

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4820518号
(P4820518)

(45) 発行日 平成23年11月24日 (2011.11.24)

(24) 登録日 平成23年9月9日 (2011.9.9)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 215/38 (2006.01)

C O 7 D 215/38

C O 7 D 471/04 (2006.01)

C O 7 D 471/04 1 1 7 A

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)

A 6 1 K 31/5377

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

請求項の数 22 (全 76 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2001-553268 (P2001-553268)
 (86) (22) 出願日 平成13年1月24日 (2001.1.24)
 (65) 公表番号 特表2003-530318 (P2003-530318A)
 (43) 公表日 平成15年10月14日 (2003.10.14)
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2001/000079
 (87) 国際公開番号 W02001/053266
 (87) 国際公開日 平成13年7月26日 (2001.7.26)
 審査請求日 平成19年10月18日 (2007.10.18)
 (31) 優先権主張番号 60/177, 351
 (32) 優先日 平成12年1月24日 (2000.1.24)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 60/225, 826
 (32) 優先日 平成12年8月17日 (2000.8.17)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 300022641
 アストラゼネカ アクチボラダ
 スウェーデン国 1 5 1 8 5 セーデル
 テルイエ (無番地)
 (74) 代理人 100091096
 弁理士 平木 祐輔
 (74) 代理人 100096183
 弁理士 石井 貞次
 (72) 発明者 ロバートソン, アラン, ディー.
 オーストラリア国 3 2 0 5 ビクトリア
 州, サウス メルボルン, セシル ストリ
 ート 2 8 6

最終頁に続く

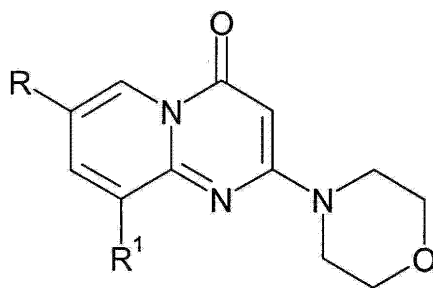
(54) 【発明の名称】 モルホリノ置換化合物治療薬

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式 (I) を有する化合物：

【化 1】



(I)

Rは、H、OH、F、Cl、Br、I、C₁-C₆アルキル、アリール又は(CH₂)_n-アリールであり；
 R¹は、OH、F、Cl、Br、I、C₁-C₆アルキル、C₃-C₆シクロアルキル、CH=CH-アリール、C
 C-アリール、(CHR³)_n-アリール、NR³-C₁-C₆アルキル、NR³-シクロアルキル、NR³-(CHR³)
)_n-アリール、(CHR³)_n-NR³-アリール、(CHR³)_n-NR³-アルキル、(CHR³)_n-NR³-シクロアル
 キル、(CHR³)_n-O-アリール、(CHR³)_n-O-アルキル、(CHR³)_n-O-シクロアルキル、O-(CHR³)

n -アリール、 $S-(CHR^3)_n$ -アリール、又はCO-アリールであって、 n は0、1又は2であり、アルキル、シクロアルキル又はアリールは、任意にF、Cl、Br、I、CN、 CO_2H 、 CO_2R^3 、 NO_2 、 CF_3 、置換若しくは未置換の C_1 - C_6 アルキル、置換若しくは未置換のシクロアルキル、置換若しくは未置換のアリール、 OCF_3 、 OR^3 、 OSO_2 -アリール、置換若しくは未置換のアミン、 $NHCO_2R^3$ 、 $NHSO_2R^3$ 、 $CONHR^3$ 、又は SO_2NHR^3 で置換されていてもよく；

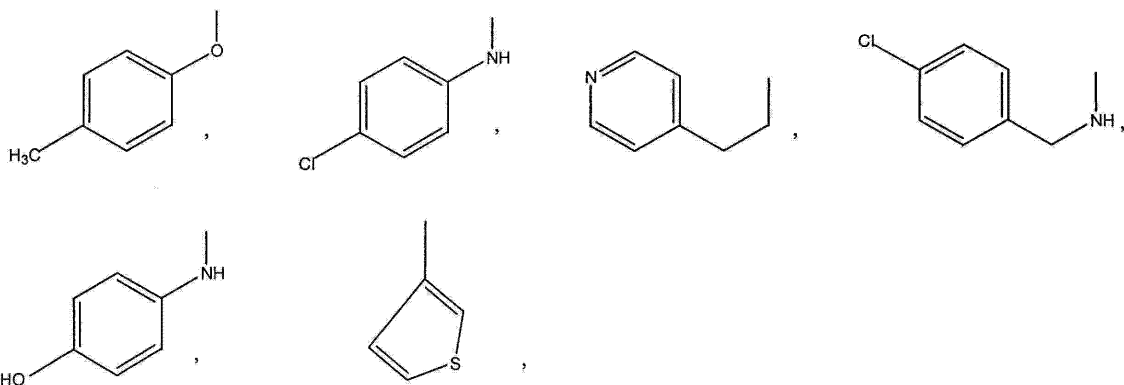
R^3 は、H、又は置換若しくは未置換の C_1 - C_6 アルキル、置換若しくは未置換のアリールである。

【請求項2】

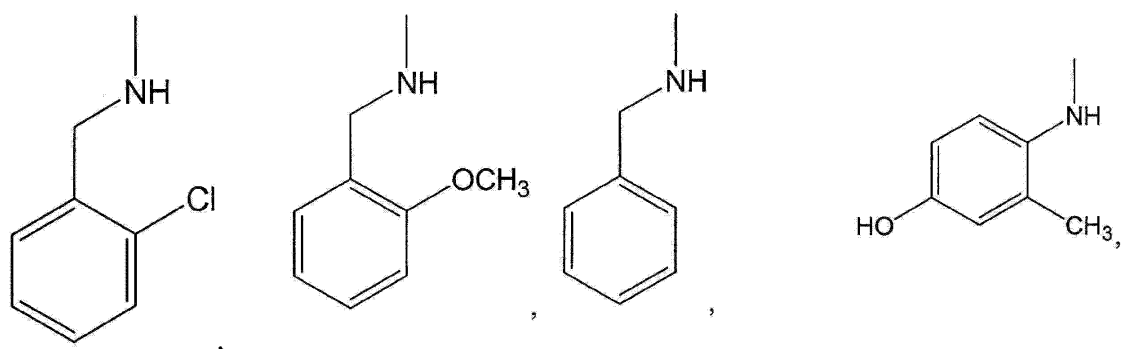
R^1 が、 $-CH_3$ 、Br、並びに以下に示す基からなる群より選択されるものである、請求項1記載の化合物。

10

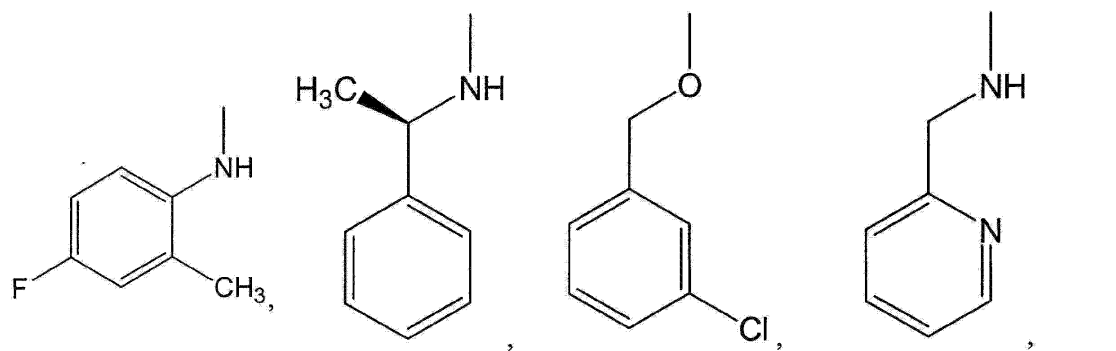
【化2】



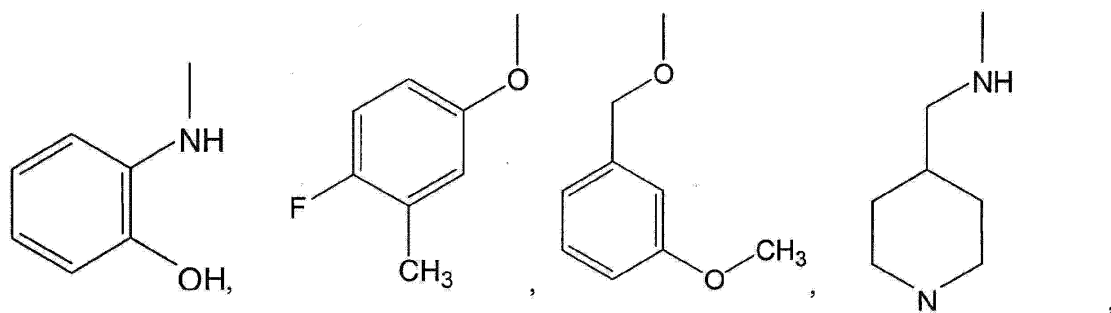
20



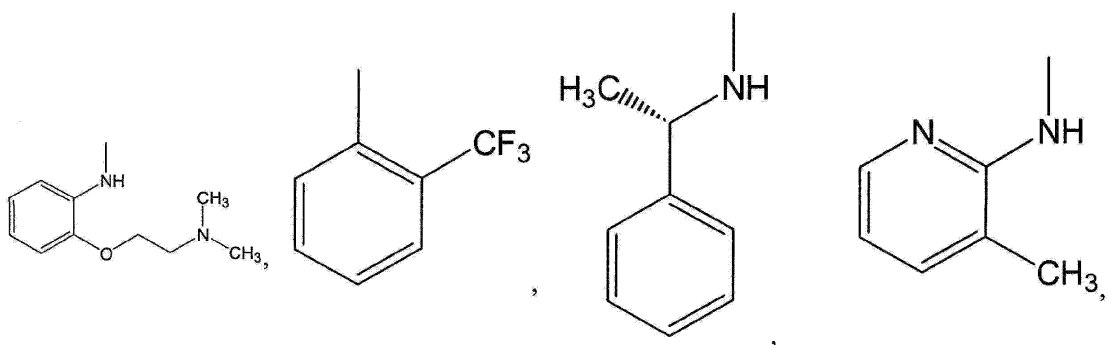
10

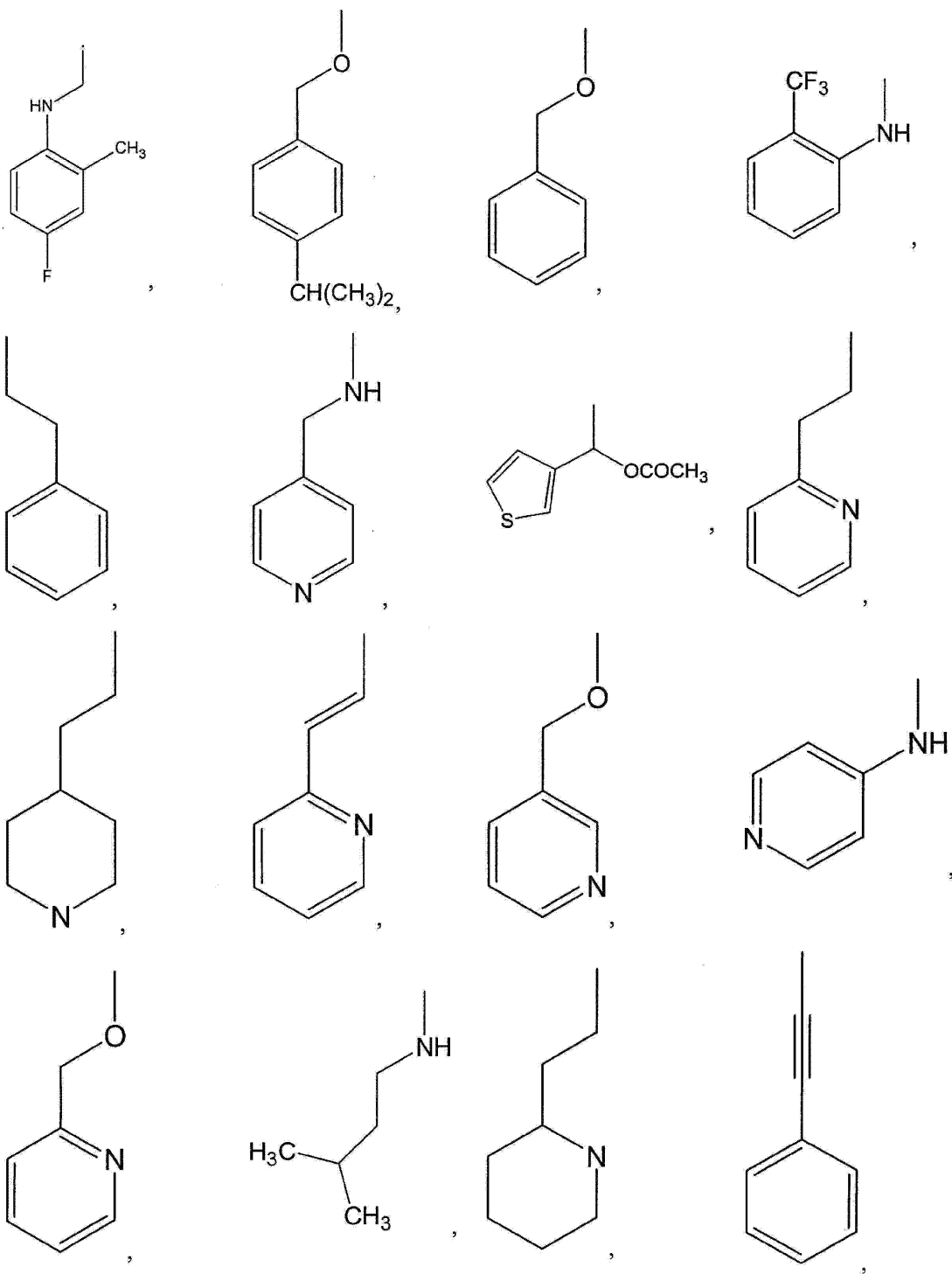


20



30



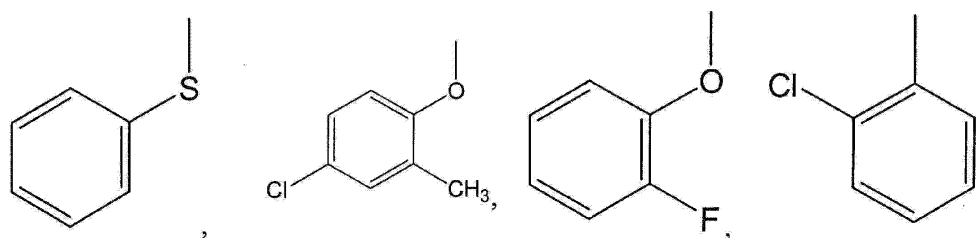
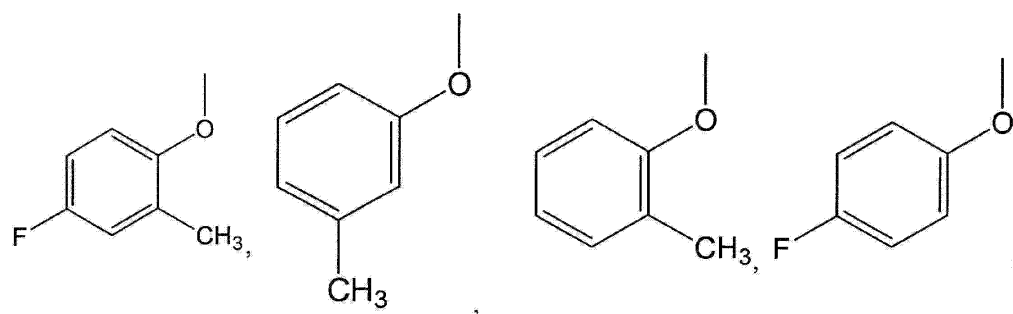
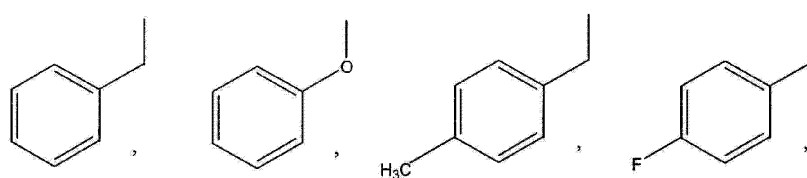
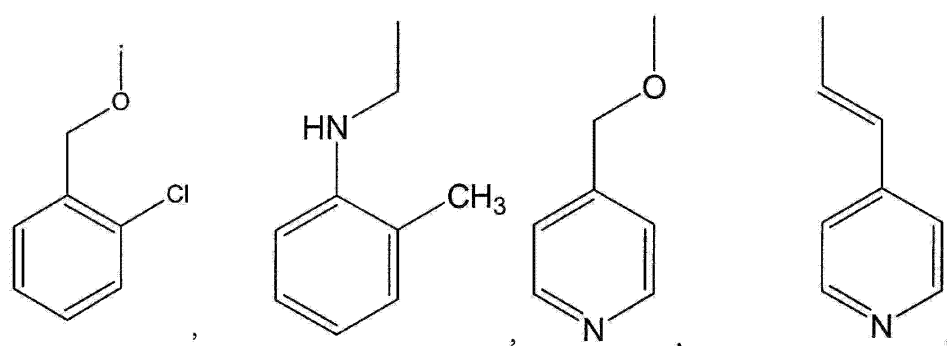
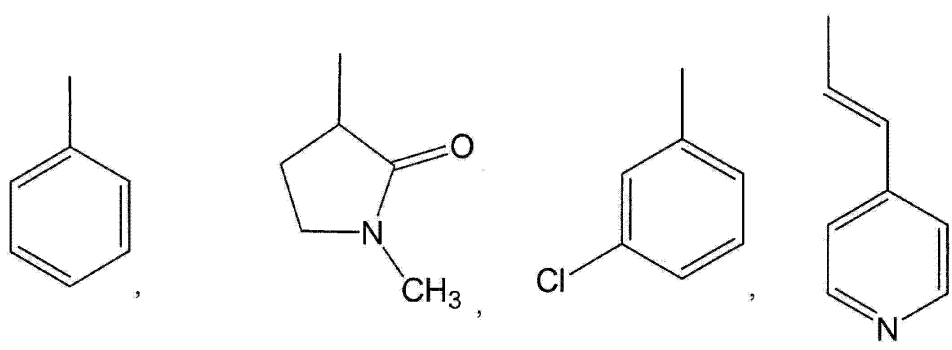


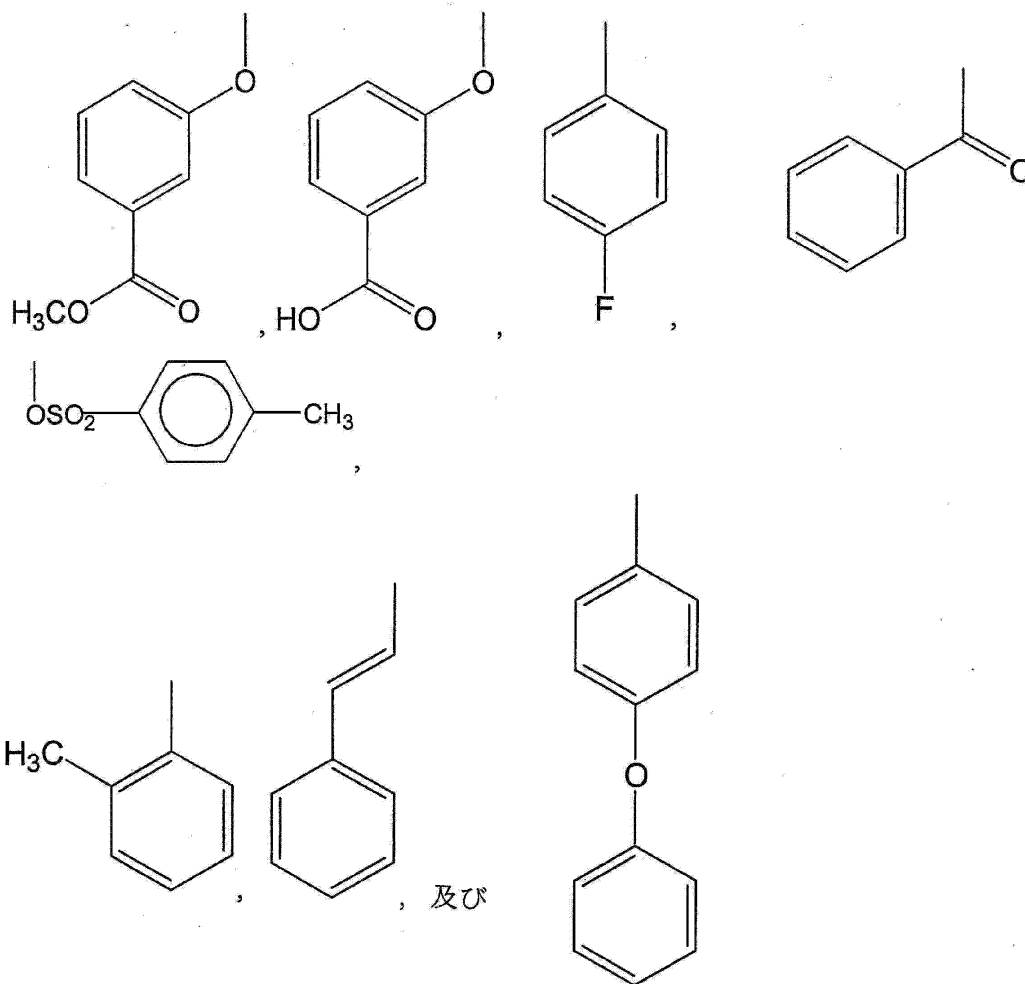
10

20

30

40





10

20

【請求項 3】

アルキル、シクロアルキル又はアリールが、任意にF、Cl、Br、I、CN、CO₂H、CO₂R³、N O₂、CF₃、置換若しくは未置換のC₁-C₆アルキル、置換若しくは未置換のシクロアルキル、置換若しくは未置換のアリール、OH、OCH₃、OCF₃、OR³、OSO₂-アリール、置換若しくは未置換のアミン、NHCOR³、NHSO₂R³、CONHR³、又はSO₂NHR³で置換されていてもよく、R³がC₁-C₆アルキルである、請求項 1 又は 2 記載の化合物(1)。

30

【請求項 4】

RがH、F、Cl、又はC₁-C₆アルキルであり、R¹が、(CHR³)_n-アリール、NR³-(CHR³)_n-アリール、(CHR³)_n-NR³-アリール、(CHR³)_n-O-アリール、O-(CHR³)_n-アリール、又はS-(CHR³)_n-アリールであって、nは0、1又は2である、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項記載の化合物(1)。

【請求項 5】

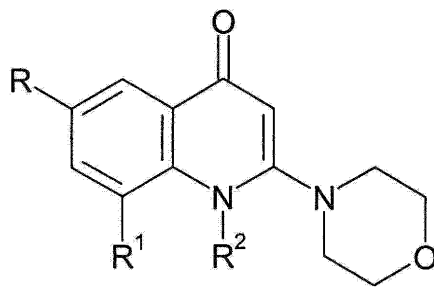
RがH、F、Cl、又はメチルであり、R¹が、フェニル、ベンジル、ベンジルオキシ、ベンジルアミン、フェニルアミノメチル、又は2-メチル-4-フルオロフェニルアミノメチルである、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項記載の化合物(1)。

40

【請求項 6】

下記式(II)を有する化合物：

【化 3】



(II)

10

R及びR²は、独立にH、OH、F、Cl、Br、I、C₁-C₆アルキル、アリール又は(CH₂)_n-アリールであり；

R¹は、H、OH、F、Cl、Br、I、C₁-C₆アルキル、C₃-C₆シクロアルキル、CH=CH-アリール、C-C-アリール、(CHR³)_n-アリール、NR³-C₁-C₆アルキル、NR³-シクロアルキル、NR³-(CHR³)_n-アリール、(CHR³)_n-NR³-アリール、(CHR³)_n-NR³-アルキル、(CHR³)_n-NR³-シクロアルキル、(CHR³)_n-O-アリール、(CHR³)_n-O-アルキル、(CHR³)_n-O-シクロアルキル、O-(CHR³)_n-アリール、S-(CHR³)_n-アリール、又はCO-アリールであって、nは0、1又は2であり、アルキル、シクロアルキル又はアリールは、任意にF、Cl、Br、I、CN、CO₂H、CO₂R³、NO₂、CF₃、置換若しくは未置換のC₁-C₆アルキル、置換若しくは未置換のシクロアルキル、置換若しくは未置換のアリール、OCF₃、OR³、OSO₂-アリール、置換若しくは未置換のアミン、NHCOR³、NHSO₂R³、CONHR³、又はSO₂NHR³で置換されていてもよく；

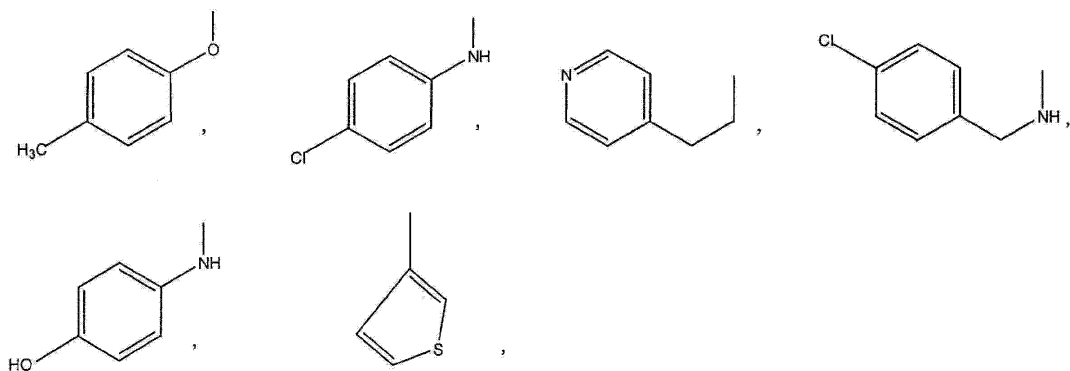
20

R³は、H、又は置換若しくは未置換のC₁-C₆アルキル、置換若しくは未置換のアリールである。

【請求項 7】

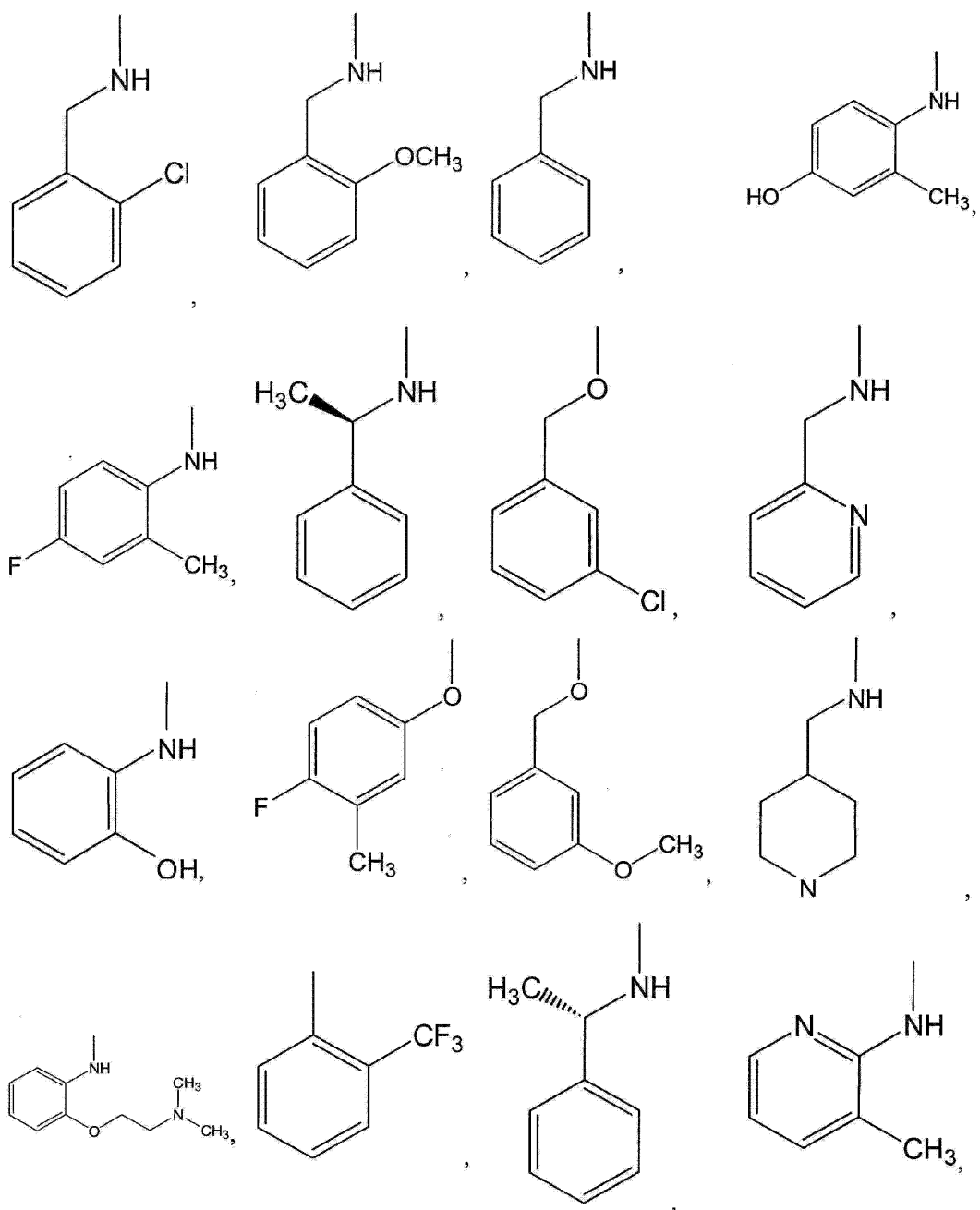
R¹が、-CH₃、Br、並びに以下に示す基からなる群より選択されるものである、請求項 6 記載の化合物(II)。

