

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6423875号
(P6423875)

(45) 発行日 平成30年11月14日 (2018.11.14)

(24) 登録日 平成30年10月26日 (2018.10.26)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 401/06 (2006.01)

C O 7 D 401/06 C S P

C O 7 D 401/14 (2006.01)

C O 7 D 401/14

C O 7 D 413/14 (2006.01)

C O 7 D 413/14

A 6 1 K 31/517 (2006.01)

A 6 1 K 31/517

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00

請求項の数 11 (全 68 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-530371 (P2016-530371)
 (86) (22) 出願日 平成26年7月10日 (2014.7.10)
 (65) 公表番号 特表2016-525556 (P2016-525556A)
 (43) 公表日 平成28年8月25日 (2016.8.25)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2014/001895
 (87) 国際公開番号 W02015/014442
 (87) 国際公開日 平成27年2月5日 (2015.2.5)
 審査請求日 平成29年7月7日 (2017.7.7)
 (31) 優先権主張番号 13003815.1
 (32) 優先日 平成25年7月31日 (2013.7.31)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 591032596
 メルク パテント ゲゼルシャフト ミッ
 ト ベシュレンクテル ハフツング
 Merck Patent Gesell
 schaft mit beschrae
 nkter Haftung
 ドイツ連邦共和国 デー-64293 ダ
 ルムシュタット フランクフルター シュ
 トラーセ 250
 Frankfurter Str. 25
 O, D-64293 Darmstadt
 , Federal Republic o
 f Germany

(74) 代理人 100102842
 弁理士 葛和 清司

最終頁に続く

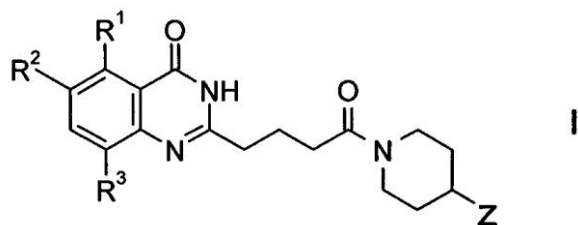
(54) 【発明の名称】 オキシキナゾリニルブタンアミド誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

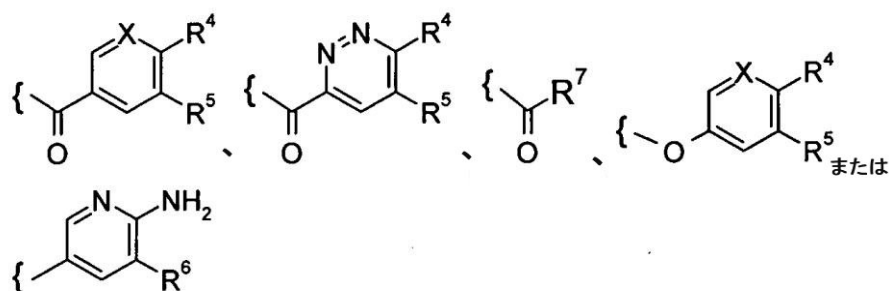
式 I

【化 1】



式中、
 Z は、

【化 2】



10

を示し、

Xは、CHまたはNを示し、

R¹、R²は、各々、互いに独立して、H、FまたはClを示し、

R³は、H、F、Cl、CH₃またはOCH₃を示し、

R⁴は、H、F、A、CN、OAまたはYを示し、

R⁵は、H、F、AまたはOAを示し、

R⁶は、CNまたは2-ピリジニルを示し、

R⁷は、Het²を示し、

Aは、1～8個のC原子を有する非分枝状または分枝状アルキルを示し、ここで1つのまたは隣接していない2つのCHおよび/またはCH₂基は、NまたはO原子によって置き換えられていてもよく、および、ここで1～7個のH原子は、F、Clおよび/またはOHによって置き換えられていてもよく、

20

Yは、ピラゾリルを示し、それは、Aまたは(CH₂)_nHet¹によって置換されていてもよく、

Het¹は、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニルまたはピペラジニルを示し、その各々は、Aによって置換されていてもよく、

Het²は、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、ピロリル、チアゾリル、フラニルまたはチエニルを示し、その各々は、Aによって置換されていてもよく、

nは、0、1、2、3または4である、

30

で表される化合物、または、その薬学的に許容し得る溶媒和物、塩、互変異性体または立体異性体、あるいは、あらゆる比率でのそれらの混合物。

【請求項 2】

Aが、1～6個のC原子を有する非分枝状または分枝状アルキルを示し、ここで1つのまたは隣接していない2つのCH₂基が、O原子によって置き換えられていてもよく、および、ここで1～7個のH原子が、Fおよび/またはOHによって置き換えられていてもよい、

請求項 1 に記載の化合物、または、その薬学的に許容し得る溶媒和物、塩、互変異性体または立体異性体、あるいは、あらゆる比率でのそれらの混合物。

【請求項 3】

40

R¹、R²が、各々、互いに独立して、H、FまたはClを示し、

R³が、H、F、Cl、CH₃またはOCH₃を示し、

R⁴が、H、F、A、CN、OAまたはYを示し、

R⁵が、H、F、AまたはOAを示し、

Aが、1～6個のC原子を有する非分枝状または分枝状アルキルを示し、ここで1～3個のH原子が、Fおよび/またはOHによって置き換えられていてもよく、

Yが、ピラゾリルを示し、それが、A、メトキシエチルまたは(CH₂)_nHet¹によって置換されていてもよく、

Het¹が、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニルまたはピペラジニルを示し、その各々が、Aによって置換されていてもよく、

50

H e t ² が、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、ピロリル、チアゾリル、フラニルまたはチエニルを示し、その各々が、Aによって置換されていてもよく、

A が、1～6個のC原子を有する非分枝状または分枝状アルキルを示し、ここで1～3個のH原子が、Fおよび/またはOHによって置き換えられていてもよく、

n が、0、1、2、3または4である、

請求項1に記載の化合物、または、その薬学的に許容し得る溶媒和物、塩、互変異性体または立体異性体、あるいは、あらゆる比率でのそれらの混合物。

【請求項4】

R ¹ が、Hを示し、

R ² が、HまたはFを示し、

R ³ が、H、C H ₃ またはFを示し、

R ⁴ が、H、C N、O C H ₃、1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル、1-(2-メトキシ-エチル)-1H-ピラゾール-4-イルまたは1-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-1H-ピラゾール-4-イルを示し、

R ⁵ が、H、C H ₃、FまたはO C H ₃を示し、

H e t ² が、ピラゾリルまたはイミダゾリルを示し、その各々が、Aによって置換されていてもよく、

A が、1～6個のC原子を有する非分枝状または分枝状アルキルを示し、ここで1～3個のH原子が、Fおよび/またはOHによって置き換えられていてもよい、

請求項1に記載の化合物、または、その薬学的に許容し得る溶媒和物、塩、互変異性体または立体異性体、あるいは、あらゆる比率でのそれらの混合物。

【請求項5】

以下の群

【表1】

番号	名称
「A1」	2-[4-[4-(4-メトキシ-ベンゾイル)-ピペリジン-1-イル]-4-オキソ-ブチル]-3H-キナゾリン-4-オン

10

20

30

【表 2】

「A2」	2-[4-(4-ベンゾイル-ピペリジン-1-イル)-4-オキソブチル]-3H-キナゾリン-4-オン	
「A3」	2-[4-(4-ベンゾイル-ピペリジン-1-イル)-4-オキソブチル]-6-フルオロ-8-メチル-3H-キナゾリン-4-オン	
「A4」	6-フルオロ-2-[4-[4-(4-メトキシ-ベンゾイル)-ピペリジン-1-イル]-4-オキソブチル]-8-メチル-3H-キナゾリン-4-オン	
「A5」	6, 8-ジフルオロ-2-[4-[4-(4-メトキシ-ベンゾイル)-ピペリジン-1-イル]-4-オキソブチル]-3H-キナゾリン-4-オン	10
「A6」	2-[4-(4-ベンゾイル-ピペリジン-1-イル)-4-オキソブチル]-6, 8-ジフルオロ-3H-キナゾリン-4-オン	
「A7」	2-[4-[4-(3-メチル-ベンゾイル)-ピペリジン-1-イル]-4-オキソブチル]-3H-キナゾリン-4-オン	
「A8」	2-[4-[4-(3-フルオロ-4-メトキシ-ベンゾイル)-ピペリジン-1-イル]-4-オキソブチル]-3H-キナゾリン-4-オン	
「A9」	2-[4-[4-(3-メトキシ-ベンゾイル)-ピペリジン-1-イル]-4-オキソブチル]-3H-キナゾリン-4-オン	20
「A10」	2-(4-{4-[4-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンゾイル]-ピペリジン-1-イル}-4-オキソブチル)-3H-キナゾリン-4-オン	
「A11」	2-[4-(4-{4-[1-(2-メトキシ-エチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ベンゾイル}-ピペリジン-1-イル)-4-オキソブチル]-3H-キナゾリン-4-オン	
「A12」	2-[4-オキソ-4-(4-{4-[1-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ベンゾイル}-ピペリジン-1-イル)-ブチル]-3H-キナゾリン-4-オン	30
「A13」	2-[4-[4-(4-メトキシ-3-メチル-ベンゾイル)-1-ピペリジル]-4-オキソブチル]-3H-キナゾリン-4-オン	
「A14」	6, 8-ジフルオロ-2-[4-[4-(4-メトキシ-3-メチル-ベンゾイル)-1-ピペリジル]-4-オキソブチル]-3H-キナゾリン-4-オン	
「A15」	6-フルオロ-2-[4-[4-(4-メトキシ-3-メチル-ベンゾイル)-1-ピペリジル]-4-オキソブチル]-8-メチル-3H-キナゾリン-4-オン	
「A16」	2-[4-[4-(6-メトキシ-ピリジン-3-カルボニル)-ピペリジン-1-イル]-4-オキソブチル]-3H-キナゾリン-4-オン	40

【表 3】

「A17」	4-[1-[4-(4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-ブチリル]-ピペリジン-4-イルオキシ]-ベンゾニトリル	
「A18」	2-[4-[4-(4-フルオロベンゾイル)-ピペリジン-1-イル]-4-オキソブチル]-3H-キナゾリン-4-オン	
「A19」	6-フルオロ-2-[4-[4-(4-メトキシベンゾイル)-ピペリジン-1-イル]-4-オキソブチル]-3H-キナゾリン-4-オン	
「A20」	6-フルオロ-2-[4-[4-(3-フルオロ-4-メトキシベンゾイル)-ピペリジン-1-イル]-4-オキソブチル]-3H-キナゾリン-4-オン	10
「A21」	6-フルオロ-2-[4-[4-(6-メトキシピリジン-3-カルボニル)-ピペリジン-1-イル]-4-オキソブチル]-3H-キナゾリン-4-オン	
「A22」	4-[1-[4-(6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-ブチリル]-ピペリジン-4-イルオキシ]-ベンゾニトリル	
「A23」	6-フルオロ-2-[4-[4-(4-フルオロベンゾイル)-ピペリジン-1-イル]-4-オキソブチル]-3H-キナゾリン-4-オン	
「A24」	6-フルオロ-2-[4-[4-(4-メトキシ-3-メチルベンゾイル)-ピペリジン-1-イル]-4-オキソブチル]-3H-キナゾリン-4-オン	20
「A25」	8-フルオロ-2-[4-[4-(4-メトキシベンゾイル)-ピペリジン-1-イル]-4-オキソブチル]-3H-キナゾリン-4-オン	
「A26」	8-フルオロ-2-[4-[4-(3-フルオロ-4-メトキシベンゾイル)-ピペリジン-1-イル]-4-オキソブチル]-3H-キナゾリン-4-オン	
「A27」	4-[1-[4-(8-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-ブチリル]-ピペリジン-4-イルオキシ]-ベンゾニトリル	
「A28」	8-フルオロ-2-[4-[4-(4-フルオロベンゾイル)-ピペリジン-1-イル]-4-オキソブチル]-3H-キナゾリン-4-オン	30
「A29」	8-フルオロ-2-[4-[4-(4-メトキシ-3-メチルベンゾイル)-ピペリジン-1-イル]-4-オキソブチル]-3H-キナゾリン-4-オン	
「A30」	2-[4-(6-アミノ-5-ピリミジン-2-イル-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロ-2'H-[3, 4']ビピリジニル-1'-イル)-4-オキソブチル]-3H-キナゾリン-4-オン	
「A31」	6-アミノ-1'-[4-(6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-ブチリル]-1', 2', 3', 4', 5', 6'-ヘキサヒドロ-[3, 4']ビピリジニル-5-カルボニトリル	40

【表 4】

「A32」	2-[4-(6-アミノ-5-ピリミジン-2-イル-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロ-2'H-[3, 4']ビピリジニル-1'-イル)-4-オキソ-ブチル]-6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン	
「A33」	8-フルオロ-2-[4-[4-(6-メトキシーピリジン-3-カルボニル)-ピペリジン-1-イル]-4-オキソ-ブチル]-3H-キナゾリン-4-オン	
「A34」	6-アミノ-1'-[4-(8-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル)-ブチリル]-1', 2', 3', 4', 5', 6'-ヘキサヒドロ-[3, 4']ビピリジニル-5-カルボニトリル	10
「A35」	2-[4-(6-アミノ-5-ピリミジン-2-イル-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロ-2'H-[3, 4']ビピリジニル-1'-イル)-4-オキソ-ブチル]-8-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン	
「A36」	6-アミノ-1'-[4-(4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル)-ブチリル]-1', 2', 3', 4', 5', 6'-ヘキサヒドロ-[3, 4']ビピリジニル-5-カルボニトリル	
「A37」	8-フルオロ-2-(4-[4-[4-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-ベンゾイル]-ピペリジン-1-イル]-4-オキソ-ブチル)-3H-キナゾリン-4-オン	20
「A38」	2-(4-[4-[4-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-ベンゾイル]-ピペリジン-1-イル]-4-オキソ-ブチル)-3H-キナゾリン-4-オン	
「A39」	6-フルオロ-2-(4-[4-[4-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-ベンゾイル]-ピペリジン-1-イル]-4-オキソ-ブチル)-3H-キナゾリン-4-オン	
「A40」	2-[4-[4-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボニル)-ピペリジン-1-イル]-4-オキソ-ブチル]-3H-キナゾリン-4-オン	30
「A41」	2-[4-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボニル)-ピペリジン-1-イル]-4-オキソ-ブチル]-3H-キナゾリン-4-オン	
「A42」	6, 8-ジフルオロ-2-[4-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボニル)-ピペリジン-1-イル]-4-オキソ-ブチル]-3H-キナゾリン-4-オン	

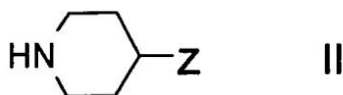
から選択される、請求項 1 に記載の化合物、または、その薬学的に許容し得る溶媒和物、塩、互変異性体または立体異性体、あるいは、あらゆる比率でのそれらの混合物。

【請求項 6】

請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の式 I で表される化合物ならびにその薬学的に許容し得る溶媒和物、塩、互変異性体および立体異性体の製造方法であって、

式 I

【化 3】



式中、Z は、請求項 1 に示した意味を有する、
で表される化合物が、

10

20

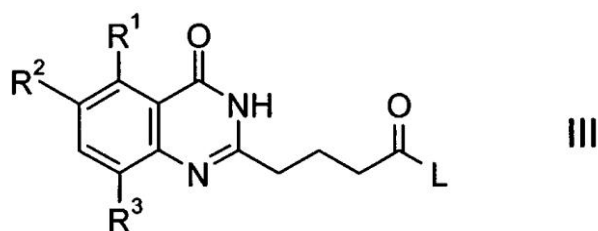
30

40

50

式 I I I

【化 4】



式中、 R^1 、 R^2 および R^3 は、請求項 1 に示した意味を有し、および、 L は、 Cl 、 Br 、 I または遊離のもしくは反応的に官能的に修飾された OH 基を示す、
で表される化合物と反応させられること、

および / または、

式 I で表される塩基または酸が、その塩の 1 つへ変換させられること
を特徴とする、前記方法。

【請求項 7】

請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の式 I で表される化合物の少なくとも 1 つ、および / または、その薬学的に許容し得る溶媒和物、塩、互変異性体または立体異性体、あるいは、あらゆる比率でのそれらの混合物、および任意に、薬学的に許容し得る担体、賦形剤またはビヒクルを含む、医薬。

【請求項 8】

がん、多発性硬化症、心血管疾患、中枢神経系損傷および種々の形態の炎症の処置および / または防止のための使用のための、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の式 I で表される化合物、または、その薬学的に許容し得る溶媒和物、塩、互変異性体または立体異性体、あるいは、あらゆる比率でのそれらの混合物。

【請求項 9】

頭部、頸部、目、口、喉、食道、気管支、喉頭、咽頭、胸部、骨、肺、結腸、直腸、胃、前立腺、膀胱、子宮、子宮頸部、乳房、卵巣、精巣または他の生殖器、皮膚、甲状腺、血液、リンパ節、腎臓、肝臓、膵臓、脳、中枢神経系のがん、固形腫瘍および血液由来の腫瘍の群から選択される疾患の処置および / または防止のための使用のための、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 10】

請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の式 I で表される化合物の少なくとも 1 つ、および / または、その薬学的に許容し得る溶媒和物、塩、互変異性体または立体異性体、あるいは、あらゆる比率でのそれらの混合物、および、さらなる医薬活性成分の少なくとも 1 つを含む、医薬。

【請求項 11】

(a) 請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の式 I で表される化合物、および / または、その薬学的に許容し得る溶媒和物、塩、互変異性体または立体異性体、あるいは、あらゆる比率でのそれらの混合物の有効量、
ならびに

(b) さらなる医薬活性成分の有効量
の別個のパックからなる、セット (キット)。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の背景

本発明は、有用な特性を有する新規な化合物、特に医薬の製造のために使用することができるものを見出す目的を有していた。

【0002】

10

20

30

40

50

本発明は、タンキラーゼ (TANK) およびポリ (ADP - リボース) ポリメラーゼ PARP - 1 の活性を阻害するオキソキナゾリニル - ブタンアミド誘導体に関する。したがって、本発明の化合物は、疾患、例えばがん、多発性硬化症、心血管疾患、中枢神経系損傷および種々の形態の炎症を処置するにあたり有用である。本発明はまた、これらの化合物を製造する方法、これらの化合物を含む医薬組成物、および、これらの化合物を含む医薬組成物を利用する、疾患を処置する方法をも提供する。

【背景技術】

【0003】

核酵素ポリ (ADP - リボース) ポリメラーゼ - 1 (PARP - 1) は、PARP 酵素ファミリーのメンバーである。酵素のこの拡大しつつあるファミリーは、PARP、例えば：PARP - 1、PARP - 2、PARP - 3 および Vault - PARP；ならびにタンキラーゼ (TANK)、例えば：TANK - 1 および TANK - 2 からなる。PARP はまた、ポリ (アデノシン 5' - ジホスホ - リボース) ポリメラーゼまたは PARS (ポリ (ADP - リボース) 合成酵素) と称される。

10

【0004】

TANK - 1 は、紡錘体関連ポリ (ADP - リボース) の重合に必要であると見られる。TANK - 1 のポリ (ADP - リボース) 化活性は、紡錘体二極性の正確な形成および維持にとって重大であり得る。さらに、TANK - 1 の PARP 活性は、分裂後期の前の正常なテロメア分離に必要であると示された。タンキラーゼ PARP 活性への干渉の結果、異常な有糸分裂がもたらされ、それによって、場合によっては紡錘体チェックポイント活性化による一時的な細胞周期停止、続いて細胞死が生じる。したがって、タンキラーゼの阻害は、増殖する腫瘍細胞に対する細胞毒性効果を有すると予測される (WO 2008/107478)。

20

【0005】

PARP インヒビターは、M. Rouleau et al. によって、臨床学のがん研究における Nature Reviews、第 10 巻、293-301 に記載されている (表 2、298 頁)。

【0006】

Horvath および Szabo (Drug News Perspect 20(3)、2007 年 4 月、171-181) による調査において、つい最近の研究によって、PARP インヒビターが、主としてそれらが様々なレベルにおいて DNA 修復に干渉するため、がん細胞死を増強することが例証された。より最近の研究によってもまた、PARP インヒビターが、成長因子発現を阻害するか、または成長因子誘発細胞増殖応答を阻害するかのいずれかにより、血管新生を阻害することが例証された。これらの発見はまた、in vivo での PARP インヒビターの抗がん作用機序において意味合いがあるかもしれない。

30

【0007】

また、Tentori et al. による研究 (Eur. J. Cancer, 2007, 43 (14) 2124-2133) によって、PARP インヒビターが VEGF または胎盤成長因子による誘導される遊走を抑止し、細胞ベースのシステムにおける尿細管様の回路網の形成を防止し、in vivo での血管新生を損なうことが示される。また、当該研究によって、成長因子に誘導される血管新生が PARP - 1 ノックアウトマウスにおいて不完全であることも例証される。研究の結果は、PARP を抗血管新生のために標的するための証拠を提供し、がん治療における PARP インヒビターの使用に、新規な治療的意味合いを追加する。

40

【0008】

保存的シグナル経路における欠陥は、実質的にすべてのがんの起源および挙動において重要な役割を果たすことが周知である (E.A. Fearon, Cancer Cell, Vol. 16, Issue 5, 2009, 366-368)。Wnt 経路は、抗がん治療のための標的である。Wnt 経路の重要な特徴は、 β - カテニンの β - カテニン崩壊複合体による調節されたタンパク質分解 (分解) である。WTX、APC または Axin のようなタンパク質は、分解プロセスに関与する。 β - カテニンの適切な分解は、多くのがんにおいて観察された Wnt 経路の不適切な活性化を回避するために重要である。タンキラーゼは、Axin の活性を阻害し、それ故に

50

β - カテニンの分解を阻害する。

【 0 0 0 9 】

したがって、タンキラーゼインヒビターによって、 β - カテニンの分解が増大する。Nature誌中の論文は、Wntシグナル伝達を調節するタンパク質への重要な新たな洞察を提供するのみならず、さらに、 β - カテニンレベルおよび小分子を介する局所化に拮抗するためのアプローチもまた支持する (Huang et al., 2009; Nature, Vol 461, 614-620)。化合物 XAV939 は、DL D - 1 - がん細胞の成長を阻害する。彼らは、XAV939 が、 β - カテニンのWntで刺激された蓄積を、AXIN1タンパク質およびAXIN2タンパク質のレベルを増加させることにより、阻止することを見出した。当該著者のその後の作業によって、XAV939 が、いずれもポリ (ADP - リボース) ポリメラーゼ (PARP) タンパク質ファミリーのメンバーであるタンキラーゼ1および2 (TNKS1およびTNKS2) の阻害によって、AXINレベルを調節することが確立された (S. J. Hsiao et al., Biochimie 90, 2008, 83-92)。

10

【 0 0 1 0 】

本発明の化合物およびそれらの塩は、良好な忍容性を示しながら、極めて有用な薬理学的特性を有することが見出された。

本発明は、特に、タンキラーゼ1および2を阻害する式Iで表される化合物、これらの化合物を含む組成物、ならびに、TANKに誘導される疾患および愁訴の処置のためのその使用のための方法に関する。

【 0 0 1 1 】

20

式Iで表される化合物を、さらに、TANKの活性または発現の単離および調査のために使用することができる。加えて、それらは、非調節の、または妨げられたTANK活性と関連する疾患のための診断的方法において使用するのに特に好適である。

【 0 0 1 2 】

宿主または患者は、あらゆる哺乳動物種、例えば霊長類種、特にヒト；マウス、ラットおよびハムスターを含むげっ歯動物；ウサギ；ウマ、ウシ、イヌ、ネコなどに属し得る。動物モデルは、実験的調査のための対象であり、ヒト疾患の処置のためのモデルを提供する。

【 0 0 1 3 】

本発明の化合物による処置に対する特定の細胞の感受性を、in vitro試験によって決定することができる。典型的には、細胞の培養物を、様々な濃度での本発明の化合物と、抗IgM等の活性剤が、表面マーカーの発現等の細胞応答を誘導することを可能にするのに十分である期間、通常約1時間～1週間にわたって、組み合わせる。in vitro試験を、血液または生検試料から培養した細胞を使用して行うことができる。発現した表面マーカーの量を、マーカーを認識する特定の抗体を使用するフローサイトメトリーによって評価する。

30

【 0 0 1 4 】

用量は、使用する特定の化合物、特定の疾患、患者の状態などに依存して変化する。治療的用量は、典型的には、患者のバイアビリティを維持しつつ、標的組織中の望ましくない細胞集団を縮小させるのに相当に十分である。処置を、一般的に、相当な低減、例えば細胞負荷における少なくとも約50%の低減が生じるまで継続し、本質的に、望ましくない細胞が身体においてもはや検出されなくなるまで継続してもよい。

40

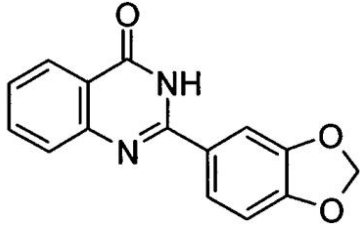
【 0 0 1 5 】

先行技術

E. Wahlberg et al., Nature Biotechnology (2012), 30(3), 283.

以下のキナゾリノンが、タンキラーゼインヒビターとして記載されている：

【化 1】



IC_{50} (TNKS1) = 590 nM、 IC_{50} (TNKS2) = 600 nM；細胞アッセイ：30 μ Mで効果なし。

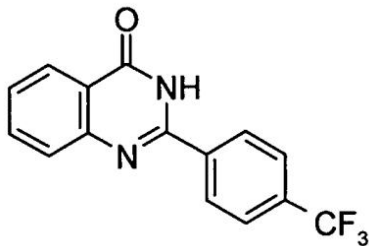
10

【0016】

M. D. Shultz et al., Journal of Medicinal Chemistry 2013 (11.07.2013公表)

以下のキナゾリノンが、タンキラーゼインヒビターとして記載されている：

【化 2】



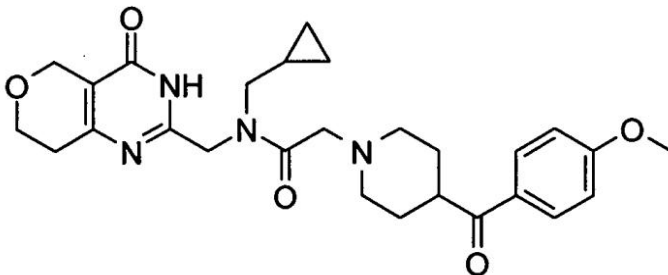
20

文献データ IC_{50} (TNKS1) = 50 nM、 IC_{50} (TNKS2) = 22 nM

【0017】

同一の刊行物に、以下のベンゾイルピペリジン誘導体が、タンキラーゼインヒビターとして記載されている：

【化 3】



30

IC_{50} (TNKS1) = 2 nM、 IC_{50} (TNKS2) = 0.6 nM；細胞アッセイ：EC₅₀ = 35 nM。

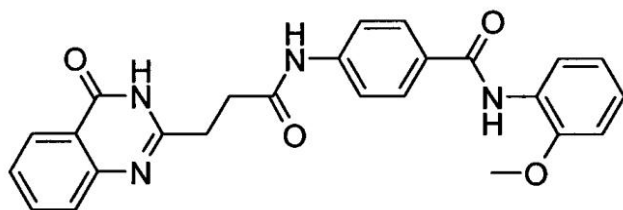
【0018】

H. Bregman et al., Journal of Medicinal Chemistry (2013), 56(3), 1341

以下のキナゾリノンが、タンキラーゼインヒビターとして記載されている：

40

【化 4】



IC_{50} (TNKS1) = 7.4 nM、 IC_{50} (TNKS2) = 4.4 nM；細胞アッセイ：EC₅₀ = 320 nM。

50

【 0 0 1 9 】

本発明の化合物は、著しく高い活性を示す。

他のタンキラーゼインヒビターは、WO 2013/012723、WO 2013/010092およびWO 2013/008217に記載されている。

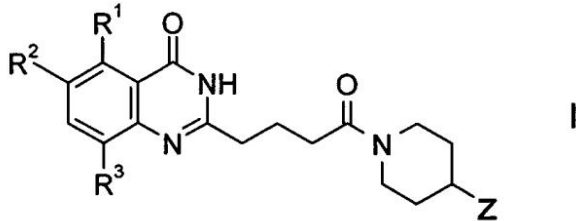
【 発 明 の 概 要 】

【 0 0 2 0 】

本発明の概要

本発明は、式 I

【 化 5 】

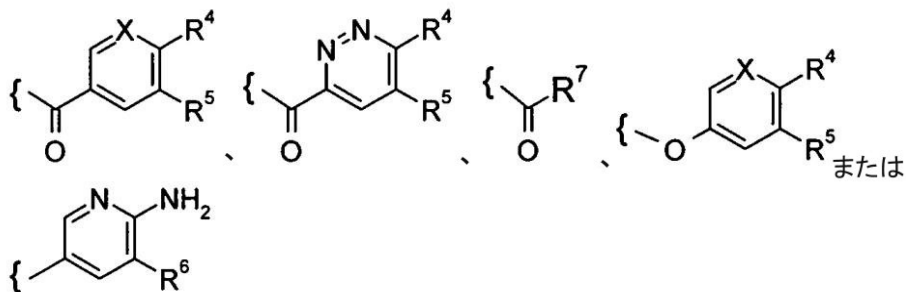


10

式中、

Z は、

【 化 6 】



20

を示し、

X は、C H または N を示し、

R¹、R² は、各々、互いに独立して、H、F または C l を示し、

R³ は、H、F、C l、C H₃ または O C H₃ を示し、

R⁴ は、H、F、A、C N、O A または Y を示し、

R⁵ は、H、F、A または O A を示し、

R⁶ は、C N または 2 - ピリミジニルを示し、

R⁷ は、H e t² を示し、

【 0 0 2 1 】

A は、1 ~ 8 個の C 原子を有する非分枝状または分枝状アルキルを示し、ここで 1 つのまたは隣接していない 2 つの C H および / または C H₂ 基は、N または O 原子によって置き換えられていてもよく、および、ここで 1 ~ 7 個の H 原子は、F、C l および / または O H によって置き換えられていてもよく、

