

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5795304号
(P5795304)

(45) 発行日 平成27年10月14日 (2015. 10. 14)

(24) 登録日 平成27年8月21日 (2015. 8. 21)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 239/91 (2006. 01)

C O 7 D 239/91 C S P

A 6 1 K 31/506 (2006. 01)

A 6 1 K 31/506

C O 7 D 401/10 (2006. 01)

C O 7 D 401/10

C O 7 D 401/04 (2006. 01)

C O 7 D 401/04

C O 7 D 471/04 (2006. 01)

C O 7 D 471/04 1 1 8 Z

請求項の数 19 (全 187 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2012-500333 (P2012-500333)
 (86) (22) 出願日 平成22年3月16日 (2010. 3. 16)
 (65) 公表番号 特表2012-520867 (P2012-520867A)
 (43) 公表日 平成24年9月10日 (2012. 9. 10)
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2010/000826
 (87) 国際公開番号 W02010/106436
 (87) 国際公開日 平成22年9月23日 (2010. 9. 23)
 審査請求日 平成25年3月15日 (2013. 3. 15)
 (31) 優先権主張番号 61/161, 089
 (32) 優先日 平成21年3月18日 (2009. 3. 18)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 506115525
 レスバロジックス コーポレイション
 カナダ、ティ3イー・6エル1、アルバー
 タ、カルガリー、リチャード・ロード・サ
 ウスウエスト4820番、300
 (74) 代理人 100068526
 弁理士 田村 恭生
 (74) 代理人 100100158
 弁理士 鮫島 睦
 (74) 代理人 100138900
 弁理士 新田 昌宏
 (74) 代理人 100162684
 弁理士 呉 英燦
 (74) 代理人 100176474
 弁理士 秋山 信彦

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 新規抗炎症剤

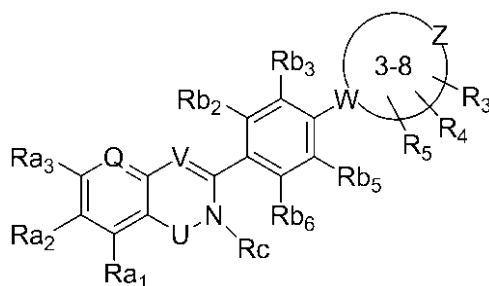
(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

対象の I L - 6 および / または V C A M - 1 を減少させるための、少なくとも 1 つの式

I :

【化 1】



(I)

[式中 :

Q および V は、C H および窒素から独立して選択され ;

U は、C = O、C = S、S O₂、S = O、S R₁、C R₁ R₂、C R₁ O R₂、および C R₁ S R₂ から選択され ;R₁ および R₂ は、水素および C₁ - C₆ アルキルから独立して選択され ;R_c は、水素、C₁ - C₆ アルキル、および C₃ - C₆ シクロアルキルから選択され ;

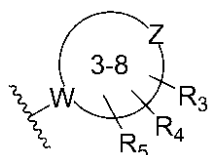
R_{a1} 、 R_{a2} 、および R_{a3} は、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルケニル、 $C_1 - C_6$ アルキニル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、ハロゲン、アミノ、アミド、ヒドロキシル、ヘテロ環、および $C_3 - C_6$ シクロアルキルから独立して選択され、ここで R_{a1} および R_{a2} ならびに / または R_{a2} および R_{a3} は、結合してシクロアルキルまたはヘテロ環を形成してもよく；

R_{b2} および R_{b6} は、水素、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルケニル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、ヒドロキシル、およびアミノから独立して選択され；

R_{b3} および R_{b5} は、水素、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、ヒドロキシル、およびアミノから独立して選択され、ここで、

