

(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2008-536867

(P2008-536867A)

(43) 公表日 平成20年9月11日(2008.9.11)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C O 7 D 239/84 (2006.01)</b>	C O 7 D 239/84 C S P	4 C O 6 3
<b>C O 7 D 401/04 (2006.01)</b>	C O 7 D 401/04	4 C O 8 6
<b>C O 7 D 403/04 (2006.01)</b>	C O 7 D 403/04	
<b>C O 7 D 417/12 (2006.01)</b>	C O 7 D 417/12	
<b>C O 7 D 401/10 (2006.01)</b>	C O 7 D 401/10	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 149 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2008-506778 (P2008-506778)	(71) 出願人	506361100
(86) (22) 出願日	平成18年4月14日 (2006.4.14)		ノバルティス ヴァクシNZ アンド ダ
(85) 翻訳文提出日	平成19年12月11日 (2007.12.11)		イアグノスティクス, インコーポレイテ
(86) 国際出願番号	PCT/US2006/014194		ッド
(87) 国際公開番号	W02006/113498		アメリカ合衆国 カリフォルニア 946
(87) 国際公開日	平成18年10月26日 (2006.10.26)		08-2916, エミリービル, ホー
(31) 優先権主張番号	60/671,662		トン ストリート 4560
(32) 優先日	平成17年4月14日 (2005.4.14)	(74) 代理人	100078282
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 山本 秀策
		(74) 代理人	100062409
			弁理士 安村 高明
		(74) 代理人	100113413
			弁理士 森下 夏樹
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 増殖疾患を処置する際に有用なHSP90インヒビターとしての2-アミノ-キナゾリン-5-オン

## (57) 【要約】

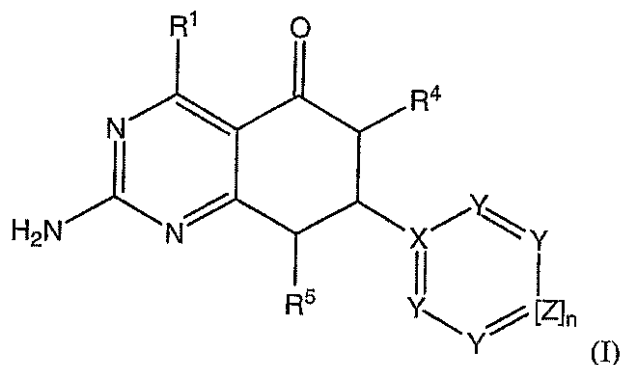
2-アミノ-キナゾリン-5-オン化合物、立体異性体、互変異性体、薬学的に受容可能な塩、およびプロドラッグ；薬学的に受容可能なキャリア、単独の、または少なくとも1つのさらなる治療剤と組み合わせた1以上の2-アミノ-キナゾリン-5-オン化合物を含む組成物。細胞増殖病の予防または治療において、単独の、または少なくとも1つのさらなる治療剤を組み合わせ、2-アミノ-キナゾリン-5-オン化合物を用いる方法もまた提供される。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 (I) :

## 【化 1】



10

[ 式中、

n は 0 または 1 であり；

n が 1 である場合、X は C であり、Y は、各位置において、C Q<sup>1</sup> および N から独立して選択され、Z は C R<sup>2</sup> および N から選択され、そして

n が 0 である場合、X は C または N であり、Y は、各位置において、C Q<sup>1</sup>、N、N Q<sup>2</sup>、O、および S から独立して選択され；

20

各 Q<sup>1</sup> は、独立して、

( 1 ) 水素、

( 2 ) ハロゲン、

( 3 ) 置換されたまたは置換されていない C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、( 4 ) 置換されたまたは置換されていない C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルケニル、( 5 ) 置換されたまたは置換されていない C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルキニル、( 6 ) 置換されたまたは置換されていない C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> シクロアルキル、( 7 ) 置換されたまたは置換されていない C<sub>5</sub> - C<sub>7</sub> シクロアルケニル、

( 8 ) 置換されたまたは置換されていないアリール、

( 9 ) 置換されたまたは置換されていないヘテロアリール、

30

( 10 ) 置換されたまたは置換されていないヘテロシクリル、

( 11 ) 置換されたまたは置換されていないアミノ、

( 12 ) - OR<sup>3</sup>、- SR<sup>3</sup>、または - N ( R<sup>3</sup> )<sub>2</sub>、

( 13 ) - C ( O ) R<sup>3</sup>、- CO<sub>2</sub> R<sup>3</sup>、- C ( O ) N ( R<sup>3</sup> )<sub>2</sub>、- S ( O ) R<sup>3</sup>、  
- SO<sub>2</sub> R<sup>3</sup>、または - SO<sub>2</sub> N ( R<sup>3</sup> )<sub>2</sub>、

( 14 ) - OC ( O ) R<sup>3</sup>、- N ( R<sup>3</sup> ) C ( O ) R<sup>3</sup>、または - N ( R<sup>3</sup> ) SO<sub>2</sub> R<sup>3</sup>、

( 15 ) - CN、および

( 16 ) - NO<sub>2</sub>

よりなる群から選択され；

40

各 Q<sup>2</sup> は独立して、

( 1 ) 水素、

( 2 ) 置換されたまたは置換されていない C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、( 3 ) 置換されたまたは置換されていない C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルケニル、( 4 ) 置換されたまたは置換されていない C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルキニル、( 5 ) 置換されたまたは置換されていない C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> シクロアルキル、( 6 ) 置換されたまたは置換されていない C<sub>5</sub> - C<sub>7</sub> シクロアルケニル、

( 7 ) 置換されたまたは置換されていないアリール、

( 8 ) 置換されたまたは置換されていないヘテロアリール、および

( 9 ) 置換されたまたは置換されていないヘテロシクリル

50

よりなる群から選択され；

$R^1$  は、

- (1) 水素、
- (2) ハロゲン、
- (3) ヒドロキシル、
- (4)  $C_1 - C_6$  アルコキシ、
- (5) チオール、
- (6)  $C_1 - C_6$  アルキルチオール、
- (7) 置換されたまたは置換されていない  $C_1 - C_6$  アルキル、
- (8) アミノ、アルキルアミノ、アリールアミノ、またはアラルキルアミノ、
- (9) 置換されたまたは置換されていないアリール、
- (10) 置換されたまたは置換されていないヘテロアリール、および
- (11) 置換されたまたは置換されていないヘテロシクリル

10

よりなる群から選択され；

$R^2$  は、

- (1) 水素、
- (2) ハロゲン、
- (3) 置換されたまたは置換されていない  $C_1 - C_6$  アルキル、および
- (4)  $-OR^3$ 、 $-SR^3$ 、または  $-N(R^3)_2$

よりなる群から選択され；

20

$R^4$  および  $R^5$  は、独立して、

- (1) 水素、
- (2) ハロゲン、
- (3) 置換されたまたは置換されていない  $C_1 - C_6$  アルキル、
- (4)  $-OR^3$ 、 $-SR^3$ 、または  $-N(R^3)_2$ 、および
- (5)  $-OC(O)R^3$ 、 $-N(R^3)C(O)R^3$ 、または  $-N(R^3)SO_2R^3$

3

よりなる群から選択され；

各  $R^3$  は、独立して、

- (1) 水素、
- (2) 置換されたまたは置換されていない  $C_1 - C_6$  アルキル、
- (3) 置換されたまたは置換されていない  $C_2 - C_6$  アルケニル、
- (4) 置換されたまたは置換されていない  $C_2 - C_6$  アルキニル、
- (5) 置換されたまたは置換されていない  $C_3 - C_7$  シクロアルキル、
- (6) 置換されたまたは置換されていない  $C_5 - C_7$  シクロアルケニル、
- (7) 置換されたまたは置換されていないアリール、
- (8) 置換されたまたは置換されていないヘテロアリール、
- (9) 置換されたまたは置換されていないヘテロシクリル、および
- (10) 置換されたまたは置換されていないアミノ

30

よりなる群から選択され；

40

但し、 $R^1$  がメチルであって、 $R^4$  および  $R^5$  が水素である場合、 $X$ 、 $Y$ 、 $Z$ 、および  $n$  は、一緒になって、置換されていないフェニル環も置換されていないフラン - 2 - イル環も形成せず、そして

但し、 $R^1$ 、 $R^4$ 、および  $R^5$  が水素である場合、 $X$ 、 $Y$ 、 $Z$ 、および  $n$  は、一緒になって、フラン - 2 - イル環も、チエン - 2 - イル環も、フェニル環も形成せず、該環は置換されていないか、あるいは  $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_1 - C_6$  アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシルおよびハロより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る]

の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、または薬学的に受容可能な塩。

【請求項 2】

50

R<sup>1</sup> が水素または置換された C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルまたは置換されていない C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルである、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

R<sup>1</sup> がメチルである、請求項 2 記載の化合物。

【請求項 4】

R<sup>2</sup> が水素またはフルオロである、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 5】

R<sup>4</sup> が水素である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 6】

R<sup>5</sup> が水素である、請求項 1 記載の化合物。

10

【請求項 7】

Q<sup>1</sup>、Q<sup>2</sup>、R<sup>2</sup>、または R<sup>3</sup> のうちの少なくとも 1 つが置換されたまたは置換されていないアリール、置換されたまたは置換されていないヘテロシクリル、置換されたまたは置換されていないヘテロアリール、置換されたまたは置換されていない C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> シクロアルキル、および置換されたまたは置換されていない C<sub>5</sub> - C<sub>7</sub> シクロアルケニルよりなる群から選択される、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 8】

前記アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> シクロアルキル、および C<sub>5</sub> - C<sub>7</sub> シクロアルケニルが、フェニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、インドリル、オキサジアゾール、チアジアゾール、フラニル、キノリニル、イソキノリニル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、モルホリノ、ペリリジニル、ピロリジニル、チエニル、シクロヘキシル、シクロペンチル、シクロヘキセニル、およびシクロペンテニルよりなる群から選択される、請求項 7 記載の化合物。

20

【請求項 9】

Q<sup>1</sup> および Q<sup>2</sup> のうちの一方が、(2 - ヒドロキシ - エチルアミノ) - ピラジン - 2 - イル、1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル、2 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - フェニル、2, 3 - ジフルオロフェニル、2, 4 - ジフルオロフェニル、2, 4 - ジメトキシフェニル、2, 5 - ジフルオロフェニル、2, 6 - ジフルオロフェニル、2, 6 - ジメチル - ピリジン - 3 - イル、2 - アセトアミドフェニル、2 - アミノカルボニルフェニル、2 - アミノ - ピリミジン - 5 - イル、2 - クロロ - 4 - メトキシ - ピリミジン - 5 - イル、2 - クロロ - 5 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル、2 - クロロ - フェニル、2 - クロロ - ピリジン - 3 - イル、2 - クロロ - ピリジン - 3 - イル、2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル、2 - ジフルオロ - 3 - メトキシフェニル、2 - エチル - フェニル、2 - フルオロ - 3 - メトキシ - フェニル、2 - フルオロ - 3 - メチルフェニル、2 - フルオロ - 4 - メチルフェニル、2 - フルオロ - 4 - メチル - フェニル、2 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル、2 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル、2 - フルオロ - 5 - メチルフェニル、2 - フルオロフェニル、2 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル、2 - ヒドロキシメチル - 3 - メトキシフェニル、2 - ヒドロキシメチルフェニル、2 - メトキシ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル、2 - メトキシフェニル、2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル、2 - メトキシ - ピリミジン - 4 - イル、2 - メチルフェニル、2 - メチル - ピリジン - 3 - イル、2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - イル、2 - フェノキシフェニル、2 - トリフルオロメトキシフェニル、3, 5 - ジメチル - イソオキサゾール - 4 - イル、3, 6 - ジメチル - ピラジン - 2 - イル、3 - アセトアミドフェニル、3 - アミノカルボニルフェニル、3 - ブロモ - フェニル、3 - クロロ - ピラジン - 2 - イル、3 - シアノフェニル、3 - ジメチルアミノフェニル、3 - エトキシ - フェニル、3 - エチル - 4 - メチル - フェニル、3 - エチニル - フェニル、3 - フルオロ - 6 - メトキシ - ピリジン - 2 - イル、3 - フルオロ - 6 - メトキシ - ピリジン - 2 - イル、3 - フルオロフェニル、3 - フルオロ - ピラジン - 2 - イル、3 - メタン

30

40

50

- メトキシ - ピラジン - 2 - イル、3 - メチル - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 5 - イル、3 - メチルフェニル、3 - メチル - ピリジン - 2 - イル、3 - トリフルオロメトキシフェニル、3 - トリフルオロメトキシ - フェニル、3 - トリフルオロメチルフェニル、4 , 5 - ジメトキシ - プリミジン - 2 - イル、4 , 5 - ジメトキシ - プリミジン - 2 - イル、4 - アミノ - 5 - フルオロ - プリミジン - 2 - イル、4 - クロロ - 2 , 5 - ジメトキシ - フェニル、4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル、4 - クロロ - 2 - メトキシ - 5 - メチル - フェニル、4 - クロロ - ピリジン - 3 - イル、4 - エトキシ - プリミジン - 5 - イル、4 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル、4 - フルオロフェニル、4 - メトキシ - 5 - メチル - プリミジン - 2 - イル、4 - メトキシ - 5 - メチル - プリミジン - 2 - イル、4 - メトキシ - 5 - メチル - プリミジン - 2 - イル、4 - メトキシ - プリジン - 3 - イル、4 - メトキシ - プリミジン - 2 - イル、4 - メトキシ - プリミジン - 5 - イル、4 - メチル - プリジン - 2 - イル、4 - メチル - プリジン - 3 - イル、5 , 6 - ジメトキシ - ピラジン - 2 - イル、5 - アセチル - チオフェン - 2 - イル、5 - アミノ - 6 - メトキシ - 3 - メチル - ピラジン - 2 - イル、5 - アミノ - 6 - メトキシ - ピラジン - 2 - イル、5 - クロロ - 4 - メトキシ - プリミジン - 2 - イル、5 - クロロ - 6 - メトキシ - ピラジン - 2 - イル、5 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル、5 - フルオロ - 4 - メトキシ - プリミジン - 2 - イル、5 - フルオロ - 6 - メトキシ - ピラジン - 2 - イル、5 - フルオロ - プリジン - 2 - イル、5 - メトキシ - プリジン - 3 - イル、5 - トリフルオロメチル - プリミジン - 2 - イル、6 - アセチル - プリジン - 2 - イル、6 - クロロ - ピラジン - 2 - イル、6 - エトキシ - ピラジン - 2 - イル、6 - エチル - プリジン - 2 - イル、6 - フルオロ - プリジン - 2 - イル、6 - フルオロ - プリジン - 3 - イル、6 - ヒドロキシ - プリジン - 2 - イル、6 - メトキシ - 5 - メチル - ピラジン - 2 - イル、6 - メトキシ - ピラジン - 2 - イル、6 - メトキシ - プリジン - 2 - イル、6 - メトキシ - プリジン - 3 - イル、6 - メチルアミノ - ピラジン - 2 - イル、6 - メチル - プリジン - 2 - イル、および 6 - トリフルオロメチル - プリジン - 2 - イルよりなる群から選択される、請求項 8 記載の化合物。

10

20

【請求項 10】

R<sup>3</sup> がメチル、エチル、イソプロピル、シクロペンチル、およびシクロヘキシルよりなる群から選択される、請求項 1 記載の化合物。

30

【請求項 11】

R<sup>3</sup> が置換されたフェニルおよび置換されていないフェニル、置換されたチアゾリルおよび置換されていないチアゾリル、置換されたピリジルおよび置換されていないピリジル、置換されたピラジニルおよび置換されていないピラジニル、ならびに置換されたプリミジニルおよび置換されていないプリミジニルよりなる群から選択される、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 12】

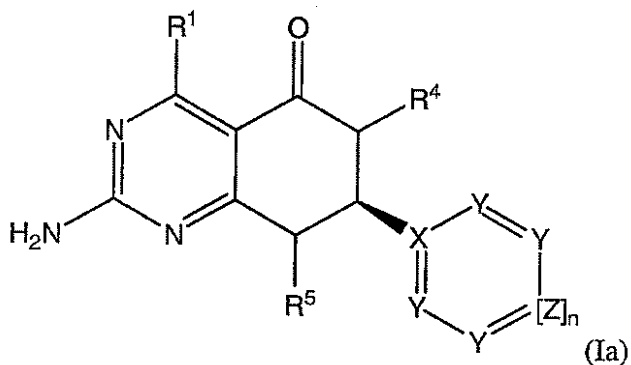
R<sup>3</sup> が 2 - アミノエチル、2 - ピペリジニルエチル、2 - ピペラジニルエチル、2 - モルホリニルエチル、および 2 - ( N - メチルピペラジニル ) エチルよりなる群から選択される、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 13】

式 ( I a ) :

40

## 【化 2】



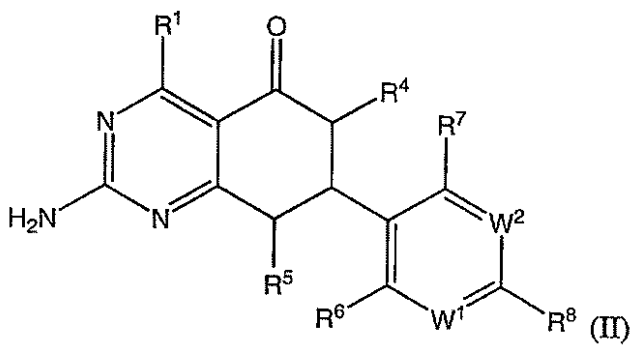
10

[ 式中、 $R^1$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $X$ 、 $Y$ 、 $Z$ 、および  $n$  は既に定義されたものである ]  
を有する、請求項 1 記載の化合物。

## 【請求項 1 4】

式 I I :

## 【化 3】



20

[ 式中、 $W^1$  および  $W^2$  は独立して  $N$  または  $C^{Q^1}$  であり；

$R^6$  は、

- (1) 置換されたまたは置換されていない  $C_3 - C_7$  シクロアルキル、
- (2) 置換されたまたは置換されていない  $C_5 - C_7$  シクロアルケニル
- (3) 置換されたまたは置換されていないアリール、
- (4) 置換されたまたは置換されていないヘテロアリール、および
- (5) 置換されたまたは置換されていないヘテロシクリル

30

よりなる群から選択され；

$R^7$  および  $R^8$  は、独立して、

- (1) 水素、
- (2) ハロゲン、
- (3) 置換されたまたは置換されていない  $C_1 - C_6$  アルキル
- (4)  $-OR^3$ 、 $-SR^3$ 、または  $-N(R^3)_2$

であり；そして

$Q^1$ 、 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、および  $R^5$  は既に定義されているものである ]

40

を有する、請求項 1 記載の化合物。

## 【請求項 1 5】

$R^1$  が水素または置換されたまたは置換されていない  $C_1 - C_6$  アルキルである、請求項 1 4 記載の化合物。

## 【請求項 1 6】

$R^1$  がメチルである、請求項 1 5 記載の化合物。

## 【請求項 1 7】

$R^4$  が水素である、請求項 1 4 記載の化合物。

## 【請求項 1 8】

$R^5$  が水素である、請求項 1 4 記載の化合物。

50

## 【請求項 19】

W<sup>1</sup> が N である、請求項 14 記載の化合物。

## 【請求項 20】

W<sup>2</sup> が N である、請求項 14 記載の化合物。

## 【請求項 21】

W<sup>1</sup> および W<sup>2</sup> が C Q<sup>1</sup> である、請求項 14 記載の化合物。

## 【請求項 22】

各 Q<sup>1</sup> が水素である、請求項 21 記載の化合物。

## 【請求項 23】

R<sup>6</sup> が置換されたアリール、置換されたヘテロシクリル、置換されたヘテロアリール、置換された C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> シクロアルキル、および置換された C<sub>5</sub> - C<sub>7</sub> シクロアルケニルよりなる群から選択され、該アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> シクロアルキル、および C<sub>5</sub> - C<sub>7</sub> シクロアルケニルが、フェニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、インドリル、オキサジアゾール、チアジアゾール、フラニル、キノリニル、イソキノリニル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、モルホリノ、ピペリジニル、ピロリジニル、チエニル、シクロヘキシル、シクロペンチル、シクロヘキセニル、およびシクロペンテニルよりなる群から選択される、請求項 14 記載の化合物。

10

## 【請求項 24】

R<sup>6</sup> が、(2 - ヒドロキシ - エチルアミノ) - ピラジン - 2 - イル、1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル、2 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - フェニル、2, 3 - ジフルオロフェニル、2, 4 - ジフルオロフェニル、2, 4 - ジメトキシフェニル、2, 5 - ジフルオロフェニル、2, 6 - ジフルオロフェニル、2, 6 - ジメチル - ピリジン - 3 - イル、2 - アセトアミドフェニル、2 - アミノカルボニルフェニル、2 - アミノ - ピリミジン - 5 - イル、2 - クロロ - 4 - メトキシ - ピリミジン - 5 - イル、2 - クロロ - 5 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル、2 - クロロ - フェニル、2 - クロロ - ピリジン - 3 - イル、2 - クロロ - ピリジン - 3 - イル、2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル、2 - ジフルオロ - 3 - メトキシフェニル、2 - エチル - フェニル、2 - フルオロ - 3 - メトキシ - フェニル、2 - フルオロ - 3 - メチルフェニル、2 - フルオロ - 4 - メチルフェニル、2 - フルオロ - 4 - メチル - フェニル、2 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル、2 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル、2 - フルオロ - 5 - メチルフェニル、2 - フルオロフェニル、2 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル、2 - ヒドロキシメチル - 3 - メトキシフェニル、2 - ヒドロキシメチルフェニル、2 - メトキシ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル、2 - メトキシフェニル、2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル、2 - メトキシ - ピリミジン - 4 - イル、2 - メチルフェニル、2 - メチル - ピリジン - 3 - イル、2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - イル、2 - フェノキシフェニル、2 - トリフルオロメトキシフェニル、3, 5 - ジメチル - イソオキサゾール - 4 - イル、3, 6 - ジメチル - ピラジン - 2 - イル、3 - アセトアミドフェニル、3 - アミノカルボニルフェニル、3 - ブロモ - フェニル、3 - クロロ - ピラジン - 2 - イル、3 - シアノフェニル、3 - ジメチルアミノフェニル、3 - エトキシ - フェニル、3 - エチル - 4 - メチル - フェニル、3 - エチニル - フェニル、3 - フルオロ - 6 - メトキシ - ピリジン - 2 - イル、3 - フルオロ - 6 - メトキシ - ピリジン - 2 - イル、3 - フルオロフェニル、3 - フルオロ - ピラジン - 2 - イル、3 - メタンスルホンアミドフェニル、3 - メトキシカルボニルフェニル、3 - メトキシフェニル、3 - メトキシ - ピラジン - 2 - イル、3 - メチル - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピラジン - 5 - イル、3 - メチルフェニル、3 - メチル - ピリジン - 2 - イル、3 - トリフルオロメトキシフェニル、3 - トリフルオロメトキシ - フェニル、3 - トリフルオロメチルフェニル、4, 5 - ジメトキシ - ピリミジン - 2 - イル、4, 5 - ジメトキシ - ピリミジン - 2 - イル、4 - アミノ - 5 - フルオロ - ピリミジン - 2 - イル、4 - クロロ - 2, 5 - ジメトキシ - フェニル、4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル、4 - クロロ - 2 - メトキシ - 5 - メチル - フェニル

20

30

40

50

、4 - クロロ - ピリジン - 3 - イル、4 - エトキシ - ピリミジン - 5 - イル、4 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル、4 - フルオロフェニル、4 - メトキシ - 5 - メチル - ピリミジン - 2 - イル、4 - メトキシ - 5 - メチル - ピリミジン - 2 - イル、4 - メトキシ - 5 - メチル - ピリミジン - 2 - イル、4 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル、4 - メトキシ - ピリミジン - 2 - イル、4 - メトキシ - ピリミジン - 5 - イル、4 - メチル - ピリジン - 2 - イル、4 - メチル - ピリジン - 3 - イル、5 , 6 - ジメトキシ - ピラジン - 2 - イル、5 - アセチル - チオフェン - 2 - イル、5 - アミノ - 6 - メトキシ - 3 - メチル - ピラジン - 2 - イル、5 - アミノ - 6 - メトキシ - ピラジン - 2 - イル、5 - クロロ - 4 - メトキシ - ピリミジン - 2 - イル、5 - クロロ - 6 - メトキシ - ピラジン - 2 - イル、5 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル、5 - フルオロ - 4 - メトキシ - ピリミジン - 2 - イル、5 - フルオロ - 6 - メトキシ - ピラジン - 2 - イル、5 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル、5 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル、5 - トリフルオロメチル - ピリミジン - 2 - イル、6 - アセチル - ピリジン - 2 - イル、6 - クロロ - ピラジン - 2 - イル、6 - エトキシ - ピラジン - 2 - イル、6 - エチル - ピリジン - 2 - イル、6 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル、6 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル、6 - ヒドロキシ - ピリジン - 2 - イル、6 - メトキシ - 5 - メチル - ピラジン - 2 - イル、6 - メトキシ - ピラジン - 2 - イル、6 - メトキシ - ピリジン - 2 - イル、6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル、6 - メチルアミノ - ピラジン - 2 - イル、6 - メチル - ピリジン - 2 - イル、および 6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イルよりなる群から選択される、請求項 1 4 記載の化合物。

10

20

【請求項 25】

R<sup>7</sup> が水素である、請求項 1 4 記載の化合物。

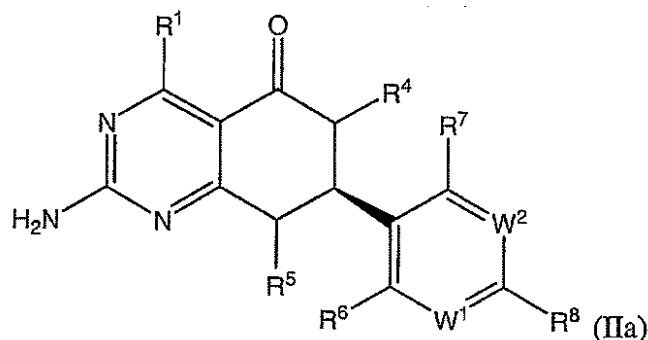
【請求項 26】

R<sup>8</sup> が水素またはフルオロである、請求項 1 4 記載の化合物。

【請求項 27】

式 ( I I a ) :

【化 4】



30

[ 式中、R<sup>1</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、W<sup>1</sup>、および W<sup>2</sup> は既に定義されているものである ]

を有する、請求項 1 4 記載の化合物。

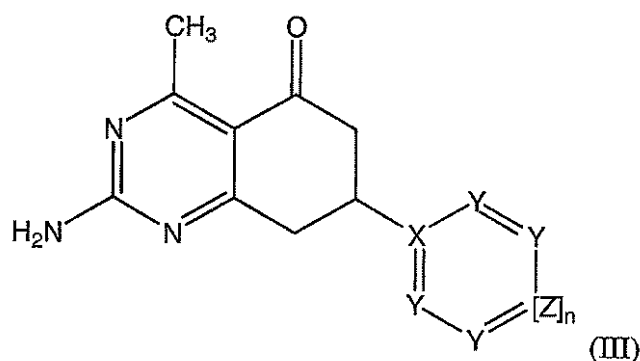
【請求項 28】

式 ( I I I ) :

40



## 【化 5】



10

[ 式中、

n は 0 または 1 であり、

n が 1 である場合、X は C であり、Y は、各位置において、C Q<sup>1</sup> および N から独立して選択され、そして Z は C R<sup>2</sup> および N から選択され、および、n が 0 である場合、X は C または N であり、Y は、各位置において、C Q<sup>1</sup>、N、N Q<sup>2</sup>、O、および S から独立して選択され；Q<sup>1</sup> は、

( 1 ) 水素、

( 2 ) ハロゲン、

( 3 ) 置換されたまたは置換されていない C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、( 4 ) 置換されたまたは置換されていない C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルケニル、( 5 ) 置換されたまたは置換されていない C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルキニル、( 6 ) 置換されたまたは置換されていない C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> シクロアルキル、( 7 ) 置換されたまたは置換されていない C<sub>5</sub> - C<sub>7</sub> シクロアルケニル、

( 8 ) 置換されたまたは置換されていないアリール、

( 9 ) 置換されたまたは置換されていないヘテロアリール、

( 10 ) 置換されたまたは置換されていないヘテロシクリル、

( 11 ) 置換されたまたは置換されていないアミノ、

( 12 ) - OR<sup>3</sup>、- SR<sup>3</sup>、または - N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>、( 13 ) - C(O)R<sup>3</sup>、- CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>、- C(O)N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>、- S(O)R<sup>3</sup>、  
、- SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>、または - SO<sub>2</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>、( 14 ) - OC(O)R<sup>3</sup>、- N(R<sup>3</sup>)C(O)R<sup>3</sup>、または - N(R<sup>3</sup>)SO<sub>2</sub>  
R<sup>3</sup>、

( 15 ) - CN、および

( 16 ) - NO<sub>2</sub>

よりなる群から選択され；

Q<sup>2</sup> は

( 1 ) 水素、

( 2 ) 置換されたまたは置換されていない C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、( 3 ) 置換されたまたは置換されていない C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルケニル、( 4 ) 置換されたまたは置換されていない C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルキニル、( 5 ) 置換されたまたは置換されていない C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> シクロアルキル、( 6 ) 置換されたまたは置換されていない C<sub>5</sub> - C<sub>7</sub> シクロアルケニル、

( 7 ) 置換されたまたは置換されていないアリール、

( 8 ) 置換されたまたは置換されていないヘテロアリール、および

( 9 ) 置換されたまたは置換されていないヘテロシクリル

よりなる群から選択され、

R<sup>2</sup> は、

( 1 ) 水素、

20

30

40

50

(2) ハロゲン、

(3) 置換されたまたは置換されていない  $C_1 - C_3$  アルキル、および

(4) ハロ置換されたまたは置換されていない  $-OCH_3$ 、 $-SCH_3$ 、または  $-NCH_3$

よりなる群から選択され、そして

$R^3$  は、各位置において、

(1) 水素、

(2) 置換されたまたは置換されていない  $C_1 - C_6$  アルキル、

(3) 置換されたまたは置換されていない  $C_2 - C_6$  アルケニル、

(4) 置換されたまたは置換されていない  $C_2 - C_6$  アルキニル、

(5) 置換されたまたは置換されていない  $C_3 - C_7$  シクロアルキル、

(6) 置換されたまたは置換されていない  $C_5 - C_7$  シクロアルケニル、

(7) 置換されたまたは置換されていないアリール、

(8) 置換されたまたは置換されていないヘテロアリール、

(9) 置換されたまたは置換されていないヘテロシクリル、および

(10) 置換されたまたは置換されていないアミノ

10

よりなる群から独立して選択され、

但し、 $n$  が 1 であり、 $X$  が  $C$  であり、 $Y$  が  $CQ^1$  であって、 $Z$  が  $CR^2$  である場合、 $Q^1$  および  $R^2$  の両方が水素であるわけではなく、

但し、 $n$  が 0 である場合、 $X$  は  $C$  であって、 $X$  に隣接する  $Y$  は  $O$  ではなく、

20

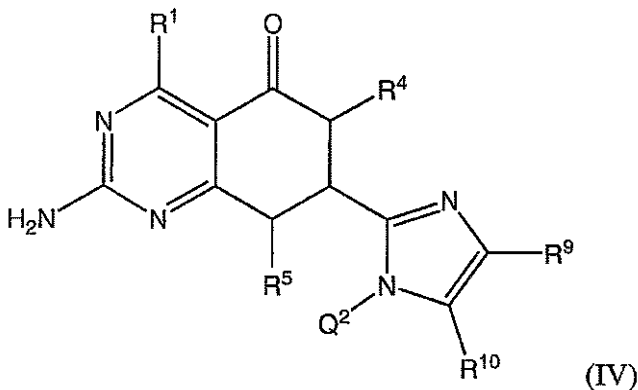
さらに、但し、合計分子量は 750 ダルトンを超えない]

を有する請求項 1 記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、または薬学的に受容可能な塩。

【請求項 29】

式 (IV) :

【化 6】



30

[ 式中、 $R^9$  および  $R^{10}$  は独立して  $Q^1$  であり、そして  $R^1$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $Q^1$  および  $Q^2$  は既に定義されているものである ]

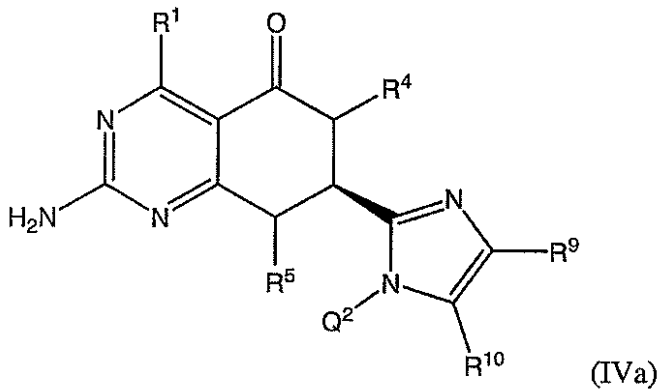
を有する、請求項 1 記載の化合物。

40

【請求項 30】

式 (IVa)

## 【化 7】



10

[ 式中、 $R^9$  および  $R^{10}$  は独立して  $Q^1$  であり、そして  $R^1$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $Q^1$  および  $Q^2$  は既に定義したものである ]  
を有する、請求項 29 記載の化合物。

## 【請求項 31】

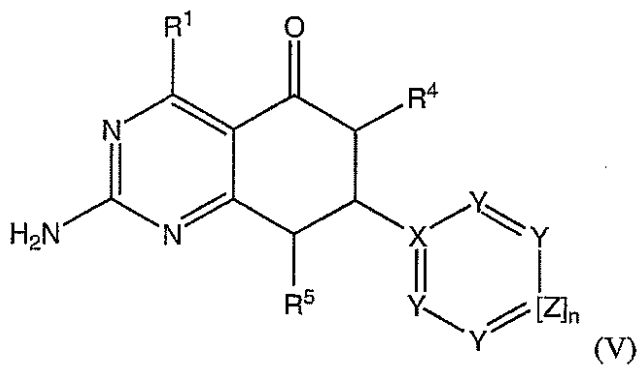
表 I および表 II から選択される化合物あるいはその立体異性体、互変異性体、または薬学的に受容可能な塩。

## 【請求項 32】

薬学的に受容可能なキャリア、および式 (V) :

20

## 【化 8】



30

[ 式中、

$n$  は 0 または 1 であり ;

$n$  が 1 である場合、 $X$  は C であり、 $Y$  は、各位置において、 $C$ 、 $Q^1$  および N から独立して選択され、 $Z$  は  $C$ 、 $R^2$  および N から独立して選択され、そして

$n$  が 0 である場合、 $X$  は C または N であり、 $Y$  は、各位置において、 $C$ 、 $Q^1$ 、N、 $NQ^2$ 、O、および S から独立して選択され ;

各  $Q^1$  は、独立して、

(1) 水素、

(2) ハロゲン、

40

(3) 置換されたまたは置換されていない  $C_1 - C_6$  アルキル、

(4) 置換されたまたは置換されていない  $C_2 - C_6$  アルケニル、

(5) 置換されたまたは置換されていない  $C_2 - C_6$  アルキニル、

(6) 置換されたまたは置換されていない  $C_3 - C_7$  シクロアルキル、

(7) 置換されたまたは置換されていない  $C_5 - C_7$  シクロアルケニル、

(8) 置換されたまたは置換されていないアリール、

(9) 置換されたまたは置換されていないヘテロアリール、

(10) 置換されたまたは置換されていないヘテロシクリル、

(11) 置換されたまたは置換されていないアミノ、

(12)  $-OR^3$ 、 $-SR^3$ 、または  $-N(R^3)_2$ 、

50

(13) - C(O)R<sup>3</sup>、- CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>、- C(O)N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>、- S(O)R<sup>3</sup>、  
- SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>、または - SO<sub>2</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>、

(14) - OC(O)R<sup>3</sup>、- N(R<sup>3</sup>)C(O)R<sup>3</sup>、または - N(R<sup>3</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>、

(15) - CN、および

(16) - NO<sub>2</sub>

よりなる群から選択され；

各 Q<sup>2</sup> は独立して、

(1) 水素、

(2) 置換されたまたは置換されていない C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、

10

(3) 置換されたまたは置換されていない C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルケニル、

(4) 置換されたまたは置換されていない C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルキニル、

(5) 置換されたまたは置換されていない C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> シクロアルキル、

(6) 置換されたまたは置換されていない C<sub>5</sub> - C<sub>7</sub> シクロアルケニル、

(7) 置換されたまたは置換されていないアリール、

(8) 置換されたまたは置換されていないヘテロアリール、および

(9) 置換されたまたは置換されていないヘテロシクリル

よりなる群から選択され；

R<sup>1</sup> は、

(1) 水素、

20

(2) ハロゲン、

(3) ヒドロキシル、

(4) C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシ、

(5) チオール、

(6) C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルチオール、

(7) 置換されたまたは置換されていない C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、

(8) アミノ、アルキルアミノ、アリールアミノ、またはアラールキルアミノ、

(9) 置換されたまたは置換されていないアリール、

(10) 置換されたまたは置換されていないヘテロアリール、および

(11) 置換されたまたは置換されていないヘテロシクリル

30

よりなる群から選択され；

R<sup>2</sup> は、

(1) 水素、

(2) ハロゲン、

(3) 置換されたまたは置換されていない C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、および

(4) - OR<sup>3</sup>、- SR<sup>3</sup>、または - N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>

よりなる群から選択され；

R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> は、独立して、

(1) 水素、

(2) ハロゲン、

40

(3) 置換されたまたは置換されていない C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、

(4) - OR<sup>3</sup>、- SR<sup>3</sup>、または - N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>、および

(5) - OC(O)R<sup>3</sup>、- N(R<sup>3</sup>)C(O)R<sup>3</sup>、または - N(R<sup>3</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>

3

よりなる群から選択され；

各 R<sup>3</sup> は、独立して、

(1) 水素、

(2) 置換されたまたは置換されていない C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、

(3) 置換されたまたは置換されていない C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルケニル、

(4) 置換されたまたは置換されていない C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルキニル、

50

- ( 5 ) 置換されたまたは置換されていない  $C_3 - C_7$  シクロアルキル、
- ( 6 ) 置換されたまたは置換されていない  $C_5 - C_7$  シクロアルケニル、
- ( 7 ) 置換されたまたは置換されていないアリール、
- ( 8 ) 置換されたまたは置換されていないヘテロアリール、
- ( 9 ) 置換されたまたは置換されていないヘテロシクリル、および
- ( 10 ) 置換されたまたは置換されていないアミノ

よりなる群から選択される]

を有する化合物あるいはその立体異性体、互変異性体、または薬学的に受容可能な塩を含む組成物。

【請求項 33】

10

さらに、イリノテカン、トポテカン、ゲムシタピン、イマチニブ、トラスツズマブ、5-フルオロウラシル、ロイコボリン、カルボプラチン、シスプラチン、タキサン、テザシタピン、シクロホスファミド、ピンカルカロイド、ゲフィチニブ、パタラニブ、スニチニブ、ソラフェニブ、エルロチニブ、デクスラゾキサン、アントラサイクリン、およびリツキシマブよりなる群から選択される少なくとも1種のさらなる薬剤を含む、請求項 32 記載の組成物。

【請求項 34】

HSP90 活性を調節することによって疾患を治療する方法であって、有効量の請求項 32 記載の組成物を、該治療を必要とするヒトまたは動物対象に投与することを含む方法。

【請求項 35】

20

疾患が癌である、請求項 34 記載の方法。

【請求項 36】

HSP90 活性を調節することによってヒトまたは動物対象において疾患を治療するための医薬の製造における、請求項 1 記載の化合物の使用。

【請求項 37】

疾患が癌である、請求項 36 記載の使用。

【請求項 38】

癌の治療で用いられる、請求項 1 記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

30

【0001】

( 関連出願の引用 )

本願は、米国特許法第 119 条第 ( e ) 項のもとで、2005 年 4 月 14 日に出願された、同時係属中の米国仮特許出願番号 60/671,662 に対する利益を主張する。この仮出願は、その全体が本明細書中に参考として援用される。

【0002】

( 発明の分野 )

本発明は、新しい 2 - アミノ - キナゾリン - 5 - オン化合物、それらの立体異性体、互変異性体、その薬学的に受容可能な塩、およびプロドラッグ；2 - アミノ - キナゾリン - 5 - オン化合物および薬学的に受容可能なキャリアを含有する組成物；および細胞増殖病の予防および治療における単独の、または少なくとも1つのさらなる治療剤と組み合わせた化合物および組成物の使用に関する。

40

【背景技術】

【0003】

( 発明の背景 )

熱ショックまたはストレスは、熱 - ショック蛋白質 ( HSP ) として通常知られている高度に保存されたシャペロン蛋白質のいくつかのクラスの細胞生産を劇的に増加させる。HSP60、HSP70、HSP90 ファミリーのメンバーを含めたこれらのシャペロンは、適当なクライアント蛋白質 (例えば、その活性および安定性のためにシャペロンとの相互作用を必要とする蛋白質) の折り畳みを容易にし/確実にし、非特異的凝集を妨げ、

50

そして活性な蛋白質立体配座を維持する A T P - 依存性分子である。

【 0 0 0 4 】

H S P 9 0 および、G r p 9 4 および T R A P - 1 よりなる H S P 9 0 ファミリーは、通常の条件下で哺乳動物細胞において全蛋白質の 1 ないし 2 % を占める最も豊富な細胞蛋白質の 1 つである。H S P 9 0 は、それが一般的な共翻訳蛋白質の折り畳みに必要ではないが、その代わり、癌細胞において頻繁に突然変異され、または過剰発現されるシグナリング分子のサブセットに貢献する点で細胞シャペロンの間では珍しい。突然変異した p 5 3、B c r - A b l、R a f - 1、A k t、E r b B 2、およびステロイド受容体等を含めたそれらのクライアント蛋白質の多くはよく知られており、確立された癌薬物標的である。H S P 9 0 との会合は、これらのさもなければ不安定な癌蛋白質が腫瘍の調節されない成長および悪性表現型を維持するにおいて必須である多数のシグナリング経路において適切に機能することを確実にする。

10

【 0 0 0 5 】

結晶学的研究は、4 つの H S P 9 0 ファミリーメンバーの間でよく保存されたそれらの N - 末端ドメインにおける通常でない低い親和性の A T P 結合クレフトの存在を明らかにした。A T P 結合および加水分解は、シャペロン機能の調節において必須の役割をする。アンサマイシン抗生物質のゲルダナマイシン ( G M ) およびヘルビマイシン A ( H A )、ならびに構造的に無関係の真菌代謝産物ラジシコールによる A T P 結合部位の占有は、H S P 9 0 の固有の A T P a s e 活性を阻害し、H S P 9 0 およびクライアント蛋白質の間の A T P / A D P - 調節会合 - 解離サイクルをブロックする。その結果、A T P - 競合 H S P 9 0 阻害剤は、多数のクライアント蛋白質の脱安定化および結局はユビキチン - 依存性分解を誘導する。細胞の関心に依存して、H S P 9 0 はイン・ビトロおよびイン・ビボ双方において腫瘍細胞の成長阻止、分化、またはアポトーシスを効果的に引き起こす。

20

【 0 0 0 6 】

H S P 9 0 は、癌遺伝子形質転換、(例えば、突然変異した蛋白質の蓄積) および細胞ストレス (例えば、低い p H および栄養素の欠如) の結果として多数の腫瘍タイプにおいて過剰発現される (約 2 ~ 2 0 倍)。癌細胞は不利なミクロ環境に対して非常に適合性があり、部分的には、それらの固有の遺伝子不安定性および可塑性のため薬物耐性を獲得することができる。さらに、腫瘍のほとんどの形態は多因性であって、多数のシグナリング異常を保有する。よって、同時に広い範囲の癌遺伝子経路を破壊することによって種々の治療が困難な腫瘍と戦うための H S P 9 0 の阻害剤に対する要望が存在する。

30

【 発明の開示 】

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 0 7 】

( 発明の要旨 )

本発明の 1 つの態様において、新しい 2 - アミノ - キナゾリン - 5 - オン化合物、それらの薬学的に受容可能な塩、およびそれらのプロドラッグが提供される。2 - アミノ - キナゾリン - 5 - オン化合物、薬学的に受容可能な塩、およびプロドラッグは H S P 9 0 阻害剤であって、細胞増殖病を治療するにおいて有用である。

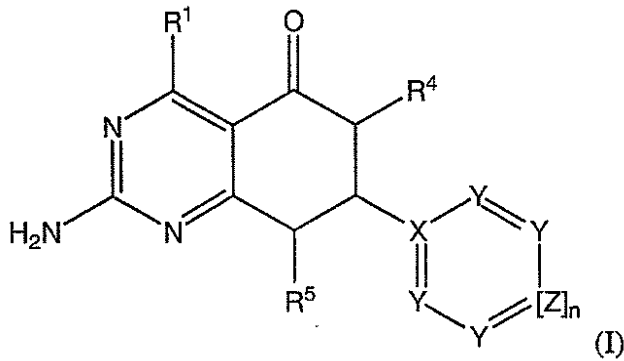
【 0 0 0 8 】

1 つの実施形態において、2 - アミノ - キナゾリン - 5 - オン化合物は式 ( I ) :

【 0 0 0 9 】

40

## 【化 9】



10

[ 式中、

n は 0 または 1 であり；

n が 1 である場合、X は C であり、Y は、各位置において、C Q<sup>1</sup> および N から独立して選択され、Z は C R<sup>2</sup> および N から選択され、そして

n が 0 である場合、X は C または N であり、Y は、各位置において、C Q<sup>1</sup>、N、N Q<sup>2</sup>、O、および S から独立して選択され；

各 Q<sup>1</sup> は、独立して、

( 1 ) 水素、

( 2 ) ハロゲン、

( 3 ) 置換されたまたは置換されていない C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、

( 4 ) 置換されたまたは置換されていない C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルケニル、

( 5 ) 置換されたまたは置換されていない C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルキニル、

( 6 ) 置換されたまたは置換されていない C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> シクロアルキル、

( 7 ) 置換されたまたは置換されていない C<sub>5</sub> - C<sub>7</sub> シクロアルケニル、

( 8 ) 置換されたまたは置換されていないアリール、

( 9 ) 置換されたまたは置換されていないヘテロアリール、

( 10 ) 置換されたまたは置換されていないヘテロシクリル、

( 11 ) 置換されたまたは置換されていないアミノ、

( 12 ) OR<sup>3</sup>、SR<sup>3</sup>、または - N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>、

20

30

( 13 ) C(O)R<sup>3</sup>、- CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>、- C(O)N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>、- S(O)R<sup>3</sup>、  
、- SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>、または - SO<sub>2</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>、

( 14 ) OC(O)R<sup>3</sup>、- N(R<sup>3</sup>)C(O)R<sup>3</sup>、または - N(R<sup>3</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>、

