、低級アルコキシ、アミノ、シアノまたは=Oで任意に置換された直鎖または分岐鎖アルキレンである。30

【0021】

本発明の1つの態様において、R¹XQ部分は、3-ヒドロキナゾリン-4-オンの6位に結合し、化合物は式Iaの構造を有する：

【0022】

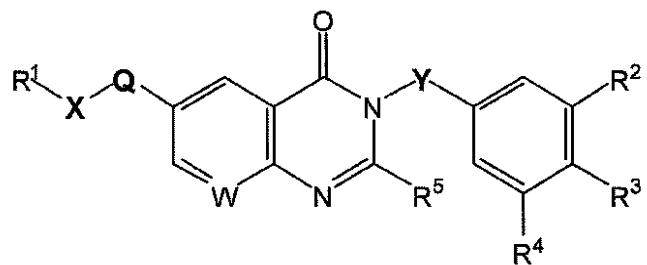
10

20

30

40

【化2】



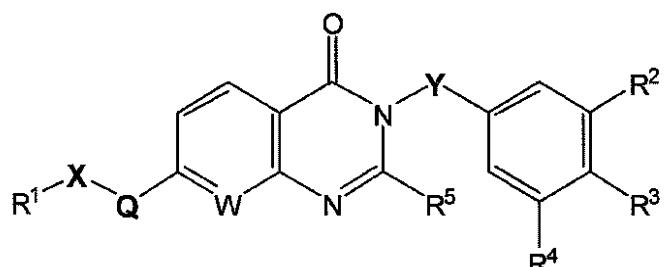
式Ia

10

本発明の他の態様において、R¹ X Q部分は、3 - ヒドロキナゾリン - 4 - オンの7位に結合し、化合物は式I bの構造を有する：

【0023】

【化3】



20

式Ib

本発明の他の目的は、治療有効量の式IのSCD阻害化合物、および少なくとも1つの医薬的に許容される担体を含む医薬処方物を提供することである。処方物は、典型的には、経口投与用であるが、いくつかの実施形態において、他の経路による投与用に提供される。

【0024】

本発明の第三の目的において、SCD阻害化合物を用いて治療できる哺乳動物における疾患または状態の治療において、式Iの化合物を使用する方法を提供する。該方法は、治療有効用量の式Iの化合物を、それを必要とする哺乳動物に投与することを含む。そのような疾患は、下記を包含するが、それらに限定されない：心血管疾患（冠状動脈疾患、アテローム性動脈硬化症、心疾患、高血圧症および末梢血管疾患を包含するが、それらに限定されない）、癌、脳血管疾患（脳卒中、虚血性脳卒中および一過性脳虚血発作（TIA）、および虚血性網膜症）、脂質異常症、肥満症、糖尿病、インスリン抵抗性、低耐糖能、インスリン非依存性糖尿病、II型糖尿病、I型糖尿病、および他の糖尿病合併症。

30

【0025】

現在、本発明に使用するための選択化合物は、下記の化合物を包含するが、それらに限定されない：

N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } (フェニルメトキシ) カルボキサミド；

N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } - 3 - フェニルプロパンアミド；

N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ - 3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル } ヘキサンアミド；

N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } (フェニルアミノ) カルボキサミド；

N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } [ベンジルアミノ] カルボキサミド；

N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 2 - メチル - 4 - オキソ (3 -

40

50

リン - 6 - イル) } - 2 - (2 - ニトロフェノキシ) アセトアミド ;
 N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾ
 リン - 6 - イル) } - 2 - (2 - ナフチルオキシ) アセトアミド ;
 N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾ
 リン - 6 - イル) } - 3 - フェノキシプロパンアミド ;
 N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾ
 リン - 6 - イル) } - 2 - (2 - クロロフェノキシ) プロパンアミド ;
 2 - ベンゾ [c] 1 , 2 , 5 - チアジアゾル - 4 - イルオキシ - N - { 3 - [(3 , 4
 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } アセ
 トアミド ;
 N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾ
 リン - 6 - イル) } - 2 - (3 - ピリジルオキシ) アセトアミド ;
 N - { 3 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン -
 6 - イル) } - 2 - (4 - ピリジルチオ) アセトアミド ;
 N - { 3 - [(4 - ブロモフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン -
 6 - イル) } - 2 - フェノキシアセトアミド ;
 N - { 3 - [(4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒド
 ロキナゾリン - 6 - イル) } - 2 - フェノキシアセトアミド ;
 N - { 3 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒド
 ロキナゾリン - 6 - イル) } - 2 - フェノキシアセトアミド ;
 N - [3 - (ベンゾ [b] チオフェン - 6 - イルメチル) - 4 - オキソ (3 - ヒドロキ
 ナゾリン - 6 - イル)] - 2 - フェノキシアセトアミド ;
 N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾ
 リン - 6 - イル) } - 4 - オキソ - 4 - フェニルブタンアミド ;
 N - { 3 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン -
 6 - イル) } - 2 - (3 - フルオロフェノキシ) アセトアミド ;
 N - { 3 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン -
 7 - イル) } - 2 - フェノキシアセトアミド ;
 N - [3 - (ベンゾ [b] チオフェン - 5 - イルメチル) - 4 - オキソ (3 - ヒドロキ
 ナゾリン - 6 - イル)] (フェニルメトキシ) カルボキサミド ;
 N - { 3 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒド
 ロキナゾリン - 6 - イル) } (フェニルメトキシ) カルボキサミド ;
 (N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ - 3 - ヒドロキナゾ
 リン - 6 - イル } カルバモイル) メチルアセテート ;
 N - { 3 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン -
 7 - イル) } (フェニルメトキシ) カルボキサミド ;
 N - { 3 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン -
 7 - イル) } - 2 - (3 - ピリジルオキシ) アセトアミド ;
 N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾ
 リン - 7 - イル) } - 2 - (2 - メトキシフェノキシ) アセトアミド ;
 N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾ
 リン - 7 - イル) } - 2 - (3 - ピリジルオキシ) アセトアミド ;
 N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾ
 リン - 7 - イル) } (フェニルメトキシ) カルボキサミド ;
 N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾ
 リン - 7 - イル) } - 2 - フェノキシアセトアミド ;
 N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾ
 リン - 6 - イル) } - 2 - (4 - ピリジルチオ) アセトアミド ;
 N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾ
 リン - 6 - イル) } - 2 - ピリミジン - 2 - イルチオアセトアミド ;

10

20

30

40

50

N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } - 2 - (4 - クロロフェニルチオ) アセトアミド ;

N - { 3 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } [5 - (イミダゾリルメチル) (2 - フリル)] カルボキサミド ;

N - { 3 - [(3 - クロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 7 - イル) } (フェニルメトキシ) カルボキサミド ;

N - { 3 - [(3 - クロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 7 - イル) } (3 - ピリジルメトキシ) カルボキサミド ;

N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } - 2 - (フェニルメチルチオ) アセトアミド ;

N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 7 - イル) } [(2 - メトキシフェニル) メトキシ] カルボキサミド ;

N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;

N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } (2 - フリルメトキシ) カルボキサミド ;

(N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ - 3 - ヒドロキナゾリン - 7 - イル } カルバモイル) メチルアセテート ;

(N - { 3 - [(3 - クロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ - 3 - ヒドロキナゾリン - 7 - イル } カルバモイル) メチルアセテート ;

N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 7 - イル) } (2 - メトキシエトキシ) カルボキサミド ;

N - { 3 - [(3 - クロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 7 - イル) } - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;

N - { 3 - [(3 - フルオロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 7 - イル) } (フェニルメトキシ) カルボキサミド ;

N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } (4 - クロロフェノキシ) カルボキサミド ;

N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } (2 - フェニルエトキシ) カルボキサミド ;

(N - { 3 - [(3 - フルオロフェニル) メチル] - 4 - オキソ - 3 - ヒドロキナゾリン - 7 - イル } カルバモイル) メチルアセテート ;

N - { 3 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 7 - イル) } (フェニルメトキシ) カルボキサミド ;

N - { 3 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 7 - イル) } (3 - ピリジルメトキシ) カルボキサミド ;

(N - { 3 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) メチル] - 4 - オキソ - 3 - ヒドロキナゾリン - 7 - イル } カルバモイル) メチルアセテート ;

N - { 3 - [(3 - フルオロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 7 - イル) } (3 - ピリジルメトキシ) カルボキサミド ;

N - { 3 - [(4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 7 - イル) } (3 - ピリジルメトキシ) カルボキサミド ;

(N - { 3 - [(4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) メチル] - 4 - オキソ - 3 - ヒドロキナゾリン - 7 - イル } カルバモイル) メチルアセテート ;

N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } (4 - ピリジルメトキシ) カルボキサミド ;

N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } [(3 - シアノフェニル) メトキシ] カルボキサミド ;

10

20

30

40

50

N - { 3 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 7 - イル) } - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;

N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 7 - イル) } - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;

N - { 3 - [(4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 7 - イル) } (フェニルメトキシ) カルボキサミド ;

N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } { 2 - [メチルベンジルアミノ] エトキシ } カルボキサミド ;

N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } (シクロプロピルメトキシ) カルボキサミド ;

(N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ - 3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル } カルバモイル) メチル 2 - (ジメチルアミノ) アセテート ;

N - { 3 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 7 - イル) } - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;

エチル 2 - (N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ - 3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル } カルバモイルオキシ) アセテート ;

N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } (2 - ピリジルメトキシ) カルボキサミド ;

(N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ - 3 - ヒドロキナゾリン - 7 - イル } カルバモイル) メチル 2 - (ジメチルアミノ) アセテート ;

エチル 2 - (N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ - 3 - ヒドロキナゾリン - 7 - イル } カルバモイルオキシ) アセテート ;

N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } [2 - (2 - メトキシエトキシ) エトキシ] カルボキサミド ;

N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } [(2 - メトキシエチル) アミノ] カルボキサミド ;

[N - (4 - オキソ - 3 - { [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル } - 3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) カルバモイル] メチルアセテート ;

2 - ヒドロキシ - N - (4 - オキソ - 3 - { [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル } (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル)) アセトアミド ;

[N - (4 - オキソ - 3 - { [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル } - 3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) カルバモイル] メチルアセテート ;

2 - ヒドロキシ - N - (4 - オキソ - 3 - { [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル } (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル)) アセトアミド ;

(N - { 3 - [(4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) メチル] - 4 - オキソ - 3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル } カルバモイル) メチルアセテート ;

N - { 3 - [(4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;

(N - { 3 - [(4 - メトキシフェニル) メチル] - 4 - オキソ - 3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル } カルバモイル) メチルアセテート ;

2 - ヒドロキシ - N - { 3 - [(4 - メトキシフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } アセトアミド ;

(N - { 3 - [(3 , 4 - ジフルオロフェニル) メチル] - 4 - オキソ - 3 - ヒドロキナゾリン - 7 - イル } カルバモイル) メチルアセテート ;

N - { 3 - [(3 , 4 - ジフルオロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 7 - イル) } - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;

2 - (3 - (3 , 4 - ジフルオロベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イルアミノ) - 2 - オキソエチルアセテート ;

N - (3 - (3 , 4 - ジフルオロベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;

10

20

30

40

50

2 - (3 - (4 - クロロベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イルアミノ) - 2 - オキソエチルアセテート ;

N - (3 - (4 - クロロベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;

N - (3 - (4 - クロロベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - フェノキシアセトアミド ;

2 - (3 - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イルアミノ) - 2 - オキソエチルアセテート ;

N - (3 - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;

ベンジル 3 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 2 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 7 - イルカルバメート ;

ベンジル 3 - (1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) エチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 7 - イルカルバメート ;

2 - (3 - (1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) エチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 7 - イルアミノ) - 2 - オキソエチルアセテート ;

N - (3 - (1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) エチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 7 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;

ベンジル 3 - (3 - メトキシベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イルカルバメート ;

2 - (3 - (3 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イルアミノ) - 2 - オキソエチルアセテート ;

ベンジル 3 - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イルカルバメート ;

2 - (3 - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イルアミノ) - 2 - オキソエチルアセテート ;

N - (3 - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;

N - (3 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) アセトアミド ;

2 - ヒドロキシ - N - (4 - オキソ - 3 - (3 - フェノキシフェニル) - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) アセトアミド ;

N - (3 - (3 , 4 - ジフルオロベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) アセトアミド ;

N - (4 - オキソ - 3 - (4 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) アセトアミド ;

ベンジル 3 - (3 , 4 - ジメチルベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イルカルバメート ;

2 - (3 - (3 , 4 - ジメチルベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イルアミノ) - 2 - オキソエチルアセテート ;

N - (3 - (3 , 4 - ジメチルベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;

N - (3 - (1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) エチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;

2 - オキソ - 2 - (4 - オキソ - 3 - (3 - フェニルプロピル) - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イルアミノ) エチルアセテート ;

2 - (3 - (1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) プロピル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イルアミノ) - 2 - オキソエチルアセテート ;

N - (3 - (1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) プロピル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;

10

20

30

40

50

N - (3 - ベンジル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;

2 - ヒドロキシ - N - (4 - オキソ - 3 - (3 - フェニルプロピル) - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) アセトアミド ;

2 - ヒドロキシ - N - (4 - オキソ - 3 - フェネチル - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) アセトアミド ;

2 - オキソ - 2 - (4 - オキソ - 3 - (2 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イルアミノ) エチルアセテート ;

N - (3 - (ピフェニル - 3 - イルメチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;

ベンジル 3 - (1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) プロピル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イルカルバメート ;

2 - ヒドロキシ - N - (3 - (ナフタレン - 2 - イルメチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) アセトアミド ;

ベンジル 3 - (ナフタレン - 2 - イルメチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イルカルバメート ;

2 - ヒドロキシ - N - (3 - (ナフタレン - 2 - イルメチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 7 - イル) アセトアミド ;

(R) - N - (3 - (1 - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;

(S) - N - (3 - (1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) エチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 7 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;

(R) - N - (3 - (1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) エチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 7 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;

N - (3 - (4 - クロロフェネチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;

N - (3 - (3 - クロロフェネチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;

N - (3 - (2 , 4 - ジクロロフェネチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;

ベンジル 4 - オキソ - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イルカルバメート ;

ベンジル 4 - オキソ - 3 - (3 - (2 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) プロピル) - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イルカルバメート ;

N - (3 - (2 - (2 , 5 - ジクロロフェノキシ) エチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;

N - (3 - (3 - (2 , 5 - ジクロロフェノキシ) プロピル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;

ベンジル 3 - (3 - (2 , 5 - ジクロロフェノキシ) プロピル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イルカルバメート ;

2 - ヒドロキシ - N - (4 - オキソ - 3 - (3 - (2 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) プロピル) - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) アセトアミド ;

ベンジル 3 - (3 - (2 - フルオロフェノキシ) プロピル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イルカルバメート ;

2 - (3 - (3 - (2 - フルオロフェノキシ) プロピル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イルアミノ) - 2 - オキソエチルアセテート ;

N - (3 - (3 - (2 - フルオロフェノキシ) プロピル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 7 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;

ベンジル 3 - (3 - (2 - シアノフェノキシ) プロピル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒ

10

20

30

40

50

ドロキナゾリン - 6 - イルカルバメート ;
 ベンジル 3 - (3 - (2 , 5 - ジクロロフェノキシ) プロピル) - 4 - オキソ - 3 , 4
 - ジヒドロキナゾリン - 7 - イルカルバメート ;
 N - (3 - (3 - (2 , 5 - ジクロロフェノキシ) プロピル) - 4 - オキソ - 3 , 4 -
 ジヒドロキナゾリン - 7 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 ベンジル 4 - オキソ - 3 - (3 - (0 - トリルオキシ) プロピル) - 3 , 4 - ジヒドロ
 キナゾリン - 6 - イルカルバメート ;
 2 - ヒドロキシ - N - (4 - オキソ - 3 - (3 - (0 - トリルオキシ) プロピル) - 3
 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) アセトアミド ;
 ベンジル 3 - (4 - (2 , 5 - ジクロロフェノキシ) ブチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 -
 ジヒドロキナゾリン - 6 - イルカルバメート ;
 N - (3 - (4 - (2 , 5 - ジクロロフェノキシ) ブチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジ
 ヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 N - (3 - (3 - (2 - クロロフェニル) プロピル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ
 キナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 ベンジル 3 - (2 - (2 - クロロフェノキシ) エチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒド
 ロキナゾリン - 6 - イルカルバメート ;
 N - (3 - (2 - (2 - クロロフェノキシ) エチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ
 キナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 ベンジル 3 - (3 - (2 - クロロフェノキシ) プロピル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒ
 ドロキナゾリン - 6 - イルカルバメート ;
 N - (3 - (3 - (2 - クロロフェノキシ) プロピル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ
 キナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 N - (3 - (3 - ((2 , 5 - ジクロロフェノキシ) メチル) ベンジル) - 4 - オキソ
 - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 ベンジル 3 - (3 - ((2 , 5 - ジクロロフェノキシ) メチル) ベンジル) - 4 - オキ
 ソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イルカルバメート ;
 N - (3 - (2 - (2 - クロロフェノキシ) エチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ
 キナゾリン - 7 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 N - (3 - (5 - (2 , 5 - ジクロロフェノキシ) ベンチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 -
 ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 N - (3 - (3 - (2 , 3 - ジクロロフェノキシ) プロピル) - 4 - オキソ - 3 , 4 -
 ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 N - (3 - (3 - (2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) プロピル)
 - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド
 ;
 2 , 5 - ジクロロ - N - (2 - (6 - (2 - ヒドロキシアセトアミド) - 4 - オキソキ
 ナゾリン - 3 (4 H) - イル) エチル) ベンズアミド ;
 2 - ヒドロキシ - N - (4 - オキソ - 3 - (3 - フェノキシプロピル) - 3 , 4 - ジヒ
 ドロキナゾリン - 6 - イル) アセトアミド ;
 N - (2 - (6 - (2 - ヒドロキシアセトアミド) - 4 - オキソキナゾリン - 3 (4 H
) - イル) エチル) - 2 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド ;
 N - (3 - (3 - (4 - クロロフェノキシ) プロピル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒド
 ロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 N - (3 - (2 - (2 , 5 - ジクロロフェニルスルホンアミド) エチル) - 4 - オキソ
 - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 N - (3 - (3 - (2 , 5 - ジクロロフェニルスルホンアミド) プロピル) - 4 - オキ
 ソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 2 - ヒドロキシ - N - (4 - オキソ - 3 - (3 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニ
 ルスルホンアミド) プロピル) - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) アセトアミド
 50

;

N - (3 - (2 - (4 - クロロフェノキシ) エチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;

N - (3 - (2 - (3 - クロロフェノキシ) エチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;

2 - ヒドロキシ - N - (3 - (2 - ヒドロキシ - 3 - (0 - トリルオキシ) プロピル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) アセトアミド ;

ベンジル 3 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イルカルバメート ;

N - (3 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 2 - フェノキシアセトアミド ;

2 - (3 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イルアミノ) - 2 - オキソエチルアセテート ;

N - (3 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;

N - (3 - (4 - クロロベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;

ベンジル 3 - (4 - クロロベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イルカルバメート ;

2 - アミノ - N - (3 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) アセトアミド ;

N - (3 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 3 - ヒドロキシプロパンアミド ;

(R) - N - (3 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 3 - フェニルプロパンアミド ;

(S) - N - (3 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 3 - フェニルプロパンアミド ;

(S) - N - (3 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 3 - ヒドロキシ - 3 - フェニルプロパンアミド ;

(R) - N - (3 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 3 - ヒドロキシ - 3 - フェニルプロパンアミド ;

(S) - N - (3 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルアセトアミド ;

N - (3 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) アセトアミド ;

(S) - N - (3 - (1 - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;

(E) - ベンジル 3 - (4 - (2 , 5 - ジクロロフェノキシ) ブタ - 2 - エニル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イルカルバメート ;

(S) - N - (3 - (1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) エチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 7 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;

(R) - N - (3 - (1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) エチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 7 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;

N - (3 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパンアミド ;

N - (3 - (3 - クロロベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;

2 - (3 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イルアミノ) - 2 - オキソ酢酸 ;

10

20

30

40

50

3 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - オキソ - 3
, 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - カルボキサミド ;
3 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - N - (2 - メトキシエチル) - 4 - オキソ - 3 ,
4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - カルボキサミド ;
3 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - N - (2 - メトキシエチル) - 4 - オキソ - 3 ,
4 - ジヒドロキナゾリン - 7 - カルボキサミド ;
3 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - オキソ - 3
, 4 - ジヒドロキナゾリン - 7 - カルボキサミド ;
N - ベンジル - 3 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキ
ナゾリン - 7 - カルボキサミド ;
3 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - N - (3 - ヒドロキシプロピル) - 4 - オキソ -
3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 7 - カルボキサミド ;
3 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 4 - オキソ - N - (2 - フェノキシエチル) - 3
, 4 - ジヒドロキナゾリン - 7 - カルボキサミド ;
3 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - N - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキ
ナゾリン - 7 - カルボキサミド ;
3 - (4 - クロロベンジル) - N - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン
- 7 - カルボキサミド ;
3 - (4 - クロロベンジル) - N - (4 - フルオロベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 -
ジヒドロキナゾリン - 7 - カルボキサミド ;
N , 3 - ビス (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリ
ン - 7 - カルボキサミド ;
3 - (4 - クロロベンジル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 -
ジヒドロキナゾリン - 7 - カルボキサミド ;
3 - (4 - クロロベンジル) - N - (2 - メトキシエチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジ
ヒドロキナゾリン - 7 - カルボキサミド ; および
3 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 7 -
カルボキサミド。

【発明を実施するための形態】

【0026】

発明の詳細な説明
定義および一般的パラメーター
本明細書において使用されている以下の語句は、それらが使用されている文脈が特に指
示しない限り、以下に記載する意味を一般に有するものとする。

【0027】

「アルキル」という用語は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12
、13、14、15、16、17、18、19または20個の炭素原子を有するモノラジ
カル分岐または非分岐飽和炭化水素鎖を意味する。この用語は、下記のような基によつて
例示される：メチル、エチル、n - プロピル、イソ - プロピル、n - ブチル、イソ - ブチ
ル、t - ブチル、n - ヘキシリル、n - デシリル、テトラデシリル等。

【0028】

「置換アルキル」という用語は、下記を意味する：
1) 前記のように定義されるアルキル基であつて、下記から成る群から選択される1、
2、3、4または5個の置換基、好ましくは1～3個の置換基を有するアルキル基：アル
ケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アシル、アシル
アミノ、アシルオキシ、アミノ、アミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アジ
ド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ケト、チオカルボニル、カルボキシ、カルボキシア
ルキル、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、ヘテロシクリルチオ、チオール、アルキル
チオ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、アミノスルホニル、アミノカルボニ
ルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシア

10

20

30

40

50

ミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、-SO-アルキル、-SO-アリール、-SO-ヘテロアリール、-SO₂-アルキル、-SO₂-アリール、および-SO₂-ヘテロアリール。定義によって特に限定されない限り、全ての置換基は、任意に、下記から選択される1、2または3個の置換基でさらに置換されてもよい：アルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、CF₃、アミノ、置換アミノ、シアノ、および-S(O)_nR[ここで、Rは、アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、nは、0、1または2である]；あるいは

2) 前記のように定義されるアルキル基であって、下記から独立に選択される1～10個の原子によって分断されているアルキル基：酸素、硫黄およびNR_a-[ここで、R_aは、水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルから選択される]。全ての置換基は、任意に、下記によってさらに置換されてもよい：アルキル、アルコキシ、ハロゲン、CF₃、アミノ、置換アミノ、シアノまたは-S(O)_nR[ここで、Rは、アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、nは、0、1または2である]；あるいは

3) 前記のように定義されるアルキル基であって、前記のように定義される1、2、3、4または5個の置換基を有し、かつ、前記のように定義される1～10個の原子によって分断されているアルキル基。

【0029】

「低級アルキル」という用語は、1、2、3、4、5または6個の炭素原子を有するモノラジカル分岐または非分岐飽和炭化水素鎖を意味する。この用語は、下記のような基によって例示される：メチル、エチル、n-プロピル、イソ-プロピル、n-ブチル、イソ-ブチル、t-ブチル、n-ヘキシリ等。

【0030】

「置換低級アルキル」という用語は、下記を意味する：前記のように定義される低級アルキルであって、1～5個の置換基（この置換基は、置換アルキルに関して定義した通りである）、好ましくは1、2または3個の置換基を有する低級アルキル；あるいは、前記のように定義される低級アルキル基であって、置換アルキルに関して定義したように、1、2、3、4または5個の原子（この原子は、置換アルキルに関して定義した通りである）によって分断されている低級アルキル基；あるいは、前記のように定義される低級アルキル基であって、前記のように定義される1、2、3、4または5個の置換基を有し、かつ、前記のように定義される1、2、3、4または5個の原子によって分断されている低級アルキル基。