R_{b2} および R_{b3} ならびに / または R_{b5} および R_{b6} は、結合してシクロアルキルまたはヘテロ環を形成してもよく；

【化 2】



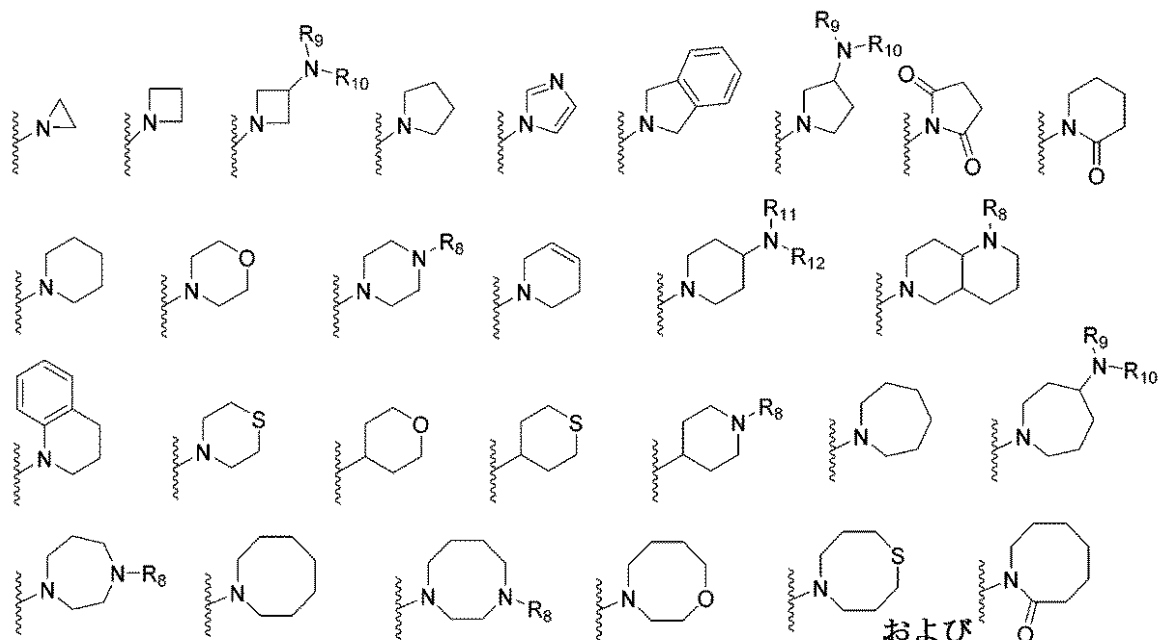
は 3 ~ 8 員環系を表し、ここで：

W は、炭素および窒素から選択され；

Z は、 CR_6R_7 、 NR_8 、酸素、硫黄、 $-S(O)-$ 、および $-SO_2-$ から選択され；

該環系は、シクロアルキル、ヘテロ環、およびフェニルから選択される別の環に任意に縮合しており、ここで該環系は、構造

【化 3】



を有する環から任意に選択され；

R_3 、 R_4 、および R_5 は、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルケニル、 $C_1 - C_6$ アルキニル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、アリール、アリーロキシ、ヒドロキシル、アミノ、アミド、オキソ、 $-CN$ 、およびスルホンアミドから独立して選択され；

R_6 および R_7 は、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルケニル、 $C_1 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、アリール、ハロゲン、ヒドロキシル、 $-CN$ 、アミノ、およびアミドから独立して選択され；かつ、

R_8 は、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルケニル、 $C_1 - C_6$ アルキニル、アシル、および $C_3 - C_6$ シクロアルキルから選択され；かつ、

R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、および R_{12} は、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルケニル、 $C_1 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、アリール、ヘテロ環、ヒドロキシル、スルホニル、およびアシルから独立して選択されるが、

ただし、

$Q = CH$ である場合、 R_{a1} 、 R_{a2} 、および R_{a3} の少なくとも 1 つは水素ではなく

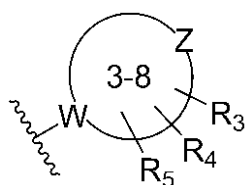
；

$Z = NAc$ である場合、 R_{a1} 、 R_{a2} 、または R_{a3} の 1 つのみが水素であり、かつ、 R_{a1} は $-OCH_2CH_2OMe$ ではなく；かつ、

R_{a1} および R_{a3} が共に OMe である場合、 R_8 は $-C(O)CH_2OH$ ではない] の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、もしくは水和物を含む医薬組成物。

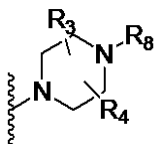
【請求項 2】

【化 4】



が

【化 5】



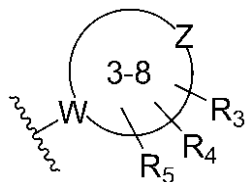
であり；

R_3 および R_4 が、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルケニル、 $C_1 - C_6$ アルキニル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、アリールオキシ、アリール、ヒドロキシル、アミノ、アミド、オキソ、 $-CN$ 、およびスルホンアミドから独立して選択され；かつ、

R_8 が、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルケニル、アシル、および $C_1 - C_6$ アルキニルから選択される、請求項 1 に記載の医薬組成物。

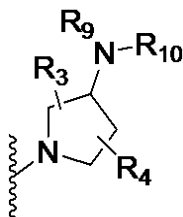
【請求項 3】

【化 6】



が

【化 7】



であり；

R_3 および R_4 が、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルケニル、 $C_1 - C_6$ ア

10

20

30

40

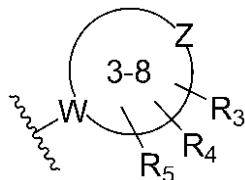
50

ルキニル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、アリールオキシ、アリー
ル、ヒドロキシル、アミノ、アミド、オキソ、 $-CN$ 、およびスルホンアミドから独立し
て選択され；かつ、

R_9 および R_{10} が、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルケニル、 $C_1 - C_6$
アルキニル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、アリール、ヘテロ環、スルホニル、カルバメー
ト、カルボキサミド、およびアシルから独立して選択される、請求項 1 に記載の医薬組成
物。

【請求項 4】

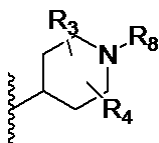
【化 8】



10

が

【化 9】



20

であり；

R_3 および R_4 が、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルケニル、 $C_1 - C_6$ アル
キニル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、アリールオキシ、アリー
ル、ヒドロキシル、アミノ、アミド、オキソ、 $-CN$ 、およびスルホンアミドから独立し
て選択され；かつ、

R_8 が、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルケニル、 $C_1 - C_6$ アルキニル、
アシル、および $C_3 - C_6$ シクロアルキルから選択される、請求項 1 に記載の医薬組成物
。

【請求項 5】

U が $C=O$ であり；

30

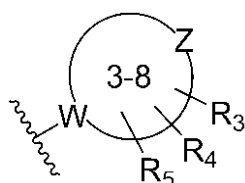
R_c が水素であり；

R_{a2} が水素であり；

R_{a1} および R_{a3} が、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、水素、およびハロゲンから独立して選
択され；