( 15 ) CN、および

( 16 ) NO<sub>2</sub>

よりなる群から選択され；

各 Q<sup>2</sup> は独立して、

( 1 ) 水素、

( 2 ) 置換されたまたは置換されていない C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、

( 3 ) 置換されたまたは置換されていない C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルケニル、

( 4 ) 置換されたまたは置換されていない C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルキニル、

( 5 ) 置換されたまたは置換されていない C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> シクロアルキル、

( 6 ) 置換されたまたは置換されていない C<sub>5</sub> - C<sub>7</sub> シクロアルケニル、

( 7 ) 置換されたまたは置換されていないアリール、

( 8 ) 置換されたまたは置換されていないヘテロアリール、および

( 9 ) 置換されたまたは置換されていないヘテロシクリル

40

よりなる群から選択され；

R<sup>1</sup> は、

( 1 ) 水素、

50

- ( 2 ) ハロゲン、
- ( 3 ) ヒドロキシル、
- ( 4 )  $C_1 - C_6$  アルコキシ、
- ( 5 ) チオール、
- ( 6 )  $C_1 - C_6$  アルキルチオール、
- ( 7 ) 置換されたまたは置換されていない  $C_1 - C_6$  アルキル、
- ( 8 ) アミノ、アルキルアミノ、アリーールアミノ、またはアラルキルアミノ、
- ( 9 ) 置換されたまたは置換されていないアリーール、
- ( 10 ) 置換されたまたは置換されていないヘテロアリーール、および
- ( 11 ) 置換されたまたは置換されていないヘテロシクリル

10

よりなる群から選択され；

$R^2$  は、

- ( 1 ) 水素、
- ( 2 ) ハロゲン、
- ( 3 ) 置換されたまたは置換されていない  $C_1 - C_6$  アルキル、および
- ( 4 )  $-OR^3$ 、 $-SR^3$ 、または  $-N(R^3)_2$

よりなる群から選択され；

$R^4$  および  $R^5$  は、独立して、

- ( 1 ) 水素、
- ( 2 ) ハロゲン、
- ( 3 ) 置換されたまたは置換されていない  $C_1 - C_6$  アルキル、
- ( 4 )  $-OR^3$ 、 $-SR^3$ 、または  $-N(R^3)_2$ 、および
- ( 5 )  $-OC(O)R^3$ 、 $-N(R^3)C(O)R^3$ 、または  $-N(R^3)SO_2R$

20

3

よりなる群から選択され；

各  $R^3$  は、独立して、

- ( 1 ) 水素、
- ( 2 ) 置換されたまたは置換されていない  $C_1 - C_6$  アルキル、
- ( 3 ) 置換されたまたは置換されていない  $C_2 - C_6$  アルケニル、
- ( 4 ) 置換されたまたは置換されていない  $C_2 - C_6$  アルキニル、
- ( 5 ) 置換されたまたは置換されていない  $C_3 - C_7$  シクロアルキル、
- ( 6 ) 置換されたまたは置換されていない  $C_5 - C_7$  シクロアルケニル、
- ( 7 ) 置換されたまたは置換されていないアリーール、
- ( 8 ) 置換されたまたは置換されていないヘテロアリーール、
- ( 9 ) 置換されたまたは置換されていないヘテロシクリル、および
- ( 10 ) 置換されたまたは置換されていないアミノ

30

よりなる群から選択され；

但し、 $R^1$  がメチルであって、 $R^4$  および  $R^5$  が水素である場合、 $X$ 、 $Y$ 、 $Z$ 、および  $n$  は、一緒になって、置換されていないフェニルまたはフラン - 2 - イル環を形成せず、そして

40

但し、 $R^1$ 、 $R^4$ 、および  $R^5$  が水素である場合、 $X$ 、 $Y$ 、 $Z$ 、および  $n$  は、一緒になって、フラン - 2 - イル、チエン - 2 - イル、またはフェニル環を形成せず、該環は  $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_1 - C_6$  アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシルおよびハロより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ないか置換されている]

またはその立体異性体、互変異性体、薬学的に受容可能な塩、またはプロドラッグを有する。

【 0 0 1 0 】

別の態様において、薬学的に受容可能なキャリア、および単独の、または少なくとも 1 つのさらなる治療剤と組み合わせた 1 以上の 2 - アミノ - キナゾリン - 5 - オン化合物を

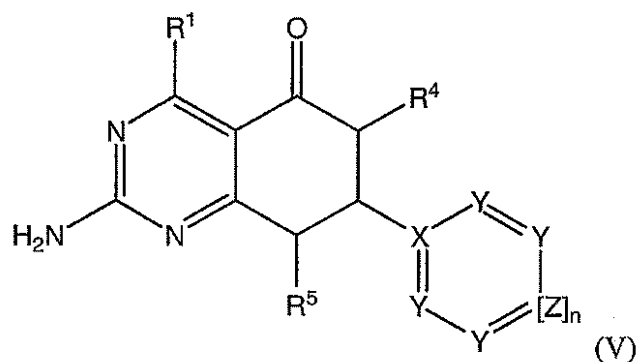
50



含む医薬組成物も提供される。1つの実施形態において、組成物は薬学的に受容可能なキャリア、および式(V)：

【0011】

【化10】



10

[式中、

nは0または1であり；

nが1である場合、XはCであり、Yは、各位置において、C<sup>Q1</sup>およびNから独立して選択され、ZはC<sup>R2</sup>およびNから選択され、そして

nが0である場合、XはCまたはNであり、Yは、各位置において、C<sup>Q1</sup>、N、N<sup>Q2</sup>、O、およびSから独立して選択され；

20

各Q<sup>1</sup>は、独立して、

(1) 水素、

(2) ハロゲン、

(3) 置換されたまたは置換されていないC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、

(4) 置換されたまたは置換されていないC<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルケニル、

(5) 置換されたまたは置換されていないC<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルキニル、

(6) 置換されたまたは置換されていないC<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> シクロアルキル、

(7) 置換されたまたは置換されていないC<sub>5</sub> - C<sub>7</sub> シクロアルケニル、

(8) 置換されたまたは置換されていないアリール、

30

(9) 置換されたまたは置換されていないヘテロアリール、

(10) 置換されたまたは置換されていないヘテロシクリル、

(11) 置換されたまたは置換されていないアミノ、

(12) -OR<sup>3</sup>、-SR<sup>3</sup>、または-N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>、

(13) -C(O)R<sup>3</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>、-C(O)N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)R<sup>3</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>、または-SO<sub>2</sub>N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>、

(14) -OC(O)R<sup>3</sup>、-N(R<sup>3</sup>)C(O)R<sup>3</sup>、または-N(R<sup>3</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>、

(15) -CN、および

(16) -NO<sub>2</sub>

40

よりなる群から選択され；

各Q<sup>2</sup>は独立して、

(1) 水素、

(2) 置換されたまたは置換されていないC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、

(3) 置換されたまたは置換されていないC<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルケニル、

(4) 置換されたまたは置換されていないC<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルキニル、

(5) 置換されたまたは置換されていないC<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> シクロアルキル、

(6) 置換されたまたは置換されていないC<sub>5</sub> - C<sub>7</sub> シクロアルケニル、

(7) 置換されたまたは置換されていないアリール、

(8) 置換されたまたは置換されていないヘテロアリール、および

50

( 9 ) 置換されたまたは置換されていないヘテロシクリル  
よりなる群から選択され；

R<sup>1</sup> は、

- ( 1 ) 水素、
- ( 2 ) ハロゲン、
- ( 3 ) ヒドロキシル、
- ( 4 ) C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシ、
- ( 5 ) チオール、
- ( 6 ) C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルチオール、
- ( 7 ) 置換されたまたは置換されていない C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、
- ( 8 ) アミノ、アルキルアミノ、アリールアミノ、またはアラルキルアミノ、
- ( 9 ) 置換されたまたは置換されていないアリール、
- ( 10 ) 置換されたまたは置換されていないヘテロアリール、および
- ( 11 ) 置換されたまたは置換されていないヘテロシクリル

10

よりなる群から選択され；

R<sup>2</sup> は、

- ( 1 ) 水素、
- ( 2 ) ハロゲン、
- ( 3 ) 置換されたまたは置換されていない C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、および
- ( 4 ) - OR<sup>3</sup>、- SR<sup>3</sup>、または - N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>

20

よりなる群から選択され；

R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> は、独立して、

- ( 1 ) 水素、
- ( 2 ) ハロゲン、
- ( 3 ) 置換されたまたは置換されていない C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、
- ( 4 ) - OR<sup>3</sup>、- SR<sup>3</sup>、または - N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>、および
- ( 5 ) - OC(O)R<sup>3</sup>、- N(R<sup>3</sup>)C(O)R<sup>3</sup>、または - N(R<sup>3</sup>)SO<sub>2</sub>R<sub>3</sub>

3

よりなる群から選択され；

各 R<sup>3</sup> は、独立して、

30

- ( 1 ) 水素、
- ( 2 ) 置換されたまたは置換されていない C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、
- ( 3 ) 置換されたまたは置換されていない C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルケニル、
- ( 4 ) 置換されたまたは置換されていない C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルキニル、
- ( 5 ) 置換されたまたは置換されていない C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> シクロアルキル、
- ( 6 ) 置換されたまたは置換されていない C<sub>5</sub> - C<sub>7</sub> シクロアルケニル、
- ( 7 ) 置換されたまたは置換されていないアリール、
- ( 8 ) 置換されたまたは置換されていないヘテロアリール、
- ( 9 ) 置換されたまたは置換されていないヘテロシクリル、および
- ( 10 ) 置換されたまたは置換されていないアミノ

40

よりなる群から選択される ]

を有する化合物またはその立体異性体、互変異性体、薬学的に受容可能な塩、またはプロドラッグを含む。

#### 【 0 0 1 2 】

別の態様において、本発明は、治療を必要とするヒトまたは動物対象において増殖病を治療する方法であって、該対象において細胞の増殖を低下させ、または予防するのに有効な量の式 ( I ) または ( V ) の化合物または組成物を該対象に投与することを含む方法を提供する。

#### 【 0 0 1 3 】

別の態様において、本発明は、治療を必要とするヒトまたは動物対象において増殖病を

50

治療する方法であって、癌の治療用の少なくとも１種のさらなる薬剤と組み合わせて、該対象において細胞増殖を低下させ、または予防するのに有効な量の式（Ⅰ）または（Ⅴ）の化合物または組成物を該対象に投与することを含む方法を提供する。

【００１４】

本発明の化合物は、例えば、肺および気管支；前立腺；乳房；脾臓；結腸および直腸；甲状腺；胃；肝臓および肝臓内胆管；腎臓および腎盤；膀胱；子宮体；子宮頸部；卵巣；多発性ミエローマ；食道；急性骨髄性白血病；慢性骨髄性白血病；リンパ性白血病；骨髄様白血病；脳；口腔および咽頭；喉頭；小腸；非ホジキンリンパ腫；メラノーマ；および絨毛結腸アデノーマを含めた癌の治療で有用である。

【００１５】

本発明は、さらに、発明の詳細な記載に記載されたさらなる化合物、組成物、キット、使用方法、および製造方法を提供する。

【発明を実施するための最良の形態】

【００１６】

（詳細な説明）

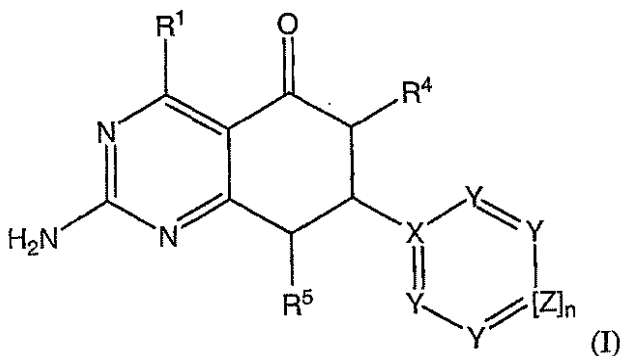
本発明の１つの態様において、新しい２－アミノ－キナゾリン－５－オン化合物、それらの立体異性体、互変異性体、薬学的に受容可能な塩、およびそのプロドラッグが提供される。該２－アミノ－キナゾリン－５－オン化合物、薬学的に受容可能な塩、およびプロドラッグはＨＳＰ９０阻害剤であって、細胞増殖病を治療するのに有用である。

【００１７】

１つの実施形態において、２－アミノ－キナゾリン－５－オン化合物は式（Ⅰ）：

【００１８】

【化１１】



[式中、

nは０または１であり；

nが１である場合、XはCであり、Yは、各位置において、C<sup>Q1</sup>およびNから独立して選択され、ZはC<sup>R2</sup>およびNから選択され、そして

nが０である場合、XはCまたはNであり、Yは、各位置において、C<sup>Q1</sup>、N、N<sup>Q2</sup>、O、およびSから独立して選択され；

各Q<sup>1</sup>は、独立して、

(１) 水素、

(２) ハロゲン、

(３) 置換されたまたは置換されていないC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、

(４) 置換されたまたは置換されていないC<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルケニル、

(５) 置換されたまたは置換されていないC<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルキニル、

(６) 置換されたまたは置換されていないC<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> シクロアルキル、

(７) 置換されたまたは置換されていないC<sub>5</sub> - C<sub>7</sub> シクロアルケニル、

(８) 置換されたまたは置換されていないアリール、

(９) 置換されたまたは置換されていないヘテロアリール、

(１０) 置換されたまたは置換されていないヘテロシクリル、

- ( 1 1 ) 置換されたまたは置換されていないアミノ、  
 ( 1 2 ) - OR<sup>3</sup>、- SR<sup>3</sup>、または - N ( R<sup>3</sup> )<sub>2</sub>、  
 ( 1 3 ) - C ( O ) R<sup>3</sup>、- CO<sub>2</sub> R<sup>3</sup>、- C ( O ) N ( R<sup>3</sup> )<sub>2</sub>、- S ( O ) R<sup>3</sup>  
 、 - SO<sub>2</sub> R<sup>3</sup>、または - SO<sub>2</sub> N ( R<sup>3</sup> )<sub>2</sub>、  
 ( 1 4 ) - OC ( O ) R<sup>3</sup>、- N ( R<sup>3</sup> ) C ( O ) R<sup>3</sup>、または - N ( R<sup>3</sup> ) SO<sub>2</sub>  
 R<sup>3</sup>、  
 ( 1 5 ) - CN、および  
 ( 1 6 ) - NO<sub>2</sub>

よりなる群から選択され；

各 Q<sup>2</sup> は独立して、

10

- ( 1 ) 水素、  
 ( 2 ) 置換されたまたは置換されていない C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、  
 ( 3 ) 置換されたまたは置換されていない C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルケニル、  
 ( 4 ) 置換されたまたは置換されていない C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルキニル、  
 ( 5 ) 置換されたまたは置換されていない C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> シクロアルキル、  
 ( 6 ) 置換されたまたは置換されていない C<sub>5</sub> - C<sub>7</sub> シクロアルケニル、  
 ( 7 ) 置換されたまたは置換されていないアリール、  
 ( 8 ) 置換されたまたは置換されていないヘテロアリール、および  
 ( 9 ) 置換されたまたは置換されていないヘテロシクリル

よりなる群から選択され；

20

R<sup>1</sup> は、

- ( 1 ) 水素、  
 ( 2 ) ハロゲン、  
 ( 3 ) ヒドロキシル、  
 ( 4 ) C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシ、  
 ( 5 ) チオール、  
 ( 6 ) C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルチオール、  
 ( 7 ) 置換されたまたは置換されていない C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、  
 ( 8 ) アミノ、アルキルアミノ、アリールアミノ、またはアラシルアミノ、  
 ( 9 ) 置換されたまたは置換されていないアリール、  
 ( 1 0 ) 置換されたまたは置換されていないヘテロアリール、および  
 ( 1 1 ) 置換されたまたは置換されていないヘテロシクリル

30

よりなる群から選択され；

R<sup>2</sup> は、

- ( 1 ) 水素、  
 ( 2 ) ハロゲン、  
 ( 3 ) 置換されたまたは置換されていない C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、および  
 ( 4 ) - OR<sup>3</sup>、- SR<sup>3</sup>、または - N ( R<sup>3</sup> )<sub>2</sub>

よりなる群から選択され；

R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> は、独立して、

40

- ( 1 ) 水素、  
 ( 2 ) ハロゲン、  
 ( 3 ) 置換されたまたは置換されていない C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、  
 ( 4 ) - OR<sup>3</sup>、- SR<sup>3</sup>、または - N ( R<sup>3</sup> )<sub>2</sub>、および  
 ( 5 ) - OC ( O ) R<sup>3</sup>、- N ( R<sup>3</sup> ) C ( O ) R<sup>3</sup>、または - N ( R<sup>3</sup> ) SO<sub>2</sub> R<sup>3</sup>

3

よりなる群から選択され；

各 R<sup>3</sup> は、独立して、

- ( 1 ) 水素、  
 ( 2 ) 置換されたまたは置換されていない C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、

50

- ( 3 ) 置換されたまたは置換されていない  $C_2 - C_6$  アルケニル、
- ( 4 ) 置換されたまたは置換されていない  $C_2 - C_6$  アルキニル、
- ( 5 ) 置換されたまたは置換されていない  $C_3 - C_7$  シクロアルキル、
- ( 6 ) 置換されたまたは置換されていない  $C_5 - C_7$  シクロアルケニル、
- ( 7 ) 置換されたまたは置換されていないアリール、
- ( 8 ) 置換されたまたは置換されていないヘテロアリール、
- ( 9 ) 置換されたまたは置換されていないヘテロシクリル、および
- ( 10 ) 置換されたまたは置換されていないアミノ

よりなる群から選択され；

但し、 $R^1$  がメチルであって、 $R^4$  および  $R^5$  が水素である場合、 $X$ 、 $Y$ 、 $Z$ 、および  $n$  は、一緒になって、置換されていないフェニルまたはフラン - 2 - イル環を形成せず、そして

但し、 $R^1$ 、 $R^4$ 、および  $R^5$  が水素である場合、 $X$ 、 $Y$ 、 $Z$ 、および  $n$  は、一緒になって、フラン - 2 - イル、チエン - 2 - イル、またはフェニル環を形成せず、該環は  $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_1 - C_6$  アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシルおよびハロより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ないか置換されている]

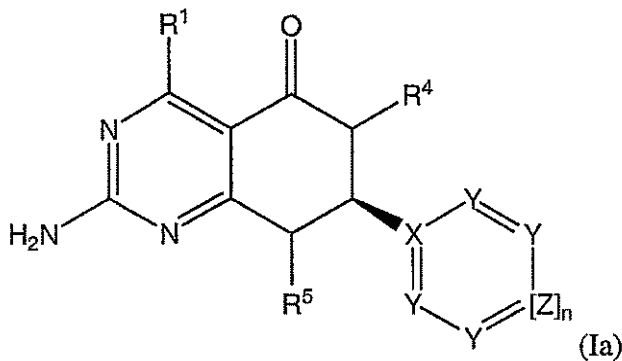
またはその立体異性体、互変異性体、薬学的に受容可能な塩、またはプロドラッグを有する。

【 0 0 1 9 】

別の実施形態において、2 - アミノ - キナゾリン - 5 - オン化合物は式 ( I a ) :

【 0 0 2 0 】

【 化 1 2 】



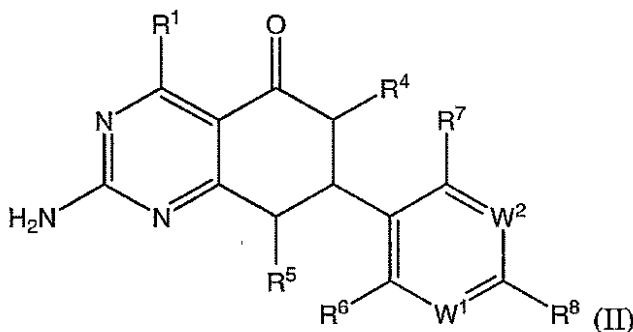
[ 式中、 $R^1$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $X$ 、 $Y$ 、 $Z$ 、および  $n$  は式 ( I ) で定義した通りである ] を有する。

【 0 0 2 1 】

別の実施形態において、2 - アミノ - キナゾリン - 5 - オン化合物は式 ( I I ) :

【 0 0 2 2 】

【 化 1 3 】



[ 式中、 $W^1$  および  $W^2$  は独立して N または  $CQ^1$  であり；

$R^6$  は、

- (1) 置換されたまたは置換されていない  $C_3 - C_7$  シクロアルキル、
- (2) 置換されたまたは置換されていない  $C_5 - C_7$  シクロアルケニル、
- (3) 置換されたまたは置換されていないアリール、
- (4) 置換されたまたは置換されていないヘテロアリール、および
- (5) 置換されたまたは置換されていないヘテロシクリル

よりなる群から選択され；

$R^7$  および  $R^8$  は、独立して、

- (1) 水素、
- (2) ハロゲン、
- (3) 置換されたまたは置換されていない  $C_1 - C_6$  アルキル、
- (4)  $-OR^3$ 、 $-SR^3$ 、または  $-N(R^3)_2$

10

であり、そして

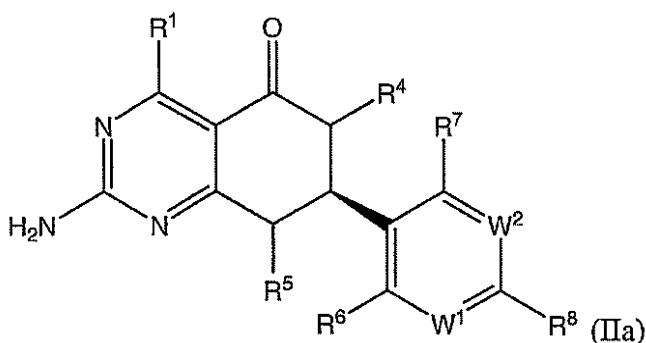
$Q^1$ 、 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  および  $R^5$  は式 (I) で既に定義した通りである ]  
を有する。

【0023】

別の実施形態において、2 - アミノ - キナゾリン - 5 - オン化合物は、式 (IIa) :

【0024】

【化14】



20

[ 式中、 $R^1$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $W^1$ 、および  $W^2$  は式 (I) で既に定義した通りである ]

30

を有する。

【0025】

式 (II) または (IIa) の化合物のいくつかの実施形態において、 $W^1$  は N である。いくつかの態様において、 $W^2$  は N である。他の態様において、 $W^1$  および  $W^2$  は  $CQ^1$  である。いくつかのそのような態様において、各  $Q^1$  は水素である。

【0026】

式 (II) または (IIa) の化合物のいくつかの実施形態において、 $R^6$  は置換されたアリール、置換されたヘテロシクリル、置換されたヘテロアリール、置換された  $C_3 - C_7$  シクロアルキル、および置換された  $C_5 - C_7$  シクロアルケニルよりなる群から選択され、該アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $C_3 - C_7$  シクロアルキル、および  $C_5 - C_7$  シクロアルケニルは、フェニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、インドリル、オキサジアゾール、チアジアゾール、フラニル、キノリニル、イソキノリニル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、モルホリノ、ピペリジニル、ピロリジニル、チエニル、シクロヘキシル、シクロペンチル、シクロヘキセニル、およびシクロペンテニルよりなる群から選択される。

40

【0027】

式 (II) または (IIa) の化合物のいくつかの実施形態において、 $R^6$  は (2 - ヒドロキシ - エチルアミノ) - ピラジン - 2 - イル、1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル、2 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - フェニル、2, 3 - ジフルオロフェニ

50

ル、2, 4 - ジフルオロフェニル、2, 4 - ジメトキシフェニル、2, 5 - ジフルオロフェニル、2, 6 - ジフルオロフェニル、2, 6 - ジメチル - ピリジン - 3 - イル、2 - アセトアミドフェニル、2 - アミノカルボニルフェニル、2 - アミノ - ピリミジン - 5 - イル、2 - クロロ - 4 - メトキシ - ピリミジン - 5 - イル、2 - クロロ - 5 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル、2 - クロロ - フェニル、2 - クロロ - ピリジン - 3 - イル、2 - クロロ - ピリジン - 3 - イル、2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル、2 - ジフルオロ - 3 - メトキシフェニル、2 - エチル - フェニル、2 - フルオロ - 3 - メトキシ - フェニル、2 - フルオロ - 3 - メチルフェニル、2 - フルオロ - 4 - メチルフェニル、2 - フルオロ - 4 - メチル - フェニル、2 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル、2 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル、2 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル、2 - フルオロ - 5 - メチルフェニル、2 - フルオロフェニル、2 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル、2 - ヒドロキシメチル - 3 - メトキシフェニル、2 - ヒドロキシメチルフェニル、2 - メトキシ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル、2 - メトキシフェニル、2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル、2 - メトキシ - ピリミジン - 4 - イル、2 - メチルフェニル、2 - メチル - ピリジン - 3 - イル、2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - イル、2 - フェノキシフェニル、2 - トリフルオロメトキシフェニル、3, 5 - ジメチル - イソオキサゾール - 4 - イル、3, 6 - ジメチル - ピラジン - 2 - イル、3 - アセトアミドフェニル、3 - アミノカルボニルフェニル、3 - プロモ - フェニル、3 - クロロ - ピラジン - 2 - イル、3 - シアノフェニル、3 - ジメチルアミノフェニル、3 - エトキシ - フェニル、3 - エチル - 4 - メチル - フェニル、3 - エチル - フェニル、3 - フルオロ - 6 - メトキシ - ピリジン - 2 - イル、3 - フルオロ - 6 - メトキシ - ピリジン - 2 - イル、3 - フルオロフェニル、3 - フルオロ - ピラジン - 2 - イル、3 - メタンスルホンアミドフェニル、3 - メトキシカルボニルフェニル、3 - メトキシフェニル、3 - メトキシ - ピラジン - 2 - イル、3 - メチル - 3 H - イミダゾ [ 4, 5 - b ] ピラジン - 5 - イル、3 - メチルフェニル、3 - メチル - ピリジン - 2 - イル、3 - トリフルオロメトキシフェニル、3 - トリフルオロメトキシ - フェニル、3 - トリフルオロメチルフェニル、4, 5 - ジメトキシ - ピリミジン - 2 - イル、4, 5 - ジメトキシ - ピリミジン - 2 - イル、4 - アミノ - 5 - フルオロ - ピリミジン - 2 - イル、4 - クロロ - 2, 5 - ジメトキシ - フェニル、4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル、4 - クロロ - 2 - メトキシ - 5 - メチル - フェニル、4 - クロロ - ピリジン - 3 - イル、4 - エトキシ - ピリミジン - 5 - イル、4 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル、4 - フルオロフェニル、4 - メトキシ - 5 - メチル - ピリミジン - 2 - イル、4 - メトキシ - 5 - メチル - ピリミジン - 2 - イル、4 - メトキシ - 5 - メチル - ピリミジン - 2 - イル、4 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル、4 - メトキシ - ピリミジン - 2 - イル、4 - メトキシ - ピリミジン - 5 - イル、4 - メチル - ピリジン - 2 - イル、4 - メチル - ピリジン - 3 - イル、5, 6 - ジメトキシ - ピラジン - 2 - イル、5 - アセチル - チオフェン - 2 - イル、5 - アミノ - 6 - メトキシ - 3 - メチル - ピラジン - 2 - イル、5 - アミノ - 6 - メトキシ - ピラジン - 2 - イル、5 - クロロ - 4 - メトキシ - ピリミジン - 2 - イル、5 - クロロ - 6 - メトキシ - ピラジン - 2 - イル、5 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル、5 - フルオロ - 4 - メトキシ - ピリミジン - 2 - イル、5 - フルオロ - 6 - メトキシ - ピラジン - 2 - イル、5 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル、5 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル、5 - トリフルオロメチル - ピリミジン - 2 - イル、6 - アセチル - ピリジン - 2 - イル、6 - クロロ - ピラジン - 2 - イル、6 - エトキシ - ピラジン - 2 - イル、6 - エチル - ピリジン - 2 - イル、6 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル、6 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル、6 - ヒドロキシ - ピリジン - 2 - イル、6 - メトキシ - 5 - メチル - ピラジン - 2 - イル、6 - メトキシ - ピラジン - 2 - イル、6 - メトキシ - ピリジン - 2 - イル、6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル、6 - メチルアミノ - ピラジン - 2 - イル、6 - メチル - ピリジン - 2 - イル、および 6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イルよりなる群から選択される。

【0028】

式 ( I I ) または ( I I a ) の化合物のいくつかの実施形態において、 $R^7$  は水素であ

10

20

30

40

50

る。

【 0 0 2 9 】

式 ( I I ) または ( I I a ) の化合物のいくつかの実施形態において、 $R^8$  は水素、ハロ、 $C_1 - C_6$  アルコキシである。いくつかの態様において  $R^8$  は水素である。他の態様において、 $R^8$  フルオロである。なお他の態様において、 $R^8$  はメトキシである。

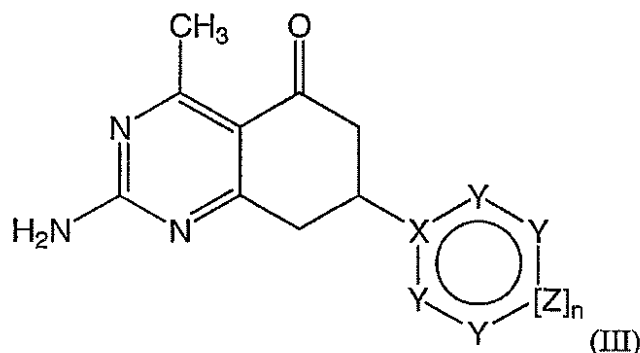
【 0 0 3 0 】

別の実施形態において、本発明の 2 - アミノ - キナゾリン - 5 - オン化合物は式 ( I I I ) :

【 0 0 3 1 】

【 化 1 5 】

10



20

[ 式中、

$n$  は 0 または 1 であり、

$n$  が 1 である場合、 $X$  は C であり、 $Y$  は、各位置において、 $CQ^1$  および N から独立して選択され、そして  $Z$  は  $CR^2$  および N から選択され、そして

$n$  が 0 である場合、 $X$  は C または N であり、 $Y$  は、各位置において、 $CQ^1$ 、N、 $NQ^2$ 、O、および S から独立して選択され；

$Q^1$  は、

( 1 ) 水素、

( 2 ) ハロゲン、

( 3 ) 置換されたまたは置換されていない  $C_1 - C_6$  アルキル、

30

( 4 ) 置換されたまたは置換されていない  $C_2 - C_6$  アルケニル、

( 5 ) 置換されたまたは置換されていない  $C_2 - C_6$  アルキニル、

( 6 ) 置換されたまたは置換されていない  $C_3 - C_7$  シクロアルキル、

( 7 ) 置換されたまたは置換されていない  $C_5 - C_7$  シクロアルケニル、

( 8 ) 置換されたまたは置換されていないアリール、

( 9 ) 置換されたまたは置換されていないヘテロアリール、

( 10 ) 置換されたまたは置換されていないヘテロシクリル、

( 11 ) 置換されたまたは置換されていないアミノ、

( 12 )  $-OR_3$ 、 $-SR_3$ 、または  $-N(R_3)_2$ 、

( 13 )  $-C(O)R_3$ 、 $-CO_2R_3$ 、 $-C(O)N(R_3)_2$ 、 $-S(O)R_3$ 、 $-SO_2R_3$ 、または  $-SO_2N(R_3)_2$ 、

40

( 14 )  $-OC(O)R_3$ 、 $-N(R_3)C(O)R_3$ 、または  $-N(R_3)SO_2$

$R_3$ 、

( 15 )  $-CN$ 、および

( 16 )  $-NO_2$

よりなる群から選択され；

$Q^2$  は

( 1 ) 水素、

( 3 ) 置換されたまたは置換されていない  $C_1 - C_6$  アルキル、

( 4 ) 置換されたまたは置換されていない  $C_2 - C_6$  アルケニル、

50



- (5) 置換されたまたは置換されていない  $C_2 - C_6$  アルキニル、
- (6) 置換されたまたは置換されていない  $C_3 - C_7$  シクロアルキル、
- (7) 置換されたまたは置換されていない  $C_5 - C_7$  シクロアルケニル、
- (8) 置換されたまたは置換されていないアリール、
- (9) 置換されたまたは置換されていないヘテロアリール、および
- (10) 置換されたまたは置換されていないヘテロシクリル

よりなる群から選択され、

$R^2$  は、

- (1) 水素、
- (2) ハロゲン、
- (3) 置換されたまたは置換されていない  $C_1 - C_3$  アルキル、および
- (4) ハロ置換されたまたは置換されていない  $OCH_3$ 、 $-SCH_3$ 、または  $-N$

$HCH_3$

よりなる群から選択され、そして

$R^3$  は、各位置において、

- (1) 水素、
- (2) 置換されたまたは置換されていない  $C_1 - C_6$  アルキル、
- (3) 置換されたまたは置換されていない  $C_2 - C_6$  アルケニル、
- (4) 置換されたまたは置換されていない  $C_2 - C_6$  アルキニル、
- (5) 置換されたまたは置換されていない  $C_3 - C_7$  シクロアルキル、
- (6) 置換されたまたは置換されていない  $C_5 - C_7$  シクロアルケニル、
- (7) 置換されたまたは置換されていないアリール、
- (8) 置換されたまたは置換されていないヘテロアリール、
- (9) 置換されたまたは置換されていないヘテロシクリル、および
- (10) 置換されたまたは置換されていないアミノ

よりなる群から独立して選択され、

但し、 $n$  が 1 であり、 $X$  が  $C$  であり、 $Y$  が  $CQ^1$  であって、 $Z$  が  $CR^2$  である場合、 $Q^1$  および  $R^2$  は水素ではなく、

但し、 $n$  が 0 である場合、 $X$  は  $C$  であって、 $X$  に隣接する  $Y$  は  $O$  ではなく、

さらに、但し、合計分子量は 750 ダルトンを超えない]

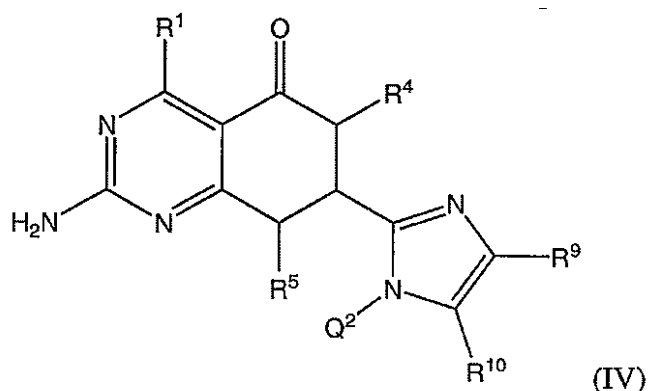
またはその立体異性体、互変異性体、薬学的に受容可能な塩、またはプロドラッグを有する。

【0032】

別の実施形態において、2-アミノ-キナゾリン-5-オン化合物は式(IV)：

【0033】

【化16】



[式中、 $R^9$  および  $R^{10}$  は独立して  $Q^1$  であり、 $R^1$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $Q^1$  および  $Q^2$  は式(I)で既に定義した通りである]

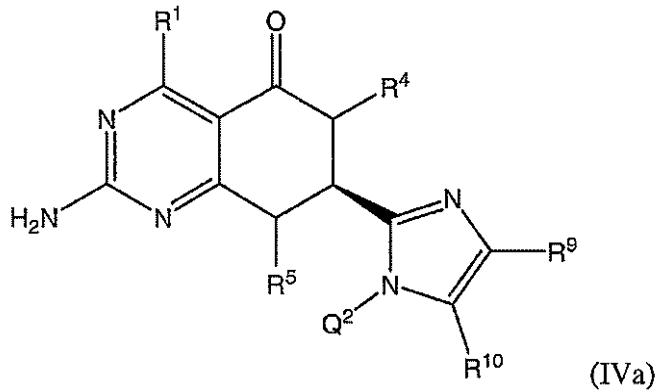
を有する。

【 0 0 3 4 】

別の実施形態において、2 - アミノ - キナゾリン - 5 - オン化合物は式 ( I V a ) :

【 0 0 3 5 】

【 化 1 7 】



10

[ 式中、 $R^9$  および  $R^{10}$  は独立して  $Q^1$  であり、 $R^1$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $Q^1$  および  $Q^2$  は式 ( I ) で既に定義した通りである ]  
を有する。

【 0 0 3 6 】

式 ( I V ) および ( I V a ) のいくつかの態様において、 $Q^2$  は、置換されたまたは置換されていないアリール、置換されたまたは置換されていないヘテロシクリル、置換されたまたは置換されていないヘテロアリール、置換されたまたは置換されていない  $C_3 - C_7$  シクロアルキル、および置換されたまたは置換されていない  $C_5 - C_7$  シクロアルケニルよりなる群から選択される。他の態様において、該アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $C_3 - C_7$  シクロアルキル、および  $C_5 - C_7$  シクロアルケニルは、フェニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、インドリル、オキサジアゾール、チアジアゾール、フラニル、キノリニル、イソキノリニル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、モルホリノ、ペペリジニル、ピロリジニル、チエニル、シクロヘキシル、シクロペンチル、シクロヘキセニル、およびシクロペンテニルよりなる群から選択される。

20

30

【 0 0 3 7 】

なお他の態様において、 $Q^2$  は、( 2 - ヒドロキシ - エチルアミノ ) - ピラジン - 2 - イル、1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル、2 - ( 5 - メチル - ピリジン - 2 - イル ) - フェニル、2 , 3 - ジフルオロフェニル、2 , 4 - ジフルオロフェニル、2 , 4 - ジメトキシフェニル、2 , 5 - ジフルオロフェニル、2 , 6 - ジフルオロフェニル、2 , 6 - ジメチル - ピリジン - 3 - イル、2 - アセトアミドフェニル、2 - アミノカルボニルフェニル、2 - アミノ - ピリミジン - 5 - イル、2 - クロロ - 4 - メトキシ - ピリミジン - 5 - イル、2 - クロロ - 5 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル、2 - クロロ - フェニル、2 - クロロ - ピリジン - 3 - イル、2 - クロロ - ピリジン - 3 - イル、2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル、2 - ジフルオロ - 3 - メトキシフェニル、2 - エチル - フェニル、2 - フルオロ - 3 - メトキシ - フェニル、2 - フルオロ - 3 - メチルフェニル、2 - フルオロ - 4 - メチルフェニル、2 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル、2 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル、2 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル、2 - フルオロ - 5 - メチルフェニル、2 - フルオロフェニル、2 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル、2 - ヒドロキシメチル - 3 - メトキシフェニル、2 - ヒドロキシメチルフェニル、2 - メトキシ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル、2 - メトキシフェニル、2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル、2 - メトキシ - ピリミジン - 4 - イル、2 - メチルフェニル、2 - メチル - ピリジン - 3 - イル、2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - イル、2 - フェノキシフェニル、2 - トリフルオロメトキシフェニル、3 , 5 - ジメチル - イソオキサゾール - 4 - イル、3 , 6 - ジメチル - ピラジン - 2 - イル、

40

50

3 - アセトアミドフェニル、3 - アミノカルボニルフェニル、3 - ブロモ - フェニル、3 - クロロ - ピラジン - 2 - イル、3 - シアノフェニル、3 - ジメチルアミノフェニル、3 - エトキシ - フェニル、3 - エチル - 4 - メチル - フェニル、3 - エチニル - フェニル、3 - フルオロ - 6 - メトキシ - ピリジン - 2 - イル、3 - フルオロ - 6 - メトキシ - ピリジン - 2 - イル、3 - フルオロフェニル、3 - フルオロ - ピラジン - 2 - イル、3 - メタンズルホンアミドフェニル、3 - メトキシカルボニルフェニル、3 - メトキシフェニル、3 - メトキシ - ピラジン - 2 - イル、3 - メチル - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピラジン - 5 - イル、3 - メチルフェニル、3 - メチル - ピリジン - 2 - イル、3 - トリフルオロメトキシフェニル、3 - トリフルオロメトキシ - フェニル、3 - トリフルオロメチルフェニル、4 , 5 - ジメトキシ - ピリミジン - 2 - イル、4 , 5 - ジメトキシ - ピリミジン - 2 - イル、4 - アミノ - 5 - フルオロ - ピリミジン - 2 - イル、4 - クロロ - 2 , 5 - ジメトキシ - フェニル、4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル、4 - クロロ - 2 - メトキシ - 5 - メチル - フェニル、4 - クロロ - ピリジン - 3 - イル、4 - エトキシ - ピリミジン - 5 - イル、4 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル、4 - フルオロフェニル、4 - メトキシ - 5 - メチル - ピリミジン - 2 - イル、4 - メトキシ - 5 - メチル - ピリミジン - 2 - イル、4 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル、4 - メトキシ - ピリミジン - 2 - イル、4 - メトキシ - ピリミジン - 5 - イル、4 - メチル - ピリジン - 2 - イル、4 - メチル - ピリジン - 3 - イル、5 , 6 - ジメトキシ - ピラジン - 2 - イル、5 - アセチル - チオフェン - 2 - イル、5 - アミノ - 6 - メトキシ - 3 - メチル - ピラジン - 2 - イル、5 - アミノ - 6 - メトキシ - ピラジン - 2 - イル、5 - クロロ - 4 - メトキシ - ピリミジン - 2 - イル、5 - クロロ - 6 - メトキシ - ピラジン - 2 - イル、5 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル、5 - フルオロ - 4 - メトキシ - ピリミジン - 2 - イル、5 - フルオロ - 6 - メトキシ - ピラジン - 2 - イル、5 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル、5 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル、5 - トリフルオロメチル - ピリミジン - 2 - イル、6 - アセチル - ピリジン - 2 - イル、6 - クロロ - ピラジン - 2 - イル、6 - エトキシ - ピラジン - 2 - イル、6 - エチル - ピリジン - 2 - イル、6 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル、6 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル、6 - ヒドロキシ - ピリジン - 2 - イル、6 - メトキシ - 5 - メチル - ピラジン - 2 - イル、6 - メトキシ - ピラジン - 2 - イル、6 - メトキシ - ピリジン - 2 - イル、6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル、6 - メチルアミノ - ピラジン - 2 - イル、6 - メチル - ピリジン - 2 - イル、および 6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イルよりなる群から選択される。

【 0 0 3 8 】

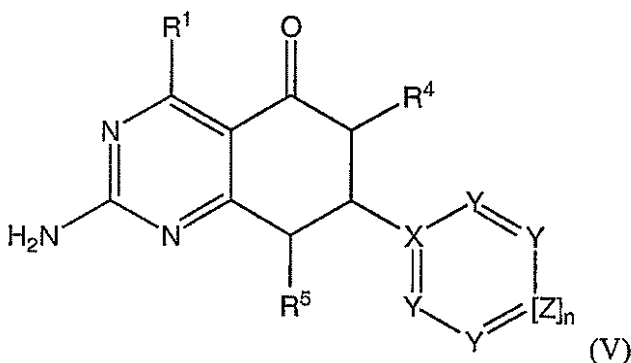
式 ( I V ) および ( I V a ) の化合物の 1 つの実施形態において、 $R^9$  および  $R^{10}$  は水素である。別の態様において、 $R^9$  または  $R^{10}$  の一方は水素であって、他方はハロまたは  $C_1 - C_6$  アルコキシである。いくつかの態様において、 $R^9$  または  $R^{10}$  の 1 つはフルオロである。他の態様において、 $R^9$  または  $R^{10}$  の 1 つはメトキシである。

【 0 0 3 9 】

1 つの実施形態において、薬学的に受容可能なキャリア、および式 ( V ) :

【 0 0 4 0 】

【 化 1 8 】



10

20

30

40

50

[ 式中、

n は 0 または 1 であり；

n が 1 である場合、X は C であり、Y は、各位置において、C Q<sup>1</sup> および N から選択され、Z は C R<sup>2</sup> および N から独立して選択され、そして

n が 0 である場合、X は C または N であり、Y は、各位置において、C Q<sup>1</sup>、N、N Q<sup>2</sup>、O、および S から独立して選択され；

各 Q<sup>1</sup> は、独立して、

( 1 ) 水素、

( 2 ) ハロゲン、

( 3 ) 置換されたまたは置換されていない C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、

10

( 4 ) 置換されたまたは置換されていない C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルケニル、

( 5 ) 置換されたまたは置換されていない C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルキニル、

( 6 ) 置換されたまたは置換されていない C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> シクロアルキル、

( 7 ) 置換されたまたは置換されていない C<sub>5</sub> - C<sub>7</sub> シクロアルケニル、

( 8 ) 置換されたまたは置換されていないアリール、

( 9 ) 置換されたまたは置換されていないヘテロアリール、

( 10 ) 置換されたまたは置換されていないヘテロシクリル、

( 11 ) 置換されたまたは置換されていないアミノ、

( 12 ) - OR<sup>3</sup>、- SR<sup>3</sup>、または - N ( R<sup>3</sup> )<sub>2</sub>、

( 13 ) - C ( O ) R<sup>3</sup>、- CO<sub>2</sub> R<sup>3</sup>、- C ( O ) N ( R<sup>3</sup> )<sub>2</sub>、- S ( O ) R<sup>3</sup>、  
- SO<sub>2</sub> R<sup>3</sup>、または - SO<sub>2</sub> N ( R<sup>3</sup> )<sub>2</sub>、

20

( 14 ) - OC ( O ) R<sup>3</sup>、- N ( R<sup>3</sup> ) C ( O ) R<sup>3</sup>、または - N ( R<sup>3</sup> ) SO<sub>2</sub> R<sup>3</sup>、

( 15 ) - CN、および

( 16 ) - NO<sub>2</sub>

よりなる群から選択され；

各 Q<sup>2</sup> は独立して、

( 1 ) 水素、

( 2 ) 置換されたまたは置換されていない C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、

( 3 ) 置換されたまたは置換されていない C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルケニル、

30

( 4 ) 置換されたまたは置換されていない C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルキニル、

( 5 ) 置換されたまたは置換されていない C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> シクロアルキル、

( 6 ) 置換されたまたは置換されていない C<sub>5</sub> - C<sub>7</sub> シクロアルケニル、

( 7 ) 置換されたまたは置換されていないアリール、

( 8 ) 置換されたまたは置換されていないヘテロアリールおよび

( 9 ) 置換されたまたは置換されていないヘテロシクリル

よりなる群から選択され；

R<sup>1</sup> は、

( 1 ) 水素、

( 2 ) ハロゲン、

40

( 3 ) ヒドロキシル、

( 4 ) C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシ、

( 5 ) チオール、

( 6 ) C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルチオール、

( 7 ) 置換されたまたは置換されていない C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、

( 8 ) アミノ、アルキルアミノ、アリールアミノ、またはアラールキルアミノ、

( 9 ) 置換されたまたは置換されていないアリール、

( 10 ) 置換されたまたは置換されていないヘテロアリール、および

( 11 ) 置換されたまたは置換されていないヘテロシクリル

よりなる群から選択され；

50

R<sup>2</sup> は、

- (1) 水素、
- (2) ハロゲン、
- (3) 置換されたまたは置換されていない C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、および
- (4) -OR<sup>3</sup>、-SR<sup>3</sup>、または -N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>

