

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4974438号
(P4974438)

(45) 発行日 平成24年7月11日 (2012. 7. 11)

(24) 登録日 平成24年4月20日 (2012. 4. 20)

(51) Int. Cl.

F 1

C O 7 D 471/04 (2006. 01)

C O 7 D 471/04 1 0 1

C O 7 D 487/04 (2006. 01)

C O 7 D 487/04 1 4 5

請求項の数 8 (全 46 頁)

(21) 出願番号	特願2002-529096 (P2002-529096)	(73) 特許権者	390033008
(86) (22) 出願日	平成13年9月18日 (2001. 9. 18)		ジヤンセン・ファーマシューチカ・ナーム
(65) 公表番号	特表2004-509887 (P2004-509887A)		ローゼ・フエンノートシャツプ
(43) 公表日	平成16年4月2日 (2004. 4. 2)		JANSSEN PHARMACEUTI
(86) 国際出願番号	PCT/EP2001/010894		CA NAAMLOZE VENNOOT
(87) 国際公開番号	W02002/024686		SCHAP
(87) 国際公開日	平成14年3月28日 (2002. 3. 28)		ベルギー・ビー-2340-ビールセ・ト
審査請求日	平成20年8月28日 (2008. 8. 28)		ウルンホウトセベーク30
(31) 優先権主張番号	00203368.6	(74) 代理人	110000741
(32) 優先日	平成12年9月25日 (2000. 9. 25)		特許業務法人小田島特許事務所
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)	(72) 発明者	アンジボ, パトリク・ルネ
(31) 優先権主張番号	01202190.3		フランス・エフ-92787イシーレーム
(32) 優先日	平成13年6月7日 (2001. 6. 7)		ーランオセーデクス9・テイエスエイ91
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		003・リュカミーユデスムーラン1・ジ
			ヤンセン-シラグ・ソシエテ・アノニム
			最終頁に続く

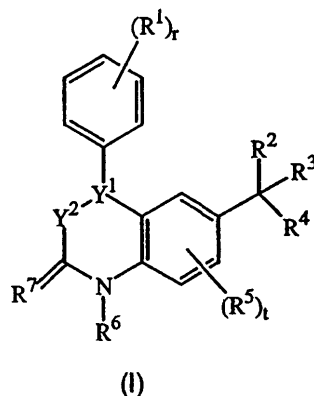
(54) 【発明の名称】 ファルネシルトランスフェラーゼを阻害する6-ヘテロシクリルメチルキノリンおよびキナゾリン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 (I) : -

【化1】



の化合物、

あるいはその製薬学的に許容できる塩または立体異性体 [式]

r は 0 もしくは 1 であり ;

t は 0 であり ;

> Y¹ - Y² - は式

> C = N - (y - 1)

> C = C R⁹ - (y - 2)

の三価の基であり、

式中、R⁹は、水素であり；

R¹は、ハロであり；

R²は、ハロ、シアノ、C₁₋₆アルキルもしくはアリールにより場合によっては置換されるチオフェン、フリル、ピリジル、ジアゾリル、オキサゾリル、ベンゾジアゾリル、ベンゾトリアゾリルまたはキノリニル基であり；

R³は、式

- O - R¹⁰ (b - 1) もしくは

- N R¹¹ R¹² (b - 3)

の基であり、

式中

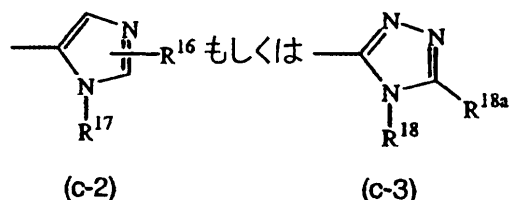
R¹⁰は水素であり；

R¹¹は、水素であり；

R¹²は、水素またはヒドロキシであり；

R₄は、式

【化2】



の基であり、

式中

R¹⁶は水素であり、

R¹⁷はC₁₋₆アルキルであり；

R¹⁸はC₁₋₆アルキルであり；

R^{18a}は水素であり；

R⁶およびR⁷は一緒になって式：-

- C R³⁰ = N - N = (x - 2) もしくは

- N = N - N = (x - 4)

の三価の基を形成し、

式中、R³⁰は水素である。

【請求項2】

> Y¹ - Y²が式 (y - 1) もしくは (y - 2) の三価の基であり、rが1であり、tが0であり、R¹がハロであり、R²が、4-クロロチオフェン-2-イル、3-フリル、5-クロロピリド-3-イル、2-フェニルイミダゾル-1-イル、2-エチルイミダゾル-1-イル、ベンゾイミダゾル-1-イルもしくは2-ヒドロキシキノリン-7-イル基であり；R³が式 (b - 1) もしくは (b - 3) の基であり、R⁹は水素であり、R¹⁰およびR¹¹は水素であり、また、R¹²は水素もしくはヒドロキシであり；R⁴が式 (c - 2) もしくは (c - 3) の基であり、式中R¹⁶は水素であり、R¹⁷はC₁₋₆アルキルであり、R¹⁸はC₁₋₆アルキルであり、R^{18a}は水素であり；R⁶がC₁₋₆アルキル、-CH₂-C₃₋₁₀シクロアルキルもしくは-アルキルA r²であり；R⁷が酸素であるか；または、R⁶およびR⁷が一緒になって式 (x - 4) の三価の基を形成する、請求項1記載の化合物。

【請求項3】

5-(3-クロロフェニル)- α -(5-クロロ-2-チエニル)- α -(1-メチル-1H-イミダゾル-5-イル)-テトラゾロ[1, 5-a]キナゾリン-7-メタノール、

5-(3-クロロフェニル)- α -(5-クロロ-2-チエニル)- α -(1-メチル-1H-イミダゾル-5-イル)-テトラゾロ[1, 5-a]キノリン-7-メタノール、

5-(3-クロロフェニル)- α -(3-フラニル)- α -(1-メチル-1H-イミダゾル-5-イル)-テトラゾロ[1, 5-a]キノリン-7-メタノール、

5-(3-クロロフェニル)- α -(3-フラニル)- α -(1-メチル-1H-イミダゾル-5-イル)-テトラゾロ[1, 5-a]キナゾリン-7-メタノール、

10

5-(3-クロロフェニル)- α -(1-メチル-1H-イミダゾル-5-イル)- α -(6-キノリニル)-テトラゾロ[1, 5-a]キナゾリン-7-メタノール、

4-(3-クロロフェニル)-6-[(5-クロロ-2-チエニル)ヒドロキシ(4-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾル-3-イル)メチル]-1-メチル-2(1H)-キノリノン、

5-(3-クロロフェニル)- α -(6-クロロ-3-ピリジニル)- α -(1-メチル-1H-イミダゾル-5-イル)-テトラゾロ[1, 5-a]キノリン-7-メタノール、

5-(3-クロロフェニル)- α -(3-フラニル)- α -(1-メチル-1H-イミダゾル-5-イル)-テトラゾロ[1, 5-a]キノリン-7-メタンアミン、

20

5-(3-クロロフェニル)- α -(5-クロロ-2-チエニル)- α -(1-メチル-1H-イミダゾル-5-イル)-テトラゾロ[1, 5-a]キノリン-7-メタンアミン、

5-(3-クロロフェニル)- α -(5-クロロ-2-チエニル)- α -(1-メチル-1H-イミダゾル-5-イル)-テトラゾロ[1, 5-a]キナゾリン-7-メタンアミン、

α -(2-ベンゾフラニル)-5-(3-クロロフェニル)- α -(1-メチル-1H-イミダゾル-5-イル)-テトラゾロ[1, 5-a]キノリン-7-メタンアミン、

5-(3-クロロフェニル)- α -(6-クロロ-3-ピリジニル)- α -(1-メチル-1H-イミダゾル-5-イル)-テトラゾロ[1, 5-a]キノリン-7-メタンアミン、

30

4-(3-クロロフェニル)-6-[(5-クロロ-2-チエニル)ヒドロキシ(1-メチル-1H-イミダゾル-5-イル)メチル]-1-メチル-2(1H)-キナゾリノン、

5-(3-クロロフェニル)- α -(1-メチル-1H-イミダゾル-5-イル)- α -(5-メチル-2-チエニル)-テトラゾロ[1, 5-a]キノリン-7-メタノール、

5-(3-クロロフェニル)-7-[(1-メチル-1H-イミダゾル-5-イル)(2-フェニル-1H-イミダゾル-1-イル)メチル]-テトラゾロ[1, 5-a]キナゾリン、

α -(2-ベンゾフラニル)-5-(3-クロロフェニル)- α -(1-メチル-1H-イミダゾル-5-イル)-テトラゾロ[1, 5-a]キナゾリン-7-メタンアミン、

40

5-(3-クロロフェニル)-7-[(2-エチル-1H-イミダゾル-1-イル)(1-メチル-1H-イミダゾル-5-イル)メチル]-テトラゾロ[1, 5-a]キナゾリン、

5-(3-クロロフェニル)- α , α -ビス(1-メチル-1H-イミダゾル-5-イル)-テトラゾロ[1, 5-a]キナゾリン-7-メタノール、

5-(3-クロロフェニル)-7-[[2-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾル-1-イル](1-メチル-1H-イミダゾル-5-イル)メチル]-テトラゾロ[1, 5-a]キナゾリン、

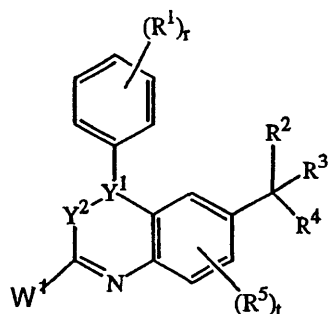
α -ベンゾ[b]チエン-2-イル-5-(3-クロロフェニル)- α -(1-メチル-

50

1 H-イミダゾル-5-イル)-テトラゾロ [1, 5-a] キノリン-7-メタンアミン、
 5-(3-クロロフェニル)-7-[(1-メチル-1 H-イミダゾル-5-イル)(2-フェニル-1 H-イミダゾル-1-イル)メチル]-テトラゾロ [1, 5-a] キノリン、
 5-(3-クロロフェニル)-7-[[2-(2-クロロフェニル)-1 H-イミダゾル-1-イル](1-メチル-1 H-イミダゾル-5-イル)メチル]-テトラゾロ [1, 5-a] キノリン、
 3-[1-[[5-(3-クロロフェニル)テトラゾロ [1, 5-a] キナゾリン-7-イル](1-メチル-1 H-イミダゾル-5-イル)メチル]-1 H-イミダゾル-2-イル]-ベンゾニトリル、
 5-(3-クロロフェニル)-7-[(2-エチル-1 H-イミダゾル-1-イル)(1-メチル-1 H-イミダゾル-5-イル)メチル]-テトラゾロ [1, 5-a] キノリン、
 およびそれらの製薬学的に許容できる塩から選択される、請求項1記載の化合物。

【請求項4】

式 (III) :
 【化4】

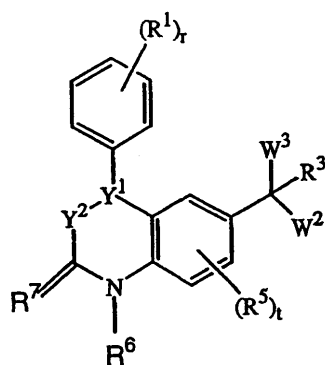


(III)

[式中W¹は置換可能なもしくは反応性の基を表す]
 の化合物を、W¹基および隣接する窒素原子と反応してR⁶およびR⁷が一緒になって式 (x-2) ないし (x-4) から選択される三価の基を形成する式 (I) の化合物を直接もしくは間接的に形成するの¹に使用される試薬と反応させること²；
 を含んで成る、請求項1記載の化合物の製造方法。

【請求項5】

式 (IV) :
 【化5】



(IV)

10

20

30

40

50

[式中、 W^2 は脱離基でありかつ W^3 は上の基 R^2 であるか、もしくは W^2 は上の基 R^4 でありかつ W^3 は脱離基である]

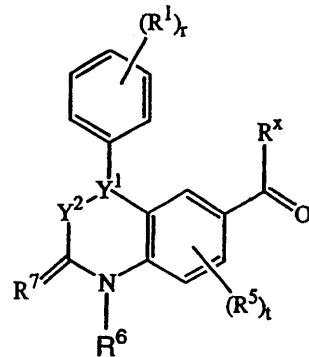
の化合物を、脱離基 W^2 もしくは W^3 をそれぞれの R^4 もしくは R^2 基で置換するのに使用される試薬と反応させること；

を含んで成る、請求項1記載の化合物の製造方法。

【請求項6】

式(V)：

【化6】



(V)

(式中、 R^x は上の基 R^2 もしくは R^4 である)

の化合物を、式 $R^{4a}L$ (R^x が R^2 である場合)もしくは $R^{2a}L$ (R^x が R^4 である場合) [式中、 L は脱離原子もしくは基であり、かつ、 R^{2a} は R^2 もしくはその前駆体基であり、そして R^{4a} は R^4 もしくはその前駆体基である]の複素環試薬と反応させること、および、必要とされる場合は、前記前駆体基を親基に転化して R^3 がヒドロキシである式(I)の化合物を形成すること；

を含んで成る、請求項1記載の化合物の製造方法。

【請求項7】

医薬としての使用のための請求項1ないし3のいずれかに記載の化合物。

【請求項8】

腫瘍の成長の阻害における使用のための請求項7記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、新規6-ヘテロシクリルメチルキノリンおよびキナゾリン誘導体、それらの製造法、前記新規化合物を含んで成る製薬学的組成物ならびに医薬としてのこれらの化合物の使用ならびに前記化合物を投与することによる治療方法に関する。

【0002】

癌遺伝子は頻繁に、細胞の成長および有糸分裂誘発の刺激につながるシグナル伝達経路のタンパク質成分をコードする。培養細胞中での癌遺伝子発現は、軟寒天中で成長する細胞の能力、および形質転換されない細胞により表される接触阻害を欠く密集した細胞増殖巣としての細胞の成長を特徴とする細胞の形質転換につながる。ある種の癌遺伝子の突然変異および／もしくは過剰発現は高頻度でヒトの癌と関連する。癌遺伝子の特定の一群がrasとして知られ、それは哺乳動物、鳥類、昆虫、軟体動物、植物、真菌および酵母で同定されている。哺乳動物のras癌遺伝子のファミリーは3つの主要メンバー（「アイソフォーム」）、すなわちH-ras、K-rasおよびN-ras癌遺伝子よりなる。これらのras癌遺伝子はp21^{ras}として総称的に知られる高度に関係したタンパク質をコードする。原形質膜に結合されれば、突然変異体もしくは腫瘍形成性の形態のp21^{ras}は、形質転換および悪性腫瘍細胞の制御されない成長のシグナルを提供することができる。この形質転換する潜在能力を獲得するために、p21^{ras}癌タンパク質の前駆体は、カルボキシル末端のテトラペプチド中に配置されるシステイン残基の酵素的に触媒される

10

20

30

40

50

ファルネシル化を受けなければならない。従って、この修飾を触媒する酵素すなわちファルネシルトランスフェラーゼの阻害剤は、p21^{ras}の膜結合を妨げかつrasで形質転換された腫瘍の異常な成長を阻止することができる。これゆえに、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤が、rasが形質転換に寄与する腫瘍の抗癌剤として非常に有用である可能性があることが、当該技術分野で一般に受け入れられている。

【0003】

突然変異された腫瘍形成性の形態のrasが頻繁に多くのヒトの癌、最も注目すべきは結腸および膵の癌腫の50%以上(Kohlら、Science、vol260、1834-1837、1993)中で見出されるため、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤がこれらの型の癌に対して非常に有用である可能性があることが示唆されている。

10

【0004】

欧州特許第EP-0,371,564号明細書に、レチノイン酸の血漿排泄を抑制する(1H-アズルー-1-イルメチル)置換キノリンおよびキノリノン誘導体が記述されている。これらの化合物のいくつかはまた、プロゲステロンからのアンドロゲンの形成を阻害しかつ／もしくはアロマターゼ酵素複合体の作用を阻害する能力も有する。

【0005】

国際特許出願第WO 97/16443号、同第WO 97/21701号、同第WO 98/40383号および同第WO 98/49157号明細書には、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害活性を表す2-キノリノンおよび2-キナゾリノン誘導体が記述されている。国際特許出願第WO 00/39082号明細書は、ファルネシルタンパク質トランスフェラーゼおよびゲラニルゲラニルトランスフェラーゼを阻害する活性を示す、窒素もしくは炭素連結されるイミダゾールを担持する新規1,2-環生成(annelated)キノリン化合物の一分類を記述する。ファルネシルトランスフェラーゼ阻害活性を有する他のキノロン化合物は、国際特許出願第WO 00/12498号、同第00/12499号および同第00/47574号明細書に記述されている。

20

【0006】

予期しないことに、本新規6-ヘテロシクリルメチルキノリンおよびキナゾリン化合物がファルネシルタンパク質トランスフェラーゼ阻害活性を示すことが見出された。

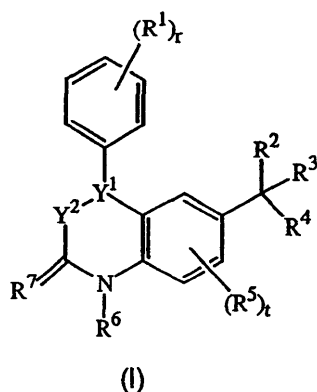
【0007】

本発明は、式(I)：-

30

【0008】

【化8】



40

【0009】

の化合物、

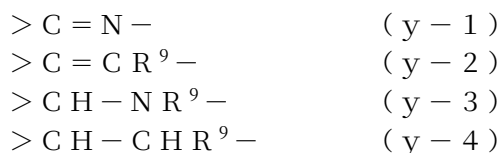
あるいはその製薬学的に許容できる塩もしくはN-オキシドまたは立体異性体に関し、式中、

rは0、1、2、3、4もしくは5であり；

tは0、1、2もしくは3であり；

>Y¹-Y²-は式

50



の三価の基であり、

式中、 R^9 は、水素、ハロ、シアノ、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ C_{1-6} アルキル、 $-(\text{C} \text{R}^{20} \text{R}^{21})_p - \text{C}_{3-10}$ シクロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルキルオキシ、ハロカルボニル、ヒドロキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル、アリール、または式 $-\text{N} \text{R}^{22} \text{R}^{23}$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル $-\text{N} \text{R}^{22} \text{R}^{23}$ 、 $-\text{C}_{2-6}$ アルケニル $-\text{N} \text{R}^{22} \text{R}^{23}$ 、 $-\text{CON} \text{R}^{22} \text{R}^{23}$ もしくは $-\text{N} \text{R}^{22} - \text{C}_{1-6}$ アルキル $-\text{N} \text{R}^{22} \text{R}^{23}$ の基であり；

p は0ないし5であり；

R^{20} および R^{21} は独立に水素もしくは C_{1-6} アルキルであり、かつ、1より多い p の各繰り返しについて独立に定義され；

R^{22} および R^{23} は独立に水素、 C_{1-6} アルキルもしくは $-(\text{C} \text{R}^{20} \text{R}^{21})_p - \text{C}_{3-10}$ シクロアルキルであるか、または隣接する窒素原子と一緒にあって、酸素、窒素もしくはイオウから選択される1、2もしくは3個のさらなるヘテロ原子を場合によっては含有しかつハロ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ、 OCF_3 、ヒドロキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル、アミノカルボニル、モノもしくはジ $-(\text{C}_{1-6}$ アルキル)アミノカルボニル、アミノ、モノもしくはジ (C_{1-6}) アルキルアミノ、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、オキシムまたはフェニルからそれぞれ独立に選択される1もしくは2個の置換基により場合によっては置換される5もしくは6員の複素環を形成し；