Y は、ピラゾリルを示し、それは、A または (C H₂)_n H e t¹ によって置換されていてもよく、

【 0 0 2 2 】

H e t¹ は、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニルまたはピペラジニルを示し、その各々は、A によって置換されていてもよく、

H e t² は、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、ピロリル、チアゾリル、フラニルまたはチエニルを示し、その各々は、A によって置換されていてもよく、

n は、0、1、2、3 または 4 である、

30

40

50

で表される化合物、ならびに、その薬学的に許容し得る塩、互変異性体および立体異性体、ならびに、あらゆる比率でのそれらの混合物に関する。

【0023】

本発明はまた、これらの化合物の光学的に活性な形態（立体異性体）、鏡像異性体、ラセミ体、ジアステレオマー、ならびに、水和物および溶媒和物にも関する。

さらに、本発明は、式 I で表される化合物の薬学的に許容し得る誘導体に関する。

【0024】

化合物の溶媒和物という用語は、それらの相互の引力に起因して形成する不活性溶媒分子の化合物上への付加物 (adduction) を意味するものと解釈される。溶媒和物は、例えば、一水和物もしくは二水和物またはアルコキシドである。

【0025】

本発明はまた、塩の溶媒和物にも関することが、理解される。

薬学的に許容し得る誘導体という用語は、例えば、本発明の化合物の塩、またいわゆるプロドラッグ化合物をも意味するものと解釈される。

【0026】

本明細書中で使用されるとおりであって、別段の指示がない限り、用語「プロドラッグ」は、活性化合物、特に式 I で表される化合物を提供するため、加水分解、酸化することができるか、または、そうでなければ生物学的条件 (in vitro または in vivo) の下、反応することができる式 I で表される化合物の誘導体を意味する。プロドラッグの例は、生加水分解性 (biohydrolyzable) 部分、例えば、生加水分解性アミド、生加水分解性エステル、生加水分解性カルバマート、生加水分解性カルボナート、生加水分解性ウレイドおよび生加水分解性ホスファート類似体を含む式 I で表される化合物の誘導体および代謝産物を含むが、それらには限定されない。

【0027】

ある態様において、カルボキシル官能基を有する化合物のプロドラッグは、カルボン酸の低級アルキルエステルである。カルボン酸エステルは、分子上に存在するカルボン酸部分のいずれもエステル化することにより好都合に生成する。プロドラッグを、典型的には、周知の方法、例えば Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery、第 6 版 (Donald J. Abraham 編、2001, Wiley) および Design and Application of Prodrugs (H. Bundgaard 編、1985, Harwood Academic Publishers GmH) によって記載されている方法を使用して製造することができる。

【0028】

「有効量」の表現は、組織、系、動物またはヒトにおいて、例えば研究者または医師によって求められているか、もしくは所望されている生物学的または薬学的な応答を引き起こさせる、医薬あるいは薬学的に活性な成分の量を示す。

加えて、「治療的有效量」の表現は、この量を施与されていない対応する対象と比較して、以下の結果：

疾患、症候群、状態、愁訴、障害もしくは副作用の改善された処置、治癒、防止または解消、あるいはまた疾患、愁訴もしくは障害の進行の低減を有する量を示す。

表現「治療的有效量」はまた、正常な生理学的機能を増大させるのに有効である量をも包含する。

【0029】

本発明はまた、式 I で表される化合物の混合物、例えば比率 1 : 1、1 : 2、1 : 3、1 : 4、1 : 5、1 : 10、1 : 100 または 1 : 1000 における、例えば 2 種のジアステレオマーの混合物の使用にも関する。

これらは、特に好ましくは立体異性の化合物の混合物である。

【0030】

「互変異性体」は、互いに平衡にある化合物の異性体の形態を指す。異性体の形態の濃度は、化合物が見出される環境に依存し、例えば化合物が固体であるか、または有機溶液

10

20

30

40

50

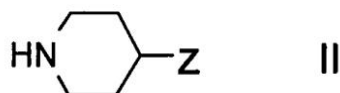
中もしくは水溶液中にあるかに依存して異なり得る。

【0031】

本発明は、式 I で表される化合物およびそれらの塩、ならびに式 I で表される化合物ならびにそれらの薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、互変異性体および立体異性体の製造方法であって、

式 I I

【化 7】

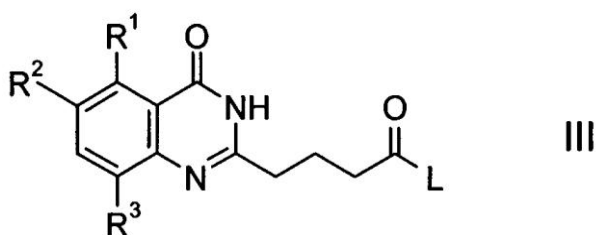


10

式中、Z は請求項 1 に示した意味を有する、
で表される化合物を、

式 I I I

【化 8】



20

式中、R¹、R² および R³ は請求項 1 に示した意味を有し、および、L は、Cl、Br、I または遊離の、もしくは反応的に官能的に修飾された OH 基を示す、
で表される化合物と反応させること、
ならびに / あるいは
式 I で表される塩基または酸をその塩の 1 つに変換すること
を特徴とする、前記方法に関する。

【0032】

本明細書中で、ラジカル R¹、R²、R³ および Z は、他に明確に述べない限り式 I について示した意味を有する。

30

【0033】

A は、アルキルを示し、これは、非分枝状（直鎖状）または分枝状であり、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個または 8 個の C 原子を有する。A は、好ましくは、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチルまたは tert-ブチル、さらにまたペンチル、1-、2-または 3-メチルブチル、1,1-、1,2-または 2,2-ジメチルプロピル、1-エチルプロピル、ヘキシル、1-、2-、3-または 4-メチルペンチル、1,1-、1,2-、1,3-、2,2-、2,3-または 3,3-ジメチルブチル、1-または 2-エチルブチル、1-エチル-1-メチルプロピル、1-エチル-2-メチルプロピル、1,1,2-または 1,2,2-トリメチルプロピル、さらに好ましくは、例えばトリフルオロメチルまたは 1-ヒドロキシ-1-メチルエチルを示す。

40

【0034】

A は、極めて特に好ましくは、2 個、3 個、4 個、5 個または 6 個の C 原子を有するアルキル、好ましくはエチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチルまたは 1,1,1-トリフルオロエチルを示す。

さらに、A は、好ましくは CH₂OCH₃、CH₂CH₂OH または CH₂CH₂OCH₃ を示す。

【0035】

R¹ は、好ましくは H を示す。

50

R^2 は、好ましくはHまたはFを示す。

R^3 は、好ましくはH、 CH_3 またはFを示す。

R^4 は、好ましくはH、CN、 OCH_3 、1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル、1-(2-メトキシ-エチル)-1H-ピラゾール-4-イルまたは1-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-1H-ピラゾール-4-イルを示す。

R^5 は、好ましくはH、 CH_3 、Fまたは OCH_3 を示す。

【0036】

Het¹ は、好ましくはピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニルまたはピペラジニルを示し、その各々は、メチルによって置換されていてもよい。

Het² は、好ましくはピラゾリルまたはイミダゾリルを示し、その各々は、メチルによって置換されていてもよい。

Het¹ は、特に好ましくはピロリジニルまたはピペリジニルを示す。

nは、好ましくは1、2または3を示す。

【0037】

本発明の全体にわたって、1回よりも多く出現するすべてのラジカルは、同一であるか、または異なっているとしてもよく、つまり互いに独立している。

式Iで表される化合物は、1つまたは2つ以上のキラル中心を有していてもよく、したがって様々な立体異性体の形態で存在し得る。式Iは、すべてのこれらの形態を包含する。

【0038】

したがって、本発明は、特に、前記ラジカル of の少なくとも1つが先に示した好ましい意味の1つを有する式Iで表される化合物に関する。化合物のいくつかの好ましい群を、以下の従属式Ia～Icによって表すことができ、それは式Iaに適合し、ここでより詳細に表示しないラジカルは、式Iについて示した意味を有するが、ここで、

【0039】

Iaにおいて、Aは、1～6個のC原子を有する非分枝状または分枝状アルキルを示し、ここで1つのまたは隣接していない2つの CH_2 基は、O原子によって置き換えられていてもよく、ならびにここで1～7個のH原子は、Fおよび/またはOHによって置き換えられていてもよく；

【0040】

Ibにおいて、 R^1 、 R^2 は、各々、互いに独立してH、FまたはClを示し、

R^3 は、H、F、Cl、 CH_3 または OCH_3 を示し、

R^4 は、H、F、A、CN、OAまたはYを示し、

R^5 は、H、F、AまたはOAを示し、

Aは、1～6個のC原子を有する非分枝状または分枝状アルキルを示し、ここで1～3個のH原子は、Fおよび/またはOHによって置き換えられていてもよく；

【0041】

Yは、ピラゾリルを示し、それは、A、メトキシエチルまたは $(CH_2)_n$ Het¹によって置換されていてもよく、

Het¹ は、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニルまたはピペラジニルを示し、その各々は、Aによって置換されていてもよく、

Het² は、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、ピロリル、チアゾリル、フラニルまたはチエニルを示し、その各々は、Aによって置換されていてもよく、

nは、0、1、2、3または4であり；

【0042】

Icにおいて、 R^1 は、Hを示し、

R^2 は、HまたはFを示し、

R^3 は、H、 CH_3 またはFを示し、

R^4 は、H、CN、 OCH_3 、1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル、1-(2-メ

10

20

30

40

50

トキシ - エチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イルまたは 1 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イルを示し、

R⁵ は、H、C H₃、F または O C H₃ を示し、

【 0 0 4 3 】

H e t² は、ピラゾリルまたはイミダゾリルを示し、その各々は、A によって置換されていてもよく、

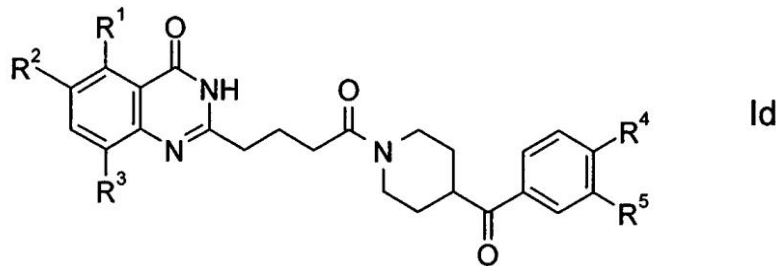
A は、1 ~ 6 個の C 原子を有する非分枝状または分枝状アルキルを示し、ここで 1 ~ 3 個の H 原子は、F および / または O H によって置き換えられていてもよい；

ならびにその薬学的に許容し得る塩、互変異性体および立体異性体であり、あらゆる比率でのそれらの混合物を含む。

【 0 0 4 4 】

好ましくは、本発明は、式 I d

【 化 9 】



式中、

R¹、R² は、各々、互いに独立して H、F または C l を示し、

R³ は、H、F、C l、C H₃ または O C H₃ を示し、

R⁴ は、H、F、A、O A または Y を示し、

R⁵ は、H、F、A または O A を示し、

A は、1 ~ 8 個の C 原子を有する非分枝状または分枝状アルキルを示し、ここで 1 つのまたは隣接していない 2 つの C H および / または C H₂ 基は、N または O 原子によって置き換えられていてもよく、かつここで 1 ~ 7 個の H 原子は、F または C l によって置き換えられていてもよく、

【 0 0 4 5 】

Y は、ピラゾリルを示し、それは、A または (C H₂)_n H e t¹ によって置換されていてもよく、

H e t¹ は、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニルまたはピペラジニルを示し、その各々は、A によって置換されていてもよく、

n は、0、1、2、3 または 4 である、

で表される化合物、ならびにその薬学的に許容し得る塩、互変異性体および立体異性体、ならびにあらゆる比率でのそれらの混合物に関する。

【 0 0 4 6 】

したがって、本発明は、特に、式 I d で表され、式中前記ラジカル少なくとも 1 つが上に示した好ましい意味の 1 つを有する化合物に関する。化合物の数種の好ましい群は、以下の従属式 I d a ~ I d c によって表現され得、それは式 I d に適合し、かつここでより詳細に指定しないラジカルは、式 I d について示した意味を有するが、ここで、

【 0 0 4 7 】

I d a において、A は、1 ~ 6 個の C 原子を有する非分枝状または分枝状アルキルを示し、ここで 1 つまたは 2 つの隣接していない C H₂ 基は、O 原子によって置き換えられていてもよく、かつここで 1 ~ 7 個の H 原子は、F によって置き換えられていてもよく；

【 0 0 4 8 】

I d b において、R¹、R² は、各々、互いに独立して H、F または C l を示し、

R³ は、H、F、C l、C H₃ または O C H₃ を示し、

10

20

30

40

50

R^4 は、H、F、A、O AまたはYを示し、
 R^5 は、H、F、AまたはO Aを示し、
 Aは、1～6個のC原子を有する非分枝状または分枝状アルキルを示し、
 Yは、ピラゾリルを示し、それは、A、メトキシエチルまたは $(CH_2)_n Het^1$ によって置換されていてよく、
 Het^1 は、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニルまたはピペラジニルを示し、その各々は、Aによって置換されていてよく、
 nは、0、1、2、3または4であり；

【0049】

I dcにおいて、 R^1 は、Hを示し、
 R^2 は、HまたはFを示し、
 R^3 は、 CH_3 またはFを示し、
 R^4 は、H、 OCH_3 、1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル、1-(2-メトキシ-エチル)-1H-ピラゾール-4-イルまたは1-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-1H-ピラゾール-4-イルを示し、
 R^5 は、H、 CH_3 、Fまたは OCH_3 を示す；
 ならびにその薬学的に許容し得る塩、互変異性体および立体異性体であり、あらゆる比率でのそれらの混合物を含む。

【0050】

式Iで表される化合物およびまたこれらの製造のための出発物質は、加えて、文献（例えばHouben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgartなどの標準学術書）に記載されているような、それ自体公知の方法により、正確には公知でありおよび前述の反応に適する周知の反応条件下で、製造される。また、ここで、本明細書では詳細には述べない、それ自体公知の変法を使用することができる。

【0051】

式IIおよびIIIで表される出発化合物は、一般的に知られている。しかしながら、それらが新規である場合には、それらを、それ自体公知の方法によって製造することができる。

【0052】

式Iで表される化合物を、好ましくは、式IIで表される化合物を式IIIで表される化合物と反応させることにより得ることができる。

式IIIで表される化合物において、Lは、好ましくはCl、Br、Iまたは遊離の、もしくは反応的に修飾されたOH基、例えば1～6個のC原子を有する活性化されたエステル、イミダゾリドまたはアルキルスルホニルオキシ（好ましくはメチルスルホニルオキシもしくはトリフルオロメチルスルホニルオキシ）あるいは6～10個のC原子を有するアリールスルホニルオキシ（好ましくはフェニルまたはp-トリルスルホニルオキシ）を示す。

【0053】

当該反応を、一般に酸結合剤、好ましくは有機塩基、例えばDIPEA、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ピリジンまたはキノリンの存在下で行う。

アルカリもしくはアルカリ土類金属水酸化物、炭酸塩もしくは重炭酸塩またはアルカリもしくはアルカリ土類金属の、好ましくはカリウム、ナトリウム、カルシウムもしくはセシウムの弱酸の別の塩の添加もまた、好ましい場合がある。

使用する条件に依存して、反応時間は数分～14日間であり、反応温度は約-30°～140°、通常-10°～90°特に約0°～約70°である。

【0054】

好適な不活性溶媒の例は、炭化水素、例えばヘキサン、石油エーテル、ベンゼン、トルエンもしくはキシレン；塩素化炭化水素、例えばトリクロロエチレン、1,2-ジクロロエタン、四塩化炭素、クロロホルムもしくはジクロロメタン；アルコール、例えばメタノ

10

20

30

40

50

ール、エタノール、イソプロパノール、*n*-プロパノール、*n*-ブタノールもしくは *tert*-ブタノール；エーテル、例えばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）もしくはジオキサン；グリコールエーテル、例えばエチレングリコールモノメチルもしくはモノエチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル（ジグリム）；ケトン、例えばアセトンもしくはブタノン；アミド、例えばアセトアミド、ジメチルアセトアミドもしくはジメチルホルムアミド（DMF）；ニトリル、例えばアセトニトリル；スルホキシド、例えばジメチルスルホキシド（DMSO）；二硫化炭素；カルボン酸、例えばギ酸もしくは酢酸；ニトロ化合物、例えばニトロメタンもしくはニトロベンゼン；エステル、例えば酢酸エチル、または前記溶媒の混合物である。

特に好ましいのは、アセトニトリル、1, 2-ジクロロエタン、ジクロロメタンおよび/またはDMFである。

【0055】

薬学的塩および他の形態

本発明の前述の化合物を、それらの最終的な非塩形態で用いることができる。一方、本発明はまた、これらの化合物を、当該分野で公知の手順によって、種々の有機および無機酸類および塩基類から誘導し得るそれらの薬学的に許容し得る塩の形態で用いることを包含する。式Iで表される化合物の薬学的に許容し得る塩の形態は、大部分、慣用的な方法によって製造される。式Iで表される化合物がカルボキシル基を含む場合は、この好適な塩の1種を、当該化合物を好適な塩基と反応させて対応する塩基付加塩を得ることによって生成することができる。かかる塩基は、例えば、水酸化カリウム、水酸化ナトリウムおよび水酸化リチウムを含むアルカリ金属水酸化物；アルカリ土類金属水酸化物、例えば水酸化バリウムおよび水酸化カルシウム；アルカリ金属アルコキシド類、例えばカリウムエトキシドおよびナトリウムプロポキシド；ならびに種々の有機塩基、例えばピペリジン、ジエタノールアミンおよび*N*-メチルグルタミンである。

【0056】

式Iで表される化合物のアルミニウム塩が、同様に包含される。式Iで表される数種の化合物の場合、これらの化合物を、薬学的に許容し得る有機および無機酸類、例えばハロゲン化水素、例えば塩化水素、臭化水素またはヨウ化水素、他の鉱酸およびそれらの対応する塩、例えば硫酸塩、硝酸塩またはリン酸塩など、ならびにアルキルおよびモノアールスルホン酸塩類、例えばエタンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩およびベンゼンスルホン酸塩、ならびに他の有機酸およびそれらの対応する塩、例えば酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩、アスコルビン酸塩などで処置することによって、酸付加塩を生成することができる。

【0057】

したがって、式Iで表される化合物の薬学的に許容し得る酸付加塩は、以下のものを含む：酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アルギニン酸塩(arginate)、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩（ベシル酸塩）、重硫酸塩、重亜硫酸塩、臭化物、酪酸塩、樟脳酸塩、樟脳スルホン酸塩、カプリル酸塩、塩化物、クロロ安息香酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、リン酸二水素塩、ジニトロ安息香酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、ギ酸塩、ガラクトール酸塩（ムチン酸から）、ガラクトツロン酸塩、グルコヘプタン酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミコハク酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、馬尿酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ヨウ化物、イセチオン酸塩、イソ酪酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、メタリン酸塩、メタンスルホン酸塩、メチル安息香酸塩、リン酸一水素塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、オレイン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、フェニル酢酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ホスホン酸塩、フタル酸塩、しかしこれは、限定を表すものではない。

【0058】

さらに、本発明の化合物の塩基性塩は、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅、鉄(III)、鉄(II)、リチウム、マグネシウム、マンガン(III)、マンガン(II)、カリウム、ナトリウムおよび亜鉛塩を含むが、これは、限定を表すことを意図しない。前述の塩の中で、好ましいのは、アンモニウム；アルカリ金属塩、ナトリウムおよびカリウム、ならびにアルカリ土類金属塩、カルシウムおよびマグネシウムである。

【0059】

薬学的に許容し得る有機無毒性塩基から誘導される式Iで表される化合物の塩は、第一、第二および第三アミン類、また天然に存在する置換アミン類を含む置換アミン類、環状アミン類、ならびに塩基性イオン交換樹脂、例えばアルギニン、ベタイン、カフェイン、クロロプロカイン、コリン、N, N' - ジベンジルエチレンジアミン(ベンザチン)、ジシクロヘキシルアミン、ジエタノールアミン、ジエチルアミン、2 - ジエチルアミノエタノール、2 - ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N - エチルモルホリン、N - エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン(hydrabamine)、イソプロピルアミン、リドカイン、リシン、メグルミン、N - メチル - D - グルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン類、テオプロミン、トリエタノールアミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミンおよびトリス(ヒドロキシメチル)メチルアミン(トロメタミン)の塩を含むが、これは、制限を表すことを意図しない。

【0060】

塩基性窒素含有基を含む本発明の化合物を、剤、例えば(C₁ ~ C₄)アルキルハロゲン化物、例えば塩化、臭化およびヨウ化メチル、エチル、イソプロピルおよびtert - ブチル；ジ(C₁ ~ C₄)アルキル硫酸塩、例えば硫酸ジメチル、ジエチルおよびジアミル；(C₁₀ ~ C₁₈)アルキルハロゲン化物、例えば塩化、臭化およびヨウ化デシル、ドデシル、ラウリル、ミリスチルおよびステアリル；ならびにアリール(C₁ ~ C₄)アルキルハロゲン化物、例えば塩化ベンジルおよび臭化フェネチルを用いて四級化することができる。本発明の水溶性および油溶性の化合物を共に、かかる塩を用いて製造することができる。

【0061】

好ましい前述の薬学的塩は、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、ベシル酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、ヘミコハク酸塩、馬尿酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、イセチオン酸塩、マンデル酸塩、メグルミン、硝酸塩、オレイン酸塩、ホスホン酸塩、ピバリン酸塩、リン酸ナトリウム、ステアリン酸塩、硫酸塩、スルホサリチル酸塩、酒石酸塩、チオリンゴ酸塩、トシル酸塩およびトロメタミンを含むが、これは、制限を表すことを意図しない。

【0062】

特に好ましいのは、塩酸塩、二塩酸塩、臭化水素酸塩、マレイン酸塩、メシラート、リン酸塩、硫酸塩およびコハク酸塩である。

【0063】

式Iで表される塩基性化合物の酸付加塩を、遊離塩基形態を十分な量の所望の酸と接触させ、慣用的な方法で塩の生成を引き起こさせることによって製造する。塩形態を塩基と接触させ、慣用的な方法で遊離塩基を単離することによって、遊離塩基を再生することができる。遊離塩基形態は、ある観点において、いくつかの物性、例えば極性溶媒への溶解性の点で、対応する塩形態と異なる；しかし、本発明の目的のためには、塩は、他の点ではそれぞれの遊離塩基形態に相当する。

【0064】

述べたとおり、式Iで表される化合物の薬学的に許容し得る塩基付加塩は、金属またはアミン類、例えばアルカリ金属およびアルカリ土類金属または有機アミン類を用いて生成する。好ましい金属は、ナトリウム、カリウム、マグネシウムおよびカルシウムである。好ましい有機アミン類は、N, N' - ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、N - メチル - D - グルカミンおよびブ

10

20

30

40

50

ロカインである。

【0065】

本発明の酸性化合物の塩基付加塩を、遊離酸形態を十分な量の所望の塩基と接触させ、慣用的な方法で塩の生成を引き起こさせることによって製造する。塩形態を酸と接触させ、慣用的な方法で遊離酸を単離することによって、遊離酸を再生することができる。遊離酸形態は、ある観点において、いくつかの物性、例えば極性溶媒への溶解性の点で、対応する塩形態と異なる；しかし、本発明の目的のためには、塩は、他の点ではそれぞれの遊離酸形態に相当する。

【0066】

本発明の化合物が、このタイプの薬学的に許容し得る塩を生成することができる1つよりも多い基を含む場合には、本発明はまた、多重塩を包含する。典型的な多重塩形態には、例えば、重酒石酸塩、二酢酸塩、二フマル酸塩、ジメグルミン、二リン酸塩、二ナトリウムおよび三塩酸塩が含まれるが、これは、制限を表すことを意図しない。

【0067】

前述に関し、本文脈における表現「薬学的に許容し得る塩」は、式Iで表される化合物をその塩の1種の形態で含む活性成分を意味するものと解釈されることが明らかであり、特に、この塩形態が、活性成分に対して、前に用いられていた活性成分の遊離形態または活性成分のすべての他の塩形態と比較して改善された薬物動態学的特性を付与する場合は、このように解釈されることが明らかである。活性成分の薬学的に許容し得る塩形態はまた、活性成分に前には有していなかった所望の薬物動態学的特性を初めて付与することができ、さらに、この活性成分の薬力学に対して身体における治療的有効性に関する正の影響を有することができる。

【0068】

同位体

さらに、式Iで表される化合物が同位体で標識されたその形態を含むことを、意図する。式Iで表される化合物の同位体で標識された形態は、化合物の1個または2個以上の原子が通常天然に存在する原子の原子質量または質量数と異なる原子質量または質量数を有する原子（単数）または原子（複数）によって置き換えられているという事実とは別に、この化合物と同一である。

【0069】

容易に商業的に入手でき、周知の方法によって式Iで表される化合物に包含させることができる同位体の例は、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素および塩素の同位体、例えば、それぞれ ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F および ^{36}Cl を含む。前述の同位体および/または他の原子の他の同位体の1種または2種以上を含む式Iで表される化合物、そのプロドラッグまたは薬学的に許容し得る塩は、本発明の一部であることを意図する。式Iで表される同位体で標識した化合物を、多数の有益な方法において使用することができる。

【0070】

例えば、例えば ^3H または ^{14}C などの放射性同位体が包含された式Iで表される同位体で標識した化合物は、医薬および/または基質の組織分布アッセイに適している。これらの放射性同位体、つまりトリチウム（ ^3H ）および炭素14（ ^{14}C ）は、単純な製造および優れた検出可能性のために特に好ましい。より重い同位体、例えば重水素（ ^2H ）の式Iで表される化合物中への包含は、この同位体で標識した化合物のより高い代謝安定性のために治療的利点を有する。

【0071】

より高い代謝安定性は、増加したin vivoでの半減期またはより低い投与量に直接変換可能であり、それは、ほとんどの状況の下で本発明の好ましい態様を表す。式Iで表される同位体で標識した化合物を、通常、本テキスト中の合成スキームおよび関連する記載に、例の部に、ならびに製造の部に開示した手順を行うことによって製造することができ、同位体で標識していない反応体を容易に入手できる同位体で標識した反応体によって交換

する。

【0072】

重水素 (^2H) をまた、化合物の酸化的代謝を一次反応速度の同位体効果(primary kinetic isotope effect)によって操作するための目的で、式 I で表される化合物に包含させることもできる。一次反応速度の同位体効果は、同位体核の交換に起因する化学反応の速度の変化であり、それは、この同位体交換の後に共有結合形成に必要な基底状態エネルギーの変化によって順に引き起こされる。より重い同位体の交換の結果、通常、化学結合のための基底状態エネルギーの低下がもたらされ、したがって律速的な結合破壊において速度の低下が生じる。

【0073】

結合破壊が、多生成物反応の座標に沿った鞍点領域において、またはその近辺で生じる場合には、生成物分布比を、実質的に変化させることができる。説明のために：重水素が炭素原子に交換可能でない位置において結合する場合には、 $k_M / k_D = 2 \sim 7$ の速度差が、典型的である。この速度差を、酸化を受けやすい式 I で表される化合物に首尾よく適用する場合には、in vivoでのこの化合物のプロフィールを大幅に修正し、改善された薬物動態学的特性をもたらすことができる。

【0074】

治療薬を発見し、進展させる場合には、当業者は、薬物動態学的パラメーターを最適化し、同時に所望の in vitro 特性を保持することを試みる。薬物動態学的プロフィールの乏しい多くの化合物が酸化的代謝を受けやすいものと推測することは、合理的である。

【0075】

現在利用可能な in vitro での肝臓ミクロソームアッセイは、このタイプの酸化的代謝の経過についての有用な情報を提供し、それによって次に、かかる酸化的代謝に対する耐性によって改善された安定性を有する式 I で表される重水素化された化合物の合理的な設計が可能になる。

【0076】

式 I で表される化合物の薬物動態学的プロフィールにおける著しい改良が、それによって得られ、in vivo 半減期 ($t/2$)、最大の治療効果における濃度 (C_{max})、用量反応曲線下面積 (AUC) および F の増加の点において；ならびに低下したクリアランス、用量および物質コストの点において定量的に表すことができる。

