

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2010-523674
(P2010-523674A)

(43) 公表日 平成22年7月15日(2010.7.15)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)	
C07D 239/88 (2006.01)	C07D 239/88	C S P	4 C063
A61K 31/517 (2006.01)	A61K 31/517		4 C065
A61P 43/00 (2006.01)	A61P 43/00	1 1 1	4 C086
A61P 9/00 (2006.01)	A61P 9/00		
A61P 9/10 (2006.01)	A61P 9/10		

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 80 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2010-503057 (P2010-503057)	(71) 出願人	504003226 ギリアード・パロ・アルト・インコーポレイテッド Gilead Palo Alto, Inc. アメリカ合衆国94404カリフォルニア州フォスター・シティ、レイクサイド・ドライブ333番
(86) (22) 出願日	平成20年4月10日 (2008.4.10)	(74) 代理人	100078282 弁理士 山本 秀策
(85) 翻訳文提出日	平成21年11月5日 (2009.11.5)	(74) 代理人	100062409 弁理士 安村 高明
(86) 國際出願番号	PCT/US2008/004632	(74) 代理人	100113413 弁理士 森下 夏樹
(87) 國際公開番号	W02008/127615		
(87) 國際公開日	平成20年10月23日 (2008.10.23)		
(31) 優先権主張番号	60/911,225		
(32) 優先日	平成19年4月11日 (2007.4.11)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】ステアロイルC o Aデサチュラーゼ阻害剤としての使用のための3-ヒドロキナゾリン-4-オン誘導体

(57) 【要約】

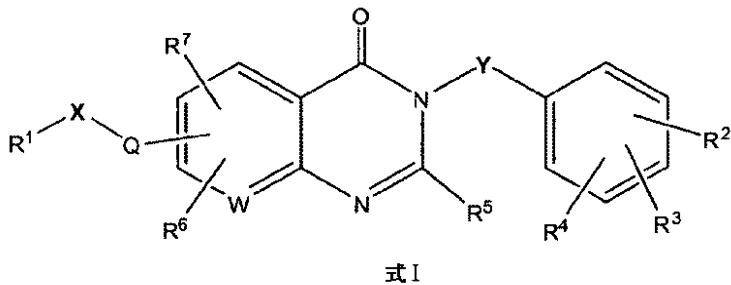
本発明は、ステアロイル - C o A デサチュラーゼの阻害剤として使用するための 3 - ヒドロキナゾリン - 4 - オン誘導体を開示する。化合物は、ステアロイル - C o A デサチュラーゼ (S C D) 酵素により媒介される様々なヒト疾患、特に、異常な脂質レベルに関連する疾患、癌、心臓血管疾患、糖尿病、肥満症、メタボリック症候群などを治療および/または予防する際に有用である。一つの実施形態において、本発明の目的は、治療有効量の式 I の S C D 阻害性化合物、および少なくとも 1 種の薬学的に許容できる担体を含む医薬製剤を提供することである。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の構造を有する化合物

【化 35-1】



10

(式中、

R^1 は、水素、 $C_{1 \sim 15}$ アルキル、 $C_{2 \sim 15}$ アルケニル、 $C_{2 \sim 15}$ アルキニル、单環式もしくは二環式ヘテロシクリル、单環式もしくは二環式アリール、または单環式もしくは二環式ヘテロアリールであり、

該アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリール部分は、アルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、

【化 35-2】

20

NO_2 , CF_3 , CN , OR^{20} ,

SR^{20} , $N(R^{20})_2$, $S(O)R^{22}$, SO_2R^{22} , $SO_2N(R^{20})_2$, $S(O)_3R^{20}$, $P(O)(OR^{20})_2$,
 $SO_2NR^{20}COR^{22}$, $SO_2NR^{20}CO_2R^{22}$, $SO_2NR^{20}CON(R^{20})_2$, $NR^{20}COR^{22}$,
 $NR^{20}CO_2R^{22}$, $NR^{20}CON(R^{20})_2$, $NR^{20}C(NR^{20})NHR^{23}$, COR^{20} , CO_2R^{20} ,
 $CON(R^{20})_2$, $CONR^{20}SO_2R^{22}$, $NR^{20}SO_2R^{22}$, $SO_2NR^{20}CO_2R^{22}$, $OCONR^{20}SO_2R^{22}$,
 $OC(O)R^{20}$, $C(O)OCH_2OC(O)R^{20}$, および $OCON(R^{20})_2$,

からなる群から独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよく、

さらに、各任意選択のアルキル、ヘテロアリール、アリール、およびヘテロシクリル置換基は、ハロ、 NO_2 、アルキル、 CF_3 、アミノ、モノ - もしくはジ - アルキルアミノ、アルキルもしくはアリールもしくはヘテロアリールアミド、 $NR^{20}COR^{22}$ 、 $NR^{20}SO_2R^{22}$ 、 COR^{20} 、 CO_2R^{20} 、 $CON(R^{20})_2$ 、 $NR^{20}CON(R^{20})_2$ 、 $OC(O)R^{20}$ 、 $OC(O)N(R^{20})_2$ 、 $S(O)_3R^{20}$ 、 $P(O)(OR^{20})_2$ 、 SR^{20} 、 $S(O)R^{22}$ 、 SO_2R^{22} 、 $SO_2N(R^{20})_2$ 、 CN 、または OR^{20} でさらに置換されていてもよく、

R^2 、 R^3 、および R^4 は、独立して、水素、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $C_{2 \sim 6}$ アルケニル、 $C_{2 \sim 6}$ アルキニル、单環式もしくは二環式ヘテロシクリル、单環式もしくは二環式アリール、单環式もしくは二環式ヘテロアリール、ヒドロキシ、ハロ、

【化 35-3】

30

NO_2 , CF_3 , CN , OR^{20} , SR^{20} , $N(R^{20})_2$, $S(O)R^{22}$, SO_2R^{22} ,
 $SO_2N(R^{20})_2$, $S(O)_3R^{20}$, $P(O)(OR^{20})_2$, $SO_2NR^{20}COR^{22}$, $SO_2NR^{20}CO_2R^{22}$,
 $SO_2NR^{20}CON(R^{20})_2$, $NR^{20}COR^{22}$, $NR^{20}CO_2R^{22}$, $NR^{20}CON(R^{20})_2$,
 $NR^{20}C(NR^{20})NHR^{23}$, COR^{20} , CO_2R^{20} , $CON(R^{20})_2$, $CONR^{20}SO_2R^{22}$,
 $NR^{20}SO_2R^{22}$, $SO_2NR^{20}CO_2R^{22}$, $OCONR^{20}SO_2R^{22}$, $OC(O)R^{20}$,
 $C(O)OCH_2OC(O)R^{20}$, $OCON(R^{20})_2$,

40

であり、

該アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロシクリル、またはヘテロアリール部分は、ハロ、アルキル、 NO_2 、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、

【化35-4】

CF₃, CN, OR²⁰, SR²⁰, N(R²⁰)₂, S(O)R²², SO₂R²², SO₂N(R²⁰)₂, S(O)₃R²⁰,
P(O)(OR²⁰)₂, SO₂NR²⁰COR²², SO₂NR²⁰CO₂R²², SO₂NR²⁰CON(R²⁰)₂,
NR²⁰COR²², NR²⁰CO₂R²², NR²⁰CON(R²⁰)₂, NR²⁰C(NR²⁰)NHR²³, COR²⁰,
CO₂R²⁰, CON(R²⁰)₂, CONR²⁰SO₂R²², NR²⁰SO₂R²², SO₂NR²⁰CO₂R²²,
OCONR²⁰SO₂R²², OC(O)R²⁰, C(O)OCH₂OC(O)R²⁰, およびOCON(R²⁰);

からなる群から独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよく、または
R²およびR³は、それらが結合しているフェニル基と一緒にになって、ヘテロアリール
二環式基または二環式アリール基を形成することがあり、

10 R⁵は、水素、置換アルキル、N(R²⁰)₂、NR²⁰COR²²、NR²⁰CO₂
R²²、またはNR²⁰CON(R²⁰)₂であり、

R⁶およびR⁷は、独立して、水素もしくはC_{1～4}アルキル、ハロ、アミノ、または
CF₃であり、

R⁸は、水素、C_{1～4}アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロシクリル、
ヘテロアリール、COR²⁰、またはCON(R²⁰)₂であり、

該アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリール部分は、ハロ、アルキル、NO₂、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、CF₃、
CN、OR²⁰、SR²⁰、N(R²⁰)₂、S(O)R²²、SO₂R²²、SO₂N(R²⁰)₂、COR²⁰、CO₂R²⁰、
CON(R²⁰)₂、CONR²⁰SO₂R²²、またはNR²⁰SO₂R²²からなる群から独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよく、

Qは、-C(O)-NH-、-NH-C(O)-、または-NH-C(O)-C(O)-であり、

Wは、-CH-または-N-であり、

Xは、共有結合または-Lk-Lh-であり、Lkは、共有結合または置換されていてもよい直鎖もしくは分岐のC_{1～4}アルキレンであり、Lhは、共有結合、-O-、-S-、または-NR'、-から選択され、R'は、水素またはC_{1～6}低級アルキルであるが、ただし、LkおよびLhは、同時に共有結合とはならず、

Yは、共有結合または-Lk'-Lh'-であり、Lk'は、共有結合または置換されていてもよい直鎖もしくは分岐のC_{1～6}アルキレンであり、Lh'は、共有結合、-O-、-S-、-NR'、-C(O)-、または-NR'-S(O)₂-から選択され、R'は、水素またはC_{1～6}低級アルキルであるが、ただし、Lk'およびLh'は、同時に共有結合とはならず、

R²⁰およびR²²は、水素、C_{1～15}アルキル、C_{2～15}アルケニル、C_{2～15}アルキニル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールから独立して選択され、

該アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリール部分は、ハロ、アルキル、モノ-もしくはジアルキルアミノ、アルキルもしくはアリールもしくはヘテロアリールアミド、CN、O-C_{1～6}アルキル、CF₃、アリール、およびヘテロアリールから独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい)。

【請求項2】

R¹が、水素、単環式もしくは二環式アリール、単環式もしくは二環式ヘテロアリール、C_{1～8}アルキル、またはC_{2～8}アルケニルであり、

該アリール、ヘテロアリール、アルキル、またはアルキニル部分が、ハロ、ヒドロキシ、オキソ、アミノ、アシルオキシ、アシルアミノ、アルコキシ、単環式もしくは二環式シクロアルキル、単環式もしくは二環式ヘテロシクリル、単環式もしくは二環式アリール、または単環式もしくは二環式ヘテロアリールで置換されていてもよく、

さらに、該アミノ、アシルオキシ、アシルアミノ、アルコキシ、シクロアルキル、ヘテ

ロシクリル、アリール、またはヘテロアリール置換基が、ハロ、ヒドロキシ、オキソ、ニトロ、シアノ、アミノ、C₁ ~ ₃アルコキシ、またはハロ、ヒドロキシ、メトキシ、オキソ、ニトロ、シアノ、フェニル、もしくはアミノで置換されていてもよいC₁ ~ ₅アルキルでさらに置換されていてもよく、

R²、R³、およびR⁴が、水素、ヒドロキシ、ハロ、ハロで置換されていてもよいC₁ ~ ₅アルキルもしくはアルコキシであり、または

R²およびR³が、それらが結合しているフェニル基と一緒にになって、ヘテロアリール二環式基を形成することがあり、

R⁵が、水素またはメチルである、

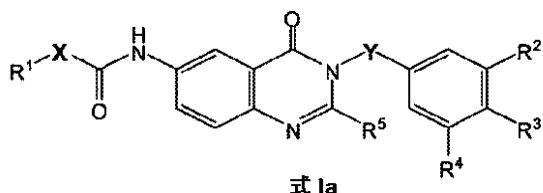
請求項1に記載の化合物。

10

【請求項3】

式Iaの構造を有する、請求項1に記載の化合物。

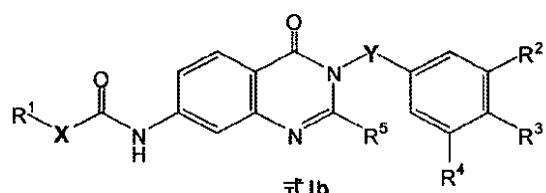
【化36】



【請求項4】

式Ibの構造を有する、請求項1に記載の化合物。

【化37】



【請求項5】

Yが、メチレンである、請求項1に記載の化合物。

30

【請求項6】

Xが、共有結合である、請求項5に記載の化合物。

【請求項7】

R¹が、C₁ ~ ₈アルキルである、請求項6に記載の化合物。

【請求項8】

すなわち、N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ - 3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル } ヘキサンアミドである、請求項7に記載の化合物。

【請求項9】

R¹が、アリールで置換されているC₁ ~ ₈アルキルである、請求項6に記載の化合物。

40

【請求項10】

N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } - 3 - フェニルプロパンアミド；

N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } - 4 - オキソ - 4 - フェニルブタンアミド；および

N - (3 - (3 , 4 - ジフルオロベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド

からなる群から選択される、請求項9に記載の化合物。

【請求項11】

R¹が、アミノで置換されているC₁ ~ ₈アルキルである、請求項6に記載の化合物。

50

【請求項 1 2】

すなわち、2 - (アセチルアミノ) - N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } アセトアミドである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 3】

R¹ が、ヒドロキシ、カルボキシ、またはアシルオキシで置換されている C₁ ~₈ アルキルである、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 1 4】

(N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ - 3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル } カルバモイル) メチルアセテート ;

10 (N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;

(N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ - 3 - ヒドロキナゾリン - 7 - イル } カルバモイル) メチルアセテート ;

(N - { 3 - [(3 - クロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ - 3 - ヒドロキナゾリン - 7 - イル } カルバモイル) メチルアセテート ;

(N - { 3 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ - 3 - ヒドロキナゾリン - 7 - イル } カルバモイル) メチルアセテート ;

(N - { 3 - [(3 - クロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 7 - イル) } - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;

(N - { 3 - [(3 - フルオロフェニル) メチル] - 4 - オキソ - 3 - ヒドロキナゾリン - 7 - イル } カルバモイル) メチルアセテート ;

(N - { 3 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) メチル] - 4 - オキソ - 3 - ヒドロキナゾリン - 7 - イル } カルバモイル) メチルアセテート ;

(N - { 3 - [(4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) メチル] - 4 - オキソ - 3 - ヒドロキナゾリン - 7 - イル } カルバモイル) メチルアセテート ;

(N - { 3 - [(4 - クロロフェニル) メチル] 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 7 - イル) } - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;

(N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 7 - イル) } - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;

(N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ - 3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル } カルバモイル) メチル 2 - (ジメチルアミノ) アセテート ;

(N - { 3 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 7 - イル) } - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;

(N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ - 3 - ヒドロキナゾリン - 7 - イル } カルバモイル) メチル 2 - (ジメチルアミノ) アセテート ;

[N - (4 - オキソ - 3 - { [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル } - 3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) カルバモイル] メチルアセテート ;

2 - ヒドロキシ - N - (4 - オキソ - 3 - { [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル } (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル)) アセトアミド ;

[N - (4 - オキソ - 3 - { [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル } - 3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) カルバモイル] メチルアセテート ;

2 - ヒドロキシ - N - (4 - オキソ - 3 - { [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル } (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル)) アセトアミド ;

(N - { 3 - [(4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) メチル] - 4 - オキソ - 3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル } カルバモイル) メチルアセテート ;

(N - { 3 - [(4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;

(N - { 3 - [(4 - メトキシフェニル) メチル] - 4 - オキソ - 3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル } カルバモイル) メチルアセテート ;

10

20

30

40

50

2 - ヒドロキシ - N - { 3 - [(4 - メトキシフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } アセトアミド ;

(N- { 3 - [(3,4-ジフルオロフェニル)メチル] - 4 - オキソ - 3 - ヒドロキナゾリン - 7 - イル } カルバモイル) メチルアセテート；

N - { 3 - [(3 , 4 - ジフルオロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 7 - イル) } - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;

2 - (3 - (3 , 4 - ジフルオロベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イルアミノ) - 2 - オキソエチルアセテート ;

2 - (3 - (4 クロロベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イルアミノ) - 2 - オキソエチルアセテート ;

N - (3 - (4 - クロロベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;

2 - (3 - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イルアミノ) - 2 - オキソエチルアセテート ;

N - (3 - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;

2 - (3 - (3 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イルアミノ) - 2 - オキソエチルアセテート :

2 - (3 - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 4 - オキソ - 3 - 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イルアミノ) - 2 - オキソエチルアヤテート：

N - (3 - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 4 - オキソ - 3 - 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド :

2 - (3 - (3 , 4 - ジメチルベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イルアミノ) - 2 - オキソチルアセテート :

N - (3 - (3 , 4 - ジメチルベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド :

N - (3 - ベンジル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアカトアミド :

2 - オキソ - 2 - (4 - オキソ - 3 - (2 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 3 , 4 - ビヒドロキサン) リン - 6 - イルアミノ) エチルアセテート ;

N - (3 - (ビフェニル - 3 - イルメチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアカトアミド：

2 - ヒドロキシ - N - (3 - (ナフタレン - 2 - イルメチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナザリル - 6 - イル) アカトアミド・および

2 - ヒドロキシ - N - (3 - (ナフタレン - 2 - イルメチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ビヒドロキナザリル - 3 - イル) アカトミコド

からなる群から選択される。請求項 1-3 に記載の化合物

【請求項 15】

R¹ が、アリールオキシで置換されている C₁ ~₈ アルキルである、請求項 6 に記載の化合物

【請求項 16】

N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } - 2 - フェノキシアセトアミド :

N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリジン - 6 - イル) } - 3 - (4 - メトキシフェノキシ) アセトアミド :

N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリジン - 6 - イル) } - 2 - (4 - フルオロフェノキシ) アセトアミド ;

N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリジン - 6 - イル) } - 2 - (4 - クロロフェニル) ナフチルメチル ,

N = 3 - [(3 - 4 - ジクロロフェニル)メチル] - 4 - オキソ(3 - ヒドロキナゾ

リン - 6 - イル } - 2 - (2 , 6 - ジメチルフェノキシ) アセトアミド ;
N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾ
リン - 6 - イル) } - 2 - (4 - メチルフェノキシ) アセトアミド ;
N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾ
リン - 6 - イル) } - 2 - (2 - メトキシフェノキシ) アセトアミド ;
N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾ
リン - 6 - イル) } - 2 - (2 - フルオロフェノキシ) アセトアミド ;
N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾ
リン - 6 - イル) } - 2 - (3 - フルオロフェノキシ) アセトアミド ;
N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾ
リン - 6 - イル) } 2 - (2 , 4 - ジフルオロフェノキシ) アセトアミド ;
N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾ
リン - 6 - イル) } - 2 - (2 - クロロフェノキシ) アセトアミド ;
N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾ
リン - 6 - イル) } - 2 - (2 , 3 - ジクロロフェノキシ) アセトアミド ;
N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾ
リン - 6 - イル) } - 2 - (2 - ニトロフェノキシ) アセトアミド ;
N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾ
リン - 6 - イル) } - 2 - (2 - ナフチルオキシ) アセトアミド ;
N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾ
リン - 6 - イル) } - 3 - フェノキシプロパンアミド ;
N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾ
リン - 6 - イル) } - 2 - (2 - クロロフェノキシ) プロパンアミド ;
N - { 3 - [(4 - プロモフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン -
6 - イル) } - 2 - フェノキシアセトアミド ;
N - { 3 - [(4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒド
ロキナゾリン - 6 - イル) } - 2 - フェノキシアセトアミド ;
N - { 3 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒド
ロキナゾリン - 6 - イル) } - 2 - フェノキシアセトアミド ;
N - [3 - (ベンゾ [b] チオフェン - 6 - イルメチル) - 4 - オキソ (3 - ヒドロキ
ナゾリン - 6 - イル)] - 2 - フェノキシアセトアミド ;
N - { 3 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン -
6 - イル) } - 2 - (3 - フルオロフェノキシ) アセトアミド ;
N - { 3 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン -
7 - イル) } - 2 - フェノキシアセトアミド ;
N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾ
リン - 7 - イル) } - 2 - (2 - メトキシフェノキシ) アセトアミド ;
N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾ
リン - 7 - イル) } - 2 - フェノキシアセトアミド ; および
N - (3 - (4 - クロロベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 -
イル) - 2 - フェノキシアセトアミド

からなる群から選択される、請求項 1 5 に記載の化合物。

【請求項 17】

R^1 が、ヘテロアリールオキシで置換されている C_{1-8} アルキルである、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 18】

2 - ベンゾ [c] 1 , 2 , 5 - チアジアゾール - 4 - イルオキシ - N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } アセトアミド；

N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾ

リン-6-イル) } - 2 - (3-ピリジルオキシ)アセトアミド;
 N - { 3 - [(4-クロロフェニル)メチル] - 4 - オキソ (3-ヒドロキナゾリン-7-イル) } - 2 - (3-ピリジルオキシ)アセトアミド; および
 N - { 3 - [(3,4-ジクロロフェニル)メチル] - 4 - オキソ (3-ヒドロキナゾリン-7-イル) } - 2 - (3-ピリジルオキシ)アセトアミド
 からなる群から選択される、請求項17に記載の化合物。

【請求項19】

R¹が、アリールチオアルキル、ヘテロアリールチオアルキル、またはアリールアルキルチオアルキルで置換されているC₁~₈アルキルである、請求項6に記載の化合物。 10

【請求項20】

N - { 3 - [(3,4-ジクロロフェニル)メチル] - 4 - オキソ (3-ヒドロキナゾリン-6-イル) } - 2 - (4-クロロフェニルチオ)アセトアミド;
 N - { 3 - [(4-クロロフェニル)メチル] - 4 - オキソ (3-ヒドロキナゾリン-6-イル) } - 2 - (4-ピリジルチオ)アセトアミド;
 N - { 3 - [(3,4-ジクロロフェニル)メチル] - 4 - オキソ (3-ヒドロキナゾリン-6-イル) } - 2 - (4-ピリジルチオ)アセトアミド;
 N - { 3 - [(3,4-ジクロロフェニル)メチル] - 4 - オキソ (3-ヒドロキナゾリン-6-イル) } - 2 - ピリミジン-2-イルチオアセトアミド; および
 N - { 3 - [(3,4-ジクロロフェニル)メチル] - 4 - オキソ (3-ヒドロキナゾリン-6-イル) } - 2 - (フェニルメチルチオ)アセトアミド 20
 からなる群から選択される、請求項19に記載の化合物。

【請求項21】

Xが、NHである、請求項5に記載の化合物。

【請求項22】

N - { 3 - [(3,4-ジクロロフェニル)メチル] - 4 - オキソ (3-ヒドロキナゾリン-6-イル) } (ペンチルアミノ)カルボキサミド;
 N - { 3 - [(3,4-ジクロロフェニル)メチル] - 4 - オキソ (3-ヒドロキナゾリン-6-イル) } [ベンジルアミノ]カルボキサミド; および
 N - { 3 - [(3,4-ジクロロフェニル)メチル] - 4 - オキソ (3-ヒドロキナゾリン-6-イル) } [(2-メトキシエチル)アミノ]カルボキサミド 30
 からなる群から選択される、請求項21に記載の化合物。

【請求項23】

Xが、Oである、請求項5に記載の化合物。

【請求項24】

R¹が、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいアミノ、シクロアルキル、またはカルボキシで置換されていてもよいC₁~₈アルキルまたはC₂~₈アルケニルである、請求項23に記載の化合物。

【請求項25】

N - { 3 - [(3,4-ジクロロフェニル)メチル] - 4 - オキソ (3-ヒドロキナゾリン-6-イル) } (2-メチルプロポキシ)カルボキサミド;
 N - { 3 - [(3,4-ジクロロフェニル)メチル] - 4 - オキソ (3-ヒドロキナゾリン-6-イル) } (メチルエトキシ)カルボキサミド;
 N - { 3 - [(3,4-ジクロロフェニル)メチル] - 4 - オキソ (3-ヒドロキナゾリン-6-イル) } プロブ-2-エニルオキシカルボキサミド;
 N - { 3 - [(3,4-ジクロロフェニル)メチル] - 4 - オキソ (3-ヒドロキナゾリン-6-イル) } メトキシカルボキサミド;
 N - { 3 - [(4-クロロフェニル)メチル] - 4 - オキソ (3-ヒドロキナゾリン-6-イル) } プロブ-2-エニルオキシカルボキサミド;
 N - { 3 - [(3,4-ジクロロフェニル)メチル] - 4 - オキソ (3-ヒドロキナゾリン-7-イル) } (2-メトキシエトキシ)カルボキサミド; 50

N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } { 2 - [メチルベンジルアミノ] エトキシ } カルボキサミド ;

N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } (シクロプロピルメトキシ) カルボキサミド ;

エチル 2 - (N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ - 3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル } カルバモイルオキシ) アセテート ;

エチル 2 - (N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ - 3 - ヒドロキナゾリン - 7 - イル } カルバモイルオキシ) アセテート ; および

N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } [2 - (2 - メトキシエトキシ) エトキシ] カルボキサミド

10

からなる群から選択される、請求項 2 4 に記載の化合物。

【請求項 2 6】

R¹ が、アリールで置換されている C₁ ~₈ アルキルである、請求項 2 3 に記載の化合物。

【請求項 2 7】

N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } (フェニルメトキシ) カルボキサミド ;

N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 2 - メチル - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } (フェニルメトキシ) カルボキサミド ;

N - { 3 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } (フェニルメトキシ) カルボキサミド ;

N - { 3 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } (フェニルメトキシ) カルボキサミド ;

N - { 3 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } (フェニルメトキシ) カルボキサミド ;

N - { 3 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 7 - イル) } (フェニルメトキシ) カルボキサミド ;

N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 7 - イル) } (フェニルメトキシ) カルボキサミド ;

N - { 3 - [(3 - クロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 7 - イル) } (フェニルメトキシ) カルボキサミド ;

N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 7 - イル) } [(2 - メトキシフェニル) メトキシ] カルボキサミド ;

N - { 3 - [(3 - フルオロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 7 - イル) } (フェニルメトキシ) カルボキサミド ;

N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } (2 - フェニルエトキシ) カルボキサミド ;

N - { 3 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 7 - イル) } (フェニルメトキシ) カルボキサミド ;

N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } [(3 - シアノフェニル) メトキシ] カルボキサミド ;

N - { 3 - [(4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 7 - イル) } (フェニルメトキシ) カルボキサミド ;

N - { 3 - [2 - (4 - クロロフェニル) エチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } (フェニルメトキシ) カルボキサミド ;

N - [3 - (ベンゾ [b] チオフェン - 5 - イルメチル) - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル)] (フェニルメトキシ) カルボキサミド ;

ベンジル 4 - オキソ - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イルカルバメート ;

ベンジル 3 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 2 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒ

50

ドロキナゾリン - 7 - イルカルバメート ;
 ベンジル 3 - (3 - メトキシベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イルカルバメート ;
 ベンジル 3 - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イルカルバメート ;
 ベンジル 3 - (3 , 4 - ジメチルベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イルカルバメート ;
 ベンジル 3 - (ナフタレン - 2 - イルメチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イルカルバメート ;
 ベンジル 3 - ((2 , 5 - ジクロロフェノキシ) メチル) ベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イルカルバメート 10
 からなる群から選択される、請求項 26 に記載の化合物。

【請求項 28】

R¹ が、置換されていてもよいアリールである、請求項 23 に記載の化合物。

【請求項 29】

N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } (4 - メチルフェノキシ) カルボキサミド ;
 N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } (4 - フルオロフェノキシ) カルボキサミド ; および
 N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } (4 - クロロフェノキシ) カルボキサミド 20
 からなる群から選択される、請求項 28 に記載の化合物。

【請求項 30】

R¹ が、ヘテロアリールで置換されている C₁ ~₈ アルキルである、請求項 23 に記載の化合物。

【請求項 31】

N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } (3 - ピリジルメトキシ) カルボキサミド ;
 N - { 3 - [(3 - クロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 7 - イル) } (3 - ピリジルメトキシ) カルボキサミド ;
 N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } (2 - フリルメトキシ) カルボキサミド ;
 N - { 3 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 7 - イル) } (3 - ピリジルメトキシ) カルボキサミド ;
 N - { 3 - [(3 - フルオロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 7 - イル) } (3 - ピリジルメトキシ) カルボキサミド ;
 N - { 3 - [(4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 7 - イル) } (3 - ピリジルメトキシ) カルボキサミド ;
 N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } (4 - ピリジルメトキシ) カルボキサミド ; および
 N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } (2 - ピリジルメトキシ) カルボキサミド 40
 からなる群から選択される、請求項 30 に記載の化合物。