よりなる群から選択され；

R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> は、独立して、

- (1) 水素、
- (2) ハロゲン、
- (3) 置換されたまたは置換されていない C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、
- (4) -OR<sup>3</sup>、-SR<sup>3</sup>、または -N(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>、および
- (5) -OC(O)R<sup>3</sup>、-N(R<sup>3</sup>)C(O)R<sup>3</sup>、または -N(R<sup>3</sup>)SO<sub>2</sub>R

10

3

よりなる群から選択され；

各 R<sup>3</sup> は、独立して、

- (1) 水素、
- (2) 置換されたまたは置換されていない C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、
- (3) 置換されたまたは置換されていない C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルケニル、
- (4) 置換されたまたは置換されていない C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルキニル、
- (5) 置換されたまたは置換されていない C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> シクロアルキル、
- (6) 置換されたまたは置換されていない C<sub>5</sub> - C<sub>7</sub> シクロアルケニル、
- (7) 置換されたまたは置換されていないアリール、
- (8) 置換されたまたは置換されていないヘテロアリール、
- (9) 置換されたまたは置換されていないヘテロシクリル、および
- (10) 置換されたまたは置換されていないアミノ

20

よりなる群から選択される]

を有する化合物またはその立体異性体、互変異性体、または薬学的に受容可能な塩を含む医薬組成物が提供される。

#### 【0041】

式(I)、(Ia)、(II)、(IIa)、(III)、(IV)、(IVa)、および(V)の化合物では、代表的な置換されたアルキル基は、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキルおよびスルホンアミドアルキル基を含む。

30

#### 【0042】

代表的なアリール基はフェニル基を含む。

#### 【0043】

代表的なヘテロアリール基はピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、インドリル、キノリニル、オキサゾリル、チアゾリル、およびチエニル基を含む。

40

#### 【0044】

式(I)、(Ia)、(II)、(IIa)、(IV)、(IVa)、および(V)の化合物の1つの実施形態において、R<sup>1</sup>は水素、または置換されたまたは置換されていない C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルである。いくつかの態様において、R<sup>1</sup>はメチルである。

#### 【0045】

式(I)、(Ia)、(III)、および(V)の化合物の1つの実施形態において、R<sup>2</sup>は水素、ハロ、または C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシである。いくつかの態様において、R<sup>2</sup>は水素である。他の態様において、R<sup>2</sup>はフルオロである。なお他の態様において、R<sup>2</sup>はメトキシである。

#### 【0046】

50

式 (I)、(Ia)、(III)、(IIa)、(IV)、(IVa) および (V) の化合物の 1 つの実施形態において、R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> の 1 つは水素である。いくつかの態様において、R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> の双方は水素である。

【0047】

式 (I)、(Ia)、(III)、および (V) の化合物の 1 つの実施形態において、Q<sup>1</sup> または Q<sup>2</sup> の一方は独立して、置換されたおよび置換されていないフェニル、置換されたおよび置換されていないピリジル、置換されたおよび置換されていないピリミジニル、置換されたおよび置換されていないピラジニル、置換されたおよび置換されていないインドリル、置換されたおよび置換されていないチアゾリル、および置換されたおよび置換されていないチエニルから選択される。

10

【0048】

式 (I)、(Ia)、(III)、および (V) の化合物の別の実施形態において、Q<sup>1</sup> または Q<sup>2</sup> の一方は、独立して、ペリリジニル、モルホリニル、ピロリジノニル、およびベンジルアミノから選択される。

【0049】

式 (I)、(Ia)、(III)、および (V) の化合物の別の実施形態において、Q<sup>1</sup> または Q<sup>2</sup> の一方は、独立して、シクロヘキシルおよびシクロペンチルから選択される。

【0050】

式 (I)、(Ia)、(III)、および (V) の化合物の別の実施形態において、Q<sup>1</sup> または Q<sup>2</sup> の一方は、独立して、シクロヘキセニルおよびシクロペンテニルから選択される。

20

【0051】

式 (I)、(Ia)、(III)、および (V) の化合物の別の実施形態において、および開示された実施形態のいずれかの組合せにおいて、Q<sup>1</sup>、Q<sup>2</sup>、R<sup>2</sup>、または R<sup>3</sup> の 1 つは水素ではない。

【0052】

いくつかのそのような態様において、Q<sup>1</sup>、Q<sup>2</sup>、R<sup>2</sup>、または R<sup>3</sup> の少なくとも 1 つは置換されたまたは置換されていないアリール、置換されたまたは置換されていないヘテロシクリル、置換されたまたは置換されていないヘテロアリール、置換されたまたは置換されていない C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> シクロアルキルおよび置換されたまたは置換されていない C<sub>5</sub> - C<sub>7</sub> シクロアルケニルよりなる群から選択される。他の態様において、該アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> シクロアルキル、および C<sub>5</sub> - C<sub>7</sub> シクロアルケニルは、フェニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、インドリル、オキサジアゾール、チアジアゾール、フラニル、キノリニル、イソキノリニル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、モルホリノ、ペリリジニル、ピロリジニル、チエニル、シクロヘキシル、シクロペンチル、シクロヘキセニル、およびシクロペンテニルよりなる群から選択される。

30

【0053】

式 (I)、(Ia)、(III)、および (V) の化合物の 1 つの実施形態において、Q<sup>1</sup> または Q<sup>2</sup> の一方は、(2 - ヒドロキシ - エチルアミノ) - ピラジン - 2 - イル、1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル、2 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - フェニル、2, 3 - ジフルオロフェニル、2, 4 - ジフルオロフェニル、2, 4 - ジメトキシフェニル、2, 5 - ジフルオルフェニル、2, 6 - ジフルオルフェニル、2, 6 - ジメチル - ピリジン - 3 - イル、2 - アセトアミドフェニル、2 - アミノカルボニルフェニル、2 - アミノ - ピリミジン - 5 - イル、2 - クロロ - 4 - メトキシ - ピリミジン - 5 - イル、2 - クロロ - 5 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル、2 - クロロ - フェニル、2 - クロロ - ピリジン - 3 - イル、2 - クロロ - ピリジン - 3 - イル、2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル、2 - ジフルオロ - 3 - メトキシフェニル、2 - エチル - フェニル、2 - フルオロ - 3 - メトキシ - フェニル、2 - フルオロ - 3 - メチルフェニル、2 - フルオロ - 4 - メ

40

50

チルフェニル、2 - フルオロ - 4 - メチル - フェニル、2 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル、2 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル、2 - フルオロ - 5 - メチルフェニル、2 - フルオロフェニル、2 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル、2 - ヒドロキシメチル - 3 - メトキシフェニル、2 - ヒドロキシメチルフェニル、2 - メトキシ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル、2 - メトキシフェニル、2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル、2 - メトキシ - ピリミジン - 4 - イル、2 - メチルフェニル、2 - メチル - ピリジン - 3 - イル、2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - イル、2 - フェノキシフェニル、2 - トリフルオロメトキシフェニル、3, 5 - ジメチル - イソオキサゾール - 4 - イル、3, 6 - ジメチル - ピラジン - 2 - イル、3 - アセトアミドフェニル、3 - アミノカルボニルフェニル、3 - プロモ - フェニル、3 - クロロ - ピラジン - 2 - イル、3 - シアノフェニル、3 - ジメチルアミノフェニル、3 - エトキシ - フェニル、3 - エチル - 4 - メチル - フェニル、3 - エチニル - フェニル、3 - フルオロ - 6 - メトキシ - ピリジン - 2 - イル、3 - フルオロ - 6 - メトキシ - ピリジン - 2 - イル、3 - フルオロフェニル、3 - フルオロ - ピラジン - 2 - イル、3 - メタンスルホンアミドフェニル、3 - メトキシカルボニルフェニル、3 - メトキシフェニル、3 - メトキシ - ピラジン - 2 - イル、3 - メチル - 3 H - イミダゾ [ 4, 5 - b ] ピラジン - 5 - イル、3 - メチルフェニル、3 - メチル - ピリジン - 2 - イル、3 - トリフルオロメトキシフェニル、3 - トリフルオロメトキシ - フェニル、3 - トリフルオロメチルフェニル、4, 5 - ジメトキシ - ピリミジン - 2 - イル、4, 5 - ジメトキシ - ピリミジン - 2 - イル、4 - アミノ - 5 - フルオロ - ピリミジン - 2 - イル、4 - クロロ - 2, 5 - ジメトキシ - フェニル、4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル、4 - クロロ - 2 - メトキシ - 5 - メチル - フェニル、4 - クロロ - ピリジン - 3 - イル、4 - エトキシ - ピリミジン - 5 - イル、4 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル、4 - フルオロフェニル、4 - メトキシ - 5 - メチル - ピリミジン - 2 - イル、4 - メトキシ - 5 - メチル - ピリミジン - 2 - イル、4 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル、4 - メトキシ - ピリミジン - 2 - イル、4 - メトキシ - ピリミジン - 5 - イル、4 - メチル - ピリジン - 2 - イル、4 - メチル - ピリジン - 3 - イル、5, 6 - ジメトキシ - ピラジン - 2 - イル、5 - アセチル - チオフェン - 2 - イル、5 - アミノ - 6 - メトキシ - 3 - メチル - ピラジン - 2 - イル、5 - アミノ - 6 - メトキシ - ピラジン - 2 - イル、5 - クロロ - 4 - メトキシ - ピリミジン - 2 - イル、5 - クロロ - 6 - メトキシ - ピラジン - 2 - イル、5 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル、5 - フルオロ - 4 - メトキシ - ピリミジン - 2 - イル、5 - フルオロ - 6 - メトキシ - ピラジン - 2 - イル、5 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル、5 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル、5 - トリフルオロメチル - ピリミジン - 2 - イル、6 - アセチル - ピリジン - 2 - イル、6 - クロロ - ピラジン - 2 - イル、6 - エトキシ - ピラジン - 2 - イル、6 - エチル - ピリジン - 2 - イル、6 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル、6 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル、6 - ヒドロキシ - ピリジン - 2 - イル、6 - メトキシ - 5 - メチル - ピラジン - 2 - イル、6 - メトキシ - ピラジン - 2 - イル、6 - メトキシ - ピリジン - 2 - イル、6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル、6 - メチルアミノ - ピラジン - 2 - イル、6 - メチル - ピリジン - 2 - イル、および 6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イルよりなる群から選択される。

10

20

30

40

## 【 0 0 5 4 】

式 ( I )、( I a )、( I I )、( I I a )、( I I I )、( I V )、( I V a ) および ( V ) の化合物の 1 つの実施形態において、R<sup>3</sup> はメチル、エチル、イソプロチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルよりなる群から選択される。

## 【 0 0 5 5 】

式 ( I )、( I a )、( I I )、( I I a )、( I I I )、( I V )、( I V a ) および ( V ) の化合物の別の実施形態において、R<sup>3</sup> は置換されたおよび置換されていないフェニル、置換されたおよび置換されていないチアゾリル、置換されたおよび置換されていないピリジル、置換されたおよび置換されていないピラジニル、および置換されたおよび置換されていないピリミジニルから選択される。

50

## 【 0 0 5 6 】

式 ( I )、( I a )、( I I )、( I I a )、( I I I )、( I V )、( I V a ) および ( V ) の化合物の別の実施形態において、 $R^3$  は 2 - アミノエチル、2 - ピペリジニルエチル、2 - ピペラジニルエチル、2 - モルホリニルエチル、および 2 - ( N - メチルピペラジニル ) エチルよりなる群から選択される。

## 【 0 0 5 7 】

1 つの実施形態において、本発明は、表 I および I I 中の化合物から選択される化合物または、立体異性体、互変異性体、薬学的に受容可能な塩、またはそのプロドラッグを提供する。別の実施形態において、本発明は、薬学的に受容可能なキャリア、および表 I および I I 中の化合物から選択される化合物または、立体異性体、互変異性体、薬学的に受

10

## 【 0 0 5 8 】

別の実施形態において、本発明の化合物はラセン非対称を呈する。さらに詳しくは、本発明の化合物はアトロプ異性体であってよく、これは別々の化学種として単離することができるコンフォーマーのサブクラスであり、単一結合の場合の制限された回転から生起する。

## 【 0 0 5 9 】

他の態様において、本発明は、2 - アミノ - キナゾリン - 5 - オン化合物の製法を提供する。本発明の代表的な化合物を作製する方法は実施例 1 ~ 1 9 に記載されている。さらに、式 ( I ) の化合物に加えて、中間体、およびそれらの対応する合成方法は本発明の範

20

## 【 0 0 6 0 】

他の態様において、本発明は、本明細書中に記載された H S P 9 0 阻害剤を含む組成物、および本明細書中に記載された H S P 9 0 阻害剤を利用する方法を提供する。

## 【 0 0 6 1 】

1 つの態様において、本発明は、単独の、あるいは他の抗癌剤と共に、ヒトまたは動物対象への投与に適した薬学的に受容可能なキャリアと共に少なくとも 1 つの 2 - アミノ - キナゾリン - 5 - オン化合物 (例えば、式 ( I )、( I a )、( I I )、( I I a )、( I I I )、( I V )、( I V a ) および ( V ) の化合物) を含む医薬組成物を提供する。

## 【 0 0 6 2 】

組合せ治療剤として用いるべき多数の適当な抗癌剤を、本発明の組成物および方法で用いることが考えられる。本発明の化合物と組み合わせて用いるべき適当な抗癌剤は、アポトーシスを誘導する剤；ポリヌクレオチド (例えば、リボザイム)；ポリペプチド (例えば、酵素)；薬物；生物学的ミメティックス；アルカロイド；アルキル化剤；抗腫瘍抗生物質；抗代謝産物；ホルモン；白金化合物；抗癌薬物、トキシンおよび/または放射線核種とコンジュゲートされたモノクローナル抗体；生物学的応答修飾剤 (例えば、インターフェロン [例えば、I F N - a] およびインターロイキン [例えば、I L - 2])；養子免疫療法剤；造血系成長因子；腫瘍細胞分化を誘導する剤 (例えば、全て - トランス - レチノイン酸)；遺伝子治療剤；アンチセンス療法試薬およびヌクレオチド；腫瘍ワクチン；脈管形成の阻害剤等を含む。本発明の 2 - アミノ - キナゾリン - 5 - オン化合物との共

30

40

## 【 0 0 6 3 】

ある実施形態において、本発明の 2 - アミノ - キナゾリン - 5 - オン化合物と組み合わせて用いるべき抗癌剤はアポトーシスを誘導または刺激する剤を含む。アポトーシスを誘導する剤は、限定されないが、放射線；キナーゼ阻害剤 (例えば、表皮成長因子受容体 [E G F R] キナーゼ阻害剤、血管内皮成長因子受容体 [V E G F R] キナーゼ阻害剤、線維芽細胞成長因子受容体 [F G F R] キナーゼ阻害剤、血小板由来成長因子受容体 [P G F R] キナーゼ阻害剤、および S T I - 5 7 1 などの B c r - A b l キナーゼ阻害剤 [G l e e v e c または G l i v e c])；アンチセンス分子；抗生物質 [例えば、ヘルセプチンおよびリツキサン]；抗 - エストロゲン [例えば、ラロキシフェンおよびタモキシ

50



フェン]；抗-アンドロゲン[例えば、フルタミド、ピカルタミド、フィナステリド、アミノ-グルケタミド、ケトコナゾールおよびコルチコステロイド]；シクロオキシゲナーゼ2(COX-2)阻害剤[例えば、セレコキシブ、メロキシカム、NS-398、および非ステロイド、抗-炎症薬物(NSAID)]；および癌治療薬物[例えば、イリノテカン(カンプトサル(Camptosar))、CPT-11、フルダラビン(フルダラ(Fludara))、ダカルバジン(DTIC)、デキサメタゾン、マイトキサントロン、ミロタルグ(Mylovalg)、VP-16、シスプラチン、5-FU、ドキソルビシン、タキソテルまたはタキソール]；細胞シグナリング分子；セラミドおよびサイトカイン；およびスタウロsporin等を含む。

【0064】

他の態様において、本発明は、本明細書中に記載された化合物および組成物を用いる方法を提供する。例えば、本明細書中に記載された化合物および組成物は癌の治療で用いることができる。本明細書中に記載された化合物および組成物は癌の治療用の医薬の製造で用いることもできる。

【0065】

1つの実施形態において、本発明は、癌などの細胞増殖病に罹ったヒトまたは動物対象を治療する方法を提供する。本発明は、治療を必要とするヒトまたは動物対象を治療する方法であって、単独で、あるいは他の抗癌剤と組み合わせて、治療上有効量の2-アミノ-4-キナゾリン-5-オン化合物または組成物(例えば、式(I)、(Ia)、(II)、(IIa)、(III)、(IV)、(IVa)の化合物、または式(V)の組成物)を対象に投与することを含む方法を提供する。

【0066】

別の実施形態において、本発明は、治療を必要とするヒトまたは動物対象において細胞増殖病を治療する方法であって、ヒトまたは動物対象において細胞増殖または腫瘍成長を低下させ、または防止するのに有効な量の2-アミノ-キナゾリン-5-オン化合物または組成物(例えば、式(I)、(Ia)、(II)、(IIa)、(III)、(IV)、(IVa)の化合物、または式(V)の組成物)を該対象に投与することを含む方法を提供する。

【0067】

別の実施形態において、本発明は、治療を必要とするヒトまたは動物対象において細胞増殖病を治療する方法であって、癌の治療用の少なくとも1種のさらなる薬剤と組み合わせて、対象において細胞増殖を低下させ、または防止するのに有効な量の2-アミノ-キナゾリン-5-オン化合物(例えば、式(I)、(Ia)、(II)、(IIa)、(III)、(IV)、(IVa)の化合物、または式(V)の組成物)を該対象に投与することを含む方法を提供する。

【0068】

本発明は、HSP90の阻害剤である化合物を提供する。阻害剤は、例えば、HSP90によって媒介される腫瘍/癌性細胞成長などの細胞増殖病の治療においてHSP90の阻害が示されるヒトまたは動物使用のための医薬組成物で有用である。特に、例えば、肺および気管支；前立腺；乳房；脾臓；結腸および直腸；甲状腺；胃；肝臓および肝臓内胆管；腎臓および腎盤；膀胱；子宮体；子宮頸部；卵巣；多発性ミエローマ；食道；急性骨髄性白血病；慢性骨髄性白血病；リンパ性白血病；骨髄様白血病；脳；口腔および咽頭；喉頭；小腸；非ホジキンリンパ腫；メラノーマ；および絨毛結腸アデノーマを含めたヒトまたは動物(例えば、ネズミ)の癌の治療で有用である。

【0069】

別の実施形態において、本発明はHSP90媒介障害を治療する方法を提供する。1つの方法において、有効量の2-アミノ-4-キナゾリン-5-オン化合物を、それを必要とする患者(例えば、ヒトまたは動物対象)に投与して、HSP90活性を媒介し(または調節)する。

【0070】

H S P 9 0 阻害活性を測定するための代表的なアッセイは実施例 2 1 に記載されている。好ましい実施形態において、本発明の 2 - アミノ - キナゾリン - 5 - オン化合物は、100  $\mu$  M 未満、またはそれと同等な H S P 9 0 活性を阻害する I C <sub>50</sub> 値を有する。より好ましい実施形態において、I C <sub>50</sub> 値は 50  $\mu$  M 未満またはそれと等しく、なおより好ましくは、I C <sub>50</sub> 値は 25  $\mu$  M 未満またはそれと等しい。さらにより好ましい実施形態は、10  $\mu$  M 未満またはそれと等しい I C <sub>50</sub> 値を有し、なおより好ましい実施形態は、1  $\mu$  M 未満またはそれと等しい I C <sub>50</sub> 値を有する。

#### 【0071】

以下の定義は本発明を良好に理解するために掲げる。

#### 【0072】

「アルキル」または「置換されていないアルキル」とは、ヘテル原子を含有しないヒドロカルビル基をいう。かくして、該フレーズはメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル等の直鎖アルキル基を含む。該フレーズは、限定されないが、以下の例によって供されるものを含めた直鎖アルキル基の分岐した鎖の異性体も含む：  
 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$  等。かくして、フレーズ「アルキル基」は第一級アルキル基、第二級アルキル基、および第三級アルキル基を含む。好ましいアルキル基は、1 ~ 12、1 ~ 6、または 1 ~ 3 の炭素原子を有する直鎖および分岐鎖のアルキル基を含む。

#### 【0073】

「アルキレン」または「置換されていないアルキレン」とは、2 つの結合点を有することを除いて、「アルキル」について前記したのと同じの残基をいう。例示的なアルキレン基はエチレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ )、プロピレン ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ )、およびジメチルプロピレン ( $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$ ) を含む。

#### 【0074】

「アルケニル」または「置換されていないアルケニル」とは、1 以上の炭素 - 炭素二重結合および 2 ~ 約 20 の炭素原子を有する直鎖および分岐したヒドロカルビルラジカルをいう。好ましいアルケニル基は 2 ~ 12 または 2 ~ 6 の炭素原子を有する直鎖および分岐したアルケニル基を含む。

#### 【0075】

「アルキニル」または「置換されていないアルキニル」とは、1 以上の炭素 - 炭素三重結合および 2 ~ 約 20 の炭素原子を有する直鎖および分岐したヒドロカルビルラジカルをいう。好ましいアルキニル基は、2 ~ 12 または 2 ~ 6 の炭素原子を有する直鎖および分岐したアルキニル基を含む。

#### 【0076】

「シクロアルキル」または「置換されていないシクロアルキル」とは、単環または多環アルキル置換基をいう。代表的な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、シクロヘプチル、またはシクロオクチルを含む。好ましいシクロアルキル基は、3 ~ 7 の炭素原子を有する。

#### 【0077】

「シクロアルケニル」または「置換されていないシクロアルケニル」とは、少なくとも 1 つの環炭素 - 炭素二重結合を有する単環または多環アルキル置換基をいう。好ましいシクロアルケニル基は、5 ~ 7 の炭素原子を有し、シクロペンテニルおよびシクロヘキセニ

10

20

30

40

50

ルを含む。

【 0 0 7 8 】

「置換されたアルキル」とは、炭素または水素に対する 1 以上の結合が、限定されないが、F、Cl、Br、および I などのハロゲン原子；ヒドロキシ基、アルコキシ基、アリールオキシ基、およびエステル基などの基における酸素原子；チオール基、アルキルおよびアリールスルフィド基、スルホン基、スルホニル基、およびスルホキシド基などの基における硫黄原子；アミン、アミド、アルキルアミン、ジアルキルアミン、アリールアミン、アルキルアリールアミン、ジアリールアミン、N - オキサイド、イミド、およびエナミンなどの基における窒素原子などの非水素および非炭素原子に対する結合によって置き換えられた前記定義のアルキル基をいう。置換されたアルキル基は、炭素または水素原子に対する 1 以上の結合がオキシ、カルボニル、カルボキシル、およびエステル基における酸素；イミン、オキシム、ヒドラゾンおよびニトリルなどの基における窒素などのヘテロ原子に対する高次結合（例えば、二重または三重結合）によって置き換えられた基も含む。置換されたアルキル基は、さらに、炭素または窒素原子に対する 1 以上の結合がアリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、またはシクロアルケニル基に対する結合によって置き換えられたアルキル基を含む。好ましい置換されたアルキル基は、とりわけ、炭素または水素原子に対する 1 以上の結合がフルオロ、クロロ、またはブロモ基に対する 1 以上の結合によって置き換えられたアルキル基を含む。別の好ましい置換されたアルキル基は、トリフルオロメチル基、およびトリフルオロメチル基を含有する他のアルキル基である。他の好ましい置換されたアルキル基は、炭素または水素原子に対する 1 以上の結合が、置換されたアルキル基がヒドロキシル、アルコキシまたはアリールオキシ基を含有するように酸素原子に対する結合によって置き換えられたものを含む。他の好ましい置換されたアルキル基は、アミン、または置換されたまたは置換されていないアルキルアミン、ジアルキルアミン、アリールアミン、（アルキル）アリールアミン、ジアリールアミン、ヘテロシクリルアミン、ジヘテロシクリルアミン、（アルキル）（ヘテロシクリル）アミン、または（アリール）（ヘテロシクリル）アミン基を有するアルキル基を含む。さらに他の好ましい置換されたアルキル基は、炭素または水素原子に対する 1 以上の基がアリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルケニル基に対する結合によって置き換えられたものを含む。置換されたアルキルの例は；  $(CH_2)_3NH_2$ 、 $-(CH_2)_3NH(CH_3)$ 、 $-(CH_2)_3NH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2C(=CH_2)CH_2NH_2$ 、 $-CH_2C(=O)CH_2NH_2$ 、 $-CH_2S(=O)_2CH_3$ 、 $-CH_2OCH_2NH_2$ 、 $-CO_2H$  である。置換されたアルキルの置換基の例は： $CH_3$ 、 $-C_2H_5$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $OC_2H_5$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OC(=O)CH_3$ 、 $-OC(=O)NH_2$ 、 $-OC(=O)N(CH_3)_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2CH_3$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NH_2SO_2CH_3$ 、 $-NHCOCH_3$ 、 $-NHC(=O)OCH_3$ 、 $-NH_2SO_2CH_3$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-SO_2NH_2$  およびハロである。

【 0 0 7 9 】

「置換されたアルケニル」は、置換されたアルキル基が置換されていないアルキル基に関して有する、置換されたアルケニル基に関して同一の意味を有する。置換されたアルケニル基は、非炭素または非水素原子がもう 1 つの炭素に二重結合した炭素に結合したアルケニル基、および非炭素または非窒素原子の 1 つがもう 1 つの炭素に対する二重結合に関与しない炭素に結合したものを含む。

【 0 0 8 0 】

「置換されたアルキニル」は、置換されたアルキル基が置換されていないアルキル基に対して有する、置換されていないアルキニル基に対して同一の意味を有する。置換されたアルキニル基は、非炭素または非窒素原子が、もう 1 つの炭素原子に対して三重結合した炭素に結合しているアルキニル基、および非炭素または非水素原子がもう 1 つの炭素に対する三重結合に関与しない炭素に結合したものを含む。

## 【0081】

「置換されたシクロアルキル」は、置換されたアルキル基が置換されていないアルキル基に対して有する、置換されていないシクロアルキル基に対する同一の意味を有する。

## 【0082】

「置換されたシクロアルケニル」は、置換されたアルキル基が置換されていないアルキル基に対して有する、置換されていないシクロアルケニル基に対する同一の意味を有する。

## 【0083】

「アリール」または「置換されていないアリール」とは、環ヘテロ原子を含有しない単環および多環の芳香族基をいう。本発明の化合物において置換基として使用される例示的なアリール部分はフェニル、ナフチル等を含む。

10

## 【0084】

「アラルキル」または「アリールアルキル」とは、前記定義のアリール基で置換されたアルキル基をいう。典型的には、本発明の化合物で使用されるアラルキル基は、アラルキル基のアルキル部分内に取り込まれた1～6の炭素原子を有する。本発明の化合物で使用される適当なアラルキル基は、例えば、ベンジル等を含む。「ヘテロアリールアルキル」または「ヘテロアラルキル」とは前記定義のヘテロアリール基で置換されたアルキル基をいう。典型的には、本発明の化合物で使用されるヘテロアリールアルキル基は、アラルキル基のアルキル部分内に取り込まれた1～6の炭素原子を有する。本発明の化合物で使用される適当なヘテロアリールアルキル基は、例えば、ピコリル等を含む。

20

## 【0085】

「アルコキシ」とは、RがC<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>アルキルであるRO - をいう。アルコキシ基の代表的な例はメトキシ、エトキシ、t - ブトキシ、トリフルオロメトキシ等を含む。

## 【0086】

「アミジノ」とは、部分R - C(=N) - NR' - (該ラジカルは「N<sup>1</sup>」窒素にある)およびR(NR')C=N - (該ラジカルは「N<sup>2</sup>」窒素にある)をいい、RおよびR'は水素、C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>アルキル、C<sub>5</sub> - C<sub>7</sub>アリールまたはC<sub>5</sub> - C<sub>7</sub>アラルキルであり得る。

## 【0087】

「アミノ」とは、本明細書では、基 - NH<sub>2</sub>をいう。用語「置換されたアミノ」および「アルキルアミノ」とは、本明細書では、基 - NRR'をいい、RはC<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>アルキルであって、R'は水素またはC<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>アルキルである。用語「ジアルキルアミノ」とは、本明細書では、基 - NRR'をいい、RおよびR'は、独立して、C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>アルキルである。用語「アリールアミノ」とは、本明細書では、基 - NRR'をいい、RはC<sub>5</sub> - C<sub>7</sub>アリールであって、R'は水素、C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>アルキル、またはC<sub>5</sub> - C<sub>7</sub>アリールである。用語「アラルキルアミノ」とは、本明細書では、基 - NRR'をいい、Rはアラルキルであって、R'は水素、C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>アルキル、C<sub>5</sub> - C<sub>7</sub>アリール、またはC<sub>5</sub> - C<sub>7</sub>アラルキルである。「ベンジルアミノ」とは基 - NHCH<sub>2</sub>Phをいう。

30

## 【0088】

「アミノアルキル」とは、アミノ基で置換されたアルキル基をいう。「アルキルアミノアルキル」および「ジアルキルアミノアルキル」とは、各々、前記定義のアルキルアミノまたはジアルキルアミノ基で置換されたアルキル基をいう。

40

## 【0089】

「アルコキシアルキル」とは基 - alk<sub>1</sub> - O - alk<sub>2</sub>をいい、alk<sub>1</sub>はC<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>アルキルであり、alk<sub>2</sub>はC<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>アルキルである。用語「アリールオキシアルキル」とは、基 - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>アルキル - O - C<sub>5</sub> - C<sub>7</sub>アリールをいう。「アルコキシアルキルアミノ」とは、本明細書では、基 - NR - (アルコシキアルキル)をいい、Rは水素、C<sub>5</sub> - C<sub>7</sub>アラルキル、またはC<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>アルキルを含む。

## 【0090】

「アミノカルボニル」とは、本明細書では、基 - C(O) - NH<sub>2</sub>をいう。「置換され

50

た「アミノカルボニル」とは、本明細書では、基 -  $C(O) - NRR'$  をいい、 $R$  は  $C_1 - C_7$  アルキルであり、 $R'$  は水素、または  $C_1 - C_7$  アルキルである。用語「アリアルアミノカルボニル」とは、本明細書では、基 -  $C(O) - NRR'$  をいい、 $R$  は  $C_5 - C_7$  アリールであり、 $R'$  は水素、 $C_1 - C_7$  アルキルまたは  $C_5 - C_7$  アリールである。「アラルキルアミノカルボニル」とは、本明細書では、基 -  $C(O) - NRR'$  をいい、 $R$  は  $C_5 - C_7$  アラルキルであり、 $R'$  は水素、 $C_1 - C_7$  アルキル、 $C_5 - C_7$  アリール、または  $C_5 - C_7$  アラルキルである。

#### 【0091】

「アミノスルホニル」とは、本明細書では、基 -  $S(O)_2 - NH_2$  である。「置換されたアミノスルホニル」とは、本明細書では、基 -  $S(O)_2 - NRR'$  をいい、 $R$  は  $C_1 - C_7$  アルキルであり、 $R'$  は水素または  $C_1 - C_7$  アルキルである。用語「アラルキルアミノスルホニルアリール」とは、本明細書では、基 -  $C_5 - C_7$  アリール  $S(O)_2 - NH -$  アラルキルをいう。

10

#### 【0092】

「アリールオキシ」とは  $RO -$  をいい、 $R$  はアリールである。

#### 【0093】

「カルボニル」とは二価の基 -  $C(O) -$  をいう。「アルキルカルボニル」とは基 -  $C(O)$  アルキルをいう。「アリールカルボニル」とは基 -  $C(O)$  アリールをいう。同様に、用語「ヘテロアリールカルボニル」、「アラルキルカルボニル」、および「ヘテロアラルキルカルボニル」とは、 $-C(O) - R$  をいい、 $R$  は、各々、ヘテロアリール、アラルキルおよびヘテロアラルキルである。

20

#### 【0094】

「カルボニルオキシ」とは一般に基 -  $C(O) - O$  をいう。そのような基はエステル -  $C(O) - O - R$  を含み、 $R$  は  $C_1 - C_7$  アルキル、 $C_3 - C_7$  シクロアルキル、 $C_5 - C_7$  アリール、または  $C_5 - C_7$  アラルキルである。用語「アリールカルボニルオキシ」とは、本明細書では、基 -  $C(O) - Op(C_5 - C_7 \text{ アリール})$  をいう。用語「アラルキルカルボニルオキシ」とは、本明細書では、基 -  $C(O) - O = (C_5 - C_7 \text{ アラルキル})$  をいう。

#### 【0095】

「シクロアルキルアルキル」とは、前記定義のシクロアルキル基で置換されたアルキル基をいう。典型的には、シクロアルキルアルキル基は、シクロアルキルアルキル基のアルキル部分内に取り込まれた 1 ~ 6 の炭素原子を有する。

30

#### 【0096】

「カルボニルアミノ」とは二価の基 -  $NH - C(O) -$  をいい、カルボニルアミノ基のアミド窒素の水素原子は  $C_1 - C_7$  アルキル、 $C_5 - C_7$  アリール、または  $C_5 - C_7$  アラルキル基で置き換えることができる。そのような基はカルバメートエステル ( $-NH - C(O) - O - R$ ) およびアミド -  $NH - C(O) - R$  などの部分を含み、 $R$  は直鎖または分岐鎖  $C_1 - C_7$  アルキル、 $C_3 - C_7$  シクロアルキル、または  $C_5 - C_7$  アリール、または  $C_5 - C_7$  アラルキルである。用語「アルキルカルボニルアミノ」とは  $-NH - C(O) - R$  をいい、 $R$  はその骨格構造において 1 ~ 約 7 の炭素原子を有するアルキルである。用語「アリールカルボニルアミノ」とは基 -  $NH - C(O) - R$  をいい、 $R$  は  $C_5 - C_7$  アリールである。同様に、用語「アラルキルカルボニルアミノ」とは  $-NH - C(O) - R$  をいい、 $R$  は  $C_5 - C_7$  アラルキルである。

40

#### 【0097】

「グアニジノ」または「グアニジル」とはグアニジン、 $H_2N - C(=NH) - N_2$  に由来する部分をいう。そのような部分はホルマール二重結合 (グアニジンの「2」 - 位置) を運ぶ窒素原子において結合したもの、例えば、ジアミノメチレンアミノ、 $(H_2N)_2C = NH -$ 、およびホルマール単結合 (グアニジンの「1」 - および / または「3」 - 位置) を運ぶ窒素原子のいずれかにおいて結合したもの、例えば、 $H_2N - C(=NH) - NH -$  を含む。窒素のいずれかにおける水素原子は、 $C_1 - C_7$  アルキル、 $C_5 - C_7$

50

アリール、または  $C_5 - C_7$  アラルキルなどの適当な置換基で置き換えることができる。

【0098】

「ハロゲン」または「ハロ」とは、クロロ、ブロモ、フルオロ、およびヨード基をいう。用語「ハロアルキル」とは、1以上のハロゲン原子で置換されたアルキルラジカルをいう。用語「ハロアルコキシ」とは、1以上のハロゲン原子で置換されたアルコキシラジカルをいう。

【0099】

「ヒドロキシル」または「ヒドロキシル」とは基 - OH をいう。

【0100】

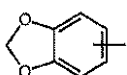
本明細書中で用いるとき、「複素環の」または「置換されていない複素環基」、「複素環」または「置換されていない複素環」、および「ヘテロシクリル」または「置換されていないヘテロシクリル」とは、窒素、酸素または硫黄から選択されるヘテロ原子を含有するいずれかの芳香族または非芳香族、単環または多環化合物をいう。その例は窒素、酸素または硫黄から選択されるヘテロ原子を含有する3-または4-員環、または窒素、酸素または硫黄よりなる群から選択される1~3のヘテロ原子を含有する5-または6-員環を含み；5-員環は0~2の二重結合を有し、6-員環は0~3の二重結合を有し；該窒素および硫黄原子は所望により酸化されていてもよく、該窒素および硫黄ヘテロ原子は所望により第四級化されていてもよく；前記複素環のいずれかが、ベンゼン環または独立して前記定義のもう1つの5-または6-員複素環に縮合したいずれの二環基も含む。用語「複素環」は、かくして、窒素がヘテロ原子である環、ならびに部分的にかつ十分に飽和した環を含み、また、例えば、ベンゾジオキソゾロ（これは、フェニル基に縮合した複素環構造を有する、すなわち、

10

20

【0101】

【化19】



）などの、少なくとも1つの環状構造を有する縮合および非縮合環状構造を含む。好ましい複素環は3~14の環原子を有し、例えば、ジアザピニル、ピロリル、ピロリジニル、ピラゾリル、ピラゾリジニル、イミダゾリル、イミダゾリジニル、ピリジル、ピペリジニル、ピラジニル、ピペラジニル、アゼチジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、チアゾリル、チアゾリジニル、イソチアゾリル、イソチアゾリジニル、インドリル、キノリニル、イソキノリニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、フリル、チエニル、トリアゾリル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフトピリジニル、インダゾリル、およびベンゾチエニルを含む。

30

【0102】

複素環部分は、例えば、限定されないが、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロ、オキソ ( $C=O$ )、アルキルイミノ ( $RN=$ 、式中、Rはアルキルまたはアルコキシ基である)、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシルアミノアルキル、アルコキシ、チオアルコキシ、ポリアルコキシ、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキルから独立して選択される種々の置換基でモノ置換またはジ置換されていてよい。

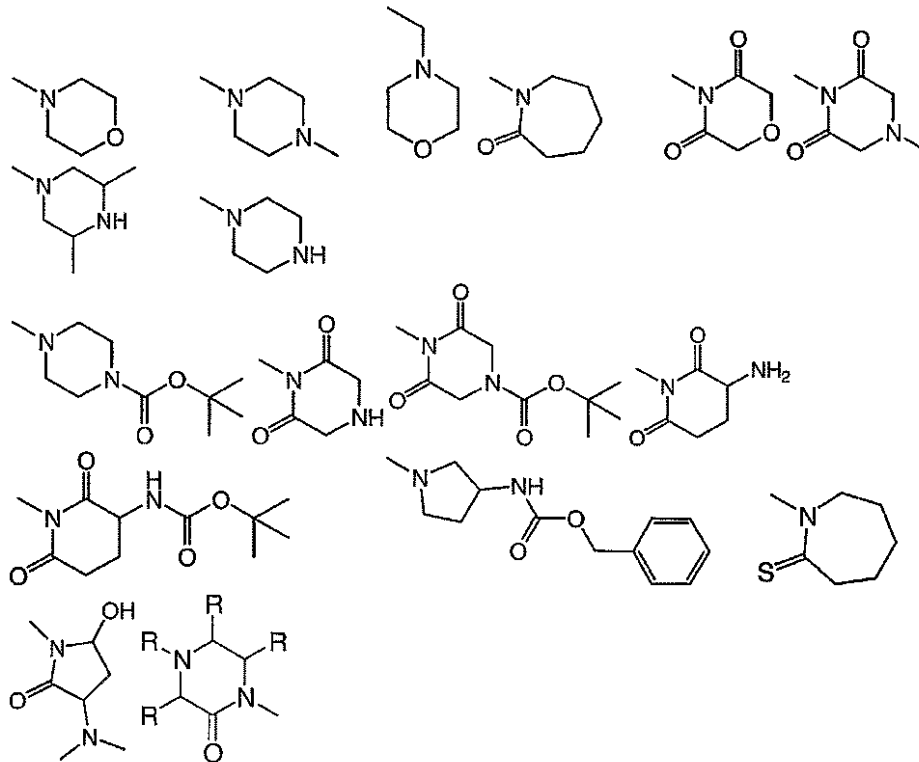
40

【0103】

複素環基は、本明細書中の開示と組み合わせて、有機および医学化学における当業者に明らかなように、以下に示す種々の位置に結合させることができる：

【0104】

## 【化 20】



10

20

[ 式中、R は H、または本明細書中に記載された複素環置換基である ]。

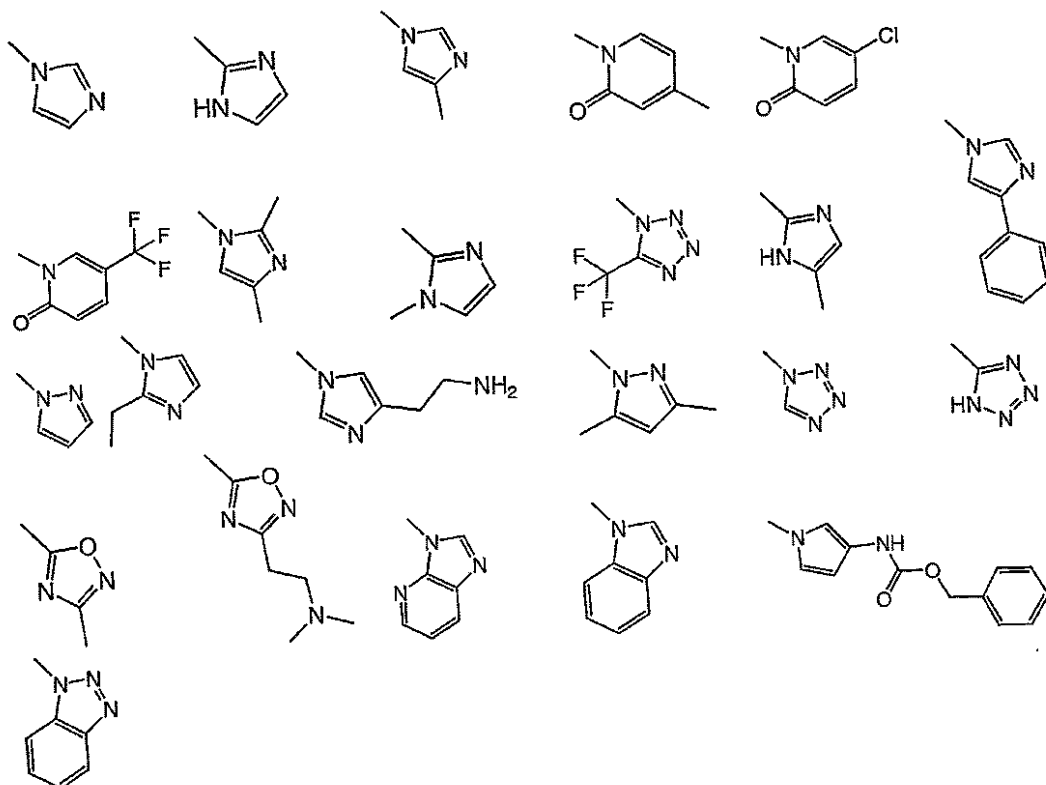
## 【0105】

「ヘテロアリール」または「置換されていないヘテロアリール」とは、本明細書では、芳香族環中に環原子として 1 ～ 4 のヘテロ原子を有する芳香族ヘテロシクリル基をいい、環原子の残りは炭素原子である。好ましいヘテロアリール基は 5 ～ 14 の環原子を有する。代表的なヘテロアリールは、例えば、イミダゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、インドリル、キノリニル、オキサゾリル、チエニル、チアゾリル、トリアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、およびベンズオキサゾリルを含む。ヘテロアリール基はさらに置換されていてよく、本明細書中の開示と組み合わせ、有機および医学化学分野における当業者に明らかなように、種々の位置に結合させることができる。代表的な置換されたおよび置換されていないヘテロアリール基は例えば、本明細書中に開示されたおよび以下に示す実施例に開示された化合物に見出されるものを含む。

30

## 【0106】

## 【化 2 1】



10

20

「ヘテロアリールアルキル」または「ヘテロアラールキル」とは、前記定義のヘテロアリール基で置換されたアルキル基をいう。典型的には、ヘテロアリールアルキル基は、ヘテロアリールアルキル基のアルキル部分内に取り込まれた 1 ~ 6 の炭素原子を有する。

## 【0107】

「イミノ」とは基 = NH をいう。

## 【0108】

「ニトロ」とは基 NO<sub>2</sub> をいう。

## 【0109】

30

「スルホニル」とは、本明細書では基 - SO<sub>2</sub> - をいう。「アルキルスルホニル」とは、構造 - SO<sub>2</sub> R - の置換されたスルホニルをいい、R は C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> アルキルである。本発明の化合物で使用されるアルキルスルホニル基は、典型的には、その骨格構造において 1 ~ 6 の炭素原子を有するアルキルスルホニル基である。かくして、本発明の化合物で使用される典型的なアルキルスルホニル基は、例えば、メチルスルホニル（すなわち、R はメチルである）、エチルスルホニル（すなわち、R はエチルである）、プロピルスルホニル（すなわち、R はプロピルである）などを含む。用語「アリールスルホニル」とは、本明細書では、基 - SO<sub>2</sub> - アリールをいう。用語「ヘテロシクリルスルホニル」とは、本明細書では、基 - SO<sub>2</sub> - ヘテロシクリルをいう。用語「アラールキルスルホニル」とは、本明細書では、基 - SO<sub>2</sub> - アラールキルをいう。用語「スルホンアミド」とは、本明細書では、- SO<sub>2</sub> NH<sub>2</sub> をいう。用語「スルホンアミドアルキル」とは（アルキル）SO<sub>2</sub> NH<sub>2</sub> - をいう。

40

## 【0110】

「チオ」または「チオール」とは基 - SH をいう。「アルキルチオ」または「アルキルチオール」とは例えば、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル基などのアルキル基で置換されたチオ基をいう。

## 【0111】

「チオアミド」とは基 - C(=S)NH<sub>2</sub> をいう。

## 【0112】

「任意に置換された」とは、水素の一価または二価ラジカルでの任意の置き換えをいう

50



。「置換された」とは、水素の一価または二価ラジカルでの置き換えをいう。特に断りのない限り、適当な置換基は、例えば、ヒドロキシル、アルコキシ、ニトロ、アミノ、イミノ、シアノ、ハロ、チオ、スルホニル、チオアミド、アミジノ、オキソ、オキサミジノ、メトキサミジノ、グアニジノ、スルホンアミド、カルボキシル、ホルミル、アルキル、ハロアルキル、アルキルアミノ、ハロアルキルアミノ、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルコキシアルキル、アルキルカルボニル、アミノカルボニル、アリールカルボニル、アラルキルカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、ヘテロアラルキルカルボニル、アルキルチオ、アミノアルキル、シアノアルキル、アリールなどを含む。他の適当な置換基は置換されたアルキルで示される置換基を含む。種々の適当な置換基の例は、本出願を通じて開示された化合物を参照しても見出される。

10

#### 【0113】

置換基はそれ自体が置換されていてよい。置換基上に置換された基はカルボキシル、ハロ、ニトロ、アミノ、シアノ、ヒドロキシル、アルキル、アルコキシ、アミノカルボニル、 $-SR$ 、チオアミド、 $SO_3H$ 、 $-SO_2R$ 、またはシクロアルキルであり得るが、 $R$ は典型的には水素、ヒドロキシルまたはアルキルである。

