

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5635535号
(P5635535)

(45) 発行日 平成26年12月3日 (2014. 12. 3)

(24) 登録日 平成26年10月24日 (2014. 10. 24)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 239/91 (2006. 01)

C O 7 D 239/91 C S P

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

C O 7 D 471/04 1 1 7 N

C O 7 D 401/04 (2006. 01)

C O 7 D 401/04

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

A 6 1 K 31/517

A 6 1 K 31/519 (2006. 01)

A 6 1 K 31/519

請求項の数 57 (全 104 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2011-544946 (P2011-544946)
 (86) (22) 出願日 平成22年1月8日 (2010. 1. 8)
 (65) 公表番号 特表2012-514631 (P2012-514631A)
 (43) 公表日 平成24年6月28日 (2012. 6. 28)
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2010/000159
 (87) 国際公開番号 W02010/079431
 (87) 国際公開日 平成22年7月15日 (2010. 7. 15)
 審査請求日 平成25年1月7日 (2013. 1. 7)
 (31) 優先権主張番号 61/143, 276
 (32) 優先日 平成21年1月8日 (2009. 1. 8)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 506115525
 レスバーロジックス コーポレイション
 カナダ国 ティー2エックス 1エム2
 アルバータ, カルガリー, ミッドパー
 ク ウェイ エス. イー. 202, 2
 79
 (74) 代理人 100068526
 弁理士 田村 恭生
 (74) 代理人 100100158
 弁理士 鮫島 睦
 (74) 代理人 100138900
 弁理士 新田 昌宏
 (74) 代理人 100162684
 弁理士 呉 英燦

最終頁に続く

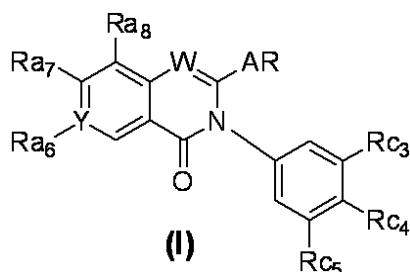
(54) 【発明の名称】 心血管疾患の予防および治療のための化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 1】



(II)

[式中、

Y は炭素および窒素から選択され；

W は窒素であり；

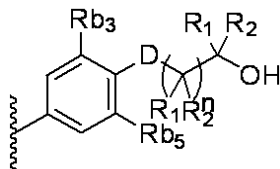
Ra₆ はフッ素、水素、C₁ - C₃ アルコキシ、シクロプロピルオキシ、SO₂R₃、SOR₃、およびSR₃ から選択され、ここで、Y が窒素である場合、Ra₆ は非存在であり；

Ra₇ は水素、フッ素、SO₂R₃、SOR₃、およびSR₃ から選択され；Ra₈ は水素、C₁ - C₃ アルコキシ、シクロプロピルオキシ、塩素、および臭素から

選択され；

A R は

【化 2】



であり；

n は 1、2、および 3 から選択され；

D は O、NH、NR₁、および S から選択され；

Rb₃ および Rb₅ は水素および C₁ - C₃ アルキルから独立して選択され；

Rc₃ および Rc₅ は水素、C₁ - C₃ アルキル、およびシクロプロピルから独立して選択され；

Rc₄ は F、Cl、Br、I、CF₃、C₁ - C₆ アルキル、C₃ - C₆ シクロアルキル、NHC(O)R₄、NH₂SO₂R₄、C(O)OR₄、

【化 3】



から選択され；

各 R₁ および R₂ は水素、フッ素、C₁ - C₃ アルキル、およびシクロプロピルから独立して選択され、ここで、R₁ および R₂ は結合して 3 ~ 6 員環を形成してもよく；

R₃ は C₁ - C₃ アルキルおよびシクロプロピルから選択され；かつ

R₄ は水素、C₁ - C₄ アルキル、C₃ - C₅ シクロアルキル、およびアリールから選択されるが、

ただし、Ra₇ または Ra₆ がフッ素である場合、Rc₄ は臭素ではない]

の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、もしくは水和物。

【請求項 2】

Y が炭素であり、かつ、W が窒素である、請求項 1 記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、もしくは水和物。

【請求項 3】

Ra₆ がフッ素、水素、C₁ - C₃ アルコキシ、および -SO₂R₃ から選択され、R₃ が C₁ - C₃ アルキルおよびシクロプロピルから選択される、請求項 1 記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、もしくは水和物。

【請求項 4】

Ra₆ がフッ素、水素、メトキシ、および SO₂Me から選択される、請求項 3 記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、もしくは水和物。

【請求項 5】

Ra₇ が水素、フッ素、および SO₂R₃ から選択され、R₃ が C₁ - C₃ アルキルおよびシクロプロピルから選択される、請求項 1 記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、もしくは水和物。

【請求項 6】

Ra₇ が水素、フッ素、および SO₂Me から選択される、請求項 5 記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、もしくは水和物。

【請求項 7】

Ra₈ が水素、メトキシ、および塩素から選択される、請求項 1 記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、もしくは水和物。

【請求項 8】

n が 1 である、請求項 1 記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、もしくは水和物。

【請求項 9】

D が O である、請求項 1 記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、もしくは水和物。

【請求項 10】

R_{b3} および R_{b5} が水素およびメチルから独立して選択される、請求項 1 記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、もしくは水和物。

【請求項 11】

R_{c3} が水素である、請求項 1 記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、もしくは水和物。

【請求項 12】

R_{c5} が水素である、請求項 1 記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、もしくは水和物。

【請求項 13】

R_{c3} および R_{c5} が共に水素である、請求項 1 記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、もしくは水和物。

【請求項 14】

R_{c4} が F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CF_3 、 $C_1 - C_6$ アルキル、シクロヘキシル、 $-NH$ $C(O)R_4$ 、 $-NH SO_2 R_4$ 、 $-C(O)OR_4$ 、

【化 4】



から選択され、ここで、

R_4 が水素、 $C_1 - C_4$ アルキル、およびアリールから選択され；かつ

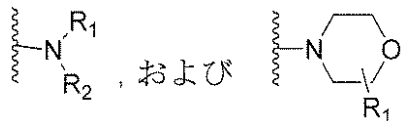
R_1 および R_2 が水素および $C_1 - C_3$ アルキルから独立して選択される、請求項 1 記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、もしくは水和物

。

【請求項 15】

R_{c4} が F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CF_3 、 sec -ブチル、イソプロピル、 $tert$ -ブチル、シクロヘキシル、 $-NHC(O)R_4$ 、 $NH SO_2 R_4$ 、 $C(O)OR_4$ 、

【化 5】



から選択され、ここで、

R_4 が水素、 $C_1 - C_4$ アルキル、およびアリールから選択され；かつ

R_1 および R_2 が水素および $C_1 - C_3$ アルキルから独立して選択される、請求項 1 記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、もしくは水和物

。

【請求項 16】

R_{c4} が F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CF_3 、 sec -ブチル、イソプロピル、 $tert$ -ブチル、シクロヘキシル、 $NHC(O)H$ 、 $NHC(O)Me$ 、 $-NHC(O)CH(CH_3)_2$ 、 $NH SO_2 Me$ 、 $-NH SO_2$ フェニル、 $-NH SO_2 CH(CH_3)_2$ 、 $C(O)OMe$ 、 NMe_2 、およびモルホリニルから選択される、請求項 1 記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、もしくは水和物。

【請求項 17】

R_{c4} が sec - ブチルである、請求項 1 記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、もしくは水和物。

【請求項 18】

R₁ および R₂ がそれぞれ水素である、請求項 1 記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、もしくは水和物。

【請求項 19】

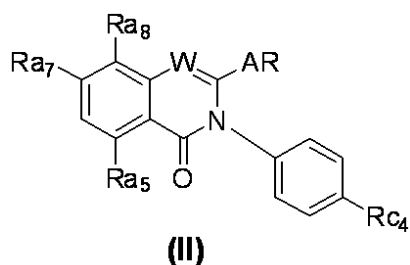
- 3 - (4 - sec - ブチルフェニル) - 2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3 , 5 - ジメチルフェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
- 3 - (4 - sec - ブチルフェニル) - 2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) フェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ; 10
- 3 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3 , 5 - ジメチルフェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
- 2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3 , 5 - ジメチルフェニル) - 3 - (4 - ヨードフェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
- 3 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3 , 5 - ジメチルフェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
- 3 - (4 - sec - ブチルフェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3 , 5 - ジメチルフェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
- 3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3 , 5 - ジメチルフェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ; 20
- 3 - (4 - sec - ブチルフェニル) - 7 - フルオロ - 2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3 , 5 - ジメチルフェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
- 2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3 , 5 - ジメチルフェニル) - 3 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
- 3 - (4 - sec - ブチルフェニル) - 2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3 , 5 - ジメチルフェニル) - 7 - (メチルスルホニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
- 3 - (4 - sec - ブチルフェニル) - 2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3 , 5 - ジメチルフェニル) - 6 - メトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
- 3 - (4 - sec - ブチルフェニル) - 2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3 , 5 - ジメチルフェニル) - 8 - メトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン ; 30
- 3 - (4 - sec - ブチルフェニル) - 2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3 , 5 - ジメチルフェニル) ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 (3 H) - オン ;
- 3 - (4 - sec - ブチルフェニル) - 2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3 , 5 - ジメチルフェニル) - 6 - (メチルスルホニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
- 3 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3 , 5 - ジメチルフェニル) - 6 - メトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
- 3 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3 , 5 - ジメチルフェニル) - 8 - メトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
- 2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3 , 5 - ジメチルフェニル) - 3 - (4 - イソプロピルフェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ; 40
- 3 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3 - メチルフェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
- 3 - (4 - ブロモフェニル) - 8 - クロロ - 2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3 , 5 - ジメチルフェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
- 2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3 , 5 - ジメチルフェニル) - 3 - (4 - モルホリノフェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
- 3 - (4 - tert - ブチルフェニル) - 2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3 , 5 - ジメチルフェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
- N - (4 - (2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3 , 5 - ジメチルフェニル) - 50

- 4 - オキシキナゾリン - 3 (4 H) - イル) フェニル) アセトアミド ;
 N - (4 - (2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3 , 5 - ジメチルフェニル) -
 4 - オキシキナゾリン - 3 (4 H) - イル) フェニル) イソブチルアミド ;
 メチル 4 - (2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3 , 5 - ジメチルフェニル) -
 4 - オキシキナゾリン - 3 (4 H) - イル) ベンゾエート ;
 3 - (4 - シクロヘキシルフェニル) - 2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3 ,
 5 - ジメチルフェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
 N - (4 - (2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3 , 5 - ジメチルフェニル) -
 4 - オキシキナゾリン - 3 (4 H) - イル) フェニル) ホルムアミド ;
 3 - (4 - アミノフェニル) - 2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3 , 5 - ジメ
 チルフェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
 N - (4 - (2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3 , 5 - ジメチルフェニル) -
 4 - オキシキナゾリン - 3 (4 H) - イル) フェニル) メタンスルホンアミド ;
 N - (4 - (2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3 , 5 - ジメチルフェニル) -
 4 - オキシキナゾリン - 3 (4 H) - イル) フェニル) ベンゼンスルホンアミド ;
 N - (4 - (2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3 , 5 - ジメチルフェニル) -
 4 - オキシキナゾリン - 3 (4 H) - イル) フェニル) プロパン - 2 - スルホンアミド ;
 3 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) -
 3 , 5 - ジメチルフェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
 3 - (4 - s e c - ブチルフェニル) - 2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3 -
 メチルフェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ; および
 3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3 - メチルフ
 エニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン、
 からなる群から選択される化合物、またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容さ
 れる塩、もしくは水和物。

【請求項 20】

式 I I :

【化 6】

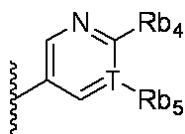


[式中 :

W は窒素であり ;

A R は

【化 7】



であり ;

T は炭素または窒素であり ;

T が窒素である場合、R b₅ は非存在であり ;R a₅、R a₇、および R a₈ は水素およびフッ素から独立して選択され ;

R b₄ は水素、C l、B r、F、C F₃、C₁ - C₄ アルキル、C₃ - C₅ シクロアル
 キル、C₁ - C₄ アルコキシ、C₃ - C₅ シクロアルコキシ、メトキシ、- O アリール、
 フェニル、C H₂ O H、- C H₂ モルホリノ、モルホリノ、ピペリジニル、- C H₂ ピペ

ラジノ、 $-CH_2$ (N-メチルピペラジノ)、 $-NR_1R_2$ 、および $-CH_2NR_1R_2$ から選択され；

Rb_5 は水素、Cl、Br、F、アリール、および $-NR_1R_2$ から選択され、ここで、 Rb_4 および Rb_5 は結合して環を形成してもよく；

Rc_4 は Cl、Br、 $C_2 - C_5$ アルキル、 $C_3 - C_5$ シクロアルキル、 $-SR_1$ 、 $-NH SO_2 R_1$ 、および $-NR_1R_2$ から選択され；かつ

R_1 および R_2 は $C_1 - C_4$ アルキルおよび $C_3 - C_6$ シクロアルキルから独立して選択され、ここで、 R_1 および R_2 は結合して 3 ~ 6 員環を形成してもよいが、ただし、

Rb_4 がフッ素、フェニル、メトキシ、 CH_2OH 、 $-CH_2$ モルホリノ、モルホリノ、 $-CH_2$ ピペラジノ、または $-CH_2$ (N-メチルピペラジノ)である場合、 Rc_4 は塩素ではなく；

Ra_7 がフッ素である場合、 Rc_4 は臭素ではなく；

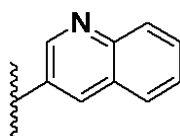
Rb_5 がフッ素である場合、 Rc_4 は塩素ではなく；

Rc_4 が塩素または臭素である場合、 Rb_4 または Rb_5 の少なくとも 1 つは水素ではなく；

T が N である場合、 Rc_4 はハロゲンではなく；かつ

AR が

【化 8】



である場合、 Rc_4 は sec-ブチルではない]

の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、もしくは水和物。

【請求項 2 1】

W が窒素である、請求項 2 0 記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、もしくは水和物。

【請求項 2 2】

T が炭素である、請求項 2 0 記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、もしくは水和物。

【請求項 2 3】

Ra_5 が水素である、請求項 2 0 記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、もしくは水和物。

【請求項 2 4】

Ra_7 が水素である、請求項 2 0 記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、もしくは水和物。

【請求項 2 5】

Ra_5 、 Ra_7 、および Ra_8 がそれぞれ水素である、請求項 2 0 記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、もしくは水和物。

【請求項 2 6】

Rb_4 が水素、Cl、Br、F、 CF_3 、メチル、メトキシ、 $-O$ フェニル、フェニル、 CH_2OH 、 $-CH_2$ モルホリノ、モルホリノ、およびピペリジニルから選択される、請求項 2 0 記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、もしくは水和物。

【請求項 2 7】

Rb_5 が水素、Br、 NEt_2 、およびフェニルから選択される、請求項 2 0 記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、もしくは水和物。

【請求項 2 8】

R b₄ および R b₅ が、それらが結合している原子と一緒にフェニル環を形成している、請求項 20 記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、もしくは水和物。

【請求項 29】

R c₄ が C l、s e c - ブチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロペンチル、S Me、NH S O₂ Me、および N M e₂ から選択される、請求項 20 記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、もしくは水和物。

【請求項 30】

R c₄ が s e c - ブチルである、請求項 29 記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、もしくは水和物。

10

【請求項 31】

3 - (4 - s e c - ブチルフェニル) - 2 - (ピリジン - 3 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (キノリン - 3 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

3 - (4 - s e c - ブチルフェニル) - 2 - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (6 - クロロピリジン - 3 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

3 - (4 - s e c - ブチルフェニル) - 2 - (6 - クロロピリジン - 3 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

20

3 - (4 - s e c - ブチルフェニル) - 2 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

2 - (6 - ブロモピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - クロロフェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

2 - (6 - ブロモピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - s e c - ブチルフェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (6 - (ジエチルアミノ) ピリジン - 3 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

3 - (4 - s e c - ブチルフェニル) - 2 - (6 - (ジエチルアミノ) ピリジン - 3 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

30

3 - (4 - s e c - ブチルフェニル) - 2 - (ピリミジン - 5 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

3 - (4 - s e c - ブチルフェニル) - 2 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (6 - (ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

3 - (4 - s e c - ブチルフェニル) - 2 - (6 - (ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

40

3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (6 - フェノキシピリジン - 3 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

3 - (4 - s e c - ブチルフェニル) - 2 - (6 - フルオロピリジン - 3 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

3 - (4 - s e c - ブチルフェニル) - 2 - (6 - フェノキシピリジン - 3 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

3 - (4 - s e c - ブチルフェニル) - 2 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン -

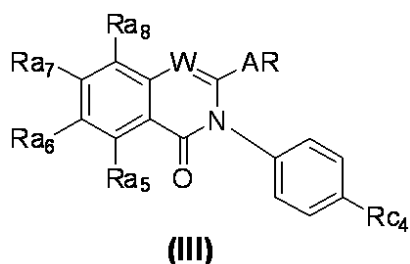
50

- 3 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
- 3 - (4 - s e c - ブチルフェニル) - 2 - (6 - フェニルピリジン - 3 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
- 3 - (4 - s e c - ブチルフェニル) - 2 - (5 - フェニルピリジン - 3 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
- 2 - (5 - プロモピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - s e c - ブチルフェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
- 2 - (5 - プロモピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - クロロフェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
- 3 - (4 - s e c - ブチルフェニル) - 2 - (5 - (ジエチルアミノ) ピリジン - 3 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ; 10
- 3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (5 - フェニルピリジン - 3 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
- 3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (5 - (ジエチルアミノ) ピリジン - 3 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
- 3 - (4 - シクロペンチルフェニル) - 2 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
- 3 - (4 - s e c - ブチルフェニル) - 2 - (6 - (ヒドロキシメチル) ピリジン - 3 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
- 2 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (メチルチオ) フェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ; 20
- 3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
- N - (4 - (2 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) - 4 - オキソキナゾリン - 3 (4 H) - イル) フェニル) メタンスルホンアミド ;
- 3 - (4 - s e c - ブチルフェニル) - 2 - (6 - (モルホリノメチル) ピリジン - 3 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
- 3 - (4 - シクロプロピルフェニル) - 2 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
- 3 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 2 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ; 30
- 2 - (6 - クロロピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - シクロプロピルフェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ; および
- 3 - (4 - s e c - ブチルフェニル) - 2 - (6 - モルホリノピリジン - 3 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン、
- からなる群から選択される化合物、またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、もしくは水和物。

【請求項 3 2】

式 I I I :

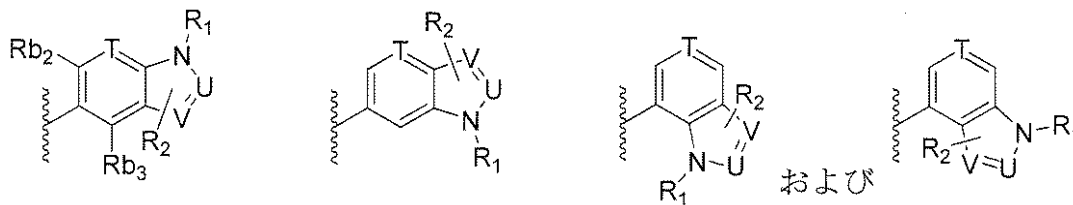
【化 9】



[式中 :

A R は :

【化 10】



から選択され；

UおよびVは炭素および窒素から独立して選択され；

TはCHおよび窒素から選択され；

Wは窒素であり；

R₁は水素、C₁-C₅アルキル、C₃-C₅シクロアルキル、および-SO₂R₃から選択され；

R₂は水素、C₁-C₅アルキル、C₃-C₅シクロアルキル、およびCH₂OHから選択され；

R₃は水素、C₁-C₅アルキル、C₃-C₅シクロアルキル、および任意に置換されたアリールから選択され；

R_{a5}、R_{a6}、R_{a7}、およびR_{a8}は水素およびフッ素から独立して選択され；

R_{b2}およびR_{b3}は水素、F、Cl、Br、C₁-C₃アルキル、シクロプロピル、およびC₁-C₃アルコキシから独立して選択され；

R_{c4}はC₂-C₆アルキル、C₃-C₆シクロアルキル、F、Cl、Br、I、OCF₃、および-NR₄R₅から選択され；

R₄は水素、C₁-C₅アルキル、およびC₃-C₅シクロアルキルから選択され；

R₅は水素、C₁-C₅アルキル、およびC₃-C₅シクロアルキルから選択されるが、

ただし、

R₁がメチルである場合、R_{c4}はsec-ブチルではなく；かつ

R₂がCH₂OHである場合、R_{c4}はClではない]

の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、もしくは水和物。

【請求項 33】

R_{b2}およびR_{b3}がそれぞれ水素である、請求項 32 記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、もしくは水和物。

【請求項 34】

Tが窒素であり、かつ、UおよびVが共に炭素である、請求項 32 記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、もしくは水和物。

【請求項 35】

TがCHであり、かつ、UおよびVが共に炭素である、請求項 32 記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、もしくは水和物。

【請求項 36】

TがCHであり、Uが炭素であり、かつ、Vが窒素である、請求項 32 記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、もしくは水和物。

【請求項 37】

R₁が水素、メチル、およびSO₂R₃から選択され、R₃がメトキシまたはフッ素で任意に置換されたアリールである、請求項 32 記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、もしくは水和物。

【請求項 38】

R₂が水素およびCH₂OHから選択される、請求項 32 記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、もしくは水和物。

【請求項 39】

10

20

30

40

50

A R が 1 H - インダゾール - 5 - イル、1 H - インドール - 4 - イル、1 H - インドール - 5 - イル、1 H - インドール - 6 - イル、1 H - インドール - 7 - イル、2 - (ヒドロキシメチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - イル、1 - (4 - フルオロフェニルスルホニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル、1 - (フェニルスルホニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル、2 - (ヒドロキシメチル) - 1 H - インドール - 5 - イル、および 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルから選択される、請求項 3 2 記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、もしくは水和物。

【請求項 4 0】

R a₅、R a₆、R a₇、および R a₈ がそれぞれ水素である、請求項 3 2 記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、もしくは水和物。

10

【請求項 4 1】

R b₂ および R b₃ が共に水素である、請求項 3 2 記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、もしくは水和物。

【請求項 4 2】

R c₄ が s e c - ブチル、イソプロピル、シクロペンチル、C 1、O C F₃、および N M e₂ から選択される、請求項 3 2 記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、もしくは水和物。

【請求項 4 3】

R c₄ が s e c - ブチルおよび C 1 から選択される、請求項 4 2 記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、もしくは水和物。

20

【請求項 4 4】

3 - (4 - s e c - ブチルフェニル) - 2 - (1 H - インダゾール - 5 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン；

3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (1 H - インドール - 5 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン；

3 - (4 - s e c - ブチルフェニル) - 2 - (1 H - インドール - 5 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン；

3 - (4 - s e c - ブチルフェニル) - 2 - (2 - (ヒドロキシメチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン；

30

2 - (1 H - インドール - 5 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン；

2 - (1 H - インドール - 5 - イル) - 3 - (4 - イソプロピルフェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン；

3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (1 - (4 - メトキシフェニルスルホニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン；

3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (1 - (4 - フルオロフェニルスルホニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン；

3 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 2 - (1 H - インドール - 5 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン；

40

3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (1 - (フェニルスルホニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン；

3 - (4 - s e c - ブチルフェニル) - 2 - (2 - (ヒドロキシメチル) - 1 H - インドール - 5 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン；

3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン；

3 - (4 - シクロペンチルフェニル) - 2 - (1 H - インドール - 5 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン；

3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (1 H - インドール - 6 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン；

50

3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (1 H - インドール - 7 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

3 - (4 - s e c - ブチルフェニル) - 2 - (1 H - インドール - 6 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

3 - (4 - s e c - ブチルフェニル) - 2 - (1 H - インドール - 7 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (1 H - インドール - 4 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ; および

3 - (4 - s e c - ブチルフェニル) - 2 - (1 H - インドール - 4 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン、

からなる群から選択される化合物、またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、もしくは水和物。

【請求項 4 5】

請求項 1 ~ 4 4 のいずれか 1 項記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、もしくは水和物、および医薬的に許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項 4 6】

対象の A p o A - I の発現を増加させるための、請求項 1 ~ 4 4 のいずれか 1 項記載の少なくとも 1 つの化合物、またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、もしくは水和物を含む医薬組成物。

【請求項 4 7】

心血管疾患、またはコレステロール関連疾患もしくは脂質関連疾患を治療または予防するための、請求項 1 ~ 4 4 のいずれか 1 項記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、もしくは水和物を含む医薬組成物。

【請求項 4 8】

医薬組成物が動脈硬化病変を予防し、および退行させる、請求項 4 7 記載の医薬組成物。

【請求項 4 9】

医薬組成物が血中コレステロールレベルを低下させる、請求項 4 7 記載の医薬組成物。

【請求項 5 0】

対象が心血管疾患、またはコレステロール関連疾患もしくは脂質関連疾患に対する遺伝的または非遺伝的素因を有する、請求項 4 7 記載の医薬組成物。

【請求項 5 1】

対象の脂質代謝を変化させるための、請求項 1 ~ 4 4 のいずれか 1 項記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、もしくは水和物を含む医薬組成物。

【請求項 5 2】

医薬組成物が対象の血中における L D L に対する H D L の比率を増加させる、請求項 5 1 記載の医薬組成物。

【請求項 5 3】

医薬組成物が対象の血中における A p o B に対する A p o A - 1 の比率を増加させる、請求項 5 1 記載の医薬組成物。

【請求項 5 4】

対象の血中における A p o A - 1 関連分子のレベルを増加させるための、請求項 1 ~ 4 4 のいずれか 1 項記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、もしくは水和物を含む医薬組成物。

【請求項 5 5】

A p o A - 1 関連分子が H D L である、請求項 5 4 記載の医薬組成物。

【請求項 5 6】

対象がヒトである、請求項 4 6 ~ 5 5 のいずれか 1 項記載の医薬組成物。

10

20

30

40

50

【請求項 57】

心血管疾患、コレステロール関連疾患、または脂質関連疾患の治療または予防用の薬剤の製造における、請求項 1 ~ 44 のいずれか 1 項記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、もしくは水和物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、2009年1月8日に出願された米国仮出願第61/143,276号の利益を主張するものであって、その内容は全体において参照することによって本明細書に援用される。

10

【0002】

本発明は、アポリポタンパク質 A - I (ApoA - I) の発現を制御するために有用な新規化合物、ならびに心血管疾患、およびコレステロール関連疾患または脂質関連疾患を含む関連疾患状態、例えば、アテローム性動脈硬化症の治療および予防のためのそれらの使用を提供する。本発明は、該新規化合物を含む医薬組成物、およびそれらの製造方法も含む。

【背景技術】

【0003】

疫学的データは、高密度リポタンパク質コレステロール (HDL - C) の循環レベルと、臨床的に有意なアテローム性動脈硬化症の発生率の間の反比例関係を示している。HDL - C 血清レベルの 1 mg / dL の増加は心血管リスクの 2 ~ 3 % 減少と関連し; LDL - C の 1 % の減少は冠動脈心疾患 (CHD) のリスクを 2 % 減少させる (Gordon et al. (1997) Am. J. Med. 62, 707-714)。

20

【0004】

実験的証拠は、心血管疾患に対する HDL - C の保護作用をさらに裏付ける。例えば、低 HDL - C を有する対象において、ゲムフィブロジルの投与は HDL - C レベルの 6 % の増加、および対応する CHD リスクの 22 % の減少をもたらす (Rubins et al. (1999) N. Engl. J. Med. 341, 410-418)。低 HDL - C (ApoA - I 発現の減少による) と関連する遺伝性疾患の観察は、CHD のリスクの上昇と低 HDL - C との間の関連も示す。

30

【0005】

HDL - C は、コレステロールが末梢組織から補充されて肝臓へ輸送されるコレステロール逆輸送 (RCT) を媒介することによって、その抗動脈硬化作用を発揮すると思われる。さらに、HDL - C は、抗炎症および抗酸化作用も発揮し、線維素溶解を促進する。HDL - C 粒子は LDL の酸化を防ぐが、これは動脈マクロファージによるコレステロール取り込みの促進における重要な初期段階である。HDL - C は 2 つの主要な形態にて存在し、1 つはアポリポタンパク質 A - I (ApoA - I) とアポリポタンパク質 A - II (ApoA - II) の両方を含有し、他方は ApoA - I のみを含有する (Schultz et al. (1993) Nature 365, 762-764)。HDL - C の心臓保護作用は、排他的にというわけではないが、大部分は ApoA - I に起因しうる。

40

【0006】

臨床および実験データは、ApoA - I の産生が循環 HDL - C の重要な決定要因であることを示唆している。例えば、家族性高リポタンパク血症 (ApoA - I の上昇) を有する人は、アテローム性動脈硬化症から保護されるようであるが、一方、ApoA - I が欠乏した人 (低リポタンパク血症) は、心血管疾患の加速化を示すようである。さらに、ApoA - I の産生を増加するための様々な実験操作は、アテローム生成の減少と関連している。例えば、ヒト ApoA - I は遺伝子導入動物モデルにおいて保護性であり (Shah et al. (1998) Circulation 97, 780-785 および Rubin et al. (1991) Nature 353, 265-267)、ヒト患者において ApoA - I_{Milano} による治療はアテローム性動脈硬化病変を予防し、アテローム性動脈硬化プラークの退行をもたらす (Nissen et al. (2

50

003) JAMA 290, 2292-2300)。さらなる一連の研究は、ApoA-Iがコレステロール逆輸送の促進、酸化ストレスの減衰、パラオキシナーゼ活性の増加、抗凝血剤活性の促進、および抗炎症活性の増加において役割を果たすことを示している (Andersson (1997) Curr. Opin. Lipidol. 8, 225-228)。したがって、ApoA-Iは治療的介入のための魅力的な標的である。

【0007】

ApoA-Iの血漿濃度を増加させる現在入手可能な治療薬、例えば、ApoA-Iを模倣する組換えApoA-Iまたはペプチドは、例えば、貯蔵の間の安定性、活性産物の送達、およびインビボ半減期について潜在的な弱点を有する。それゆえ、内在性ApoA-Iの産生を上方制御する小分子化合物、例えば、ApoA-I発現の上方制御因子は、心血管疾患の治療および/または予防用の新規治療薬として魅力的であろう。該小分子化合物は、例えばWO2006/045096に記載されている。しかしながら、ApoA-Iの血漿濃度を増加させることができ、かつ/または循環HDL-Cのレベルを増加させることができる治療薬が依然として必要である。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

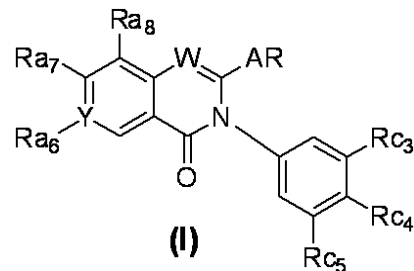
それゆえ、本発明は、アポリポタンパク質A-I (ApoA-I) の発現の制御および/またはHDL-Cの発現の制御に有用な非自然発生的な化合物、ならびに心血管疾患、ならびにコレステロール関連疾患および脂質関連疾患を含む関連疾患状態、例えば、アテローム性動脈硬化症の治療および予防のための該化合物の使用を提供する。

【課題を解決するための手段】

【0009】

本発明の1つの実施態様では、対象の心血管、コレステロール、および/または脂質関連疾患を治療および/または予防するために用いられてもよい化合物は、式I：

【化1】



[式中：

YおよびWは炭素および窒素からそれぞれ独立して選択され；

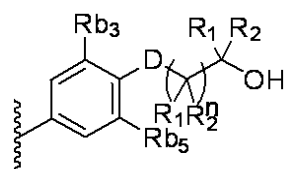
Ra6はフッ素、水素、C₁-C₃アルコキシ、シクロプロピルオキシ、SO₂R₃、SOR₃、およびSR₃から選択され、ここで、Yが窒素である場合、Ra6は非存在であり；

Ra7は水素、フッ素、SO₂R₃、SOR₃、およびSR₃から選択され；

Ra8は水素、C₁-C₃アルコキシ、シクロプロピルオキシ、塩素、および臭素から選択され；

ARは

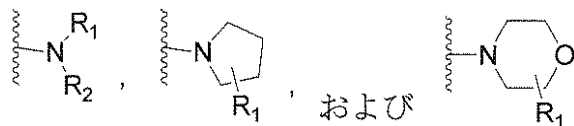
【化2】



であり；

n は 1、2、および 3 から選択され；
 D は O、NH、NR₁、S、および C から選択され；
 R_{b3} および R_{b5} は水素および C₁ - C₃ アルキルから独立して選択され；
 R_{c3} および R_{c5} は水素、C₁ - C₃ アルキル、およびシクロプロピルから独立して選択され；
 R_{c4} は F、Cl、Br、I、CF₃、C₁ - C₆ アルキル、C₃ - C₆ シクロアルキル、NHC(O)R₄、NH₂SO₂R₄、C(O)OR₄、

【化 3】



10

から選択され；

R₁、R'₁、R₂ および R'₂ は水素、フッ素、C₁ - C₃ アルキル、およびシクロプロピルから独立して選択され、ここで、R₁ および R₂ ならびに / または R'₁ および R'₂ は結合して 3 ~ 6 員環を形成してもよく；

R₃ は C₁ - C₃ アルキル、およびシクロプロピルから選択され；かつ

R₄ は水素、C₁ - C₄ アルキル、C₃ - C₅ シクロアルキル、およびアリールから選択されるが、

ただし、R_{a7} または R_{a6} がフッ素である場合、R_{c4} は臭素ではない]

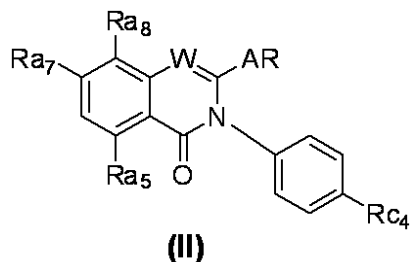
20

の化合物、ならびにその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、および水和物から選択される。

【0010】

本発明の別の実施態様では、対象の心血管、コレステロール、および / または脂質関連疾患を治療および / または予防するために用いられてもよい化合物は、式 II :

【化 4】



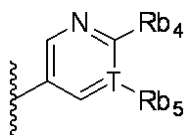
30

[式中：

W は炭素または窒素であり；

AR は

【化 5】



40

であり；

T は炭素または窒素であり；

R_{a5}、R_{a7}、および R_{a8} は水素およびフッ素から独立して選択され；

R_{b4} は水素、Cl、Br、F、CF₃、C₁ - C₄ アルキル、C₃ - C₅ シクロアルキル、C₁ - C₄ アルコキシ、C₃ - C₅ シクロアルコキシ、メトキシ、-Oアリール、フェニル、CH₂OH、-CH₂モルホリノ、モルホリノ、ピペリジニル、-CH₂ピペラジノ、-CH₂(N-メチルピペラジノ)、-NR₁R₂、および -CH₂NR₁R₂ から選択され；

R_{b5} は水素、Cl、Br、F、アリール、および -NR₁R₂ から選択され、ここで

50

、 Rb_4 および Rb_5 は結合して環を形成してもよく；

Rc_4 は $C1$ 、 Br 、 $C_2 - C_5$ アルキル、 $C_3 - C_5$ シクロアルキル、 $-SR_1$ 、 $-NH SO_2 R_1$ 、および $-NR_1 R_2$ から選択され；かつ

R_1 および R_2 は $C_1 - C_4$ アルキルおよび $C_3 - C_6$ シクロアルキルから独立して選択され、ここで、 R_1 および R_2 は結合して 3 ~ 6 員環を形成してもよいが、ただし、

Rb_4 がフッ素、フェニル、メトキシ、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2$ モルホリノ、モルホリノ、 $-CH_2$ ピペラジノ、または $-CH_2(N - \text{メチルピペラジノ})$ である場合、 Rc_4 は塩素ではなく；

Ra_7 または Ra_6 がフッ素である場合、 Rc_4 は臭素ではなく；

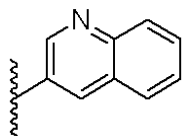
Rb_5 がフッ素である場合、 Rc_4 は塩素ではなく；

Rc_4 が塩素または臭素である場合、 Rb_2 、 Rb_4 、または Rb_5 の少なくとも 1 つは水素ではなく；

T が N である場合、 Rc_4 はハロゲンではなく；かつ

AR が

【化 6】



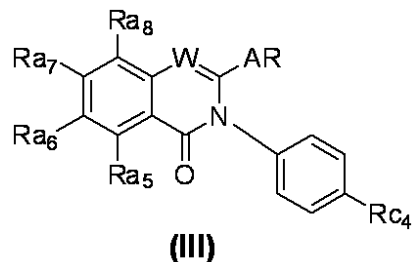
である場合、 Rc_4 は *sec*-ブチルではない]

の化合物、ならびにその互変異性体、立体異性体、医薬的に許容される塩、および水和物から選択される。

【0011】

本発明のさらなる実施態様では、対象の心血管、コレステロール、および/または脂質関連疾患を治療および/または予防するために用いられてもよい化合物は、式 III：

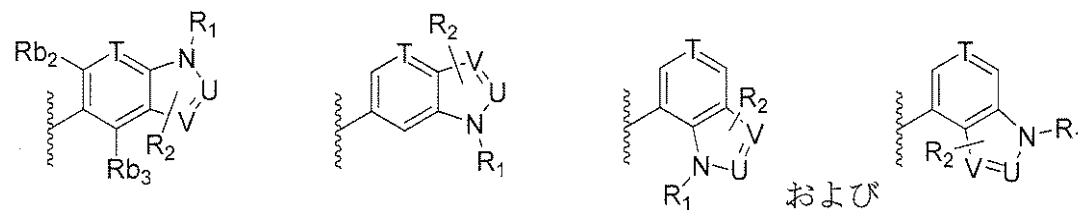
【化 7】



[式中：

AR は：

【化 8】



から選択され；

T 、 U 、および V は炭素および窒素から独立して選択され；

R_1 は水素、 $C_1 - C_5$ アルキル、 $C_3 - C_5$ シクロアルキル、および $-SO_2 R_3$ から選択され；

R_2 は水素、 $C_1 - C_5$ アルキル、 $C_3 - C_5$ シクロアルキル、および CH_2OH から選択され；

R_3 は水素、 $C_1 - C_5$ アルキル、 $C_3 - C_5$ シクロアルキル、および任意に置換され

たアリールから選択され；

R_{a5} 、 R_{a6} 、 R_{a7} 、および R_{a8} は水素およびフッ素から独立して選択され；

R_{b2} および R_{b3} は水素、F、Cl、Br、 $C_1 - C_3$ アルキル、シクロプロピル、および $C_1 - C_3$ アルコキシから独立して選択され；

R_{c4} は $C_2 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、F、Cl、Br、I、OCF₃、および-NR₄R₅から選択され；

R_4 は水素、 $C_1 - C_5$ アルキル、および $C_3 - C_5$ シクロアルキルから選択され；かつ

R_5 は水素、 $C_1 - C_5$ アルキル、および $C_3 - C_5$ シクロアルキルから選択されるが、
ただし、

R_1 がメチルである場合、 R_{c4} はsec-ブチルではなく；かつ

R_2 が-CH₂OHである場合、 R_{c4} はClではない]

の化合物、ならびにその互変異性体、立体異性体、医薬的に許容される塩、および水和物から選択される。

【0012】

本発明は、1つ以上の本発明の化合物（すなわち、式I、式II、および式IIIの化合物、ならびに式I、II、およびIIIの化合物の立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、および水和物）を、担体、アジュバント、および賦形剤から選択される少なくとも1つの医薬的に許容されるビヒクルと共に含む医薬組成物も提供する。さらに、式I、式II、および式IIIの化合物、ならびにその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩および水和物を製造する方法が本発明に包含される。

【0013】

本発明は、心血管疾患、コレステロール関連疾患および/または脂質関連疾患を治療および/または予防する方法であって、1つ以上の式I、式II、もしくは式IIIの化合物、または式I、式II、もしくは式IIIの化合物の互変異性体、立体異性体、医薬的に許容される塩、もしくは水和物の治療的有効量を、それを必要としている対象に投与することによって治療および/または予防する方法をさらに提供する。本発明は、ヒトなどの対象のApoA-Iの発現および/またはHDL-Cを増加させる方法であって、本明細書に記載されている本発明の化合物のいずれかの治療的有効量または1つ以上の本発明の化合物を含む医薬的に許容される組成物を投与する工程を含む方法も含む。

【発明を実施するための形態】

【0014】

定義

本明細書で用いられている下記の単語、語句および記号は、それらが用いられている文脈で別段の指示をしている範囲を除いて、下記の意味を有することを一般的に意図している。下記の略語および用語は全体にわたって示された意味を有する：

【0015】

「対象」は、治療、観察、または実験の目的となっているか、またはなるであろう動物、例えば哺乳類を指す。本明細書に記載されている方法は、ヒト治療および獣医学的適用の両方に有用でありうる。1つの実施態様では、対象はヒトである。

【0016】

本明細書で用いられている「心血管疾患」は、心臓および循環系の疾患および障害を指す。コレステロール関連疾患または脂質関連疾患を含む代表的な心血管疾患は、急性冠症候群、狭心症、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、アテローム性頸動脈硬化症、脳血管疾患、脳梗塞、うっ血性心不全、先天性心疾患、冠動脈心疾患、冠動脈疾患、冠動脈プラーク安定化、脂質異常症、異常リポタンパク質血症（dyslipoproteinemias）、内皮機能障害、家族性高コレステロール血症、家族性複合型脂質異常症、低リポタンパク質血症、高トリグリセリド血症、高リポタンパク質血症、高コレステロール血症、高血圧症、高脂血症、間欠性跛行、虚血、虚血再灌流傷害、虚血性心疾患、心虚血、代謝症候群、多

10

20

30

40

50

発脳梗塞性認知症、心筋梗塞、肥満症、末梢血管疾患、再灌流傷害、再狭窄、腎動脈アテローム性動脈硬化症、リウマチ性心疾患、脳卒中、血栓疾患、一過性虚血性発作、ならびにアルツハイマー病、肥満症、糖尿病、シンドロームX、インポテンシ、多発性硬化症、パーキンソン病および炎症性疾患と関連するリポタンパク質異常を含み、これらに限定されない。

