

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4901055号
(P4901055)

(45) 発行日 平成24年3月21日 (2012. 3. 21)

(24) 登録日 平成24年1月13日 (2012. 1. 13)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 405/12 (2006. 01)

C O 7 D 405/12 C S P

C O 7 D 498/04 (2006. 01)

C O 7 D 498/04 1 1 2 T

A 6 1 K 31/517 (2006. 01)

A 6 1 K 31/517

A 6 1 K 31/5383 (2006. 01)

A 6 1 K 31/5383

A 6 1 P 1/04 (2006. 01)

A 6 1 P 1/04

請求項の数 7 (全 34 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-523887 (P2002-523887)
(86) (22) 出願日 平成13年8月18日 (2001. 8. 18)
(65) 公表番号 特表2004-507535 (P2004-507535A)
(43) 公表日 平成16年3月11日 (2004. 3. 11)
(86) 国際出願番号 PCT/EP2001/009533
(87) 国際公開番号 W02002/018372
(87) 国際公開日 平成14年3月7日 (2002. 3. 7)
審査請求日 平成20年8月18日 (2008. 8. 18)
(31) 優先権主張番号 100 42 059.1
(32) 優先日 平成12年8月26日 (2000. 8. 26)
(33) 優先権主張国 ドイツ (DE)

(73) 特許権者 503137975
バーリンガー インゲルハイム ファルマ
ゲゼルシャフト ミット ベシュレンク
テル ハフツング ウント コンパニー
コマンディトゲゼルシャフト
ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲル
ハイム ビンガー シュトラーセ 1 7 3
(74) 代理人 100059959
弁理士 中村 稔
(74) 代理人 100067013
弁理士 大塚 文昭
(74) 代理人 100082005
弁理士 熊倉 禎男
(74) 代理人 100065189
弁理士 穴戸 嘉一

最終頁に続く

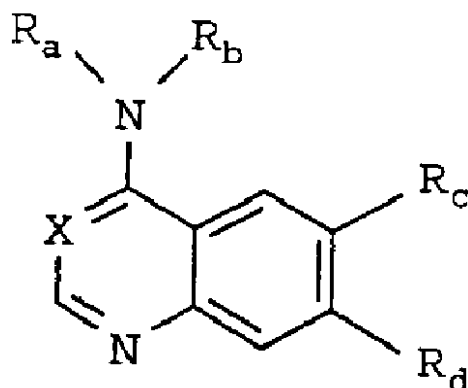
(54) 【発明の名称】 二環系ヘテロ環、これらの化合物を含有する医薬組成物、それらの使用及びそれらの調製法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記一般式の二環系ヘテロ環：

【化 1】



, (I)

(式中、Xは、窒素原子を意味し、

R_aは、水素原子を意味し、R_bは、ハロゲンで置換されていてもよいフェニル基、又は1-フェニルエチル基を意味

し、

基 R_c 又は R_d のひとつは、 $-A-B$ 基を意味し、及び

他方の基 R_c 又は R_d は、 $-C-D$ 基を意味し、ここで

A は、 $-O-C_{1-6}$ -アルキレン基を意味し、

B は、ピペラジノ基（式中、3位の水素原子は、4位の水素原子と共に、 $-CH_2-O-CO-CH_2-$ 橋で置き換えられ、同時に、前述の橋の左端は、ピペラジノ環の3位に結合している。）、4位において、2-オキソ-テトラヒドロフラン-3-イル、2-オキソ-テトラヒドロフラン-4-イル、2-オキソ-テトラヒドロフラニルメチル又は2-オキソ-テトラヒドロフラニルカルボニル基で置換された、ピペラジノ基を意味し、

$-C-D$ は、 $-C_{1-6}$ -アルコキシ基、 $-C_{3-7}$ -シクロアルコキシ基、 C_{3-7} -シクロアルキル- C_{1-4} -アルコキシ基、テトラヒドロフラン-3-イルオキシ基、テトラヒドロピラン-3-イルオキシ基、テトラヒドロピラン-4-イルオキシ基、テトラヒドロフラニルメトキシ基又はテトラヒドロピラニルメトキシ基を意味する。）、

それらの互変異性体、立体異性体又は塩。

【請求項2】

請求項1記載の一般式Iの二環系ヘテロ環：

（式中、 X は、窒素原子を意味し、

R_a は、水素原子を意味し、

R_b は、3-クロロ-4-フルオロフェニル基を意味し、

R_c は、シクロペンチルオキシ、シクロプロピルメトキシ、シクロペンチルメトキシ、テトラヒドロフラン-3-イルオキシ又はテトラヒドロフラン-2-イル-メトキシ基を意味し、並びに

R_d は、 $-A-B$ 基を意味する（式中、

A は、 $-OCH_2CH_2-$ 基を意味し、及び

B は、ピペラジノ基（式中、3位の水素原子は、4位の水素原子と共に、 $-CH_2-O-CO-CH_2-$ 橋で置き換えられ、同時に、前述の橋の左端は、ピペラジノ環の3位に結合している。）、

4位において、2-オキソ-テトラヒドロフラン-3-イル、2-オキソ-テトラヒドロフラン-4-イル、2-オキソ-テトラヒドロフラニルメチル又は2-オキソ-テトラヒドロフラニルカルボニル基で置換された、ピペラジノ基を意味する。）、

それらの互変異性体、立体異性体又は塩。

【請求項3】

請求項1記載の一般式Iの下記化合物：

(1) 4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-シクロペンチルメトキシ-7-{2-[4-(2-オキソ-テトラヒドロフラン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-エトキシ}-キナゾリン、

(2) 4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-シクロペンチルオキシ-7-{2-[4-(2-オキソ-テトラヒドロフラン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-エトキシ}-キナゾリン、

(3) 4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-シクロプロピルメトキシ-7-{2-[4-(2-オキソ-テトラヒドロフラン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-エトキシ}-キナゾリン、及び

(4) 4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-シクロプロピルメトキシ-7-(2-{4-[(R)-(2-オキソ-テトラヒドロフラン-5-イル)メチル]-ピペラジン-1-イル}-エトキシ)-キナゾリン、

それらの互変異性体、立体異性体又は塩。

【請求項4】

請求項1～3のいずれか1項記載の化合物の、無機もしくは有機の酸又は塩基との、生理的に許容できる塩。

【請求項5】

請求項 1～3 のいずれか 1 項記載の化合物、又は請求項 4 記載の生理的に許容できる塩を、任意に 1 個又は複数の不活性担体及び／又は希釈剤と共に含有する、医薬組成物。

【請求項 6】

良性又は悪性腫瘍の治療、気道及び肺の疾患の予防及び治療、胃腸管、胆管及び胆嚢に加え腎及び皮膚のポリープ、疾患の治療に適している、医薬組成物を調製するための、請求項 1～4 のいずれか 1 記載の化合物の使用。

【請求項 7】

請求項 1～4 のいずれか 1 記載の化合物が、非化学的方法により 1 個又は複数の不活性担体及び／又は希釈剤に混入されていることを特徴とする、請求項 5 記載の医薬組成物の調製法。

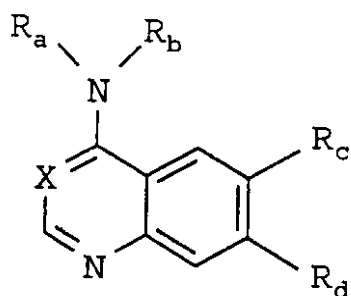
【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、その薬理学的特性、特にチロシンキナーゼにより媒介されたシグナル伝達の阻害作用に価値がある、下記一般式の二環系ヘテロ環：

【0002】

【化 5】



, (I)

【0003】

互変異性体、立体異性体及び塩、特にそれらの無機もしくは有機の酸又は塩基とのそれらの生理的に許容できる塩、並びに疾患、特に腫瘍疾患、肺及び気道の疾患の治療のためのそれらの使用、並びにそれらの調製に関する。

【0004】

前記一般式 I において、X は、シアノ基又は窒素原子により置換されたメチン基を意味し、
R_a は、水素原子又はメチル基を意味し、
R_b は、フェニル、ベンジル又は 1-フェニルエチル基を意味し、ここでフェニル核は各場合において、R₁～R₃ 基で置換され、ここで

R₁ 及び R₂ は、同じ又は異なることができ、各々、水素、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素原子、

メチル、エチル、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、アミノ、シアノ、ビニル又はエチニル基、

アリール、アリールオキシ、アリールメチル又はアリールメトキシ基、

1～3 個のフッ素原子で置換されたメチル又はメトキシ基を意味するか、もしくは

R₁ は R₂ と共に、これらが隣接炭素原子と結合することができる場合は、-CH=CH-CH=CH、-CH=CH-NH 又は -CH=N-NH 基を意味し、及び

R₃ は、水素、フッ素、塩素又は臭素原子を意味し、

【0005】

基 R_c 又は R_d のひとは、-A-B 基を意味し、及び

他方の基 R_c 又は R_d は、-C-D 基を意味し、ここで

A は、C₁₋₆-アルキレン基、-O-C₁₋₆-アルキレン基を意味し、ここでアルキレン残基は、基 B 又は酸素原子に連結されるが、これは基 B の窒素原子には連結されず、及び

B は、2 位の 2 個の水素原子が基 E で置き換えられたピロリジノ基(式中、

Eは、1又は2個の C_{1-2} -アルキル基で任意に置換された、 $-CH_2-O-CO-CH_2$ 、 $-CH_2CH_2-O-CO$ 、 $-CH_2-O-CO-CH_2CH_2$ 、 $-CH_2CH_2-O-CO-CH_2$ 又は $-CH_2CH_2CH_2-O-CO$ -橋を表す。）、
 3位の2個の水素原子が基Fで置き換えられたピロリジノ基(式中、
 Fは、1又は2個の C_{1-2} -アルキル基により任意に置換された、 $-O-CO-CH_2CH_2$ 、 $-CH_2-O-CO-CH_2$ 、 $-CH_2CH_2-O-CO$ 、 $-O-CO-CH_2CH_2CH_2$ 、 $-CH_2-O-CO-CH_2CH_2$ 、 $-CH_2CH_2-O-CO-CH_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-O-CO$ 、 $-O-CO-CH_2-NR_4-CH_2$ 、 $-CH_2-O-CO-CH_2-NR_4$ 、 $-O-CO-CH_2-O-CH_2$ 又は $-CH_2-O-CO-CH_2-O$ -橋を意味し、ここで R_4 は、水素原子又は C_{1-4} -アルキル基を意味する。）、

【0006】

ピペリジノ又はヘキサヒドロアゼピノ基(式中、2位の2個の水素原子が、基Eにより置き換えられ、ここでEは、先に定義されたものである。)、
 ピペリジノ又はヘキサヒドロアゼピノ基(式中、各場合において、3位又は4位の2個の水素原子が、Fにより置き換えられ、ここでFは、先に定義されたものである。)、
 ピペラジノ又は4-(C_{1-4} -アルキル)-ピペラジノ基(式中、ピペラジノ環の2位又は3位の2個の水素原子は、基Eで置き換えられ、ここでEは先に定義されたものである。)、
 ピロリジノ又はピペリジノ基(式中、2個の隣接する水素原子は、1又は2個の C_{1-2} -アルキル基により任意に置換された $-O-CO-CH_2$ 、 $-CH_2-O-CO$ 、 $-O-CO-CH_2CH_2$ 、 $-CH_2-O-CO-CH_2$ 、 $-CH_2CH_2-O-CO$ 、 $-O-CO-CH_2-NR_4$ 又は $-O-CO-CH_2-O$ -橋で置き換えられ、ここで、
 R_4 は、先に定義されたものであり、並びに前述の橋のヘテロ原子は、ピロリジノ環の2又は5位に結合せず、及びピペリジノ環の2又は6位に結合しない。)、

【0007】

ピペラジノ又は4-(C_{1-4} -アルキル)-ピペラジノ基(式中、ピペラジノ環の2位の水素原子は3位の水素原子と共に、1又は2個の C_{1-2} -アルキル基で任意に置換された $-CH_2-O-CO-CH_2$ 又は $-CH_2CH_2-O-CO$ -橋により置き換えられる。)、
 ピペラジノ基(式中、3位の水素原子は、4位の水素原子と共に、1又は2個の C_{1-2} -アルキル基で任意に置換された $-CO-O-CH_2CH_2$ 又は $-CH_2-O-CO-CH_2$ -橋により置き換えられ、ここで各場合において、前述の橋の左端は、ピペラジノ環の3位に結合している。)、
 基 R_5 により置換されたピロリジノ、ピペリジノ又はヘキサヒドロアゼピノ基(式中、
 R_5 は、1又は2個の C_{1-2} -アルキル基で任意に置換された、2-オキソ-テトラヒドロフラン、2-オキソ-テトラヒドロピラン、2-オキソ-1,4-ジオキサニル又は2-オキソ-4-(C_{1-4} -アルキル)-モルホリニル基を表す。)、

【0008】

2-オキソ-モルホリノ基により3位で置換されたピロリジノ基(同時に、2-オキソ-モルホリノ基は1又は2個の C_{1-2} -アルキル基で置換することができる。)、
 2-オキソ-モルホリノ基により3又は4位で置換されたピペリジノ又はヘキサヒドロアゼピノ基(同時に、2-オキソ-モルホリノ基は、1又は2個の C_{1-2} -アルキル基で置換することができる。)、
 環状炭素原子において、 R_5 により置換された4-(C_{1-4} -アルキル)-ピペラジノ又は4-(C_{1-4} -アルキル)-ホモピペラジノ基(式中、 R_5 は先に定義されたものである。)、
 4位において、基 R_6 で置換されたピペラジノ又はホモピペラジノ基(式中、
 R_6 は、1又は2個の C_{1-2} -アルキル基で任意に置換された、2-オキソ-テトラヒドロフラン-3-イル、2-オキソ-テトラヒドロフラン-4-イル、2-オキソ-テトラヒドロピラン-3-イル、2-オキソ-テトラヒドロピラン-4-イル又は2-オキソ-テトラヒドロピラン-5-イル基である。)、

【0009】

3位において、(R_4NR_6)、 R_6O 、 R_6S 、 R_6SO 又は R_6SO_2 基により置換されたピロリジノ基(式中、 R_4 及び R_6 は先に定義されたものである。)、
 3又は4位において、(R_4NR_6)、 R_6O 、 R_6S 、 R_6SO 又は R_6SO_2 基により置換されたピペリジノ又はヘキサヒドロアゼピノ基(式中、 R_4 及び R_6 は先に定義されたものである。)、
 R_5-C_{1-4} -アルキル、(R_4NR_6)- C_{1-4} -アルキル、 R_6O-C_{1-4} -アルキル、 R_6S-C_{1-4} -アルキル、 R_6SO-C_{1-4} -アルキル、 $R_6SO_2-C_{1-4}$ -アルキル又は R_4NR_6-CO 基で置換されたピロリジノ、ピペ