#### 【0114】

置換された置換基が直鎖基を含む場合、置換は鎖内（例えば、2-ヒドロキシプロピル、2-アミノブチルなど）で、または鎖末端で（例えば、2-ヒドロキシエチル、3-シアノプロピルなど）いずれかで起こり得る。置換された置換基は、共有結合した炭素またはヘテロ原子の直鎖、分岐した、または環状配置であり得る。

20

#### 【0115】

特に断りのない限り、明示的に本明細書中で定義されていない置換基の命名法は、官能性の末端部分、続いて結合点に向けての隣接官能性を命名することによって到達する。例えば、置換基「アルコキシヘテロアリール」とは、基（アルコキシ）-（ヘテロアリール）-をいう。

#### 【0116】

本発明の好ましい化合物は1000ダルトン未満、好ましくは750ダルトン未満の合計分子量を有する。本発明の化合物は、典型的には、少なくとも150ダルトンの最小分子量を有する。本発明の好ましい実施形態は、150および750ダルトンの間の分子量を有し、より好ましい実施形態は200および500ダルトンの間の分子量を有する。本発明の他の実施形態は300および450ダルトンの間の分子量を持つ化合物である。本発明の別の態様において、本発明の化合物は350および900ダルトンの間の分子量を有する。

30

#### 【0117】

同様に、前記定義は許容されない置換パターン（例えば、5つのフルオロ基で置換されたメチル）を含むことを意図しないのは理解される。そのような許容されない置換パターンは当業者によく知られている。

#### 【0118】

「カルボキシ-保護基」とは、化合物の他の官能部位に関連する反応が行われつつ、カルボン酸機能をブロックし、または保護するように使用される通常に使用されるカルボン酸保護エステル基の1つでエステル化されているカルボニル基をいう。加えて、カルボキシ保護基は固体支持体に結合させることができ、それにより、化合物は、対応する遊離酸を放出させる加水分解方法によって切断されるまで、カルボキシレートとして固体支持体に結合したままである。代表的なカルボキシ-保護基は、例えば、アルキルエステル、第二級アミドなどを含む。

40

#### 【0119】

本発明のある種の化合物は非対称的に置換された炭素原子を含む。そのような非対称的に置換された炭素原子により、特定の非対称的に置換された炭素原子における立体異性体の混合物、または単一の立体異性体を含む本発明の化合物を得ることができる。その結果、本発明の化合物のラセミ混合物、エナンチオマーの混合物、ならびにエナンチオマーは

50

本発明に含まれる。本明細書中で用いるとき、用語「S」および「R」立体配置は、IUPAC 1974 "RECOMMENDATIONS FOR SECTION E, FUNDAMENTAL STEREOCHEMISTRY," Pure Appl. Chem. 45:13-30, 1976によって定義されている。用語、は、環状化合物の環の位置について使用される。参照面の-側は、好ましい置換基がより低い番号付けの位置にある側である。参照面の反対面に存在する置換基はの記述子が割り当てられる。この用法は、「」が「当該面の下方に」を意味し、絶対立体配置を示す環状ステレオパレントについてのそれとは異なることに注意すべきである。本明細書中で用いるとき、および立体配置は、"Chemical Abstracts Index Guide," Appendix IV, paragraph 203, 1987によって定義されている。

10

#### 【0120】

本明細書中で用いるとき、用語「薬学的に受容可能な塩」とは、本発明の2-アミノ-キナゾリン-5-オン化合物の非毒性酸またはアルカリ土類金属塩をいう。これらの塩は、2-アミノ-キナゾリン-5-オン化合物の最終単離および精製の間に、あるいは、各々、適当な有機または無機の酸または塩基と該塩基または酸機能と別々に反応させることによってイン・サイチュで調製することができる。代表的な塩は、限定されないが、アセテート、アジペート、アルギネート、シトレート、アスパルテート、ベンゾエート、ベンゼンスルホネート、ビスルフェート、ブチレート、カンフォレート、カンフォールスルホネート、ジグルコネート、シクロペンタンプロピオネート、ドデシルスルフェート、エタンスルホネート、グルコヘプタノエート、グリセロホスフェート、ヘミ-スルフェート、ヘプタノエート、ヘキサノエート、フマレート、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホネート、ラクテート、マレエート、メタンスルホネート、ニコチネート、2-ナフタレンスルホネート、オキサレート、パモエート、ペクチネート、ペルスルフェート、3-フェニルプロピオネート、ピクレート、ピバレート、プロピオネート、スクシネート、スルフェート、タルトレート、チオシアネート、p-トルエンスルホネート、およびウンデカノエートを含む。また、塩基性窒素-含有基は、メチル、エチル、プロピルおよびブチルクロライド、プロマイド、およびイオダイドなどのアルキルハライド；ジメチル、ジエチル、ジブチル、およびジアミルスルフェート、ならびにジアアルキルスルフェート、デシル、ラウリル、ミリスチル、およびステアリルクロライド、プロマイドおよびイオダイドなどの長鎖ハライド、ベンジルおよびフェネチルプロマイドなどのアラキルハライドその他などの剤で第四級化することができる。水または油-可溶性または分散性生成物がそれにより得られる。

20

30

#### 【0121】

薬学的に受容可能な酸付加塩を形成するのに使用することができる酸の例は、塩酸、硫酸、およびリン酸などの無機酸、およびシュウ酸、マレイン酸、メタンスルホン酸、コハク酸およびクエン酸などの有機酸を含む。塩基性付加塩は、2-アミノ-キナゾリン-5-オン化合物の最終単離および精製の間に、あるいはカルボン酸部分を、薬学的に受容可能な金属カチオンの水酸化物、炭酸塩または炭酸水素塩などの適当な塩基と、またはアンモニア、有機第一級、第二級または第三級アミンと別々に反応させることによって、イン・サイチュで調製することができる。薬学的に受容可能な塩は、限定されないが、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アルミニウム塩等のアルカリおよびアルカリ土類金属に基づくカチオン、ならびに限定されないが、アンモニウム、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、エチルアミン等を含めた非毒性アンモニウム、第四級アンモニウム、およびアミンカチオンを含む。塩基付加塩の形成で有用な他の代表的な有機アミンは、ジエチルアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペラジン等を含む。

40

#### 【0122】

本明細書中で用いるとき、用語「薬学的に受容可能なプロドラッグ」とは、合理的利益

50

／危険性比率に合致し、かつそれらの意図した使用に効果的な、健全な医学的判断の範囲内で、過度な毒性、刺激、アレルギー反応等なくして、ヒトおよび下等動物の組織を接触させて用いるのに適した本発明の化合物のプロドラッグ、ならびに本発明の化合物の可能な場合には双子イオン形態をいう。用語「プロドラッグ」とは、イン・ビボにて迅速に転換されて、例えば、血液中の加水分解によって前記式の親化合物を生じる化合物をいう。徹底的な議論は、共にここに引用して援用する、Higuchi, T., and V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," A.C.S. Symposium Series 14, および "Bio-reversible Carriers in Drug Design," in Edward B. Roche (ed.), American Pharmaceutical Association, Pergamon Press, 1987 に提供されている。

10

【0123】

用語「HSP90 媒介障害」とは、HSP90 の阻害によって有利に治療することができる障害をいう。

【0124】

用語「細胞増殖病」とは、例えば、癌、腫瘍、過形成、再狭窄、心臓肥大、免疫障害、および炎症を含めた病気をいう。

【0125】

用語「癌」とは、例えば、肺および気管支；前立腺；乳房；膵臓；結腸および直腸；甲状腺；胃；肝臓および肝臓内胆管；腎臓および腎盤；膀胱；子宮体；子宮頸部；卵巣；多発性ミエローマ；食道；急性骨髄性白血病；慢性骨髄性白血病；リンパ性白血病；骨髄様白血病；脳；口腔および咽頭；喉頭；小腸；非ホジキンリンパ腫；メラノーマ；および絨毛結腸アデノーマを含めた、HSP90 の阻害によって有利に治療することができる癌の病気をいう。

20

【0126】

本発明の化合物は癌細胞の成長を阻害するにおいてイン・ビトロ、またはイン・ビボで有用である。該化合物は、単独で、あるいは薬学的に受容可能なキャリアまたは賦形剤と組み合わせて用いることができる。適当な薬学的に受容可能なキャリアまたは賦形剤は、例えば、リン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、多糖、二糖、澱粉、ゼラチン、セルロース、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、デキストロース、ヒドロキシプロピル - シクロデキストリン、ポリビニル - ピロリドン、低融解ワックス、イオン交換樹脂などの処理剤および薬物送達の修飾剤および増強剤、ならびにそのいずれかの2以上の組合せを含む。他の適当な薬学的に受容可能な賦形剤は、ここに引用して援用する、"Remington's Pharmaceutical Sciences," Mack Pub. Co., New Jersey, 1991 に記載されている。

30

【0127】

本発明の化合物の有効量は、一般には、本明細書中に記載されたアッセイのいずれかによって、当業者に知られた他のHSP90 活性アッセイによって、または癌の徴候の阻害または軽減を検出することによって、HSP90 活性を検出可能に阻害するのに十分ないずれの量も含む。

40

【0128】

キャリア物質と組み合わせて、単一投与形態を生じさせることができる活性成分の量は、治療すべき宿主および特定の投与態様に依存して変化するであろう。しかしながら、いずれかの特定の患者についての具体的な用量レベルは、使用する特定の化合物の活性、年齢、体重、全体的な健康、性別、食生活、投与の時間、投与の経路、排出の速度、薬物の組合せ、および療法を受けている特定の病気の重症度を含めた種々の因子に依存するであろう。所与の状況に対する治療上有効量は、ルーチン的な実験によって容易に決定することができ、これは通常の臨床家の技量および判断内のものである。

【0129】

50

本発明の目的では、治療上有効用量は、一般には、単一または分割用量にて宿主に投与される合計日用量である。例えば、毎日 0.001 ~ 1000 mg / kg 体重、より好ましくは毎日 1.0 ~ 30 mg / kg 体重の範囲であり得る。投与単位組成物は、日用量をなすその約数の量を含むことができる。

#### 【0130】

本発明の化合物は、所望であれば、慣用的な非毒性の薬学的に受容可能なキャリア、補助剤、およびビークルを含む投与単位処方にて経口、非経口、舌下、エアロゾル化または吸入スプレーにより直腸または局所投与することができる。局所投与は、経皮パッチまたはイオノフォレシスデバイスなどの経皮投与の使用を含むこともできる。本明細書中で用いるとき、用語非経口は皮下注射、静脈内、筋肉内、クモ膜下腔注射、または灌流技術を含む。

10

#### 【0131】

注射製剤、例えば、滅菌された注射水性もしくは油性懸濁液は、適当な分散または湿潤剤および懸濁化剤を用いて知られた技術に従って処方することができる。滅菌された注射製剤は、例えば、1, 3 - プロパンジオール中の溶液として、非毒性の非経口的に許容される希釈剤または溶媒中の滅菌注射溶液または懸濁液でもあり得る。使用できる許容されるビークルおよび溶媒の中には、水、リンゲル液、および等張塩化ナトリウム溶液がある。加えて、滅菌された不揮発性油が溶媒または懸濁化媒体として慣用的に使用される。この目的では、いずれの味のよい不揮発性油も使用することができ、合成モノ - またはジ - グリセリドを含む。加えて、オレイン酸などの脂肪酸が注射の調製で用いられる。

20

#### 【0132】

薬物の直腸投与用の坐薬は、通常の温度においては固体であるが、直腸温度では液体であり、従って直腸において融解させ薬物を放出させる、カカオバターおよびポリエチレングリコールなどの適当な非刺激性賦形剤と薬物とを混合することによって調製することができる。

#### 【0133】

経口投与用の固体投与形態はカプセル、錠剤、丸剤、粉末および顆粒を含むことができる。そのような固体投与形態において、活性化化合物をスクロース、ラクトースまたは澱粉などの少なくとも1つの不活性な希釈剤と混合することができる。そのような投与形態は、通常の慣行のように、不活性な希釈剤以外のさらなる物質、例えば、ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤を含むこともできる。カプセル、錠剤、および丸剤の場合には、投与形態は緩衝化剤を含むこともできる。錠剤および丸剤は、加えて、腸溶コーティングで調製することができる。

30

#### 【0134】

経口投与用の液体投与形態は、水などの当該分野で通常使用される不活性な希釈剤を含む、薬学的に受容可能なエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップ、およびエリキシルを含むことができる。そのような組成物は湿潤剤、乳化および懸濁化剤、シクロデキストリン、および甘味剤、フレーバーおよび香料剤などの補助剤を含むこともできる。

#### 【0135】

本発明の化合物はリポソームの形態で投与することもできる。当該分野で知られているように、リポソームは、一般には、リン脂質または他の脂質物質に由来する。リポソームは、水性媒体に分散させたモノ - またはマルチ - ラメラ水和液体結晶によって形成される。リポソームを形成することができるいずれの非毒性の生理学的に許容されるかつ代謝可能な脂質を用いることもできる。リポソーム形態の本発明の組成物は、本発明の化合物に加えて、安定化剤、保存剤、賦形剤などを含むことができる。好ましい脂質はリン脂質およびホスファチジルコリン（レシチン）（天然および合成双方）である。リポソームを形成する方法は当該分野で公知である。例えば、Prescott (ed.), "Methods in Cell Biology," Volume XIV, Academic Press, New York, 1976, p. 33 et seq. 参照。

40

#### 【0136】

50

本発明の化合物は唯一の活性な医薬剤として投与することができるが、それは癌の治療で用いられる 1 以上の他の剤と組み合わせて用いることもできる。癌の治療のための本発明の化合物と組み合わせて有用な代表的な剤は、例えば、イリノテカン、トポテカン、ゲムシタピン、ゲフィチニブ、パタラニブ、スニチニブ、ソラフェニル、エルロチニブ、デクスラゾキサン、グリーベック、ヘルセプチン、5 - フルオロウラシル、ロイコボリン、カルボプラチン、シスプラチン、タキサン、テザシタピン、シクロホスファミド、リンカアルカロイド、イマチニブ、アントラサイクリン、リツキシマブ、トラスツズマブ、トポイソメラーゼ I 阻害剤、ならびに他の癌化学治療剤を含む。

【0137】

本発明の化合物と組み合わせて使用すべき前記化合物は、ここに引用して援用する、P h y s i c i a n s ' D e s k R e f e r e n c e ( P D R ) 4 7 t h E d i t i o n ( 1 9 9 3 ) に示されている治療量で用いられ、あるいはそのような治療上有用な量は当業者に知られているであろう。

10

【0138】

本発明の化合物および他の抗癌剤は、推奨される最大臨床用量にて、あるいはより低い用量にて投与することができる。本発明の組成物における活性化合物の投与レベルを変化させて、投与の経路、病気の重症度および患者の応答に依って、所望の治療的応答を得ることができる。組合せは別々の組成物としてまたは双方の剤を含有する単一投与形態として投与することができる。組合せとして投与する場合、治療剤を別々の組成物として処方することができ、これは同一または異なる時点で与えられ、あるいは治療剤は単一組成物として与えることができる。

20

【0139】

タモキシフェンなどの抗エストロゲンは、細胞周期阻害剤 p 2 7 K i p の作用を必要とする細胞周期阻止の誘導を介して乳癌の成長を阻害する。最近、R a s - R a f - M A P キナーゼ経路の活性化が、p 2 7 K i p のリン酸化状態を、細胞周期を阻止することにおけるその阻害活性が弱められ、それにより、抗エストロゲン耐性に寄与するように変化させることが示されている ( D o n o v a n , ら、J . B i o l . C h e m . 2 7 6 : 4 0 8 8 8 , 2 0 0 1 ) 。 D o n o v a n らによって報告されているように、M E K 阻害剤での処理を介する M A P K シグナリングの阻害は、ホルモン難治性乳癌細胞系において、および回復されたホルモン感受性をそうするにおいて、p 2 7 のリン酸化状態を変化させた。従って、1 つの態様において、式 ( I )、( I a )、( I I )、( I I a )、( I I I )、( I V )、( I V a ) の化合物、または式 ( V ) の組成物は乳癌および前立腺癌などのホルモン依存性癌での治療に用いて、慣用的抗癌剤ではこれらの癌に通常見られるホルモン耐性を逆行させることができる。

30

【0140】

慢性骨髄性白血病 ( C M L ) などの血液学的癌において、染色体のトランスロケーションは、構成的に活性化された B C R - A B L チロシンキナーゼを担う。侵された患者は、A b l キナーゼ活性の阻害の結果、小分子チロシンキナーゼ阻害剤であるグリーベックに応答する。しかしながら、進行した段階の病気を持つ多くの患者は最初にグリーベックに応答するが、次いで、A b l キナーゼドメインにおける耐性 - 付与突然変異のため後に再発する。イン・ビトロ研究は、B C R - A v l はその効果を誘発するのに R a f キナーゼ経路を使用することを示した。加えて、同一経路における 1 を超えるキナーゼの阻害は、耐性 - 付与突然変異に対するさらなる保護を供する。従って、本発明の別の態様において、式 ( I )、( I a )、( I I )、( I I a )、( I I I )、( I V )、( I V a ) の化合物、または式 ( V ) の組成物を慢性骨髄性白血病 ( C M L ) などの血液学的癌の治療において、グリーベックなどの少なくとも 1 種のさらなる薬剤と組み合わせて用いて、少なくとも 1 種のさらなる薬剤に対する耐性を逆行または防止する。

40

【0141】

本発明の別の態様において、1 以上の本発明の化合物を含むキットが供される。代表的なキットは本発明の 2 - アミノ - キナゾリン - 5 - オン化合物 (例えば、式 ( I )、( I

50

a)、(II)、(IIa)、(III)、(IV)、(IVa)の化合物、または式(V)の組成物)、および化合物のHSP90阻害量を投与することによって細胞増殖病を治療するためのパッケージ添付文書または他の標識を含む。

【0142】

別の実施形態において、式(I)の化合物を合成する方法であって

- a) ベンズアルデヒド化合物をアセトンと縮合させて、4-フェニルブタ-3-エン-2-オン化合物を形成する工程；
  - b) 該4-フェニルブタ-3-エン-2-オン化合物をマロネートエステルと反応させ、その付加化合物の脱カルボアルコキシル化および脱水閉環を行って、5-フェニル-3-ヒドロキシシクロヘキサ-2-エノン化合物またはその互変異性体を形成する工程；
  - c) 該5-フェニル-3-ヒドロキシシクロヘキサ-2-エノン化合物またはその互変異性体を親電子アシル基でアシル化して、3-オキソ-5-フェニルシクロヘキサ-1-エニルエステル化合物を形成する工程；
  - d) 該3-オキソ-5-フェニルシクロヘキサ-1-エニルエステル化合物を触媒求核体で転位させる工程；次いで
  - e) 該2-アシル-5-フェニルシクロヘキサ-1,3-ジオン化合物をグアニジンと縮合させて、2-アミノ-キナゾリン化合物を形成する工程；
- を含む方法が提供される。

【0143】

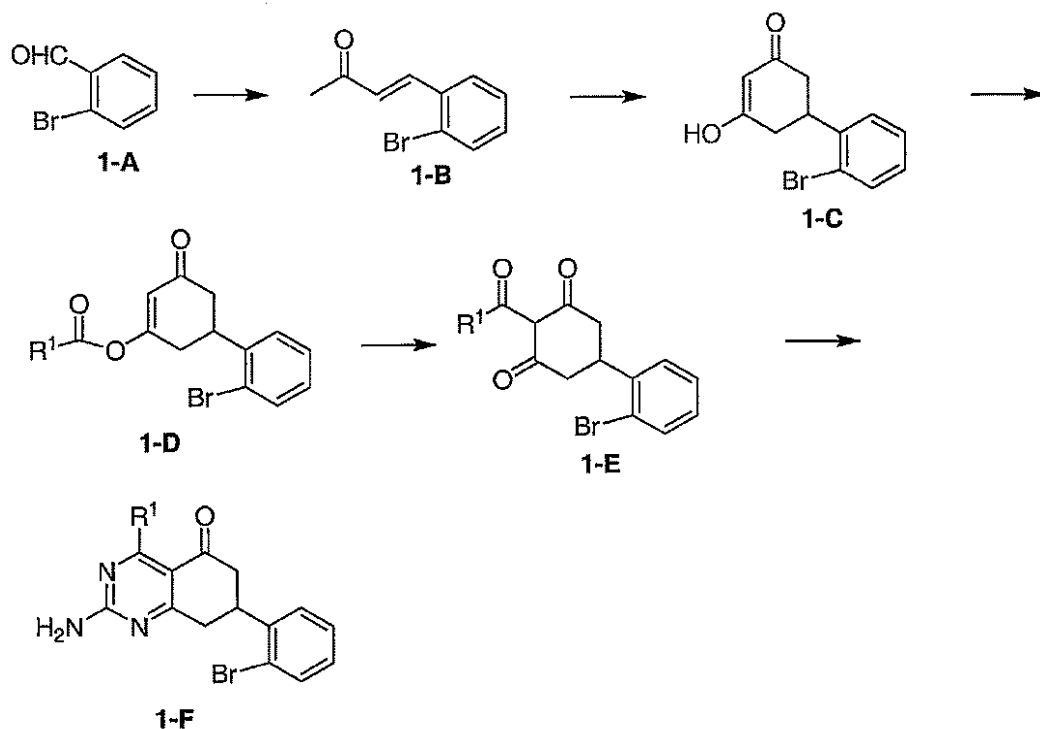
以下のスキーム1および2は、実施形態の中間体および化合物を調製するための一般的方法を示す。これらの化合物は当該分野で知られた、または商業的に入手可能な出発物質から調製される。説明目的のためだけに、スキーム1において、X-Y-Z環はプロモフェニルである。

【0144】

スキーム1

【0145】

【化22】



1つの態様において、実施形態のある化合物はスキーム1に示されたように調製することができる。4-(2-プロモフェニル)ブタ-3-エン-2-オン1-Bはアセトンでのホモロゲーションでプロモベンズアルデヒド1-Aから調製される。4-(2-プロモフ

エニル)ブタ-3-エン-2-オン1-Bのアセト酢酸メチル付加後の環化により、5-(2-プロモフェニル)-3-ヒドロキシシクロヘキサ-2-エノン1-Cが得られる。塩基の存在下におけるI-Cと $R^1COX$ (Xは脱離基である)などのアシル化剤との反応によりエステル1-Dが得られる。求核体の存在下で、アシル基が転位して、ジオン1-Eを得る。グアニジンとの引き続いての反応により2-アミノキナゾリン1-Fが得られる。

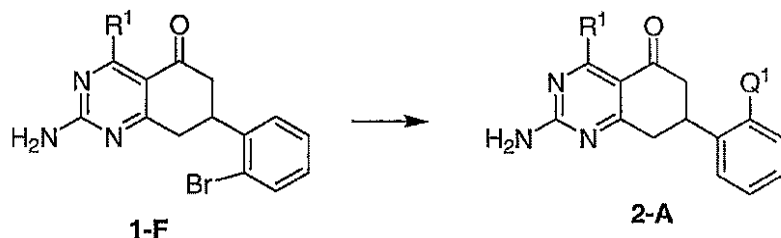
【0146】

スキーム2

【0147】

【化23】

10



1つの態様において、実施形態のある種の化合物はスキーム2に示したように調製することができる。種々の化合物2-Aは2-アミノ-7-(2-プロモフェニル)-キナゾリン1-Fから調製される。例えば、1つの例において、1-Fと適当な有機スズ誘導体とのカップリングは白金触媒の存在下で起こる。別の場合、1-Fとアリール誘導体とのカップリングはホウ素エステルまたはボロン酸誘導体を用いるスズキカップリングを介して起こる。別の例において、1-Fとアルコールとのエーテルを形成するためのカップリングは、炭酸セシウム存在下で起こる。別の例において、1-Fとアミンとのカップリングは、塩基または他の触媒の存在下で起こる。別の例において、1-Fのアシル化は、該化合物と一酸化炭素およびアルコールとの反応で起こる。別の例において、1-Fのアミド化は、ホルムアミドとの反応で起こる。

20

【0148】

以下の実施例を参照することによって本発明はより容易に理解され、該実施例は説明のために掲げるものであって、本発明を限定することを意図するのではない。

30

【実施例】

【0149】

以下の実施例を参照し、本発明の化合物は、本明細書中に記載された方法、または当該分野でよく知られた他の方法を用いて合成した。

【0150】

化合物および/または中間体は、2690 Separation Module (Millford, MA)を備えたWaters Millenniumクロマトグラフィシステムを用いて高速液体クロマトグラフィ(HPLC)によって特徴付けた。分析カラムはAlltech (Deerfield, IL)からのAlltima C-18逆相4.6 x 250 mmであった。グラジエント溶出を用い、典型的には5%アセトニトリル/95%水で出発し、40分間にわたって100%アセトニトリルまで進行させた。全ての溶媒は0.1%トリフルオロ酢酸(TFA)を含有した。化合物は、220または254 nmいずれかにおいて、紫外線(UV)吸収によって検出した。HPLC溶媒はBurdick and Jackson (Muskegan, MI)、またはFisher Scientific (Pittsburgh, PA)製であった。いくつかの場合、純度は、例えば、Baker-Flexシリカゲル1B2-Fフレキシブルシートなどのガラスまたはプラスチックで裏打ちされたシリカゲルプレートを用いて薄層クロマトグラフィ(TLC)によって評価した。TLCの結果は、紫外光下で、またはよく知られたヨウ素蒸気および他の種々の染色技術を使用することによって、容易に肉眼で検出された。

40

【0151】

50

質量分光測定分析は2つのLCMS機器のうちの1つで行った：Waters System (Alliance HT HPLCおよびMicromass ZQ質量分析計；カラム：Eclipse XDB-C18、2.1×50mm；溶媒系：0.05% TFAを含む水中の5～95%（または35～95%、または65～95%または95～95%）のアセトニトリル；流速0.8mL/分；分子量範囲500～1500；コーン電圧20V；カラム温度40℃）またはHewlett Packard System (Series 1100 HPLC；カラム：Eclipse XDB-C18、2.1×50mm；溶媒系：0.05% TFAを含む水中の1～95%アセトニトリル；流速0.4mL/分；分子量範囲150～850；コーン電圧50V；カラム温度30℃）。全ての質量はプロトン化された親イオンのものとして報告された。

10

#### 【0152】

GCMS分析はHewlett Packard機器 (Mass Selective Detector 5973を備えたHP6890 Seriesガスクロマトグラフ；インジェクター容量：1μL；初期カラム温度：50℃；最終カラム温度：250℃；ランブ時間：20分；ガス流速：1mL/分；カラム：5%フェニルメチルシロキサン，Model No. HP190915-443，寸法：30.0m×2.5m×0.25m)で行う。

#### 【0153】

核磁気共鳴 (NMR) 分析は、Varian 300MHz NMR (Palo Alto, CA) にて化合物のいくつかで行った。スペクトル参照はTMSまたは溶媒の公知の化学シフトのいずれかであった。いくつかの化合物試料を上昇した温度（例えば、75℃）でならして、増大した試料溶解性を増強させた。

20

#### 【0154】

本発明の化合物のいくつかの純度は元素分析 (Desert Analytics, Tucson, AZ) によって評価する。

#### 【0155】

融点はLaboratory Devices Mel-Temp装置 (Holliston, MA) で測定する。

#### 【0156】

調製分離はFlash 40クロマトグラフィーシステムおよびKP-Sil、60Å (Biotage, Charlottesville, VA) を用いて、またはシリカゲル (230～400メッシュ) 充填物質を用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーによって、またはC-18逆相カラムを用いるHPLCによって行った。Flash 40 Biotageシステムおよびフラッシュカラムクロマトグラフィーで使用される典型的な溶媒はジクロロメタン、メタノール、酢酸エチル、ヘキサン、アセトン、水性ヒドロキシアミン、およびポリエチルアミンであった。逆相HPLCで使用される典型的な溶媒は、種々の濃度のアセトニトリル、および0.1%トリフルオロ酢酸を含む水であった。

30

#### 【0157】

以下に示すのは実施例で用いる略語である：

AcOH：酢酸

40

aq：水性

ATP：アデノシン三リン酸

9-BBN：9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナン

Boc：tert-ブトキシカルボニル

Celite：ケイソウ土

DAPまたはDap：ジアミノプロピオネート

DCM：ジクロロメタン

DEAD：ジエチルアゾジカルボキシレート

DEA：ジイソプロピルエチルアミン

DMA：N,N-ジメチルアセトアミド

50



DMAP : 4 - ジメチルアミノピリジン  
 DME : 1 , 2 - ジメトキシメタン  
 DMF : N , N - ジメチルホルムアミド  
 DMSO : ジメチルスルホキシド  
 DPPA : ジフェニルホスホリルアジド  
 Et<sub>3</sub>N : トリエチルアミン  
 EDC : N - ( 3 - ジメチルアミノプロピル ) - N' - エチルカルボジイミド  
 EDCI : 1 - ( 3 - ジメチルアミノプロピル ) 3 - エチルカルボジイミド  
 EtOAc : 酢酸エチル  
 EtOH : エタノール  
 Fmoc : 9 - フルオレニルメトキシカルボニル  
 GC : ガスクロマトグラフィー  
 Gly - OH : グリシン  
 HATU : O - ( 7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル ) - N , N , N' , N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート  
 HBTU : 2 - ( 1 H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル ) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート  
 Hex : ヘキサン  
 HOAT : 1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール  
 HOBt : 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール  
 HPLC : 高速液体クロマトグラフィー  
 NIS : N - ヨードスクシンイミド  
 IC<sub>50</sub> 値 : 測定された活性の 50 % 減少を引き起こす阻害剤の濃度  
 iPrOH : イソプロパノール  
 LC / MS : 液体クロマトグラフィー / 質量分光測定  
 LRM : 低分解能質量分光分析  
 MeOH : メタノール  
 NaOMe : ナトリウムメトキド  
 nm : ナノメートル  
 NMP : N - メチルピロリドン  
 PPA : ポリリン酸  
 PPh<sub>3</sub> : トリフェニルホスフィン  
 PTFE : ポリテトラフルオロエチレン  
 PyBOP : ベンゾトリアゾール - 1 - イル - オキシ - トリス - ピロリジノ - ホスホニウム  
 RP - HPLC : 逆相高速液体クロマトグラフィー  
 RT : 室温  
 sat : 飽和  
 TEA : トリエチルアミン  
 TFA : トリフルオロ酢酸  
 THF : テトラヒドロフラン  
 TMS : トリメチルシラン  
 Thr : スレオニン  
 TLC : 薄層クロマトグラフィー  
 Trt - Br : 臭化トリフェニルメチル

10

20

30

40

本出願で開示された化合物の命名法は、Advanced Chemistry Development, Inc. から入手可能な ACD Name バージョン 5.07 ソフトウェア ( 2001 年 11 月 14 日 )、ACD Name Batch バージョン 5.04 ( 2002 年 5 月 28 日 ) を用いて、または ISIS / Base のための AutoNom 2000 ( 自動命名法 ) を用い、IUPAC 標準化命名法を実行することによって供され

50

る。他の化合物、中間体、および出発物質は標準 I U P A C 命名法を用いて命名した。

【 0 1 5 8 】

本発明による有機化合物は互変異性体の現象を呈することができることは理解されるべきである。本明細書内の化学構造は可能な互変異性形態の 1 つを表すことができるに過ぎないので、本発明が描かれた構造のいずれの互変異性形態も含むことは理解されるべきである。

【 0 1 5 9 】

本発明は説明のための本明細書中に記載する実施形態に限定されず、前記開示の範囲内にあるその全てのそのような形態を含むと理解される。

【 0 1 6 0 】

以下の実施例は、本発明の代表的な化合物を製造する方法を示す。

【 0 1 6 1 】

( 実施例 1 )

( 2 - アミノ - キナゾリン - 5 - オン化合物を合成するための代表的な方法：方法 A )

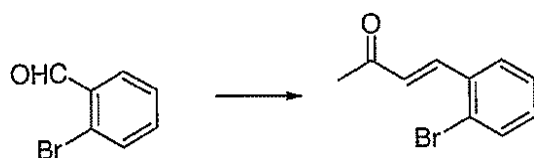
本実施例において、本発明の代表的な化合物を製造する方法 ( 方法 A ) を記載する。

【 0 1 6 2 】

工程 1 :

【 0 1 6 3 】

【 化 2 4 】



20

( E ) - 4 - ( 2 - ブロモフェニル ) ブタ 3 - エン - 2 - オン：磁気スターラーを備えた 1 0 0 m L 丸底フラスコ中で、5 . 0 0 g ( 0 . 0 2 7 モル ) の 2 - ブロモベンズアルデヒド、4 . 3 2 g ( 0 . 0 7 4 3 モル ) のアセトン、および 2 5 m L の水を合わせた。混合物を 6 5 まで加熱し、次いで、6 . 5 m L ( 0 . 0 0 1 6 5 モル ) の 1 % 水性水酸化ナトリウムを一度に加えた。反応を 6 5 にてさらに 1 . 5 時間攪拌し、次いで、室温まで冷却し、濃塩酸で p H 6 まで中和した。反応混合物を酢酸エチルで分配した。水性層を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機物を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、5 . 8 6 g ( 9 6 % 収率 ) の標記化合物を黄色油として得た。

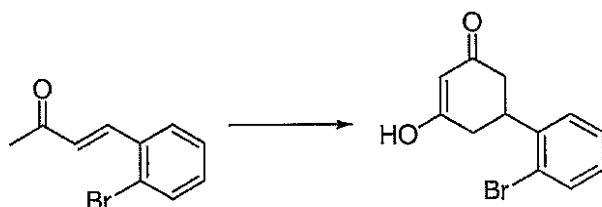
30

【 0 1 6 4 】

工程 2 :

【 0 1 6 5 】

【 化 2 5 】



40

5 - ( 2 - ブロモフェニル ) - 3 - ヒドロキシシクロヘキサ - 2 - エノン：0 . 6 6 g ( 0 . 0 2 9 モル ) のナトリウムを 2 5 m L の無水メタノールに溶解させた。ナトリウムメトキシドの形成が完了した後に、3 . 7 8 g ( 0 . 0 2 8 6 モル ) のアセト酢酸メチルを 2 0 分間にわたって滴下した。次いで、反応混合物を 5 0 まで加熱し、1 0 m L のメタノール中の ( E ) - 4 - ( 2 - ブロモフェニル ) ブタ - 3 - エン - 2 - オンを 3 0 分間に渡って滴下した。反応混合物を還流下でさらに 1 時間加熱し、次いで、2 5 m L の水で急冷した。メタノールを除去し、9 . 5 m L の 6 M 水性水酸化ナトリウムを加え、混合物

50

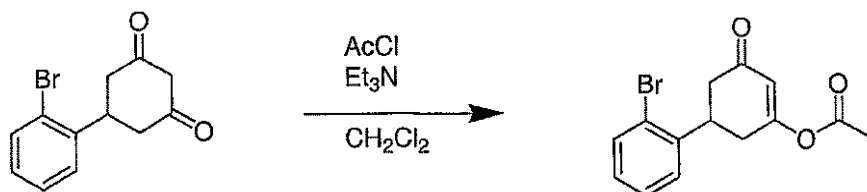
を 80℃ にて 1 時間加熱した。室温まで冷却した後、水性混合物を 50 mL のトルエンで洗浄した。水性層を 100℃ まで加熱し、9.5 mL の濃塩酸を激しくガスを発生させつつ 30 分間にわたって滴下した。混合物を還流下でさらに 1 時間攪拌し、次いで、室温まで冷却した。固体を濾過によって収集し水で洗浄し、真空下で乾燥した。20 mL のエーテルでの粉砕により、5.79 g (83% 収率) の標記化合物を白色固体として得た。

【0166】

工程 3 :

【0167】

【化 26】



10

酢酸 5-(2-ブロモフェニル)-3-オキシシクロヘキサ-1-エニル: 180 mL のジクロロメタンと、工程 2 で調製した 9.89 g (0.037 モル) の化合物を合わせた。溶液を 0℃ まで冷却し、5.7 mL (4.1 g、0.41 モル) のトリエチルアミンを充填し、続いて、2.9 mL (3.2 g、0.041 モル) の塩化アセチルを 20 分間にわたって滴下した。0℃ で 30 分間攪拌した後、反応混合物を室温まで暖め、次いで、200 mL の水で急冷した。有機相を収集し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、真空中で濃縮して、11.11 g (96% 収率) の標記化合物を透明なオレンジ色油として得た。

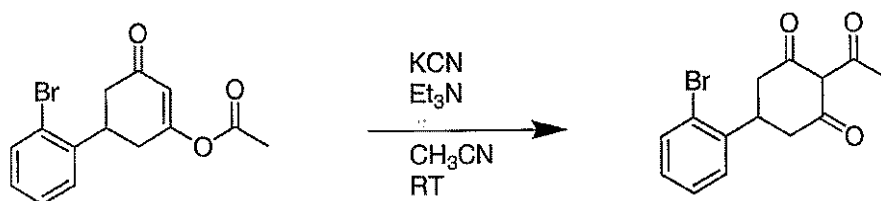
20

【0168】

工程 4 :

【0169】

【化 27】



30

2-アセチル-5-(2-ブロモフェニル)シクロヘキサ-1,3-ジオン: 100 mL のアセトニトリル、5.7 mL (0.041 ミリモル) のトリエチルアミンおよび 0.48 g (0.20 モル) のシアン化カリウムと、工程 3 で調製された 11.11 g (0.037 モル) の化合物を合わせた。反応混合物を室温にて 16 時間攪拌した。アセトニトリルを電圧下で除去し、得られた残渣を 200 mL の酢酸エチル中に採った。得られた溶液を 200 mL の 1 N の塩酸、続いて 200 mL の水で洗浄した。有機層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、真空中で濃縮し 10.74 g (97% 収率) の標記化合物が淡黄色固体として得られ、これは 4:1 ヘキサン/酢酸エチルで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによってさらに精製することができた。

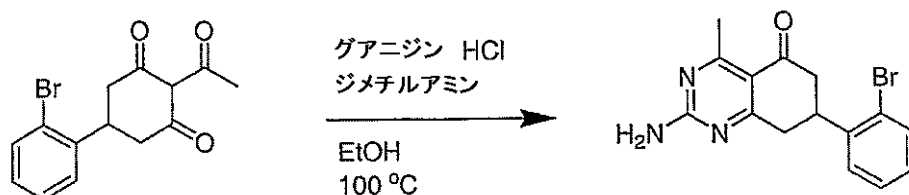
40

【0170】

工程 5 :

【0171】

## 【化 2 8】



2 - アミノ - 7 - ( 2 - ブロモフェニル ) - 7 , 8 - ジヒドロ - 4 - メチルキナゾリン - 5 ( 6 H ) - オン : 20 mL の無水エタノールと、工程 4 で調製された 8 . 10 g ( 0 . 026 モル ) の化合物とを合わせた。エタノール中のジメチルアミンの溶液 ( 33 % 、 32 mL 、 0 . 18 モル ) を加え、混合物を 1 時間で 100 まで加熱した。反応混合物を室温まで冷却し 6 . 3 g ( 0 . 066 モル ) の塩酸グアニジンを加えた。反応を 100 にて 16 時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却した後、得られた固体を濾過によって収集し、冷エタノールで洗浄した。真空中でさらに乾燥して、6 . 0 g ( 69 % 収率 ) の標記化合物を白色固体として得た。

10

## 【 0 1 7 2】

( 実施例 2 )

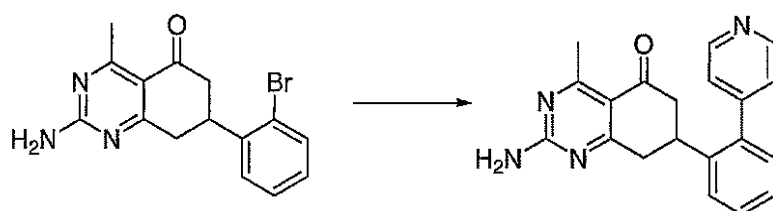
( 2 - アミノ - キナゾリン - 5 - オン化合物を合成するための代表的な方法 : 方法 B )

本実施例において、本発明の代表的な化合物を製造する方法 ( 方法 B ) を記載する。

20

## 【 0 1 7 3】

## 【化 2 9】



2 - アミノ - 7 , 8 - ジヒドロ - 4 - メチル - 7 - ( 2 - ( ピリジン - 4 - イル ) フェニル ) キナゾリン - 5 ( 6 H ) - オン : 小さなシンチュレーションバイアルに 2 - アミノ 7 - ( 2 - ブロモフェニル ) - 7 , 8 - ジヒドロ - 4 - メチルキナゾリン - 5 ( 6 H ) - オン ( 12 mg 、 0 . 036 ミリモル、方法 A に記載したように調製 )、4 - トリブチルスタニルピリジン ( 21 mg 、 0 . 058 ミリモル )、ジイソプロピルアミン ( 23  $\mu$  l 、 0 . 18 ミリモル )、および DMF ( 1 mL ) を充填した。次いで、窒素を溶液に 5 分間通気した。次いで、1 , 1' - ビス ( ジフェニルホスフィノ ) フェロセンパラジウム ( II ) 塩化物 ( 7 mg 、 0 . 009 ミリモル ) を加え、バイアルをシールし、油浴中で 80 まで一晩加熱した。次いで、溶液を室温まで冷却し、ヘキサンで震盪し、相を分離した。次いで、DMF 相を、逆相 HPLC を介して精製して、2 - アミノ - 7 , 8 - ジヒドロ - 4 - メチル - 7 - ( 2 - ( ピリジン - 4 - イル ) フェニル ) キナゾリン - 5 ( 6 H ) - オン ( 4 . 3 mg ) を得た。MS :  $MH^+ = 331$ 。

30

40

## 【 0 1 7 4】

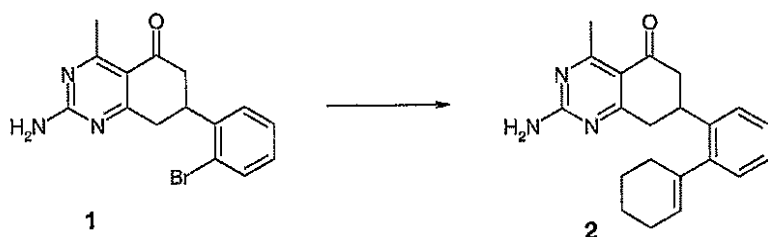
( 実施例 3 )

( 2 - アミノ - キナゾリン - 5 - オン化合物を合成するための代表的な方法 : 方法 C )

本実施例において、本発明の代表的な化合物を製造するための方法 ( 方法 C ) を記載する。

## 【 0 1 7 5】

## 【化 3 0】



Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.08 eq) を、N,N-ジメチルアセトアミド中の化合物 1 (1.0 eq、方法 A に記載したように調製)、シクロヘキセン-1-イル-ボロン酸 (2.0 eq) および炭酸カリウム (水中 2.0 M、1.6 eq) の 0.1 M 溶液に加えた。反応混合物をアルゴンでパージし、150 にて 10 分間マイクロ波処理した。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、順次、飽和メタ重亜硫酸ナトリウムおよび食塩水で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣を逆相 HPLC によって精製して、生成物 2 を得た。ES/MS: m/z 334 (MH<sup>+</sup>)。C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O = 333 g/mol。

10

## 【0176】

(実施例 4)

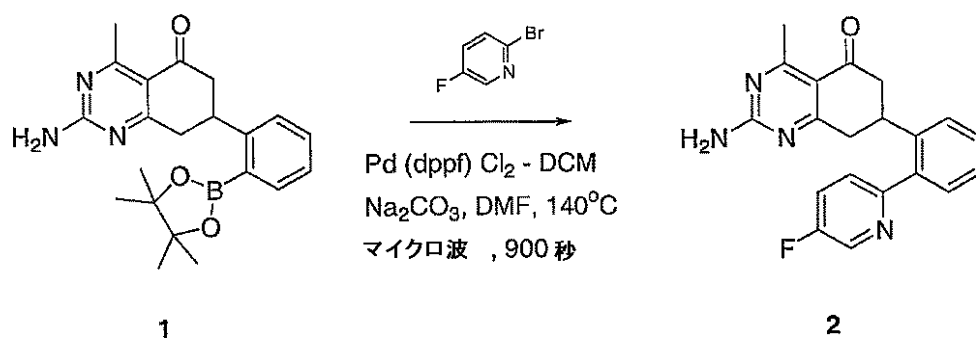
(2-アミノ-キナゾリン-5-オン化合物を合成するための代表的な方法：方法 D)

20

本実施例において、本発明の代表的な化合物を製造するための方法 (方法 D) を記載する。

## 【0177】

## 【化 3 1】



30

DMF (3 mL) および Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (100 μL、2 M aq) 中の化合物 1 (40 mg、0.11 ミリモル)、2-ブロモ 5-フルオロピリジン (40 mg、0.23 ミリモル)、および Pd 触媒 (9 mg、0.01 ミリモル) をマイクロ波にて 120 で 900 秒間加熱した。冷却に際し、反応混合物を 10 mL の水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した (3 ×)。合わせた有機物を水で抽出し、水で濃縮した。得られた HPLC を精製して 3 mg の生成物 2 を TFA の塩として得た (R<sub>t</sub> = 1.997、m/z = 349.3)。

40

## 【0178】

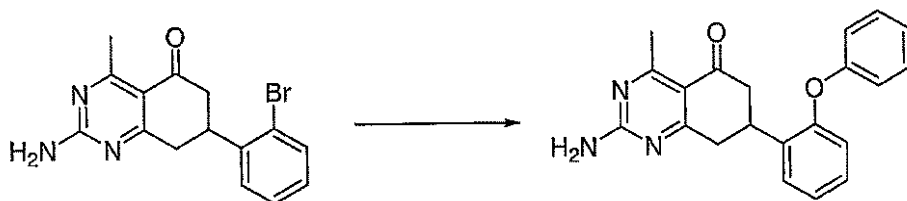
(実施例 5)

(2-アミノ-キナゾリン-5-オン化合物を合成するための代表的な方法：方法 E)

本実施例において、本発明の代表的な化合物を製造するための方法 (方法 E) を記載する。

## 【0179】

## 【化 3 2】



2 - アミノ - 7 , 8 - ジヒドロ - 4 - エチル - 7 - ( 2 - フェノキシフェニル ) キナゾリン - 5 - ( 6 H ) - オン : シンチレーションバイアルに 2 - アミノ - 7 - ( 2 - ブロモフェニル ) - 7 , 8 - ジヒドロ - 4 - メチルキナゾリン - 5 ( 6 H ) オン ( 50 mg 、 0 . 151 ミリモル、方法 A に記載したように調製 )、フェノール ( 28 mg 、 0 . 301 ミリモル )、炭酸セシウム ( 98 mg 、 0 . 301 ミリモル )、N - メチルピロリジノン ( 1 ml ) およびヨウ化銅 ( I ) ( 2 mg 、 0 . 01 ミリモル ) を充填した。次いで、バイアルを窒素でフラッシングし、シールし、油浴中に 145 で 24 時間入れた。次いで、反応混合物を室温まで冷却し、水および酢酸エチルで希釈し、セライトを通して濾過した。次いで、層を分離し、水性層を酢酸エチルで抽出した。次いで、有機層を合わせ、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、ストリップして、黒色油とした。次いで、逆相 HPLC によって該油を精製して、2 - アミノ - 7 , 8 - ジヒドロ - 4 - メチル 7 - ( 2 - フェノキシフェニル ) キナゾリン - 5 ( 6 H ) オンを得た。MS :  $MH^+ = 346$ 。