【0017】

本明細書で用いられている「治療」または「治療すること」は、疾患もしくは障害、またはその少なくとも1つの識別可能な症状の寛解を指す。1つの実施態様では、「治療」または「治療すること」は、少なくとも1つの測定可能な身体的パラメーター（physical parameter）（必ずしも対象によって識別可能ではない）の寛解を指す。別の実施態様では、「治療」または「治療すること」は、疾患または障害の進行を、身体的に（physically）阻害すること、例えば、識別可能な症状の安定化、生理的に阻害すること、例えば、身体的パラメーター（physical parameter）の安定化、またはその両方で阻害することを指す。別の実施態様では、「治療」または「治療すること」は、疾患または障害の発症を遅延させることを指す。例えば、コレステロール疾患を治療することは、血中コレステロールレベルを低下させることを含んでよい。

10

【0018】

本明細書で用いられている「予防」または「予防すること」は、特定の疾患または障害にかかるリスクの減少を指す。

【0019】

20

2つの文字または記号の間に用いられているのではないダッシュ（「-」）は、置換基の結合点を示すために用いられている。例えば、-CONH₂は炭素原子を通じて結合している。

【0020】

「任意の」または「任意に」は、その後に記載されている現象または状況が生じてもしなくてもよく、該記載が、該現象または状況が生じる場合と生じない場合を含むことを意味する。例えば、「任意に置換されたアリール」は、下記で定義される「アリール」および「置換アリール」の両方を包含する。当業者であれば、1つ以上の置換基を含有するいずれかの基について、該基は立体的に実現不可能で、合成的に実行不可能で、かつ/または本質的に不安定ないずれかの置換または置換様式を導入すること意図されていないことを理解できるであろう。

30

【0021】

本明細書で用いられている用語「アルデヒド」または「ホルミル」は、-CHOを指す。

【0022】

本明細書で用いられている用語「アルケニル」は、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を有する不飽和の直鎖状または分枝状炭化水素を指し、例えば2-22、2-8、または2-6個の炭素原子の直鎖状または分枝状の基であって、本明細書でそれぞれ（C₂-C₂₂）アルケニル、（C₂-C₈）アルケニル、および（C₂-C₆）アルケニルと記載する基を指す。代表的なアルケニル基は、ビニル、アリル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ブタジエニル、ペンタジエニル、ヘキサジエニル、2-エチルヘキセニル、2-プロピル-2-ブテニル、および4-（2-メチル-3-ブテン）-ペンテニルを含み、これらに限定されない。

40

【0023】

本明細書で用いられている用語「アルコキシ」は、酸素に結合したアルキル基（-O-アルキル-）を指す。「アルコキシ」基は、酸素に結合したアルケニル基（「アルケニルオキシ」）または酸素に結合したアルキニル基（「アルキニルオキシ」）基も含む。代表的なアルコキシ基は、1-22、1-8、または1-6個の炭素原子のアルキル、アルケニルまたはアルキニル基を有する基であって、本明細書でそれぞれ（C₁-C₂₂）アルコキシ、（C₁-C₈）アルコキシ、および（C₁-C₆）アルコキシと記載する基を含

50

み、これらに限定されない。代表的なアルコキシ基はメトキシおよびエトキシを含み、これらに限定されない。

【0024】

本明細書で用いられている用語「アルキル」は、飽和の直鎖状または分枝状炭化水素を指し、例えば1～22、1～8、または1～6個の炭素原子の直鎖状または分枝状の基であって、本明細書でそれぞれ(C₁ - C₂₂)アルキル、(C₁ - C₈)アルキル、および(C₁ - C₆)アルキルと記載する基を指す。代表的なアルキル基は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、2-メチル-1-プロピル、2-メチル-2-プロピル、2-メチル-1-ブチル、3-メチル-1-ブチル、2-メチル-3-ブチル、2,2-ジメチル-1-プロピル、2-メチル-1-ペンチル、3-メチル-1-ペンチル、4-メチル-1-ペンチル、2-メチル-2-ペンチル、3-メチル-2-ペンチル、4-メチル-2-ペンチル、2,2-ジメチル-1-ブチル、3,3-ジメチル-1-ブチル、2-エチル-1-ブチル、ブチル、イソブチル、t-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、およびオクチルを含み、これらに限定されない。

【0025】

本明細書で用いられている用語「アルキニル」は、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を有する不飽和の直鎖状または分枝状炭化水素を指し、例えば2～22、2～8、または2～6個の炭素原子の直鎖状または分枝状の基であって、本明細書でそれぞれ(C₂ - C₂₂)アルキニル、(C₂ - C₈)アルキニル、および(C₂ - C₆)アルキニルと記載する基を指す。代表的なアルキニル基は、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、メチルプロピニル、4-メチル-1-ブチニル、4-プロピル-2-ペンチニル、および4-ブチル-2-ヘキシニルを含み、これらに限定されない。

【0026】

本明細書で用いられている用語「アミド」は、式-NR_aC(O)(R_b)-または-C(O)NR_bR_cを有する基であって、R_a、R_b、およびR_cがアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、および水素からそれぞれ独立して選択される基を指す。アミドは炭素、窒素、R_b、またはR_cを通じて別の基に結合してよい。アミドは環式であってもよく、例えばR_bおよびR_cは結合して3～12員環、例えば3～10員環または5～6員環を形成してよい。用語「アミド」は、例えばスルホンアミド、尿素、ウレイド、カルバメート、カルバミン酸、およびその環式バージョンなどの基を包含する。用語「アミド」は、カルボキシ基に結合したアミド基、例えば、-アミド-COOHまたはその塩、例えば-アミド-COONaなど、カルボキシ基に結合したアミノ基、例えば-アミノ-COOHまたはその塩、例えば-アミノ-COONaも包含する。

【0027】

本明細書で用いられている用語「アミン」または「アミノ」は、式-NR_dR_eまたは-N(R_d)R_eを有する基であって、R_dおよびR_eがアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、カルバメート、シクロアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、および水素から独立して選択される基を指す。アミノは窒素を通じて親分子基に結合してよい。アミノは環式であってもよく、例えば、R_dおよびR_eのいずれか2つは結合して、またはN原子と共に3～12員環、例えば、モルホリノまたはピペリジニルを形成してよい。用語アミノは、いずれかのアミノ基の対応する第4級アンモニウム塩も含む。代表的なアミノ基は、R_dまたはR_eの少なくとも1つがアルキル基であるアルキルアミノ基を含む。

【0028】

本明細書で用いられている用語「アリール」または「アリール基」は、単環式、二環式、または他の多環式の炭素環である芳香族環系を指す。アリール基は、アリール、シクロアルキル、およびヘテロシクリルから選択される1つ以上の環と任意に縮合してよい。本明細書で開示されるアリール基は、アルコキシ、アリールオキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミド、アミノ、アリール、アリールアルキル、カルバメート、カル

10

20

30

40

50

ボキシ、シアノ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ホルミル、ハロゲン、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヒドロキシル、ケトン、ニトロ、ホスフェート、スルフィド、スルフィニル、スルホニル、スルホン酸、スルホンアミド、およびチオケトンから選択される1つ以上の基で任意に置換されていてよい。代表的なアリール基は、フェニル、トリル、アントラセニル、フルオレニル、インデニル、アズレニル、およびナフチル、ならびにベンゾ縮合した炭素環部分、例えば5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフチルなどを含み、これらに限定されない。代表的なアリール基は、環が6個の炭素原子を含み、本明細書で「(C₆)アリール」と記載する単環式芳香族環系も含み、これに限定されない。

【0029】

本明細書で用いられている用語「アリールアルキル」は、少なくとも1つのアリール置換基を有するアルキル基、例えば - アリール - アルキル - を指す。代表的なアリールアルキル基は、環が6個の炭素原子を含み、本明細書で「(C₆)アリールアルキル」と記載する単環式芳香族環系を有するアリールアルキルを含み、これに限定されない。

【0030】

本明細書で用いられている用語「アリールオキシ」は、酸素原子に結合したアリール基を指す。代表的なアリールオキシ基は、環が6個の炭素原子を含み、本明細書で「(C₆)アリールオキシ」と記載する単環式芳香族環系を有するアリールオキシを含み、これに限定されない。

【0031】

本明細書で用いられている用語「アリールチオ」は、硫黄原子に結合したアリール基を指す。代表的なアリールチオ基は、環が6個の炭素原子を含み、本明細書で「(C₆)アリールチオ」と記載する単環式芳香族環系を有するアリールチオを含み、これに限定されない。

【0032】

本明細書で用いられている用語「アリールスルホニル」は、スルホニル基に結合したアリール基、例えば、 - S(O)₂ - アリール - を指す。代表的なアリールスルホニル基は、環が6個の炭素原子を含み、本明細書で「(C₆)アリールスルホニル」と記載する単環式芳香族環系を有するアリールスルホニルを含み、これに限定されない。

【0033】

本明細書で用いられている用語「ベンジル」は、 - CH₂ - フェニル基を指す。

【0034】

本明細書で用いられている用語「二環式アリール」は、別の芳香族または非芳香族の炭素環またはヘテロ環と縮合しているアリール基を指す。代表的な二環式アリール基は、ナフチルまたはその部分的還元型、例えばジ - 、テトラ - 、もしくはヘキサヒドロナフチルを含み、これらに限定されない。

【0035】

本明細書で用いられている用語「二環式ヘテロアリール」は、別の芳香族または非芳香族の炭素環またはヘテロ環と縮合しているヘテロアリール基を指す。代表的な二環式ヘテロアリールは、1つまたは両方の環がヘテロ原子を含有する5, 6または6, 6 - 縮合系を含み、これらに限定されない。用語「二環式ヘテロアリール」は、1つまたは両方の環が環ヘテロ原子を含有する縮合芳香族系の還元型または部分的還元型も包含する。該環系は、酸素、窒素、および硫黄から独立して選択される最大3個のヘテロ原子を含有してよい。該二環式系は、アルコキシ、アリールオキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミド、アミノ、アリール、アリールアルキル、カルバメート、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ホルミル、ハロゲン、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヒドロキシル、ケトン、ニトロ、ホスフェート、スルフィド、スルフィニル、スルホニル、スルホン酸、スルホンアミド、およびチオケトンから選択される1つ以上の基で任意に置換されていてよい。代表的な二環式ヘテロアリールは、キナゾリニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリ

10

20

30

40

50

ル、ベンゾフラニル、インドリル、キノリニル、イソキノリニル、フタラジニル、ベンゾ
トリアゾリル、ベンゾピリジニル、およびベンゾフラニルを含み、これらに限定されない
。

【 0 0 3 6 】

本明細書で用いられている用語「カルバメート」は、 $-R_gOC(O)N(R_h)-$ 、 $-R_gOC(O)N(R_h)R_i-$ 、または $-OC(O)NR_hR_i$ の形態であって、 R_g 、 R_h 、および R_i がアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、および水素からそれぞれ独立して選択される形態を指す。代表的なカルバメートは、例えば、 R_g 、 R_h 、および R_i の少なくとも1つがアリールまたはヘテロアリールから独立して選択されるアリールカルバメートまたはヘテロアリールカルバメート、例えばピリジン、ピリダジン、ピリミジン、およびピラジンを含み、これらに限定されない。

10

【 0 0 3 7 】

本明細書で用いられている用語「カルボニル」は、 $-C(O)-$ を指す。

【 0 0 3 8 】

本明細書で用いられている用語「カルボキシ」は、 $-COOH$ または対応するカルボン酸塩、例えば $-COONa$ などを指す。用語カルボキシは「カルボキシカルボニル」、例えばカルボニル基に結合したカルボキシ基、例えば、 $-C(O)-COOH$ またはその塩、例えば $-C(O)-COONa$ も含む。

【 0 0 3 9 】

本明細書で用いられている用語「シアノ」は、 $-CN$ を指す。

20

【 0 0 4 0 】

本明細書で用いられている用語「シクロアルコキシ」は、酸素に結合したシクロアルキル基を指す。

【 0 0 4 1 】

本明細書で用いられている用語「シクロアルキル」は、シクロアルカンに由来する3～12個の炭素、または3～8個の炭素（本明細書で「 (C_3-C_8) シクロアルキル」と記載する）の飽和または不飽和の環式、二環式、または架橋二環式炭化水素基を指す。代表的なシクロアルキル基は、シクロヘキサン、シクロヘキセン、シクロペンタン、およびシクロペンテンを含み、これらに限定されない。シクロアルキル基は、アルコキシ、アリー
ールオキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミド、アミノ、アリール、アリー
ールアルキル、カルバメート、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エステル、エーテル、
ホルミル、ハロゲン、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヒドロキシル、
ケトン、ニトロ、ホスフェート、スルフィド、スルフィニル、スルホニル、スルホン酸、
スルホンアミド、およびチオケトンから選択される1つ以上の基で任意に置換されてい
てよい。シクロアルキル基は他の飽和もしくは不飽和シクロアルキル、アリール、またはヘ
テロシクリル基と縮合してよい。

30

【 0 0 4 2 】

本明細書で用いられている用語「ジカルボン酸」は、少なくとも2つのカルボン酸基を含有する基、例えば飽和および不飽和炭化水素のジカルボン酸およびその塩を指す。代表的なジカルボン酸はアルキルジカルボン酸を含み、これに限定されない。ジカルボン酸はアルコキシ、アリー
ールオキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミド、アミノ、アリー
ール、アリー
ールアルキル、カルバメート、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エス
テル、エーテル、ホルミル、ハロゲン、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、
水素、ヒドロキシル、ケトン、ニトロ、ホスフェート、スルフィド、スルフィニル、ス
ルホニル、スルホン酸、スルホンアミド、およびチオケトンから選択される1つ以上の基
で任意に置換されてよい。ジカルボン酸はコハク酸、グルタル酸、アジピン酸、スベ
リン酸、セバシン酸、アゼライン酸、マレイン酸、フタル酸、アスパラギン酸、グルタミ
ン酸、マロン酸、フマル酸、 $(+)/(-)$ -リンゴ酸、 $(+)/(-)$ 酒石酸、イソフ
タル酸、およびテレフタル酸を含み、これらに限定されない。ジカルボン酸はそのカルボ

40

50

ン酸誘導体、例えば無水物、イミド、およびヒドラジド、例えば、無水コハク酸およびコハク酸イミドをさらに含む。

【0043】

用語「エステル」は、構造 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)O-R_j-$ 、 $-R_kC(O)O-R_j-$ または $-R_kC(O)O-$ であって、酸素原子が水素に結合しておらず、かつ、 R_j および R_k がアルコキシ、アリアルオキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミド、アミノ、アリアル、アリアルアルキル、シクロアルキル、エーテル、ハロアルキル、ヘテロアリアル、およびヘテロシクリルから独立して選択されてよい構造を指す。 R_k は水素であってよいが、 R_j は水素となることはできない。エステルは環式であってよく、例えば炭素原子と R_j 、酸素原子と R_k 、または R_j と R_k は結合して3～12員環を形成してよい。代表的なエステルは、 R_j または R_k の少なくとも1つがアルキルであるアルキルエステル、例えば $-O-C(O)-$ アルキル、 $-C(O)-O-$ アルキル、または $-$ アルキル $-C(O)-O-$ アルキル $-$ などを含み、これらに限定されない。代表的なエステルはアリアルまたはヘテロアリアルエステル、例えば R_j または R_k の少なくとも1つがヘテロアリアル基、例えばピリジン、ピリダジン、ピリミジンまたはピラジンであるヘテロアリアルエステル、例えばニコチン酸エステルも含む。代表的なエステルは、酸素が親分子に結合している構造 $-R_kC(O)O-$ を有する逆エステル (reverse esters) も含む。代表的な逆エステル (reverse esters) はスクシネート、D-アルギニナート、L-アルギニナート、L-リシネート、およびD-リシネートを含む。エステルはカルボン酸無水物および酸ハロゲン化物も含む。

【0044】

用語「エーテル」は、構造 $-R_lO-R_m-$ であって、 R_l および R_m がアルキル、アルケニル、アルキニル、アリアル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、またはエーテルから独立して選択されてよい構造を指す。エーテルは R_l または R_m を通じて親分子基に結合してよい。代表的なエーテルは、アルコキシアルキルおよびアルコシアリアル基を含み、これらに限定されない。エーテルはポリエーテル、例えば、 R_l および R_m の1つまたは両方がエーテルであるものも含む。

【0045】

本明細書で用いられている用語「ハロ」、「ハロゲン」または「Hal」は、F、Cl、Br、またはIを指す。

【0046】

本明細書で用いられている用語「ハロアルキル」は、1つ以上のハロゲン原子で置換されたアルキル基を指す。「ハロアルキル」は、1つ以上のハロゲン原子で置換されたアルケニルまたはアルキニル基も包含する。

【0047】

本明細書で用いられている用語「ヘテロアリアル」は、1つ以上のヘテロ原子、例えば1～3個のヘテロ原子、例えば窒素、酸素、および硫黄を含有する単環式、二環式、または多環式の芳香族環系を指す。ヘテロアリアルは、アルコキシ、アリアルオキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミド、アミノ、アリアル、アリアルアルキル、カルバメート、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ホルミル、ハロゲン、ハロアルキル、ヘテロアリアル、ヘテロシクリル、ヒドロキシル、ケトン、ニトロ、ホスフェート、スルフィド、スルフィニル、スルホニル、スルホン酸、スルホンアミド、およびチオケトンから選択される1つ以上の置換基で任意に置換されていてよい。ヘテロアリアルは非芳香族環と縮合していてもよい。ヘテロアリアル基の説明に役立つ実例は、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、(1, 2, 3)-および(1, 2, 4)-トリアゾリル、ピラジニル、ピリミジニル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソオキサゾリル、チアゾリル、フリル、フェニル、イソオキサゾリル、ならびにオキサゾリルを含み、これらに限定されない。代表的なヘテロアリアル基は、環が2～5個の炭素原子および1～3個のヘテロ原子を含み、本明細書で「(C₂-C₅)ヘテロアリアル」と記載する単環式芳香族環を含み、

これに限定されない。

【 0 0 4 8 】

本明細書で用いられている用語「ヘテロ環」、「ヘテロシクリル」、または「ヘテロ環式」は、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される 1、2、または 3 個のヘテロ原子を含有する飽和または不飽和の 3 -、4 -、5 -、6 -、7 -、または 8 員環を指す。ヘテロ環は芳香族（ヘテロアリール）または非芳香族であってよい。ヘテロ環は、アルコキシ、アリールオキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミド、アミノ、アリール、アリールアルキル、カルバメート、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ホルミル、ハロゲン、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヒドロキシル、ケトン、ニトロ、ホスフェート、スルフィド、スルフィニル、スルホニル、スルホン酸、スルホンアミド、およびチオケトンから選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換されていてよい。ヘテロ環は、上記ヘテロ環のいずれかがアリール、シクロアルキル、およびヘテロ環から独立して選択される 1 または 2 個の環と縮合している二環式、三環式、および四環式基も含む。代表的なヘテロ環はアクリジニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、ピオチニル、シンノリニル、ジヒドロフリル、ジヒドロインドリル、ジヒドロピラニル、ジヒドロチエニル、ジチアゾリル、フリル、ホモピペリジニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、インドリル、イソキノリル、イソチアゾリジニル、イソチアゾリル、イソオキサゾリジニル、イソオキサゾリル、モルホリニル、オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、オキサゾリル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピラニル、ピラゾリジニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピラゾリニル、ピリダジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリミジル、ピロリジニル、ピロリジン - 2 - オニル、ピロリニル、ピロリル、キノリニル、キノキサロイル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロイソキノリル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロキノリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、チアゾリジニル、チアゾリル、チエニル、チオモルホリニル、チオピラニル、およびトリアゾリルを含む。

【 0 0 4 9 】

本明細書で用いられている用語「ヒドロキシ」および「ヒドロキシル」は、-OH を指す。

【 0 0 5 0 】

本明細書で用いられている用語「ヒドロキシアルキル」は、アルキル基に結合したヒドロキシを指す。

【 0 0 5 1 】

本明細書で用いられている用語「ヒドロキシアリール」は、アリール基に結合したヒドロキシを指す。

【 0 0 5 2 】

本明細書で用いられている用語「ケトン」は、構造 -C(O)-R_n（例えばアセチル、例えば、-C(O)CH₃）または -R_n-C(O)-R_o- を指す。ケトンは R_n または R_o を通じて別の基に結合していてよい。R_n もしくは R_o はアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、およびアリールから独立して選択されてよく、または R_n もしくは R_o は結合して 3 ~ 12 員環を形成してよい。

【 0 0 5 3 】

本明細書で用いられている用語「モノエステル」は、カルボン酸の 1 つがエステルとして官能化されており、かつ、もう一方のカルボン酸が遊離のカルボン酸またはカルボン酸の塩であるジカルボン酸の類似体を指す。モノエステルの例は、コハク酸、グルタル酸、アジピン酸、スベリン酸、セバシン酸、アゼライン酸、シュウ酸、およびマレイン酸のモノエステルを含み、これらに限定されない。

【 0 0 5 4 】

本明細書で用いられている用語「ニトロ」は、-NO₂ を指す。

【 0 0 5 5 】

本明細書で用いられている用語「パーフルオロアルコキシ」は、全ての水素原子がフッ

素原子に交換されているアルコキシ基を指す。

【0056】

本明細書で用いられている用語「パーフルオロアルキル」は、全ての水素原子がフッ素原子に交換されているアルキル基を指す。代表的なパーフルオロアルキル基は、 C_{1-5} パーフルオロアルキル、例えばトリフルオロメチルを含み、これらに限定されない。

【0057】

本明細書で用いられている用語「パーフルオロシクロアルキル」は、全ての水素原子がフッ素原子に交換されているシクロアルキル基を指す。

【0058】

本明細書で用いられている用語「フェニル」は、6員の炭素環式芳香族環を指す。フェニル基はシクロヘキサンまたはシクロペンタン環と縮合していてもよい。フェニルは、アルコキシ、アリアルオキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミド、アミノ、アリアル、アリアルアルキル、カルバメート、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ホルミル、ハロゲン、ハロアルキル、ヘテロアリアル、ヘテロシクリル、ヒドロキシル、ケトン、ニトロ、ホスフェート、スルフィド、スルフィニル、スルホニル、スルホン酸、スルホンアミド、およびチオケトンから選択される1つ以上の置換基で任意に置換されていてよい。

10

【0059】

本明細書で用いられている用語「ホスフェート」は、構造 $-OP(O)O_2-$ 、 $-R_xOP(O)O_2-$ 、 $-OP(O)O_2R_y-$ 、または $-R_xOP(O)O_2R_y-$ であって、 R_x および R_y がアルキル、アルケニル、アルキニル、アリアル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、および水素から独立して選択されてよい構造を指す。

20

【0060】

本明細書で用いられている用語「スルフィド」は、構造 $-R_zS-$ であって、 R_z がアルキル、アルケニル、アルキニル、アリアル、アリアルアルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリアル、およびヘテロシクリルから選択される構造を指す。スルフィドは環式であってよく、3~12員環を形成していてよい。本明細書で用いられている用語「アルキルスルフィド」は、硫黄原子に結合したアルキル基を指す。

【0061】

本明細書で用いられている用語「スルフィニル」は、構造 $-S(O)O-$ 、 $-R_pS(O)O-$ 、 $-R_pS(O)OR_q-$ 、または $-S(O)OR_q-$ であって、 R_p および R_q がアルキル、アルケニル、アリアル、アリアルアルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリアル、ヘテロシクリル、およびヒドロキシルから独立して選択されてよい構造を指す。代表的なスルフィニル基は、 R_p または R_q の少なくとも1つがアルキル、アルケニル、およびアルキニルから選択されるアルキルスルフィニルを含み、これらに限定されない。

30

【0062】

本明細書で用いられている用語「スルホンアミド」は、構造 $-(R_r)-N-S(O)_2-R_s-$ または $-R_t(R_r)-N-S(O)_2-R_s$ であって、 R_t 、 R_r 、および R_s が、例えば、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリアル、シクロアルキル、およびヘテロシクリルから独立して選択される構造を指す。代表的なスルホンアミドは、アルキルスルホンアミド（例えば、 R_s がアルキル）、アリアルスルホンアミド（例えば、 R_s がアリアル）、シクロアルキルスルホンアミド（例えば、 R_s がシクロアルキル）、およびヘテロシクリルスルホンアミド（例えば、 R_s がヘテロシクリル）を含む。

40

【0063】

本明細書で用いられている用語「スルホネート」は、 $-OSO_3^-$ を指す。スルホネートは、酸の $-OSO_3H$ に加えて、 $-OSO_3Na$ 、および $-OSO_3K$ などの塩も包含する。

【0064】

用語「スルホン酸」は、 $-SO_3H$ - ならびにその対応する塩、例えば $-SO_3K-$ 、

50

および - SO_3Na - を指す。

【0065】

本明細書で用いられている用語「スルホニル」は、構造 R_uSO_2 - であって、 R_u がアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、およびヘテロシクリルから選択される構造、例えば、アルキルスルホニルを指す。本明細書で用いられている用語「アルキルスルホニル」は、スルホニル基に結合したアルキル基を指す。「アルキルスルホニル」基は、任意にアルケニルまたはアルキニル基を含有してよい。

【0066】

用語「チオケトン」は、構造 - $\text{R}_v\text{-C(S)-R}_w$ - を指す。ケトンは、 R_v または R_w を通じて別の基に結合してよい。 R_v または R_w はアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、およびアリールから選択され、または R_v もしくは R_w は結合して 3 ~ 12 員環を形成してよい。

【0067】

「アルキル」、「アルケニル」、「アルキニル」、「アルコキシ」、「アミノ」および「アミド」基は、アルコキシ、アリールオキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミド、アミノ、アリール、アリールアルキル、カルバメート、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ホルミル、ハロゲン、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヒドロキシル、ケトン、ニトロ、ホスフェート、スルフィド、スルフィニル、スルホニル、スルホン酸、スルホンアミド、チオケトン、ウレイド、および N から選択される少なくとも 1 つの基で置換され、分断され、または分枝されていてよい。置換基は分枝し、置換または非置換のヘテロ環またはシクロアルキルを形成してよい。

【0068】

本明細書で用いられている「適切な置換基」は、本発明の化合物またはこれらを製造するために有用な中間体の合成的または医薬的有用性を無効にしない基を指す。適切な置換基の例は下記を含み、これらに限定されない： C_{1-22} 、 C_{1-8} 、および C_{1-6} のアルキル、アルケニルまたはアルキニル； C_{1-6} アリール、 C_{2-5} ヘテロアリール； C_{3-7} シクロアルキル； C_{1-22} 、 C_{1-8} 、および C_{1-6} のアルコキシ； C_6 アリールオキシ；-CN；-OH；オキソ；ハロ、カルボキシ；アミノ、例えば -NH(C_{1-22} 、 C_{1-8} 、または C_{1-6} アルキル)、-N(C_{1-22} 、 C_{1-8} 、および C_{1-6} のアルキル)₂、-NH((C_6)アリール)、または -N((C_6)アリール)₂；ホルミル；ケトン、例えば -CO(C_{1-22} 、 C_{1-8} 、および C_{1-6} のアルキル)、-CO((C_6 アリール)エステル、例えば -CO₂(C_{1-22} 、 C_{1-8} 、および C_{1-6} のアルキル)ならびに -CO₂(C_6 アリール)。当業者であれば、本発明の化合物の安定性ならびに薬理学的および合成的活性に基づいて適切な置換基を容易に選択することができるであろう。

【0069】

本明細書で用いられている用語「医薬的に許容される担体」は、医薬的投与に適合するあらゆる溶媒、分散媒、コーティング剤、等張剤および吸収遅延剤などを指す。医薬活性物質のための該媒体および薬剤の使用は、当該技術分野で周知である。組成物は、補助的機能、追加的機能、または治療機能の増強を提供する他の活性化合物を含有してもよい。

【0070】

本明細書で用いられている用語「医薬的に許容される組成物」は、1 つ以上の医薬的に許容される担体と共に製剤化される、本明細書で開示される少なくとも 1 つの化合物を含む組成物を指す。

【0071】

本明細書で用いられている用語「医薬的に許容されるプロドラッグ」は、正しい医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、およびアレルギー反応がなくヒトおよび下等動物の組織と接触させて使用するのに適切であり、合理的なベネフィット/リスク比に比例し、かつ、それらの意図された使用に効果的な本発明の化合物のプロドラッグ、ならびに、可能であれば、本発明の化合物の双性イオン型を表す。その考察は、Higuchi et al., "Pro

10

20

30

40

50

-drugs as Novel Delivery Systems," ACS Symposium Series, Vol. 14、およびRoche, E .B., ed. Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987に提供されており、その両文献は参照することによって本明細書に援用される。

【0072】

用語「医薬的に許容される塩」は、本組成物中に用いられる化合物に存在してよい酸性または塩基性基の塩を指す。本組成物に含まれる塩基性化合物は、様々な無機および有機酸と様々な塩を形成することができる。該塩基性化合物の医薬的に許容される酸付加塩を製造するために用いられてもよい酸は、硫酸塩、クエン酸塩、リンゴ酸塩(matate)、酢酸塩、シュウ酸塩、塩化物塩、臭化物塩、ヨウ化物塩、硝酸塩、硫酸塩、硫酸水素塩、リン酸塩、過リン酸塩、イソニコチン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、オレイン酸塩、タンニン酸塩、パントテン酸塩、酒石酸水素塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、ゲンチシン酸塩(gentisinate)、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルカロン酸塩(glucaronate)、糖酸塩(saccharate)、ギ酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩およびパモ酸塩(すなわち、1,1'-メチレン-ビス-(2-ヒドロキシ-3-ナフトエ酸塩))を含み、これらに限定されない無毒性酸付加塩、すなわち、薬理学的に許容されるアニオンを含有する塩を形成する酸である。アミノ部分を含む本組成物に含まれる化合物は、上記の酸に加えて、様々なアミノ酸と医薬的に許容される塩を形成してよい。本組成物に含まれる酸性の化合物は、様々な薬理学的に許容されるカチオンと塩基塩(base salts)を形成することができる。該塩の例はアルカリ金属またはアルカリ土類金属塩、特に、カルシウム、マグネシウム、ナトリウム、リチウム、亜鉛、カリウム、および鉄塩を含む。

【0073】

本開示の化合物は、1つ以上のキラル中心および/または二重結合を含有してよく、それゆえ、立体異性体、例えば幾何異性体、エナンチオマーまたはジアステレオマーとして存在してよい。本明細書で用いられている用語「立体異性体」は、全ての幾何異性体、エナンチオマーまたはジアステレオマーからなる。これらの化合物は、立体炭素原子(ster eogenic carbon atom)の周りの置換基の立体配置に依存して、記号「R」または「S」によって示されてよい。本発明は、これらの化合物の様々な立体異性体およびその混合物を包含する。立体異性体は、エナンチオマーおよびジアステレオマーを含む。エナンチオマーまたはジアステレオマーの混合物は、命名法において「(±)」で示されてよいが、当業者であれば構造が黙示的にキラル中心を意味してよいことを認識できるであろう。

【0074】

本発明の化合物の個々の立体異性体は、不斉もしくは立体中心を含有する市販の出発物質から合成的に製造することができ、または、ラセミ混合物を製造し、次いで当業者に周知の分割方法を用いることによって製造することができる。これらの分割方法には、例えば以下の方法がある：(1)エナンチオマーの混合物をキラル補助基に付着し、生じたジアステレオマーの混合物を再結晶もしくはクロマトグラフィーによって分離し、補助基から光学的に純粋な生成物を遊離させる方法、(2)光学活性な分割剤を利用して塩形成を行う方法、または(3)キラルクロマトグラフィーカラムを用いて光学エナンチオマーの混合物の直接分離を行う方法。立体異性体の混合物は、周知の方法、例えばキラル相ガスクロマトグラフィー、キラル相高速液体クロマトグラフィー、キラル塩錯体として化合物を結晶化する方法、またはキラル溶媒中で化合物を結晶化する方法などによってそれらの構成成分の立体異性体に分割することもできる。立体異性体は、周知の不斉合成法によって立体異性体的に純粋な(stereomerically-pure)中間体、試薬、および触媒から得ることもできる。

【0075】

本発明の化合物に幾何異性体が存在してもよい。本発明は、炭素-炭素二重結合の周りの置換基の配置または炭素環周りの置換基の配置に起因する様々な幾何異性体およびその

混合物を包含する。炭素 - 炭素二重結合の周りの置換基は、「Z」または「E」立体配置として示され、用語「Z」および「E」はIUPAC標準名に従って用いられる。特に示さない限り、二重結合を描写している構造は、EおよびZ異性体の両方を包含する。

【0076】

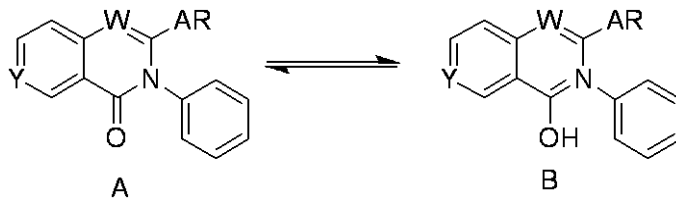
あるいは、炭素 - 炭素二重結合の周りの置換基は、「シス」または「トランス」と表記されてもよく、ここで「シス」は二重結合の同じ側にある置換基を表し、「トランス」は二重結合の反対側にある置換基を表す。炭素環周りの置換基の配置は、「シス」または「トランス」として示される。用語「シス」は環の面の同じ側にある置換基を表し、用語「トランス」は環の面の反対側にある置換基を表す。置換基が環の面の同じ側と反対側の両方に配置された化合物の混合物は、「シス/トランス」と示される。

10

【0077】

本明細書で開示される化合物は互変異性体として存在してよく、互変異性体構造の1つのみが描写されている場合であっても、本発明の範囲に両互変異性型が包含されることが意図されている。例えば、下記の構造Aを有する化合物に対するいずれかの請求は、互変異性体構造Bを含み（逆の場合も同じ）、さらにその混合物を含むと理解されるべきである。

【化9】



20

【0078】

代表的な実施態様

式Iの化合物

特定の実施態様では、式Iの化合物におけるYは炭素であり、かつ、Wは窒素である。

【0079】

特定の実施態様では、式IにおけるR_{a6}はフッ素、水素、C₁ - C₃アルコキシ、またはSO₂R₃であり、R₃はC₁ - C₃アルキルおよびシクロプロピルから選択される。

30

【0080】

他の実施態様では、式IにおけるR_{a6}はフッ素、水素、メトキシ、およびSO₂Meから選択される。

【0081】

いくつかの実施態様では、式IにおけるR_{a7}は水素、フッ素、またはSO₂R₃であり、R₃はC₁ - C₃アルキルおよびシクロプロピルから選択される。

【0082】

他の実施態様では、式IにおけるR_{a7}は水素、フッ素、またはSO₂Meである。

【0083】

いくつかの実施態様では、式IにおけるR_{a8}は水素、メトキシ、または塩素である。

40

【0084】

いくつかの実施態様では、式Iの化合物におけるnは1である。

【0085】

いくつかの実施態様では、式Iの化合物におけるDはOである。

【0086】

特定の実施態様では、式IにおけるR_{b3}およびR_{b5}は水素およびメチルから独立して選択される。

【0087】

特定の実施態様では、式IにおけるR_{c3}は水素である。

50

【 0 0 8 8 】

特定の実施態様では、式 I の化合物における R_{c5} は水素である。

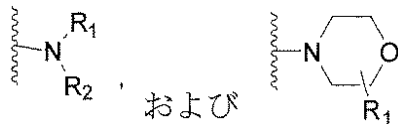
【 0 0 8 9 】

いくつかの実施態様では、式 I における R_{c3} および R_{c5} は共に水素である。

【 0 0 9 0 】

式 I のいくつかの化合物では、 R_{c4} は F、Cl、Br、I、 CF_3 、 $C_1 - C_6$ アルキル、シクロヘキシル、 $-NHC(O)R_4$ 、 $-NH SO_2 R_4$ 、 $-C(O)OR_4$ 、

【 化 1 0 】



10

から選択され、ここで

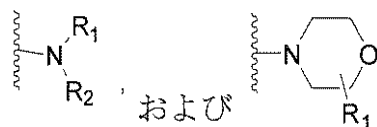
R_4 は水素、 $C_1 - C_4$ アルキル、およびアリールから選択され；かつ

R_1 および R_2 は水素および $C_1 - C_3$ アルキルから独立して選択される。

【 0 0 9 1 】

式 I の他の化合物では、 R_{c4} は F、Cl、Br、I、 CF_3 、*sec*-ブチル、イソプロピル、*tert*-ブチル、シクロヘキシル、 $-NHC(O)R_4$ 、 $NH SO_2 R_4$ 、 $C(O)OR_4$ 、

【 化 1 1 】



20

から選択され、ここで

R_4 は水素、 $C_1 - C_4$ アルキル、およびアリールから選択され；かつ

R_1 および R_2 は水素および $C_1 - C_3$ アルキルから独立して選択される。

【 0 0 9 2 】

さらに他の実施態様では、式 I における R_{c4} は F、Cl、Br、I、 CF_3 、*sec*-ブチル、イソプロピル、*tert*-ブチル、シクロヘキシル、 $NHC(O)H$ 、 $NHC(O)Me$ 、 $-NHC(O)CH(CH_3)_2$ 、 $NH SO_2 Me$ 、 $-NH SO_2$ フェニル、 $-NH SO_2 CH(CH_3)_2$ 、 $C(O)OMe$ 、 NMe_2 、およびモルホリニルから選択される。

30

【 0 0 9 3 】

別の実施態様では、式 I における R_{c4} は *sec*-ブチルである。

【 0 0 9 4 】

いくつかの実施態様では、式 I における R_1 、 R'_1 、 R_2 および R'_2 はそれぞれ水素である。

【 0 0 9 5 】

本発明の特定の実施態様では、式 I の化合物は：

40

3 - (4 - *sec*-ブチルフェニル) - 2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3, 5 - ジメチルフェニル) キナゾリン - 4 (3H) - オン；

3 - (4 - *sec*-ブチルフェニル) - 2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) フェニル) キナゾリン - 4 (3H) - オン；

3 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3, 5 - ジメチルフェニル) キナゾリン - 4 (3H) - オン；

2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3, 5 - ジメチルフェニル) - 3 - (4 - ヨードフェニル) キナゾリン - 4 (3H) - オン；

3 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3, 5 - ジメチルフェニル) キナゾリン - 4 (3H) - オン；

50

3 - (4 - s e c - ブチルフェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3 , 5 - ジメチルフェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3 , 5 - ジメチルフェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

3 - (4 - s e c - ブチルフェニル) - 7 - フルオロ - 2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3 , 5 - ジメチルフェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3 , 5 - ジメチルフェニル) - 3 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

3 - (4 - s e c - ブチルフェニル) - 2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3 , 5 - ジメチルフェニル) - 7 - (メチルスルホニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

3 - (4 - s e c - ブチルフェニル) - 2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3 , 5 - ジメチルフェニル) - 6 - メトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

3 - (4 - s e c - ブチルフェニル) - 2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3 , 5 - ジメチルフェニル) - 8 - メトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

3 - (4 - s e c - ブチルフェニル) - 2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3 , 5 - ジメチルフェニル) ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 4 (3 H) - オン ;

3 - (4 - s e c - ブチルフェニル) - 2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3 , 5 - ジメチルフェニル) - 6 - (メチルスルホニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

3 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3 , 5 - ジメチルフェニル) - 6 - メトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

3 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3 , 5 - ジメチルフェニル) - 8 - メトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3 , 5 - ジメチルフェニル) - 3 - (4 - イソプロピルフェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

3 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3 - メチルフェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

3 - (4 - ブロモフェニル) - 8 - クロロ - 2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3 , 5 - ジメチルフェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3 , 5 - ジメチルフェニル) - 3 - (4 - モルホリノフェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

3 - (4 - t e r t - ブチルフェニル) - 2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3 , 5 - ジメチルフェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

N - (4 - (2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3 , 5 - ジメチルフェニル) - 4 - オキシキナゾリン - 3 (4 H) - イル) フェニル) アセトアミド ;

N - (4 - (2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3 , 5 - ジメチルフェニル) - 4 - オキシキナゾリン - 3 (4 H) - イル) フェニル) イソブチルアミド ;

メチル 4 - (2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3 , 5 - ジメチルフェニル) - 4 - オキシキナゾリン - 3 (4 H) - イル) ベンゾエート ;

3 - (4 - シクロヘキシルフェニル) - 2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3 , 5 - ジメチルフェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

N - (4 - (2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3 , 5 - ジメチルフェニル) - 4 - オキシキナゾリン - 3 (4 H) - イル) フェニル) ホルムアミド ;

3 - (4 - アミノフェニル) - 2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3 , 5 - ジメチルフェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

N - (4 - (2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3 , 5 - ジメチルフェニル) - 4 - オキシキナゾリン - 3 (4 H) - イル) フェニル) メタンスルホンアミド ;

N - (4 - (2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3 , 5 - ジメチルフェニル) - 4 - オキシキナゾリン - 3 (4 H) - イル) フェニル) ベンゼンスルホンアミド ;

N - (4 - (2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3 , 5 - ジメチルフェニル) - 4 - オキシキナゾリン - 3 (4 H) - イル) フェニル) プロパン - 2 - スルホンアミド ;

10

20

30

40

50

3 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3 , 5 - ジメチルフェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

3 - (4 - s e c - ブチルフェニル) - 2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3 - メチルフェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ; および

3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3 - メチルフェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン、ならびにその互変異性体、立体異性体、医薬的に許容される塩および水和物からなる群から選択される。

【 0 0 9 6 】

式 I I の化合物

いくつかの実施態様では、式 I I の化合物における W は窒素である。

10

【 0 0 9 7 】

いくつかの実施態様では、式 I I の化合物における T は炭素である。

【 0 0 9 8 】

いくつかの実施態様では、式 I I における R a ₅ は水素である。

【 0 0 9 9 】

いくつかの実施態様では、式 I I の化合物における R a ₇ は水素である。

【 0 1 0 0 】

いくつかの実施態様では、式 I I における R a ₅、R a ₇、および R a ₈ はそれぞれ水素である。

【 0 1 0 1 】

20

いくつかの実施態様では、式 I I における R b ₄ は水素、C l、B r、F、C F ₃、メチル、メトキシ、- O フェニル、フェニル、C H ₂ O H、- C H ₂ モルホリノ、モルホリノ、およびピペリジニルから選択される。