【0031】

「アルキレン」という用語は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19または20個の炭素原子、好ましくは1～10個の炭素原子、より好ましくは1、2、3、4、5または6個の炭素原子を有する分岐または非分岐飽和炭化水素鎖のジラジカルを意味する。この用語は、下記のような基によって例示される：メチレン(-CH₂-)、エチレン(-CH₂CH₂-)、プロピレン異性体（例えば、-CH₂CH₂CH₂-および-CH(CH₃)CH₂-）等。

【0032】

「低級アルキレン」という用語は、好ましくは1、2、3、4、5または6個の炭素原子を有する、分岐または非分岐飽和炭化水素鎖のジラジカルを意味する。

【0033】

「低級アルキレン」という用語は、好ましくは1、2、3、4、5または6個の炭素原子を有する、分岐または非分岐飽和炭化水素鎖のジラジカルを意味する。

【0034】

「置換アルキレン」という用語は、下記を意味する：

1) 前記のように定義されるアルキレン基であって、下記から成る群から選択される1、2、3、4または5個の置換基を有するアルキレン基：アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシル

10

20

30

40

50

オキシ、アミノ、アミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ケト、チオカルボニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、ヘテロシクリルチオ、チオール、アルキルチオ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、アミノスルホニル、アミノカルボニルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、-SO-アルキル、-SO-アリール、-SO-ヘテロアリール、-SO₂-アルキル、SO₂-アリール、および-SO₂-ヘテロアリール。定義によって特に限定されない限り、全ての置換基は、任意に、下記から選択される1、2または3個の置換基でさらに置換されてもよい：アルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、CF₃、アミノ、置換アミノ、シアノ、および-S(O)_nR[ここで、Rは、アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、nは、0、1または2である]；あるいは

2) 前記のように定義されるアルキレン基であって、下記によって分断されているアルキレン基：酸素、硫黄およびNR_a-[ここで、R_aは、水素、任意に置換されたアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルから選択される]から独立に選択される1～20個の原子、またはカルボニル基、カルボキシエステル基、カルボキシアミド基およびスルホニル基から選択される基；あるいは
3) 前記のように定義されるアルキレン基であって、前記のように定義される1、2、3、4または5個の置換基を有し、かつ、前記のように定義される1～20個の原子によつて分断されているアルキレン基。置換アルキレンの例は、クロロメチレン(-CH(C₁)-)、アミノエチレン(-CH(NH₂)CH₂-)、メチルアミノエチレン(-CH(NHMe)CH₂-)、2-カルボキシプロピレン異性体(-CH₂CH(CO₂H)CH₂-)、エトキシエチル(-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-)、エチルメチルアミノエチル(-CH₂CH₂N(CH₃)CH₂CH₂-)、1-エトキシ-2-(2-エトキシ-エトキシ)エタン(-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-OCH₂CH₂-OC_H₂CH₂-)等である。

【0035】

「アラルキル」という用語は、アルキレン基に共有結合したアリール基を意味し、アリールおよびアルキレンは本明細書において定義されている通りである。「任意に置換されたアラルキル」は、任意に置換されたアルキレン基に共有結合した任意に置換されたアリール基を意味する。そのようなアラルキル基は、ベンジル、フェニルエチル、3-(4-メトキシフェニル)プロピル等によって例示される。

【0036】

「アルコキシ」という用語は、基R-O-を意味し、ここで、Rは、任意に置換されたアルキルもしくは任意に置換されたシクロアルキルであるか、またはRは、基-Y-Zであり、ここで、Yは、任意に置換されたアルキレンであり、Zは任意に置換されたアルケニル、任意に置換されたアルキニルであるか；もしくは任意に置換されたシクロアルケニルであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルおよびシクロアルケニルは、本明細に定義されている通りである。好ましいアルコキシ基は、任意に置換されたアルキル-O-であり、例えば、メトキシ、エトキシ、n-ブロポキシ、イソ-ブロポキシ、n-ブトキシ、t-ブトキシ、s-ブトキシ、n-ペントキシ、n-ヘキソキシ、1,2-ジメチルブトキシ、トリフルオロメトキシ等を包含する。

【0037】

「アルキルチオ」という用語は、基R-S-を意味し、ここで、Rはアルコキシに関して定義した通りである。

【0038】

「アルケニル」という用語は、好ましくは2～20個の炭素原子、より好ましくは2～10個の炭素原子、さらに好ましくは2～6個の炭素原子を有し、1～6個、好ましくは1個の二重結合(ビニル)を有する分岐または非分岐不飽和炭化水素基のモノラジカルを意味する。好ましいアルケニル基は、エテニルまたはビニル(-CH=CH₂)、1-ブ

10

20

30

40

50

ロピレンまたはアリル (- C H ₂ C H = C H ₂) 、イソプロピレン (- C (C H ₃) = C H ₂) 、ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプテン等を包含する。アルケニルが窒素に結合している場合、二重結合は窒素に対して 位であり得ない。

【 0 0 3 9 】

「低級アルケニル」という用語は、前記のように定義されるアルケニルであって、2 ~ 6 個の炭素原子を有するアルケニルを意味する。

【 0 0 4 0 】

「置換アルケニル」という用語は、前記のように定義されるアルケニル基であって、下記から成る群から選択される 1 、 2 、 3 、 4 または 5 個の置換基、好ましくは 1 、 2 または 3 個の置換基を有するアルケニル基を意味する：アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、アミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ケト、チオカルボニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、ヘテロシクリルチオ、チオール、アルキルチオ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、アミノスルホニル、アミノカルボニルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、- S O - アルキル、- S O - アリール、- S O - ヘテロアリール、- S O ₂ - アルキル、S O ₂ - アリール、および - S O ₂ - ヘテロアリール。定義によって特に限定されない限り、全ての置換基は、任意に、下記から選択される 1 、 2 または 3 個の置換基でさらに置換されてもよい：アルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、C F ₃ 、アミノ、置換アミノ、シアノ、および - S (O) _n R [ここで、R は、アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、n は、0 、 1 または 2 である] 。

10

20

30

40

【 0 0 4 1 】

「アルキニル」という用語は、好ましくは 2 ~ 20 個の炭素原子、より好ましくは 2 ~ 10 個の炭素原子、さらに好ましくは 2 ~ 6 個の炭素原子を有し、少なくとも 1 個、好ましくは 1 ~ 6 個のアセチレン（三重結合）不飽和部位を有する不飽和炭化水素のモノラジカルを意味する。好ましいアルキニル基は、エチニル (- C C H) 、プロパルギル（またはプロパ - 1 - イン - 3 - イル、- C H ₂ C C H) 等を包含する。アルキニルが窒素に結合している場合、三重結合は窒素に対して 位であり得ない。

【 0 0 4 2 】

「置換アルキニル」という用語は、前記のように定義されるアルキニル基であって、下記から成る群から選択される 1 、 2 、 3 、 4 または 5 個の置換基、好ましくは 1 、 2 または 3 個の置換基を有するアルキニル基を意味する：アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、アミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ケト、チオカルボニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、ヘテロシクリルチオ、チオール、アルキルチオ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、アミノスルホニル、アミノカルボニルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、- S O - アルキル、- S O - アリール、- S O - ヘテロアリール、- S O ₂ - アルキル、S O ₂ - アリール、および - S O ₂ - ヘテロアリール。定義によって特に限定されない限り、全ての置換基は、任意に、下記から選択される 1 、 2 または 3 個の置換基でさらに置換されてもよい：アルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、C F ₃ 、アミノ、置換アミノ、シアノ、および - S (O) _n R [ここで、R は、アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、n は、0 、 1 または 2 である] 。

【 0 0 4 3 】

「アミノカルボニル」という用語は、基 - C (O) N R R を意味し、ここで、各 R は、独立に、水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルであるか、または

50

両方の R 基が繋げられ、複素環基（例えば、モルホリノ）を形成する。定義によって特に限定されない限り、全ての置換基は、任意に、下記から選択される 1 ~ 3 個の置換基でさらに置換されてもよい：アルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、CF₃、アミノ、置換アミノ、シアノ、および-S(O)_nR [ここで、R は、アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、n は、0、1 または 2 である]。

【0044】

「アシルアミノ」という用語は、基 - N R C (O) R を意味し、ここで、各 R は、独立に、水素、アルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルである。定義によって特に限定されない限り、全ての置換基は、任意に、下記から選択される 1 ~ 3 個の置換基でさらに置換されてもよい：アルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、CF₃、アミノ、置換アミノ、シアノ、および-S(O)_nR [ここで、R は、アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、n は、0、1 または 2 である]。

10

【0045】

「アシルオキシ」という用語は、基 - O (O) C - アルキル、- O (O) C - シクロアルキル、- O (O) C - アリール、- O (O) C - ヘテロアリールおよび - O (O) C - ヘテロシクリルを意味する。定義によって特に限定されない限り、全ての置換基は、任意に、下記によってさらに置換されてもよい：アルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、CF₃、アミノ、置換アミノ、シアノ、および-S(O)_nR [ここで、R は、アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、n は、0、1 または 2 である]。

20

【0046】

「アリール」という用語は、単環（例えば、フェニル）または多環（例えば、ビフェニル）、または多重縮合（multiple condensed/fused）環（例えば、ナフチルまたはアントリル）を有し、6 ~ 20 個の炭素原子を有する芳香族炭素環式基を意味する。好ましいアリールは、フェニル、ナフチル等を包含する。

【0047】

「アリーレン」という用語は、前記のように定義されるアリール基のジラジカルを意味する。この用語は、1,4-フェニレン、1,3-フェニレン、1,2-フェニレン、1,4'-ビフェニレン等のような基によって例示される。

30

【0048】

アリールまたはアリーレン置換基の定義によって特に限定されない限り、そのようなアリールまたはアリーレン基は、下記から成る群から選択される 1 ~ 5 個の置換基、好ましくは 1 ~ 3 個の置換基で任意に置換することができる：アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、アミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ケト、チオカルボニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、ヘテロシクリルチオ、チオール、アルキルチオ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、アミノスルホニル、アミノカルボニルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、-SO-アルキル、-SO-アリール、-SO-ヘテロアリール、-SO₂-アルキル、SO₂-アリール、および-SO₂-ヘテロアリール。定義によって特に限定されない限り、全ての置換基は、任意に、下記から選択される 1 ~ 3 個の置換基でさらに置換されてもよい：アルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、CF₃、アミノ、置換アミノ、シアノ、および-S(O)_nR [ここで、R は、アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、n は、0、1 または 2 である]。

40

【0049】

「アリールオキシ」という用語は、基アリール-O-を意味し、ここで、アリール基は

50

、前記に定義した通りであり、任意に置換されたアリール基（これも前記に定義した通りである）を包含する。「アリールチオ」という用語は、基R-S-を意味し、ここで、Rはアリールに関して定義した通りである。

【0050】

「アミノ」という用語は、基-NH₂を意味する。

【0051】

「置換アミノ」という用語は、基-NRRを意味し、ここで、各Rは、水素、アルキル、シクロアルキル、カルボキシアルキル（例えば、ベンジルオキシカルボニル）、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルから成る群から独立に選択される（但し、両方のR基が共に水素であることはない）か、または基-Y-Zであり、ここで、Yは、任意に置換されたアルキレンであり、Zは、アルケニル、シクロアルケニルまたはアルキニルである。定義によって特に限定されない限り、全ての置換基は、任意に、下記から選択される1～3個の置換基でさらに置換されてもよい：アルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、CF₃、アミノ、置換アミノ、シアノ、および-S(O)_nR[ここで、Rは、アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、nは、0、1または2である]。

10

【0052】

「カルボキシアルキル」という用語は、基-C(O)O-アルキルまたは基-C(O)O-シクロアルキルを意味し、ここで、アルキルおよびシクロアルキルは本明細書に定義されている通りであり、任意に、下記によってさらに置換されてもよい：アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロゲン、CF₃、アミノ、置換アミノ、シアノ、または-S(O)_nR[ここで、Rは、アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、nは、0、1または2である]。

20

【0053】

「シクロアルキル」という用語は、単環式環または多重縮合環を有し、3～20個の炭素原子を有する炭素環式基を意味する。そのようなシクロアルキル基は、例えば、単環構造（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロオクチル等）、または多環構造（例えば、アダマンタニル、ビシクロ[2.2.1]ヘプタン、1,3,3-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル、(2,3,3-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル)）、またはアリール基が縮合している炭素環式基（例えばインダン等）を包含する。

30

【0054】

「置換シクロアルキル」という用語は、下記から成る群から選択される1、2、3、4または5個の置換基、好ましくは1、2または3個の置換基を有するシクロアルキル基を意味する：アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、アミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ケト、チオカルボニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、ヘテロシクリルチオ、チオール、アルキルチオ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、アミノスルホニル、アミノカルボニルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、-SO-アルキル、-SO-アリール、-SO-ヘテロアリール、-SO₂-アルキル、SO₂-アリール、および-SO₂-ヘテロアリール。定義によって特に限定されない限り、全ての置換基は、任意に、下記から選択される1、2または3個の置換基でさらに置換されてもよい：アルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、CF₃、アミノ、置換アミノ、シアノ、および-S(O)_nR[ここで、Rは、アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、nは、0、1または2である]。

40

【0055】

「ハロゲン」または「ハロ」という用語は、フルオロ、プロモ、クロロおよびヨードを意味する。

50

【0056】

「アシル」という用語は、基 - C (O) R を意味し、ここで、R は、水素、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリール、および任意に置換されたヘテロアリールである。

【0057】

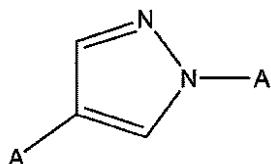
「ヘテロアリール」という用語は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14 または 15 個の炭素原子と、1、2、3 または 4 個のヘテロ原子（このヘテロ原子は酸素、窒素および硫黄から選択される）とを少なくとも 1 個の環内に有する芳香環式基（即ち、完全不飽和）から誘導される基を意味する。そのようなヘテロアリール基は、単環（例えば、ピリジルもしくはフリル）、または多重縮合環（例えば、インドリジニル、ベンゾチアゾリル、もしくはベンゾチエニル）を有し得る。ヘテロアリールの例は、下記を包含するが、それらに限定されない：[1, 2, 4] オキサジアゾール、[1, 3, 4] オキサジアゾール、[1, 2, 4] チアジアゾール、[1, 3, 4] チアジアゾール、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドリジン、イソインドール、インドール、インダゾール、プリン、キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチルピリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ブテリジン、カルバゾール、カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナントロリン、イソチアゾール、フェナジン、イソオキサゾール、フェノキサジン、フェノチアジン、イミダゾリジン、イミダゾリン等、ならびに、窒素含有ヘテロアリール化合物の N - オキシドおよび N - アルコキシ誘導体（例えば、ピリジン - N - オキシド誘導体）。

【0058】

「ヘテロアリーレン」という用語は、前記のように定義されるヘテロアリール基のジラジカルを意味する。この用語は、下記のような基によって例示される：2, 5 - イミダゾレン、3, 5 - [1, 2, 4] オキサジアゾレン、2, 4 - オキサゾレン、1, 4 - ピラゾレン等。例えば、1, 4 - ピラゾレンは、

【0059】

【化4】



であり、式中、A は結合点を表わす。

【0060】

ヘテロアリールまたはヘテロアリーレン置換基の定義によって特に限定されない限り、そのようなヘテロアリール基またはヘテロアリーレン基は、下記から成る群から選択される 1 ~ 5 個の置換基、好ましくは 1 ~ 3 個の置換基で任意に置換することができる：アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、アミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ケト、チオカルボニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、ヘテロシクリルチオ、チオール、アルキルチオ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、アミノスルホニル、アミノカルボニルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、-SO - アルキル、-SO - アリール、-SO - ヘテロアリール、-SO₂ - アルキル、SO₂ - アリール、および -SO₂ - ヘテロアリール。定義によって特に限定されない限り、全ての置換基は、任意に、下記から選択される 1 ~ 3 個の置換基でさらに置換されてもよい：アルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、CF₃、アミノ、置換アミノ、シアノ、および -S(O)_nR [ここで、R は、アルキル、アリールまたは

10

20

30

40

50

ヘテロアリールであり、nは、0、1または2である】。

【0061】

「ヘテロアラルキル」という用語は、アルキレン基に共有結合したヘテロアリール基を意味し、ここで、ヘテロアリールおよびアルキレンは本明細書に定義されている通りである。「任意に置換されたヘテロアラルキル」は、任意に置換されたアルキレン基に共有結合した任意に置換されたヘテロアリール基を意味する。そのようなヘテロアラルキル基は、3-ピリジルメチル、キノリン-8-イルエチル、4-メトキシチアゾル-2-イルプロピル等によって例示される。

【0062】

「ヘテロアリールオキシ」という用語は、基ヘテロアリール-O-を意味する。

10

【0063】

「ヘテロシクリル」という用語は、単環または多重縮合環を有する飽和または部分不飽和モノラジカル基であって、1~40個の炭素原子と、1~10個のヘテロ原子（このヘテロ原子は、窒素、硫黄、燐および/または酸素から選択される）、好ましくは1、2、3または4個のヘテロ原子とを環内に有するモノラジカル基を意味する。複素環式基は、単環または多重縮合環を有することができ、テトラヒドロフラニル、モルホリノ、ピペリジニル、ピペラジノ、ジヒドロピリジノ等を包含する。

【0064】

複素環式置換基の定義によって特に限定されない限り、そのような複素環式基は、下記から成る群から選択される1、2、3、4または5個の置換基、好ましくは1、2または3個の置換基で任意に置換することができる：アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、アミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ケト、チオカルボニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、ヘテロシクリルチオ、チオール、アルキルチオ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、アミノスルホニル、アミノカルボニルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、-SO-アルキル、-SO-アリール、-SO-ヘテロアリール、-SO₂-アルキル、SO₂-アリール、および-SO₂-ヘテロアリール。定義によって特に限定されない限り、全ての置換基は、任意に、下記から選択される1~3個の置換基でさらに置換されてもよい：アルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、CF₃、アミノ、置換アミノ、シアノ、および-S(O)_nR[ここで、Rは、アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、nは、0、1または2である]。

20

30

30

【0065】

「チオール」という用語は、基-SHを意味する。

【0066】

「置換アルキルチオ」という用語は、基-S-置換アルキルを意味する。

【0067】

「ヘテロアリールチオール」という用語は、基-S-ヘテロアリールを意味し、ここで、ヘテロアリール基は、前記に定義した通りであり、任意に置換されたヘテロアリール基（これも前記に定義した通りである）を包含する。

40

【0068】

「スルホキシド」という用語は、基-S(O)Rを意味し、ここで、Rは、アルキル、アリールまたはヘテロアリールである。「置換スルホキシド」は、基-S(O)Rを意味し、ここで、Rは、本明細書において定義されている置換アルキル、置換アリールまたは置換ヘテロアリールである。

【0069】

「スルホン」という用語は、基-S(O)₂Rを意味し、ここで、Rは、アルキル、アリールまたはヘテロアリールである。「置換スルホン」は、基-S(O)₂Rを意味し、

50

ここで、Rは、本明細書において定義されている置換アルキル、置換アリールまたは置換ヘテロアリールである。

【0070】

「ケト」という用語は、基-C(=O)-を意味する。

【0071】

「チオカルボニル」という用語は、基-C(=S)-を意味する。

【0072】

「カルボキシ」という用語は、基-C(=O)-OHを意味する。

【0073】

「任意の」または「任意に」は、それに続いて記載されている事象または状況が発生してもしなくてもよいこと、ならびに、その記載が、該事象または状況が発生する場合および発生しない場合を包含することを意味する。

【0074】

「式Iの化合物」という用語は、開示されている本発明の化合物、ならびにそのような化合物の医薬的に許容される塩、医薬的に許容されるエステル、プロドラッグ、水和物および多形体を包含するものとする。さらに、本発明の化合物は、1個またはそれ以上の不斉中心を有する場合があり、ラセミ混合物または個々の鏡像異性体またはジアステレオ異性体として製造され得る。ある特定の式Iの化合物に存在する立体異性体の数は、存在する不斉中心の数に依存する(nが不斉中心の数である場合、 2^n 個の立体異性体が存在する可能性がある。)。個々の立体異性体は、合成のある適切な段階において中間体のラセミ混合物または非ラセミ混合物を分離することによってか、あるいは、従来手段により式Iの化合物を分離することによって得ることができる。個々の立体異性体(個々の鏡像異性体およびジアステレオ異性体を包含する)、ならびに立体異性体のラセミ混合物および非ラセミ混合物は、本発明の範囲に含まれ、それらは全て、特に指定されない限り、本明細書の構造によって示されるものとする。

【0075】

「異性体」は、同じ分子式を有する異なる化合物である。

【0076】

「立体異性体」は、空間における原子の配置の仕方だけが異なる異性体である。

【0077】

「鏡像異性体」は、相互に重ね合わすことができない鏡像である一対の立体異性体である。一対の鏡像異性体の1:1混合物は、「ラセミ」混合物である。「(±)」という用語は、適切な場合に、ラセミ混合物を示すために使用される。

【0078】

「ジアステレオ異性体」は、少なくとも2個の不斉原子を有するが、相互に鏡像でない、立体異性体である。

【0079】

絶対立体化学は、Cahn-Ingold-Prelog R-Sシステムに従って特定される。化合物が純粋鏡像異性体である場合、各キラル炭素における立体化学をRまたはSのいずれかによって特定し得る。絶対配置が不明な分離化合物は、それらがナトリウムD線の波長において偏光面を旋回させる方向(右旋性または左旋性)に依存して、(+)または(-)で表わされる。

【0080】

「非経口投与」は、患者への注射による治療薬の全身送達である。

【0081】

「治療有効量」という用語は、下記に定義されるような治療を必要とする哺乳動物に投与した場合に、当該治療をもたらすのに充分な式Iの化合物の量を意味する。治療有効量は、使用される治療薬の特定の活性、ならびに患者の年齢、身体状態、他の疾患状態の存在および栄養状態に依存して変化する。さらに、患者が受けている可能性がある他の薬物治療が、投与される治療薬の治療有効量の決定に影響を与える。

10

20

30

40

50

【0082】

「治療」または「治療する」という用語は、哺乳動物における疾患のなんらかの処置を意味し、それは下記を包含する：

- (i) 疾患を予防する、即ち、疾患の臨床症状が発現しないようにする；
- (ii) 疾患を抑制する、即ち、臨床症状の進行を阻止する；および／または
- (iii) 疾患を緩和する、即ち、臨床症状を後退させる。

【0083】

多くの場合、本発明の化合物は、アミノ基および／もしくはカルボキシル基またはそれらに類似した基の存在によって、酸性および／または塩基性塩を形成することができる。

「医薬的に許容される塩」という用語は、式Iの化合物の生物学的有効性および特性を維持し、生物学的にもそれ以外でも望ましくないものでない塩を意味する。医薬的に許容される塩基付加塩は、無機塩基および有機塩基から製造できる。無機塩基から得られる塩は、単に例としては、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩、アンモニウム塩、カルシウム塩およびマグネシウム塩が挙げられる。有機塩基から得られる塩としては、下記のような第一級アミン、第二級アミンおよび第三級アミンの塩が挙げられるが、それらに限定されない：アルキルアミン、ジアルキルアミン、トリアルキルアミン、置換アルキルアミン、ジ（置換アルキル）アミン、トリ（置換アルキル）アミン、アルケニルアミン、ジアルケニルアミン、トリアルケニルアミン、置換アルケニルアミン、ジ（置換アルケニル）アミン、トリ（置換アルケニル）アミン、シクロアルキルアミン、ジ（シクロアルキル）アミン、トリ（シクロアルキル）アミン、置換シクロアルキルアミン、二置換シクロアルキルアミン、三置換シクロアルキルアミン、シクロアルケニルアミン、ジ（シクロアルケニル）アミン、トリ（シクロアルケニル）アミン、置換シクロアルケニルアミン、二置換シクロアルケニルアミン、三置換シクロアルケニルアミン、アリールアミン、ジアリールアミン、トリアリールアミン、ヘテロアリールアミン、ジヘテロアリールアミン、トリヘテロアリールアミン、（複素環）アミン、ジ（複素環）アミン、トリ（複素環）アミン、混合ジアミンおよび混合トリアミン（これらにおいて、アミン上の置換基のうちの少なくとも2個は異なり、そして、下記から成る群から選択される：アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、複素環等）。2個または3個の置換基が、アミノ窒素と共に、複素環基またはヘテロアリール基を形成するアミンも包含する。

