

(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 1
C07D 239/91	(2006.01) C07D 239/91 C S P
C07D 471/04	(2006.01) C07D 471/04 117N
C07D 401/04	(2006.01) C07D 401/04
A61K 31/517	(2006.01) A61K 31/517
A61K 31/519	(2006.01) A61K 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) 國際出願番号	PCT/IB2010/000159
(87) 國際公開番号	W02010/079431
(87) 國際公開日	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 恒生
(74) 代理人	100100158 弁理士 鮫島 瞳
(74) 代理人	100138900 弁理士 新田 昌宏
(74) 代理人	100162684 弁理士 吳 英燐

最終頁に続く

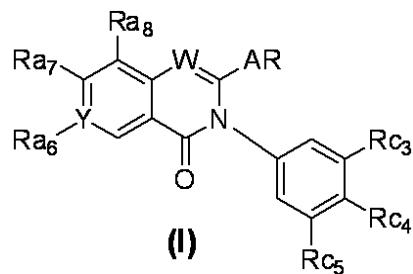
(54) 【発明の名称】 心血管疾患の予防および治療のための化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 1】



[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、S O₂ R₃、S O R₃、およびS R₃ 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、S O₂ R₃、S O R₃、およびS R₃ から選択され；

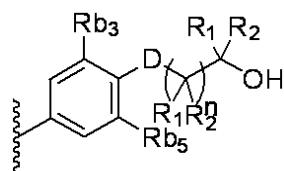
Ra₈ は水素、C₁ - C₃ アルコキシ、シクロプロピルオキシ、塩素、および臭素から

20

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；

10

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】



20

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。

30

【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。

40

【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。

50

【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 0 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】

$R b_3$ および $R b_5$ 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】

$R c_3$ 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。

10

【請求項 12】

$R c_5$ 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】

$R c_3$ および $R c_5$ 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】

$R c_4$ が F 、 $C l$ 、 $B r$ 、 I 、 $C F_3$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、シクロヘキシリル、 $-NH$ $C(O)R_4$ 、 $-NH SO_2 R_4$ 、 $-C(O)OR_4$ 、

20

【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

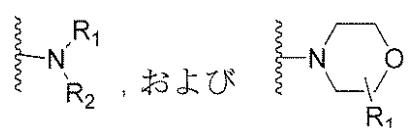
R_1 および R_2 が水素および $C_1 - C_3$ アルキルから独立して選択される、請求項 1 記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、もしくは水和物。

30

【請求項 15】

$R c_4$ が F 、 $C l$ 、 $B r$ 、 I 、 $C F_3$ 、sec-ブチル、イソプロピル、tert-ブチル、シクロヘキシリル、 $-NH C(O)R_4$ 、 $NH SO_2 R_4$ 、 $C(O)OR_4$ 、

【化 5】



から選択され、ここで、

40

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】

$R c_4$ が F 、 $C l$ 、 $B r$ 、 I 、 $C F_3$ 、sec-ブチル、イソプロピル、tert-ブチル、シクロヘキシリル、 $NH C(O)H$ 、 $NH C(O)Me$ 、 $-NH C(O)CH(CH_3)_2$ 、 $NH SO_2 Me$ 、 $-NH SO_2$ 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。

50

【請求項 17】

R_{C_4} が sec - プチルである、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】

R_1 および R_2 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 - プチルフェニル) - 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 ; 10
 3 - (4 - sec - プチルフェニル) - 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 - プロモフェニル) - 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 ;
 3 - (4 - sec - プチルフェニル) - 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 ;
 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 (3H) - オン ; 20
 3 - (4 - sec - プチルフェニル) - 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 (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 - (ト
リフルオロメチル) フェニル) キナゾリン - 4 (3H) - オン ;
 3 - (4 - sec - プチルフェニル) - 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 (3H) - オン ;
 3 - (4 - sec - プチルフェニル) - 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 ;
 3 - (4 - sec - プチルフェニル) - 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 ; 30
 3 - (4 - sec - プチルフェニル) - 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 ;
 3 - (4 - sec - プチルフェニル) - 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 ;
 3 - (4 - プロモフェニル) - 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 (3H) - オン ;
 3 - (4 - プロモフェニル) - 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 ;
 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 ; 40
 3 - (4 - プロモフェニル) - 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 (3H) - オン ;
 3 - (4 - プロモフェニル) - 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 ;
 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 ;
 3 - (4 - tert - プチルフェニル) - 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 ;
 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

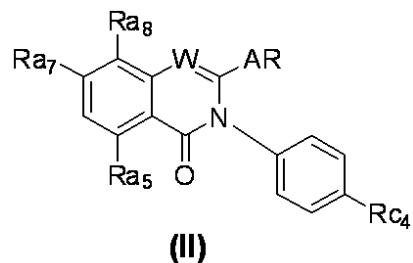
4 - オキソキナゾリン - 3 (4 H) - イル) フェニル) アセトアミド ;
 N - (4 - (2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3 , 5 - ジメチルフェニル) -
 4 - オキソキナゾリン - 3 (4 H) - イル) フェニル) イソブチルアミド ;
 メチル 4 - (2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3 , 5 - ジメチルフェニル) -
 4 - オキソキナゾリン - 3 (4 H) - イル) ベンゾエート ;
 3 - (4 - シクロヘキシリルフェニル) - 2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3 ,
 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 - オキソキナゾリン - 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 ;
 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 ;
 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 ;
 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】

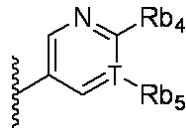


[式中 :

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、Rb5 は非存在であり ;

Ra5、Ra7、およびRa8 は水素およびフッ素から独立して選択され ;

Rb4 は水素、C1、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ビペ

10

30

40

50

ラジノ、-CH₂(N-メチルピペラジノ)、-NR₁R₂、および-CH₂NR₁R₂から選択され；

Rb₅は水素、Cl、Br、F、アリール、および-NR₁R₂から選択され、ここで、Rb₄およびRb₅は結合して環を形成してもよく；

Rc₄はCl、Br、C₂-C₅アルキル、C₃-C₅シクロアルキル、-SR₁、-NH₂SO₂R₁、および-NR₁R₂から選択され；かつ

R₁およびR₂はC₁-C₄アルキルおよびC₃-C₆シクロアルキ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いが、ただし、

Rb₄がフッ素、フェニル、メトキシ、CH₂OH、-CH₂モルホリノ、モルホリノ、-CH₂ピペラジノ、または-CH₂(N-メチルピペラジノ)である場合、Rc₄は塩素ではなく；

Ra₇がフッ素である場合、Rc₄は臭素ではなく；

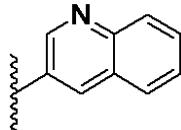
Rb₅がフッ素である場合、Rc₄は塩素ではなく；

Rc₄が塩素または臭素である場合、Rb₄またはRb₅の少なくとも1つは水素ではなく；

TがNである場合、Rc₄はハロゲンではなく；かつ

ARが

【化8】



20

である場合、Rc₄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21】

Wが窒素である、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22】

30

Tが炭素である、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23】

Ra₅が水素である、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24】

Ra₇が水素である、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25】

Ra₅、Ra₇、およびRa₈がそれぞれ水素である、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。

40

【請求項26】

Rb₄が水素、Cl、Br、F、CF₃、メチル、メトキシ、-Oフェニル、フェニル、CH₂OH、-CH₂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27】

Rb₅が水素、Br、NEt₂、およびフェニルから選択される、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28】

50

R_b₄ および R_b₅ が、それらが結合している原子と一緒にになって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 C₁、sec-ブチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロペンチル、SM_e、NH₂SO₂M_e、および NMe₂ 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 sec-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 - 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；

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

3 - (4 - sec - 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 (3H) - 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 (3H) - オン；

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；

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 (3H) - 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 (3H) - オン；

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；

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 (3H) - オン；

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 (3H) - オン；

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；

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；

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 (3H) - 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 (3H) - オン；

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；

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；

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；

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 (3H) - 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 (3H) - オン；

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 - 50

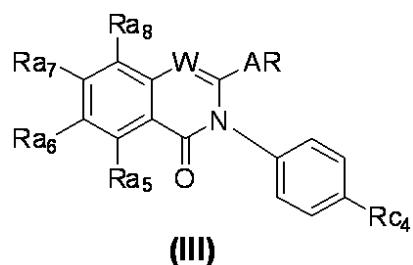
3 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
 3 - (4 - s e c - ブチルフェニル) - 2 - (6 - フェニルピリジン - 3 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
 3 - (4 - s e c - ブチルフェニル) - 2 - (5 - フェニルピリジン - 3 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
 2 - (5 - プロモピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - s e c - ブチルフェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
 2 - (5 - プロモピリジン - 3 - イル) - 3 - (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 ;
 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 ;
 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 ;
 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 :

AR は :

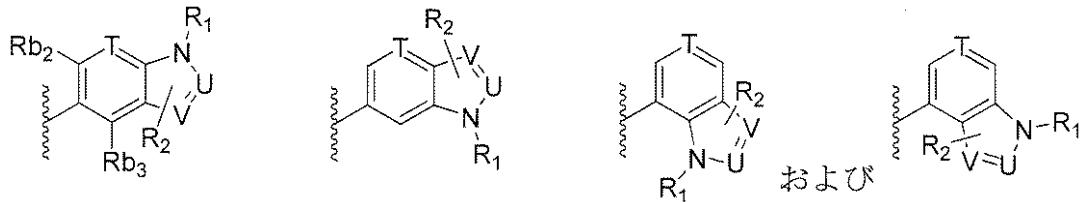
10

20

30

40

【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C H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C H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C H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 sec - プチル、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 sec - プチルおよびC 1 から選択される、請求項 4 2 記載の化合物、または 20 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 4】

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

3 - (4 - sec - プチルフェニル) - 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 - sec - プチルフェニル) - 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 - sec - 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 - sec - 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 - sec - 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 5 7】

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 ~ 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、もしくは水和物の使用。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0 0 0 1】**

本出願は、2009年1月8日に出願された米国仮出願第 6 1 / 1 4 3 , 2 7 6 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

【0 0 0 2】

本発明は、アポリポタンパク質 A - I (A p o A - 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】**【0 0 0 3】**

疫学的データは、高密度リポタンパク質コレステロール (H D L - 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。H D L - C 血清レベルの 1 m g / d L の増加は心血管リスクの 2 ~ 3 % 減少と関連し；L D L - C の 1 % の減少は冠動脈心疾患 (C H D) のリスクを 2 % 減少させる (Gordon et al. (1997) Am. J. Med. 62, 707-714)。

20

【0 0 0 4】

実験的証拠は、心血管疾患に対する H D L - C の保護作用をさらに裏付ける。例えば、低 H D L - C を有する対象において、ゲムフィブロジルの投与は H D L - C レベルの 6 % の増加、および対応する C H D リスクの 2 2 % の減少をもたらす (Rubins et al. (1999) N. Engl. J. Med. 341, 410-418)。低 H D L - C (A p o A - I 発現の減少による) と関連する遺伝性疾患の観察は、C H D のリスクの上昇と低 H D L - C との間の関連も示す。

30

【0 0 0 5】

H D L - 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 (R C T) 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、H D L - 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。H D L - C 粒子は L D L 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。H D L - 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 (A p o A - I) とアポリポタンパク質 A - I I (A p o A - I I) の両方を含有し、他方は A p o A - I のみを含有する (Schultz et al. (1993) Nature 365, 762-764)。H D L - 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 A p o A - I に起因しうる。

40

【0 0 0 6】

臨床および実験データは、A p o A - I の産生が循環 H D L - 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 (A p o A - 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、A p o A - 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、A p o A - 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 A p o A - 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 A p o A - I M i l a n 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、A p o A - I がコレステロール逆輸送の促進、酸化ストレスの減衰、パラオキソナーゼ活性の増加、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) Cur. Opin. Lipidol. 8, 225-228)。したがって、A p o A - I は治療的介入のための魅力的な標的である。

【0007】

A p o A - 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、A p o A - I を模倣する組換えA p o A - 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A p o A - I の產生を上方制御する小分子化合物、例えば、A p o A - 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WO 2006 / 045096に記載されている。しかしながら、A p o A 1 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。

10

【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 (A p o A - 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。

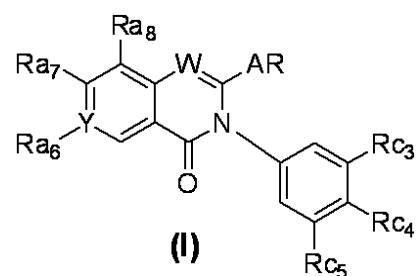
20

【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】



30

[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;

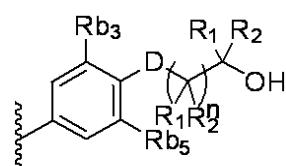
Ra₇は水素、フッ素、SO₂R₃、SOR₃、およびSR₃から選択され;

40

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;

50

nは1、2、および3から選択され；

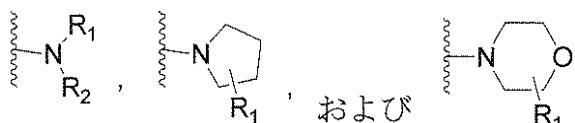
DはO、NH、NR₁、S、およびCから選択され；

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】

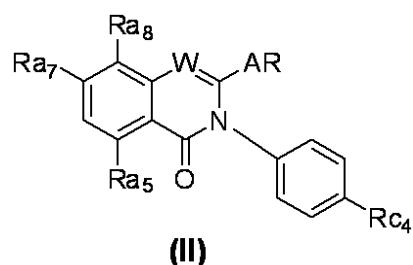
20

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】



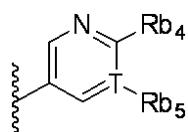
30

[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；

Ra₅、Ra₇、およびRa₈は水素およびフッ素から独立して選択され；

Rb₄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；

Rb₅は水素、Cl、Br、F、アリール、および-NR₁R₂から選択され、ここで

50

、R_b₄およびR_b₅は結合して環を形成してもよく；

R_c₄はC₁、B_r、C₂-C₅アルキル、C₃-C₅シクロアルキル、-S_R₁、-NH₂SO₂R₁、および-NR₁R₂から選択され；かつ

R₁およびR₂はC₁-C₄アルキルおよびC₃-C₆シクロアルキ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いが、ただし、

R_b₄がフッ素、フェニル、メトキシ、-CH₂OH、-CH₂モルホリノ、モルホリノ、-CH₂ピペラジノ、または-CH₂(N-メチルピペラジノ)である場合、R_c₄は塩素ではなく；

R_a₇またはR_a₆がフッ素である場合、R_c₄は臭素ではなく；

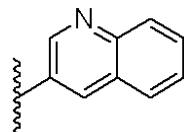
R_b₅がフッ素である場合、R_c₄は塩素ではなく；

R_c₄が塩素または臭素である場合、R_b₂、R_b₄、またはR_b₅の少なくとも1つは水素ではなく；

TがNである場合、R_c₄はハロゲンではなく；かつ

ARが

【化6】



10

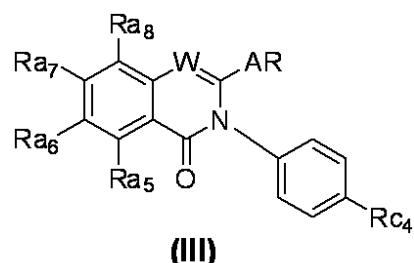
である場合、R_c₄はsec-ブチルではない】

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】

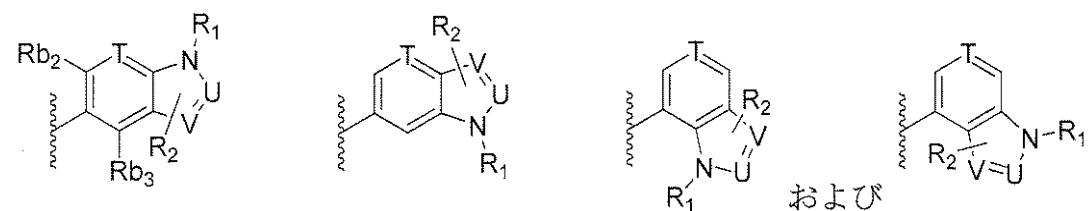


30

[式中：

ARは：

【化8】



40

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；

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

50

たアリールから選択され；

R_a_5 、 R_a_6 、 R_a_7 、および R_a_8 は水素およびフッ素から独立して選択され；

R_b_2 および R_b_3 は水素、F、C1、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_c_4 はC₂-C₆アルキル、C₃-C₆シクロアルキル、F、C1、Br、I、OCF₃、および-NR₄R₅から選択され；

R_4 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；かつ

R_5 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、

R_1 がメチルである場合、 R_c_4 はsec-ブチルではなく；かつ

R_2 が-CH₂OHである場合、 R_c_4 はC1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vant、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、冠動脈ブラーク安定化、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

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、インポテンス、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。

20

【0019】

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、-C≡N-H₂ は炭素原子を通じて結合している。

20

【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生じなくてもよく、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($C_1 - C_{22}$)アルキル、($C_1 - C_8$)アルキル、および($C_1 - C_6$)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、ヘキシリ、ヘプチル、およびオクチルを含み、これらに限定されない。
10

【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($C_2 - C_{22}$)アルキニル、($C_2 - C_8$)アルキニル、および($C_2 - C_6$)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。
20

【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いてよい。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。
30

【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いてよい。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。
40

【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いてよい。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
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、ヒドロキシリ、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】

10

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】

20

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】

30

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、ヒドロキシリ、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

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。

【0036】

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

【0037】

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。

【0038】

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。20

【0039】

本明細書で用いられている用語「シアノ」は、 $-CN$ を指す。

【0040】

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。20

【0041】

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、シクロペタン、およびシクロペタンを含み、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、ヒドロキシリ、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いてよい。30

【0042】

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、水素、ヒドロキシリ、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。ジカルボン酸はコハク酸、グルタル酸、アジピン酸、スペリン酸、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4050

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_k C (O) O - R_j - または - R_k C (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、シクロアルキル、エーテル、ハロアルキル、ヘテロアリール、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ールまたはヘテロアリールエステル、例えば R_j または R_k の少なくとも 1 つがヘテロアリール基、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ールエステル、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_k C (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 - アルギニート、L - アルギニート、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。10

【0044】

用語「エーテル」は、構造 - R₁ O - R_m - であって、R₁ および R_m 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、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 R₁ または R_m を通じて親分子基に結合していくよい。代表的なエーテルは、アルコキシアルキルおよびアルコキシアリール基を含み、これらに限定されない。エーテルはポリエーテル、例えば、R₁ 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。20

【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。30

【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「ヘテロアリール」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单環式、二環式、または多環式の芳香族環系を指す。ヘテロアリールは、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、ヒドロキシリル、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。ヘテロアリールは非芳香族環と縮合していくよい。ヘテロアリール基の説明に役立つ実例は、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジル、ピラジル、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、ピリミジリル、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ール基は、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) ヘテロアリール」と記載する单環式芳香族環を含み、40

これに限定されない。

【0048】

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、ヒドロキシリ、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、スルホニアミド、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、ビオチニル、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。

【0049】

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

【0050】

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。

【0051】

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。

【0052】

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。

【0053】

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、スペリン酸、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。