10

20

30

40

50

リジノ又はヘキサヒドロアゼピノ基(式中、 R_4 から R_6 は先に定義されたものである。)、

【0010】

3位において、 R_5 -CO-NR₄、 R_5 -C₁₋₄-アルキレン-CONR₄、(R_4 NR₆)-C₁₋₄-アルキレン-CONR₄、 R_6 O-C₁₋₄-アルキレン-CONR₄、 R_6 S-C₁₋₄-アルキレン-CONR₄、 R_6 SO-C₁₋₄-アルキレン-CONR₄、 R_6 SO₂-C₁₋₄-アルキレン-CONR₄、2-オキソ-モルホリノ-C₁₋₄-アルキレン-CONR₄、 R_5 -C₁₋₄-アルキレン-Y又はC₂₋₄-アルキル-Y基で置換されたピロリジノ基(式中、C₂₋₄-アルキル-Y基のC₂₋₄-アルキル残基は、各場合において、(R_4 NR₆)、 R_6 O、 R_6 S、 R_6 SO又は R_6 SO₂基により2位から置換され、及び2-オキソ-モルホリノ残基は、1又は2個のC₁₋₂-アルキル基により置換することができ、ここで

R_4 から R_6 は先に定義されたものであり、及び

Yは、酸素又はイオウ原子、イミノ、N-(C₁₋₄-アルキル)-イミノ、スルフィニル、又はスルホニル基である。)、

【0011】

3又は4位において、 R_5 -CO-NR₄、 R_5 -C₁₋₄-アルキレン-CONR₄、(R_4 NR₆)-C₁₋₄-アルキレン-CONR₄、 R_6 O-C₁₋₄-アルキレン-CONR₄、 R_6 S-C₁₋₄-アルキレン-CONR₄、 R_6 SO-C₁₋₄-アルキレン-CONR₄、 R_6 SO₂-C₁₋₄-アルキレン-CONR₄、2-オキソ-モルホリノ-C₁₋₄-アルキレン-CONR₄、 R_5 -C₁₋₄-アルキレン-Y又はC₂₋₄-アルキル-Y基で置換されたピペリジノ又はヘキサヒドロアゼピノ基(式中、

Yは、先に定義されたものであり、2-オキソ-モルホリノ残基は、1又は2個のC₁₋₂-アルキル基で置換することができ、並びにC₂₋₄-アルキル-Y基のC₂₋₄-アルキル残基は、各場合において、(R_4 NR₆)、 R_6 O、 R_6 S、 R_6 SO又は R_6 SO₂基により2位から置換され、ここで R_4 から R_6 は先に定義されたものである。)、

環状炭素原子において、 R_5 -C₁₋₄-アルキル、(R_4 NR₆)-C₁₋₄-アルキル、 R_6 O-C₁₋₄-アルキル、 R_6 S-C₁₋₄-アルキル、 R_6 SO-C₁₋₄-アルキル、 R_6 SO₂-C₁₋₄-アルキル又は R_4 NR₆-CO基で置換された、4-(C₁₋₄-アルキル)-ピペラジノ又は4-(C₁₋₄-アルキル)-ホモピペラジノ基(式中、 R_4 から R_6 は先に定義されたものである。)、

【0012】

4位において、 R_5 -C₁₋₄-アルキル、 R_5 -CO、 R_5 -C₁₋₄-アルキレン-CO、(R_4 NR₆)-C₁₋₄-アルキレン-CO、 R_6 O-C₁₋₄-アルキレン-CO、 R_6 S-C₁₋₄-アルキレン-CO、 R_6 SO-C₁₋₄-アルキレン-CO又は R_6 SO₂-C₁₋₄-アルキレン-CO基で置換されたピペラジノ又はホモピペラジノ基(式中、 R_4 から R_6 は先に定義されたものである。)、

4位において、C₂₋₄-アルキル基で置換されたピペラジノ又はホモピペラジノ基(式中、C₂₋₄-アルキル基は、各場合において、(R_4 NR₆)、 R_6 O、 R_6 S、 R_6 SO又は R_6 SO₂基により2位から置換され、ここで R_4 から R_6 は先に定義されたものである。)、

2-オキソ-モルホリノ-C₁₋₄-アルキル基により置換された、ピロリジノ、ピペリジノ又はヘキサヒドロアゼピノ基(式中、2-オキソ-モルホリノ残基は、1又は2個のC₁₋₂-アルキル基により置換することができる。)、

【0013】

3位においてC₂₋₄-アルキル-Y基で置換された、ピロリジノ基(式中、

Yは、先に定義されたものであり、並びにC₂₋₄-アルキル-Y基のC₂₋₄-アルキル残基は、各場合において、任意に1又は2個のC₁₋₂-アルキル基で置換された2-オキソ-モルホリノ基により、2位で置換されている。)、

3又は4位において、C₂₋₄-アルキル-Y基で置換されたピペリジノ又はヘキサヒドロアゼピノ基(式中、

Yは、先に定義されたものであり、並びにC₂₋₄-アルキル-Y基のC₂₋₄-アルキル残基は、各場合において、任意に1又は2個のC₁₋₂-アルキル基で置換された2-オキソ-モルホリノ基により、2位で置換されている。)、

環状炭素原子が、2-オキソ-モルホリノ-C₁₋₄-アルキル基により置換された、4-(C₁₋₄-アルキル)-ピペラジノ又は4-(C₁₋₄-アルキル)-ホモピペラジノ基(式中、2-オキソ-モルホリノ残基は、1又は2個のC₁₋₂-アルキル基で置換することができる。)、

【0014】

4位において、2-オキソ-モルホリノ-C₁₋₄-アルキレン-CO基で置換された、ピペラジノ又はホモピペラジノ基(式中、2-オキソ-モルホリノ残基は、1又は2個のC₁₋₂-アルキル基で置換することができる。)、

4位において、C₂₋₄-アルキル基で置換されたピペラジノ又はホモピペラジノ基(式中、C₂₋₄-アルキル残基は、各場合において、任意に1又は2個のC₁₋₂-アルキル基で置換された2-オキソ-モルホリノ基により、2位で置換されている。)、

1位において、R₆基により、R₅-C₁₋₄-アルキル、R₅-CO、R₅-C₁₋₄-アルキレン-CO、(R₄NR₆)-C₁₋₄-アルキレン-CO、R₆O-C₁₋₄-アルキレン-CO、R₆S-C₁₋₄-アルキレン-CO、R₆SO-C₁₋₄-アルキレン-CO、R₆SO₂-C₁₋₄-アルキレン-CO又は2-オキソ-モルホリノ-C₁₋₄-アルキレン-CO基で置換された、ピロリジニル又はピペリジニル基(式中、R₄からR₆は先に定義されたものであり、並びに2-オキソ-モルホリノ残基は、1又は2個のC₁₋₂-アルキル基で置換することができる。)、

10

【0015】

1位において、C₂₋₄-アルキル基で置換された、ピロリジニル又はピペリジニル基(式中、C₂₋₄-アルキル残基は、各場合において、(R₄NR₆)、R₆O、R₆S、R₆SO、R₆SO₂又は2-オキソ-モルホリノ基により2位から置換され、ここで

R₄及びR₆は先に定義されたものであり、並びに2-オキソ-モルホリノ残基は、1又は2個のC₁₋₂-アルキル基で置換することができる。)、

環式窒素原子が、各場合において、R₆基により、R₅-C₁₋₄-アルキル、R₅-CO、R₅-C₁₋₄-アルキレン-CO、(R₄NR₆)-C₁₋₄-アルキレン-CO、R₆O-C₁₋₄-アルキレン-CO、R₆S-C₁₋₄-アルキレン-CO、R₆SO-C₁₋₄-アルキレン-CO、R₆SO₂-C₁₋₄-アルキレン-CO又は2-オキソ-モルホリノ-C₁₋₄-アルキレン-CO基により置換された、ピロリジン-3-イル-NR₄、ピペリジン-3-イル-NR₄又はピペリジン-4-イル-NR₄基(式中、

20

R₄からR₆は先に定義されたものであり、並びに2-オキソ-モルホリノ残基は、1又は2個のC₁₋₂-アルキル基で置換することができる。)、

【0016】

環式窒素原子が、各場合において、C₂₋₄-アルキル基で置換された、ピロリジン-3-イル-NR₄、ピペリジン-3-イル-NR₄又はピペリジン-4-イル-NR₄基(式中、C₂₋₄-アルキル残基は、各場合において、(R₄NR₆)、R₆O、R₆S、R₆SO、R₆SO₂又は2-オキソ-モルホリノ基により2位から置換され、ここで

30

R₄及びR₆は先に定義されたものであり、並びに2-オキソ-モルホリノ残基は、1又は2個のC₁₋₂-アルキル基で置換することができる。)、

R₅-C₁₋₄-アルキレン-NR₄基(式中、R₄及びR₆は先に定義されたものである。)、又は

C₂₋₄-アルキル-NR₄基(式中、C₂₋₄-アルキル残基は、各場合において、(R₄NR₆)、R₆O、R₆S、R₆SO、R₆SO₂又は2-オキソ-モルホリノ基により2位から置換され、ここで

R₄及びR₆は先に定義されたものであり、並びに2-オキソ-モルホリノ残基は、1又は2個のC₁₋₂-アルキル基で置換することができる。)、

【0017】

R₇基により又はR₇基及びC₁₋₄-アルキル基により置換された、2-オキソ-モルホリン-4-イル基(式中、

40

R₇は、C₃₋₄-アルキル、ヒドロキシ-C₁₋₄-アルキル、C₁₋₄-アルコキシ-C₁₋₄-アルキル、ジ-(C₁₋₄-アルキル)-アミノ-C₁₋₄-アルキル、ピロリジノ-C₁₋₄-アルキル、ピペリジノ-C₁₋₄-アルキル、モルホリノ-C₁₋₄-アルキル、4-(C₁₋₄-アルキル)-ピペラジノ-C₁₋₄-アルキル、C₁₋₄-アルキルスルファニル-C₁₋₄-アルキル、C₁₋₄-アルキルスルフィニル-C₁₋₄-アルキル、C₁₋₄-アルキルスルホニル-C₁₋₄-アルキル、シアノ-C₁₋₄-アルキル、C₁₋₄-アルコシカルボニル-C₁₋₄-アルキル、アミノカルボニル-C₁₋₄-アルキル、C₁₋₄-アルキル-アミノカルボニル-C₁₋₄-アルキル、ジ-(C₁₋₄-アルキル)-アミノカルボニル-C₁₋₄-アルキル、ピロリジノカルボニル-C₁₋₄-アルキル、ピペリジノカルボニル-C₁₋₄-アルキル、モルホリノカルボニル-C₁₋₄-アルキル又は4-(C₁₋₄-アルキル)-ピペラジノカルボニル-C₁₋₄-アルキル基

50

である。)、

2個の R_7 基により置換された、2-オキソ-モルホリン-4-イル基(式中、 R_7 は、先に定義されたものであり、及び2個の R_7 基は同じ又は異なることができる。)、

【0018】

2-オキソ-モルホリン-4-イル基(式中、メチレン基の2個の水素原子は、任意に1又は2個の C_{1-2} -アルキル基で置換された、 $-(CH_2)_m$ 、 $-CH_2-Y-CH_2$ 、 $-CH_2-Y-CH_2-CH_2$ 、 $-CH_2CH_2-Y-CH_2CH_2$ 又は $-CH_2CH_2-Y-CH_2CH_2CH_2$ -橋で置き換えられ、ここで、

Y は、先に定義されたものであり、並びに m は、2、3、4、5又は6の数を表す。)、

2-オキソ-モルホリン-4-イル基(式中、5位の水素原子は、6位の水素原子と共に、 $-(CH_2)_n$ 、 $-CH_2-Y-CH_2$ 、 $-CH_2-Y-CH_2CH_2$ 又は $-CH_2-CH_2-Y-CH_2$ -橋で置き換えられ、ここで、

Y は、先に定義されたものであり、並びに n は、2、3又は4の数字を示す。)を意味し、

【0019】

もしくは、 C が D と共に基 R_e を表す場合は、更にこれは、1~4個の C_{1-2} -アルキル基により置換することができる、2-オキソ-モルホリン-4-イル基を表し、

C は、 $-O-C_{1-6}$ -アルキレン基を意味し(式中、アルキレン残基は、基 D 、又は酸素原子に連結される一方、これは基 D の窒素原子には連結されない。)、並びに

【0020】

D は、2個の C_{1-4} -アルキル基で置換されたアミノ基(式中、アルキル基は、同じ又は異なることができ、及び各アルキル残基は、2位から、 C_{1-4} -アルコキシもしくはジ- $(C_{1-4}$ -アルキル)-アミノ基により又は4~7-員のアルキレンイミノ基により置換することができる、同時に、前記6~7-員のアルキレンイミノ基において、メチレン基は、各場合において、4位において、酸素もしくはイオウ原子により又はスルフィニル、スルホニルもしくは $N-(C_{1-4}$ -アルキル)-イミノ基により置換することができる。)、

1~4個のメチル基により任意に置換された4~7-員のアルキレンイミノ基、

1又は2個のメチル基により任意に置換された6~7-員のアルキレンイミノ基(式中、各場合において、4位のメチレン基は、酸素又はイオウ原子により、スルフィニル、スルホニルもしくは $N-(C_{1-4}$ -アルキル)-イミノ基により置き換えられる。)、

1~3個のメチル基により任意に置換されたイミダゾリル基、

C_{5-7} -シクロアルキル基(式中、メチレン基は、酸素又はイオウ原子により、スルフィニル、スルホニル又は $N-(C_{1-4}$ -アルキル)-イミノ基により置き換えられる。)を意味し、もしくは、

【0021】

C は D と共に、水素原子、

2位から、ヒドロキシ又は C_{1-4} -アルコキシ基により任意に置換された、 C_{1-6} -アルコキシ基、

C_{3-7} -シクロアルコキシ又は C_{3-7} -シクロアルキル- C_{1-4} -アルコキシ基、

テトラヒドロフラン-3-イルオキシ、テトラヒドロピラン-3-イルオキシ、テトラヒドロピラン-4-イルオキシ、テトラヒドロフラニルメトキシ又はテトラヒドロピラニルメトキシ基を意味するか、

【0022】

又は、基 R_e であり(式中、

R_e は、2位から、 C_{4-7} -シクロアルコキシ又は C_{3-7} -シクロアルキル- C_{1-3} -アルコキシ基で置換された、 C_{2-6} -アルコキシ基、

C_{4-7} -シクロアルコキシ又は C_{3-7} -シクロアルキル- C_{1-6} -アルコキシ基(式中、シクロアルキル残基は、各場合において、 C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシ、ジ- $(C_{1-4}$ -アルキル)-アミノ、ピロリジノ、ピペリジノ、モルホリノ、ピペラジノ、 $N-(C_{1-2}$ -アルキル)-ピペラジノ、 C_{1-4} -アルコキシ- C_{1-2} -アルキル、ジ- $(C_{1-4}$ -アルキル)-アミノ- C_{1-2} -アルキル、ピロリジノ- C_{1-2} -アルキル、ピペリジノ- C_{1-2} -アルキル、モルホリノ- C_{1-2} -アルキル、ピペラジノ- C_{1-2} -アルキル又は $N-(C_{1-2}$ -アルキル)-ピペラジノ- C_{1-2} -アルキル基により置換され、ここで前記シクロアルキル残基は、更にメチル又はエチル基により置換される。)で

