(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第4329003号
(P4329003)
(45)発行日　平成21年9月9日(2009.9.9)　(24)登録日　平成21年6月26日(2009.6.26)

(51)Int.Cl.		F I	
C07D 403/12	(2006.01)	C07D 403/12	CSP
C07D 403/14	(2006.01)	C07D 403/14	
C07D 405/14	(2006.01)	C07D 405/14	
C07D 409/14	(2006.01)	C07D 409/14	
C07D 413/14	(2006.01)	C07D 413/14	

請求項の数 17　(全 74 頁)　最終頁に続く

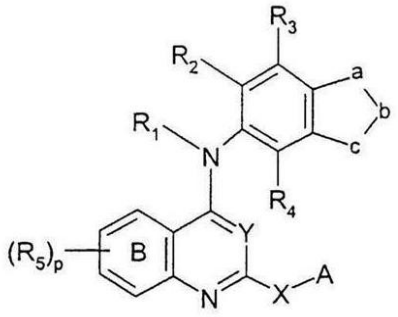
(21)出願番号	特願2002-576234 (P2002-576234)
(86)(22)出願日	平成14年3月22日 (2002.3.22)
(65)公表番号	特表2004-524350 (P2004-524350A)
(43)公表日	平成16年8月12日 (2004.8.12)
(86)国際出願番号	PCT/US2002/008659
(87)国際公開番号	WO2002/076976
(87)国際公開日	平成14年10月3日 (2002.10.3)
審査請求日	平成17年3月22日 (2005.3.22)
(31)優先権主張番号	60/277,974
(32)優先日	平成13年3月23日 (2001.3.23)
(33)優先権主張国	米国(US)
(31)優先権主張番号	60/315,341
(32)優先日	平成13年8月29日 (2001.8.29)
(33)優先権主張国	米国(US)

(73)特許権者　399002610
バイエル　コーポレイション
Ｂａｙｅｒ　ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ
アメリカ合衆国　ペンシルヴェニア　ピッツバーグ　バイエル　ロード　１００
１００　Ｂａｙｅｒ　Ｒｏａｄ，　Ｐｉｔｔｓｂｕｒｇｈ，Ｐｅｎｎｓｙｌｖａｎｉａ　１５２０５，ＵＳＡ
(74)代理人　100060368
弁理士　赤岡　迪夫
(74)代理人　100124648
弁理士　赤岡　和夫

最終頁に続く

(54)【発明の名称】Ｒｈｏキナーゼ阻害剤

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
次の式Ｉの化合物または薬学的に許容されるその塩：
【化１】



(I)

式中Ｙ＝Ｎ－または＝ＣＲ$_{17}$；
Ｘは－（ＣＨ$_2$）$_x$－，－Ｏ－（ＣＨ$_2$）$_n$－，－Ｓ－（ＣＨ$_2$）$_n$－；
－ＮＲ$_7$－ＣＯ－（ＣＨ$_2$）$_n$－，－ＮＲ$_7$－ＳＯ$_2$－（ＣＨ$_2$）$_n$－，－ＮＲ$_7$－（ＣＨ$_2$）$_n$－，または－（Ｏ）Ｃ－ＮＲ$_7$であり；
各ｎは独立に０，１，２または３である整数であり；
ｘは０－３であり；
ｐは０－３であり；

ａおよびｃは各自独立に－ＣＲ５＝，－Ｎ＝，または－ＮＲ６－であり、ここでａおよびｃの一方は－ＮＲ６－であり、ｂは－ＣＲ５＝または－Ｎ＝であり；

Ａは、－ＣＯＯＲ$_8$，－ＣＯＲ$_8$，シアノ、－ＮＲ$_8$ Ｒ$_9$，－ＣＯ－ＮＲ$_8$ Ｒ$_9$，－ＮＲ$_8$ －ＣＯ－Ｒ$_9$，－ＮＲ$_8$ －ＣＯ－ＯＲ$_9$，－ＮＲ$_8$ －ＳＯ$_2$ －Ｒ$_9$，－ＳＲ$_8$，－ＳＯ$_2$ －Ｒ$_8$，－ＳＯ$_2$ －ＮＲ$_8$ Ｒ$_9$，－ＮＲ$_8$ －ＣＯ－ＮＨＲ$_9$ であるか、または

Ａは３－２０原子の、任意に環あたり１－３個のＮ，ＯもしくはＳを含み、そして任意にアリールもしくはヘテロアリールであることができる１－４環の環状または多環状基であり、この場合Ａは任意に３回まで（ｉ）各自任意にペルハロまでハロゲンで置換されたＣ$_1$ －Ｃ$_{10}$アルキルまたはＣ$_2$ －Ｃ$_{10}$アルケニル、（ii）Ｃ$_3$ －Ｃ$_{10}$シクロアルキル、（iii）アリール、（iv）ヘテロアリール、（ｖ）ハロゲン、（vi）－ＣＯ－ＯＲ8、（vii）－ＣＯＲ$_8$、（viii）シアノ、（ｘ）－ＮＲ$_8$ Ｒ$_{13}$、（xi）ニトロ，（xii）－ＣＯＮＲ$_8$ Ｒ$_9$、（xiii）－Ｃ$_{1-10}$アルキル－ＮＲ$_8$ Ｒ$_9$、（xiv）－ＮＲ$_8$ －ＣＯ－Ｒ$_{12}$，（xv）－ＮＲ$_8$ －ＣＯＯＲ$_9$，（xvi）－ＮＲ$_8$ －ＳＯ$_2$ －Ｒ$_9$，（xvii）－ＳＲ$_8$，（xviii）－ＳＯ$_2$ －Ｒ$_8$，（xix）－ＳＯ$_2$ －ＮＲ$_8$ Ｒ$_9$，もしくは（xx）ＮＲ$_8$ －ＣＯ－ＮＨＲ$_9$ で置換されていても良く；

環Ｂは任意に独立してどの位置においても３回までＲ$_5$ によって置換されており；

Ｒ$_1$ およびＲ$_6$ －Ｒ$_{11}$は各自独立に水素またはＣ$_{1-6}$ アルキルであり；

Ｒ$_2$ －Ｒ$_5$ は各自独立に（ｉ）水素、（ii）各自任意にアミノ、Ｎ－低級アルキルアミノ、Ｎ，Ｎ－ジ低級アルキルアミノ、Ｎ－低級アルカノイルアミノ、ヒドロキシ、シアノ、－ＣＯＯＲ$_{10}$，－ＣＯＲ$_{14}$，－ＯＣＯＲ$_{14}$，－ＯＲ$_{10}$，Ｃ$_{5-10}$ヘテロアリール、Ｃ$_{5-10}$ヘテロアリールオキシ、Ｃ$_{5-10}$ヘテロアリール－Ｃ$_{1-10}$アルコキシ、ペルハロまでのハロゲンで置換されたＣ$_{1-10}$アルキルまたはＣ$_{2-10}$アルケニル、（iii）１－３炭素原子が任意に独立にＯ，Ｎもしくはで置換されているＣ$_{3-10}$シクロアルキル、（iv）Ｃ$_{3-10}$シクロアルケニル、（ｖ）部分的不飽和Ｃ$_{5-10}$ヘテロサイクリル、（vi）アリール、（vii）ヘテロアリール、（xiii）ハロゲン、（ix）－ＣＯＯＲ$_{10}$，（ｘ）－ＯＣＯＲ$_{10}$，（xi）－ＯＣＯ$_2$ Ｒ$_{10}$，（xii）－ＣＨＯ，（xiii）シアノ、（xiv）－ＯＲ$_{16}$，（xv）－ＮＲ$_{10}$Ｒ$_{15}$，（xvi）ニトロ、（xvii）－ＣＯ－ＮＲ$_{10}$Ｒ$_{11}$，（xviii）－ＮＲ$_{10}$－ＣＯ－Ｒ$_{12}$，（xix）－ＮＲ$_{10}$－ＣＯ－Ｒ$_{11}$，（xx）－ＮＲ$_{10}$－ＳＯ$_2$ －Ｒ$_{12}$，（xxi）－ＳＲ$_{16}$，（xxii）－ＳＯＲ$_{16}$，（xxiii）－ＳＯ$_2$ Ｒ$_{16}$，（xxiv）－ＳＯ$_2$ －ＮＲ$_{10}$Ｒ$_{11}$，（xxv）－ＮＲ$_{10}$－ＣＯ－ＮＨＲ$_{11}$，（xxvi）アミジノ、（xxvii）グアニジノ、（xxviii）スルホ、（xxix）－Ｂ（ＯＨ）$_2$，（xxx）－ＯＣＯＮ（Ｒ$_{10}$）$_2$，または（xxxi）－ＮＲ$_{10}$ＣＯＮ（Ｒ$_{10}$）$_2$ であり、

Ｒ$_{12}$はＨ，Ｃ$_{1-6}$ アルキルまたはＣ$_{5-10}$アリールであり；

Ｒ$_{13}$はＨ，Ｃ$_{1-6}$ アルキルまたはＣ$_{1-6}$ アルコキシであり；

Ｒ$_{14}$はＣ$_{1-6}$ アルキルまたはフェニルであり；

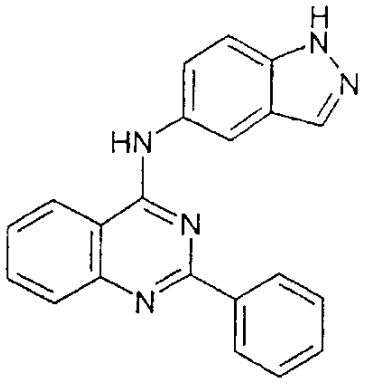
Ｒ$_{15}$はＣ$_{1-6}$ アルキル、ハロゲン、アミノ、Ｎ－低級アルキルアミノ、Ｎ，Ｎ－ジ低級アルキルアミノ、Ｎ－低級アルカノイルアミノ、ＯＨ，ＣＮ，ＣＯＯＲ$_{10}$，－ＣＯＲ$_{14}$または－ＯＣＯＲ$_{14}$であり；

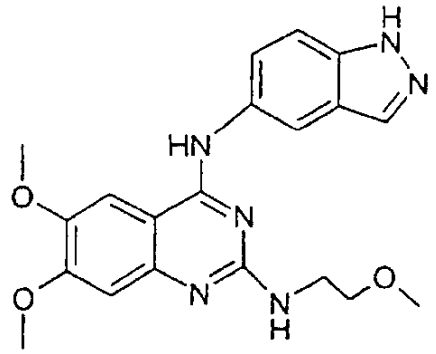
Ｒ$_{16}$は水素、任意にペルハロまで置換されたＣ$_{1-6}$ アルキル、またはＣ$_{5-10}$ヘテロアリールであり；

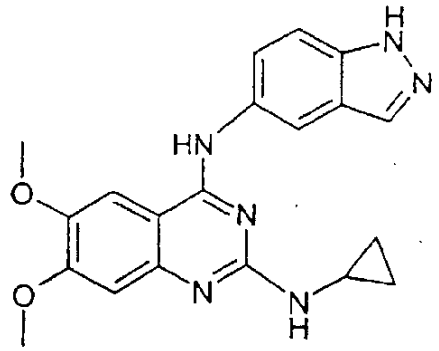
Ｒ$_{17}$はＨ，Ｃ$_{1-6}$ アルキルまたはＣＮである。

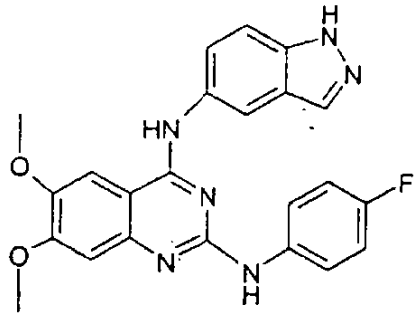
ただし式Ｉは以下のものではない。

【化２】

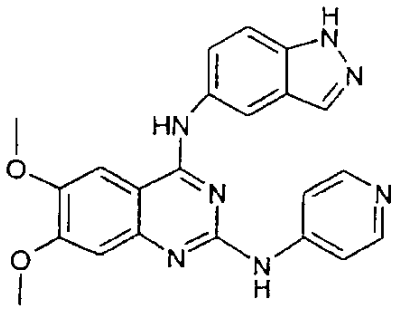








or



【請求項２】

Ａは５－１２炭素原子の芳香環または１－３環を含んでいる環系であって、その少なくとも１つは芳香環であり、該環の一つ以上において１－４炭素原子は任意に酸素、窒素またはイオウ原子で置換されている請求項１の化合物。

【請求項３】

Ａ中の各環は３－７原子を有する請求項２の化合物。

【請求項４】

Ａは、２－または３－フリル、２－または３－チエニル、２－または４－トリアジニル、１－，２－または３－ピロリル、１－，２－，４－または５－イミダゾリル、１－，３－，４－または５－ピラゾリル、２－，４－または５－オキサゾリル、３－，４－または５－イソオキサゾリル、２－，４－または５－チアゾリル、３－，４－または５－イソチアゾリル、２－，３－または４－ピリジル、２－，４－，５－または６－ピリミジル、１，２，３－トリアゾール－１－，４－または５－イル、１，２，４－トリアゾール－１，３－または５－イル、１，２，３－オキサジアゾール－４－または５－イル、１，２，４－オキサジアゾール－３－または５－イル、１，３，４－チアジアゾール－２－または５－イル、１，３，４－チアジアゾール－２－または５－イル、１，２，４－オキサジアゾール－３－ま

たは５－イル、１，２，３－チアジアゾール－４－または５－イル、２－，３－，４－，５－または６－２Ｈ－チオピラニル、２－，３－または４－４Ｈ－チオピラニル、３－または４－ピリタジニル、ピラジニル、２－，３－，４－，５－，６－または７－ベンゾフラニル、２－，３－，４－，５－，６－または７－ベンゾチエニル、１－，２－，３－，４－，５－，６－または７－インドリル、１－，２－，４－または５－ベンズイミダゾリル、１－，３－，４－，５－，６－または７－ベンゾピラゾリル、２－，４－，５－，６－または７－ベンゾオキサゾリル、３－，４－，５－，６－または７－ベンゾイソオキサゾリル、１－，３－，４－，５－，６－または７－ベンゾチアゾリル、２－，３－，４－，５－，６－または７－ベンゾイソチアゾリル、２－，４－，５－，６－または７－ベンズ－１，３－オキサジアゾリル、２－，３－，４－，５－，６－，７－または８－キノリニル、１－，３－，４－，５－，６－，７－または８－イソキノリニル、１－，２－，３－，４－または９－カルバゾリル、１－，２－，３－，４－，５－，６－，７－，８－または９－アクリジニル、２－，４－，５－，６－，７－または８－キナゾリル、２－または３－チエニル、１，３，４－チアジアゾリル、３－ピラゾリル、２－チアゾリル、または５－チアゾリルである請求項１の化合物。

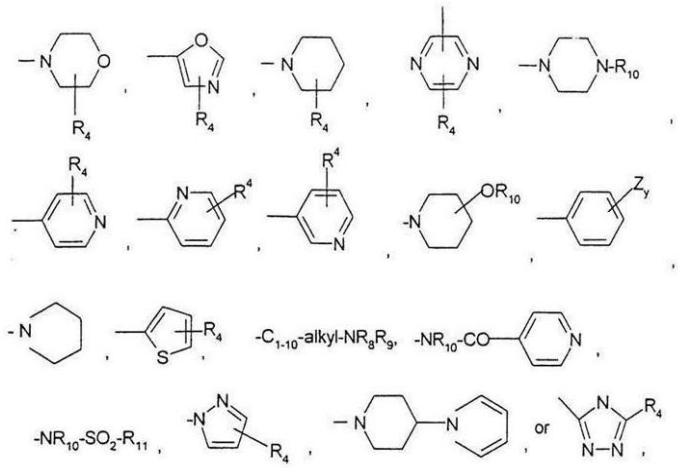
【請求項５】

Ａは、シクロヘキシル、または各自独立に任意に３回まで、（ｉ）各自任意にペルハロまでハロゲンで置換されたC_{1-10}アルキルまたはC_2－C_{10}アルケニル、（ii）C_3－C_{10}シクロアルキル、（iii）１－３ハロゲン原子で任意に置換されたC_5－C_{12}アリール、（iv）C_5－C_{12}ヘテロアリール、（ｖ）ハロゲン、（vi）－ＣＯＯＲ8、（vii）－COR_8、（viii）シアノ、（ix）－ＯＲ8、（ｘ）－NR_8R_{13}、（xi）ニトロ、（xii）－$CONR_8R_9$、（xiii）－C_{1-10}アルキル－NR_8R_9、（xiv）－NR_8－ＣＯ－R_{12}，（xv）－NR_8－ＣＯ－OR_9，（xvi）－NR_8－SO_2－R_9，（xvii）－SR_8，（xviii）－SO_2－R_8，（xix）－SO_2－NR_8R_9，もしくは（xx）NR_8－ＣＯ－ＮＨR_9により置換されたC_5－C_{12}アリールまたはC_5－C_{12}ヘテロアリールである請求項１の化合物。

【請求項６】

Ａは、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、オキサゾリル、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、イソオキサゾリルおよびピラジニルであり、各自３回まで独立にハロゲン、C_1－C_{10}アルキル、C_1－C_{10}アルコキシフェニル、ナフチル、－OR_{10}、または下記式

【化３】



の基で置換されており、

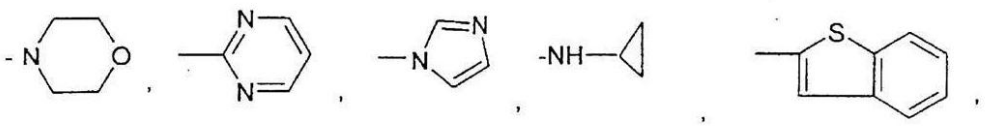
上記式中、各Ｚは独立にハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシC_1－C_{10}アルキル、－ＣＮ，－NO_2，C_1－C_{10}カルコキシカルボキシ、－NR_{10}－ＣＯ－R_{11}または－NR_{10}－ＣＯ－OR_{11}、（ｉ）各自任意にペルハロまでハロゲンで置換されたC_1－C_{10}アルキルまたはC_2－C_{10}アルケニル；（ｉｉ）C_3－C_{10}シクロアルキル；（ｉｖ）ヘ

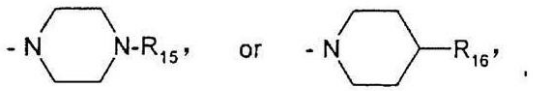
テロアリール；（ｖ）ハロゲン；（ｖｉ）－ＣＯ－ＯＲ$_8$；（ｖｉｉ）－ＣＯ－Ｒ$_8$；（ｖｉｉｉ）シアノ；（ｘ）－ＮＲ$_8$Ｒ$_{13}$；（ｘｉ）ニトロ、（ｘｉｉ）－ＣＯ－ＮＲ$_8$Ｒ$_9$；（ｘｉｉｉ）－Ｃ$_1$－Ｃ$_{10}$アルキル－ＮＲ$_8$Ｒ$_9$；（ｘｉｖ）－ＮＲ$_8$－ＣＯ－Ｒ$_{12}$；（ｘｖ）－ＮＲ$_8$－ＣＯ－ＯＲ$_6$；（ｘｖｉ）－ＮＲ$_8$－ＳＯ$_2$－Ｒ$_9$；（ｘｖｉｉ）－ＳＯ$_2$－Ｒ$_8$；（ｘｉｘ）－ＳＯ$_2$－ＮＲ$_8$Ｒ$_9$；または（ｘｘ）ＮＲ$_8$－ＣＯ－ＮＨＲ$_9$；であり、ｙは１－３である請求項１の化合物。

【請求項７】

Ａは次式の基であり、

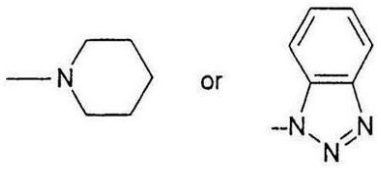
【化４】





式中Ｒ$_{15}$，はＨ；任意にＣ$_1$－Ｃ$_{10}$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_{10}$アルコキシ、Ｃ$_1$－Ｃ$_{10}$アルキルカルボキシルまたはハロゲンで置換されたフェニル；ベンジル；ピリミジルもしくはピリジルであり、そしてＲ$_{16}$，はＨ，フェニル、－ＣＯＯＲ$_{10}$、

【化５】



である請求項１の化合物。

【請求項８】

ａ，ｂまたはｃ中のＲ$_5$は、（ｉ）水素、（ii）各自任意にアミノ、Ｎ－低級アルキルアミノ、Ｎ，Ｎ－ジ低級アルキルアミノ、Ｎ－低級アルカノイルアミノ、ヒドロキシ、シアノ、－ＣＯＯＲ$_{10}$，－ＣＯＲ$_{14}$，－ＯＣＯＲ$_{14}$，－ＯＲ$_{10}$，Ｃ$_{5-10}$ヘテロアリール、Ｃ$_{5-10}$ヘテロアリールオキシ、Ｃ$_{5-10}$ヘテロアリール－Ｃ$_{1-10}$アルコキシ、ペルハロまでのハロゲンで置換されたＣ$_{1-10}$アルキルまたはＣ$_{2-10}$アルケニル、（iii）１－３炭素原子が任意に独立にＯ，Ｎもしくは Ｓで置換されているＣ$_{3-10}$シクロアルキル、（iv）Ｃ$_{3-10}$シクロアルケニル、（ｖ）部分的不飽和Ｃ$_{5-10}$ヘテロサイクリル、（vi）アリール、（vii）ヘテロアリール、（Viii）ハロゲン、（ix）－ＣＯＯＲ$_{10}$，（ｘ）－ＯＣＯＲ$_{10}$，（xi）－ＯＣＯ$_2$ Ｒ$_{10}$、（xii）－ＣＨＯ，（xiii）シアノ、（xiv）－ＯＲ$_{16}$，（xv）－ＮＲ$_{10}$Ｒ$_{15}$，（xvi）ニトロ、（xvii）－ＣＯ－ＮＲ$_{10}$Ｒ$_{11}$，（xviii）－ＮＲ$_{10}$－ＣＯ－Ｒ$_{12}$，（xix）－ＮＲ$_{10}$－ＣＯＯＲ$_{11}$，（xx）－ＮＲ$_{10}$－ＳＯ$_2$－Ｒ$_{12}$，（xxi）－ＳＲ$_{16}$，（xxii）－ＳＯＲ$_{16}$，（xxiii）－ＳＯ$_2$ Ｒ$_{16}$，（xxiv）－ＳＯ$_2$－ＮＲ$_{10}$Ｒ$_{11}$，（xxv）－ＮＲ$_{10}$－ＣＯ－ＮＨＲ$_{11}$，（xxvi）アミジノ、（xxvii）グアニジノ、（xxviii）スルホ、（xxix）－Ｂ（ＯＨ）$_2$，（xxx）－ＯＣＯＮ（Ｒ$_{10}$）$_2$，または（xxxi）－ＮＲ$_{10}$ＣＯＮ（Ｒ$_{10}$）$_2$である、請求項１の化合物。

【請求項９】

ＹがＮであり、Ｒ$_1$がＨである請求項１の化合物。

【請求項１０】

ａが－ＮＲ$_6$であり、Ｒ$_6$がＨ，ｂが－Ｎ＝である請求項９の化合物。

【請求項１１】
ｐがＯであり、R_1－R_4の各自がＨである請求項１０の化合物。
【請求項１２】
Ｘが－（CH_2）$_X$であり、ｘがＯである請求項１１の化合物。
【請求項１３】
Ａが任意にハロゲンで置換されたビフェニルである請求項１２の化合物。
【請求項１４】
２－（２，４－ジクロフェニル）－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－４－キナゾリンアミン、
２－（４－クロロフェニル）－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－４－キナゾリンアミン、
１－〔４－〔４－（１Ｈ－インダゾール－５－イルアミノ）－２－キナゾリニル〕フェニル〕エタノン、
Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－２－〔４－（トリフルオロメチル）フエニル〕－４－キナゾリンアミン、
２－（３－クロロ－４－フロロフェニル）－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－４－キナゾリンアミン、
２－（１，３－ベンゾジオキソラニル－５－イル）－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－４－キナゾリンアミン、
Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－２－（４－メチルフェニル）－４－キナゾリンアミン、
２－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－４－キナゾリンアミン、
Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－２－（１－ナフチル）－４－キナゾリンアミン、
Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－２－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－４－キナゾリンアミン、
２－（１－ベンゾフラン－２－イル）－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－４－キナゾリンアミン、
Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－２－（２－チエニル）－４－キナゾリンアミン、
Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－２－（３－チエニル）－４－キナゾリンアミン、
Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－２－（３－メトキシフェニル）－４－キナゾリンアミン、
Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－２－（２－メトキシフェニル）－４－キナゾリンアミン、
２－（４－エトキシフェニル）－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－４－キナゾリンアミン、
２－（３，５－ジメチル－４－イソオキサゾリル）－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－４－キナゾリンアミン、
２－（１，１’－ビフェニル－４－イル）－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－４－キナゾリンアミン、
２－〔４－（ジメチルアミン）フェニル〕－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－４－キナゾリンアミン、
２－（１－ベンゾチエン－２－イル）－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－４－キナゾリンアミン、
Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－２－（４－メトキシフェニル）－４－キナゾリンアミン、
４－〔４－（１Ｈ－インダゾール－５－イルアミノ）－２－キナゾリニル〕フェノール

、
２－ジベンゾ〔ｂ，ｄ〕フラン－１－イル－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－４－キナゾリンアミン、
２－（３－フロロ－１，１’－ビフェニル－４－イル）－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－４－キナゾリンアミン、
７－クロロ－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－２－フェニル－４－キナゾリンアミン、
Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－６－ニトロ－２－フェニル－４－キナゾリンアミン、
２－（４－フロロフェニル）－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－６－ニトロ－４－キナゾリンアミン、
６－クロロ－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－２－（４－メチルフェニル）－４－キナゾリンアミン、
６－クロロ－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－２－（４－メトキシフェニル）－４－キナゾリンアミン、
６－クロロ－２－（４－フロロフェニル）－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－４－キナゾリンアミン、
６－クロロ－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－２－（３－メトキシフェニル）－４－キナゾリンアミン、
２－（４－ブロモフェニル）－６－クロロ－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－４－キナゾリンアミン、
Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－２－（２－キノキサリニル）－４－キナゾリンアミン、
５－フロロ－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－２－（２－メチルフェニル）－４－キナゾリンアミン、
５－フロロ－２－（４－フロロフェニル）－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－４－キナゾリンアミン、
２－（３－クロロフェニル）－５－フロロ－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－４－キナゾリンアミン、
２－（４－ブロモフェニル－５－フロロ－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－４－キナゾリンアミン、
５－フロロ－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－２－（３－メチルフェニル）－４－キナゾリンアミン塩酸塩、
２－（３－ブロモフェニル）－５－フロロ－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－４－キナゾリンアミン塩酸塩、
２－（２－クロロフェニル）－５－フロロ－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－４－キナゾリンアミン、
５－フロロ－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－２－（３－メトキシフェニル）－４－キナゾリン・ビス（トリフロロアセテート）、
５－フロロ－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－２－（２－キノキサリニル）－４－キナゾリンアミン・トリス（トリフロロアセテート）、
５－フロロ－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－２－（１－ナフチル）－４－キナゾリンアミン・ビス（トリフロロアセテート）、
５－フロロ－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－２－（２－ナフチル）－４－キナゾリンアミン・ビス（トリフロロアセテート）、
５－フロロ－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－２－（４－ピリジニル）－４－キナゾリン・トリス（トリフロロアセテート）、
Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－７－メチル－２－（２－キノキサリニル）－４－キナゾリンアミン、
２－（３－クロロフェニル）－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－７－メチル－