【0084】

好適なアミンの具体的な例は、単に例として、下記を包含する：イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリ（イソ-プロピル）アミン、トリ（n-プロピル）アミン、エタノールアミン、2-ジメチルアミノエタノール、トロメタミン、リシン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、グルコサミン、N-アルキルグルカミン、テオブロミン、プリン、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、N-エチルピペリジン等。

【0085】

医薬的に許容される酸付加塩は、無機酸および有機酸から製造し得る。無機酸から得られる塩は、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、磷酸塩等を包含する。有機酸から得られる塩は、酢酸塩、プロピオン酸塩、グリコール酸塩、ピルビン酸塩、蔥酸塩、リンゴ酸塩、マロン酸塩、琥珀酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、珪皮酸塩、マンデル酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、サリチル酸塩等を包含する。

【0086】

本明細書において使用される「医薬的に許容される担体」は、あらゆる溶媒、分散媒、被覆剤、抗細菌剤および抗真菌剤、等張剤および吸収遅延剤等を包含する。医薬活性物質用のそのような媒体および薬剤の使用は、当該分野において周知である。任意の従来媒体または薬剤が、活性成分と不適合である場合を除いて、治療組成物におけるその使用が企

10

20

30

40

50

図される。補足的活性成分も、組成物に組み込むことができる。

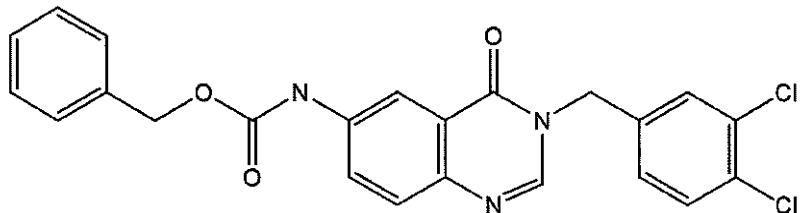
【0087】

命名法

本発明化合物の名称は、ChemDraw Ultra v.10.0 (CambridgeSoft, Cambridge, MA)を使用して付与される。いくつかの化合物またはラジカル(基)は、慣用名または体系名もしくは非体系名で命名され得る。本発明化合物の命名および番号付けは、代表的な式Iの化合物[式中、R¹はベンジルであり、R²およびR³はクロロであり、R⁴およびR⁵は水素であり、Yはメチレンであり、Xは酸素である] :

【0088】

【化5】



を用いて例示され、該化合物は、N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } (フェニルメトキシ) カルボキサミドである。

【0089】

医薬組成物

SCD阻害剤として選択された場合、式Iの化合物は、通例、医薬組成物の形態で投与される。従って、本発明は、下記を含有する医薬組成物を提供する：活性成分としての、1つまたはそれ以上の式Iの化合物、または医薬的に許容されるその塩もしくはエステル、ならびに、1つまたはそれ以上の医薬的に許容される賦形剤、担体(不活性固体希釈剤および充填剤を包含する)、希釈剤(滅菌水溶液および種々の有機溶媒を包含する)、可溶化剤、および補助剤。式Iの化合物は、単独で、または他の治療薬と組み合わせて、投与され得る。そのような組成物は、医薬分野において周知の方法で製造される(例えば、下記文献を参照：Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Philadelphia, PA第17版(1985)、および「Modern Pharmaceutics」、Marcel Dekker, Inc.第3版(G. S. Bunker & C. T. Rhodes編集)。

【0090】

合成反応パラメーター

「溶媒」、「不活性有機溶媒」または「不活性溶媒」という用語は、それに関連して記載されている反応の条件下において不活性な溶媒を意味する[例えば、ベンゼン、トルエン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン(「THF」)、ジメチルホルムアミド(「DMF」)、クロロホルム、塩化メチレン(ジクロロメタン)、ジエチルエーテル、メタノール、ピリジン等が挙げられる]。特に指定されなければ、本発明の反応に使用される溶媒は不活性有機溶媒であり、反応は不活性ガス、好ましくは窒素下にて行なわれる。

【0091】

「q.s.」という用語は、所定の機能を果たすのに充分な量、例えば、溶液を所望量(即ち、100%)にするのに充分な量を添加することを意味する。

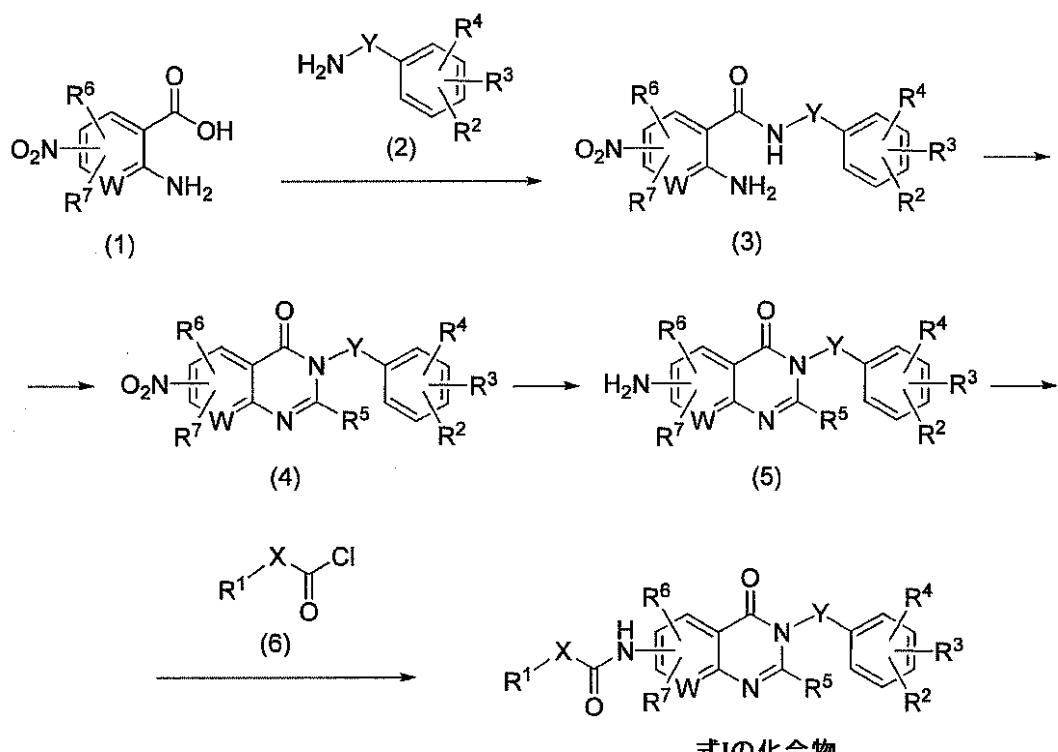
【0092】

式Iの化合物の合成

Qが-C(O)-NH-である式Iの化合物を製造する1つの方法が、反応スキームIに示されている：

【0093】

【化6】

反応式I

段階1-1：式(3)の製造

式(3)の化合物は、式(2)の市販の化合物上のアミノ基と、式(1)の市販のニトロ置換2-アミノ安息香酸またはニコチン酸化合物上の酸部分との間に、ペプチド結合を形成することによって製造される。その反応は、室温で行なわれ、典型的には、極性溶媒（例えばジクロロメタン）中で、ペプチドカップリング剤（例えば1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド（EDC）および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（HOBT））の存在下で行なわれ、2～5時間を要し得る。反応が実質的に終了した際に、式(3)の生成物を、従来手段（例えば、 NaHCO_3 および NH_4Cl を使用する有機相分離、次に、減圧下での溶媒除去および高真空下での乾燥）によって分離する。

30

【0094】

段階1-2：式(4)の製造

式(4)の化合物は、トリメチルオルトホルメートまたはトリエチルオルトホルメートおよび(D)-10-樟脑スルフィン酸との縮合によって、キナゾリンまたはピリド[2,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン核を形成することによって製造される。内部反応温度を160～200に維持しながら、反応を20分間～1時間マイクロ波照射に供する。反応が終了したら、溶媒は真空除去され得、そして典型的には、精製せずに次の段階に使用される。

40

【0095】

段階1-3：式(5)の製造

次に、従来の還元手法によって、式(4)ニトロ化合物を、対応するアミン類似体である化合物(5)に還元する。好適な方法としては、p-ジオキサンへの溶解、および室温で12～24時間の $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ および Na_2CO_3 との反応が挙げられるが、これに限定されない。反応が実質的に終了した後に、生成物を、EtOAcでの希釈によって抽

50

出し、次に、飽和 NaHCO_3 溶液およびブラインで洗浄し得る。次に、合わせた有機相を、 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮して、式(5)の化合物を粗形態で得ることができ、これを、さらに精製せずに次の段階に使用することができる。

【0096】

あるいは、ヒドラジンおよびラネーニッケル触媒との反応によって、ニトロ基を還元することができる。この方法において、ヒドラジンが添加されているメタノール溶液にニトロ化合物を入れる。次に、反応混合物を約 50 ~ 80 に加熱し、ラネーニッケル触媒をゆっくり添加して、窒素ガスの均一かつ安定な発生を確実にする。反応が約 1 時間進み、その後すぐに、反応混合物を室温に冷まし、触媒を濾過によって除去し、濾過ケーキをメタノールで洗浄する。得られた溶液を、濃縮し、従来法、即ち、メタノール / ジクロロメタン勾配を用いるクロマトグラフィーを使用して精製し、所望のアミンが得られる。

10

【0097】

段階 1 - 4 : 式 I の化合物の製造

合成の最終段階は、化合物の $\text{R}^1 - \text{X C(O)}$ - 部分の付加を含む。これは、式(5)のアミノ化合物を、所望の $\text{R}^1 - \text{X C(O)}$ - 部分を有するクロロホルムート、塩化チオカルボニルまたは塩化アルカノイル誘導体、即ち、式(6)の化合物と反応させることによって達成される。式(5)の化合物を p -ジオキサンに溶解させ、 Na_2CO_3 の水溶液を添加する。次に、式(6)の化合物を添加し、反応物を室温で約 1 ~ 24 時間攪拌する。次に、混合物をジクロロメタンおよび追加の Na_2CO_3 溶液で希釈する。得られた複数の層を分離し、有機相を Na_2SO_4 で乾燥させる。真空乾燥して何らかの残留溶媒を除去することによって最終生成物を抽出し、次に、逆相クロマトグラフィーにかける。

20

【0098】

式 I の代替的製造

X が窒素である場合、式 I の化合物を製造する 1 つの方法は、式(5)のアミノ化合物と、所望の R^1 部分を有するイソシアネート誘導体、即ち、式(6')の化合物、 $\text{R}^1 - \text{N} = \text{C} = \text{O}$ とを反応させる方法である。前記のように、式(5)の化合物を p -ジオキサンに溶解させ、 Na_2CO_3 の水溶液を添加する。次に、式(6')の化合物を添加し、反応物を室温で約 1 ~ 24 時間攪拌する。次に、混合物をジクロロメタンおよび追加の Na_2CO_3 溶液で希釈する。得られた複数の層を分離し、有機相を Na_2SO_4 で乾燥させる。真空乾燥によって何らかの残留溶媒を除去することによって最終生成物を抽出し、分取 TLC (メタノールおよびジクロロメタン溶液で溶離する) によって精製する。

30

【0099】

R^1 がアセトキシ置換アルキルである式 I の化合物は、式(5)の化合物と、塩化メレン中にアセチルグリコール酸を含有する溶液とを反応させることによって合成できる。反応物を、約 50 ~ 80 で 1 ~ 4 時間攪拌する。次に、式 I の化合物を収集し、従来手法 (例えば、溶媒除去、次に、カラムクロマトグラフィー) によって精製することができる。

【0100】

代替的製造 - R^1 の二次改質

式 I の化合物を製造した後に、 R^1 部分に二次的改質を加え得ることが理解される。1 つのそのような例において、末端アセトキシ基を有する式 I の化合物を、極性溶媒 (例えばメタノール) 中で、塩基 (例えば LiOH) と反応させて、類似ヒドロキシ誘導体を得ることができる。

40

【0101】

有用性試験および投与

本発明は、SCD によって媒介される疾患の治療および / または予防のための、化合物、医薬組成物、ならびに該化合物および該医薬組成物の使用法に関する。該方法および該医薬組成物は、脂質異常症および脂質代謝障害に関連した疾患、特に高い血漿および組織脂質レベルに関連した疾患、例えば、心血管疾患、糖尿病、肥満症、メタボリックシンдро́м、脂肪肝疾患等の治療において使用するのに特に好適である。

50

【0102】

一般に、本発明の化合物は、脂質異常症および／または脂質代謝障害に関連した疾患（該疾患において、動物、特にヒトにおける脂質レベルは正常範囲外であり（即ち、異常脂質レベル、例えば、高い血漿または組織脂質レベル）；好ましくは、該脂質は脂肪酸、例えば、遊離もしくは複合脂肪酸、トリグリセリド、リン脂質、ワックスエステルもしくはコレステロール（例えばVLDLの場合、肝臓もしくは末梢組織トリグリセリドが高い）、またはこれらの任意組合せであり；該脂質関連状態または疾患は、SCD媒介疾患または状態、例えば、メタボリックシンドローム、糖尿病、非アルコール性脂肪肝疾患、肥満症、癌、脂性肌および関連疾患である）に関して、患者を治療する際に、または患者が発症するのを防ぐのに有用であることが見出されており、その治療および発症を防ぐ工程は、動物（例えば哺乳動物、特にヒト患者）に、治療有効量の本発明化合物、または本発明化合物を含む医薬組成物を投与する工程を包含し、該化合物はSCDの活性を阻害する。

10

【0103】

SCDの活性を阻害することにおける本発明化合物の一般的有用性は、下記実施例12におけるアッセイを使用して測定することができる。さらに、障害および疾患を治療することにおける該化合物の一般的有用性は、肥満症、糖尿病、メタボリックシンドロームまたは異常トリグリセリドもしくはコレステロールレベルの治療における化合物の効力を実証するための、あるいは耐糖性を向上させるための、工業規格動物モデルにおいて立証され得る。

20

【0104】

有用性

本発明の化合物は、SCDの阻害剤であり、ヒトおよび他の生物における疾患および障害（異常SCD生物活性の結果であるか、またはSCD生物活性の阻害によって寛解し得るあらゆるヒト疾患および障害を包含する）を治療するのに有用である。

【0105】

本明細書において定義されるSCD媒介疾患または状態は、下記の、または下記に関連した、疾患または状態を包含するが、それらに限定されない：心血管疾患、脂質異常症、冠状動脈疾患、アテローム性動脈硬化症、心疾患、脳血管疾患（脳卒中、虚血性脳卒中および一過性脳虚血発作（TIA）、末梢血管疾患および虚血性網膜症を包含するが、それらに限定されない）、癌および脂性肌。

30

【0106】

本明細書において使用される脂質異常症は、トリグリセリド（即ち、高トリグリセリド血症）、LDL、VLDLおよび／またはHDL、コレステロール、および総コレステロールの、血清レベルに関連した障害を包含するが、それらに限定されない。脂質異常症は、さらに、脂肪酸脱飽和指数（例えば、SCD生成物脂肪酸／SCD基質脂肪酸の比率）に関連した疾患も包含する。コレステロール障害、例えば、家族性複合型高脂血症および異常コレステロール逆輸送に関係した障害のような、ポリ不飽和脂肪酸（PUFA）に関連した疾患も含まれる。

【0107】

高トリグリセリド血症に関係したSCD媒介疾患または状態は、下記を包含するが、それらに限定されない：高リポタンパク血症、家族性組織球性細網症、リポタンパクリバーゼ欠乏症、アポリポタンパク欠乏症（例えば、ApoCII欠乏症、またはApoE欠乏症）等、または不明または非特定病因の高トリグリセリド血症。

40

【0108】

メタボリックシンドロームおよびシンドロームXも、「SCD媒介疾患」という用語の範囲に含まれ、下記のような、シンドロームを構成する種々の構成要素的状態（component condition）の全てを包含するが、それらに限定されない：脂質異常症、低HDL、肥満症、インスリン抵抗性、低耐糖能、高血圧症、微量アルブミン尿症（microalbuminuria）、高尿酸血症、および凝固能亢進、糖尿病、インスリン非依存性糖尿病、I型糖尿病、II型糖尿病、糖尿病合併症、体重障害（例えば、

50

過体重、カヘキシーおよび食欲不振、ならびにボディーマス指数) およびレブチン関連疾患。

【0109】

本明細書において使用される「メタボリックシンドローム」という用語は、下記の組合せを含む状態を記述するために使用される公認臨床用語である：I型糖尿病、耐糖能障害、インスリン抵抗性、高血圧症、肥満症、増加腹団、高トリグリセリド血症、低HDL、高尿酸血症、凝固能亢進および/または微量アルブミン尿症。

【0110】

S C D 媒介疾患または状態は、下記のような種々の肝臓状態も包含する：肝炎、肝臓脂肪症、肝臓線維症、肝硬変、非アルコール性肝炎、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、アルコール性肝炎、脂肪肝、急性脂肪肝、妊娠脂肪肝、薬物性肝炎、骨髄肝性プロトポルフィリン症、鉄過剰症、遺伝性ヘモクロマトーシス、肝癌、およびそれらに関連した状態。

10

【0111】

種々の皮膚および粘膜組織障害は、S C D 媒介疾患または状態の範囲に含まれ、下記を包含するが、それらに限定されない：湿疹、アクネ、乾癬、ケロイド瘢痕形成またはしくは阻止、および、粘膜からの産生物もしくは分泌物(例えば、モノ不飽和脂肪酸、ワックスエステル等)に関連した疾患。炎症、静脈洞炎、喘息、肺炎、骨関節炎、慢性関節リウマチ、囊胞性線維症および月経症候群も、S C D 媒介疾患または状態と考えることができ、癌、新形成、悪性腫瘍、転移、腫瘍(良性または悪性)、発癌、肝癌等、あるいはこれらに関連した疾患または状態も同様に考えることができる。S C D 媒介疾患または状態は、神経系疾患、精神障害、多発性硬化症、眼疾患および免疫異常症、あるいはこれらに関連した疾患または状態も包含する。S C D 媒介疾患または状態は、ウイルス性疾患または感染、またはこれらに関連した疾患または状態も包含する。

20

【0112】

S C D 媒介疾患または状態は、除脂肪体重または除脂肪筋肉量(lean muscle mass)の増加が所望される状況(例えば、筋肉増強によって能力を高めることが望ましい状態)も包含する。ミオパシーおよび脂質性ミオパシー、例えば、カルニチンパルミトイльтランスフェラーゼ欠損症(CPT IまたはCPT II)もこれに包含される。そのような治療は、ヒトおよび畜産業において有用であり、ウシ、ブタまたはトリ家畜または任意の他の動物に投与して、トリグリセリド産生を減少させ、そして/あるいはより少ない脂肪の肉製品および/またはより健康な動物を与える。

30

【0113】

試験

S C D 阻害剤としての本発明化合物の同定は、TalamoおよびBlanch(1969)Analytical Biochemistry 29:300-304に記載されている、S C D 酵素およびミクロソームアッセイ法を使用して容易に行なわれた。このアッセイにおいて試験した場合、本発明化合物は、10 μMの試験化合物濃度において50%未満の残留S C D 活性、好ましくは、10 μMの試験化合物濃度において40%未満の残留S C D 活性、より好ましくは、10 μMの試験化合物濃度において30%未満の残留S C D 活性、さらに好ましくは、10 μMの試験化合物濃度において20%未満の残留S C D 活性を有し、それによって、本発明化合物がS C D 活性の強力な阻害剤であることを示している。

40

【0114】

本明細書に開示されている化合物を試験する他の方法も、当業者によって容易に使用できる。従って、さらに、化合物の試験を生体内でも行ない得る。1つのそのような実施形態において、化合物の試験が下記によって行なわれる：血漿もしくは組織の脂肪酸またはトリグリセリド(TG)関連障害あるいは超低密度リポrotein(VLDL)関連障害に罹患した動物に、化合物を投与し、次に、該動物における血漿もしくは組織の脂肪酸組成またはトリグリセリドレベルの変化を検出し、それによって、血漿もしくは組織の脂肪

50

酸またはトリグリセリド（TG）関連障害あるいは超低密度リポrotein（VLDL）関連障害を治療するのに有用な治療薬を特定する。そのような実施形態において、動物は、ヒト（例えば、そのような障害に罹患し、該障害の治療を必要とするヒト患者）であつてよい。

【0115】

そのような生体内方法の特定の実施形態において、該動物におけるSCD活性の該変化は活性の減少であり、好ましくは、該SCD調節剤は、5デサチュラーゼ、6デサチュラーゼ、もしくは脂肪酸シンテターゼ、または他の脂質生成酵素の生物活性を実質的に直接的に阻害しない。

【0116】

化合物評価に有用なモデル系は、例えば、高炭水化物または高脂肪（high-fat）食を維持していたマウスもしくはラットからの、またはヒトドナー（肥満症の人を含む）からの、肝ミクロソームの使用を包含するが、それに限定されない。固定化細胞系、例えば、HepG2（ヒト肝臓より）、MCF-7（ヒト乳癌より）および3T3-L1（マウス脂肪細胞より）も使用し得る。一次細胞系（例えば、一次肝細胞および脂肪細胞）も、本発明化合物を試験するのに有用である。全動物を使用する場合、一次肝細胞源として使用されるマウスまたはラットを使用してよく、その場合、マウスまたはラットは、高炭水化物または他のSCD誘導食餌を維持されて、ミクロソームにおけるSCD活性を増加させ、かつ／または血漿トリグリセリドレベルもしくは9脂肪酸脱饱和指数を増加させている（即ち、18:1/18:0比率）；あるいは、標準食餌のマウス、または標準トリグリセリドレベルを有するマウスを使用してもよい。高トリグリセリド血症用に設計された遺伝子導入マウスを使用するマウスマodelも使用できる。ウサギ、ハムスターおよびサル（特に糖尿病および肥満症のもの）も動物モデルとして有用である。

10

20

30

40

50

【0117】

本発明化合物の生体内効力を決定する他の好適な方法は、脂肪酸組成の変化を測定することによって、SCD酵素の阻害におけるそれらの影響を間接的に測定することである。これらは、SCD生成物脂肪酸の絶対的減少または相対的減少（例えば、16:1n-7、18:1n-7または18:1n-9）を包含する。さらに、脂肪酸組成データを使用して、化合物投与後の被験者の9脱饱和指数を決定してもよい。本明細書において使用される「脱饱和指数」は、所定の組織試料で測定したSCD酵素の生成物：基質の比率を意味する。これは、種々の式、例えば、18:1n-9/18:0、16:1n-7/16:0、および／または（16:1n-7+18:1n-7）/16:0を使用して算出しうる。脱饱和指数は、血漿または組織、ならびに脂肪酸（例えばトリグリセリドおよびリン脂質）を含有する特定脂質種において測定し得る。

【0118】

投与

式Iの化合物は、単一用量または複数用量で、例えば、参照により組み入れられる特許および特許出願に記載されているように、同様の有用性を有する薬剤の公認投与法のいずれかによって、投与してよく、該投与法は、口腔内、鼻腔内、動脈内注射、静脈内、腹腔内、非経口、筋肉内、皮下、または経口での投与、あるいは吸引剤としての投与を包含する。

【0119】

経口投与は、式Iの化合物の投与に好ましい経路である。投与は、カプセル剤または腸溶性錠剤等によって行ないうる。少なくとも1つの式Iの化合物を含有する医薬組成物の製造において、活性成分は、通常、賦形剤によって希釈され、かつ／またはカプセル、サシェ、紙もしくは他の容器の形態であることが可能な担体に封入される。賦形剤が希釈剤としての役目をする場合、それは、固体物質、半固体物質または液体物質（前記）であることができ、活性成分のビヒクル、担体または媒体として機能する。従って、組成物は、下記の形態であることができる：錠剤、丸剤、散剤、舐剤、サシェ剤、カシェ剤、エリキシル剤、懸濁剤、乳剤、液剤、シロップ剤、エーロゾル剤（固体として、または液体媒体

中)、軟膏剤(これは、例えば10重量%までの活性化合物を含有する)、軟または硬ゼラチンカプセル剤、滅菌注射液剤、および滅菌包装粉剤。

【0120】

好適な賦形剤のいくつかの例としては、下記が挙げられる：ラクトース、デキストロース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、デンプン、アラビアゴム、磷酸カルシウム、アルギメント、トラガカント、ゼラチン、珪酸カルシウム、微結晶性セルロース、ポリビニルピロリドン、セルロース、滅菌水、シリップ、シクロデキストリン、およびメチルセルロース。処方物は、さらに下記も含有することができる：滑沢剤(例えば、タルク、ステアリン酸マグネシウム、および鉛油)；湿潤剤；乳化剤および懸濁化剤；防腐剤(例えば、メチルベンゾエート、メチルヒドロキシベンゾエート、およびプロピルヒドロキシベンゾエート)；甘味料；および香味料。