10

20

## 【 0 1 8 0 】

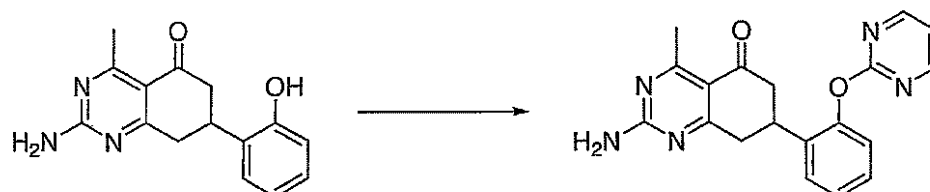
( 実施例 6 )

( 2 - アミノ - キナゾリン - 5 - オン化合物を合成するための代表的な方法 : 方法 F )

本実施例において、本発明の代表的な化合物を製造する方法 ( 方法 F ) を記載する。

## 【 0 1 8 1 】

## 【化 3 3】



30

40

2 - アミノ 7 , 8 - ジヒドロ 4 - メチル 7 - ( 2 - ( ピリミジン - 2 - イルオキシ ) フェニル ) キナゾリン 5 ( 6 H ) - オン : シンチレーションバイアルに 2 - アミノ - 7 , 8 - ジヒドロ - 7 - ( 2 - ヒドロキシフェニル ) - 4 - メチルキナゾリン - 5 ( 6 H ) オン ( 23 mg 、 0 . 086 ミリモル、方法 A に記載されたように調製 )、2 - クロロピリミジン ( 20 mg 、 0 . 171 ミリモル )、炭酸カリウム ( 24 mg 、 0 . 171 ミリモル、予め真空中で火炎乾燥 )、および DMSO ( 1 ml ) を充填した。次いで、バイアルを窒素でフラッシングし、シールし、油浴中に 135 で 24 時間入れた。次いで、反応混合物を水で希釈し酢酸エチルで抽出した。次いで、有機層を炭酸水素ナトリウムの飽和溶液、食塩水で洗浄し、炭酸カリウムで乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。この油にエタノール ( 1 ml ) を加え、加熱還流し、室温まで冷却し、次いで、ガラスロッドで掻き取った。次いで、結晶生成物を真空濾過によって収集して、2 - アミノ - 7 , 8 - ジヒドロ - 4 - メチル 7 - ( 2 - ( ピリミジン ) 2 - イルオキシ ) フェニル ) キナゾリン 5 ( 6 H ) - オンを得た。MS :  $MH^+ = 348$ 。

## 【 0 1 8 2 】

( 実施例 7 )

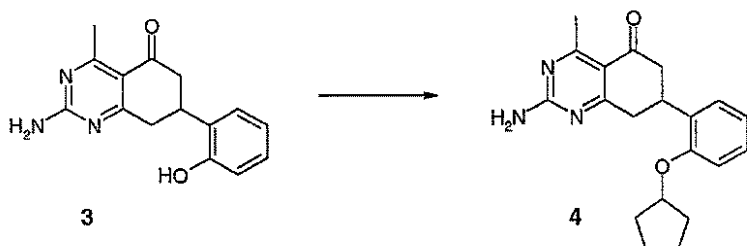
( 2 - アミノ - キナゾリン - 5 - オン化合物を合成するための代表的な方法 : 方法 G )

本実施例において、本発明の代表的な化合物を製造する方法 ( 方法 G ) を記載する。

50

【 0 1 8 3 】

【 化 3 4 】



10

アルゴン下、0 の T H F 中のシクロペンタノール ( 2 . 0 e q ) の溶液にトリフェニルホスフィン ( 2 . 0 e q ) を加えた。得られた混合物を 0 にて 3 0 分間攪拌し、透明な溶液を形成した。ジエチルアゾジカルボキシレート ( 2 . 0 e q ) をゆっくりと 0 の反応溶液に加え、得られた黄色溶液を 0 にて 1 時間攪拌した。T H F 中の化合物 3 ( 1 . 0 e q 、方法 K に記載したように調製 ) を加えた。反応混合物を 0 にて 1 時間および雰囲気温度にて 1 0 時間攪拌した。L C M S は反応が完了したことを示した。揮発物を減圧下で除去した。残渣を逆相 H P L C によって精製して最終生成物 4 を得た。E S / M S : m / z 3 3 8 ( M H <sup>+</sup> ) 。 C <sub>2 0</sub> H <sub>2 3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> = 3 3 7 g / モル。

【 0 1 8 4 】

( 実施例 8 )

20

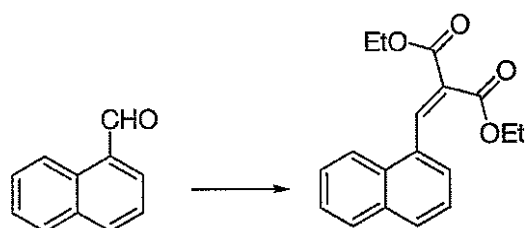
( 2 - アミノ - キナゾリン - 5 - オン化合物を合成するための代表的な方法 : 方法 H )  
本実施例において、本発明の代表的な化合物を製造する方法 ( 方法 H ) を記載する。

【 0 1 8 5 】

工程 1 :

【 0 1 8 6 】

【 化 3 5 】



30

1 - ナフトアルデヒド ( 1 0 0 ミリモル ) 、マロン酸ジエチル ( 1 0 0 ミリモル ) および安息香酸 ( 2 ミリモル ) を 5 0 m l の無水トルエンに溶解させる。この混合物が還流し始めると、ピリミジン ( 2 ミリモル ) を加える。ディーン - シュタルクトラップを介して水を反応から除去しつつ、還流を 5 時間継続する。

【 0 1 8 7 】

溶液を冷却し水および飽和 N a C l 溶液で洗浄する。有機層を分離し、N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥し、蒸発させる。粗製生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー ( シリカゲル、3 : 1 ヘキサン / 酢酸エチル混合物 ) によって精製する [ J M C , 3 3 , 2 3 8 5 - 2 3 9 3 ; 1 9 9 0 から適合 ] 。

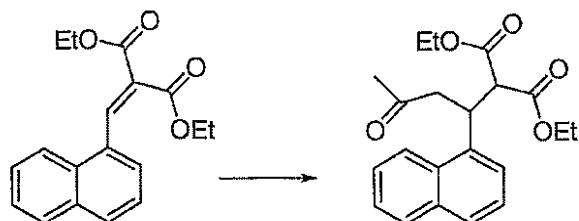
40

【 0 1 8 8 】

工程 2 :

【 0 1 8 9 】

## 【化 3 6】



L-プロリン(20モル%)を、DMSO/アセトン(4:1、10ml)中の2-(1-ナフチルメチレン)マロン酸ジエチル(1ミリモル)の溶液に加え、混合物を室温にて24時間攪拌する。反応混合物を飽和塩化アンモニウム溶液で処理し、生成物をジエチルエーテルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させた。フラッシュカラムクロマトグロフィー(シリカゲル、3:1-ヘキサン/酢酸エチル混合物)による精製により、対応するマイケル付加化合物を得た[JACS, 123(22), 5260-5267; 2001から適合]。

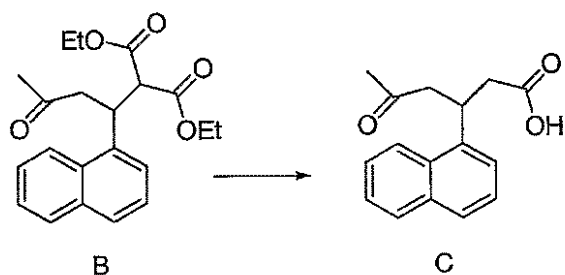
10

## 【0190】

工程3:

## 【0191】

## 【化 3 7】



20

工程2調製した化合物(10ミリモル)を10mlの氷酢酸、6mlの水、および5mlの濃塩酸の混合物中で一晚還流する。次いで、反応混合物を冷却し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出する。有機層を分離し、飽和NaCl溶液で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、蒸発させて、生成物を得た。

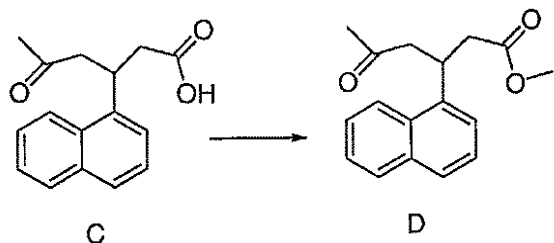
30

## 【0192】

工程4:

## 【0193】

## 【化 3 8】



40

カルボン酸C(1ミリモル)およびメタノール(5ml)に濃塩酸(0.5ml)を加えた。溶液を3時間還流した。溶媒を蒸発させて、メチルエステルを得た。

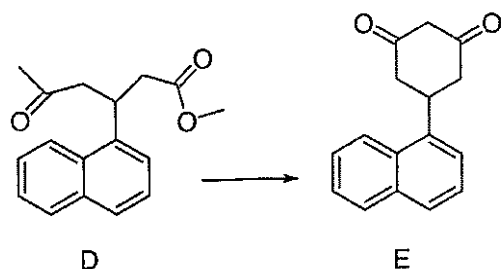
## 【0194】

工程5:

## 【0195】



## 【化 3 9】



メタノール中の工程 4 で調製された化合物 ( 2 ミリモル ) 、メタノール ( 4 m l ) およ  
 び 1 m l の 4 M  $\text{NaOMe}$  溶液を 5 m l のマイクロ波反応バイアルに入れ、アルゴンで  
 軽く脱ガスした。チューブをシールし、600 秒間で 90 ° まで加熱した。反応混合物を  
 飽和塩化アンモニウム溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、水で洗浄し  
 、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、蒸発させて、生成物を固体フォームとして得た。

10

## 【 0 1 9 6】

工程 6 : 方法 A 、工程 3 ~ 5 における手法に従って、最終化合物を得た。

## 【 0 1 9 7】

( 実施例 9 )

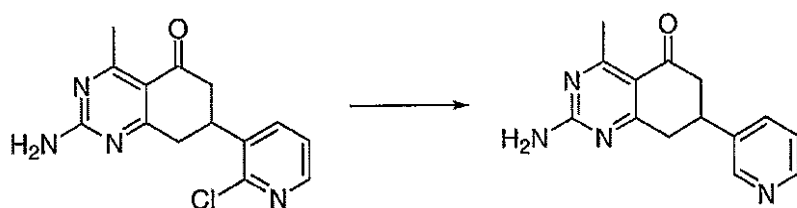
( 2 - アミノ - キナゾリン - 5 - オン化合物を合成するための代表的な方法 : 方法 I )

本実施例において、本発明の代表的な化合物を製造する方法 ( 方法 I ) を記載する。

20

## 【 0 1 9 8】

## 【化 4 0】



2 - アミノ - 7 , 8 - ジヒドロ - 4 - メチル - 7 - ( ピリジン - 3 - イル ) キナゾリン  
 - 5 ( 6 H ) - オン : ガラスパール容器に 2 - アミノ - 7 - ( 2 - クロロピリジン - 3  
 イル ) - 7 , 8 - ジヒドロ - 4 - メチルキナゾリン - 5 - ( 6 H ) オン ( 12 m g 、 0 .  
 04 ミリモル ) 、メタノール ( 2 m l ) 、およびメタノール ( 1 m l ) 中の炭素 ( 5 m g  
 ) 上のパラジウムを充填した。次いで、容器をパール装置上に置き、水素雰囲気  
 を 50 p s i に充填した。溶液を室温にて 48 時間震盪した。次いで、反応混合物を、セライトを  
 通して濾過し、真空中で濃縮し、標記化合物を白色固体として得た。MS :  $\text{MH}^+ = 225$ 。

30

## 【 0 1 9 9】

( 実施例 10 )

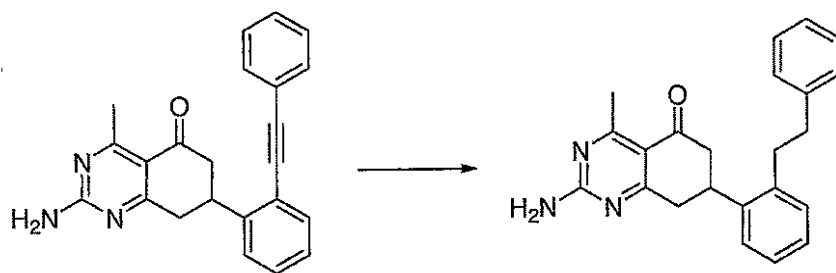
( 2 - アミノ - キナゾリン - 5 - オン化合物を合成するための代表的な方法 : 方法 J )

本実施例において、本発明の代表的な化合物を製造する方法 ( 方法 J ) を記載する。

40

## 【 0 2 0 0】

## 【化 4 1】



10

2 - アミノ - 7 , 8 - ジヒドロ - 4 - メチル - 7 - ( 2 - フェネチルフェニル ) キナゾリン - 5 - ( 6 H ) - オン : ガラスパール容器に 2 - アミノ - 7 , 8 - ジヒドロ - 4 - メチル - 7 - ( 2 - ( 2 - フェニルエチニル ) フェニル ) キナゾリン - 5 - ( 6 H ) - オン ( 21 mg、0.06 ミリモル )、メタノール ( 4 ml )、およびメタノール ( 1 ml ) 中の炭素 ( 5 mg ) 上のパラジウムを充填した。容器を 50 p s i 水素下で、室温にて 24 時間震盪した。次いで、混合物を、セライトを通して濾過し、真空中で濃縮し、逆相 H P L C によって精製して、2 - アミノ - 7 , 8 - ジヒドロ - 4 - メチル - 7 - ( 2 - フェネチル ) キナゾリン 5 - ( 6 H ) オンを得た。MS :  $MH^+ = 358$ 。

## 【 0 2 0 1】

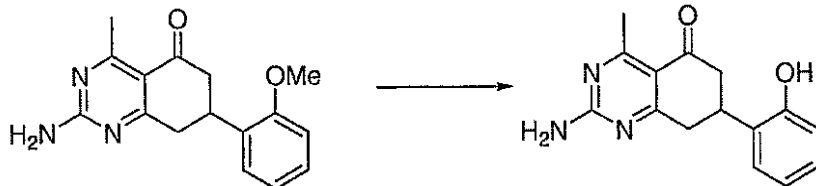
( 実施例 1 1 )

20

( 2 - アミノ キナゾリン - 5 - オン化合物を合成するための代表的な方法 : 方法 K )  
本実施例において、本発明の代表的な化合物を精製する方法 ( 方法 K ) を記載する。

## 【 0 2 0 2】

## 【化 4 2】



30

2 - アミノ - 7 , 8 - ジヒドロ - 7 - ( 2 - ヒドロキシフェニル ) - 4 - メチルキナゾリン - 5 - ( 6 H ) - オン : ガラスチューブに 2 - アミノ - 7 , 8 - ジヒドロキシ - 7 - ( 2 - メトキシフェニル ) 4 - メチルキナゾリン - 5 - ( 6 H ) - オン ( 270 mg、0.954 ミリモル )、4 - アミノチオフェノール ( 125 mg、1.05 ミリモル )、フッ化カリウム ( 6 mg、0.095 ミリモル ) および L - メチルピロリジノン ( 10 ml ) を充填し、シールした。次いで、チューブを 200 にて 24 時間油浴に入れた。反応混合物をクエン酸 ( 10 % w / w ) で希釈し、酢酸エチルで抽出した。次いで、有機層を水、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空中で濃縮し、2 - アミノ - 7 , 8 - ジヒドロ - 7 - ( 2 - ヒドロキシフェニル ) 4 - メチルキナゾリン - 5 ( 6 H ) - オンを得た。MS :  $MH^+ = 270$ 。

40

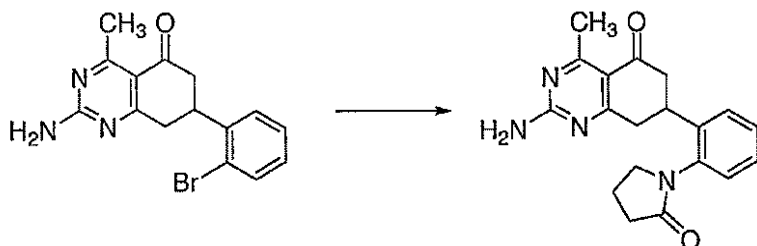
## 【 0 2 0 3】

( 実施例 1 2 )

( 2 - アミノ - キナゾリン - 5 - オン化合物を合成するための代表的な方法 : 方法 L )  
本実施例において、本発明の代表的な化合物を製造する方法 ( 方法 L ) を記載する。

## 【 0 2 0 4】

## 【化 4 3】



2 - アミノ - 7 , 8 - ジヒドロ - 4 - メチル - 7 - ( 2 - ( 2 - オキシピロリジン - 1 - イル ) フェニル ) キナゾリン - 5 - ( 6 H ) - オン : 無水トルエン ( 0 . 5 0 m L ) 中の臭化アリール ( 6 6 m g , 0 . 2 0 ミリモル、方法 A に記載したように調製 ) の懸濁液に、不活性ガス雰囲気下で、ヨウ化銅 ( I ) ( 1 . 9 m g , 0 . 0 1 0 ミリモル )、2 - ピロリジノン ( 1 0  $\mu$  L、0 . 2 0 4 ミリモル )、火災 - 乾燥した炭酸カリウム ( 5 5 m g、0 . 4 0 ミリモル ) および N , N ' - ジメチルエチレンジアミン ( 2 . 2  $\mu$  L、0 . 0 2 0 ミリモル ) を加えた。懸濁液を 4 8 時間にわたって還流した。混合物を酢酸エチルで希釈し濾過した。上清を濃縮し、逆相 H P L C によって精製し、所望の化合物を得た。E S / M S : m / z 3 3 7 ( M H <sup>+</sup> )。保持時間 = 1 . 7 9 分。

10

## 【 0 2 0 5】

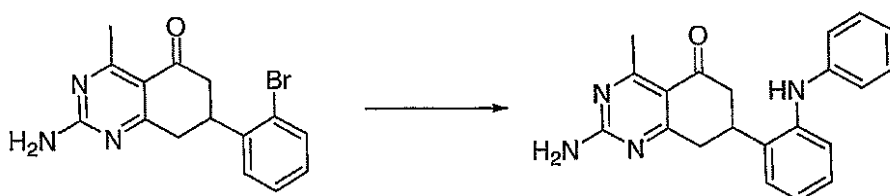
( 実施例 1 3 )

20

( 2 - アミノ - キナゾリン - 5 - オン化合物を合成するための代表的な方法 : 方法 M )  
本実施例において、本発明の代表的な化合物を製造する方法 ( 方法 M ) を記載する。

## 【 0 2 0 6】

## 【化 4 4】



30

2 - アミノ - 7 , 8 - ジヒドロ - 4 - メチル - 7 - ( 2 - フェニルアミノフェニル ) キナゾリン - 5 - ( 6 H ) - オン : 不活性ガス雰囲気下で、無水トルエン中の臭化アリール ( 6 6 m g , 0 . 2 0 ミリモル、方法 A に記載されたように調製 ) の懸濁液に、アニリン ( 1 0  $\mu$  L、0 . 2 0 ミリモル )、炭酸セシウム ( 9 1 m g , 0 . 2 8 ミリモル )、トリスベンジリデンジパラジウム ( 0 )、クロロホルム付加化合物 ( 9 . 3 m g , 0 . 0 4 5 ミリモル )、および B I N A P ( 3 . 8 m g , 0 . 0 6 0 ミリモル ) を加えた。懸濁液を 4 8 時間にわたって還流した。混合物を酢酸エチルで希釈し、濾過した。上清を濃縮し、逆相 H P L C によって精製して、所望の化合物を得た。E S / M S : m / z 3 4 5 ( M H <sup>+</sup> )。保持時間 = 2 . 6 1 分。

40

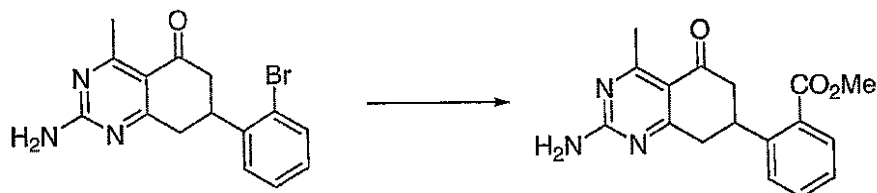
## 【 0 2 0 7】

( 実施例 1 4 )

( 2 - アミノ - キナゾリン - 5 - オン化合物を合成するための代表的な方法 : 方法 M )  
本実施例において、本発明の代表的な化合物を製造する方法 ( 方法 M ) を記載する。

## 【 0 2 0 8】

## 【化 4 5】



2 - ( 2 - アミノ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 4 - メチル - 5 - オキシキナゾリン - 7 - イル ) 安息香酸メチル : ( 方法 A によって調製された ) 2 - アミノ - 7 - ( 2 - ブロモフェニル ) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロ - 6 H - キナゾリン - 5 - オンを、一酸化炭素 ( 8 5 p s i g ) 下で、Pd ( Bi N a p ) Cl<sub>2</sub> ( 2 モル % ) およびトリエチルアミン ( 1 e q ) を含むメタノール中で 1 4 0 ° にて 1 2 時間加熱した。反応混合物を濃縮し、逆相 H P L C によって精製して、標記化合物を得た。

10

## 【 0 2 0 9 】

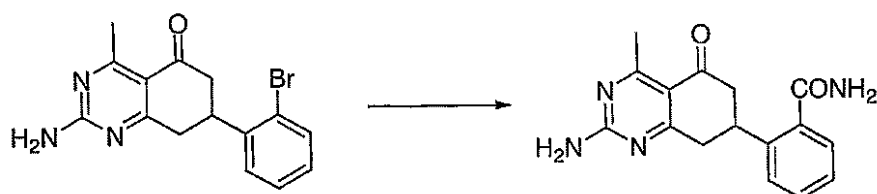
( 実施例 1 5 )

( 2 - アミノ - キナゾリン - 5 - オン化合物を合成するための代表的な方法 : 方法 O )

本実施例において、本発明の代表的な化合物を製造する方法 ( 方法 O ) を記載する。

## 【 0 2 1 0 】

## 【化 4 6】



20

2 - ( 2 - アミノ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 4 - メチル - 5 - オキシキナゾリン - 7 - イル - ベンゾアミド : ( 方法 A によって調製した ) アミノ - 7 - ( 3 - ブロモフェニル ) - 4 - メチル - 7 , 8 - ジヒドロ - 6 H - キナゾリン - 5 - オンを、一酸化炭素 ( 8 5 p s i g ) 下で、Pd ( d p p f ) Cl<sub>2</sub> ( 2 モル % ) および DMA P ( 1 e q ) を含むホルムアミド中で 1 0 0 ° にて 1 2 時間加熱した。反応混合物を濃縮し、逆相 H P L C によって精製して、標記化合物を得た。

30

## 【 0 2 1 1 】

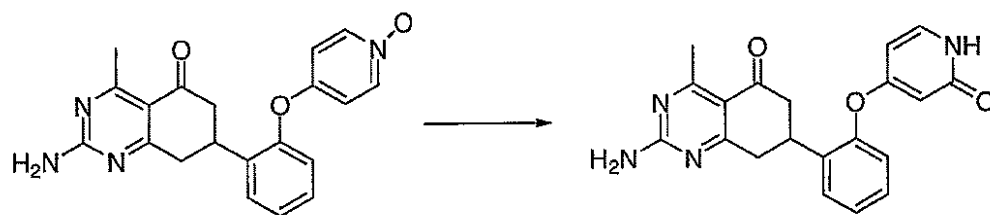
( 実施例 1 6 )

( 2 - アミノ - キナゾリン - 5 - オン化合物を合成するための代表的な方法 : 方法 P )

本実施例において、本発明の代表的な化合物を製造する方法 ( 方法 P ) を記載する。

## 【 0 2 1 2 】

## 【化 4 7】



40

7 - ( 2 - ( 1 , 2 - ジヒドロ - 2 - オキソピリジン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) - 2 - アミノ - 7 , 8 - ジヒドロ - 4 - メチルキナゾリン - 5 ( 6 H ) - オン : 無水酢酸 ( 1 m l ) 中の 2 - アミノ - 7 , 8 - ジヒドロ - 4 - メチル - 7 - ( 2 - ( [ 4 - N - オキソピリジル ] イルオキシ ) フェニル ) キナゾリン - 5 ( 6 H ) - オン ( 6 5 m g 、 0 . 1 7 ミリモル , 方法 F な記載されたように調製 ) 中の溶液を油浴中で 1 4 0 ° にて 3 時間加熱した。次いで、反応混合物を室温まで冷却し、それに水 ( 1 m l ) 、メタノール ( 1 m

50

1)、およびイソプロパノール中のアンモニア(2.0 M 溶液)(1 mL)を加えた。容器をシールし、油浴中で65℃にて48時間加熱した。次いで、溶媒を真空中で除去し、得られた油を逆相HPLCによって精製して、7-(2-(1,2-ジヒドロ-2-オキソピリジン-4-イルオキシ)フェニル)-2-アミノ-7,8-ジヒドロ-4-メチルキナゾリン-5(6H)-オン(2.3 mg)を得た。MS:  $MH^+ = 363$ 。

## 【0213】

(実施例17)

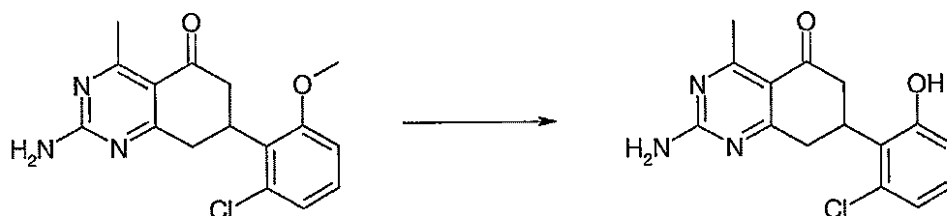
(2-アミノ-キナゾリン-5-オン化合物を合成するための代表的な方法:方法Q)

本実施例において、本発明の代表的な化合物を製造する方法(方法Q)を記載する。

## 【0214】

10

## 【化48】



2-アミノ-7-(2-クロロ-6-ヒドロキシフェニル)-7,8-ジヒドロ-4-メチルキナゾリン-5(6H)-オン: NMP 1 mL 中の2-アミノ-7-(2-クロロ-6-メトキシフェニル)-7,8-ジヒドロ-4-メチルキナゾリン-5(6H)-オン(20 mg、1.0 eq、方法Aに記載されたように調製)、4-アミノチオフェノール(9.0 mg、1.1 eq)、KF(0.3 mg、0.1 eq)の混合物を油浴中で200℃まで15時間加熱した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、順次、10%クエン酸および食塩水で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣を逆相HPLCによって精製して、最終生成物(8.2 mg、収率43%)を得た。ES/MS:  $m/z$  303/305 ( $MH^+$ )。C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> = 303 g/mol。

20

## 【0215】

(実施例18)

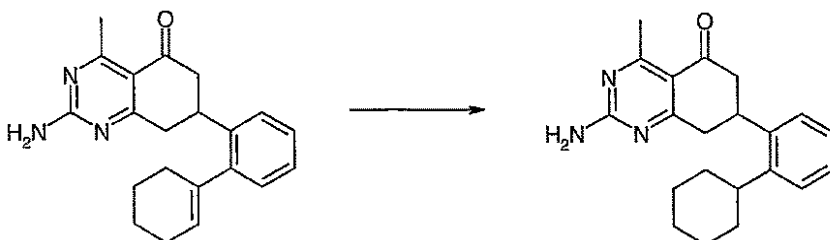
(2-アミノ-キナゾリン-5-オン化合物を合成するための代表的な方法:方法R)

本実施例において、本発明の代表的な化合物を製造する方法(方法R)を記載する。

30

## 【0216】

## 【化49】



40

2-アミノ-7-(2-シクロヘキシルフェニル)-7,8-ジヒドロ-4-メチルキナゾリン-5(6H)-オン: 10 mL をメタノールおよびDIEA(7.0 mg、1.0 eq)中の2-アミノ-7-(2-シクロヘキシルフェニル)-7,8-ジヒドロ-4-メチルキナゾリン-5(6H)-オン(18 mg、1.0 eq、方法Cに記載されたように調製)の混合物を炭素上のパラジウム(20重量%、3.6 mg)で処理し、65 psiの水素下で雰囲気温度にて18時間撹拌した。反応懸濁液をセライトを通して濾過した。フィルターケーキをメタノールですすぎ、合わせたメタノール溶液を減圧下で濃縮して、油残渣を得、これを逆相HPLCによって精製して、最終生成物(4.0 mg、反応の50%変換に基づいて収率45%)を得た。ES/MS:  $m/z$  336 ( $MH^+$ )。

50

$C_{21}H_{25}N_3O = 335 \text{ g / モル}$ 。

【0217】

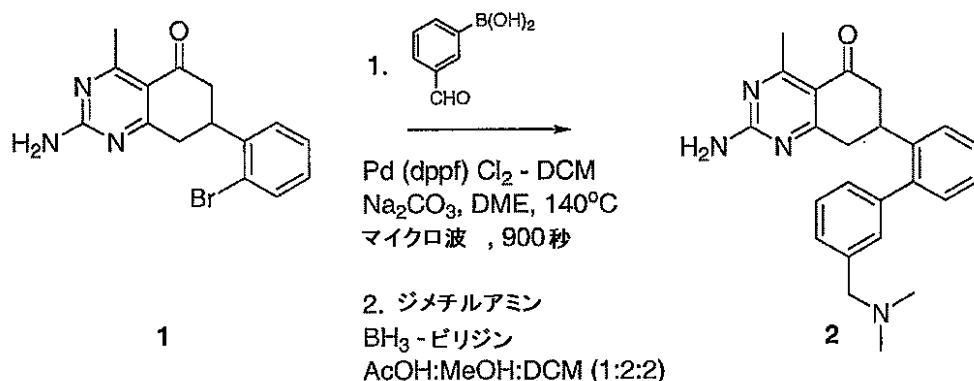
(実施例19)

(2-アミノ-キナゾリン-5-オン化合物を合成するための代表的な方法：方法R)

本実施例において、本発明の代表的な化合物を製造する方法(方法R)を記載する。

【0218】

【化50】



10

スズキカップリングを100mgスケール(0.3ミリモル)にて方法Cに既に記載したように行い、精製することなく次の工程で採用した( $R_t = 2.25$ 分、 $m/z = 358.3$ )。中間体アルデヒド(0.3ミリモル)を酢酸、メタノールおよびジクロロメタン(1:2:2)の混合液に溶解させ、その際、エタノール中のジメチルアミン(100  $\mu$ L、1M溶液)、およびボラン-ピリジン(100  $\mu$ L、8M溶液)を加え、一晚震盪した。LCMSはこの時点で所望の生成物への50%変換を示す。溶媒を蒸発させ、得られた残渣を逆相HPLCによって精製して、12.5mgの生成物2をTFA塩として得た( $R_t = 1.801$ 分、 $m/z = 387.3$ )。

20

【0219】

(実施例20)

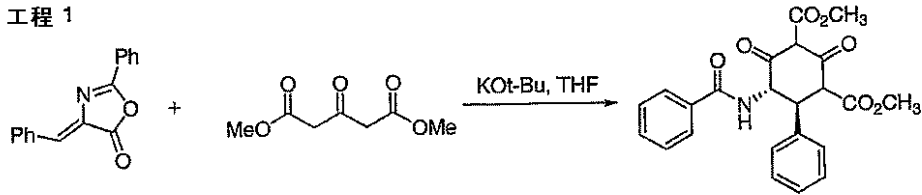
(2-アミノ-キナゾリン-5-オン化合物を合成するための代表的な方法：方法S)

【0220】

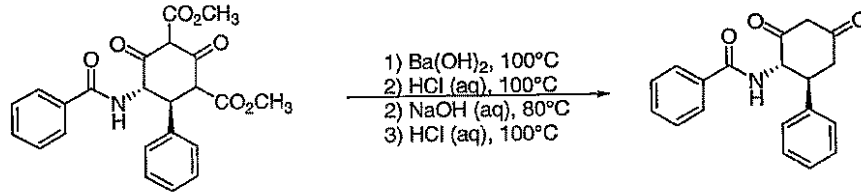
30

## 【化 5 1】

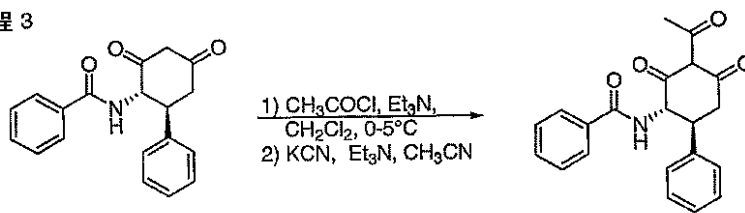
## 工程 1



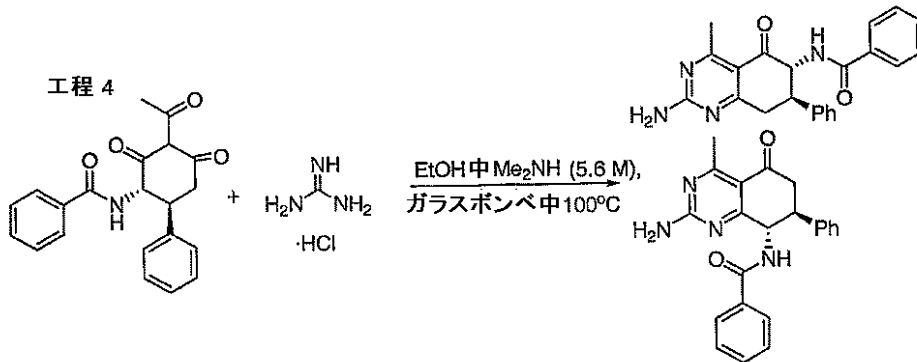
## 工程 2



## 工程 3



## 工程 4



## ( 実施例 2 1 )

( 代表的な 2 - アミノ - 4 - メチルジヒドロキナゾリン化合物 )

代表的な 2 - アミノ - 4 - メチルジヒドロキナゾリン化合物を表 I および I I に示す。  
表 I における化合物についての実験データおよび合成情報を表 I a に掲げる。

## 【 0 2 2 1 】

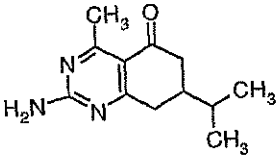
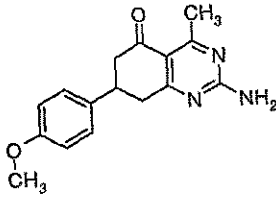
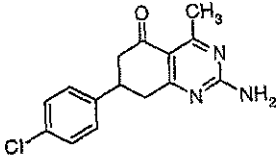
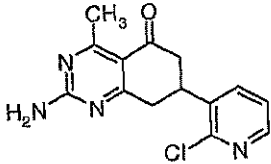
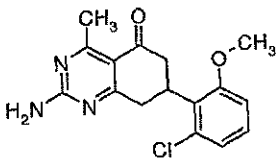
10

20

30

【表 1 - 1】

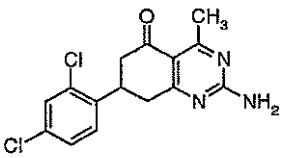
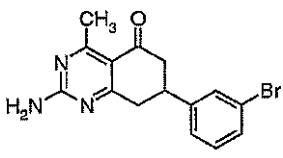
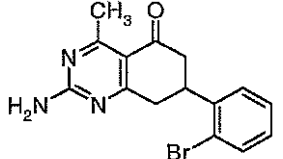
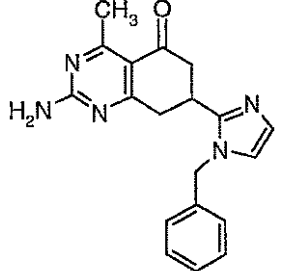
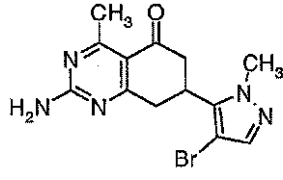
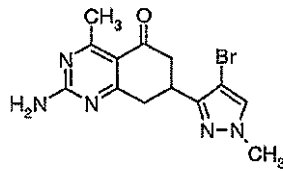
表 I

化合物	構造	Hsp90 IC50 範囲 A = >10 $\mu$ M, B = 1-10 $\mu$ M, C = <1 $\mu$ M	名称
1		A	2-アミノ-7-イソプロピル- 4-メチル-7, 8-ジヒドロキ ナゾリン-5(6H)-オン
2		B	2-アミノ-7-(4-メトキシ フェニル)-4-メチル-7, 8 -ジヒドロキナゾリン-5(6H) -オン
3		C	2-アミノ-7-(4-クロロ フェニル)-4-メチル-7, 8 -ジヒドロキナゾリン-5(6H) -オン
4		A	2-アミノ-7-(2-クロロピリ ジン-3-イル)-4-メチル- 7, 8-ジヒドロキナゾリン-5( 6H)-オン
5		B	2-アミノ-7-(2-クロロ- 6-メトキシフェニル)-4- メチル-7, 8-ジヒドロ-6H -キナゾリン-5-オン

【 0 2 2 2 】



【表 1 - 2】

6		B	2-アミノ-7-(2,4-ジクロロフェニル)-4-メチル-7,8-ジヒドロキナゾリン-5(6H)-オン
7		B	2-アミノ-7-(3-ブロモフェニル)-4-メチル-7,8-ジヒドロキナゾリン-5(6H)-オン
8		B	2-アミノ-7-(2-ブロモフェニル)-4-メチル-7,8-ジヒドロキナゾリン-5(6H)-オン
9		C	2-アミノ-7-(1-ベンジル-1H-イミダゾール-2-イル)-4-メチル-7,8-ジヒドロ-6H-キナゾリン-5-オン
10		A	2-アミノ-7-(4-ブロモ-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-メチル-7,8-ジヒドロ-6H-キナゾリン-5-オン
11		A	2-アミノ-7-(4-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-4-メチル-7,8-ジヒドロ-6H-キナゾリン-5-オン

10

20

30

40

【表 1 - 3】

12		C	2-アミノ-4-メチル-7-(2-ピペリジン-1-イル-フェニル)-7, 8-ジヒドロ-6H-キナゾリン-5-オン
13		C	2-アミノ-4-メチル-7-(2-モルホリン-4-イル-フェニル)-7, 8-ジヒドロ-6H-キナゾリン-5-オン
14		C	2-アミノ-4-メチル-7-(2-ベンジル-フェニル)-4-メチル-7, 8-ジヒドロ-6H-キナゾリン-5-オン
15		B	2-アミノ-4-メチル-7-(6-メチル-1, 1'-ビフェニル-2-イル)-7, 8-ジヒドロキナゾリン-5(6H)-オン
16		C	2-アミノ-7-(2-ブロモ-4-フルオロ-フェニル)-4-メチル-7, 8-ジヒドロ-6H-キナゾリン-5-オン
17		C	2-アミノ-7-[2-(シクロヘキシルオキシ)フェニル]-4-メチル-7, 8-ジヒドロキナゾリン-5(6H)-オン

【表 1 - 4】

18		B	2-アミノ-7-(2-ブロモ-6-メトキシフェニル)-4-メチル-7, 8-ジヒドロ-6H-キナゾリン-5-オン
19		B	2-アミノ-7-[2-(2-フルオロピリジン-3-イル)-3-メチルフェニル]-4-メチル-7, 8-ジヒドロキナゾリン-5(6H)-オン
20		A	2-アミノ-7-(2-シクロヘキシル-6-メトキシフェニル)-4-メチル-7, 8-ジヒドロキナゾリン-5(6H)-オン
21		C	2-アミノ-4-メチル-7-[2-(5-メチル-チアゾール-2-イルオキシ)-フェニル]-7, 8-ジヒドロ-6H-キナゾリン-5-オン
22		B	2-アミノ-7-(2-メトキシ-6-フェノキシフェニル)-4-メチル-7, 8-ジヒドロキナゾリン-5(6H)-オン
23		A	2-アミノ-7-(2-ベンゼンスルホニルフェニル)-4-メチル-7, 8-ジヒドロ-6H-キナゾリン-5-オン

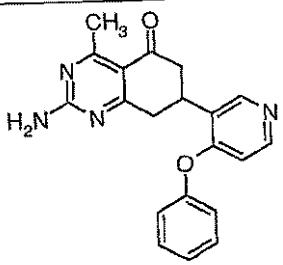
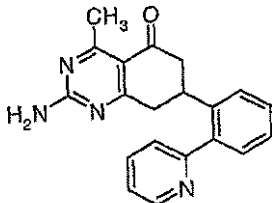
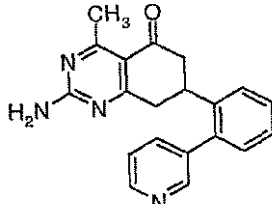
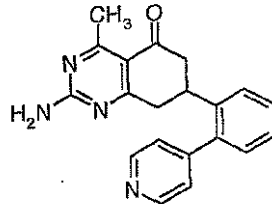
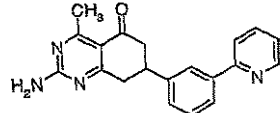
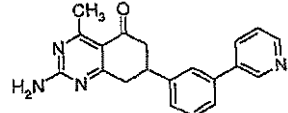
10

20

30

40

【表 1 - 5】

24		C	2-アミノ-4-メチル-7-(4-フェノキシピリジン-3-イル)-7,8-ジヒドロ-6H-キナゾリン-5-オン
25		C	2-アミノ-4-メチル-7-(2-ピリジン-2-イルフェニル)-7,8-ジヒドロキナゾリン-5(6H)-オン
26		C	2-アミノ-4-メチル-7-(2-ピリジン-3-イルフェニル)-7,8-ジヒドロキナゾリン-5(6H)-オン
27		B	2-アミノ-4-メチル-7-(2-ピリジン-4-イルフェニル)-7,8-ジヒドロキナゾリン-5(6H)-オン
28		A	2-アミノ-4-メチル-7-(3-ピリジン-2-イルフェニル)-7,8-ジヒドロキナゾリン-5(6H)-オン
29		A	2-アミノ-4-メチル-7-(3-ピリジン-3-イルフェニル)-7,8-ジヒドロキナゾリン-5(6H)-オン

10

20

30

40

【表 1 - 6】

30		A	2-アミノ-4-メチル-7-(3- ピリジン-4-イルフェニル) -7, 8-ジヒドロキナゾリン-5 (6H)-オン
31		C	2-アミノ-4-メチル-7-(2- ピラジン-2-イルフェニル) -7, 8-ジヒドロキナゾリン- 5(6H)-オン
32		C	2-アミノ-4-メチル-7- (2-ピリジン-2-イルフェ ニル)-7, 8-ジヒドロキナゾ リン-5(6H)-オン
33		B	2-アミノ-7-(2, 2'-ビピ リジン-3-イル)-4-メチル -7, 8-ジヒドロキナゾリン- 5(6H)-オン
34		B	2-アミノ-4-メチル-7- (2-ピラジン-2-イルピリジ ン-3-イル)-7, 8-ジヒドロ キナゾリン-5(6H)-オン
35		C	2-アミノ-4-メチル-7- [2-(1, 3-チアゾール-2- イル)フェニル]-7, 8-ジヒド ロキナゾリン-5(6H)-オン

10

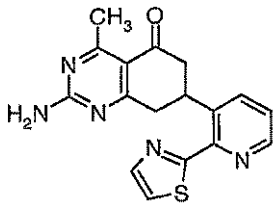
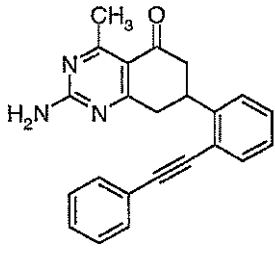
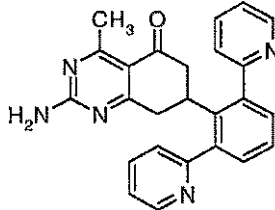
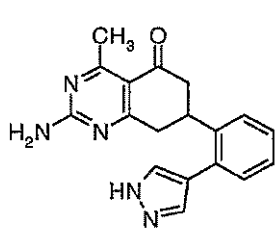
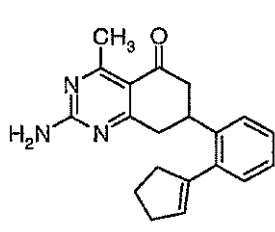
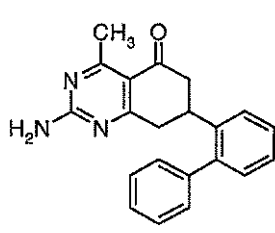
20

30

40

【 0 2 2 7 】

【表 1 - 7】

36		B	2-アミノ-4-メチル-7- [2-(1,3-チアゾール-2- イル)ピリジン-3-イル]- 7,8-ジヒドロキナゾ リン-5(6H)-オン
37		A	2-アミノ-4-メチル-7- [2-(フェニルエチニル)フェ ニル]-7,8-ジヒドロキナゾ リン-5(6H)-オン
38		C	2-アミノ-7-(2,6-ジピリ ジン-2-イルフェニル)-4- メチル-7,8-ジヒドロキナゾ リン-5(6H)-オン
39		B	2-アミノ-4-メチル-7-[2- (1H-ピラゾール-4-イル )フェニル]-7,8-ジヒドロキ ナゾリン-5(6H)-オン
40		C	2-アミノ-7-(2-シクロペ ンター1-エン-1-イルフェニ ル)-4-メチル-7,8-ジヒド ロキナゾリン-5(6H)-オン
41		C	2-アミノ-7-(1,1'-ビフェ ニル-2-イル)-4-メチル- 7,8-ジヒドロキナゾリン- 5(6H)-オン

10

20

30

40

【表 1 - 8】

42		C	2-アミノ-4-メチル-7-(2-ピリミジン-5-イルフェニル)-7, 8-ジヒドロキナゾリン-5(6H)-オン
43		B	2-アミノ-4-メチル-7-[2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]-7, 8-ジヒドロキナゾリン-5(6H)-オン
44		C	2-アミノ-7-(2-シクロヘキサ-1-エン-1-イルフェニル)-4-メチル-7, 8-ジヒドロキナゾリン-5(6H)-オン
45		C	2-アミノ-7-(2-シクロヘキサ-1-エン-1-イルピリジン-3-イル)-4-メチル-7, 8-ジヒドロキナゾリン-5(6H)-オン
46		C	2-アミノ-4-メチル-7-(2-チエン-3-イルフェニル)-7, 8-ジヒドロキナゾリン-5(6H)-オン
47		C	2-アミノ-7-(4-シクロヘキシル-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-4-メチル-7, 8-ジヒドロ-6H-キナゾリン-5-オン