【化 4】



30

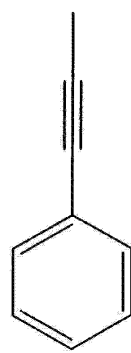
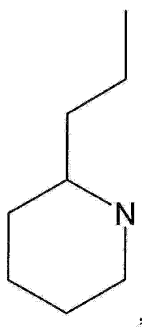
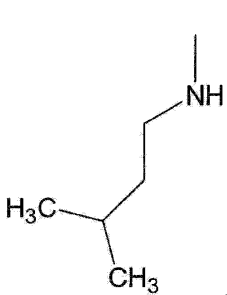
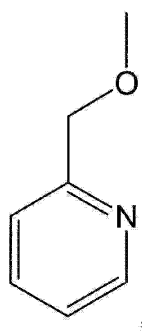
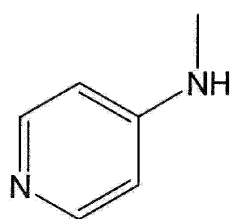
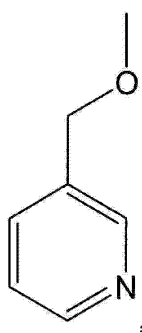
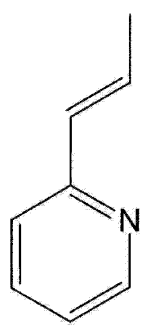
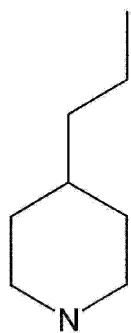
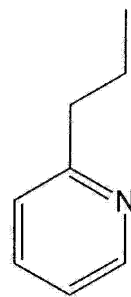
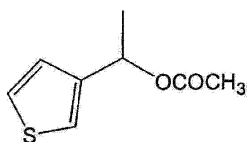
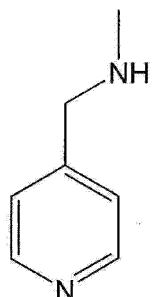
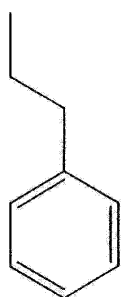
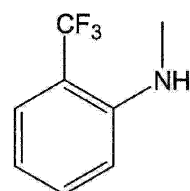
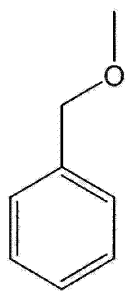
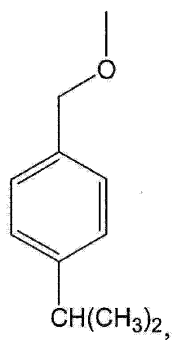
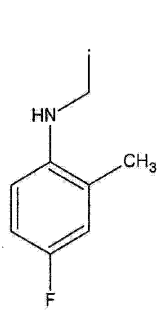
40



10

20

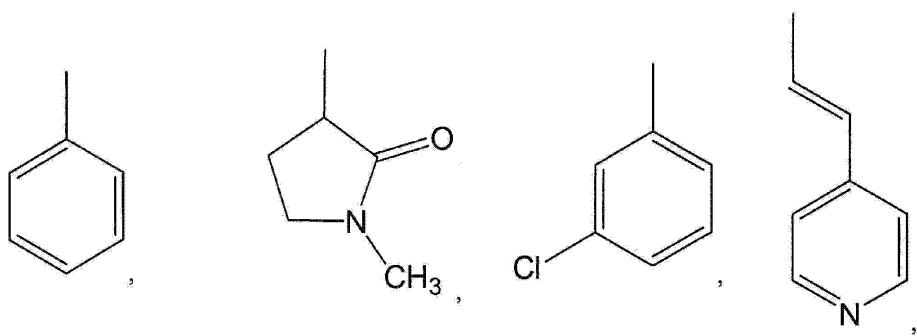
30



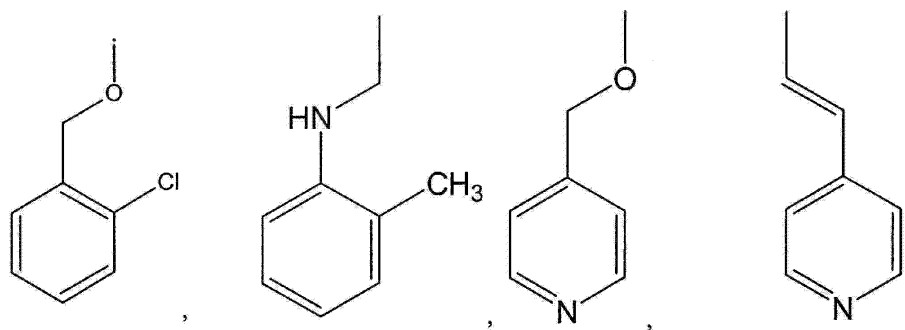
10

20

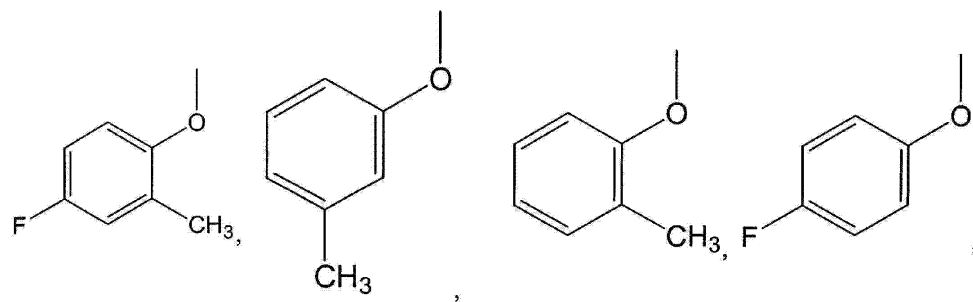
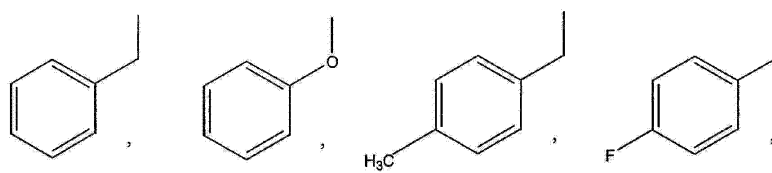
30



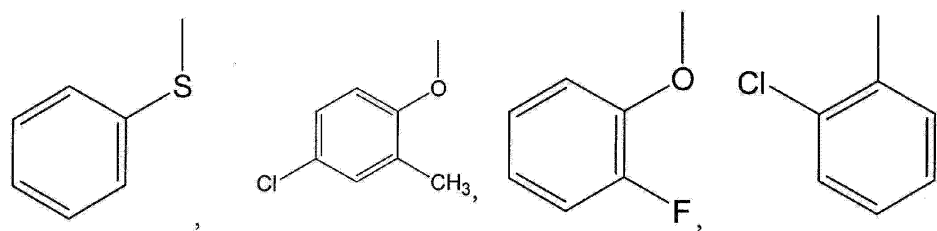
10



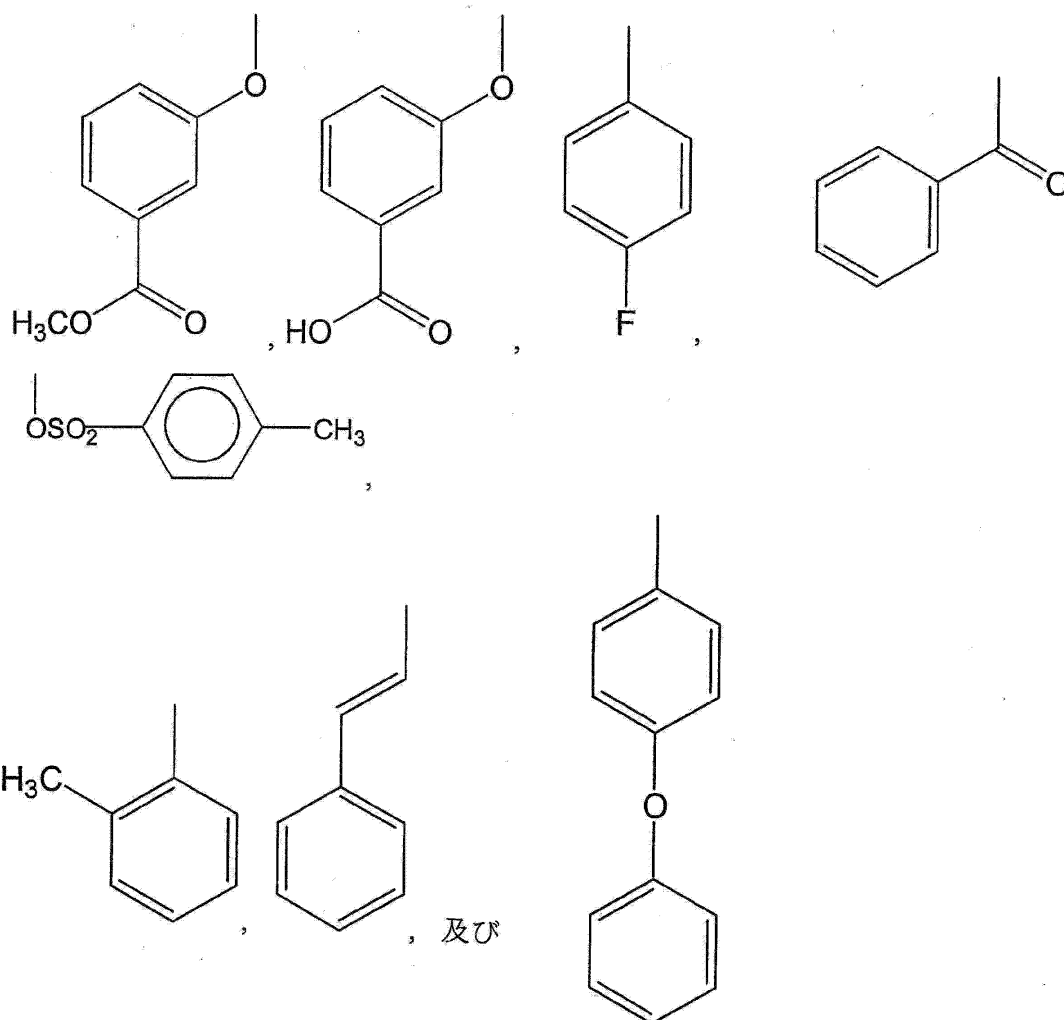
20



30



40



10

20

【請求項 8】

RがH、F、Cl、又は $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキルであり、 R^1 が、 $(\text{CHR}^3)_n$ -アリール、 $\text{NR}^3\text{-(CHR}^3)_n$ -アリール、 $(\text{CHR}^3)_n\text{-NR}^3$ -アリール、 $(\text{CHR}^3)_n\text{-O-アリール}$ 、 $\text{O-(CHR}^3)_n$ -アリール、又は $\text{S-(CHR}^3)_n$ -アリールであって、 n は0、1又は2である、請求項6又は7記載の化合物(II)。

30

【請求項 9】

RがH、F、Cl、又は $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキルであり、 R^1 が、フェノキシ、2-メチルフェノキシ、2-メチル-4-フルオロフェノキシ、又は3-カルボキシフェノキシである、請求項6～8のいずれか1項記載の化合物(II)。

【請求項 10】

請求項1～9のいずれか1項記載の化合物を含む医薬。

【請求項 11】

ホスホイノシチド3-キナーゼの阻害が有効である状態の治療に用いるための、請求項1～9のいずれか1項記載の化合物を含む医薬。

40

【請求項 12】

患者においてホスホイノシチド3-キナーゼを阻害するための医薬の製造における、請求項1～9のいずれか1項記載の化合物の使用。

【請求項 13】

血栓症の阻害が有効である状態の治療に用いるための、請求項1～9のいずれか1項記載の化合物を含む医薬。

【請求項 14】

患者において血栓症を阻害するための医薬の製造における、請求項1～9のいずれか1

50

項記載の化合物の使用。

【請求項 15】

心血管疾患の治療又は予防に用いるための、請求項 1～9 のいずれか 1 項記載の化合物を含む医薬。

【請求項 16】

心血管疾患を治療又は予防するための医薬の製造における、請求項 1～9 のいずれか 1 項記載の化合物の使用。

【請求項 17】

呼吸器疾患の治療又は予防に用いるための、請求項 1～9 のいずれか 1 項記載の化合物を含む医薬。

10

【請求項 18】

呼吸器疾患を治療又は予防するための医薬の製造における、請求項 1～9 のいずれか 1 項記載の化合物の使用。

【請求項 19】

癌の治療又は予防に用いるための、請求項 1～9 のいずれか 1 項記載の化合物を含む医薬。

【請求項 20】

癌を治療又は予防するための医薬の製造における、請求項 1～9 のいずれか 1 項記載の化合物の使用。

【請求項 21】

20

白血球細胞機能障害に関連する疾患の治療又は予防に用いるための、請求項 1～9 のいずれか 1 項記載の化合物を含む医薬。

【請求項 22】

白血球細胞機能障害に関連する疾患を治療又は予防するための医薬の製造における、請求項 1～9 のいずれか 1 項記載の化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

【0001】

発明の背景

1. 発明の分野

本発明は、抗血栓性モルホリノ置換化合物、及びその使用方法に関する。より具体的には、本発明は、酵素ホスホイノシチド(PI) 3-キナーゼを阻害するモルホリノ置換ピリドピリミジン、キノロン及びベンゾピラノン誘導体に関し、これらは、PI 3-キナーゼ依存的症状、例えば心血管疾患、呼吸器疾患、炎症性疾患、癌などの新生物、及び白血球細胞機能障害に関連する疾患の治療に有用である。

30

【0002】

2. 関連分野の説明

細胞接着相互作用は、広範な生理学的プロセス、例えば炎症、免疫及び止血プロセスに重要である。血小板は、止血プロセスにおいて必須の役割を果たす特殊化接着細胞である。血小板は、血管損傷時に、特異的な内皮下接着タンパク質、例えばフォンウィルブランド因子(vWF)に接着する。vWFが血小板表面上にあるその特異的受容体である糖タンパク質(GP)Ib/IXに結合することによって、血小板の活性化及び細胞骨格の再編成が誘導される。これらの細胞骨格の変化は、糸状仮足を伸長させ、膜状仮足のシートを形成させるが、これらは血小板拡散プロセス及び一次止血血小板栓の形成プロセスに必須である。

40

【0003】

アテローム性動脈硬化症患者のプラーク破裂部位において亢進された血小板接着応答は、一般的には血管閉塞性血小板血栓の形成を導く。冠状動脈又は脳循環におけるこのような血栓形成は、それぞれ心臓発作及び卒中を招くが、この組合せは産業国における主要な死因となっている。血小板塞栓形成はまた、他のいくつかの臨床状態、例えば不安定狭心症、突然死、一過性虚血発作、一過性黒内障、並びに手足及び内臓の急性虚血などを導く。

【0004】

50

しかしながら望ましくない血栓症はまた、心臓外科手術（例えば、血管形成術）、腹胸外科手術、動脈外科手術、装置（例えばステント又はカテーテル）の配置、及び動脈内膜切除術などの侵襲的医療処置に付随して生じうる。さらに、血栓症は、種々の血栓塞栓性疾患及び凝固障害、例えば発作、肺動脈塞栓症（例えば、塞栓による心房細動）、及び汎発性血管内凝固症候群を伴うものである。不必要な血栓はまた、輸血又は体液サンプリング、並びに体外循環（例えば心肺バイパス手術）及び透析を行う処置において生じるように、体液の操作により生じることもある。

【 0 0 0 5 】

抗凝固剤及び抗血小板剤は、血栓症を改善するために頻繁に使用されている。血液凝固は、多くの場合、好適な抗凝固剤、例えば１種以上のクマリン誘導体（例えばワルファリン及びジクマロール）又は荷電ポリマー（例えばヘパリン、ヒルジン又はヒルログ(hirulog)）を投与することにより、あるいは抗血小板剤（例えば、アスピリン、クロピドグレル(clopidogrel)、チクロピジン、ジピリダモール(dipyridimole)、又は数種のGPIIb/IIIa受容体アンタゴニストの１つ）を使用することにより、最小限に抑えるか又は取り除くことができる。しかし、抗凝固剤及び血小板阻害剤は、副作用、例えば出血、再閉塞、「白凝血」症候群、過敏、先天性異常、血小板減少症及び肝機能障害を呈する可能性がある。さらに、抗凝固剤及び血小板阻害剤を長期間にわたり投与することによって、命に関わる病気又は出血のリスクが特に高まる可能性がある。

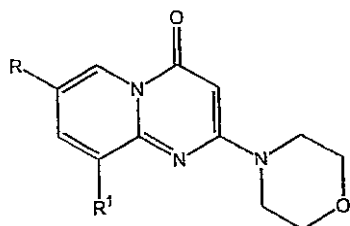
【 0 0 0 6 】

発明の概要

抗凝固剤又は抗血小板薬を使用して望ましくない血栓症を抑制又は予防する際の上述した欠点を回避するために、本発明は、下記式を有する抗血栓性モルホリノ置換ピリドピリミジン誘導体を提供することを目的とする。

【 0 0 0 7 】

【 化 7 】

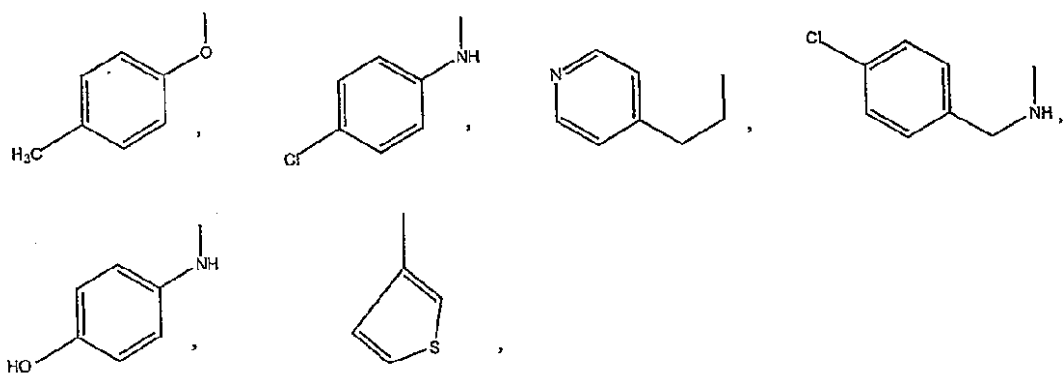


Rは、H、OH、F、Cl、Br、I、C₁-C₆アルキル、アリール又は(CH₂)_n-アリールであり；
 R¹は、H、OH、F、Cl、Br、I、C₁-C₆アルキル、C₃-C₆シクロアルキル、CH=CH-アリール、C-C-アリール、(CHR³)_n-アリール、NR³-C₁-C₆アルキル、NR³-シクロアルキル、NR³-(CHR³)_n-アリール、(CHR³)_n-R³-アリール、(CHR³)_n-NR³-アルキル、(CHR³)_n-NR³-シクロアルキル、(CHR³)_n-O-アリール、(CHR³)_n-O-アルキル、(CHR³)_n-O-シクロアルキル、O-(CHR³)_n-アリール、S-(CHR³)_n-アリール、又はCO-アリールであって、nは0、1又は2であり、アルキル、シクロアルキル又はアリールは、任意にF、Cl、Br、I、CN、CO₂H、CO₂R³、NO₂、CF₃、置換若しくは未置換のC₁-C₆アルキル、置換若しくは未置換のシクロアルキル、置換若しくは未置換のアリール、OCF₃、OR³、OSO₂-アリール、置換若しくは未置換のアミン、NHCOR³、NHSO₂R³、CONHR³、又はSO₂NHR³で置換されていてもよく；
 R³は、H、又は置換若しくは未置換のC₁-C₆アルキル、置換若しくは未置換のアリールである。

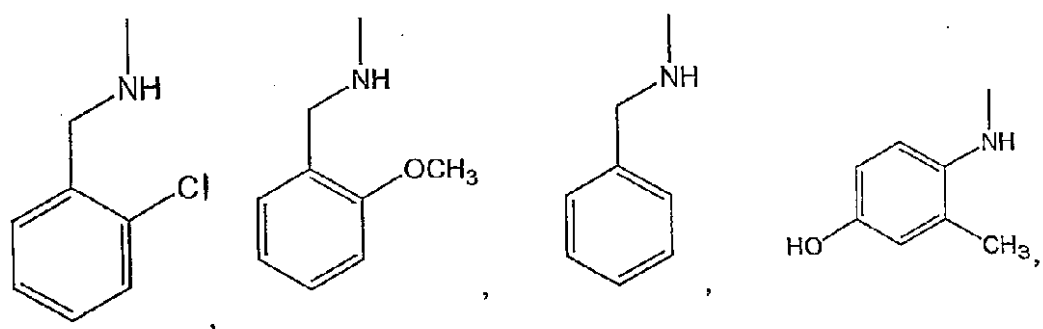
【 0 0 0 8 】

R¹で表される基としては、-CH₃、Br、並びに以下に示す基が好ましい：

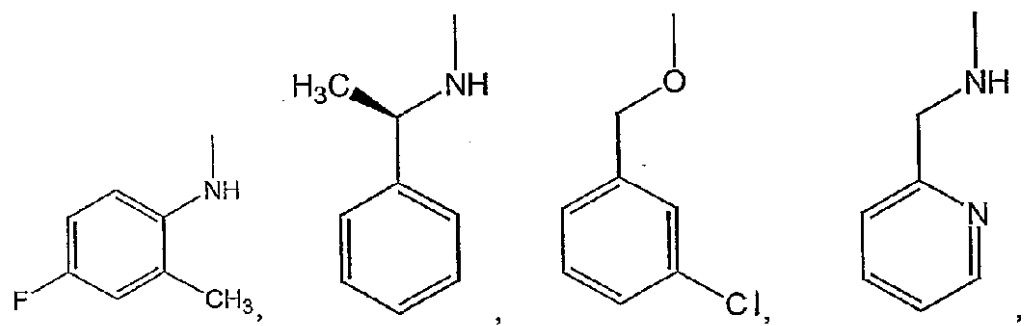
【 化 8 】



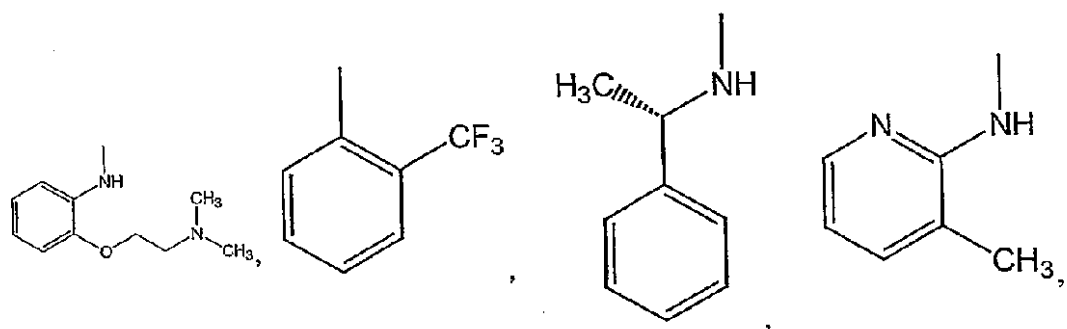
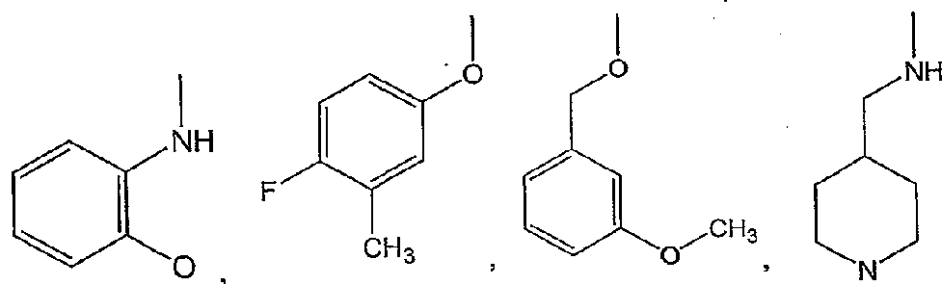
10



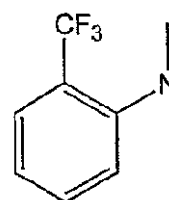
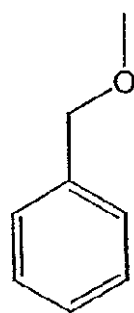
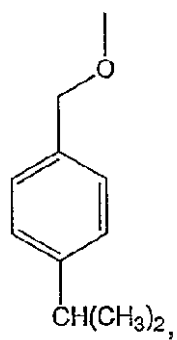
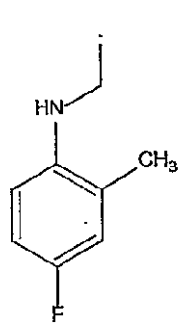
20



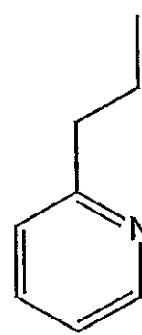
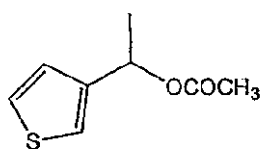
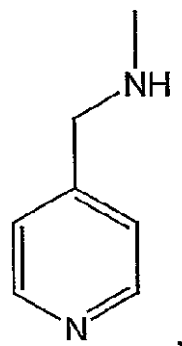
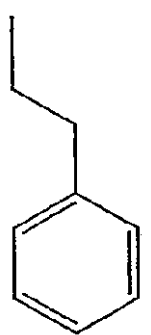
30



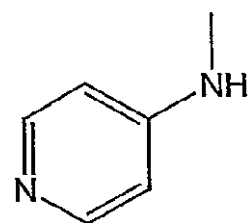
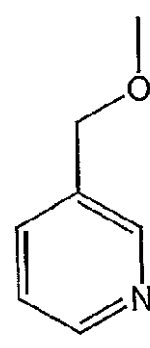
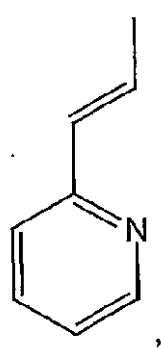
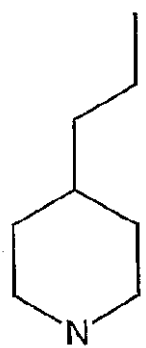
40



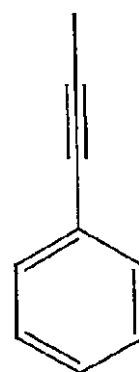
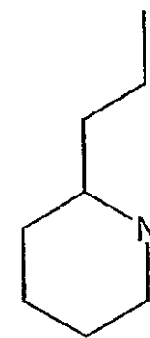
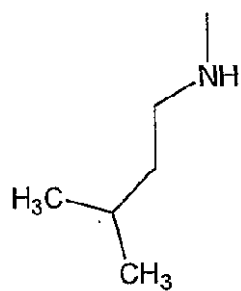
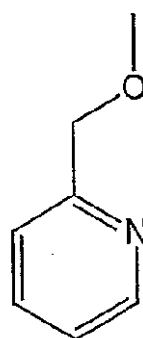
10