10

【0121】

本発明の組成物は、当分野において既知の方法を使用することによって、患者への投与後に、活性成分の急速放出、持続放出または遅延放出をもたらすように配合することができる。経口投与のための制御放出薬物送達システムは、ポリマー被覆レザバーまたは薬物-ポリマーマトリックス処方物を備える浸透圧ポンプシステムおよび溶解システムを包含する。制御放出システムの例は、米国特許第3845770号、同第4326525号、同第4902514号、および同第5616345号に示されている。

20

【0122】

本発明の方法に使用される他の処方物は、経皮送達デバイス(「パッチ」)を使用する。そのような経皮パッチを使用して、制御量での本発明化合物の連続または不連続注入を提供し得る。医薬の送達用の経皮パッチの構成および使用は、当分野において周知である。例えば、米国特許第5023252号、同第4992445号、および同第5001139号を参照。そのようなパッチは、医薬の連続、拍動またはオンデマンド送達用に構成され得る。

20

【0123】

式Iの化合物のようなSCD阻害剤は、広い投与量範囲で有効であり、一般に、医薬的有効量で投与される。典型的には、経口投与については、各投与単位は、1mg～2gのSCD阻害剤、より一般的には1mg～700mgを含有し、非経口投与については、1mg～700mgのステアロイル-C₀Aデサチュレーゼ阻害剤、より一般的には約2mg～200mgを含有する。しかし、実際に投与されるSCD阻害剤の量は、下記を包含する関連状況に照らして、医師によって決定されることが理解される：治療される症状、選択された投与経路、投与される実際の化合物およびその相対活性、個々の患者の年齢、体重および反応、患者の症状の重篤度等。

30

【0124】

錠剤のような固体組成物の製造のために、主活性成分を医薬賦形剤と混合して、本発明化合物の均質混合物を含有する固体事前配合組成物を形成する。これらの事前配合組成物が均質であるという場合、活性成分が組成物全体にわたって均一に分散し、その結果、組成物を均等に有効な単位投与形態(例えば、錠剤、丸剤およびカプセル剤)に容易に再分割し得ることを意味する。

40

【0125】

本発明の錠剤または丸剤は、長時間作用という利点を与える投与形態を提供するために、または胃の酸性条件から保護するために、コーティングまたは配合され得る。例えば、錠剤または丸剤は、内部投与成分および外部投与成分を含むことができ、後者は、前者を覆う外被の形態である。該2つの成分を、腸溶層によって分離することができ、該層は、胃での崩壊を阻止して、内部成分が損傷せずに十二指腸に行くことを可能にするか、または放出を遅らせる役目をする。種々の物質をそのような腸溶層またはコーティングに使用することができ、そのような物質としては、多くの高分子酸、ならびに、高分子酸と、シェラック、セチルアルコールおよび酢酸セルロースのような物質との混合物が挙げられる。

50

【0126】

吸入または吹送用の組成物は、医薬的に許容される水性溶媒もしくは有機溶媒、またはこれらの混合物中の溶液および懸濁液と、粉末とを含有する。液体または固体組成物は、前記の好適な医薬的に許容される賦形剤を含有し得る。好ましくは、組成物は、局所または全身作用のために、口または鼻呼吸経路によって投与される。好ましくは医薬的に許容される溶媒中の組成物を、不活性ガスの使用によって噴霧し得る。噴霧溶液を噴霧装置から直接的に吸入してもよく、または噴霧装置をフェースマスクテントもしくは間欠的陽圧呼吸模擬装置に取りつけてもよい。溶液、懸濁液または粉末組成物を、例えば経口的または経鼻的に、処方物を適切な方法で送達する装置から投与してもよい。

【0127】

下記の実施例は、本発明の好ましい実施形態を示すために記載されている。下記の実施例に開示されている方法は、本発明の実施において充分に機能することが発明者によって見出された技術を代表するものであり、従って、その実施のために好ましい方式を構成していることが考慮され得ることが、当業者によって理解される。しかし、当業者は、本発明の開示に照らして、開示されている特定の実施形態に多くの変更を加えることができ、しかも、本発明の意図および範囲を逸脱せずに同様のまたは類似の結果が得られることを理解すべきである。

【実施例】

【0128】

(実施例1)

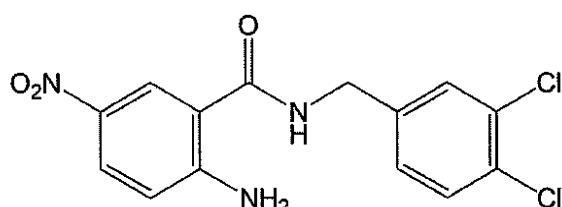
20

式(3)の化合物の製造

A. R^2 および R^3 がクロロであり、 R^4 が水素であり、Yがメチレンである、式(3)の化合物の製造

【0129】

【化7】



30

30mLのCH₂Cl₂中の、0.5g(2.7mmol、1.0当量)の5-ニトロアントラニル酸、0.5g(3.3mmol、1.2当量)のHOBT一水和物、および0.63g(3.3mol、1.2当量)のEDCの混合物に、0.4mL(3.0mmol、1.1当量)の3,4-ジクロロベンジルアミン(dichlorobenzylamine)を添加し、混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を40mLの飽和NH₄C₁溶液で希釈した。有機相を乾燥し(Na₂SO₄)、溶媒を真空除去した。残渣を高真空中に乾燥して、N-(3,4-ジクロロベンジル)-2-アミノ-5-ニトロベンズアミドを得た。

【0130】

40

B. R^2 、 R^3 、 R^4 およびYを変化させる、式(3)の化合物の製造

同様に、前記実施例1Aの手順に従うが、任意に、4-ニトロアントラニル酸を5-ニトロアントラニル酸の代わりに使用し、かつ/または任意に、式(2)の他のアミンを4-ジクロロベンジルアミン(dichlorobenzylamine)の代わりに使用して、下記の式(3)の化合物を製造した：

N-(3,4-ジクロロベンジル)-2-アミノ-4-ニトロベンズアミド；

N-(3,4-ジフルオロベンジル)-2-アミノ-4-ニトロベンズアミド；

N-(3-クロロベンジル)-2-アミノ-4-ニトロベンズアミド；

N-(4-クロロベンジル)-2-アミノ-5-ニトロベンズアミド；

N-(4-クロロベンジル)-2-アミノ-4-ニトロベンズアミド；

50

N - (3 - フルオロベンジル (f l u o r o r o b e n z y l)) - 2 - アミノ - 4 - ニトロベンズアミド ;
 N - (4 - フルオロベンジル) - 2 - アミノ - 5 - ニトロベンズアミド ;
 N - (3 - トリフルオロメチルベンジル) - 2 - アミノ - 5 - ニトロベンズアミド ;
 N - (4 - トリフルオロメチルベンジル (t r i f l u o r m e t h y l b e n z y l)) - 2 - アミノ - 5 - ニトロベンズアミド ;
 N - (4 - ブロモベンジル) - 2 - アミノ - 5 - ニトロベンズアミド ;
 N - (4 - メトキシベンジル) - 2 - アミノ - 5 - ニトロベンズアミド ;
 N - (3 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) - 2 - アミノ - 5 - ニトロベンズアミド ;
 N - (3 - フルオロ - 4 - クロロベンジル) - 2 - アミノ - 5 - ニトロベンズアミド ;
 (2 - アミノ - 5 - ニトロフェニル) - N - [(4 - ベンゾ [b] チオフェン - 5 - イルフェニル) メチル] カルボキサミド ;
 (2 - アミノ - 5 - ニトロフェニル) - N - [(4 - ベンゾ [b] チオフェン - 6 - イルフェニル) メチル] カルボキサミド ; および
 (2 - アミノ - 5 - ニトロフェニル) - N - [2 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) エチル] カルボキサミド。

【0131】

C . R ² 、 R ³ 、 R ⁴ および Y を変化させる、式 (3) の化合物の製造

同様に、前記実施例 1 A の手順に従うが、任意に、4 - ニトロアントラニル酸を 5 - ニトロアントラニル酸の代わりに使用し、かつ / または任意に、式 (2) の他のアミンを 4 - ジクロロベンジルアミンの代わりに使用して、他の式 (3) の化合物が製造される。

【0132】

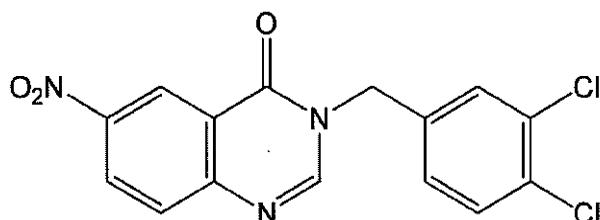
(実施例 2)

式 (4) の化合物の製造

A . R ² および R ³ がクロロであり、R ⁴ 、 R ⁵ 、 R ⁶ および R ⁷ が水素であり、Y がメチレンである、式 (4) の化合物の製造

【0133】

【化 8】



Biotageマイクロ波バイアルにおける 10 mL のトリメチルオルトホルメート中の、0 . 5 g (1 . 47 mmol 、 1 . 0 当量) の N - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 2 - アミノ - 5 - ニトロベンズアミドの懸濁液に、0 . 05 g (0 . 23 mmol 、 0 . 15 当量) の (D) - 10 - 樟脑スルホン酸を添加した。混合物をマイクロ波照射に付し、180 の内部反応温度を 30 分間維持した。溶媒を真空除去して、粗 3 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - (3 H) - オンを白色固体として得た。m / z (E S I) : 実測値 350 . 2 [M + H] ⁺ 。

【0134】

B . R ² 、 R ³ 、 R ⁴ 、 R ⁵ 、 R ⁶ 、 R ⁷ および Y を変化させる、式 (4) の化合物の製造

同様に、前記実施例 2 A の手順に従うが、任意に、他の式 (3) の化合物を N - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 2 - アミノ - 5 - ニトロベンズアミドの代わりに使用し、任意に、トリエチルオルトホルメートをトリメチルオルトホルメートの代わりに使用して、下記の式 (4) の化合物を製造した：

3 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 7 - ニトロキナゾリン - 4 - (3 H) - オン ;

10

20

30

40

50

3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 2 - メチル - 6 - ニトロ - 3 - ヒドロキナゾリン - 4 - オン ;
 3 - (3 , 4 - ジフルオロベンジル) - 7 - ニトロキナゾリン - 4 - (3 H) - オン ;
 3 - (3 - クロロベンジル) - 7 - ニトロキナゾリン - 4 - (3 H) - オン ;
 3 - (4 - クロロベンジル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - (3 H) - オン ;
 3 - (4 - クロロベンジル) - 7 - ニトロキナゾリン - 4 - (3 H) - オン ;
 3 - (3 - フルオロベンジル) - 7 - ニトロキナゾリン - 4 - (3 H) - オン ;
 3 - (4 - フルオロベンジル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - (3 H) - オン ;
 3 - (3 - トリフルオロメチルベンジル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - (3 H) - オン ;
 ;
 3 - (4 - トリフルオロメチルベンジル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - (3 H) - オン ;
 ;
 3 - (4 - ブロモベンジル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - (3 H) - オン ;
 3 - (4 - メトキシベンジル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - (3 H) - オン ;
 3 - (3 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - (3 H) - オン ;
 3 - (3 - フルオロ - 4 - クロロベンジル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - (3 H) - オン ;
 3 - [(4 - ベンゾ [b] チオフェン - 6 - イルフェニル) メチル] - 5 - ニトロ - 3 - ヒドロキナゾリン - 4 - オン ;
 3 - [(4 - ベンゾ [b] チオフェン - 6 - イルフェニル) メチル] - 6 - ニトロ - 3 - ヒドロキナゾリン - 4 - オン ; および
 6 - ニトロ - 3 - (2 - フェニルエチル) - 3 - ヒドロキナゾリン - 4 - オン。

【0135】

C . R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷ および Y を変化させる、式 (4) の化合物の製造

同様に、前記実施例 2 A の手順に従うが、任意に、他の式 (3) の化合物を N - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 2 - アミノ - 5 - ニトロベンズアミドの代わりに使用し、任意に、トリエチルオルトホルメートをトリメチルオルトホルメートの代わりに使用して、他の式 (4) の化合物が製造される。

【0136】

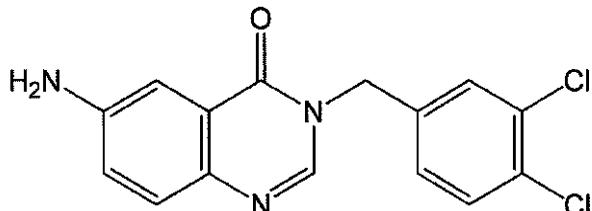
(実施例 3)

式 (5) の化合物の製造

A . R² および R³ がクロロであり、R⁴、R⁵、R⁶ および R⁷ が水素であり、Y がメチレンである、式 (5) の化合物の製造

【0137】

【化9】



30 mL の p - ジオキサン中の、1.47 mmol の粗 3 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - (3 H) - オンの溶液に、水 20 mL 中の 2.0 g (工業銘柄、85%、9.8 mmol 、6.7 当量) の亜硫酸水素ナトリウムおよび 1.0 g (9.5 mmol 、6.7 当量) の炭酸ナトリウムの溶液を添加した。混合物を室温で 16 時間攪拌した。次に、混合物を 60 mL の飽和ブラインで希釈した。有機相を乾燥し (Na₂SO₄) 、溶媒を真空除去した。生成物をフラッシュクロマトグラフィー (12

10

20

30

40

50

g フラッシュシリカカラム、15分間にわたって30~100% Elution / ヘキサンの直線勾配で溶離)によって分離して、式(5)の化合物3-(3,4-ジクロロベンジル)-6-アミノキナゾリン-4-(3H)-オンを褐色固体として得た。

^{1H} (d₆, DMSO, 300 MHz) 5.02 (s, 2H), 6.98 (dd, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 8.14 (s, 1H);

m/z (ESI) : 実測値 320.1 [M+H]⁺。

【0138】

B. R² および R³ がクロロであり、R⁴、R⁵、R⁶ および R⁷ が水素であり、Y がメチレンである、式(5)の化合物の代替的製造

メタノール(100mL)中の、6-ニトロ-3-(3,4-ジクロロベンジル)キナゾリン-4(3H)-オン(1.25g, 3.58mmol)およびヒドラジン水和物(1.8g, 36mmol)の溶液に、50で、Ni Raney(1g)を少しづつ添加した。ガス発生が止まった後、攪拌を50でさらに10分間継続し、反応混合物をシリカゲルの1~2cmプラグで素早く濾過した。得られた溶液を濃縮し、得られた結晶質固体を酢酸エチルで洗浄し、乾燥して、式(5)の化合物3-(3,4-ジクロロベンジル)-6-アミノキナゾリン-4-(3H)-オンを得た。

【0139】

C. R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷ および Y を変化させる、式(5)の化合物の製造

同様に、実施例3Aまたは3Bの手順に従うが、任意に、他の式(4)の化合物を3-(3,4-ジクロロベンジル)-6-ニトロキナゾリン-4-(3H)-オンの代わりに使用して、下記の式(5)の化合物を製造した:

3-(3,4-ジクロロベンジル)-7-アミノキナゾリン-4-(3H)-オン;
 3-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル] -2-メチル-6-アミノ-3-ヒドロキナゾリン-4-オン;
 3-(3,4-ジフルオロベンジル)-7-アミノキナゾリン-4-(3H)-オン;
 3-(3-クロロベンジル)-7-アミノキナゾリン-4-(3H)-オン;
 3-(4-クロロベンジル)-6-アミノキナゾリン-4-(3H)-オン;
 3-(4-クロロベンジル)-7-アミノキナゾリン-4-(3H)-オン;
 3-(3-フルオロベンジル)-7-アミノキナゾリン-4-(3H)-オン;
 3-(4-フルオロベンジル)-6-アミノキナゾリン-4-(3H)-オン;
 3-(3-トリフルオロメチルベンジル)-6-アミノキナゾリン-4-(3H)-オン;
 ;
 3-(4-トリフルオロメチルベンジル)-6-アミノキナゾリン-4-(3H)-オン;
 ;
 3-(4-ブロモベンジル)-6-アミノキナゾリン-4-(3H)-オン;
 3-(4-メトキシベンジル)-6-アミノキナゾリン-4-(3H)-オン;
 3-(3-クロロ-4-フルオロベンジル)-6-アミノキナゾリン-4-(3H)-オン;
 3-(3-フルオロ-4-クロロベンジル)-6-アミノキナゾリン-4-(3H)-オン;
 3-[(4-ベンゾ[b]チオフェン-6-イルフェニル)メチル] -5-アミノ-3-ヒドロキナゾリン-4-オン;
 3-[(4-ベンゾ[b]チオフェン-6-イルフェニル)メチル] -6-アミノ-3-ヒドロキナゾリン-4-オン; および
 6-アミノ-3-(2-フェニルエチル)-3-ヒドロキナゾリン-4-オン。

【0140】

C. R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷ および Y を変化させる、式(5)の化合物の製造

10

20

30

40

50

同様に、実施例3Aまたは3Bの手順に従うが、任意に、他の式(4)の化合物を3-(3,4-ジクロロベンジル)-6-ニトロキナゾリン-4-(3H)-オンの代わりに使用し、任意に、トリエチルオルトホルメートをトリメチルオルトホルメートの代わりに使用して、他の式(5)の化合物が製造される。

【0141】

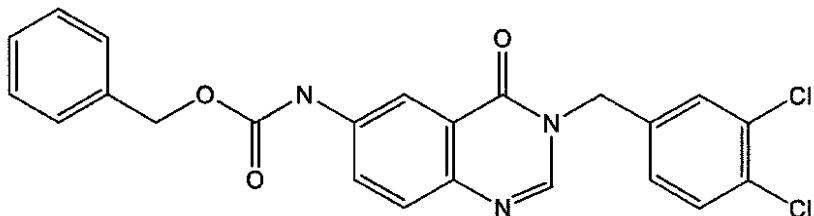
(実施例4)

式Iの化合物の製造

A. R¹がベンジルであり、R²およびR³がクロロであり、R⁴、R⁵、R⁶およびR⁷が水素であり、Yがメチレンであり、Xが酸素である、式Iの化合物の製造

【0142】

【化10】



0.75mLのp-ジオキサン中の、15mg(47μmol、1.0当量)の3-(3,4-ジクロロベンジル)-6-アミノキナゾリン-4-(3H)-オンの溶液に、水0.25mL中の20mg(0.19mmol、4.0当量)の炭酸ナトリウムの溶液を添加した。次に、20μL(0.12mmol、2.5当量)のベンジルクロロホルメートを添加し、混合物を室温で1時間攪拌した。次に、混合物を5mLのCH₂Cl₂および1mLの飽和Na₂CO₃溶液で希釈した。層を分離し、有機相を乾燥させた(Na₂SO₄)。溶媒を真空除去し、生成物を逆相クロマトグラフィーによって分離して、式Iの化合物3-(3,4-ジクロロベンジル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イルカルバメートを白色固体として得た。

¹H(CDCl₃, 300MHz) 5.04(s, 2H), 5.22(s, 2H), 7.14(dd, 1H), 7.37(m, 7H), 7.58(bs, 1H), 7.71(m, 1H), 7.99(s, 1H), 8.24(m, 2H); m/z(ESI): 実測値454.2 [M+H]⁺。

【0143】

B. R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、YおよびXを変化させる、式Iの化合物の製造

同様に、前記実施例4Aの手順に従うが、任意に、他の式(6)の化合物をベンジルクロロホルメートの代わりに使用し、かつ/または他の式(5)の化合物を3-(3,4-ジクロロベンジル)-6-アミノキナゾリン-4-(3H)-オンと置き換えて使用して、下記の式Iの化合物を製造した：

N-[3-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)]-3-フェニルプロパンアミド；

N-[3-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ-3-ヒドロキナゾリン-6-イル]ヘキサンアミド；

N-[3-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-2-メチル-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)](フェニルメトキシ)カルボキサミド；

N-[3-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)](2-メチルプロポキシ)カルボキサミド；

N-[3-[(4-クロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)](フェニルメトキシ)カルボキサミド；

N-[3-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)](メチルエトキシ)カルボキサミド；

10

20

30

40

50

50

2 - ベンゾ [c] 1 , 2 , 5 - チアジアゾル - 4 - イルオキシ - N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } アセトアミド ;

N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } - 2 - (3 - ピリジルオキシ) アセトアミド ;

N - { 3 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } - 2 - (4 - ピリジルチオ) アセトアミド ;

N - { 3 - [(4 - ブロモフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } - 2 - フェノキシアセトアミド ;

N - { 3 - [(4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } - 2 - フェノキシアセトアミド ;

N - { 3 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } - 2 - フェノキシアセトアミド ;

N - [3 - (ベンゾ [b] チオフェン - 6 - イルメチル) - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル)] - 2 - フェノキシアセトアミド ;

N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } - 4 - オキソ - 4 - フェニルブタンアミド ;

N - { 3 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } - 2 - (3 - フルオロフェノキシ) アセトアミド ;

N - { 3 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 7 - イル) } - 2 - フェノキシアセトアミド ;

N - [3 - (ベンゾ [b] チオフェン - 5 - イルメチル) - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル)] (フェニルメトキシ) カルボキサミド ;

N - { 3 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } (フェニルメトキシ) カルボキサミド ;

(N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ - 3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル } カルバモイル) メチルアセテート ;

N - { 3 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 7 - イル) } (フェニルメトキシ) カルボキサミド ;

N - { 3 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 7 - イル) } - 2 - (3 - ピリジルオキシ) アセトアミド ;

N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 7 - イル) } - 2 - (2 - メトキシフェノキシ) アセトアミド ;

N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 7 - イル) } - 2 - (3 - ピリジルオキシ) アセトアミド ;

N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 7 - イル) } (フェニルメトキシ) カルボキサミド ;

N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 7 - イル) } - 2 - フェノキシアセトアミド ;

N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } - 2 - (4 - ピリジルチオ) アセトアミド ;

N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } - 2 - ピリミジン - 2 - イルチオアセトアミド ;

N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } - 2 - (4 - クロロフェニルチオ) アセトアミド ;

N - { 3 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } [5 - (イミダゾリルメチル) (2 - フリル)] カルボキサミド ;

N - { 3 - [(3 - クロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 7 - イル) } (フェニルメトキシ) カルボキサミド ;

N - { 3 - [(3 - クロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 10 50

リン - 6 - イル) } { 2 - [メチルベンジルアミノ] エトキシ } カルボキサミド ;
 N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾ
 リン - 6 - イル) } (シクロプロピルメトキシ) カルボキサミド ;
 (N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ - 3 - ヒドロキナゾ
 リン - 6 - イル } カルバモイル) メチル 2 - (ジメチルアミノ) アセテート ;
 N - { 3 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒド
 ロキナゾリン - 7 - イル) } - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 エチル 2 - (N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ - 3 -
 ヒドロキナゾリン - 6 - イル } カルバモイルオキシ) アセテート ;
 N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾ
 リン - 6 - イル) } (2 - ピリジルメトキシ) カルボキサミド ;
 (N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ - 3 - ヒドロキナゾ
 リン - 7 - イル } カルバモイル) メチル 2 - (ジメチルアミノ) アセテート ;
 エチル 2 - (N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ - 3 -
 ヒドロキナゾリン - 7 - イル } カルバモイルオキシ) アセテート ;
 N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾ
 リン - 6 - イル) } [2 - (2 - メトキシエトキシ) エトキシ] カルボキサミド ;
 [N - (4 - オキソ - 3 - { [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル } - 3 -
 ヒドロキナゾリン - 6 - イル) カルバモイル] メチルアセテート ;
 2 - ヒドロキシ - N - (4 - オキソ - 3 - { [3 - (トリフルオロメチル) フェニル]
 メチル } (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル)) アセトアミド ;
 [N - (4 - オキソ - 3 - { [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル } - 3 -
 ヒドロキナゾリン - 6 - イル) カルバモイル] メチルアセテート ;
 2 - ヒドロキシ - N - (4 - オキソ - 3 - { [4 - (トリフルオロメチル) フェニル]
 メチル } (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル)) アセトアミド ;
 (N - { 3 - [(4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) メチル] - 4 - オキソ - 3 - ヒド
 ロキナゾリン - 6 - イル } カルバモイル) メチルアセテート ;
 N - { 3 - [(4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒド
 ロキナゾリン - 6 - イル) } - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 (N - { 3 - [(4 - メトキシフェニル) メチル] - 4 - オキソ - 3 - ヒドロキナゾリン
 - 6 - イル } カルバモイル) メチルアセテート ;
 2 - ヒドロキシ - N - { 3 - [(4 - メトキシフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 -
 ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } アセトアミド ;
 (N - { 3 - [(3 , 4 - ジフルオロフェニル) メチル] - 4 - オキソ - 3 - ヒドロキナ
 ゾリン - 7 - イル } カルバモイル) メチルアセテート ; および
 N - { 3 - [(3 , 4 - ジフルオロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナ
 ゾリン - 7 - イル) } - 2 - ヒドロキシアセトアミド。