R_{b2} 、 R_{b3} 、 R_{b5} 、および R_{b6} がそれぞれ水素であり；

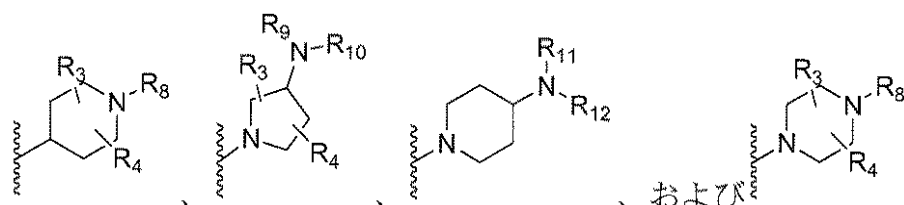
【化 10】



40

が

【化 11】



から選択され；

50

R_3 および R_4 が、水素および $C_1 - C_6$ アルキルから独立して選択され；
 R_8 が、 $C_1 - C_6$ アルキルおよび水素から選択され；かつ、
 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、および R_{12} が、 $C_1 - C_6$ アルキル、水素、アシル、および
 スルホニルから独立して選択される、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

U が $C = O$ であり；

R_c が水素であり；

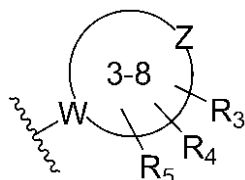
R_{a2} が水素であり；

R_{a1} および R_{a3} が、メトキシ、水素、およびハロゲンから独立して選択され；

R_{b2} 、 R_{b3} 、 R_{b5} 、および R_{b6} がそれぞれ水素であり；

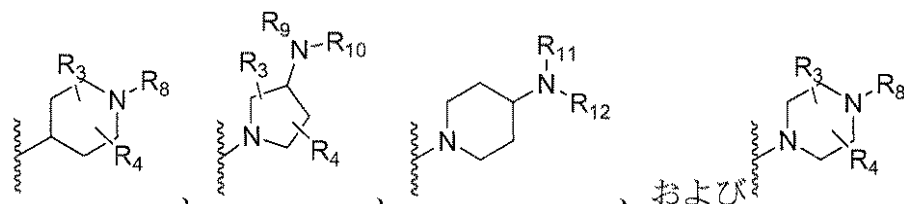
10

【化 1 2】



が

【化 1 3】



20

から選択され；

R_3 および R_4 が、水素およびメチルから独立して選択され；

R_8 が、水素、ヒドロキシエチル、ブチル、アセチル、イソプロピル、4 - ヘキサノイル、4 - イソブチリル、ベンゾイル、4 - フルオロベンゾイル、4 - ピコリノイル、4 - ニコチノイル、4 - イソニコチノイル、チオフェン - 2 - カルボニル、5 - クロロ - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - カルボニル、3, 3, 3 - トリフルオロプロパノイル、
 2, 5 - ジクロロチオフェン - 3 - カルボニル、シクロプロパンカルボニル、4 - フルオ
 ロベンジル、ベンジル、2, 2, 2 - トリフルオロエチル、tertブトキシカルボニル
 、およびホルミルから選択され；

30

R_9 および R_{10} が、水素、メチル、シクロプロピルメチル、およびアセチルから独立して選択され；かつ、

R_{11} および R_{12} が、水素、アセチル、メタンスルホニル、ジメチルアミノカルボニル、ベンゾイル、ベンジル、エチル、およびイソプロピルから独立して選択される、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

5, 7 - ジメトキシ - 2 - (4 - モルホリノフェニル) キナゾリン - 4 (3H) - オン

40

；
 2 - (4 - ((3R, 5S) - 4 - アセチル - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 5, 7 - ジメトキシピリド [2, 3-d] ピリミジン - 4 (3H) - オン

；
 2 - (4 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) フェニル) - 5, 7 - ジメトキシピリド [2, 3-d] ピリミジン - 4 (3H) - オン；

2 - (4 - ((3R, 5S) - 4 - アセチル - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 5 - メトキシ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) キナゾリン - 4 (3H) - オン；

2 - (4 - (4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 5, 7 - ジメトキシ

50

シキナゾリン - 4 (3H) - オン ;

2 - (4 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル)フェニル) - 5 , 7 - ジメトキシキ
ナゾリン - 4 (3H) - オン ;

5 , 7 - ジメトキシ - 2 - (4 - (ピペラジン - 1 - イル)フェニル)キナゾリン - 4
(3H) - オン ;

N - (1 - (4 - (5 , 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン -
2 - イル)フェニル)ピペリジン - 4 - イル)アセトアミド ;

N - (1 - (4 - (5 , 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン -
2 - イル)フェニル)ピペリジン - 4 - イル)メタンスルホンアミド ;

3 - (1 - (4 - (5 , 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン -
2 - イル)フェニル)ピペリジン - 4 - イル) - 1 , 1 - ジメチルウレア ;

10

2 - (4 - (4 - ヘキサノイルピペラジン - 1 - イル)フェニル) - 5 , 7 - ジメトキシ
シキナゾリン - 4 (3H) - オン ;

2 - (4 - (4 - イソブチリルピペラジン - 1 - イル)フェニル) - 5 , 7 - ジメトキシ
シキナゾリン - 4 (3H) - オン ;

2 - (4 - (4 - ベンゾイルピペラジン - 1 - イル)フェニル) - 5 , 7 - ジメトキシ
キナゾリン - 4 (3H) - オン ;

2 - (4 - (4 - (4 - フルオロベンゾイル)ピペラジン - 1 - イル)フェニル) - 5
, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3H) - オン ;

N - (1 - (4 - (5 , 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン -
2 - イル)フェニル)ピペリジン - 4 - イル)ベンズアミド ;

20

5 , 7 - ジメトキシ - 2 - (4 - (4 - ピコリノイルピペラジン - 1 - イル)フェニル
)キナゾリン - 4 (3H) - オン ;

5 , 7 - ジメトキシ - 2 - (4 - (4 - ニコチノイルピペラジン - 1 - イル)フェニル
)キナゾリン - 4 (3H) - オン ;

2 - (4 - (4 - イソニコチノイルピペラジン - 1 - イル)フェニル) - 5 , 7 - ジメ
トキシキナゾリン - 4 (3H) - オン ;