【0077】

以下は、上記のものを例示することを意図する：酸化的代謝のための攻撃の複数の潜在的な部位、例えばベンジル水素原子および窒素原子に結合した水素原子を有する式 I で表される化合物を、水素原子の様々な組み合わせが重水素原子によって置き換えられ、したがってこれらの水素原子のいくつか、ほとんどまたはすべてが重水素原子によって置き換えられている一連の類似体として製造する。半減期決定によって、酸化的代謝に対する耐性の改善が改善される程度の好ましく、かつ正確な決定が可能になる。このようにして、基本化合物の半減期を、このタイプの重水素 - 水素交換の結果、最高 100% まで延長することができることが決定される。

【0078】

式 I で表される化合物における重水素 - 水素交換をまた、望ましくない有毒な代謝産物を減少させるか、または消失させるための出発化合物の代謝産物範囲の好ましい修正を達成するために使用することもできる。例えば、有毒な代謝産物が酸化的炭素 - 水素 (C-H) 結合切断によって生じる場合には、重水素化された類似体が、特定の酸化が律速ステップでない場合であっても不要な代謝産物の産生を大幅に減少させるか、または消失させるであろうことを合理的に推測することができる。重水素 - 水素交換に関しての先端技術に関するさらなる情報は、例えば Hanzlik et al., J. Org. Chem. 55, 3992-3997, 1990、Reider et al., J. Org. Chem. 52, 3326-3334, 1987、Foster, Adv. Drug Res. 14, 1-40, 1985、Gillette et al., Biochemistry 33(10) 2927-2937, 1994 および Jarman et al., Carcinogenesis 16(4), 683-688, 1993 に見出され得る。

【 0 0 7 9 】

本発明はさらに、式 I で表される少なくとも 1 つの化合物、および / または、その薬学的に許容し得る誘導体、溶媒和物および立体異性体、ならびに、あらゆる比率でのそれらの混合物、および任意に、賦形剤および / または補助剤を含む医薬に関する。

【 0 0 8 0 】

医薬製剤を、投薬単位あたり所定量の活性成分を含む投薬単位の形態で、投与することができる。かかる単位は、処置される状態、投与の方法、ならびに患者の年齢、体重および状態に依存して、例えば 0 . 5 m g ~ 1 g、好ましくは 1 m g ~ 7 0 0 m g、特に好ましくは 5 m g ~ 1 0 0 m g の本発明の化合物を含んでもよく、または医薬製剤を、投薬単位あたり所定量の活性成分を含む投薬単位の形態で投与してもよい。好ましい投薬単位製剤は、前に示されるように、毎日の用量もしくは部分的用量を含むもの、または活性成分のこの対応する部分である。さらに、このタイプの医薬製剤を、薬学分野で周知の方法を用いて製造することができる。

10

【 0 0 8 1 】

医薬製剤を、すべての所望の好適な方法による、例えば経口（口腔内もしくは舌下を含む）、直腸内、鼻腔内、局所的（口腔内、舌下もしくは経皮的を含む）、膈内または非経口（皮下、筋肉内、静脈内もしくは皮内を含む）方法による投与に適合させることができる。かかる製剤を、薬学分野で公知のすべての方法を用いて、例えば活性成分を賦形剤（単数もしくは複数）または補助剤（単数もしくは複数）と合わせることによって製造することができる。

20

【 0 0 8 2 】

経口投与に適合した医薬製剤を、別個の単位、例えばカプセルもしくは錠剤；散剤もしくは顆粒；水性もしくは非水性液体中の溶液もしくは懸濁液；食用発泡体もしくは発泡体食品；または水中油型液体エマルジョンもしくは油中水型液体エマルジョンとして投与することができる。

【 0 0 8 3 】

したがって、例えば、錠剤またはカプセルの形態での経口投与の場合、活性成分要素を、経口的な、無毒性の、かつ薬学的に許容し得る不活性賦形剤、例えばエタノール、グリセロール、水などと組み合わせることができる。散剤を、化合物を好適な微細な大きさに粉砕し、これを同様に粉砕した薬学的賦形剤、例えば食用炭水和物、例えばデンプンまたはマンニトールと混合することによって製造する。風味剤、保存剤、分散剤および色素が、同時に存在してもよい。

30

【 0 0 8 4 】

カプセルを、上記のように散剤混合物を製造し、成形したゼラチン殻をそれで充填することによって製造する。流動促進剤および潤滑剤、例えば固体形態での高度に分散性のケイ酸、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウムまたはポリエチレングリコールを、充填操作の前に散剤混合物に添加することができる。崩壊剤または可溶化剤、例えば寒天、炭酸カルシウムまたは炭酸ナトリウムを、同様に加えて、カプセルを服用した後の医薬の有効性を改善してもよい。

【 0 0 8 5 】

加えて、所望により、または所要に応じて、好適な結合剤、潤滑剤および崩壊剤ならびに染料を、同様に混合物中に包含させることができる。好適な結合剤は、デンプン、ゼラチン、天然糖類、例えばグルコースまたはベータ - ラクトース、トウモロコシから製造された甘味剤、天然および合成ゴム、例えばアカシア、トラガカントまたはアルギン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール、ろうなどを含む。これらの投薬形態で用いられる潤滑剤は、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウムなどを含む。崩壊剤は、限定されずに、デンプン、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、キサンタンゴムなどを含む。錠剤を、例えば散剤混合物を製造し、混合物を顆粒化または乾燥圧縮し、潤滑剤および崩壊剤を添加し、混合物全体を圧縮して錠剤を得ることによ

40

50

て処方する。

【0086】

散剤混合物を、好適な方法で粉碎した化合物を上記のように希釈剤または塩基と、および任意に結合剤、例えばカルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチンまたはポリビニルピロリドン、溶解遅延剤、例えばパラフィン、吸収促進剤、例えば第四級塩および/または吸収剤、例えばベントナイト、カオリンまたはリン酸二カルシウムと混合することによって製造する。散剤混合物を、それを結合剤、例えばシロップ、デンプンペースト、アラビアゴム粘液またはセルロースの溶液またはポリマー材料で湿潤させ、それをふるいに通過させて押圧することによって顆粒化することができる。顆粒化の代替として、散剤混合物を、打錠機に通し、不均一な形状の塊を得、それを崩壊させて、顆粒を形成することができる。

10

【0087】

顆粒を、ステアリン酸、ステアリン酸塩、タルクまたは鉱油を添加することによって潤滑化して、錠剤流延型への粘着を防止することができる。次に、潤滑化した混合物を圧縮して、錠剤を得る。本発明の化合物をまた、自由流動の不活性賦形剤と組み合わせ、次に直接圧縮して、顆粒化または乾燥圧縮工程を行わずに錠剤を得ることもできる。セラック密封層、糖またはポリマー材料の層および/または光沢層からなる透明な、または不透明な保護層が、存在してもよい。色素を、これらのコーティングに加えて、異なる投薬単位間を区別することができるようにすることができる。

【0088】

20

経口液体、例えば溶液、シロップおよびエリキシル剤を、投薬単位の形態で製造し、そのようにして所定量が予め特定された量の化合物を含むようにすることができる。シロップを、化合物を水性溶液に好適な風味剤と共に溶解することによって製造することができる。一方エリキシル剤を、無毒性アルコール性ビヒクルを用いて製造する。懸濁液を、化合物を無毒性ビヒクル中に分散させることによって処方することができる。可溶化剤および乳化剤、例えばエトキシ化イソステアリルアルコール類およびポリオキシエチレンソルビトールエーテル類、保存剤、風味添加剤、例えばペパーミント油もしくは天然甘味剤もしくはサッカリン、または他の人工甘味料などを、同様に添加することができる。

【0089】

経口投与用の投薬単位製剤を、所望により、マイクロカプセル中にカプセル封入することができる。製剤をまた、放出が延長されるかまたは遅延されるように、例えば粒子状材料をポリマー、ろうなどの中にコーティングするか、または包埋することによって製造することができる。

30

【0090】

式Iで表される化合物ならびにそれらの薬学的塩、互変異性体および立体異性体をまた、リポソーム送達系、例えば小さな単層小胞(small unilamellar vesicles)、大きな単層小胞(large unilamellar vesicles)、および多層小胞(multilamellar vesicles)の形態で投与することができる。リポソームを、種々のリン脂質、例えばコレステロール、ステアリルアミンまたはホスファチジルコリン類から生成することができる。

【0091】

40

式Iで表される化合物ならびにそれらの塩、互変異性体および立体異性体をまた、化合物分子が結合した個別の担体としてモノクローナル抗体を用いて送達することができる。当該化合物をまた、標的化された医薬担体としての可溶性ポリマーに結合させることができる。かかるポリマーは、パルミトイルラジカルにより置換されたポリビニルピロリドン、ピランコポリマー、ポリヒドロキシプロピルメタクリルアミドフェノール、ポリヒドロキシエチルアスパラタミドフェノール(polyhydroxyethylaspartamidophenol)またはポリエチレンオキシドポリリジンを包含することができる。当該化合物をさらに、医薬の制御された放出を達成するのに適する生分解性ポリマーの群、例えばポリ乳酸、ポリ-ε-ブチロラクトン、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオルトエステル類、ポリアセタール類、ポリジヒドロキシピラン類、ポリシアノアクリレート類、およびヒドロゲルの架橋プロ

50

ックコポリマーまたは両親媒性のブロックコポリマーに結合することができる。

【 0 0 9 2 】

経皮的投与に適合した医薬製剤を、レシピエントの表皮との長期間の、密接な接触のための独立した硬膏剤として投与することができる。したがって、例えば、活性成分を、Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986)に一般的に記載されているように、イオン泳動により硬膏剤から送達することができる。

局所投与に適合した医薬化合物を、軟膏、クリーム、懸濁液、ローション、散剤、溶液、ペースト、ゲル、スプレー、エアゾールまたは油として処方することができる。

【 0 0 9 3 】

目または他の外部組織、例えば口および皮膚の処置のために、製剤を、好ましくは、局所用軟膏またはクリームとして適用する。軟膏を施与するための製剤の場合、活性成分を、パラフィン系または水混和性クリームベースのいずれかと共に用いることができる。あるいはまた、活性成分を処方して、水中油型クリームベースまたは油中水型ベースのクリームを得ることができる。

【 0 0 9 4 】

目への局所的適用に適合した医薬製剤には、点眼剤が含まれ、ここで活性成分を、好適な担体、特に水性溶媒中に溶解させるか、または懸濁させる。

口における局所的適用に適合した医薬製剤は、薬用キャンディー、トローチおよび洗口剤を包含する。

直腸内投与に適合した医薬製剤を、坐剤または浣腸剤の形態で投与することができる。

【 0 0 9 5 】

担体物質が固体であって鼻腔内投与に適合した医薬製剤は、例えば20～500ミクロンの範囲内の粒子の大きさを有する粗い粉末を含み、これを、嗅ぎタバコを服用する方法で、すなわち鼻に近接して保持した散剤を含む容器からの鼻道を介する迅速な吸入によって投与する。担体物質としての液体とともに鼻腔内スプレーまたは点鼻剤で投与するのに好適な製剤は、水または油に溶解した活性成分溶液を包含する。

【 0 0 9 6 】

吸入による投与に適合した医薬製剤は、微細粒子状細粉またはミストを含み、これは、エアゾール、噴霧器または吸入器を有する種々のタイプの加圧ディスペンサーによって生じせしめ得る。

膣内投与に適合した医薬製剤を、膣坐薬、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、発泡体またはスプレー製剤として投与することができる。

【 0 0 9 7 】

非経口投与に適合した医薬製剤は、酸化防止剤、緩衝剤、静菌剤および溶質を含む水性および非水性の無菌注射溶液であって、それによって製剤が処置されるべきレシピエントの血液と等張になるもの；ならびに水性の、および非水性の無菌懸濁液であって、懸濁媒体および増粘剤を含むことができるもの、を含む。製剤を、単一用量または複数用量の容器、例えば密封したアンプルおよびバイアルで投与してもよく、使用の直前に無菌の担体液体、例えば注射用水を添加することのみを要するように、フリーズドライ(freeze-dried) (凍結乾燥(lyophilised)) 状態で貯蔵してもよい。レシピに従って製造される注射溶液および懸濁液は、無菌の散剤、顆粒および錠剤から製造することができる。

【 0 0 9 8 】

上記で特に述べた構成成分に加えて、製剤はまた、製剤の特定のタイプに関して当該分野において通常である他の剤をも含むことができることは、言うまでもない；したがって、例えば、経口投与に適する製剤は、風味剤を含んでいてもよい。

【 0 0 9 9 】

式Iで表される化合物の治療的有効量は、例えば、動物の年齢および体重、処置を必要とする正確な状態およびその重篤度、製剤の性質および投与の方法を含む多くの因子に依存し、最終的には、処置する医師または獣医師によって決定される。しかしながら、処置のための本発明の化合物の有効量は、一般的に、1日あたり0.1～100mg/レシピ

10

20

30

40

50

エント（哺乳動物）の体重 1 k g の範囲内および特に典型的には 1 日あたり 1 ~ 1 0 m g / 体重 1 k g の範囲内である。したがって、体重が 7 0 k g である成体の哺乳動物についての 1 日あたりの実際の量は、通常は 7 0 ~ 7 0 0 m g であり、ここで、この量を、1 日あたりの単一の用量として、または通常は 1 日あたり一連の部分用量（例えば 2 回分、3 回分、4 回分、5 回分もしくは 6 回分）で投与し、したがって合計の 1 日用量が同一であるようにすることができる。その塩もしくは溶媒和物の、または生理学的に官能性の誘導体の有効量を、本発明の化合物自体の有効量の比として決定することができる。同様の用量が、前述の他の状態の処置に適すると、推測することができる。

【 0 1 0 0 】

このタイプの併用処置を、処置の個々の構成成分の同時の、連続的な、または別個の施しを活用することによって達成することができる。このタイプの組み合わせ生成物は、本発明の化合物を使用する。

10

【 0 1 0 1 】

本発明はさらに、式 I で表される化合物の少なくとも 1 つならびに / またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体および立体異性体、ならびにあらゆる比率でのそれらの混合物と、少なくとも 1 つの他の医薬活性成分とを含む医薬に関する。

【 0 1 0 2 】

本発明はまた、

(a) 式 I で表される化合物ならびに / またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体および立体異性体、ならびにあらゆる比率でのそれらの混合物の有効量、

20

ならびに

(b) さらになる医薬活性成分の有効量

の別個のパックからなるセット（キット）にも関する。

【 0 1 0 3 】

セットは、好適な容器、例えば箱、個別のビン、袋またはアンプルを含む。セットは、例えば、各々が有効量の式 I で表される化合物ならびに / またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体および立体異性体、ならびにあらゆる比率でのそれらの混合物、ならびに、溶解した形態または凍結乾燥形態での有効量のさらになる医薬活性成分を含む個別のアンプルを含んでもよい。

【 0 1 0 4 】

30

本明細書中で使用する「処置」は、障害または疾患と関連する徴候の全体的な、もしくは部分的な軽減、または当該徴候のさらになる進行もしくは悪化の緩徐化、もしくは停止、または疾患もしくは障害を発症する危険にある対象における疾患もしくは障害の防止もしくは予防を意味する。

【 0 1 0 5 】

式 (I) で表される化合物に関連する用語「有効量」は、障害または疾患と関連する徴候を全体的に、もしくは部分的に軽減するか、または当該徴候のさらになる進行もしくは悪化を緩徐化、もしくは停止するか、または本明細書中に開示した疾患を有するかもしくは発症する危険にある対象における疾患もしくは障害、例えば炎症性状態、免疫学的状態、がんもしくは代謝的状态を防止するかもしくは予防を提供することができる量を意味する

40

【 0 1 0 6 】

一態様において、式 (I) で表される化合物の有効量は、細胞におけるタンキラーゼを例えば *in vitro* または *in vivo* で阻害する量である。いくつかの態様において、有効量の式 (I) で表される化合物は、細胞におけるタンキラーゼを、処理していない細胞のタンキラーゼの活性と比較して 1 0 %、2 0 %、3 0 %、4 0 %、5 0 %、6 0 %、7 0 %、8 0 %、9 0 % または 9 9 % まで阻害する。例えば医薬組成物中の有効量の式 (I) で表される化合物は、所望の効果を発揮するレベル；例えば経口投与および非経口的投与の両方のための単位投薬において対象の体重の約 0 . 0 0 5 m g / k g ~ 対象の体重の約 1 0 m g / k g にあり得る。

50

【 0 1 0 7 】

使用

本化合物は、がん、多発性硬化症、心血管疾患、中枢神経系損傷および種々の形態の炎症の処置における哺乳動物のための、特にヒトのための医薬活性成分として好適である。

【 0 1 0 8 】

本発明は、式 I で表される化合物ならびに / またはそれらの薬学的に許容し得る塩、互変異性体および立体異性体の、がん、多発性硬化症、心血管疾患、中枢神経系損傷および種々の形態の炎症の処置または予防のための医薬の製造のための使用を包含する。

【 0 1 0 9 】

炎症性疾患の例は、関節リウマチ、乾癬、接触性皮膚炎、遅延型過敏反応などを含む。

10

【 0 1 1 0 】

また包含されるのは、式 I で表される化合物ならびに / またはそれらの薬学的に許容し得る塩、互変異性体および立体異性体の、哺乳動物におけるタンキラーゼによって誘導される疾患またはタンキラーゼによって誘導される状態の処置または予防のための医薬の製造のための使用であり、ここでこの方法に対して、治療の有効量の本発明の化合物を、かかる処置を必要とする罹患した哺乳動物に投与する。治療量は特定の疾患に従って変化し、過度の努力を伴わずに当業者によって決定することができる。

【 0 1 1 1 】

表現「タンキラーゼに誘導される疾患または状態」は、1 種または 2 種以上のタンキラーゼの活性に依存する病理学的状態を指す。タンキラーゼ活性に関連した疾患は、がん、

20

【 0 1 1 2 】

本発明は、特に、タンキラーゼの阻害、調節および / または変調が役割を果たす疾患の処置のための使用のための、

式 I で表される化合物およびその薬学的に許容し得る塩、互変異性体および立体異性体、ならびにあらゆる比率でのそれらの混合物に関する。

【 0 1 1 3 】

本発明は、特にタンキラーゼの阻害のための使用のための、式 I で表される化合物ならびにその薬学的に許容し得る塩、互変異性体および立体異性体、ならびにあらゆる比率でのそれらの混合物に関する。

30

【 0 1 1 4 】

本発明は、特にがん、多発性硬化症、心血管疾患、中枢神経系損傷および種々の形態の炎症の処置のための使用のための、式 I で表される化合物ならびにその薬学的に許容し得る塩、互変異性体および立体異性体、ならびにあらゆる比率でのそれらの混合物に関する。

【 0 1 1 5 】

本発明は、特にがん、多発性硬化症、心血管疾患、中枢神経系損傷および種々の形態の炎症を処置または防止する方法であって、その必要のある対象に、有効量の式 I で表される化合物またはその薬学的に許容し得る塩、互変異性体、立体異性体もしくは溶媒和物を投与することを含む、前記方法に関する。

40

【 0 1 1 6 】

式 I で表される化合物が処置または防止するのに有用である代表的ながんは、頭部、頸部、目、口、喉、食道、気管支、喉頭、咽頭、胸部、骨、肺、結腸、直腸、胃、前立腺、膀胱、子宮、子宮頸部、乳房、卵巣、精巣または他の生殖器、皮膚、甲状腺、血液、リンパ節、腎臓、肝臓、脾臓、脳、中枢神経系のがん、固形腫瘍および血液由来の腫瘍を含むが、それらには限定されない。

【 0 1 1 7 】

式 I で表される化合物が処置または防止するのに有用である代表的な心血管疾患は、再狭窄、アテローム性動脈硬化症およびその結果、例えば脳卒中、心筋梗塞、心臓、肺、腸、腎臓、肝臓、脾臓、脾臓または脳に対する虚血性障害を含むが、それらには限定されな

50

い。

【0118】

本発明は、増殖性、自己免疫、抗炎症性または感染性疾患障害を処置する方法であって、その必要のある対象に、治療的に有効な量の式 I で表される化合物を投与することを含む、前記方法に関する。

【0119】

好ましくは、本発明は、疾患ががんである方法に関する。

特に好ましくは、本発明は、疾患ががんである方法に関し、投与が、同時、連続的または少なくとも 1 種の他の活性薬剤の投与との交互である。

【0120】

式 I で表される開示した化合物を、抗がん剤を含む他の既知の治療薬と組み合わせて投与することができる。本明細書中で使用する用語「抗がん剤」は、がんを処置する目的のためにがんを有する患者に投与されるあらゆる剤に関する。

【0121】

上に定義した抗がん処置を、単独療法として適用してもよいが、または式 I で表される本明細書中に開示した化合物に加えて、慣用の手術もしくは放射線療法もしくは医薬療法を含んでもよい。かかる医薬療法、例えば化学療法または標的療法は、以下の抗腫瘍剤の 1 種または 2 種以上、しかし好ましくは 1 種を含んでもよい：

【0122】

アルキル化剤

例えばアルトレタミン、ベンダムスチン、プスルファン、カルムスチン、クロラムブシル、クロルメチン、シクロホスファミド、ダカルバジン、イホスファミド、インプロスルファン、トシレート、ロムスチン、メルファラン、ミトブロニトール、ミトラクトール、ニムスチン、ラニムスチン、テモゾロミド、チオテパ、トレオスルファン、メクロレタミン、カルボコン；アパジコン、ホテムスチン、グルホスファミド(glufosfamide)、パリホスファミド(palifosfamide)、ビボプロマン、トロホスファミド、ウラムスチン(uramustine)、TH - 302⁴、VAL - 083⁴；

【0123】

白金化合物

例えばカルボプラチン、シスプラチン、エプタプラチン(eptaplatin)、ミリプラチン水和物、オキサリプラチン、ロバプラチン(lobaplatin)、ネダプラチン、ピコプラチン、サトラプラチン；ロバプラチン、ネダプラチン、ピコプラチン、サトラプラチン；

【0124】

DNA 変化剤

例えばアムルピシン、ピサントレン(bisantrene)、デシタピン、ミトキサントロン、プロカルバジン、トラベクテジン、クロファラビン；アムサクリン、ブロスタリシン(brostallicin)、ピクサントロン、ラロムスチン(laromustine)¹、³；

【0125】

トポイソメラーゼインヒビター

例えばエトボシド、イリノテカン、ラゾキサン、ソブゾキサン、テニボシド、トポテカン；アモナフィド(amonafide)、ベロテカン(belotecan)、エリプチニウムアセテート(elliptinium acetate)、ボレロキシン；

【0126】

微小管修正剤

例えばカバジタキセル、ドセタキセル、エリブリン、イクサベピロン、パクリタキセル、ビンブラスチン、ピンクリスチン、ビノレルビン、ビンデシン、ビンフルニン；フォスブレタプリン、テセタキセル(tesetaxel)；

【0127】

代謝拮抗薬

例えばアスパラギナーゼ³、アザシチジン、レボホリナートカルシウム、カペシタビン、

10

20

30

40

50

クラドリピン、シタラピン、エノシタピン、フロクスウリジン、フルダラピン、フルオロウラシル、ゲムシタピン、メルカプトプリン、メトトレキサート、ネララピン、ベメトレキセド、プララトレキサート、アザチオプリン、チオグアニン、カルモフル；ドキシフルリジン、エラシタラピン(elacytarabine)、ラルチトレキセド、サブラシタピン(sapacitabine)、テガフル²、³、トリメトレキサート；

【 0 1 2 8 】

抗がん抗生物質

例えばブレオマイシン、ダクチノマイシン、ドキシソルピシン、エピルピシン、イダルピシン、レバミソール、ミルテホシン、マイトマイシンC、ロミデプシン、ストレプトゾシン、バルルピシン、ジノスタチン、ゾルピシン、ダウノルピシン、プリカマイシン；アクラルピシン、ペプロマイシン、ピラルピシン；

10

【 0 1 2 9 】

ホルモン/アンタゴニスト

例えばアバレリックス、アピラテロン、ピカルタミド、ブセレリン、カルステロン、クロロトリアニセン、デガレリクス、デキサメタゾン、エストラジオール、フルオコルトロン、フルオキシメステロン、フルタミド、フルベストラント、ゴセレリン、ヒストレリン、リュープロレリン、メゲストロール、ミトタン、ナファレリン、ナンドロロン、ニルタミド、オクトレオチド、プレドニゾロン、ラロキシフェン、タモキシフェン、サイロトロピンアルファ、トレミフェン、トリロスタン、トリプトレリン、ジエチルスチルベストロール；アコルビフェン(acolbifene)、ダナゾール、デスロレリン(deslorelin)、エピチオスタノール、オルテロネル(orteronel)、エンザルタミド¹、³；

20

【 0 1 3 0 】

アロマターゼインヒビター

例えばアミノグルテチミド、アナストロゾール、エキセメスタン、ファドロゾール、レトロゾール、テストラクトン；ホルメスタン；

【 0 1 3 1 】

小分子キナーゼインヒビター

例えばクリゾチニブ、ダサチニブ、エルロチニブ、イマチニブ、ラパチニブ、ニロチニブ、パゾパニブ、レゴラフェニブ、ルキソリチニブ、ソラフェニブ、スニチニブ、バンデタニブ、ベムラフェニブ、ボスチニブ、ゲフィチニブ、アキシチニブ；アファチニブ、アリスーチニブ(alisertib)、ダブラフェニブ、ダコミチニブ(dacomitinib)、ジナシクリブ(dinaciclib)、ドビチニブ(dovitinib)、エンザスタウリン、ニンテダニブ、レンバチニブ、リニファニブ、リンシチニブ(linsitinib)、マシチニブ(masitinib)、ミドスタウリン(midostaurin)、モテサニブ、ネラチニブ、オランチニブ(orantinib)、ペリフォシン、ボナチニブ、ラドチニブ(radotinib)、リゴセルチニブ(rigosertib)、ティピファニブ、チパンチニブ、チボザニブ、トラメチニブ、ピマセルチニブ(pimasertib)、プリバニブアラニネート、セジラニブ、アパチニブ(apatinib)⁴、カボザンチニブS - マレート¹、³、イブルチニブ¹、³、イコチニブ(icotinib)⁴、ブパルリシブ(buparlisib)²、シパチニブ(cipatinib)⁴、コビメチニブ¹、³、イデラリシブ¹、³、フェドラチニブ(fedratinib)¹、XL - 647⁴；

30

40

【 0 1 3 2 】

光線感作物質

例えばメトキサレン³；ポルフィマーナトリウム、タラポルフィン、テモポルフィン；

【 0 1 3 3 】

抗体

例えばアレムツズマブ、ベシレソマブ、ブレンツキシマブベドチン、セツキシマブ、デノスマブ、イピリムマブ、オフアツムマブ、パニツムマブ、リツキシマブ、トシツモマブ、トラスツズマブ、ベバシズマブ、ペルツズマブ²、³；カツマキシマブ、エロツズマブ、エブラツズマブ、ファーレッツズマブ、モガムリズマブ、ネシツムマブ、ニモツズマブ(nimotuzumab)、オビヌツズマブ、オカラツズマブ(ocaratuzumab)、オレゴボマブ、ラムシル

50

マブ、リロツムマブ、シルツキシマブ、トシリズマブ、ザルツムマブ、ザノリムマブ、マツズマブ、ダロツズマブ(dalotuzumab)^{1, 2, 3}、オナルツズマブ(onartuzumab)^{1, 3}、ラコツモマブ(racotumomab)¹、タバルマブ(tabalumab)^{1, 3}、E M D - 5 2 5 7 9 7⁴、ニボルマブ^{1, 3}；

【 0 1 3 4 】

サイトカイン

例えばアルデスロイキン、インターフェロンアルファ²、インターフェロンアルファ 2 a³、インターフェロンアルファ 2 b^{2, 3}；セルモロイキン、タソネルミン、テセロイキン、オブレルベキン^{1, 3}、組換えインターフェロンベータ - 1 a⁴；

【 0 1 3 5 】

薬物複合体

例えばデニロイキンジフチトクス、イブリツモマブチウキセタン、イオベングアン(iobenguane) I 1 2 3、プレドニムスチン、トラスツズマブエムタンシン、エストラムスチン、ゲムツズマブ、オゾガマイシン、アフリベルセプト；シトレデキンベスドトックス(cintr edekin besudotox)、エドトレオチド(edotreotide)、イノツズマブオゾガマイシン、ナブツモマブ・エスタフェナトクス、オポルツズマブモナトックス(oportuzumab monatox)、テクネチウム (9 9 m T c) アルシツモマブ^{1, 3}、ピンタフォリド^{1, 3}；

【 0 1 3 6 】

ワクチン

例えばシプロイセル³；ピテスペン³、エメペピムト(emepepimut) - S³、oncoVAX⁴、リンドペピムト(rindopepimut)³、troVax⁴、M G N - 1 6 0 1⁴、M G N - 1 7 0 3⁴；