【0144】

C . R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、Y および X を変化させる、式 I の
化合物の製造

同様に、前記実施例 4 A の手順に従うが、任意に、他の式 (6) の化合物をベンジルク
ロロホルメートの代わりに使用し、かつ / または他の式 (5) の化合物を 3 - (3 , 4 -
ジクロロベンジル) - 6 - アミノキナゾリン - 4 - (3 H) - オンと置き換えて使用して
、他の式 I の化合物が製造される。

【0145】

(実施例 5)

式 I の化合物の製造

R¹ がペンチルであり、R² および R³ がクロロであり、R⁴、R⁵、R⁶ および R⁷
が水素であり、Y がメチレンであり、X が共有結合である、式 I の化合物の製造

【0146】

10

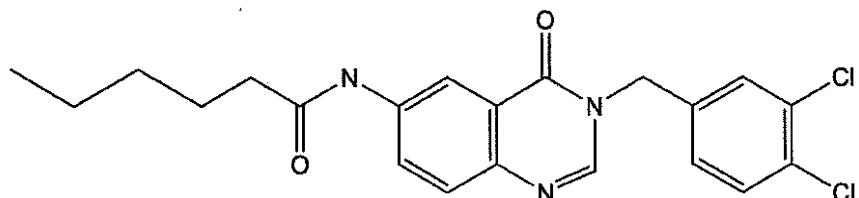
20

30

40

50

【化11】



3 mL の p - ジオキサン中の 44 mg (0.14 mmol、1.0 当量) の 3 - (3, 4 - デクロロベンジル) - 6 - アミノキナゾリン - 4 - (3 H) - オンの溶液に、47 μ L の塩化ヘキサノイル (6.18、0.34 mmol、2.4 当量)、次に、水中の Na₂CO₃ 溶液 (0.7 mL 中 50 mg) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。抽出による後処理を行なった後に、粗反応混合物を分取 TLC (3 : 1 酢酸エチル / ヘキサンで溶離) によって精製した。所望の生成物 N - 3 - (3, 4 - デクロロベンジル) - 4 - オキソ - 3, 4 - デヒドロキナゾリン - 6 - イル) ヘキサンアミドを無色固体として得た。

MS (ESI、m/z) : 417.95 [M + H]⁺。

¹H NMR (, CDCl₃, 400 MHz) : 8.28 (dd, 1 H); 8.14 (d, 1 H); 8.03 (s, 1 H); 7.71 (d, 1 H); 7.50 (br s, 1 H); 7.45 (d, 1 H); 7.43 (d, 1 H); 7.19 (dd, 1 H); 5.13 (s, 2 H); 2.41 (t, 2 H); 1.75 (五重線, 2 H); 1.41 - 1.33 (m, 4 H); 0.92 (t, 3 H)。

【0147】

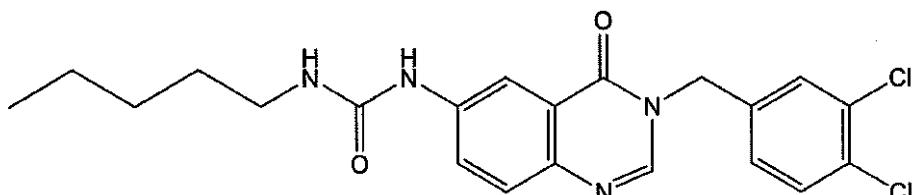
(実施例6)

式Iの化合物の製造

A. R¹ がペンチルであり、R² および R³ がクロロであり、R⁴、R⁵、R⁶ および R⁷ が水素であり、Y がメチレンであり、X が NH である、式Iの化合物の製造

【0148】

【化12】



3 mL の p - ジオキサン中の 49.6 mg (15.5 mmol、1.0 当量) の 3 - (3, 4 - デクロロベンジル) - 6 - アミノキナゾリン - 4 - (3 H) - オンの溶液に、50 mL の n - ペンチルイソシアネート (0.38 mmol、2.5 当量)、次に、水中の Na₂CO₃ 溶液 (0.7 mL 中 50 mg) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。抽出による後処理を行なった後に、粗反応混合物を分取 TLC (CH₂Cl₂ 中 3% の MeOH で溶離) によって精製した。所望の生成物 1 - (3 - (3, 4 - デクロロベンジル) - 4 - オキソ - 3, 4 - デヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 3 - ペンチルウレアを無色固体として得た。

MS (ESI、m/z) : 432.99 [M + H]⁺。

¹H NMR (, CDCl₃, 400 MHz) : 8.14 (dd, 1 H); 8.03 (s, 1 H); 7.94 (d, 1 H); 7.67 (d, 1 H); 7.43 (d, 1 H); 7.42 (d, 1 H); 7.17 (dd, 1 H); 7.11 (br s, 1 H); 5.12 (s, 2 H); 5.06 (br t, 1 H); 3.25 (q, 2 H); 1.52 (五重線, 2 H); 1.35 - 1.27 (m, 4 H); 0.89 (t, 3 H)。

【0149】

B. R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、Y および X を変化させる、式Iの

10

20

30

40

50

化合物の製造

同様に、前記実施例 6 A の手順に従うが、任意に、他の式(6')の化合物を n - ペンチルイソシアネートの代わりに使用し、かつ／または他の式(5)の化合物を 3 - (3, 4 - ジクロロベンジル) - 6 - アミノキナゾリン - 4 - (3H) - オンと置き換えて使用して、式(4)の化合物を製造した。

【0150】

N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } [ベンジルアミノ] カルボキサミド；および

N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } [(2 - メトキシエチル) アミノ] カルボキサミド。 10

【0151】

C . R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、Y および X を変化させる、式 I の化合物の製造

同様に、前記実施例 6 A の手順に従うが、任意に、他の式(6')の化合物を n - ペンチルイソシアネートの代わりに使用し、かつ／または他の式(5)の化合物を 3 - (3, 4 - ジクロロベンジル) - 6 - アミノキナゾリン - 4 - (3H) - オンと置き換えて使用して、他の式 I の化合物が製造される。

【0152】

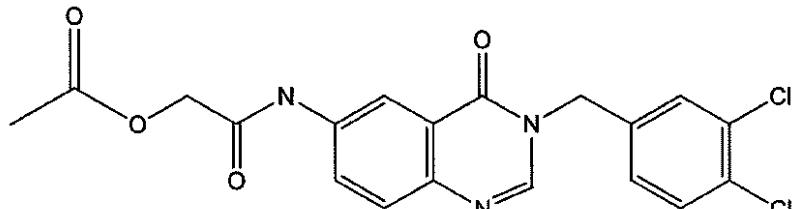
(実施例 7)

式 I の化合物の製造

R¹ が C H₃ C (O) O C H₂ - であり、R² および R³ がクロロであり、R⁴、R⁵、R⁶ および R⁷ が水素であり、Y がメチレンであり、X が共有結合ある、式 I の化合物の製造 20

【0153】

【化13】



塩化メチレン (10 mL) 中にアセチルグリコール酸 (250 mg、2.11 mmol) およびカルボニルジイミダゾール (411 mg、2.5 mmol) を含有する溶液を、室温で 1 時間攪拌し、次に、6 - アミノ - 3 - (3, 4 - ジクロロベンジル) キナゾリン - 4 - (3H) - オン (200 mg、0.62 mmol) を添加し、攪拌を 70 °C で 3 時間継続した。反応混合物を濃縮し、カラムクロマトグラフィー (クロロホルム - 酢酸エチル 10 : 1 ~ 5 : 1) に付して、標記生成物 N - (3 - (3, 4 - ジクロロベンジル) - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - アセトキシアセトアミドを得た。 30

MS (APCI、m/z) : 419.94 [M + H]⁺。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 1.0 . 3.6 (s, 1H) ; 8 . 4.9 (m, 2H) ; 8 . 0.0 (d, 1H) ; 7 . 6.9 (d, 1H) ; 7 . 6.0 (d, 1H) ; 7 . 3.8 (d, 1H) ; 5 . 2.0 (s, 2H) ; 4 . 7.0 (s, 2H) ; 2 . 1.2 (s, 3H)。

【0154】

(実施例 8)

式 I の化合物の製造

R¹ がヒドロキシメチルであり、R² および R³ がクロロであり、R⁴、R⁵、R⁶ および R⁷ が水素であり、Y がメチレンであり、X が共有結合ある、式 I の化合物の製造 40

50

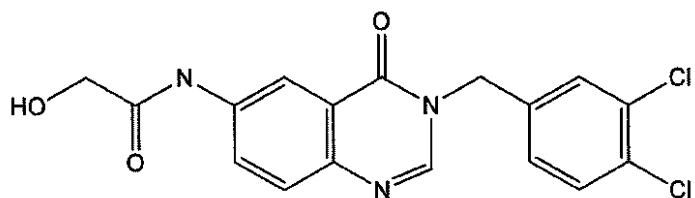
30

40

50

【0155】

【化14】



メタノール 2 mL 中の 50 mg (0.12 mmol) の N - (3 - (3,4 - ジクロロベンジル) - 4 - オキソ - 3,4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - アセトキシアセトアミドの溶液に、LiOH の 2 M 水溶液 (2 mL) を添加し、室温で一晩攪拌した。溶媒を真空除去した。残渣を CH₂Cl₂ に再溶解し、0.2 N HCl および水で連続的に洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (CH₂Cl₂) に付して、標記生成物 N - (3 - (3,4 - ジクロロベンジル) - 4 - オキソ - 3,4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - アセトキシアセトアミドを得た。

MS (ESI、m/z) : 377.91 [M + H]⁺。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 9.99 (br s, 1H); 8.60 (s, 1H); 8.48 (s, 1H); 8.07 (d, 1H); 7.67 (d, 1H); 7.58 (d, 1H); 7.36 (d, 1H); 5.58 (br s, 1H); 5.17 (s, 2H); 4.05 (s, 2H)。

【0156】

他の式 I の化合物の製造

前記実施例 7 および 8 に示した手順に従うが、任意に、最終化合物を認識することによって決定しうる他の出発物質に置き換えて、下記の式 I の化合物を製造した：

N - (3 - (3,4 - ジフルオロベンジル) - 4 - オキソ - 3,4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド；

N - (3 - (4 - クロロベンジル) - 4 - オキソ - 3,4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド；

N - (3 - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジル) - 4 - オキソ - 3,4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド；

N - (3 - (1 - (3,4 - ジクロロフェニル)エチル) - 4 - オキソ - 3,4 - ジヒドロキナゾリン - 7 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド；

N - (3 - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジル) - 4 - オキソ - 3,4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド；

N - (3 - (3,4 - ジメチルベンジル) - 4 - オキソ - 3,4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド；

N - (3 - (1 - (3,4 - ジクロロフェニル)エチル) - 4 - オキソ - 3,4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド；

N - (3 - (1 - (3,4 - ジクロロフェニル)プロピル) - 4 - オキソ - 3,4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド；

N - (3 - ベンジル - 4 - オキソ - 3,4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド；

N - (3 - (ビフェニル - 3 - イルメチル) - 4 - オキソ - 3,4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド；

(R) - N - (3 - (1 - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル)エチル) - 4 - オキソ - 3,4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド；

(S) - N - (3 - (1 - (3,4 - ジクロロフェニル)エチル) - 4 - オキソ - 3,4 - ジヒドロキナゾリン - 7 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド；

10

20

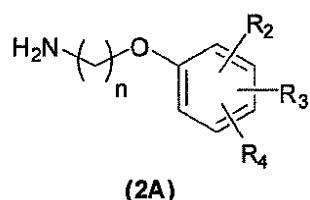
30

40

50

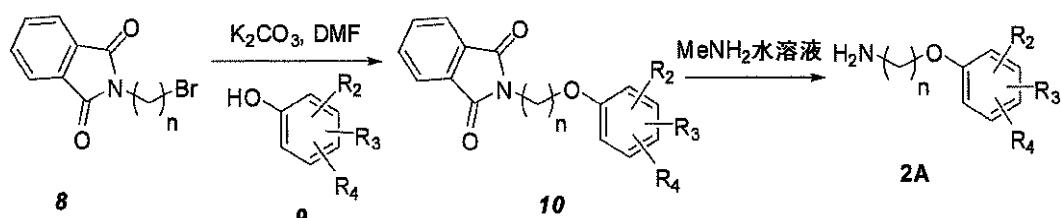
(R) - N - (3 - (1 - (3, 4 - ジクロロフェニル)エチル) - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 7 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド;
 N - (3 - (4 - クロロフェネチル) - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド;
 N - (3 - (3 - クロロフェネチル) - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド;
 N - (3 - (2, 4 - ジクロロフェネチル) - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド;
 N - (3 - (2, 5 - ジクロロフェノキシ)エチル) - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド; 10
 N - (3 - (3 - (2, 5 - ジクロロフェノキシ)プロピル) - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド;
 N - (3 - (3 - (2 - フルオロフェノキシ)プロピル) - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 7 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド;
 N - (3 - (3 - (2, 5 - ジクロロフェノキシ)プロピル) - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 7 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド;
 N - (3 - (4 - (2, 5 - ジクロロフェノキシ)ブチル) - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド;
 N - (3 - (3 - (2 - クロロフェニル)プロピル) - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド; 20
 N - (3 - (2 - (2 - クロロフェノキシ)エチル) - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド;
 N - (3 - (3 - (2 - クロロフェノキシ)プロピル) - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド;
 N - (3 - (3 - ((2, 5 - ジクロロフェノキシ)メチル)ベンジル) - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド;
 N - (3 - (2 - (2 - クロロフェノキシ)エチル) - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 7 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド;
 N - (3 - (5 - (2, 5 - ジクロロフェノキシ)ペンチル) - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド; 30
 N - (3 - (3 - (2, 3 - ジクロロフェノキシ)プロピル) - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド;
 N - (3 - (3 - (2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル)フェノキシ)プロピル) - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド;
 ;
 N - (3 - (3 - (4 - クロロフェノキシ)プロピル) - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド;
 N - (3 - (2 - (2, 5 - ジクロロフェニルスルホニアミド)エチル) - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド;
 N - (3 - (3 - (2, 5 - ジクロロフェニルスルホニアミド)プロピル) - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド; 40
 N - (3 - (2 - (4 - クロロフェノキシ)エチル) - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド;
 N - (3 - (2 - (3 - クロロフェノキシ)エチル) - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド;
 N - (3 - (3, 4 - ジクロロベンジル) - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド;
 N - (3 - (4 - クロロベンジル) - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド。
 (実施例 9) 50

A. 式(2A)の第一級アミンの合成
【0157】
【化15】



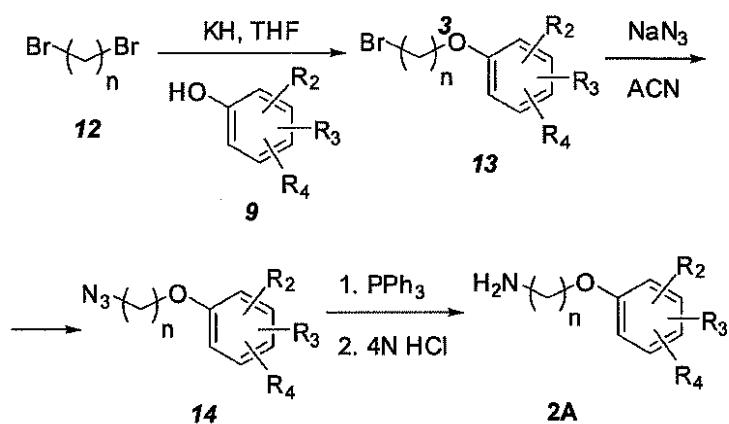
式(2A)の第一級アミン(これは式(2)の化合物である。反応式I参照)は、下記の文献に挙げられるがそれらに限定されない種々の既知の合成法によって、製造することができる: Yamazaki, Y. ら、Bioorg. Med. Chem. Lett. 2007, 17, 4689-93; Tan, E. S. ら、J. Med. Chem. 2007, 50, 2787-98; Xie, S.-X. ら、Bioorg. Med. Chem. Lett. 2006, 16, 3886-90; Guizzunti, G. ら、Bioorg. Med. Chem. Lett. 2007, 17, 320-5; Dawson, M. I. ら、J. Med. Chem. 2004, 47, 3518-36。次に、式(2A)の第一級アミンを、本明細書に記載されている式Iの化合物の合成、例えば反応式I、に組み込むことができる。

【0158】
【化16】



これらのアミンの1つの合成法としては、フタルイミド(8)と置換フェノール(9)との反応(Lever, W. O. Jr. J. Med. Chem. 1985, 28, 1870-4に記載)、それに続くメチルアミンとの反応が挙げられる。

【0159】
【化17】



他の合成法としては、過剰の対称-, -ジブロモアルカン(12)と置換フェノール(9)とを反応させてモノブロミド(13)を生じる反応が挙げられる。次に、モノブロミドをアジ化ナトリウムと反応させて、アジ化物誘導体(14)を生成し、これを、先ずトリフェニルホスフィン、次に塩酸と連続的に反応させることによって、第一級アミドに変換する。

10

20

30

40

50

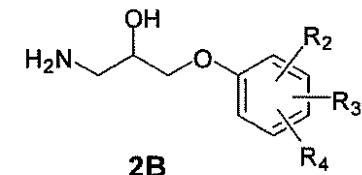
【0160】

B. 式(2B)の第一級アミンの合成

式(2B)のアミノアルコール(これは式(2)の化合物である。反応式I参照)は、下記の文献に挙げられるがそれらに限定されない種々の既知の合成法によって、製造することができる: V i g r o u x , A . ら、 J . M e d . C h e m . 1 9 9 5 , 3 8 , 3 9 8 3 - 9 4 ; E r h a r t , P . W . ら、 J . M e d . C h e m . 1 9 8 2 , 2 5 , 1 4 0 2 - 7。次に、式(2B)の第一級アミンを、本明細書に記載されている式Iの化合物の合成、例えば反応式I、に組み込むことができる。

【0161】

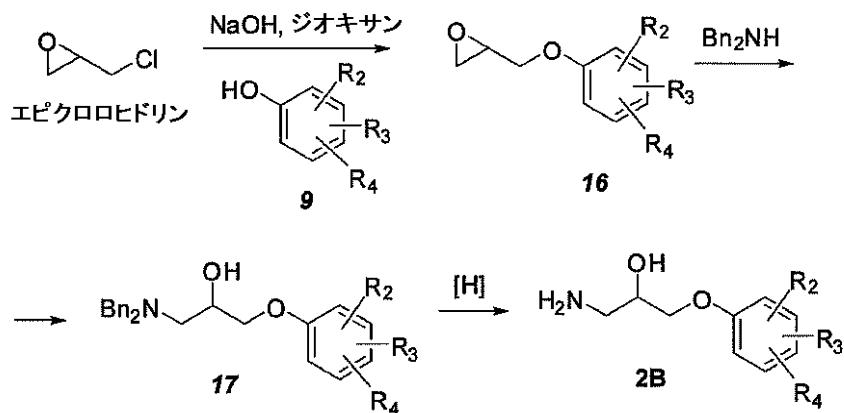
【化18】



アミノアルコールの1つの合成法としては、ジオキサン中で、NaOH水溶液の存在下に、エピクロロヒドリンと置換フェノールとを反応させて、式(16)の化合物を得ることが挙げられる。式(16)の化合物は、ベンジルアミンとの反応を受けて、式(17)のアミノアルコールを生成する。この特定の置換アミノアルコール2段階合成法は、Caroon, J. M. ら、J. Med. Chem. 1981, 24, 1320 - 28に記載されている。最終段階は、炭素上の水酸化パラジウム(I I)20%の存在下に、水素源としてのシクロヘキセンと反応させることによって行なわれる脱ベンジルである。生成物は、式(2B)と一致するアミノ-アルコールである。

【0162】

【化19】



C. 式2Aおよび式2Bの第一級アミンを使用する、式Iの化合物の合成

次に、式(2A)および式2Bの第一級アミンを、本明細書に記載されている式Iの化合物の合成、例えば反応式I、に組み込むことができる。それによって、下記の化合物を合成した:

ベンジル4-オキソ-3-(3-(2-(トリフルオロメチル)フェノキシ)プロピル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イルカルバメート;

N-(3-(2-(2,5-ジクロロフェノキシ)エチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド;

N-(3-(3-(2,5-ジクロロフェノキシ)プロピル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド;

ベンジル3-(3-(2,5-ジクロロフェノキシ)プロピル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イルカルバメート;

10

20

30

40

50

2 - ヒドロキシ - N - (4 - オキソ - 3 - (3 - (2 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) プロピル) - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) アセトアミド ;

ベンジル 3 - (3 - (2 - フルオロフェノキシ) プロピル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イルカルバメート ;

2 - (3 - (3 - (2 - フルオロフェノキシ) プロピル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イルアミノ) - 2 - オキソエチルアセテート ;

N - (3 - (3 - (2 - フルオロフェノキシ) プロピル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 7 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;

ベンジル 3 - (3 - (2 - シアノフェノキシ) プロピル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イルカルバメート ;

ベンジル 3 - (3 - (2 , 5 - ジクロロフェノキシ) プロピル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 7 - イルカルバメート ;

N - (3 - (3 - (2 , 5 - ジクロロフェノキシ) プロピル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 7 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;

ベンジル 4 - オキソ - 3 - (3 - (o - トリルオキシ) プロピル) - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イルカルバメート ;

2 - ヒドロキシ - N - (4 - オキソ - 3 - (3 - (o - トリルオキシ) プロピル) - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) アセトアミド ;

ベンジル 3 - (4 - (2 , 5 - ジクロロフェノキシ) ブチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イルカルバメート ;

N - (3 - (4 - (2 , 5 - ジクロロフェノキシ) ブチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;

N - (3 - (3 - (2 - クロロフェニル) プロピル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;

ベンジル 3 - (2 - (2 - クロロフェノキシ) エチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イルカルバメート ;

N - (3 - (2 - (2 - クロロフェノキシ) エチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;

ベンジル 3 - (3 - (2 - クロロフェノキシ) プロピル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イルカルバメート ;

N - (3 - (3 - (2 - クロロフェノキシ) プロピル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;

N - (3 - (3 - ((2 , 5 - ジクロロフェノキシ) メチル) ベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;

ベンジル 3 - (3 - ((2 , 5 - ジクロロフェノキシ) メチル) ベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イルカルバメート ;

N - (3 - (2 - (2 - クロロフェノキシ) エチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 7 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;

N - (3 - (5 - (2 , 5 - ジクロロフェノキシ) ベンチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;

N - (3 - (3 - (2 , 3 - ジクロロフェノキシ) プロピル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;

N - (3 - (3 - (2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) プロピル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;

2 , 5 - ジクロロ - N - (2 - (6 - (2 - ヒドロキシアセトアミド) - 4 - オキソキナゾリン - 3 (4 H) - イル) エチル) ベンズアミド ;

2 - ヒドロキシ - N - (4 - オキソ - 3 - (3 - フェノキシプロピル) - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) アセトアミド ;

N - (2 - (6 - (2 - ヒドロキシアセトアミド) - 4 - オキソキナゾリン - 3 (4 H) - イル) エチル) ベンズアミド ;

10

20

30

40

50

) - イル)エチル) - 2 - (トリフルオロメチル)ベンズアミド;
 N - (3 - (3 - (4 - クロロフェノキシ)プロピル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド;
 N - (3 - (2 - (2 , 5 - ジクロロフェニルスルホンアミド)エチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド;
 N - (3 - (3 - (2 , 5 - ジクロロフェニルスルホンアミド)プロピル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド;
 2 - ヒドロキシ - N - (4 - オキソ - 3 - (3 - (2 - (トリフルオロメチル)フェニルスルホンアミド)プロピル) - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル)アセトアミド;
 N - (3 - (2 - (4 - クロロフェノキシ)エチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド;
 N - (3 - (2 - (3 - クロロフェノキシ)エチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド; および
 2 - ヒドロキシ - N - (3 - (2 - ヒドロキシ - 3 - (0 - トリルオキシ)プロピル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル)アセトアミド。

(実施例 10)

