

(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2009-515934

(P2009-515934A)

(43) 公表日 平成21年4月16日 (2009.4.16)

(51) Int.Cl.		F I		テーマコード (参考)
C O 7 D 239/92	(2006.01)	C O 7 D 239/92	C S P	4 C O 8 6
A 6 1 P 25/04	(2006.01)	A 6 1 P 25/04		
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00		
A 6 1 P 25/06	(2006.01)	A 6 1 P 25/06		
A 6 1 P 25/08	(2006.01)	A 6 1 P 25/08		
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 33 頁) 最終頁に続く				

(21) 出願番号	特願2008-540620 (P2008-540620)	(71) 出願人	505377201
(86) (22) 出願日	平成18年11月17日 (2006.11.17)		ノイロサーチ アクティーゼルスカブ
(85) 翻訳文提出日	平成20年5月8日 (2008.5.8)		デンマーク国 デイケイ - 2750
(86) 国際出願番号	PCT/EP2006/068627		バレラップ, ペレルストラップベユ 93
(87) 国際公開番号	W02007/057447	(74) 代理人	100066692
(87) 国際公開日	平成19年5月24日 (2007.5.24)		弁理士 浅村 皓
(31) 優先権主張番号	PA200501615	(74) 代理人	100072040
(32) 優先日	平成17年11月18日 (2005.11.18)		弁理士 浅村 肇
(33) 優先権主張国	デンマーク (DK)	(74) 代理人	100102897
(31) 優先権主張番号	60/738,052		弁理士 池田 幸弘
(32) 優先日	平成17年11月21日 (2005.11.21)	(74) 代理人	100088926
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 長沼 暉夫

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 新規なキナゾリン誘導体及びこれらの医学的使用

(57) 【要約】

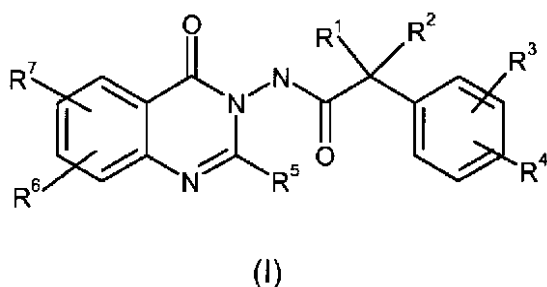
本発明は、医学的有用性を有する新規なキナゾリン誘導体、医薬品製造のための本発明のキナゾリン誘導体の使用、本発明のキナゾリン誘導体を含む医薬組成物、及び対象の障害、疾患又は状態を治療する方法であって、前記障害、疾患又は状態が K_v7 チャンネルの活性化に応答性である上記方法に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I のキナゾリン誘導体

【化 1】



10

そのエナンチオマーのいずれか若しくはそのエナンチオマーのいずれかの混合物、又は薬学的に許容されるその付加塩、又はその N - 酸化物

[式中、R¹ は、水素若しくはアルキルを表し；

R² は、アルキル、シクロアルキル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、フェニル、フェニルアルキル、アミノ、アルキル - カルボニル - アミノ、シアノ若しくはニトロを表すか；又は

20

R¹ 及び R² は、これらが結合した炭素原子と一緒になってシクロアルキル基を形成するか；又は

R¹ は、水素を表し；

R² は、芳香族環のオルト位に結合した R³ と一緒になって - (CH₂)_n - 架橋を形成し (n は、1、2 又は 3 である)；

R³ 及び R⁴ は、互いに独立に、水素、アルキル、シクロアルキル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、アミノ、アルキル - カルボニル - アミノ、アルキル - スルホニル、フェニル、ベンゾイル、シアノ若しくはニトロを表すか；又は

R³ 及び R⁴ は、一緒になってメチレンジオキシ基を形成するか；又は

芳香族環のオルト位に結合した R³ は、R² と一緒になって - (CH₂)_n - 架橋を形成し (n は、1、2 又は 3 である)；

30

R⁴ は、上記の定義の通りであり；

R⁵ は、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ若しくはフェニルを表し；

R⁶ 及び R⁷ は、互いに独立に、水素、アルキル、シクロアルキル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、アミノ、アルキル - カルボニル - アミノ (アセトアミド)、ニトロ、シアノ若しくはフェニルを表す；

但し、R¹ が水素であり、R² がメチルであり、R³ 及び R⁴ が水素を表し、R⁵ がイソプロピルであり、並びに R⁶ 及び R⁷ が水素を表す場合、前記化合物は、キナゾリン誘導体ラセミ化合物ではなく、キナゾリン誘導体の R - 又は S - エナンチオマーである]。

40

【請求項 2】

R¹ が水素又はアルキルを表す、請求項 1 に記載のキナゾリン誘導体。

【請求項 3】

R² が、アルキル、シクロアルキル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、フェニル、フェニルアルキル、アミノ、アルキル - カルボニル - アミノ、シアノ又はニトロを表す、請求項 1 又は 2 のいずれか一項に記載のキナゾリン誘導体。

【請求項 4】

R¹ が、水素又はメチルを表し；

R² が、メチル、エチル、イソプロピル、シクロヘキシル、フルオロ又はベンジルを表

50

す、請求項 1 に記載のキナゾリン誘導体。

【請求項 5】

R¹ 及び R² が、これらが結合した炭素原子と一緒になってシクロアルキル基を形成する、請求項 1 に記載のキナゾリン誘導体。

【請求項 6】

R¹ が水素を表し；

R² が芳香族環のオルト位に結合した R³ と一緒になって - (CH₂)_n - 架橋を形成する (n は、1、2 又は 3 である)、請求項 1 に記載のキナゾリン誘導体。

【請求項 7】

R³ 及び R⁴ が、互いに独立に、水素、アルキル、シクロアルキル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、アミノ、アルキル - カルボニル - アミノ、アルキル - スルホニル、フェニル、ベンゾイル、シアノ若しくはニトロを表すか；又は

R³ 及び R⁴ が一緒になってメチレンジオキシ基を形成する、請求項 1 から 6 までのいずれか一項に記載のキナゾリン誘導体。

【請求項 8】

芳香族環のオルト位に結合した R³ が R² と一緒になって - (CH₂)_n - 架橋を形成し (n は、1、2 又は 3 である)；

R⁴ が請求項 7 に定義の通りである、請求項 1 から 6 までのいずれか一項に記載のキナゾリン誘導体。

【請求項 9】

R⁵ が、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ又はフェニルを表す、請求項 1 から 8 までのいずれか一項に記載のキナゾリン誘導体。

【請求項 10】

R⁶ 及び R⁷ が、互いに独立に、水素、アルキル、シクロアルキル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、アミノ、アルキル - カルボニル - アミノ (アセトアミド)、ニトロ、シアノ又はフェニルを表す、請求項 1 から 9 までのいずれか一項に記載のキナゾリン誘導体。

【請求項 11】

N - (2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - 3 - メチル - 2 - フェニル - ブチルアミド；

2 - (4 - クロロ - フェニル) - N - (2 - イソプロピルスルファニル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - ブチルアミド；

2 - (3, 5 - ジフルオロ - フェニル) - N - (2 - イソプロピルスルファニル - 4 - オキソ - 7 - トリフルオロメチル - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - プロピオンアミド；

N - (2 - エチル - 7 - フルオロ - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - 2 - フェニル - プロピオンアミド；

(S) - N - (2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - 2 - フェニル - プロピオンアミド；

N - (2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - 2, 3 - ジフェニル - プロピオンアミド；

ビシクロ [4.2.0] オクタ - 1, 3, 5 - トリエン - 7 - カルボン酸 (2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - アミド；

N - (2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - 2 - p - トリル - プロピオンアミド；

2 - シクロヘキシル - N - (2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - 2 - フェニル - アセトアミド；

2 - (3 - ベンゾイル - フェニル) - N - (2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - プロピオンアミド；

1 - フェニル - シクロプロパンカルボン酸 (2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - アミド；

2 - (3 , 4 - ジメトキシ - フェニル) - N - (2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - プロピオンアミド ;

(R) - N - (2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - 2 - フェニル - プロピオンアミド ;

N - (2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - 2 - フェニル - イソブチルアミド ;

2 - (4 - クロロ - フェニル) - N - (2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 7 - トリフルオロメチル - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - プロピオンアミド ;

N - (2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - 2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - プロピオンアミド ;

2 - (3 , 4 - ジクロロ - フェニル) - N - (2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 7 - トリフルオロメチル - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - プロピオンアミド ;

2 - (3 - フルオロ - フェニル) - N - (2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - プロピオンアミド ;

2 - (4 - クロロ - フェニル) - N - (2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - プロピオンアミド ;

N - (2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 7 - トリフルオロメチル - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - 2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - プロピオンアミド ;

N - (2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - 2 - (4 - メトキシ - フェニル) - プロピオンアミド ;

N - (2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 7 - トリフルオロメチル - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - 2 - (4 - メトキシ - フェニル) - プロピオンアミド ;

2 - (3 , 4 - ジクロロ - フェニル) - N - (2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - プロピオンアミド ;

2 - (3 - フルオロ - 4 - メチル - フェニル) - N - (2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 7 - トリフルオロメチル - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - プロピオンアミド ;

2 - (3 - フルオロ - 4 - メチル - フェニル) - N - (2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - プロピオンアミド ;

2 - (4 - イソブチル - フェニル) - N - (2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - プロピオンアミド ;

N - (7 - クロロ - 2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - 2 - (3 - フルオロ - フェニル) - プロピオンアミド ;

N - (6 - クロロ - 2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - 2 - (3 - フルオロ - フェニル) - プロピオンアミド ;

2 - (4 - フルオロ - フェニル) - N - (2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - プロピオンアミド ;

N - (5 - クロロ - 2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - 2 - (3 - フルオロ - フェニル) - プロピオンアミド ;

N - (8 - クロロ - 2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - 2 - (3 - フルオロ - フェニル) - プロピオンアミド ;

N - (8 - シアノ - 2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - 2 - (3 - フルオロ - フェニル) - プロピオンアミド ;

7 - メチル - ビシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 (6) , 2 , 4 - トリエン - 7 - カルボン酸 (2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - アミド ;

N - (2 - イソプロピルスルファニル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - 2 - フェニル - プロピオンアミド ;

2 - (4 - クロロ - フェニル) - N - (2 - イソプロピルスルファニル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - プロピオンアミド ;

2 - (4 - クロロ - フェニル) - N - (2 - エトキシ - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - プロピオンアミド ;

10

20

30

40

50

2 - (3 , 5 - ジフルオロ - フェニル) - N - (2 - メチルスルファニル - 4 - オキソ
- 7 - トリフルオロメチル - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - プロピオンアミド ;
2 - フルオロ - N - (2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル)
- 2 - フェニル - プロピオンアミド ;
(S) - 2 - フルオロ - N - (2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3
- イル) - 2 - フェニル - プロピオンアミド ;
(R) - 2 - フルオロ - N - (2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3
- イル) - 2 - フェニル - プロピオンアミド ;
(S) - 2 - フルオロ - N - (2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 7 - トリフルオロメチ
ル - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - 2 - フェニル - プロピオンアミド ; 又は
(R) - 2 - フルオロ - N - (2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 7 - トリフルオロメチ
ル - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - 2 - フェニル - プロピオンアミド ;

10

又は薬学的に許容されるその付加塩である、請求項 1 に記載のキナゾリン誘導体。

【請求項 1 2】

請求項 1 から 1 1 までのいずれか一項に記載のキナゾリン誘導体又は薬学的に許容されるその付加塩の治療有効量を含む医薬組成物。

【請求項 1 3】

医薬組成物 / 医薬品の製造のための、請求項 1 から 1 1 までのいずれか一項に記載のキナゾリン誘導体又は薬学的に許容されるその付加塩の使用。

20

【請求項 1 4】

ヒトを含む哺乳動物の疾患若しくは障害若しくは状態を治療、予防又は軽減するための医薬組成物を製造するための、請求項 1 から 1 1 までのいずれか一項に記載のキナゾリン誘導体又は薬学的に許容されるその付加塩の使用であって、前記疾患、障害又は状態が K_v7 チャンネルの活性化に応答性である、上記使用。

【請求項 1 5】

前記疾患、障害又は状態が、疼痛、神経変性障害、片頭痛、双極性障害、躁病、癲癇、痙攣、発作及び発作障害、不安、うつ病、機能性腸疾患並びに多発性硬化症である、請求項 1 4 に記載の使用。