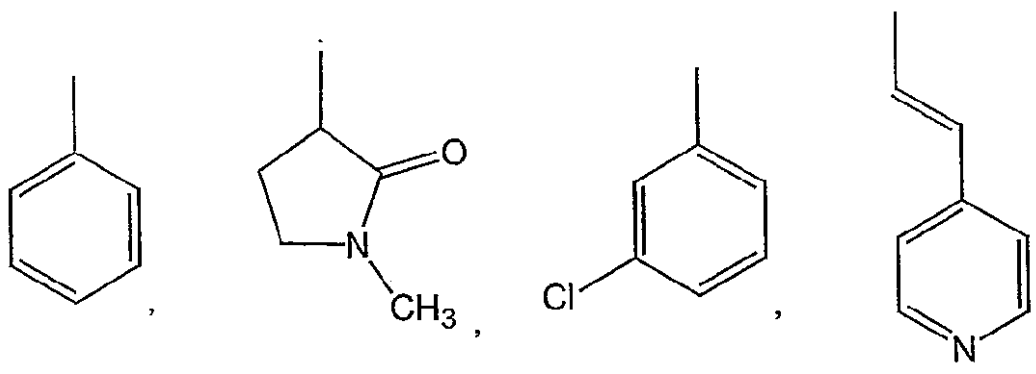
20



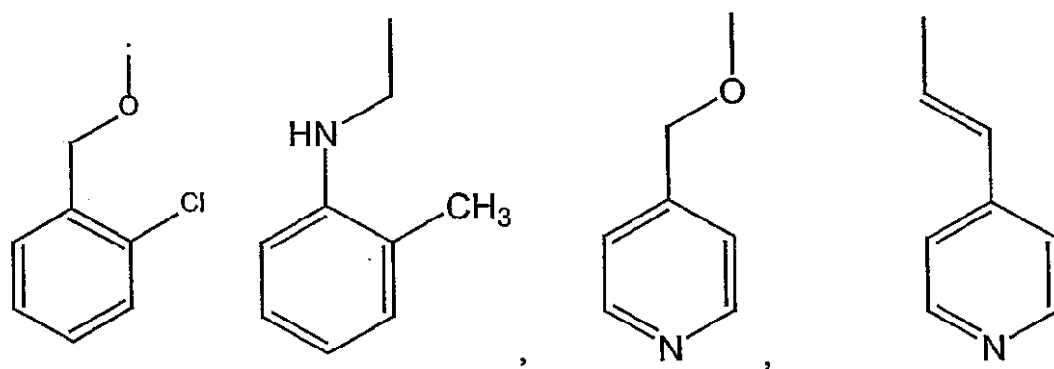
30



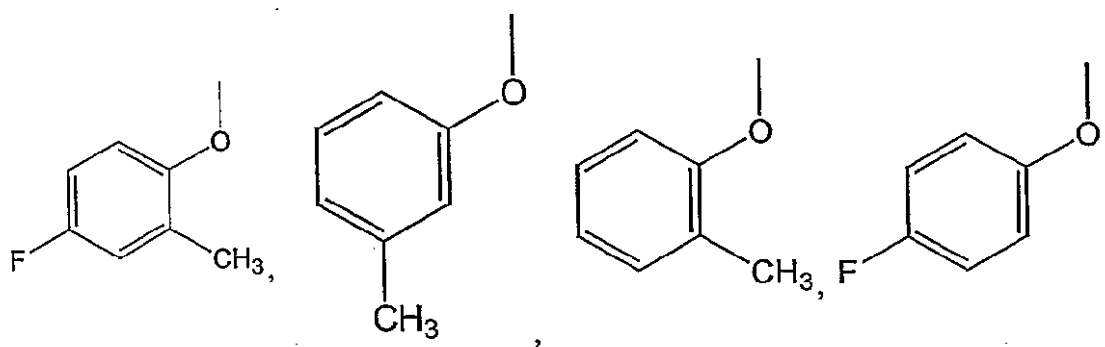
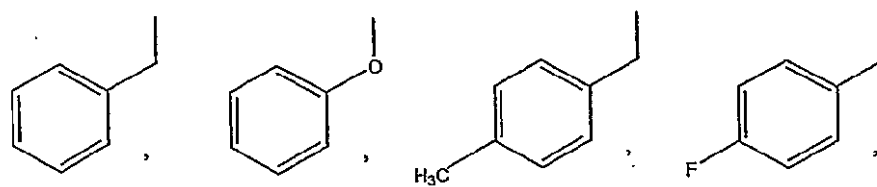
40



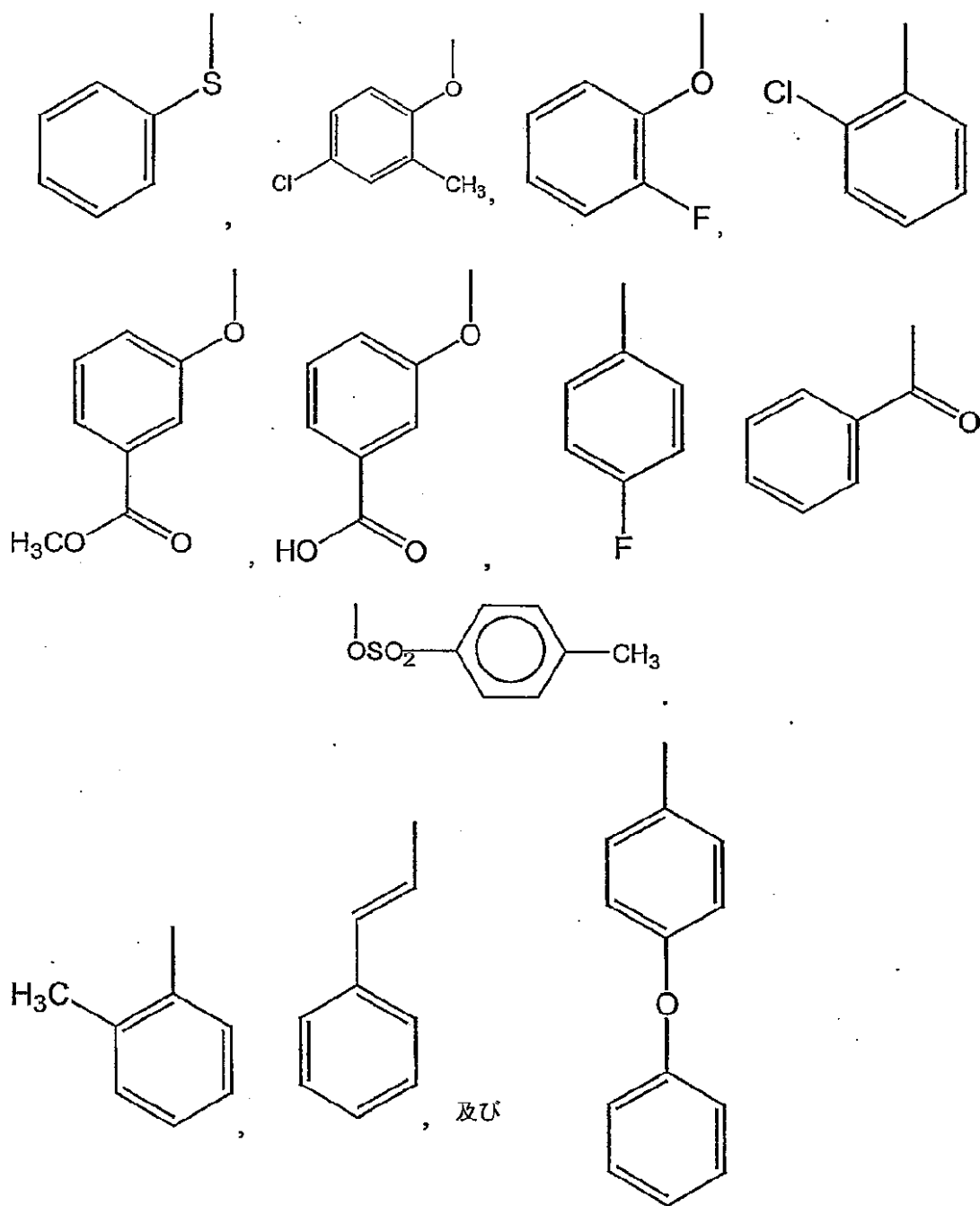
10



20



30



10

20

30

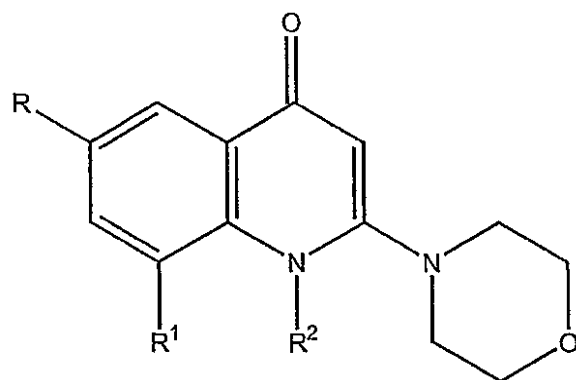
【 0 0 0 9 】

また本発明は、下記式を有する抗血栓性モルホリノ置換キノロン誘導体を提供することを目的とする。

【 0 0 1 0 】

【 化 9 】

40



10

R及びR²は、独立にH、OH、F、Cl、Br、I、C₁-C₆アルキル、アリール、又は(CH₂)_n-アリールであり；

R¹は、H、OH、F、Cl、Br、I、C₁-C₆アルキル、C₃-C₆シクロアルキル、CH=CH-アリール、C-C-アリール、(CHR³)_n-アリール、NR³-C₁-C₆アルキル、NR³-シクロアルキル、NR³-(CHR³)_n-アリール、(CHR³)_n-NR³-アリール、(CHR³)_n-NR³-アルキル、(CHR³)_n-NR³-シクロアルキル、(CHR³)_n-O-アリール、(CHR³)_n-O-アルキル、(CHR³)_n-O-シクロアルキル、O-(CHR³)_n-アリール、S-(CHR³)_n-アリール、又はCO-アリールであって、nは0、1又は2であり、アルキル、シクロアルキル又はアリールは、任意にF、Cl、Br、I、CN、CO₂H、CO₂R³、NO₂、CF₃、置換若しくは未置換のC₁-C₆アルキル、置換若しくは未置換のシクロアルキル、置換若しくは未置換のアリール、OCF₃、OR³、OSO₂-アリール、置換若しくは未置換のアミン、NHCOR³、NHSO₂R³、CONHR³、又はSO₂NHR³で置換されていてもよく；

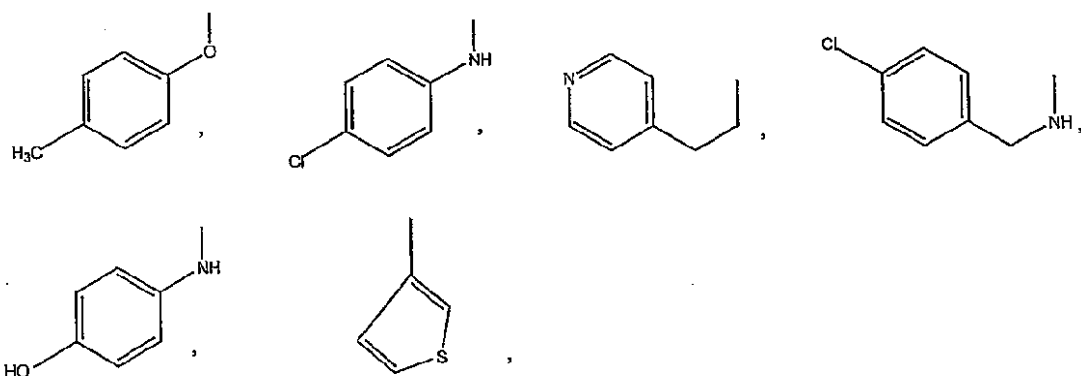
20

R³は、H、又は置換若しくは未置換のC₁-C₆アルキル、置換若しくは未置換のアリールである。

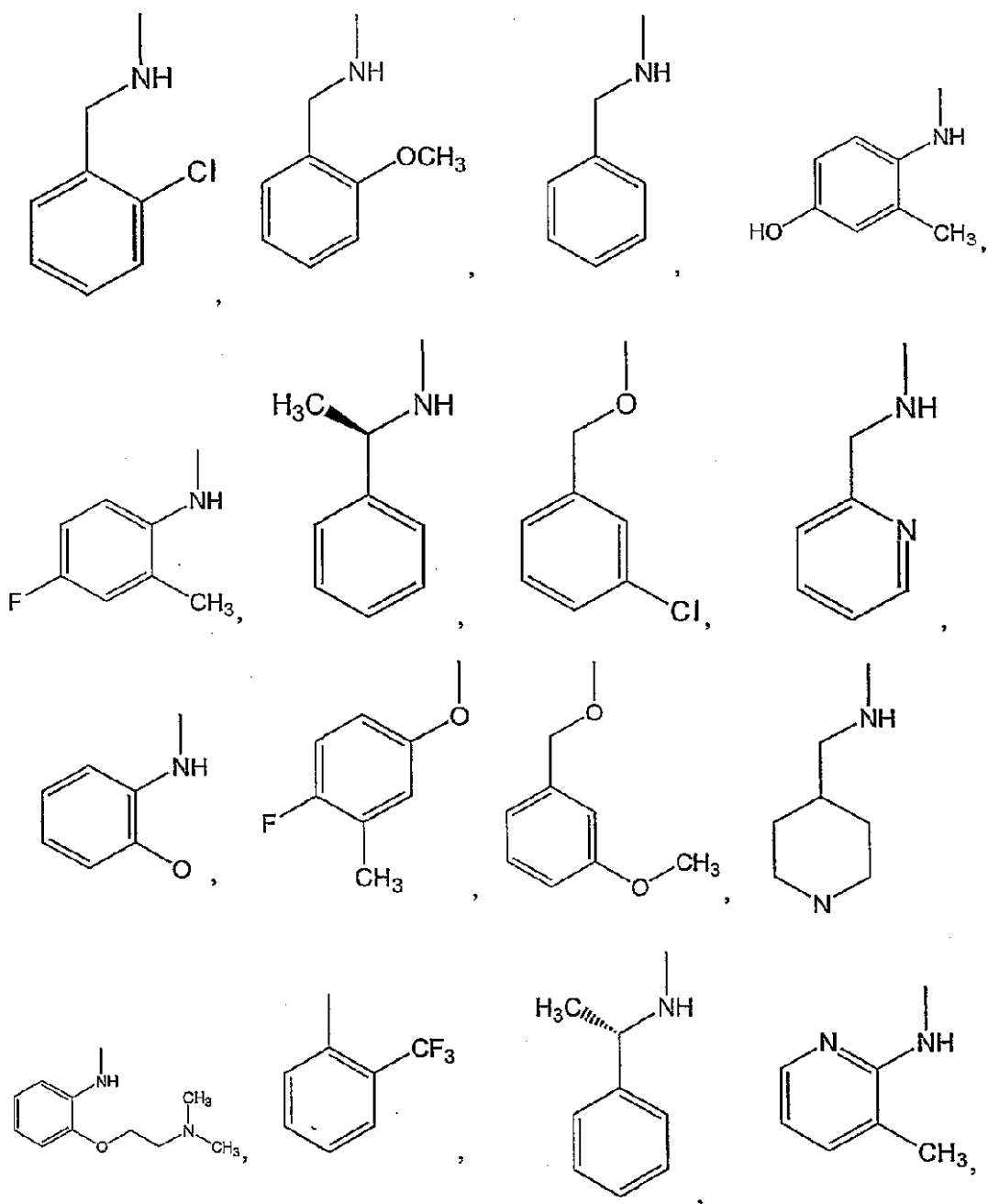
【0011】

R¹で表される基としては、-CH₃、Br、並びに以下に示す基が好ましい：

【化10】



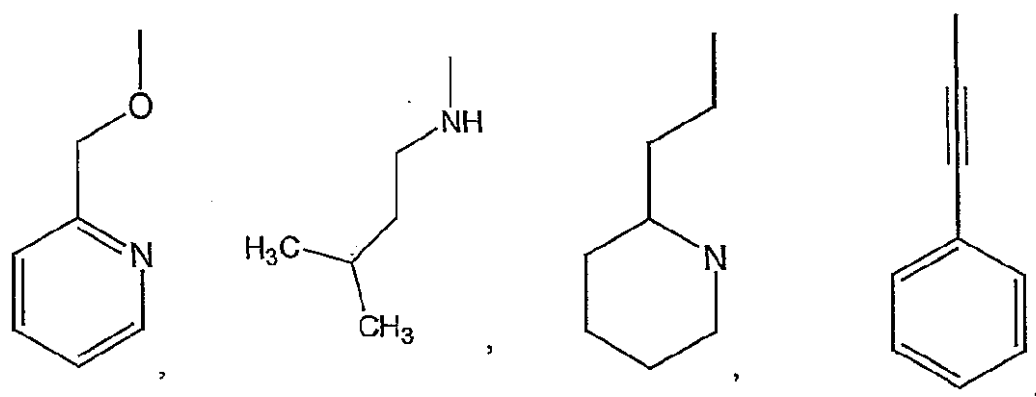
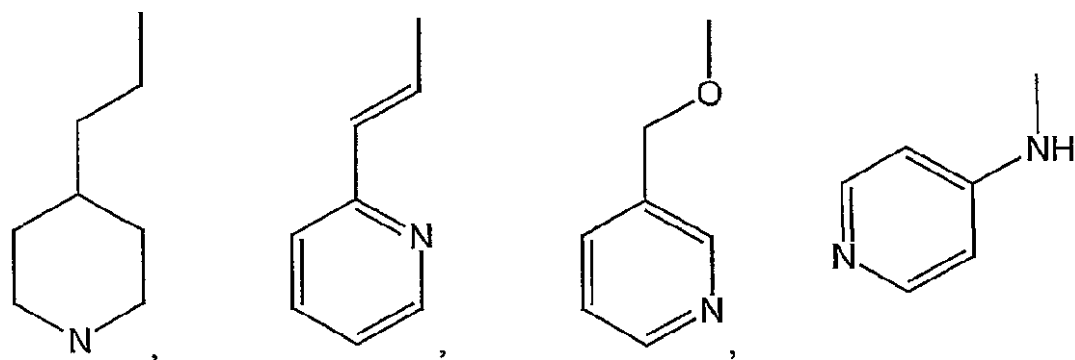
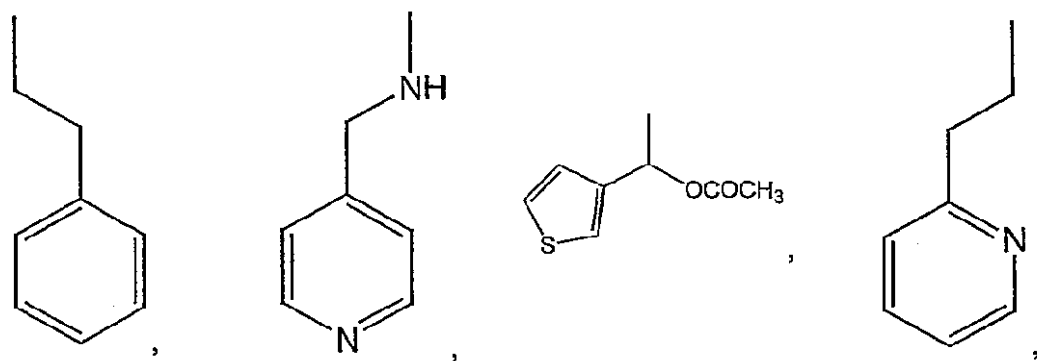
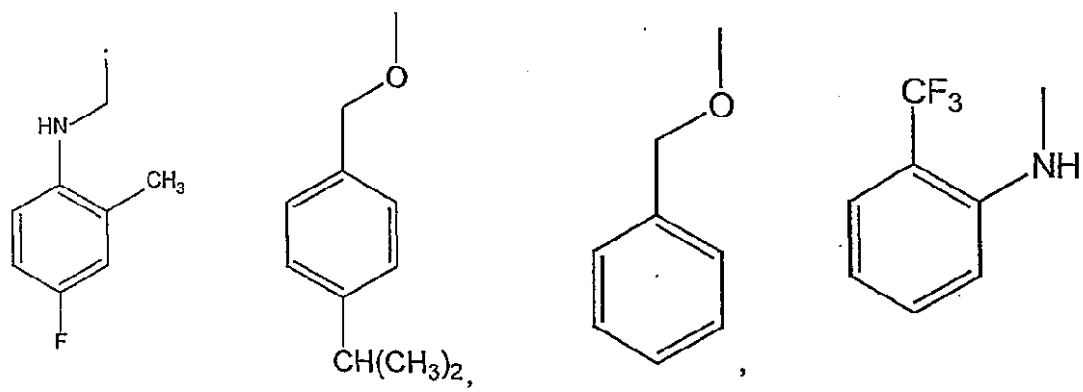
30

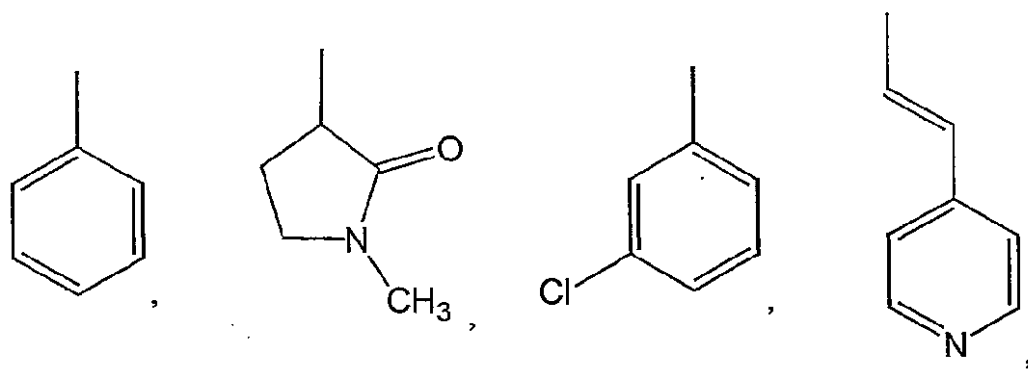


10

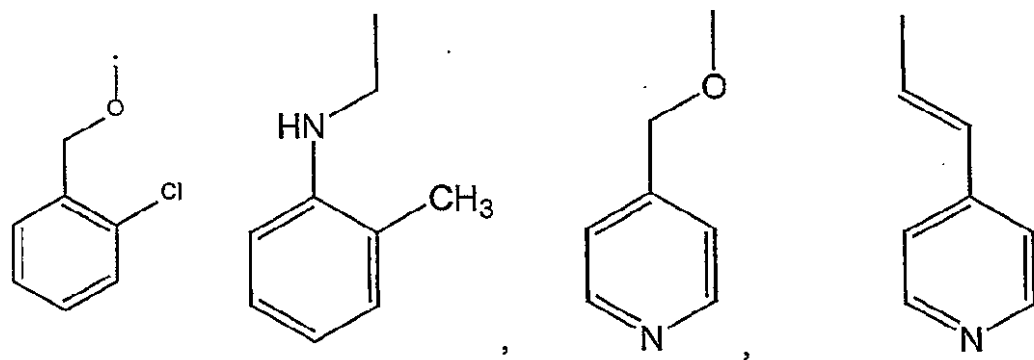
20

30

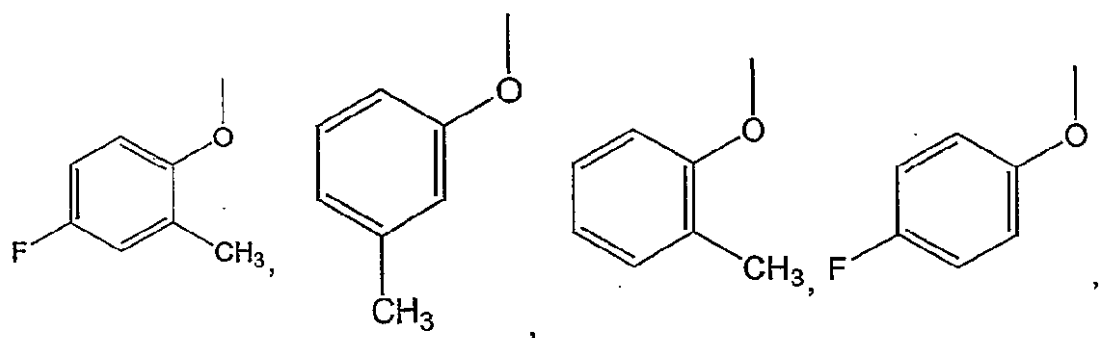
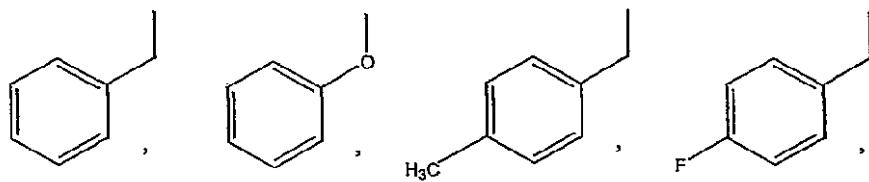




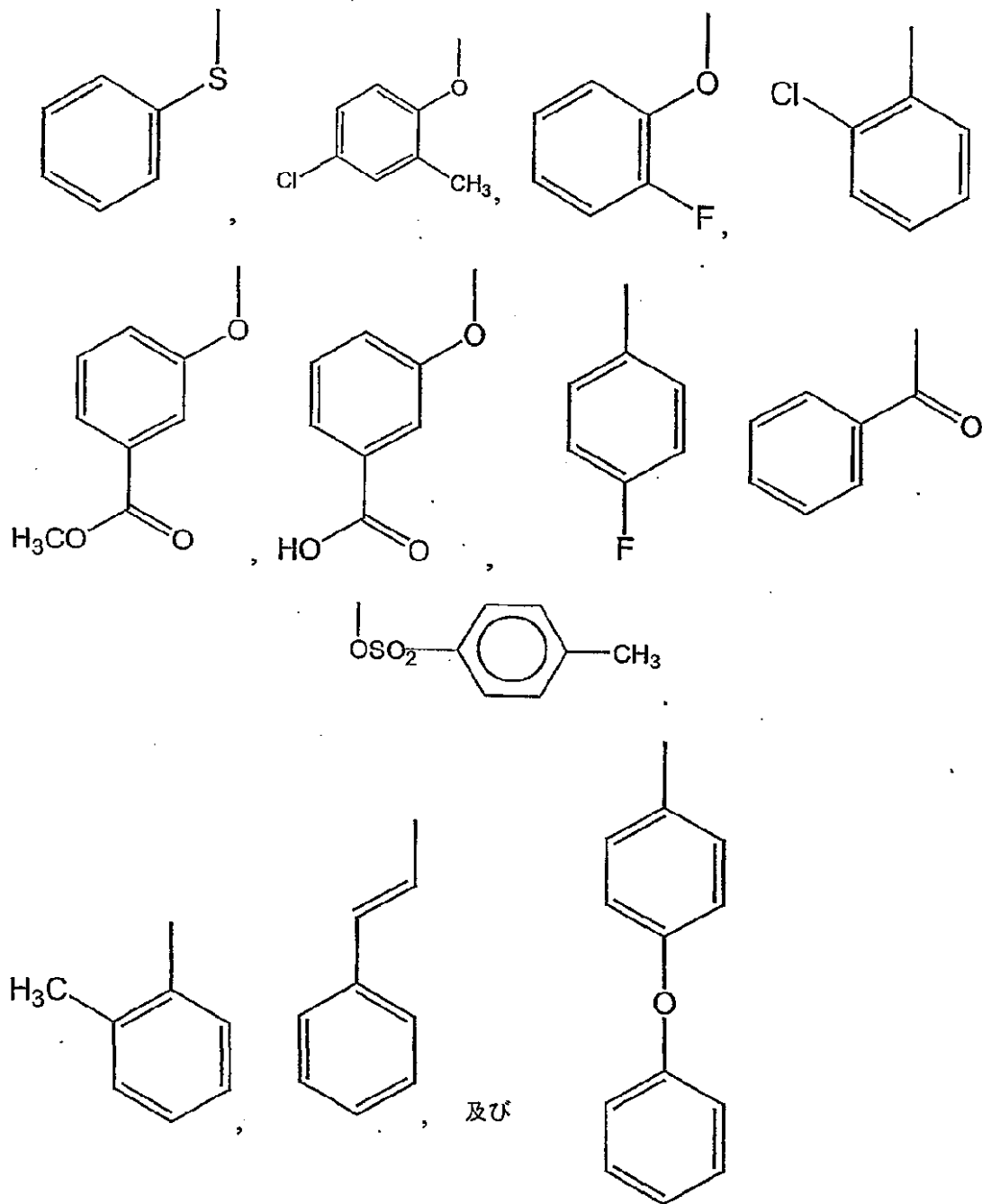
10



20



30

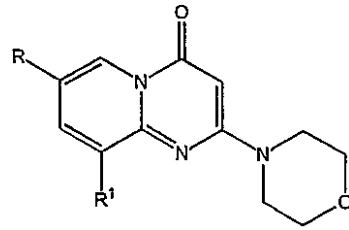


【 0 0 1 2 】

さらに本発明は、下記式を有する抗血栓性ホルホルノ置換ベンゾピラノン誘導体を提供することを目的とする。

【 0 0 1 3 】

【 化 1 1 】



Rは、H、OH、F、Cl、Br、I、 C_1 - C_6 アルキル、アリール、又は $(CH_2)_n$ -アリールであり；
 R^1 及び R^2 は、独立にH、OH、F、Cl、Br、I、 C_1 - C_6 アルキル、 C_3 - C_6 シクロアルキル、 $CH=CH$ -アリール、 $C-C$ -アリール、 (CHR^3) -アリール、 NR^3 - C_1 - C_6 アルキル、 NR^3 -シクロアルキル、 NR^3 -(CHR^3) $_n$ -アリール、 $(CHR^3)_n$ - NR^3 -アリール、 $(CHR^3)_n$ - NR^3 -アルキル、 $(CHR^3)_n$ - NR^3 -シクロアルキル、 $(CHR^3)_n$ -O-アリール、 $(CHR^3)_n$ -O-アルキル、 $(CHR^3)_n$ -O-シクロアルキル、O-(CHR^3) $_n$ -アリール、S-(CHR^3) $_n$ -アリール、又はCO-アリールであって、nは0、1又は2であり、アルキル、シクロアルキル又はアリールは、任意にF、Cl、Br、I、CN、 CO_2H 、 CO_2R^3 、 NO_2 、 CF_3 、置換若しくは未置換の C_1 - C_6 アルキル、置換若しくは未置換のシクロアルキル、置換若しくは未置換のアリール、 OCF_3 、 OR^3 、 OSO_2 -アリール、置換若しくは未置換のアミン、 $NHCOR^3$ 、 $NHSO_2R^3$ 、 $CONHR^3$ 、又は SO_2NHR^3 で置換されていてもよく；
 R^3 は、H、又は置換若しくは未置換の C_1 - C_6 アルキル、置換若しくは未置換のアリールである。