R^1 は、アジド、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、ニトロ、 C_{1-6} アルキル、 $-(\text{C} \text{R}^{20} \text{R}^{21})_p - \text{C}_{3-10}$ シクロアルキル、シアノ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシカルボニル C_{1-6} アルキルオキシ C_{1-6} アルキル、 $\text{R}^{24} \text{S} \text{C}_{1-6}$ アルキル、トリハロメチル、アリール C_{1-6} アルキル、 $\text{H} \text{e} \text{t}^2 \text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル $-\text{N} \text{R}^{22} \text{R}^{23}$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル $\text{N} \text{R}^{22} \text{C}_{1-6}$ アルキル $-\text{N} \text{R}^{22} \text{R}^{23}$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル $\text{N} \text{R}^{22} \text{CO} \text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル $\text{N} \text{R}^{22} \text{CO} \text{AlkAr}^2$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル $\text{N} \text{R}^{22} \text{CO} \text{Ar}^2$ 、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ、ヒドロキシ C_{1-6} アルキルオキシ、 C_{1-6} アルキルオキシ C_{1-6} アルキルオキシ、 $-\text{OC}_{1-6}$ アルキル $-\text{N} \text{R}^{22} \text{R}^{23}$ 、トリハロメトキシ、アリール C_{1-6} アルキルオキシ、 $\text{H} \text{e} \text{t}^2 \text{C}_{1-6}$ アルキルオキシ、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{2-6} アルケニル、シアノ C_{2-6} アルケニル、 $-\text{C}_{2-6}$ アルケニル $-\text{N} \text{R}^{22} \text{R}^{23}$ 、ヒドロキシカルボニル C_{2-6} アルケニル、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 $-\text{CHO}$ 、 C_{1-6} アルキルカルボニル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキルカルボニル、ヒドロキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル、 $-\text{CON} \text{R}^{22} \text{R}^{23}$ 、 $-\text{CON} \text{R}^{22} - \text{C}_{1-6}$ アルキル $-\text{N} \text{R}^{22} \text{R}^{23}$ 、 $-\text{CON} \text{R}^{22} - \text{C}_{1-6}$ アルキル $-\text{H} \text{e} \text{t}^2$ 、 $-\text{CON} \text{R}^{22} - \text{C}_{1-6}$ アルキル $-\text{Ar}^2$ 、 $-\text{CON} \text{R}^{22} - \text{O} - \text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{CON} \text{R}^{22} - \text{C}_{1-6}$ アルケニル、 $-\text{N} \text{R}^{22} \text{R}^{23}$ 、 $-\text{OC}(\text{O}) \text{R}^{24}$ 、 $-\text{CR}^{24} = \text{NR}^{25}$ 、 $-\text{CR}^{24} = \text{N} - \text{OR}^{25}$ 、 $-\text{NR}^{24} \text{C}(\text{O}) \text{NR}^{22} \text{R}^{23}$ 、 $-\text{NR}^{24} \text{SO}_2 \text{R}^{25}$ 、 $-\text{NR}^{24} \text{C}(\text{O}) \text{R}^{25}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{0-2} \text{R}^{24}$ 、 $-\text{SO}_2 \text{NR}^{24} \text{R}^{25}$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^{26} \text{R}^{27}) = \text{NR}^{28}$ ； $-\text{Sn}(\text{R}^{24})_3$ 、 $-\text{Si} \text{R}^{24} \text{R}^{24} \text{R}^{25}$ 、 $-\text{B}(\text{OR}^{24})_2$ 、 $-\text{P}(\text{O}) \text{OR}^{24} \text{OR}^{25}$ 、アリールオキシ、 $\text{H} \text{e} \text{t}^2 - \text{O}$ キシ、または式 $-\text{Z}$ 、 $-\text{CO} - \text{Z}$ もしくは $-\text{CO} - \text{NR}^y - \text{Z}$

[式中、 R^y は水素もしくは C_{1-4} アルキルであり、かつ、 Z はフェニルまたは酸素、イオウおよび窒素から選択される1個もしくはそれ以上のヘテロ原子を含有する5もしくは6員の複素環であり、該フェニルもしくは複素環は、ハロ、シアノ、ヒドロキシカルボニル、アミノカルボニル、 C_{1-6} アルキルチオ、ヒドロキシ、 $-\text{N} \text{R}^{22} \text{R}^{23}$ 、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシもしくはフェニルからそれぞれ独立に選択される1もしくは2個の置換基により場合によっては置換

10

20

30

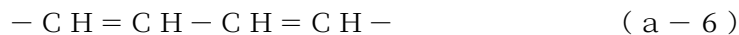
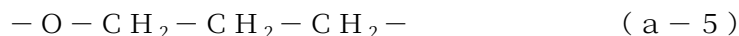
40

50

される]

の基であるか；あるいは

フェニル環上で相互に隣接する2個の R^1 置換基が、一緒になって、式



の二価の基を形成してよく、

R^{24} および R^{25} は独立に、水素、 C_{1-6} アルキル、 $-(CR^{20}R^{21})_p-C_{3-10}$ シクロアルキルもしくはアリール C_{1-6} アルキルであり；

R^{26} 、 R^{27} および R^{28} は独立に水素および C_{1-6} アルキルもしくは $C(O)C_{1-6}$ アルキルであり；

R^2 は、酸素、イオウおよび窒素から選択される1個もしくはそれ以上のヘテロ原子を含有しかつハロ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、 $-NR^{22}R^{23}$ 、 C_{1-6} アルキルオキシ、 OCF_3 、ヒドロキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル、 $-CONR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{22}R^{23}$ 、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、オキシム、フェニルもしくはベンジルからそれぞれ独立に選択される1もしくは2個の置換基により場合によっては置換される単もしくは二環の複素環であり；

R^3 は、水素、ハロ、シアノ、 C_{1-6} アルキル、 $-(CR^{20}R^{21})_p-C_{3-10}$ シクロアルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、シアノ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ C_{1-6} アルキル、アリール C_{1-6} アルキルオキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルチオ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシカルボニル C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル C_{1-6} アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル $-NR^{22}R^{23}$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $-CONR^{22}R^{23}$ 、アリール C_{1-6} アルキル、 Het^2C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルケニル $-NR^{22}R^{23}$ 、 C_{2-6} アルキニル、ヒドロキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル、アリールもしくは Het^2 ；または式



の基であり、

式中

R^{10} は水素、 C_{1-6} アルキル、 $-(CR^{20}R^{21})_p-C_{3-10}$ シクロアルキル、アリール C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、アリール、式 $-NR^{22}R^{23}$ もしくは $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OC_{1-6}$ アルキル $-NR^{22}R^{23}$ の基、または式 $-Alk-OR^{13}$ もしくは $-Alk-NR^{14}R^{15}$ の基であり；

$R^{10'}$ は、水素、 C_{1-6} アルキル、 $-(CR^{20}R^{21})_p-C_{3-10}$ シクロアルキル、アリール C_{1-6} アルキル、アリールもしくは式 $-NR^{22}R^{23}$ の基であり；

R^{11} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 $-(CR^{20}R^{21})_p-C_{3-10}$ シクロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリールもしくはアリール C_{1-6} アルキルであり；

R^{12} は、水素、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 $-(CR^{20}R^{21})_p-C_{3-10}$ シクロアルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル C_{1-6} アルキル、アリール C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、 C_{1-6} アルキルオキシ、式 $-NR^{22}R^{23}$ の基、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ、 C_{1-6} アルキルカルボニル、ハロ C_{1-6} アルキルカルボニル、アリール C_{1-6} アルキルカルボニル、 Het^2C_{1-6} アルキルカルボニル、アリールカルボニル、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル、トリハロ C_{1-6} アルキルオキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルオキシ C_{1-6} アルキルカルボニル、アミノカルボニル、モノもしくはジ(C_{1-6} アルキル)アミノカルボニル [ここで、アルキル部分はアリールおよび C_{1-6} アルキルオキシカ

10

20

30

40

50

ルボニル置換基から独立に選択される1個もしくはそれ以上の置換基により場合によっては置換されてよい] ; アミノカルボニルカルボニル、モノもしくはジ (C_{1-6} アルキル) アミノ- C_{1-6} アルキルカルボニル、または式- $Alk-OR^{13}$ もしくは $Alk-NR^{14}$ R^{15} の基であり ; 式中

Alk は C_{1-6} アルカンジイルであり ;

R^{13} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 $-(CR^{20}R^{21})_p-C_{3-10}$ シクロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、アリーールもしくはアリーール C_{1-6} アルキルであり ;

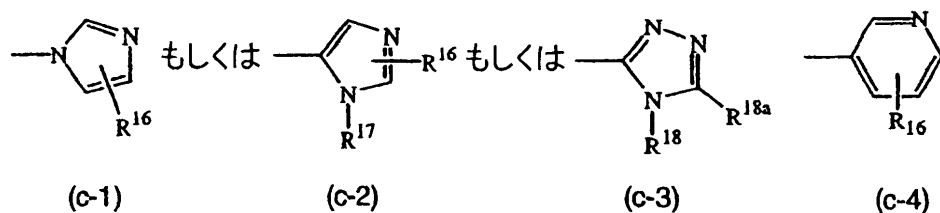
R^{14} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 $-(CR^{20}R^{21})_p-C_{3-10}$ シクロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリーールもしくはアリーール C_{1-6} アルキルであり ;

R^{15} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 $-(CR^{20}R^{21})_p-C_{3-10}$ シクロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、アリーールもしくはアリーール C_{1-6} アルキルであり ;

R_4 は、式

【0010】

【化9】



【0011】

の基であり、

式中、 R^{16} は水素、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 $-(CR^{20}R^{21})_p-C_{3-10}$ シクロアルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルS(O)₀₋₂ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ、 C_{1-6} アルキルチオ、式- $NR^{22}R^{23}$ の基、ヒドロキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニルもしくはアリーールであり、

R^{17} は水素、 C_{1-6} アルキル、 $-(CR^{20}R^{21})_p-C_{3-10}$ シクロアルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ C_{1-6} アルキル、アリーール C_{1-6} アルキル、トリフルオロメチル、トリフルオロメチル C_{1-6} アルキル、ヒドロキシカルボニル C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル C_{1-6} アルキル、モノもしくはジ (C_{1-6} アルキル) アミノスルホニルまたは $-C_{1-6}$ アルキルP(O)OR²⁴OR²⁵であり ;

R^{18} は水素、 C_{1-6} アルキル、 $-(CR^{20}R^{21})_p-C_{3-10}$ シクロアルキル、アリーール C_{1-6} アルキルもしくは C_{1-6} アルキルオキシ C_{1-6} アルキルであり ;

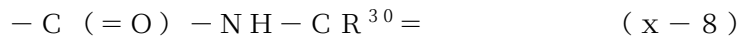
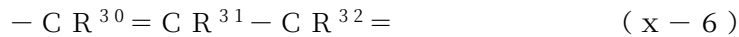
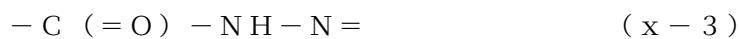
R^{18a} は水素、-SHもしくは-S C_{1-4} アルキルであり ;

R^5 はシアノ、ヒドロキシ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 $-(CR^{20}R^{21})_p-C_{3-10}$ シクロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルキルオキシ、アリーール C_{1-6} アルキルオキシ、Het² C_{1-6} アルキルオキシ、ヒドロキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニルまたは式- $NR^{22}R^{23}$ もしくは-CONR²²R²³の基であり ;

R^6 は水素、 C_{1-6} アルキル、 $-(CR^{20}R^{21})_p-C_{3-10}$ シクロアルキル、シアノ C_{1-6} アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキルCO₂R²⁴、アミノカルボニル C_{1-6} アルキルもしくは $-C_{1-6}$ アルキル-NR²²R²³、R²⁴SO₂、R²⁴SO₂ C_{1-6} アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル-OR²⁴、 $-C_{1-6}$ アルキル-SR²⁴、 $-C_{1-6}$ アルキルCONR²²- C_{1-6} アルキル-NR²²R²³、 $-C_{1-6}$ アルキルCONR²²- C_{1-6} アルキル-Het²、 $-C_{1-6}$ アルキルCONR²²- C_{1-6} アルキル-Ar²、 $-C_{1-6}$ アルキルCONR²²-Het²、 $-C_{1-6}$ アルキルCONR²²

$^2Ar^2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $CONR^{22}-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル $CONR^{22}-C_{1-6}$ アルケニル、 $-Alk-Ar^2$ 、または $-AlkHet^2$ であり；

R^7 は酸素もしくはイオウであるか；あるいは、 R^6 および R^7 は一緒になって式：



の三価の基を形成し、

式中、各 R^{30} 、 R^{31} および R^{32} は独立に水素、 C_{1-6} アルキル、 $-OR^{24}$ 、 $-COOR^{24}$ 、 $-NR^{22}R^{23}$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル OR^{24} 、 $-C_{1-6}$ アルキル SR^{24} 、 $R^{23}R^{22}NC_{1-6}$ アルキル、 $-CONR^{22}R^{23}$ 、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルケニル Ar^2 、 C_{2-6} アルケニル Het^2 、シアノ、アミノ、チオ、 C_{1-6} アルキルチオ、 $-O-Ar^2$ 、 $-S-Ar^2$ もしくは Ar^2 であり；

Ar^2 はフェニル、ナフチル、またはハロ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、 $-アルキルNR^{22}R^{23}$ 、 C_{1-6} アルキルオキシ、 OCF_3 、ヒドロキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル、アリールオキシ、 $-NR^{22}R^{23}$ 、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、オキシムもしくはフェニルからそれぞれ独立に選択される1ないし5個の置換基により置換されるフェニルもしくはナフチル、あるいは式 $-O-CH_2-O-$ もしくは $-O-CH_2-CH_2-O-$ の二価の置換基であり；

Het^2 は、酸素、イオウおよび窒素から選択される1個もしくはそれ以上のヘテロ原子を含有しかつハロ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、 $-アルキルNR^{22}R^{23}$ 、 C_{1-6} アルキルオキシ、 OCF_3 、ヒドロキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル、 $-CONR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{22}R^{23}$ 、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、オキシムもしくはフェニルからそれぞれ独立に選択される1もしくは2個の置換基により場合によっては置換される単もしくは二環の複素環であるが；

但し、 $>Y^1-Y^2$ が式 $(y-2)$ もしくは $(y-4)$ の基でありかつ (a) R^4 が式 $(c-1)$ 、 $(c-2)$ もしくは $(c-4)$ の基であり、ならびに／または (b) R^2 が場合によっては置換されるイミダゾリルもしくはピリジル基である場合には、 R^7 は酸素もしくはイオウでない。

【0012】

前述の定義および下で使用されるところのハロはフルオロ、クロロ、ブロモおよびヨードに包括的なものであり； C_{1-4} アルキルは、例えばメチル、エチル、プロピル、ブチル、1-メチルエチル、2-メチルプロピルなどのような1から4個までの炭素原子を有する直鎖状および分枝状鎖の飽和炭化水素基を定義し； C_{1-6} アルキルは C_{1-4} アルキルおよび例えばペンチル、2-メチルブチル、ヘキシル、2-メチルペンチルなどのような5ないし6個の炭素原子を有するそのより高級な相同物を包含し； C_{1-6} アルカンジイルは例えばメチレン、1, 2-エタンジイル、1, 3-プロパンジイル、1, 4-ブタンジイル、1, 5-ペンタンジイル、1, 6-ヘキサンジイルのような1から6個までの炭素原子を有する二価の直鎖状および分枝状鎖の飽和炭化水素基、ならびにそれらの分枝状異性体を定義し；ハロ C_{1-6} アルキルは1個もしくはそれ以上のハロ置換基を含有する C_{1-6} アルキル、例えばトリフルオロメチルを定義し； C_{2-6} アルケニルは、例えばエテニル、2-プロペニル、3-ブテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、3-メチル-2-ブテニルなどのような、1個の二重結合を含有しかつ2から6個までの炭素原子を有する直鎖状および分枝状鎖の炭化水素基を定義する。「S(O)」という用語はスルホキンドを、また

10

20

30

40

50

、「S(O)₂」はスルホンを指す。アリールは、フェニル、ナフタレニル、またはハロ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルオキシもしくはトリフルオロメチル、シアノ、ヒドロキシカルボニルからそれぞれ独立に選択される1個もしくはそれ以上の置換基で置換されるフェニルを定義する。

【0013】

上で挙げられたところの製薬学的に許容できる酸付加塩は、式(I)の化合物が形成することが可能である治療上有効な非毒性の酸付加塩の形態を含んで成ることを意味している。塩基性の特性を有する式(I)の化合物は、前記塩基の形態を適切な酸で処理することによりそれらの製薬学的に許容できる酸付加塩に転化することができる。適切な酸は、例えば、ハロ水素酸、例えば塩酸もしくは臭化水素酸；硫酸；硝酸；リン酸および類似の酸のような無機酸；または例えば酢酸、プロパン酸、ヒドロキシ酢酸、乳酸、ピルビン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸（すなわちブタン二酸）、マレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、シクラミン酸、サリチル酸、p-アミノサリチル酸、パモン酸および類似の酸のような有機酸を含んで成る。

10

【0014】

酸付加塩という用語はまた、式(I)の化合物が形成することが可能である水和物および溶媒付加物の形態も含んで成る。こうした形態の例は例えば水和物、アルコール和物などである。

【0015】

20

前で使用されたところの式(I)の化合物の立体異性体という用語は、結合の同一の連続により結合される同一の原子より構成されるがしかし式(I)の化合物が所有してよい交換可能でない異なる三次元構造を有する全部の可能な化合物を定義する。別の方法で挙げられもしくは示されない限り、化合物の化学的呼称は、前記化合物が所有してよい全部の可能な立体異性体の混合物を包含する。前記混合物は前記化合物の基本的分子構造の全部のジアステレオマーおよび／もしくは鏡像異性体を含有してよい。純粋な形態のもしくは相互との混合状態の双方の式(I)の化合物の全部の立体異性体は、本発明の範囲内に包含されることを意図している。

【0016】

式(I)の化合物のいくつかはそれらの互変異性体で存在してもまたよい。こうした形態は、上の式中で明確に示されないとは言え、本発明の範囲内に包含されることを意図している。

30

【0017】

下で使用される場合は常に、「式(I)の化合物」という用語は、製薬学的に許容できる酸付加塩および全部の立体異性体もまた包含することを意味している。

【0018】

式(I)の化合物の例は、以下の制限の1種もしくはそれ以上が当てはまるものを包含する：

- ・ r が 0、1 もしくは 2 であり；
- ・ t が 0 もしくは 1 であり；
- ・ $>Y^1-Y^2-$ が式

40



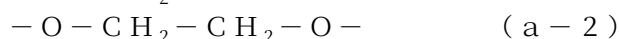
の三価の基であり、

式中、R⁹は、水素、シアノ、ハロ、C₁₋₆アルキル、ヒドロキシC₁₋₆アルキル、ヒドロキシカルボニルもしくはアミノカルボニルであり；

・ R¹が、ハロ、C₁₋₆アルキル、 $-(CR^{20}R^{21})_p-C_{3-10}$ シクロアルキル、トリハロメチル、トリハロメトキシ、C₂₋₆アルケニル、ヒドロキシカルボニルC₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₆アルキルオキシ、ヒドロキシC₁₋₆アルキルオキシ、アミノC₁₋₆アルキルオキシ、C₁₋₆アルキルチオ、ヒドロキシカルボニル、C₁₋₆アルキルオキシカル

50

ボニル、 $-\text{CONR}^{22}\text{R}^{23}$ もしくは $-\text{CH}=\text{NOR}^{25}$ であるか；または
フェニル環上で相互に隣接する2個の R^1 置換基が、一緒になって、式



の二価の基を独立に形成してよく、

・ R^2 が、酸素、イオウもしくは窒素から選択される1、2もしくは3個のヘテロ原子を含有する5もしくは6員の単環複素環、または9もしくは10員の二環複素環であり、

・ R^3 が水素、 C_{1-6} アルキル、 $-(\text{CR}^{20}\text{R}^{21})_p-\text{C}_{3-10}$ シクロアルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、シアノ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ C_{1-6} アルキル、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル $-\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$ 、 $\text{Het}^2\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}_{2-6}$ アルケニル $\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$ もしくは $-\text{Het}^2$ ；または式



の基であり、

式中、 R^{10} は水素、 C_{1-6} アルキルもしくは $-(\text{CR}^{20}\text{R}^{21})_p-\text{C}_{3-10}$ シクロアルキルまたは式 $-\text{Alk}-\text{OR}^{13}$ もしくは $-\text{Alk}-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ の基であり；

R^{11} は水素もしくは C_{1-6} アルキルであり；

R^{12} は水素、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 $-(\text{CR}^{20}\text{R}^{21})_p-\text{C}_{3-10}$ シクロアルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ、 C_{1-6} アルキルカルボニル、アミノカルボニル、または式 $-\text{Alk}-\text{OR}^{13}$ もしくは $-\text{Alk}-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ の基であり；

式中 Alk は C_{1-6} アルカンジイルであり；

R^{13} は水素、 C_{1-6} アルキルもしくは $-(\text{CR}^{20}\text{R}^{21})_p-\text{C}_{3-10}$ シクロアルキルであり；