４－キナゾリンアミン、
２－（４－フロロフェニル）－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－７－メチル－４－キナゾリンアミン、
Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－７－メチル－２－（４－メチルフェニル）－４－キナゾリンアミン、
２－（４－ブロモフェニル）－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－７－メチル－４－キナゾリンアミン、
Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－２－（４－メトキシフェニル）－７－メチル－４－キナゾリンアミン、
Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－７－メチル－２－（３－メチルフェニル）－４－キナゾリン・ビス（トリフロロアセテート）、
Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－７－メチル－２－（２－メチルフェニル）－４－キナゾリンアミン・ビス（トリフロロアセテート）、
Ｎ－〔２－（３－フロロフェニル）－７－メチル－４－キナゾリニル〕－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）アミン・ビス（トリフロロアセテート）、
２－（３－ブロモフェニル）－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－７－メチル－４－キナゾリンアミン・ビス（トリフロロアセテート）、
Ｎ－〔２－（２－クロロフェニル）－７－メチル－４－キナゾリニル〕－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）アミン・ビス（トリフロロアセテート）、
Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－２－（３－メトキシフェニル）－７－メチル－キナゾリンアミン・ビス（トリフロロアセテート）、
２－（３－フリル）－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－７－メチル－４－キナゾリンアミン・ビス（トリフロロアセテート）、
Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－７－メチル－２－（１－ナフチル）－４－キナゾリンアミン・ビス（トリフロロアセテート）、
Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－７－メチル－２－（２－ナフチル）－４－キナゾリンアミン・ビス（トリフロロアセテート）、
Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－７－メチル－２－（３－ピリジニル）－４－キナゾリンアミン・トリス（トリフロロアセテート）、
Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－７－メチル－２－（４－ピリジニル）－４－キナゾリンアミン・トリス（トリフロロアセテート）、
７－クロロ－２ー（３－クロロフェニル）－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－４－キナゾリンアミン、
７－クロロ－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－２－（４－メチルフェニル）－４－キナゾリンアミン、
２－（４－ブロモフェニル）－７－クロロ－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－４－キナゾリンアミン、
７－クロロ－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－２－（３－メチルフェニル）－４－キナゾリンアミン塩酸塩、
７－クロロ－２－（３－フロロフェニル）－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－４－キナゾリンアミン・ビス（トリフロロアセテート）、
２－（３－ブロモフェニル）－７－クロロ－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－４－キナゾリンアミン・ビス（トリフロロアセテート）、
７－クロロ－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－２－（３－メトキシフェニル）－４－キナゾリンアミン・ビス（トリフロロアセテート）、
Ｎ－〔７－クロロ－２－（２－フリル）－４－キナゾリニル〕－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）アミン・ビス（トリフロロアセテート）、
７－クロロ－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－２－（２－キノキサリニル）－４－キナゾリルアミン・トリス（トリフロロアセテート）、
７－クロロ－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－２－（１－ナフチル）－４－キ

ナゾリルアミン・ビス（トリフロロアセテート）、
７－クロロ－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－２－（２－ナフチル）－４－キナゾリルアミン・ビス（トリフロロアセテート）、
７－クロロ－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－２－（３－ピリジニル）－４－キナゾリルアミン・トリス（トリフロロアセテート）、
２－（４－フロロフェニル）－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－６，７－ジメトキシ－４－キナゾリンアミン、
２－（１，１’－ビフェニル－４－イル）－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－６，７－ジメトキシ－４－キナゾリンアミン、
Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－６，７－ジメトキシ－２－（３－メトキシフェニル）－４－キナゾリンアミン、
Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－６，７－ジメトキシ－２－（４－ビニルフェニル）－４－キナゾリンアミン、
２－（４－エトキシフェニル）－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－６，７－ジメトキシ－４－キナゾリンアミン、
Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－６，７－ジメトキシ－２－（１－ベンゾフラニル）－４－キナゾリンアミン、
Ｎ－（３－フロロフェニル）－Ｎ－〔４－（１Ｈ－インダゾール－５－イルアミノ）－６，７－ジメトキシ－２－キナゾリニル〕アミン、
Ｎ－（２，４－ジフロロフェニル）－Ｎ－〔４－（１Ｈ－インダゾール－５－イルアミノ）－６，７－ジメトキシ－２－キナゾリニル〕アミン、
Ｎ－（２－フロロベンジル）－Ｎ－〔４－（１Ｈ－インダゾール－５－イルアミノ）－６，７－ジメトキシ－２－キナゾリニル〕アミン、
Ｎ－（４－ブロモフェニル）－Ｎ－〔４－（１Ｈ－インダゾール－５－イルアミノ）－６，７－ジメトキシ－２－キナゾリニル〕アミン、
Ｎ－（６，７－ジメトキシ－２－〔〔４－（トリフロロメチル）フェニル〕アミノ〕－４－キナゾリニル）－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）アミン、
Ｎ－（６，７－ジメトキシ－２－〔〔４－（トリフロロメチル）ベンジル〕アミノ〕－４－キナゾリニル）－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）アミン、
Ｎ－〔３－フロロ－５－（トリフロロメチル）ベンジル〕－Ｎ－〔４－（１Ｈ－インダゾール－５－イルアミノ）－６，７－ジメトキシ－２－キナゾリニル〕アミン、
Ｎ－（３－フロロベンジル）－Ｎ－〔４－（１Ｈ－インダゾール－５－イルアミノ）－６，７－ジメトキシ－２－キナゾリニル〕アミン、
Ｎ－（２，４－ジフロロベンジル）－Ｎ－〔４－（１Ｈ－インダゾール－５－イルアミノ）－６，７－ジメトキシ－２－キナゾリニル〕アミン、
Ｎ－（４－フロロベンジル）－Ｎ－〔４－（１Ｈ－インダゾール－５－イルアミノ）－６，７－ジメトキシ－２－キナゾリニル〕アミン、
Ｎ－（２，６－ジフロロベンジル）－Ｎ－〔４－（１Ｈ－インダゾール－５－イルアミノ）－６，７－ジメトキシ－２－キナゾリニル〕アミン、
Ｎ－（３，５－ジフロロベンジル）－Ｎ－〔４－（１Ｈ－インダゾール－５－イルアミノ）－６，７－ジメトキシ－２－キナゾリニル〕アミン、
Ｎ－（３－ブロモフェニル）－Ｎ－〔４－（１Ｈ－インダゾール－５－イルアミノ）－６，７－ジメトキシ－２－キナゾリニル〕アミン、
Ｎ－（２，６－ジフロロフェニル）－Ｎ－〔４－（１Ｈ－インダゾール－５－イルアミノ）－６，７－ジメトキシ－２－キナゾリニル〕アミン、
Ｎ－（２，５－ジフロロフェニル）－Ｎ－〔４－（１Ｈ－インダゾール－５－イルアミノ）－６，７－ジメトキシ－２－キナゾリニル〕アミン、
Ｎ－（２，４－ジフロロフェニル）－Ｎ－〔４－（１Ｈ－インダゾール－５－イルアミノ）－６，７－ジメトキシ－２－キナゾリニル〕アミン、
Ｎ－（２，３－ジフロロフェニル）－Ｎ－〔４－（１Ｈ－インダゾール－５－イルアミ

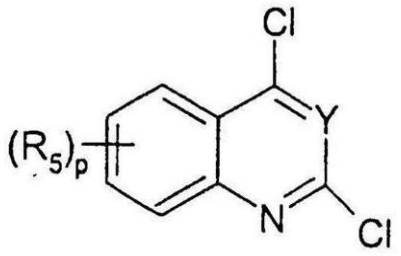
ノ）－６，７－ジメトキシ－２－キナゾリニル〕アミン、
Ｎ－（３，４－ジフロロフェニル）－Ｎ－〔４－（１Ｈ－インダゾール－５－イルアミノ）－６，７－ジメトキシ－２－キナゾリニル〕アミン、
Ｎ－（３，５－ジフロロフェニル）－Ｎ－〔４－（１Ｈ－インダゾール－５－イルアミノ）－６，７－ジメトキシ－２－キナゾリニル〕アミン、
Ｎ－〔６，７－ジメトキシ－２－〔（２，３，４－トリフロロフェニル）アミノ〕－４－キナゾリニル〕－Ｎ－〔４－（１Ｈ－インダゾール－５－イルアミン）、
Ｎ－〔６，７－ジメトキシ－２－〔（２，４，５－トリフロロフェニル）アミノ〕－４－キナゾリニル〕－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）アミン、
Ｎ－〔６，７－ジメトキシ－２－〔（２，４，６－トリフロロフェニル）アミノ〕－４－キナゾリニル〕－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）アミン、
Ｎ－（４－ブロモフェニル）－Ｎ－〔４－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）アミノ）－６，７－ジメトキシ－２－キナゾリニル〕アミン、
２－（３－アミノフェニル）－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－４－キナゾリンアミン、
Ｎ－〔６，７－ジメトキシ－２－〔（２，３，５－トリフロロフェニル）アミノ〕－４－キナゾリル〕－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）アミン、
Ｎ－〔３－〔４－（１Ｈ－インダゾール－５－イルアミノ）－２－キナゾリニル〕フェニル〕イソニコチンアミド、
Ｎ－〔３－〔４－（１Ｈ－インダゾール－５－イルアミノ）－２－キナゾリニル〕フェニル〕アセタミド、
Ｎ－（４－クロロフェニル）－Ｎ－〔４－（１Ｈ－インダゾール－５－イルアミノ）－２－キナゾリニル〕アミン、
Ｎ－（３－ブロモフェニル）－Ｎ－〔４－（１Ｈ－インダゾール－５－イルアミノ）－２－キナゾリニル〕アミン、
Ｎ－（２－クロロフェニル）－Ｎ－〔４－（１Ｈ－インダゾール－５－イルアミノ）－２－キナゾリニル〕アミン、
Ｎ－（３－フロロフェニル）－Ｎ－〔４－（１Ｈ－インダゾール－５－イルアミノ）－２－キナゾリニル〕アミン、
Ｎ－（２－フロロフェニル）－Ｎ－〔４－（１Ｈ－インダゾール－５－イルアミノ）－２－キナゾリニル〕アミン、
Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イルアミノ）－Ｎ－〔２－〔（２－メトキシフェニル）アミノ〕－４－キナゾリニル〕アミン、
Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イルアミノ）－Ｎ－〔２－〔（３－メトキシフェニル）アミノ〕－４－キナゾリニル〕アミン、
Ｎ－（３－クロロフェニル）－Ｎ－〔４－（１Ｈ－インダゾール－５－イルアミノ）－２－キナゾリニル〕アミン、
Ｎ－（４－ブロモフェニル）－Ｎ－〔４－（１Ｈ－インダゾール－５－イルアミノ）－２－キナゾリニル〕アミン、
Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イルアミノ）－Ｎ－（２－〔３－（トリフロロメチル）フェニル〕アミノ－４－キナゾリニル〕アミン、
Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イルアミノ）－Ｎ－〔２－〔４－フェノキシフェニル）アミノ〕－４－キナゾリニル〕アミン、
Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イルアミノ）－Ｎ－（２－〔〔４－（トリフロロメトキシ）フェニル〕アミノ〕－４－キナゾリニル）アミン、
Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イルアミノ）－Ｎ－（２－〔〔３－（トリフロロメトキシ）フェニル〕アミノ〕－４－キナゾリニル）アミン、
Ｎ－（４－フロロフェニル）－Ｎ－〔４－（１Ｈ－インダゾール－５－イルアミノ）－２－キナゾリニル〕アミン、
Ｎ－（２－アニリノ－４－キナゾリニル）－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）ア

ミン、
２－〔４－（２－クロロフェニル）－１－ピペラジニル〕－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－４－キナゾリンアミン、
Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－２－〔４－（２－ピリジニル）－１－ピペラジニル〕－４－キナゾリンアミン、
Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－２－〔４－（２－メトキシフェニル）－１－ピペラジニル〕－４－キナゾリンアミン、
１－（４－〔４－〔４－（１Ｈ－インダゾール－５－イルアミノ）－２－キナゾリニル〕－１－ピペラジニル〕フェニル）エタノン、
４－（１Ｈ－インダゾール－５－イルアミノ）－２－キナゾリンカルボキマイド、
４－（１Ｈ－インダゾール－５－イルアミノ）－Ｎ－（４－ピリジニル）－２－キナゾリンカルボキサマイド、
４－（１Ｈ－インダゾール－５－イルアミノ）－Ｎ－（４－メトキシフェニル）－２－キナゾリンカルボキサマイド、
Ｎ－シクロヘキシル－４－（１Ｈ－インダゾール－５－イルアミノ）－２－キナゾリンカルボキサマイド、
Ｎ－シクロペンチル－４－（１Ｈ－インダゾール－５－イルアミノ）－２－キナゾリンカルボキサマイド、
４－（１Ｈ－インダゾール－５－イルアミノ）－Ｎ－（２－ピリジニル）－２－キナゾリンカルボキサマイド、
４－（１Ｈ－インダゾール－５－イルアミノ）－Ｎ－（３－キノリニル）－２－キナゾリンカルボキサマイド、
４－（１Ｈ－インダゾール－５－イルアミノ）－Ｎ－メチル－２－キナゾリンカルボキサマイド、
Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イルアミノ）－２－（４－モルホリニルカルボニル）－４－キナゾリンアミン、
Ｎ－（３－エチル－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－２－（４－メトキシフェニル）－４－キナゾリンアミン、
２－（２－フロロ－１，１’－ビフェニル－４－イル）－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－４－キナゾリンアミンジ塩酸塩、
２－（２－フロロ－１，１’－ビフェニル－４－イル）－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－４－キナゾリンアミン・ジメタンスルホン酸塩、
２－（２－フロロ－１，１’－ビフェニル－４－イル）－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－４－キナゾリンアミン・ベンゼンスルホン酸塩、
２－（２－フロロ－１，１’－ビフェニル－４－イル）－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－４－キナゾリンアミン・４－メチルベンゼンスルホン酸塩、及び
２－ジベンゾ〔ｂ，ｄ〕フラン－１－イル－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－４－キナゾリンアミン・トリフロロアセテート、
から選ばれる請求項１の化合物。

【請求項１５】

請求項１の化合物を製造する方法であって、
式IIの化合物、

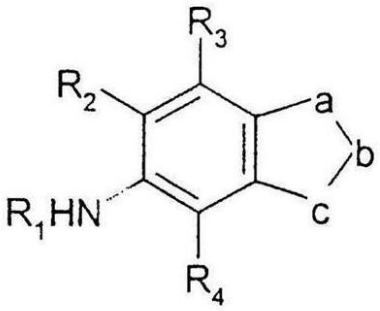
【化６】



II

と、式III の化合物、

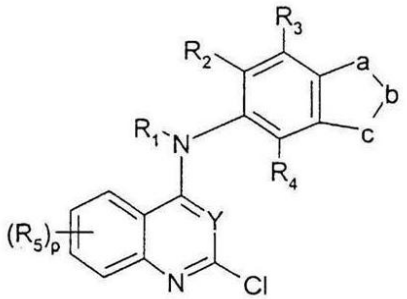
【化７】



III

を、塩基の存在下反応させて式IVの化合物

【化８】



IV

を製造し、そして任意に式IVの化合物をアリールボロン酸もしくはＡ－ＮＨ$_2$ と反応させる、ことを含む方法。

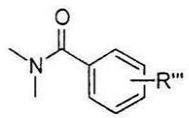
【請求項１６】

請求項１の化合物を製造する方法であって、

置換塩化ベンゾイルをジメチルアミンと反応させ、

式Ｖの化合物

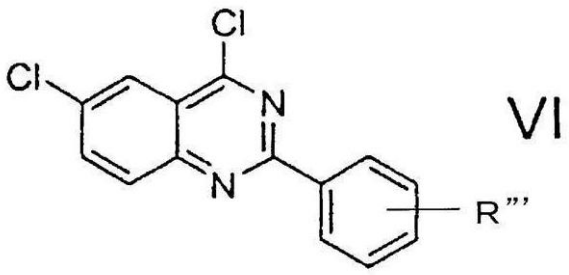
【化９】



V

（式中、R''' は（ｉ）各自任意にペルハロまでハロゲンで置換されたＣ$_1$ －Ｃ$_{10}$アルキルもしくはＣ$_2$ －Ｃ$_{10}$アルケニル；（ii）Ｃ$_3$ －Ｃ$_{10}$シクロアルキル；（iii ）アリール；（iv）ヘテロアリール；（ｖ）ハロゲン；（vi）－ＣＯ－ＯＲ$_8$ ；（vii ）－ＣＯＲ$_8$ ；（viii）シアノ；（ix）－ＯＲ$_8$ ；（ｘ）－ＮＲ$_8$ Ｒ$_{13}$；（xi）ニトロ；（xii ）－ＣＯＮＲ$_8$ Ｒ$_9$ ；（xiii）－Ｃ$_{1-10}$アルキル－ＮＲ$_8$ Ｒ$_9$ ；（xiv）－ＮＲ$_8$ －ＣＯ－Ｒ$_{12}$；

(xv)－ＮＲ$_8$－ＣＯＯＲ$_9$，(xvi)－ＮＲ$_8$－ＳＯ$_2$－Ｒ$_9$；(xvii)－ＳＲ$_8$；(xviii)－ＳＯ$_2$－Ｒ$_8$；(xix)－ＳＯ$_2$－ＮＲ$_8$Ｒ$_9$；もしくは(xx)ＮＲ$_8$－ＣＯ－ＮＨＲ$_9$である。）
を製造し、
化合物Ｖをクロロ－２－アミノベンゾニトリルと反応させて式VIの化合物
【化１０】

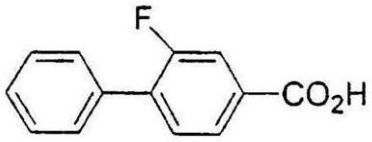


VI

を製造し、
次いで化合物VIをアミノインダゾールと反応させる、ことを含む方法。
【請求項１７】
【化１１】

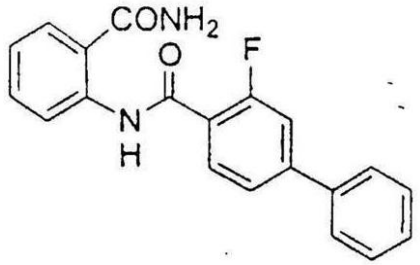


の化合物を製造する方法であって、
３－フロロ－４－フェニル安息香酸
【化１２】



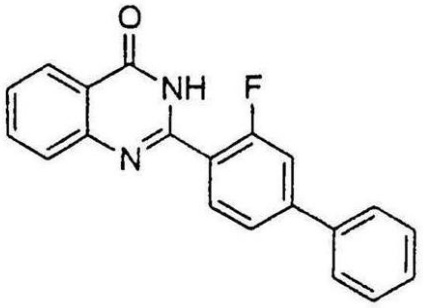
を、４－ブロモ－２－フロロビフェニルと反応させて２－〔（３－フロロ－４－フェニルフェニル）カルボニルアミノ〕ベンズアミド

【化１３】



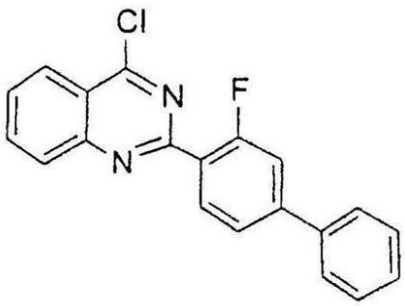
を製造し、これを２－（３－フロロ－１，１’－ビフェニル－４－イル）－４－（３Ｈ）－キナゾリノン

【化１４】



へ環化し、これを４－クロロ－２－（３－フロロ－４－フェニルフェニル）キナゾリン

【化１５】



が生成するように反応させ、そして次にアミノインダゾールと反応させることを含む方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本出願は、２００１年３月２３日に出願された米国仮出願Ｎｏ．６０／２７７，９７４および２００１年８月２９日に出願された米国仮出願Ｎｏ．６０／３１５，３４１の出願日の利益を主張する。

【０００２】

本発明は、化合物およびその誘導体、それらの合成、そしてＲｈｏキナーゼ阻害剤としてのそれらの使用に関する。本発明のこれらの化合物は腫瘍生育の阻止、勃起不全の処置、およびＲｈｏキナーゼによって仲介される他の適応症、例えば冠心疾患の処置に有用である。

【背景技術】

【０００３】
高血圧、勃起不全、冠大脳循環障害、神経退化障害およびがんを含む多数のヒトおよび動物病の病理学は、アクチン細胞骨格の変化に直接結びつけることができる。これらの病気は重大な満たされない医学的必要性を提供する。アクチン細胞骨格はすべての真核細胞に見られるアクチンフィラメントの網とアクチン結合タンパクから構成されている。平滑筋細胞においては、アクチン細胞骨格の集合および離散が平滑筋収縮および弛緩に責任ある一次的原動力である。非平滑筋細胞においては、アクチン細胞骨格の動的再配置が細胞形態、細胞移動性、アクチンストレス線維生成、細胞接着、および軸索収縮、ファゴサイトーシスもしくは細胞分裂のような特化された細胞機能の調節に責任がある（Ｖａｎ Ａｅｌｓｔ，ｅｔ ａｌ．Ｇｅｎｅｓ Ｄｅｖ １９９７，１１，２２９５）。
【０００４】
アクチン細胞骨格はＲａｓスーパーファミリーのサブセットであるタンパクのファミリーによってコントロールされる。このサブセットは現在ＲｈｏＡないしＧとＲｈｏＧ（集合的にＲｈｏと呼ばれる）、Ｒａｃ１および２，Ｃｄｃ４２ＨｓおよびＧ２５ＫおよびＴＣ１０イソフォームよりなる（Ｍａｃｋａｙ，ｅｔ ａｌ．Ｊ Ｂｉｏ Ｃｈｅｍ １９９８，２７３，２０６８５）。これら３種のタンパクは固有のＧＴＰアーゼ活性を持つＧＴＰ（グアニンヌクレオチドトリフォスフェート）結合タンパクである。それらは分子スイッチとして作用し、そして結合したＧＤＰ（グアニンヌクレオチドジフォスフェート）とそして活性ＧＴＰ結合状態の間をサイクルにする。生化学的および遺伝子操作を使用して、各ファミリーメンバーに機能を割当てることが可能になった。活性化した時Ｒｈｏタンパクはアクチンストレス線維とアクチンフィラメントの厚い束の生成、そして焦点の接着コンプレックスにおいてインテグリンのクラスター化を制御する。活性化した時Ｒａｃタンパクは細胞表面上の膜波打ちの生成を制御し、そしてＣｄｃ４２は糸状足生成を制御する。合同してこれらタンパクファミリーは細胞運動、軸索誘導、細胞分裂、そして細胞形態、形状および極性の変化を含む、キー細胞機能の制御において重要な役割を果す。
【０００５】
細胞のタイプおよび活性化レセプターに応じて、Ｒｈｏタンパクは様々の生物学的応答を制御することができる。平滑筋細胞においては、Ｒｈｏタンパクは平滑筋収縮の間カルシウム感作に責任がある。非平滑筋細胞においては、Ｒｈｏ ＧＴＰアーゼはリソフォスファチジン酸（ＬＰＡ）、トロンビンおよびトロンボキサンA_2のようなアゴニストに対する細胞応答に対して責任がある（Ｆｕｋｕｄａ，ｅｔ ａｌ．Ｔｒｅｎｄｓ Ｐｈａｒｏｌ Ｓｃｉ ２００１，２２，３２）。アゴニスト応答は、他のレセプターも含まれ得るが、ヘテロトリマーＧタンパク、Ｇアルファ１２またはＧアルファ１３を介して連結される（Ｇｏｅｔｚｌ，ｅｔ ａｌ．Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ １９９９，５９，４７３２；Ｂｕｈｌ，ｅｔ ａｌ．Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ １９９５，２７０，２４６８１）。活性化した時Ｒｈｏ ＧＴＰアーゼはＰＩＰ５－キナーゼ、ローセキン、ローフィリン、ＰＫＮおよびＲｈｏキナーゼイソフォームＲＯＣＫ－１／ＲＯＫベーターおよびＲＯＣＫ－１／ＲＯＫアルファを含む多数の下流エファクターを活性化する（Ｍａｃｋａｙ ｅｔ ａｌ．Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ １９９８，２７３，２０６８５；Ａｓｐｅｎｓｔｒｏｍ，Ｃｕｒｒ Ｏｐｉｎ Ｃｅｌｌ Ｂｉｏｌ １９９９，１１，９５；Ａｍａｎｏ，ｅｔ ａｌ．Ｅｘｐ Ｃｅｌｌ Ｒｅｓ ２０００，２６１，４４）。
【０００６】
Ｒｈｏキナーゼはウシ脳から単離されたＲｈｏＡ相互作用タンパクとして同定された（Ｍａｔｓｕｉ，ｅｔ ａｌ．Ｅｍｂｏ Ｊ １９９６，１５，２２０８）。それはタンパクキナーゼの筋ジストロフィーファミリーのメンバーであり、そしてアミノ末端においてセリン／スレオニンドメインと、中央領域においてコイル巻きドメインと、そしてカルボキシ末端においてＲｈｏ相互作用ドメインを含んでいる（Ａｍａｎｏ，ｅｔ ａｌ．Ｅｘｐ Ｃｅｌｌ Ｒｅｓ ２０００，２６１，４４）。そのキナーゼ活性はＧＴＰ結合ＲｈｏＡへ結合する時増強され、そして細胞へ導入される時それは活性化ＲｈｏＡの多数の活性を再現する。平滑筋細胞においては、Ｒｈｏキナーゼはカルシウム感作および平滑筋収

縮を仲介し、Ｒｈｏキナーゼの阻害は筋収縮によって誘発された５－ＨＴおよびフェニレフリンアゴニストをブロックする。非平滑筋細胞へ導入された時、Ｒｈｏキナーゼはストレス線維生成を誘発し、そしてＲｈｏＡによって仲介される細胞形質転換のために必要である（Ｓａｈａｉ，ｅｔ ａｌ．Ｃｕｒｒ Ｂｉｏｌ １９９９，９，１３６）。Ｒｈｏキナーゼは、フォスフォリル化によりミオシン軽鎖（Ｓｏｍｌｙｏ，ｅｔ ａｌ．Ｊ Ｐｈｙｓｉｏ（Ｌｏｎｄ）２０００，５２２ ｐｔ２，１７７）、ミオシン軽鎖フォファターゼ結合サブユニット（Ｆｕｋａｔａ，ｅｔ ａｌ．Ｊ Ｃｅｌｌ Ｂｉｏｌ １９９８，１４１，４０９）、およびＬＩＭ－キナーゼ２（Ｓｕｍｉ，ｅｔ ａｌ．Ｊ Ｂｉｏ Ｃｈｅｍ ２００１，２７６，６７０）を含む多数の下流タンパクを調節する。

