

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成17年5月26日(2005.5.26)

【公表番号】特表2004-519454(P2004-519454A)

【公表日】平成16年7月2日(2004.7.2)

【年通号数】公開・登録公報2004-025

【出願番号】特願2002-554677(P2002-554677)

【国際特許分類第7版】

C 0 7 D 401/02

A 6 1 K 31/517

A 6 1 K 31/5377

A 6 1 K 31/549

A 6 1 P 13/02

A 6 1 P 15/08

A 6 1 P 25/04

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 43/00

C 0 7 D 401/14

C 0 7 D 405/14

C 0 7 D 409/14

C 0 7 D 417/02

C 0 7 D 471/04

C 0 7 D 487/04

【F I】

C 0 7 D 401/02

A 6 1 K 31/517

A 6 1 K 31/5377

A 6 1 K 31/549

A 6 1 P 13/02

A 6 1 P 15/08

A 6 1 P 25/04

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 43/00 1 0 5

C 0 7 D 401/14

C 0 7 D 405/14

C 0 7 D 409/14

C 0 7 D 417/02

C 0 7 D 471/04 1 0 5 C

C 0 7 D 471/04 1 1 3

C 0 7 D 471/04 1 1 7 N

C 0 7 D 487/04 1 4 4

【手続補正書】

【提出日】平成15年9月2日(2003.9.2)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

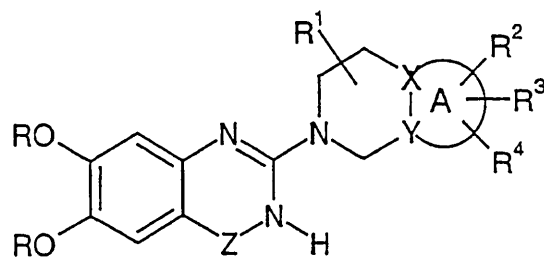
【補正の内容】

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

一般式：

## 【化 1】



I

〔式中、

X は、炭素又は窒素であり、

Y は、炭素であり、

X - Y は、一緒に捉えて、環 A の 2 個の隣接する原子であり、

前記環は、1 環あたり N、O、又は S から選択される 1 個又は 2 個のヘテロ原子が場合により組み込まれている、1 環あたり 5 ~ 6 個の原子を含む縮合芳香環であり、

Z は、- C ( O ) - 又は - S ( O )<sub>2</sub> - であり；

R は、低級アルキルであり、

R<sup>1</sup> は、水素、低級アルキル、

アリール、アリールアルキル又はアリールアミノカルボニル（ここで、アリール基を、低級アルキル、ハロゲン、シアノ及び低級アルコキシからなる群より選択される 1 ~ 2 個の置換基で置換することができる）、

ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキル（ここで、アリール基を、低級アルキル、ハロゲン、シアノ及び低級アルコキシからなる群より選択される 1 ~ 2 個の置換基で置換することができる）であり、

R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及び R<sup>4</sup>はそれぞれ独立に、水素、低級アルキル、

シクロアルキル又はシクロアルキルアルキル（ここで、シクロアルキル基を、ヒドロキシ、シアノ、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン - 低級アルコキシ、アルキルチオ、ハロゲン、ハロゲンアルキル、ヒドロキシアルキル、ニトロ、アルコキシカルボニル、アミノ、アルキルアミノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アルキルアミノスルホニル、アリールアミノスルホニル、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、アルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、フェニル、及び低級アルキル、ハロゲン、シアノ及び低級アルコキシからなる群より選択される 1 ~ 2 個の置換基で置換されているフェニルからなる群より選択される 1 個以上の置換基で置換することができる）、

アリール又はアリールアルキル（ここでアリール基は、ヒドロキシ、シアノ、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン - 低級アルコキシ、アルキルチオ、ハロゲン、ハロゲンアルキル、ヒドロキシアルキル、ニトロ、アルコキシカルボニル、アミノ、アルキルアミノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アルキルアミノスルホニル、アリールアミノスルホニル、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、アルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ及びアリールカルボニルアミノからなる群より選択される 1 個以上の置換基で置換されていてもよく、又はアリール環の 2 個の隣接する原子を、メチレンジオキシ若しくはエチレンジオキシ基で置換することができる）、

ヘテロシクリル又はヘテロシクリルアルキル（ここでヘテロシクリル基を、ヒドロ

キシ、ヒドロキシアルキル、オキソ、シアノ、シアノアルキル、低級アルキル、低級アルコキシ、アルコキシアルキル、ハロゲン - 低級アルコキシ、アルキルチオ、ハロゲン、ハロゲンアルキル、ニトロ、アルコキシカルボニル、アミノ、アルキルアミノ、アルキルスルホニル、アリアルスルホニル、アルキルアミノスルホニル、アリアルアミノスルホニル、アルキルスルホニルアミノ、アリアルスルホニルアミノ、アルキルアミノカルボニル、アリアルアミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ及びアリアルカルボニルアミノからなる群より選択される 1 個以上の置換基で置換することができる)、

ヘテロアリアル又はヘテロアリアルアルキル(ここでヘテロアリアル基を、ヒドロキシ、シアノ、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン - 低級アルコキシ、アルキルチオ、ハロゲン、ハロゲンアルキル、ヒドロキシアルキル、ニトロ、アルコキシカルボニル、アミノ、アルキルアミノ、アルキルスルホニル、アリアルスルホニル、アルキルアミノスルホニル、アリアルアミノスルホニル、アルキルスルホニルアミノ、アリアルスルホニルアミノ、アルキルアミノカルボニル、アリアルアミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ及びアリアルカルボニルアミノからなる群より選択される 1 個以上の置換基で置換することができる)、

ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ; アルコキシアルキル、

ハロゲン、ハロゲンアルキル、シアノ、シアノアルキル、

$-(CH_2)_nR$ 、 $-C(NH)-NR$ 、 $-N-C(NR)-R$ 、 $-N=CR-NR$ 、 $-SO_2NR$ 、 $-NSO_2R$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)NR$  又は  $-NC(O)R$  であり;  $n$  は 0 ~ 3 であり;

ただし、 $A$  がベンゼン環の場合、 $R^2$ 、 $R^3$  又は  $R^4$  の少なくとも 1 つが水素ではなく; あるいは

$R^2$  及び  $R^3$  が、隣接する場合、それらが結合している炭素原子と共に、 $N$ 、 $S$  又は  $O$  から選択される 1 個又は 2 個の環ヘテロ原子が場合により組み込まれており、低級アルキル、ハロゲン、シアノ、アルキルチオ及び低級アルコキシからなる群より選択される 1 個又は 2 個の置換基で置換することができる、芳香性で飽和又は不飽和の 5 ~ 7 員環を形成してもよく、