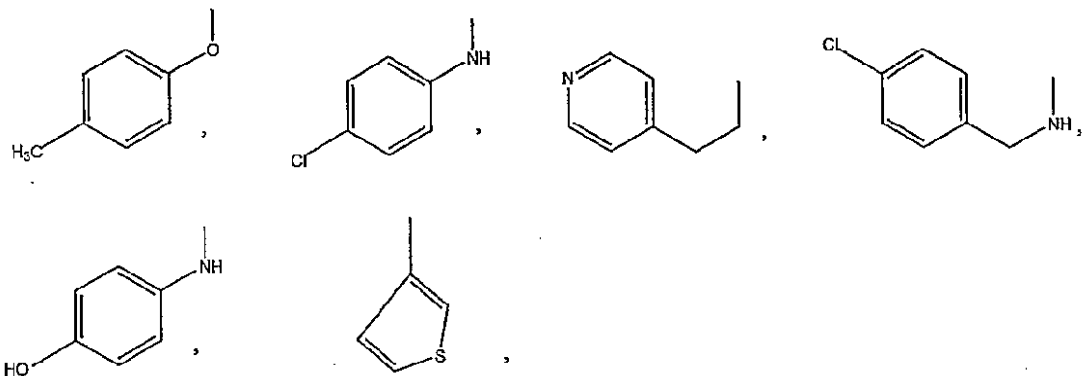
10

20

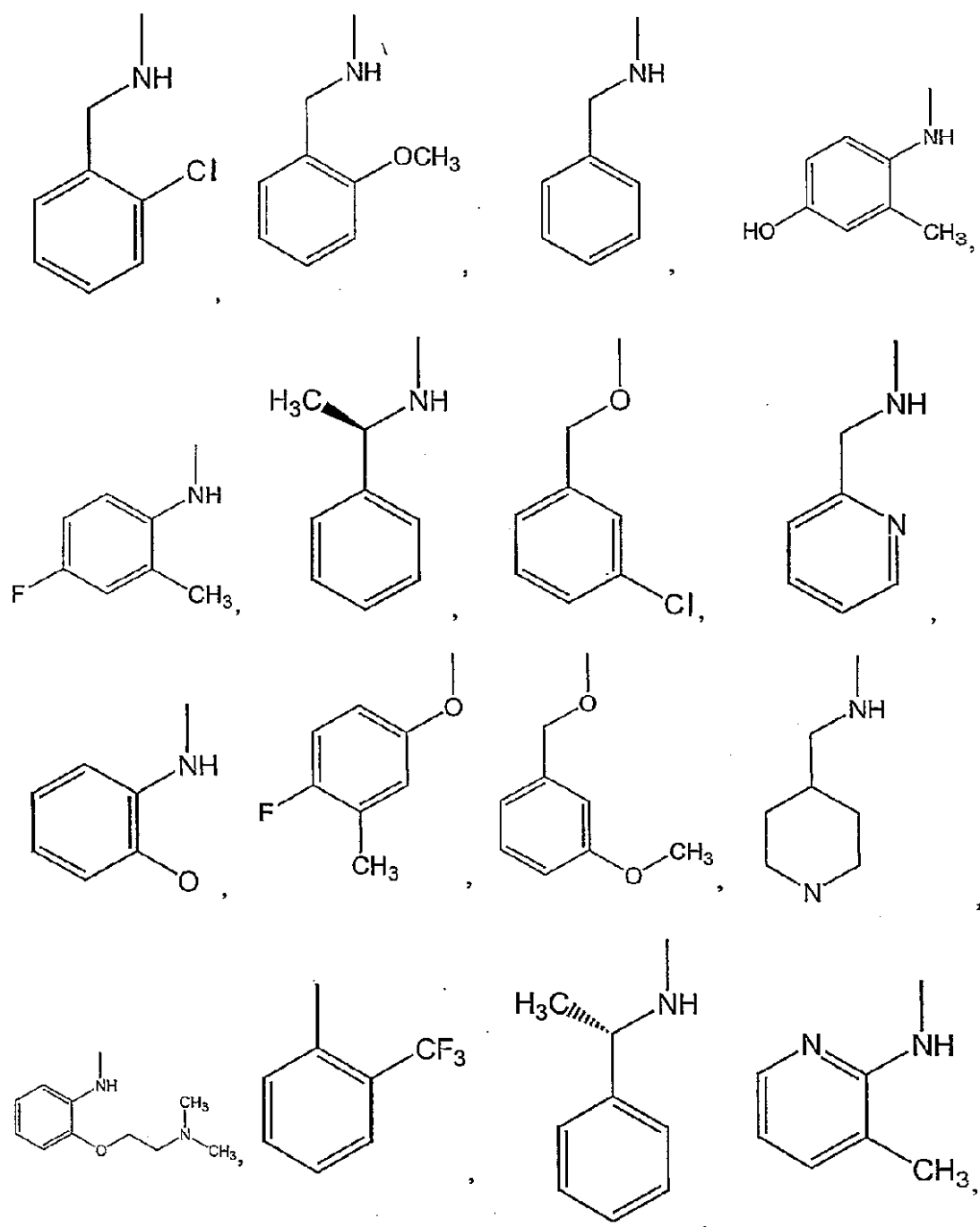
【0014】

R^1 で表される基としては、 $-CH_3$ 、Br、並びに以下に示す基が好ましい：

【化12】



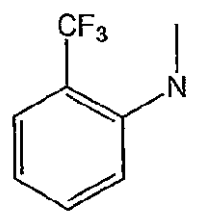
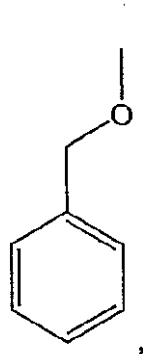
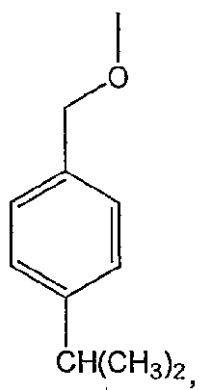
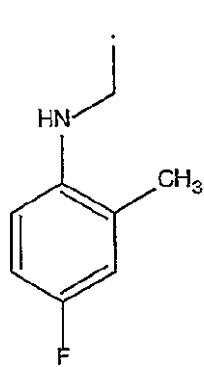
30



10

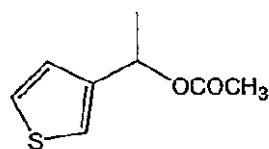
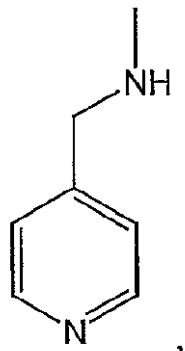
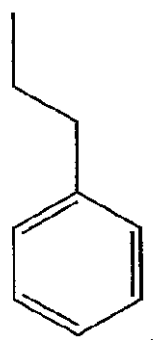
20

30

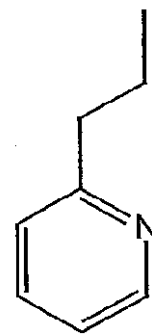


,

10

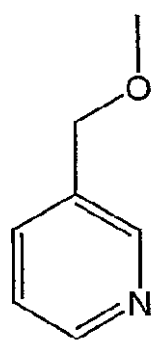
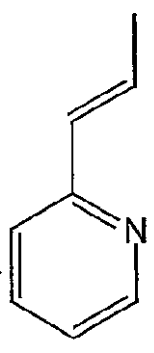
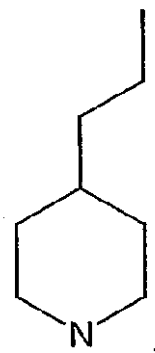


,

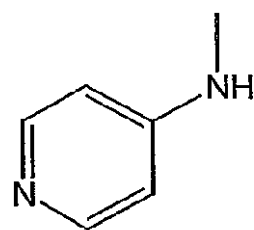


,

20

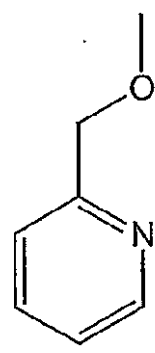


,

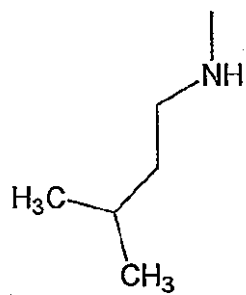


,

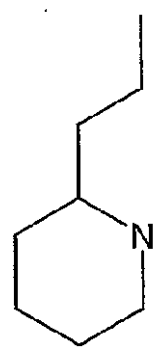
30



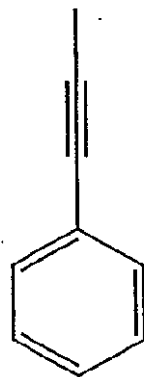
,



,

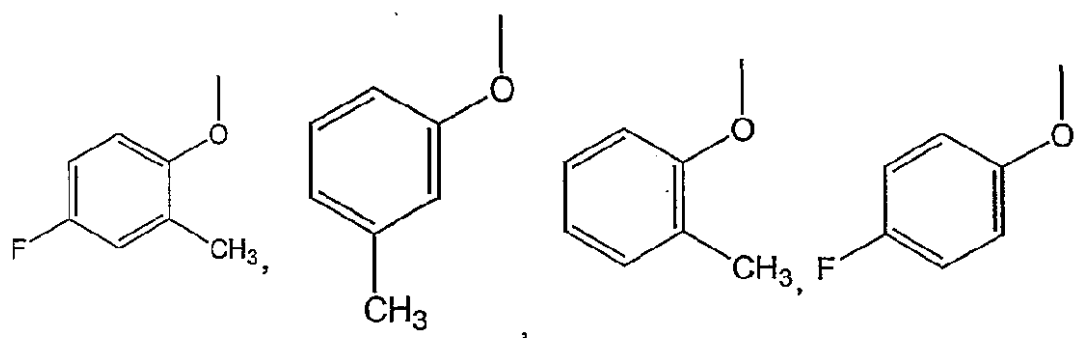
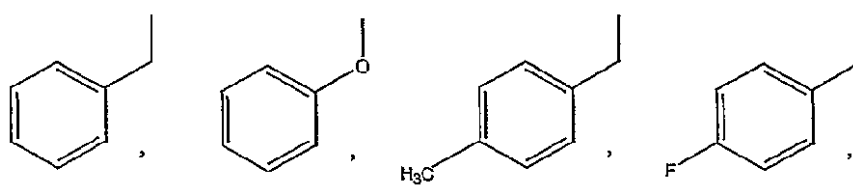
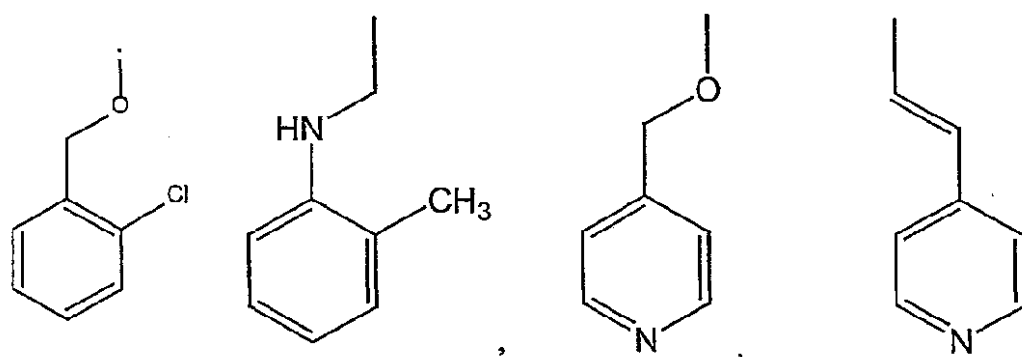
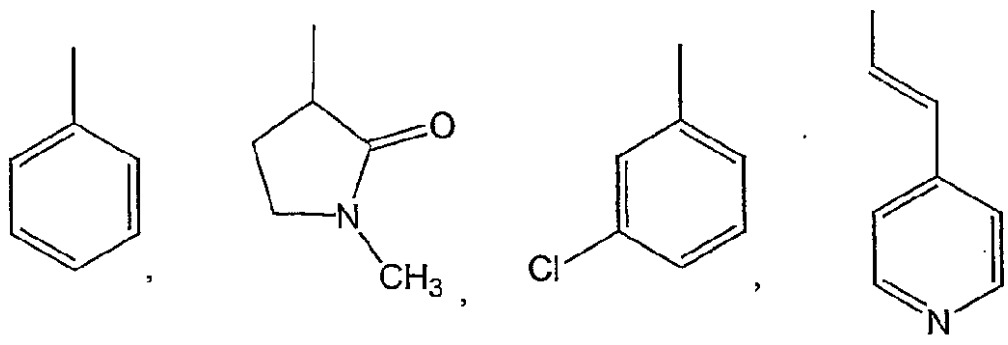


,



,

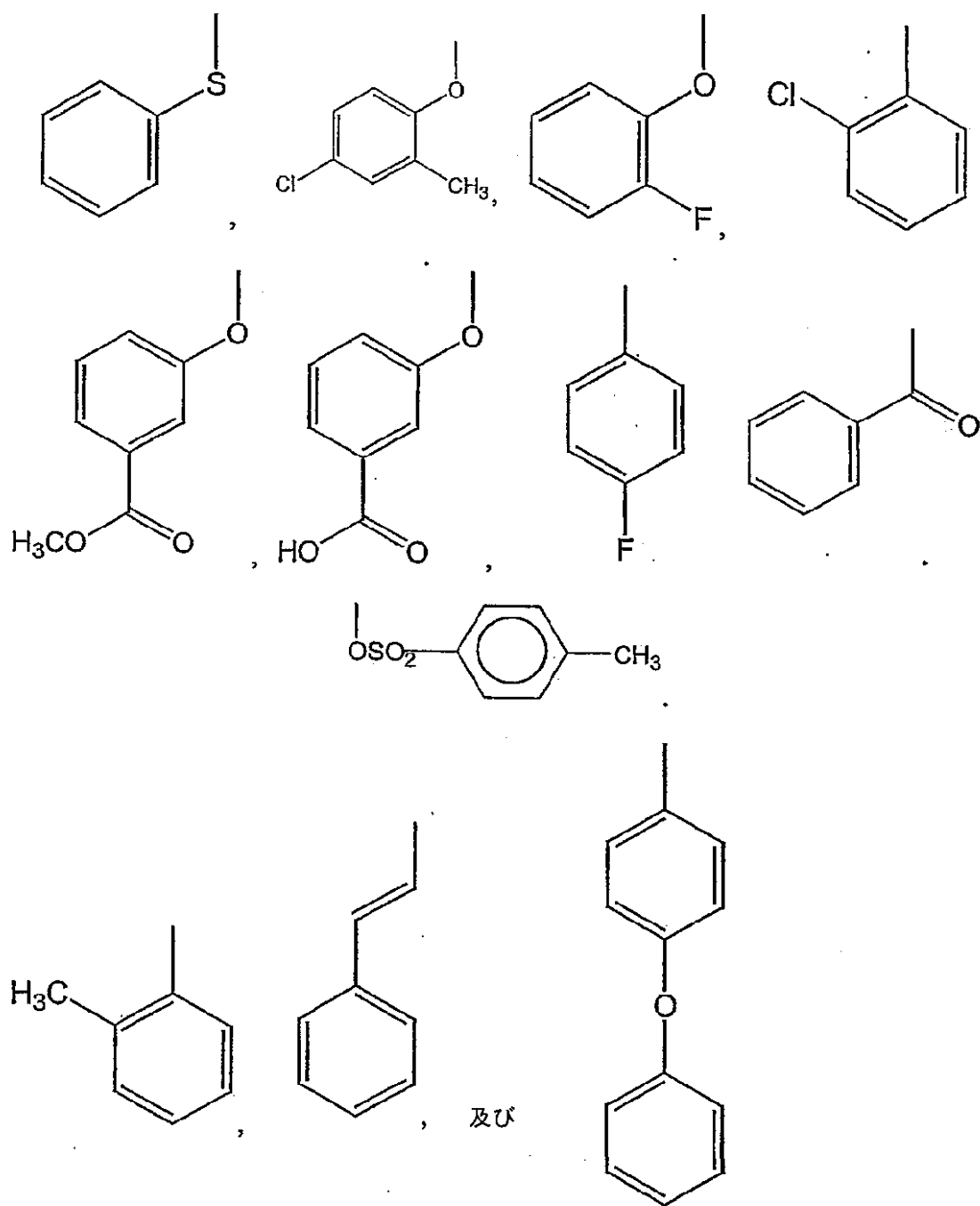
40



10

20

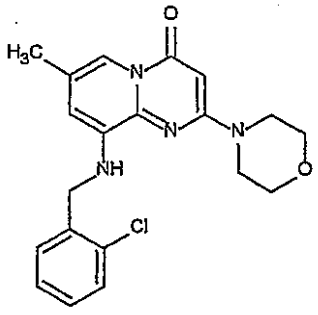
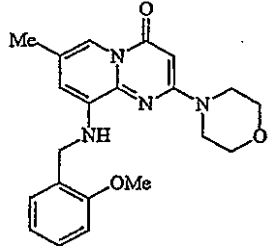
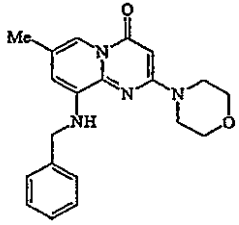
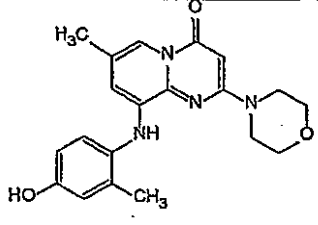
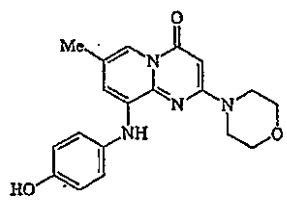
30



【 0 0 1 5 】

好ましいホルホリノ置換ピリドピリミジン誘導体化合物を表 I に示す。

【表 1】

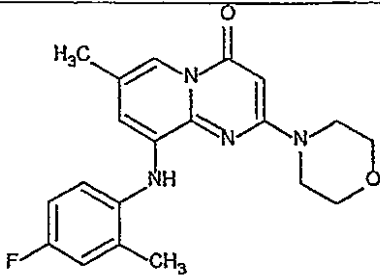
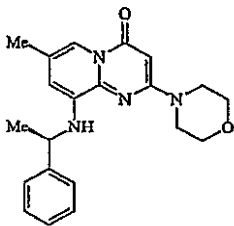
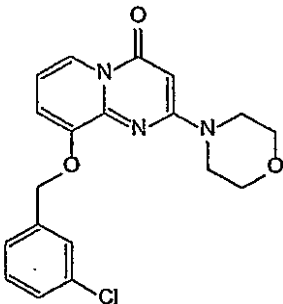
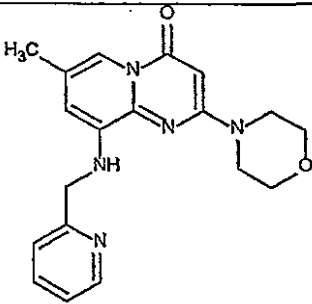
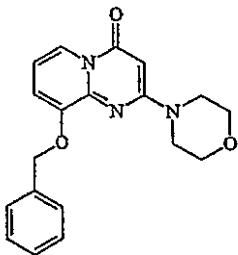
表 I	
TGX	構造
TGX-167B	
TGX-137	
TGX-126	
TGX-174	
TGX-101	

10

20

30

40

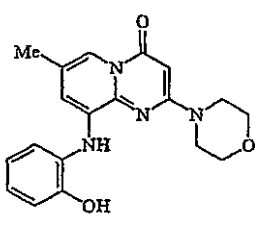
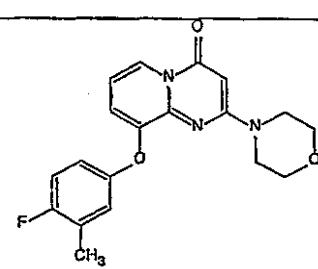
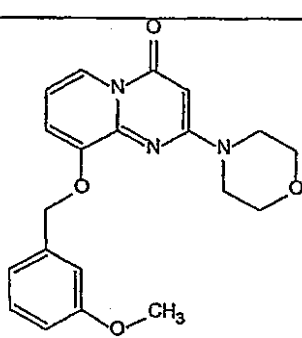
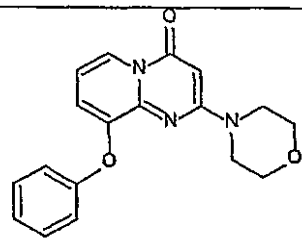
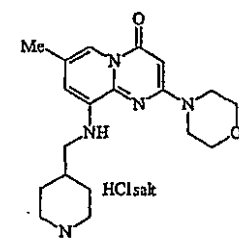
表 I	
TGX	構造
TGX-170	
TGX-123	
TGX-176	
TGX-161	
TGX-131	

10

20

30

40

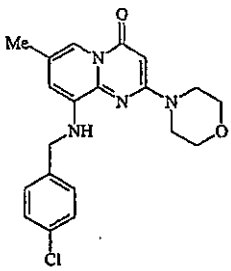
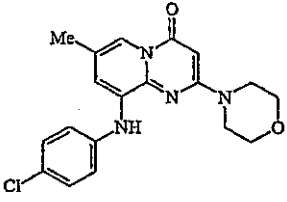
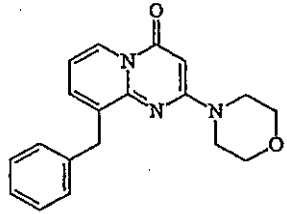
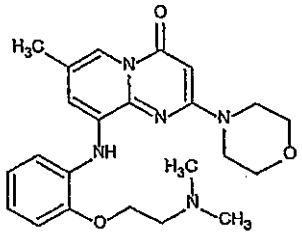
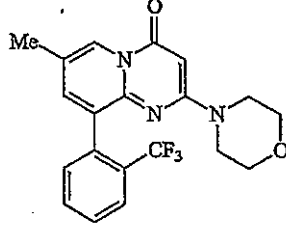
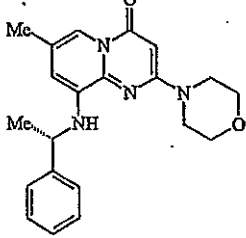
表 I	
TGX	構造
TGX-130	
TGX-168	
TGX-163	
TGX-141	
TGX-139	

10

20

30

40

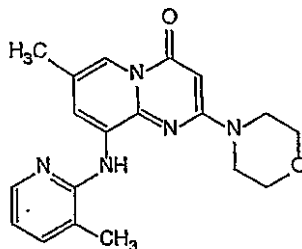
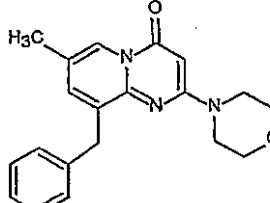
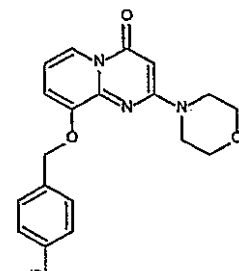
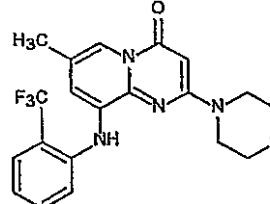
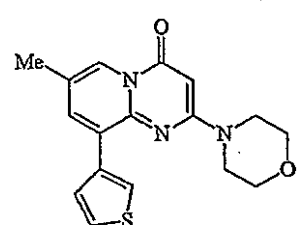
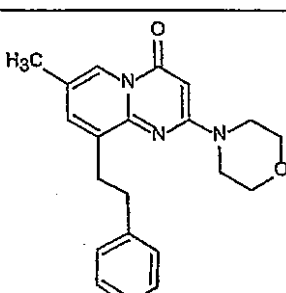
表 I	
TGX	構造
TGX-108	
TGX-107	
TGX-040	
TGX-162	
TGX-142	
TGX-124	

10

20

30

40

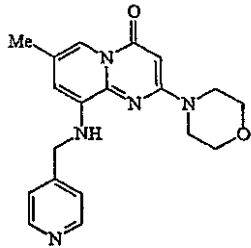
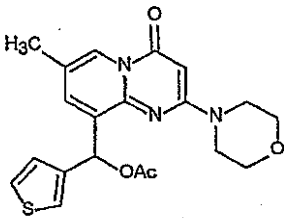
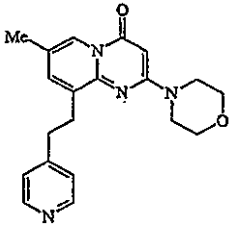
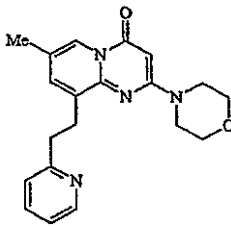
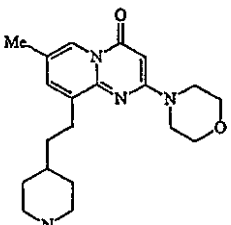
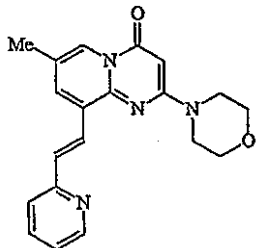
表 I	
TGX	構造
TGX-179	
TGX-087	
TGX-169	
TGX-147	
TGX-093	
TGX-083	

10

20

30

40

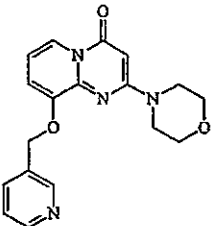
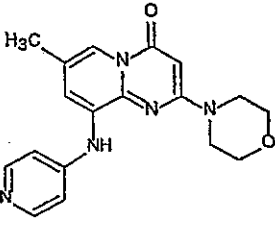
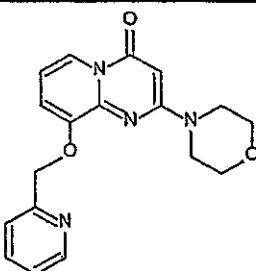
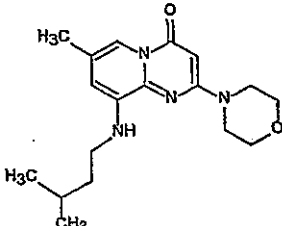
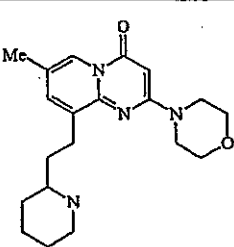
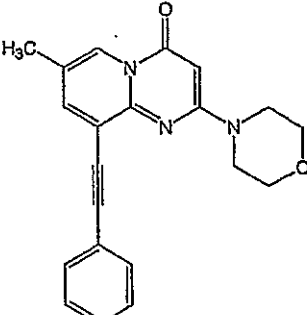
表 I	
TGX	構造
TGX-112	
TGX-100	
TGX-098	
TGX-096	
TGX-095	
TGX-091	

10

20

30

40

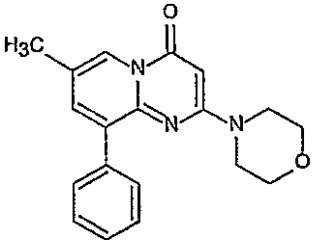
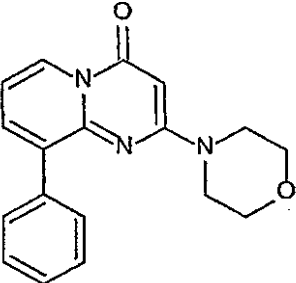
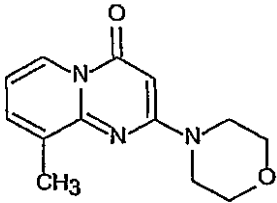
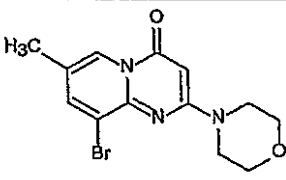
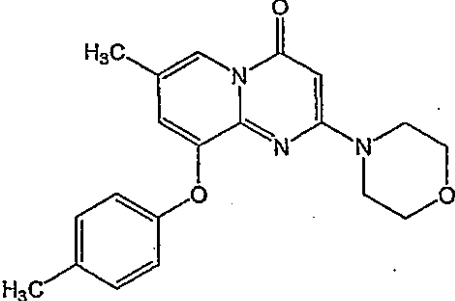
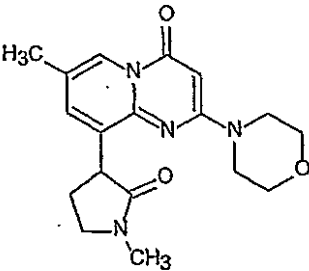
表 I	
TGX	構造
TGX-140	
TGX-120	
TGX-148	
TGX-110	
TGX-097	
TGX-069	

