

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3971299号
(P3971299)

(45) 発行日 平成19年9月5日(2007.9.5)

(24) 登録日 平成19年6月15日(2007.6.15)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 401/12 (2006.01)

C O 7 D 401/12

A 6 1 K 31/506 (2006.01)

A 6 1 K 31/506

A 6 1 P 13/02 (2006.01)

A 6 1 P 13/02

A 6 1 P 15/10 (2006.01)

A 6 1 P 15/10

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/00

I O I

請求項の数 32 (全 53 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-523466 (P2002-523466)
 (86) (22) 出願日 平成13年8月23日 (2001.8.23)
 (65) 公表番号 特表2004-507527 (P2004-507527A)
 (43) 公表日 平成16年3月11日 (2004.3.11)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2001/009749
 (87) 国際公開番号 W02002/018348
 (87) 国際公開日 平成14年3月7日 (2002.3.7)
 審査請求日 平成15年4月30日 (2003.4.30)
 (31) 優先権主張番号 60/229,503
 (32) 優先日 平成12年8月31日 (2000.8.31)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 591003013
 エフ. ホフマン-ラ ロシュ アーゲー
 F. HOFFMANN-LA ROCH
 E AKTIENGESELLSCHAFT
 スイス・シーエイチ-4070バーゼル・
 グレンツアーヘルストラッセ124
 (74) 代理人 100078662
 弁理士 津国 肇
 (74) 代理人 100075225
 弁理士 篠田 文雄
 (72) 発明者 ベッカー, サイラス・ケフラ
 アメリカ合衆国、カリフォルニア 940
 25、メンロー・パーク、ローレル・アベ
 ニュー 121

最終頁に続く

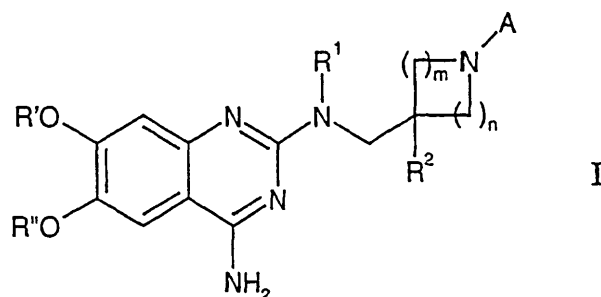
(54) 【発明の名称】 α -1 アドレナリン作動性拮抗薬としてのキナゾリン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式 I :

【化1】



I

(式中、

 R^1 は、水素または (C_{1-6}) アルキルであり、

R^2 は、(C_{1-6}) アルキル、あるいは非置換または (C_{1-6}) アルキル、アルコキシ、ハロゲンもしくはシアノで置換されている、単環ヘテロシクリル、単環ヘテロアリアルもしくはフェニルであり、

 R' および R は、それぞれ互いに独立して、(C_{1-6}) アルキルであり、 A は、水素、 $-(CH_2)_{0-1}R^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-SO_2R^3$ 、 $-C(O)OR^3$ 、-

$C(O)NR^4R^5$ 、 $-SO_2NR^4R^5$ 、 $-C(NR^6)R^3$ または $-C(NR^6)NR^4R^5$ であり、

R^3 は、それぞれ独立して、非置換またはハロゲン、アミノ、アルキルアミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アシルオキシ、アミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、ニトロもしくはシアノで置換されている(C_{1-6})アルキル、あるいは非置換または(C_{1-6})アルキル、ハロゲン、アミノ、アルキルアミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、ニトロもしくはシアノで置換されている、フェニル、フェニルアルキル、単環ヘテロアリール、単環ヘテロアリールアルキル、単環シクロアルキル、単環シクロアルキルアルキル、単環ヘテロシクリル、単環ヘテロシクリルアルキルまたはベンゼン環の2つの隣接する原子をメチレンジオキシ基もしくはエチレンジオキシ基で置換した縮合環の残基であり、

10

R^4 および R^5 は、それぞれ互いに独立して水素であるか、または R^4 および R^5 は、それらが結合する窒素と一緒にあって、場合によりN、SまたはOから選択される1個または2個の環ヘテロ原子が組み込まれた5～7員環を形成し、

R^6 は、水素、(C_{1-6})アルキルまたはシアノであり、そして

nは、0から2までの整数であり、mは、0から3までの整数であり、 $m+n$ は2と等しいか、それより大きい)からなる化合物、あるいはそれらの各異性体、異性体のラセミもしくは非ラセミ混合物、または薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項2】

R^1 が、水素または(C_{1-6})アルキルであり、

R^2 が、(C_{1-6})アルキル、あるいは非置換または(C_{1-6})アルキル、アルコキシ、ハロゲンもしくはシアノで置換されている、単環ヘテロシクリルもしくは単環ヘテロアリールもしくはフェニルであり、

20

R' および R が、それぞれ互いに独立して、(C_{1-6})アルキルであり、

Aが、水素、 $-(CH_2)_{0-1}R^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-SO_2R^3$ 、 $-C(O)OR^3$ 、 $-C(O)NR^4R^5$ 、 $-SO_2NR^4R^5$ または $-C(NR^6)NR^4R^5$ であり、

R^3 が、それぞれ独立して、非置換またはハロゲン、アミノ、アルキルアミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アシルオキシ、アミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、ニトロもしくはシアノで置換されている(C_{1-6})アルキル、あるいは非置換または(C_{1-6})アルキル、ハロゲン、アミノ、アルキルアミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、ニトロもしくはシアノで置換されている、フェニル、フェニルアルキル、単環ヘテロアリール、単環ヘテロアリールアルキル、単環シクロアルキル、単環シクロアルキルアルキル、単環ヘテロシクリル、単環ヘテロシクリルアルキルまたはベンゼン環の2つの隣接する原子をメチレンジオキシ基もしくはエチレンジオキシ基で置換した縮合環の残基であり、

30

R^4 および R^5 が、それぞれ互いに独立して、水素であるか、 R^4 および R^5 がそれらが結合する窒素と一緒にあって、場合によりN、SまたはOから選択される1個または2個の環ヘテロ原子が組み込まれた5～7員環を形成し、

R^6 が、水素、(C_{1-6})アルキルまたはシアノであり、そして

nが、0から2までの整数であり、mが、0から3までの整数であり、 $m+n$ は2と等しいか、それより大きい、請求項1記載の化合物、あるいはそれらの各異性体、異性体のラセミもしくは非ラセミ混合物または薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

40

【請求項3】

単環ヘテロアリールが、4～8個の環原子を有し、環中にN、OまたはSから選択される、1、2もしくは3個のヘテロ原子が組み込まれている、一価の芳香族環式基であり、単環ヘテロシクリルが、3～8個の環原子を有し、環中にN、OまたはS(O)₀₋₂から選択される、1、2もしくは3個のヘテロ原子が組み込まれている、一価の飽和環式基であり、単環シクロアルキルが、3～7個の環原子を有する、一価の飽和炭素環式基である、請求項1または2記載の化合物。

【請求項4】

R^2 が、非置換のフェニル、または(C_{1-6})アルキル、アルコキシ、ハロゲンもしくはシアノで置換されているフェニルである、請求項1～3いずれか1項記載の化合物。

50

【請求項 5】

R¹が、(C₁₋₆)アルキルである、請求項 1 ~ 4 いずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 6】

R¹が、メチルである、請求項 5 記載の化合物。

【請求項 7】

A が、-C(O)R³である、請求項 6 記載の化合物。

【請求項 8】

R³が、非置換または(C₁₋₆)アルキル、ハロゲン、アミノ、アルキルアミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、ニトロもしくはシアノで置換されている、フェニル、単環ヘテロアリール、フェニルアルキル、単環ヘテロアリールアルキル、単環ヘテロシクリルまたはベンゼン環の 2 つの隣接する原子をメチレンジオキシ基もしくはエチレンジオキシ基で置換した縮合環の残基である、請求項 7 記載の化合物。

10

【請求項 9】

1 - (4 - { [(4 - アミノ - 6 , 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - イル) - 1 - (テトラヒドロフラン - 2 - イル) - メタノン ;

1 - (4 - { [(4 - アミノ - 6 , 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - イル) - 1 - ピロリジン - 2 - イル - メタノン ; または

1 - (4 - { [(4 - アミノ - 6 , 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - イル) - 1 - フェニル - メタノン からなる群より選択される、請求項 8 記載の化合物。

20

【請求項 10】

R³が、非置換またはハロゲン、アミノ、アルキルアミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アシルオキシ、アミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、ニトロもしくはシアノで置換されている、(C₁₋₆)アルキルもしくは単環シクロアルキルである、請求項 7 記載の化合物。

【請求項 11】

R³が、非置換またはフルオロ、ヒドロキシもしくはアルコキシで置換されている(C₁₋₆)アルキルである、請求項 10 記載の化合物。

30

【請求項 12】

1 - (4 - { [(4 - アミノ - 6 , 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - イル) - 1 - シクロプロピル - メタノン ;

1 - (4 - { [(4 - アミノ - 6 , 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - イル) - 4 , 4 , 4 - トリフルオロ - ブタン - 1 - オン ;

(S) - 1 - (4 - { [(4 - アミノ - 6 , 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - イル) - 3 - ヒドロキシ - ブタン - 1 - オン ;

40

(R) - 1 - (4 - { [(4 - アミノ - 6 , 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - イル) - 3 - ヒドロキシ - ブタン - 1 - オン ;

1 - (4 - { [(4 - アミノ - 6 , 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - イル) - ブタン - 1 - オン ; または

1 - [4 - { [(4 - アミノ - 6 , 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - ピペリジン - 1 - イル] - ブタン - 1 - オン からなる群より選択される、請求項 10 記載の化合物。

【請求項 13】

50

A が、 $-SO_2R^3$ である、請求項 6 記載の化合物。

【請求項 1 4】

R^3 が、非置換または (C_{1-6}) アルキル、ハロゲン、アミノ、アルキルアミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、ニトロもしくはシアノで置換されている、フェニル、単環ヘテロアリール、フェニルアルキル、単環ヘテロアリールアルキル、単環ヘテロシクリルまたはベンゼン環の 2 つの隣接する原子をメチレンジオキシ基もしくはエチレンジオキシ基で置換した縮合環の残基である、請求項 1 3 記載の化合物。

【請求項 1 5】

R^3 が、非置換またはハロゲン、アミノ、アルキルアミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、ニトロもしくはシアノで置換されている (C_{1-6}) アルキルもしくは単環シクロアルキルである、請求項 1 3 記載の化合物。

10

【請求項 1 6】

N^2 - (1 - シクロプロパンスルホニル - 4 - フェニル - ピペリジン - 4 - イルメチル) - 6 , 7 - ジメトキシ - N^2 - メチル - キナゾリン - 2 , 4 - ジアミンである、請求項 1 5 記載の化合物。

【請求項 1 7】

R^3 が、非置換またはフルオロ、ヒドロキシもしくはアルコキシで置換されている (C_{1-6}) アルキルである、請求項 1 5 記載の化合物。

【請求項 1 8】

6 , 7 - ジメトキシ - N - メチル - N - { 4 - フェニル - 1 - (プロパン - 2 - スルホニル) - ピペリジン - 4 - イルメチル } - キナゾリン - 2 , 4 - ジアミンである、請求項 1 7 記載の化合物。

20

【請求項 1 9】

A が、 $-(CH_2)_{0-1}R^3$ である、請求項 6 記載の化合物。

【請求項 2 0】

N^2 - { 1 - (2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシ - 6 - イルメチル) - 4 - フェニル - ピペリジン - 4 - イルメチル } - 6 , 7 - ジメトキシ - N^2 - メチル - キナゾリン - 2 , 4 - ジアミンである、請求項 1 9 記載の化合物。

【請求項 2 1】

A が、 $-C(O)NR^4R^5$ である、請求項 6 記載の化合物。

30

【請求項 2 2】

A が、 $-SO_2NR^4R^5$ である、請求項 6 記載の化合物。

【請求項 2 3】

A が、 $-C(NR^6)R^3$ または $-C(NR^6)NR^4R^5$ である、請求項 6 記載の化合物。

【請求項 2 4】

N^2 - { 1 - (2 - シクロプロピル - 1 - イミノ - エチル) - 4 - フェニル - ピペリジン - 4 - イルメチル } - 6 , 7 - ジメトキシ - N^2 - メチル - キナゾリン - 2 , 4 - ジアミンである、請求項 2 3 記載の化合物。

【請求項 2 5】

40

4 - { { (4 - アミノ - 6 , 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ } - メチル } - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - カルボン酸ピリジン - 3 - イルアミド ;
 4 - { { (4 - アミノ - 6 , 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ } - メチル } - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - スルホン酸ジメチルアミド ;
 4 - { { (4 - アミノ - 6 , 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ } - メチル } - N - メチル - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - カルボキシアミジン ;
 4 - { { (4 - アミノ - 6 , 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ } - メチル } - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - カルボン酸ジエチルアミド ;
 1 - (4 - { { (4 - アミノ - 6 , 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ } - メチル } - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - メチルアミノ - エタ

50

ノン；

1 - (4 - { [(4 - アミノ - 6 , 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - イル) - ブタン - 1 , 3 - ジオン ;

4 - { [(4 - アミノ - 6 , 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - 4 - モルホリン - 4 - イル - ピペリジン - 1 - カルボン酸フェニルアミド ;

4' - { [(4 - アミノ - 6 , 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - 3' , 4' , 5' , 6' - テトラヒドロ - 2' H - [3 , 4'] ピピリジニル - 1' - カルボン酸フェニルアミド ;

4' - { [(4 - アミノ - 6 , 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - 3' , 4' , 5' , 6' - テトラヒドロ - 2' H - [2 , 4'] ピピリジニル - 1' - カルボン酸プロピルアミド ;

4' - { [(4 - アミノ - 6 , 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - 3' , 4' , 5' , 6' - テトラヒドロ - 2' H - [2 , 4'] ピピリジニル - 1' - カルボン酸 tert - ブチルアミド ;

4' - { [(4 - アミノ - 6 , 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - 3' , 4' , 5' , 6' - テトラヒドロ - 2' H - [2 , 4'] ピピリジニル - 1' - カルボン酸イソプロピルアミド ;

4' - { [(4 - アミノ - 6 , 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - 3' , 4' , 5' , 6' - テトラヒドロ - 2' H - [2 , 4'] ピピリジニル - 1' - カルボン酸エチルアミド ;

4' - { [(4 - アミノ - 6 , 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - 3' , 4' , 5' , 6' - テトラヒドロ - 2' H - [2 , 4'] ピピリジニル - 1' - カルボン酸ブチルアミド ;

4' - { [(4 - アミノ - 6 , 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - 3' , 4' , 5' , 6' - テトラヒドロ - 2' H - [2 , 4'] ピピリジニル - 1' - カルボン酸フェニルアミド ;

4' - { [(4 - アミノ - 6 , 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - 3' , 4' , 5' , 6' - テトラヒドロ - 2' H - [2 , 4'] ピピリジニル - 1' - カルボン酸 (3 - フルオロ - フェニル) - アミド ;

4 - { [(4 - アミノ - 6 , 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸ピリジン - 3 - イルアミド ;

4 - { [(4 - アミノ - 6 , 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 ピリジン - 2 - イルアミド ;

4 - { [(4 - アミノ - 6 , 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - N - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - カルボキシアミジン ;

4 - { [(4 - アミノ - 6 , 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - 4 - フェニル - ピペリジン - N - メチル - N - シアノ - 1 - カルボキシアミジン ;

4 - { [(4 - アミノ - 6 , 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルアミド ;

4 - { [(4 - アミノ - 6 , 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - N - メチル - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - カルボキシアミジン ;

4 - { [(4 - アミノ - 6 , 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - N - エチル - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - カルボキシアミジン ;

4 - { [(4 - アミノ - 6 , 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ]

10

20

30

40

50

} - メチル } - 4 , N - ジフェニル - ピペリジン - 1 - カルボキシアミジン ;
 4 - { [(4 - アミノ - 6 , 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ
] - メチル } - N - (4 - フルオロ - フェニル) - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - カル
 ボキシアミジン ;
 4 - { [(4 - アミノ - 6 , 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ
] - メチル } - N - (2 - エチル - フェニル) - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - カルボ
 キシアミジン ;
 4 - { [(4 - アミノ - 6 , 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ
] - メチル } - N - (3 - クロロ - フェニル) - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - カルボ
 キシアミジン ;
 4 - { [(4 - アミノ - 6 , 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ
] - メチル } - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - スルホン酸ジメチルアミド ;
 4 ' - { [(4 - アミノ - 6 , 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミ
 ノ] - メチル } - 3 ' , 4 ' , 5 ' , 6 ' - テトラヒドロ - 2 ' H [2 , 4 '] ピピリジ
 ニル - 1 ' - スルホン酸ジメチルアミド ;
 4 - { [(4 - アミノ - 6 , 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ
] - メチル } - 4 - フェニル - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1 , 2 '] ピピ
 リジニル - 5 ' - カルボン酸アミド ; または
 4 - { [(4 - アミノ - 6 , 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ
] - メチル } - 4 - フェニル - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1 , 2 '] ビピ
 リジニル - 3 ' - カルボン酸ジメチルアミド。

10

20

【請求項 26】

1 種以上の薬学的に許容される非毒性の担体と混合した、治療有効量の請求項 1 ~ 25 のいずれか一項記載の化合物、あるいはそれらの各異性体、異性体のラセミもしくは非ラセミ混合物、または薬学的に許容し得る塩もしくは溶媒和物を含む、薬学的組成物。

【請求項 27】

- 1 アドレナリン受容体拮抗薬を用いた処置によって緩和される疾患状態の制御または予防のための、請求項 26 記載の薬学的組成物。

【請求項 28】

疾患の制御または予防に使用される、請求項 1 ~ 25 のいずれか一項記載の化合物、あるいはそれらの各異性体、異性体のラセミもしくは非ラセミ混合物または薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

30

【請求項 29】

- 1 B アドレナリン受容体拮抗薬を用いた処置によって緩和される疾患状態の制御または予防用の薬剤を製造するための、請求項 1 ~ 25 のいずれか一項記載の化合物、あるいはそれらの各異性体、異性体のラセミもしくは非ラセミ混合物または薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用。

【請求項 30】

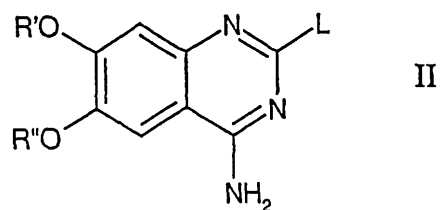
尿路障害、性的機能不全、疼痛または中枢神経系障害の制御または予防用の薬剤を製造するための、請求項 1 ~ 25 のいずれか一項記載の化合物、あるいはそれらの各異性体、異性体のラセミもしくは非ラセミ混合物または薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用。

40

【請求項 31】

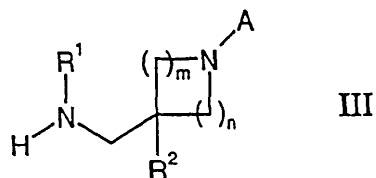
式 II :

【化 2】



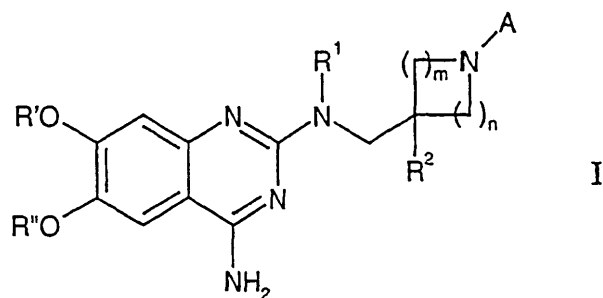
(式中、Lは、脱離基である)を有する化合物を、一般式III:

【化 3】



の化合物と反応させて、一般式I:

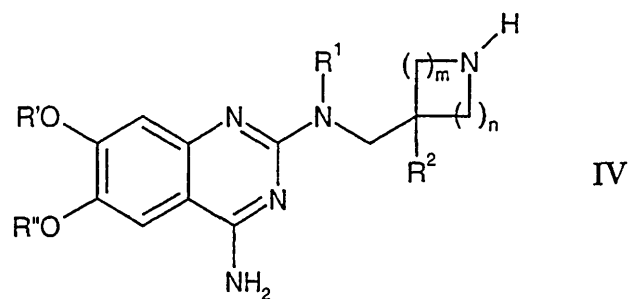
【化 4】

(式中、R'、R、R¹、R²、m、n、およびAは請求項1で定義されたとおりである)の化合物を得ることを含む、請求項1~24のいずれか一項記載の化合物の合成法。

【請求項 3 2】

式IV:

【化 5】



を有する化合物を、一般式: A-L(式中、Lは、脱離基である)の化合物と反応させて、一般式I:

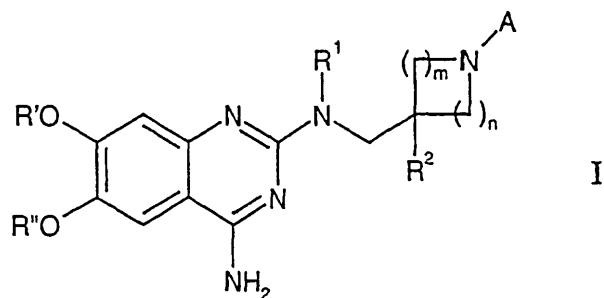
10

20

30

40

【化 6】



10

(式中、 R' 、 R 、 R^1 、 R^2 、 m 、 n 、および A は請求項1で定義されたとおりである)の化合物を得ることを含む、請求項1～24のいずれか一項記載の化合物の合成法。

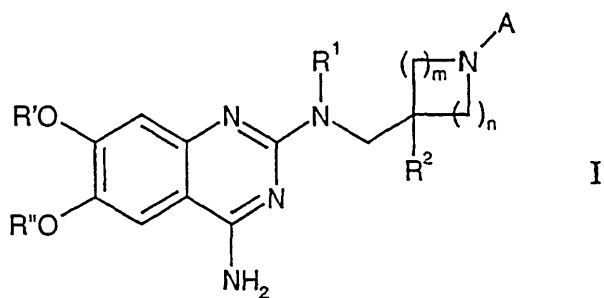
【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、一般式I：