$R$  及び  $R$  は、それぞれ独立に、水素、

低級アルキル、置換低級アルキル、

ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、

シクロアルキル(ここで、シクロアルキル基を、ヒドロキシ、シアノ、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン - 低級アルコキシ、アルキルチオ、ハロゲン、ハロゲンアルキル、ヒドロキシアルキル、ニトロ、アルコキシカルボニル、アミノ、アルキルアミノ、アルキルスルホニル、アリアルスルホニル、アルキルアミノスルホニル、アリアルアミノスルホニル、アルキルスルホニルアミノ、アリアルスルホニルアミノ、アルキルアミノカルボニル、アリアルアミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、アリアルカルボニルアミノ及びフェニルからなる群より選択される 1 個以上の置換基で置換することができる)、

アリアル又はアリアルアルキル(ここで、アリアル基を、ヒドロキシ、シアノ、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン - 低級アルコキシ、アルキルチオ、ハロゲン、ハロゲンアルキル、ヒドロキシアルキル、ニトロ、アルコキシカルボニル、アミノ、アルキルアミノ、アルキルスルホニル、アリアルスルホニル、アルキルアミノスルホニル、アリアルアミノスルホニル、アルキルスルホニルアミノ、アリアルスルホニルアミノ、アルキルアミノカルボニル、アリアルアミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ及びアリアルカルボニルアミノからなる群より選択される 1 個以上の置換基で置換してもよく、又はアリアル環の 2 個の隣接する原子を、メチレンジオキシ若しくはエチレンジオキシ基で置換することができる);

ヘテロアリアル又はヘテロアリアルアルキル(ここで、ヘテロアリアル基を、ヒドロキシ、シアノ、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン - 低級アルコキシ、アルキルチオ、ハロゲン、ハロゲンアルキル、ヒドロキシアルキル、ニトロ、アルコキシカルボニル

ル、アミノ、アルキルアミノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アルキルアミノスルホニル、アリールアミノスルホニル、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、アルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ及びアリールカルボニルアミノからなる群より選択される 1 個以上の置換基で置換することができる)、

ヘテロシクリル又はヘテロシクリルアルキル(ここで、ヘテロシクリル基を、ヒドロキシ、オキシ、シアノ、シアノアルキル、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン-低級アルコキシ、アルキルチオ、ハロゲン、ハロゲンアルキル、ヒドロキシアルキル、ニトロ、アルコキシカルボニル、アミノ、アルキルアミノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アルキルアミノスルホニル、アリールアミノスルホニル、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、アルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ及びアリールカルボニルアミノからなる群より選択される 1 個以上の置換基で置換することができる)、あるいは

R 及び R は、それらが結合している窒素と共に、N、O 又は S から選択される 1 個の追加の環ヘテロ原子が場合により組み込まれており、低級アルキル、ハロゲン、シアノ及び低級アルコキシからなる群より選択される 1 ~ 2 個の置換基で置換することができる、5 ~ 7 員環を形成してもよい]

である化合物、あるいはその各異性体、異性体のラセミ若しくは非ラセミ混合物、又は薬学的に許容し得る塩若しくは溶媒和物。

#### 【請求項 2】

X が、炭素又は窒素であり、

Y が、炭素であり、

X - Y が、一緒に捉えて、環 A の 2 個の隣接する原子であり、

前記環が、1 環あたり N、O、又は S から選択される 1 個又は 2 個のヘテロ原子が場合により組み込まれている、1 環あたり 5 ~ 6 個の原子を含む縮合芳香環であり、

Z が、- C ( O ) - 又は - S ( O )<sub>2</sub> - であり、;

R が、低級アルキルであり、

R<sup>1</sup> が、水素、低級アルキル、

アリール、アリールアルキル又はアリールアミノカルボニル(ここで、アリール基を、低級アルキル、ハロ、シアノ及び低級アルコキシからなる群より選択される 1 ~ 2 個の置換基で置換することができる)、

R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>が、それぞれ独立に、水素、低級アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヒドロキシ、低級アルコキシ、ハロゲン、シアノ、- NR R、- SO<sub>2</sub>NR R、- NSO<sub>2</sub>R、- C ( O ) R、- C ( O ) NR R 又は - NC ( O ) R であり;

ただし、A がベンゼン環の場合、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>又はR<sup>4</sup>の少なくとも 1 つが水素ではなく;あるいは

R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>が、隣接する場合、それらが結合している炭素と共に、N、S 又は O から選択される 1 個又は 2 個の環ヘテロ原子が場合により組み込まれており、低級アルキル、ハロゲン、シアノ、アルキルチオ及び低級アルコキシからなる群より選択される 1 個又は 2 個の置換基で置換することができる、芳香性で飽和又は不飽和の 5 ~ 7 員環を形成してもよく、

R 及びR が、それぞれ独立に、水素、低級アルキル、置換低級アルキル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルであり、

R 及びR が、それらが結合する窒素と共に、N、O 又は S から選択される 1 個の追加の環ヘテロ原子が場合により組み込まれている、5 ~ 7 員環を形成していてもよい、請求項 1 記載の化合物、又は各異性体、異性体のラセミ若しくは非ラセミ混合物、又は薬学的に許容し得るその塩若しくは溶媒和物。

#### 【請求項 3】

X が、炭素である、請求項 1 又は 2 記載の化合物。

## 【請求項 4】

X が、窒素である、請求項 1 又は 2 記載の化合物。

## 【請求項 5】

R<sup>1</sup> が、水素である、請求項 1 又は 2 記載の化合物。

## 【請求項 6】

X が、炭素であり、A が縮合アリール環である、請求項 4 の化合物。

## 【請求項 7】

A が、縮合ベンゼン環である、請求項 5 記載の化合物。

## 【請求項 8】

R<sup>2</sup> が、- (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> 又は -SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> であり、R<sup>3</sup> 及び R<sup>4</sup> が、それぞれ独立に、水素、低級アルキル、置換低級アルキル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルであるか、あるいは R<sup>3</sup> 及び R<sup>4</sup> が、それらが結合している窒素と共に、N、O 又は S から選択される 1 個の追加の環ヘテロ原子が場合により組み込まれている、5 ~ 7 員環を形成していてもよい、請求項 7 記載の化合物。

## 【請求項 9】

6, 7 - ジメトキシ - 2 - (5 - ピロリジン - 1 - イル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - 3 H - キナゾリン - 4 - オン;

2 - (6, 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - キナゾリン - 2 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 7 - スルホン酸 (2 - ピリジン - 2 - イル - エチル) - アミド;