【0054】

本明細書で用いられている用語「ニトロ」は、-NO₂を指す。

【0055】

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

10

20

30

40

50

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、C₁ - 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ヘキタン環と縮合してもよい。フェニルは、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。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-O P(O)O₂-、-R_xO P(O)O₂-、-OP(O)O₂R_y-、または-R_xO P(O)O₂R_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、アリール、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、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、アリール、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)、アリールスルホンアミド(例えば、R_sがアリール)、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、-OSO₃⁻を指す。スルホネートは、酸の-OSO₃Hに加えて、-OSO₃Na、および-OSO₃Kなどの塩も包含する。

【0064】

用語「スルホン酸」は、-SO₃H-ならびにその対応する塩、例えば-SO₃K-、50

および - SO₃Na - 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_uSO₂- 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 - R_v - 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。10

【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。20

【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：C₁ - 2₂、C₁ - 8、および C₁ - 6 のアルキル、アルケニルまたはアルキニル；C₁ - 6 アリール、C₂ - 5 ヘテロアリール；C₃ - 7 シクロアルキル；C₁ - 2₂、C₁ - 8、および C₁ - 6 のアルコキシ；C₆ 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(C₁ - 2₂、C₁ - 8、または C₁ - 6 アルキル)、- N(C₁ - 2₂、C₁ - 8、および C₁ - 6 のアルキル)₂、- NH((C₆)アリール)、または - N((C₆)アリール)₂；ホルミル；ケトン、例えば - CO(C₁ - 2₂、C₁ - 8、および C₁ - 6 のアルキル)、- CO((C₆ アリール)エステル、例えば - CO₂(C₁ - 2₂、C₁ - 8、および C₁ - 6 のアルキル)ならびに - CO₂(C₆ 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。30

【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。40

【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., "Pro50

-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10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20コーン酸塩、グルカロン酸塩 (glucuronate)、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 - ナフト工酸塩)) 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 (stereogenic 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默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

10

20

30

40

50

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。

【 0 0 7 6 】

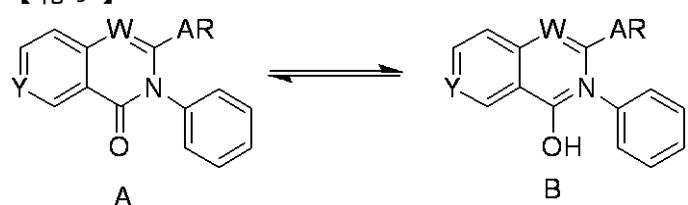
あるいは、炭素-炭素二重結合の周りの置換基は、「シス」または「トランス」と表記されてもよく、ここで「シス」は二重結合の同じ側にある置換基を表し、「トランス」は二重結合の反対側にある置換基を表す。炭素環周りの置換基の配置は、「シス」または「トランス」として示される。用語「シス」は環の面の同じ側にある置換基を表し、用語「トランス」は環の面の反対側にある置換基を表す。置換基が環の面の同じ側と反対側の両方に配置された化合物の混合物は、「シス/トランス」と示される。

10

[0 0 7 7]

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

[0 0 7 8]

代表的な実施態様

式 I の化合物

特定の実施

【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

o

他の実施態様では、式 I における R_a はフッ素、水素、メトキシ、および $SO_2 Me$ の濃度を用いて

から選択され

いくつかの実施態様では、式 I における R_a は水素、フッ素、または $S O_2 R_3$ である。 R_a は C_6H_6 フルオロホキサンクロロプロピルから選択される。

り、R₃は

他の実験結果では、式(1)における R_{eff} は考慮しない場合、または $S_{\text{O}_2} = M_{\text{O}_2}$ である

他の実施態

いくつかの実施態様では、式子における β は考慮されず、または複数である。

5-3-3-4-1

いくつかの実施熊様では、式 I' の化合物における β は1である。

【 2 0 2 5 】

いくつかの家族構造では、式 I の化合物における R は H である。

100861

特定の実施態様では、式 I における $R b_3$ および $R b_5$ 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 T における R_{C_2} は水素である

50

【0088】

特定の実施態様では、式Iの化合物におけるRc₅は水素である。

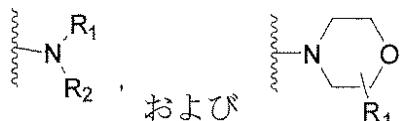
【0089】

いくつかの実施態様では、式IにおけるRc₃およびRc₅は共に水素である。

【0090】

式Iのいくつかの化合物では、Rc₄はF、Cl、Br、I、CF₃、C₁-C₆アルキル、シクロヘキシリル、-NHC(O)R₄、-NH₂R₄、-C(O)OR₄、

【化10】



10

から選択され、ここで

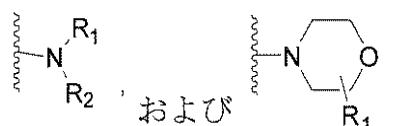
R₄は水素、C₁-C₄アルキル、およびアリールから選択され；かつ

R₁およびR₂は水素およびC₁-C₃アルキルから独立して選択される。

【0091】

式Iの他の化合物では、Rc₄はF、Cl、Br、I、CF₃、sec-ブチル、イソプロピル、tert-ブチル、シクロヘキシリル、-NHC(O)R₄、NH₂R₄、C(O)OR₄、

【化11】



20

から選択され、ここで

R₄は水素、C₁-C₄アルキル、およびアリールから選択され；かつ

R₁およびR₂は水素およびC₁-C₃アルキルから独立して選択される。

【0092】

さらに他の実施態様では、式IにおけるRc₄はF、Cl、Br、I、CF₃、sec-ブチル、イソプロピル、tert-ブチル、シクロヘキシリル、NHC(O)H、NHC(O)Me、-NHC(O)CH(CH₃)₂、NH₂SO₂Me、-NH₂SO₂フェニル、-NH₂SO₂CH(CH₃)₂、C(O)OMe、NMe₂、およびモルホリニルから選択される。

30

【0093】

別の実施態様では、式IにおけるRc₄はsec-ブチルである。

【0094】

いくつかの実施態様では、式IにおけるR₁、R'₁、R₂およびR'₂はそれぞれ水素である。

【0095】

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 - プチルフェニル) - 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 - プチルフェニル) - 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 - プチルフェニル) - 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 - プチルフェニル) - 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 - プチルフェニル) - 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 - プチルフェニル) - 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 - プチルフェニル) - 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 - プロモフェニル) - 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 - プロモフェニル) - 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 - プロモフェニル) - 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 - プロモフェニル) - 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 - プチルフェニル) - 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 - オキソキナゾリン - 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 - オキソキナゾリン - 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 - オキソキナゾリン - 3 (4 H) - イル) ベンゼート ;
 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 - オキソキナゾリン - 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 ;
 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 ;
 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 ;

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 a₅ 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 a₇ 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 a₅ 、 R a₇ 、および R a₈ はそれぞれ水素である。 20

【 0 1 0 1 】

いくつかの実施態様では、式 I I における R b₄ は水素、 Cl 、 Br 、 F 、 CF₃ 、メチル、メトキシ、 -Oフェニル、フェニル、CH₂OH 、 -CH₂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 b₅ は水素、 Br 、 Ne t₂ 、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 b₄ および R b₅ は、それらが結合している原子と一緒にになってフェニル環を形成している。 30

【 0 1 0 4 】

いくつかの実施態様では、式 I I における R c₄ は Cl 、 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、 SME 、 NH SO₂ Me 、または NMe₂ 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 c₄ 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 - 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 50

(3 H) - オン ;
 2 - (6 - ブロモピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - s e c - プチルフェニル) 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 - プチルフェニル) - 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 - プチルフェニル) - 2 - (ピリミジン - 5 - イル) キナゾリン - 4
 (3 H) - オン ;
 3 - (4 - s e c - プチルフェニル) - 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 - プチルフェニル) - 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 - プチルフェニル) - 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 - プチルフェニル) - 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 - プチルフェニル) - 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 - プチルフェニル) - 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 - プチルフェニル) - 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 - ブロモピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - s e c - プチルフェニル) キナゾ
 リン - 4 (3 H) - オン ;
 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 ;
 3 - (4 - s e c - プチルフェニル) - 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
 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 - プチルフェニル) - 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
 10
 20
 30
 40
 50

H) - イル) フェニル) メタンスルホンアミド ;
 3 - (4 - sec - プチルフェニル) - 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 ;
 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 ;
 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 (3H) - 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 (3H) - オン ; および
 3 - (4 - sec - プチルフェニル) - 2 - (6 - モルホリノピリジン - 3 - イル) キ 10
 ナゾリン - 4 (3H) - 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。

【0107】

式IIIの化合物

いくつかの実施態様では、式IIIにおけるR_b₂およびR_b₃はそれぞれ水素である
 。

【0108】

いくつかの実施態様では、式III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。 20

【0109】

他の実施態様では、式III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。

【0110】

さらに他の実施態様では、式III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。

【0111】

いくつかの実施態様では、式IIIにおけるR₁は水素、メチル、またはSO₂R₃で
 あり、R₃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。 30

【0112】

いくつかの実施態様では、式IIIにおけるR₂は水素またはCH₂OHである。

【0113】

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

【0114】

いくつかの実施態様では、式IIIにおけるRa₅、Ra₆、Ra₇、およびRa₈は
 それぞれ水素である。 40

【0115】

いくつかの実施態様では、式IIIにおけるR_b₂およびR_b₃は共に水素である。

【0116】

いくつかの実施態様では、式IIIにおけるRc₄はsec - プチル、イソプロピル、
 シクロペンチル、C1、OCF₃、またはNMe₂である。

【0117】

特定の実施態様では、式IIIにおけるRc₄はsec - プチルまたはC1である。

【0118】

本発明の特定の実施態様では、式 I II の化合物は：

- 3 - (4 - sec - プチルフェニル) - 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 - sec - プチルフェニル) - 2 - (1 H - インドール - 5 -イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン；
 3 - (4 - sec - プチルフェニル) - 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 - sec - プチルフェニル) - 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 - sec - 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；
 3 - (4 - sec - 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；
 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 - sec - 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、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。

【0119】

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、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 HDL - 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、II、もしくは III 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。

【0120】

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、頸側および非経口（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。

【 0 1 2 1 】

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ず、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。10

【 0 1 2 2 】

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ンニトール、ラクトース、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、サッカリソナトリウム、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。30

【 0 1 2 3 】

頸側（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。40

【 0 1 2 4 】

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50

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、ペトロリュームゼリー (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。

10

【 0 1 2 7 】

投与される活性化合物の量は、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 μg ~ 約 1 0 0 0 m g 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。

20

【 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効量は、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効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リングは当該技術分野の慣例に従って行われる。

30

【 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)。

40

【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ED₅₀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、治療的有効量は、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ロート；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(CETP)、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；ビグアナイド；-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

30

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効量を対象(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apoA-Iに対するapoB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】

50

本発明の別の実施態様は、対象の血中におけるapoA-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apoA-I関連タンパク質および

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。

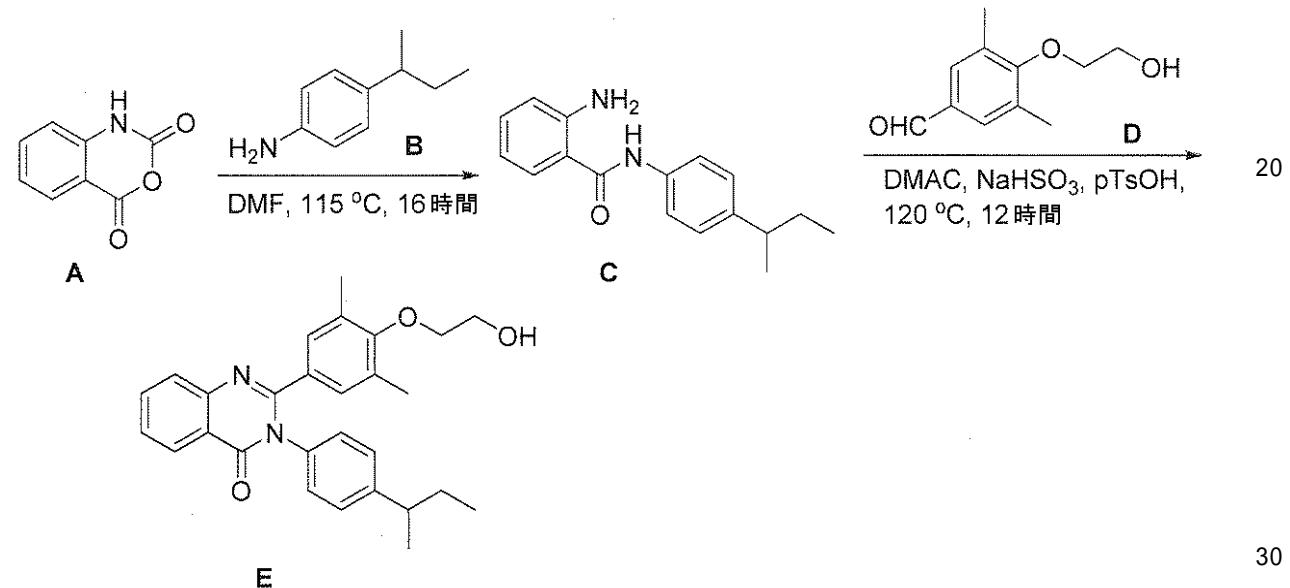
A c O H	= 酢酸	
B o c	= N - t e r t - ブチルカルボニル	40
T B D M S	= t e r t - ブチルジメチルシリル	
D M A P	= ジメチルアミノピリジン	
D M F	= ジメチルホルムアミド	
D M S O	= ジメチルスルホキシド	
E t O H	= エタノール	
E t O A c	= 酢酸エチル	
M e O H	= メタノール	
T H F	= テトラヒドロフラン	
T E A	= トリエチルアミン	
p - T S A	= p - トルエンスルホン酸	50

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 - パラベンゾキノン	
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ノ) フェロセン	
P d (O A c) ₂	= 酢酸パラジウム (I I)	10
P d (P P h ₃) ₄	= テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0)	

【0142】

実施例 1 . 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 (E) の製造

【化12】



4 - s e c - ブチルアニリン (B) (1 . 4 9 g 、 1 0 . 0 m m o l) をイサト酸無水物 (A) (1 . 6 3 g 、 1 0 . 0 m m o l) の無水 D M F (4 0 m L) 溶液に加え、反応混合物を窒素下、 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、水 (2 0 0 m L) に注ぎ、酢酸エチル (2 0 0 m L) で抽出した。有機相を水 (1 0 0 m L) 、 1 0 % N a O H 水溶液 (1 0 0 m L) 、および水 (1 0 0 m L) で洗浄し、無水 N a₂ S O₄ で乾燥した。溶媒の除去により、 2 - アミノ - N - (4 - s e c - 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 . 2 7 g (4 7 %)。

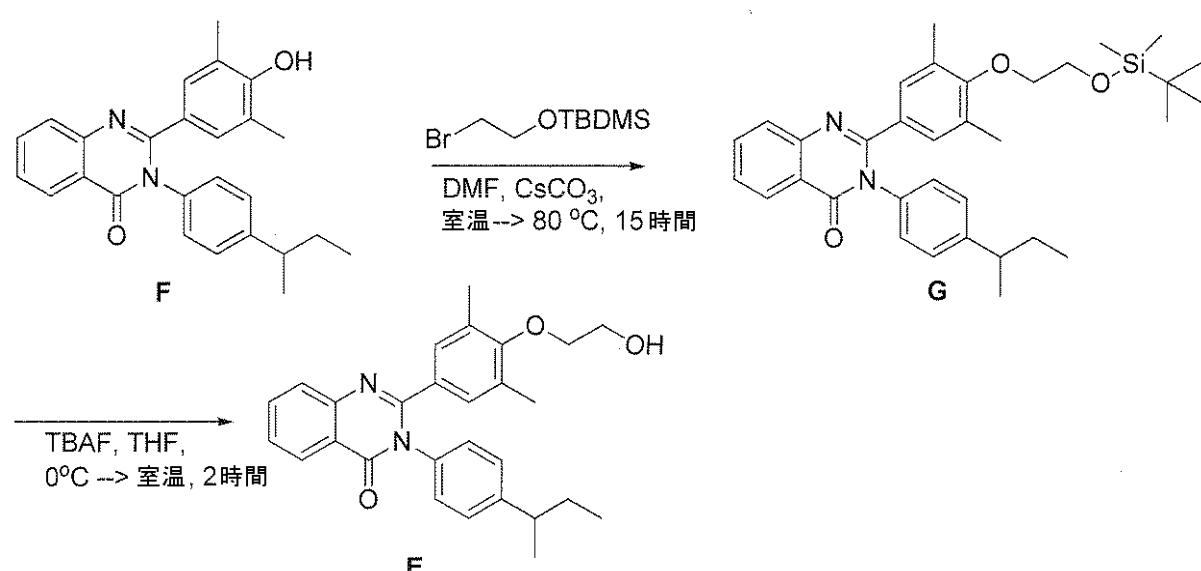
【0143】

2 - アミノ - N - (4 - s e c - ブチルフェニル) ベンズアミド (1 . 2 7 g 、 4 . 7 3 m m o l) の N , N - ジメチルアセトアミド (2 0 m L) 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 . 9 2 g 、 4 . 7 m m o l) 、亜硫酸水素ナトリウム (5 8 . 5 w t %) (0 . 9 5 g 、 5 . 2 m m o l) および p - トルエンスルホン酸 (0 . 1 8 g 、 0 . 9 5 m m o l) を加えた。反応混合物を 1 2 0 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 (1 0 0 m L) を加えた。混合物を酢酸エチル (2 0 0 m L) で抽出した。有機相を水 (2 × 1 0 0 m L) で洗浄し、次いで食塩水 (1 0 0 m L) で洗浄し、無水 N a₂ S O₄ 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 3 0 % 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 . 3 4 g (1 6 %) 。 M P 1 5 2 ~ 1 5 3 。 ¹ H - N M R (4 0 0 M H z , C D C l₃) : 8 . 3 6 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 - プチルフェニル) - 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】



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 - プチルフェニル) - 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。

【0145】

3 - (4 - sec - プチルフェニル) - 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 - ブロモ - エトキシ) - tert - プチル - 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 - プ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 - プチルフェニル) キナゾリン - 4 (3H) - オン (G) を単離し、任意に精製した。