【０００７】

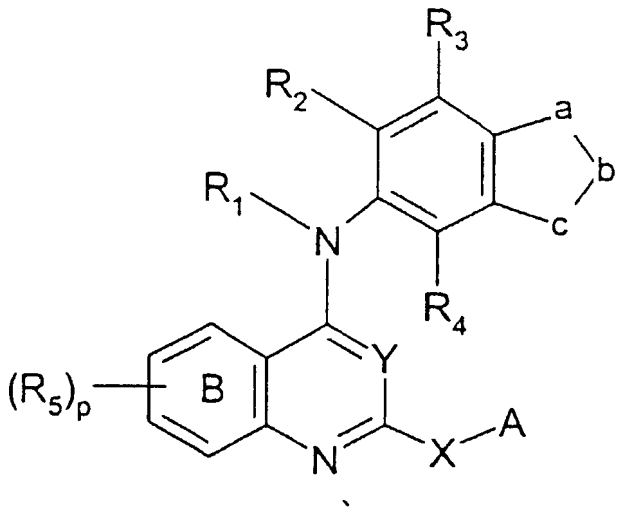
動物モデルにおいてＲｈｏキナーゼの阻害はヒト病気のためのＲｈｏキナーゼ阻害剤の多数の利益を証明した。（＋）－トランス－４－（１－アミノエチル）－（ピリジン－４－イルアミノカルボニル）シクロヘキサンジ塩酸塩－水和物（ＷＯ００／０７８３５１，ＷＯ００／０５７９１３）、および置換イソキノリンスルホニル化合物（ＥＰ００１８７３７１）を動物モデルにおいて活性を有するＲｈｏキナーゼ阻害剤としてクレームしているいくつかの特許が見られる。これらは高血圧（Ｖｅｈａｔａ，ｅｔ ａｌ．Ｎａｔｕｒｅ １９９７，３８９，９９０）、動脈硬化（Ｒｅｔｚｅｒ，ｅｔ ａｌ．ＦＥＢＳ Ｌｅｔｔ ２０００，４６６，７０）、再狭窄（Ｅｔｏ，ｅｔ ａｌ．Ａｍ Ｊ Ｐｈｙｓｉｏｌ Ｈｅａｒｔ Ｃｉｒｃ Ｐｈｙｓｉｏｌ ２０００，Ｈ１７４４；Ｎｅｇｏｒｏ，ｅｔ ａｌ．Ｂｉｏｃｈｅｍ Ｂｉｏｐｈｙｓ Ｒｅｓ Ｃｏｍｍｕｎ １９９９，２６１，２１１）、脳虚血症（Ｕｅｈａｔａ ｅｔ ａｌ．Ｎａｔｕｒｅ １９９７，３８９，９９０）；Ｓｅａｓｈｏｌｔｚ，ｅｔ ａｌ．Ｃｉｒｃ Ｒｅｓ １９９９，８４，１１８６；Ｈｉｔｏｍｉ，ｅｔ ａｌ．Ｌｉｆｅ Ｓｃｉ ２０００，６７，１９２９；Ｙａｍａｍｏｔｏ，ｅｔ ａｌ．Ｊ Ｃａｒｄｉｏｖａｓｃ Ｐｈａｍａｃｏｌ ２０００，３５，２０３），脳血管痙れん（Ｓａｔｏ，ｅｔ ａｌ．Ｃｉｒｃ Ｒｅｓ ２０００，８７，１９５；Ｋｉｍ，ｅｔ ａｌ．Ｎｅｕｒｏｓｕｒｇｅｒｙ ２０００，４６，４４０），勃起不全（Ｃｈｉｔａｌｅｙ，ｅｔ ａｌ．Ｎａｔ Ｍｅｄ ２００１，７，１１９），神経退化および脊髄障害のような中枢神経系障害（Ｈａｒａ，ｅｔ ａｌ．Ｊ Ｎｅｕｒｏｓｕｒｇ ２０００，９３，９４；Ｔｏｓｈｉｍａ，ｅｔ ａｌ．Ｓｔｒｏｋｅ ２０００，３１，２２４５），Ｒｈｏキナーゼの阻害が腫瘍細胞生育および転移を阻害することを示した新形成（Ｉｔｏｈ，ｅｔ ａｌ．Ｎａｔ Ｍｅｄ １９９９，５，２２１；Ｓｏｍｌｙｅ，ｅｔ ａｌ．Ｂｉｏｃｈｅｍ Ｂｉｏｐｈｙｓ Ｒｅｓ Ｃｏｍｍｕｎ ２０００，２６９，６５２），脈管形成（Ｕｃｈｉｄａ，ｅｔ ａｌ．Ｂｉｏｃｈｅｍ Ｂｉｏｐｈｙｓ Ｒｅｓ Ｃｏｍｍｕｎ ２０００，２６９，６３３；Ｇｉｎｇｒａｓ，ｅｔ ａｌ．Ｂｉｏｃｈｅｍ Ｊ ２０００，３４８ Ｐｔ ２，２７３），血小板凝集（Ｋｌａｇｅｓ，ｅｔ ａｌ．Ｊ Ｃｅｌｌ Ｂｉｏｌ １９９９，１４４，７４５；Ｒｅｔｚｅｒ，ｅｔ ａｌ．Ｃｅｌｌ Ｓｉｇｎａｌ ２０００，１２，６４５）および白血球凝集（Ｋａｗａｇｕｃｈｉ，ｅｔ ａｌ．Ｅｕｒ Ｊ Ｐｈａｍａｃｏｌ ２０００，４０３，２０３；Ｓａｎｃｈｅｚ－Ｍａｄｒｉｄ，ｅｔ ａｌ．Ｅｍｂｏ Ｊ １９９９，１８，５０１）のような動脈止血障害、喘息（Ｓｅｔｏｇｕｃｈｉ，ｅｔ ａｌ．Ｂｒ Ｊ Ｐｈａｍａｃｏｌ ２００１，１３２，１１１；Ｎａｋａｈａｒａ，ｅｔ ａｌ．Ｅｕｒ Ｊ Ｐｈａｍａｃｏｌ ２０００，３８９，１０３），眼内圧調節（Ｈｏｎｊｏ，ｅｔ ａｌ．Ｉｎｖｅｓｔ Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌ Ｖｉｓ Ｓｃｉ ２００１，４２，１３７），および骨吸収（Ｃｈｅｌｌａｉａｈ，ｅｔ ａｌ．Ｊ Ｂｉｏｌ Ｃｈｅｍ ２０００，２７５，１１９９３；Ｚｈａｎｇ，ｅｔ ａｌ．Ｊ Ｃｅｌｌ Ｓｃｉ １９９５，１０８，２２８５）のような循環器病のモデルを含んでいる。

【０００８】

患者においてＲｈｏキナーゼの阻害はクモ膜下出血後の脳血管痙れんおよび虚血を制御するための利益を有する（Ｐｈａｒｍａ Ｊａｐａｎ １９９５，１４７０，１６）。

【発明の開示】

【０００９】
本発明において提供される化合物およびそれらの誘導体はＲｈｏキナーゼ阻害剤として有用であり、そのため高血圧、動脈硬化、再狭窄、脳虚血病、脳血管痙れん、神経退化、骨髄損傷、乳房、前立腺、大腸、卵巣、脳および肺のがんおよびそれらの転移、止血障害、喘息、緑内障および骨粗しょう症の処理に有用性を有する。
【００１０】
加えて、本発明の化合物は勃起不全、すなわちＲｈｏキナーゼによって仲介される勃起不全を処置するために有用である。勃起不全は性交に適切な勃起を得ることまたは持続することの不可能として定義することができる。ＷＯ９４／２８９０２，Ｕ．Ｓ．Ｐ．６，１０３，７６５およびＵ．Ｓ．Ｐ．６，１２４，４６１参照。
【００１１】
本発明は次の式Ｉの化合物を提供する。
【００１２】
【化１】



(I)

【００１３】
式中Ｙ＝Ｎ－または＝ＣＲ$_{17}$；
Ｘは－（ＣＨ$_2$）$_x$－，－Ｏ－（ＣＨ$_2$）$_n$－，－Ｓ－（ＣＨ$_2$）$_n$－
－ＮＲ$_7$－ＣＯ－（ＣＨ$_2$）$_n$－，ＮＲ$_7$－ＳＯ$_2$－（ＣＨ$_2$）$_n$－，
－ＮＲ$_7$－（ＣＨ$_2$）$_n$－，または－（Ｏ）Ｃ－ＮＲ$_7$－であり；
各ｎは独立に０，１，２または３である整数であり；
ｘは０－３であり；
ｐは０－３であり；
ａおよびｃは各自独立に－ＣＲ５＝，－Ｎ＝，または－ＮＲ６－であり、ここでａおよびｃの一方は－ＮＲ６－であり、ｂは－ＣＲ５＝または－Ｎ＝であり；
ＡはＨ，ハロゲン、－ＣＯＯＲ$_8$，－ＣＯＲ$_8$，シアノ、－ＯＲ$_8$，－ＮＲ$_8$Ｒ$_9$，－ＣＯ－ＮＲ$_8$Ｒ$_9$，－ＮＲ$_8$－ＣＯ－Ｒ$_9$，－ＮＲ$_8$－ＣＯ－ＯＲ$_9$，－ＮＲ$_8$－ＳＯ$_2$－Ｒ$_9$，－ＳＲ$_8$，－ＳＯ$_2$－Ｒ$_8$，－ＳＯ$_2$－ＮＲ$_8$Ｒ$_9$，－ＮＲ$_8$－ＣＯ－ＮＨＲ$_9$であるか、または
Ａは３－２０原子、好ましくは５－１５原子の、任意環あたり１－３個のＮ，Ｏもしくはｓを含み、そして任意にアリールもしくはヘテロアリールであることができる１－４環の環状または多環状基であり、この場合Ａは任意に３回まで（ｉ）各自任意にペルハロまでハロゲンで置換されたＣ$_1$－Ｃ$_{10}$アルキルまたはＣ$_2$－Ｃ$_{10}$アルケニル、（ii）Ｃ$_3$－Ｃ$_{10}$シクロアルキル、（iii）アリール、（iv）ヘテロアリール、（ｖ）ハロゲン、（vi）－ＣＯ－ＯＲ8、（vii）－ＣＯＲ$_8$、（viii）シアノ、（ix）－ＯＲ8、（ｘ）－ＮＲ$_8$Ｒ$_{13}$、（xi）ニトロ、（xii）－ＣＯＮＲ$_8$Ｒ$_9$、（xiii）－Ｃ$_{1-10}$アルキル－ＮＲ$_8$Ｒ$_9$、（xiv）－ＮＲ$_8$－ＣＯ－Ｒ$_{12}$，（xv）－ＮＲ$_8$－ＣＯＯＲ$_9$，（xvi）－ＮＲ$_8$－ＳＯ

$_2$－R_9，（xvii）－SR_8，（xviii)－SO_2－R_8，(xix)－SO_2－NR_8R_9，もしくは（xx）NR_8－CO－NHR_9で置換されていても良く；

環Bは任意に独立してどの位置においても３回までR_5によって置換されており；

R_1およびR_6－R_{11}は各自独立に水素またはC_{1-6}アルキルであり；

R_2－R_5は各自独立に（ｉ）水素、（ii）各自任意にアミノ、Ｎ－低級アルキルアミノ、Ｎ，Ｎ－ジ低級アルキルアミノ、Ｎ－低級アルカノイルアミノ、ヒドロキシ、シアノ、－$COOR_{10}$，－COR_{14}，－$OCOR_{14}$，－OR_{10}，C_{5-10}ヘテロアリール、C_{5-10}ヘテロアリールオキシ、C_{5-10}ヘテロアリール－C_{1-10}アルコキシ、ペルハロまでのハロゲンで置換されたC_{1-10}アルキルまたはC_{2-10}アルケニル、（iii）１－３炭素原子が任意に独立にＯ，Ｎもしくは Ｓで置換されているC_{3-10}シクロアルキル、（iv）C_{3-10}シクロアルケニル、（ｖ）部分的不飽和C_{5-10}ヘテロサイクリル、（vi）アリール、（vii）ヘテロアリール、（xiii）ハロゲン、（ix）－$COOR_{10}$，（ｘ）－$OCOR_{10}$，（xi）ニトロ、（xii）－CHO，（xiii）シアノ、（xiv)－OR_{16}，(xv)－$NR_{10}R_{15}$，(xvi)－O－CO_2 R_{10}，（xvii）－CO－$NR_{10}R_{11}$，（xviii)－NR_{10}－CO－R_{12}，(xix)－NR_{10}－CO－R_{11}，（xx）－NR_{10}－SO_2－R_{12}，(xxi)－SR_{16}，(xxii)－SOR_{16}，(xxiii)－SO_2 R_{16}，(xxiv)－SO_2－$NR_{10}R_{11}$，(xxv)－NR_{10}－CO－NHR_{11}，（xxvi）アミジノ、(xxvii）グアニジノ、（xxviii）スルホ、（xxix）－B（OH）$_2$，（xxx)－OCON（R_{10}）$_2$，または（xxxi）－$NR_{10}CON$（R_{10}）$_2$であり、ａ，ｂまたはｃ中のR_5は好ましくは水素もしくは任意に上記のように置換されたC_{1-10}アルキルもしくはC_{2-10}アルケニル、もっと好ましくは水素もしくはC_{1-10}アルキルであり；

R_{12}はＨ，C_{1-6}アルキルまたはC_{5-10}アリールであり；

R_{13}はＨ，C_{1-6}アルキルまたはC_{1-6}アルコキシであり；

R_{14}は低級アルキルまたはフェニルであり；

R_{15}は低級アルキル、ハロゲン、アミノ、Ｎ－低級アルキルアミノ、Ｎ，Ｎ－ジ低級アルキルアミノ、Ｎ－低級アルカノイルアミノ、ＯＨ，ＣＮ，$COOR_{10}$，－COR_{14}または－$OCOR_{14}$であり；

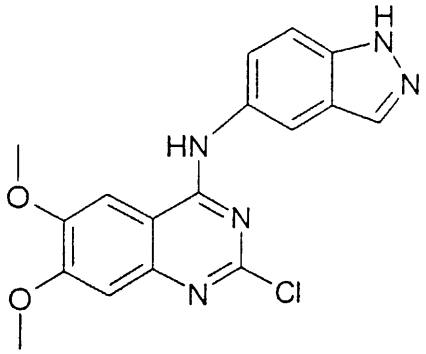
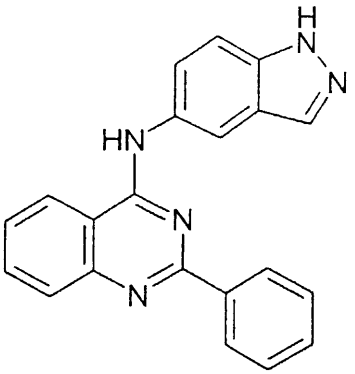
R_{16}は水素、任意にペルハロまで置換されたC_{1-6}アルキル、またはC_{5-10}ヘテロアリールであり；

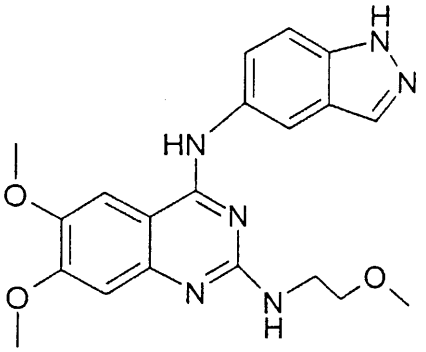
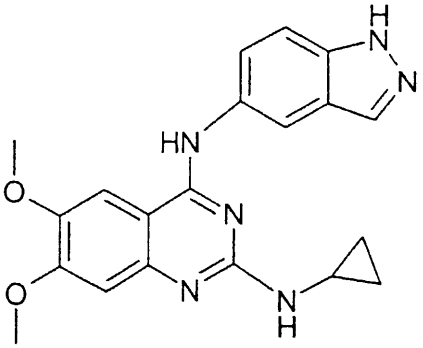
R_{17}はＨ，C_{1-6}アルキルまたはＣＮである。

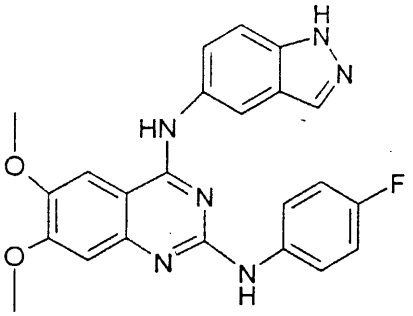
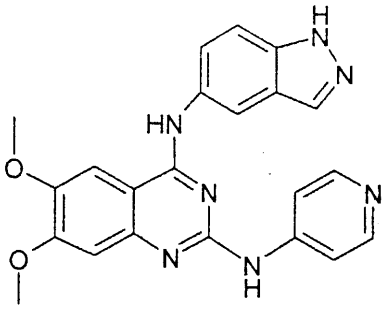
ただしｘが０の時Ａは水素ではなく、そして式Ｉは以下のものではない。

【００１４】

【化２】


,

.


,



or

.

【００１５】

全体を通じて好適なアルキル基およびアルコキシ等の基のアルキル部分はメチル、エチル、プロピル、ブチル等を含み、すべて直鎖およびイソプロピル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔ－ブチル等の分岐鎖を含む。

【００１６】

好適なシクロアルキル基はシクロプロピル、シクロペンチル、シクロブチル、シクロヘキシル等を含む。

【００１７】

好適なハロゲン基はＦ，Ｃｌ，Ｂｒおよび／またはＩを含み、１からペルハロ置換（すなわち基のすべてのＨ原子がハロゲン原子で置換される）まで可能であり、ハロゲン原子タイプの混合置換も与えられた基に対して可能である。

【００１８】

式Ｉにおいて、例えばＡに対して好適なアリールまたはヘテロアリール基は、限定なしで、少なくとも環の一つは芳香環であり、一つ以上の環中の１以上例えば１－４炭素原子が酸素、窒素またはイオウで置換されることができる５－１２炭素原子芳香族環もしくは環システムである。各環は典型的には３－７原子を有する。例えば、アリールまたはヘテ

ロアリールは、２－または３－フリル、２－または３－チエニル、２－または４－トリアジニル、１－，２－または３－ピロリル、１－，２－，４－または５－イミダゾリル、１－，３－，４－または５－ピラゾリル、２－，４－または５－オキサゾリル、３－，４－または５－イソオキサゾリル、２－，４－または５－チアゾリル、３－，４－または５－イソチアゾリル、２－，３－または４－ピリジル、２－，４－，５－または６－ピリミジル、１，２，３－トリアゾリー１－，４－または５－イル、１，２，４－トリアゾリー１－，３－または５－イル、１－または５－テトラゾリル、１，２，３－オキサジアゾリー４－または５－イル、１，２，４－オキサジアゾル－３－または５－イル、１，３，４－チアジアゾル－２－または５－イル、１，３，４－チアジアゾリー２－または５－イル、１，２，４－オキサジアゾール－３－または５－イル、１，２，３－チアジアゾール－４－または５－イル、２－，３－，４－，５－または６－２Ｈ－チオピラニル、２－，３－または４－４Ｈ－チオピラニル、３－または４－ピリタジニル、ピラジニル、２－，３－，４－，５－，６－または７－ベンゾフラニル、２－，３－，４－，５－，６－または７－ベンゾチエニル、１－，２－，３－，４－，５－，６－または７－インドリル、１－，２－，４－または５－ベンズイミダゾリル、１－，３－，４－，５－，６－または７－ベンゾピラゾリル、２－，４－，５－，６－または７－ベンゾオキサゾリル、３－，４－，５－，６－または７－ベンゾイソオキサゾリル、１－，３－，４－，５－，６－または７－ベンゾチアゾリル、２－，３－，４－，５－，６－または７－ベンゾイソチアゾリル、２－，４－，５－，６－または７－ベンズ－１，３－オキサジアゾリル、２－，３－，４－，５－，６－，７－または８－キノリニル、１－，３－，４－，５－，６－，７－または８－イソキノリニル、１－，２－，３－，４－または９－カルバゾリル、１－，２－，３－，４－，５－，６－，７－，８－または９－アクリジニル、２－，４－，５－，６－，７－または８－キナゾリル、２－または３－チエニル、、１，３，４－チアジアゾリル、３－ピロリル、３－ピラゾリル、２－チアゾリル、または５－チアゾリル等を含む。

【００１９】

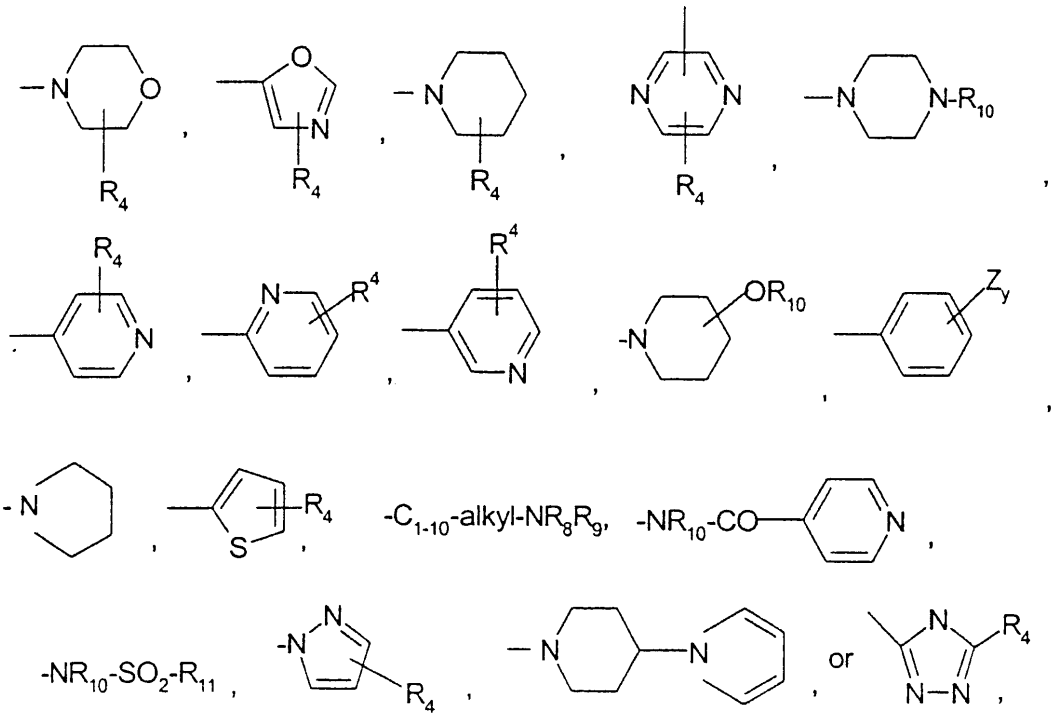
好ましい基Ａは、シクロヘキシル、または各自独立に任意に３回まで、（ｉ）各自任意にペルハロまでハロゲンで置換されたＣ$_{1-10}$アルキルまたはＣ$_{2}$－Ｃ$_{10}$アルケニル、（ii）Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{10}$シクロアルキル、（iii）１－３ハロゲン原子で任意に置換されたＣ$_{5}$－Ｃ$_{12}$アリール、（iv）Ｃ$_{5}$－Ｃ$_{12}$ヘテロアリール、（ｖ）ハロゲン、（vi）－ＣＯＯＲ8、（vii）－ＣＯＲ$_{8}$、（viii）シアノ、（ix）－ＯＲ8、（ｘ）－ＮＲ$_{8}$Ｒ$_{13}$、（xi）ニトロ、（xii）－ＣＯＮＲ$_{8}$Ｒ$_{9}$、（xiii）－Ｃ$_{1-10}$アルキル－ＮＲ$_{8}$Ｒ$_{9}$、（xiv）－ＮＲ$_{8}$－ＣＯ－Ｒ$_{12}$，(xv)－ＮＲ$_{8}$－ＣＯ－ＯＲ$_{9}$，(xvi)－ＮＲ$_{8}$－ＳＯ$_{2}$－Ｒ$_{9}$，（xvii）－ＳＲ$_{8}$，（xviii）－ＳＯ$_{2}$－Ｒ$_{8}$，(xix)－ＳＯ$_{2}$－ＮＲ$_{8}$Ｒ$_{9}$，もしくは（xx）ＮＲ$_{8}$－ＣＯ－ＮＨＲ$_{9}$により置換されたＣ$_{5}$－Ｃ$_{12}$アリールまたはＣ$_{5}$－Ｃ$_{12}$ヘテロアリールを含む。

【００２０】

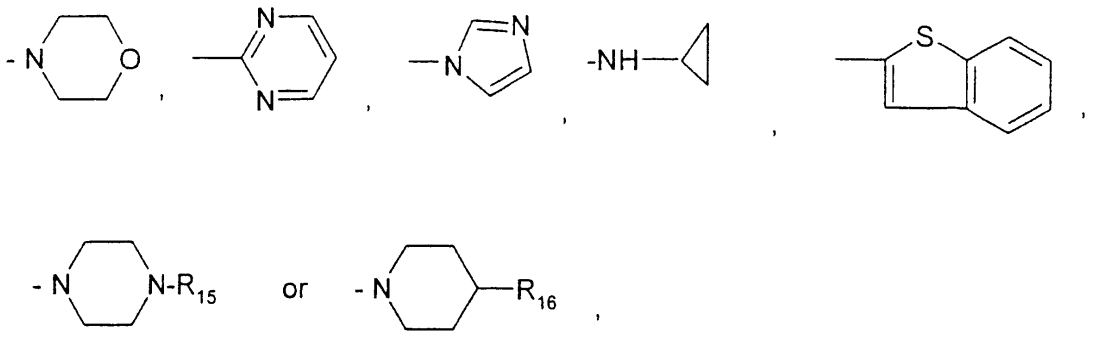
さらに好ましい基Ａは、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、オキサゾリル、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、イソオキサゾリルおよびピラジニルを含み、各自３回まで独立にハロゲン、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{10}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{10}$アルコキシフェニル、ナフチル、－ＯＲ$_{10}$、または下記式

【００２１】

【化３】

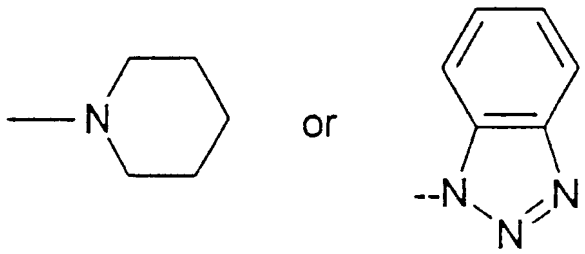


【００２２】
の基で置換されている。
【００２３】
上記式中、各Ｚは独立にハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシＣ$_1$－Ｃ$_{10}$アルキル、－ＣＮ，－ＮＯ$_2$，Ｃ$_1$－Ｃ$_{10}$カルコキシカルボキシ、－ＮＲ$_{10}$－ＣＯ－Ｒ$_{11}$または－ＮＲ$_{10}$－ＣＯ－ＯＲ$_{11}$であり、ｙは１－３であり、Ｒ$_4$は上記のとおりである。
【００２４】
好ましくは基Ａは追加的に次式の基を含む。
【００２５】
【化４】



【００２６】
式中Ｒ$_{15}$はＨ；任意にＣ$_1$－Ｃ$_{10}$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_{10}$アルコキシ、Ｃ$_1$－Ｃ$_{10}$アルキルカルボキシルまたはハロゲンで置換されたフェニル；ベンジル；ピリミジルもしくはピリジルであり、そしてＲ$_{16}$はＨ，フェニル、－ＣＯＯＲ$_{10}$、
【００２７】