【0002】

【化 7】



20

【0003】

(式中、

R^1 は、水素または (C_{1-6}) アルキルであり、

R^2 は、 (C_{1-6}) アルキル、非置換のヘテロシクリル、ヘテロアリールもしくはアリールであるか、または (C_{1-6}) アルキル、アルコキシ、ハロゲンもしくはシアノで置換されているヘテロシクリル、ヘテロアリールもしくはアリールであり、

30

R および R は、それぞれ互いに独立して、 (C_{1-6}) アルキルであり、

A は、水素、 $-(CH_2)_{0-1}R^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-SO_2R^3$ 、 $-C(O)OR^3$ 、 $-C(O)NR^4R^5$ 、 $-SO_2NR^4R^5$ 、 $-C(NR^6)R^3$ または $-C(NR^6)NR^4R^5$ であり、

R^3 は、それぞれ独立して、非置換の (C_{1-6}) アルキルであるか、またはハロゲン、アミノ、アルキルアミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アシルオキシ、アミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、ニトロもしくはシアノで置換されている (C_{1-6}) アルキルであるか、またはアリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルもしくはヘテロシクリルアルキルであり、

40

R^4 および R^5 は、それぞれ互いに独立して、水素であるか、あるいは R^4 および R^5 は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、場合によりN、SまたはOから選択される1個または2個の環ヘテロ原子が組み込まれた5～7員環を形成し、

R^6 は、水素、低級アルキルまたはシアノであり、そして

n は、0から2までの整数であり、 m は、0から3までの整数であり、 $m+n$ は2と等しいか、それより大きい)からなる化合物、あるいはそれらのプロドラッグ、各異性体、異性体のラセミもしくは非ラセミ混合物または薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物に関する。

50

【0004】

予期しないことに、式Ⅰの化合物が - 1 アドレナリン作動性受容体拮抗薬、特に - 1 B アドレナリン作動性受容体拮抗薬であることが見出された。

【0005】

- 1 アドレナリン作動性受容体は、カテコールアミン、エピネフリンおよびノルエピネフリンの結合を介した交感神経系の種々の作用を媒介する、Gタンパク質共役型膜貫通受容体である。現在、以下の - 1 アドレナリン作動性受容体のいくつかのサブタイプ、
- 1 A (従来、 - 1 C として知られていた)、 - 1 B および - 1 D が存在することが知られており、それらの遺伝子がクローニングされている。さらなるサブタイプ、
- 1 L アドレナリン作動性受容体サブタイプが提唱されているが、 - 1 L アドレナリン作
動性受容体サブタイプの遺伝子は未だクローニングされていない。これらのサブタイプは
、薬理的に識別することができるにもかかわらず、既存のサブタイプ選択性の化合物は
中程度にしか特異的でなく、2つ以上の - 1 アドレナリン作動性受容体サブタイプと相
互作用し得る (Giardina, D.ら、J. Med. Chem. 1996, 39, 4602~4607を参照のこと)。
したがって、非選択性 - 1 アドレナリン作動性受容体拮抗薬の治療での使用については
、このような拮抗薬は重大な望ましくない副作用 (体位性低血圧症、鎮静またはうつ病、
胃腸運動性の亢進および下痢、射精不能、鼻詰まり、運動不能症など) を起こし得るので
、慎重にモニターすべきである。

10

【0006】

特定の - 1 アドレナリン作動性受容体サブタイプと、より選択的に相互作用する化合物
は、受容体サブタイプでの異常な活性を伴う病態および疾患のより選択的な治療を提供す
る点で臨床的に有用であることを証明することができる。例えば、血圧に影響を与えずに
、あるいは体位性低血圧症を引き起こすことなく、侵害受容性のおよび/または神経原性
の疼痛を選択的に改善することができる - 1 アドレナリン作動性受容体拮抗薬が望まし
い。

20

【0007】

選択的 - 1 B アドレナリン作動性受容体拮抗薬はまた、CNS障害 (不安症、睡眠障害
、および精神分裂病が含まれるが、これらに限定されない) の治療に有用であり得る (例
えば、Bakshiら、Neuroscience, 1999, 92, 113~121; Carassoら、Neuropharmacol. 199
8, 37, 401~404および; Acosta-Martinezら、Neurochem. Int. 1999, 35, 383~391を参
照のこと)。最近では、非選択性 - 1 アドレナリン作動性受容体拮抗薬であるプラゾシ
ンもまた、外傷後ストレス障害の退役軍人における戦争心的外傷性悪夢の改善に有用とさ
れる (例えば、Raskindら、J. Clin. Psychiatry 2000, 61(2), 129~133を参照のこと)
。

30

【0008】

本発明の化合物は、 - 1 B アドレナリン作動性受容体を選択的に拮抗する能力のため、
プラゾシン、テラゾシンおよびドキサゾシンなどの非選択性 - 1 アドレナリン作動性受
容体拮抗薬が持つ望ましくない作用がない。

【0009】

以下の文献には、 - 1 B アドレナリン作動性受容体拮抗薬として有用である化合物、あ
るいは一般式Ⅰの化合物に関連する化合物が記載されている。PCT国際公開公報W000/5
5143 (Coffenら) は、 - 1 B アドレナリン作動性受容体拮抗薬としての特定のオキサゾ
ロン誘導体について言及している。高血圧症の治療に使用された特定の選択性 - 1 B ア
ドレナリン作動性受容体拮抗薬は、PCT国際公開公報W097/11698 (Merckに譲渡) で開
示されている。

40

【0010】

国際公開公報W097/23462 (Pfizerに譲渡) は、良性前立腺肥大症の治療に有用な特定のキ
ノリンおよびキナゾリン化合物について言及している。Raskindら、J. Clin. Psychiatry
2000, 61(2), 129~133は、外傷後ストレス障害の退役軍人における戦争心的外傷性悪夢
を改善するためのプラゾシンの使用について言及している。Brooksら、Proc. West. Phar

50

macol. Soc. 1999, 42, 67~69は、クロザピンおよび他の抗精神病薬とヒト α_1 -アドレナリン作動性受容体サブタイプとの相互作用を記載している。Acosta-Martinezら、Neurochem. Int. 1999, 35, 383~391は、ストレスおよび神経内分泌機能に関する雌ラット脳領域中の α_1 -B アドレナリン作動性受容体の局在化について報告している。Bakshiら、Neuroscience 1999, 92, 113~121は、感覚氾濫、認識分断および注意欠陥（これらはすべて精神分裂病および薬物誘発性精神状態に共通の特徴である）を発症させると考えられる感覚運動ゲーティング欠損を媒介する α_1 -アドレナリン作動性受容体について言及している。精神療法における特定の抗精神病薬の作用における α_1 -アドレナリン受容体の役割は、Carassoら、Neuropharmacol. 1998, 37, 401~404に記載されている。

【0011】

10

シクラゾシンエナンチオマーの合成および α_1 -B 拮抗薬としてのそれらの活性は、Giardinaraら、J. Med. Chem. 1996, 39, 4602~4607に開示されている。Pataneら、J. Med. Chem. 1998, 41, 1205~1208は、強力、かつ選択的な α_1 -B 拮抗薬としての L-765314について言及している。

【0012】

脊髄神経損傷後のラット DRG における、特定の α_1 -B アドレナリン作動性受容体 mRNA 発現は、Xieら、Soc. for Neuroscience Abstract 1998, 24, 2089に記載されており、疼痛作用のアドレナリン作動性感受性を媒介する特定の受容体サブタイプは、Leeら、J. Neurophysiol. 1999, 81, 2226~2233に記載されている。

【0013】

20

上記または下記で、本明細書に引用されている全ての刊行物、特許および特許出願は、その全体が参照として本明細書に組み入れられる。

【0014】

本発明の目的は、一般式 I のキナゾリン誘導体、ならびにそれらのプロドラッグ、各異性体、異性体のラセミもしくは非ラセミ混合物、および薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である。本発明はさらに、少なくとも1種の適切な担体と混合した、治療有効量の少なくとも1種の式 I の化合物、あるいはそれらのプロドラッグ、各異性体、異性体のラセミもしくは非ラセミ混合物または薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含む、薬学的組成物に関する。好ましい実施態様では、薬学的組成物は、 α_1 -アドレナリン受容体拮抗薬、またはより好ましくは α_1 -B アドレナリン受容体拮抗薬を用いた治療によって緩和される疾患状態の患者への投与に適している。

30

【0015】

別の態様では、本発明は、 α_1 -アドレナリン作動性受容体拮抗薬、またはより好ましくは α_1 -B アドレナリン受容体拮抗薬を用いた治療によって緩和される疾患状態の制御または治療における、一般式 I の化合物の使用に関する。好ましい実施態様では、疾患状態は、失禁、良性前立腺肥大症、前立腺炎、排尿筋反射亢進、頻尿、夜間多尿症、尿意促進、過活動膀胱、骨盤内過敏症、切迫尿失禁、尿道炎、前立腺痛、膀胱炎または特発性膀胱過敏症のような尿管障害、または性的機能不全を含む。別の好ましい実施態様では、これらの疾患状態は、炎症性疼痛、神経障害性疼痛、癌疼痛、急性疼痛、慢性疼痛または複合性局所疼痛症候群のような疼痛である。別の好ましい態様では、疾患状態は、精神病、パラノイア、精神分裂病、注意欠陥障害、自閉症、強迫観念性もしくは強迫性障害、食欲不振、過食症、外傷後ストレス障害、睡眠障害、双極性障害、痙攣性障害、うつ病、躁病、季節性感情障害、または不安症のような中枢神経系障害を含む。

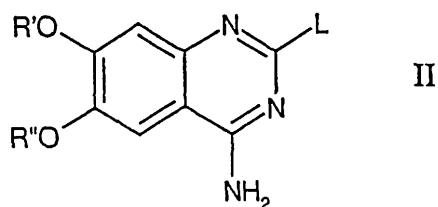
40

【0016】

別の実施態様では、本発明はさらに、式 II :

【0017】

【化8】



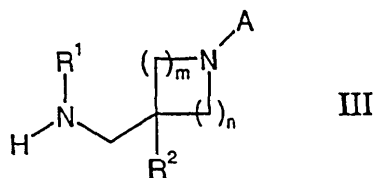
【 0 0 1 8 】

(式中、Lは、脱離基である)を有する化合物を、一般式III:

【 0 0 1 9 】

10

【化9】



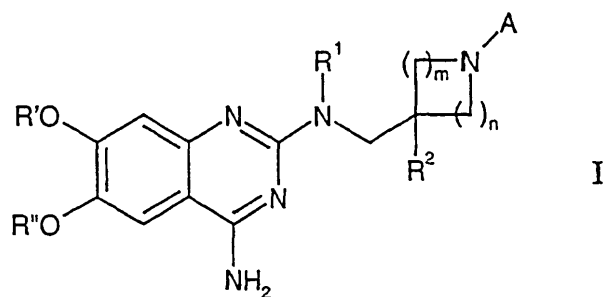
【 0 0 2 0 】

の化合物と反応させて、一般式I:

【 0 0 2 1 】

20

【化10】



30

【 0 0 2 2 】

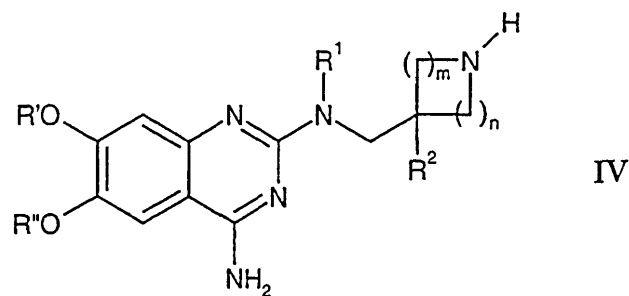
(式中、R、R、R¹、R²、m、n、およびAは本明細書中で定義されたとおりである)の化合物を得ることを含む方法に関する。

【 0 0 2 3 】

別の実施態様では、本発明はさらに、式IV:

【 0 0 2 4 】

【化11】



40

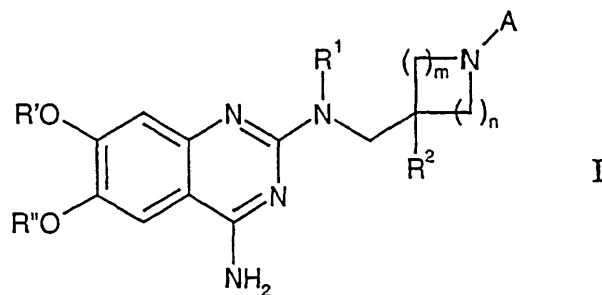
【 0 0 2 5 】

を有する化合物を、一般式: A-L(式中、Lは、脱離基である)の化合物と反応させて、一般式I:

【 0 0 2 6 】

50

【化 1 2】



I

10

【0027】

(式中、 R 、 R 、 R^1 、 R^2 、 m 、 n 、および A は本明細書中で定義されたとおりである) の化合物を得ることを含む方法に関する。

【0028】

明細書および特許請求の範囲を含む本出願中で使用する以下の用語は、特記しない限り、以下に示す定義を有する。明細書および添付の特許請求の範囲で使用される単数形「 a 」、「 an 」および「 the 」は、文脈上、明白に別であると記載されない限り、複数形が含まれることに留意しなければならない。

【0029】

「(C_{1-6}) アルキル」(「低級アルキル」) は、特記しない限り、1 個から 6 個までの炭素原子を有する一価の直鎖、分岐鎖または環式飽和炭化水素基を意味する。低級アルキル基の例には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ブチル、*n*-ペンチル、*n*-ヘキシル、シクロプロピルメチルなどが含まれるが、これらに限定されない。

20

【0030】

「(C_{1-6}) アルキレン」(「低級アルキレン」) は、特記しない限り、1 個から 6 個までの炭素原子を有する、二価の直鎖または分岐鎖飽和炭化水素基を意味する。低級アルキレン基の例には、メチレン、エチレン、プロピレン、2-メチル-プロピレン、ブチレン、2-エチルブチレンなどが含まれるが、これらに限定されない。

【0031】

「アルコキシ」は、基 -O-R (式中、 R は本明細書中で定義されている (C_{1-6}) アルキル基である) を意味する。アルコキシ基の例には、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシなどが含まれるが、これらに限定されない。

30

【0032】

「アリール」は、場合によりヒドロキシ、シアノ、低級アルキル、低級アルコキシ、アルキルチオ、ハロゲン、ハロゲンアルキル、ヒドロキシアルキル、ニトロ、アルコキシカルボニル、アミノ、アルキルアミノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アルキルアミノスルホニル、アリールアミノスルホニル、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、アルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アルキルスルホニルアミノまたはアリールスルホニルアミノから独立して選択される 1 個以上、好ましくは 1 個または 2 個の置換基で置換することができる、1 個の各環、または少なくとも 1 個の環が芳香族性である 1 個以上の縮合環からなる一価の芳香族炭化水素を、特記しない限り、意味する。あるいは、アリール環の 2 つの隣接する原子を、メチレンジオキシ基またはエチレンジオキシ基で置換することができる。アリール基の例には、フェニル、ナフチル、ピフェニル、2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシシ-2-イル、2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシシ-5-イル、6-メチル-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル、1,3-ベンゾジオキソリル、インダニル、2,4-ジメチル-フェニル、2-シアノ-フェニルなどが含まれるが、これらに限定されない。

40

【0033】

「アリールアルキル」(または「アラルキル」) は、基 R - R - (式中、 R は本明細

50

書中で定義されているアリール基であり、R は本明細書中で定義されている (C_{1-6}) アルキレン基である) を意味する。アリールアルキル基の例には、ベンジル、フェニルエチル、3 - フェニルプロピルなどが含まれるが、これらに限定されない。

【0034】

「シクロアルキル」は、場合によりヒドロキシ、シアノ、低級アルキル、低級アルコキシ、アルキルチオ、ハロゲン、ハロゲンアルキル、ヒドロキシアルキル、ニトロ、アルコキシカルボニル、アミノ、アルキルアミノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アルキルアミノスルホニル、アリールアミノスルホニル、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、アルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アルキルスルホニルアミノまたはアリールスルホニルアミノから独立して選択される1個以上、好ましくは1個または2個の置換基で置換することができる、1個以上の縮合環からなる一価の飽和炭素環式基を、特記しない限り、意味する。シクロアルキル基の例には、シクロプロピル、シクロブチル、3 - エチルシクロブチル、シクロペンチル、シクロヘプチルなどが含まれるが、これらに限定されない。

10

【0035】

「シクロアルキルアルキル基」は、基 $R - R -$ (式中、R は本明細書中で定義されているシクロアルキル基であり、R は本明細書中で定義されている (C_{1-6}) アルキレン基である) を意味する。シクロアルキルアルキル基の例には、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロペンチルエチルなどが含まれるが、これらに限定されない。

20

【0036】

「ヘテロアリール」は、場合によりヒドロキシ、シアノ、低級アルキル、低級アルコキシ、アルキルチオ、ハロゲン、ハロゲンアルキル、ヒドロキシアルキル、ニトロ、アルコキシカルボニル、アミノ、アルキルアミノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アルキルアミノスルホニル、アリールアミノスルホニル、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、アルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アルキルスルホニルアミノまたはアリールスルホニルアミノから独立して選択される1個以上、好ましくは1個または2個の置換基で置換することができる、1環あたり4 ~ 8個の原子を含む環を1個以上、好ましくは1 ~ 3個有し、環中に(窒素、酸素または硫黄から選択される)1、2もしくは3個のヘテロ原子が組み込まれている、一価の芳香族環式基を、特記しない限り、意味し、ヘテロアリール基の例には、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラジニル、チエニル、フラニル、ピリジニル、ピロリル、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾフリル、インダゾリル、インドリル、イソインドリル、キノリニル、イソキノリニル、ナフチリジニルなどが含まれるが、これらに限定されない。

30

【0037】

「ヘテロアリールアルキル」(または「ヘテロアラルキル」)は、式 $R - R -$ (式中、R は本明細書中で定義されているヘテロアリール基であり、R は本明細書中で定義されている (C_{1-6}) アルキレン基である) の基を意味する。ヘテロアリールアルキル基の例には、2 - ピリジニルメチル、3 - フラニルエチル、2 - チエニルアルキルなどが含まれるが、これらに限定されない。

40

【0038】

「ヘテロシクリル」は、場合によりヒドロキシ、オキソ、シアノ、低級アルキル、低級アルコキシ、アルキルチオ、ハロゲン、ハロゲンアルキル、ヒドロキシアルキル、ニトロ、アルコキシカルボニル、アミノ、アルキルアミノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アルキルアミノスルホニル、アリールアミノスルホニル、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、アルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アルキルスルホニルアミノまたはアリールスルホニルアミノから独立して選択される1個以上、好ましくは1個または2個の置換基で置換することができる、1、2もしくは3個の環ヘテロ原子(N、OまたはS(O))₀₋₂から選択される)が組み込まれた、1環あたり3 ~ 8個の原子を含む1個以上の環、好ましくは1個または2個の環からなる一価

50

の飽和環式基を、特記しない限り、意味する。ヘテロシクリル基の例には、モルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、テトラヒドロピラニル、チオモルホリニル、キヌクリジニルなどが含まれるが、これらに限定されない。

【 0 0 3 9 】

「ヘテロシクロアルキル」(または「ヘテロシクリルアルキル」)は、式 $R - R$ (式中、 R は本明細書中で定義されているヘテロ環式基であり、 R は本明細書中で定義されている (C_{1-6}) アルキレン基である) の基を意味する。ヘテロシクロアルキル基の例には、1 - ピペラジニルメチル、2 - モルホリノメチルなどが含まれるが、これらに限定されない。

【 0 0 4 0 】

「ハロゲン」は、フルオロ、ブロモ、クロロおよび / またはヨード基を意味する。

【 0 0 4 1 】

「ハロゲンアルキル」は、本明細書中で定義されている 1 個以上のハロゲン原子により任意の位置で置換された、本明細書中に定義されている (C_{1-6}) アルキル基を意味する。ハロゲンアルキル基の例には、1, 2 - ジフルオロプロピル、1, 2 - ジクロロプロピル、トリフルオロメチル、2, 2, 2 - トリフルオロエチル、2, 2, 2 - トリクロロエチルなどが含まれるが、これらに限定されない。

【 0 0 4 2 】

「ヒドロキシアルキル」は、1 個以上のヒドロキシ基により置換された本明細書中で定義されている (C_{1-6}) アルキル基を意味する。ヒドロキシアルキル基の例には、ヒドロキシメチル、2 - ヒドロキシエチル、2 - ヒドロキシプロピル、3 - ヒドロキシプロピル、2 - ヒドロキシブチル、3 - ヒドロキシブチル、4 - ヒドロキシブチル、2, 3 - ジヒドロキシプロピル、1, 3 - ジヒドロキシ - 2 - プロピル、2, 3 - ジヒドロキシブチル、3, 4 - ジヒドロキシブチルおよび 2 - (ヒドロキシメチル) - 3 - ヒドロキシプロピルなどが含まれるが、これらに限定されない。

【 0 0 4 3 】

「アルキルアミノ」は、基 - $NR - R$ (式中、 R は本明細書中で定義されている (C_{1-6}) アルキル基であり、 R は水素または本明細書中で定義されている低級アルキルである) を意味する。アルキルアミノ基の例には、メチルアミノ、(1 - メチルプロピル) - アミノ、ジメチルアミノ、メチルエチルアミノ、ジエチルアミノ、 N, N - ヒドロキシエチル - エチル - アミノ、 N, N - メトキシエチル - エチルアミノなどが含まれるが、これらに限定されない。

【 0 0 4 4 】

「アルキルカルボニル」(「アシル」)は、基 $RC(O) -$ (式中、 R は、場合により置換された、本明細書中で定義されている (C_{1-6}) アルキル基である) を意味する。アルキルカルボニル基の例には、ホルミル、アセチル、プロピオニル、 n - ブチリル、 sec - ブチリル、 t - ブチリル、イソプロピオニルなどが含まれるが、これらに限定されない。

