

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-515216

(P2005-515216A)

(43) 公表日 平成17年5月26日(2005.5.26)

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>

C07D 239/88

A61K 31/517

A61P 1/04

A61P 3/08

A61P 3/10

F I

C07D 239/88

A61K 31/517

A61P 1/04

A61P 3/08

A61P 3/10

C S P

テーマコード (参考)

4C063

4C086

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 26 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-556396 (P2003-556396)  
 (86) (22) 出願日 平成14年12月19日 (2002.12.19)  
 (85) 翻訳文提出日 平成16年5月18日 (2004.5.18)  
 (86) 国際出願番号 PCT/JP2002/013286  
 (87) 国際公開番号 W02003/055865  
 (87) 国際公開日 平成15年7月10日 (2003.7.10)  
 (31) 優先権主張番号 PR9756  
 (32) 優先日 平成13年12月24日 (2001.12.24)  
 (33) 優先権主張国 オーストラリア (AU)

(71) 出願人 000005245  
 藤沢薬品工業株式会社  
 大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号  
 (74) 代理人 100109542  
 弁理士 田伏 英治  
 (72) 発明者 石田 淳也  
 大阪市中央区道修町3丁目4番7号 藤沢  
 薬品工業株式会社内  
 (72) 発明者 服部 浩二  
 大阪市中央区道修町3丁目4番7号 藤沢  
 薬品工業株式会社内  
 (72) 発明者 城戸 義幸  
 大阪市中央区道修町3丁目4番7号 藤沢  
 薬品工業株式会社内

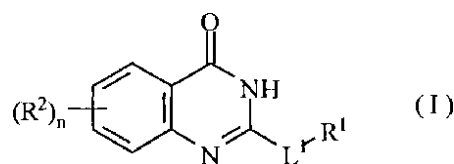
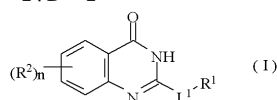
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 キナゾリノン誘導体

(57) 【要約】

式

【化1】



[ 式中、 $R^1$  は置換された環状アミノ基または任意に置換されたアミノ基、

$R^2$  は置換基、

$n$  は 0 ないし 4 の整数、

$L^1$  は (1) シクロ (低級) アルキレン基、(2) シクロ (低級) アルケニレン基、(3) 1 個またはそれ以上の窒素原子を有する飽和または不飽和単環基のジラジカルであって、前記単環基から 1 個の水素原子を除去した後に得られもの、または (4)  $-N(R^3)-L^2-$  (式中、 $R^3$  は水素または低級アルキル基、 $L^2$  は低級アルキレン基または低級アルケニレン基)、をそれぞれ意味する。]

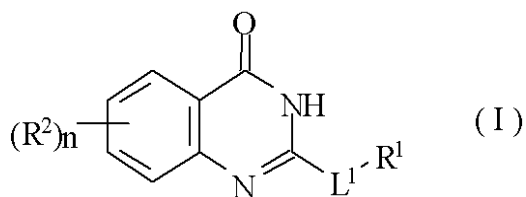
で表され、ポリ (アデノシン 5' - ジホスホ - リボース

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 (I)

## 【化 1】



10

[ 式中、 $R^1$  は置換された環状アミノ基、任意に置換された炭素環基または任意に置換されたアミノ基、

$R^2$  は置換基、

$n$  は 0 ないし 4 の整数、

$L^1$  は (1) シクロ (低級) アルキレン基、(2) シクロ (低級) アルケニレン基、(3) 1 個またはそれ以上の窒素原子を有する飽和または不飽和単環基のジラジカルであって、前記単環基から 1 個の水素原子を除去した後に得られもの、または (4)  $-N(R^3)-L^2-$  (式中、 $R^3$  は水素または低級アルキル基、 $L^2$  は低級アルキレン基または低級アルケニレン基)、

をそれぞれ意味する。] で表される化合物またはそのプロドラッグまたはその塩。

20

## 【請求項 2】

$R^2$  がハロゲン、低級アルキルまたは低級アルコキシである請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 3】

$R^1$  が、(1) ハロゲン、低級アルコキシ、低級アルキルまたはハロ (低級) アルキルで任意に置換されたアリールで置換された環状アミノ基、または (2) 低級アルキルアミノである請求項 2 に記載の化合物。

## 【請求項 4】

$R^1$  が、テトラヒドロピリジル、ピペリジルまたはピペラジニルであって、その各々がハロゲンで任意に置換されたアリールで置換されている請求項 3 に記載の化合物。

## 【請求項 5】

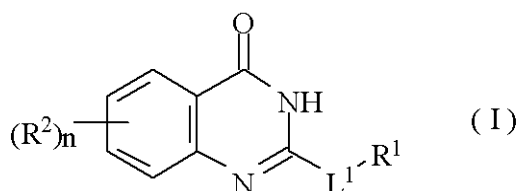
$L$  がシクロ (低級) アルキレンまたはシクロ (低級) アルケニレンである請求項 2、3、4 および 5 のいずれかに記載の化合物。

30

## 【請求項 6】

式 (I)

## 【化 2】



40

[ 式中、 $R^1$  は置換された環状アミノ基、任意に置換された炭素環基または任意に置換されたアミノ基、

$R^2$  は置換基、

$n$  は 0 ないし 4 の整数、

$L^1$  は (1) シクロ (低級) アルキレン基、(2) シクロ (低級) アルケニレン基、(3) 1 個またはそれ以上の窒素原子を有する飽和または不飽和単環基のジラジカルであって、前記単環基から 1 個の水素原子を除去した後に得られもの、または (4)  $-N(R^3)-L^2-$  (式中、 $R^3$  は水素または低級アルキル基、 $L^2$  は低級アルキレン基または低級アルケニレン基)、

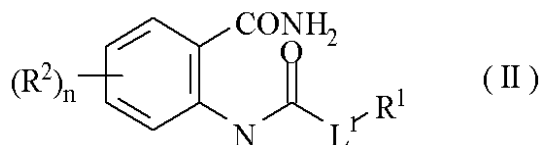
50

をそれぞれ意味する。]

で表される化合物またはそのプロドラッグまたはその塩の製造法であって、

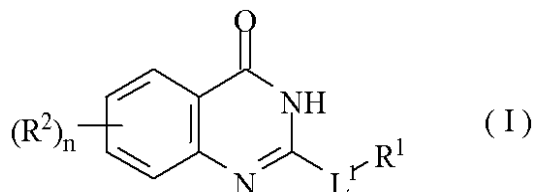
(1) 下記の式(II)

【化3】



で表される化合物またはその塩を塩基の存在下で環化反応に付して、式(I)

【化4】



(上記各式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、nおよびL<sup>1</sup>はそれぞれ前記定義の通りである。)

で表される化合物またはその塩を得ることを特徴とする前記製造法。

【請求項7】

医薬として許容される担体または賦形剤と共に、請求項1に記載の化合物またはそのプロドラッグまたは医薬として許容されるその塩を有効成分として含有する医薬組成物。

【請求項8】

請求項1に記載の化合物またはそのプロドラッグまたは医薬として許容されるその塩の医薬としての用途。

【請求項9】

PARP活性を阻害するための請求項7に記載の医薬組成物。

【請求項10】

NMDAおよびNO誘発毒性を要因とする疾患を治療または予防するための請求項7に記載の医薬組成物。

【請求項11】

細胞の寿命または増殖能を増大するまたは老化細胞の遺伝子発現を改変する請求項7に記載の医薬組成物。

【請求項12】

請求項1に記載の化合物またはそのプロドラッグまたは医薬として許容されるその塩をヒトまたは動物に投与することからなる、ネクロシスまたはアポトーシスによる細胞損傷または細胞死から生じる組織損傷；虚血および再灌流障害から生じる神経組織損傷、神経障害および神経変性疾患；神経変性疾患；頭部外傷；発作；アルツハイマー病；パーキンソン病；癲癇；筋萎縮性側索硬化症(ALS)；ハンチントン舞蹈病；統合失調症；慢性疼痛症；低酸素後の虚血およびニューロン損失；低血糖症；虚血；外傷；神経発作；既往虚血性心疾患または骨格様筋組織；放射線感受性低酸素腫瘍細胞；放射線療法後のDNAの潜在性致死損傷から回復する腫瘍細胞；皮膚老化；アテローム硬化症；変形性関節症；骨粗鬆症；筋ジストロフィー症；複製老化に関わる骨格様筋の変性疾患；年齢関連黄斑変性症；免疫老化；エイズ；および他の免疫老化疾患；炎症性腸疾患(たとえば大腸炎)；関節炎；糖尿病；内毒素ショック；敗血症性ショック；および腫瘍を治療または予防するための方法。

【請求項13】

請求項1に記載の化合物またはそのプロドラッグまたは医薬として許容されるその塩の、医薬の製造への利用。

10

20

30

40

50

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、薬理活性を有する新規キナゾリノン誘導体、それらの製造法ならびにそれらを含む医薬組成物に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