5 , 7 - ジメトキシ - 2 - (4 - (4 - (チオフエン - 2 - カルボニル)ピペラジン -
1 - イル)フェニル)キナゾリン - 4 (3H) - オン ;

2 - (4 - (4 - (5 - クロロ - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - カルボニル)ピ
ペラジン - 1 - イル)フェニル) - 5 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3H) - オン ;

30

5 , 7 - ジメトキシ - 2 - (4 - (4 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロプロパノイル)ピ
ペラジン - 1 - イル)フェニル)キナゾリン - 4 (3H) - オン ;

2 - (4 - (4 - (2 , 5 - ジクロロチオフエン - 3 - カルボニル)ピペラジン - 1 -
イル)フェニル) - 5 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3H) - オン ;

2 - (4 - (4 - (シクロプロパンカルボニル)ピペラジン - 1 - イル)フェニル) -
5 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3H) - オン ;

2 - (4 - (4 - (4 - フルオロベンジル)ピペラジン - 1 - イル)フェニル) - 5 ,
7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3H) - オン ;

2 - (4 - (4 - ベンジルピペラジン - 1 - イル)フェニル) - 5 , 7 - ジメトキシキ
ナゾリン - 4 (3H) - オン ;

40

2 - (4 - (4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル)ピペラジン - 1 - イル)フェニ
ル)キナゾリン - 4 (3H) - オン ;

2 - (4 - (4 - ブチルピペラジン - 1 - イル)フェニル) - 5 , 7 - ジメトキシキ
ナゾリン - 4 (3H) - オン ;

2 - (4 - (4 - アセチル - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル)フェニル) - 5 , 7 - ジ
メトキシキナゾリン - 4 (3H) - オン ;

2 - (4 - (1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル)フェニル) - 5 , 7 - ジメトキシキナ
ゾリン - 4 (3H) - オン ;

5 , 7 - ジメトキシ - 2 - (4 - (4 - メチル - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル)フェ

50

ニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

N - (1 - (4 - (5 , 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) フェニル) ピペリジン - 4 - イル) - N - エチルアセトアミド ;

2 - (4 - ((3 R , 5 S) - 4 - アセチル - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 5 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

2 - (4 - ((3 R , 5 S) - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 5 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

2 - (4 - (4 - アセチル - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 5 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

N - (1 - (4 - (5 , 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) フェニル) ピロリジン - 3 - イル) アセトアミド ;

2 - (4 - (4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 8 - メトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

2 - (4 - (4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 5 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

N - (1 - (4 - (5 , 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) フェニル) ピペリジン - 4 - イル) - N - イソプロピルアセトアミド ;

5 - クロロ - 2 - (4 - (4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル) フェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

2 - (4 - ((3 R , 5 S) - 4 - イソプロピル - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 5 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

5 , 7 - ジメトキシ - 2 - (4 - (ピペリジン - 4 - イル) フェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

5 , 7 - ジメトキシ - 2 - (4 - (3 - (メチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル) フェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

tert - ブチル 4 - (4 - (5 , 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) フェニル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート ;

N - (1 - (4 - (5 , 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) フェニル) ピロリジン - 3 - イル) - N - メチルアセトアミド ;

2 - (4 - (4 - (イソプロピルアミノ) ピペリジン - 1 - イル) フェニル) - 5 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

2 - (4 - (1 - アセチルピペリジン - 4 - イル) フェニル) - 5 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

5 , 7 - ジメトキシ - 2 - (4 - (3 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

N - ベンジル - N - (1 - (5 - (5 , 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) アセトアミド ;

2 - (6 - (4 - (ベンジルアミノ) ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 5 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

4 - (4 - (5 , 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) フェニル) ピペラジン - 1 - カルバルデヒド ;

2 - (4 - (2 - (1 - アセチルアゼチジン - 3 - イル) エトキシ) - 3 , 5 - ジメチルフェニル) - 5 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

2 - (4 - (3 - (シクロプロピルメチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル) フェニル) - 5 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン ; および

5 , 7 - ジメトキシ - 2 - (4 - (4 - オキソピペリジン - 1 - イル) フェニル) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 (3 H) - オン、

から選択される式 I の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、もしくは水和物を含む、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

10

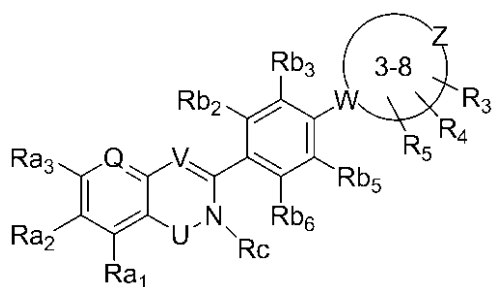
20

30

40

50

式 I :
【化 1 4】



(I)

[式中 :

Q は、C H および窒素から選択され ;

V は、窒素であり ;

U は、C = O および S O₂ から選択され ;

W は、炭素および窒素から選択され ;

R c は、水素、C₁ - C₆ アルキル、および C₃ - C₆ シクロアルキルから選択され ;

R a₁ および R a₃ は、水素、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ アルケニル、C₁ - C₆ アルキニル、C₁ - C₆ アルコキシ、ハロゲン、アミノ、アミド、ヒドロキシル、ヘテロ環、および C₃ - C₆ シクロアルキルから独立して選択され ;

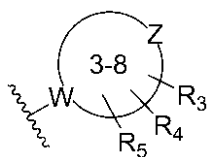
R a₂ は水素であり ;

R b₂ および R b₆ は、水素、ハロゲン、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ アルケニル、C₃ - C₆ シクロアルキル、ヒドロキシル、およびアミノから独立して選択され ;