【化５】



【００２８】
である。
【００２９】
本発明は式Ｉの薬学的に許容し得る塩にも向けられる。好適な薬学的に許容し得る塩は当業者には良く知られており、そして塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、スルホン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、乳酸、シュウ酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、安息香酸、サリチル酸、フェニル酢酸、およびマンデル酸のような無機酸および有機酸の塩を含む。加えて、薬学的に許容し得る塩は、アルカリカチオン（例えばLi^+，Na^+ またはK^+）、アルカリ土類カチオン（例えばMg^{++}，Ca^{++}，またはBa^{++}）、アンモニウムカチオンを含んでいる塩のような無機塩基の酸塩、それにトリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジシクロヘキシルアミン、ピリジン、Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノピリジン（ＤＭＡＰ）、１，４－ジアザビシクロ〔２．２．２〕オクタン（ＤＡＢＣＯ）、１，５－ジアザビシクロ〔４．３．０〕ノネン－５（ＤＢＮ）および１，８－ジアザビシクロ〔５．４．０〕ウンデセン－７（ＢＢＵ）のプロトン化またはペルアルキル化から発生するような脂肪族および芳香族置換アンモニウムおよび４級アンモニウムカチオンを含んでいる有機塩基の酸塩を含む。
【００３０】
式Ｉの化合物の多数は不斉炭素原子を有し、そしてそれ故ラセミ形および光学活性形で存在する。エナンチオマーおよびジアステレオマー混合物の分離方法は当業者には良く知られている。本発明はＲｈｏキナーゼ阻害活性を有する式Ｉの化合物の単離されたラセミ形または光学活性形のどれも含む。
【００３１】
本発明は、式Ｉの化合物と、生理学的に許容し得る担体を含んでいる薬剤組成物も含んでいる。
【００３２】
好ましい化合物は以下のものを含む。
【００３３】
２－（２，４－ジクロフェニル）－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－４－キナゾリンアミン、
２－（４－クロロフェニル）－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－４－キナゾリンアミン、
１－〔４－〔４－（１Ｈ－インダゾール－５－イルアミノ）－２－キナゾリニル〕フェニル〕エタノン、
Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－２－〔４－（トリフルオロメチル）フエニル〕－４－キナゾリンアミン、
２－（３－クロロ－４－クロロフェニル）－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－４－キナゾリンアミン、
２－（１，３－ベンゾジオキゾール－５－イル）－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－４－キナゾリンアミン、

Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－２－（４－メチルフェニル）－４－キナゾリンアミン、
２－（３，４－ジクロロフェニル）－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－４－キナゾリンアミン、
Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－２－（１－ナフチル）－４－キナゾリンアミン、
Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－２－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－４－キナゾリンアミン、
２－（１－ベンゾフラン－２－イル）－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－４－キナゾリンアミン、
Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－２－（２－チエニル）－４－キナゾリンアミン、
Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－２－（３－チエニル）－４－キナゾリンアミン、
Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－２－（３－メトキシフェニル）－４－キナゾリンアミン、
Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－２－（２－メトキシフェニル）－４－キナゾリンアミン、
２－（４－エトキシフェニル）－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－４－キナゾリンアミン、
２－（３，５－ジメチル－４－イソオキサゾリル）－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－４－キナゾリンアミン、
２－（１，１’－ビフェニル－４－イル）－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－４－キナゾリンアミン、
２－〔４－（ジメチルアミン）フェニル〕－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－４－キナゾリンアミン、
２－（１－ベンゾチエン－２－イル）－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－４－キナゾリンアミン、
Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－２－（４－メトキシフェニル）－４－キナゾリンアミン、
４－〔４－（１Ｈ－インダゾール－５－イルアミノ）－２－キナゾリニル〕フェノール、
２－ジベンゾ〔ｂ，ｄ〕フラン－１－イル－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－４－キナゾリンアミン、
２－（２－フロロ－１，１’－ビフェニル－４－イル）－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－４－キナゾリンアミン、
７－クロロ－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－２－フェニル－４－キナゾリンアミン、
Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－６－ニトロ－２－フェニル－４－キナゾリンアミン、
２－（４－クロロフェニル）－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－６－ニトロ－４－キナゾリンアミン、
６－クロロ－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－２－（４－メチルフェニル）－４－キナゾリンアミン、
６－クロロ－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－２－（４－メトキシフェニル）－４－キナゾリンアミン、
６－クロロ－２－（４－フロロフェニル）－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－４－キナゾリンアミン、
６－クロロ－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－２－（３－メトキシフェニル）－４－キナゾリンアミン、

２－（４－ブロモフェニル）－６－クロロ－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－４－キナゾリンアミン、
Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－２－（２－キノキサリニル）－４－キナゾリンアミン、
５－フロロ－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－２－（２－メチルフェニル）－４－キナゾリンアミン、
５－フロロ－２－（４－フロロフェニル）－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－４－キナゾリンアミン、
２－（３－クロロフェニル）－５－フロロ－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－４－キナゾリンアミン、
２－（４－ブロモフェニル－５－フロロ－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－４－キナゾリンアミン、
５－フロロ－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－２－（３－メチルフェニル）－４－キナゾリンアミン塩酸塩、
２－（３－ブロモフェニル）－５－フロロ－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－４－キナゾリンアミン塩酸塩、
２－（２－クロロフェニル）－５－フロロ－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－４－キナゾリンアミン、
５－フロロ－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－２－（３－メトキシフェニル）－４－キナゾリン・ビス（トリフロロアセテート）、
５－フロロ－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－２－（２－キノキサリニル）－４－キナゾリンアミン・トリス（トリフロロアセテート）、
５－フロロ－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－２－（３－メトキシフェニル）－４－キナゾリン・ビス（トリフロロアセテート）、
５－フロロ－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－２－（２－キノキサリニル）－４－キナゾリンアミン・トリス（トリフロロアセテート）、
５－フロロ－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－２－（１－ナフチル）－４－キナゾリンアミン・ビス（トリフロロアセテート）、
５－フロロ－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－２－（２－ナフチル）－４－キナゾリンアミン・ビス（トリフロロアセテート）、
５－フロロ－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－２－（４－ピリジニル）－４－キナゾリン・トリス（トリフロロアセテート）、
Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－７－メチル－２－（２－キノキサリニル）－４－キナゾリンアミン、
２－（３－クロロフェニル）－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－７－メチル－４－キナゾリンアミン、
２－（４－フロロフェニル）－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－７－メチル－４－キナゾリンアミン、
Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－７－メチル－２－（４－メチルフェニル）－４－キナゾリンアミン、
２－（４－ブロモフェニル）－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－７－メチル－４－キナゾリンアミン、
Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－２－（４－メトキシフェニル）－７－メチル－４－キナゾリンアミン、
Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－７－メチル－２－（３－メチルフェニル）－４－キナゾリン・ビス（トリフロロアセテート）、
Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－７－メチル－２－（２－メチルフェニル）－４－キナゾリンアミン・ビス（トリフロロアセテート）、
Ｎ－〔２－（３－フロロフェニル）－７－メチル－４－キナゾリニル〕－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）アミン・ビス（トリフロロアセテート）、

２－（３－ブロモフェニル）－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－７－メチル－４－キナゾリンアミン・ビス（トリフロロアセテート）、
Ｎ－〔２－（２－クロロフェニル）－７－メチル－４－キナゾリニル〕－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）アミン・ビス（トリフロロアセテート）、
Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－２－（３－メトキシフェニル）－７－メチル－キナゾリンアミン・ビス（トリフロロアセテート）、
２－（３－フリル）－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－７－メチル－４－キナゾリンアミン・ビス（トリフロロアセテート）、
Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－７－メチル－２－（１－ナフチル）－４－キナゾリンアミン・ビス（トリフロロアセテート）、
Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－７－メチル－２－（２－ナフチル）－４－キナゾリンアミン・ビス（トリフロロアセテート）、
Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－７－メチル－２－（３－ピリジニル）－４－キナゾリンアミン・トリス（トリフロロアセテート）、
Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－７－メチル－２－（４－ピリジニル）－４－キナゾリンアミン・トリス（トリフロロアセテート）、
７－クロロ－２ー（３－クロロフェニル）－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－４－キナゾリンアミン、
７－クロロ－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－２－（４－メチルフェニル）－４－キナゾリンアミン、
２－（４－ブロモフェニル）－７－クロロ－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－４－キナゾリンアミン、
７－クロロ－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－２－（３－メチルフェニル）－４－キナゾリンアミン塩酸塩、
７－クロロ－２－（３－フロロフェニル）－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－４－キナゾリンアミン・ビス（トリフロロアセテート）、
２－（３－ブロモフェニル）－７－クロロ－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－４－キナゾリンアミン・ビス（トリフロロアセテート）、
７－クロロ－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－２－（３－メトキシフェニル）－４－キナゾリンアミン・ビス（トリフロロアセテート）、
Ｎ－〔７－クロロ－２－（２－フリル）－４－キナゾリニル〕－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）アミン・ビス（トリフロロアセテート）、
７－クロロ－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－２－（２－キノキサリニル）－４－キナゾリルアミン・トリス（トリフロロアセテート）、
７－クロロ－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－２－（１－ナフチル）－４－キナゾリルアミン・ビス（トリフロロアセテート）、
７－クロロ－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－２－（２－ナフチル）－４－キナゾリルアミン・ビス（トリフロロアセテート）、
７－クロロ－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－２－（３－ピリジニル）－４－キナゾリルアミン・トリス（トリフロロアセテート）、
２－（４－フロロフェニル）－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－６，７－ジメトキシ－４ーキナゾリンアミン、
２－（１，１’－ビフェニル－４－イル）－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－６，７－ジメトキシ－４ーキナゾリンアミン、
Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－６，７－ジメトキシ－２－（３－メトキシフェニル）－４－キナゾリンアミン、
Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－６，７－ジメトキシ－２－（４－ビニルフェニル）－４－キナゾリンアミン、
２－（４－エトキシフェニル）－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－６，７－ジメトキシ－４－キナゾリンアミン、

Ｎ－シクロペンチル－４－（１Ｈ－インダゾール－５－イルアミノ）－２－キナゾリンカルボキサマイド、
Ｎ－（３－フロロフェニル）－Ｎ－〔４－（１Ｈ－インダゾール－５－イルアミノ）－６，７－ジメトキシ－２－キナゾリニル〕アミン、
Ｎ－（２，４－ジフロロフェニル）－Ｎ－〔４－（１Ｈ－インダゾール－５－イルアミノ）－６，７－ジメトキシ－２－キナゾリニル〕アミン、
Ｎ－（２－フロロベンジル）－Ｎ－〔４－（１Ｈ－インダゾール－５－イルアミノ）－６，７－ジメトキシ－２－キナゾリニル〕アミン、
Ｎ－（４－ブロモフェニル）－Ｎ－〔４－（１Ｈ－インダゾール－５－イルアミノ）－６，７－ジメトキシ－２－キナゾリニル〕アミン、
Ｎ－（６，７－ジメトキシ－２－〔〔４－（トリフロロメチル）フェニル〕アミノ〕－４－キナゾリニル）－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）アミン、
Ｎ－（６，７－ジメトキシ－２－〔〔４－（トリフロロメチル）ベンジル〕アミノ〕－４－キナゾリニル）－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）アミン、
Ｎ－〔３－フロロ－５－（トリフロロメチル）ベンジル〕－Ｎ－〔４－（１Ｈ－インダゾール－５－イルアミノ）－６，７－ジメトキシ－２－キナゾリニル〕アミン、
Ｎ－（３－フロロベンジル）－Ｎ－〔４－（１Ｈ－インダゾール－５－イルアミノ）－６，７－ジメトキシ－２－キナゾリニル〕アミン、
Ｎ－（２，４－ジフロロベンジル）－Ｎ－〔４－（１Ｈ－インダゾール－５－イルアミノ）－６，７－ジメトキシ－２－キナゾリニル〕アミン、
Ｎ－（４－フロロベンジル）－Ｎ－〔４－（１Ｈ－インダゾール－５－イルアミノ）－６，７－ジメトキシ－２－キナゾリニル〕アミン、
Ｎ－（２，６－ジフロロベンジル）－Ｎ－〔４－（１Ｈ－インダゾール－５－イルアミノ）－６，７－ジメトキシ－２－キナゾリニル〕アミン、
Ｎ－（３，５－ジフロロベンジル）－Ｎ－〔４－（１Ｈ－インダゾール－５－イルアミノ）－６，７－ジメトキシ－２－キナゾリニル〕アミン、
Ｎ－（３－ブロモフェニル）－Ｎ－〔４－（１Ｈ－インダゾール－５－イルアミノ）－６，７－ジメトキシ－２－キナゾリニル〕アミン、
Ｎ－（２，６－ジフロロフェニル）－Ｎ－〔４－（１Ｈ－インダゾール－５－イルアミノ）－６，７－ジメトキシ－２－キナゾリニル〕アミン、
Ｎ－（２，５－ジフロロフェニル）－Ｎ－〔４－（１Ｈ－インダゾール－５－イルアミノ）－６，７－ジメトキシ－２－キナゾリニル〕アミン、
Ｎ－（２，４－ジフロロフェニル）－Ｎ－〔４－（１Ｈ－インダゾール－５－イルアミノ）－６，７－ジメトキシ－２－キナゾリニル〕アミン、
Ｎ－（２，３－ジフロロフェニル）－Ｎ－〔４－（１Ｈ－インダゾール－５－イルアミノ）－６，７－ジメトキシ－２－キナゾリニル〕アミン、
Ｎ－（３，４－ジフロロフェニル）－Ｎ－〔４－（１Ｈ－インダゾール－５－イルアミノ）－６，７－ジメトキシ－２－キナゾリニル〕アミン、
Ｎ－（３，５－ジフロロフェニル）－Ｎ－〔４－（１Ｈ－インダゾール－５－イルアミノ）－６，７－ジメトキシ－２－キナゾリニル〕アミン、
Ｎ－〔６，７－ジメトキシ－２－〔（２，３，４－トリフロロフェニル）アミノ〕－４－キナゾリニル〕－Ｎ－〔４－（１Ｈ－インダゾール－５－イルアミン）、
Ｎ－〔６，７－ジメトキシ－２－〔（２，３，４－トリフロロフェニル）アミノ〕－４－キナゾリニル〕－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）アミン、
Ｎ－〔６，７－ジメトキシ－２－〔（２，３，６－トリフロロフェニル）アミノ〕－４－キナゾリニル〕－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）アミン、
Ｎ－（４－ブロモフェニル）－Ｎ－〔４－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）アミノ）－６，７－ジメトキシ－２－キナゾリニル〕アミン、
２－（３－アミノフェニル）－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－４－キナゾリンアミン、

Ｎ－〔３－〔４－（１Ｈ－インダゾール－５－イルアミノ）－２－キナゾリニル〕フェニル〕イソニコチンアミド、
Ｎ－〔３－〔４－（１Ｈ－インダゾール－５－イルアミノ）－２－キナゾリニル〕フェニル〕アセタミド、
Ｎ－（４－クロロフェニル）－Ｎ－〔４－（１Ｈ－インダゾール－５－イルアミノ）－２－キナゾリニル〕アミン、
Ｎ－（３－ブロモフェニル）－Ｎ－〔４－（１Ｈ－インダゾール－５－イルアミノ）－２－キナゾリニル〕アミン、
Ｎ－（２－クロロフェニル）－Ｎ－〔４－（１Ｈ－インダゾール－５－イルアミノ）－２－キナゾリニル〕アミン、
Ｎ－（３－フロロフェニル）－Ｎ－〔４－（１Ｈ－インダゾール－５－イルアミノ）－２－キナゾリニル〕アミン、
Ｎ－（２－フロロフェニル）－Ｎ－〔４－（１Ｈ－インダゾール－５－イルアミノ）－２－キナゾリニル〕アミン、
Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イルアミノ）－Ｎ－〔２－〔（２－メトキシフェニル）アミノ〕－４－キナゾリニル〕アミン、
Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イルアミノ）－Ｎ－〔２－〔（３－メトキシフェニル）アミノ〕－４－キナゾリニル〕アミン、
Ｎ－（３－クロロフェニル）－Ｎ－〔４－（１Ｈ－インダゾール－５－イルアミノ）－２－キナゾリニル〕アミン、
Ｎ－（４－ブロモフェニル）－Ｎ－〔４－（１Ｈ－インダゾール－５－イルアミノ）－２－キナゾリニル〕アミン、
Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イルアミノ）－Ｎ－（２－〔３－（トリフロロメチル）フェニル〕アミノ－４－キナゾリニル〕アミン、
Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イルアミノ）－Ｎ－〔２－〔４－フェノキシフェニル）アミノ〕－４－キナゾリニル〕アミン、
Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イルアミノ）－Ｎ－（２－〔〔４－（トリフロロメトキシ）フェニル〕アミノ〕－４－キナゾリニル）アミン、
Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イルアミノ）－Ｎ－（２－〔〔３－（トリフロロメトキシ）フェニル〕アミノ〕－４－キナゾリニル）アミン、
Ｎ－（４－フロロフェニル）－Ｎ－〔４－（１Ｈ－インダゾール－５－イルアミノ）－２－キナゾリニル〕アミン、
Ｎ－（２－アニリノ－４－キナゾリニル）－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）アミン、
２－〔４－（２－クロロフェニル）－１－ピペラジニル〕－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－４－キナゾリンアミン、
Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－２－〔４－（２－ピリジニル）－１－ピペラジニル〕－４－キナゾリンアミン、
Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－２－〔４－（２－メトキシフェニル）－１－ピペラジニル〕－４－キナゾリンアミン、
１－（４－〔４－〔４－（１Ｈ－インダゾール－５－イルアミノ）－２－キナゾリニル〕－１－ピペラジニル〕フェニル）エタノン、
４－（１Ｈ－インダゾール－５－イルアミノ）－２－キナゾリンカルボキマイド、
４－（１Ｈ－インダゾール－５－イルアミノ）－Ｎ－（４－ピリジニル）－２－キナゾリンカルボキサマイド、
４－（１Ｈ－インダゾール－５－イルアミノ）－Ｎ－（４－メトキシフェニル）－２－キナゾリンカルボキサマイド、
Ｎ－シクロヘキシル－４－（１Ｈ－インダゾール－５－イルアミノ）－２－キナゾリンカルボキサマイド、
Ｎ－シクロペンチル－４－（１Ｈ－インダゾール－５－イルアミノ）－２－キナゾリン

カルボキサマイド、
４－（１Ｈ－インダゾール－５－イルアミノ）－Ｎ－（２－ピリジニル）－２－キナゾリンカルボキサマイド、
４－（１Ｈ－インダゾール－５－イルアミノ）－Ｎ－（３－キノリニル）－２－キナゾリンカルボキサマイド、
４－（１Ｈ－インダゾール－５－イルアミノ）－Ｎ－メチル－２－キナゾリンカルボキサマイド、
Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イルアミノ）－２－（４－モルホリニルカルボニル）－４－キナゾリンアミン、
２－（２，３－ジヒドロ－１－ベンゾフラン－５－イル）－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イルアミノ）－４－キナゾリンアミン、
２－シクロプロピル－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イルアミノ）－４－キナゾリンアミン、
Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イルアミノ）－２－（トリフロロメチル）－４－キナゾリンアミン、
Ｎ－（３－エチル－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－２－（４－メトキシフェニル）－４－キナゾリンアミン、
２－クロローＮ－（３－エチル－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－４－キナゾリンアミン、
２－（２－フロロ－１，１’－ビフェニル－４－イル）－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－４－キナゾリンアミンジ塩酸塩、
２－（２－フロロ－１，１’－ビフェニル－４－イル）－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－４－キナゾリンアミン・ジメタンスルホン酸塩、
２－（２－フロロ－１，１’－ビフェニル－４－イル）－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－４－キナゾリンアミン・ベンゼンスルホン酸塩、
２－（２－フロロ－１，１’－ビフェニル－４－イル）－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－４－キナゾリンアミン・４－メチルベンゼンスルホン酸塩、及び
２－ジベンゾ〔ｂ，ｄ〕フラン－１－イル－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－４－キナゾリンアミン・トリフロロアセテート、及び
２－クロロ－－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－４－キナゾリンアミン。

【００３４】

さらに本発明は、式Ｉの化合物、または式Ｉの化合物を含む薬剤組成物を投与することにより、Ｒｈｏキナーゼによって仲介される適応症を処置することを含む。このように、本発明は高血圧、動脈硬化、再狭窄、脳虚血症または痙れんのような循環器病、神経退化および脊髄傷害のような中枢神経系障害、勃起不全例えばＰＤＥ－５に対して満足な応答を持たない患者、およびＲｈｏキナーゼによって仲介されるがん（例えば腫瘍生育）に対し、式Ｉの化合物の有効量を例えばそれを必要とする宿主へ投与することによって処置することを含む。Ｒｈｏキナーゼによって仲介されるがんおよび腫瘍は、乳房、大腸、前立腺、卵巣、脳および肺のがんと、それらの転移を含む。

【００３５】

化合物は、投与単位製剤において経口、局所、非経口、吸入またはスプレー、経膣、経腸または舌下的に投与することができる。注射によって投与とは、静脈内、動脈内、筋肉内、皮下および非経口注射と、それに注入技術の使用も含む。皮膚投与は局所的または経皮投与を含み得る。１以上の化合物が１種以上の非毒性の薬学的に許容し得る担体および、もし望むならば、他の活性成分と共に存在し得る。

【００３６】

経口使用を意図する組成物は、薬剤組成物の製造のための任意の適切な既知方法に従って製造することができる。そのような組成物は服用し得る製剤を提供するため、希釈剤、甘味剤、矯味剤、着色剤および保存剤からなる群から選ばれた１以上の剤を含有することができる。錠剤は錠剤の製造に適した非毒性の薬学的に許容し得る補助剤と混合された活

性成分を含む。これら補助剤は、例えば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、乳糖、リン酸カルシウムまたはリン酸ナトリウムのような不活性希釈剤、造粒剤および崩壊剤、例えばコーンスターチまたはアルギン酸、および結合剤、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸またはタルクである。錠剤は未被覆か、または消化管内において崩壊および吸収を遅らせ、それによって長時間に亘って被覆することができる。例えば、グリセリルモノステアレートまたはグリセリルジステアレートのような時間遅延材料を使用することができる。これら化合物は固形の速放性形にも調製することができる。

【００３７】

経口使用のための製剤は硬ゼラチンカプセルとしても提供することができ、その場合は活性成分は不活性の固体希釈剤、例えば炭酸カルシウム、リン酸カルシウムまたはカオリンと混合され、または活性成分が水または油性媒体、例えばピーナッツ油、液状パラフィンもしくはオリーブ油と混合される軟ゼラチンカプセルとして提供することもできる。

【００３８】

水性懸濁液の製造のために適した補助剤との混合物に活性成分を含んでいる水性懸濁液も使用することができる。そのような補助剤は懸濁剤、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガントガムおよびアラビアガムであり、分散剤もしくは湿潤剤は天然フォスファチド例えばレシチン、または脂肪酸のアルキレンオキサイド縮合物例えばポリオキシエチレンステアレート、または長鎖脂肪族アルコールとのアルキレンオキサイド縮合物例えばヘプタデカエチレンオキシセタノール、またはポリオキシエチレンソルビトールモノオレエートのような脂肪酸とヘキシトールから誘導された部分エステルのアルキレンオキシド縮合物、または脂肪酸とヘキシトール無水物から誘導された部分エステルのアルキレンオキシド縮合物例えばポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートであることができる。水性懸濁液はまたは１種以上の保存剤例えばｐ－ヒドロキシ安息香酸エチルもしくはｎ－プロプルエステル、１種以上の着色剤、１種以上の矯味剤、およびショ糖もしくはサッカリンのような１種以上の甘味剤を含むことができる。

【００３９】

水の添加によって水性懸濁液の調製に適した分散性粉末もしくは顆粒は、分散剤もしくは湿潤剤、懸濁剤および１種以上の保存剤との混合物中に活性成分を提供する。好適な分散剤もしくは湿潤剤および懸濁剤は上で述べたものによって例示されている。追加の補助剤例えば甘味剤、矯味剤および着色剤も存在してよい。

【００４０】

化合物は非水性液状製剤の形、例えば活性成分を植物油例えばアラキス油、オリーブ油、ゴマ油もしくはピーナッツ油中に、または液状パラフィンのような鉱物油中に懸濁することにより製剤化することができる油性懸濁液でもよい。油性懸濁液は増粘剤例えば蜜ロウ、硬パラフィンまたはセチルアルコールを含むことができる。上で述べたような甘味剤および矯味剤を服用容易な経口製剤を提供するために添加することができる。これらの組成物はアスコルビン酸のような抗酸化剤の添加によって保存することができる。

【００４１】

本発明の化合物は当業者に既知の方法（例えば、Ｃｈｉｅｎ；“Ｔｒａｎｓｄｅｒｍａｌ Ｃｏｎｔｒｏｌｌｅｄ Ｓｙｓｔｅｍｉｃ Ｍｅｄｉｃａｔｉｏｎｓ”；Ｍａｒｃｅｌ Ｄｅｋｋｅｒ，Ｉｎｃ，；１９８７．Ｌｉｐｐ ｅｔ ａｌ．ＷＯ９４／０４１５７，１９９４年３月３日を見よ。）を使用して経皮的に投与することもできる。例えば、任意に浸透促進剤を含有する適当な揮発性溶媒中の式Ｉの化合物の溶液もしくは懸濁液をマトリックス材料および殺バクテリア剤のような当業者に既知の追加の添加剤と組合わせることができる。滅菌後、生成した混合物は既知の操作に従って投与形に製剤化することができる。加えて、乳化剤および水との処理において、式Ｉの化合物の溶液もしくは懸濁液をローションもしくはザルベに処方することができる。

【００４２】

経皮デリバリシステムへ加工するために適した溶媒は当業者に既知であり、そしてエタ

ノールもしくはプロピルアルコールのような低級アルコール、アセトンのような低級ケトン、酢酸エチルのような低級カルボン酸エステル、テトラヒドロフランのような極性エーテル、ヘキサン、シクロヘキサンもしくはベンゼンのような低級炭化水素、またはジクロロメタン、クロロホルム、トリクロロトリフロロエタンもしくはトリクロロフロロエタンのようなハロゲン化炭化水素を含む。好適な溶媒は低級アルコール、低級ケトン、低級カルボン酸エステル、極性エーテル、低級炭化水素およびハロゲン化炭化水素から選ばれた１種以上の材料の混合物を含むことができる。

【００４３】

経皮デリバリシステムのために適した浸透促進剤は当業者に既知であり、そして例えばエタノール、プロピレングリコールもしくはベンジルアルコールのようなモノヒドロキシまたはポリヒドロキシアルコール、ラウリルアルコールもしくはセチルアルコールのような飽和もしくは不飽和C_8－C_{18}脂肪アルコール、ステアリン酸のような飽和もしくは不飽和C_8－C_{18}脂肪酸、酢酸、カプロン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、ステアリン酸もしくはパルミチン酸、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、ｓｅｃ－ブチル、イソブチル、ｔ－ブチルもしくはモノグリセリンエステルのような２４までの炭素原子を有する飽和もしくは不飽和脂肪酸エステル、またはジイソプロピルアジペート、ジイソブチルアジペート、ジイソプロピルセバケート、ジイソプロピルマレエートまたはジイソプロピルフマレートのような２４までの炭素原子を有する飽和もしくは不飽和脂肪酸のジエステルを含む。追加の浸透促進剤はレシチンもしくはセファリンのようなフォスファチジル誘導体、テルペン、アミド、ケトン、尿素およびその誘導体、およびジメチルイソソルビッドおよびジエチレングリコールモノエチルエーテルのようなエーテルを含む。好適な浸透促進剤はモノヒドロキシもしくはポリヒドロキシアルコール、飽和もしくは不飽和C_8－C_{18}脂肪アルコール、飽和もしくは不飽和C_8－C_{18}脂肪酸、２４までの炭素原子を有する飽和もしくは不飽和脂肪酸エステル、合計２４までの炭素を有する飽和もしくは不飽和ジカルボン酸のジエステル、フォスファチジル誘導体、テルペン、アミド、ケトン、尿素およびその誘導体およびエーテルから選ばれた１種以上の材料の混合物を含むことができる。

【００４４】

経皮デリバリシステムのための好適な結合材料は当業者に既知であり、そしてポリアクリレート、シリコーン、ポリウレタン、ブロックコポリマー、スチレンブタジエンコポリマー、天然および合成ゴムを含む。セルロースエーテル、誘導体化ポリエチレンおよびシリケートもマトリックス成分として使用することができる。粘性樹脂もしくはオイルのような追加の添加剤をマトリックスの粘度を上げるために添加することができる。