ポリ(アデノシン5'-ジファスホ-リボース)ポリメラーゼ[「ポリ(ADPリボース)ポリメラーゼ」すなわち「PARP」、「ポリ(ADPリボース)シンセターゼ」としては「PARS」と呼ばれることもある]は、筋肉、心臓および脳の細胞などの種々の器官の細胞の核にある酵素である。PARPはDNAの鎖切断の修復に生理的役割を果たす。損傷したDNA断片によって一旦活性化されると、PARPは、最高100個のADPリボースをヒストンおよびPARP自体などの種々の核タンパク質に連結するように触媒作用を及ぼす。

## 【0003】

PARP阻害活性を有するいくつかのキナゾリノン誘導体が、たとえばWO95/24379、WO98/33802およびWO99/11624において既知となっている。

## 【発明の開示】

## 【0004】

本発明は、PARP阻害活性などの薬理活性を有する新規キナゾリノン化合物、それらの製造方法、それらを含む医薬組成物、ならびにそれらの用途に関する。

## 【0005】

本発明の一つの目的は、PARP阻害活性を有する新規キナゾリノン化合物を提供することである。

## 【0006】

本発明の他の目的は、キナゾリノン化合物の製造法を提供することである。

## 【0007】

本発明のさらに他の目的は、キナゾリノン化合物を有効成分として含む医薬組成物を提供することである。

## 【0008】

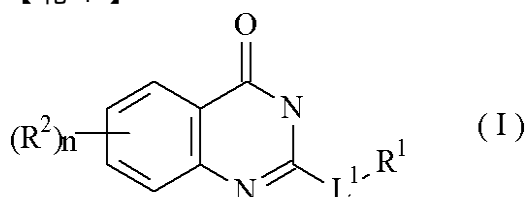
本発明のいま一つの目的は、キナゾリノン化合物の、種々の疾患を治療または予防するための医薬の製造への利用を提供する、またはPARP活性を阻害するに有効な量のキナゾリノン化合物を投与することによって種々の疾患を治療または予防するための方法を提供することである。

## 【0009】

本発明のキナゾリノン化合物は下記の式(I)

## 【0010】

## 【化1】



## 【0011】

[式中、R¹は置換された環状アミノ基、任意に置換された炭素環基または任意に置換されたアミノ基、

R²は置換基、

nは0ないし4の整数、

10

20

30

40

50

$L^1$  は ( 1 ) シクロ ( 低級 ) アルキレン基、 ( 2 ) シクロ ( 低級 ) アルケニレン基、 ( 3 ) 1 個またはそれ以上の窒素原子を有する飽和または不飽和単環基のジラジカルであって、前記単環基から 1 個の水素原子を除去した後に得られるもの、または ( 4 ) - N (  $R^3$  ) -  $L^2$  - ( 式中、  $R^3$  は水素または低級アルキル基、  $L^2$  は低級アルキレン基または低級アルケニレン基 )、  
 をそれぞれ意味する。 ]

で表される化合物またはそのプロドラッグまたはその塩。

【 0 0 1 2 】

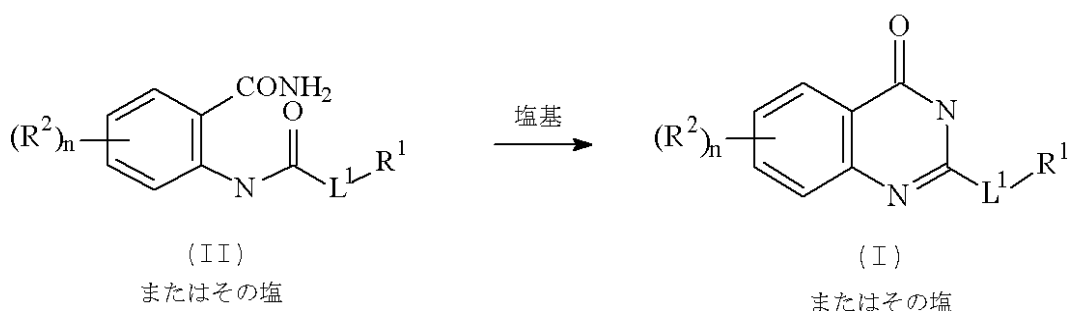
化合物（Ⅰ）またはそのプロドラッグまたはその塩は、下記の方法によって製造することができる。下記の式において、化合物はプロドラッグまたはそれらの塩であってもよい。

10

【 0 0 1 3 】

### 製造法 1

## 【化 2】



20

【 0 0 1 4 】

[ 式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $n$ および $L^1$ はそれぞれ前記定義の通りである。 ]

この製造法において、化合物（Ⅰ）またはその塩は、塩基、たとえば無機塩基、たとえばアルカリ金属〔たとえばナトリウムまたはカリウム〕、そのアルコキシド、水酸化物、炭酸塩または重炭酸塩、または有機塩基、たとえばトリアルキルアミン〔たとえばトリメチルアミンまたはトリエチルアミン〕などの存在下で、化合物（ⅠⅠ）を環化反応に付すことによって製造することができる。

30

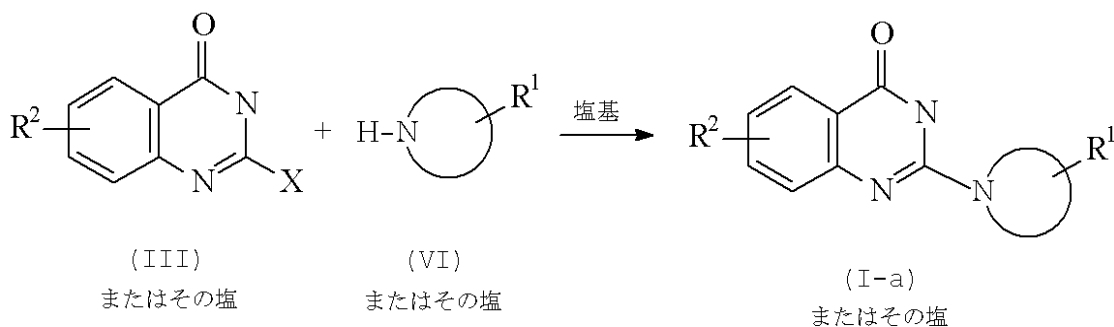
【 0 0 1 5 】

この反応は、通常、慣用の溶媒、たとえば水、アルコール（たとえばメタノール、エタノールまたはイソプロピルアルコール）、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、アミド（たとえばN, N - ジメチルホルムアミド、N, N - ジメチルアセトアミド）、ニトリル（たとえばアセトニトリル）、または反応に悪影響を及ぼさない他の有機溶媒中で行われる。反応温度は特に限定されず、反応は、通常、冷却ないし加熱下で行うことができる。

【 0 0 1 6 】

## 製造法 2

## 【化 3】



40

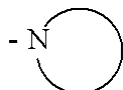
【 0 0 1 7 】

50

[ 式中、X は脱離基、

【 0 0 1 8 】

【 化 4 】



【 0 0 1 9 】

は 1 個またはそれ以上の窒素原子を有する飽和または不飽和単環基であり、

$R^1$  および  $n$  はそれぞれ前記定義の通りである。]

この製造法において、化合物 (I - a) またはその塩は、塩基、たとえば無機塩基、たとえばアルカリ金属 [たとえばナトリウムまたはカリウム]、そのアルコキシド、水酸化物、炭酸塩または重炭酸塩、または有機塩基、たとえばトリアルキルアミン [たとえばトリメチルアミンまたはトリエチルアミン] などの存在下で、化合物 (III) またはその塩を化合物 (VI) またはその塩と反応させることによって製造することができる。

【 0 0 2 0 】

この反応は、通常、慣用の溶媒、たとえばアルコール (たとえばメタノール、エタノールまたはイソプロピルアルコール)、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、アミド (たとえば  $N, N$ -ジメチルホルムアミド、 $N, N$ -ジメチルアセトアミド)、ニトリル (アセトニトリル)、または反応に悪影響を及ぼさない他の有機溶媒中で行われる。反応温度は特に限定されず、反応は、通常、冷却ないし加熱下で行うことができる。

【 0 0 2 1 】

本発明の化合物は、有機化合物の精製に用いられる慣用の精製方法、たとえば再結晶、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィーなどによって精製することができる。化合物は、NMR スペクトログラフィー、質量スペクトログラフィー、IR スペクトログラフィー、元素分析および融点測定などの慣用の方法によって同定することができる。

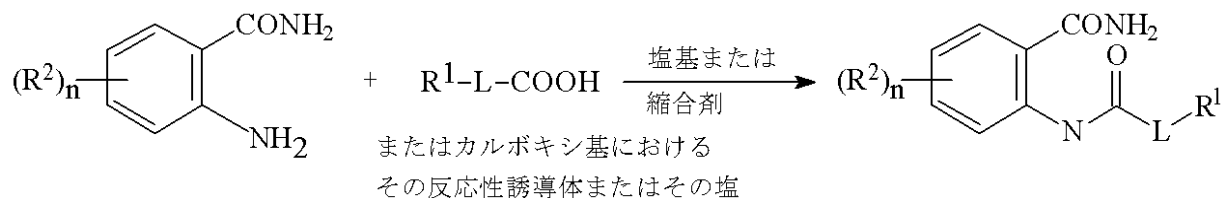
【 0 0 2 2 】

出発化合物 (II) またはその塩のいくつかは新規であり、既知の製造法またはそれに類似する製造法、たとえば *J. Med. Chem.* 1998, 41, 5247-5256 および *J. Org. Chem.*, 21, 478 - (1956) に記載の製造法にしたがって製造することができる。下記の製造法を例として示す。