【 0 1 0 2 】

いくつかの実施態様では、式 I I における R b ₅ は水素、B r、N E t ₂、またはフェニルである。

【 0 1 0 3 】

いくつかの実施態様では、式 I I の化合物における R b ₄ および R b ₅ は、それらが結合している原子と一緒になってフェニル環を形成している。

【 0 1 0 4 】

30

いくつかの実施態様では、式 I I における R c ₄ は C l、s e c - ブチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロペンチル、S M e、N H S O ₂ M e、または N M e ₂ である。

【 0 1 0 5 】

いくつかの実施態様では、式 I I における R c ₄ は s e c - ブチルである。

【 0 1 0 6 】

本発明の特定の実施態様では、式 I I の化合物は :

3 - (4 - s e c - ブチルフェニル) - 2 - (ピリジン - 3 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (キノリン - 3 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

40

3 - (4 - s e c - ブチルフェニル) - 2 - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (6 - クロロピリジン - 3 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

3 - (4 - s e c - ブチルフェニル) - 2 - (6 - クロロピリジン - 3 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

3 - (4 - s e c - ブチルフェニル) - 2 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

2 - (6 - プロモピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - クロロフェニル) キナゾリン - 4

50

- (3 H) - オン ;
 2 - (6 - プロモピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - s e c - ブチルフェニル) キナゾ
 リン - 4 (3 H) - オン ;
 3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (6 - (ジエチルアミノ) ピリジン - 3 - イル) キ
 ナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
 3 - (4 - s e c - ブチルフェニル) - 2 - (6 - (ジエチルアミノ) ピリジン - 3 -
 イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
 3 - (4 - s e c - ブチルフェニル) - 2 - (ピリミジン - 5 - イル) キナゾリン - 4
 (3 H) - オン ;
 3 - (4 - s e c - ブチルフェニル) - 2 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) キナゾ 10
 リン - 4 (3 H) - オン ;
 3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) キナゾリン - 4
 (3 H) - オン ;
 3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (6 - (ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イ
 ル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
 3 - (4 - s e c - ブチルフェニル) - 2 - (6 - (ピペリジン - 1 - イル) ピリジン
 - 3 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
 3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (6 - フェノキシピリジン - 3 - イル) キナゾリン
 - 4 (3 H) - オン ;
 3 - (4 - s e c - ブチルフェニル) - 2 - (6 - フルオロピリジン - 3 - イル) キナ 20
 ゾリン - 4 (3 H) - オン ;
 3 - (4 - s e c - ブチルフェニル) - 2 - (6 - フェノキシピリジン - 3 - イル) キ
 ナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
 3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル
) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
 3 - (4 - s e c - ブチルフェニル) - 2 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン -
 3 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
 3 - (4 - s e c - ブチルフェニル) - 2 - (6 - フェニルピリジン - 3 - イル) キナ
 ゾリン - 4 (3 H) - オン ;
 3 - (4 - s e c - ブチルフェニル) - 2 - (5 - フェニルピリジン - 3 - イル) キナ 30
 ゾリン - 4 (3 H) - オン ;
 2 - (5 - プロモピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - s e c - ブチルフェニル) キナゾ
 リン - 4 (3 H) - オン ;
 2 - (5 - プロモピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - クロロフェニル) キナゾリン - 4
 (3 H) - オン ;
 3 - (4 - s e c - ブチルフェニル) - 2 - (5 - (ジエチルアミノ) ピリジン - 3 -
 イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
 3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (5 - フェニルピリジン - 3 - イル) キナゾリン -
 4 (3 H) - オン ;
 3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (5 - (ジエチルアミノ) ピリジン - 3 - イル) キ 40
 ナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
 3 - (4 - シクロペンチルフェニル) - 2 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) キナゾ
 リン - 4 (3 H) - オン ;
 3 - (4 - s e c - ブチルフェニル) - 2 - (6 - (ヒドロキシメチル) ピリジン - 3
 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
 2 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (メチルチオ) フェニル) キナゾ
 リン - 4 (3 H) - オン ;
 3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) キナゾリ
 ン - 4 (3 H) - オン ;
 N - (4 - (2 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) - 4 - オキソキナゾリン - 3 (4 50

H) - イル) フェニル) メタンスルホンアミド ;

3 - (4 - s e c - ブチルフェニル) - 2 - (6 - (モルホリノメチル) ピリジン - 3 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

3 - (4 - シクロプロピルフェニル) - 2 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

3 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 2 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

2 - (6 - クロロピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - シクロプロピルフェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ; および

3 - (4 - s e c - ブチルフェニル) - 2 - (6 - モルホリノピリジン - 3 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン、ならびに

その互変異性体、立体異性体、医薬的に許容される塩、および水和物からなる群から選択される。

【 0 1 0 7 】

式 I I I の化合物

いくつかの実施態様では、式 I I I における R_{b_2} および R_{b_3} はそれぞれ水素である。

【 0 1 0 8 】

いくつかの実施態様では、式 I I I の化合物における T は窒素であり、かつ、U および V は共に炭素である。

【 0 1 0 9 】

他の実施態様では、式 I I I の化合物における T は炭素であり、かつ、U および V は共に炭素である。

【 0 1 1 0 】

さらに他の実施態様では、式 I I I の化合物における T は炭素であり、U は炭素であり、かつ、V は窒素である。

【 0 1 1 1 】

いくつかの実施態様では、式 I I I における R_1 は水素、メチル、または SO_2R_3 であり、 R_3 はメトキシまたはフッ素で任意に置換されたアリールである。

【 0 1 1 2 】

いくつかの実施態様では、式 I I I における R_2 は水素または CH_2OH である。

【 0 1 1 3 】

いくつかの実施態様では、式 I I I における AR は 1 H - インダゾール - 5 - イル、1 H - インドール - 4 - イル、1 H - インドール - 5 - イル、1 H - インドール - 6 - イル、1 H - インドール - 7 - イル、2 - (ヒドロキシメチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - イル、1 - (4 - フルオロフェニルスルホニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル、1 - (フェニルスルホニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル、2 - (ヒドロキシメチル) - 1 H - インドール - 5 - イル、および 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルから選択される。

【 0 1 1 4 】

いくつかの実施態様では、式 I I I における R_{a_5} 、 R_{a_6} 、 R_{a_7} 、および R_{a_8} はそれぞれ水素である。

【 0 1 1 5 】

いくつかの実施態様では、式 I I I における R_{b_2} および R_{b_3} は共に水素である。

【 0 1 1 6 】

いくつかの実施態様では、式 I I I における R_{c_4} は s e c - ブチル、イソプロピル、シクロペンチル、Cl、OCF₃、または NMe₂ である。

【 0 1 1 7 】

特定の実施態様では、式 I I I における R_{c_4} は s e c - ブチルまたは Cl である。

【 0 1 1 8 】

10

20

30

40

50

本発明の特定の実施態様では、式 I I I の化合物は：

- 3 - (4 - s e c - ブチルフェニル) - 2 - (1 H - インダゾール - 5 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン；
- 3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (1 H - インドール - 5 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン；
- 3 - (4 - s e c - ブチルフェニル) - 2 - (1 H - インドール - 5 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン；
- 3 - (4 - s e c - ブチルフェニル) - 2 - (2 - (ヒドロキシメチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン；
- 2 - (1 H - インドール - 5 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン；
- 2 - (1 H - インドール - 5 - イル) - 3 - (4 - イソプロピルフェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン；
- 3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (1 - (4 - メトキシフェニルスルホニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン；
- 3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (1 - (4 - フルオロフェニルスルホニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン；
- 3 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 2 - (1 H - インドール - 5 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン；
- 3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (1 - (フェニルスルホニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン；
- 3 - (4 - s e c - ブチルフェニル) - 2 - (2 - (ヒドロキシメチル) - 1 H - インドール - 5 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン；
- 3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン；
- 3 - (4 - シクロペンチルフェニル) - 2 - (1 H - インドール - 5 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン；
- 3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (1 H - インドール - 6 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン；
- 3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (1 H - インドール - 7 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン；
- 3 - (4 - s e c - ブチルフェニル) - 2 - (1 H - インドール - 6 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン；
- 3 - (4 - s e c - ブチルフェニル) - 2 - (1 H - インドール - 7 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン；
- 3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (1 H - インドール - 4 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン；および
- 3 - (4 - s e c - ブチルフェニル) - 2 - (1 H - インドール - 4 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン、ならびに
- その互変異性体、立体異性体、医薬的に許容される塩、および水和物からなる群から選択される。

【 0 1 1 9 】

式 I、I I、もしくは I I I の化合物、またはその互変異性体、立体異性体、もしくは医薬的に許容される塩のいずれか 1 つ以上が、本発明の方法、例えば、対象の A p o A - I の発現および/または H D L - C を増加させる方法、対象の脂質代謝を変化させる方法、ならびに心血管、コレステロールまたは、脂質関連疾患を治療および/または予防する方法に用いられてもよい。式 I、I I、もしくは I I I の例示的化合物、またはそれらの互変異性体、立体異性体、医薬的に許容される塩もしくは水和物のいずれか 1 つ以上が本発明の方法に利用されてよい。

【 0 1 2 0 】

医薬組成物

本発明の医薬組成物は、式Ⅰ、Ⅱ、もしくはⅢの化合物、またはその互変異性体、立体異性体、医薬的に許容される塩もしくは水和物の少なくとも１つを含み、１つ以上の医薬的に許容される担体と共に製剤化される。これらの製剤は、経口、直腸、局所、頬側および非経口（例えば皮下、筋肉内、皮内、または静脈内）投与に適切なものを含む。いずれか特定の場合作の最も適切な投与形態は、治療される状態の程度および重症度、ならびに用いられる特定の化合物の性質に依存するであろう。

【0121】

経口投与に適切な製剤は分離した単位（discrete units）、例えばそれぞれ粉末もしくは顆粒として本発明の化合物の所定量を含有するカプセル剤、カシュ剤、ロゼンジ剤、または錠剤にて存在してよく；水性もしくは非水性液体中の溶液もしくは懸濁液として存在してよく；または、水中油型もしくは油中水型乳剤として存在してよい。示したように、該製剤は、活性化合物としての少なくとも１つの本発明の化合物と、担体または賦形剤（１つ以上の補助的な成分を構成してよい）を会合させるステップを含む薬学のいずれかの適切な方法によって製造されてよい。担体は製剤の他の成分に適合するという意味で許容されなければならない、かつ、受容者に有害であってはならない。担体は固体もしくは液体、またはその両方であってよく、活性化合物として本明細書に記載されている少なくとも１つの化合物と共に単位用量製剤に製剤化されてよく、例えば、約０．０５％～約９５重量％の少なくとも１つの活性化合物を含有してよい錠剤に製剤化されてよい。他の化合物を含む他の薬理活性物質が存在してもよい。本発明の製剤は、本質的に成分を混合することからなる薬学の周知技術のいずれかによって製造されてよい。

【0122】

固体組成物用の通常の無毒性固体担体は、例えば、医薬品グレードのマニトール、ラクトース、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、タルク、セルロース、グルコース、スクロース、および炭酸マグネシウムなどを含む。薬理学的に投与可能な液体組成物は、例えば本明細書に記載されている少なくとも１つの本発明の活性化合物および任意の医薬アジュバントを、賦形剤、例えば、水、生理食塩水、水性デキストロース、グリセロール、またはエタノールなどの中で溶解または分散し、それによって溶液または懸濁液を形成することによって製造することができる。一般に、適切な製剤は、少なくとも１つの本発明の活性化合物を液体もしくは微粉化した固体担体、またはその両方と均一かつ密接に混合し、次いで、必要であれば、生成物を成形することによって製造されてよい。例えば、錠剤は、任意に１つ以上の補助的な成分が併用されてよい本発明の化合物の粉末または顆粒を圧縮または成形することによって製造されてよい。圧縮錠剤は、任意に結合剤、滑沢剤、不活性希釈剤および／または界面活性剤／分散剤と混合されてよい自由流動形態（free-flowing form）、例えば粉末または顆粒の形態にある本発明の化合物を、適切な機械内で圧縮することによって製造されてよい。成形錠剤は、粉末形態の本発明の化合物を不活性液体希釈剤で湿らす適切な機械内で成形することによって製造されてよい。

【0123】

頬側（舌下）投与に適切な製剤は、風味付けされた基剤（flavored base）、通常はスクロースおよびアラビアゴムまたはトラガカント中に本明細書に記載されている本発明の化合物を含むロゼンジ剤、ならびに不活性基剤（inert base）、例えばゼラチンおよびグリセリンまたはスクロースおよびアラビアゴム中に化合物を含むパステル剤（pastilles）を含む。

【0124】

非経口投与に適切な本発明の製剤は、対象とする受容者の血液とほぼ等張である式Ⅰ、Ⅱ、もしくはⅢの化合物、またはその互変異性体、立体異性体、医薬的に許容される塩もしくは水和物の少なくとも１つの無菌水性調製液（sterile aqueous preparations）を含む。これらの調製液（preparations）は、皮下、筋肉内、または皮内注射による投与もなされてよいが、静脈内投与される。該調製液（preparations）は、化合物を水と混

合し、得られた溶液を無菌にし、かつ、血液と等張にすることによって都合よく製造されてよい。本発明の注射用組成物は、約 0.1 ~ 約 5 % w / w の活性化化合物を含有してよい。

【 0 1 2 5 】

直腸投与に適切な製剤は、単位用量坐剤として存在する。これらは化合物を 1 つ以上の通常の固体担体、例えば、ココアバターと混合し、次いで生じた混合物を成形することによって製造されてよい。

【 0 1 2 6 】

皮膚への局所適用に適切な製剤は、軟膏剤、クリーム剤、ローション剤、ペースト剤、ゲル剤、噴霧剤、エアロゾル、または油の形態を取ってよい。用いられてもよい担体および賦形剤は、ペトロリウムゼリー (petroleum jelly)、例えばワセリン (Vaseline (登録商標))、ラノリン、ポリエチレングリコール、アルコール、およびそれらの 2 つ以上の組み合わせを含む。活性化化合物 (すなわち、式 I、II、もしくは III の化合物、またはその互変異性体、立体異性体、医薬的に許容される塩、もしくは水和物の 1 つ以上) は、一般的に組成物の約 0.1 % ~ 約 15 % w / w の濃度で、例えば、約 0.5 % ~ 約 2 % の濃度で存在する。

【 0 1 2 7 】

投与される活性化化合物の量は、治療される対象、対象の体重、投与様式、および処方医師の判断に依存してよい。例えば、投薬スケジュールは、知覚投与量 (perceived dosage) 約 1 μ g ~ 約 1000 mg のカプセル化化合物の 1 日 1 回 (daily) または 1 日 2 回投与を含んでよい。別の実施態様では、例えば月単位または年単位で、カプセル化化合物の 1 用量の間欠投与が利用されてよい。カプセル化は作用部位への接近を促進し、有効成分の同時投与を可能にし、理論的には相乗効果を生じる。標準的な投与計画に従って、医師は容易に最適投与量を決定し、該投与量を達成するために投与を容易に修正することができるであろう。

【 0 1 2 8 】

本明細書で開示されている化合物または組成物の治療的有效量は、化合物の治療有効性によって測定することができる。しかしながら、投与量は、患者の要求、治療される状態の重症度、および用いられる化合物に依存して変化してよい。1 つの実施態様では、本発明の化合物の治療的有效量は最大血漿濃度を達成するために十分な量である。予備的用量 (Preliminary doses) は、例えば動物試験に従って決定され、ヒト投与のための投与量のスケールリングは当該技術分野の慣例に従って行われる。

【 0 1 2 9 】

毒性および治療効果は、例えば、LD₅₀ (集団の 50 % を死に致らしめる用量) および ED₅₀ (集団の 50 % に治療効果のある用量) を決定するための細胞培養または実験動物における標準的な医薬的手順によって決定することができる。毒性効果および治療効果の間の用量比は治療係数であり、LD₅₀ / ED₅₀ の比として表すことができる。大きな治療係数を示す組成物が好ましい。

【 0 1 3 0 】

細胞培養アッセイまたは動物研究から得られたデータは、ヒトでの使用のための投与量の範囲を公式化するために用いることができる。1 つの動物モデルにて達成される治療効果のある投与量は、ヒトを含む別の動物に使用するために当該技術分野で周知の換算係数を用いて換算することができる (例えば、Freireich et al., Cancer Chemother. Reports 50(4):219-244 (1966) および等価表面積投与量係数 (Equivalent Surface Area Dosage Factors) についての表 1 を参照のこと)。

【表 1】

表 1. 等価表面積投与量係数

換算先： 換算元：	マウス (20 g)	ラット (150 g)	サル (3.5 kg)	イヌ (8 kg)	ヒト (60 kg)
マウス	1	1/2	1/4	1/6	1/12
ラット	2	1	1/2	1/4	1/7
サル	4	2	1	3/5	1/3
イヌ	6	4	3/5	1	1/2
ヒト	12	7	3	2	1

10

【0131】

本発明の方法の使用に適切な化合物の投与量は、好ましくは、毒性がほとんどないか、または毒性がない ED_{50} を含む循環濃度の範囲内にある。投与量は、利用される剤形および利用される投与経路に依存して、この範囲内で変化してよい。一般的に、治療の有効量は、対象の年齢、状態、および性別、ならびに対象の医学的状態の重症度によって変化してよい。投与量は医師によって決定されてよく、観察された治療効果に適合するように必要に応じて調整されてよい。

【0132】

20

1つの実施態様では、式 I、II、もしくは III の化合物、またはその互変異性体、立体異性体、医薬的に許容される塩もしくは水和物は、別の治療薬と組み合わせて投与される。本発明の化合物単独の投与と比較して、他の治療薬は付加的または相乗的価値を提供することができる。治療薬は、例えば、スタチン；PPAR アゴニスト、例えば、チアゾリジンジオンもしくはフィブラート；ナイアシン、RVX、FXR もしくは LXR アゴニスト；胆汁酸再取り込み阻害剤；コレステロール吸収阻害剤；コレステロール合成阻害剤；コレステリルエステル転送タンパク質 (CEPT)、イオン交換樹脂；抗酸化剤；アシル CoA コレステロールアシルトランスフェラーゼの阻害剤 (ACAT 阻害剤)；チロホスチン；スルホニル尿素ベースの薬物；ピグアナイド； α -グルコシダーゼ阻害剤；アポリポタンパク質 E 制御因子；HMG-CoA レダクターゼ阻害剤、ミクロソームトリグリセリド転移タンパク質；LDL 低下薬 (LDL-lowering drug)；HDL 上昇薬 (HDL-raising drug)；HDL エンハンサー；アポリポタンパク質 A-I V および / もしくはアポリポタンパク質遺伝子の制御因子；またはいずれかの心血管薬であってよい。

30

【0133】

治療方法

本発明の1つの実施態様では、心血管疾患、コレステロール関連疾患、または脂質関連疾患を治療または予防する方法であって、少なくとも1つの本発明の化合物、すなわち、式 I、II、もしくは III の化合物、またはその互変異性体、立体異性体、医薬的に許容される塩もしくは水和物の治療的有效量を対象（例えば哺乳類、例えばヒトなど）に投与する工程を含む方法を提供する。別の実施態様では、少なくとも1つの本発明の化合物は、1つ以上の本発明の化合物および医薬的に許容される担体を含む医薬的に許容される組成物として投与されてよい。

40

【0134】

本発明の化合物および組成物は、対象の脂質代謝を変化させる方法；例えば、対象の血中における HDL に対する LDL の比率、または Apo A-I に対する Apo B の比率を増加させる方法に用いられてもよい。該方法は、脂質代謝を変化させるために効果的な量にて本発明の組成物を対象に投与する工程を含む。

【0135】

本発明の別の実施態様は、対象の血中における Apo A-I 関連分子、例えば HDL などのレベルを上昇させる方法であって、対象における Apo A-I 関連タンパク質および

50

HDL 関連タンパク質のレベルを上昇させるために効果的な量にて本発明の化合物または組成物を対象に投与する工程を含む方法である。

【0136】

いくつかの実施態様では、本発明の方法は、コレステロール関連疾患または脂質関連疾患を含む心血管疾患に対する予防策として、ヒトなどの対象に少なくとも1つの本発明の化合物を投与する工程を含む。例えば、1つ以上の本発明の化合物は、動脈硬化病変の発症を予防するために対象に投与されてよい。他の実施態様では、動脈硬化病変を退行させる方法は、少なくとも1つの本発明の化合物を、それを必要としている対象に投与する工程を含む。

【0137】

1つの実施態様では、少なくとも1つの本発明の化合物は、コレステロール関連疾患または脂質関連疾患を含む心血管疾患、例えば家族性高コレステロール血症、家族性複合型脂質異常症、アテローム性動脈硬化症、脂質異常症、異常リポタンパク質血症 (dyslipoproteinemia)、またはアルツハイマー病に対する遺伝的素因を有するヒトなどの対象に予防策として投与される。

【0138】

別の実施態様では、少なくとも1つの本発明の化合物または1つ以上の本発明の化合物を含む組成物は、コレステロール関連疾患または脂質関連疾患を含む心血管疾患に対する非遺伝的素因を有する患者に予防策として投与される。該非遺伝的素因の例は、心臓バイパス手術および経皮的冠動脈形成 (しばしばアテローム性動脈硬化症の加速化形態である再狭窄をもたらす) ; 女性の糖尿病 (しばしば多嚢胞卵巣をもたらす) ; ならびに心血管疾患 (しばしばインポテンスをもたらす) を含み、これらに限定されない。

【0139】

血管形成および心臓切開手術、例えば冠動脈バイパス手術は、心血管疾患、例えばアテローム性動脈硬化症を治療するために必要となりうる。これらの外科手術は侵襲的な外科装置および/または移植片を用いることを必要とし、再狭窄および血栓症の高リスクと関連する。したがって、本発明の化合物は、心血管疾患の治療に用いられる侵襲的手法と関連する再狭窄および血栓症のリスクを減少させるために、外科装置 (例えば、カテーテル) および移植片 (例えば、ステント) 上のコーティングとして用いられてもよい。

【0140】

別の実施態様では、本発明の化合物は、別の疾患または障害を同時に治療しながら1つの疾患または障害の予防のために用いられてもよい (例えば、糖尿病を治療しながらの多嚢胞卵巣の予防; 心血管疾患を治療しながらのインポテンスの予防)。

【実施例】

【0141】

本発明は、下記の非限定的実施例によってさらに説明されるが、ここで下記の略語は下記の意味を有する。略語が定義されていない場合、それは一般的に認められている意味を有する。

A c O H	=	酢酸
B o c	=	N - t e r t - ブチルカルボニル
T B D M S	=	t e r t - ブチルジメチルシリル
D M A P	=	ジメチルアミノピリジン
D M F	=	ジメチルホルムアミド
D M S O	=	ジメチルスルホキシド
E t O H	=	エタノール
E t O A c	=	酢酸エチル
M e O H	=	メタノール
T H F	=	テトラヒドロフラン
T E A	=	トリエチルアミン
p - T S A	=	p - トルエンスルホン酸

10

20

30

40

50

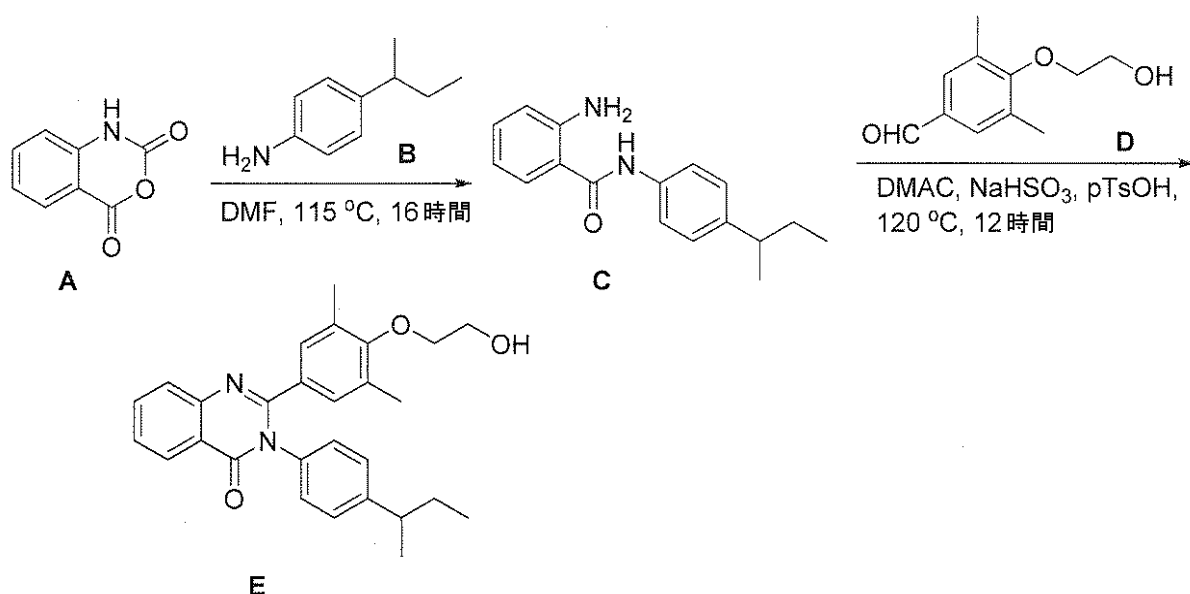
T B A F = フッ化テトラブチルアンモニウム
 D M A = N, N - ジメチルアセトアミド
 D I B A L - H = 水素化ジイソブチルアルミニウム
 T P A P = 過ルテニウム酸テトラプロピルアンモニウム
 N M O = N - メチルモルホリン N - オキシド
 D D Q = 2, 3 - ジシアノ - 5, 6 - ジクロロ - パラベンゾキノ
 D M E = 1, 2 - ジメトキシエタン
 T F A = トリフルオロ酢酸
 D P P F = 1, 1' - ビス(ジフェニルホスフィン)フェロセン
 $Pd(OAc)_2$ = 酢酸パラジウム(II)
 $Pd(PPh_3)_4$ = テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)

10

【0142】

実施例 1. 3 - (4 - sec - ブチルフェニル) - 2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3, 5 - ジメチルフェニル) キナゾリン - 4 (3H) - オン(E) の製造

【化12】



20

30

4 - sec - ブチルアニリン (B) (1.49 g、10.0 mmol) をイサト酸無水物 (A) (1.63 g、10.0 mmol) の無水 DMF (40 mL) 溶液に加え、反応混合物を窒素下、115 で 16 時間攪拌した。次いでそれを室温まで冷却し、水 (200 mL) に注ぎ、酢酸エチル (200 mL) で抽出した。有機相を水 (100 mL)、10% NaOH 水溶液 (100 mL)、および水 (100 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒の除去により、2 - アミノ - N - (4 - sec - ブチルフェニル) ベンズアミド (C) を褐色固体として得た。収量：1.27 g (47%)。

【0143】

2 - アミノ - N - (4 - sec - ブチルフェニル) ベンズアミド (1.27 g、4.73 mmol) の N, N - ジメチルアセトアミド (20 mL) 溶液に、4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3, 5 - ジメチル - ベンズアルデヒド (D) (0.92 g、4.7 mmol)、亜硫酸水素ナトリウム (58.5 wt%) (0.95 g、5.2 mmol) および p - トルエンスルホン酸 (0.18 g、0.95 mmol) を加えた。反応混合物を 120 で一晩攪拌し、室温まで冷却した。溶媒を減圧下で除去し、水 (100 mL) を加えた。混合物を酢酸エチル (200 mL) で抽出した。有機相を水 (2 × 100 mL) で洗浄し、次いで食塩水 (100 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒の除去によって粗化合物を得、Simpliflash システム (溶出液としてヘキサン中の 30% 酢酸エチル) によって精製し、表題化合物 (E) を白色固体として得た。収量：0.34 g (16%)。MP 152 ~ 153。 1H - NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8.36

40

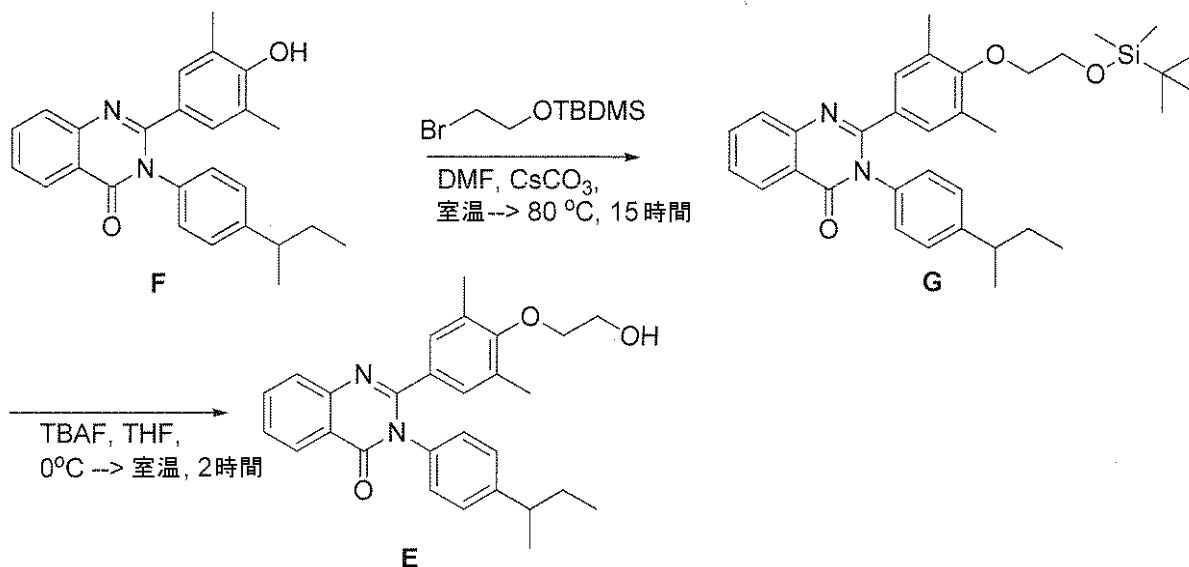
50

- 8.34 (m, 1H), 7.81 - 7.80 (m, 2H), 7.54 - 7.50 (m, 1H), 7.13 (d, J = 6.26 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.21 Hz, 2H), 6.98 (s, 2H), 3.92 - 3.88 (m, 2H), 3.78 - 3.76 (m, 2H), 2.56 - 2.54 (m, 1H), 2.13 (s, 6H), 2.06 (t, J = 6.26 Hz, 1H), 1.60 - 1.48 (m, 2H), 1.20 (d, J = 7.04 Hz, 3H), 0.727 (t, J = 7.43 Hz, 3H)。MS (ES⁺) m/z: 443.01 (M + 1) (100%)。

【0144】

実施例2. 3-(4-sec-ブチルフェニル)-2-(4-(2-ヒドロキシエトキシ)-3,5-ジメチルフェニル)キナゾリン-4(3H)-オン(E)の製造の別法【化13】

10



20

実施例1に記載された方法に従って、4-ヒドロキシ-3,5-ジメチルベンズアルデヒドを用いた以外は同様の方法で、3-(4-sec-ブチルフェニル)-2-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメチルフェニル)キナゾリン-4(3H)-オン(F)を製造した。

30

【0145】

3-(4-sec-ブチルフェニル)-2-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメチルフェニル)キナゾリン-4(3H)-オンの無水DMF溶液に、炭酸セシウムおよび(2-ブromo-エトキシ)-tert-ブチル-ジメチル-シランを室温で加えた。反応混合物を窒素下、80℃で15時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、化合物2-(4-(2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エトキシ)-3,5-ジメチルフェニル)-3-(4-sec-ブチルフェニル)キナゾリン-4(3H)-オン(G)を単離し、任意に精製した。

【0146】

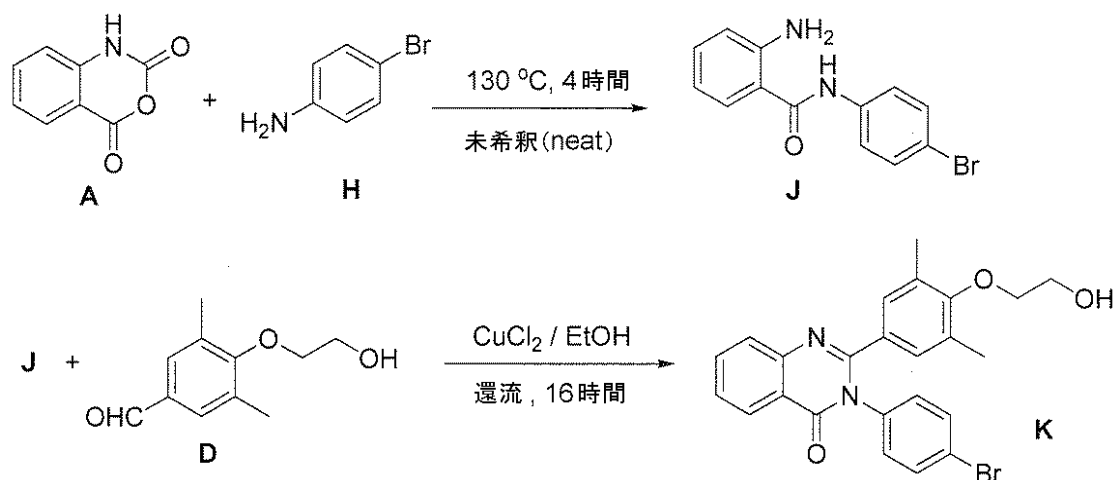
THF中のフッ化テトラブチルアンモニウムの1M溶液を、2-(4-(2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エトキシ)-3,5-ジメチルフェニル)-3-(4-sec-ブチルフェニル)キナゾリン-4(3H)-オンのTHF溶液に0℃で加えた。氷浴を除去し、室温で2時間攪拌を継続した。溶媒を蒸発させ、残渣をジクロロメタンに溶解し、濃縮し、実施例1に記載されているようにして精製し、表題化合物を得た。

40

【0147】

実施例3. 3-(4-ブromoフェニル)-2-(4-(2-ヒドロキシエトキシ)-3,5-ジメチルフェニル)キナゾリン-4(3H)-オン(K)の製造

【化 1 4】



10

1 H - ベンゾ [d] [1 , 3] オキサジン - 2 , 4 - ジオン (A) (3 . 2 6 g 、 2 0 . 0 mmol) および 4 - ブロモ - アニリン (H) (3 . 2 3 g 、 1 8 . 8 mmol) を未希釈の (neat) 混合物 (共に固体) として混合し、反応混合物を 1 3 0 で 4 時間攪拌し、次いで室温まで冷却した。粗化合物を Simpliflash システム (溶出液としてヘキサン中の 2 0 % 酢酸エチル) によって精製し、2 - アミノ - N - (4 - ブロモ - フェニル) - ベンズアミド (J) を白色固体として得た。収量 : 4 . 3 5 g (7 5 %) 。

20

【 0 1 4 8 】

2 - アミノ - N - (4 - ブロモ - フェニル) - ベンズアミド (3 . 7 5 g 、 1 2 . 9 mmol) および 4 - (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - 3 , 5 - ジメチル - ベンズアルデヒド (D) (2 . 5 0 g 、 1 2 . 9 mmol) の無水エタノール (7 5 mL) 溶液に、無水塩化銅 (II) (5 . 1 9 g 、 3 8 . 6 mmol) を加えた。反応混合物を窒素下で 1 6 時間還流攪拌し、次いで室温まで冷却した。エタノールを減圧下で蒸発させた。残渣をジクロロメタン (3 0 0 mL) に溶解し、有機相を水 (2 0 0 mL) で洗浄した。次いで、水相を CH_2Cl_2 ($2 \times 200\text{ mL}$) で抽出した。合わせた有機相を食塩水 (2 0 0 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒を蒸発させた。粗化合物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 230 ~ 400 メッシュ ; 溶出液としてヘキサン中の 3 0 ~ 5 0 % 酢酸エチル) によって精製し、表題化合物 (K) を白色固体として得た。収量 : 3 . 8 4 g (6 4 %) 。 MP 164 - 165 。 ^1H - NMR (400 MHz , $\text{DMSO}-d_6$) : 8 . 3 3 (d , $J = 7 . 8 0\text{ Hz}$, 1 H) , 7 . 8 2 - 7 . 8 0 (m , 2 H) , 7 . 5 5 - 7 . 4 5 (m , 3 H) , 7 . 0 4 (d , $J = 8 . 5 8\text{ Hz}$, 2 H) , 6 . 9 8 (s , 2 H) , 3 . 9 4 - 3 . 9 0 (m , 2 H) , 3 . 8 2 (t , $J = 4 . 6 8\text{ Hz}$, 2 H) , 2 . 1 7 (s , 6 H) , 2 . 1 3 (t , $J = 3 . 5 1\text{ Hz}$, 1 H) 。 MS (ES^+) m/z : 465 . 42 (97 %) ($M + 1$) , 467 . 43 (100 %) ($M + 3$) 。

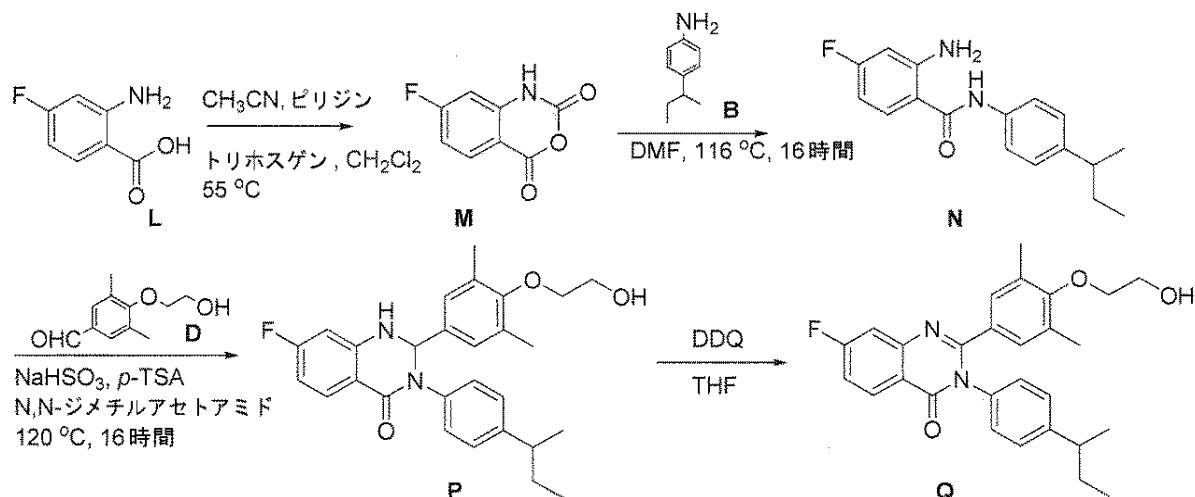
30

【 0 1 4 9 】

実施例 4 . 3 - (4 - sec - ブチルフェニル) - 7 - フルオロ - 2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3 , 5 - ジメチルフェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン (Q) の製造

40

【化 15】



10

2 - アミノ - 4 - フルオロ安息香酸 (L) (1.15 g、7.40 mmol) の無水アセトニトリル (8 mL) 中の攪拌溶液に、55 で、無水ピリジン (1.2 mL、15 mmol) およびトリホスゲン (0.73 g、2.5 mmol) の無水 CH_2Cl_2 (5 mL) 溶液を、シリンジを用いて 15 ~ 20 分間にわたって同時に加えた。添加完了後、反応混合物を 55 でさらに 2 時間攪拌した。多量の固体が沈殿した。溶媒を蒸留により除去した。室温まで冷却後、水を加え、固体を濾別し、水で洗浄し、次いで冷却 CH_2Cl_2 で洗浄した。固体を真空下で乾燥し、7 - フルオロ - 1 H - ベンゾ [d] [1 , 3] オキサジン - 2 , 4 - ジオン (M) を灰色がかった固体として得た。収量 : 1.02 g (76 %)。

20

【 0 1 5 0 】

7 - フルオロ - 1 H - ベンゾ [d] [1 , 3] オキサジン - 2 , 4 - ジオン (1.00 g、5.52 mmol) の無水 DMF (15 mL) 溶液に、4 - (sec - ブチル) - アニリン (B) (0.824 g、5.52 mmol) を加え、反応混合物を 116 で 16 時間加熱した。生成物を酢酸エチルで抽出し、食塩水で洗浄した。溶媒を真空中で蒸発させると粗物質が得られ、これをカラムクロマトグラフィー (シリカゲル ; 230 ~ 400 メッシュ ; 酢酸エチル / ヘキサン = 1 : 9) によって精製し、2 - アミノ - N - (4 - sec - ブチル - フェニル) - 4 - フルオロ - ベンズアミド (N) を白色固体として得た。収量 : 0.92 g (58 %)。

30

【 0 1 5 1 】

2 - アミノ - N - (4 - sec - ブチル - フェニル) - 4 - フルオロ - ベンズアミド (0.920 g、3.21 mmol)、3,5 - ジメチル - 4 - (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - ベンズアルデヒド (0.627 g、3.21 mmol)、亜硫酸水素ナトリウム (0.640 g、3.53 mmol)、および p - トルエンスルホン酸 (60 mg、0.32 mmol) の N', N - ジメチルアセトアミド (20 mL) 中の混合物を、120 で 16 時間加熱した。溶媒を真空中で蒸発させ、フラスコに水を加えた。沈殿物を濾別し、水で洗浄した。固体をエーテルでトリチュレートし、濾別し、3 - (4 - sec - ブチル - フェニル) - 7 - フルオロ - 2 - [4 - (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - 3,5 - ジメチル - フェニル] - 2,3 - ジヒドロ - 1 H - キナゾリン - 4 - オン (P) (0.11 g) を得た。濾液を減圧下で蒸発させ、2 回目の収穫物 (second crop) (1.02 g) を得た。合わせた収量 : 1.13 g (定量的)。