【００４５】

本発明の薬剤組成物はＯ／Ｗエマルジョンの形でもよい。油相は例えばアラキス油もしくはオリーブ油のような植物油、または鉱油例えば液状パラフィン、またはこれらの混合物でよい。好適な乳化剤は天然ガム例えばアラビアガムもしくはトラガントガム、天然フォスファチジド例えば大豆レシチン、脂肪酸とヘキシトール無水物から誘導されたエステルもしくは部分エステル例えばソルビタンモノオレエート、および前記部分エステルとエチレンオキシドとの縮合物例えばポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートであることができる。エマルジョンは甘味剤および矯味剤を含むことができる。

【００４６】

シロップおよびエリキサーは甘味剤例えばグリセロール、プロピレングリコール、ソルビトールもしくはショ糖と共に処方することができる。そのような処方は刺激緩和剤、保存剤、矯味剤および着色剤を含むことができる。

【００４７】

化合物は薬物投与のため経直腸もしくは経膣坐剤の形で投与することもできる。これら組成物は常温では固体であるが、しかし直腸内温度もしくは膣内温度では液体であり、そして薬物を放出するように直腸もしくは膣内で溶融する適当な非刺激性補助剤と薬物を混合することによって調製することができる。そのような材料はココアバターおよびポリエ

チレングリコールを含む。

【００４８】

さらに勃起不全の処置のためには、本薬剤組成物は陰核海綿体中への注射もしくは経尿道投与により、または尿道へ局所的に適用することによりペニスへ投与するのに適した任意の形を取ることができる。陰核海綿体への注射の場合、薬剤組成物は好適には食塩水溶液である。好ましくは薬剤組成物は経尿道投与に適した形であり、そしてこの場合組成物は典型的には溶液、軟膏もしくは坐剤の形である。典型的には薬剤組成物は性交開始前１ないし５０分、好ましくは１０ないし２０分前に投与される。

【００４９】

式Ｉの化合物のためのここに開示した使用のすべての療法において、毎日の経口投与療法は総体重ｋｇあたり好ましくは０．０１ないし２００ｍｇであろう。

【００５０】

静脈内、筋肉内、皮下および非経口注射を含む注射による、そして注入技術の使用による投与のための１日投与量は好ましくは総体重ｋｇあたり０．０１ないし２００ｍｇであろう。毎日の経膣療法は好ましくは総体重ｋｇあたり０．０１ないし２００ｍｇであろう。毎日の局所投与療法は好ましくは１日１ないし４回投与される総体重ｋｇあたり０．０１ないし２００ｍｇであろう。経皮濃度は好ましくは０．１ないし２００ｍｇ／ｋｇの１日投与量を維持するのに要する濃度であろう。毎日の吸入投与療法は好ましくは総体重ｋｇあたり０．０１ないし１０ｍｇであろう。

【００５１】

当業者には、特定の投与方法は治療薬を投与する時日常的に考慮される種々の要因に依存することが認められるであろう。しかしながら与えられた患者のための特定投与量レベルは、使用される特定化合物の活性、患者の年令、患者の体重、患者の一般的健康状態、患者の性、患者の食事、投与時間、投与ルート、排泄速度、薬物組合せ、および治療を受けている症状の重篤度を含む種々の要因に依存することも理解されるであろう。さらに当業者には、最適な処置コース、すなわち処置モードおよび限られた日数にわたって投与される式Ｉの化合物もしくは薬学的に許容されるその塩の１日あたりの投与回数は慣用の処置テストを使用して確かめることができることが認められるであろう。

【００５２】

本化合物および組成物はＲｈｏのキナーゼ阻害活性を示し、そのため上で挙げた適応症、例えばＲｈｏキナーゼによって仲介される適応症の処置に有用である。Ｒｈｏキナーゼによって仲介される適応症とは、その進行が少なくとも一部Ｒｈｏ経路を経由して進行する病気または疾状を意味する。

【００５３】

Ｒｈｏキナーゼ阻害活性、例えばＲＯＣＫ－１阻害は以下のように評価することができる。

【００５４】

ヒトＲＯＣＫのキナーゼドメインであるアミノ酸２７－５３０がＳｆ９こん虫細胞からグルタチオンＳ－トランフフェラーゼ融合タンパクとして単離される。このタンパクがグルタチオンセファロース４Ｂ（Ｐｈａｒｍａｃｉａ　Ｂｉｏｔｅｃｈ，ＮＪ）アフィニティ精製により部分的に精製される。反応は５０ｍＭ　Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）ピペラジン－Ｎ’－（２－エタンスルホン酸）ｐＨ７．５、５μＭ　$MgCl_2$，１ｍＭジチオスレリトール、６μＭ　ＡＴＰ，０．２μＣｉ〔^{33}Ｐ〕ＡＴＰ（ＮＥＮ，Ｂｏｓｔｏｎ，ＭＡ），１μｇミエリン塩基性タンパク、および０．１μｇ　ＲＯＣＫ－１を含有する総体積１００μＬの９６ウエルプレート中で実施される。テスト化合物は１００％ジメチルスルホキシドに溶解され、適切な濃度に希釈され、そして反応へ添加される。ジメチルスルホキシドの最終濃度は０．５％をこえなかった。反応は室温で１時間行われる。反応はＨＣｌの７ｍＬの添加によって停止され、Ｐ３０メンブレン中へ移され、基質であるミエリン塩基性タンパクへ添加された〔^{33}Ｐ〕ＡＴＰの量をカウント／分（ｃ．ｐ．ｍ．）としてＢｅｔｕＰｌａｔｅリーダー（Ｐａｃｋａｒｄ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔ　Ｃｏ．，

Ｍｅｒｉｃｌｅｎ，ＣＴ）中で読取られる。（すべての試薬は特記しない限りＳｉｇｍａ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｃｏ．，Ｓｔ．Ｌｏｕｉｓ，ＭＯから購入した。）阻害％はテスト化合物の存在なしで添加された量と比較した時の、テスト化合物の存在下の放射活性の取込み量によって測定される。

【００５５】

また阻害活性は、Ｒｉｄｌｅｙ，Ａ．Ｊ．ａｎｄ Ａ．Ｈａｌｌ，Ｃｅｌｌ ７０：３８９－３９９（１９９２）に記載されたのと本質的に同じように実施されるストレス線維生成の測定によって評価することができる。ヒト線維肉腫ＨＴ１０８０（ＣＣＬ－１２１，Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｔｙｐｅ Ｃｕｌｔｕｒｅ Ｃｏｌｌｅｃｔｉｏｎ，Ｍａｎａｓｓａ，ＶＡ）細胞が１０％ウシ胎児血清を補強したＤｅｌｂｅｃｏ修正イーグル培地（ＤＭＥＭ，Ｇｉｂｃｏ）中の２．５×10^4細胞／ウエルにおいて６ウエル組織培養プレート（Ｃｏｓｔａｒ）中の２２×２２ｍｍ＃ガラスカバースリップ上にプレートされる。細胞は加湿された５％CO_2雰囲気中に維持される。２４時間後培養倍地を除去し、１０％ウシ胎児血清なしの培地で交換され、細胞は追加の４８時間培養される。テスト化合物は１００％ジメチルスルホキシドに溶解され、適当な濃度に希釈され、ストレス線維の生成誘発前６０分に培地へ添加される。ジメチルスルホキシドの最終濃度は０．２５％をこえなかった。ストレス線維生成はリソフォスファチジン酸（１－オレイル－２－ヒドロキシ－Ｓｎ－グリセロール－３－フォスフェート，Ａｖａｎｔｉ Ｐｏｌａｒ－Ｌｉｐｉｄｓ，Ａｌｂａｓｔｅｒ，ＡＩ）を３７℃において１５分間０．１％脂肪酸不含ウシ血清アルブミンを含んでいるＤｅｌｂｅｃｏ修正イーグル培地へ１０μＭ最終濃度に添加することによって誘発される。細胞はリン酸塩緩衝食塩水（ＰＢＳ）中４％パラホルムアルデヒド（Ｐｏｌｙ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ，Ｂａｙ Ｓｈｏｒｅ，ＮＪ）で１５分間固定される。細胞は次にＰＢＳ中３回洗浄され、そして次に４０ｍＭピペラジン－Ｎ，Ｎ’－ビス（２－エタンスルホン酸）、５０ｍＭ（２－ヒドロキシエチル）ピペラジン－Ｎ’－（２－エタンスルホン酸）、０．１％トリトンＸ－１００、７５ｍＭ ＮａＣｌ，ｍＭ $MgCl_2$，０．５ｍＭ ＥＤＴＡ，ｐＨ７．２を含んでいる溶液を用いて室温で２分間浸透性化される。細胞は各回ＰＢＳ中５分間３回洗浄され、そして次にアクチンストレス線維がＰＢＳ中１０単位／ｍＬのローダミンファロイジン（Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｐｒｏｂｅｓ，Ｅｕｇｅｍｅ，ＯＲ）を用いて室温で６０分間染色される。細胞はＰＢＳで３回洗浄され、カバースリップがガラス顕微鏡スライド上に載置される。各スライド上のストレス線維陽性細胞のパーセントがニコンＬａｂｐｈｔｏ－２顕微鏡を用いて肉眼で決定された。少なくともプレートあたり１００細胞がカウントされ、そして実験は２回実施された。阻害パーセントは、テスト化合物が存在しない場合のストレス線維陽性細胞の数と比較した時、テスト化合物存在下におけるストレス線維陽性線維の数をカウントすることによって測定される。

【００５６】

上のプロトコールを用いて、ここに開示した化合物のすべてはＲｈｏキナーゼ阻害活性を有することが決定される。

【００５７】

本発明の化合物は、ルーチンな慣用化学的方法に従って、および／または以下に記載するように、商業的に入手できるか、またはルーチンな慣用化学的方法に従って製造することができる出発物質から製造することができる。化合物の製造のための一般的方法が以下に与えられ、そして代表的化合物の製造が実施例に特定的に例証されている。

【００５８】

略号

ここで以下の略号が使用される時、それらは以下の意味を持つ。

Ac_2O	無水酢酸
ａｎｈｙ	無水
ｎ－ＢｕＯＨ	ｎ－ブタノール
ｔ－ＢｕＯＨ	ｔ－ブタノール

CD_3OD	メタノールーd_4
Ｃｅｌｉｔｅ	ケイ藻土濾過剤、Ｃｅｌｉｔｅ　Ｃｏｒｐ．
CH_2Cl_2	塩化メチレン
ＣＩ－ＭＳ	化学的イオン化質量スペクトル分析
ｃｏｎｃ	濃縮
ｄｅｃ	分解
ＤＭＥ	ジメトキシエタン
ＤＭＦ	Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド
ＤＭＳＯ	ジメチルスルホキシド
ＥＬＳＤ	蒸発光散乱検出器
ＥｔＯＡｃ	酢酸エチル
ＥｔＯＨ	エタノール（１００％）
Et_2O	ジエチルエーテル
Et_3N	トリエチルアミン
ＨＰＬＣ　ＥＳ－ＭＳ	高速液体クロマトグラフィー／エレクトロスプレー質量スペクトル分析
ＮＭＭ	４－メチルモルホリン
Ph_3P	トリフェニルフォスフィン
Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2	〔１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン〕ジクロロパラジウムII
Ｐｄ（PPh_3）$_4$	テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）
Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$	酢酸パラジウム
Ｐ（Ｏ）Cl_3	オキシ塩化リン
Ｒｆ	ＴＬＣ保持係数
ＲＴ	保持時間（ＨＰＬＣ）
ｒｔ	室温
ＴＨＦ	テトラヒドロフラン
ＴＦＡ	トリフロロ酢酸
ＴＬＣ	薄層クロマトグラフィー

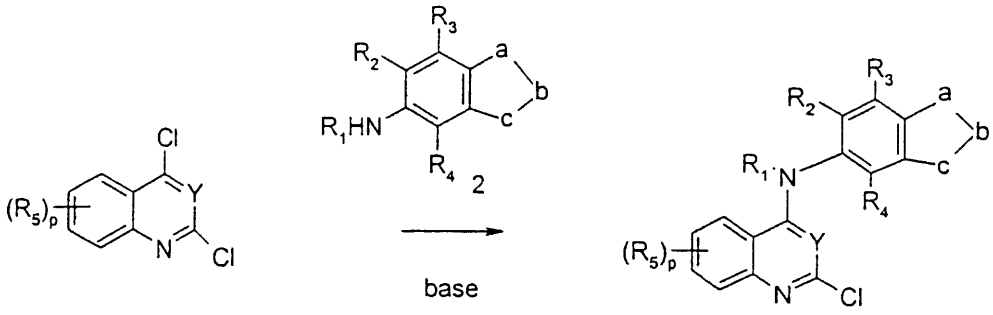
【００５９】

一般的製造方法

一般法Ａ：

【００６０】

【化６】



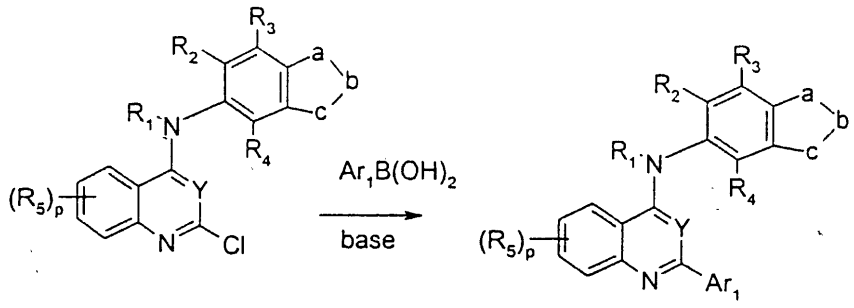
【００６１】

化合物１と２の混合物と、ＴＨＦ／水中の炭酸カリウムを一夜室温で攪拌する。沈澱が生成するように混合物へ水を加える。この沈澱を水で洗い、濾過し、高真空下乾燥して化合物３を得る。

一般法Ｂ：

【００６２】

【化７】



3　　4

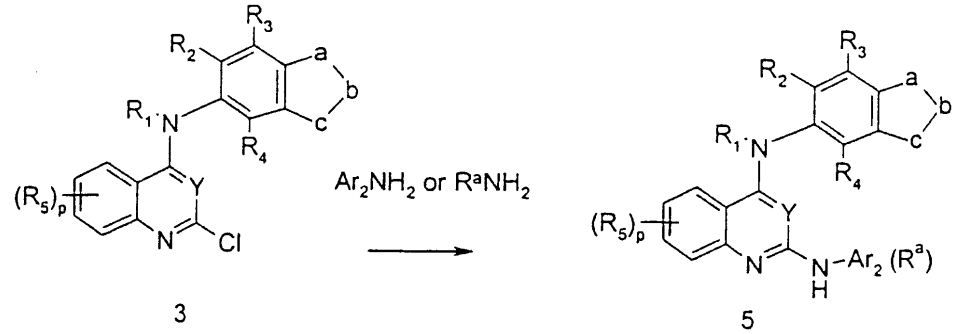
【００６３】

化合物３と、エチレングリコールジメチルエーテル／水と、アリールボロン酸と、重炭酸ナトリウムの混合物をアルゴンで１５分間脱気し、そしてＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$を加える。混合物を一夜還流へ加熱する。室温へ冷却後ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$とＨ$_2$Ｏを混合物へ加える。有機層と水層を分離し、水層をＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$で抽出し、合併した有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥する。有機溶媒を減圧下除去し、粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、化合物４を得る。

一般法Ｃ：

【００６４】

【化８】



3　　5

【００６５】

化合物３と置換アミンまたはアニリンの混合物を１４０℃へ２時間加熱する。混合物を室温へ冷却し、沈澱を生成するようにエーテルで処理するか、またはシリカゲルクロマトグラフィーによって精製する。沈澱の精製：沈澱を濾過し、エーテルで数回洗い、そして高真空下乾燥して生成物を得る。

【００６６】

これら一般法ＡないしＣから選ばれた特定の条件は、所望の生成物の収率を最適化するために選んだ出発物質の特定の構造に依存することを理解すべきである。

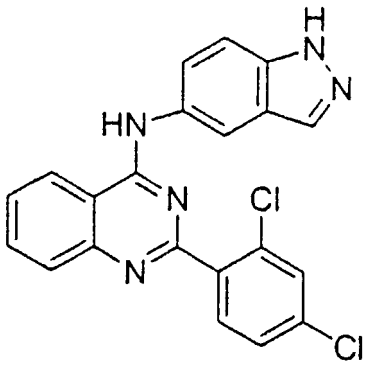
【００６７】

さらに考究することなく、当業者は以上の説明を利用して本発明をその全範囲において利用することができると信じられる。それ故以下の好ましい特定の具体例は単に例証であり、如何なる態様においても開示の残部の限定ではないと考えるべきである。

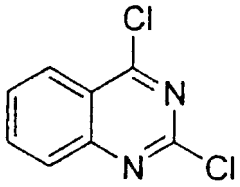
【００６８】

以上および以下の実施例において、すべての温度は未補正の摂氏で与えられ、そして特記しない限りすべての部およびパーセントは重量による。

【００６９】
２００１年３月２３日に出願された米国仮特許出願Ｎｏ．６０／２７７，９７４および２００１年８月２９日に出願された米国仮特許出願Ｎｏ．６０／３１５，３４１を含む、以前および以下に引用したすべての出願、特許および発表の全体の開示が参照としてここに取入れられる。
【００７０】
実施例１
Ｎ－〔２－（２，４－ジクロロフェニル）－４－キナゾリニル〕－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）アミンの製造
【００７１】
【化９】



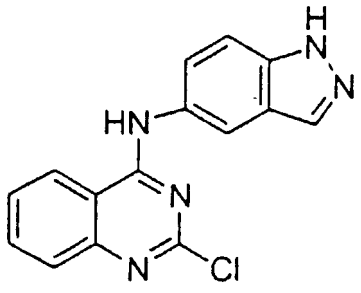
【００７２】
ステップ１：２，４－ジクロロキナゾリンの製造
【００７３】
【化１０】



(A)

【００７４】
Ｐ（Ｏ）Ｃｌ$_3$（８００ｍＬ）とＤＭＦ（４ｍＬ）の溶液を室温において２０分攪拌し、ベンゾイレン尿素（２００ｇ）を収容したフラスコへ加える。混合物を一夜還流へ加熱する。褐色の溶液を５０℃へ冷却し、激しくかきまぜながら冷水（０℃，８０００ｍＬ）中へ注ぐ。水性混合物を急冷の間３０℃以下の温度に維持する。冷たい沈澱を濾過し、冷水で3回洗い（３×１２００ｍＬ）、高真空下４０℃で乾燥し、中間体Ａの１７４ｇ（７１％）を得る。
【００７５】
ステップ２：２－Ｎ－５’－アミノインダゾール－４－クロロキナゾリンの製造
【００７６】

【化１１】



(B)

【００７７】

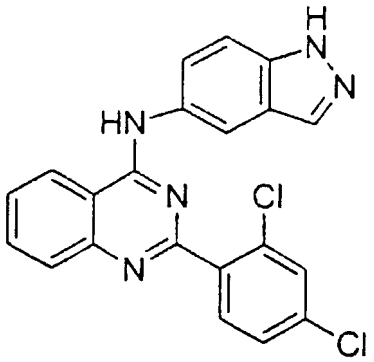
２，４－ジクロロキナゾリン（中間体Ａ、１７４ｇ、０．８７４モル）と、５－アミノインダゾール（１３０ｇ、０．９８モル）と、酢酸カリウム（１１１．５ｇ、１．１４モル）のＴＨＦ／水（２Ｌ／０．９Ｌ）中の混合物を室温で一夜攪拌する。水（２Ｌ）を混合物へ加え、沈澱を生成させる。沈澱を水で洗い、濾過し、そして高真空下で乾燥し、灰色粉末として中間体Ｂ（２４１ｇ，０，８モル、９２％）を得る。

【００７８】

ステップ３：Ｎ－〔２－（２，４－ジクロロフェニル）－４－キナゾリニル〕－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）アミンの製造

【００７９】

【化１２】



(1)

【００８０】

２－Ｎ－５’－アミノインダゾール－４－クロロキナゾリン（０．２１ｇ）と、エチレングリコールジメチルエーテル／水（５０ｍＬ／６ｍＬ）と、２，４－ジクロロフェニルボロン酸（０．１１ｇ）と、重炭酸ナトリウム（０．１８ｇ）の混合物をアルゴンで１５分脱気し、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（０．０４２ｇ）を加える。混合物を一夜還流へ加熱する。室温へ冷却後CH_2Cl_2（１００ｍＬ）と水（５０ｍＬ）を混合物へ加えた。有機層および水層を分離し、水層をCH_2Cl_2（２×７５ｍＬ）で抽出し、合併した有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。有機溶媒を減圧下除去し、粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、実施例１（０．０８ｇ）を得た。

Ｒｆ＝０．５２（CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ＝９５／５）、^{1}Ｈ ＮＭＲ（CD_3OD）δ８．４４（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝２．７Ｈｚ）、８．２３（１Ｈ，ｓ）、８．０１（１Ｈ，ｓ）、７．８９－７．８５（２Ｈ，ｍ）、７．８４－７．７４（１Ｈ，ｍ）、７．７３－７．６５（２Ｈ，ｍ）、７．５８－７．５３（２Ｈ，ｍ）、７．４３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１．２，２．７Ｈｚ）

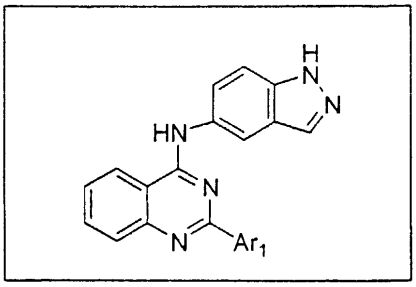
【００８１】

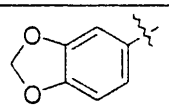
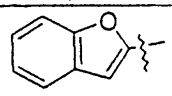
〔実施例２－２４〕

実施例１に記載したのと類似の操作を使用し、中間体Ｂ（ステップ２に記載したように製造）を適切な置換ボロン酸Ａｒ$_1$Ｂ（ＯＨ）と反応させ、以下の表１に記載した実施例２－２４の化合物を得る。

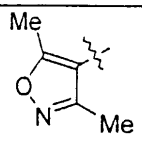
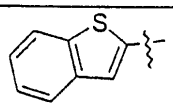
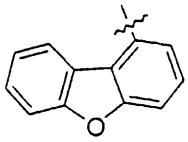
【００８２】

【表１－１】



Ex. No.	Ar_1	Note
2	4-MeC(CO)-Ph-	1
3	4-Cl-Ph-	2
4	4-CF_3-Ph-	3
5	3-Cl-4-F-Ph-	4
6		5
7	4-Me-Ph-	6
8	3,4-$(Cl)_2$-Ph-	7
9	1-naphthyl	8
10	3,4,5-$(MeO)_3$-Ph	9
11		10
12	3-thienyl	11
13	2-thienyl	12
14	3-MeO-Ph-	13
15	2-MeO-Ph-	14
16	4-EtO-Ph-	15

【００８３】
【表１－２】

Ex. No.	Ar_1	Note
17		16
18	4-Ph-Ph-	17
19	4-$(Me)_2$N-Ph-	18
20		19
21	4-MeO-Ph-	
22	4-HO-Ph-	20
23		21
24	(3-F-4-Ph)-Ph	22

【００８４】
【表１－３】

1) Rf = 0.49 (CH_2Cl_2/MeOH = 95/5). ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 8.47 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.23 (1H, s), 8.09-8.34 (2H, dd, J = 8.0, 8.4 Hz), 7.89-7.83 (2H, m), 7.73-7.59 (3H, m), 7.71 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.26-7.18 (1H, m), 2.63 (3H, s).
2) Rf = 0.50 (CH_2Cl_2/MeOH, 95/5). ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 8.41 (1H, s), 8.35-8.34 (2H, m), 8.20 (1H, d, J = 3.0 Hz), 8.09 (1H, s), 7.88-7.82 (1H, m), 7.70-7.57 (3H, m), 7.46-7.43 (1H, d, J = 9 Hz), 7.35 (2H, d, J = 9 Hz)
3) Rf = 0.53 (CH_2Cl_2/MeOH, 95/5). ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 8.58 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.36 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.22 (1H, d, J = 1 Hz), 8.06 (1H, d, J = 1 Hz), 7.89-7.83 (3H, m), 7.71 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.63-7.59 (3H, m)
4) Rf = 0.53 (CH_2Cl_2/MeOH, 95/5). ^{1}H NMR (DMSO) δ 13.20 (1H, s), 10.05 (1H, s), 8.57 (1H, d, J = 10.0 Hz), 8.50 (1H, dd, J = 11.0, 1.0 Hz), 8.46-8.31(2H, m), 8.17 (1H, d, J = 1.2 Hz). 8.10 (1H, s), 7.91-7.84 (2H, m), 7.77-7.74 (1H, m), 7.52(1H, dd, J = 9.0, 9.2 Hz), 7.35 (1H, J = 8.4, 8.4 Hz)
5) Rf = 0.47 (CH2Cl2/MeOH, 95/5). ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 8.24 (1H, d, J = 9 Hz), 8.20 (1H, s), 8.07 (1H, s), 8.04-7.98 (1H, m), 7.88-7.79 (2H, m), 7.69-7.61 (3H, m). 7.18-7.16 (1H, m), 6.86 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.16 (2H, s)

【００８５】
【表１－４】

6) Rf = 0.53 (CH_2Cl_2/MeOH, 95/5). ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 8.25-8.22 (1H, m), 8.06 (1H, s), 7.85-7.80 (1H, m), 7.60-7.44 (4H, m), 7.24 (1H, d, J = 6.3 Hz), 7.16-7.12 (2H, m). 6.94 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.66 (1H, d, J = 8.1 Hz), 3.30 (3H, s).

7) Rf = 0.48 (Hexane/EtOAc, 50/50). ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 8.50 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.36 (1H, d, J = 9 Hz), 8.25 (1H, d, J = 9.3 Hz), 8.19 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.07 (1H, s), 7.86-7.78 (3H, m). 7.62-7.55 (3H, m)

8) Rf = 0.50 (CH_2Cl_2/MeOH, 95/5). ^{1}H NMR (DMSO) δ 9.99 (1H, s), 8.95 (1H, s), 8.56 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.53 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.35 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.17 (1H, s). 8.00 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.95-7.82 (3H, m), 7.68-7.54 (5H, m)

9) Rf = 0.51 (Hexane/EtOAc, 3/2). ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 8.33 (1H, s), 8.26 (1H, s), 8.18 (1H, s), 7.90-7.86 (2H, m), 7.68-7.45 (3H, m), 7.26-7.17 (1H, m), 6.87 (1H, s), 3.38 (6H, s), 3.34 (3H, s)

10) Rf = 0.46 (Hexane/EtOAc, 2/1). ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 8.43 (1H, d, J = 9.8 Hz), 8.33-8.29 (1H, m), 8.14 (1H, s), 7.95 (1H, d, J = 9.4 Hz), 7.89-7.86 (2H, m), 7.72-7.61 (4H, m), 7.55 (1H, d, J = 1.0 Hz), 7.43-7.39 (1H, m), 7.38-7.34 (1H, m).

