

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4533391号
(P4533391)

(45) 発行日 平成22年9月1日(2010.9.1)

(24) 登録日 平成22年6月18日(2010.6.18)

(51) Int.Cl.	F 1
C07D 239/80	(2006.01) C07D 239/80 C S P
C07D 285/16	(2006.01) C07D 285/16
C07D 265/18	(2006.01) C07D 265/18
A61K 31/517	(2006.01) A61K 31/517
A61K 31/549	(2006.01) A61K 31/549

請求項の数 69 (全 84 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2006-548231 (P2006-548231)
(86) (22) 出願日	平成17年1月7日(2005.1.7)
(65) 公表番号	特表2007-517826 (P2007-517826A)
(43) 公表日	平成19年7月5日(2007.7.5)
(86) 國際出願番号	PCT/EP2005/000095
(87) 國際公開番号	W02005/067933
(87) 國際公開日	平成17年7月28日(2005.7.28)
審査請求日	平成18年9月14日(2006.9.14)
(31) 優先権主張番号	60/537,080
(32) 優先日	平成16年1月16日(2004.1.16)
(33) 優先権主張国	米国(US)

(73) 特許権者	591003013 エフ. ホフマン-ラ ロシュ アーゲー F. HOFFMANN-LA ROCHE E AKTIENGESELLSCHAFT T スイス・シーエイチ-4070バーゼル・ グレンツアーヘルストラッセ124
(74) 代理人	100078662 弁理士 津国 肇
(74) 代理人	100075225 弁理士 篠田 文雄
(72) 発明者	スイ, メン アメリカ合衆国、カリフォルニア 945 87、ユニオン・シティ、モンテラ・テラ ス 35580、アパートメント 204 最終頁に続く

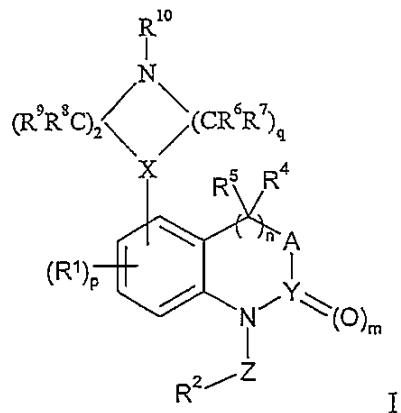
(54) 【発明の名称】中枢神経系疾患の処置のための5-ヒドロキシトリプタミンレセプター(5-HT)のモジュレーターとしての、1-ベンジル-5-ピペラジン-1-イル-3, 4-ジヒドロ-1H-キナゾ

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I):

【化1】



10

[式中、Yは、CまたはSであり；
mは、YがCであるときは1であり、YがSであるときは2であり；
nは、1または2であり；
pは、0～3であり；

20

q は、 1 ~ 3 であり；

Z は、 - (C R^a R^b)_r - または - S O₂ - (ここで、 r は 0 ~ 2 であり、 R^a および R^b は、それぞれ、独立して、水素またはアルキルである) であり；

X は、 C H または N であり；

R¹ は、それぞれ、独立して、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、アルコキシ、シアノ、 - S (O)_s - R^c 、 - C (= O) - N R^c R^d 、 - S O₂ - N R^c R^d 、 N (R^c) - C (= O) - R^d または - C (= O) R^c (ここで、 s は、 0 ~ 2 であり、 R^c および R^d は、それぞれ、独立して、水素またはアルキルである) であり；

R² は、場合により置換されたアリール、または場合により置換されたヘテロアリール 10 であり；

A は、 - N R³ - または - O - (R³ は、独立して、水素、アルキル、アシル、アミドアルキル、ヒドロキシアルキルまたはアルコキシアルキルである) であり；

R⁴ および R⁵ は、それぞれ、独立して、水素もしくはアルキルであるか、または R⁴ および R⁵ は、それらが共有する炭素原子と一緒にになって、窒素または酸素なるヘテロ原子を場合により含む、 3 ~ 6 員環を形成してもよく；

R⁶ 、 R⁷ 、 R⁸ 、 R⁹ および R¹⁰ は、それぞれ、独立して、水素もしくはアルキルであるか、または R⁶ および R⁷ の一方は、 R¹⁰ およびそれらが結合している原子と一緒にになって、 3 ~ 7 員環を形成してもよいか、または R⁶ および R⁷ の一方は、それらが結合している原子と一緒にになって、 3 ~ 7 員環を形成してもよいか、または R⁶ および R⁷ の一方は、 R⁸ および R⁹ の一方、およびそれらが結合している原子と一緒にになって、 3 ~ 7 員環を形成してもよい] 20

で示される化合物、または薬学的に許容され得るその塩

(ただし、 7 - (6 - [1 , 4] ジアゼパン - 1 - イル - 2 , 2 - ジオキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 2⁶ - ベンゾ [1 , 2 , 6] チアジアジン - 1 - イルメチル) - ナフタレン - 2 - カルボキサミジンを除く) 。

【請求項 2】

n が 1 である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

Z が - (C R^a R^b)_r - である、請求項 2 記載の化合物。

【請求項 4】

X が N であり、 q が 2 である、請求項 3 記載の化合物。 30

【請求項 5】

r が 1 である、請求項 4 記載の化合物。

【請求項 6】

R^a および R^b が水素である、請求項 5 記載の化合物。

【請求項 7】

R² が、一つ以上のトリフルオロメチル、ハロ、シアノ、C₁ ~ C₆ アルキルまたはC₁ ~ C₆ アルコキシで場合により置換されたフェニルもしくはナフチルである、請求項 6 記載の化合物。

【請求項 8】

R² が、フェニル、 2 - ハロフェニル、 3 - ハロフェニル、 4 - ハロフェニル、 2 - シアノフェニル、 3 - シアノフェニル、 4 - シアノフェニル、 2 - メトキシフェニル、 3 - メトキシフェニル、 4 - メトキシフェニル、 2 , 3 - ジハロフェニル、 2 , 4 - ジハロフェニル、 2 , 5 - ジハロフェニル、 2 , 6 - ジハロフェニル、 3 , 4 - ジハロフェニル、 3 , 5 - ジハロフェニル、 2 - メチルフェニル、 3 - メチルフェニル、または 2 , 2 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラニル (該ハロは、それぞれ、独立して、フルオロまたはクロロである) である、請求項 7 記載の化合物。 40

【請求項 9】

p が 0 または 1 であり、 R¹ がハロ、アルキル、ハロアルキルまたはアルコキシである、請求項 7 記載の化合物。

【請求項 10】

Aが-NR³-である、請求項7記載の化合物。

【請求項 11】

R⁴およびR⁵が水素である、請求項10記載の化合物。

【請求項 12】

R³が水素である、請求項11記載の化合物。

【請求項 13】

R³がアルキルである、請求項11記載の化合物。

【請求項 14】

R⁶、R⁷、R⁸およびR⁹が水素である、請求項10記載の化合物。 10

【請求項 15】

R²が、場合により置換されたヘテロアリールである、請求項6記載の化合物。

【請求項 16】

Aが-O-である、請求項7記載の化合物。

【請求項 17】

YがCであり、mが1である、請求項6記載の化合物。

【請求項 18】

R²が、場合により置換されたフェニル、または場合により置換されたナフチルである
、請求項17記載の化合物。 20

【請求項 19】

R²が、フェニル、2-ハロフェニル、3-ハロフェニル、4-ハロフェニル、2-シアノフェニル、3-シアノフェニル、4-シアノフェニル、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、2,3-ジハロフェニル、2,4-ジハロフェニル、2,5-ジハロフェニル、2,6-ジハロフェニル、3,4-ジハロフェニル、3,5-ジハロフェニル、2-メチルフェニル、3-メチルフェニル、または2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラニル(該ハロは、それぞれ、独立して、フルオロまたはクロロである)である、請求項18記載の化合物。

【請求項 20】

pが0または1であり、R¹がハロ、アルキル、ハロアルキルまたはアルコキシである
、請求項18記載の化合物。 30

【請求項 21】

R⁴およびR⁵が水素である、請求項18記載の化合物。

【請求項 22】

Aが-NR³-である、請求項21記載の化合物。

【請求項 23】

R³が水素である、請求項22記載の化合物。

【請求項 24】

R³がアルキルである、請求項22記載の化合物。

【請求項 25】

R⁶、R⁷、R⁸およびR⁹が水素である、請求項21記載の化合物。 40

【請求項 26】

YがSであり、mが2である、請求項6記載の化合物。

【請求項 27】

Aが-O-である、請求項26記載の化合物。

【請求項 28】

R²が、場合により置換されたフェニル、または場合により置換されたナフチルである
、請求項26記載の化合物。

【請求項 29】

R²が、フェニル、2-ハロフェニル、3-ハロフェニル、4-ハロフェニル、2-シアノフェニル、3-シアノフェニル、4-シアノフェニル、2-メトキシフェニル、3- 50

メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、2,3-ジハロフェニル、2,4-ジハロフェニル、2,5-ジハロフェニル、2,6-ジハロフェニル、3,4-ジハロフェニル、3,5-ジハロフェニル、2-メチルフェニル、3-メチルフェニル、または2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラニル(該ハロは、それぞれ、独立して、フルオロまたはクロロである)である、請求項28記載の化合物。

【請求項30】

p が0または1であり、 R^1 がハロ、メチル、エチル、トリフルオロメチルまたはメトキシである、請求項28記載の化合物。

【請求項31】

R^4 および R^5 が水素である、請求項28記載の化合物。

10

【請求項32】

A が- NR^3 -である、請求項31記載の化合物。

【請求項33】

R^3 が水素である、請求項32記載の化合物。

【請求項34】

R^3 がアルキルである、請求項32記載の化合物。

【請求項35】

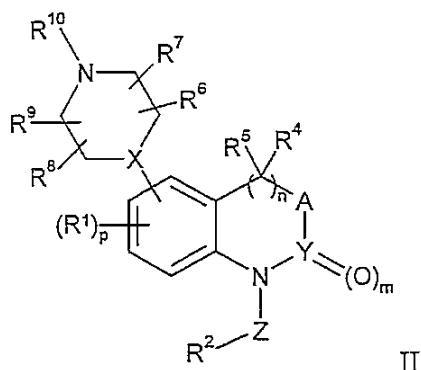
R^6 、 R^7 、 R^8 および R^9 が水素である、請求項31記載の化合物。

【請求項36】

式(II)：

20

【化2】



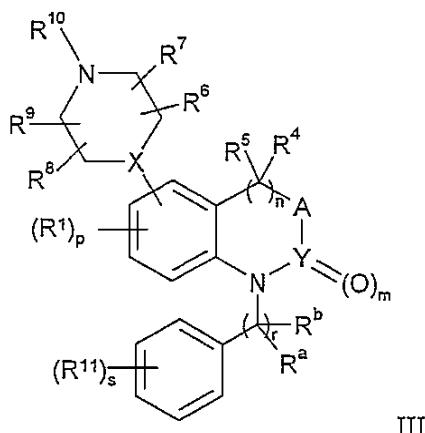
30

で示され、そして X 、 Y 、 Z 、 A 、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 m 、 n および p が、請求項1に列挙されたとおりである、請求項1記載の化合物。

【請求項37】

式(III)：

【化3】



40

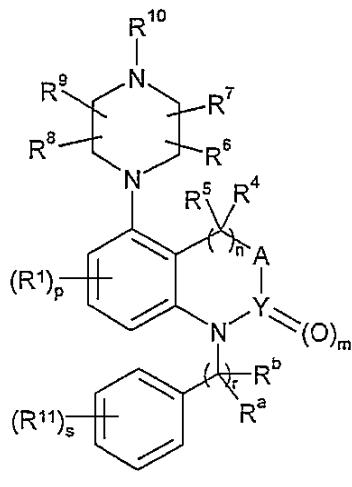
50

で示され、そして s が 0 ~ 4 であり； R^{11} が、それぞれ、独立して、アルキル、アルコキシ、ハロ、シアノまたはハロアルキルであり； X 、 Y 、 A 、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^a 、 R^b 、 m 、 n 、 p および r が、請求項 1 に列挙されたとおりである、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3 8】

式(IV)：

【化 4】



10

IV

20

で示され、そして Y 、 A 、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^a 、 R^b 、 m 、 n 、 p 、 r および s が、請求項 3 7 に列挙されたとおりである、請求項 3 7 記載の化合物。

【請求項 3 9】

 r が 1 であり、 R^a および R^b が水素である、請求項 3 8 記載の化合物。

【請求項 4 0】

 n が 1 であり、 R^4 および R^5 が水素である、請求項 3 9 記載の化合物。

【請求項 4 1】

 X が N である、請求項 4 0 記載の化合物。

30

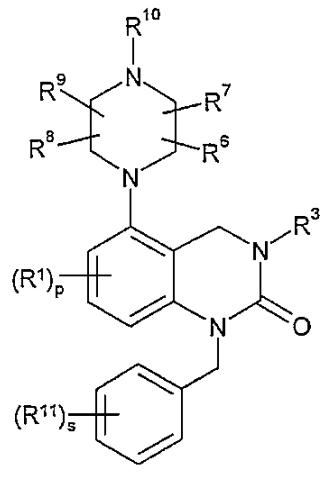
【請求項 4 2】

 R^6 、 R^7 、 R^8 および R^9 が水素である、請求項 4 1 記載の化合物。

【請求項 4 3】

式(V)：

【化 5】



40

V

で示され、そして R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 p および s が、請

50

求項 3 8 に列挙されたとおりである、請求項 3 8 記載の化合物。

【請求項 4 4】

R⁶、R⁷、R⁸およびR⁹が水素である、請求項 4 3 記載の化合物。

【請求項 4 5】

R³が水素である、請求項 4 4 記載の化合物。

【請求項 4 6】

R³がアルキルである、請求項 4 4 記載の化合物。

【請求項 4 7】

R³がアセトアミジルである、請求項 4 4 記載の化合物。

【請求項 4 8】

p が 0 または 1 であり、R¹がアルキル、ハロ、アルコキシまたはハロアルキルである
、請求項 4 4 記載の化合物。

【請求項 4 9】

s が 1 であり、R¹¹がアルキル、ハロ、アルコキシ、シアノまたはハロアルキルである
、請求項 4 4 記載の化合物。

【請求項 5 0】

s が 0、1 または 2 であり、R¹¹が、それぞれ、独立して、アルキル、ハロ、アルコキシ、シアノまたはハロアルキルである、請求項 4 4 記載の化合物。

【請求項 5 1】

s が 0、1 または 2 であり、R¹¹が、それぞれ、独立して、フルオロまたはクロロである
、請求項 4 4 記載の化合物。

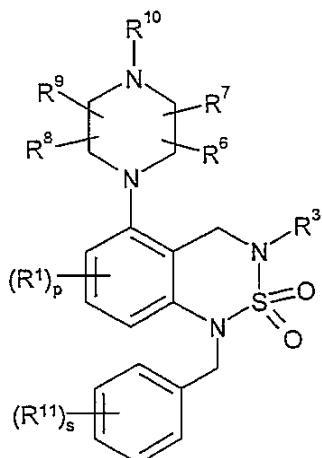
【請求項 5 2】

p が 0 または 1 であり、R¹がメチル、エチル、メトキシ、フルオロまたはトリフルオロメチルである、請求項 4 4 記載の化合物。

【請求項 5 3】

式 (VI) :

【化 6】



VI

で示され、そして R¹、R²、R³、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、p および s が、請求項 3 8 に列挙されたとおりである、請求項 3 8 記載の化合物。

【請求項 5 4】

R⁶、R⁷、R⁸およびR⁹が水素である、請求項 5 3 記載の化合物。

【請求項 5 5】

R³が水素である、請求項 5 4 記載の化合物。

【請求項 5 6】

R³がアルキルである、請求項 5 4 記載の化合物。

【請求項 5 7】

10

20

30

40

50

R³がアセトアミジルである、請求項5 4記載の化合物。

【請求項5 8】

pが0または1であり、R¹がアルキル、ハロ、アルコキシまたはハロアルキルである、請求項5 4記載の化合物。

【請求項5 9】

sが0、1または2であり、R¹¹がアルキル、ハロ、アルコキシ、シアノまたはハロアルキルである、請求項5 4記載の化合物。

【請求項6 0】

sが2であり、R¹¹が、それぞれ、独立して、アルキル、ハロ、アルコキシ、シアノまたはハロアルキルである、請求項5 4記載の化合物。 10

【請求項6 1】

pが0または1であり、R¹がメチル、エチル、メトキシ、フルオロまたはトリフルオロメチルである、請求項5 4記載の化合物。

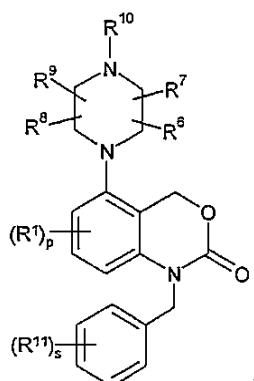
【請求項6 2】

sが0、1または2であり、R¹が、それぞれ、独立して、フルオロまたはクロロである、請求項5 8記載の化合物。

【請求項6 3】

式(VII)：

【化7】



VII

で示され、そしてR¹、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、pおよびsが、請求項3 8に列挙されたとおりである、請求項3 8記載の化合物。 30

【請求項6 4】

1 - ベンジル - 5 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キナゾリン - 2 - オン；

1 - ベンジル - 3 - メチル - 5 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キナゾリン - 2 - オン；

1 - (3 - フルオロ - ベンジル) - 5 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キナゾリン - 2 - オン；

1 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 5 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キナゾリン - 2 - オン； 40

1 - (2 - フルオロ - ベンジル) - 5 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キナゾリン - 2 - オン；

1 - (4 - クロロ - ベンジル) - 5 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キナゾリン - 2 - オン；

1 - (2 - クロロ - ベンジル) - 5 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キナゾリン - 2 - オン；

1 - (3 - クロロ - ベンジル) - 5 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キナゾリン - 2 - オン；

1 - (3 , 4 - ジフルオロ - ベンジル) - 5 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 4 - ジヒド 50

□ - 1 H - キナゾリン - 2 - オン ;
 1 - (3 , 4 - ジクロロ - ベンジル) - 5 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ
 - 1 H - キナゾリン - 2 - オン ;
 1 - (2 , 3 - ジフルオロ - ベンジル) - 5 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ
 □ - 1 H - キナゾリン - 2 - オン ;
 1 - (2 , 3 - ジクロロ - ベンジル) - 5 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ
 - 1 H - キナゾリン - 2 - オン ;
 1 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - ベンジル) - 5 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 4 -
 ジヒドロ - 1 H - キナゾリン - 2 - オン ;
 1 - (2 - フルオロ - ベンジル) - 3 - メチル - 5 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 4 - 10
 ジヒドロ - 1 H - キナゾリン - 2 - オン ;
 1 - (3 - フルオロ - ベンジル) - 3 - メチル - 5 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 4 -
 ジヒドロ - 1 H - キナゾリン - 2 - オン ;
 1 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 3 - メチル - 5 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 4 -
 ジヒドロ - 1 H - キナゾリン - 2 - オン ;
 3 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 5 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H
 - キナゾリン - 1 - イルメチル) - ベンゾニトリル ;
 3 - エチル - 1 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 5 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 4 -
 ジヒドロ - 1 H - キナゾリン - 2 - オン ;
 2 - (1 - ベンジル - 2 - オキソ - 5 - ピペラジン - 1 - イル - 1 , 4 - ジヒドロ - 2 20
 H - キナゾリン - 3 - イル) - アセトアミド ;
 1 - ベンジル - 3 - エチル - 5 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キ
 ナゾリン - 2 - オン ;
 2 - [1 - (3 - フルオロ - ベンジル) - 2 - オキソ - 5 - ピペラジン - 1 - イル - 1
 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キナゾリン - 3 - イル] - アセトアミド ;
 1 - (3 - フルオロ - ベンジル) - 5 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1
 H - キナゾリン - 2 - オン ;
 1 - ベンジル - 3 - メチル - 5 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ベ
 ンゾ [1 , 2 , 6] チアジアジン 2 , 2 - ジオキシド ;
 1 - (3 - フルオロ - ベンジル) - 5 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 30
 H - ベンゾ [1 , 2 , 6] チアジアジン 2 , 2 - ジオキシド ;
 1 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 5 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1
 H - ベンゾ [1 , 2 , 6] チアジアジン 2 , 2 - ジオキシド ;
 1 - (2 - フルオロ - ベンジル) - 5 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1
 H - ベンゾ [1 , 2 , 6] チアジアジン 2 , 2 - ジオキシド ;
 1 - ベンジル - 5 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [1 , 2
 , 6] チアジアジン 2 , 2 - ジオキシド ;
 1 - (2 - クロロ - ベンジル) - 5 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H
 - ベンゾ [1 , 2 , 6] チアジアジン 2 , 2 - ジオキシド ;
 1 - (3 - クロロ - ベンジル) - 5 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H 40
 - ベンゾ [1 , 2 , 6] チアジアジン 2 , 2 - ジオキシド ;
 1 - (3 - クロロ - ベンジル) - 5 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H
 - ベンゾ [1 , 2 , 6] チアジアジン 2 , 2 - ジオキシド ;
 1 - (4 - クロロ - ベンジル) - 5 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H
 - ベンゾ [1 , 2 , 6] チアジアジン 2 , 2 - ジオキシド ;
 1 - (3 , 4 - ジクロロ - ベンジル) - 5 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ
 - 1 H - ベンゾ [1 , 2 , 6] チアジアジン 2 , 2 - ジオキシド ;
 1 - (2 , 3 - ジフルオロ - ベンジル) - 5 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ
 □ - 1 H - ベンゾ [1 , 2 , 6] チアジアジン 2 , 2 - ジオキシド ;
 1 - (2 , 3 - ジクロロ - ベンジル) - 5 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ 50

- 1 H - ベンゾ [1 , 2 , 6] チアジアジン 2 , 2 - ジオキシド ;
 1 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - ベンジル) - 5 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 4 -
 ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [1 , 2 , 6] チアジアジン 2 , 2 - ジオキシド ;
 1 - (3 - フルオロ - ベンジル) - 5 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1
 H - ベンゾ [1 , 2 , 6] チアジアジン 2 , 2 - ジオキシド ;
 1 - ベンジル - 5 - ピペラジン - 1 - イル - 1 , 4 - ジヒドロ - ベンゾ [d] [1 , 3
] オキサジン - 2 - オン ;
 1 - (2 - フルオロ - ベンジル) - 5 - ピペラジン - 1 - イル - 1 , 4 - ジヒドロ - ベ
 ンゾ [d] [1 , 3] オキサジン - 2 - オン ;
 1 - (3 - フルオロ - ベンジル) - 5 - ピペラジン - 1 - イル - 1 , 4 - ジヒドロ - ベ
 ンゾ [d] [1 , 3] オキサジン - 2 - オン ;
 1 - ベンジル - 3 - イソプロピル - 5 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1
 H - キナゾリン - 2 - オン ;
 1 - (2 - フルオロ - ベンジル) - 3 - イソプロピル - 5 - ピペラジン - 1 - イル - 3
 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キナゾリン - 2 - オン ;
 1 - (3 - クロロ - ベンジル) - 3 - イソプロピル - 5 - ピペラジン - 1 - イル - 3
 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キナゾリン - 2 - オン ;
 1 - (2 , 3 - ジフルオロ - ベンジル) - 3 - イソプロピル - 5 - ピペラジン - 1 - イ
 ル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キナゾリン - 2 - オン ;
 1 - (2 - メチル - ベンジル) - 5 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H
 - キナゾリン - 2 - オン ;
 1 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 3 - イソプロピル - 5 - ピペラジン - 1 - イル - 3
 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キナゾリン - 2 - オン ;
 1 - (3 - フルオロ - ベンジル) - 3 - イソプロピル - 5 - ピペラジン - 1 - イル - 3
 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キナゾリン - 2 - オン ;
 1 - (2 - メチル - ベンジル) - 5 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H
 - キナゾリン - 2 - オン ;
 1 - (2 - クロロ - ベンジル) - 7 - メチル - 5 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 4 - ジ
 ヒドロ - 1 H - キナゾリン - 2 - オン ;
 1 - (2 - フルオロ - ベンジル) - 7 - メチル - 5 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 4 -
 ジヒドロ - 1 H - キナゾリン - 2 - オン ;
 1 - (2 - メチル - ベンジル) - 5 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H
 - ベンゾ [1 , 2 , 6] チアジアジン 2 , 2 - ジオキシド ;
 1 - (2 , 3 - ジメチル - ベンジル) - 5 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ
 - 1 H - キナゾリン - 2 - オン ;
 1 - (2 , 2 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 7 - イルメチル) - 5 -
 ピペラジン - 1 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キナゾリン - 2 - オン ;
 1 - (2 , 6 - ジメチル - ベンジル) - 5 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ
 - 1 H - キナゾリン - 2 - オン ;
 1 - ベンジル - 5 - ピペラジン - 1 - イル - 7 - トリフルオロメチル - 3 , 4 - ジヒド
 口 - 1 H - キナゾリン - 2 - オン ;
 1 - (3 - フルオロ - ベンジル) - 7 - メチル - 5 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 4 -
 ジヒドロ - 1 H - キナゾリン - 2 - オン ;
 1 - ベンジル - 7 - エチル - 5 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キ
 ナゾリン - 2 - オン ;
 7 - エチル - 1 - (3 - フルオロ - ベンジル) - 5 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 4 -
 ジヒドロ - 1 H - キナゾリン - 2 - オン ;
 7 - エチル - 1 - (2 - フルオロ - ベンジル) - 5 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 4 -
 ジヒドロ - 1 H - キナゾリン - 2 - オン ;
 1 - (2 - クロロ - ベンジル) - 7 - エチル - 5 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 4 - ジ
 50

ヒドロ - 1 H - キナゾリン - 2 - オン ;
 1 - (3 - フルオロ - ベンジル) - 7 - メトキシ - 5 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 4
 - ジヒドロ - 1 H - キナゾリン - 2 - オン ;
 1 - (2 , 6 - ジフルオロ - ベンジル) - 5 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キナゾリン - 2 - オン ;
 1 - (2 - フルオロ - ベンジル) - 5 - ピペラジン - 1 - イル - 7 - トリフルオロメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キナゾリン - 2 - オン ;
 1 - (3 - フルオロ - ベンジル) - 5 - ピペラジン - 1 - イル - 7 - トリフルオロメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キナゾリン - 2 - オン ;
 1 - ベンジル - 6 - フルオロ - 5 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キナゾリン - 2 - オン ;
 1 - (3 - クロロ - ベンジル) - 7 - エチル - 5 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キナゾリン - 2 - オン ;
 1 - (2 , 3 - ジフルオロ - ベンジル) - 7 - エチル - 5 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キナゾリン - 2 - オン ;
 1 - (2 - フルオロ - ベンジル) - 7 - メチル - 5 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キナゾリン - 2 - オン ;
 1 - (3 - フルオロ - ベンジル) - 5 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キナゾリン - 2 - オン ;
 1 - (2 , 6 - ジフルオロ - ベンジル) - 7 - エチル - 5 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キナゾリン - 2 - オン ;
 7 - エチル - 5 - ピペラジン - 1 - イル - 1 - (2 - トリフルオロメチル - ベンジル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キナゾリン - 2 - オン ; 及び
 1 - (3 - クロロ - ベンジル) - 5 - ピペラジン - 1 - イル - 7 - トリフルオロメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キナゾリン - 2 - オン
 から選ばれる、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 6 5】

有効量の請求項 1 記載の化合物を、薬学的に許容され得る担体と混合して含む薬学的組成物。

【請求項 6 6】

30

対象者における中枢神経系の疾患状態の処置に有用な医薬の製造のための、請求項 1 ~ 6 4 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項 6 7】

疾患状態が、精神病、統合失調症、躁うつ病、神経障害、記憶障害、注意欠陥障害、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、アルツハイマー病、食物摂取障害およびハンチントン病から選ばれる、請求項 6 6 記載の使用。

【請求項 6 8】

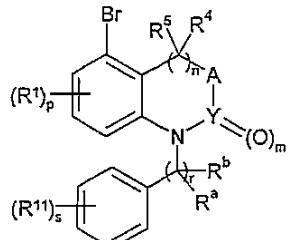
対象者における胃腸管の障害の処置に有用な医薬の製造のための、請求項 1 記載の化合物の使用。

【請求項 6 9】

40

請求項 3 8 記載の化合物を製造する方法であって、下式：

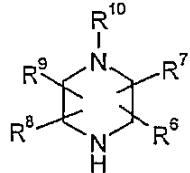
【化 8】



50

[式中、Y、A、R¹、R²、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R^a、R^b、m、n、p、rおよびsは、請求項37に列挙されたとおりである]で示される化合物を、下式：