【請求項 1 6】

前記疾患、障害又は状態が、疼痛、軽度、中等度又は重度の疼痛、急性、慢性又は再発性疼痛、神経因性疼痛、片頭痛によって引き起こされた疼痛、術後疼痛、幻肢痛、神経因性疼痛、慢性頭痛、緊張型頭痛、中枢性疼痛、糖尿病性ニューロパシー、治療後神経痛又は末梢神経損傷に関連した疼痛である、請求項 1 4 に記載の使用。

30

【請求項 1 7】

前記疾患、障害又は状態が、疼痛、神経因性疼痛、癲癇又は不安である、請求項 1 4 に記載の使用。

【請求項 1 8】

K_v7 チャンネルの活性化に応答するヒトを含む動物の生体の疾患、障害又は状態を治療、予防又は軽減する方法であって、請求項 1 から 1 1 までのいずれか一項に記載のキナゾリン誘導体又は薬学的に許容されるその付加塩の治療有効量を、それを必要とするそのような動物の生体に投与するステップを含む、上記方法。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、医学的有用性を有する新規なキナゾリン誘導体、医薬品製造のための本発明のキナゾリン誘導体の使用、本発明のキナゾリン誘導体を含む医薬組成物、及び対象の障害、疾患又は状態を治療する方法であって、前記障害、疾患又は状態が K_v7 チャンネルの活性化に応答性である上記方法に関する。

【背景技術】

50

【 0 0 0 2 】

カリウム (K^+) チャンネルは、細胞に偏在する K^+ 選択的チャンネルタンパク質の構造的及び機能的な多様なファミリーであり、多くの主要な細胞機能の制御において、中心的重要性を持つことを示している。クラスとして広く分布している一方で、 K^+ チャンネルは、このクラスの個々のメンバーとして、又はファミリーとして特異的に分布する。

【 0 0 0 3 】

最近、カリウムチャンネルの新規なファミリーである $KCNQ$ チャンネルは、治療法開発のための標的として注目されている。ヒト $KCNQ1$ チャンネルは、Wang, Qら [Wang, Qら、Nature Genet. 1996 12 17 - 23] により開示され、ヒト $KCNQ2$ チャンネルは、Biervertら [Biervertら、Science 1998 279 403 - 406] により開示され、ヒト $KCNQ3$ チャンネルは、Schroederら [Schroederら、Nature 1998 396 687 - 690] により開示され、ヒト $KCNQ4$ チャンネルは、Kubischら [Kubischら、Cell 1999 96 (3) 437 - 46] により開示され、ヒト $KCNQ5$ チャンネルは、Schroederら [Schroederら、J. Biol. Chem. 2000 275 (31) 24089 - 24095] により開示された。また、最新の命名法によれば、 $KCNQ1 \sim KCNQ5$ チャンネルは、また $K_v 7.1 \sim K_v 7.5$ と命名されている。

10

【 0 0 0 4 】

生物体内の $KCNQ$ チャンネルの分布により、 $KCNQ$ チャンネル調節物質は、疼痛、片頭痛、緊張型頭痛、中枢神経系障害、外傷による中枢神経系障害、脳卒中又は神経変性疾患若しくは疾患、学習及び認知障害、動作及び運動障害、多発性硬化症、心不全、心筋疾患 (cardiomyopathy)、心臓障害、炎症性疾患、眼疾患、進行性聴力損失又は耳鳴、閉塞性又は炎症性気道疾患などの多様な状態の治療又は軽減のために、尿失禁の治療又は予防を含む膀胱の制御を誘導又は維持するために、有用である可能性があると考えられている。

20

【 0 0 0 5 】

WO 2005 025293 は、カリウムチャンネル調節物質として有用な縮合環複素環を開示している。しかし、本発明のキナゾリン誘導体は記載されていない。

【 発明の開示 】

30

【 発明が解決しようとする課題 】

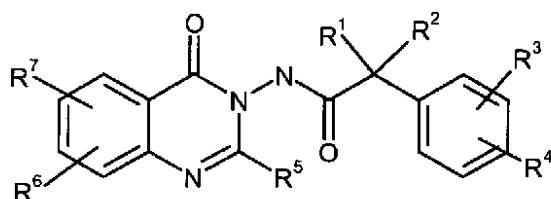
【 0 0 0 6 】

本発明の目的は、 $K_v 7$ チャンネルの活性化に応答性である障害、疾患又は状態と戦うための医学的有用性を有する新規なキナゾリン誘導体を提供することである。

【 0 0 0 7 】

その第1の態様では、本発明は、式 I のキナゾリン誘導体、

【 化 1 】



(I)

40

そのエナンチオマーのいずれか若しくはそのエナンチオマーのいずれかの混合物、又は薬学的に許容されるその付加塩、又はその N -酸化物を提供する

[式中、 R^1 は、水素若しくはアルキルを表し；

50

R^2 は、アルキル、シクロアルキル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、フェニル、フェニルアルキル、アミノ、アルキル - カルボニル - アミノ、シアノ若しくはニトロを表すか；又は

R^1 及び R^2 は、これらが結合した炭素原子と一緒にシクロアルキル基を形成するか；又は

R^1 は、水素を表し； R^2 は、芳香族環のオルト位に結合した R^3 と一緒になって - (CH₂)_n - 架橋を形成し (n は、1、2 又は 3 である)；

R^3 及び R^4 は、互いに独立に、水素、アルキル、シクロアルキル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、アミノ、アルキル - カルボニル - アミノ、アルキル - スルホニル、フェニル、ベンゾイル、シアノ若しくはニトロを表すか；又は

10

R^3 及び R^4 は、一緒になってメチレンジオキシ基を形成するか；又は

芳香族環のオルト位に結合した R^3 は、 R^2 と一緒になって - (CH₂)_n - 架橋を形成し (n は、1、2 又は 3 である)； R^4 は、上記の定義の通りであり；

R^5 は、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ若しくはフェニルを表し；

R^6 及び R^7 は、互いに独立に、水素、アルキル、シクロアルキル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、アミノ、アルキル - カルボニル - アミノ (アセトアミド)、ニトロ、シアノ若しくはフェニルを表す]。

【0008】

もう1つの態様では、本発明は、本発明のキナゾリン誘導体又は薬学的に許容されるその付加塩の治療有効量を含む医薬組成物を提供する。

20

【0009】

第3の態様から見れば、本発明は、医薬組成物の製造のための本発明のキナゾリン誘導体、又は薬学的に許容されるその付加塩の使用に関する。

【0010】

第4の態様では、ヒトを含む動物の生体の疾患、若しくは障害若しくは状態を治療、予防又は軽減する方法であって、前記障害、疾患又は状態がK_v7チャンネルの活性化にตอบสนอง性である上記方法を提供し、この方法は、本発明のキナゾリン誘導体又は薬学的に許容されるその付加塩の治療有効量をそれを必要とするそのような動物の生体に、投与するステップを含む。

30

【0011】

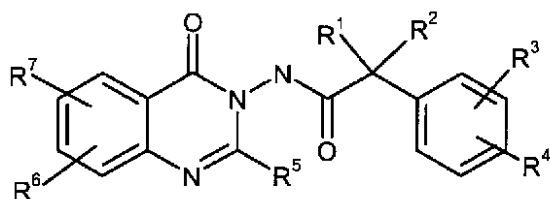
本発明の他の目的は、以下の詳細な記述及び実施例から当業者には明らかであろう。

【発明を実施するための最良の形態】

【0012】

本発明のキナゾリン誘導体は、式 I

【化2】



40

(I)

そのエナンチオマーのいずれか若しくはそのエナンチオマーのいずれかの混合物、又は薬学的に許容されるその付加塩、又はそのN-酸化物を特徴とし得る

[式中、 R^1 は、水素若しくはアルキルを表し；

R^2 は、アルキル、シクロアルキル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒド

50

ロキシ、アルコキシ、フェニル、フェニルアルキル、アミノ、アルキル - カルボニル - アミノ、シアノ若しくはニトロを表すか；又は

R^1 及び R^2 は、これらが結合した炭素原子と一緒になってシクロアルキル基を形成するか；又は

R^1 は、水素を表し； R^2 は、芳香族環のオルト位に結合した R^3 と一緒になって - (CH_2)_n - 架橋を形成し (n は、1、2 又は 3 である) ；

R^3 及び R^4 は、互いに独立に、水素、アルキル、シクロアルキル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、アミノ、アルキル - カルボニル - アミノ、アルキル - スルホニル、フェニル、ベンゾイル、シアノ若しくはニトロを表すか；又は

R^3 及び R^4 は、一緒になってメチレンジオキシ基を形成するか；又は

芳香族環のオルト位に結合した R^3 は、 R^2 と一緒になって - (CH_2)_n - 架橋を形成し (n は、1、2 又は 3 である) ； R^4 は、上記の定義の通りであり；

R^5 は、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ若しくはフェニルを表し；

R^6 及び R^7 は、互いに独立に、水素、アルキル、シクロアルキル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、アミノ、アルキル - カルボニル - アミノ (アセトアミド) 、ニトロ、シアノ若しくはフェニルを表す；

但し、 R^1 が水素であり、 R^2 がメチルであり、 R^3 及び R^4 が水素を表し、 R^5 がイソプロピルであり、並びに R^6 及び R^7 が水素を表す場合、化合物は、キナゾリン誘導体ラセミ化合物ではなく、キナゾリン誘導体の R - 又は S - エナンチオマーである] 。

【 0 0 1 3 】

好ましい実施形態では、本発明のキナゾリン誘導体は、式 I の化合物である (R^1 は、水素又はアルキルを表す) 。

【 0 0 1 4 】

より好ましい実施形態では、 R^1 は、水素を表す。

【 0 0 1 5 】

他のより好ましい実施形態では、 R^1 は、アルキルを表す。

【 0 0 1 6 】

一層より好ましい実施形態では、 R^1 は、メチルを表す。

【 0 0 1 7 】

他の好ましい実施形態では、本発明のキナゾリン誘導体は、式 I の化合物である。

【 0 0 1 8 】

より好ましい実施形態では、 R^2 は、アルキル、シクロアルキル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、フェニル、フェニルアルキル、アミノ、アルキル - カルボニル - アミノ、シアノ又はニトロを表す。

【 0 0 1 9 】

なお一層好ましい実施形態では、 R^2 は、アルキル、シクロアルキル、ハロ、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、フェニル、ベンジル、アミノ、アルキル - カルボニル - アミノ又はシアノを表す。

【 0 0 2 0 】

一層より好ましい実施形態では、 R^2 は、メチル、エチル、イソプロピル、2 - ブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、フルオロ、ヒドロキシメチル、ヒドロキシ、フェニル、ベンジル、アミノ、イソブチル - カルボニル - アミノ又はシアノを表す。

【 0 0 2 1 】

まだ一層好ましい実施形態では、 R^2 は、メチル、エチル、イソプロピル、シクロヘキシル、フルオロ又はベンジルを表す。

【 0 0 2 2 】

さらに好ましい実施形態では、 R^2 は、アルキルを表す。

【 0 0 2 3 】

まださらに好ましい実施形態では、 R^2 は、メチル、エチル、イソプロピル又は 2 - ブ

10

20

30

40

50

チルを表す。

【 0 0 2 4 】

まださらに好ましい実施形態では、 R^2 は、メチル、エチル又はイソプロピルを表す。

【 0 0 2 5 】

第 3 の好ましい実施形態では、本発明のキナゾリン誘導体は、式 I の化合物である (R^1 は、水素又はメチルを表し； R^2 は、メチル、エチル、イソプロピル、シクロヘキシル、フルオロ又はベンジルを表す)。

【 0 0 2 6 】

より好ましい実施形態では、 R^1 は、水素又はアルキルを表し； R^2 は、アルキルを表す。

10

【 0 0 2 7 】

なお一層好ましい実施形態では、 R^1 は、アルキルを表し； R^2 は、アルキルを表す。

【 0 0 2 8 】

一層より好ましい実施形態では、 R^1 は、メチルを表し； R^2 は、メチル、エチル、イソプロピル又は 2 - プロチルを表す。

【 0 0 2 9 】

第 4 の好ましい実施形態では、本発明のキナゾリン誘導体は、式 I の化合物である (R^1 及び R^2 は、これらが結合した炭素原子と一緒にシクロアルキル基を形成する)。