6, 7 - ジメトキシ - 2 - [5 - (モルホリン - 4 - スルホニル) - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル] - 3 H - キナゾリン - 4 - オン;

6, 7 - ジメトキシ - 2 - (5 - モルホリン - 4 - イルメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - 3 H - キナゾリン - 4 - オン; 及び

6, 7 - ジメトキシ - 2 - (5 - ピペリジン - 1 - イルメチル - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル) - 3 H - キナゾリン - 4 - オン

からなる群より選択される化合物である、請求項 8 記載の化合物。

## 【請求項 10】

R<sup>2</sup> が、ヘテロシクリル、-C(NH)-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-NC(NR<sup>3</sup>)-R<sup>4</sup>、-N=C(R<sup>3</sup>)-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> 及び -C(O)-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> からなる群より選択され、R<sup>3</sup> 及び R<sup>4</sup> が、それぞれ独立に、水素、低級アルキル、置換低級アルキル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルであるか、あるいは R<sup>3</sup> 及び R<sup>4</sup> が、それらが結合している窒素と共に、N、O 又は S から選択される 1 個の追加の環ヘテロ原子が場合により組み込まれている、5 ~ 7 員環を形成していてもよい、請求項 7 記載の化合物。

## 【請求項 11】

6, 7 - ジメトキシ - 2 - [5 - (1 - モルホリン - 4 - イル - メタノイル) - 3, 4 - ジヒドロ - 3 H - イソキノリン - 2 - イル] - 3 H - キナゾリン - 4 - オン;

N - [2 - (6, 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - キナゾリン - 2 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 5 - イル] - シクロペンタンカルボキサミジン;

N - [2 - (6, 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - キナゾリン - 2 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 5 - イル] - シクロブタンカルボキサミジン;

N - [2 - (6, 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - キナゾリン - 2 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 5 - イル] - プチルアミジン;

N - [2 - (6, 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - キナゾリン - 2 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 5 - イル] - N, N - ジメチル - ホルムアミジン;

2 - [ 5 - ( 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - イルアミノ ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル ] - 6 , 7 - ジメトキシ - 3 H - キナゾリン - 4 - オン ;

6 , 7 - ジメトキシ - 2 - [ 5 - ( 1 - メチル - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - ピロール - 2 - イルアミノ ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル ] - 3 H - キナゾリン - 4 - オン ; 及び

2 - [ 5 - ( 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - ピロール - 2 - イルアミノ ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル ] - 6 , 7 - ジメトキシ - 3 H - キナゾリン - 4 - オン

からなる群より選択される化合物である、請求項 10 記載の化合物。

【請求項 12】

$R^2$  が、アリール又はヘテロアリール（ここで、アリール基又はヘテロアリール基を、低級アルキル、ハロゲン、ハロゲンアルキル、シアノ、低級アルコキシ及びアルキルチオからなる群より選択される 1 ~ 2 個の置換基で置換することができる）である、請求項 7 記載の化合物。

【請求項 13】

6 , 7 - ジメトキシ - 2 - [ 5 - ( 4 - メトキシ - フェニル ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル ] - 3 H - キナゾリン - 4 - オン ;

6 , 7 - ジメトキシ - 2 - [ 7 - ( 4 - メトキシ - フェニル ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル ] - 3 H - キナゾリン - 4 - オン ;

6 , 7 - ジメトキシ - 2 - ( 5 - ピリジン - 3 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル ) - 3 H - キナゾリン - 4 - オン ;

6 , 7 - ジメトキシ - 2 - ( 5 - ピリジン - 4 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル ) - 3 H - キナゾリン - 4 - オン ;

6 , 7 - ジメトキシ - 2 - ( 5 - ピリミジン - 5 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル ) - 3 H - キナゾリン - 4 - オン ;

6 , 7 - ジメトキシ - 2 - [ 5 - ( 1 H - ピロール - 2 - イル ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル ] - 3 H - キナゾリン - 4 - オン ; 及び

2 - [ 5 - ( 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル ] - 6 , 7 - ジメトキシ - 3 H - キナゾリン - 4 - オン

からなる群より選択される化合物である、請求項 12 記載の化合物。

【請求項 14】

$R^2$  が、アルコキシ、アルコキシアルキル、シアノ又はシアノアルキルである、請求項 7 記載の化合物。

【請求項 15】

2 - ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - キナゾリン - 2 - イル ) - 6 , 7 - ジメトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 5 - カルボニトリル ;

3 - ( 6 , 7 - ジメトキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル ) - 6 , 7 - ジメトキシ - 2 H - ベンゾ [ 1 , 2 , 4 ] チアジアジン - 1 , 1 - ジオキシド ; 及び

[ 2 - ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - キナゾリン - 2 - イル ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 5 - イル ] - アセトニトリル

からなる群より選択される化合物である、請求項 14 記載の化合物。

【請求項 16】

X が、炭素であり、A が、縮合ヘテロアリール環である、請求項 5 記載の化合物。

【請求項 17】

A が、縮合ピリミジン環である、請求項 16 記載の化合物。

【請求項 18】

$R^2$  が、 $-(CH_2)_nNR$   $R$  又は  $-SO_2NR$   $R$  であり、 $R$  及び  $R$  が、それ

ぞれ独立に、水素、低級アルキル、置換低級アルキル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルであるか、あるいはR<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>が、それが結合している窒素と共に、N、O又はSから選択される1個の追加の環ヘテロ原子が場合により組み込まれている、5～7員環を形成していてもよい、請求項17記載の化合物。

【請求項19】

2 - (4 - ベンジルアミノ - 5 , 8 - ジヒドロ - 6 H - ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 7 - イル) - 6 , 7 - ジメトキシ - 3 H - キナゾリン - 4 - オン ;

6 , 7 - ジメトキシ - 2 - [ 4 - ( 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル ) - 5 , 8 - ジヒドロ - 6 H - ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 7 - イル ] - 3 H - キナゾリン - 4 - オン ;

6 , 7 - ジメトキシ - 2 - { 4 - [ ( 2 - メトキシ - エチル ) - メチル - アミノ ] - 5 , 8 - ジヒドロ - 6 H - ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 7 - イル } - 3 H - キナゾリン - 4 - オン ;

6 , 7 - ジメトキシ - 2 - ( 4 - ピペリジン - 1 - イル - 5 , 8 - ジヒドロ - 6 H - ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 7 - イル ) - 3 H - キナゾリン - 4 - オン ;

6 , 7 - ジメトキシ - 3 - ( 4 - モルホリン - 4 - イル - 5 , 8 - ジヒドロ - 6 H - ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 7 - イル ) - 2 H - ベンゾ [ 1 , 2 , 4 ] チアジジン - 1 , 1 - ジオキシド ; 及び