【化9】



10

で示される複素環式アミンと反応させて、請求項38の化合物を得る方法。

【発明の詳細な説明】

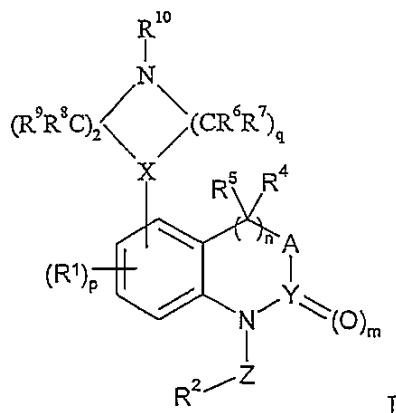
【技術分野】

【0001】

本発明は、式(I)：

【0002】

【化10】



20

【0003】

30

[式中、Yは、CまたはSであり；

mは、YがCであるときは1であり、YがSであるときは2であり；

nは、1または2であり；

pは、0～3であり；

qは、1～3であり；

Zは、-(CR^aR^b)_r-または-SO₂-（rは0～2であり、R^aおよびR^bは、それぞれ、独立して、水素またはアルキルである）であり；

Xは、CHまたはNであり；

R¹は、それぞれ、独立して、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、アルコキシ、シアノ、-S(O)_s-R^c、-C(=O)-NR^cR^d、-SO₂-NR^cR^d、N(R^c)-C(=O)-R^dまたは-C(=O)R^c（ここで、sは、0～2であり、R^cおよびR^dは、それぞれ、独立して、水素またはアルキルである）であり；

R²は、場合により置換されたアリール、または場合により置換されたヘテロアリールであり、ただし、R²は、ホルムアミジニル基で置換されたフェニルではなく；好ましくは、R²は、一つ以上のトリフルオロメチル、ハロ、シアノ、C₁～C₆アルキルまたはC₁～C₆アルコキシで場合により置換された、アリール、より好ましくはフェニルであり；

Aは、-NR³-または-O-（ここで、R³は、水素、アルキル、アシル、アミドアルキル、ヒドロキシアルキルまたはアルコキシアルキルであり；好ましくは、R³は、水素、アルキルまたはアミドアルキルである）であり；

R⁴およびR⁵は、それぞれ、独立して、水素もしくはアルキルであるか、またはR⁴お

40

50

およびR⁵の一方は、R³およびそれらの間の原子と一緒にになって、窒素または酸素であるヘテロ原子を場合により含む、3～7員環を形成してもよく；

R⁶、R⁷、R⁸、R⁹およびR¹⁰は、それぞれ、独立して、水素もしくはアルキルであるか、またはR⁶およびR⁷の一方は、R¹⁰およびそれらが結合している原子と一緒にになって、3～7員環を形成してもよいか、またはR⁶およびR⁷の一方は、それらが結合している原子と一緒にになって、3～7員環を形成してもよいか、またはR⁶およびR⁷の一方は、R⁸およびR⁹の一方、およびそれらが結合している原子と一緒にになって、3～7員環を形成してもよい】

で示される置換キナゾリノン化合物、または薬学的に許容され得るその塩、溶媒和物もしくはプロドラッグに関するものである。 10

【0004】

本発明は、本発明の化合物を含有する組成物、医薬の製造のためのその使用、およびそれを製造する方法にも関するものである。

【0005】

脳内の主要な調節性神経伝達物質としての5-ヒドロキシトリプタミン(5-HT)の作用は、5-HT1、5-HT2、5-HT3、5-HT4、5-HT5、5-HT6および5-HT7と呼ばれる数多くのレセプターファミリーを通じて媒介される。脳内の高レベルの5-HT6レセプターのmRNAに基づいて、5-HT6レセプターは、中枢神経系障害の病理学および処置に役割を果たし得ることが述べられている。特に、5-HT2選択的-および5-HT6選択的-リガンドは、パーキンソン病、ハンチントン病、不安、抑うつ、躁うつ病、精神病、てんかん、強迫神経症、感情障害、偏頭痛、アルツハイマー病(その処置は認知的記憶の強化である)、睡眠障害、食欲不振、過食症および肥満症のような摂食障害、パニック発作、静座不能、注意欠陥多動障害(ADHD)、注意欠陥障害(ADD)、コカイン、エタノール、ニコチンおよびベンゾジアゼピンのような薬物の乱用の禁断症、統合失調症、ならびに水頭症のような脊髄外傷および/または頭部損傷に付随する障害のような、一定のCNS障害の処置に潜在的に有用であると確認されている。そのような化合物は、機能性腸疾患のような、一定の胃腸障害(GI)の処置にも有用であると期待される。たとえば、B.L. Roth et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1994, 268, pp.1403-14120、D.R. Sibley et al., Mol. Pharmacol., 1993, 43, 320-327、A.J. Sleight et al., Neurotransmission, 1995, 11, 1-5およびA.J. Sleight et al., Serotonin ID Research Alert, 1997, 2(3), 115-8を参照されたい。 20

【0006】

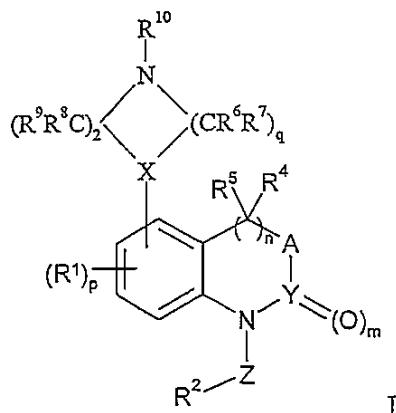
いくつかの5-HT6および5-HT2Aモジュレーターが開示されているが、5-HT6レセプター、5-HT2Aレセプター、または双方を調節するのに役立つ化合物に対する需要は、引き続き存在する。

【0007】

本発明は、式(I)：

【0008】

【化11】



【0009】

[式中、Yは、CまたはSであり；

mは、YがCであるときは1であり、YがSであるときは2であり；

nは、1または2であり；

pは、0～3であり；

qは、1～3であり；

Zは、-(CR^aR^b)_r-または-SO₂-（ここで、rは0～2であり、R^aおよびR^bは、それぞれ、独立して、水素またはアルキルである）であり；

Xは、CHまたはNであり；

R¹は、それぞれ、独立して、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、アルコキシ、シアノ、-S(O)_s-R^c、-C(=O)-NR^cR^d、-SO₂-NR^cR^d、N(R^c)-C(=O)-R^dまたは-C(=O)R^c（ここで、sは、0～2であり、R^cおよびR^dは、それぞれ、独立して、水素またはアルキルである）であり；

R²は、場合により置換されたアリール、または場合により置換されたヘテロアリールであり、ただし、R²は、ホルムアミジニル基で置換されたフェニルではなく；好ましくは、R²は、一つ以上のトリフルオロメチル、ハロ、シアノ、C₁～C₆アルキルまたはC₁～C₆アルコキシで場合により置換された、アリール、より好ましくはフェニルであり；

Aは、-NR³-または-O-（R³は、水素、アルキル、アシル、アミドアルキル、ヒドロキシアルキルまたはアルコキシアルキルであり；好ましくは、R³は、水素、アルキルまたはアミドアルキルである）であり；

R⁴およびR⁵は、それぞれ、独立して、水素もしくはアルキルであるか、またはR⁴およびR⁵の一方は、R³およびそれらの間の原子と一緒にになって、窒素または酸素であるヘテロ原子を場合により含む、3～7員環を形成してもよい；

R⁶、R⁷、R⁸、R⁹およびR¹⁰は、それぞれ、独立して、水素もしくはアルキルであるか、またはR⁶およびR⁷の一方は、R¹⁰およびそれらが結合している原子と一緒にになって、3～7員環を形成してもよいか、またはR⁶およびR⁷の一方は、それらが結合している原子と一緒にになって、3～7員環を形成してもよいか、またはR⁶およびR⁷の一方は、R⁸およびR⁹の一方、およびそれらが結合している原子と一緒にになって、3～7員環を形成してもよい]

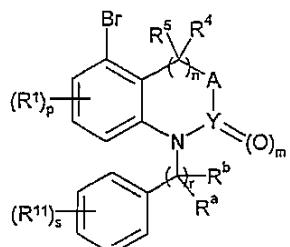
で示される化合物、または薬学的に許容され得るその塩、溶媒和もしくはプロドラッグを提供する。

【0010】

本発明は、上記化合物を製造する方法も提供する。主題となる方法は、一定の実施態様では、下式：

【0011】

【化12】

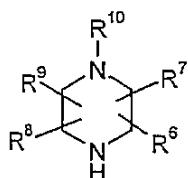


【0012】

[式中、Y、A、R¹、R⁴、R⁵、R¹¹、R^a、R^b、m、n、p、rおよびsは、本明細書に定義されたとおりである] 10
で示される化合物を、下式：

【0013】

【化13】

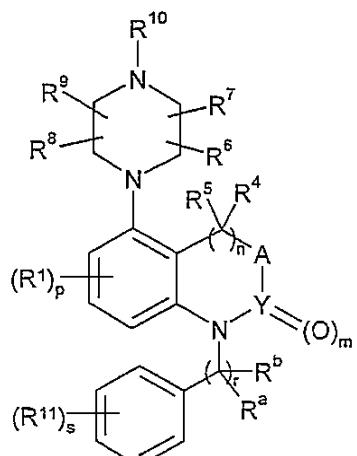


【0014】

[式中、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹およびR¹⁰は、本明細書に定義されたとおりである] 20
で示される複素環式アミンと反応させて、式(IV)の化合物を得ることを含み得る：

【0015】

【化14】



IV

【0016】

本発明は、更に、医薬を製造するための、本発明の化合物を含む組成物、および該化合物の使用も提供する。 40

【0017】

本発明は、置換キノリノン化合物、関連する組成物、治療剤として用いる方法、およびその製造法を提供する。特定の実施態様では、本発明は、ピペラジニル置換キノリノン化合物、および関連する薬学的組成物、ならびに中枢神経系(CNS)疾患および胃腸管障害の処置にそれを用いる方法を提供する。

【0018】

本開示に引用される刊行物は、すべて、参照によりその全体が本明細書に援用される。

【0019】

別途記述されない限り、明細書およびクレームをはじめとする本願に用いられる以下の

10

20

30

40

50

用語は、下記に与えられた定義を有する。本明細書および付記されたクレームに用いられる限りで、単数形の不定冠詞および定冠詞は、文脈が明確に別途指示しない限り、複数形の指示対象を包含することに留意しなければならない。

【0020】

「アゴニスト」は、別の化合物またはレセプター部位の活性を強化する化合物を意味する。

【0021】

「アルキル」は、もっぱら炭素および水素原子からなり、1～12個の炭素原子を有する、一価の飽和直鎖または分枝鎖炭化水素部分を意味する。「低級アルキル」は、1～6個の炭素原子のアルキル基（すなわち「C₁～C₆アルキル」）を意味する。アルキル基の例は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、n-ヘキシル、オクチル、ドデシルなどを非限定的に包含する。10

【0022】

「アルキレン」は、1～6個の炭素原子の、二価の飽和直鎖炭化水素基、または3～6個の炭素原子の、二価の飽和分枝鎖炭化水素基、たとえばメチレン、エチレン、2,2-ジメチルエチレン、プロピレン、2-メチルプロピレン、ブチレン、ペンチレンなどを意味する。

【0023】

「アルケニレン」は、2～6個の炭素原子の、二価の不飽和直鎖炭化水素基、または3～6個の炭素原子の、二価の飽和分枝鎖炭化水素基、たとえばエテニレン(-CH=CH-)、2,2-ジメチルエテニレン、プロペニレン、2-メチルプロペニレン、ブテニレン、ペンテニレンなどを意味する。20

【0024】

「アルコキシ」は、Rが本明細書に定義されたとおりのアルキル部分である、式-O-Rの部分を意味する。アルコキシ部分の例は、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシなどを非限定的に包含する。

【0025】

「アンタゴニスト」は、別の化合物またはレセプター部位の作用を軽減または阻害する化合物を意味する。

【0026】

「アリール」は、単環、二環または三環式の芳香環からなる一価の環状芳香族炭化水素部分を意味する。アリール基は、本明細書に定義されたとおりに場合により置換することができる。アリール部分の例は、フェニル、ナフチル、ナフタレニル、フェナントリル、フルオレニル、インデニル、ペンタレニル、アズレニル、オキシジフェニル、ビフェニル、メチレンジフェニル、アミノジフェニル、ジフェニルスルフィジル、ジフェニルスルホニル、ジフェニルイソプロピリデン、ベンゾジオキサン、ベンゾフラニル、ベンゾジオキシリル、ベンゾピラニル、ベンゾオキサジニル、ベンゾオキサジノニル、ベンゾピペラジニル、ベンゾピロリジニル、ベンゾモルホリニル、メチレンジオキシフェニル、エチレンジオキシフェニルなどを、部分的に水素化されたその誘導体も含めて、非限定的に包含する。40

【0027】

「アリーレン」は、アリールが本明細書に定義されたとおりである、二価のアリール基を意味する。「アリーレン」は、たとえば、本明細書に定義されたとおりに場合により置換されてもよい、o-、m-およびp-フェニレン（それぞれ1,2-フェニレン、1,3-フェニレンおよび1,4-フェニレン）を包含する。

【0028】

「アリールアルキル」および「アラルキル」は、相互可換的に用いてよくて、基-R^aR^b（R^aは、本明細書に定義されたとおりのアルキレン基、R^bはアリール基である）を意味し；たとえば、ベンジル、フェニルエチル、3-(3-クロロフェニル)-2-メチルフェニルなどは、アリールアルキルの例である。50

【0029】

「シクロアルキル」は、単環または二環からなる飽和炭素環部分を意味する。シクロアルキルは、場合により、一つ以上の置換基で置換されていることができる（各置換基は、別途具体的に指定されない限り、独立して、ヒドロキシリ、アルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、アミノ、モノアルキルアミノまたはジアルキルアミノである）。シクロアルキル部分の例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリ、シクロヘプチルなどを、シクロヘキセニル、シクロペンテニルなどのような、部分的に不飽和のその誘導体を含めて非限定的に包含する。

【0030】

「シクロアルキルアルキル」は、式 - R' - R" で示される部分を意味する（R' は、本明細書に定義されたとおりのアルキレンであり、R" はシクロアルキルである）。

10

【0031】

「ヘテロアルキル」は、1、2または3個の水素原子が、-OR^a、-NR^bR^cおよび-S(O)_nR^d（n は 0 ~ 2 の整数である）からなる群から独立して選ばれる置換基で置き換えられた、本明細書に定義されたとおりのアルキル基を意味するが、ヘテロアルキル基の結合点は、炭素原子を介してであると理解され、ここで、R^a は、水素、アシル、アルキル、シクロアルキルまたはシクロアルキルアルキルであり；R^b および R^c は、互いに独立して、水素、アシル、アルキル、シクロアルキルまたはシクロアルキルアルキルであり；n が 0 のとき、R^d は、水素、アルキル、シクロアルキルまたはシクロアルキルアルキルであり、n が 1 または 2 のとき、R^d は、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アミノ、アシルアミノ、モノアルキルアミノまたはジアルキルアミノである。代表的な例は、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチルエチル、2,3-ジヒドロキシプロピル、1-ヒドロキシメチルエチル、3-ヒドロキシブチル、2,3-ジヒドロキシブチル、2-ヒドロキシ-1-メチルプロピル、2-アミノエチル、3-アミノプロピル、2-メチルスルホニルエチル、アミノスルホニルメチル、アミノスルホニルエチル、アミノスルホニルプロピル、メチルアミノスルホニルメチル、メチルアミノスルホニルエチル、メチルアミノスルホニルプロピルなどを非限定的に包含する。

20

【0032】

「ヘテロアリール」は、N、O または S から選ばれる 1、2 もしくは 3 個の環ヘテロ原子を含み、残余の環原子は炭素である、少なくとも一つの芳香環を有する、5 ~ 12 個の環原子からなる单環もしくは二環の一価の基を意味するが、ヘテロアリール基の結合点は、芳香環にあると理解される。ヘテロアリール環は、場合により、本明細書に定義されたとおりに置換されていてよい。ヘテロアリール部分の例は、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピラジニル、チエニル、ベンゾチエニル、チオフェニル、フラニル、ピラニル、ピリジル、ピリジニル、ピリダジル、ピロリル、ピラゾリル、ピリミジル、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾフリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾチオピラニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾピラニル、インドリル、イソインドリル、トリアゾリル、トリアジニル、キノキサリニル、プリニル、キナゾリニル、キノリジニル、ナフチリジニル、ブテリジニル、カルボアゾリル、アゼピニル、ジアゼピニル、アクリジニルなどを、部分的に水素化されたその誘導体も含めて、非限定的に包含する。

30

【0033】

「ヘテロアリーレン」は、ヘテロアリールが本明細書に定義されたとおりである、二価のヘテロアリール基を意味する。「ヘテロアリーレン」は、場合により、本明細書に定義されたとおりに置換されていてよい。「ヘテロアリーレン」は、たとえばインドリレン、ピリミジニレンなどを包含する。

40

【0034】

用語「ハロ」および「ハロゲン」は、相互可換的に用いてもよくて、置換基フルオロ、

50

クロロ、ブロモまたはヨードを意味する。

【0035】

「ハロアルキル」は、一つ以上の水素が、同じか、または異なるハロゲンで置換された、本明細書に定義されたとおりのアルキルを意味する。例示的なハロアルキルは、-C₂H₂Cl、-CH₂CF₃、-CH₂CCl₃、ペルフルオロアルキル（たとえば-CF₃）などを包含する。

【0036】

「ヘテロシクロアミノ」は、少なくとも一つの環原子がN、NHまたはN-アルキルであり、残余の環原子がアルキレン基を形成する、飽和された環を意味する。

【0037】

「ヘテロシクリル」は、1、2、3または4個のヘテロ原子（窒素、酸素または硫黄から選ばれる）を組み込んだ1～3個の環からなる、飽和された一価の部分を意味する。ヘテロシクリル環は、場合により、本明細書に定義されたとおりに置換されていてよい。ヘテロシクリル部分の例は、ピペリジニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、アゼビニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、キヌクリジニル、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾイミダゾリル、チアジアゾリリジニル、ベンゾチアゾリジニル、ベンゾアゾリリジニル、ジヒドロフリル、テトラヒドロフリル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロピラニル、チアモルホリニル、チアモルホリニルスルホキシド、チアモルホリニルスルホン、ジヒドロキノリニル、ジヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニルなどを、部分的に不飽和のその誘導体も含めて、非限定的に包含する。

【0038】

「アリール」、「アリーレン」、「フェニル」、「フェニレン」、「ヘテロアリール」、「ヘテロアリーレン」または「ヘテロシクリル」に付随して用いられたときの「場合により置換された」は、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキル、ヒドロキシアルキル、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシル、アルコキシ、アミノ、アシルアミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヘテロアルキル、-COR（Rは、水素、アルキル、フェニルまたはフェニルアルキルである）、-(CR'R")_n-COOR（nは0～5の整数であり、R'およびR"は、独立して、水素またはアルキルであり、Rは、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、フェニルまたはフェニルアルキルである）または-(CR'R")_n-CONR^aR^b（nは0～5の整数であり、R'およびR"は、独立して、水素またはアルキルであり、R^aおよびR^bは、互いに独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、フェニルまたはフェニルアルキルである）から選ばれる、1～4個の置換基、好ましくは1または2個の置換基で、独立して、場合により置換された、アリール、アリーレン、フェニル、フェニレン、ヘテロアリール、ヘテロアリーレンもしくはヘテロシクリルを意味する。

【0039】

「離脱基」は、合成有機化学でそれに慣用的に関連付けられた意味を有する基、すなわち、置換反応の条件下で置き換えることができる原子または基を意味する。離脱基の例は、ハロゲン、アルカン-またはアリーレン-スルホニルオキシ、たとえばメタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、チオメチル、ベンゼンスルホニルオキシ、トリルオキシおよびチエニルオキシ、ジハロホスフィノイルオキシ、場合により置換されたベンジルオキシ、イソプロピルオキシ、アシルオキシなどを非限定的に包含する。

【0040】

「モジュレーター」は、標的と作用し合う分子を意味する。相互作用は、本明細書に定義されたとおりの、アゴニスト、アンタゴニストなどを非限定的に包含する。

【0041】

「場合による」または「場合により」は、その後に記載される事象または状況が、生じ

10

20

30

40

50

得るが、生じる必要はなく、その記載が、該事象または状況が生じる場合と生じない場合とを包含することを意味する。

【0042】

「疾患状態」は、いかなる疾患、状態、症状または指標も意味する。

【0043】

「不活性有機溶媒」または「不活性溶媒」は、それに関連して記載される反応の条件下では不活性である溶媒を意味して、たとえば、ベンゼン、トルエン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、クロロホルム、塩化メチレンまたはジクロロメタン、ジクロロエタン、ジエチルエーテル、酢酸エチル、アセトン、メチルエチルケトン、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、tert-ブタノール、ジオキサン、ピリジンなどを包含する。その逆に指定されない限り、本発明の反応に用いられる溶媒は、不活性溶媒である。10

【0044】

「薬学的に許容され得る」は、医薬組成物を製造するのに役立つものであって、概して安全かつ無毒であり、生物学的にも他の面でも不都合でないものを意味し、ヒトの薬学的な使用はもとより、獣医学的なそれにも許容され得るものと包含する。

【0045】

ある化合物の「薬学的に許容され得る塩」は、本明細書に定義されたとおりに薬学的に許容されることができる、親化合物の望ましい薬理学的活性を保有する塩を意味する。そのような塩は、下記を包含する：20

塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などのような無機酸とで形成されるか、または酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、ショウノウスルホン酸、クエン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコヘプトン酸、グルコン酸、グルタミン酸、グリコール酸、ヒドロキシナフトエ酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マロン酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ムコン酸、2-ナフタレンスルホン酸、プロピオン酸、サリチル酸、コハク酸、酒石酸、p-トルエンスルホン酸、トリメチル酢酸などのような有機酸とで形成される酸付加塩；または

親化合物中に存在する酸性プロトンが、金属イオン、たとえばアルカリ金属イオン、アルカリ土類イオン、またはアルミニウムイオンで置き換えられるか、または有機もしくは塩基と共に形成される塩。許容され得る有機塩基は、ジエタノールアミン、エタノールアミン、N-メチルグルカミン、トリエタノールアミン、トロメタミンなどを包含する。許容され得る無機塩基は、水酸化アルミニウム、水酸化カルシウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウムおよび水酸化ナトリウムを包含する。30

【0046】

好適な薬学的に許容され得る塩は、酢酸、塩酸、硫酸、メタンスルホン酸、マレイン酸、リン酸、酒石酸、クエン酸、ナトリウム、カリウム、カルシウム、亜鉛およびマグネシウムから形成される塩である。

【0047】

薬学的に許容され得る塩への参照は、すべて、同じ酸付加塩の、本明細書に定義されたとおりの溶媒付加形態（溶媒和）または結晶形態（多形相）を包含することを理解しなければならない。40

【0048】

用語「プロ-ドラッグ」および「プロドラッグ」は、本明細書では相互可換的に用いてもよくて、そのようなプロドラッグを哺乳動物である対象者に投与したとき、式(I)による活性親化合物をin vivoで放出する、いかなる化合物も意味する。式(I)の化合物のプロドラッグは、式(I)の化合物中に存在する一つ以上の官能基を、それがin vivoで切断されて、親化合物を放出し得るように修飾することによって製造される。プロドラッグは、式(I)の化合物中のヒドロキシル、アミノまたはスルフヒドリル基が、in vivoで切断されて、それぞれ、遊離のヒドロキシル、アミノまたはスルフヒドリル基を再生成し得る任意の基に結合された式(I)の化合物を包含する。プロドラッグの例は、エステ

ル（たとえば、酢酸、ギ酸および安息香酸誘導体）、式（I）の化合物中のヒドロキシル官能基のカルバマート（たとえばN,N-ジメチルアミノカルボニル）、アミノ官能基のN-アシル誘導体（たとえばN-アセチル）、N-マンニッヒ塩基、シップ塩基およびエナミノン、式（I）の化合物中のケトンおよびアルデヒド官能基のオキシム、アセタール、ケタールおよびエノールエステルなどを非限定的に包含する [Bundgaard, H. "Design of Prodrugs" p.1-92, Elsevier, New York-Oxford (1985)などを参照されたい]。

【0049】

「保護基」または「保護する基」は、合成有機化学でそれに慣用的に関連付けられた意味では、多官能性化合物中の一つの反応部位を選択的に遮断したために、保護されていないもう一つの反応部位で選択的に化学反応を実施することができる基を意味する。本発明の一定の方法は、反応物質中に存在する反応性に富む窒素および/または酸素原子を遮断するための保護基に依拠する。たとえば、用語「アミノ保護基」および「窒素保護基」は、本明細書では相互可換的に用いられ、合成手順の際に望ましくない反応から窒素原子を保護することを目的とする有機基を意味する。例示的な窒素保護基は、トリフルオロアセチル、アセトアミド、ベンジル（Bn）、ベンジルオキシカルボニル（カルボベンジルオキシ、CBZ）、p-メトキシベンジルオキシカルボニル、p-ニトロベンジルオキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル（BOC）などを非限定的に包含する。当業者は、除去が容易なような、かつ以降の反応に耐えることができるような基の選び方を知っていると思われる。

【0050】

「溶媒和物」は、化学量論的または非化学量論的のいずれかの量の溶媒を含有する溶媒付加形態を意味する。いくつかの化合物は、固定されたモル比の溶媒分子を結晶質固体状態の中に捕捉して、こうして溶媒和物を形成する傾向を有する。溶媒が水であるならば、形成される溶媒和物は、水和物であり、溶媒がアルコールであるときは、形成される溶媒和物は、アルコラートである。水和物は、水の一つ以上の分子と物質の一つとの、水がH₂Oとしてのその分子状態を保持する組合せによって形成されて、そのような組合せは、一つ以上の水和物を形成することができる。

【0051】

「対象者」は、哺乳動物および非哺乳動物を意味する。哺乳動物は、ヒト；チンパンジー；その他の類人猿および猿の種のような、ヒトでない霊長類；ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギおよびブタのような家畜；ウサギ、イヌおよびネコのような家畜；齧歯類、たとえばラット、マウスおよびモルモットなどを初めとする、実験動物を非限定的に包含する、哺乳綱のいかなる成員も意味する。非哺乳動物の例は、鳥類などを非限定的に包含する。用語「対象者」は、特定の年齢または性別を意味しない。

【0052】

「治療有効量」は、疾患状態を処置するために対象者に投与されたとき、該疾患状態に対するそのような処置を実行するのに充分である、化合物の量を意味する。「治療有効量」は、化合物、処置しようする疾患状態、処置される疾患の重篤度、対象者の年齢および相対的健康度、投与の経路および形態、担当医または獣医学臨床医の判断およびその他の要因に応じて変動することになる。

【0053】

ある変数を参照するときの用語「上記に定義されたもの」および「本明細書に定義されたもの」は、該変数の広義の定義ははもとより、多少とも存在するならば、好適な、より好適な、および最も好適な定義も、参照によって組み込む。

【0054】

疾患状態を「処置する」またはその「処置」は、
(1) 疾患状態を防止すること、すなわち、疾患状態に曝されているか、またはその素質がある可能性があるが、該疾患状態の症状に未だ直面または示していない対象者に、疾患状態の臨床的症状が発生しないようにすること、

(2) 疾患状態を阻止すること、すなわち、疾患状態またはその臨床的症状の発生を停滞

10

20

30

40

50

させること、あるいは、

(3) 疾患状態を救済すること、すなわち、疾患状態またはその臨床的症状の一時的もしくは恒久的な退化を惹起すること
を包含する。

【0055】

化学反応を参照するときの用語「処理する」、「接触させる」および「反応させる」は、指定された、および／または望まれる生成物を生成するのに適切な条件下で、2種類もしくはそれ以上の試薬を添加もしくは混合することを意味する。指示された、および／または望まれる生成物を生成する反応は、必ずしも、当初加えられた二つの試薬の組合せから直ちに生じないこともあり得ること、すなわち、指定された、および／または望まれる生成物の形成へと導く、一つ以上の中間体が存在し得ることを理解しなければならない。
10

【0056】

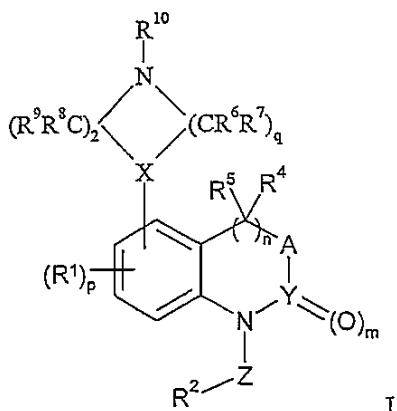
本明細書に示した化学構造は、I S I S (登録商標)バージョン2.2を用いて作成した。本明細書の構造中の炭素、酸素または窒素原子に出現するいかなる開かれた原子価も、水素の存在を示す。

【0057】

本発明は、式(I)：

【0058】

【化15】



20

30

【0059】

[式中、Yは、CまたはSであり；

mは、YがCであるときは1であり、YがSであるときは2であり；

nは、1または2、好ましくは1であり；

pは、0～3であり；

qは、1～3、好ましくは2であり；

Zは、-(CR^aR^b)_r-または-SO₂-（ここで、rは0～2であり、R^aおよびR^bは、それぞれ、独立して、水素またはアルキルである）であり；好ましくは、Zは、-(CR^aR^b)_r-であり、rは1であり、R^aおよびR^bは水素であり；
40