【 0 1 3 7 】

その他

アリトレチノイン、ベキサロテン、ボルテゾミブ、エベロリムス、イバンドロン酸、イミキモド、レナリドミド、レンチナン、メチロシン、ミファムルチド、パミドロロン酸、ペグアスパルガーゼ、ペントスタチン、シプロイセル³、シゾフィラン、タミバロテン、テムシロリムス、サリドマイド、トレチノイン、ビスモデギブ、ゾレドロロン酸、ポリノスタット；セレコキシブ、シレンジチド(cilengitide)、エンチノスタット(entinostat)、エタニダゾール、ガネテスピブ(ganetespib)、イドロノキシル(idronoxil)、イニパリブ(iniparib)、イキサゾミブ(ixazomib)、ロニダミン、ニモラゾール、パノビノスタット、ペレチノイン、プリチデプシン(plitidepsin)、ポマリドミド、プロコダゾール(procodazol)、リダフォロリムス、タスキニモド(tasquinimod)、テロトリストアット(telotristat)、チマルファシン(thymalfasin)、チラパザミン、トレドスタット(tosedostat)、トラベデルセン、ウベニメクス、パルスボダル(valspodar)、ゲンジシン(gendicine)⁴、ピシバニール⁴、レオリシン(reolysin)⁴、レタスピマイシン塩酸塩^{1, 3}、トレバナニブ(trebana nib)^{2, 3}、ビルリジン(virulizin)⁴、カーフィルゾミブ^{1, 3}、エンドスタチン⁴、イムコテル(immucothel)⁴、ベリノスタット(belinostat)³、M G N - 1 7 0 3⁴；

¹ Prop. INN (提唱された国際一般的名称 (Proposed International Nonproprietary Name))

² Rec. INN (推奨された国際一般的名称 (Recommended International Nonproprietary names))

³ USAN (米国一般名 (United States Adopted Name))

⁴ INNなし。

【 0 1 3 8 】

以下の略語は、それぞれ以下の定義を指す：

a q (水性)、h (時間)、g (グラム)、L (リットル)、m g (ミリグラム)、M H z (メガヘルツ)、m i n . (分)、m m (ミリメートル)、m m o l (ミリモル)、m M (ミリモル)、m . p . (融点)、e q (当量)、m L (ミリリットル)、L (マイクロリットル)、A C N (アセトニトリル)、A c O H (酢酸)、C D C l ₃ (重水素化

10

20

30

40

50

クロロホルム)、 CD_3OD (重水素化メタノール)、 CH_3CN (アセトニトリル)、 $c-hex$ (シクロヘキサン)、 DCC (ジシクロヘキシルカルボジイミド)、 DCM (ジクロロメタン)、 DIC (ジイソプロピルカルボジイミド)、 DEA (ジイソプロピルエチル - アミン)、 DMF (ジメチルホルムアミド)、 $DMSO$ (ジメチルスルホキシド)、 $DMSO-d_6$ (重水素化ジメチルスルホキシド)、 EDC (1 - (3 - ジメチル - アミノ - プロピル) - 3 - エチルカルボジイミド)、 $E SI$ (エレクトロスプレーイオン化)、 $EtOAc$ (酢酸エチル)、 Et_2O (ジエチルエーテル)、 $EtOH$ (エタノール)、 $HATU$ (ジメチルアミノ - ([1, 2, 3] トリアゾロ[4, 5 - b] ピリジン - 3 - イルオキシ) - メチレン] - ジメチル - アンモニウムヘキサフルオロホスフェート)、 $HPLC$ (高速液体クロマトグラフィー)、 $i-PrOH$ (2 - プロパノール)、 K_2CO_3 (炭酸カリウム)、 LC (液体クロマトグラフィー)、 $MeOH$ (メタノール)、 $MgSO_4$ (硫酸マグネシウム)、 MS (質量分析)、 $MTBE$ (メチル *tert* - ブチルエーテル)、 $NaHCO_3$ (重炭酸ナトリウム)、 $NaBH_4$ (水素化ホウ素ナトリウム)、 NMM (N - メチルモルホリン)、 NMR (核磁気共鳴)、 $PyBOP$ (ベンゾトリアゾール - 1 - イル - オキシ - トリス - ピロリジノ - ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート)、 RT (室温)、 Rt (保持時間)、 SPE (固相抽出)、 $TBTU$ (2 - (1 - H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート)、 TEA (トリエチルアミン)、 TFA (トリフルオロ酢酸)、 THF (テトラヒドロフラン)、 TLC (薄層クロマトグラフィー)、 UV (紫外線)。

【0139】

in vitroアッセイの説明

略語：

GST = グルタチオン - S - 転移酵素

$FRET$ = 蛍光共鳴エネルギー移動

$HTRF$ (登録商標) = (均質時間分解蛍光)

$HEPES$ = 4 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 - ピペラジンエタンスルホン酸緩衝液

DTT = ジチオトレイトール

BSA = ウシ血清アルブミン

$CHAPS$ = 洗剤；

$CHAPS$ = 3 - [(3 - クロルアミドプロピル) ジメチルアンモニオ] - 1 - プロパン
スルホナート

【0140】

$Streptavidin-XLent$ (登録商標) は、カップリング条件がいくつかのアッセイについて増強された性能を有する複合体、特に高い感受性を必要とするものを生成するように最適化されている、高い階級のストレプトアビジン - $XL665$ 複合体である。

【0141】

タンキラーゼの細胞障害の測定

タンキラーゼが $Axin2$ の細胞レベルを変調させると記載されている (Huang et al., 2009; Nature) ので、 $Axin2$ レベルの増加を、 $Luminex$ に基づくアッセイにおいてタンキラーゼの細胞障害の決定についての読み出しとして使用する。

【0142】

結腸癌細胞系 $DLD1$ の細胞を、ウェルあたり 1.5×10^4 個の細胞で 96 ウェルプレート中に播種する。翌日、細胞を、試験化合物の連続的希釈で 7 ステップにおいて 3 つ 1 組として 0.3 % の最終的 $DMSO$ 濃度で処理する。24 時間後、細胞を、溶解緩衝液 (20 mM のトリス / HCl 、 pH 8.0、150 mM の $NaCl$ 、1 % の $NP40$ 、10 % のグリセリン) に溶解し、溶解物を、96 ウェルフィルタープレート (0.65 μm) による遠心分離によって除去する。 $Axin2$ タンパク質を、細胞溶解物から、蛍光性カルボキシビーズ (carboxybeads) に結合したモノクローナル抗 $Axin2$ 抗体 (R&D Systems #MAB6078) とのインキュベーションによって単離する。次に、結合した $Axin2$ を、ポリクローナル抗 $Axin2$ 抗体 (Cell Signaling #2151) および適切な PE 蛍光性二

10

20

30

40

50

次抗体で特異的に検出する。

【0143】

単離したAxi n 2タンパク質の量を、Luminex²⁰⁰機械 (Luminex Corporation) において製造者の指示に従ってウェルあたり100の事象を計数することにより決定する。試験化合物によるタンキラーゼの阻害の結果、より高いレベルのAxi n 2がもたらされ、それは、検出可能な蛍光の増加と直接相関する。対照として、細胞を、溶媒のみで (中立の対照)、およびAxi n 2の最大の増加について対照として参照するタンキラーゼ基準インヒビターIWR-2 (3E-06 M) で処理する。分析のために、得られたデータを、未処理の溶媒対照に対して標準化し、Assay Explorer software (Acclrys) を使用してEC₅₀値の決定のために適合させる。

10

【0144】

PARP1アッセイの説明

PARP-1の生化学的活性試験：オートパラジレーションアッセイ

オートパラジレーションアッセイを、2ステップにおいて行う：Hisタグ付加Parp-1がビオチン化ADP-リボース/ADP-リボースをそれ自体に、補助基質としてのビオチン化NAD/NADから移行させた酵素反応ならびに酵素のHisタグに結合したクリプテート標識抗His抗体とビオチン-パラジレーション残基に結合したXlent (登録商標) 標識ストレプトアビジンとの間の時間分解FRITを分析する検出反応。オートパラジレーション活性は、HTRFシグナルの増加によって直接検出可能である。

【0145】

20

オートパラジレーションアッセイを、384ウェルHTRF (登録商標) (Cisbio, Codolet, フランス) アッセイ様式として、Greiner低容積nb384ウェルマイクロタイタープレート中で行う。35nMのHisタグ付加Parp-1 (ヒト、組換え、Enzo Life Sciences GmbH, Loerrach, ドイツ) および125nMのbio-NAD (Biolog, Life science Inst., Bremen, ドイツ) と補助基質としての800nMのNADとの混合物を、6μlの全容積 (100mMのトリス/HCl、4mMの塩化Mg、0.01%のIGEPAL (登録商標) CA630、1mMのDTT、0.5%のDMSO、pH8、13ng/μlの活性化DNA (BPS Bioscience, San Diego, US)) において、試験化合物 (10種の希釈濃度) の非存在下または存在下で、23で150minインキュベートする。

【0146】

30

反応を、4μlの停止/検出溶液 (70nMのSA-Xlent (登録商標) (Cisbio, Codolet, フランス)、50mMのHEPES中の2.5nMのAnti-His-K (登録商標) (Eu標識抗His, Cisbio, Codolet, フランス)、400mMのKF、0.1%のBSA、20mMのEDTA、pH7.0) の添加によって停止する。室温での1hのインキュベーションの後、HTRFを、Envisionマルチモード読取機 (Perkin Elmer LAS Germany GmbH) で、励起波長340nm (レーザーモード) ならびに発光波長615nmおよび665nmで測定する。発光シグナルの比を、決定する。使用した完全な値は、インヒビターなしの反応である。使用した薬理的ゼロ値は、1μMの最終濃度におけるOlaparib (LCIabs, Woburn, US) である。阻害値 (IC₅₀) を、GeneDataからのプログラムSymyx Assay Explorer (登録商標) またはCondosseo (登録商標) のいずれかを使用して決定する。

40

【0147】

TNK S1およびTNK S2 ELISAアッセイの説明

TNK S1および2の生化学的活性試験：活性ELISA (オートパラジレーションアッセイ)

TNK S1および2のオートパラジレーション活性の分析のために、活性ELISAを行う：最初のステップにおいて、GSTタグ付加TNK Sを、グルタチオンでコーティングしたプレート上で捕獲する。次に、ビオチン化NADでの活性アッセイを、化合物の非存在/存在下で行う。酵素反応の間に、GSTタグ付加TNK Sは、ビオチン化ADPリボースをそれ自体に、補助基質としてのビオチン化NADから移行させた。検出のために

50

、ストレプトアビジン - HRP 複合体を加え、それはビオチン化 T N K S に結合し、それによってプレートに捕獲される。それぞれビオチン化された、およびオートパラジレートされた T N K S の量を、HRP についてのルミネセンス基質で検出する。ルミネセンスシグナルのレベルは、オートパラジレートされた T N K S の量と、およびしたがって T N K S の活性と直接関連している。

【 0 1 4 8 】

活性 E L I S A を、3 8 4 ウェルグルタチオン被覆マイクロタイタープレート (Express capture Glutathione 被覆プレート、Biocat, Heidelberg、ドイツ) において行う。プレートを、P B S で予め平衡化する。次に、プレートを、それぞれ 5 0 μ l の 2 0 n g / ウェルの G S T タグ付加 T n k s - 1 (1 0 2 3 ~ 1 3 2 7 a a、社内で製造した) および G S T タグ付加 T n k s - 2 (8 7 3 ~ 1 1 6 6 a a、社内で製造した) と共に、アッセイ緩衝液 (5 0 m M の H E P E S、4 m M の塩化 M g、0 . 0 5 % の Pluronic F-68、2 m M の D T T、p H 7 . 7) 中で、4 で一晩インキュベートする。プレートを、P B S - Tween-20 で 3 回洗浄する。ウェルを、5 0 μ l の遮断緩衝液 (P B S、0 . 0 5 % の Tween-20、0 . 5 % の B S A) との 2 0 分間室温でのインキュベーションによって遮断する。

10

【 0 1 4 9 】

後に、プレートを、P B S - Tween-20 で 3 回洗浄する。酵素反応を、5 0 μ l の反応溶液 (5 0 m M の H E P E S、4 m M の塩化 M g、0 . 0 5 % の Pluronic F-68、1 . 4 m M の D T T、0 . 5 % の D M S O、p H 7 . 7) 中で、補助基質としての 1 0 μ M の bio-NAD (Biolog, Life science Inst., Bremen, ドイツ) と共に、試験化合物 (1 0 種の希釈濃度) の非存在下または存在下で、3 0 で 1 時間行う。反応を、P B S - Tween-20 で 3 回洗浄することによって停止する。5 0 μ l の 2 0 n g / μ l ストレプトアビジンの検出のために、P B S / 0 . 0 5 % Tween-20 / 0 . 0 1 % B S A 中の H R P 複合体 (MoBiTec, Goettingen、ドイツ) を加え、プレートを室温で 3 0 分間インキュベートする。

20

【 0 1 5 0 】

P B S - Tween-20 での 3 回の洗浄の後、5 0 μ l の SuperSignal ELISA Femto Maximum 感受性基質溶液 (ThermoFisherScientific (Pierce), Bonn, ドイツ) を、加える。室温での 1 分間のインキュベーションに続いて、ルミネセンスシグナルを、Envision マルチモード読取機 (Perkin Elmer LAS Germany GmbH) で、7 0 0 n m で測定する。使用した完全な値は、インヒビターなしの反応である。使用した薬理学的ゼロ値は、5 μ M の最終濃度における XAV-939 (Tocris) である。阻害値 (I C ₅₀) を、GeneData からのプログラム Symyx Assay Explorer (登録商標) または Condosseo (登録商標) のいずれかを使用して決定する。

30

【 0 1 5 1 】

本明細書中で、すべての温度を、において示す。以下の例において、「慣用のワークアップ (work-up)」は、以下のことを意味する：必要に応じて水を加え、p H を、必要に応じて、最終生成物の構成に依存して 2 ~ 1 0 の値に調整し、混合物を酢酸エチルまたはジクロロメタンで抽出し、相を分離し、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させ、残留物を、シリカゲル上のクロマトグラフィーおよび / または結晶化によって精製する。シリカゲル上の R f 値；溶離剤：酢酸エチル / メタノール 9 : 1。

40

【 0 1 5 2 】

¹ H N M R を、内部基準として重水素化溶媒の残留信号を使用して、Bruker DPX-300、DRX-400 または AVII-400 分光計に記録した。化学シフト (δ) を、p p m において、残留溶媒信号 (D M S O - d₆ 中の ¹ H N M R について δ = 2 . 4 9 p p m) に相対して報告する。¹ H N M R データを、以下のように報告する：化学シフト (多重度、結合定数および水素の数)。多重度を、以下のように略す：s (一重項)、d (二重項)、t (三重項)、q (四重項)、m (多重項)、b r (広い)。

【 0 1 5 3 】

マイクロ波化学を、CEM マイクロ波反応器上で行う。

50

H P L C / M S 条件 A

カラム：Chromolith PerformanceROD RP-18e、 $100 \times 3 \text{ mm}^2$

勾配：A : B = 99 : 1 ~ 0 : 100、1.8 min において

流速：2.0 mL / min

溶離剤 A：水 + 0.05 % ギ酸

溶離剤 B：アセトニトリル + 0.04 % ギ酸

波長：220 nm

質量分析：正のモード

【0154】

H P L C / M S 条件 B

カラム：XBridge C8、 $3.5 \mu\text{m}$ 、 $4.6 \times 50 \text{ mm}$

勾配：0 min : 5 % の B、8 min : 100 % の B、8.1 min : 100 % の B、8.5 min : 5 % の B、10 min : 5 % の B

流速：2.0 mL / min

溶離剤 A：水 + 0.1 % TFA

溶離剤 B：アセトニトリル + 0.1 % TFA

【0155】

H P L C / M S 条件 C

勾配：A : B = 96 : 4 ~ 0 : 100、3.4 min において；流速：2.40 mL / min

A：水 + ギ酸 (0.05 %)；B：アセトニトリル + ギ酸 (0.04 %)

カラム：Chromolith SpeedROD RP-18e、 $50 \times 4.6 \text{ mm}^2$

波長：220 nm

【0156】

薬理学的データ

【表1 - 1】

表1 式Iで表される

数種の代表的な化合物のタンキラーゼの阻害

化合物 番号	EC ₅₀ [M] TNKS 細胞アッセイ
「A1」	1.6E-09
「A2」	6.5E-08
「A3」	3.4E-09
「A4」	5.6E-10
「A5」	2.6E-09
「A6」	2.7E08
「A7」	2.0E-8
「A8」	3.4E-9
「A9」	1.9E-8
「A10」	4.9E-9

【0157】

10

20

30

40

【表 1 - 2】

「A11」	7.3E-9
「A12」	6.8E-9
「A13」	8.6E-10
「A14」	3.3E-09
「A15」	1.4E-09
「A16」	1E-08
「A17」	7.2E-07
「A18」	2.1E-08
「A19」	8.3E-10
「A20」	3.4E-09
「A21」	7.8E-09
「A22」	5.6E-07
「A23」	3.5-08
「A24」	1E-09
「A25」	2.1E-09
「A26」	1.3E-09
「A27」	4.4E-07
「A28」	4.2E-08
「A29」	6.2E-10
「A30」	1.2E-09
「A31」	2.9E-09
「A32」	2.3E-09
「A33」	1.3E-08
「A34」	3.4E-08
「A35」	1.8E-09
「A36」	2.0E-08
「A41」	9.0E-09

10

20

30

【 0 1 5 8 】

表 1 に示した化合物は、本発明の特に好ましい化合物である。

【 0 1 5 9 】

【表 2 - 1】

表2 式Iで表される
数種の代表的な化合物のタンキラーゼの阻害

化合物 番号	IC ₅₀ [M] PARP	IC ₅₀ [M] TNKS1 ELISA	IC ₅₀ [M] TNKS2 ELISA
「A1」	1.4E-06	2.3E-10	1.1E-10
「A2」	7.3E-07	7.3E-10	5.5E-10
「A3」	2.9E-08	2.2E-10	1.3E-10
「A4」	1.7E-07	6.6E-11	8.9E-11
「A5」	7.8E-07	8.7E-11	1.6E-10
「A6」	6.5E-07	3.8E-10	9.3E-10
「A7」	8.1E-07	2.2E-10	1.9E-10
「A8」	6.8E-07	8.5E-11	1.5E-10
「A9」	7.4E-07	1.9E-10	3.3E-10
「A10」	1E-07	1E-10	1.6E-10
「A11」	3E-07	5.8E-11	1.2E-10
「A12」	6.5E-07	2.5E-10	3.5E-10
「A13」	9.9E-07	1E-10	1.3E-10
「A14」	1E-06	8.6E-11	1.6E-10
「A15」	6.4E-08	8.8E-11	7.4E-11
「A16」	2.7E-06	1.1E-09	7.5E-10
「A17」	6.8E-07	1.5E-07	7.9E-08
「A18」	2.1E-06	7E-10	6.1E-10
「A19」	7.1E-07	3.1E-10	3.2E-10
「A20」	9.6E-07	2.5E-10	2.5E-10
「A21」	5.5E-07	7.5E-10	6.8E-10
「A22」	6.4E-07	1.3E-07	7.6E-08
「A23」	6.5E-07	8.4E-10	5.9E-10
「A24」	1E-06	1.6E-10	1.4E-10
「A25」	2.1E-06	2.8E-10	2E-10
「A26」	1.3E-06	3E-10	2E-10

【表 2 - 2】

「A27」	1.3E-09	1.5E-07	8.6E-08
「A28」	3.3E-06	8.7E-10	6.2E-10
「A29」	2.6E-06	1.2E-10	< 1E-10
「A30」	6.7E-07	4.1E-10	3.0E-10
「A31」	1.4E-06	2.1E-9	9.5E-10
「A32」	6.0E-07	3.2E-10	3.4E-10
「A33」	5.0E-06	1.3E-9	5.2E-10
「A34」	2.7E-06	3.3E-9	1.6E-9
「A35」	1.4E-06	4.9E-10	1.6E-10
「A36」	1.1E-06	1.9E-9	1.1E-9
「A37」	4.3E-06	1.1E-8	
「A38」	4.3E-07	2.2E-8	8.4E-9
「A39」	2.7E-07	9.6E-9	
「A40」	3.2E-06	8.2E-08	6.1E-08
「A41」	2.1E-06	5.8E-10	3.3E-10

10

20

【0161】

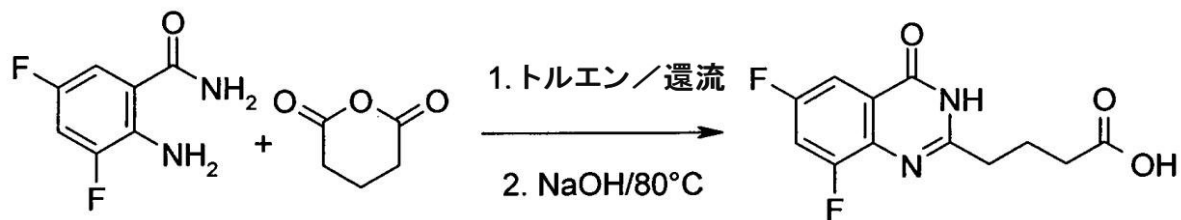
表 2 に示した化合物は、本発明の特に好ましい化合物である。

【0162】

中間体の合成

4 - (6 , 8 - ジフルオロ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - キナゾリン - 2 - イル) - 30
 酪酸の合成

【化 10】



2 - アミノ - 3 , 5 - ジフルオロ - ベンズアミド (1 . 7 2 g 、 1 0 . 0 m m o l) および無水グルタル酸 (1 . 4 8 g 、 1 3 . 0 m m o l) のトルエン (3 7 m L) 中の混合物を、2日間還流させる。溶媒を真空中で除去し、2 N NaOH (2 5 m L) を加える。得られた懸濁液を、80 に加熱し、この温度で1日間攪拌する。混合物を室温に冷却し、酢酸で pH 5 に酸性化する。固体を濾過によって採集し、水で洗浄し、真空の下で乾燥して、4 - (6 , 8 - ジフルオロ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - キナゾリン - 2 - イル) - 酪酸を薄茶色結晶として得る；HPLC / MS 1 . 4 8 m i n (A) 、 [M + H] 2 6 9 。

40

【0163】

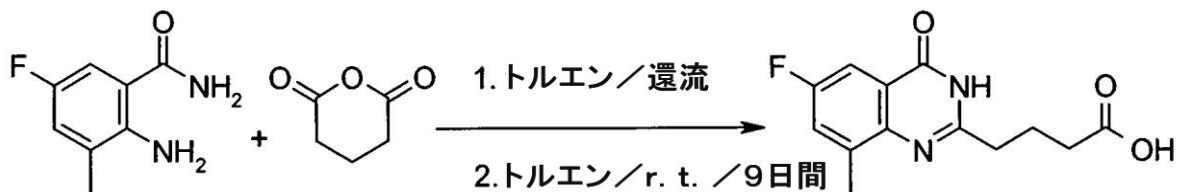
4 - (4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - キナゾリン - 2 - イル) - 酪酸を、同様に製造する；ベージュ色固体；HPLC / MS 1 . 3 7 m i n (A) 、 [M + H] 2 3 3 。

50

【 0 1 6 4 】

4 - (6 - フルオロ - 8 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - キナゾリン - 2 - イル) - 酪酸の合成

【 化 1 1 】



10

2 - アミノ - 5 - フルオロ - 3 - メチル - ベンズアミド (1 . 5 6 g 、 9 . 3 m m o l) および無水グルタル酸 (1 . 3 8 g 、 1 2 . 1 m m o l) のトルエン (3 2 m L) 中の混合物を、3 時間還流させる。混合物を室温に冷却し、9 日間撹拌する。固体を濾過によって採集し、トルエンで洗浄し、真空の下で乾燥して、4 - (6 - フルオロ - 8 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - キナゾリン - 2 - イル) - 酪酸を白色結晶として得る ; H P L C / M S 1 . 6 3 m i n (A) 、 [M + H] 2 6 5 ;

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.25 (bs, 1H), 7.80 - 7.38 (m, 2H), 2.65 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.34 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.98 (p, J = 7.4 Hz, 2H).

【 0 1 6 5 】

4 - (6 - フルオロ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - キナゾリン - 2 - イル) - 酪酸を、同様に製造する ; 白色固体 ; L C / M S (B) : 2 5 1 . 3 (M + H) 、 R t 1 . 9 1 m i n . ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.82 (brs, 1H), 7.73 (dd, J = 1.8, 8.6 Hz, 1H), 7.66-7.64 (m, 2H), 2.62 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.27 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.95-1.91 (m, 2H).

20

【 0 1 6 6 】

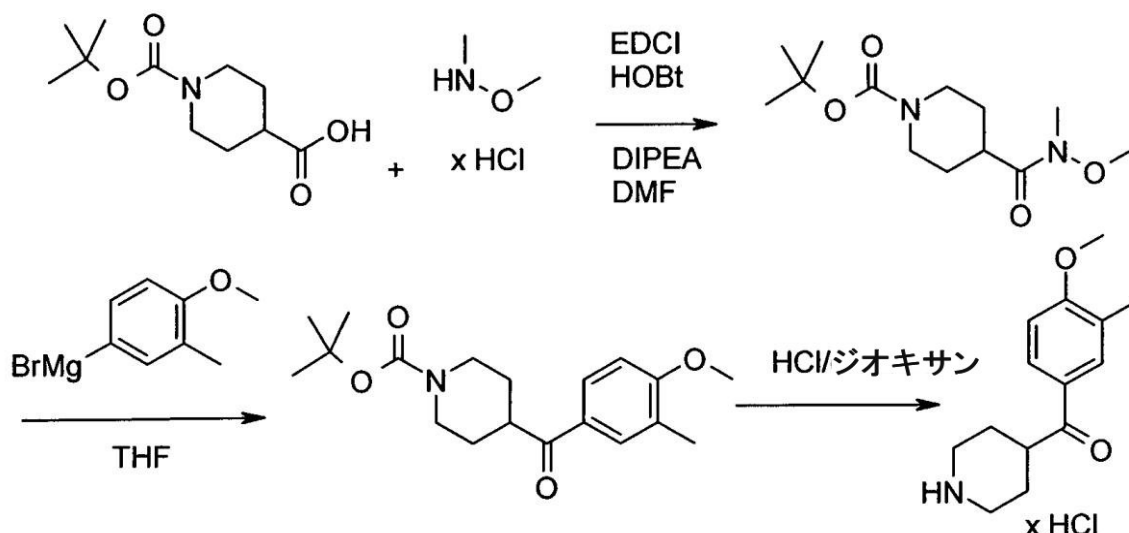
4 - (8 - フルオロ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - キナゾリン - 2 - イル) - 酪酸を、同様に製造する ; 無色固体 ; L C / M S (B) : 2 5 1 . 3 (M + H) 、 R t 2 . 0 5 m i n . ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.36 (bs, 1H), 11.90 (bs, 1H), 7.88-7.87 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.66-7.61 (dd, J = 8.2, 6.9 Hz, 1H), 7.45-7.40 (m, 1H), 2.67-2.63 (m, 2H), 2.33-2.30 (m, 2H), 1.99-1.96 (m, 2H).

30

【 0 1 6 7 】

(4 - メトキシ - 3 - メチル - フェニル) - ピペリジン - 4 - イル - メタノン塩酸塩の合成

【 化 1 2 】



40

ピペリジン - 1 , 4 - ジカルボン酸モノ - t e r t - ブチルエステル (2 5 . 0 0 g 、

50

107.72 mmol) を DMF (250 mL) に溶解した溶液に、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (57.01 mL、323.16 mmol)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (1.67 g、10.77 mmol)、(3 - ジメチルアミノ - プロピル) - エチル - カルボジイミド塩酸塩 (25.03 g、129.27 mmol) を加え、続いて O, N - ジメチル - ヒドロキシルアミン塩酸塩 (11.68 g、118.49 mmol) を少量に分割して 0 で窒素雰囲気下で加える。反応混合物を、室温で 18 h 攪拌する。

【0168】

反応の完了の後、溶媒を減圧下で蒸発させる。残留物を、酢酸エチル (300 mL) に溶解し、10% 重炭酸ナトリウム (2 × 200 mL)、0.5 N HCl (2 × 100 mL)、水 (200 mL) およびブライン (200 mL) で洗浄する。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、真空の下で蒸発させて、4 - (メトキシ - メチル - カルバモイル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルを無色液体として得る；

【0169】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.15-4.09 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 2.79-2.72 (m, 3H), 1.72-1.60 (m, 4H), 1.44 (s, 9H);

LC / MS (方法 B): 173.2 (M + H; BOC 切断質量)、Rt. 3.54 min。

【0170】

THF (40 mL) に溶解したヨウ素 (0.93 mg) および 5 mL の 4 - ブロモ - 2 - メチルアニソール (5.96 g、29.06 mmol) を、マグネシウム削りくず (magnesium turnings) (0.72 g、29.06 mmol) を乾燥 THF (40 mL) に懸濁させた懸濁液に、窒素雰囲気下で加える。混合物を室温で 15 min 攪拌し、次に 50 に加温する。混合物を室温に冷却し、4 - ブロモ - 2 - メチルアニソールを THF に溶解した残留する溶液を、20 min の期間の間滴加する。

【0171】

混合物を、室温でさらに 2 h 攪拌して、マグネシウムの溶解を完了させる。このグリニャール試薬溶液を、4 - (メトキシ - メチル - カルバモイル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (4.00 g、14.53 mmol) を THF (40.0 mL) に溶解した溶液に、-78 で滴加する。反応混合物を、室温で 15 h 放置して攪拌する。

【0172】

次に、それを 0 に冷却し、飽和塩化アンモニウム溶液 (100 mL) で反応停止し、酢酸エチル (2 × 100 mL) で抽出する。有機層を、10% 重炭酸ナトリウム (100 mL)、水 (100 mL) およびブライン (100 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、真空の下で蒸発させる。粗生成物を、シリカゲル (230 ~ 400) および石油エーテル / 酢酸エチル (0 ~ 30%) を勾配溶離として使用してフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、4 - (4 - メトキシ - 3 - メチル - ベンゾイル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルを無色固体として得る；

【0173】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.82 (dd, J = 2.2, 8.6 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.41-3.34 (m, 1H), 2.93-2.86 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.83-1.80 (m, 2H), 1.76-1.65 (m, 2H), 1.45 (s, 9H);

LC / MS (方法 B): 234.3 (M + H; BOC 切断質量)、Rt. 5.31 min。

【0174】

4 - (4 - メトキシ - 3 - メチル - ベンゾイル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (1.50 g、4.36 mmol) をジオキサン / HCl に溶解した溶液 (3 M、14.53 mL、43.60 mmol) を、室温で 6 h、窒素雰囲気下で攪

10

20

30

40

50

拌する。溶媒を減圧下で蒸発乾固させて、(4-メトキシ-3-メチル-フェニル)-ピペリジン-4-イル-メタノン塩酸塩を無色固体として得る；

【0175】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.25 (brs, 1H), 8.92 (brs, 1H), 7.90 (dd, J = 2.2, 8.6 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.75-3.67 (m, 1H), 3.29-3.25 (m, 2H), 3.06-2.97 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.89-1.86 (m, 2H), 1.81-1.78 (m, 2H);

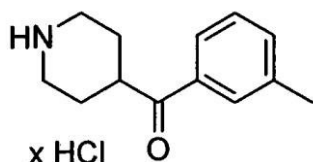
LC/MS (方法B): 234.3 (M+H)、Rt. 2.65 min。

【0176】

以下の化合物を、同様に製造する：

ピペリジン-4-イル-m-トリル-メタノン塩酸塩

【化13】



無色の無定形固体；

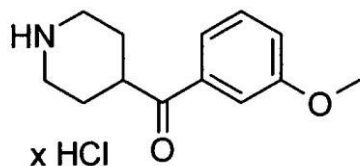
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.27 (brs, 1H), 8.98 (brs, 1H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.48-7.40 (m, 2H), 3.79-3.71 (m, 1H), 3.27 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 3.06-2.97 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.92-1.89 (m, 2H), 1.81-1.74 (m, 2H).