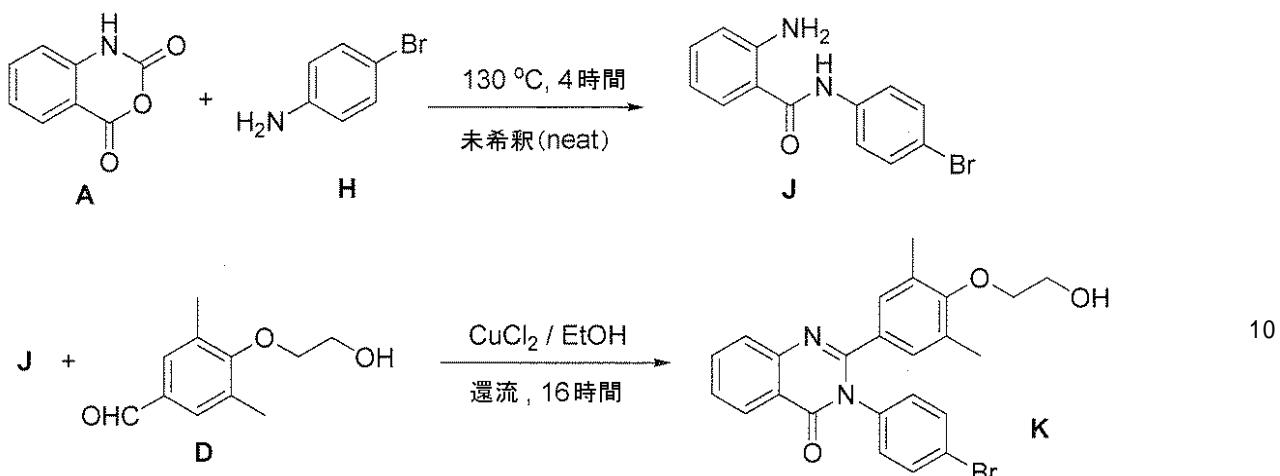
【0146】

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 - (tert - プ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 - プチルフェニル) 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。

【0147】

実施例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 (3H) - オン (K) の製造

【化14】



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 m m o l) および 4 - ブロモ - アニリン (H) (3 . 2 3 g 、 1 8 . 8 m m o l) 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 °C 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 %)。

【0148】

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 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 (D) (2 . 5 0 g 、 1 2 . 9 m m o l) の無水エタノール (7 5 m L) 溶液に、無水塩化銅 (I I) (5 . 1 9 g 、 3 8 . 6 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。残渣をジクロロメタン (3 0 0 m L) に溶解し、有機相を水 (2 0 0 m L) で洗浄した。次いで、水相を C H ₂ C l ₂ (2 × 2 0 0 m L) で抽出した。合わせた有機相を食塩水 (2 0 0 m L) で洗浄し、無水 N a ₂ S O 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 2 3 0 ~ 4 0 0 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 %)。 M P 1 6 4 - 1 6 5 °C 。 ¹ H - N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : 8 . 3 3 (d , J = 7 . 8 0 H z , 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 H z , 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 H z , 2 H) , 2 . 1 7 (s , 6 H) , 2 . 1 3 (t , J = 3 . 5 1 H z , 1 H) 。 M S (E S ⁺) m / z : 4 6 5 . 4 2 (9 7 %) (M + 1) , 4 6 7 . 4 3 (1 0 0 %) (M + 3) 。

【0149】

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

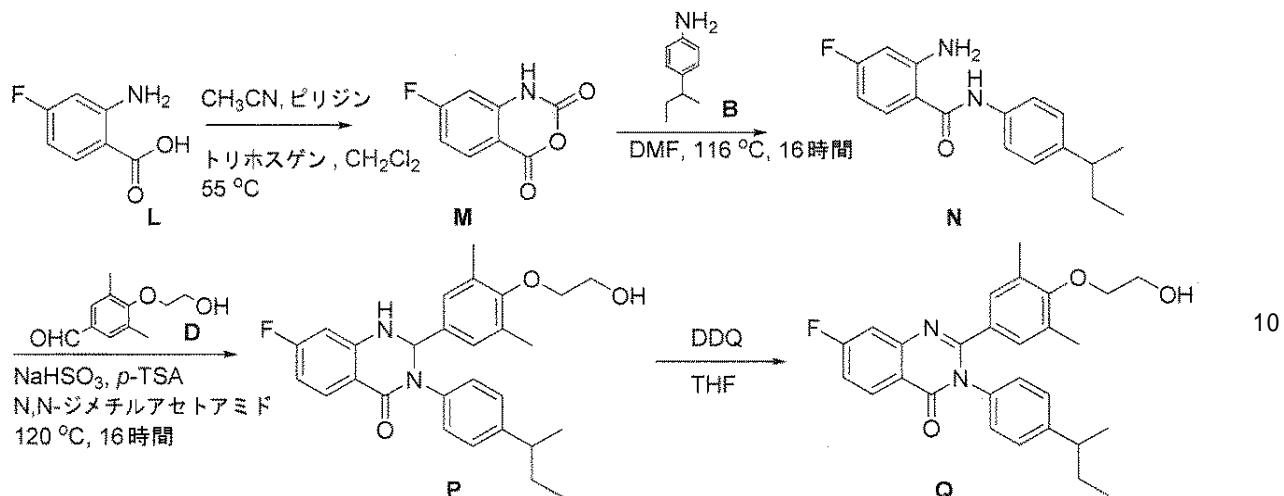
10

20

30

40

【化15】



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 度で、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CH₂Cl₂ (5 mL) 溶液を、シリングを用いて 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 度さらに 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CH₂Cl₂で洗浄した。固体を真空下で乾燥し、7 - フルオロ - 1H - 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%)。

【0150】

7 - フルオロ - 1H - 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 - プチル) - アニリン (B) (0.824 g、5.52 mmol) を加え、反応混合物を 116 度 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 - プチル - 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%)。

【0151】

2 - アミノ - N - (4 - sec - プチル - 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 度 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 - プチル - 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 - 1H - 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)。

【0152】

3 - (4 - sec - プチル - 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 - 1H - 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

10

20

30

40

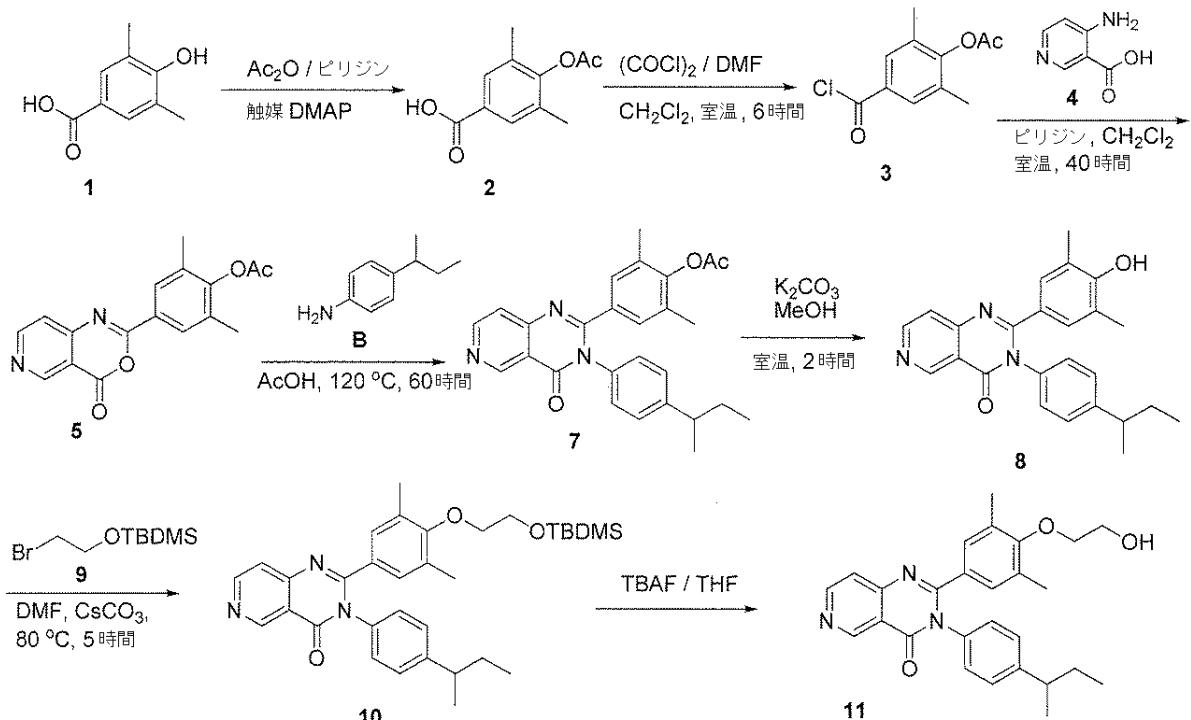
50

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) : δ 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（

10

20

30

40

50

20 mL)で希釈した。分離した固体を濾過し、メタノール(2×10mL)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：1.99g(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(1.04g、3.35mmol)の氷酢酸(20mL)溶液に、4-(sec-ブチル)-アニリン(B)(0.750g、5.02mmol)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(100mL)で希釈し、飽和NaHCO₃水溶液でpH7まで中和し、酢酸エチル(200mL)で抽出した。有機相を水(100mL)で洗浄し、次いで食塩水(100mL)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：0.580g(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(0.580g、1.31mmol)のメタノール(20mL)溶液に、炭酸カリウム(0.55g、3.94mmol)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(100mL)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(20mL)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：0.25g(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(0.25g、0.63mmol)の無水DMF(10mL)溶液に、炭酸セシウム(0.62g、1.9mmol)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-ブロモ-エトキシ)-tert-ブチル-ジメチル-シラン(9)(0.300g、1.27mmol)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(100mL)で希釈し、酢酸エチル(100mL)で抽出した。有機相を水(2×50mL)で洗浄し、次いで食塩水(50mL)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：0.20g(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(0.20g、0.36mmol)の無水THF(3mL)溶液に、THF中のフッ化テトラブチルアンモニウムの1.0M溶液(0.72mL、0.72mmol)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(50mL)に溶解した。有機相を水(20mL)で洗浄し、食塩水(20mL)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

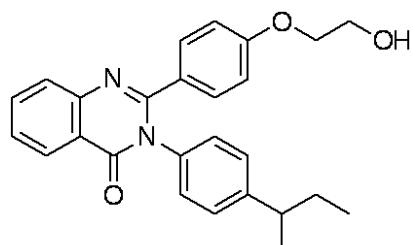
50

し、表題化合物(11)を白色固体として得た。収量：0.09g(56%)。MP 195~196。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃)：9.56(s, 1H), 8.88(d, J=5.60Hz, 1H), 7.61(d, J=6.00Hz, 1H), 7.15(d, J=7.20Hz, 2H), 7.05(d, J=8.80Hz, 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=6.40Hz, 1H), 1.61~1.22(m, 2H), 1.20(d, J=7.20Hz, 3H), 0.74(t, J=7.20Hz, 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(4.00g、24.0mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(80mL)溶液に、窒素雰囲気下、4-sec-ブチルアニリン(3.66g、24.0mmol)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、1N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(7g)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：1.8g(27.3%)。

【0161】

2-アミノ-N-(4-sec-ブチルフェニル)-ベンズアミド(0.500g、1.86mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(9mL)溶液に、窒素雰囲気下、4-ヒドロキシ-ベンズアルデヒド(0.450g、3.73mmol)を加え、次いでヨウ素(0.560g、2.23mmol)および水酸化カリウム(0.120g、2.23mmol)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(0.97g)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：0.33g(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(0.11g、0.31mmol)および炭酸カリウム(0.13g、0.93mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(3.5mL)中の混合物に、窒素雰囲気下、2-クロロエタノール(0.032mL、4.6mmol)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(0.13g)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：60mg(46.3%)。MP 172.8~174.9。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃)：8.35(d, 1H), 7.80

10

20

30

40

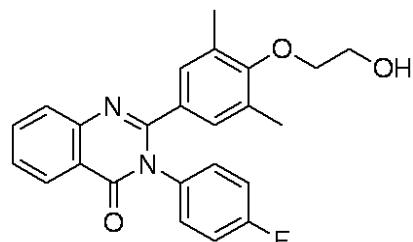
50

(d, 2 H), 7.50 (m, 1 H), 7.28 (d, 2 H), 7.14 (d, 2 H), 7.05 (d, 2 H), 6.72 (d, 2 H), 4.00 (m, 2 H), 3.95 (m, 2 H), 2.58 (m, 1 H), 1.95 (s, OH), 1.65 - 1.48 (m, 2 H), 1.20 (d, 3 H), 0.75 (t, 3 H)。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】



10

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%)。

20

【0163】

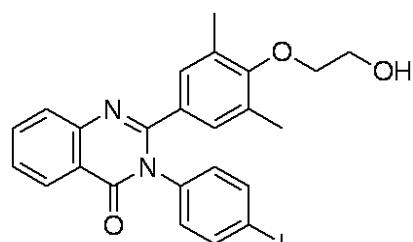
4-(2-ヒドロキシエトキシ)-3,5-ジメチル-ベンズアルデヒド(0.420 g、2.17 mmol)および2-アミノ-N-(4-フルオロフェニル)-ベンズアミド(0.500 g、2.17 mmol)のN,N-ジメチルアセトアミド(5 mL)中の混合物に、亜硫酸水素ナトリウム(0.350 g、3.26 mmol)およびp-トルエンスルホン酸(0.21 g、0.11 mmol)を加えた。反応混合物を155℃で14時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、冷水(20 mL)で希釈し、沈殿物を得た。黄色固体を濾過し、冷水(2×20 mL)で洗浄し、メタノールで洗浄し、真空下で乾燥し、粗生成物を得、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)：δ 8.35 (d, 1 H), 7.81 - 7.78 (d, 2 H), 7.58 - 7.40 (m, 1 H), 7.20 - 7.15 (m, 2 H), 7.15 - 7.01 (m, 4 H), 3.98 - 3.80 (m, 4 H), 2.21 (s, 6 H), 2.01 (t, 1 H)。MS (ES⁺) m/z: 405.01 (M+1)。

30

【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】



40

50

4-ヨードアニリン(4.03g、18.4mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(20mL)溶液にイサト酸無水物(3.00g、18.4mmol)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(100mL)で希釈した。有機層を1N NaOH(200mL)で洗浄し、水(100mL)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 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：1.50g(24%)。

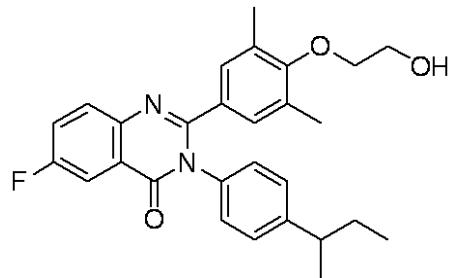
【 0 1 6 5 】

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 . 5 7 0 g 、 2 . 9 6 mm o l) および 2 - アミノ - N - (4 - ヨード - フェニル) - ベンズアミド (1 . 0 0 g 、 2 . 9 6 mm o l) の N , N -ジメチルアセトアミド (1 0 mL) 中の混合物に、亜硫酸水素ナトリウム (0 . 4 7 0 g 、 4 . 4 4 mm o l) および p - トルエンスルホン酸 (0 . 2 8 0 g 、 1 . 4 8 mm o l) を加えた。反応混合物を 1 5 5 ° で 1 4 時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、冷水 (2 0 mL) で希釈し、沈殿物を得た。黄色固体を濾過し、冷水 (2 × 2 0 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 2 3 0 ~ 4 0 0 メッシュ ; 溶出液として 1 0 % E t O A c / 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 . 2 0 g (1 3 %) 。 M P 1 0 1 ~ 1 0 3 ° 。 ¹ H - N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃) : 8 . 3 8 (d , 1 H) , 7 . 8 1 - 7 . 7 8 (m , 2 H) , 7 . 7 5 (d , 2 H) , 7 . 5 9 - 7 . 4 8 (m , 1 H) , 7 . 0 1 - 6 . 8 5 (m , 4 H) , 3 . 9 8 - 3 . 8 1 (m , 4 H) , 2 . 4 0 (s , 6 H) , 2 . 0 1 (t , 1 H) 。 M S (E S +) m / z : 5 1 3 . 0 9 (M + 1) 。

【 0 1 6 6 】

実施例 9 . 3 - (4 - s e c - プチルフェニル) - 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) - オンの製造
【化 2 0】

【化 2 0】



2-アミノ-5-フルオロ安息香酸(1.00g、6.40mmol)のアセトニトリル(8mL)溶液に、トリホスゲン(0.64g、2.1mmol)のジクロロメタン(5mL)溶液およびピリジン(1.1mL、13.0mmol)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(5mL)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: 1.06g (91%)。

【 0 1 6 7 】

6 - フルオロ - 1 H - ベンゾ [d] [1 , 3] オキサジン - 2 , 4 - ジオン (1.06 g , 5.90 mmol) の D M F (5 mL) 中の懸濁液に、室温で 4 - s e c - プチルフェニルアミン (1.95 mL , 11.8 mmol) を加えた。懸濁液を 70 °C で 2 日間加热し、室温まで冷却した。反応混合物を碎いた氷 (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 - s e c - プチルフェニル) - 5 - フルオロベンズアミドを得た。収量 : 1.16

g (6 9 %) 。

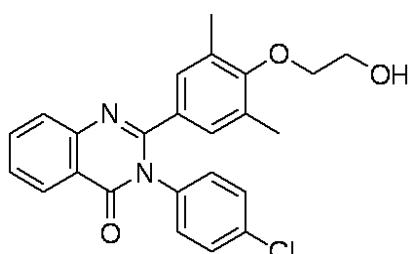
【 0 1 6 8 】

無水 CuCl_2 (0.21 g、 1.6 mmol) を、 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 (0.15 g、 0.52 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 (0.12 g、 0.63 mmol) のエタノール (30 mL) 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 (20 mL) と共に攪拌し、酢酸エチル (2 × 25 mL) 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 (25 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 : 0.19 g (77 %) 。 MP 70 ~ 72 °C 。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.99 (m , 1 H) , 7.82 (m , 1 H) , 7.53 (m , 1 H) , 7.15 (m , 2 H) , 7.09 (d , 2 H) , 6.97 (s , 2 H) , 3.91 (m , 2 H) , 3.78 (m , 2 H) , 2.59 (m , 1 H) , 2.15 (s , 6 H) , 2.02 (t , 1 H) , 1.54 (m , 2 H) , 1.21 (d , 2 H) , 0.73 (t , 3 H) 。

【 0 1 6 9 】

実施例 10 . 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 】



4 - クロロアニリン (3.13 g、 24.5 mmol) の N, N - ジメチルホルムアミド (dimethylformide) (20 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 °C で 14 時間加熱し、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、 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 230 ~ 400 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 : 1.67 g (28 %) 。

【 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 (0.420 g、 2.17 mmol) および 2 - アミノ - N - (4 - クロロ - 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 °C で 14 時間加熱し、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 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 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 : 0.23 g (14 %) 。 MP 101 ~ 103 °C 。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ 8.38 (d , 1 H) , 7.81 - 7.78 (m , 2 H) , 7.59 - 7.51 (m , 1 H) , 7.31 - 7.20 (m , 2 H) , 7.15 - 7.12 (m , 2 H) , 7.01 - 6.98 (d , 2 H) , 3.98 - 3.80 (m , 4 H) , 2.20 (s , 6 H) , 2.01 (t , 1 H) 。 MS (ES⁺) m/z : 421.05 (M + 1) 。

10

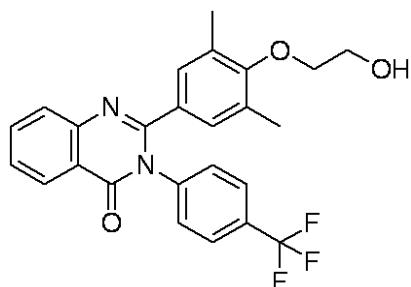
20

40

50

【0171】

実施例 11.2 - (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 (3H) - オンの製造
【化22】