Xは、CHまたはNであり；

R¹は、それぞれ、独立して、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、アルコキシ、シアノ、-S(O)_s-R^c、-C(=O)-NR^cR^d、-SO₂-NR^cR^d、N(R^c)-C(=O)-R^dまたは-C(=O)R^c（ここで、sは、0～2であり、R^cおよびR^dは、それぞれ、独立して、水素またはアルキルである）であり；好ましくは、R¹は、それぞれ、独立して、ハロ、アルキルまたはアルコキシであり；

R²は、場合により置換されたアリール、または場合により置換されたヘテロアリールであり、ただし、R²は、ホルムアミジニル基で置換されたフェニルではなく；好ましくは、R²は、一つ以上のトリフルオロメチル、ハロ、シアノ、C₁～C₆アルキルまたはC₁～C₆アルコキシで場合により置換されたアリール、より好ましくはフェニルであり；
50

Aは、-NR³-または-O-(R³は、独立して、水素、アルキル、アシル、アミドアルキル、ヒドロキシアルキルまたはアルコキシアルキルである)であり; 好ましくは、R³は、水素、アルキル、アシル、アミドアルキルであり;

R⁴およびR⁵は、それぞれ、独立して、水素もしくはアルキルであるか、またはR⁴およびR⁵の一方は、R³およびそれらの間の原子と一緒にになって、窒素または酸素なるヘテロ原子を場合により含む、3~7員環を形成してもよく;

R⁶、R⁷、R⁸、R⁹およびR¹⁰は、それぞれ、独立して、水素もしくはアルキルであるか、またはR⁶およびR⁷の一方は、R¹⁰およびそれらが結合している原子と一緒にになって、3~7員環を形成してもよいか、またはR⁶およびR⁷の一方は、それらが結合している原子と一緒にになって、3~7員環を形成してもよいか、またはR⁶およびR⁷の一方は、R⁸およびR⁹の一方、およびそれらが結合している原子と一緒にになって、3~7員環を形成してもよい】10

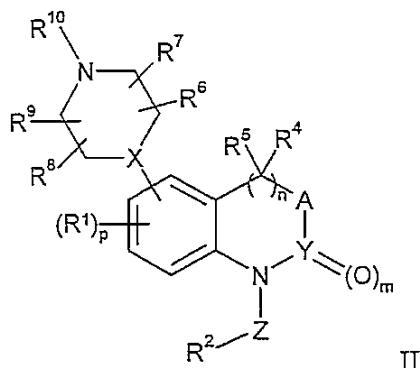
で示される化合物、または薬学的に許容され得るその塩、溶媒和もしくはプロドラッグを提供する。

【0060】

式Iの化合物は、一定の実施態様では、より具体的に、式II:

【0061】

【化16】



10

20

【0062】

[式中、そしてX、Y、Z、A、R¹、R²、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、m、nおよびpは、本明細書に定義されたとおりである]

で示されてもよい。

【0063】

式Iおよび式IIの多くの実施態様では、nは1であり得る。そのような実施態様では、Zは、-(CR^aR^b)_r-であってもよく、そのような実施態様におけるR^aおよびR^bは、好ましくは水素である。式Iおよび式IIの多くの実施態様では、XはNであり、qは2であり、一定の場合には、rは1である。

【0064】

式Iおよび式IIの多くの実施態様では、Xは、キナゾリノン環系の5位に結合している。

30

40

【0065】

式Iおよび式IIの一定の実施態様では、R²は、場合により置換されたフェニル、または場合により置換されたナフチルであり、ただし、R²は、ホルムアミジニル基で置換されたフェニルではない。そのような実施態様で好適なR²は、フェニル、2-ハロフェニル、3-ハロフェニル、4-ハロフェニル、2-シアノフェニル、3-シアノフェニル、4-シアノフェニル、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、2,3-ジハロフェニル、2,4-ジハロフェニル、2,5-ジハロフェニル、2,6-ジハロフェニル、3,4-ジハロフェニル、3,5-ジハロフェニル、2-メチルフェニル、3-メチルフェニルおよび2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラニル(ここで、ハロは、それぞれ、独立して、フルオロまたはクロロである)を包含する。

50

他の実施態様では、R²は、一つ以上のトリフルオロメチル、ハロ、シアノ、C₁～C₆アルキルまたはC₁～C₆アルコキシで場合により置換された、ヘテロアリールであり得る。

【0066】

式Iおよび式IIの一定の実施態様では、pは、0または1であり、R¹は、ハロ、アルキル、ハロアルキルまたはアルコキシである。好ましくは、R¹は、フルオロ、クロロ、メチル、エチル、トリフルオロメチルまたはメトキシである。

【0067】

式Iおよび式IIの一定の実施態様では、Aは、-NR³-である。そのような実施態様では、R⁴およびR⁵は、水素である。そのような実施態様では、R³は、水素であるか、またはR³は、アルキルであってもよい。多くの実施態様では、R⁶、R⁷、R⁸およびR⁹は、水素である。10

【0068】

式Iおよび式IIの一定の実施態様では、Aは-O-である。27。式Iおよび式IIの一定の実施態様では、Yは、Cであり、mは、1である。そのような実施態様では、R²は、場合により置換されたフェニル、または場合により置換されたナフチルであり得るが、ただし、R²は、ホルムアミジニル基で置換されたフェニルではない。そのような実施態様で好適なR²は、フェニル、2-ハロフェニル、3-ハロフェニル、4-ハロフェニル、2-シアノフェニル、3-シアノフェニル、4-シアノフェニル、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、2,3-ジハロフェニル、2,4-ジハロフェニル、2,5-ジハロフェニル、2,6-ジハロフェニル、3,4-ジハロフェニル、3,5-ジハロフェニル、2-メチルフェニル、3-メチルフェニルおよび2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラニル（ハロは、それぞれ、独立して、フルオロまたはクロロである）を包含する。YがCであり、mが1である実施態様では、pは、0または1であり得るが、R¹は、ハロ、アルキル、ハロアルキルまたはアルコキシである。そのような実施態様では、R⁴およびR⁵は、水素であり得る。YがCであり、mが1である多くの実施態様では、Aは-NR³-であり、R³は水素であってもよいか、またはR³はアルキルであってもよい。そのような実施態様では、R⁶、R⁷、R⁸およびR⁹は、好ましくは水素である。20

【0069】

式Iおよび式IIの一定の実施態様では、YはSであり、mは2である。そのような実施態様では、Aは-O-であるが、他の実施態様では、Aは、-NR³-である。そのような実施態様では、R²は、場合により置換されたフェニル、または場合により置換されたナフチルであってよいが、ただし、R²は、ホルムアミジニル基で置換されたフェニルではない。好適なR²は、フェニル、2-ハロフェニル、3-ハロフェニル、4-ハロフェニル、2-シアノフェニル、3-シアノフェニル、4-シアノフェニル、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、2,3-ジハロフェニル、2,4-ジハロフェニル、2,5-ジハロフェニル、2,6-ジハロフェニル、3,4-ジハロフェニル、3,5-ジハロフェニル、2-メチルフェニル、3-メチルフェニル、または2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラニル（ここで、ハロは、それぞれ、独立して、フルオロまたはクロロである）を包含する。30

【0070】

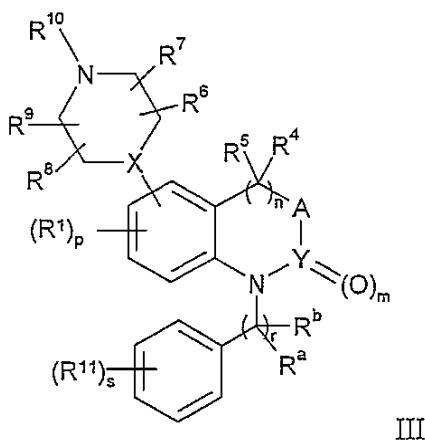
YがSであり、mが2であり、Aが-NR³-である、式Iおよび式IIの一定の実施態様では、pは、好ましくは0または1であり、R¹は、ハロ、メチルまたはメトキシである。そのような実施態様では、R⁴およびR⁵は、水素であり得る。R⁶、R⁷、R⁸およびR⁹も、水素であり得る。いくつかの実施態様におけるR³は、水素であり得るが、他の実施態様では、R³は、アルキルであり得る。40

【0071】

一定の実施態様では、主題の化合物は、より具体的には、式III：

【0072】

【化17】



【0073】

[式中、sは、0～4であり；

R¹¹は、それぞれ、独立して、アルキル、アルコキシ、ハロ、シアノまたはハロアルキルであり；

X、Y、A、R¹、R²、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R^a、R^b、m、n、pおよびrは、本明細書に定義されたとおりである]

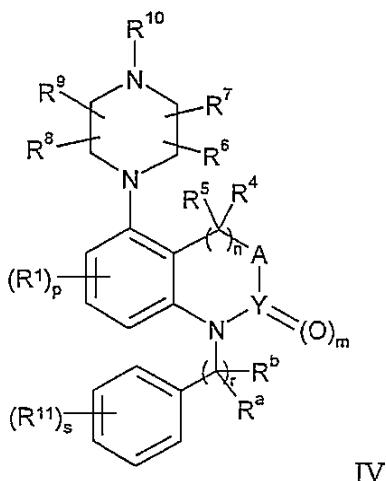
で示され得る。

【0074】

XがNであり、キナゾリノン環系の5位で結合している、式IIIの実施態様では、主題の化合物は、式(IV)：

【0075】

【化18】



【0076】

[式中、Y、A、R¹、R²、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R^a、R^b、m、n、p、rおよびsは、本明細書に定義されたとおりである]

で示され得る。

【0077】

式IIIおよび式IVの多くの実施態様では、nは1であってよい。そのような実施態様では、R^aおよびR^bは、好ましくは、水素である。式IIIおよび式IVの多くの実施態様では、rは1である。式IIIおよび式IVの多くの実施態様では、R⁴およびR⁵は水素である。

【0078】

式IIIおよび式IVの一一定の実施態様では、sは、0、1または2であり、R¹¹は、ハロ、アルキル、ハロアルキルまたはアルコキシである。好ましくは、R¹¹は、フルオロ、ク

10

20

30

40

50

口口、メチル、トリフルオロメチルまたはメトキシである。

【0079】

式IIIおよび式IVの一定の実施態様では、 p は0または1であり、 R^1 は、ハロ、アルキル、ハロアルキルまたはアルコキシである。好ましくは、 R^1 は、フルオロ、クロロ、メチル、エチル、トリフルオロメチルまたはメトキシである。

【0080】

式IIIおよび式IVの一定の実施態様では、 A は、 $-NR^3-$ である。そのような実施態様では、 R^4 および R^5 は水素である。そのような実施態様では、 R^3 は水素であり得るか、または R^3 はアルキルであり得る。多くの実施態様では、 R^6 、 R^7 、 R^8 および R^9 は、水素である。

10

【0081】

式IIIおよび式IVの一定の実施態様では、 A は、 $-O-$ である。

【0082】

式IIIおよび式IVの一定の実施態様では、 Y はSであり、 m は2である。そのようないくつかの実施態様では、 A は $-O-$ であるが、他の実施態様では、 A は $-NR^3-$ である。そのような多くの実施態様では、変数 s は、0、1または2であり、 R^{11} は、ハロ、アルキル、ハロアルキルまたはアルコキシである。好ましくは、 R^{11} は、フルオロ、クロロ、メチル、トリフルオロメチルまたはメトキシである。

【0083】

Y がSであり、 m が2であり、 A が $-NR^3-$ である、式IIIおよび式IVの実施態様では、 p は、好ましくは、0または1であり、 R^1 は、ハロ、メチルまたはメトキシである。そのような実施態様では、 R^4 および R^5 は、水素であってよい。 R^6 、 R^7 、 R^8 および R^9 も、水素であってよい。いくつかの実施態様で、 R^3 は水素であり得るが、他の実施態様では、 R^3 はアルキルであり得る。そのような実施態様では、 s は、好ましくは、0、1または2であり、 R^{11} は、ハロ、アルキル、ハロアルキルまたはアルコキシである。好ましくは、 R^{11} は、フルオロ、クロロ、メチル、トリフルオロメチルまたはメトキシである。

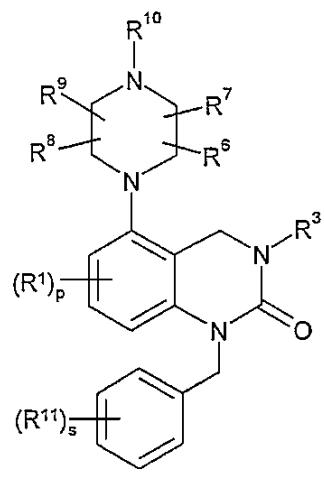
20

【0084】

一定の実施態様では、主題の化合物は、より具体的には、式(V)：

【0085】

【化19】



V

30

【0086】

[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 p および s は、本明細書に定義されたとおりである]

で示され得る。式Vの一定の実施態様では、 s は、0、1または2であり、 R^{11} は、ハロ、アルキル、ハロアルキルまたはアルコキシである。好ましくは、 R^{11} は、フルオロ、クロロ、メチル、トリフルオロメチルまたはメトキシである。

40

50

【0087】

式Vの一定の実施態様では、pは、0または1であり、R¹は、ハロ、アルキル、ハロアルキルまたはアルコキシである。好ましくは、R¹は、フルオロ、クロロ、メチル、エチル、トリフルオロメチルまたはメトキシである。

【0088】

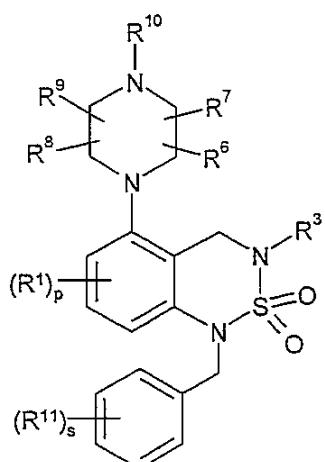
式Vの一定の実施態様では、R⁴およびR⁵は、水素である。そのような実施態様では、R³は、水素であり得るか、またはR³は、アルキルであり得る。一定の実施態様では、R³は、アセトアミジルであり得る。多くの実施態様では、R⁶、R⁷、R⁸およびR⁹は、水素である。

一定の実施態様では、主題の化合物は、式VI：

10

【0089】

【化20】



20

VI

【0090】

[式中、R¹、R²、R³、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、pおよびsは、本明細書に定義されたとおりである]

で示され得る。

30

【0091】

式VIの一定の実施態様では、sは、0、1または2であり、R¹¹は、ハロ、アルキル、ハロアルキルまたはアルコキシである。好ましくは、R¹¹は、フルオロ、クロロ、メチル、トリフルオロメチルまたはメトキシである。

【0092】

式VIの一定の実施態様では、pは、0または1であり、R¹は、ハロ、アルキル、ハロアルキルまたはアルコキシである。好ましくは、R¹は、フルオロ、クロロ、メチル、エチル、トリフルオロメチルまたはメトキシである。

【0093】

式VIの一定の実施態様では、R⁴およびR⁵は、水素である。多くの実施態様では、R⁶、R⁷、R⁸およびR⁹は、水素である。

40

【0094】

R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R^a、R^b、R^cおよびR^dのいずれかがアルキルまたはアルキル部分である、本発明の実施態様では、そのようなアルキルは、好ましくは、低級アルキル、すなわちC₁～C₆アルキル、より好ましくはC₁～C₄アルキルである。YがSである実施態様では、Aは、好ましくは-NR³-である。

【0095】

本発明の範囲は、存在し得る様々な異性体ばかりでなく、形成され得る異性体の様々な混合物も包含することを理解しなければならない。更に、本発明の範囲は、式Iの化合物の溶媒和物および塩も包含する。

50

【0096】

本発明による代表的な化合物を、融点または質量スペクトルM + H、ならびに各化合物に付随する実験的な例（以下に記載）とともに表1に示す。示された融点は、別途指示されない限り、対応する塩酸塩である。

【0097】

【表1】

表 1

名称 (Autonom)

実施例

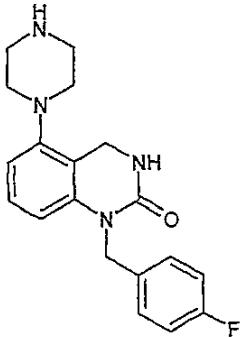
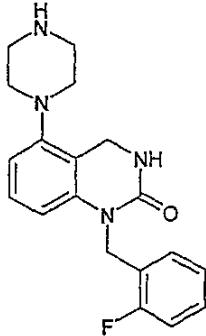
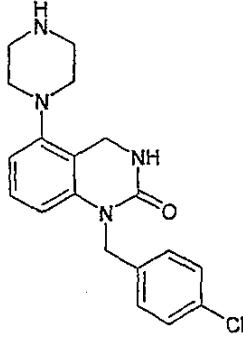
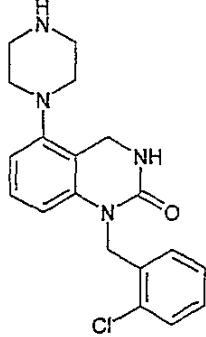
#	構 造		融点 °C	
1		1-ヘンジル-5-ヒドロキシ-1-イル-3,4-ジヒドロ-1H-キナゾリン-2-オン	>300°C	1
2		1-ヘンジル-3-メチル-5-ヒドロキシ-1-イル-3,4-ジヒドロ-1H-キナゾリン-2-オン	>300°C	3
3		1-(3-フルオロヘンジル)-5-ヒドロキシ-1-イル-3,4-ジヒドロ-1H-キナゾリン-2-オン	>300°C	1

10

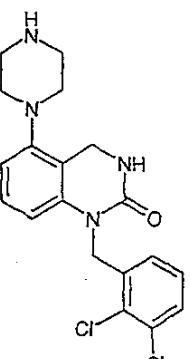
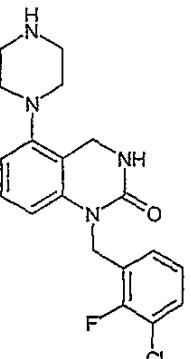
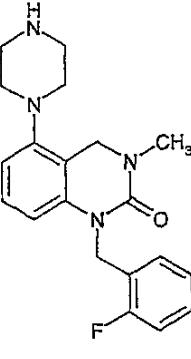
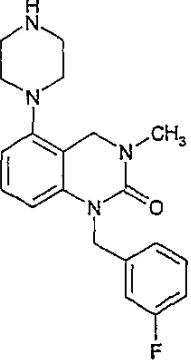
20

30

40

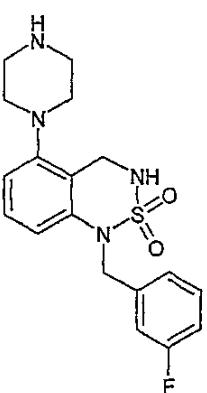
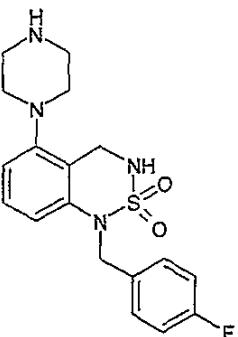
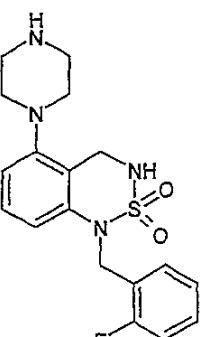
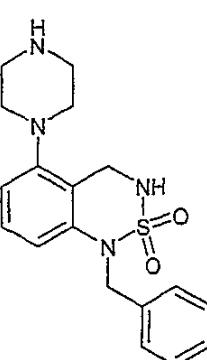
#	構造	名称 (Autonom)	実施例
			融点 °C
4		1-(4-フルオロ-ヘンジ'ル)-5-ヒ'ペ'ラジ'ン-1-イル-3, 4-ジ'ヒト'ロ-1H-キナゾ'リン-2-オン	>300°C 1 10
5		1-(2-フルオロ-ヘンジ'ル)-5-ヒ'ペ'ラジ'ン-1-イル-3, 4-ジ'ヒト'ロ-1H-キナゾ'リン-2-オン	1 20
6		1-(4-クロロ-ヘンジ'ル)-5-ヒ'ペ'ラジ'ン-1-イル-3, 4-ジ'ヒト'ロ-1H-キナゾ'リン-2-オン	>300°C 1 30
7		1-(2-クロロ-ヘンジ'ル)-5-ヒ'ペ'ラジ'ン-1-イル-3, 4-ジ'ヒト'ロ-1H-キナゾ'リン-2-オン	1 40

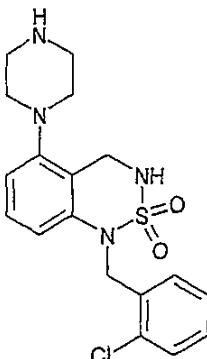
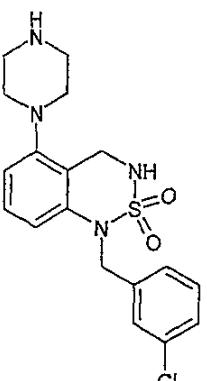
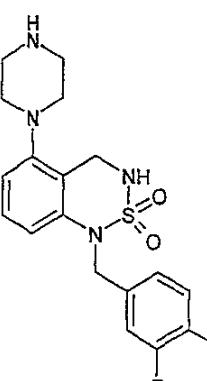
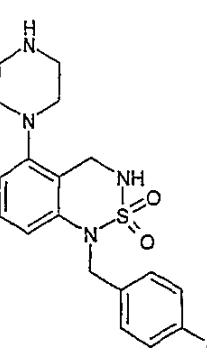
#	構造	名称 (Autonom)	実施例
			融点 °C
8		1-(3-クロロ-ヘンジル)-5-ビペラジン-1-イル-3,4-ジヒドロ-1H-キナゾリン-2-オン	281.0- 282.8 °C 1 10
9		1-(3,4-ジフルオロ-ヘンジル)-5-ビペラジン-1-イル-3,4-ジヒドロ-1H-キナゾリン-2-オン	>300 °C 1 20
10		1-(3,4-ジクロロ-ヘンジル)-5-ビペラジン-1-イル-3,4-ジヒドロ-1H-キナゾリン-2-オン	>300 °C 1 30
11		1-(2,3-ジフルオロ-ヘンジル)-5-ビペラジン-1-イル-3,4-ジヒドロ-1H-キナゾリン-2-オン	>300 °C 1 40

#	構造	名称 (Autonom)	実施例
			融点 °C
12		1-(2,3-ジクロロフェニル)-5-ヒペリジン-1-イル-3,4-ジヒドロ-1H-キナゾリン-2-オン	290.3- 300 °C 1 10
13		1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-5-ヒペリジン-1-イル-3,4-ジヒドロ-1H-キナゾリン-2-オン	292.4- 298.8 °C 1 20
14		1-(2-フルオロフェニル)-3-メチル-5-ヒペリジン-1-イル-3,4-ジヒドロ-1H-キナゾリン-2-オン	>300 °C 3 30
15		1-(3-フルオロフェニル)-3-メチル-5-ヒペリジン-1-イル-3,4-ジヒドロ-1H-キナゾリン-2-オン	3 40

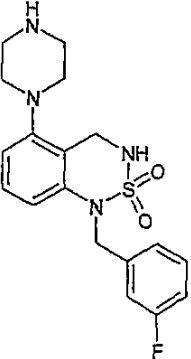
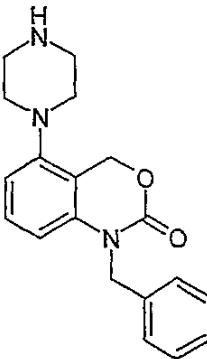
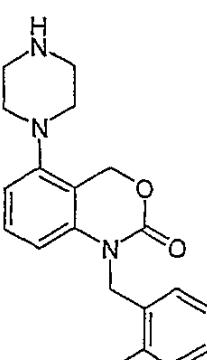
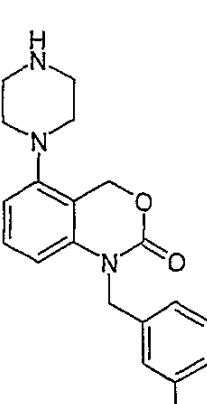
#	構造	名称 (Autonom)	実施例
16		1-(4-フルオロヘンジル)-3-メチル-5-ヒドロラシン-1-イル-3,4-ジヒドロ-1H-キナゾリン-2-オン	3 10
17		3-(3-メチル-2-オキソ-5-ヒドロラシン-1-イル-3,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-1-イルメチル)-ヘンツニトリル	3 20
18		3-エチル-1-(4-フルオロヘンジル)-5-ヒドロラシン-1-イル-3,4-ジヒドロ-1H-キナゾリン-2-オン	3 30
19		2-(1-ヘンジル-2-オキソ-5-ヒドロラシン-1-イル-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル)-アセトアミド	3 40

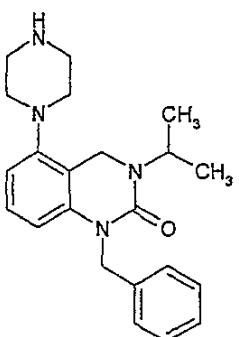
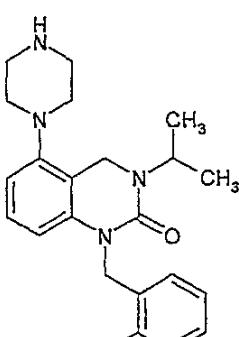
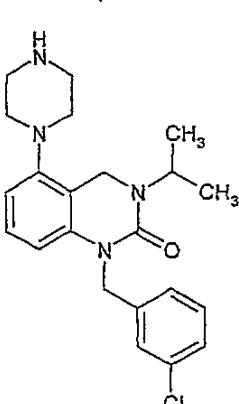
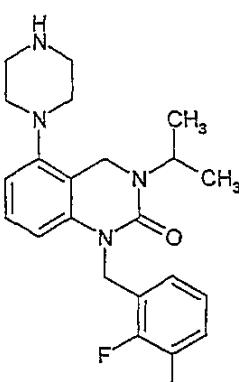
#	構造	名称 (Autonom)	実施例
			融点 °C
20		1-ヘンシリ-3-エチル-5-ヒドロキノン-1-イル-3,4-ジヒドロ-1H-キナゾリン-2-オン	3
21		2-[1-(3-フルオロ-1-ヒドロキノン-1-イル)-2-オキソ-5-ヒドロキノン-1-イル]-4-ヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル]アセトアミド	3 20
22		1-(3-フルオロ-1-ヒドロキノン-1-イル)-5-ヒドロキノン-1-イル-3,4-ジヒドロ-1H-キナゾリン-2-オン	1 30
23		1-ヘンシリ-3-メチル-5-ヒドロキノン-1-イル-3,4-ジヒドロ-1H-ヘンゾ[1,2,6]チアジアシン-2,2-ジオキシド	250.0-250.4 °C 4

#	構造	名 称 (Autonom)	実施例
			融点 °C
24		1-(3-フルオロ-ヘンゾイル)-5- ピペラジン-1-イル-3, 4-ジヒトロ-1H- ヘンゾ[1, 2, 6]チアジアシン 2, 2-ジオキド*	285.1- 2 288.3 °C 10
25		1-(4-フルオロ-ヘンゾイル)-5- ピペラジン-1-イル-3, 4-ジヒトロ-1H- ヘンゾ[1, 2, 6]チアジアシン 2, 2-ジオキド*	253.6- 2 254.7 °C 20
26		1-(2-フルオロ-ヘンゾイル)-5- ピペラジン-1-イル-3, 4-ジヒトロ-1H- ヘンゾ[1, 2, 6]チアジアシン 2, 2-ジオキド*	>300 °C 2 30
27		1-ヘンゾイル-5-ピペラジン-1-イル-3, 4- ジヒトロ-1H-ヘンゾ[1, 2, 6]チアジアシン 2, 2-ジオキド*	2 40

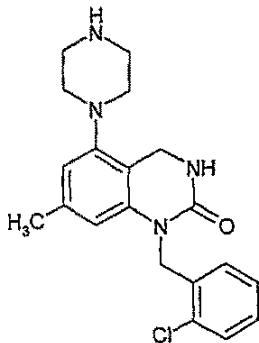
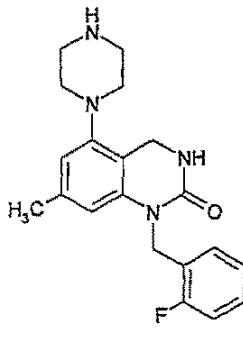
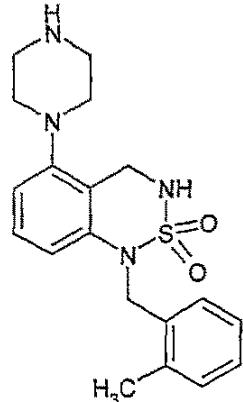
#	構造	名称 (Autonom)	実施例
28		1-(2-クロロ-ヘンジル)-5-ピペラジン-1-イル-3,4-ジヒドロ-1H-ヘンゾ[1,2,6]チアジアジン 2,2-ジオキド*	融点 °C >300 °C 2 10
29		1-(3-クロロ-ヘンジル)-5-ピペラジン-1-イル-3,4-ジヒドロ-1H-ヘンゾ[1,2,6]チアジアジン 2,2-ジオキド*	264.7- 2 265.5 °C 20
30		1-(4-クロロ-ヘンジル)-5-ピペラジン-1-イル-3,4-ジヒドロ-1H-ヘンゾ[1,2,6]チアジアジン 2,2-ジオキド*	278.2- 2 286.4 °C 30
31		1-(4-クロロ-ヘンジル)-5-ピペラジン-1-イル-3,4-ジヒドロ-1H-ヘンゾ[1,2,6]チアジアジン 2,2-ジオキド*	>300 °C 2 40