40

【 0 1 5 2 】

3 - (4 - sec - ブチル - フェニル) - 7 - フルオロ - 2 - [4 - (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - 3,5 - ジメチル - フェニル] - 2,3 - ジヒドロ - 1 H - キナゾリン - 4 - オン (0.11 g、0.24 mmol) の無水 THF (30 mL) 溶液に DDQ (0.09 g、0.4 mmol) を加え、反応混合物を室温で 72 時間攪拌した。溶媒を真空中

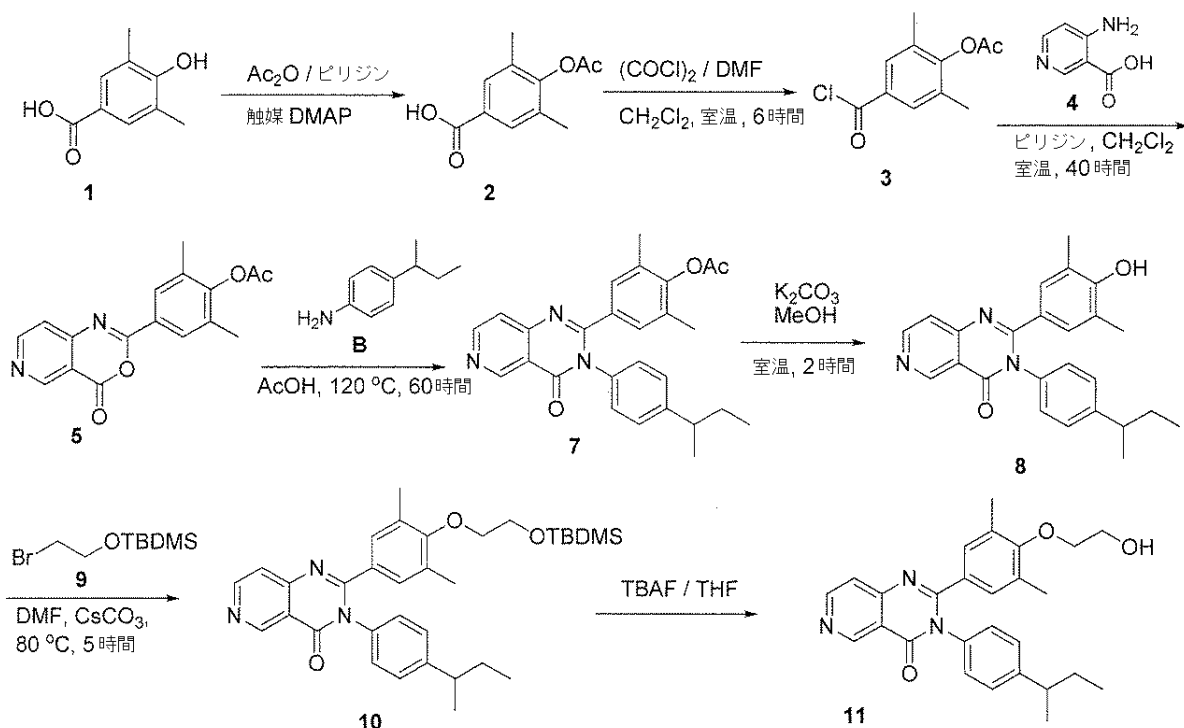
50

で蒸発させ、粗物質をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル；230～400メッシュ；溶出液として0.5%メタノール/CH₂Cl₂）によって精製し、表題化合物（Q）を白色固体として得た。収量：0.06g（50%）。MP 53.9～54.4。¹H-NMR（400MHz，CDCl₃）：8.38（dd，1H），7.43（dd，1H），7.22～7.05（m，5H），6.99（s，2H），3.90（m，2H），3.78（m，2H），2.59（m，1H），2.16（s，6H），2.05（t，1H），1.59（m，2H），1.20（d，3H），0.71（t，3H）。

【0153】

実施例5.3-（4-sec-ブチルフェニル）-2-（4-（2-ヒドロキシエトキシ）-3,5-ジメチルフェニル）ピリド[4,3-d]ピリミジン-4（3H）-オン（11）の製造

【化16】



4-ヒドロキシ-3,5-ジメチル-安息香酸（1）（5.41g、32.5mmol）の無水ピリジン（50mL）溶液に、無水酢酸および4-ジメチルアミノピリジン（0.1g、0.8mmol）を加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌した。ピリジンを減圧下で蒸発させた。残渣を酢酸エチル（300mL）に溶解した。有機相を2N HCl水溶液（100mL）、水（2×100mL）、および食塩水（100mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥した。溶媒を蒸発させ、4-アセトキシ-3,5-ジメチル安息香酸（2）を灰色がかった白色固体として得た。収量：6.65g（98%）。

【0154】

4-アセトキシ-3,5-ジメチル安息香酸（2.08g、10.0mmol）の無水ジクロロメタン（40mL）溶液に、塩化オキサリル（3.81g、30.0mmol）および無水DMF（5滴）を連続して加えた。反応混合物を室温で6時間攪拌した。溶媒および過剰な塩化オキサリルを減圧下で蒸発させ、残渣を真空下で乾燥し、酢酸4-クロロカルボニル-2,6-ジメチルフェニルエステル（3）をオレンジ色の固体として得た。収量：2.32g（100%）。

【0155】

酢酸4-クロロカルボニル-2,6-ジメチルフェニルエステル（2.32g、10.0mmol）の無水CH₂Cl₂（30mL）溶液に、4-アミノ-ニコチン酸（4）（1.10g、8.00mmol）およびピリジン（2.37g、30.0mmol）を加えた。反応混合物を窒素下、室温で40時間攪拌した。溶媒を蒸発させた。残渣をメタノール（

20 mL)で希釈した。分離した固体を濾過し、メタノール(2×10 mL)で洗浄し、真空下で乾燥し、酢酸2,6-ジメチル-4-(4-オキソ-4H-ピリド[4,3-d][1,3]オキサジン-2-イル)-フェニルエステル(6)を黄色固体として得た。収量:1.99 g(64%)。

【0156】

酢酸2,6-ジメチル-4-(4-オキソ-4H-ピリド[4,3-d][1,3]オキサジン-2-イル)-フェニルエステル(1.04 g、3.35 mmol)の氷酢酸(20 mL)溶液に、4-(sec-ブチル)-アニリン(B)(0.750 g、5.02 mmol)を加えた。反応混合物を窒素下、120℃で60時間攪拌し、室温まで冷却した。酢酸を減圧下で除去した。残渣を水(100 mL)で希釈し、飽和NaHCO₃水溶液でpH7まで中和し、酢酸エチル(200 mL)で抽出した。有機相を水(100 mL)で洗浄し、次いで食塩水(100 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥した。溶媒を蒸発させ、粗化合物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 230~400メッシュ; 溶出液としてヘキサン中の20~30%酢酸エチル)によって精製し、酢酸4-[3-(4-sec-ブチル-フェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-ピリド[4,3,d]ピリミジン-2-イル]-2,6-ジメチル-フェニルエステル(7)を白色固体として得た。収量:0.580 g(39%)。

【0157】

酢酸4-[3-(4-sec-ブチル-フェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-ピリド[4,3,d]ピリミジン-2-イル]-2,6-ジメチル-フェニルエステル(0.580 g、1.31 mmol)のメタノール(20 mL)溶液に、炭酸カリウム(0.55 g、3.94 mmol)を加えた。色は黄色に変化した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。メタノールを蒸発させた。残渣を水(100 mL)で希釈し、氷酢酸でpH5まで中和した。形成された白色沈殿物を濾過し、水および酢酸エチル(20 mL)で洗浄し、真空下で乾燥し、3-(4-sec-ブチル-フェニル)-2-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメチル-フェニル)-3H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-オン(8)を白色固体として得た。収量:0.25 g(48%)。

【0158】

3-(4-sec-ブチル-フェニル)-2-(4-ヒドロキシ-3,5-ジメチル-フェニル)-3H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-オン(0.25 g、0.63 mmol)の無水DMF(10 mL)溶液に、炭酸セシウム(0.62 g、1.9 mmol)を加えた。色はオレンジ色に変化した。反応混合物を窒素下、室温で10分間攪拌した。次いで、(2-ブromo-エトキシ)-tert-ブチル-ジメチル-シラン(9)(0.300 g、1.27 mmol)を加え、反応混合物を窒素下、80℃で5時間攪拌し、室温まで冷却し、水(100 mL)で希釈し、酢酸エチル(100 mL)で抽出した。有機相を水(2×50 mL)で洗浄し、次いで食塩水(50 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥した。溶媒を蒸発させた。粗化合物をSimpliflashシステム(溶出液としてヘキサン中の30%酢酸エチル)によって精製し、2-{4-[2-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-エトキシ]-3,5-ジメチル-フェニル}-3-(4-sec-ブチル-フェニル)-3H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-オン(10)を粘着性の固体として得た。収量:0.20 g(58%)。

【0159】

2-{4-[2-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-エトキシ]-3,5-ジメチル-フェニル}-3-(4-sec-ブチル-フェニル)-3H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-オン(0.20 g、0.36 mmol)の無水THF(3 mL)溶液に、THF中のフッ化テトラブチルアンモニウム1.0 M溶液(0.72 mL、0.72 mmol)を加えた。反応混合物を窒素下、室温で1時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を酢酸エチル(50 mL)に溶解した。有機相を水(20 mL)で洗浄し、食塩水(20 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥した。溶媒を蒸発させ、粗化合物をSimpliflashシステム(溶出液としてCH₂Cl₂中の0~3%MeOH)によって精製

10

20

30

40

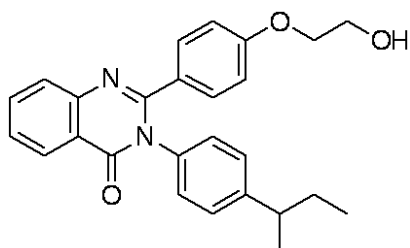
50

し、表題化合物(11)を白色固体として得た。収量：0.09 g (56%)。MP 195 ~ 196 °。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 9.56 (s, 1H), 8.88 (d, J = 5.60 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 6.00 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 7.20 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 8.80 Hz, 2H), 7.00 (s, 2H), 3.93 - 3.89 (m, 2H), 3.80 - 3.78 (m, 2H), 2.62 - 2.56 (m, 1H), 2.14 (s, 6H), 2.07 (t, J = 6.40 Hz, 1H), 1.61 - 1.22 (m, 2H), 1.20 (d, J = 7.20 Hz, 3H), 0.74 (t, J = 7.20 Hz, 3H)。MS (ES⁺) m/z: 444.31 (M + 1)。

【0160】

実施例 6.3 - (4-sec-ブチルフェニル)-2-(4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル)キナゾリン-4(3H)-オンの製造

【化17】



イサト酸無水物(4.00 g、24.0 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(80 mL)溶液に、窒素雰囲気下、4-sec-ブチルアニリン(3.66 g、24.0 mmol)を加えた。反応混合物を80 °で24時間加熱し、次いで溶媒を減圧下で除去し、残渣を酢酸エチルで希釈し、1 N水酸化ナトリウム水溶液で洗浄し、水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。粗油状物(7 g)をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 230 ~ 400メッシュ; 溶出液として10/0 ~ 4/1のヘキサン/EtOAc)によって精製し、純粋な2-アミノ-N-(4-sec-ブチルフェニル)-ベンズアミドを褐色固体として得た。収量：1.8 g (27.3%)。

【0161】

2-アミノ-N-(4-sec-ブチルフェニル)-ベンズアミド(0.500 g、1.86 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(9 mL)溶液に、窒素雰囲気下、4-ヒドロキシ-ベンズアルデヒド(0.450 g、3.73 mmol)を加え、次いでヨウ素(0.560 g、2.23 mmol)および水酸化カリウム(0.120 g、2.23 mmol)を加えた。生じた混合物を110 °で一晩加熱し、次いで溶媒を減圧下で除去し、残渣を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。粗油状物(0.97 g)をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 230 ~ 400メッシュ; 溶出液として1/1のヘキサン/EtOAc)によって精製し、純粋な3-(4-sec-ブチルフェニル)-2-(4-ヒドロキシフェニル)-3H-キナゾリン-4-オンを黄色固体として得た。収量：0.33 g (47.8%)。

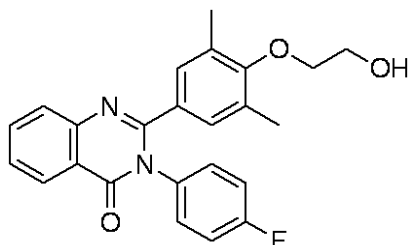
3-(4-sec-ブチルフェニル)-2-(4-ヒドロキシフェニル)-3H-キナゾリン-4-オン(0.11 g、0.31 mmol)および炭酸カリウム(0.13 g、0.93 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(3.5 mL)中の混合物に、窒素雰囲気下、2-クロロエタノール(0.032 mL、46 mmol)を加えた。反応混合物を14時間加熱還流し、次いで溶媒を減圧下で除去し、残渣を酢酸エチルで希釈し、5%水酸化ナトリウム水溶液で洗浄し、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。粗固体(0.13 g)をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 230 ~ 400メッシュ; 溶出液として10/0 ~ 1/1のヘキサン/EtOAc、次いで10/0 ~ 9.4/0.6の塩化メチレン/MeOH)によって精製し、Et₂Oでトリチュレートし、純粋な表題化合物を淡褐色固体として得た。収量：60 mg (46.3%)。MP 172.8 ~ 174.9 °。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.35 (d, 1H), 7.80

(d, 2H), 7.50 (m, 1H), 7.28 (d, 2H), 7.14 (d, 2H), 7.05 (d, 2H), 6.72 (d, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.95 (m, 2H), 2.58 (m, 1H), 1.95 (s, OH), 1.65 - 1.48 (m, 2H), 1.20 (d, 3H), 0.75 (t, 3H)。MS (ES⁺) m/z: 415.09 (M+1)。

【0162】

実施例 7.3 - (4-フルオロフェニル) - 2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3, 5 - ジメチルフェニル) キナゾリン - 4 (3H) - オンの製造

【化18】



4-フルオロアニリン (2.40 mL、24.5 mmol) の N, N - ジメチルホルムアミド (30 mL) 溶液に、イサト酸無水物 (4.00 g、24.5 mmol) を加え、反応混合物を 115 で 14 時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル (100 mL) で希釈した。有機層を 1N NaOH (200 mL) で洗浄し、水 (100 mL) で洗浄し、次いで食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥した。溶媒を減圧下で除去し、粗生成物を得、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル 230 ~ 400 メッシュ; 溶出液として 10% EtOAc / ヘキサン) によって精製し、2-アミノ-N-(4-フルオロフェニル) - ベンズアミドを白色固体として得た。収量: 2.00 g (35%)。

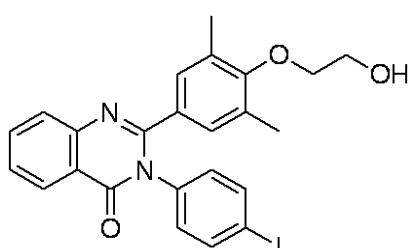
【0163】

4 - (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - 3, 5 - ジメチル - ベンズアルデヒド (0.420 g、2.17 mmol) および 2 - アミノ - N - (4 - フルオロ - フェニル) - ベンズアミド (0.500 g、2.17 mmol) の N, N - ジメチルアセトアミド (5 mL) 中の混合物に、亜硫酸水素ナトリウム (0.350 g、3.26 mmol) および p - トルエンスルホン酸 (0.21 g、0.11 mmol) を加えた。反応混合物を 155 で 14 時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、冷水 (20 mL) で希釈し、沈殿物を得た。黄色固体を濾過し、冷水 (2 x 20 mL) で洗浄し、メタノールで洗浄し、真空下で乾燥し、粗生成物を得、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル 230 ~ 400 メッシュ; 溶出液として 10% EtOAc / ヘキサン) によって精製し、表題化合物を白色固体として得た。収量: 0.10 g (11%)。MP 95 ~ 97 。¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.35 (d, 1H), 7.81 - 7.78 (d, 2H), 7.58 - 7.40 (m, 1H), 7.20 - 7.15 (m, 2H), 7.15 - 7.01 (m, 4H), 3.98 - 3.80 (m, 4H), 2.21 (s, 6H), 2.01 (t, 1H)。MS (ES⁺) m/z: 405.01 (M+1)。

【0164】

実施例 8.2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3, 5 - ジメチルフェニル) - 3 - (4 - ヨードフェニル) キナゾリン - 4 (3H) - オンの製造

【化19】



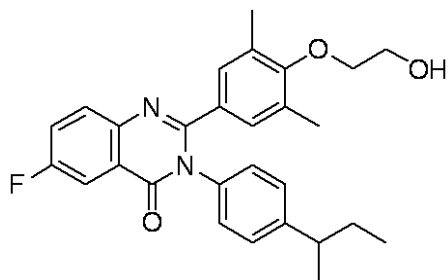
4 - ヨードアニリン (4.03 g、18.4 mmol) の N, N - ジメチルホルムアミド (20 mL) 溶液にイサト酸無水物 (3.00 g、18.4 mmol) を加え、反応混合物を 115 で 14 時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル (100 mL) で希釈した。有機層を 1 N NaOH (200 mL) で洗浄し、水 (100 mL) で洗浄し、次いで食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥した。溶媒を減圧下で除去し、粗生成物を得、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル 230 ~ 400 メッシュ; 溶出液として 10 % EtOAc / ヘキサン) によって精製し、2 - アミノ - N - (4 - ヨード - フェニル) - ベンズアミドを白色固体として得た。収量: 1.50 g (24 %)。

【0165】

4 - (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - 3, 5 - ジメチル - ベンズアルデヒド (0.570 g、2.96 mmol) および 2 - アミノ - N - (4 - ヨード - フェニル) - ベンズアミド (1.00 g、2.96 mmol) の N, N - ジメチルアセトアミド (10 mL) 中の混合物に、亜硫酸水素ナトリウム (0.470 g、4.44 mmol) および p - トルエンスルホン酸 (0.280 g、1.48 mmol) を加えた。反応混合物を 155 で 14 時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、冷水 (20 mL) で希釈し、沈殿物を得た。黄色固体を濾過し、冷水 (2 x 20 mL) で洗浄し、メタノールで洗浄し、真空下で乾燥し、粗生成物を得、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル 230 ~ 400 メッシュ; 溶出液として 10 % EtOAc / ヘキサン) によって精製し、表題化合物を白色固体として得た。収量: 0.20 g (13 %)。MP 101 ~ 103。¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.38 (d, 1H), 7.81 - 7.78 (m, 2H), 7.75 (d, 2H), 7.59 - 7.48 (m, 1H), 7.01 - 6.85 (m, 4H), 3.98 - 3.81 (m, 4H), 2.40 (s, 6H), 2.01 (t, 1H)。MS (ES⁺) m/z: 513.09 (M + 1)。

【0166】

実施例 9. 3 - (4 - sec - ブチルフェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3, 5 - ジメチルフェニル) キナゾリン - 4 (3H) - オンの製造
【化 20】



2 - アミノ - 5 - フルオロ安息香酸 (1.00 g、6.40 mmol) のアセトニトリル (8 mL) 溶液に、トリホスゲン (0.64 g、2.1 mmol) のジクロロメタン (5 mL) 溶液およびピリジン (1.1 mL、13.0 mmol) を 5 分以内に同時に加えた。得られた淡黄色懸濁液を 55 で 2 時間加熱した。溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣を水 (5 mL) と共に攪拌した。得られた沈殿物を濾過し、乾燥し、6 - フルオロ - 1H - ベンゾ [d] [1, 3] オキサジン - 2, 4 - ジオンを得た。収量: 1.06 g (91 %)。

【0167】

6 - フルオロ - 1H - ベンゾ [d] [1, 3] オキサジン - 2, 4 - ジオン (1.06 g、5.90 mmol) の DMF (5 mL) 中の懸濁液に、室温で 4 - sec - ブチルフェニルアミン (1.95 mL、11.8 mmol) を加えた。懸濁液を 70 で 2 日間加熱し、室温まで冷却した。反応混合物を砕いた氷 (150 mL) に注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下で蒸発させた。Biotage (40 M シリカカラム) を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーで溶出液としてヘキサン: 酢酸エチル混合物のグラジエント (9:1 ~ 8:2) を用いて残渣を精製し、2 - アミノ - N - (4 - sec - ブチルフェニル) - 5 - フルオロベンズアミドを得た。収量: 1.16

g (6 9 %)。

【 0 1 6 8 】

無水 CuCl_2 (0 . 2 1 g 、 1 . 6 m m o l) を、 2 - アミノ - N - (4 - s e c - ブチルフェニル) - 5 - フルオロベンズアミド (0 . 1 5 g 、 0 . 5 2 m m o l) および 4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3 , 5 - ジメチル - ベンズアルデヒド (0 . 1 2 g 、 0 . 6 3 m m o l) のエタノール (3 0 m L) 溶液に加えた。得られた緑色溶液を 3 時間加熱還流した。室温まで冷却後、混合物を減圧濃縮した。残渣を水 (2 0 m L) と共に攪拌し、酢酸エチル (2 × 2 5 m L) で抽出した。有機層を分離し、食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒を減圧下で蒸発させ、Biotage (2 5 M シリカカラム) を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーで溶出液としてヘキサン : 酢酸エチル混合物のグラジエント (8 : 2 ~ 5 : 5) を用いて残渣を精製し、表題化合物を得た。収量 : 0 . 1 9 g (7 7 %)。MP 7 0 ~ 7 2 。 ^1H - NMR (4 0 0 M H z , CDCl_3) : 7 . 9 9 (m , 1 H) , 7 . 8 2 (m , 1 H) , 7 . 5 3 (m , 1 H) , 7 . 1 5 (m , 2 H) , 7 . 0 9 (d , 2 H) , 6 . 9 7 (s , 2 H) , 3 . 9 1 (m , 2 H) , 3 . 7 8 (m , 2 H) , 2 . 5 9 (m , 1 H) , 2 . 1 5 (s , 6 H) , 2 . 0 2 (t , 1 H) , 1 . 5 4 (m , 2 H) , 1 . 2 1 (d , 2 H) , 0 . 7 3 (t , 3 H)。

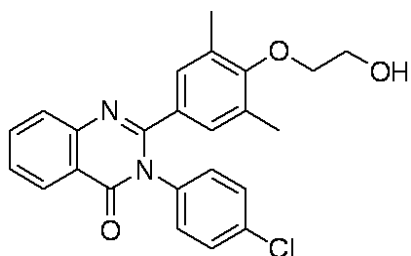
10

【 0 1 6 9 】

実施例 1 0 . 3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3 , 5 - ジメチルフェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オンの製造

【 化 2 1 】

20



4 - クロロアニリン (3 . 1 3 g 、 2 4 . 5 m m o l) の N , N - ジメチルホルムアミド (dimethylformide) (2 0 m L) 溶液にイサト酸無水物 (4 . 0 0 g 、 2 4 . 5 m m o l) を加え、反応混合物を 1 1 5 で 1 4 時間加熱し、室温まで冷却し、酢酸エチル (1 0 0 m L) で希釈した。有機層を 1 N NaOH (2 0 0 m L) で洗浄し、水 (1 0 0 m L) で洗浄し、次いで食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒を減圧下で除去し、粗生成物を得、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル 2 3 0 ~ 4 0 0 メッシュ ; EtOAc / ヘキサン = 1 : 9) によって精製し、2 - アミノ - N - (4 - クロロ - フェニル) - ベンズアミドを白色固体として得た。収量 : 1 . 6 7 g (2 8 %)。

30

【 0 1 7 0 】

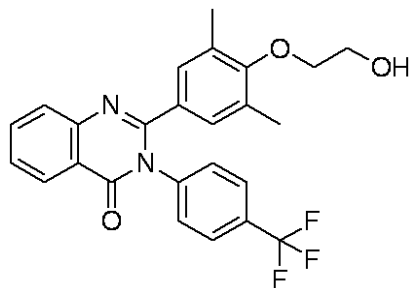
4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3 , 5 - ジメチル - ベンズアルデヒド (0 . 4 2 0 g 、 2 . 1 7 m m o l) および 2 - アミノ - N - (4 - クロロ - フェニル) - ベンズアミド (0 . 5 0 0 g 、 2 . 1 7 m m o l) の N , N - ジメチルアセトアミド (5 m L) 中の混合物に、亜硫酸水素ナトリウム (0 . 3 5 0 g 、 3 . 2 6 m m o l) および p - トルエンシルホン酸 (0 . 2 1 g 、 0 . 1 1 m m o l) を加えた。反応混合物を 1 5 5 で 1 4 時間加熱し、室温まで冷却し、冷水 (2 0 m L) で希釈し、沈殿物を得た。黄色固体を濾過し、冷水で洗浄し、次いでメタノールで洗浄し、真空下で乾燥し、粗生成物を得、分取 HPLC (溶出液として CH_3CN / H_2O 中の 0 . 1 % TFA) によって精製し、表題化合物を白色固体として得た。収量 : 0 . 2 3 g (1 4 %)。MP 1 0 1 ~ 1 0 3 。 ^1H - NMR (4 0 0 M H z , CDCl_3) : 8 . 3 8 (d , 1 H) , 7 . 8 1 - 7 . 7 8 (m , 2 H) , 7 . 5 9 - 7 . 5 1 (m , 1 H) , 7 . 3 1 - 7 . 2 0 (m , 2 H) , 7 . 1 5 - 7 . 1 2 (m , 2 H) , 7 . 0 1 - 6 . 9 8 (d , 2 H) , 3 . 9 8 - 3 . 8 0 (m , 4 H) , 2 . 2 0 (s , 6 H) , 2 . 0 1 (t , 1 H)。MS (ES^+) m / z : 4 2 1 . 0 5 (M + 1)。

40

50

【 0 1 7 1 】

実施例 1 1 . 2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3 , 5 - ジメチルフェニル) - 3
- (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オンの製造
【 化 2 2 】



10

1 H - ベンゾ [d] [1 , 3] オキサジン - 2 , 4 - ジオン (1 . 6 3 g 、 1 0 . 0 m m o l) の無水 DMF (2 0 m L) 溶液に 4 - トリフルオロメチル - アニリン (1 . 6 1 g 、 1 0 . 0 m m o l) を加え、反応混合物を 1 1 5 ° で 1 6 時間攪拌した。次いでそれを室温まで冷却し、酢酸エチル (1 5 0 m L) で希釈し、有機相を水 (1 0 0 m L) で洗浄し、10% NaOH 水溶液 (1 0 0 m L) で洗浄し、水 (1 5 0 m L) で洗浄し、食塩水 (1 5 0 m L) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒を蒸発させ、粗化合物を Simpliflash システム (溶出液としてヘキサン中の 2 0 % 酢酸エチル) によって精製し、2 - アミノ - N - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - ベンズアミドを灰色がかった白色固体として得た。収量 : 0 . 2 g (7 %) 。

20

【 0 1 7 2 】

2 - アミノ - N - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - ベンズアミド (0 . 1 9 g 、 0 . 6 8 m m o l) および 4 - (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - 3 , 5 - ジメチル - ベンズアルデヒド (0 . 1 6 g 、 0 . 8 1 m m o l) の無水エタノール (1 5 m L) 溶液に、無水塩化銅 (I I) (0 . 2 7 3 g 、 2 . 0 3 m m o l) を加えた。反応混合物を窒素下で 1 6 時間還流攪拌し、次いで室温まで冷却した。エタノールを減圧下で蒸発させた。残渣を酢酸エチル (1 0 0 m L) に溶解した。有機相を水 (2 × 7 5 m L) で洗浄し、次いで食塩水 (7 5 m L) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒を蒸発させ、粗化合物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 2 3 0 ~ 4 0 0 メッシュ ; 溶出液として 2 : 3 : 5 の酢酸エチル、ヘキサンおよび CH_2Cl_2) によって精製し、表題化合物を白色固体として得た。収量 : 0 . 1 7 g (5 5 %) 。 MP 1 6 0 ~ 1 6 1 ° 。 ^1H - NMR (4 0 0 M H z , CDCl_3) : 8 . 3 4 (d , J = 8 . 0 0 H z , 1 H) , 7 . 8 4 - 7 . 8 2 (m , 2 H) , 7 . 6 2 - 7 . 5 3 (m , 3 H) , 7 . 3 1 (d , J = 8 . 4 0 H z , 2 H) , 6 . 9 7 (s , 2 H) , 3 . 9 3 - 3 . 8 9 (m , 2 H) , 3 . 8 0 (t , J = 5 . 2 0 H z , 2 H) , 2 . 1 5 (s , 6 H) , 2 . 0 7 (t , J = 6 . 4 0 H z , 1 H) 。

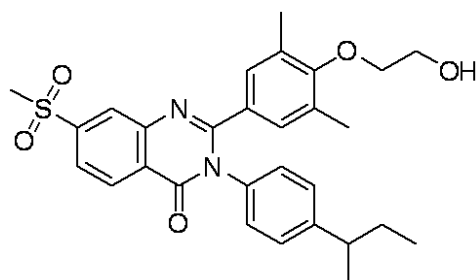
30

【 0 1 7 3 】

実施例 1 2 . 3 - (4 - s e c - ブチルフェニル) - 2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3 , 5 - ジメチルフェニル) - 7 - (メチルスルホニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オンの製造

40

【 化 2 3 】



2 - アミノ - 4 - メタンスルホニル - 安息香酸 (1 . 0 0 g 、 4 . 6 4 m m o l) のアセ

50

トニトリル (15 mL) 中の懸濁液に、55 で、ピリジン (0.75 mL、9.3 mmol) およびトリホスゲン (0.455 g、1.53 mmol) のジクロロメタン (5 mL) 溶液を同時に加えた。生じた混合物を55で2時間攪拌し、ロータリーエバポレーターを用いて溶媒を除去した。残渣を水 (50 mL) で希釈し、沈殿物を濾過し、風乾し、7-メタンスルホニル-1H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2,4-ジオンを得た。収量: 0.98 g (82%)。

【0174】

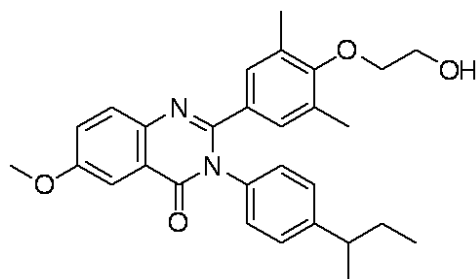
7-メタンスルホニル-1H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2,4-ジオン (0.98 g、3.8 mmol) および4-sec-ブチルアニリン (0.57 g、3.8 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (30 mL) 溶液を115で16時間攪拌し、室温まで冷却し、水 (50 mL) で希釈し、酢酸エチル (2 × 100 mL) で抽出し、ロータリーエバポレーターを用いて濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、ヘキサン/酢酸エチル = 2:1) によってさらに精製し、2-アミノ-N-(4-sec-ブチル-フェニル)-4-メタンスルホニル-ベンズアミドを得た。収量: 0.46 g (33%)。

【0175】

2-アミノ-N-(4-sec-ブチル-フェニル)-4-メタンスルホニル-ベンズアミド (0.20 g、0.55 mmol) および4-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-3,5-ジメチル-ベンズアルデヒド (0.13 g、0.66 mmol) のエタノール (15 mL) 溶液に、無水塩化銅 (II) (0.222 g、1.65 mmol) を加えた。生じた混合物を24時間還流攪拌し、ロータリーエバポレーターを用いて溶媒を除去した。次いで残渣を水 (50 mL) で希釈し、酢酸エチル (2 × 100 mL) で抽出し、ロータリーエバポレーターを用いて濃縮した。粗生成物をジエチルエーテル (20 mL) 中のスラリーにし、濾過し、表題化合物を白色固体として得た。収量: 0.20 g (70%)。MP 235 ~ 237。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.53 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.00 (dd, 1H), 7.16 (d, 2H), 7.06 (d, 2H), 7.00 (s, 2H), 3.91 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.59 (m, 1H), 2.13 (s, 6H), 2.04 (m, 1H), 1.58 (m, 2H), 1.22 (d, 3H), 0.73 (t, 3H)。MS (ES⁺) m/z: 521.22 (M+1)。

【0176】

実施例13. 3-(4-sec-ブチルフェニル)-2-(4-(2-ヒドロキシエトキシ)-3,5-ジメチルフェニル)-6-メトキシキナゾリン-4(3H)-オンの製造【化24】



2-アミノ-5-メトキシ-安息香酸 (1.50 g、8.97 mmol) の無水アセトニトリル (15 mL) 溶液に、50 ~ 55 で、ピリジン (1.42 g、17.9 mmol) およびトリホスゲン (0.870 g、2.96 mmol) の無水ジクロロメタン (20 mL) 溶液を20分間にわたって同時に加え、反応を50 ~ 55で2時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣を水 (100 mL) と混合し、固体を濾過し、冷水 (30 mL) ですすぎ、乾燥した。粗生成物をエーテル (20 mL) でさらに洗浄し、6-メトキシ-1H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2,4-ジオンを得た。収量: 1.55 g (89%)。

【0177】

10

20

30

40

50

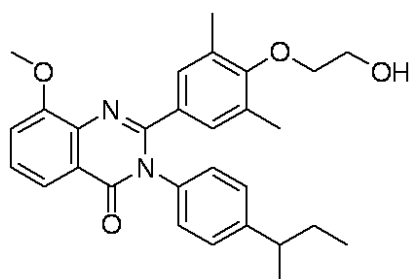
マグネチックスターラーを入れたフラスコ(100 mL)に、6-メトキシ-1H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2,4-ジオン(1.55 g、8.00 mmol)、4-sec-ブチルアニリン(1.19 mL、8.0 mmol)および無水DMF(10 mL)を加えた。反応混合物を窒素下、115℃で16時間攪拌した。DMFを除去し、残渣を水(100 mL)および酢酸エチル(150 mL)と混合した。有機相を分離し、食塩水(50 mL)で洗浄した。溶媒を除去し、シリカゲル(230~400メッシュ)を用いたカラムクロマトグラフィーによってヘキサン/酢酸エチル=1:1を用いて残渣を精製し、2-アミノ-N-(4-sec-ブチル-フェニル)-5-メトキシ-ベンズアミドを得た。収量: 0.90 g (37%)。

【0178】

2-アミノ-N-(4-sec-ブチル-フェニル)-5-メトキシ-ベンズアミド(0.450 g、1.51 mmol)および4-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-3,5-ジメチル-ベンズアルデヒド(0.290 g、1.51 mmol)の無水エタノール(20 mL)溶液に、無水塩化銅(II)(0.610 g、4.53 mmol)を加えた。反応混合物を窒素下で4時間還流攪拌した。溶媒を除去し、残渣をジクロロメタン(100 mL)および水(100 mL)で希釈した。分離後、有機相を水(100 mL)でさらに洗浄し、次いで食塩水(100 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。シリカゲル(230~400メッシュ)を用いたカラムクロマトグラフィーによってヘキサン/酢酸エチル=1:1を用いて粗生成物を精製し、表題化合物を白色固体として得た。収量: 260 mg (36%)。MP 152~154℃。¹H-NMR(400 Hz, CDCl₃): 7.78(d, 1H), 7.74(s, 1H), 7.40(m, 1H), 7.14(m, 2H), 7.08(m, 2H), 6.94(s, 2H), 3.96(s, 3H), 3.90(m, 2H), 3.78(t, 2H), 2.56(m, 1H), 2.12(s, 6H), 2.08(t, 1H), 1.60(m, 1H), 1.50(m, 2H), 1.20(d, 3H), 0.72(t, 3H)。MS(ES⁺) m/z: 473.29 (M+1)。

【0179】

実施例14.3-(4-sec-ブチルフェニル)-2-(4-(2-ヒドロキシエトキシ)-3,5-ジメチルフェニル)-8-メトキシキナゾリン-4(3H)-オンの製造【化25】



8-メトキシ-1H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2,4-ジオン(0.50 g、2.6 mmol)および4-sec-ブチルアニリン(0.42 g、2.8 mmol)のDMF(4.0 mL)溶液をN₂下、110℃で24時間攪拌した。混合物を濃縮乾固し、次いで溶出液として1/2のEtOAc/ヘキサンを用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、2-アミノ-N-(4-sec-ブチル-フェニル)-3-メトキシ-ベンズアミドを白色固体として得た。収量: 0.533 g (69%)。

【0180】

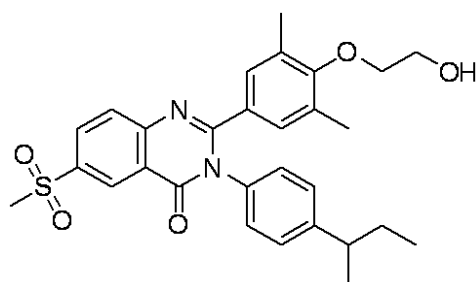
100 mLの丸底フラスコに、2-アミノ-N-(4-sec-ブチル-フェニル)-3-メトキシ-ベンズアミド(0.533 g、1.79 mmol)、4-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-3,5-ジメチル-ベンズアルデヒド(0.382 g、1.96 mmol)、無水塩化銅(II)(0.722 g、5.37 mmol)、および無水エタノール(40 mL)を加えた。混合物をN₂下、100℃で5時間還流した。混合物を濃縮乾固した。水(およそ20 mL)を加え、EtOAc(3×50 mL)で抽出した。EtOAc溶液

を合わせ、 Na_2SO_4 で乾燥した。溶出液としてヘキサン/エトOAc(1:1~1:2)を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって粗生成物を精製した。生成物画分を濃縮乾固し、次いでエーテル中で再結晶化し、表題化合物を白色固体として得た。収量: 0.460 g (54%)。MP 158~159。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.93 (d, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.12 (d, 2H), 7.05 (d, 2H), 7.00 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.89 (m, 2H), 3.75 (m, 2H), 2.56 (m, 1H), 2.11 (s, 6H), 1.52 (m, 2H), 1.19 (d, 3H), 0.72 (t, 3H)。MS (ES^+) m/z: 473.27 ($\text{M}+1$)。

【0181】

実施例15. 3-(4-sec-ブチルフェニル)-2-(4-(2-ヒドロキシエトキシ)-3,5-ジメチルフェニル)-6-(メチルスルホニル)キナゾリン-4(3H)-オンの製造

【化26】



2-クロロ-4-メチルスルホニルアニリン(1.0 g、4.9 mmol)のN-メチルピロリジン(10 mL)溶液に、窒素下でシアン化銅(I)(4.35 g、48.6 mmol)を加えた。反応混合物を180で72時間攪拌し、室温まで冷却し、アンモニアと水の1:1混合物(200 mL)に注ぎ、1時間攪拌し、次いで濾別した。残渣を CH_2Cl_2 (50 mL)で洗浄し、濾液を CH_2Cl_2 (3×20 mL)で抽出した。合わせた有機層を水(50 mL)で逆洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、粗物質を得、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル; 230~400メッシュ; 酢酸エチル/ヘキサン=1:5)で精製し、2-アミノ-5-メタンスルホニル-ベンゾニトリルを白色固体として得た。収量: 0.1 g (13%)。

水酸化カリウム(2.05 g、36.7 mmol)のエチレングリコール(9 mL)中の懸濁液を、80まで加熱した。この段階でKOHは完全に溶解した。2-アミノ-5-メタンスルホニル-ベンゾニトリル(0.900 g、4.59 mmol)を反応混合物に加え、浴温を185まで上昇させ、16時間攪拌した。得られた反応混合物を室温まで冷却し、水(20 mL)で希釈し、 CH_2Cl_2 (3×30 mL)で抽出した。水層を2N HClでpH4~5まで酸性化し、エトOAc(3×30 mL)で抽出し、合わせた有機層を水(30 mL)で逆洗浄し、次いで食塩水(30 mL)で逆洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させ、2-アミノ-5-メタンスルホニル-安息香酸を得た。収量: 0.750 g (75%)。

【0182】

2-アミノ-5-メタンスルホニル-安息香酸(0.750 g、3.48 mmol)のTHF(50 mL)中の懸濁液に、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(0.730 g、3.83 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(0.510 g、3.83 mmol)、および4-メチルモルホリン(0.380 g、3.83 mmol)を加えた。反応混合物を室温で5分間攪拌し、次いで4-sec-ブチル-アニリン(0.780 g、5.22 mmol)を加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌した。溶媒を真空中で蒸発させ、水を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した。溶媒を真空中で蒸発させ、残渣をエーテルで洗浄し、2-アミノ-N-(4-sec-ブチル-フェニル)-5-メタンスルホニル-ベンズアミドを白色固体として得た。収量: 0.75

g (6 2 %)。

【 0 1 8 3 】

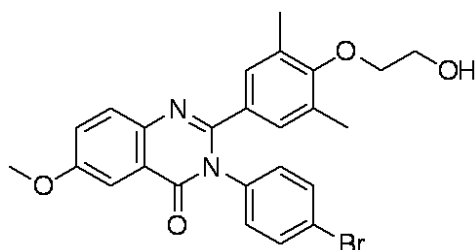
2 - アミノ - N - (4 - s e c - ブチル - フェニル) - 5 - メタンスルホニル - ベンズ
アミド (0 . 2 1 g 、 0 . 5 8 m m o l) および 4 - (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - 3 ,
5 - ジメチル - ベンズアルデヒド (0 . 1 3 g 、 0 . 6 4 m m o l) の無水エタノール (2
0 m L) 溶液に無水塩化銅 (I I) (0 . 4 4 0 g 、 3 . 2 7 m m o l) を加え、反応混合
物を 4 8 時間還流した。溶媒を真空中で蒸発させ、生成物をジクロロメタンで抽出した。
溶媒を真空中で蒸発させ、残渣をエーテルおよびメタノール / 酢酸エチルでトリチュレ
ートし、濾別し、表題化合物を白色固体として得た。収量 : 0 . 1 3 g (4 3 %)。MP
2 5 8 . 8 ~ 2 6 0 . 2 。 ¹ H - NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) : 8 . 9 4 (s , 1 H) , 8 . 2 8 (d , 1 H) , 7 . 9 4 (d , 1 H) , 7 . 1 9 (m , 2 H) , 7 . 0
3 (m , 2 H) , 7 . 0 1 (s , 2 H) , 3 . 9 1 (m , 2 H) , 3 . 7 9 (d , 2 H) ,
3 . 1 7 (s , 3 H) , 2 . 5 8 (m , 1 H) , 2 . 1 8 (s , 3 H) , 2 . 0 3 (m , 1 H) ,
1 . 6 0 (m , 2 H) , 1 . 2 1 (d , 3 H) , 0 . 7 8 (t , 3 H)。MS (E S ⁺
) m / z : 5 2 1 . 6 6 (M + 1)。