10

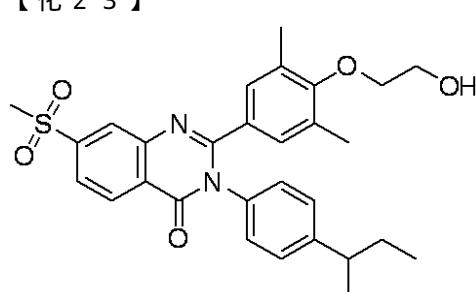
1H - ベンゾ [d] [1 , 3] オキサジン - 2 , 4 - ジオン (1 . 6 3 g 、 1 0 . 0 mmol) の無水 DMF (2 0 mL) 溶液に 4 - トリフルオロメチル - アニリン (1 . 6 1 g 、 1 0 . 0 mmol) を加え、反応混合物を 1 1 5 °C で 1 6 時間攪拌した。次いでそれを室温まで冷却し、酢酸エチル (1 5 0 mL) で希釈し、有機相を水 (1 0 0 mL) で洗浄し、10% NaOH 水溶液 (1 0 0 mL) で洗浄し、水 (1 5 0 mL) で洗浄し、食塩水 (1 5 0 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥した。溶媒を蒸発させ、粗化合物を Simpliflash システム (溶出液としてヘキサン中の 20% 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 %) 。
【0172】

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 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 . 1 6 g 、 0 . 8 1 mmol) の無水エタノール (1 5 mL) 溶液に、無水塩化銅 (I I) (0 . 2 7 3 g 、 2 . 0 3 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。残渣を酢酸エチル (1 0 0 mL) に溶解した。有機相を水 (2 × 7 5 mL) で洗浄し、次いで食塩水 (7 5 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 2 3 0 ~ 4 0 0 メッシュ ; 溶出液として 2 : 30

3 : 5 の酢酸エチル、ヘキサンおよび CH₂Cl₂) 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 °C 。 ¹H - NMR (4 0 0 MHz , CDCl₃) : δ = 8 . 3 4 (d , J = 8 . 0 0 Hz , 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 Hz , 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 Hz , 2 H) , 2 . 1 5 (s , 6 H) , 2 . 0 7 (t , J = 6 . 4 0 Hz , 1 H) 。

【0173】

実施例 12.3 - (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 (3H) - オンの製造
【化23】



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

40

50

トニトリル(15mL)中の懸濁液に、55度で、ピリジン(0.75mL、9.3mmol)およびトリホスゲン(0.455g、1.53mmol)のジクロロメタン(5mL)溶液を同時に加えた。生じた混合物を55度で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(50mL)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：0.98g(82%)。

【0174】

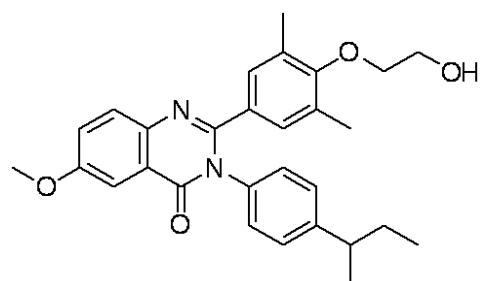
7-メタンスルホニル-1H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2,4-ジオン(0.98g、3.8mmol)および4-sec-ブチルアニリン(0.57g、3.8mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(30mL)溶液を115度で16時間攪拌し、室温まで冷却し、水(50mL)で希釈し、酢酸エチル(2×100mL)で抽出し、ロータリーエバポレーターを用いて濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、ヘキサン/酢酸エチル=2:1)によってさらに精製し、2-アミノ-N-(4-sec-ブチル-フェニル)-4-メタンスルホニル-ベンズアミドを得た。収量：0.466g(33%)。

【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(0.20g、0.55mmol)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(0.13g、0.66mmol)のエタノール(15mL)溶液に、無水塩化銅(I)(0.222g、1.65mmol)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(50mL)で希釈し、酢酸エチル(2×100mL)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(20mL)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：0.20g(70%)。MP 235~237°。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃)：δ 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(1.50g、8.97mmol)の無水アセトニトリル(15mL)溶液に、50~55度で、ピリジン(1.42g、17.9mmol)およびトリホスゲン(0.870g、2.96mmol)の無水ジクロロメタン(20mL)溶液を20分間にわたって同時に加え、反応を50~55度で2時間攪拌した。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：1.55g(89%)。

【0177】

10

20

30

40

50

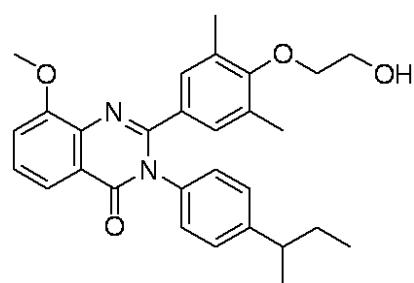
マグネチックスターーラーを入れたフラスコ(100mL)に、6-メトキシ-1H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2,4-ジオン(1.55g、8.00mmol)、4-sec-ブチルアニリン(1.19mL、8.0mmol)および無水DMF(10mL)を加えた。反応混合物を窒素下、115°で16時間攪拌した。DMFを除去し、残渣を水(100mL)および酢酸エチル(150mL)と混合した。有機相を分離し、食塩水(50mL)で洗浄した。溶媒を除去し、シリカゲル(230~400メッシュ)を用いたカラムクロマトグラフィーによってヘキサン/酢酸エチル=1:1を用いて残渣を精製し、2-アミノ-N-(4-sec-ブチル-フェニル)-5-メトキシ-ベンズアミドを得た。収量:0.90g(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(0.450g、1.51mmol)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(0.290g、1.51mmol)の無水エタノール(20mL)溶液に、無水塩化銅(II)(0.610g、4.53mmol)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(100mL)および水(100mL)で希釈した。分離後、有機相を水(100mL)でさらに洗浄し、次いで食塩水(100mL)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:260mg(36%)。MP 152~154°。¹H-NMR(400Hz, 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(0.50g、2.6mmol)および4-sec-ブチルアニリン(0.42g、2.8mmol)のDMF(4.0mL)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:0.533g(69%)。

【0180】

100mL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(0.533g、1.79mmol)、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(0.382g、1.96mmol)、無水塩化銅(II)(0.722g、5.37mmol)、および無水エタノール(40mL)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20mL)を加え、EtOAc(3×50mL)で抽出した。EtOAc溶液

10

20

30

40

50

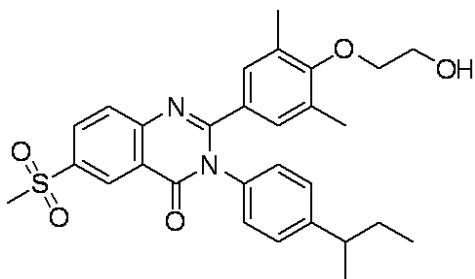
を合わせ、 Na_2SO_4 で乾燥した。溶出液としてヘキサン / EtOAc (1 : 1 ~ 1 : 2) を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって粗生成物を精製した。生成物画分を濃縮乾固し、次いでエーテル中で再結晶化し、表題化合物を白色固体として得た。収量：0.460 g (54%)。MP 158 ~ 159 °C。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.93 (d, 1 H), 7.46 (t, 1 H), 7.24 (d, 1 H), 7.12 (d, 2 H), 7.05 (d, 2 H), 7.00 (s, 2 H), 4.03 (s, 3 H), 3.89 (m, 2 H), 3.75 (m, 2 H), 2.56 (m, 1 H), 2.11 (s, 6 H), 1.52 (m, 2 H), 1.19 (d, 3 H), 0.72 (t, 3 H)。MS (ES⁺) m/z : 473.27 (M+1)。

【0181】

10

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 (3 H) - オンの製造

【化26】



20

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、窒素下でシアノ化銅 (I) (4.35 g, 48.6 mmol) を加えた。反応混合物を 180 °C 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 CH₂Cl₂ (50 mL) で洗浄し、濾液を CH₂Cl₂ (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%)。

30

水酸化カリウム (2.05 g, 36.7 mmol) のエチレンギリコール (9 mL) 中の懸濁液を、80 °C 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 °C 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、CH₂Cl₂ (3 × 30 mL) で抽出した。水層を 2 N HCl で pH 4 ~ 5 まで酸性化し、EtOAc (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%)。

40

【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

50

g (6 2 %) 。

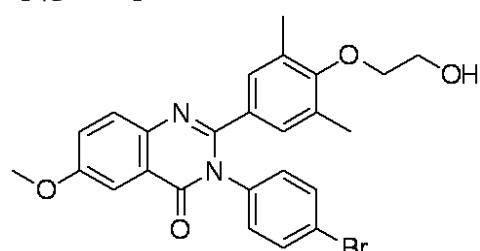
【 0 1 8 3 】

2 - アミノ - N - (4 - s e c - プチル - 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 %) 。 M P 2 5 8 . 8 ~ 2 6 0 . 2 。 ¹H - N M R (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) 。 M S (E S ⁺) m / z : 5 2 1 . 6 6 (M + 1) 。

【 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 】



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 度、 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 度 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 %) 。

【 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 D M F (1 0 m L) 溶液を窒素下、 1 1 5 度 1 6 時間攪拌した。 D M F 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 %) 。

【 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

10

20

30

40

50

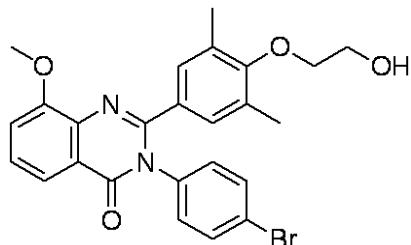
化合物を白色固体として得た。収量：120mg（33%）。MP 160～162。
¹H-NMR (400Hz, CDCl₃) : 7.74 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.03 (d, 2H), 6.96 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.91 (m, 2H), 3.82 (t, 2H), 2.17 (s, 6H), 2.05 (t, 1H)。MS (ES⁺) m/z: 497.41 (M+1)。

【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】

10



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時間攪拌した。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時間攪拌した。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（0.60g、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時間還流攪拌した。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

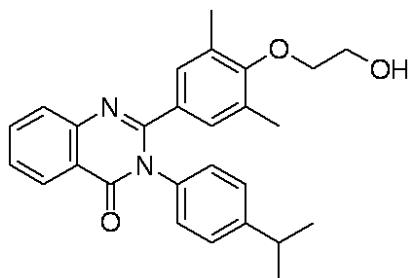
20

30

30

40

【化29】



1 H - ベンゾ [d] [1 , 3] オキサジン - 2 , 4 - ジオン (2 . 0 g 、 1 2 . 2 m m o 1) および 4 - イソプロピルアニリン (1 . 9 2 m L 、 1 3 . 5 m m o l) の無水 D M F (1 0 m L) 溶液を窒素下、 1 1 5 °C で 6 時間攪拌した。 D M F を除去し、 残渣を水 (1 0 0 m L) およびジクロロメタン (1 5 0 m L) と混合した。有機相を分離し、 食塩水 (5 0 m L) で洗浄した。溶媒を除去し、 残渣をエーテル (5 0 m L) 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 . 8 0 g (2 5 . 8 %)。

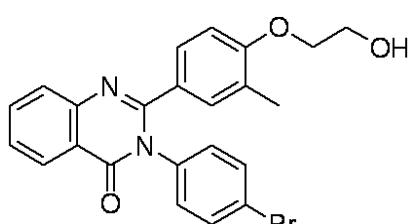
【0191】

2 - アミノ - N - (4 - イソプロピルフェニル) ベンズアミド (0 . 4 0 0 g 、 1 . 5 7 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 . 3 0 g 、 1 . 5 7 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 . 6 3 g 、 4 . 7 1 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、 残渣をジクロロメタン (1 5 0 m L) および水 (1 0 0 m L) で希釈した。有機相を分離し、 水 (1 0 0 m L) でさらに洗浄し、 食塩水 (1 0 0 m L) で洗浄し、 硫酸ナトリウムで乾燥した。シリカゲル (2 3 0 ~ 4 0 0 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： 1 0 0 m g (1 5 . 6 %)。 M P 1 6 0 ~ 1 6 2 °C 。 ¹H - N M R (4 0 0 H z , C D C l _ 3) : δ = 8 . 3 4 (d , J = 7 . 6 H z , 1 H) , 7 . 8 0 (m , 2 H) , 7 . 5 2 (m , 1 H) , 7 . 1 7 (d , J = 8 . 4 H z , 2 H) , 7 . 0 5 (d , J = 8 . 4 H z , 2 H) , 6 . 9 7 (s , 2 H) , 3 . 9 0 (m , 2 H) , 3 . 7 8 (t , J = 4 . 8 H z , 2 H) , 2 . 8 6 (m , 1 H) , 2 . 1 3 (s , 6 H) , 2 . 0 6 (t , J = 6 . 4 H z , 1 H) , 1 . 2 0 (d , J = 7 . 2 H z , 3 H) 。 M S (E S ^ +) m / z : 4 2 9 . 5 2 (M + 1)。

【0192】

実施例 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) - オンの製造

【化30】



4 - ヒドロキシ - 3 - メチルベンズアルデヒド (0 . 5 0 g 、 3 . 6 7 m m o l) の無水 D M F (8 m L) 溶液に、 K ₂ C O ₃ (1 . 0 1 g 、 7 . 3 4 m m o l) および 1 , 3 - ジオキソラン - 2 - オン (0 . 6 5 g 、 7 . 3 4 m m o l) を加え、 混合物を窒素下、 1 1 0 °C で 6 0 時間攪拌した。 D M F を真空下で除去し、 残渣を水 (5 0 m L) 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 N a ₂ S O ₄ で乾燥し、 真空下で濃縮し、 3 - メチル - 4 - ヒドロキシル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 . 6 0 g (9 1 %)。

【0193】

10

20

30

40

50

イサト酸無水物 (4.00 g、24.5 mmol) および4-プロモアニリン (4.20 g、24.5 mmol) の無水DMF (30 mL) 中の混合物を窒素下、115 °C 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-プロモフェニル)ベンズアミドを得た。収量：1.00 g (14%)。

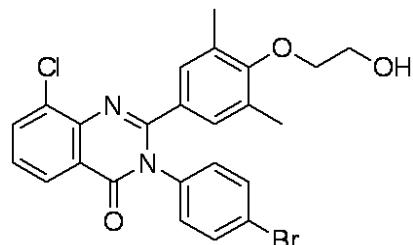
【0194】

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-プロモフェニル)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 °C。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 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-プロモフェニル)-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2N HCl水溶液で中和した。塩化メチレン (2 × 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CH₂C₁₂ (5 mL) 溶液および無水ピリジン (0.79 g、10.0 mmol) を55 °C 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 °C 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CH₂C₁₂ (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

10

20

30

40

50

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°C 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Na₂SO₄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%)。

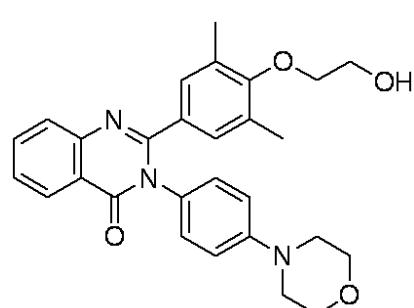
【0198】

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°C。

H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 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、10 mmol) をDMF (40 mL) に溶解し、4-モルホリノアニリン (1.78 g、10 mmol) に加えた。反応混合物を115°C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)、NaHSO₃ (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°Cで一晩加熱し、次いで140°C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

10

20

30

40

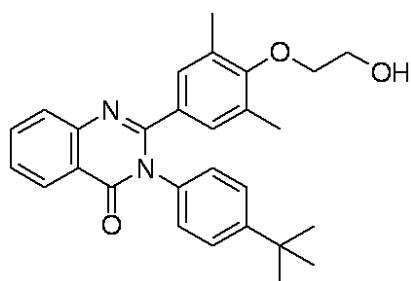
50

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) δ 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)。

【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】



10

20

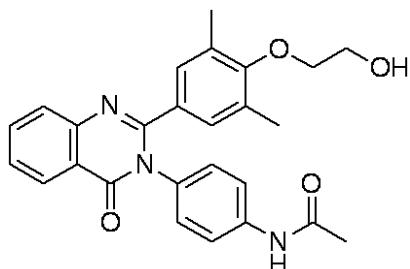
実施例 21 に記載された方法に従って、化合物 2-アミノ-N-(4-tert-ブチルフェニル)ベンズアミドを4-tert-ブチルアニリンから収率99%にて製造し、褐色固体として単離した。2-アミノ-N-(4-tert-ブチルフェニル)ベンズアミド(1.14 g, 4.25 mmol)および4-(2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エトキシ)-3,5-ジメチルベンズアルデヒド(1.31 g, 4.25 mmol)をDMA(20 mL)中で合わせて、p-TsOH(0.164 g, 0.86 mmol)を加え、次いでNaHSO₃(0.488 g, 4.69 mmol)を加えた。混合物を140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) δ 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

【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】



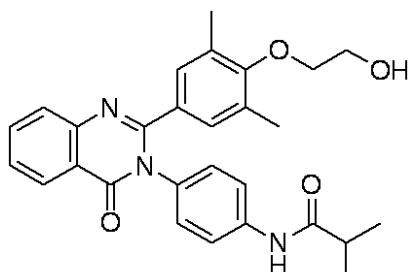
実施例 2-1 に記載された方法に従って、化合物 N - (4-アセトアミドフェニル) - 2-アミノベンズアミドを 4-(ペペリジン-1-イル)アニリンから収率 32% にて製造した。実施例 2-1 に記載された方法に従って、表題化合物を N - (4-アセトアミドフェニル) - 2-アミノベンズアミドから収率 13% にて製造し、白色固体として単離した。

¹ H - N M R (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 24 . 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, 4.50 mmol) の 2 N HCl (50 mL) 溶液を、還流温度で 30 分間攪拌した。固体を濾別し、固体および水性濾液を NaOH で塩基性化し、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% ~ 10% MeOH 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 (1.35 g, 75%) として得た。

【 0 2 0 4 】

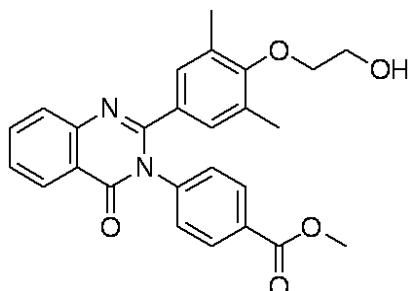
TEA (0.07 mL, 0.50 mmol) および塩化イソブチリル (0.25 mmol) を、3-(4-アミノフェニル)-2-(4-(2-ヒドロキシエトキシ)-3,5-ジメチルフェニル)キナゾリン-4(3H)-オン (0.100 g, 0.25 mmol) の CH₂Cl₂ (5 mL) 溶液に加え、室温で2時間攪拌し、真空中で濃縮した。シリカゲルを用いたフラッシュクロマトグラフィーによる精製で、CH₂Cl₂ 中の 2% ~ 10% MeOH で溶出することにより、表題化合物を収率 78% にて白色固体として得た。¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : 9.90 (s, 1 H), 8.17 (dd,

, $J = 6.8, 1.2\text{ Hz}$, 1H), 7.85 - 7.91 (m, 1H), 7.72 (d, $J = 7.6\text{ Hz}$, 1H), 7.53 - 7.65 (m, 3H), 7.20 (d, $J = 8.9\text{ Hz}$, 2H), 7.04 (s, 2H), 4.83 (t, $J = 5.4\text{ Hz}$, 1H), 3.61 - 3.72 (m, 4H), 2.56 - 2.63 (m, 1H), 2.10 (s, 6H), 1.08 (d, $J = 6.9\text{ Hz}$, 6H)。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(4H)-イル)ベンゾエートの製造