【 0 0 2 3 】

参考製造法 1

【 化 5 】



またはアミノ基における

その反応性誘導体またはその塩

【 0 0 2 4 】

[ 式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $n$  および  $L^1$  はそれぞれ前記定義の通りである。]

本発明の化合物 (I) の好適な塩は、医薬として許容される慣用の無毒の塩であって、例としては、有機酸付加塩 (たとえば蟻酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸、シュウ酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩など)、無機酸付加塩 (たとえば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩など)、アミノ酸との塩 (たとえばアスパラギン酸塩、グルタミン酸塩など) などを挙げるこ

10

20

30

40

50

ができる。

【0025】

「プロドラッグ」は、生体変換後に医薬的に活性となる、化学的または代謝的に分解可能な基を有する本発明の化合物の誘導体を意味する。

【0026】

本発明の化合物(I)は、1個またはそれ以上の非対称中心を有することがあり、それらは、鏡像体またはジアステレオ異性体として存在することができる。さらに、アルケニル基を有する化合物(I)のいくつかはシスまたはトランス異性体として存在することができる。各々の場合において、本発明は混合物および別個の異性体の両方を包含する。

【0027】

化合物(I)は、互変異形態で存在することもあり、本発明は混合物および別個の互変異性体の両方を包含する。

【0028】

化合物(I)またはその塩は、溶媒和の形態で存在することができ、それも本発明の範囲に含まれる。溶媒和としては、好ましくは水和物およびエタノレートが挙げられる。

【0029】

生物学的研究に好適な化合物(I)の放射能標識誘導体もまた本発明の範囲に含まれる。

【0030】

本明細書の以上および以下の記述において、本発明の範囲に包含される種々の定義の好適な例および実例を次に詳細に説明する。

【0031】

「低級」とは、特記ない限り、炭素原子1ないし6個を有する基を意味する。

【0032】

好適な「低級アルキル基」としては、炭素原子1ないし6個、特に1ないし2個を有する直鎖または分枝状アルキルを挙げることができる。好ましい例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第三級ブチル、ペンチルおよびヘキシルを挙げることができる。

【0033】

好適な「低級アルコキシ基」としては、炭素原子1ないし6個、特に1ないし2個を有する直鎖または分枝状アルコキシを挙げることができる。好ましい例としては、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、第二級ブトキシおよび第三級ブトキシを挙げることができ、好ましいものとしては、メトキシを挙げることができる。

【0034】

好適な「低級アルキルアミノ基」としては、モノ(低級)アルキルアミノおよびジ(低級)アルキルアミノを挙げることができる。好ましい例としては、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、n-プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、n-ブチルアミノ、イソブチルアミノ、第二級ブチルアミノおよび第三級ブチルアミノを挙げることができ、好ましいものとしては、ジメチルアミノおよびジエチルアミノを挙げることができる。

【0035】

好適な「アリアル基」は、好ましくは炭素原子6ないし12個を有する単環、二環または多環芳香基を意味し、例としては、フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インデニル、インダニル(1,2-ジヒドロインデニル)、フルオレニルなどを挙げることができ、好ましいものとしては、フェニルまたはナフチルを挙げることができる。

【0036】

「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素を意味する。

【0037】

好適な「ハロ(低級)アルキル基」は、炭素原子を1ないし4個、特に1または2個、

10

20

30

40

50

および同一または異なるハロゲン原子、好ましくはフッ素、塩素および臭素、特にフッ素および塩素を、1ないし9個、特に1ないし5個有する。好ましい例としては、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、クロロジフルオロメチル、ジクロロフルオロメチル、クロロメチル、プロモメチル、1-フルオロエチル、2-フルオロエチル、2,2-ジフルオロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、2,2,2-トリクロロエチルおよびペンタフルオロエチルを挙げることができ、好ましいものとしては、トリフルオロメチルを挙げることができる。

【0038】

「炭素環基」はシクロ(低級)アルキルまたはシクロ(低級)アルケニルを意味する。

【0039】

「シクロ(低級)アルキレン」における好適な「シクロ(低級)アルキル基」および「シクロ(低級)アルキル部分」としては、炭素原子3ないし7個、特に5ないし6個を有する飽和炭素環基を挙げることができる。好ましい例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロヘプチルを挙げることができ、好ましいものとしては、シクロプロピルおよびシクロヘキシル(たとえば1,3-シクロヘキシレン、1,4-シクロヘキシレンなど)を挙げることができる。

【0040】

「シクロ(低級)アルケニレン」における好適な「シクロ(低級)アルケニル基」および「シクロ(低級)アルケニル部分」としては、炭素原子を3ないし7個、特に5ないし6個有する部分飽和炭素環基を挙げることができる。好ましい例としては、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニルおよびシクロヘプテニルを挙げることができ、好ましいものとしてはシクロペンテニルおよびシクロヘキセニルを挙げることができる。

【0041】

「シクロ(低級)アルキレン基」の好ましい例としては、シクロペンテニレン(たとえば1,3-シクロシクロペント-1-エニレンなど)、シクロヘキセニレン(たとえば1,3-シクロヘックス-1-エニレンなど)を挙げることができる。

【0042】

「ヘテロアリール(低級)アルキル」および「ヘテロ芳香族アシル」における好適な「ヘテロアリール基」および「ヘテロアリール」部分は、好ましくは1ないし3個のヘテロ原子、特に1または2個の同一または異なるヘテロ原子を有する5ないし7員環を意味する。ヘテロアリール中のヘテロ原子は、酸素、硫黄または窒素原子である。例としては、フリル、チエニル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル(たとえば1,2,3-および1,2,4-トリアゾリルなど)、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル(たとえば1,3,4-および1,2,5-オキサジアゾリルなど)、アゼピニル、ピロリル、ピリジニル、ピペラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル(たとえば1,3,5-、1,2,4-および1,2,3-トリアジニルなど)、オキサジニル(たとえば1,2,4-および1,2,6-オキサジニルなど)、オキセピニル、チエピニルおよびジアゼピニル(たとえば1,2,4-ジアゼピニルなど)を挙げることができ、好ましいものとしてはチエニル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、ピリジニルおよびピラジニルを挙げることができる。

【0043】

好適な「環状アミノ基」としては、1個またはそれ以上の窒素原子をヘテロ原子として有するヘテロ芳香族または脂肪族環系であって、複素環は飽和または不飽和であり、一つの環系または数個の縮合環系であり、窒素、酸素、硫黄などのさらなるヘテロ原子を任意に含むことができる。環状アミノ基は、さらにスピロ環系または架橋環系をも意味する。環状アミノ基を形成する原子の数は限定されず、たとえば単環系の場合、3ないし8個の原子からなり、三環系の場合、7ないし11個の原子からなる。

【0044】

「環状アミノ基」の好ましい例としては下記のことを挙げることができる。

10

20

30

40

50



(1) ヘテロ原子として1個またはそれ以上の窒素原子を有する飽和単環基を有する環状アミノ基の例としては、アゼチジニル(3-アゼチジニル)、ピロリジニル(たとえば1-および3-ピロリジニルなど)、ピペリジニル(たとえば1-および4-ピペリジニルなど)、ホモピペリジノ(たとえばヘキサヒドロ-1H-アゼピン-1-イルなど)、ホモピペラジニル(たとえばヘキサヒドロ-1H-1,4-ジアゼピン-1-イルなど)、イミダゾリジニル(たとえば1-イミダゾリジニルなど)、ピペラジニル(たとえば1-ピペラジニルなど)、ペルヒドロピリミジニル(たとえばペルヒドロピリミジン-1-イルなど)およびジアザシクロヘプタニル(たとえば1,4-ジアザシクロヘプタン-1-イルなど) ;

(2) ヘテロ原子として1個またはそれ以上の窒素原子を有する不飽和単環基を有する環状アミノ基の例としては、ピロリル(たとえば2-ピロリン-1-イルなど)、ピロリル(たとえば1-ピロリルなど)、テトラヒドロピリジニル(たとえば3,6-ジヒドロ-1(2H)-ピリジニルなど)、ピリジニル(たとえば2-ピリジニルなど)、テトラヒドロアゼピニル(たとえば2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-アゼピン-1-イル、2,3,4,7-テトラヒドロ-1H-アゼピン-1-イルなど)、イミダゾリル(1-イミダゾリル)、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、テトラゾリル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ジヒドロ-ピリダジニル(たとえば1,2-ジヒドロ-ピリダジン-1-イルなど)およびジヒドロ-ピリミジニル(たとえば1,2-ジヒドロ-ピリミジン-1-イルなど) ;