WがNである、式Iの化合物の合成

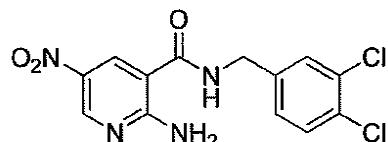
反応式Iに示されている一般合成に従って、WがNである式Iの化合物を生成した。

【0163】

A . 式(3)の化合物の製造

【0164】

【化20】



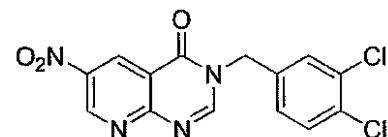
10 mL の DMF 中の、1.0 g の 2 - アミノ - 5 - ニトロニコチン酸および 0.96 g のカルボニルジイミダゾール (CDI) の溶液を、1 時間攪拌した。次に、1.0 g の 3 , 4 - ジクロロベンジルアミンを添加し、混合物を室温で 1 時間攪拌した。混合物を水 100 mL で希釈した。2 - アミノ - N - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 5 - ニトロニコチンアミドの黄色沈殿物が形成され、これを濾過し、高真空下に乾燥して、さらに精製せずに次の段階に使用した。

【0165】

B . 式(4)の化合物の製造

【0166】

【化21】



Biotopeマイクロ波バイアルにおける、20 mL のトリメチルオルトホルメート中の 0.3 g の 2 - アミノ - N - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 5 - ニトロニコチンアミドの懸濁液に、1滴の酢酸を添加した。混合物をマイクロ波照射に付し、200 の内部反応温度を 30 分間維持した。溶媒を真空中除去して、粗 3 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 6 - ニトロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 (3H) - オンを薄黄色固体として得た。

【0167】

C . 式(5)の化合物の製造

10

20

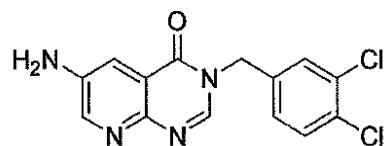
30

40

50

【0168】

【化22】



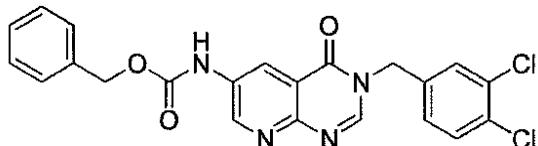
0.5 g の粗 3 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 6 - ニトロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 (3 H) - オンを、 70 mL の MeOH に懸濁し、 ラネーニッケルを添加し、 次に、 0.35 mL のヒドラジン水和物を少しづつ添加した。 混合物を 55 ℃ に 5 分間加熱した。 その際に 1 mL の酢酸を添加し、 次に、 0.15 mL のヒドラジンを添加し、 さらに 5 分間加熱した。 混合物をデカントし、 濾過して、 ラネーニッケルを含有する固体物を除去した。 濾液を冷却し、 元の量の何分の一かに濃縮し、 その際に沈殿物が形成された。 それを濾過し、 乾燥して、 6 - アミノ - 3 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 (3 H) - オンを固体物として得、 これをさらに精製せずに使用した。

【0169】

D . 式 I の化合物の製造

【0170】

【化23】



アセトニトリル中の、 32 mg の 6 - アミノ - 3 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 (3 H) - オンの溶液に、 26 mg のジイソプロピルエチルアミン、 次に、 35 mg のベンジルクロロホルメート (CbzCl) を添加した。 溶媒を真空除去し、 生成物をシリカゲルクロマトグラフィー、 次に、 逆相クロマトグラフィーによって分離して、 式 I の化合物ベンジル 3 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イルカルバメートを得た。

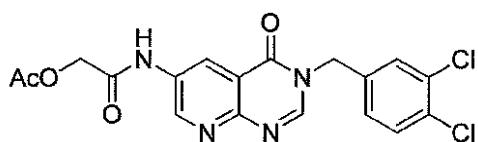
MS (ESI, m/z) : 実測値 454.5 [M + H] ⁺ 。

【0171】

E . 式 I の化合物の製造

【0172】

【化24】



5 mL のジクロロエタン中にアセチルグリコール酸 (35 mg) およびカルボニルジイミダゾール (0.11 mmol) を含有する溶液を、 室温で 0.5 時間攪拌し、 次に、 6 - アミノ - 3 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 (3 H) - オン (30 mg) を添加し、 攪拌を 70 ℃ で 3 時間継続した。 反応混合物を濃縮し、 逆相クロマトグラフィー (C18) カラムを使用し、 水およびアセトニトリルを溶離剤として使用) に付して、 生成物 2 - (3 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イルアミノ) - 2 - オキソエチルアセテートを得た。

MS (APCI, m/z) : 実測値 420.6 [M + H] ⁺ 。

10

20

30

40

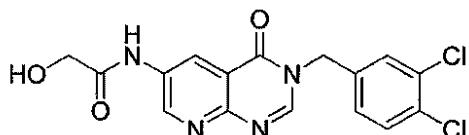
50

【0173】

F. 式Iの化合物の製造

【0174】

【化25】



3 mL のメタノール中の 17 mg の 2 - (3 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イルアミノ) - 2 - オキソエチルアセテートの溶液に、KOH 水溶液 (1 mL 中 10 mg) を添加し、次に、さらに 3 mL のエタノールを添加した。室温で 3 分間攪拌した後、Na₂CO₃ の飽和水溶液を添加した。得られた混合物を CH₂Cl₂ で抽出し、Na₂SO₄ で乾燥して、濃縮して、生成物 N - (3 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミドを得た。

MS (ESI、m/z) : 379.0 [M + H]⁺。

¹H NMR (, MeOH - d₃, 400 MHz) : 9.03 (s, 1 H) ; 8.82 (s, 1 H) ; 8.22 (s, 1 H) ; 7.39 - 7.10 (m, 3 H) ; 5.05 (s, 2 H) ; および 4.08 (s, 2 H)。

【0175】

(実施例 11)

他の式Iの化合物の製造

前記実施例 4 ~ 10 に示した手順に従うが、任意に、最終化合物を認識することによって決定しうる他の出発物質に置き換えて、下記の式Iの化合物を製造した：

2 - (3 - (3 , 4 - ジフルオロベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イルアミノ) - 2 - オキソエチルアセテート；

N - (3 - (3 , 4 - ジフルオロベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド；

2 - (3 - (4 - クロロベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イルアミノ) - 2 - オキソエチルアセテート；

N - (3 - (4 - クロロベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド；

N - (3 - (4 - クロロベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - フェノキシアセトアミド；

2 - (3 - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イルアミノ) - 2 - オキソエチルアセテート；

N - (3 - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド；

ベンジル 3 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 2 - メチル 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 7 - イルカルバメート；

ベンジル 3 - (1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) エチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 7 - イルカルバメート；

2 - (3 - (1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) エチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 7 - イルアミノ) - 2 - オキソエチルアセテート；

N - (3 - (1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) エチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 7 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド；

ベンジル 3 - (3 - メトキシベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イルカルバメート；

2 - (3 - (3 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イルアミノ) - 2 - オキソエチルアセテート；

10

20

30

40

50

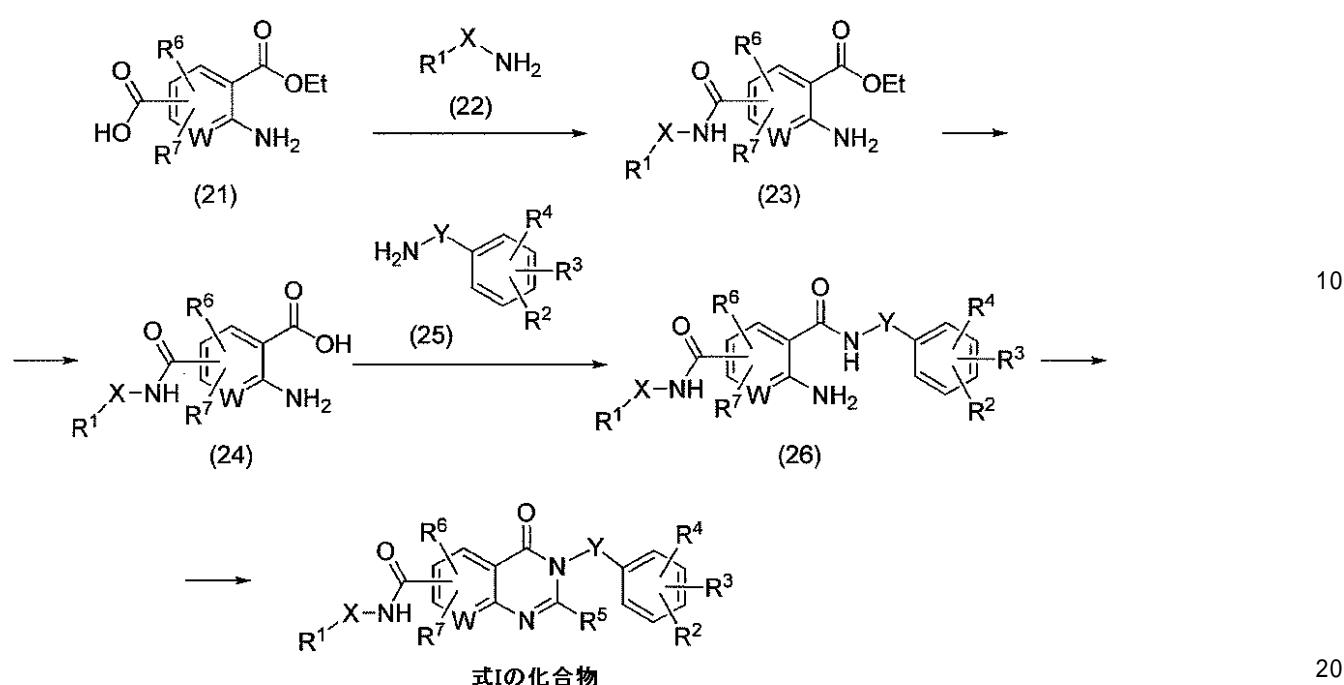
ベンジル 3 - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イルカルバメート ;
 2 - (3 - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イルアミノ) - 2 - オキソエチルアセテート ;
 N - (3 - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 N - (3 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) アセトアミド ;
 2 - ヒドロキシ - N - (4 - オキソ - 3 - (3 - フェノキシフェニル) - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) アセトアミド ;
 N - (3 - (3 , 4 - ジフルオロベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) アセトアミド ;
 N - (4 - オキソ - 3 - (4 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) アセトアミド ;
 ベンジル 3 - (3 , 4 - ジメチルベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イルカルバメート ;
 2 - (3 - (3 , 4 - ジメチルベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イルアミノ) - 2 - オキソエチルアセテート ;
 N - (3 - (3 , 4 - ジメチルベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 N - (3 - (1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) エチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 2 - オキソ - 2 - (4 - オキソ - 3 - (3 - フェニルプロピル) - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イルアミノ) エチルアセテート ;
 2 - (3 - (1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) プロピル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イルアミノ) - 2 - オキソエチルアセテート ;
 N - (3 - (1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) プロピル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 N - (3 - ベンジル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 2 - ヒドロキシ - N - (4 - オキソ - 3 - (3 - フェニルプロピル) - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) アセトアミド ;
 2 - ヒドロキシ - N - (4 - オキソ - 3 - フェネチル - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) アセトアミド ;
 2 - オキソ - 2 - (4 - オキソ - 3 - (2 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イルアミノ) エチルアセテート ;
 N - (3 - (ビフェニル - 3 - イルメチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 ベンジル 3 - (1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) プロピル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イルカルバメート ;
 2 - ヒドロキシ - N - (3 - (ナフタレン - 2 - イルメチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) アセトアミド ;
 ベンジル 3 - (ナフタレン - 2 - イルメチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イルカルバメート ;
 2 - ヒドロキシ - N - (3 - (ナフタレン - 2 - イルメチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 7 - イル) アセトアミド ;
 (R) - N - (3 - (1 - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 (S) - N - (3 - (1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) エチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - 50

- ジヒドロキナゾリン - 7 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 (R) - N - (3 - (1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) エチル) - 4 - オキソ - 3 , 4
 - ジヒドロキナゾリン - 7 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 N - (3 - (4 - クロロフェネチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6
 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 N - (3 - (3 - クロロフェネチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6
 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 N - (3 - (2 , 4 - ジクロロフェネチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 ベンジル 4 - オキソ - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イルカルバメート ; 10
 2 - アミノ - N - (3 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) アセトアミド ;
 N - (3 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 3 - ヒドロキシプロパンアミド ;
 (R) - N - (3 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 3 - フェニルプロパンアミド ;
 (S) - N - (3 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 3 - フェニルプロパンアミド ;
 (S) - N - (3 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 3 - ヒドロキシ - 3 - フェニルプロパンアミド ; 20
 (R) - N - (3 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 3 - ヒドロキシ - 3 - フェニルプロパンアミド ;
 (S) - N - (3 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルアセトアミド ;
 N - (3 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) アセトアミド ;
 (S) - N - (3 - (1 - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ; 30
 (E) - ベンジル 3 - (4 - (2 , 5 - ジクロロフェノキシ) ブタ - 2 - エニル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イルカルバメート ;
 (S) - N - (3 - (1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) エチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 7 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 (R) - N - (3 - (1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) エチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 7 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 N - (3 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロパンアミド ;
 N - (3 - (3 - クロロベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ; 40
 および
 2 - (3 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イルアミノ) - 2 - オキソ酢酸。

【 0 1 7 6 】

【化26】

反応式II



段階2-1：式(23)の化合物の製造

式(23)の化合物は、式(22)の市販の化合物上のアミノ基と、式(21)の市販の置換4-または5-カルボキシ-2-アミノベンゾエートエステル化合物上の酸部分との間に、ペプチド結合を形成することによって製造される。その反応は、室温で行なわれ、典型的には、極性溶媒、例えばジクロロメタン中で、ペプチドカップリング剤、例えばO-(ベンゾトリアゾル-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート(TBTU)の存在下に行なわれ、2~24時間を要しうる。反応が実質的に終了した際に、式(23)の生成物を、従来手段によって、例えば、KOH水溶液を使用する有機相分離、次に、減圧下の溶媒除去および高真空下の乾燥によって、分離する。

30

【0177】

段階2-2：式(24)の化合物の製造

式(24)の化合物は、式(23)の化合物中のエステルの塩基性加水分解によって製造される。強塩基、例えばLiOHまたはKOHを、極性溶媒、例えばメタノールまたは水またはそれらの混合物中で使用しうる。生成物を、酸水溶液、例えば酢酸での反応混合物の酸性化、次に、ジクロロメタンのような有機溶媒での抽出によって、分離する。

40

【0178】

段階2-3：式(26)の化合物の製造

式(26)の化合物は、式(24)および(25)の化合物間にペプチド結合を形成することによって製造される。その手順は、段階2-1に記載したの同様である。

【0179】

段階2-4：式Iの化合物の製造

式(I)の化合物は、トリメチルオルトホルメートまたはトリエチルオルトホルメートおよび(D)-10-樟脑スルフィン酸を用いた環化によって製造される。反応をマイクロ波照射に付し、160~200の内部反応温度を20分~1時間維持する。反応が終了したら、溶媒を真空除去しうる。次に(the m)、式Iの化合物を収集し、クロマトグラフィーのような従来法によって精製することができる。

【0180】

二次修飾による式Iの化合物の代替的製造

50

式(I)の化合物中のアミド基を、H₂SO₄水溶液のような酸性条件を使用して加水分解して、カルボン酸を生成しうる。得られたカルボン酸を、次に、ペプチドカップリング反応に使用して(段階2-1の条件を参照)、式Iの代替化合物を生成する。

(実施例12)

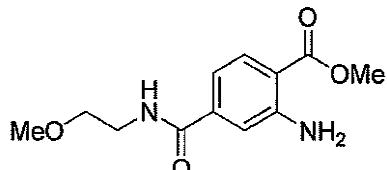
式(23)の化合物の製造

A. R¹ = OMe、R⁶ = H、R⁷ = H、W = CH、X = CH₂CH₂

である式(23)の化合物の製造

【0181】

【化27】



市販の3-アミノ-4-(メトキシカルボニル)安息香酸(1.0g)、TBTU(1.77g)、ジイソプロピルエチルアミン(1.25mL)、および2-メトキシエタンアミン(0.48mmol)を、アセトニトリル(20mL)に溶解させた。その混合物を60℃に5分間加熱し、次に、室温に冷ました。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、KOH水溶液で洗浄し、水性層をジクロロメタンで洗浄した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濃縮して、メチル2-アミノ-4-(2-メトキシエチルカルバモイル)ベンゾエートを生成した。

【0182】

B. R¹およびXを変化させる、式(23)の化合物の製造

同様に、前記実施例12Aの手順に従うが、任意に、他のメチルアミンヒドロクロリドを2-メトキシエタンアミンの代わりに使用し、過剰のジイソプロピルエチルアミンを使用して、下記の化合物を製造した：

メチル2-アミノ-4-(メチルカルバモイル)ベンゾエート。

【0183】

C. R¹およびXを変化させる、式(23)の化合物の製造

同様に、前記実施例12Aまたは12Bの手順に従うが、任意に、他のメチルアミンヒドロクロリドを2-メトキシエタンアミンの代わりに使用し、過剰のジイソプロピルエチルアミンを使用して、他の式(23)の化合物が製造される。

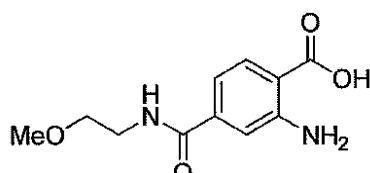
(実施例13)

式(24)の化合物の製造

A. R¹ = OMe、R⁶ = H、R⁷ = H、W = CH、X = CH₂CH₂である式(24)の化合物の製造

【0184】

【化28】



メチル2-アミノ-4-(2-メトキシエチルカルバモイル)ベンゾエート(1.12g)を、エタノール(20mL)に溶解させた。水2mLおよびエタノール10mL中のKOH(0.4g)の溶液を添加した。反応混合物を40℃で30分間攪拌した。その後、酢酸を使用して反応混合物pHを3に調節した。反応混合物を水(20mL)で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濃縮して、2-アミノ-4-(2-メトキシエチルカルバモイル)安息香酸を生成した。

【0185】

10

20

30

40

50

B. R^1 および X を変化させる、式(24)の化合物の製造

同様に、前記実施例 13A の手順に従うが、任意に、他の式(23)の化合物、例えば、メチル 2 - アミノ - 4 - (メチルカルバモイル)ベンゾエート(前記実施例 12 に従つて製造)を、メチル 2 - アミノ - 4 - (2 - メトキシエチルカルバモイル)ベンゾエートの代わりに使用して、下記の化合物を製造した：

2 - アミノ - 4 - (メチルカルバモイル)安息香酸。

【0186】

C. R^1 および X を変化させる、式(24)の化合物の製造

同様に、実施例 13A の手順に従うが、任意に、他の式(23)の化合物をメチル 2 - アミノ - 4 - (2 - メトキシエチルカルバモイル)ベンゾエートの代わりに使用して、他の式(23)の化合物が製造される。

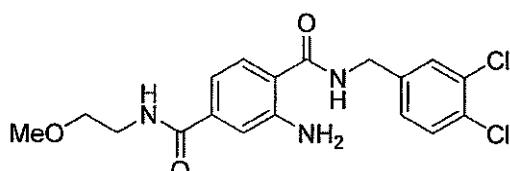
(実施例 14)

式(26)の化合物の製造

A. $R^1 = \text{OMe}$ 、 $R^6 = \text{H}$ 、 $R^7 = \text{H}$ 、 $W = \text{CH}$ 、 $X = \text{CH}_2\text{CH}_2$ 、 $R^2 = \text{メタ}-\text{Cl}$ 、 $R^3 = \text{パラ}-\text{Cl}$ 、 $R^4 = \text{H}$ である式(26)の化合物の製造

【0187】

【化29】



実施例 12 に記載した条件を使用して、2 - アミノ - 4 - (2 - メトキシエチルカルバモイル) 安息香酸を、3 , 4 - ジクロロベンジルアミンとカップリングした。得られた 2 - アミノ - N¹ - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - N⁴ - (2 - メトキシエチル) テレフタルアミドを、ジクロロメタン / ヘキサン混合物からの再結晶によって精製した。

【0188】

B. R^1 および X を変化させる、式(26)の化合物の製造

同様に、前記実施例 14A の手順に従うが、任意に、他の式(24)の化合物を 2 - アミノ - 4 - (2 - メトキシエチルカルバモイル) 安息香酸の代わりに使用し、任意に、他の式(25)のアミン、例えば 4 - クロロベンジルアミンを、3 , 4 - ジクロロベンジルアミンの代わりに使用して、下記の化合物を製造した：

2 - アミノ - N¹ - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - N⁴ - メチルテレフタルアミド；
2 - アミノ - N¹ - (4 - クロロベンジル) - N⁴ - メチルテレフタルアミド。

【0189】

C. R^1 および X を変化させる、式(26)の化合物の製造

同様に、前記実施例 14A の手順に従うが、任意に、他の式(24)の化合物を 2 - アミノ - 4 - (2 - メトキシエチルカルバモイル) 安息香酸の代わりに使用し、任意に、他の式(25)のアミンを、3 , 4 - ジクロロベンジルアミンの代わりに使用して、他の式(26)の化合物が製造される：

(実施例 15)

式Iの化合物の製造

A. $R^1 = \text{OMe}$ 、 $R^6 = \text{H}$ 、 $R^7 = \text{H}$ 、 $W = \text{CH}$ 、 $X = \text{CH}_2\text{CH}_2$ 、 $R^2 = \text{メタ}-\text{Cl}$ 、 $R^3 = \text{パラ}-\text{Cl}$ 、 $R^4 = \text{H}$ 、 $R^5 = \text{H}$ である式Iの化合物の製造

【0190】

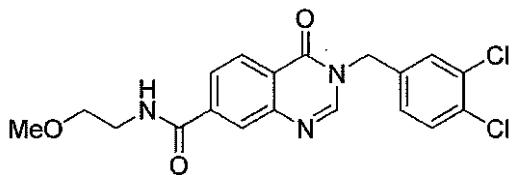
10

20

30

40

【化30】



2 - アミノ - N¹ - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - N⁴ - (2 - メトキシエチル) テレフタルアミド (0 . 73 g) を、封管中のトリメチルオルトホルメート (20 mL) 中で、マイクロ波反応器において 190 で 44 分間加熱した。揮発性物質を真空除去し、生成物 3 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - N - (2 - メトキシエチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 7 - カルボキサミドを、酢酸エチル / ヘキサン混合物から再結晶して 0 . 65 g (85 %) を得た。

MS (E S I 、 m / z) : 374 . 1 、 376 . 1 [M - C H₃ OH + H⁺] 、 406 . 0 、 408 . 0 [M + H⁺] 。

¹ H NMR (, d m s o - d₆ , 400 MHz) : 8 . 75 (br d , 1 H) ; 8 . 61 (s , 1 H) ; 8 . 20 (d , 1 H) ; 8 . 14 (s , 1 H) ; 7 . 97 (d , 1 H) ; 7 . 70 (s , 1 H) ; 7 . 61 (d , 1 H) ; 7 . 39 (d , 1 H) ; 5 . 20 (s , 2 H) ; 3 . 45 - 3 . 55 (m , 4 H) ; 3 . 39 (s , 3 H) 。

【0191】

B . R¹ および X を変化させる、式 I の化合物の製造

同様に、前記実施例 15A の手順に従うが、任意に、他の式 (26) の化合物を 2 - アミノ - N¹ - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - N⁴ - (2 - メトキシエチル) テレフタルアミドの代わりに使用して、下記の化合物を製造した：

3 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - N - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 7 - カルボキサミド；
3 - (4 - クロロベンジル) - N - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 7 - カルボキサミド。

【0192】

C . R¹ および X を変化させる、式 I の化合物の製造

同様に、前記実施例 15A の手順に従うが、任意に、他の式 (26) の化合物を 2 - アミノ - N¹ - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - N⁴ - (2 - メトキシエチル) テレフタルアミドの代わりに使用して、他の式 I の化合物が製造される。

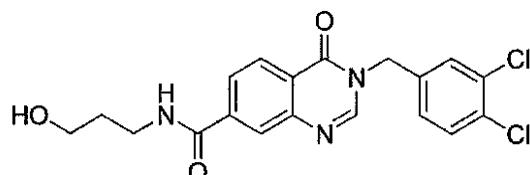
(実施例 16)

式 I の化合物の代替的製造

A . R¹ = OH 、 R⁶ = H 、 R⁷ = H 、 W = CH 、 X = CH₂ CH₂ CH₂ 、 R² = メタ - C₁ 、 R³ = パラ - C₁ 、 R⁴ = H 、 R⁵ = H である式 I の化合物の製造

【0193】

【化31】



3 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - N - (2 - メトキシエチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 7 - カルボキサミド (0 . 32 g) を、濃硫酸と水との 1 : 1 混合物 5 mL に懸濁し、 80 で 2 時間加熱した。その後、反応を水 20 mL に注いだ。