【請求項 32】

Y が、 - L^k ' - L^h ' - であり、 L^k ' が、置換されていてもよい直鎖もしくは分岐の C₂ ~₆ アルキレンであり、 L^h ' が、共有結合、 - O - 、 - S - 、 - N R¹ ' ' - 、 - N R¹ ' ' - C (O) - 、または - N R¹ ' ' - S (O)₂ - から選択され、 R¹ ' ' が、水素または C₁ ~₆ 低級アルキルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 33】

N - (3 - (4 - クロロフェネチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 50

- イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 N - (3 - (3 - クロロフェネチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6
 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 N - (3 - (2 , 4 - ジクロロフェネチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 2 , 5 - ジクロロ - N - (2 - (6 - (2 - ヒドロキシアセトアミド) - 4 - オキソキナゾリン - 3 (4 H) - イル) エチル) ベンズアミド ;
 N - (2 - (6 - (2 - ヒドロキシアセトアミド) - 4 - オキソキナゾリン - 3 (4 H) - イル) エチル) - 2 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド ;
 N - (3 - (2 - (2 , 5 - ジクロロフェニルスルホンアミド) エチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 N - (3 - (2 - (2 , 5 - ジクロロフェノキシ) エチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 ベンジル 3 - (2 - (2 - クロロフェノキシ) エチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イルカルバメート ;
 N - (3 - (2 - (2 - クロロフェノキシ) エチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 N - (3 - (2 - (2 - クロロフェノキシ) エチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 7 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 N - (3 - (2 - (4 - クロロフェノキシ) エチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 N - (3 - (2 - (3 - クロロフェノキシ) エチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 N - (3 - (3 - (2 - クロロフェニル) プロピル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 N - (3 - (3 - (2 , 5 - ジクロロフェニルスルホンアミド) プロピル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 2 - ヒドロキシ - N - (4 - オキソ - 3 - (3 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニルスルホンアミド) プロピル) - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) アセトアミド ;
 ベンジル 4 - オキソ - 3 - (3 - (2 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) プロピル) - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イルカルバメート ;
 N - (3 - (3 - (2 , 5 - ジクロロフェノキシ) プロピル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 ベンジル 3 - (3 - (2 , 5 - ジクロロフェノキシ) プロピル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イルカルバメート ;
 2 - ヒドロキシ - N - (4 - オキソ - 3 - (3 - (2 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) プロピル) - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) アセトアミド ;
 ベンジル 3 - (3 - (2 - フルオロフェノキシ) プロピル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イルカルバメート ;
 2 - (3 - (3 - (2 - フルオロフェノキシ) プロピル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イルアミノ) - 2 - オキソエチルアセテート ;
 N - (3 - (3 - (2 - フルオロフェノキシ) プロピル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 7 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 ベンジル 3 - (3 - (2 - シアノフェノキシ) プロピル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イルカルバメート ;
 ベンジル 3 - (3 - (2 , 5 - ジクロロフェノキシ) プロピル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 7 - イルカルバメート ;
 N - (3 - (3 - (2 , 5 - ジクロロフェノキシ) プロピル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 7 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;

10

20

30

40

50

ベンジル 4 - オキソ - 3 - (3 - (0 - トリルオキシ) プロピル) - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イルカルバメート ;

2 - ヒドロキシ - N - (4 - オキソ - 3 - (3 - (0 - トリルオキシ) プロピル) - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) アセトアミド ;

ベンジル 3 - (3 - (2 - クロロフェノキシ) プロピル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イルカルバメート ;

N - (3 - (3 - (2 - クロロフェノキシ) プロピル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;

N - (3 - (3 - (2 , 3 - ジクロロフェノキシ) プロピル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;

N - (3 - (3 - (2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) プロピル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;

2 - ヒドロキシ - N - (4 - オキソ - 3 - (3 - フェノキシプロピル) - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) アセトアミド ;

N - (3 - (3 - (4 - クロロフェノキシ) プロピル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;

ベンジル 3 - (4 - (2 , 5 - ジクロロフェノキシ) ブチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イルカルバメート ;

N - (3 - (4 - (2 , 5 - ジクロロフェノキシ) ブチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;

N - (3 - (5 (2 , 5 - ジクロロフェノキシ) ペンチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;

(R) - N - (3 - (1 - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;

(S) - N - (3 - (1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) エチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 7 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;

(R) - N - (3 - (1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) エチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 7 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;

2 - ヒドロキシ - N - (3 - (2 - ヒドロキシ - 3 - (0 - トリルオキシ) プロピル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) アセトアミド ;

2 - ヒドロキシ - N - (4 - オキソ - 3 - フェネチル - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) アセトアミド ;

2 - オキソ - 2 - (4 - オキソ - 3 - (3 - フェニルプロピル) - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イルアミノ) エチルアセテート ;

2 - ヒドロキシ - N - (4 - オキソ - 3 - (3 - フェニルプロピル) - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) アセトアミド ;

ベンジル 3 - (1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) エチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 7 - イルカルバメート ;

2 - (3 - (1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) エチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 7 - イルアミノ) - 2 - オキソエチルアセテート ;

N - (3 - (1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) エチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 7 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;

N - (3 - (1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) エチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;

2 - (3 - (1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) プロピル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イルアミノ) - 2 - オキソエチルアセテート ;

N - (3 - (1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) プロピル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ; および

10

20

30

40

50

ベンジル 3 - (1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) プロピル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イルカルバメート
からなる群から選択される、請求項 3 2 に記載の化合物。

【請求項 3 4】

治療有効量の請求項 1 に記載の化合物または薬学的に許容できるその塩、エステル、プロドラッグ、もしくは水和物を含む医薬組成物。

【請求項 3 5】

ステアロイル - C o A デサチュラーゼ阻害性化合物で治療することができる哺乳動物における疾患または状態を治療するための方法であって、それを必要としている哺乳動物に、治療有効投与量の請求項 1 に記載の化合物、または薬学的に許容できるその塩、エステル、プロドラッグ、溶媒和物、もしくは水和物を投与することを含む方法。

10

【請求項 3 6】

前記疾患状態が、冠状動脈疾患、アテローム性動脈硬化症、心臓疾患、高血圧症、および末梢血管疾患、癌、脳血管疾患（脳卒中、虚血性脳卒中および一過性脳虚血発作（TIA）、ならびに虚血性網膜症を包含するが、これらに限定されるものではない）、脂質異常症、肥満症、糖尿病、インスリン抵抗性、グルコース耐性の低下、インスリン非依存性糖尿病、II型糖尿病、I型糖尿病、および他の糖尿病性合併症からなる群から選択される、請求項 3 5 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

20

【0 0 0 1】

本願は、2007年4月11日に出願された米国仮特許出願第 6 0 / 9 1 1 , 2 2 5 号への優先権を主張し、この米国仮特許出願の全体は、本明細書中に参考として援用される。

【0 0 0 2】

（発明の分野）

本発明は、一般的に、3 - ヒドロキナゾリン - 4 - オン誘導体などの、ステアロイル - C o A デサチュラーゼの阻害剤の分野、およびステアロイル - C o A デサチュラーゼ (SCD) 酵素により媒介される様々なヒト疾患、特に、脂質レベルの上昇に関連する疾患、心臓血管疾患、癌、糖尿病、肥満症、メタボリック症候群などを治療および/または予防する際のそのような化合物の使用に関する。

30

【背景技術】

【0 0 0 3】

（背景）

ステアロイル C o A デサチュラーゼ (SCD) は、9 脂肪酸デサチュラーゼである。哺乳動物の酵素は、小胞体に局在しており、そのプロセスで、9 位において飽和脂肪酸を不飽和化して一価不飽和脂肪酸を生成するための分子 O₂ および NADH ならびに水を必要とする。これらの酵素にとっての一次基質は、ステアリン酸 (C18) およびパルミチン酸 (C16) のアシル - C o A 誘導体であり、主要な反応は、ステアリン酸のオレイン酸 (C18:1) への変換である。種に応じて、主に組織分布が異なる 2 ~ 4 種の高さに相同意の SCD のアイソフォームが存在する。

40

【0 0 0 4】

最もよく特徴がわかっている SCD アイソザイムは、肝臓、脂肪および骨格筋で主に見いだされる SCD1 である。マウスおよびラットにおける SCD1 の欠失、変異または阻害は、肝トリグリセリド分泌の減少、肝脂肪変性の減少、体重増加に対する抵抗性ならびにインスリン感受性およびグルコース取り込みの改善をもたらす（非特許文献 1；非特許文献 2；および非特許文献 3 にレビューされている）。SCD 活性の代用物とメタボリック症候群、糖尿病および肥満症との間の相関を示すヒトにおける研究と組み合わせられたこれらの研究は、肥満症、糖尿病、高トリグリセリド血症ならびに関係する疾患および共存症を治療するための手段としての SCD 阻害を強く暗示している。アンチセンスオリゴ

50

ヌクレオチド阻害剤を使用して行われた研究は、SCD活性と肥満症および食餌誘発性肝インスリン抵抗性の発現との間の相関も証明した。非特許文献4；および非特許文献5を参照されたい。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0005】

【非特許文献1】Ntambiら(2004年)ProgLipid Res 43巻、91～104頁

【非特許文献2】(2005年)、Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids 73巻、35～41頁

【非特許文献3】(2005年)Obes. Rev. 6巻、169～174頁

【非特許文献4】Jiangら(2005年)J.Clin. Invest. 115巻: 1030～1038ページ

【非特許文献5】Gutierrez-Juarezら(2006年)J. Clin. Invest. 116巻: 1686～1695頁

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

本発明は、SCD活性を阻害し、したがって、脂質レベルおよび脂質脂肪酸組成を調節する際に有用である化合物を提供する。これらの化合物は、脂質レベルの上昇に関連する疾患、心臓血管疾患、糖尿病、肥満症、メタボリック症候群などを包含するがこれらに限定されない、脂質異常症に関連する疾患および脂質代謝の障害などのSCD媒介性疾患の治療に有用である。

【課題を解決するための手段】

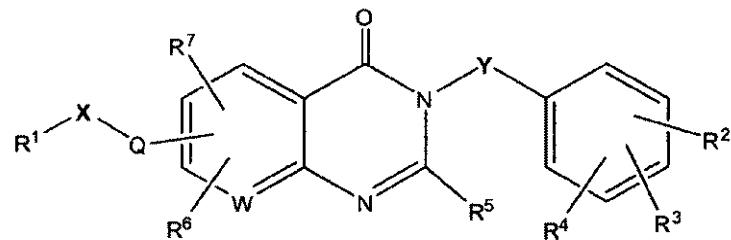
【0007】

(発明の要旨)

本発明の目的は、ステアロイル-CoAデサチュラーゼ阻害剤として作用する化合物を提供することである。したがって、第一の態様において、本発明は、式Iの化合物に関し、

【0008】

【化1-1】



式中、

R¹は、水素、置換されていてもよいC₁～₁₅アルキル、置換されていてもよいC₂～₁₅アルケニル、置換されていてもよいC₂～₁₅アルキニル、置換されていてもよい单環式もしくは二環式ヘテロシクリル、置換されていてもよい单環式もしくは二環式アリール、または单環式もしくは二環式ヘテロアリールであり、

R²、R³、およびR⁴は、独立して、水素、置換されていてもよいC₁～₆アルキル、置換されていてもよいC₂～₆アルケニル、置換されていてもよいC₂～₆アルキニル、置換されていてもよい单環式もしくは二環式ヘテロシクリル、置換されていてもよい单環式もしくは二環式アリール、または单環式もしくは二環式ヘテロアリール、ハロ、

【0009】

10

20

30

40

【化1-2】

NO₂,

CF₃, CN, OR²⁰, SR²⁰, N(R²⁰)₂, S(O)R²², SO₂R²², SO₂N(R²⁰)₂, S(O)₃R²⁰,
 P(O)(OR²⁰)₂, SO₂NR²⁰COR²², SO₂NR²⁰CO₂R²², SO₂NR²⁰CON(R²⁰)₂,
 NR²⁰COR²², NR²⁰CO₂R²², NR²⁰CON(R²⁰)₂, NR²⁰C(NR²⁰)NHR²³, COR²⁰,
 CO₂R²⁰, CON(R²⁰)₂, CONR²⁰SO₂R²², NR²⁰SO₂R²², SO₂NR²⁰CO₂R²²,
 OCONR²⁰SO₂R²², OC(O)R²⁰, C(O)OCH₂OC(O)R²⁰, OCON(R²⁰)₂,

であり、または

R² および R³ は、それらが結合しているフェニル基と一緒にになって、ヘテロアリール 10
 二環式基または二環式アリール基を形成することがあり、

R⁵ は、水素、置換されていてもよい C₁ ~ ₆ アルキル、N(R²⁰)₂、NR²⁰C₂ ~ ₂ R²²、または NR²⁰C₂ ~ ₂ CON(R²⁰)₂ であり、

R⁶ および R⁷ は、独立して、水素もしくは C₁ ~ ₄ アルキル、ハロ、アミノ、または CF₃ であり、

Q は、-C(O)-NH-、-NH-C(O)-、または -NH-C(O)-C(O)- であり、

W は、-CH- または -N- であり、

X は、共有結合または -Lk-Lh- であり、Lk は、共有結合または置換されていてもよい直鎖もしくは分岐の C₁ ~ ₄ アルキレンであり、Lh は、共有結合、-O-、-S-、または -NR'-、から選択され、R' は、水素または C₁ ~ ₆ 低級アルキルであるが、ただし、Lk および Lh は、同時に共有結合とはならず、 20

Y は、共有結合または -Lk'-Lh'- であり、Lk' は、共有結合または置換されていてもよい直鎖もしくは分岐の C₁ ~ ₆ アルキレンであり、Lh' は、共有結合、-O-、-S-、-NR'-、-NR'-C(O)-、または -NR'-S(O)₂- から選択され、R' は、水素または C₁ ~ ₆ 低級アルキルであるが、ただし、Lk' および Lh' は、同時に共有結合とはならず、

R²⁰ および R²² は、水素、C₁ ~ ₁₅ アルキル、C₂ ~ ₁₅ アルケニル、C₂ ~ ₁ ₅ アルキニル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から独立して選択され、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリール部分は、ハロ、アルキル、モノ-もしくはジアルキルアミノ、アルキルもしくはアリールもしくはヘテロアリールアミド、CN、O-C₁ ~ ₆ アルキル、CF₃、アリール、およびヘテロアリールから独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよい。 30

【0010】

本発明の一部の実施形態において、R¹ アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリール部分は、アルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、

【0011】

【化1-3】

NO₂, CF₃, CN,
 OR⁸, SR⁸, N(R⁸)₂, S(O)R²², SO₂R²², SO₂N(R²⁰)₂, S(O)₃R²⁰, P(O)(OR²⁰)₂, SO₂NR²⁰COR²²,
 SO₂NR²⁰CO₂R²², SO₂NR²⁰CON(R²⁰)₂, NR²⁰COR²², NR²⁰CO₂R²², NR²⁰CON(R²⁰)₂,
 NR²⁰C(NR²⁰)NHR²³, COR²⁰, CO₂R²⁰, CON(R²⁰)₂, CONR²⁰SO₂R²², NR²⁰SO₂R²²,
 SO₂NR²⁰CO₂R²², OCONR²⁰SO₂R²², OC(O)R²⁰, C(O)OCH₂OC(O)R²⁰, および OCON(R²⁰)₂,

からなる群から独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよく、一部の場合において、各任意選択のアルキル、ヘテロアリール、アリール、およびヘテロシクリル置換基は、ハロ、NO₂、アルキル、CF₃、アミノ、モノ-もしくはジ-アルキルアミノ、アルキルもしくはアリールもしくはヘテロアリールアミド、NR²⁰COR²²、N 50

$R^{20}SO_2R^{22}$ 、 COR^{20} 、 CO_2R^{20} 、 $CON(R^{20})_2$ 、 $NR^{20}CON(R^{20})_2$ 、 $OC(O)R^{20}$ 、 $OC(O)N(R^{20})_2$ 、 $S(O)_3R^{20}$ 、 $P(O)(OR^{20})_2$ 、 SR^{20} 、 $S(O)R^{22}$ 、 SO_2R^{22} 、 $SO_2N(R^{20})_2$ 、 CN 、または OR^{20} でさらに置換されていてもよい。

【0012】

本発明の特定の実施形態において、 R^1 アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリール部分は、アルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、 NO_2 、 CF_3 、 CN 、 OR^{20} 、 SR^{20} 、 $N(R^{20})_2$ 、 $S(O)R^{22}$ 、 SO_2R^{22} 、 $SO_2N(R^{20})_2$ 、 $NR^{20}COR^{22}$ 、 $NR^{20}CO_2R^{22}$ 、 $NR^{20}CON(R^{20})_2$ 、 COR^{20} 、 CO_2R^{20} 、 $CON(R^{20})_2$ 、 $NR^{20}SO_2R^{22}$ 、および $OC(O)R^{20}$ からなる群から独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよく、一部の場合において、各任意選択のアルキル、ヘテロアリール、アリール、およびヘテロシクリル置換基は、ハロ、 NO_2 、アルキル、 CF_3 、アミノ、モノ-もしくはジ-アルキルアミノ、アルキルもしくはアリールもしくはヘテロアリールアミド、 $NR^{20}COR^{22}$ 、 $NR^{20}SO_2R^{22}$ 、 COR^{20} 、 CO_2R^{20} 、 $CON(R^{20})_2$ 、 SR^{20} 、 $S(O)R^{22}$ 、 SO_2R^{22} 、 $SO_2N(R^{20})_2$ 、 CN 、または OR^{20} でさらに置換されていてもよい。

【0013】

これらの実施形態において、 R^8 は、水素、 C_{1-4} アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 COR^{20} 、または $CON(R^{20})_2$ であり、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリール部分は、ハロ、アルキル、 NO_2 、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 CF_3 、 CN 、 OR^{20} 、 SR^{20} 、 $N(R^{20})_2$ 、 OR^{20} 、 SR^{20} 、 $N(R^{20})_2$ 、 $S(O)R^{22}$ 、 SO_2R^{22} 、 $SO_2N(R^{20})_2$ 、 COR^{20} 、 CO_2R^{20} 、 $CON(R^{20})_2$ 、 $CONR^{20}SO_2R^{22}$ 、および $NR^{20}SO_2R^{22}$ からなる群から独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい。

【0014】

本発明の一部の実施形態において、 R^2 、 R^3 、および R^4 アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロシクリル、またはヘテロアリール部分は、ハロ、アルキル、 NO_2 、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、

【0015】

【化1-4】

CF_3 、 CN 、 OR^{20} 、 SR^{20} 、 $N(R^{20})_2$ 、 $S(O)R^{22}$ 、 SO_2R^{22} 、 $SO_2N(R^{20})_2$ 、 $S(O)_3R^{20}$ 、 $P(O)(OR^{20})_2$ 、 $SO_2NR^{20}COR^{22}$ 、 $SO_2NR^{20}CO_2R^{22}$ 、 $SO_2NR^{20}CON(R^{20})_2$ 、 $NR^{20}COR^{22}$ 、 $NR^{20}CO_2R^{22}$ 、 $NR^{20}CON(R^{20})_2$ 、 $NR^{20}C(NR^{20})NHR^{23}$ 、 COR^{20} 、 CO_2R^{20} 、 $CON(R^{20})_2$ 、 $CONR^{20}SO_2R^{22}$ 、 $NR^{20}SO_2R^{22}$ 、 $SO_2NR^{20}CO_2R^{22}$ 、 $OCONR^{20}SO_2R^{22}$ 、 $OC(O)R^{20}$ 、 $C(O)OCH_2OC(O)R^{20}$ 、および $OCON(R^{20})$ 。

からなる群から独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい。

【0016】

本発明の一部の実施形態において、 R^2 、 R^3 、および R^4 アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロシクリル、またはヘテロアリール部分は、アルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、 NO_2 、 CF_3 、 CN 、 OR^{20} 、 SR^{20} 、 $N(R^{20})_2$ 、 $S(O)R^{22}$ 、 SO_2R^{22} 、 $SO_2N(R^{20})_2$ 、 $NR^{20}COR^{22}$ 、 $NR^{20}CO_2R^{22}$ 、 $NR^{20}CON(R^{20})_2$ 、 COR^{20} 、 CO_2R^{20} 、 $CON(R^{20})_2$ 、 $NR^{20}SO_2R^{22}$ 、および $OC(O)R^{20}$ からなる群から独立して選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい。

【0017】

典型的な実施形態において、 R^{20} および R^{22} は、水素、 C_{1-15} アルキル、 C_{2-15} アルケニル、 C_{2-15} アルキニル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロア

10

20

30

40

50

リールからなる群から独立して選択され、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリール部分は、ハロ、アルキル、モノ-もしくはジアルキルアミノ、アルキルもしくはアリールもしくはヘテロアリールアミド、CN、O-C_{1~6}アルキル、CF₃、アリール、およびヘテロアリールから独立して選択される1~3個の置換基で置換されていてもよい。

【0018】

特定の実施形態において、R²⁰およびR²²は、水素、C_{1~6}アルキル、C_{2~6}アルケニル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から独立して選択され、アルキル、アルケニル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリール部分は、ハロ、アルキル、モノ-もしくはジアルキルアミノ、CN、O-C_{1~6}アルキル、またはCF₃から独立して選択される1~3個の置換基で置換されていてもよい。
10

【0019】

典型的なR¹基は、低級アルキル、ハロゲン、CF₃、-OCF₃、および-OCH₃からなる群から独立して選択される1~3個の置換基でフェニル環の3、4、または5位において置換されていてもよいフェニルである。それ以外の典型的なR¹基は、低級アルキル、ハロゲン、CF₃、-OCF₃、-O-C_{1~6}アルキルから独立して選択される1~3個の置換基で置換されていてもよいC_{1~6}アルキル、またはフェニルであり、フェニルは、低級アルキル、ハロゲン、CF₃、-OCF₃、および-OCH₃からなる群から独立して選択される1~3個の置換基で置換されていてもよい。

【0020】

典型的な実施形態において、R²、R³、およびR⁴基は、水素；置換されていてもよいアリール[ハロゲン、CF₃、-OCF₃、および-OCH₃からなる群から独立して選択される1~3個の置換基で(例えば、フェニル環の3、4、または5位において)置換されていてもよいフェニルなど]；またはヒドロキシ、ハロゲン、NO₂、C_{1~6}アルキル、-O-C_{1~6}アルキル、アミノ、モノ-もしくはジ-アルキルアミノ、およびCF₃からなる群から独立して選択される1、2、または3個の置換基で置換されていてもよいC_{1~6}アルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル)から独立して選択される。
20

【0021】

一部の実施形態において、Qは、-C(O)-NH-、-NH-C(O)-、または-NH-C(O)-C(O)-である。特定の実施形態において、Qは、-C(O)-NH-または-NH-C(O)-である。他の実施形態において、Qは、-NH-C(O)-C(O)-であり、-NH-C(O)-C(O)-は、末端C(O)部分がXと直接結合しているように配向されている。
30

【0022】

典型的な実施形態において、Xは、共有結合または-Lk-Lh-であり、Lkは、共有結合または置換されていてもよい直鎖もしくは分岐のC_{1~4}アルキレンであり、Lhは、共有結合、-O-、-S-、または-NR'’-から選択され、R'’は、水素またはC_{1~6}低級アルキルであるが、ただし、LkおよびLhは、同時に共有結合とはならない。一部の実施形態において、X基は、ヒドロキシル、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、CF₃、および-OCF₃から選択される1または2個の置換基で置換されていてもよいC_{1~4}アルキレンであってよい。典型的なX基は、共有結合、置換されていてもよいC_{1~4}アルキレン-Lh-、置換されていてもよいC_{2~3}アルキレン-Lh-、メチレン-Lh-、-CH₂CH₂-Lh-、-CH₂CH₂CH₂-Lh-；-CH(CH₃)CH₂-Lh-、-CH₂CH₂CH₂CH₂-Lh-、-C(CH₃)₂CH₂-Lh-または-CH(CH₃)CH₂CH₂-Lh-であり、Lhは、共有結合、-O-、-S-、または-NR'’-から選択され、R'’は、水素またはC_{1~6}低級アルキルである。典型的には、Lhは、共有結合または-O-から選択される。典型的な実施形態において、Xは、LhがR¹基に直接連結しているように配向されており、他の実施形態において、R¹基に直接連結しているのはLkである。特定の実施形態にお
40

10

20

30

40

50

いて、Xは、共有結合もしくは-O-、-S-、または-NH-である。

【0023】

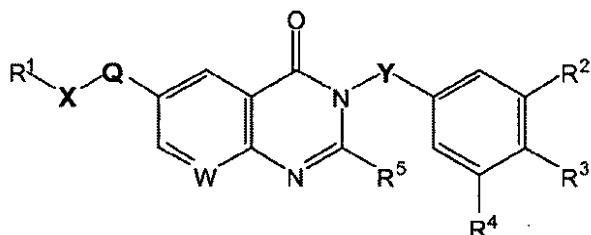
典型的な実施形態において、Yは、共有結合または-Lk'-Lh'-であり、Lk'は、置換されていてもよい直鎖または分岐のC₁~₆アルキレンであり、Lh'は、共有結合、-O-、-S-、-NR'-、-NR'-C(O)-、または-NR'-S(O)₂-から選択され、R'は、水素またはC₁~₆低級アルキルである。一部の実施形態において、Y基は、ヒドロキシリ、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、CF₃、および-O-CF₃から選択される1または2個の置換基で置換されていてもよいC₁~₆アルキレンであってよい。典型的なY基は、共有結合、置換されていてもよいC₁~₄アルキレン-Lh'-、置換されていてもよいC₂~₃アルキレン-Lh'-、メチレン-Lh'-、-CH₂CH₂-Lh'-、-CH₂CH₂CH₂-Lh'-、-CH(CH₃)CH₂-Lh'-、-CH₂CH₂CH₂CH₂-Lh'-、-C(CH₃)₂CH₂-Lh'-、-CH(CH₃)CH₂CH₂-Lh'-、または-CH₂CH₂CH₂CH₂-Lh'-であり、Lh'は、共有結合、-O-、-S-、-NR'-、または-NR'-C(O)-、または-NR'-S(O)₂-から選択され、R'は、水素またはC₁~₆低級アルキルである。典型的には、Lh'は、共有結合または-O-から選択される。典型的な実施形態において、Yは、Lk'が、式IにおいてYが結合している環窒素に直接連結しているように配向されている。Lh'が、-NR'-C(O)-または-NR'-S(O)₂-から選択される実施形態において、Lh'基は、Lh'基の窒素が、Lk'基に直接結合しているように配向されている。特定の実施形態において、Yは、ヒドロキシリ、低級アルコキシ、アミノ、シアノ、または=Oで置換されていてもよい直鎖または分岐のアルキレンである。

【0024】

本発明の一態様において、R¹XQ部分は、3-ヒドロキナゾリン-4-オンの6位に結合しており、化合物は、式Iaの構造を有する。

【0025】

【化2】

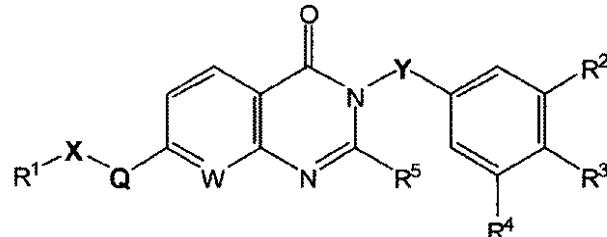


式Ia

本発明の別の態様において、R¹XQ部分は、3-ヒドロキナゾリン-4-オンの7位に結合しており、化合物は、式Ibの構造を有する。

【0026】

【化3】



式Ib

本発明の別の目的は、治療有効量の式IのSCD阻害性化合物、および少なくとも1種の薬学的に許容できる担体を含む医薬製剤を提供することである。製剤は、典型的には、経口投与のためであるが、一部の実施形態において、他の経路を介する投与のために提供