#	構造	名称 (Autonom)	実施例
			融点 °C
32		1-(3,4-ジクロロフェニル)-5- ピラジン-1-イル-3,4-ジヒトロ-1H- ピラジン-[1,2,6]チアジアジン 2,2- シオキド	>300°C 2 10
33		1-(2,3-ジフルオロフェニル)-5- ピラジン-1-イル-3,4-ジヒトロ-1H- ピラジン-[1,2,6]チアジアジン 2,2- シオキド	2 20
34		1-(2,3-ジクロロフェニル)-5- ピラジン-1-イル-3,4-ジヒトロ-1H- ピラジン-[1,2,6]チアジアジン 2,2- シオキド	263.2- 2 265.9°C 30
35		1-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-5- ピラジン-1-イル-3,4-ジヒトロ-1H- ピラジン-[1,2,6]チアジアジン 2,2- シオキド	261.8- 2 262.2°C 40

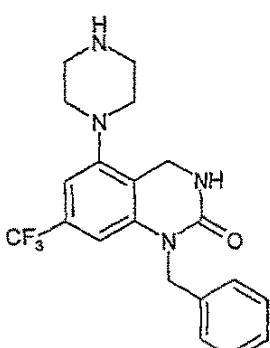
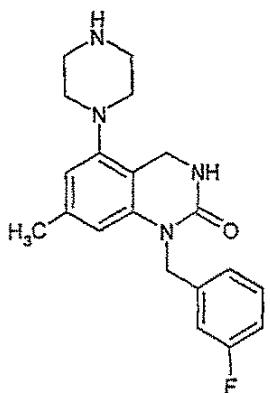
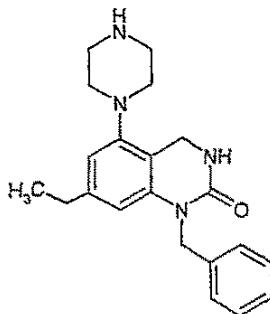
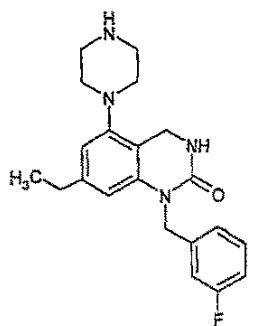
#	構造	名称 (Autonom)	実施例
			融点 °C
36		1-(3-フルオロフェニル)-5-ヒドロ-1,4-ジヒドロ-3,4-ジヒドロ-1H-1,2,6-チアジアゼィン-2,2-ジオキシド	2
37		1-ヘンジル-5-ヒドロ-1,4-ジヒドロ-1,2,6-チアジアゼィン-2-オキサゾン	5
38		1-(2-フルオロフェニル)-5-ヒドロ-1,4-ジヒドロ-1,2,6-チアジアゼィン-2-オキサゾン	30
39		1-(3-フルオロフェニル)-5-ヒドロ-1,4-ジヒドロ-1,2,6-チアジアゼィン-2-オキサゾン	40

#	構造	名称 (Autonom)	実施例	
			融点 °C	
40		1-ヘンシリ-3-イソプロピル-5-ヒドロラシン-1-イル-3,4-ジヒトロ-1H-キナゾリン-2-オン	3	
			10	
41		1-(2-フルオロ-ヘンシリル)-3-イソプロピル-5-ヒドロラシン-1-イル-3,4-ジヒトロ-1H-キナゾリン-2-オン	3	
			20	
42		1-(3-クロロ-ヘンシリル)-3-イソプロピル-5-ヒドロラシン-1-イル-3,4-ジヒトロ-1H-キナゾリン-2-オン	3	
			30	
43		1-(2,3-ジフルオロ-ヘンシリル)-3-イソプロピル-5-ヒドロラシン-1-イル-3,4-ジヒトロ-1H-キナゾリン-2-オン	3	
			40	

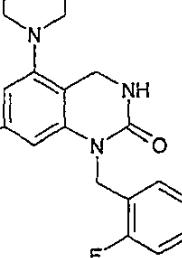
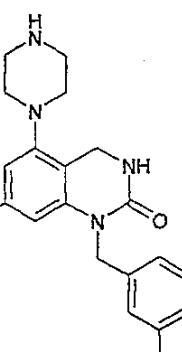
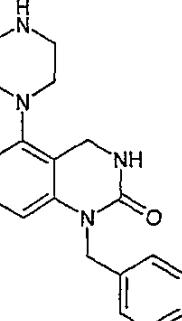
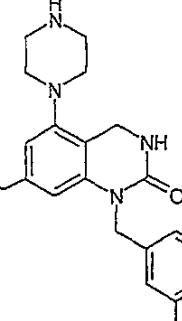
#	構造	名称 (Autonom)	実施例
44		1-(2-メチル-ベンジル)-5- ピペラジン-1-イル-3,4-ジヒドロ-1H- キナゾリン-2-オン	1
45		1-(4-フルオロ-ベンジル)-3- イソプロピル-5-ピペラジン-1- イル-3,4-ジヒドロ-1H-キナゾリン-2-オン	10
46		1-(3-フルオロ-ベンジル)-3- イソプロピル-5-ピペラジン-1-イル-3,4- ジヒドロ-1H-キナゾリン-2-オン	20
47		1-(2-メチル-ベンジル)-5-ピペラジン-1- イル-3,4-ジヒドロ-1H-キナゾリン-2-オン	3
			30
			40

#	構造	名 称 (Autonom)	実施例
			融点 °C
48		1-(2-クロロ-ベンジル)-7-メチル-5-ピペラジン-1-イル-3,4-ジヒトロ-1H-キナゾリン-2-オン	1
			10
49		1-(2-フルオロ-ベンジル)-7-メチル-5-ピペラジン-1-イル-3,4-ジヒトロ-1H-キナゾリン-2-オン	1
			20
50		1-(2-メチル-ベンジル)-5-ピペラジン-1-イル-3,4-ジヒトロ-1H-ベンゾ[1,2,6]チアシアゾン-2,2-ジオキシド	2
			30

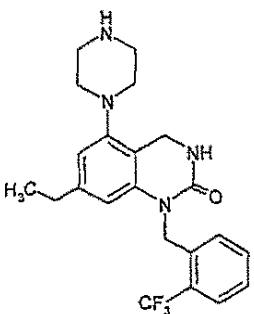
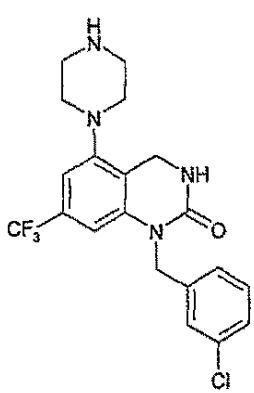
#	構造	名称 (Autonom)	実施例
			融点 °C
51		1-(2,3-ジメチルベンジル)-5-ヒペラジン-1-イル-3,4-ジヒトロ-1H-キナゾリン-2-オン	1
52		1-(2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロヒトロ-1H-茚-7-イルメチル)-5-ヒペラジン-1-イル-3,4-ジヒトロ-1H-キナゾリン-2-オン	1 20
53		1-(2,6-ジメチルベンジル)-5-ヒペラジン-1-イル-3,4-ジヒトロ-1H-キナゾリン-2-オン	1 40

#	構造	名称 (Autonom)	実施例
			融点 °C
54		1-ヘンシル-5-ヒペラジン-1-イル-7-トリフルオロメチル-3,4-ジヒドロ-1H-キナゾリン-2-オン	1
55		1-(3-フルオロ-ヘンシル)-7-メチル-5-ヒペラジン-1-イル-3,4-ジヒドロ-1H-キナゾリン-2-オン	10
56		1-ヘンシル-7-エチル-5-ヒペラジン-1-イル-3,4-ジヒドロ-1H-キナゾリン-2-オン	20
57		7-エチル-1-(3-フルオロ-ヘンシル)-5-ヒペラジン-1-イル-3,4-ジヒドロ-1H-キナゾリン-2-オン	30
			1
			40

#	構造	名称 (Autonom)	実施例
			融点 °C
58		7-エチル-1-(2-フルオロ-ベンジル)-5- ピペラジン-1-イル-3,4-ジヒドロ-1H- キナゾリン-2-オン	1
			10
59		1-(2-クロロ-ベンジル)-7-エチル-5- ピペラジン-1-イル-3,4-ジヒドロ-1H- キナゾリン-2-オン	1
			20
60		1-(3-フルオロ-ベンジル)-7-エチル-5- ピペラジン-1-イル-3,4-ジヒドロ-1H- キナゾリン-2-オン	7
			30
61		1-(2,6-ジフルオロ-ベンジル)-5- ピペラジン-1-イル-3,4-ジヒドロ-1H- キナゾリン-2-オン	1
			40

#	構造	名称 (Autonom)	実施例
62		1-(2-フルオロ-ベンジル)-5-ヒドロラジン-1-イル-7-トリフルオロメチル-3,4-シジヒドロ-1H-キナゾリン-2-オン	1 10
63		1-(3-フルオロ-ベンジル)-5-ヒドロラジン-1-イル-7-トリフルオロメチル-3,4-シジヒドロ-1H-キナゾリン-2-オン	1 20
64		1-ベンジル-6-フルオロ-5-ヒドロラジン-1-イル-3,4-シジヒドロ-1H-キナゾリン-2-オン	285.6- 290.0 6 30
65		1-(3-クロロ-ベンジル)-7-エチル-5-ヒドロラジン-1-イル-3,4-シジヒドロ-1H-キナゾリン-2-オン	1 40

#	構造	名 称 (Autonom)	実施例
			融点 °C
66		1-(2,3-ジ'フルオロ-ヘ'ンジ'ル)-7-エチル-5-ピ'ペ'ラジ'ン-1-イル-3,4-ジ'ヒト'ロ-1H-キナゾ'リン-2-オン	1
			10
67		1-(2-フルオロ-ヘ'ンジ'ル)-7-メチル-5-(4-メチル-ピ'ペ'ラジ'ン-1-イル)-3,4-ジ'ヒト'ロ-1H-キナゾ'リン-2-オン	1
			20
68		1-(3-フルオロ-ヘ'ンジ'ル)-5-(4-メチル-ピ'ペ'ラジ'ン-1-イル)-3,4-ジ'ヒト'ロ-1H-キナゾ'リン-2-オン	1
			30
69		1-(2,6-ジ'フルオロ-ヘ'ンジ'ル)-7-エチル-5-ピ'ペ'ラジ'ン-1-イル-3,4-ジ'ヒト'ロ-1H-キナゾ'リン-2-オン	1
			40

#	構造	名 称 (Autonom)	実施例
			融点 °C
70		7-エチル-5-ビュランジン-1-イル-1-(2-トリフルオロメチルヘンジル)-3,4-ジヒドロ-1H-キナゾリン-2-オン	1 10
71		1-(3-クロロ-ヘンジル)-5-ビュランジン-1-イル-7-トリフルオロメチル-3,4-ジヒドロ-1H-キナゾリン-2-オン	1 20

【 0 0 9 8 】

本発明のもう一つの態様は、治療有効量の、式(Ⅰ)の少なくとも1種類の化合物、および薬学的に許容され得る担体を含む組成物を提供する。

【 0 0 9 9 】

本発明の更に一つの態様は、対象者における中枢神経系(CNS)の疾患状態を処置するための方法であって、該対象者に、治療有効量の式Ⅰの化合物を投与することを含む方法を提供する。疾患状態は、たとえば、精神病、統合失調症、躁うつ病、神経障害、記憶障害、注意欠陥障害、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、アルツハイマー病またはハンチントン病を含み得る。

【 0 1 0 0 】

本発明の更に一つの態様は、対象者における胃腸管の障害を処置する方法であって、該対象者に、治療有効量の式(Ⅰ)の化合物を投与することを含む方法を提供する。

【 0 1 0 1 】

本発明のもう一つの態様は、式(Ⅰ)の化合物を製造する方法を提供する。

【 0 1 0 2 】

本発明の化合物は、以下に図示かつ記載される、例示的な合成反応スキームに示される、様々な方法によって製造することができる。

【 0 1 0 3 】

これらの化合物を製造するのに用いられる出発材料および試薬は、概して、商業的供給者、たとえばAldrich Chemical Co.から入手可能であるか、または当業者に公知の方法によって、「Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis」Wiley & Sons, New York, 1991, Vols. 1-15; 「Rodd's Chemistry of Carbon Compounds」Elsevier Science Publishers, 1989, Vols. 1-5および補遺; ならびに「Organic Reactions」Wiley & Sons, New York, 1991, Vols. 1-40のような参考書に説明される手順を追って製造されるかである。下記の合成反応スキームは、本発明の化合物を合成することができる、いくつかの方法の単なる例示にすぎず、当業者には、本願に含まれる開示を参照すれば、これらの合成反応スキームには様々な変更を加えることができ、かつそれが示唆されるものと思わ

30

40

50

れる。

【0104】

合成反応スキームの出発材料および中間体は、所望されるならば、濾過、蒸留、晶出、クロマトグラフィーなどを非限定的に包含する慣用の手法を用いて、単離かつ精製することができる。そのような材料は、物理定数およびスペクトルデータをはじめとする慣用の手段を用いて、特徴付けることができる。

【0105】

その逆に指定されない限り、本明細書に記載される反応は、好ましくは、大気圧の不活性雰囲気下、約 -78 ~ 約 150 ℃、より好ましくは約 0 ~ 約 125 ℃ の反応温度の範囲で、最も好ましく、かつ好都合にはほぼ室温（または常温）、たとえば約 20 ℃ で実施する。

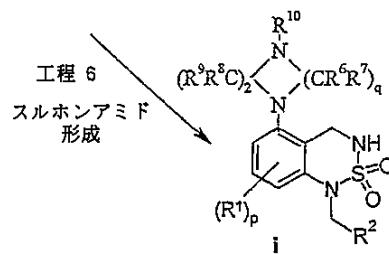
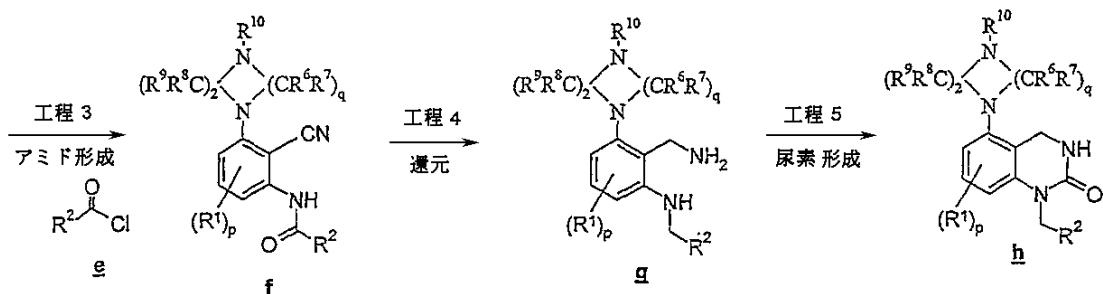
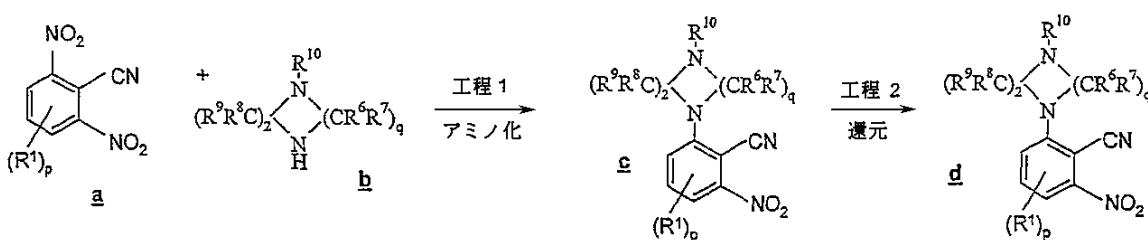
10

【0106】

下記のスキーム A は、p、q、R¹、R²、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹ および R¹⁰ が、本明細書に定義されたとおりである、本発明の化合物を製造するのに用い得る、一つの合成手順を例示している。キナゾリノンおよび対応するスルホンアミドに至る非常に多くの合成経路が公知であり、主題の化合物の製造に用いてよく、スキーム A の手順は、例示的であるにすぎない。スキーム A の手順の具体的な例は、下記の実験の項で提供される。

【0107】

【化21】



スキーム A

【0108】

スキーム A の工程 1 では、ジニトロベンゾニトリル a を、複素環アミン b と反応させて、アミノニトロベンゾニトリル c を与える。この反応は、極性非プロトン性溶媒の条件下で加熱することによって実施され得る。R¹⁰ の置換基として、水素が所望されるときは、BOC または他の除去可能な保護基を用いて、R¹⁰ に結合した窒素を保護し得る。

【0109】

50

工程 1 で生成されたアミノニトロベンゾニトリル c は、工程 2 で選択的に還元して、アニリン化合物 d を与える。工程 2 の還元は、たとえば、活性炭担持パラジウムの存在下、穏やかな圧力およびエタノール性溶媒の条件下で、水素を用いて実施し得る。

【 0 1 1 0 】

工程 3 では、工程 2 のアニリン d とアリール（またはヘテロアリール）酸ハロゲン化物 e との反応によって、アリール（またはヘテロアリール）アミド化合物 f を得る。工程 3 の反応は、トリエチルアミンまたは他のアミンの存在下で、テトラヒドロフランのような極性非プロトン性溶媒中で達成し得る。

【 0 1 1 1 】

工程 4 では、アリールアミド f を、第二の、より激しい還元に付して、化合物 f のカルボニル基をメチレンへと転換し、化合物 f のニトリル基をアミンへと転換して、こうしてベンジルアミン化合物 g を与える。工程 4 の還元は、たとえば、乾燥した極性非プロトン性溶媒の条件下で、水素化ホウ素または同様の還元剤を用いて、実施し得る。10

【 0 1 1 2 】

工程 5 では、工程 4 のベンジルアミン g をホスゲンと反応させて、本発明による環状尿素またはキナゾリノン化合物 h を与える。キナゾリノン h は、Y が炭素であり、X が窒素であり、Z が - (C R^a R^b)_r - であり、m、n および r が 1 であり、R³、R⁴、R⁵、R^a および R^b が水素である、式 (I) の化合物である。

【 0 1 1 3 】

工程 5 に対する代替策としては、工程 6 を代わりに実施してもよく、ここでは、ベンジルアミン化合物 g をスルファミドまたは塩化スルフリルと反応させて、スルホンアミド化合物 i を形成する。スルホンアミド i は、Y が硫黄であり、X が窒素であり、Z が - (C R^a R^b)_r - であり、m が 2、n が 1、r が 1 であり、R³、R⁴、R⁵、R^a および R^b が水素である、式 (I) の化合物である。20

【 0 1 1 4 】

スキーム A の手順に対する非常に多くの変法が可能であり、当業者にはそれらが示唆されると思われる。たとえば、工程 4 および工程 5 に続いて、選択的な N - アルキル化を、周知の手法を用いて実施して、式 (I) の水素以外の所望の R³ 置換基を導入してもよい。化合物 i のベンジルの炭素の選択的な N - アルキル化は、R⁴ および / または R⁵ 置換基を導入するために、周知の手法を用いて実施してもよい。30

【 0 1 1 5 】

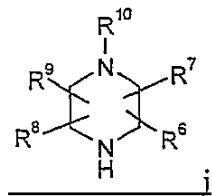
工程 3 における、ハロゲン化アリール e としての塩化ベンゾイル (R² = 場合により置換されたフェニル) または他のハロゲン化ベンゾイルの使用は、Z が - (C R^a R^b)_r - であり、r が 1 であり、R^a および R^b が水素である (すなわち、Z がメチレンである) 式 (I) の化合物を与える。あるいは、フェニルアセチルハロゲン化物またはフェニルプロピオニルハロゲン化物、たとえば 2 - メチル - 2 - フェニルプロピオニルハロゲン化物をハロゲン化アリール e として用いて、r が 2 または 3 であり、R^a および R^b のうち一つ以上がアルキルであり得る、式 (I) の化合物を与えてよい。更に一つの代替策としては、酸ハロゲン化物 e に代えて、アリール（またはヘテロアリール）スルホニルハロゲン化物を用いて、Z が - S O₂ - である、式 (I) の化合物を与えてよい。40

【 0 1 1 6 】

一定の実施態様では、複素環アミン b は、式 j :

【 0 1 1 7 】

【 化 2 2 】



【0118】

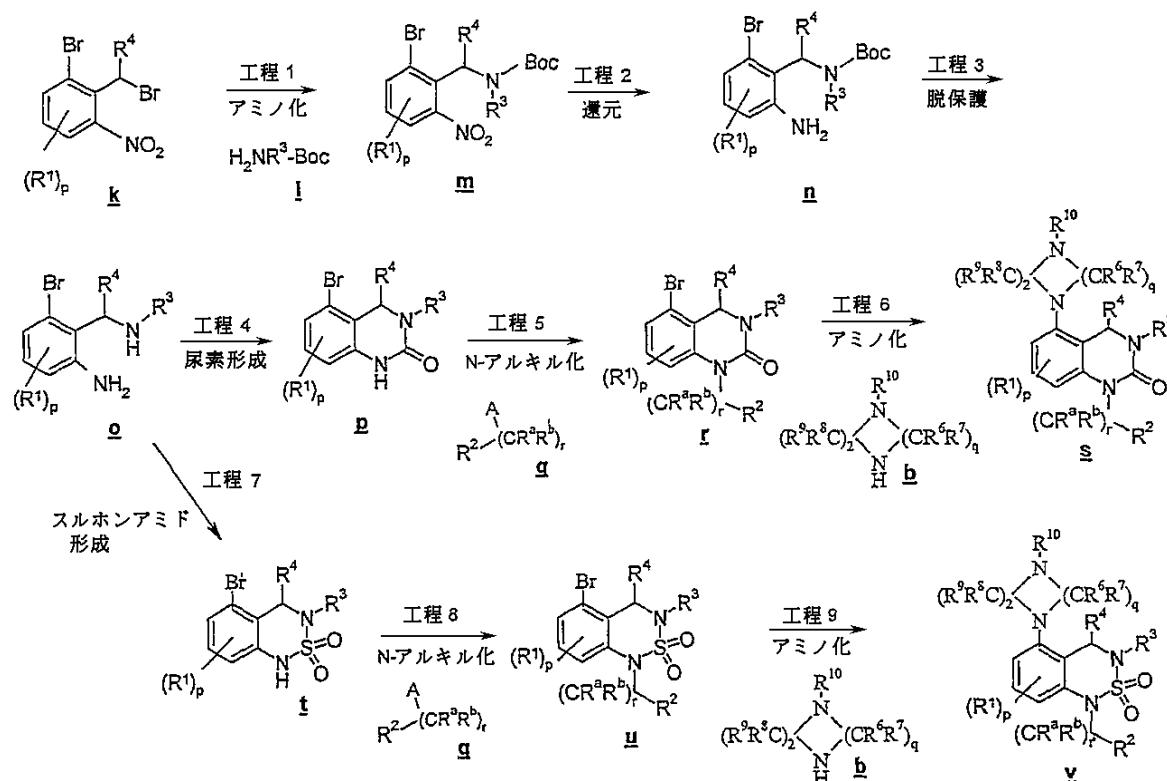
で示されるピペラジン（すなわち、式（I）でqが2である）であり得る。R²が場合により置換されたフェニルである、そのような場合は、化合物hは、より具体的には、上記の式（V）で示される。同様に、R²が場合により置換されたフェニルの場合は、化合物iは、より具体的には、上記の式（VI）で示されるであろう。たとえばN-メチルピペラジンおよび3,5-ジメチルピペラジンをはじめとする、この種の多くの置換ピペラジンは、商業的に入手可能であるか、または周知の手法によって製造され、スキームAの手順に用い得る。

【0119】

スキームBを参照すると、Aが離脱基であり、それぞれの出現の際に同一であるか、または異なってもよく、p、q、R¹、R²、R³、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R^aおよびR^bが、本明細書に定義されたとおりである、主題の化合物のためのもう一つの合成経路を示している。

【0120】

【化23】



スキームB

【0121】

スキームBの工程1では、プロモニトロベンジル=プロミドなる化合物kを保護されたアミン1と反応させて、保護されたニトロベンジルアミンmを得る。この反応は、水素化ナトリウムまたは他の金属水素化物の存在下、乾燥した極性非プロトン性溶媒の条件下で実施し得る。化合物kは、過酸化ベンゾイルの存在下で、対応するトルエンをN-プロモスクシンアミドで処理して、臭化ベンジルを与えることによって製造し得る。

【0122】

こうして生成された保護されたニトロベンジルアミンmを、工程2で還元して、アニリン化合物nを与える。工程2の還元は、極性プロトン性溶媒の条件下で、ラネーニッケルおよびヒドラジンを用いて達成し得る。

【0123】

工程3では、アミノベンジルアミンoを与えるために、アニリン化合物nのベンジル性

10

20

30

40

50

アミンの官能基を、Boc基の除去によって脱保護する。この工程におけるBoc除去は、エタノール性溶媒中の塩酸を用いてもよい。

【0124】

そうして、脱保護されたアミノベンジルアミンoを、工程4でホスゲンとの反応に付して、環状尿素またはキナゾリノン化合物pを与える。この反応は、極性非プロトン性溶媒中で、トリホスゲンまたは他のホスゲン源を用いて実施得る。

【0125】

工程5では、環状尿素化合物pのN-アルキル化を、乾燥した極性非プロトン性の条件下での強塩基による化合物pの処理、次いで、-ハロアルキルアリール化合物qとの反応によって実施して、N-アリールアルキルキナゾリノン化合物rを与える。ハロアルキルアリール化合物qは、たとえば、ハロゲン化ベンジル(r=1、水素としてのR^aおよびR^bを与える)、3-ハロ-3-フェニルプロパン(r=2、水素としてのR^aおよびR^bを与える)、-メチルベンジルハロゲン化物(r=1、水素としてのR^a、およびメチルとしてのR^bを与える)、または所望されるR^aおよびR^b置換基の配置に応じて、他の-ハロアルキルフェニルハロゲン化物を含み得る。化合物qは、本質的なヘテロアリール、たとえばハロアルキルピリジン、ハロアルキルチエン、ハロアルキルフラン、ハロアルキルキノリンなどであってもよい。

【0126】

工程6では、複素環アミンbが化合物rの臭素基と置き換わり、キナゾリノン化合物sを生じる、交差カップリングアミノ化反応を実施する。この反応は、パラジウム触媒の存在下、および非極性溶媒の条件下で促進される。キナゾリノンsは、Yが炭素であり、Xが窒素であり、Zが-(CR^aR^b)_r-であり、mおよびnが1であり、R⁴およびR⁵が水素である、式(I)の化合物である。

【0127】

工程4に対する代替策としては、工程7を実施してもよくて、ここでは、アミノベンジルアミン化合物oを、スルファミドまたは塩化スルフリルで処理して、スルホンアミド化合物tを形成する。次いで、工程8で、スルホンアミドtを、強塩基による処理、次いで工程5について上記した方式での、-ハロアルキルアリール(またはヘテロアリール)化合物qとの反応によるN-アルキル化に付して、N-アリールアルキルスルホンアミド化合物uを与えてよい。次いで、工程9における、工程6について上記した方式での、N-アリールアルキルスルホンアミド化合物uの交差カップリングアミノ化は、スルホンアミド化合物vを与える。スルホンアミド化合物vは、Yが硫黄であり、Xが窒素であり、Zが-(CR^aR^b)_r-であり、mが2、nが1であり、R⁴およびR⁵が水素である、式(I)の化合物である。

【0128】

スキームBの手順に対する多くの変法が可能であることは、直ちに明白であると思われる。たとえば、工程1の化合物kであるベンジル性臭素は、他の離脱基で置き換えてよく、Boc基は、他の除去できる保護基で置き換えてよい。

【0129】

工程6および9の交差カップリングアミノ化は、スキームBでは、臭素の離脱基を化合物uおよびrによって与える、キナゾリノン系の5位で実施するとして示されている。このアミノ化反応は、他の環位置でも同様に有効であり、そのため、複素環アミンbを、キナゾリノン環系の6、7または8位に導入してもよい。スキームBの工程6および9に用いた交差カップリングアミノ化反応は、「An Improved Catalyst System for Aromatic C carbon-Nitrogen Bond Formation: The Possible Involvement of Bis(Phosphine) Palladium Complexes As Key Intermediates」 Wolfe et al., J. Am. Chem. Soc. (1996), 118(30), 7215-7216に記載されている。