10

【 0 1 8 4 】

実施例 1 6 . 3 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3
, 5 - ジメチルフェニル) - 6 - メトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オンの製造
【化 2 7 】

20



2 - アミノ - 5 - メトキシ - 安息香酸 (1 . 5 0 g 、 8 . 9 7 m m o l) の無水アセトニ
トリル (1 5 m L) 溶液に、5 0 ~ 5 5 で、ピリジン (1 . 4 2 g 、 1 7 . 9 m m o l)
およびトリホスゲン (0 . 8 7 0 g 、 2 . 9 6 m m o l) の無水ジクロロメタン (2 0 m L
) 溶液を 2 0 分間にわたって同時に加え、反応を 5 0 ~ 5 5 で 2 時間攪拌した。溶媒を
除去し、残渣を水 (1 0 0 m L) と混合し、固体を濾過し、冷水 (3 0 m L) ですすぎ、
乾燥した。粗生成物をエーテル (2 0 m L) でさらに洗浄し、6 - メトキシ - 1 H - ベン
ゾ [d] [1 , 3] オキサジン - 2 , 4 - ジオンを得た。収量 : 1 . 4 0 g (8 1 %)。

30

【 0 1 8 5 】

6 - メトキシ - 1 H - ベンゾ [d] [1 , 3] オキサジン - 2 , 4 - ジオン (0 . 8 0
0 g 、 4 . 1 0 m m o l) および 4 - ブロモアニリン (0 . 7 5 0 g 、 4 . 3 0 m m o l)
の無水 DMF (1 0 m L) 溶液を窒素下、1 1 5 で 1 6 時間攪拌した。DMF を除去し
、残渣を水 (1 0 0 m L) および酢酸エチル (1 5 0 m L) と混合した。有機相を分離し
、食塩水 (5 0 m L) で逆洗浄し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (S i O
2、ヘキサン / 酢酸エチル = 1 : 1) によって精製し、2 - アミノ - N - (4 - ブロモ -
フェニル) - 5 - メトキシ - ベンズアミドを得た。収量 : 0 . 2 4 0 g (1 8 %)。

40

【 0 1 8 6 】

2 - アミノ - N - (4 - ブロモ - フェニル) - 5 - メトキシ - ベンズアミド (0 . 2 4
0 g 、 0 . 7 4 0 m m o l) および 4 - (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - 3 , 5 - ジメチ
ル - ベンズアルデヒド (0 . 1 4 5 g 、 0 . 7 4 0 m m o l) の無水エタノール (2 0 m L
) 溶液に、無水塩化銅 (I I) (0 . 2 9 8 g 、 2 . 2 2 m m o l) を加えた。反応混合物
を窒素下、4 時間還流攪拌した。溶媒を除去し、残渣を酢酸エチル (1 0 0 m L) および
水 (1 0 0 m L) で希釈した。分離後、有機相を水 (1 0 0 m L) でさらに逆洗浄し、食
塩水 (1 0 0 m L) で逆洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。粗生成物をカラム
クロマトグラフィー (S i O ₂、ヘキサン / 酢酸エチル = 1 : 1) によって精製し、表題

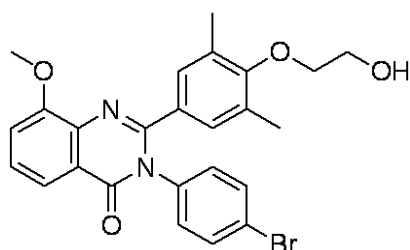
50

化合物を白色固体として得た。収量：120mg (33%)。MP 160~162。
¹H-NMR (400Hz, CDCl₃): 7.74 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.03 (d, 2H), 6.96 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.91 (m, 2H), 3.82 (t, 2H), 2.17 (s, 6H), 2.05 (t, 1H)。MS (ES⁺) m/z: 497.41 (M+1)。

【0187】

実施例17. 3-(4-ブロモフェニル)-2-(4-(2-ヒドロキシエトキシ)-3,5-ジメチルフェニル)-8-メトキシキナゾリン-4(3H)-オンの製造

【化28】



2-アミノ-3-メトキシ-安息香酸(2.50g、14.9mmol)の無水アセトニトリル(25mL)溶液に、50~55℃で、ピリジン(2.36g、29.8mmol)およびトリホスゲン(1.46g、4.90mmol)の無水ジクロロメタン(10mL)溶液を20分間にわたって同時に加え、反応を50~55℃で2時間撹拌した。溶媒を除去し、残渣を水(100mL)と混合し、固体を濾過し、冷水(30mL)ですすぎ、乾燥した。粗生成物をエーテル(20mL)でさらに洗浄し、6-メトキシ-1H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2,4-ジオンを得た。収量：2.56g (89%)。

【0188】

8-メトキシ-1H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2,4-ジオン(1.50g、7.70mmol)および4-ブロモアニリン(1.40g、8.10mmol)の無水DMF(10mL)溶液を窒素下、115℃で16時間撹拌した。DMFを除去し、残渣を水(100mL)および酢酸エチル(150mL)と混合した。有機相を分離し、食塩水(50mL)で洗浄した。溶媒を除去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、ヘキサン/酢酸エチル=1:1)によって精製し、2-アミノ-N-(4-ブロモフェニル)-3-メトキシ-ベンズアミドを得た。収量：1.49g (60%)。

【0189】

2-アミノ-N-(4-ブロモフェニル)-3-メトキシ-ベンズアミド(0.600g、1.86mmol)および4-(2-ヒドロキシエトキシ)-3,5-ジメチルベンズアルデヒド(0.360g、1.86mmol)の無水エタノール(20mL)溶液に、無水塩化銅(II)(0.750g、5.58mmol)を加えた。反応混合物を窒素下、16時間還流撹拌した。溶媒を除去し、残渣を酢酸エチル(100mL)および水(100mL)で希釈した。分離後、有機相を水(100mL)でさらに逆洗浄し、次いで食塩水(100mL)で逆洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、ヘキサン/酢酸エチル=1:1)によって精製し、表題化合物を白色固体として得た。収量：250mg (27%)。MP 100~102。
¹H-NMR (400Hz, CDCl₃): 7.90 (d, 1H), 7.47 (m, 3H), 7.25 (m, 1H), 7.03 (d, 2H), 7.00 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.91 (m, 2H), 3.80 (t, 2H), 2.15 (s, 6H), 2.06 (t, 1H)。MS (ES⁺) m/z: 497.41 (M+1)。

【0190】

実施例18. 2-(4-(2-ヒドロキシエトキシ)-3,5-ジメチルフェニル)-3-(4-イソプロピルフェニル)キナゾリン-4(3H)-オンの製造

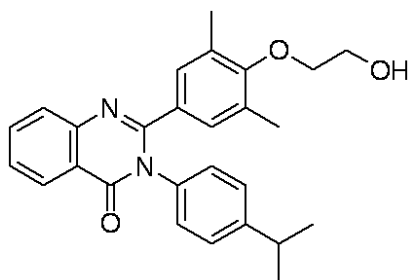
10

20

30

40

【化 29】



1H - ベンゾ[d][1,3]オキサジン - 2,4 - ジオン (2.0 g、12.2 mmol) および 4 - イソプロピルアニリン (1.92 mL、13.5 mmol) の無水 DMF (10 mL) 溶液を窒素下、115 で 6 時間攪拌した。DMF を除去し、残渣を水 (100 mL) およびジクロロメタン (150 mL) と混合した。有機相を分離し、食塩水 (50 mL) で洗浄した。溶媒を除去し、残渣をエーテル (50 mL) で洗浄し、2 - アミノ - N - (4 - イソプロピル - フェニル) - ベンズアミドを固体として得た。収量：0.80 g (25.8%)。

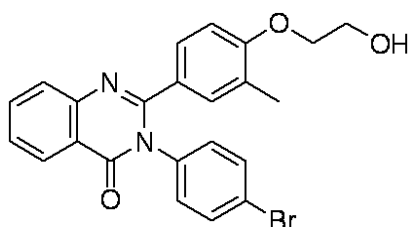
【0191】

2 - アミノ - N - (4 - イソプロピルフェニル) ベンズアミド (0.400 g、1.57 mmol) および 4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3,5 - ジメチルベンズアルデヒド (0.30 g、1.57 mmol) の無水エタノール (20 mL) 溶液に、無水塩化銅 (II) (0.63 g、4.71 mmol) を加えた。反応混合物を窒素下、4 時間還流攪拌した。溶媒を除去し、残渣をジクロロメタン (150 mL) および水 (100 mL) で希釈した。有機相を分離し、水 (100 mL) でさらに洗浄し、食塩水 (100 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。シリカゲル (230 ~ 400 メッシュ) を用いたカラムクロマトグラフィーによって溶出液としてヘキサン / 酢酸エチル (1 : 1) を用いて粗混合物を精製し、表題化合物を白色固体として得た。収量：100 mg (15.6%)。M P 160 ~ 162 。¹H - NMR (400 Hz, CDCl₃) : 8.34 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.97 (s, 2H), 3.90 (m, 2H), 3.78 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 2.86 (m, 1H), 2.13 (s, 6H), 2.06 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 1.20 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。MS (ES⁺) m/z : 429.52 (M + 1)。

【0192】

実施例 19.3 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3 - メチルフェニル) キナゾリン - 4 (3H) - オンの製造

【化 30】



4 - ヒドロキシ - 3 - メチルベンズアルデヒド (0.50 g、3.67 mmol) の無水 DMF (8 mL) 溶液に、K₂CO₃ (1.01 g、7.34 mmol) および 1,3 - ジオキソラン - 2 - オン (0.65 g、7.34 mmol) を加え、混合物を窒素下、110 で 60 時間攪拌した。DMF を真空下で除去し、残渣を水 (50 mL) で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、食塩水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、真空下で濃縮し、3 - メチル - 4 - ヒドロキシエトキシベンズアルデヒドを黄色油状物として得た。収量：0.60 g (91%)。

【0193】

10

20

30

40

50

イサト酸無水物 (4.00 g、24.5 mmol) および 4 - ブロモアニリン (4.20 g、24.5 mmol) の無水 DMF (30 mL) 中の混合物を窒素下、115 ° で 60 時間攪拌した。DMF を真空下で除去し、残渣を酢酸エチル (75 mL) と水 (75 mL) に分配した。有機相を分離し、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で蒸発させ、粗 2 - アミノ - N - (4 - ブロモフェニル) ベンズアミドを得た。収量: 1.00 g (14%)。

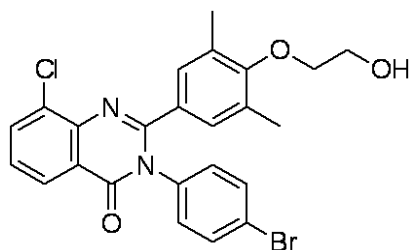
【0194】

3 - メチル - 4 - ヒドロキシエトキシ - ベンズアルデヒド (0.38 g、2.10 mmol) および 2 - アミノ - N - (4 - ブロモフェニル) ベンズアミド (0.60 g、2.10 mmol) の無水エタノール (15 mL) 溶液に、無水 CuCl₂ (0.85 g、6.30 mmol) を加えた。反応混合物を 18 時間加熱還流し、次いで室温まで冷却した。有機溶媒を減圧下で除去し、生じた残渣をジクロロメタンで希釈し、水で洗浄し、次いで食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を真空下で除去し、残渣の固体をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 230 ~ 400 メッシュ; 溶出液としてヘキサン中の 25 ~ 50 % 酢酸エチル) によって精製し、表題化合物を白色固体として得た。収量: 0.21 g (22%)。MP 92.0 ~ 93.0 °。¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 4.8 and 1.2 Hz, 2H), 7.45 - 7.54 (m, 3H), 7.23 (m, 1H), 7.00 (m, 3H), 6.63 (d, J = 8.4 Hz and 1H), 4.05 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.97 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H)。MS (ES⁺) m/z: 453.39, 451.37。

【0195】

実施例 20. 3 - (4 - ブロモフェニル) - 8 - クロロ - 2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3, 5 - ジメチルフェニル) キナゾリン - 4 (3H) - オンの製造

【化 31】



3 - クロロ - 2 - ニトロ安息香酸 (2.01 g、10.0 mmol) の無水メタノール (100 mL) 中の攪拌溶液に、塩化ニッケル (II) 六水和物 (4.75 g、20.0 mmol) を加え、反応混合物を室温まで冷却した。この緑色溶液に、NaBH₄ (2.27 g、60.0 mmol) を 20 分間にわたって少量ずつ (in small portions) 加えた。添加完了後、反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。溶媒を真空下で除去し、水 (100 mL) を加え、その後ほぼ pH 4 に等しくなるように 2 N HCl 水溶液で中和した。塩化メチレン (2 x 100 mL) で抽出後、有機相を分離し、水 (100 mL) で洗浄し、次いで食塩水 (100 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥した。溶媒を真空下で除去し、2 - アミノ - 3 - クロロ安息香酸を灰色がかった白色固体として得た。収量 0.90 g (52%)。

【0196】

2 - アミノ - 3 - クロロ安息香酸 (0.86 g、5.00 mmol) の無水アセトニトリル (10 mL) 中の攪拌溶液に、トリホスゲン (0.49 g、1.65 mmol) の無水 CH₂Cl₂ (5 mL) 溶液および無水ピリジン (0.79 g、10.0 mmol) を 55 ° で 10 分間にわたって同時に滴下した。添加完了後、反応混合物を 55 ° でさらに 2 時間攪拌した。溶媒を真空下で除去し、水 (50 mL) を加えた。分離した固体を濾過し、水で洗浄し、次いで冷却 CH₂Cl₂ (10 mL) で洗浄し、真空下で乾燥し、8 - クロロ - 1H - ベンゾ [d] [1, 3] オキサジン - 2, 4 - ジオンを灰色がかった白色固体と

して得た。収量 0.82 g (83%)。

【0197】

8 - クロロ - 1H - ベンゾ [d] [1 , 3] オキサジン - 2 , 4 - ジオン (0.80 g 、 4.05 mmol) および 4 - プロモアニリン (0.70 g 、 4.05 mmol) と無水 DMF (1 mL) の混合物を、130 で 2 時間加熱した。水 (50 mL) を加え、生成物を酢酸エチル (200 mL) で抽出した。有機相を分離し、水 (100 mL) で洗浄し、食塩水 (100 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒を真空中で蒸発させ、粗物質をエーテルで洗浄し、2 - アミノ - N - (4 - プロモフェニル) - 3 - クロロベンズアミドを灰色がかった白色固体として得た。収量 1.17 g (89%)。

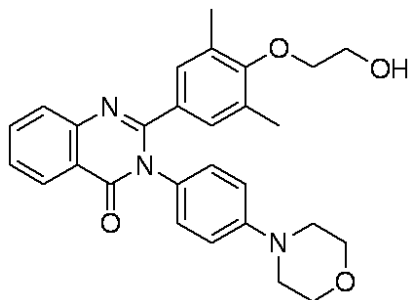
【0198】

2 - アミノ - N - (4 - プロモフェニル) - 3 - クロロベンズアミド (0.52 g 、 1.60 mmol) および 4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3 , 5 - ジメチルベンズアルデヒド (0.31 g 、 1.60 mmol) の無水エタノール (20 mL) 溶液に、無水塩化銅 (II) (0.86 g 、 6.40 mmol) を加え、反応混合物を 16 時間還流した。溶媒を真空中で蒸発させ、次いで水 (100 mL) を加え、生成物を酢酸エチル (200 mL) で抽出した。有機相を分離し、水 (2 × 100 mL) で洗浄し、次いで食塩水 (100 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒を蒸発させ、粗化合物を Simpliflas h システム (溶出液としてヘキサン中の 20 ~ 40 % 酢酸エチル) によって精製し、表題化合物を白色固体として得た。収量 0.37 g (46%)。MP 185 ~ 186 。¹H - NMR (400 MHz , CDCl_3) 8.25 (d , J = 8.20 Hz , 1H) 7.89 (d , J = 7.42 Hz , 1H) 7.56 - 7.34 (m , 3H) 7.03 (t , J = 4.29 Hz , 4H) , 4.06 - 3.87 (m , 2H) 3.87 - 3.74 (m , 2H) 2.18 (s , 6H) 2.11 - 1.95 (m , 1H) 。 MS (ES +) m / z : 499.36 , 501.38 (100%) , 503.33 。

【0199】

実施例 21. 2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3 , 5 - ジメチルフェニル) - 3 - (4 - モルホリノフェニル) キナゾリン - 4 (3H) - オンの製造

【化 32】



イサト酸無水物 (1.63 g 、 1.0 mmol) を DMF (40 mL) に溶解し、4 - モルホリノアニリン (1.78 g 、 1.0 mmol) に加えた。反応混合物を 115 まで 2.5 時間加熱した。次いでそれを室温まで冷却し、5 % 塩化リチウム溶液 (120 mL) で希釈し、酢酸エチル (2 × 200 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (100 mL) で洗浄し、10 % 水酸化ナトリウム水溶液 (100 mL) で洗浄し、水 (100 mL) で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮し、2 - アミノ - N - (4 - モルホリノフェニル) ベンズアミドを灰色固体として得た。収量 1.71 g (57%)。

【0200】

2 - アミノ - N - (4 - モルホリノフェニル) ベンズアミド (1.71 g 、 5.75 mmol) の DMA (20 mL) 中の攪拌溶液に、4 - (2 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) エトキシ) - 3 , 5 - ジメチルベンズアルデヒド (1.77 g 、 5.75 mmol) 、 NaHSO_3 (0.66 g 、 6.33 mmol) 、および p - TsOH (0.22 g 、 1.15 mmol) を加えた。反応混合物を 120 で一晩加熱し、次いで 140 まで加熱し、さらに亜硫酸水素ナトリウム (2.60 g 、 25 mmol) を加えた。さら

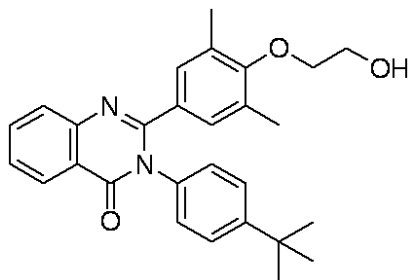
に 17 時間後、反応混合物を冷却し、5%塩化リチウム溶液(120 mL)で希釈し、酢酸エチル(200 mL)で抽出し、次いで水(2 × 100 mL)で洗浄し、次いで食塩水(100 mL)で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣を 1 : 1 のヘキサン / 塩化メチレンでトリチュレートした。シリカゲルを用いたフラッシュクロマトグラフィーによる精製で、30%酢酸エチル / ヘキサン ~ 70%酢酸エチル / ヘキサンで溶出することにより、表題化合物を白色固体(0.223 g、8%)として得た。¹H-NMR(500 MHz, DMSO-d₆) 8.16 (dd, J = 7.98, 1.3 Hz, 1H), 7.87 (td, J = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.57 (td, J = 8.1, 1.1 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.03 (s, 2H), 6.86 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.82 (br s, 1H), 3.68 - 3.72 (m, 6H), 3.63 - 3.67 (m, 2H), 3.08 - 3.09 (m, 4H), 2.10 (s, 6H)。

10

【0201】

実施例 22 . 3 - (4 - tert - ブチルフェニル) - 2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3, 5 - ジメチルフェニル) キナゾリン - 4 (3H) - オンの製造

【化 33】



20

実施例 21 に記載された方法に従って、化合物 2 - アミノ - N - (4 - tert - ブチルフェニル) ベンズアミドを 4 - tert - ブチルアニリンから収率 99% にて製造し、褐色固体として単離した。2 - アミノ - N - (4 - tert - ブチルフェニル) ベンズアミド(1.14 g、4.25 mmol)および 4 - (2 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ)エトキシ) - 3, 5 - ジメチルベンズアルデヒド(1.31 g、4.25 mmol)を DMA(20 mL)中で合わせて、p - TsOH(0.164 g、0.86 mmol)を加え、次いで NaHSO₃(0.488 g、4.69 mmol)を加えた。混合物を 140 °C まで 24 時間加熱し、その後濃縮し、酢酸エチル(250 mL)で希釈し、水(200 mL)で洗浄し、次いで食塩水(200 mL)で洗浄し、その後 Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。シリカゲルを用いたフラッシュクロマトグラフィーによる精製で、1 : 1 の酢酸エチル / ヘキサン ~ 100%酢酸エチル ~ 10%メタノール / 酢酸エチルで溶出することにより、表題化合物を白色固体として得た。¹H-NMR(300 MHz, DMSO-d₆) 8.19 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.87 - 7.92 (m, 1H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56 - 7.61 (m, 1H), 7.35 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.96 (s, 2H), 4.83 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.62 - 3.67 (m, 4H), 2.06 (s, 6H), 1.25 (s, 9H)。MS(APCI) m/z : 443 (M + H)⁺。

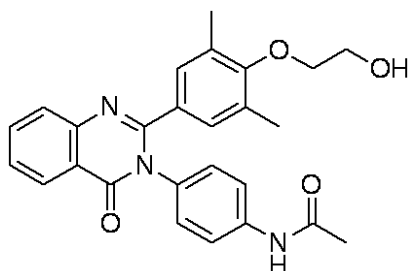
30

40

【0202】

実施例 23 . N - (4 - (2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3, 5 - ジメチルフェニル) - 4 - オキソキナゾリン - 3 (4H) - イル)フェニル)アセトアミドの製造

【化 3 4】

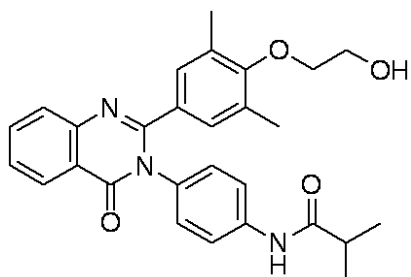


実施例 2 1 に記載された方法に従って、化合物 N - (4 - アセトアミドフェニル) - 2 - アミノベンズアミドを 4 - (ピペリジン - 1 - イル) アニリンから収率 3 2 % にて製造した。実施例 2 1 に記載された方法に従って、表題化合物を N - (4 - アセトアミドフェニル) - 2 - アミノベンズアミドから収率 1 3 % にて製造し、白色固体として単離した。¹ H - NMR (5 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : 1 0 . 0 (b r s , 1 H) , 8 . 1 9 (d d d , J = 1 5 . 4 , 7 . 9 , 1 . 2 H z , 1 H) , 7 . 8 9 (t d , J = 8 . 3 , 1 . 5 H z , 1 H) , 7 . 7 4 (d , J = 7 . 6 H z , 1 H) , 7 . 5 8 (t d , J = 8 . 0 , 0 . 9 H z , 1 H) , 7 . 5 1 (d , J = 8 . 8 H z , 2 H) , 7 . 2 0 (d , J = 8 . 7 H z , 2 H) , 7 . 0 4 (s , 2 H) , 4 . 8 1 (t , J = 5 . 5 H z , 1 H) , 3 . 7 1 (t , J = 4 . 9 H z , 2 H) , 3 . 6 5 (q , J = 5 . 2 H z , 2 H) , 2 . 1 0 (s , 6 H) , 2 . 0 3 (s , 3 H) 。

【 0 2 0 3 】

実施例 2 4 . N - (4 - (2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3 , 5 - ジメチルフェニル) - 4 - オキソキナゾリン - 3 (4 H) - イル) フェニル) イソブチルアミドの製造

【化 3 5】



N - (4 - (2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3 , 5 - ジメチルフェニル) - 4 - オキソキナゾリン - 3 (4 H) - イル) フェニル) アセトアミド (2 . 0 g , 4 . 5 0 m m o l) の 2 N H C l (5 0 m L) 溶液を、還流温度で 3 0 分間攪拌した。固体を濾別し、固体および水性濾液を N a O H で塩基性化し、C H ₂ C l ₂ で抽出し、食塩水で洗浄し、N a ₂ S O ₄ で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲルを用いたフラッシュクロマトグラフィーによる精製で、C H ₂ C l ₂ 中の 2 % ~ 1 0 % M e O H で溶出することにより、3 - (4 - アミノフェニル) - 2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3 , 5 - ジメチルフェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オンを灰色がかった白色固体 (1 . 3 5 g , 7 5 %) として得た。

【 0 2 0 4 】

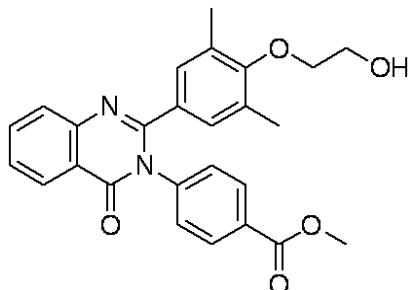
T E A (0 . 0 7 m L , 0 . 5 0 m m o l) および塩化イソブチリル (0 . 2 5 m m o l) を、3 - (4 - アミノフェニル) - 2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3 , 5 - ジメチルフェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン (0 . 1 0 0 g , 0 . 2 5 m m o l) の C H ₂ C l ₂ (5 m L) 溶液に加え、室温で 2 時間攪拌し、真空中で濃縮した。シリカゲルを用いたフラッシュクロマトグラフィーによる精製で、C H ₂ C l ₂ 中の 2 % ~ 1 0 % M e O H で溶出することにより、表題化合物を収率 7 8 % にて白色固体として得た。¹ H - NMR (3 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : 9 . 9 0 (s , 1 H) , 8 . 1 7 (d d

, $J = 6.8, 1.2 \text{ Hz}$, 1 H), $7.85 - 7.91 \text{ (m, } 1 \text{ H)}$, $7.72 \text{ (d, } J = 7.6 \text{ Hz, } 1 \text{ H)}$, $7.53 - 7.65 \text{ (m, } 3 \text{ H)}$, $7.20 \text{ (d, } J = 8.9 \text{ Hz, } 2 \text{ H)}$, $7.04 \text{ (s, } 2 \text{ H)}$, $4.83 \text{ (t, } J = 5.4 \text{ Hz, } 1 \text{ H)}$, $3.61 - 3.72 \text{ (m, } 4 \text{ H)}$, $2.56 - 2.63 \text{ (m, } 1 \text{ H)}$, $2.10 \text{ (s, } 6 \text{ H)}$, $1.08 \text{ (d, } J = 6.9 \text{ Hz, } 6 \text{ H)}$ 。MS (APCI) m/z : 472 (M+H)^+ 。

【0205】

実施例 25 . メチル 4 - (2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3 , 5 - ジメチルフェニル) - 4 - オキソキナゾリン - 3 (4 H) - イル) ベンゾエートの製造

【化 3 6】

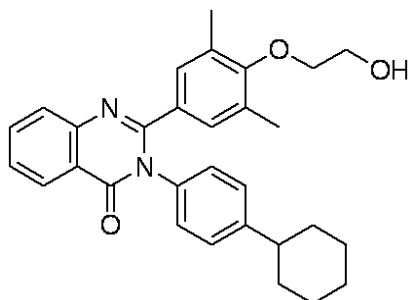


イサト酸無水物 (4.0 g 、 24.5 mmol) およびメチル 4 - アミノベンゾエートを合わせて、 140°C で 4 時間加熱した。反応を室温まで冷却し、シリカゲルを用いたフラッシュクロマトグラフィーによる精製で、ヘプタン中の $90 \sim 100\% \text{ CH}_2\text{Cl}_2$ で溶出することにより、メチル 4 - (2 - アミノベンズアミド) ベンゾエート (5.2 g 、 78%) を得た。4 - (2 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) エトキシ) - 3 , 5 - ジメチルベンズアルデヒド (1.0 g 、 3.30 mmol) および無水 CuCl_2 (1.3 g 、 9.90 mmol) を、メチル 4 - (2 - アミノベンズアミド) ベンゾエート (0.900 g 、 3.30 mmol) の無水 EtOH (70 mL) 溶液に加え、6 時間加熱還流し、その後室温まで冷却し、真空中で濃縮した。シリカゲルを用いたフラッシュクロマトグラフィーによる精製で、 CH_2Cl_2 中の $5\% \text{ MeOH}$ で溶出し、次いでシリカゲルを用いたさらなる精製で、ヘプタン中の $30 \sim 100\% \text{ EtOAc}$ で溶出することにより、表題化合物を白色固体 (0.500 g 、 34%) として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz , $\text{DMSO}-d_6$) : $8.18 \text{ (dd, } J = 7.9, 1.1 \text{ Hz, } 1 \text{ H)}$, $7.88 - 7.93 \text{ (m, } 3 \text{ H)}$, $7.75 \text{ (d, } J = 6.7 \text{ Hz, } 1 \text{ H)}$, $7.57 - 7.62 \text{ (m, } 1 \text{ H)}$, $7.50 \text{ (d, } J = 8.5 \text{ Hz, } 2 \text{ H)}$, $7.03 \text{ (s, } 2 \text{ H)}$, $4.82 \text{ (t, } J = 5.5 \text{ Hz, } 1 \text{ H)}$, $3.84 \text{ (s, } 3 \text{ H)}$, $3.60 - 3.72 \text{ (m, } 4 \text{ H)}$, $2.07 \text{ (s, } 6 \text{ H)}$ 。MS (APCI) m/z : 445 (M+H)^+ 。

【0206】

実施例 26 . 3 - (4 - シクロヘキシルフェニル) - 2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3 , 5 - ジメチルフェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オンの製造

【化 3 7】

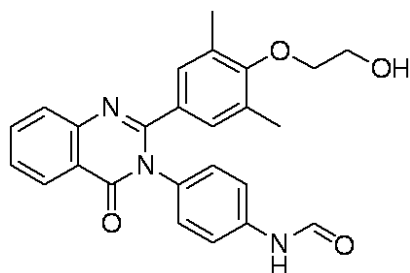


実施例 21 に記載された方法に従って、2 - アミノ - N - (4 - シクロヘキシルフェニル) ベンズアミドを 4 - シクロヘキシルアニリンから収率 70% にて製造し、白色固体として単離した。2 - アミノ - N - (4 - シクロヘキシルフェニル) - ベンズアミド (4.58 mmol)、4 - (2 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) エトキシ) - 3

、5-ジメチルベンズアルデヒド(1.41g、4.58mmol)、および無水CuCl₂(1.84g、13.74mmol)を無水エタノール(100mL)中で合わせて、7時間加熱還流した。混合物を濃縮し、酢酸エチル(300mL)で希釈し、水(100mL)で洗浄し、次いで食塩水(150mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。シリカゲルを用いたフラッシュクロマトグラフィーによる精製で、50%酢酸エチル/ヘキサン~100%酢酸エチルで溶出することにより、表題化合物を収率55%にて白色固体として得た。¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆): 8.18(d, J=7.5Hz, 1H), 7.86-7.92(m, 1H), 7.74(d, J=8.1Hz, 1H), 7.55-7.60(m, 1H), 7.15-7.17(m, 4H), 6.96(s, 2H), 4.84(t, J=5.3Hz, 1H), 3.62-3.36(m, 4H), 2.48-2.50(m, 1H), 2.06(s, 6H), 1.67-1.78(m, 5H), 1.32-1.39(m, 5H)。MS(ESI) m/z: 469(M+H)⁺。

【0207】

実施例27. N-(4-(2-(4-(2-ヒドロキシエトキシ)-3,5-ジメチルフェニル)-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)フェニル)ホルムアミドの製造
【化38】

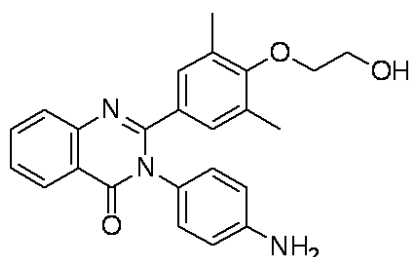


ギ酸メチル(10mL、162mmol)を3-(4-アミノフェニル)-2-(4-(2-ヒドロキシエトキシ)-3,5-ジメチルフェニル)キナゾリン-4(3H)-オン(0.200g、0.50mmol)のEtOH(10mL)溶液に加え、加熱還流した。さらにギ酸メチル(5mL、81mmol)を加え、混合物をさらに2日間加熱還流し、その後真空中で濃縮し、シリカゲルを用いたフラッシュクロマトグラフィーによる精製で、CH₂Cl₂中の2%~8%MeOHで溶出した。さらなる精製は、逆相クロマトグラフィーで0.1%TFAを含むH₂O中の10%~90%CH₃CNで溶出することによって行った。目的の画分を収集し、塩基性化し、抽出し、濃縮し、表題化合物を白色固体(0.072g、33%)として得た。¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆, 回転異性体の混合物): 10.24(s, 0.8H), 10.18(m, 0.2H), 8.72-8.87(m, 0.2H), 8.25(d, J=1.7Hz, 0.8H), 8.18(dd, J=6.9, 1.1Hz, 1H), 7.83-7.96(m, 1H), 7.73(d, J=8.0Hz, 1H), 7.51-7.59(m, 2.5H), 7.24(d, J=8.7Hz, 2H), 7.11-7.19(m, 0.5H), 7.03(s, 2H), 4.81(t, J=5.4Hz, 1H), 3.63-3.71(m, 4H), 2.09(s, 6H)。MS(APCI) m/z: 430(M+H)⁺。

【0208】

実施例28. 3-(4-アミノフェニル)-2-(4-(2-ヒドロキシエトキシ)-3,5-ジメチルフェニル)キナゾリン-4(3H)-オンの製造

【化 3 9】

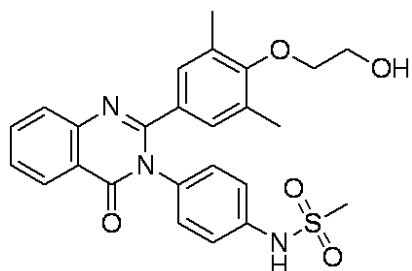


N - (4 - (2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3 , 5 - ジメチルフェニル) - 4 - オキソキナゾリン - 3 (4 H) - イル) フェニル) アセトアミド (2 . 0 g 、 4 . 5 0 mmol) の 2 N HCl (5 0 mL) 溶液を、還流温度で 3 0 分間攪拌した。固体を濾別し、水性濾液を NaOH で塩基性化した。次いで濾液を CH₂Cl₂ で抽出し、食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲルを用いたフラッシュクロマトグラフィーによる精製で、CH₂Cl₂ 中の 2 % ~ 1 0 % MeOH で溶出することにより、表題化合物を灰色がかった白色固体 (1 . 3 5 g 、 7 5 %) として得た。¹H - NMR (3 0 0 MHz , DMSO - d₆) : 8 . 1 4 (d , J = 6 . 9 Hz , 1 H) , 7 . 7 6 - 7 . 9 3 (m , 1 H) , 7 . 7 0 (d , J = 8 . 1 Hz , 1 H) , 7 . 4 5 - 7 . 6 4 (m , 1 H) , 7 . 0 3 (s , 2 H) , 6 . 8 5 (d , J = 8 . 6 Hz , 2 H) , 6 . 4 4 (d , J = 8 . 5 Hz , 2 H) , 5 . 2 1 (s , 2 H) , 4 . 8 4 (t , J = 5 . 5 Hz , 1 H) , 3 . 4 9 - 3 . 7 2 (m , 4 H) , 2 . 1 1 (s , 6 H) 。 MS (APC I) m / z : 4 0 2 (M + H) ⁺ 。

【 0 2 0 9 】

実施例 2 9 . N - (4 - (2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3 , 5 - ジメチルフェニル) - 4 - オキソキナゾリン - 3 (4 H) - イル) フェニル) メタンスルホンアミドの製造

【化 4 0】



TEA (0 . 2 4 mL 、 1 . 7 0 mmol) 、次いで塩化メタンスルホニル (0 . 1 3 mL 、 1 . 7 0 mmol) を 3 - (4 - アミノフェニル) - 2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3 , 5 - ジメチルフェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン (0 . 2 3 0 g 、 0 . 5 7 mmol) の CH₂Cl₂ (1 0 mL) 溶液に加えた。室温で 6 時間攪拌後、混合物を真空中で濃縮した。シリカゲルを用いたフラッシュクロマトグラフィーによる精製で、CH₂Cl₂ 中の 2 % ~ 8 % MeOH で溶出することにより、2 - (2 , 6 - ジメチル - 4 - (3 - (4 - (N - (メチルスルホニル) メチルスルホンアミド) フェニル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) フェノキシ) エチルメタンスルホネート (0 . 2 8 0 g 、 7 7 %) を得た。

【 0 2 1 0 】

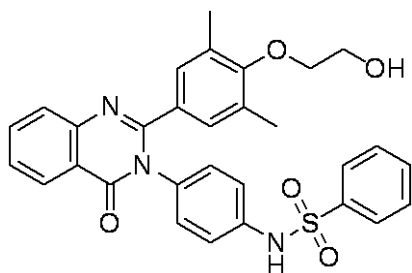
LiOH (0 . 1 0 0 g 、 4 . 1 0 mmol) を、2 - (2 , 6 - ジメチル - 4 - (3 - (4 - (N - (メチルスルホニル) メチルスルホンアミド) フェニル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) フェノキシ) エチルメタンスルホネート (0 . 2 8 0 g 、 0 . 4 4 mmol) のジオキサン (2 0 mL) および H₂O (2 0 mL) 溶液に加え、その後還流温度で 3 . 5 時間加熱した。混合物を飽和 NaHCO₃ で希釈し、CH₂Cl₂ で抽出し、真空中で濃縮した。精製は、逆相クロマトグラフィーで 0 . 1 % TF

Aを含む H_2O 中の10%~90% CH_3CN で溶出することによって行った。目的の画分を収集し、塩基性化し、抽出し、濃縮し、表題化合物を白色固体(0.110g、52%)として得た。 ^1H-NMR (300MHz, $DMSO-d_6$): 9.83(s, 1H), 8.17(dd, $J=6.7, 1.1Hz$, 1H), 7.86-7.92(m, 1H), 7.74(d, $J=7.8Hz$, 1H), 7.52-7.65(m, 1H), 7.27(d, $J=8.8Hz$, 2H), 7.13(d, $J=8.8Hz$, 2H), 7.01(s, 2H), 4.83(t, $J=5.5Hz$, 1H), 3.56-3.69(m, 4H), 2.92(s, 3H), 2.09(s, 6H)。MS(APCI) m/z : 480($M+H$) $^+$ 。

【0211】

実施例30. N-(4-(2-(4-(2-ヒドロキシエトキシ)-3,5-ジメチルフェニル)-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)フェニル)ベンゼンスルホンアミドの製造

【化41】



実施例21に記載された方法に従って、2-アミノ-N-(4-(フェニルスルホンアミド)フェニル)ベンズアミドをN-(4-アミノフェニル)ベンゼンスルホンアミドから収率61%にて製造した。

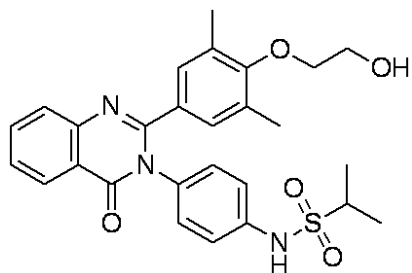
【0212】

実施例26に記載された方法に従って、表題化合物を2-アミノ-N-(4-(フェニルスルホンアミド)フェニル)ベンズアミドから収率10%にて製造した。 ^1H-NMR (300MHz, $DMSO-d_6$): 10.43(s, 1H), 8.13(d, $J=6.9Hz$, 1H), 7.87(t, $J=6.9Hz$, 1H), 7.51-7.72(m, 7H), 7.17(d, $J=8.7Hz$, 2H), 7.00(d, $J=8.7Hz$, 2H), 6.94(s, 2H), 4.81-4.93(m, 1H), 3.56-3.78(m, 4H), 2.02(s, 6H)。MS(ESI) m/z : 542($M+H$) $^+$ 。

【0213】

実施例31. N-(4-(2-(4-(2-ヒドロキシエトキシ)-3,5-ジメチルフェニル)-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)フェニル)プロパン-2-スルホンアミドの製造

【化42】



イサト酸無水物(0.690g、4.20mmol)をN-(4-アミノフェニル)プロパン-2-スルホンアミド(0.910g、4.20mmol)のDMF(15mL)溶液に加え、115℃で一晩加熱した。混合物を真空中で濃縮し、シリカゲルを用いたフラッシュクロマトグラフィーで、 CH_2Cl_2 中の6%MeOHで溶出することにより精製した。さらなる精製は、逆相クロマトグラフィーで0.1%TFAを含む H_2O 中の10%

～ 90% CH_3CN で溶出することによって行った。目的の画分を収集し、塩基性化し、 EtOAc で抽出し、2-アミノ-N-(4-(1-メチルエチルスルホンアミド)フェニル)ベンズアミド(0.325 g、23%)を得た。

【0214】

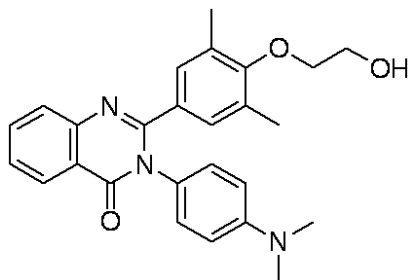
実施例26に記載された方法に従って、表題化合物を2-アミノ-N-(4-(1-メチルエチルスルホンアミド)フェニル)ベンズアミドから収率60%にて製造した。 ^1H -NMR(300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 9.87(s, 1H), 8.17(dd, $J = 6.8, 1.2\text{ Hz}$, 1H), 7.86-7.91(m, 1H), 7.73(d, $J = 7.6\text{ Hz}$, 1H), 7.52-7.61(m, 1H), 7.15-7.25(m, 4H), 7.00(s, 2H), 4.85(t, $J = 5.3\text{ Hz}$, 1H), 3.61-3.70(m, 4H), 3.01-3.19(m, 1H), 2.09(s, 6H), 1.19(d, $J = 6.9\text{ Hz}$, 6H)。MS(APCI) m/z : 508 ($M+H$)⁺。

10

【0215】

実施例32. 3-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-2-(4-(2-ヒドロキシエトキシ)-3,5-ジメチルフェニル)キナゾリン-4(3H)-オンの製造

【化43】



20

TEA (2.1 mL、15.0 mmol)および DMAP (0.020 g、0.00016 mmol)、次いで TBDMSCl (1.5 g、10.0 mmol)を、3-(4-アミノフェニル)-2-(4-(2-ヒドロキシエトキシ)-3,5-ジメチルフェニル)キナゾリン-4(3H)-オン(2.0 g、5.0 mmol)の CH_2Cl_2 (20 mL)溶液に加えた。還流温度まで加熱し、30分間攪拌した後、混合物を真空中で濃縮し、シリカゲルを用いたフラッシュクロマトグラフィーで、 CH_2Cl_2 中の1%～8% MeOH で溶出することにより精製した。さらなる精製はシリカゲルを用いたフラッシュクロマトグラフィーで、 CH_2Cl_2 中の3% MeOH で溶出することにより行い、3-(4-アミノフェニル)-2-(4-(2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エトキシ)-3,5-ジメチルフェニル)キナゾリン-4(3H)-オン(1.6 g、62%)を得た。

30

【0216】

ヒューニツヒ塩基(0.27 mL、1.50 mmol)、次いでヨードメタン(0.04 mL、0.77 mmol)を3-(4-アミノフェニル)-2-(4-(2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エトキシ)-3,5-ジメチルフェニル)キナゾリン-4(3H)-オン(0.200 g、0.38 mmol)の DMF (5 mL)溶液に加えた。混合物を室温で2時間攪拌し、次いで一晩加熱還流し、その後真空中で濃縮し、シリカゲルを用いたフラッシュクロマトグラフィーで、 CH_2Cl_2 中の60%の92:7:1の $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{濃NH}_4\text{OH}$ で溶出することによって精製した。目的の画分を、逆相クロマトグラフィーで、0.1% TFA を含む H_2O 中の10%～90% CH_3CN で溶出することによってさらに精製した。目的の画分を収集し、塩基性化し、抽出し、濃縮し、表題化合物を白色固体(0.050 g、31%)として得た。 ^1H -NMR(300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 8.15(dd, $J = 8.0, 1.1\text{ Hz}$, 1H), 7.83-7.89(m, 1H), 7.71(d, $J = 7.7\text{ Hz}$, 1H), 7.53-7.58(m, 1H), 7.02-7.05(m, 4H), 6.62(d, $J = 9.0\text{ Hz}$, 2H), 4.83(t, $J = 5.3\text{ Hz}$, 1H), 3.62-3.72(m, 4H), 2.87(s,

40

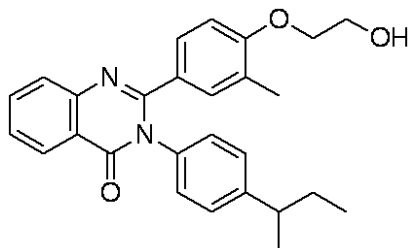
50

6 H), 2.10 (s, 6 H). MS (APCI) m/z : 430 (M+H)⁺

【0217】

実施例 33. 3-(4-sec-ブチルフェニル)-2-(4-(2-ヒドロキシエトキシ)-3-メチルフェニル)キナゾリン-4(3H)-オンの製造

【化44】



10

K₂CO₃ (0.135 g, 0.97 mmol) を、3-(4-sec-ブチルフェニル)-2-(4-(2-ヒドロキシエトキシ)-3-メチルフェニル)キナゾリン-4(3H)-オン (0.250 g, 0.65 mmol) の DMF (15 mL) 溶液に加えた。混合物を室温で 30 分間攪拌し、次いで (2-ブロモエトキシ) (tert-ブチル) ジメチルシラン (0.16 mL, 0.78 mmol) を加え、反応を還流温度で 3 時間加熱し、その後真空中で濃縮し、残渣を EtOAc に溶解した。有機物を飽和 NaHCO₃ および食塩水で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲルを用いたフラッシュクロマトグラフィーによる精製で、ヘプタン中の 2% ~ 40% EtOAc で溶出することにより、2-(4-(2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-エトキシ)-3-メチルフェニル)-3-(4-sec-ブチルフェニル)キナゾリン-4(3H)-オン (0.320 g, 90%) を得た。

20

【0218】

TBAF の 1 M THF 溶液 (1.7 mL, 1.70 mmol) を、2-(4-(2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エトキシ)-3-メチルフェニル)-3-(4-sec-ブチルフェニル)キナゾリン-4(3H)-オン (0.320 g, 0.59 mmol) の THF (2 mL) 溶液に加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌し、真空中で濃縮した。シリカゲルを用いたフラッシュクロマトグラフィーによる精製で、ヘプタン中の 10% ~ 90% EtOAc で溶出することにより、表題化合物を白色固体 (0.175 g, 69%) として得た。¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 8.15 - 8.18 (m, 1 H), 7.80 - 7.95 (m, 1 H), 7.74 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.49 - 7.64 (m, 1 H), 7.01 - 7.25 (m, 6 H), 6.72 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 4.81 (t, J = 5.5 Hz, 1 H), 3.80 - 3.97 (m, 2 H), 3.56 - 3.73 (m, 2 H), 2.54 - 2.67 (m, 1 H), 1.99 (s, 3 H), 1.32 - 1.66 (m, 2 H), 1.17 (d, J = 6.9 Hz, 3 H), 0.67 (t, J = 7.3 Hz, 3 H). MS (APCI) m/z : 429 (M+H)⁺.