6 , 7 - ジメトキシ - 2 - ( 4 - モルホリン - 4 - イル - 5 , 8 - ジヒドロ - 6 H - ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 7 - イル ) - 3 H - キナゾリン - 4 - オン ;

からなる群より選択される化合物である、請求項18記載の化合物。

【請求項20】

A が、縮合ピロール環である、請求項16記載の化合物。

【請求項21】

R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>が、それらが結合している炭素と共に、低級アルキル、ハロゲン、ハロゲンアルキル、シアノ、低級アルキル、アルキルチオ又は低級アルコキシから選択される1個又は2個の置換基で場合により置換されている縮合ベンゼン環を形成している、請求項20記載の化合物。

【請求項22】

6 , 7 - ジメトキシ - 2 - ( 1 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - - カルボリン - 2 - イル ) - 3 H - キナゾリン - 4 - オン ;

6 , 7 - ジメトキシ - 2 - ( 6 - メトキシ - 1 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - - カルボリン - 2 - イル ) - 3 H - キナゾリン - 4 - オン ; 及び

6 , 7 - ジメトキシ - 2 - ( 7 - メチルスルファニル - 1 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - - カルボリン - 2 - イル ) - 3 H - キナゾリン - 4 - オン

からなる群より選択される化合物である、請求項21記載の化合物。

【請求項23】

A が、縮合ピリジン環である、請求項16の化合物。

【請求項24】

化合物が、2 - ( 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - 2 , 7 , 10 - トリアザ - アントラセン - 2 - イル ) - 6 , 7 - ジメトキシ - 3 H - キナゾリン - 4 - オンである、請求項23の化合物。

【請求項25】

A が、縮合イミダゾール環である、請求項16記載の化合物。

【請求項26】

6 , 7 - ジメトキシ - 2 - ( 1 - フェニル - 1 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロ - イミダゾ [ 4 , 5 - c ] ピリジン - 5 - イル ) - 3 H - キナゾリン - 4 - オン ;

2 - [ 1 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 1 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロ - イミダゾ [ 4 , 5 - c ] ピリジン - 5 - イル ] - 6 , 7 - ジメトキシ - 3 H - キナゾリン - 4 - オン ;

6, 7 - ジメトキシ - 2 - ( 1 - ナフタレン - 2 - イル - 1, 4, 6, 7 - テトラヒドロ - イミダゾ [ 4, 5 - c ] ピリジン - 5 - イル ) - 3 H - キナゾリン - 4 - オン ;

6, 7 - ジメトキシ - 2 - [ 1 - ( 4 - メトキシ - フェニル ) - 1, 4, 6, 7 - テトラヒドロ - イミダゾ [ 4, 5 - c ] ピリジン - 5 - イル ] - 3 H - キナゾリン - 4 - オン ;

2 - [ 1 - ( 3 - クロロ - フェニル ) - 1, 4, 6, 7 - テトラヒドロ - イミダゾ [ 4, 5 - c ] ピリジン - 5 - イル ] - 6, 7 - ジメトキシ - 3 H - キナゾリン - 4 - オン ;  
及び

6, 7 - ジメトキシ - 2 - ( 1 - m - トリル - 1, 4, 6, 7 - テトラヒドロ - イミダゾ [ 4, 5 - c ] ピリジン - 5 - イル ) - 3 H - キナゾリン - 4 - オン

からなる群より選択される化合物である、請求項 25 記載の化合物。

【請求項 27】

X が窒素であり、A が縮合イミダゾール環である、請求項 5 記載の化合物。

【請求項 28】

6, 7 - ジメトキシ - 2 - ( 3 - フェニル - 4, 5 - ジヒドロ - 7 H - イミダゾ [ 1, 5 - a ] ピラジン - 6 - イル ) - 1 H - キナゾリン - 4 - オン ;

2 - ( 3 - シクロヘキシル - 4, 5 - ジヒドロ - 7 H - イミダゾ [ 1, 5 - a ] ピラジン - 6 - イル ) - 6, 7 - ジメトキシ - 1 H - キナゾリン - 4 - オン ; 及び

3 - ( 2 - シクロヘキシルアミノ - 4, 5 - ジヒドロ - 7 H - イミダゾ [ 1, 5 - a ] ピラジン - 6 - イル ) - 6, 7 - ジメトキシ - 2 H - ベンゾ [ 1, 2, 4 ] チアジアジン - 1, 1 - ジオキシド

からなる群より選択される化合物である、請求項 27 記載の化合物。

【請求項 29】

$R^2$  が、 $-(CH_2)_nNR$   $R$  又は  $-SO_2NR$   $R$  であり、 $R$  及び  $R$  が、それぞれ独立に水素、低級アルキル、置換低級アルキル、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルであるか、あるいは  $R$  及び  $R$  が、それらが結合している窒素と共に、N、O 又は S から選択される 1 個の追加の環ヘテロ原子が場合により組み込まれている、5 ~ 7 員環を形成していてもよい、請求項 5 記載の化合物。

【請求項 30】

Z が、 $-C(O)-$  である、請求項 5 記載の化合物。

【請求項 31】

治療有効量の少なくとも 1 つの請求項 1 ~ 30 のいずれか 1 項記載の式 I の化合物、あるいはそのプロドラッグ、各異性体、異性体のラセミ若しくは非ラセミ混合物、又は薬学的に許容し得る塩若しくは溶媒和物を、少なくとも 1 つの薬学的に許容し得る担体と混合して含む医薬組成物。

【請求項 32】

- 1 A / B アドレナリン受容体拮抗薬を用いた処置によって緩和される疾患状態を有する被検対象に投与するための、請求項 31 記載の医薬組成物。

【請求項 33】

疾患の治療又は予防に使用される、請求項 1 ~ 30 のいずれか 1 項記載の式 I の化合物。

【請求項 34】

- 1 A / B アドレナリン受容体拮抗薬を用いた処置によって緩和される疾患状態を治療及び予防するための医薬の製造における、請求項 1 ~ 30 のいずれか 1 項記載の式 I の化合物の使用。

【請求項 35】

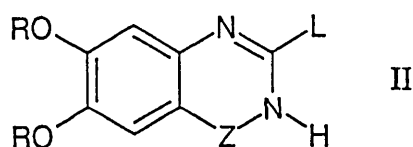
尿路障害及び症状、性的機能不全又は疼痛を治療及び予防するための医薬の製造における、請求項 1 ~ 30 のいずれか 1 項記載の式 I の化合物の使用。