10

20

30

40

50

あり、

【0023】

一方、特に記さない限りは、前述の基の定義において言及したアリアル残基は、R'により一-又は二置換されたフェニル基を意味するが、これらの置換基は同じ又は異なることができ、かつ

R'は、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素原子、C₁₋₂-アルキル、トリフルオロメチル又はC₁₋₂-アルコキシ基を意味するか、もしくは

2個の基R'は、これらが隣接炭素原子に結合しない場合は、一緒に、C₃₋₄-アルキレン、メチレンジオキシ又は1,3-ブタジエン-1,4-イレン基を意味する。)

【0024】

好ましい前記一般式Iの二環系ヘテロ環は、以下のものである：

Xは、窒素原子を意味し、

R_aは、水素原子を意味し、

R_bは、1-フェニルエチル、3-メチルフェニル、3-クロロフェニル、3-ブromoフェニル又は3-クロロ-4-フルオロフェニル基を意味し、

R_cは、-A-B基を意味し(式中、

Aは、-OCH₂CH₂、-OCH₂CH₂CH₂又は-OCH₂CH₂CH₂CH₂基を意味し(式中、アルキレン残基は、各場合において、基Bに連結される。)、及び

【0025】

Bは、ピペリジノ基(式中、4位の2個の水素原子は、-CH₂-O-CO-CH₂、-CH₂CH₂-O-CO、-CH₂CH₂-O-CO-CH₂、-O-CO-CH₂-NCH₃-CH₂又は-O-CO-CH₂-O-CH₂-橋により置き換えられる。)、
ピペラジノ基(式中、3位の水素原子は、4位の水素原子と共に、-CO-O-CH₂-CH₂又は-CH₂-O-CO-CH₂-橋で置き換えられ、ここで、各場合において、前述の橋の左端は、ピペラジノ環の3位に結合している。)、

4位において、2-オキソ-モルホリノ又は2-オキソ-モルホリノメチル基で置換された、ピペリジノ基(式中、2-オキソ-モルホリノ残基は、各場合において、1又は2個のメチル基で置換することができる。)、

4位において、2-オキソ-テトラヒドロフラン-3-イル又は2-オキソ-テトラヒドロフラン-4-イル基で置換された、ピペラジノ基、

4位において、R₆S基で置換された、ピペリジノ基(式中、R₆は、2-オキソ-テトラヒドロフラン-3-イル又は2-オキソ-テトラヒドロフラン-4-イル基を意味する。)、

【0026】

4位において、2-オキソ-テトラヒドロフランニルメチル又は2-オキソ-テトラヒドロフランニルカルボニル基で置換された、ピペラジノ基、

4位において、[2-(2-オキソ-テトラヒドロフラン-3-イルスルフェニル)エチル]基で置換された、ピペラジノ基、

1位において、2-オキソ-テトラヒドロフラン-3-イル又は2-オキソ-テトラヒドロフラン-4-イル基で置換された、ピペリジノ-4-イル基、

メトキシメチル又はメトキシエチル基で置換された、2-オキソ-モルホリン-4-イル基、
メチレン基の2個の水素原子が、-CH₂CH₂CH₂CH₂、-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂、-CH₂-O-CH₂CH₂又は-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-橋で置き換えられた、2-オキソ-モルホリン-4-イル基を意味し、

【0027】

並びに、R_dは、メトキシ、シクロプロピルメトキシ、テトラヒドロフラン-3-イルオキシ、テトラヒドロピラン-3-イルオキシ、テトラヒドロピラン-4-イルオキシ、テトラヒドロフランニルメトキシ又はテトラヒドロピラニルメトキシ基である。)、
それらの、互変異性体、立体異性体及び塩。

【0028】

別の好ましい前記一般式Iの二環系ヘテロ環は、下記のものである：

(式中、Xは、窒素原子を意味し、

R_aは、水素原子を意味し、

10

20

30

40

50

R_bは、1-フェニルエチル、3-メチルフェニル、3-クロロフェニル、3-ブロモフェニル又は3-クロロ-4-フルオロフェニル基を意味し、

R_cは、メトキシ、シクロペンチルオキシ、シクロプロピルメトキシ、シクロペンチルメトキシ、テトラヒドロフラン-3-イルオキシ、テトラヒドロピラン-3-イルオキシ、テトラヒドロピラン-4-イルオキシ、テトラヒドロフラニルメトキシ又はテトラヒドロピラニルメトキシ基を意味し、及び

【0029】

R_dは、-A-B基を意味し(式中、

Aは、-OCH₂CH₂、-OCH₂CH₂CH₂又は-OCH₂CH₂CH₂CH₂基を意味し(式中、アルキレン残基は、各場合において、基Bと連結されている。)、並びに

Bは、ピペリジノ基(式中、4位の2個の水素原子は、-CH₂-O-CO-CH₂、-CH₂CH₂-O-CO、-CH₂CH₂-O-CO-CH₂、-O-CO-CH₂-NCH₃-CH₂又は-O-CO-CH₂-O-CH₂-橋により置換されている。)、ピペラジノ基(式中、3位の水素原子は、4位の水素原子と共に、-CO-O-CH₂-CH₂又は-CH₂-O-CO-CH₂-橋で置き換えられ、ここで、各場合において、前述の橋の左端は、ピペラジノ環の3位に結合している。)、

4位において、2-オキソ-モルホリノ又は2-オキソ-モルホリノメチル基で置換された、ピペリジノ基(式中、2-オキソ-モルホリノ残基は、各場合において、1又は2個のメチル基で置換することができる。)、

4位において、2-オキソ-テトラヒドロフラン-3-イル又は2-オキソ-テトラヒドロフラン-4-イル基で置換された、ピペラジノ基、

【0030】

4位において、R₆S基で置換された、ピペリジノ基(式中、R₆は、2-オキソ-テトラヒドロフラン-3-イル又は2-オキソ-テトラヒドロフラン-4-イル基を意味する。)、

4位において、2-オキソ-テトラヒドロフラニルメチル又は2-オキソ-テトラヒドロフラニルカルボニル基で置換された、ピペラジノ基、

4位において、[2-(2-オキソ-テトラヒドロフラン-3-イルスルフェニル)エチル]基で置換された、ピペラジノ基、

1位において、2-オキソ-テトラヒドロフラン-3-イル又は2-オキソ-テトラヒドロフラン-4-イル基で置換された、ピペリジノ-4-イル基、

メトキシメチル又はメトキシエチル基で置換された、2-オキソ-モルホリン-4-イル基、メチレン基の2個の水素原子が、-CH₂CH₂CH₂CH₂、-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂、-CH₂-O-CH₂CH₂又は-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-橋で置き換えられた、2-オキソ-モルホリン-4-イル基を意味する。)、それらの互変異性体、立体異性体及び塩。

【0031】

最も好ましい前記一般式Iの二環系ヘテロ環は、以下のものである：

(式中、Xは、窒素原子を意味し、

R_aは、水素原子を意味し、

R_bは、3-クロロ-4-フルオロフェニル基を意味し、

R_cは、シクロペンチルオキシ、シクロプロピルメトキシ、シクロペンチルメトキシ、テトラヒドロフラン-3-イルオキシ又はテトラヒドロフラン-2-イル-メトキシ基を意味し、並びに

【0032】

R_dは、-A-B基を意味する(式中、

Aは、アルキレン残基が基Bに連結された、-OCH₂CH₂基を意味し、及び

Bは、ピペラジノ基(式中、3位の水素原子は、4位の水素原子と共に、-CH₂-O-CO-CH₂-橋で置き換えられ、同時に、前述の橋の左端は、ピペラジノ環の3位に結合している。)、

4位において、2-オキソ-テトラヒドロフラン-3-イル、2-オキソ-テトラヒドロフラン-4-イル、2-オキソ-テトラヒドロフラニルメチル又は2-オキソ-テトラヒドロフラニルカルボニル基で置換された、ピペラジノ基を意味する。)、

それらの互変異性体、立体異性体及び塩。

10

20

30

40

50

【0033】

下記は、特に好ましい化合物の例を示している：

- (1) 4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-シクロペンチルメトキシ-7-{2-[4-(2-オキソ-テトラヒドロフラン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-エトキシ}-キナゾリン、
 (2) 4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-シクロペンチルオキシ-7-{2-[4-(2-オキソ-テトラヒドロフラン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-エトキシ}-キナゾリン、
 (3) 4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-シクロプロピルメトキシ-7-{2-[4-(2-オキソ-テトラヒドロフラン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-エトキシ}-キナゾリン、及び
 (4) 4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-シクロプロピルメトキシ-7-(2-{4-[(R)-(2-オキソ-テトラヒドロフラン-5-イル)メチル]-ピペラジン-1-イル}-エトキシ)-キナゾリン、

10

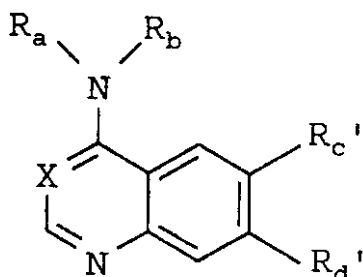
それらの互変異性体、立体異性体及び塩。

【0034】

一般式Iの化合物は、例えば下記の方法により調製することができる：

a) 任意に反応混合物中で形成された、下記一般式の化合物：

【化6】



, (II)

20

(式中、 R_a 、 R_b 及びXは、請求項1～5において定義したものであり、基 R_c' 又は R_d' の一方は、請求項1～5において R_c 又は R_d について言及した-C-D基を意味し、及び

他方の基 R_c' 又は R_d' は、 $-A'-Z_1$ 基を意味し(式中、

30

A' は、 C_{1-6} -アルキレン又は $-O-C_{1-6}$ -アルキレン基を意味し、及び

Z_1 は、例えば、ハロゲン原子、又は置換されたスルフィニルもしくはスルホニル基など、例として、塩素又は臭素原子、メチルスルフィニル、プロピルスルフィニル、フェニルスルフィニル、ベンジルスルフィニル、メチルスルホニル、プロピルスルホニル、フェニルスルホニル又はベンジルスルホニル基のような、交換可能な基を意味している。)。

下記一般式の化合物と反応される：

H-G (III)

(式中、Gは、先にBについて言及した基のひとつを表し、これは窒素原子を介して基Aへ連結している。)。

40

【0035】

この反応は、都合の良いことに、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジオキサム、トルエン、クロロベンゼン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、塩化メチレン、エチレングリコールジエチルエーテル又はスルホランなどの溶媒中で、任意に無機又は第三級有機塩基、例えば炭素ナトリウム又は水酸化カリウム、例えばトリエチルアミン又はN-エチル-ジイソプロピルアミン(Hunig塩基)などの第三級有機塩基の存在下で進行されるが、これらの有機塩基は、更に、同時に溶媒として、並びに任意にアルカリ金属ヨウ化物のような反応促進剤の存在下において、温度-20～150℃での、しかし好ましくは温度-10～100℃で利用することができる。しかしこの反応は、溶媒の非存在下又は過剰量の一般式IIIの化合物の中で進行することもできる。

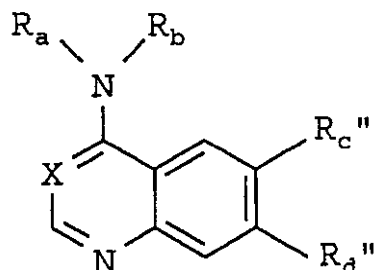
50

【0036】

b)一般式Iの化合物(式中、 R_c 又は R_d 基のひとつは、 $-A-B'$ 基を表し(式中、Aは、先に定義されており、及び B' は、 R_6 により又は R_5-C_{1-4} -アルキル基により置換されたイミノ又は HNR_4 基を含む、先にBについて言及された基のひとつを表しており、ここで $R_4 \sim R_6$ は先に定義されたものである。)を調製するために、

下記一般式の化合物：

【化7】



, (IV)

(式中、 R_a 、 R_b 及びXは、先に定義したものであり、
基 R_c'' 又は R_d'' の一方は、先に R_c 又は R_d について言及した $-C-D$ 基を意味し、及び
他方の基 R_c'' 又は R_d'' は、 $-A-B''$ 基を意味し(式中、
A、C及びDは、先に定義したものであり、並びに

B'' は、アルキル化により基 B' へ転換することができる基を表し、ここで B' は、 R_6 により又は R_5-C_{1-4} -アルキル基により置換されたイミノ又は HNR_4 基を含む、先にBについて言及した基のひとつを表し、ここで $R_4 \sim R_6$ は先に定義されたものである。))を、

【0037】

下記式の化合物と反応する：



(式中、Uは、基 R_6 又は R_5-C_{1-4} -アルキル基を意味し(式中、 R_5 及び R_6 は、請求項1～5において定義したものであり、及び

Z_2 は、ハロゲン原子、又は置換されたスルホニルオキシ基、例えば塩素又は臭素原子、メチルスルホニルオキシ、プロピルスルホニルオキシ、フェニルスルホニルオキシ又はベン

ジルスルホニルオキシ基などの、交換可能な基を意味するか、もしくは
 Z_2 は、隣接水素原子と共に、カルボニル基に連結された他の炭素-炭素結合を意味する。
)。

【0038】

この反応は、都合の良いことに、メタノール、エタノール、イソプロパノール、アセトニトリル又はジメチルホルムアミドなどの溶媒中、並びに任意にトリエチルアミン、N-エチル-ジイソプロピルアミン又は炭酸カリウムなどの塩基の存在下で、温度0～150℃、しかし好ましくは温度20～100℃で進行する。

【0039】

一般式Vの化合物において、 Z_2 が交換可能な基を意味している場合、この反応は、好ましくは、アセトニトリル、塩化メチレン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、スルホラン、ベンゼン、トルエン、クロロベンゼン、テトラヒドロフラン、ベンゼン/テトラヒドロフラン又はジオキサンなどの、溶媒又は溶媒混合液中で、都合の良いことに、例えばトリエチルアミン又はN-エチル-ジイソプロピルアミン(Hunig塩基)などの第三級有機塩基の存在下で進行するが、これらの有機塩基は、更に同時に溶媒として、又は炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は水酸化ナトリウム溶液のような無機塩基の存在下で、都合の良いことに温度-20～200℃、好ましくは温度0～150℃で利用することができ、もしくは一般式Vの化合物において、 Z_2 が、隣接水素原子と共にカルボニル基に連結された別の炭素-炭素結合を意味し、この反応は、好ましくは、メタノール、エタノール、イソプロパノール又はアセトニトリルなどの溶媒中で、温度0～100℃、しかし好ましくは温度200℃