LC/MS (方法B): 204.3 (M+H)、Rt. 2.48 min；

【0177】

(3-メトキシ-フェニル)-ピペリジン-4-イル-メタノン塩酸塩

【化14】



無色固体；

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.15 (brs, 1H), 8.83 (brs, 1H), 7.60 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.24 (dd, J = 2.6, 8.2 Hz, 1H), 7.22 (s, 3H), 3.79-3.73 (m, 1H), 3.30-3.27 (m, 2H), 3.10-2.95 (m, 2H), 1.94-1.91 (m, 2H), 1.81-1.71 (m, 2H);

LC/MS (方法B): 220.3 (M+H)、Rt. 2.19 min；

【0178】

(3-フルオロ-4-メトキシ-フェニル)-ピペリジン-4-イル-メタノン塩酸塩

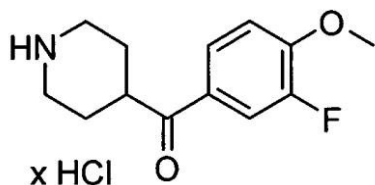
10

20

30

40

【化 15】



無色の無定形固体；

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.17 (brs, 1H), 8.86 (brs, 1H), 7.89-7.81 (m, 2H), 7.31 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.74-3.68 (m, 1H), 3.29-3.26 (m, 2H), 3.05-2.96 (m, 2H), 1.91-1.88 (m, 2H), 1.80-1.73 (m, 2H).

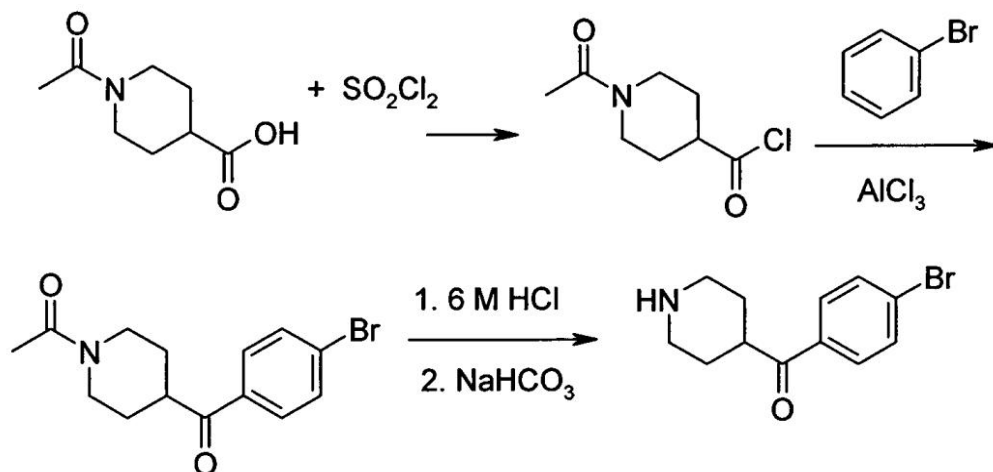
10

LC / MS (方法 B) : 238 (M + H), R_t . 2.32 min .

【0179】

(4 - ブロモ - フェニル) - ピペリジン - 4 - イル - メタノンの合成

【化 16】



20

1 - アセチル - ピペリジン - 4 - カルボン酸 (10.00 g、57.24 mmol) および塩化チオニル (20.85 g、171.73 mmol) の混合物を、室温で 6 h、窒素雰囲気下で撹拌する。塩化チオニルを減圧下で除去し、残留物をジクロロメタン (2 × 200 mL) と共同蒸留する (co-distill)。この酸塩化物物を、次にブロモベンゼン (27.24 g、171.73 mmol) および無水塩化アルミニウム (9.25 g、68.69 mmol) を 1, 2 - ジクロロエタン (200 mL) に懸濁させた懸濁液に、0 で窒素雰囲気下で滴加する。得られた混合物を、室温で 16 h 撹拌し、反応停止して凍らせ、ジクロロメタン (2 × 200 mL) で抽出する。

30

【0180】

有機層を、水 (2 × 200 mL)、ブライン (200 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、真空の下で蒸発させる。得られた黒色残留物を、6 M 水性 HCl (200 mL) 中に吸収させ、12 h 還流させ、その最初の体積の半分に濃縮する。水性部分を 10 % 重炭酸ナトリウムで塩基性化し、ジクロロメタン (2 × 200 mL) で抽出し、水 (2 × 200 mL)、ブライン (200 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、真空の下で蒸発させる。粗生成物を、シリカゲル (60 ~ 120) およびジクロロメタン / メタノールを勾配溶離として使用してカラムクロマトグラフィーによって精製して、(4 - ブロモ - フェニル) - ピペリジン - 4 - イル - メタノンを黄色粘性物質として得る；

40

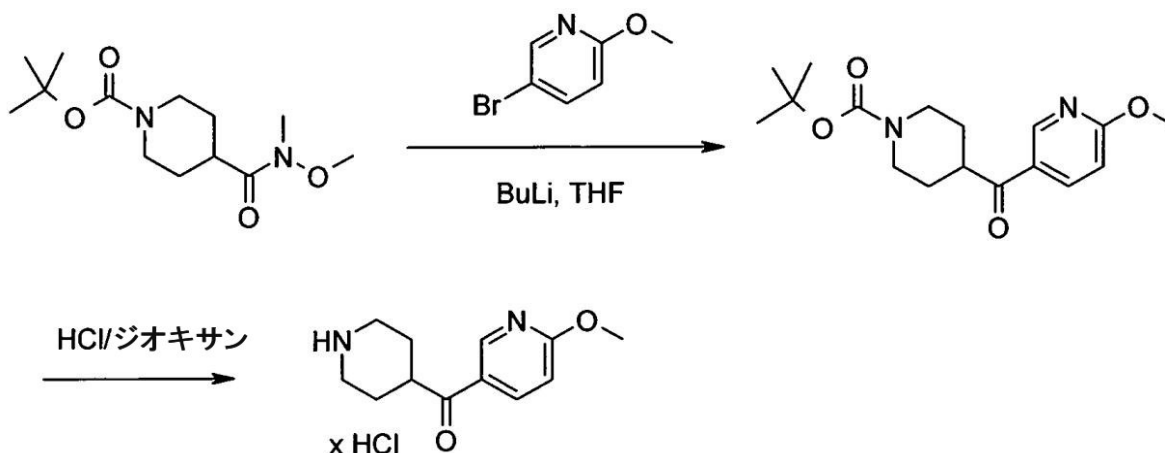
【0181】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.95-7.92 (m, 2H), 7.78-7.74 (m, 2H), 3.71-3.68 (m, 1H), 3.25-3.22 (m, 2H), 2.98-2.92 (m, 2H), 1.90-1.87 (m, 2H), 1.76-1.70 (m, 2H); LC / MS (方法 B) : 268 / 270 (M + H), R_t . 2.73 min.

50

【0182】

(6-メトキシ-ピリジン-3-イル)-ピペリジン-4-イル-メタノン塩酸塩の合成
【化17】



10

1.1 4-(6-メトキシ-ピリジン-3-カルボニル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

5-ブロモ-2-メトキシ-ピリジン(6.60g; 34.40mmol)をTHF(132mL)に溶解した溶液に、窒素雰囲気の下で、n-ブチルリチウム(ヘキサン中1.6M)(25.80mL; 41.28mmol)を、-78℃で滴加し、同一の温度で1h撹拌した。4-(メトキシ-メチル-カルバモイル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(10.52g; 37.84mmol)をTHF(25mL)に溶解した溶液を、-78℃で滴加し、-78℃で4h撹拌した。反応混合物を、次にゆっくり放置して室温に到達させ、12h撹拌した。

20

【0183】

反応混合物を飽和NH₄Cl(250mL)によって反応停止し、酢酸エチル(2×300mL)で抽出した。合わせた有機層を、水(200mL)、ブライン溶液(200mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。粗生成物を、シリカゲル(60~120)および石油エーテル/酢酸エチルを勾配溶離として使用してカラムクロマトグラフィーによって精製して、4-(6-メトキシ-ピリジン-3-カルボニル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(5.00g; 44.5%)を淡黄色油として得た；

30

【0184】

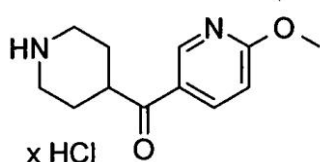
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.80 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.14 (dd, J = 2.4, 8.7 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.20-4.17 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.35-3.27 (m, 1H), 2.92-2.86 (m, 2H), 1.85-1.82 (m, 2H), 1.76-1.66 (m, 2H), 1.47 (s, 9H); LC/MS(B): 265 (M+H; BOCが切断された質量)、Rt: 4.64min。

【0185】

1.2 (6-メトキシ-ピリジン-3-イル)-ピペリジン-4-イル-メタノン塩酸塩

40

【化18】

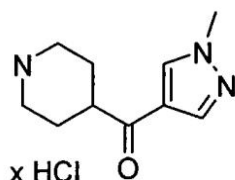


無色固体；LC/MS(方法B): 221.0 (M+H)、Rt 1.84min；

【0186】

50

(1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - ピペリジン - 4 - イル - メタノン塩酸塩
【化19】



4 - ヨード - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール (1.12 g ; 5.385 mmol) およ
び 4 - (メトキシ - メチル - カルバモイル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブ
チルエステル (1.47 g ; 5.385 mmol) を、アルゴンの下で乾燥 THF (15
mL) に溶解した。攪拌している間、透明な明るい黄色の溶液を - 60 に冷却し、ブチ
ルリチウム (n - ヘキサンに溶解した 15 % 溶液) (3.72 mL ; 5.923 mmol)
をこの温度で 10 min の期間にわたって滴加した。反応混合物を - 60 ~ - 45 で
30 min 攪拌し、次に室温までゆっくり加温し、14 h 攪拌した。反応混合物を 0 に
冷却し、10 % クエン酸溶液で反応停止し、酢酸エチル (70 mL) で希釈し、水および
ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、蒸発乾固させた。

【0187】

油性残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (Companion RF ; 120 g の Si 50 シ
リカゲルカラム) によって精製した ; 収量 : 999 mg (63 %) の明るい緑色の油 (純
度 : 99.4 ; Rt : 2.33 min) ; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.42 (s, 1H),
7.94 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 3.97 (d, $J = 12.6$ Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.15 (tt, J
 $= 11.4, 3.6$ Hz, 1H), 2.93 - 2.75 (m, 2H), 1.76 - 1.67 (m, 2H), 1.33-1.46 (m, 11H)
; LC / MS (C)、Rt : 1.93 min ; 238.1 (M + H ; BOC が切断され
た質量)。

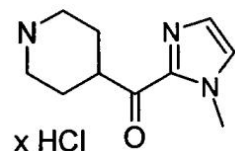
【0188】

BOC 切断によって、表題化合物が得られた ; 無色固体 ; LC / MS (C) : 194.
2 (M + H)、Rt : 0.34 / 0.47 min。

【0189】

(1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - ピペリジン - 4 - イル - メタノン二塩
酸塩

【化20】

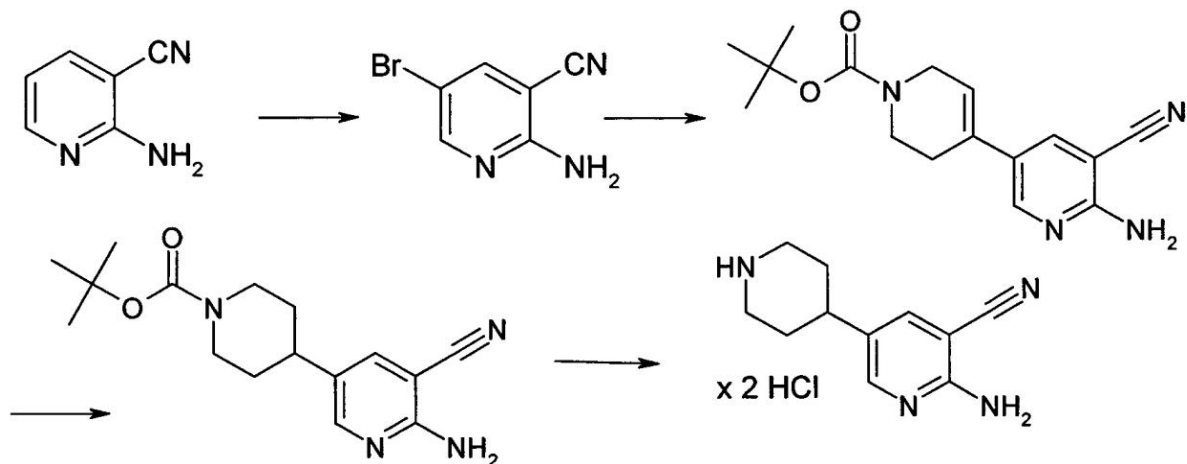


上に記載したのと同様の方式で製造した ; 収量 : 484 mg (96 %) の無色固体 ; L
C / MS (C) : 194.2 (M + H)、Rt : 0.47 / 0.61 min。

【0190】

6 - アミノ - 1', 2', 3', 4', 5', 6' - ヘキサヒドロ - [3, 4'] ピピリ
ジニル - 5 - カルボニトリル二塩酸塩の合成

【化 2 1】



10

1. 1 2 - アミノ - 5 - ブロモ - ニコチノニトリル

2 - アミノ - ニコチノニトリル (0.50 g; 4.11 mmol) を酢酸 (10 mL) に溶解した溶液に、炭酸ナトリウム (0.48 g; 4.52 mmol) を 0 で加え、続いて臭素 (0.74 g; 4.52 mmol) を滴加した。反応混合物を、周囲温度で 2 h 撹拌した。溶媒を真空の下で蒸発させ、残留物を水 (50 mL) に懸濁させ、吸引によって濾過し、乾燥して、表題化合物 (0.60 g; 73%) を得た。生成物を、さらに精製せず、次のステップで使用した; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.26 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.13 (brs, 2H); LC/MS (B)、Rt: 2.59 min; (M + 2H) 200。

20

【0191】

1. 2 6 - アミノ - 5 - シアノ - 3', 6' - ジヒドロ - 2'H - [3, 4'] ピピリジニル - 1' - カルボン酸 tert - ブチルエステル

2 - アミノ - 5 - ブロモ - ニコチノニトリル (0.60 g; 3.02 mmol) をジオキサン (24 mL) および水 (6 mL) に溶解した溶液に、4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - 3, 6 - ジヒドロ - 2H - ピリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (1.04 g; 3.32 mmol) および Na_2CO_3 (0.98 g; 9.05 mmol) を加え、混合物を、30 min 脱気した。ジクロロメタンとの 1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) 複合体 (0.13 g; 0.15 mmol) を加え、反応混合物を、90 に 10 h 加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、セライト (celite) を通して濾過し、溶媒を減圧下で濃縮した。残留物を、石油エーテルおよび酢酸エチル (5:5) を使用してフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物 (450.0 mg; 50%) を淡黄色固体として得た; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.32 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.92 (s, 2H), 6.08 (s, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.49 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.37 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 1.40 (s, 9H); LC/MS (B)、Rt: 3.50 min; (M + H) 301.2。

30

40

【0192】

1. 3 6 - アミノ - 5 - シアノ - 3', 4', 5', 6' - テトラヒドロ - 2'H - [3, 4'] ピピリジニル - 1' - カルボン酸 tert - ブチルエステル

6 - アミノ - 5 - シアノ - 3', 6' - ジヒドロ - 2'H - [3, 4'] ピピリジニル - 1' - カルボン酸 tert - ブチルエステル (5.00 g; 16.63 mmol) をメタノール (150 mL) に溶解し、炭素上のパラジウム (10% w/w) (1.77 g; 1.66 mmol) で 15 h 水素化した。反応混合物を濃縮し、残留物をさらに精製せずに次のステップで使用した; 収量: 4.50 g (87%) の淡黄色固体 (純度: 97%); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.11 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 4.05-4.01 (m, 2H), 2.85-2.55 (m, 2H), 2.59-2.53 (m, 1H), 1.67 (d, J = 12.2 Hz

50

, 2H), 1.47-1.38 (m, 11H); LC/MS (B)、Rt: 3.27 min; (M+H-t-ブチル) 247。

【0193】

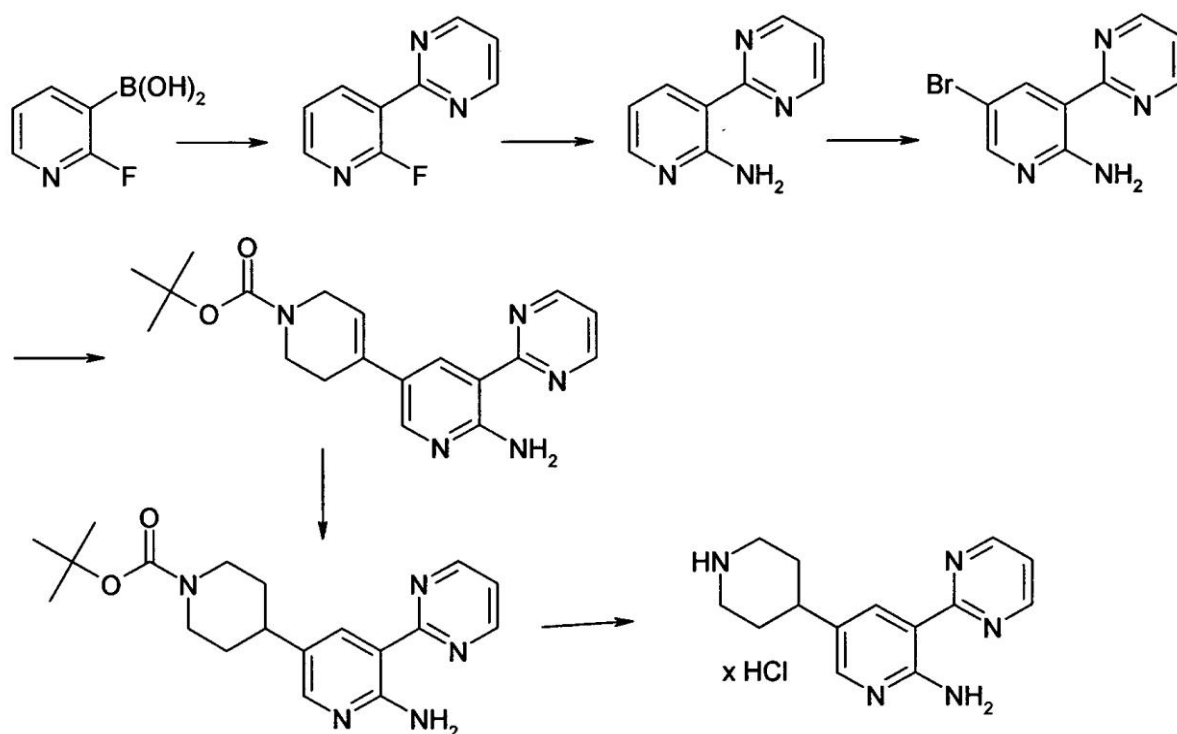
1,4-6-アミノ-1',2',3',4',5',6'-ヘキサヒドロ-[3,4']ピピリジニル-5-カルボニトリル二塩酸塩

6-アミノ-5-シアノ-3',4',5',6'-テトラヒドロ-2'H-[3,4']ピピリジニル-1'-カルボン酸tert-ブチルエステル(4.50g; 14.43mmol)を1,4-ジオキサン(45mL)に溶解した溶液に、HCl(1,4-ジオキサン中4M)(10.82mL; 43.30mmol)を0で加え、反応を室温で2h撹拌した。溶媒を減圧下で除去して、表題化合物(3.50g; 85%)を無色固体として得た;¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.22-8.95 (m, 2H), 8.15-7.98 (m, 5H), 3.38-3.29 (m, 2H), 2.95-2.87 (m, 2H), 2.85-2.70 (m, 1H), 1.92-1.81 (m, 2H), 1.80-1.58 (m, 2H); LC/MS (B)、Rt: 2.13 min; (M+H) 203.2。

【0194】

5-ピリミジン-2-イル-1',2',3',4',5',6'-ヘキサヒドロ-[3,4']ピピリジニル-6-イルアミン塩酸塩の合成

【化22】



1,1,2-(2-フルオロ-ピリジン-3-イル)-ピリミジン

(2-フルオロ-3-ピリジル)ボロン酸(6.00g; 40.45mmol)を1,4-ジオキサン(108mL)および水(12mL)に溶解した溶液に、2-ブromo-ピリミジン(6.56g; 40.45mmol)およびNa₂CO₃(13.12g; 121.36mmol)を加え、溶液を、30min脱気した。ジクロロメタンとの1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)複合体(1.70g; 2.02mmol)を、次に加え、反応混合物を、90に6h加熱した。反応混合物を室温で冷却し、セライトを通して濾過し、溶媒を減圧下で濃縮した。残留物を、石油エーテル-酢酸エチル(8:2)を使用してフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物(3.00g; 42%)をオフホワイト固体として得た;¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.99 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.57 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.57-7.52 (m, 2H); LC/MS (B)、Rt: 1.77 min; (M+H) 176。

【 0 1 9 5 】

1 . 2 3 - ピリミジン - 2 - イル - ピリジン - 2 - イルアミン
 2 - (2 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル) - ピリミジン (1 1 . 0 g ; 6 2 . 5 5 m m o l) を T H F (1 1 0 m L) に溶解した溶液に、アンモニア (T H F 中 6 M) (3 3 0 m L) を、 - 2 0 で加えた。反応混合物を、オートクレーブ中で 7 0 に 4 0 h 加熱した。反応を室温に冷却し、溶媒を減圧下で除去した。残留物を、シリカゲル (2 3 0 ~ 4 0 0) および石油エーテル - 酢酸エチル (2 : 8) を溶離剤として使用してカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物 (6 . 5 0 g ; 6 0 %) をオフホワイト固体として得た ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.91 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.64 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 6.70-6.67 (m, 1H); L C / M S (B)、R t : 1 . 4 9 m i n ; (M + H) 1 7 3。

10

【 0 1 9 6 】

1 . 3 5 - プロモ - 3 - ピリミジン - 2 - イル - ピリジン - 2 - イルアミン
 3 - ピリミジン - 2 - イル - ピリジン - 2 - イルアミン (6 . 3 0 g ; 3 6 . 2 2 m m o l) をアセトニトリル (3 1 5 m L) に溶解した溶液に、NBS (7 . 8 9 g ; 4 3 . 4 7 m m o l) を、窒素雰囲気下で 0 で 5 m i n にわたって加えた。反応を、室温で 2 h 放置して撹拌した。反応混合物を減圧下で 5 0 m L に濃縮し、続いて高温濾過した。残留物を石油エーテルで洗浄して、5 - プロモ - 3 - ピリミジン - 2 - イル - ピリジン - 2 - イルアミン (8 . 5 0 g ; 9 3 %) を黄色固体として得た ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.93 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.72 (s, 1H), 8.20 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 4.9 Hz, 1H); L C / M S (B)、R t : 2 . 2 5 m i n ; (M + 2 H) 2 5 3 / 2 5 5。

20

【 0 1 9 7 】

1 . 4 6 - アミノ - 5 - ピリミジン - 2 - イル - 3 ' , 6 ' - ジヒドロ - 2 ' H - [3 , 4 '] ビピリジニル - 1 ' - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル
 5 - プロモ - 3 - ピリミジン - 2 - イル - ピリジン - 2 - イルアミン (4 . 8 0 g ; 1 9 . 0 3 m m o l) を 1 , 4 - ジオキサラン (1 9 2 m L) および水 (4 8 m L) に溶解した溶液に、4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル (6 . 5 4 g ; 2 0 . 9 4 m m o l) および Na_2CO_3 (6 . 1 8 g ; 5 7 . 1 0 m m o l) を加え、溶液を、3 0 m i n 脱気した。ジクロロメタンとの 1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (I I) 複合体 (0 . 8 0 g ; 0 . 9 5 m m o l) を、次に反応混合物に加え、9 0 に 1 0 h 加熱した。反応混合物を、室温に冷却し、セライトを通して濾過し、溶媒を減圧下で濃縮した。残留物を、石油エーテル - 酢酸エチル (5 : 5) を使用してフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物 (6 . 2 0 g ; 9 0 %) を淡黄色固体として得た ;

30

【 0 1 9 8 】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.93 (s, 2H), 8.70 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.94 (bs, 2H), 7.42 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 3.98-3.98 (m, 2H), 3.56-3.53 (m, 2H), 2.49-2.48 (m, 2H), 1.42 (s, 9H); L C / M S (B)、R t : 3 . 5 2 m i n ; (M + H) 3 5 4 . 2。

40

【 0 1 9 9 】

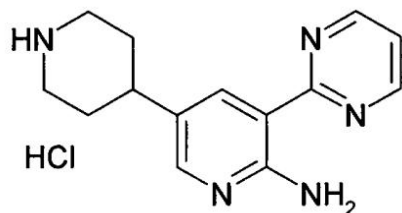
1 . 5 6 - アミノ - 5 - ピリミジン - 2 - イル - 3 ' , 4 ' , 5 ' , 6 ' - テトラヒドロ - 2 ' H - [3 , 4 '] ビピリジニル - 1 ' - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル
 6 - アミノ - 5 - ピリミジン - 2 - イル - 3 ' , 6 ' - ジヒドロ - 2 ' H - [3 , 4 '] ビピリジニル - 1 ' - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル (1 . 2 0 g ; 3 . 3 1 m m o l) を、メタノール (3 6 m L) に溶解し、炭素上のパラジウム (1 0 % w / w) (0 . 2 4 g ; 0 . 2 3 m m o l) で室温で 1 0 h 水素化した。反応混合物を蒸発乾固させて、表題化合物 (1 . 0 0 g ; 7 7 %) を淡黄色固体として得た ; L C / M S (B)、R t : 3 . 5 1 m i n ; (M + H) 3 5 6 . 3。

50

【 0 2 0 0 】

1 - 6 : 5 - ピリミジン - 2 - イル - 1' , 2' , 3' , 4' , 5' , 6' - ヘキサヒドロ - [3 , 4'] ビピリジニル - 6 - イルアミン塩酸塩

【 化 2 3 】



10

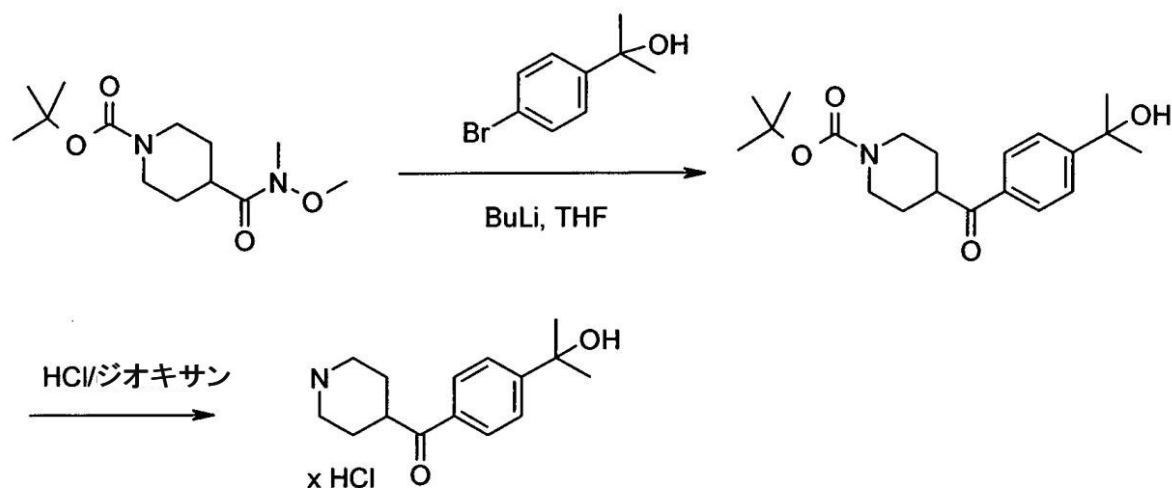
6 - アミノ - 5 - ピリミジン - 2 - イル - 3' , 4' , 5' , 6' - テトラヒドロ - 2' H - [3 , 4'] ビピリジニル - 1' - カルボン酸 tert - ブチルエステル (1 . 0 0 g ; 2 . 5 4 m m o l) を 1 , 4 - ジオキサン (1 0 m L) に溶解した溶液に、HCl (1 , 4 - ジオキサン中 4 M) (5 . 0 0 m l ; 2 0 . 0 0 m m o l) を、0 で加え、反応を室温で 2 h 撹拌した。溶媒を減圧下で除去して、5 - ピリミジン - 2 - イル - 1' , 2' , 3' , 4' , 5' , 6' - ヘキサヒドロ - [3 , 4'] ビピリジニル - 6 - イルアミン塩酸塩 (0 . 8 0 g ; 9 4 %) を黄色固体として得た；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.15-9.14 (m, 1H), 9.05-9.02 (m, 3H), 8.95-8.92 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.62 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 3.38-3.35 (m, 1H), 2.98-2.93 (m, 3H), 2.01-1.98 (m, 2H), 1.92-1.82 (m, 2H) ; L C / M S (B) 、 R t : 1 . 3 1 m i n ; (M + H) 2 5 6 . 2

20

【 0 2 0 1 】

[4 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - フェニル] - ピペリジン - 4 - イル - メタノン塩酸塩の合成

【 化 2 4 】



30

40

1 . 1 4 - [4 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - ベンゾイル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

2 - (4 - ブロモ - フェニル) - プロパン - 2 - オール (5 . 0 0 g ; 2 2 . 7 8 m m o l) を T H F (1 0 0 m L) に溶解した溶液に、窒素雰囲気下で、n - ブチルリチウム (ヘキサン中 2 3 %) (1 3 . 9 2 m l ; 5 0 . 1 2 m m o l) を、- 7 8 で滴加し、同一の温度で 1 5 m i n 撹拌した。4 - (メトキシ - メチル - カルバモイル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (6 . 9 6 g ; 2 5 . 0 6 m m o l) を T H F (1 0 0 m L) に溶解した溶液を、- 7 8 で滴加し、- 7 8 で 2 h 撹拌した。反応混合物を、- 7 8 で 4 h 撹拌し、飽和 N H ₄ C l 溶液 (1 0 0 m L) で反応停止した。反応混合物を、酢酸エチル (2 × 1 0 0 m L) で抽出した。合わせた抽出物を、水 (2 0

50

0 mL)、ブライン溶液(100 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残留物を、シリカゲル(60~120)および石油エーテル-酢酸エチル(1:1)を勾配溶離として使用してカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物(2.30 g; 29%)を淡黄色油として得た;

【0202】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.92 (d, $J = 8.48$ Hz, 2H), 7.60 (d, $J = 8.52$ Hz, 2H), 5.18 (s, 1H), 3.96 (d, $J = 12.56$ Hz, 2H), 3.63-3.57 (m, 1H), 2.90 (s, 2H), 1.74 (d, $J = 11.52$ Hz, 2H), 1.43-1.38 (m, 17H); LC/MS (B)、Rt: 4.50 min; (M+H-BOC) 248.3.