【請求項 36】



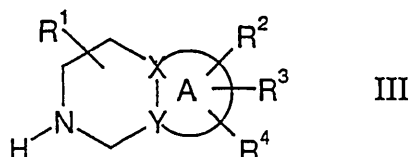
一般式：

【化 2】



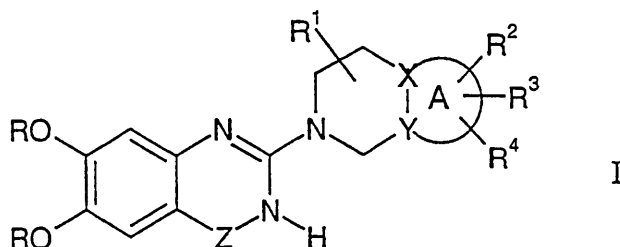
[ 式中、L は、脱離基であり、R 及び Z は、請求項 1 に定義するとおりである ]  
を有する化合物を、一般式：

【化 3】



[ 式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、X、Y 及び環 A は、請求項 1 に定義するとおりである ]  
の化合物と、場合により明細書記載の塩基の存在下、反応させ、一般式：

【化 4】



[ 式中、R、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、X、Y、Z 及び A は、請求項 1 に定義するとおりである ]

の化合物を得ることを含む、請求項 1 記載の化合物の製造方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0077

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0077】

同様に、R がメチルであり、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup> 及び R<sup>4</sup> が水素であり、R<sup>2</sup> がフェニルであり、X - Y が - N - C - であり、Z が - C ( O ) であり、A が縮合イミダゾール環である式 I の化合物は、6, 7 - ジメトキシ - 2 - ( 3 - フェニル - 4, 5 - ジヒドロ - 7 H - イミダゾ [ 1, 5 - a ] ピラジン - 6 - イル ) - 3 H - キナゾリン - 4 - オンと命名される。

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0102

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0102】

以下に示すのは、上記化合物の例である：

2 - ( 4 - ベンジルアミノ - 5 , 8 - ジヒドロ - 6 H - ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 7 - イル ) - 6 , 7 - ジメトキシ - 3 H - キナゾリン - 4 - オン ;

6 , 7 - ジメトキシ - 2 - [ 4 - ( 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル ) - 5 , 8 - ジヒドロ - 6 H - ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 7 - イル ] - 3 H - キナゾリン - 4 - オン ;

6 , 7 - ジメトキシ - 2 - { 4 - [ ( 2 - メトキシ - エチル ) - メチル - アミノ ] - 5 , 8 - ジヒドロ - 6 H - ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 7 - イル } - 3 H - キナゾリン - 4 - オン ;

6 , 7 - ジメトキシ - 2 - ( 4 - ピペリジン - 1 - イル - 5 , 8 - ジヒドロ - 6 H - ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 7 - イル ) - 3 H - キナゾリン - 4 - オン ; 及び

6 , 7 - ジメトキシ - 3 - ( 4 - モルホリン - 4 - イル - 5 , 8 - ジヒドロ - 6 H - ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 7 - イル ) - 2 H - ベンゾ [ 1 , 2 , 4 ] チアジアジン - 1 , 1 - ジオキシド。

【手続補正 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 0 9

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 0 9】

以下に示すのは、上記化合物の例である：

6 , 7 - ジメトキシ - 2 - ( 3 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 7 H - イミダゾ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 6 - イル ) - 1 H - キナゾリン - 4 - オン ;

2 - ( 3 - シクロヘキシル - 4 , 5 - ジヒドロ - 7 H - イミダゾ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 6 - イル ) - 6 , 7 - ジメトキシ - 1 H - キナゾリン - 4 - オン ; 及び

3 - ( 2 - シクロヘキシルアミノ - 4 , 5 - ジヒドロ - 7 H - イミダゾ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 6 - イル ) - 6 , 7 - ジメトキシ - 2 H - ベンゾ [ 1 , 2 , 4 ] チアジアジン - 1 , 1 - ジオキシド。

【手続補正 5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 1 4

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 1 4】

特に好ましい化合物、あるいはその各異性体、異性体のラセミ若しくは非ラセミ混合物、又は薬学的に許容し得る塩若しくは溶媒和物の例として、以下のものが挙げられる：

6 , 7 - ジメトキシ - 2 - [ 5 - ( 4 - メトキシ - フェニル ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル ] - 3 H - キナゾリン - 4 - オン ;

6 , 7 - ジメトキシ - 2 - [ 7 - ( 4 - メトキシ - フェニル ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル ] - 3 H - キナゾリン - 4 - オン ;

6 , 7 - ジメトキシ - 2 - ( 4 - モルホリン - 4 - イル - 5 , 8 - ジヒドロ - 6 H - ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 7 - イル ) - 3 H - キナゾリン - 4 - オン ;

6 , 7 - ジメトキシ - 2 - ( 5 - ピリジン - 3 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル ) - 3 H - キナゾリン - 4 - オン ;

2 - ( 4 - ベンジルアミノ - 5 , 8 - ジヒドロ - 6 H - ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 7 - イル ) - 6 , 7 - ジメトキシ - 3 H - キナゾリン - 4 - オン ;

6 , 7 - ジメトキシ - 2 - ( 5 - ピロリジン - 1 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル ) - 3 H - キナゾリン - 4 - オン ;

6 , 7 - ジメトキシ - 2 - ( 5 - ピリジン - 4 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル ) - 3 H - キナゾリン - 4 - オン ;

6 , 7 - ジメトキシ - 2 - ( 5 - ピリミジン - 5 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イ

ソキノリン - 2 - イル) - 3 H - キナゾリン - 4 - オン ;

2 - ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - キナゾリン - 2 - イル )  
- 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 7 - スルホン酸 ( 2 - ピリジン - 2 -  
イル - エチル ) - アミド ;

2 - ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - キナゾリン - 2 - イル )  
- 6 , 7 - ジメトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 5 - カルボニト  
リル ;

6 , 7 - ジメトキシ - 2 - [ 5 - ( 1 H - ピロール - 2 - イル ) - 3 , 4 - ジヒドロ -  
1 H - イソキノリン - 2 - イル ] - 3 H - キナゾリン - 4 - オン ;

2 - [ 5 - ( 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリ  
ン - 2 - イル ] - 6 , 7 - ジメトキシ - 3 H - キナゾリン - 4 - オン ;

6 , 7 - ジメトキシ - 2 - [ 4 - ( 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル ) - 5 , 8 - ジ  
ヒドロ - 6 H - ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 7 - イル - 3 H - キナゾリン - 4 - オ  
ン ;

6 , 7 - ジメトキシ - 2 - { 4 - [ ( 2 - メトキシ - エチル ) - メチル - アミノ ] - 5  
, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 7 - イル } - 3 H - キナゾリ  
ン - 4 - オン ;