10

20

30

40

50

されることがある。

【0027】

本発明の第三の目的において、SCD阻害性化合物で治療することができる哺乳動物における疾患または状態の治療において式Iの化合物を使用する方法が提供される。方法は、それを必要としている哺乳動物に治療有効投与量の式Iの化合物を投与することを含む。そのような疾患は、心臓血管疾患（冠状動脈疾患、アテローム性動脈硬化症、心臓疾患、高血圧症、および末梢血管疾患を包含するが、これらに限定されるものではない）、癌、脳血管疾患（脳卒中、虚血性脳卒中および一過性脳虚血発作（TIA）、ならびに虚血性網膜症を包含するが、これらに限定されるものではない）、脂質異常症、肥満症、糖尿病、インスリン抵抗性、グルコース耐性の低下、インスリン非依存性糖尿病、II型糖尿病、I型糖尿病、および他の糖尿病性合併症を包含するが、これらに限定されるものではない。

10

【0028】

今のところ、本発明において使用するために選択される化合物は、

N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } (フェニルメトキシ) カルボキサミド；

N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } - 3 - フェニルプロパンアミド；

N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ - 3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル } ヘキサンアミド；

N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } (ペンチルアミノ) カルボキサミド；

N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } [ベンジルアミノ] カルボキサミド；

N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 2 - メチル - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } (フェニルメトキシ) カルボキサミド；

N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } (2 - メチルプロポキシ) カルボキサミド；

N - { 3 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } (フェニルメトキシ) カルボキサミド；

N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } (メチルエトキシ) カルボキサミド；

N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } プロピ - 2 - エニルオキシカルボキサミド；

N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } (4 - メチルフェノキシ) カルボキサミド；

N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } (4 - フルオロフェノキシ) カルボキサミド；

N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } メトキシカルボキサミド；

N - { 3 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } プロピ - 2 - エニルオキシカルボキサミド；

N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } - 2 - フェノキシアセトアミド；

N - { 3 - [2 - (4 - クロロフェニル) エチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } (フェニルメトキシ) カルボキサミド；

N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } - 2 - (4 - メトキシフェノキシ) アセトアミド；

N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } - 2 - (4 - フルオロフェノキシ) アセトアミド；

20

30

40

50

2 - (アセチルアミノ) - N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } アセトアミド ;

N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } - 2 - (3 , 5 - ジメチルフェノキシ) アセトアミド ;

N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } - 2 - (2 , 6 - ジメチルフェノキシ) アセトアミド ;

N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } - 2 - (4 - メチルフェノキシ) アセトアミド ;

N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } (3 - ピリジルメトキシ) カルボキサミド ;

N - { 3 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } (フェニルメトキシ) カルボキサミド ;

N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } - 2 - (2 - メトキシフェノキシ) アセトアミド ;

N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } - 2 - (2 - フルオロフェノキシ) アセトアミド ;

N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } - 2 - (3 - フルオロフェノキシ) アセトアミド ;

N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } - 2 - (2 , 4 - ジフルオロフェノキシ) アセトアミド ;

N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } - 2 - (2 - クロロフェノキシ) アセトアミド ;

N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } - 2 - (2 , 3 - ジクロロフェノキシ) アセトアミド ;

N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } - 2 - (2 - ニトロフェノキシ) アセトアミド ;

N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } - 2 - (2 - ナフチルオキシ) アセトアミド ;

N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } - 3 - フェノキシプロパンアミド ;

N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } - 2 - (2 - クロロフェノキシ) プロパンアミド ;

2 - ベンゾ [c] 1 , 2 , 5 - チアジアゾール - 4 - イルオキシ - N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } アセトアミド ;

N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } - 2 - (3 - ピリジルオキシ) アセトアミド ;

N - { 3 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } - 2 - (4 - ピリジルチオ) アセトアミド ;

N - { 3 - [(4 - プロモフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } - 2 - フェノキシアセトアミド ;

N - { 3 - [(4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } - 2 - フェノキシアセトアミド ;

N - { 3 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } - 2 - フェノキシアセトアミド ;

N - [3 - (ベンゾ [b] チオフェン - 6 - イルメチル) - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル)] - 2 - フェノキシアセトアミド ;

N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } - 4 - オキソ - 4 - フェニルブタンアミド ;

N - { 3 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 10

6 - イル) } - 2 - (3 - フルオロフェノキシ) アセトアミド ;
 N - { 3 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン -
 7 - イル) } - 2 - フェノキシアセトアミド ;
 N - [3 - (ベンゾ [b] チオフェン - 5 - イルメチル) - 4 - オキソ (3 - ヒドロキ
 ナゾリン - 6 - イル)] (フェニルメトキシ) カルボキサミド ;
 N - { 3 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒド
 ロキナゾリン - 6 - イル) } (フェニルメトキシ) カルボキサミド ;
 (N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ - 3 - ヒドロキナ
 ゾリン - 6 - イル } カルバモイル) メチルアセテート ;
 N - { 3 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン -
 7 - イル) } (フェニルメトキシ) カルボキサミド ;
 N - { 3 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン -
 7 - イル) } - 2 - (3 - ピリジルオキシ) アセトアミド ;
 N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾ
 リン - 7 - イル) } - 2 - (2 - メトキシフェノキシ) アセトアミド ;
 N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾ
 リン - 7 - イル) } - 2 - (3 - ピリジルオキシ) アセトアミド ;
 N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾ
 リン - 7 - イル) } (フェニルメトキシ) カルボキサミド ;
 N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾ
 リン - 7 - イル) } - 2 - フェノキシアセトアミド ;
 N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリ
 ン - 6 - イル) } - 2 - (4 - ピリジルチオ) アセトアミド ;
 N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾ
 リン - 6 - イル) } - 2 - ピリミジン - 2 - イルチオアセトアミド ;
 N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾ
 リン - 6 - イル) } - 2 - (4 - クロロフェニルチオ) アセトアミド ;
 N - { 3 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン -
 6 - イル) } [5 - (イミダゾリルメチル) (2 - フリル)] カルボキサミド ;
 N - { 3 - [(3 - クロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン -
 7 - イル) } (フェニルメトキシ) カルボキサミド ;
 N - { 3 - [(3 - クロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン -
 7 - イル) } (3 - ピリジルメトキシ) カルボキサミド ;
 N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾ
 リン - 6 - イル) } - 2 - (フェニルメチルチオ) アセトアミド ;
 N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾ
 リン - 7 - イル) } [(2 - メトキシフェニル) メトキシ] カルボキサミド ;
 N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾ
 リン - 6 - イル) } - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾ
 リン - 6 - イル) } (2 - フリルメトキシ) カルボキサミド ;
 (N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ - 3 - ヒドロキナ
 ゾリン - 7 - イル } カルバモイル) メチルアセテート ;
 (N - { 3 - [(3 - クロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ - 3 - ヒドロキナゾリン
 - 7 - イル } カルバモイル) メチルアセテート ;
 (N - { 3 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ - 3 - ヒドロキナゾリン
 - 7 - イル } カルバモイル) メチルアセテート ;
 N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾ
 リン - 7 - イル) } (2 - メトキシエトキシ) カルボキサミド ;
 N - { 3 - [(3 - クロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 50

7 - イル) } - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 N - { 3 - [(3 - フルオロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン
 - 7 - イル) } (フェニルメトキシ) カルボキサミド ;
 N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾ
 リン - 6 - イル) } (4 - クロロフェノキシ) カルボキサミド ;
 N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾ
 リン - 6 - イル) } (2 - フェニルエトキシ) カルボキサミド ;
 (N - { 3 - [(3 - フルオロフェニル) メチル] - 4 - オキソ - 3 - ヒドロキナゾリ
 ン - 7 - イル } カルバモイル) メチルアセテート ;
 N - { 3 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒド
 ロキナゾリン - 7 - イル) } (フェニルメトキシ) カルボキサミド ;
 N - { 3 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒド
 ロキナゾリン - 7 - イル) } (3 - ピリジルメトキシ) カルボキサミド ;
 (N - { 3 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) メチル] - 4 - オキソ - 3 - ヒ
 ドロキナゾリン - 7 - イル } カルバモイル) メチルアセテート ;
 N - { 3 - [(3 - フルオロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン
 - 7 - イル) } (3 - ピリジルメトキシ) カルボキサミド ;
 N - { 3 - [(4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒド
 ロキナゾリン - 7 - イル) } (3 - ピリジルメトキシ) カルボキサミド ;
 (N - { 3 - [(4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) メチル] - 4 - オキソ - 3 - ヒ
 ドロキナゾリン - 7 - イル } カルバモイル) メチルアセテート ;
 N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾ
 リン - 6 - イル) } (4 - ピリジルメトキシ) カルボキサミド ;
 N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾ
 リン - 6 - イル) } [(3 - シアノフェニル) メトキシ] カルボキサミド ;
 N - { 3 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン
 - 7 - イル) } - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾ
 リン - 7 - イル) } - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 N - { 3 - [(4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒド
 ロキナゾリン - 7 - イル) } (フェニルメトキシ) カルボキサミド ;
 N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾ
 リン - 6 - イル) } { 2 - [メチルベンジルアミノ] エトキシ } カルボキサミド ;
 N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾ
 リン - 6 - イル) } (シクロプロピルメトキシ) カルボキサミド ;
 (N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ - 3 - ヒドロキナ
 ゾリン - 6 - イル } カルバモイル) メチル 2 - (ジメチルアミノ) アセテート ;
 N - { 3 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒド
 ロキナゾリン - 7 - イル) } - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 エチル 2 - (N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ - 3 -
 ヒドロキナゾリン - 6 - イル } カルバモイルオキシ) アセテート ;
 N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾ
 リン - 6 - イル) } (2 - ピリジルメトキシ) カルボキサミド ;
 (N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ - 3 - ヒドロキナ
 ゾリン - 7 - イル } カルバモイル) メチル 2 - (ジメチルアミノ) アセテート ;
 エチル 2 - (N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ - 3 -
 ヒドロキナゾリン - 7 - イル } カルバモイルオキシ) アセテート ;
 N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾ
 リン - 6 - イル) } [2 - (2 - メトキシエトキシ) エトキシ] カルボキサミド ;
 N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾ
 リン - 6 - イル) } 50

リン - 6 - イル) } [(2 - メトキシエチル) アミノ] カルボキサミド ;
 [N - (4 - オキソ - 3 - { [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル } - 3 -
 ヒドロキナゾリン - 6 - イル) カルバモイル] メチルアセテート ;
 2 - ヒドロキシ - N - (4 - オキソ - 3 - { [3 - (トリフルオロメチル) フェニル]
 メチル } (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル)) アセトアミド ;
 [N - (4 - オキソ - 3 - { [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル } - 3 -
 ヒドロキナゾリン - 6 - イル) カルバモイル] メチルアセテート ;
 2 - ヒドロキシ - N - (4 - オキソ - 3 - { [4 - (トリフルオロメチル) フェニル]
 メチル } (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル)) アセトアミド ;
 (N - { 3 - [(4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) メチル] - 4 - オキソ - 3 - ヒ
 ドロキナゾリン - 6 - イル } カルバモイル) メチルアセテート ;
 N - { 3 - [(4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒド
 ロキナゾリン - 6 - イル) } - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 (N - { 3 - [(4 - メトキシフェニル) メチル] - 4 - オキソ - 3 - ヒドロキナゾリ
 ン - 6 - イル } カルバモイル) メチルアセテート ;
 2 - ヒドロキシ - N - { 3 - [(4 - メトキシフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 -
 ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } アセトアミド ;
 (N - { 3 - [(3 , 4 - ジフルオロフェニル) メチル] - 4 - オキソ - 3 - ヒドロキ
 ナゾリン - 7 - イル } カルバモイル) メチルアセテート ;
 N - { 3 - [(3 , 4 - ジフルオロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナ
 ゾリン - 7 - イル) } - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 2 - (3 - (3 , 4 - ジフルオロベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリ
 ン - 6 - イルアミノ) - 2 - オキソエチルアセテート ;
 N - (3 - (3 , 4 - ジフルオロベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリ
 ン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 2 - (3 - (4 - クロロベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 -
 イルアミノ) - 2 - オキソエチルアセテート ;
 N - (3 - (4 - クロロベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 -
 イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 N - (3 - (4 - クロロベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 -
 イル) - 2 - フェノキシアセトアミド ;
 2 - (3 - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 4 - オキソ - 3 ,
 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イルアミノ) - 2 - オキソエチルアセテート ;
 N - (3 - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 4 - オキソ - 3 ,
 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 ベンジル 3 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 2 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒ
 ドロキナゾリン - 7 - イルカルバメート ;
 ベンジル 3 - (1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) エチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジ
 ヒドロキナゾリン - 7 - イルカルバメート ;
 2 - (3 - (1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) エチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒ
 ドロキナゾリン - 7 - イルアミノ) - 2 - オキソエチルアセテート ;
 N - (3 - (1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) エチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒ
 ドロキナゾリン - 7 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 ベンジル 3 - (3 - メトキシベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン -
 6 - イルカルバメート ;
 2 - (3 - (3 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキ
 ナゾリン - 6 - イルアミノ) - 2 - オキソエチルアセテート ;
 ベンジル 3 - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 4 - オキソ -
 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イルカルバメート ;
 2 - (3 - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 4 - オキソ - 3
 50

, 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イルアミノ) - 2 - オキソエチルアセテート ;
 N - (3 - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 4 - オキソ - 3
 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 N - (3 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン
 - 6 - イル) アセトアミド ;
 2 - ヒドロキシ - N - (4 - オキソ - 3 - (3 - フェノキシフェニル) - 3 , 4 - ジヒ
 ドロキナゾリン - 6 - イル) アセトアミド ;
 N - (3 - (3 , 4 - ジフルオロベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン
 - 6 - イル) アセトアミド ;
 N - (4 - オキソ - 3 - (4 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 3 , 4 - ジヒドロ
 キナゾリン - 6 - イル) アセトアミド ;
 ベンジル 3 - (3 , 4 - ジメチルベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン
 - 6 - イルカルバメート ;
 2 - (3 - (3 , 4 - ジメチルベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン
 - 6 - イルアミノ) - 2 - オキソエチルアセテート ;
 N - (3 - (3 , 4 - ジメチルベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン
 - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 N - (3 - (1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) エチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒ
 ドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 2 - オキソ - 2 - (4 - オキソ - 3 - (3 - フェニルプロピル) - 3 , 4 - ジヒドロキ
 ナゾリン - 6 - イルアミノ) エチルアセテート ;
 2 - (3 - (1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) プロピル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジ
 ヒドロキナゾリン - 6 - イルアミノ) - 2 - オキソエチルアセテート ;
 N - (3 - (1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) プロピル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジ
 ヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 N - (3 - ベンジル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒ
 ドロキシアセトアミド ;
 2 - ヒドロキシ - N - (4 - オキソ - 3 - (3 - フェニルプロピル) - 3 , 4 - ジヒドロキ
 ナゾリン - 6 - イル) アセトアミド ;
 2 - ヒドロキシ - N - (4 - オキソ - 3 - フェネチル - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン
 - 6 - イル) アセトアミド ;
 2 - オキソ - 2 - (4 - オキソ - 3 - (2 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 3 ,
 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イルアミノ) エチルアセテート ;
 N - (3 - (ビフェニル - 3 - イルメチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン
 - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 ベンジル 3 - (1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) プロピル) - 4 - オキソ - 3 , 4 -
 ジヒドロキナゾリン - 6 - イルカルバメート ;
 2 - ヒドロキシ - N - (3 - (ナフタレン - 2 - イルメチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 -
 ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) アセトアミド ;
 ベンジル 3 - (ナフタレン - 2 - イルメチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾ
 リン - 6 - イルカルバメート ;
 2 - ヒドロキシ - N - (3 - (ナフタレン - 2 - イルメチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 -
 ジヒドロキナゾリン - 7 - イル) アセトアミド ;
 (R) - N - (3 - (1 - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチ
 ル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトア
 ミド ;
 (S) - N - (3 - (1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) エチル) - 4 - オキソ - 3 ,
 4 - ジヒドロキナゾリン - 7 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 (R) - N - (3 - (1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) エチル) - 4 - オキソ - 3 ,
 4 - ジヒドロキナゾリン - 7 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;

10

20

30

40

50

N - (3 - (4 - クロロフェネチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6
 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 N - (3 - (3 - クロロフェネチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6
 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 N - (3 - (2 , 4 - ジクロロフェネチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリ
 ン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 ベンジル 4 - オキソ - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 3 , 4 - ジヒド
 ロキナゾリン - 6 - イルカルバメート ;
 ベンジル 4 - オキソ - 3 - (3 - (2 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) プロピル
) - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イルカルバメート ;
 N - (3 - (2 - (2 , 5 - ジクロロフェノキシ) エチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジ
 ヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 N - (3 - (3 - (2 , 5 - ジクロロフェノキシ) プロピル) - 4 - オキソ - 3 , 4 -
 ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 ベンジル 3 - (3 - (2 , 5 - ジクロロフェノキシ) プロピル) 4 - オキソ - 3 , 4 -
 ジヒドロキナゾリン - 6 - イルカルバメート ;
 2 - ヒドロキシ - N - (4 - オキソ - 3 - (3 - (2 - (トリフルオロメチル) フェノ
 キシ) プロピル) - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) アセトアミド ;
 ベンジル 3 - (3 - (2 - フルオロフェノキシ) プロピル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジ
 ヒドロキナゾリン - 6 - イルカルバメート ;
 2 - (3 - (3 - (2 - フルオロフェノキシ) プロピル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒ
 ドロキナゾリン - 6 - イルアミノ) - 2 - オキソエチルアセテート ;
 N - (3 - (3 - (2 - フルオロフェノキシ) プロピル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒ
 ドロキナゾリン - 7 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 ベンジル 3 - (3 - (2 - シアノフェノキシ) プロピル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒ
 ドロキナゾリン - 6 - イルカルバメート ;
 ベンジル 3 - (3 - (2 , 5 - ジクロロフェノキシ) プロピル) - 4 - オキソ - 3 , 4 -
 ジヒドロキナゾリン - 7 - イルカルバメート ;
 N - (3 - (3 - (2 , 5 - ジクロロフェノキシ) プロピル) - 4 - オキソ - 3 , 4 -
 ジヒドロキナゾリン - 7 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 ベンジル 4 - オキソ - 3 - (3 - (0 - トリルオキシ) プロピル) - 3 , 4 - ジヒドロ
 キナゾリン - 6 - イルカルバメート ;
 2 - ヒドロキシ - N - (4 - オキソ - 3 - (3 - (0 - トリルオキシ) プロピル) - 3
 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) アセトアミド ;
 ベンジル 3 - (4 - (2 , 5 - ジクロロフェノキシ) ブチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 -
 ジヒドロキナゾリン - 6 - イルカルバメート ;
 N - (3 - (4 - (2 , 5 - ジクロロフェノキシ) ブチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒド
 ロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 N - (3 - (3 - (2 - クロロフェニル) プロピル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ
 キナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 ベンジル 3 - (2 - (2 - クロロフェノキシ) エチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒド
 ロキナゾリン - 6 - イルカルバメート ;
 N - (3 - (2 - (2 - クロロフェノキシ) エチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ
 キナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 ベンジル 3 - (3 - (2 - クロロフェノキシ) プロピル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒ
 ドロキナゾリン - 6 - イルカルバメート ;
 N - (3 - (3 - (2 - クロロフェノキシ) プロピル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒド
 ロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 N - (3 - (3 - ((2 , 5 - ジクロロフェノキシ) メチル) ベンジル) - 4 - オキソ
 - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 50

ベンジル 3 - (3 - ((2 , 5 - ジクロロフェノキシ) メチル) ベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イルカルバメート ;

N - (3 - (2 - (2 - クロロフェノキシ) エチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 7 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;

N - (3 - (5 - (2 , 5 - ジクロロフェノキシ) ベンチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;

N - (3 - (3 - (2 , 3 - ジクロロフェノキシ) プロピル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;

N - (3 - (3 - (2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) プロピル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;

;

2 , 5 - ジクロロ - N - (2 - (6 - (2 - ヒドロキシアセトアミド) - 4 - オキソキナゾリン - 3 (4 H) - イル) エチル) ベンズアミド ;

2 - ヒドロキシ - N - (4 - オキソ - 3 - (3 - フェノキシプロピル) - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) アセトアミド ;

N - (2 - (6 - (2 - ヒドロキシアセトアミド) - 4 - オキソキナゾリン - 3 (4 H) - イル) エチル) - 2 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド ;

N - (3 - (3 - (4 - クロロフェノキシ) プロピル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;

N - (3 - (2 - (2 , 5 - ジクロロフェニルスルホンアミド) エチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;

N - (3 - (3 - (2 , 5 - ジクロロフェニルスルホンアミド) プロピル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;

2 - ヒドロキシ - N - (4 - オキソ - 3 - (3 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニルスルホンアミド) プロピル) - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) アセトアミド ;

N - (3 - (2 - (4 - クロロフェノキシ) エチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;

N - (3 - (2 - (3 - クロロフェノキシ) エチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;

2 - ヒドロキシ - N - (3 - (2 - ヒドロキシ - 3 - (0 - トリルオキシ) プロピル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) アセトアミド ;

ベンジル 3 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イルカルバメート ;

N - (3 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 2 - フェノキシアセトアミド ;

2 - (3 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イルアミノ) - 2 - オキソエチルアセテート ;

N - (3 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;

N - (3 - (4 - クロロベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ; および

ベンジル 3 - (4 - クロロベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イルカルバメート

を包含するが、これらに限定されるものではない。

【発明を実施するための形態】

【0029】

定義および一般的パラメーター

本明細書で使用する以下の単語および語句は、一般的に、それらが使用されている文脈が別途指示している場合を除き、以下に記載されているような意味を有することが意図さ

10

20

30

40

50

れている。

【0030】

「アルキル」という用語は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19または20個の炭素原子を有するモノラジカルの分岐または非分岐の飽和炭化水素鎖を指す。この用語は、メチル、エチル、n-プロピル、iso-プロピル、n-ブチル、iso-ブチル、t-ブチル、n-ヘキシル、n-デシル、テトラデシルなどの基により例示される。

【0031】

「置換アルキル」という用語は、

1) アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、アミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ケト、チオカルボニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、ヘテロシクリルチオ、チオール、アルキルチオ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、アミノスルホニル、アミノカルボニルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、-SO-アルキル、-SO-アリール、-SO-ヘテロアリール、-SO₂-アルキル、SO₂-アリールおよび-SO₂-ヘテロアリールからなる群から選択される1、2、3、4または5個の置換基、好ましくは、1~3個の置換基を有する上記で定義されているようなアルキル基(定義による別段の制約がない限り、すべての置換基は、アルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、CF₃、アミノ、置換アミノ、シアノ、および-S(O)_nR(Rは、アルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、nは、0、1または2である)から選択される1、2、または3個の置換基によりさらに置換されていてもよい)、または

2) 酸素、硫黄およびNR_a-(R_aは、水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルから選択される)から独立して選択される1~10個の原子により中断されている上記で定義されているようなアルキル基(すべての置換基は、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、CF₃、アミノ、置換アミノ、シアノ、または-S(O)_nR(Rは、アルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、nは、0、1または2である)によりさらに置換されていてもよい)、または

3) 上記で定義されているような1、2、3、4または5個の置換基を有し、上記で定義されているような1~10個の原子により中断されてもいる上記で定義されているようなアルキル基を指す。

【0032】

「低級アルキル」という用語は、1、2、3、4、5、または6個の炭素原子を有するモノラジカルの分岐または非分岐の飽和炭化水素鎖を指す。この用語は、メチル、エチル、n-プロピル、iso-プロピル、n-ブチル、iso-ブチル、t-ブチル、n-ヘキシルなどの基により例示される。

【0033】

「置換低級アルキル」という用語は、置換アルキルについて定義されているように、1~5個の置換基、好ましくは、1、2、または3個の置換基を有する上記で定義されているような低級アルキル、または置換アルキルについて定義されているような1、2、3、4、または5個の原子により中断されている上記で定義されているような低級アルキル基、または上記で定義されているような1、2、3、4または5個の置換基を有し、上記で定義されているような1、2、3、4、または5個の原子により中断されてもいる上記で定義されているような低級アルキル基を指す。

【0034】

「アルキレン」という用語は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19または20個の炭素原子、好ましくは、

10

20

30

30

40

50

1～10個の炭素原子、より好ましくは、1、2、3、4、5または6個の炭素原子を有する分岐または非分岐の飽和炭化水素鎖のジラジカルを指す。この用語は、メチレン(-CH₂-)、エチレン(-CH₂CH₂-)、プロピレン異性体(例えば、-CH₂CH₂CH₂-および-CH(CH₃)CH₂-)などの基により例示される。

【0035】

「低級アルキレン」という用語は、好ましくは、1、2、3、4、5、または6個の炭素原子を有する分岐または非分岐の飽和炭化水素鎖のジラジカルを指す。

【0036】

「低級アルキレン」という用語は、好ましくは、1、2、3、4、5、または6個の炭素原子を有する分岐または非分岐の飽和炭化水素鎖のジラジカルを指す。

10

【0037】

「置換アルキレン」という用語は、

1) アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、アミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ケト、チオカルボニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、ヘテロシクリルチオ、チオール、アルキルチオ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、アミノスルホニル、アミノカルボニルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、-SO-アルキル、-SO-アリール、-SO-ヘテロアリール、-SO₂-アルキル、SO₂-アリールおよび-SO₂-ヘテロアリールからなる群から選択される1、2、3、4、または5個の置換基を有する上記で定義されているようなアルキレン基(定義による別段の制約がない限り、すべての置換基は、アルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、CF₃、アミノ、置換アミノ、シアノ、および-S(O)_nR(Rは、アルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、nは、0、1または2である)から選択される1、2、または3個の置換基によりさらに置換されていてもよい)、または

20

2) 酸素、硫黄およびNR_a- (R_aは、水素、置換されていてもよいアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルから選択される)から独立して選択される1～20個の原子、またはカルボニル、カルボキシエステル、カルボキシアミドおよびスルホニルから選択される基により中断されている上記で定義されているようなアルキレン基、または

30

3) 上記で定義されているような1、2、3、4または5個の置換基を有し、上記で定義されているような1～20個の原子で中断されてもいる上記で定義されているようなアルキレン基を指す。置換アルキレンの例は、クロロメチレン(-CH(C₁)-)、アミノエチレン(-CH(NH₂)CH₂-)、メチルアミノエチレン(-CH(NHMe)CH₂-)、2-カルボキシプロピレン異性体(-CH₂CH(CO₂H)CH₂-)、エトキシエチル(-CH₂CH₂OCH₃CH₂-)、1-エトキシ-2-(2-エトキシ-エトキシ)エタン(-CH₂CH₂OCH₂CH₂-OCH₂CH₂-OCH₂CH₂-)などである。

40

【0038】

「アラルキル」という用語は、アルキレン基に共有結合しているアリール基を指し、アリールおよびアルキレンは、本明細書で定義されている。「置換されていてもよいアラルキル」は、置換されていてもよいアルキレン基に共有結合している置換されていてもよいアリール基を指す。そのようなアラルキル基は、ベンジル、フェニルエチル、3-(4-メトキシフェニル)プロピルなどにより例示される。

【0039】

「アルコキシ」という用語は、基R-O-を指し、Rは、置換されていてもよいアルキルもしくは置換されていてもよいシクロアルキルであり、または、Rは、基-Y-Zであ

50

り、Yは、置換されていてもよいアルキレンであり、Zは、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル；もしくは置換されていてもよいシクロアルケニルであり、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルおよびシクロアルケニルは、本明細書で定義されている通りである。好ましいアルコキシ基は、置換されていてもよいアルキル-O-であり、一例として、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、iso-プロポキシ、n-ブトキシ、tert-ブトキシ、sec-ブトキシ、n-ペントキシ、n-ヘキソキシ、1,2-ジメチルブトキシ、トリフルオロメトキシなどを包含する。

【0040】

「アルキルチオ」という用語は、基R-S-を指し、Rは、アルコキシについて定義されている通りである。

10

【0041】

「アルケニル」という用語は、2~20個の炭素原子、より好ましくは、2~10個の炭素原子、さらにより好ましくは、2~6個の炭素原子を有し、1~6個、好ましくは、1個の二重結合（ビニル）を有することが好ましい分岐または非分岐の不飽和炭化水素基のモノラジカルを指す。好ましいアルケニル基は、エテニルすなわちビニル（-CH=CH₂）、1-プロピレンすなわちアリル（-CH₂CH=CH₂）、イソプロピレン（-C(CH₃)=CH₂）、ビシクロ[2.2.1]ヘプテンなどを包含する。アルケニルが窒素に結合している場合、二重結合は、窒素に対しアルファにはありえない。