11) Rf = 0.35 (Hexane/EtOAc, 2/1). ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 8.34 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.24-8.22 (2H, m), 8.09 (1H, s), 7.87-7.81 (4H, m), 7.60 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.57-7.53 (1H, m), 7.54 (1H, dd, J = 3, 2 Hz)

12) Rf = 0.35 (Hexane/EtOAc, 2/1). ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 8.38-8.34 (2H, m), 8.08 (1H, d, J = 1 Hz), 7.96 (1H, dd, J = 1.2, 2.7 Hz), 7.84-7.80 (3H, m), 7.60-7.53 (3H, m), 7.14 (1H, dd, J = 3.9, 5.1 Hz)

13) Rf = 0.49 (Hexane/EtOAc, 2/1). ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 8.60 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.16-8.15 (2H, m), 8.10 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.02 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.87 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.82-7.75 (3H, m), 7.72 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.51 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.25 (1H, dd, J = 2.4, 7.2 Hz), 3.80 (3H, s)

14) Rf = 0.51 (Hexane/EtOAc, 2/1). ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 8.62 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.16-8.14 (2H, m), 8.09 (1H, dd, J = 1.2, 7.5 Hz), 8.32 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.87 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.82-7.72 (5H, m), 7.51 (1H, t, J = 8.4 Hz), 7.24 (1H, dd, J = 3.6, 4.8 Hz), 3.80 (3H, s)

15) Rf = 0.52 (CH_2Cl_2/MeOH, 95/5). ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 8.36 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.30 (1H, d, J = 6.9 Hz), 8.24 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.09 (1H, s), 7.87-7.84 (3H, m), 7.63-7.55 (4H, m), 6.97 (1H, d, J = 9.0 Hz), 4.10 (2H, q, J = 6.9 Hz), 1.41 (3H, t, J = 6.9 Hz)

【００８６】

【表１－５】

16) Rf = 0.43 (CH_2Cl_2/MeOH, 95/5). ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 8.54 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.11 (1H, s), 8.07 (1H, t, J = 10.5 Hz), 8.01 (1H, d, J = 1.0 Hz), 77.88-7.82 (2H, m), 7.65-7.63 (2H, m), 2.57 (3H, S), 2.29 (3H, s)

17) Rf = 0.43 (Hexane/EtOAc,·2/1). ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 8.46 (2H, d, J = 9.6 Hz), 8.39 (1H, dd, J = 8.6, 0.6 Hz), 8.26 (1H, dd, J = 2.1, 1.0 Hz), 8.10 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.91-7.83 (3H, m), 7.74-7.59 (6H, m), 7.44 (2H, dd, J = 6.9, 8.4 Hz), 7.35 (1H, d, J =7.5 Hz)

18) Rf = 0.43 (Hexane/EtOAc, 2/1). ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 8.22 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.19-8.17 (2H, m), 8.09 (1H, d, J = 9.3 Hz), 7.88-7.81 (3H, m), 7.71-7.59 (3H, m), 6.80 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.06 (6H s)

19) Rf = 0.42 (Hexane/EtOAc, 1/3). ^{1}H NMR (DMSO) δ 13.09 (1H, s), 10.00 (1H, s), 8.58 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.36 (1H, s), 8.18 (2H, s), 8.00-7.94 (2H, m), 7.87-7.82 (3H, m), 7.65-7.61 (2H, m), 7.39 (2H, t, J = 4.5 Hz)

20) Rf = 0.46 (CH_2Cl_2/MeOH, 95/5). ^{1}H NMR (DMSO) δ 13.09 (1H, s), 10.21 (1H, s), 10.00 (1H, s), 8.58 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.24-8.16 (3H, m), 8.18 (1H, s), 7.91-7.78 (3H, m), 7.68-7.48 (2H, m), 7.86 (2H, d, J = 7.8 Hz)

21) Rf = 0.50 (EtOAc/Hex, 1/1):. Retention time (HPLC): R*t* = 5.73. ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8.7 (d, J=8.1Hz, 1H), 8.3-8.4 (dd, 2H), 8.2 (d, J=1.8Hz, 1H), 8.0-8.2 (m, 4H), 7.8-7.9 (m, 2H), 7.7 (q, J=3.3Hz, 2H), 7.5-7.6 (m, 3H). HPLC/MS: $(M+H)^+$ m/z 428.5.

22) HPLC/MS: $(M+H)^+$ m/z 432.2. RT (min) LC/MS: 2.77. ^{1}H NMR $(CD_3)_2SO$): δ 7.46 (m, 3H); 7.63 (m, 5H); 7.83 (dd, J = 1.9, 9.0 Hz, 1H); 7.87 (m, 2H); 8.13 (br s, 1H); 8.17 (dd, J = 1.6, 12.5 Hz, 1H); 8.22 (d, J = 1.9 Hz, 1H); 8.30 (dd, J = 1.6, 8.0 Hz, 1H); 8.58 (br d, J = 8.5 Hz, 1H); 10.04 (s, 1H); 13.13 (br s, 1H).

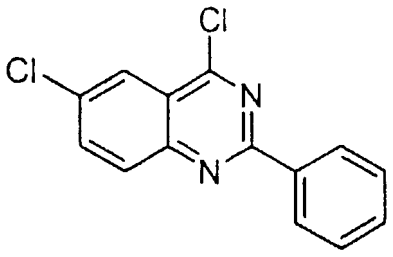
【００８７】

中間体Ｃ１

４，６－ジクロロ－３－フェニルキナゾリンの製造

【００８８】

【化１４】



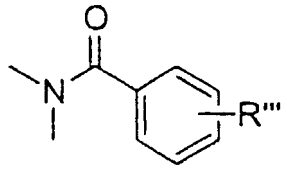
(C1)

【００８９】

ステップ１：Ｎ，Ｎ－ジメチルベンズアミドの製造

【００９０】

【化１５】



【００９１】

ＴＨＦ中のジメチルアミン（過剰）の溶液へ置換安息香酸クロライドを０℃で滴下する。反応混合物を室温で２時間攪拌する。減圧下溶媒を除去した後、残渣をＥｔＯＡｃに溶解し、水（３×）で洗う。有機層を減圧濃縮し、粗製物を直接使用するか、またはシリカゲルクロマトグラフィー（１０％ないし５０％）の酢酸エチル／ヘキサン）によって精製する。

【００９２】

Ｎ，Ｎ－ジメチルベンズアミド

【００９３】

【表２】

R'''	RT (min) (from LC-MS)	Mass Spec [electrospray]
4-Me	2.94	MH+ 383.4
4-OMe	3.26	MH+ 401.3
3-OMe	2.4	MH+ 262.2
4-F	2.57	MH+ 386.4
4-Br	2.05	MH+ 402.3

LC-MS system: Acetonitrile/Water /0.1%TFA

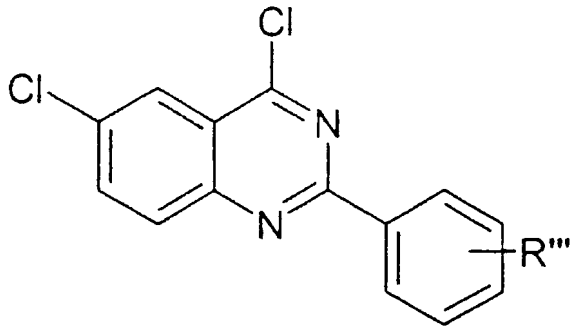
LC-MS Detector: UV and ELSD

【００９４】

ステップ２：４，６－ジクロロ－２－アリールキナゾリンの製造

【００９５】

【化１６】



【００９６】

置換Ｎ，Ｎ－ジメチルベンズアミド（１．１７ｇ，７．９ｍｍｏｌ）と$POCl_3$（３．０ｇ，１９．７ｍｍｏｌ）の溶液を０℃において３０分攪拌する。この混合物へ５－クロロ－２－アミノベンゾニトリル（１．０ｇ，６．６ｍｍｏｌ）とCH_2Cl_2（５．０ｍＬ）を加える。反応混合物を４０℃において１８時間攪拌し、水浴へ注ぎ、$NaHCO_3$で塩基性とし、CH_2Cl_2で抽出する。有機層を$MgSO_4$上で乾燥し、減圧濃縮する。粗生成物をシリカゲルカラム（酢酸エチル／ヘキサン＝１０／９０）によって精製する。淡黄色粉末として中間体Ｃｌ（Ｒ''' ＝Ｈ）（０．４５ｇ，２５％）を得る。ＨＰＬＣ／ＭＳ：$(M+H)^+$ ２７５．２ｍ／ｚ，保持時間（ＨＰＬＣ／ＭＳ）＝３．９７分

【００９７】

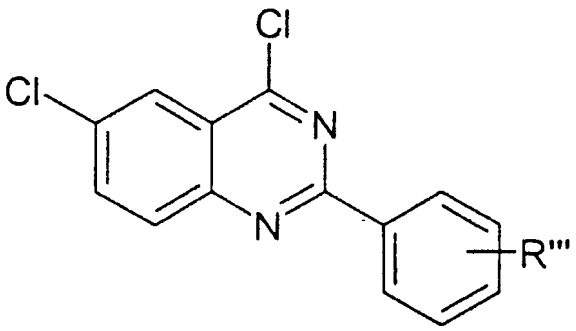
中間体Ｃ１のための上に記載の同じ操作を使用し、そして適切に置換された出発物質に置換し、同様にして中間体Ｃ２ないし Ｃ６を製造し、表３に要約した。

【００９８】

４，６－ジクロロ－２－フェニルキナゾリン

【００９９】

【化１７】



【０１００】

【表３】

Intermed. No.	R'''	RT (min) (from LC-MS)	Mass Spec [electrospray]
C2	4-CH_3	4.08	MH+ 289.1
C3	4-OCH_3	3.84	MH+ 305.2
C4	4-F	3.92	MH+ 293.2
C5	3-OCH_3	3.77	MH+ 305.3
C6	4-Br	4.34	MH+ 353.1

LC-MS system: Acetonitrile/Water /0.1%TFA

LC-MS Detector: UV and ELSD

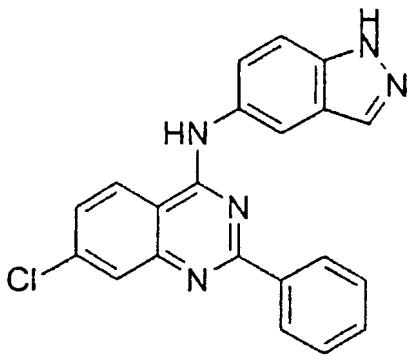
【０１０１】

〔実施例２５〕

７－クロロ－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－２－（４－メチルフェニル）－４－キナゾリンアミンの製造

【０１０２】

【化１８】



【０１０３】

ブタノール（２．０ｍＬ）中の４，７－ジクロロ－２－フェニルキナゾリン（２０ｍｇ，０．０５ｍｍｏｌ）と５－アミノインダゾール（７．５ｍｇ，０．０６ｍｍｏｌ）の混合物を１００℃で一夜加熱する。減圧下溶媒を除去した後、粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（２０％ないし８０％の酢酸エチル／ヘキサンの勾配）によって精製し、実施例２５の化合物（１５．２ｍｇ）を得る。ＨＰＬＣ／ＭＳ：$(M+H)^+$ ３７２．４ｍ／ｚ，保持時間（ＨＰＬＣ／ＭＳ）＝２．５３分

【０１０４】

実施例２５について記載した方法を使用し、そして適切に置換した４－クロロ－２－アリールキナゾンと５－アミノインダゾールを出発物質として使用し、実施例２６－３２の

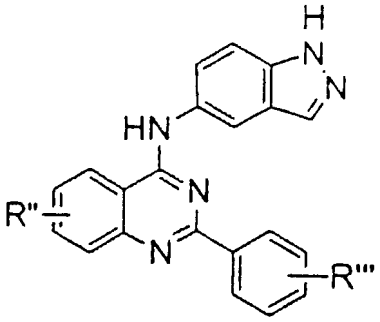
化合物を同様に製造し、以下の表４に要約した。

【０１０５】

置換Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－Ｎ－（アリール－４－キナゾリン）アミン

【０１０６】

【化１９】



【０１０７】

【表４】

Example No	R"	R'''	HPLC RT (min) (from LC-MS)	Mass Spec [electrospray]
26	6-NO2	H	2.94	MH+ 383.4
27	6-NO2	4-F	3.26	MH+ 401.3
28	6-Cl	4-CH_3	2.57	MH+ 386.4
29	6-Cl	4-OCH_3	2.05	MH+ 402.3
30	6-Cl	4-F	2.21	MH+ 390.4
31	6-Cl	3-OCH_3	2.13	MH+ 402.4
32	6-Cl	4-Br	2.58	MH+ 450.2

LC-MS system: Acetonitrile/Water /0.1%TFA

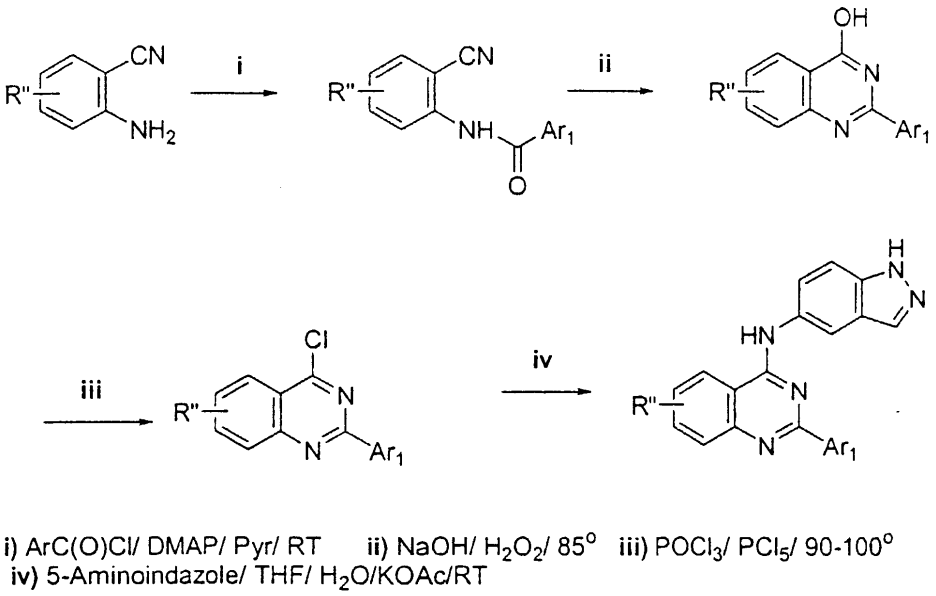
LC-MS Detector: UV and ELSD

【０１０８】

実施例３３のための一般的合成スキーム

【０１０９】

【化２０】



i) ArC(O)Cl/ DMAP/ Pyr/ RT　ii) NaOH/ H_2O_2/ 85°　iii) $POCl_3$/ PCl_5/ 90-100°
iv) 5-Aminoindazole/ THF/ H_2O/KOAc/RT

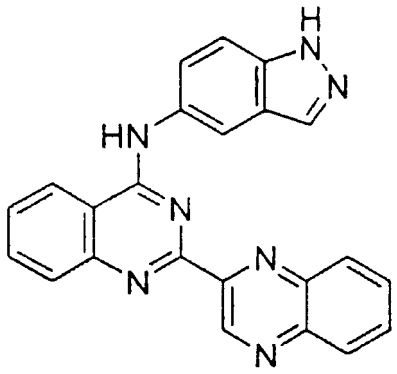
【０１１０】

〔実施例３３〕

Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－２－（２－キノキサリニル）－４－キナゾリンアミン（１）の製造

【０１１１】

【化２１】



【０１１２】

ステップ１：

乾燥ピリジン（３０ｍＬ）中のアントラニロニトリル（７．５８ｍｍｏｌ）の溶液を２－キノキサロイルクロライド（９．１１ｍｍｏｌ，１．２当量）へ加える。反応混合物を室温で一夜攪拌し、水酸化ナトリウム溶液（３０％，５ｍＬ）を加える。混合物を冷却し、３０分間攪拌する。生成した白色の固体を濾過により集め、食塩水および冷エーテルで洗う。白色固体生成物（１．５１ｇ，７３％）が得られる。ＨＰＬＣ／ＭＳ：$(M+H)^+$ ２７５，ＲＴ（ＨＰＬＣ／ＭＳ）＝３．０分

ステップ２：

ステップ１において製造したアミド（９．５ｍｍｏｌ，１当量）をジオキサン（１０ｍＬ）に懸濁する。ＮａＯＨ溶液（２０％，６０ｍＬ）および過酸化水素溶液（３０％，３０ｍＬ）を３回に分けて加える。激しいガスの放出が見られる。反応混合物の攪拌を続け、ガスの発生が止むまで必要に応じて冷却する。反応混合物を１２０℃（油浴）とし、この温度で一夜攪拌し、濃ＨＣｌでｐＨ＝７へ中和する。沈澱が生成し、これを漏斗で集め、水洗し、減圧乾燥する。黄色固体が得られ、さらに精製することなく次のステップに使用される。ＨＰＬＣ／ＭＳ：$(M+H)^+$ ＝２７５，ＲＴ（ＨＰＬＣ／ＭＳ）＝３．２８

ステップ３：

キナゾリン（１０．９ｍｍｏｌ）をPCl_3（１０．９ｍｍｏｌ）を含有するオキシ塩化リン（２１４．６ｍｍｏｌ）中に懸濁し、１１５℃において８時間攪拌する。生成した黄色溶液を氷３００ｍＬへ注ぎ、攪拌する。灰色沈澱が生成し、濾過し、冷水で洗う。生成物はさらに精製することなく次のステップに使用する。ＨＰＬＣ／ＭＳ：$(M+H)^+$＝２．９３，ＲＴ（ＨＰＬＣ／ＭＳ）＝３．４０

ステップ４：

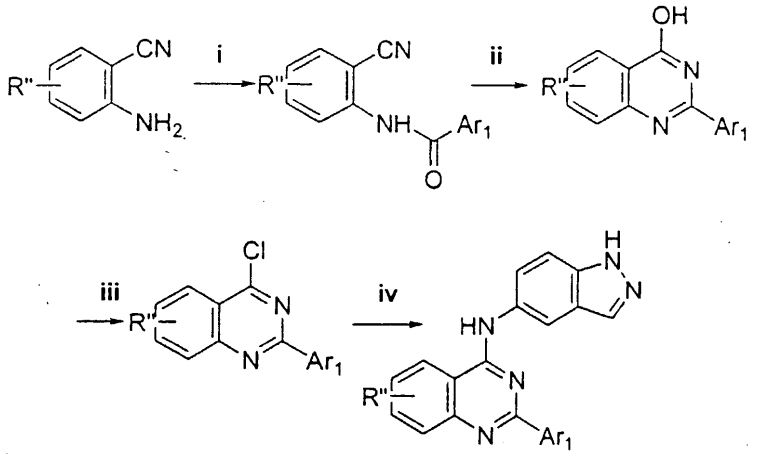
４－クロロキナゾリンと、酢酸カリウム（１４．２５ｍｍｏｌ）と、５－アミノインダゾール（１０．９６ｍｍｏｌ）のＴＨＦ／H_2O（７０ｍＬ／２５ｍＬ）中の混合物を室温で１７時間攪拌する。生成する固体を濾過により集め、シリカゲルクロマトグラフィー（５－１０％ＭｅＯＨ／CH_2Cl_2勾配）で精製し、生成物（１．１９ｇ，３２％，３ステップ）を黄色粉末として得る。ＨＰＬＣ／ＭＳ：$(M+H)^+$＝３９０，ＲＴ（ＨＰＬＣ／ＭＳ）＝３．４１

【０１１３】

実施例３４のための一般的合成スキーム

【０１１４】

【化２２】



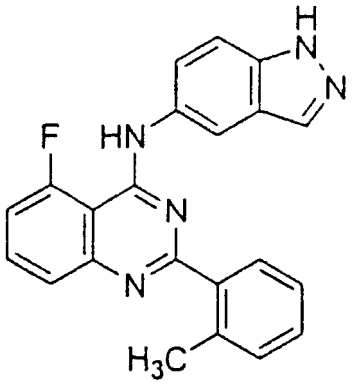
i) $Ar_1C(O)Cl$/ DMAP/ Pyr/ RT　ii) NaOH/ H_2O_2/ 85°　iii) $POCl_3$/ PCl_5/ 90-100°
iv) 5-Aminoindazole/ THF/ H_2O/KOAc/RT

【０１１５】

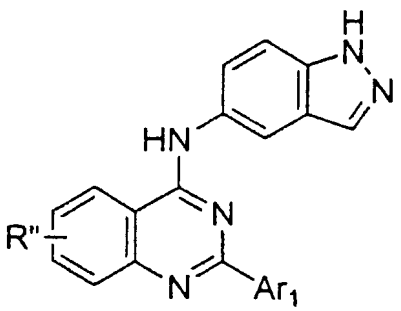
５－クロロ－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－２－（２－メチルフェニル）－４－キナゾリンアミンの製造

【０１１６】

【化２３】



【０１１７】
ステップ１：
Ｎ－ジメチルアミノピリジン（３ｍｇ）を含有するピリジン（３ｍＬ）とCH_2Cl_2（１ｍＬ）中の６－フロロ－２－アミノベンゾニトリル（２ｍｍｏｌ，１当量）の溶液へ２－トルオイルクロライド（３１６ｍＬ，１．２当量）を加える。反応混合物を室温で４８時間攪拌し、冷水（３ｍＬ）へ注ぎ、１時間攪拌する。生成する固体を濾過し、水洗して白色固体（９０％）を得る。ＬＣ－ＭＳは所望の化合物と一致する。
ステップ２：
上の生成物をＮａＯＨ水溶液（２０％，２ｍＬ）とジオキサン（１ｍＬ）中に懸濁する。過酸化水素（３０％，１ｍＬ）を少しづつガスの激しい発生を避けるように加える。反応混合物を８５℃で２０時間攪拌し、酢酸でｐＨ＝７へ中和する。生成する沈澱を濾過により集め、水とエーテルで洗い、P_2O_5上で２日乾燥する。生成物を$POCl_3$（４ｍＬ）中に懸濁し、９０℃で一夜攪拌する。$POCl_3$を減圧下で除去し、トルエンと共蒸発する。生成する黄色残渣を一夜減圧乾燥し、さらに精製することなく次のステップに使用する。
ステップ３：
この生成物（２ｍｍｏｌと推測）と、５－アミノインダゾール（３ｍｍｏｌ，１．５当量）と、炭酸カリウム（２ｍｍｏｌ）を（５ｍＬ）に懸濁し、９０℃で２４時間攪拌する。反応懸濁物を濾過し、濾過物を下記条件でＨＰＬＣにより精製する。
カラム：ＹＭＣ　Ｃ１８Ｐｒｏ，２０×１５０ｍ／ｍ；勾配：Ａ＝H_2O，０．１％ＴＦＡ，Ｂ＝CH_3CN，０．１％ＴＦＡ；１０分の流れの勾配；３０ｍＬ／分。淡黄色固体生成物が得られる。$(M+H)^+$＝３７０，ＲＴ（ＨＰＬＣ／ＭＳ）＝２．１９分
【０１１８】
上に記載した実施例３４のための方法を使用し、そして適切な出発物質に置換して表５に掲げた化合物が合成された。
【０１１９】
【化２４】



【０１２０】
【表５－１】

Example No	R''	Ar_1	LC-MS RT (min)	Mass Spec
35	5-F	4-fluorophenyl	2.67	374
36	5-F	3-chlorophenyl	3.14	350
37	5-F	4-bromophenyl	3.09	434
38	5-F	3-methylphenyl	2.56	370
39	5-F	3-bromophenyl	3.18	434
40	5-F	2-chlorophenyl	2.52	390
41	5-F	3-methoxyphenyl	2.52	386
42	5-F	2-quinoxalinyl	2.48	408
43	5-F	1-naphthyl	2.48	406
44	5-F	2-naphthyl	2.96	406
45	5-F	4-pyridinyl	2.3	357
46	7-methyl	2-quinoxalinyl	2.37	404

【０１２１】

【表５－２】

Example No	R''	Ar_1	LC-MS RT (min)	Mass Spec
47	7-methyl	3-chlorophenyl	2.56	386
48	7-methyl	4-fluorophenyl	2.30	370
49	7-methyl	4-methylphenyl	2.41	366
50	7-methyl	4-bromophenyl	2.59	430
51	7-methyl	4-methoxyphenyl	2.30	382
52	7-methyl	2-methylphenyl	2.26	366
53	7-methyl	3-methylphenyl	2.41	366
54	7-methyl	3-fluorophenyl	2.48	370
55	7-methyl	3-bromophenyl	2.70	430
56	7-methyl	2-chlorophenyl	2.37	386
57	7-methyl	3-methoxyphenyl	2.44	382
58	7-methyl	2-furanyl	2.30	342
59	7-methyl	1-naphthyl	2.44	382
60	7-methyl	2-naphthyl	2.56	402
61	7-methyl	3-pyridinyl	2.22	353

【０１２２】

【表５－３】

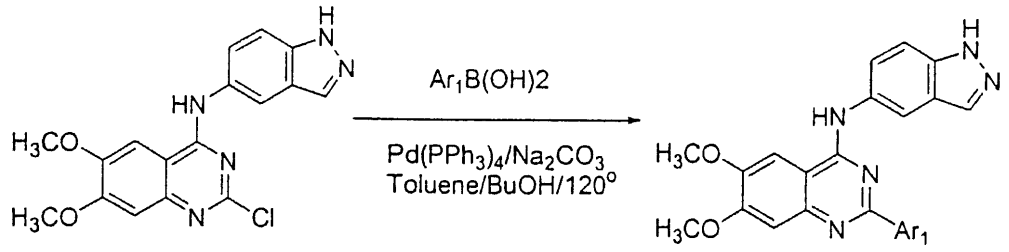
Example No	R''	Ar_1	LC-MS RT (min)	Mass Spec
62	7-methyl	4-pyridinyl	2.22	353
63	7-Cl	3-chlorophenyl	3.36	406
64	7-Cl	4-methylphenyl	2.56	386
65	7-Cl	4-bromophenyl	3.33	450
66	7-Cl	3-methylphenyl	2.67	386
67	7-Cl	3-fluorophenyl	3.03	390
68	7-Cl	3-bromophenyl	3.47	450
69	7-Cl	3-methoxyphenyl	2.74	402
70	7-Cl	2-furanyl	2.41	362
71	7-Cl	2-quinoxalinyl	2.59	423
72	7-Cl	1-naphthyl	2.63	422
73	7-Cl	2-naphthyl	3.07	422
74	7-Cl	3-pyridinyl	2.52	373

【０１２３】

実施例７５－８０の一般的合成ルート

【０１２４】

【化２５】



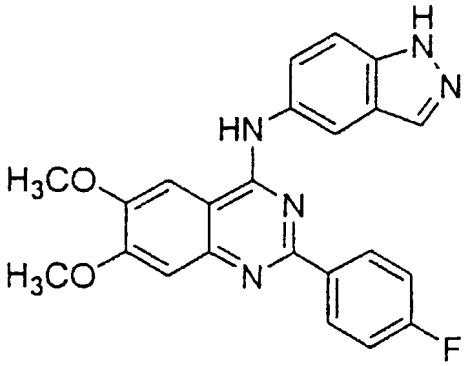
【０１２５】

〔実施例７５〕

Ｎ－〔２－（４－フロロフェニル）－６，７－ジメトキシ－４－キナゾリル〕－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）アミンの製造