【化36】



10

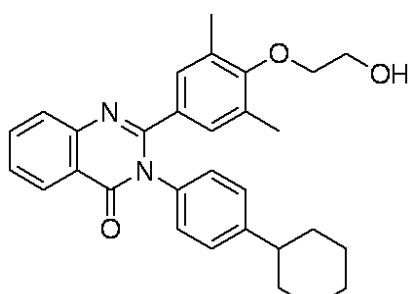
イサト酸無水物(4.0g、24.5mmol)およびメチル4-アミノベンゾエートを合わせて、140で4時間加熱した。反応を室温まで冷却し、シリカゲルを用いたフラッシュクロマトグラフィーによる精製で、ヘプタン中の90~100%CH₂C₁₂で溶出することにより、メチル4-(2-アミノベンズアミド)ベンゾエート(5.2g、78%)を得た。4-(2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エトキシ)-3,5-ジメチルベンズアルデヒド(1.0g、3.30mmol)および無水CuCl₂(1.3g、9.90mmol)を、メチル4-(2-アミノベンズアミド)ベンゾエート(0.900g、3.30mmol)の無水EtOH(70mL)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、CH₂C₁₂中の5%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30~100%EtOAcで溶出することにより、表題化合物を白色固体(0.500g、34%)として得た。¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆): δ 8.18 (dd, $J = 7.9, 1.1\text{ Hz}$, 1H), 7.88 - 7.93 (m, 3H), 7.75 (d, $J = 6.7\text{ Hz}$, 1H), 7.57 - 7.62 (m, 1H), 7.50 (d, $J = 8.5\text{ Hz}$, 2H), 7.03 (s, 2H), 4.82 (t, $J = 5.5\text{ Hz}$, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.60 - 3.72 (m, 4H), 2.07 (s, 6H)。MS (APCI) m/z: 445 ($M + H$)⁺。

20

【0206】

実施例26. 3-(4-シクロヘキシリルフェニル)-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37】



30

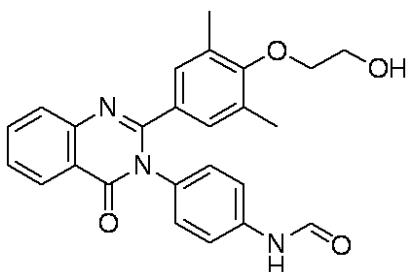
実施例21に記載された方法に従って、2-アミノ-N-(4-シクロヘキシリルフェニル)ベンズアミドを4-シクロヘキシリルアニリンから収率70%にて製造し、白色固体として単離した。2-アミノ-N-(4-シクロヘキシリルフェニル)-ベンズアミド(4.58mmol)、4-(2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エトキシ)-3

40

5-ジメチルベンズアルデヒド(1.41 g、4.58 mmol)、および無水CuCl₂(1.84 g、13.74 mmol)を無水エタノール(100 mL)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(300 mL)で希釈し、水(100 mL)で洗浄し、次いで食塩水(150 mL)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、表題化合物を收率55%にて白色固体として得た。¹H-NMR(300 MHz, DMSO-d₆)：δ 8.18(d, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.86-7.92(m, 1 H), 7.74(d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.55-7.60(m, 1 H), 7.15-7.17(m, 4 H), 6.96(s, 2 H), 4.84(t, J = 5.3 Hz, 1 H), 3.62-3.36(m, 4 H), 2.48-2.50(m, 1 H), 2.06(s, 6 H), 1.67-1.78(m, 5 H), 1.32-1.39(m, 5 H)。MS(ESI) m/z: 469(M+H)⁺。

[0 2 0 7]

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 (4 H) - イル) フェニル) ホルムアミドの製造
【化 38】



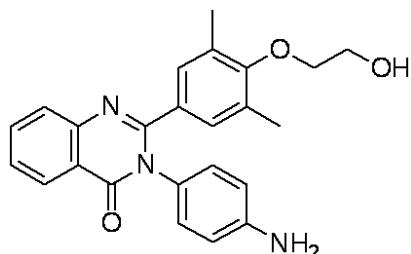
20

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)-オノン(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)⁺。

【 0 2 0 8 】

実施例 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) - オンの製造

【化39】

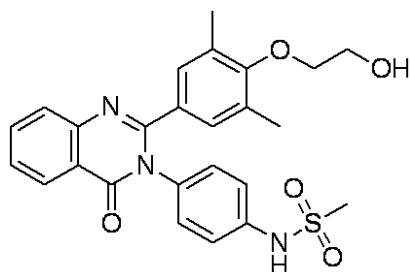


N - (4 - (2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3 , 5 - ジメチルフェニル) - 4 - オキソキナゾリン - 3 (4 H) - イル) フェニル) アセトアミド (2 . 0 g , 4 . 5 0 mmol) の 2 N HCl (5 0 mL) 溶液を、還流温度で 3 0 分間攪拌した。固体を濾別し、水性濾液を NaOH で塩基性化した。次いで濾液を CH₂C₁₂ で抽出し、食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲルを用いたフラッシュクロマトグラフィーによる精製で、CH₂C₁₂ 中の 2 % ~ 1 0 % MeOH で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)⁺。¹⁰

【0209】

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40】



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 CH₂C₁₂ (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、CH₂C₁₂ 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。³⁰

【0210】

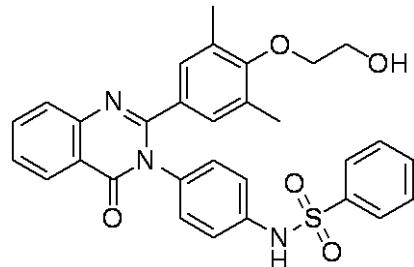
LiOH (0 . 1 0 0 g , 4 . 1 0 mmol) を、2 - (2 , 6 - ジメチル - 4 - (3 - (4 - (N - (メチルスルホニル) メチルスルホンアミド) フェニル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) フェノキシ) エチルメタンスルホネート (0 . 2 8 0 g , 0 . 4 4 mmol) のジオキサン (2 0 mL) および H₂O (2 0 mL) 溶液に加え、その後還流温度で 3 . 5 時間加熱した。混合物を飽和 NaHCO₃ で希釈し、CH₂C₁₂ で抽出し、真空中で濃縮した。精製は、逆相クロマトグラフィーで 0 . 1 % TF⁴⁰

A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(0.110g、52%)として得た。¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆) : 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】



10

20

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】

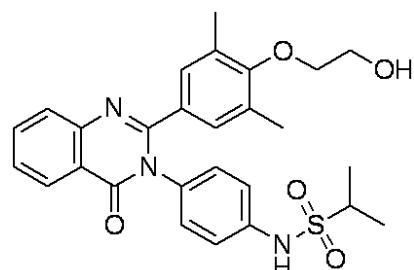
実施例26に記載された方法に従って、表題化合物を2-アミノ-N-(4-(フェニルスルホンアミド)フェニル)ベンズアミドから収率10%にて製造した。¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆) : 10.43(s, 1H), 8.13(d, J = 6.9Hz, 1H), 7.87(t, J = 6.9Hz, 1H), 7.51-7.72(m, 7H), 7.17(d, J = 8.7Hz, 2H), 7.00(d, J = 8.7Hz, 2H), 6.94(s, 2H), 4.81-4.93(m, 1H), 3.56-3.78(m, 4H), 2.02(s, 6H)。MS(ESI) m/z: 542(M+H)⁺。

30

【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】



40

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、CH₂Cl₂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H₂O中の10%

50

~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、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(0.325g、23%)を得た。

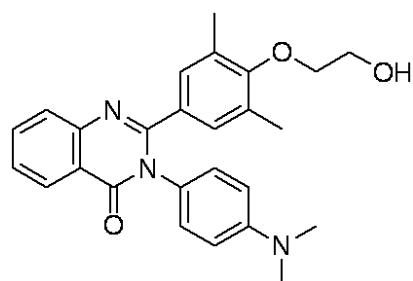
【0214】

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(300MHz, DMSO-d₆)：9.87(s, 1H), 8.17(dd, J=6.8, 1.2Hz, 1H), 7.86-7.91(m, 1H), 7.73(d, J=7.6Hz, 1H), 7.52-7.61(m, 1H), 7.15-7.25(m, 4H), 7.00(s, 2H), 4.85(t, J=5.3Hz, 1H), 3.61-3.70(m, 4H), 3.01-3.19(m, 1H), 2.09(s, 6H), 1.19(d, J=6.9Hz, 6H)。MS(APCI)m/z: 508(M+H)⁺。

【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(2.1mL、15.0mmol)およびDMAP(0.020g、0.00016mmol)、次いでTBDMSCl(1.5g、10.0mmol)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(2.0g、5.0mmol)のCH₂Cl₂(20mL)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、CH₂Cl₂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、CH₂Cl₂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-(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(1.6g、62%)を得た。

30

【0216】

ヒューニッヒ塩基(0.27mL、1.50mmol)、次いでヨードメタン(0.04mL、0.77mmol)を3-(4-アミノフェニル)-2-(4-(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(0.200g、0.38mmol)のDMF(5mL)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、CH₂Cl₂中の60%の92:7:1のCHCl₃/MeOH/濃NH₄OH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H₂O中の10%~90%CH₃CN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(0.050g、31%)として得た。¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆)：8.15(dd, J=8.0, 1.1Hz, 1H), 7.83-7.89(m, 1H), 7.71(d, J=7.7Hz, 1H), 7.53-7.58(m, 1H), 7.02-7.05(m, 4H), 6.62(d, J=9.0Hz, 2H), 4.83(t, J=5.3Hz, 1H), 3.62-3.72(m, 4H), 2.87(s, 1H)。

40

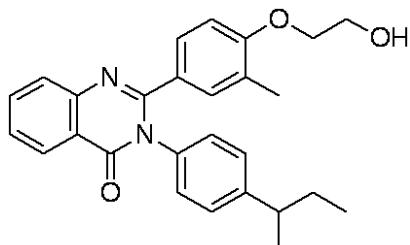
50

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 (3 H) - オンの製造

【化44】



10

K_2CO_3 (0.135 g, 0.97 mmol) を、3 - (4 - sec - ブチルフェニル) - 2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メチルフェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - 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 - プロモエトキシ) (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 $NaHCO_3$ および食塩水で洗浄し、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% ~ 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 (3 H) - オン (0.320 g, 90%) を得た。

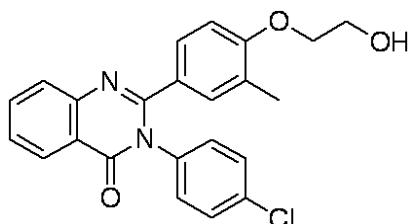
【0218】

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 (3 H) - 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): δ = 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)⁺。

【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 (3 H) - オンの製造

【化45】



30

無水 $CuCl_2$ (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)

40

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-ブロモエトキシ)(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。

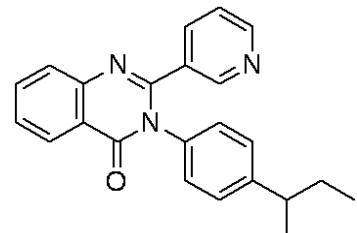
【0221】

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): δ 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ルデヒドから収率57%にて製造し、白色固体として単離した。¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆): δ 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)⁺。

10

20

30

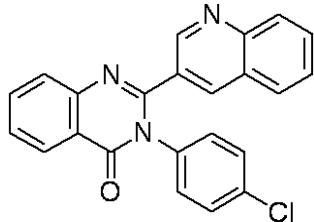
40

50

【0223】

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
(3H) - オンの製造

【化47】



10

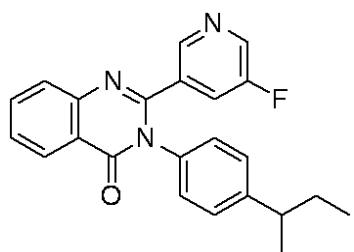
3 - キノリンカルボキシアルデヒド (0.41 mmol) および無水 CuCl₂ (0.1 10 g、0.82 mmol) を、2 - アミノ - N - (4 - クロロフェニル) ベンズアミド (0.100 g、0.41 mmol) の無水 EtOH (10 mL) 溶液に加えた。混合物を還流温度で4時間加熱し、真空中で濃縮した。残渣を EtOAc に溶解し、H₂O および食塩水で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。シリカゲルを用いたフラッシュクロマトグラフィーによる精製で、ヘプタン中の5% ~ 50% EtOAc で溶出することにより、表題化合物を白色固体として得た (14%)。

20

【0224】

実施例 37.3 - (4 - sec - プチルフェニル) - 2 - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) キナゾリン - 4 (3H) - オンの製造

【化48】



30

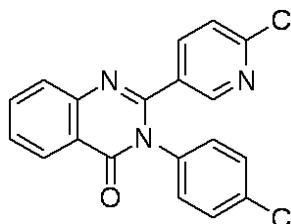
実施例 45 に記載された方法に従って、表題化合物を 5 - フルオロニコチンアルデヒドから収率 53% にて製造し、白色固体として単離した。¹H-NMR (300 MHz, DMSO - d₆) : 8.48 - 8.49 (m, 2H), 8.22 - 8.25 (m, 1H), 7.92 - 7.97 (m, 1H), 7.82 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.63 - 7.69 (m, 2H), 7.27 - 7.32 (m, 2H), 7.15 - 7.21 (m, 2H), 2.55 - 2.60 (m, 1H), 1.39 - 1.58 (m, 2H), 1.15 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.62 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。MS (APCI) m/z : 374 (M + H)⁺。

40

【0225】

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 (3H) - オンの製造

【化49】

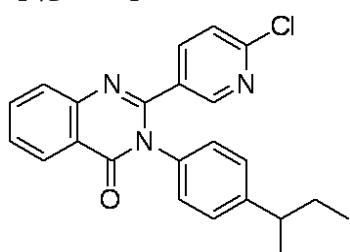


2 - アミノ - N - (4 - クロロフェニル) ベンズアミド (0 . 5 0 0 g 、 2 . 0 3 m m o 1) および 6 - クロロニコチンアルデヒド (2 . 2 3 m m o l) 、 NaHSO₃ (0 . 2 5 3 g 、 2 . 4 4 m m o l) および p - TsOH (0 . 0 3 9 g 、 0 . 2 0 m m o l) を DM 10 A (2 0 mL) に溶解し、 150 °C で 21 時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル (1 0 0 mL) で希釈し、水 (2 × 2 0 0 mL) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄) 、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 / ヘブタン ~ 70 % 酢酸エチル / ヘブ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 (3 0 0 M H z , DMSO - d₆) : 8 . 4 6 (d , J = 2 . 1 H z , 1 H) , 8 . 2 3 (d , J = 8 . 1 H z , 1 H) , 7 . 9 2 - 7 . 9 7 (m , 1 H) , 7 . 8 0 - 7 . 8 6 (m , 2 H) , 7 . 6 3 - 7 . 6 8 (m , 1 H) , 7 . 4 7 - 7 . 5 0 (m , 5 H) 。 MS (APCI) m/z : 3 6 8 (M + H) ⁺ 。

【0226】

実施例 39 . 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) - オンの製造 20

【化50】

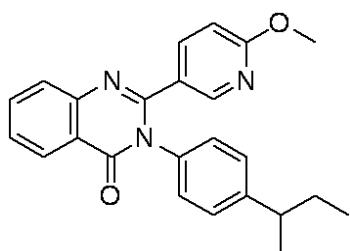


実施例 45 に記載された方法に従って、表題化合物を 6 - クロロニコチンアルデヒドから収率 16 % にて製造し、白色固体として単離した。 ¹H - NMR (5 0 0 M H z , DMSO - d₆) : 8 . 4 1 (d , J = 2 . 3 H z , 1 H) , 8 . 2 2 - 8 . 2 3 (m , 1 H) , 7 . 9 1 - 7 . 9 5 (m , 1 H) , 7 . 7 8 - 7 . 8 2 (m , 2 H) , 7 . 6 3 - 7 . 6 6 (m , 1 H) , 7 . 3 8 - 7 . 4 0 (m , 1 H) , 7 . 2 6 - 7 . 3 0 (m , 2 H) , 7 . 1 5 - 7 . 2 0 (m , 2 H) , 2 . 5 7 - 2 . 5 8 (m , 1 H) , 1 . 4 6 - 1 . 5 4 (m , 2 H) , 1 . 1 6 (d , J = 6 . 9 H z , 3 H) , 0 . 6 3 (t , J = 7 . 3 H z , 3 H) 。 MS (APCI) m/z : 3 9 0 (M + H) ⁺ 。

【0227】

実施例 40 . 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) - オンの製造 40

【化51】



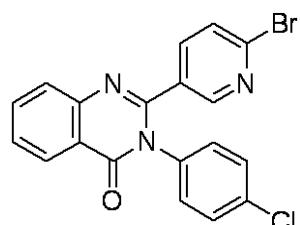
6 - メトキシ - 3 - ピリジンカルボキシャルデヒド (1 . 2 0 m m o l) 、 NaHSO₃ (0 . 2 0 0 g 、 1 . 9 0 m m o l) および p - TsOH (0 . 0 2 4 g 、 0 . 1 2 m m o 50)

1) を、2-アミノ-N-(4-sec-ブチルフェニル)ベンズアミド(0.340 g、1.20 mmol)のDMA(10 mL)溶液に加えた。混合物を加熱し、150 °Cで一晩攪拌し、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による精製で、ヘプタン中の15%~100% 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(26%)。¹H-NMR(300 MHz, DMSO-d₆): 8.11~8.27(m, 2H), 7.89~7.91(m, 1H), 7.77(d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.51~7.67(m, 2H), 7.11~7.33(m, 4H), 6.62(d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.77(s, 3H), 2.54~2.68(m, 1H), 1.30~1.71(m, 2H), 1.16(d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.64(t, J = 7.4 Hz, 3H)。MS(APCI) m/z: 386(M+H)⁺。

【0228】

実施例41.2-(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(3H)-オンの製造

【化52】



20

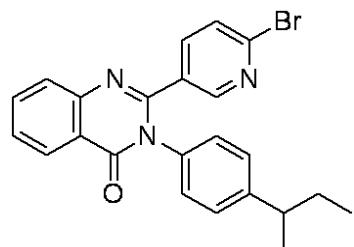
実施例38に記載された方法に従って、表題化合物を6-プロモ-ニコチンアルデヒドから収率12%にて製造し、白色固体として単離した。¹H-NMR(300 MHz, DMSO-d₆): 8.42~8.43(m, 1H), 8.21~8.24(m, 1H), 7.92~7.97(m, 1H), 7.81(d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.69~7.75(m, 1H), 7.61~7.68(m, 2H), 7.35~7.55(m, 4H)。MS(APCI) m/z: 412(M+H)⁺。

【0229】

実施例42.2-(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)-オンの製造

30

【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-プ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。¹H-NMR(300 MHz, DMSO-d₆): 8.39(d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.21~8.24(m, 1H), 7.91~7.96(m, 1H), 7.81(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.59~7.69(m, 2H), 7.52(d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.26~7.41(m, 2H), 7.15~7.21(m, 2H), 2.54~2.63(m, 1H), 1.37~1.62(m, 2H), 1.16(d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.63(t, J = 7.3 Hz, 3H)。MS(ESI) m/z: 434(M+H)⁺。