【0042】

「低級アルケニル」という用語は、2~6個の炭素原子を有する上記で定義されているようなアルケニルを指す。

20

【0043】

「置換アルケニル」という用語は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、アミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ケト、チオカルボニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、ヘテロシクリルチオ、チオール、アルキルチオ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、アミノスルホニル、アミノカルボニルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、-SO-アルキル、-SO-アリール、-SO-ヘテロアリール、-SO₂-アルキル、SO₂-アリール、および-SO₂-ヘテロアリールからなる群から選択される1、2、3、4または5個の置換基、好ましくは、1、2、または3個の置換基を有する上記で定義されているようなアルケニル基を指す。定義による別段の制約がない限り、すべての置換基は、アルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、CF₃、アミノ、置換アミノ、シアノ、および-S(O)_nR（Rは、アルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、nは、0、1または2である）から選択される1、2、または3個の置換基によりさらに置換されていてもよい。

30

【0044】

「アルキニル」という用語は、2~20個の炭素原子、より好ましくは、2~10個の炭素原子、さらにより好ましくは、2~6個の炭素原子を有し、少なくとも1個、好ましくは、1~6個のアセチレン（三重結合）不飽和サイトを有することが好ましい不飽和炭化水素のモノラジカルを指す。好ましいアルキニル基は、エチニル、(-C≡CH)、プロパルギル（すなわちプロブ-1-イン-3-イル、-CH₂C≡CCH₃）などを包含する。アルキニルが窒素に結合している場合、三重結合は、窒素に対しアルファにはありえない。

40

【0045】

「置換アルキニル」という用語は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、アミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ケト、チオカルボニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アリールチオ、ヘテロアリ

50

ールチオ、ヘテロシクリルチオ、チオール、アルキルチオ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、アミノスルホニル、アミノカルボニルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、-SO-アルキル、-SO-アリール、-SO-ヘテロアリール、-SO₂-アルキル、SO₂-アリール、および-SO₂-ヘテロアリールからなる群から選択される1、2、3、4または5個の置換基、好ましくは、1、2、または3個の置換基を有する上記で定義されているようなアルキニル基を指す。定義による別段の制約がない限り、すべての置換基は、アルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、CF₃、アミノ、置換アミノ、シアノ、および-S(O)_nR(Rは、アルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、nは、0、1または2である)から選択される1、2、または3個の置換基によりさらに置換されていてもよい。

10

【0046】

「アミノカルボニル」という用語は、基-C(O)NRRを指し、各Rは、独立して、水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルであり、または両方のR基は、一緒になって、ヘテロ環式基(例えば、モルホリノ)を形成する。定義による別段の制約がない限り、すべての置換基は、アルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、CF₃、アミノ、置換アミノ、シアノ、および-S(O)_nR(Rは、アルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、nは、0、1または2である)から選択される1~3個の置換基によりさらに置換されていてもよい。

20

【0047】

「アシルアミノ」という用語は、基-NRC(O)Rを指し、各Rは、独立して、水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルである。定義による別段の制約がない限り、すべての置換基は、アルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、CF₃、アミノ、置換アミノ、シアノ、および-S(O)_nR(Rは、アルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、nは、0、1または2である)から選択される1~3個の置換基によりさらに置換されていてもよい。

【0048】

「アシルオキシ」という用語、基-O(O)C-アルキル、-O(O)C-シクロアルキル、-O(O)C-アリール、-O(O)C-ヘテロアリール、および-O(O)C-ヘテロシクリルを指す。定義による別段の制約がない限り、すべての置換基は、アルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、CF₃、アミノ、置換アミノ、シアノ、または-S(O)_nR(Rは、アルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、nは、0、1または2である)によりさらに置換されていてもよい。

30

【0049】

「アリール」という用語は、単一の環(例えば、フェニル)もしくは複数の環(例えば、ビフェニル)、または複数の縮合(condensed)(縮合(fused))環(例えば、ナフチルまたはアントリル)を有する6~20個の炭素原子の芳香族炭素環式基を指す。好ましいアリールは、フェニル、ナフチルなどを包含する。

40

【0050】

「アリーレン」という用語は、上記で定義されているようなアリール基のジラジカルを指す。この用語は、1,4-フェニレン、1,3-フェニレン、1,2-フェニレン、1,4'-ビフェニレンなどの基により例示される。

【0051】

アリールまたはアリーレン置換基についての定義による別段の制約がない限り、のようなアリールまたはアリーレン基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、アミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ

50

、ケト、チオカルボニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、ヘテロシクリルチオ、チオール、アルキルチオ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、アミノスルホニル、アミノカルボニルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、-SO-アルキル、-SO-アリール、-SO-ヘテロアリール、-SO₂-アルキル、SO₂-アリールおよび-SO₂-ヘテロアリールからなる群から選択される1～5個の置換基、好ましくは、1～3個の置換基で置換されていてもよい。定義による別段の制約がない限り、すべての置換基は、アルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、CF₃、アミノ、置換アミノ、シアノ、および-S(O)_nR(Rは、アルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、nは、0、1または2である)から選択される1～3個の置換基によりさらに置換されていてもよい。

10

【0052】

「アリールオキシ」という用語は、基アリール-O-を指し、アリール基は、上記で定義されている通りであり、上記で定義されているような置換されていてもよいアリール基を包含する。「アリールチオ」という用語は、基R-S-を指し、Rは、アリールについて定義されている通りである。

20

【0053】

「アミノ」という用語は、基-NH₂を指す。

【0054】

「置換アミノ」という用語は、基-NRRを指し、各Rは、水素、アルキル、シクロアルキル、カルボキシアルキル(例えば、ベンジルオキシカルボニル)、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルからなる群から独立して選択されるが、ただし、両方のR基が水素であることはなく、または基-Y-Z(Yは、置換されていてもよいアルキレンであり、Zは、アルケニル、シクロアルケニル、またはアルキニルである)である。定義による別段の制約がない限り、すべての置換基は、アルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、CF₃、アミノ、置換アミノ、シアノ、および-S(O)_nR(Rは、アルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、nは、0、1または2である)から選択される1～3個の置換基によりさらに置換されていてもよい。

30

【0055】

「カルボキシアルキル」という用語は、基-C(O)O-アルキルまたは-C(O)O-シクロアルキルを指し、アルキルおよびシクロアルキルは、本明細書で定義されている通りであり、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロゲン、CF₃、アミノ、置換アミノ、シアノ、または-S(O)_nR(Rは、アルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、nは、0、1または2である)によりさらに置換されていてもよい。

40

【0056】

「シクロアルキル」という用語は、単一の環式環または複数の縮合環を有する3～20個の炭素原子の炭素環式基を指す。そのようなシクロアルキル基は、一例として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロオクチルなどの単一環構造、またはアダマンタニル、ビシクロ[2.2.1]ヘプタン、1,3,3-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル、(2,3,3-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル)、もしくはアリール基と縮合している炭素環式基、例えば、インダンなどの複数環構造を包含する。

【0057】

「置換シクロアルキル」という用語は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、アミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ケト、チオカルボニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アリールチオ、ヘテロ

50

アリールチオ、ヘテロシクリルチオ、チオール、アルキルチオ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、アミノスルホニル、アミノカルボニルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、-SO-アルキル、-SO-アリール、-SO-ヘテロアリール、-SO₂-アルキル、SO₂-アリールおよび-SO₂-ヘテロアリールからなる群から選択される1、2、3、4または5個の置換基、好ましくは、1、2、または3個の置換基を有するシクロアルキル基を指す。定義による別段の制約がない限り、すべての置換基は、アルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、CF₃、アミノ、置換アミノ、シアノ、および-S(O)_nR(Rは、アルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、nは、0、1または2である)から選択される1、2、または3個の置換基によりさらに置換されていてもよい。

10

〔 0 0 5 8 〕

「ハロゲン」または「ハロ」という用語は、フルオロ、プロモ、クロロ、およびヨードを指す。

【 0 0 5 9 】

「アシル」という用語は、基 - C (O) R を示し、R は、水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、および置換されていてもよいヘテロアリールである。

[0 0 6 0]

「ヘテロアリール」という用語は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、または15個の炭素原子および少なくとも1個の環の中に酸素、窒素および硫黄から選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を有する芳香族環式基（すなわち、完全不飽和の）から誘導されるラジカルを指す。そのようなヘテロアリール基は、単一の環（例えば、ピリジルまたはフリル）または複数の縮合環（例えば、インドリジニル、ベンゾチアゾリル、またはベンゾチエニル）を有することができる。ヘテロアリールの例は、[1, 2, 4]オキサジアゾール、[1, 3, 4]オキサジアゾール、[1, 2, 4]チアジアゾール、[1, 3, 4]チアジアゾール、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドリジン、イソインドール、インドール、インダゾール、プリン、キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチルピリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ブテリジン、カルバゾール、カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナントロリン、イソチアゾール、フェナジン、イソオキサゾール、フェノキサジン、フェノチアジン、イミダゾリジン、イミダゾリンなど、ならびに窒素含有ヘテロアリール化合物のN-オキシドおよびN-アルコキシ誘導体、例えば、ピリジン-N-オキシド誘導体を包含するが、これらに限定されるものではない。

20

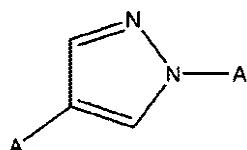
〔 0 0 6 1 〕

「ヘテロアリーレン」という用語は、上記で定義されているようなヘテロアリール基のジラジカルを指す。この用語は、2, 5-イミダゾレン、3, 5-[1, 2, 4]オキサジアゾレン、2, 4-オキサゾレン、1, 4-ピラゾレンなどの基により例示される。例えば、1, 4-ピラゾレンは、

40

〔 0 0 6 2 〕

【化 4】



であり、

A は、結合点に相当する。

50

【0063】

ヘテロアリールまたはヘテロアリーレン置換基についての定義による別段の制約がない限り、そのようなヘテロアリールまたはヘテロアリーレン基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、アミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ケト、チオカルボニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、ヘテロシクリルチオ、チオール、アルキルチオ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、アミノスルホニル、アミノカルボニルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、-SO-アルキル、-SO-アリール、-SO-ヘテロアリール、-SO₂-アルキル、SO₂-アリールおよび-SO₂-ヘテロアリールからなる群から選択される1～5個の置換基、好ましくは、1～3個の置換基で置換されていてもよい。定義による別段の制約がない限り、すべての置換基は、アルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、CF₃、アミノ、置換アミノ、シアノ、および-S(O)_nR(Rは、アルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、nは、0、1または2である)から選択される1～3個の置換基によりさらに置換されていてもよい。

10

【0064】

「ヘテロアラルキル」という用語は、アルキレン基に共有結合しているヘテロアリール基を指し、ヘテロアリールおよびアルキレンは、本明細書で定義されている。「置換されていてもよいヘテロアラルキル」は、置換されていてもよいアルキレン基に共有結合している置換されていてもよいヘテロアリール基を指す。そのようなヘテロアラルキル基は、3-ピリジルメチル、キノリン-8-イルエチル、4-メトキシチアゾール-2-イルプロピルなどにより例示される。

20

【0065】

「ヘテロアリールオキシ」という用語は、基ヘテロアリール-O-を指す。

【0066】

「ヘテロシクリル」という用語は、1～40個の炭素原子および環の中に窒素、硫黄、リン、および/または酸素から選択される1～10個のヘテロ原子、好ましくは、1、2、3または4個のヘテロ原子を有する、単一の環または複数の縮合環を有するモノラジカルの飽和または部分不飽和の基を指す。ヘテロ環式基は、単一の環または複数の縮合環を有することができ、テトラヒドロフラニル、モルホリノ、ピペリジニル、ピペラジノ、ジヒドロピリジノなどを包含する。

30

【0067】

ヘテロ環式置換基についての定義による別段の制約がない限り、そのようなヘテロ環式基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、アミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ケト、チオカルボニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、ヘテロシクリルチオ、チオール、アルキルチオ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、アミノスルホニル、アミノカルボニルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、-SO-アルキル、-SO-アリール、-SO-ヘテロアリール、-SO₂-アルキル、SO₂-アリールおよび-SO₂-ヘテロアリールからなる群から選択される1、2、3、4または5個、好ましくは、1、2または3個の置換基で置換されていてもよい。定義による別段の制約がない限り、すべての置換基は、アルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、CF₃、アミノ、置換アミノ、シアノ、および-S(O)_nR(Rは、アルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、nは、0、1または2である)から選択される1～3個の置換基によりさらに置換されていてもよい。

40

【0068】

50

「チオール」という用語は、基 - S H を指す。

【0069】

「置換アルキルチオ」という用語は、基 - S - 置換アルキルを指す。

【0070】

「ヘテロアリールチオ」という用語は、基 - S - ヘテロアリールを指し、ヘテロアリール基は、上記で定義されている通りであり、上記で定義されているような置換されていてもよいヘテロアリール基を包含する。

【0071】

「スルホキシド」という用語は、基 - S (O) R を指し、R は、アルキル、アリールまたはヘテロアリールである。「置換スルホキシド」は、基 - S (O) R を指し、R は、本明細書で定義されているように、置換アルキル、置換アリール、または置換ヘテロアリールである。

10

【0072】

「スルホン」という用語は、基 - S (O) ₂ R を指し、R は、アルキル、アリールまたはヘテロアリールである。「置換スルホン」は、基 - S (O) ₂ R を指し、R は、本明細書で定義されているように、置換アルキル、置換アリール、または置換ヘテロアリールである。

20

【0073】

「ケト」という用語は、基 - C (O) - を指す。

【0074】

「チオカルボニル」という用語、基 - C (S) - を指す。

【0075】

「カルボキシ」という用語、基 - C (O) - OH を指す。

【0076】

「任意選択の (optional)」または「場合により (optionally)」は、続いて記載される事象または状況が生じるかどうか分からぬこと、ならびにその記載が、前記事象または状況が生じる場合および前記事象または状況が生じない場合を包含することを意味する。

30

【0077】

「式 I の化合物」という用語は、開示されているような本発明の化合物、ならびにそのような化合物の薬学的に許容できる塩、薬学的に許容できるエステル、プロドラッグ、水和物および多形体を包含することが意図されている。さらに、本発明の化合物は、1個または複数の不斉中心を有することがあり、ラセミ混合物としてまたは個々の鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体として製造されることがある。式 I のある化合物において存在する立体異性体の数は、存在する不斉中心の数に左右される (n が不斉中心の数である場合、2ⁿ 個の立体異性体が可能である)。個々の立体異性体は、合成のある適切な段階において中間体のラセミ混合物もしくは非ラセミ混合物を分割することにより、または従来の手段による式 I の化合物の分割により得ることができる。個々の立体異性体 (個々の鏡像異性体およびジアステレオ異性体を包含する) ならびに立体異性体のラセミ混合物および非ラセミ混合物は、本発明の範囲内に包含され、それらすべては、他に具体的な指示がない限り、本明細書の構造により描かれることが意図されている。

40

【0078】

「異性体」は、同じ分子式を有する異なる化合物である。

【0079】

「立体異性体」は、原子が空間中に配置されている方法のみが異なる異性体である。

【0080】

「鏡像異性体」は、互いの重ね合わせることができない鏡像である一対の立体異性体である。一対の鏡像異性体の 1 : 1 混合物は、「ラセミ」混合物である。「(±)」という用語は、適切な場合に、ラセミ混合物を示すのに使用される。

50

【0081】

「ジアステレオ異性体」は、少なくとも2個の不斉原子を有するが、互いの鏡像ではない立体異性体である。

【0082】

絶対立体化学は、Cahn-Ingold-Prelog R-S体系に従って指定される。化合物が、純粋な鏡像異性体である場合、各キラル炭素における立体化学は、RかSのどちらかにより指定することができる。絶対配置が不明である分割された化合物は、それらがナトリウムD線の波長において偏光面を回転させる方向（右旋性または左旋性）に応じて（+）または（-）に指定される。

【0083】

「非経口投与」は、患者への注射を介する治療剤の全身送達である。

10

【0084】

「治療有効量」という用語は、そのような治療を必要としている哺乳動物に投与される場合に、以下で定義されているように、治療を達成するのに十分である式Iの化合物の量を指す。治療有効量は、使用されている治療剤の比活性、ならびに患者の年齢、身体条件、他の疾患状態の存在、および栄養状態に応じて変わるであろう。さらに、患者が服用している可能性がある他の薬物は、投与する治療剤の治療有効量の決定に影響するであろう。

【0085】

「治療」または「治療すること」という用語は、哺乳動物における疾患のあらゆる治療を意味し、

20

(i) 疾患を予防すること、すなわち、疾患の臨床症状を発現させないこと、
 (ii) 疾患を抑制すること、すなわち、臨床症状の発現を止めること、および／または
 (iii) 疾患を緩和すること、すなわち、臨床症状の退行を引き起こすことを包含する。

【0086】

多くの場合に、本発明の化合物は、アミノおよび／またはカルボキシリ基またはそれらに類似した基の存在により酸および／または塩基塩を形成することができる。「薬学的に許容できる塩」という用語は、式Iの化合物の生物学的な有効性および特性を保持し、生物学的にまたは他の点でも不都合ではない塩を指す。薬学的に許容できる塩基付加塩は、無機および有機塩基から調製することができる。無機塩基から誘導される塩は、ほんの一例として、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウムおよびマグネシウム塩を包含する。有機塩基から誘導される塩は、アルキルアミン、ジアルキルアミン、トリアルキルアミン、置換アルキルアミン、ジ（置換アルキル）アミン、トリ（置換アルキル）アミン、アルケニルアミン、ジアルケニルアミン、トリアルケニルアミン、置換アルケニルアミン、ジ（置換アルケニル）アミン、トリ（置換アルケニル）アミン、シクロアルキルアミン、ジ（シクロアルキル）アミン、トリ（シクロアルキル）アミン、置換シクロアルキルアミン、二置換シクロアルキルアミン、三置換シクロアルキルアミン、シクロアルケニルアミン、ジ（シクロアルケニル）アミン、トリ（シクロアルケニル）アミン、置換シクロアルケニルアミン、二置換シクロアルケニルアミン、三置換シクロアルケニルアミン、アリールアミン、ジアリールアミン、トリアリールアミン、ヘテロアリールアミン、ジヘテロアリールアミン、トリヘテロアリールアミン、ヘテロ環式アミン、ジヘテロ環式アミン、トリヘテロ環式アミン、混合型ジ-およびトリ-アミン（アミン上の置換基のうちの少なくとも2個は、異なり、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ環式などからなる群から選択される）などの一級、二級および三級アミンの塩を包含するが、これらに限定されるものではない。2または3個の置換基が、アミノ窒素と一緒に、ヘテロ環式またはヘテロアリール基を形成するアミンも包含される。

30

40

【0087】

適当なアミンの具体例は、ほんの一例として、イソプロピルアミン、トリメチルアミン

50

、ジエチルアミン、トリ(iso - プロピル)アミン、トリ(n - プロピル)アミン、エタノールアミン、2 - ジメチルアミノエタノール、トロメタミン、リシン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、グルコサミン、N - アルキルグルカミン、テオプロミン、プリン、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、N - エチルピペリジンなどを包含する。

【0088】

薬学的に許容できる酸付加塩は、無機および有機酸から調製することができる。無機酸から誘導される塩は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などを包含する。有機酸から誘導される塩は、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、リンゴ酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、スマール酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p - トルエン - スルホン酸、サリチル酸などを包含する。

10

【0089】

本明細書で使用する「薬学的に許容できる担体」は、ありとあらゆる溶媒、分散媒、被覆剤、抗菌剤および抗真菌剤、等張剤および吸収遅延剤などを包含する。薬学的に活性な物質についてのそのような媒体および試剤の使用は、当技術分野においてよく知られている。任意の従来の媒体または試剤が活性成分と不適合である場合を除き、治療組成物におけるその使用が企図されている。補足的な活性成分も、組成物中に組み入れることができる。

20

【0090】

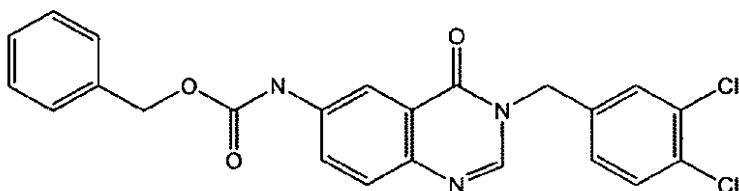
命名法

本発明の化合物の名称は、ChemDraw Ultra v. 10.0 (CambridgeSoft, Cambridge, MA)を使用して提供される。一部の化合物またはラジカルは、慣用名、または体系的もしくは非体系的名称で命名されることがある。本発明の化合物の命名およびナンバリングを、R¹が、ベンジルであり、R²およびR³が、クロロであり、R⁴およびR⁵が、水素であり、Yが、メチレンであり、Xが、酸素である、N - {3 - [(3,4 - ジクロロフェニル)メチル] - 4 - オキソ(3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル)}(フェニルメトキシ)カルボキサミドと命名される式Iの代表的化合物について例示する。

30

【0091】

【化5】



医薬組成物

SCD阻害剤として選択される場合、式Iの化合物は、通常、医薬組成物の形態で投与される。したがって、本発明は、活性成分として、式Iの化合物、または薬学的に許容できるそれらの塩もしくはエステルのうちの1種もしくは複数、ならびに1種または複数の薬学的に許容できる賦形剤、不活性な固体の希釈剤および充填剤を包含する担体、無菌水溶液および様々な有機溶媒を包含する希釈剤、可溶化剤および補助剤を含有する医薬組成物を提供する。式Iの化合物は、単独でまたは他の治療剤との組合せで投与することができる。そのような組成物は、製薬技術においてよく知られている方法で調製される(例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences、Mace Publishing Co.、Philadelphia, PA 第17版(1985年)および「Modern Pharmaceutics」、Marcel Dekker, Inc. 第3版(G. S. BankerおよびC. T. Phodes、編)を参照)。

40

【0092】

合成反応パラメータ

50

「溶媒」、「不活性有機溶媒」または「不活性溶媒」という用語は、それと併せて記載されている反応条件下で不活性な溶媒を意味する〔例えば、ベンゼン、トルエン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン（「THF」）、ジメチルホルムアミド（「DMF」）、クロロホルム、塩化メチレン（すなわち、ジクロロメタン）、ジエチルエーテル、メタノール、ピリジンなどを包含する〕。逆の指示がない限り、本発明の反応において使用される溶媒は、不活性有機溶媒であり、反応は、不活性ガス、好ましくは、窒素の下で行われる。

【0093】

「q.s.」という用語、記述された機能を達成する、例えば、溶液を望ましい体積（すなわち、100%）にするのに十分な量を加えることを意味する。

10

【0094】

式Iの化合物の合成

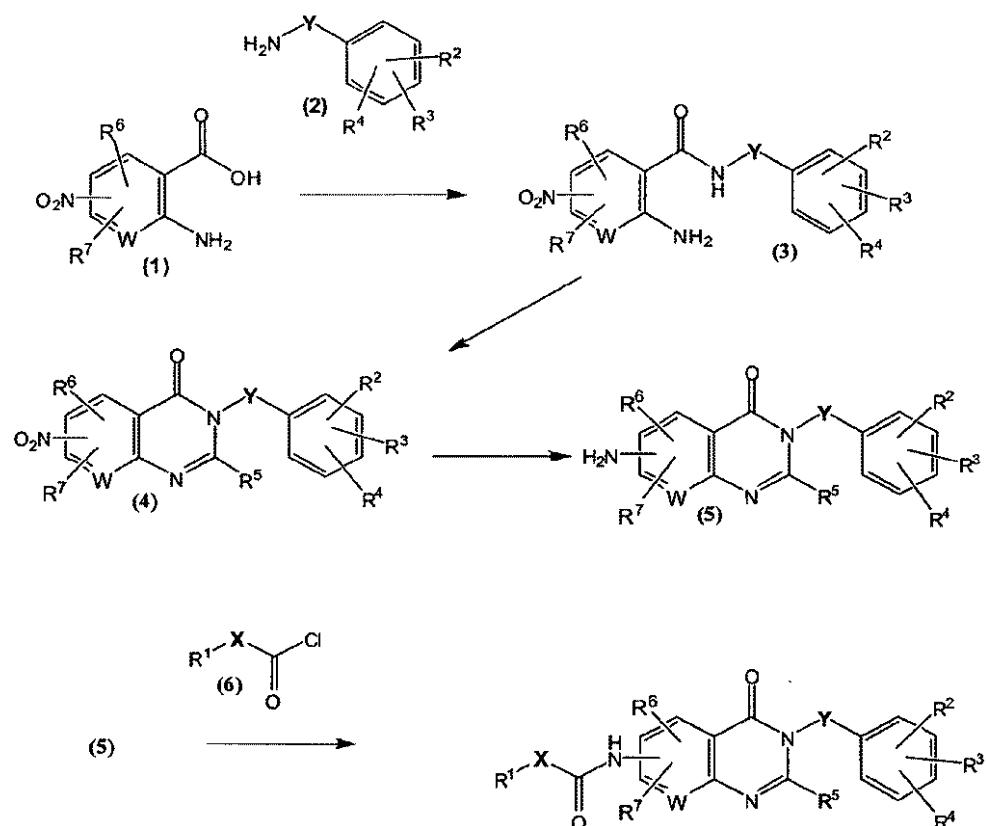
Qが、-C(=O)-NH-である式Iの化合物を調製する1つの方法を、反応スキームIに示す。

【0095】

【化6】

反応スキームI

20



30

40

式I

ステップ1 - 式(3)の調製

式(3)の化合物は、式(2)の市販化合物上のアミノ基と式(1)の市販ニトロ置換2-アミノ安息香酸またはニコチン酸上の酸部分の間でペプチド結合を形成することにより製造される。反応は、室温にて起こり、典型的には、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(EDC)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBt)などのペプチドカップリング剤の存在下でジクロロメタンなどの極性溶媒中で行われ、2~5時間を要することがある。反応が実質的に完了した場合に、式(3)の生

50

成物を、従来の手段により、例えば、 NaHCO_3 および NH_4Cl を使用する有機相分離と、続く、減圧下での溶媒の除去および高真空下での乾燥により単離する。

【0096】

ステップ2-式(4)の調製

式(4)の化合物は、オルトギ酸トリメチルまたはオルトギ酸トリエチルおよび(D)-10-カンファースルフィン酸との縮合を介してキナゾリンまたはピリド[2,3-d]ピリミジン-4(3H)-オンコアを形成することにより製造される。反応物にマイクロ波を照射し、20分~1時間にわたって160~200の内部反応温度を維持する。反応が完了したらすぐに、溶媒を真空により除去することができ、典型的には、精製することなく次のステップで使用する。

10

【0097】

ステップ3-式(5)の調製

次いで、式(4)ニトロ化合物を、従来の還元技法を介して、対応するアミン類似体、化合物(5)に還元する。適当な方法は、p-ジオキサンへの溶解ならびに12~24時間にわたる室温における $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ および Na_2CO_3 との反応を包含するが、これに限定されるものではない。反応が、実質的に完了した後に、生成物を、EtOAcで希釈し、続いて、飽和 NaHCO_3 溶液および食塩水で洗浄することにより抽出することができる。次いで、合わせた有機相を Na_2SO_4 で乾燥して濃縮すると、さらに精製することなく次のステップで使用することができる粗製形態の式(5)の化合物を得ることができる。

20

【0098】

代替方法として、ニトロ基を、ヒドラジンおよびラネーニッケル触媒との反応により還元することができる。この方法において、ニトロ化合物をメタノール溶液に入れ、ヒドラジンを加える。次いで、反応混合物を約50~80まで加熱し、ラネーニッケル触媒を静かに加え、窒素ガスの平均しつつ安定な発生を保証する。反応は、約1時間にわたって進行し、すぐに、反応混合物を室温まで冷却し、触媒を濾去し、濾過ケーキをメタノールで洗浄する。得られる溶液を濃縮し、従来の方法、すなわち、メタノール/ジクロロメタン/ジエントを使用するクロマトグラフィーを使用して精製すると、望ましいアミンを得ることができる。