【 0 0 4 5 】

「アシルオキシ」は、基 $R - C(O)O -$ (式中、 R は本明細書中で定義されている (C_{1-6}) アルキル基である) を意味する。アシルオキシ基の例には、アセトキシ、プロピオニルオキシなどが含まれるが、これらに限定されない。

【 0 0 4 6 】

「アルコキシカルボニル」または「アルキルエステル」は、基 - $C(O) - O - R$ (式中、 R は、本明細書中で定義されている (C_{1-6}) アルキル基である) を意味する。アルコキシカルボニル基の例には、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、 sec - ブトキシカルボニル、イソプロピル - オキシカルボニルなどが含まれるが、これらに限定されない。

【 0 0 4 7 】

「アミノカルボニル」は、基 - $C(O) - NR - R$ (式中、 R および R は、互いに

10

20

30

40

50

独立して、水素または本明細書中で定義されている低級アルキルである)を意味する。アルキルアミノカルボニルの例には、メチルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、*t*-ブチルアミノカルボニル、*n*-ブチルアミノカルボニル、イソプロピルアミノカルボニルなどが含まれるが、これらに限定されない。

【0048】

「アルコキシカルボニルアミノ」は、基-NC(O)-OR (式中、R は本明細書中で定義されている低級アルキルである)を意味する。アルコキシカルボニルアミノの例には、*t*-ブチルオキシカルボニルアミノ、メトキシカルボニルアミノなどが含まれるが、これらに限定されない。

【0049】

「場合により置換された」とは、基が、独立して特定の基から選択される1個以上、好ましくは1個または2個の置換基で置換されていても、置換されていなくてもよいことを意味する。例えば、(C₁₋₆)アルキル、アルコキシ、ハロゲンまたはシアノで場合により置換されたフェニルとは、フェニル基が、任意の位置で、低級アルキル、アルコキシ、ハロゲンまたはシアノから独立して選択される1個以上、好ましくは1個または2個の置換基で、置換されていても置換されていなくてもよいことを意味する。

【0050】

「脱離基」は、合成有機化学において通常連想される意味を有する基(すなわち、求核試薬によって置換可能な原子または基)を意味する。脱離基の例には、ハロゲン、アルキル-もしくはアリアルスルホニルオキシ(メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、チオメチル、ベンゼンスルホニルオキシ、トシルオキシおよびチエニルオキシなど)、ベンジルオキシ、イソプロピルオキシ、アシルオキシで場合により置換されたジハロゲンホスフィニルオキシなどが含まれるが、これらに限定されない。

【0051】

「保護基(protective group)」または「保護基(protecting group)」は、合成化学において通常連想される意味で、多官能性化合物中の1つの反応部位を選択的に遮断する基を意味し、それにより、保護されていない別の反応部位で選択的に化学反応を行うことができる。保護基の例は、T. W. Greeneら、『Protective Groups in Organic Chemistry』(J. Wiley、第2版、1991)およびHarrisonら、『Compendium of Synthetic Organic Methods』、第1~8巻(J. Wiley and Sons、1971~1996)に見ることができる。

【0052】

「アミノ保護基」は、合成手順中の望ましくない反応に対して窒素原子を保護することを意図した有機基に該当する保護基を意味し、ベンジル、ベンジルオキシカルボニル(カルボベンジルオキシ、CBZ)、*p*-メトキシベンジルオキシカルボニル、*p*-ニトロベンジルオキシカルボニル、*tert*-ブトキシカルボニル(BOC)、トリフルオロアセチルなどが含まれるが、これらに限定されない。例えば、BOCの場合は中程度の酸により(例えば、トリフルオロ酢酸または塩酸の酢酸エチル溶液)、またはCBZの場合は接触水素化により、比較的容易に除去されるので、アミノ保護基としてBOCまたはCBZのいずれかの使用が好ましい。

【0053】

「脱保護」または「脱保護する」は、選択的反応の完了後に保護基を除去する過程を意味する。特定の脱保護基が、利便性または除去の容易さから他のものより好ましい。

【0054】

「不活性有機溶媒」または「不活性溶媒」は、それらを用いて記述される反応条件下で不活性な溶媒を意味し、例えば、ベンゼン、トルエン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、*N,N*-ジメチルホルムアミド、クロロホルム、塩化メチレン、ジクロロメタン、ジクロロエタン、ジエチルエーテル、酢酸エチル、アセトン、メチルエチルケトン、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、*tert*-ブタノール、ジオキサソ、ピリジンなどが含まれる。特記しない限り、本発明の反応で使用される溶媒は、不活性溶媒である。

10

20

30

40

50

【 0 0 5 5 】

「異性」は、同一の分子式を有するが、原子の結合の性質もしくは配列または原子の空間的配置が異なる化合物を意味する。原子の空間的配置が異なる異性を「立体異性体」と呼ぶ。互いに鏡像ではない立体異性体を、「ジアステレオマー」といい、重ね合すことのできない鏡像である立体異性体を「エナンチオマー」または時折「光学異性体」と呼ぶ。4つの異なる置換基と結合した炭素原子を、「キラル中心」と呼ぶ。

【 0 0 5 6 】

「キラル化合物」は、少なくとも1個のキラル中心を有する化合物を意味する。これはキラリティーが反対である2個のエナンチオマー形態を有し、個々のエナンチオマーか、またはエナンチオマーの混合物のいずれかとして存在し得る。反対のキラリティーの個々のエナンチオマー形態を等量含む混合物を、「ラセミ混合物」と呼ぶ。2個以上のキラル中心を有する化合物は、 2^{n-1} 個 (nはキラル中心の数) のエナンチオマー対を有する。2個以上のキラル中心を有する化合物は、各ジアステレオマーか、または「ジアステレオマー混合物」と呼ばれるジアステレオマーの混合物のいずれかとして存在し得る。キラル中心が存在する場合、立体異性体を、キラル中心の絶対配置(RまたはS)によって特徴付けることができる。絶対配置は、キラル中心に結合する置換基の空間的配置を示す。考慮するキラル中心に結合する置換基は、Cahn、IngoldおよびPrelogの『Sequence Rule』(Cahnら、Angew. Chem. Inter. Edit. 1966, 5, 385, errata 511; Cahnら、Angew. Chem., 1966, 78, 413; CahnおよびIngold、J. Chem. Soc. (London), 1951, 612; Cahnら、Experientia, 1956, 12, 81; Cahn、J. Chem. Educ., 1964, 41, 116)に基づき順位付けしている。

10

20

【 0 0 5 7 】

「アトロプ異性体」は、中心結合の回りの巨大な基による回転障害のために、回転が制限されたことで生じる異性体を意味する。

【 0 0 5 8 】

「実質的に純粋な」とは、可能な他の配置に対して、少なくとも約80モル%、より好ましくは少なくとも約90モル%、最も好ましくは少なくとも約95モル%の所望のエナンチオマーまたは立体異性体が存在することを意味する。

【 0 0 5 9 】

「薬学的に許容される」とは、薬学的組成物の調製において、一般に安全、非毒性であり、そして生物学的にもその他の的にも好ましからざることはないことを意味し、人間用だけでなく動物用の薬に使用され得るものが含まれる。

30

【 0 0 6 0 】

化合物の「薬学的に許容される塩」は、本明細書中に定義されるように薬学的に許容され得、かつ親化合物の所望の薬理学的活性を有する塩を意味する。このような塩には、以下が含まれる。

(1) 無機酸(塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸など)または有機酸(酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、クエン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコヘプトン酸、グルコン酸、グルタミン酸、グリコール酸、ヒドロキシナフトエ酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メ

40

タンズルホン酸、ムコン酸、2-ナフタレンスルホン酸、プロピオン酸、サリチル酸、コハク酸、ジベンゾイル-L-酒石酸、酒石酸、p-トルエンスルホン酸、トリメチル酢酸、2,2,2-トリフルオロ酢酸など)で形成される酸付加塩、
(2) 親化合物中に存在する酸性プロトンが、金属イオン(例えば、アルカリ金属イオン、アルカリ土類金属イオン、またはアルミニウムイオン)により置き換えられているか、あるいは有機または無機塩基に配位されている場合に形成される塩。許容され得る有機塩基には、ジエタノールアミン、エタノールアミン、N-メチルグルカミン、トリエタノールアミン、トロメタミンなどが含まれる。許容され得る無機塩基には、水酸化アルミニウム、水酸化カルシウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、および水酸化ナトリウムが含まれる。

50

【0061】

好ましい薬学的に許容される塩は、塩酸および2, 2, 2-トリフルオロ酢酸から形成される塩である。薬学的に許容される塩に関する全ての参照には、同一の酸付加塩の本明細書中で定義されるような溶媒添加形態（溶媒和物）または結晶形態（多形体）が含まれると理解すべきである。

【0062】

「結晶型」（または多形体）は、化合物が異なる結晶充填配置（その全てが同一の元素組成を有する）で結晶化することができる結晶構造を意味する。異なる結晶型は、通常、異なるX線回折パターン、赤外線スペクトル、融点、密度、硬度、結晶形態、光学のおよび電気的性質、安定性ならびに溶解性を有する。再結晶溶媒、結晶化速度、保存温度および他の要因によって、1つの結晶型で占められることもあり得る。

10

【0063】

「溶媒和物」は、化学量論または非化学量論量の溶媒を含む、溶媒付加形態を意味する。化合物によっては、その結晶性固体中に一定のモル比で溶媒分子を取り込む傾向があるため、溶媒和物を形成する。溶媒が水である場合、溶媒和物は水和物であり、溶媒がアルコールである場合、形成される溶媒和物はアルコールである。

【0064】

「プロドラッグ」は、投与後に対象によって、例えば体液または酵素により、薬理学的に活性な形態の化合物へとインビボで代謝されて所望の薬理学的効果が得られる、薬理学的に不活性な形態の化合物を意味する。プロドラッグは、吸収前、吸収中、吸収後、または特定の部位で代謝され得る。代謝は、多数の化合物に対し主に肝臓で行われるが、他のほぼ全ての組織および器官、特に肺は、程度は異なるが代謝を行うことができる。化合物のプロドラッグ形態は、例えば、生物学的利用能を改良するため、苦味または胃腸被刺激性のような不快な特徴をマスキングもしくは減少させることにより対象の容認可能性を改良するため、静脈内使用のために溶解性を変化させるため、放出もしくは送達を延長もしくは持続させるため、製剤化の容易さを向上させるため、または化合物を部位特異的に送達させるために用いることができる。プロドラッグは、『The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action』、Richard B. Silverman、Academic Press、San Diego、1992、第8章；『Prodrugs and Drug delivery Systems』、pp. 352~401；『Design of Prodrugs』、H. Bundgaard編、Elsevier Science、Amsterdam、1985；『Design of Biopharmaceutical Properties through Prodrugs and Analogs』、E. B. Roche編、American Pharmaceutical Association、Washington、1977；および『Drug Delivery Systems』、R. L. Juliano編、Oxford Univ. Press、Oxford、1980に記載されている。

20

30

【0065】

「対象」は、哺乳動物および非哺乳動物を意味する。哺乳動物は、任意の哺乳動物クラスのメンバーを意味し、ヒト、非ヒト霊長類（チンパンジーおよび他のサルおよびサル種など）；家畜動物（ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギおよびブタなど）、ペット（ウサギ、イヌ、およびネコ）；実験動物（ラット、マウス、およびモルモットを含むげっ歯類を含む）などが含まれるが、これらに限定されない。非哺乳動物の例には、トリ、爬虫類などが含まれるが、これらに限定されない。

40

【0066】

「治療有効量」は、疾患状態を治療するために対象に投与した場合に、その疾患状態の治療に十分な化合物の量を意味する。「治療有効量」は、化合物、治療を受ける疾患状態、治療を受ける疾患の重症度、対象の年齢および相対的な健康状態、投与経路および形態、担当の医師または獣医師の判断、および他の因子によって変化する。

【0067】

本明細書で使用される「薬理学的効果」は、意図する治療目的を達成する対象において生じる効果を含む。1つの好ましい実施態様では、薬理学的効果とは、治療を受けている対象の一次適応を予防、緩和または軽減させることを意味する。例えば、薬理学的効果は、治療される対象中の一次適応を結果として予防、緩和または軽減する効果である。別の好

50

ましい実施態様では、薬理学的効果は、治療を受けている対象の一次適応である障害および症状を、予防、緩和または軽減することを意味する。例えば、薬理学的効果は、治療される対象中の一次適応を予防または低減させる効果である。

【0068】

「疾患状態」は、任意の疾患、病態、症状または徴候を意味する。

【0069】

疾患状態の「治療(treating)」または「治療(treatment)」には、以下が含まれる。

(1) 疾患状態の予防、すなわち、疾患状態に暴されているか、またはそれに対する素因を有するが、まだ疾患状態にないか、またはその症状を示していない患者に、疾患状態の臨床的症状を発症させないこと

(2) 疾患状態の阻害、すなわち、疾患状態またはその臨床的症状の進行を停止させること

(3) 疾患状態の軽減、すなわち、疾患状態またはその臨床的症状を一時的または永久的に後退させること。

【0070】

本明細書中で使用される、「特異的 - 1 アドレナリン作動性受容体」は、アドレナリン受容体のある明確な群またはクラスのメンバーをいい、ヒト - 1 A (従来は、 - 1 C として知られていた)、 - 1 B、 - 1 D および - 1 L アドレナリン作動性受容体から選択することができる。 - 1 アドレナリン作動性受容体サブタイプポリペプチド、コード遺伝子および - 1 アドレナリン作動性受容体サブタイプ、ならびに / または 1 種以上の - 1 アドレナリン作動性受容体サブタイプを発現する細胞、組織、および器官が得られる。または単離されるのに好ましい種には、ヒト、ウシ、ラット、マウス、ブタなどが含まれる。より好ましい種はヒトである。

【0071】

「 - 1 B アドレナリン作動性受容体」または「 - 1 B アドレナリン受容体」は、多数の組織、特に肝臓、心臓、および大脳皮質で発現する特異的 - 1 アドレナリン受容体を意味する。 - 1 B アドレナリン受容体はまた、脳橋排尿中枢からはじまる交感神経からのインプットを受ける脊髄領域にも存在する。

【0072】

「拮抗薬」は、別の分子または受容体部位の作用を減少させるか、または妨げる、化合物、薬剤、酵素阻害剤またはホルモンなどの分子を意味する。

【0073】

「外傷」は、あらゆる創傷または損傷を意味する。外傷は、例えば、急性および / または慢性疼痛、炎症性疼痛、ならびに神経障害性疼痛を生じ得る。

【0074】

「疼痛」は、特殊な神経終末の刺激に起因する不快感、窮迫、またはアゴニーといった、いくつかの局所的感覚を意味する。多数の疼痛型が存在し、電撃痛(lightning pain)、幻想痛、電撃痛(shooting pain)、急性痛、炎症性疼痛、神経障害性疼痛、複合性局所疼痛、神経痛、神経障害などが含まれるが、これらに限定されない(『Dorland's Illustrated Medical Dictionary』、第28版、W. B. Saunders Company、Philadelphia、Pa)。疼痛治療の目的は、治療対象が認識する疼痛の重症度を減少させることである。

【0075】

「尿路の症状」と置き換えて用いることのできる「尿路障害」または「尿路疾患」は、尿路中の病理学的変化を意味する。尿路障害の例には、失禁、良性前立腺肥大症(BPH)、前立腺炎、排尿筋反射亢進、排尿開口部閉塞、頻尿、夜間多尿症、尿意促迫、過活動膀胱、骨盤内過敏症、切迫尿失禁、尿道炎、前立腺痛、膀胱炎、または特発性膀胱過敏症などが含まれるが、これらに限定されない。

【0076】

「過活動膀胱」または「排尿筋機能亢進」には、尿意促迫、頻尿、膀胱容量の変化、失禁、排尿閾値、不安定な膀胱収縮、痙攣性括約筋、排尿筋反射亢進(神経因性膀胱障害)、不

10

20

30

40

50

安定膀胱などの症状として現れる変化が含まれるが、これらに限定されない。

【 0 0 7 7 】

「排尿開口部閉塞」には、良性前立腺肥大症（BPH）、尿道狭窄疾患、腫瘍、流速の低下、排尿開始の困難、尿意促迫、恥骨疼痛などが含まれるが、これらに限定されない。

【 0 0 7 8 】

「排尿開口部不全」には、尿道過可動性、内因性括約筋不全、混合失禁、ストレス性失禁などが含まれるが、これらに限定されない。

【 0 0 7 9 】

「骨盤内過敏症」には、骨盤疼痛、間質（細胞）膀胱炎、前立腺痛、前立腺症、会陰部痛、尿道炎、精巣痛、過活動膀胱などが含まれるが、これらに限定されない。

10

【 0 0 8 0 】

「中枢神経系（CNS）に関連する疾患状態」または「CNS疾患状態」は、種々の症状を示すCNS（例えば、脳および脊髄）の神経学的および/または精神医学的变化を意味する。CNS疾患状態の例には、脳血管欠損症；パラノイアおよび精神分裂病を含む精神病；注意欠陥および自閉症；双極性障害；予期不安（例えば、手術、歯医者での治療などの前）を含む不安障害；強迫観念性/強迫性障害；外傷後ストレス障害；食欲不振および過食症を含む摂食障害；睡眠障害；癲癇および依存物質の禁断症状を含む痙攣障害；パーキンソン病および痴呆を含む認識疾患；うつ病；躁病；季節性感情障害（SAD）；依存物質（アヘン、ベンゾジアゼピン、ニコチン、アルコール、コカイン、および他の乱用物質）の禁断症状に起因する痙攣および不安；不適切な体温調節が含まれるが、これらに限定されない。

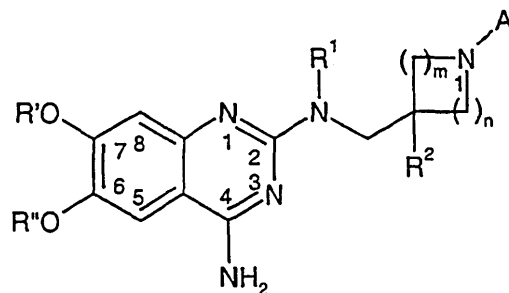
20

【 0 0 8 1 】

本発明の化合物の命名法および番号を以下：

【 0 0 8 2 】

【 化 1 3 】



30

【 0 0 8 3 】

に示す。

【 0 0 8 4 】

一般に、本出願で使用した命名法は、Beilstein Instituteの、IUPAC体系的命名法により作成するためのAutonom（商標）バージョン4.0コンピュータシステムに基づく。

40

【 0 0 8 5 】

例えば、 R^1 が CH_3 であり、 R^2 がフェニルであり、 m が2であり、 n が2であり、 A が $CO R^3$ （ここで、 R^3 は $(CH_2)_3OH$ である）である式Iの化合物は、1 - (4 - { (4 - アミノ - 6 , 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ } - メチル} - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - イル) - 4 - ヒドロキシ - ブタン - 1 - オンと命名される。

【 0 0 8 6 】

同様に、 R^1 が CH_3 であり、 R^2 がフェニルであり、 m が2であり、 n が2であり、 A が $CO R^3$ （ここで、 R^3 はフラニルである）である式Iの化合物は、1 - { 4 - [(4 - アミノ - 6 , 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - アミノ] - メチル } - 4 - フェニル -

50

ピペリジン - 1 - イル } - 1 - フラン - 2 - イル - メタノンと命名される。

【 0 0 8 7 】

R^1 が CH_3 であり、 R^2 がフェニルであり、 m が 2 であり、 n が 2 であり、 A が SO_2R^3 (ここで、 R^3 はイソプロピルである) である式 I の化合物は、6, 7 - ジメトキシ - N^2 - メチル - N^2 - { 1 - (プロパン - 2 - スルホニル) - 2, 3, 5, 6 - テトラヒドロ - 1 H - { 2, 4 } ピピリジニル - 4 - イルメチル } - キナゾリン - 2, 4 - ジアミンと命名される。

【 0 0 8 8 】

さらに、 R^1 が CH_3 であり、 R^2 がフェニルであり、 m が 2 であり、 n が 2 であり、 A が CH_2R^3 (ここで、 R^3 はベンジルである) である式 I の化合物は、1 - (4 - { [(4 - アミノ - 6, 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - フェニル - エタノンと命名される。

10

【 0 0 8 9 】

前記の本発明の化合物のうち、式 I の一定の化合物、あるいはそれらのプロドラッグ、各異性体、異性体のラセミもしくは非ラセミ混合物、または薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物が好ましい。

【 0 0 9 0 】

R^1 は、水素または (C_{1-6}) アルキルであり、好ましくは R^1 は (C_{1-6}) アルキルであり、さらにより好ましくは R^1 はメチルである。

【 0 0 9 1 】

20

R^2 は、 (C_{1-6}) アルキル、非置換のヘテロシクリル、ヘテロアリールもしくはアリール、または低級アルキル、アルコキシ、ハロゲンもしくはシアノで置換されているヘテロシクリル、ヘテロアリールもしくはアリールであり、より好ましくは R^2 は、非置換のアリール、または (C_{1-6}) アルキル、アルコキシ、ハロゲンもしくはシアノで置換されているアリールであり、さらにより好ましくは、 R^2 は、場合により (C_{1-6}) アルキル、アルコキシ、ハロゲンもしくはシアノで置換されているフェニルである。

【 0 0 9 2 】

R および R は、それぞれ独立して (C_{1-6}) アルキルであり、より好ましくは R および R は、それぞれ独立してメチルである。

【 0 0 9 3 】

30

A は好ましくは、水素、 $-(CH_2)_{0-1}R^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-SO_2R^3$ 、 $-C(O)OR^3$ 、 $-C(O)NR^4R^5$ 、 $-SO_2NR^4R^5$ 、 $-C(NR^6)R^3$ または $-C(NR^6)NR^4R^5$ であり、より好ましくは、 A は、 $-(CH_2)_{0-1}R^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-SO_2R^3$ 、 $-C(O)NR^4R^5$ 、 $-SO_2NR^4R^5$ 、 $-C(NR^6)R^3$ または $-C(NR^6)NR^4R^5$ であり、さらにより好ましくは、 A は、 $-C(O)R^3$ または $-SO_2R^3$ である。