3 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 7 - カルボン酸を濾過によって取り、少量の水で 2 回洗浄し、空気乾燥した。次に、段階 2 - 1 に記載したペプチドカップリング法 (反応式 II 参照) を使用して、その酸を 3 - アミノプロパン - 1 - オールとカップリングして、 3 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - N - (

10

20

30

40

50

3 - ヒドロキシプロピル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 7 - カルボキサミドを生成し、これを酢酸エチル / ヘキサン混合物から再結晶した。

MS (E S I 、 m / z) : 388 . 0 、 390 . 0 [M - H₂O + H⁺] 、 406 . 0 、 408 . 0 [M + H⁺] 。

【 0194 】

B . R¹ および X を変化させる、式 I の化合物の製造

同様に、前記実施例 16A の手順に従うが、任意に、3 - (4 - クロロベンジル) - N - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 7 - カルボキサミドを、3 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - N - (2 - メトキシエチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 7 - カルボキサミドの代わりに使用し、任意に、他のアミンを 3 - アミノプロパン - 1 - オールの代わりに使用して、下記の化合物を製造した：

3 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 7 - カルボキサミド；

N , 3 - ビス (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 7 - カルボキサミド；

N - ベンジル - 3 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 7 - カルボキサミド；

3 - (4 - クロロベンジル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 7 - カルボキサミド；

3 - (4 - クロロベンジル) - N - (4 - フルオロベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 7 - カルボキサミド；

3 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 4 - オキソ - N - (2 - フェノキシエチル) - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 7 - カルボキサミド；

3 - (4 - クロロベンジル) - N - (2 - メトキシエチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 7 - カルボキサミド。

【 0195 】

C . R¹ および X を変化させる、式 I の化合物の製造

同様に、前記実施例 16A の手順に従うが、任意に、他の 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 7 - カルボキサミド化合物または 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - カルボキサミド化合物（例えば、本明細書に記載されている式 I の特定化合物）を、3 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - N - (2 - メトキシエチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 7 - カルボキサミドの代わりに使用し、任意に、他のアミンを 3 - アミノプロパン - 1 - オールの代わりに使用して、他の式 I の化合物が製造される。

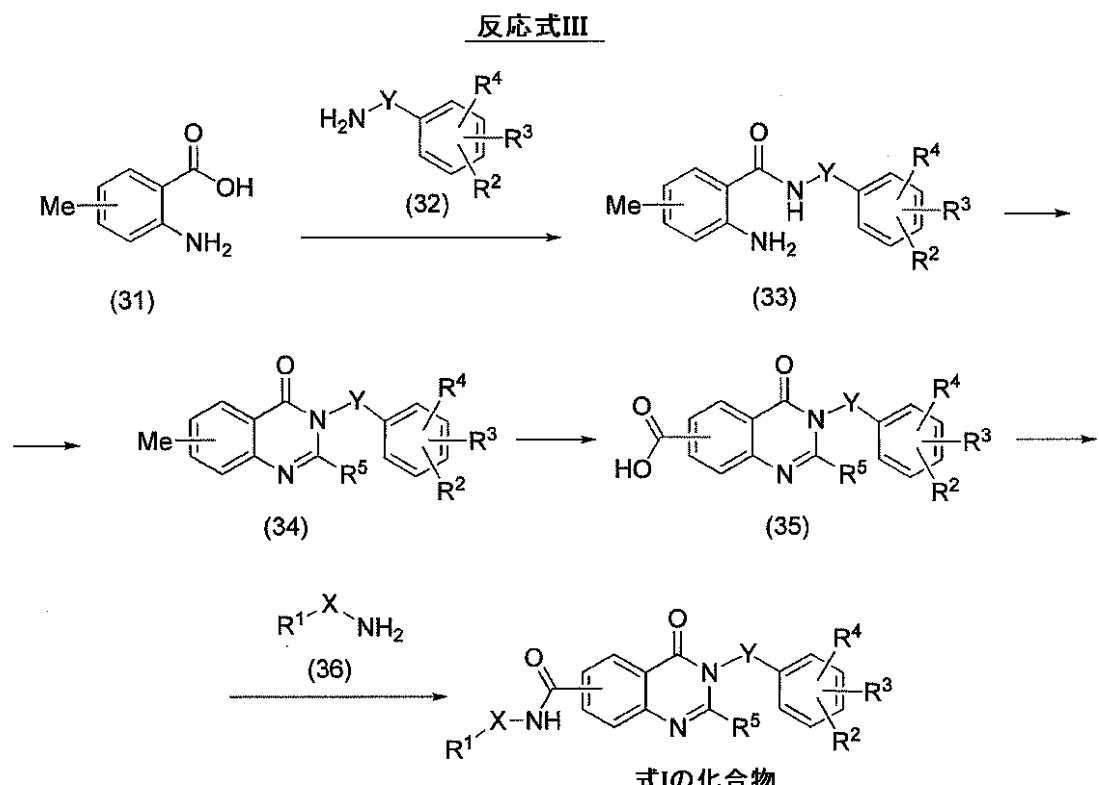
【 0196 】

10

20

30

【化32】



メチル基の酸化による式Iの化合物の代替的製造

反応式Iに概説されているのと同様の段階(ペプチドカップリングおよび環化、それぞれ段階1-1および1-2)に従って、式(34)の化合物を合成しうる。そのために、反応式Iの式(1)の出発物質を、式(1)の出発物質のニトロ基がメチル基に置き換えた化合物に置き換え、残りのペプチドカップリングおよび環化(それぞれ段階1-1および1-2)をそれに従って実施して、式(34)の化合物を生成する。式(34)の化合物において、反応式IIに示されているように、メチル基を酸化して、式(35)のカルボン酸を生成することができる。例えば、KMnO₄を酸化剤として使用することができる。好適な溶媒は、ピリジン、または水、またはそれらの混合物であつてよい。生成物は、濾過、pHの調節、および生成物の結晶化によるか、または有機抽出によって分離できる。得られた式(35)の化合物を、段階2-1に記載されているようにアミン(22)とカップリングして、式Iの化合物を生成することができる。

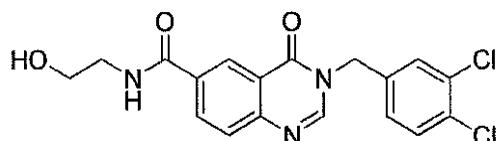
(実施例17)

式Iの化合物の代替的製造

A. R¹ = OH、R⁶ = H、R⁷ = H、W = CH、X = CH₂CH₂CH₂、R² = メタ-C1、R³ = パラ-C1、R⁴ = H、R⁵ = Hである式Iの化合物の代替的製造

【0197】

【化33】



3-(3,4-ジクロロベンジル)-6-メチルキナゾリン-4(3H)-オン(化合物(31)の5-メチル異性体、反応式II)を、前記の段階1-1および1-2(反応式I)と本質的に同様の手順によって、市販の5-メチルアントラニル酸から製造した。3-(3,4-ジクロロベンジル)-6-メチルキナゾリン-4(3H)-オン(0.7g)を、ピリジンと水との1:1混合物20mLに懸濁し、室温で18時間攪拌した。

その後、反応混合物を濾過し、pH 1 に酸性化し、得られた 3 - (3,4-ジクロロベンジル) - 4 - オキソ - 3,4 - ヒドロキナゾリン - 6 - カルボン酸を濾過によって取り、空気乾燥した。次に、その酸を、段階 2 - 1 に記載したペプチドカップリング法を使用して 3 - アミノエタン - 1 - オールとカップリングして、3 - (3,4-ジクロロベンジル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - オキソ - 3,4 - ヒドロキナゾリン - 6 - カルボキサミドを生成した。

MS (ESI, m/z) : 373.9 [M - H₂O + H⁺]、391.9、393.8 [M + H⁺]。

[0 1 9 8]

B, R¹ および X を変化させる、式 I の化合物の製造

10

同様に、前記実施例 17 A の手順に従うが、任意に、2-メトキシエタニアミンを、3-アミノエタン-1-オールの代わりに使用して、下記の化合物を製造した：

3 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - N - (2 - メトキシエチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - カルボキサミド。

[0 1 9 9]

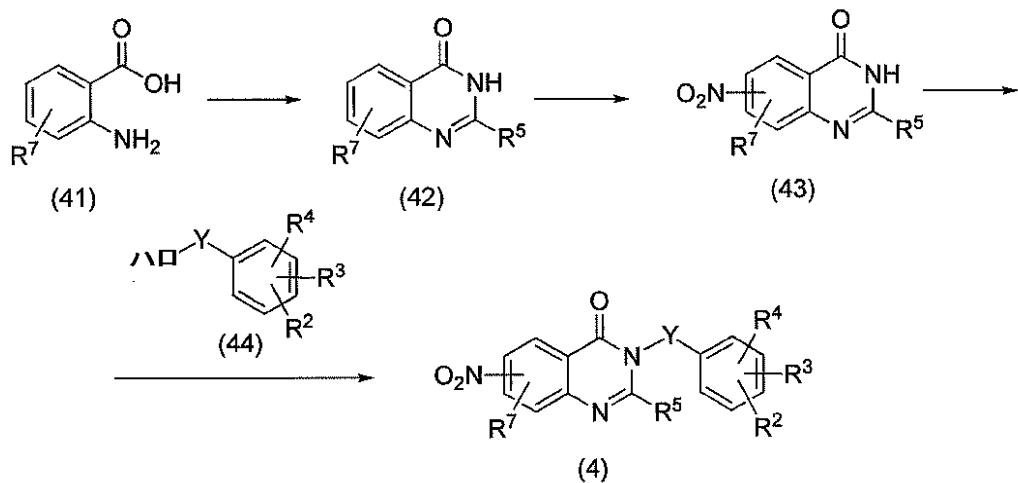
C, R¹ および X を変化させる、式 I の化合物の製造

同様に、前記実施例 17 A の手順に従うが、任意に、他の出発物質、例えば、式(31)の置換化合物、式(32)の化合物、および／または式(36)の化合物に置き換えて、他の式 I の化合物が製造される。

【 0 2 0 0 】

【化 3 4】

反応式IV



30

メチル基のニトロ化による式(4)の化合物の代替的製造

反応式 I を再び参照して、式(4)の化合物は、式Iの化合物の合成における中間体である。ニトロ基を含有する式(1)の出発物質が商業的に入手可能でない場合、式(4)の化合物は、反応式IVに概説されている段階に従って合成しうる。

【 0 2 0 1 】

段階 4 - 1 : 式 (4 2) の化合物の製造

40

置換アントラニル酸（41）を、ホルムアミド中での加熱によって環化して、オキサゾリジノン（42）を生成することができる。

[0 2 0 2]

段階 4 - 2 : 式 (4 3) の化合物の製造

式(42)の化合物のニトロ化を、適切なニトロ化試薬、例えば硝酸と硫酸との混合物を使用して行なって、式(43)の化合物を得ることができる。

[0 2 0 3]

段階 4 - 3 : 式(4)の化合物の製造

50

適切な溶媒、例えば、T H F、D M F、ジオキサンまたはトルエン中で、塩基、例えば、リチウムジイソプロピルアミド、水素化ナトリウム、リチウムt - ブトキシド等の存在下に、ハロゲン化ベンジル(44)(反応式IVにおける「ハロ」は、クロリド、ブロミドまたはヨージドであることができる)を使用して、式(43)の化合物をアルキル化して、式(4)の化合物を生成することができる。

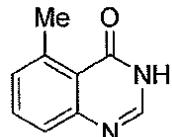
(実施例18)

式(42)の化合物の製造

 $R^7 = 5\text{-Me}$ 、 $R^5 = H$ である式(42)の化合物の製造

【0204】

【化35】



ホルムアミド(10mL)中の2-アミノ-6-メチル安息香酸(1.0g)の懸濁液を、180で3時間加熱した。溶液を冷却し、沈殿物を濾過によって取り、メタノールで洗浄して、5-メチルキナゾリン-4(3H)-オンを得た。

MS(E S I、m/z) : 161.1 [M + H⁺]。

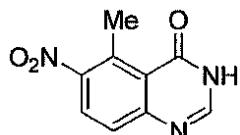
(実施例19)

式(43)の化合物の製造

 $R^7 = 5\text{-Me}$ 、 $R^5 = H$ である式(43)の化合物の製造

【0205】

【化36】



濃硫酸(20mL)中の5-メチルキナゾリン-4(3H)-オン(860mg)の溶液に、0で、発煙硝酸(950μL)を滴下した。反応を0で1時間攪拌した。反応混合物を、炭酸ナトリウム飽和溶液の添加によって中和した。水溶液を酢酸エチル(3×150mL)で抽出した。合わせた有機層をブライൻで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液を濃縮して、黄色固体を得た。

MS(E S I、m/z) : 206.1 [M + H⁺]。TLC(1:20 MeOH:DCM) R_f = 0.23。

(実施例20)

ステアロイル-CoAデサチュラーゼ阻害剤の特性決定

物質および方法

物質

[³H]ステアロイルCoAおよびステルクリン酸は、それぞれ、PerkinElmerおよびPlanta Piloto de Química Finiaから得た。他の試薬の市販源を下記に示す：

【0206】

10

20

30

40

【化37】

物質	会社
[³ H]H ₂ O	PerkinElmer
ステアロイルCoA	Sigma
CoA	Sigma
NADH	Sigma
Tris, 1M	Invitrogen
MgCl ₂	Sigma
BHT	Sigma
BSA	Sigma
DMSO	Sigma
ATP	Sigma
96穴プレート	Corning
Bio-Beads SM-2	Bio-Rad

10

ラット肝臓ミクロソームの調製

ラット肝臓ミクロソームを、Ozols (1990) Methods Enzm, 182: 225に記載されている手順に従って採集した。

【0207】

生体内実験（肝臓灌流および採集）

雄Sprague Dawleyラットを、管理絶食プロトコルに1週間付して、SCD酵素活性を刺激した。SCD活性を誘導し、下方制御するために、摂食および絶食を48時間ごとに交互に行い、肝臓灌流および採集の前に、SCD活性を炭水化物豊富食餌によって誘導した。

20

【0208】

ラットにイソフルラン吸入麻酔によって麻酔し、肝臓を、冷たい磷酸緩衝生理食塩水(PBS)で灌流し、重さをはかり、冷たい均質化緩衝液(250mMスクロース、10 mM Tris、1mM EDTA、pH 7.6)中で冷却した。

30

【0209】

肝臓を細かく刻み、均質化管に入れた。40mLの均質化緩衝液を均質化管に添加し、肝臓を均質化し、前もって冷却したSLA-600TCにおいて800Gローターで4において10分間遠心分離した。

【0210】

遠心分離後に、上澄みを採集し、ペレットを除去し、捨てた。上澄みを10,000Gで35分間遠心分離した。遠心分離後に、上澄みを採集し、ペレットを捨てた。次に、上澄みを、前もって冷却した45-Tiローターにおいて130,000G(41,000 RPM)で4において90分間遠心分離した。

30

【0211】

生体外（ミクロソーム採集）

次に、上澄みを吸引除去し、採集したミクロソームペレットを、25mLのグリセロールPBS(1X PBS 7.4、20%グリセロール)で洗浄し、4~5容量のグリセロールPBSに再懸濁させた。

40

【0212】

ミクロソーム調製物のタンパク質濃度を、BCAアッセイ(Pierce)によって測定し、ミクロソームを等分し、-80°で保存した。

【0213】

疎水性ビーズの調製

バイオビーズを乳鉢および乳棒で、さらに小さくすりつぶし、3.6%TCAに再懸濁させた。次に、ビーズを300μMメッシュで濾過した。

【0214】

保存溶液

50

保存溶液およびそれらの貯蔵条件を下記に示す：

【0215】

【化38】

溶液	貯蔵条件	
20 mg/ml ステアロイルCoA	-80 °C	
2.8 mCi/ml [³ H]ステアロイルCoA	-80 °C	
CoA	新しく調製	
ステルクリン酸	新しく調製	
0.2 M NADH	-80 °C	
1 M Tris, pH 7.2	室温	10
1 M MgCl ₂	室温	
100 mM ATP	-20 °C	
10% BSA	4 °C	
10-20 mg/ml ミクロソーム	-80 °C	

S C D アッセイ緩衝液

S C D を、デサチュラーゼアッセイ緩衝液中で測定した。このアッセイ緩衝液は、0.1 M Tris 緩衝液、pH 7.2、2 mM NADH、4.8 mM ATP、0.5 mM CoA、4.8 mM MgCl₂、および0.1% BSA を含有した。

【0216】

S C D アッセイの手順 (Talamo および Bloch (1969) Analytic al Biochemistry 29 : 300 - 304 を適合)

式Iの各化合物 1 μL を、低容積 (0.5 ~ 10 μL) マルチチャンネルピペットによってアッセイプレートに添加した。DMSO 対照も調製した。ミクロソームを急速解凍し、アッセイ緩衝液に添加し、それによって 0.4 mg / mL の濃度を得た（最終的に 0.2 mg / mL でのアッセイ）。次に、アッセイ緩衝液中のミクロソーム懸濁液 50 μL を、化合物アッセイプレートの各ウェルに添加し、プレートに蓋をし、ミクロソームを、オービタルシェーカーで 50 ~ 75 rpm において室温で 30 分間にわたって、化合物と共にブレインキュベートした。

【0217】

ブレインキュベーション後、Millipore (Millipore) H₂O 中のブレインキュベートしたミクロソーム / 化合物懸濁液に、50 μL の基質溶液 (20 μM ステアロイルCoA、[³H]ステアロイルCoA、74 nCi) を添加することによって、反応を開始させた。次いで、この反応混合物をオービタルシェーカーで 50 ~ 75 rpm において室温で 45 分間にわたってインキュベートした。

【0218】

10 μL の 21% トリクロロ酢酸 (TCA) を反応混合物に添加することによって反応を停止させ、その後、オービタルシェーカーで 50 ~ 75 rpm において室温で 30 分間にわたってインキュベートし、次に、3700 rpm で 5 分間遠心分離した。

【0219】

H₂O 中 6% のバイオ - ピーズ懸濁液 50 μL を、反応混合物に添加し、アッセイプレートを密閉した。バイオ - ピーズ混合物を、オービタルシェーカーで 100 ~ 150 rpm において室温で 1 時間にわたってインキュベートし、次に、混合物を 2000 g で 5 分間遠心分離して、バイオ - ピーズをペレット化した。

【0220】

上澄み 25 μL を各ウェルから採取し、検出プレートに移した。100 μL の Opti Phase SuperMix シンチレーションカクテル (TCA を中和するのに充分な NaOH を含有する) を添加し、溶液を、室温で 5 分間の激しい振とう (300 ~ 400 rpm) によって混合した。式Iの化合物の活性および IC₅₀ 値を決定するために、放射能を MicroBeta シンチレーションカウンターで計測した。表1は、多くの本発明化合物の IC₅₀ データを示しており、多くの本発明化合物についての前記アッセイで

10

20

30

40

50

求めた IC_{50} は $30 \mu M$ 未満であった。

【0221】

【表1-1】

表1

番号	名称	IC_{50} μM
I.	N-[3-[(3, 4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)](フェニルメトキシ)カルボキサミド	0.16
II.	N-[3-[(3, 4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)]-3-フェニルプロパンアミド	2.41
III.	N-[3-[(3, 4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ-3-ヒドロキナゾリン-6-イル]ヘキサンアミド	5.31
IV.	N-[3-[(3, 4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)](ペンチルアミノ)カルボキサミド	3.59
V.	N-[3-[(3, 4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)][ベンジルアミノ]カルボキサミド	3.18
VI.	N-[3-[(3, 4-ジクロロフェニル)メチル]-2-メチル-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)](フェニルメトキシ)カルボキサミド	20
VII.	N-[3-[(3, 4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)](2-メチルプロポキシ)カルボキサミド	7.9
VIII.	N-[3-[(4-クロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)](フェニルメトキシ)カルボキサミド	0.19
IX.	N-[3-[(3, 4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)](メチルエトキシ)カルボキサミド	14
X.	N-[3-[(3, 4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)]プロパ-2-エニルオキシカルボキサミド	1.5
XI.	N-[3-[(3, 4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)](4-メチルフェノキシ)カルボキサミド	2.7
XII.	N-[3-[(3, 4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)](4-フルオロフェノキシ)カルボキサミド	13
XIII.	N-[3-[(3, 4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)]メトキシカルボキサミド	4.7
XIV.	N-[3-[(4-クロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)]プロパ-2-エニルオキシカルボキサミド	25.7
XV.	N-[3-[(3, 4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)]-2-フェノキシアセトアミド	0.22
XVI.	N-[3-[(4-クロロフェニル)エチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)](フェニルメトキシ)カルボキサミド	0.47
XVII.	N-[3-[(3, 4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)]-2-(4-メトキシフェノキシ)アセトアミド	2.98
XVIII.	N-[3-[(3, 4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)]-2-(4-フルオロフェノキシ)アセトアミド	2.10
XIX.	2-(アセチルアミノ)-N-[3-[(3, 4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)]アセトアミド	11.7
XX.	N-[3-[(3, 4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)]-2-(3, 5-ジメチルフェノキシ)アセトアミド	2.92
XXI.	N-[3-[(3, 4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)]-2-(2, 6-ジメチルフェノキシ)アセトアミド	3.45
XXII.	N-[3-[(3, 4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)]-2-(4-メチルフェノキシ)アセトアミド	5.7
XXIII.	N-[3-[(3, 4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)](3-ピリジルメトキシ)カルボキサミド	0.17
XXIV.	N-[3-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)](フェニルメトキシ)カルボキサミド	0.30

【0222】

10

20

30

40

50

【表1-2】

番号	名称	IC ₅₀ μM
XXV.	N-[3-[(3, 4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)]-2-(2-メトキシフェノキシ)アセトアミド	0.78
XXVI.	N-[3-[(3, 4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)]-2-(2-フルオロフェノキシ)アセトアミド	3.69
XXVII.	N-[3-[(3, 4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)]-2-(3-フルオロフェノキシ)アセトアミド	2.01
XXVIII.	N-[3-[(3, 4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)]-2-(2, 4-ジフルオロフェノキシ)アセトアミド	3.43
XXIX.	N-[3-[(3, 4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)]-2-(2-クロロフェノキシ)アセトアミド	1.98
XXX.	N-[3-[(3, 4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)]-2-(2, 3-ジクロロフェノキシ)アセトアミド	3.78
XXXI.	N-[3-[(3, 4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)]-2-(2-ニトロフェノキシ)アセトアミド	15.0
XXXII.	N-[3-[(3, 4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)]-2-(2-ナフチルオキシ)アセトアミド	2.85
XXXIII.	N-[3-[(3, 4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)]-3-フェノキシプロパンアミド	6.88
XXXIV.	N-[3-[(3, 4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)]-2-(2-クロロフェノキシ)プロパンアミド	2.1
XXXV.	2-ベンゾ[c]1, 2, 5-チアジアゾル-4-イルオキシ-N-[3-[(3, 4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)]アセトアミド	21
XXXVI.	N-[3-[(3, 4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)]-2-(3-ピリジルオキシ)アセトアミド	3.1
XXXVII.	N-[3-[(4-クロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)]-2-(4-ピリジルチオ)アセトアミド	7.3
XXXVIII.	N-[3-[(4-ブロモフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)]-2-フェノキシアセトアミド	15
XXXIX.	N-[3-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)]-2-フェノキシアセトアミド	6.1
XL.	N-[3-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)]-2-フェノキシアセトアミド	9.5
XLI.	N-[3-(ベンゾ[b]チオフェン-6-イルメチル)-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)]-2-フェノキシアセトアミド	8
XLII.	N-[3-[(3, 4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)]-4-オキソ-4-フェニルブタンアミド	2.17
XLIII.	N-[3-[(4-クロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)]-2-(3-フルオロフェノキシ)アセトアミド	6.4
XLIV.	N-[3-[(4-クロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-7-イル)]-2-フェノキシアセトアミド	1.6
XLV.	N-[3-(ベンゾ[b]チオフェン-5-イルメチル)-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)](フェニルメトキシ)カルボキサミド	0.86
XLVI.	N-[3-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)](フェニルメトキシ)カルボキサミド	0.45
XLVII.	(N-[3-[(3, 4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ-3-ヒドロキナゾリン-6-イル]カルバモイル)メチルアセテート	0.10
XLVIII.	N-[3-[(4-クロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-7-イル)](フェニルメトキシ)カルボキサミド	0.09