20

【 0 0 3 0 】

より好ましい実施形態では、 R^1 及び R^2 は、これらが結合した炭素原子と一緒にシクロプロピル基を形成する。

【 0 0 3 1 】

第 5 の好ましい実施形態では、本発明のキナゾリン誘導体は、式 I の化合物である [式中、 R^1 は、水素を表し； R^2 は、芳香族環のオルト位に結合した R^3 と一緒に $-(CH_2)_n$ - 架橋を形成する (n は、1、2 又は 3 である)]。

【 0 0 3 2 】

より好ましい実施形態では、 R^1 は、水素を表し； R^2 は、芳香族環のオルト位に結合した R^3 と一緒に $-(CH_2)$ - 架橋を形成する。

30

【 0 0 3 3 】

第 6 の好ましい実施形態では、本発明のキナゾリン誘導体は、式 I の化合物である (R^3 及び R^4 は、互いに独立に、水素、アルキル、シクロアルキル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、アミノ、アルキル - カルボニル - アミノ、アルキル - スルホニル、フェニル、ベンゾイル、シアノ若しくはニトロを表すか；又は R^3 及び R^4 は、一緒にメチレンジオキシ基を形成する)。

【 0 0 3 4 】

より好ましい実施形態では、 R^3 及び R^4 は、互いに独立に、水素、アルキル、ハロ、ハロアルキル、アルコキシ又はベンゾイルを表す。

【 0 0 3 5 】

なお一層好ましい実施形態では、 R^3 及び R^4 は、互いに独立に、水素、メチル、イソプロピル、イソブチル、フルオロ、クロロ、プロモ、トリフルオロメチル、メトキシ又はベンゾイルを表す。

40

【 0 0 3 6 】

一層より好ましい実施形態では、 R^3 及び R^4 は、互いに独立に、水素又はハロを表す。

【 0 0 3 7 】

まだ一層好ましい実施形態では、 R^3 は、水素又はハロを表し； R^4 は、アルキル、シクロアルキル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、アミノ、アルキル - カルボニル - アミノ、アルキル - スルホニル、フェニル、ベンゾイル、シアノ又はニトロを表す。

50

【 0 0 3 8 】

さらに好ましい実施形態では、 R^3 は、水素又はハロを表し； R^4 は、アルキル、ハロ、ハロアルキル、アルコキシ又はベンゾイルを表す。

【 0 0 3 9 】

まださらに好ましい実施形態では、 R^3 は、水素又はフルオロを表し； R^4 は、メチル、イソプロピル、イソブチル、フルオロ、クロロ、プロモ、トリフルオロメチル、メトキシ又はベンゾイルを表す。

【 0 0 4 0 】

まださらに好ましい実施形態では、 R^3 は、水素を表し； R^4 は、ハロを表す。

【 0 0 4 1 】

まださらに好ましい実施形態では、 R^3 は、水素を表し； R^4 は、フルオロ、クロロ又はプロモを表す。

【 0 0 4 2 】

まださらに好ましい実施形態では、 R^3 及び R^4 は、両方とも水素を表す。

【 0 0 4 3 】

まださらに好ましい実施形態では、 R^3 及び R^4 は、一緒になってメチレンジオキシ基を形成する。

【 0 0 4 4 】

第7の好ましい実施形態では、本発明のキナゾリン誘導体は、式Iの化合物である〔式中、芳香族環のオルト位に結合した R^3 は、 R^2 と一緒になって $-(CH_2)_n-$ 架橋を形成し (n は、1、2又は3である)； R^4 は、上記の定義の通りである〕。

【 0 0 4 5 】

より好ましい実施形態では、芳香族環のオルト位に結合した R^3 は、 R^2 と一緒になって $-(CH_2)_n-$ 架橋を形成し； R^4 は、水素である。

【 0 0 4 6 】

第8の好ましい実施形態では、本発明のキナゾリン誘導体は、式Iの化合物である (R^5 は、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ又はフェニルを表す)。

【 0 0 4 7 】

より好ましい実施形態では、 R^5 は、メチル、エチル、イソプロピル、2-ブチル、シクロプロピル、シクロヘキシル、メトキシ、エトキシ、メチルスルファニル、エチルスルファニル、イソプロピルスルファニル又はフェニルを表す。

【 0 0 4 8 】

なお一層好ましい実施形態では、 R^5 は、メチル、エチル、イソプロピル、2-ブチル、シクロプロピル、シクロヘキシル、イソプロピルスルファニル又はフェニルを表す。

【 0 0 4 9 】

一層より好ましい実施形態では、 R^5 は、アルキル又はアルキルチオを表す。

【 0 0 5 0 】

まだ一層好ましい実施形態では、 R^5 は、イソプロピル又はイソプロピルスルファニルを表す。

【 0 0 5 1 】

第9の好ましい実施形態では、本発明のキナゾリン誘導体は、式Iの化合物である (R^6 及び R^7 は、互いに独立に、水素、アルキル、シクロアルキル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、アミノ、アルキル-カルボニル-アミノ (アセトアミド)、ニトロ、シアノ又はフェニルを表す)。

【 0 0 5 2 】

より好ましい実施形態では、 R^6 及び R^7 は、互いに独立に、水素、メチル、フルオロ、クロロ、プロモ、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、アミノ、又はアセトアミド若しくはシアノを表す。

【 0 0 5 3 】

なお一層好ましい実施形態では、 R^6 及び R^7 は、互いに独立に、水素、メチル、フル

10

20

30

40

50

オロ、クロロ、ブロモ、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、メトキシ、アミノ又はアセトアミドを表す。

【 0 0 5 4 】

一層より好ましい実施形態では、 R^6 は、水素、トリフルオロメチルを表し； R^7 は、水素、メチル、フルオロ、クロロ、ブロモ、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、アミノ、アセトアミド又はシアノを表す。

【 0 0 5 5 】

まだ一層好ましい実施形態では、 R^6 及び R^7 は、互いに独立に、水素、ハロ又はハロアルキルを表す。

【 0 0 5 6 】

まださらに好ましい実施形態では、 R^6 及び R^7 は、互いに独立に、水素、ハロ、ハロアルキル又はシアノを表す。

【 0 0 5 7 】

まださらに好ましい実施形態では、 R^6 及び R^7 は、互いに独立に、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、トリフルオロメチル又はシアノを表す。

【 0 0 5 8 】

まださらに好ましい実施形態では、 R^6 は、水素を表し； R^7 は、水素、ハロ又はハロアルキルを表す。

【 0 0 5 9 】

まださらに好ましい実施形態では、 R^6 は、水素を表し； R^7 は、水素、クロロ又はトリフルオロメチルを表す。

【 0 0 6 0 】

最も好ましい実施形態では、本発明のキナゾリン誘導体は、以下の化合物、

N - (2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - 3 - メチル - 2 - フェニル - ブチルアミド；

2 - (4 - クロロ - フェニル) - N - (2 - イソプロピルスルファニル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - ブチルアミド；

2 - (3 , 5 - ジフルオロ - フェニル) - N - (2 - イソプロピルスルファニル - 4 - オキソ - 7 - トリフルオロメチル - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - プロピオンアミド；

N - (2 - エチル - 7 - フルオロ - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - 2 - フェニル - プロピオンアミド；

(S) - N - (2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - 2 - フェニル - プロピオンアミド；

N - (2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - 2 , 3 - ジフェニル - プロピオンアミド；

ビシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 , 3 , 5 - トリエン - 7 - カルボン酸 (2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - アミド；

N - (2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - 2 - p - トリル - プロピオンアミド；

2 - シクロヘキシル - N - (2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - 2 - フェニル - アセトアミド；

2 - (3 - ベンゾイル - フェニル) - N - (2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - プロピオンアミド；

1 - フェニル - シクロプロパンカルボン酸 (2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - アミド；

2 - (3 , 4 - ジメトキシ - フェニル) - N - (2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - プロピオンアミド；

(R) - N - (2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - 2 - フェニル - プロピオンアミド；

N - (2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - 2 - フェニル

10

20

30

40

50

- イソブチルアミド ;
- 2 - (4 - クロロ - フェニル) - N - (2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 7 - トリフル
オロメチル - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - プロピオンアミド ;
- N - (2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - 2 - (4 - ト
リフルオロメチル - フェニル) - プロピオンアミド ;
- 2 - (3 , 4 - ジクロロ - フェニル) - N - (2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 7 - ト
リフルオロメチル - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - プロピオンアミド ;
- 2 - (3 - フルオロ - フェニル) - N - (2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナ
ゾリン - 3 - イル) - プロピオンアミド ;
- 2 - (4 - クロロ - フェニル) - N - (2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾ
リン - 3 - イル) - プロピオンアミド ; 10
- N - (2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 7 - トリフルオロメチル - 4 H - キナゾリン -
3 - イル) - 2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - プロピオンアミド ;
- N - (2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - 2 - (4 - メ
トキシ - フェニル) - プロピオンアミド ;
- N - (2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 7 - トリフルオロメチル - 4 H - キナゾリン -
3 - イル) - 2 - (4 - メトキシ - フェニル) - プロピオンアミド ;
- 2 - (3 , 4 - ジクロロ - フェニル) - N - (2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H -
キナゾリン - 3 - イル) - プロピオンアミド ;
- 2 - (3 - フルオロ - 4 - メチル - フェニル) - N - (2 - イソプロピル - 4 - オキソ 20
- 7 - トリフルオロメチル - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - プロピオンアミド ;
- 2 - (3 - フルオロ - 4 - メチル - フェニル) - N - (2 - イソプロピル - 4 - オキソ
- 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - プロピオンアミド ;
- 2 - (4 - イソブチル - フェニル) - N - (2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キ
ナゾリン - 3 - イル) - プロピオンアミド ;
- N - (7 - クロロ - 2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) -
2 - (3 - フルオロ - フェニル) - プロピオンアミド ;
- N - (6 - クロロ - 2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) -
2 - (3 - フルオロ - フェニル) - プロピオンアミド ;
- 2 - (4 - フルオロ - フェニル) - N - (2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナ 30
ゾリン - 3 - イル) - プロピオンアミド ;
- N - (5 - クロロ - 2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) -
2 - (3 - フルオロ - フェニル) - プロピオンアミド ;
- N - (8 - クロロ - 2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) -
2 - (3 - フルオロ - フェニル) - プロピオンアミド ;
- N - (8 - シアノ - 2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) -
2 - (3 - フルオロ - フェニル) - プロピオンアミド ;
- 7 - メチル - ビシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 (6) , 2 , 4 - トリエン - 7 - カル
ボン酸 (2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - アミド ;
- N - (2 - イソプロピルスルファニル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - 40
2 - フェニル - プロピオンアミド ;
- 2 - (4 - クロロ - フェニル) - N - (2 - イソプロピルスルファニル - 4 - オキソ -
4 H - キナゾリン - 3 - イル) - プロピオンアミド ;
- 2 - (4 - クロロ - フェニル) - N - (2 - エトキシ - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン
- 3 - イル) - プロピオンアミド ;
- 2 - (3 , 5 - ジフルオロ - フェニル) - N - (2 - メチルスルファニル - 4 - オキソ
- 7 - トリフルオロメチル - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - プロピオンアミド ;
- 2 - フルオロ - N - (2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル)
- 2 - フェニル - プロピオンアミド ;
- (S) - 2 - フルオロ - N - (2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 50

- イル) - 2 - フェニル - プロピオンアミド ;
(R) - 2 - フルオロ - N - (2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 -
- イル) - 2 - フェニル - プロピオンアミド ;
(S) - 2 - フルオロ - N - (2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 7 - トリフルオロメチ
ル - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - 2 - フェニル - プロピオンアミド ; 又は
(R) - 2 - フルオロ - N - (2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 7 - トリフルオロメチ
ル - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - 2 - フェニル - プロピオンアミド ;
又は薬学的に許容されるその付加塩である。

【 0 0 6 1 】

本明細書に記載の実施形態の 2 つ以上のいかなる組合せも、本発明の範囲内とみなされ
る。

10

【 0 0 6 2 】

置換基の定義

本発明の文脈では、アルキル基は、一価の飽和、直鎖又は分枝の炭化水素鎖を意味する。
炭化水素鎖は、好ましくは 1 から 18 個の炭素原子 (C₁ ~ 18 アルキル) ; より好ま
しくはペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、第三ペンチル、ヘキシル及びイソヘキシル
を含む 1 から 6 個の炭素原子 (C₁ ~ 6 アルキル ; 低級アルキル基) を含む。好ましい
実施形態では、アルキルは、ブチル、イソブチル、第二ブチル及び第三ブチルを含む C₁
~ 4 アルキル基を表す。本発明の他の好ましい実施形態では、アルキルは、C₁ ~ 3 アル
キル基を表し、これらは特にメチル、エチル、プロピル又はイソプロピルであることがで
きる。