から反応混合液の沸点の間で進行される。

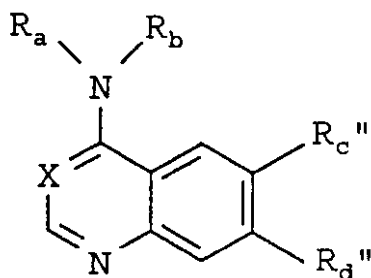
【0040】

c) 一般式Iの化合物(式中、基 R_c 又は R_d のひとつは、 $-A-B'$ 基を表し(式中、Aは、先に定義されており、及び B' は、 R_5CO 、 R_5-C_{1-4} -アルキレン-CO、 $(R_4NR_6)-C_{1-4}$ -アルキレン-CO、 R_6O-C_{1-4} -アルキレン-CO、 R_6S-C_{1-4} -アルキレン-CO、 R_6SO-C_{1-4} -アルキレン-CO、 $R_6SO_2-C_{1-4}$ -アルキレン-CO又は2-オキソ-モルホリノ- C_{1-4} -アルキレン-CO基により置換されたイミノ又は HNR_4 基を含む、先にBについて言及された基のひとつを表しており、ここで $R_4 \sim R_6$ は先に定義されたものであり、及び2-オキソ-モルホリノ残基は、1又は2個の C_{1-2} -アルキル基で置換することができる。)を調製するために、

【0041】

下記一般式の化合物を：

【化8】



, (IV)

(式中、 R_a 、 R_b 及びXは、先に定義したものであり、

基 R_c'' 又は R_d'' の一方は、先に R_c 又は R_d について言及した-C-D基を意味し、及び

他方の基 R_c'' 又は R_d'' は、 $-A-B''$ 基を意味し(式中、

A、C及びDは、先に定義したものであり、並びに

B'' は、アシル化により基 B' へ転換することができる基を表し、ここで B' は、 R_5CO 、 R_5-C_{1-4} -アルキレン-CO、 $(R_4NR_6)-C_{1-4}$ -アルキレン-CO、 R_6O-C_{1-4} -アルキレン-CO、 R_6S-C_{1-4} -アルキレン-CO、 R_6SO-C_{1-4} -アルキレン-CO、 $R_6SO_2-C_{1-4}$ -アルキレン-CO又は2-オキソ-モルホリノ- C_{1-4} -アルキレン-CO基により置換されたイミノ又は HNR_4 基を含む、先にBについて言及された基のひとつを表しており、ここで $R_4 \sim R_6$ は先に定義されたものであり、及び2-オキソ-モルホリノ残基は、1又は2個の C_{1-2} -アルキル基で置換することができる。)を

【0042】

下記式の化合物と反応する：



(式中、Wは、基 R_5 又は R_5-C_{1-4} -アルキル、 $(R_4NR_6)-C_{1-4}$ -アルキル、 R_6O-C_{1-4} -アルキル、 R_6S-C_{1-4} -アルキル、 R_6SO-C_{1-4} -アルキル、 $R_6SO_2-C_{1-4}$ -アルキル又は2-オキソ-モルホリノ- C_{1-4} -アルキル基を表し、ここで $R_4 \sim R_6$ は先に定義されたものであり、及び2-オキソ-モルホリノ残基は、1又は2個の C_{1-2} -アルキル基で置換することができる。))

【0043】

この反応は、任意に塩化メチレン、ジメチルホルムアミド、ベンゼン、トルエン、クロロベンゼン、テトラヒドロフラン又はジオキサンなどの溶媒又は溶媒混合液中において、任意に脱水剤の存在下、例えばイソブチルクロロギ酸、塩化チオニル、トリメチルクロロシラン、三塩化リン、五酸化リン、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、N,N'-ジシクロヘキシル-カルボジイミド/N-ヒドロキシスクシンイミド、N,N'-カルボニルジイミダゾール、トリフェニル-ホスフィン/四塩化炭素又はO-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム-テトラフルオロホウ酸などの存在下で、又は対応するエステル、酸ハロゲン化物又は無水物のような対応する反応性誘導体により、任意に無機もしくは有機塩基の添加により、好ましくはトリエチルアミン、N-エチル-ジイソプロピルアミン又は4-ジメチルアミノ-ピリジンなどの有機塩基の添加により、都合の良いことに温度0

10

20

30

40

50

～150℃、好ましくは温度0～80℃において、進行される。

【0044】

先に説明された反応において、ヒドロキシ、カルボキシ、アミノ、アルキルアミノ又はイミノ基などを表す反応基は、反応後に再度切断されるような通常の保護基によりこの反応の間保護することができる。

【0045】

例えば、ヒドロキシ基の保護基は、トリメチルシリル、アセチル、ベンゾイル、メチル、エチル、*t*-ブチル、トリチル、ベンジル又はテトラヒドロピラニル基であることができ、カルボキシ基のための保護基は、トリメチルシリル、メチル、エチル、*t*-ブチル、ベンジル又はテトラヒドロピラニル基であることができ、及び

10

アミノ、アルキルアミノ又はイミノ基のための保護基は、ホルミル、アセチル、トリフルオロアセチル、エトキシカルボニル、*t*-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、ベンジル、メトキシベンジル又は2,4-ジメトキシベンジル基であり、並びに更にアミノ基についてフタリルであることができる。

【0046】

使用される保護基は、例えば加水分解により、例えば水、イソプロパノール／水、酢酸／水、テトラヒドロフラン／水又はジオキサン／水などの水性溶媒中で、トリフルオロ酢酸、塩酸又は硫酸などの酸の存在下、もしくは水酸化ナトリウム又は水酸化カリウムのようなアルカリ金属塩基の存在下で、もしくは非プロトン性には例えばヨードトリメチルシランの存在下で、温度0～120℃、好ましくは温度10～100℃において、任意に引き続き切断される。

20

【0047】

しかし、ベンジル、メトキシベンジル又はベンジルオキシカルボニル基は、例えば水素化分解的に切断され、これは例としてメタノール、エタノール、酢酸エチル又は氷酢酸などの適当な溶媒中、パラジウム／チャコールなどの触媒存在下での水素により、任意に塩酸などの酸の添加により、温度0～100℃、しかし好ましくは20～60℃の周囲温度で、及び水素圧 $1\sim7\times10^5\text{Pa}$ (1～7bar)、しかし好ましくは $3\sim5\times10^5\text{Pa}$ (3～5bar)で切断される。しかし、2,4-ジメトキシベンジル基は、好ましくはアニソールの存在下、トリフルオロ酢酸中で切断される。

【0048】

30

t-ブチル又は*t*-ブチルオキシカルボニル基は、好ましくは、トリフルオロ酢酸又は塩酸のような酸による処理によるか、もしくは任意に塩化メチレン、ジオキサン、メタノール又はジエチルエーテルなどの溶媒を使用するヨードトリメチルシランによる処理により切断される。

【0049】

トリフルオロアセチル基は、好ましくは、任意に酢酸などの溶媒の存在下での温度50～120℃での、塩酸などの酸による処理によるか、もしくは任意にテトラヒドロフランなどの溶媒の存在下での温度0～50℃での、水酸化ナトリウム溶液による処理により切断される。

【0050】

40

フタリル基は、好ましくは、ヒドラジン又は第一級アミン、例えばメチルアミン、エチルアミン又は*n*-ブチルアミンなどの存在下で、メタノール、エタノール、イソプロパノール、トルエン／水又はジオキサンなどの溶媒中で、温度20～50℃で切断される。

【0051】

更に得られた一般式Iの化合物は、先に言及したように、それらのエナンチオマー及び／又はジアステレオマーへ分割することができる。従って例えば、*cis*／*trans*混合物は、それらの*cis*及び*trans*異性体へ分割され、かつ少なくとも1個の光学活性炭素原子を伴う化合物を、それらのエナンチオマーへ分離することができる。

【0052】

従って例えば、*cis*／*trans*混合物は、クロマトグラフィーにより、それらの*cis*及び*trans*

50

異性体へ分割することができ、ラセミ体として生じる得られた一般式Iの化合物は、それ自身公知の方法により(Allinger N. L.及びElieil E. L.、「Topics in Stereochemistry」第6巻、Wiley Interscience社、1971年参照)、それらの光学対掌体へ分離することができ、かつ少なくとも2個の不斉炭素原子を伴う一般式Iの化合物は、例えばクロマトグラフィー及び／又は分別晶出のようなそれら自身公知の方法を用い、それらの物理-化学的差異を基に、それらのジアステレオマーへと分割することができ、かつこれらの化合物がラセミ体として得られる場合は、これらはその後前述のようにエナンチオマーへ分割される。

【0053】

これらのエナンチオマーは、好ましくはキラル相上でのカラム分離により、又は光学活性溶媒からの再結晶により、又はラセミ化合物との、特に酸及びそれらの活性化された誘導体又はアルコールとの、例えばエステルもしくはアミドのような塩又は誘導体を生成する光学活性物質との反応、並びにこうして得られた塩又は誘導体のジアステレオマー混合物の、例えばそれらの溶解度の差を基にした分離により分離されるが、他方遊離の対掌体を、純粋なジアステレオマー塩又は誘導体から適当な物質の作用により放出することができる。通常使用される光学活性酸は、例えば、酒石酸又はジベンゾイル酒石酸、ジ-o-トリル酒石酸、マレイン酸、マンデル酸、ショウノウスルホン酸、グルタミン酸、アスパラギン酸又はキナ酸のD-及びL-型である。光学活性アルコールは、例えば(+)-又は(-)-メントールであり、並びにアミド中の光学活性アシル基は、例えば、(+)-又は(-)-メチルオキシカルボニルであることができる。

【0054】

更に、式Iの化合物は、それらの塩、特に医薬用途のための無機酸又は有機酸との生理的に許容できる塩に転換することができる。この目的のために使用することができる酸は、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、メタンスルホン酸、リン酸、フマル酸、コハク酸、乳酸、クエン酸、酒石酸又はマレイン酸である。

【0055】

出発物質として使用される一般式 IIからVIの化合物は、場合によっては文献において公知であり、もしくは文献から公知の方法により得ることができる(実施例IからXIV参照)。

【0056】

既述のように、本発明の一般式Iの化合物及びそれらの生理的に許容できる塩は、価値のある薬理学的特性、特に表皮増殖因子受容体(EGF-R)により媒介されたシグナル伝達に対する阻害作用を有するが、これは例えばリガンド結合、受容体二量体化又はチロシンキナーゼそれ自身の阻害により達成することができる。より下流に位置した成分へのシグナル伝達をブロックすることも可能である。

【0057】

新規化合物の生物学的特性は、下記のように調べた：

EGF-R-媒介型シグナル伝達の阻害は、例えばヒトEGF-Rを発現しかつその生存及び増殖がEGF又はTGF- α による刺激によって決まる細胞により明らかにすることができる。機能的ヒトEGF-Rを発現するように遺伝的に修飾されたインターロイキン-3-(IL-3)により左右されるマウス起源の細胞株を、ここでは使用した。従ってF/L-HERcとして公知のこれらの細胞の増殖は、マウスのIL-3又はEGFのいずれかにより刺激することができる(von Ruden, T.ら、EMBO J., 7:2749-2756 (1988)、及びPierce, J. H.ら、Science, 239:628-631 (1988)参照)。

【0058】

F/L-HERc細胞のために使用した出発物質は、細胞株FDC-P₁であり、その作出は、Dexter, T. M.ら、J. Exp. Med., 152:1036-1047 (1980)に説明されている。あるいはそれにもかかわらず、他の増殖因子依存型細胞を使用してもよい(例えば、Pierce, J. H.ら、Science, 239:628-631 (1988)、Shibuya, H.ら、Cell, 70:57-67 (1992)、及びAlexander, W. S.ら、EMBO J., 10:3683-3691 (1991)参照)。ヒトEGF-R cDNAの発現のためには(Ullrich, A.ら、Nature, 309:418-425 (1984)参照)、レトロウイルスベクターLXSN(Miller, A. D.

ら、BioTechniques、7:980-990 (1989)参照)をEGF-R cDNAの発現に使用しかつ細胞株GP+E 86(Markowitz, D.ら、J. Virol.、62:1120-1124 (1988)参照)をパッケージング細胞として使用した以外は、von Ruden, T.らの論文(EMBO J.、7:2749-2756 (1988))に記されたように組換えレトロウイルスを使用した。

【0059】

下記のように試験を行った：

F/L-HERc細胞を、10%ウシ胎仔血清(FCS、Boehringer Mannheim社)、2mMグルタミン(BioWhittaker社)、標準抗生物質及び20ng/mlヒトEGF(Promega社)を補充した、RPMI/1640培地(BioWhittaker社)において、37℃及び5% CO₂において培養した。本発明の化合物の阻害活性を調べるために、前記培地(200 µl)が入った96-ウェル皿において、1.5x10⁴個細胞/ウェルを3つ組で培養し、細胞増殖を、EGF(20ng/ml)又はマウスのIL-3のいずれかで刺激した。使用したIL-3は、細胞株X63/0 mIL-3の培養上清から得た(Karasuyama, H.ら、Eur. J. Immunol.、18:97-104 (1988)参照)。本発明の化合物は、100%ジメチルスルホキシド(DMSO)中に溶解し、かつ培養物に様々な希釈で添加し、最大DMSO濃度は1%であった。これらの培養物を、37℃で48時間インキュベーションした。

10

【0060】

本発明の化合物の阻害活性を決定するために、相対細胞数を、Cell Titer 96(登録商標) Aqueous Non-Radioactive Cell Proliferation Assay (Promega社)を用い、光学濃度単位で測定した。相対細胞数は、対照(インヒビターを伴わないF/LHERc細胞)に対する割合(%)として計算し、かつ細胞増殖を50%阻害する活性物質の濃度(IC₅₀)をそれから導いた。

20

下記の結果を得た：

【0061】

化合物(実施例番号)	EGF-依存型増殖の阻害IC ₅₀ [nM]
1	4
3	62
3(1)	11
4	67

30

【0062】

従って、本発明の一般式Iの化合物は、ヒトEGF受容体の例により示されるように、チロシンキナーゼによるシグナル伝達を阻害し、その結果チロシンキナーゼ過機能により引き起された病態生理学的過程の治療に有用である。これらは、例えば、良性又は悪性腫瘍、特に上皮及び神経上皮細胞起源の腫瘍、転移及び血管上皮細胞の異常な増殖(血管新生)である。

40

【0063】

本発明の化合物は、更にチロシンキナーゼによる刺激に起因した粘液の増大した又は変更された産生に随伴する気道及び肺の疾患、例えば慢性気管支炎、慢性閉塞性気管支炎、喘息、気管支拡張症、アレルギー性又は非アレルギー性鼻炎又は副鼻腔炎、嚢胞性線維症、α1-アンチトリプシン欠損症、又は咳、肺気腫、肺線維症及び気道反応亢進などの、気道の炎症疾患の予防及び治療のためにも有用である。

【0064】

これらの化合物は、例えば、胆嚢炎、クローン病、潰瘍性大腸炎、及び胃腸管の潰瘍のような、慢性炎症性の変化において認めることができるか、もしくは分泌の増加に関連した胃腸管の疾患、例えばメネトリエ病、分泌性腺腫及びタンパク質喪失症候群(protein los