【0223】

【表1-3】

番号	名称	IC ₅₀ μM
XLIX.	N-[3-[(4-クロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-7-イル)]-2-(3-ピリジルオキシ)アセトアミド	2.5
L.	N-[3-[(3, 4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-7-イル)]-2-(2-メトキシフェノキシ)アセトアミド	1.44
L.I.	N-[3-[(3, 4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-7-イル)]-2-(3-ピリジルオキシ)アセトアミド	1.45
L.II.	N-[3-[(3, 4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-7-イル)](フェニルメトキシ)カルボキサミド	0.05
L.III.	N-[3-[(3, 4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-7-イル)]-2-フェノキシアセトアミド	1.69
L.IV.	N-[3-[(3, 4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)]-2-(4-ピリジルチオ)アセトアミド	2.56
L.V.	N-[3-[(3, 4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)]-2-ピリミジン-2-イルチオアセトアミド	5.42
L.VI.	N-[3-[(3, 4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)]-2-(4-クロロフェニルチオ)アセトアミド	2.81
L.VII.	N-[3-[(4-クロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)][5-(イミダゾリルメチル)(2-フリル)]カルボキサミド	12.0
L.VIII.	N-[3-[(3-クロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-7-イル)](フェニルメトキシ)カルボキサミド	0.25
L.IX.	N-[3-[(3-クロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-7-イル)](3-ピリジルメトキシ)カルボキサミド	0.28
L.X.	N-[3-[(3, 4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)]-2-(フェニルメチルチオ)アセトアミド	6.6
LXI.	N-[3-[(3, 4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-7-イル)][(2-メトキシフェニル)メトキシ]カルボキサミド	0.70
LXII.	N-[3-[(3, 4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)]-2-ヒドロキシアセトアミド	0.23
LXIII.	N-[3-[(3, 4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)][(2-フリルメトキシ)カルボキサミド	0.44
LXIV.	(N-[3-[(3, 4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ-3-ヒドロキナゾリン-7-イル]カルバモイル)メチルアセテート	0.18
LXV.	(N-[3-[(3-クロロフェニル)メチル]-4-オキソ-3-ヒドロキナゾリン-7-イル]カルバモイル)メチルアセテート	27.1
LXVI.	(N-[3-[(4-クロロフェニル)メチル]-4-オキソ-3-ヒドロキナゾリン-7-イル]カルバモイル)メチルアセテート	16.4
LXVII.	N-[3-[(3, 4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-7-イル)][2-メトキシエトキシ]カルボキサミド	0.88
LXVIII.	N-[3-[(3-クロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-7-イル)]-2-ヒドロキシアセトアミド	2.69
LXIX.	N-[3-[(3-フルオロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-7-イル)](フェニルメトキシ)カルボキサミド	0.84
LXX.	N-[3-[(3, 4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)][4-クロロフェノキシ]カルボキサミド	3.22
LXXI.	N-[3-[(3, 4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)][2-フェニルエトキシ]カルボキサミド	4.38
LXXII.	(N-[3-[(3-フルオロフェニル)メチル]-4-オキソ-3-ヒドロキナゾリン-7-イル]カルバモイル)メチルアセテート	0.29

【0224】

【表1-4】

番号	名称	IC ₅₀ μM
LXXXIII.	N-[3-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-7-イル)](フェニルメトキシ)カルボキサミド	0.29
LXXXIV.	N-[3-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-7-イル)](3-ピリジルメトキシ)カルボキサミド	0.12
LXXXV.	(N-[3-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)メチル]-4-オキソ-3-ヒドロキナゾリン-7-イル]カルバモイル)メチルアセテート	1.09
LXXXVI.	N-[3-[(3-フルオロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-7-イル)](3-ピリジルメトキシ)カルボキサミド	1.34
LXXXVII.	N-[3-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-7-イル)](3-ピリジルメトキシ)カルボキサミド	0.25
LXXXVIII.	(N-[3-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-4-オキソ-3-ヒドロキナゾリン-7-イル]カルバモイル)メチルアセテート	1.02
LXXXIX.	N-[3-[(3, 4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)](4-ピリジルメトキシ)カルボキサミド	1.00
LXXX.	N-[3-[(3, 4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)][(3-シアノフェニル)メトキシ]カルボキサミド	0.67
LXXXI.	N-[3-[(4-クロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-7-イル)]-2-ヒドロキシアセトアミド	3.12
LXXXII.	N-[3-[(3, 4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-7-イル)]-2-ヒドロキシアセトアミド	0.35
LXXXIII.	N-[3-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-7-イル)](フェニルメトキシ)カルボキサミド	0.21
LXXXIV.	N-[3-[(3, 4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)][2-[メチルベンジルアミノ]エトキシ]カルボキサミド	11.0
LXXXV.	N-[3-[(3, 4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)](シクロプロピルメトキシ)カルボキサミド	2.97
LXXXVI.	(N-[3-[(3, 4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ-3-ヒドロキナゾリン-6-イル]カルバモイル)メチル2-(ジメチルアミノ)アセテート	0.36
LXXXVII.	N-[3-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-7-イル)]-2-ヒドロキシアセトアミド	2.32
LXXXVIII.	エチル2-(N-[3-[(3, 4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ-3-ヒドロキナゾリン-6-イル]カルバモイルオキシ)アセテート	2.23
LXXXIX.	N-[3-[(3, 4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)][2-ピリジルメトキシ]カルボキサミド	0.78
XC.	(N-[3-[(3, 4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ-3-ヒドロキナゾリン-7-イル]カルバモイル)メチル2-(ジメチルアミノ)アセテート	0.31
XCI.	エチル2-(N-[3-[(3, 4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ-3-ヒドロキナゾリン-7-イル]カルバモイルオキシ)アセテート	3.77
XCII.	N-[3-[(3, 4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)][2-(2-メトキシエチル)エトキシ]カルボキサミド	11.7
XCIII.	N-[3-[(3, 4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)][(2-メトキシエチル)アミノ]カルボキサミド	6.20
XCIV.	[N-(4-オキソ-3-[[3-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-3-ヒドロキナゾリン-6-イル)カルバモイル]メチルアセテート	1.70

【0225】

【表1-5】

番号	名称	IC ₅₀ μM
XCV.	2-ヒドロキシ-N-(4-オキソ-3-[[3-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}(3-ヒドロキナゾリン-6-イル))アセトアミド	1.38
XCVI.	[N-(4-オキソ-3-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-3-ヒドロキナゾリン-6-イル)カルバモイル]メチルアセテート	2.74
XCVII.	2-ヒドロキシ-N-(4-オキソ-3-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}(3-ヒドロキナゾリン-6-イル))アセトアミド	3.16
XCVIII.	(N-[3-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-4-オキソ-3-ヒドロキナゾリン-6-イル]カルバモイル)メチルアセテート	1.32
XCIX.	N-[3-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)]-2-ヒドロキシアセトアミド	1.16
C.	(N-[3-[(4-メトキシフェニル)メチル]-4-オキソ-3-ヒドロキナゾリン-6-イル]カルバモイル)メチルアセテート	3.50
CI.	2-ヒドロキシ-N-[3-[(4-メトキシフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)]アセトアミド	8.22
CII.	(N-[3-[(3,4-ジフルオロフェニル)メチル]-4-オキソ-3-ヒドロキナゾリン-7-イル]カルバモイル)メチルアセテート	7.64
CIII.	N-[3-[(3,4-ジフルオロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-7-イル)]-2-ヒドロキシアセトアミド	4.39

10

20

(実施例21)

ステアロイル-C_oAデサチュラーゼ阻害剤の特性決定

実施例20の手順に従って、式Iの例示化合物の活性およびIC₅₀値を求めた。表2は、多くの本発明化合物のIC₅₀データを示し、それらについて前記アッセイで求めたIC₅₀は30 μM未満であった。

【0226】

【表2-1】

表2

番号	名称	IC ₅₀ μM
1.	2-(3-(3, 4-ジフルオロベンジル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イルアミノ)-2-オキソエチルアセテート	2.1
2.	N-(3-(3, 4-ジフルオロベンジル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド	2.4
3.	2-(3-(4-クロロベンジル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イルアミノ)-2-オキソエチルアセテート	0.94
4.	N-(3-(4-クロロベンジル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド	1.2
5.	N-(3-(4-クロロベンジル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)-2-フェノキシアセトアミド	8
6.	2-(3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)ベンジル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリニ-6-イルアミノ)-2-オキソエチルアセテート	0.13
7.	N-(3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)ベンジル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリニ-6-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド	0.19
8.	ベンジル3-(3, 4-ジクロロベンジル)-2-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-イルカルバメート	1.2
9.	ベンジル3-(1-(3, 4-ジクロロフェニル)エチル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-イルカルバメート	0.29
10.	2-(3-(1-(3, 4-ジクロロフェニル)エチル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-イルアミノ)-2-オキソエチルアセテート	0.13
11.	N-(3-(1-(3, 4-ジクロロフェニル)エチル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド	0.17
12.	ベンジル 3-(3-メキシベンジル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イルカルバメート	1.4
13.	2-(3-(3-クロロ-4-フルオロベンジル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イルアミノ)-2-オキソエチルアセテート	1.7
14.	ベンジル 3-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンジル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリニ-6-イルカルバメート	0.31
15.	2-(3-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンジル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリニ-6-イルアミノ)-2-オキソエチルアセテート	0.7
16.	N-(3-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンジル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリニ-6-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド	0.92
17.	N-(3-(3, 4-ジクロロベンジル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アセトアミド	3.9
18.	N-(3-(3, 4-ジフルオロベンジル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アセトアミド	26
19.	N-(4-オキソ-3-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アセトアミド	28
20.	ベンジル3-(3, 4-ジメチルベンジル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イルカルバメート	0.23
21.	2-(3-(3, 4-ジメチルベンジル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イルアミノ)-2-オキソエチルアセテート	0.47
22.	N-(3-(3, 4-ジメチルベンジル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド	0.28
23.	N-(3-(1-(3, 4-ジクロロフェニル)エチル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド	0.21
24.	2-オキソ-2-(4-オキソ-3-(3-フェニルプロピル)-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イルアミノ)エチルアセテート	1.3
25.	2-(3-(1-(3, 4-ジクロロフェニル)プロピル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イルアミノ)-2-オキソエチルアセテート	0.5
26.	N-(3-(1-(3, 4-ジクロロフェニル)プロピル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド	3.3

【表2-2】

番号	名称	IC ₅₀ μM
27.	2-ヒドロキシ-N-(4-オキソ-3-(3-フェニルプロピル)-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アセトアミド	4.5
28.	2-オキソ-2-(4-オキソ-3-(2-(トリフルオロメチル)ベンジル)-3, 4-ジヒドロキナゾリノ-6-イルアミノ)エチルアセテート	1.5
29.	N-(3-(ビフェニル-3-イルメチル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド	3.9
30.	ベンジル3-(1-(3, 4-ジクロロフェニル)プロピル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリノ-6-イルカルバメート	1.4
31.	2-ヒドロキシ-N-(3-(ナフタレン-2-イルメチル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アセトアミド	0.34
32.	ベンジル3-(ナフタレン-2-イルメチル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イルカルバメート	0.72
33.	2-ヒドロキシ-N-(3-(ナフタレン-2-イルメチル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-イル)アセトアミド	2.8
34.	(R)-N-(3-(1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド	0.48
35.	(S)-N-(3-(1-(3, 4-ジクロロフェニル)エチル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリノ-7-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド	1.8
36.	(R)-N-(3-(1-(3, 4-ジクロロフェニル)エチル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリノ-7-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド	0.058
37.	N-(3-(4-クロロフェネチル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド	0.02
38.	N-(3-(3-クロロフェネチル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド	5.8
39.	N-(3-(2, 4-ジクロロフェネチル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド	4.9
40.	ベンジル4-オキソ-3-(3-(トリフルオロメチル)ベンジル)-3, 4-ジヒドロキナゾリノ-6-イルカルバメート	1.4
41.	ベンジル4-オキソ-3-(3-(2-(トリフルオロメチル)フェノキシ)プロピル)-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イルカルバメート	0.069
42.	N-(3-(2-(2, 5-ジクロロフェノキシ)エチル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド	0.29
43.	N-(3-(3-(2, 5-ジクロロフェノキシ)プロピル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリノ-6-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド	0.055
44.	ベンジル3-(3-(2, 5-ジクロロフェノキシ)プロピル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリノ-6-イルカルバメート	0.055
45.	2-ヒドロキシ-N-(4-オキソ-3-(3-(2-(トリフルオロメチル)フェノキシ)プロピル)-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アセトアミド	0.12
46.	ベンジル3-(3-(2-フルオロフェノキシ)プロピル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリノ-6-イルカルバメート	0.49
47.	2-(3-(3-(2-フルオロフェノキシ)プロピル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イ-ルアミノ)-2-オキソエチルアセテート	9.8
48.	N-(3-(3-(2-フルオロフェノキシ)プロピル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリノ-7-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド	11
49.	ベンジル3-(3-(2-シアノフェノキシ)プロピル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリノ-6-イルカルバメート	0.48
50.	ベンジル3-(3-(2, 5-ジクロロフェノキシ)プロピル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリノ-7-イルカルバメート	0.45
51.	N-(3-(3-(2, 5-ジクロロフェノキシ)プロピル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリノ-7-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド	0.086
52.	ベンジル4-オキソ-3-(3-(o-トリルオキシ)プロピル)-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イルカルバメート	0.044

【表2-3】

番号	名称	IC ₅₀ μM
53.	2-ヒドロキシ-N-(4-オキソ-3-(3-(o-トリルオキシ)プロピル)-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アセトアミド	0.1
54.	ベンジル3-(4-(2, 5-ジクロロフェノキシ)ブチル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イルカルバメート	0.15
55.	N-(3-(4-(2, 5-ジクロロフェノキシ)ブチル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド	0.24
56.	N-(3-(3-(2-クロロフェニル)プロピル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド	0.43
57.	ベンジル3-(2-(2-クロロフェノキシ)エチル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イルカルバメート	0.18
58.	N-(3-(2-(2-クロロフェノキシ)エチル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド	0.34
59.	ベンジル3-(3-(2-クロロフェノキシ)プロピル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イルカルバメート	0.045
60.	N-(3-(3-(2-クロロフェノキシ)プロピル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド	0.45
61.	N-(3-(3-(2, 5-ジクロロフェノキシ)メチル)ベンジル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド	0.49
62.	ベンジル3-(3-(2, 5-ジクロロフェノキシ)メチル)ベンジル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イルカルバメート	0.62
63.	N-(3-(2-(2-クロロフェノキシ)エチル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド	4.9
64.	N-(3-(5-(2, 5-ジクロロフェノキシ)ペンチル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド	1.3
65.	N-(3-(3-(2, 3-ジクロロフェノキシ)プロピル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド	0.64
66.	N-(3-(3-(2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェノキシ)プロピル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド	11
67.	2, 5-ジクロロ-N-(2-(6-(2-ヒドロキシアセトアミド)-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)エチル)ベンズアミド	21
68.	2-ヒドロキシ-N-(4-オキソ-3-(3-フェノキシプロピル)-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アセトアミド	23
69.	N-(2-(6-(2-ヒドロキシアセトアミド)-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)エチル)-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	5.2
70.	N-(3-(3-(4-クロロフェノキシ)プロピル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド	3.1
71.	N-(3-(2-(2, 5-ジクロロフェニルスルホンアミド)エチル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド	15
72.	N-(3-(3-(2, 5-ジクロロフェニルスルホンアミド)プロピル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド	21
73.	2-ヒドロキシ-N-(4-オキソ-3-(3-(2-(トリフルオロメチル)フェニルスルホンアミド)プロピル)-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アセトアミド	14
74.	N-(3-(2-(4-クロロフェノキシ)エチル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド	17
75.	N-(3-(2-(3-クロロフェノキシ)エチル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド	1.5
76.	2-ヒドロキシ-N-(3-(2-ヒドロキシ-3-(o-トリルオキシ)プロピル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アセトアミド	4
77.	ベンジル3-(3, 4-ジクロロベンジル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イルカルバメート	0.36

10

20

30

40

【0229】

【表2-4】

番号	名称	IC ₅₀ μM
78.	N-(3-(3, 4-ジクロロベンジル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド	0.18
79.	N-(3-(4-クロロベンジル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド	1.7
80.	ベンジル3-(4-クロロベンジル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イルカルバメート	0.078
81.	3-(3, 4-ジクロロベンジル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-カルボキサミド	2.7
82.	3-(3, 4-ジクロロベンジル)-N-(2-メトキシエチル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-カルボキサミド	1.5
83.	3-(3, 4-ジクロロベンジル)-N-(2-メトキシエチル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボキサミド	0.58
84.	3-(3, 4-ジクロロベンジル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボキサミド	0.63
85.	N-ベンジル-3-(3, 4-ジクロロベンジル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボキサミド	0.95
86.	3-(3, 4-ジクロロベンジル)-N-(3-ヒドロキシプロピル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボキサミド	7.7
87.	3-(3, 4-ジクロロベンジル)-4-オキソ-N-(2-フェノキシエチル)-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボキサミド	1.7
88.	3-(3, 4-ジクロロベンジル)-N-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボキサミド	1.5
89.	3-(4-クロロベンジル)-N-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボキサミド	7.5
90.	3-(4-クロロベンジル)-N-(4-フルオロベンジル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボキサミド	0.89
91.	N, 3-ビス(3,4-ジクロロベンジル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボキサミド	1.7
92.	3-(4-クロロベンジル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボキサミド	1
93.	3-(4-クロロベンジル)-N-(2-メトキシエチル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボキサミド	3.1
94.	2-アミノ-N-(3-(3, 4-ジクロロベンジル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アセトアミド	1.3
95.	N-(3-(3, 4-ジクロロベンジル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)-3-ヒドロキシプロパンアミド	12
96.	(R)-N-(3-(3, 4-ジクロロベンジル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロパンアミド	3.9
97.	(S)-N-(3-(3, 4-ジクロロベンジル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロパンアミド	4.8
98.	(S)-N-(3-(3, 4-ジクロロベンジル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)-3-ヒドロキシ-3-フェニルプロパンアミド	1.8
99.	(R)-N-(3-(3, 4-ジクロロベンジル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)-3-ヒドロキシ-3-フェニルプロパンアミド	1.7
100.	(S)-N-(3-(3, 4-ジクロロベンジル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド	2.3
101.	N-(3-(3, 4-ジクロロベンジル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アセトアミド	3.9
102.	(S)-N-(3-(1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド	0.48
103.	(E)-ベンジル3-(4-(2, 5-ジクロロフェノキシ)ブタ-2-エニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イルカルバメート	0.38

【0230】

【表2-5】

番号	名称	IC ₅₀ μM
104.	(S)-N-(3-(1-(3, 4-ジクロロフェニル)エチル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリ ン-7-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド	1.8
105.	(R)-N-(3-(1-(3, 4-ジクロロフェニル)エチル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリ ン-7-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド	0.058
106.	N-(3-(3, 4-ジクロロベンジル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)-2, 3- ジヒドロキシプロパンアミド	3.9
107.	2-(3-(3, 4-ジクロロベンジル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イルアミノ)- 2-オキソ酢酸	0.89

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No PCT/US2008/079975
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D239/91 C07D471/04 A61K31/517 A61P3/00		
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) C07D A61K A61P		
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 practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, BEILSTEIN Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 411 766 A (MERCK & CO INC [US]) 6 February 1991 (1991-02-06) examples 51,52 -----	1,34-36
X	US 2003/216402 A1 (GAUDILLIERE BERNARD [FR] ET AL GAUDILLIERE BERNARD [FR] ET AL) 20 November 2003 (2003-11-20) examples 1,214 -----	1,34-36 -/-
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
<p>* Special categories of cited documents :</p> <p>'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>'E' earlier document but published on or after the International filing date</p> <p>'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)</p> <p>'O' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>'P' document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed</p> <p>'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</p> <p>'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</p> <p>'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.</p> <p>'&' document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the International search 19 June 2009	Date of mailing of the International search report 06/07/2009	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Usue111, Ambrogio	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

international application No
PCT/US2008/079975

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passage	Relevant to claim No.
X	DE LASZLO S E ET AL: "The design, binding affinity prediction and synthesis of macrocyclic angiotensin II at1 and at2 receptor antagonists" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 6, no. 8, 23 April 1996 (1996-04-23), pages 923-928, XP004134931 ISSN: 0960-894X table 1	1,34-36
X	US 2004/142950 A1 (BUNKER AMY MAE [US] ET AL) 22 July 2004 (2004-07-22) example A2	1,34-36
X	US 2006/223741 A1 (SMITH MAREE T [AU] ET AL) 5 October 2006 (2006-10-05) paragraph [0481]	1
X	US 2002/143024 A1 (MURUGESAN NATESAN [US] ET AL MURUGESAN NATESAN [US] ET AL) 3 October 2002 (2002-10-03) compound 203	1,34-36
X	DE LASZLO ET AL: "A potent, orally active, balanced affinity angiotensin II AT1 antagonist and AT2 binding inhibitor" J. MED. CHEM., vol. 36, 1993, pages 3207-3210, XP002493818 table II	1,34-36
X	WAN Y ET AL: "First reported nonpeptide AT1 receptor agonist (L162,313) Acts as an AT2 receptor agonist in vivo" J. MED. CHEM., vol. 47, 2004, pages 1536-1546, XP002493819 table 2	1,34-36
A	WO 2006/101521 A (XENON PHARMACEUTICALS INC [CA]; KAMBOJ RAJENDER [CA]; ZHANG ZAIHUI [CA]) 28 September 2006 (2006-09-28) the whole document	1-39
A	WO 2006/125180 A (XENON PHARMACEUTICALS INC [CA]; FU JIANMIN [CA]; LIU SHIFENG [CA]) 23 November 2006 (2006-11-23) the whole document	1-39

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2008/079975

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
EP 0411766	A	06-02-1991	AU	626699 B2 AU 5860790 A CA 2020073 A1 DE 69006131 D1 DE 69006131 T2 IE 902401 A1 IL 94915 A JP 3115271 A NO 902954 A NZ 234327 A PT 94568 A		06-08-1992 03-01-1991 04-01-1991 03-03-1994 21-07-1994 19-06-1991 07-10-1994 16-05-1991 04-01-1991 23-12-1992 20-03-1991
US 2003216402	A1	20-11-2003	US	2003220355 A1		27-11-2003
US 2004142950	A1	22-07-2004		NONE		
US 2006223741	A1	05-10-2006	WO	2006066361 A1 CN 101087619 A EP 1830869 A1 JP 2008531470 T		29-06-2006 12-12-2007 12-09-2007 14-08-2008
US 2002143024	A1	03-10-2002		NONE		
WO 2006101521	A	28-09-2006	AR	051093 A1 AU 2005329423 A1 BR PI0515482 A CA 2580857 A1 CN 101083993 A EP 1804799 A2 JP 2008513504 T US 2008125434 A1		20-12-2006 28-09-2006 22-07-2008 28-09-2006 05-12-2007 11-07-2007 01-05-2008 29-05-2008
WO 2006125180	A	23-11-2006		NONE		

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 K 31/517 (2006.01)	A 6 1 K 31/517	
C 0 7 D 401/04 (2006.01)	C 0 7 D 401/04	
C 0 7 D 403/04 (2006.01)	C 0 7 D 403/04	
C 0 7 D 405/04 (2006.01)	C 0 7 D 405/04	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MT,NL,NO,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,D0,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 コルタン , ドミトリー

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 4 , フォスター シティ , グレーブ ストリート
1 0 7 5

(72)発明者 パークヒル , エリック

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 1 2 2 , サンフランシスコ , リンカーン ウェイ 5
5 9 ナンバー 2

(72)発明者 ボーズ , メラニー

アメリカ合衆国 テキサス 7 8 6 8 1 , ラウンド ロック , アーテシア ベンド 3 9 0 0

(72)発明者 ザブロッキー , ジエフ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 2 4 , ロス アルトス , ノエル ドライブ 1 9 1
0

(72)発明者 ファシレフィッチ , ナタリヤ

ロシア国 1 2 3 4 8 0 モスクワ , タリスツカヤ ストリート 2 2 - 2 ナンバー 4 8 5

(72)発明者 メイボロダ , エレーナ

ロシア国 1 4 1 0 1 4 マイティシ , 3 アールディー クレストヤンスカヤ ストリート 2
0 - エー , アパートメント 4

(72)発明者 グルシコフ , アンドレイ

ロシア国 1 1 7 5 7 4 モスクワ , ビルナスカヤ ストリート 1 7 ナンバー 4 9

(72)発明者 コール , アンドリュー

アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 8 6 9 1 , ロビンスピル , アビー コート 2 1

(72)発明者 チショルム , ジエフリー

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 4 0 , マウンテン ピュー , シャワーズ ドライブ
2 2 2 5 ナンバー 2 9 7

F ターム(参考) 4C063 AA01 BB01 CC31 CC75 DD12 DD25 DD29 DD31 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 BC39 GA02 GA07 GA08 MA01 MA04 NA14

ZA36 ZA42 ZA45 ZA70 ZB26 ZC33 ZC35