30

【0099】

ステップ4-式Iの調製

合成における最終ステップは、化合物の $\text{R}^1-\text{XC(O)}$ -部分を付加するものである。これは、式(5)のアミノ化合物を、望ましい $\text{R}^1-\text{XC(O)}$ -部分を有するクロロホルメート、チオカルボニルクロライド、またはアルカノイルクロライド誘導体、すなわち、式(6)の化合物と反応させることにより達成される。式(5)の化合物をp-ジオキサンに溶かし、 Na_2CO_3 の水溶液を加える。次いで、式(6)の化合物を加え、反応物を、約1~24時間にわたって室温にて攪拌する。次いで、混合物を、ジクロロメタンおよびより多くの Na_2CO_3 溶液で希釈する。得られる層を分離し、有機相を Na_2SO_4 で乾燥する。最終生成物を、真空下で乾燥して残った溶媒を除去し、続いて、逆相クロマトグラフィーにより抽出する。

40

【0100】

式Iの代替調製

Xが窒素である場合において、式Iの化合物を調製する1つの方法は、式(5)のアミノ化合物を、望ましい $\text{R}^1-\text{部分}$ を有するイソシアネート誘導体、すなわち、式(6')の化合物 $\text{R}^1-\text{N}=\text{C}=\text{O}$ と反応させることによる。前と同様に、式(5)の化合物をp-ジオキサンに溶かし、 Na_2CO_3 の水溶液を加える。次いで、式(6')の化合物を加え、反応物を、約1~24時間にわたって室温にて攪拌する。次いで、混合物を、ジクロロメタンおよびより多くの Na_2CO_3 溶液で希釈する。得られる層を分離し、有機相を Na_2SO_4 で乾燥する。最終生成物を、真空下で乾燥して残りを除去することにより抽出し、メタノールおよびジクロロメタン溶液で溶出するプレップ-TLCを介して精製

50

する。

【0101】

R¹ がアセトキシ置換アルキルである式Iの化合物は、式(5)の化合物を、塩化メチレン中のアセチルグリコール酸を含有する溶液と反応させることにより合成することができる。反応物を、1~4時間にわたって約50~80にて攪拌する。次いで、式Iの化合物を集め、溶媒除去と、続く、カラムクロマトグラフィーなどの従来の技法を使用して精製することができる。

【0102】

代替調製 - R¹ の二次修飾

式Iの化合物を製造した後で、R¹部分に対して二次修飾を行うことは理解されるであろう。1つのそのような場合において、末端アセトキシ基を有する式I化合物を、メタノールなどの極性溶媒中でLiOHなどの塩基と反応させ、類似のヒドロキシ誘導体を得ることができる。

10

【0103】

有用性試験および投与

本発明は、SCDにより媒介される疾患を治療および/または予防するための、化合物、医薬組成物ならびに化合物および医薬組成物を使用する方法に関する。方法および医薬組成物は、脂質異常症に関連する疾患および脂質代謝の障害、特に、心臓血管疾患、糖尿病、肥満症、メタボリック症候群、脂肪肝疾患などの血漿および組織の脂質レベルの上昇に関連する疾患の治療における使用に特に適している。

20

【0104】

一般に、本発明の化合物は、動物、特に、ヒトにおける脂質レベルが正常範囲を外れており（すなわち、血症または組織の脂質レベルの上昇などの異常な脂質レベル）、好ましくは、前記脂質が、遊離もしくは複合脂肪酸などの脂肪酸、トリグリセリド、リン脂質、ワックスエステル、またはVLDL、肝もしくは末梢組織トリグリセリドが上昇している場合などのコレステロール、またはそれらの任意の組合せであり、前記脂質関連の状態または疾患が、メタボリック症候群、糖尿病、非アルコール性脂肪肝疾患、肥満症、癌、油性肌および関連疾患などのSCD媒介性の疾患または状態である、脂質異常症に関連する疾患および/または脂質代謝の障害のための患者の治療、またはそれらが発現することから患者を守ることにおける有用性であって、哺乳動物などの動物、特に、ヒト患者に、治療有効量の本発明の化合物または本発明の化合物を含む医薬組成物（化合物は、SCD活性を阻害する）を投与することを含む有用性を見いだす。

30

【0105】

SCDの活性を阻害する際の本発明の化合物の一般的価値は、実施例12において以下で記載されるアッセイを使用して決定することができる。さらに、障害および疾患を治療する際の化合物の一般的価値は、肥満症、糖尿病、メタボリック症候群または異常なトリグリセリドもしくはコレステロールレベルを治療する際の化合物の有効性を証明するため、またはグルコース耐性を改善するための業界標準動物モデルにおいて立証されることがある。

40

【0106】

有用性

本発明の化合物は、SCDの阻害剤であり、異常なSCD生物学的活性の結果である、すなわち、SCD生物学的活性の阻害により軽減されることがあるすべてのヒト疾患および障害を包含するヒトおよび他の生物体における疾患および障害を治療するのに有用である。

【0107】

本明細書で定義されているように、SCD媒介性の疾患または状態は、心臓血管疾患、脂質異常症、冠状動脈疾患、アテローム性動脈硬化症、心臓疾患、脳血管疾患（脳卒中、虚血性脳卒中および一過性脳虚血発作（TIA）、末梢血管疾患、ならびに虚血性網膜症を包含するが、これらに限定されるものではない）、癌および油性肌である、またはそれ

50

らに関係する疾患または状態を包含するが、これらに限定されるものではない。

【0108】

本明細書で使用する脂質異常症は、トリグリセリド、すなわち、高トリグリセリド血症、LDL、VLDL、および／またはHDL、コレステロールならびに総コレステロールの血清レベルに関連する障害を包含するが、これらに限定されるものではない。脂質異常症は、脂肪酸不飽和化指数(Desaturation Index)(例えば、SCD生成物脂肪酸／SCD基質脂肪酸の比)に関連する障害も包含する。多価不飽和脂肪酸(PUFA)に関連する障害も、家族性混合型高脂血症などのコレステロール障害および不完全な逆コレステロール輸送が関わる障害と同じように包含される。

【0109】

高トリグリセリド血症に関連するSCD媒介性の疾患または状態は、高リポタンパク質血症、家族性組織球性細網症、リポタンパク質リパーゼ欠損症、アポリポタンパク質欠損症(ApoCII欠損症またはApoE欠損症など)など、または病因が不明もしくは不特定の高トリグリセリド血症を包含するが、これらに限定されるものではない。

【0110】

メタボリック症候群およびX症候群も、脂質異常症、低HDL、肥満症、インスリン抵抗性、グルコース耐性の低下、高血圧症、ミクロアルブミン血症(microalbuminuria)、高尿酸血症、および凝固性亢進、糖尿病、インスリン非依存性糖尿病、I型糖尿病、II型糖尿病、糖尿病性合併症、過体重などの体重障害、悪液質および拒食症、ならびにボディマス指数およびレプチン関連疾患などであるがこれらに限定されない症候群を構成する様々な成分状態のすべてを包含する「SCD媒介性疾患」という用語の範囲内にある。

【0111】

本明細書で使用する「メタボリック症候群」という用語は、II型糖尿病、グルコース耐性の障害、インスリン抵抗性、高血圧症、肥満症、腹囲の増加、高トリグリセリド血症、低HDL、高尿酸血症、凝固性亢進および／またはミクロアルブミン血症の組合せを含む状態について記載するために使用される公認された臨床用語である。

【0112】

SCD媒介性の疾患または状態は、肝炎、肝脂肪変性、肝線維症、肝硬変、非アルコール性肝炎、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、アルコール性肝炎、脂肪肝、急性脂肪肝、妊娠脂肪肝、薬物誘発性肝炎、赤芽肝性(erythrohepatitis)プロトポルフィリン症、鉄過剰障害、遺伝性ヘモクロマトーシス、ヘパトーマおよびそれらに関連する状態などの様々な肝状態も包含する。

【0113】

湿疹、座瘡、乾癬、ケロイド瘢痕の形成または予防、一価不飽和脂肪酸、ワックスエステルなどの粘膜からの産生または分泌に関連する疾患を包含する様々な皮膚および粘膜組織の障害は、SCD媒介性の疾患または状態の範囲内に入る。炎症、副鼻腔炎、喘息、肺炎、骨関節症、関節リウマチ、囊胞性線維症、および月経前症候群も、癌、新形成、悪性疾患、転移、腫瘍(良性または悪性)、発癌、ヘパトーマなどである、またはそれらと関連する疾患または状態と同じように、SCD媒介性の疾患または状態と見なすことができる。SCD媒介性の疾患または状態は、神経疾患、精神疾患、多発性硬化症、眼疾患、および免疫障害である、またはそれらに関連する疾患または状態も包含する。SCD媒介性の疾患または状態は、ウイルス性の疾患または感染である、またはそれらに関連する疾患または状態も包含する。

【0114】

SCD媒介性の疾患または状態は、筋肉増強によってパフォーマンスを高める際に望ましいように、除脂肪体重または除脂肪筋肉量を増加することが望ましい状態も包含する。ミオパシーおよびカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ欠損症(CPTIまたはCPTII)などの脂質ミオパシーも、本明細書に包含される。そのような治療は、ヒトならびにトリグリセリド生成を低減しつ／または低脂肪の肉製品および／またはより健康

10

20

30

40

50

な動物を提供するためにウシ、ブタもしくはトリの家畜への投与を包含する畜産業において有用である。

【0115】

試験

SCD阻害剤としての本発明の化合物の同定は、SCD酵素ならびにTalamoおよびBlock(1969年)Analytical Biochemistry 29巻:300~304頁に記載されているミクロソームアッセイ手順を使用して容易に行われた。このアッセイにおいて試験された場合に、本発明の化合物は、試験化合物10μM濃度にて50%未満の残存SCD活性、好ましくは、試験化合物10μM濃度にて40%未満の残存SCD活性、より好ましくは、試験化合物10μM濃度にて30%未満の残存SCD活性、さらにより好ましくは、試験化合物10μM濃度にて20%未満の残存SCD活性を有しており、それにより、本発明の化合物が、SCD活性の強力な阻害剤であることを証明した。

10

【0116】

本明細書に開示されている化合物を試験する他の方法も、当業者にとって容易に利用可能である。したがって、さらに、化合物を試験することは、*in vivo*において行うことができる。1つのそのような実施形態において、化合物を試験することは、血漿または組織の脂肪酸またはトリグリセリド(TG)関連障害または超低密度リポタンパク質(VLDL)関連障害に苦しむ動物に化合物を投与し、続いて、前記動物における血漿または組織の脂肪酸組成またはトリグリセリドレベルの変化を検出し、それにより、血漿または組織の脂肪酸またはトリグリセリド(TG)関連障害または超低密度リポタンパク質(VLDL)関連障害を治療するのに有用な治療剤を同定することにより行われる。そのような実施形態において、動物は、そのような障害に苦しみ、前記障害の治療を必要としているヒト患者などのヒトであってよい。

20

【0117】

そのような*in vivo*プロセスの具体的な実施形態において、前記動物におけるSCD活性の前記変化は、活性の減少であり、前記SCD調節剤は、5デサチュラーゼ、6デサチュラーゼ、または脂肪酸合成酵素もしくは他の脂質生成性酵素の生物学的活性を実質的に直接阻害しないことが好ましい。

【0118】

化合物評価にとって有用なモデル系は、高炭水化物食もしくは高脂肪食で維持されてきたマウスもしくはラット、または肥満症に罹患しているヒトを包含するヒトドナー由来などの肝ミクロソームの使用を包含するが、これに限定されるものではない。HepG2(ヒト肝臓由来)、MCF-7(ヒト乳癌由来)および3T3-L1(マウス脂肪細胞由来)などの不死化細胞系も使用されることがある。初代の肝細胞および脂肪細胞などの初代細胞系も、本発明の化合物を試験する際に有用である。丸ごとの動物が使用される場合、初代肝細胞源として使用されるマウスまたはラットも使用されることがあり、マウスまたはラットは、ミクロソームにおけるSCD活性を高めかつ/または血漿トリグリセリドレベルもしくは9脂肪酸不飽和化指数(すなわち、18:1/18:0比)を上昇させるために高炭水化物食または他のSCD誘発性食で維持されてきており、代替方法として、普通食のマウスまたは正常トリグリセリドレベルのマウスが使用されることがある。高トリグリセリド血症のために設計されたトランスジェニックマウスを用いるマウスモデルも利用可能である。ウサギ、ハムスター、およびサルも、動物モデル、特に、糖尿病および肥満症の動物モデルとして有用である。

30

【0119】

本発明の化合物の*in vivo*有効性を決定するための別の適当な方法は、脂肪酸組成の変化を測定することによりSCD酵素の阻害に対するそれらの影響を間接的に測定することである。これらは、16:1n-7、18:1n-7または18:1n-9などのSCD生成物脂肪酸の絶対的または相対的低下を包含する。同様に、脂肪酸組成データを使用し、化合物の投与後に対象の9不飽和化指数を決定することもできる。本明細書で用いる「1つまたは複数の不飽和化指数」は、所与の組織サンプルから測定される

40

50

のような S C D 酵素の基質を超える生成物の比を意味する。これは、 $18:1$ $n-9/1$ $8:0$; $16:1$ $n-7/16:0$; および / または $(16:1$ $n-7+18:1$ $n-7)/16:0$ などの異なる式を使用して計算することができる。1つまたは複数の不飽和化指数は、血漿または組織ならびにトリグリセリドおよびリン脂質などの脂肪酸を含有する具体的な脂質クラスにおいて測定することができる。

【 0 1 2 0 】

投与

式 I の化合物は、単回投与または複数回投与で、例えば、参照により組み込まれている特許および特許出願に記載されているように、類似の有用性を有する薬剤の許容できる投与方法のいずれかにより投与することができ、口腔、鼻腔内、動脈内注射、静脈内に、腹腔内に、非経口で、筋肉内に、皮下に、経口で、または吸入剤としてを包含する。

10

【 0 1 2 1 】

経口投与は、式 I の化合物を投与するための好ましい経路である。投与は、カプセルまたは腸溶コーティングされた錠剤を介するものであってよい。少なくとも 1 種の式 I の化合物を包含する医薬的組成物を製造する際に、活性成分は、通常、賦形剤により希釈されかつ / またはカプセル、サシェ、紙もしくは他の容器の形態であってよいそのような担体内に入れられる。賦形剤が、希釈剤としての役割を果たす場合に、賦形剤は、活性成分にとってビヒクル、担体または媒体としての役割を果たす固体、半固体、または液体の材料（上記のように）であってよい。したがって、組成物は、錠剤、丸剤、散剤、ロゼンジ剤、サシェ剤、カシェ剤、エリキシル剤、懸濁剤、乳剤、液剤、シロップ剤、エアゾール剤（固体としてまたは液体媒体中の）、例えば、活性化合物 10 重量 %までを含有する軟膏剤、軟質および硬質ゼラチンカプセル剤、無菌注射用液剤、および無菌包装散剤の形態であってよい。

20

【 0 1 2 2 】

適切な賦形剤の一部の例は、ラクトース、ブドウ糖、スクロース、ソルビトール、マンニトール、デンプン、アラビアゴム、リン酸カルシウム、アルギン酸塩、トラガカント、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、微結晶性セルロース、ポリビニルピロリドン、セルロース、滅菌水、シロップ、シクロデキストリン、およびメチルセルロースを包含する。製剤は、さらに、タルク、ステアリン酸マグネシウム、および鉱油などの潤滑剤；湿潤剤；乳化剤および懸濁化剤；メチル - およびプロピルヒドロキシ - ベンゾエートなどの保存剤；甘味剤；および矯味剤をさらに包含することができる。

30

【 0 1 2 3 】

本発明の組成物は、当技術分野において知られている手順を用いることにより、患者への投与後に活性成分の迅速放出、持続放出または遅延放出を提供するように製剤化することができる。経口投与のための制御放出薬物送達システムは、浸透圧ポンプシステムおよびポリマーコーティングされた容器を含有する溶解システムまたは薬物 - ポリマーマトリックス製剤を包含する。制御放出システムの例は、米国特許第 3,845,770 号；第 4,326,525 号；第 4,902,514 号；および第 5,616,345 号に示されている。

30

【 0 1 2 4 】

本発明の方法において使用するための別の製剤は、経皮送達装置（「パッチ」）を用いる。そのような経皮パッチを使用し、制御された量で本発明の化合物の連続的または不連続的な注入を提供することができる。薬剤を送達するための経皮パッチの作成および使用は、当技術分野においてよく知られている。例えば、米国特許第 5,023,252 号、第 4,992,445 号および第 5,001,139 号を参照されたい。そのようなパッチは、薬剤の連続的、脈動的、またはオンデマンド送達のために作成することができる。

40

【 0 1 2 5 】

式 I の化合物などの S C D 阻害剤は、広い用量範囲にわたって有効であり、一般的に、薬学的有効量で投与される。典型的には、経口投与の場合に、各用量単位は、S C D 阻害剤 1 mg ~ 2 g、より一般的には、1 ~ 700 mg、非経口投与の場合に、ステアロイル

50

- C o A デサチュラーゼ阻害剤 1 ~ 7 0 0 m g 、より一般的には、約 2 ~ 2 0 0 m g を含有する。しかしながら、実際に投与される S C D 阻害剤の量は、治療される状態、選択される投与経路、投与される実際の化合物およびその相対的活性、個々の患者の年齢、体重および反応、患者の症状の重症度などを包含する関連状況に照らして医師により決定されるであろうことは理解されるであろう。

【 0 1 2 6 】

錠剤などの固体組成物を調製するためには、主たる活性成分を医薬賦形剤と混ぜ、本発明の化合物の均一な混合物を含有する固体の予備処方組成物を形成させる。これらの予備処方組成物を均一と呼ぶ場合、組成物が錠剤、丸剤およびカプセル剤などの等しく有効な単位剤形に容易に再分割することができるよう、活性成分が組成物全体に均一に分散されていることを意味する。

10

【 0 1 2 7 】

本発明の錠剤または丸剤は、持続性作用の利点を与える剤形を提供するため、または胃の酸性条件から保護するためにコーティングするか、さもなければ混ぜ合わせることができる。例えば、錠剤または丸剤は、内部投与成分および外部投与成分を含むことができ、後者は、前者の上の外層の形態である。2つの成分は、胃における崩壊に抵抗する役目を果たし、内部成分を、そのまま十二指腸へ通過させるかまたは放出を遅らせる腸溶層により分離することができる。様々な材料を、そのような腸溶層またはコーティングとして使用することができ、そのような材料は、多くのポリマー酸ならびにポリマー酸とセラック、セチルアルコール、および酢酸セルロースなどの材料の混合物を包含する。

20

【 0 1 2 8 】

吸入または吹送のための組成物は、薬学的に許容できる水性または有機溶媒、またはそれらの混合物中の液剤および懸濁剤、ならびに散剤を包含する。液体または固体の組成物は、上記に記載されているような適当な薬学的に許容できる賦形剤を含有することができる。組成物は、局所効果または全身効果のために経口または鼻呼吸経路により投与されることが好ましい。好ましくは薬学的に許容できる溶媒中の組成物は、不活性ガスの使用により噴霧化することができる。噴霧化された溶液を噴霧装置から直接吸入することができ、または噴霧装置を、フェイスマスクテント、または間欠的陽圧呼吸器に接続することができる。溶液、懸濁液または粉末の組成物は、例えば、経口的または経鼻的に、適切な方法で製剤を送達する装置から投与することができる。

30

【 0 1 2 9 】

以下の実施例は、本発明の好ましい実施形態を示すために包含される。あとに続く実施例に開示されている技法は、本発明の実施において十分に機能することが発明者らにより発見された技法を示すものであり、したがって、その実施に好ましい様式を構成すると見なすことができるが当業者により理解されるべきである。しかしながら、当業者は、本開示に照らして、本発明の精神および範囲から逸脱することなく、開示されている具体的な実施形態に多くの変更を加えることができ、同様または類似の結果が依然として得られることを理解するべきである。

【 実施例 】

【 0 1 3 0 】

40

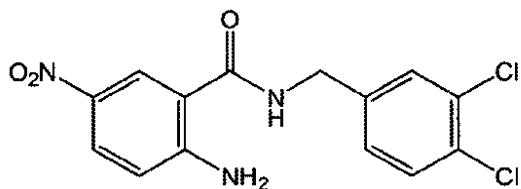
(実施例 1)

式 (3) の化合物の調製

A . R ² および R ³ が、クロロであり、R ⁴ が、水素であり、Y が、メチレンである式 (3) の化合物の調製

【 0 1 3 1 】

【化7】



C H₂ C l₂ 3 0 m L 中の 5 - ニトロアントラニル酸 0 . 5 g (2 . 7 m m o l 、 1 . 0 当量)、 H O B t 1 水和物 0 . 5 g (3 . 3 m m o l 、 1 . 2 当量)、 および E D C O . 6 3 g (3 . 3 m m o l 、 1 . 2 当量) の混合物に、 3 , 4 - ジクロロベンジルアミン 0 . 4 m L (3 . 0 m m o l 、 1 . 1 当量) を加え、 混合物を、 2 時間にわたって室温にて攪拌した。混合物を飽和 N H₄ C l 溶液 4 0 m L で希釈した。有機相を乾燥し (N a S O₄)、 溶媒を真空中で除去した。残渣を高真空中で乾燥すると、 N - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 2 - アミノ - 5 - ニトロベンズアミドが得られた。

【0132】

B . R² 、 R³ 、 R⁴ 、 および Y を変えた式 (3) の化合物の調製

同様に、上記の実施例 1 A の手順に従うが、場合により、 5 - ニトロアントラニル酸の代わりに 4 - ニトロアントラニル酸を用いかつ / または場合により、 4 - ジクロロベンジルアミンの代わりに式 (2) の他のアミンを用い、式 (3) の以下の化合物を調製した。

【0133】

N - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 2 - アミノ - 4 - ニトロベンズアミド ;
 N - (3 , 4 - ジフルオロベンジル) - 2 - アミノ - 4 - ニトロベンズアミド ;
 N - (3 - クロロベンジル) - 2 - アミノ - 4 - ニトロベンズアミド ;
 N - (4 - クロロベンジル) - 2 - アミノ - 5 - ニトロベンズアミド ;
 N - (4 - クロロベンジル) - 2 - アミノ - 4 - ニトロベンズアミド ;
 N - (3 - フルオロベンジル) - 2 - アミノ - 4 - ニトロベンズアミド ;
 N - (4 - フルオロベンジル) - 2 - アミノ - 5 - ニトロベンズアミド ;
 N - (3 - トリフルオロメチルベンジル) - 2 - アミノ - 5 - ニトロベンズアミド ;
 N - (4 - トリフルオロメチルベンジル) - 2 - アミノ - 5 - ニトロベンズアミド ;
 N - (4 - ブロモベンジル) - 2 - アミノ - 5 - ニトロベンズアミド ;
 N - (4 - メトキシベンジル) - 2 - アミノ - 5 - ニトロベンズアミド ;
 N - (3 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) - 2 - アミノ - 5 - ニトロベンズアミド ;
 N - (3 - フルオロ - 4 - クロロベンジル) - 2 - アミノ - 5 - ニトロベンズアミド ;
 (2 - アミノ - 5 - ニトロフェニル) - N - [(4 - ベンゾ [b] チオフェン - 5 - イルフェニル) メチル] カルボキサミド ;
 (2 - アミノ - 5 - ニトロフェニル) - N - [(4 - ベンゾ [b] チオフェン - 6 - イルフェニル) メチル] カルボキサミド ; および
 (2 - アミノ - 5 - ニトロフェニル) - N - [2 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) エチル] カルボキサミド。

【0134】

C . R² 、 R³ 、 R⁴ 、 および Y を変えた式 (3) の化合物の調製

同様に、上記の実施例 1 A の手順に従うが、場合により、 5 - ニトロアントラニル酸の代わりに 4 - ニトロアントラニル酸を用いかつ / または場合により、 4 - ジクロロベンジルアミンの代わりに式 (2) の他のアミンを用い、式 (3) の他の化合物を調製する。

【0135】

(実施例 2)

式 (4) の化合物の調製

A . R² および R³ が、 クロロであり、 R⁴ 、 R⁵ 、 R⁶ 、 および R⁷ が、 水素であり、 Y が、 メチレンである式 (4) の化合物の調製

10

20

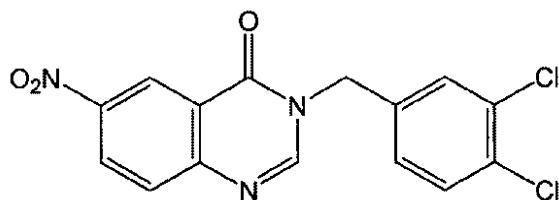
30

40

50

【0136】

【化8-1】



Biotopeマイクロ波バイアル内のオルトギ酸トリメチル 10 mL 中の N - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 2 - アミノ - 5 - ニトロベンズアミド 0 . 5 g (1 . 47 mmol, 1 . 0 当量) の懸濁液に、(D) - 10 - カンファースルホン酸 0 . 05 g (0 . 23 mmol, 0 . 15 当量) を加えた。混合物にマイクロ波を照射し、30 分にわたって 180 の内部反応温度を維持した。溶媒を真空中で除去すると、白色の固体として粗製 3 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 (3 H) - オンが得られた。

【0137】

【化8-2】

m/z (ESI); 実測値 350.2 [M + H]⁺.

B . R² 、 R³ 、 R⁴ 、 R⁵ 、 R⁶ 、 R⁷ 、 および Y を変えた式 (4) の化合物の調製
同様に、上記の実施例 2 A の手順に従うが、場合により、 N - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 2 - アミノ - 5 - ニトロベンズアミドの代わりに式 (3) の他の化合物を用い、場合により、オルトギ酸トリメチルの代わりにオルトギ酸トリエチルを用い、式 (4) の以下の化合物を調製した。

【0138】

3 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 7 - ニトロキナゾリン - 4 - (3 H) - オン ;
3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 2 - メチル - 6 - ニトロ - 3 - ヒドロキナゾリン - 4 - オン

3 - (3 , 4 - ジフルオロベンジル) - 7 - ニトロキナゾリン - 4 - (3 H) - オン ; 30

;

3 - (3 - クロロベンジル) - 7 - ニトロキナゾリン - 4 - (3 H) - オン ;
3 - (4 - クロロベンジル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - (3 H) - オン ;
3 - (4 - クロロベンジル) - 7 - ニトロキナゾリン - 4 - (3 H) - オン ;
3 - (3 - フルオロベンジル) - 7 - ニトロキナゾリン - 4 - (3 H) - オン ;
3 - (4 - フルオロベンジル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - (3 H) - オン ;
3 - (3 - トリフルオロメチルベンジル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - (3 H) - オン ;

3 - (4 - トリフルオロメチルベンジル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - (3 H) - オン ;

3 - (4 - ブロモベンジル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - (3 H) - オン ; 40

3 - (4 - メトキシベンジル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - (3 H) - オン ;

3 - (3 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - (3 H) - オン ;

3 - (3 - フルオロ - 4 - クロロベンジル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - (3 H) - オン ;

3 - [(4 - ベンゾ [b] チオフェン - 6 - イルフェニル) メチル] - 5 - ニトロ - 3 - ヒドロキナゾリン - 4 - オン ;

3 - [(4 - ベンゾ [b] チオフェン - 6 - イルフェニル) メチル] - 6 - ニトロ - 3 - ヒドロキナゾリン - 4 - オン ; および 6 - ニトロ - 3 - (2 - フェニルエチル) - 3 -

50

ヒドロキナゾリン - 4 - オン。

【0139】

C . R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、およびYを変えた式(4)の化合物の調製
同様に、上記の実施例2Aの手順に従うが、場合により、N-(3,4-ジクロロベンジル)-2-アミノ-5-ニトロベンズアミドの代わりに式(3)の他の化合物を用い、場合により、オルトギ酸トリメチルの代わりにオルトギ酸トリエチルを用い、式(4)の他の化合物を調製する。

【0140】

(実施例3)

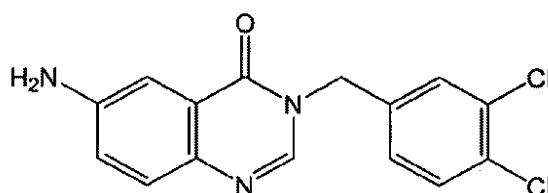
式(5)の化合物の調製

10

A . R² および R³ が、クロロであり、R⁴、R⁵、R⁶、およびR⁷ が、水素であり、Yが、メチレンである式(5)の化合物の調製

【0141】

【化9】



20

p-ジオキサン30mL中の粗製3-(3,4-ジクロロベンジル)-6-ニトロキナゾリン-4(3H)-オン1.47mmolの溶液に、水20mL中の重亜硫酸ナトリウム2.0g(工業用、85%、9.8mmol、6.7当量)および炭酸ナトリウム1.0g(9.5mmol、6.7当量)を加えた。混合物を16時間にわたって室温にて攪拌した。次いで、混合物を飽和食塩水60mLで希釈した。有機相を乾燥し(Na₂SO₄)、溶媒を真空中で除去した。生成物を、フラッシュクロマトグラフィー(12g フラッシュシリカカラム、15分かけて30~100% EtOAc/ヘキサンの直線グラジエントで溶出する)により単離すると、褐色の固体として式(5)の化合物、3-(3,4-ジクロロベンジル)-6-アミノキナゾリン-4(3H)-オンが得られた。

【0142】

30

【化10】

δ_{H} (d₆DMSO, 300 MHz) 5.02 (s, 2H), 6.98 (dd, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 8.14 (s, 1H); m/z (ESI); 実測値 320.1 [M + H]⁺.