R^{14} は水素、 C_{1-6} アルキルもしくは $-(\text{CR}^{20}\text{R}^{21})_p-\text{C}_{3-10}$ シクロアルキルであり；

R^{15} は水素もしくは C_{1-6} アルキルであり；

・ R^4 が式(c-2)もしくは(c-3)の基であり、

式中、 R^{16} は水素、ハロもしくは C_{1-6} アルキルであり、

R^{17} は水素、 C_{1-6} アルキル、 $-(\text{CR}^{20}\text{R}^{21})_p-\text{C}_{3-10}$ シクロアルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ C_{1-6} アルキルもしくはトリフルオロメチルであり；

R^{18} は水素、 C_{1-6} アルキルもしくは $-(\text{CR}^{20}\text{R}^{21})_p-\text{C}_{3-10}$ シクロアルキルであり；

R^{18a} は水素であり；

・ R^5 がシアノ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルキルオキシもしくは C_{1-6} アルキルオキシカルボニルであり；

・ R^6 が水素、 C_{1-6} アルキル、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル CO_2R^{24} 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$ 、 $-\text{Alk}-\text{Ar}^2$ 、 $-\text{AlkHet}^2$ もしくは $-(\text{CR}^{20}\text{R}^{21})_p-\text{C}_{3-10}$ シクロアルキルであり、

・ R^7 が酸素であるか；または、 R^6 および R^7 が一緒になって式(x-1)、(x-2)、(x-3)、(x-4)もしくは(x-9)の三価の基を形成し、

・ Het^2 が、酸素、イオウもしくは窒素から選択される1、2もしくは3個のヘテロ原子を含有する5もしくは6員の単環複素環、例えばピロリジニル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、フリル、モルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、チオフェニル、チアゾリルもしくはオキサゾリル、または、9もしくは10員の二環複素環、とりわけ酸素、イオウもしくは窒素から選択される1、2もしくは3個のヘテロ原子を含有する複素環にベンゼン環が縮合されるもの、例えばインドリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、キノリニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾキサゾリル、ベンゾチアゾリルもしくはベンゾジオキサニルである。

【0019】

興味深い化合物の一群は、以下の制限の1種もしくはそれ以上が当てはまる式(I)の化合物よりなる：

・ $>\text{Y}^1-\text{Y}^2-$ が式(y-1)もしくは(y-2)の三価の基であり、式中、 R^9 が水素、ハロ、 C_{1-4} アルキル、ヒドロキシカルボニルもしくは C_{1-4} アルキルオキシカルボニル

10

20

30

40

50

であり；

- ・ r が 0、1 もしくは 2 であり；
- ・ t が 0 であり；
- ・ R^1 が、ハロ、 C_{1-6} アルキルであるか、またはフェニル環上で相互にオルトの 2 個の R^1 置換基が、一緒になって、式 (a-1) の二価の基を独立に形成してよく；
- ・ R^2 が、酸素、イオウもしくは窒素から選択される 1 もしくは 2 個のヘテロ原子を含有する 5 もしくは 6 員の単環複素環、またはハロ、シアノ、 C_{1-6} アルキルもしくはアリールにより場合によっては置換される、酸素、イオウもしくは窒素から選択される 1、2 もしくは 3 個のヘテロ原子を含有する複素環にベンゼン環が縮合される 9 もしくは 10 員の二環複素環であり； R^3 が $H e t^2$ または式 (b-1) もしくは (b-3) の基であり、式中、

R^{10} は水素もしくは式 $-A l k - O R^{13}$ の基である。

R^{11} は水素であり；

R^{12} は水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキルオキシまたはモノもしくはジ (C_{1-6} アルキル) アミノ C_{1-6} アルキルカルボニルであり；

$A l k$ は C_{1-6} アルカンジイルであり、また R^{13} は水素であり；

- ・ R^4 が式 (c-2) もしくは (c-3) の基であり、式中

R^{16} は水素、ハロまたはモノもしくはジ (C_{1-4} アルキル) アミノであり；

R^{17} は水素もしくは C_{1-6} アルキルであり；

R^{18} は水素もしくは C_{1-6} アルキルであり；

R^{18a} は水素であり；

- ・ R^6 が $-(C R^{20} R^{21})_p - C_{3-10}$ シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル $C O_2 R^{24}$ 、アミノカルボニル C_{1-6} アルキル、 $-A l k - A r^2$ もしくは $-A l k H e t^2$ または C_{1-6} アルキルであり；

- ・ R^7 が酸素であるか；または、 R^6 および R^7 が一緒になって式 (x-1)、(x-2)、(x-3)、(x-4) もしくは (x-9) の三価の基を形成し；

- ・ アリールがフェニルである。

【0020】

特定の一群の化合物は、 $>Y^1 - Y^2$ が式 (y-1) もしくは (y-2) の三価の基であり、 r が 0 もしくは 1 であり、 t が 0 であり、 R^1 が、ハロ、 $C_{(1-4)}$ アルキルであるか、もしくは式 (a-1) の二価の基を形成し、 R^2 が、酸素、イオウもしくは窒素から選択される 1 もしくは 2 個のヘテロ原子を含有する 5 もしくは 6 員の単環複素環、またはハロ、シアノ、 C_{1-6} アルキルもしくはアリールにより場合によっては置換される、酸素、イオウもしくは窒素から選択される 1 もしくは 2 個のヘテロ原子を含有する複素環にベンゼン環が縮合される 9 もしくは 10 員の二環複素環である。

R^3 が水素または式 (b-1) もしくは (b-3) の基であり、 R^{10} は水素もしくは $-A l k - O R^{13}$ であり、 R^{11} は水素であり、また、 R^{12} は水素もしくは

C_{1-6} アルキルカルボニルであり、また、 R^{13} は水素であり； R^4 が式 (c-2) もしくは (c-3) の基であり、式中 R^{16} は水素であり、 R^{17} は C_{1-6} アルキルであり、 R^{18} は C_{1-6} アルキルであり、 R^{18a} は水素であり；

R^6 が C_{1-6} アルキル、 $-C H_2 - C_{3-10}$ シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル $C O_2 R^{24}$ ($R^{24} = H, E t$)、アミノカルボニル C_{1-6} アルキル、 $-A l k - A r^2$ もしくは $-A l k H e t^2$ であり；そして

- R^7 が酸素であるか；または、 R^6 および R^7 が一緒になって式 (x-2)、(x-3) もしくは (x-4) の三価の基を形成する式 (I) の化合物よりなる。

【0021】

より好ましい化合物は、 $>Y^1 - Y^2$ が式 (y-1) もしくは (y-2) の三価の基であり、 r が 0 もしくは 1 であり、 s が 0 であり、 t が 0 であり、 R^1 がハロ、好ましくはクロロおよび最も好ましくは 3-クロロであり、 R^2 が、ハロ、好ましくはクロロ、シアノ、 C_{1-6} アルキル、好ましくはメチルもしくはアリールにより場合によっては置換されるチ

オフエン、フリル、ピリジル、ジアゾリル、オキサゾリル、ベンゾジアゾリル、ベンゾトリアゾリルもしくはキノリニル基であり； R^3 が水素または式（b-1）もしくは（b-3）の基であり、 R^9 は水素であり、 R^{10} は水素であり、 R^{11} は水素であり、また、 R^{12} は水素であり； R^4 が式（c-2）もしくは（c-3）の基であり、式中 R^{16} は水素であり、 R^{17} は C_{1-6} アルキルであり、 R^{18} は C_{1-6} アルキルであり、 R^{18a} は水素であり； R^6 が C_{1-6} アルキル、 $-CH_2-C_{3-10}$ シクロアルキルもしくは $-C_{1-6}$ アルキル Ar^2 であり；

R^7 が酸素であるか；または、 R^6 および R^7 が一緒になって式（x-2）もしくは（x-4）の三価の基を形成する式（I）の化合物である。

【0022】

とりわけ好ましい化合物は、 $>Y^1-Y^2$ が式（y-1）もしくは（y-2）の三価の基であり、 r が1であり、 t が0であり、 R^1 がハロ、好ましくはクロロおよび最も好ましくは3-クロロであり、 R^2 が、4-クロロチオフエン-2-イル、3-フリル、5-クロロピリド-3-イル、2-フェニルイミダゾル-1-イル、2-エチルイミダゾル-1-イル、ベンズイミダゾル-1-イルもしくは2-ヒドロキシキノリン-7-イル基であり； R^3 が式（b-1）もしくは（b-3）の基であり、 R^9 は水素であり、 R^{10} および R^{11} は水素であり、また、 R^{12} は水素もしくはヒドロキシであり； R^4 が式（c-2）もしくは（c-3）の基であり、式中 R^{16} は水素であり、 R^{17} は C_{1-6} アルキル、好ましくはメチルであり、 R^{18} は C_{1-6} アルキル、好ましくはメチルであり、 R^{18a} は水素であり； R^6 が C_{1-6} アルキル、 $-CH_2-C_{3-10}$ シクロアルキルもしくは $-Ar^2$ アルキル Ar^2 であり； R^7 が酸素であるか；または、 R^6 および R^7 が一緒になって式（x-4）の三価の基を形成する式（I）の化合物である。

【0023】

本発明の最も好ましい化合物は：—

5-（3-クロロフェニル）- α -（5-クロロ-2-チエニル）- α -（1-メチル-1H-イミダゾル-5-イル）-テトラゾロ[1, 5-a]キナゾリン-7-メタノール、

5-（3-クロロフェニル）- α -（5-クロロ-2-チエニル）- α -（1-メチル-1H-イミダゾル-5-イル）-テトラゾロ[1, 5-a]キノリン-7-メタノール、

5-（3-クロロフェニル）- α -（3-フラニル）- α -（1-メチル-1H-イミダゾル-5-イル）-テトラゾロ[1, 5-a]キノリン-7-メタノール、

5-（3-クロロフェニル）- α -（3-フラニル）- α -（1-メチル-1H-イミダゾル-5-イル）-テトラゾロ[1, 5-a]キナゾリン-7-メタノール、

5-（3-クロロフェニル）- α -（1-メチル-1H-イミダゾル-5-イル）- α -（6-キノリニル）-テトラゾロ[1, 5-a]キナゾリン-7-メタノール、

4-（3-クロロフェニル）-6-〔（5-クロロ-2-チエニル）ヒドロキシ（4-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾル-3-イル）メチル〕-1-メチル-2（1H）-キノリノン、

5-（3-クロロフェニル）- α -（6-クロロ-3-ピリジニル）- α -（1-メチル-1H-イミダゾル-5-イル）-テトラゾロ[1, 5-a]キノリン-7-メタノール

5-（3-クロロフェニル）- α -（3-フラニル）- α -（1-メチル-1H-イミダゾル-5-イル）-テトラゾロ[1, 5-a]キノリン-7-メタンアミン、

5-（3-クロロフェニル）- α -（5-クロロ-2-チエニル）- α -（1-メチル-1H-イミダゾル-5-イル）-テトラゾロ[1, 5-a]キノリン-7-メタンアミン、

5-（3-クロロフェニル）- α -（5-クロロ-2-チエニル）- α -（1-メチル-1H-イミダゾル-5-イル）-テトラゾロ[1, 5-a]キナゾリン-7-メタンアミン、

α -（2-ベンゾフラニル）-5-（3-クロロフェニル）- α -（1-メチル-1H-

10

20

30

40

50

イミダゾール-5-イル)-テトラゾロ [1, 5-a] キノリン-7-メタンアミン、
5-(3-クロロフェニル)- α -(6-クロロ-3-ピリジニル)- α -(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-テトラゾロ [1, 5-a] キノリン-7-メタンアミン、

4-(3-クロロフェニル)-6-[(5-クロロ-2-チエニル)ヒドロキシ(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-1-メチル-2(1H)-キナゾリノン、

5-(3-クロロフェニル)- α -(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)- α -(5-メチル-2-チエニル)-テトラゾロ [1, 5-a] キノリン-7-メタノール、
5-(3-クロロフェニル)-7-[(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)(2-フェニル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]-テトラゾロ [1, 5-a] キナゾリン、

10

α -(2-ベンゾフラニル)-5-(3-クロロフェニル)- α -(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-テトラゾロ [1, 5-a] キナゾリン-7-メタンアミン、
5-(3-クロロフェニル)-7-[(2-エチル-1H-イミダゾール-1-イル)(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-テトラゾロ [1, 5-a] キナゾリン、

5-(3-クロロフェニル)- α , α -ビス(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-テトラゾロ [1, 5-a] キナゾリン-7-メタノール、

5-(3-クロロフェニル)-7-[[2-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-1-イル](1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-テトラゾロ [1, 5-a] キナゾリン、

20

α -ベンゾ [b] チエン-2-イル-5-(3-クロロフェニル)- α -(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-テトラゾロ [1, 5-a] キノリン-7-メタンアミン、

5-(3-クロロフェニル)-7-[(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)(2-フェニル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]-テトラゾロ [1, 5-a] キノリン、

5-(3-クロロフェニル)-7-[[2-(2-クロロフェニル)-1H-イミダゾール-1-イル](1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-テトラゾロ [1, 5-a] キノリン、

30

3-[1-[[5-(3-クロロフェニル)テトラゾロ [1, 5-a] キナゾリン-7-イル](1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-1H-イミダゾール-2-イル]-ベンゾニトリル、

5-(3-クロロフェニル)-7-[(2-エチル-1H-イミダゾール-1-イル)(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-テトラゾロ [1, 5-a] キノリン、

およびそれらの製薬学的に許容できる塩である。

【0024】

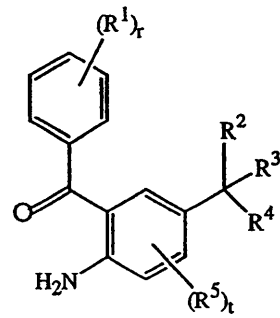
40

式(I)の化合物、ならびにそれらの製薬学的に許容できる塩およびN-オキシド、ならびにそれらの立体異性体は、例えば：-

a) 式(II)

【0025】

【化10】



(II)

10

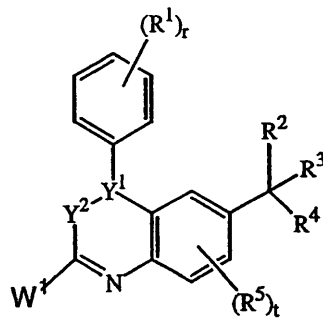
【0026】

の化合物を、 R^6 が水素でありかつ R^7 が酸素である式(I)の化合物を形成するのに使用される試薬を用いて環化させること；

b) 式(III)：

【0027】

【化11】



(III)

20

【0028】

[式中 W^1 は置換可能なもしくは反応性の基を表す]

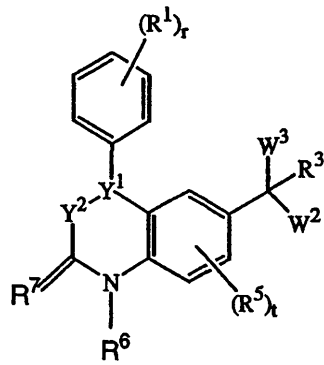
の化合物を、式(III)中の W^1 基と反応するもしくはそれを置換して R^6 が水素でありかつ R^7 が酸素もしくはイオウ基である式(I)の化合物を形成させるか、または、 W^1 基および隣接する窒素原子と反応して R^6 および R^7 が一緒になって式(x-1)ないし(x-10)から選択される三価の基を形成する式(I)の化合物を直接もしくは間接的に形成するかのいずれかに使用される試薬と反応させること；あるいは

c) 式(IV)：

【0029】

【化12】

30



(IV)

10

【0030】

[式中、 W^2 は脱離基でありかつ W^3 は上の基 R^2 であるか、もしくは W^2 は上の基 R^4 でありかつ W^3 は脱離基である]

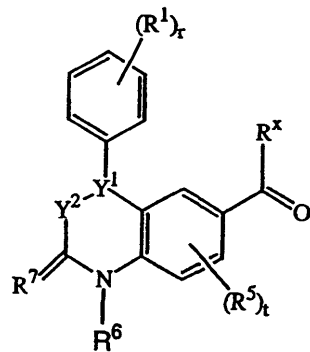
の化合物を、脱離基 W^2 もしくは W^3 をそれぞれの R^4 もしくは R^2 基で置換するのに使用される試薬と反応させること；あるいは

d) 式(V)：

【0031】

【化13】

20



(V)

30

【0032】

(式中、 R^x は上の基 R^2 もしくは R^4 である)

の化合物を、式 $R^{4a}L$ (R^x が R^2 である場合) もしくは $R^{2a}L$ (R^x が R^4 である場合) [

式中、 L は脱離原子もしくは基であり、かつ、 R^{2a} は R^2 もしくはその前駆体基であり、そして R^{4a} は R^4 もしくはその前駆体基である] の複素環試薬と反応させること、および、必要とされる場合は、前記前駆体基を親基に転化して R^3 がヒドロキシである式(I)の化合物を形成すること；

e) 式(VI)：

【0033】

【化14】

40



20

を含んで成る方法により慣習的様式で製造してよい。

30

40

50

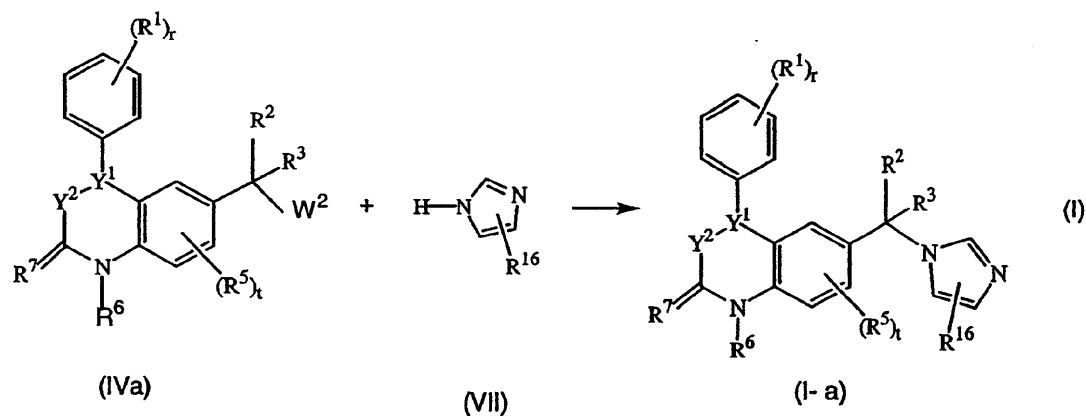
ことができる。

【0038】

工程 c) に関して、これは、例えば、 W^2 が例えばクロロ、ブロモ、メタンスルホニルオキシもしくはベンゼンスルホニルオキシのような適切な脱離基である式 (IVa) の中間体を式 (VII) の中間体でN-アルキル化して、式 (I-a) の化合物により代表される R^4 が式 (c-1) の基である式 (I) の化合物を形成させることにより遂げることができる。

【0039】

【化15】



10

20

【0040】

該反応は、例えばアセトニトリルのような反応不活性溶媒中、および場合によっては例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウムもしくはトリエチルアミンのような適する塩基の存在下で実施することができる。攪拌が反応速度を高めるかもしれない。該反応は、室温と還流温度との間の範囲にわたる温度で便宜的に実施してよい。

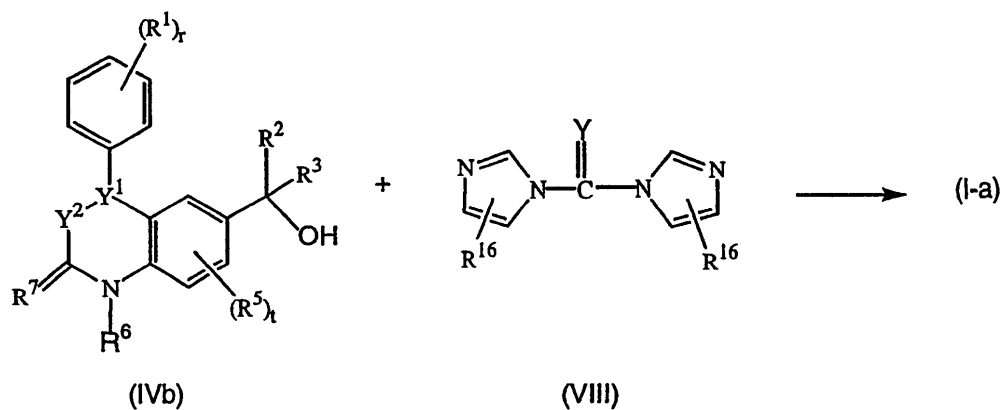
【0041】

また、式 (I-a) の化合物は、 W^2 がヒドロキシである式 (IVb) の中間体を、例えば1, 1'-カルボニルジイミダゾールのようなYが酸素もしくはイオウである式 (VII) の中間体と反応させることにより製造することができる。