20

【 0 0 6 3 】

本発明の文脈では、シクロアルキル基は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペン
チル、シクロヘキシル及びシクロヘプチルを含む、好ましくは 3 から 7 個の炭素原子 (C₃
~ 7 シクロアルキル) を含む環状アルキル基を意味する。

【 0 0 6 4 】

本発明の文脈では、ハロは、フルオロ、クロロ、プロモ又はヨードを表す。したがって
、トリハロメチル基は、例えば、トリフルオロメチル基、トリクロロメチル基及び同等の
トリハロ置換メチル基を表す。

【 0 0 6 5 】

本発明の文脈では、ハロアルキル基は、本明細書定義の通り、アルキル基がハロと 1 回
又は複数回置換されるアルキル基を意味する。本発明の好ましいハロアルキル基は、トリ
ハロメチル、好ましくはトリフルオロメチルを含む。

30

【 0 0 6 6 】

本発明の文脈では、ヒドロキシ - アルキル基は、上記の定義の通りヒドロキシ - アルキ
ル基が 1 種又は複数のヒドロキシ基で置換されるアルキル基を意味する。本発明の好まし
いヒドロキシ - アルキル基の例は、2 - ヒドロキシ - エチル、3 - ヒドロキシ - プロピル
、4 - ヒドロキシ - ブチル、5 - ヒドロキシ - ペンチル及び 6 - ヒドロキシ - ヘキシルを
含む。

【 0 0 6 7 】

本発明の文脈では、アルコキシ基は、アルキルが上記の定義の通りである「アルキル -
O - 」基を意味する。本発明の好ましいアルコキシ基の例は、メトキシ及びエトキシを含
む。

40

【 0 0 6 8 】

本発明の文脈では、アルキルチオ基は、アルキルが上記の定義の通りである「アルキル
- S - 」基を意味する。本発明の好ましいアルコキシ基の例は、メチルチオ / メチルスル
ファニル及びエチルチオ / エチルスルファニルを含む。

【 0 0 6 9 】

本発明の文脈では、アルキル - カルボニル - アミノ基は、アルキルが上記の定義の通り
である「アルキル - C O - N H - 」基を意味する。本発明の好ましいアルキル - カルボニ

50

ル - アミノ基は、アセトアミドを含む。

【0070】

薬学的に許容される塩

本発明のキナゾリン誘導体は、目的の投与のために適切なあらゆる形態で提供することができる。適切な形態は、本発明のキナゾリン誘導体の薬学的（すなわち、生理学的）に許容される塩及びプレドラッグ又はプロドラッグの形態を含む。

【0071】

薬学的に許容される付加塩の例は、塩酸から誘導された塩酸塩、臭化水素酸から誘導された臭化水素酸塩、硝酸から誘導された硝酸塩、過塩素酸から誘導された過塩素酸塩、リン酸から誘導されたリン酸塩、硫酸から誘導された硫酸塩、ギ酸から誘導されたギ酸塩、酢酸から誘導された酢酸塩、アコニット酸から誘導されたアコニット酸塩、アスコルビン酸から誘導されたアスコルビン酸塩、ベンゼンスルホン酸から誘導されたベンゼンスルホン酸塩、安息香酸から誘導された安息香酸塩、ケイ皮酸から誘導されたケイ皮酸塩、クエン酸から誘導されたクエン酸塩、エンボン酸から誘導されたエンボン酸塩、エナント酸から誘導されたエナント酸塩、フマル酸から誘導されたフマル酸塩、グルタミン酸から誘導されたグルタミン酸、グリコール酸から誘導されたグリコール酸塩、乳酸から誘導された乳酸塩、マレイン酸から誘導されたマレイン酸塩、マロン酸から誘導されたマロン酸塩、マンデル酸から誘導されたマンデル酸塩、メタンスルホン酸から誘導されたメタンスルホン酸塩、ナフタリン - 2 - スルホン酸から誘導されたナフタリン - 2 - スルホン酸塩、フタル酸から誘導されたフタル酸塩、サリチル酸から誘導されたサリチル酸塩、ソルビン酸から誘導されたソルビン酸塩、ステアリン酸から誘導されたステアリン酸塩、コハク酸から誘導されたコハク酸塩、酒石酸から誘導された酒石酸塩、p - トルエンスルホン酸から誘導されたトルエン - p - スルホン酸塩などの無毒性の無機及び有機酸付加塩を含むがこれらに限定されるものではない。そのような塩は、当技術分野で周知及び報告されている方法によって形成させることができる。

10

20

【0072】

薬学的に許容されると考慮することができないシュウ酸などの他の酸は、本発明の化合物及び薬学的に許容されるその酸付加塩を得る際の間合体として有用な塩の調製において有用である可能性がある。

【0073】

本発明の化合物の薬学的に許容される陽イオン塩（*cationic salt*）の例は、陰イオン基を含む本発明の化合物のナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、亜鉛、アルミニウム、リチウム、コリン、リシン及びアンモニウム塩などを含むがこれらに限定されるものではない。そのような陽イオン塩を、当技術分野で周知及び報告されている方法によって形成させることができる。

30

【0074】

薬学的に許容される付加塩の例は、塩酸塩、臭化水素酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、リン酸塩、硫酸塩、ギ酸塩、酢酸塩、アコニット酸塩、アスコルビン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、ケイ皮酸塩、クエン酸塩、エンボン酸塩、エナント酸塩、フマル酸塩、グルタミン酸塩、グリコール酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、メタンスルホン酸塩、誘導されたナフタリン - 2 - スルホン酸塩、フタル酸塩、サリチル酸塩、ソルビン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、トルエン - p - スルホン酸塩などの無毒性の無機及び有機酸付加塩を含むがこれらに限定されるものではない。そのような塩は、当技術分野で周知及び報告されている方法によって形成させることができる。

40

【0075】

本発明の化合物の薬学的に許容される陽イオン塩の例は、陰イオン基を含む本発明の化合物のナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、亜鉛、アルミニウム、リチウム、コリン、リシン及びアンモニウム塩などを含むがこれらに限定されるものではない。そのような陽イオン塩を、当技術分野で周知及び報告されている方法によって形成させる

50

ことができる。

【0076】

立体異性体

本発明のキナゾリン誘導体は、ラセミ体の形態（±）とともに（+）及び（-）の形態で存在することができる。これらの異性体のラミセ化合物及び個々の異性体それ自体も、本発明の範囲内である。

【0077】

ラセミ体の形態は、公知の方法及び技術によって、光学的对掌体（optical antipode）に分割することができる。ジアステレオマー塩を分割する方法の1つは、光学活性な酸の使用、及び塩基を用いた処理により光学活性なアミン化合物を遊離することによる。ラセミ化合物を光学的对掌体に分割する別の方法は、光学活性基質に対するクロマトグラフィーに基づく。したがって、本発明のラセミ化合物は、例えば、d-又はl-（酒石酸塩、マンデル酸塩又はカンファースルホン酸塩）塩の例えば、分別晶出によって、これらの光学的对掌体に分割できる。

【0078】

また、本発明のキナゾリン誘導体は、（+）若しくは（-）フェニルアラニン、（+）若しくは（-）フェニルグリシン、（+）若しくは（-）カンファン酸などから誘導された光学活性な活性カルボン酸を用いた本発明の化合物の反応によるジアステレオマーのアミド形成によって、又は光学活性なクロロギ酸エステルなどを用いた本発明の化合物の反応によるジアステレオマーのカルバミン酸塩形成によって分割できる。

【0079】

光学異性体を分割するための更なる方法は、当技術分野で公知である。そのような方法は、Jacques J, Collet A及びWilens Sの「エナンチオマー、ラセミ化合物及び分割（Enantiomers, Racemates, and Resolutions）」John Wiley and Sons, New York（1981）に記載されている方法を含む。

【0080】

また、光学活性な化合物は、光学活性な出発物質から調製することができる。

【0081】

調製法

本発明のキナゾリン誘導体を、例えば、実施例に記載の方法などの化学合成の従来法によって調製することができる。本出願に記載されている工程のための出発物質は、公知であり、市販の化学物質から従来法によって容易に調整することができる。

【0082】

また、本発明の1種の化合物を、従来法を使用して本発明の別の化合物に変えることができる。

【0083】

本明細書に記載された反応の最終産物を、例えば、抽出、結晶化、蒸留、クロマトグラフィーなどの従来技術によって単離することができる。

【0084】

生物活性

本発明のキナゾリン誘導体は、K_v7（KCNQ）カリウムチャンネルの調節物質として有用なことが認められている。現在、そのような5種のチャンネル、すなわち、K_v7.1（KCNQ1）チャンネル、K_v7.2（KCNQ2）チャンネル、K_v7.3（KCNQ3）チャンネル、K_v7.4（KCNQ4）チャンネル及びK_v7.5（KCNQ5）チャンネル及びこのヘテロマーの組合せが知られている。さらに、調節活性は、抑制性（すなわち、抑制活性）又は刺激性（すなわち、活性化活性）である可能性がある。

【0085】

調節活性は、例えば、当技術分野で公知の結合試験若しくは活性試験、又は実施例に記載されたような、従来法を使用して測定することができる。

【 0 0 8 6 】

好ましい実施形態では、本発明のキナゾリン誘導体は、 $K_v7.2$ 、 $K_v7.3$ 、 $K_v7.4$ 及び / 又は $K_v7.5$ カリウムチャンネル並びにこのヘテロマーの組合せで刺激性活性を示す。本発明の好ましい化合物は、選択的であり、好ましくは $K_v7.4$ 及び / 又は $K_v7.5$ カリウムチャンネル活性を示す。

【 0 0 8 7 】

したがって、本発明の化合物は、ヒトを含む動物の生体の疾患若しくは障害若しくは状態を治療、予防又は軽減するのに有用であると考えられ、前記障害、疾患又は状態は K_v7 カリウムチャンネルの調節に応答性である。

【 0 0 8 8 】

生物体内の K_v7 チャンネルの分布により、 K_v7 チャンネル調節物質は、疼痛、片頭痛、緊張型頭痛、末梢神経系障害、中枢神経系障害、外傷による中枢神経系障害、脳卒中又は神経変性疾患若しくは疾患、学習及び認知障害、動作及び運動障害、多発性硬化症、心不全、心筋疾患、心臓障害、炎症性疾患、眼疾患、進行性聴力損失又は耳鳴、閉塞性又は炎症性気道疾患などの多様な状態を治療又は軽減するために、尿失禁の治療又は予防を含む膀胱の制御を誘導又は維持するために、有用であると考えられる。

【 0 0 8 9 】

好ましい実施形態では、本発明の化合物は、中枢神経系の疾患、障害又は有害な状態の治療、予防又は軽減に有用であると考えられる。より具体的な実施形態では、疾患、障害又は状態は、情動障害、神経生理的障害、不安、うつ病、双極性障害、躁病、睡眠障害、嗜癖、摂食障害、恐怖症、パーキンソン病、気分障害、精神病性障害、強迫行動、躁病、精神病又は総合失調症である。

【 0 0 9 0 】

より好ましい実施形態では、本発明により考えられた疾患、障害又は状態は、不安である。

【 0 0 9 1 】

他の好ましい実施形態では、本発明の化合物は、外傷若しくは脊髄損傷によって引き起こされた中枢神経損傷、脳卒中、神経変性疾患若しくは疾患、認知症、アルツハイマー病、運動ニューロン疾患、パーキンソン様運動障害、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、HIV 認知症、ハンチントン病、ピック病、心室性不整脈、振戦、筋けいれん、重症筋無力症、痙攣、運動失調、筋波動症、発作、癲癇又は痙縮の治療、予防又は軽減に有用であると考えられる。