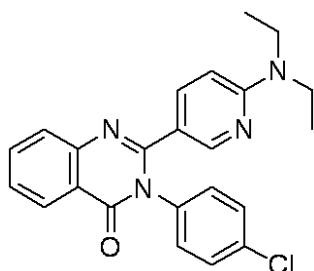
40

【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(3H)-オンの製造

50

【化54】

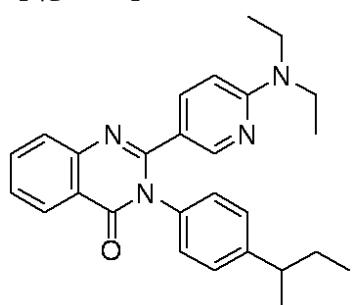


2 - (6 - ブロモピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - クロロフェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン (0.035 g、 0.085 mmol) 、 Pd (OAc)₂ (0.002 g 10
、 0.009 mmol) 、 DPPF (0.004 g、 0.007 mmol) 、 NaOt - Bu (0.011 g、 0.110 mmol) 、 およびジエチルアミン (0.020 mL、 0.19 mmol) を窒素下のマイクロ波管内で、トルエン (2 mL) 中で合わせた。混合物に 80 、 300 W で、 30 分間マイクロ波照射した。さらにジエチルアミン (0.040 mL、 0.38 mmol) を加え、マイクロ波照射を 90 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)⁺ 20

【0231】

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

【化55】



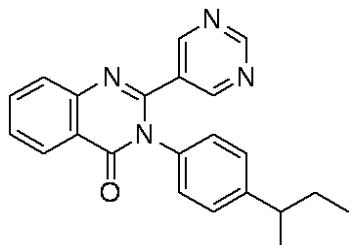
2 - (6 - ブロモピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - sec - プチルフェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン (0.110 g、 0.253 mmol) 、 Pd (OAc)₂ (0.017 g、 0.076 mmol) 、 DPPF (0.035 g、 0.063 mmol) 、 NaOt - Bu (0.032 g、 0.330 mmol) 、 およびジエチルアミン (0.040 mL、 0.385 mmol) を窒素下のマイクロ波管内で、トルエン (2 mL) 中で合わせた。混合物に 90 、 300 W で、 3 時間マイクロ波照射した。混合物を濃縮し、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 : 405 (M + H)⁺ 30

427 ($M + H$)⁺。

【0232】

実施例 45.3 - (4 - sec - プチルフェニル) - 2 - (ピリミジン - 5 - イル) キナゾリン - 4 (3H) - オンの製造

【化56】



10

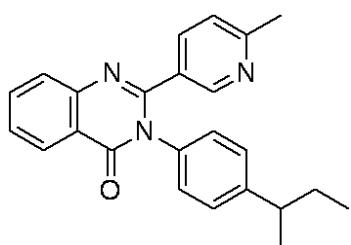
2 - アミノ - N - (4 - sec - プチルフェニル) ベンズアミド (0.544 g、2.03 mmol) およびピリミジン - 5 - カルバルデヒド (0.241 g、2.23 mmol)、NaHSO₃ (0.253 g、2.44 mmol) および p-TsOH (0.039 g、0.20 mmol) を DMA (20 mL) に溶解し、150 で 18 時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル (100 mL) で希釈し、水 (2 × 200 mL) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。シリカゲルを用いたフラッシュクロマトグラフで、20% 酢酸エチル / 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) : δ 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 - プチルフェニル) - 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 - プチルフェニル) - 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ン (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) : δ 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), 0.60 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。MS (APCI) m/z : 357 (M + H)⁺。

40

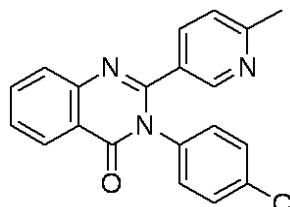
50

. 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 】



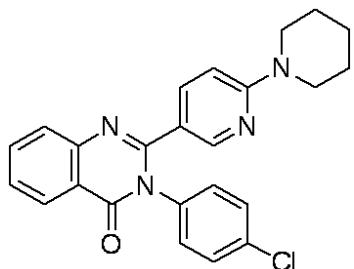
10

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ン (0 . 0 7 6 mL 、 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 K ₂ C O ₃ (0 . 2 2 4 g 、 1 . 6 2 m m o l) をジオキサン (1 0 mL) 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 mg) およびトリメチルボロキシン (0 . 2 0 0 mL) 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ョ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) ⁺ 。

【 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 mL) 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、一晩攪拌した。反応混合物を濃縮し、酢酸エチル (1 5 0 mL) で希釈し、水 (2 × 1 0 0 mL) 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ョクロマトグラフで、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) :

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

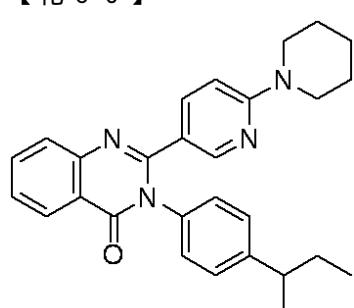
40

50

/ z : 417 (M + H)⁺。

【0236】

実施例 49. 3 - (4 - sec - プチルフェニル) - 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 - プチルフェニル) 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、一晩攪拌した。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 / ヘブタン ~ 80%酢酸エチル / ヘブ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)⁺。

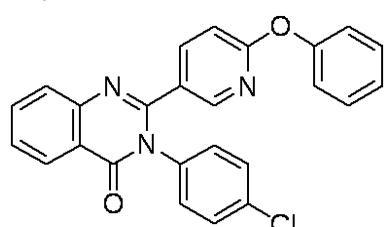
20

【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

30

【化61】



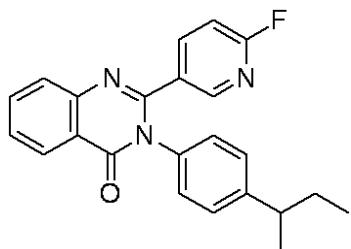
実施例 36 に記載された方法に従って、表題化合物を 6 - フェノキシニコチンアルデヒドから収率 31% にて製造した。¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : 8.14 - 8.24 (m, 2H), 7.87 - 7.97 (m, 1H), 7.73 - 7.84 (m, 2H), 7.57 - 7.67 (m, 1H), 7.35 - 7.53 (m, 6H), 7.22 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 8.5 Hz, 1H)。MS (APCI) m/z : 426 (M + H)⁺。

40

【0238】

実施例 51. 3 - (4 - sec - プチルフェニル) - 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62】

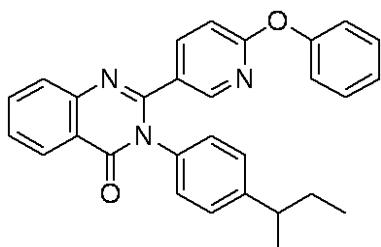


2 - フルオロ - 5 - ホルミルピリジン (0 . 5 5 m m o l) および無水 C u C l ₂ (0 . 1 5 0 g , 1 . 1 0 m m o l) を 2 - アミノ - N - (4 - s e c - ブチルフェニル) ベンズアミド (0 . 2 0 5 g , 0 . 5 5 m m o l) の無水 E t O H (1 0 mL) 溶液に加えた。還流温度で 2 . 5 時間加熱後、混合物を真空中で濃縮した。残渣を E t O A c に溶解し、H ₂ O で洗浄し、次いで食塩水で洗浄し、乾燥し (N a ₂ S O ₄) 、濾過し、真空中で濃縮した。シ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 % ~ 5 0 % 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 (1 5 %) 。 ¹ H - N M R (3 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : 8 . 1 7 - 8 . 3 3 (m , 2 H) , 7 . 8 7 - 8 . 0 2 (m , 2 H) , 7 . 8 0 (d , J = 8 . 1 H z , 1 H) , 7 . 6 2 - 7 . 6 6 (m , 1 H) , 7 . 2 3 - 7 . 3 3 (m , 2 H) , 7 . 1 2 - 7 . 2 2 (m , 2 H) , 6 . 9 8 - 7 . 1 1 (m , 1 H) , 2 . 5 4 - 2 . 6 5 (m , 1 H) , 1 . 3 2 - 1 . 6 6 (m , 2 H) , 1 . 1 5 (d , J = 6 . 9 H z , 3 H) , 0 . 6 0 (t , J = 7 . 4 H z , 3 H) 。 M S (A P C I) m / z : 3 7 4 (M + H) ⁺ 。

【0239】

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

【化63】

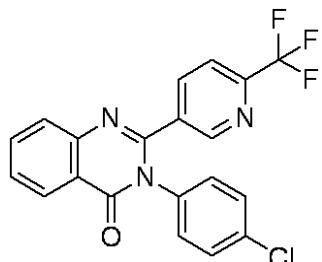


実施例 5 1 に記載された方法に従って、表題化合物を 6 - フエノキシニコチンアルデヒドから収率 5 6 % にて製造した。 ¹ H - N M R (3 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : 8 . 2 0 (d , J = 6 . 8 H z , 1 H) , 8 . 1 1 (s , 1 H) , 7 . 8 7 - 7 . 9 9 (m , 1 H) , 7 . 7 8 (d , J = 6 . 1 H z , 2 H) , 7 . 5 7 - 7 . 6 8 (m , 1 H) , 7 . 3 2 - 7 . 4 2 (m , 2 H) , 7 . 1 5 - 7 . 3 1 (m , 5 H) , 6 . 9 5 - 7 . 0 2 (m , 2 H) , 6 . 8 6 (d , J = 8 . 1 H z , 1 H) , 2 . 5 4 - 2 . 6 5 (m , 1 H) , 1 . 3 8 - 1 . 6 1 (m , 2 H) , 1 . 1 6 (d , J = 6 . 9 H z , 3 H) , 0 . 6 5 (t , J = 7 . 3 H z , 3 H) 。 M S (A P C I) m / z : 4 4 8 (M + H) ⁺ 。

【0240】

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】

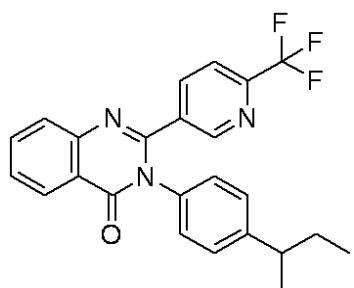


実施例 3 6 に記載された方法に従って、表題化合物を 6 - (トリフルオロメチル) ニコチンアルデヒドから収率 27 % にて製造した。¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : 8.82 (s, 1H), 8.24 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.80 - 7.97 (m, 3H), 7.63 - 7.72 (m, 1H), 7.44 - 7.51 (m, 4H)。MS (APCI) m/z: 401 (M + H)⁺。

[0 2 4 1]

実施例 5 4 . 3 - (4 - s e c - プチルフェニル) - 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) - オンの製造

【化 6 5】

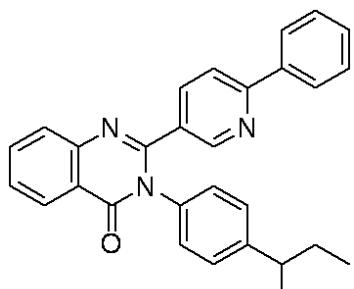


実施例 5.1 に記載された方法に従って、表題化合物を 6 - (トリフルオロメチル) ニコチンアルデヒドから収率 9 % にて製造した。¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ = 8.75 (s, 1H), 8.24 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.90 - 7.98 (m, 1H), 7.76 - 7.88 (m, 2H), 7.62 - 7.71 (m, 1H), 7.25 - 7.36 (m, 2H), 7.09 - 7.21 (m, 2H), 2.51 - 2.61 (m, 1H), 1.32 - 1.59 (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)⁺。

【 0 2 4 2 】

実施例 5 5 . 3 - (4 - s e c - プチルフェニル) - 2 - (6 - フェニルピリジン - 3 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オンの製造

【化 6 6】



フェニルボロン酸(0.041g、0.34mmol)およびPd(PPh₃)₄(0.003g)を、2M Na₂CO₃(0.3mL)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(0.150g、0.34mmol)およびDME(5mL)の混合物に加えた。一晩還流後、反応

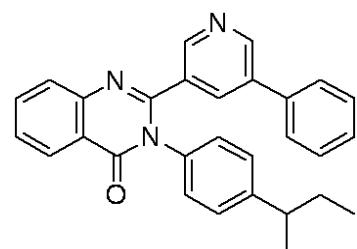
混合物を真空中で濃縮した。残渣を CHCl_3 に溶解し、 H_2O で洗浄し、次いで食塩水で洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲルを用いたフラッシュクロマトグラフィーで、 CH_2Cl_2 中の 0 % ~ 20 % EtOAc で溶出して精製することにより、表題化合物を白色固体 (0.050 g、34 %) として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) : 8.63 (s, 1 H), 8.22 (d, $J = 7.0$ Hz, 1 H), 7.90 - 8.06 (m, 3 H), 7.76 - 7.88 (m,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

【化67】



20

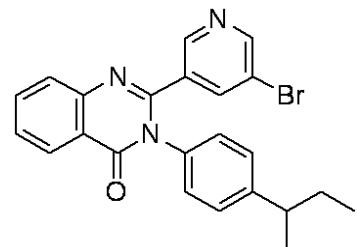
フェニルボロン酸 (0.058 g、0.48 mmol) および Pd (PPh₃)₄ (0.004 g) を、2 M Na_2CO_3 (0.4 mL) 中の 2 - (6 - プロモピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - sec - ブチルフェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン (0.175 g、0.40 mmol) および DME (15 mL) の混合物に加えた。5 時間還流後、反応混合物を真空中で濃縮した。残渣を CHCl_3 に溶解し、 H_2O で洗浄し、次いで食塩水で洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲルを用いたフラッシュクロマトグラフィーで、 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 (0.080 g、46 %) として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) : 8.75 (s, 1 H), 8.68 (s, 1 H), 8.23 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.91 - 7.99 (m, 1 H), 7.79 - 7.90 (m, 2 H), 7.61 - 7.69 (m, 1 H), 7.32 - 7.50 (m, 7 H), 7.17 - 7.25 (m, 2 H), 2.52 - 2.63 (m, 1 H), 1.33 - 1.54 (m, 2 H), 1.10 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H), 0.53 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H)。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 (3 H) - 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。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) : 8.59 (s, 1 H), 8.58 (s, 1 H), 8.23 (d, $J = 6.9$ Hz, 1 H), 7.88 - 8.03 (m, 2 H), 7.82 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 7.65 (dd,

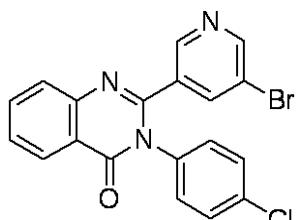
50

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

【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

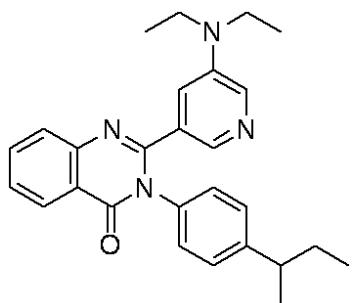
実施例 36 に記載された方法に従って、表題化合物を 6 - ブロモニコチンアルデヒドから収率 26 % にて製造した。¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : 8.64 (s, 1 H), 8.56 (s, 1 H), 8.23 (d, J = 6.9 Hz, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 7.90 - 8.01 (m, 1 H), 7.81 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.63 - 7.73 (m, 1 H), 7.43 - 7.52 (m, 4 H)。MS (APCI) m/z : 413 ($M + H$)⁺。

20

【0246】

実施例 59. 3 - (4 - sec - プチルフェニル) - 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, 0.012 mmol)、DPPF (0.055 g, 0.01 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 - プチルフェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン (0.175 g, 0.40 mmol) および Et₂NH (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 °C、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 % Et₂OAc 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 % Et₂OAc 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。¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : 8.20 (d, J = 6.9 Hz, 1 H), 7.84 - 7.98 (m, 3 H), 7.77 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.55 - 7.68 (m, 1 H), 7.26 (d, J = 7.8 Hz, 2 H), 7.08 - 7.20 (m, 2 H), 6.80 (s, 1 H), 3.06 - 3.23 (m, 4 H), 2.51 - 2.65 (m, 1 H), 1.35 - 1.60 (m, 2 H), 1.08 - 1.20 (m, 3 H), 0.81 - 1.00 (m, 6 H), 0.62 (t, J = 7.3 Hz, 3 H)。MS (APCI) m/z : 427 ($M + H$)⁺。

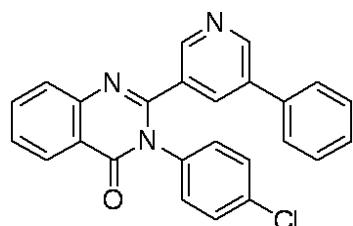
40

【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】

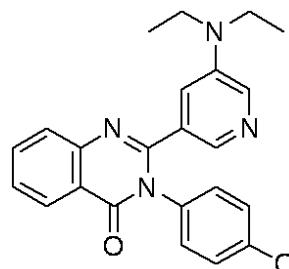


フェニルボロン酸 (0.067 g、0.55 mmol) および Pd (PPh₃)₄ (0.005 g) を、2 M Na₂CO₃ (0.5 mL) 中の 2 - (5 - プロモピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - クロロフェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン (0.190 g、0.46 mmol) および DME (15 mL) の混合物に加えた。5 時間還流後、反応混合物を真空中で濃縮した。残渣を CHCl₃ に溶解し、H₂O で洗浄し、次いで食塩水で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄) 、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲルを用いたフラッシュクロマトグラフィーで、ヘプタン中の 10% ~ 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-d₆) : 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 (M + H)⁺。

【0248】

実施例 61 . 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】

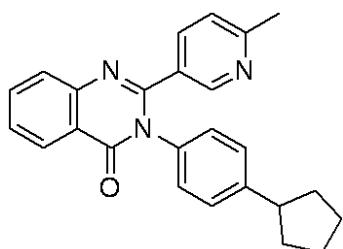


Pd (OAc)₂ (0.031 g、0.14 mmol) 、 DPPF (0.066 g、0.12 mmol) 、 および NaOtBu (0.059 g、0.62 mmol) を、2 - (5 - プロモピリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - クロロフェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン (0.200 g、0.48 mmol) および Et₂NH (0.07 mL) のトルエン (2 mL) 中の混合物に加えた。冷却しながら 3 時間、90° 、 300 W (最大出力) で反応混合物にマイクロ波照射し、その後真空中で濃縮した。シリカゲルを用いたフラッシュクロマトグラフィーで、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、H₂O 中の 10% ~ 50% CH₃CN 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-d₆) : 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 (M + H)⁺。