30

【0042】

【化16】



40

【0043】

前記反応は、例えばテトラヒドロフランのような反応不活性溶媒中、場合によっては水素化ナトリウムのような塩基の存在下、および室温と反応混合物の還流温度との間の範囲にわたる温度で便宜的に実施してよい。

【0044】

類似の手順を使用して、 W^3 が脱離基である式 (IV) の化合物を使用して R^2 基を導入す

50

ることができる。

【0045】

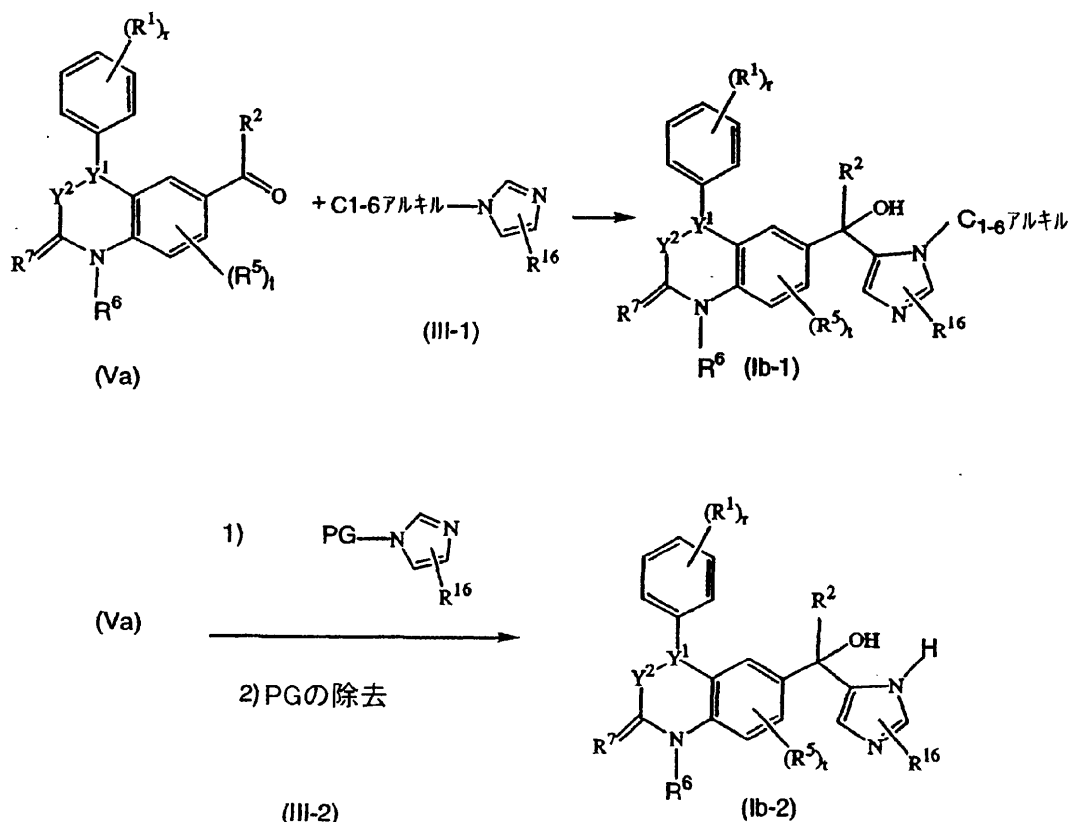
工程 d) に関して、これは、例えば R^x が R^2 である式 (V) の化合物を、 R^4 が式 (c-2) の基である式 (I) の化合物を形成させるためのイミダゾール試薬と、もしくは、対応する 3-メルカプト-4- C_{1-6} アルキル-1, 2, 4-トリアゾール誘導体（場合にはメチル化されて対応する 3-メチルメルカプト誘導体を形成する）を形成させるための 3-メルカプト-4- C_{1-6} アルキル-1, 2, 4-トリアゾール試薬と反応させること、およびその後 3-メルカプトもしくは 3-メチルメルカプト基を除去して R^4 が式 (c-3)（式中 R^{18} が C_{1-6} アルキル基である）の基である式 (I) の化合物を形成するか；または、3-ブロモピリジル基と反応させて R^4 が式 (c-4) の基である式 (I) の化合物を形成させることにより、 R^4 基を導入するのに使用することができる。より詳細には、 R^4 が式 (c-2) の基を表し、 R^3 がヒドロキシでありかつ R^{17} が C_{1-6} アルキルである式 (I) の化合物（前記化合物は式 (I-b-1) の化合物と称される）は、式 (Va) の中間体ケトンと式 (III-1) の中間体と反応させることにより製造してよい。前記反応は、例えばテトラヒドロフランのような適切な溶媒中例えばブチルリチウムのような適する強塩基の存在、および例えばトリエチルクロロシランのような適切なシラン誘導体の存在を必要とする。作業手順の間に中間体シラン誘導体が加水分解される。シラン誘導体に類似の保護基を用いる他の手順もまた適用することができる。

10

【0046】

【化17】

20



30

40

【0047】

また、 R^4 が式 (c-2) の基であり、 R^3 がヒドロキシでありかつ R^{17} が水素である式 (I) の化合物（前記化合物は式 (I-b-2) の化合物と称される）は、式 (Va) の中間体ケトンと、PG が例えばスルホニル基、例えば付加反応後に除去することができるジメチルアミノスルホニル基のような保護基である式 (III-2) の中間体と反応させることにより製造してよい。前記反応は、式 (I-b-1) の化合物の製造についてと類似

50

に実施し、次いで保護基 PG を除去して式 (I-b-2) の化合物を生じる。類似の手順を使用して、 R^x が R^4 である式 (V) の化合物を R^2L 試薬、例えばリチウム化合物と反応させることにより R^2 基を導入することができる。

【0048】

工程 e) に関して、これは、例えば上で言及された国際特許出願第 WO 97/21701 号明細書に記述されるとおりに、式 (VI) のニトロンをカルボン酸の無水物例えば無水酢酸と反応させて、かようにキノリン部分の 2 位で対応するエステルを形成させることにより遂げてよく、このエステルをその後、炭酸カリウムのような塩基を使用して対応するキノリノンにインシトゥで加水分解することができる。

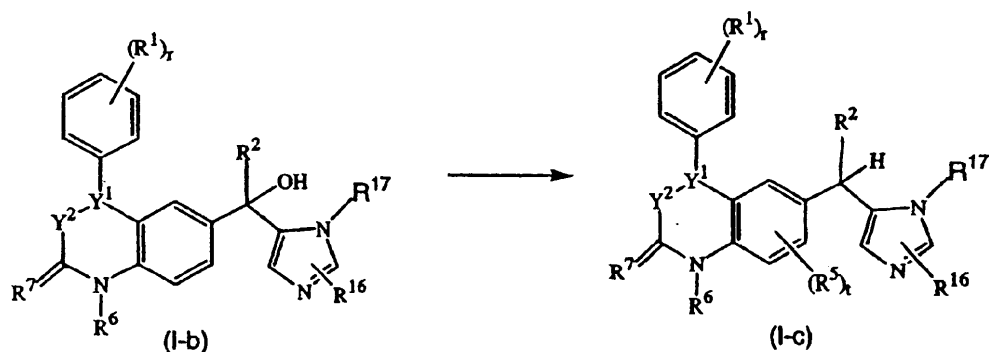
【0049】

式 (I) の 1 種の化合物の式 (I) の異なる化合物への相互転化の例は、以下の反応を包含する：－

a) 式 (I-b) の化合物は、式 (I-b) の化合物に、例えばホルムアミドの存在下での酢酸中での攪拌のような適切な還元条件、もしくはホウ水素化ナトリウム／トリフルオロ酢酸での処理を受けさせることにより、 R^4 が式 (c-2) の基でありかつ R^3 が水素である式 (I) の化合物と定義される式 (I-c) の化合物に転化することができる。

【0050】

【化 18】

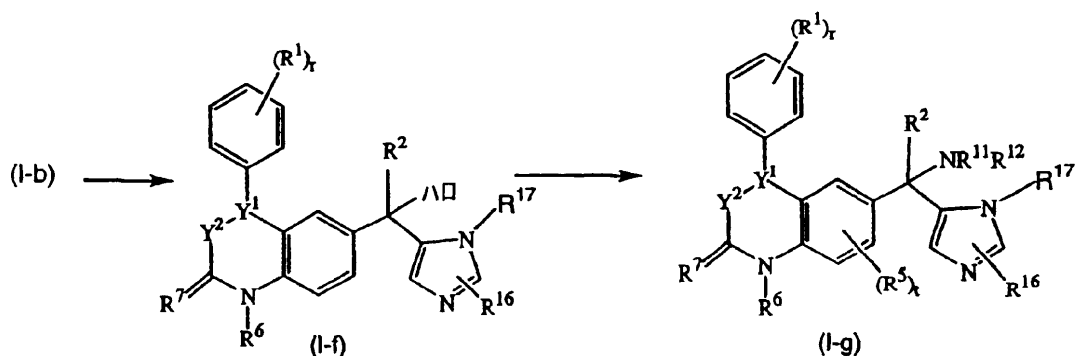


【0051】

b) 式 (I-b) の化合物は、式 (I-b) の化合物を、例えば塩化チオニルもしくは三臭化リンのような適するハロゲン化剤と反応させることにより、 R^3 がハロである式 (I-f) の化合物に転化することができる。引き続いて、式 (I-f) の化合物を反応不活性溶媒中で式 $H-NR^{11}R^{12}$ の試薬で処理して、それにより式 (I-g) の化合物を生じることができる。

【0052】

【化 19】



【0053】

c) 式 (I-b) の化合物は、例えば、例えばテトラヒドロフラン溶媒中での $SOCl_2$

10

20

30

40

50

、そしてその後 NH_3/iPrOH での処理により、もしくは 120 から 180°C までの範囲にわたる温度での酢酸アンモニウム塩での処理により、もしくは 120 から 180°C までの範囲にわたる温度でのスルファミドでの処理により、式(I-g)の化合物に転化することができる；

d) 式(I-f)の化合物は、例えば還流で酢酸中濃 HCl の存在下での SnCl_2 での処理により、式(I-c)の化合物に転化することができる；

e) $>\text{Y}^1-\text{Y}^2$ が式(y-1)もしくは(y-2)の基を表す式(I)の化合物は、慣習的な還元処置、例えば水素化、もしくは適する溶媒例えばメタノール中ホウ水素化ナトリウムでの処理による還元により、および逆に慣習的酸化手順、例えば反応不活性溶媒例えばジクロロメタン中 MnO_2 での酸化により、 $>\text{Y}^1-\text{Y}^2$ がそれぞれ式(y-3)もしくは(y-4)の基を表す式(I)の対応する化合物に転化することができる；

f) Xが酸素である式(I)の化合物は、例えばピリジンのような適する溶媒中で五硫化リンもしくはLawesson試薬のような試薬を用いて、Xがイオウである式(I)の対応する化合物に転化することができる。

【0054】

式(I)の化合物はまた、技術既知の反応もしくは官能基変換を介して相互に転化してもよい。多数のこうした変換が既に上述されている。他の例は、対応するカルボン酸もしくはアルコールへのカルボン酸エステルの加水分解；対応するカルボン酸もしくはアミンへのアミドの加水分解；対応するアミドへのニトリルの加水分解であり；イミダゾールもしくはフェニル上のアミノ基は、技術既知のジアゾタート化(diazotization)反応および水素によるジアゾ基のその後の置換により水素により置換してよく；アルコールはエステルおよびエーテルに転化してよく；一級アミンは二級もしくは三級アミンに転化してよく；二重結合は対応する単結合に水素化してよい。

【0055】

上述された工程で使用される中間体および出発原料は、例えば上に挙げられた特許明細書、国際特許出願第WO 97/16443号、同第WO 97/21701号、同第WO 98/40383号、同第WO 98/49157号および同第WO 00/39082号明細書に記述されるところの当該技術分野で既知の手順を使用して慣習的様式で製造してよい。

【0056】

W^1 がクロロであり、 R^3 がヒドロキシでありかつ Y^1-Y^2 が(y-1)である式(III)の化合物(本明細書で式(IIIa)の化合物と称される)は、例えば、以下の合成経路A、B、CおよびDに要約される手順により製造してよい：