【 0 0 9 2 】

第 3 の好ましい実施形態では、本発明の化合物は、急性及び慢性疼痛、神経因性疼痛、中枢性疼痛、又は糖尿病神経障害、ヘルペス後神経痛、末梢神経損傷若しくは薬物嗜癖、片頭痛及び片頭痛関連疾患、並びに緊張型頭痛に関連した疼痛を含む疼痛の治療、予防又は軽減に有用であると考えられる。より具体的な実施形態では、疼痛は、内臓疼痛若しくは皮膚疼痛、又は炎症若しくは感染によって引き起こされた疼痛を含む体性疼痛である。他の具体的な実施形態では、疼痛は、例えば、組織損傷、感染症、糖尿病、自己免疫疾患、関節炎又は神経痛による、例えば、中枢又は末梢神経系への損傷によって引き起こされた神経障害性である。

【 0 0 9 3 】

第 4 の好ましい実施形態では、本発明の化合物は、学習及び認知障害、記憶機能不全、記憶障害又は年齢関連記憶喪失の治療、予防又は軽減に有用であると考えられる。

【 0 0 9 4 】

第 5 の好ましい実施形態では、本発明の化合物は、心臓若しくは骨格筋、心不全、心筋疾患、不整脈、心虚血又は QT 延長症候群に関連した疾患、障害又は状態の治療、予防又は軽減に有用であると考えられる。

【 0 0 9 5 】

第 6 の好ましい実施形態では、本発明の化合物は、炎症性疾患若しくは状態、炎症性大

10

20

30

40

50

腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎又はクロイツフェルト - ヤコブ病の治療、予防又は軽減に有用であると考えられる。

【0096】

第7の好ましい実施形態では、本発明の化合物は、喘息、閉塞性又は炎症性気道疾患、気道過敏性、アルミニウム沈着症、炭粉症、石綿症、石粉症、睫毛脱落症、鉄沈着症、圭肺症、たばこ症及び綿肺症などの塵肺、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、気道過敏性又は嚢胞性線維症の増悪の治療、予防又は軽減に有用であると考えられる。

【0097】

第8の好ましい実施形態では、本発明の化合物は、進行性の聴力損失若しくは耳鳴、眼障害、薬物依存症若しくは薬物嗜癖障害、機能亢進性の胃運動、又は尿失禁の治療、予防又は軽減に有用であると考えられる。

10

【0098】

より好ましい実施形態では、本発明の化合物は、疼痛、神経変性障害、片頭痛、双極性障害、躁病、癲癇、痙攣、発作及び発作障害、不安、うつ病、機能性腸疾患並びに多発性硬化症の治療、予防又は軽減に有用であると考えられる。

【0099】

なお一層好ましい実施形態では、本発明の化合物は、急性、慢性又は再発性の性状の軽度、中等度又はさらに重度の疼痛、並びに神経因性疼痛及び片頭痛によって引き起こされた疼痛、術後疼痛、幻肢痛、神経因性疼痛、慢性頭痛、緊張型頭痛、中枢性疼痛、糖尿病性ニューロパシー、治療後神経痛又は末梢神経損傷に関連した疼痛を含む疼痛の治療、予防又は軽減に有用であると考えられる。

20

【0100】

最も好ましい実施形態では、本発明の化合物は、疼痛、神経因性疼痛、癲癇又は不安の治療、予防又は軽減に有用であると考えられる。

【0101】

医薬組成物

一態様から見れば、本発明は、ヒトを含む哺乳動物の疾患若しくは障害若しくは状態の治療、予防又は軽減のための医薬組成物を製造するための本発明のキナゾリン誘導体又は薬学的に許容されるその付加塩の使用であって、前記疾患、障害又は状態が K_v7 チャンネルの調節に応答性である、上記使用に関する。

30

【0102】

他の態様から見れば、本発明は、 K_v7 チャンネルの調節に応答性である疾患若しくは障害若しくは状態の治療、予防又は軽減のための、少なくとも1種の薬学的に許容される担体又は希釈剤と共に、本発明のキナゾリン誘導体、又は薬学的に許容されるその付加塩の治療的に有効な量を含む医薬組成物を提供する。

【0103】

本発明による使用のためのキナゾリン誘導体は、未加工の化合物の形態で投与することができるが、活性成分を場合によって生理学的に許容される塩の形態で、1種又は複数の補助剤、賦形剤、担体、緩衝剤、希釈剤及び/又は他の慣習的な製剤補助剤と共に医薬組成物に添加することが望ましい。

40

【0104】

好ましい実施形態では、本発明は、したがって、当技術分野で公知及び使用される1種又は複数の薬学的に許容される担体及び場合によって他の治療的及び/又は予防的成分と共に、本発明のキナゾリン誘導体を含む医薬組成物を提供する。担体は、製剤の他の成分と適合性があり、そのレシピエントに有害ではないという意味で「許容され」なければならない。

【0105】

本発明の医薬組成物は、どの組合せが所望の治療かにより、いずれかの都合の良い経路で投与することができる。好ましい投与経路は、特に錠剤、カプセル、糖衣錠、散剤又は液状での経口投与、及び特に皮膚、皮下、筋肉内又は静脈内注射での非経口投与を含む。

50

医薬組成物は、所望の製剤に適した標準及び従来技術を使用して当業者が調製することができる。必要に応じて、活性成分の持続放出を得るために適応する組成物を使用することができる。

【0106】

本発明の医薬組成物は、経口、直腸、気管支、鼻腔、経肺、表面（口腔及び舌下を含む）、経皮、腔内又は非経口（皮膚、皮下、筋肉内、腹腔内、静脈内、動脈内、大脳内、眼内注射又は注入を含む）投与に適した医薬組成物、或いは粉末及び液体エアロゾル投与を含む吸入若しくはガス注入又は持続放出システムによる投与に適した形態の医薬組成物であることができる。持続放出システムの適切な例は、本発明の化合物を含む固体の疎水性ポリマーの半透性マトリックスを含み、このマトリックスは造形品（例えば、フィルム又はマイクロカプセル）の形態であることができる。

10

【0107】

したがって、本発明の化合物を、従来の補助剤、担体又は希釈剤と共に、医薬組成物及びその単位用量の形態にすることができる。そのような形態は、固体の特に錠剤、充填カプセル、粉末及びペレットの形態、並びに液体の特に水性又は非水性溶液、懸濁液、エマルジョン、エリキシル及びこれらの充填カプセル（以上、すべて経口投与用）、直腸内投与の座薬、並びに非経口投与用の無菌注射溶液を含む。そのような医薬組成物及びその単位剤形は、追加的な活性化合物又は成分の有無に関わらず、従来の比率で従来の成分を含むことができ、そのような単位剤形は、意図された使用する1日投与量の範囲に応じた活性成分の任意の適切な有効量を含むことができる。

20

【0108】

本発明の化合物は、多種多様な経口及び非経口剤形で投与することができる。以下の剤形が、本発明の化合物又は本発明の化合物の薬学的に許容される塩のいずれかを、活性成分として含むことができることは当業者にとって明らかであろう。

【0109】

本発明の化合物から医薬組成物を調製するために、薬学的に許容される担体は、固体又は液体のいずれかとすることができる。固体の形態の製剤には、散剤、錠剤、丸剤、カプセル、カシェ剤、坐剤及び分散性顆粒が含まれる。固体の担体は、希釈剤、香料添加剤、可溶化剤、潤滑剤、懸濁剤、結合剤、保存剤、錠剤崩壊剤又は封入材料としても作用することができる1種又は複数の物質であることができる。

30

【0110】

散剤では、担体は、微粉化した活性成分との混合物の形態である微粉化した固体である。

【0111】

錠剤では、活性成分を、適切な比率で必要な結合能を有する担体と混合し、所望の形状及び大きさに圧縮する。

【0112】

散剤及び錠剤は、好ましくは活性化合物を5又は10から約70パーセントを含む。適切な担体は、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、砂糖、ラクトース、ペクチン、デキストリン、デンプン、ゼラチン、トラガカントゴム、メチルセルロース、カルボキシルメチルセルロースナトリウム、低融点ワックス、カカオバターなどである。「製剤」という用語は、活性成分が、取り囲むことによって活性成分と結び付く担体を含む又は含まないカプセルを提供する担体としての封入材料と活性化合物の配合物を含むことを意図する。同様に、カシェ剤及びトローチ剤を含む。錠剤、散剤、カプセル、丸剤、カシェ剤及びトローチ剤を、経口投与に適した固形の形態として使用することができる。

40

【0113】

坐剤を調製するために、脂肪酸グリセリド又はカカオバターの混合物などの低融点のワックスを最初に溶解し、活性成分を、攪拌しながらその中に均質に分散させる。次に、溶解した均質混合物を、都合のよい大きさの型に注ぎ、冷却させることによって凝固させる

50

。

【0114】

腔内投与に適した組成物は、活性成分に加えて、当該技術分野において適切であることが公知である担体などを含むペッサリー、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、泡沫又はスプレーとして提供することができる。

【0115】

液体の製剤には、例えば、水又は水-プロピレングリコール溶液などの溶液、懸濁液及びエマルジョンが含まれる。例えば、非経口的な注射液製剤は、水性ポリエチレングリコール溶液中の溶液として製剤することができる。

【0116】

したがって、本発明による化合物は、非経口投与用（例えば、ボーラス注射又は持続注入）に製剤することができ、アンプル、充填済み注射器、少量注入の1回量の形態で、又は添加保存剤を加えた多数回使用容器（multi-dose container）で提供することができる。組成物は、懸濁液、溶液、又は油性若しくは水性溶媒中のエマルジョンなどの形態をとることができ、懸濁剤、安定剤及び/又は分散剤などの製剤補助剤を含むことができる。代わりに、活性成分は、使用前に適切な溶媒（例えば、無菌の発熱物質非含有水）との構成のために、無菌固体の無菌単離によって、又は溶液からの凍結乾燥によって得られる粉末形態とすることができる。

【0117】

経口用の適切な水溶液は、活性成分を水に溶解し、所望により適切な着色剤、香料、安定剤及び増粘剤を加えることによって調製することができる。

【0118】

経口用の適切な水性懸濁液は、微粉化した活性成分を、天然若しくは合成ゴム、樹脂、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、又は他の周知の懸濁剤などの粘稠な物質を含む水に分散させることによって作製することができる。

【0119】

また、使用直前に経口投与のための液体形態製剤に変えることを意図した固体形態製剤も含まれる。そのような液体形態は、溶液、懸濁液及びエマルジョンを含む。活性成分に加えて、そのような製剤は、着色剤、香料、安定剤、緩衝剤、人工及び天然の甘味料、分散剤、増粘剤、可溶化剤などを含むことができる。

【0120】

表皮への局所投与では、本発明の化合物は、軟膏、クリーム若しくはローションとして、又は経皮パッチとして製剤することができる。軟膏及びクリームは、例えば、適切な増粘剤及び/又はゲル化剤の添加により水性又は油性基剤を用いて製剤することができる。ローションは、水性又は油性基剤を用いて製剤することができ、また一般に1種又は複数の乳化剤、安定化剤、分散剤、懸濁剤、増粘剤又は着色剤を含む。

【0121】

口腔内の局所投与に適した組成物は、香料を加えた基剤（通常、ショ糖及びアラビアゴム又はトラガcantゴム）に活性物質を含むトローチ剤；ゼラチン及びグリセリン又はショ糖及びアラビアゴムなどの不活性基剤に活性成分を含む芳香錠；並びに適切な液体担体中に活性成分を含む含そう剤を含む。

【0122】

溶液又は懸濁液は、例えば、スポイト、ピペット又はスプレーなどの従来の方法によって鼻腔に直接投与することができる。この組成物は、1回量又は多回量の形態で提供することができる。

【0123】

また、気道への投与は、エアゾール製剤によって達成することができ、この場合、活性成分は、例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン若しくはジクロロテトラフルオロエタンなどのクロロフルオロカーボン（CFC）、二酸化炭素、又はその他の適切なガスなどの適切な噴射剤を用いた加圧バック（pressurised p

10

20

30

40

50

a c k) で提供される。また、エアゾールは、レシチンなどの界面活性物質を都合よく含むことができる。薬物の用量は、定量弁 (m e t e r e d v a l v e) をもうけることにより制御することができる。

【 0 1 2 4 】

代わりに、活性成分を乾燥粉末の形態、例えばラクトース、デンプン、ヒドロキシプロピルメチルセルロースなどのデンプン誘導体及びポリビニルピロリドン (P V P) などの適切な粉末基剤に化合物の粉末混合物で提供することができる。都合の良いことに、粉末担体は、鼻腔でゲルを形成する。粉末組成物は、例えば、ゼラチンなどのカプセル若しくはカートリッジなどの 1 回量、又は粉末を吸入器によって投与することができるプリスターパックの形態で提供することができる。