50

s syndrome)において生じることができる、チロシンキナーゼの破壊された活性に関連している胃腸管及び胆管及び胆嚢の疾患の治療にも適しており、更には鼻ポリープ並びに大腸の絨毛又は腺腫様ポリープのような様々な起源の胃腸管のポリープのみではなく、更には家族性大腸ポリープ症、ガードナー症候群の小腸ポリープ、ポイツ・ジェーガス症候群の胃腸管全体に広がるポリープ、炎症性偽ポリープ症、若年性ポリープ、深層嚢腫性大腸炎及び腸壁嚢胞状気腫などにおけるポリープの治療についても適している。

【0065】

加えて、一般式Iの化合物及びそれらの生理的に許容できる塩を使用し、腎疾患、特に嚢胞腎のような嚢胞性の変化を治療、発生が特発性又は結節(tubercular)硬化症のような症候群において生じる腎嚢胞、ヒッペル・リンダス症候群における、腎癆及び海綿状腎、並びにチロシンキナーゼの異常な機能により引き起された他の疾患、例えば表皮過形成(乾癬)、炎症過程、免疫系疾患、造血細胞の過増殖などの治療することができる。

10

【0066】

本発明の化合物は、その生物学的特性のために、それら自身で、又は他の薬理学的活性化合物と組合せて使用することができる、例えば腫瘍治療において単剤療法又は他の抗腫瘍治療薬との併用、例えばトポソメラーゼインヒビター(例えばエトポシド)、有糸分裂インヒビター(例えばビンブラスチン)、核酸と相互作用する化合物(例えば、シスプラチン、シクロホスファミド、アドリアマイシン)、ホルモンアンタゴニスト(例えばタモキシフェン)、代謝過程阻害物質(例えば5-FUなど)、サイトカイン(例えばインターフェロン)、抗体などと組合せて使用することができる。気道疾患の治療のためには、これらの化合物は、単独で、又は気道のための他の治療的物質、例えば分泌抑制性(secretolytic)、気管支抑制性(broncholytic)及び／又は抗炎症活性を持つ物質と併用して使用することができる。胃腸管領域の疾患の治療のためには、これらの化合物は、単独で、又は運動性もしくはは分泌に対する作用を有する物質、又は抗炎症物質と組合せて投与することができる。これらの組合せは、同時又は逐次投与することができる。

20

【0067】

これらの化合物は、単独で又は他の活性物質と組合せて、経静脈的、皮下、筋肉内、腹腔内、又は鼻腔内経路により、吸入又は経皮的又は経口的に投与することができるが、エアゾール処方特に吸入に適している。

【0068】

医薬的用途について、本発明の化合物は、一般に恒温脊椎動物、特にヒトにおいて、用量0.01~100mg/kg体重、好ましくは0.1~15mg/kgで使用される。投与のために、これらは、1個又は複数の通常の不活性担体及び／又は希釈剤と共に処方され、例えば、コーンスターチ、乳糖、ブドウ糖、微晶質セルロース、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、クエン酸、酒石酸、水、水／エタノール、水／グリセロール、水／ソルビトール、水／ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、ステアリルアルコール、カルボキシメチルセルロース、又は脂肪物質、例えば固形脂肪(hard fat)又はそれらの適当な混合物と共に、素錠又はコーティング錠、カプセル剤、散剤、懸濁剤、液剤、噴霧剤又は坐剤などの通常のガレヌス製剤において、処方される。

30

【0069】

下記実施例は、本発明を例証するためであり、限定を意図するものではない：出発化合物の調製：

実施例I

4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-シクロペンチルオキシ-7-[2-(ピペラジン-1-イル)-エトキシ]-キナゾリン

40

トリフルオロ酢酸2.00mlを、塩化メチレン10ml中の4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-シクロペンチルオキシ-7-{2-[4-(t-ブチルオキシカルボニル)-ピペラジン-1-イル]-エトキシ}-キナゾリン740mgへと滴下した。この反応溶液を、周囲温度で一晩攪拌した。後処理のために、反応混合液を蒸発濃縮し、水20mlと一緒にし、かつ濃アンモニア水溶液でアルカリ性とした。水相を酢酸エチルで抽出した。一緒にした抽出液を、飽和炭酸

50

ナトリウム溶液及び飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、蒸発により濃縮した。淡黄色の固形物が残留した。

収量：570mg(理論値の93%)、

融点：134-137.5℃

質量スペクトル (ESI⁻) : m/z=484, 486 [M-H]⁻

【0070】

下記化合物を、実施例Iと同様に得た：

(1) 4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-シクロペンチルメトキシ-7-[2-(ピペラジン-1-イル)-エトキシ]-キナゾリン

R_f 値：0.05(シリカゲル、塩化メチレン／メタノール／濃アンモニア水溶液=90：10：0.1)
)

質量スペクトル (ESI⁻) : m/z=498, 500 [M-H]⁻

(2) ペルヒドロ-ピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン-3-オン x 2 トリフルオロ酢酸 (この反応混合液は、水性の後処理なしに、蒸発により濃縮した)

質量スペクトル (ESI⁺) : m/z=157 [M+H]⁺

【0071】

(3) 4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-シクロプロピルメトキシ-7-[2-(ピペラジン-1-イル)-エトキシ]-キナゾリン

R_f 値：0.10 (シリカゲル、塩化メチレン／メタノール／濃アンモニア水溶液=90：10：1)

質量スペクトル (ESI⁺) : m/z=472, 474 [M+H]⁺

(4) 2-オキソ-3-[(ピペリジン-4-イル)スルファニル]-テトラヒドロフラン x トリフルオロ酢酸

(この反応混合液は、水性の後処理なしに、蒸発により濃縮した)

R_f 値：0.66 (特注の逆相TLCプレート(E. Merck社)、アセトニトリル／水／トリフルオロ酢酸=50：50：1)

質量スペクトル(ESI⁺) : m/z=202 [M+H]⁺

【0072】

実施例II

4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-シクロペンチルオキシ-7-{2-[4-(t-ブチルオキシカルボニル)-ピペラジン-1-イル]-エトキシ}-キナゾリン

1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン340mgを、周囲温度で、アセトニトリル30ml中の4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-シクロペンチルオキシ-7-(2-ブロモエトキシ)-キナゾリン940mg及びN-(t-ブチルオキシカルボニル)-ピペラジン1.00gに添加した。この反応混合液を、60℃で5時間加熱した。その後更に、N-(t-ブチルオキシカルボニル)-ピペラジン0.2g及び若干の1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エンを添加した。黄色の反応溶液を、60℃で2時間攪拌し、その後周囲温度で一晩攪拌し、その間に白色沈殿が形成された。これを吸引濾過し、少量のアセトニトリルで洗浄し乾燥した。所望の生成物453mgを、白色固形物として得た。母液を蒸発により濃縮し、フラスコの残渣を、シリカゲルカラム上で、塩化メチレン／メタノール(95：5)によりクロマトグラフィーにか

けた。更なる所望の生成物300mgを得た。

収量：753mg (理論値の66%)、
R_f 値：0.53(シリカゲル、塩化メチレン／メタノール／濃アンモニア水溶液=90：10：0.1)

質量スペクトル (ESI⁻) : m/z=584, 586 [M-H]⁻

【0073】

下記化合物を、実施例IIと同様に得た：

(1) 4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-シクロペンチルメトキシ-7-{2-[4-(t-ブチルオキシカルボニル)-ピペラジン-1-イル]-エトキシ}-キナゾリン

(この反応は、ジオキサン／水(20：1)中、炭酸カリウム、ジイソプロピルエチルアミン及びベンジル-トリブチル-塩化アンモニウムの存在下で行う)

R_f 値：0.55 (シリカゲル、塩化メチレン／メタノール／濃アンモニア水溶液＝90：10：0.1)

質量スペクトル (ESI^-)： $m/z=598, 600 [M-H]^-$

(2)4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-シクロプロピルメトキシ-7-{2-[4-(*t*-ブチルオキシカルボニル)-ピペラジン-1-イル]-キナゾリン

R_f 値：0.43 (シリカゲル、塩化メチレン／メタノール／濃アンモニア水溶液＝90：10：0.1)

質量スペクトル (ESI^-)： $m/z=570, 572 [M-H]^-$

【0074】

(3)4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-[2-(4-{N-[(*t*-ブチルオキシカルボニル)メチル]-N-(2-ヒドロキシ-エチル)-アミノ}-ピペリジン-1-イル)-エトキシ]-7-メトキシ-キナゾリン

10

(この反応は、補助塩基としてジイソプロピルエチルアミンの存在下で行う)

R_f 値：0.22(シリカゲル、酢酸エチル／メタノール／濃アンモニア水溶液＝90：10：0.5)

質量スペクトル (ESI^-)： $m/z=602, 604 [M-H]^-$

(4)4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-[2-(4-{N-[(*t*-ブチルオキシカルボニル)メチル]-N-(2-ヒドロキシ-エチル)-アミノ}-ピペリジン-1-イル)-エトキシ]-7-((*R*)-テトラヒドロフラン-3-ylオキシ)-キナゾリン

(この反応は、補助塩基としてジイソプロピルエチルアミンの存在下で行う)

R_f 値：0.24 (シリカゲル、酢酸エチル／メタノール／濃アンモニア水溶液＝90：10：0.5)

20

質量スペクトル (ESI^+)： $m/z=660, 662 [M+H]^+$

【0075】

実施例III

4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-シクロペンチルメトキシ-7-(2-ブロモエトキシ)-キナゾリン

炭酸カリウム4.84gを、N,N-ジメチルホルムアミド40ml中の4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-シクロペンチルメトキシ-7-ヒドロキシ-キナゾリン3.50g及び1,2-ジブロモエタン6.89mlに添加した。この反応混合液を、窒素大気下で、80℃で1.5時間攪拌した。周囲温度へ冷却後、反応混合液を濾過し、かつ濾液を真空で蒸発除去した。油状の褐色残渣を、氷浴で冷却し、少量のメタノールで摩砕し、その時点で黄味があった固形結晶が晶出した。この沈殿を吸引濾過し、冷メタノールで洗浄し、かつ真空デシケーター中で乾燥した。

30

収量：2.60g (理論値の58%)、

R_f 値：0.82(シリカゲル、塩化メチレン／メタノール、9：1)

質量スペクトル (ESI^+)： $m/z=494, 496, 498 [M+H]^+$

【0076】

下記化合物を、実施例IIIと同様に得た：

(1)(2)4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-シクロペンチルメトキシ-7-(2-ブロモエトキシ)-キナゾリン

R_f 値：0.65(シリカゲル、塩化メチレン／メタノール／濃アンモニア水溶液＝90：10：0.1)

40

質量スペクトル (ESI^-)： $m/z=478, 480, 482 [M-H]^-$

【0077】

(2)4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-シクロプロピルメトキシ-7-(2-ブロモエトキシ)-キナゾリン

(この反応はアセトニトリル中で行う。)

R_f 値：0.72(シリカゲル、塩化メチレン／メタノール／濃アンモニア水溶液＝90：10：0.1)

質量スペクトル (ESI^-)： $m/z=464, 466, 468 [M-H]^-$

(3)4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(2-ブロモ-エトキシ)-7-((*R*)-テトラ

50

ヒドロフラン-3-イルオキシ)-キナゾリン

(この反応は、アセトニトリル中で60℃で行う)

R_f 値：0.37(シリカゲル、塩化メチレン／メタノール=9：1)

質量スペクトル (ESI⁻)：m/z=480, 482, 484 [M-H]⁻

【0078】

実施例IV

4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-シクロペンチルメトキシ-7-ヒドロキシ-キナゾリン

4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-シクロペンチルメトキシ-7-メチルカルボニルオキシ-キナゾリン4.99gを、メタノール80ml中に懸濁し、かつ濃アンモニア水溶液1.80mlと一緒にした。この反応混合液を、周囲温度で一晩攪拌した。後処理のために、反応混合液を、塩化メチレン500mlで希釈し、水で洗浄し、塩化ナトリウム溶液で飽和し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、蒸発により濃縮した。褐色固形物4.30gを得た。粗生成物を、t-ブチルメチルエーテルで攪拌し、吸引濾過し、少量のt-ブチルメチルエーテルで洗浄し、周囲温度で真空乾燥した。

収量：3.59g(理論値の80%)、

R_f 値：0.48 (シリカゲル、塩化メチレン／メタノール／濃アンモニア水溶液=90：10：0.1)

質量スペクトル (ESI⁺)：m/z=388, 340 [M+H]⁺

【0079】

下記化合物を、実施例IVと同様に得た：

(1)4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-シクロペンチルオキシ-7-ヒドロキシ-キナゾリン

R_f 値：0.53 (シリカゲル、塩化メチレン／メタノール／濃アンモニア水溶液=90：10：0.1)

質量スペクトル (ESI⁺)：m/z=374, 376 [M+H]⁺

(2)4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-シクロプロピルメトキシ-7-ヒドロキシ-キナゾリン

R_f 値：0.56(シリカゲル、塩化メチレン／メタノール=9：1)

質量スペクトル (ESI⁻)：m/z= 358, 360 [M-H]⁻

【0080】

実施例V

4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-シクロペンチルメトキシ-7-メチルカルボニルオキシ-キナゾリン

4-クロロ-6-シクロペンチルメトキシ-7-メチルカルボニルオキシ-キナゾリン4.03gを、イソプロパノール70ml中に懸濁し、3-クロロ-4-フルオロ-アニリン1.95gと一緒にした。反応混合液を、窒素大気下で2時間還流した。周囲温度へ冷却後、形成された淡く着色した沈殿を吸引濾過し、少量のイソプロパノールで洗浄し、風乾した。

収量：4.99g (理論値の92%)、

R_f 値：0.80(シリカゲル、塩化メチレン／メタノール／濃アンモニア水溶液=90：10：0.1)

質量スペクトル (ESI⁺)：m/z=430, 432 [M+H]⁺

【0081】

下記化合物を、実施例Vと同様に得た：

(1)4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-シクロペンチルオキシ-7-メチルカルボニルオキシ-キナゾリン

R_f 値：0.73 (シリカゲル、塩化メチレン／メタノール／濃アンモニア水溶液=90：10：0.1)

質量スペクトル (ESI⁺)：m/z=416, 418 [M+H]⁺

(2)4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-シクロプロピルメトキシ-7-メチルカル

ボニルオキシ-キナゾリン

R_f 値：0.86 (シリカゲル、塩化メチレン／メタノール＝9：1)

質量スペクトル (ESI⁺)：m/z＝402, 404 [M+H]⁺

【0082】

実施例VI

4-クロロ-6-シクロペンチルメトキシ-7-メチルカルボニルオキシ-キナゾリン

4-ヒドロキシ-6-シクロペンチルメトキシ-7-メチルカルボニルオキシ-キナゾリン3.80gを、塩化チオニル90ml中に懸濁し、窒素大気中で沸騰するまで加熱した。N,N-ジメチルホルムアミド4滴添加後、反応混合液を更に2時間還流した。周囲温度への冷却後、過剰な塩化チオニルを水流真空装置で蒸留除去した。褐色残渣を、トルエン30mlで攪拌した。この溶媒を蒸留除去し、灰色がかった褐色固形物4.30gが残留し、これを更に精製することなく反応させた。