6 , 7 - ジメトキシ - 2 - [ 5 - ( モルホリン - 4 - スルホニル ) - 3 , 4 - ジヒドロ  
- 1 H - イソキノリン - 2 - イル ] - 3 H - キナゾリン - 4 - オン ;

6 , 7 - ジメトキシ - 2 - ( 4 - ピペリジン - 1 - イル - 5 , 8 - ジヒドロ - 6 H - ピ  
リド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 7 - イル ) - 3 H - キナゾリン - 4 - オン ;

6 , 7 - ジメトキシ - 2 - [ 5 - ( 1 - モルホリン - 4 - イル - メタノイル ) - 3 , 4  
- ジヒドロ - 3 H - イソキノリン - 2 - イル ] - 3 H - キナゾリン - 4 - オン ;

6 , 7 - ジメトキシ - 2 - ( 1 - フェニル - 1 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロ - イミダゾ  
[ 4 , 5 - c ] ピリジン - 5 - イル ) - 3 H - キナゾリン - 4 - オン ;

2 - [ 1 - ( 4 - クロロ - フェニル ) - 1 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロ - イミダゾ [ 4  
, 5 - c ] ピリジン - 5 - イル ] - 6 , 7 - ジメトキシ - 3 H - キナゾリン - 4 - オン ;

6 , 7 - ジメトキシ - 2 - ( 1 - ナフタレン - 2 - イル - 1 , 4 , 6 , 7 - テトラヒド  
ロ - イミダゾ [ 4 , 5 - c ] ピリジン - 5 - イル ) - 3 H - キナゾリン - 4 - オン ;

6 , 7 - ジメトキシ - 2 - [ 1 - ( 4 - メトキシ - フェニル ) - 1 , 4 , 6 , 7 - テト  
ラヒドロ - イミダゾ [ 4 , 5 - c ] ピリジン - 5 - イル ] - 3 H - キナゾリン - 4 - オン  
;

2 - [ 1 - ( 3 - クロロ - フェニル ) - 1 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロ - イミダゾ [ 4  
, 5 - c ] ピリジン - 5 - イル ] - 6 , 7 - ジメトキシ - 3 H - キナゾリン - 4 - オン ;

6 , 7 - ジメトキシ - 2 - ( 1 - m - トリル - 1 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロ - イミダ  
ゾ [ 4 , 5 - c ] ピリジン - 5 - イル ) - 3 H - キナゾリン - 4 - オン ;

6 , 7 - ジメトキシ - 2 - ( 3 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 7 H - イミダゾ [ 1 ,  
5 - a ] ピラジン - 6 - イル ) - 1 H - キナゾリン - 4 - オン ;

2 - ( 3 - シクロヘキシル - 4 , 5 - ジヒドロ - 7 H - イミダゾ [ 1 , 5 - a ] ピラジ  
ン - 6 - イル ) - 6 , 7 - ジメトキシ - 1 H - キナゾリン - 4 - オン ;

6 , 7 - ジメトキシ - 2 - ( 1 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - - カルボリン - 2 - イ  
ル ) - 3 H - キナゾリン - 4 - オン ;

6 , 7 - ジメトキシ - 2 - ( 6 - メトキシ - 1 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - - カル  
ボリン - 2 - イル ) - 3 H - キナゾリン - 4 - オン ;

6 , 7 - ジメトキシ - 2 - ( 7 - メチルスルファニル - 1 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ  
- - カルボリン - 2 - イル ) - 3 H - キナゾリン - 4 - オン ;

2 - ( 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - 2 , 7 , 10 - トリアザ - アントラセン - 2 - イル )  
- 6 , 7 - ジメトキシ - 3 H - キナゾリン - 4 - オン ;

3 - ( 6 , 7 - ジメトキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル ) - 6  
, 7 - ジメトキシ - 2 H - ベンゾ [ 1 , 2 , 4 ] チアジアジン - 1 , 1 - ジオキシド ;

3 - ( 2 - シクロヘキシルアミノ - 4 , 5 - ジヒドロ - 7 H - イミダゾ [ 1 , 5 - a ]  
ピラジン - 6 - イル ) - 6 , 7 - ジメトキシ - 2 H - ベンゾ [ 1 , 2 , 4 ] チアジアジン  
- 1 , 1 - ジオキシド ;

6 , 7 - ジメトキシ - 3 - ( 4 - モルホリン - 4 - イル - 5 , 8 - ジヒドロ - 6 H - ピ  
リド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 7 - イル ) - 2 H - ベンゾ [ 1 , 2 , 4 ] チアジアジン  
- 1 , 1 - ジオキシド ;

N - [ 2 - ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - キナゾリン - 2 -  
イル ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 5 - イル ] - シクロペンタンカ  
ルボキサミジン ;

6 , 7 - ジメトキシ - 2 - ( 5 - モルホリン - 4 - イルメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1  
H - イソキノリン - 2 - イル ) - 3 H - キナゾリン - 4 - オン ;

6 , 7 - ジメトキシ - 2 - ( 5 - ピペラジン - 1 - イルメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1  
H - イソキノリン - 2 - イル ) - 3 H - キナゾリン - 4 - オン ;

2 - [ 5 - ( 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - イルアミノ ) - 3 , 4 - ジ  
ヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル ] - 6 , 7 - ジメトキシ - 3 H - キナゾリン - 4  
- オン ;

N - [ 2 - ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - キナゾリン - 2 -  
イル ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 5 - イル ] - シクロブタンカル  
ボキサミジン ;

N - [ 2 - ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - キナゾリン - 2 -  
イル ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 5 - イル ] - ブチルアミジン ;

N - [ 2 - ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - キナゾリン - 2 -  
イル ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 5 - イル ] - N , N - ジメチル  
- ホルムアミジン ;

6 , 7 - ジメトキシ - 2 - [ 5 - ( 1 - メチル - 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - ピロール -  
2 - イルアミノ ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル ] - 3 H - キナゾ  
リン - 4 - オン ; 及び

2 - [ 5 - ( 4 , 5 - ジヒドロ - 3 H - ピロール - 2 - イルアミノ ) - 3 , 4 - ジヒド  
ロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル ] - 6 , 7 - ジメトキシ - 3 H - キナゾリン - 4 - オ  
ン。

#### 【 手続補正 6 】

【 補正対象書類名 】 明細書

【 補正対象項目名 】 0 1 8 6

【 補正方法 】 変更

【 補正の内容 】

【 0 1 8 6 】

同様に、上記の手順に従い、以下の化合物を製造した。ただし、6 , 7 - ジメトキシ -  
1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン ( 2 a ) を、一般式 ( 2 ) の他の適切なアミ  
ンで置き換えた :