【 0 0 9 4 】

R^3 は、それぞれ独立して非置換の (C_{1-6}) アルキルであるか、またはハロゲン、アミノ、アルキルアミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アシルオキシ、アミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、ニトロもしくはシアノで置換されている (C_{1-6}) アルキルであるか、またはアリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルもしくはヘテロシクリルアルキルであり、より好ましくは、 R^3 は、 (C_{1-6}) アルキルもしくはシクロアルキルであるか、またはハロゲン、アミノ、アルキルアミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アシルオキシ、アミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、ニトロもしくはシアノで置換されている (C_{1-6}) アルキルもしくはシクロアルキルであり、さらにより好ましくは、 R^3 は、それぞれ独立して (C_{1-6}) アルキル、またはフルオロ、ヒドロキシもしくはアルコキシで置換されている (C_{1-6}) アルキルである。

40

【 0 0 9 5 】

R^4 および R^5 は、それぞれ互いに独立して、水素であるか、または R^4 および R^5 はそれらが結合する炭素と一緒にあって、場合により N、S または O から選択される 1 個または 2

50

個の環ヘテロ原子が組み込まれた 5 ~ 7 員環を形成する。

【 0 0 9 6 】

R^6 は、水素、低級アルキルまたはシアノである。

【 0 0 9 7 】

n は、0 から 2 までの整数であり、 m は、0 から 3 までの整数であり、 $m + n$ は 2 と等しいか、それより大きい。より好ましくは、 n は 2 であり、 m は 2 である。

【 0 0 9 8 】

式 I の好ましい化合物は、 R^2 が非置換のアリール、または (C_{1-6}) アルキル、アルコキシ、ハロゲンもしくはシアノで置換されているアリールである化合物である。

【 0 0 9 9 】

式 I のさらに好ましい化合物は、 R^1 が (C_{1-6}) アルキルの化合物である。 R^1 がメチルである化合物がさらになお好ましい。

【 0 1 0 0 】

R^1 がメチルであり、 R^2 が非置換のフェニル、または (C_{1-6}) アルキル、アルコキシ、ハロゲンもしくはシアノで置換されているフェニルである、式 I の化合物が特に好ましい。

【 0 1 0 1 】

より好ましい実施態様では、 R^1 はメチルであり、 R^2 は非置換のフェニル、または (C_{1-6}) アルキル、アルコキシ、ハロゲンもしくはシアノで置換されているフェニルであり、 A は $-C(O)R^3$ である。より好ましくは、 R^1 はメチルであり、 R^2 は非置換のフェニル、または (C_{1-6}) アルキル、アルコキシ、ハロゲンもしくはシアノで置換されているフェニルであり、 A は $-C(O)R^3$ であり、 R^3 は、非置換のアリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキルもしくはヘテロシクリルであるか、または (C_{1-6}) アルキル、ハロゲン、アミノ、アルキルアミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アシルオキシ、アミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、ニトロもしくはシアノで置換されているアリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキルもしくはヘテロシクリル、または 2 つの隣接する置換基と、それらが結合する炭素と一緒に、 N もしくは O から選択される 1 個または 2 個のヘテロ原子が組み込まれた 5 ~ 6 員環構造を形成する。

【 0 1 0 2 】

以下は、このような化合物の例である：

1 - (4 - { [(4 - アミノ - 6 , 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - イル) - 1 - (テトラヒドロ - フラン - 2 - イル) - メタノン ;

1 - (4 - { [(4 - アミノ - 6 , 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - イル) - 1 - ピロリジン - 2 - イル - メタノン ; または

1 - (4 - { [(4 - アミノ - 6 , 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - イル) - 1 - フェニル - メタノン 。

【 0 1 0 3 】

別の好ましい実施態様では、 R^1 はメチルであり、 R^2 は非置換のフェニル、または (C_{1-6}) アルキル、アルコキシ、ハロゲンもしくはシアノで置換されているフェニルであり、 A は $-C(O)R^3$ である。より好ましくは、 R^1 はメチルであり、 R^2 は非置換のフェニル、または (C_{1-6}) アルキル、アルコキシ、ハロゲンもしくはシアノで置換されているフェニルであり、 A は $-C(O)R^3$ であり、 R^3 は、(C_{1-6}) アルキルもしくはシクロアルキル、またはハロゲン、アミノ、アルキルアミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アシルオキシ、アミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、ニトロもしくはシアノで置換されている (C_{1-6}) アルキルもしくはシクロアルキルである。

【 0 1 0 4 】

10

20

30

40

50

このような化合物の例は、以下のとおりである：

1 - (4 - { [(4 - アミノ - 6 , 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - イル) - 1 - シクロプロピル - メタノン；

1 - (4 - { [(4 - アミノ - 6 , 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - イル) - 4 , 4 , 4 - トリフルオロ - ブタン - 1 - オン；

(S) - 1 - (4 - { [(4 - アミノ - 6 , 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - イル) - 3 - ヒドロキシ - ブタン - 1 - オン；

(R) - 1 - (4 - { [(4 - アミノ - 6 , 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - イル) - 3 - ヒドロキシ - ブタン - 1 - オン；

N^2 - (1 - シクロプロパンスルホニル - 4 - フェニル - ピペリジン - 4 - イルメチル) - 6 , 7 - ジメトキシ - N^2 - メチル - キナゾリン - 2 , 4 - ジアミン；

1 - (4 - { [(4 - アミノ - 6 , 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - イル) - ブタン - 1 - オン；または

1 - [4 - { [(4 - アミノ - 6 , 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - ピペリジン - 1 - イル] - ブタン - 1 - オン。

【 0 1 0 5 】

R^1 はメチルであり、 R^2 は非置換のフェニル、または (C_{1-6}) アルキル、アルコキシ、ハロゲンもしくはシアノで置換されているフェニルであり、A は - C (O) R^3 であり、 R^3 は、非置換の (C_{1-6}) アルキルであるか、またはフルオロ、ヒドロキシもしくはアルコキシで置換されている (C_{1-6}) アルキルである、式 I の化合物が特に好ましい。

【 0 1 0 6 】

別の好ましい実施態様では、 R^1 はメチルであり、 R^2 は非置換のフェニル、または (C_{1-6}) アルキル、アルコキシ、ハロゲンもしくはシアノで置換されているフェニルであり、A は - S O₂ R^3 である。好ましい実施態様では、 R^1 はメチルであり、 R^2 は非置換のフェニルであるか、または (C_{1-6}) アルキル、アルコキシ、ハロゲンもしくはシアノで置換されているフェニルであり、A は - S O₂ R^3 であり、 R^3 は、非置換のアリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキルもしくはヘテロシクリルであるか、または (C_{1-6}) アルキル、ハロゲン、アミノ、アルキルアミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アシルオキシ、アミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、ニトロもしくはシアノで置換されているアリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキルもしくはヘテロシクリル、または2つの隣接する置換基と、それらが結合する炭素と一緒に、NもしくはOから選択される1個または2個のヘテロ原子が組み込まれた5～6員環構造を形成する。 R^1 がメチルであり、 R^2 が非置換のフェニル、または (C_{1-6}) アルキル、アルコキシ、ハロゲンもしくはシアノで置換されているフェニルであり、A が - S O₂ R^3 であり、 R^3 が、非置換の (C_{1-6}) アルキルもしくはシクロアルキル、またはハロゲン、アミノ、アルキルアミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アシルオキシ、アミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、ニトロもしくはシアノで置換されている (C_{1-6}) アルキルもしくはシクロアルキルである、これら式1の化合物もまた、好ましく、より好ましくは、 R^3 が非置換の (C_{1-6}) アルキル、またはフルオロ、ヒドロキシもしくはアルコキシで置換されている (C_{1-6}) アルキルである。6 , 7 - ジメトキシ - N - メチル - N - [4 - フェニル - 1 - (プロパン - 2 - スルホニル) - ピペリジン - 4 - イルメチル] - キナゾリン - 2 , 4 - ジアミンは、このような化合物の例である。

【 0 1 0 7 】

さらに好ましい実施態様では、 R^1 はメチルであり、 R^2 は非置換のフェニル、または (C

10

20

30

40

50

₁₋₆) アルキル、アルコキシ、ハロゲンもしくはシアノで置換されているフェニルであり、A は - (C H₂)₀₋₁ R³ である。このような化合物の例は、N² - { 1 - (2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシン - 6 - イルメチル) - 4 - フェニル - ピペリジン - 4 - イルメチル } - 6 , 7 - ジメトキシ - N² - メチル - キナゾリン - 2 , 4 - ジアミンである。

【 0 1 0 8 】

別の好ましい実施態様では、R¹ はメチルであり、R² は非置換のフェニル、または (C₁₋₆) アルキル、アルコキシ、ハロゲンもしくはシアノで置換されているフェニルであり、A は - C (O) N R⁴ R⁵ である。4 - { [(4 - アミノ - 6 , 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - カルボン酸ピリジン - 3 - イルアミドは、このような化合物の例である。

10

【 0 1 0 9 】

式 I のさらに好ましい化合物は、R¹ がメチルであり、R² が非置換のフェニル、または (C₁₋₆) アルキル、アルコキシ、ハロゲンもしくはシアノで置換されているフェニルであり、A が - S O₂ N R⁴ R⁵ である化合物である。このような化合物の例は、4 - { [(4 - アミノ - 6 , 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - スルホン酸ジメチルアミドである。

【 0 1 1 0 】

R¹ がメチルであり、R² が非置換のフェニル、または (C₁₋₆) アルキル、アルコキシ、ハロゲンもしくはシアノで置換されているフェニルであり、A が、 - C (N R⁶) R³ または - C (N R⁶) N R⁴ R⁵ である化合物である、式 I の化合物もまた好ましい。このような化合物の例は、以下である：

20

N² - [1 - (2 - シクロプロピル - 1 - イミノ - エチル) - 4 - フェニル - ピペリジン - 4 - イルメチル] - 6 , 7 - ジメトキシ - N² - メチル - キナゾリン - 2 , 4 - ジアミン；または

4 - { [(4 - アミノ - 6 , 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - N - メチル - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - カルボキシアミジン。

【 0 1 1 1 】

本発明の他の好ましい化合物には、本発明の化合物の薬学的に許容される塩が含まれ、好ましい薬学的に許容される塩は、塩酸またはトリフルオロ酢酸から形成される。

30

【 0 1 1 2 】

特に好ましい化合物、あるいはそれらの各異性体、異性体のラセミもしくは非ラセミ混合物または薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の例には、以下が含まれる：

1 - (4 - { [(4 - アミノ - 6 , 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - イル) - 1 - シクロプロピル - メタノン；

6 , 7 - ジメトキシ - N² - メチル - N² - [4 - フェニル - 1 - (プロパン - 2 - スルホニル) - ピペリジン - 4 - イルメチル] - キナゾリン - 2 , 4 - ジアミン；

1 - (4 - { [(4 - アミノ - 6 , 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - イル) - 4 , 4 , 4 - トリフルオロ - ブタン - 1 - オン；

40

(S) - 1 - (4 - { [(4 - アミノ - 6 , 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - イル) - 3 - ヒドロキシ - ブタン - 1 - オン；

(R) - 1 - (4 - { [(4 - アミノ - 6 , 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - イル) - 3 - ヒドロキシ - ブタン - 1 - オン；

1 - (4 - { [(4 - アミノ - 6 , 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - イル) - 1 - (テトラヒドロ - フラン - 2 - イル) - メタノン；

50

1 - (4 - { [(4 - アミノ - 6 , 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - イル) - 1 - ピロリジン - 2 - イル - メタノン ;

N^2 - (1 - シクロプロパンスルホニル - 4 - フェニル - ピペリジン - 4 - イルメチル) - 6 , 7 - ジメトキシ - N^2 - メチル - キナゾリン - 2 , 4 - ジアミン ;

4 - { [(4 - アミノ - 6 , 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - スルホン酸ジメチルアミド ;

1 - (4 - { [(4 - アミノ - 6 , 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - イル) - ブタン - 1 - オン ;

1 - { 4 - { [(4 - アミノ - 6 , 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - ピペリジン - 1 - イル } - ブタン - 1 - オン ;

1 - (4 - { [(4 - アミノ - 6 , 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - イル) - 1 - フェニル - メタノン ;

4 - { [(4 - アミノ - 6 , 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - カルボン酸ピリジン - 3 - イルアミド ;

N^2 - [1 - (2 - シクロプロピル - 1 - イミノ - エチル) - 4 - フェニル - ピペリジン - 4 - イルメチル] - 6 , 7 - ジメトキシ - N^2 - メチル - キナゾリン - 2 , 4 - ジアミン ;

4 - { [(4 - アミノ - 6 , 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - N - メチル - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - カルボキシアミジン ; または

N^2 - [1 - (2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシン - 6 - イルメチル) - 4 - フェニル - ピペリジン - 4 - イルメチル] - 6 , 7 - ジメトキシ - N^2 - メチル - キナゾリン - 2 , 4 - ジアミン。

【 0 1 1 3 】

本発明の化合物は、以下に示して説明した、例示である合成反応スキームに記載の方法によって合成することができる。

【 0 1 1 4 】

これらの化合物の合成において使用した出発物質および試薬は、一般に、Aldrich Chemical Co.などの販売者から入手可能であるか、『Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis』、Wiley & Sons: New York、1991; 第1~15巻; 『Rodd's Chemistry of Carbon Compounds』、Elsevier Science Publishers、1989、第1~5巻、および増補版; ならびに『Organic Reactions』、Wiley & Sons: New York、1991、第1~40巻などの参考文献に記載の手順にしたがって当業者に既知の方法によって合成される。以下の合成反応スキームは、本発明の化合物を合成することができるいくつかの方法の例にすぎず、これらの合成反応スキームを様々に変更することは可能であり、それらの変更は本出願に含まれる開示を参照すれば、当業者が連想できるものである。

【 0 1 1 5 】

合成反応スキームの出発物質および中間体は、所望ならば従来技術(濾過、蒸留、結晶化、クロマトグラフィーなどを含むが限定されない)を使用して単離および精製することができる。このような材料を、従来の手段(物理定数およびスペクトルデータ)を使用して特徴づけることができる。

【 0 1 1 6 】

特記しない限り、本明細書中に記載されている反応は、好ましくは約 - 20 から還流温度の範囲で、大気圧で行われ、最も好ましくかつ都合よくは、ほぼ室温(周囲温度)(例えば、約 20)で行われる。

【 0 1 1 7 】

一般に、式 I の化合物は、以下のスキーム A に記載の方法にしたがって合成される。

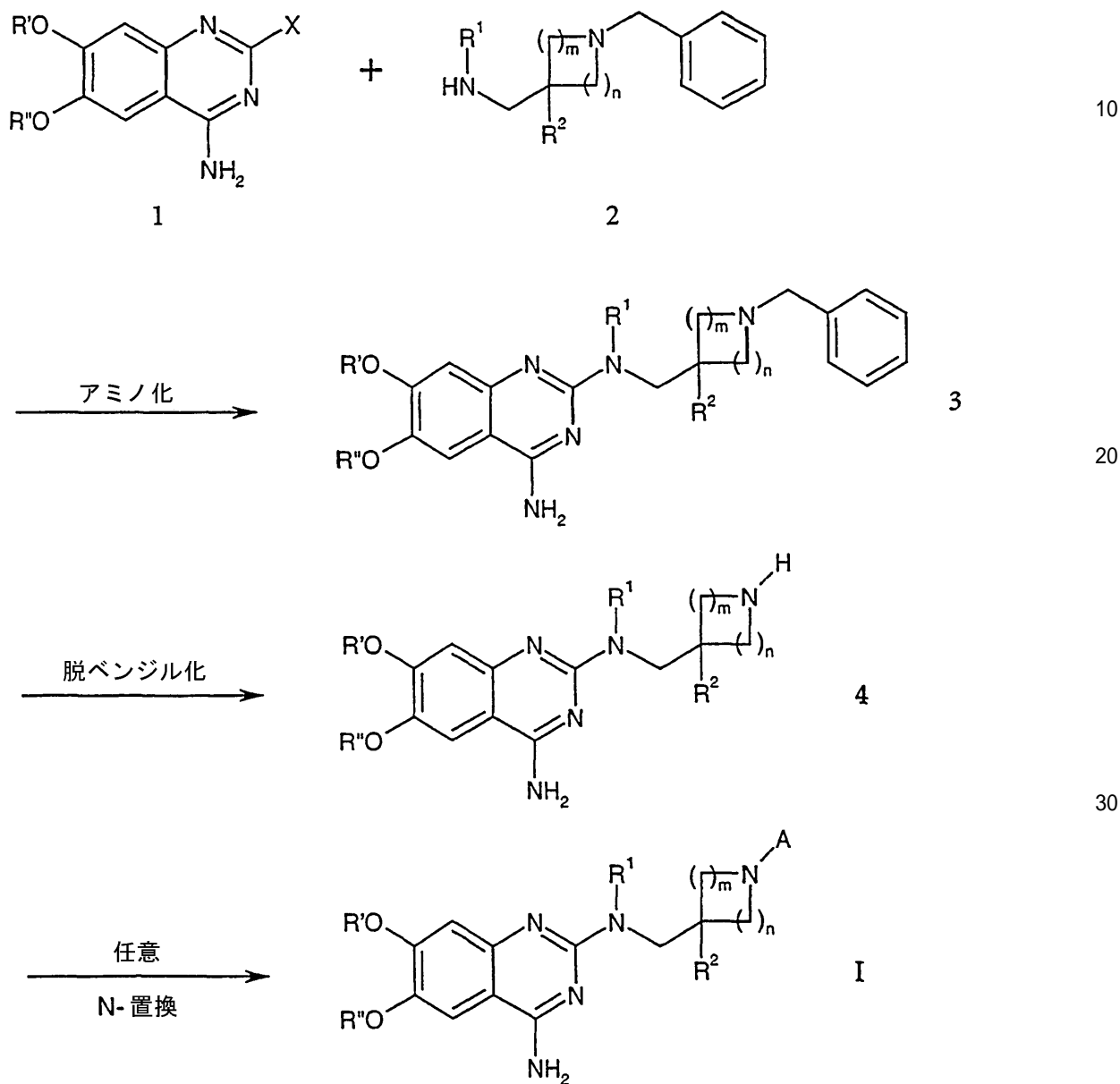
【 0 1 1 8 】

スキーム A

スキーム A は、A、 R^1 、 R^2 、R および R が上記のとおりである、式 I の化合物の合成法を記載する。

【 0 1 1 9 】

【 化 1 4 】



【 0 1 2 0 】

式 I の化合物は、低級アルカノール、DMSO または DMF などの不活性溶媒中で、場合により炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、ジイソプロピルエチルアミン、トリブチルアミンまたはトリエチルアミンの存在下で、DeGrawら、J. Med. Chem. 1967, 10, 174 にしたがって合成することができる。化合物 2 の遊離アミノ基を、式 I (式中、X はハロゲンなどの脱離基であり、好ましくはクロロである) の化合物と反応させて、化合物 3 を得ることによって合成することができる。化合物 3 のベンジル基を、当業者に既知の方法によって除去して、遊離アミノ塩基 4 が得られる。例えば、脱ベンジル化方法を、水素化によって行うことができる。水素化は、ギ酸アンモニウムの存在下、適切な溶媒 (典型的には、アルコール、好ましくはメタノール) 中で、好ましくは、約 20 ~ 約 100 で、より好ましくは還流し、適切な触媒 (例えば、10% パラジウム炭素触媒 (Pd/C)、水酸化パ

10

20

30

40

50

ラジウム、酢酸パラジウムなど、好ましくは10%Pd/C)を使用して行う。あるいは、1~50psi、好ましくは約15psiの水素雰囲気下、約20~約100、好ましくは約20~約60で、保護された化合物を触媒を用いて処理することによって、ベンジル基を除去することができる。Aがベンジル以外または水素以外である式Iの化合物は、当業者に既知の方法により、適切な試薬を用いて第二級窒素原子を官能化して、化合物4から式Iのアミド、尿素、カルバメート、スルホンアミド、グアニジン、スルファミドおよびアミジンを形成させることによって得ることができる。

【0121】

式Iの化合物の合成の例を、実施例1~13に示す。

【0122】

本発明の化合物は、
- 1 アドレナリン作動性受容体拮抗薬である。
- 1 アドレナリン作動性受容体は、平滑筋の収縮状態に影響し、ヒトの前立腺、膀胱頸部および尿道に存在する。交感神経の働きにより、血管平滑筋が収縮し、血圧が上昇する。
- 1 アドレナリン作動性受容体刺激により、グリコーゲン分解、心筋細胞の成長および肥大、尿道および膀胱頸部平滑筋の収縮も起こり、尿排出における抵抗が増加する。したがって、
- 1 アドレナリン受容体拮抗薬は、尿路疾患に関連する障害または症状(良性前立腺肥大症(BPH)による閉塞症など)の治療に有用であり得る(例えば、米国特許第5,859,014号、Lepor, H., The Prostate Supplement 1990, 3, 75~84、および国際公開公報W095/25726号を参照のこと)。

【0123】

実験から得られた証拠は、前立腺肥大症の治療における
- 1 アドレナリン作動性受容体拮抗薬の治療上の役割を裏付けている。(例えば、Lepor, H., The Prostate Supplement, 1990, 3, 75~84を参照のこと)。尿路の閉塞は、前立腺肥大症および尿道の過剰な前立腺収縮の結果として起こり得る。これにより、尿の流速が減少し、排尿の切迫度が高まり、排尿の頻度が高くなる。

【0124】

好ましい実施態様では、本発明の化合物は、尿路障害(例えば、骨盤内過敏症(間質膀胱炎、前立腺炎、骨盤疼痛症候群、感染性膀胱炎、前立腺痛などを含む)、過活動膀胱、頻尿、夜間多尿症、尿意切迫、排尿筋反射亢進、排尿開口部閉塞、前立腺炎、切迫尿失禁、尿道炎、特発性膀胱過敏症など)の低減または緩和といった、
- 1 アドレナリン受容体の調節、好ましくは遮断によって改善することのできる疾患状態の治療に有用である。本発明の化合物はまた、雄の勃起機能不全および雌の性的機能不全の治療に有用であり得る。