10

【 0 1 2 5 】

鼻腔内組成物を含む気道への投与を目的とした組成物では、一般に本化合物は、例えば、5 ミクロン以下の水準の小さな粒径を有する。そのような粒径は、当技術分野で公知の例えば、微細化 (m i c r o n i z a t i o n) によって得ることができる。

【 0 1 2 6 】

必要に応じて、活性成分の持続放出をもたらすために適用される組成物を使用することができる。

【 0 1 2 7 】

製剤は、好ましくは単位剤形の形態である。そのような形態では、製剤は、適量の活性成分を含む単位用量にさらに分割される。単位剤形は、パッケージ製剤であり、このパッケージは、例えば、パッケージされた錠剤、カプセル、及びバイアル又はアンプル中の散剤などの個別の量の製剤を含むことができる。また、単位剤形は、カプセル、錠剤、カシエ剤若しくはトローチ剤であるか、又はパッケージされた形態におけるこれらのいずれかの適切数とすることができる。

20

【 0 1 2 8 】

経口投与用の錠剤又はカプセル、並びに静脈内投与及び持続注入用の液剤は、好ましい組成物である。

【 0 1 2 9 】

製剤及び投与の技術に関する詳細は、R e m i n g t o n ' s P h a r m a c e u t i c a l S c i e n c e s (M a a c k P u b l i s h i n g C o . , E a s t o n , P A) の最新版で見ることができる。

30

【 0 1 3 0 】

実際の用量は、治療する疾患の性質及び重症度によって決まり、医師の裁量の範囲内であって、所望の治療効果をもたらすための本発明の特定の状況に対する用量漸増により変動する。しかし、現在、個々の用量あたり活性成分の約 0 . 1 から約 5 0 0 m g 、好ましくは約 1 から約 1 0 0 m g 、最も好ましくは約 1 から約 1 0 m g を含む医薬組成物が、治療に適していると考えられている。

【 0 1 3 1 】

活性成分を、1 日あたり 1 回又は数回量で投与することができる。場合によっては、満足な結果が、0 . 1 μ g / k g 静注 (i . v .) 及び 1 μ g / k g 経口 (p . o .) と低い用量で得られる可能性がある。用量範囲の上限は、現在、約 1 0 m g / k g i . v . 及び 1 0 0 m g / k g p . o . と考えられている。好ましい範囲は、約 0 . 1 μ g / k g から約 1 0 m g / k g / 日 i . v . 及び約 1 μ g / k g から約 1 0 0 m g / k g / 日 p . o . である。

40

【 0 1 3 2 】

好ましい実施形態では、本発明の医薬組成物は、N - (2 - イソプロピル - 4 - オキシ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - 2 - フェニル - プロピオンアミド；又は薬学的に許容されるその付加塩の治療有効量を、1 種又は複数の補助剤、賦形剤、担体及び / 又は希釈剤と共に含む。

【 0 1 3 3 】

50

治療法

もう1つの態様では、本発明は、ヒトを含む動物の生体の疾患若しくは障害若しくは状態の治療、予防又は軽減の方法であって、前記疾患、障害又は治療がK_v7チャンネルの活性化に応答性である上記方法を提供し、この方法は、本発明のキナゾリン誘導体の有効量を、それを必要とするヒトを含むそのような動物の生体に、投与することを含む。

【0134】

本発明により考えられる好ましい医療適用は、上記の医療適用である。

【0135】

現在、適切な用量範囲は、通常通り、正確な投与方法、投与する形態、投与に合わせた適用、関わる対象及び関わる対象の体重、さらに担当の医師又は獣医の選択及び経験によって、0.1から1,000mg/日、10から500mg/日及び特に30から100mg/日であると考えられている。

10

【0136】

場合によっては、満足な結果が、0.005mg/kg i.v.及び0.01mg/kg p.o.と低い用量で得られる可能性がある。用量範囲の上限は、約10mg/kg i.v.及び100mg/kg p.o.である。好ましい範囲は、約0.001から約1mg/kg i.v.及び約0.1から約10mg/kg p.o.である。

【実施例】

【0137】

本発明は、以下の実施例によってさらに例証されるが、これらはいかなる形であれ、請求される本発明の範囲を制限することを意図するものではない。

20

【0138】

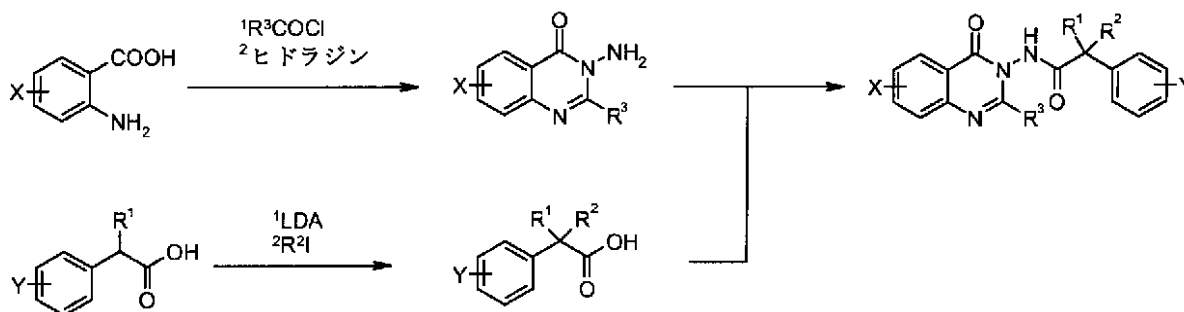
(実施例1)

調製例

本発明の化合物は、一般論として概説したように合成することができ、さらに詳細を以下に述べる。

【化3】

スキーム1



30

【0139】

3-アミノ-2-エチル-7-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン(中間化合物)
2-アミノ-4-フルオロ安息香酸(1g、6.4mmol)のTHF(40mL)溶液に、ピリジン(3.2mL、38.7mmol)及び塩化プロピオンル(2.2mL、25.8mmol)を加え、次に終夜加熱還流し、その後、氷水浴に入れた。反応混合物に、ヒドラジン水和物(3.8mL、77.4mmol)を加え、0℃で15分間、次に室温で1時間、最終的に1時間還流させながら攪拌し、その後は終夜室温まで放冷した。混合物をシリカゲルへ蒸発させ、Combiflash(商標)sq16(40gシリカゲルカラム、溶離剤:100%ベンジン(Bp.=80~100℃)から100%EtOAcへ)で精製し、純粋な表題化合物0.7g(52%)を得た。

40

50

【0140】

方法 A

N - (2 - エチル - 7 - フルオロ - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - 2 - フェニル - プロピオンアミド (化合物 A 1)

DL - 2 - フェニルプロピオン酸 (70 μ L、0.511 mmol)、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド、塩酸塩 (EDC HCl、128 mg ; 0.668 mmol) 及び 4 - ジメチルアミノピリジン (DMA P、59 mg ; 0.483 mmol) の CH_2Cl_2 (3 mL) 透明溶液を、 N_2 下の乾燥フラスコ内で 5 分間攪拌し、その後に 3 - アミノ - 2 - エチル - 7 - フルオロ - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (100 mg、0.483 mmol) を加え、混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物に、EDC HCl (60 mg ; 0.3 mmol)、及び 10 分後に 35 μ L の酸 (0.26 mmol) を加え、その後は攪拌しながら終夜放置した。この手順をさらに 2 回繰り返し、その後に反応混合物をヒドロマトリックス (Hydromatrix) [2 g (4 mL の 2 M NaOH (aq.) で処理) + 2 g (4 mL の 2 M HCl (aq.) で処理)] 及び Na_2SO_4 フィルターを通してろ過した。粗成生物を、分取 LC - MS (preparative LC - MS) によってさらに精製し、純粋な表題化合物 29 mg (18 %) を得た。融点 57 ~ 63 。

10

【0141】

方法 B

N - (2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - 2 - フェニル - プロピオンアミド (化合物 B 1)

DL - 2 - フェニルプロピオン酸 (0.8 mL ; 5.9 mmol) の乾燥 THF (50 mL) 溶液に、3 滴の乾燥ジメチルホルムアミド及び慎重に塩化オキサリル (0.6 mL ; 6.9 mmol) を加え、混合物を攪拌しながら 30 分間放置し、その後は 50 で 1 時間加熱した。ピリジン (0.4 mL ; 4.9 mmol) を加えて、直ちに沈殿を生じさせ、次に 3 - アミノ - 2 - イソプロピル - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (1.00 g ; 4.92 mmol) と、さらにピリジン (0.8 mL ; 9.8 mmol) を加えて、混合物を終夜攪拌し、その後、 NaHCO_3 (30 mL) を加え、反応混合物を攪拌しながら 30 分間放置し、100 mL の EtOAc 及び 20 mL の H_2O を加えた。有機相を単離し、相分離を促進するために、少量のブラインを加えた 20 mL の H_2O で洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、ろ過し、Celite (商標) へ蒸発させた。粗生成物を、Combiflash (商標) SQ16 により精製し [溶離剤 : ベンジン (bp. = 80 ~ 100) / EtOAc = 9 : 1 から 100 % EtOAc で 18 分間]、蒸発後に粘着性の泡沫を得た。これをジエチルエーテル中で最溶解し、真空中の室温で蒸発させ、白色の結晶化合物 1.4 g (85 %) を得た。融点 48 ~ 55 。

20

30

【0142】

方法 B を使用することで、以下の化合物を合成した。

N - (2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - 3 - メチル - 2 - フェニル - プロピルアミド (化合物 B 2)

融点 188 ~ 193 ; LC - ESI - HRMS による [M + H] + : 364.2006 Da、計算値 364.202502 Da, dev. - 5.2 ppm ;

(S) - N - (2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - 2 - フェニル - プロピオンアミド (化合物 B 3)

比旋光度 : [α]₅₈₉ = 200 (MeOH ; n = 2) ; LC - ESI - HRMS による [M + H] + : 336.1724 Da、計算値 336.171202 Da ; N - (2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - 2, 3 - ジフェニル - プロピオンアミド (化合物 B 4)

LC - ESI - HRMS による [M + H] + : 412.201 Da、計算値 412.202502 Da ;

ビシクロ [4.2.0] オクタ - 1, 3, 5 - トリエン - 7 - カルボン酸 (2 - イソプロ

40

50

ピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - アミド (化合物 B 5)		
LC - ESI - HRMS による [M + H] ⁺ : 334.1543 Da、計算値	3	
34.155552 Da ;		
N - (2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - 2 - p - トリル - プロピオンアミド (化合物 B 6)		
LC - ESI - HRMS による [M + H] ⁺ : 350.1862 Da、計算値	3	
50.186852 Da ;		
2 - シクロヘキシル - N - (2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - 2 - フェニル - アセトアミド (化合物 B 7)		
LC - ESI - HRMS による [M + H] ⁺ : 404.235 Da、計算値	40	10
4.233802 Da ;		
2 - (3 - ベンゾイル - フェニル) - N - (2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - プロピオンアミド (化合物 B 8)		
LC - ESI - HRMS による [M + H] ⁺ : 440.1974 Da、計算値	4	
40.197417 Da ;		
1 - フェニル - シクロプロパンカルボン酸 (2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - アミド (化合物 B 9)		
LC - ESI - HRMS による [M + H] ⁺ : 348.1693 Da、計算値	3	
48.171202 Da ;		
2 - (3, 4 - ジメトキシ - フェニル) - N - (2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - プロピオンアミド (化合物 B 10)		
LC - ESI - HRMS による [M + H] ⁺ : 396.1914 Da、計算値	3	20
96.192332 Da ;		
(R) - N - (2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - 2 - フェニル - プロピオンアミド (化合物 B 11)		
LC - ESI - HRMS による [M + H] ⁺ : 336.1707 Da、計算値	3	
36.171202 Da ;		
N - (2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - 2 - フェニル - イソブチルアミド (化合物 B 12)		
LC - ESI - HRMS による [M + H] ⁺ : 350.186 Da、計算値	35	30
0.186852 Da ;		
2 - (4 - クロロ - フェニル) - N - (2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 7 - トリフルオロメチル - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - プロピオンアミド (化合物 B 13)		
LC - ESI - HRMS による [M + H] ⁺ : 438.1205 Da、計算値	4	
38.119614 Da ;		
N - (2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - 2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - プロピオンアミド (化合物 B 14)		
LC - ESI - HRMS による [M + H] ⁺ : 404.1569 Da、計算値	4	
04.158586 Da ;		
2 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - N - (2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 7 - トリフルオロメチル - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - プロピオンアミド (化合物 B 15)		
LC - ESI - HRMS による [M + H] ⁺ : 472.0783 Da、計算値	4	40
72.080642 Da ;		
2 - (3 - フルオロ - フェニル) - N - (2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - プロピオンアミド (化合物 B 16)		
LC - ESI - HRMS による [M + H] ⁺ : 354.1628 Da、計算値	3	
54.16178 Da ;		
2 - (4 - クロロ - フェニル) - N - (2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - プロピオンアミド (化合物 B 17)		
LC - ESI - HRMS による [M + H] ⁺ : 370.1302 Da、計算値	3	50