6 , 7 - ジメトキシ - 3 - ( 4 - モルホリン - 4 - イル - 5 , 8 - ジヒドロ - 6 H - ピ  
リド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 7 - イル ) - 2 H - ベンゾ [ 1 , 2 , 4 ] チアジアジン  
- 1 , 1 - ジオキシド ( 1 0 2 ) 、  $[M+H]^+ = 461$  ;

3 - ( 3 - シクロヘキシル - 4 , 5 - ジヒドロ - 7 H - イミダゾ [ 1 , 5 - a ] ピラジ  
ン - 6 - イル ) - 6 , 7 - ジメトキシ - 2 H - ベンゾ [ 1 , 2 , 4 ] チアジアジン - 1 ,  
1 - ジオキシド ( 1 0 3 ) 、  $[M+H]^+ = 446$  ; 及び

3 - ( 2 - シクロヘキシルアミノ - 4 , 5 - ジヒドロ - 7 H - イミダゾ [ 1 , 5 - a ]  
ピラジン - 6 - イル ) - 6 , 7 - ジメトキシ - 2 H - ベンゾ [ 1 , 2 , 4 ] チアジアジン  
- 1 , 1 - ジオキシド ( 1 0 4 ) 、  $[M+H]^+ = 461$ 。

同様に、3 - クロロ - 6 , 7 - ジメトキシ - 2 H - ベンゾ [ 1 , 2 , 4 ] チアジアジン -  
1 , 1 - ジオキシド ( 1 a ) を、2 - クロロ - 6 , 7 - ジメトキシ - 3 H - キナゾリン -

4 - オン ( 1 b ) で置き換え、6 , 7 - ジメトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン ( 2 a ) を、一般式 ( 2 ) の他の 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリンで置き換え、以下の化合物を得た :

2 - ( 6 , 7 - ジメトキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル ) - 6 , 7 - ジメトキシ - 1 H - キナゾリン - 4 - オン ( 1 0 5 )、融点 188.6-190.4 ;

6 , 7 - ジメトキシ - 2 - [ 5 - ( 4 - メトキシ - フェニル ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル ] - 3 H - キナゾリン - 4 - オン ( 1 0 6 )、 $[M+H]^+ = 443$  ;

2 - ( 8 - フルオロ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル ) - 6 , 7 - ジメトキシ - 3 H - キナゾリン - 4 - オン ( 1 0 7 )、 $[M+H]^+ = 443$  ;

2 - ( 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - [ 1 , 3 ] ジオキソロ [ 4 , 5 - g ] イソキノリン - 6 - イル ) - 6 , 7 - ジメトキシ - 3 H - キナゾリン - 4 - オン ( 1 0 8 )、 $[M+H]^+ = 381$  ;

6 , 7 - ジメトキシ - 2 - [ 7 - ( 4 - メトキシ - フェニル ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル ] - 3 H - キナゾリン - 4 - オン ( 1 0 9 )、 $[M+H]^+ = 444$  ;

2 - ( 5 - アミノ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル ) - 6 , 7 - ジメトキシ - 3 H - キナゾリン - 4 - オン ( 1 1 0 )、 $[M+H]^+ = 425$  ;

6 , 7 - ジメトキシ - 2 - [ 8 - ( 4 - メトキシ - フェニル ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル ] - 3 H - キナゾリン - 4 - オン ( 1 1 1 )、 $[M+H]^+ = 443$  ;

6 , 7 - ジメトキシ - 2 - ( 5 - ピリジン - 3 - イル - ( 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル ) - 3 H - キナゾリン - 4 - オン ( 1 1 2 )、 $[M+H]^+ = 415$  ;

6 , 7 - ジメトキシ - 2 - ( 7 - ピロリジン - 1 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル ) - 3 H - キナゾリン - 4 - オン ( 1 1 3 )、 $[M+H]^+ = 406$  ;

6 , 7 - ジメトキシ - 2 - ( 5 - ピロリジン - 1 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル ) - 3 H - キナゾリン - 4 - オン ( 1 1 4 )、 $[M+H]^+ = 406$  ;

2 - ( 5 , 8 - ジメトキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル ) - 6 , 7 - ジメトキシ - 1 H - キナゾリン - 4 - オン ( 1 1 5 )、 $[M+H]^+ = 398$  ;

6 , 7 - ジメトキシ - 2 - ( 5 - ピリジン - 4 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル ) - 3 H - キナゾリン - 4 - オン ( 1 1 6 )、 $[M+H]^+ = 415$  ;

6 , 7 - ジメトキシ - 2 - ( 5 - ピリミジン - 5 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル ) - 3 H - キナゾリン - 4 - オン ( 1 1 7 )、 $[M+H]^+ = 416$  ;

2 - ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - キナゾリン - 2 - イル ) - 6 , 7 - ジメトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 5 - カルボニトリル ( 1 1 8 )、 $[M+H]^+ = 422$  ;

6 , 7 - ジメトキシ - 2 - [ 5 - ( 1 - ピリジン - 3 - イル - メタノイル ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル ] - 3 H - キナゾリン - 4 - オン ( 1 1 9 )、 $[M+H]^+ = 416$  ;

6 , 7 - ジメトキシ - 2 - [ 5 - ( 1 H - ピロール - 2 - イル ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル ] - 3 H - キナゾリン - 4 - オン ( 1 2 0 )、 $[M+H]^+ = 403$  ;

5 - [ 2 - ( 6 , 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - キナゾリン - 2 - イル ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 5 - イル ] - 1 H - ピリミジン - 2 , 4 - ジオン ( 1 2 1 )、 $[M+H]^+ = 448$  ;

2 - [ 5 - ( 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル ] - 6 , 7 - ジメトキシ - 3 H - キナゾリン - 4 - オン ( 1 2 7 )、 $[M+H]^+ = 406$  ;

2 - [ 5 - ( 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル ] - 6 , 7 - ジメトキシ - 3 H - キナゾリン - 4 - オン ( 1 2 8 )、 $[M+H]^+$

= 404 ;

6 , 7 - ジメトキシ - 2 - [ 5 - ( 1 - モルホリン - 4 - イル - メタノイル ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル ] - 3 H - キナゾリン - 4 - オン ( 1 2 9 ) 、 [M+H]<sup>+</sup> = 451 ;

6 , 7 - ジメトキシ - 2 - [ 5 - ( ピリジン - 2 - イルアミノ ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル ] - 1 H - キナゾリン - 4 - オン ( 1 3 0 ) 、 [M+H]<sup>+</sup> = 430 ; 及び