【0125】

より好ましい実施態様では、本発明の化合物は、
- 1 B アドレナリン受容体の遮断によって改善することができる疾患状態の治療に有用である。
- 1 B アドレナリン受容体は、肝臓、心臓および大脳皮質に存在し、血管収縮および血圧応答の媒介に関与すると考えられる。さらに、
- 1 B アドレナリン受容体はまた、脳橋排尿中枢からはじまる交感神経からのインプットを受ける脊髄領域に存在し、膀胱機能に関与すると予想される。
- 1 B アドレナリン受容体の選択的遮断により、骨盤内過敏症(間質膀胱炎、前立腺炎、骨盤疼痛症候群、感染性膀胱炎、前立腺痛などを含む)、尿道炎、過活動膀胱(切迫尿失禁として発現)、排尿筋反射亢進、排尿開口部閉塞(良性前立腺肥大症および前立腺炎に起因する)、特発性膀胱過敏症などの他の病態症状を治療することができる。

【0126】

さらに、
- 1 B アドレナリン受容体拮抗薬は、急性疼痛、炎症性疼痛、神経障害性疼痛(温度および機械的痛覚過敏ならびに温度および機械的異痛症を含む)、複合性局所疼痛症候群(反射性交感神経性ジストロフィー、カウザルギーおよび交感神経依存症疼痛を含む)の症状を含め、疼痛を治療するための鎮痛/抗痛覚過敏治療薬として有用である(PCT国際公開公報W000/55143号を参照のこと。その開示全体が参照として本明細書に組み入れられている)。

10

20

30

40

50

【0127】

さらに、 α -1 B アドレナリン受容体拮抗薬は、CNS 障害（一般的な不安障害、パニック障害、睡眠障害、外傷後ストレス障害、および精神分裂病が含まれるが、これらに限定されない）の治療に有用である。

【0128】

これらおよび他の治療用途は、例えば、Goodman & Gilmanの、『The Pharmacological Basis of Therapeutics』、第9版、McGraw-Hill、New York、1996、第26章、601～616および；Coleman, R. A.、Pharmacological Reviews, 1994, 46, 205～229に記載されている。

【0129】

本発明の化合物の薬理を、当技術分野で容認されている方法によって調べた。放射性リガンド結合および機能アッセイにおける、 α -1 アドレナリン受容体サブタイプでの試験化合物の親和性を測定するインビトロ技術を、実施例21に記載する。

10

【0130】

本発明の化合物の血圧に対する効果を、当技術分野で既知の任意の方法によって評価することができる。そのような方法の例は、ラットインビボ血圧アッセイ、ラットインビボTailt 応答アッセイならびにイヌインビボ血圧および尿道内圧アッセイである。定常血圧ラットにおける試験化合物の血圧低下効果を測定するためのインビボアッセイを、実施例22に記載する。

【0131】

本発明の化合物の鎮痛作用を、当技術分野で既知の任意の方法によって評価することができる。そのような方法の例は、Tail-flick試験（D'Amourら、J. Pharmacol. Exp. and Ther. 1941, 72, 74～79）、ラットテール液浸モデル、カラゲナン誘導性脚痛覚過敏モデル、ホルマリン挙動応答モデル（Dubuissonら、Pain 1977, 4, 161～174）、Von Frey Filament試験（Kimら、Pain 1992, 50, 355～363）、慢性狭窄損傷、放射熱モデル、および冷感異痛症モデル（Cold Allodynia Model）（Gogasら、Analgesia 1997, 3, 111～118）である。神経障害ラットにおける、放射熱に対する疼痛応答についての、試験化合物の効果を測定するためのインビボアッセイを、実施23に記載する。

20

【0132】

α -1 アドレナリン受容体拮抗薬の体位性低血圧症を引き起こす潜在性を、例えば、意識下ラットの脱血モデルを使用して評価することができる。意識あるラットにおける、体位性低血圧に対する、試験化合物の効果を試験するためのインビボアッセイを、実施例24に記載する。

30

【0133】

本発明の好ましい化合物は、一般に、 α -1 A および α -1 D サブタイプよりも α -1 B サブタイプに選択性を示す。表Iは、本発明の特定の化合物についての α -1 A、 α -1 B、および α -1 D アドレナリン受容体に対する〔3H〕プラゾシンの結合データを示す。

【0134】

【表1】

40

表 1

化合物	α -1B アドレナリン 受容体に対する 親和性 (pK _i)	α -1A アドレナリン 受容体に対する 親和性 (pK _i)	α -1D アドレナリン 受容体に対する 親和性 (pK _i)
11	7.99	6.52	6.60
14	8.86	6.5	6.9
43	9.15	7.35	7.95
68	9.11	7.1	7.2
69	9.26	6.9	7.6
70	9.14	6.9	7.35
90	8.09	6.61	6.60
92	8.55	6.75	6.6
93	8.65	6.72	7.07
94	9.11	6.4	7.3
95	8.24	6.6	6.8
130	9.23	7.92	7.5
146	8.11	6.33	6.66
148	7.73	6.11	6.27
160	9.26	7.63	7.85
164	9.15	7.6	7.86

【 0 1 3 5 】

本発明の化合物は、BPH患者の閉塞症および刺激症状の両方を減少させることができる。さらにこれらは、疼痛の治療またはCNS障害の治療に有用であり得る。 - 1Aおよび - 1Dアドレナリン受容体拮抗性の減少は、サブタイプ非選択薬の使用に伴う副作用を減少させるか、より少なくすると予想される。

【 0 1 3 6 】

本発明は、少なくとも1種の本発明の化合物、あるいはそれらのプロドラッグ、異性体、異性体のラセミもしくは非ラセミ混合物または薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、少なくとも1種の薬学的に許容される担体と、場合により他の治療および/または予防成分とともに含む、薬学的組成物を含む。

【 0 1 3 7 】

一般に、本発明の化合物は、類似用途で使用する薬剤について、許容される任意の投与様式により、治療有効量を投与される。適切な用量の範囲は、種々の要因（治療を受ける疾患の重症度、対象の年齢および相対的健康状態、使用化合物の効力、投与経路および形態、投与が指示される適応症、関係する医療従事者の選好および経験など）に依存して、典型的には1日1～500mg、好ましくは1日1～100mg、最も好ましくは1日1～30mgである。このような疾患の治療分野の当業者であれば、不適切な実験を行うことなく、個人の知識および本発明の開示を基にして、所与の疾患のための本発明の化合物の治療有効量を確認することができる。

【 0 1 3 8 】

一般に、本発明の化合物を、経口（口腔内および舌下を含む）、直腸、鼻腔、局所、肺、膈、または非経口（筋肉内、動脈内、鞘内、皮下、および静脈内を含む）投与に適切であるか、あるいは吸入または吸入剤による投与に適切な形態の薬学的処方物として投与する。好ましい投与様式は、一般に、苦痛の程度によって調整することができる、従来の一日投薬計画を使用した経口投与である。

【 0 1 3 9 】

本発明の化合物を、1種以上の従来のアジュバント、担体または希釈剤とともに、薬学的組成物および単位投薬形態にすることができる。薬学的組成物および単位投薬形態は、さ

らなる有効な化合物もしくは有効成分を含むか、または含まずに、従来の成分を従来の比率で含むことができ、そして単位投薬形態は有効成分を、用いられる意図した一日の用量の範囲に対応する、任意の適切な有効量で含むことができる。薬学的組成物を、経口用の、錠剤または充填カプセル、半固体、粉末、徐放性処方物などの固体、または溶液、懸濁液、乳濁液、エリキシルもしくは充填カプセルなどの液体；あるいは直腸または腔投与用の座剤の形態；あるいは非経口用の滅菌注射溶液の形態で 사용할 ことができる。したがって、1錠あたり約1mgの有効成分、より広範には、約0.01～約100mgの有効成分を含む処方物が、代表的な適切な単位投薬形態である。

【0140】

本発明の化合物を、広範な種々の経口投与用投薬形態に処方することができる。薬学的組成物および投薬形態は、有効成分として本発明の化合物または薬学的に許容されるその塩を含み得る。薬学的に許容される担体は、固体または液体のいずれかであり得る。固体形態の調製物には、粉末、錠剤、丸薬、カプセル、カシェ剤、座剤、および分散顆粒が含まれる。固体担体は、希釈剤、香料、可溶化剤、潤滑剤、懸濁剤、結合剤、防腐剤、錠剤崩壊剤または封入材としても作用し得る1種以上の物質であり得る。粉末では一般に、担体は、細かく分割された有効成分と混合した、細かく分割された固体である。錠剤では一般に、有効成分は、必要な結合能力を有する担体と、適切な比率で混合されており、所望の形状およびサイズに成形される。粉末および錠剤は、好ましくは、約1～約70%の有効な化合物を含む。適切な担体には、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、糖、ラクトース、ペクチン、デキストリン、デンプン、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、低融点ワックス、ココアバターなどが含まれるが、これらに限定されない。用語「調製」は、担体として封入材を用いた有効成分の処方物を含むことが意図され、これにより担体を含むか、または含まずに、有効成分が関係する担体に囲まれたカプセルが得られる。同様に、カシェ剤およびロゼンジが含まれる。錠剤、粉末、カプセル、丸薬、カシェ剤、およびロゼンジは、経口投与に適切な固体形態であり得る。

【0141】

経口投与に適切な他の形態には、乳濁液、シロップ、エリキシル、水溶液、水性懸濁液を含む液体調製物、または使用直前に液体形態の調製物に変換することが意図される、固体調製物が含まれる。乳濁液は、例えば、プロピレングリコール水溶液などの溶液中で調製することができ、または乳化剤（例えば、レシチン、ソルビタンモノオレエートもしくはアカシアなど）を含むことができる。水溶液は、有効成分を水へ溶解させ、適切な着色料、香料、安定剤、増粘剤を添加することによって調製することができる。水性懸濁液は、細かく分割した有効成分を、天然または合成ゴム、樹脂、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムおよび他の周知の懸濁剤などの粘性物質とともに水へ分散することによって調製することができる。固体形態調製物には、溶液、懸濁液および乳濁液が含まれ、これは、有効成分に加えて、着色料、香料、安定剤、緩衝液、人工および天然甘味料、分散剤、増粘剤、可溶化剤などを含み得る。

【0142】

本発明の化合物を、非経口投与（例えば、ボラス注射または持続注入などの注射）用に処方することができ、これは、アンプル、予備充填シリンジ、少量の輸液として単回用量形態中、または防腐剤を含む複数回用量容器中に存在し得る。組成物は、懸濁液、溶液または油性もしくは水性の賦形剤中の乳濁液、例えば、ポリエチレングリコール水溶液のような形態をとることができる。油性もしくは非水性担体、希釈剤、溶媒または賦形剤の例には、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、植物油（例えば、オリーブ油）および注射用有機エステル（例えば、オレイン酸エチル）が含まれ、防腐剤、湿潤剤、乳化剤もしくは懸濁剤、安定剤、および/または分散剤などの調合剤を含み得る。あるいは、有効成分は、滅菌固体の無菌単離によるか、または溶液の凍結乾燥から得られる粉末形態でもあり得、使用前に適切な賦形剤、例えば発熱因子を含まない滅菌水を用いて液へと形成される。

10

20

30

40

50

【0143】

本発明の化合物を、軟膏、クリームもしくはローションとして、または経皮パッチとして、表皮における局所投与用に処方することができる。軟膏およびクリームを、例えば、適切な増粘剤および/またはゲル化剤を添加した、水性または油性基剤を使用して処方することができる。水性または油性基剤を使用してローションを処方することができ、一般に、1種以上の乳化剤、安定剤、分散剤、懸濁剤、増粘剤、または着色料をも含む。口腔における局所投与用の適切な処方物には、香りをつけた基剤（通常、スクロースおよびアカシアまたはトラガカント）中に有効成分を含むロゼンジ；ゼラチンおよびグリセリンまたはスクロースおよびアカシアなどの不活性基剤中に有効成分を含む香錠；ならびに適切な液体担体中に有効成分を含む洗口剤が含まれる。

10

【0144】

本発明の化合物を、座剤として投与するために処方することができる。まず脂肪酸グリセリドまたはココアバターの混合物などの低融点ワックスを融解させ、そして有効成分を、例えば攪拌によって、均一に分散させる。次いで、融解させた均一な混合物を、慣用のサイズの型に注ぎ、冷却して固化させる。

【0145】

本発明の化合物を、腔投与のために処方することができる。有効成分に加えて当該技術分野で知られているような担体を含む、ペッサリー、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、フォームおよびスプレーが適切である。

【0146】

本発明の化合物を、鼻に投与するために処方することができる。溶液または懸濁液を、例えば、ドロPPER、ピペットまたはスプレーなどの慣用の手段により鼻腔に直接塗布する。処方物は、単回形態または複数回形態で得ることができる。ドロPPERまたはピペットについて後者の場合、患者が、予め決められた適切な量の溶液または懸濁液を服用することによって、これを行うことができる。スプレーの場合、例えば、計量噴霧スプレーポンプの手段によって、これを行うことができる。

20

【0147】

本発明の化合物を、特に鼻内投与を含む気道へのエアゾール投与のために処方することができる。化合物は、一般に、例えば、5ミクロン以下のオーダーの小さな粒子サイズを有する。このような粒子サイズは、当該技術分野で既知の手段、例えば、微粉化によって得ることができる。有効成分は、クロロフルオロカーボン（CFC）、例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタンもしくはジクロロテトラフルオロエタン、または二酸化炭素または他の適切なガスなどの適切なプロペラントを使用して、加圧パックに入れて提供される。エアゾールはまた、レシチンなどの界面活性剤を便宜的に含むことができる。薬剤用量は、計量バルブによって制御することができる。あるいは、有効成分を、乾燥粉末、例えば、ラクトース、デンプン、ヒドロキシプロピルメチルセルロースなどのデンプン誘導体およびポリビニルピロリジン（PVP）などの適切な粉末基剤中の化合物の粉末混合物の形態で得ることができる。粉末担体は、鼻腔内でゲルを形成する。粉末組成物は、例えば、粉末を吸入器を用いて投与することができる、カプセルまたはカートリッジ（例えばゼラチンまたはブリスターパック）である単位投薬形態で存在することができ

30

40

【0148】

所望であれば、有効成分の徐放または放出制御投与に適応する、腸溶性コーティングを使用して、処方物を調製することができる。例えば、本発明の化合物を、経皮または皮下薬物送達デバイスとして、処方することができる。これらの送達系は、化合物の徐放が必要である場合、そして患者の治療計画の遵守が重要である場合に有利である。経皮送達系における化合物は、しばしば皮膚接着性の固体支持体に付着される。目的の化合物を、浸透促進剤、例えば、アゾン（1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オン）と組み合わせることもできる。徐放送達系は、手術または注射によって、皮下層内に向かって皮下挿入される。皮下移植片では、脂溶性膜（例えば、シリコーンゴム）または生体分解性ポリマー

50

(例えば、ポリ乳酸)中に化合物を封入する。

【0149】

薬学的調製物は、好ましくは単位投薬形態である。このような形態では、調製物は、適量の有効成分を含む単位用量に分割されている。単位投薬形態は、パッカ化錠剤、カプセル、バイアルもしくはアンプル中の粉末など調製物を、別個の量で含むパッケージである、パッケージ化された調製物であり得る。また、単位投薬形態は、それ自体カプセル、錠剤、カシェ剤もしくはロゼンジであり得るか、またはこれらのあらゆる任意の数のパッケージ形態であり得る。

【0150】

他の適切な薬学的担体およびその処方物は、Remingtonの『The Science and Practice of Pharmacy』、1995、E. W. Martin編、Mack Publishing Company、第19版、Easton、Pennsylvaniaに記載されている。本発明の化合物を含む代表的な薬学的処方物を、実施例13～19に記載する。

【0151】

実施例

以下の調製物および実施例は、当業者がより明白に、本発明を理解し実施することができるように与えられるものである。これらは、本発明の範囲を限定するのではなく、単なるそれらの例示および代表と考えるべきである。

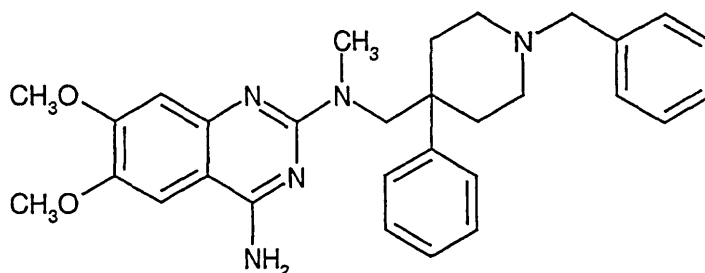
【0152】

実施例1

N^2 - (1 - ベンジル - 4 - フェニル - ピペリジン - 4 - イルメチル) - 6, 7 - ジメトキシ - N^2 - メチル - キナゾリン - 2, 4 - ジアミン、10

【0153】

【化15】



【0154】

2 - クロロ - 6, 7 - ジメチル - キナゾリン - 4 - イルアミン、1 (X = Cl) (900 mg)、(1 - ベンジル - 4 - フェニル - ピペリジン - 4 - イルメチル) - メチル - アミン、2a ($R^1 = CH_3$ および $R^2 =$ フェニル) (440 mg) および炭酸カリウム (250 mg) の混合物を、1 - ブタノール (20 ml) 中で、18時間還流した。冷却した反応混合物を濾過し、濾液を蒸発させ、残渣を水とジクロロメタンとで層分離させた。有機層を炭酸カリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残渣を、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーで精製して、1.3 g の N^2 - (1 - ベンジル - 4 - フェニル - ピペリジン - 4 - イルメチル) - 6, 7 - ジメトキシ - N^2 - メチル - キナゾリン - 2, 4 - ジアミン、10を油状物として得た。MS: 485 (M^+)。40

【0155】

同様に、上記の手順に従い、(1 - ベンジル - 4 - フェニル - ピペリジン - 4 - イルメチル) - メチル - アミン、2aを一般式2の他の適切な化合物に代え、当業者に既知の変更を行い、Aがベンジルである一般式Iの化合物をさらに合成した：

N^2 - (1 - ベンジル - 4 - モルホリン - 4 - イル - ピペリジン - 4 - イルメチル) - 6, 7 - ジメトキシ - N^2 - メチル - キナゾリン - 2, 4 - ジアミン、23、MS: 507 ($[M+H]^+$) ; N^2 - (1 - ベンジル - [1, 4] - ビピペリジニル - 4 - イルメチル) - 6, 7 - ジメトキシ - N^2 - メチル - キナゾリン - 2, 4 - ジアミン、24、50

MS : 504 ([M + H] ⁺) ; N² - (1 - ベンジル - 4 - フェニル - ピペリジン - 4 - イルメチル) - 6 , 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 , 4 - ジアミン、25、MS : 483 (M⁺) ;

N² - [1 - ベンジル - 4 - (2 - メトキシ - フェニル) - ピペリジン - 4 - イルメチル] - 6 , 7 - ジメトキシ - N² - メチル - キナゾリン - 2 , 4 - ジアミン、26、MS : 527 (M⁺) ;

N² - (1 - ベンジル - 2 , 3 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 1H - [3 , 4] ピピリジニル - 4 - イルメチル) - 6 , 7 - ジメトキシ - N² - メチル - キナゾリン - 2 , 4 - ジアミン、27、MS : 499 ([M + H] ⁺) ;

N² - [1 - ベンジル - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - ピペリジン - 4 - イルメチル] - 6 , 7 - ジメトキシ - N² - メチル - キナゾリン - 2 , 4 - ジアミン、28、MS : 516 ([M + H] ⁺) ;

N² - [1 - ベンジル - 4 - (4 - メトキシ - フェニル) - ピペリジン - 4 - イルメチル] - 6 , 7 - ジメトキシ - N² - メチル - キナゾリン - 2 , 4 - ジアミン、29、MS : 528 ([M + H] ⁺) ;

N² - (1 - ベンジル - 2 , 3 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 1H - [2 , 4] ピピリジニル - 4 - イルメチル) - 6 , 7 - ジメトキシ - N² - メチル - キナゾリン - 2 , 4 - ジアミン、30、MS : 499 ([M + H] ⁺) ;

N² - (1 - ベンジル - 4 - メチル - ピペリジン - 4 - イルメチル) - 6 , 7 - ジメトキシ - N² - メチル - キナゾリン - 2 , 4 - ジアミン、31、MS : 436 ([M + H] ⁺) ; または

N² - (1 - ベンジル - 4 - チオフェン - 2 - イル - ピペリジン - 4 - イルメチル) - 6 , 7 - ジメトキシ - N² - メチル - キナゾリン - 2 , 4 - ジアミン、32、MS : 504 ([M + H] ⁺) 。

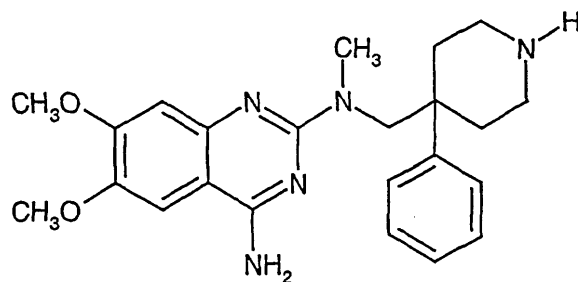
【 0156 】

実施例 2

6 , 7 - ジメトキシ - N² - (4 - フェニル - ピペリジン - 4 - イルメチル) - N² - メチル - キナゾリン - 2 , 4 - ジアミン、11