10

R_f 値：0.89 (シリカゲル、塩化メチレン／メタノール／濃アンモニア水溶液＝90：10：0.1)

【0083】

下記化合物を、実施例VIと同様に得た：

(1)4-クロロ-6-シクロペンチルオキシ-7-メチルカルボニルオキシ-キナゾリン

R_f 値：0.69 (シリカゲル、塩化メチレン／メタノール／濃アンモニア水溶液＝90：10：0.1)

(2) 4-クロロ-6-シクロプロピルメトキシ-7-メチルカルボニルオキシ-キナゾリン

20

R_f 値：0.84 (シリカゲル、塩化メチレン／メタノール＝9：1)

【0084】

実施例VII

4-ヒドロキシ-6-シクロペンチルメトキシ-7-メチルカルボニルオキシ-キナゾリン

ピリジン100ml中の4,7-ジヒドロキシ-6-シクロペンチルメトキシ-キナゾリン4.30gを、窒素大気下で80℃に加熱した。無水酢酸1.80mlを、暗褐色懸濁液に添加した。反応混合液を80℃で3時間攪拌し、その間に全体の溶液(total solution)を形成した。周囲温度への冷却後、反応混合液を、氷水約800mlへ注いだ。形成された沈殿を吸引濾過し、水で十分に洗浄した。淡灰色固形物を、真空デシケーター中で乾燥した。

収量：3.82g (理論値の77%)、

30

R_f 値：0.49 (シリカゲル、塩化メチレン／メタノール＝9：1)

質量スペクトル (ESI⁻)：m/z＝301 [M-H]⁻

【0085】

下記化合物を、実施例VIIと同様に得た：

(1)4-ヒドロキシ-6-シクロペンチルオキシ-7-メチルカルボニルオキシ-キナゾリン

融点：209-212℃

質量スペクトル (ESI⁻)：m/z＝287 [M-H]⁻

(2)4-ヒドロキシ-6-シクロプロピルメトキシ-7-メチルカルボニルオキシ-キナゾリン

R_f 値：0.53 (シリカゲル、塩化メチレン／メタノール＝9：1)

質量スペクトル (ESI⁻)：m/z＝273 [M-H]⁻

40

【0086】

実施例VIII

4,7-ジヒドロキシ-6-シクロペンチルメトキシ-キナゾリン

エタノール140ml中で、2-アミノ-5-シクロペンチルメトキシ-4-ヒドロキシ-安息香酸5.76g及び酢酸ホルムアミジン6.52gを、約3時間還流した。後処理のために、この反応混合液を、約100mlに蒸発減量し、かつ氷水300mlと一緒にし、その時点で灰色沈殿が形成された。この沈殿を吸引濾過し、水で洗浄し、真空デシケーター内で乾燥した。

収量：4.57g (理論値の77%)、

R_f 値：0.25 (シリカゲル、塩化メチレン／メタノール＝95：5)

質量スペクトル (ESI⁻)：m/z＝259 [M-H]⁻

50

【0087】

下記化合物を、実施例VIIIと同様に得た：

(1)4,7-ジヒドロキシ-6-シクロペンチルオキシ-キナゾリン

R_f 値：0.42 (シリカゲル、塩化メチレン／メタノール／濃アンモニア水溶液＝90：10：0.1)

質量スペクトル (EI)： $m/z=246$ $[M]^+$

(2)4,7-ジヒドロキシ-6-シクロプロピルメトキシ-キナゾリン

R_f 値：0.45 (シリカゲル、塩化メチレン／メタノール／濃アンモニア水溶液＝90：10：0.1)

質量スペクトル (ESI⁻)： $m/z=231$ $[M-H]^-$

10

【0088】

実施例IX2-アミノ-5-シクロペンチルメトキシ-4-ヒドロキシ-安息香酸

メタノール130ml中に、5-シクロペンチルメトキシ-4-ヒドロキシ-2-ニトロ-安息香酸6.50gを溶解し、ラネーニッケル2.00gと一緒にし、かつ水素圧350000Pa(50psi)下でほぼ3時間かけて周囲温度で、計算量の水素が取込まれるまで、水素化した。触媒を濾過により除去し、温メタノールで洗浄した。濾液を真空で蒸発除去した。褐色固形物が残留し、これを更に精製することなく反応させた。

収量：5.79g (理論値の100%)、

R_f 値：0.67 (シリカゲル、塩化メチレン／メタノール＝9：1)

20

質量スペクトル (ESI⁻)： $m/z=250$ $[M-H]^-$

【0089】

下記化合物を、実施例IXと同様に得た：

(1)2-アミノ-5-シクロペンチルオキシ-4-ヒドロキシ-安息香酸

R_f 値：0.38(シリカゲル、塩化メチレン／メタノール／濃アンモニア水溶液＝90：10：0.1)

質量スペクトル (ESI⁺)： $m/z=238$ $[M+H]^+$

(2)2-アミノ-5-シクロプロピルメトキシ-4-ヒドロキシ-安息香酸

R_f 値：0.51 (シリカゲル、塩化メチレン／メタノール／濃アンモニア水溶液＝90：10：0.1)

30

質量スペクトル (ESI⁻)： $m/z=222$ $[M-H]^-$

【0090】

実施例X5-シクロペンチルメトキシ-4-ヒドロキシ-2-ニトロ-安息香酸

4,5-メチレンジオキシ-2-ニトロ-安息香酸15.37g及びシクロペンチルメタノール51.84mlを、ジメチルスルホキシド100ml中に溶解し、窒素大気下で氷浴中で冷却した。その後、ナトリウム3.90gをパッチで添加した。この反応混合液を、30分間攪拌しながら、氷浴で冷却し、その後短時間35～40℃で加熱し、引き続き更に氷浴で冷却しながら3時間攪拌した。その後氷浴を取り外し、反応混合液を周囲温度で一晩攪拌した。赤味がかった暗褐色の反応溶液を、アセトン約800ml上に注ぎ、その時点で暗褐色沈殿が形成された。この沈殿を吸引濾過し、アセトンで洗浄し、水300～400ml中に希釈し、2N塩酸60mlによりpH約2に調節した。この水溶液を、数回塩化メチレンで抽出した。一緒にした抽出液を、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、蒸発により濃縮した。暗褐色のフラスコ残留物を、塩化メチレン800ml中に溶解し、塩化メチレン／メタノール(9：1)を用い、シリカゲルに負荷することにより精製した。褐色油状物を得、これは、氷浴で冷却しながら水と共に攪拌することで晶出した。形成された茶色がかった沈殿を吸引濾過し、少量の水で洗浄し、かつ真空デシケーター中で乾燥した。

40

収量：9.55g (理論値の47%)、

R_f 値：0.67 (シリカゲル、トルエン／ジオキサン／エタノール／氷酢酸＝90：10：10：6)

質量スペクトル (ESI⁻)： $m/z=280$ $[M-H]^-$

50

【0091】

下記化合物を、実施例Xと同様に得た：

(1)5-シクロペンチルオキシ-4-ヒドロキシ-2-ニトロ-安息香酸

R_f 値：0.62 (シリカゲル、トルエン／ジオキサン／エタノール／氷酢酸＝90：10：10：6)

質量スペクトル (ESI^-)： $m/z=266$ $[M-H]^-$

(2)5-シクロプロピルメトキシ-4-ヒドロキシ-2-ニトロ-安息香酸

R_f 値：0.61(シリカゲル、トルエン／ジオキサン／エタノール／氷酢酸＝90：10：10：6)

質量スペクトル (ESI^-)： $m/z=252$ $[M-H]^-$

【0092】

実施例XI

8-(t-ブチルオキシカルボニル)-ペルヒドロ-ピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン-3-オン
アセトニトリル2.5ml中の1-(t-ブチルオキシカルボニル)-4-[(エトキシカルボニル)メチル]-3-ヒドロキシメチル-ピペラジン2.00gを、p-トルエンスルホン酸-一水和物500mgと一緒にした。この反応混合液を、反応が終了するまで、3時間還流した。その後、この溶媒を減圧蒸留した。粗生成物を更に、より精製することなく反応させた。

R_f 値：0.80 (シリカゲル、酢酸エチル／メタノール＝9：1)

【0093】

実施例XII

1-(t-ブチルオキシカルボニル)-4-[(エトキシカルボニル)メチル]-3-ヒドロキシメチル-
ピペラジン及び8-(t-ブチルオキシカルボニル)-ペルヒドロ-ピラジノ[2,1-c][1,4]オキサ
ジン-3-オン

ブromo酢酸エチル3.90mlを、アセトニトリル60ml中の、1-(t-ブチルオキシカルボニル)-3-
-ヒドロキシメチル-ピペラジン5.80g及びトリエチルアミン4.50mlに添加した。この反応
混合液を一晩還流し、その間に薄層クロマトグラフィーにより2種の生成物が形成された
。後処理のために、反応混合物を、真空で蒸発除去し、残渣を酢酸エチル及び水の間で分
配した。有機相を、硫酸マグネシウム上で乾燥し、蒸発により濃縮し、かつ酢酸エチル／
メタノール(97：3)により、シリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにかけた。下記の2
種の生成物を黄色がかった油状物として得た：

8-(t-ブチルオキシカルボニル)-ペルヒドロ-ピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン-3-オン

収量：3.43g(理論値の50%)、

R_f 値：0.80(シリカゲル、酢酸エチル／メタノール＝9：1)

1-(t-ブチルオキシカルボニル)-4-[(エトキシカルボニル)メチル]-3-ヒドロキシメチル-
ピペラジン

収量：2.08g(理論値の26%)、

R_f 値：0.58(シリカゲル、酢酸エチル／メタノール＝9：1)

質量スペクトル (ESI^+)： $m/z=303$ $[M+H]^+$

【0094】

実施例XIII

1-(t-ブチルオキシカルボニル)-3-ヒドロキシメチル-ピペラジン

テトラヒドロフラン10ml中の1-(t-ブチルオキシカルボニル)-3-エトキシカルボニル-ピペ
ラジン8.00g溶液を、テトラヒドロフラン20ml中の水素化ホウ素リチウム900mg懸濁液に滴
下し、その後得られた混合液を、3時間還流した。後処理のために、反応混合液を蒸発に
より濃縮し、10%クエン酸水溶液によりpH4に調節し、氷浴で冷却しながら約40分間攪拌
した。その後この混合液を、濃水酸化ナトリウム溶液によりアルカリ性とし、一晩静置し
た。翌朝、これをt-ブチルメチルエーテルで抽出した。有機相を、硫酸マグネシウム上で
乾燥し、蒸発により濃縮した。透明な油状物が残留し、これは緩徐に結晶化した。

収量：5.80g(理論値の87%)、

R_f 値：0.28(シリカゲル、酢酸エチル／メタノール＝4：1)

質量スペクトル (ESI^+)： $m/z=217$ $[M+H]^+$

【0095】

実施例XIV1-(t-ブチルオキシカルボニル)-3-エトキシカルボニル-ピペラジン

ジ-t-ブチルピロカーボネート21.80gを、エタノール400ml中の2-エトキシカルボニル-ピペラジン15.80gに、氷浴で冷却しながら添加した。反応混合液を、更に3時間0℃で攪拌した。その後、蒸発により濃縮し、かつ残渣を酢酸エチル及び水の間で分配した。有機相を、硫酸マグネシウム上で乾燥し、蒸発により濃縮し、シリカゲルカラム上で、溶離液として酢酸エチル／メタノール(95：5)を用い、クロマトグラフィーにより精製した。

収量：24.30g(理論値の94%)、

R_f値：0.40(シリカゲル、酢酸エチル／メタノール=9：1)

質量スペクトル (ESI⁺)：m/z=281 [M+Na]⁺

【0096】

実施例XV4-{N-[(t-ブチルオキシカルボニル)メチル]-N-(2-ヒドロキシ-エチル)-アミノ}-ピペリジン

この化合物は、Parr Apparatus中での、活性炭上の10%パラジウム存在下での、エタノール中の1-ベンジルオキシカルボニル-4-{N-[(t-ブチルオキシカルボニル)メチル]-N-(2-ヒドロキシ-エチル)-アミノ}-ピペリジンの水素化により得た。

質量スペクトル (ESI⁺)：m/z=259 [M+H]⁺

【0097】

実施例XVI1-ベンジルオキシカルボニル-4-{N-[(t-ブチルオキシカルボニル)メチル]-N-(2-ヒドロキシ-エチル)-アミノ}-ピペリジン

酢酸1.2mlを、塩化メチレン100ml中の1-ベンジルオキシカルボニル-4-オキソ-ピペリジン4.89g及び(2-ヒドロキシ-エチルアミノ)-酢酸t-ブチル3.67gに添加し、氷-水浴中で冷却した。その後トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム合計4.44gを、1時間かけてバッチで添加した。この反応混合液を、一晩かけて温めた。後処理のために、この混合液を、飽和炭酸水素ナトリウム溶液に添加した。有機相を分離し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、及び蒸発により濃縮した。粗生成物を、シリカゲルカラム上、溶離液として酢酸エチル／石油エーテル(1：1)を使用するクロマトグラフィーにより精製した。

収量：3.52g(理論値の43%)

R_f値：0.40(シリカゲル、シクロヘキサン／酢酸エチル=1：1)

質量スペクトル (ESI⁺)：m/z=393 [M+H]⁺

【0098】

実施例XVII4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-ヒドロキシ-7-((R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-キナゾリン

前記化合物は、4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-ベンジルオキシ-7-((R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-キナゾリンの、トリフルオロ酢酸による、還流下での処理により得た。

R_f値：0.32(シリカゲル、塩化メチレン／メタノール=9：1)

【0099】

実施例XVIII4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-ベンジルオキシ-7-((R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)キナゾリン

アゾジカルボン酸ジエチル5.03mlを、テトラヒドロフラン160ml中の4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-ベンジルオキシ-7-ヒドロキシ-キナゾリン(国際公開公報第0055141 A1号参照)8.00g及び(S)-(+)-3-ヒドロキシ-テトラヒドロフラン2.42ml及びトリフェニルホスフィン7.95gの溶液に滴下した。この反応混合液を、室温で一晩攪拌し、その後回転蒸発器を用い蒸発により濃縮した。フラスコの残渣を、シリカゲルカラム上、溶離液として塩化メチレン／酢酸エチル(勾配2：1から1：2)を使用するクロマトグラフィーによ

10

20

30

40

50

り精製した。

収量：7.34g (理論値の78%)

融点：165-168℃

質量スペクトル (ESI⁺) : m/z = 466, 468 [M+H]⁺

【0100】

実施例XIX

2-オキソ-3-{[1-(t-ブチルオキシカルボニル)-ピペリジン-4-イル]スルファニル}-テトラヒドロフラン

前記化合物を、N,N-ジメチルホルムアミド中での1-(t-ブチルオキシカルボニル)-4-メルカプト-ピペリジンの3-ブロモ-ジヒドロ-フラン-2-オンとの、t-ブチルカリウムの存在下での反応により得た。