【0057】

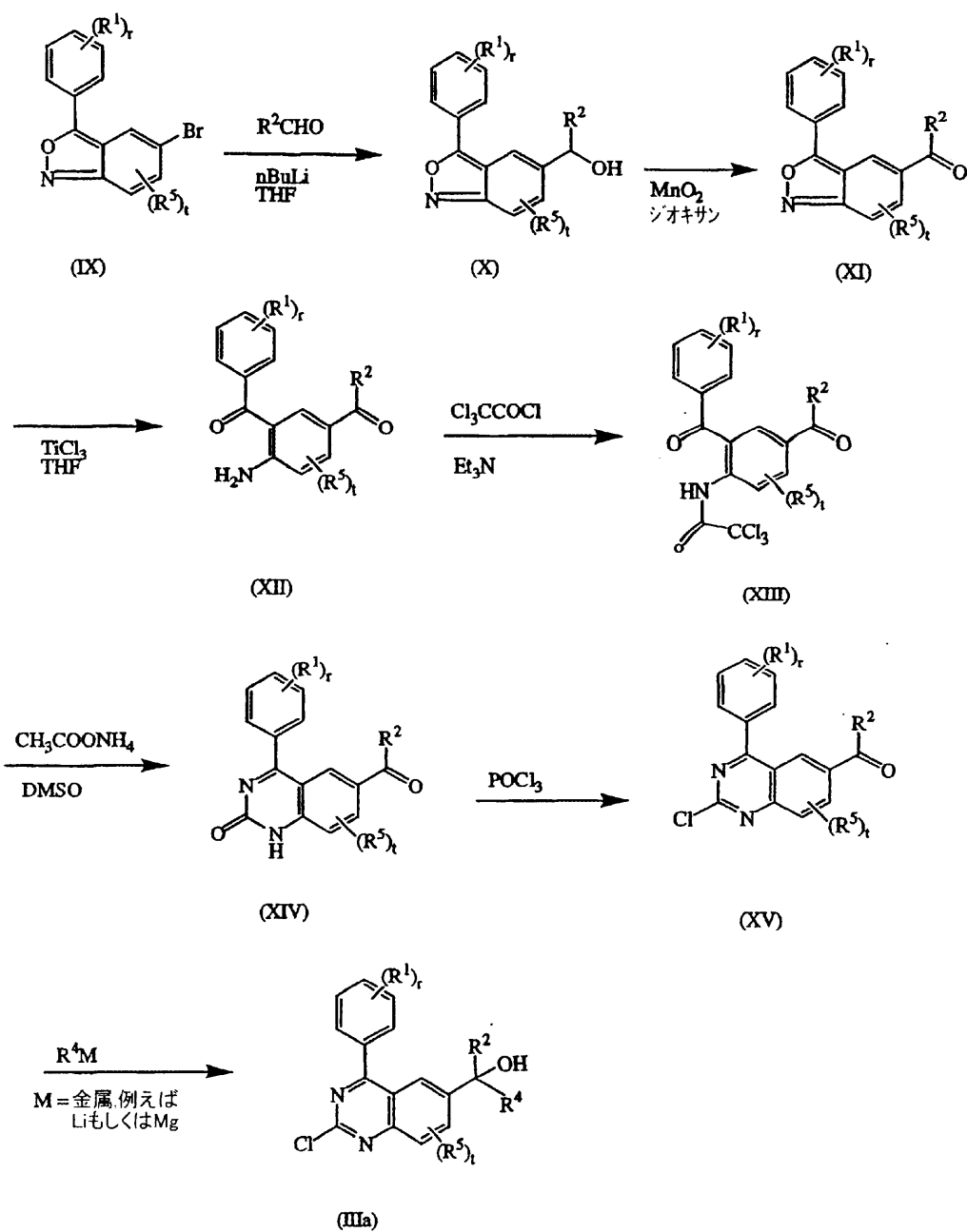
【化20】

10

20

30

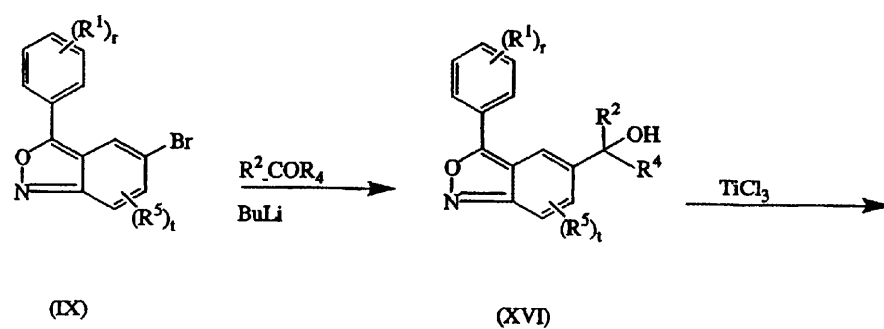
経路A



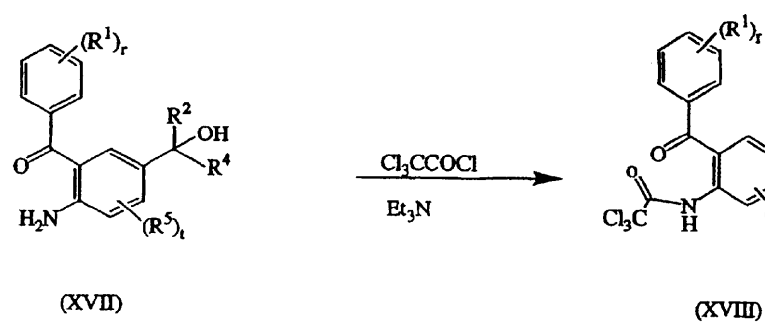
【 0 0 5 8 】

【 化 2 1 】

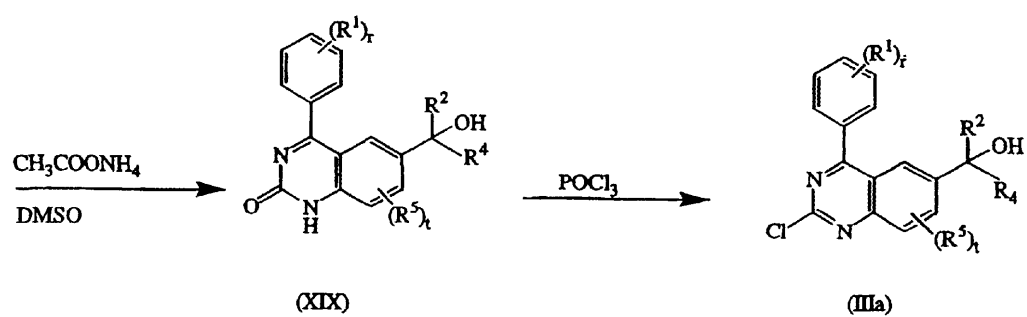
経路B



10



20

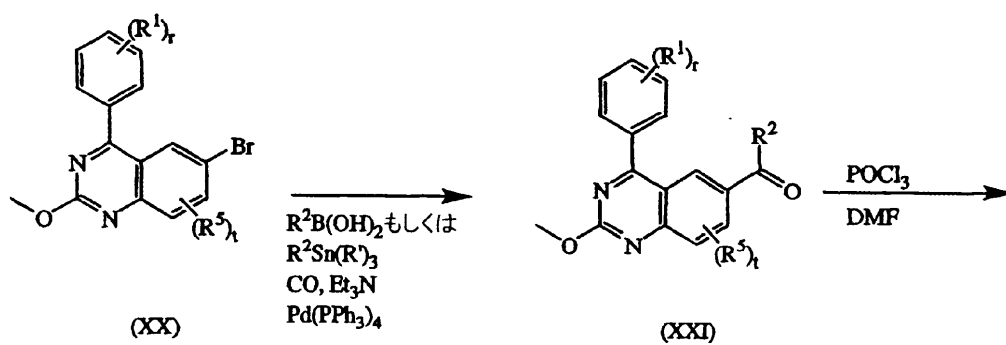


30

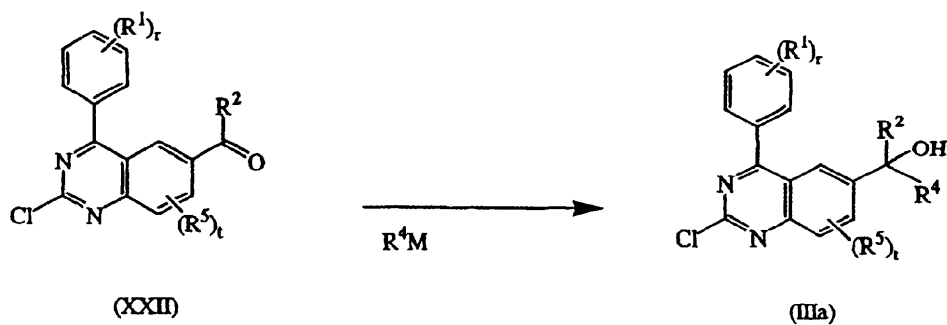
【 0 0 5 9 】

【 化 2 2 】

経路C



10

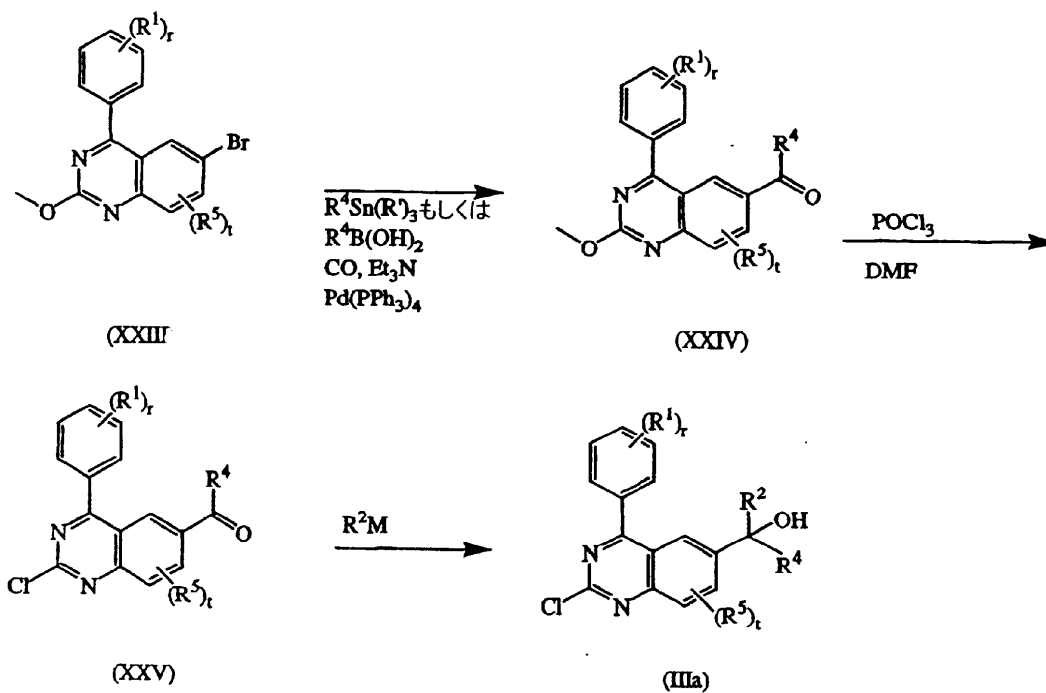


20

【0060】

【化23】

経路D



30

40

【0061】

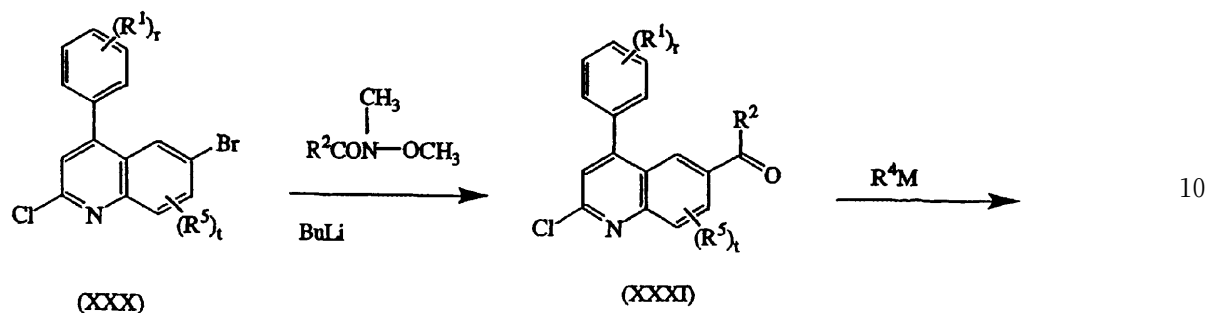
W^1 がクロロであり、 R^3 がヒドロキシでありかつ Y^1-Y^2 が $(y-2)$ である式(III)の化合物(本明細書で式(IIIb)の化合物と称される)は、例えば以下の合成経路EおよびFに要約される手順により製造してよい:

50

【0062】

【化24】

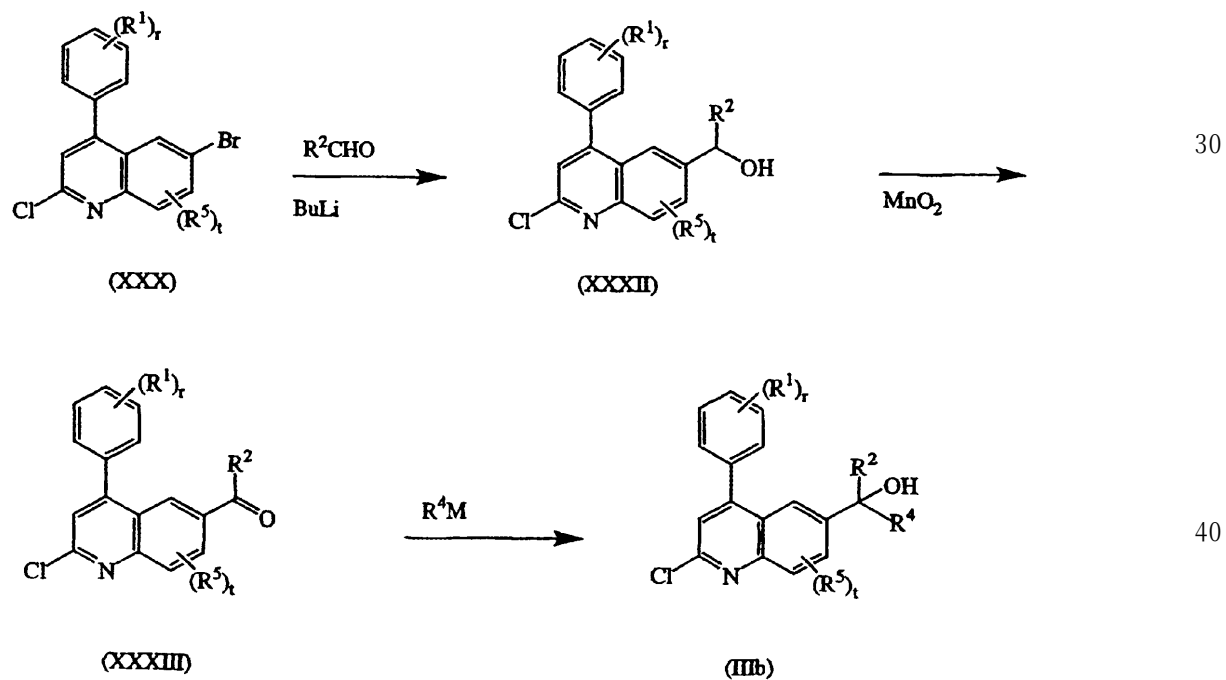
経路E



【0063】

【化25】

経路F



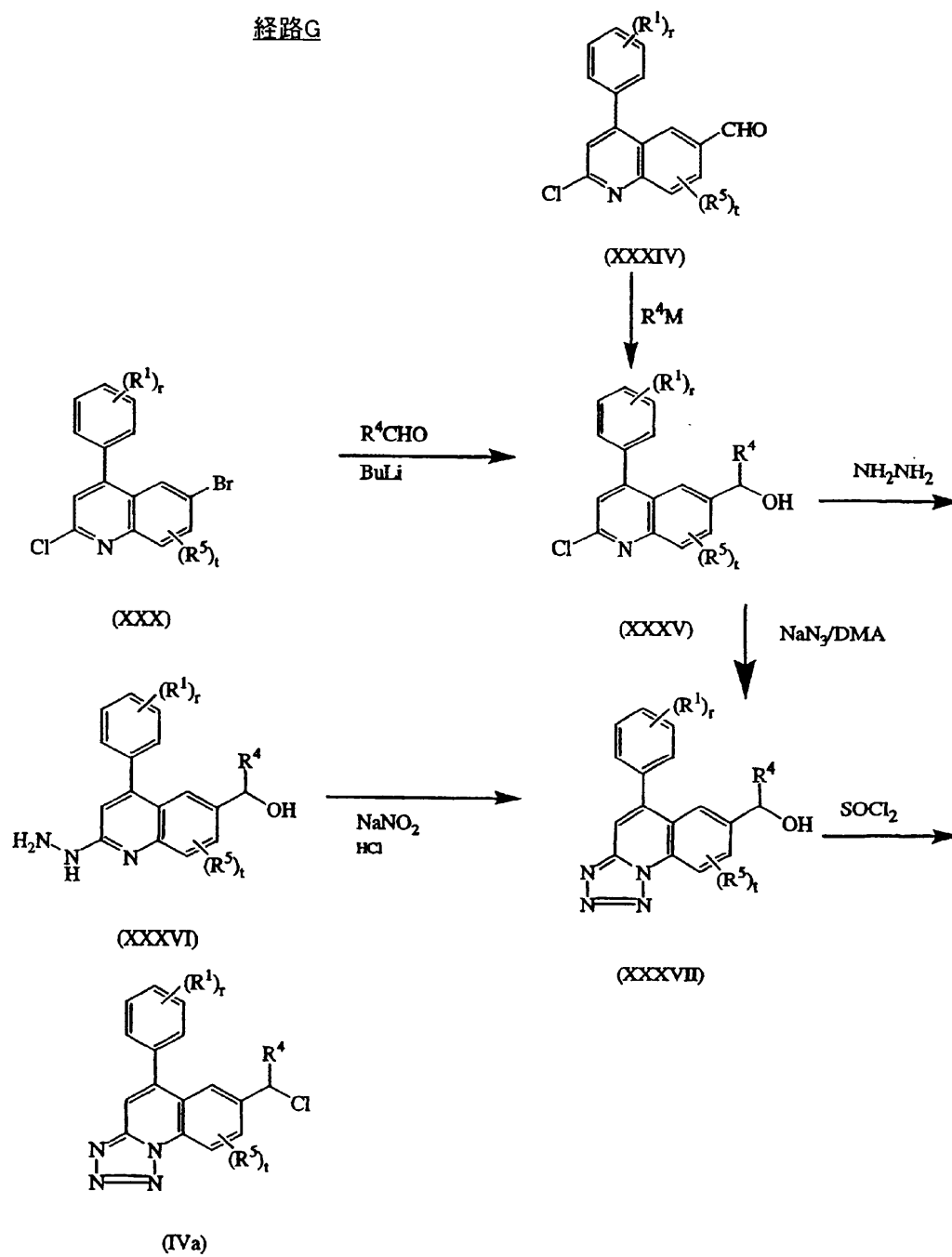
【0064】

W³がクロロであり、R³が水素であり、Y¹—Y²が(y-2)でありかつR⁶およびR⁷が(x-4)である式(IV)の化合物(本明細書で式(IVa)の化合物と称される)は、例えば以下の合成経路GおよびHに要約される手順により製造してよい：

【0065】

【化 2 6】

経路G



【 0 0 6 6】

【化 2 7】

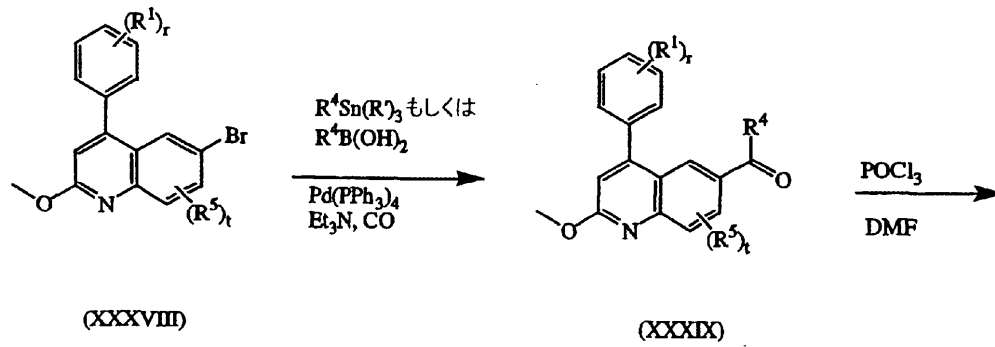
10

20

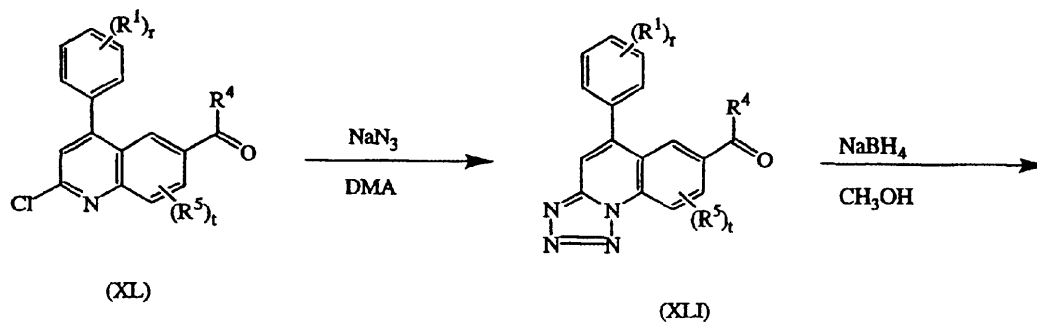
30

40

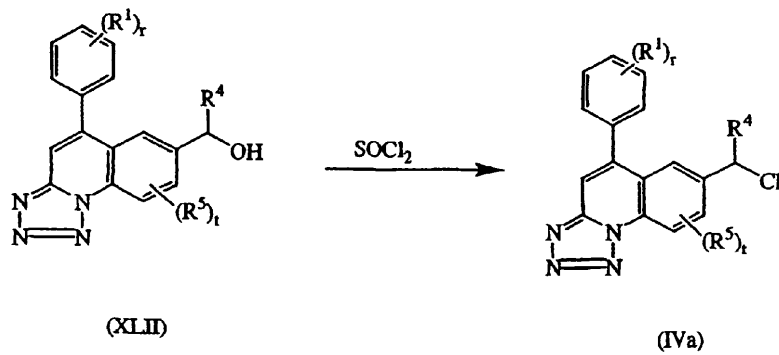
経路H



10



20



30

【0067】

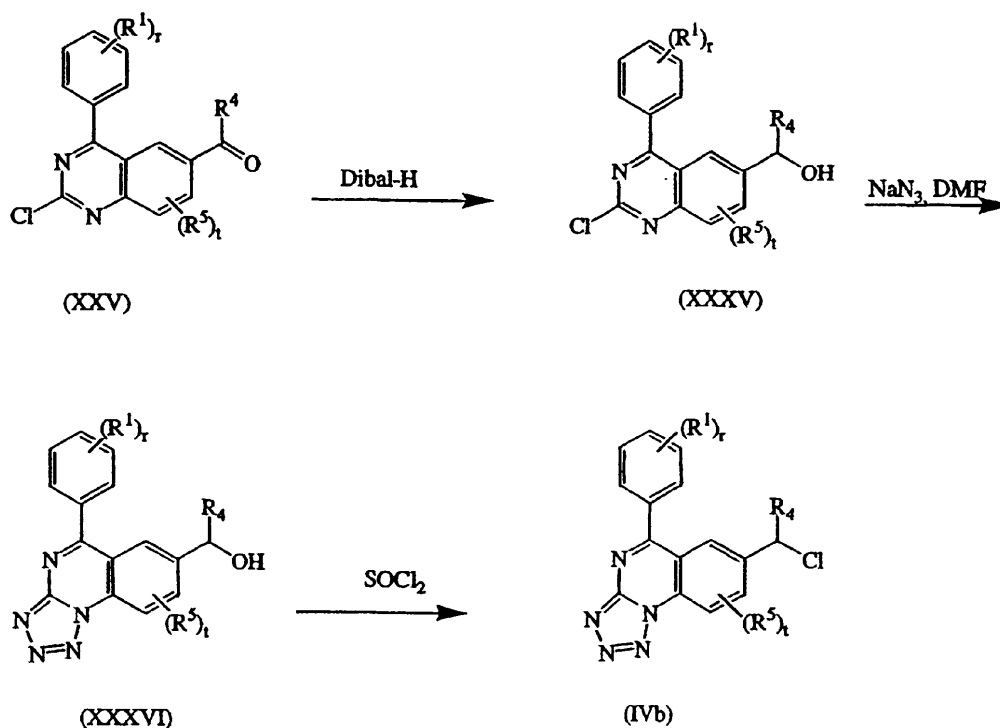
W^3 がクロロであり、 R^3 が水素であり、 Y^1-Y^2 が $(y-1)$ であり、 R^6 および R^7 が $(x-4)$ である式(IV)の化合物(本明細書で式(IVb)の化合物と称される)は、
例えば以下の合成経路Iに要約される手順により製造してよい：

40

【0068】

【化28】

経路I



10

20

【0069】

式(V)の化合物は、他の出発原料の製造について上述された手順に類似の様式で製造することができる。例えば、式(V)のこうした化合物のあるものは上述された経路で製造され、例えば Y^1-Y^2 が $(y-1)$ であり、 R^6 が水素でありかつ R^7 が酸素であり、また、 R^x が R^2 である式(V)の化合物は、経路A中の式(XIV)の化合物に対応し、また、 Y^1-Y^2 が $(y-2)$ でありかつ R^6 および R^7 が $(x-4)$ でありかつ式(V)の化合物は、経路H中の式(XXXVII)の化合物に対応する。

30

【0070】

式(I)の化合物および中間体のいくつかは、それらの構造中に最低1個のステレオジェン中心を有する。このステレオジェン中心はRもしくはS配置で存在してよい。

【0071】

上述された方法で製造されるところの式(I)の化合物は、一般に鏡像異性体のラセミ混合物であり、それらは技術既知の分割手順に従って相互から分離することができる。式(I)のラセミ化合物は、適するキラルな酸との反応により対応するジアステロマー塩の形態に転化してよい。前記ジアステロマー塩の形態は、その後、例えば選択的もしくは分別結晶により分離し、そして鏡像異性体をそれからアルカリにより遊離させる。鏡像異性体の形態の式(I)の化合物の代替の一分離様式は、キラルな固定相を使用する液体クロマトグラフィーを必要とする。前記純粋な立体異性体はまた、適切な出発原料の対応する純粋な立体異性体から生じてもよいが、但し反応が立体特異的に起こる。好ましくは、特定の一立体異性体が望ましい場合は、前記化合物は立体特異的製造方法により合成することができる。これらの方法は、有利には、鏡像異性的に純粋な出発原料を使用することができる。

40

【0072】

本発明は、有効量の本発明の化合物を投与することによる、形質転換された細胞を包含する細胞の異常な成長の阻害方法を提供する。細胞の異常な成長は、正常な調節機構に依存

50

しない細胞の成長（例えば接触障害の喪失）を指す。これは：（１）活性化された *r a s* 癌遺伝子を発現する腫瘍細胞（腫瘍）；（２）別の遺伝子の腫瘍形成性突然変異の結果として *r a s* タンパク質が活性化されている腫瘍細胞；（３）異常な *r a s* 活性化が起こる他の増殖性疾患の良性および悪性の細胞、の異常な成長を包含する。さらに、*r a s* 癌遺伝子は腫瘍細胞の成長に対する直接の影響によるのみならずしかした間接的に、すなわち腫瘍に誘導される血管形成を助長することによってもインビボでの腫瘍の成長に寄与することが文献で示唆されている（*R a k . J . ら、C a n c e r R e s e a r c h、55、4575-4580、1995*）。これゆえに、突然変異体の *r a s* 癌遺伝子に薬理的に標的を定めることは、おそらく、部分的には腫瘍に誘導される血管形成を阻害することにより、インビボでの充実性腫瘍の成長を抑制する可能性がある。