R b₃ および R b₅ は、水素、ハロゲン、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ アルコキシ、C₃ - C₆ シクロアルキル、ヒドロキシル、およびアミノから独立して選択され、ここで、

R b₂ および R b₃ ならびに / または R b₅ および R b₆ は、結合してシクロアルキルまたはヘテロ環を形成してもよく ;

【化 1 5】



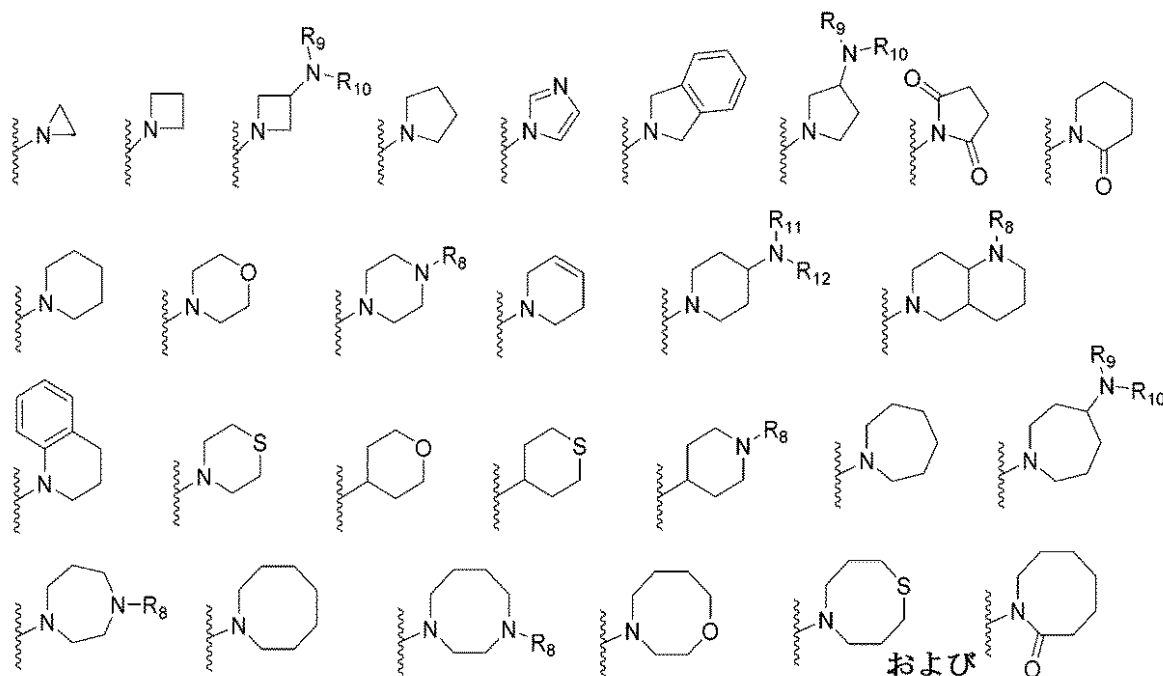
は 3 ~ 8 員環系を表し、ここで :

W は、炭素および窒素から選択され ;

Z は、C R₆ R₇、N R₈、酸素、硫黄、- S (O) -、および - S O₂ - から選択され ;

該環系は、シクロアルキル、ヘテロ環、およびフェニルから選択される別の環に任意に縮合しており、ここで該環系は、構造

【化 16】



10

を有する環から任意に選択され；

20

R_3 、 R_4 、および R_5 は、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルケニル、 $C_1 - C_6$ アルキニル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、アリール、アリールオキシ、ヒドロキシル、アミノ、アミド、オキソ、 $-CN$ 、およびスルホンアミドから独立して選択され；

R_6 および R_7 は、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルケニル、 $C_1 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、アリール、ハロゲン、ヒドロキシル、アシル、および $-CN$ から独立して選択され；

R_8 は、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルケニル、 $C_1 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、およびアシルから選択され；かつ、

R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、および R_{12} は、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルケニル、 $C_1 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、アリール、ヒドロキシル、スルホニル、およびアシルから独立して選択されるが、

30

ただし、

$Q = CH$ である場合、 R_{a1} および R_{a3} の少なくとも1つは水素ではなく；

$Z = NAc$ である場合、 R_{a1} 、 R_{a2} 、および R_{a3} の1つのみが水素であり、かつ、 R_{a1} は $-OCH_2CH_2OMe$ ではなく；

R_{a1} および R_{a3} が共に OMe である場合、 R_8 は $-C(O)CH_2OH$ ではなく；

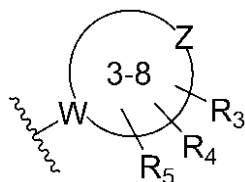
さらに、式Iの化合物は、5,7-ジメトキシ-2-(4-ホルホルノフェニル)キナゾリン-4(3H)-オン、5,7-ジメトキシ-2-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)キナゾリン-4(3H)-オン、および2-(4-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イル)フェニル)-3-メチルキナゾリン-4(3H)-オンではないものとする]

40

の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、もしくは水和物。

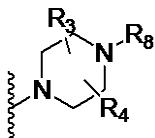
【請求項 9】

【化 1 7】



が

【化 1 8】



10

であり；

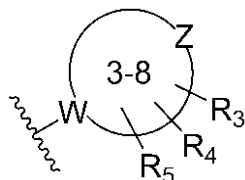
R_3 および R_4 が、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルケニル、 $C_1 - C_6$ アルキニル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、アリーロキシ、アリール、ヒドロキシル、アミノ、アミド、オキソ、 $-CN$ 、およびスルホンアミドから独立して選択され；かつ、