【 0157 】

【 化 16 】



【 0158 】

N² - (1 - ベンジル - 4 - フェニル - ピペリジン - 4 - イルメチル) - 6 , 7 - ジメトキシ - N² - メチル - キナゾリン - 2 , 4 - ジアミン、10 (1 . 3 g) およびギ酸アンモニウム (2 . 2 g) の、メタノール 24 ml および水 6 ml の溶液に、10 % Pd - C (250 mg) を添加した。還流下で 2 時間攪拌後、反応混合物を冷却し、セライトで濾過した。濾液を濃縮し容量を減らし、炭酸カリウムで塩基性にし、ジクロロメタンで抽出した。抽出物を炭酸カリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残渣をシリカゲルでクロマトグラフィー精製し、800 mg の 6 , 7 - ジメトキシ - N² - (4 - フェニル - ピペリジン - 4 - イルメチル) - N² - メチル - キナゾリン - 2 , 4 - ジアミン、11 を白色粉末として得た。MS : 407 (M⁺) 。

【 0159 】

10

20

30

40

50

同様に、実施例 2 に記載の手順に従い、 N^2 - (1 - ベンジル - 4 - フェニル - ピペリジン - 4 - イルメチル) - 6 , 7 - ジメトキシ - N^2 - メチル - キナゾリン - 2 , 4 - ジアミン、10 を一般式 3 の他の適切な化合物に代え、当業者に既知の変更を行い、A が水素である一般式 I の化合物をさらに合成した：

6 , 7 - ジメトキシ - N^2 - (4 - フェニル - ピペリジン - 4 - イルメチル) - キナゾリン - 2 , 4 - ジアミン、33、MS : 393 (M^+) ；

N^2 - [1 , 4] ピピペリジニル - 4 - イルメチル - 6 , 7 - ジメトキシ - N^2 - メチル - キナゾリン - 2 , 4 - ジアミン、34、MS : 415 (M^+) ；

6 , 7 - ジメトキシ - N^2 - [4 - (2 - メトキシ - フェニル) - ピペリジン - 4 - イルメチル] - N^2 - メチル - キナゾリン - 2 , 4 - ジアミン、35、MS : 437 (M^+) ；

6 , 7 - ジメトキシ - N^2 - メチル - N^2 - (4 - モルホリン - 4 - イル - ピペリジン - 4 - イルメチル) - キナゾリン - 2 , 4 - ジアミン、36、MS : 417 ($[M+H]^+$) ；

6 , 7 - ジメトキシ - N^2 - メチル - N^2 - (2 , 3 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 1 H - [3 , 4] ピピリジニル - 4 - イルメチル) - キナゾリン - 2 , 4 - ジアミン、37、MS : 409 ($[M+H]^+$) ；

N^2 - [4 - (4 - フルオロ - フェニル) - ピペリジン - 4 - イルメチル] - 6 , 7 - ジメトキシ - N^2 - メチル - キナゾリン - 2 , 4 - ジアミン、38、MS : 426 ($[M+H]^+$) ；

6 , 7 - ジメトキシ - N^2 - [4 - (4 - メトキシ - フェニル) - ピペリジン - 4 - イルメチル] - N^2 - メチル - キナゾリン - 2 , 4 - ジアミン、39、MS : 438 ($[M+H]^+$) ；

6 , 7 - ジメトキシ - N^2 - メチル - N^2 - (2 , 3 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 1 H - [2 , 4] ピピリジニル - 4 - イルメチル) - キナゾリン - 2 , 4 - ジアミン、40、MS : 409 ($[M+H]^+$) ；

6 , 7 - ジメトキシ - N^2 - メチル - N^2 - (4 - チオフェン - 2 - イル - ピペリジン - 4 - イルメチル) - キナゾリン - 2 , 4 - ジアミン、41、MS : 414 ($[M+H]^+$) ；または

6 , 7 - ジメトキシ - N^2 - メチル - N^2 - (4 - メチル - ピペリジン - 4 - イルメチル) - キナゾリン - 2 , 4 - ジアミン、42、MS : 346 ($[M+H]^+$) 。

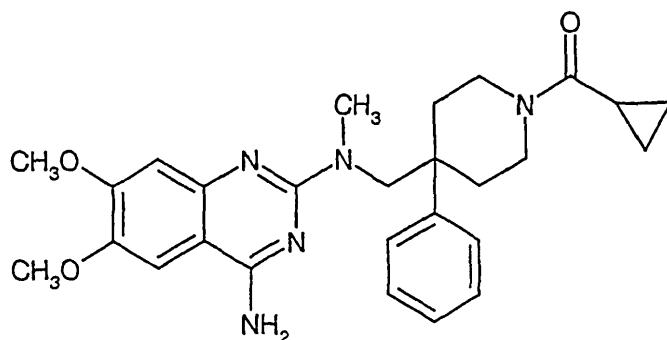
【0160】

実施例 3

1 - (4 - { [(4 - アミノ - 6 , 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - イル) - 1 - シクロプロピル - メタノン、12

【0161】

【化17】



【0162】

6 , 7 - ジメトキシ - N^2 - (4 - フェニル - ピペリジン - 4 - イルメチル) - N^2 - メチル - キナゾリン - 2 , 4 - ジアミン、11 (125 mg)、酢酸エチル (10 ml) および重

10

20

30

40

50

炭酸ナトリウム水溶液 (10 ml) の混合物を強く攪拌しながら、シリンジを介してシクロプロピルカルボニルクロリド 40 μ L を添加した。30 分後、反応混合物を、通常どおり仕上げて、1 - (4 - { [(4 - アミノ - 6, 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - イル) - 1 - シクロプロピル - メタノン、12 を得た。MS: 476 ($[M + H]^+$)。この粗塩基を、白色粉末である塩酸塩へと転化した (120 mg)。

【0163】

同様に、実施例 3 に記載の手順に従い、シクロプロピルカルボニルクロリドを、他の適切な塩化カルボニルに代え、場合により、6, 7 - ジメトキシ - N^2 - (4 - フェニル - ピペリジン - 4 - イルメチル) - N^2 - メチル - キナゾリン - 2, 4 - ジアミン、11 を実施例 2 のキナゾリンに代え、当業者に既知の変更を行い、A が $C(O)R^3$ である一般式 I の化合物をさらに合成した：

1 - (4 - { [(4 - アミノ - 6, 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - イル) - 1 - フラン - 2 - イル - メタノン、43、MS: 501 (M^+)；

1 - { 4 - [(4 - アミノ - 6, 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イルアミノ) - メチル] - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - イル } - 1 - フラン - 2 - イル - メタノン、44、MS: 488 ($[M + H]^+$)；

1 - (4 - { [(4 - アミノ - 6, 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - [1, 4] ビピペリジニル - 1 - イル) - 1 - フラン - 2 - イル - メタノン、45、MS: 508 (M^+)；

1 - (4 - { [(4 - アミノ - 6, 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - 4 - モルホリン - 4 - イル - ピペリジン - 1 - イル) - 1 - フラン - 2 - イル - メタノン、46、MS: 511 ($[M + H]^+$)；

1 - (4 - { [(4 - アミノ - 6, 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - フェニル - エタノン、47、MS: 526 ($[M + H]^+$)；

1 - (4 - { [(4 - アミノ - 6, 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - イル) - ブタン - 1 - オン、48、MS: 478 ($[M + H]^+$)；

1 - (4 - { [(4 - アミノ - 6, 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - イル) - エタノン、49、MS: 450 ($[M + H]^+$)；

1 - (4 - { [(4 - アミノ - 6, 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - イル) - プロパン - 1 - オン、50、MS: 464 ($[M + H]^+$)；

1 - (4 - { [(4 - アミノ - 6, 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - プロパン - 1 - オン、51、MS: 478 ($[M + H]^+$)；

1 - (4 - { [(4 - アミノ - 6, 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - イル) - 2, 2 - ジメチル - プロパン - 1 - オン、52、MS: 492 ($[M + H]^+$)；

1 - (4 - { [(4 - アミノ - 6, 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - イル) - 1 - ピリジン - 3 - イル - メタノン、53、MS: 513 ($[M + H]^+$)；

1 - (4 - { [(4 - アミノ - 6, 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - イル) - 1 - (4 - メトキシ - フェニル) - メタノン、54、MS: 542 ($[M + H]^+$)；

4 - { [(4 - アミノ - 6, 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - カルボン酸ジエチルアミド、55、MS

10

20

30

40

50

- : 507 ($[M+H]^+$);
- 1 - (4 - { [(4 - アミノ - 6, 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - イル) - 1 - フェニル - メタノン、56、MS: 512 ($[M+H]^+$);
- 1 - (4 - { [(4 - アミノ - 6, 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - イル) - 1 - (4 - クロロ - フェニル) - メタノン、57、MS: 546 ($[M+H]^+$);
- 1 - (4 - { [(4 - アミノ - 6, 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - イル) - 1 - チオフェン - 2 - イル - メタノン、58、MS: 518 ($[M+H]^+$);
- 1 - [4 - { [(4 - アミノ - 6, 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - ピペリジン - 1 - イル] - ブタン - 1 - オン、59、MS: 496 ($[M+H]^+$);
- 1 - (4 - { [(4 - アミノ - 6, 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - 4 - メチル - ピペリジン - 1 - イル) - ブタン - 1 - オン、60、MS: 416 ($[M+H]^+$);
- 1 - (4 - { [(4 - アミノ - 6, 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - [2, 4] ピピリジニル - 1 - イル) - プロパン - 1 - オン、61、MS: 464 (M^+);
- 1 - (4 - { [(4 - アミノ - 6, 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - [2, 4] ピピリジニル - 1 - イル) - 1 - フラン - 2 - イル - メタノン、62、MS: 502 (M^+);
- 1 - (4 - { [(4 - アミノ - 6, 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - [2, 4] ピピリジニル - 1 - イル) - 2 - メチル - プロパン - 1 - オン、63、MS: 478 (M^+);
- 1 - (4 - { [(4 - アミノ - 6, 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - [2, 4] ピピリジニル - 1 - イル) - エタノン、64、MS: 450 (M^+);
- 1 - (4 - { [(4 - アミノ - 6, 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - [2, 4] ピピリジニル - 1 - イル) - ブタン - 1 - オン、65、MS: 478 (M^+);
- 1 - (4 - { [(4 - アミノ - 6, 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - [2, 4] ピピリジニル - 1 - イル) - 2, 2 - ジメチル - プロパン - 1 - オン、66、MS: 492 (M^+);
- 1 - (4 - { [(4 - アミノ - 6, 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - [2, 4] ピピリジニル - 1 - イル) - 1 - フェニル - メタノン、67、MS: 512 (M^+);
- 1 - (4 - { [(4 - アミノ - 6, 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - シクロプロピル - エタノン、68、MS: 490 ($[M+H]^+$);
- 1 - (4 - { [(4 - アミノ - 6, 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - イル) - 1 - シクロペンチル - メタノン、69、MS: 504 ($[M+H]^+$);
- 1 - (4 - { [(4 - アミノ - 6, 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - イル) - 1 - シクロブチル - メタノン、70、MS: 490 ($[M+H]^+$);
- 1 - (4 - { [(4 - アミノ - 6, 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル -

アミノ}-メチル}-4-フェニル-ピペリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-メ
タノン、71、MS: 476 ($[M+H]^+$);

1-[4-{[(4-アミノ-6,7-ジメトキシ-キナゾリン-2-イル)-メチル-
アミノ}-メチル}-4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-ブタ
ン-1-オン、72、MS: 507 (M^+);

1-[4-{[(4-アミノ-6,7-ジメトキシ-キナゾリン-2-イル)-メチル-
アミノ}-メチル}-4-(4-メトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-ブタ
ン-1-オン、73、MS: 508 ($[M+H]^+$);

1-[4-{[(4-アミノ-6,7-ジメトキシ-キナゾリン-2-イル)-メチル-
アミノ}-メチル}-4-(4-メトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-1-
シクロプロピル-メタノン、74、MS: 506 ($[M+H]^+$); または

1-(4-{[(4-アミノ-6,7-ジメトキシ-キナゾリン-2-イル)-メチル-
アミノ}-メチル}-4-チオフエン-2-イル-ピペリジン-1-イル)-ブタン-1
-オン、75、MS: 507 (M^+)。

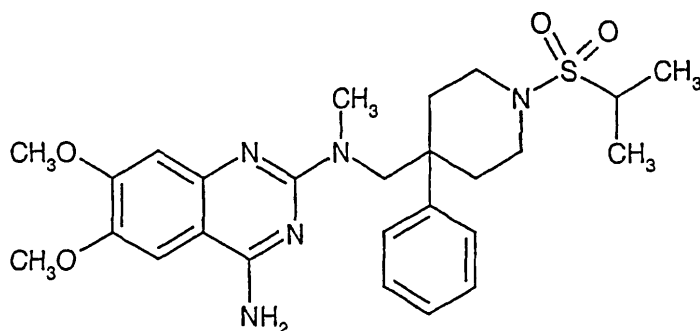
【0164】

実施例 4

6,7-ジメトキシ-N²-メチル-N²-(4-フェニル-1-(プロパン-2-スルホ
ニル)-ピペリジン-4-イルメチル)-キナゾリン-2,4-ジアミン、13

【0165】

【化18】



【0166】

トリエチルアミン 250 μ lを含む、6,7-ジメトキシ-N²-(4-フェニル-ピペリ
ジン-4-イルメチル)-N²-メチル-キナゾリン-2,4-ジアミン、11 (250 m
g) の 20 mlジクロロメタン溶液に、攪拌しながら、ジクロロメタン 7 ml中のイソプロピ
ルスルホニルクロリド 70 μ lの溶液を滴下した。室温で2時間攪拌後、反応混合物を抽出
し、粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーで仕上げた。得られた6,7-ジメトキシ
-N²-メチル-N²-(4-フェニル-1-(プロパン-2-スルホニル)-ピペリジ
ン-4-イルメチル)-キナゾリン-2,4-ジアミン、13 (MS: 514 ($[M+H]^+$)) を、塩酸塩に転化させ、エタノール/エーテルから結晶化し、淡黄色結晶として
300 mgが得られた。同様に、実施例 4に記載の手順に従い、イソプロピルスルホニルクロ
リドを、他の適切な塩化スルホニルに代え、場合により、6,7-ジメトキシ-N²-
(4-フェニル-ピペリジン-4-イルメチル)-N²-メチル-キナゾリン-2,4-
ジアミン、11を実施例 2のキナゾリンに代え、当業者に既知の変更を行い、AがS(O)
₂R³である一般式 I の化合物をさらに合成した:

N²-(1-メタンスルホニル-4-フェニル-ピペリジン-4-イルメチル)-6,7-
ジメトキシ-N²-メチル-キナゾリン-2,4-ジアミン、76、MS: 514 ($[M+H]^+$);

N²-(1-エタンスルホニル-4-フェニル-ピペリジン-4-イルメチル)-6,7-
ジメトキシ-N²-メチル-キナゾリン-2,4-ジアミン、77、MS: 500 ($[M+H]^+$);

10

20

30

40

50

6, 7 - ジメトキシ - N^2 - メチル - N^2 - { 4 - フェニル - 1 - (プロパン - 1 - スルホニル) - ピペリジン - 4 - イルメチル } - キナゾリン - 2, 4 - ジアミン、78、MS : 514 ([M + H]⁺) ;

N^2 - (1 - メタンスルホニル - 2, 3, 5, 6 - テトラヒドロ - 1 H - { 2, 4 } ピピリジニル - 4 - イルメチル) - 6, 7 - ジメトキシ - N^2 - メチル - キナゾリン - 2, 4 - ジアミン、79、MS : 486 ([M + H]⁺) ;

6, 7 - ジメトキシ - N^2 - メチル - N^2 - { 1 - (プロパン - 1 - スルホニル) - 2, 3, 5, 6 - テトラヒドロ - 1 H - { 2, 4 } ピピリジニル - 4 - イルメチル } - キナゾリン - 2, 4 - ジアミン、80、MS : 514 ([M + H]⁺) ; 6, 7 - ジメトキシ - N^2 - メチル - N^2 - { 1 - (プロパン - 2 - スルホニル) - 2, 3, 5, 6 - テトラヒドロ - 1 H - { 2, 4 } ピピリジニル - 4 - イルメチル } - キナゾリン - 2, 4 - ジアミン、81、MS : 514 ([M + H]⁺) ;

N^2 - (1 - エタンスルホニル - 2, 3, 5, 6 - テトラヒドロ - 1 H - { 2, 4 } ピピリジニル - 4 - イルメチル) - 6, 7 - ジメトキシ - N^2 - メチル - キナゾリン - 2, 4 - ジアミン、82、MS : 500 ([M + H]⁺) ; または

N^2 - (1 - シクロプロパンスルホニル - 4 - フェニル - ピペリジン - 4 - イルメチル) - 6, 7 - ジメトキシ - N^2 - メチル - キナゾリン - 2, 4 - ジアミン、83、MS : 512 ([M + H]⁺) 。

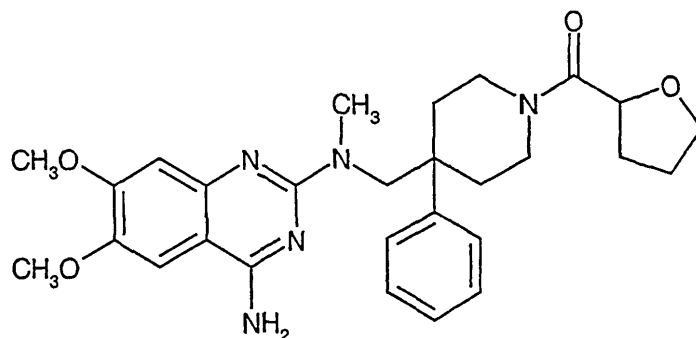
【0167】

実施例 5

1 - (4 - { [(4 - アミノ - 6, 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - 4 - フェニルピペリジン - 1 - イル) - 1 - (テトラヒドロ - フラン - 2 - イル) - メタノン、14

【0168】

【化19】



【0169】

6, 7 - ジメトキシ - N^2 - (4 - フェニル - ピペリジン - 4 - イルメチル) - N^2 - メチル - キナゾリン - 2, 4 - ジアミン、11 (210 mg)、テトラヒドロ - 2 - フランカルボン酸 (70 mg) およびトリエチルアミン (180 μ L) を含むジクロロメタン溶液に、BOP試薬 (ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシ - トリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート) (250 mg) を添加した。混合物を室温で20時間攪拌し、蒸発乾固させ、酢酸エチルと水で層分離させた。有機層を炭酸水素ナトリウム、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィーで精製して、1 - (4 - { [(4 - アミノ - 6, 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - イル) - 1 - (テトラヒドロ - フラン - 2 - イル) - メタノン、14 (MS : 506 ([M + H]⁺)) を得て、HCl塩に転化させ、白色結晶180mgを得た。

【0170】

同様に、実施例5に記載の手順に従い、テトラヒドロ - 2 - フランカルボン酸を他の適切な酸に代え、場合により、6, 7 - ジメトキシ - N^2 - (4 - フェニル - ピペリジン - 4

- イルメチル) - N^2 - メチル - キナゾリン - 2 , 4 - ジアミン、 11 を実施例 2 のキナゾリンに代え、当業者に既知の変更を行い、A が $C(O)R^3$ である一般式 I の化合物をさらに合成した：

酢酸 2 - (4 - { [(4 - アミノ - 6 , 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - イル) - 1 , 1 - ジメチル - 2 - オキソ - エチルエステル、 84、MS : 536 ([M + H] ⁺) ；

1 - (4 - { [(4 - アミノ - 6 , 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - メトキシ - エタノン、 85、MS : 480 ([M + H] ⁺) ；

1 - (4 - { [(4 - アミノ - 6 , 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - イル) - 1 - モルホリン - 4 - イル - メタノン、 86、MS : 521 ([M + H] ⁺) ； 10

1 - (4 - { [(4 - アミノ - 6 , 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロパン - 1 - オン、 87、MS : 494 ([M + H] ⁺) ；

1 - (4 - { [(4 - アミノ - 6 , 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [2 , 4] ピピリジニル - 1 - イル) - 1 - ピリジン - 3 - イル - メタノン、 88、MS : 513 (M ⁺) ；

3 - アミノ - 1 - (4 - { [(4 - アミノ - 6 , 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - イル) - プロパン - 1 - オン、 89、MS : 478 (M ⁺) ； 20

1 - (4 - { [(4 - アミノ - 6 , 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - メチルアミノ - エタノン、 90、MS : 479 ([M + H] ⁺) ；

1 - (4 - { [(4 - アミノ - 6 , 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - イル) - 3 - ヒドロキシ - ブタン - 1 - オン、 91、MS : 494 ([M + H] ⁺) ；

2 - アミノ - 1 - (4 - { [(4 - アミノ - 6 , 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - イル) - エタノン、 92、MS : 465 ([M + H] ⁺) ； 30

1 - (4 - { [(4 - アミノ - 6 , 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - イル) - 4 , 4 , 4 - トリフルオロ - ブタン - 1 - オン、 93、MS : 532 ([M + H] ⁺) ；

1 - (4 - { [(4 - アミノ - 6 , 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - イル) - 1 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - メタノン、 94、MS : 520 ([M + H] ⁺) ；

1 - (4 - { [(4 - アミノ - 6 , 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - イル) - 1 - ピリジン - 2 - イル - メタノン、 95、MS : 513 ([M + H] ⁺) ； 40

1 - (4 - { [(4 - アミノ - 6 , 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - イル) - 1 - ピロリジン - 2 - イル - メタノン、 96、MS : 505 ([M + H] ⁺) ；

2 - アミノ - 1 - (4 - { [(4 - アミノ - 6 , 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - イル) - 3 - フェニル - プロパン - 1 - オン、 97、MS : 555 ([M + H] ⁺) ；

1 - (4 - { [(4 - アミノ - 6 , 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - イル) - 4 - ヒドロキシ - ブタン - 1 - オン、 98、MS : 494 ([M + H] ⁺) ；

1 - (4 - { [(4 - アミノ - 6 , 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - 50