70.13223 Da ;

N - (2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 7 - トリフルオロメチル - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - 2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - プロピオンアミド (化合物 B 18)

LC - ESI - HRMS による [M + H] + : 472.1476 Da . 、 計算値 472.14597 Da ;

N - (2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - 2 - (4 - メトキシ - フェニル) - プロピオンアミド (化合物 B 19)

N - (2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 7 - トリフルオロメチル - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - 2 - (4 - メトキシ - フェニル) - プロピオンアミド (化合物 B 20)

10

2 - (3 , 4 - ジクロロ - フェニル) - N - (2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - プロピオンアミド (化合物 B 21)

2 - (3 - フルオロ - 4 - メチル - フェニル) - N - (2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 7 - トリフルオロメチル - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - プロピオンアミド (化合物 B 22)

2 - (3 - フルオロ - 4 - メチル - フェニル) - N - (2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - プロピオンアミド (化合物 B 23)

LC - ESI - HRMS による [M + H] + : 368.1772 Da . 、 計算値 368.17743 Da ;

2 - (4 - イソブチル - フェニル) - N - (2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - プロピオンアミド (化合物 B 24)

20

LC - ESI - HRMS による [M + H] + : 392.2328 Da ;

N - (7 - クロロ - 2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - 2 - (3 - フルオロ - フェニル) プロピオンアミド (化合物 B 25)

LC - ESI - HRMS による [M + H] + : 388.1244 Da ;

N - (6 - クロロ - 2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - 2 - (3 - フルオロ - フェニル) - プロピオンアミド (化合物 B 26)

LC - ESI - HRMS による [M + H] + : 388.121 Da ;

2 - (4 - フルオロ - フェニル) - N - (2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - プロピオンアミド (化合物 B 27)

30

LC - ESI - HRMS による [M + H] + : 354.1604 Da ;

N - (5 - クロロ - 2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - 2 - (3 - フルオロ - フェニル) - プロピオンアミド (化合物 B 28)

LC - ESI - HRMS による [M + H] + : 388.122 Da ;

N - (8 - クロロ - 2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - 2 - (3 - フルオロ - フェニル) - プロピオンアミド (化合物 B 29)

LC - ESI - HRMS による [M + H] + : 388.1222 Da ;

N - (8 - シアノ - 2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - 2 - (3 - フルオロ - フェニル) - プロピオンアミド (化合物 B 30)

7 - メチル - ビシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 (6) , 2 , 4 - トリエン - 7 - カルボン酸 (2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - アミド (化合物 B 31)

40

【 0143 】

LC - ESI - HRMS による [M + H] + : 348.1711 Da . 7 - メチル - ビシクロ [4 . 2 . 0] オクタ - 1 (6) , 2 , 4 - トリエン - 7 - カルボン酸を、 J . Chem . Soc . Perkin : Trans . | 1985 p . 2153 に従って合成した。

【 0144 】

(実施例 2)

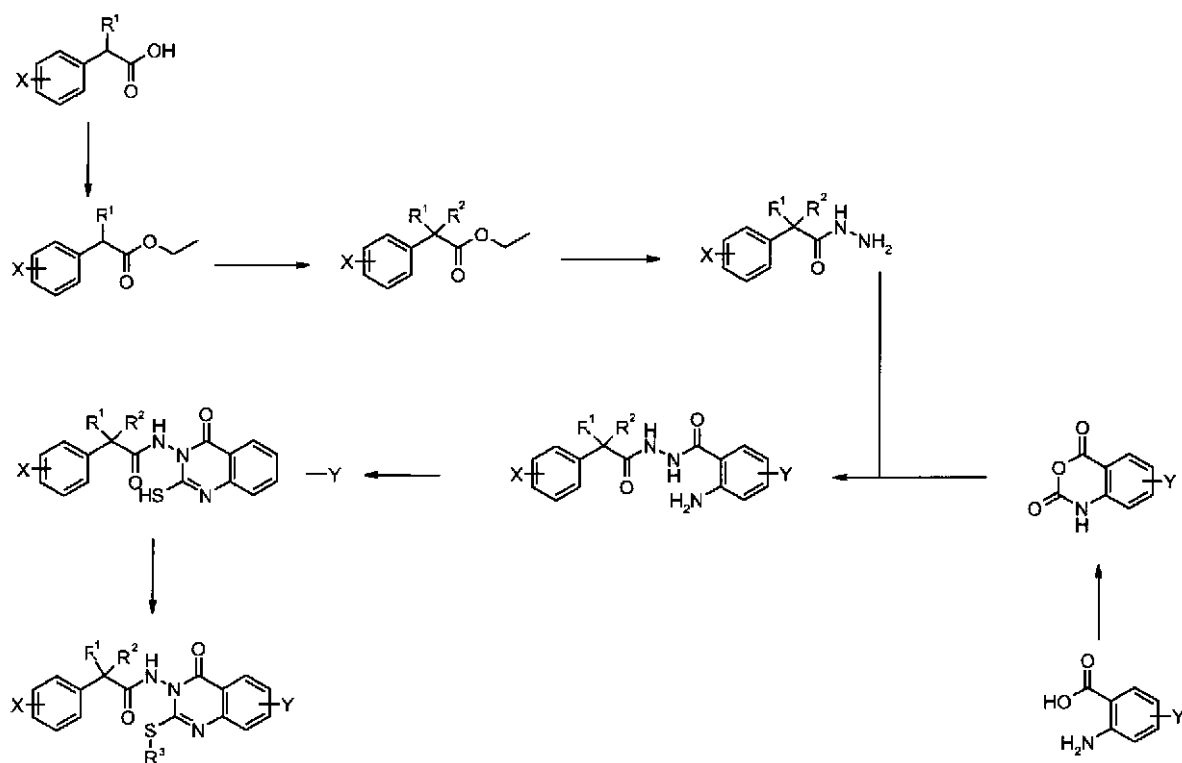
調製例

50

イオウ類似体を、以下の方法で合成することができる。

【化 4】

スキーム 2



10

20

【 0 1 4 5 】

(4 - クロロフェニル) - 酢酸エチルエステル (中間化合物)

4 - クロロフェニル酢酸 (28.51 g、167 mmol) のエタノール (99 %、85 mL) 溶液に、濃硫酸 (15 mL) を加え、4 時間還流させ、その後に反応混合物を 40 mL に濃縮し、水に注いだ。水相を、ジエチルエーテルで抽出し、MgSO₄ を用いて乾燥させ、ろ過し、真空中で蒸発させた。粗生成物を、蒸留によりさらに精製し (約 100 / 1 トール)、表題化合物 27.2 g (82 %) を得た。

30

【 0 1 4 6 】

2 - (4 - クロロフェニル) - 酪酸エチルエステル (中間化合物)

N₂ 下の - 78 で、ジイソプロピルアミン (3.9 mL、28.1 mmol) の乾燥 THF (50 mL) 溶液に、温度が - 65 を超えないようにブチリチウム (THF 中 2.5 M、11.5 mL、28.1 mmol) をゆっくりと加えた。透明溶液を、- 78 で 30 分間攪拌し、次に (4 - クロロフェニル) - 酢酸エチルエステル (5 mL の THF 中 5 g、25.3 mmol) を加えた。反応混合物を、- 70 で 45 分間攪拌し、その後にドライアイス / アセトン浴を、0 まで昇温させるために氷水浴に交換した。30 分間攪拌した後、混合物を - 78 まで再冷却し、ヨードエタン (3.4 mL、42.2 mmol) を加えた。反応混合物を、終夜、室温まで昇温させ、その後に NH₄Cl 溶液 (半飽和水溶液) を加えた。水性スラリーを EtOAc で 2 回抽出し、混合した有機相を、MgSO₄ を用いて乾燥させ、ろ過及び蒸発乾固することにより、それ自体、次のステップのために得られた表題粗生成物 7.7 g が残った。

40

【 0 1 4 7 】

2 - (4 - クロロフェニル) - 酪酸ヒドラジド (中間化合物)

2 - (4 - クロロフェニル) - 酪酸エチルエステル (最大 25.3 mmol) のエタノール (99 %、30 mL) 溶液に、ヒドラジン水和物 (2.5 meq、50.6 mmol)

50

）を加え、還流させながら終夜加熱した。反応混合液を、還流させながらさらに24時間加熱し、この間にヒドラジン水和物を2回分（ $2 \times 2.5 \text{ mL}$ 、 100 mmol ）加えた。次に混合物を、室温まで冷却させ、真空中で蒸発させ、水を加えた。形成した沈殿物を、ろ過により単離し、水で洗浄し、真空中で乾燥させることにより、淡黄色の結晶として生成物4.4 g（82%）が残った。

【0148】

1H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2,4-ジオン（中間化合物）

N_2 雰囲気下の2-アミノ安息香酸（10 g、72.92 mmol）及びピリジン（23.6 mmol、292 mmol）の CH_2Cl_2 （100 mL）及び CH_3CN （100 mL）混合溶液に、ジホスゲン（4.4 mL、36.5 mmol）の CH_2Cl_2 （25 mL）溶液を慎重に加えた。次に反応混合物を、50℃まで終夜加熱し、その後、冷却して、酢酸エチル及び半飽和水性NaCl溶液に注いだ。有機相を、 MgSO_4 を用いて乾燥させ、ろ過及び蒸発乾固した。粗生成物をジエチルエーテル中で摩砕し、表題化合物7.5 g（63%）を得た。

【0149】

2-アミノ安息香酸N'-[2-(4-クロロフェニル)-ブチリル]-ヒドラジド（中間化合物）

1H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2,4-ジオン（0.87 g、5.1 mmol）の水酢酸（20 mL）溶液に、2-(4-クロロフェニル)-酪酸ヒドラジド（1.0 g、4.7 mmol）を加え、混合物を室温で3時間攪拌し、その後に反応混合物を水に注いだ。水溶液を、飽和炭酸ナトリウム水溶液を用いてアルカリ化し、その後に酢酸エチルで抽出し、 MgSO_4 を用いて乾燥させ、ろ過及び蒸発させ、相対的に、それ自体、次のステップで使用される表題化合物1.65 gを得た。

【0150】

2-(4-クロロフェニル)-N-(2-メルカプト-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ブチルアミド（中間化合物）

2-アミノ安息香酸N'-[2-(4-クロロフェニル)-ブチリル]-ヒドラジド（最大4.7 mmol）のエタノール（99%、25 mL）溶液に、エチルキサントゲン酸カリウム塩（1.1 g、7.1 mmol）を加え、終夜加熱還流した。反応混合物を、還流させながら、さらに24時間加熱し、その間にエチルキサントゲン酸カリウム塩を2回分（ $2 \times 1.1 \text{ g}$ 、 14.2 mmol ）加えた。反応混合物を、真空中で蒸発させ、残留物に水及び酢酸エチルを加えた。水相のpHを、1M HCl（aq.）を用いてpH=7に調整し、有機相を単離した。水相を酢酸エチルで2回抽出し、混合した有機相を、 MgSO_4 を用いて乾燥させ、真空中でろ過及び蒸発させ、黄色の泡沫を得た。粗生成物をジエチルエーテル中で摩砕し、それ自体、次のステップで使用される表題化合物0.7 g（40%）を得た。

【0151】

2-(4-クロロフェニル)-N-(2-イソプロピルスルファニル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ブチルアミド（化合物C1）