R_8 が、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルケニル、 $C_1 - C_6$ アルキニル、アシル、および $C_3 - C_6$ シクロアルキルから選択される、請求項 8 に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、もしくは水和物。

20

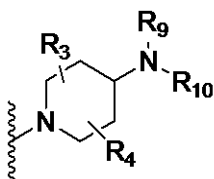
【請求項 1 0】

【化 1 9】



が

【化 2 0】



30

であり；

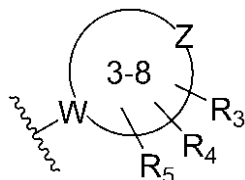
R_3 および R_4 が、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルケニル、 $C_1 - C_6$ アルキニル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、アリーロキシ、アリール、ヒドロキシル、アミノ、アミド、オキソ、 $-CN$ 、およびスルホンアミドから独立して選択され；かつ、

R_9 および R_{10} が、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルケニル、 $C_1 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、アリール、ヘテロ環、スルホニル、カルバメート、カルボキサミド、およびアシルから独立して選択される、請求項 8 に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、もしくは水和物。

40

【請求項 1 1】

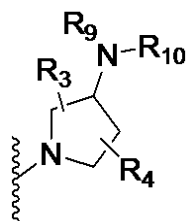
【化 2 1】



50

が

【化 2 2】



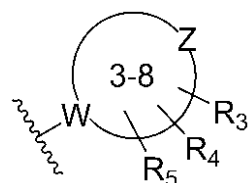
であり；

R₃ および R₄ が、水素、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ アルケニル、C₁ - C₆ アルキニル、C₁ - C₆ アルコキシ、C₃ - C₆ シクロアルキル、アリーールオキシ、アリーール、ヒドロキシル、アミノ、アミド、オキソ、-CN、およびスルホンアミドから独立して選択され；かつ、

R₉ および R₁₀ が、水素、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ アルケニル、C₁ - C₆ アルキニル、C₃ - C₆ シクロアルキル、アリーール、ヘテロ環、スルホニル、カルボキサミド、カルバメート、およびアシルから独立して選択される、請求項 8 に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、もしくは水和物。

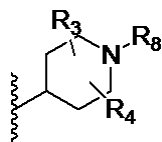
【請求項 1 2】

【化 2 3】



が

【化 2 4】



であり；

R₃ および R₄ が、水素、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ アルケニル、C₁ - C₆ アルキニル、C₁ - C₆ アルコキシ、C₃ - C₆ シクロアルキル、アリーールオキシ、アリーール、ヒドロキシル、アミノ、アミド、オキソ、-CN、およびスルホンアミドから独立して選択され；かつ、

R₈ が、水素、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ アルケニル、C₁ - C₆ アルキニル、アシル、および C₃ - C₆ シクロアルキルから選択される、請求項 8 に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、もしくは水和物。

【請求項 1 3】

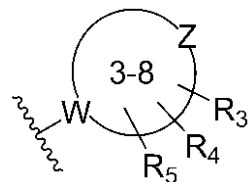
U が C = O であり

R_c が水素であり；

R_{a1} および R_{a3} が、C₁ - C₆ アルコキシ、水素、およびハロゲンから独立して選択され；

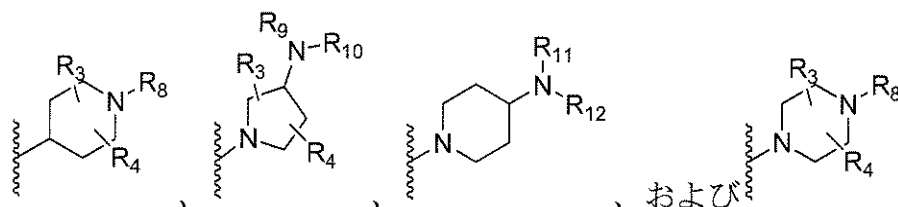
R_{b2}、R_{b3}、R_{b5}、および R_{b6} がそれぞれ水素であり；

【化 2 5】



が

【化 2 6】



から選択され；

R_3 および R_4 が、水素および $C_1 - C_6$ アルキルから独立して選択され；

R_8 が、 $C_1 - C_6$ アルキル、および水素から選択され；かつ、

R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、および R_{12} が、 $C_1 - C_6$ アルキル、水素、およびスルホニルから独立して選択される、請求項 8 に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、もしくは水和物。

【請求項 1 4】

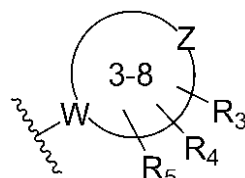
U が $C=O$ であり；

R_c が水素であり；

R_{a1} および R_{a3} が、メトキシ、水素、およびハロゲンから独立して選択され；

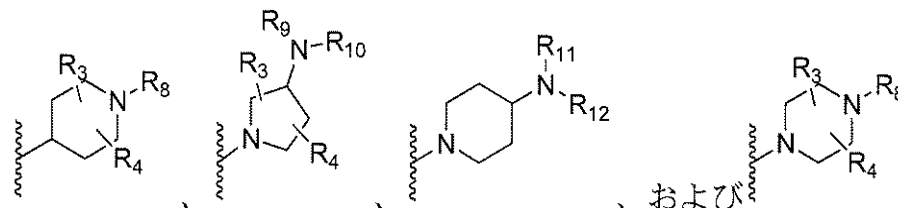
R_{b2} 、 R_{b3} 、 R_{b5} 、および R_{b6} がそれぞれ水素であり；