10

20

30

40

【表 1 - 9】

48		C	2-アミノ-7-(4-シクロヘキシル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-メチル-7,8-ジヒドロ-6H-キナゾリン-5-オン
49		C	2-アミノ-4-メチル-7-(2'-メチル-1,1'-ビフェニル-2-イル)-7,8-ジヒドロキナゾリン-5(6H)-オン
50		B	2-アミノ-4-メチル-7-(3'-メチル-1,1'-ビフェニル-2-イル)-7,8-ジヒドロキナゾリン-5(6H)-オン
51		C	2-アミノ-7-(2'-フルオロ-1,1'-ビフェニル-2-イル)-4-メチル-7,8-ジヒドロキナゾリン-5(6H)-オン
52		C	2-アミノ-7-(3'-フルオロ-1,1'-ビフェニル-2-イル)-4-メチル-7,8-ジヒドロキナゾリン-5(6H)-オン
53		C	2-アミノ-7-(4'-フルオロ-1,1'-ビフェニル-2-イル)-4-メチル-7,8-ジヒドロキナゾリン-5(6H)-オン

10

20

30

40



【表 1 - 10】

54		A	2-アミノ-7-(2'-フルオロ-1,1'-ビフェニル-3-イル)-4-メチル-7,8-ジヒドロキナゾリン-5(6H)-オン
55		C	2-アミノ-7-[2-(2-フルオロピリジン-3-イル)フェニル]-4-メチル-7,8-ジヒドロキナゾリン-5(6H)-オン
56		C	2-アミノ-7-[2-(6-フルオロピリジン-3-イル)フェニル]-4-メチル-7,8-ジヒドロキナゾリン-5(6H)-オン
57		C	2-アミノ-7-[2-(2-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル]-4-メチル-7,8-ジヒドロキナゾリン-5(6H)-オン
58		A	2-アミノ-7-[3-(2-フルオロピリジン-3-イル)フェニル]-4-メチル-7,8-ジヒドロキナゾリン-5(6H)-オン
59		B	2-アミノ-7-[2-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)フェニル]-4-メチル-7,8-ジヒドロキナゾリン-5(6H)-オン

10

20

30

40

【表 1 - 1 1】

60		C	2-アミノ-7-(4-フルオロ -2-ピリミジン-5-イル- フェニル)-4-メチル-7, 8- ジヒドロ-6H-キナゾリン- 5-オン
61		C	2-アミノ-7-(2-フルオロ -[3, 4']ピピリジニル-3'- イル)-4-メチル-7, 8- ジヒドロ-6H-キナゾリン-5- オン
62		C	2-アミノ-7-(2-シクロヘ キサ-1-エニル-6-ヒドロ キシフェニル)-4-メチル- 7, 8-ジヒドロ-6H-キナゾ リン-5-オン
63		C	2-アミノ-7-[4-(2-フ ルオロピリジン-3-イル) -1-メチル-1H-ピラゾ ール-3-イル]-4-メチル- 7, 8-ジヒドロ-6H-キナゾ リン-5-オン
64		B	2-アミノ-7-[4-(2-フル オロピリジン-3-イル)-2- メチル-2H-ピラゾール- 3-イル]-4-メチル-7, 8- ジヒドロ-6H-キナゾリン -5-オン
65		B	2'-(2-アミノ-4-メチル -5-オキソ-5, 6, 7, 8- テトラヒドロキナゾリン-7- イル)-1, 1'-ビフェニル- 3-カルボニトリル

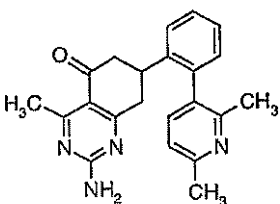
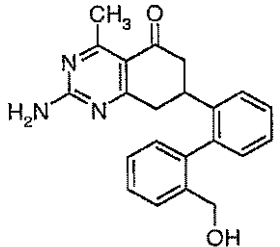
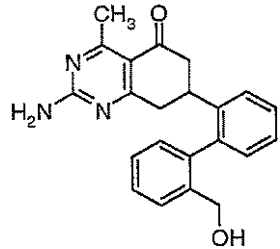
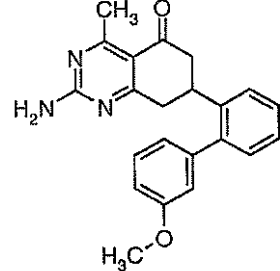
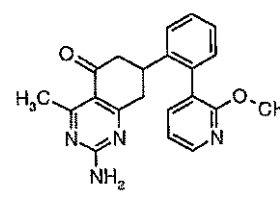
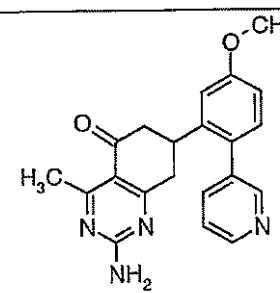
10

20

30

40

【表 1 - 1 2】

66		B	2-アミノ-7-[2-(2, 6-ジメチルピリジン-3-イル)フェニル]-4-メチル-7, 8-ジヒドロキナゾリン-5(6H)-オン
67		C	2-アミノ-7-[2'-(ヒドロキシメチル)-1, 1'-ビフェニル-2-イル]-4-メチル-7, 8-ジヒドロキナゾリン-5(6H)-オン
68		C	2-アミノ-7-[2'-(ヒドロキシメチル)-1, 1'-ビフェニル-2-イル]-4-メチル-7, 8-ジヒドロキナゾリン-5(6H)-オン
69		B	2-アミノ-7-(3'-メトキシ-1, 1'-ビフェニル-2-イル)-4-メチル-7, 8-ジヒドロキナゾリン-5(6H)-オン
70		C	2-アミノ-7-[2-(2-メトキシピリジン-3-イル)フェニル]-4-メチル-7, 8-ジヒドロキナゾリン-5(6H)-オン
71		C	2-アミノ-7-(5-メトキシ-2-ピリジン-3-イルフェニル)-4-メチル-7, 8-ジヒドロキナゾリン-5(6H)-オン

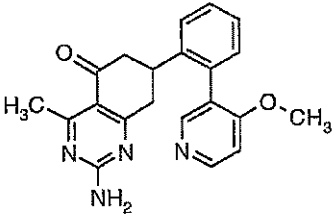
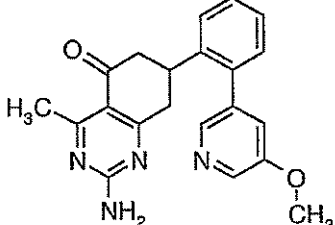
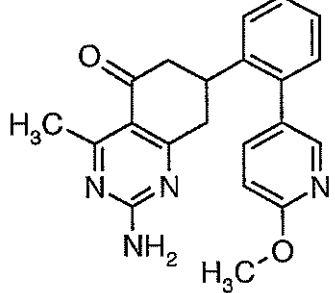
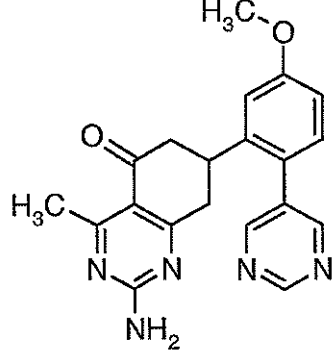
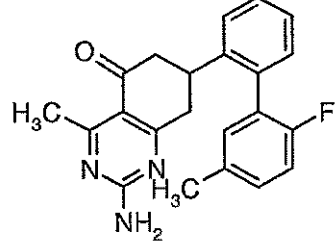
10

20

30

40

【表 1 - 1 3】

72		B	2-アミノ-7-[2-(4-メトキシピリジン-3-イル)フェニル]-4-メチル-7, 8-ジヒドロキナゾリン-5(6H)-オン
73		B	2-アミノ-7-[2-(5-メトキシピリジン-3-イル)フェニル]-4-メチル-7, 8-ジヒドロキナゾリン-5(6H)-オン
74		B	2-アミノ-7-[2-(6-メトキシピリジン-3-イル)フェニル]-4-メチル-7, 8-ジヒドロキナゾリン-5(6H)-オン
75		B	2-アミノ-7-(5-メトキシ-2-ピリミジン-5-イルフェニル)-4-メチル-7, 8-ジヒドロキナゾリン-5(6H)-オン
76		C	2-アミノ-7-(2'-フルオロ-5'-メチル-1, 1'-ビフェニル-2-イル)-4-メチル-7, 8-ジヒドロキナゾリン-5(6H)-オン

10

20

30

40

【表 1 - 1 4】

77		C	2-アミノ-7-(2'-フルオロ -4'-メチル-1,1'-ビフェ ニル-2-イル)-4-メチル- 7,8-ジヒドロキナゾリン- 5(6H)-オン
78		C	2-アミノ-7-(2-シクロヘ キサ-1-エン-1-イル-6- メトキシフェニル)-4-メチル- 7,8-ジヒドロキナゾリン- 5(6H)-オン
79		C	2-アミノ-7-(2'-クロロ- 1,1'-ビフェニル-2-イル) -4-メチル-7,8-ジヒドロ キナゾリン-5(6H)-オン
80		C	2-アミノ-7-[2-(2-クロ ロピリジン-3-イル)フェニル] -4-メチル-7,8-ジヒドロ キナゾリン-5(6H)-オン
81		C	2-アミノ-7-[2-(4-クロ ロピリジン-3-イル)フェニル ]-4-メチル-7,8-ジヒドロ キナゾリン-5(6H)-オン
82		B	2-アミノ-7-[2-(2-クロ ロピリジン-4-イル)フェニル ]-4-メチル-7,8-ジヒドロ キナゾリン-5(6H)-オン

10

20

30

40

【表 1 - 15】

83		C	2-アミノ-7-(2', 3'-ジフルオロ-1, 1'-ビフェニル-2-イル)-4-メチル-7, 8-ジヒドロキナゾリン-5(6H)-オン
84		C	2-アミノ-7-(2', 4'-ジフルオロ-1, 1'-ビフェニル-2-イル)-4-メチル-7, 8-ジヒドロキナゾリン-5(6H)-オン
85		C	2-アミノ-7-(2', 6'-ジフルオロ-1, 1'-ビフェニル-2-イル)-4-メチル-7, 8-ジヒドロキナゾリン-5(6H)-オン
86		C	2-アミノ-7-(5, 2'-ジフルオロ-1, 1'-ビフェニル-2-イル)-4-メチル-7, 8-ジヒドロキナゾリン-5(6H)-オン
87		C	2-アミノ-7-[4-フルオロ-2-(2-フルオロピリジン-3-イル)フェニル]-4-メチル-7, 8-ジヒドロキナゾリン-5(6H)-オン
88		C	2-アミノ-7-[5-フルオロ-2-(2-フルオロピリジン-3-イル)フェニル]-4-メチル-7, 8-ジヒドロキナゾリン-5(6H)-オン

【表 1 - 16】

89		C	2-アミノ-7-[4-フルオロ-2-(6-フルオロピリジン-2-イル)フェニル]-4-メチル-7,8-ジヒドロキナゾリン-5(6H)-オン
90		C	2'-(2-アミノ-4-メチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン-7-イル)-1,1'-ビフェニル-2-カルボキサミド
91		B	2'-(2-アミノ-4-メチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン-7-イル)-1,1'-ビフェニル-3-カルボキサミド
92		B	7-[2-(6-アセチルピリジン-2-イル)フェニル]-2-アミノ-4-メチル-7,8-ジヒドロキナゾリン-5(6H)-オン
93		A	2-アミノ-7-[3'-(ジメチルアミノ)-1,1'-ビフェニル-2-イル]-4-メチル-7,8-ジヒドロキナゾリン-5(6H)-オン
94		B	2-アミノ-7-[2-(6-エトキシピリジン-2-イル)フェニル]-4-メチル-7,8-ジヒドロ-6H-キナゾリン-5-オン

【表 1 - 17】

95		C	2-アミノ-7-(5-フルオロ-2'-メトキシ-ビフェニル-2-イル)-4-メチル-7,8-ジヒドロ-6H-キナゾリン-5-オン
96		C	2-アミノ-7-(5'-フルオロ-1,1'-ビフェニル-2-イル)-4-メチル-7,8-ジヒドロキナゾリン-5(6H)-オン
97		C	2-アミノ-7-[2-(2-フルオロピリジン-3-イル)-6-メトキシフェニル]-4-メチル-7,8-ジヒドロキナゾリン-5(6H)-オン
98		C	2-アミノ-7-[2-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メトキシフェニル]-4-メチル-7,8-ジヒドロキナゾリン-5(6H)-オン
99		C	2-アミノ-7-[4-フルオロ-2-(2-メトキシピリジン-3-イル)-フェニル]-4-メチル-7,8-ジヒドロ-6H-キナゾリン-5-オン
100		B	2-アミノ-7-(2-イソキノリン-4-イルフェニル)-4-メチル-7,8-ジヒドロキナゾリン-5(6H)-オン

10

20

30

40



【表 1 - 18】

101		C	2-アミノ-7-[2-(2-クロロ-5-フルオロピリジン-3-イル)フェニル]-4-メチル-7,8-ジヒドロキナゾリン-5(6H)-オン
102		B	N-[2'-(2-アミノ-4-メチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン-7-イル)-1,1'-ビフェニル-3-イル]アセトアミド
103		B	N-[2'-(2-アミノ-4-メチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン-7-イル)-1,1'-ビフェニル-2-イル]アセトアミド
104		A	2'-(2-アミノ-4-メチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン-7-イル)-1,1'-ビフェニル-3-カルボン酸メチル
105		C	2-アミノ-7-[2'-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ-1,1'-ビフェニル-2-イル]-4-メチル-7,8-ジヒドロキナゾリン-5(6H)-オン
106		C	2-アミノ-7-[2'-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ-1,1'-ビフェニル-2-イル]-4-メチル-7,8-ジヒドロキナゾリン-5(6H)-オン

【表 1 - 19】

107		B	2-アミノ-7-(2', 4'-ジメトキシ-1, 1'-ビフェニル-2-イル)-4-メチル-7, 8-ジヒドロキナゾリン-5(6H)-オン
108		C	2-アミノ-7-[2-(2-クロロピリジン-3-イル)-5-メトキシフェニル]-4-メチル-7, 8-ジヒドロキナゾリン-5(6H)-オン
109		C	2-アミノ-4-メチル-7-[2'-(トリフルオロメチル)-1, 1'-ビフェニル-2-イル]-7, 8-ジヒドロキナゾリン-5(6H)-オン
110		B	2-アミノ-4-メチル-7-[3'-(トリフルオロメチル)-1, 1'-ビフェニル-2-イル]-7, 8-ジヒドロキナゾリン-5(6H)-オン
111		C	2-アミノ-4-メチル-7-[2'-(トリフルオロメトキシ)-1, 1'-ビフェニル-2-イル]-7, 8-ジヒドロキナゾリン-5(6H)-オン
112		A	2-アミノ-4-メチル-7-[3'-(トリフルオロメトキシ)-1, 1'-ビフェニル-2-イル]-7, 8-ジヒドロキナゾリン-5(6H)-オン

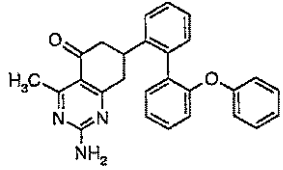
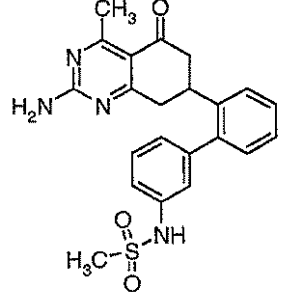
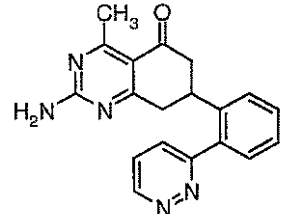
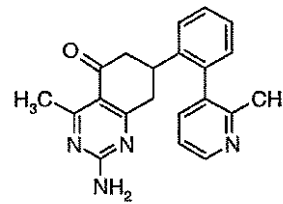
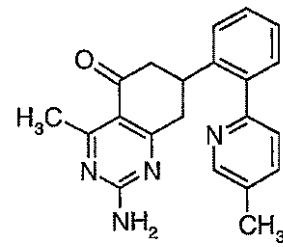
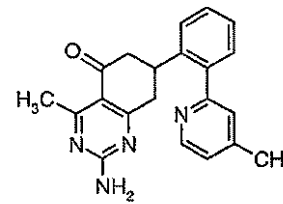
10

20

30

40

【表 1 - 20】

113		C	2-アミノ-4-メチル-7- (2'-フェノキシ-1,1'- ビフェニル-2-イル)-7,8 -ジヒドロキナゾリン-5(6H) -オン
114		B	N-[2'-(2-アミノ-4-メ チル-5-オキソ-5,6,7,8 -テトラヒドロキナゾリン-7- イル)-1,1'-ビフェニル-3 -イル]メタンスルホンアミド
115		B	2-アミノ-4-メチル-7- (2-ピリダジン-3-イルフェ ニル)-7,8-ジヒドロキナゾ リン-5(6H)-オン
116		C	2-アミノ-4-メチル-7- [2-(2-メチルピリジン-3- イル)フェニル]-7,8-ジヒド ロキナゾリン-5(6H)-オン
117		C	2-アミノ-4-メチル-7- [2-(5-メチルピリジン-2- イル)フェニル]-7,8-ジヒド ロキナゾリン-5(6H)-オン
118		C	2-アミノ-4-メチル-7- [2-(4-メチルピリジン-2 -イル)フェニル]-7,8-ジ ヒドロキナゾリン-5(6H)- オン

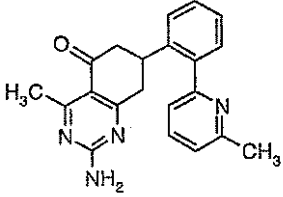
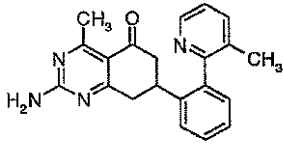
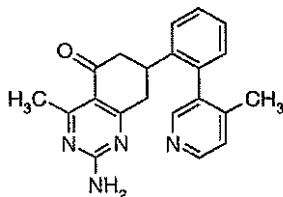
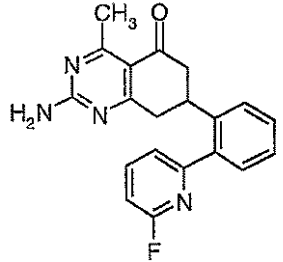
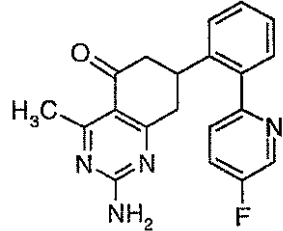
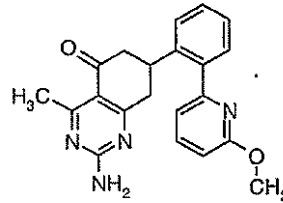
10

20

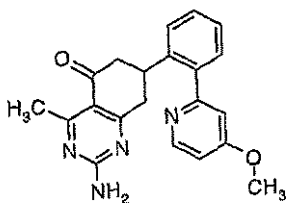
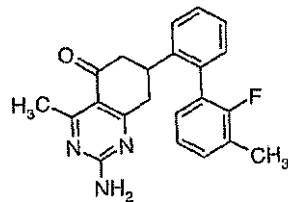
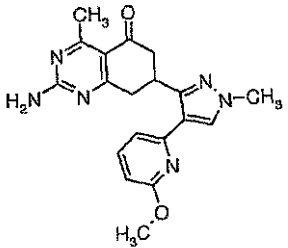
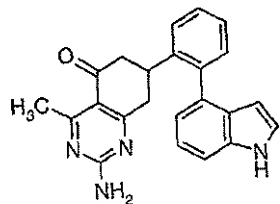
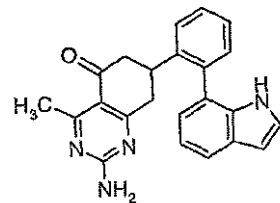
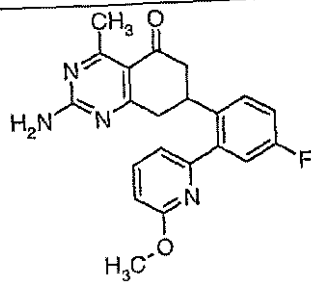
30

40

【表 1 - 2 1】

119		A	2-アミノ-4-メチル-7-[2-(6-メチルピリジン-2-イル)フェニル]-7, 8-ジヒドロキナゾリン-5(6H)-オン
120		B	2-アミノ-4-メチル-7-[2-(3-メチルピリジン-2-イル)フェニル]-7, 8-ジヒドロキナゾリン-5(6H)-オン
121		A	2-アミノ-4-メチル-7-[2-(4-メチルピリジン-3-イル)フェニル]-7, 8-ジヒドロキナゾリン-5(6H)-オン
122		C	2-アミノ-7-[2-(6-フルオロピリジン-2-イル)フェニル]-4-メチル-7, 8-ジヒドロキナゾリン-5(6H)-オン
123		C	2-アミノ-7-[2-(5-フルオロピリジン-2-イル)フェニル]-4-メチル-7, 8-ジヒドロキナゾリン-5(6H)-オン
124		C	2-アミノ-7-[2-(6-メトキシピリジン-2-イル)フェニル]-4-メチル-7, 8-ジヒドロキナゾリン-5(6H)-オン

【表 1 - 2 2】

125		C	2-アミノ-7-[2-(4-メトキシ-ピリジン-2-イル)フェニル]-4-メチル-7, 8-ジヒドロ-6H-キナゾリン-5-オン
126		C	2-アミノ-7-(2'-フルオロ-3'-メチル-1, 1'-ビフェニル-2-イル)-4-メチル-7, 8-ジヒドロキナゾリン-5(6H)-オン
127		C	2-アミノ-7-[4-(6-メトキシ-ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル]-4-メチル-7, 8-ジヒドロ-6H-キナゾリン-5-オン
128		C	2-アミノ-7-[2-(1H-インドール-4-イル)フェニル]-4-メチル-7, 8-ジヒドロキナゾリン-5(6H)-オン
129		C	2-アミノ-7-[2-(1H-インドール-7-イル)フェニル]-4-メチル-7, 8-ジヒドロキナゾリン-5(6H)-オン
130		C	2-アミノ-7-[4-フルオロ-2-(6-メトキシ-ピリジン-2-イル)フェニル]-4-メチル-7, 8-ジヒドロ-6H-キナゾリン-5-オン

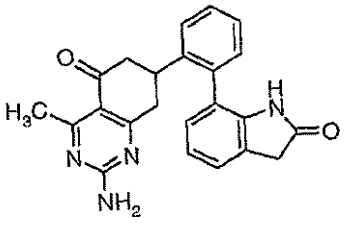
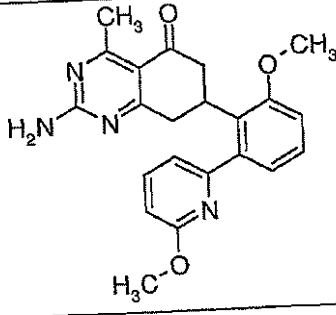
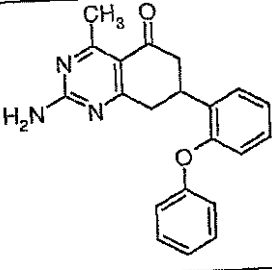
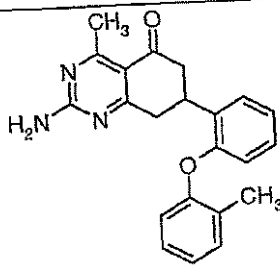
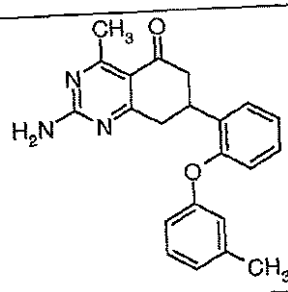
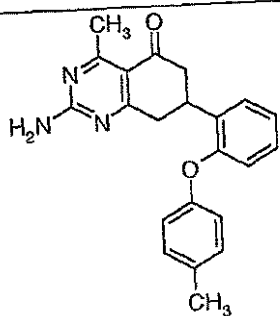
10

20

30

40

【表 1 - 2 3】

131		B	2-アミノ-4-メチル-7-[2-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-7-イル)フェニル]-7,8-ジヒドロキナゾリン-5(6H)-オン
132		C	2-アミノ-7-[2-メトキシ-6-(6-メトキシピリジン-2-イル)フェニル]-4-メチル-7,8-ジヒドロキナゾリン-5-オン
133		C	2-アミノ-4-メチル-7-(2-フェノキシフェニル)-7,8-ジヒドロキナゾリン-5(6H)-オン
134		C	2-アミノ-4-メチル-7-[2-(2-メチルフェノキシ)フェニル]-7,8-ジヒドロキナゾリン-5(6H)-オン
135		C	2-アミノ-4-メチル-7-[2-(3-メチルフェノキシ)フェニル]-7,8-ジヒドロキナゾリン-5(6H)-オン
136		A	2-アミノ-4-メチル-7-[2-(4-メチルフェノキシ)フェニル]-7,8-ジヒドロキナゾリン-5(6H)-オン

【表 1 - 2 4】

137		C	2-アミノ-7-[2-(3-フル オロフェノキシ)フェニル]-4- メチル-7, 8-ジヒドロキナゾ リン-5(6H)-オン
138		C	2-アミノ-7-[2-(2-フル オロフェノキシ)フェニル]-4- メチル-7, 8-ジヒドロキナゾ リン-5(6H)-オン
139		B	2-アミノ-7-[2-(4-フル オロフェノキシ)フェニル]-4- メチル-7, 8-ジヒドロキナゾ リン-5(6H)-オン
140		C	2-アミノ-7-(4-フルオロ -2-フェノキシフェニル) -4-メチル-7, 8-ジヒドロ -6H-キナゾリン-5-オン
141		C	2-アミノ-4-メチル-7- [2-(ピリジン-2-イルオキ シ)フェニル]-7, 8-ジヒドロ キナゾリン-5(6H)-オン
142		C	2-アミノ-4-メチル-7- [2-(ピリミジン-5-イルオキ シ)フェニル]-7, 8-ジヒドロ キナゾリン-5(6H)-オン

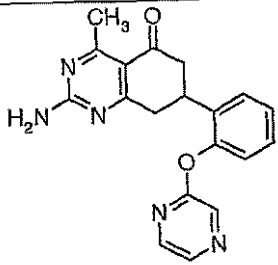
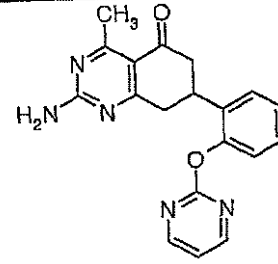
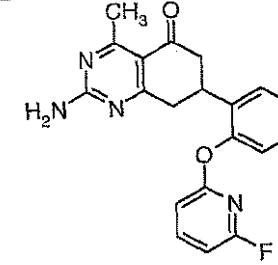
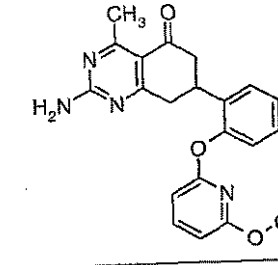
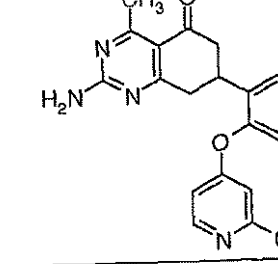
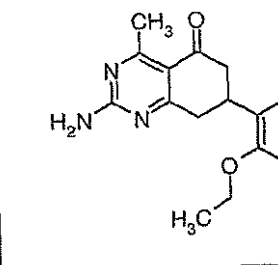
10

20

30

40

【表 1 - 25】

143		C	2-アミノ-4-メチル-7-[2-(ピラジン-2-イルオキシ)フェニル]-7,8-ジヒドロキナゾリン-5(6H)-オン
144		B	2-アミノ-4-メチル-7-[2-(ピリミジン-2-イルオキシ)フェニル]-7,8-ジヒドロキナゾリン-5(6H)-オン
145		C	2-アミノ-7-[2-[(6-フルオロピリジン-2-イル)オキシ]フェニル]-4-メチル-7,8-ジヒドロキナゾリン-5(6H)-オン
146		C	2-アミノ-7-[2-[(6-メトキシピリジン-2-イル)オキシ]フェニル]-4-メチル-7,8-ジヒドロキナゾリン-5(6H)-オン
147		B	2-アミノ-7-[2-[(2-クロロピリジン-4-イル)オキシ]フェニル]-4-メチル-7,8-ジヒドロキナゾリン-5(6H)-オン
148		C	2-アミノ-7-(2-エトキシフェニル)-4-メチル-7,8-ジヒドロ-6H-キナゾリン-5-オン

10

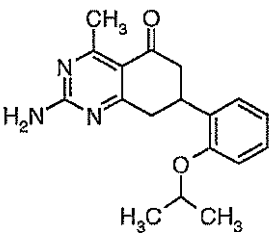
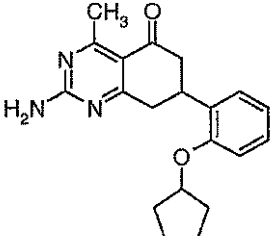
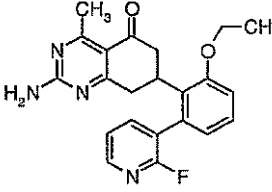
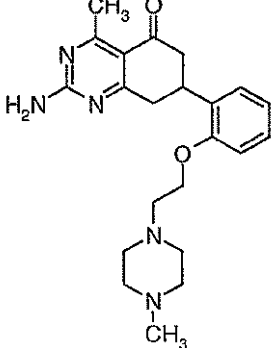
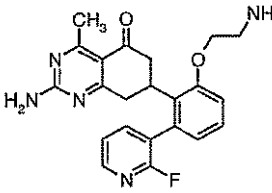
20

30

40



【表 1 - 2 6】

149		C	2-アミノ-7-(2-イソプロポキシフェニル)-4-メチル-7,8-ジヒドロ-6H-キナゾリン-5-オン
150		C	2-アミノ-7-(2-シクロペンチルオキシフェニル)-4-メチル-7,8-ジヒドロ-6H-キナゾリン-5-オン
151		C	2-アミノ-7-[2-エトキシ-6-(2-フルオロピリジン-3-イル)フェニル]-4-メチル-7,8-ジヒドロ-6H-キナゾリン-5-オン
152		B	2-アミノ-4-メチル-7-[2-{2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エトキシ}フェニル]-7,8-ジヒドロ-6H-キナゾリン-5-オン
153		C	2-アミノ-7-[2-(2-アミノエトキシ)-6-(2-フルオロピリジン-3-イル)フェニル]-4-メチル-7,8-ジヒドロ-6H-キナゾリン-5-オン

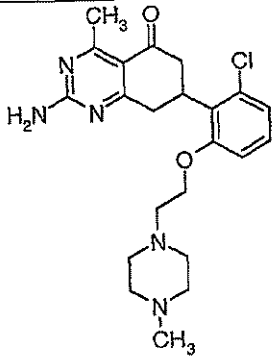
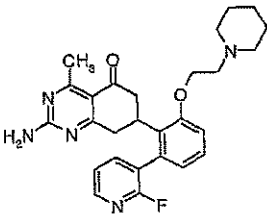
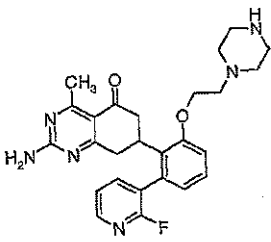
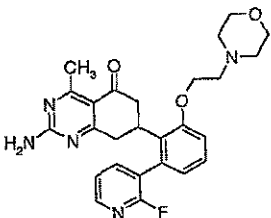
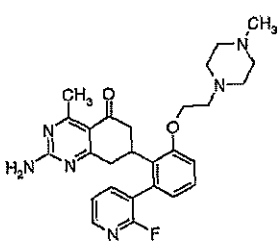
10

20

30

40

【表 1 - 27】

154		A	2-アミノ-7-[2-クロロ-6-[2-(4-メトキシ-ピペラジン-1-イル)-エトキシ-フェニル]-4-メチル-7, 8-ジヒドロ-6H-キナゾリン-5-オン
155		C	2-アミノ-7-[2-(2-フルオロ-ピリジン-3-イル)-6-(2-ピペラジン-1-イル-エトキシ)フェニル]-4-メチル-7, 8-ジヒドロ-6H-キナゾリン-5-オン
156		C	2-アミノ-7-[2-(2-フルオロ-ピリジン-3-イル)-6-(2-ピペラジン-1-イル-エトキシ)フェニル]-4-メチル-7, 8-ジヒドロ-6H-キナゾリン-5-オン
157		C	2-アミノ-7-[2-(2-フルオロ-ピリジン-3-イル)-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)フェニル]-4-メチル-7, 8-ジヒドロ-6H-キナゾリン-5-オン
158		C	2-アミノ-7-[2-(2-フルオロ-ピリジン-3-イル)-6-[2-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)エトキシ]フェニル]-4-メチル-7, 8-ジヒドロ-6H-キナゾリン-5-オン

10

20

30

40

【表 1 - 2 8】

159		B	2-アミノ-4-メチル-7-(1-ナフチル)-7,8-ジヒドロキナゾリン-5(6H)-オン
160		A	2-アミノ-4-メチル-7-ピリジン-3-イル-7,8-ジヒドロキナゾリン-5(6H)-オン
161		C	2-アミノ-4-メチル-7-(4-フェニルピリジン-3-イル)-7,8-ジヒドロキナゾリン-5(6H)-オン
162		A	2-アミノ-4-メチル-7-[2-(2-フェニルエチル)フェニル]-7,8-ジヒドロキナゾリン-5(6H)-オン
163		B	2-アミノ-4-メチル-7-[2-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)フェニル]-7,8-ジヒドロ-6H-キナゾリン-5-オン
164		C	2-アミノ-4-メチル-7-(2-フェニルアミノ-2-フェニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キナゾリン-5-オン

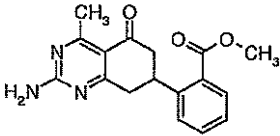
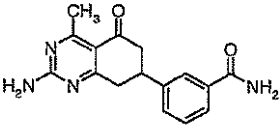
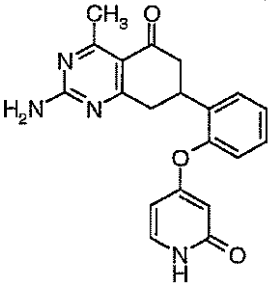
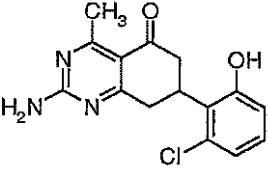
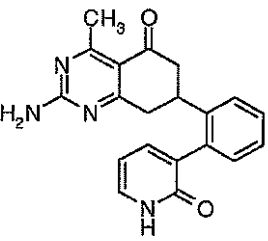
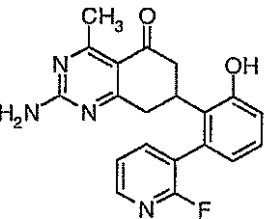
10

20

30

40

【表 1 - 2 9】

165		C	メチル2-(2-アミノ-4-メチル-5-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-7-イル)ベンゾエート
166		A	3-(2-アミノ-4-メチル-5-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン-7-イル)ベンズアミド
167		B	2-アミノ-4-メチル-7-[2-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イルオキシ)フェニル]-7, 8-ジヒドロ-6H-キナゾリン-5-オン
168		A	2-アミノ-7-(2-クロロ-6-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-7, 8-ジヒドロ-6H-キナゾリン-5-オン
169		C	2-アミノ-4-メチル-7-[2-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)フェニル]-7, 8-ジヒドロキナゾリン-5(6H)-オン
170		C	2-アミノ-7-[2-(2-フルオロピリジン-3-イル)-6-ヒドロキシフェニル]-4-メチル-7, 8-ジヒドロ-6H-キナゾリン-5-オン

10

20

30

40

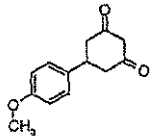
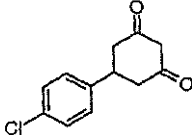
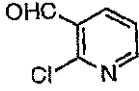
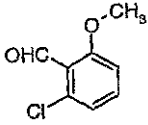
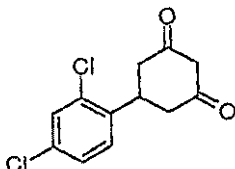
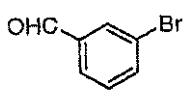
【表 1 - 30】

171		C	2-アミノ-7-(2-シクロヘキシルフェニル)-4-メチル-7,8-ジヒドロキナゾリン-5(6H)-オン
172		B	2-アミノ-7-(2-シクロヘキシル-4-フルオロフェニル)-4-メチル-7,8-ジヒドロキナゾリン-5(6H)-オン
173		A	2-アミノ-7-(2-シクロヘキシル-6-メトキシフェニル)-4-メチル-7,8-ジヒドロキナゾリン-5(6H)-オン
174		B	2-アミノ-7-[3'-(ジメチルアミノ)メチル]-1,1'-ビフェニル-2-イル]-4-メチル-7,8-ジヒドロキナゾリン-5(6H)-オン

表 Ia

化合物	合成方法	MW	観察された LCMS m/z	LCMS Rt	中間体 A	中間体 B
1	A	219.29	220.1	1.69		

【表 1 - 3 1】

2	A	283.33	284.3	1.868		
3	A	287.75	288.7	2.139		
4	A	288.74	289	2.44		
5	A	317.77	318	2.37		
6	A	322.19	324.0 (M+2)	2.384		
7	A	332.20	334	2.38		

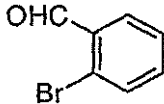
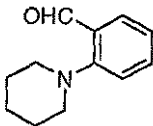
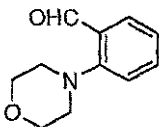
10

20

30

40

【表 1 - 3 2】

8	A	332.20	332	2.38		
9	A	333.39	334.2	1.51		
10	A	336.19	336.0	1.90		
11	A	336.19	336.0	1.90		
12	A	336.44	337	1.89		
13	A	338.41	339	2.13		

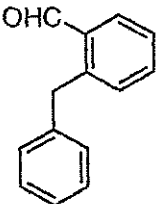
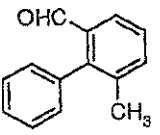
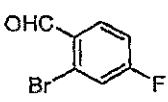
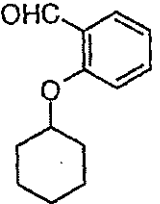
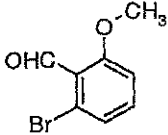
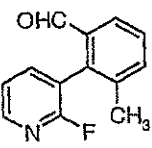
10

20

30

40

【表 1 - 3 3】

14	A	343.43	344	3.4		
15	A	343.43	344.3	2.55		
16	A	350.19	350.0	2.42		
17	A	351.45	352	2.86		
18	A	362.23	363	2.38		
19	A	362.41	363.3	2.16		

10

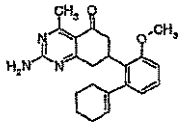
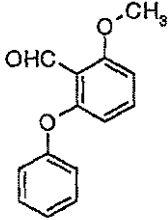
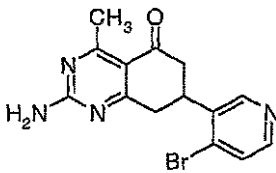
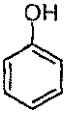
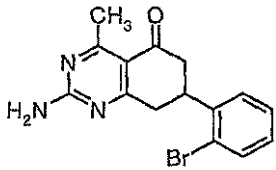
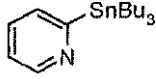
20

30

40



【表 1 - 3 4】

20	A	365.47	366	2.67		
21	A	366.44	367	2.38		
22	A	375.43	376	2.68		
23	A	393.47	394	3.64		
24	A	346.39	347.3	1.57		
25	B	330.39	331	1.67		

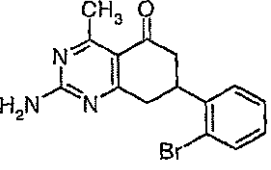
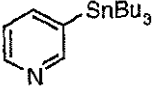
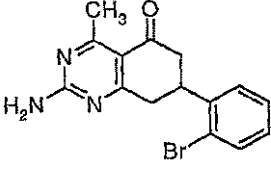
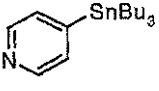
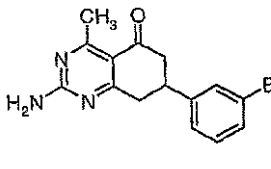
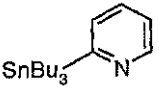
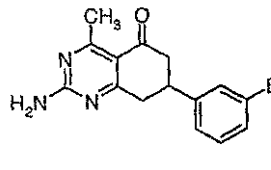
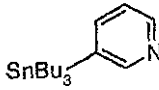
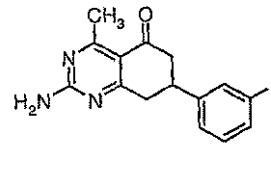
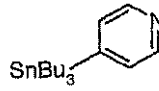
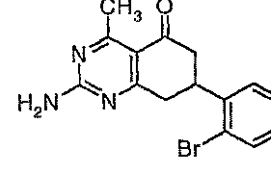
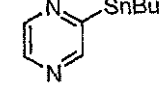
10

20

30

40

【表 1 - 3 5】

26	B	330.39	331	1.66		
27	B	330.39	331	1.66		
28	B	330.39	331.1	1.63		
29	B	330.39	331.1	1.65		
30	B	330.39	331.1	1.63		
31	B	331.38	332	2.88		

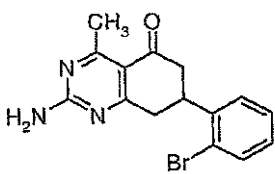
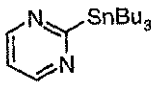
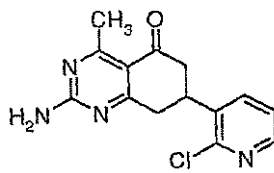
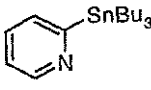
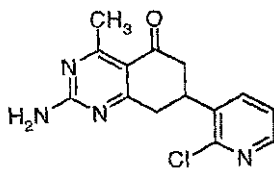
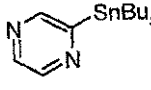
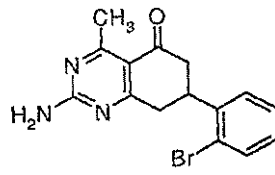
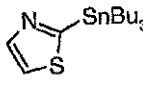
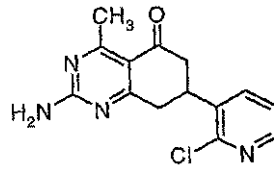
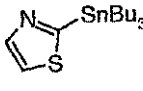
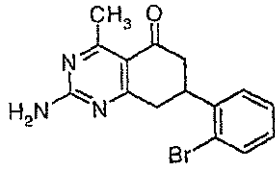
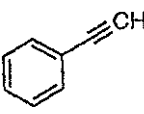
10

20

30

40

【表 1 - 3 6】

32	B	331.38	332	1.89		
33	B	331.38	332	1.64		
34	B	332.37	333	1.46		
35	B	336.42	337	3.44		
36	B	337.41	338	2.01		
37	B	353.42	354	2.88		

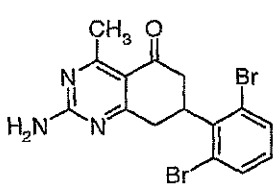
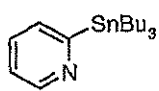
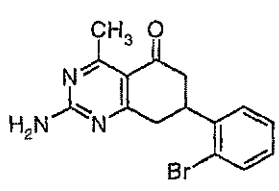
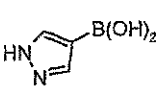
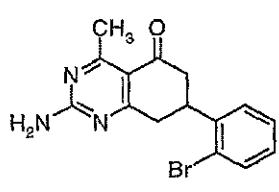
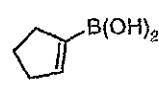
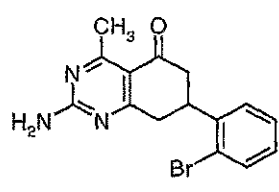
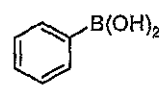
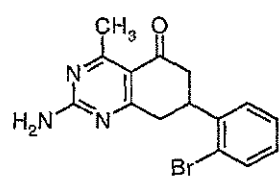
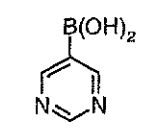
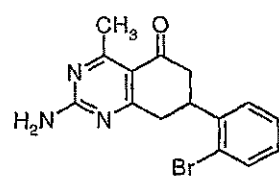
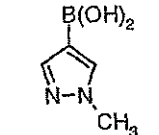
10

20

30

40

【表 1 - 3 7】

38	B	407.48	408	1.63		
39	C	319.37	320	1.92		
40	C	319.41	320	2.73		
41	C	329.40	330	2.66		
42	C	331.38	332.2	1.71		
43	C	333.39	334.2	1.87		

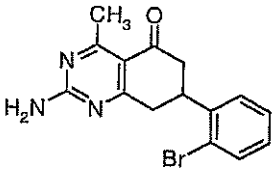
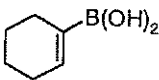
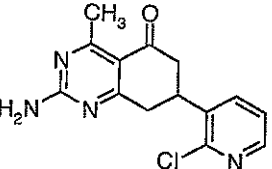
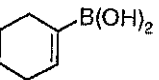
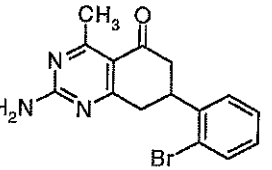
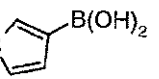
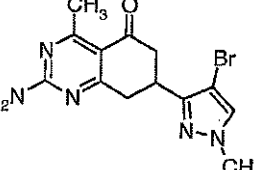
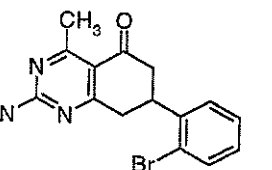
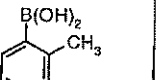
10

20

30

40

【表 1 - 3 8】

44	C	333.43	334	2.86		
45	C	334.42	335	1.61		
46	C	335.43	336	4.27		
47	C	339.44	340.2	2.42		
48	C	339.44	340.1	2.26		
49	C	343.43	344.2	2.55		