(3) ヘテロ原子として1ないし3個の窒素原子および1ないし2個の硫黄原子を有する飽和および不飽和単環基を有する環状アミノ基の例としては、チアゾリジニル(たとえば3-チアゾリジニルなど)、イソチアゾリニル(たとえば2-イソチアゾリニルなど)およびチオモルホリノ ;

(4) ヘテロ原子として1ないし3個の窒素原子および1ないし2個の酸素原子を有する飽和および不飽和単環基を有する環状アミノ基の例としては、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル(たとえば1,2,4-オキサジアゾリルおよび1,3,4-オキサジアゾリル)またはモルホリニル ;

(5) 飽和および不飽和縮合環基を有する環状アミノ基の例としては、インドリル(たとえば1-インドリルなど)、ジヒドロベンゾイミダゾリル(たとえば1,2-ジヒドロベンゾイミダゾール-1-イルなど)、ペルヒドロピロロ[1,2-a]ピラジニル(たとえばペルヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2-イルなど)、テトラヒドロベンゾ[f]イソキノリニル(たとえば1,4,5,6-テトラヒドロベンゾ[f]イソキノリン-3(2H)-イルなど)、ヘキサヒドロベンズ[f]イソキノリニル(たとえばシス-およびトランス-1,4,4a,5,6,10b-ヘキサヒドロベンズ[f]イソキノリン-3(2H)-イルなど)、テトラヒドロピリド[3,4-b]インドリル(たとえば1,3,4,9-テトラヒドロ-2H-ピリド[3,4-b]インドール-2-イルなど)、テトラヒドロベンズアゼピニル(たとえば1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-3-ベンズアゼピン-3-イルなど)、ジヒドロイソキノリニル(たとえば3,4-ジヒドロ-2(1H)-イソキノリニルなど) ;

(6) スピロ環状基を有する環状アミノ基の例としては、アザスピロ[4,5]デカニル(たとえば2-アザスピロ[4,5]デカン-2-イルなど)、スピロ[1H-インデン-1,4'-ピペリジニル](たとえばスピロ[1H-インデン-1,4'-ピペリジン-1'-イル]など)およびジヒドロスピロ[1H-インデン-1,4'-ピペリジニル](たとえば2,3-ジヒドロスピロ[1H-インデン-1,4'-ピペリジン-1'-イル]など) ;

(7) 複素環基で架橋された環状アミノ基の例としては、アザビシクロ[2,2,1]ヘプタニル(たとえば2-アザビシクロ[2,2,1]ヘプタン-7-イルなど)およびジアザビシクロ[2,2,1]ヘプチル(たとえば2,5-ジアザビシクロ[2,2,1]ヘプト-2-イルなど)。

【0045】

上記の中で、 $R^1$  に含まれる好ましい「環状アミノ基」としては、上記の(1)または(2)を挙げることができ、最も好ましいものとして、ピペリジニル、テトラヒドロピリジニルおよびピペラジニルを挙げることができる。

【0046】

「1個またはそれ以上の窒素原子を有する飽和または不飽和単環基のジラジカルであって、前記単環基から1個の水素原子を除去した後に得られるもの」の好ましい例としては、アゼチジニレン(たとえば1,2-または1,3-アゼチジニレン)、ピロリジニレン(たとえば1,2-または1,3-ピロリジニレン)、ピペリジニレン(たとえば1,3-または1,4-ピペリジニレン)を挙げることができる。

【0047】

大きな細胞ストレスが加わっている間、PARP活性が、蓄積エネルギーの枯渇による細胞損傷または細胞死を急速に引き起こし、NMDAおよびNO誘発神経毒性の両方に重要な働きをすることが知られている(Zhangら, Science, 263:687-89(1994))。したがって、本発明の化合物(I)などのPARP阻害活性を有する化合物または医薬として許容されるその塩は、NMDAおよびNO誘発毒性を要因とする種々の疾患の治療および予防に有用である。そのような疾患としては、たとえばネクローシスまたはアポトーシスによる細胞損傷または細胞死から生じる組織損傷；虚血および再灌流障害から生じる神経組織損傷、神経障害および神経変性疾患；神経変性疾患；頭部外傷；発作；アルツハイマー病；パーキンソン病；癲癇；筋萎縮性側索硬化症(ALS)；ハンチントン舞蹈病；統合失調症；慢性疼痛症；低酸素後の虚血およびニューロン損失；低血糖症；虚血；外傷；および神経発作を挙げることができる。

10

20

【0048】

PARP阻害剤が梗塞の大きさを推定することに役立つことが示されている(Thiemermannら, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 94:679-83(1997))。したがって、本発明の化合物(I)などのPARP阻害活性を有する化合物または医薬として許容されるその塩は、既往虚血性心疾患または骨格様筋組織の治療および予防に有用である。

【0049】

PARPがDNA修復を増進する働きをすると考えられることも知られている。したがって、本発明の化合物(I)などのPARP阻害活性を有する化合物または医薬として許容されるその塩は、放射線感受性低酸素腫瘍細胞；放射線療法後のDNAの潜在性致死損傷から回復する腫瘍細胞の治療および予防に有効である。

30

【0050】

さらに、本発明の化合物(I)などのPARP阻害活性を有する化合物または医薬として許容されるその塩は、細胞の寿命および増殖能を増大し、老化細胞の遺伝子発現を変化することに有用である。また、皮膚老化；アルツハイマー病；アテローム硬化症；変形性関節症；骨粗鬆症；筋ジストロフィー症；複製老化に関わる骨格様筋の変性疾患；年齢関連黄斑変性症；免疫老化；エイズ；および他の免疫老化疾患の治療および予防に有用である。

【0051】

さらに、本発明の化合物(I)などのPARP阻害活性を有する化合物または医薬として許容されるその塩は、炎症性腸疾患(たとえば大腸炎)；関節炎；糖尿病；内毒素ショック；敗血症性ショック；および腫瘍の治療および予防に有効である。また、腫瘍細胞の増殖を減少することに有用であり、アルキルアミン剤と共に用いて腫瘍細胞を治療する際に相乗効果をもたらす。

40

【0052】

本発明の化合物(I)などのPARP阻害活性を有する化合物または医薬として許容されるその塩は、下垂体卒中；結膜炎；網膜芽細胞腫；網膜症；急性網膜壊死症候群；シェーグレン症候群の治療および予防に有用である。

【0053】

50

化合物（Ⅰ）またはそのプロドラッグまたはその塩は、単独に投与することができ、または好ましくは医薬として許容される賦形剤または担体との混合形態で投与することができる。

#### 【0054】

本発明の有効成分は、化合物（Ⅰ）を有効成分として、外用（局所塗布）、経腸、静脈内、筋肉内、非経口または粘膜内投与に適した有機または無機の担体または賦形剤と共に含有する医薬製剤の形態、たとえば固体、半固体または液体の形態で用いることができる。有効成分は、たとえば慣用の無毒の医薬として許容される担体と共に配合し、軟膏、クリーム、硬膏、錠剤、ペレット剤、カプセル剤、坐剤、液剤（食塩水など）、乳剤、懸濁剤（オリーブ油など）、エアロゾール、ピル、粉末、シロップ、注射剤、トローチ、バツ 10  
ップ、芳香水、ローション、口腔錠、舌下錠、点鼻剤および用途に適した他の形態として製剤することができる。使用可能な担体としては、水、ワックス、ブドウ糖、乳糖、アカシアゴム、ゼラチン、マニトール、澱粉のり、三珪酸マグネシウム、タルク、トウモロコシ澱粉、ケラチン、パラフィン、コロイドシリカ、ポテト澱粉、尿素、および製造の際の用途に適した他の担体であって、固体、半固体または液体の形態のものを挙げることができ、さらに、補助剤、安定化剤、増粘剤、着色剤および香料を用いてもよい。有効化合物は、疾患の経過または症状に応じて所望の効果をj得るために十分な有効量が医薬組成物に含有される。

#### 【0055】

有効成分は、たとえば経口投与、注射、外用、吸入、粘膜への塗布用に製剤することができる。 20

#### 【0056】

本発明を用いる治療が可能となる哺乳類としては、カウ、ウマなどの家畜哺乳類、イヌ、ネコ、ラットなどの家庭内動物およびヒトを挙げることができ、好ましくはヒトを挙げることができる。

#### 【0057】

化合物（Ⅰ）の治療有効用量は、個々の患者の年齢および症状により変動するが、化合物（Ⅰ）のヒトへの平均一回量約 0.01 mg、0.1 mg、1 mg、10 mg、50 mg、100 mg、250 mg、500 mg および 1000 mg が前記疾患の治療に有効であらう。一般的に、0.01 mg / 人ないし約 1000 mg / 人の範囲の量を一日当たり 30  
投与すればよい。

#### 【0058】

目的化合物（Ⅰ）の有用性を示すために、化合物（Ⅰ）の薬理試験データを以下に示す。

#### （1）試験化合物

化合物 A :

2 - [ 3 - ( 4 - フェニル - 3 , 6 - ジヒドロ - 1 ( 2 H ) - ピリジニル ) - 1 - シクロペンテン - 1 - イル ] - 4 ( 3 H ) - キナゾリノン ( 実施例 2 - 4 の化合物 )