【0130】

スキームAの場合のように、スキームBに用いた複素環アミンbは、式jのピペラジンであり得る。R²が、場合により置換されたフェニルであり、rが1であり、R^aおよびR^b

10

20

30

40

50

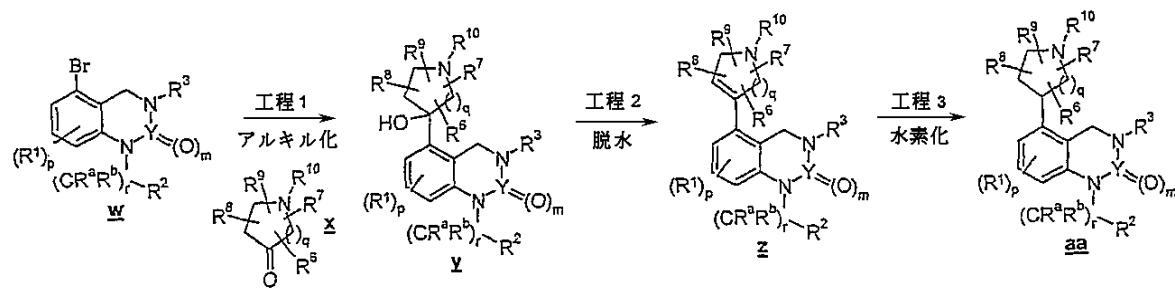
^bが水素である、そのような場合、化合物 s は、より具体的には、上記の式 (V) で示される。同様に、R²が、場合により置換されたフェニルであり、r が 1 であり、R^aおよび R^bが水素である場合は、化合物 v は、より具体的には、上記の式 (VI) で示されることになる。

【0131】

ここで、スキーム C を参照すると、p、q、r、R²、R³、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R^aおよび R^bが、本明細書に定義されたとおりである、本発明の化合物を製造するのに利用し得る、もう一つの手順が示されている。スキーム 3 の手順は、X が、窒素に代えて炭素である、式 (I) の化合物を与える。

【0132】

【化24】



スキーム C

10

20

【0133】

スキーム C の工程 1 では、キナゾリノン w を、無水の極性非プロトン性条件下、およびドライアイス / アセトン温度で、n - プチルリチウムのようなアルキルリチウム試薬で処理して、臭素基をリチウムで置き換えた、リチウム化中間体（図示せず）を生成する。そして、このリチウム化中間体を、そのままの位置で直接、複素環ケトン x と反応させて、アルキル化を実施し、ヘテロシクリル置換キナゾリノン y を与える。この複素環ケトン x は、たとえば、ピロリドン (q = 1) もしくはピペリドン (q = 2)、またはアゼビノン (q = 3)（すべて商業的に入手可能である）を含んでよい。多くの置換ピロリジノンおよびピペリジノンも、商業的に入手可能であるか、または公知の合成経路を通じて容易に製造され、この工程に用いてよい。R¹⁰が水素の場合は、Boc 保護または他の除去可能な保護という方針を用いて、複素環ケトン x の露出した窒素、およびヘテロシクリル置換キナゾリノン y の対応する窒素を保護し得る。

【0134】

工程 2 では、ヘテロシクリル置換キナゾリノン y を、穏やかな酸での処理によって脱水して、ヘテロシクリル部分が部分的に不飽和である、化合物 z を得る。一定の実施態様では、この脱水は、自発的に生じて、工程 2 を不要にすることがある。

【0135】

工程 3 では、工程 3 の化合物 z を水素化して、キナゾリノン化合物 aa を与える。この反応は、穏やかなエタノール性の条件下で白金またはパラジウムを用いる水素化を通じて達成し得る。キナゾリノン aa は、X が炭素であり、Z が - (CR^aR^b)_r - であり、m および n が 1 であり、R⁴および R⁵が水素である、式 (I) の化合物である。

【0136】

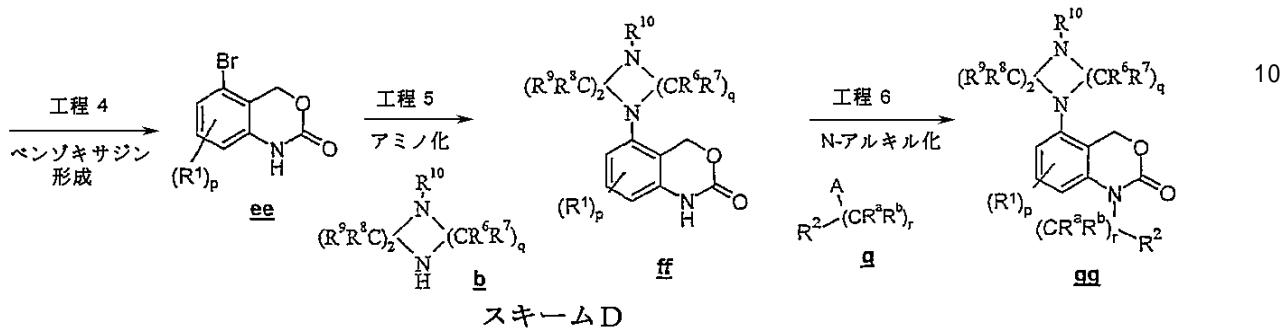
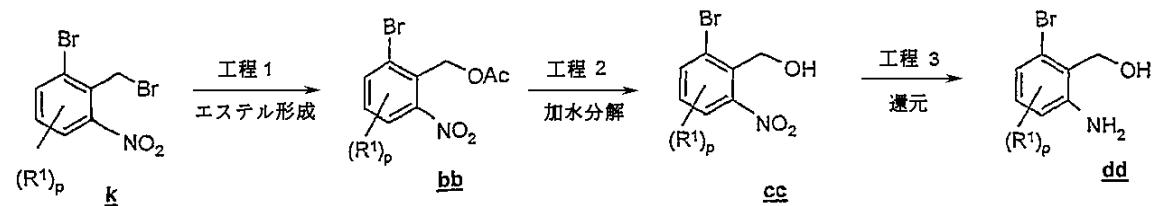
本発明の化合物への更に一つの経路を、p、q、R¹、R²、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R^aおよび R^bが、本明細書に定義されたとおりである、スキーム D に例示する。

【0137】

30

40

【化25】



【0138】

スキームDの工程1では、プロモニトロベンジル=プロミド化合物kを、極性溶媒の条件下での酢酸カリウムまたは他のアルキル酢酸塩での処理によって、ニトロベンジルエステル化合物b bに転換する。化合物kは、過酸化ベンゾイルの存在下、N-プロモスクシニアミドでの対応するトルエンの処理によって製造し得る。

【0139】

工程2では、プロモニトロベンジルエステルb bを加水分解して、プロモニトロベンジルアルコールc cを与える。この加水分解は、水性条件下、KOHなどの塩基での処理によって実施し得る。

【0140】

次いで、プロモニトロベンジルアルコールc cは、工程3で還元して、プロモアミノベンジルアルコールd dを生じ得る。この還元は、ヒドラジンの存在下、ラネーニッケルでの処理によってか、または他の還元剤での処理によって達成し得る。

【0141】

工程4では、プロモアミノベンジルアルコールd dとホスゲンとの反応によって、ベンゾオキサジノン化合物e eを製造する。この環化は、乾燥した極性非プロトン性条件下で実施し得る。

【0142】

工程5では、交差カップリングアミノ化反応を実施して、ここで、複素環アミンbが化合物e eの臭素基と置き換わり、ヘテロシクリル置換ベンゾオキサジノンf fを生じる。この反応は、非極性溶媒の条件下、パラジウム触媒の存在下で実施し得る。

【0143】

工程6では、ヘテロシクリル置換ベンゾオキサジノンf fのN-アルキル化を、乾燥した極性非プロトン性条件下、強塩基による化合物f fの処理、次いで-ハロアルキルアリール化合物qとの反応によって実施して、N-アリールアルキルベンゾオキサジノン化合物g gを与える。この工程では、スキームBに上記したように、様々なハロアルキル化合物qを用いてよい。化合物g gは、AがOであり、XがNであり、YがCであり、mが1である、式(I)の化合物である。

【0144】

スキームDの手順に対する多くの変法が可能である。一つのそのような変法では、ベンゾオキサジノン化合物e eを、スキームCに記載したようにして、環状ケトンxで処理してよい。そして、得られるアルキル化生成物を、スキームCに示したように脱水かつ還元して、XがCHであり、AがOである、式(I)の化合物を与えることができる。

20

10

20

30

10

40

50

【 0 1 4 5 】

式(I)の化合物を生成するための、より具体的な詳細は、下記の実施例の項で記載される。

【 0 1 4 6 】

本発明の化合物は、5-HT₆、5-HT_{2A}レセプター、またはその双方をはじめとする5-HTレセプターに対して選択的な親和性を有し、そのようなものとして、パーキンソン病、ハンチントン病、不安、抑うつ、躁うつ病、精神病、てんかん、強迫神経症、感情障害、偏頭痛、アルツハイマー病(その処置は認識的記憶の強化である)、睡眠障害、食欲不振、過食症および肥満症のような摂食障害、パニック発作、静座不能、注意欠陥多動障害(ADHD)、注意欠陥障害(ADD)、コカイン、エタノール、ニコチンおよびベンゾジアゼピンのような薬物の乱用の禁断症、統合失調症、ならびに水頭症のような脊髄外傷および/または頭部損傷に付随する障害のような、一定の CNS 障害の処置に役立つことが期待される。そのような化合物は、機能性腸疾患および過敏性腸症候群のような、一定の GI(胃腸障害)の処置にも有用であると期待される。10

【 0 1 4 7 】

本発明の化合物の薬理を、当技術に認められた手順によって決定した。放射性リガンド結合における、5-HT₆レセプターおよび5-HT_{2A}レセプターとの試験化合物の親和性を決定するための *in vitro*での手法、すなわち F L I P R および機能的アッセイを、以下に記載する。20

【 0 1 4 8 】

本発明は、本発明の少なくとも 1 種類の化合物、または個々の異性体、異性体のラセミもしくは非ラセミ混合物、あるいは薬学的に許容され得るその塩または溶媒和を、薬学的に許容され得る少なくとも 1 種類の担体、ならびに場合により他の治療的および/または予防的成分とともに含む、薬学的組成物を包含する。20

【 0 1 4 9 】

一般的には、本発明の化合物は、類似する効用に役立つ薬剤のための許容された投与様式のいずれかによって、治療有効量で投与されることになる。適切な投与量範囲は、処置しようとする疾患の重篤度、対象者の年齢および相対的健康、用いる化合物の効力、投与の経路および形態、投与が対象とする適応、ならびに関与する臨床医の優先傾向および経験のような無数の要因に応じて、代表的には毎日 1 ~ 500 mg、好ましくは毎日 1 ~ 100 mg、最も好ましくは毎日 1 ~ 30 mg である。そのような疾患を処置する当業者は、不当な実験なしに、かつ個人的知識および本願の開示に依拠して、所与の疾患に対する本発明の化合物の治療有効量を確認することができると思われる。30

【 0 1 5 0 】

一般に、本発明の化合物は、経口(口腔および舌下をはじめとする)、直腸、経鼻、局所、肺、膣もしくは非経口(筋内、動脈内、髄腔内、皮下および静脈内を包含する)投与に適切なものを包含する薬学的配合物としてか、または吸入もしくは吹送による投与に適切な形態で投与されることになる。投与の好適な方式は、一般的には、苦痛の程度に従って調整することができる、簡便な日次投与分の投薬計画を用いた、経口投与である。40

【 0 1 5 1 】

本発明の単数または複数の化合物は、慣用の 1 種類以上の佐剤、担体または希釈剤とともに、薬学的組成物および単位投与剤形の形態になし得る。薬学的組成物および単位投与剤形は、追加の活性化合物または原理を伴ってか、または伴わずに、慣用の比率での慣用の成分で構成されてよく、単位投与剤形は、用いようとする意図された日次投与量の範囲に相応する、適切ないかなる有効量の活性成分を含有してもよい。該薬学的組成物は、固体、たとえば錠剤もしくは充填されたカプセル剤、半固体、散剤、徐放性配合物、または液剤、懸濁液、乳剤、エリキシル剤のような液体、または経口的使用のための充填されたカプセル剤としてか、あるいは直腸もしくは膣投与のための坐薬の形態でか、または非経口的使用のための無菌注射用液の形態で用い得る。したがって、1錠あたり、約 1 mg の活性成分、またはより広義には、約 0.01 ~ 約 100 mg を含有する配合物が、適切な代表50

的な単位投与剤形である。

【0152】

本発明の化合物は、非常に様々な経口投与の投与剤形で配合し得る。薬学的組成物および投与剤形は、本発明の単数もしくは複数の化合物、または薬学的に許容され得るその塩を活性成分として含み得る。薬学的に許容され得る担体は、固体または液体のいずれでもよい。固体形態の製剤は、散剤、錠剤、丸剤、カプセル剤、サシェー剤、坐薬および分散可能な顆粒を包含する。固体担体は、希釈剤、香味料、可溶化剤、潤滑剤、懸濁剤、結合剤、防腐剤、錠剤崩壊剤またはカプセル封入材料としても作用し得る、1種類以上の物質であり得る。散剤においては、担体は、概して、微細に分割された固体であって、微細に分割された活性成分との混合物である。錠剤においては、活性成分は、概して、必要な結合容量を適切な比率で有する担体と混合され、圧縮されて、望みの形状および大きさにされる。散剤および錠剤は、好ましくは、約1～約70%の活性化合物を含有する。適切な担体は、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ショ糖、乳糖、ペクチン、デキストリン、澱粉、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、低融点の蠟、カカオバターなどを非限定的に包含する。用語「製剤」は、カプセル封入材料を担体として有する、活性化合物の配合物であって、担体を伴うか、または伴わない活性成分が、それに付随する担体によって囲まれている配合物を包含するものとする。同様に、サシェー剤およびトローチ剤も包含される。錠剤、散剤、カプセル剤、丸剤、サシェー剤およびトローチ剤は、経口投与に適した固体剤形であり得る。10

【0153】

経口投与に適したその他の剤形は、乳剤、シロップ剤、エリキシル剤、水溶液、水性懸濁液をはじめとする、液体形態の製剤、または使用の直前に液体形態の製剤に転換されることが意図される固体形態の製剤を包含する。乳剤は、溶液に、たとえばプロピレングリコール水溶液に調製し得るか、またはたとえばレシチン、モノオレイン酸ソルビタンまたはアラビアゴムのような乳化剤を含有し得る。水溶液は、活性成分を水に溶解し、適切な着色剤、香味料、安定剤および増粘剤を加えることによって調製することができる。水性懸濁液は、微細に分割した活性成分を、粘稠な材料、たとえば天然または合成ゴム、樹脂、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムおよび他の周知の懸濁剤とともに水に分散させることによって調製することができる。固体形態の製剤は、溶液、懸濁液および乳濁液を含み、活性成分に加えて、着色剤、香味料、安定剤、緩衝剤、人工または天然甘味料、分散剤、増粘剤、可溶化剤などを含有し得る。20

【0154】

本発明の化合物は、(たとえば注射、たとえばボーラス注射または持続輸液による)非経口投与のために配合してもよく、アンプル、充填済み注射筒、少量輸液での単位投与剤形としてか、または防腐剤を加えた多投与分容器として提示し得る。該組成物は、懸濁液、溶液、または油性もしくは水性のビヒクル中の乳濁液、たとえば水性ポリエチレングリコール中の溶液のような形態をとり得る。油性または非水性の担体、希釈剤、溶剤またはビヒクルの例は、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、植物油(たとえばオリーブ油)、および注射可能な有機エステル(たとえばオレイン酸エチル)を包含し、防腐剤、湿潤剤、乳化剤もしくは懸濁剤、安定剤および/または分散剤のような配合用薬剤を含み得る。あるいは、活性成分は、殺菌された固体の無菌単離、または適切なビヒクル、たとえば殺菌された、発熱物質を含まない水で使用前に構成するための溶液からの凍結乾燥によって得られた、粉末形態をなし得る。30

【0155】

本発明の化合物は、軟膏、クリーム剤もしくはローション剤としてか、または経皮貼布として、表皮への局所投与のために配合し得る。軟膏およびクリーム剤は、たとえば、適切な増粘剤および/またはゲル化剤を加えた、水性または油性の基剤で配合し得る。ローション剤は、水性または油性の基剤で配合してよくて、一般的には、1種類以上の乳化剤、安定剤、分散剤、懸濁剤、増粘剤または着色剤も含有することになる。口内の局所投与4050

に適した配合物は、風味を添えた基剤、通常はショ糖およびアラビアゴムまたはトラガカント中に活性薬剤を含むトローチ剤；ゼラチンおよびグリセリンまたはショ糖およびアラビアゴムのような不活性基剤中に活性薬剤を含むトローチ剤；ならびに適切な液体担体中に活性成分を含む口内洗剤を包含する。

【0156】

本発明の化合物は、坐薬としての投与のために配合してもよい。低融点の蝋、たとえば脂肪酸グリセリドまたはカカオバターの混合物を初めに融解し、活性成分を、たとえば攪拌によって均質に分散させる。次いで、溶融した均質混合物を慣用の大きさの成形用型に注入し、冷却かつ固化させる。

【0157】

本発明の化合物は、腔投与のために配合し得る。活性成分に加えて、たとえば担体を含有する、腔坐剤、タンポン、クリーム剤、ゲル、パスタ剤、ホーム剤または噴霧剤は、適切であることが当技術に公知である。

【0158】

本発明の化合物は、経鼻投与のために配合してもよい。溶液または懸濁液を、慣用の手段によって、たとえばスポット、ピペットまたは噴霧器を用いて鼻腔に直接適用する。配合物は、単一または複数投与の剤形で与え得る。スポットまたはピペットの場合、これは、適切な、予め決定された量の溶液または懸濁液を投与する患者によって達成し得る。噴霧器の場合、これは、たとえば定量アトマイジング噴霧ポンプを用いて、達成し得る。

10

【0159】

本発明の化合物は、特に呼吸路への、鼻内投与をはじめとするエアゾル投与のために配合してもよい。該化合物は、概して、5 μm以下の桁数の小粒径を有することになる。そのような粒径は、当技術に公知の手段によって、たとえば微粉化によって達成し得る。活性成分は、クロロフルオロ炭素(CFC)、たとえばジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタンもしくはジクロロテトラフルオロエタン、または二酸化炭素および他の適切な気体のような、適切な推進剤とともに加圧パック内に与えられる。エアゾルは、好都合には、レシチンのような界面活性剤も含有してよい。薬物の用量は、絞り弁によって制御し得る。あるいは、活性成分を、乾燥粉末、たとえば、乳糖、澱粉、澱粉誘導体、たとえばヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびポリビニルピロリドン(PVP)のような、適切な粉末基剤中の該化合物の粉末混合物の形態で与え得る。粉末担体は、鼻腔内にゲルを形成することになる。粉末組成物は、単位用量剤形で、たとえば、吸入器を用いてそこから散剤を投与し得る、たとえばゼラチンまたはブリストーパックのカプセル剤もしくはカートリッジとして提示され得る。

20

【0160】

所望されるとき、配合物は、活性成分の徐放性投与または制御放出投与に適合させた、腸溶コーティングを用いて調製することができる。たとえば、本発明の化合物は、経皮または皮下薬物送達装置内に配合することができる。これらの送達系は、化合物の持続的放出が必要なとき、および処置投薬計画に対する患者の順守が不可欠であるときに好都合である。経皮送達系での化合物は、しばしば、皮膚接着性の固体支持体に結合される。問題の化合物は、浸透強化剤、たとえばアゾン(Azon; 1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オン)と組み合わせることができる。徐放性送達系は、外科手術または注入によって、真皮下層に皮下挿入される。真皮下インプラントは、化合物を脂質可溶性の膜、たとえばシリコーンゴム、または生物分解性重合体、たとえばポリ乳酸中に封入する。

30

【0161】

薬学的製剤は、好ましくは、単位投与剤形をなす。そのような剤形では、製剤は、適切な量の活性成分を含有する単位用量へと更に分割される。この単位投与剤形は、包装された製剤ができる、この一包みが、分離された量の製剤、たとえばパケット錠剤、カプセル剤、およびバイアルまたはアンプル中の散剤を収容する。また、単位投与剤形は、カプセル剤、錠剤、サシェー剤もしくはトローチ剤自体ができるか、また

40

50

は包装された形態での適切な数のこれらのいずれかであることができる。

【0162】

その他の適切な薬学的担体、およびそれらの配合物は、「Remington: The Science and Practice of Pharmacy 1995」E.W. Martin編、Mack Publishing, Company, 19th edition, Easton, Pennsylvaniaに記載されている。下記の実施例で、本発明の化合物を含有する代表的な薬学的配合物を説明する。

【0163】

実施例

下記の調製例及び実施例は、当業者が本発明をより明確に理解し、実施できるために示されている。これらは、本発明の範囲を制限すると考えられるべきではなく、本発明の例示及び代表例としてのみ考えられるべきである。10

【0164】

調製例1

メチル - カルバミン酸tert - プチルエステル

【0165】

【化26】



【0166】

T H F (2 5 0 m l) 中のジ - tert - プチルジカルボナート (2 9 . 3 1 4 g , 1 3 4 . 2 7 mmol) の溶液を 0 °C に冷却し、メチルアミン (7 1 m l , T H F 中 2 M) を、漏斗を通して加えた。0 °C で 2 時間攪拌した後、反応混合物を室温に温め、ロータリーエバポレーターを使用して溶媒を除去した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、メチルカルバミン酸tert - プチルエステルを淡色の油状物 (1 1 . 5 1 8 g , 6 5 %) として得た。20

【0167】

【表2】

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ: 2.73(d, 3H, J = 4.93Hz), 1.45(s, 9H).

30

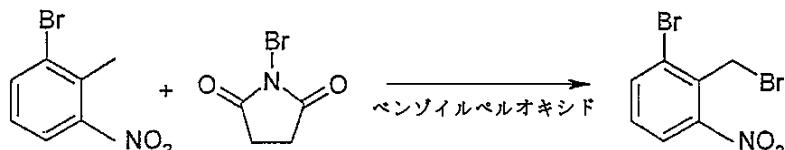
【0168】

調製例2

1 - ブロモ - 2 - ブロモメチル - 3 - ニトロ - ベンゼン

【0169】

【化27】



40

【0170】

C C l₄ (1 0 0 m l) 中の 1 - ブロモ - 2 - メチル - 3 - ニトロ - ベンゼン (1 6 . 0 9 5 g , 7 4 . 5 mmol) 、 1 - ブロモ - ピロリジン - 2 , 5 - ジオン (1 3 . 2 6 g , 7 4 . 5 mmol) 、過酸化ベンゾイル (1 8 0 mg , 0 . 7 4 mmol) の溶液を、還流下で一晩加熱した。ロータリーエバポレーターを使用して溶媒を除去した後、残渣を水と酢酸エチルに分配した。有機層を水及びブラインで洗浄した。MgSO₄で乾燥させた後、有機画分を真空下で濃縮し、得られた褐色の残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、1 - ブロモ - 2 - ブロモメチル - 3 - ニトロ - ベンゼンを黄色の固体 (1 7 . 5 5 g , 8 0 %) として得た。50

【0171】

【表3】

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ: 4.89(s, 2H), 7.35(dd, 1H, J1=J2 = 8.1Hz), 7.88(dd, 2H, J1 = 1.6Hz, J2=8.1Hz).

【0172】

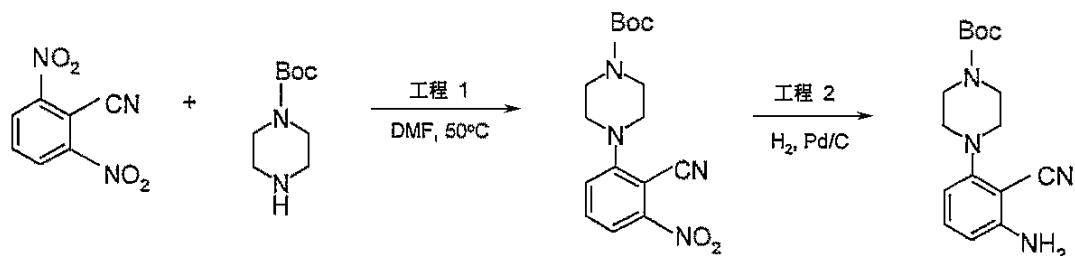
実施例1

1 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 5 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キナゾリン - 2 - オン

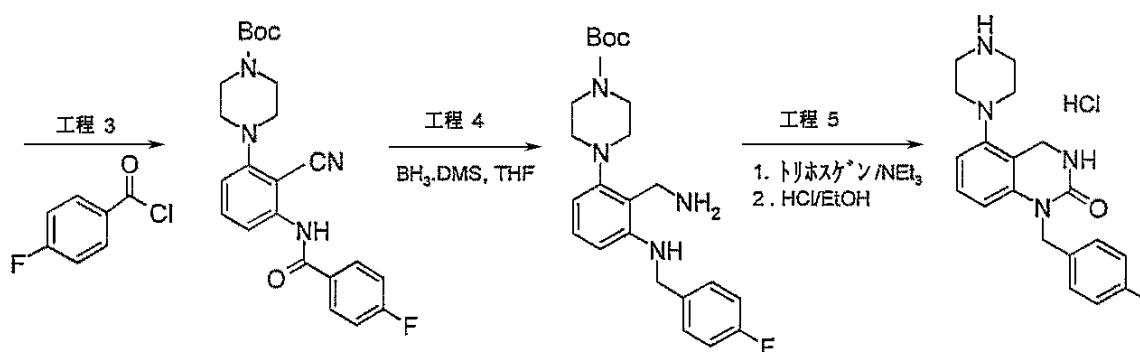
この実施例で記載されている合成手順を、スキームEで示される方法に従って実施した
。

【0173】

【化28】



10



20

30

スキームE

【0174】

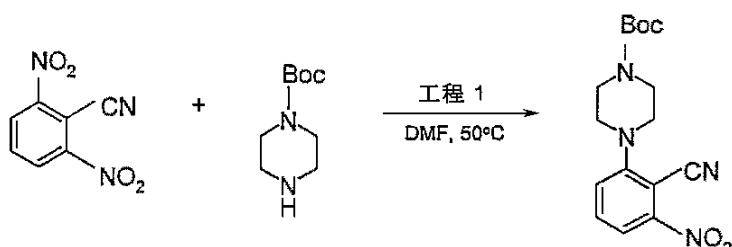
工程1:

4 - (2 - シアノ - 3 - ニトロ - フェニル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル

【0175】

【化29】

40



【0176】

1 - BOC - ピペラジン (ピペラジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル、20 . 0 g、107 . 4mmol) を、乾燥DMF (200ml) 中の 2 , 6 - ジニトロベンゾニトリ

50

ル(10.277g、53.2mmol)の溶液に加えた。50で一晩攪拌した後、反応混合物を室温に冷却し、水/酢酸エチルの混合物に注いだ。有機画分を水及びブラインで洗浄した。MgSO₄で乾燥させた後、有機画分を真空下で濃縮し、得られた褐色の残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、4-(2-シアノ-3-ニトロ-フェニル)-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを橙色の固体(12.172g、69%)として得た。MS: (M+H)⁺ 277.1

【0177】

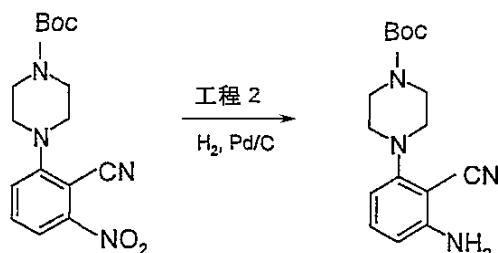
工程2:

4-(3-アミノ-2-シアノ-フェニル)-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

10

【0178】

【化30】



20

【0179】

工程1の4-(2-シアノ-3-ニトロ-フェニル)-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(12.172g、36.6mmol)を、Parrフラスコ中のエタノール(300ml)に溶解した。フラスコをN₂でフラッシュし、Pd/C(1.3g)を加えた。溶液を、Parr装置上のH₂で、3020.68·10⁴Paにて一晩処理した。混合物をセライトで濾過し、次にEtOAcで洗浄した。濃縮した後、残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、4-(3-アミノ-2-シアノ-フェニル)-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(7.585g、69%)を得た。MS: (M+H)⁺ 303.2

【0180】

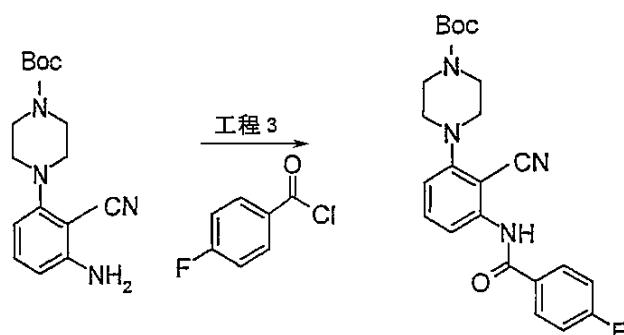
30

工程3:

4-[2-アミノメチル-3-(4-フルオロ-ベンジルアミノ)-フェニル]-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

【0181】

【化31】



40

【0182】

THF(40ml)中の4-(3-アミノ-2-シアノ-フェニル)-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.976g、3.23mmol)及びNEt₃(0.9ml、6.48mmol)の溶液に、塩化4-フルオロ-ベンゾイル(0.42ml、0.355mmol)を加えた。溶液を、磁気攪拌機を用いて室温で一晩攪拌し、反応混合物を水と酢酸エチルに分配した。有機層を水(2×30ml)及びブライン(30ml)で洗浄した。Mg

50

SO_4 で乾燥させた後、有機画分を真空中で濃縮して、得られた褐色の残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、4-[2-シアノ-3-(4-フルオロ-ベンゾイルアミノ)-フェニル]-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを黄色の固体(1.189g、87%)として得た。MS: ($M + H$)⁺ 425.2

【0183】

下記の化合物を、4-(3-アミノ-2-シアノ-フェニル)-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルにより出発し、種々の塩化ベンゾイルを使用して、同様の方法で調製した。

【0184】

4-(3-ベンゾイルアミノ-2-シアノ-フェニル)-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル、MS ($M + H$)⁺: 407.2; 10
 4-[2-シアノ-3-(2-フルオロ-ベンゾイルアミノ)-フェニル]-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル、MS ($M + H$)⁺: 425.2;
 4-[2-シアノ-3-(3-フルオロ-ベンゾイルアミノ)-フェニル]-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル、MS ($M + H$)⁺: 425.2;
 4-[2-シアノ-3-(3-クロロ-ベンゾイルアミノ)-フェニル]-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル、MS ($M + H$)⁺: 441.2;
 4-[2-シアノ-3-(2-クロロ-ベンゾイルアミノ)-フェニル]-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル、MS ($M + H$)⁺: 441.2; 20
 4-[2-シアノ-3-(4-クロロ-ベンゾイルアミノ)-フェニル]-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエстеrル、MS ($M + H$)⁺: 441.2;
 4-[2-シアノ-3-(3,4-ジフルオロ-ベンゾイルアミノ)-フェニル]-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエстеrル、MS ($M + H$)⁺: 443.1;
 4-[2-シアノ-3-(3,4-クロロ-ベンゾイルアミノ)-フェニル]-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエстеrル、MS ($M + H$)⁺: 475.2;
 4-[2-シアノ-3-(2,3-ジフルオロ-ベンゾイルアミノ)-フェニル]-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエSTEル、MS ($M + H$)⁺: 443.1;
 4-[2-シアノ-3-(2,3-クロロ-ベンゾイルアミノ)-フェニル]-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエSTEル、MS ($M - H$)⁻: 473.2; 30
 4-[3-(3-クロロ-2-フルオロ-ベンゾイルアミノ)-2-シアノ-フェニル]-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエSTEル、MS ($M + H$)⁺: 459.2;
 4-[2-シアノ-3-(2-メチル-ベンゾイルアミノ)-フェニル]-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエSTEル、MS ($M + H$)⁺: 365.2; 及び
 4-[2-シアノ-3-(3-メチル-ベンゾイルアミノ)-フェニル]-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエSTEル。

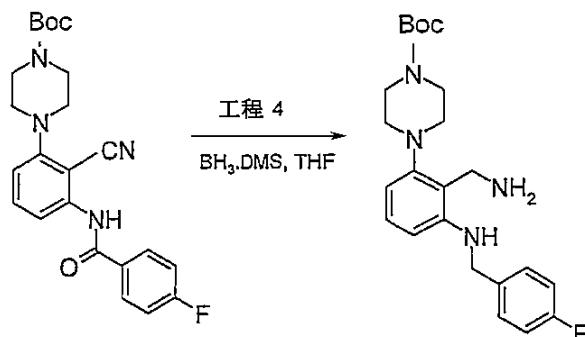
【0185】

工程4:

4-[2-アミノメチル-3-(2-フルオロ-ベンジルアミノ)-フェニル]-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエSTEル 40

【0186】

【化32】



【0187】

4 - [2 - シアノ - 3 - (2 - フルオロベンゾイルアミノ) - フェニル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル (1 . 2 8 2 g , 3 . 0 2 mmol) の溶液に、 $\text{B H}_3 \cdot \text{D M S}$ (T H F 中、 1 0 M) を加えた。開口したフラスコ中 7 0 度で 2 0 分間加熱して、硫化ジメチルを除去した後、次に反応物を、還流下で 4 時間加熱した。冷却した溶液に、 M e O H をゆっくりと加え、得られた混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を水と酢酸エチルに分配した。有機層を水及びブライインで洗浄した。 M g S O_4 で乾燥させた後、有機画分を真空下で濃縮して、得られた褐色の残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、 4 - [2 - アミノメチル - 3 - (2 - フルオロ - ベンジルアミノ) - フェニル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステルを黄色の固体 (8 5 8 mg 、 6 7 %) として得た。 M S : (M + H) $^+$ 4 1 5 . 3

【0188】

下記の化合物を、同様の方法で調製した。

【0189】

4 - (2 - アミノメチル - 3 - ベンジルアミノ - フェニル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル。 M S (M + H) $^+$: 3 9 7 . 3 ;
 4 - [2 - アミノメチル - 3 - (3 - フルオロ - ベンジルアミノ) - フェニル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル。 M S (M + H) $^+$: 4 1 5 . 3 ;
 4 - [2 - アミノメチル - 3 - (4 - フルオロ - ベンジルアミノ) - フェニル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル。 M S (M + H) $^+$: 4 1 5 . 3 ;
 4 - [2 - アミノメチル - 3 - (2 - クロロ - ベンジルアミノ) - フェニル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル。 M S (M + H) $^+$: 4 3 1 . 3 ;
 4 - [2 - アミノメチル - 3 - (3 - クロロ - ベンジルアミノ) - フェニル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル。 M S (M + H) $^+$: 4 3 1 . 3 ;
 4 - [2 - アミノメチル - 3 - (4 - クロロ - ベンジルアミノ) - フェニル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル。 M S (M + H) $^+$: 4 3 1 . 3 ;
 4 - [2 - アミノメチル - 3 - (2 , 3 - ジフルオロ - ベンジルアミノ) - フェニル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル。 M S (M + H) $^+$: 4 3 3 . 2 ;
 4 - [2 - アミノメチル - 3 - (3 , 4 - ジフルオロ - ベンジルアミノ) - フェニル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル。 M S (M + H) $^+$: 4 3 3 . 2 ;
 4 - [2 - アミノメチル - 3 - (2 , 3 - ジクロロ - ベンジルアミノ) - フェニル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル。 M S (M + H) $^+$: 4 6 5 . 2 ;
 4 - [2 - アミノメチル - 3 - (3 , 4 - ジクロロ - ベンジルアミノ) - フェニル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル。 M S (M + H) $^+$: 4 6 5 . 2 ;
 4 - [2 - アミノメチル - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - ベンジルアミノ) - フェ

20

30

30

40

50

ニル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - プチルエステル。MS ($M + H$)⁺ : 449.2;

4 - [2 - アミノメチル - 3 - (2 - メチル - ベンジルアミノ) - フェニル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - プチルエステル。MS ($M + H$)⁺ : 411.3; 及び

4 - [2 - アミノメチル - 3 - (3 - メチル - ベンジルアミノ) - フェニル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - プチルエステル。

【0190】

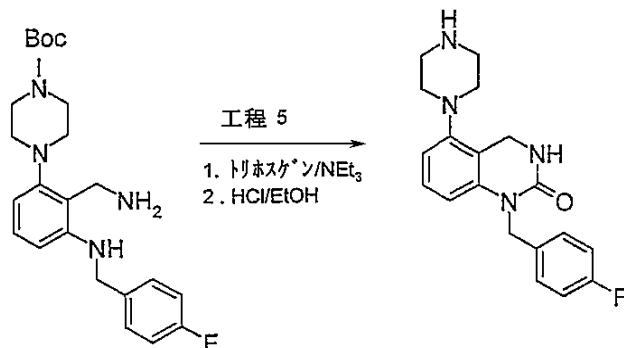
工程5:

1 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 5 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キナゾリン - 2 - オン

10

【0191】

【化33】



20

【0192】

CH_2Cl_2 (6ml) 中の 4 - [2 - アミノメチル - 3 - (4 - フルオロ - ベンジルアミノ) - フェニル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - プチルエステル (255mg、0.62mmol) の溶液を、0 に冷却して、 NEt_3 (0.19ml、1.36mmol) 及びトリホスゲン (64mg、0.22mmol) を加えた。0 で 30 分間攪拌した後、反応混合物を室温に温め、水と酢酸エチルに分配した。有機層を水とブライൻで洗浄した。 MgSO_4 で乾燥させた後、有機画分を真空下で濃縮して、得られた褐色の残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、4 - [1 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キナゾリン - 5 - イル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - プチルエステルを黄色の固体 (179mg、66%) として得た。

30

28. 4 - [1 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キナゾリン - 5 - イル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - プチルエステル (179mg、0.41mmol) をエタノール 4ml に溶解した。この溶液に、2M エタノール性塩酸溶液 (3ml) を加えた。反応混合物を 100 で 20 分間加熱し、その時点で結晶質固体が形成された。溶液を室温に冷却し、1 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 5 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キナゾリン - 2 - オン 塩酸塩 77mg を明黄色の粉末として回収した。MS : ($M + H$)⁺ : 341

40

【0193】

下記の化合物を、同様の方法で調製した。

【0194】

1 - (2 - フルオロ - ベンジル) - 5 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キナゾリン - 2 - オン 塩酸塩。MS ($M + H$)⁺ : 341;

1 - (3 - フルオロ - ベンジル) - 5 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キナゾリン - 2 - オン 塩酸塩。MS ($M + H$)⁺ : 341;

1 - (2 - クロロ - ベンジル) - 5 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キナゾリン - 2 - オン 塩酸塩。MS ($M + H$)⁺ : 357;

1 - (3 - クロロ - ベンジル) - 5 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キナゾリン - 2 - オン 塩酸塩。MS ($M + H$)⁺ : 357;

50

1 - (4 - クロロ - ベンジル) - 5 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キナゾリン - 2 - オン塩酸塩。MS (M + H)⁺ : 357 ;
 1 - (3 , 4 - ジフルオロ - ベンジル) - 5 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キナゾリン - 2 - オン塩酸塩。MS (M + H)⁺ : 359 ;
 1 - (2 , 3 - ジフルオロ - ベンジル) - 5 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キナゾリン - 2 - オン塩酸塩。MS (M + H)⁺ : 359 ;
 1 - (2 , 3 - ジクロロ - ベンジル) - 5 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キナゾリン - 2 - オン塩酸塩。MS (M + H)⁺ : 391 ;
 1 - (3 , 4 - ジクロロ - ベンジル) - 5 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キナゾリン - 2 - オン塩酸塩。MS (M + H)⁺ : 391 ;
 1 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - ベンジル) - 5 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キナゾリン - 2 - オン塩酸塩。MS (M + H)⁺ : 375 ;
 1 - (2 - メチル - ベンジル) - 5 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キナゾリン - 2 - オン塩酸塩。MS (M + H)⁺ : 337 ; 及び
 1 - (2 - メチル - ベンジル) - 5 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キナゾリン - 2 - オン塩酸塩。MS (M + H)⁺ : 337 。

【0195】

実施例1の手順を使用するが、工程1の2 , 6 - ジニトロ - ベンゾニトリルを、4 - メチル - 2 , 6 - ジニトロ - ベンゾニトリル、4 - エチル - 2 , 6 - ジニトロ - ベンゾニトリル及び4 - トリフルオロメチル - 2 , 6 - ジニトロ - ベンゾニトリルに置き換えて、追加の化合物を調製した。それを表1に示す。

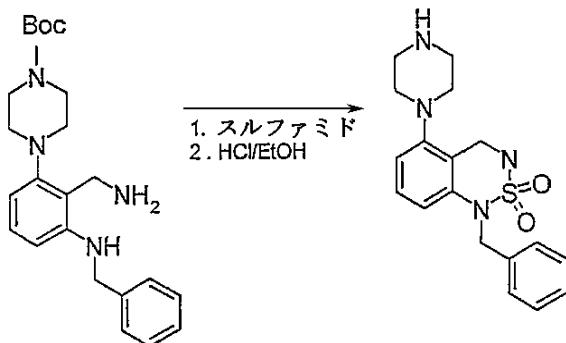
【0196】

実施例2

1 - ベンジル - 5 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [1 , 2 , 6] チアジアジン 2 , 2 - ジオキシド

【0197】

【化34】



【0198】

ピリジン (6ml) 中の4 - (2 - アミノメチル - 3 - ベンジルアミノ - フェニル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル (245mg, 0 . 62 mmol、実施例1の工程4) の溶液に、スルファミド (178mg, 1 . 85 mmol) を加えた。次に、反応混合物を還流下で一晩加熱し、室温に冷却した。2N HCl溶液及び酢酸エチルを混合物に加え、有機層を2N HCl溶液、水及びブライントで洗浄した。MgSO₄で乾燥させた後、有機画分を真空下で濃縮して、得られた褐色の残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、boc保護生成物を黄色の固体 (124mg、44%) として得た。この中間体をエタノール3mlに溶解し、この溶液に2Mエタノール性塩酸溶液 (2ml) を加えた。反応混合物を100℃で20分間加熱し、その時点で結晶質固体が形成された。溶液を室温に冷却し、1 - ベンジル - 5 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [1 , 2 , 6] チアジアジン 2 , 2 - ジオキシド塩酸塩 90mgをオフホワイトの粉末として回収した。MS : (M + H)⁺ : 359

10

20

30

40

50

【0199】

下記の化合物を、同様の方法で調製した。

【0200】

- 1 - (2 - フルオロ - ベンジル) - 5 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1
H - ベンゾ [1 , 2 , 6] チアジアジン 2 , 2 - ジオキシド塩酸塩。MS (M + H)⁺ :
377。
 1 - (3 - フルオロ - ベンジル) - 5 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1
H - ベンゾ [1 , 2 , 6] チアジアジン 2 , 2 - ジオキシド塩酸塩。MS (M + H)⁺ :
377。
 1 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 5 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 10
H - ベンゾ [1 , 2 , 6] チアジアジン 2 , 2 - ジオキシド塩酸塩。MS (M + H)⁺ :
377。
 1 - (2 - クロロ - ベンジル) - 5 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H
- ベンゾ [1 , 2 , 6] チアジアジン 2 , 2 - ジオキシド塩酸塩。MS (M + H)⁺ : 3
93。
 1 - (3 - クロロ - ベンジル) - 5 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H
- ベンゾ [1 , 2 , 6] チアジアジン 2 , 2 - ジオキシド塩酸塩。MS (M + H)⁺ : 3 20
93。
 1 - (4 - クロロ - ベンジル) - 5 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H
- ベンゾ [1 , 2 , 6] チアジアジン 2 , 2 - ジオキシド塩酸塩。MS (M + H)⁺ : 3
93。
 1 - (2 , 3 - ジフルオロ - ベンジル) - 5 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 4 - ジヒド
ロ - 1 H - ベンゾ [1 , 2 , 6] チアジアジン 2 , 2 - ジオキシド塩酸塩。MS (M + H)⁺ : 395。
 1 - (3 , 4 - ジフルオロ - ベンジル) - 5 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 4 - ジヒド
ロ - 1 H - ベンゾ [1 , 2 , 6] チアジアジン 2 , 2 - ジオキシド塩酸塩。MS (M + H)⁺ : 395。
 1 - (2 , 3 - ジクロロ - ベンジル) - 5 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ
- 1 H - ベンゾ [1 , 2 , 6] チアジアジン 2 , 2 - ジオキシド塩酸塩。MS (M + H)⁺ : 427。 30
 1 - (3 , 4 - ジクロロ - ベンジル) - 5 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ
- 1 H - ベンゾ [1 , 2 , 6] チアジアジン 2 , 2 - ジオキシド塩酸塩。MS (M + H)⁺ : 427。
 1 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - ベンジル) - 5 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 4 -
ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [1 , 2 , 6] チアジアジン 2 , 2 - ジオキシド塩酸塩。MS (M + H)⁺ : 411 ; 及び
 1 - (2 - メチル - ベンジル) - 5 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H
- ベンゾ [1 , 2 , 6] チアジアジン 2 , 2 - ジオキシド塩酸塩。MS (M + H)⁺ : 3
73。

【0201】

40

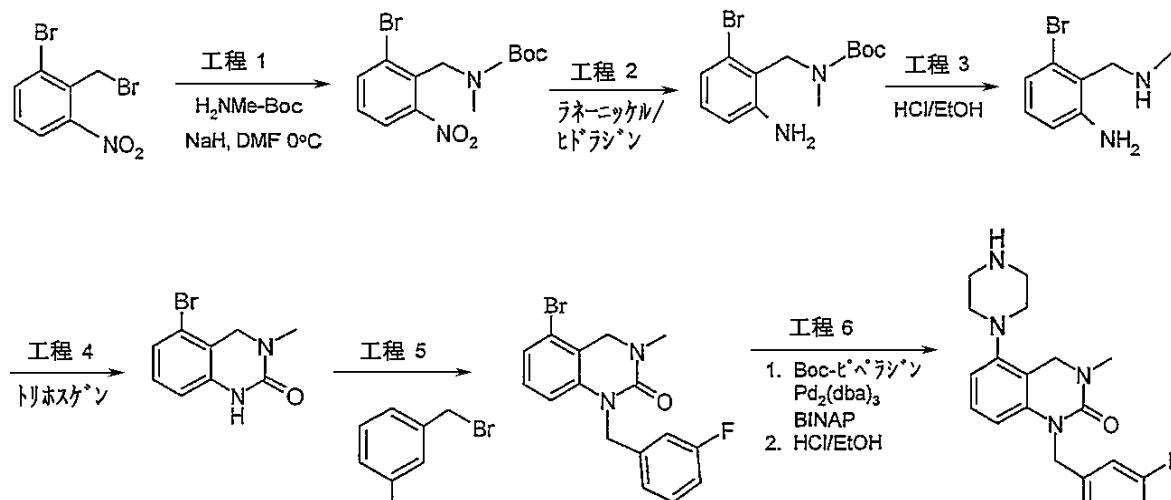
実施例3

1 - (3 - フルオロ - ベンジル) - 3 - メチル - 5 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 4 - ジ
ヒドロ - 1 H - キナゾリン - 2 - オン

この実施例に記載の合成手順を、スキーム F に示した方法に従って実施した。

【0202】

【化35】



スキームF

【0203】

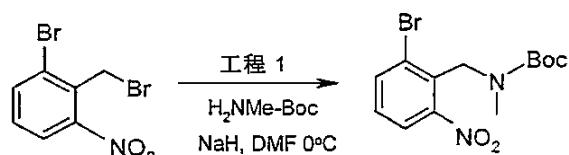
工程1

(2-ブロモ-6-ニトロ-ベンジル)-メチルカルバミン酸tert-ブチルエステル

20

【0204】

【化36】



【0205】

無水ジメチルホルムアミド 200 ml 中の、調製例 1 のメチルカルバミン酸tert-ブチルエステル (5.347 g, 40.76 mmol) の溶液に、水素化ナトリウム (鉛油中 60 % 懸濁液 2 g, 50 mmol) を 0 °C で少量ずつ加えた。溶液を、磁気攪拌機を用いて 0 °C で 30 分間攪拌し、その時点で初期の排気が終了した。1-ブロモ-2-ブロモメチル-3-ニトロ-ベンゼン (1.2 g, 40.7 mmol) を一度に加え、反応混合物を 0 °C で 1 時間攪拌した。溶液を室温に温め、反応混合物を水と酢酸エチルに分配した。水層を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機画分を水及びブラインで洗浄した。MgSO₄で乾燥させた後、有機画分を真空下で濃縮して、得られた褐色の残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、(2-ブロモ-6-ニトロ-ベンジル)-メチルカルバミン酸tert-ブチルエステルを黄色の油状物 (1.1.761 g, 84 %) として得た。MS: (M+H)⁺ 345.1

30

【0206】

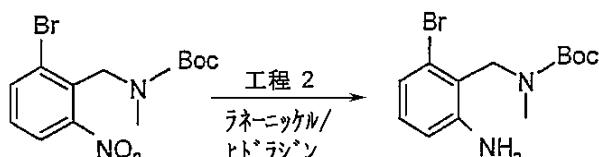
40

工程2

(2-アミノ-6-ブロモ-ベンジル)-メチルカルバミン酸tert-ブチルエステル

【0207】

【化37】



【0208】

50

T H F / M e O H (8 m l / 9 m l) 中の調製例 2 の (2 - プロモ - 6 - ニトロ - ベンジル) - メチル - カルバミン酸tert - ブチルエステル (5 8 9 m g , 1 . 7 1 m m o l) 及び少 (触媒) 量の R a (N i) の暖かい溶液に、 H ₂ N N H ₂ (1 1 0 μ l , 3 . 5 m m o l) を加えた。攪拌しながら、溶液を還流下で 1 時間加熱し、室温に冷却した。反応混合物をセライトで濾過し、次に酢酸エチルで洗浄した。濃縮した濾液をフラッショクロマトグラフィーにより精製して、(2 - アミノ - 6 - プロモ - ベンジル) - メチル - カルバミン酸tert - ブチルエステル (3 7 1 m g , 6 9 %) を得た。

【 0 2 0 9 】

【表 4 】

¹H NMR (C D C l ₃ , 300 M H z) δ: 1.48 (s , 9 H) , 2.80 (s , 3 H) , 4.67 (s , 2 H) , 6.56 (m , 1 H) , 6.90 (m , 2 H) .

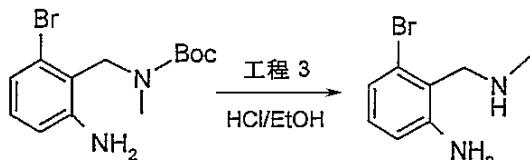
10

【 0 2 1 0 】

工程 33 - プロモ - 2 - メチルアミノメチル - フェニルアミン

【 0 2 1 1 】

【 化 3 8 】



20

【 0 2 1 2 】

(2 - アミノ - 6 - プロモ - ベンジル) - メチル - カルバミン酸tert - ブチルエステル (3 7 1 m g) を、エタノール 5 0 m l に溶解した。この溶液に、2 M エタノール性塩酸溶液 (1 0 m l) を加えた。反応混合物を 1 0 0 ℃ で 3 0 分間加熱し、その時点で脱保護が完了した。溶液を室温に冷却し、飽和 N a H C O ₃ 溶液及び酢酸エチルの混合物に注いだ。水層を E t O A c で 3 回抽出し、有機画分を濃縮して、3 - プロモ - 2 - メチルアミノメチル - フェニルアミンを褐色の油状物 (1 . 9 3 8 g , 7 6 %) として得た。M S : (M + H) ⁺ : 2 1 7 . 1

【 0 2 1 3 】

30

工程 45 - プロモ - 3 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キナゾリン - 2 - オン

【 0 2 1 4 】

【 化 3 9 】



40

【 0 2 1 5 】

C H ₂ C l ₂ (5 0 m l) 中の 3 - プロモ - 2 - メチルアミノメチル - フェニルアミン (1 . 1 5 3 g , 5 . 3 6 m m o l) の溶液に、N E t ₃ (1 . 5 m l , 1 0 . 7 6 m m o l) 、トリホスゲン (5 5 5 m g , 1 . 8 7 m m o l) を 0 ℃ で加えた。反応物を室温まで温め、一晩攪拌した。ロータリーエバポレーターを使用して溶媒を除去した後、残渣を水と酢酸エチルに分配した。有機層を H ₂ O 及びブラインで洗浄した。M g S O ₄ で乾燥させた後、有機画分を真空下で濃縮し、得られた褐色の残渣をフラッショクロマトグラフィーにより精製して、5 - プロモ - 3 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キナゾリン - 2 - オンを白色の固体 (6 5 0 m g , 5 0 %) として得た。M S : (M + H) ⁺ : 2 4 1 . 1

【 0 2 1 6 】

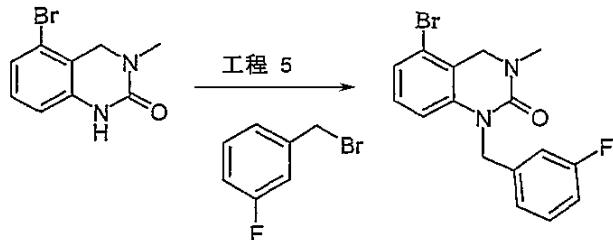
50

工程 5

5 - ブロモ - 1 - (3 - フルオロ - ベンジル) - 3 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キナゾリン - 2 オン

【0217】

【化40】



10

【0218】

無水ジメチルホルムアミド 5 ml 中の 5 - ブロモ - 3 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キナゾリン - 2 - オン (13.2 mg, 0.055 mmol) の溶液に、水素化ナトリウム (鉛油中 60 % 懸濁液 3.3 mg, 0.083 mmol) を 0 ℃ で少量ずつ加えた。溶液を、磁気攪拌機を用いて 0 ℃ で 20 分間攪拌し、その時点で初期の排気が終了した。3 - フルオロベンジルプロミド (0.08 ml, 0.65 mmol) を一度に加え、反応混合物を 0 ℃ で 1 時間攪拌した。溶液を室温に温め、反応混合物を水と酢酸エチルに分配した。水層を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機画分を水及びブラインで洗浄した。MgSO₄ で乾燥させた後、有機画分を真空中で濃縮して、得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、5 - ブロモ - 1 - (3 - フルオロ - ベンジル) - 3 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キナゾリン - 2 - オン 15.6 mg を黄色の固体 (81 %) として得た。MS : 349.1 (M + H)⁺

20

【0219】

下記の化合物を、同様の方法で調製した。

【0220】

1 - ベンジル - 5 - ブロモ - 3 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キナゾリン - 2 - オン。MS : 333.0 (M + H)⁺。

5 - ブロモ - 1 - (2 - フルオロ - ベンジル) - 3 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キナゾリン - 2 - オン。MS : 349.1 (M + H)⁺。

30

5 - ブロモ - 1 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 3 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キナゾリン - 2 - オン。MS : 351.1 (M + H)⁺。

3 - (5 - ブロモ - 3 - メチル - 2 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キナゾリン - 1 - イルメチル) - ベンゾニトリル。MS : 356.1 (M + H)⁺。

【0221】

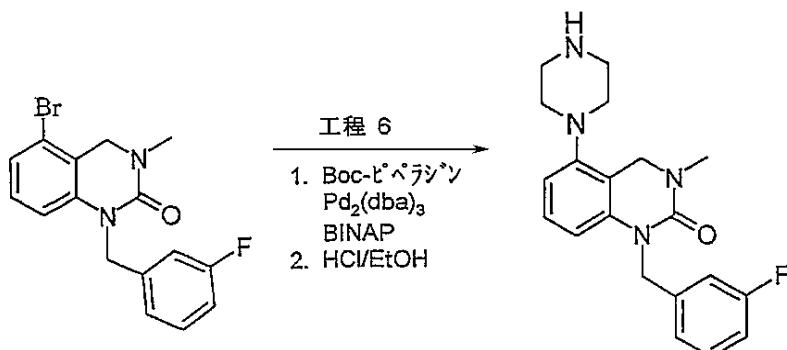
工程 6

1 - (3 - フルオロ - ベンジル) - 3 - メチル - 5 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キナゾリン - 2 - オン

【0222】

40

【化41】



【0223】

トルエン 1ml 中の 5 - プロモ - 1 - (3 - フルオロ - ベンジル) - 3 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1H - キナゾリン - 2 - オン (156 mg、0 . 45 mmol) 及び 1 - BOC - ピペラジン (100 mg、0 . 54 mmol) の溶液を、Pd₂(dba)₃ (8 mg、0 . 009 mmol)、BINAP (2 , 2' - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 1 , 1' - ビナフチル (14 mg、0 . 022 mmol) 及び NaOt-Bu (65 mg、0 . 67 mmol) の混合物に加えた。攪拌しながら、溶液を 95 ~ 100 で 1 時間加熱し、室温に冷却した。反応混合物をセライトで濾過し、酢酸エチルで洗浄した。濾液を水及びブライインで洗浄した。MgSO₄ で乾燥させた後、有機画分を真空下で濃縮し、得られた褐色の残渣を分取 TLC により精製して、4 - [1 - (3 - フルオロ - ベンジル) - 3 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キナゾリン - 5 - イル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル 72 mg を黄色の固体 (75 mg、35 %) として得た。

【0224】

4 - [1 - (3 - フルオロ - ベンジル) - 3 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キナゾリン - 5 - イル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル (75 mg、0 . 16 mmol) をエタノール 4ml に溶解した。この溶液に、2M エタノール性塩酸溶液 (2ml) を加えた。反応混合物を 100 で 20 分間加熱し、その時点で結晶質固体が形成された。溶液を室温に冷却し、1 - (3 - フルオロ - ベンジル) - 3 - メチル - 5 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1H - キナゾリン - 2 オン 塩酸 塩 45 mg を明黄色の粉末として回収した。MS : 355 (M + H)⁺