10

20

30

40

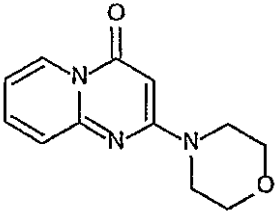
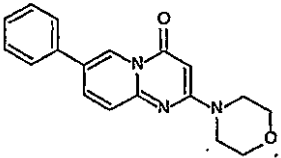
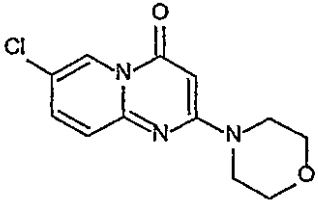
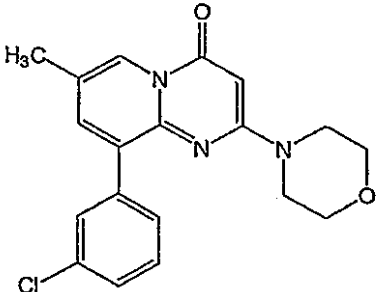
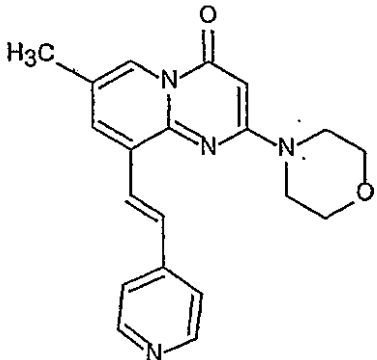
表 I	
TGX	構造
TGX-041	
TGX-037	
TGX-025	
TGX-066	
TGX-109	
TGX-153	

10

20

30

40

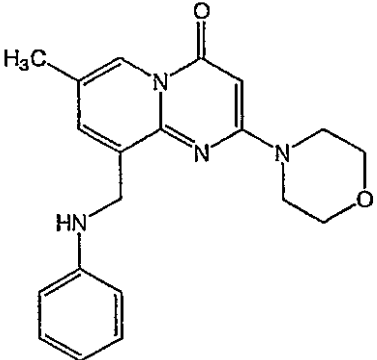
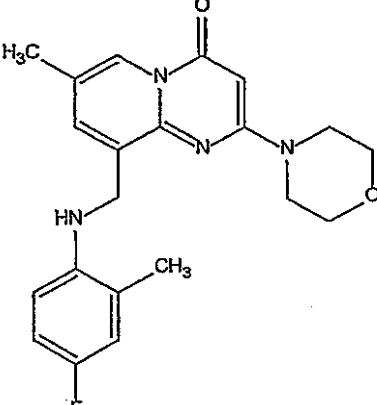
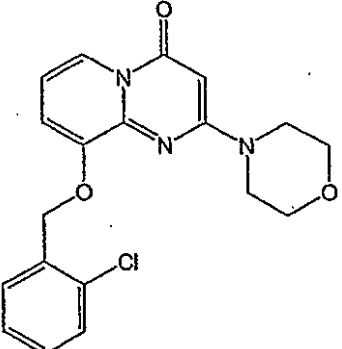
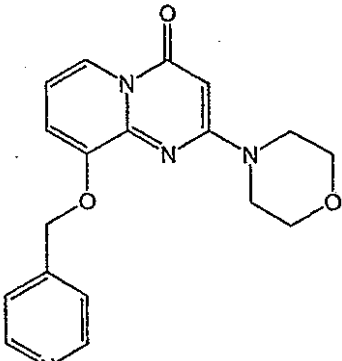
表 I	
TGX	構造
TGX-024	
TGX-033	
TGX-026	
TGX-064	
TGX-089	

10

20

30

40

TGX	表 I 構造
TGX-183	
TGX-186	
TGX-177	
TGX-185	

10

20

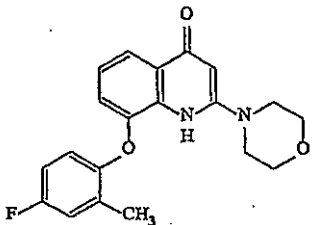
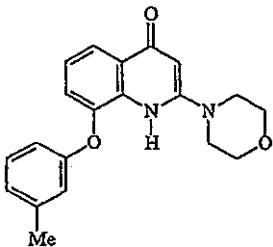
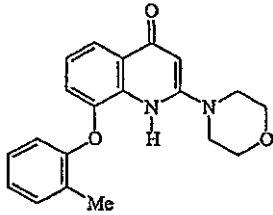
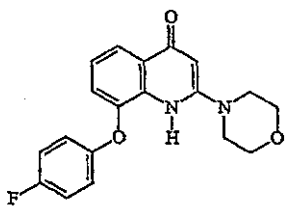
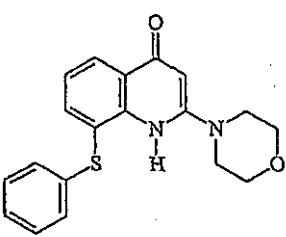
30

40

【 0 0 1 6 】

好ましいモルホリノ置換キノロン誘導体化合物を表IIに示す。

【 表 2 】

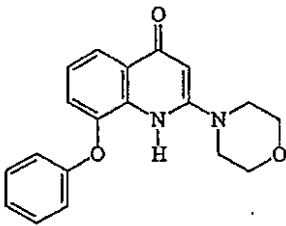
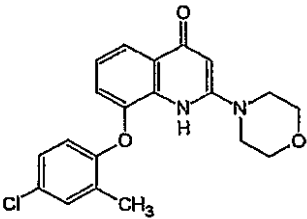
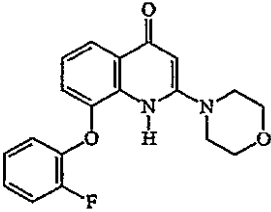
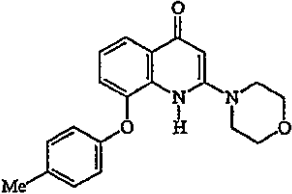
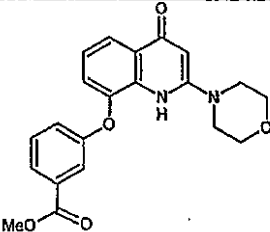
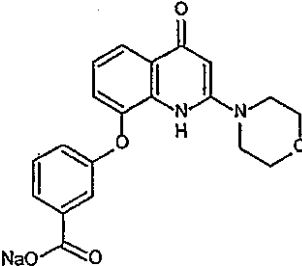
表 II	
TGX	構造
TGX-155	 <chem>Cc1cc(F)ccc1Oc2cc3c(cc2)c(=O)[nH]c3N4CCOCC4</chem>
TGX-127	 <chem>Cc1ccc(Oc2cc3c(cc2)c(=O)[nH]c3N4CCOCC4)cc1</chem>
TGX-115	 <chem>Cc1ccccc1Oc2cc3c(cc2)c(=O)[nH]c3N4CCOCC4</chem>
TGX-121	 <chem>Fc1ccc(Oc2cc3c(cc2)c(=O)[nH]c3N4CCOCC4)cc1</chem>
TGX-111	 <chem>c1ccc(Sc2cc3c(cc2)c(=O)[nH]c3N4CCOCC4)cc1</chem>

10

20

30

40

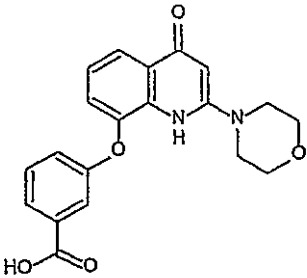
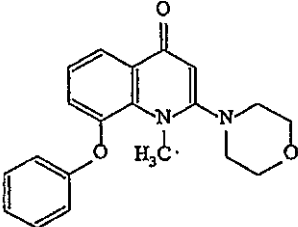
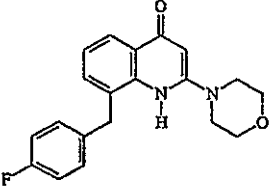
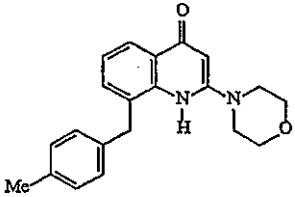
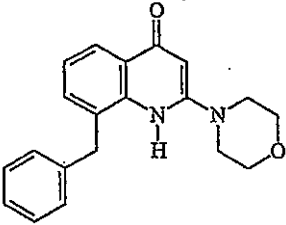
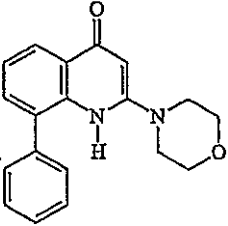
表 II	
TGX	構造
TGX-084	
TGX-180	
TGX-143	
TGX-113	
TGX-149	
TGX-152	

10

20

30

40

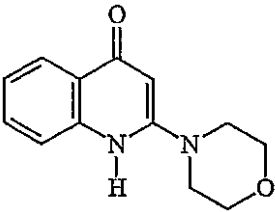
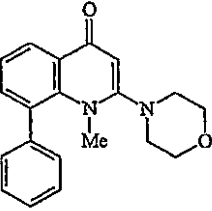
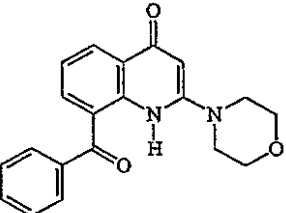
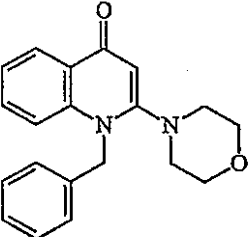
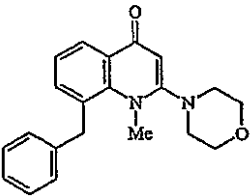
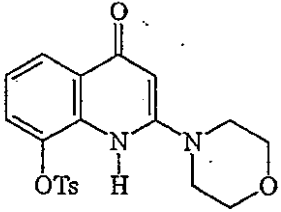
表 II	
TGX	構造
TGX-151	
TGX-171	
TGX-099	
TGX-106	
TGX-057	
TGX-070	

10

20

30

40

TGX	表 II 構造
TGX-077	
TGX-071	
TGX-086	
TGX-078	
TGX-074	
TGX-138	

10

20

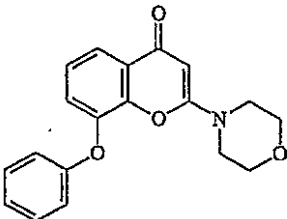
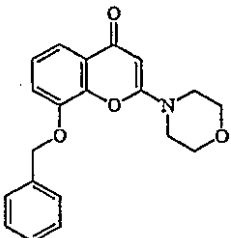
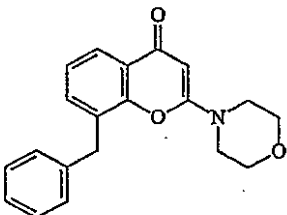
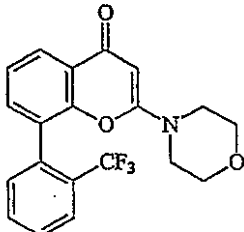
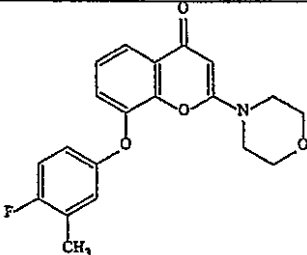
30

40

【 0 0 1 7 】

好ましいモルホリノ置換ベンゾピラノン誘導体化合物を表IIIに示す。

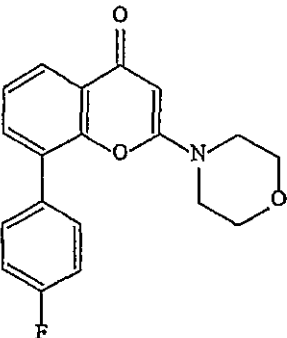
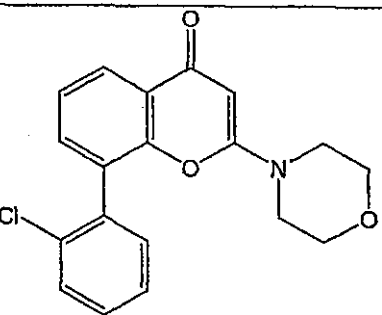
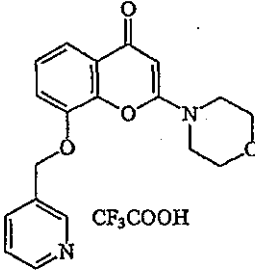
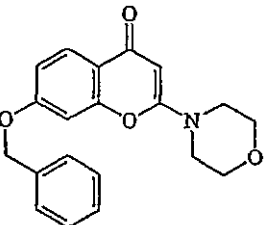
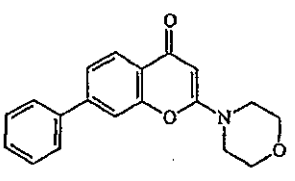
【表 3】

表 III	
TGX	構造
TGX-134	 <chem>O=C1C(=C2C(=C1)C(=C(C=C2)OC3=CC=CC=C3)OC4=CC=CC=C4)N5CCOCC5</chem>
TGX-102	 <chem>O=C1C(=C2C(=C1)C(=C(C=C2)OC3=CC=CC=C3)OC4=CC=CC=C4)N5CCOCC5</chem>
TGX-90	 <chem>O=C1C(=C2C(=C1)C(=C(C=C2)OC3=CC=CC=C3)OC4=CC=CC=C4)N5CCOCC5</chem>
TGX-135	 <chem>O=C1C(=C2C(=C1)C(=C(C=C2)OC3=CC=CC=C3)OC4=CC=CC=C4)N5CCOCC5</chem>
TGX-173	 <chem>O=C1C(=C2C(=C1)C(=C(C=C2)OC3=CC=CC=C3)OC4=CC=CC=C4)N5CCOCC5</chem>

10

20

30

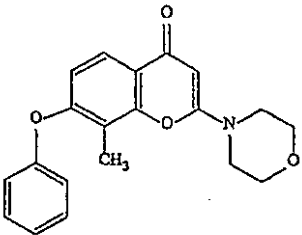
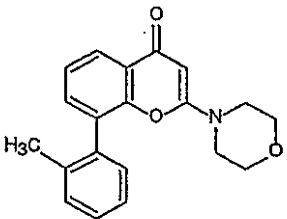
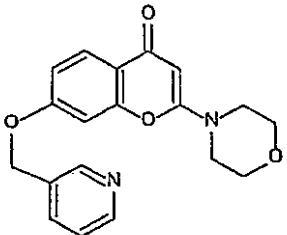
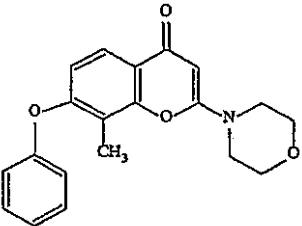
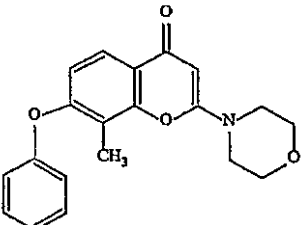
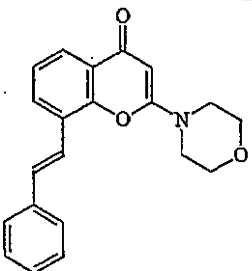
表 III	
TGX	構造
TGX-165	
TGX-146	
TGX-132	 CF ₃ COOH
TGX-103	
TGX-136	

10

20

30

40

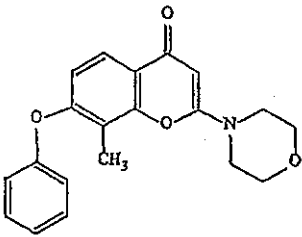
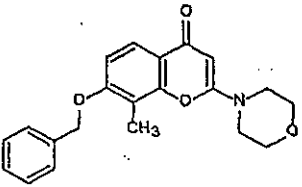
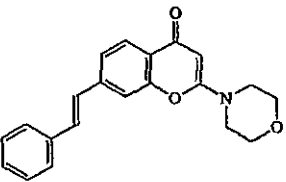
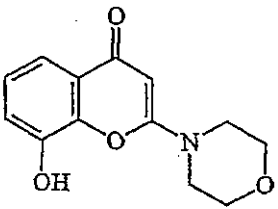
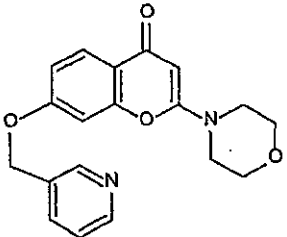
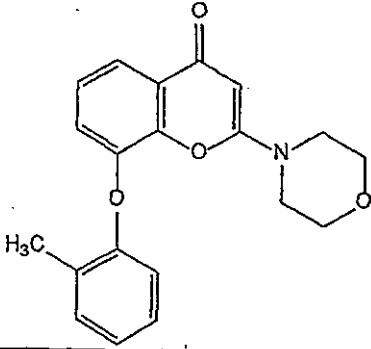
表 III	
TGX	構造
TGX-160	
TGX-145	
TGX-144	
TGX-158	
TGX-157	
TGX-117	

10

20

30

40

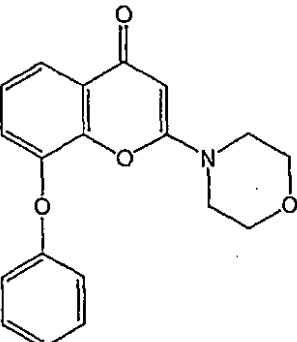
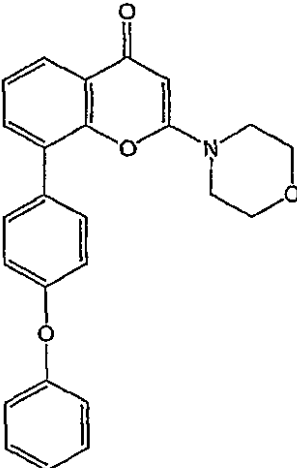
表 III	
TGX	構造
TGX-159	
TGX-154	
TGX-118	
TGX-125	
TGX-129	
TGX-182	

10

20

30

40

TGX	表 III 構造
TGX-184	
TGX-166	

【 0 0 1 8 】

また本発明は、患者においてPI 3-キナーゼを阻害する方法を提供することを目的とし、該方法は、患者に対し、本発明の1つの化合物を該患者においてホスホイノシチド 3-キナーゼを阻害するのに有効な量で投与することを含むものである。

【 0 0 1 9 】

またさらに本発明は、心血管疾患（例えば冠状動脈閉塞、発作、急性冠状血管症候群、急性心筋梗塞、再狭窄、アテローム性動脈硬化症及び不安定狭心症）の予防又は治療方法を提供することを目的とし、該方法は、その予防又は治療が必要な患者に対し、有効量の本発明の1つの化合物を投与することにより行う。同様に、本発明は、呼吸器疾患（例えば喘息、慢性閉塞性肺疾患及び気管支炎）、又は癌状態（例えば神経膠腫、前立腺癌、小細胞肺癌及び乳癌）の予防又は治療方法を包含し、該方法は、その予防又は治療が必要な患者に対し、有効量の本発明の1つの化合物を投与することにより行う。

【 0 0 2 0 】

また本発明の目的は、白血球細胞機能障害に関連する疾患（例えば自己免疫疾患及び炎症性疾患）の予防又は治療方法に関し、該方法は、その予防又は治療が必要な患者に対し、有効量の本発明の1つの化合物を投与することにより行う。

【 0 0 2 1 】

本発明の疾患状態の予防又は治療方法においては、有効量の本発明の1つの化合物を投与剤形で投与することが有利である。好ましい実施形態において、該投与剤形は、錠剤（例えば、経口、舌下及び口腔投与用に製剤化された錠剤）、カプセル剤（例えば、粉末、液体又は徐放性製剤を含むカプセル剤）、静脈内投与用製剤、鼻腔内投与用製剤、筋内注射用製剤、シロップ剤、坐剤、エーロゾル、口腔投与用製剤、経皮投与用製剤、あるいはペッサリーの剤形であることが好ましい。上記投与剤形は、好ましくは約5～約500mgの化合物、より好ましくは約25～約300mgの化合物を含むものである。

【 0 0 2 2 】

詳細な説明

本発明の説明において、「アルキル」という用語は、直鎖又は分枝鎖の飽和脂肪族炭化水素基を指す。好ましくは、アルキル基は炭素数 1 ~ 6 のものであり、任意にハロゲン (F、Cl、Br 若しくは I) ; CN ; CO₂R³ ; NO₂ ; CF₃ ; 置換若しくは未置換の C₁-C₆ アルキル ; 置換若しくは未置換の C₃-C₆ シクロアルキル ; 置換若しくは未置換のアリール ; OCF₃、OR³、置換若しくは未置換のアミン ; NHCOR³ ; NHSO₂R³ ; CONHR³ ; 又は SO₂NHR³ からなる群より選択される 1 つ以上の基で置換されていてもよく、この場合 R³ は、H、置換若しくは未置換の C₁-C₆ アルキル、置換若しくは未置換のアリールである。

【 0 0 2 3 】

「シクロアルキル」という用語は、非複素環 (すなわち、炭素環) 又は複素環を指す。この点に関して非複素環の例としては、置換若しくは未置換のシクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘキサジオン、シクロペンタンジオン、キノンなどが挙げられる。適切なヘテロシクロアルキル基としては、置換若しくは未置換のピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、2-ピペリドン、アザシクロヘキサン-2-オン及びモルフォリン基が挙げられる。シクロアルキル基は、任意に、1 以上の位置においてハロゲン (例えば F、Cl、Br 又は I) ; CN ; CO₂R³ ; NO₂ ; CF₃、置換若しくは未置換の C₁-C₆ アルキル ; 置換若しくは未置換の C₃-C₆ シクロアルキル ; 置換若しくは未置換のアリール ; OCF₃、OR³、置換若しくは未置換のアミン ; NHCOR³ ; NHSO₂R³ ; CONHR³ ; あるいは SO₂NHR³ で置換されていてもよく、この場合、R³ は、H、置換若しくは未置換の C₁-C₆ アルキル、置換若しくは未置換のアリールである。

【 0 0 2 4 】

「アリール」という用語は、芳香環又は複素芳香環を指す。アリール基の例としては、ピロリジン、チオフェン、ピロール、ピラゾール、イミダゾール、1,2,3-トリアゾール、1,2,4-トリアゾール、オキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラン、1,2,3-オキサジアゾール、1,2,4-オキサジアゾール、1,2,5-オキサジアゾール、1,3,4-オキサジアゾール、1,2,3,4-オキサトリアゾール、1,2,3,5-オキサトリアゾール、1,2,3-チアジアゾール、1,2,4-チアジアゾール、1,2,5-チアジアゾール、1,3,4-チアジアゾール、1,2,3,4-チアトリアゾール、1,2,3,5-チアトリアゾール、テトラゾール、ベンゼン、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジン、インデン、ナフタレン、インドール、イソインドール、インドリジン、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、インダゾール、ベンズイミダゾール、ベンズチアゾール、プリン、キノリジン、キノリン、イソキノリン、シノリン、フタラジン、キナゾリン、キノキサリン、ナフチリジン、プテリジン、フルオレン、カルバゾール、カルボリン、アクリジン、フェナジン、及びアントラセンがある。アリール基は、任意に、1 以上の位置においてハロゲン (例えば F、Cl、Br 又は I) ; CN ; CO₂R³ ; NO₂ ; CF₃、置換若しくは未置換の C₁-C₆ アルキル ; 置換若しくは未置換の C₃-C₆ シクロアルキル ; 置換若しくは未置換のアリール ; OCF₃、OR³、置換若しくは未置換のアミン ; NHCOR³ ; NHSO₂R³ ; CONHR³ ; あるいは SO₂NHR³ で置換されていてもよく、この場合、R³ は、H、置換若しくは未置換の C₁-C₆ アルキル、置換若しくは未置換のアリールである。

【 0 0 2 5 】

本発明のモルホリノ置換化合物は、血流条件下にて血小板接着プロセスを調節する脂質シグナル伝達酵素である PI 3-キナーゼを阻害するため、抗血栓活性並びに以下に記載する他の薬理的性質を示すことが見出されている。PI 3-キナーゼは、3-リン酸化 PI の第 2 メッセンジャー、例えばホスファチジルイノシトール-3-リン酸 (PI(3)P)、ホスファチジルイノシトール-3,4-二リン酸 (PI(3,4)P₂)、及びホスファチジルイノシトール-3,4,5-三リン酸 (PI(3,4,5)P₃) を生じる。これらの第 2 メッセンジャーは、広範な細胞事象、例えばグルコース輸送、アポトーシス妨害、小胞の細胞内輸送、細胞増殖、及び細胞骨格再編成などを調節すると考えられている。

【 0 0 2 6 】

本発明者の知る限りでは、PI 3キナーゼ阻害剤が、病態生理学的に関連する血流条件下に

10

20

30

40

50

て血小板接着に及ぼす影響に関する文献は報告されていない。それにも関わらず、PI 3-キナーゼが、血小板接着を、特に生理学的血流条件下において調節するのに重要な役割を果たしていることが発見されている。従って、本発明の化合物を用いて血小板を処置することによって、PI 3-キナーゼのリン酸化脂質生成物、すなわちPI(3)P、PI(3,4)P₂、及びPI(3,4,5)P₃の形成を阻害することができ、血流条件下において血小板のvWfマトリックスへの接着を著しく低減させるのに有効である。この血小板接着の低減は、異常な血小板拡散及び血栓形成に関連するものである。剪断応力依存的である血小板の接着及び活性化が動脈血栓形成に重要であることから、PI 3-キナーゼは一般的に心血管疾患の治療的介入のための重要な標的となる。

【0027】

10

上記PI 3-キナーゼ阻害剤はまた、他の種々の疾患状態における治療用途として用いられる可能性がある。例えば、PI 3-キナーゼは、血管枝における平滑筋、すなわち血管平滑筋細胞 (Thyberg, 1998, European Journal of Cell Biology 76(1):33-42)、及び肺における平滑筋、すなわち気道平滑筋細胞 (Krymskayaら、1999, American Journal of Physiology 277:65-78) の増殖の促進に重要な役割を担っている。血管平滑筋細胞の過剰増殖は、アテローム斑の形成、及び新生内膜 (neointimal) 過形成の発達とそれに続く浸潤性血管進行に重要な役割を果たす (Swartzら、1984, Progress in Cardiovascular Disease 26:355-372; Clowesら、1978, Laboratory Investigations 39:141-150)。

【0028】

さらに、気道平滑筋細胞の過剰増殖は、喘息及び慢性気管支炎の発病におけるCOPDの発症を導く。従ってPI 3-キナーゼ阻害剤は、血管再狭窄、アテローム性動脈硬化症、及びCOPDを予防するために使用しうる。

20

【0029】

PI 3-キナーゼはまた、腫瘍細胞の調節、及びアポトーシス成長をうける腫瘍細胞の性向に重要な役割を果たしている (Sellersら、1999, The Journal of Clinical Investigation 104:1655-1661)。さらに、脂質ホスファターゼ PTENによるPI 3-キナーゼ脂質生成物であるPI(3,4,5)P₃及びPI(3,4)P₂の非制御的調節は、数種のヒト悪性腫瘍の進行に重要な役割を果たしている (Leiversら、1999, Current Opinion in Cell Biology 11:219-225)。従って、PI 3-キナーゼ阻害剤は、ヒトの新生物を治療するために使用しうる。

【0030】

30

またPI 3-キナーゼは、白血球機能 (Fullerら、1999, The Journal of Immunology 162(11):6337-6340; Ederら、1998, The Journal of Biological Chemistry 273(43):28025-31) 及びリンパ球機能 (Vicente-Manzanaresら、1999, The Journal of Immunology 163 (7): 4001-4012) にも重要な役割を果たしている。例えば、炎症を起こした内皮への白血球接着は、PI 3-キナーゼ依存的シグナル伝達過程による内因性白血球インテグリンの活性化が関与している。さらに、好中球における酸化的バースト (Nishiokaら、1998, FEBS Letters 441(1):63-66) 及び細胞骨格再編成 (Kirschら、1999, Proceedings National Academy of Sciences 96(11):6211-6216) は、PI 3-キナーゼシグナル伝達が関与していると考えられている。従って、PI 3-キナーゼ阻害剤は、炎症部位において白血球の接着及び活性化を低減させるのに有用でありうるため、急性及び/又は慢性炎症性疾患の治療に用いることができる。PI 3-キナーゼはまた、リンパ球の増殖及び活性化に重要な役割を果たす (Frumanら、1999, Science 283(5400):393-397)。自己免疫疾患においてリンパ球が重要な役割を果たすため、PI 3-キナーゼ阻害剤は、そのような疾患の治療に用いうる。

40

【0031】

本発明をさらに以下の実施例を参照しながら説明するが、これらの実施例は例示のみを目的として記載するものである。これらの実施例に記載されることによって本発明の範囲を限定するものではない。