化合物 B :

2 - [ 4 - ( 4 - フェニル - 3 , 6 - ジヒドロ - 1 ( 2 H ) - ピリジニル ) - 1 - ピペリジニル ] - 4 ( 3 H ) - キナゾリノン ( 実施例 6 - 3 の化合物 ) 40

#### 【0059】

PARP 阻害活性 ( 試験管内のアッセイ )

#### （2）アッセイ条件

指示濃度 1 mCi / ml <sup>3 2</sup> P - NAD、50 mM トリス HCl、25 mM - MgCl<sub>2</sub>、1 mM - DTT ( ジチオスレイトール )、0.05 mM - NAD ( ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド )、1 mg / ml 活性 DNA、pH 8.0 からなる 100 μl 反応緩衝液内の試験化合物と共に、組換え型ヒト PARP ( 5.3 mg タンパク質 / ml ) をインキューベートした。インキュベーションを室温で 15 分間実施し、200 μl の氷冷 20 % トリクロロ酢酸を加えて反応を停止させ、GF / B フィルターで急速濾過した。フ 50

フィルターをシンチレーション液で処理して、酸不溶計数を測定して、単位活性を定量化した。

【 0 0 6 0 】

P A R P 阻害活性 ( % ) =

[ 1 - ( 試験化合物との酵素活性 ) / ( 賦形剤との酵素活性 ) ] × 1 0 0

( 3 ) 結果

試験化合物における P A R P 阻害活性 ( I C <sub>50</sub> )

【 0 0 6 1 】

【表 1】

試験化合物	IC <sub>50</sub> ( μ M )
化合物 A	< 0.5
化合物 B	< 0.5

10

【 0 0 6 2 】

本発明は、有効な P A R P 阻害活性を有する新規キナゾリン化合物に関する。本発明に含まれる P A R P 阻害剤は、マウスに M P T P 処理を行うことによって誘発された線条 D A およびその代謝物の減少を防止することに有効な新規キナゾリン化合物に関する。したがって、これらの化合物がパーキンソン病などの神経変性疾患の治療において防御上の利点を有することがあるということが示唆される。

20

【 0 0 6 3 】

本書で使用する略語は下記の意味を有する。

【 0 0 6 4 】

略語	定義
M e	メチル
E t	エチル
T B u	第三級ブチル
B z l	ベンジル
P h	フェニル
A c	アセチル
B z	ベンゾイル

30

ここに引用される特許明細書、特許出願書および刊行物は、引用されることによって本明細書に包含される。

【実施例】

【 0 0 6 5 】

以下の製造例および実施例は、本発明を詳しく説明するために示したものであって、本発明の範囲を制限すると解釈されるべきではない。

【 0 0 6 6 】

製造例 1

N - エチル - N , N - ジイソプロピルアミン ( 0 . 1 7 4 m L 、 1 . 0 0 m モル ) と O - ( 7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル ) - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウム・ヘキサフルオロホスフェート ( 3 8 0 m g 、 1 . 0 0 m モル ) を、 2 - アミノベンズアミド ( 1 3 6 m g 、 1 . 0 0 m モル ) と 1 - ( 4 - フェニルシクロヘキシル ) - 3 - ピペリジンカルボン酸 ( 2 8 7 m g 、 1 . 0 0 m モル ) の N , N - ジメチルホルムアミド ( 3 m L ) 中の溶液に室温で加えた。混合物を室温で 6 時間攪拌した。水で反応を停止させ、有機物質をクロロホルムで抽出した。粗製の生成物をメタノールとクロロホルムで洗浄して、N - [ 2 - ( アミノカルボニル ) フェニル ] - 1 - ( 4 - フェニルシクロヘキシル ) - 3 - ピペリジンカルボキサミド ( 1 8 8 m g 、 4 6 . 4 % ) を生成物として得た。質量分析 ( A P C I ) : 405.93 ( M <sup>+</sup> + H )

40

【 0 0 6 7 】

50

製造例 2

下記の化合物を製造例 1 と同様の方法にしたがって製造した。

(1) 2 - ( { [ 3 - ( 4 - フェニル - 3 , 6 - ジヒドロ - 1 ( 2 H ) - ピリジニル ) - 1 - シクロヘキセン - 1 - イル ] - カルボニル } アミノ ) ベンズアミド

質量分析 (API-ES): 402.3 ( $M^+ + H$ )

(2) 2 - ( { 4 - [ 4 - ( 3 - メトキシフェニル ) - 3 , 6 - ジヒドロ - 1 ( 2 H ) - ピリジニル ] ブタノイル } - アミノ ) ベンズアミド

質量分析 (API-ES): 283.3 ( $M^+ + H$ )

(3) 2 - ( { [ 3 - ( 4 - フェニル - 1 - ピペリジニル ) シクロヘキシル ] - カルボニル } アミノ ) ベンズアミド

質量分析 (APCI): 405.80 ( $M^+ + H$ )

【 0 0 6 8 】

製造例 3

2 - { [ ( 4 - オキソシクロヘキシル ) カルボニル ] アミノ } ベンズアミド ( 2 6 0 m g 、 1 . 0 0 m モル ) と 4 - フェニル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン塩酸塩 ( 2 9 3 m g 、 1 . 5 0 m モル ) のテトラヒドロフラン ( 5 m L ) 中の溶液に、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム ( 3 1 8 m g 、 1 . 5 0 m モル ) と酢酸 ( 0 . 0 8 6 m L 、 1 . 5 0 m モル ) を室温で加えた。混合物を 1 5 時間攪拌し、水で反応を停止させた。有機物質をクロロホルムで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。シリカゲルクロマトグラフィーで精製して、2 - ( { [ 4 - ( 4 - フェニル - 3 , 6 - ジヒドロ - 1 ( 2 H ) - ピリジニル ) シクロヘキシル ] カルボニル } アミノ ) ベンズアミド ( 2 6 6 m g 、 6 6 . 0 % ) を生成物として得た。

質量分析 (API-ES): 404.4 ( $M^+ + H$ )

【 0 0 6 9 】

実施例 1

2 - { [ 4 - ( 4 - フェニル - 3 , 6 - ジヒドロ - 1 ( 2 H ) - ピリジニル ) ブタノイル ] アミノ } ベンズアミド ( 4 7 5 m g 、 1 . 3 1 m モル ) をジオキサン ( 5 m L ) に溶解した。溶液に水酸化ナトリウム水溶液 ( 1 M 、 3 . 9 2 m L ) を室温で加え、混合物を同温で 1 5 時間攪拌した。有機物質をクロロホルムで抽出し、有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。シリカゲルクロマトグラフィーで精製して、シス - またはトランス - 2 - { 3 - [ 4 - フェニル - 3 , 6 - ジヒドロ - 1 ( 2 H ) - ピリジニル ] プロピル } - 4 ( 3 H ) - キナゾリノンを得た。

低極性生成物 ( 3 7 m g 、 3 8 . 7 % )

$^1\text{H}$  NMR (200MHz, DMSO- $d_6$ , ): 1.4-1.8 (4H, m), 1.9-2.2 (4H, m), 2.3-2.4 (1H, m), 2.6-2.8 (4H, m), 3.0-3.2 (3H, m), 6.19 (1H, br s), 7.2-7.5 (6H, m), 7.62 (1H, d,  $J=7.4$  Hz), 7.75 (1H, t,  $J=8.3$  Hz), 8.07 (1H, d,  $J=6.6$  Hz), 12.08 (1H, br s).

極性生成物 ( 3 0 m g 、 3 1 . 4 % )

$^1\text{H}$  NMR (200MHz, DMSO- $d_6$ , ): 1.2-1.8 (4H, m), 1.8-2.2 (4H, m), 2.4-2.6 (1H, m), 2.75 (2H, t,  $J=5.4$  Hz), 3.0-3.3 (3H, m), 6.17 (1H, br s), 7.1-7.5 (6H, m), 7.59 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.77 (1H, t,  $J=7.6$  Hz), 8.08 (1H, d,  $J=7.9$  Hz), 12.12 (1H, br s)

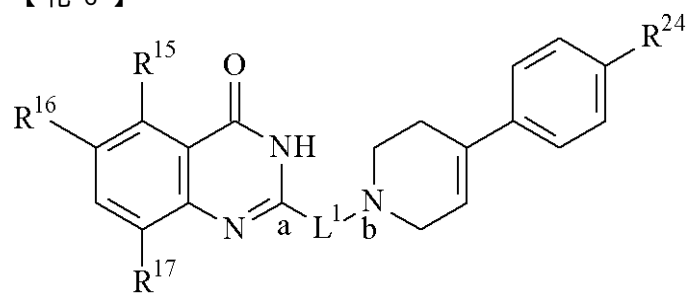
【 0 0 7 0 】

実施例 2

下記の化合物を実施例 1 と同様の方法にしたがって製造した。

【 0 0 7 1 】

## 【化 6】



## 【 0 0 7 2 】

10

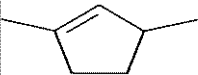

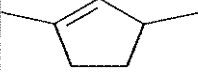
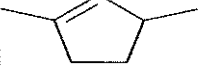
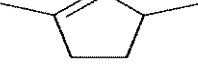
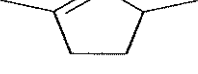
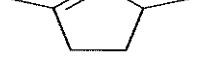