B . R² および R³ が、クロロであり、R⁴、R⁵、R⁶、およびR⁷ が、水素であり、Yが、メチレンである式(5)の化合物の代替調製

メタノール(100mL)中の6-ニトロ-3-(3,4-ジクロロベンジル)キナゾリン-4(3H)-オン(1.25g、3.58mmol)およびヒドラジン水和物(1.8g、3.6mmol)の溶液に、50にて、Niラネー(1g)を少量ずつ加えた。ガス発生が停止した後、攪拌を50にてさらに10分にわたって続け、反応混合物を、シリカゲルの1~2cmのプラグに通して素早く濾過した。得られた溶液を濃縮し、得られた結晶性の固体を酢酸エチルで洗浄し、乾燥すると、式(5)の化合物、3-(3,4-ジクロロベンジル)-6-アミノキナゾリン-4(3H)-オンが得られた。

【0143】

40

C . R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、およびYを変えた式(5)の化合物の調製

同様に、実施例3Aまたは3Bの手順に従うが、場合により、3-(3,4-ジクロロベンジル)-6-ニトロキナゾリン-4(3H)-オンの代わりに式(4)の他の化合物を用い、式(5)の以下の化合物を調製した。

【0144】

3-(3,4-ジクロロベンジル)-7-アミノキナゾリン-4-(3H)-オン;

50

3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 2 - メチル - 6 - アミノ - 3 - ヒドロキナゾリン - 4 - オン

3 - (3 , 4 - ジフルオロベンジル) - 7 - アミノキナゾリン - 4 - (3 H) - オン ;

3 - (3 - クロロベンジル) - 7 - アミノキナゾリン - 4 - (3 H) - オン ;

3 - (4 - クロロベンジル) - 6 - アミノキナゾリン - 4 - (3 H) - オン ;

3 - (4 - クロロベンジル) - 7 - アミノキナゾリン - 4 - (3 H) - オン ;

3 - (3 - フルオロベンジル) - 7 - アミノキナゾリン - 4 - (3 H) - オン ;

3 - (4 - フルオロベンジル) - 6 - アミノキナゾリン - 4 - (3 H) - オン ;

3 - (3 - トリフルオロメチルベンジル) - 6 - アミノキナゾリン - 4 - (3 H) - オン ;

3 - (4 - トリフルオルメチルベンジル) - 6 - アミノキナゾリン - 4 - (3 H) - オン ;

3 - (4 - ブロモベンジル) - 6 - アミノキナゾリン - 4 - (3 H) - オン ;

3 - (4 - メトキシベンジル) - 6 - アミノキナゾリン - 4 - (3 H) - オン ;

3 - (3 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) - 6 - アミノキナゾリン - 4 - (3 H) - オン ;

3 - (3 - フルオロ - 4 - クロロベンジル) - 6 - アミノキナゾリン - 4 - (3 H) - オン ;

3 - [(4 - ベンゾ [b] チオフェン - 6 - イルフェニル) メチル] - 5 - アミノ - 3 - ヒドロキナゾリン - 4 - オン ;

3 - [(4 - ベンゾ [b] チオフェン - 6 - イルフェニル) メチル] - 6 - アミノ - 3 - ヒドロキナゾリン - 4 - オン ; および

6 - アミノ - 3 - (2 - フェニルエチル) - 3 - ヒドロキナゾリン - 4 - オン。

【 0145 】

C . R ² 、 R ³ 、 R ⁴ 、 R ⁵ 、 R ⁶ 、 R ⁷ 、 および Y を変えた式 (5) の化合物の調製

同様に、実施例 3 A または 3 B の手順に従うが、場合により、3 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 (3 H) - オンの代わりに式 (4) の他の化合物を用い、場合により、オルトギ酸トリメチルの代わりにオルトギ酸トリエチルを用い、式 (5) の他の化合物を調製する。

【 0146 】

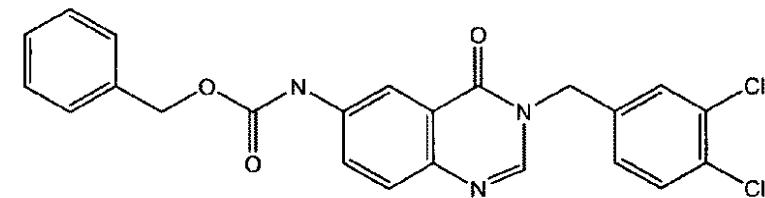
(実施例 4)

式 I の化合物の調製

A . R ¹ が、ベンジルであり、R ² および R ³ が、クロロであり、R ⁴ 、 R ⁵ 、 R ⁶ 、 および R ⁷ が、水素であり、Y が、メチレンであり、X が、酸素である式 I の化合物の調製

【 0147 】

【 化 11 】



p - ジオキサン 0 . 75 mL 中の 3 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 6 - アミノキナゾリン - 4 (3 H) - オン 15 mg (47 μ mol 、 1 . 0 当量) の溶液に、水 0 . 25 mL 中の炭酸ナトリウム 20 mg (0 . 19 mmol 、 4 . 0 当量) を加えた。次いで、クロロギ酸ベンジル 20 μ L (0 . 12 mmol 、 2 . 5 当量) を一度に加え、混合物を 1 時間にわたって室温にて攪拌した。次いで、混合物を、C H ₂ C l ₂ 5 mL および飽和

10

20

30

40

50

Na_2CO_3 溶液 1 mL で希釈した。層を分離し、有機相を乾燥した (Na_2SO_4)。溶媒を真空中で除去し、生成物を、逆相クロマトグラフィーにより単離すると、白色の固体として式 I の化合物、3 - (3, 4 - ジクロロベンジル) - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イルカルバメートが得られた。

【0148】

【化12】

δ_{H} (CDCl_3 , 300 MHz) 5.04 (s, 2H), 5.22 (s, 2H), 7.14 (dd, 1H), 7.37 (m, 7H), 7.58 (bs, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.24 (m, 2H); m/z (ESI); 実測値 454.2
[M + H]⁺.

10

B, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, Y, および X を変えた式 I の化合物の調製

同様に、上記の実施例 4 A の手順に従うが、場合により、クロロギ酸ベンジルの代わりに式 (6) の他の化合物を用いかつ／または 3 - (3, 4 - ジクロロベンジル) - 6 - アミノキナゾリン - 4 (3H) - オンを式 (5) の他の化合物に置き換え、式 I の以下の化合物を調製した。

【0149】

N - {3 - [(3, 4 - ジクロロフェニル)メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル)} - 3 - フェニルプロパンアミド;

N - {3 - [(3, 4 - ジクロロフェニル)メチル] - 4 - オキソ - 3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル} ヘキサンアミド;

N - {3 - [(3, 4 - ジクロロフェニル)メチル] - 2 - メチル - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル)} (フェニルメトキシ)カルボキサミド;

N - {3 - [(3, 4 - ジクロロフェニル)メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル)} (2 - メチルプロポキシ)カルボキサミド;

N - {3 - [(4 - クロロフェニル)メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル)} (フェニルメトキシ)カルボキサミド;

N - {3 - [(3, 4 - ジクロロフェニル)メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル)} (メチルエトキシ)カルボキサミド;

N - {3 - [(3, 4 - ジクロロフェニル)メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル)} プロピ - 2 - エニルオキシカルボキサミド;

N - {3 - [(3, 4 - ジクロロフェニル)メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル)} (4 - メチルフェノキシ)カルボキサミド;

N - {3 - [(3, 4 - ジクロロフェニル)メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル)} (4 - フルオロフェノキシ)カルボキサミド;

N - {3 - [(3, 4 - ジクロロフェニル)メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル)} メトキシカルボキサミド;

N - {3 - [(4 - クロロフェニル)メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル)} プロピ - 2 - エニルオキシカルボキサミド;

N - {3 - [(3, 4 - ジクロロフェニル)メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル)} - 2 - フェノキシアセトアミド;

N - {3 - [2 - (4 - クロロフェニル)エチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル)} (フェニルメトキシ)カルボキサミド;

N - {3 - [(3, 4 - ジクロロフェニル)メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル)} - 2 - (4 - メトキシフェノキシ)アセトアミド;

N - {3 - [(3, 4 - ジクロロフェニル)メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル)} - 2 - (4 - フルオロフェノキシ)アセトアミド;

2 - (アセチルアミノ) - N - {3 - [(3, 4 - ジクロロフェニル)メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル)} アセトアミド;

20

30

40

50

N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } - 2 - (3 , 5 - ジメチルフェノキシ) アセトアミド ;
 N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } - 2 - (2 , 6 - ジメチルフェノキシ) アセトアミド ;
 N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } - 2 - (4 - メチルフェノキシ) アセトアミド ;
 N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } (3 - ピリジルメトキシ) カルボキサミド ;
 N - { 3 - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } (フェニルメトキシ) カルボキサミド ;
 N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } - 2 - (2 - メトキシフェノキシ) アセトアミド ;
 N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } - 2 - (2 - フルオロフェノキシ) アセトアミド ;
 N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } - 2 - (3 - フルオロフェノキシ) アセトアミド ;
 N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } - 2 - (2 , 4 - ジフルオロフェノキシ) アセトアミド ;
 N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } - 2 - (2 - クロロフェノキシ) アセトアミド ;
 N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } - 2 - (2 , 3 - ジクロロフェノキシ) アセトアミド ;
 N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } - 2 - (2 - ニトロフェノキシ) アセトアミド ;
 N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } - 2 - (2 - ナフチルオキシ) アセトアミド ;
 N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } - 3 - フェノキシプロパンアミド ;
 N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } - 2 - (2 - クロロフェノキシ) プロパンアミド ;
 2 - ベンゾ [c] 1 , 2 , 5 - チアジアゾール - 4 - イルオキシ - N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } アセトアミド ;
 N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } - 2 - (3 - ピリジルオキシ) アセトアミド ;
 N - { 3 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } - 2 - (4 - ピリジルチオ) アセトアミド ;
 N - { 3 - [(4 - プロモフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } - 2 - フェノキシアセトアミド ;
 N - { 3 - [(4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } - 2 - フェノキシアセトアミド ;
 N - { 3 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } - 2 - フェノキシアセトアミド ;
 N - [3 - (ベンゾ [b] チオフェン - 6 - イルメチル) - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル)] - 2 - フェノキシアセトアミド ;
 N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } - 4 - オキソ - 4 - フェニルブタンアミド ;
 N - { 3 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } - 2 - (3 - フルオロフェノキシ) アセトアミド ;
 N - { 3 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 50

7 - イル) } - 2 - フェノキシアセトアミド ;
 N - [3 - (ベンゾ [b] チオフェン - 5 - イルメチル) - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル)] (フェニルメトキシ) カルボキサミド ;
 N - { 3 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } (フェニルメトキシ) カルボキサミド ;
 (N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ - 3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル } カルバモイル) メチルアセテート ;
 N - { 3 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 7 - イル) } (フェニルメトキシ) カルボキサミド ;
 N - { 3 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 7 - イル) } - 2 - (3 - ピリジルオキシ) アセトアミド ;
 N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 7 - イル) } - 2 - (2 - メトキシフェノキシ) アセトアミド ;
 N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 7 - イル) } - 2 - (3 - ピリジルオキシ) アセトアミド ;
 N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 7 - イル) } (フェニルメトキシ) カルボキサミド ;
 N { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 7 - イル) } - 2 - フェノキシアセトアミド ;
 N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } - 2 - (4 - ピリジルチオ) アセトアミド ;
 N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } - 2 - ピリミジン - 2 - イルチオアセトアミド ;
 N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } - 2 - (4 - クロロフェニルチオ) アセトアミド ;
 N - { 3 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } [5 - (イミダゾリルメチル) (2 - フリル)] カルボキサミド ;
 N - { 3 - [(3 - クロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 7 - イル) } (フェニルメトキシ) カルボキサミド ;
 N - { 3 - [(3 - クロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 7 - イル) } (3 - ピリジルメトキシ) カルボキサミド ;
 N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } - 2 - (フェニルメチルチオ) アセトアミド ;
 N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 7 - イル) } [(2 - メトキシフェニル) メトキシ] カルボキサミド ;
 N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } (2 - フリルメトキシ) カルボキサミド ;
 (N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ - 3 - ヒドロキナゾリン - 7 - イル } カルバモイル) メチルアセテート ;
 (N - { 3 - [(3 - クロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ - 3 - ヒドロキナゾリン - 7 - イル } カルバモイル) メチルアセテート ;
 (N - { 3 - [(4 - クロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ - 3 - ヒドロキナゾリン - 7 - イル } カルバモイル) メチルアセテート ;
 N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 7 - イル) } (2 - メトキシエトキシ) カルボキサミド ;
 N - { 3 - [(3 - クロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 7 - イル) } - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 N - { 3 - [(3 - フルオロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン 50

- 7 - イル } (フェニルメトキシ)カルボキサミド;
 N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル)メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル } (4 - クロロフェノキシ)カルボキサミド;
 N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル)メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル } (2 - フェニルエトキシ)カルボキサミド;
 (N - { 3 - [(3 - フルオロフェニル)メチル] - 4 - オキソ - 3 - ヒドロキナゾリン - 7 - イル } カルバモイル)メチルアセテート;
 N - { 3 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル)メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 7 - イル } (フェニルメトキシ)カルボキサミド;
 N - { 3 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル)メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 7 - イル } (3 - ピリジルメトキシ)カルボキサミド;
 (N - { 3 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル)メチル] - 4 - オキソ - 3 - ヒドロキナゾリン - 7 - イル } カルバモイル)メチルアセテート;
 N - { 3 - [(3 - フルオロフェニル)メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 7 - イル } (3 - ピリジルメトキシ)カルボキサミド;
 N - { 3 - [(4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル)メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 7 - イル } (3 - ピリジルメトキシ)カルボキサミド;
 (N - { 3 - [(4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル)メチル] - 4 - オキソ - 3 - ヒドロキナゾリン - 7 - イル } カルバモイル)メチルアセテート;
 N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル)メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル } (4 - ピリジルメトキシ)カルボキサミド;
 N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル)メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル } [(3 - シアノフェニル)メトキシ]カルボキサミド;
 N - { 3 - [(4 - クロロフェニル)メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 7 - イル } - 2 - ヒドロキシアセトアミド;
 N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル)メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 7 - イル } - 2 - ヒドロキシアセトアミド;
 N - { 3 - [(4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル)メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 7 - イル } (フェニルメトキシ)カルボキサミド;
 N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル)メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル } { 2 - [メチルベンジルアミノ] エトキシ } カルボキサミド;
 N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル)メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル } (シクロプロピルメトキシ)カルボキサミド;
 (N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル)メチル] - 4 - オキソ - 3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル } カルバモイル)メチル 2 - (ジメチルアミノ)アセテート;
 N - { 3 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル)メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 7 - イル } - 2 - ヒドロキシアセトアミド;
 エチル 2 - (N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル)メチル] - 4 - オキソ - 3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル } カルバモイルオキシ)アセテート;
 N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル)メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル } (2 - ピリジルメトキシ)カルボキサミド;
 (N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル)メチル] - 4 - オキソ - 3 - ヒドロキナゾリン - 7 - イル } カルバモイル)メチル 2 - (ジメチルアミノ)アセテート;
 エチル 2 - (N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル)メチル] - 4 - オキソ - 3 - ヒドロキナゾリン - 7 - イル } カルバモイルオキシ)アセテート;
 N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル)メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル } [2 - (2 - メトキシエトキシ) エトキシ] カルボキサミド;
 [N - (4 - オキソ - 3 - { [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル } - 3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル } カルバモイル] メチルアセテート;
 2 - ヒドロキシ - N - (4 - オキソ - 3 - { [3 - (トリフルオロメチル) フェニル]
50

メチル} (3-ヒドロキナゾリン-6-イル)) アセトアミド ;
 [N- (4-オキソ-3-{ [4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル} -3-ヒドロキナゾリン-6-イル)カルバモイル]メチルアセテート ;
 2-ヒドロキシ-N- (4-オキソ-3-{ [4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル} (3-ヒドロキナゾリン-6-イル)) アセトアミド ;
 (N- {3- [(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル] -4-オキソ-3-ヒドロキナゾリン-6-イル}カルバモイル)メチルアセテート ;
 N- {3- [(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル] -4-オキソ (3-ヒドロキナゾリン-6-イル)} -2-ヒドロキシアセトアミド ;
 (N- {3- [(4-メトキシフェニル)メチル] -4-オキソ-3-ヒドロキナゾリン-6-イル}カルバモイル)メチルアセテート ;
 2-ヒドロキシ-N- {3- [(4-メトキシフェニル)メチル] -4-オキソ (3-ヒドロキナゾリン-6-イル)} アセトアミド ;
 (N- {3- [(3,4-ジフルオロフェニル)メチル] -4-オキソ-3-ヒドロキナゾリン-7-イル}カルバモイル)メチルアセテート ; および
 N- {3- [(3,4-ジフルオロフェニル)メチル] -4-オキソ (3-ヒドロキナゾリン-7-イル)} -2-ヒドロキシアセトアミド。

【0150】

C. R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、Y、およびXを変えた式Iの化合物の調製

10

20

30

同様に、上記の実施例4Aの手順に従うが、場合により、クロロギ酸ベンジルの代わりに式(6)の他の化合物を用いかつ／または3-(3,4-ジクロロベンジル)-6-アミノキナゾリン-4(3H)-オンを式(5)の他の化合物に置き換え、式Iの他の化合物を調製する。

【0151】

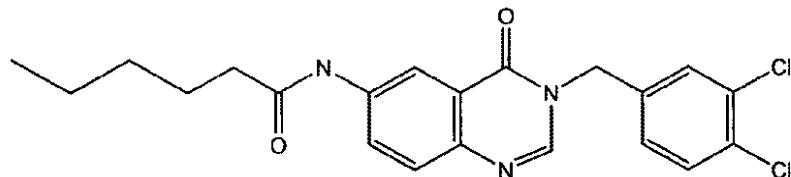
(実施例5)

式Iの化合物の調製

A. R¹が、ペンチルであり、R²およびR³が、クロロであり、R⁴、R⁵、R⁶、およびR⁷が、水素であり、Yが、メチレンであり、Xが、共有結合である式Iの化合物の調製

【0152】

【化13】



p-ジオキサン3mL中の3-(3,4-ジクロロベンジル)-6-アミノキナゾリン-4(3H)-オン44mg(0.14mmol、1.0当量)の溶液に、塩化ヘキサンオイル47μL(6.18、0.34mmol、2.4当量)と、続いて、Na₂CO₃水溶液(0.7mL中50mg)を加えた。反応混合物を一夜にわたって室温にて攪拌した。抽出後処理後、粗反応混合物を、3:1酢酸エチル/ヘキサンで溶出するプレップ-TLC上で精製した。望ましい生成物、N-(3-(3,4-ジクロロベンジル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)ヘキサンアミドが、無色の固体として得られた。

40

【0153】

【化14】

MS (ESI, m/z): 417.95 [M+H⁺].

¹H NMR (δ , CDCl₃, 400 MHz): 8.28 (dd, 1H); 8.14 (d, 1H); 8.03 (s, 1H); 7.71 (d, 1H); 7.50 (br s, 1H); 7.45 (d, 1H); 7.43 (d, 1H); 7.19 (dd, 1H); 5.13 (s, 2H); 2.41 (t, 2H); 1.75 (五重線, 2H); 1.41-1.33 (m, 4H); 0.92 (t, 3H).

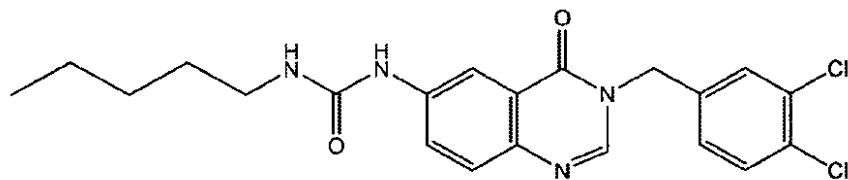
(実施例6)

式Iの化合物の調製

A . R¹ が、ペンチルであり、R² および R³ が、クロロであり、R⁴、R⁵、R⁶、および R⁷ が、水素であり、Y が、メチレンであり、X が、NH である式Iの化合物の調製

【0154】

【化15】



20

p - ジオキサン 3 mL 中の 3 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 6 - アミノキナゾリン - 4 (3 H) - オン 49.6 mg (15.5 mmol, 1.0 当量) の溶液に、イソシアニ酸 n - ペンチル 50 mL (0.38 mmol, 2.5 当量) と、続いて、Na₂CO₃ 水溶液 (0.7 mL 中 50 mg) を加えた。反応混合物を一夜にわたって室温にて攪拌した。抽出後処理後、粗反応混合物を、CH₂Cl₂ 中 3 % MeOH で溶出するプレップ - TLC 上で精製した。望ましい生成物、1 - (3 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 3 - ペンチル尿素が、無色の固体として得られた。

【0155】

【化16】

MS (ESI, m/z): 432.99 [M+H⁺].

¹H NMR (δ , CDCl₃, 400 MHz): 8.14 (dd, 1H); 8.03 (s, 1H); 7.94 (d, 1H); 7.67 (d, 1H); 7.43 (d, 1H); 7.42 (d, 1H); 7.17 (dd, 1H); 7.11 (br s, 1H); 5.12 (s, 2H); 5.06 (br t, 1H); 3.25 (q, 2H); 1.52 (五重線, 2H); 1.35-1.27 (m, 4H); 0.89 (t, 3H).

B . R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、Y、およびXを変えた式Iの化合物の調製

同様に、上記の実施例6 A の手順に従うが、場合により、イソシアニ酸 n - ペンチルの代わりに式 (6') の他の化合物を用いかつ / または 3 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 6 - アミノキナゾリン - 4 (3 H) - オンを式 (5) の他の化合物に置き換え、式 (4) の以下の化合物を調製した。

【0156】

N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } [ベンジルアミノ] カルボキサミド ; および

N - { 3 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) メチル] - 4 - オキソ (3 - ヒドロキナゾリン - 6 - イル) } [(2 - メトキシエチル) アミノ] カルボキサミド。

【0157】

C . R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、Y、およびXを変えた式Iの化合物

30

40

50

の調製

同様に、上記の実施例 6 A の手順に従うが、場合により、イソシアノ酸 *n* - ペンチルの代わりに式 (6') の他の化合物を用いかつ / または 3 - (3, 4 - ジクロロベンジル) - 6 - アミノキナゾリン - 4 (3H) - オンを式 (5) の他の化合物に置き換え、式 I の他の化合物を調製する。

【0158】

(実施例 7)

式 I の化合物の調製

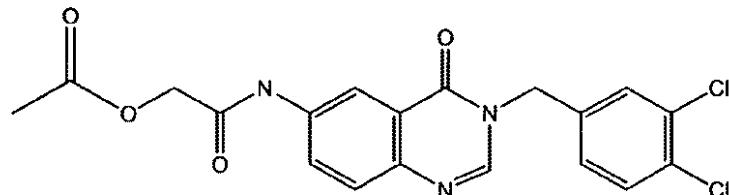
R¹ が、CH₃C(=O)OCH₂ - であり、R² および R³ が、クロロであり、R⁴、R⁵、R⁶、および R⁷ が、水素であり、Y が、メチレンであり、X が、共有結合である

10

式 I の化合物の調製

【0159】

【化17】



20

塩化メチレン (10mL) 中のアセチルグリコール酸 (250mg、2.11mmol) およびカルボニルジイミダゾール (411mg、2.5mmol) を含有する溶液を、1 時間にわたって室温にて搅拌し、次いで、6 - アミノ - 3 - (3, 4 - ジクロロベンジル) キナゾリン - 4 (3H) - オン (200mg、0.62mmol) を加え、搅拌を 3 時間にわたって 70 °C にて続けた。反応混合物を濃縮し、カラムクロマトグラフィー (クロロホルム - 酢酸エチル 10 : 1 ~ 5 : 1) にかけると、表題生成物、N - (3 - (3, 4 - ジクロロベンジル) - 4 - オキソ - 3, 4 - デヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - アセトキシアセトアミドが得られた。

【0160】

【化18】

MS (APCI, m/z): 419.94 [M+H⁺].

30

¹H NMR (δ , CDCl₃, 400 MHz): 10.36 (s, 1H); 8.49 (m, 2H); 8.00 (d, 1H); 7.69 (d, 1H); 7.60 (d, 1H); 7.38 (d, 1H); 5.20 (s, 2H); 4.70 (s, 2H); 2.12 (s, 3H).

(実施例 8)

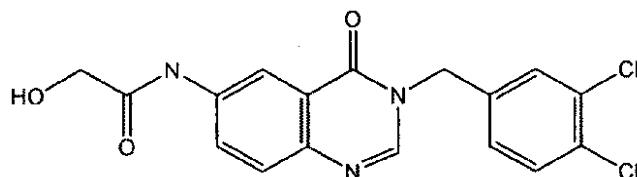
式 I の化合物の調製

R¹ が、ヒドロキシメチルであり、R² および R³ が、クロロであり、R⁴、R⁵、R⁶、および R⁷ が、水素であり、Y が、メチレンであり、X が、共有結合である式 I の化合物の調製

40

【0161】

【化19】



メタノール 2mL 中の N - (3 - (3, 4 - ジクロロベンジル) - 4 - オキソ - 3, 4 - デヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - アセトキシアセトアミド 50mg (0.12m

50

mol) の溶液に、LiOH の 2 M 水溶液 (2 mL) を加え、一夜にわたって室温にて攪拌した。溶媒を真空中で除去した。残渣を CH₂Cl₂ に再び溶かし、0.2 N HCl および水で順次洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、フラッシュクロマトグラフィー (CH₂Cl₂) にかけると、表題生成物、N-(3-(3,4-ジクロロベンジル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)-2-ヒドロキシアセトアミドが得られた。

【0162】

【化20】

MS (ESI, m/z): 377.91 [M+H⁺].

10

¹H NMR (δ , CDCl₃, 400 MHz): 9.99 (brs, 1H); 8.60 (s, 1H); 8.48 (s, 1H); 8.07 (d, 1H); 7.67 (d, 1H); 7.58 (d, 1H); 7.36 (d, 1H); 5.58 (br s, 1H); 5.17 (s, 2H); 4.05 (s, 2H).