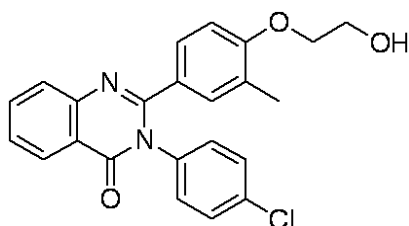
30

【0219】

実施例 34. 3-(4-クロロフェニル)-2-(4-(2-ヒドロキシエトキシ)-3-メチルフェニル)キナゾリン-4(3H)-オンの製造

40

【化45】



無水 CuCl₂ (0.306 g, 2.20 mmol) および 4-ヒドロキシ-3-メチルベンズアルデヒド (0.155 g, 1.10 mmol) を、2-アミノ-N-(4-クロロフェニル)ベンズアミド (0.280 g, 1.10 mmol) の無水 EtOH (10 mL)

50

溶液に加えた。混合物を還流温度で4時間加熱し、真空中で濃縮した。残渣をEtOAcに溶解し、H₂Oおよび食塩水で洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲルを用いたフラッシュクロマトグラフィーによる精製で、ヘプタン中の5%~50% EtOAcで溶出することにより、3-(4-クロロフェニル)-2-(4-ヒドロキシ-3-メチルフェニル)キナゾリン-4(3H)-オン(0.230g、57%)を得た。

【0220】

K₂CO₃(0.131g、0.95mmol)を3-(4-クロロフェニル)-2-(4-ヒドロキシ-3-メチルフェニル)キナゾリン-4(3H)-オン(0.230g、0.63mmol)のDMF(15mL)溶液に加え、30分間攪拌した。(2-ブromoエトキシ)(tert-ブチル)ジメチルシラン(0.16mL、0.76mmol)を加え、反応を還流温度で3時間加熱し、真空中で濃縮した。残渣をEtOAcに溶解し、飽和NaHCO₃で洗浄し、次いで食塩水で洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、真空中で濃縮し、2-(4-(2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エトキシ)-3-メチルフェニル)-3-(4-クロロフェニル)キナゾリン-4(3H)-オン(0.340g、定量的)を得た。

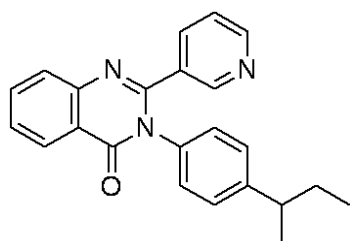
【0221】

TBAFの1M THF溶液(1.90mL、1.90mmol)を、2-(4-(2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エトキシ)-3-メチルフェニル)-3-(4-クロロフェニル)キナゾリン-4(3H)-オン(0.340g、0.65mmol)のTHF(5mL)溶液に加えた。混合物を室温で1時間攪拌し、真空中で濃縮した。シリカゲルを用いたフラッシュクロマトグラフィーによる精製で、ヘプタン中の10%~100% EtOAcで溶出することにより、表題化合物を白色固体(0.190g、72%)として得た。¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆): 8.17(dd, J=6.8, 1.0Hz, 1H), 7.89(d, J=6.8Hz, 1H), 7.75(d, J=8.8Hz, 1H), 7.55-7.59(m, 1H), 7.28-7.48(m, 4H), 7.21(d, J=1.5Hz, 1H), 7.04-7.16(m, 1H), 6.77(d, J=8.7Hz, 1H), 4.81(t, J=5.7Hz, 1H), 3.86-4.01(m, 2H), 3.60-3.77(m, 2H), 2.06(s, 3H)。MS(APCI) m/z: 407(M+H)⁺。

【0222】

実施例35. 3-(4-sec-ブチルフェニル)-2-(ピリジン-3-イル)キナゾリン-4(3H)-オンの製造

【化46】

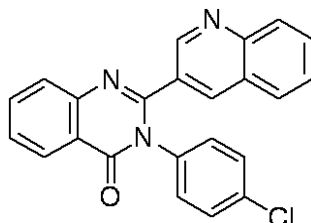


実施例45に記載された方法に従って、表題化合物を3-ピリジルカルボキシアリデヒドから収率57%にて製造し、白色固体として単離した。¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆): 8.57(d, J=1.6Hz, 1H), 8.42(dd, J=4.9Hz, 1.6Hz, 1H), 8.22(dd, J=8.0Hz, 1.2Hz, 1H), 7.90-7.96(m, 1H), 7.80(d, J=7.7Hz, 1H), 7.70-7.74(m, 1H), 7.61-7.66(m, 1H), 7.21-7.29(m, 3H), 7.13-7.17(m, 2H), 2.54-2.57(m, 1H), 1.43-1.53(m, 2H), 1.14(d, J=6.9Hz, 3H), 0.63(t, J=7.3Hz, 3H)。MS(APCI) m/z: 356(M+H)⁺。

【 0 2 2 3 】

実施例 36 . 3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (キノリン - 3 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オンの製造

【 化 4 7 】

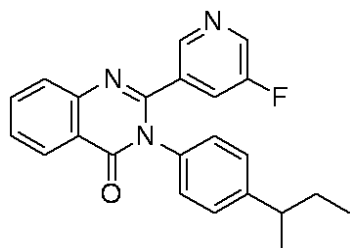


3 - キノリンカルボキシアルデヒド (0 . 4 1 m m o l) および無水 $CuCl_2$ (0 . 1 1 0 g、0 . 8 2 m m o l) を、2 - アミノ - N - (4 - クロロフェニル) ベンズアミド (0 . 1 0 0 g、0 . 4 1 m m o l) の無水 $EtOH$ (1 0 m L) 溶液に加えた。混合物を還流温度で 4 時間加熱し、真空中で濃縮した。残渣を $EtOAc$ に溶解し、 H_2O および食塩水で洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、濾過し、濃縮した。シリカゲルを用いたフラッシュクロマトグラフィーによる精製で、ヘプタン中の 5 % ~ 5 0 % $EtOAc$ で溶出することにより、表題化合物を白色固体として得た (1 4 %)。 1H - NMR (3 0 0 M H z , $DMSO-d_6$) : 8 . 8 3 (d , $J = 2 . 1 H z$, 1 H) , 8 . 4 5 (d , $J = 1 . 8 H z$, 1 H) , 8 . 2 4 (d , $J = 8 . 0 H z$, 1 H) , 7 . 8 8 - 8 . 0 3 (m , 3 H) , 7 . 7 4 - 7 . 8 8 (m , 2 H) , 7 . 5 6 - 7 . 7 3 (m , 2 H) , 7 . 5 2 (d , $J = 8 . 6 H z$, 2 H) , 7 . 4 0 (d , $J = 8 . 7 H z$, 2 H)。MS (A P C I) m/z : 3 8 4 ($M + H$) $^+$ 。

【 0 2 2 4 】

実施例 37 . 3 - (4 - s e c - ブチルフェニル) - 2 - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オンの製造

【 化 4 8 】

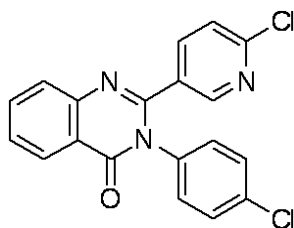


実施例 45 に記載された方法に従って、表題化合物を 5 - フルオロニコチンアルデヒドから収率 5 3 % にて製造し、白色固体として単離した。 1H - NMR (3 0 0 M H z , $DMSO-d_6$) : 8 . 4 8 - 8 . 4 9 (m , 2 H) , 8 . 2 2 - 8 . 2 5 (m , 1 H) , 7 . 9 2 - 7 . 9 7 (m , 1 H) , 7 . 8 2 (d , $J = 7 . 7 H z$, 1 H) , 7 . 6 3 - 7 . 6 9 (m , 2 H) , 7 . 2 7 - 7 . 3 2 (m , 2 H) , 7 . 1 5 - 7 . 2 1 (m , 2 H) , 2 . 5 5 - 2 . 6 0 (m , 1 H) , 1 . 3 9 - 1 . 5 8 (m , 2 H) , 1 . 1 5 (d , $J = 6 . 9 H z$, 3 H) , 0 . 6 2 (t , $J = 7 . 3 H z$, 3 H)。MS (A P C I) m/z : 3 7 4 ($M + H$) $^+$ 。

【 0 2 2 5 】

実施例 38 . 3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (6 - クロロピリジン - 3 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オンの製造

【化 4 9】

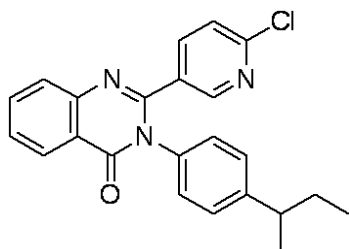


2 - アミノ - N - (4 - クロロフェニル) ベンズアミド (0.500 g、2.03 mmol) および 6 - クロロニコチンアルデヒド (2.23 mmol)、NaHSO₃ (0.253 g、2.44 mmol) および p - TsOH (0.039 g、0.20 mmol) を DM A (20 mL) に溶解し、150 で 21 時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル (100 mL) で希釈し、水 (2 × 200 mL) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。シリカゲルを用いたフラッシュクロマトグラフで、30% 酢酸エチル / ヘプタン ~ 70% 酢酸エチル / ヘプタンで溶出することによって、表題化合物を白色固体として得た (4%)。¹H - NMR (300 MHz, DMSO - d₆) : 8.46 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 8.23 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.92 - 7.97 (m, 1 H), 7.80 - 7.86 (m, 2 H), 7.63 - 7.68 (m, 1 H), 7.47 - 7.50 (m, 5 H)。MS (APCI) m / z : 368 (M + H)⁺。

【 0 2 2 6 】

実施例 39 . 3 - (4 - sec - ブチルフェニル) - 2 - (6 - クロロピリジン - 3 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オンの製造

【化 5 0】

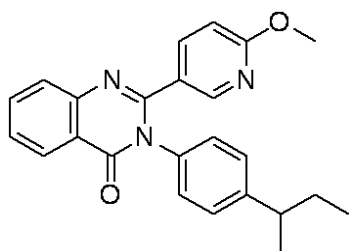


実施例 45 に記載された方法に従って、表題化合物を 6 - クロロニコチンアルデヒドから収率 16% にて製造し、白色固体として単離した。¹H - NMR (500 MHz, DMSO - d₆) : 8.41 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 8.22 - 8.23 (m, 1 H), 7.91 - 7.95 (m, 1 H), 7.78 - 7.82 (m, 2 H), 7.63 - 7.66 (m, 1 H), 7.38 - 7.40 (m, 1 H), 7.26 - 7.30 (m, 2 H), 7.15 - 7.20 (m, 2 H), 2.57 - 2.58 (m, 1 H), 1.46 - 1.54 (m, 2 H), 1.16 (d, J = 6.9 Hz, 3 H), 0.63 (t, J = 7.3 Hz, 3 H)。MS (APCI) m / z : 390 (M + H)⁺。

【 0 2 2 7 】

実施例 40 . 3 - (4 - sec - ブチルフェニル) - 2 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オンの製造

【化 5 1】



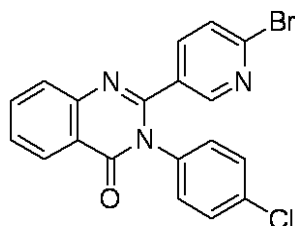
6 - メトキシ - 3 - ピリジンカルボキシアリド (1.20 mmol)、NaHSO₃ (0.200 g、1.90 mmol) および p - TsOH (0.024 g、0.12 mmol)

1) を、2 - アミノ - N - (4 - s e c - ブチルフェニル) ベンズアミド (0 . 3 4 0 g 、 1 . 2 0 m m o l) の DMA (1 0 m L) 溶液に加えた。混合物を加熱し、150 で一晩攪拌し、真空中で濃縮した。残渣を E t O A c に溶解し、H₂O で洗浄し、次いで食塩水で洗浄し、乾燥し (N a₂ S O₄) 、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲルを用いたフラッシュクロマトグラフィーによる精製で、ヘプタン中の 15 % ~ 100 % E t O A c で溶出することにより、表題化合物を白色固体として得た (26 %) 。¹ H - NMR (300 MHz , DMSO - d₆) : 8.11 - 8.27 (m , 2 H) , 7.89 - 7.91 (m , 1 H) , 7.77 (d , J = 7.5 Hz , 1 H) , 7.51 - 7.67 (m , 2 H) , 7.11 - 7.33 (m , 4 H) , 6.62 (d , J = 8.0 Hz , 1 H) , 3.77 (s , 3 H) , 2.54 - 2.68 (m , 1 H) , 1.30 - 1.71 (m , 2 H) , 1.16 (d , J = 7.0 Hz , 3 H) , 0.64 (t , J = 7.4 Hz , 3 H) 。 MS (A P C I) m / z : 386 (M + H)⁺。

【0228】

実施例 41 . 2 - (6 - ブロモピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - クロロフェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オンの製造

【化52】

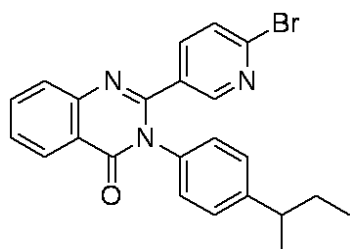


実施例 38 に記載された方法に従って、表題化合物を 6 - ブロモ - ニコチンアルデヒドから収率 12 % にて製造し、白色固体として単離した。¹ H - NMR (300 MHz , DMSO - d₆) : 8.42 - 8.43 (m , 1 H) , 8.21 - 8.24 (m , 1 H) , 7.92 - 7.97 (m , 1 H) , 7.81 (d , J = 7.7 Hz , 1 H) , 7.69 - 7.75 (m , 1 H) , 7.61 - 7.68 (m , 2 H) , 7.35 - 7.55 (m , 4 H) 。 MS (A P C I) m / z : 412 (M + H)⁺。

【0229】

実施例 42 . 2 - (6 - ブロモピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - s e c - ブチルフェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オンの製造

【化53】

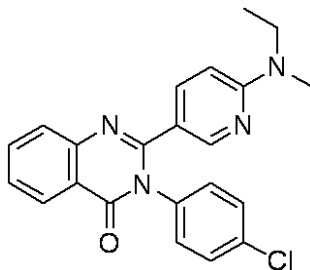


実施例 45 に記載された方法に従って、表題化合物を 6 - ブロモニコチンアルデヒドから収率 20 % にて製造し、白色固体として単離した。¹ H - NMR (300 MHz , DMSO - d₆) : 8.39 (d , J = 2.3 Hz , 1 H) , 8.21 - 8.24 (m , 1 H) , 7.91 - 7.96 (m , 1 H) , 7.81 (d , J = 7.8 Hz , 1 H) , 7.59 - 7.69 (m , 2 H) , 7.52 (d , J = 8.2 Hz , 1 H) , 7.26 - 7.41 (m , 2 H) , 7.15 - 7.21 (m , 2 H) , 2.54 - 2.63 (m , 1 H) , 1.37 - 1.62 (m , 2 H) , 1.16 (d , J = 6.9 Hz , 3 H) , 0.63 (t , J = 7.3 Hz , 3 H) 。 MS (E S I) m / z : 434 (M + H)⁺。

【0230】

実施例 43 . 3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (6 - (ジエチルアミノ) ピリジン - 3 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オンの製造

【化 5 4】



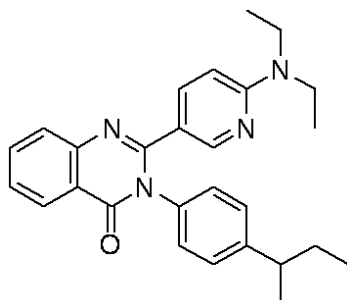
2 - (6 - プロモピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - クロロフェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン (0.035 g、0.085 mmol)、Pd (OAc)₂ (0.002 g、0.009 mmol)、DPPF (0.004 g、0.007 mmol)、NaOt - Bu (0.011 g、0.110 mmol)、およびジエチルアミン (0.020 mL、0.19 mmol) を窒素下のマイクロ波管内で、トルエン (2 mL) 中で合わせた。混合物に 80 °C、300 W で、30 分間マイクロ波照射した。さらにジエチルアミン (0.040 mL、0.38 mmol) を加え、マイクロ波照射を 90 °C で 2.5 時間継続した。混合物を濃縮し、シリカゲルを用いたフラッシュクロマトグラフィーによる精製で、30 % 酢酸エチル / ヘプタン ~ 100 % 酢酸エチルで溶出することにより、表題化合物を白色固体 (0.017 g、49 %) として得た。¹H - NMR (300 MHz, DMSO - d₆) :

8.14 - 8.17 (m, 1 H), 8.08 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.85 - 7.91 (m, 1 H), 7.73 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.35 - 7.58 (m, 6 H), 6.43 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 3.44 (q, J = 7.0 Hz, 4 H), 1.05 (t, 6.9 Hz, 6 H)。MS (APCI) m / z : 405 (M + H)⁺。

【 0 2 3 1 】

実施例 44 . 3 - (4 - sec - ブチルフェニル) - 2 - (6 - (ジエチルアミノ) ピリジン - 3 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オンの製造

【化 5 5】



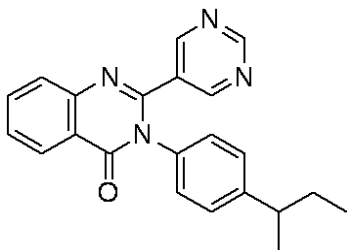
2 - (6 - プロモピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - sec - ブチルフェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン (0.110 g、0.253 mmol)、Pd (OAc)₂ (0.017 g、0.076 mmol)、DPPF (0.035 g、0.063 mmol)、NaOt - Bu (0.032 g、0.330 mmol)、およびジエチルアミン (0.040 mL、0.385 mmol) を窒素下のマイクロ波管内で、トルエン (2 mL) 中で合わせた。混合物に 90 °C、300 W で、3 時間マイクロ波照射した。混合物を濃縮し、シリカゲルを用いたフラッシュクロマトグラフィーによる精製で、30 % 酢酸エチル / ヘプタン ~ 100 % 酢酸エチルで溶出することにより、表題化合物を白色固体 (0.040 g、37 %) として得た。¹H - NMR (300 MHz, DMSO - d₆) : 8.14 - 8.17 (m, 1 H), 8.02 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.84 - 7.90 (m, 1 H), 7.73 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.52 - 7.57 (m, 1 H), 7.32 - 7.35 (m, 1 H), 7.18 - 7.28 (m, 4 H), 6.33 (d, J = 9.1 Hz, 1 H), 3.41 (q, J = 6.9 Hz, 4 H), 2.57 - 2.64 (m, 1 H), 1.41 - 1.62 (m, 2 H), 1.19 (d, J = 6.9 Hz, 3 H), 1.01 (t, J = 6.9 Hz, 6 H), 0.67 (t, J = 7.3 Hz, 3 H)。MS (APCI) m / z :

427 (M + H)⁺。

【0232】

実施例45. 3-(4-sec-ブチルフェニル)-2-(ピリミジン-5-イル)キナゾリン-4(3H)-オンの製造

【化56】



10

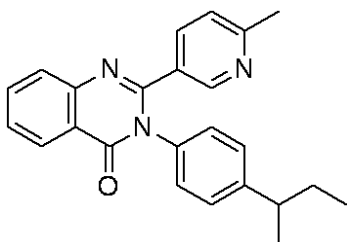
2-アミノ-N-(4-sec-ブチルフェニル)ベンズアミド(0.544 g、2.03 mmol)およびピリミジン-5-カルバルデヒド(0.241 g、2.23 mmol)、NaHSO₃(0.253 g、2.44 mmol)およびp-TsOH(0.039 g、0.20 mmol)をDMA(20 mL)に溶解し、150℃で18時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル(100 mL)で希釈し、水(2×200 mL)で洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。シリカゲルを用いたフラッシュクロマトグラフで、20%酢酸エチル/ヘプタン~70%酢酸エチル/ヘプタンで溶出することによって、表題化合物を白色固体(0.280 g、39%)として得た。¹H-NMR(300 MHz, DMSO-d₆): 9.05(s, 1H), 8.77(s, 2H), 8.22-8.25(m, 1H), 7.92-7.98(m, 1H), 7.83(d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.64-7.69(m, 1H), 7.31-7.35(m, 2H), 7.18-7.23(m, 2H), 2.54-2.61(m, 1H), 1.37-1.58(m, 2H), 1.15(d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.64(t, J = 7.3 Hz, 3H)。MS(APCI) m/z: 357 (M + H)⁺。

20

【0233】

実施例46. 3-(4-sec-ブチルフェニル)-2-(6-メチルピリジン-3-イル)キナゾリン-4(3H)-オンの製造

【化57】



30

3-(4-sec-ブチルフェニル)-2-(6-クロロピリジン-3-イル)キナゾリン-4(3H)-オン(0.345 g、0.89 mmol)、トリメチルボロキシ(0.124 mL、0.89 mmol)、Pd(PPh₃)₄(0.102 g、0.09 mmol)、およびK₂CO₃(0.368 g、2.67 mmol)をジオキサン(10 mL)中で合わせて、窒素下で5時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却し、THF洗浄しながらセライト(Celite(登録商標))濾過し、濃縮し、シリカゲルを用いたフラッシュクロマトグラフィーによる精製で、50%酢酸エチル/ヘプタン~100%酢酸エチルで溶出することにより、表題化合物を白色固体(0.195 g、59%)として得た。¹H-NMR(300 MHz, DMSO-d₆): 8.43(d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.20(d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.89-7.94(m, 1H), 7.79(d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.55-7.65(m, 2H), 7.13-7.27(m, 4H), 7.07(d, J = 8.1 Hz, 1H), 2.55-2.60(m, 1H), 2.36(s, 3H), 1.37-1.58(m, 2H), 1.15(d, J = 6.9 Hz, 3H), 0

40

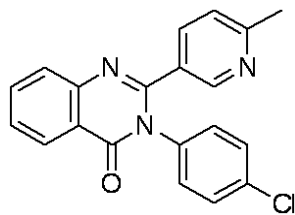
50

. 6 6 (t , J = 7 . 3 H z , 3 H) 。 M S (A P C I) m / z : 3 7 0 (M + H) ⁺ 。

【 0 2 3 4 】

実施例 4 7 . 3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オンの製造

【 化 5 8 】



10

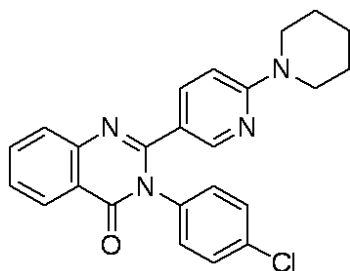
3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (6 - クロロピリジン - 3 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン (0 . 2 0 0 g 、 0 . 5 4 m m o l) 、 トリメチルボロキシ (0 . 0 7 6 m L 、 0 . 5 4 m m o l) 、 P d (P P h ₃) ₄ (0 . 0 6 3 g 、 0 . 0 5 m m o l) 、 および K₂CO₃ (0 . 2 2 4 g 、 1 . 6 2 m m o l) をジオキサン (1 0 m L) 中で合わせて、窒素下で 5 時間加熱還流した。さらに P d (P P h ₃) ₄ (5 0 m g) およびトリメチルボロキシ (0 . 2 0 0 m L) を加え、還流を 2 8 時間継続した。反応混合物を室温まで冷却し、T H F 洗浄しながらセライト (Celite (登録商標)) 濾過し、濃縮し、シリカゲルを用いたフラッシュクロマトグラフィーで、4 0 % 酢酸エチル / ヘプタン ~ 1 0 0 % 酢酸エチルで溶出することにより精製した。逆相 H P L C で 0 . 1 % T F A を含む水中の 1 0 % ~ 9 0 % C H ₃ C N で溶出することによるさらなる精製によって、表題化合物を白色固体 (0 . 0 2 5 g 、 1 3 %) として得た。 ¹ H - N M R (3 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : 8 . 4 6 (d , J = 2 . 0 H z , 1 H) , 8 . 2 1 (d , J = 7 . 0 H z , 1 H) , 7 . 9 0 - 7 . 9 5 (m , 1 H) , 7 . 7 9 (d , J = 7 . 9 H z , 1 H) , 7 . 6 0 - 7 . 6 5 (m , 2 H) , 7 . 4 2 - 7 . 4 6 (m , 4 H) , 7 . 1 6 (d , J = 8 . 1 H z , 1 H) , 2 . 4 1 (s , 3 H) 。 M S (A P C I) m / z : 3 4 8 (M + H) ⁺ 。

20

【 0 2 3 5 】

実施例 4 8 . 3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (6 - (ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オンの製造

【 化 5 9 】



30

2 - アミノ - N - (4 - クロロフェニル) ベンズアミド (0 . 3 1 8 g 、 1 . 3 m m o l) および 6 - (ピペリジン - 1 - イル) ニコチンアルデヒド (1 . 3 m m o l) を無水 E t O H (4 0 m L) 中で混合し、無水 C u C l ₂ (0 . 5 2 4 g 、 3 . 9 m m o l) を加えた。反応混合物を 5 時間加熱還流し、室温まで冷却し、一晚攪拌した。反応混合物を濃縮し、酢酸エチル (1 5 0 m L) で希釈し、水 (2 × 1 0 0 m L) で洗浄し、乾燥し (M g S O ₄) 、濾過し、濃縮した。シリカゲルを用いたフラッシュクロマトグラフで、3 0 % 酢酸エチル / ヘプタン ~ 7 5 % 酢酸エチル / ヘプタンで溶出することによって、表題化合物を白色固体として得た (3 5 %) 。 ¹ H - N M R (3 0 0 M H z , D M S O - d ₆) :

40

8 . 1 6 (d , J = 8 . 0 H z , 1 H) , 8 . 1 1 (d , J = 2 . 4 H z , 1 H) , 7 . 8 6 - 7 . 9 1 (m , 1 H) , 7 . 7 4 (d , J = 8 . 0 H z , 1 H) , 7 . 5 4 - 7 . 5 9 (m , 1 H) , 7 . 3 6 - 7 . 5 0 (m , 5 H) , 6 . 6 4 (d , J = 9 . 0 H z , 1 H) , 3 . 4 9 - 3 . 5 3 (m , 4 H) , 1 . 4 8 - 1 . 5 8 (m , 6 H) 。 M S (A P C I) m

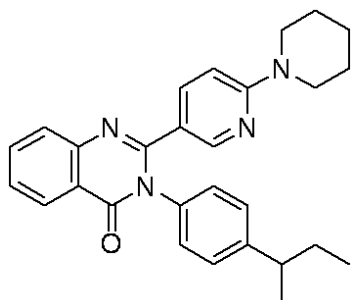
50

/ z : 417 (M + H)⁺。

【0236】

実施例49. 3-(4-sec-ブチルフェニル)-2-(6-(ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)キナゾリン-4(3H)-オンの製造

【化60】



10

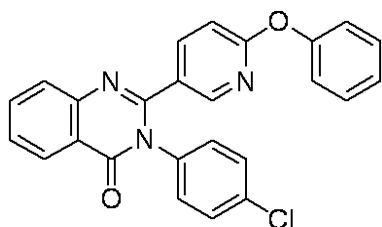
2-アミノ-N-(4-sec-ブチルフェニル)ベンズアミド(0.350 g、1.3 mmol)および6-(ピペリジン-1-イル)ニコチンアルデヒド(1.3 mmol)を無水EtOH(40 mL)中で混合し、無水CuCl₂(0.524 g、3.9 mmol)を加えた。反応混合物を3時間加熱還流し、室温まで冷却し、一晚攪拌した。反応混合物を濃縮し、酢酸エチル(150 mL)で希釈し、水(2×100 mL)で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、濾過し、濃縮した。シリカゲルを用いたフラッシュクロマトグラフで、30%酢酸エチル/ヘプタン~80%酢酸エチル/ヘプタンで溶出することによって、表題化合物を白色固体として得た(35%)。¹H-NMR(300 MHz, DMSO-d₆): 8.14-8.17(m, 1H), 8.05(d, J=2.4 Hz, 1H), 7.85-7.90(m, 1H), 7.74(d, J=7.8 Hz, 1H), 7.53-7.58(m, 1H), 7.35(d, J=6.5 Hz, 1H), 7.17-7.24(m, 4H), 6.55(d, J=9.1 Hz, 1H), 3.40-3.49(m, 4H), 2.57-2.66(m, 1H), 1.44-1.64(m, 8H), 1.19(d, J=6.9 Hz, 3H), 0.68(t, J=7.3 Hz, 3H)。MS(APCI) m/z: 439(M+H)⁺。

20

【0237】

実施例50. 3-(4-クロロフェニル)-2-(6-フェノキシピリジン-3-イル)キナゾリン-4(3H)-オンの製造

【化61】



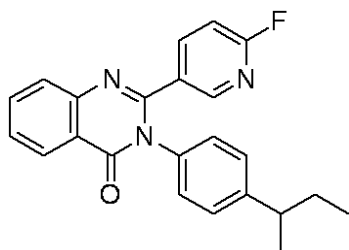
実施例36に記載された方法に従って、表題化合物を6-フェノキシニコチンアルデヒドから収率31%にて製造した。¹H-NMR(300 MHz, DMSO-d₆): 8.14-8.24(m, 2H), 7.87-7.97(m, 1H), 7.73-7.84(m, 2H), 7.57-7.67(m, 1H), 7.35-7.53(m, 6H), 7.22(t, J=7.4 Hz, 1H), 7.08(d, J=7.6 Hz, 2H), 6.93(d, J=8.5 Hz, 1H)。MS(APCI) m/z: 426(M+H)⁺。

40

【0238】

実施例51. 3-(4-sec-ブチルフェニル)-2-(6-フルオロピリジン-3-イル)キナゾリン-4(3H)-オンの製造

【化 6 2】

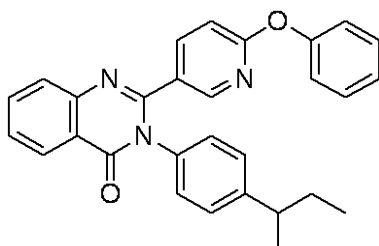


2 - フルオロ - 5 - ホルミルピリジン (0.55 mmol) および無水 CuCl_2 (0.150 g、1.10 mmol) を 2 - アミノ - N - (4 - sec - ブチルフェニル) ベンズアミド (0.205 g、0.55 mmol) の無水 EtOH (10 mL) 溶液に加えた。還流温度で 2.5 時間加熱後、混合物を真空中で濃縮した。残渣を EtOAc に溶解し、 H_2O で洗浄し、次いで食塩水で洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲルを用いたフラッシュクロマトグラフィーによる精製で、ヘプタン中の 2 % ~ 50 % EtOAc で溶出することにより、表題化合物を白色固体として得た (15 %)。 ^1H - NMR (300 MHz, DMSO - d_6) : 8.17 - 8.33 (m, 2 H), 7.87 - 8.02 (m, 2 H), 7.80 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.62 - 7.66 (m, 1 H), 7.23 - 7.33 (m, 2 H), 7.12 - 7.22 (m, 2 H), 6.98 - 7.11 (m, 1 H), 2.54 - 2.65 (m, 1 H), 1.32 - 1.66 (m, 2 H), 1.15 (d, J = 6.9 Hz, 3 H), 0.60 (t, J = 7.4 Hz, 3 H)。MS (APCI) m/z : 374 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

【 0 2 3 9 】

実施例 5 2 . 3 - (4 - sec - ブチルフェニル) - 2 - (6 - フェノキシピリジン - 3 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オンの製造

【化 6 3】

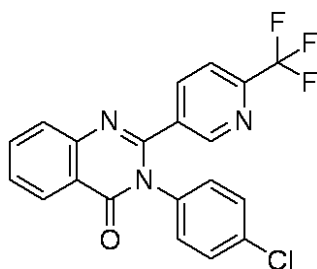


実施例 5 1 に記載された方法に従って、表題化合物を 6 - フェノキシニコチンアルデヒドから収率 56 % にて製造した。 ^1H - NMR (300 MHz, DMSO - d_6) : 8.20 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 7.87 - 7.99 (m, 1 H), 7.78 (d, J = 6.1 Hz, 2 H), 7.57 - 7.68 (m, 1 H), 7.32 - 7.42 (m, 2 H), 7.15 - 7.31 (m, 5 H), 6.95 - 7.02 (m, 2 H), 6.86 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 2.54 - 2.65 (m, 1 H), 1.38 - 1.61 (m, 2 H), 1.16 (d, J = 6.9 Hz, 3 H), 0.65 (t, J = 7.3 Hz, 3 H)。MS (APCI) m/z : 448 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

【 0 2 4 0 】

実施例 5 3 . 3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オンの製造

【化 6 4】



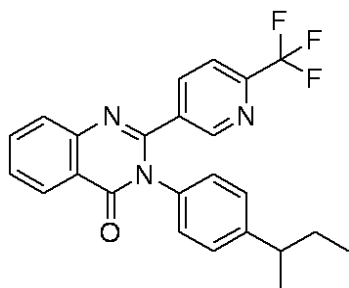
実施例 36 に記載された方法に従って、表題化合物を 6 - (トリフルオロメチル) ニコチンアルデヒドから収率 27 % にて製造した。 ^1H - NMR (300 MHz, DMSO - d_6) : 8.82 (s, 1H), 8.24 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.80 - 7.97 (m, 3H), 7.63 - 7.72 (m, 1H), 7.44 - 7.51 (m, 4H)。MS (APCI) m/z : 401 ($M+H$) $^+$ 。

10

【0241】

実施例 54 . 3 - (4 - sec - ブチルフェニル) - 2 - (6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル) キナゾリン - 4 (3H) - オンの製造

【化 6 5】



20

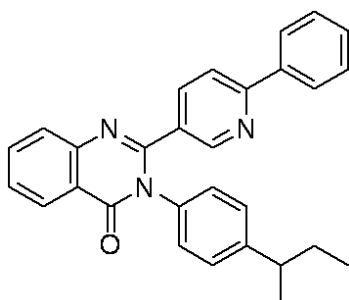
実施例 51 に記載された方法に従って、表題化合物を 6 - (トリフルオロメチル) ニコチンアルデヒドから収率 9 % にて製造した。 ^1H - NMR (300 MHz, DMSO - d_6) : 8.75 (s, 1H), 8.24 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.90 - 7.98 (m, 1H), 7.76 - 7.88 (m, 2H), 7.62 - 7.71 (m, 1H), 7.25 - 7.36 (m, 2H), 7.09 - 7.21 (m, 2H), 2.51 - 2.61 (m, 1H), 1.32 - 1.59 (m, 2H), 1.13 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.53 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。MS (APCI) m/z : 424 ($M+H$) $^+$ 。

30

【0242】

実施例 55 . 3 - (4 - sec - ブチルフェニル) - 2 - (6 - フェニルピリジン - 3 - イル) キナゾリン - 4 (3H) - オンの製造

【化 6 6】



40

フェニルボロン酸 (0.041 g, 0.34 mmol) および $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.003 g) を、2 M Na_2CO_3 (0.3 mL) 中の 2 - (6 - ブロモピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - sec - ブチルフェニル) キナゾリン - 4 (3H) - オン (0.150 g, 0.34 mmol) および DME (5 mL) の混合物に加えた。一晚還流後、反応

50

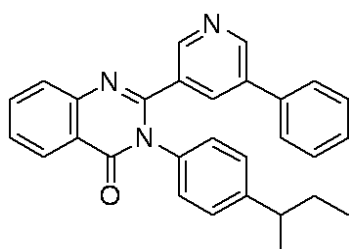
混合物を真空中で濃縮した。残渣を CHCl_3 に溶解し、 H_2O で洗浄し、次いで食塩水で洗浄し、乾燥し(Na_2SO_4)、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲルを用いたフラッシュクロマトグラフィーで、 CH_2Cl_2 中の0%~20%EtOAcで溶出して精製することにより、表題化合物を白色固体(0.050g、34%)として得た。 ^1H -NMR(300MHz, DMSO- d_6): 8.63(s, 1H), 8.22(d, J = 7.0Hz, 1H), 7.90-8.06(m, 3H), 7.76-7.88(m, 3H), 7.60-7.73(m, 1H), 7.40-7.54(m, 3H), 7.27-7.36(m, 2H), 7.13-7.22(m, 2H), 2.52-2.65(m, 1H), 1.34-1.59(m, 2H), 1.12(d, J = 6.9Hz, 3H), 0.56(t, J = 7.3Hz, 3H)。MS(APCI) m/z : 432($M+H$) $^+$ 。