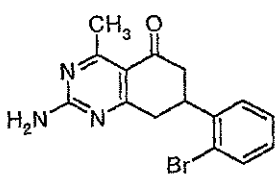
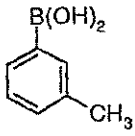
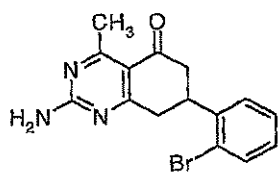
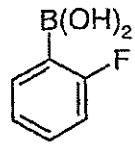
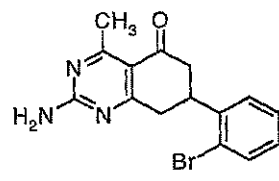
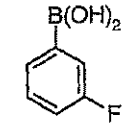
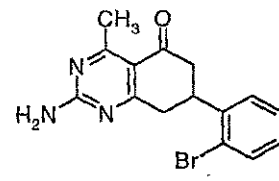
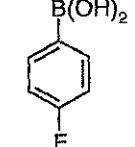
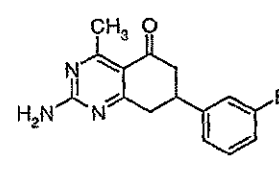
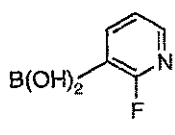
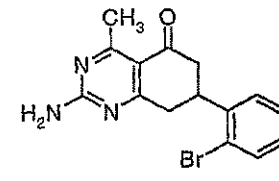
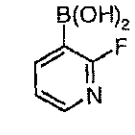
10

20

30

40

【表 1 - 3 9】

50	C	343.43	344.2	2.58		
51	C	347.39	348.2	2.46		
52	C	347.39	348.2	2.47		
53	C	347.39	348.2	2.52		
54	C	347.39	349.1	2.24		
55	C	348.38	349.3	2.09		

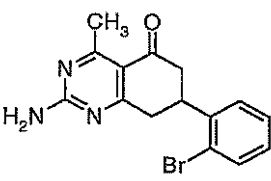
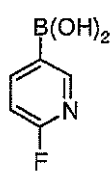
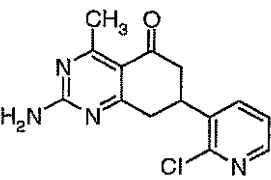
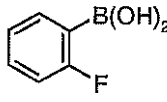
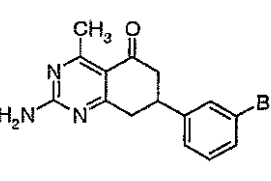
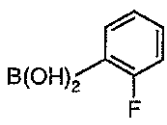
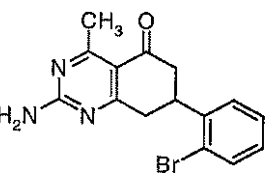
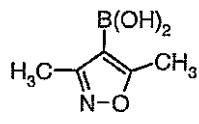
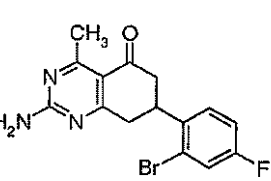
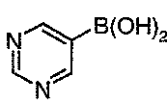
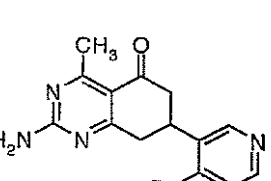
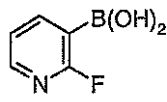
10

20

30

40

【表 1 - 4 0】

56	C	348.38	349.3	2.11		
57	C	348.38	349	1.43		
58	C	348.38	348.1	2.64		
59	C	348.40	349.2	2.08		
60	C	349.37	350.1	1.97		
61	C	349.37	350.3	1.25		

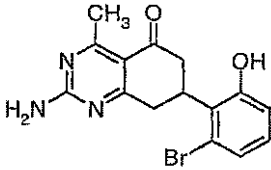
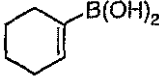
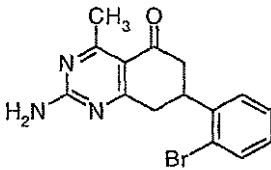
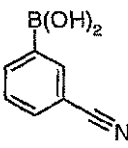
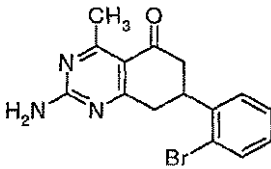
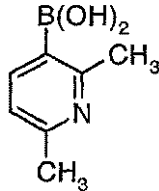
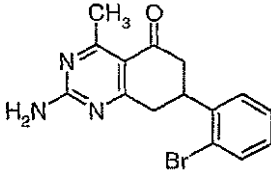
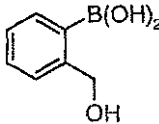
10

20

30

40

【表 1 - 4 1】

62	C	349.43	350	2.61		
63	C	352.37	353.0	1.80		
64	C	352.37	353.1	1.73		
65	C	354.41	355.3	2.31		
66	C	358.44	359.3	1.59		
67	C	359.43				

10

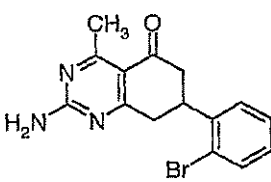
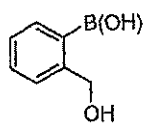
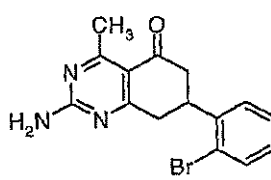
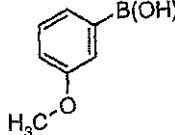
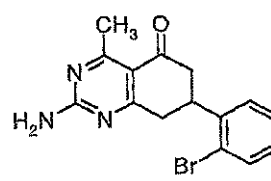
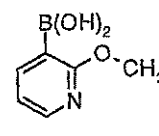
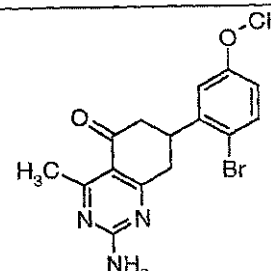
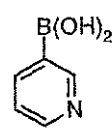
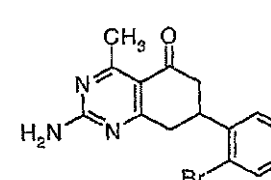
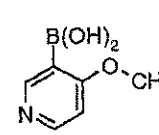
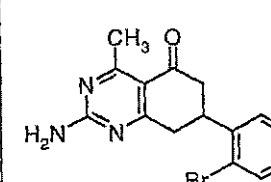
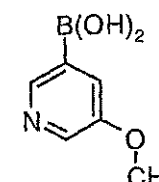
20

30

40



【表 1 - 4 2】

68	C	359.43				
69	C	359.43	360	2.65		
70	C	360.42	361.4	2.16		
71	C	360.42	361.3	1.61		
72	C	360.42	361.2	1.63		
73	C	360.42	361.2	2.69		

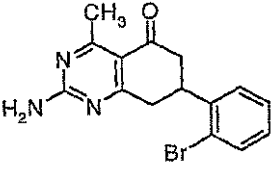
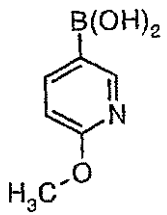
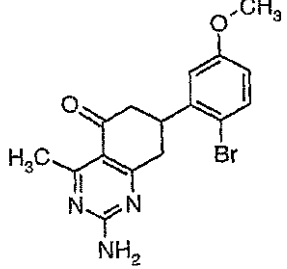
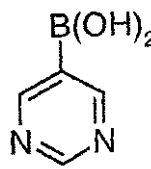
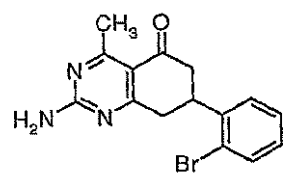
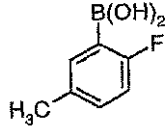
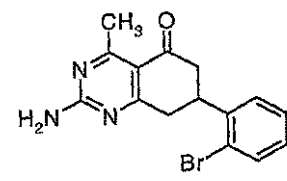
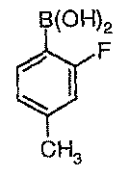
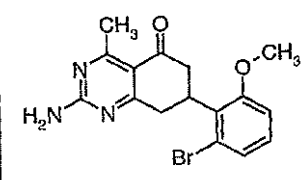
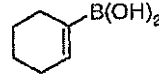
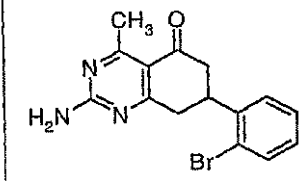
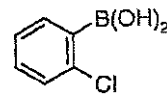
10

20

30

40

【表 1 - 4 3】

74	C	360.42	361.3	2.12		
75	C	361.40	362.2	1.78		
76	C	361.42	362.3	2.61		
77	C	361.42	362.3	2.62		
78	C	363.46	364	2.86		
79	C	363.85	364	2.68		

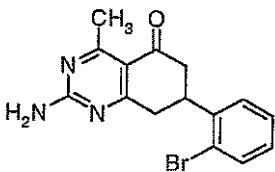
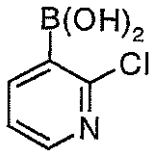
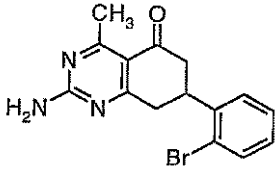
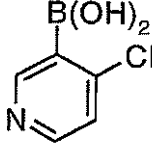
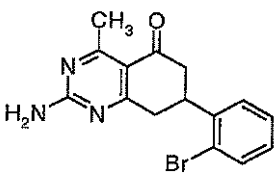
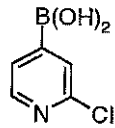
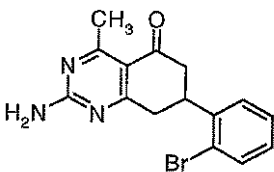
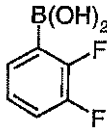
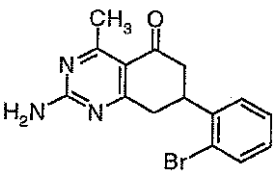
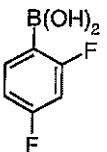
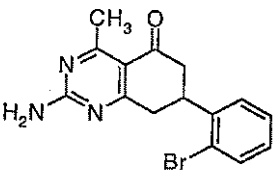
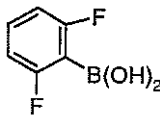
10

20

30

40

【表 1 - 4 4】

80	C	364.83	365.2	2.08		
81	C	364.83	365.2	2.19		
82	C	364.83	365.2	2.17		
83	C	365.38	366.3	2.46		
84	C	365.38	366.2	2.47		
85	C	365.38	366.2	2.15		

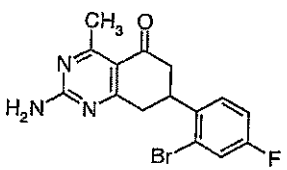
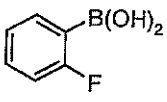
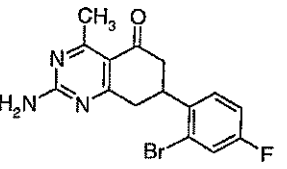
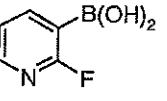
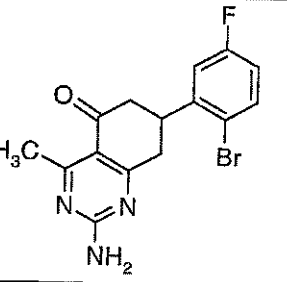
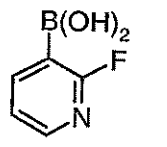
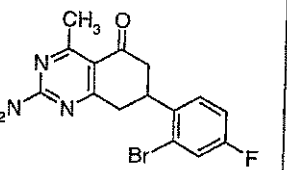
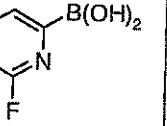
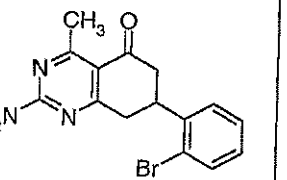
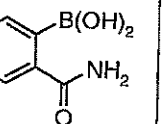
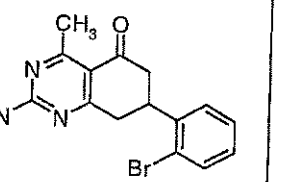
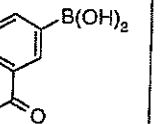
10

20

30

40

【表 1 - 4 5】

86	C	365.38	367.1	2.27		
87	C	366.37	367.1	2.27		
88	C	366.37	367.3	2.12		
89	C	366.37	367.1	2.42		
90	C	372.43	373	2.07		
91	C	372.43	373	2.11		

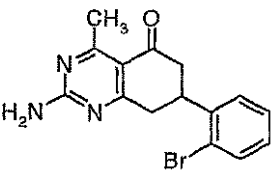
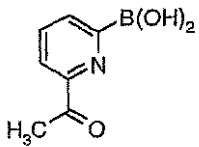
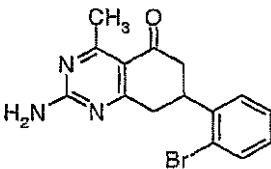
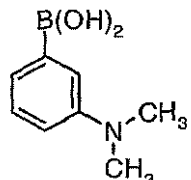
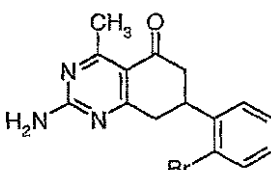
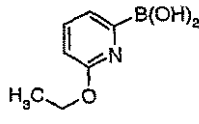
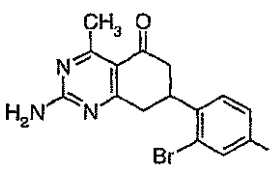
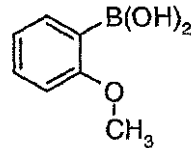
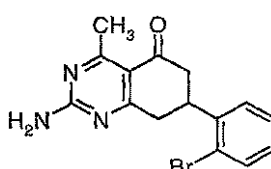
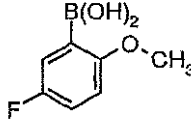
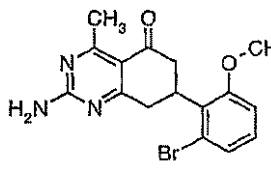
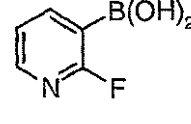
10

20

30

40

【表 1 - 4 6】

92	C	372.43	395.2(+N a)	2.18		
93	C	372.47	373.3	1.79		
94	C	374.44	375.3	2.36		
95	C	377.42	378.1	2.60		
96	C	377.42	378.3	2.44		
97	C	378.41	379	2.28		

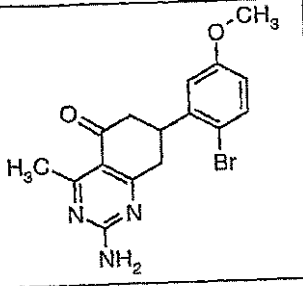
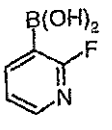
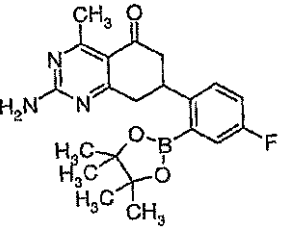
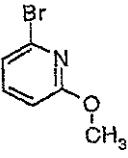
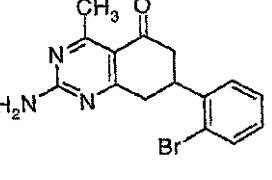
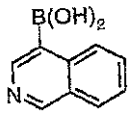
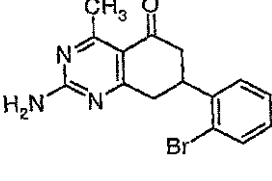
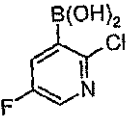
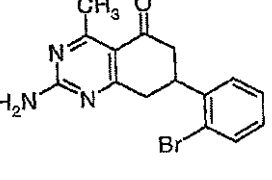
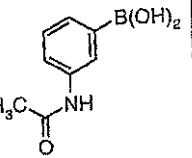
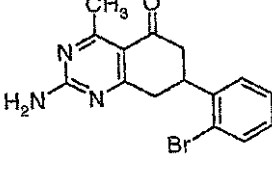
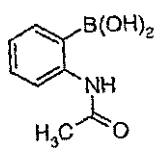
10

20

30

40

【表 1 - 4 7】

98	C	378.41	379.3	2.09		
99	C	378.41	379.1	2.37		
100	C	380.45	381.3	1.77		
101	C	382.82	383.2	2.23		
102	C	386.45	387	2.27		
103	C	386.45	387	2.18		

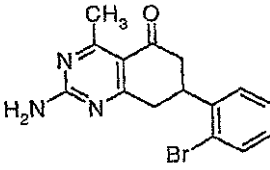
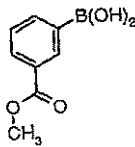
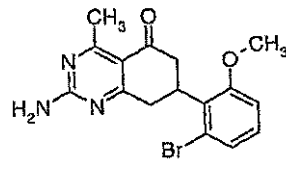
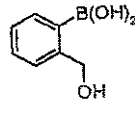
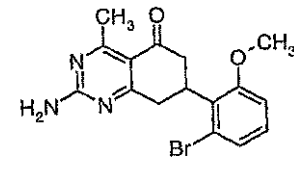
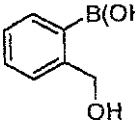
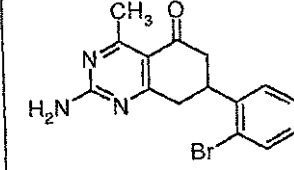
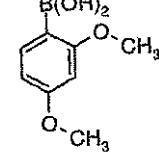
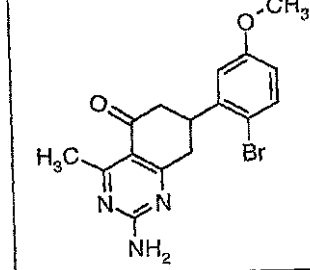
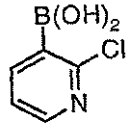
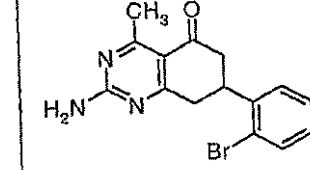
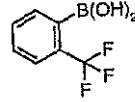
10

20

30

40

【表 1 - 4 8】

104	C	387.44	388	2.62		
105	C	389.45	390	2.17		
106	C	389.45	390	2.31		
107	C	389.45	390.3	2.42		
108	C	394.86	395.2	2.12		
109	C	397.40	398	2.8		

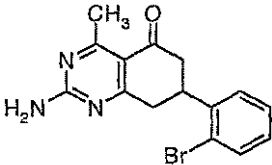
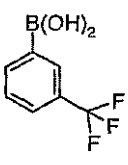
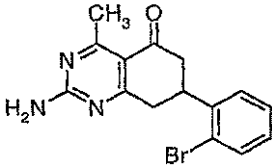
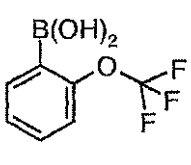
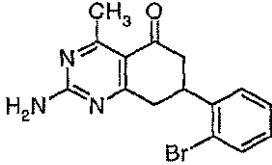
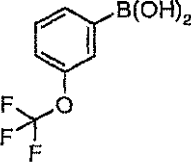
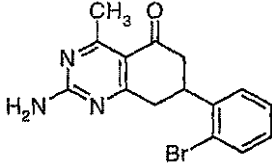
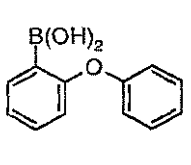
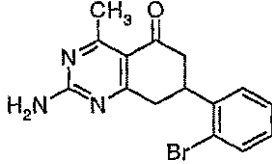
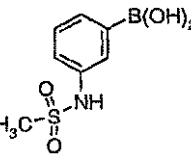
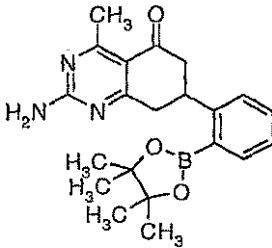
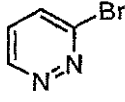
10

20

30

40

【表 1 - 4 9】

110	C	397.40	398.3	2.69		
111	C	413.40	414.4	2.66		
112	C	413.40	414	2.97		
113	C	421.50	422.3	2.78		
114	C	422.51	423	2.33		
115	D	331.38	332	1.82		

10

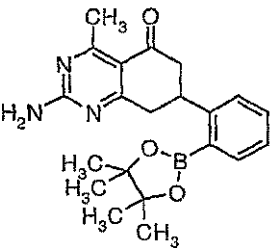
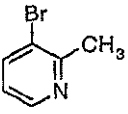
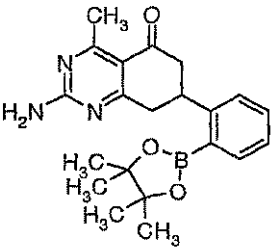
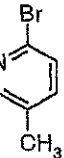
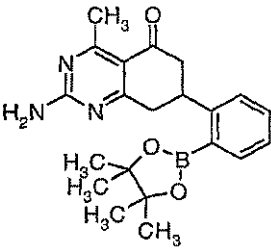
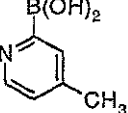
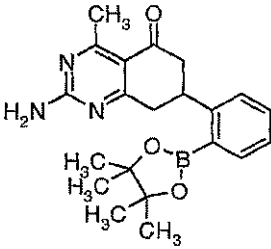
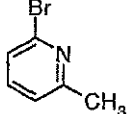
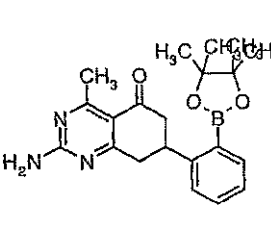
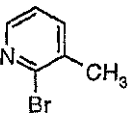
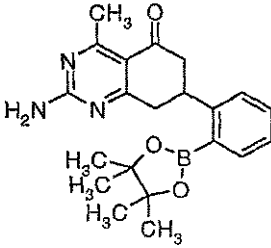
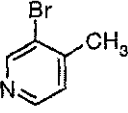
20

30

40



【表 1 - 5 0】

116	D	344.42	345.3	1.57		
117	D	344.42	345.2	1.5		
118	D	344.42	345.2	1.5		
119	D	344.42	345.3	1.45		
120	D	344.42	345.4	1.51min		
121	D	344.42	345.3	1.58/1.67		

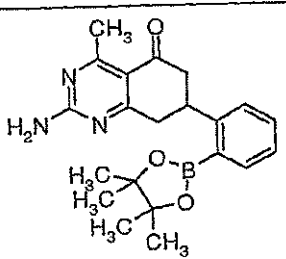
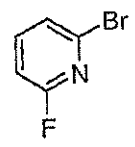
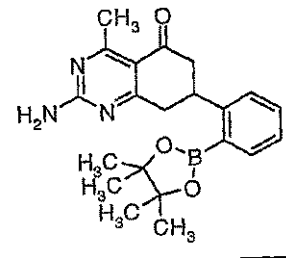
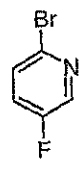
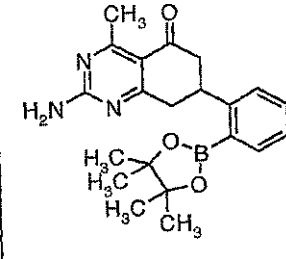
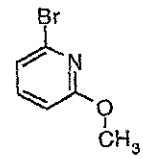
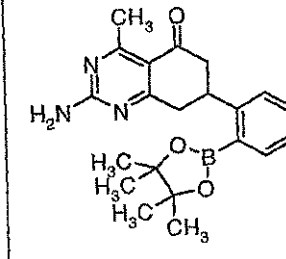
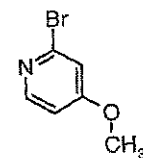
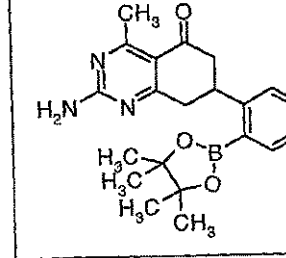
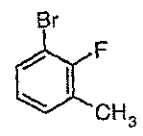
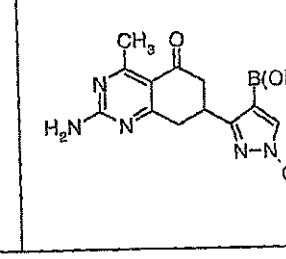
10

20

30

40

【表 1 - 5 1】

122	D	348.38	349.2	2.11		
123	D	348.38	349.3	2		
124	D	360.42	361.3	2.26		
125	D	360.42	361.2	1.72		
126	D	361.42	362.3	2.55		
127	D	364.41	365.1	2.13		

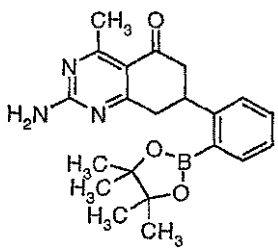
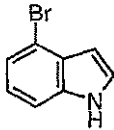
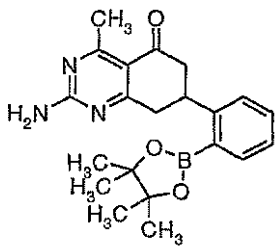
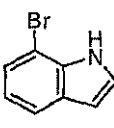
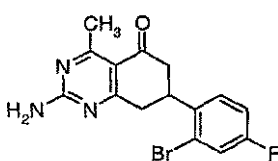
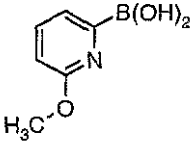
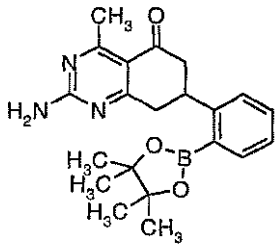
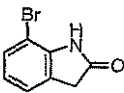
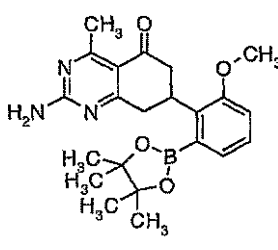
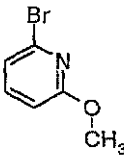
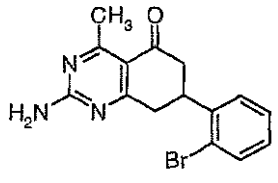
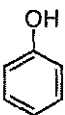
10

20

30

40

【表 1 - 5 2】

128	D	368.44	369.3	2.32		
129	D	368.44	369.4	2.39		
130	D	378.41	379	2.54		
131	D	384.44	385.4	1.92/2.0 9		
132	D	390.44	391	3.05		
133	E	345.40	346	2.55		

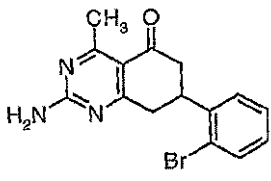
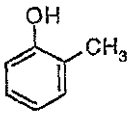
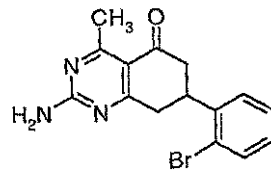
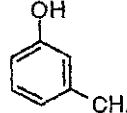
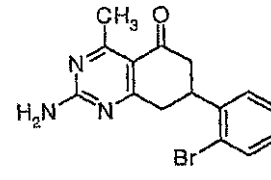
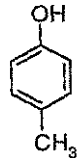
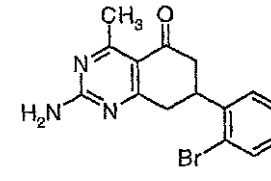
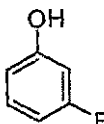
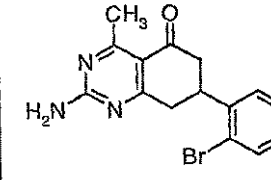
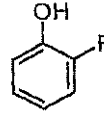
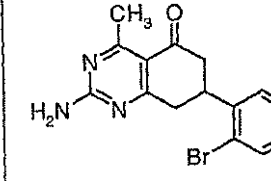
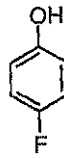
10

20

30

40

【表 1 - 5 3】

134	E	359.43	360	2.83		
135	E	359.43	360	2.84		
136	E	359.43	360	2.86		
137	E	363.39	364	2.71		
138	E	363.39	364	2.65		
139	E	363.39	364	2.72		

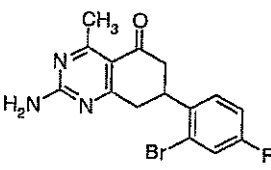
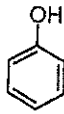
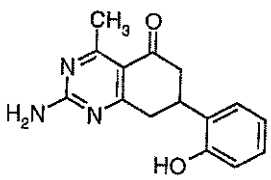
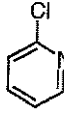
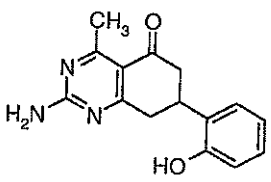
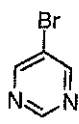
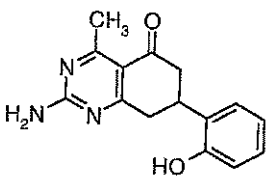
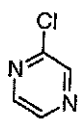
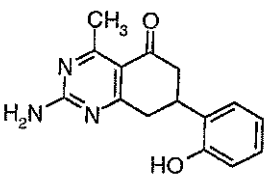
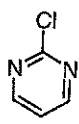
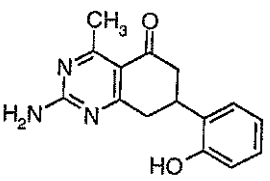
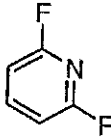
10

20

30

40

【表 1 - 5 4】

140	E	363.39	364.1	2.73		
141	F	346.39	347	2.16		
142	F	347.38	348	1.96		
143	F	347.38	348	2.03		
144	F	347.38	348	1.92		
145	F	364.38	365	2.42		

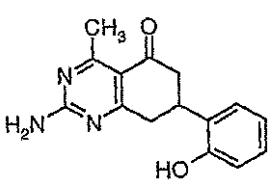
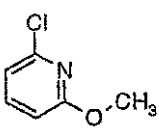
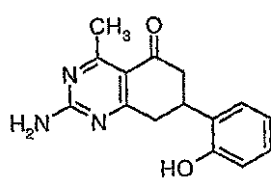
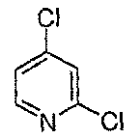
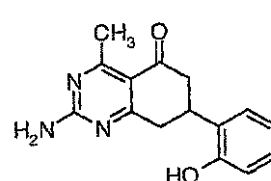
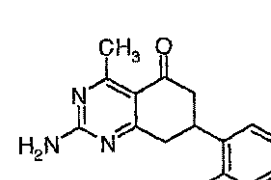
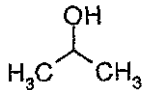
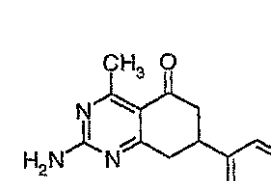
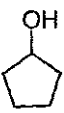
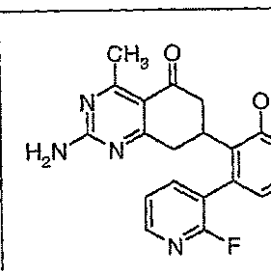
10

20

30

40

【表 1 - 5 5】

146	F	376.41	377	2.54		
147	F	380.83	381	3.84		
148	G	297.36	298	2.9		
149	G	311.38	312	3.01		
150	G	337.42	338	3.46		
151	G	392.43	393	2.47		

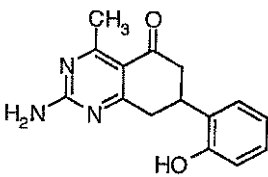
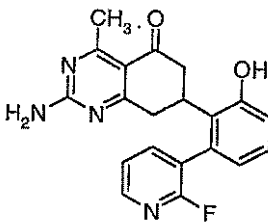
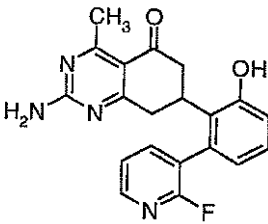
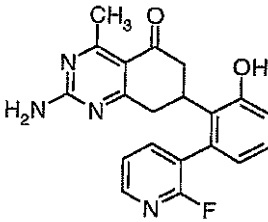
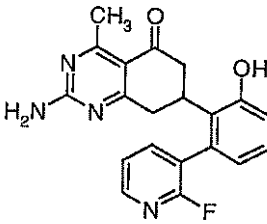
10

20

30

40

【表 1 - 5 6】

152	G	395.50	396	2.37		
153	G	407.45	408	2.72		
154	G	429.95	430	2.98		
155	G	475.57	476	2.93		
156	G	476.55	477	2.75		
157	G	477.54	478	2.8		

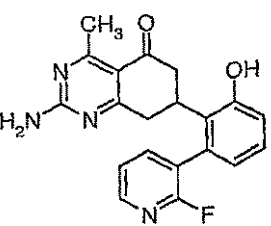
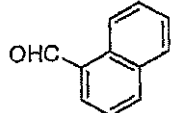
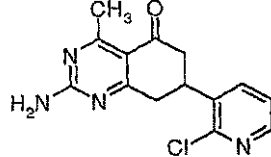
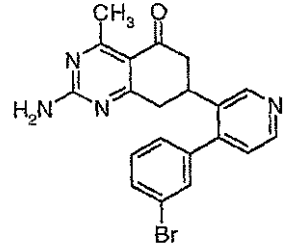
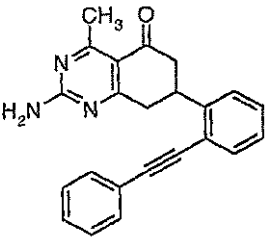
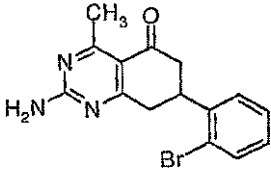
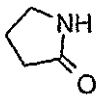
10

20

30

40

【表 1 - 5 7】

158	G	490.58	477	2.83		
159	H	303.36	304.3	1.57		
160	I	254.29	255	0.75		
161	I	330.39	331.2	1.6		
162	J	357.46	358	2.83		
163	L	336.39	337	1.79		

10

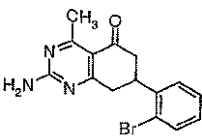

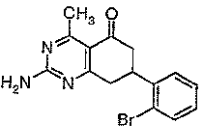
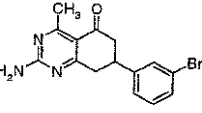
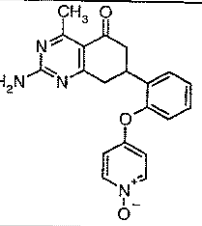
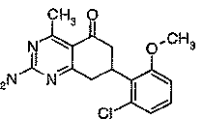
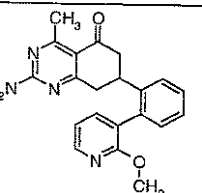
20

30

40



【表 1 - 5 8】

164	M	344.42	345	2.61		
165	N	311.34				
166	O	296.33				
167	P	362.39	363	1.87		
168	Q	303.75	304	2.11		
169	Q	346.39	347	2.66		

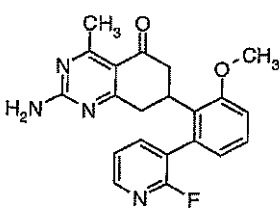
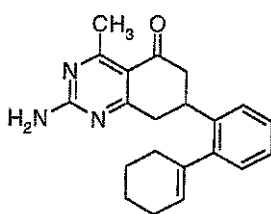
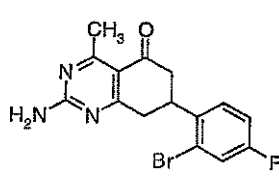
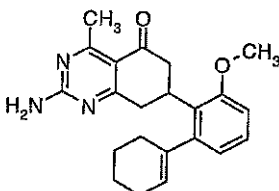
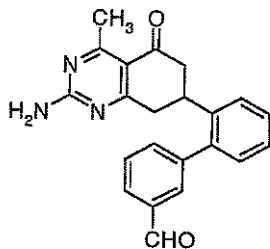
10

20

30

【 0 2 7 9 】

【表 1 - 5 9】

170	Q	364.38	365	3.22		
171	R	335.45	336	2.95		
172	R	353.44	354.1	2.64		
173	R	365.47	366	2.62		
174	S	386.50	387.3	1.8		

10

20

30

表 I I 中の化合物は前記化合物および手法と同様にして調製した（化合物 3 1 2 は合成しなかった）。

40

【 0 2 8 0 】

【表 2 - 1】

表 II

化合物	構造	名称	Rt (分); 観察された m/z	Hsp90 IC50 範囲 A = >10 μM, B = 1-10 μM, C = <1 μM
175		2-アミノ-7-(3-イソ プロポキシ-ピリジン-2-イ ル)-4-メチル-7, 8- ジヒドロ-6H-キナゾリ ン-5-オン	Rt=1.74 m/z=313.2	C
176		2-アミノ-7-(4-フルオ ロ-2-イソプロポキシフ ェニル)-4-メチル-7, 8- ジヒドロ-6H-キナゾリ ン-5-オン	Rt = 4.29 m/z = 330.2	C
177		2-アミノ-7-(3-シクロ ペンチルオキシ-ピリジン -2-イル)-4-メチル- 7, 8-ジヒドロ-6H-キナ ゾリン-5-オン	Rt=2.07 m/z=339.2	C
178		2-アミノ-7-(3-シクロ ペンチルオキシ-ピリジン -2-イル)-4-メチル- 7, 8-ジヒドロ-6H-キナ ゾリン-5-オン	Rt=2.07 m/z=339.2	C
179		2-アミノ-7-(3-シクロ プロピルメチキ-4-フル オロ-フェニル)-4-メチ ル-7, 8-ジヒドロ-6H- キナゾリン-5-オン	Rt = 4.51 m/z = 342.2	C
180		2-アミノ-7-(2-tert -ブチルスルファニル-フ ェニル)-4-メチル-7, 8-ジヒドロ-6H-キナゾ リン-5-オン	Rt=3.56 m/z=342.2	C
181		2-アミノ-7-(2-シクロ ペンチルオキシ-4-フル オロ-フェニル)-4-メチ ル-7, 8-ジヒドロ-6H- キナゾリン-5-オン	Rt = 4.86 m/z = 356.2	C

【表 2 - 2】

182		2-アミノ-4-メチル-7- -[2-(2-メチルプロ パン-2-スルホニル)- フェニル]-7, 8-ジヒド ロ-6H-キナゾリン-5 -オン	Rt=2.47 m/z=374.1	C
183		2-アミノ-7-[2-(6- エチルピリジン-2-イ ル)-4-フルオロフェ ニル]-4-メチル-7, 8 -ジヒドロ-6H-キナゾ リン-5-オン	Rt = 1.679 m/z = 377.2	C
184		2-アミノ-4-メチル-7 -[2-(2-ピロリジン-1 -スルホニル)-フェニル] -7, 8-ジヒドロ-6H- キナゾリン-5-オン	Rt = 2.18 m/z = 386	B
185		2-(2-アミノ-4-メチ ル-5-オキソ-5, 6, 7 -8-テトラヒドロキナゾ リン-7-イル)-N-イ ソプロピル-N-メチル ベンゼンスルホンアミド	Rt = 2.31 m/z = 388	B
186		2-アミノ-7-(5, 2'- ジフルオロ-5'-メトキシ -ビフェニル-2-イル) -4-メチル-7, 8-ジヒ ドロ-6H-キナゾリン- 5-オン	Rt = 2.485 m/z = 396.3	C
187		2-アミノ-7-[4-(3- ブロモフェニル)ピリジン -3-イル]-4-メチル -7, 8-ジヒドロ-6H- キナゾリン-5-オン	Rt = 1.93 m/z = 411.0	C
188		2-アミノ-7-[1-(2- フルオロフェニル)-1H -イミダゾール-2-イル ]-4-メチル-7, 8-ジ ヒドロ-6H-キナゾリン- 5-オン	Rt = 1.67 m/z = 338	C
189		2-アミノ-7-(1-シク ロペンチル-1H-イミダ ゾール-2-イル)-4-メ チル-7, 8-ジヒドロ-6 H-キナゾリン-5-オン	Rt = 1.64 m/z = 312	C
190		2-アミノ-7-[1-(3- メトキシフェニル)-1H -イミダゾール-2-イル ]-4-メチル-7, 8-ジ ヒドロ-6H-キナゾリン- 5-オン	Rt = 1.76 m/z = 350	B

10

20

30

40

【表 2 - 3】

191		2-アミノ-7-[1-(3-エトキシフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-メチル-7,8-ジヒドロ-6H-キナゾリン-5-オン	Rt = 1.92 m/z = 364	A
192		2-アミノ-7-(2-ブター3-イニルオキシ-4-フルオロフェニル)-4-メチル-7,8-ジヒドロ-6H-キナゾリン-5-オン	Rt = 2.50 m/z = 340	C
193		2-アミノ-7-[1-(6-メトキシピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-メチル-7,8-ジヒドロ-6H-キナゾリン-5-オン	Rt = 1.76 m/z = 351	C
194		2-アミノ-7-[1-(2-メトキシフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-メチル-7,8-ジヒドロ-6H-キナゾリン-5-オン	Rt = 1.74 m/z = 350	C
195		2-アミノ-7-[1-(2-エチルフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-メチル-7,8-ジヒドロ-6H-キナゾリン-5-オン	Rt = 1.92 m/z = 348	C
196		2-アミノ-7-[1-(2-フルオロ-5-メトキシフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-メチル-7,8-ジヒドロ-6H-キナゾリン-5-オン	Rt = 1.79 m/z = 368	B
197		2-アミノ-7-[1-(3-エチニルフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-メチル-7,8-ジヒドロ-6H-キナゾリン-5-オン	Rt = 1.81 m/z = 344	C
198		2-アミノ-4-メチル-7-[1-(3-トリフルオロメトキシフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-7,8-ジヒドロ-6H-キナゾリン-5-オン	Rt = 2.03 m/z = 404	A

10

20

30

40

【表 2 - 4】

199		2-アミノ-7-[1-(2- メトキシ-5-トリフルオロ メチル-フェニル)-1H- イミダゾール-2-イル]- 4-メチル-7, 8-ジヒド ロ-6H-キナゾリン-5- オン	Rt = 2.03 m/z = 418	B
200		2-アミノ-7-[1-(4- エチル-1H-ピラゾール -3-イル)-1H-イミダ ゾール-2-イル]-4-メ チル-7, 8-ジヒドロ-6 H-キナゾリン-5-オン	Rt = 1.57 m/z = 338	C
201		2-アミノ-7-[1-(6- エチル-ピリジン-2-イル )-1H-イミダゾール-2 -イル]-4-メチル-7, 8 -ジヒドロ-6H-キナゾ リン-5-オン	Rt = 1.81 m/z = 349	B
202		2-アミノ-7-[1-(2- メトキシ-ピリジン-3-イ ル)-1H-イミダゾール -2-イル]-4-メチル-7, 8-ジヒドロ-6H-キナ ゾリン-5-オン	Rt = 1.66 m/z = 351	C
203		(R)-2-アミノ-7-[1- (6-メトキシ-ピリジン-2 -イル)-1H-イミダゾ ール-2-イル]-4-メチ ル-7, 8-ジヒドロ-6H -キナゾリン-5-オン	Rt = 1.66 m/z = 351	B
204		(S)-2-アミノ-7-[1- (6-メトキシ-ピリジン-2 -イル)-1H-イミダゾ ール-2-イル]-4-メチ ル-7, 8-ジヒドロ-6H -キナゾリン-5-オン	Rt = 1.66 m/z = 351	C
205		2-アミノ-7-[1-(6- メトキシ-ピリジン-2-イ ル)-4-トリフルオロメ チル-1H-イミダゾール -2-イル]-4-メチル-7, 8-ジヒドロ-6H-キナ ゾリン-5-オン	Rt = 2.37 m/z = 419	C
206		2-アミノ-7-[1-(4-メ トキシ-5-メチル-ピリ ミジン-2-イル)-1H-イ ミダゾール-2-イル]-4 -メチル-7, 8-ジヒド ロ-6H-キナゾリン-5 -オン	Rt = 1.83 m/z = 366	C

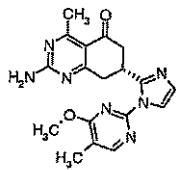
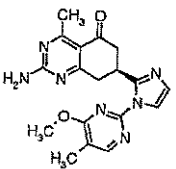
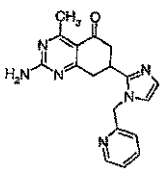
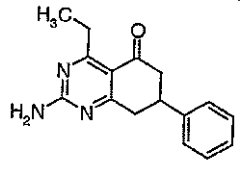
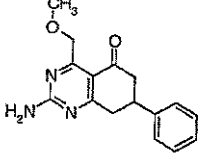
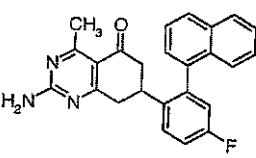
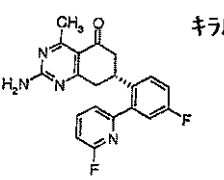
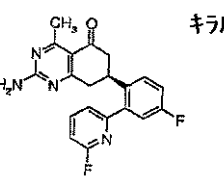
10

20

30

40

【表 2 - 5】

207	 キラル	(R)-2-アミノ-7-[1-(4-メトキシ-5-メチル-ピリミジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-メチル-7,8-ジヒドロ-6H-キナゾリン-5-オン	Rt = 1.83 m/z = 366	A
208	 キラル	(S)-2-アミノ-7-[1-(4-メトキシ-5-メチル-ピリミジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-メチル-7,8-ジヒドロ-6H-キナゾリン-5-オン	Rt = 1.83 m/z = 366	C
209		2-アミノ-4-メチル-7-[(1-ピリジン-2-イルメチル-1H-イミダゾール-2-イル)-7,8-ジヒドロ-6H-キナゾリン-5-オン]	Rt = 1.36 m/z = 335	A
210		2-アミノ-4-エチル-7-フェニル-7,8-ジヒドロ-6H-キナゾリン-5-オン	Rt = 2.11 m/z = 268	A
211		2-アミノ-4-メトキシメチル-7-フェニル-7,8-ジヒドロ-6H-キナゾリン-5-オン		A
212		2-アミノ-7-[(4-フルオロ-2-ナフタレン-1-イル-フェニル)-4-メチル-7,8-ジヒドロ-6H-キナゾリン-5-オン]	Rt = 2.4 m/z = 398.5	C
213	 キラル	(R)-2-アミノ-7-[4-フルオロ-2-(6-フルオロ-ピリジン-2-イル)-フェニル]-4-メチル-7,8-ジヒドロ-6H-キナゾリン-5-オン	Rt = 2.15 m/z = 367	B
214	 キラル	(S)-2-アミノ-7-[4-フルオロ-2-(6-フルオロ-ピリジン-2-イル)-フェニル]-4-メチル-7,8-ジヒドロ-6H-キナゾリン-5-オン	Rt = 2.15 m/z = 367	C

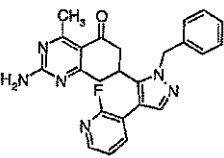
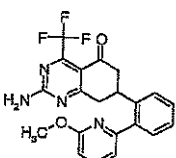
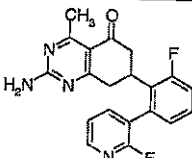
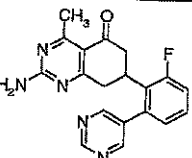
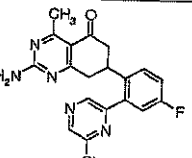
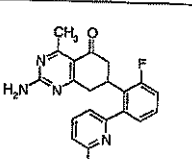
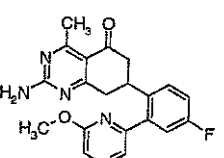
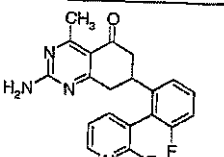
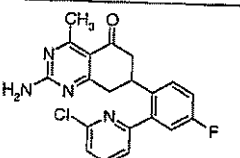
10