【0203】

1.2 [4-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-フェニル]-ピペリジン-4-イル-メタノン塩酸塩

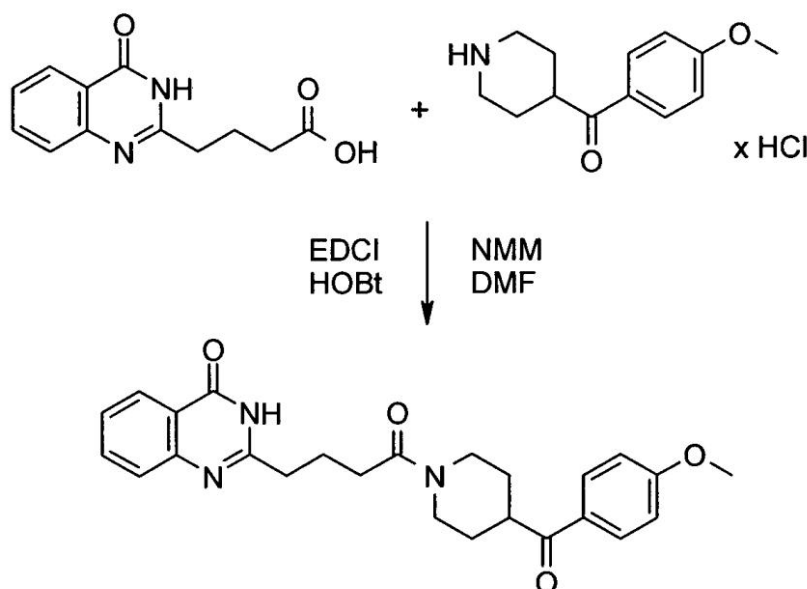
4-[4-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-ベンゾイル]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(2.30 g; 6.69 mmol)をHCl/1,4-ジオキサン(22.28 mL; 66.85 mmol)に溶解した溶液を、周囲温度で6 h、窒素雰囲気下で撹拌した。溶媒を減圧下で蒸発乾固させて、粗生成物を得、それをエーテルで粉末化して、表題化合物(1.90 g; 99%)を無色固体として得た; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.08 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.94 (d, $J = 8.48$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J = 8.48$ Hz, 2H), 5.21 (s, 1H), 3.78-3.70 (m, 1H), 3.34-3.27 (m, 2H), 3.02 (q, $J = 12.32$ Hz, 2H), 1.99-1.90 (m, 2H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.43 (s, 6H); LC/MS (B)、Rt: 1.95 min; (M+H) 248.3.

【0204】

例 1

2-{4-[4-(4-メトキシ-ベンゾイル)-ピペリジン-1-イル]-4-オキソ-ブチル}-3H-キナゾリン-4-オン(「A1」)の合成

【化25】



4-(4-オキソ-3,4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル)-酪酸(51.0 mg、0.22 mmol)、(4-メトキシ-フェニル)-ピペリジン-4-イル-メタノン塩酸塩(84.4 mg、0.33 mmol)およびベンゾトリアゾール-1-オール水和物(50.5 mg、0.33 mmol)をDMF(0.5 mL)に溶解した溶液に、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(74.8 mg、0.30 mmol)および4-メチルモルホリン(39.5 mg、0.39 mmol)を加える。混合物を、室温で18時間撹拌する。反応混合物を、水とジクロロメタンとの間で分割する。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させる。残留物を、メタノール/ジ

クロロメタンを溶離剤としてシリカゲルカラム上でクロマトグラフィー分離して、2 - { 4 - [4 - (4 - メトキシ - ベンゾイル) - ピペリジン - 1 - イル] - 4 - オキシ - ブチル } - 3 H - キナゾリン - 4 - オンを無色の無定形固体として得る ; H P L C / M S 1 . 7 1 m i n (A) 、 [M + H] 4 3 5 ;

【 0 2 0 5 】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.15 (s, 1H), 8.08 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 8.04 - 7.95 (m, 2H), 7.76 (ddd, J = 8.5, 7.1, 1.6 Hz, 1H), 7.59 (dt, J = 8.1, 0.8 Hz, 1H), 7.45 (ddd, J = 8.1, 7.1, 1.2 Hz, 1H), 7.12 - 6.99 (m, 2H), 4.40 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 3.93 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.65 (tt, J = 11.2, 3.6 Hz, 1H), 3.25 - 3.11 (m, 1H), 2.73 (td, J = 12.8, 2.8 Hz, 1H), 2.65 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.42 (td, J = 7.3, 2.9 Hz, 2H), 1.98 (p, J = 7.2 Hz, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.51 (qd, J = 12.1, 4.0 Hz, 1H), 1.34 (qd, J = 12.1, 4.1 Hz, 1H).

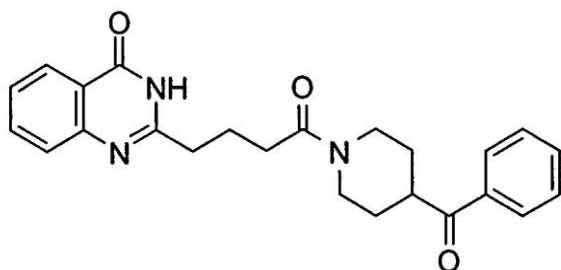
10

【 0 2 0 6 】

以下の化合物を、類似して製造する。

2 - [4 - (4 - ベンゾイル - ピペリジン - 1 - イル) - 4 - オキシ - ブチル] - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (「 A 2 」)

【 化 2 6 】



20

H P L C / M S 1 . 6 8 m i n (A) 、 [M + H] 4 0 4 ;

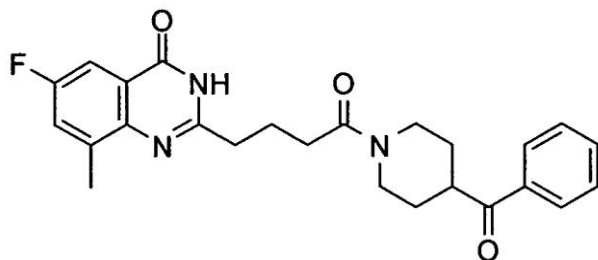
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.15 (s, 1H), 8.07 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 8.04 - 7.94 (m, 2H), 7.76 (ddd, J = 8.5, 7.1, 1.6 Hz, 1H), 7.71 - 7.62 (m, 1H), 7.62 - 7.51 (m, 3H), 7.45 (ddd, J = 8.1, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.93 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.70 (tt, J = 11.2, 3.6 Hz, 1H), 3.27 - 3.08 (m, 1H), 2.75 (td, J = 12.5, 2.8 Hz, 1H), 2.65 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.42 (td, J = 7.3, 3.1 Hz, 2H), 1.98 (p, J = 7.2 Hz, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.59 - 1.44 (m, 1H), 1.35 (qd, J = 12.3, 4.1 Hz, 1H);

30

【 0 2 0 7 】

2 - [4 - (4 - ベンゾイル - ピペリジン - 1 - イル) - 4 - オキシ - ブチル] - 6 - フルオロ - 8 - メチル - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (「 A 3 」)

【 化 2 7 】



40

H P L C / M S 1 . 9 1 m i n (A) 、 [M + H] 4 3 6 ;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.26 (s, 1H), 8.26 - 7.84 (m, 2H), 7.76 - 7.60 (m, 1H), 7.61 - 7.47 (m, 4H), 4.39 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.70 (tt, J = 11.2, 3.6 Hz, 1H), 3.26 - 3.09 (m, 1H), 2.74 (ddd, J = 12.8, 10.9, 2.8 Hz, 1H), 2.66 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.46 (td, J = 7.3, 3.1 Hz

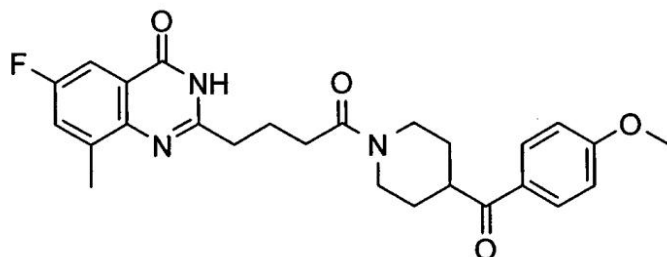
50

, 2H), 1.99 (p, J = 7.4 Hz, 2H), 1.80 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.50 (qd, J = 12.1, 3.9 Hz, 1H), 1.34 (qd, J = 12.3, 4.2 Hz, 1H);

【 0 2 0 8 】

6 - フルオロ - 2 - { 4 - [4 - (4 - メトキシ - ベンゾイル) - ピペリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - ブチル } - 8 - メチル - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (「 A 4 」)

【 化 2 8 】



10

H P L C / M S 1 . 9 1 m i n (A) 、 [M + H] 4 6 6 ;

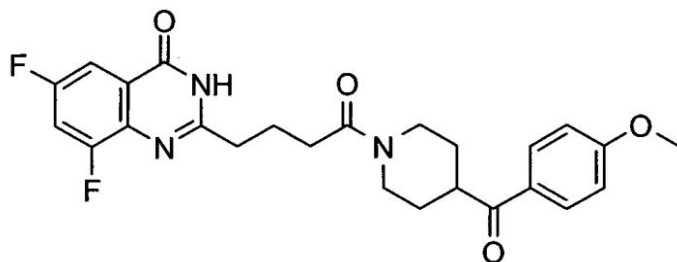
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.23 (s, 1H), 8.09 - 7.88 (m, 2H), 7.56 (m, 2H), 7.12 - 6.99 (m, 2H), 4.48 - 4.30 (m, 1H), 3.91 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.64 (tt, J = 11.2, 3.6 Hz, 1H), 3.17 (td, J = 13.0, 2.7 Hz, 1H), 2.73 (td, J = 12.6, 2.8 Hz, 1H), 2.66 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.45 (td, J = 7.3, 4.2 Hz, 2H), 1.99 (p, J = 7.4 Hz, 2H), 1.76 (dt, J = 13.0, 3.5 Hz, 2H), 1.49 (qd, J = 12.0, 4.0 Hz, 1H), 1.41 - 1.26 (m, 1H);

20

【 0 2 0 9 】

6 , 8 - ジフルオロ - 2 - { 4 - [4 - (4 - メトキシ - ベンゾイル) - ピペリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - ブチル } - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (「 A 5 」)

【 化 2 9 】



30

H P L C / M S 1 . 8 1 m i n (A) 、 [M + H] 4 4 0 ;

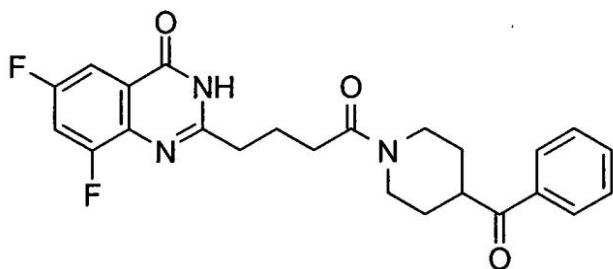
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.45 (s, 1H), 8.08 - 7.93 (m, 2H), 7.76 (ddd, J = 10.5, 9.0, 2.9 Hz, 1H), 7.69 - 7.58 (m, 2H), 7.55 (dd, J = 8.3, 7.0 Hz, 2H), 4.39 (dd, J = 12.9, 3.7 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.70 (tt, J = 11.3, 3.6 Hz, 1H), 3.19 (td, J = 13.5, 12.9, 2.7 Hz, 1H), 2.74 (td, J = 12.7, 2.7 Hz, 1H), 2.67 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.44 (td, J = 7.2, 1.8 Hz, 2H), 1.97 (p, J = 7.4 Hz, 2H), 1.80 (dd, J = 11.6, 7.2 Hz, 2H), 1.50 (qd, J = 12.0, 4.0 Hz, 1H), 1.34 (qd, J = 12.1, 4.1 Hz, 1H);

40

【 0 2 1 0 】

2 - [4 - (4 - ベンゾイル - ピペリジン - 1 - イル) - 4 - オキソ - ブチル] - 6 , 8 - ジフルオロ - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (「 A 6 」)

【化 3 0】



HPLC / MS 1.82 min (A)、[M+H]⁺ 470;

10

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.46 (s, 1H), 8.11 - 7.93 (m, 2H), 7.76 (ddd, J = 10.5, 9.0, 2.9 Hz, 1H), 7.61 (ddd, J = 8.4, 2.9, 1.4 Hz, 1H), 7.13 - 6.98 (m, 2H), 4.39 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.65 (tt, J = 11.2, 3.6 Hz, 1H), 3.18 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 2.80 - 2.59 (m, 3H), 2.48 - 2.37 (m, 2H), 1.97 (p, J = 7.4 Hz, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.50 (qd, J = 12.1, 4.0 Hz, 1H), 1.34 (tt, J = 12.2, 6.0 Hz, 1H).

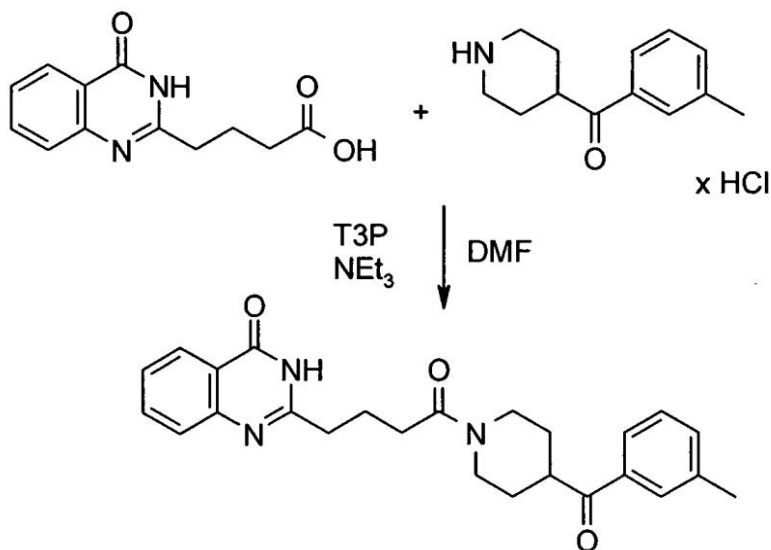
【0211】

例 2

2 - { 4 - [4 - (3 - メチル - ベンゾイル) - ピペリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - ブチル } - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (「 A 7 」) の合成

20

【化 3 1】



30

4 - (4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - キナゾリン - 2 - イル) - 酪酸 (167 mg、0.72 mmol) およびピペリジン - 4 - イル - m - トリル - メタノン塩酸塩 (173 mg、0.72 mmol) を DMF (4 mL) に溶解した溶液に、トリエチルアミン (0.31 mL、2.2 mmol)、続いてプロパンホスホン酸無水物 (T 3 P、酢酸エチル中 50 % ; 794 mg、1.08 mmol) を 0 で窒素の下で滴加する。反応混合物を、室温で 15 時間攪拌する。溶媒を、真空の下で蒸発させる。残留物をジクロロメタン (50 mL) に溶解し、10 % 重炭酸ナトリウム溶液および水で洗浄する。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させる。残留物を、メタノール / ジクロロメタンを溶離剤としてシリカゲルカラム上でクロマトグラフィー分離して、2 - { 4 - [4 - (3 - メチル - ベンゾイル) - ピペリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - ブチル } - 3 H - キナゾリン - 4 - オンをオフホワイト固体として得る ; HPLC / MS 3.53 min (B)、[M+H]⁺ 418;

40

【0212】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.15 (s, 1H), 8.06 (dd, J = 1.2, 7.9 Hz, 1H), 7.79

50

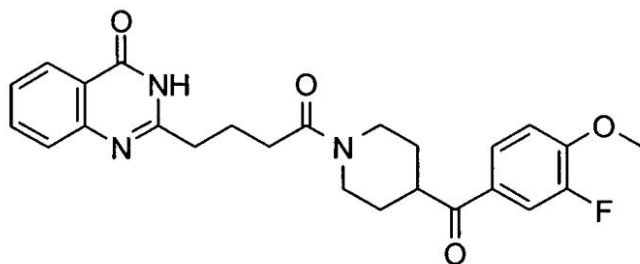
-7.73 (m, 3H), 7.58 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.57-7.39 (m, 3H), 4.37 (d, J = Hz, 1H), 3.92 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.71-3.65 (m, 1H), 3.16 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 2.75-2.69 (m, 1H), 2.63 (t, J = 7.32 Hz, 2H), 2.41-2.37 (m, 5H), 1.99-1.92 (m, 2H), 1.79-1.75 (m, 2H), 1.53-1.44 (m, 1H), 1.33 (td, 1H).

【 0 2 1 3 】

以下の化合物を、類似して製造する。

2 - { 4 - [4 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシ - ベンゾイル) - ピペリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - ブチル } - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (「 A 8 」)

【 化 3 2 】



10

H P L C / M S 3 . 4 0 m i n (B) 、 [M + H] 4 5 2 ;

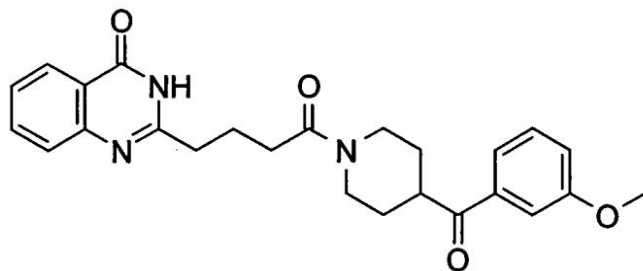
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.18 (s, 1H), 8.06 (dd, J = 1.1, 7.9 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 1.9, 12.3 Hz, 1H), 7.78-7.74 (m, 1H), 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.46-7.42 (m, 1H), 7.29 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.93-3.90 (m, 4H), 3.68-3.63 (m, 1H), 3.16 (t, J = 11.96 Hz, 1H), 2.75-2.69 (m, 1H), 2.63 (t, J = 7.32 Hz, 2H), 2.43-2.39 (m, 2H), 1.99-1.92 (m, 2H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.53-1.47 (m, 1H), 1.36-1.29 (m, 1H);

20

【 0 2 1 4 】

2 - { 4 - [4 - (3 - メトキシ - ベンゾイル) - ピペリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - ブチル } - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (「 A 9 」)

【 化 3 3 】



30

H P L C / M S 3 . 3 6 m i n (B) 、 [M + H] 4 3 4 ;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.17 (s, 1H), 8.07 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.76 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.61-7.58 (m, 2H), 7.48-7.45 (m, 3H), 7.22 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.93-3.90 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.72-3.63 (m, 1H), 3.17 (t, J = 12.28 Hz, 1H), 2.73 (t, J = 11.60 Hz, 1H), 2.63 (t, J = 7.24 Hz, 2H), 2.41-2.32 (m, 2H), 1.96 (t, J = 7.16 Hz, 2H), 1.85-1.72 (m, 2H), 1.53-1.45 (m, 1H), 1.36-1.28 (m, 1H).

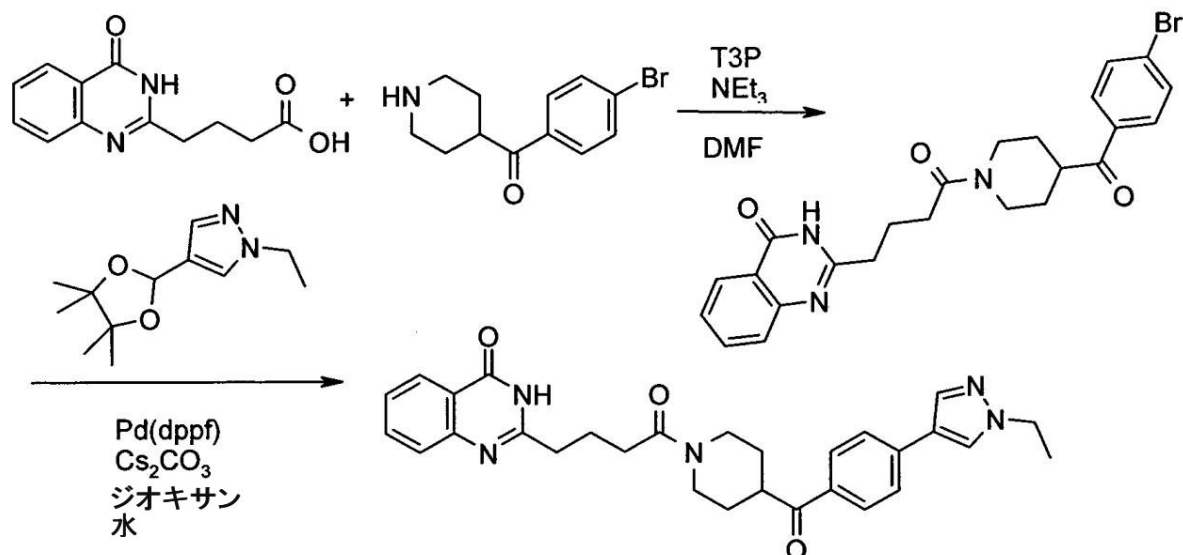
40

【 0 2 1 5 】

例 3

2 - (4 - { 4 - [4 - (1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - ベンゾイル] - ピペリジン - 1 - イル } - 4 - オキソ - ブチル) - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (「 A 1 0 」) の合成

【化 3 4】



10

4 - (4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - キナゾリン - 2 - イル) - 酪酸 (6 7 1 m g 、 2 . 8 9 m m o l) および (4 - ブロモ - フェニル) - ピペリジン - 4 - イル - メタノン (8 5 2 m g 、 3 . 1 8 m m o l) を D M F (1 6 m L) に溶解した溶液に、トリエチルアミン (1 . 2 3 m L 、 4 . 3 4 m m o l) 、続いて T 3 P (酢酸エチル中 5 0 % ; 3 . 1 8 g 、 4 . 3 4 m m o l) を 0 で窒素の下で滴加する。反応混合物を、室温で 1 5 時間攪拌する。溶媒を、真空の下で蒸発させる。残留物を、ジクロロメタン (5 0 m L) に溶解し、1 0 % 重炭酸ナトリウム溶液および水で洗浄する。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させる。残留物を、メタノール / ジクロロメタンを溶離剤としてシリカゲルカラム上でクロマトグラフィー分離して、2 - { 4 - [4 - (4 - ブロモ - ベンゾイル) - ピペリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - ブチル } - 3 H - キナゾリン - 4 - オンを淡黄色固体として得る ; H P L C / M S 3 . 7 9 m i n (B) 、 [M + H] 4 8 2 / 4 8 4 ;

20

【 0 2 1 6 】

¹H NMR (400 MHz , DMSO-d₆) δ 12.18 (s , 1H) , 8.06 (dd , J = 1.3 , 7.9 Hz , 1H) , 7.94 - 7.92 (m , 2H) , 7.78-7.74 (m , 3H) , 7.58 (d , J = 7.8 Hz , 1H) , 7.46-7.42 (m , 1H) , 4 . 36 (d , J = 13.0 Hz , 1H) , 3.92 (d , J = 13.4 Hz , 1H) , 3.70-3.64 (m , 1H) , 3.19-3.13 (m , 1H) , 2.74-2.66 (m , 1H) , 2.63 (t , J = 7.36 Hz , 2H) , 2.43-2.38 (m , 2H) , 1.82 - 1.60 (m , 2H) , 1.55-1.40 (m , 1H) , 1.33-1.29 (m , 1H) .

30

【 0 2 1 7 】

2 - { 4 - [4 - (4 - ブロモ - ベンゾイル) - ピペリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - ブチル } - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (1 8 3 m g 、 0 . 3 8 m m o l) 、 1 - エチル - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール (1 0 2 m g 、 0 . 4 6 m m o l) および炭酸セシウム (3 7 9 m g 、 1 . 1 5 m m o l) をジオキサン (4 m L) および水 (0 . 4 m L) に溶解した溶液に、窒素を流す。1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) (3 2 m g 、 0 , 0 4 0 m m o l) を、次に加える。混合物を窒素の下で 1 0 0 に加熱し、この温度で 1 8 時間攪拌する。反応混合物を室温に冷却し、セライトのパッドを通して濾過する。濾液を蒸発させ、残留物を水と酢酸エチルとの間で分割する。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させる。残留物を、メタノール / ジクロロメタンを溶離剤としてシリカゲルカラム上でクロマトグラフィー分離して、2 - (4 - { 4 - [4 - (1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - ベンゾイル] - ピペリジン - 1 - イル } - 4 - オキソ - ブチル) - 3 H - キナゾリン - 4 - オンをオフホワイト固体として得る ; H P L C / M S 3 . 3 6 m i n (B) 、 [M + H] 4 9 8 ;

40

【 0 2 1 8 】

50

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.17 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.07 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.00-7.97 (m, 3H), 7.78-7.71 (m, 3H), 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.16 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.93 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 3.72-3.66 (m, 1H), 3.18 (t, J = 12.12 Hz, 1H), 2.74 (t, J = 12.08 Hz, 1H), 2.64 (t, J = 7.32 Hz, 2H), 2.44-2.40 (m, 2H), 2.0 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.85-1.72 (m, 2H), 1.55-1.50 (m, 1H), 1.42-1.40 (m, 3H), 1.35-1.33 (m, 1H).