【0032】

実施例1：モルホリノ置換ピリドピリミジン誘導体の調製

50

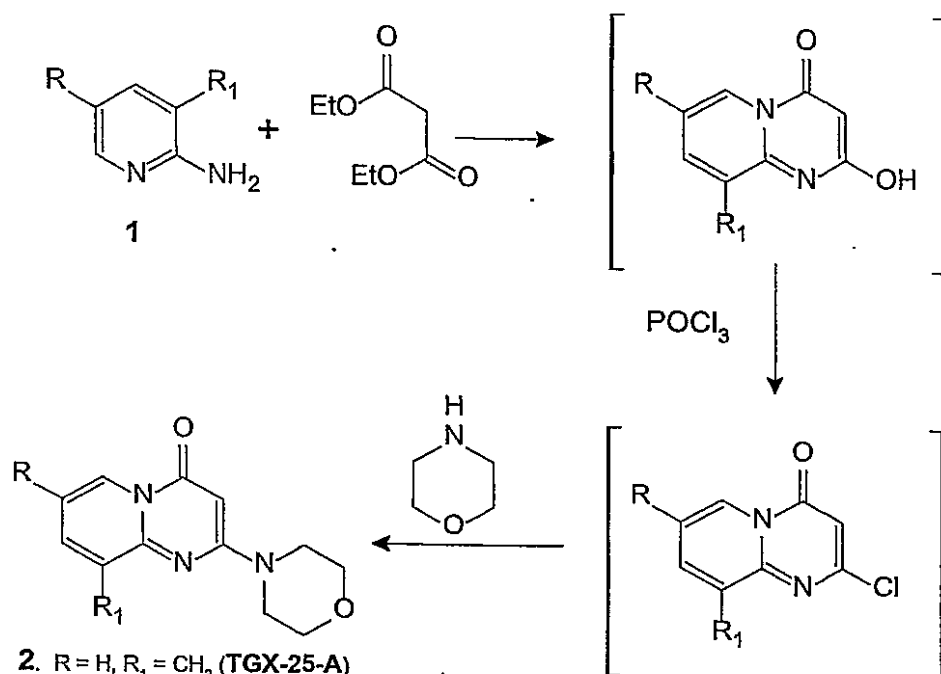
本発明のモルホリノ置換ピリドピリミジン化合物は、出発物質の2-アミノピリジンだけが異なる以外は、本実施例で説明されている通常の合成スキームを用いて調製できる。具体的に述べると、適切に置換された2-アミノピリジンをマロン酸ジエチルで処理して、ヒドロキシ置換ピリドピリミジンを得る。続いて、このヒドロキシ置換ピリドピリミジンをオキシ塩化リンと反応させて、クロロ置換ピリドピリミジンを得る。最後に、このクロロ置換ピリドピリミジンをモルホリンと反応させて、モルホリノ置換ピリドピリミジンを得る。

【0033】

本発明のモルホリノ置換ピリドピリミジン誘導体は、以下の一般的合成スキームに従って調製した。

【0034】

【化13】



2. R=H, R₁=CH₃ (TGX-25-A)

3. R=H, R₁=Ph (TGX-37-A)

4. R=CH₃, R₁=Ph (TGX-41-A)

5. R=H, R₁=ベンジル (TGX-40-A)

【0035】

出発物質の置換2-アミノピリジン（化合物1）は、TGX-25（化合物2）の場合は2-アミノ-3-メチルピリジンとし、TGX-37（化合物3）の場合は2-アミノ-3-フェニルピリジンとし、TGX-41（化合物4）の場合は2-アミノ-3-フェニル-5-メチルピリジンとし、TGX-40（化合物5）の場合は2-アミノ-3-ベンジルピリジンとした。

【0036】

2-アミノ-3-フェニルピリジンは次のようにして調製した：3-フェニルピリジン（300mg、2mmol）をパラ-キシレン（6ml）に溶解し、次にソーダアミド（84mg、2.1mmol）を加えた。反応混合物を8時間にわたって還流温度まで加熱した。反応混合物を冷却し、氷/水（25ml）に注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機抽出物を水及びブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。この硫酸ナトリウムを濾過により除去し、濾液を蒸発乾固し、ジエチルエーテルと石油エーテルとの混合物で再結晶化して、2-アミノ-5-フェニルピリジン（95mg）を得た。この結晶化物からの母液を蒸発乾固し、カラムクロマトグラフィー（シリカ）による精製に供して、溶剤である酢酸エチル：石油エーテル（30：70）で溶出させた。所望の生成物である2-アミノ-3-フェニルピリジンは、微細な黄色粉末として得た（15mg）。

【 0 0 3 7 】

2-アミノ-3-フェニル-5-メチルピリジン¹は次のようにして調製した：2-アミノ-5-ピコリン（10.8 g、0.1 M）を氷酢酸（200 ml）に溶解し、N-ブロモスクシンアミド（20 g、0.11 M）を加えた。反応混合物を室温で17時間攪拌した。反応混合物を氷／水に注ぎ、濾過により固形分を除去した。濾液を固体の水酸化ナトリウムで塩基性にし、得られた沈殿物を濾過により単離した（12.8 g）。この生成物2-アミノ-3-プロモ-5-メチルピリジン（3.7 g、20 mmol）を窒素雰囲気下で無水DMSO（100 ml）に溶解した。フェニルボロン酸（2.66 g、22 mmol）を加え、次に炭酸カリウム（9.66 g、70 mmol）及びビス(トリフェニルホスフィン)-塩化パラジウム（II）（426 mg、0.6 mmol）を加えた。反応混合物を攪拌しながら15時間にわたって80℃まで加熱した。反応物を冷却し、氷／水に注ぎ、粗生成物を濾過により回収した。得られた物質を1 M塩酸水溶液（200 ml）で処理し、10分間攪拌し、濾過して、不溶性の残留物を除去した。濾液を固体の水酸化ナトリウムで塩基性にし、得られた黄色の沈殿物を濾過し、乾燥して、生成物2-アミノ-3-フェニル-5-メチルピリジン¹を淡黄色の固体として得た（2.25 g）。

10

【 0 0 3 8 】

2-アミノ-3-ベンジルピリジン²は、3-ベンジルピリジンから、Kellyら、1990, The Journal of the American Chemical Society 112:8024 (1990)に記載されているようにして調製した。

【 0 0 3 9 】

TGX-40は次のようにして調製した：2-アミノ-3-ベンジルピリジン²（5.4 g）をマロン酸ジエチル（12 g）で190～200℃にて40分間処理した。過剰なマロン酸ジエチルは、同じ温度にて、窒素ガス気流を用いて蒸発させた。得られた固体をジエチルエーテルと共に3度摩砕し、減圧乾燥した（2.4 g、28%）。次に、このヒドロキシピリミジン誘導体（528 mg）を過剰なPOCl₃（6 ml）で処理し、45分間還流した。反応混合物を室温にし、氷に注いだ。得られた沈殿物を濾過し、乾燥した（341 mg、59%）。この粗クロロ誘導体（191 mg）を、モルホリン（1 ml）を含有するエタノール（10 ml）に溶解し、4時間還流した。反応混合物を室温にし、減圧濃縮した。残留物を重炭酸塩水溶液で処理し、次いで得られた沈殿物を濾過し、乾燥した（151 mg、78%）。

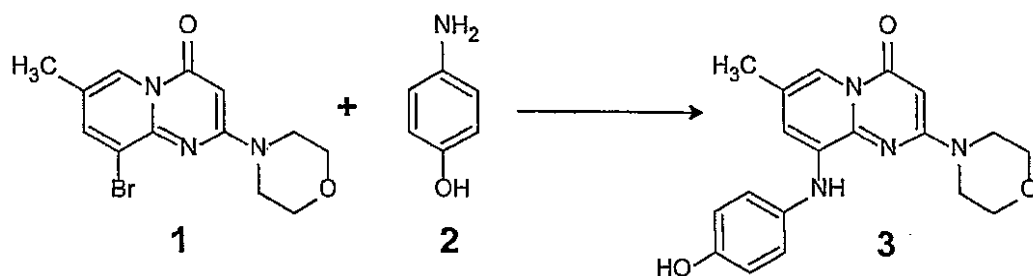
20

【 0 0 4 0 】

TGX-101は次のようにして調製した：

30

【 化 1 4 】



40

プロモ誘導体（化合物 1）（342 mg、1 mmol）、4-アミノフェノール（化合物 2）（110 mg、1 mmol）、カリウム^t-ブトキシド（225 mg、2 mmol）及びPdCl₂（dppf）（35 mg、0.05 mmol）をTHFに加えた混合物を、窒素雰囲気下で還流温度にて20時間攪拌した。反応混合物を冷却し、減圧濃縮した。得られた残留物を水で希釈して、暗緑色の沈殿物を得、これを濾過し、乾燥した。この固体を、ジエチルエーテル（2 度）とジクロロメタン（2 度）と共に順次摩砕することにより更に精製して、所望の生成物（化合物 3）（140 mg）を得た。

。

^1H NMR (300MHz, DMSO) for TGX-101: δ 9.37(s, 1H, -OH), 7.96(s, 1H), 7.79(s, 1H, -NH), 7.13(d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 6.80(d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 6.66(d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 5.58 (s, 1H), 3.65(br s, 8H), 2.16(s, 3H).

【 0 0 4 1 】

上記の手順により、プロモ誘導体（化合物 1）及び4-クロロアニリンからTGX-107を調製し、化合物 1 を4-クロロベンジルアミンとカップリングさせることによりTGX-108を調製し、化合物 1 をパラ-クレゾールとカップリングさせることによりTGX-109を調製し、化合物 1 を4-ピリジルアミンとカップリングさせることによりTGX-112を調製し、化合物 1 を4-アミノピリジンとカップリングさせることによりTGX-120を調製した。同様に、化合物 1 を適切に置換したアミンとカップリングさせることによりTGX-123、TGX-124、TGX-126及びTGX-130を調製した。

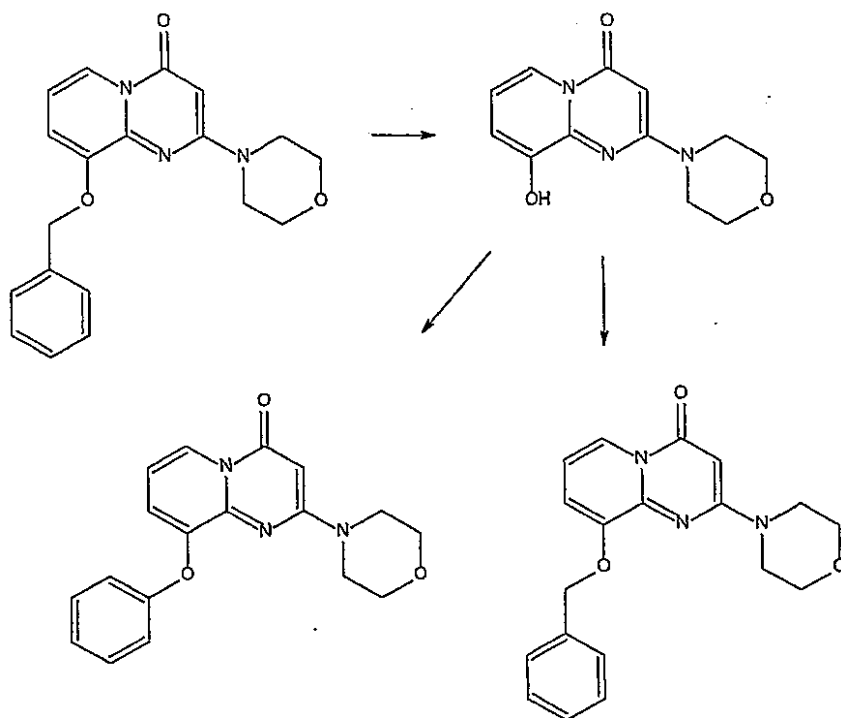
【 0 0 4 2 】

実施例 2：8-置換2-モルホリニル-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オンの調製

8-置換2-モルホリニル-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オンは、以下に示す一般的手順に従って調製した。簡単に述べると、8-ベンジルオキシ-2-モルホリニル-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン（TGX-131）を、トリフルオロメタンスルホン酸無水物で処理することによって脱ベンジル化し、得られた8-ヒドロキシ-2-モルホリニル-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オンを、Evansら，1998，Tetrahedron Lett. 39:2937-2940を応用した（実施例 2A）アリールボロン酸を用いる銅促進型アリール化により、又はハロゲン化アリールメチルを用いた塩基触媒型アルキル化により（実施例2B）誘導化した。

【 0 0 4 3 】

【 化 1 5 】



【 0 0 4 4 】

実施例2A：2-モルホリニル-8-フェノキシ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン（TGX-141）

）

8-ヒドロキシ-2-モルホリニル-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン

窒素下にある8-ベンジルオキシ-2-モルホニル-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン（0

.97 g、2.9mmol) のジクロロメタン (50ml) 溶液を、滴下によりトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (1ml、6.0ml) で処理し、混合物を室温で一夜攪拌した。メタノール (20ml) を加え、この溶液をさらに 1 時間攪拌し、次にその溶液を蒸発乾固した。残留物を酢酸エチル中に取り、ブラインで洗浄し、乾燥し、次いで 0 ~ 5 % メタノール (酢酸エチル溶液) の勾配を用いてシリカカラムにより溶出させた。生成物は褐色粉末として得た (0.35 g)。

【 0 0 4 5 】

2-モルホリニル-8-フェノキシ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン (TGX-141)

8-ヒドロキシ-2-モルホニル-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン (0.2 g、0.81mmol)、フェニルボロン酸 (0.29 g、2.4mmol) 及び酢酸銅 (0.20 g、1.6mmol) をジクロロメタンに懸濁し、トリエチルアミン (0.23ml、1.6mmol) で処理し、混合物を室温で 4 日間攪拌した。生成物をシリカに吸着させ、酢酸エチル溶液でシリカカラムから溶出させて、淡黄褐色の固体を得た (0.026 g)。

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 3.45 (t, 4H, J = 5 Hz), 3.63 (t, 4H, J = 5 Hz), 5.59 (s, 1H), 6.8 (t, 1H, J = 8 Hz), 7.40 (t, 2H, J = 8.7 Hz), 7.45-7.55 (m, 3H), 8.18 (dd, 1H, J = 9.0 Hz, 2H).

【 0 0 4 6 】

適切なアリールボロン酸を用いる以外は同様にして、以下のものも調製した：8-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)オキシ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン (TGX-168) 及び8-(2-メチルフェニル)オキシ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン (TGX-182)。

【 0 0 4 7 】

実施例2B：8-(2-クロロフェニル)メトキシ-2-モルホリニル-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン (TGX-177)

8-ヒドロキシ-2-モルホリニル-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン (59mg、0.24mmol) をアセトニトリル (10ml) に溶解し、次いで無水炭酸カリウム (197mg、1.4mmol) で処理し、続いて臭化2-クロロベンジル (46mg、0.29mmol) で処理し、混合物を 80 ° にて一夜攪拌した。冷却したら、混合物をシリカに直接吸着させ、次いで酢酸エチルを用いてシリカカラムから溶出させた。精製した生成物を黄褐色の固体として得た (34mg)。

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 3.70 (t, 4H, J = 5 Hz), 3.80 (t, 4H, J = 5 Hz), 5.34 (s, 2H), 5.66 (s, 1H), 6.8 (t, 1H, J = 8 Hz), 7.00 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.30 (m, 2H), 7.4 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 8.58 (d, 1H, J = 8 Hz).

【 0 0 4 8 】

適切なハロゲン化アリールメチルを用いた以外は同様にして、次のものを調製した：8-(2-ピリジニルメチル)オキシ-2-モルホリニル-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン (TGX-148)；8-(3-ピリジニルメチル)オキシ-2-モルホリニル-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン (TGX-140)；8-(4-ピリジニルメチル)オキシ-2-モルホリニル-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン (TGX-185)；8-(3-クロロフェニル)メトキシ-2-モルホリニル-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン (TGX-176)；8-(4-プロモフェニル)メトキシ-2-モルホリニル-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン (TGX-175)；8-(4-t-ブチルフェニル)メトキシ-2-モルホリニル-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン (TGX-169)；及び8-(3-メトキシフェニル)メトキシ-2-モルホリニル-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン (TGX-163)。

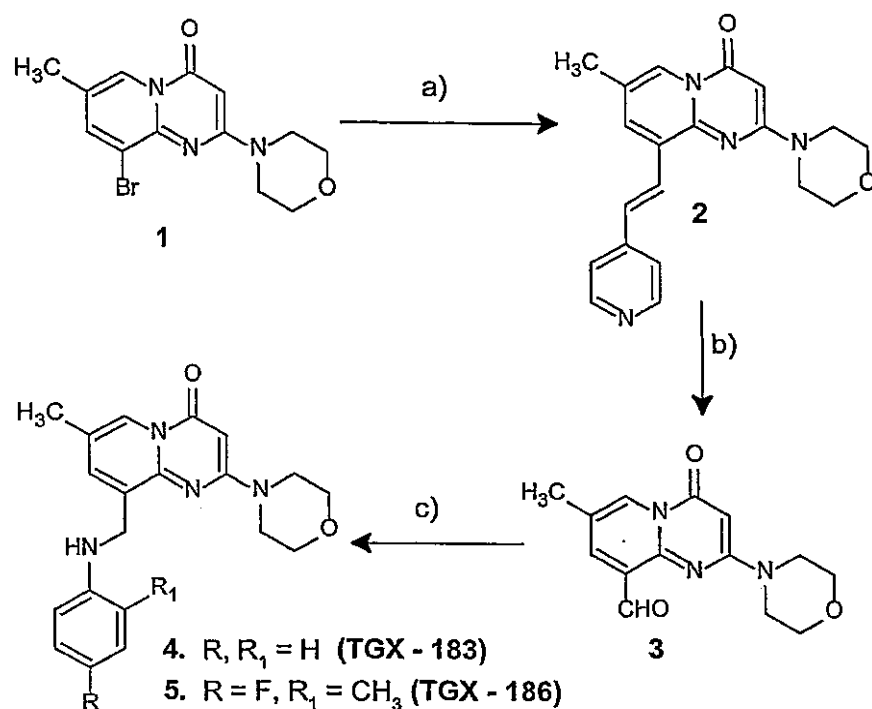
【 0 0 4 9 】

実施例2C：6-メチル-8-フェニルアミノメチル-2-モルホリニル-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン (TGX-183)

TGX-183は、次のスキームに従って合成した。この一連の合成反応に含まれる重要な反応は、パラジウム触媒ピニル化及びアルケン官能基のアルデヒド基への一段階切断である。

【 0 0 5 0 】

【 化 1 6 】



10

20

試薬： a) 4-ビニルピリジン、Cs₂CO₃、PdCl₂ (dppf)、DMF、80℃、16時間、 b) CTAP、CH₂Cl₂、2時間、室温、 c) i . NaBH₄、メタノール、0.5時間、室温、 ii . 塩化メタンスルホニル、Et₃N、CH₂Cl₂、0℃、次いでアニリン、還流、4時間。

【 0 0 5 1 】

アルデヒド 3 の調製は以下のとおりである：

プロモ化合物 1 (324mg、1 mmol)、4-ビニルピリジン (0.5mL)、CsCO₃ (0.98 g、3 mmol)、PdCl₂ (dppf) (35mg) を DMF (10mL) に加えた混合物を、窒素雰囲気下で 80℃ にて 16 時間加熱した。反応混合物を室温にし、氷上に注いだ。得られた沈殿物を濾過し、減圧乾燥し、更なる精製を行わずに次の酸化反応に供した。

30

¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8.76 (s, 1H), 8.63 (d, J= 4.73 Hz, 2H), 7.95 (d, J=16.63 Hz, 1H), 7.80 (d, J=1.98 Hz, 1H), 7.39 (d, J=6.10 Hz, 2H), 7.19 (d, J=16.48 Hz, 1H) 5.66 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.82 (m, 4H), 3.68 (m, 4H), 2.39 (s, 3H).

【 0 0 5 2 】

上記の反応から得られた粗生成物 2 をジクロロメタン (30mL) に溶解し、そこへ過マンガン酸セチルトリメチルアンモニウム (Bhushan, V. ら, *Synthesis*, 431, 1984) (0.5 g) を加えた。反応混合物を室温にて 5 時間攪拌した。反応混合物を元の容量の半量まで減圧濃縮し、シリカゲルに吸着させた。所望の生成物 3 は、ショートパス・カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、酢酸エチル) により黄色の固体として単離した (158mg、58%)

40

¹H NMR (300MHz, DMSO): δ 10.7 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 3.66 (br s, 8H), 2.35 (s, 3H).

50

【 0 0 5 3 】

TGX-183 (4) の調製は以下のとおりである :

上記の黄色無水物 3 (158mg) をメタノール (5 ml) に懸濁し、室温で水素化ホウ素ナトリウム (20mg) と反応させた。反応物の色が白色になるまで攪拌を継続した。反応混合物を減圧濃縮し、水で希釈した。得られた白色沈殿物を濾過し、乾燥して、所望の生成物 (150mg) を得て、これを更なる精製を行わずに次の合成ステップに供した。

^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 8.67 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 5.63 (s, 1H), 4.84 (br s, 2H), 3.80 (m, 4H), 3.60 (m, 4H), 2.34 (s, 3H).

【 0 0 5 4 】

10

先の反応から得られた粗生成物 (150mg) をジクロロメタン (10mL) に懸濁し、これに氷冷温度にてトリエチルアミン (0.14mL, 1 mmol) 続いて塩化メタンスルホニル (0.078mL, 1 mmol) を加えた。15分後、アニリン (0.18mL, 2 mmol) を加え、4 時間還流した。反応混合物を冷却し、ジクロロメタン (50mL) で希釈した。ジクロロメタン層を水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶剤を減圧下で蒸発させた後、残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、酢酸エチル) により精製して、純粋なアニリン誘導体 4 (TGX-183) (120mg) を得た。

^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 8.65 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.18 (m, 2H), 6.74 (br t, 1H), 6.61 (br d, 2H), 5.64 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.79 (m, 4H), 3.63 (m, 4H), 2.28 (s, 3H).

20

【 0 0 5 5 】

TGX-183 :

^1H NMR (300MHz, DMSO): δ 8.52 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.06 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 7.03 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 6.55 – 6.50 (m, 3H), 6.20 (t, $J=5.8\text{Hz}$, 1H, -NH), 5.62 (s, 1H), 4.44 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 2H), 3.66-3.59 (m, 8H), 2.23 (s, 3H).

30

【 0 0 5 6 】

6-メチル-8-(2メチル-4-フルオロフェニル)アミノメチル-2-モルホリニル-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン (TGX-186) (5) は、上記の一連の合成反応の最終ステップの際にアニリンの代わりに4-フルオロ-2-メチルアニリンを用いた以外はTGX-183 (4) について記載した手順に従って調製した。

^1H NMR (300MHz, DMSO): δ 8.52 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.87 (dd, $J=9.5, 3.0\text{Hz}$, 1H), 6.72 (m, 1H), 6.23 (dd, $J=9.0, 4.9\text{Hz}$, 1H), 5.63 (s, 1H), 5.52 (t, $J=5.8\text{Hz}$, 1H, -NH), 4.49 (d, $J=6.1\text{Hz}$, 2H), 3.67-3.60 (m, 8H), 2.23 (s, 3H), 2.17 (s, 3H).

40

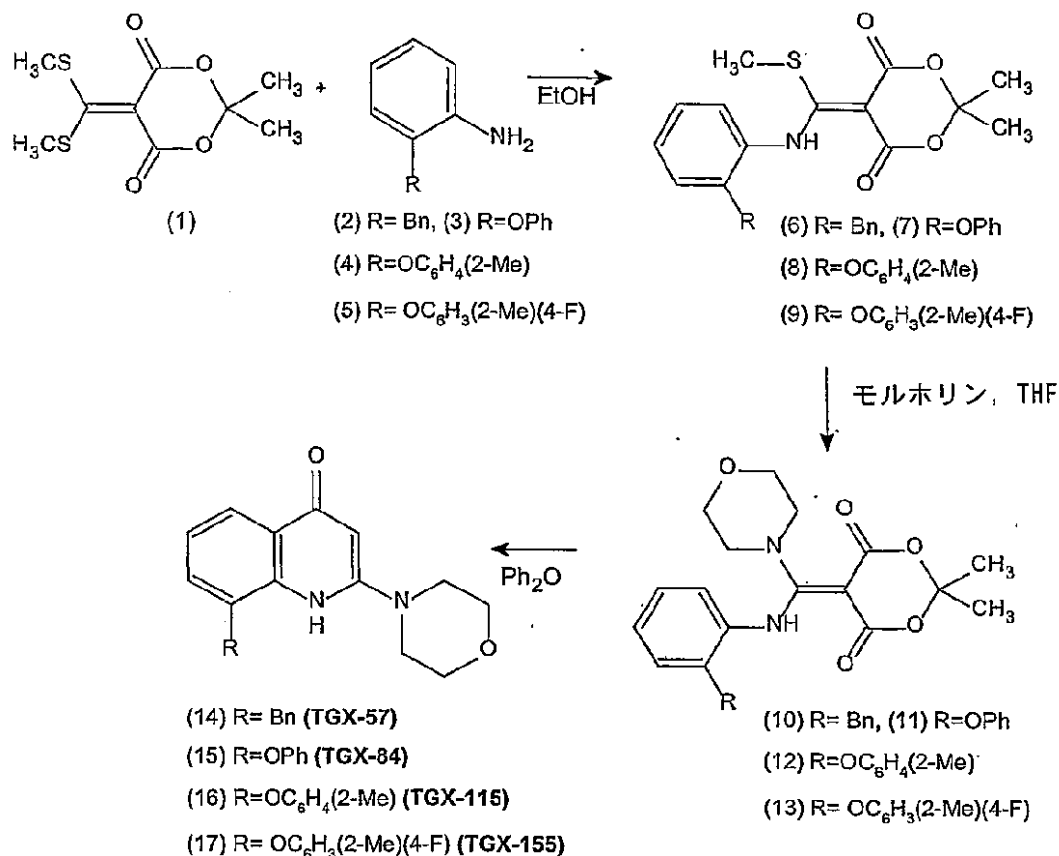
【 0 0 5 7 】

実施例 3 : モルホリノ置換キノロン誘導体の調製

本発明のモルホリノ置換キノロン化合物は以下の一般的合成スキームに従って調製した。

【 0 0 5 8 】

【 化 1 7 】



【 0 0 5 9 】

TGX-57 (化合物14)、TGX-84 (化合物15)、TGX-115 (化合物16) 及びTGX-155 (化合物17) は、Huangら、1989, Synthesis 317の手順を応用し、適当に置換したアニリン及びメルドラム (Meldrum) 酸誘導体 (化合物1) (Huangら、1986, Synthesis 967) を出発物質として用いることにより調製した。2-クロロニトロベンゼンをo-クレゾール又は4-フルオロ-o-クレゾールと反応させて対応するニトロ化合物を得、続いてそれをPd触媒水素化することにより、アニリン (化合物4) 及び (化合物5) を順次合成した。

【 0 0 6 0 】

メルドラム酸誘導体 (化合物1) を2-ベンジルアニリン (化合物2) (又は2-フェノキシアニリン、化合物3~5) と置換することにより中間化合物6 (又は化合物7~9) を得、それをモルホリンと反応させた後で、化合物10 (又は化合物11~13) を得た。最後に、化合物10 (又は化合物11~13) をジフェニルエーテル中で15分間還流することにより、所望のキノロン骨格を組み立てた。

【 0 0 6 1 】

アニリン (化合物4及び5) は次のようにして調製した：2-クロロニトロベンゼン (5.68 g、36mmol)、o-クレゾール (又は4-フルオロ-o-クレゾール) (40mmol) 及び炭酸カリウム (14.9 g、108mmol) をDMSO (120mL) に加えた混合物を80℃にて18時間攪拌した。水 (60mL) を加え、反応混合物を酢酸エチルで抽出した (3×200mL)。続いて、合わせた有機抽出物を、1 M 水酸化ナトリウム (3×100mL) 及び塩化ナトリウム水溶液 (100mL) で順次洗浄し、乾燥し (硫酸ナトリウム)、減圧下で蒸発させて、対応するニトロ化合物を得た (95~100%)。ニトロ化合物をエタノール中で周囲温度にて7時間にわたりPd/C触媒水素化することにより、所望のアニリンを得た。触媒を濾過し、得られた濾液を減圧下で蒸発させて、アニリン (化合物4) (又は化合物5) を褐色油状物として得た (90~95%)。この粗アニリン (化合物4~5) を、更なる精製を行わずに、次のメルドラム酸誘導体 (化合物1) との反応に用いた。

【 0 0 6 2 】

5-[アニリノ(メチルチオ)メチレン]-2,2-ジメチル-4,6-ジオキソ-1,3-ジオキサン (化合

10

20

30

40

50

物 6 ~ 9) は次のようにして調製した : 5-[ビス(メチルチオ)メチレン]-2,2-ジメチル-4,6-ジオキソ-1,3-ジオキサン (化合物 1) (2.48 g、10mmol)、2-置換アニリン (化合物 2) (又は化合物 3 ~ 5) (10mmol) をエタノール (25mL) に加えた混合物を 140 ° で 4.5 時間加熱した。溶剤を減圧下で蒸発させることにより、粗製黄色油状物を得、これを石油エーテル/酢酸エチル (9 : 1、次いで 3 : 1) を溶離液として用いてフラッシュクロマトグラフィーにより精製した後で、化合物 6 (又は化合物 7 ~ 9) を得た (68 ~ 77%)。