アミノ} - メチル} - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - イル) - 1 - (テトラヒドロ - フ
 ラン - 3 - イル) - メタノン、99、MS: 505 (M^+);
 1 - (4 - { [(4 - アミノ - 6, 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル -
 アミノ} - メチル} - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - イル) - ブタン - 1, 3 - ジオン
 、100、MS: 528 (M^+);
 1 - (4 - { [(4 - アミノ - 6, 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル -
 アミノ} - メチル} - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - イル) - 3 - メチル - ブタン - 1
 - オン、101、MS: 491 (M^+);
 1 - (4 - { [(4 - アミノ - 6, 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル -
 アミノ} - メチル} - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - エタノ
 ン、102、MS: 465 (M^+);
 1 - (4 - { [(4 - アミノ - 6, 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル -
 アミノ} - メチル} - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - イル) - 1 - (S) - テトラヒド
 ロ - フラン - 2 - イル - メタノン、103、MS: 505 (M^+);
 1 - (4 - { [(4 - アミノ - 6, 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル -
 アミノ} - メチル} - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - イル) - 1 - (R) - テトラヒド
 ロ - フラン - 2 - イル - メタノン、104、MS: 505 (M^+);
 1 - (4 - { [(4 - アミノ - 6, 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル -
 アミノ} - メチル} - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - イル) - 1 - (R) - ピロリジン
 - 2 - イル - メタノン、105、MS: 504 (M^+);
 1 - (4 - { [(4 - アミノ - 6, 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル -
 アミノ} - メチル} - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - イル) - 1 - (S) - ピロリジン
 - 2 - イル - メタノン、106、MS: 504 (M^+);
 1 - (4 - { [(4 - アミノ - 6, 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル -
 アミノ} - メチル} - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - イル) - 3 - ヒドロキシ - プロパ
 ン - 1 - オン、107、MS: 480 ($[M+H]^+$);
 1 - (4 - { [(4 - アミノ - 6, 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル -
 アミノ} - メチル} - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - イル) - 3 - ヒドロキシ - 3 - メ
 チル - ブタン - 1 - オン、108、MS: 507 (M^+);
 1 - (4 - { [(4 - アミノ - 6, 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル -
 アミノ} - メチル} - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - イル) - 3 - ヒドロキシ - 2, 2
 - ジメチル - プロパン - 1 - オン、109、MS: 507 (M^+);
 3 - アミノ - 1 - (4 - { [(4 - アミノ - 6, 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル
) - メチル - アミノ} - メチル} - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - イル) - 3 - メチル
 - ブタン - 1 - オン、110、MS: 507 ($[M+H]^+$);
 { 3 - (4 - { [(4 - アミノ - 6, 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル
 - アミノ} - メチル} - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - イル) - 1, 1 - ジメチル - 3
 - オキシ - プロピル} - カルバミン酸 *tert* - ブチルエステル、111、MS: 607
 ($[M+H]^+$);
 1 - (4 - { [(4 - アミノ - 6, 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル -
 アミノ} - メチル} - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - イル) - 1 - (4, 5 - ジヒドロ
 - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - メタノン、112、MS: 504 ($[M+H]^+$)
 ;
 (S) - 1 - (4 - { [(4 - アミノ - 6, 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) -
 メチル - アミノ} - メチル} - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - イル) - 3 - ヒドロキシ
 - ブタン - 1 - オン、113、MS: 504 ($[M+H]^+$); または
 (R) - 1 - (4 - { [(4 - アミノ - 6, 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) -
 メチル - アミノ} - メチル} - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - イル) - 3 - ヒドロキシ
 - ブタン - 1 - オン、114、MS: 494 ($[M+H]^+$)。

【0171】

10

20

30

40

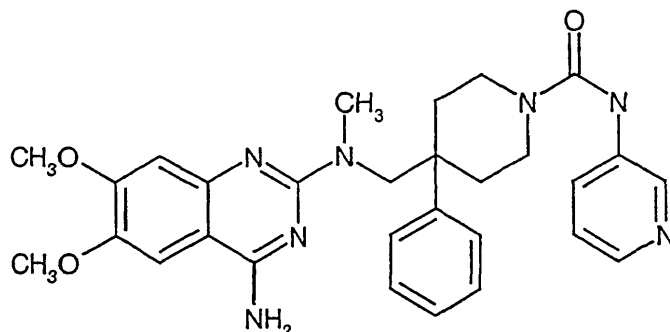
50

実施例 6

4 - { [(4 - アミノ - 6 , 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - カルボン酸ピリジン - 3 - イルアミド、
15

【 0 1 7 2 】

【 化 2 0 】



10

【 0 1 7 3 】

6 , 7 - ジメトキシ - N² - (4 - フェニル - ピペリジン - 4 - イルメチル) - N² - メチル - キナゾリン - 2 , 4 - ジアミン、 11 (340 mg) のジクロロメタン (5 ml) 溶液に、
、攪拌しながら 3 - ピリジルイソシアナートのトルエン希釈溶液にゆっくりと滴下した。
反応の進行を、TLCでモニターした。反応完了後、炭酸ナトリウム水溶液を添加し、混
合物をジクロロメタンで抽出した。抽出物を、水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ
、蒸発させた。残渣をシリカゲルでクロマトグラフィーに付して、4 - { [(4 - アミノ
- 6 , 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - 4 - フェ
ニル - ピペリジン - 1 - カルボン酸ピリジン - 3 - イルアミド、 15 (MS : 528 ([M + H]⁺)) を得た。生成物を HCl のメタノール / 酢酸エチル溶液で処理し、塩酸
塩 242 mg を得た。

20

【 0 1 7 4 】

同様に、実施例 6 に記載の手順に従い、3 - ピリジルイソシアナートを他の適切なイソシア
ナートに代え、場合により 6 , 7 - ジメトキシ - N² - (4 - フェニル - ピペリジン -
4 - イルメチル) - N² - メチル - キナゾリン - 2 , 4 - ジアミン、 11 を、実施例 2 の
キナゾリンに代え、当業者に既知の変更を行い、A が - C (O) N R⁴ R⁵ である一般式 I
の化合物をさらに合成した：

30

4 - { [(4 - アミノ - 6 , 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - カルボン酸ジメチルアミド、 115、MS : 479 ([M + H]⁺) ；

4 - { [(4 - アミノ - 6 , 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - カルボン酸メチルアミド、 116、MS : 465 ([M + H]⁺) ；

4 - { [(4 - アミノ - 6 , 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルアミド、 117、MS : 507 ([M + H]⁺) ；

40

4 - { [(4 - アミノ - 6 , 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - カルボン酸フェニルアミド、 118、MS : 527 ([M + H]⁺) ；

4 - { [(4 - アミノ - 6 , 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - カルボン酸ブチルアミド、 119、MS : 507 ([M + H]⁺) ；

4 - { [(4 - アミノ - 6 , 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - 4 - モルホリン - 4 - イル - ピペリジン - 1 - カルボン酸フェニルアミド

50

、120、MS: 536 ($[M+H]^+$) ;

4 - { [(4 - アミノ - 6, 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - [3, 4] ピピリジニル - 1 - カルボン酸フェニルアミド、121、MS: 528 ($[M+H]^+$) ;

4 - { [(4 - アミノ - 6, 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - [2, 4] ピピリジニル - 1 - カルボン酸プロピルアミド、122、MS: 493 (M^+) ;

4 - { [(4 - アミノ - 6, 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - [2, 4] ピピリジニル - 1 - カルボン酸tert - ブチルアミド、123、MS: 507 (M^+) ;

4 - { [(4 - アミノ - 6, 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - [2, 4] ピピリジニル - 1 - カルボン酸イソプロピルアミド、124、MS: 493 (M^+) ;

4 - { [(4 - アミノ - 6, 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - [2, 4] ピピリジニル - 1 - カルボン酸エチルアミド、125、MS: 479 (M^+) ;

4 - { [(4 - アミノ - 6, 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - [2, 4] ピピリジニル - 1 - カルボン酸ブチルアミド、126、MS: 507 (M^+) ;

4 - { [(4 - アミノ - 6, 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - [2, 4] ピピリジニル - 1 - カルボン酸フェニルアミド、127、MS: 527 (M^+) ;

4 - { [(4 - アミノ - 6, 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - [2, 4] ピピリジニル - 1 - カルボン酸(3 - フルオロ - フェニル) - アミド、128、MS: 545 (M^+) ;

4 - { [(4 - アミノ - 6, 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸ピリジン - 3 - イルアミド、129、MS: 546 ($[M+H]^+$) ;

4 - { [(4 - アミノ - 6, 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 = ピリジン - 2 - イルアミド、130、MS: 528 ($[M+H]^+$) ; または

1 - (4 - { [(4 - アミノ - 6, 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - イル) - 1 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - メタノン、131、MS: 534 ($[M+H]^+$) 。

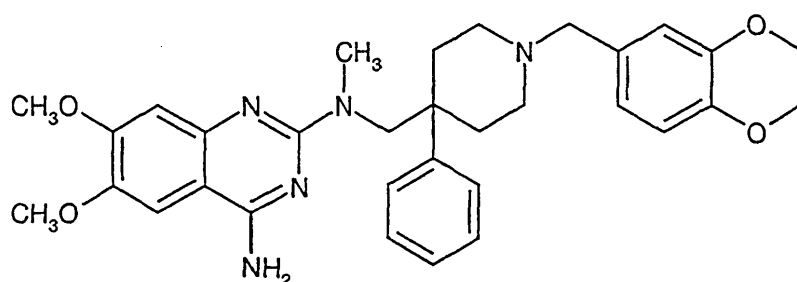
【0175】

実施例 7

N^2 - [1 - (2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ[1, 4]ジオキシン - 6 - イルメチル) - 4 - フェニル - ピペリジン - 4 - イルメチル] - 6, 7 - ジメトキシ - N^2 - メチル - キナゾリン - 2, 4 - ジアミン、16

【0176】

【化21】



10

20

30

40

50

【 0 1 7 7 】

6, 7 - ジメトキシ - N^2 - (4 - フェニル - ピペリジン - 4 - イルメチル) - N^2 - メチル - キナゾリン - 2, 4 - ジアミン、11 (250 mg) および 1, 4 - ベンゾジオキサン - 6 - カルボキシアルデヒド (105 mg) を含む 1, 2 - ジクロロエタン (5 ml) の溶液に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (140 mg) を一度に添加した。混合物を室温で2日間撹拌した。NaOH水溶液 (1 N、5 ml) を添加し、1時間撹拌を続けた。生成物を、ジクロロメタンで抽出して単離し、フラッシュクロマトグラフィーで精製して、 N^2 - [1 - (2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシン - 6 - イルメチル) - 4 - フェニル - ピペリジン - 4 - イルメチル] - 6, 7 - ジメトキシ - N^2 - メチル - キナゾリン - 2, 4 - ジアミン、16、MS : 556 ([M + H] ⁺) を得た。生成物を HCl のメタノール / 酢酸エチル溶液で処理し、ジヒドロクロリド塩 320 mg を得た。

10

【 0 1 7 8 】

同様に、実施例 7 に記載の手順に従い、1, 4 - ベンゾジオキサン - 6 - カルボキシアルデヒドを他の適切なカルボキシアルデヒドに代え、場合により 6, 7 - ジメトキシ - N^2 - (4 - フェニル - ピペリジン - 4 - イルメチル) - N^2 - メチル - キナゾリン - 2, 4 - ジアミン、11 を、実施例 2 のキナゾリンに代え、当業者に既知の変更を行い、A が - (CH₂)₀₋₁ R³ である一般式 I の化合物をさらに合成した：

1 - (4 - { [(4 - アミノ - 6, 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - イル) - 1 - (2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシン - 2 - イル) - メタノン、132、MS : 570 ([M + H] ⁺) ；

20

N^2 - [1 - (2, 5 - ジメチル - ベンジル) - 4 - フェニル - ピペリジン - 4 - イルメチル] - 6, 7 - ジメトキシ - N^2 - メチル - キナゾリン - 2, 4 - ジアミン、133、MS : 526 ([M + H] ⁺) ；

N^2 - [1 - (2, 4 - ジメチル - ベンジル) - 4 - フェニル - ピペリジン - 4 - イルメチル] - 6, 7 - ジメトキシ - N^2 - メチル - キナゾリン - 2, 4 - ジアミン、134、MS : 526 ([M + H] ⁺) ；

N^2 - [1 - (3 - クロロ - ベンジル) - 4 - フェニル - ピペリジン - 4 - イルメチル] - 6, 7 - ジメトキシ - N^2 - メチル - キナゾリン - 2, 4 - ジアミン、135、MS : 533 ([M + H] ⁺) ；

30

N^2 - [1 - (3, 5 - ジメトキシ - ベンジル) - 4 - フェニル - ピペリジン - 4 - イルメチル] - 6, 7 - ジメトキシ - N^2 - メチル - キナゾリン - 2, 4 - ジアミン、136、MS : 558 ([M + H] ⁺) ；

N^2 - [1 - (2 - クロロ - ベンジル) - 4 - フェニル - ピペリジン - 4 - イルメチル] - 6, 7 - ジメトキシ - N^2 - メチル - キナゾリン - 2, 4 - ジアミン、137、MS : 533 ([M + H] ⁺) ；

N^2 - (1 - シクロヘキシルメチル - 4 - フェニル - ピペリジン - 4 - イルメチル) - 6, 7 - ジメトキシ - N^2 - メチル - キナゾリン - 2, 4 - ジアミン、138、MS : 504 ([M + H] ⁺) ；

6, 7 - ジメトキシ - N^2 - [1 - (2 - メトキシ - ベンジル) - 4 - フェニル - ピペリジン - 4 - イルメチル] - N^2 - メチル - キナゾリン - 2, 4 - ジアミン、139、MS : 528 ([M + H] ⁺) ；

40

6, 7 - ジメトキシ - N^2 - メチル - N^2 - [1 - (2 - メチル - ベンジル) - 4 - フェニル - ピペリジン - 4 - イルメチル] - キナゾリン - 2, 4 - ジアミン、140、MS : 512 ([M + H] ⁺) ；

2 - (4 - { [(4 - アミノ - 6, 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - イルメチル) - ベンゾニトリル、141、MS : 523 ([M + H] ⁺) ；

N^2 - [1 - (2 - エトキシ - ベンジル) - 4 - フェニル - ピペリジン - 4 - イルメチル] - 6, 7 - ジメトキシ - N^2 - メチル - キナゾリン - 2, 4 - ジアミン、142、MS

50

: 542 ($[M+H]^+$);

N^2 - [1 - (2, 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1, 4] ジオキシ - 5 - イルメチル) - 4 - フェニル - ピペリジン - 4 - イルメチル] - 6, 7 - ジメトキシ - N^2 - メチル - キナゾリン - 2, 4 - ジアミン、143、MS: 556 ($[M+H]^+$);

6, 7 - ジメトキシ - N^2 - メチル - N^2 - [1 - (6 - メチル - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - イルメチル) - 4 - フェニル - ピペリジン - 4 - イルメチル] - キナゾリン - 2, 4 - ジアミン、144、MS: 556 ($[M+H]^+$);

1 - (4 - { [(4 - アミノ - 6, 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル} - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - ピリジン - 2 - イル - エタノン、145、MS: 527 ($[M+H]^+$);

N^2 - (1 - シクロプロピルメチル - 4 - フェニル - ピペリジン - 4 - イルメチル) - 6, 7 - ジメトキシ - N^2 - メチル - キナゾリン - 2, 4 - ジアミン、146、MS: 462 ($[M+H]^+$);

N^2 - (1 - ブチル - 4 - フェニル - ピペリジン - 4 - イルメチル) - 6, 7 - ジメトキシ - N^2 - メチル - キナゾリン - 2, 4 - ジアミン、147、MS: 464 ($[M+H]^+$); または

N^2 - [1 - (1H - イミダゾール - 2 - イルメチル) - 4 - フェニル - ピペリジン - 4 - イルメチル] - 6, 7 - ジメトキシ - N^2 - メチル - キナゾリン - 2, 4 - ジアミン、148、MS: 488 ($[M+H]^+$).

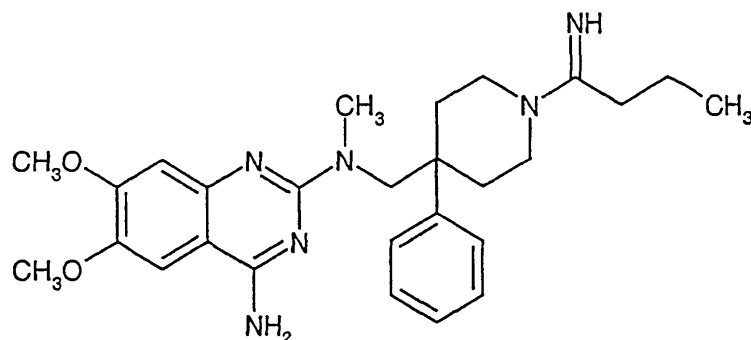
【0179】

実施例 8

N^2 - [1 - (1 - イミノ - ブチル) - 4 - フェニル - ピペリジン - 4 - イルメチル] - 6, 7 - ジメトキシ - N^2 - メチル - キナゾリン - 2, 4 - ジアミン、17

【0180】

【化22】



【0181】

6, 7 - ジメトキシ - N^2 - (4 - フェニル - ピペリジン - 4 - イルメチル) - N^2 - メチル - キナゾリン - 2, 4 - ジアミン、11 (129.8 mg) に、CuCl (31.8 mg)、ブチロニトリル (84 μ l) およびエタノール (1.0 ml) を添加した。これを90のブロック中で1日間加熱した。さらにCuCl (31.8 mg) およびブチロニトリル (84 μ l) を添加し、反応物をさらに1日間加熱した。これをシリカゲルのクロマトグラフィーに付し、 1H - NMR および MS: 477 ($[M+H]^+$) が示す、 N^2 - [1 - (1 - イミノ - ブチル) - 4 - フェニル - ピペリジン - 4 - イルメチル] - 6, 7 - ジメトキシ - N^2 - メチル - キナゾリン - 2, 4 - ジアミン、17を得た。この物質を、分取HPLCによってさらに精製して、対応するトリフルオロ酢酸塩を得た。

【0182】

同様に、実施例 8 に記載の手順に従い、ブチロニトリルを他の適切なニトリルに代え、場合により 6, 7 - ジメトキシ - N^2 - (4 - フェニル - ピペリジン - 4 - イルメチル) - N^2 - メチル - キナゾリン - 2, 4 - ジアミン、11 を、実施例 2 のキナゾリンに代え、当業者に既知の変更を行い、A が - C (NR⁶) R³ である一般式 I の化合物をさらに合成

した：

N^2 - [1 - (2 - シクロプロピル - 1 - イミノ - エチル) - 4 - フェニル - ピペリジン - 4 - イルメチル] - 6 , 7 - ジメトキシ - N^2 - メチル - キナゾリン - 2 , 4 - ジアミン、149、MS : 489 ([M + H] ⁺) ; または

N^2 - [1 - (1 - シクロブチル - 1 - イミノ - メチル) - 4 - フェニル - ピペリジン - 4 - イルメチル] - 6 , 7 - ジメトキシ - N^2 - メチル - キナゾリン - 2 , 4 - ジアミン、150、MS : 489 ([M + H] ⁺) 。

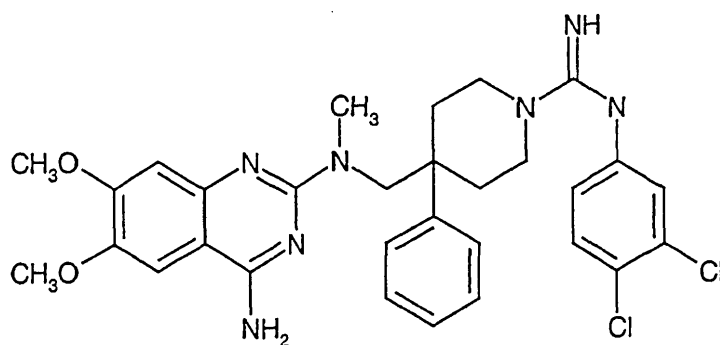
【 0 1 8 3 】

実施例 9

4 - { [(4 - アミノ - 6 , 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - N - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - カルボキシアミジン、18

【 0 1 8 4 】

【 化 2 3 】



【 0 1 8 5 】

1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 2 - チオ尿素 (66 . 3 mg、0 . 30 mmol) に、DMF (600 μ l)、トリエチルアミン (84 μ l)、そして最後に $HgCl_2$ の DMF 溶液 (0 . 50 M、600 μ l) を連続して添加した。得られた溶液の一部 (250 μ l) を、直ちに 6 , 7 - ジメトキシ - N^2 - (4 - フェニル - ピペリジン - 4 - イルメチル) - N^2 - メチル - キナゾリン - 2 , 4 - ジアミン、11 を含むバイアルに添加し、混合物を 55 のブロック中で一晩加熱した。冷却時にセライト (登録商標) およびシリカゲルを添加し、 CH_2Cl_2 : MeOH : NH_4OH = 80 : 20 : 5 を用いて、混合物をシリカゲルで濾過した。溶媒除去後、生成物をさらに分取 HPLC で精製して、対応する 4 - { [(4 - アミノ - 6 , 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - N - (3 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - カルボキシアミジン、18 のトリフルオロ酢酸塩を得た。MS : 595 ([M + H] ⁺) 。

【 0 1 8 6 】

同様に、実施例 9 に記載の手順に従い、1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 2 - チオ尿素を他の適切なチオ尿素に代え、場合により 6 , 7 - ジメトキシ - N^2 - (4 - フェニル - ピペリジン - 4 - イルメチル) - N^2 - メチル - キナゾリン - 2 , 4 - ジアミン、11 を、実施例 2 のキナゾリンに代え、当業者に既知の変更を行い、A が - C (NR^6) NR^4 R^5 である一般式 I の化合物をさらに合成した：

4 - { [(4 - アミノ - 6 , 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - 4 - フェニル - ピペリジン - N - メチル - N - シアノ - 1 - カルボキシアミジン、151、MS : 525 (M^+) ;

4 - { [(4 - アミノ - 6 , 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルアミド、152、MS : 479 ([M + H] ⁺) ;

4 - { [(4 - アミノ - 6 , 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - カルボキシアミジン、153、MS : 5

10

20

30

40

50

63 (M^+);

4 - { [(4 - アミノ - 6, 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - N - メチル - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - カルボキシアミジン、154、MS: 577 (M^+);

4 - { [(4 - アミノ - 6, 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - N - エチル - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - カルボキシアミジン、155、MS: 477 (M^+);