10

【0243】

実施例56. 3-(4-sec-ブチルフェニル)-2-(5-フェニルピリジン-3-イル)キナゾリン-4(3H)-オンの製造

【化67】



20

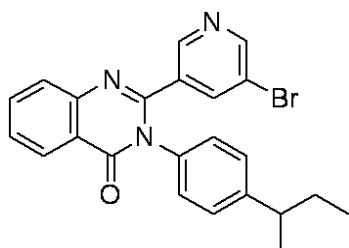
フェニルボロン酸(0.058g、0.48mmol)および $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.004g)を、2M Na_2CO_3 (0.4mL)中の2-(6-プロモピリジン-3-イル)-3-(4-sec-ブチルフェニル)キナゾリン-4(3H)-オン(0.175g、0.40mmol)およびDME(15mL)の混合物に加えた。5時間還流後、反応混合物を真空中で濃縮した。残渣を CHCl_3 に溶解し、 H_2O で洗浄し、次いで食塩水で洗浄し、乾燥し(Na_2SO_4)、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲルを用いたフラッシュクロマトグラフィーで、 CH_2Cl_2 中の0%~60%EtOAcで溶出して精製することにより、表題化合物を白色固体(0.080g、46%)として得た。 ^1H -NMR(300MHz, DMSO- d_6): 8.75(s, 1H), 8.68(s, 1H), 8.23(d, J = 8.0Hz, 1H), 7.91-7.99(m, 1H), 7.79-7.90(m, 2H), 7.61-7.69(m, 1H), 7.32-7.50(m, 7H), 7.17-7.25(m, 2H), 2.52-2.63(m, 1H), 1.33-1.54(m, 2H), 1.10(d, J = 6.9Hz, 3H), 0.53(t, J = 7.3Hz, 3H)。MS(APCI) m/z : 432($M+H$) $^+$ 。

30

【0244】

実施例57. 2-(5-プロモピリジン-3-イル)-3-(4-sec-ブチルフェニル)キナゾリン-4(3H)-オンの製造

【化68】



40

実施例51に記載された方法に従って、表題化合物を5-プロモ-3-ホルミルピリジンから収率57%にて製造した。 ^1H -NMR(300MHz, DMSO- d_6): 8.59(s, 1H), 8.58(s, 1H), 8.23(d, J = 6.9Hz, 1H), 7.88-8.03(m, 2H), 7.82(d, J = 7.9Hz, 1H), 7.65(dd,

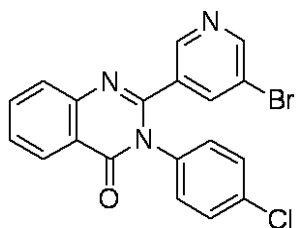
50

$J = 7.9, 1.1 \text{ Hz}, 1 \text{ H}$), $7.26 - 7.36 \text{ (m, 2 H)}$, $7.13 - 7.25 \text{ (m, 2 H)}$, $2.54 - 2.65 \text{ (m, 1 H)}$, $1.35 - 1.66 \text{ (m, 2 H)}$, $1.16 \text{ (d, } J = 6.9 \text{ Hz, 3 H)}$, $0.65 \text{ (t, } J = 7.3 \text{ Hz, 3 H)}$ 。MS (APCI) $m/z: 434 \text{ (M+H)}^+$ 。

【0245】

実施例 58. 2 - (5 - ブロモピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - クロロフェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オンの製造

【化 69】



10

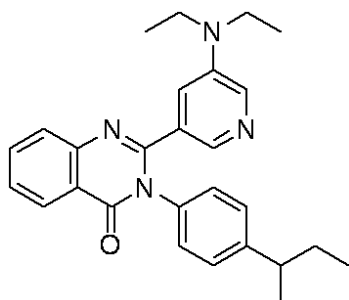
実施例 36 に記載された方法に従って、表題化合物を 6 - ブロモニコチナルデヒドから収率 26 % にて製造した。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): 8.64 (s, 1 H) , 8.56 (s, 1 H) , $8.23 \text{ (d, } J = 6.9 \text{ Hz, 1 H)}$, 8.10 (s, 1 H) , $7.90 - 8.01 \text{ (m, 1 H)}$, $7.81 \text{ (d, } J = 7.8 \text{ Hz, 1 H)}$, $7.63 - 7.73 \text{ (m, 1 H)}$, $7.43 - 7.52 \text{ (m, 4 H)}$ 。MS (APCI) $m/z: 413 \text{ (M+H)}^+$ 。

20

【0246】

実施例 59. 3 - (4 - sec - ブチルフェニル) - 2 - (5 - (ジエチルアミノ)ピリジン - 3 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オンの製造

【化 70】



30

Pd(OAc)_2 (0.026 g, 0.12 mmol)、DPPF (0.055 g, 0.10 mmol) および NaOtBu (0.049 g, 0.52 mmol) を、2 - (5 - ブロモピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - sec - ブチルフェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン (0.175 g, 0.40 mmol) および Et_2NH (0.06 mL, 0.60 mmol) のトルエン (2 mL) 中の混合物に加えた。冷却しながら 3 時間、90、300 W (最大出力) で混合物にマイクロ波照射し、その後真空中で濃縮した。シリカゲルを用いたフラッシュクロマトグラフィーで、ヘプタン中の 5 % ~ 60 % EtOAc で溶出して精製し、さらにシリカゲルを用いたフラッシュクロマトグラフィーで、ヘプタン中の 30 % ~ 90 % EtOAc で溶出して精製することにより、表題化合物を白色固体 (0.010 g, 5 %) として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): $8.20 \text{ (d, } J = 6.9 \text{ Hz, 1 H)}$, $7.84 - 7.98 \text{ (m, 3 H)}$, $7.77 \text{ (d, } J = 7.9 \text{ Hz, 1 H)}$, $7.55 - 7.68 \text{ (m, 1 H)}$, $7.26 \text{ (d, } J = 7.8 \text{ Hz, 2 H)}$, $7.08 - 7.20 \text{ (m, 2 H)}$, 6.80 (s, 1 H) , $3.06 - 3.23 \text{ (m, 4 H)}$, $2.51 - 2.65 \text{ (m, 1 H)}$, $1.35 - 1.60 \text{ (m, 2 H)}$, $1.08 - 1.20 \text{ (m, 3 H)}$, $0.81 - 1.00 \text{ (m, 6 H)}$, $0.62 \text{ (t, } J = 7.3 \text{ Hz, 3 H)}$ 。MS (APCI) $m/z: 427 \text{ (M+H)}^+$ 。

40

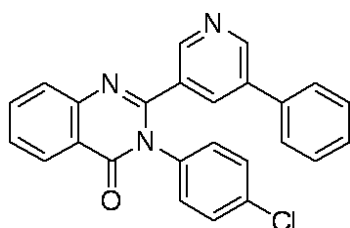
【0247】

実施例 60. 3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (5 - フェニルピリジン - 3 - イル) キ

50

ナゾリン - 4 (3 H) - オンの製造

【化 7 1】

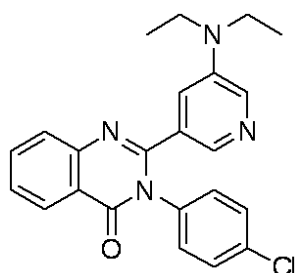


フェニルボロン酸 (0.067 g、0.55 mmol) および $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.005 g) を、2 M Na_2CO_3 (0.5 mL) 中の 2 - (5 - ブロモピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - クロロフェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン (0.190 g、0.46 mmol) および DME (15 mL) の混合物に加えた。5 時間還流後、反応混合物を真空中で濃縮した。残渣を CHCl_3 に溶解し、 H_2O で洗浄し、次いで食塩水で洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲルを用いたフラッシュクロマトグラフィーで、ヘプタン中の 10 % ~ 70 % EtOAc で溶出して精製することにより、表題化合物を白色固体 (0.070 g、37 %) として得た。 ^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : 8.81 (s, 1 H), 8.58 (s, 1 H), 8.24 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 7.90 - 7.98 (m, 1 H), 7.83 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.61 - 7.70 (m, 1 H), 7.43 - 7.58 (m, 9 H)。MS (APCI) m/z : 410 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 。

【 0 2 4 8 】

実施例 6 1 . 3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (5 - (ジエチルアミノ) ピリジン - 3 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オンの製造

【化 7 2】

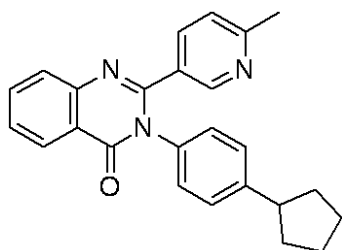


$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.031 g、0.14 mmol)、DPPF (0.066 g、0.12 mmol)、および NaOtBu (0.059 g、0.62 mmol) を、2 - (5 - ブロモピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - クロロフェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン (0.200 g、0.48 mmol) および Et_2NH (0.07 mL) のトルエン (2 mL) 中の混合物に加えた。冷却しながら 3 時間、90 °、300 W (最大出力) で反応混合物にマイクロ波照射し、その後真空中で濃縮した。シリカゲルを用いたフラッシュクロマトグラフィーで、ヘプタン中の 35 % ~ 90 % EtOAc で溶出して精製し、さらに逆相クロマトグラフィーで、 H_2O 中の 10 % ~ 50 % CH_3CN で溶出して精製することによって、表題化合物を白色固体 (0.02 g、10 %) として得た。 ^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : 8.21 (d, $J = 6.6$ Hz, 1 H), 7.88 - 8.02 (m, 2 H), 7.73 - 7.87 (m, 2 H), 7.57 - 7.70 (m, 1 H), 7.36 - 7.50 (m, 4 H), 6.89 (s, 1 H), 3.16 - 3.29 (m, 4 H), 0.72 - 1.11 (m, 6 H)。MS (APCI) m/z : 405 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 。

【 0 2 4 9 】

実施例 6 2 . 3 - (4 - シクロペンチルフェニル) - 2 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オンの製造

【化 7 3】

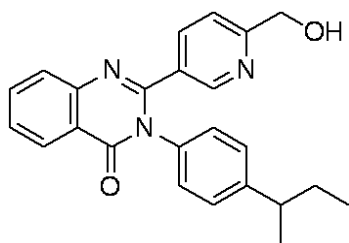


6 - クロロ - 3 - ピリジンカルボキシアルデヒド (0 . 1 7 7 g 、 1 . 2 0 m m o l) および $CuCl_2$ (0 . 3 3 5 g 、 2 . 4 0 m m o l) を 2 - アミノ - N - (4 - シクロペンチルフェニル) ベンズアミド (0 . 3 5 0 g 、 1 . 2 0 m m o l) の EtOH (3 0 m L) 溶液に加え、5 時間還流した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣を EtOAc に溶解した。有機物を H_2O で洗浄し、次いで食塩水で洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4) 、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲルを用いたフラッシュクロマトグラフィーで、ヘプタン中の 1 5 % ~ 6 0 % EtOAc で溶出して精製することにより、2 - (6 - クロロピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - シクロペンチルフェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン (0 . 2 6 0 g 、 5 4 %) を得た。 $Pd(PPh_3)_4$ (0 . 1 5 0 g 、 0 . 1 2 m m o l) 、 K_2CO_3 (0 . 2 7 0 g 、 1 . 9 0 m m o l) 、およびトリメチルボロキシン (0 . 1 8 m L 、 1 . 2 0 m m o l) を 2 - (6 - クロロピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - シクロペンチルフェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン (0 . 2 6 0 g 、 0 . 6 5 m m o l) のジオキサン (1 5 m L) 溶液に加え、還流温度まで 2 0 分間加熱した。反応混合物をセライト (Celite (登録商標)) 濾過し、EtOAc で洗浄した。濾液を濃縮し、シリカゲルを用いたフラッシュクロマトグラフィーで、ヘプタン中の 3 0 % ~ 1 0 0 % EtOAc で溶出して精製することにより、表題化合物を白色固体 (0 . 0 6 8 g 、 2 7 %) として得た。 1H - NMR (3 0 0 M H z , $DMSO-d_6$) : 8 . 4 5 (s , 1 H) , 8 . 1 9 (d , $J = 7 . 4 H z$, 1 H) , 7 . 8 4 - 8 . 0 0 (m , 1 H) , 7 . 7 8 (d , $J = 7 . 9 H z$, 1 H) , 7 . 5 0 - 7 . 7 0 (m , 2 H) , 7 . 1 7 - 7 . 3 1 (m , 4 H) , 7 . 1 1 (d , $J = 8 . 0 H z$, 1 H) , 2 . 8 5 - 3 . 0 6 (m , 1 H) , 2 . 3 8 (s , 3 H) , 1 . 8 5 - 2 . 0 9 (m , 2 H) , 1 . 3 4 - 1 . 8 4 (m , 6 H) 。 MS (A P C I) m/z : 3 8 2 ($M+H$) $^+$ 。

【 0 2 5 0 】

実施例 6 3 . 3 - (4 - s e c - ブチルフェニル) - 2 - (6 - (ヒドロキシメチル) ピリジン - 3 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オンの製造

【化 7 4】



メチル 6 - (ヒドロキシメチル) ニコチネート (1 . 0 g 、 6 . 0 m m o l) 、 2 , 3 - ジヒドロピラン (1 . 5 m L 、 1 6 . 5 m m o l) 、および p - TsOH (1 . 1 4 g 、 6 . 0 m m o l) を CH_2Cl_2 (1 0 0 m L) 中で合わせて、室温で 1 8 時間攪拌した。さらに 1 m L の 2 , 3 - ジヒドロピランを加え、反応を室温で 2 4 時間継続した。反応混合物を水 (2 0 0 m L) で洗浄し、乾燥し ($MgSO_4$) 、濾過し、濃縮し、メチル 6 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イルオキシ) メチル) ニコチネート (1 . 5 g 、 定量的) を得た。

【 0 2 5 1 】

メチル 6 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イルオキシ) メチル) ニコチネート

(1.5 g、6.0 mmol)をTHF(30 mL)に溶解し、窒素下で0℃まで冷却した。DIBAL-H(THF中の1.0 M溶液、21 mL、21 mmol)を、シリンジを用いて5分間にわたって滴下し、90分間攪拌した。反応混合物を室温まで温め、水(25 mL)でクエンチし、次いで飽和NH₄Cl(10 mL)でクエンチした。10分間攪拌後、混合物を固体KOHで塩基性化し、CH₂Cl₂(2×100 mL)で抽出し、食塩水(100 mL)で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、濾過し、濃縮し、(6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)メチル)ピリジン-3-イル)メタノールを黄色油状物(1.3 g、97%)として得た。

【0252】

(6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)メチル)ピリジン-3-イル)メタノール(1.3 g、6.0 mmol)をCH₂Cl₂(80 mL)に溶解し、NMO(0.846 g、7.2 mmol)およびTPAP(0.210 g、0.6 mmol)を加えた。室温で20分間攪拌後、反応混合物をセライト(Celite(登録商標))濾過し、濾液を濃縮した。シリカゲルを用いたフラッシュクロマトグラフィーで、30%酢酸エチル/ヘプタン~75%酢酸エチル/ヘプタンで溶出して残渣を精製することによって、6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)メチル)ニコチンアルデヒドを黄色油状物(0.560 g、42%)として得た。

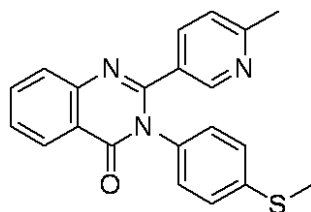
【0253】

2-アミノ-N-(4-sec-ブチルフェニル)ベンズアミド(0.250 g、0.92 mmol)および6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)メチル)ニコチンアルデヒド(0.77 mmol)を無水EtOH(40 mL)中で混合し、無水CuCl₂(0.310 g、2.3 mmol)を加えた。1.5時間加熱還流後、濃縮し、酢酸エチル(150 mL)を加え、混合物を水(2×125 mL)で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、濾過し、濃縮した。シリカゲルを用いたフラッシュクロマトグラフで、50%酢酸エチル/ヘプタン~100%酢酸エチルで溶出し、さらに30%酢酸エチル/CH₂Cl₂~100%酢酸エチルで再クロマトグラフすることにより、表題化合物を白色固体として得た(40%)。¹H-NMR(300 MHz, DMSO-d₆): 8.47(d, J=1.6 Hz, 1H), 8.21(d, J=7.8 Hz, 1H), 7.89-7.94(m, 1H), 7.79(d, J=7.9 Hz, 1H), 7.60-7.72(m, 2H), 7.26-7.29(m, 3H), 7.14-7.18(m, 2H), 5.42(t, J=5.8 Hz, 1H), 4.45(d, J=5.7 Hz, 2H), 2.55-2.64(m, 1H), 1.37-1.58(m, 2H), 1.15(d, J=6.9 Hz, 3H), 0.64(t, J=7.3 Hz, 3H)。MS(APCI) m/z: 386(M+H)⁺。

【0254】

実施例64.2-(6-メチルピリジン-3-イル)-3-(4-(メチルチオ)フェニル)キナゾリン-4(3H)-オンの製造

【化75】



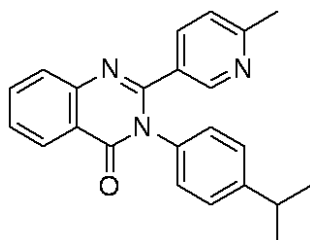
6-メチルニコチンアルデヒド(0.36 g、3.0 mmol)、2-アミノ-N-(4-(メチルチオ)フェニル)ベンズアミド(3.0 mmol)、および無水CuCl₂(0.80 g、6.0 mmol)の無水EtOH中の混合物を、6時間還流した。真空中で濃縮後、残渣をEtOAcに再溶解し、H₂Oで洗浄し、次いで食塩水で洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲルを用いたフラッシュクロマトグラフィーで、CH₂Cl₂中の0%~20%MeOHで溶出し、次いでCH₂Cl₂中の40%~100%の92:7:1のCHCl₃/MeOH/濃NH₄OHで溶出して精製

することにより、表題化合物を得た(19%)。 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): 8.42(s, 1H), 8.20(d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.87-7.97(m, 1H), 7.78(d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.56-7.73(m, 2H), 7.31(d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.10-7.26(m, 3H), 2.43(s, 3H), 2.41(s, 3H)。MS(APCI) m/z : 360($M+H$) $^+$ 。

【0255】

実施例65. 3-(4-イソプロピルフェニル)-2-(6-メチルピリジン-3-イル)キナゾリン-4(3H)-オンの製造

【化76】

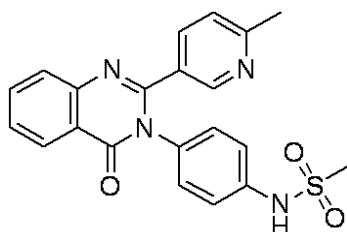


実施例64に記載された方法に従って、表題化合物を2-アミノ-N-(4-イソプロピルフェニル)ベンズアミドから収率33%にて製造した。 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): 8.45(s, 1H), 8.18(d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.82-7.99(m, 1H), 7.77(d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.50-7.67(m, 2H), 7.15-7.34(m, 4H), 7.10(d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 2.74-2.94(m, 1H), 2.38(s, 3H), 1.15(d, $J=6.9\text{Hz}$, 6H)。MS(APCI) m/z : 356($M+H$) $^+$ 。

【0256】

実施例66. N-(4-(2-(6-メチルピリジン-3-イル)-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)フェニル)メタンスルホンアミドの製造

【化77】



N-(4-(2-(6-メチルピリジン-3-イル)-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)フェニル)アセトアミド(0.130g, 0.33mmol)を2N HCl中で1時間還流した。混合物を室温まで冷却し、1N NaOHで塩基性化し、 CH_2Cl_2 で抽出した。有機物を食塩水で洗浄し、乾燥し(Na_2SO_4)、濾過し、真空中で濃縮し、3-(4-アミノフェニル)-2-(6-メチルピリジン-3-イル)キナゾリン-4(3H)-オン(0.110g、定量的)を得た。

【0257】

塩化メタンスルホニル(0.026mL, 0.33mmol)を、3-(4-アミノフェニル)-2-(6-メチルピリジン-3-イル)キナゾリン-4(3H)-オン(0.11g, 0.33mmol)およびTEA(0.093mL, 0.67mmol)の CH_2Cl_2 (5mL)中の混合物に加えた。混合物を2時間攪拌し、真空中で濃縮した。残渣を1:1のジオキサンと H_2O (5mL)に再溶解し、 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (0.050g, 1.2mmol)を加えた。混合物を室温で20分間攪拌し、次いでEtOAcで抽出した。有機物を食塩水で洗浄し、乾燥し(Na_2SO_4)、濾過し、真空中で濃縮した。精製は、シリカゲルを用いたフラッシュクロマトグラフィーで、 CH_2Cl_2 中の10%~

10

20

30

40

50

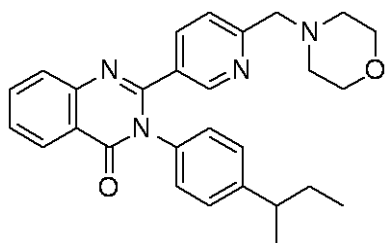
80%の92:7:1の CHCl_3 / MeOH / 濃 NH_4OH で溶出して行い、次いで逆相クロマトグラフィーで、0.1%TFAを含む H_2O 中の10%~50% CH_3CN で溶出することによってさらに精製した。目的の画分を塩基性化し、抽出し、表題化合物を白色固体(0.075g、56%)として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 9.91(s, 1H), 8.43(s, 1H), 8.20(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.85-7.98(m, 1H), 7.78(d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.54-7.69(m, 2H), 7.33(d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 7.05-7.22(m, 3H), 2.97(s, 3H), 2.39(s, 3H)。MS(APCI) m/z : 407($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

【0258】

10

実施例67. 3-(4-sec-ブチルフェニル)-2-(6-(モルホリノメチル)ピリジン-3-イル)キナゾリン-4(3H)-オンの製造

【化78】



20

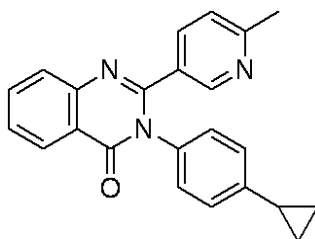
3-(4-sec-ブチルフェニル)-2-(6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-3-イル)キナゾリン-4(3H)-オン(0.176g、0.46mmol)を窒素下で CH_2Cl_2 (30mL)に溶解し、0℃まで冷却した。ヒューニツヒ塩基(0.160mL、0.92mmol)を加え、次いで MsCl (0.042mL、0.55mmol)を加え、混合物を0℃で15分間攪拌した。モルホリン(0.400mL)を加え、反応を室温まで温め、2時間攪拌し、その後濃縮し、シリカゲルを用いたフラッシュクロマトグラフィーで、100%酢酸エチル~10%メタノール/酢酸エチルで溶出して精製することにより、表題化合物(0.175g、98.4%)を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 8.48(s, 1H), 8.22(d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.90-7.95(m, 1H), 7.79(d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.60-7.68(m, 2H), 7.22-7.27(m, 3H), 7.10-7.16(m, 2H), 3.49-3.54(m, 6H), 2.55-2.63(m, 1H), 2.19-2.29(m, 4H), 1.33-1.56(m, 2H), 1.13(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 0.62(t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H)。MS(APCI) m/z : 455($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

30

【0259】

実施例68. 3-(4-シクロプロピルフェニル)-2-(6-メチルピリジン-3-イル)キナゾリン-4(3H)-オンの製造

【化79】



40

イサト酸無水物(0.393g、2.41mmol)および4-シクロプロピルアニリン(0.320g、2.41mmol)をDMF(5mL)に溶解し、135℃で5時間加熱した。反応混合物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーで、30%酢酸エチル/ヘプタン~100%酢酸エチルで溶出することによって精製し、2-アミノ-N-(4-シクロプロピルフェニル)ベンズアミドを白色固体(0.342g、56%)として得た。

50

【0260】

2 - アミノ - N - (4 - シクロプロピルフェニル) ベンズアミド (0.342 g、1.36 mmol)、6 - メチルニコチンアルデヒド (0.197 g、1.63 mmol)、および無水 CuCl_2 (0.547 g、4.08 mmol) を無水 EtOH (30 mL) 中で合わせて、2.5 時間加熱還流した。濃縮後、酢酸エチル (200 mL) を加え、混合物を水 (2×100 mL) で洗浄し、乾燥し (MgSO_4)、濾過し、濃縮した。シリカゲルを用いたフラッシュクロマトグラフィーで、20 % 酢酸エチル / ヘキサン ~ 30 % 酢酸エチル / ヘキサン ~ 100 % 酢酸エチルで溶出して精製し、さらにシリカゲルを用いたフラッシュクロマトグラフィーで、1 : 1 の酢酸エチル / CH_2Cl_2 で溶出して精製することにより、表題化合物を白色固体 (0.070 g、15 %) として得た。 ^1H - NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : 8.44 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 8.18 - 8.20 (m, 1 H), 7.88 - 7.94 (m, 1 H), 7.77 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 7.58 - 7.65 (m, 2 H), 7.22 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 7.13 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 7.04 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 2.40 (s, 3 H), 1.84 - 1.91 (m, 1 H), 0.91 - 0.99 (m, 2 H), 0.63 - 0.68 (m, 2 H)。MS (APCI) m/z : 354 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

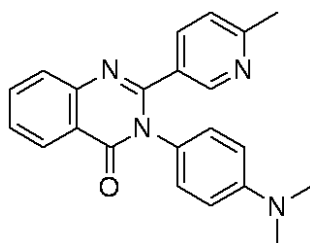
10

【0261】

実施例 69 . 3 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 2 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オンの製造

【化 80】

20



ヒューニツヒ塩基 (0.24 mL、1.3 mmol)、次いでヨードメタン (0.057 mL、0.91 mmol) を、3 - (4 - アミノフェニル) - 2 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン (0.15 g、0.46 mmol) の DMF (10 mL) 溶液に加えた。還流温度で攪拌し、さらに当量のヨードメタン (0.026 mL、0.45 mmol) を加え、2 時間後、混合物を真空中で濃縮し、シリカゲルを用いたフラッシュクロマトグラフィーで、 CH_2Cl_2 中の 1 % ~ 8 % MeOH で溶出することによって精製した。さらなる精製は、逆相クロマトグラフィーで、0.1 % TFA を含む H_2O 中の 10 % ~ 50 % CH_3CN で溶出することによって行った。目的の画分を塩基性化し、抽出し、表題化合物を淡黄色固体 (0.040 g、24 %) として得た。 ^1H - NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : 8.46 (s, 1 H), 8.18 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.85 - 7.94 (m, 1 H), 7.76 (d, $J = 7.7$ Hz, 1 H), 7.54 - 7.70 (m, 2 H), 7.06 - 7.18 (m, 3 H), 6.60 (d, $J = 8.9$ Hz, 2 H), 2.88 (s, 6 H), 2.40 (s, 3 H)。MS (APCI) m/z : 357 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

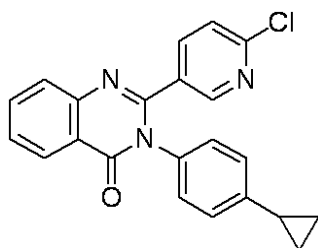
30

40

【0262】

実施例 70 . 2 - (6 - クロロピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - シクロプロピルフェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オンの製造

【化 8 1】



化合物の実施例 68 に記載された方法に従って、表題化合物を 6 - クロロニコチンアルデヒドから収率 62 % にて製造し、白色固体として単離した。 ^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): 8.43 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.90 - 7.96 (m, 1H), 7.78 - 7.85 (m, 2H), 7.61 - 7.66 (m, 1H), 7.46 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 1.87 - 1.92 (m, 1H), 0.93 - 0.99 (m, 2H), 0.64 - 0.69 (m, 2H)。MS (APCI) m/z : 374 ($M+H$) $^+$ 。

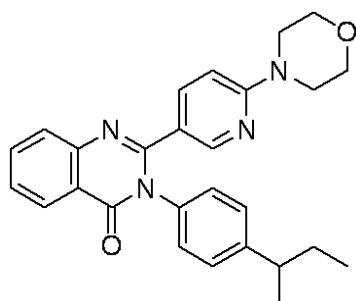
10

【0263】

実施例 71 . 3 - (4 - sec - ブチルフェニル) - 2 - (6 - モルホリノピリジン - 3 - イル) キナゾリン - 4 (3H) - オンの製造

【化 8 2】

20



実施例 51 に記載された方法に従って、表題化合物を 6 - モルホリノニコチンアルデヒドから収率 47 % にて製造した。 ^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): 8.17 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.86 - 7.90 (m, 1H), 7.74 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.55 - 7.57 (m, 1H), 7.42 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.14 - 7.32 (m, 4H), 6.58 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.55 - 3.69 (m, 4H), 3.36 - 3.47 (m, 4H), 2.56 - 2.66 (m, 1H), 1.35 - 1.67 (m, 2H), 1.18 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.66 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。MS (APCI) m/z : 441 ($M+H$) $^+$ 。

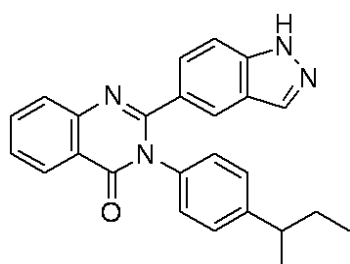
30

【0264】

実施例 72 . 3 - (4 - sec - ブチルフェニル) - 2 - (1H - インダゾール - 5 - イル) キナゾリン - 4 (3H) - オンの製造

40

【化 8 3】



実施例 45 に記載された方法に従って、表題化合物を 1H - インダゾール - 5 - カルバルデヒドから収率 15 % にて製造し、白色固体として単離した。 ^1H -NMR (300 M

50

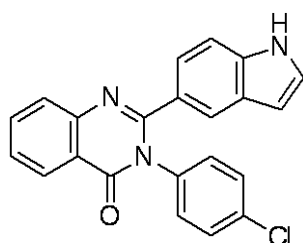
H z , DMSO - d₆) : 13.10 (br s, 1H), 8.21 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.88 - 7.93 (m, 1H), 7.71 - 7.85 (m, 2H), 7.57 - 7.69 (m, 1H), 7.10 - 7.33 (m, 6H), 2.57 - 2.64 (m, 1H), 1.25 - 1.53 (m, 2H), 1.11 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.56 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。MS (APCI) m/z : 395 (M + H)⁺。

【0265】

実施例73. 3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (1H - インドール - 5 - イル) キナゾリン - 4 (3H) - オンの製造

【化84】

10



3 - メチル - 4 - ニトロ - ベンズアルデヒド (0.268 g、1.60 mmol) および無水 CuCl₂ (0.437 g、3.20 mmol) を 2 - アミノ - N - (4 - クロロフェニル) ベンズアミド (0.400 g、1.60 mmol) の無水 EtOH (15 mL) 溶液に加え、還流温度で 3.5 時間加熱した。真空中で濃縮し、残渣を EtOAc に溶解した後、有機物を H₂O で洗浄し、次いで食塩水で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲルを用いたフラッシュクロマトグラフィーで、ヘプタン中の 10% ~ 70% EtOAc で溶出して精製することにより、3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (3 - メチル - 4 - ニトロフェニル) キナゾリン - 4 (3H) - オン (0.300 g、48%) を得た。

20

【0266】

tert - ブトキシビス (ジメチルアミノ) メタン (0.47 mL、2.30 mmol) を、3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (3 - メチル - 4 - ニトロフェニル) キナゾリン - 4 (3H) - オン (0.300 g、0.76 mmol) の DMF (30 mL) 溶液に加えた。40 °C で 3.5 時間加熱後、真空中で濃縮し、(E) - 3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (3 - (2 - (ジメチルアミノ) ビニル) - 4 - ニトロフェニル) キナゾリン - 4 (3H) - オン (0.342 g、100%) を得た。

30

【0267】

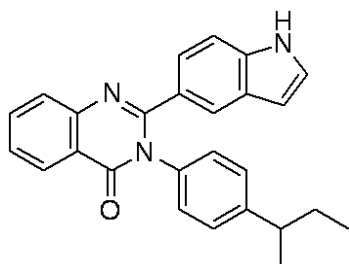
Zn 粉末 (0.220 g、3.35 mmol) を、(E) - 3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (3 - (2 - (ジメチルアミノ) ビニル) - 4 - ニトロフェニル) キナゾリン - 4 (3H) - オンの AcOH (15 mL) 溶液に加えた。加熱し、還流温度で 4 時間攪拌後、混合物を 1N NaOH で塩基性化し、EtOAc で抽出した。有機物を食塩水で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲルを用いたフラッシュクロマトグラフィーで、ヘプタン中の 20% ~ 90% EtOAc で溶出して精製することにより、表題化合物を白色固体 (0.048 g、39%) として得た。¹H - NMR (300 MHz, DMSO - d₆) : 11.19 (s, 1H), 8.18 - 8.21 (m, 1H), 7.88 - 8.00 (m, 1H), 7.75 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.47 - 7.70 (m, 2H), 7.30 - 7.44 (m, 5H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 2.0 Hz, 1H)。MS (APCI) m/z : 372 (M + H)⁺。

40

【0268】

実施例74. 3 - (4 - sec - ブチルフェニル) - 2 - (1H - インドール - 5 - イル) キナゾリン - 4 (3H) - オンの製造

【化 8 5】



実施例 73 に記載された方法に従って、3-(4-sec-ブチルフェニル)-2-(3-メチル-4-ニトロフェニル)キナゾリン-4(3H)-オンを2-アミノ-N-(4-sec-ブチルフェニル)ベンズアミドから収率66%にて製造した。

10

【0269】

実施例 73 に記載された方法に従って、(E)-3-(4-sec-ブチルフェニル)-2-(3-(2-(ジメチルアミノ)ビニル)-4-ニトロフェニル)キナゾリン-4(3H)-オンを3-(4-sec-ブチルフェニル)-2-(3-メチル-4-ニトロフェニル)キナゾリン-4(3H)-オンから定量的収量にて製造した。

【0270】

実施例 73 に記載された方法に従って、表題化合物を(E)-3-(4-sec-ブチルフェニル)-2-(3-(2-(ジメチルアミノ)ビニル)-4-ニトロフェニル)キナゾリン-4(3H)-オンから収率16%にて製造した。¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆): 11.14(s, 1H), 8.15-8.19(m, 1H), 7.87-8.00(m, 1H), 7.75(d, J=7.7Hz, 1H), 7.51-7.66(m, 2H), 7.24-7.33(m, 1H), 6.98-7.24(m, 6H), 6.33(d, J=2.1Hz, 1H), 2.51-2.57(m, 1H), 1.26-1.62(m, 2H), 1.12(d, J=6.9Hz, 3H), 0.60(t, J=7.3Hz, 3H)。MS(APCI) m/z: 394(M+H)⁺。

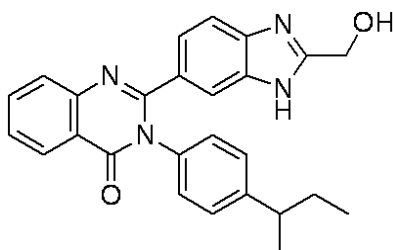
20

【0271】

実施例 75 . 3-(4-sec-ブチルフェニル)-2-(2-(ヒドロキシメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)キナゾリン-4(3H)-オンの製造

【化 8 6】

30



無水CuCl₂(0.370g、2.70mmol)および3,4-ジニトロベンズアルデヒド(0.270g、1.38mmol)を、2-アミノ-N-(4-sec-ブチルフェニル)ベンズアミド(0.370g、1.38mmol)の無水EtOH(20mL)溶液に加えた。還流温度まで3時間加熱後、混合物を真空中で濃縮した。残渣をEtOAcに溶解し、H₂Oで洗浄し、次いで食塩水で洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲルを用いたフラッシュクロマトグラフィーで、ヘプタン中の10%~60%EtOAcで溶出して精製することにより、3-(4-sec-ブチルフェニル)-2-(3,4-ジニトロフェニル)キナゾリン-4(3H)-オン(0.300g、49%)を得た。

40

【0272】

3-(4-sec-ブチルフェニル)-2-(3,4-ジニトロフェニル)キナゾリン-4(3H)-オン(0.240g、0.54mmol)をEtOH(20mL)に溶解し、N₂で15分間フラッシュした。Pd/C(0.025g、10wt%)を加え、1気

50

圧の H_2 下で一晩攪拌した。 N_2 でのフラッシング後、混合物を珪藻土濾過した。濾液を濃縮し、シリカゲルを用いたフラッシュクロマトグラフィーで、EtOAc中の0%~10% MeOHで溶出して精製することにより、3-(4-sec-ブチルフェニル)-2-(3,4-ジアミノフェニル)キナゾリン-4(3H)-オン(0.130g、62%)を得た。

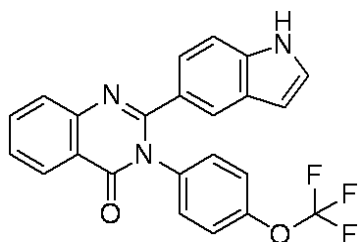
【0273】

3-(4-sec-ブチルフェニル)-2-(3,4-ジアミノフェニル)キナゾリン-4(3H)-オン(0.130g、0.34mmol)の溶液を、70%グリコール酸水溶液(10mL)中で2時間還流した。反応を $NaHCO_3$ の飽和溶液に注ぎ、EtOAcで抽出した。有機物を食塩水で洗浄し、乾燥し(Na_2SO_4)、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲルを用いたフラッシュクロマトグラフィーで、 CH_2Cl_2 中の3%~10% MeOHで溶出して精製することにより、表題化合物を白色固体(0.060g、41%)として得た。 1H -NMR(300MHz, DMSO- d_6): 12.22-12.53(m, 1H), 8.19(d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.87-7.92(m, 1H), 7.76(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.56-7.61(m, 2H), 7.00-7.26(m, 6H), 5.67-5.69(m, 1H), 4.51-4.71(m, 2H), 1.37-1.50(m, 2H), 1.11(d, $J=6.8$ Hz, 3H), 0.58(t, $J=7.2$ Hz, 3H)。MS(APCI) m/z : 425($M+H$)⁺。

【0274】

実施例76. 2-(1H-インドール-5-イル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)キナゾリン-4(3H)-オンの製造

【化87】



実施例73に記載された方法に従って、2-(3-メチル-4-ニトロフェニル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)キナゾリン-4(3H)-オンを2-アミノ-N-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ベンズアミドから収率58%にて製造し、白色固体として単離した。

【0275】

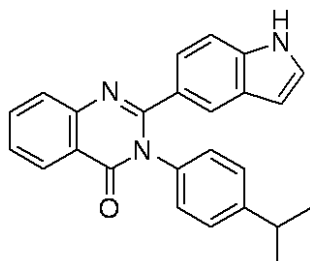
実施例73に記載された方法に従って、2-(3-(2-(ジメチルアミノ)ビニル)-4-ニトロフェニル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)キナゾリン-4(3H)-オンを2-(3-メチル-4-ニトロフェニル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)キナゾリン-4(3H)-オンから定量的収量にて製造し、赤色固体として単離した。

【0276】

実施例73に記載された方法に従って、表題化合物を2-(3-(2-(ジメチルアミノ)ビニル)-4-ニトロフェニル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)キナゾリン-4(3H)-オンから収率16%にて製造し、白色固体として単離した。 1H -NMR(300MHz, DMSO- d_6): 11.19(s, 1H), 8.20(d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.88-7.93(m, 1H), 7.77(d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.56-7.63(m, 2H), 7.49(d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.28-7.35(m, 3H), 7.19(d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.05(d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.38(s, 1H)。MS(APCI) m/z : 422($M+H$)⁺。

【0277】

実施例 77 . 2 - (1 H - インドール - 5 - イル) - 3 - (4 - イソプロピルフェニル)
 キナゾリン - 4 (3 H) - オンの製造
 【化 8 8】



10

実施例 73 に記載された方法に従って、3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 - (3 - メチル - 4 - ニトロフェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オンを 2 - アミノ - N - (4 - イソプロピルフェニル) ベンズアミドから収率 55 % にて製造した。

【0278】

実施例 73 に記載された方法に従って、(E) - 2 - (3 - (2 - (ジメチルアミノ) ビニル) - 4 - ニトロフェニル) - 3 - (4 - イソプロピルフェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オンを 3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 - (3 - メチル - 4 - ニトロフェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オンから定量的収量にて製造した。

【0279】

実施例 73 に記載された方法に従って、表題化合物を (E) - 3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 - (3 - (2 - (ジメチルアミノ) ビニル) - 4 - ニトロフェニル) - キナゾリン - 4 (3 H) - オンから収率 23 % にて製造した。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) : 11.15 (s, 1 H), 8.18 (d, $J = 7.9\text{ Hz}$, 1 H), 7.86 - 7.91 (m, 1 H), 7.74 (d, $J = 7.9\text{ Hz}$, 1 H), 7.54 - 7.62 (m, 2 H), 7.32 (s, 1 H), 7.05 - 7.22 (m, 6 H), 6.36 (s, 1 H), 2.77 - 2.86 (m, 1 H), 1.12 (d, $J = 6.9\text{ Hz}$, 6 H)。MS (ESI) : 380 (M + H) $^+$ 。

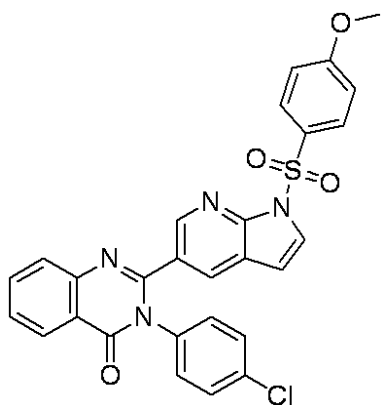
20

【0280】

実施例 78 . 3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (1 - (4 - メトキシフェニルスルホニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オンの製造

30

【化 8 9】



40

3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン (0.156 g、0.42 mmol) およびベンジルトリエチルアンモニウムクロリド (0.003 g、0.013 mmol) を CH_2Cl_2 (10 mL) 中で合わせた。NaOH 粉末 (0.052 g、1.31 mmol) を加え、混合物を 0 $^\circ\text{C}$ まで冷却した。4 - メトキシ - ベンゼンスルホニルクロリド (0.107 g、0.52 mmol) を加え、反応混合物を 0 $^\circ\text{C}$ で 30 分間攪拌し、室温まで温めた。18 時間後、さらに NaOH 粉末 (0.050 g、1.30 mmol)、ベンジルトリエチルアンモニウム