【 0 0 6 3 】

5-[2-ベンジルアニリノ(メチルチオ)メチレン]-2,2-ジメチル-4,6-ジオキソ-1,3-ジオキサン (化合物 6) の ^1H NMR (300MHz; CDCl_3) : 1.73(6H, s, CH_3), 1.89(3H, s, CH_3), 4.04(2H, s, CH_2), 7.08-7.41(9H, m, CHAr)。5-[メチルチオ-(2-フェノキシアニリン)メチレン]-2,2-ジメチル-4,6-ジオキソ-1,3-ジオキサン (化合物 7) の ^1H NMR (300MHz; CDCl_3) : 1.62(6H, s, CH_3), 2.20(3H, s, CH_3), 6.90-7.72(9H, m, CHAr)。5-[2-(2'-メチルフェノキシ)アニリノ(メチルチオ)-メチレン]-2,2-ジメチル-4,6-ジオキソ-1,3-ジオキサン (化合物 8) の ^1H NMR (300MHz; CDCl_3) : 1.70(6H, s, CH_3), 2.25(3H, s, CH_3), 2.31(3H, s, CH_3), 6.80-7.44(8H, m, CHAr)。5-[2-(4'-フルオロ-2'-メチルフェノキシ)アニリノ(メチルチオ)メチレン]-2,2-ジメチル-4,6-ジオキソ-1,3-ジオキサン (化合物 9) の ^1H NMR (300MHz; CDCl_3) : 1.72(6H, s, CH_3), 2.22(3H, s, CH_3), 2.33(3H, s, CH_3), 6.72-7.44(7H, m, CHAr), 7.8(1H, s, NH)。

【 0 0 6 4 】

5-[アニリノ(モルホリノ)メチレン]-2,2-ジメチル-4,6-ジオキソ-1,3-ジオキサン (化合物 10 ~ 13) は次のようにして調製した : 5-[アニリノ(メチルチオ)メチレン]-2,2-ジメチル-4,6-ジオキソ-1,3-ジオキサン (化合物 6) (又は化合物 7 ~ 9) (18mmol) とモルホリン (3.15mL、36mmol) とをテトラヒドロフラン (100mL) に加えた混合物を還流温度にて一夜加熱した。溶剤を蒸発させ、粗製黄色固体をエーテルで洗浄して、化合物 10 (又は化合物 11 ~ 13) を白色固体として得た (90 ~ 95%)。5-[2-ベンジルアニリノ(モルホリノ)メチレン]-2,2-ジメチル-4,6-ジオキソ-1,3-ジオキサン (化合物 10) の ^1H NMR (300MHz; CDCl_3) :

δ 2.04 (6H, s, CH_3), 3.39 (4H, t, J 4.9 Hz, CH_2), 3.70 (4H, t, J 4.9 Hz, CH_2), 6.55 (1H, d, J 7.5 Hz, CHAr), 6.95 (1H, td, J 7.5, 1.2 Hz, CHAr), 7.08-7.23 (7H, m, CHAr)。

5-[モルホリノ-(2-フェノキシアニリノ)メチレン]-2,2-ジメチル-4,6-ジオキソ-1,3-ジオキサン (化合物 11) の ^1H NMR (300MHz; CDCl_3) :

δ 1.60 (6H, s, CH_3), 3.31 (4H, t, J 4.7 Hz, CH_2), 3.71 (4H, t, J 4.7 Hz, CH_2), 6.92-7.35 (9H, m, CHAr)。

5-[2-(2'-メチルフェノキシ)アニリノ(モルホリノ)メチレン]-2,2-ジメチル-4,6-ジオキソ-1,3-ジオキサン (化合物 12) の ^1H NMR (300MHz; CDCl_3) :

δ 1.67 (6H, s, CH_3), 2.19 (3H, s, CH_3), 3.32 (4H, t, J 4.6 Hz, CH_2), 3.74 (4H, t, J 4.6 Hz, CH_2), 6.73 (1H, dd, J 8.0, 1.5 Hz, CHAr), 6.90 (1H, dd, J 8.0, 1.5 Hz, CHAr), 7.08-7.24 (6H, m, CHAr), 9.51 (1H, s, NH)。

5-[2-(4'-フルオロ-2'-メチルフェノキシ)アニリノ(モルホリノ)メチレン]-2,2-ジメチル-4,6-ジオキソ-1,3-ジオキサン (化合物 13) の ^1H NMR (400MHz; CDCl_3) :

δ 1.68 (6H, s, CH₃), 2.17 (3H, s, CH₃), 3.33 (4H, t, *J*4.6 Hz, CH₂), 3.74 (4H, t, *J*4.6 Hz, CH₂), 6.66 (1H, dd, *J*8.0, 1.2 Hz, CHAr), 6.89-7.29 (5H, m, CHAr), 7.41 (1H, t, *J*8.0 Hz, CHAr), 9.47 (1H, s, NH).

【 0 0 6 5 】

2-モルホリノ-4-キノロン（化合物14～17；TGX-57、TGX-84、TGX-115及びTGX-155）は次のようにして調製した：5-[アニリノ（モルホリノ）メチレン]-2,2-ジメチル-4,6-ジオキソ-1,3-ジオキサン（化合物10）（又は化合物11～13）をジフェニルエーテル（3～4 mL）中で240℃にて15分間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、石油エーテル（融点60～90℃、30mL）を加えて、粗製化合物を得、これを石油エーテル／酢酸エチル（1：1）次いで酢酸エチル／メタノール（9：1）を溶離液として用いてフラッシュクロマトグラフィーにより精製した後で、化合物14（又は化合物14～17）を得た（40～50％）。8-ベンジル-2-モルホリノ-4-キノロン（化合物14；TGX-57）の¹H NMR（400MHz；CDCl₃）：

δ 3.11 (4H, t, *J*4.6 Hz, CH₂), 3.58 (4H, t, *J*4.6 Hz, CH₂), 4.44 (2H, s, CH₂), 6.75 (1H, s, CH), 7.21-7.33 (6H, m, CHAr), 7.59 (1H, d, *J*7.3 Hz, CHAr), 7.78 (1H, d, *J*7.3 Hz, CHAr).

2-モルホリノ-8-フェノキシ-4-キノロン（化合物15；TGX-84）の¹H NMR（400MHz；CDCl₃）：

δ 3.30 (4H, t, *J*5 Hz, CH₂), 3.82 (4H, br.s, CH₂), 5.80 (1H, s, CH), 6.98 (1H, d, *J*7.5 Hz, CHAr), 7.09 (2H, d, *J*8.0 Hz, CHAr), 7.13 (1H, t, *J*8.0 Hz, CHAr), 7.20 (1H, t, *J*7.5 Hz, CHAr), 7.40 (2H, t, *J*8.0 Hz, CHAr), 7.98 (1H, dd, *J*7.5, 1.2 Hz, CHAr).

8-(2'-メチルフェノキシ)-2-モルホリノ-4-キノロン（化合物16；TGX-115）の¹H NMR（300MHz；CDCl₃）：

δ 2.24 (3H, s, CH₃), 3.33 (4H, t, *J*4.8 Hz, CH₂), 3.87 (4H, t, *J*4.8 Hz, CH₂), 5.80 (1H, s, CH), 7.01 (1H, d, *J*8.1 Hz, CHAr), 7.08 (1H, t, *J*8.0 Hz, CHAr), 7.16-7.29 (3H, m, CHAr), 7.32 (1H, d, *J*8.0 Hz, CHAr), 7.92 (1H, d, *J*8.0 Hz, CHAr), 8.26 (1H, s, NH).

8-(4'-フルオロ-2'-メチルフェノキシ)-2-モルホリノ-4-キノロン（化合物17；TGX-155）の¹H NMR（300MHz；CDCl₃）：

δ 2.20 (3H, s, CH₃), 3.35 (4H, t, *J*4.8 Hz, CH₂), 3.88 (4H, t, *J*4.8 Hz, CH₂), 5.80 (1H, s, CH), 6.65 (1H, d, *J*8.1 Hz, CHAr), 6.95-7.10 (4H, m, CHAr), 7.92 (1H, d, *J*8.1 Hz, CHAr), 8.23 (1H, s, NH).

【 0 0 6 6 】

適当に2-置換したアリニンを用い、メルドラム酸誘導体（化合物3）とカップリングさせることにより、TGX-99、TGX-106、TGX-111、TGX-113及びTGX-121を上記で概記したようにして調製した。

【 0 0 6 7 】

実施例4：モルホリノ置換ベンゾピラノン誘導体の調製

10

20

30

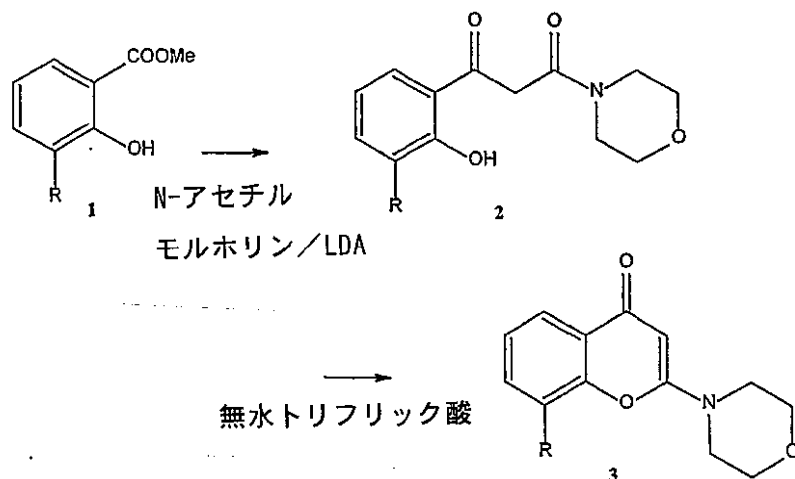
40

50

8-(置換)-2-(4-ホルホリニル)-4H-1-ベンゾピラン-4オンは、Morrisら, 1994, Synth. Commun., 24:849-858から応用した以下の一般的手順に従って調製した。簡単に述べると、アセチルホルホルリンのリチウムエノレートを置換サリチル酸エステル(1)と反応させて、中間体であるサリチルアセトアミド(2)を得る。(2)をトリフルオロメタンスルホン酸無水物で脱水環化することにより、置換型ホルホルリン置換ベンゾピラノン(3)を得る。

【0068】

【化18】



【0069】

生成物(3)の8位における特定の置換基は、前駆体(1)に導入されるか(方法A)、あるいは2-(4-ホルホルニル)-8-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-4H-1-ベンゾピラン-4-オン(3, R = CF₃SO₃)の作用によるもの(方法B及びC)であった。

【0070】

方法A

実施例A-1: 2-ホルホルニル-8-(フェニルメチル)-4H-1-ベンゾピラン-4-オン(TGX-90)

3-(フェニルメチル)サリチルアルデヒド

水酸化ナトリウム(8.0g)を水(8.0ml)に加えた攪拌済みの温かい混合物を、温めた2-ヒドロキシジフェニルメタン(1)(4.9g、27mmol)のエタノール(4ml)溶液に加え、混合物を65℃まで加熱した。クロロホルム(4.1ml)を水濃縮器に添加し、得られた混合物の還流を開始した。還流1時間後、混合物を氷上で冷却し、1N HClでpH 2まで酸性化し、酢酸エチルで抽出した(3×30ml)。合わせた抽出物を乾燥し(Na₂SO₄)、溶剤を除去して、暗褐色のゴム状物を得た。この生成物をシリカカラムで、0~10%酢酸エチル(石油精油溶液)を用いて溶出させて、黄色の油状物を得た(1.33g、24%)。

【0071】

3-(フェニルメチル)サリチル酸メチル

Sharmaら, 2000, Synth. Commun., 30:397-405の一般的方法に従って、3-(フェニルメチル)サリチルアルデヒド(1.27mg、6mmol)をエタノール(16ml)に加えた攪拌溶液を、硝酸銀(2.0g、12mmol)を水(16ml)に加えた溶液で滴下により処理した。次に、水酸化カリウム(2.69g、48mmol)の溶液を40分間かけて滴下した。この溶液を室温で6時間攪拌した。混合物をセライトのパッドで濾過し、そのフィルターパッドを水で洗浄した(2×10ml)。濾液をジエチルエーテルで洗浄し(2×15ml)、次に1N HClで酸性化した。このミルク様の懸濁液をジエチルエーテルで抽出し(2×30ml)、合わせた抽出物を乾燥し(Na₂SO₄)、溶剤を除去して、3-(フェニルメチル)サリチル酸を黄褐色固体として得た(0.47g、34%)。

【0072】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 4.02 (s, 2H), 6.84 (t, 1H, $J = 8$ Hz),

7.19-7.32 (m, 6H), 7.79 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 10.74 (s, 1H).

この酸 (0.47 g、2.1mmol) を無水メタノール (40ml) に加えた溶液に、濃硫酸 (0.47 g) を加え、この溶液を96時間にわたり加熱還流した。冷却したら、メタノールを除去し、残留物を水 (50ml) に取り、ジクロロメタンで抽出した (3 × 30ml)。合わせた抽出物を乾燥し (Na_2SO_4)、溶剤を除去した。残留物を、5% 酢酸エチル (石油精油溶液) を用いてシリカカラムで溶出させて、無色の油状物を得た (0.23 g、46%)。

【 0 0 7 3 】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 3.94

10

(s, 3H), 4.03 (s, 2H), 6.81 (t, 1H, $J = 8$ Hz), 7.20-7.32 (m, 6H), 7.73 (dd 1H, $J = 8$ Hz,

1.5 Hz), 11.10 (s, 1H).

【 0 0 7 4 】

(4-モルホリニル)-3-[2'-ヒドロキシ-3'-(フェニルメチル)フェニル]-3-オキソプロパンアミド

ジイソプロピルアミン (0.62ml、4.4mmol) をテトラヒドロフラン (10ml) に加えた冷却溶液を、n-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1.6M、2.73ml、4.4mmol) で処理し、その溶液を 0 で10分間攪拌した。4-アセチルモルホリン (0.25ml、2.2mmol) を加え、攪拌を 0 で更に30分間継続した。3-(フェニルメチル)サリチル酸メチル (0.33 g、1.4mmol) のテトラヒドロフラン溶液を滴下し、混合物を室温にし、攪拌を一夜継続した。この溶液を 1 N HCl で中和し、混合物をジクロロメタンで抽出した (3 × 30ml)。合わせた抽出物を乾燥し (Na_2SO_4)、溶剤を除去した。残留物を、0 ~ 10% メタノール (ジクロロメタン溶液) を用いてシリカカラムで溶出させて、淡黄色の油状物を得たが (0.55 g)、これは残りの4-アセチルモルホリンを含有していた。この生成物は、更に精製せず、以下のように反応させた。

20

【 0 0 7 5 】

2-モルホリニル-8-(フェニルメチル)-4H-1-ベンゾピラン-4-オン (TGX-90)

窒素下で部分精製(4-モルホリニル)-3-[2'-ヒドロキシ-3'-(フェニルメチル)フェニル]-3-オキソプロパンアミド (0.55 g) をジクロロメタンに加えた攪拌溶液に、トリフルオロメタンスルホン酸無水物を滴下し、この溶液を室温で一夜攪拌した。溶剤を除去し、残留物をメタノール (10ml) 中に取り、攪拌を更に4時間継続した。メタノールを除去し、残留物を、半飽和重炭酸ナトリウム溶液 (30ml) で処理し、ジクロロメタンで抽出した (3 × 20ml)。合わせた抽出物を洗浄し (飽和NaCl)、乾燥し (Na_2SO_4)、溶剤を除去して、橙色の固体を得、これを酢酸エチルで再結晶化して、淡桃色の微細な針状物を得た (0.12 g、3 から 27%)。

30

【 0 0 7 6 】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 3.32 (t, 3H), 3.69

40

(t, 3H), 4.19 (s, 2H), 5.47 (s, 1H), 7.13 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7.20-7.40 (m, 6H), 8.08 (dd

1H, $J = 8$ Hz, 1.8 Hz).

【 0 0 7 7 】

実施例A-2: 2-(4-モルホリニル)-8-フェノキシ-4H-1-ベンゾピラン-4-オン (TGX-134)

2,3-ジヒドロキシ安息香酸メチル

2,3-ジヒドロキシ安息香酸 (3.8 g、24.6mmol) をメタノール (300ml) に加えた混合物を、濃硫酸 (4.2g) で滴下により処理し、得られた溶液を還流温度にて一夜加熱した。冷却したら、溶剤を蒸発させ、残留物を氷水に注いだ。この混合物をジクロロメタンで抽出し (3 × 50ml)、合わせた有機画分を乾燥し (Na_2SO_4)、濃縮して、淡黄褐色の固体を得た

50

(4.05 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 3.92 (s, 3H), 6.76 (t, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.08 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz), 7.33 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 10.88 (s, 1H).

【 0 0 7 8 】

3-フェノキシ-2-ヒドロキシ安息香酸メチル

2,3-ジヒドロキシ安息香酸メチル (1.50 g、8.9mmol)、フェニルボロン酸 (1.08 g、8.9 mmol) 及び酢酸銅 (1.62 g、8.9mmol) をジクロロメタン (100ml) に懸濁した混合物に、トリエチルアミン (6.15ml、44.5mmol) を加え、混合物を室温で96時間攪拌した。溶剤を除去し、生成物を0 ~ 10% メタノール (ジクロロメタン溶液) の勾配を用いたシリカカラムでのクロマトグラフィーにかけた。生成物は、淡黄色の油状物として得た (0.25 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 3.97 (s, 3H), 6.86 (t, 1H, $J = 8$ Hz), 6.9-7.4 (m, 6H), 7.67 (dd, 1H, $J = 8$ Hz, 2 Hz), 10.94 (s, 1H).

【 0 0 7 9 】

2-(4-モルホリニル)-8-フェノキシ-4H-1-ベンゾピラン-4-オン (TGX-134)

N-アセチルモルホリンのリチウムエノレート (0.21 g、1.6mmol) を3-フェノキシ-2-ヒドロキシ安息香酸メチル (0.25 g、1.0mmol) と縮合し、次いで上記のようにしてトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (0.60ml、3.6mmol) で脱水環化して、TGX-134をオフホワイト色の固体として得た (0.090 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): 3.22 (t, 4H, 6 Hz), 3.63 (t, 4H, 6 Hz), 5.46 (s, 1H), 6.97 (d, 2H, $J = 9\text{Hz}$), 7.09 (t, 1H, $J = 8$ Hz), 7.2-7.4 (m, 4H), 7.94 (dd, 1H, $J = 6$ Hz, 4 Hz)

【 0 0 8 0 】

実施例A-3: 2-(4-モルホリニル)-8-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-4H-1-ベンゾピラン-4オン

2-ヒドロキシ-3-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-安息香酸メチル

2,3-ジヒドロキシ安息香酸メチル (2.1 g、12.5mmol) をジクロロメタン (50mL) に溶解したものに、ピリジン (2.0ml、25mmol) 及びジメチルアミノピリジン (150mg、1.25mmol) を加えた。混合物を0 に冷却し、トリフルオロメタンスルホン酸無水物をシリンジで滴下した。氷浴を外し、室温で60時間攪拌した。有機層を1 M HCl (20ml) で2度洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、減圧下で濃縮乾固した。この固体を酢酸エチルで再結晶化して、無色の結晶を得た (2.5 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 3.99 (s, 3H), 6.93 (t, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.43 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.86 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 11.2 (s, 1H).

【 0 0 8 1 】

2-(4-モルホリニル)-8-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-4H-1-ベンゾピラン-4-オン
N-アセチルモルホリンのリチウムエノレート (2.2ml) を2-ヒドロキシ-3-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-安息香酸メチル (3.56 g、11.9mmol) と縮合して、サリチルアセトアミド (3.6 g) を得た。この生成物を上記のようにしてトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (5.5ml) で脱水環化して、生成物を無色の固体として得た (1.21 g)。

【 0 0 8 2 】

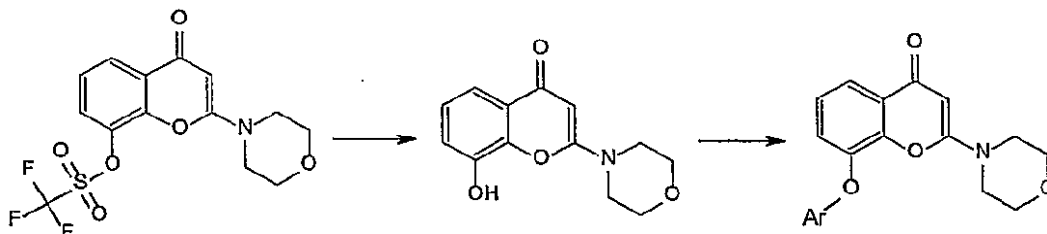
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 3.57 (bs, 4H), 3.84 (bs, 4H), 5.52 (s, 1H), 7.38 (t, 1H, $J = 6.8$ Hz), 7.48 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 8.15 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz).

【 0 0 8 3 】

方法 B

実施例1-B: 2-(4-モルホリニル)-8-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)オキシ-4H-1-ベンゾピラン-4-オン (TGX-184)

【 化 1 9 】



10

2-(4-モルホリニル)-8-ヒドロキシ-4H-1-ベンゾピラン-4-オン

トリフルオロメタンスルホン酸エステル (0.53 g、1.4mmol) を THF (25ml) に加えた溶液に、ナトリウム *t*-ブトキシド (0.203 g、2.1mmol) を加え、混合物を室温で一晩攪拌した。溶剤を除去し、残留物をシリカのカラムで直接クロマトグラフにかけ、0 ~ 10% メタノール (ジクロロメタン溶液) で溶出させて、白色の固体を得た (0.19 g)。

20

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO, 400 MHz): δ 3.49 (s, 4H), 3.69 (s, 4H), 5.45 (s, 1H), 7.10

(d, 2H, $J = 6.8$ Hz), 7.31 (s, 1H), 10.14 (s, 1H).

【 0 0 8 4 】

2-(4-モルホリニル)-8-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)オキシ-4H-1-ベンゾピラン-4-オン (TGX-184)

2-(4-モルホリニル)-8-ヒドロキシ-4H-1-ベンゾピラン-4-オン (77mg、0.31mmol)、4-フルオロ-2-メチルフェニルボロン酸 (48mg、0.31mmol) 及び酢酸銅 (57mg、0.31mmol) をジクロロメタン (3.1ml) に懸濁した混合物に、トリエチルアミン (216 μL 、1.56mmol) を加え、混合物を室温で24時間攪拌した。溶剤を除去し、生成物をシリカカラムで0 ~ 10% メタノール (ジクロロメタン溶液) を用いてクロマトグラフにかけて、オフホワイト色の固体を得た (37mg)。

30

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO 300 MHz): δ 2.27 (s, 3H), 3.38 (t, 4H, 5 Hz), 3.74 (t, 4H, 5

Hz), 5.51 (s, 1H), 6.7-6.9 (m, 2H), 7.01 (m, 2H), 7.22 (t, 1H, $J=9$ Hz), 8.55 (dd, 1H, $J=9$ Hz, 2 Hz).

【 0 0 8 5 】

同様にして、以下のものも合成した: 8-フェノキシ-2-モルホリニル-4H-1-ベンゾピラン-4-オン (TGX-134); 8-(2-メチルフェニル)オキシ-2-モルホリニル-4H-1-ベンゾピラン-4-オン (TGX-182); 及び8-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)オキシ-2-モルホリニル-4H-1-ベンゾピラン-4-オン (TGX-173)。

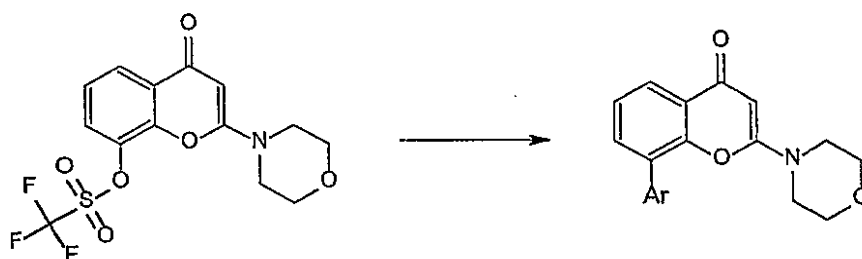
40

【 0 0 8 6 】

方法 C

実施例C-1: 2-モルホリニル-8-(4-フルオロフェニル)-4H-1-ベンゾピラン-4-オン (TGX-165)

【 化 2 0 】



トリフレート (0.20 g、0.52mmol)、炭酸カリウム (0.182 g、1.38mmol) をアセトニトリル (10ml) に加え窒素下で通気させた溶液に、4-フルオロフェニルボロン酸 (0.089 g、0.63mmol) 続いて酢酸パラジウム (0.012 g、0.05mmol) を加え、この溶液を窒素下で24時間加熱した。冷却したら、混合物を濾過し、濾過ケーキをアセトニトリル (10ml) で洗浄した。濾液及び洗液を合わせ、溶剤を除去して、黄色の固体を得、これを酢酸エチルを用いてシリカカラムで溶出させて、無色の固体を得た (0.057 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 3.33 (t, 4H, $J = 5.3$ Hz), 3.74 (t, 4H, $J = 5.3$ Hz), 5.52 (s, 1H), 7.16 (t, 1H, $J = 10$ Hz), 7.40 (t, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.45-7.55 (m, 3H), 8.18 (dd, 1H, $J = 9.0$ Hz, 2 Hz).