式Iのそれ以外の化合物の調製

上記の実施例7および8の手順に従うが、場合により、最終化合物の検査により決定することができるような他の出発材料を代わりにして、式Iの以下の化合物を調製した。

【0163】

N-(3-(3,4-ジフルオロベンジル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド;

N-(3-(4-クロロベンジル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド;

N-(3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)ベンジル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド;

N-(3-(1-(3,4-ジクロロフェニル)エチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-7-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド;

N-(3-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンジル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド;

N-(3-(3,4-ジメチルベンジル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド;

N-(3-(1-(3,4-ジクロロフェニル)エチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド;

N-(3-(1-(3,4-ジクロロフェニル)プロピル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド;

N-(3-ベンジル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド;

N-(3-(ビフェニル-3-イルメチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド;

(R)-N-(3-(1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド;

(S)-N-(3-(1-(3,4-ジクロロフェニル)エチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-7-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド;

(R)-N-(3-(1-(3,4-ジクロロフェニル)エチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-7-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド;

N-(3-(4-クロロフェネチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド;

N-(3-(3-クロロフェネチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド;

N-(3-(2,4-ジクロロフェネチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド;

N-(3-(2,4-ジクロロフェネチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド;

20

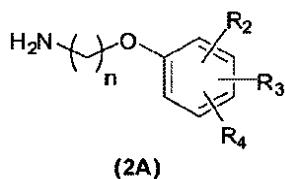
30

40

50

ン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 N - (3 - (2 - (2 , 5 - ジクロロフェノキシ) エチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 N - (3 - (3 - (2 , 5 - ジクロロフェノキシ) プロピル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 N - (3 - (3 - (2 - フルオロフェノキシ) プロピル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 7 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 N - (3 - (3 - (2 , 5 - ジクロロフェノキシ) プロピル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 7 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 N - (3 - (4 - (2 , 5 - ジクロロフェノキシ) ブチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 N - (3 - (3 - (2 - クロロフェニル) プロピル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 N - (3 - (2 - (2 - クロロフェノキシ) エチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 N - (3 - (3 - (2 - クロロフェノキシ) プロピル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 N - (3 - (3 - ((2 , 5 - ジクロロフェノキシ) メチル) ベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 N - (3 - (2 - (2 - クロロフェノキシ) エチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 7 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 N - (3 - (5 - (2 , 5 - ジクロロフェノキシ) ベンチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 N - (3 - (3 - (2 , 3 - ジクロロフェノキシ) プロピル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 N - (3 - (3 - (2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) プロピル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 N - (3 - (3 - (4 - クロロフェノキシ) プロピル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 N - (3 - (2 - (2 , 5 - ジクロロフェニルスルホンアミド) エチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 N - (3 - (3 - (2 , 5 - ジクロロフェニルスルホンアミド) プロピル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 N - (3 - (2 - (4 - クロロフェノキシ) エチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 N - (3 - (2 - (3 - クロロフェノキシ) エチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 N - (3 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 N - (3 - (4 - クロロベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド 。
 【 0 1 6 4 】
 (実施例 9)
 A . 式 (2 A) の一級アミンの合成
 【 0 1 6 5 】

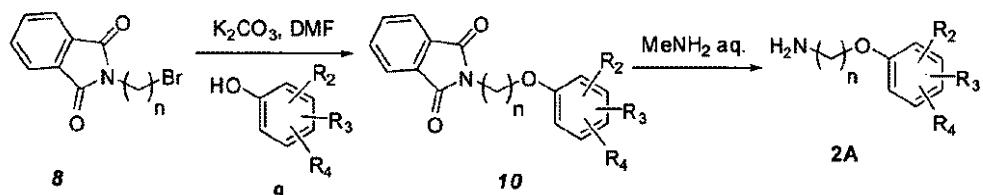
【化 2 1】



式(2A)の一級アミン(式(2)の化合物であり、反応スキームIを参照)は、以下の参考文献、すなわち、Yamazaki, Y.ら、Bioorg. Med. Chem. Lett. 2007年、17巻、4689~93頁；Tan, E. S.ら、J. Med. Chem. 2007年、50巻、2787~98頁；Xie, S.-X.ら、Bioorg. Med. Chem. Lett. 2006年、16巻、3886~90頁；Guizzanti, G.ら、Bioorg. Med. Chem. Lett. 2007年、17巻、320~5頁；Dawson, M. I.ら、J. Med. Chem. 2004年、47巻、3518~36頁を包含するがこれらに限定されない様々な知られている合成方法により製造することができる。次いで、式(2A)の一級アミンを、本明細書に記載されているような式Iの化合物の合成、例えば、反応スキームIに組み入れることができる。

[0 1 6 6]

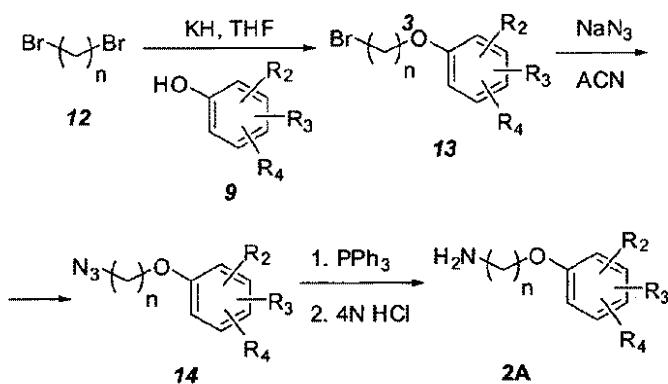
【化 2 2】



これらのアミンの合成の1つの方法は、Lever, W. O. Jr. J. Med. Chem. 1985年、28巻、1870~4頁により記載されているようなフタルイミド(8)の置換フェノール(9)との反応と、続く、メチルアミンとの反応を包含する。

[0 1 6 7]

【化 2 3】



合成の別 の方法は、一臭化物(13)をもたらす過剰の対称、-ジブロモアルカン(12)の置換フェノール(9)との反応を包含する。次いで、一臭化物をアジ化ナトリウムと反応させてアジド誘導体(14)を製造し、それを、まずトリフェニルホスフィンと、次いで、塩酸との逐次反応により一級アミドに変換する。

[0 1 6 8]

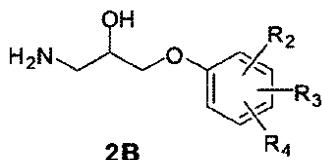
B. 式(2B)の一級アミンの合成

式(2B)のアミノアルコール(式(2)の化合物であり、反応スキームIを参照)は、以下の参考文献、すなわち、Vigroux, A.ら、J. Med. Chem. 1995年、38巻、3

983 ~ 94 頁 ; Erhart, P. W. ら、J. Med. Chem. 1982 年、25 巻、1402 ~ 7 頁を包含するがこれらに限定されない様々な知られている合成方法により製造することができる。次いで、式(2B)の一級アミンを、本明細書に記載されているような式 I の化合物の合成、例えば、反応スキーム I に組み入れることができる。

【0169】

【化24】



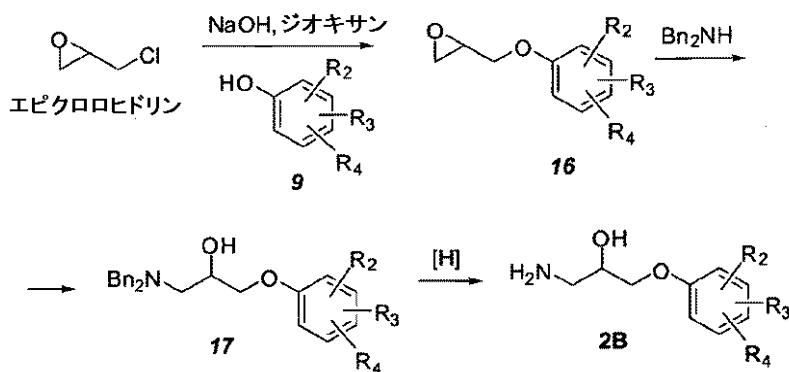
10

アミノアルコールの合成の 1 つの方法は、ジオキサン中で水性 NaOH の存在下にエピクロロヒドリンを置換フェノールと反応させて式(16)の化合物にすることを包含する。式(16)の化合物にベンジルアミンとの反応を行い、式(17)のアミノアルコールを製造する。置換アミノアルコールの合成のこの特定の 2 段階方法は、Caron, J. M. ら J. Med. Chem. 1981 年、24 巻、1320 ~ 28 頁により記載されている。最終ステップは、炭素上水酸化パラジウム (II) 20 % の存在下で水素源としてのシクロヘキセンとの反応により行われる脱ベンジル化に相当する。生成物は、式(2B)に一致するアミノアルコールである。

【0170】

20

【化25】



30

C. 式 2A および式 2B の一級アミンを使用する式 I の化合物の合成

次いで、式(2A)および式 2B の一級アミンを、本明細書に記載されているような式 I の化合物の合成、例えば、反応スキーム I に組み入れることができる。以下の化合物を結果的に合成した。

【0171】

ベンジル 4 - オキソ - 3 - (3 - (2 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) プロピル) - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イルカルバメート ;

N - (3 - (2 - (2 , 5 - ジクロロフェノキシ) エチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;

N - (3 - (3 - (2 , 5 - ジクロロフェノキシ) プロピル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;

ベンジル 3 - (3 - (2 , 5 - ジクロロフェノキシ) プロピル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イルカルバメート ;

2 - ヒドロキシ - N - (4 - オキソ - 3 - (3 - (2 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) プロピル) - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) アセトアミド ;

ベンジル 3 - (3 - (2 - フルオロフェノキシ) プロピル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イルカルバメート ;

2 - (3 - (3 - (2 - フルオロフェノキシ) プロピル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒ

40

50

ドロキナゾリン - 6 - イルアミノ) - 2 - オキソエチルアセテート ;
 N - (3 - (3 - (2 - フルオロフェノキシ) プロピル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒ
 ドロキナゾリン - 7 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 ベンジル 3 - (3 - (2 - シアノフェノキシ) プロピル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒ
 ドロキナゾリン - 6 - イルカルバメート ;
 ベンジル 3 - (3 - (2 , 5 - ジクロロフェノキシ) プロピル) - 4 - オキソ - 3 , 4 -
 - ジヒドロキナゾリン - 7 - イルカルバメート ;
 N - (3 - (3 - (2 , 5 - ジクロロフェノキシ) プロピル) - 4 - オキソ - 3 , 4 -
 ジヒドロキナゾリン - 7 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 ベンジル 4 - オキソ - 3 - (3 - (0 - トリルオキシ) プロピル) - 3 , 4 - ジヒドロ
 キナゾリン - 6 - イルカルバメート ;
 2 - ヒドロキシ - N - (4 - オキソ - 3 - (3 - (0 - トリルオキシ) プロピル) - 3
 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) アセトアミド ;
 ベンジル 3 - (4 - (2 , 5 - ジクロロフェノキシ) ブチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 -
 ジヒドロキナゾリン - 6 - イルカルバメート ;
 N - (3 - (4 - (2 , 5 - ジクロロフェノキシ) ブチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジ
 ヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 N - (3 - (3 - (2 - クロロフェニル) プロピル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ
 キナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 ベンジル 3 - (2 - (2 - クロロフェノキシ) エチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒド
 ロキナゾリン - 6 - イルカルバメート ;
 N - (3 - (2 - (2 - クロロフェノキシ) エチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ
 キナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 ベンジル 3 - (3 - (2 - クロロフェノキシ) プロピル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒ
 ドロキナゾリン - 6 - イルカルバメート ;
 N - (3 - (3 - (2 - クロロフェノキシ) プロピル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ
 ロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 N - (3 - (3 - ((2 , 5 - ジクロロフェノキシ) メチル) ベンジル) - 4 - オキソ
 - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 ベンジル 3 - (3 - ((2 , 5 - ジクロロフェノキシ) メチル) ベンジル) - 4 - オキ
 ソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イルカルバメート ;
 N - (3 - (2 - (2 - クロロフェノキシ) エチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ
 キナゾリン - 7 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 N - (3 - (5 - (2 , 5 - ジクロロフェノキシ) ベンチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 -
 ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 N - (3 - (3 - (2 , 3 - ジクロロフェノキシ) プロピル) - 4 - オキソ - 3 , 4 -
 ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 N - (3 - (3 - (2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) プロピル)
 - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド
 ;
 2 , 5 - ジクロロ - N - (2 - (6 - (2 - ヒドロキシアセトアミド) - 4 - オキソキ
 ナゾリン - 3 (4 H) - イル) エチル) ベンズアミド ;
 2 - ヒドロキシ - N - (4 - オキソ - 3 - (3 - フェノキシプロピル) - 3 , 4 - ジヒ
 ドロキナゾリン - 6 - イル) アセトアミド ;
 N - (2 - (6 - (2 - ヒドロキシアセトアミド) - 4 - オキソキナゾリン - 3 (4 H
) - イル) エチル) - 2 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド ;
 N - (3 - (3 - (4 - クロロフェノキシ) プロピル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒド
 ロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 N - (3 - (2 - (2 , 5 - ジクロロフェニルスルホンアミド) エチル) - 4 - オキソ
 - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;

10

20

30

40

50

N - (3 - (3 - (2 , 5 - ジクロロフェニルスルホンアミド) プロピル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;

2 - ヒドロキシ - N - (4 - オキソ - 3 - (3 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニルスルホンアミド) プロピル) - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) アセトアミド ;

N - (3 - (2 - (4 - クロロフェノキシ) エチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;

N - (3 - (2 - (3 - クロロフェノキシ) エチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ; および

2 - ヒドロキシ - N - (3 - (2 - ヒドロキシ - 3 - (0 - トリルオキシ) プロピル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) アセトアミド。 10

【0172】

(実施例10)

Wが、Nである式Iの化合物の合成

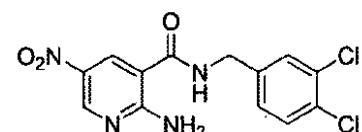
反応スキームIに記載されている一般的合成に従い、Wが、Nである式Iの化合物を製造した。

【0173】

A. 式(3)の化合物の調製

【0174】

【化26】



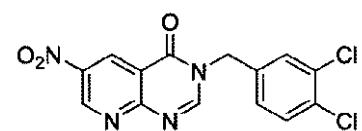
D M F 1 0 m L 中の 2 - アミノ - 5 - ニトロニコチン酸 1 . 0 g およびカルボニルジイミダゾール (C D I) 0 . 9 6 g の溶液を 1 時間にわたって攪拌した。次いで、3 , 4 - ジクロロベンジルアミン 1 . 0 g を加え、混合物を 1 時間にわたって室温にて攪拌した。混合物を水 1 0 0 m L で希釈した。2 - アミノ - N - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 5 - ニトロニコチニアミドの黄色沈殿が生成し、それを濾過して高真空中で乾燥し、さらに精製することなく次のステップで使用した。 30

【0175】

B. 式(4)の化合物の調製

【0176】

【化27】



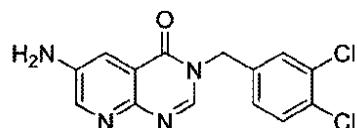
B i o t a g e マイクロ波バイアル内のオルトギ酸トリメチル 2 0 m L 中の 2 - アミノ - N - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 5 - ニトロニコチニアミド 0 . 3 g の懸濁液に、酢酸 1 滴を加えた。混合物にマイクロ波を照射し、30分にわたって 2 0 0 の内部反応温度を維持した。溶媒を真空中で除去すると、淡黄色の固体として粗製 3 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 6 - ニトロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 (3 H) - オンが得られた。 40

【0177】

C. 式(5)の化合物の調製

【0178】

【化28】



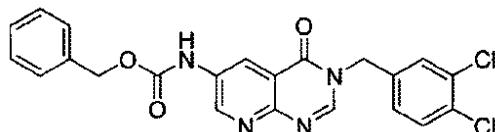
M e O H 7 0 m L に懸濁した粗製 3 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 6 - ニトロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 (3 H) - オン 0 . 5 g の溶液に、ラネーニッケルと、
続いて、ヒドラジン水和物 0 . 3 5 m L を少量ずつ加えた。混合物を 5 分にわたって 5 5
まで加熱した。その時点では、酢酸 1 m L と、続いて、ヒドラジン 0 . 1 5 m L を加え、
さらに 5 分にわたって加熱した。混合物をデカントし、濾過し、ラネーニッケルを包含する
固体を除去した。濾液を冷却し、元の体積をわずかまで真空中で濃縮すると、その時点
で沈殿が生成した。それを濾過し、乾燥すると、固体として 6 - アミノ - 3 - (3 , 4 -
ジクロロベンジル) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 (3 H) - オンが得られ、さらに精製することなく使用した。
10

【0179】

D . 式 I の化合物の調製

【0180】

【化29-1】



アセトニトリル中の 6 - アミノ - 3 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 (3 H) - オン 3 2 m g の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン 2 6
m g と、続いて、クロロギ酸ベンジル (C b z C l) 3 5 m g を加えた。溶媒を真空中で
除去し、生成物を、シリカゲルクロマトグラフィーと、続いて、逆相クロマトグラフィー
により単離すると、式 I の化合物、ベンジル 3 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 4 - オ
キソ - 3 , 4 - ジヒドロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イルカルバメートが得ら
れた。
20

【0181】

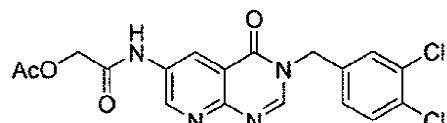
【化29-2】

MS (ESI, *m/z*): 実測値 454.5 [M + H]⁺.

E . 式 I の化合物の調製

【0182】

【化30-1】



ジクロロエタン 5 m L 中のアセチルグリコール酸 (3 5 m g) およびカルボニルジイミ
ダゾール (0 . 1 1 m m o l) を含有する溶液を、0 . 5 時間にわたって室温にて攪拌し
、次いで、6 - アミノ - 3 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) ピリド [2 , 3 - d] ピリミ
ジン - 4 (3 H) - オン (3 0 m g) を加え、攪拌を 3 時間にわたって 7 0 °C にて続けた。
反応混合物を濃縮し、水およびアセトニトリルを溶出液とする C (1 8) カラムを使用
する逆相クロマトグラフィーにかけると、生成物、2 - (3 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 4 - オ
キソ - 3 , 4 - ジヒドロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イルアミノ) - 2 - オキソエチルアセテートが得られた。
40

【0183】

10

20

30

40

50

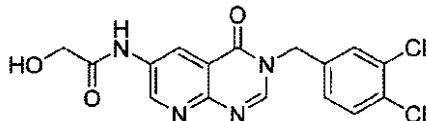
【化30-2】

MS (APCI, *m/z*): 実測値 420.6 [M+H⁺].

F. 式 I の化合物の調製

【0184】

【化31】



10

メタノール 3 mL 中の 2 - (3 - (3,4 - ジクロロベンジル) - 4 - オキソ - 3,4 - ジヒドロピリド [2,3 - d] ピリミジン - 6 - イルアミノ) - 2 - オキソエチルアセテート 17 mg の溶液に、KOH の水溶液 (1 mL 中 10 mg) と、続いて、エタノールさらに 3 mL を加えた。室温における 3 分の搅拌後、Na₂CO₃ の飽和水溶液を加えた。得られた混合物を CH₂Cl₂ で抽出し、Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮すると、生成物、N - (3 - (3,4 - ジクロロベンジル) - 4 - オキソ - 3,4 - ジヒドロピリド [2,3 - d] ピリミジン - 6 - イルアミノ) - 2 - ヒドロキシアセトアミドが得られた。

【0185】

【化32】

MS (ESI, *m/z*): 379.0 [M+H⁺].

20

¹H NMR (δ , MeOH-d₃, 400 MHz): 9.03 (s, 1H); 8.82 (s, 1H); 8.22 (s, 1H); 7.39 – 7.10 (m, 3H); 5.05 (s, 2H); および 4.08 (s, 2H).

(実施例 11)

式 I のそれ以外の化合物の調製

上記の実施例 4 から 10 に記載されている手順に従うが、場合により、最終化合物の検査により決定することができるような他の出発材料を代わりにして、式 I の以下の化合物を調製した。

【0186】

30

2 - (3 - (3,4 - ジフルオロベンジル) - 4 - オキソ - 3,4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イルアミノ) - 2 - オキソエチルアセテート;

N - (3 - (3,4 - ジフルオロベンジル) - 4 - オキソ - 3,4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド;

2 - (3 - (4 - クロロベンジル) - 4 - オキソ - 3,4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イルアミノ) - 2 - オキソエチルアセテート;

N - (3 - (4 - クロロベンジル) - 4 - オキソ - 3,4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド;

N - (3 - (4 - クロロベンジル) - 4 - オキソ - 3,4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - フェノキシアセトアミド;

2 - (3 - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 4 - オキソ - 3,4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イルアミノ) - 2 - オキソエチルアセテート;

N - (3 - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 4 - オキソ - 3,4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド;

ベンジル 3 - (3,4 - ジクロロベンジル) - 2 - メチル - 4 - オキソ - 3,4 - ジヒドロキナゾリン - 7 - イルカルバメート;

ベンジル 3 - (1 - (3,4 - ジクロロフェニル) エチル) - 4 - オキソ - 3,4 - ジヒドロキナゾリン - 7 - イルカルバメート;

2 - (3 - (1 - (3,4 - ジクロロフェニル) エチル) - 4 - オキソ - 3,4 - ジヒドロキナゾリン - 7 - イルアミノ) - 2 - オキソエチルアセテート;

40

50

N - (3 - (1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) エチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 7 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;

ベンジル 3 - (3 - メトキシベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イルカルバメート ;

2 - (3 - (3 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イルアミノ) - 2 - オキソエチルアセテート ;

ベンジル 3 - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イルカルバメート ;

2 - (3 - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イルアミノ) - 2 - オキソエチルアセテート ;

N - (3 - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;

N - (3 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) アセトアミド ;

2 - ヒドロキシ - N - (4 - オキソ - 3 - (3 - フェノキシフェニル) - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) アセトアミド ;

N - (3 - (3 , 4 - ジフルオロベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) アセトアミド ;

N - (4 - オキソ - 3 - (4 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) アセトアミド ;

ベンジル 3 - (3 , 4 - ジメチルベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イルカルバメート ;

2 - (3 - (3 , 4 - ジメチルベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イルアミノ) - 2 - オキソエチルアセテート ;

N - (3 - (3 , 4 - ジメチルベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;

N - (3 - (1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) エチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;

2 - オキソ - 2 - (4 - オキソ - 3 - (3 - フェニルプロピル) - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イルアミノ) エチルアセテート ;

2 - (3 - (1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) プロピル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イルアミノ) - 2 - オキソエチルアセテート ;

N - (3 - (1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) プロピル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;

N - (3 - ベンジル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;

2 - ヒドロキシ - N - (4 - オキソ - 3 - (3 - フェニルプロピル) - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) アセトアミド ;

2 - ヒドロキシ - N - (4 - オキソ - 3 - フェネチル - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) アセトアミド ;

2 - オキソ - 2 - (4 - オキソ - 3 - (2 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イルアミノ) エチルアセテート ;

N - (3 - (ビフェニル - 3 - イルメチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;

ベンジル 3 - (1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) プロピル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イルカルバメート ;

2 - ヒドロキシ - N - (3 - (ナフタレン - 2 - イルメチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) アセトアミド ;

ベンジル 3 - (ナフタレン - 2 - イルメチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イルカルバメート ;

10

20

30

40

50

2 - ヒドロキシ - N - (3 - (ナフタレン - 2 - イルメチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 7 - イル) アセトアミド ;
 (R) - N - (3 - (1 - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 (S) - N - (3 - (1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) エチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 7 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 (R) - N - (3 - (1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) エチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 7 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 N - (3 - (4 - クロロフェネチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 N - (3 - (3 - クロロフェネチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ;
 N - (3 - (2 , 4 - ジクロロフェネチル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド ; および
 ベンジル 4 - オキソ - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イルカルバメート。

【0187】

(実施例12)

ステアロイル - CoA デサチュラーゼ阻害剤の特徴付け

20

材料および方法

材料

[³H]ステアロイルCoA およびステルクリン酸は、それぞれ PerkinElmer および Plantas Piloto de Quimica Finia から入手した。他の試薬の商用ソースを以下に列挙する。

【0188】

【化33】

材料	会社	
[³ H]H ₂ O	PerkinElmer	
ステアロイルCoA	Sigma	
CoA	Sigma	
NADH	Sigma	
Tris, 1M	Invitrogen	
MgCl ₂	Sigma	
BHT	Sigma	
BSA	Sigma	
DMSO	Sigma	
ATP	Sigma	
96ウェルプレート	Corning	
Bio-Beads SM-2	Bio-Rad	

ラット肝ミクロソームの調製

40

ラット肝ミクロソームは、Ozols (1990 年) Methods Enzm. 182巻 : 225 頁に記載されている手順に従って採取した。

【0189】

In vivo 実験 (肝灌流および採取)

雄性 Sprague Dawley ラットを、1週間にわたって厳しく管理された絶食プロトコルに置き、SCD 酵素活性を刺激した。48 時間にわたって摂食と絶食を繰り返して SCD 活性を誘導およびダウンレギュレートし、肝灌流および採取前の高炭水化物食を介して SCD 活性を誘導した。

【0190】

ラットを、イソフルラン吸入麻酔薬で麻酔し、肝臓を、冷たいリン酸緩衝溶液 (PBS)

50

) で灌流し、秤量し、冷たい均質化緩衝液 (250 mM Tris、10 mM Tris、1 mM EDTA、pH 7.6 中で冷却した。

【0191】

肝臓を細かく切り刻み、均質化チューブに入れた。均質化緩衝液 40 mL を均質化チューブに添加し、肝臓を均質化し、4 にて 10 分にわたって 800 G にて予備冷却した S LA-600 T C 中で遠心分離した。

【0192】

遠心分離後、上清を採取し、ペレットを取り出して捨てた。上清を 35 分にわたって 10,000 G にて遠心分離した。遠心分離後、上清を採取し、ペレットを捨てた。次いで、上清を、4 にて 90 分にわたって 130,000 G (41,000 RPM) にて予備冷却した 45-Ti ローター中に遠心分離した。

【0193】

In vitro (ミクロソーム採取)

次いで、上清を吸引除去し、採取したミクロソームペレットを、グリセロール PBS (1 x PBS 7.4、20% グリセロール) 25 mL 中で洗浄し、4 ~ 5 倍量のグリセロール PBS に再懸濁した。

【0194】

ミクロソーム調製物のタンパク質濃度を BCA アッセイ (Pierce) により決定し、ミクロソームを等分して -80 にて保存した。

【0195】

疎水性ビーズの調製

バイオビーズを、乳鉢と乳棒により小さいサイズに粉碎し、3.6% TCA 中に再懸濁した。次いで、ビーズを、300 μM メッシュを通して濾過した。

【0196】

ストック溶液

ストック溶液およびそれらの保存条件を以下に列挙する。

【0197】

【化34】

溶液	保存条件
20 mg/ml ステアロイルCoA	-80 °C
2.8 mCi/ml [³ H]ステアロイルCoA	-80 °C
CoA	新たに調製
ステルクリン酸	新たに調製
0.2 M NADH	-80 °C
1 M Tris, pH 7.2	室温
1 M MgCl ₂	室温
100 mM ATP	-20 °C
10% BSA	4 °C
10-20 mg/ml ミクロソーム	-80 °C

SCD アッセイ緩衝液

SCD は、デサチュラーゼアッセイ緩衝液中で決定した。このアッセイ緩衝液は、0.1 M Tris 緩衝液、pH 7.2、2 mM NADH、4.8 mM ATP、0.5 mM CoA、4.8 mM MgCl₂、および 0.1% BSA を含有していた。

【0198】

SCD アッセイのための手順 (出典 Talamo および Bloch (1969 年) Analytical Biochemistry 29 卷: 300 ~ 304 頁)

式 I の各化合物 1 μl を、低容量 (0.5 ~ 10 μL) マルチチャンネルピペットによりアッセイプレートに添加した。DMSO 対照も調製した。ミクロソームを素早く解凍し、0.4 mg / mL の濃度が得られるように (0.2 mg / mL アッセイファイナル) アッセイ緩衝液に添加した。次いで、アッセイ緩衝液中のミクロソーム懸濁液 50 μL を、化合物アッセイプレート内の各ウェル中に添加し、プレートを覆い、ミクロソームを、室

10

20

30

40

50

温にて、オービタルシェーカー、50～75 rpmで30分にわたって、化合物と共にブレインキュベートした。

【0199】

ブレインキュベーション後、反応を、M111iQ (M111i pore) H₂O中で、ブレインキュベートしたミクロソーム/化合物懸濁液に基質溶液 (20 μMステアロイルCoA、[3H]ステアロイルCoA、74nCi) 50 μlを添加することにより開始させた。次いで、反応混合物を、室温にて50～75 rpmのオービタルシェーカー上で45分にわたってインキュベートした。