【0249】

実施例 62 . 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73】

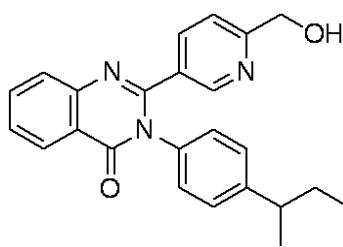


6 - クロロ - 3 - ピリジンカルボキシアルデヒド (0.177 g、 1.20 mmol) および CuCl₂ (0.335 g、 2.40 mmol) を 2 - アミノ - N - (4 - シクロペンチルフェニル) ベンズアミド (0.350 g、 1.20 mmol) の EtOH (30 mL) 溶液に加え、 5 時間還流した。反応混合物を真空中で濃縮し、 残渣を EtOAc に溶解した。有機物を H₂O で洗浄し、 次いで食塩水で洗浄し、 乾燥し (Na₂SO₄) 、 濾過し、 真空中で濃縮した。シリカゲルを用いたフラッシュクロマトグラフィーで、 ヘプタン中の 15% ~ 60% 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 (3H) - オン (0.260 g、 54%) を得た。 Pd (PPh₃)₄ (0.150 g、 0.12 mmol) 、 K₂CO₃ (0.270 g、 1.90 mmol) 、 およびトリメチルボロキシン (0.18 mL、 1.20 mmol) 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 (3H) - オン (0.260 g、 0.65 mmol) のジオキサン (15 mL) 溶液に加え、 還流温度まで 20 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 30% ~ 100% 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 (0.068 g、 27%) として得た。¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 8.45 (s, 1H), 8.19 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.84 - 8.00 (m, 1H), 7.78 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.50 - 7.70 (m, 2H), 7.17 - 7.31 (m, 4H), 7.11 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.85 - 3.06 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.85 - 2.09 (m, 2H), 1.34 - 1.84 (m, 6H)。 MS (APCI) m/z : 382 (M + H)⁺。

【0250】

実施例 63 . 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) - オンの製造

【化74】



メチル 6 - (ヒドロキシメチル) ニコチネート (1.0 g、 6.0 mmol) 、 2 , 3 - ジヒドロピラン (1.5 mL、 16.5 mmol) 、 および p - TsOH (1.14 g、 6.0 mmol) を CH₂Cl₂ (100 mL) 中で合わせて、 室温で 18 時間攪拌した。さらに 1 mL の 2 , 3 - ジヒドロピランを加え、 反応を室温で 24 時間継続した。反応混合物を水 (200 mL) で洗浄し、 乾燥し (MgSO₄) 、 濾過し、 濃縮し、 メチル 6 - ((テトラヒドロ - 2H - 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。

【0251】

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

10

20

30

40

50

(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。

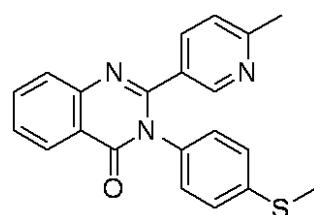
【0253】

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): δ 8.47(d, J = 1.6 Hz, 1 H), 8.21(d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.89-7.94(m, 1 H), 7.79(d, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.60-7.72(m, 2 H), 7.26-7.29(m, 3 H), 7.14-7.18(m, 2 H), 5.42(t, J = 5.8 Hz, 1 H), 4.45(d, J = 5.7 Hz, 2 H), 2.55-2.64(m, 1 H), 1.37-1.58(m, 2 H), 1.15(d, J = 6.9 Hz, 3 H), 0.64(t, J = 7.3 Hz, 3 H)。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

40

50

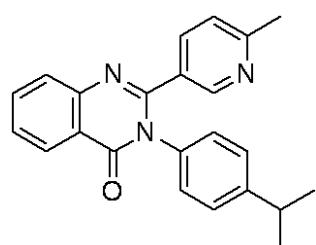
することにより、表題化合物を得た(19%)。¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆) : 8.42(s, 1H), 8.20(d, J = 7.9Hz, 1H), 7.87-7.97(m, 1H), 7.78(d, J = 8.1Hz, 1H), 7.56-7.73(m, 2H), 7.31(d, J = 8.3Hz, 2H), 7.10-7.26(m, 3H), 2.43(s, 3H), 2.41(s, 3H)。MS(APCI) m/z: 360(M+H)⁺。

【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】

10



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。¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆) : 8.45(s, 1H), 8.18(d, J = 7.9Hz, 1H), 7.82-7.99(m, 1H), 7.77(d, J = 7.7Hz, 1H), 7.50-7.67(m, 2H), 7.15-7.34(m, 4H), 7.10(d, J = 8.1Hz, 1H), 2.74-2.94(m, 1H), 2.38(s, 3H), 1.15(d, J = 6.9Hz, 6H)。MS(APCI) m/z: 356(M+H)⁺。

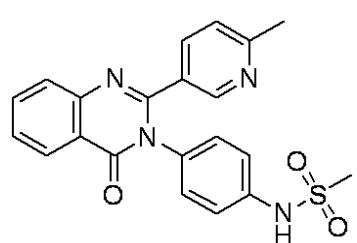
20

【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)メタンスルホニアミドの製造

【化77】

30



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、CH₂C_l₂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、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。

40

【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CH₂C_l₂(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H₂O(5mL)に再溶解し、LiOH·H₂O(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(Na₂SO₄)、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、CH₂C_l₂中の10%~

50

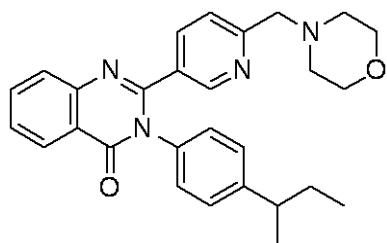
80%の92:7:1のCHCl₃/MeOH/濃NH₄OHで溶出して行い、次いで逆相クロマトグラフィーで、0.1%TFAを含むH₂O中の10%~50%CH₃CNで溶出することによってさらに精製した。目的の画分を塩基性化し、抽出し、表題化合物を白色固体(0.075g、56%)として得た。¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆) : 9.91(s, 1H), 8.43(s, 1H), 8.20(d, J = 8.0Hz, 1H), 7.85~7.98(m, 1H), 7.78(d, J = 8.1Hz, 1H), 7.54~7.69(m, 2H), 7.33(d, J = 8.7Hz, 2H), 7.05~7.22(m, 3H), 2.97(s, 3H), 2.39(s, 3H)。MS(APCI) m/z : 407(M+H)⁺。

【0258】

10

実施例 67.3 - (4 - sec - プチルフェニル) - 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

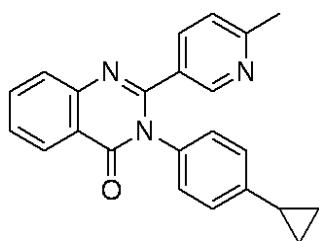
3 - (4 - sec - プチルフェニル) - 2 - (6 - (ヒドロキシメチル) ピリジン - 3 - イル) キナゾリン - 4 (3H) - オン(0.176g、0.46mmol)を窒素下でCH₂C₁₂(30mL)に溶解し、0まで冷却した。ヒューニッヒ塩基(0.160mL、0.92mmol)を加え、次いでMsCl(0.042mL、0.55mmol)を加え、混合物を0で15分間攪拌した。モルホリン(0.400mL)を加え、反応を室温まで温め、2時間攪拌し、その後濃縮し、シリカゲルを用いたフラッシュクロマトグラフィーで、100%酢酸エチル~10%メタノール/酢酸エチルで溶出して精製することにより、表題化合物(0.175g、98.4%)を得た。¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆) : 8.48(s, 1H), 8.22(d, J = 7.9Hz, 1H), 7.90~7.95(m, 1H), 7.79(d, J = 8.1Hz, 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 = 6.8Hz, 3H), 0.62(t, J = 7.2Hz, 3H)。MS(APCI) m/z : 455(M+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

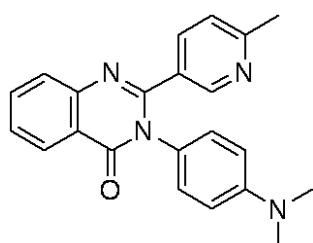
【0260】

2 - アミノ - N - (4 - シクロプロピルフェニル) ベンズアミド (0 . 3 4 2 g、 1 . 3 6 mmol) 、 6 - メチルニコチンアルデヒド (0 . 1 9 7 g、 1 . 6 3 mmol) 、 および無水 $CuCl_2$ (0 . 5 4 7 g、 4 . 0 8 mmol) を無水 $EtOH$ (3 0 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 (2 0 0 mL) を加え、混合物を水 (2 × 1 0 0 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、 2 0 % 酢酸エチル / ヘキサン ~ 3 0 % 酢酸エチル / ヘキサン ~ 1 0 0 % 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 . 0 7 0 g、 1 5 %) として得た。¹H-NMR (3 0 0 MHz, DMSO-d₆) : 8 . 4 4 (d, J = 2 . 0 Hz, 1 H), 8 . 1 8 - 8 . 2 0 (m, 1 H), 7 . 8 8 - 7 . 9 4 (m, 1 H), 7 . 7 7 (d, J = 7 . 6 Hz, 1 H), 7 . 5 8 - 7 . 6 5 (m, 2 H), 7 . 2 2 (d, J = 8 . 4 Hz, 2 H), 7 . 1 3 (d, J = 8 . 1 Hz, 1 H), 7 . 0 4 (d, J = 8 . 4 Hz, 2 H), 2 . 4 0 (s, 3 H), 1 . 8 4 - 1 . 9 1 (m, 1 H), 0 . 9 1 - 0 . 9 9 (m, 2 H), 0 . 6 3 - 0 . 6 8 (m, 2 H) 。 MS (APCI) m/z : 3 5 4 ($M + H$)⁺。

【0261】

実施例 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) - オンの製造

【化80】

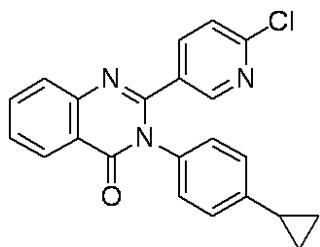


ヒューニッヒ塩基 (0 . 2 4 mL、 1 . 3 mmol) 、次いでヨードメタン (0 . 0 5 7 mL、 0 . 9 1 mmol) を、 3 - (4 - アミノフェニル) - 2 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン (0 . 1 5 g、 0 . 4 6 mmol) の DMF (1 0 mL) 溶液に加えた。還流温度で攪拌し、さらに当量のヨードメタン (0 . 0 2 6 mL、 0 . 4 5 mmol) を加え、 2 時間後、混合物を真空中で濃縮し、シリカゲルを用いたフラッシュクロマトグラフィーで、 CH_2Cl_2 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 1 0 % ~ 5 0 % 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 . 0 4 0 g、 2 4 %) として得た。¹H-NMR (3 0 0 MHz, DMSO-d₆) : 8 . 4 6 (s, 1 H), 8 . 1 8 (d, J = 7 . 8 Hz, 1 H), 7 . 8 5 - 7 . 9 4 (m, 1 H), 7 . 7 6 (d, J = 7 . 7 Hz, 1 H), 7 . 5 4 - 7 . 7 0 (m, 2 H), 7 . 0 6 - 7 . 1 8 (m, 3 H), 6 . 6 0 (d, J = 8 . 9 Hz, 2 H), 2 . 8 8 (s, 6 H), 2 . 4 0 (s, 3 H) 。 MS (APCI) m/z : 3 5 7 ($M + H$)⁺。

【0262】

実施例 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) - オンの製造

【化 8 1】

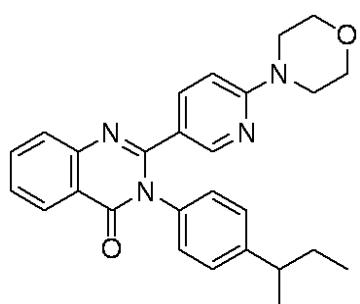


化合物の実施例 6.8 に記載された方法に従って、表題化合物を 6 - クロロニコチンアルデヒドから収率 6.2 % にて製造し、白色固体として単離した。¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 8.43 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.90 - 7.96 (m, 1H), 7.78 - 7.85 (m, 2H), 7.61 - 7.66 (m, 1H), 7.46 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 1.87 - 1.92 (m, 1H), 0.93 - 0.99 (m, 2H), 0.64 - 0.69 (m, 2H)。MS (APCI) m/z : 374 (M+H)⁺。

【0263】

実施例 7.1.3 - (4 - sec - プチルフェニル) - 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】

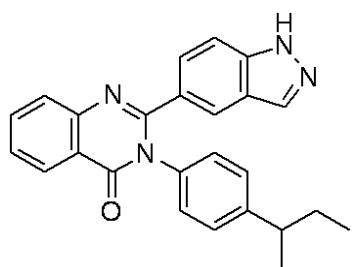


実施例 5.1 に記載された方法に従って、表題化合物を 6 - モルホリノニコチンアルデヒドから収率 4.7 % にて製造した。¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 8.17 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.86 - 7.90 (m, 1H), 7.74 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.55 - 7.57 (m, 1H), 7.42 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.14 - 7.32 (m, 4H), 6.58 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.55 - 3.69 (m, 4H), 3.36 - 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)⁺。

【0264】

実施例 7.2.3 - (4 - sec - プチルフェニル) - 2 - (1H - インダゾール - 5 - イル)キナゾリン - 4 (3H) - オンの製造

【化 8 3】



実施例 4.5 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 - カルバムデヒドから収率 1.5 % にて製造し、白色固体として単離した。¹H-NMR (300 MHz,

10

20

30

40

50

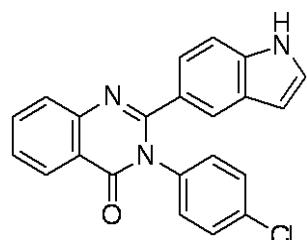
H_z, DMSO-d₆): 13.10 (br s, 1H), 8.21 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.88 - 7.93 (m, 1H), 7.71 - 7.85 (m, 2H), 7.57 - 7.69 (m, 1H), 7.10 - 7.33 (m, 6H), 2.57 - 2.64 (m, 1H), 1.25 - 1.53 (m, 2H), 1.11 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.56 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。MS (APCI) m/z: 395 (M+H)⁺。

【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。

【0266】

t_{er}t - プトキシビス (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 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 - (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。

【0267】

Zn 粉末 (0.220 g、3.35 mmol) を、(E) - 3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (3 - (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)⁺。

【0268】

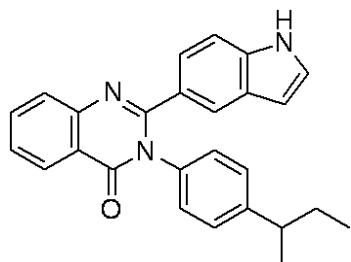
実施例 74.3 - (4 - sec - プチルフェニル) - 2 - (1H - インドール - 5 - イル) キナゾリン - 4 (3H) - オンの製造

20

30

40

【化 8 5】



実施例 7 3 に記載された方法に従って、3 - (4 - s e c - プチルフェニル) - 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 - s e c - プチルフェニル) ベンズアミドから収率 6 6 % にて製造した。 10

【0269】

実施例 7 3 に記載された方法に従って、(E) - 3 - (4 - s e c - プチルフェニル) - 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 - s e c - プチルフェニル) - 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。

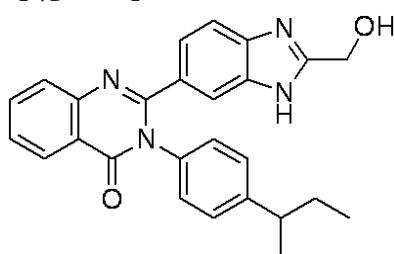
【0270】

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 - s e c - プチルフェニル) - 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 1 6 % にて製造した。¹ H - N M R (3 0 0 M H z , D M S O - d₆) : 1 1 . 1 4 (s , 1 H) , 8 . 1 5 - 8 . 1 9 (m , 1 H) , 7 . 8 7 - 8 . 0 0 (m , 1 H) , 7 . 7 5 (d , J = 7 . 7 H z , 1 H) , 7 . 5 1 - 7 . 6 6 (m , 2 H) , 7 . 2 4 - 7 . 3 3 (m , 1 H) , 6 . 9 8 - 7 . 2 4 (m , 6 H) , 6 . 3 3 (d , J = 2 . 1 H z , 1 H) , 2 . 5 1 - 2 . 5 7 (m , 1 H) , 1 . 2 6 - 1 . 6 2 (m , 2 H) , 1 . 1 2 (d , J = 6 . 9 H z , 3 H) , 0 . 6 0 (t , J = 7 . 3 H z , 3 H) 。 M S (A P C I) m / z : 3 9 4 (M + H) ⁺。 20

【0271】

実施例 7 5 . 3 - (4 - s e c - プチルフェニル) - 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) - オンの製造

【化 8 6】



無水 C u C l₂ (0 . 3 7 0 g 、 2 . 7 0 m m o l) および 3 , 4 - ジニトロベンズアルデヒド (0 . 2 7 0 g 、 1 . 3 8 m m o l) を、 2 - アミノ - N - (4 - s e c - プチルフェニル) ベンズアミド (0 . 3 7 0 g 、 1 . 3 8 m m o l) の無水 E t O H (2 0 m L) 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 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で、ヘプタン中の 1 0 % ~ 6 0 % E t O A c で溶出して精製することにより、3 - (4 - s e c - プチルフェニル) - 2 - (3 , 4 - ジニトロフェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン (0 . 3 0 0 g 、 4 9 %) を得た。 40

【0272】

3 - (4 - s e c - プチルフェニル) - 2 - (3 , 4 - ジニトロフェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン (0 . 2 4 0 g 、 0 . 5 4 m m o l) を E t O H (2 0 m L) に溶解し、 N₂ で 1 5 分間フラッシュした。 P d / C (0 . 0 2 5 g 、 1 0 w t %) を加え、 1 気

圧のH₂下で一晩攪拌した。N₂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。

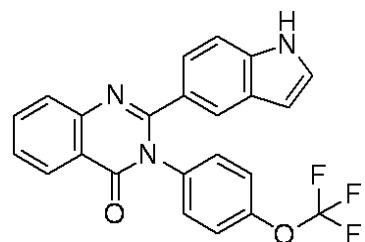
【0273】

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NaHCO₃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(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-d₆): 12.22-12.53(m, 1H), 8.19(d, J=7.5Hz, 1H), 7.87-7.92(m, 1H), 7.76(d, J=8.0Hz, 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=6.8Hz, 3H), 0.58(t, J=7.2Hz, 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 20

【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-d₆): 11.19(s, 1H), 8.20(d, J=7.8Hz, 1H), 7.88-7.93(m, 1H), 7.77(d, J=8.2Hz, 1H), 7.56-7.63(m, 2H), 7.49(d, J=8.7Hz, 2H), 7.28-7.35(m, 3H), 7.19(d, J=8.5Hz, 1H), 7.05(d, J=8.4Hz, 1H), 6.38(s, 1H)。MS(APCI) m/z: 422(M+H)⁺。

【0277】

10

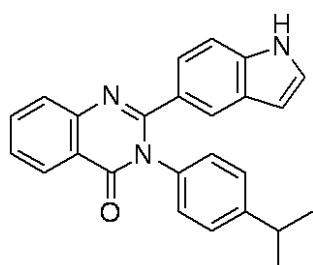
20

40

50

実施例 77. 2 - (1H - 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 (3H) - 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 (3H) - 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 (3H) - 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 (3H) - オンから定量的収量にて製造した。