R_f 値：0.35(シリカゲル、シクロヘキサン／酢酸エチル=3：2)

質量スペクトル (ESI⁻) : m/z = 300 [M-H]⁻

【0101】

最終化合物の調製：

実施例 1

4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-シクロペンチルオキシ-7-{2-[4-(2-オキソ-テトラヒドロフラン-3-イル)-ピペラジン-1-イル]-エトキシ}-キナゾリン

3-ブロモ-ジヒドロフラン-2-オン67mgを、テトラヒドロフラン4ml中の4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-シクロペンチルオキシ-7-[2-(ピペラジン-1-イル)-エトキシ]-キナゾリン180mg及びトリエチルアミン0.14ml中に添加した。反応混合液を、週末にわたり、周囲温度で攪拌した。後処理のために、反応混合液を、回転蒸発器を用い真空で蒸発させた。残渣を、シリカゲルカラムにおいて、塩化メチレン／メタノール(95：5から90：10)を用いクロマトグラフィーにかけた。こうして淡く着色した固形物を、ジエチルエーテルと共に攪拌し、吸引濾過し、真空中60℃で、乾燥銃(drying gun)中で乾燥した。

収量：120mg(理論値の %)、

R_f 値：0.38(シリカゲル、塩化メチレン／メタノール／濃アンモニア水溶液=90：10：0.1)

質量スペクトル (ESI⁻) : m/z = 568, 570 [M-H]⁻

【0102】

実施例 2

4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-シクロペンチルメトキシ-7-(2-{4-[(S)-(2-オキソ-テトラヒドロフラン-5-イル)カルボニル]-ピペラジン-1-イル}-エトキシ)-キナゾリン

(S)-(+)-5-オキソ-テトラヒドロフラン-2-カルボン酸72mgを、N,N-ジメチルホルムアミド2.5ml中に溶解し、(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチル-ウロニウム-テトラフルオロホウ酸183mgと一緒にし、周囲温度で30分間攪拌した。その後この溶液を、N,N-ジメチルホルムアミド2.5ml中の4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-シクロペンチルメトキシ-7-[2-(ピペラジン-1-イル)-エトキシ]-キナゾリン250mg及びトリエチルアミン110μlの混合液に添加した。この反応混合液を、周囲温度で5時間攪拌した。後処理のために、この混合液を、水50mlへに注いだ。白色沈殿が形成され、これを吸引濾過し、かつ水で洗浄した。粗生成物を、Aloxカラム(活性段階(activity stage)III)上で、溶離液として塩化メチレン／メタノール(98：2)を用い、クロマトグラフィーにより精製した。所望の生成物を、淡く着色した固形物として得た。

収量：78mg(理論値の26%)、

R_f 値：0.46(シリカゲル、塩化メチレン／メタノール／濃アンモニア水溶液=90：10：0.1)

質量スペクトル (ESI⁻) : m/z = 610, 612 [M-H]⁻

【0103】

下記化合物を、実施例 2 と同様に得た：

(1)4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-シクロペンチルオキシ-7-(2-{4-[(S)-(2-オキソ-テトラヒドロフラン-5-イル)カルボニル]-ピペラジン-1-イル}-エトキシ)-キナゾリン

R_f 値：0.37(シリカゲル、塩化メチレン／メタノール／濃アンモニア水溶液＝90：10：0.1)

質量スペクトル (ESI⁺)：m/z＝596, 598 [M-H]⁺

【0104】

実施例 3

4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-シクロペンチルメトキシ-7-{2-[4-(2-オキソ-テトラヒドロフラン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-エトキシ}-キナゾリン

(5H)-フラン-2-オン46mgを、メタノール2ml中の4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-シクロペンチルメトキシ-7-[2-(ピペラジン-1-イル)-エトキシ]-キナゾリン230mg溶液に添加した。反応混合液を、周囲温度で24時間攪拌し、その後更に6時間50℃で攪拌した。合計6滴以上の(5H)-フラン-2-オンを、反応が完了するまで添加した。この溶媒を、回転蒸発器を用い蒸留除去し、かつ粗生成物を、Aloxカラム(活性段階III)上で、溶離液として塩化メチレン／メタノール(98：2)を用い、クロマトグラフィーにより精製した。所望の生成物を無色の固形物として得た。

収量：106mg(理論値の40%)、

R_f 値：0.50(シリカゲル、塩化メチレン／メタノール／濃アンモニア水溶液＝90：10：0.1)

質量スペクトル (ESI⁺)：m/z＝582, 584 [M-H]⁺

【0105】

下記化合物を、実施例 3 と同様に得た：

(1)4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-シクロペンチルオキシ-7-{2-[4-(2-オキソ-テトラヒドロフラン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-エトキシ}-キナゾリン

R_f 値：0.42(シリカゲル、塩化メチレン／メタノール／濃アンモニア水溶液＝90：10：1)

質量スペクトル (ESI⁺)：m/z＝468, 470 [M-H]⁺

(2)4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-シクロプロピルメトキシ-7-{2-[4-(2-オキソ-テトラヒドロフラン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-エトキシ}-キナゾリン

R_f 値：0.35(シリカゲル、塩化メチレン／メタノール／濃アンモニア水溶液＝90：10：1)

質量スペクトル (ESI⁺)：m/z＝554, 556 [M-H]⁺

【0106】

実施例 4

4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-シクロペンチルオキシ-7-(2-{4-[(R)-(2-オキソ-テトラヒドロフラン-5-イル)メチル]-ピペラジン-1-イル}-エトキシ)-キナゾリン

炭酸カリウム160mg及びヨウ化ナトリウム50mgを、アセトニトリル20ml中の4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-シクロペンチルオキシ-7-[2-(ピペラジン-1-イル)-エトキシ]-キナゾリン300mgに添加した。その後(R)-5-[(メタンスルホニル-オキシ)メチル]-2-オキソ-テトラヒドロフラン170mgを添加した。この反応混合液を、4時間還流し、その後更に(R)-5-[(メタンスルホニルオキシ)メチル]-2-オキソ-テトラヒドロフラン0.10gを添加した。更に10時間還流した後、更に(R)-5-[(メタンスルホニルオキシ)メチル]-2-オキソ-テトラヒドロフラン0.12gに加え、炭酸カリウム0.20g及びヨウ化ナトリウム70mgを添加した。この反応混合液を更に5時間還流し、その後週末にかけて静置した。後処理のために、この反応混合液を濾過し、蒸発により濃縮した。粗生成物を、シリカゲルカラム上で、溶離液として塩化メチレン／メタノール／濃アンモニア水溶液(95：5：0.05、後に93：7：0.1)を使用するクロマトグラフィーにより精製した。表題化合物を、白色固形物として得た。

収量：170mg(理論値の47%)、

R_f 値：0.35(シリカゲル、塩化メチレン／メタノール／濃アンモニア水溶液＝90：10：1)

質量スペクトル (ESI⁺)：m/z＝582, 584 [M-H]⁺

【0107】

下記化合物を実施例4と同様に得た：

(1)4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-シクロペンチルメトキシ-7-(2-{4-[(R)-(2-オキソ-テトラヒドロフラン-5-イル)メチル]-ピペラジン-1-イル}-エトキシ)-キナゾリン

R_f値：0.50(シリカゲル、塩化メチレン／メタノール／濃アンモニア水溶液＝90：10：0.1)

質量スペクトル (ESI⁻)：m/z＝596, 598 [M-H]⁻

(2)4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-シクロプロピルメトキシ-7-(2-{4-[(R)-(2-オキソ-テトラヒドロフラン-5-イル)メチル]-ピペラジン-1-イル}-エトキシ)-キナゾリン

R_f値：0.36(シリカゲル、塩化メチレン／メタノール／濃アンモニア水溶液＝90：10：1)

質量スペクトル (ESI⁻)：m/z＝568, 570 [M-H]⁻

【0108】

実施例5

4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-シクロプロピルメトキシ-7-[2-(3-オキソ-ペルヒドロ-ピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン-8-イル)-エトキシ]-キナゾリン

ジイソプロピルエチルアミン0.25ml及びペルヒドロ-ピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン-3-オン x 2 トリフルオロ酢酸260mgを、アセトニトリル15ml中の4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-シクロプロピルメトキシ-7-(2-ブromoエトキシ)-キナゾリン150mgに添加した。この反応混合液を、周囲温度で1時間攪拌し、その後2時間還流した。その後炭酸カリウム70mg及びヨウ化ナトリウム75mgを添加した。反応混合液を、更におよそ14時間還流し、その間に更に総量175mgのペルヒドロ-ピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン-3-オン x 2 トリフルオロ酢酸及び300mgの炭酸カリウムを、反応が完了するまで、連続して添加した。後処理のために、これらの無機塩を濾過により除去し、濾液を真空で蒸発させた。フラスコの残渣を、シリカゲルカラム上、溶離液として塩化メチレン／メタノール(95：5)を用いクロマトグラフィーにかけた。所望の生成物は、淡い褐色樹脂として得た。

収量：27mg(理論値の16%)、

R_f値：0.50(シリカゲル、塩化メチレン／メタノール／濃アンモニア水溶液＝90：10：0.1)

質量スペクトル (EI)：m/z＝541, 543 [M]⁺

【0109】

下記化合物を、実施例5と同様に得た：

(1)4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-(2-{4-[(2-オキソ-テトラヒドロフラン-3-イル)スルファニル]-ピペリジン-1-イル}-エトキシ)-7-メトキシ-キナゾリン

R_f値：0.42(シリカゲル、酢酸エチル／メタノール／濃アンモニア水溶液＝90：10：0.5)

質量スペクトル (EI)：m/z＝546, 548 [M]⁺

【0110】

実施例6

4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{2-[4-(2-オキソ-モルホリン-4-イル)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ}-7-メトキシ-キナゾリン

前記化合物を、アセトニトリル中4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-[2-(4-{N-[(t-ブチルオキシカルボニル)-メチル]-N-(2-ヒドロキシ-エチル)-アミノ}-ピペリジン-1-イル)-エトキシ]-7-メトキシ-キナゾリンの、トリフルオロ酢酸による、還流下での処理により得た。

R_f値：0.10(シリカゲル、酢酸エチル／メタノール／濃アンモニア水溶液＝90：10：0.5)

質量スペクトル (ESI⁻)：m/z＝528, 530 [M-H]⁻

【0111】

下記化合物を、実施例6と同様に得た：

(1)4-[(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)アミノ]-6-{2-[4-(2-オキソ-モルホリン-4-イル)

-ピペリジン-1-イル]-エトキシ}-7-((R)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-キナゾリン
 R_f 値：0.11(シリカゲル、酢酸エチル／メタノール／濃アンモニア水溶液＝90：10：0.5)
 質量スペクトル (ESI⁺)：m/z＝584, 586 [M-H]⁺

【0112】

下記化合物を、前記実施例と同様に得た：

- (1) 4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-7-メトキシ-6-{3-[4-(2-オキシ-テトラヒドロフラン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-プロピルオキシ}-キナゾリン
- (2) 4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-7-メトキシ-6-(3-{4-[(2-オキシ-テトラヒドロフラン-5-イル)メチル]-ピペラジン-1-イル}-プロピルオキシ)-キナゾリン
- (3) 4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-7-メトキシ-6-(3-{4-[(2-オキシ-テトラヒドロフラン-5-イル)カルボニル]-ピペラジン-1-イル}-プロピルオキシ)-キナゾリン
- (4) 4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-7-メトキシ-6-(3-{4-{2-[(2-オキシ-テトラヒドロフラン-3-イル)スルファニル]-エチル}-ピペラジン-1-イル}-プロピルオキシ)-キナゾリン
- (5) 4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-7-メトキシ-6-{3-[1-(2-オキシ-テトラヒドロフラン-4-イル)-ピペリジン-4-イル]-プロピルオキシ}-キナゾリン

10

【0113】

- (6) 4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-7-メトキシ-6-[3-(3-オキシ-ペルヒドロピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン-8-イル)-プロピルオキシ]-キナゾリン
- (7) 4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-7-メトキシ-6-[3-(1-オキシ-ペルヒドロピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン-8-イル)-プロピルオキシ]-キナゾリン
- (8) 4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-7-メトキシ-6-[3-(2-オキサ-3-オキシ-8-アザ-スピロ[4.5]デカ-8-イル)-プロピルオキシ]-キナゾリン
- (9) 4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-7-メトキシ-6-[3-(3-オキサ-2-オキシ-9-アザ-スピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)-プロピルオキシ]-キナゾリン
- (10) 4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-7-シクロプロピルメトキシ-6-[3-(3-オキサ-2-オキシ-9-アザ-スピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)-プロピルオキシ]-キナゾリン

20

【0114】

- (11) 4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-7-メトキシ-6-[2-(3-オキサ-2-オキシ-9-アザ-スピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)-エトキシ]-キナゾリン
- (12) 4-[(R)-(1-フェニル-エチル)アミノ]-7-メトキシ-6-[2-(3-オキサ-2-オキシ-9-アザ-スピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)-エトキシ]-キナゾリン
- (13) 4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-7-メトキシ-6-[3-(1,4-ジオキサ-2-オキシ-9-アザ-スピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)-プロピルオキシ]-キナゾリン
- (14) 4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-7-メトキシ-6-[3-(4-メチル-1-オキサ-2-オキシ-4,9-ジアザ-スピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)-プロピルオキシ]-キナゾリン
- (15) 4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-7-シクロプロピルメトキシ-6-[3-(4-メチル-1-オキサ-2-オキシ-4,9-ジアザ-スピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)-プロピルオキシ]-キナゾリン

30

【0115】

- (16) 4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-7-シクロプロピルメトキシ-6-[2-(4-メチル-1-オキサ-2-オキシ-4,9-ジアザ-スピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)-エトキシ]-キナゾリン
- (17) 4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-7-メトキシ-6-{3-[4-(2-オキシ-モルホリン-4-イル)-ピペリジン-1-イル]-プロピルオキシ}-キナゾリン
- (18) 4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-7-メトキシ-6-{2-[4-(2-オキシ-モルホリン-4-イル)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ}-キナゾリン
- (19) 4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-7-メトキシ-6-{3-[4-(6-メチル-2-オキシ-モルホリン-4-イル)-ピペリジン-1-イル]-プロピルオキシ}-キナゾリン
- (20) 4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-7-シクロプロピルメトキシ-6-{3-[4-(6-

40

50

メチル-2-オキソ-モルホリン-4-イル)-ピペリジン-1-イル]-プロピルオキシ}-キナゾリン
【0116】

(21)4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-7-メトキシ-6-(3-{4-[(6-メチル-2-オキソ-モルホリン-4-イル)メチル]-ピペリジン-1-イル}-プロピルオキシ)-キナゾリン

(22)4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-7-メトキシ-6-(3-{4-[(2-オキソ-テトラヒドロフラン-3-イル)スルファニル]-ピペリジン-1-イル}-プロピルオキシ)-キナゾリン