【０１２６】

【化２６】



【０１２７】

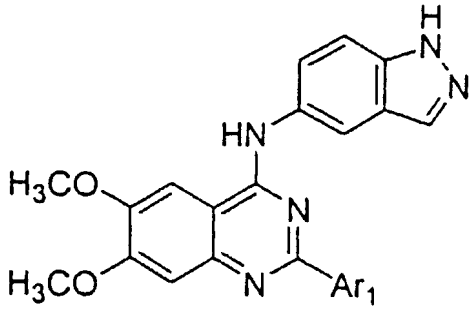
２－クロロ－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－６，７－ジメトキシ－４－キナゾリンアミン（実施例１のステップ１および２に記載した方法により３，４－ジメトキシベンゾイル尿素から製造）（０．１ｍｍｏｌ）をトルエン（１ｍＬ）、ｎ－ＢｕＯＨ（０．５ｍＬ）およびNa_2CO_3（０．５ｍＬ，２Ｍ水溶液）中に懸濁する。反応混合物をアルゴンで２０分脱気し、４－フロロフェニルボロン酸（０．４ｍｍｏｌ）とＰｄ触媒（０．０５ｍｍｏｌ）を加える。混合物を還流へ７２時間加熱する。溶媒を減圧除去し、残渣を調製シリカゲルＴＬＣ（５％ＭｅＯＨ／CH_2Cl_2）により精製し、黄色固体を得る。ＨＰＬＣ／ＭＳ：$(M+H)^+$＝４１６，ＲＴ（ＨＰＬＣ／ＭＳ）＝２．９６

【０１２８】

上の実施例７５のために記載した方法を使用し、そして適切な出発物質に代えて実施例７６－８０の化合物を同様に製造し、表６に示す。

【０１２９】

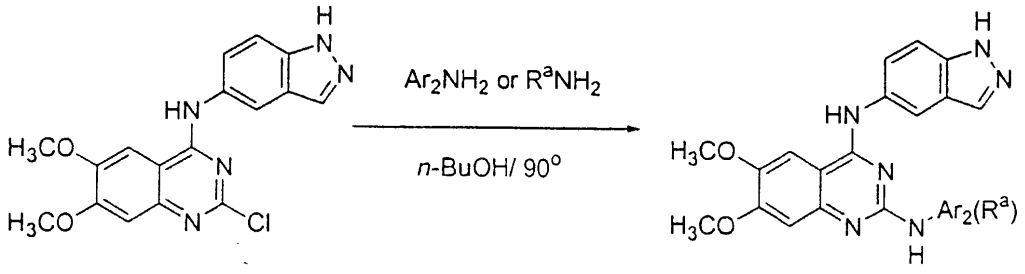
【化２７】



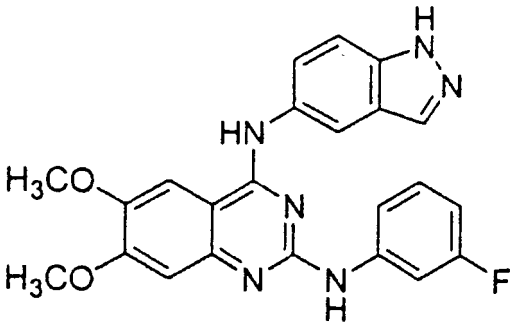
【０１３０】
【表６】

Ex. No	Ar_1	LC-MS RT (min)	Mass Spec
76	4-biphenyl	2.7	473
77	3-methoxyphenyl	2.48	427
78	4-vinylphenyl	2.52	423
79	4-ethoxyphenyl	2.56	441
80	1-benzofuran-yl	2.63	437

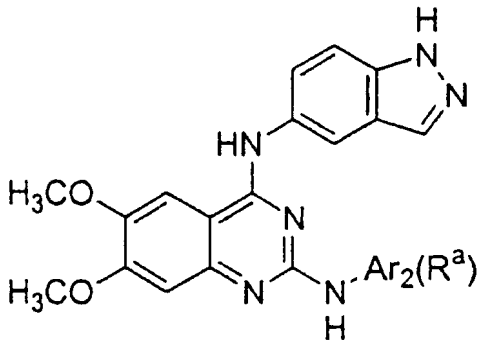
【０１３１】
実施例８１－１０７の一般的合成ルート
【０１３２】
【化２８】



【０１３３】
〔実施例８１〕
Ｎ２－（３－フロロフェニル）－Ｎ４－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－６，７－ジメトキシ－２，４－キナゾリンジアミンの製造
【０１３４】
【化２９】



【０１３５】
ｎ－ブタノール（１ｍＬ）中の２－クロロ－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－６，７－ジメトキシ－４－キナゾリンアミン（０．１ｍｍｏｌ）と３－フロロアニリン（０．３ｍｍｏｌ）の懸濁液を９０℃で７２時間振とうする。溶媒を蒸発し、残渣をＨＰＬＣにより精製し、純粋な生成物を得る。$(M+H)^{+}$＝４３１，ＲＴ（ＨＰＬＣ／ＭＳ）＝２．９４
【０１３６】
実施例８１について上に記載した方法を使用し、適切な出発物質に代えて実施例８２－１０７の化合物を同様にして製造し、以下の表７に要約する。
【０１３７】
【化３０】



【０１３８】

【表７－１】

Ex. No	Ar_2 (R^a)	LC-MS RT (min)	Mass Spec
82	2,4-difluorobenzyl	2.94	463
83	2-fluorobenzyl	2.92	445
84	4-bromophenyl	3.03	491
85	4-trifluoromethyl-phenyl	3.11	481
86	4-trifluoromethyl-benzyl	3.00	495
87	3-fluoro-5-trifluomethyl-benzyl	2.96	513
88	3-fluorobenzyl	3.00	445
89	2,5-difluorobenzyl	2.94	463
90	4-fluorobenzyl	2.92	445

【０１３９】

【表７－２】

Ex. No	Ar_2 (R^a)	LC-MS RT (min)	Mass Spec
91	2,6-difluorobenzyl	2.96	463
92	3,5-fifluorobenzyl	2.98	513
93	3-bromophenyl	2.95	491
94	2,6-difluorophenyl		
95	2,5-difluorophenyl	2.91	449
96	2,4-difluorophenyl	2.90	449
97	2,3-difluorophenyl	2.91	449
98	3,4-difluorophenyl	2.99	449
99	3,5-difluorophenyl	3.02	449
100	2,3,4-trifluorophenyl	2.95	467
101	2,4,5-trifluorophenyl	2.95	467
102	2,4,6-trifluorophenyl	2.89	467
103	2,3,5-trifluorophenyl	2.94	467
104	4-bromophenyl	2.56	491
105	3-aminophenyl	1.98	353

【０１４０】

【表７－３】

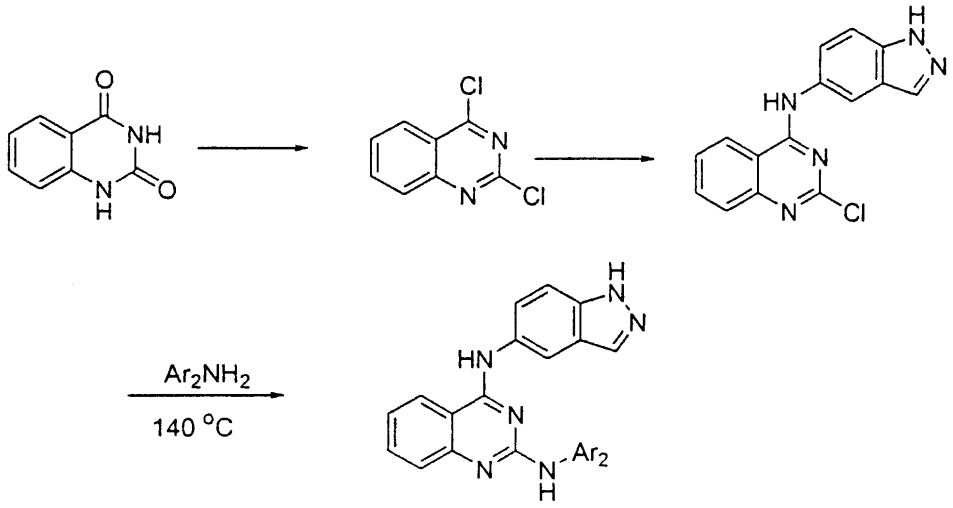
Ex. No	Ar_2 (R^a)	LC-MS RT (min)	Mass Spec
106	3-isonicotin-amidophenyl	2.19	458
107	3-acetamido-phenyl	2.23	395

【０１４１】

実施例１０８－１２９の一般的合成ルート

【０１４２】

【化３１】



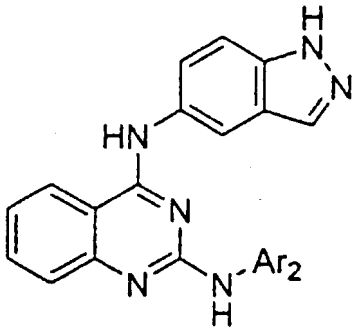
【０１４３】

〔実施例１０８－１２９〕

Ｎ２－（置換アリール）－Ｎ４－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－２，４－キナゾリンジアミンの一般的製造

【０１４４】

【化３２】



【０１４５】

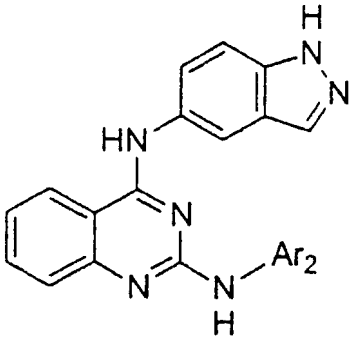
２－クロロ－Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－４－キナゾリンアミン（３０ｍｇ，０．１ｍｍｏｌ）と置換アニリン（２ｍｍｏｌ）の混合物を１４０℃へ２時間加熱する。混合物を室温へ冷却し、エーテルで処理し、生成した沈澱を数回エーテルで洗い、高真空下乾燥して生成物を得る。代りに生成物をジクロロメタンに溶解し、カラムに負荷し、溶出（ヘキサン／酢酸エチル勾配）して所望の生成物を得る。

【０１４６】

この方法を用い、適切なアニリン出発物質にかえて実施例１０８－１２９の化合物を製造し、以下の表８に要約した。

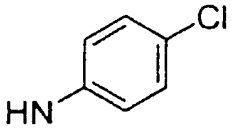
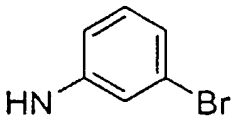
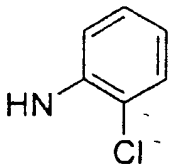
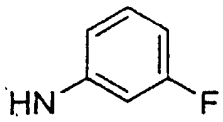
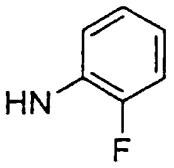
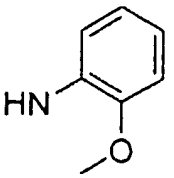
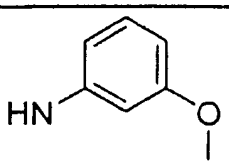
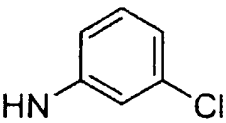
【０１４７】

【化３３】



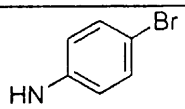
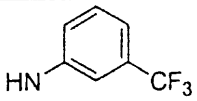
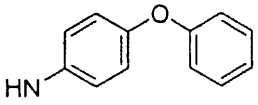
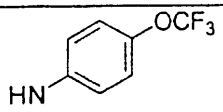
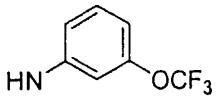
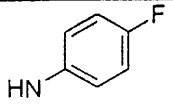
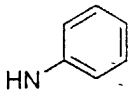
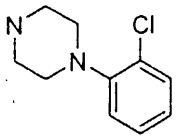
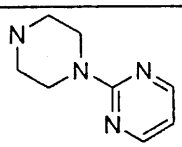
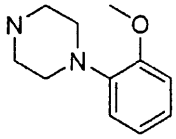
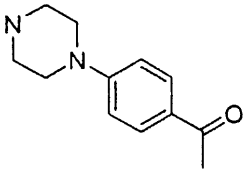
【０１４８】

【表８－１】

Ex. No	-NH-Ar_2	Mass Spec	TLC R_f (HPLC RT)
108		387	0.67
109		432	0.66
110		387	0.66
111		371	0.66
112		371	0.66
113		383	0.58
114		383	0.58
115		387	0.69

【０１４９】

【表８－２】

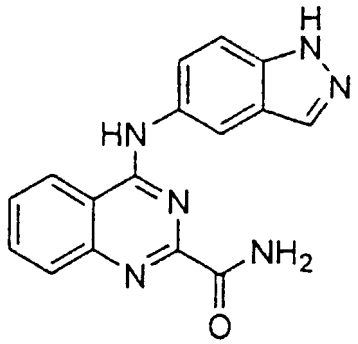
Ex. No	-NH-Ar$_2$	Mass Spec	TLC R_f (HPLC RT)
116		432	0.69
117		421	0.71
118		445	0.65
119		437	0.69
120		437	0.71
121		371	0.61
122			0.62
123		457	0.73
124		425	0.44
125		453	0.54
126		465	0.58

【０１５０】

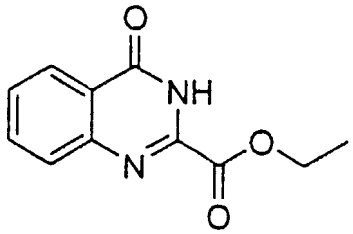
【表８－３】

Ex. No	-NH-Ar_2	Mass Spec	TLC R_f (HPLC RT)
127	5-(1*H*-indolyl) amino	398	
128	4-phenoxyanilino	451	
129	2-naphthylamino	409	

【０１５１】
〔実施例１３０〕
４－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－２－キナゾリンカルボキサマイドの製造
【０１５２】
【化３４】



【０１５３】
ステップ１：４－オキソ－３，４－ジヒドロ－２－キナゾリンカルボン酸エチルの製造
【０１５４】
【化３５】

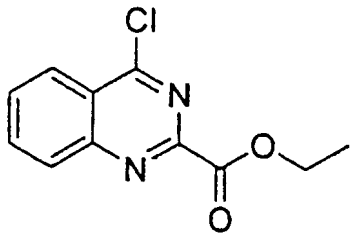


【０１５５】
Ｓｕｅｓｓｅ，Ｍ．，Ａｄｌｅｒ，Ｆ．，ａｎｄ Ｊｏｈｎｅ，Ｓ．の方法（Ｈｅｌｖ．Ｃｈｉｍ．Ａｃｔａ １９８６，６９，１０１７）に従って、２－アミノベンズアミド（２０ｇ，１４７ｍｍｏｌ）とシュウ酸ジエチル（３９．９ｍＬ，４２．９ｇ，２９４ｍｍｏｌ）の混合物を１７０－１８０℃へ６時間加熱する。混合物を室温へ冷却し、ＥｔＯＨで希釈する。生成する沈澱を濾過し、ＥｔＯＨで完全に洗い、粗製固体を得る。これはＥｔＯＨから再結晶によりさらに精製（２１．１ｇ，６６％）することができた。

ステップ２：４－クロロ－２－キナゾリンカルボン酸エチルの製造

【０１５６】

【化３６】



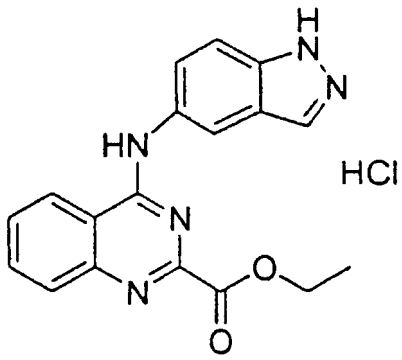
【０１５７】

クロロホルム（１０ｍＬ）中のステップ１からの生成物（１．０ｇ，４．６ｍｍｏｌ）と、塩化チオニル（４．０ｍＬ，６．５ｇ，５５ｍｍｏｌ）と、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５滴）の混合物を４時間加熱する。混合物を室温へ冷却し、揮発分を真空除去した。生成する粗製固体を減圧乾燥し、所望の中間体（１ｇ，９２％）を得る。このものは追加の精製なしで次のステップに使用する。

ステップ３：４－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－２－キナゾリンカルボン酸エチル塩酸塩の製造

【０１５８】

【化３７】



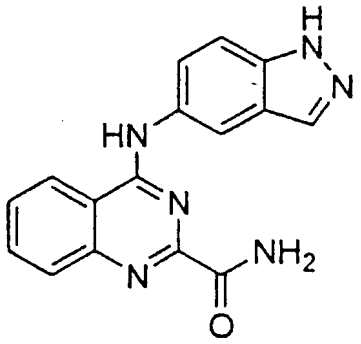
【０１５９】

ステップ１の化合物（１ｇ，４．２３ｍｍｏｌ）と、５－アミノインダゾール（０．５６０ｍｇ，４．２３ｍｍｏｌ）と、ＨＣｌ（１５ｍＬ，０．１２Ｎ水溶液）と、ｎ－ＢｕＯＨ（４．３ｍＬ）の混合物を１００℃へ４時間加熱する。混合物を室温へ冷却し、生成する沈澱を濾過により取出す。固体をＥｔＯＡｃとCH_2Cl_2で良く洗い、一夜真空乾燥し、オレンジ色固体（１．２１ｇ，７７％）として生成物を得る。ｍｐ（℃）：２１５－２１９；ＴＬＣ　Ｒｆ＝０．２３（CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ＝９０／１０）

ステップ４：４－（１Ｈ－インダゾール－５－イルアミノ）－２－キナゾリンカルボキサマイド

【０１６０】

【化３８】



【０１６１】

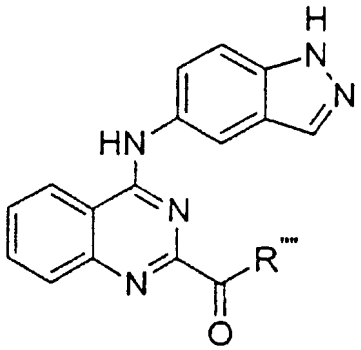
トルエン（３ｍＬ）中のステップ３のアミン塩酸塩の懸濁液へ室温でトリメチルアルミニウム（１．００ｍＬ，ヘプタン中２．０Ｍ，２．０ｍｍｏｌ）を滴下する。この混合物をガス放出が止むまで約１時間攪拌する。トリメチルアルミニウムと塩化アンモニウムの新しく生成した溶液をトルエン（５ｍＬ）中のステップ３の生成物（０．１５ｇ，０．４１ｍｍｏｌ）の溶液へ室温で滴下する。反応混合物を還流へ加熱し、５時間攪拌し、室温へ冷却し、５％塩酸（２ｍｌ）でゆっくり反応停止する。二相の混合物をＥｘｔｒｅｌｎｔを通して濾過し、濾過助剤をＥｔＯＨで良く洗う。合併した有機洗液と濾液を濃縮し、粗生成物を逆相ＨＰＬＣより精製し、実施例１３０の化合物を得る。ｍｐ（℃）：３００；ＴＬＣ　Ｒｆ＝０．０５（CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ＝９０／１０）

【０１６２】

上の方法を使用し、適切な出発物質に代えて実施例１３１－１３８の化合物を類似の態様で合成し、表９に要約する。

【０１６３】

【化３９】



【０１６４】

【表９】

Ex. No.	R''''	Analytical Data
131	4-pyridyl-NH-	Melting Point (°C): 295-298 TLC Rf = 0.09 (90/10, CH_2Cl_2/MeOH)
132	4-MeO-PhNH-	Melting Point (°C): 210-213 TLC Rf = 0.09 (90/10, CH_2Cl_2/MeOH)
133	*cyc*-HexNH-	Melting Point (°C): 215-217 TLC Rf = 0.76 (90/10, CH_2Cl_2/MeOH)
134	*cyc*-PentNH-	Melting Point (°C): 237-239 TLC Rf = 0.76 (90/10, CH_2Cl_2/MeOH)
135	2-pyridyl-NH-	Melting Point (°C): 297-300 TLC Rf = 0.14 (90/10, CH_2Cl_2/MeOH)
136	3-quinolinyl-NH-	Melting Point (°C): 249-252 TLC Rf = 0.19 (90/10, CH_2Cl_2/MeOH)
137	MeNH-	Melting Point (°C): 283-286 TLC Rf = 0.07 (90/10, CH_2Cl_2/MeOH)
138	morpholin-1-yl-	TLC Rf = 0.27 (90/10, CH_2Cl_2/MeOH)

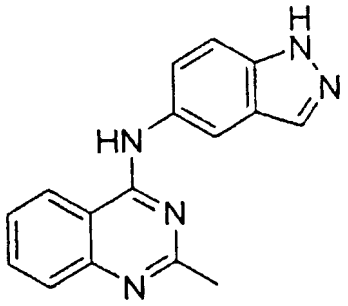
【０１６５】

〔実施例１３９〕

Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－Ｎ－（２－メチル－４－キナゾリル）アミンの製造

【０１６６】

【化４０】

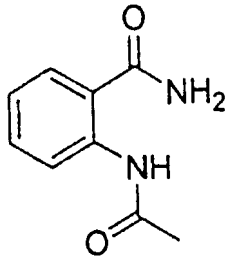


【０１６７】

ステップ１：２－（アセチルアミノ）ベンズアミドの製造

【０１６８】

【化４１】



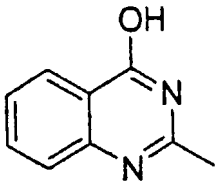
【０１６９】

アントラニルアミド（１．６ｇ，１１．６ｍｍｏｌ）、ピリジン（１．１ｍＬ，１３．９ｍｍｏｌ）およびCH_2Cl_2（５５ｍＬ）の溶液へアセチルクロライド（９１μＬ，１２．７ｍｍｏｌ）を滴下する。反応混合物を室温で２時間攪拌する。揮発分を蒸発により除去し、残渣をＥｔＯＡｃと１Ｎ炭酸ナトリウムの間に分配する。生成する沈澱を濾過により集める。濾液層を分離し、有機相を１Ｎ　ＨＣｌで洗い、乾燥（$MgSO_4$）し、そして蒸発する。濾過した固体生成物と蒸発した固体を合し、減圧乾燥し、所望の中間体（１．１ｇ，６．２ｍｍｏｌ，５４％収率）を得る。Ｒｆ＝０．４７（ＥｔＯＨｃ／ヘキサン＝５０／５０）；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）１１．５５（ｓ，１Ｈ），８．３９（ｄ，Ｊ＝８．２，１Ｈ）、８．２２（ｓ，１Ｈ）、７．７４（ｍ，２Ｈ）、７．０７（ｍ，１Ｈ）、２．０７（ｓ，１Ｈ）；ＥＳＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝１７９

ステップ２：２－メチル－４－キナゾリノールの製造

【０１７０】

【化４２】



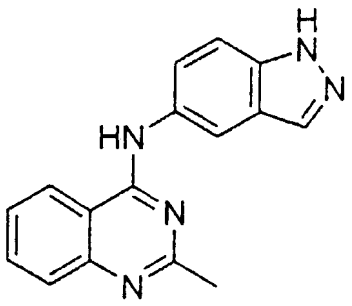
【０１７１】

ＥｔＯＨ（３０ｍＬ）中のステップ１からジアミド（８９０ｍｇ，５．０ｍｍｏｌ）へ１０Ｎ　ＮａＯＨ（１．４９ｍＬ，１４．９ｍｍｏｌ）を加える。反応混合物を還流へ４時間加熱し、室温へ冷却し、揮発分を蒸発する。水性混合物を濃塩酸でｐＨ＝５へ酸性化する。混合物を沈澱が生成するまで蒸発する。固体を濾過により集め、ヘキサンで洗い、減圧乾燥し、所望の中間体（５６４ｍｇ，３．５ｍｍｏｌ，７１％収率）を得る。Ｒｆ＝０．１０（ＥｔＯＨｃ／ヘキサン＝５０／５０）；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）８．１１（ｄｄ，Ｊ＝１．０，７．８，１Ｈ）、７．８０（ｍ，１Ｈ）、（ｄ，Ｊ＝８．１，１Ｈ）、７．５８（ｍ，１Ｈ）、２．５３（ｓ，３Ｈ）；ＥＳＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝１６１

ステップ３：Ｎ－（１Ｈ－インダゾール－５－イル）－２－メチル－４－キナゾリンアミン

【０１７２】

【化４３】



【０１７３】

５－アミノインダゾール（８３１ｍｇ，６．２ｍｍｏｌ）と、五酸化リン（８８６ｍｇ，６．２ｍｍｏｌ）と、トリエチルアミン塩酸塩（８５９ｍｇ，６．２ｍｍｏｌ）の完全混合物を溶融物を得るように２００℃に加熱する。１時間後ステップ２からのヒドロキシキナゾリン（２５０ｍｇ，１．６ｍｍｏｌ）を一挙に加え、混合物を２００℃に６時間保つ。混合物を１３５℃へ冷却し、９：１H_2O／ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）を加え、超音波処理する。混合物を傾しゃし、濃水酸化アンモニウムでｐＨ＝９へ調節し、減圧濃縮する。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ＝１００／０－９０／１０勾配）で精製する。生成物を含む分画を合し、揮発分を蒸発によって除去する。残渣を１Ｎ　ＮａＯＨとＥｔＯＡｃの間に分配する。有機層を除き、乾燥（$MgSO_4$）、蒸発する。残渣を調製ＴＬＣ（CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ＝９５／５－９０／１０勾配）により更に精製し、減圧乾燥し、実施例１３９の化合物（１７ｍｇ，０．０６２ｍｍｏｌ，４％収率）を得る。Ｒｆ＝０．４２（ＥｔＯＨｃ／ヘキサン＝９０／１０）；ｍｐ＝２８２－２８８℃；ＥＳＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝２７６

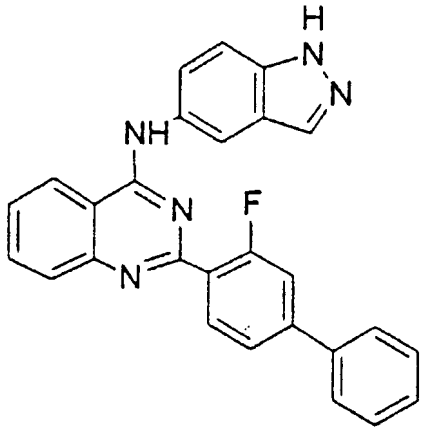
【０１７４】

〔実施例１４０〕

１Ｈ－インダゾール－５－イル〔２－（３－フロロ－４－フェニルフェニル）キナゾリン－４－イル〕アミンの製造

【０１７５】

【化４４】



【０１７６】

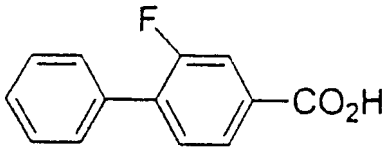
この化合物を製造するために以下のプロセスを使用することができる。

【０１７７】

ステップ１：３－フロロ－４－フェニル安息香酸の製造

【０１７８】

【化４５】



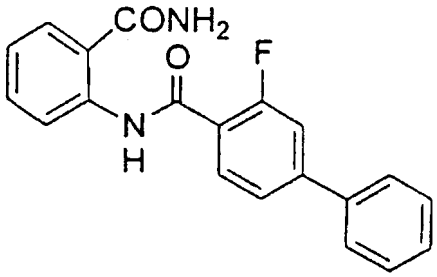
【０１７９】

無水ＴＨＦ（２００ｍＬ）中のマグネシウム（０．９６８ｇ，３．９８ｍｍｏｌ）と数個のヨウ素結晶の懸濁液を４－ブロモ－２－フロロビフェニル（１０．０ｇ，３．９８ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１００ｍＬ）溶液の１０ｍＬの滴下で処理した。混合物をゆるやかな還流へ加熱し、反応を確実にした。この時４－ブロモ－２－フロロビフェニル溶液の残りをフラスコへ３分間で滴下した。次にマグネシウムの消費が観察されなくなるまで反応混合物をアルゴン下で還流加熱した。反応混合物を次に－１０℃へ冷却し、ドライアイス（約７０ｇ）で処理した。反応混合物を２０％塩酸（５０ｍＬ）で反応停止し、層を分離した。水相を酢酸エチル（２×２０ｍＬ）で抽出し、合併した有機層を食塩水（３０ｍＬ）で洗い、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、元の体積の１／３へ濃縮した。内容物をヘキサン（２００ｍＬ）で処理し、沈澱を濾過し、高真空下で乾燥し、３－フロロ－４－フェニル安息香酸（６．３７ｇ，７４％）を白色結晶性固体として得た。１Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）：δ７．４８（ｍ，３Ｈ）；７．５９（ｍ，２Ｈ）；７．６６（ｄｄ，Ｊ＝８．１，８．１Ｈｚ，１Ｈ）；７．７６（ｄｄ，Ｊ＝１．５，１１．６Ｈｚ，１Ｈ）；７．８５（ｄｄ，Ｊ＝１．５，８．１Ｈｚ，１Ｈ）；１３．３０（ｂｒ　ｓ，１Ｈ）；元素分析$C_{13}H_9FO_2$に対する計算値：Ｃ，７２，２２；Ｈ，４．２０；Ｆ，８．７９；実験値：Ｃ，７１．９５；Ｈ，４．１１；Ｆ，９．０７