【化 2 7】



が

【化 2 8】



から選択され；

R_3 および R_4 が、水素およびメチルから独立して選択され；

R_8 が、水素、ヒドロキシエチル、ブチル、アセチル、イソプロピル、4 - ヘキサノイル、4 - イソブチリル、ベンゾイル、4 - フルオロベンゾイル、4 - ピコリノイル、4 - ニコチノイル、4 - イソニコチノイル、チオフエン - 2 - カルボニル、5 - クロロ - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - カルボニル、3, 3, 3 - トリフルオロプロパノイル、2, 5 - ジクロロチオフエン - 3 - カルボニル、シクロプロパンカルボニル、4 - フルオロベンジル、ベンジル、2, 2, 2 - トリフルオロエチル、tertブトキシカルボニル、およびホルミルから選択され；

R_9 および R_{10} が、水素、メチル、シクロプロピルメチル、およびアセチルから独立して選択され；かつ、

R_{11} および R_{12} が、水素、アセチル、メタンスルホニル、ジメチルアミノカルボニル、ベンゾイル、ベンジル、エチル、およびイソプロピルから独立して選択される、請求項 8 に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、もしくは水和物。

【請求項 1 5】

式 I の化合物が、

10

20

30

40

50

2 - (4 - ((3 R , 5 S) - 4 - アセチル - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 5 , 7 - ジメトキシピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 (3 H) - オン ;

2 - (4 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) フェニル) - 5 , 7 - ジメトキシピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 (3 H) - オン ;

2 - (4 - ((3 R , 5 S) - 4 - アセチル - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 5 - メトキシ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

2 - (4 - (4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 5 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

2 - (4 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 5 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

5 , 7 - ジメトキシ - 2 - (4 - (ピペラジン - 1 - イル) フェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

N - (1 - (4 - (5 , 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) フェニル) ピペリジン - 4 - イル) アセトアミド ;

N - (1 - (4 - (5 , 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) フェニル) ピペリジン - 4 - イル) メタンスルホンアミド ;

3 - (1 - (4 - (5 , 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) フェニル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 , 1 - ジメチルウレア ;

2 - (4 - (4 - ヘキサノイルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 5 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

2 - (4 - (4 - イソブチリルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 5 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

2 - (4 - (4 - ベンゾイルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 5 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

2 - (4 - (4 - (4 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 5 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

N - (1 - (4 - (5 , 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) フェニル) ピペリジン - 4 - イル) ベンズアミド ;

5 , 7 - ジメトキシ - 2 - (4 - (4 - ピコリノイルピペラジン - 1 - イル) フェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

5 , 7 - ジメトキシ - 2 - (4 - (4 - ニコチノイルピペラジン - 1 - イル) フェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

2 - (4 - (4 - イソニコチノイルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 5 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

5 , 7 - ジメトキシ - 2 - (4 - (4 - (チオフェン - 2 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

2 - (4 - (4 - (5 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 5 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

5 , 7 - ジメトキシ - 2 - (4 - (4 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロプロパノイル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

2 - (4 - (4 - (2 , 5 - ジクロロチオフェン - 3 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 5 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

2 - (4 - (4 - (シクロプロパンカルボニル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 5 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

2 - (4 - (4 - (4 - フルオロベンジル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 5 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

2 - (4 - (4 - ベンジルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 5 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

10

20

30

40

50

2 - (4 - (4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

2 - (4 - (4 - ブチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 5 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

2 - (4 - (4 - アセチル - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル) フェニル) - 5 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

2 - (4 - (1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル) フェニル) - 5 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

5 , 7 - ジメトキシ - 2 - (4 - (4 - メチル - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル) フェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

N - (1 - (4 - (5 , 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) フェニル) ピペリジン - 4 - イル) - N - エチルアセトアミド ;

2 - (4 - ((3 R , 5 S) - 4 - アセチル - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 5 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

2 - (4 - ((3 R , 5 S) - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 5 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

2 - (4 - (4 - アセチル - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 5 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

N - (1 - (4 - (5 , 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) フェニル) ピロリジン - 3 - イル) アセトアミド ;

2 - (4 - (4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 8 - メトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

2 - (4 - (4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 5 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

N - (1 - (4 - (5 , 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) フェニル) ピペリジン - 4 - イル) - N - イソプロピルアセトアミド ;

5 - クロロ - 2 - (4 - (4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル) フェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

2 - (4 - ((3 R , 5 S) - 4 - イソプロピル - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 5 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

5 , 7 - ジメトキシ - 2 - (4 - (ピペリジン - 4 - イル) フェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

5 , 7 - ジメトキシ - 2 - (4 - (3 - (メチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル) フェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

tert - ブチル 4 - (4 - (5 , 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) フェニル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート ;

N - (1 - (4 - (5 , 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) フェニル) ピロリジン - 3 - イル) - N - メチルアセトアミド ;

2 - (4 - (4 - (イソプロピルアミノ) ピペリジン - 1 - イル) フェニル) - 5 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

2 - (4 - (1 - アセチルピペリジン - 4 - イル) フェニル) - 5 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

5 , 7 - ジメトキシ - 2 - (4 - (3 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

N - ベンジル - N - (1 - (5 - (5 , 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) アセトアミド ;

2 - (6 - (4 - (ベンジルアミノ) ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 5 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

4 - (4 - (5 , 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) フェニル) ピペラジン - 1 - カルバルデヒド ;

10

20

30

40

50

2 - (4 - (2 - (1 - アセチルアゼチジン - 3 - イル) エトキシ) - 3 , 5 - ジメチルフェニル) - 5 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

2 - (4 - (3 - (シクロプロピルメチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル) フェニル) - 5 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン ; および

5 , 7 - ジメトキシ - 2 - (4 - (4 - オキソペリジン - 1 - イル) フェニル) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 (3 H) - オン、

から選択される、請求項 8 に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、もしくは水和物。

【請求項 16】

請求項 8 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、もしくは水和物、および医薬的に許容される担体を含む医薬組成物。