10

【0073】

本発明はまた、こうした治療の必要な被験体、例えば哺乳動物（そしてより具体的にはヒト）に有効量の本発明の化合物を投与することによる、腫瘍の成長の阻害方法も提供する。とりわけ、本発明は、有効量の本発明の化合物の投与による活性化された *r a s* 癌遺伝子を発現する腫瘍の成長の阻害方法を提供する。阻害されるかもしれない腫瘍の例は、限定されるものでないが肺癌（例えば腺癌、そして非小細胞肺癌を包含する）、膵癌（例えば、例えば外分泌性膵癌のような膵癌）、結腸癌（例えば、例えば結腸腺癌および結腸腺腫のような結腸直腸癌）、リンパ球系統の造血腫瘍（例えば急性リンパ性白血病、B細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫）、骨髄性白血病（例えば急性骨髄性白血病（*A M L*））、甲状腺小胞癌、骨髄形成異常症候群（*M D S*）、間葉起源の腫瘍（例えば線維肉腫および横紋筋肉腫）、黒色腫、奇形癌、神経芽腫、神経膠腫、皮膚の良性腫瘍（例えば角化棘細胞腫）、乳癌（例えば進行乳癌）、腎癌、卵巣癌、膀胱癌および表皮癌を挙げることができる。

20

【0074】

本発明はまた、遺伝子中の腫瘍形成性突然変異の結果として *r a s* タンパク質が異常に活性化されている良性および悪性双方の増殖性疾患の阻害方法も提供するかもしれない。前記阻害は、こうした治療の必要な被験体への有効量の本明細書に記述される化合物の投与により達成される。例えば良性の増殖性障害、神経線維腫症またはチロシンキナーゼ癌遺伝子の突然変異もしくは過剰発現により *r a s* が活性化されている腫瘍は、本発明の化合物により阻害されるかもしれない。

30

【0075】

本発明の化合物は、他の治療の目的、例えば：

a) 例えば国際特許出願第 *W O 00/01411* 号明細書に記述されるような、癌を治療するための腫瘍の照射前、間もしくは後に本発明の化合物を投与することによる放射線治療に対する腫瘍の増感；

b) 例えば国際特許出願第 *W O 00/01386* 号明細書に記述されるように、慢性関節リウマチ、変形性関節症、若年性関節炎、痛風、多発性関節炎、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎および全身性エリテマトーデスのような関節障害を治療する；

c) 例えば国際特許出願第 *W O 98/55124* 号明細書に記述されるように、血管増殖性障害、アテローム硬化症および再狭窄を包含する平滑筋細胞増殖を阻害する；

40

d) 潰瘍性大腸炎、クローン病、アレルギー性鼻炎、対宿主性移植片病、結膜炎、喘息、急性呼吸不全症候群、ベーチェット病、移植片拒絶、蕁麻疹、アレルギー性皮膚炎、円形脱毛症、強皮症、発疹、湿疹、皮膚筋炎、ざ瘡、糖尿病、全身性エリテマトーデス、川崎病、多発性硬化症、肺気腫、嚢胞性線維症および慢性気管支炎のような炎症性の病状を治療する；

e) 子宮内膜症、子宮筋腫、不正子宮出血および子宮内膜過形成を治療する；

f) 網膜および脈絡膜血管を冒す血管障害を包含する眼の血管新生を治療する；

g) 以下の生物学的機能もしくは障害；嗅覚、味覚、光、認識、神経伝達、神経変性、内分泌および外分泌腺の機能、オートクリンおよびパラクリンの調節、血圧、胚形成、ウイルス感染、免疫学的機能、糖尿病、肥満に関係する疾患を包含する、ヘテロ三量体の *G* タ

50

ンパク質膜固定から生じる病態を治療する；

h) 例えば、D型肝炎ウイルスのラージδ抗原のようなウイルスタンパク質のプレニル化もしくはプレニル化後反応を阻害することによりウイルスの形態形成を阻害する；およびHIV感染症の治療；

i) 腎嚢胞を治療する；

j) 一酸化窒素もしくはサイトカインに媒介される障害、敗血症ショックを包含する誘導可能な一酸化窒素の誘導を抑制する、アポトーシスを阻害する、および一酸化窒素の細胞障害性を阻害する；

k) マラリアを治療する

のために使用することができる。

10

【0076】

本発明の化合物は、腫瘍形成性突然変異の結果としてK-rasのBアイソフォームが活性化されている良性および悪性双方の増殖性疾患の治療にとりわけ有用である。

【0077】

これゆえに、本発明は、上に挙げられた病状の1種もしくはそれ以上を治療するための医薬としての使用のための式(I)の化合物、ならびに医薬の製造のための式(I)のこれらの化合物の使用を開示する。

【0078】

上の病状の治療のため、本発明の化合物は、例えば、白金配位化合物例えばシスプラチンもしくはカルボプラチン、タキセン化合物例えばパクリタキセルもしくはドセタキセル、カンプトテシン化合物例えばイリノテカンもしくはトポテカン、抗腫瘍ビンカルカロイド例えばビンブラスチン、ビンクリスチンもしくはビノレレルビン、抗腫瘍ヌクレオシド誘導体例えば5-フルオロウラシル、ゲムシタビンもしくはカペシタビン、窒素マスタードもしくはニトソ尿素アルキル化剤例えばシクロホスファミド、クロラムブシル、カルムスチンもしくはロムスチン、抗腫瘍アントラサイクリン誘導体例えばダウノルビシン、ドキソルビシンもしくはイダルビシン；HER2抗体例えばトラスツマブ；および抗腫瘍ボドフィロトキシシン誘導体例えばエトポシドもしくはテニポシド；ならびに、エストロゲン受容体アンタゴニストもしくは選択的エストロゲン受容体調節剤を包含する抗エストロゲン剤、好ましくはタモキシフェン、あるいはトレミフェン、ドロロキシフェン、ファスロデックスおよびラロキシフェン、またはエクセメスタン、アナストロゾール、レトラゾールおよびボロゾールのようなアロマターゼ阻害剤から選択される、1種もしくはそれ以上の他の抗癌剤と組合せて有利に使用してよい。

20

30

【0079】

癌の治療のため、本発明の化合物は、上述されたところの患者に照射とともに投与することができ；ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤が例えば国際特許明細書第WO 00/01411号明細書に記述されるとおり放射線増感剤として作用してこうした照射の治療効果を高める可能性があるため、こうした治療はたぶんとりわけ有用である。

【0080】

照射は、イオン化放射線およびとりわけγ放射線、とりわけ今日普遍的に使用されている直線加速器もしくは放射核種により放射されるものを意味する。放射核種による腫瘍の照射は外的もしくは内的であることができる。

40

【0081】

好ましくは、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤の投与は、腫瘍の照射の1ヶ月、とりわけ10日もしくは1週間前までに開始する。加えて、腫瘍の照射を細分しかつファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤の投与を最初と最後の照射処置の間の間隔で維持することが有利である。

【0082】

ファルネシルタンパク質トランスフェラーゼ阻害剤の量、照射の線量および照射線量の断続は、腫瘍の型、その位置、化学療法もしくは放射線治療に対する患者の反応のような一連のパラメータに依存することができ、そして究極的には各個々の症例において医師およ

50

び放射線医師が決定すべきである。

【0083】

本発明はまた、

ー前、間もしくは後に放射線増感に有効な量の本発明のファルネシルタンパク質トランスフェラーゼ阻害剤を投与すること

ー腫瘍を担持する宿主に、該腫瘍の近位で放射線を投与すること

の段階を含んで成る、前記宿主の癌の治療方法にも関する。

【0084】

それらの有用な薬理学的特性を鑑み、主題の化合物は、投与の目的上多様な製薬学的形態に処方してよい。

10

【0085】

本発明の製薬学的組成物を製造するために、有効成分としての塩基もしくは酸付加塩の形態の有効量の特定の化合物を、製薬学的に許容できる担体と緊密な混合状態で組合せ、この担体は投与に望ましい製剤の形態に依存して広範な形態をとってよい。これらの製薬学的組成物は、望ましくは、好ましくは経口で、直腸で、経皮で、もしくは非経口注入による投与に適する単位投与剤形にある。例えば、経口の投薬形態の組成物の製造において、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤および溶液のような経口の液体製剤の場合は例えば水、グリコール、油、アルコールなどのような通常の製薬学的媒体のいずれか；もしくは、散剤、丸剤、カプセル剤および錠剤の場合はデンプン、糖、カオリン、滑沢剤、結合剤、崩壊剤などのような固体の担体を使用してよい。

20

【0086】

投与におけるそれらの容易さのため、錠剤およびカプセル剤が最も有利な経口の投薬単位形態を表し、この場合は固体の製薬学的担体が明らかに使用される。非経口組成物について、担体は通常、少なくとも大部分で滅菌水を含むことができるが、とは言え、例えば溶解性を補助するための他の成分を包含してよい。例えば、担体が生理的食塩水溶液、ブドウ糖溶液もしくは生理的食塩水およびブドウ糖溶液の混合物を含んで成る注入可能な溶液を製造してよい。注入可能な懸濁剤もまた製造してよく、この場合には適切な液体の担体、懸濁化剤などを使用してよい。経皮投与に適する組成物において、担体は、場合によっては小さな比率のいずれかの性質の適する添加物（この添加物は皮膚に対する有意の有害な影響を引き起こさない）と組合せられる浸透促進剤および／もしくは適する湿潤剤を場合によっては含んで成る。前記添加物は皮膚への投与を助長するかもしれず、そして／もしくは所望の組成物を製造するために使用されるかもしれない。これらの組成物は多様な方法で、例えば経皮貼付剤として、スポットオン剤として、軟膏として投与してよい。

30

【0087】

投与の容易さおよび投薬量の均一性のため、前述の製薬学的組成物を投薬単位形態に処方することがとりわけ有利である。本明細書の明細および請求の範囲で使用されるところの投薬単位形態は、均一な投薬量として適する物理的に別個の単位を指し、各単位は、必要とされる製薬学的担体とともに所望の治療効果を生じさせるよう計算された予め決められた量の有効成分を含有する。こうした投薬単位形態の例は、錠剤（割線付き錠剤もしくはコーティング錠剤を包含する）、カプセル剤、丸剤、散剤一包、カシェ剤、注入可能な溶液もしくは懸濁剤、茶さじ一杯分、テーブルスプーン一杯分など、およびそれらの分離された倍数である。

40

【0088】

当業者は、下に提示される試験結果から有効量を容易に決定することができる。一般に、有効量は0.01mg/kgから100mg/kg体重まで、およびとりわけ0.05mg/kgから10mg/kg体重までであるとみられることが企図される。必要とされる用量を、1日を通じて適切な間隔で2、3、4もしくはそれ以上の下位用量として投与することが適切であるかもしれない。前記下位用量は、単位投与剤形あたり例えば0.5ないし500mg、およびとりわけ1mgないし200mgの有効成分を含有する単位投与剤形として処方してよい。

50

【0089】

以下の実施例は具体的説明の目的上提供される。

実験の部

下で、「THF」はテトラヒドロフランを意味し、「DIP E」はジイソプロピルエーテルを意味し、「DMF」はN,N-ジメチルホルムアミドを意味し、「EtOAc」は酢酸エチルを意味し、「BT EAC」は塩化ベンジルトリエチルアンモニウムを意味し、そして「BuLi」はn-ブチルリチウムを意味する。

A. 中間体の製造

実施例 A 1

a) NaOH (0.62 mol) をメタノール (100 ml) に溶解し、そして混合物を室温まで冷却した。1-ブロモ-4-ニトロベンゼン (0.124 mol)、次いで3-クロロベンゼンアセトニトリル (0.223 mol) を一滴ずつ添加し、温度を50℃まで上昇させ、そして混合物を室温で一夜攪拌した。混合物を水および氷中に注ぎ、沈殿物を濾過分離し、水で洗浄しかつCH₂Cl₂およびCH₃OHで抽出した。有機層を乾燥し (MgSO₄)、濾過分離しかつ乾固まで蒸発させた。残渣をジエチルエーテルに溶解し、濾過分離しかつ乾燥して、13.2 g (34.8%) の5-ブロモ-3-(3-クロロフェニル)-2,1-ベンズイソキサゾール (中間体1)、融点: 163℃を生じた。

10

【0090】

b) BuLi (0.0021 mol) を、THF (5 ml) 中の中間体1 (0.0016 mol) の溶液に-70℃で一滴ずつ添加した。混合物を-70℃で15分間攪拌した。THF (3 ml) 中の2-チオフエンカルボキシアルデヒド-5-クロロ- (0.0019 mol) の溶液を一滴ずつ添加した。混合物を-70℃で1時間攪拌し、氷水中に注ぎそしてCH₂Cl₂で抽出した。有機層を分離し、乾燥し (MgSO₄)、濾過しそして溶媒を蒸発させた。この生成物をさらなる精製なしで使用して、3-(3-クロロフェニル)-α-(5-クロロ-2-チエニル)-2,1-ベンズイソキサゾール-5-メタノール (中間体2) を生じた。

20

【0091】

c) MnO₂ (0.6 g) をジオキサン (6 ml) 中の中間体2 (0.0016 mol) の混合物に添加した。混合物を6時間攪拌かつ還流し、その後冷却しかつセライトで濾過した。溶媒を蒸発させた。残渣を2-プロパノンから結晶化した。沈殿物を濾過分離しかつ乾燥した。沈殿物 (0.6 g) をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (溶離液: CH₂Cl₂/シクロヘキサン; 80/20ないし100; 15-35 μm) により精製した。画分を収集しそして溶媒を蒸発させた。収量: 0.3 g (49%) の[3-(3-クロロフェニル)-2,1-ベンズイソキサゾール-5-イル] (5-クロロ-2-チエニル)-メタノン (中間体3)、融点: 176℃。

30

【0092】

d) 水中15% TiCl₃ (130 ml) をTHF (130 ml) 中の中間体3 (0.0347 mol) の溶液に一滴ずつ添加した。混合物を室温で一夜攪拌した。水中15% TiCl₃ (50 ml) を添加した。混合物を週末の間攪拌し、氷水中に注ぎ、CH₂Cl₂で抽出し、10% K₂CO₃で塩基性化し、抽出しかつ水で洗浄した。有機層を分離し、乾燥し (MgSO₄)、濾過しかつ溶媒を蒸発させて、13 g (100%) の[4-アミノ-3-[1-(3-クロロベンゾイル)]フェニル] (5-クロロ-2-チエニル)-メタノン (中間体4) を生じた。

40

【0093】

e) 塩化トリクロロアセチル、(0.0416 mol)、その後トリエチルアミン (0.0416 mol) を、N₂流下に5℃でCH₂Cl₂ (130 ml) 中の中間体4 (0.0347 mol) の溶液に一滴ずつ添加した。混合物を室温で一夜攪拌し、水中に注ぎそしてCH₂Cl₂で抽出した。有機層を分離し、乾燥し (MgSO₄)、濾過し、そして溶媒を蒸発させて、(100%) の2,2,2-トリクロロ-N-[2-(3-クロロベンゾイル)-4-[(5-クロロ-2-チエニル)カルボニル]フェニル]-アセトアミド (

50

中間体5)を生じた。

【0094】

f) 酢酸アンモニウム (0.0694 mol) を、ジメチルスルホキシド (180 ml) 中の中間体5 (0.0347 mol) の溶液に添加した。混合物を60℃で4時間攪拌し、その後冷却しかつ氷水中に注いだ。沈殿物を濾過し、CH₃CN (温) に溶解し、濾過し、CH₃CNおよびジエチルエーテルで洗浄しかつ真空下に乾燥して、11.67 g (83.8%) の4-(3-クロロフェニル)-6-[(5-クロロ-2-チエニル)カルボニル]-2(1H)-キナゾリノン(中間体6)を生じた。

【0095】

g) 塩化ホスホリル (70 ml) 中の中間体6 (0.0279 mol) の混合物を100℃で2時間攪拌しそして冷却した。溶媒を蒸発させた。残渣をCH₂Cl₂に溶解した。溶媒を蒸発させた。残渣をCH₂Cl₂に溶解し、氷水中に注ぎ、固体のK₂CO₃で塩基性化し、CH₂Cl₂で抽出しかつ水で洗浄した。有機層を分離し、乾燥し(MgSO₄)、濾過しそして溶媒を蒸発させた。残渣をCH₃CNから結晶化した。沈殿物を濾過分離しかつ乾燥した。収量: 10.35 g (88.4%) の[2-クロロ-4-(3-クロロフェニル)-6-キナゾリニル] (5-クロロ-2-チエニル)-メタノン(中間体7)。母層を蒸発させた。残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(溶離液: シクロヘキサン/EtOAc 90/10; 15-40 μm)により精製した。純粋な画分を収集し、そして溶媒を蒸発させて、0.4 g (3.4%) の[2-クロロ-4-(3-クロロフェニル)-6-キナゾリニル] (5-クロロ-2-チエニル)-メタノン(中間体7)、融点: 186℃を生じた。

【0096】

h) BuLi (0.0404 mol) を、N₂流下にTHF (40 ml) 中の1-メチル-1H-イミダゾール (0.023 mol) の溶液に-70℃で一滴ずつ添加した。混合物を15分間攪拌した。クロロトリエチルシラン (0.0414 mol) を一滴ずつ添加した。混合物を-70℃で15分間攪拌した。nBuLi (0.0356 mol) を一滴ずつ添加した。混合物を15分間攪拌した。THF (100 ml) 中の中間体7 (0.023 mol) の溶液を-70℃で添加した。混合物を-70℃で1時間攪拌し、水中に注ぎ、CH₂Cl₂で抽出しそして水で洗浄した。有機層を分離し、乾燥し(MgSO₄)、濾過しそして溶媒を蒸発させた。残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(溶離液: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 96/4/0.2; 15-40 μm)により精製した。画分を収集しかつ溶媒を蒸発させた。収量: 2.75 g (24%) の2-クロロ-4-(3-クロロフェニル)-α-(5-クロロ-2-チエニル)-α-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-6-キナゾリンメタノール(中間体8)。

実施例A2

a) 水中15% TiCl₃ (1050 ml) を、THF (1350 ml) 中の(中間体1) (0.386 mol) の溶液に室温で添加し、そして混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を水および氷中に注ぎそしてCH₂Cl₂で抽出した。有機層をデカンテーションし、10% K₂CO₃で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、濾過分離しかつ蒸発させて、102 g (85%) の(2-アミノ-5-ブロモフェニル)(3-クロロフェニル)-メタノン(中間体9)を生じた。

【0097】

b) トルエン (1200 ml) 中の中間体9 (0.328 mol) および無水酢酸 (0.656 mol) の溶液を一晩の間攪拌かつ還流した。混合物を蒸発させ、そして生成物をさらなる精製なしに使用し、139 g (定量的) のN-[4-ブロモ-2-(3-クロロベンゾイル)フェニル]-アセトアミド(中間体10)を生じた。

【0098】

c) 2-メチル-2-プロパノールカリウム塩 (1.635 mol) を1,2-ジメトキシエタン (1200 ml) 中の中間体10 (0.328 mol) の溶液に室温で一部分ずつ添加し、そして混合物を一晩の間室温で攪拌した。混合物を乾固まで蒸発させ、残渣を

10

20

30

40

50

水および水中に注ぎかつデカンテーションした。油状残渣をD I P Eに溶解し、沈殿物を濾過分離し、E t O A c、C H₃C Nおよびジエチルエーテルで洗浄しかつ乾燥して、88.6 g (80.76%) の6-ブロモ-4-(3-クロロフェニル)-2(1H)-キノリノン(中間体11)を生じた。

【0099】

d) 塩化ホスホリル(500 ml)中の中間体11(0.16 mol)の混合物を一晩の間攪拌かつ還流した。混合物を乾固まで蒸発させ、残渣を氷および水に溶解し、N H₄O Hでアルカリ性化しかつC H₂C l₂で抽出した。有機層をデカンテーションし、乾燥し(M g S O₄)、濾過分離しかつ蒸発させて、56 g (100%) の6-ブロモ-2-クロロ-4-(3-クロロフェニル)キノリン(中間体12)を生じた。