## 【表 2】

	R <sup>15</sup>	R <sup>16</sup>	R <sup>18</sup>	R <sup>24</sup>	(a)-L <sup>1</sup> -(b)	
(1)	H	H	Me	F		<sup>1</sup> H NMR (200MHz, CDCl <sub>3</sub> ; δ ): 2.0-2.3 (2H, m), 2.62 (3H, s), 2.5-2.7 (2H, m), 2.8-3.0 (4H, m), 3.3-3.5 (2H, m), 4.18 (1H, m), 6.06 (1H, m), 6.9-7.7 (8H, m), 8.11 (1H, d, J=7.0Hz) 質量分析: 402 (M <sup>+</sup> +1)

20

## 【 0 0 7 3 】

【表 3】

	R <sup>15</sup>	R <sup>16</sup>	R <sup>18</sup>	R <sup>24</sup>	(a)-L <sup>1</sup> -(b)	
(2)	H	H	Cl	F		<sup>1</sup> H NMR (200MHz, CDCl <sub>3</sub> : δ ) 2.0-2.3 (2H, m), 2.5-2.7 (2H, m), 2.8-3.1 (4H, m), 3.3-3.5 (2H, m), 4.18 (1H, m), 6.06 (1H, m), 6.9-7.6 (6H, m), 7.81 (1H, dd, J = 7.0Hz), 8.12 (1H, d, J = 7.0Hz) 質量分析: 422 (M <sup>+</sup> +1)
(3)	H	H	Cl	H		<sup>1</sup> H NMR (200MHz, CDCl <sub>3</sub> : δ ) 2.0-2.3 (2H, m), 2.5-2.7 (2H, m), 2.8-3.1 (4H, m), 3.3-3.5 (2H, m), 4.18 (1H, m), 6.11 (1H, m), 7.0-7.6 (7H, m), 7.82 (1H, dd, J = 7.0Hz), 8.12 (1H, d, J = 7.0Hz) 質量分析: 404 (M <sup>+</sup> +1)
(4)	H	H	H	H		<sup>1</sup> H NMR (200MHz, CDCl <sub>3</sub> : δ ) 2.0-2.3 (2H, m), 2.5-2.7 (2H, m), 2.8-3.1 (4H, m), 3.3-3.5 (2H, m), 4.18 (1H, m), 6.12 (1H, m), 7.0-7.8 (9H, m), 8.27 (1H, d, J = 7.0Hz) 質量分析: 370 (M <sup>+</sup> +1)
(5)	H	H	H	F		<sup>1</sup> H NMR (200MHz, CDCl <sub>3</sub> : δ ) 2.0-2.3 (2H, m), 2.5-2.7 (2H, m), 2.8-3.1 (4H, m), 3.3-3.5 (2H, m), 4.18 (1H, m), 6.05 (1H, m), 6.9-7.5 (6H, m), 7.75 (2H, m), 8.28 (1H, d, J = 7.0Hz) 質量分析: 388 (M <sup>+</sup> +1)
(6)	H	Me	H	F		<sup>1</sup> H NMR (200MHz, CDCl <sub>3</sub> : δ ) 2.0-2.3 (2H, m), 2.41 (3H, s), 2.5-2.7 (2H, m), 2.8-3.1 (4H, m), 3.3-3.5 (2H, m), 4.20 (1H, m), 6.05 (1H, m), 6.9-7.7 (7H, m), 8.06 (1H, s) 質量分析: 402 (M <sup>+</sup> +1)
(7)	H	Cl	H	H		<sup>1</sup> H NMR (200MHz, CDCl <sub>3</sub> : δ ) 2.0-2.3 (2H, m), 2.5-2.7 (2H, m), 2.8-3.1 (4H, m), 3.3-3.5 (2H, m), 4.20 (1H, m), 6.07 (1H, m), 6.9-7.5 (5H, m), 7.69 (2H, s), 8.22 (1H, s) 質量分析: 422 (M <sup>+</sup> +1)
(8)	H	Cl	Cl	F		<sup>1</sup> H NMR (200MHz, CDCl <sub>3</sub> : δ ) 2.0-2.3 (2H, m), 2.5-2.7 (2H, m), 2.8-3.1 (4H, m), 3.3-3.5 (2H, m), 4.20 (1H, m), 6.05 (1H, m), 6.9-7.5 (5H, m), 7.89 (1H, s), 8.14 (1H, s) 質量分析: 457 (M <sup>+</sup> +1)
(9)	Cl	H	Cl	H		<sup>1</sup> H NMR (200MHz, CDCl <sub>3</sub> : δ ) 2.0-2.3 (2H, m), 2.5-2.7 (2H, m), 2.8-3.1 (4H, m), 3.3-3.5 (2H, m), 4.20 (1H, m), 6.02 (1H, m), 7.0-7.5 (6H, m), 7.71 (1H, d, J = 8.4Hz) 質量分析: 457 (M <sup>+</sup> +1)

10

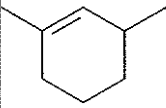
20

30

40

【 0 0 7 4 】

【表 4】

	R <sup>15</sup>	R <sup>16</sup>	R <sup>18</sup>	R <sup>24</sup>	(a)-L <sup>1</sup> -(b)	
(10)	H	H	H	H		<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> : δ) 1.5-1.7 (2H, m), 1.84 (1H, br s), 1.96 (1H, br s), 2.35 (1H, br d, J=16.7 Hz), 2.69 (1H, d, J=17.3 Hz), 2.7-2.9 (2H, m), 3.2-3.4 (3H, m), 3.51 (1H, br s), 6.19 (1H, s), 6.98 (1H, s), 7.24 (1H, t, J=7.0 Hz), 7.34 (2H, t, J=7.6 Hz), 7.43 (2H, d, J=7.6 Hz), 7.48 (1H, t, J=7.5 Hz), 7.64 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.79 (1H, t, J=7.7 Hz), 8.10 (1H, d, J=7.6 Hz), 12.15 (1H, br s).

10

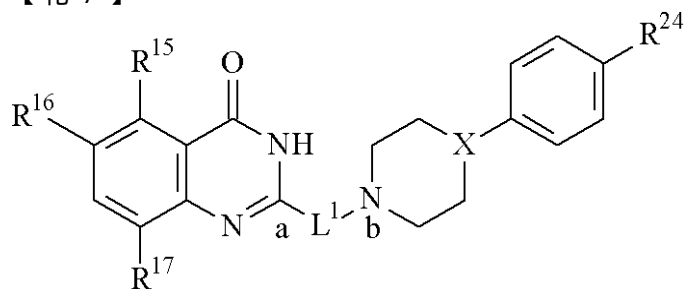
【0075】

## 実施例 3

下記の化合物を実施例 1と同様の方法にしたがって製造した。

【0076】

【化 7】

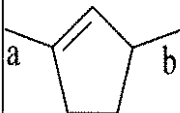
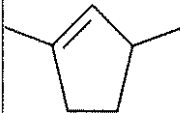

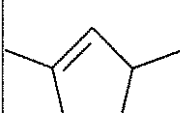


20

【0077】



【表 5】

	R <sup>15</sup>	R <sup>16</sup>	R <sup>18</sup>	R <sup>24</sup>	(a)-L <sup>1</sup> -(b)	X	
(1)	Cl	H	Cl	H		CH	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, CDCl <sub>3</sub> : δ ) 1.4-2.5 (10H, m), 2.8-3.1 (3H, m), 4.11 (1H, m), 7.0-7.4 (9H, m), 7.71 (1H, d, J=8.4Hz) 質量分析: 441 (M <sup>+</sup> +1)
(2)	H	Cl	Cl	H		CH	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, CDCl <sub>3</sub> : δ ) 1.4-2.5 (10H, m), 2.8-3.1 (3H, m), 4.09 (1H, m), 7.0-7.4 (8H, m), 7.81 (1H, m), 8.15 (1H, m) 質量分析: 441 (M <sup>+</sup> +1)
(3)	H	H	Cl	F		CH	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, CDCl <sub>3</sub> : δ ) 1.8-2.1 (5H, m), 2.1-2.6 (4H, m), 2.8-3.3 (4H, m), 4.05 (1H, m), 6.9-7.4 (7H, m), 7.85 (1H, d, J=8Hz), 8.19 (1H, d, J=8Hz) 質量分析: 424 (M <sup>+</sup> +1)
(4)	H	H	Cl	Cl		CH	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, CDCl <sub>3</sub> : δ ) 1.8-2.1 (5H, m), 2.1-2.6 (4H, m), 2.8-3.3 (4H, m), 4.05 (1H, m), 6.9-7.4 (7H, m), 7.82 (1H, d, J=8Hz), 8.19 (1H, d, J=8Hz) 質量分析: 441 (M <sup>+</sup> +1)