【0200】

反応を、反応混合物への21%トリクロロ酢酸 (TCA) 10 μlの添加と、続く、室温における50～75 rpmでの30分にわたるオービタルシェーカー上のインキュベーションと、続く、3700 rpmで5分にわたる遠心分離により終了させた。

10

【0201】

H₂O中の6%Bio-Bead懸濁液50 μlを反応混合物に添加し、アッセイプレートを密封した。Bio-Bead混合物を、室温にて100～150 rpmで1時間にわたってオービタルシェーカー上でインキュベートし、次いで、混合物を、5分にわたって2000gで遠心分離し、Bio-Beadをペレット化した。

【0202】

上清25 μlを各ウェルから採集し、検出プレートに移した。OptiPhase SupreMixシンチレーションカクテル (TCAを中和するのに十分なNaOHを含有する) 100 μlを添加し、溶液を、室温にて5分にわたる激しい振盪 (300～400 rpm)により混ぜた。放射活性をMicroBetaシンチレーションカウンター中でカウントし、式Iの化合物についての活性およびIC₅₀値を決定した。表1は、上記のアッセイにおいて決定されるIC₅₀が30 μM未満であった本発明の多くの化合物についてのIC₅₀データを示している。

20

【0203】

【表1-1】

表1

番号	名称	IC ₅₀ μM
I.	N-{3-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)}(フェニルメトキシ)カルボキサミド	0.16
II.	N-{3-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)}-3-フェニルプロパンアミド	2.41
III.	N-{3-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ-3-ヒドロキナゾリン-6-イル}ヘキサンアミド	5.31
IV.	N-{3-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)}(ベンジルアミノ)カルボキサミド	3.59
V.	N-{3-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)}[ベンジルアミノ]カルボキサミド	3.18
VI.	N-{3-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-2-メチル-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)}(フェニルメトキシ)カルボキサミド	20
VII.	N-{3-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)}(2-メチルプロポキシ)カルボキサミド	7.9
VIII.	N-{3-[(4-クロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)}(フェニルメトキシ)カルボキサミド	0.19
IX.	N-{3-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)}(メチルエトキシ)カルボキサミド	14
X.	N-{3-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)}プロブ-2-エニルオキシカルボキサミド	1.5
XI.	N-{3-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)}(4-メチルフェノキシ)カルボキサミド	2.7
XII.	N-{3-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)}(4-フルオロフェノキシ)カルボキサミド	13
XIII.	N-{3-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)}メトキシカルボキサミド	4.7
XIV.	N-{3-[(4-クロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)}プロブ-2-エニルオキシカルボキサミド	25.7
XV.	N-{3-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)}-2-フェノキシアセトアミド	0.22
XVI.	N-{3-[(2-(4-クロロフェニル)エチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)}(フェニルメトキシ)カルボキサミド	0.47
XVII.	N-{3-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)}-2-(4-メトキシフェノキシ)アセトアミド	2.98
XVIII.	N-{3-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)}-2-(4-フルオロフェノキシ)アセトアミド	2.10
XIX.	2-(アセチルアミノ)-N-{3-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)}アセトアミド	11.7
XX.	N-{3-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)}-2-(3,5-ジメチルフェノキシ)アセトアミド	2.92
XXI.	N-{3-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)}-2-(2,6-ジメチルフェノキシ)アセトアミド	3.45
XXII.	N-{3-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)}-2-(4-メチルフェノキシ)アセトアミド	5.7

10

20

30

40

【0204】

【表1-2】

番号	名称	IC ₅₀ μM
XXIII.	N-{3-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)}(3-ピリジルメトキシ)カルボキサミド	0.17
XXIV.	N-{3-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)}(フェニルメトキシ)カルボキサミド	0.30
XXV.	N-{3-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)}-2-(2-メトキシフェノキシ)アセトアミド	0.78
XXVI.	N-{3-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)}-2-(2-フルオロフェノキシ)アセトアミド	3.69
XXVII.	N-{3-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)}-2-(3-フルオロフェノキシ)アセトアミド	2.01
XXVIII.	N-{3-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)}-2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)アセトアミド	3.43
XXIX.	N-{3-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)}-2-(2-クロロフェノキシ)アセトアミド	1.98
XXX.	N-{3-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)}-2-(2,3-ジクロロフェノキシ)アセトアミド	3.78
XXXI.	N-{3-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)}-2-(2-ニトロフェノキシ)アセトアミド	15.0
XXXII.	N-{3-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)}-2-(2-ナフチルオキシ)アセトアミド	2.85
XXXIII.	N-{3-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)}-3-フェノキシプロパンアミド	6.88
XXXIV.	N-{3-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)}-2-(2-クロロフェノキシ)プロパンアミド	2.1
XXXV.	2-ベンゾ[c]1,2,5-チアジアゾール-4-イルオキシ-N-{3-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)}アセトアミド	21
XXXVI.	N-{3-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)}-2-(3-ピリジルオキシ)アセトアミド	3.1
XXXVII.	N-{3-[(4-クロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)}-2-(4-ピリジルチオ)アセトアミド	7.3
XXXVIII.	N-{3-[(4-プロモフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)}-2-フェノキシアセトアミド	15
XXXIX.	N-{3-[(4クロロ-3フルオロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)}-2-フェノキシアセトアミド	6.1
XL.	N-{3-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)}-2-フェノキシアセトアミド	9.5
XLI.	N-{3-[(ベンゾ[b]チオフェン-6-イルメチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)}-2-フェノキシアセトアミド	8
XLII.	N-{3-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)}-4-オキソ-4-フェニルブタンアミド	2.17
XLIII.	N-{3-[(4-クロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)}-2-(3-フルオロフェノキシ)アセトアミド	6.4
XLIV.	N-{3-[(4-クロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-7-イル)}-2-フェノキシアセトアミド	1.6
XLV.	N-{3-[(ベンゾ[b]チオフェン-5-イルメチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)}(フェニルメトキシ)カルボキサミド	0.86
XLVI.	N-{3-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)}(フェニルメトキシ)カルボキサミド	0.45

10

20

30

40

【0205】

【表1-3】

番号	名称	IC ₅₀ μM
XLVII.	(N-[3-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ-3-ヒドロキナゾリン-6-イル]カルバモイル)メチルアセテート	0.10
XLVIII.	N-[3-[(4-クロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-7-イル)](フェニルメトキシ)カルボキサミド	0.09
XLIX.	N-[3-[(4-クロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-7-イル)]-2-(3-ビリジルオキシ)アセトアミド	2.5
L.	N-[3-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-7-イル)]-2-(2-メトキシフェノキシ)アセトアミド	1.44
LI.	N-[3-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-7-イル)]-2-(3-ビリジルオキシ)アセトアミド	1.45
LII.	N-[3-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-7-イル)](フェニルメトキシ)カルボキサミド	0.05
LIII.	N-[3-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-7-イル)]-2-フェノキシアセトアミド	1.69
LIV.	N-[3-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)]-2-(4-ビリジルチオ)アセトアミド	2.56
LV.	N-[3-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)]-2-ビリミジン-2-イルチオアセトアミド	5.42
LVI.	N-[3-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)]-2-(4-クロロフェニルチオ)アセトアミド	2.81
LVII.	N-[3-[(4-クロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)][5-(イミダゾリルメチル)(2-フリル)]カルボキサミド	12.0
LVIII.	N-[3-[(3-クロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-7-イル)](フェニルメトキシ)カルボキサミド	0.25
LIX.	N-[3-[(3-クロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-7-イル)](3-ビリジルメトキシ)カルボキサミド	0.28
LX.	N-[3-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)]-2-(フェニルメチルチオ)アセトアミド	6.6
LXI.	N-[3-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-7-イル)][(2-メトキシフェニル)メトキシ]カルボキサミド	0.70
LXII.	N-[3-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)]-2-ヒドロキシアセトアミド	0.23
LXIII.	N-[3-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)](2-フリルメトキシ)カルボキサミド	0.44
LXIV.	(N-[3-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ-3-ヒドロキナゾリン-7-イル]カルバモイル)メチルアセテート	0.18
LXV.	(N-[3-[(3-クロロフェニル)メチル]-4-オキソ-3-ヒドロキナゾリン-7-イル]カルバモイル)メチルアセテート	27.1
LXVI.	(N-[3-[(4-クロロフェニル)メチル]-4-オキソ-3-ヒドロキナゾリン-7-イル]カルバモイル)メチルアセテート	16.4
LXVII.	N-[3-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-7-イル)](2-メトキシエトキシ)カルボキサミド	0.88
LXVIII.	N-[3-[(3-クロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-7-イル)]-2-ヒドロキシアセトアミド	2.69
LXIX.	N-[3-[(3-フルオロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-7-イル)](フェニルメトキシ)カルボキサミド	0.84
LXX.	N-[3-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)](4-クロロフェノキシ)カルボキサミド	3.22

10

20

30

40

【0206】

【表1-4】

番号	名称	IC ₅₀ μM
LXXI.	N-{3-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)}(2-フェニルエトキシ)カルボキサミド	4.38
LXXII.	(N-{3-[(3-フルオロフェニル)メチル]-4-オキソ-3-ヒドロキナゾリン-7-イル}カルバモイル)メチルアセテート	0.29
LXXIII.	N-{3-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-7-イル)}(フェニルメトキシ)カルボキサミド	0.29
LXXIV.	N-{3-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-7-イル)}(3-ビリジルメトキシ)カルボキサミド	0.12
LXXV.	(N-{3-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)メチル]-4-オキソ-3-ヒドロキナゾリン-7-イル}カルバモイル)メチルアセテート	1.09
LXXVI.	N-{3-[(3-フルオロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-7-イル)}(3-ビリジルメトキシ)カルボキサミド	1.34
LXXVII.	N-{3-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-7-イル)}(3-ビリジルメトキシ)カルボキサミド	0.25
LXXVIII.	(N-{3-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-4-オキソ-3-ヒドロキナゾリン-7-イル}カルバモイル)メチルアセテート	1.02
LXXIX.	N-{3-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)}(4-ビリジルメトキシ)カルボキサミド	1.00
LXXX.	N-{3-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)}[(3-シアノフェニル)メトキシ]カルボキサミド	0.67
LXXXI.	N-{3-[(4-クロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-7-イル)}-2-ヒドロキシアセトアミド	3.12
LXXXII.	N-{3-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-7-イル)}-2-ヒドロキシアセトアミド	0.35
LXXXIII.	N-{3-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-7-イル)}(フェニルメトキシ)カルボキサミド	0.21
LXXXIV.	N-{3-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)}{2-[メチルベンジルアミノ]エトキシ}カルボキサミド	11.0
LXXXV.	N-{3-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)}(シクロプロピルメトキシ)カルボキサミド	2.97
LXXXVI.	(N-{3-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ-3-ヒドロキナゾリン-6-イル}カルバモイル)メチル2-(ジメチルアミノ)アセテート	0.36
LXXXVII.	N-{3-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-7-イル)}-2-ヒドロキシアセトアミド	2.32
LXXXVIII.	エチル2-(N-{3-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ-3-ヒドロキナゾリン-6-イル}カルバモイルオキシ)アセテート	2.23
LXXXIX.	N-{3-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)}(2-ビリジルメトキシ)カルボキサミド	0.78
XC.	(N-{3-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ-3-ヒドロキナゾリン-7-イル}カルバモイル)メチル2-(ジメチルアミノ)アセテート	0.31
XCI.	エチル2-(N-{3-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ-3-ヒドロキナゾリン-7-イル}カルバモイルオキシ)アセテート	3.77
XCI.	N-{3-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)}[2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ]カルボキサミド	11.7

10

20

30

40

【0207】

【表1-5】

番号	名称	IC ₅₀ μM
XCIII.	N-{3-[(3,4-ジクロロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)}[(2-メキシエチル)アミノ]カルボキサミド	6.20
XCIV.	[N-(4-オキソ-3-{[3-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}-3-ヒドロキナゾリン-6-イル)カルバモイル]メチルアセテート	1.70
XCV.	2-ヒドロキシ-N-(4-オキソ-3-{[3-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}(3-ヒドロキナゾリン-6-イル))アセトアミド	1.38
XCVI.	[N-(4-オキソ-3-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}-3-ヒドロキナゾリン-6-イル)カルバモイル]メチルアセテート	2.74
XCVII.	2-ヒドロキシ-N-(4-オキソ-3-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}(3-ヒドロキナゾリン-6-イル))アセトアミド	3.16
XCVIII.	(N-{3-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-4-オキソ-3-ヒドロキナゾリン-6-イル}カルバモイル)メチルアセテート	1.32
XCIX.	N-{3-[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)}-2-ヒドロキシアセトアミド	1.16
C.	(N-{3-[(4-メキシフェニル)メチル]-4-オキソ-3-ヒドロキナゾリン-6-イル}カルバモイル)メチルアセテート	3.50
CI.	2-ヒドロキシ-N-{3-[(4-メキシフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-6-イル)}アセトアミド	8.22
CII.	(N-{3-[(3,4-ジフルオロフェニル)メチル]-4-オキソ-3-ヒドロキナゾリン-7-イル}カルバモイル)メチルアセテート	7.64
CIII.	N-{3-[(3,4-ジフルオロフェニル)メチル]-4-オキソ(3-ヒドロキナゾリン-7-イル)}-2-ヒドロキシアセトアミド	4.39

(実施例10)

ステアロイル-C₆Aデサチュラーゼ阻害剤の特徴付け

実施例7の手順に従い、式Iの実施例化合物についての活性およびIC₅₀値を決定した。表2は、上記のアッセイにおいて決定されるIC₅₀が30 μM未満であった本発明の多くの化合物についてのIC₅₀データを示している。

【0208】

【表2-1】

表2

番号	名称	IC ₅₀ μM
1.	2-(3-(3,4-ジフルオロベンジル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イルアミノ)-2-オキソエチルアセテート	2.1
2.	N-(3-(3,4-ジフルオロベンジル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド	2.4
3.	2-(3-(4-クロロベンジル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イルアミノ)-2-オキソエチルアセテート	0.94
4.	N-(3-(4-クロロベンジル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド	1.2
5.	N-(3-(4-クロロベンジル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)-2-フェノキシアセトアミド	8
6.	2(3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)ベンジル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イルアミノ)-2-オキソエチルアセテート	0.13
7.	N-(3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)ベンジル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド	0.19
8.	ベンジル3-(3,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-7-イルカルバメート	1.2
9.	ベンジル3-(1-(3,4-ジクロロフェニル)エチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-7-イルカルバメート	0.29
10.	2-(3-(1-(3,4-ジクロロフェニル)エチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-7-イルアミノ)-2-オキソエチルアセテート	0.13
11.	N-(3-(1-(3,4-ジクロロフェニル)エチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-7-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド	0.17
12.	ベンジル3-(3-メキシベンジル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イルカルバメート	1.4
13.	2-(3-(3-クロロ-4-フルオロベンジル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イルアミノ)-2-オキソエチルアセテート	1.7
14.	ベンジル3-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンジル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イルカルバメート	0.31
15.	2-(3-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンジル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イルアミノ)-2-オキソエチルアセテート	0.7
16.	N-(3-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンジル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド	0.92
17.	N-(3-(3,4-ジクロロベンジル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アセトアミド	3.9
18.	N-(3-(3,4-ジフルオロベンジル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アセトアミド	26
19.	N-(4-オキソ-3-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アセトアミド	28
20.	ベンジル3-(3,4-ジメチルベンジル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イルカルバメート	0.23
21.	2-(3-(3,4-ジメチルベンジル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イルアミノ)-2-オキソエチルアセテート	0.47
22.	N-(3-(3,4-ジメチルベンジル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド	0.28
23.	N-(3-(1-(3,4-ジクロロフェニル)エチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド	0.21
24.	2-オキソ-2-(4-オキソ-3-(3-フェニルプロピル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イルアミノ)エチルアセテート	1.3

【0209】

【表2-2】

番号	名称	IC ₅₀ μM
25.	2-(3-(1-(3,4-ジクロロフェニル)プロピル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イルアミノ)-2-オキソエチルアセテート	0.5
26.	N-(3-(1-(3,4-ジクロロフェニル)プロピル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド	3.3
27.	2-ヒドロキシ-N-(4-オキソ-3-(3-フェニルプロピル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アセトアミド	4.5
28.	2-オキソ-2-(4-オキソ-3-(2-(トリフルオロメチル)ベンジル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イルアミノ)エチルアセテート	1.5
29.	N-(3-(ビフェニル-3-イルメチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド	3.9
30.	ベンジル3-(1-(3,4-ジクロロフェニル)プロピル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イルカルバメート	1.4
31.	2-ヒドロキシ-N-(3-(ナフタレン-2-イルメチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アセトアミド	0.34
32.	ベンジル3-(ナフタレン-2-イルメチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イルカルバメート	0.72
33.	2-ヒドロキシ-N-(3-(ナフタレン-2-イルメチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-7-イル)アセトアミド	2.8
34.	(R)-N-(3-(1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド	0.48
35.	(S)-N-(3-(1-(3,4-ジクロロフェニル)エチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-7-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド	1.8
36.	(R)-N-(3-(1-(3,4-ジクロロフェニル)エチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-7-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド	0.058
37.	N-(3-(4-クロロフェネチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド	0.02
38.	N-(3-(3-クロロフェネチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド	5.8
39.	N-(3-(2,4-ジクロロフェネチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド	4.9
40.	ベンジル4-オキソ-3-(3-(トリフルオロメチル)ベンジル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イルカルバメート	1.4
41.	ベンジル4-オキソ-3-(3-(2-(トリフルオロメチル)フェノキシ)プロピル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イルカルバメート	0.069
42.	N-(3-(2-(2,5-ジクロロフェノキシ)エチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド	0.29
43.	N-(3-(3-(2,5-ジクロロフェノキシ)プロピル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド	0.055
44.	ベンジル3-(3-(2,5-ジクロロフェノキシ)プロピル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イルカルバメート	0.055
45.	2-ヒドロキシ-N-(4-オキソ-3-(3-(2-(トリフルオロメチル)フェノキシ)プロピル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アセトアミド	0.12
46.	ベンジル3-(3-(2-フルオロフェノキシ)プロピル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イルカルバメート	0.49
47.	2-(3-(3-(2-フルオロフェノキシ)プロピル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イルアミノ)-2-オキソエチルアセテート	9.8
48.	N-(3-(3-(2-フルオロフェノキシ)プロピル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-7-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド	11

10

20

30

40

【0210】

【表2-3】

番号	名称	IC ₅₀ μM
49.	ベンジル3-(3-(2-シアノフェノキシ)プロピル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イルカルバメート	0.48
50.	ベンジル3-(3-(2,5-ジクロロフェノキシ)プロピル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-7-イルカルバメート	0.45
51.	N-(3-(3-(2,5-ジクロロフェノキシ)プロピル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-7-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド	0.086
52.	ベンジル4-オキソ-3-(3-(o-トリルオキシ)プロピル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イルカルバメート	0.044
53.	2-ヒドロキシ-N-(4-オキソ-3-(3-(o-トリルオキシ)プロピル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アセトアミド	0.1
54.	ベンジル3-(4-(2,5-ジクロロフェノキシ)ブチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イルカルバメート	0.15
55.	N-(3-(4-(2,5-ジクロロフェノキシ)ブチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド	0.24
56.	N-(3-(3-(2-クロロフェニル)プロピル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド	0.43
57.	ベンジル3-(2-(2-クロロフェノキシ)エチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イルカルバメート	0.18
58.	N-(3-(2-(2-クロロフェノキシ)エチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド	0.34
59.	ベンジル3-(3-(2-クロロフェノキシ)プロピル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イルカルバメート	0.045
60.	N-(3-(3-(2-クロロフェノキシ)プロピル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド	0.45
61.	N-(3-(3-((2,5-ジクロロフェノキシ)メチル)ベンジル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド	0.49
62.	ベンジル3-(3-((2,5-ジクロロフェノキシ)メチル)ベンジル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イルカルバメート	0.62
63.	N-(3-(2-(2-クロロフェノキシ)エチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-7-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド	4.9
64.	N-(3-(5-(2,5-ジクロロフェノキシ)ベンチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド	1.3
65.	N-(3-(3-(2,3-ジクロロフェノキシ)プロピル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド	0.64
66.	N-(3-(3-(2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェノキシ)プロピル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド	11
67.	2,5-ジクロロ-N-(2-(6-(2-ヒドロキシアセトアミド)-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)エチル)ベンズアミド	21
68.	2-ヒドロキシ-N-(4-オキソ-3-(3-フェノキシプロピル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アセトアミド	23
69.	N-(2-(6-(2-ヒドロキシアセトアミド)-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)エチル)-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド	5.2
70.	N-(3-(3-(4-クロロフェノキシ)プロピル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド	3.1
71.	N-(3-(2-(2,5-ジクロロフェニルスルホンアミド)エチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド	15
72.	N-(3-(3-(2,5-ジクロロフェニルスルホンアミド)プロピル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド	21

10

20

30

40

【0211】

【表2-4】

番号	名称	IC ₅₀ μM
73.	2-ヒドロキシ-N-(4-オキソ-3-(3-(2-(トリフルオロメチル)フェニルスルホニアミド)プロピル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アセトアミド	14
74.	N-(3-(2-(4-クロロフェノキシ)エチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド	17
75.	N-(3-(2-(3-クロロフェノキシ)エチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド	1.5
76.	2-ヒドロキシ-N-(3-(2-ヒドロキシ-3-(o-トリルオキシ)プロピル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アセトアミド	4
77.	ベンジル3-(3,4-ジクロロベンジル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イルカルバメート	0.36
78.	N-(3-(3,4-ジクロロベンジル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド	0.18
79.	N-(3-(4-クロロベンジル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド	1.7
80.	ベンジル3-(4-クロロベンジル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イルカルバメート	0.078

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		
		International application No PCT/US2008/004632
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D239/91 C07D471/04 A61K31/517 A61P3/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, BEILSTEIN Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 411 766 A (MERCK & CO INC [US]) 6 February 1991 (1991-02-06) examples 51,52	1,34-36
X	US 2003/216402 A1 (GAUDILLIERE BERNARD [FR] ET AL GAUDILLIERE BERNARD [FR] ET AL) 20 November 2003 (2003-11-20) examples 1,214	1,34-36
	-/-	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
<p>* Special categories of cited documents :</p> <p>'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>'E' earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>'L' document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>'O' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>'P' document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>'T' later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>'X' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>'Y' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>'Z' document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search 28 August 2008		Date of mailing of the International search report 09/09/2008
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax. (+31-70) 340-3016		Authorized officer : Usuelli, Ambrogio

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2008/004632

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE LASZLO S E ET AL: "The design, binding affinity prediction and synthesis of macrocyclic angiotensin II at1 and at2 receptor antagonists" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 6, no. 8, 23 April 1996 (1996-04-23), pages 923-928, XP004134931 ISSN: 0960-894X table 1	1,34-36
X	US 2004/142950 A1 (BUNKER AMY MAE [US] ET AL) 22 July 2004 (2004-07-22) example A2	1,34-36
X	US 2006/223741 A1 (SMITH MAREE T [AU] ET AL) 5 October 2006 (2006-10-05) paragraph [0481]	1
X	US 2002/143024 A1 (MURUGESAN NATESAN [US] ET AL MURUGESAN NATESAN [US] ET AL) 3 October 2002 (2002-10-03) compound 203	1,34-36
X	DE LASZLO ET AL: "A potent, orally active, balanced affinity angiotensin II AT1 antagonist and AT2 binding inhibitor" J. MED. CHEM., vol. 36, 1993, pages 3207-3210, XP002493818 table II	1,34-36
X	WAN Y ET AL: "First reported nonpeptide AT1 receptor agonist (L-162,313) Acts as an AT2 receptor agonist in vivo" J. MED. CHEM., vol. 47, 2004, pages 1536-1546, XP002493819 table 2	1,34-36
A	WO 2006/101521 A (XENON PHARMACEUTICALS INC [CA]; KAMBOJ RAJENDER [CA]; ZHANG ZAIHUI [CA] 28 September 2006 (2006-09-28) the whole document	1-36
E	WO 2008/043087 A (CV THERAPEUTICS INC [US]; ZABLOCKI JEFF [US]; GLUSHKOV AUDREY [RU]; ZI) 10 April 2008 (2008-04-10) paragraph [0006]	1-36

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2008/004632

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP 0411766	A 06-02-1991	AU 626699 B2		06-08-1992
		AU 5860790 A		03-01-1991
		CA 2020073 A1		04-01-1991
		DE 69006131 D1		03-03-1994
		DE 69006131 T2		21-07-1994
		IE 902401 A1		19-06-1991
		IL 94915 A		07-10-1994
		JP 3115271 A		16-05-1991
		NO 902954 A		04-01-1991
		NZ 234327 A		23-12-1992
		PT 94568 A		20-03-1991
US 2003216402	A1 20-11-2003	US 2003220355 A1		27-11-2003
US 2004142950	A1 22-07-2004	NONE		
US 2006223741	A1 05-10-2006	WO 2006066361 A1		29-06-2006
		CN 101087619 A		12-12-2007
		EP 1830869 A1		12-09-2007
US 2002143024	A1 03-10-2002	NONE		
WO 2006101521	A 28-09-2006	AR 051093 A1		20-12-2006
		AU 2005329423 A1		28-09-2006
		BR P10515482 A		22-07-2008
		CA 2580857 A1		28-09-2006
		CN 101083993 A		05-12-2007
		EP 1804799 A2		11-07-2007
		JP 2008513504 T		01-05-2008
		US 2008125434 A1		29-05-2008
WO 2008043087	A 10-04-2008	US 2008139570 A1		12-06-2008

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 9/14 (2006.01)	A 6 1 P 9/14	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 3/06 (2006.01)	A 6 1 P 3/06	
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
C 0 7 D 401/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/10 1 0 1	
C 0 7 D 417/12 (2006.01)	C 0 7 D 401/12	
C 0 7 D 409/06 (2006.01)	C 0 7 D 417/12	
C 0 7 D 405/14 (2006.01)	C 0 7 D 409/06	
C 0 7 D 405/12 (2006.01)	C 0 7 D 405/14	
C 0 7 D 471/04 (2006.01)	C 0 7 D 405/12	
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	C 0 7 D 471/04 1 1 8 Z	
	A 6 1 K 31/519	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MT,NL,NO,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

- (72)発明者 コルタン , ドミトリー
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 4 , フォスター シティー , グレーブ ストリート 1 0 7 5
- (72)発明者 パークヒル , エリック
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 1 2 2 , サンフランシスコ , リンカーン ウェイ 5
5 9 ナンバー 2
- (72)発明者 ボーズ , メラニー
アメリカ合衆国 テキサス 7 8 6 8 1 , ラウンド ロック , アーテシア ベンド 3 9 0 0
- (72)発明者 ザプロッキ , ジェフ
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 1 , サン マテオ , エス. フレモント ストリート 3 3 8 アパートメント 2 2 4
- (72)発明者 ヴァシレヴィッチ , ナターリヤ
ロシア国 1 2 3 4 8 0 , モスクワ , タリストスカヤ ストリート 2 2 - 2 ナンバー 4 8
5
- (72)発明者 グルシコフ , アンドレイ
ロシア国 1 1 7 5 7 4 , モスクワ , ヴィルナススカヤ ストリート 1 7 ナンバー 4 9
- (72)発明者 コール , アンドリュー
アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 8 6 9 1 , ロビンズビル , アビー コート 2 1
- (72)発明者 メイボロダ , エレナ
ロシア国 4 1 0 1 4 , モスクワ レジオン , ミティシ , クレストヤンスカヤ ストリート 3 アールディー 2 0 - エー , アパートメント 4
- (72)発明者 チショルム , ジェフリー
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 4 0 , マウンテン ビュー , ショワーズ ドライブ
2 2 2 5 ナンバー 2 9 7

F ターΔ(参考) 4C063 AA01 AA03 BB01 BB03 BB08 CC31 CC67 CC75 CC94 DD12
DD31 EE01
4C065 AA04 BB11 CC01 DD03 EE02 HH01 JJ07 KK09 LL04 PP03
4C086 AA01 AA02 AA03 BC46 CB09 MA01 MA04 NA14 ZA36 ZA42
ZA44 ZA45 ZA70 ZB26 ZC20 ZC33 ZC35