2-(4-クロロフェニル)-N-(2-メルカプト-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-ブチルアミド（0.7 g、1.87 mmol）のエタノール（99%、20 mL）溶液に、 CsOH （aq.、3M、0.69 mL、2.1 mmol）及び2-プロモプロパン（0.19 mL、2.1 mmol）を加えた。反応混合物を、60℃で4時間攪拌し、さらに2-プロモプロパン（0.8 mL、8.5 mmol）を加え、攪拌しながら60℃で終夜放置した。混合物を、室温まで冷却させ、水を加え、1M HCl（aq.）を用いて酸性化した。水性混合物を、酢酸エチルで2回抽出し、混合した有機相を乾燥させ（ MgSO_4 ）、ろ過し、真空中で蒸発させ、0.7 gの純粋な生成物を得て、この生成物を、さらにCombiflash sq16システムのカラムクロマトグラフィー（40 gシリカゲルカラム、溶離剤100%ベンジン（Bp. 80~100℃）から100%酢酸エチル）で精製し、0.38 g（49%）の純粋な生成物を得た。融点15

10

20

30

40

50

8 ~ 163 。

【0152】

同様の方法で、以下の化合物を合成した。

2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - N - (2 - イソプロピルスルファニル - 4 - オキソ - 7 - トリフルオロメチル - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - プロピオンアミド (化合物 C 2)

LC - ESI - HRMS による $[M + H]^+$: 472 . 1132 Da . 、計算値 : 472 . 1118 Da , dev . 2 . 9 ppm ;

N - (2 - イソプロピルスルファニル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - 2 - フェニル - プロピオンアミド (化合物 C 3)

10

LC - ESI - HRMS による $[M + H]^+$: 368 . 1451 Da ;

2 - (4 - クロロフェニル) - N - (2 - イソプロピルスルファニル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - プロピオンアミド (化合物 C 4)

LC - ESI - HRMS による $[M + H]^+$: 402 . 1054 Da ;

2 - (4 - クロロフェニル) - N - (2 - エトキシ - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - プロピオンアミド (化合物 C 5)

LC - ESI - HRMS による $[M + H]^+$: 372 . 111 Da . 、計算値 : 372 . 111495 Da . 上記反応から、表題化合物 12 . 5 % を分離した ; 及び

2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - N - (2 - メチルスルファニル - 4 - オキソ - 7 - トリフルオロメチル - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - プロピオンアミド (化合物 C 6)

20

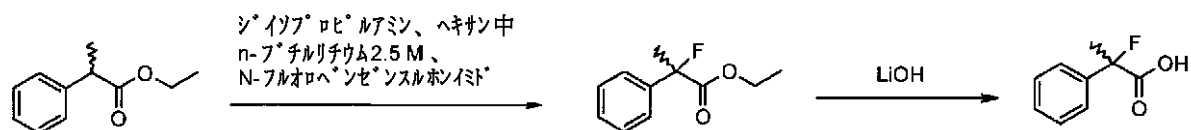
【0153】

(実施例 3)

調製例

【化5】

スキーム3



30

【0154】

2 - フルオロ - 2 - フェニルプロピオン酸エチルエステル (中間化合物)

ジイソプロピルアミン (18 . 5 mL ; 131 . 3 mmol) の THF (150 mL) 溶液を、 - 78 °C まで冷却し、n - ブチリチウム (ヘキサン中 2 . 5 M ; 52 . 5 mL ; 131 . 3 mmol) を加え、その後に 2 - フェニルプロピオン酸エチルエステル (18 g , 101 mmol) を 15 分かけて加えた。混合物を、 - 78 °C で 30 分間攪拌し、次に 0 °C で 30 分間攪拌し、次に - 78 °C まで再冷却した後、N - フルオロベンゼンスルホンイミド (乾燥 THF 120 mL 中 35 g ; 111 mmol) を加えた。添加の完了後、反応混合物を、室温まで放置した。反応混合物に、氷酢酸 (8 mL) 、ブライン及び EtOAc を加えた。有機相を単離し、水相を EtOAc で洗浄した。混合した有機相を 5 % Na₂CO₃ 、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、蒸発させて、20 . 1 g の淡茶色の油を得た。粗生成物を石油エーテル + EtOAc (2 : 1) で希釈し、シリカゲルを通してろ過し、蒸発乾固後、表題生成物 19 g (96 %) を得た。

40

【0155】

2 - フルオロ - 2 - フェニルプロピオン酸 (中間化合物)

2 - フルオロ - 2 - フェニルプロピオン酸エチルエステル (19 g ; 96 . 8 mmol) の H₂O / THF (100 mL + 100 mL) 溶液に、水酸化リチウム一水和物 (20

50

． 3 g ; 4 8 4 m m o l) を加え、室温で 2 時間撹拌した。T H F を蒸発により取り除き、p H を 6 M H C l (a q) を用いて p H = 1 に調整した。水混合物を E t O A c で抽出し、有機相をブラインで洗浄し、N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、蒸発乾固し、オレンジ色の油として 1 6 . 4 g (量的) 表題化合物を得た。

【 0 1 5 6 】

2 - フルオロ - N - (2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - 2 - フェニルプロピオンアミド (化合物 D 1)

L C - E S I - H R M S による [M + H] ⁺ : 3 5 4 . 1 5 9 9 D a . 、計算値 : 3 5 4 . 1 6 1 7 8 D a . 化合物を実施例 1 に記載の通りに合成した。

【 0 1 5 7 】

10

(S) - 2 - フルオロ - 2 - フェニルプロピオン酸及び (R) - 2 - フルオロ - 2 - フェニルプロピオン酸 (中間化合物)

異性体を、改変した J . F l u o r . C h e m . 1 9 9 3 6 0 2 2 5 - 2 3 2 に記載の方法により分割し、(R) - (+) - 1 - (1 - ナフチル) エチルアミン及び (S) - (+) - 1 - (1 - ナフチル) エチルアミンを使用して、分割ステップを異性体ごとに 3 回実施し、それぞれ 9 5 % e e 及び 9 4 % e e の生成物を得た。比旋光度 : それぞれ + 2 5 . 2 5 (1 0 m l の E t O H 中 0 . 1 g) 及び - 2 2 . 1 5 (1 0 m l の E t O H 中 0 . 1 g) 。

【 0 1 5 8 】

20

(S) - 2 - フルオロ - N - (2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - 2 - フェニルプロピオンアミド (化合物 D 2)

表題化合物を、実施例 1 に従って合成した。L C - E S I - H R M S による [M + H] ⁺ : 3 5 4 . 1 6 1 3 D a . 、計算値 : 3 5 4 . 1 6 1 7 8 D a .

【 0 1 5 9 】

(R) - 2 - フルオロ - N - (2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - 2 - フェニルプロピオンアミド (化合物 D 3)

L C - E S I - H R M S による [M + H] ⁺ : 3 5 4 . 1 6 3 7 D a . 、計算値 : 3 5 4 . 1 6 1 7 8 D a . 実施例 1 に従って合成した。

【 0 1 6 0 】

30

(S) - 2 - フルオロ - N - (2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 7 - トリフルオロメチル - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - 2 - フェニルプロピオンアミド (化合物 D 4)

L C - E S I - H R M S による [M + H] ⁺ : 4 2 2 . 1 4 7 6 D a . 、計算値 : 4 2 2 . 1 4 9 1 6 4 D a . 実施例 1 に従って合成した。

【 0 1 6 1 】

(R) - 2 - フルオロ - N - (2 - イソプロピル - 4 - オキソ - 7 - トリフルオロメチル - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - 2 - フェニルプロピオンアミド (化合物 D 5)

L C - E S I - H R M S による [M + H] ⁺ : 4 2 2 . 1 4 7 2 D a . 、計算値 : 4 2 2 . 1 4 9 1 6 4 D a . 実施例 1 に従って合成した。

【 0 1 6 2 】

40

(実施例 4)

生物活性

例えば、ヒト K _v 7 _{2 + 3} チャンネルを安定して発現している H E K 2 9 3 細胞系を使用した国際公開 W O 2 0 0 4 / 0 8 0 3 7 7 の概説のような標準のパッチクランプセットアップ (p a t c h - c l a m p s e t - u p) では、本発明の化合物が、様々な程度の様々な濃度で本チャンネルの活性化因子であることが発見された。例えば、対照と比較して、3 μ M の濃度で、化合物 B 1 6 は、6 0 % の活性化を示し、化合物 B 2 0 は、8 7 % 活性化を示す。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/068627

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D239/88 C07D239/90 A61K31/517

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, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005/025293 A2 (ICAGEN INC [US]; MCNAUGHTON-SMITH GRANT ANDREW [US]; AMATO GEORGE SALV) 24 March 2005 (2005-03-24) cited in the application the whole document	1-18
X	WO 2004/058704 A2 (ICAGEN INC [US]; MCNAUGHTON-SMITH GRANT ANDREW [US]; THOMAS JAMES BARN) 15 July 2004 (2004-07-15) cited in the application the whole document	1-18

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 February 2007

Date of mailing of the international search report

23/02/2007

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

Frelon, Didier

5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International application No
 PCT/EP2006/068627

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	ERB B ET AL: "SYNTHESIS OF 2-AMINOQUINAZOLINE-4(3H)-ONE DERIVATIVES AS POTENTIAL POTASSIUM CHANNEL OPENERS" JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY, HETEROCORPORATION. PROVO, US, vol. 37, March 2000 (2000-03), pages 253-260, XP002289198 ISSN: 0022-152X the whole document	1-18
X	KLOSA, JOSEF: "Synthesis of amides in the quinazolone series" JOURNAL FUER PRAKTISCHE CHEMIE, vol. 31, no. 3-4, 1966, pages 140-148, XP002418669 table 1, compounds XLVIII,XIL,L,LI	1-4,7,9, 10
X	SMITH, KEITH ET AL: "Regioselective lithiation of chiral 3-acylamino-2-alkylquinazolin- 4(3H)-ones: Application in synthesis" SYNTHESIS, vol. 13, 2004, pages 2121-2130, XP002418670 examples 8,8a,8b	1-4,7,9, 10
X	DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; BUU-HOI, N. P. ET AL: "Synthesis and pharmacological properties of urethan and urea derivatives of heterocyclic amines" XP002418673 retrieved from STN Database accession no. 1966:412305 Registry Nos. 6761-31-5,6761-32-6,6761-33-7 abstract & CHIM. THERAP. , (3), 160-3, 1966,	1-4,7,9, 10
A	DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; ATKINSON, ROBERT S. ET AL: "The N-N bond as a chiral axis: 3-diacylaminoquinazolinones as chiral acylating agents" XP002418674 retrieved from STN Database accession no. 1996:312163 Registry No. 178422-75-8 abstract & JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PERKIN TRANSACTIONS 1: ORGANIC AND BIO-ORGANIC CHEMISTRY , (10), 1047-1055 CODEN: JCPRB4; ISSN: 0300-922X, 1996,	1-18

5

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2006/068627

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

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

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claim 18 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

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

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/068627

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005025293 A2	24-03-2005	AU 2004272104 A1	24-03-2005
		CA 2536633 A1	24-03-2005
		EP 1663237 A2	07-06-2006
WO 2004058704 A2	15-07-2004	AU 2003303484 A1	22-07-2004
		CA 2505195 A1	15-07-2004
		EP 1585522 A2	19-10-2005
		JP 2006512379 T	13-04-2006

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 25/22 (2006.01)	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 1/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 K 31/517 (2006.01)	A 6 1 K 31/517	
C 0 7 D 239/95 (2006.01)	C 0 7 D 239/95	

(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,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,NL,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,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,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,LV,LY,MA,MD,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 ブラウン、ウィリアム、ダルビー
デンマーク国、デイケイ - 2 7 5 0 バレラップ、ペデルストラップベユ 9 3、ノイロ
サーチ アクティーゼルスカブ 気付
- (72)発明者 トイバー、レーネ
デンマーク国、デイケイ - 3 5 0 0 ヴァエルローゼ、アネモネベユ 5 3
- (72)発明者 ダイリング、チノ
デンマーク国、デイケイ - 2 7 5 0 バレラップ、ペデルストラップベユ 9 3、ノイロ
サーチ アクティーゼルスカブ 気付
- (72)発明者 ストロベク、ドルテ
デンマーク国、デイケイ - 2 7 5 0 バレラップ、ペデルストラップベユ 9 3、ノイロ
サーチ アクティーゼルスカブ 気付
- (72)発明者 ジェッセン、カーステン
デンマーク国、デイケイ - 2 7 5 0 バレラップ、ペデルストラップベユ 9 3、ノイロ
サーチ アクティーゼルスカブ 気付

F ターム(参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 BC46 MA01 MA04 NA14 ZA01 ZA06 ZA08
ZA12 ZA66 ZC42