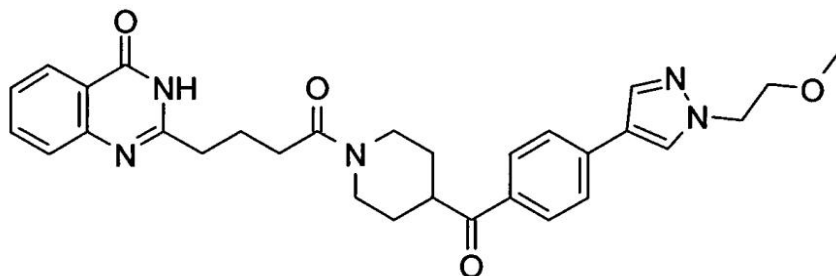
【0219】

以下の化合物を、類似して製造する。

2 - [4 - (4 - { 4 - [1 - (2 - メトキシ - エチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - ベンゾイル } - ピペリジン - 1 - イル) - 4 - オキシ - ブチル] - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (「 A 1 1 」)

10

【化35】



20

HPLC / MS 4.60 min (B)、[M+H] 528 ;

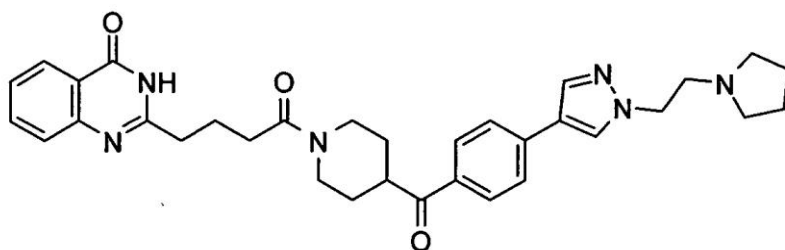
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.10 (s, 1H), 8.06 (dd, J = 1.2, 7.9 Hz, 1H), 8.02-7.97 (m, 3H), 7.78-7.71 (m, 3H), 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 4.28 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.93 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.71 (t, J = 5.2 Hz, 3H), 3.23 (s, 3H), 3.19-3.15 (m, 1H), 2.76-2.74 (m, 1H), 2.63 (t, J = 7.36 Hz, 2H), 2.41-2.39 (m, 2H), 2.00-1.92 (m, 2H), 1.85-1.73 (m, 2H), 1.52-1.49 (m, 1H), 1.35-1.33 (m, 1H);

【0220】

2 - [4 - オキシ - 4 - (4 - { 4 - [1 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - ベンゾイル } - ピペリジン - 1 - イル) - ブチル] - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (「 A 1 2 」)

30

【化36】



40

HPLC / MS 2.52 min (B)、[M+H] 567 ;

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.09 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.06 (dd, J = 1.3, 7.9 Hz, 1H), 8.01-7.97 (m, 3H), 7.78-7.71 (m, 3H), 7.59 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.46-7.42 (m, 1H), 4.39 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.30-4.15 (m, 2H), 3.93 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.72-3.66 (m, 1H), 3.21-3.18 (m, 1H), 2.90-2.80 (m, 2H), 2.76-2.70 (m, 1H), 2.65-2.63 (m, 2H), 2.43-2.41 (m, 4H), 1.99-1.90 (m, 2H), 2.85-2.70 (m, 2H), 1.70-1.52 (m, 4H), 1.55-1.46 (m, 1H), 1.37-1.32 (m, 1H).

【0221】

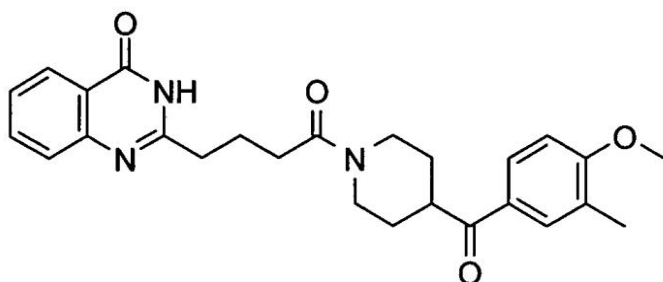
以下の化合物を、例1に類似して製造する：

2 - [4 - [4 - (4 - メトキシ - 3 - メチル - ベンゾイル) - 1 - ピペリジル] - 4

50

- オキシ - ブチル] - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (「 A 1 3 」)

【化 3 7】



10

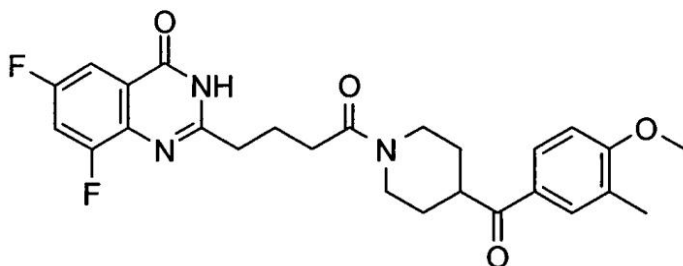
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.06 (dd, J = 1.24, 7.94 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 2.12, 8.58 Hz, 1H), 7.80-7.78 (m, 1H), 7.76-7.74 (m, 1H), 7.59 (d, J = 7.88 Hz, 1H), 7.47-7.42 (m, 1H), 7.05 (d, J = 8.68 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 0.32 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 13.24 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.66-3.63 (m, 1H), 3.23 (t, J = 12.36 Hz, 1H), 2.75-2.65 (m, 1H), 2.64-2.62 (m, 2H), 2.49-2.39 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.97 (q, J = 7.24 Hz, 2H), 1.74 (d, J = 10.76 Hz, 2H), 1.50 (t, J = 9.68 Hz, 1H), 1.33 (t, J = 9.08 Hz, 1H);

【 0 2 2 2 】

6 , 8 - ジフルオロ - 2 - [4 - [4 - (4 - メトキシ - 3 - メチル - ベンゾイル) - 1 - ピペリジル] - 4 - オキシ - ブチル] - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (「 A 1 4 」)

20

【化 3 8】



HPLC / MS 1.91 min (A)、 $[M+H]^+$ 484; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.48 (s, 1H), 7.90 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.85 - 7.80 (m, 1H), 7.78 (ddd, J = 10.5, 9.0, 2.9 Hz, 1H), 7.62 (ddd, J = 8.4, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.44 - 4.35 (m, 1H), 3.99 - 3.91 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.66 (tt, J = 11.2, 3.6 Hz, 1H), 3.19 (td, J = 13.2, 12.8, 2.7 Hz, 1H), 2.80 - 2.70 (m, 1H), 2.68 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.44 (td, J = 7.3, 2.3 Hz, 2H), 1.98 (p, J = 7.4 Hz, 2H), 1.82 - 1.71 (m, 2H), 1.50 (qd, J = 12.1, 4.0 Hz, 1H), 1.40 - 1.28 (m, 1H);

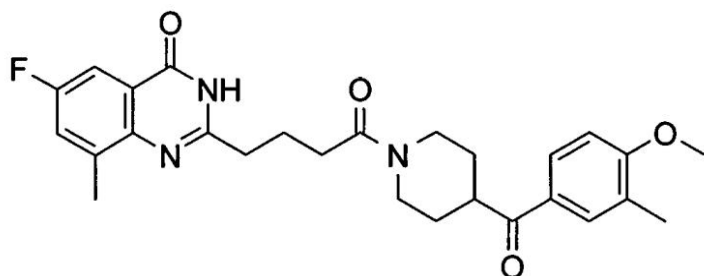
30

【 0 2 2 3 】

6 - フルオロ - 2 - [4 - [4 - (4 - メトキシ - 3 - メチル - ベンゾイル) - 1 - ピペリジル] - 4 - オキシ - ブチル] - 8 - メチル - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (「 A 1 5 」)

40

【化 3 9】



50

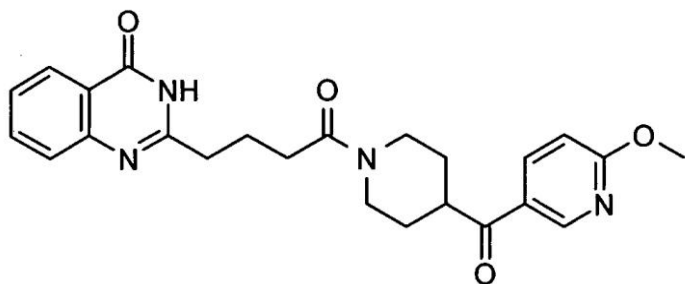
HPLC / MS 2.01 min (A)、[M + H] 480; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.28 (s, 1H), 7.90 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.85 - 7.77 (m, 1H), 7.64 - 7.49 (m, 2H), 7.06 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.41 (dt, J = 13.3, 3.7 Hz, 1H), 3.89 (m, 4H), 3.66 (tt, J = 11.2, 3.6 Hz, 1H), 3.18 (td, J = 13.1, 2.6 Hz, 1H), 2.74 (td, J = 12.9, 2.7 Hz, 1H), 2.67 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.46 (td, J = 7.3, 4.2 Hz, 2H), 1.99 (p, J = 7.2 Hz, 2H), 1.76 (dt, J = 12.9, 3.4 Hz, 2H), 1.50 (qd, J = 12.1, 4.0 Hz, 1H), 1.34 (qd, J = 12.2, 4.1 Hz, 1H).

【0224】

以下の化合物を、例2に類似して製造する：

2 - { 4 - [4 - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - カルボニル) - ピペリジン - 1 - イル] - 4 - オキシ - ブチル } - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (「A16」)

【化40】

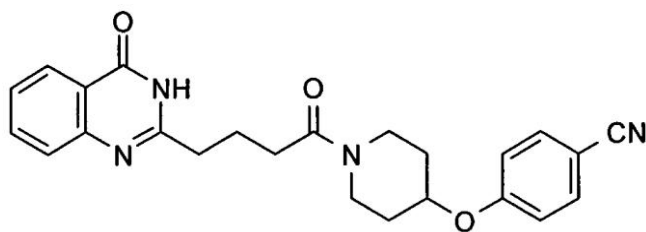


無色固体；HPLC / MS 2.93 min (B)、[M + H] 435; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.90 (s, 1H), 8.22 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.76 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.40-4.34 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.93-3.90 (m, 1H), 3.67-3.62 (m, 1H), 3.16 (t, J = 11.92 Hz, 1H), 2.72 (t, J = 10.60 Hz, 1H), 2.67-2.62 (m, 2H), 2.44-2.39 (m, 2H), 2.00-1.92 (m, 2H), 1.78-1.76 (m, 2H), 1.51-1.39 (m, 1H), 1.34-1.29 (m, 1H);

【0225】

4 - { 1 - [4 - (4 - オキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - キナゾリン - 2 - イル) - ブチリル] - ピペリジン - 4 - イルオキシ } - ベンゾニトリル (「A17」)

【化41】

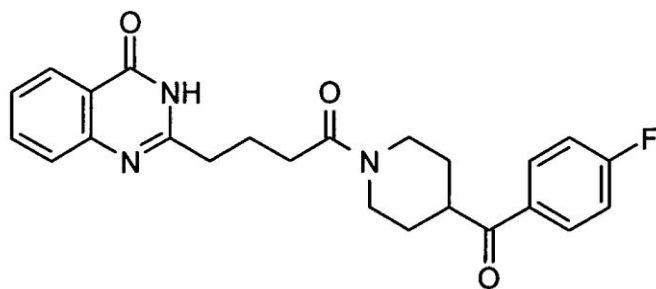


無色固体；HPLC / MS 3.34 min (B)、[M + H] 417; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.16 (s, 1H), 8.06 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.78-7.74 (m, 3H), 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 4.77-4.73 (m, 1H), 3.88-3.85 (m, 1H), 3.73-3.70 (m, 1H), 3.35-3.32 (m, 1H), 3.22-3.17 (m, 1H), 2.64 (t, J = 7.48 Hz, 2H), 2.42 (t, J = 7.52 Hz, 2H), 2.00-1.88 (m, 4H), 1.61-1.58 (m, 1H), 1.49-1.47 (m, 1H);

【0226】

2 - { 4 - [4 - (4 - フルオロ - ベンゾイル) - ピペリジン - 1 - イル] - 4 - オキシ - ブチル } - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (「A18」)

【化 4 2】

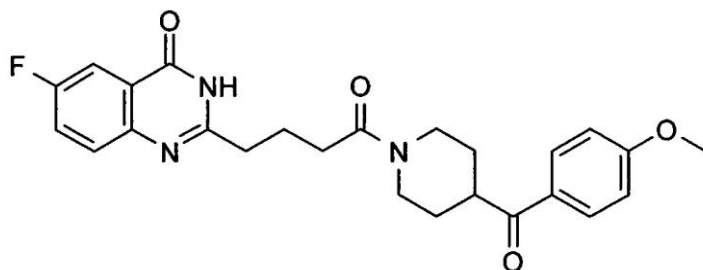


無色固体；HPLC/MS 3.40 min (B)、[M+H]⁺ 422；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.12 (s, 1H), 8.11-8.05 (m, 3H), 7.76 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.40-4.37 (m, 1H), 3.94-3.91 (m, 1H), 3.71-3.66 (m, 1H), 3.17 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 2.72 (t, J = 11.88 Hz, 1H), 2.64 (t, J = 7.36 Hz, 2H), 2.42-2.39 (m, 2H), 2.00-1.92 (m, 2H), 1.79-1.76 (m, 2H), 1.53-1.44 (m, 1H), 1.37-1.33 (m, 1H)；

【0227】

6-フルオロ-2-{4-[4-(4-メトキシ-ベンゾイル)-ピペリジン-1-イル]-4-オキソ-ブチル}-3H-キナゾリン-4-オン(「A19」)

【化 4 3】

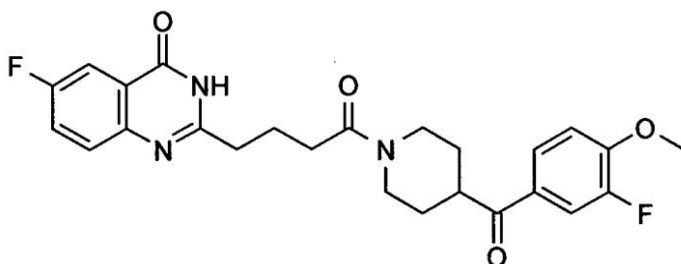


無色固体；HPLC/MS 3.70 min (B)、[M+H]⁺ 452；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.30 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.75-7.72 (m, 1H), 7.67-7.62 (m, 2H), 7.06-7.03 (m, 2H), 4.45-3.35 (m, 1H), 3.93-3.89 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.67-3.61 (m, 1H), 3.19-3.13 (m, 1H), 2.74-2.62 (m, 3H), 2.43-2.38 (m, 2H), 1.70-1.60 (m, 2H), 1.53-1.48 (m, 1H), 1.36-1.28 (m, 1H)；

【0228】

6-フルオロ-2-{4-[4-(3-フルオロ-4-メトキシ-ベンゾイル)-ピペリジン-1-イル]-4-オキソ-ブチル}-3H-キナゾリン-4-オン(「A20」)

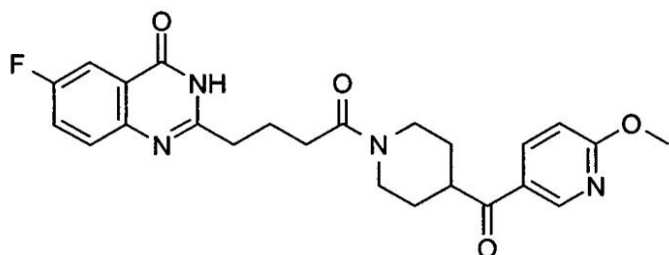
【化 4 4】



オフホワイト固体；HPLC/MS 3.81 min (B)、[M+H]⁺ 470；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.30 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 1.9, 12.3 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 1.2, 8.6 Hz, 1H), 7.67-7.62 (m, 2H), 7.29 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.93-3.90 (m, 4H), 3.68-3.63 (m, 1H), 3.19-3.13 (m, 1H), 2.75-2.62 (m, 3H), 2.43-2.38 (m, 2H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.52-1.44 (m, 1H), 1.36-1.32 (m, 1H)；

【 0 2 2 9 】

6 - フルオロ - 2 - { 4 - [4 - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - カルボニル) - ピペリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - ブチル } - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (「 A 2 1 」)
【 化 4 5 】



10

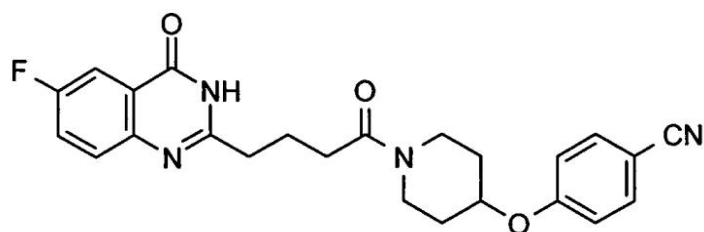
オフホワイト固体 ; H P L C / M S 3 . 2 9 m i n (B) 、 [M + H] 4 5 3 ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.29 (s, 1H), 8.90 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 2.5, 8.8 Hz, 1H), 7.75-7.72 (m, 1H), 7.69-7.62 (m, 2H), 6.94 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.38 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.93-3.89 (m, 1H), 3.67-3.62 (m, 1H), 3.19-3.13 (m, 1H), 2.74-2.66 (m, 1H), 2.63 (t, J = 7.40 Hz, 2H), 2.43-2.39 (m, 2H), 1.99-1.92 (m, 2H), 1.85-1.70 (m, 2H), 1.58-1.40 (m, 1H), 1.35-1.31 (m, 1H);

【 0 2 3 0 】

4 - { 1 - [4 - (6 - フルオロ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - キナゾリン - 2 - イル) - ブチリル] - ピペリジン - 4 - イルオキシ } - ベンゾニトリル (「 A 2 2 」)

20

【 化 4 6 】



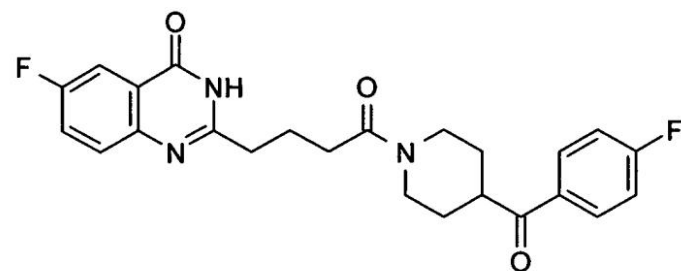
オフホワイト固体 ; H P L C / M S 3 . 6 6 m i n (B) 、 [M + H] 4 3 5 ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.44 (s, 1H), 7.77-7.72 (m, 3H), 7.66 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.78-4.74 (m, 1H), 3.88-3.85 (m, 1H), 3.73-3.69 (m, 1H), 3.33-3.32 (m, 1H), 3.19-3.06 (m, 1H), 2.67-2.62 (m, 2H), 2.44-2.40 (m, 2H), 2.00-1.88 (m, 4H), 1.60-1.58 (m, 1H), 1.51-1.44 (m, 1H);

30

【 0 2 3 1 】

6 - フルオロ - 2 - { 4 - [4 - (4 - フルオロ - ベンゾイル) - ピペリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - ブチル } - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (「 A 2 3 」)

【 化 4 7 】



40

オフホワイト固体 ; H P L C / M S 3 . 7 9 m i n (B) 、 [M + H] 4 4 0 ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.30 (s, 1H), 8.11-8.07 (m, 2H), 7.75-7.72 (m, 1H), 7.67-7.64 (m, 2H), 7.39-7.36 (m, 2H), 4.38 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 3.71-3.66 (m, 1H), 3.19-3.13 (m, 1H), 2.75-2.62 (m, 3H), 2.42-2.38 (m,

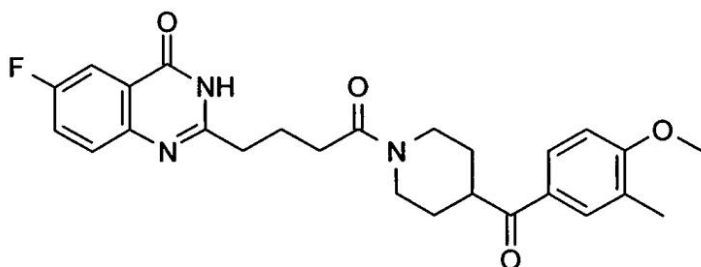
50

2H), 1.99-1.94 (m, 2H), 1.85-1.71 (m, 2H), 1.53-1.47 (m, 1H), 1.36-1.30 (m, 1H);

【 0 2 3 2 】

6 - フルオロ - 2 - { 4 - [4 - (4 - メトキシ - 3 - メチル - ベンゾイル) - ピペリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - ブチル } - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (「 A 2 4 」)

【 化 4 8 】



10

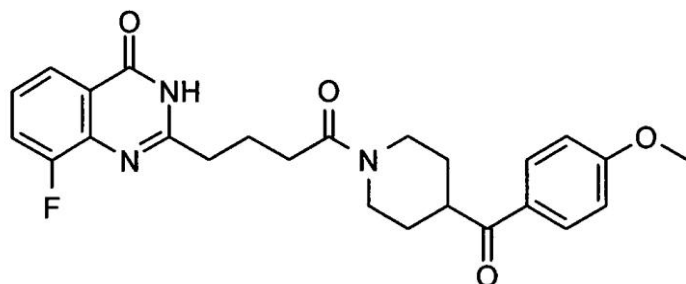
オフホワイト固体 ; H P L C / M S 4 . 0 3 m i n (B) 、 [M + H] 4 6 6 ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.50 (s, 1H), 7.89 (dd, J = 1.8, 8.6 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.73 (dd, J = 1.6, 8.6 Hz, 1H), 7.67-7.64 (m, 2H), 7.04 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 3.93-3.87 (m, 4H), 3.67-3.61 (m, 1H), 3.19-3.13 (m, 1H), 2.75-2.72 (m, 1H), 2.65 (t, J = 13.56 Hz, 2H), 2.43-2.39 (m, 2H), 1.99-1.92 (m, 2H), 1.70-1.68 (m, 2H), 1.53-1.45 (m, 1H), 1.36-1.27 (m, 1H);

20

【 0 2 3 3 】

8 - フルオロ - 2 - { 4 - [4 - (4 - メトキシ - ベンゾイル) - ピペリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - ブチル } - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (「 A 2 5 」)

【 化 4 9 】



30

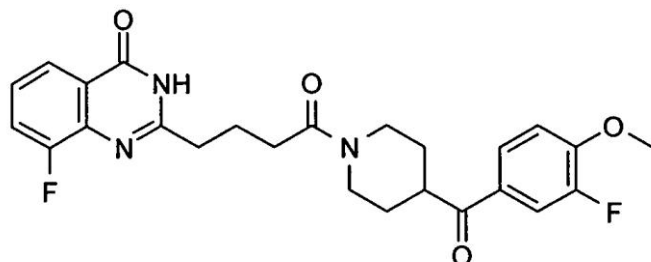
オフホワイト固体 ; H P L C / M S 3 . 6 3 m i n (B) 、 [M + H] 4 5 2 ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.35 (bs, 1H), 7.99- 7.97 (m, 2H), 7.88-7.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.65-7.60 (m, 1H), 7.45-7.40 (m, 1H), 7.06-7.03 (m, 2H), 4.39-4.36 (d, 1H), 3.96-3.93 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.66-3.61 (m, 1H), 3.20-3.14 (m, 1H), 2.74-2.72 (m, 1H), 2.68-2.64 (m, 2H), 2.48-2.41 (m, 2H), 2.00-1.92 (m, 2H), 1.75-1.73 (m, 2H), 1.53-1.45 (m, 1H), 1.37-1.30 (m, 1H);

【 0 2 3 4 】

8 - フルオロ - 2 - { 4 - [4 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシ - ベンゾイル) - ピペリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - ブチル } - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (「 A 2 6 」)

40

【 化 5 0 】



50

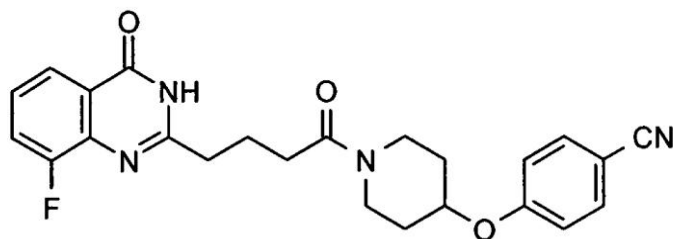
オフホワイト固体；HPLC/MS 3.80 min (B)、[M+H]⁺ 470；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.35 (bs, 1H), 7.88-7.82 (m, 2H), 7.80-7.79 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.66-7.61 (m, 1H), 7.45-7.40 (m, 1H), 7.31-7.27 (m, 1H), 4.39-4.36 (d, 1H), 3.96-3.93 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.68-3.61 (m, 1H), 3.17-3.14 (m, 1H), 2.74-2.73 (m, 1H), 2.68-2.64 (m, 2H), 2.48-2.41 (m, 2H), 2.00-1.92 (m, 2H), 1.78-1.75 (m, 2H), 1.53-1.45 (m, 1H), 1.37-1.32 (m, 1H)；

【0235】

4 - { 1 - [4 - (8 - フルオロ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - キナゾリン - 2 - イル) - ブチル] - ピペリジン - 4 - イルオキシ } - ベンゾニトリル (「 A 2 7 」)

【化51】

10



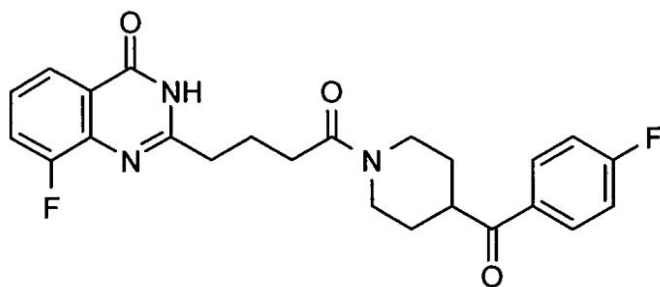
無色固体；HPLC/MS 3.76 min (B)、[M+H]⁺ 435；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.35 (bs, 1H), 7.88-7.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.77-7.73 (m, 2H), 7.66-7.61 (m, 1H), 7.45-7.40 (m, 1H), 7.16-7.14 (m, 2H), 4.77-4.73 (m, 1H), 3.86-3.83 (m, 1H), 3.72-3.71 (m, 1H), 3.34-3.32 (m, 1H), 3.21-3.16 (m, 1H), 2.68-2.64 (m, 2H), 2.69-2.65 (m, 2H), 2.46-2.42 (m, 2H), 2.01-1.87 (m, 4H), 1.62-1.55 (m, 1H), 1.50-1.46 (m, 1H)；

【0236】

8 - フルオロ - 2 - { 4 - [4 - (4 - フルオロ - ベンゾイル) - ピペリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - ブチル } - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (「 A 2 8 」)

【化52】

30



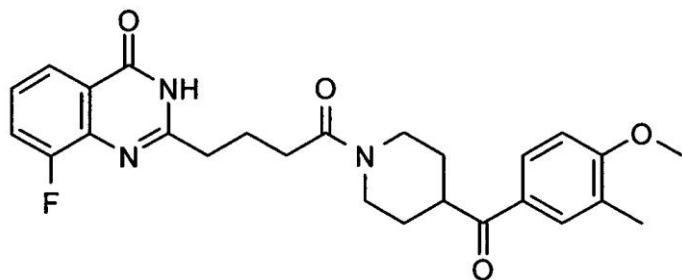
オフホワイト固体；HPLC/MS 3.75 min (B)、[M+H]⁺ 440；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.35 (bs, 1H), 8.10-8.06 (m, 2H), 7.88-7.86 (m, 1H), 7.65-7.60 (m, 1H), 7.45-7.40 (m, 1H), 7.38-7.34 (m, 2H), 4.39-4.36 (m, 1H), 3.96-3.93 (m, 1H), 3.71-3.64 (m, 1H), 3.34-3.32 (m, 1H), 3.21-3.14 (m, 1H), 2.78-2.64 (m, 3H), 2.43-2.40 (m, 2H), 2.01-1.92 (m, 2H), 1.89-1.76 (m, 2H), 1.53-1.43 (m, 1H), 1.36-1.27 (m, 1H)；

【0237】

8 - フルオロ - 2 - { 4 - [4 - (4 - メトキシ - 3 - メチル - ベンゾイル) - ピペリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - ブチル } - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (「 A 2 9 」)

40

【化 5 3】

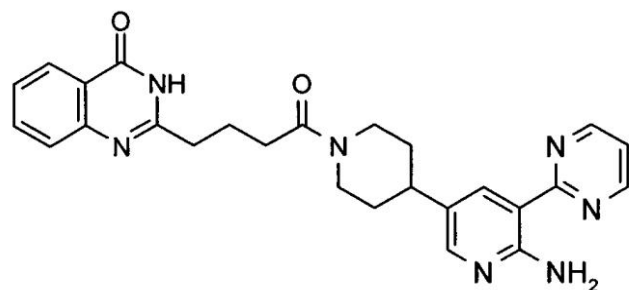


無色固体；HPLC/MS 3.98 (B)、[M+H]⁺ 466；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.34 (bs, 1H), 7.90-7.87 (m, 2H), 7.80-7.79 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.66-7.61 (m, 1H), 7.45-7.40 (m, 1H), 7.05-7.03 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.39-4.36 (m, 1H), 3.96-3.92 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.67-3.61 (m, 1H), 3.20-3.14 (m, 1H), 2.74-2.72 (m, 1H), 2.68-2.64 (m, 2H), 2.44-2.41 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.98-1.92 (m, 2H), 1.79-1.76 (m, 2H), 1.52-1.44 (m, 1H), 1.36-1.27 (m, 1H)；

【0238】

2-[4-(6-アミノ-5-ピリミジン-2-イル-3',4',5',6'-テトラヒドロ-2'-H-[3,4']ピピリジニル-1'-イル)-4-オキソ-ブチル]-3-H-キナゾリン-4-オン(「A30」)