10

【0100】

e) 30% C H₃O N a / C H₃O H (96 ml)をメタノール(500 ml)中の中間体12(0.16 mol)の溶液に添加し、そして混合物を一晩の間攪拌かつ還流した。混合物を乾固まで蒸発させ、残渣をC H₂C l₂に溶解し、水で洗浄しかつデカンテーションした。有機層を乾燥し(M g S O₄)、濾過分離しかつ蒸発させた。残渣をジエチルエーテルおよびD I P Eに溶解し、沈殿物を濾過分離しかつ乾燥して、48 g (86%) の6-ブロモ-4-(3-クロロフェニル)-2-メトキシキノリン(中間体13)を生じた。

【0101】

f) 中間体13(0.0287 mol)をN₂流下にT H F (100 ml)に溶解した。混合物を-20℃に冷却し、そしてその後ヘキサン中1.6 M B u L iを一滴ずつ添加した。混合物を-30℃で30分間静置し、そしてその後D M F (0.0574 mol)を添加した。混合物を室温まで温まらせ、加水分解しそしてE t O A cで抽出した。有機層をデカンテーションし、乾燥し(M g S O₄)、濾過しそして溶媒を蒸発させた。残渣(10 g)をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(溶離液: C H₂C l₂/シクロヘキサン 60/40; 15-40 μm)により精製した。純粋な画分を収集し、そして溶媒を蒸発させ、7.5 g (88%) の4-(3-クロロフェニル)-2-メトキシ-6-キノリンカルボキシアルデヒド(中間体14)を生じた。

20

【0102】

g) ジエチルエーテル(270 ml)中のN-(1-メチルエチル)-2-プロパンアミン(0.0891 mol)の混合物を-70℃に冷却した。ヘキサン中1.6 M B u L i(0.0891 mol)を一滴ずつ添加した。混合物を-70℃で2分間攪拌した。2-クロロチオフェン(0.104 mol)を添加した。混合物を-70℃で30分間攪拌した。T H F (110 ml)中の中間体14(0.0742 mol)の溶液を一滴ずつ添加した。混合物を-70℃で1時間攪拌し、-30℃にし、加水分解しそしてE t O A cで抽出した。有機層を分離し、乾燥し(M g S O₄)、濾過しそして溶媒を乾固まで蒸発させた。残渣(31.5 g)をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(溶離液: シクロヘキサン/E t O A c 80/20; 20-45 μm)により精製した。2個の純粋な画分を収集し、そしてそれらの溶媒を蒸発させて、21.7 g (70%) の4-(3-クロロフェニル)-α-(5-クロロ-2-チエニル)-2-メトキシ-6-キノリンメタノール(中間体15)を生じた。

30

40

【0103】

h) トリクロロメタン(200 ml)中の中間体15(0.0521 mol)およびM n O₂(20 g)の混合物を数時間攪拌かつ還流した。混合物をセライトで濾過し、そして溶媒を乾固まで蒸発させて、21.7 g (100%) の[4-(3-クロロフェニル)-2-メトキシ-6-キノリニル](5-クロロ-2-チエニル)-メタノン(中間体16)を生じた。

【0104】

i) 3 N H C l (200 ml)およびT H F (200 ml)中の中間体16(0.0521 mol)の混合物を48時間攪拌かつ還流し、そしてその後氷上に注いだ。沈殿物を

50

濾過分離し、ジエチルエーテルで洗浄しかつ乾燥して、19.1 g (92%) の4-(3-クロロフェニル)-6-[(5-クロロ-2-チエニル)カルボニル]-2(1H)-キノリノン(中間体17)、融点: 260°Cを生じた。

【0105】

j) THF (200 ml) および濃NaOH (200 ml) 中の中間体17 (0.0477 mol)、ヨウ化メタン (0.0954 mol) およびBTEAC (0.0239 mol) の混合物を室温で1時間活発に攪拌した。水を添加し、そして混合物をCH₂Cl₂およびCH₃OHで抽出した。有機層を分離し、乾燥し(MgSO₄)、濾過しそして溶媒を乾固まで蒸発させた。残渣(32.3 g)をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(溶離液: CH₂Cl₂/EtOAc 85/15; 20-45 μm)により精製した。純粋な画分を収集し、そして溶媒を蒸発させた。残渣をジエチルエーテルに溶解した。沈殿物を濾過分離し、2-プロパノンおよびジエチルエーテルで洗浄しかつ乾燥して、18 g (91%) の4-(3-クロロフェニル)-6-[(5-クロロ-2-チエニル)カルボニル]-1-メチル-2(1H)-キノリノン(中間体18)、融点: 178°Cを生じた。

【0106】

k) BuLi (0.00472 mol) を-70°CでN₂流下にTHF (6 ml) 中の2, 4-ジヒドロ-4-メチル-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-チオン (0.00229 mol) の溶液に一滴ずつ添加した。混合物を-70°Cで1時間攪拌し、その後0°Cにし、0°Cで1時間攪拌しそして-70°Cに冷却した。中間体18 (0.00121 mol) を-70°Cで一部分ずつ添加した。混合物を-70°Cで1時間攪拌し、ゆっくりと0°Cにし、0°Cで1時間攪拌しそして水中に注いだ。EtOAcを添加した。混合物をEtOAcで抽出した。有機層を水で洗浄し、分離し、乾燥し(MgSO₄)、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(溶離液: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 90/10/1; 15-40 μm)により精製した。純粋な画分を収集し、そして溶媒を蒸発させた。残渣(0.17 g, 27%)をジエチルエーテルで洗浄し、濾過しかつ真空下に乾燥して、0.13 g (20%) の4-(3-クロロフェニル)-6-[(5-クロロ-2-チエニル)ヒドロキシ(5-メルカプト-4-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メチル]-1-メチル-2(1H)-キノリノン(中間体19)を生じた。

実施例A3

a) ヘキサン中1.6M BuLi (0.0156 mol) を、N₂流下に-70°CでTHF (70 ml) 中の6-ブロモ-2-クロロ-4-(3-クロロフェニル)キノリン (0.0142 mol) の混合物に一滴ずつ添加した。混合物を-70°Cで30分間攪拌した。THF (5 ml) 中の3-フランカルボキシアルデヒド (0.0212 mol) の溶液を一滴ずつ添加した。混合物を-70°Cから室温まで2時間攪拌した。水を添加した。混合物をEtOAcで抽出した。有機層を分離し、乾燥し(MgSO₄)、濾過しかつ溶媒を蒸発させた。残渣(5.8 g)をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(溶離液: シクロヘキサン/EtOAc 70/30; 15-40 μm)により精製した。純粋な画分を収集し、そして溶媒を蒸発させて、3 g (57%) の2-クロロ-4-(3-クロロフェニル)-α-(3-フラニル)-6-キノリンメタノール(中間体20)、融点: 162°Cを生じた。

【0107】

b) ジオキサン (30 ml) 中の中間体20 (0.0076 mol) およびMnO₂ (0.03 mol) の混合物を48時間攪拌かつ還流し、冷却しそしてセライトで濾過した。セライトをCH₂Cl₂ですすいだ。溶媒を蒸発させた。残渣を2-プロパノン/ジエチルエーテルから結晶化した。沈殿物を濾過分離しかつ乾燥して、0.93 g (33%) の[2-クロロ-4-(3-クロロフェニル)-6-キノリニル]-3-フラニルメタノン(中間体21)、融点: 152°Cを生じた。

【0108】

c) BuLi (0.0109 mol) をN₂流下に-70°CでTHF (13 ml) 中の1

10

20

30

40

50

ーメチルー1H-イミダゾール (0.0109 mol) の溶液に一滴ずつ添加した。混合物を -70°C で15分間攪拌した。クロロトリエチルシラン (0.0112 mol) を一滴ずつ添加した。混合物を -70°C で15分間攪拌した。BuLi (0.0097 mol) を一滴ずつ添加した。混合物を -70°C で15分間攪拌した。THF (12 ml) 中の中間体21 (0.0062 mol) の溶液を -70°C で添加した。混合物を -70°C で30分間攪拌した。水を添加した。混合物をEtOAcで抽出した。有機層を分離し、乾燥し (MgSO_4)、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。残渣 (4.2 g) をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (溶離液: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 98/2/0.1; 15–40 μm) により精製した。画分を収集し、そして溶媒を蒸発させた。収量: 1.15 g (41%)。サンプル (0.6 g) を2-プロパノンから結晶化した。沈殿物を濾過分離しかつ乾燥して、0.51 g の2-クロロ-4-(3-クロロフェニル)- α -(3-フラニル)- α -(1-メチル-1H-イミダゾル-5-イル)-6-キノリンメタノール (中間体22)、融点: 246°C を生じた。

10

実施例 A 4

a) BuLi (0.13 mol) を N_2 流下に -78°C でTHF (350 ml) 中の5-ブロモ-3-(3-クロロフェニル)-2,1-ベンズイソキサゾール (0.113 mol) の溶液に一滴ずつ添加した。混合物を -70°C で15分間攪拌した。THF (200 ml) 中の6-キノリンカルボキシアルデヒド (0.124 mol) の溶液を一滴ずつ添加した。混合物を -78°C で1時間攪拌し、水中に注ぎかつ CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を分離し、乾燥し (MgSO_4)、濾過しそして溶媒を蒸発させた。残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (溶離液: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 100/0ないし98/2ないし0/100; 75–200 μm) により精製した。2個の画分を収集し、そして溶媒を蒸発させて、7 g の5-ブロモ-3-(3-クロロフェニル)-2,1-ベンズイソキサゾール (出発原料) および31 g (70.9%) の α -[3-(3-クロロフェニル)-2,1-ベンズイソキサゾル-5-イル]-6-キノリンメタノール (中間体23) を生じた。

20

【0109】

b) MnO_2 (31 g) をジオキサン (300 ml) 中の中間体23 (0.08 mol) の溶液に添加した。混合物を4時間攪拌かつ還流し、冷却しそしてセライトで濾過した。溶媒を蒸発させた。残渣を2-プロパノンで洗浄し、濾過分離しかつ乾燥して、19.5 g (63.3%) の[3-(3-クロロフェニル)-2,1-ベンズイソキサゾル-5-イル]-6-キノリニルメタノン (中間体24) を生じた。

30

【0110】

c) 水中15% TiCl_3 (20 ml) をTHF (20 ml) 中の中間体24 (0.0052 mol) の溶液に一滴ずつ添加した。混合物を室温で一夜攪拌し、氷水中に注ぎ、 CH_2Cl_2 で抽出しかつ10% K_2CO_3 で塩基性化した。有機層を分離し、乾燥し (MgSO_4)、濾過しかつ溶媒を蒸発させて、2 g (100%) の[4-アミノ-3-[1-(3-クロロベンゾイル)]フェニル]-6-キノリニルメタノン (中間体25) を生じた。

【0111】

40

d) 塩化トリクロロアセチル (0.0062 mol)、その後トリエチルアミン (0.0062 mol) を、 N_2 流下で CH_2Cl_2 (20 ml) 中の中間体25 (0.00517 mol) の溶液に 5°C で添加した。混合物を室温にし、室温で3時間攪拌し、氷水中に注ぎそして CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を分離し、乾燥し (MgSO_4)、濾過しかつ溶媒を蒸発させて、2.62 g (95%) の2,2,2-トリクロロ-N-[2-(3-クロロベンゾイル)-4-(6-キノリニルカルボニル)フェニル]-アセトアミド (中間体26) を生じた。

【0112】

e) ジメチルスルホキシド (25 ml) 中の中間体26 (0.00492 mol) および酢酸アンモニウム (0.00984 mol) の混合物を 60°C で4時間攪拌し、そして氷

50

水中に注いだ。沈殿物を濾過し、アセトニトリル（温）および水に溶解し、濾過しかつ真空下で乾燥した。この画分（1 g、49%）の一部分（0.5 g）をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー（溶離液： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 95/5/0.1；15–40 μm ）により精製した。純粋な画分を収集し、そして溶媒を蒸発させて、0.2 gの4–（3–クロロフェニル）–6–（6–キノリニルカルボニル）–2（1H）–キナゾリノン（中間体27）、融点： $>260^\circ\text{C}$ を生じた。

【0113】

f) 塩化ホスホリル（80 ml）中の中間体27（0.0325 mol）の混合物を100 $^\circ\text{C}$ で2時間攪拌し、その後冷却しそして溶媒を蒸発させた。残渣を CH_2Cl_2 に溶解し、氷水中に注ぎ、10% K_2CO_3 で塩基性化しそして CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を水で洗浄し、乾燥し（ MgSO_4 ）、分離し、乾燥し（ MgSO_4 ）、濾過しそして溶媒を蒸発させた。残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー（溶離液：シクロヘキサン/ EtOAc 85/1；15–35 μm ）により精製した。純粋な画分を収集し、そして溶媒を蒸発させて、1 gの[2–クロロ–4–（3–クロロフェニル）–6–キナゾリニル]–6–キノリニル–メタノン（中間体28）、融点： 170°C を生じた。

【0114】

g) BuLi（0.0345 mol）を N_2 流下に -70°C でTHF（30 ml）中の1–メチル–1H–イミダゾール（0.0345 mol）の溶液に一滴ずつ添加した。混合物を15分間攪拌した。クロトリエチルシラン（0.0354 mol）を一滴ずつ添加した。混合物を -70°C で15分間攪拌した。BuLi（0.0305 mol）を一滴ずつ添加した。混合物を15分間攪拌した。THF（85 ml）中の中間体28（0.0197 mol）の溶液を -70°C で一滴ずつ添加した。混合物を -70°C で1時間攪拌し、水中に注ぎ、 CH_2Cl_2 で抽出しかつ水で洗浄した。有機層を分離し、乾燥し（ MgSO_4 ）、濾過しそして溶媒を蒸発させた。残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー（溶離液： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 95/5/0.1；15–35 μm ）により精製した。画分を収集しそして溶媒を蒸発させた。収量：5.2 g（51%）。サンプル（2.9 g）を2–プロパノンから結晶化した。沈殿物を濾過分離しかつ乾燥して、2.03 gの2–クロロ–4–（3–クロロフェニル）– α –（1–メチル–1H–イミダゾール–5–イル）– α –（6–キノリニル）–6–キナゾリンメタノール（中間体29）、融点 250°C を生じた。

実施例 A 5

a) BuLi（0.044 mol）を N_2 流下にTHF（130 ml）中の5–ブromo–3–（3–クロロフェニル）–2，1–ベンズイソキサゾール（0.044 mol）の溶液に -70°C で一滴ずつ添加した。混合物を -70°C で15分間攪拌した。THF（80 ml）中の（6–クロロ–3–ピリジニル）（1–メチル–1H–イミダゾール–5–イル）–メタノン（0.028 mol）の溶液を一滴ずつ添加した。混合物を -70°C で1.5時間攪拌し、その後水中に注ぎそして CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を分離し、乾燥し（ MgSO_4 ）、濾過しそして溶媒を蒸発させた。残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー（溶離液： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 97/3/0.1；15–35 μm ）により精製した。画分を収集しそして溶媒を蒸発させた。収量：2.5 g（21%）。サンプル（0.9 g）を CH_3CN /ジエチルエーテルから結晶化した。沈殿物を濾過分離しかつ乾燥して、0.85 gの3–（3–クロロフェニル）– α –（6–クロロ–3–ピリジニル）– α –（1–メチル–1H–イミダゾール–5–イル）–2，1–ベンズイソキサゾール–5–メタノール（中間体30）、融点 230°C を生じた。

【0115】

b) 水中15% TiCl_3 （23 ml）をTHF（23 ml）中の中間体30（0.0005 mol）の混合物に 5°C で一滴ずつ添加した。混合物を 5°C で5時間攪拌し、氷水中に注ぎ、3N NaOH で塩基性化しそしてセライトで濾過した。有機層を水で洗浄し、分離し、乾燥し（ MgSO_4 ）し、濾過しそして溶媒を蒸発させて、1.5 g（66%）の[2–アミノ–5–[（6–クロロ–3–ピリジニル）ヒドロキシ（1–メチル–1H

10

20

30

40

50

ーイミダゾルー5ーイル)メチル]フェニル](3ークロロフェニル)ーメタノン(中間体31)を生じた。

【0116】

c) 塩化トリクロロアセチル(0.003mol)、その後トリエチルアミン(0.003mol)をN₂流下にジクロロメタン(15ml)中の中間体31(0.003mol)の混合物に5℃で一滴ずつ添加した。混合物を室温で5時間攪拌し、氷水中に注ぎかつCH₂Cl₂で抽出した。有機層を分離し、乾燥し(MgSO₄)、濾過しそして溶媒を蒸発させ、1.97g(100%)の2,2,2ートリクロロNー[2ー(3ークロロベンゾイル)ー4ー[(6ークロロ3ーピリジニル)ヒドロキシ(1ーメチルー1Hーイミダゾルー5ーイル)メチル]フェニル]ーアセトアミド(中間体23)を生じた。

10

実施例A6

a) 塩化トリクロロアセチル(0.224mol)を、ジクロロメタン(520ml)中の(2ーアミノ5ーブロモフェニル)(3ークロロフェニル)ーメタノン(0.187mol)の混合物に5℃で一滴ずつ添加した。混合物を20分間攪拌した。トリエチルアミン(0.224mol)を一滴ずつ添加した。混合物を室温で1時間および30分間攪拌し、氷水中に注ぎそしてEtOAcで抽出した。有機層を分離し、水で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、濾過しかつ溶媒を蒸発させて、81g(95%)のNー[4ーブロモ2ー(3ークロロベンゾイル)フェニル]ー2,2,2ートリクロロアセトアミド(中間体33)を生じた。該生成物をさらなる精製なしに次の反応段階で使用した。

【0117】

20

b) ジメチルスルホキシド(500ml)中の中間体33(0.160mol)および酢酸アンモニウム塩(0.320mol)の混合物を120℃で1時間攪拌し、その後冷却しそして氷水中に注いだ。沈殿物を濾過し、水(4リットル)その後アセトニトリルで洗浄しかつ乾燥して、42g(79%)を生じた。残渣(84g,79%)の一部(1g)をCH₃CN/CH₃OHから結晶化した。沈殿物を濾過分離しかつ乾燥して、0.43gの6ーブロモ4ー(3ークロロフェニル)ー2(1H)ーキナゾリノン(中間体34)、融点281℃を生じた。

【0118】

c) 塩化ホスホリル(100ml)中の中間体34(0.06mol)の混合物を1時間および30分間攪拌かつ還流し、その後冷却した。溶媒を蒸発させた。残渣をCH₂Cl₂に数回溶解した。溶媒を蒸発させて、24g(定量的)の6ーブロモ2ークロロ4ー(3ークロロフェニル)ーキナゾリン(中間体35)を生じた。該生成物はさらなる精製なしに次の反応段階で使用した。

30

【0119】

d) CH₃OH(200ml)を中間体35(0.06mol)に5℃でゆっくりと添加した。混合物を5℃で15分間攪拌した。CH₃ONa/CH₃OH(0.36mol)を5℃でゆっくりと一滴ずつ添加し、その後室温にし、1時間攪拌かつ還流し、冷却し、氷水中に注ぎそしてCH₂Cl₂で抽出した。有機層を分離し、乾燥し(MgSO₄)、濾過しそして溶媒を蒸発させた。残渣(21g)をDIPEから結晶化した。沈殿物を濾過分離しかつ乾燥して、17.7g(84%)の6ーブロモ4ー(3ークロロフェニル)ー2ーメトキシキノリン(中間体36)、融点132℃を生じた。

40

【0120】

e) トリエチルアミン(22ml)およびジオキサン(100ml)中の中間体36(0.0315mol)、Pd(PPh₃)₄(0.00315mol)およびNーメトキシメタンアミン(0.069mol)の混合物を、5bar圧のCO下に100℃で18時間攪拌し、その後冷却し、氷水中に注ぎ、CH₂Cl₂で抽出しそしてセライトで濾過した。有機層を分離し、乾燥し(MgSO₄)、濾過しかつ溶媒を蒸発させた。残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(溶離液:CH₂Cl₂/EtOAc 85/15、その後CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 98/2/0.4;15ー35μm)により精製した。画分を収集しそして溶媒を蒸発させて、3g(27%)の4ー(3ークロロフェニ

50

ル) -N, 2-ジメトキシ-N-メチル-6-キナゾリンカルボキサミド (中間体37)、融点: 118°Cを生じた。

【0121】

f) 塩化ホスホリル (0.084 mol) を DMF (110 ml) 中の中間体37 (0.042 mol) の溶液に室温で一滴ずつ添加した。混合物を 80°C で 4 時間攪拌し、冷却し、氷水中に注ぎ、EtOAc で抽出しそして固体の K_2CO_3 で塩基性化した。有機層を分離し、乾燥し ($MgSO_4$)、濾過しそして溶媒を蒸発させた。残渣を DMF から結晶化した。沈殿物を濾過分離しかつ乾燥した。残渣 (9 g / 59%) の一部分 (0.15 g) を真空下 90°C で乾燥して、0.12 g の 2-クロロ-4-(3-クロロフェニル)-N-メトキシ-N-メチル-6-キナゾリンカルボキサミド (中間体38)、融点 110°C を生じた。