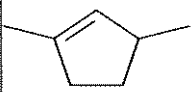
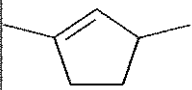
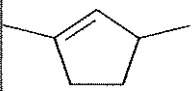
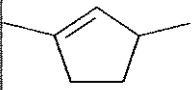
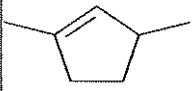
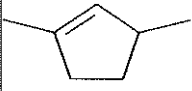
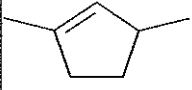

10

20

30

【 0 0 7 8 】

【表 6】

	R <sup>15</sup>	R <sup>16</sup>	R <sup>18</sup>	R <sup>24</sup>	(a)-L <sup>1</sup> -(b)	X	
(5)	H	H	Cl	H		CH	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, CDCl <sub>3</sub> : δ ) 1.8-2.1 (5H, m), 2.1-2.6 (4H, m), 2.8-3.3 (4H, m), 4.05 (1H, m), 7.0-7.4 (7H, m), 7.82 (1H, d, J=8Hz), 8.20 (1H, d, J=8Hz) 質量分析: 406 (M <sup>+</sup> +1)
(6)	H	H	Me	F		CH	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, CDCl <sub>3</sub> : δ ) 1.8-2.1 (5H, m), 2.1-2.6 (4H, m), 2.8-3.3 (4H, m), 4.05 (1H, m), 6.8-7.4 (6H, m), 7.60 (1H, d, J=8Hz), 8.14 (1H, d, J=8Hz) 質量分析: 404 (M <sup>+</sup> +1)
(7)	H	H	Me	Cl		CH	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, CDCl <sub>3</sub> : δ ) 1.8-2.1 (5H, m), 2.1-2.6 (4H, m), 2.8-3.3 (4H, m), 4.05 (1H, m), 6.8-7.4 (6H, m), 7.60 (1H, d, J=8Hz), 8.14 (1H, d, J=8Hz) 質量分析: 420 (M <sup>+</sup> +1)
(8)	H	Me	H	F		CH	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, CDCl <sub>3</sub> : δ ) 1.8-2.1 (5H, m), 2.1-2.6 (4H, m), 2.44 (3H, s), 2.8-3.3 (4H, m), 4.05 (1H, m), 7.0-7.4 (6H, m), 7.5-7.7 (2H, m), 8.08 (1H, s) 質量分析: 386 (M <sup>+</sup> +1)
(9)	H	Cl	H	H		CH	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, CDCl <sub>3</sub> : δ ) 1.8-2.1 (5H, m), 2.1-2.6 (4H, m), 2.44 (3H, s), 2.8-3.3 (4H, m), 4.05 (1H, m), 7.0-7.4 (6H, m), 7.6-7.7 (2H, m), 8.24 (1H, s) 質量分析: 406 (M <sup>+</sup> +1)
(10)	H	Cl	H	Cl		CH	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, CDCl <sub>3</sub> : δ ) 1.8-2.1 (5H, m), 2.1-2.6 (4H, m), 2.44 (3H, s), 2.8-3.3 (4H, m), 4.05 (1H, m), 7.0-7.4 (5H, m), 7.6-7.8 (2H, m), 8.24 (1H, s) 質量分析: 441 (M <sup>+</sup> +1)
(11)	H	H	Me	Cl		N	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, CDCl <sub>3</sub> : δ ) 1.8-2.2 (2H, m), 2.62 (3H, m), 2.7-3.3 (12H, m), 4.08 (1H, m), 6.7-6.9 (3H, m), 7.1-7.3 (3H, m), 7.60 (1H, d, J=8Hz), 8.13 (1H, d, J=8Hz) 質量分析: 421 (M <sup>+</sup> +1)
(12)	H	H	Me	F		N	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, CDCl <sub>3</sub> : δ ) 1.8-2.2 (2H, m), 2.62 (3H, m), 2.7-3.3 (12H, m), 4.06 (1H, m), 6.8-7.3 (6H, m), 7.59 (1H, d, J=8Hz), 8.14 (1H, d, J=8Hz) 質量分析: 405 (M <sup>+</sup> +1)

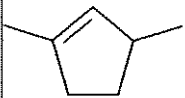
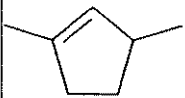
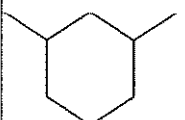
10

20

30

40

【表 7】

	R <sup>15</sup>	R <sup>16</sup>	R <sup>18</sup>	R <sup>24</sup>	(a)-L <sup>1</sup> -(b)	X	
(13)	H	H	Cl	F		N	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, CDCl <sub>3</sub> : δ ) 1.8-2.2 (2H, m), 2.7-3.3 (12H, m), 4.06 (1H, m), 6.8-7.3 (6H, m), 7.81 (1H, d, J=8Hz), 8.21 (1H, d, J=8Hz) 質量分析: 425 (M <sup>+</sup> +1)
(14)	H	H	H	Cl		N	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, CDCl <sub>3</sub> : δ ) 1.8-2.2 (2H, m), 2.62 (3H, m), 2.7-3.3 (12H, m), 4.08 (1H, m), 6.8-7.0 (2H, d, J=8Hz), 7.09 (1H, m), 7.21 (2H, d, J=8Hz), 7.45 (1H, t, J=8Hz), 7.61 (1H, d, J=8Hz), 7.75 (1H, t, J=8Hz), 8.09 (1H, d, J=8Hz) 質量分析: 407 (M <sup>+</sup> +1)
(15)	H	H	H	H		CH	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, DMSO-d <sub>6</sub> : δ ) 1.4-2.3 (14H, m), 3.0-3.5 (5H, m), 7.1-7.4 (5H, m), 7.46 (1H, t, J=7.6 Hz), 7.62 (1H, d, J=7.4 Hz), 7.78 (1H, t, J=7.6 Hz), 8.08 (1H, d, J=6.6 Hz), 12.12 (1H, br s) 質量分析 (APCI) 387.73 (M <sup>+</sup> +H)

10

20

## 【0080】

## 実施例 4

下記の化合物を実施例 1と同様の方法にしたがって製造した。

(1) 2-[1-(4-フェニルシクロヘキシル)-3-ピペリジニル]-4(3H)-キナゾリノン

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>: ): 1.6-2.3 (13H, m), 2.4-2.6 (2H, m), 2.84 (1H, sept., J=3.8 Hz), 3.09 (1H, br s), 3.18 (1H, br d, J=10.7 Hz), 3.32 (1H, br d, J=11.9 Hz), 7.1-7.5 (6H, m), 7.62 (1H, d, J=7.0 Hz), 7.71 (1H, t, J=6.8 Hz), 8.29 (1H, d, J=8.0 Hz), 12.87 (1H, br s)

質量分析 (APCI): 388.20 (M<sup>+</sup>+H).

## 【0081】

## 実施例 5

トリエチルアミン(1.54 mL、11.1 mモル)を、2-クロロ-4(3H)-キナゾリノン(100 mg、0.554 mモル)と2-(4-フェニル-3,6-ジヒドロ-1(2H)-ピリジニル)エタンアミン二塩酸塩(229 mg、0.831 mモル)のN,N-ジメチルホルムアミド(3 mL)中の懸濁液に加え、混合物を100 で3時間加熱した。室温まで冷却し、水で反応を停止させ、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。シリカゲルクロマトグラフィーで精製して、2-{[2-(4-フェニル-3,6-ジヒドロ-1(2H)-ピリジニル)エチル]アミノ}-4(3H)-キナゾリノン(76 mg、39.6%)を生成物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>: ): 2.51 (2H, br s), 2.64 (2H, t, J=6.0 Hz), 2.71 (2H, t, J=5.6 Hz), 3.17 (2H, d, J=3.1 Hz), 3.51 (2H, q, J=5.5 Hz), 6.18 (1H, t, J=3.5 Hz), 6.36 (1H, br s), 7.10 (1H, t, J=7.5 Hz), 7.2-7.3 (2H, m), 7.34 (2H, t, J=6.5 Hz), 7.44 (2H, d, J=7.2 Hz), 7.56 (1H, t, J=7.7 Hz), 7.87 (1H, dd, J=7.9, 1.4 Hz), 11.05 (1H, br s)