50

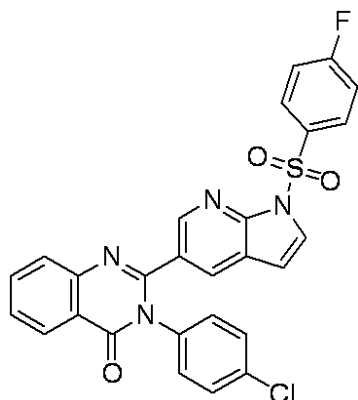
ウムクロリド (0.010 g、0.04 mmol)、および 4 - メトキシ - ベンゼンスルホニルクロリド (0.200 g、0.97 mmol) を加え、反応を室温でさらに 6 時間継続した。濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーで 100% CH₂Cl₂ ~ 100% 酢酸エチル ~ 50% メタノール / 酢酸エチルで溶出することによって精製した後、表題化合物を白色固体 (0.137 g、60%) として得た。¹H - NMR (300 MHz, DMSO - d₆) : 8.37 (d, 1.7 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.88 - 7.93 (m, 2H), 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.61 - 7.66 (m, 1H), 7.34 - 7.45 (m, 4H), 7.11 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.79 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H)。MS (APCI) m/z : 543 (M + H)⁺。

10

【0281】

実施例 79 . 3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (1 - (4 - フルオロフェニルスルホニル) - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 5 - イル) キナゾリン - 4 (3H) - オンの製造

【化90】



20

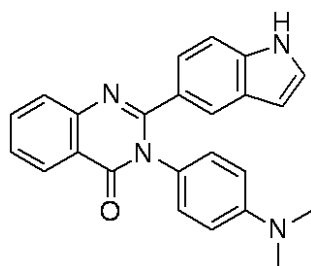
実施例 78 に記載された方法に従って、表題化合物を 4 - フルオロベンゼンスルホニルクロリドから収率 90% にて製造し、白色固体として単離した。¹H - NMR (500 MHz, DMSO - d₆) : 8.37 (s, 1H), 8.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.10 - 8.14 (m, 3H), 7.91 - 7.92 (m, 2H), 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.61 - 7.66 (m, 1H), 7.35 - 7.47 (m, 6H), 6.83 (d, J = 4.0 Hz, 1H)。MS (APCI) m/z : 531 (M + H)⁺。

30

【0282】

実施例 80 . 3 - (4 - (ジメチルアミノ)フェニル) - 2 - (1H - インドール - 5 - イル) キナゾリン - 4 (3H) - オンの製造

【化91】



40

3 - メチル - 4 - ニトロベンズアルデヒド (0.85 g、5.20 mmol) および無水 CuCl₂ (2.1 g、15.5 mmol) を、2 - アミノ - N - (4 - プロモフェニル) ベンズアミド (1.5 g、5.20 mmol) の無水 EtOH (60 mL) 溶液に加えた。還流温度で 3.5 時間加熱後、混合物を真空中で濃縮した。残渣を EtOAc に溶解し、H₂O で洗浄し、次いで食塩水で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、真空中で濃

50

縮した。シリカゲルを用いたフラッシュクロマトグラフィーで、ヘプタン中の15%~60% EtOAcで溶出して精製することにより、3-(4-ブロモフェニル)-2-(3-メチル-4-ニトロフェニル)キナゾリン-4(3H)-オン(1.4 g、62%)を得た。

【0283】

tert-ブトキシビス(ジメチルアミノ)メタン(2.0 mL、9.60 mmol)を、3-(4-ブロモフェニル)-2-(3-メチル-4-ニトロフェニル)キナゾリン-4(3H)-オン(1.4 g、3.20 mmol)のDMF(30 mL)溶液に加えた。60℃で2時間攪拌し、真空中で濃縮し、(E)-3-(4-ブロモフェニル)-2-(3-(2-(ジメチルアミノ)ビニル)-4-ニトロフェニル)キナゾリン-4(3H)-オン(1.5 g、定量的)を得た。

10

【0284】

Zn粉末(2.0 g、30.0 mmol)を、(E)-3-(4-ブロモフェニル)-2-(3-(2-(ジメチルアミノ)ビニル)-4-ニトロフェニル)キナゾリン-4(3H)-オン(1.5 g、3.0 mmol)のAcOH(25 mL)溶液に加えた。混合物を室温で一晩攪拌し、次いで還流温度で1時間加熱した。0℃まで冷却後、反応混合物を1N NaOHで塩基性化し、EtOAcで抽出した。有機物を食塩水で洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲルを用いたフラッシュクロマトグラフィーで、CH₂Cl₂中の0%~40% EtOAcで溶出して精製することにより、3-(4-ブロモフェニル)-2-(1H-インドール-5-イル)キナゾリン-4(3H)-オン(0.225 g、18%)を得た。

20

【0285】

Boc₂O(0.142 g、0.65 mmol)およびDMAP(0.6 mg、0.005 mmol)を、3-(4-ブロモフェニル)-2-(1H-インドール-5-イル)キナゾリン-4(3H)-オン(0.225 g、0.54 mmol)のTHF(15 mL)溶液に加えた。室温で4時間攪拌後、混合物を真空中で濃縮した。シリカゲルを用いたフラッシュクロマトグラフィーで、ヘキサン中の10%~60% EtOAcで溶出して精製することにより、tert-ブチル5-(3-(4-ブロモフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-1H-インドール-1-カルボキシレート(0.225 g、81%)を得た。

30

【0286】

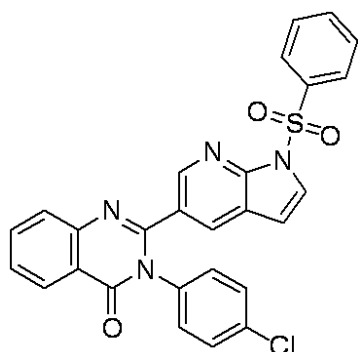
ジメチルアミン(0.3 mL、0.58 mmol)を、tert-ブチル5-(3-(4-ブロモフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-1H-インドール-1-カルボキシレート(0.200 g、0.38 mmol)、NaOtBu(0.112 g、1.20 mmol)、Pd(OAc)₂(0.013 g、0.06 mmol)および(t-Bu)₃PHBF₄(0.034 g、0.12 mmol)のトルエン(5 mL)溶液に加えた。混合物に300W(最大出力)、90℃で30分間マイクロ波照射し、その後混合物を真空中で濃縮した。シリカゲルを用いたフラッシュクロマトグラフィーで、ヘキサン中の20%~60% EtOAcで溶出して精製することにより、表題化合物を黄褐色固体(0.048 g、33%)として得た。¹H-NMR(300 MHz, DMSO-d₆): 11.14(s, 1H), 8.16(d, J=7.7 Hz, 1H), 7.83-7.88(m, 1H), 7.67-7.73(m, 2H), 7.52-7.57(m, 1H), 7.33(s, 1H), 7.18(d, J=8.7 Hz, 1H), 7.03-7.08(m, 3H), 6.54(d, J=8.8 Hz, 2H), 6.39(s, 1H), 2.83(s, 6H)。MS(APCI) m/z: 381(M+H)⁺。

40

【0287】

実施例81. 3-(4-クロロフェニル)-2-(1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)キナゾリン-4(3H)-オンの製造

【化 9 2】



10

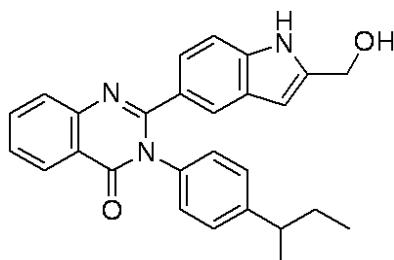
実施例 38 に記載された方法に従って、表題化合物を 1 - (フェニルスルホニル) - 1 H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - カルバルデヒドから製造し、白色固体として単離した。¹H - NMR (300 MHz, DMSO - d₆) : 8.36 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.20 - 8.23 (m, 2H), 8.09 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.00 - 8.03 (m, 1H), 7.90 - 7.95 (m, 2H), 7.71 - 7.77 (m, 2H), 7.58 - 7.66 (m, 3H), 7.35 - 7.44 (m, 4H), 6.83 (d, J = 4.0 Hz, 1H)。MS (APCI) m/z : 513 (M + H)⁺。

【0288】

実施例 82 . 3 - (4 - sec - ブチルフェニル) - 2 - (2 - (ヒドロキシメチル) - 1 H - インドール - 5 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オンの製造

20

【化 9 3】



無水トリフルオロ酢酸 (0.19 mL、1.30 mmol) および TEA (0.37 mL、2.60 mmol) を、4 - アミノ - 3 - ヨードベンズアルデヒド (0.330 g、1.30 mmol) の CH₂Cl₂ (15 mL) 溶液に加えた。室温で 1 時間攪拌後、反応混合物を真空中で濃縮した。シリカゲルを用いたフラッシュクロマトグラフィーで、ヘプタン中の 5% ~ 50% EtOAc で溶出して精製することにより、2 - アミノ - N - (4 - sec - ブチルフェニル) ベンズアミド (0.350 g、79%) を得た。

30

【0289】

2 - アミノ - N - (4 - sec - ブチルフェニル) ベンズアミド (0.275 g、1.00 mmol) および無水 CuCl₂ (0.275 g、2.00 mmol) を 2, 2, 2 - トリフルオロ - N - (4 - ホルミル - 2 - ヨードフェニル) アセトアミドの無水 EtOH (15 mL) 溶液に加え、還流温度まで 3 時間加熱した。真空中で濃縮後、残渣を EtOAc に溶解し、H₂O で洗浄し、次いで食塩水で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲルを用いたフラッシュクロマトグラフィーで、ヘプタン中の 10% ~ 60% EtOAc で溶出して精製することにより、N - (4 - (3 - (4 - sec - ブチルフェニル) - 4 - オキシ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) - 2 - ヨードフェニル) - 2, 2, 2 - トリフルオロアセトアミド (0.390 g、66%) を得た。

40

【0290】

プロパルギルアルコール (0.045 mL、0.76 mmol) および PdCl₂ (PPH₃)₂ (0.007 g、0.01 mmol) を、N - (4 - (3 - (4 - sec - ブチルフェニル) - 4 - オキシ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) - 2 - ヨードフェニル) - 2, 2, 2 - トリフルオロアセトアミド (0.390 g、66%) を得た。

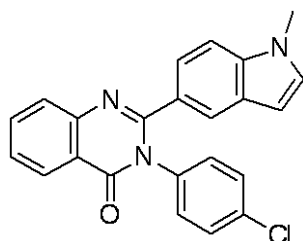
50

ル) - 2, 2, 2 - トリフルオロアセトアミド (0.300 g、0.51 mmol) の TEA (10 mL) および DMF (3 mL) 溶液に加えた。60℃まで5時間加熱後、反応混合物を真空中で濃縮した。残渣を EtOAc に溶解し、飽和 NaHCO₃ で洗浄し、次いで食塩水で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲルを用いたフラッシュクロマトグラフィーで、ヘプタン中の 20% ~ 80% EtOAc で溶出して精製し、さらにシリカゲルを用いたフラッシュクロマトグラフィーで、CH₂Cl₂ 中の 10% ~ 50% EtOAc で溶出して精製することにより、表題化合物を白色固体 (0.065 g、29%) として得た。¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : 11.09 (s, 1H), 8.18 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.87 - 7.90 (m, 1H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.47 - 7.64 (m, 2H), 6.93 - 7.25 (m, 6H), 6.19 (s, 1H), 5.23 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 2.53 - 2.61 (m, 1H), 1.30 - 1.62 (m, 2H), 1.12 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.63 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。MS (APCI) m/z : 424 (M+H)⁺。

【0291】

実施例 83 . 3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (1 - メチル - 1H - インドール - 5 - イル) キナゾリン - 4 (3H) - オンの製造

【化94】

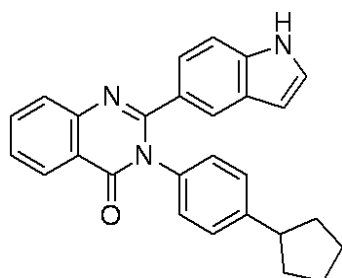


NaH (60%、油中) (0.006 g、0.14 mmol) を、0℃の 3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (1H - インドール - 5 - イル) キナゾリン - 4 (3H) - オン (0.14 mmol) の THF (5 mL) 溶液に加えた。15 分間攪拌後、MeI (0.01 mL、0.16 mmol) を加え、反応を室温まで1時間温めた。H₂O でクエンチ後、EtOAc で希釈し、食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、混合物を真空中で濃縮した。シリカゲルを用いたフラッシュクロマトグラフィーで、ヘプタン中の 10% ~ 70% EtOAc で溶出して精製することにより、表題化合物を白色固体 (65%) として得た。¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : 8.18 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.87 - 7.90 (m, 1H), 7.75 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.57 - 7.59 (m, 1H), 7.21 - 7.47 (m, 6H), 7.12 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.4 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H)。MS (APCI) m/z : 386 (M+H)⁺。

【0292】

実施例 84 . 3 - (4 - シクロペンチルフェニル) - 2 - (1H - インドール - 5 - イル) キナゾリン - 4 (3H) - オンの製造

【化95】



実施例 73 に記載された方法に従って、3 - (4 - シクロペンチルフェニル) - 2 - (

3 - メチル - 4 - ニトロフェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オンを 2 - アミノ - N - (4 - シクロペンチルフェニル) ベンズアミドから収率 4 0 % にて製造した。

【 0 2 9 3 】

実施例 7 3 に記載された方法に従って、(E) - 3 - (4 - シクロペンチルフェニル) - 2 - (3 - (2 - (ジメチルアミノ) ビニル) - 4 - ニトロフェニル) - キナゾリン - 4 (3 H) - オンを 3 - (4 - シクロペンチルフェニル) - 2 - (3 - メチル - 4 - ニトロフェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オンから定量的収量にて製造した。

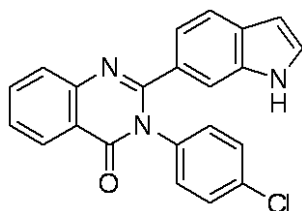
【 0 2 9 4 】

上記実施例 7 3 に記載された方法に従って、表題化合物を (E) - 3 - (4 - シクロペンチルフェニル) - 2 - (3 - (2 - (ジメチルアミノ) ビニル) - 4 - ニトロフェニル) - キナゾリン - 4 (3 H) - オンから収率 2 8 % にて製造した。¹ H - NMR (3 0 0 MHz, DMSO - d₆) : 11.15 (s, 1 H), 8.18 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.83 - 7.97 (m, 1 H), 7.74 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.54 - 7.59 (m, 1 H), 7.27 - 7.40 (m, 1 H), 7.12 - 7.27 (m, 5 H), 7.05 (d, J = 9.3 Hz, 1 H), 6.36 (s, 1 H), 2.79 - 3.00 (m, 1 H), 1.84 - 2.04 (m, 2 H), 1.53 - 1.79 (m, 4 H), 1.35 - 1.53 (m, 2 H)。MS (APCI) m/z : 406 (M + H)⁺。

【 0 2 9 5 】

実施例 8 5 . 3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (1 H - インドール - 6 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オンの製造

【 化 9 6 】



4 - メチル - 3 - ニトロベンズアルデヒド (0.270 g、1.60 mmol) および無水 CuCl₂ (0.435 g、3.20 mmol) を、2 - アミノ - N - (4 - クロロフェニル) ベンズアミド (0.400 g、1.60 mmol) の無水 EtOH (10 mL) 溶液に加えた。還流温度で 3 時間加熱後、反応混合物を真空中で濃縮した。残渣を EtOAc に溶解し、H₂O で洗浄し、次いで食塩水で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲルを用いたフラッシュクロマトグラフィーで、ヘプタン中の 5 % ~ 60 % EtOAc で溶出して精製することにより、3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (4 - メチル - 3 - ニトロフェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン (0.400 g、63 %) を得た。

【 0 2 9 6 】

tert - ブトキシビス (ジメチルアミノ) メタン (0.50 mL、2.30 mmol) を、3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (4 - メチル - 3 - ニトロフェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン (0.300 g、0.76 mmol) の DMF (20 mL) 溶液に加えた。50 °C で 3 時間攪拌し、真空中で濃縮し、(E) - 3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (4 - (2 - (ジメチルアミノ) ビニル) - 3 - ニトロフェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン (0.340 g、100 %) を得た。

【 0 2 9 7 】

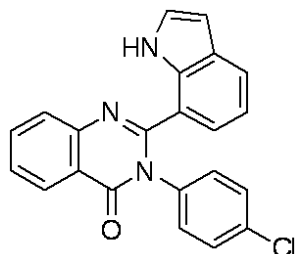
(E) - 3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (4 - (2 - (ジメチルアミノ) ビニル) - 3 - ニトロフェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン (0.340 g、0.76 mmol) の EtOH / DMF の 3 : 1 混合液 (50 mL) 中の溶液を、N₂ でフラッシュした。Pd / C (0.034 g、10 wt %) を加え、反応を H₂ で 1.5 時間フラッシュした。珪藻土濾過した後、濾液を濃縮した。シリカゲルを用いたフラッシュクロマトグラフィー

で、ヘプタン中の5%～70% EtOAcで溶出して精製することにより、表題化合物を白色固体(0.105 g、37%)として得た。¹H-NMR(300 MHz, DMSO-d₆, 回転異性体の混合物): 11.34(s, 0.5 H), 11.25(s, 0.5 H), 8.16-8.29(m, 1 H), 7.86-8.00(m, 1 H), 7.71-7.82(m, 1 H), 7.49-7.67(m, 3 H), 7.29-7.48(m, 5 H), 6.87-7.05(m, 1 H), 6.37-6.42(m, 0.5 H), 6.25-6.26(m, 0.5 H)。MS(APCI) m/z: 372 (M+H)⁺。

【0298】

実施例86. 3-(4-クロロフェニル)-2-(1H-インドール-7-イル)キナゾリン-4(3H)-オンの製造

【化97】



実施例85に記載された方法に従って、3-(4-クロロフェニル)-2-(3-メチル-2-ニトロフェニル)キナゾリン-4(3H)-オンを3-メチル-2-ニトロベンズアルデヒドから収率46%にて製造した。実施例85に記載された方法に従って、(E)-3-(4-クロロフェニル)-2-(3-(2-(ジメチルアミノ)ビニル)-2-ニトロフェニル)キナゾリン-4(3H)-オンを3-(4-クロロフェニル)-2-(3-メチル-2-ニトロフェニル)キナゾリン-4(3H)-オンから定量的収量にて製造した。

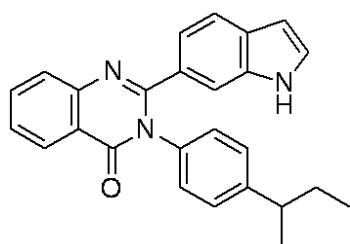
【0299】

実施例85に記載された方法に従って、表題化合物を(E)-3-(4-クロロフェニル)-2-(3-(2-(ジメチルアミノ)ビニル)-2-ニトロフェニル)キナゾリン-4(3H)-オンから収率15%にて製造した。¹H-NMR(300 MHz, DMSO-d₆): 11.08(s, 1 H), 8.23-8.27(m, 1 H), 7.90-7.94(m, 1 H), 7.76(d, J=7.7 Hz, 1 H), 7.61-7.64(m, 1 H), 7.45(d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.28-7.40(m, 3 H), 7.16-7.26(m, 2 H), 7.08(d, J=6.5 Hz, 1 H), 6.87(t, J=7.5 Hz, 1 H), 6.25-6.45(m, 1 H)。MS(APCI) m/z: 372 (M+H)⁺。

【0300】

実施例87. 3-(4-sec-ブチルフェニル)-2-(1H-インドール-6-イル)キナゾリン-4(3H)-オンの製造

【化98】



4-メチル-3-ニトロベンズアルデヒド(0.246 g、1.50 mmol)および無水CuCl₂(0.400 g、3.00 mmol)を、2-アミノ-N-(4-sec-ブチルフェニル)ベンズアミド(0.400 g、1.50 mmol)の無水EtOH(15 mL)溶液に加えた。還流温度で2時間加熱後、反応混合物を真空中で濃縮した。残渣をE

10

20

30

40

50

t O A c に溶解し、H₂O で洗浄し、次いで食塩水で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲルを用いたフラッシュクロマトグラフィーで、ヘプタン中の 5% ~ 60% EtOAc で溶出して精製することにより、3 - (4 - sec - ブチルフェニル) - 2 - (4 - メチル - 3 - ニトロフェニル) キナゾリン - 4 (3H) - オン (0.500 g、81%) を得た。

【0301】

tert - ブトキシビス (ジメチルアミノ) メタン (0.75 mL、3.60 mmol) を、3 - (4 - sec - ブチルフェニル) - 2 - (4 - メチル - 3 - ニトロフェニル) キナゾリン - 4 (3H) - オン (0.500 g、1.20 mmol) の DMF (30 mL) 溶液に加えた。40 °C で 3 時間攪拌し、真空中で濃縮し、(E) - 3 - (4 - sec - ブチルフェニル) - 2 - (4 - (2 - (ジメチルアミノ) ピニル) - 3 - ニトロフェニル) キナゾリン - 4 (3H) - オン (0.565 g、定量的) を得た。

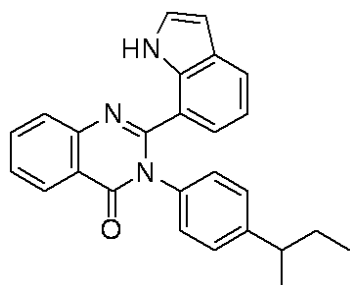
【0302】

(E) - 3 - (4 - sec - ブチルフェニル) - 2 - (4 - (2 - (ジメチルアミノ) ピニル) - 3 - ニトロフェニル) キナゾリン - 4 (3H) - オン (0.565 g、1.20 mmol) の EtOH / DMF の 3 : 1 混合液 (25 mL) 中の溶液を、N₂ でフラッシュした。Pd / C (0.060 g、10 wt%) を加え、H₂ で 2.5 時間フラッシュした。珪藻土濾過した後、濾液を濃縮した。シリカゲルを用いたフラッシュクロマトグラフィーで、ヘプタン中の 5% ~ 75% EtOAc で溶出することによって精製を行い、逆相クロマトグラフィーで、0.1% TFA を含む H₂O 中の 10% ~ 90% CH₃CN で溶出することによってさらに精製を行った。目的の画分を収集し、塩基性化し、CH₂Cl₂ で抽出し、表題化合物を白色固体 (0.040 g、8%) として得た。¹H - NMR (300 MHz, DMSO - d₆) : 11.27 (s, 1H), 8.18 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.87 - 7.90 (m, 1H), 7.75 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.56 - 7.59 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.37 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.19 - 7.22 (m, 2H), 7.08 - 7.10 (m, 2H), 6.89 - 6.92 (m, 1H), 6.34 (s, 1H), 2.51 - 2.61 (m, 1H), 1.33 - 1.20 (m, 2H), 1.11 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.59 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。MS (APCI) m/z : 394 (M + H)⁺。

【0303】

実施例 88 . 3 - (4 - sec - ブチルフェニル) - 2 - (1H - インドール - 7 - イル) キナゾリン - 4 (3H) - オンの製造

【化 99】



実施例 87 に記載された方法に従って、3 - (4 - sec - ブチルフェニル) - 2 - (3 - メチル - 2 - ニトロフェニル) キナゾリン - 4 (3H) - オンを 3 - メチル - 2 - ニトロベンズアルデヒドから収率 53% にて製造した。

【0304】

実施例 87 に記載された方法に従って、(E) - 3 - (4 - sec - ブチルフェニル) - 2 - (3 - (2 - (ジメチルアミノ) ピニル) - 2 - ニトロフェニル) キナゾリン - 4 (3H) - オンを 3 - (4 - sec - ブチルフェニル) - 2 - (3 - メチル - 2 - ニトロフェニル) キナゾリン - 4 (3H) - オンから定量的収量にて製造した。

【0305】

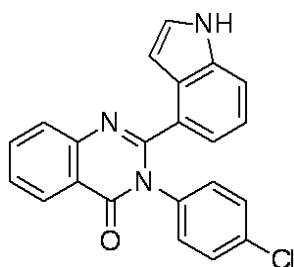
実施例87に記載された方法に従って、表題化合物を(E)-3-(4-sec-ブチルフェニル)-2-(3-(2-(ジメチルアミノ)ビニル)-2-ニトロフェニル)キナゾリン-4(3H)-オンから収率25%にて製造した。¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆): 11.14(br s, 1H), 8.22-8.26(m, 1H), 7.90-7.93(m, 1H), 7.76(d, J=7.8Hz, 1H), 7.61-7.64(m, 1H), 7.40(d, J=7.8Hz, 1H), 7.28-7.32(m, 1H), 7.11-7.24(m, 2H), 6.90-7.03(m, 3H), 6.77-6.79(m, 1H), 6.29-6.42(m, 1H), 2.32-2.46(m, 1H), 1.18-1.58(m, 2H), 1.05(d, J=6.9Hz, 3H), 0.52(t, J=7.4Hz, 3H)。MS(APCI) m/z: 394(M+H)⁺。

10

【0306】

実施例89: 3-(4-クロロフェニル)-2-(1H-インドール-4-イル)キナゾリン-4(3H)-オンの製造

【化100】



20

実施例85に記載された方法に従って、3-(4-クロロフェニル)-2-(2-メチル-3-ニトロフェニル)キナゾリン-4(3H)-オンを2-メチル-3-ニトロベンズアルデヒドから収率48%にて製造した。

【0307】

実施例85に記載された方法に従って、(E)-3-(4-クロロフェニル)-2-(2-(2-(ジメチルアミノ)ビニル)-3-ニトロフェニル)キナゾリン-4(3H)-オンを3-(4-クロロフェニル)-2-(2-メチル-3-ニトロフェニル)キナゾリン-4(3H)-オンから定量的収量にて製造した。

30

【0308】

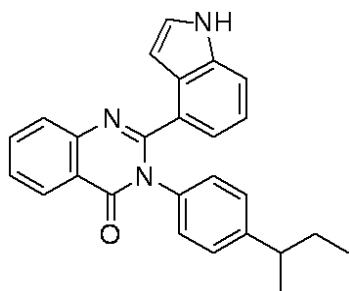
実施例85に記載された方法に従って、表題化合物を(E)-3-(4-クロロフェニル)-2-(2-(2-(ジメチルアミノ)ビニル)-3-ニトロフェニル)キナゾリン-4(3H)-オンから収率19%にて製造した。¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆): 11.29(s, 1H), 8.17-8.22(m, 1H), 7.89-7.92(m, 1H), 7.74(d, J=7.6Hz, 1H), 7.59-7.63(m, 1H), 7.42(d, J=3.3Hz, 1H), 7.28-7.40(m, 3H), 7.15-7.25(m, 2H), 6.98-7.10(m, 2H), 6.40(d, J=2.5Hz, 1H)。MS(APCI) m/z: 372(M+H)⁺。

【0309】

実施例90: 3-(4-sec-ブチルフェニル)-2-(1H-インドール-4-イル)キナゾリン-4(3H)-オンの製造

40

【化 1 0 1】



実施例 87 に記載された方法に従って、3 - (4 - s e c - ブチルフェニル) - 2 - (2 - メチル - 3 - ニトロフェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オンを 2 - メチル - 3 - ニトロベンズアルデヒドから収率 59 % にて製造した。

10

【 0 3 1 0】

実施例 87 に記載された方法に従って、(E) - 3 - (4 - s e c - ブチルフェニル) - 2 - (2 - (2 - (ジメチルアミノ) ビニル) - 3 - ニトロフェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オンを 3 - (4 - s e c - ブチルフェニル) - 2 - (2 - メチル - 3 - ニトロフェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オンから定量的収量にて製造した。

【 0 3 1 1】

実施例 87 に記載された方法に従って、表題化合物を (E) - 3 - (4 - s e c - ブチルフェニル) - 2 - (2 - (2 - (ジメチルアミノ) ビニル) - 3 - ニトロフェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オンから収率 43 % にて製造した。 ^1H - NMR (300 MHz, DMSO - d_6) : 11.09 (s, 1H), 8.17 - 8.22 (m, 1H), 7.89 - 7.92 (m, 1H), 7.72 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.59 - 7.61 (m, 1H), 7.20 - 7.35 (m, 2H), 7.12 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.81 - 6.90 (m, 2H), 6.49 (d, J = 2 Hz, 1H), 2.39 - 2.42 (m, 1H), 1.28 - 1.54 (m, 2H), 1.06 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.54 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。MS (APCI) m/z : 394 ($M + H$) $^+$ 。

20

【 0 3 1 2】

実施例 91 . A p o A - I mRNA の定量化

30

この実施例では、本発明の化合物で処理された場合の A p o A - I の転写上方制御を測定するために、組織培養細胞中の A p o A - I mRNA を定量化した。

【 0 3 1 3】

興味のある化合物の添加の 24 時間前に、24 ウェルプレートに、0.5 % (v / v) FBS を補充したおよそ 400 μL の MEM 中の H e p G 2 細胞 (およそ 2×10^5 / ウェル) を入れた。収集時に、使用済み培地を H e p G 2 細胞から除去し、A p o A - I およびアルブミン E L I S A 用に氷上 (すぐに使用するため) または - 80 (将来使用するため) に直ちに置いた。プレートウェル内に残った細胞は、200 μL の PBS 中ですすいだ。緩く結合した細胞が除去されないように PBS を注意深く除去した。

【 0 3 1 4】

40

PBS を除去した時点で、85 μL の細胞溶解溶液を各ウェル内の細胞に加え、室温で 5 ~ 10 分間インキュベートし、完全に細胞を溶解および剥離させた。次いで mRNA を、供給業者のプロトコールに従ってインビトロジェン社製の「mRNA Catcher PLUS プレート」を用いて調製した。最後の洗浄後、ウェルを乾燥させることなくできるだけ多くの洗浄緩衝液を吸引した。次いで溶出緩衝液 (E 3、80 μL) を各ウェルに加えた。次いで mRNA Catcher PLUS プレートを溶出緩衝液と共に 68 で 5 分間インキュベートすることによって mRNA を溶出し、その後直ちにプレートを氷上に置いた。

【 0 3 1 5】

次いで、単離した溶出 mRNA を、アプライド・バイオシステムズ (Applied Biosyste

50

ms) プライマープロブミックスと共にUltra SENSE Kitのコンポーネントを用いるワンステップリアルタイム室温PCR反応に用いた。Ct値を用いてリアルタイムPCRデータを分析し、コントロールと比較した(すなわち、各独立したDMSO濃度についてのコントロールと比較した)各未知サンプルの誘導倍率(fold induction)を決定した。

【0316】

活性化合物は、濃度100 μ M以下でApoA-I mRNAの20%増加をもたらす化合物として定義した。

【表 2 - 1】

実施例番号	化合物名	A p o A - I m R N A レベル に対する効果
1 および 2	3 - (4 - s e c - ブチルフェニル) - 2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3, 5 - ジメチルフェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性
3	3 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3, 5 - ジメチルフェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性
4	3 - (4 - s e c - ブチルフェニル) - 7 - フルオロ - 2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3, 5 - ジメチルフェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性
5	3 - (4 - s e c - ブチルフェニル) - 2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3, 5 - ジメチルフェニル) ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 4 (3 H) - オン	活性
6	3 - (4 - s e c - ブチルフェニル) - 2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) フェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性
7	3 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3, 5 - ジメチルフェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性
8	2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3, 5 - ジメチルフェニル) - 3 - (4 - ヨードフェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性
9	3 - (4 - s e c - ブチルフェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3, 5 - ジメチルフェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性
1 0	3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3, 5 - ジメチルフェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性
1 1	2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3, 5 - ジメチルフェニル) - 3 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性
1 2	3 - (4 - s e c - ブチルフェニル) - 2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3, 5 - ジメチルフェニル) - 7 - (メチルスルホニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性
1 3	3 - (4 - s e c - ブチルフェニル) - 2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3, 5 - ジメチルフェニル) - 6 - メトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性

10

20

30

40

【表 2 - 2】

実施例番号	化合物名	A p o A - I m R N A レベル に対する効果
1 4	3 - (4 - s e c - ブチルフェニル) - 2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3 , 5 - ジメチルフェ ニル) - 8 - メトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性
1 5	3 - (4 - s e c - ブチルフェニル) - 2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3 , 5 - ジメチルフェ ニル) - 6 - (メチルスルホニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性
1 6	3 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - (4 - (2 - ヒ ドロキシエトキシ) - 3 , 5 - ジメチルフェニル) - 6 - メトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性
1 7	3 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - (4 - (2 - ヒ ドロキシエトキシ) - 3 , 5 - ジメチルフェニル) - 8 - メトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性
1 8	2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3 , 5 - ジメチルフェニル) - 3 - (4 - イソプロピルフェ ニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性
1 9	3 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - (4 - (2 - ヒ ドロキシエトキシ) - 3 - メチルフェニル) キナゾ リン - 4 (3 H) - オン	活性
2 0	3 - (4 - ブロモフェニル) - 8 - クロロ - 2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3 , 5 - ジメチル フェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性
2 1	2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3 , 5 - ジメチルフェニル) - 3 - (4 - モルホリノフェ ニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性
2 2	3 - (4 - t e r t - ブチルフェニル) - 2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3 , 5 - ジメチル フェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性
2 3	N - (4 - (2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3 , 5 - ジメチルフェニル) - 4 - オキソキナゾ リン - 3 (4 H) - イル) フェニル) アセトアミド	活性
2 4	N - (4 - (2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3 , 5 - ジメチルフェニル) - 4 - オキソキナゾ リン - 3 (4 H) - イル) フェニル) イソブチルア ミド	活性
2 5	メチル 4 - (2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3 , 5 - ジメチルフェニル) - 4 - オキソキナゾ リン - 3 (4 H) - イル) ベンゾエート	活性
2 6	3 - (4 - シクロヘキシルフェニル) - 2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3 , 5 - ジメチルフェ ニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性

10

20

30

40

【表 2 - 3】

実施例番号	化合物名	A p o A - I m R N A レベル に対する効果
2 7	N - (4 - (2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3, 5 - ジメチルフェニル) - 4 - オキソキナゾリン - 3 (4 H) - イル) フェニル) ホルムアミド	活性
2 8	3 - (4 - アミノフェニル) - 2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3, 5 - ジメチルフェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性
2 9	N - (4 - (2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3, 5 - ジメチルフェニル) - 4 - オキソキナゾリン - 3 (4 H) - イル) フェニル) メタンスルホンアミド	活性
3 0	N - (4 - (2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3, 5 - ジメチルフェニル) - 4 - オキソキナゾリン - 3 (4 H) - イル) フェニル) ベンゼンスルホンアミド	活性
3 1	N - (4 - (2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3, 5 - ジメチルフェニル) - 4 - オキソキナゾリン - 3 (4 H) - イル) フェニル) プロパン - 2 - スルホンアミド	活性
3 2	3 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3, 5 - ジメチルフェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性
3 3	3 - (4 - s e c - ブチルフェニル) - 2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3 - メチルフェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性
3 4	3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3 - メチルフェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性
3 5	3 - (4 - s e c - ブチルフェニル) - 2 - (ピリジン - 3 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性
3 6	3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (キノリン - 3 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性
3 7	3 - (4 - s e c - ブチルフェニル) - 2 - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性
3 8	3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (6 - クロロピリジン - 3 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性
3 9	3 - (4 - s e c - ブチルフェニル) - 2 - (6 - クロロピリジン - 3 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性
4 0	3 - (4 - s e c - ブチルフェニル) - 2 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性

10

20

30

40

【表 2 - 4】

実施例番号	化合物名	A p o A - I m R N A レベル に対する効果
4 1	2 - (6 - ブロモピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - クロロフェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性
4 2	2 - (6 - ブロモピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - s e c - ブチルフェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性
4 3	3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (6 - (ジエチルアミノ)ピリジン - 3 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性
4 4	3 - (4 - s e c - ブチルフェニル) - 2 - (6 - (ジエチルアミノ)ピリジン - 3 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性
4 5	3 - (4 - s e c - ブチルフェニル) - 2 - (ピリミジン - 5 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性
4 6	3 - (4 - s e c - ブチルフェニル) - 2 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性
4 7	3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性
4 8	3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (6 - (ピペリジン - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性
4 9	3 - (4 - s e c - ブチルフェニル) - 2 - (6 - (ピペリジン - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性
5 0	3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (6 - フェノキシピリジン - 3 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性
5 1	3 - (4 - s e c - ブチルフェニル) - 2 - (6 - フルオロピリジン - 3 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性
5 2	3 - (4 - s e c - ブチルフェニル) - 2 - (6 - フェノキシピリジン - 3 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性
5 3	3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性
5 4	3 - (4 - s e c - ブチルフェニル) - 2 - (6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性
5 5	3 - (4 - s e c - ブチルフェニル) - 2 - (6 - フェニルピリジン - 3 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性

10

20

30

40

【表 2 - 5】

実施例番号	化合物名	A p o A - I m R N A レベル に対する効果
5 6	3 - (4 - s e c - ブチルフェニル) - 2 - (5 - フェニルピリジン - 3 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性
5 7	2 - (5 - ブロモピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - s e c - ブチルフェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性
5 8	2 - (5 - ブロモピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - クロロフェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性
5 9	3 - (4 - s e c - ブチルフェニル) - 2 - (5 - (ジエチルアミノ) ピリジン - 3 - イル) キナゾリ ン - 4 (3 H) - オン	活性
6 0	3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (5 - フェニル ピリジン - 3 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性
6 1	3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (5 - (ジエチ ルアミノ) ピリジン - 3 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性
6 2	3 - (4 - シクロペンチルフェニル) - 2 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性
6 3	3 - (4 - s e c - ブチルフェニル) - 2 - (6 - (ヒドロキシメチル) ピリジン - 3 - イル) キナゾ リン - 4 (3 H) - オン	活性
6 4	2 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - (メチルチオ) フェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性
6 5	3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 - (6 - メ チルピリジン - 3 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性
6 6	N - (4 - (2 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) - 4 - オキソキナゾリン - 3 (4 H) - イル) フェ ニル) メタンスルホンアミド	活性
6 7	3 - (4 - s e c - ブチルフェニル) - 2 - (6 - (モルホリノメチル) ピリジン - 3 - イル) キナゾ リン - 4 (3 H) - オン	活性
6 8	3 - (4 - シクロプロピルフェニル) - 2 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性
6 9	3 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 2 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性

10

20

30

40

【表 2 - 6】

実施例番号	化合物名	A p o A - I m R N A レベル に対する効果
7 0	2 - (6 - クロロピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - シクロプロピルフェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性
7 1	3 - (4 - s e c - ブチルフェニル) - 2 - (6 - モルホリノピリジン - 3 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性
7 2	3 - (4 - s e c - ブチルフェニル) - 2 - (1 H - インダゾール - 5 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性
7 3	3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (1 H - インダゾール - 5 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性
7 4	3 - (4 - s e c - ブチルフェニル) - 2 - (1 H - インダゾール - 5 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性
7 5	3 - (4 - s e c - ブチルフェニル) - 2 - (2 - (ヒドロキシメチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性
7 6	2 - (1 H - インダゾール - 5 - イル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性
7 7	2 - (1 H - インダゾール - 5 - イル) - 3 - (4 - イソプロピルフェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性
7 8	3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (1 - (4 - メトキシフェニルスルホニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性
7 9	3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (1 - (4 - フルオロフェニルスルホニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性
8 0	3 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 2 - (1 H - インダゾール - 5 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性
8 1	3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (1 - (フェニルスルホニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性
8 2	3 - (4 - s e c - ブチルフェニル) - 2 - (2 - (ヒドロキシメチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性

10

20

30

40

【表 2 - 7】

実施例番号	化合物名	A p o A - I m R N A レベル に対する効果
8 3	3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性
8 4	3 - (4 - シクロペンチルフェニル) - 2 - (1 H - インドール - 5 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性
8 5	3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (1 H - インドール - 6 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性
8 6	3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (1 H - インドール - 7 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性
8 7	3 - (4 - s e c - プチルフェニル) - 2 - (1 H - インドール - 6 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性
8 8	3 - (4 - s e c - プチルフェニル) - 2 - (1 H - インドール - 7 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性
8 9	3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (1 H - インドール - 4 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性
9 0	3 - (4 - s e c - プチルフェニル) - 2 - (1 H - インドール - 4 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性

【 0 3 1 7 】

これらの結果は、本発明の化合物が哺乳類においてインビボで A p o A - I の転写を増加させ、かつ、A p o A - I の血漿レベルおよび H D L - C の循環レベルを上昇させるために有用でありうることを示すものである。いくつかの実施態様を示され、記載されているが、本発明の精神および範囲から逸脱することなく様々な修飾および置換がそこへなされてよい。例えば、以下で明記する特許請求の範囲がその文字通りの言葉よりも狭義に解釈されることは意図されておらず、明細書記載の代表的な実施態様が特許請求の範囲の意味に読み取られることも意図されていない。したがって、本発明は単なる説明目的で本明細書に記載されているにすぎず、該記載は特許請求の範囲に対する限定を構成するものではないと理解されるべきである。

【 0 3 1 8 】

本明細書で参照している全ての参考文献は、それらの全体において参照することによって援用される。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)

A 6 1 K 31/5377

C 0 7 D 403/04 (2006.01)

C 0 7 D 403/04

A 6 1 P 3/06 (2006.01)

C 0 7 D 471/04 1 0 4 Z

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 3/06

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 1 0 1

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 43/00 1 1 1

(72)発明者 ヘンリク・セー・ハンセン

カナダ、ティ 2 エル・ 1 イー 6、アルバータ、カルガリー、カーニー・ロード・ノースウエスト 4
9 0 3 番

審査官 伊藤 幸司

(56)参考文献 国際公開第 2 0 0 4 / 0 3 7 1 7 6 (WO, A 1)

国際公開第 2 0 0 4 / 0 5 8 7 1 7 (WO, A 1)

国際公開第 2 0 0 8 / 0 9 2 2 3 1 (WO, A 1)

特開昭 6 1 - 2 5 4 5 2 4 (JP, A)

国際公開第 0 3 / 1 0 6 4 3 5 (WO, A 1)

米国特許第 0 5 7 9 8 3 4 4 (US, A)

米国特許出願公開第 2 0 0 8 / 0 1 8 8 4 6 7 (US, A 1)

国際公開第 2 0 0 8 / 0 9 4 9 0 9 (WO, A 1)

国際公開第 0 2 / 0 2 6 7 1 8 (WO, A 1)

Tetrahedron Letters, 2008年, 49, 5840 - 5842

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D

A 6 1 K

CAPLUS / REGISTRY (STN)