ステップ２：２－〔（３－フロロ－４－フェニルフェニル）カルボニルアミノ〕ベンズアミドの製造

【０１８０】

【化４６】

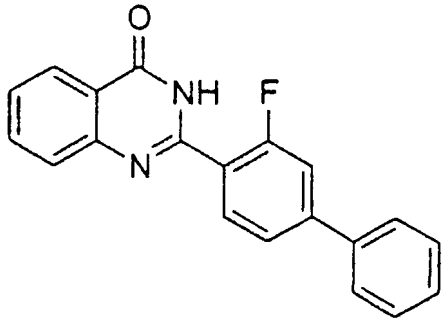


【０１８１】

オキザリルクロライド（５ｍＬ）中のステップ１の生成物（０．５ｇ，２．３１ｍｍｏｌ）の懸濁液をＤＭＦ１滴で処理し、混合物を６０℃で４５分加熱した。得られた黄色透明溶液を黄色固体へ濃縮し、高真空下６０分乾燥した。この固体とアントラニルアミド（０．３１４ｇ，２．３１ｍｍｏｌ）を乾燥トルエン（５ｍＬ）に懸濁し、ジイソプロピルエチルアミン（０．５ｍＬ，０．３７１ｇ，２．８７ｍｍｏｌ）で処理し、内容物を室温で２時間攪拌した。その時ＴＬＣ（シリカゲル６０，１０％メタノール／ジクロロメタン，ＵＶ検出）分析が完全な反応を示した。混合物を濾過し、灰白色の固体を酢酸エチル（５０ｍＬ）に溶解した。有機層を食塩水（２５ｍＬ）、０．１Ｎ塩酸（２５ｍＬ）および再び食塩水（２５ｍＬ）で洗った。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、高真空下４時間濃縮および乾燥し、生成物（０．１５９ｇ，１．７６ｍｍｏｌ，７６％）を灰白色固体として得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）：δ７．２２（ｄｄｄ，Ｊ＝１．２，７．４，７．８Ｈｚ，１Ｈ）；７．５２（ｍ，６Ｈ）；７．７８（ｍ，，３Ｈ）；７．８９，８．４７（ｂｒ　ｓ，２Ｈ）；８．６９（ｄｄ，Ｊ＝１．２，８．３Ｈｚ，１Ｈ）；１３．１２（ｓ，１Ｈ）

元素分析$C_{20}H_{13}N_2FO_2$に対する計算値：Ｃ，７１，８５；Ｈ，４．５２；Ｎ，８．３８　；実験値：Ｃ，７１．６７；Ｈ，４．４７；Ｎ，８．３５
マススペクトル（ＨＰＬＣ／ＥＳ，フロー注入）：ｍ／ｅ＝３３５（Ｍ＋１）
ステップ３：２－（３－フロロ－１，１’－ビフェニル－４－イル）－４－（３Ｈ）－キナゾリノンの製造

【０１８２】
【化４７】



【０１８３】
方法Ａ
オキザリルクロライド（５ｍＬ）中のステップ２の生成物（０．５ｇ，２．３１ｍｍｏｌ）の懸濁液をＤＭＦ１滴で処理し、混合物を６０℃へ６０分加熱した。生成した黄色透明溶液を黄色固体へ濃縮し、これを高真空下２時間乾燥した。この固体とアントラニルアミド（０．３１４ｇ，２．３１ｍｍｏｌ）を乾燥ＴＨＦ（５ｍＬ）に溶かし、ジイソプロピルエチルアミン（０．５ｍＬ，０．３７１ｇ，２．８７ｍｍｏｌ）で処理し、内容物を室温で９０分攪拌した。その時ＴＬＣ（シリカゲル６０，５％メタノール／ジクロロメタン，ＵＶ検出）分析は完全な反応を示した。混合物１．０Ｎ塩酸（１０．０ｍＬ，１０．０ｍｍｏｌ）で処理した。内容物を５０℃へ９０分加熱し（内温が４４℃へ達した時完全溶解した）、有機溶媒をロータリエバポレーターで除去した。水性懸濁液を２．０Ｎ塩酸の滴下によってｐＨが約２に調節されるまで処理した。沈澱を濾過し、ケーキを水（４×３０ｍＬ）で洗い、高真空下４０℃で１８時間乾燥し、生成物（０．６７ｇ，２．２ｍｍｏｌ，９２％）を白色粉末として得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）：δ７．５２（ｍ，４Ｈ）；７．６４（ｍ，２Ｈ）；７．７５（ｍ，２Ｈ）；７．８６（ｄｄｄ，Ｊ＝１．４，６．９，８．０Ｈｚ，１Ｈ）；８．１６（ｍ，３Ｈ）；１２．６３（ｂｒ　ｓ，１Ｈ）；元素分析$C_{20}H_{13}N_2FO$に対する計算値：Ｃ，７５，９４；Ｈ，４．１４；Ｎ，８．８６　；実験値：Ｃ，７５．６６；Ｈ，４．２９；Ｎ，８．７７；マススペクトル（ＨＰＬＣ／ＥＳ）：ｍ／ｅ＝３１７（Ｍ＋１）

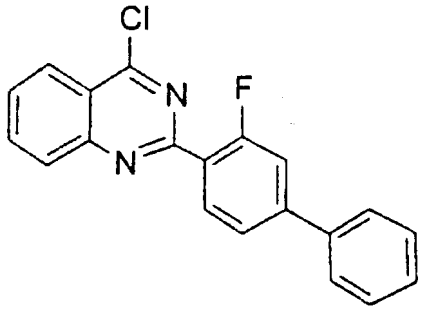
【０１８４】
方法Ｂ
オキザリルクロライド（５ｍＬ）中のステップ２の生成物（０．５ｇ，２．３１ｍｍｏｌ）の懸濁液をＤＭＦ１滴で処理し、混合物を６０℃で６０分加熱した。生成した黄色透明溶液を黄色固体へ濃縮し、これを高真空下６０分乾燥した。この固体とアントラニルアミド（０．３１４ｇ，２．３１ｍｍｏｌ）を乾燥トルエン（５ｍＬ）に懸濁し、ジイソプロピルエチルアミン（０．５ｍＬ，０．３７１ｇ，２．８７ｍｍｏｌ）で処理し、内容物を室温で２時間攪拌した。その時ＴＬＣ（シリカゲル６０，５％メタノール／ジクロロメタン、ＵＶ検出）分析は完全な反応を示した。混合物を濾過し、高真空下２時間乾燥した。灰白色固体を次にメタノール（１０ｍＬ）とＴＨＦ（５ｍＬ）に溶かし、溶液を１．０Ｎ水酸化ナトリウム溶液（１０．０ｍＬ，１０．０ｍｍｏｌ）で処理した。内容物を４５℃へ２時間加熱し、有機溶媒をローターエバポレーターにより除去した。水性懸濁液を２．０Ｎ塩酸の滴下によりｐＨが約２に調節されるまで（５ｍＬ）処理した。沈澱を濾過し、ケーキを水（４×３０ｍＬ）で洗い、高真空下４０℃で３時間乾燥し、生成物（０．６６ｇ，２．０９ｍｍｏｌ，９０％）を白色粉末として得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ

$_6$）：δ７．５２（ｍ，４Ｈ，芳香性）；７．６４（ｍ，２Ｈ，芳香性）；７．７５（ｍ，２Ｈ）；７．８６（ｄｄｄ，Ｊ＝１．４，６．９，８．０Ｈｚ，１Ｈ，芳香性）；８．１６（ｍ，３Ｈ，芳香性）；１２．６３（ｂｒ　ｓ，１Ｈ－ＮＨ）；元素分析$C_{20}H_{13}N_2FO \cdot 0.20H_2O$に対する計算値：Ｃ，７５，０８；Ｈ，４．２２；Ｎ，８．７６；実験値：Ｃ，７５．０８；Ｈ，４．０３；Ｎ，８．６７；マススペクトル（ＨＰＬＣ／ＥＳ）：ｍ／ｅ＝３１７（Ｍ＋１）

ステップ４：４－クロロ－２－（３－フロロ－４－フェニルフェニル）キナゾリンの製造

【０１８５】

【化４８】



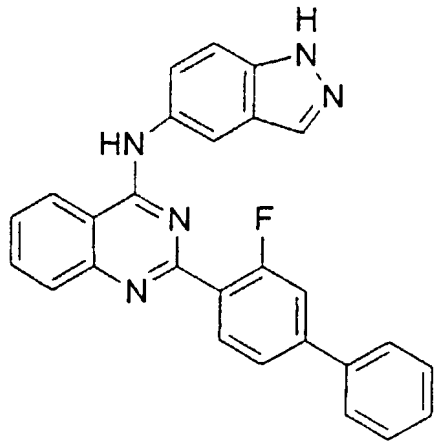
【０１８６】

オキシ塩化リン（３．０ｍＬ）とＤＭＦ（２ｍＬ）の溶液を、ステップ３の生成物（０．３００ｇ，０．９８ｍｍｏｌ）を収容したフラスコへ加える前に１０分攪拌した。生成する懸濁液をアルゴン下ゆるやかな還流へ１２時間加熱した。暗色の溶液を次に７０℃へ冷却し、激しく攪拌した水（１００ｍＬ）へ０℃においてゆっくり加えた。固体が沈澱し、これを１０分間攪拌し、濾過した。ケーキを水（２×２５ｍＬ）で洗い、高真空下３５℃において乾燥し、黄色固体として生成物（０．２８５ｇ，０．８５１ｍｍｏｌ，９０％）を得た。この固体の一部（０．１２５ｇ）を２０％ジクロロメタン／ヘキサンを溶出剤として使用してシリカゲルの短いプラグを通し、白色針状晶として題記化合物（０．０９ｇ）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）：δ７．４７（ｍ，１Ｈ）；７．５４（ｍ，２Ｈ）；７．６５（ｍ，２Ｈ）；７．７６（ｄｄ，Ｊ＝８．４，８．４Ｈｚ，１Ｈ）；７．８７（ｄｄｄ，Ｊ＝２．９，５．３，８．３Ｈｚ，１Ｈ）；８．１５（ｍ，２Ｈ）；８．２６（ｍ，１Ｈ）；８．２３（ｍ，１Ｈ）；８．３８（ｄｄ，Ｊ＝１．９，８．４Ｈｚ，１Ｈ）；元素分析$C_{20}H_{20}N_2ClF$に対する計算値：Ｃ，７１，７５；Ｈ，３．６１；Ｎ，８．３７；Ｃｌ，１０．５９；実験値：Ｃ，７１．５４；Ｈ，３．４８；Ｎ，８．２９；Ｃｌ，１０．６１；マススペクトル（ＨＰＬＣ／ＥＳ）：ｍ／ｅ＝３３５（Ｍ＋１）；ＴＬＣ（シリカゲル６０，４０％ジクロロメタン／ヘキサン，ＵＶ検出）単一スポット，Ｒｆ＝０．５０

ステップ５：１Ｈ－インダゾール－５－イル〔２－（３－フロロ－４－フェニルフェニル）キナゾリン－４－イル〕アミンの製造

【０１８７】

【化４９】



【０１８８】

エチレングリコールジメチルエーテル（ＤＭＥ，１０ｍＬ）中のステップ４の生成物（１．００ｇ，２．９９ｍｍｏｌ）と５－アミノインダゾール（０．４４ｇ，３．２９ｍｍｏｌ）の懸濁液へ水（２ｍＬ）中の酢酸カリウム（０．４４ｇ，４．４８ｍｍｏｌ）の溶液を加えた。内容物を６時間還流し、室温へ冷却した。混合物を水（２００ｍＬ）へ注ぎ、沈澱を濾過し、水（２×５０ｍＬ）で洗い、６０分間風乾した。この固体をＴＨＦ（３０ｍＬ）に溶かし、溶液をゆっくりヘキサン（５００ｍＬ）へ注いだ。生成する沈澱を濾過し、高真空下６０℃で１８時間乾燥し、黄色固体として生成物（１．０２ｇ，２．３６ｍｍｏｌ，７９％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ７．４６（ｍ，３Ｈ）；７．６３（ｍ，３Ｈ）；７．６３（ｍ，５Ｈ）；７．８３（ｄｄ，Ｊ＝１．９，９．０Ｈｚ，１Ｈ）；７．８７（ｍ，２Ｈ）；８．１３（ｂｒｓ，１Ｈ）；８．１７（ｄｄ，Ｊ＝１．６，１２．５Ｈｚ，１Ｈ）；８．２２（ｄ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，１Ｈ）；８．３０（ｄｄ，Ｊ＝１．６，８．０Ｈｚ，１Ｈ）；８．５８（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ）；１０．０４（ｓ，１Ｈ，－ＮＨ）；１３．１３（ｂｒ　ｓ，１Ｈ）；マススペクトル（ＨＰＬＣ／ＥＳ）：ｍ／ｅ＝４３２（Ｍ＋１）

【０１８９】

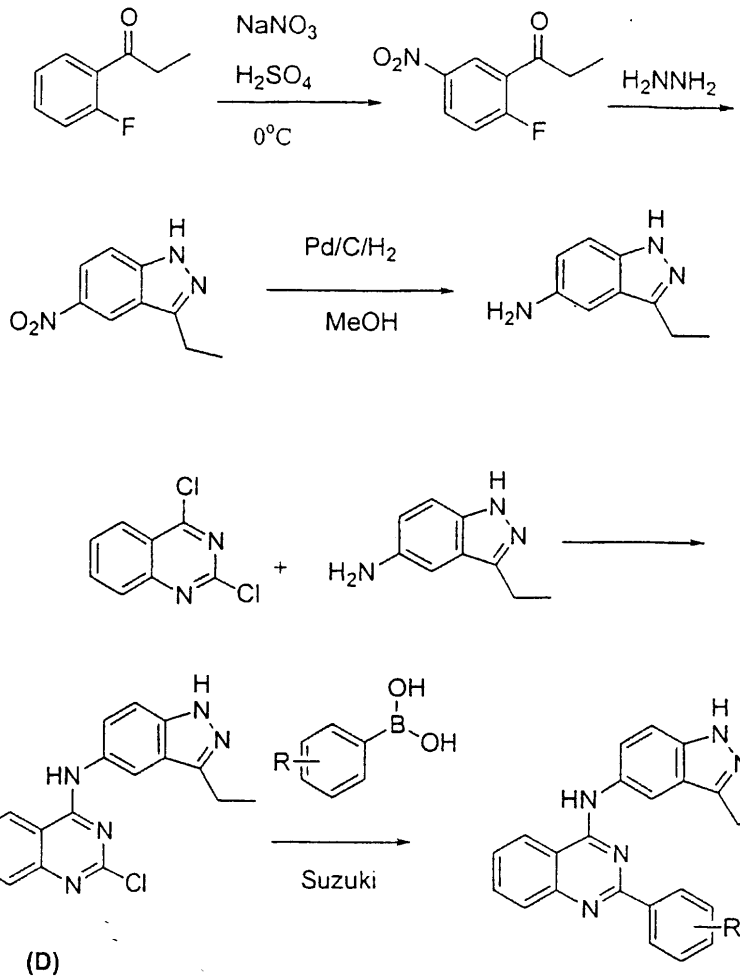
ｐ－トルエンスルホン酸塩（トシレート）を製造するため、無水エタノール（１２ｍＬ）中のこの生成物（０．６０ｇ，１．３９ｍｍｏｌ）をエタノール（８．５ｍＬ）中のｐ－トルエンスルホン酸モノヒドレート（０．３９ｇ，２．０９ｍｍｏｌ）で一挙に処理した。内容物を４０℃で６０分攪拌し、沈澱を濾過した。ケーキをエタノール（３×１５ｍＬ）で洗い、高真空下４０℃で１８時間乾燥し、淡オレンジ色結晶性固体としてトシレート塩（０．７１ｇ，８５％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ７．６２（ｍ，２Ｈ）；７．７３（ｍ，２Ｈ）；７．８４（ｍ，２Ｈ）；８．１０（ｍ，５Ｈ）；８．２０（ｓ，１Ｈ）；８．７４（ｂｒｄ，Ｊ＝８．４，８．４Ｈｚ，１Ｈ）；１１．５０（ｈｒ　ｓ，１Ｈ）；元素分析$C_{27}H_{18}N_5F\cdot CH_3C_6H_4SO_4H$に対して：Ｃ，６７．６５；Ｎ，１１．６０；実験値：Ｃ，６７．３５；Ｈ，４．４６；Ｎ，１１．４９；マススペクトル（ＨＰＬＣ／ＥＳ）：ｍ／ｅ＝４３２（Ｍ＋１）

【０１９０】

実施例１４１のための一般的合成ルート

【０１９１】

【化５０】



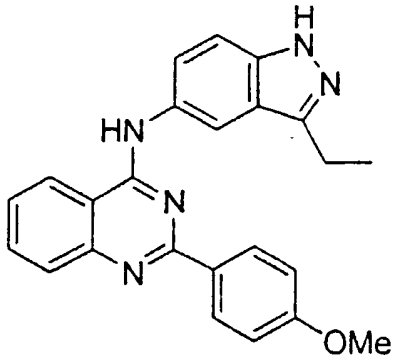
【０１９２】

〔実施例１４１〕

Ｎ－（３－エチル－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－２－（４－メトキシフェニル）－４－キナゾリンアミンの製造

【０１９３】

【化５１】

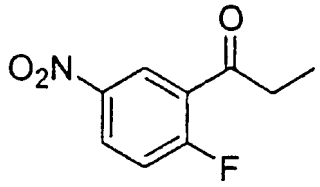


【０１９４】

ステップ１：１－（２－フロロ－５－ニトロフェニル）－１－プロパノンの製造

【０１９５】

【化５２】

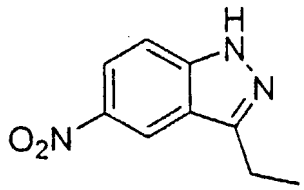


H_2SO_4（１０ｍＬ）中の２－フロロフェニルエチルケトン（４．４１ｇ）の溶液へ０℃において該温度を維持するように$NaNO_3$（２．７２ｇ）とH_2SO_4（２０ｍＬ）の混合物を滴下した。反応混合物をゆっくり室温へ暖め、１時間攪拌し、氷水の上に注ぐ。有機層を氷水（３×１００ｍＬ）で洗い、Na_2SO_4上で乾燥し、減圧蒸発する。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン／ＥｔＯＡｃ＝４：１，Ｒｆ＝０．７７）により精製し、純粋の生成物ニトロケトン１．８３ｇ（３４％）を得る。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ８．７３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝２．４，４．８Ｈｚ）；８．３６－８．３３（１Ｈ，ｍ）；７．２９（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ）；３．００（２Ｈ，ｑ，Ｊ＝２．７Ｈｚ）；１．２０（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ）

ステップ２：３－エチル－５－ニトロ－１Ｈ－インダゾールの製造

【０１９６】

【化５３】



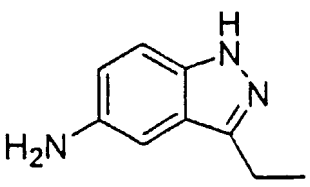
【０１９７】

エチレングリコール（５０ｍＬ）中のステップ１で製造した化合物（１．８５ｇ，９．３４ｍｍｏｌ）とヒドラジン（０．３３ｍＬ，１０．３ｍｍｏｌ）の溶液を１６５℃へ一夜加熱する。反応混合物を室温へ冷却し、ＥｔＯＡｃ（３×１５０ｍＬ）で抽出する。合併した有機層を水（２×５０ｍＬ）で洗い、Na_2SO_4上で乾燥する。溶媒を減圧下除去し、粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン／ＥｔＯＡｃ＝２：１，Ｒｆ＝０．４５）で精製し、ニトロインダゾール０．８９ｇ（５０％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ８．６０（１Ｈ，ｓ）；８．１６（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１．５，６．９Ｈｚ）；７．３８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ）；２．９５（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ）；１．３３（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ）

ステップ３：３－エチル－１Ｈ－インダゾール－５－アミンの製造

【０１９８】

【化５４】



【０１９９】

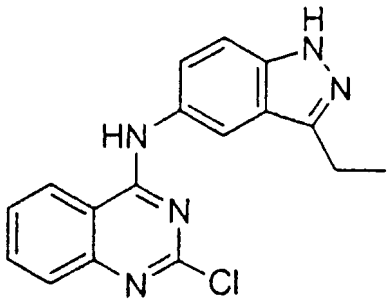
アルゴンでパージした乾燥フラスコへ、Ｐｄ／Ｃ次いでＭｅＯＨ（２０ｍＬ）を加える。次にステップ２のニトロインダゾール（０．８９ｇ）を加え、H_2（１気圧）を仕込む。反応混合物を４時間攪拌し、次にＣｅｌｉｔｅプラグを通して濾過する。溶媒を減圧下

蒸発して黄色の粗生成物のカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／ＥｔＯＡｃ＝２：１～１：２）による精製は生成物０．６８ｇ（９１％）を与える。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ７．１６（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ）；６．９０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝０．６Ｈｚ）；６．８５（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１２．６．１．５Ｈｚ）；２．８０（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ）；１．２３（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ）

ステップ４：２－クロロ－Ｎ－（３－エチル－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－４－キナゾリンアミンの製造

【０２００】

【化５５】



(D)

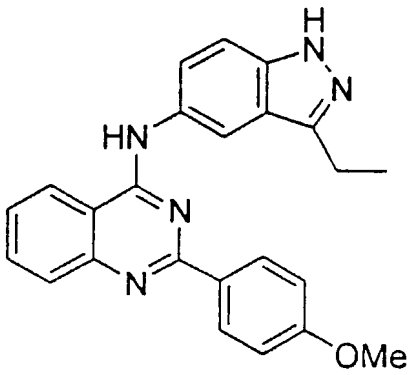
【０２０１】

実施例１のステップ２に類似の態様においてステップ３のアミノインダゾールと２，４－ジクロロキナゾリンの反応は所望の中間体Ｄを与えた。このものはさらに精製することなく以下のステップに使用される。

ステップ５：Ｎ－（３－エチル－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－２－（４－メトキシフェニル）－４－キナゾリンアミンの製造

【０２０２】

【化５６】



【０２０３】

実施例１のステップ３と類似の操作に従い、そして中間体Ｄと４－メトキシフェニルボロンを出発物質として使用し、生成物を製造し、キャラクタライズする。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD，δｐｐｍ）：８．５８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ）；８．４４－８．３９（３Ｈ，ｍ）；７．８３－７．８１（２Ｈ，ｍ）；７．７５（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１．５，６．６Ｈｚ）；７．５６－７．５３（２Ｈ，ｍ）；７．０２（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ）；３．７９（３Ｈ，ｓ）；２．７９（２Ｈ，ｑ，Ｊ＝５．７Ｈｚ）；１．２０（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ）

【０２０４】

上の実施例は本発明の一般的にまたは特定的に記載した反応剤および／または作業条件を以上の実施例に使用したそれらに置換することにより、類似の成功度をもってくり返すことができる。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			FI		
Ａ６１Ｋ	*31/517*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/517	
Ａ６１Ｋ	*31/5377*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/5377	
Ａ６１Ｐ	*1/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/00	
Ａ６１Ｐ	*7/04*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	7/04	
Ａ６１Ｐ	*9/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	9/00	
Ａ６１Ｐ	*9/10*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	9/10	
Ａ６１Ｐ	*9/12*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	9/10	１０１
Ａ６１Ｐ	*11/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	9/12	
Ａ６１Ｐ	*11/06*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	11/00	
Ａ６１Ｐ	*13/08*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	11/06	
Ａ６１Ｐ	*15/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	13/08	
Ａ６１Ｐ	*19/10*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	15/00	
Ａ６１Ｐ	*25/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	19/10	
Ａ６１Ｐ	*27/06*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/00	
Ａ６１Ｐ	*35/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	27/06	
Ａ６１Ｐ	*43/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/00	
			Ａ６１Ｐ	43/00	１１１

(72)発明者　ナガラスナム，ダナパラン
アメリカ合衆国０６５２４、コネチカット、ベサニー、バージニアレールドライブ５２
(72)発明者　アスガリ，ダブード
アメリカ合衆国０６５１８、コネチカット、ハムデン、アスペングレンドライブ５１０
(72)発明者　シャオ，ジャンシン
アメリカ合衆国０６４１０、コネチカット、チェシアイア、リッジクレストドライブ８０
(72)発明者　リウ，シャオ－ガオ
アメリカ合衆国０６５１５、コネチカット、ニューヘブン、セントラルアベニュー５７６、アパートメント１Ａ
(72)発明者　キーレ，ウダイ
アメリカ合衆国０６５１８、コネチカット、ハムデン、タングルウッドドライブ１０１
(72)発明者　ワン，チュングアン
アメリカ合衆国０６５１４、コネチカット、ハムデン、ティンバーウッドトレール２７
(72)発明者　ハート，ベアリー
アメリカ合衆国０６５２５、コネチカット、ウッドブリッジ、フォックスヒルロード２８
(72)発明者　ボイヤー，スチーブン
アメリカ合衆国０６４３０、コネチカット、フェアフィールド、コロニーストリート２３３
(72)発明者　ウェーバー，オラフ
アメリカ合衆国０６５２５、コネチカット、ウッドブリッジ、アミテイロード５３９
(72)発明者　リンチ，マーク
アメリカ合衆国０６４４３、コネチカット、マディソン、ライルドライブ１６
(72)発明者　バンクストン，ドナルド
アメリカ合衆国０６４９２、コネチカット、ウォーリングフォード、マンソンドライブ２

審査官　中西　聡

(56)参考文献　国際公開第０３／０４０１０９（WO，Ａ１）
国際公開第０３／０４０１０８（WO，Ａ１）
特表２０００－５１４８０６（ＪＰ，Ａ）

特表平１１－５０８９０６（ＪＰ，Ａ）
特開２０００－３０９５７７（ＪＰ，Ａ）
特開平０６－３３６４８１（ＪＰ，Ａ）
国際公開第００／０４４７２８（WO，Ａ１）
国際公開第００／０４７２１２（WO，Ａ１）
国際公開第９９／０３５１４６（WO，Ａ１）
国際公開第９９／０３５１３２（WO，Ａ１）
国際公開第９９／００６３９６（WO，Ａ１）
国際公開第９６／０３９１４５（WO，Ａ１）
国際公開第９５／０１５７５８（WO，Ａ１）
英国特許出願公開第０２３４５４８６（ＧＢ，Ａ）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)

C07D 401/00-421/14
A61K 31/33-31/80
A61P 1/00-43/00
REGISTRY (STN)
CAplus (STN)
CASREACT (STN)
MARPAT (STN)