10

【0122】

g) ヘキサン中 1.6 M BuLi (0.042 mol、26.2 ml) を N_2 流下に -70°C で THF (80 ml) 中の 1-メチル-1H-イミダゾール (0.042 mol) の混合物に一滴ずつ添加した。混合物を 15 分間攪拌した。クロロトリエチルシラン (0.043 mol) を添加した。混合物を 15 分間攪拌した。ヘキサン中 1.6 M BuLi (0.037 mol、23.2 ml) を -70°C で添加した。混合物を 15 分間攪拌した。THF (80 ml) 中の中間体38 (0.024 mol) の溶液を -70°C で添加した。混合物を -70°C で 30 分間攪拌し、水中に注ぎかつ EtOAc で抽出した。有機層を分離し、乾燥し ($MgSO_4$)、濾過しそして溶媒を蒸発させた。残渣 (13 g) をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (溶離液: CH_2Cl_2/CH_3OH 97/3; 15-35 μm) により精製した。2 個の画分を収集しそして溶媒を蒸発させて、1.4 g の F1 および 2.4 g の F2 を生じた。各画分をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (溶離液: $CH_2Cl_2/EtOAc$ 50/50、その後 CH_2Cl_2/CH_3OH 97/3; 15-40 μm) により精製した。画分を収集しかつ溶媒を蒸発させて、2.46 g (27%) の [2-クロロ-4-(3-クロロフェニル)-6-キナゾリニル] (1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-メタノン (中間体39)、融点: 190°C を生じた。

20

【0123】

h) ヒドロビス (2-メチルプロピル) アルミニウム (10 ml) のトルエン溶液 (20%) を N_2 流下に -70°C で THF (150 ml) 中の中間体39 (0.012 mol) の混合物に一滴ずつ添加した。混合物を -70°C で 30 分間攪拌した。ヒドロビス (2-メチルプロピル) アルミニウム (50 ml) を添加した。混合物を -70°C で 3 時間攪拌し、氷水中に注ぎ、 CH_2Cl_2 で抽出しそしてセライトで濾過した。有機層を分離し、乾燥し ($MgSO_4$)、濾過しそして溶媒を蒸発させて、4 g (86%) の 2-クロロ-4-(3-クロロフェニル)- α -(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-6-キナゾリンメタノール (中間体40)、融点 140°C を生じた。

30

【0124】

i) NaN_3 (0.031 mol) を DMF (40 ml) 中の中間体40 (0.0103 mol) の混合物に室温で添加した。混合物を 90°C で 4 時間攪拌し、その後冷却し、氷水中に注ぎそして室温で 1 時間攪拌した。沈殿物を濾過分離しかつ真空下 80°C で乾燥して、3.4 g (84%) の 5-(3-クロロフェニル)- α -(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-テトラゾロ [1, 5-a] キナゾリン-7-メタノール (中間体41)、融点 190°C を生じた。

40

【0125】

j) 塩化チオニル (10 ml) 中の中間体41 (0.0025 mol) の混合物を 65°C で 4 時間攪拌し、その後冷却しそして溶媒を乾固まで蒸発させた。残渣を CH_2Cl_2 に 2 回溶解した。溶媒を乾固まで蒸発させて、7-[クロロ (1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル) メチル]-5-(3-クロロフェニル)-テトラゾロ [1, 5-a] キナゾリンを塩酸塩 (中間体42) として生じた。

50

B. 最終化合物の製造

実施例 B 1

DMF (40 ml) 中の中間体 8 (0.0040 mol) およびアジ化ナトリウム (0.0119 mol) の混合物を 90 °C で 3 時間攪拌し、冷却しかつ氷水中に注いだ。沈殿物を濾過した。濾液を CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を CH_2Cl_2 に溶解された沈殿物と一緒にした。有機層を分離し、乾燥し (MgSO_4)、濾過しそして溶媒を蒸発させた。残渣を $\text{CH}_3\text{CN}/\text{DIPPE}$ から結晶化した。沈殿物を濾過分離しかつ乾燥して、1.33 g (66%) の 5-(3-クロロフェニル)- α -(5-クロロ-2-チエニル)- α -(1-メチル-1H-イミダゾル-5-イル)-テトラゾロ [1, 5-a] キナゾリン-7-メタノール (化合物 1)、融点: 202 °C を生じた。

10

実施例 B 2

亜硝酸ナトリウム (0.00025 mol) を水 (0.5 ml) 中の硝酸 (0.5 ml) の混合物に 5 °C で添加した。THF (1.5 ml) 中の中間体 19 (0.00025 mol) の溶液を 5 °C で一滴ずつ添加した。混合物を 5 °C で 30 分間攪拌し、氷水中に注ぎ、10% K_2CO_3 で塩基性化しそして EtOAc で抽出した。有機層を H_2O で洗浄し、分離し、乾燥し (MgSO_4)、濾過しそして溶媒を蒸発させた。残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (溶離液: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 100/0 ないし 90/10; 10 μm) により精製した。純粋な画分を収集しそして溶媒を蒸発させて、0.04 g (33%) の 4-(3-クロロフェニル)-6-[(5-クロロ-2-チエニル)ヒドロキシ(4-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾル-3-イル)メチル]-1-メチル-2(1H)-キノリノン (化合物 2) MS (MH^+): 496、498、500 を生じた。

20

実施例 B 3

a) DMF (10 ml) 中の中間体 22 (0.0022 mol) および NaN_3 (0.0066 mol) の混合物を 140 °C で 3 時間攪拌し、冷却し、水中に注ぎかつ攪拌した。沈殿物を濾過し、水、その後ジエチルエーテルで洗浄しかつ乾燥した。残渣 (0.94 g、93%) を 2-プロパノンから結晶化した。沈殿物を濾過分離しかつ乾燥して、0.75 g (74%) の 5-(3-クロロフェニル)- α -(3-フラニル)- α -(1-メチル-1H-イミダゾル-5-イル)-テトラゾロ [1, 5-a] キノリン-7-メタノール (化合物 3)、融点: 188 °C を生じた。

30

【0126】

b) 化合物 3 (0.00131 mol) を 5 °C で塩化チオニル (6 ml) 中に添加した。混合物を室温で 2 時間攪拌した。塩化チオニルを蒸発させた。残渣を CH_2Cl_2 に溶解した。溶媒を乾固まで蒸発させて、(100%) の 7-[クロロ-3-フラニル(1-メチル-1H-イミダゾル-5-イル)メチル]-5-(3-クロロフェニル)-テトラゾロ [1, 5-a] キノリン (化合物 4) を生じた。該生成物をさらなる精製なしに使用した。

【0127】

c) NH_3/iPrOH (6 ml) を THF (6 ml) 中の化合物 4 (0.00131 mol) の溶液に 5 °C で一滴ずつ添加した。混合物を室温で 3 時間攪拌し、水中に注ぎそして EtOAc で抽出した。有機層を分離し、乾燥し (MgSO_4)、濾過しそして溶媒を蒸発させた。残渣 (0.6 g) をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (溶離液: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 97/3/0.5; 15-40 μm) により精製した。純粋な画分を収集しそして溶媒を蒸発させて、0.2 g (33%) の 5-(3-クロロフェニル)- α -(3-フラニル)- α -(1-メチル-1H-イミダゾル-5-イル)-テトラゾロ [1, 5-a] キノリン-7-メタンアミン (化合物 5) MS (MH^+): 455、457 を生じた。

40

実施例 B 4

a) 6N HCl (50 ml) 中の中間体 29 (0.005 mol) の混合物を 18 時間攪拌かつ還流し、その後冷却した。溶媒を蒸発させた。残渣を最小限の水に溶解し、 K_2

50

CO₃で塩基性化した。沈殿物を濾過し、水で洗浄しそして真空下で乾燥して、2.5 g (100%) の4-(3-クロロフェニル)-6-[ヒドロキシ(1-メチル-1H-イミダゾル-5-イル)-6-キノリニルメチル]-2(1H)-キナゾリノン(化合物6)を生じた。

【0128】

b) NaOH中のBTEAC(0.0005mol)の溶液(25ml)、その後ヨウ化メタン(0.006mol)をTHF(25ml)中の化合物6(0.005mol)の混合物に一滴ずつ添加した。混合物を室温で24時間攪拌し、その後水中に注ぎそしてCH₂Cl₂で抽出した。有機層を分離し、乾燥し(MgSO₄)、濾過しそして溶媒を蒸発させた。残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(溶離液: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 93/7/0.5; 15-40 μm)により精製した。画分を収集しそして溶媒を蒸発させて、0.656 g (26%) の4-(3-クロロフェニル)-6-[ヒドロキシ(1-メチル-1H-イミダゾル-5-イル)-6-キノリニルメチル]-1-メチル-2(1H)-キナゾリノン(化合物7)、融点: 192 °Cを生じた。

10

実施例 B 5

3N HCl(5ml)中の中間体8(0.0007mol)の混合物を30分間攪拌かつ還流した。溶媒を蒸発させた。残渣を最小限の水に溶解し、K₂CO₃で塩基性化し、濾過し、水ですすぎかつ乾燥した。残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(溶離液: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 90/10/0.2ないし50/50/1; 15-40 μm)により精製した。純粋な画分を収集しそして溶媒を蒸発させて、0.323 g (83.8%) の4-(3-クロロフェニル)-6-[(5-クロロ-2-チエニル)ヒドロキシ(1-メチル-1H-イミダゾル-5-イル)メチル]-2(1H)-キナゾリノン(化合物8) MS(MH⁺): 482、484、486を生じた。

20

実施例 B 6

酢酸アンモニウム(0.006mol)をジメチルスルホキシド(20ml)中の中間体32(0.003mol)の混合物に添加した。混合物を60 °Cで4時間攪拌し、その後冷却し、氷水中に注ぎかつ濾過した。沈殿物をCH₂Cl₂/トルエンに溶解し、濾過分離しかつ真空下で乾燥して、0.66 g (42%) の4-(3-クロロフェニル)-6-[(6-クロロ-3-ピリジニル)ヒドロキシ(1-メチル-1H-イミダゾル-5-イル)メチル]-2(1H)-キナゾリノン(化合物9) MS(MH⁺): 477、479、481を生じた。

30

実施例 B 7

2-フェニル-1H-イミダゾール(0.0038mol)をアセトニトリル(10ml)中の中間体42(0.0025mol)の混合物に室温で添加した。混合物を2時間攪拌かつ還流し、氷水中に注ぎそしてCH₂Cl₂/CH₃OHで抽出した。有機層をK₂CO₃で洗浄し、分離し、乾燥し(MgSO₄)、濾過しそして溶媒を蒸発させた。残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(溶離液: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 96/4/0.2; 15-40 μm)により精製した。純粋な画分を収集しそして溶媒を蒸発させた。残渣(0.2 g)を80 °Cで3時間乾燥して、0.17 g (13%) の5-(3-クロロフェニル)-7-[(1-メチル-1H-イミダゾル-5-イル)(2-フェニル-1H-イミダゾル-1-イル)メチル]-テトラゾロ[1,5-a]キナゾリン(化合物10)、融点: 150 °Cを生じた。

40

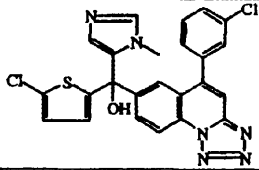
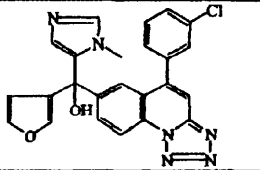
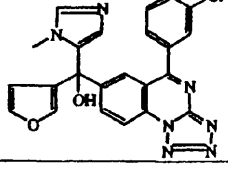
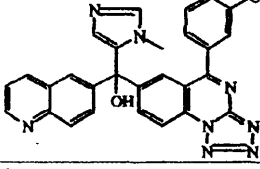
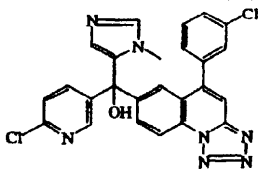
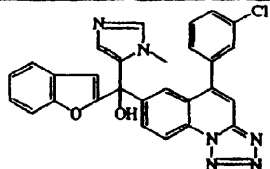
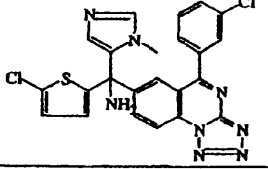
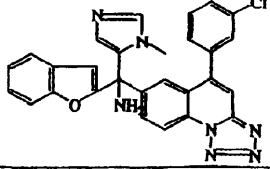
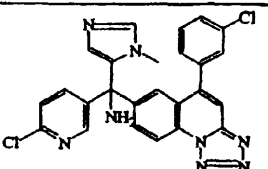
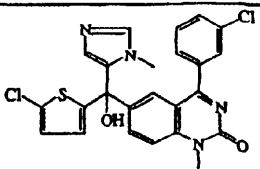
【0129】

表F-1は上の実施例の1つに従って製造した化合物を列举する。以下の略語を表中で使用した:

【0130】

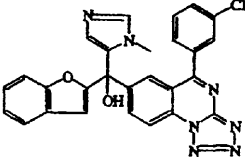
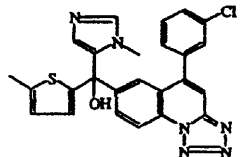
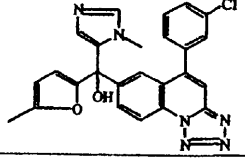
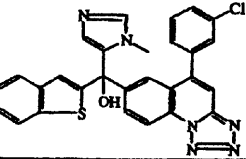
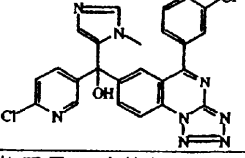
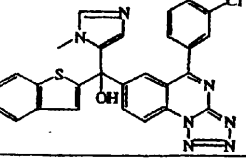
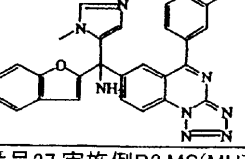
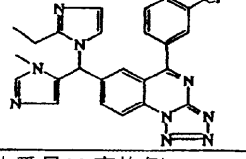
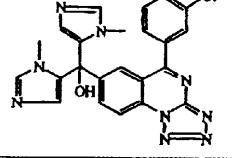
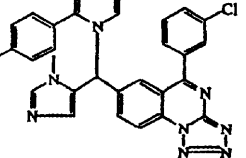
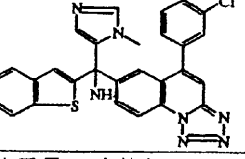
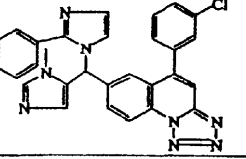
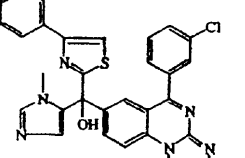
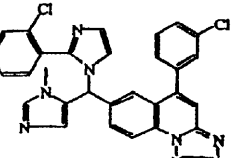
【表1】

表F-1

	
化合物番号11;実施例B1;mp.232°C	化合物番号12;実施例B1;mp.188°C
	
化合物番号13;実施例B1;mp.228°C	化合物番号14;実施例B1;mp.200°C
	
化合物番号15;実施例B1;mp.245°C	化合物番号16;実施例B1;mp.192°C
	
化合物番号17;実施例B3;mp.220°C	化合物番号18;実施例B3;MS(MH ⁺):505,507
	
化合物番号19;実施例B3;MS(MH ⁺):500,502,504	化合物番号20;実施例B4;mp.160°C

【0131】

【表2】

	
化合物番号21;実施例B1;mp.210	化合物番号22;実施例B1;mp.218°C
	
化合物番号23;実施例B1;mp.242°C	化合物番号24;実施例B1;mp.192°C
	
化合物番号25;実施例B1;mp.190°C	化合物番号26;実施例B1;mp.200°C
	
化合物番号27;実施例B3;MS(MH ⁺):506,508	化合物番号28;実施例B7;mp.120°C
	
化合物番号29;実施例B1;mp.220°C	化合物番号30;実施例B7;mp.154°C
	
化合物番号31;実施例B3;mp.254°C	化合物番号32;実施例B7;mp.148°C
	
化合物番号33;実施例B1;mp.178°C	化合物番号34;実施例B7;mp.177°C

【0132】

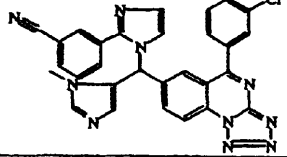
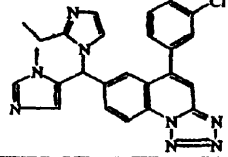
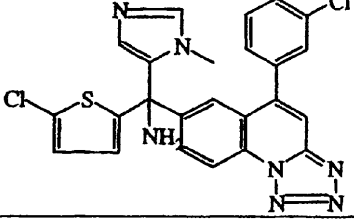
【表3】

10

20

30

40

	
化合物35:実施例B7;MS(MH ⁺):542,544	化合物36:実施例B7;MS(MH ⁺):468,470
	
化合物37:実施例B3;mp.208°C	

10

【0133】

C. 薬理学的実施例。

実施例C. 1: 「ファルネシルタンパク質トランスフェラーゼの阻害についてのインビトロアッセイ」:

ファルネシルトランスフェラーゼの阻害についてのインビトロアッセイは、本質的に、国際特許出願第WO 98/40383号明細書33~34ページに記述されたとおり実施した。

20

実施例C. 2: 「rasが形質転換された細胞の表現型復帰変異アッセイ」。

【0134】

rasが形質転換された細胞の表現型復帰変異アッセイは、本質的に、国際特許出願第WO 98/40383号明細書34~36ページに記述されたとおり実施した。

実施例C. 3: 「ファルネシルタンパク質トランスフェラーゼ阻害剤の続発性腫瘍モデル」。

【0135】

ファルネシルタンパク質トランスフェラーゼ阻害剤の続発性腫瘍モデルを、国際特許出願第WO 98/40383号明細書37ページに記述されたとおり使用した。

30

D. 組成物実施例: 薄膜コーティング錠

錠剤核の製造

100gの式(I)の化合物、570gの乳糖および200gのデンプンの混合物を十分に混合し、そしてその後、約200mlの水中の5gのドデシル硫酸ナトリウムおよび10gのポリビニルピロリドンの溶液で湿らせる。湿った粉末の混合物を篩過し、乾燥しかつ再度篩過する。その後、100gの微晶質セルロースおよび15gの硬化植物油を添加する。全体を十分に混合しそして錠剤に圧縮して、10,000個の錠剤を生じ、それぞれは10mgの式(I)の化合物を含んで成る。

コーティング

75mlの変性エタノール中の10gのメチルセルロースの溶液に、150mlのジクロロメタン中の5gのエチルセルロースの溶液を添加する。その後、75mlのジクロロメタンおよび2.5mlの1,2,3-プロパントリオールを添加する。10gのポリエチレングリコールを溶融し、そして75mlのジクロロメタンに溶解する。後者の溶液を前者に添加し、そしてその後2.5gのオクタデカン酸マグネシウム、5gのポリビニルピロリドンおよび30mlの濃色素懸濁液を添加し、そして全体を均質化する。錠剤核を、かように得られた混合物を用いてコーティング装置中でコーティングする。

40

フロントページの続き

- (72)発明者 ブネ, マルク・ガストン
フランス・エフー９２７８７イシーレームーランオセーデクス９・テイエスエイ９１００３・リュ
カミーユデスムーラン１・ジヤンセンーシラグ・ソシエテ・アノニム
- (72)発明者 メブレク, ローレンス・アン
フランス・エフー９２７８７イシーレームーランオセーデクス９・テイエスエイ９１００３・リュ
カミーユデスムーラン１・ジヤンセンーシラグ・ソシエテ・アノニム

審査官 大野 晃

- (56)参考文献 国際公開第２０００／０４７５７４ (WO, A1)
国際公開第２０００／０１２４９９ (WO, A1)
国際公開第２０００／０１２４９８ (WO, A1)
国際公開第２０００／０３９０８２ (WO, A1)
国際公開第９８／０４９１５７ (WO, A1)
特表平１１－５１４６３５ (JP, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D 471/04
C07D 487/04
CAplus(STN)
REGISTRY(STN)