【化 5 4】

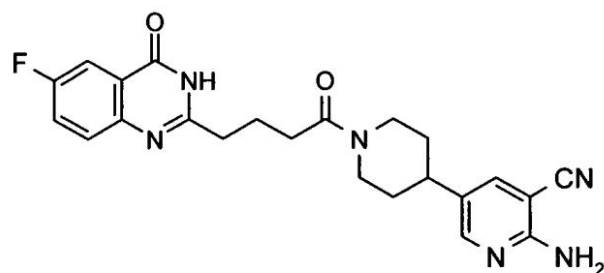


淡黄色固体；HPLC/MS 2.32 (B)、[M+H]⁺ 470；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.17 (s, 1H), 8.90 (s, 2H), 8.51 (s, 1H), 8.08-8.04 (m, 2H), 7.76-7.72 (m, 1H), 7.59 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.46-7.42 (m, 1H), 7.42-7.38 (m, 1H), 4.55-4.52 (m, 1H), 4.02-3.99 (m, 1H), 3.17-3.06 (m, 1H), 2.76-2.73 (m, 1H), 2.68-2.66 (m, 2H), 2.66-2.60 (m, 2H), 2.50-2.44 (m, 2H), 2.03-1.97 (m, 2H), 1.82-1.76 (m, 2H), 1.59-1.54 (m, 1H), 1.40-1.37 (m, 1H)；

【0239】

6-アミノ-1'-[4-(6-フルオロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル)-ブチリル]-1',2',3',4',5',6'-ヘキサヒドロ-[3,4']ピピリジニル-5-カルボニトリル(「A31」)

【化 5 5】



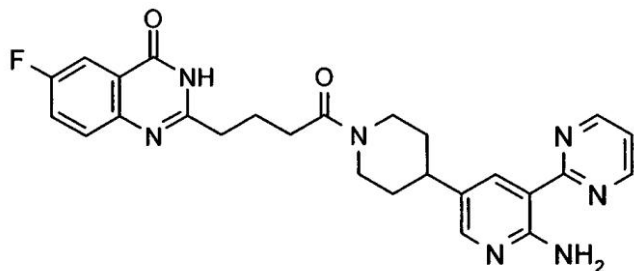
オフホワイト固体；HPLC/MS 2.39 (B)、[M+H]⁺ 435；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.30 (s, 1H), 8.11 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.76-7.72 (m, 2H), 7.67-7.64 (m, 2H), 6.70 (s, 2H), 4.50 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 13.3 Hz, 1H)；

1H), 3.06-3.00 (m, 1H), 2.64 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 2.41 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.00-1.93 (m, 2H), 1.73-1.67 (m, 2H), 1.55-1.45 (m, 1H), 1.42-1.30 (m, 1H);

【 0 2 4 0 】

2 - [4 - (6 - アミノ - 5 - ピリミジン - 2 - イル - 3 ' , 4 ' , 5 ' , 6 ' - テトラヒドロ - 2 ' H - [3 , 4 '] ピピリジニル - 1 ' - イル) - 4 - オキソ - ブチル] - 6 - フルオロ - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (「 A 3 2 」)

【 化 5 6 】



10

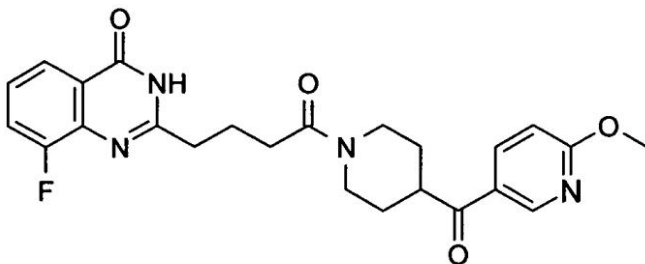
淡黄色固体 ; H P L C / M S 2 . 5 8 (B) 、 [M + H] 4 8 8 ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.30 (s, 1H), 8.89 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.50 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 2.8, 8.6 Hz, 1H), 7.69-7.60 (m, 3H), 7.39 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 4.55-4.51 (m, 1H), 4.01-3.98 (m, 1H), 3.11-3.05 (m, 1H), 2.76-2.64 (m, 3H), 2.60-2.50 (m, 1H), 2.46-2.42 (m, 2H), 2.03-1.97 (m, 2H), 1.82-1.76 (m, 2H), 1.57-1.53 (m, 1H), 1.41-1.37 (m, 1H);

20

【 0 2 4 1 】

8 - フルオロ - 2 - { 4 - [4 - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - カルボニル) - ピペリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - ブチル } - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (「 A 3 3 」)

【 化 5 7 】



30

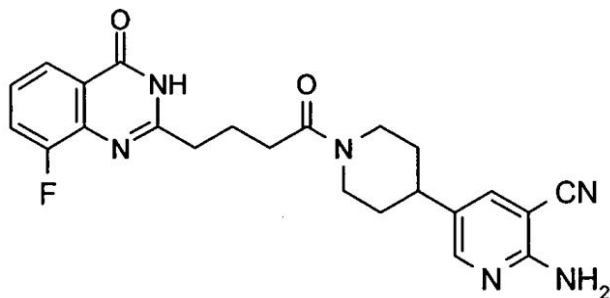
無色固体 ; H P L C / M S 3 . 4 0 (B) 、 [M + H] 4 5 3 ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.35 (bs, 1H), 8.89 (bs, 1H), 8.22-8.20 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.88-7.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.65-7.60 (m, 1H), 7.45-7.40 (m, 1H), 6.94-6.92 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.39-4.35 (d, 1H), 3.96-3.89 (m, 4H), 3.66-3.61 (m, 1H), 3.19-3.13 (m, 1H), 3.17-3.14 (m, 1H), 2.74-2.64 (m, 1H), 2.68-2.64 (m, 3H), 2.44-2.40 (m, 2H), 1.98-1.92 (m, 2H), 1.78-1.75 (m, 2H), 1.50-1.47 (m, 1H), 1.34-1.28 (m, 1H);

40

【 0 2 4 2 】

6 - アミノ - 1 ' - [4 - (8 - フルオロ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - キナゾリン - 2 - イル) - ブチリル] - 1 ' , 2 ' , 3 ' , 4 ' , 5 ' , 6 ' - ヘキサヒドロ - [3 , 4 '] ピピリジニル - 5 - カルボニトリル (「 A 3 4 」)

【化 5 8】



10

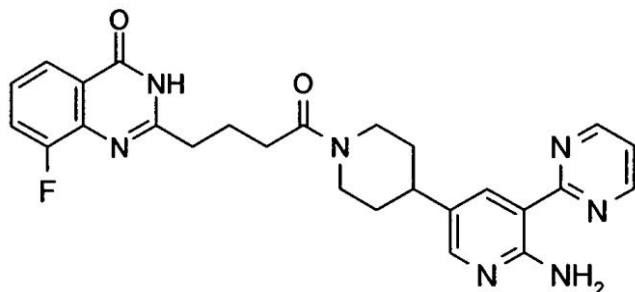
オフホワイト固体；HPLC/MS 2.39 (B)、[M+H]⁺ 435；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.36 (bs, 1H), 8.10 (bs, 1H), 7.89-7.87 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.75-7.74 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.65-7.60 (m, 1H), 7.45-7.40 (m, 1H), 6.69 (s, 2H), 4.50-4.47 (m, 1H), 4.01-3.97 (m, 1H), 3.06-3.03 (m, 1H), 2.74-2.73 (m, 4H), 2.44-2.41 (m, 2H), 2.06-1.94 (m, 2H), 1.75-1.67 (m, 2H), 1.50-1.47 (m, 1H), 1.35-1.33 (m, 1H).

【0243】

2-[4-(6-アミノ-5-ピリミジン-2-イル-3',4',5',6'-テトラヒドロ-2'H-[3,4']ピピリジニル-1'-イル)-4-オキソ-プチル]-8-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン(「A35」)

20

【化 5 9】



無色固体；HPLC/MS 2.63 (B)、[M+H]⁺ 488；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.36 (bs, 1H), 8.90 (bs, 2H), 8.50 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.04-8.03 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.88-7.86 (m, 1H), 7.64-7.59 (m, 2H), 7.45-7.37 (m, 2H), 4.50-4.47 (m, 1H), 4.01-3.97 (m, 1H), 3.06-3.03 (m, 1H), 2.72-2.70 (m, 4H), 2.44-2.41 (m, 2H), 2.06-1.97 (m, 2H), 1.81-1.75 (m, 2H), 1.50-1.47 (m, 1H), 1.35-1.33 (m, 1H);

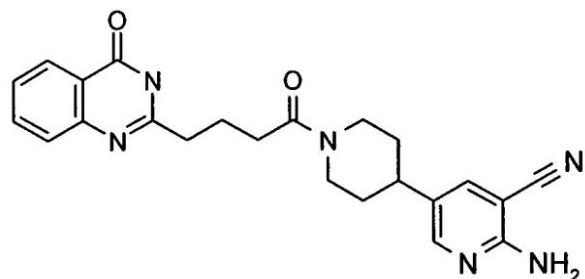
30

【0244】

6-アミノ-1'-[4-(4-オキソ-3,4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル)-プチル]-1',2',3',4',5',6'-ヘキサヒドロ-[3,4']ピピリジニル-5-カルボニトリル(「A36」)

【化 6 0】

40



無色固体；HPLC/MS 2.14 (B)、[M+H]⁺ 417；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.23 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.78-7.74 (m,

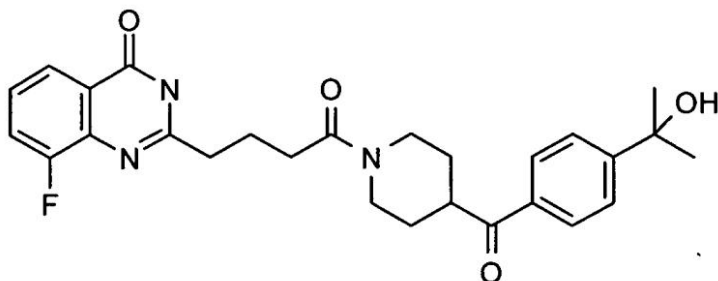
50

2H), 7.58 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.70 (s, 2H), 4.52-4.48 (m, 1H), 3.99-3.95 (m, 1H), 3.03 (t, J = 12.5 Hz, 1H), 2.67-2.63 (m, 4H), 2.43-2.40 (m, 2H), 2.01-1.94 (m, 2H), 1.73-1.67 (m, 2H), 1.53-1.49 (m, 1H), 1.39-1.36 (m, 1H);

【 0 2 4 5 】

8 - フルオロ - 2 - (4 - { 4 - [4 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - ベンゾイル] - ピペリジン - 1 - イル } - 4 - オキソ - ブチル) - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (「 A 3 7 」)

【 化 6 1 】



10

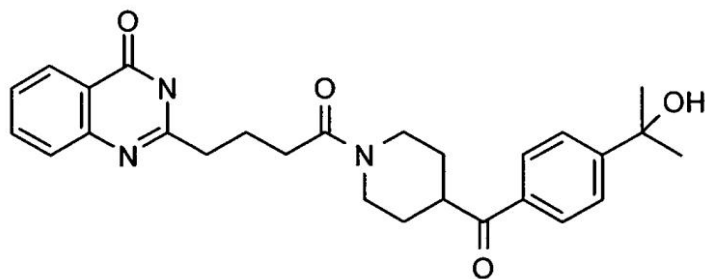
無色固体 ; H P L C / M S 3 . 3 2 (B) 、 [M + H] 4 8 0 ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.36 (bs, 1H), 7.93 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.88 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.66-7.59 (m, 3H), 7.45-7.40 (m, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.39-4.36 (m, 1H), 3.96-3.92 (m, 1H), 3.67-3.64 (m, 1H), 3.20-3.14 (m, 1H), 2.74-2.72 (m, 1H), 2.68-2.64 (m, 2H), 2.44-2.41 (m, 2H), 2.00-1.94 (m, 2H), 1.79-1.76 (m, 2H), 1.53-1.43 (m, 7H), 1.36-1.30 (m, 1H);

20

【 0 2 4 6 】

2 - (4 - { 4 - [4 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - ベンゾイル] - ピペリジン - 1 - イル } - 4 - オキソ - ブチル) - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (「 A 3 8 」)

【 化 6 2 】



30

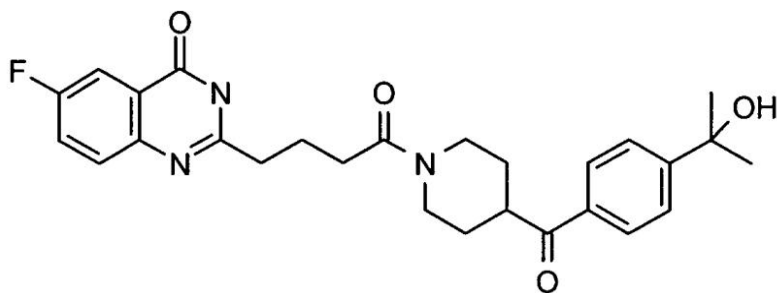
無色固体 ; H P L C / M S 2 . 9 8 (B) 、 [M + H] 4 6 2 ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.10 (s, 1H), 8.07 (dd, J = 1.24, 7.88 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.44 Hz, 2H), 7.78-7.74 (m, 1H), 7.62-7.58 (m, 3H), 7.47-7.43 (m, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.38 (d, J = 13.00 Hz, 1H), 4.15 (d, J = 171.00 Hz, 1H), 3.94-3.65 (m, 1H), 3.33-3.14 (m, 1H), 2.76-2.66 (m, 1H), 2.66-2.50 (m, 2H), 2.49-2.39 (m, 2H), 2.00-1.94 (m, 2H), 1.80-1.77 (m, 2H), 1.51-1.43 (m, 1H), 1.35-1.33 (m, 6H), 1.32-1.22 (m, 1H);

40

【 0 2 4 7 】

6 - フルオロ - 2 - (4 - { 4 - [4 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - ベンゾイル] - ピペリジン - 1 - イル } - 4 - オキソ - ブチル) - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (「 A 3 9 」)

【化 6 3】

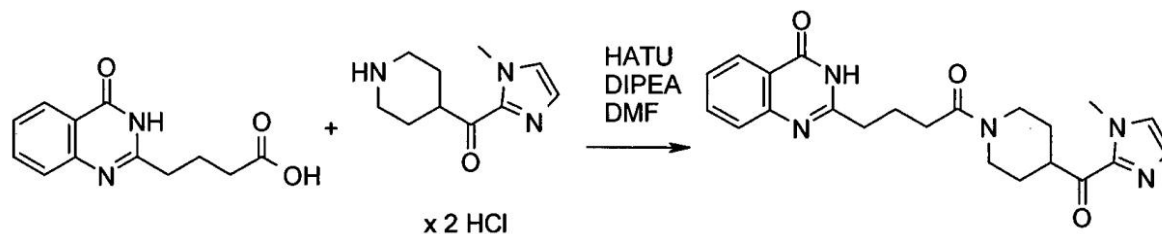


黄色固体；HPLC/MS 3.28 (B)、[M+H]⁺ 480；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.30 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.48 Hz, 2H), 7.75-7.72 (m, 1H), 7.69-7.60 (m, 4H), 5.18 (s, 1H), 4.38 (d, J = 12.88 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 13.44 Hz, 1H), 3.90-3.65 (m, 1H), 3.32-3.14 (m, 1H), 2.76-2.64 (m, 1H), 2.62-2.48 (m, 2H), 2.43-2.39 (m, 2H), 1.99-1.92 (m, 2H), 1.77-1.60 (m, 2H), 1.51-1.43 (m, 7H), 1.33-1.31 (m, 1H).

【0248】

例 4

2 - { 4 - [4 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボニル) - ピペリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - ブチル } - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (「A40」) の合成
【化 6 4】



4 - (4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - キナゾリン - 2 - イル) - 酪酸 (48 . 8 mg 、 0 . 21 mmol) 、 (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - ピペリジン - 4 - イル - メタノン二塩酸塩 (66 . 7 mg 、 1 . 20 mmol) および [ジメチルアミノ - ([1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イルオキシ) - メチレン] - ジメチル - アンモニウムヘキサフルオロ - リン酸塩 (HATU 、 119 mg 、 0 . 31 mmol) を DMF (2 . 0 mL) に懸濁させた懸濁液に、N - エチルジイソプロピルアミン (213 μl 、 1 . 25 mmol) を加え、得られた透明な溶液を、室温で 4 時間攪拌する。

【0249】

反応混合物を、水/アセトニトリル/0.1%ギ酸を溶離剤として逆相シリカゲルカラム上で直接クロマトグラフィー分離する。生成物含有画分を合わせる。アセトニトリルを真空中で除去し、残留溶液に飽和 NaHCO₃ 溶液を加える。水性懸濁液を、ジクロロメタンで抽出する。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させて、2 - { 4 - [4 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボニル) - ピペリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - ブチル } - 3 H - キナゾリン - 4 - オンを淡黄色固体として得る；HPLC/MS 1.53 (C)、[M+H]⁺ 408；

【0250】

¹H NMR (400 MHz, T = 363K, DMSO-d₆) δ 11.85 (brs, 1H), 8.10 (dd, J = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.79-7.72 (m, 1H), 7.62-7.57 (m, 1H), 7.47-7.41 (m, 2H), 7.13-7.09 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.83 (tt, J = 11.1, 3.9 Hz, 1H), 2.69 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.45 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.03 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 1.95-1.77 (m, 2H), 1.53 (d, J = 9.2 Hz, 2H).

【0251】

10

20

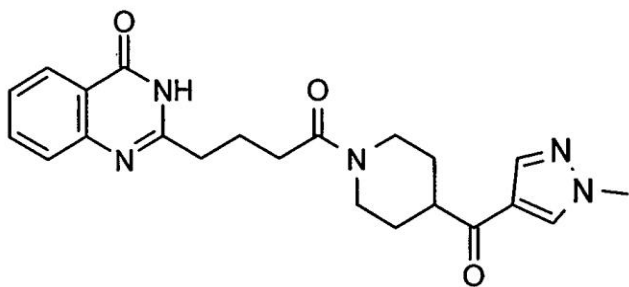
30

40

50

以下の化合物を、類似して製造する。

2 - { 4 - [4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル) - ピペリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - ブチル } - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (「 A 4 1 」)
【化 6 5】



10

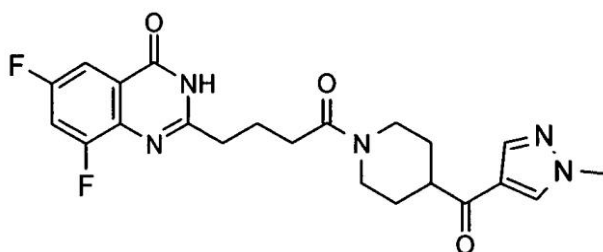
H P L C / M S 1 . 4 9 (C) 、 [M + H] 4 0 8 ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.12 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.07 (dd, J = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.79-7.72 (m, 1H), 7.59 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.48-7.42 (m, 1H), 4.39 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.93 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.22 (tt, J = 11.3 Hz, 3.7, 1H), 3.17-3.06 (m, 1H), 2.74-2.61 (m, 3H), 2.42 (td, J = 7.2, 2.5 Hz, 2H), 1.97 (p, J = 7.3 Hz, 2H), 1.76 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 1.58-1.43 (m, 1H), 1.43-1.27 (m, 1H);

【 0 2 5 2 】

20

6 , 8 - ジフルオロ - 2 - { 4 - [4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル) - ピペリジン - 1 - イル] - 4 - オキソ - ブチル } - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (「 A 4 2 」)

【化 6 6】

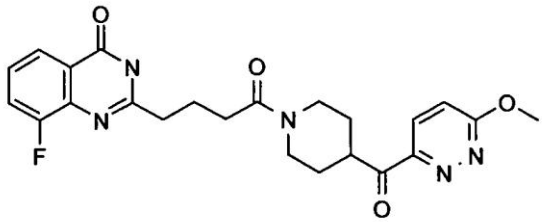
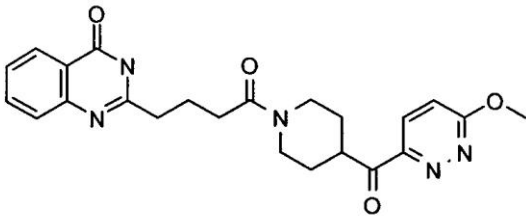
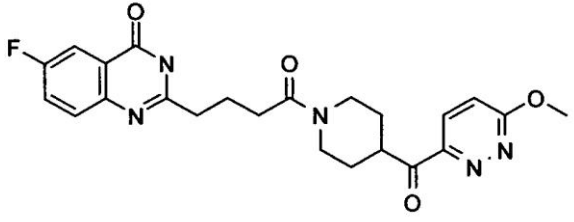
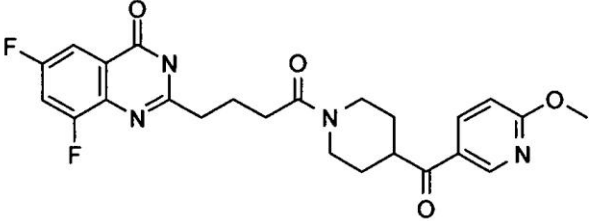
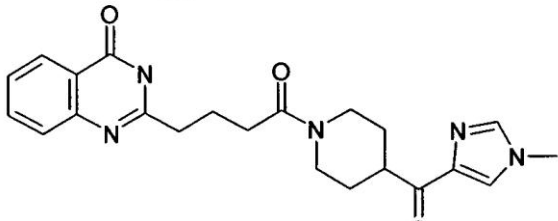
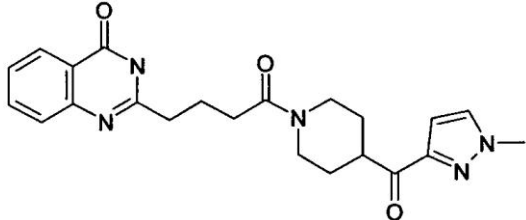
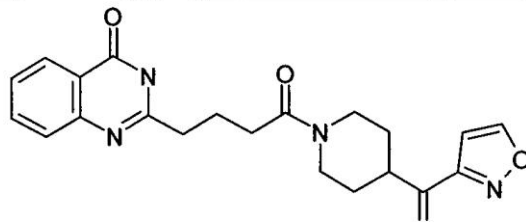


30

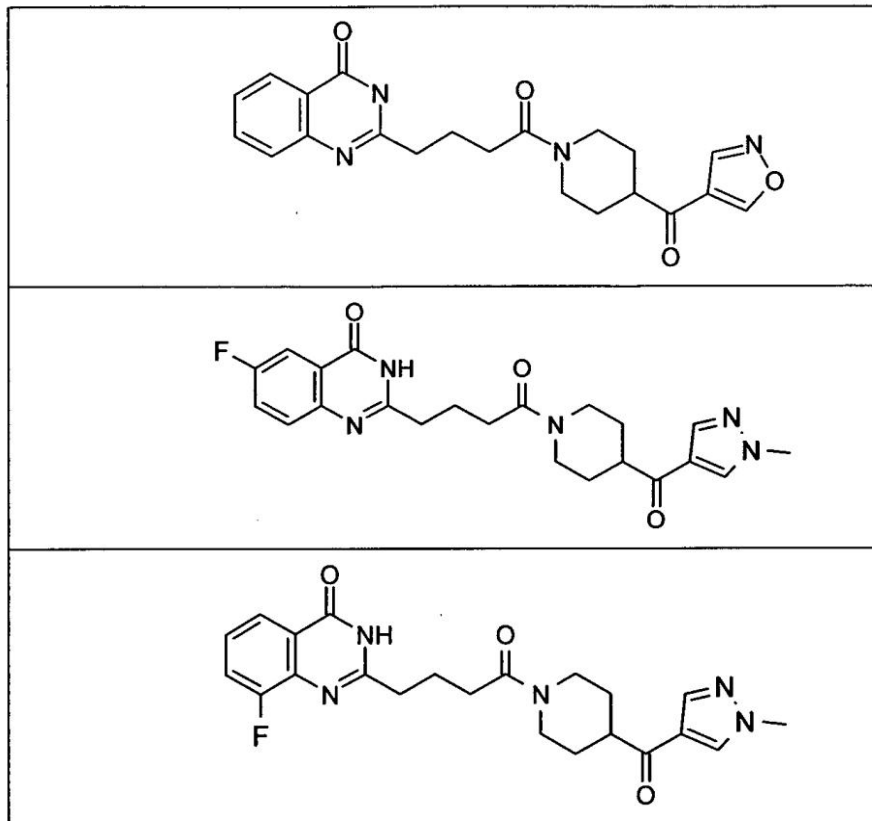
H P L C / M S 1 . 2 0 (A) ; [M + H] 4 4 4 ; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.45 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.95 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.76 (ddd, J = 10.4, 9.0, 2.9 Hz, 1H), 7.61 (ddd, J = 8.4, 2.9, 1.3 Hz, 1H), 4.47 - 4.29 (m, 1H), 3.95 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.22 (tt, J = 11.4, 3.7 Hz, 1H), 3.12 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 2.67 (m, 3H), 2.43 (td, J = 7.4, 1.9 Hz, 2H), 1.97 (p, J = 7.4 Hz, 2H), 1.81 - 1.71 (m, 2H), 1.58 - 1.42 (m, 1H), 1.40 - 1.27 (m, 1H);

【 0 2 5 3 】

【表 3 - 1】

	
	10
	20
	
	30
	40
	

【表 3 - 2】



【 0 2 5 5 】

以下の例は、医薬に関する：

例 A：注射バイアル

100 g の式 I で表される活性成分および 5 g のリン酸水素二ナトリウムを 3 l の 2 回蒸留水に溶解させた溶液を、2 N 塩酸を用いて pH 6.5 に調整し、滅菌濾過し、注射バイアル中に移し、滅菌条件下で凍結乾燥させ、滅菌条件下で密封する。各々の注射バイアルは、5 mg の活性成分を含む。

【 0 2 5 6 】

例 B：座剤

20 g の式 I で表される活性成分の 100 g の大豆レシチンおよび 1400 g のココアバターとの混合物を、溶融し、型中に注入し、放冷する。各々の座剤は、20 mg の活性成分を含む。

【 0 2 5 7 】

例 C：溶液

940 ml の 2 回蒸留水中の 1 g の式 I で表される活性成分、9.38 g の $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 、28.48 g の $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ および 0.1 g の塩化ベンザルコニウムから、溶液を製造する。pH を 6.8 に調整し、溶液を 1 l にし、放射線により滅菌する。この溶液を、点眼剤の形態で用いることができる。

【 0 2 5 8 】

例 D：軟膏

500 mg の式 I で表される活性成分を、99.5 g のワセリンと、無菌条件下で混合する。

【 0 2 5 9 】

例 E：錠剤

1 kg の式 I で表される活性成分、4 kg のラクトース、1.2 kg のジャガイモデンプン、0.2 kg のタルクおよび 0.1 kg のステアリン酸マグネシウムの混合物を、慣用の方法で圧縮して、錠剤を得、各々の錠剤が 10 mg の活性成分を含むようにする。

【 0 2 6 0 】

例 F : 糖衣錠

例 E と同様にして、錠剤を圧縮し、次に、慣用の方法で、スクロース、ジャガイモデンプン、タルク、トラガカントおよび染料の被膜で被覆する。

【 0 2 6 1 】

例 G : カプセル

2 k g の式 I で表される活性成分を、硬質ゼラチンカプセル中に、慣用の方法で導入して、各々のカプセルが 2 0 m g の活性成分を含むようにする。

【 0 2 6 2 】

例 H : アンプル

1 k g の式 I で表される活性成分を 6 0 l の 2 回蒸留水に溶解させた溶液を、滅菌濾過し、アンプル中に移送し、滅菌条件下で凍結乾燥させ、滅菌条件下で密封する。各々のアンプルは、1 0 m g の活性成分を含む。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I		
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	1 0 3
A 6 1 P	35/02	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/02	
A 6 1 K	45/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
			A 6 1 K	45/00	

- (72)発明者 ドルシュ, ディーター
 ドイツ連邦共和国 6 4 3 7 2 オーバー - ラムシュタット、ケーニヒスベルガー シュトラーセ
 1 7 エー
- (72)発明者 ブーフシュタラー, ハンス - ペーター
 ドイツ連邦共和国 6 4 3 4 7 グリースハイム、ネッカーシュトラーセ 6

審査官 早川 裕之

- (56)参考文献 特表 2 0 0 8 - 5 0 4 3 4 7 (J P , A)
 特表 2 0 0 4 - 5 1 5 5 4 4 (J P , A)
 特表 2 0 0 8 - 5 0 4 3 5 0 (J P , A)
 特表 2 0 0 6 - 5 1 9 8 2 7 (J P , A)
 特表 2 0 1 1 - 5 1 0 0 5 6 (J P , A)
 国際公開第 2 0 0 2 / 0 9 4 7 9 0 (W O , A 1)
 国際公開第 2 0 1 3 / 0 1 2 7 2 3 (W O , A 1)
 国際公開第 2 0 1 4 / 0 3 6 0 2 2 (W O , A 1)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
 C 0 7 D 4 0 1 / 0 6 ~ 1 4
 C 0 7 D 4 1 3 / 1 4
 A 6 1 K 3 1 / 5 1 7
 A 6 1 K 4 5 / 0 0
 A 6 1 P 9 / 0 0
 A 6 1 P 9 / 1 0
 A 6 1 P 2 9 / 0 0
 A 6 1 P 3 5 / 0 0
 A 6 1 P 3 5 / 0 2
 A 6 1 P 4 3 / 0 0
 C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)