6 , 7 - ジメトキシ - 2 - ( 5 - モルホリン - 4 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル ) - 1 H - キナゾリン - 4 - オン ( 1 3 1 ) 、 [M+H]<sup>+</sup> = 423。

【手続補正 7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 9 7

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 9 7】

実施例 3

2 - ( 3 - シクロヘキシルアミノ - 4 , 5 - ジヒドロ - 7 H - イミダゾ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 6 - イル ) - 6 , 7 - ジメトキシ - 3 H - キナゾリン - 4 - オン

【手続補正 8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 9 9

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 9 9】

工程 1 : 3 - シクロヘキシルアミノ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - イミダゾ [ 1 , 5 - a ] ピラジン

エタノール 2 5 ml 中の 3 - シクロヘキシルアミノ - イミダゾ [ 1 , 5 - a ] ピラジン ( 8 a ) ( 9 6 0 mg、4 . 4 mmol ) の溶液をアダムス触媒 1 0 0 mg で処理し、1 気圧水素下、1 8 時間激しく攪拌した。混合物をセライト ( 登録商標 ) のパッドで濾過した。濾液を真空下、濃縮し、3 - シクロヘキシルアミノ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - イミダゾ [ 1 , 5 - a ] - ピラジン ( 9 a ) 7 9 0 mg を緑黄色固体として得た。

【手続補正 9】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 2 0 0

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 2 0 0】

工程 2 : 2 - ( 3 - シクロヘキシルアミノ - 4 , 5 - ジヒドロ - 7 H - イミダゾ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 6 - イル ) - 6 , 7 - ジメトキシ - 1 H - キナゾリン - 4 - オン

3 - シクロヘキシルアミノ - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - イミダゾ [ 1 , 5 - a ] ピラジン ( 9 a ) ( 3 6 3 mg、1 . 6 mmol ) 及び 2 - クロロ - 6 , 7 - ジメトキシ - 1 H - キナゾリン - 4 - オン ( 1 b ) ( 3 8 4 mg、1 . 6 mmol ) をメトキシエタノール 2 0 ml 中に懸濁させ、窒素で短時間パージし、1 0 0 °C で 1 0 時間加熱した。溶媒を留去し、残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、得られた淡黄色固体を熱エタノールでスラリーにし、周囲温度にまで冷ました。真空濾過により、白色固体として 2 - ( 3 - シクロヘキシルアミノ - 4 , 5 - ジヒドロ - 7 H - イミダゾ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 6 - イル ) - 6 , 7 - ジメトキシ - 1 H - キナゾリン - 4 - オン ( 3 0 1 ) 2 7 4 mg を得た、[M+H]<sup>+</sup> = 425。

【手続補正 1 0】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】 0 2 0 1

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【 0 2 0 1 】

塩酸塩を、メタノール 4 ml 中の 2 - ( 3 - シクロヘキシルアミノ - 4 , 5 - ジヒドロ - 7 H - イミダゾ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 6 - イル ) - 6 , 7 - ジメトキシ - 1 H - キナゾリン - 4 - オン ( 5 0 mg、0 . 1 2 mmol ) の懸濁液を攪拌し、1 N 塩酸 ( 0 . 1 2 ml、0 . 1 2 mmol ) で酸性化し、得られた溶液をエタノールで希釈して、一晩放置することにより製造した。黄色針状物の塩酸塩 ( 3 2 mg ) を真空濾過して集め、オーブンで 5 0 で乾燥させた。

【手続補正 1 1 】

【補正対象書類名】 明細書

【補正対象項目名】 0 2 0 2

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【 0 2 0 2 】

同様に、上記の手順にしたがって、ただし、工程 1 の 3 - シクロヘキシルイミダゾ [ 1 , 5 - a ] ピラジン ( 8 a ) を、一般式 ( 8 ) の他の適切なピラジン誘導体と置き換えて、以下の化合物を製造した：

6 , 7 - ジメトキシ - 2 - ( 3 - フェニル - 4 , 5 - ジヒドロ - 7 H - イミダゾ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 6 - イル ) - 1 H - キナゾリン - 4 - オン ( 3 0 2 ) [ M + H ] <sup>+</sup> = 404 ;

2 - ( 3 - シクロヘキシル - 4 , 5 - ジヒドロ - 7 H - イミダゾ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 6 - イル ) - 6 , 7 - ジメトキシ - 1 H - キナゾリン - 4 - オン ( 3 0 3 ) [ M + H ] <sup>+</sup> = 410 ;

2 - [ 3 - ( 2 , 2 - ジメチル - プロピル ) - 4 , 5 - ジヒドロ - 7 H - イミダゾ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 6 - イル ] - 6 , 7 - ジメトキシ - 1 H - キナゾリン - 4 - オン ( 3 0 4 ) 、融点 282-283 、M<sup>+</sup> = 397 ;

2 - ( 3 - アゼパン - 1 - イル - 4 , 5 - ジヒドロ - 7 H - イミダゾ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 6 - イル ) - 6 , 7 - ジメトキシ - 1 H - キナゾリン - 4 - オン ( 3 0 5 ) 、融点 258-261.5 、M<sup>+</sup> = 424 ;

2 - ( 3 - ブチル - 4 , 5 - ジヒドロ - 7 H - イミダゾ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 6 - イル ) - 6 , 7 - ジメトキシ - 1 H - キナゾリン - 4 - オン ( 3 0 6 ) 、融点 248.0-249.4 、M<sup>+</sup> = 383 ;

6 , 7 - ジメトキシ - 2 - ( 3 - モルホリン - 4 - イル - 4 , 5 - ジヒドロ - 7 H - イミダゾ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 6 - イル ) - 1 H - キナゾリン - 4 - オン ( 3 0 7 ) 、M<sup>+</sup> = 412 ;

6 , 7 - ジメトキシ - 2 - ( 3 - ピペリジン - 1 - イル - 4 , 5 - ジヒドロ - 7 H - イミダゾ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 6 - イル ) - 1 H - キナゾリン - 4 - オン ( 3 0 8 ) 、M<sup>+</sup> = 410 ;

2 - ( 3 - ベンジルアミノ - 4 , 5 - ジヒドロ - 7 H - イミダゾ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 6 - イル ) - 6 , 7 - ジメトキシ - 1 H - キナゾリン - 4 - オン ( 3 0 9 ) 、融点 158-163 、M<sup>+</sup> = 432 ; 及び

2 - ( 3 - tert - ブチル - 4 , 5 - ジヒドロ - 7 H - イミダゾ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 6 - イル ) - 6 , 7 - ジメトキシ - 1 H - キナゾリン - 4 - オン ( 3 1 0 ) 、[ M + H ] <sup>+</sup> = 384。