20

30

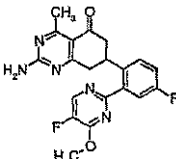
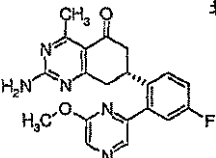
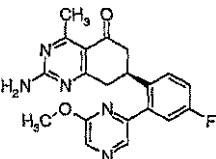
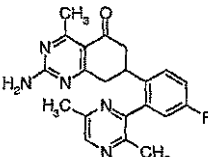
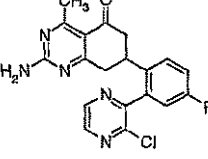
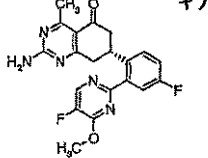
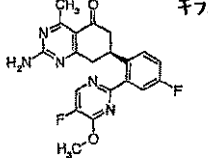
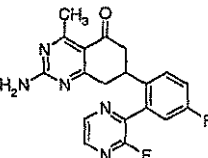
40

【表 2 - 6】

215		2-アミノ-7-[2-ベン ジル-4-(2-フルオロ -ピリジン-3-イル)-2 H-ピラゾール-3-イル ]-4-メチル-7, 8-ジ ヒドロ-6H-キナゾリン -5-オン	Rt = 2.08 m/z = 429	B
216		2-アミノ-7-[2-(6- メトキシ-ピリジン-2-イ ル)-4-トリフル ルオロメチル-7, 8-ジ ヒドロ-6H-キナゾリン-5 -オン	Rt = 3.99 m/z = 414	C
217		2-アミノ-7-[2-フル オロ-6-(2-フルオロ- ピリジン-3-イル)-フェ ニル]-4-トリフルオロメ チル-7, 8-ジヒドロ-6 H-キナゾリン-5-オン	Rt = 2.044 m/z = 367.3	C
218		2-アミノ-7-(2-フル オロ-6-ピリミジン-5- イル-フェニル)-4-メチ ル-7, 8-ジヒドロ-6H -キナゾリン-5-オン	Rt = 1.726 m/z = 350.3	C
219		2-アミノ-7-[2-(6- クロロ-ピラジン-2-イ ル)-4-フルオロ-フェニ ル]-4-メチル-7, 8- ジヒドロ-6H-キナゾリ ン-5-オン	Rt = 2.124 m/z = 384.2	C
220		2-アミノ-7-[2-フル オロ-6-(6-メトキシ- ピリジン-2-イル)-フェ ニル]-4-メチル-7, 8 -ジヒドロ-6H-キナゾリ ン-5-オン	Rt = 2.56 m/z = 379.1	C
221		2-アミノ-7-[4-フル オロ-2-(6-メトキシ- ピラジン-2-イル)-フェ ニル]-4-メチル-7, 8 -ジヒドロ-6H-キナゾリ ン-5-オン	Rt = 2.116 m/z = 380.0	C
222		2-アミノ-7-[3-フル オロ-2-(2-フルオロ- ピリジン-3-イル)-フェ ニル]-4-メチル-7, 8 -ジヒドロ-6H-キナゾリ ン-5-オン	Rt = 2.048 m/z = 367.0	C
223		2-アミノ-7-[2-(6- クロロ-ピリジン-2-イ ル)-4-フルオロ-フェニ ル]-4-メチル-7, 8- ジヒドロ-6H-キナゾリ ン-5-オン	Rt = 2.230 m/z = 382.9	C



【表 2 - 7】

224		2-アミノ-7-[4-フル オロ-2-(5-フルオロ- 4-メトキシ-ピリミジン- 2-イル)-フェニル]-4- メチル-7, 8-ジヒドロ -6H-キナゾリン-5- オン	Rt = 2.25 m/z = 398.0	C
225		キラル (R)-2-アミノ-7-[4- フルオロ-2-(6-メト キシ-ピラジン-2-イル )-フェニル]-4-メチル -7, 8-ジヒドロ-6H- キナゾリン-5-オン	Rt = 1.112 m/z = 380.0	B
226		キラル (S)-2-アミノ-7-[4- フルオロ-2-(6-メト キシ-ピラジン-2-イル )-フェニル]-4-メチル -7, 8-ジヒドロ-6H- キナゾリン-5-オン	Rt = 1.112 m/z = 380.0	C
227		2-アミノ-7-[2-(3, 6 -ジメチル-ピラジン-2- イル)-4-フルオロ-フェ ニル]-4-メチル-7, 8- ジヒドロ-6H-キナゾリ ン-5-オン	Rt = 1.864 m/z = 378.0	B
228		2-アミノ-7-[2-(3- クロロ-ピラジン-2-イ ル)-4-フルオロ-フェ ニル]-4-メチル-7, 8- ジヒドロ-6H-キナゾリ ン-5-オン	Rt = 2.031 m/z = 383.9	B
229		キラル (R)-2-アミノ-7-[4- フルオロ-2-(5-フル オロ-4-メトキシ-ピリミ ジン-2-イル)-フェニル ]-4-メチル-7, 8-ジヒ ドロ-6H-キナゾリン-5 -オン	Rt = 2.25 m/z = 398.0	B
230		キラル (S)-2-アミノ-7-[4- フルオロ-2-(5-フル オロ-4-メトキシ-ピリミ ジン-2-イル)-フェニル ]-4-メチル-7, 8-ジヒ ドロ-6H-キナゾリン-5 -オン	Rt = 2.25 m/z = 398.0	C
231		2-アミノ-7-[4-フル オロ-2-(3-フルオロ- ピラジン-2-イル)-フェ ニル]-4-メチル-7, 8- ジヒドロ-6H-キナゾリ ン-5-オン	Rt = 2.013 m/z = 368.0	C

10

20

30

40

【表 2 - 8】

232		2-アミノ-7-[2-(5-アミノ-6-メトキシピラジン-2-イル)-4-フルオロフェニル]-4-メチル-7,8-ジヒドロ-6H-キナゾリン-5-オン	Rt = 1.727 m/z = 395.0	C
233		2-アミノ-7-[4-フルオロ-2-(5-フルオロ-6-メトキシピラジン-2-イル)-フェニル]-4-メチル-7,8-ジヒドロ-6H-キナゾリン-5-オン	Rt = 2.354 m/z = 398.0	C
234		2-アミノ-7-(1H-イミダゾール-2-イル)-フェニル]-4-メチル-7,8-ジヒドロ-6H-キナゾリン-5-オン	Rt = 0.92 m/z = 244.0	A
235		2-アミノ-7-(2'-フルオロ-3'-メトキシビフェニル-2-イル)-4-メチル-7,8-ジヒドロ-6H-キナゾリン-5-オン	Rt = 2.39 m/z = 378.4	B
236		2-アミノ-7-(2-ブロモ-6-フルオロフェニル)-4-メチル-7,8-ジヒドロ-6H-キナゾリン-5-オン	Rt = 2.11 m/z = 352.1	B
237		2-アミノ-7-(2-ブロモ-3-フルオロフェニル)-4-メチル-7,8-ジヒドロ-6H-キナゾリン-5-オン	Rt = 2.1 m/z = 350.1	B
238		2-アミノ-7-(2-ブロモ-5-フルオロフェニル)-4-メチル-7,8-ジヒドロ-6H-キナゾリン-5-オン	Rt = 2.22 m/z = 352.1	B
239		2-アミノ-7-(2-ブロモ-5-メトキシフェニル)-4-メチル-7,8-ジヒドロ-6H-キナゾリン-5-オン	Rt = 2.23 m/z = 362.1	B
240		2-アミノ-7-[2-フルオロ-6-(6-メトキシピラジン-2-イル)-フェニル]-4-メチル-7,8-ジヒドロ-6H-キナゾリン-5-オン	Rt = 2.124 m/z = 401.0 (+Na)	B

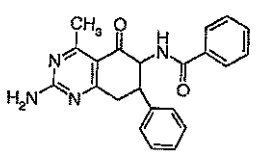
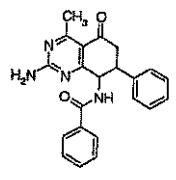
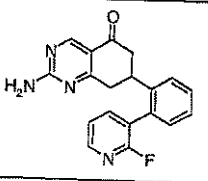
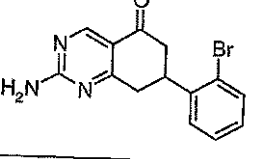
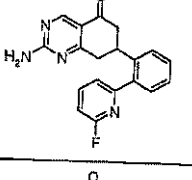
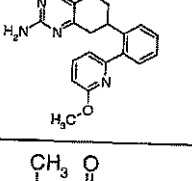
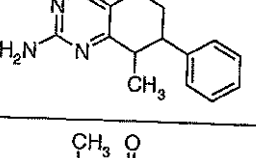
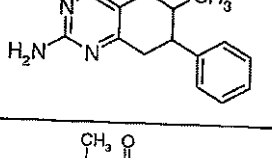
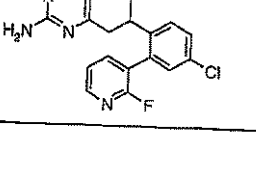
10

20

30

40

【表 2 - 9】

241		N-(2-アミノ-4-メチル-5-オキソ-7-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン-6-イル)-ベンズアミド	Rt = 2.22 m/z = 373.1	A
242		N-(2-アミノ-4-メチル-5-オキソ-7-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン-8-イル)-ベンズアミド	Rt = 2.27 m/z = 373.1	A
243		2-アミノ-7-[2-(2-フルオロ-ピリジン-3-イル)-フェニル]-7,8-ジヒドロ-6H-キナゾリン-5-オン	Rt = 2.24 m/z = 335.2	C
244		2-アミノ-7-(2-ブロモ-フェニル)-7,8-ジヒドロ-6H-キナゾリン-5-オン	Rt = 2.35 m/z = 320.0	A
245		2-アミノ-7-[2-(6-フルオロ-ピリジン-2-イル)-フェニル]-7,8-ジヒドロ-6H-キナゾリン-5-オン	Rt = 2.32 m/z = 335.1	C
246		2-アミノ-7-[2-(6-メトキシ-ピリジン-2-イル)-フェニル]-7,8-ジヒドロ-6H-キナゾリン-5-オン	Rt = 2.43 m/z = 347.1	C
247		2-アミノ-4,8-ジメチル-7-フェニル-7,8-ジヒドロ-6H-キナゾリン-5-オン	Rt = 3.51 m/z = 268.2	B
248		2-アミノ-4,6-ジメチル-7-フェニル-7,8-ジヒドロ-6H-キナゾリン-5-オン	Rt = 3.59 m/z = 268.2	C
249		2-アミノ-7-[4-クロロ-2-(2-フルオロ-ピリジン-3-イル)-フェニル]-4-メチル-7,8-ジヒドロ-6H-キナゾリン-5-オン	Rt = 2.50 m/z = 383.0	C

10

20

30

40

【表 2 - 10】

250		2-アミノ-7-(4-クロロ -2-ピリミジン-5-イル -フェニル)-4-メチル- 7,8-ジヒドロ-6H-キナ ゾリン-5-オン	Rt = 2.17 m/z = 366.0	C
251		2-アミノ-7-[4-クロロ -2-(6-メトキシピリ ジン-2-イル)-フェニル ]-4-メチル-7,8-ジ ヒドロ-6H-キナゾリン -5-オン	Rt = 2.82 m/z = 395.0	C
252		2-アミノ-7-[5-メトキ シ-2-(6-メトキシピリ ジン-2-イル)-フェニル ]-4-メチル-7,8-ジ ヒドロ-6H-キナゾリン -5-オン	Rt = 2.47 m/z = 391.1	C
253		2-アミノ-7-[5-メトキ シ-2-(2-メトキシピリ ジン-3-イル)-フェニル ]-4-メチル-7,8-ジ ヒドロ-6H-キナゾリン -5-オン	Rt = 2.35 m/z = 391.1	C
254		2-アミノ-7-[5-メトキ シ-2-(6-メトキシピリ ジン-2-イル)-フェニル ]-4-メチル-7,8-ジ ヒドロ-6H-キナゾリン -5-オン	Rt = 2.32 m/z = 392.1	C
255		2-アミノ-7-(2-シクロ ペンチルオキシ-4-フル オロ-フェニル)-4-メチ ル-7,8-ジヒドロ-6H- キナゾリン-5-オン	Rt = 4.86 m/z = 356.2	C
256		2-アミノ-7-[2,6-ジ フルオロ-4-(6-メトキ シ-ピリジン-2-イル)- フェニル]-4-メチル-7 ,8-ジヒドロ-6H-キナ ゾリン-5-オン	Rt = 4.93 m/z = 397.0	A
257		2-アミノ-7-[4-フル オロ-2-(4-メシキシ ピリジン-2-イル)-フ ェニル]-4-メチル-7, 8-ジヒドロ-6H-キナゾ リン-5-オン	Rt = 2.54 m/z = 380.0	C

【表 2 - 1 1】

258		2-アミノ-7-[4-フル オロ-2-(3-メトキシ ピリジン-4-イル)-フ ェニル]-4-メチル-7, 8-ジヒドロ-6H-キナゾ リン-5-オン	Rt = 3.11 m/z = 380.0	A
259		2-アミノ-7-[4-フル オロ-2-(4-メトキシ-5 -メチル-ピリジン-2-イ ル)-フェニル]-4-メチ ル-7, 8-ジヒドロ-6H -キナゾリン-5-オン	Rt = 3.15 m/z = 394.1	C
260		(R)-2-アミノ-7-[4- フルオロ-2-(6-メトキ シ-ピリジン-2-イル)-フ ェニル]-4-メチル-7, 8 -ジヒドロ-6H-キナゾ リン-5-オン	Rt = 3.20 m/z = 379.0	B
261		(S)-2-アミノ-7-[4- フルオロ-2-(6-メトキ シ-ピリジン-2-イル)-フ ェニル]-4-メチル-7, 8 -ジヒドロ-6H-キナゾ リン-5-オン	Rt = 3.20 m/z = 379.0	C
262		2-アミノ-7-[2-(2-シ クロプロピル-エトキシ )-4-フルオロ-フェニル ]-4-メチル-7, 8-ジヒ ドロ-6H-キナゾリン-5 -オン	Rt = 3.55 m/z = 356.0	C
263		2-アミノ-7-(2-シクロ ペンチルメトキシ-4-フル オロ-フェニル)-4-メチ ル-7, 8-ジヒドロ-6H -キナゾリン-5-オン	Rt = 3.874 m/z = 370.1	C
264		2-アミノ-7-[4-フル オロ-2-(6-ヒドロキシ ピリジン-2-イル)-フェ ニル]-4-メチル-7, 8-ジ ヒドロ-6H-キナゾリン -5-オン	Rt = 1.97 m/z = 365.0	B
265		2-アミノ-7-(2-ベンジ ルオキシ-4-フルオロ-フ ェニル)-4-メチル-7, 8 -ジヒドロ-6H-キナゾ リン-5-オン	Rt = 3.50 m/z = 378.1	B

10

20

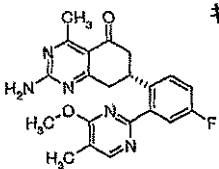
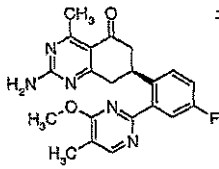
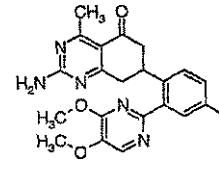
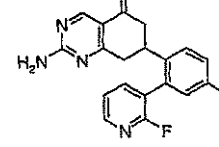
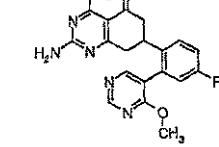
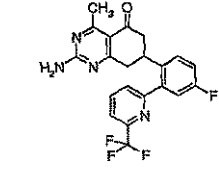
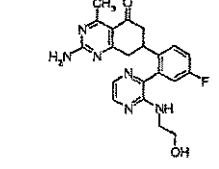
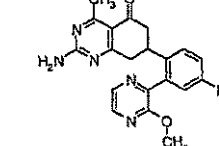
30

40

【表 2 - 1 2】

266		2-アミノ-7-(4-フルオロ-2-イソプロポキシフェニル)-4-メチル-7,8-ジヒドロ-6H-キナゾリン-5-オン	Rt = 3.55 m/z = 344.1	C
267		2-アミノ-7-[2-(1-エチルプロポキシ)-4-フルオロフェニル]-4-メチル-7,8-ジヒドロ-6H-キナゾリン-5-オン	Rt = 3.71 m/z = 358.0	C
268		2-アミノ-7-[4-フルオロ-2-(2-メチルシクロペンチルオキシ)-フェニル]-4-メチル-7,8-ジヒドロ-6H-キナゾリン-5-オン	Rt = 3.77 m/z = 370.1	C
269		2-アミノ-7-[2-(2-アミノピリミジン-5-イル)-4-フルオロフェニル]-4-メチル-7,8-ジヒドロ-6H-キナゾリン-5-オン	Rt = 1.94 m/z = 365.0	B
270		2-アミノ-7-[4-フルオロ-2-(5-トリフルオロメチルピリミジン-2-イル)-フェニル]-4-メチル-7,8-ジヒドロ-6H-キナゾリン-5-オン	Rt = 3.17 m/z = 418.0	C
271		2-アミノ-7-[2-(4-アミノ-5-フルオロピリミジン-2-イル)-4-フルオロフェニル]-4-メチル-7,8-ジヒドロ-6H-キナゾリン-5-オン	Rt = 1.78 m/z = 383.1	
272		2-アミノ-7-[2-(5-クロロ-4-メトキシピリミジン-2-イル)-4-フルオロフェニル]-4-メチル-7,8-ジヒドロ-6H-キナゾリン-5-オン	Rt = 3.32 m/z = 414.1	C
273		2-アミノ-7-[2-(2-クロロ-4-メトキシピリミジン-5-イル)-4-フルオロフェニル]-4-メチル-7,8-ジヒドロ-6H-キナゾリン-5-オン	Rt = 3.03 m/z = 414.0	C

【表 2 - 1 3】

274		キラル (R)-2-アミノ-7-[4-フルオロ-2-(4-メトキシ-5-メチル-ピリミジン-2-イル)-フェニル]-4-メチル-7,8-ジヒドロ-6H-キナゾリン-5-オン	Rt = 3.15 m/z = 394.1	C
275		キラル (S)-2-アミノ-7-[4-フルオロ-2-(4-メトキシ-5-メチル-ピリミジン-2-イル)-フェニル]-4-メチル-7,8-ジヒドロ-6H-キナゾリン-5-オン	Rt = 3.15 m/z = 394.1	C
276		2-アミノ-7-[2-(4,5-ジメトキシ-ピリミジン-2-イル)-4-フルオロフェニル]-4-メチル-7,8-ジヒドロ-6H-キナゾリン-5-オン	Rt = 3.66 m/z = 410.1	C
277		2-アミノ-7-[4-フルオロ-2-(2-フルオロピリジン-3-イル)-フェニル]-7,8-ジヒドロ-6H-キナゾリン-5-オン	Rt = 2.33 m/z = 353.0	C
278		2-アミノ-7-[4-フルオロ-2-(4-メトキシ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-4-メチル-7,8-ジヒドロ-6H-キナゾリン-5-オン	Rt = 2.09 m/z = 380.0	C
279		2-アミノ-7-[4-フルオロ-2-(6-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-フェニル]-4-メチル-7,8-ジヒドロ-6H-キナゾリン-5-オン	Rt = 2.64 m/z = 417.0	C
280		2-アミノ-7-[4-フルオロ-2-[3-(2-ヒドロキシーエチルアミノ)-ピラジン-2-イル]-フェニル]-4-メチル-7,8-ジヒドロ-6H-キナゾリン-5-オン	Rt = 1.81 m/z = 409.0	B
281		2-アミノ-7-[4-フルオロ-2-(3-メトキシピラジン-2-イル)-フェニル]-4-メチル-7,8-ジヒドロ-6H-キナゾリン-5-オン	Rt = 2.25 m/z = 380.0	C

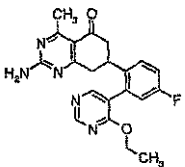
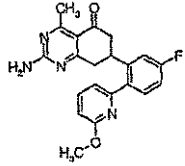
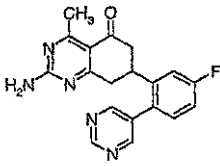
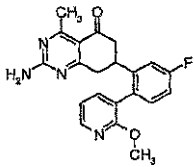
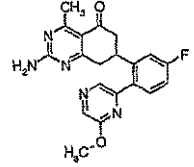
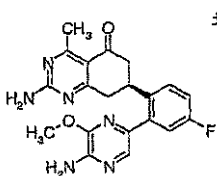
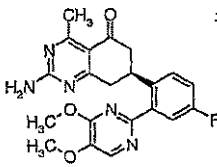
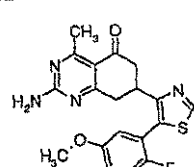
10

20

30

40

【表 2 - 1 4】

282		2-アミノ-7-[2-(4- エトキシ-ピリミジン-5- イル)-4-フルオロ-フェ ニル]-4-メチル-7, 8- ジヒドロ-6H-キナゾリ ン-5-オン	Rt = 2.21 m/z = 394.0	C
283		2-アミノ-7-[5-フルオ ロ-2-(6-メトキシ-ピ リジン-2-イル)-フェニ ル]-4-メチル-7, 8- ジヒドロ-6H-キナゾリ ン-5-オン	Rt = 2.59 m/z = 379.1	C
284		2-アミノ-7-(5-フルオ ロ-2-ピリミジン-5-イ ル-フェニル)-4-メチル -7, 8-ジヒドロ-6H-キ ナゾリン-5-オン	Rt = 2.02 m/z = 350.1	A
285		2-アミノ-7-[5-フル オロ-2-(2-メトキシ- ピリジン-3-イル)-フェ ニル]-4-メチル-7, 8- ジヒドロ-6H-キナゾリ ン-5-オン	Rt = 2.44 m/z = 379.1	C
286		2-アミノ-7-[5-フルオ ロ-2-(6-メトキシ-ピ ラジン-2-イル)-フェニ ル]-4-メチル-7, 8-ジ ヒドロ-6H-キナゾリン -5-オン	Rt = 2.38 m/z = 380.1	B
287	 キラル	(S)-2-アミノ-7-[2- (5-アミノ-6-メトキシ -ピラジン-2-イル)-4- フルオロ-フェニル]-4- メチル-7, 8-ジヒドロ -6H-キナゾリン-5-オ ン	Rt = 1.727 m/z = 395.0	C
288	 キラル	(S)-2-アミノ-7-[2- (4, 5-ジメトキシ-ピ リミジン-2-イル)-4-フ ルオロ-フェニル]-4-メ チル-7, 8-ジヒドロ-6 H-キナゾリン-5-オン	Rt = 2.31 m/z = 410.1	C
289		2-アミノ-7-[5-(2- フルオロ-5-メトキシ- フェニル)-チアゾール-4- イル]-4-メチル-7, 8- ジヒドロ-6H-キナゾリ ン-5-オン	Rt=2.79 m/z=385.1	B

10

20

30

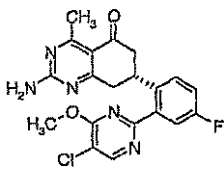
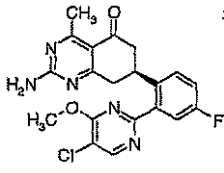
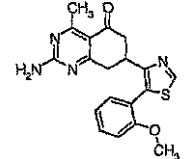
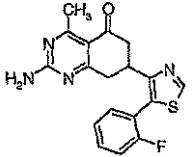
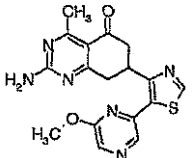
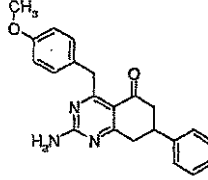
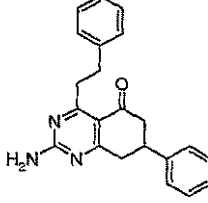
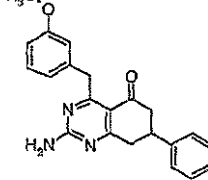
40



40

290		2-アミノ-7-[4-フル オロ-2-(2-メトキシ フェノキシ)-フェニル]-4- メチル-7, 8-ジヒドロ -6H-キナゾリン-5- オン	Rt= 3.41 m/z=394.1	B
291		2-アミノ-7-[5-(6- メトキシ-ピリジン-2- イル)-チアゾール-4- イル]-4-メチル-7, 8- ジヒドロ-6H-キナゾ リン-5-オン	Rt=2.71 m/z=368.2	C
292		2-アミノ-7-[5-(2, 5-ジフルオロ-フェニル )-チアゾール-4-イル ]-4-メチル-7, 8-ジ ヒドロ-6H-キナゾリン -5-オン	Rt=2.84 m/z=373.1	C
293		2-アミノ-7-[5-(2- フルオロ-5-メチル-フェ ニル)-チアゾール-4- イル]-4-メチル-7, 8- ジヒドロ-6H-キナゾリ ン-5-オン	Rt=2.94 m/z=369.0	C
294		2-アミノ-7-[5-(6- フルオロ-ピリジン-2- イル)-チアゾール-4- イル]-4-メチル-7, 8- ジヒドロ-6H-キナゾ リン-5-オン	Rt=2.45 m/z=356.1	C
295		2-アミノ-7-[4-フル オロ-2-(6-メチルアミ ノ-ピリジン-2-イル)- フェニル]-4-メチル-7 , 8-ジヒドロ-6H-キナ ゾリン-5-オン	Rt=1.83 m/z=378.2	B
296		2-アミノ-7-[4-フル オロ-2-(6-メチルアミ ノ-ピラジン-2-イル)- フェニル]-4-メチル-7 , 8-ジヒドロ-6H-キナ ゾリン-5-オン	Rt=2.35 m/z=379.1	C
297	 キラル	(R)-2-アミノ-7-[5- (6-メトキシ-ピリジン -2-イル)-チアゾール -4-イル]-4-メチル-7 , 8-ジヒドロ-6H-キ ナゾリン-5-オン	Rt=2.72 m/z=368.1	B
298	 キラル	(S)-2-アミノ-7-[5- (6-メトキシ-ピリジン -2-イル)-チアゾール -4-イル]-4-メチル -7, 8-ジヒドロ-6H- キナゾリン-5-オン	Rt=2.72 m/z=368.1	C

【表 2 - 16】

299		キラル (R)-2-アミノ-7-[2-(5-クロロ-4-メトキシ-ピリミジン-2-イル)-4-フルオロ-フェニル]-4-メチル-7, 8-ジヒドロ-6H-キナゾリン-5-オン	Rt=3.31 m/z=414.1	C
300		キラル (S)-2-アミノ-7-[2-(5-クロロ-4-メトキシ-ピリミジン-2-イル)-4-フルオロ-フェニル]-4-メチル-7, 8-ジヒドロ-6H-キナゾリン-5-オン	Rt=3.31 m/z=414.1	C
301		2-アミノ-7-[5-(2-メトキシ-フェニル)-チアゾール-4-イル]-4-メチル-7, 8-ジヒドロ-6H-キナゾリン-5-オン	Rt=2.66 m/z=367.1	C
302		2-アミノ-7-[5-(2-フルオロ-フェニル)-チアゾール-4-イル]-4-メチル-7, 8-ジヒドロ-6H-キナゾリン-5-オン	Rt=2.65 m/z=355.1	C
303		2-アミノ-7-[5-(6-メトキシ-ピラジン-2-イル)-チアゾール-4-イル]-4-メチル-7, 8-ジヒドロ-6H-キナゾリン-5-オン	Rt=2.20 m/z=369.1	C
304		2-アミノ-4-(4-メトキシ-ベンジル)-7-フェニル-7, 8-ジヒドロ-6H-キナゾリン-5-オン	Rt = 2.6 m/z = 360	B
305		2-アミノ-4-フェネチル-7-フェニル-7, 8-ジヒドロ-6H-キナゾリン-5-オン	Rt = 2.72 m/z = 344.3	A
306		2-アミノ-4-(3-メトキシ-ベンジル)-7-フェニル-7, 8-ジヒドロ-6H-キナゾリン-5-オン	Rt = 2.63 m/z = 360.3	B

10

20

30

40

【表 2 - 17】

307		2-アミノ-4-(4-フルオロ-ベンジル)-7-フェニル-7,8-ジヒドロ-6H-キナゾリン-5-オン	Rt = 2.71 m/z = 348.2	B
308		2-アミノ-4-(3-ニトロ-ベンジル)-7-フェニル-7,8-ジヒドロ-6H-キナゾリン-5-オン	Rt = 2.73 m/z = 375.2	A
309		2-アミノ-4-(3-アミノ-ベンジル)-7-フェニル-7,8-ジヒドロ-6H-キナゾリン-5-オン	Rt = 1.85 m/z = 345.2	A
310		N-[3-(2-アミノ-5-オキソ-7-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン-4-イルメチル)-フェニル]-アセトアミド	Rt = 2.21 m/z = 387.3	A
311		2-アミノ-4-ヒドロキシ-7-フェニル-7,8-ジヒドロ-6H-キナゾリン-5-オン	Rt = 1.57 m/z = 256.1	A
312		2-アミノ-7-[4-フルオロ-2-(3-フルオロ-6-メトキシピリジン-2-イル)-フェニル]-4-メチル-7,8-ジヒドロ-6H-キナゾリン-5-オン		
313		(S)-2-アミノ-7-[4-フルオロ-2-(3-フルオロ-6-メトキシピリジン-2-イル)-フェニル]-4-メチル-7,8-ジヒドロ-6H-キナゾリン-5-オン		C
314		(R)-2-アミノ-7-[4-フルオロ-2-(3-フルオロ-6-メトキシピリジン-2-イル)-フェニル]-4-メチル-7,8-ジヒドロ-6H-キナゾリン-5-オン		B

【表 2 - 18】

315		2-アミノ-7-(2-ブロモ -4-エチル-フェニル) -4-エチル-7, 8-ジヒ ドロ-6H-キナゾリン-5 -オン	Rt = 2.64 m/z = 363.9	A
316		2-アミノ-4-エチル-7 -[4-フルオロ-2-(6- メトキシ-ピリジン-2-イ ル)-フェニル]-7, 8-ジ ヒドロ-6H-キナゾリン- 5-オン	Rt = 2.75 m/z = 393.1	C
317		2-アミノ-4-エチル-7 -[4-フルオロ-2-(2- メトキシ-ピリジン-3-イ ル)-フェニル]-7, 8-ジ ヒドロ-6H-キナゾリン- 5-オン	Rt = 2.61 m/z = 393.1	B
318		2-アミノ-4-エチル-7 -[4-フルオロ-2-ピリ ジン-3-イル-フェニル]- 7, 8-ジヒドロ-6H-キ ナゾリン-5-オン	Rt = 1.67 m/z = 363.0	C
319		2-アミノ-4-エチル-7 -[4-フルオロ-2-(2- フルオロ-ピリジン-3- イル)-フェニル]-7, 8 -ジヒドロ-6H-キナゾリ ン-5-オン	Rt = 2.26 m/z = 381.0	B
320		2-アミノ-7-(5, 2'- ジフルオロ-3'-メトキシ -ビフェニル-2-イル) -4-エチル-7, 8-ジヒ ドロ-6H-キナゾリン-5 -オン	Rt = 2.59 m/z = 410.0	A
321		2-アミノ-4-エチル-7 -(5-フルオロ-2'-メ トキシ-ビフェニル-2-イ ル)-7, 8-ジヒドロ-6H -キナゾリン-5-オン	Rt = 2.60 m/z = 392.0	B
322		2-アミノ-7-[2-(5, 6 -ジメトキシ-ピラジン-2 -イル)-4-フルオロ-フ ェニル]-4-メチル-7, 8 -ジヒドロ-6H-キナゾリ ン-5-オン	Rt = 2.35 m/z = 410.0	C

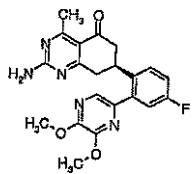
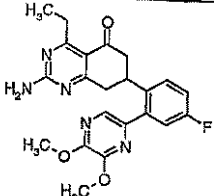
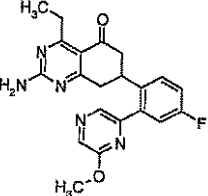
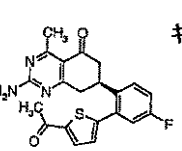
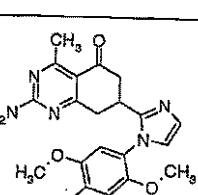
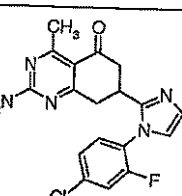
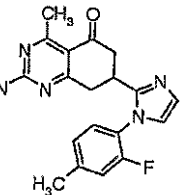
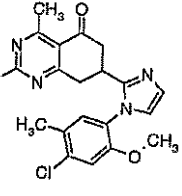
10

20

30

40

【表 2 - 19】

323	 キラル	(S)-2-アミノ-7-[2-(5,6-ジメトキシ-ピラジン-2-イル)-4-フルオロ-フェニル]-4-メチル-7,8-ジヒドロ-6H-キナゾリン-5-オン	Rt = 2.59 m/z = 410.1	C
324		2-アミノ-7-[2-(5,6-ジメトキシ-ピラジン-2-イル)-4-フルオロ-フェニル]-4-エチル-7,8-ジヒドロ-6H-キナゾリン-5-オン	Rt = 2.74 m/z = 424.2	C
325		2-アミノ-4-エチル-7-[4-フルオロ-2-(6-メトキシ-ピラジン-2-イル)-フェニル]-7,8-ジヒドロ-6H-キナゾリン-5-オン	Rt = 2.55 m/z = 394.1	C
326	 キラル	(S)-7-[2-(5-アセチル-チオフェン-2-イル)-4-フルオロ-フェニル]-4-メチル-7,8-ジヒドロ-6H-キナゾリン-5-オン	Rt = 2.50 m/z = 396.1	B
327		2-アミノ-7-[1-(4-クロロ-2,5-ジメチル-1H-イミダゾール-2-イル)-4-メチル-7,8-ジヒドロ-6H-キナゾリン-5-オン	Rt = 2.00 m/z = 414	C
328		2-アミノ-7-[1-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-メチル-7,8-ジヒドロ-6H-キナゾリン-5-オン	Rt = 1.87 m/z = 372	B
329		2-アミノ-7-[1-(2-フルオロ-4-メチル-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-メチル-7,8-ジヒドロ-6H-キナゾリン-5-オン	Rt = 1.84 m/z = 352	B
330		2-アミノ-7-[1-(4-クロロ-2-メチル-5-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-4-メチル-7,8-ジヒドロ-6H-キナゾリン-5-オン	Rt = 2.08 m/z = 398	B

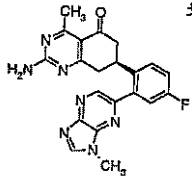
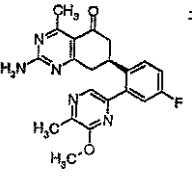
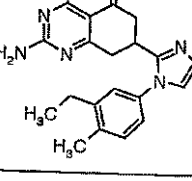
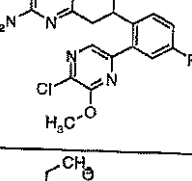
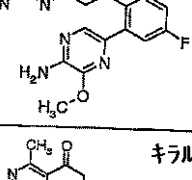
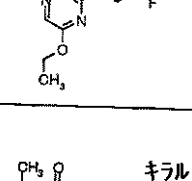
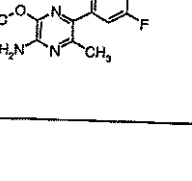
10

20

30

40

【表 2 - 20】

331	 キラル	(S)-2-アミノ-7-[4-フルオロ-2-(3-メチル-5-ピラジン-2-イル)-フェニル]-4-メチル-7,8-ジヒドロ-6H-キナゾリン-5-オン	Rt = 1.824 m/z = 404.2	A
332	 キラル	(S)-2-アミノ-7-[4-フルオロ-2-(6-メトキシ-5-メチル-ピラジン-2-イル)-フェニル]-4-メチル-7,8-ジヒドロ-6H-キナゾリン-5-オン	Rt = 2.48 m/z = 394.1	C
333	 キラル	2-アミノ-7-[1-(3-エチル-4-メチル-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-メチル-7,8-ジヒドロ-6H-キナゾリン-5-オン	Rt = 2.11 m/z = 362	B
334	 キラル	2-アミノ-7-[2-(5-クロロ-6-メトキシ-ピラジン-2-イル)-4-フルオロフェニル]-4-メチル-7,8-ジヒドロ-6H-キナゾリン-5-オン	Rt = 2.59 m/z = 414.0	C
335	 キラル	2-アミノ-7-[2-(5-アミノ-6-メトキシ-ピラジン-2-イル)-4-フルオロフェニル]-4-エチル-7,8-ジヒドロ-6H-キナゾリン-5-オン	Rt = 2.11 m/z = 409.1	C
336	 キラル	(S)-2-アミノ-7-[2-(5-アミノ-6-メトキシ-3-メチル-ピラジン-2-イル)-4-フルオロフェニル]-4-メチル-7,8-ジヒドロ-6H-キナゾリン-5-オン	Rt = 2.53 m/z = 394.1	C
337	 キラル	(S)-2-アミノ-7-[2-(5-アミノ-6-メトキシ-3-メチル-ピラジン-2-イル)-4-フルオロフェニル]-4-メチル-7,8-ジヒドロ-6H-キナゾリン-5-オン	Rt = 1.74 m/z = 409.1	C

実施例 22 に記載された手法を用い、表 1 中のある化合物は、25  $\mu$ M 未満の IC<sub>50</sub> の HSP90 阻害活性を有することが示された。化合物のいくつかは約 10  $\mu$ M 未満の IC<sub>50</sub> を有し、他のものは約 1  $\mu$ M 未満の IC<sub>50</sub> を有し、および化合物のある種の他のものは約 0.1  $\mu$ M 未満の IC<sub>50</sub> を有する。

【0300】

(実施例 22)

10

20

30

40

50

(HSP90阻害剤結合能力：TRF結合アッセイ)

本実施例においては、TRF結合アッセイによって測定されたHSP90阻害剤の結合能力を記載する。

【0301】

TRF競合結合アッセイを実施して、HSP90阻害剤の結合能力(IC<sub>50</sub>値)を測定した。HSP90 (HSP90 Gene ID: 3320; mRNA配列NM\_005348)の精製されたHis-タグ付きN-末端ATP結合ドメイン(アミノ酸残基9-236)を、ビオチニル化ラジシコールおよび徐々に高濃度とする競合化合物を含む結合緩衝液(50mM HEPES、6mM MgCl<sub>2</sub>、20mM KCLおよび0.1% BSA)中で室温にて2時間インキュベートした。混合物の一部を(ストレプトアビジンで被覆した)捕獲プレートに移し、室温で1時間インキュベートした。DELTA洗浄緩衝液で洗浄した後、ユーロピウム-標識抗-his抗体を加え、室温で2時間インキュベートし、続いて、DELTA緩衝液で洗浄した。10分間の温和な震盪の後、プレートをユーロピウムのカウントについてVICTORで読んだ。

10

【0302】

注：以下の文献中の公表された方法を用い、IC<sub>50</sub>値も決定した：

1. Carreras, C.W., A. Schirmer, ら(2003). "Filter binding assay for the geldanamycin-h heat shock protein 90 interaction." Anal Biochem 317(1): 40-6;

20

2. Kim, J., S. Felts, ら(2004). "Development of a fluorescence polarization assay for the molecular chaperone Hsp90." J Biomol Screen 9(5): 375-81; および

3. Zhou, V., S. Han, ら(2004). "A time-resolved fluorescence resonance energy transfer-based HTS assay and a surface plasmon resonance-based binding assay for heat shock protein 90 inhibitors." Anal Biochem 331(2): 349-57。

30

【0303】

本発明の好ましい実施形態を説明し、記載してきたが、本発明の精神および範囲を逸脱することなく、種々の変形をなすことができるのは認識されるであろう。

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2006/014194

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
INV. C07D239/84 C07D401/10 C07D403/12 C07D403/10 C07D401/12  
C07D403/04 C07D417/12 C07D401/14 C07D417/10 C07D401/04  
C07D413/10 A61K31/517 A61P35/00

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

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

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2004/11335 A2 (CHIRON CORP [US]; WANG WEIBO [US]; CONSTANTINE RYAN N [US]; LAGNITON L) 29 December 2004 (2004-12-29) claims 1-34	1-38
A	WO 2004/099159 A (INST FOR PHARMACEUTICAL DISCOV [US]; SAVOY JENNIFER [US]; GERACI LEO []) 18 November 2004 (2004-11-18) claims 1-53 ----- -/-	1-38

☒ 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)

"C" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 October 2006

Date of mailing of the international search report

07/11/2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 6818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Kyriakakou, Georgia



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2006/014194

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DYMOCK B W ET AL: "INHIBITORS OF HSP90 AND OTHER CHAPERONES FOR THE TREATMENT OF CANCER" EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, ASHLEY PUBLICATIONS, GB, vol. 14, no. 6, 2004, pages 837-847, XP001204795 ISSN: 1354-3776 the whole document	1-38
A	NECKERS L: "DEVELOPMENT OF SMALL MOLECULE HSP90 INHIBITORS: UTILIZING BOTH FORWARD AND REVERSE CHEMICAL GENOMICS FOR DRUG IDENTIFICATION" CURRENT MEDICINAL CHEMISTRY, BENTHAM SCIENCE PUBLISHERS BV, BE, vol. 10, no. 9, May 2003 (2003-05), pages 733-739, XP009064039 ISSN: 0929-8673 the whole document	1-38
A	SREEDHAR A S ET AL: "Inhibition of Hsp90: a new strategy for inhibiting protein kinases" BIOCHIMICA ET BIOPHYSICA ACTA (BBA) - PROTEINS & PROTEOMICS, ELSEVIER, vol. 1697, no. 1-2, 11 March 2004 (2004-03-11), pages 233-242, XP004496051 ISSN: 1570-9639 the whole document	1-38

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US2006/014194**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 claims 34 and 35 are 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 5.4(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/US2006/014194

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004113335 A2	29-12-2004	AU 2004249730 A1	29-12-2004
		CA 2528771 A1	29-12-2004
		CN 1809563 A	26-07-2006
		EP 1636225 A2	22-03-2006
		MX PA05013142 A	17-03-2006
WO 2004099159 A	18-11-2004	AU 2004236239 A1	18-11-2004
		CA 2524221 A1	18-11-2004
		EP 1618094 A1	25-01-2006
		MX PA05011523 A	23-01-2006

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
C 0 7 D 403/10 (2006.01)	C 0 7 D 403/10	
C 0 7 D 401/14 (2006.01)	C 0 7 D 401/14	
C 0 7 D 417/14 (2006.01)	C 0 7 D 417/14	
C 0 7 D 409/10 (2006.01)	C 0 7 D 409/10	
C 0 7 D 413/10 (2006.01)	C 0 7 D 413/10	
A 6 1 K 31/517 (2006.01)	A 6 1 K 31/517	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 0 5
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	

(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,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

- (72)発明者 マチャジュースキ, ティモシー ディー.  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 6 6 2 - 8 0 9 7, エミリービル, ピー.オー. ボックス 8 0 9 7, カイロン コーポレイション 気付
- (72)発明者 ガオ, チェンハイ  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 6 6 2 - 8 0 9 7, エミリービル, ピー.オー. ボックス 8 0 9 7, カイロン コーポレイション 気付
- (72)発明者 レバイン, バリー エイチ.  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 6 6 2 - 8 0 9 7, エミリービル, ピー.オー. ボックス 8 0 9 7, カイロン コーポレイション 気付
- (72)発明者 アントニオス-マクリア, ウィリアム  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 6 6 2 - 8 0 9 7, エミリービル, ピー.オー. ボックス 8 0 9 7, カイロン コーポレイション 気付
- (72)発明者 ベラマシナ, コーネリア アール.  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 6 6 2 - 8 0 9 7, エミリービル, ピー.オー. ボックス 8 0 9 7, カイロン コーポレイション 気付
- (72)発明者 コスタレス, アブラン  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 6 6 2 - 8 0 9 7, エミリービル, ピー.オー. ボックス 8 0 9 7, カイロン コーポレイション 気付
- (72)発明者 ドウハン, ブランドン エム.  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 6 6 2 - 8 0 9 7, エミリービル, ピー.オー. ボックス 8 0 9 7, カイロン コーポレイション 気付
- (72)発明者 フォン, スーザン  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 6 6 2 - 8 0 9 7, エミリービル, ピー.オー. ボックス 8 0 9 7, カイロン コーポレイション 気付
- (72)発明者 ヘンドリクソン, トーマス  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 6 6 2 - 8 0 9 7, エミリービル, ピー.オー. ボックス 8 0 9 7, カイロン コーポレイション 気付
- (72)発明者 リン, シャオドン  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 6 6 2 - 8 0 9 7, エミリービル, ピー.オー. ボックス 8 0 9 7, カイロン コーポレイション 気付

- (72)発明者 マクブライド, クリストファー  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 6 6 2 - 8 0 9 7, エミリービル, ピー.オー. ボ  
ックス 8 0 9 7, カイロン コーポレイション 気付
- (72)発明者 マッケナ, モーリン  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 6 6 2 - 8 0 9 7, エミリービル, ピー.オー. ボ  
ックス 8 0 9 7, カイロン コーポレイション 気付
- (72)発明者 リコ, アリス シー.  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 6 6 2 - 8 0 9 7, エミリービル, ピー.オー. ボ  
ックス 8 0 9 7, カイロン コーポレイション 気付
- (72)発明者 シェーファー, シンシア エム.  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 6 6 2 - 8 0 9 7, エミリービル, ピー.オー. ボ  
ックス 8 0 9 7, カイロン コーポレイション 気付
- (72)発明者 ワン, エックス. マイケル  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 6 6 2 - 8 0 9 7, エミリービル, ピー.オー. ボ  
ックス 8 0 9 7, カイロン コーポレイション 気付
- (72)発明者 チョウ, ヤシーン  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 6 6 2 - 8 0 9 7, エミリービル, ピー.オー. ボ  
ックス 8 0 9 7, カイロン コーポレイション 気付
- (72)発明者 シェア, イ  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 6 6 2 - 8 0 9 7, エミリービル, ピー.オー. ボ  
ックス 8 0 9 7, カイロン コーポレイション 気付
- (72)発明者 メンデンホール, クリス ジー.  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 6 6 2 - 8 0 9 7, エミリービル, ピー.オー. ボ  
ックス 8 0 9 7, カイロン コーポレイション 気付

F ターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB01 BB06 BB08 CC31 CC34 CC51 CC62 CC92  
DD03 DD06 DD11 DD12 DD14 DD22 DD25 DD28 DD29 DD31  
EE01  
4C086 AA01 AA02 AA03 BC46 BC48 BC50 BC67 BC73 BC82 GA04  
GA07 GA08 GA09 GA12 MA01 MA04 NA14 ZB21 ZB26