## 【0082】

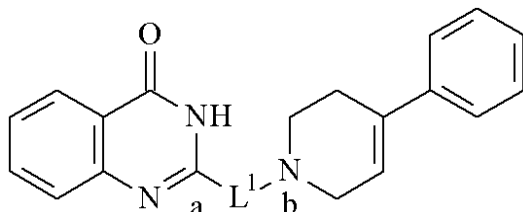
50

## 実施例 6

下記の化合物を 実施例 5 と同様の方法にしたがって製造した。

【 0 0 8 3 】

【 化 8 】



10

【 0 0 8 4 】

【 表 8 】

(a)-L¹-(b)		
(1)		<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> : δ): 2.60 (2H, t, J=5.5 Hz), 3.0-3.1 (2H, m), 3.3-3.4 (1H, m), 3.98 (2H, dd, J=9.0, 5.2 Hz), 4.18 (2H, t, J=8.0 Hz), 6.17 (1H, br s), 7.13 (1H, t, J=7.5 Hz), 7.24 (1H, t, J=7.2 Hz), 7.27 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.34 (2H, t, J=7.6 Hz), 7.43 (2H, d, J=7.3 Hz), 7.57 (1H, t, J=7.7 Hz), 7.90 (1H, dd, J=7.9, 1.5 Hz), 11.45 (1H, br s)
(2)		<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> : δ): 1.86 (1H, quint., J=10.5 Hz), 2.24 (1H, quint., J=5.7 Hz), 2.6-2.8 (2H, m), 3.01 (1H, quint., J=7.5 Hz), 3.19 (2H, q, J=9.6 Hz), 3.3-3.4 (3H, m), 3.46 (1H, dt, J=10.4, 6.8 Hz), 3.75 (1H, t, J=8.8 Hz), 3.90 (1H, dd, J=10.4, 7.0 Hz), 6.17 (1H, br s), 7.09 (1H, t, J=7.3 Hz), 7.2-7.3 (2H, m), 7.34 (2H, t, J=7.6 Hz), 7.44 (2H, d, J=7.3 Hz), 7.55 (1H, t, J=7.6 Hz), 7.89 (1H, dd, J=7.9, 1.5 Hz), 11.00 (1H, br s)
(3)		<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> : δ): 1.48 (2H, q, J=11.7 Hz), 1.88 (2H, d, J=11.9 Hz), 2.45 (2H, br s), 2.58 (1H, t, J=5.5 Hz), 2.73 (2H, t, J=5.5 Hz), 2.94 (2H, t, J=11.9 Hz), 3.23 (2H, d, J=2.7 Hz), 4.43 (2H, br d, J=13.1 Hz), 6.15 (1H, br s), 7.13 (1H, t, J=7.0 Hz), 7.23 (1H, t, J=7.2 Hz), 7.2-7.4 (2H, m), 7.41 (2H, d, J=7.3 Hz), 7.57 (1H, t, J=7.7 Hz), 7.89 (1H, dd, J=7.9, 2.9 Hz), 11.26 (1H, br s)
(4)		<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> : δ): 2.55 (2H, br s), 2.69 (2H, t, J=5.8 Hz), 2.79 (2H, t, J=5.6 Hz), 3.12 (3H, s), 3.23 (2H, d, J=3.0 Hz), 3.69 (2H, t, J=5.6 Hz), 6.14 (1H, br s), 7.08 (1H, t, J=7.5 Hz), 7.2-7.3 (2H, m), 7.33 (2H, t, J=7.8 Hz), 7.42 (2H, d, J=7.2 Hz), 7.5-7.6 (1H, m), 7.85 (1H, dd, J=7.9, 1.5 Hz)

20

30

40

【 0 0 8 5 】

## 実施例 7

下記の化合物を 実施例 4 と同様の方法にしたがって製造した。

( 1 ) 2 - [ [ 2 - ( ジメチルアミノ ) エチル ] ( メチル ) アミノ ] - 4 ( 3 H ) - キ 50

## ナゾリノン

$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ): 2.87 (6H, s), 3.22 (3H, s), 3.3-3.4 (2H, m), 3.94 (2H, t,  $J=5.9$  Hz), 7.15 (1H, t,  $J=7.6$  Hz), 7.30 (1H, br), 7.60 (1H, t,  $J=7.6$  Hz), 7.91 (1H, d,  $J=7.8$  Hz)

【 0 0 8 6 】

## 実施例 8

トリエチルアミン ( 1 . 4 0 m L 、 1 0 . 0 m モル ) を、 2 - クロロ - 4 ( 3 H ) - キナゾリノン ( 1 8 1 m g 、 1 . 0 0 m モル ) と N , N - ジメチル - 1 , 2 - エタンジアミン ( 0 . 1 9 6 m L 、 1 . 5 0 m モル ) のジオキサン ( 5 m L ) 中の懸濁液に加え、混合物を還流下に 2 時間加熱した。室温まで冷却し、水で反応を停止させ、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。シリカゲルクロマトグラフィーで精製し、生成物を酢酸エチル中塩化水素溶液 ( 4 M 、 1 m L ) で処理して、 2 - { [ 2 - ( ジメチルアミノ ) エチル ] アミノ } - 4 ( 3 H ) - キナゾリノン塩酸塩 ( 1 4 1 m g 、 5 2 . 3 % ) を生成物として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ): 2.86 (6H, s), 3.36 (2H, br), 4.00 (2H, br d,  $J=4.5$  Hz), 7.36 (1H, t,  $J=8.0$  Hz), 7.7-7.9 (2H, m), 8.00 (1H, d,  $J=7.9$  Hz), 8.5 (1H, br), 10.46 (1H, br)

## 【国際調査報告】

<b>INTERNATIONAL SEARCH REPORT</b>		International Application No <b>PCT/JP 02/13286</b>
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 7 C07D239/88 A61K31/517 A61P37/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) CHEM ABS Data, EPO-Internal, PAJ, WPI Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 95 24379 A (CANCER RES CAMPAIGN TECH ;GRIFFIN ROGER JOHN (GB); CALVERT ALAN HI) 14 September 1995 (1995-09-14) cited in the application page 3, formula II page 6, line 32 -page 7, line 7 Table III, Compounds no. NU1063, NU1065, NU1069	1-13
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search  9 April 2003		Date of mailing of the international search report  17/04/2003
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Hoepfner, W

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/JP 02/13286

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Although claim 12 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/JP 02 /13286

**FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210**

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. Claims: 1-13 (part)

Provision of a quinazoline derivative of formula (I) having at position 2 a saturated or unsaturated carbocycle substituted with a further substituent selected from a nitrogen-containing heterocycle, a carbocycle or an amino group, a method for its preparation and its medical use.

2. Claims: 1-13 (part)

Provision of a quinazoline derivative of formula (I) having at position 2 a saturated or unsaturated nitrogen-containing heterocycle substituted with a further substituent selected from a nitrogen-containing heterocycle, a carbocycle or an amino group, a method for its preparation and its medical use.

3. Claims: 1-13 (part)

Provision of a quinazoline derivative of formula (I) having at position 2 an amino group having an alkyl substituent being substituted with a further substituent selected from a nitrogen-containing heterocycle, a carbocycle or an amino group, a method for its preparation and its medical use.



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/JP 02/13286

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9524379	A	14-09-1995	AT 184271 T 15-09-1999
			AT 210651 T 15-12-2001
			AT 231494 T 15-02-2003
			AU 693167 B2 25-06-1998
			AU 1856595 A 25-09-1995
			CA 2184747 A1 14-09-1995
			CA 2350941 A1 14-09-1995
			CA 2352592 A1 14-09-1995
			CN 1143358 A ,B 19-02-1997
			DE 69512036 D1 14-10-1999
			DE 69512036 T2 30-12-1999
			DE 69524641 D1 24-01-2002
			DE 69524641 T2 14-08-2002
			DE 69529482 D1 27-02-2003
			DK 749415 T3 20-03-2000
			DK 879820 T3 02-04-2002
			EP 0749415 A1 27-12-1996
			EP 0879820 A1 25-11-1998
			EP 0897915 A1 24-02-1999
			ES 2135707 T3 01-11-1999
			ES 2169472 T3 01-07-2002
			WO 9524379 A1 14-09-1995
			GR 3031886 T3 29-02-2000
			JP 9510704 T 28-10-1997
			PT 879820 T 28-06-2002
			US 6015827 A 18-01-2000
			US 6316455 B1 13-11-2001
			US 5756510 A 26-05-1998

## フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 9/10	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 17/00	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 17/02	A 6 1 P 17/02	
A 6 1 P 19/02	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 19/10	A 6 1 P 19/10	
A 6 1 P 21/04	A 6 1 P 21/04	
A 6 1 P 25/00	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/04	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 25/08	A 6 1 P 25/08	
A 6 1 P 25/16	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/28	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 31/04	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 31/18	A 6 1 P 31/18	
A 6 1 P 35/00	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 37/00	A 6 1 P 37/00	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 D 401/04	A 6 1 P 43/00	1 2 3
C 0 7 D 401/06	C 0 7 D 401/04	
C 0 7 D 401/08	C 0 7 D 401/06	
C 0 7 D 401/14	C 0 7 D 401/08	
	C 0 7 D 401/14	

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ, GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE, ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,N O,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

F ターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB01 BB02 BB03 BB05 BB09 CC31 DD02 DD03  
DD10 DD11 EE01  
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC46 BC50 GA07 GA08 MA01 MA04  
NA14 NA15 ZA01 ZA02 ZA06 ZA08 ZA16 ZA18 ZA36 ZA45  
ZA66 ZA89 ZA94 ZA96 ZA97 ZB26 ZB33 ZC20 ZC35

## 【要約の続き】

) ポリメラーゼ ( P A R P ) 阻害活性を有するキナゾリノン誘導体またはそのプロドラッグまたはその塩。