【0225】

下記の化合物を、同様の方法で調製した。

【0226】

1 - ベンジル - 3 - メチル - 5 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1H - キナゾリン - 2 - オン 塩酸 塩。MS : 337 (M + H)⁺;

1 - (2 - フルオロ - ベンジル) - 3 - メチル - 5 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1H - キナゾリン - 2 - オン 塩酸 塩。MS : 355 (M + H)⁺;

1 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 3 - メチル - 5 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1H - キナゾリン - 2 - オン 塩酸 塩。MS : 355 (M + H)⁺; 及び

3 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 5 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2H - キナゾリン - 1 - イルメチル) - ベンゾニトリル 塩酸 塩。MS : 362 (M + H)⁺。

【0227】

メチル - カルバミン酸tert - ブチルエステルの代わりに工程 1 の適切な保護アミンを使用して、下記の化合物を調製した。

【0228】

3 - エチル - 1 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 5 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1H - キナゾリン - 2 - オン 塩酸 塩。MS : 368 (M + H)⁺;

2 - (1 - ベンジル - 2 - オキソ - 5 - ピペラジン - 1 - イル - 1 , 4 - ジヒドロ - 2H - キナゾリン - 3 - イル) - アセトアミド 塩酸 塩。MS : 379 (M + H)⁺;

20

30

40

50

1 - ベンジル - 3 - エチル - 5 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キナゾリン - 2 - オン塩酸塩。MS : 350 (M + H)⁺ ;
 2 - [1 - (3 - フルオロ - ベンジル) - 2 - オキソ - 5 - ピペラジン - 1 - イル - 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キナゾリン - 3 - イル] - アセトアミド塩酸塩。MS : 398 (M + H)⁺ ;
 1 - ベンジル - 3 - イソプロピル - 5 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キナゾリン - 2 - オン塩酸塩。MS : 364 (M + H)⁺ ;
 1 - (2 - フルオロ - ベンジル) - 3 - イソプロピル - 5 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キナゾリン - 2 - オン塩酸塩。MS : 382 (M + H)⁺ ;
 1 - (3 - クロロ - ベンジル) - 3 - イソプロピル - 5 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キナゾリン - 2 - オン塩酸塩。MS : 398 (M + H)⁺ ;
 1 - (2 , 3 - ジフルオロ - ベンジル) - 3 - イソプロピル - 5 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キナゾリン - 2 - オン塩酸塩。MS : 400 (M + H)⁺ ;
 1 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 3 - イソプロピル - 5 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キナゾリン - 2 - オン塩酸塩。MS : 382 (M + H)⁺ ; 及び
 1 - (3 - フルオロ - ベンジル) - 3 - イソプロピル - 5 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キナゾリン - 2 - オン塩酸塩。MS : 382 (M + H)⁺ 。 10

【0229】

実施例4

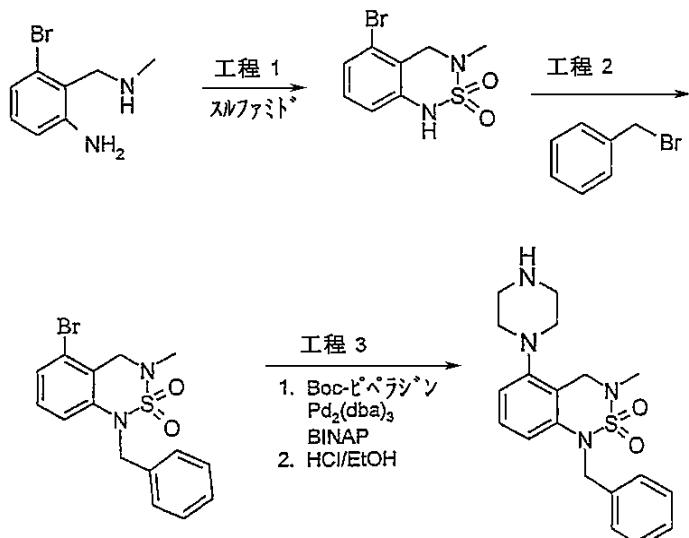
20

1 - ベンジル - 3 - メチル - 5 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [1 , 2 , 6] チアジアジン 2 , 2 - ジオキシド塩酸塩 MS : 373 (M + H)⁺

この実施例で記載されている合成手順を、スキーム G で示される方法に従って実施した。

【0230】

【化42】



スキームG

30

【0231】

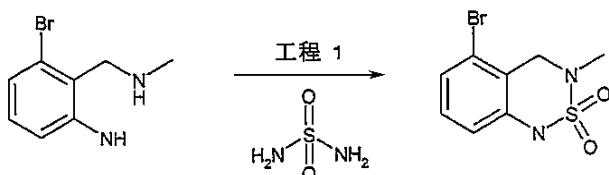
工程1

5 - ブロモ - 3 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [1 , 2 , 6] チアジアジン 2 , 2 - ジオキシド

【0232】

40

【化43】



【0233】

ピリジン(50ml)中の、実施例3の工程3の3-プロモ-2-メチルアミノメチルフェニルアミン(2.615g、12.2mmol)の溶液に、スルファミド(3.5g、36.4mmol)を加えた。溶液を還流下で一晩加熱し、冷却した反応混合物を2N HCl溶液と酢酸エチルに分配した。有機層を、2N HCl溶液、水、ブライൻで洗浄した。
MgSO₄で乾燥させた後、有機画分を真空中で濃縮し、得られた褐色の残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、5-プロモ-3-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-ベンゾ[1,2,6]チアジアジン2,2-ジオキシドを白色の固体(2.32g、69%)として得た。MS: (M+H)⁺ 277.1

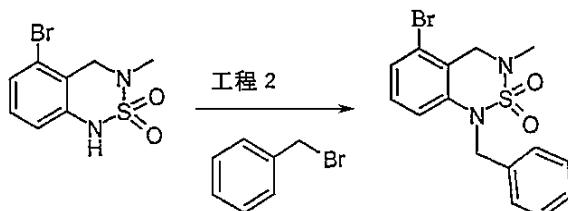
【0234】

工程2

1-ベンジル-5-プロモ-3-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-ベンゾ[1,2,6]チアジアジン2,2-ジオキシド

【0235】

【化44】



【0236】

実施例3の工程5のベンジル化の手順を用いて、1-ベンジル-5-プロモ-3-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-ベンゾ[1,2,6]チアジアジン2,2-ジオキシドを得た。MS: 367.0 (M+H)⁺

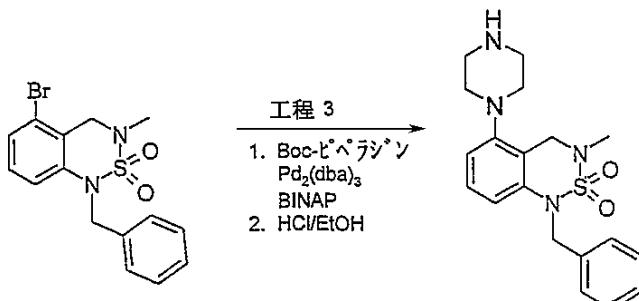
【0237】

工程3

1-ベンジル-3-メチル-5-ピペラジン-1-イル-3,4-ジヒドロ-1H-ベンゾ[1,2,6]チアジアジン2,2-ジオキシド

【0238】

【化45】



【0239】

実施例3の工程6のクロスカップリングアミノ化の手順を用いて、1-ベンジル-3-メチル-5-ピペラジン-1-イル-3,4-ジヒドロ-1H-ベンゾ[1,2,6]チアジアジン2,2-ジオキシドをBoc-piperazine、Pd₂(dba)₃、BINAP、HCl/EtOHを用いて反応させた。

アジアジン 2 , 2 - ジオキシドを得た。MS : 373 (M + H) ⁺

【0240】

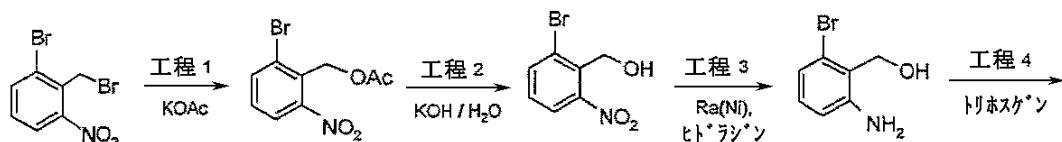
実施例 5

1 - ベンジル - 5 - ピペラジン - 1 - イル - 1 , 4 - ジヒドロ - ベンゾ [d] [1 , 3] オキサジン - 2 - オン

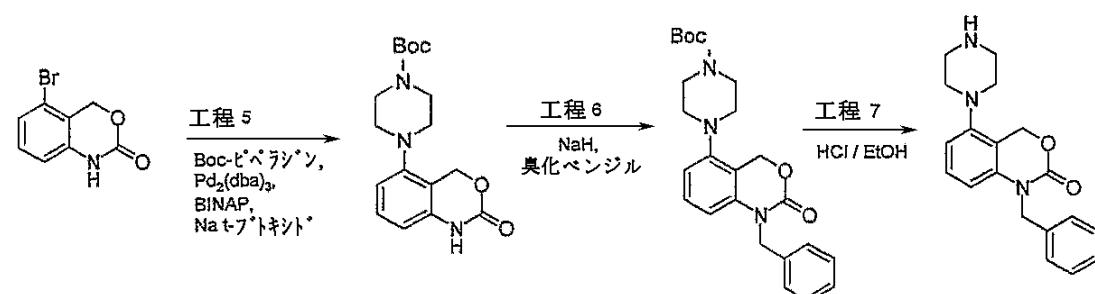
この実施例で記載されている合成手順を、スキーム H で示される方法に従って実施した。

【0241】

【化46】



10



20

スキーム H

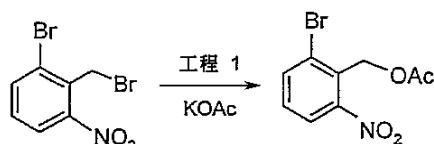
【0242】

工程 1

酢酸 2 - プロモ - 6 - ニトロ - ベンジルエステル

【0243】

【化47】



30

【0244】

DMF (50mL) 中の 1 - プロモ - 2 - プロモメチル - 3 - ニトロ - ベンゼン (3.39g, 11.53mmol) の溶液に、KOAc (7.6g, 77.4mmol) を加えた。反応物を 70 度で 1 時間加熱した。室温に冷却後、混合物を水と酢酸エチルに分配した。有機層を水及びブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させた。真空下で濃縮した後、酢酸 2 - プロモ - 6 - ニトロ - ベンジルエステル (3.1g) を、褐色の油状物として得た (~100%)。

40

【0245】

【表5】

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ: 2.06(s, 3H), 5.46(s, 2H), 7.377(t, J = 8.1Hz), 7.778(dd, J = 1.23Hz, 8.14Hz), 7.856(dd, J = 1.23Hz, 8.07Hz).

【0246】

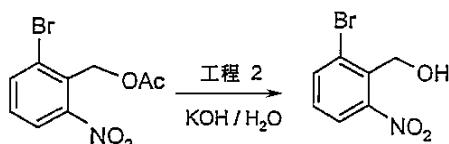
工程 2

2 - プロモ - 6 - ニトロ - フェニルメタノール

50

【0247】

【化48】



【0248】

水(20ml)中の酢酸2-ブロモ-6-ニトロ-ベンジルエステル(536mg、1.96mmol)の溶液に、KOH溶液(10%、1.5ml)を加えた。反応物を還流下で一晩加熱した。室温に冷却後、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物をMgSO₄で処理し、真空下で濃縮して、(2-ブロモ-6-ニトロ-フェニル)-メタノール(389mg、86%)を黄色の固体として得た。

【0249】

【表6】

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ: 4.93 (d, J = 7.43Hz), 7.354 (t, J = 8.10Hz), 7.84 (dd, J = 1.23Hz, 8.17Hz), 7.89 (dd, J = 1.22Hz, 8.03Hz).

【0250】

工程3

(2-アミノ-6-ブロモ-フェニル)-メタノール

【0251】

【化49】



【0252】

THF/MeOH(10ml/10ml)中の2-ブロモ-6-ニトロ-フェニル)-メタノール(751mg、3.24mmol)及び触媒量のラネー(Ni)の暖かい溶液に、H₂NNH₂(0.2ml、6.37mmol)を加えた。攪拌しながら、溶液を還流下で1時間加熱し、室温に冷却した。反応混合物をセライトで濾過し、酢酸エチルで洗浄した。濃縮した濾液をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、(2-アミノ-6-ブロモ-フェニル)-メタノール(549mg、84%)を得た。MS: 202.1 (M + H)⁺

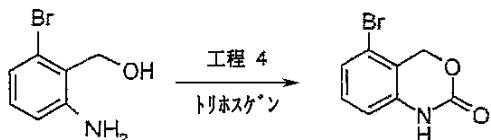
【0253】

工程4

5-ブロモ-1,4-ジヒドロ-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2-オン

【0254】

【化50】



【0255】

THF(20ml)中の(2-アミノ-6-ブロモ-フェニル)-メタノール(549mg、2.72mmol)及びトリホスゲン(282mg、0.95mmol)の溶液を、50℃で1時間加熱した。室温に冷却後、反応混合物を水と酢酸エチルに分配した。有機層を水及びブラインで洗浄した。MgSO₄で乾燥させた後、溶液を真空下で濃縮して、5-ブロモ-

50

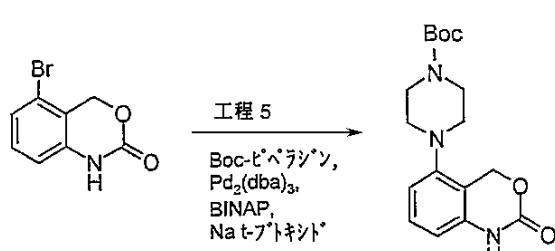
1, 4 - ジヒドロ - ベンゾ [d] [1 , 3] オキサジン - 2 - オン (5 8 2 mg、 9 4 %) を白色の固体として得た。 M S : 2 2 6 . 1 (M - H)

【 0 2 5 6 】

4 - (2 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [d] [1 , 3] オキサジン - 5 - イル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸tert - プチルエステル

【 0 2 5 7 】

【 化 5 1 】



【 0 2 5 8 】

トルエン 2 ml 中の 5 - ブロモ - 1 , 4 - ジヒドロ - ベンゾ [d] [1 , 3] オキサジン - 2 - オン (9 6 mg、 0 . 4 2 mmol) 及び 1 - B O C - ピペラジン (1 0 0 mg、 0 . 5 4 mmol) の溶液を、 P d₂ (d b a)₃ (8 mg、 0 . 0 0 9 mmol) 、 B I N A P (1 3 mg、 0 . 0 2 2 mmol) 及び N a O t - B u (1 2 1 mg、 1 . 2 6 mmol) の混合物に加えた。攪拌しながら、溶液を 9 5 ~ 1 0 0 ℃ で 4 時間加熱し、室温に冷却した。反応混合物をセライトで濾過し、酢酸エチルで洗浄した。濾液を水及びブラインで洗浄した。 M g S O₄ で乾燥させた後、有機画分を真空下で濃縮し、得られた褐色の残渣を分取 T L C により精製して、 4 - (2 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [d] [1 , 3] オキサジン - 5 - イル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸tert - プチルエステル 4 3 mg を黄色の固体 (3 1 %) として得た。

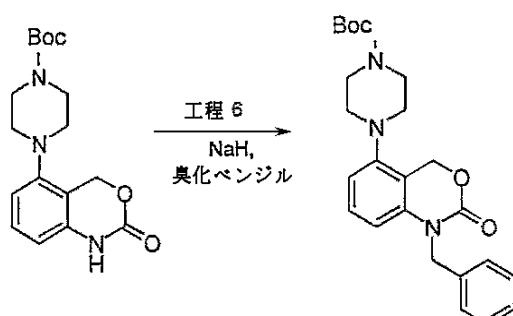
【 0 2 5 9 】

工程 6

1 - ベンジル - 5 - ピペラジン - 1 - イル - 1 , 4 - ジヒドロ - ベンゾ [d] [1 , 3] オキサジン - 2 - オン

【 0 2 6 0 】

【 化 5 2 】



【 0 2 6 1 】

無水ジメチルホルムアミド 2 ml 中の 4 - (2 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [d] [1 , 3] オキサジン - 5 - イル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸tert - プチルエステル (4 3 mg、 0 . 1 3 mmol) の溶液に、水素化ナトリウム (鉛油中 6 0 % 懸濁液 8 mg、 0 . 2 mmol) を 0 ℃ で少量ずつ加えた。溶液を、磁気攪拌機を用いて 0 ℃ で 2 0 分間攪拌し、その時点で初期の排気が終了した。臭化ベンジル (0 . 0 2 ml、 0 . 1 7 mmol) を一度に加え、反応混合物を 0 ℃ で 1 時間攪拌した。溶液を室温に温め、反応混合物を水と酢酸エチルに分配した。水層を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機画分を水及びブラインで洗浄した。 M g S O₄ で乾燥させた後、有機画分を真空下で濃縮し、得られた褐色の

50

残渣を分取 T L C により精製して、4 - (1 - ベンジル - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [d] [1 , 3] オキサジン - 5 - イル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル 33 mg を白色の固体 (60%) として得た。MS : 424 (M + H)⁺

【0262】

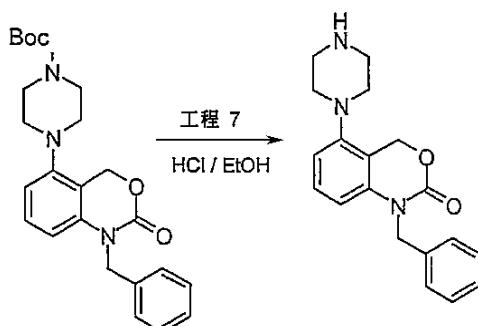
工程7

1 - ベンジル - 5 - ピペラジン - 1 - イル - 1 , 4 - ジヒドロ - ベンゾ [d] [1 , 3]オキサジン - 2 - オン

【0263】

【化53】

10



【0264】

20

4 - (1 - ベンジル - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [d] [1 , 3] オキサジン - 5 - イル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (33 mg, 0.08 mmol) を、エタノール 4 ml に溶解した。この溶液に、2 M エタノール性塩酸溶液 (1 ml) を加えた。反応混合物を 100 度 20 分間加熱し、その時点で結晶質固体が形成された。溶液を室温に冷却し、1 - ベンジル - 5 - ピペラジン - 1 - イル - 1 , 4 - ジヒドロ - ベンゾ [d] [1 , 3] オキサジン - 2 - オン 塩酸塩 13 mg を明黄色の粉末として回収した。MS : 324 (M + H)⁺

【0265】

下記の化合物を、同様の方法で調製した。

【0266】

30

1 - (2 - フルオロ - ベンジル) - 5 - ピペラジン - 1 - イル - 1 , 4 - ジヒドロ - ベンゾ [d] [1 , 3] オキサジン - 2 - オン 塩酸塩。MS : 342 (M + H)⁺；及び

1 - (3 - フルオロ - ベンジル) - 5 - ピペラジン - 1 - イル - 1 , 4 - ジヒドロ - ベンゾ [d] [1 , 3] オキサジン - 2 - オン 塩酸塩。MS : 342 (M + H)⁺

【0267】

実施例6

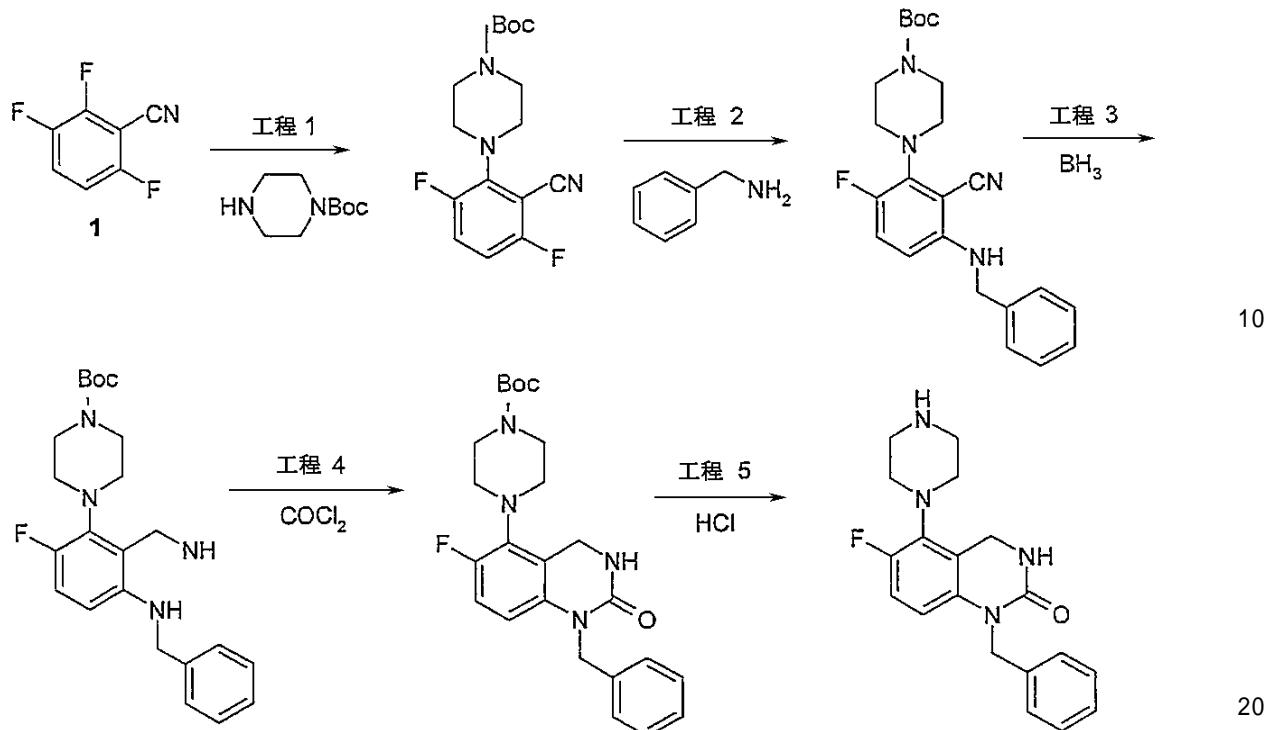
1 - ベンジル - 6 - フルオロ - 5 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キナゾリン - 2 - オン

この実施例で記載されている合成手順を、スキーム I で示される方法に従って実施した。

【0268】

40

【化54】



スキーム I

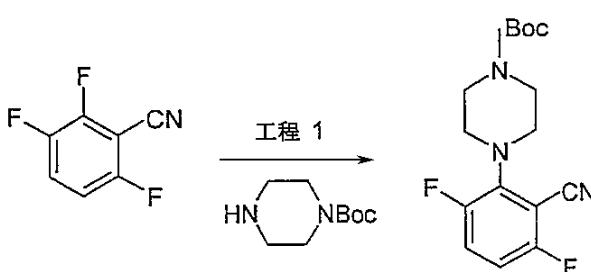
【0269】

工程1

4 - (2 - シアノ - 3 , 6 - ジフルオロ - フェニル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸tert
- ブチルエステル

【0270】

【化55】



【0271】

DMF 10mLに溶解した2,3,6-トリフルオロベンゾニトリル1.0g (6.36 mmol)に、炭酸カリウム1.05g (1.2当量、7.63mmol)及びピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル1.18g (1当量、6.36mmol)を加えた。混合物を30分間攪拌して完了し、酢酸エチルと水に分配し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。酢酸エチル/ヘキサンで溶離するカラムクロマトグラフィーに付して、4-(2-シアノ-3,6-ジフルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル665mgを得た。

【0272】

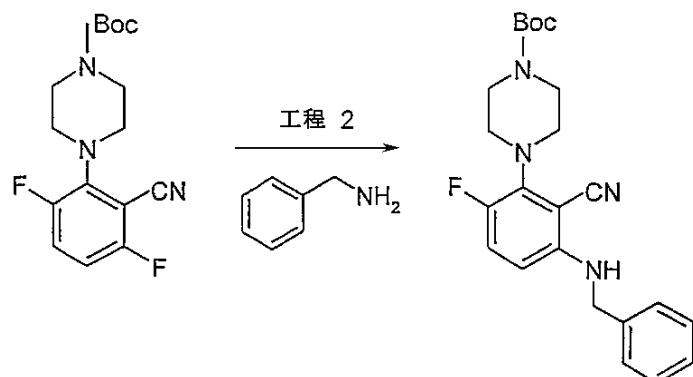
工程2
4 - (3 - ベンジルアミノ - 2 - シアノ - 6 - フルオロ - フェニル) - ピペラジン - 1 -
カルボン酸tert - ブチルエステル

【0273】

40

50

【化56】



【0274】

DMF 10mLに溶解した4-(2-シアノ-3,6-ジフルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル 655mg (2.03mmol) に、炭酸カリウム 560mg (2当量、4.06mmol) 及びベンジルアミン 243μL (1.1当量、2.22mmol) を加えた。混合物を100℃で5日間加熱し、室温に冷却し、酢酸エチルと水に分配し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮した。4-(3-ベンジルアミノ-2-シアノ-6-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (288mg) を、ジクロロメタン/ヘキサンから沈殿させた。

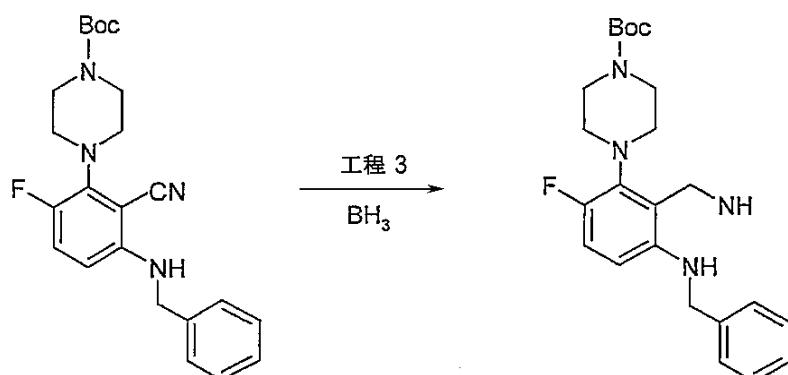
20

【0275】

工程3
4-(2-アミノメチル-3-ベンジルアミノ-6-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

【0276】

【化57】



【0277】

テトラヒドロフラン7mLに溶解した4-(3-ベンジルアミノ-2-シアノ-6-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル 288mg (0.7mmol) に、ボラン 1.4mL (2当量、1.4mmol、テトラヒドロフラン中 1M) を加えた。混合物を10時間還流し、メタノールでクエンチし、酢酸エチルと水に分配し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮して、粗4-(2-アミノメチル-3-ベンジルアミノ-6-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを得て、それを次の工程に直接使用した。

40

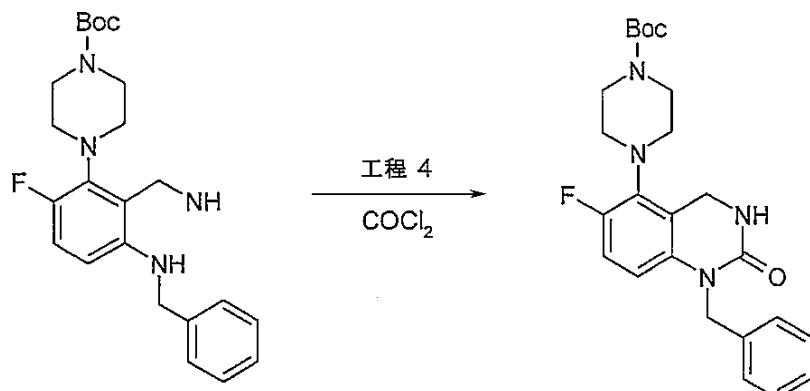
【0278】

工程4
4-(1-ベンジル-6-フルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-キナゾリン-5-イル)-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

【0279】

50

【化58】



【0280】

工程3の粗4-(2-アミノメチル-3-ベンジルアミノ-6-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルをジクロロメタン10mLに溶解し、0℃に冷却した。トリエチルアミン(293μL、3当量、2.1mmol)及びトリホスゲン69mg(1当量、0.233mmol)を加えた。反応混合物を10分間攪拌した。混合物を、酢酸エチルと水に分配し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮した。アセトン/ジクロロメタンで溶離するカラムクロマトグラフィーに付して、4-(1-ベンジル-6-フルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-キナゾリン-5-イル)-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル141mgを得た。