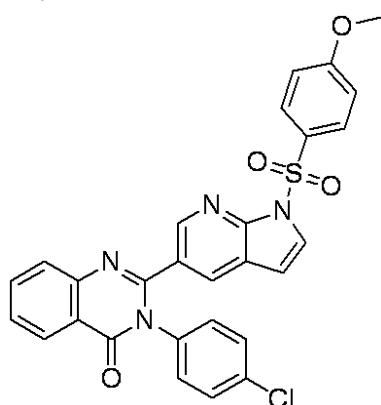
【0279】

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 (3H) - オンから収率 23 % にて製造した。¹H - NMR (300 MHz, DMSO - d₆) : 11.15 (s, 1H), 8.18 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.86 - 7.91 (m, 1H), 7.74 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.54 - 7.62 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.05 - 7.22 (m, 6H), 6.36 (s, 1H), 2.77 - 2.86 (m, 1H), 1.12 (d, J = 6.9 Hz, 6H)。MS (ESI) : 380 (M + H)⁺。

【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) - 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 8 9】



40

3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 5 - イル) キナゾリン - 4 (3H) - 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 CH₂Cl₂ (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 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 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

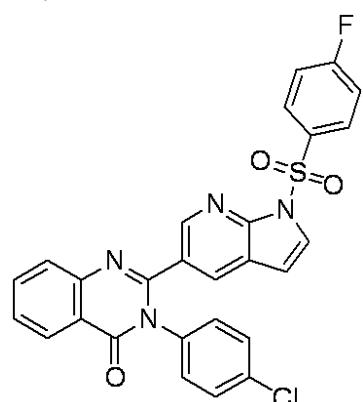
50

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% CH_2Cl_2 ~ 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。 $^1\text{H-NMR}$ (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)⁺。

【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

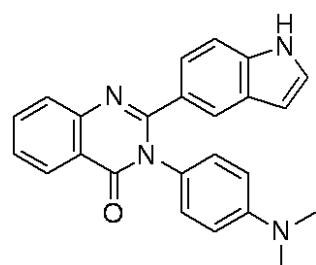
実施例78に記載された方法に従って、表題化合物を4-フルオロベンゼンスルホニルクロリドから収率90%にて製造し、白色固体として単離した。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d₆) : 8.37(s, 1H), 8.22(d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.10 - 8.14(m, 3H), 7.91 - 7.92(m, 2H), 7.76(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.61 - 7.66(m, 1H), 7.35 - 7.47(m, 6H), 6.83(d, J = 4.0 Hz, 1H)。MS(APCI) m/z : 531(M+H)⁺。

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-ブロモフェニル)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(1.4g、62%)を得た。

【0283】

t_{er}t-ブトキシビス(ジメチルアミノ)メタン(2.0mL、9.60mmol)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(1.4g、3.20mmol)のDMF(30mL)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(1.5g、定量的)を得た。
10

【0284】

Zn粉末(2.0g、30.0mmol)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(1.5g、3.0mmol)のAcOH(25mL)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(0.225g、18%)を得た。
20

【0285】

Boc₂O(0.142g、0.65mmol)およびDMAP(0.6mg、0.005mmol)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(0.225g、0.54mmol)のTHF(15mL)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、t_{er}t-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(0.225g、81%)を得た。
30

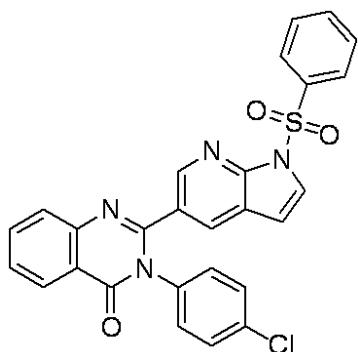
【0286】

ジメチルアミン(0.3mL、0.58mmol)を、t_{er}t-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(0.200g、0.38mmol)、Na_tOBu(0.112g、1.20mmol)、Pd(OAc)₂(0.013g、0.06mmol)および(t-Bu)₃PHBF₄(0.034g、0.12mmol)のトルエン(5mL)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(0.048g、33%)として得た。¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆)： 11.14(s, 1H), 8.16(d, J = 7.7Hz, 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 = 8.7Hz, 1H), 7.03 - 7.08(m, 3H), 6.54(d, J = 8.8Hz, 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92】



10

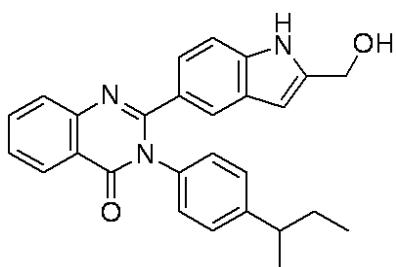
実施例38に記載された方法に従って、表題化合物を1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルバルデヒドから製造し、白色固体として単離した。¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆) : δ 8.36(d, J=2.0Hz, 1H), 8.20-8.23(m, 2H), 8.09(d, J=2.0Hz, 1H), 8.00-8.03(m, 1H), 7.90-7.95(m, 2H), 7.71-7.77(m, 2H), 7.58-7.66(m, 3H), 7.35-7.44(m, 4H), 6.83(d, J=4.0Hz, 1H)。MS(APCI) m/z: 513(M+H)⁺。

【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)-1H-インドール-5-イル)キナゾリン-4(3H)-オンの製造

20

【化93】



30

無水トリフルオロ酢酸(0.19mL、1.30mmol)およびTEA(0.37mL、2.60mmol)を、4-アミノ-3-ヨードベンズアルデヒド(0.330g、1.30mmol)のCH₂Cl₂(15mL)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ョ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(0.350g、79%)を得た。

【0289】

2-アミノ-N-(4-sec-ブチルフェニル)ベンズアミド(0.275g、1.00mmol)および無水CuCl₂(0.275g、2.00mmol)を2,2,2-トリフルオロ-4-ホルミル-2-ヨードフェニル)アセトアミドの無水EtOH(15mL)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ョ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-オキソ-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(0.390g、66%)を得た。

40

【0290】

プロパルギルアルコール(0.045mL、0.76mmol)およびPdCl₂(PPh₃)₂(0.007g、0.01mmol)を、N-(4-(3-(4-sec-ブチルフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-ヨードフェニ

50

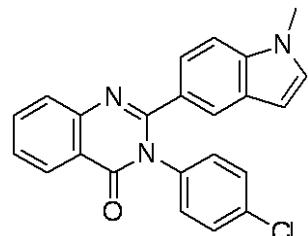
ル) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセトアミド (0 . 3 0 0 g 、 0 . 5 1 m m o l) の T E A (1 0 m L) および D M F (3 m L) 溶液に加えた。60まで5時間加熱後、反応混合物を真空中で濃縮した。残渣を E t O A c に溶解し、飽和 N a H C O 3 で洗浄し、次いで食塩水で洗浄し、乾燥し (N a 2 S O 4) 、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲルを用いたフラッショクロマトグラフィーで、ヘプタン中の 2 0 % ~ 8 0 % E t O A c で溶出して精製し、さらにシリカゲルを用いたフラッショクロマトグラフィーで、 C H 2 C l 2 中の 1 0 % ~ 5 0 % E t O A c 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 5 g 、 2 9 %) として得た。¹ H - N M R (3 0 0 M H z , D M S O - d 6) :

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

【 0 2 9 1 】

実施例 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) - オンの製造

【 化 9 4 】



10

20

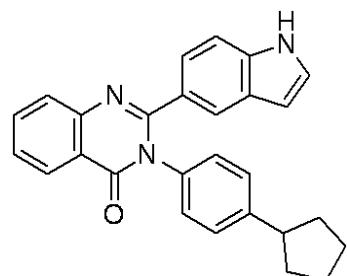
N a H (6 0 % 、油中) (0 . 0 0 6 g 、 0 . 1 4 m m o l) を、0の3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (1 H - インドール - 5 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン (0 . 1 4 m m o l) の T H F (5 m L) 溶液に加えた。15分間攪拌後、M e I (0 . 0 1 m L 、 0 . 1 6 m m o l) を加え、反応を室温まで1時間温めた。H 2 O でクエンチ後、E t O A c で希釈し、食塩水で洗浄し、N a 2 S O 4 で乾燥し、濾過し、混合物を真空中で濃縮した。シリカゲルを用いたフラッショクロマトグラフィーで、ヘプタン中の 1 0 % ~ 7 0 % E t O A c で溶出して精製することにより、表題化合物を白色固体 (6 5 %) として得た。¹ H - N M R (3 0 0 M H z , D M S O - d 6) :

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

【 0 2 9 2 】

実施例 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) - オンの製造

【 化 9 5 】



30

40

実施例 7 3 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 - (

50

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 40 % にて製造した。

【0293】

実施例 73 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。

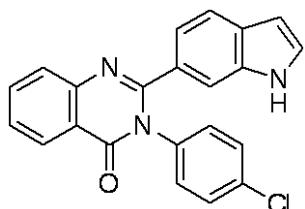
【0294】

上記実施例 73 に記載された方法に従って、表題化合物を (E) - 3 - (4 - シクロペ 10
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 28 % にて製造した。¹ H - NMR (300
MHz, DMSO - d₆) : 11.15 (s , 1 H) , 8.18 (d , J = 7.7 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 - 1.7
9 (m , 4 H) , 1.35 - 1.53 (m , 2 H) 。 MS (APCI) m / z : 406 (M + H)⁺ 。

【0295】

実施例 85 . 3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (1 H - インドール - 6 - イル) キナゾ 20
リン - 4 (3 H) - オンの製造

【化96】



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 30
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。

【0296】

tert - プトキシビス (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。

【0297】

(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 50
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

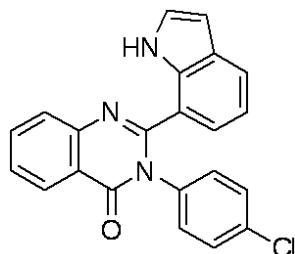
で、ヘプタン中の 5 % ~ 70 % E t O A c で溶出して精製することにより、表題化合物を白色固体 (0.105 g、37%) として得た。¹H - NMR (300 MHz, DMSO-d₆, 回転異性体の混合物) : 11.34 (s, 0.5 H), 11.25 (s, 0.5 H), 8.16 - 8.29 (m, 1 H), 7.86 - 8.00 (m, 1 H), 7.71 - 7.82 (m, 1 H), 7.49 - 7.67 (m, 3 H), 7.29 - 7.48 (m, 5 H), 6.87 - 7.05 (m, 1 H), 6.37 - 6.42 (m, 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 - (1 H - インドール - 7 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オンの製造

10

【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 (3 H) - 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 (3 H) - 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 (3 H) - オンから定量的収量にて製造した。

20

【0299】

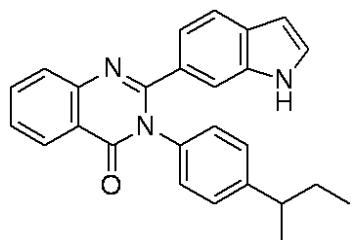
実施例 85 に記載された方法に従って、表題化合物を (E) - 3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (3 - (2 - (ジメチルアミノ) ビニル) - 2 - ニトロフェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オンから収率 15% にて製造した。¹H - NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : 11.08 (s, 1 H), 8.23 - 8.27 (m, 1 H), 7.90 - 7.94 (m, 1 H), 7.76 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.61 - 7.64 (m, 1 H), 7.45 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.28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

30

【0300】

実施例 87.3 - (4 - sec - 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) - オンの製造

【化98】



40

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 E t O H (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

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(0.500g、81%)を得た。

【0301】

tert-ブトキシビス(ジメチルアミノ)メタン(0.75mL、3.60mmol)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(0.500g、1.20mmol)のDMF(30mL)溶液に加えた。40℃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)ビニル)-3-ニトロフェニル)キナゾリン-4(3H)-オン(0.565g、定量的)を得た。
10

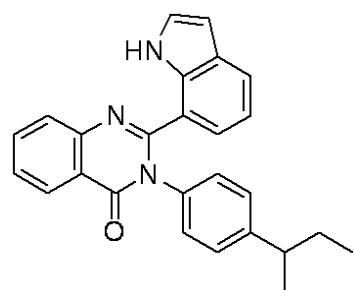
【0302】

(E)-3-(4-sec-ブチルフェニル)-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(3H)-オン(0.565g、1.20mmol)のEtOH/DMFの3:1混合液(25mL)中の溶液を、N₂でフラッシュユした。Pd/C(0.060g、10wt%)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(0.040g、8%)として得た。¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆): 11.27(s, 1H), 8.18(d, J=8.0Hz, 1H), 7.87-7.90(m, 1H), 7.75(d, J=7.8Hz, 1H), 7.56-7.59(m, 1H), 7.50(s, 1H), 7.37(d, J=2.6Hz, 1H), 7.27(d, J=8.3Hz, 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=6.9Hz, 3H), 0.59(t, J=7.3Hz, 3H)。MS(APCI) m/z: 394(M+H)⁺。
20
30

【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。
40

【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)ビニル)-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。
50

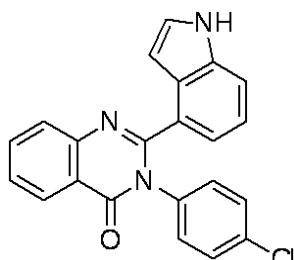
【0305】

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)⁺。

【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-(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】

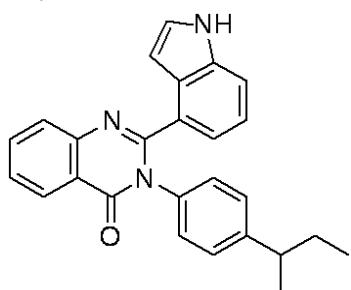
実施例85に記載された方法に従って、表題化合物を(E)-3-(4-クロロフェニル)-2-(2-(ジメチルアミノ)ビニル)-3-ニトロフェニル)キナゾリン-4(3H)-オンから収率19%にて製造した。¹H-NMR(300MHz,DMSO-d₆)：11.29(s,1H), 8.17-8.22(m,1H), 7.89-7.92(m,1H), 7.74(d,J=7.6Hz,1H), 7.59-7.63(m,1H), 7.42(d,J=3.3Hz,1H), 7.28-7.40(m,3H), 7.15-7.25(m,2H), 6.98-7.10(m,2H), 6.40(d,J=2.5Hz,1H)。MS(APCI)m/z:372(M+H)⁺。

【0309】

40

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

【化101】



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-(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59%にて製造した。 10

【0310】

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-(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-sec-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(3H)-オンから定量的収量にて製造した。

【0311】

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-(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43%にて製造した。¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆) : 11.09(s, 1H), 8.17-8.22(m, 1H), 7.89-7.92(m, 1H), 7.72(d, J = 7.8Hz, 1H), 7.59-7.61(m, 1H), 7.20-7.35(m, 2H), 7.12(d, J = 8.2Hz, 2H), 6.95(d, J = 7.6Hz, 2H), 6.81-6.90(m, 2H), 6.49(d, J = 2Hz, 1H), 2.39-2.42(m, 1H), 1.28-1.54(m, 2H), 1.06(d, J = 6.9Hz, 3H), 0.54(t, J = 7.4Hz, 3H)。MS(APCI) m/z : 394(M+H)⁺。 20

【0312】

実施例91. ApoA-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ApoA-Iの転写上方制御を測定するために、組織培養細胞中のApoA-I mRNAを定量化した。

【0313】

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400μLのMEM中のHePG2細胞(およそ2×10⁵/ウェル)を入れた。収集時に、使用済み培地をHePG2細胞から除去し、ApoA-IおよびアルブミンELISA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、200μL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。

【0314】

PBSを除去した時点で、85μL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ピトロジェン社製の「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(E3、80μL)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度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。

【0315】

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) プライマープローブミックスと共に U l t r a S e n s e K i t 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 P C R 反応に用いた。 C t 値を用いてリアルタイム P C R 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 D M S O 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。

【 0 3 1 6 】

活性化合物は、濃度 1 0 0 μ M 以下で A p o A - I m R N A の 2 0 % 增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	ApoA-I mRNAレベル に対する効果
1 および 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	活性
3	3-(4-プロモフェニル)-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	活性
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(3H)-オン	活性
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	活性
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	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(3H)-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(3H)-オン	活性
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	活性
10	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(3H)-オン	活性
11	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(3H)-オン	活性
12	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(3H)-オン	活性
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	活性

【表2-2】

実施例番号	化合物名	ApoA-I mRNAレベル に対する効果
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	活性
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	活性
16	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(3H)-オン	活性
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	活性
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	活性
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	活性
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	活性
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	活性
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	活性
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	活性
24	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)イソブチルアミド	活性
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(4H)-イル)ベンゾエート	活性
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(3H)-オン	活性

【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
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	活性
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	活性
29	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)メタンスルホンアミド	活性
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	活性
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	活性
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	活性
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	活性
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	活性
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	活性
36	3-(4-クロロフェニル)-2-(キノリン-3-イル)キナゾリン-4(3H)-オン	活性
37	3-(4-sec-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(3H)-オン	活性
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(3H)-オン	活性
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(3H)-オン	活性
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(3H)-オン	活性

【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(3H)-オン	活性
4 2	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	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(3H)-オン	活性
4 4	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(3H)-オン	活性
4 5	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	活性
4 6	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	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(3H)-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(3H)-オン	活性
4 9	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	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(3H)-オン	活性
5 1	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	活性
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(3H)-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(3H)-オン	活性
5 4	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	活性
5 5	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	活性

【表2-5】

実施例番号	化合物名	ApoA-I mRNAレベル に対する効果
5 6	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	活性
5 7	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(3H)-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(3H)-オン	活性
5 9	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(3H)-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(3H)-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(3H)-オン	活性
6 2	3-(4-シクロヘンチルフェニル)-2-(6-メチルピリジン-3-イル)キナゾリン-4(3H)-オン	活性
6 3	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	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(3H)-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(3H)-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(4H)-イル)フェニル)メタンスルホンアミド	活性
6 7	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	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(3H)-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(3H)-オン	活性

【表2-6】

実施例番号	化合物名	A p o A-I mRNA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(3H)-オン	活性
7 1	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	活性
7 2	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	活性
7 3	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	活性
7 4	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	活性
7 5	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	活性
7 6	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	活性
7 7	2-(1H-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(3H)-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)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)キナゾリン-4(3H)-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)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)キナゾリン-4(3H)-オン	活性
8 0	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	活性
8 1	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	活性
8 2	3-(4-sec-ブチルフェニル)-2-(2-(ヒドロキシメチル)-1H-インドール-5-イル)キナゾリン-4(3H)-オン	活性

【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 - シクロヘキサメチルフェニル) - 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 - 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	活性
8 8	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	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 - 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	活性

【0317】

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が示され、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。

【0318】

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。

10

20

30

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
 903番

審査官 伊藤 幸司

(56)参考文献 国際公開第2004/037176 (WO, A1)
 国際公開第2004/058717 (WO, A1)
 国際公開第2008/092231 (WO, A1)
 特開昭61-254524 (JP, A)
 国際公開第03/106435 (WO, A1)
 米国特許第05798344 (US, A)
 米国特許出願公開第2008/0188467 (US, A1)
 国際公開第2008/094909 (WO, A1)
 国際公開第02/026718 (WO, A1)
 T r e t r a h e d r o n L e t t e r s , 2 0 0 8 年 , 4 9 , 5 8 4 0 - 5 8 4 2

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D
 A 6 1 K
 C A P L U S / R E G I S T R Y (S T N)