(23)4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-7-メトキシ-6-[3-(6-メトキシメチル-2-オキソ-モルホリン-4-イル)-プロピルオキシ]-キナゾリン

(24)4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-7-メトキシ-6-[3-[6-(2-メトキシ-エチル)-2-オキソ-モルホリン-4-イル]-プロピルオキシ]-キナゾリン

10

(25)4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-7-メトキシ-6-[3-(1,9-ジオキサ-2-オキソ-4-アザ-スピロ[5.5]ウンデカン-4-イル)-プロピルオキシ]-キナゾリン

【0117】

(26)4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-メトキシ-7-{3-[4-(2-オキソ-テトラヒドロフラン-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-プロピルオキシ}-キナゾリン

(27)4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-メトキシ-7-(3-{4-[(2-オキソ-テトラヒドロフラン-5-イル)メチル]-ピペラジン-1-イル}-プロピルオキシ)-キナゾリン

(28)4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-メトキシ-7-(3-{4-[(2-オキソ-テトラヒドロフラン-5-イル)カルボニル]-ピペラジン-1-イル}-プロピルオキシ)-キナゾリン

(29)4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-メトキシ-7-(3-{4-{2-[(2-オキソ-テトラヒドロフラン-3-イル)スルファニル]-エチル}-ピペラジン-1-イル}-プロピルオキシ)-キナゾリン

20

(30)4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-メトキシ-7-{3-[1-(2-オキソ-テトラヒドロフラン-4-イル)-ピペリジン-4-イル]-プロピルオキシ}-キナゾリン

【0118】

(31)4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-メトキシ-7-[3-(3-オキソ-ペルヒドロ-ピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン-8-イル)-プロピルオキシ]-キナゾリン

(32)4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-メトキシ-7-[3-(1-オキソ-ペルヒドロ-ピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン-8-イル)-プロピルオキシ]-キナゾリン

(33)4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-メトキシ-7-[3-(2-オキサ-3-オキソ-8-アザ-スピロ[4.5]デカ-8-イル)-プロピルオキシ]-キナゾリン

30

(34)4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-メトキシ-7-[3-(3-オキサ-2-オキソ-9-アザ-スピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)-プロピルオキシ]-キナゾリン

(35)4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-シクロプロピルメトキシ-7-[3-(3-オキサ-2-オキソ-9-アザ-スピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)-プロピルオキシ]-キナゾリン

【0119】

(36)4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-メトキシ-7-[2-(3-オキサ-2-オキソ-9-アザ-スピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)-エトキシ]-キナゾリン

(37)4-[(R)-(1-フェニル-エチル)アミノ]-6-メトキシ-7-[2-(3-オキサ-2-オキソ-9-アザ-スピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)-エトキシ]-キナゾリン

40

(38)4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-メトキシ-7-[3-(1,4-ジオキサ-2-オキソ-9-アザ-スピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)-プロピルオキシ]-キナゾリン

(39)4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-メトキシ-7-[3-(4-メチル-1-オキサ-2-オキソ-4,9-ジアザ-スピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)-プロピルオキシ]-キナゾリン

(40)4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-シクロプロピルメトキシ-7-[3-(4-メチル-1-オキサ-2-オキソ-4,9-ジアザ-スピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)-プロピルオキシ]-キナゾリン

【0120】

(41)4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-シクロプロピルメトキシ-7-[2-(4-メチル-1-オキサ-2-オキソ-4,9-ジアザ-スピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)-エトキシ]-キナゾ

50

リン

(42)4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-メトキシ-7-{3-[4-(2-オキソ-モルホリン-4-イル)-ピペリジン-1-イル]-プロピルオキシ}-キナゾリン

(43)4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-メトキシ-7-{2-[4-(2-オキソ-モルホリン-4-イル)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ}-キナゾリン

(44)4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-メトキシ-7-{3-[4-(6-メチル-2-オキソ-モルホリン-4-イル)-ピペリジン-1-イル]-プロピルオキシ}-キナゾリン

(45)4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-シクロプロピルメトキシ-7-{3-[4-(6-メチル-2-オキソ-モルホリン-4-イル)-ピペリジン-1-イル]-プロピルオキシ}-キナゾリン
【0121】

10

(46)4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-メトキシ-7-(3-{4-[(6-メチル-2-オキソ-モルホリン-4-イル)メチル]-ピペリジン-1-イル}-プロピルオキシ)-キナゾリン

(47)4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-メトキシ-7-(3-{4-[(2-オキソ-テトラヒドロフラン-3-イル)スルファニル]-ピペリジン-1-イル}-プロピルオキシ)-キナゾリン

(48)4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-メトキシ-7-[3-(6-メトキシメチル-2-オキソ-モルホリン-4-イル)-プロピルオキシ]-キナゾリン

(49)4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-メトキシ-7-{3-[6-(2-メトキシ-エチル)-2-オキソ-モルホリン-4-イル]-プロピルオキシ}-キナゾリン

(50)4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-メトキシ-7-[3-(1,9-ジオキサ-2-オキソ-4-アザ-スピロ[5.5]ウンデカン-4-イル)-プロピルオキシ]-キナゾリン

20

【0122】

(51)4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-7-(テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-6-{2-[4-(2-オキソ-モルホリン-4-イル)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ}-キナゾリン

(52)4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-7-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)-6-{4-[4-(2-オキソ-モルホリン-4-イル)-ピペリジン-1-イル]-ブチルオキシ}-キナゾリン

(53)4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-7-(テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ)-6-{2-[4-(2-オキソ-モルホリン-4-イル)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ}-キナゾリン

(54)4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-7-(テトラヒドロピラン-4-イルメトキシ)-6-{2-[4-(2-オキソ-モルホリン-4-イル)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ}-キナゾリン

(55)4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-(テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-7-{2-[4-(2-オキソ-モルホリン-4-イル)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ}-キナゾリン

30

【0123】

(56)4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)-7-{4-[4-(2-オキソ-モルホリン-4-イル)-ピペリジン-1-イル]-ブチルオキシ}-キナゾリン

(57)4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-(テトラヒドロフラン-2-イルメトキシ)-7-{2-[4-(2-オキソ-モルホリン-4-イル)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ}-キナゾリン

(58)4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-6-(テトラヒドロピラン-4-イルメトキシ)-7-{2-[4-(2-オキソ-モルホリン-4-イル)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ}-キナゾリン

【0124】

実施例7

40

活性物質75mgを含有するコーティング錠

1錠のコアは以下を含む：

活性物質	75.0 mg
リン酸カルシウム	93.0 mg
コーンスターチ	35.5 mg
ポリビニルピロリドン	10.0 mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	15.0 mg
ステアリン酸マグネシウム	1.5 mg

230.0 mg

【0125】

50

調製：

活性物質を、リン酸カルシウム、コーンスターチ、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース及び指定量の半分のステアリン酸マグネシウムと混合した。直径13mmのブランク(blank)を、打錠機で作成し、かつ次にこれらを、適当な機械を用い、メッシュサイズ1.5mmの篩を通して研磨し、残りのステアリン酸マグネシウムと混合した。この顆粒を、打錠機で圧縮し、所望の形状の錠剤を作成した。

コア重量：230mg

ダイ：9mm、凸状

【0126】

その後、錠剤コアを、本質的にヒドロキシプロピルメチルセルロースからなるフィルムで被覆した。仕上げしたフィルムコーティング錠を、ビーズワックスで艶だした。

10

コーティング錠の重量：245mg。

【0127】実施例 8活性物質100mg含有する錠剤

組成：

1錠は以下を含む：

活性物質	100.0 mg
乳糖	80.0 mg
コーンスターチ	34.0 mg
ポリビニルピロリドン	4.0 mg
ステアリン酸マグネシウム	2.0 mg

20

220.0 mg

【0128】調製法：

活性物質、乳糖及びスターチと一緒に混合し、かつポリビニルピロリドンの水溶液で均質に湿潤した。湿組成物を篩(メッシュサイズ2.0mm)にかけた後、棚型乾燥機で50℃で乾燥し、再度篩(メッシュサイズ1.5mm)にかけ、滑沢剤を添加した。仕上げた混合物を圧縮し、錠剤を形成した。

錠剤重量： 220mg

30

直径：10mm、二平行面(biplanar)、両側に刻印及び片側に刻み目入り

【0129】実施例 9活性物質150mg含有する錠剤

組成：

1錠は以下を含む：

活性物質	50.0 mg
粉末乳糖	89.0 mg
コーンスターチ	40.0 mg
コロイド状シリカ	10.0 mg
ポリビニルピロリドン	10.0 mg
ステアリン酸マグネシウム	1.0 mg

40

300.0 mg

【0130】調製：

活性物質を、乳糖、コーンスターチ、及びシリカと混合し、20%ポリビニルピロリドン水溶液で湿潤し、メッシュサイズ1.5mmの篩を通した。顆粒を、45℃で乾燥し、同じ篩を再度通し、指定量のステアリン酸マグネシウムと混合した。錠剤を、この混合物から圧縮した。

錠剤重量： 300mg

50

ダイ：10mm、平面

【0131】

実施例10

活性物質150mgを含有する硬ゼラチンカプセル錠

1個のカプセルは以下を含む：

活性物質		50.0 mg
コーンスターチ(乾燥)	約	80.0 mg
乳糖(粉末)	約	87.0 mg
ステアリン酸マグネシウム		3.0 mg
約		420.0 mg

10

【0132】

調製：

活性物質を、賦形剤と混合し、メッシュサイズ0.75mmの篩を通し、適当な装置を用い均質混合した。仕上げた混合物を、サイズ1号の硬ゼラチンカプセルに封入した。

カプセル充填： 約320mg

カプセルシェル：サイズ1号硬ゼラチンカプセル

【0133】

実施例11

活性物質150mgを含有する坐剤

1個の坐剤は以下を含む：

活性物質		150.0 mg
ポリエチレングリコール 1500		550.0 mg
ポリエチレングリコール 6000		460.0 mg
ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート		840.0 mg
		2,000.0 mg

20

【0134】

調製：

坐剤塊を溶融した後、その中に活性物質を均質に分散し、かつこの溶融体を冷却した型に注いだ。

【0135】

実施例12

活性物質50mgを含有する懸濁剤

懸濁剤100ml中以下を含む：

活性物質		1.00 g
カルボキシメチルセルロース-Na-塩		0.10 g
p-ヒドロキシ安息香酸メチル		0.05 g
p-ヒドロキシ安息香酸プロピル		0.01 g
ブドウ糖		10.00 g
グリセロール		5.00 g
70% ソルビトール溶液		20.00 g
香料		0.30 g
蒸留水	ad	100 ml

40

【0136】

調製：

蒸留水を、70℃に加熱した。p-ヒドロキシ安息香酸メチル及びp-ヒドロキシ安息香酸プロピルを一緒にし、その中にブドウ糖及びカルボキシメチルセルロースのナトリウム塩を攪拌しながら溶解した。この溶液を、周囲温度に冷却し、活性物質を添加し、攪拌しながら均質に分散させた。糖の後、ソルビトール溶液及び香料を添加し、溶解し、懸濁剤を攪拌しながら減圧し、脱気した。

懸濁剤5mlは活性物質50mgを含有する。

50

【0137】

実施例13活性物質10mgを含有するアンプル

組成：

活性物質		10.0 mg
0.01 N 塩酸		q.s.
二回蒸留水	ad	2.0 ml

調製：

活性物質を、必要量の0.01N HClに溶解し、通常の塩と等張とし、滅菌濾過し、かつ2mlアンプルに充填した。

10

【0138】

実施例14活性物質50mgを含有するアンプル剤

組成：

活性物質		50.0 mg
0.01N 塩酸		q.s.
二回蒸留水	ad	10.0 ml

調製：

活性物質を、必要量の0.01N HClに溶解し、通常の塩と等張とし、滅菌濾過し、かつ10mlアンプルに充填した。

20

【0139】

実施例15活性物質5mgを含有する粉末吸入用のカプセル

1カプセルは以下を含む：

活性物質	5.0mg
吸入用乳糖	15.0mg
20.0mg	

調製：

活性物質を、吸入用乳糖と混合した。混合物を、カプセル-製造機中でカプセルに充填した(空のカプセル重量約50mg)。

30

カプセル重量：70.0mg

カプセルサイズ＝3号

【0140】

実施例16活性物質2.5mgを含有する携帯型ネブライザー用吸入液剤

1回の噴霧は以下を含む：

活性物質	2.500mg
塩化ベンザルコニウム	0.001mg
1N 塩酸	q.s.
エタノール／水(50／50)	ad 15.000mg

40

調製：

活性物質及び塩化ベンザルコニウムを、エタノール／水(50／50)に溶解した。この溶液のpHを、1N塩酸で調節した。得られた溶液を濾過し、かつ携帯型ネブライザーにおいて使用するための適当な容器(カートリッジ)に移した。

容器の内容物：4.5g

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P	1/16	(2006.01)	A 6 1 P 1/16
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P 11/00
A 6 1 P	11/02	(2006.01)	A 6 1 P 11/02
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P 11/06
A 6 1 P	11/08	(2006.01)	A 6 1 P 11/08
A 6 1 P	11/14	(2006.01)	A 6 1 P 11/14
A 6 1 P	13/12	(2006.01)	A 6 1 P 13/12
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P 17/00
A 6 1 P	17/06	(2006.01)	A 6 1 P 17/06
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	37/00	(2006.01)	A 6 1 P 37/00
A 6 1 P	37/08	(2006.01)	A 6 1 P 37/08
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1

- (74)代理人 100074228
弁理士 今城 俊夫
- (74)代理人 100084009
弁理士 小川 信夫
- (74)代理人 100082821
弁理士 村社 厚夫
- (74)代理人 100086771
弁理士 西島 孝喜
- (74)代理人 100084663
弁理士 箱田 篤
- (72)発明者 ヒンメルスバッハ フランク
ドイツ連邦共和国 8 8 4 4 1 ミッテルビベラッハ アホルンヴェッヒ 1 6
- (72)発明者 ラングコッフ エルケ
ドイツ連邦共和国 8 8 4 4 7 ヴァルトハウゼン シュロス 3
- (72)発明者 ユング ビルギット
ドイツ連邦共和国 5 5 2 7 0 シュヴァベンハイム ミュールシュトラッセ 2 3
- (72)発明者 ブレッシ シュテファン
ドイツ連邦共和国 8 8 4 4 7 ヴァルトハウゼン ミューラーヴェッヒ 9
- (72)発明者 ゴルカ フラフィオ
オーストリア アー 1 2 3 0 ヴィーン フィンビンガーガッセ 1 / 9

審査官 深谷 良範

- (56)参考文献 特開平06-073025 (JP, A)
特表平11-504033 (JP, A)
国際公開第00/018740 (WO, A1)
特表平10-505600 (JP, A)
特許第3754617 (JP, B2)
特開2006-077010 (JP, A)
特表2004-507529 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 405/, 413/, 498/
REGISTRY/CAPLUS(STN)