4 - { [(4 - アミノ - 6, 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - 4, N - ジフェニル - ピペリジン - 1 - カルボキシアミジン、156、MS: 525 (M^+);

4 - { [(4 - アミノ - 6, 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - N - (4 - フルオロ - フェニル) - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - カルボキシアミジン、157、MS: 657 (M^+);

N^2 - [1 - (1 - イミノ - 1 - モルホリン - 4 - イル - メチル) - 4 - フェニル - ピペリジン - 4 - イルメチル] - 6, 7 - ジメトキシ - N^2 - メチル - キナゾリン - 2, 4 - ジアミン、158、MS: 633 (M^+);

N^2 - [1 - (1 - イミノ - 1 - ピロリジン - 1 - イル - メチル) - 4 - フェニル - ピペリジン - 4 - イルメチル] - 6, 7 - ジメトキシ - N^2 - メチル - キナゾリン - 2, 4 - ジアミン、159、MS: 504 ($[M+H]^+$);

4 - { [(4 - アミノ - 6, 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - N - (2 - エチル - フェニル) - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - カルボキシアミジン、160、MS: 554 ($[M+H]^+$); または

4 - { [(4 - アミノ - 6, 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - N - (3 - クロロ - フェニル) - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - カルボキシアミジン、161、MS: 561 ($[M+H]^+$)。

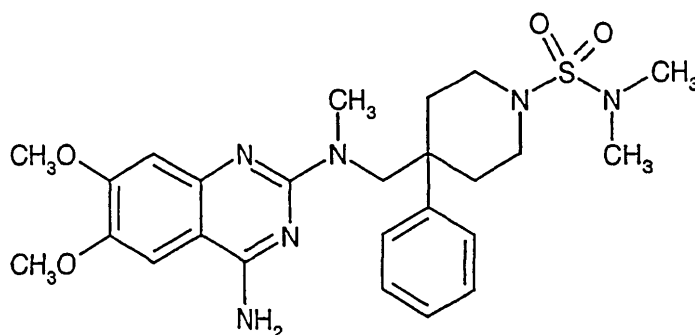
【0187】

実施例 10

4 - { [(4 - アミノ - 6, 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - スルホン酸ジメチルアミド、19

【0188】

【化24】



【0189】

6, 7 - ジメトキシ - N^2 - (4 - フェニル - ピペリジン - 4 - イルメチル) - N^2 - メチル - キナゾリン - 2, 4 - ジアミン、11 (350 mg)、ジメチルスルファモイルクロリド (140 μ l) およびトリエチルアミン (240 μ l) を含むテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液を、室温で24時間撹拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。生成物をシリカゲルでクロマトグラフィーに付して、4 - { [(4 - アミノ - 6, 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - スルホン酸ジメチルアミド、19を得た。MS: 515 ($[M+H]^+$)。

【0190】

同様に、実施例 10 に記載の手順に従い、ジメチルスルファモイルクロリドを他の適切なスルファモイルクロリドに代え、場合により 6, 7 - ジメトキシ - N^2 - (4 - フェニル - ピペリジン - 4 - イルメチル) - N^2 - メチル - キナゾリン - 2, 4 - ジアミン、11 を、実施例 2 のキナゾリンに代え、当業者に既知の変更を行い、A が $-SO_2NR^4R^5$ である一般式 I の化合物をさらに合成した。

【0191】

4 - { [(4 - アミノ - 6, 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H [2, 4] ピピリジニル - 1 - スルホン酸ジメチルアミド、162、MS: 515 ($[M+H]^+$)。

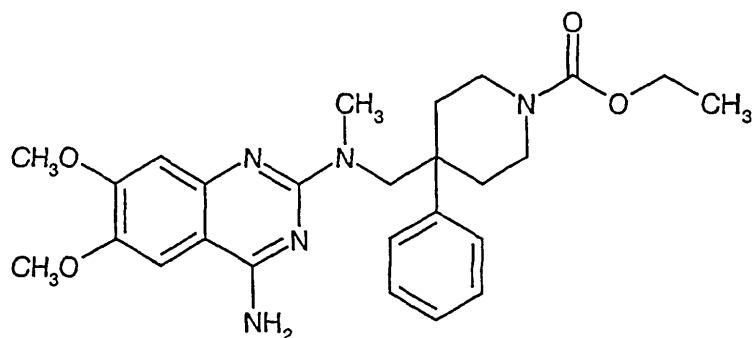
【0192】

実施例 11

4 - { [(4 - アミノ - 6, 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステル、20

【0193】

【化25】



【0194】

6, 7 - ジメトキシ - N^2 - (4 - フェニル - ピペリジン - 4 - イルメチル) - キナゾリン - 2, 4 - ジアミン、11 (375 mg)、エチルクロロホルメートおよびトリエチルアミン (250 μ l) を含むジクロロメタン (10 ml) 溶液を、室温で 24 時間撹拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。生成物をシリカゲルでクロマトグラフィーに付して、4 - { [(4 - アミノ - 6, 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - 4 - フェニル - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルエステル、20を得た。MS: 479 (M^+)。

【0195】

同様に、実施例 11 に記載の手順に従い、エチルクロロホルメートを他の適切なクロロホルメートに代え、場合により 6, 7 - ジメトキシ - N^2 - (4 - フェニル - ピペリジン - 4 - イルメチル) - N^2 - メチル - キナゾリン - 2, 4 - ジアミン、11 を、実施例 2 のキナゾリンに代え、当業者に既知の変更を行い、A が $-C(O)OR^3$ である一般式 I の化合物をさらに合成した。

【0196】

4 - { [(4 - アミノ - 6, 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 H - [2, 4] ピピリジニル - 1 - カルボン酸エチルエステル、163、MS: 480 ($[M+H]^+$)。

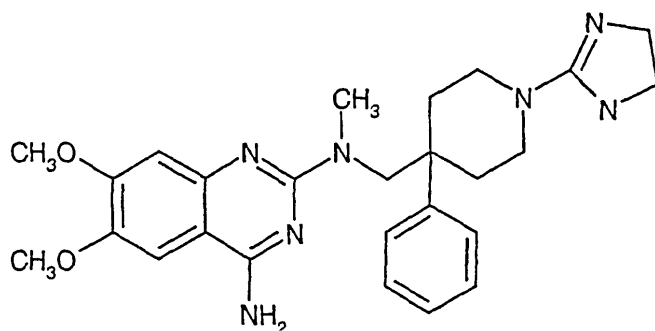
【0197】

実施例 12

N^2 - [1 - (4, 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 4 - フェニル - ピペリジン - 4 - イルメチル] - 6, 7 - ジメトキシ - N^2 - メチル - キナゾリン - 2, 4 - ジアミン、21

【0198】

【化26】



10

【0199】

6, 7 - ジメトキシ - N^2 - (4 - フェニル - ピペリジン - 4 - イルメチル) - N^2 - メチル - キナゾリン - 2, 4 - ジアミン、11 (174 mg) および 2 - クロロイミダゾリン硫酸水素 (108 mg) を含むアセトニトリル (7.5 ml) 溶液に、トリエチルアミン (180 μ l) を添加した。混合物を 55 で 20 時間撹拌した。水 (20 ml) を添加し、生成物を、ジクロロメタンで抽出した。生成物 N^2 - [1 - (4, 5 - ジヒドロ - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - 4 - フェニル - ピペリジン - 4 - イルメチル] - 6, 7 - ジメトキシ - N^2 - メチル - キナゾリン - 2, 4 - ジアミン、21、MS: 476 ($[M + H]^+$) をジヒドロクロリド塩として、エタノール / アセトンから結晶化し単離した。

【0200】

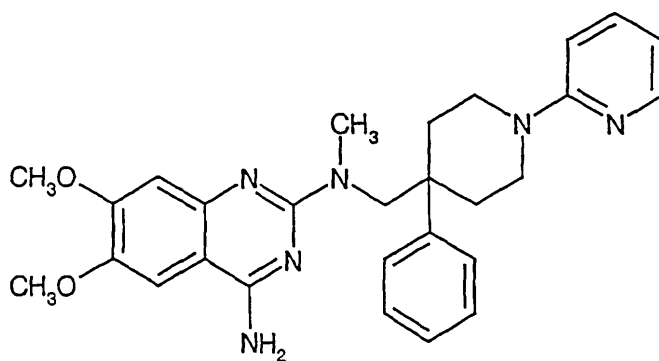
20

実施例 13

6, 7 - ジメトキシ - N^2 - メチル - N^2 - (4 - フェニル - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2H - [1, 2] ピピリジニル - 4 - イルメチル) - キナゾリン - 2, 4 - ジアミン、22

【0201】

【化27】



30

【0202】

6, 7 - ジメトキシ - N^2 - (4 - フェニル - ピペリジン - 4 - イルメチル) - N^2 - メチル - キナゾリン - 2, 4 - ジアミン、11 (250 mg) および 2 - クロロピリジンを含む N - メチルピロリドン (5 ml) 溶液を、130、室温下で 48 時間撹拌した。冷却した反応混合物を水で希釈し、クロロホルムで抽出した。抽出物を、シリカゲルでクロマトグラフィーに付して、6, 7 - ジメトキシ - N^2 - メチル - N^2 - (4 - フェニル - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2H - [1, 2] ピピリジニル - 4 - イルメチル) - キナゾリン - 2, 4 - ジアミン、22 を得た。MS: 485 ($[M + H]^+$)。

40

【0203】

同様に、実施例 13 に記載の手順に従い、2 - クロロピリジン を他の適切なクロロピリジンに代え、場合により 6, 7 - ジメトキシ - N^2 - (4 - フェニル - ピペリジン - 4 - イルメチル) - N^2 - メチル - キナゾリン - 2, 4 - ジアミン、11 を、実施例 2 のキナゾリンに代え、当業者に既知の変更を行い、A がヘテロアリアルである一般式 I の化合物を

50

さらに合成した：

4 - { [(4 - アミノ - 6 , 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - 4 - フェニル - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1 , 2] ピピリジニル - 5 - カルボン酸アミド、164、MS : 528 ([M + H] ⁺) ; または
4 - { [(4 - アミノ - 6 , 7 - ジメトキシ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミノ] - メチル } - 4 - フェニル - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1 , 2] ピピリジニル - 3 - カルボン酸ジメチルアミド、165、MS : 556 ([M + H] ⁺) 。

【0204】

実施例 14

経口投与用組成物

【0205】

【表 2】

成分	% wt./wt.
有効成分	20.0 %
乳糖	79.5 %
ステアリン酸マグネシウム	0.5 %

10

20

【0206】

成分を混合し、それぞれ約 100 mgを含むようにカプセルに分配する；1カプセルは、ほぼ1日分の総投薬量である。

【0207】

実施例 15

経口投与用組成物

【0208】

【表 3】

成分	% wt./wt.
有効成分	20.0 %
ステアリン酸マグネシウム	0.5 %
クロスカルメロースナトリウム	2.0 %
乳糖	76.5 %
PVP (ポリビニルピロリジン)	1.0 %

30

【0209】

成分を合わせ、メタノールなどの溶媒を使用して顆粒化した。次いで、処方物を乾燥させ、適切な打錠機を使用して錠剤（有効な化合物約 20 mgを含む）とした。

40

【0210】

実施例 16

経口投与用組成物

【0211】

【表 4】

成分	量
有効成分	1.0 g
フマル酸	0.5 g
塩化ナトリウム	2.0 g
メチルパラベン	0.15 g
プロピルパラベン	0.05 g
グラニュー糖	25.5 g
ソルビトール（70%溶液）	12.85 g
Veegum K (Vanderbilt Co.)	1.0 g
香料	0.035 ml
着色剤	0.5 mg
蒸留水	全量で 100 ml となる量

10

【 0 2 1 2 】

成分を混合して、経口投与用懸濁液を形成した。

【 0 2 1 3 】

実施例 1 7

非経口処方物（IV）

【 0 2 1 4 】

【 表 5 】

成分	% wt./wt.
有効成分	0.25 g
塩化ナトリウム	処方物が等張となる量
注射用水	100 ml

30

【 0 2 1 5 】

有効成分を少量の注射用水に溶解した。次いで、攪拌しながら十分な量の塩化ナトリウムを添加して、これを等張溶液にした。残りの注射用水で溶液を増量し、0.2 ミクロンのメンブランフィルターで濾過し、滅菌条件下で密封した。

【 0 2 1 6 】

実施例 1 8

坐剤用処方物

【 0 2 1 7 】

【 表 6 】

40

成分	% wt./wt.
有効成分	1.0 %
ポリエチレングリコール 1000	74.5 %
ポリエチレングリコール 4000	24.5 %

【 0 2 1 8 】

成分を、スチームバス上で一緒に融解させて混合し、総重量 2 . 5 g で鋳型に分注した。 10

【 0 2 1 9 】

実施例 1 9

局所用処方物

【 0 2 2 0 】

【 表 7 】

成分	g
有効化合物	0.2-2
Span 60	2
Tween 60	2
鉱油	5
ペトロラタム	10
メチルパラベン	0.15
プロピルパラベン	0.05
BHA (ブチル化ヒドロキシアニソール)	0.01
水	全量で 100 となる量

【 0 2 2 1 】

水を除く全ての成分を合わせ、攪拌しながら約 6 0 に加熱した。次いで、激しく攪拌しながら十分な量の約 6 0 の水を添加し、成分を乳化し、次いで約 1 0 0 g となるまで水を添加した。

【 0 2 2 2 】

実施例 2 0

鼻用スプレー処方物

約 0 . 0 2 5 ~ 0 . 5 % の有効な化合物を含むいくつかの水性懸濁液を、鼻用スプレー処方物として調製した。場合により、処方物は、例えば、微結晶性セルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、デキストロースなどの非有効成分を含む。塩酸を添加して、pH を調整することができる。鼻用スプレー処方物を、典型的には、1 回あたり約 5 0 ~ 1 0 0 μ l の処方物を送達させる鼻用スプレー計量ポンプを介して送達させることができる。典型的な投薬計画は 4 ~ 1 2 時間ごとにスプレー 2 ~ 4 回である。

【 0 2 2 3 】

実施例 2 1

〔³H〕パラゾシン結合 (- 1 アドレナリン受容体) アッセイ

Changら、FEBS Lett. 1998, 422, 279 ~ 283に記載の方法を使用して調製した、 - 1 A、 - 1 Bおよび - 1 D アドレナリン受容体トランスフェクト CHO - K 1 細胞を、1 0 % ウシ胎児血清、ゲネチシン (1 5 0 μ g / ml) およびストレプトマイシン / ペニシリン

10

20

30

40

50

ン(30 µg/ml/30 µg/ml)を補充したハムズF-12培養培地を含む、T-162組織培養フラスコ中、37℃、7%CO₂でコンフルエンスまで増殖させた。細胞を、EDTA 30 µlを含むリン酸緩衝食塩水(PBS)と、37℃で5~10分間インキュベートして回収した。細胞を、500×gで5分間遠心分離してペレット化し、ペレット化細胞を、10体積(w/v)の50mM Tris、1mM EDTA(均一化緩衝液、pH 7.4、4℃)中でホモジナイズした(Polytronホモジナイザー)。ホモジネートを、45,000×gで20分間遠心分離した。ペレットを、50mM Tris緩衝液(pH 7.4、4℃)に再懸濁し、等分し、凍結し、さらなる使用のために-80℃で保存した。

【0224】

10

これらの膜を室温で解凍し、アッセイ用緩衝液(50mM Tris緩衝液、pH 4)にて37℃で30分間希釈した。次いで、Packard Filtermate Harvesterを使用して、ポリエチレンイミン処理GF/B単フィルタープレートで膜を濾過し、氷冷した50mM Tris-HCl、1mM EDTA緩衝液で洗浄した(3×3秒間の洗浄)。フィルタープレートにシンチレーションカクテルを添加し、結合した放射性リガンドを、液体シンチレーション分光光度計によって測定した。

【0225】

各実験では、全結合(あらゆる試験化合物または参照化合物の非存在下)および非特異的結合(10 µM フェントールアミン)を測定した。試験を行う各サンプルについて、50%結合阻害濃度(IC₅₀)およびHillスロープ(n_H)を、カレイダグラフ(Synergy Software)または適切なソフトウェアを使用した、反復非線形曲線近似方法を使用して求めた。放射性リガンドK_Dが既知である場合は、各リガンドの阻害解離定数(K_i)は、ChengとPrusoffの方法(Cheng, Y-C. and Prusoff, W. H., Biochem. Pharmacol. 1973, 22, 3099~3108)にしたがって求めた。

20

【0226】

実施例21のとおりに進めて、式Iの化合物を試験し、これは選択的β-1Bアドレナリン受容体拮抗薬であることが認められた。

【0227】

実施例22

ラットインビボ血圧アッセイ

30

正常血圧ラット(0.25~0.45 kg)を、18時間絶食させ、エーテルで麻酔した。右大腿静脈を単離し、試験物質のボラス投与のために流動物充填ポリエチレンカニューレでカニューレ挿入を行った。右大腿動脈を単離し、平均動脈血圧(MAP)をモニターするために、外部圧力変換器に接続した流動物充填ポリエチレンカニューレでカニューレ挿入を行った。

【0228】

カニューレ挿入後、ラットを、Blueら(Br. J. Pharmacol. (Proceedings Supplement) 1997, 120, 107P)に記載のようにアンギオテンシン受容体拮抗薬、β-アドレナリン作動性受容体拮抗薬およびβ-2アドレナリン作動性受容体拮抗薬で(静脈経路で)前処理した。

40

【0229】

ラットを拘束台に置き、麻酔から回復させた。30分間の安定化後、試験化合物または媒体を静脈内投与し、投与後少なくとも4時間継続して血圧をモニターした。

【0230】

実施例22のとおりに進めて、式Iの化合物を試験し、これは血圧低下作用においてはブラゾシンよりも効力が低いことが認められた。

【0231】

実施例23

放射熱モデル

一般に、CCIラットを、手術後少なくとも10日間、熱痛覚過敏について試験した。試

50

験装置は、高温（80度～82°F）ガラスプラットフォームからなる。全ての試験群について行うため、一度に8匹のラットを、プラットフォームのガラス床上に逆さにしたプラスチックケージ中で、個別に試験前に少なくとも15分間監禁した。ガラス下面の放射熱源の場所に、各ラットの後肢足底を向けた。後肢を引っ込めるまで（引っ込めるまでの時間）または20秒間経過するまで熱を加え続けた。この試験は、擬似手術を施した後肢でも行った。各後肢について交互に2～4回の試験を行ったが、少なくとも5分間試験間隔をおいた。これらの値の平均が、引っ込めるまでの時間を示す。

【0232】

実施例23どおりに進めて、式Iの化合物を試験し、放射熱モデルアッセイにおける有意な作用について調べた。

10

【0233】

実施例24

意識下ラットにおける脱血モデル

立ち上がる時のような、体位が変化している間（心臓へ戻る静脈が、下肢で血液がプールされることによって血流不足になる）の短期間の血圧の維持は、 α -1アドレナリン受容体に媒介される、交感神経血管狭窄に強く依存する。非サブタイプ選択性 α -1アドレナリン受容体拮抗薬の臨床的使用は、体位性低血圧の有意な発症に関連することが知られているため、脱血によって、静脈でのプールが模倣されている本モデルを使用して、この副作用を引き起こす α -1アドレナリン受容体の拮抗薬の潜在的作用を評価した。

【0234】

20

雄のSprague-Dawleyラット（360～540g）を、メトファンで麻酔した。動物の後肢上の鼠蹊部の皮膚を切開した。左右両方の大腿動脈および左の大腿静脈を単離し、順に血圧の測定、脱血そして化合物の投与のために、PE-50流動物充填カニューレを挿入した。切開部位を、9mmオートクリップで閉じた。次いで、動物の尾をマスキングテープで固定してBollmanケージに入れた。

【0235】

麻酔から回復後、1時間の安定期間を与えた。次いで、血液4mlをヘパリン処理シリンジに採血し、血圧および心拍数に対する作用を記録した。5～7分後、血液をラットに戻した。さらに1時間の安定期間後、試験化合物または媒体を投与した（静脈内）。媒体または試験化合物の投与後10分後に脱血を繰り返した。血圧および心拍数を、Gouldポリグラフ（モデルMK200A）およびBuxcoデータ積算コンピュータシステムを使用して、実験を通して継続的にモニターした。脱血後の血圧の変化を、試験化合物の投与前後と比較した。

30

【0236】

実施例24のとおりに進めて、式Iの化合物を、体位性低血圧について試験した。

【0237】

本発明は、その特定の実施態様に関して記載しているが、本発明の真の意図および範囲を逸脱することなく、種々の変更を行うことができ、均等物に置き換えることができることが、当業者に理解されるべきである。さらに、具体的な状況、材料、物質の組成物、方法、方法の工程または複数の工程について、本発明の目的とする意図および範囲に適合させるために、多数の修正を行うことができる。全てのこのような修正は、添付の特許請求の範囲の範囲内であることが意図される。

40

フロントページの続き

(51) Int.Cl.

F I

A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 25/20 (2006.01)	A 6 1 P 25/20	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 D 401/14 (2006.01)	C 0 7 D 401/14	
C 0 7 D 405/14 (2006.01)	C 0 7 D 405/14	

(72)発明者 メルビル, クリス・リチャード

アメリカ合衆国、カリフォルニア 9 4 3 0 6、パロ・アルト、ハノーバー・ストリート 2 2 3 0

(72)発明者 プフィスター, ユルグ・ロランド

アメリカ合衆国、カリフォルニア 9 4 0 2 4、ロス・アルトス、オーク・アベニュー 1 5 0 0

(72)発明者 ツァン, シャオミン

アメリカ合衆国、カリフォルニア 9 5 0 0 8、キャンベル、サーバンティズ・ウェイ 2 2 9 0

審査官 長部 喜幸

(56)参考文献 特表平 1 1 - 5 0 1 6 6 8 (J P , A)

特表平 0 9 - 5 1 1 2 3 8 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl., D B名)

C07D 401/12

C07D 401/14

C07D 405/14

CAplus(STN)

REGISTRY(STN)