【 0 0 8 7 】

適当なアリールボロン酸及びトリフルオロメタンスルホン酸エステルを用いた以外は同様にして、以下のものを調製した：2-モルホリニル-8-(2-メチルフェニル)-4H-1-ベンゾピラン-4-オン (TGX-145)；2-モルホリニル-8-(2-トリフルオロメチルフェニル)-4H-1-ベンゾピラン-4-オン (TGX-135)；2-モルホリニル-8-(2-クロロフェニル)-4H-1-ベンゾピラン-4-オン (TGX-146)；及び2-モルホリニル-8-(4-フェノキシフェニル)-4H-1-ベンゾピラン-4-オン (TGX-166)。

【 0 0 8 8 】

実施例 5：in vitroでのPI 3-キナーゼアッセイ

TGX-25、TGX-33、TGX-37、TGX-40、TGX-41、TGX-57、TGX-84、TGX-90、TGX-93、TGX-98、TGX-99、TGX-101、TGX-106、TGX-107、TGX-108、TGX-109、TGX-111、TGX-112、TGX-113、TGX-115、TGX-120、TGX-121、TGX-123、TGX-124、TGX-126、TGX-127、TGX-130又はTGX-131がIP 3-キナーゼ活性に及ぼす影響を、in vitro PI 3-キナーゼアッセイを用いて調べた。このアッセイは、酵素としてヒト血小板から免疫沈降させたPI 3-キナーゼを、基質としてPIを用いて行った。

【 0 0 8 9 】

PI 3-キナーゼ活性は、先に記載されているようにして (Susaら, 1992, The Journal of Biological Chemistry 267(32):22951-22956)、 $[^{32}\text{P}]$ のPIへの酵素作用による取込み (PI($[^{32}\text{P}]$ -3)Pを形成する) を測定することにより定量化した。

【 0 0 9 0 】

洗浄したヒト血小板をTriton X-100溶解バッファー (10mM Tris、pH 7.4、1 % Triton X-100、2 mM EDTA、1 mM PMSF) 中で30分間溶解させた。細胞溶解物を15,000 gで10分間遠心分離することにより、Triton X-100不溶性画分を取り除いた。500 μg の細胞溶解物をPI 3-キナーゼのp85/110型に対するウサギ抗ラット抗体 1 μg 及び50 % プロテイン A - セファロースビーズ30 μl と4 で2時間混合することにより、PI 3-キナーゼを免疫沈降させた。そのビーズを15,000 gで5秒間ペレット化し、氷冷Triton X-100溶解バッファーで3度洗浄し、続いてPI 3-キナーゼアッセイバッファー (20mM HEPES、pH 7.4、1 mM EGTA、5 mM MgCl_2) で4度洗浄することによりプロテイン A - セファロース結合PI 3-キナーゼを単離した。

【 0 0 9 1 】

CHCl₃中に保存されているPIをN₂下で乾燥し、脂質バッファー（50mM HEPES、pH 7.2、1 mM EDTA）中に最終濃度330 μg/mlで再懸濁して、氷上で6分間超音波処理した。この免疫沈降させたPI 3-キナーゼを40 μlのPI、10 μlのATP（1 mM）及び³²P-r-ATP（0.5 μCi、1 μCi/nmol）、10 μlの10×キナーゼバッファーと、最終アッセイ容量を100 μlとなるようにH₂Oで調整して20分間混合することにより、PI（[³²P]-3）Pが生じた。TGX-25、TGX-33、TGX-37、TGX-40、TGX-41、TGX-57、TGX-84、TGX-90、TGX-93、TGX-98、TGX-99、TGX-101、TGX-106、TGX-107、TGX-108、TGX-109、TGX-111、TGX-112、TGX-113、TGX-115、TGX-120、TGX-121、TGX-123、TGX-124、TGX-126、TGX-127、TGX-130又はTGX-131をPI 3-キナーゼと5分間ブレインキュベートした後で、ATPを添加した。100 μlの1 N HClを用いてアッセイを停止させ、PI（[³²P]-3）P生成物を200 μlのクロロホルム：メタノール（1：1）及び500 μlの2 M KClで抽出した。クロロホルム相中のPI（[³²P]-3）Pを、CHCl₃：MeOH：HAC：H₂O（43：38：5：7）（v：v：v：v）を含有する溶剤系を用いて薄層クロマトグラフィーにより分析し、オートラジオグラフィーにより可視化した。次に、PI（[³²P]-3）PのスポットをTLCプレートから削り取り、1 mlのメチルアミン：ブタノール：メタノール（42：9：47）（v：v：v）を用いて53 で4時間にわたり脱アシル化し、液体シンチレーションカウンター（LKB 1209 RackBETA）を用いて定量化した。

10

【 0 0 9 2 】

被験化合物の各々の阻害濃度（μM）を下記の表IVに示す。

【 0 0 9 3 】

20

【表 4】

表 IV	
化合物	IC ₅₀ (μM)
TGX-25	~11.1
TGX-37	~10.5
TGX-40	~1.5
TGX-41	~9.8
TGX-57	2
TGX-84	0.1
TGX-90	0.1
TGX-93	1
TGX-98	1
TGX-99	1
TGX-101	0.1
TGX-102	0.1
TGX-106	2
TGX-107	1.0
TGX-108	1
TGX-109	1
TGX-111	0.05
TGX-112	0.5
TGX-113	0.5
TGX-115	0.05

30

40

表 IV		
化合物	IC ₅₀ (μM)	
TGX-118	10.0	
TGX-120	1.0	
TGX-121	0.05	
TGX-123	0.2	
TGX-124	1.0	
TGX-125	25	
TGX-126	0.05	
TGX-127	0.05	10
TGX-130	0.2	
TGX-131	0.5	
TGX-132	1.0	
TGX-133	5.0	
TGX-134	0.1	
TGX-135	0.2	
TGX-137	0.05	
TGX-138	1.0	
TGX-139	1.0	
TGX-140	10.0	20
TGX-141	1.0	
TGX-142	2.0	
TGX-143	0.15	
TGX-144	2.0	
TGX-145	2.0	
TGX-146	0.5	
TGX-147	5.0	
TGX-148	10.0	
TGX-149	0.5	
TGX-151	0.5	
TGX-152	0.5	30
TGX-153	20.0	
TGX-154	10.0	
TGX-155	0.02	
TGX-156	5.0	
TGX-157	5.0	
TGX-158	5.0	
TGX-159	10.0	
TGX-160	2.0	
TGX-161	0.5	
TGX-162	2.0	
TGX-163	1.0	40
TGX-165	1.0	
TGX-167	0.05	
TGX-168	0.75	
TGX-169	7.5	
TGX-170	0.2	
TGX-173	0.1	

表 IV	
化合物	IC ₅₀ (μM)
TGX-174	0.1
TGX-176	0.5
TGX-179	10.0
TGX-180	1.0
TGX-186	0.01

【 0 0 9 4 】

実施例 6：流過系再編成アッセイ

10

TGX-40が血小板接着に及ぼす影響は、流過系接着アッセイを利用して調べた。洗浄した血小板を、37℃にて30分間かけて10、25若しくは50 μM TGX-40、又は対照バッファー（0.1% DMSO）で前処理した後、ヘマクリット値が50%となるよう赤血球を再編成した。血小板及び再編成した赤血球を、切断速度1800s⁻¹にて1分間かけてvWfコーティングしたガラスマイクロスライドに注いだ。非接着細胞を1800s⁻¹で10分間洗浄して除去し、接着血小板数を定量して平均±SEMとして表した。図1にグラフで示すように、TGX-40は、血小板の用量依存的粘着能を阻害しており、血小板を10、25及び50 μM TGX-40で前処理した場合には、血小板接着が51%、67%及び86%低減することが示されている。

【 0 0 9 5 】

実施例 7：全血フローアッセイ

20

TGX-40が血小板血栓形成に及ぼす抑制的影響は、全血フローアッセイを利用して調べた。その理由は、洗浄した血小板により形成される血栓は小さく、ほとんど再現性をもって形成されないためである。血液凝固が阻止される全血は、50、100若しくは200 μM TGX-40、又は対照バッファー（0.1% DMSO）と共に穏やかに揺振しながら30分間インキュベートした後、切断速度1800s⁻¹にて2分間かけてvWfコーティングしたガラスマイクロスライドに注いだ。非接着血小板を1800s⁻¹で10分間洗浄して除去し、接着赤血球を1%シュウ酸アンモニウムで溶血させた。血栓形成レベルは、分光測光法で全細胞溶解物中の血小板LDH(U/L)レベルを測定することにより間接的に定量した。全血を注いでから2分後に、マイクロスライドの表面上に血小板が豊富に存在する血栓が観察された。図2の写真に示すように、TGX-40による前処理によって、血小板血栓が用量依存的にvWfマトリックス上に形成する能力が阻害された。図2のグラフに示すように、全血を50、100及び200 μM TGX-40により前処理することによって、対照と比較して血栓形成が25、53及び80%低減した。

30

【 0 0 9 6 】

実施例 8：内頸動脈閉塞の動物モデル

TGX-40の抑制的影響は、Foltsら（1982, Circulation 65:248-255）の十分に確立されている動脈血栓症動物モデルで調べた。このモデルは、挫傷とその後の動脈狭窄症に应答した場合の抗血栓性薬剤がin vivoにおける凝血時間に及ぼす影響を調べるために用いられている。

【 0 0 9 7 】

麻酔したラットの頸動脈を切除し、電磁流プローブを動脈周囲に配置して血流を測定した。電磁流プローブの近位において、シリコンチューブで覆われた外科用ピンセットで動脈を締め、血管に内膜及び内側損傷を生じさせた。結紮系、又は適切な内径のプラスチックシリンダーで動脈周囲を縛って、動脈径を70%低減させた。

40

【 0 0 9 8 】

血小板は、狭窄して損傷を受けた動脈血管の領域に凝集し、次第に閉塞性血小板血栓を形成し、血流が減少しているようにみえた。血栓が形成するにつれ血圧が高まり、それにより血栓が碎けて狭窄部位から遠位に塞栓が形成される。血栓が自然に閉塞を形成しない場合には、狭窄領域が穏やかに振られるため血栓を移動させる。これにより血流が突然回復する。血小板は狭窄して損傷を受けた動脈血管の領域に再度凝集し、この血栓-塞栓パターンを繰り返す。この急性の血小板による血栓形成と、それに続く塞栓は、血流における

50

循環流低下 (CFR) を引き起こす。ラットが規則性CFRを示した時に、抗血栓性化合物又はピヒクル対照を頸静脈より投与した。

【 0 0 9 9 】

TGX-40は、頸静脈から1.6mg/kg及び3.2mg/kgの用量で投与し、血流の安定化を記録した。図3のグラフに示すように、TGX-40は、1.6mg/kg及び3.2mg/kgにおいて、10分以内に処置した動物の90%を基底ラインにまで復帰させるが、このことは、その化合物が冠状動脈閉塞の治療に有用であることを示している。

【 0 1 0 0 】

実施例9：TGX-84が血流下において血小板血栓形成に及ぼす影響

クエン酸添加全血を、37℃にて50、100若しくは200 μM TGX-84、又は対照バッファー (0.1% DMSO) で10分間前処理した。血液を600 s^{-1} にて2分間かけてフォンウィルブランド因子 (vWf) コーティングした細管に注いだ。非接着細胞は、600 s^{-1} にて2分間かけてバッファーを注ぐことにより除去し、接着赤血球は1% シュウ酸アンモニウムで処理することにより溶血させた。続いて接着血小板を1% Triton X-100を添加して溶血し、乳酸デヒドロゲナーゼ (LDH) レベル (U/L) を分光測光法により分析した。結果をグラフとして図4に示す。図4に示すように、全血を50、100、200 μM TGX-84で前処理することによって、対照と比較して血栓症形成が低減した。

【 0 1 0 1 】

実施例10：in vitroにおける酵素アッセイ (PI3K及びPI4K)

in vitro酵素アッセイは、薬物候補のアイソフォームのアフィニティ及びその特異性を調べるための一次スクリーニングとして行った。近縁の酵素ファミリーであるPI4Kに関してキノロン系の2つの主要化合物 (TGX84及びTGX155) のアフィニティもまた測定し、化合物特異性を最大化することにより、有害な可能性のある生化学事象を最小限に抑えようとした。

【 0 1 0 2 】

PI3Kの α/β アイソフォームは、その酵素の両者の形態に共通するp85調節性サブユニットを認識する抗体を用いて、血小板溶解物から免疫沈降により得た。アイソフォームは、トロンボジェニックス研究室において組換えタンパク質として産生させた。PI4Kは、PI4K特異的抗体を用いて同様に血小板から単離した。ホスファチジルイノシトール及び P^{32} を用いる標準的なリン酸化アッセイを利用して、阻害剤の存在下又は不在下における免疫沈降物の酵素活性を測定した。酵素活性は、ある範囲の阻害剤濃度において測定し、 IC_{50} 値を設定した。

【 0 1 0 3 】

PI3Kの α/β アイソフォームに対するLY294002の IC_{50} 値は、既に報告されている値 (1 ~ 1.5 μM) と一致した。

【 0 1 0 4 】

【表5】

表 V			
PI3K α/β アイソフォームに対するLY294002及びトロンボジェニックス化合物のアフィニティ			
化合物	化学薬品クラス	PI3K α/β IC_{50} (μM)	PI3K γ (μM)
LY294002		1-1.5	2
TGX-155	QU	0.02	5
TGX-127	QU	0.05	5-10
TGX-115	QU	0.05	5
TGX-167	PP	0.05	5-10
TGX-137	PP	0.05	5

表 V			
PI3K α/β アイソフォームに対するLY294002及びトロンボジェニックス化合物のアフィニティ			
化合物	化学薬品クラス	PI3K α/β IC ₅₀ (μ M)	PI3K γ (μ M)
TGX-126	PP	0.05	>10
TGX-183	PP	0.05	
TGX-184	BP	0.05	
TGX-121	QU	0.05	5
TGX-111	QU	0.05	>10
TGX-84	QU	0.1	5
TGX-101	PP	0.1	2
TGX-174	PP	0.1	5
TGX-134	BP	0.1	0.2
TGX-102	BP	0.1	2
TGX-90	BP	0.1	3
TGX-143	QU	0.15	2
TGX-173	BP	0.15	

QUーキノロン系;PPーピリドピリミジン系;BPーベンゾピラノン系

【0105】

PI3Kに対する高いアフィニティとは対照的に、TGX155及びTGX84は、PI4Kに対し100 μ MのIC₅₀を示した。

【0106】

実施例11：酵素スクリーニングアッセイ

キノロン系の2つの主要化合物、TGX155及びTGX84を、機能又は基質特異性がPI3Kと関連する7つの酵素(viz:ATPase、PDE4、チロシンキナーゼであるEGF及びfyn、プロテインキナーゼA及びC、並びにチロシンホスファターゼ)に対する活性についてスクリーニングした。各酵素のTGX155及びTGX84阻害のIC₅₀値は10 μ Mを超えるものであり、このことは化合物の標的特異性を確認している。

【0107】

実施例12：細胞増殖アッセイ

全3つの化学薬品クラスに由来する本発明の化合物の抗増殖活性は、K562(白血球由来)及びU937(単球性)細胞系を用いて測定した。化合物の細胞毒性活性は、細胞数の計測、及び比色アッセイ代謝活性を用いた細胞生存性の確認により4日間にわたりモニターした。

【0108】

TGX化合物の抗増殖活性 (20 μ M、4日間インキュベーション)	
化合物	残存細胞(%)
TGX-168	15
TGX-123	10
TGX-167	1.5
TGX-186	1.5
TGX-40	75

【0109】

上記データは、本発明の化合物が細胞増殖の防止に有用であることを示している。従って

、本発明の化合物は、癌及び異常な細胞増殖が関与する他の疾患、例えば喘息の治療に有用でありうる。

【0110】

実施例13：モルホリノ置換化合物を含有する医薬組成物の製造及び投与

本発明の他の態様は、本発明のモルホリノ置換化合物と、1種以上の薬学的に許容される担体及び/又は希釈剤を含む医薬組成物に関する。以下において、「活性成分」という用語は、本発明のモルホリノ置換化合物、又はその生理学的に許容される塩、溶媒和物若しくは機能的誘導体のいずれかであってもよい。

【0111】

本医薬組成物の投与は、慣例的な方法であればいずれのものでも行うことができる。投与剤形は、毎日、毎週、毎月、又は他の好適な時間間隔で、例えば経口、静脈内、腹腔内、筋内、皮下、皮内若しくは坐剤経路で、又は埋植（例えば徐放性分子を利用する）により投与する。活性化合物を錠剤剤形で投与する場合には、錠剤は、結合剤（例えばトラガガントゴム、トウモロコシデンプン、又はゼラチン）；崩壊剤（例えばアルギン酸）；及び滑沢剤（例えばステアリン酸マグネシウム）を含む。

10

【0112】

注射用に適した医薬組成物としては、滅菌水溶液又は水性分散液、及び滅菌注射用溶液又は分散液の即時調製の滅菌粉末、あるいはクリーム剤形又は局所投与に適した他の剤形が挙げられる。担体は、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、及び液状ポリエチレングリコールなど）、それらの好適な混合物、並びに植物油を含む溶媒又は分散液媒体としうる。適当な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティング剤を使用することにより、分散液の場合には所望の粒度を維持することにより、そして界面活性剤を使用することにより、維持する。微生物による汚染を防ぐために、種々の抗細菌剤及び抗真菌剤、例えばパラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、チメロサルなどを使用してもよい。注射用医薬組成物は、等張剤、例えば糖又は塩化ナトリウムを含有することが好ましい。注射用組成物の吸収を延長させるために、該組成物中に吸収遅延剤（例えばモノステアリン酸アルミニウム及びゼラチン）を使用してもよい。

20

【0113】

滅菌注射溶液は、所望量の活性化合物を、上記例示した種々の他の成分と共に適切な溶媒中に導入した後、滅菌ろ過することにより調製する。一般的に、分散液は、種々の滅菌活性化合物を、基本分散媒体と1種以上の上記成分を含む滅菌ビヒクルに導入することにより調製する。滅菌注射溶液を調製するための滅菌粉末の場合には、好ましい調製方法は、真空乾燥及び凍結乾燥であり、これにより活性化合物と他の任意の所望成分との予め滅菌ろ過した溶液からそれらの粉末が得られる。

30

【0114】

医薬組成物は、例えば不活性希釈剤又は吸収可能な食用担体と共に経口投与するか、硬殻又は軟殻ゼラチンカプセル中に封入するか、錠剤に打錠するか、あるいは直接食品中に添加する。経口投与に関して、活性化合物は賦形剤と共に配合され、経口摂取可能な錠剤、口腔錠剤、トローチ剤、カプセル剤、エリキシル剤、懸濁剤、シロップ剤、カシェ剤などの剤形で用いる。かかる組成物及び調製物は、少なくとも1重量%の活性化合物を含有する。組成物及び調製物の割合（%）は変動するものであり、単位重量当たり約5～約80%の範囲内としうる。治療上有効な組成物における活性化合物の量は、適切な用量を摂取可能となるものである。

40

【0115】

錠剤、トローチ剤、丸剤、カプセル剤などはまた、結合剤（例えば、ゴム、アカシア、トウモロコシデンプン又はゼラチン）；賦形剤（例えばリン酸二カルシウム）；崩壊剤（例えば、トウモロコシデンプン、ジャガイモデンプン、アルギン酸など）；滑沢剤（例えばステアリン酸マグネシウム）；並びに甘味剤（例えば、スクロース、ラクトース又はサッカリン）を含有してもよく、また着香剤（例えば、ペパーミント、ウインターグリーン油

50

、又はチェリー香料)を添加してもよい。単位投与剤形がカプセル剤の場合には、上述した種類の物質の他、液体担体を含有してもよい。種々の他の物質を、コーティング剤として、又は投与単位の物理的形態を改変するために配合してもよい。例えば、錠剤、丸剤、又はカプセル剤は、シェラック、糖、又はその両方でコーティングすることができる。シロップ剤又はエリキシル剤は、活性化合物、甘味剤としてスクロース、防腐剤としてメチル及びプロピルパラベン、色素、並びに着香剤(例えばチェリー又はオレンジフレーバー)を含有しうる。当然のことながら、いずれの投与単位剤形の調製に用いる物質はいずれも、薬学的に純粋であり、使用する量が実質的に非毒性であるべきである。さらに、活性化合物は、徐放性調製物及び製剤に配合することもできる。

【0116】

10

本発明の好ましい医薬製剤をいくつか以下で説明する。

【0117】

経口投与用錠剤製剤：

経口投与用錠剤製剤の成分を以下の表VIに示す。錠剤A、B及びCは、表VIに示す最初の6つの成分をポビドンを用いて湿式造粒し、続いてステアリン酸マグネシウムを加えてから打錠することにより調製する。

【0118】

【表6】

表 VI			
	ミリグラム／錠剤		
	錠剤 A	錠剤 B	錠剤 C
活性成分	25	25	25
アビセル	13	-	7
ラクトース	78	47	-
デンプン(トウモロコシ)	-	9	-
デンプン(α 化、NF15)	-	-	32
デンプングリコール酸ナトリウム	5	-	-
ポビドン	3	3	-
ステアリン酸マグネシウム	1	1	1
計	125	85	85

20

30

【0119】

舌下投与用錠剤製剤：

舌下投与用の2種類の錠剤製剤の成分を以下の表4に示す。錠剤A及びBは、表4に示す最初の6つの成分をポビドンを用いて湿式造粒し、続いてステアリン酸マグネシウムを加えてから打錠することにより調製する。

【0120】

表4		
	ミリグラム／錠剤	
	錠剤 A	錠剤 B
活性成分	25	25
アビセル	10	-
ラクトース	-	36
マンニトール	51	57
スクロース	-	3
アカシア	-	3
ポビドン	3	-
ステアリン酸マグネシウム	1	1
計	90	125

【 0 1 2 1 】

口腔投与用錠剤製剤：

口腔投与用錠剤は、以下の表 5 に示す成分を混合した後、混合した成分を直接打錠することにより調製する。

【 0 1 2 2 】

表5	
	ミリグラム／錠剤
活性成分	25
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC)	25
ポリカルボフィル	-
ステアリン酸マグネシウム	39
計	1
	90

【 0 1 2 3 】

粉末充填カプセル製剤：

2 種の粉末充填カプセル製剤の成分を以下の表 6 に示す。カプセル剤A及びBは、成分を混合し、得られた混合物を二分硬質ゼラチンカプセルに充填することにより調製する。

【 0 1 2 4 】

表6		
	ミリグラム／錠剤	
	カプセル A	カプセル B
活性成分	25	-
アビセル	45	-
ラクトース	153	-
デンプン(1500NF)	-	117
デンプングリコール酸ナトリウム	-	6
ステアリン酸マグネシウム	2	2
計	225	150

【 0 1 2 5 】

液体充填カプセル製剤：

2 種の液体充填カプセル製剤の成分を以下の表 7 に示す。カプセル剤Aは、Macrogol 4000

10

20

30

40

50

BPを融解し、その融解物中に活性成分を分散させ、それを二分硬質ゼラチンカプセルに充填することにより調製する。カプセル剤Bは、活性成分をレシチン及びピーナツオイルに分散させ、得られた分散液を軟ゼラチンカプセルに充填することにより調製しうる。

【 0 1 2 6 】

表 7		
	ミリグラム／錠剤	
	カプセル A	カプセル B
活性成分	25	25
Macrogol 4000 USP	200	-
レシチン	-	100
ピーナツオイル	-	100
計	225	225

10

【 0 1 2 7 】

徐放性カプセル製剤：

徐放性カプセル製剤は、以下の表 8 に示す最初の 4 つの成分を混合して押出加工し、その押出物を顆粒化して乾燥することにより調製する。乾燥したペレットにエチルセルロースを放出制御用膜としてコーティングし、得られたペレットを二分硬質ゼラチンカプセルに充填する。

20

【 0 1 2 8 】

表 8	
	ミリグラム／カプセル
活性成分	25
アビセル	123
ラクトース	62
クエン酸トリエチル	3
エチルセルロース	12
計	225

30

【 0 1 2 9 】

静脈内投与用製剤：

以下の表 9 に示す成分を含有する静脈内投与用製剤は、クエン酸バッファー中に活性成分を取って調製し、その溶液のpHは塩酸を用いてpH7に調整する。得られた溶液の容量を調節し、その後ミクロ孔フィルターでろ過して密封した滅菌ガラスバイアルに取り、充填後全体を密封する（overseal）。

【 0 1 3 0 】

40

表9	
	重量%
活性成分	2
塩酸(クエン酸バッファー)	適当なpH～pH7
注射用水	～100%

【 0 1 3 1 】

鼻腔内投与用製剤：

50

以下の表10に示す成分を含有する鼻腔内投与用製剤は、ヒドロキシ安息香酸類の混合物中に活性成分を取って調製し、その溶液のpHはクエン酸バッファー中の塩酸を用いてpH7に調整する。得られた溶液の容量を調節し、その後ミクロ孔フィルターでろ過して密封した滅菌ガラスバイアルに取り、充填後全体を密封する。

【0132】

表10	
	重量%
活性成分	0.5
塩酸(クエン酸バッファー)	適当なpH～pH7
ヒドロキシ安息香酸メチル	0.2
ヒドロキシ安息香酸プロピル	0.2
注射用水	～100%

10

【0133】

筋内注射用製剤：

以下の表11に示す成分を含有する筋内注射用製剤は、グリコフロール中に活性成分を溶解することにより調製する。続いてベンジルアルコールを添加して溶解し、水を最終容量3mlとなるよう添加する。次に混合物をミクロ孔フィルターでろ過して密封した滅菌ガラスバイアルに取り、充填後全体を密封する。

20

【0134】

表11	
活性成分	0.05 g
ベンジルアルコール	0.1 g
Glycofuro 751	1.45 g
注射用水	適量～3.00ml

30

【0135】

シロップ製剤：

以下の表12に示す成分を含有するシロップ製剤は、精製水の一部に安息香酸ナトリウムを溶解することにより調製し、続いてソルビトール溶液を添加する。その後、活性成分を添加して溶解する。次に得られた溶液をグリセロールと混合して、所望の容量となるよう精製水で調節する。

【0136】

表12	
活性成分	0.05 g
ソルビトール溶液	1.5 g
グリセロール	1.0 g
安息香酸ナトリウム	0.005 g
着香剤	0.0125 ml

40

【0137】

坐剤製剤：

以下の表13に示す成分を含有する坐剤製剤は、蒸気ジャケット付パンにおいて最大温度45にてWitepsolの1/5量を融解することにより調製する。続いて活性成分を200 μmの篩に

50

かけ、カッターを備えたSilverson混合器を用いて滑らかな分散液が得られるまで融解した基剤と混合する。混合物を45℃に維持し、その懸濁液に残りのWitepsol H15を添加し、均質な混合物が得られるまで攪拌する。続いて懸濁液全部を、連続攪拌しながら250 μmのステンレススチール製スクリーンに通し、40℃に冷却させる。38～40℃の温度において、2.0gの混合物アリコート適切なブラ型に充填する。得られる坐剤を室温まで冷却させる。

【0138】

表13	
	ミリグラム／坐剤
活性成分(63 μm) ¹	50
固脂肪、USP (Witepsol H15、ダイナマイト・ノーベル)	1950
計	2000

¹ 活性成分は、少なくとも90%の粒子が直径63 μm以下の粉末として使用した。

【0139】

エーロゾル製剤：

以下の表14に示す成分を含有するエーロゾル製剤は、活性化合物をエタノールと混合することにより調製し、噴射のために水を添加する。続いてその溶液をPropellant 22の一部に添加し、-30℃に冷却し、充填容器に移す。次に所望の量をステンレススチール製容器に供給し、残りの噴射剤で希釈する。続いてバルブユニットをその容器に取り付ける。

【0140】

表14	
	重量%
活性成分	0.25
エタノール	10
注射用水	19.75
Propellant 22(クロロジフルオロメタン)	70
計	100

【0141】

ペッサリー製剤：

ペッサリー製剤は、以下の表15に示す成分を直接混合することにより調製する。ペッサリーは、その得られる混合物を打錠することにより調製する。

【0142】

表15	
	ミリグラム／ペッサリー
活性成分(63 μm) ¹	50
無水デキストロース	470
ジャガイモデンプン	473
ステアリン酸マグネシウム	473
注射用水	1000

¹ 活性成分は、少なくとも90%の粒子が直径63 μm以下の粉末として使用した。

【図面の簡単な説明】

【図 1】 流過系再編成アッセイにおいて、種々の濃度のTGX-40が、血小板のvWfコーティングガラスマイクロスライドへの接着に及ぼす影響を示す棒グラフである。

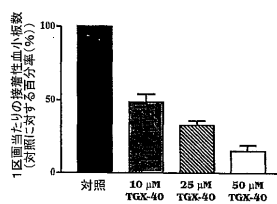
【図 2】 全血フローアッセイにおいて、種々の濃度のTGX-40が、血小板のvWfコーティングガラスマイクロスライドへの接着に及ぼす影響を示す写真及び棒グラフである。

【図 3】 動脈閉塞動物モデルにおいて、2つの濃度のTGX-40が、規則的な循環流低下（CFR）を示すラットの血流の安定化に及ぼす影響を示す棒グラフである。

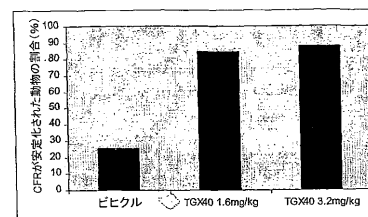
【図 4】 全血フローアッセイにおいて、種々の濃度のTGX-84が血小板血栓形成に及ぼす影響を示す棒グラフである。

10

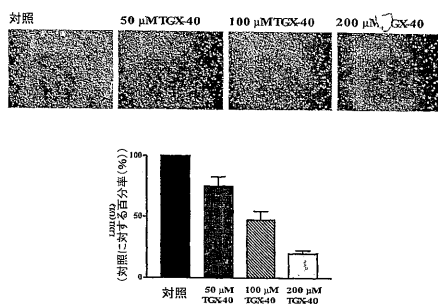
【図 1】



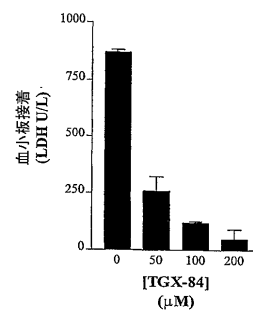
【図 3】



【図 2】



【図 4】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P 11/00	(2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 11/06	(2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 37/04	(2006.01)	A 6 1 P 37/04	
A 6 1 P 37/06	(2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 D 311/58	(2006.01)	C 0 7 D 311/58	
A 6 1 K 9/02	(2006.01)	A 6 1 K 9/02	
A 6 1 K 9/08	(2006.01)	A 6 1 K 9/08	
A 6 1 K 9/12	(2006.01)	A 6 1 K 9/12	
A 6 1 K 9/20	(2006.01)	A 6 1 K 9/20	
A 6 1 K 9/48	(2006.01)	A 6 1 K 9/48	

- (72)発明者 ジャクソン, シャウン
オーストラリア国 3 1 0 4 ビクトリア州, ノース パルウイン, クリフトン ストリート 3 2
- (72)発明者 ケンチェ, ヴィジャヤ
オーストラリア国 3 1 6 6 ビクトリア州, オークレイ イースト, キングズ コート 9
- (72)発明者 ヤイブ, シンディー
オーストラリア国 3 1 8 0 ビクトリア州, ノックスフィールド, マークヒル プレイス 1 7
- (72)発明者 パーバハラン, ヒシャニ
オーストラリア国 3 1 4 9 ビクトリア州, マウント ウエイバーレー, レイランド ロード 2 1
- (72)発明者 トンプソン, フィル
オーストラリア国 3 0 7 0 ビクトリア州, ノースコート, ウィニフレッド ストリート 8

審査官 岡部 佐知子

- (56)参考文献 特開昭 6 0 - 0 0 4 1 7 0 (J P , A)
The Journal of Biological Chemistry , 1 9 9 4 年 , vol.269, No.7 , 5241-5248
Journal of Organic Chemistry , 1 9 9 2 年 , vol.57 , 6502-6508
Bioorg.Med.Chem.Lett. , 1 9 9 4 年 , vol.4 , 2621-2626
J.Med.Chem. , 1 9 9 3 年 , vol.36 , 2026-2032
Pharmaceutical Research , 1 9 9 5 年 , vol.12, No.4 , 560-564
J.Am.Chem.Soc. , 1 9 4 2 年 , vol.64 , 1357-1360
The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics , 1 9 9 3 年 , 457-462
Eur.J.Med.Chem. , 1 9 9 5 年 , vol.30 , 27-38
Bioorg.Med.Chem. , 1 9 9 8 年 , vol.6 , 1657-1662

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C07D 215/38
C07D 471/04
A61K 31/5377
A61P 9/00
A61P 9/10
A61P 11/00
A61P 11/06

A61P 29/00
A61P 35/00
A61P 37/04
A61P 37/06
A61P 43/00
A61K 9/02
A61K 9/08
A61K 9/12
A61K 9/20
A61K 9/48
C07D 311/58
REGISTRY(STN)
CAplus(STN)
WPI