20

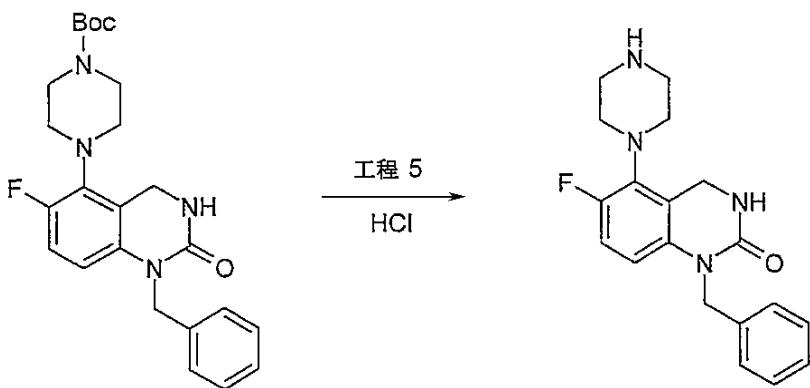
【0281】

工程5

1-ベンジル-6-フルオロ-5-ピペラジン-1-イル-3,4-ジヒドロ-1H-キナゾリン-2-オン

【0282】

【化59】



【0283】

4-(1-ベンジル-6-フルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-キナゾリン-5-イル)-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(141mg)を2N HCl/エタノール4mLに溶解し、80℃に20分間加熱し、次に室温に冷却した。ジエチルエーテルを加え、1-ベンジル-6-フルオロ-5-ピペラジン-1-イル-3,4-ジヒドロ-1H-キナゾリン-2-オン塩酸塩115mgを沈殿させた。融点：285.6～290。MS: 341(M+H)⁺

40

【0284】

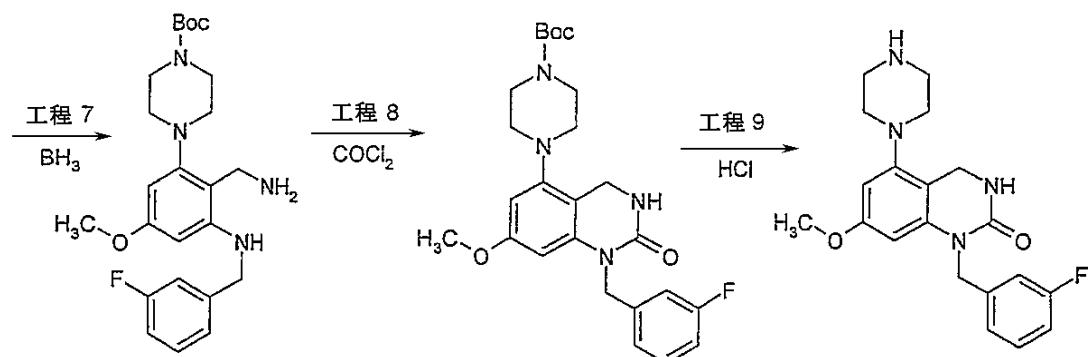
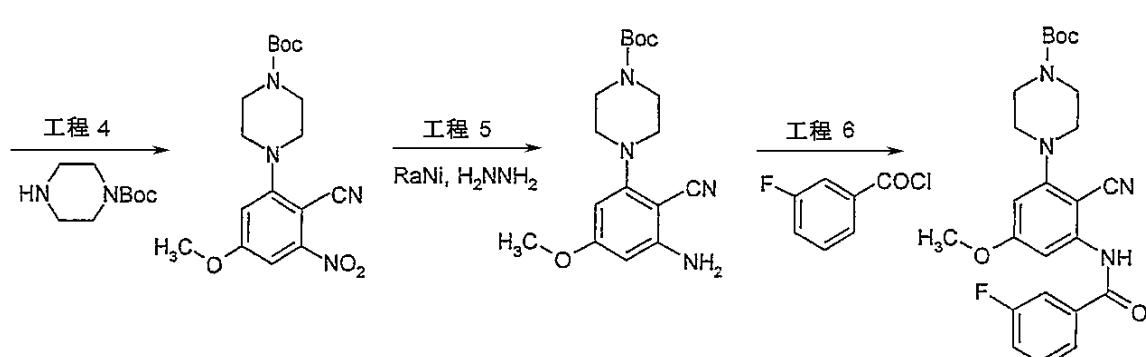
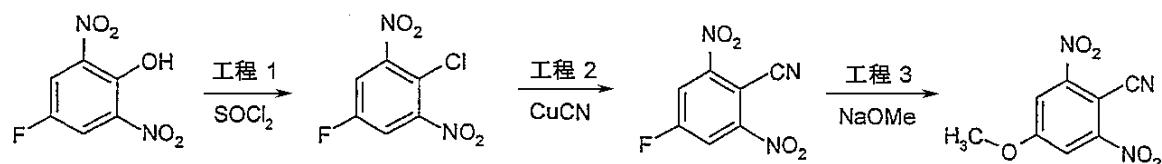
実施例7

1-(3-フルオロ-ベンジル)-7-メトキシ-5-ピペラジン-1-イル-3,4-ジヒドロ-1H-キナゾリン-2-オン

この実施例で記載されている合成手順を、スキームJで示される方法に従って実施した

50

【0285】
【化60】



スキーム J

【0286】
工程1
2 - クロロ - 5 - フルオロ - 1 , 3 - ジニトロ - ベンゼン
【0287】
【化61】



【0288】
ベンゼン 20 mL に溶解したジメチルホルムアミド 1.9 mL (24.74 mmol) に、塩化チオニル 2.7 mL (37.11 mmol) を加えた。混合物を 10 分間攪拌し、4 - フルオロ - 2 , 6 - ジニトロフェノール 5.0 g (24.74 mmol) を加えた。混合物を 6 時間還流し、冷却し、減圧下で濃縮した。残渣をエタノールから再結晶化させて、2 - クロロ - 5 - フルオロ - 1 , 3 - ジニトロ - ベンゼン (5.39 g) を得た。

【0289】
工程2
4 - フルオロ - 2 , 6 - ジニトロベンゾニトリル
【0290】

10

20

30

40

50

【化62】



【0291】

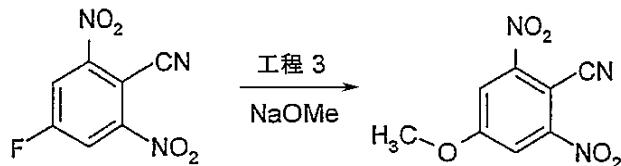
ジメチルホルムアミド 20 mL に溶解した 2 - クロロ - 5 - フルオロ - 1 , 3 - ジニトロ - ベンゼン 5 . 39 g (24 . 44 mmol) に、シアノ化銅 2 . 63 g (1 . 2 当量、 29 . 27 mmol) を加えた。混合物を 140 °C で 2 時間攪拌し、冷却し、酢酸エチルと水に分配し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。酢酸エチル / ヘキサンで溶離するカラムクロマトグラフィーに付して、4 - フルオロ - 2 , 6 - ジニトロベンゾニトリル 1 . 44 g を得た。

【0292】

工程34 - メトキシ - 2 , 6 - ジニトロベンゾニトリル

【0293】

【化63】



【0294】

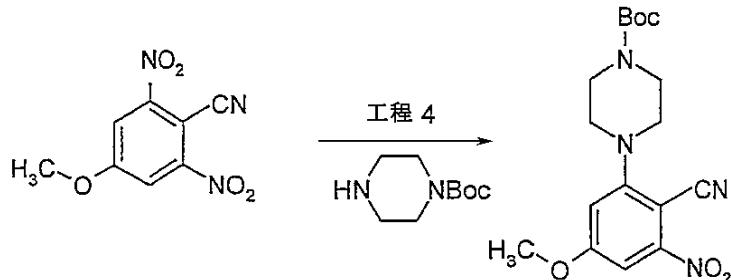
メタノール 20 mL 及びジメチルホルムアミド 3 mL に溶解した 4 - フルオロ - 2 , 6 - ジニトロ - ベンゾニトリル 1 . 92 g (9 . 11 mmol) に、ナトリウムメトキシド 1 . 87 mL (1 当量、メタノール中 4 . 87 M) を 1 時間かけて 0 °C で加えた。混合物を 0 °C で更に 1 時間攪拌し、酢酸エチルと水に分配し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。酢酸エチル / ヘキサンで溶離するカラムクロマトグラフィーに付して、4 - メトキシ - 2 , 6 - ジニトロベンゾニトリル 1 . 32 g を得た。

【0295】

工程44 - (2 - シアノ - 5 - メトキシ - 3 - ニトロ - フェニル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

【0296】

【化64】



【0297】

ジメチルホルムアミド 8 mL に溶解した 4 - メトキシ - 2 , 6 - ジニトロベンゾニトリル 1 . 32 g (5 . 92 mmol) に、ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル 2 . 2 g (2 当量、 11 . 83 mmol) を加えた。混合物を 50 °C に加熱し、一晩攪拌し、次に酢酸エチルと水に分配し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。酢酸エチル / ヘキサンで溶離するカラムクロマトグラフィーに付して、4 - (2 - シアノ - 5 - メト

キシ - 3 - ニトロ - フェニル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸tert - プチルエステル 1 . 48 gを得た。

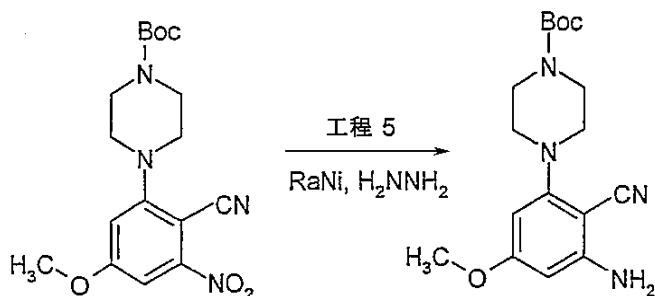
【0298】

工程5

4 - (3 - アミノ - 2 - シアノ - 5 - メトキシ - フェニル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸tert - プチルエステル

【0299】

【化65】



10

【0300】

エタノール 5 mLに溶解した 4 - (2 - シアノ - 5 - メトキシ - 3 - ニトロ - フェニル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸tert - プチルエステル 370 mg (1 . 02 mmol) 及び酢酸エチル 5 mLに、水中のラネーニッケルのスラリーをピペットを用いて加え、続いてヒドラジン 64 μL (2 当量、2 . 04 mmol) を加えた。混合物を 30 分間攪拌して完了し、セライドで濾過し、減圧下で濃縮して、粗 4 - (3 - アミノ - 2 - シアノ - 5 - メトキシ - フェニル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸tert - プチルエステル 300 mgを得た。

20

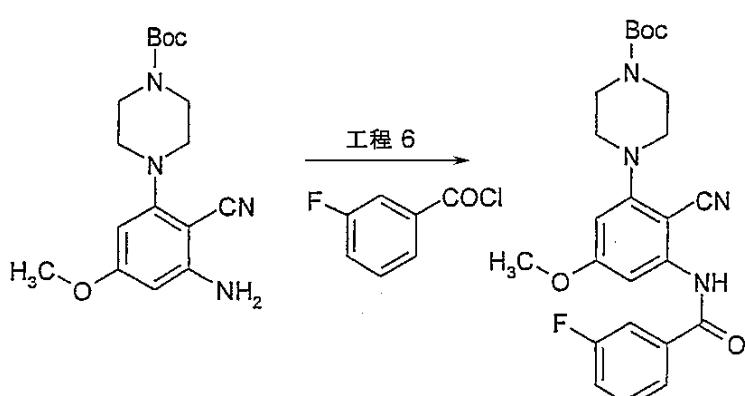
【0301】

工程6

4 - (3 - ベンゾイルアミノ - 2 - シアノ - 5 - メトキシ - フェニル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸tert - プチルエステル

【0302】

【化66】



30

【0303】

ジクロロメタン 10 mLに溶解した粗生成物 11300 mg (0 . 856 mmol) に、ピリジン 138 μL (2 当量 1 . 71 mmol)、続いて 3 - フルオロベンゾイルクロリド 104 μL (1 当量、0 . 856 mmol) を加えた。混合物を 1 時間攪拌し、酢酸エチルと水に分配し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮した。酢酸エチル / ヘキサンで溶離するカラムクロマトグラフィーに付して、4 - (3 - ベンゾイルアミノ - 2 - シアノ - 5 - メトキシ - フェニル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸tert - プチルエステル 186 mgを得た。

40

【0304】

工程7

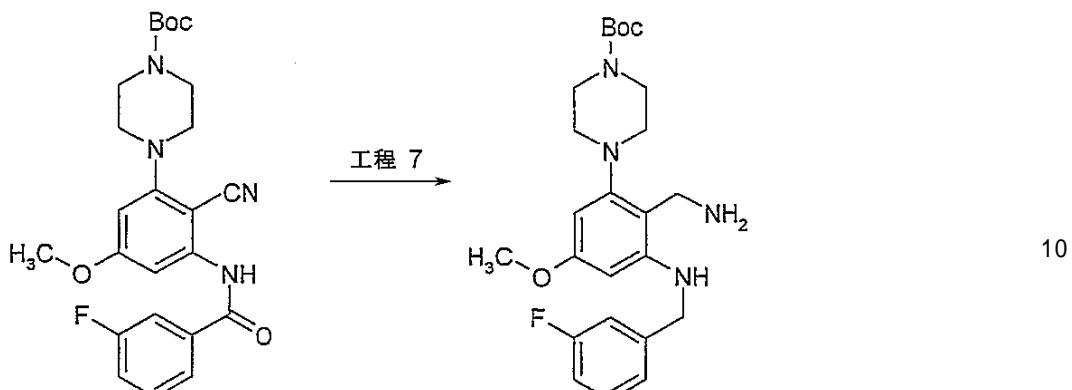
4 - (2 - アミノメチル - 3 - ベンジルアミノ - 5 - メトキシ - フェニル) - ピペラジン

50

- 1 - カルボン酸tert - プチルエステル

【0305】

【化67】



【0306】

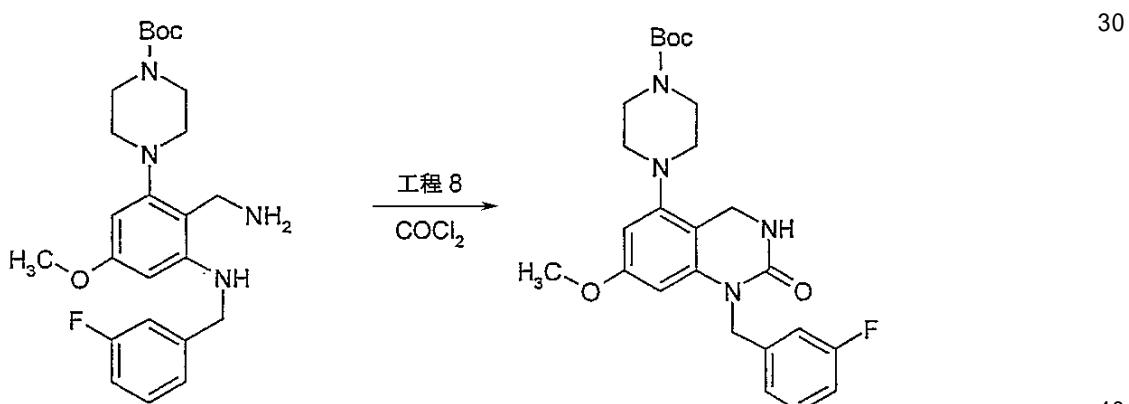
テトラヒドロフラン 1.0 mL に溶解した 4 - (3 - ベンゾイルアミノ - 2 - シアノ - 5 - メトキシ - フェニル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸tert - プチルエステル 186 mg (0.39 mmol) に、ボラン (テトラヒドロフラン中 1 M) 1.57 mM (4 当量、1.57 mmol) を加えた。混合物を一晩加熱還流し、冷却し、メタノールでクエンチし、酢酸エチルと水に分配し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗 4 - (2 - アミノメチル - 3 - ベンジルアミノ - 5 - メトキシ - フェニル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸tert - プチルエステル 153 mgを得た。

【0307】

工程 8
4 - [1 - (3 - フルオロ - ベンジル) - 7 - メトキシ - 2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キナゾリン - 5 - イル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸tert - プチルエス
テル

【0308】

【化68】



【0309】

4 - (2 - アミノメチル - 3 - ベンジルアミノ - 5 - メトキシ - フェニル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸tert - プチルエステル (153 mg) を、ジクロロメタン 6 mL に溶解し、0 に冷却した。トリエチルアミン (138 μL、3 当量、0.99 mmol) 及びトリホスゲン 33 mg (1 当量、0.11 mmol) を加えた。反応物を 30 分間攪拌した。混合物を酢酸エチルと水に分配し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。酢酸エチル / ヘキサンで溶離するカラムクロマトグラフィーに付して、4 - [1 - (3 - フルオロ - ベンジル) - 7 - メトキシ - 2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - キナゾリン - 5 - イル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸tert - プチルエステル 43 mgを得た。

【0310】

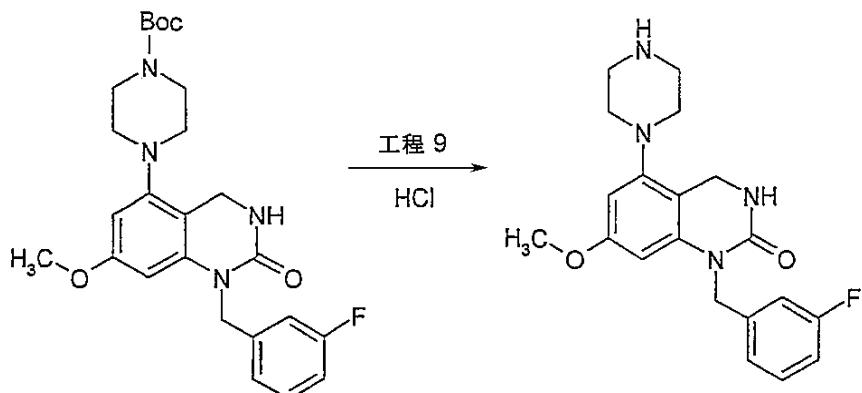
50

工程 9

1 - (3 - フルオロ - ベンジル) - 7 - メトキシ - 5 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 4 -
ジヒドロ - 1 H - キナゾリン - 2 - オン

【0311】

【化69】



10

【0312】

4 - [1 - (3 - フルオロ - ベンジル) - 7 - メトキシ - 2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 -
テトラヒドロ - キナゾリン - 5 - イル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエ
ステル (43 mg) を、 2 N HCl / エタノール 4 mL に溶解し、 80 °C に 20 分間加熱した。
反応混合物を室温に冷却し、エーテルを加え、 1 - (3 - フルオロ - ベンジル) - 7 -
メトキシ - 5 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キナゾリン - 2 - オ
ン 18 mg を沈殿させた。 MS : 371 (M + H)⁺

20

【0313】

実施例 8

種々の経路で送達される医薬製剤が下記の表で示されるように配合された。表中で使用される「活性成分」又は「活性化合物」は、1つ以上の式 I の化合物を意味する。

【0314】

【表7】

経口投与用組成物

30

成分	% wt./wt.
活性成分	20.0%
乳糖	79.5%
ステアリン酸マグネシウム	0.5%

【0315】

成分を混合し、それぞれ約 100 mg を含有するカプセルに調剤した。1 カプセルが 1 日
用量のほぼ全てとなった。

40

【0316】

【表 8】

経口投与用組成物

成分	% wt./wt.
活性成分	20.0%
ステアリン酸マグネシウム	0.5%
クロスカルメロースナトリウム	2.0%
乳糖	76.5%
PVP (ポリビニルピロリジン)	1.0%

10

【0317】

成分を合わせ、メタノールなどの溶媒を使用して粒状にした。次に配合物を乾燥させ、適切な錠剤成形機を用いて錠剤（活性化合物約20mg含有）に成形した。

【0318】

【表 9】

経口投与用組成物

成分	量
活性化合物	1.0 g
フマル酸	0.5 g
塩化ナトリウム	2.0 g
メチルパラベン	0.15 g
プロピルパラベン	0.05 g
グラニュー糖	25.5 g
ソルビトール(70%溶液)	12.85 g
Veegum K (Vanderbilt Co.)	1.0 g
風味料	0.035 ml
着色剤	0.5 mg
蒸留水	100 ml になる充分な量

20

30

【0319】

成分を混合して、経口投与用の懸濁剤を形成した。

【0320】

【表 10】

非経口用処方

成分	% wt./wt.
活性成分	0.25 g
塩化ナトリウム	等張にするのに充分な量
注射用水	100 ml

40

【0321】

活性成分を注射用水の一部に溶解した。次に塩化ナトリウムの充分な量を搅拌しながら加えて、溶液を等張にした。注射用水の残りで溶液を增量にして、0.2μメンプランフィルタを通して濾過し、滅菌条件下で包装した。

50

【0322】

【表11】

坐剤用処方

成分	% wt./wt.
活性成分	1.0%
ポリエチレングリコール 1000	74.5%
ポリエチレングリコール 4000	24.5%

10

【0323】

成分を一緒に溶融し、蒸気浴で混合し、全重量 2 . 5 g を含有する型に注いだ。

【0324】

【表12】

局所用処方

成分	グラム
活性化合物	0.2-2
Span 60	2
Tween 60	2
鉱油	5
ワセリン	10
メチルパラベン	0.15
プロピルパラベン	0.05
BHA(ブチル化ヒドロキシアニソール)	0.01
水	100 になる充分な量

20

30

【0325】

水を除く全ての成分を合わせ、攪拌しながら約 60 ℃ に加熱した。次に、充分な量の水を激しく攪拌しながら約 60 ℃ で加え、成分を乳化し、次に、十分な量の水を加えて約 100 g とした。

【0326】

経鼻噴霧剤配合物

約 0 . 0 2 5 ~ 0 . 5 % の活性化合物を含有する数種類の水性懸濁液を、経鼻噴霧剤配合物として調製した。この配合物は、たとえば微結晶質セルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、デキストロースなどのような、不活性成分を場合により含有した。塩酸を加えて、pHを調整してもよい。この経鼻噴霧剤配合物は、代表的には 1 作動あたり約 50 ~ 100 μl の配合物を送達する、経鼻噴霧剤定量ポンプを介して送達された。代表的な投与スケジュールは、4 ~ 12 時間ごとに 2 ~ 4 回の噴霧であった。

40

【0327】

実施例 9放射性リガンド結合の研究

本実施例は、式 I の化合物の in vitro での放射性リガンド結合の研究を例示する。

【0328】

本発明の化合物の in vitro での結合活性を、下記のとおりに決定した。5 - HT₆ リガンド親和性の二重の測定を、組換えヒト 5 - HT₆ レセプターを安定して発現する、HEK 293 細胞に由来する細胞膜中の [³H] LSD の結合と競合させることによって実施

50

した。5-HT_{2A}リガンド親和性の二重の測定を、組換えヒト5-HT_{2A}レセプターを安定して発現する、CHO-K1細胞に由来する細胞膜中の[³H]ケタンセリン(3-(2-(4-(4-フルオロベンジル)ピペリジノール)エチル)-2,4(1H,3H)-キナゾリンジオン)の結合と競合させることによって実施した。膜は、Monsmaら[Molecular Pharmacology, Vol.43, pp.320-327 (1993)]が記載した方法によってHEK293細胞系から、またBonhausら[Br. J. Pharmacol., Jun; 115(4): 622-8 (1995)]が記載したとおりにCHO-K1細胞系から調製した。

【0329】

5-HT₆レセプターにおける親和性の推計のために、すべての測定を、50mMのトリスHCl、10mMのMgSO₄、0.5mMのEDTA、1mMのアスコルビン酸(pH7.4)を含有する37のアッセイ緩衝液中で、250μlの反応容積として実施した。5-HT_{2A}レセプターにおける親和性の推計のために、すべての測定を、50mMのトリスHCl、5mMのアスコルビン酸、4mMのCaCl₂(pH7.4)を含有する32のアッセイ緩衝液中で、250μlの反応容積として実施した。

【0330】

リガンドと競合する、[³H] LSDまたは[³H]ケタンセリン(5nM)を収容するアッセイ管、および膜を、振盪水浴中、37で75分間(5-HT₆について)、または32で60分間(5-HT_{2A}について)温置し、Packardの96穴細胞採取装置を用いて、(0.3%PEIに予め浸漬した)Packard GF-Bプレート上に濾過し、50mMの氷冷トリスHClで3回洗浄した。結合した[³H] LSDまたは[³H]ケタンセリンを、Packard TopCountを用いて、毎分の放射能力ウントとして決定した。

【0331】

結合部位からの[³H] LSDまたは[³H]ケタンセリンの移動を、4パラメーター記号論理学の方程式:

【0332】

【数1】

$$\text{結合} = \text{基底} + \left(\frac{\text{B}_{\max} - \text{基底}}{1 + 10^{-\text{ヒル}(\log[\text{リガンド}] - \log IC_{50})}} \right)$$

30

【0333】

[式中、ヒルは、ヒル勾配であり、[リガンド]は、競合する放射性リガンドの濃度であり、IC₅₀は、放射性リガンドの最大特異的結合の半量を生じる、放射性リガンドの濃度である]

に濃度-結合データを当てはめることによって定量した。特異的結合の窓は、B_{max}と基底パラメーターとの差である。

【0334】

本実施例の手順を用いて、式Iの化合物を試験し、それらは、5-HT₆および5-HT_{2A}アンタゴニストであることが見出された。たとえば、化合物1-(2,3-ジフルオロベンジル)-7-エチル-5-ピペラジン-1-イル-3,4-ジヒドロ-1H-キナゾリン-2-オンは、5-HT₆レセプターに対して約9.89のpKiを示し、1-(3-クロロベンジル)-5-ピペラジン-1-イル-7-フルオロメチル-3,4-ジヒドロ-1H-キナゾリン-2-オンは、5-HT_{2A}レセプターに対して約8.89のpKiを示した。

40

【0335】

実施例10

認知強化

本発明の化合物の認知強化特性は、動物の認知のモデル：すなわち対象認識任務モデル中に存在し得る。4ヶ月齢の雄のWistar系ラット(Charles River、オランダ国)を用いた。化合物を、毎日製造し、生理食塩水に溶解し、3様の用量で試験した。投与は、常に

50

、T 1 の 60 分前に腹腔内に与えた（注射量：1 mg/kg）。臭化水素酸スコポラミンを、化合物注射の30分後に注射した。二つの等しい試験群を、24匹のラットで構成し、二つの実験によって試験した。用量の試験順序は、無作為に決定した。実験は、二重盲検プロトコルを用いて実施した。ラットは、すべて、用量条件のそれぞれで一回処理した。対象認知試験は、Ennaceur, A., Delacour, J. [1988, 'A new one-trial test for neurological studies of memory in rats, 1: Behavioral data' Behav. Brain Res., 31, 47-59] が記載したとおりに実施した。

【 0 3 3 6 】

本発明は、その特定の実施態様を参照して記載したが、当業者は、本発明の真の精神および範囲から逸脱することなく、様々な変化をなし得ること、および等価体を置き換えることを理解しなければならない。加えて、特定の状況、材料、物質の組成、方法、工程または段階を本発明の客観的な精神および範囲に適応させるよう、多くの変更を加え得る。そのような変更は、すべて、これに付記されたクレームの範囲内にあるものとする。10

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K	31/536	(2006.01) A 6 1 K 31/536
A 6 1 P	25/00	(2006.01) A 6 1 P 25/00
A 6 1 P	25/18	(2006.01) A 6 1 P 25/18
A 6 1 P	25/20	(2006.01) A 6 1 P 25/20
A 6 1 P	25/24	(2006.01) A 6 1 P 25/24
A 6 1 P	25/28	(2006.01) A 6 1 P 25/28
A 6 1 P	25/16	(2006.01) A 6 1 P 25/16
A 6 1 P	21/00	(2006.01) A 6 1 P 21/00
A 6 1 P	25/14	(2006.01) A 6 1 P 25/14
A 6 1 P	1/00	(2006.01) A 6 1 P 1/00

(72)発明者 ツアオ , シュ - ハイ

アメリカ合衆国、カリフォルニア 95014、クパチーノ、メリッサ・コート 10385

審査官 濱下 浩一

(56)参考文献 国際公開第02/058695 (WO , A1)

国際公開第99/037643 (WO , A1)

HUNT,J.A. et al , p38 Inhibitors: piperidine- and 4-aminopiperidine-substituted naphthyridinones, quinolinones, and dihydroquinazolinones , Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters , 2003年 , Vol.13, No.3 , p.467-470

STELMACH,J.E. et al , Design and synthesis of potent, orally bioavailable dihydroquinazolinone inhibitors of p38 MAP kinase , Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters , 2003年 , Vol.13, No.2 , p.277-280

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

C07D 239/80
 C07D 265/18
 C07D 285/16
 A61K 31/517
 A61K 31/536
 A61K 31/549
 A61P 1/00
 A61P 21/00
 A61P 25/00
 A61P 25/14
 A61P 25/16
 A61P 25/18
 A61P 25/20
 A61P 25/24
 A61P 25/28

CAplus/REGISTRY(STN)

(54)【発明の名称】中枢神経系疾患の処置のための5 - ヒドロキシトリプタミンレセプター(5-HT)のミュレーターとしての、1 - ベンジル - 5 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1H - キナゾリン - 2 - オン誘導体、ならびにそれぞれの1H - ベンゾ(1,2,6)チアジアジン - 2,2 - ジオキシドおよび1,4 - ジヒドロベンゾ(D)(1,3)オキサジン - 2 - オン誘導体