10

【請求項 17】

さらに、IL - 6 および / または V C A M - 1 増殖から選択される炎症のマーカーの発現の変化によって特徴付けられる、心血管疾患および炎症性疾患ならびに関連疾患状態を治療および / または予防する、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 18】

疾患が IL - 6 および / または V C A M - 1 増殖によって媒介される心血管疾患および炎症性疾患から選択される、請求項 17 に記載の医薬組成物。

【請求項 19】

対象がヒトである、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

この出願は、2009年3月18日に出願された米国仮出願第61/161,089号の利益を主張するものであって、その内容は全体において参照することによって援用される。

【0002】

本発明は、インターロイキン - 6 (IL - 6) および / または血管細胞接着分子 - 1 (V C A M - 1) の発現の制御に有用な新規化合物、ならびに心血管疾患および炎症性疾患ならびに関連疾患状態、例えば、アテローム性動脈硬化症、喘息、関節炎、癌、多発性硬化症、乾癬、および炎症性腸疾患、ならびに自己免疫疾患などの治療および / または予防におけるそれらの使用に関する。本発明は、該新規化合物を含む医薬組成物、およびそれらの製造方法も含む。

30

【背景技術】

【0003】

冠動脈心疾患 (C H D) は依然として先進工業国における死亡の主な原因である。C H D の第一要因はアテローム性動脈硬化症であり、これは動脈血管壁において脂質が沈着し、血管の狭窄をもたらす、最終的には血管系の硬化をもたらすことによって特徴付けられる疾患である。

40

【0004】

アテローム性動脈硬化症は動脈内皮への局所傷害で開始し得、次いで内側層から血管内膜層へ動脈平滑筋細胞が増殖し、病変における脂質の沈着および泡沫細胞の蓄積が伴う、ということが一般的に受け入れられている。アテローム硬化性プラークが発症するにつれて、罹患した血管がより進行的に閉塞し、最終的に虚血または梗塞をもたらす。それゆえ、治療を必要としている患者におけるアテローム性動脈硬化症の進行を阻害または予防するための治療を開発するための継続的な努力がなされている。

【0005】

心血管疾患はいくつかの原因要素、例えば高コレステロール血症、高脂血症、および血管内皮細胞における血管細胞接着分子 - 1 (V C A M - 1) の発現と関連している。V C

50

AM - 1 は、リンパ球、単球、好酸球、および好塩基球の接着を促進する。特定のメラノーマ細胞はVCAM - 1 を内皮へ接着するために使用することができ、さらに、VCAM - 1 はアテローム硬化部位への単球の動員に関与しうる。その結果、VCAM - 1 は薬物標的として興味深い。

【0006】

VCAM - 1 遺伝子は免疫グロブリン (Ig) スーパーファミリーのメンバーであり、サイトカイン活性化内皮細胞によって発現される細胞表面シアロ糖タンパク質をコードしている。この1型膜タンパク質は白血球内皮細胞接着およびシグナル伝達を媒介し、アテローム性動脈硬化症および関節リウマチの発症において役割を果たしうる。VCAM - 1 はCD106としても知られており、免疫系においていくつかの役割を有している。VCAM - 1 タンパク質は6または7個の免疫グロブリンドメインを含有しており、内皮細胞がサイトカインによって刺激された後にのみ大血管および小血管の両方で発現される。

10

【0007】

内皮への白血球の接着は、多くの炎症状態、例えばアテローム性動脈硬化症、自己免疫疾患、ならびに細菌およびウイルス感染における基礎的な初期の現象を表す。内皮への白血球の動員は、内皮細胞の表面上の誘導性の接着分子受容体が、免疫細胞上のそれらのカウンター受容体と相互作用する時に開始する。血管内皮細胞は、特定の接着分子、例えばVCAM - 1、細胞内接着分子 - 1 (ICAM - 1)、およびE - セレクチンを選択的に発現することによってどの型の白血球 (例えば、単球、リンパ球、好中球) が動員されるかを決定する。

20

【0008】

アテローム硬化性病変の初期の段階では、VCAM - 1 の局所的な内皮発現およびインテグリンカウンター受容体VLA - 4を発現する単核白血球の選択的動員がある。好中球ではなく単球およびリンパ球上のVLA - 4の選択的発現のために、VCAM - 1 は単核白血球の選択的接着の媒介に重要である。続く白血球の泡沫状マクロファージへの変換は、成熟アテローム硬化性プラークの特徴である白血球および血小板の動員、平滑筋細胞増殖、内皮細胞活性化、ならびに細胞外マトリックス合成を拡大する助けとなる非常に様々な炎症性サイトカイン、増殖因子、および化学誘引物質の合成をもたらす。

【0009】

VCAM - 1 は炎症性疾患のメディエーターでもある。例えば、喘息においてVCAM - 1 およびICAM - 1 の発現が増加することが知られている (Pilewski et al. (1995) Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 12, 1-3; Ohkawara et al. (1995) Am J. Respir. Cell Mol. Biol. 12, 4-12)。VCAM - 1 によって媒介される非心血管炎症性疾患のさらなる例は、関節リウマチおよび骨関節炎、喘息、皮膚炎、ならびに多発性硬化症を含む。VCAM - 1 およびICAM - 1 についてのインテグリン受容体 (それぞれVLA - 4 およびLFA - 1) を遮断すると、オボアルブミン感作ラットモデルにおいてアレルギー性気道応答の初期および後期の両応答が抑制される (Rabb et al. (1994) Am. J. Respir. Care Med. 149, 1186-1191)。リウマチ滑膜の微小血管系においては、VCAM - 1 を含む内皮接着分子の発現の増加ももたらす (Koch et al. (1991) Lab. Invest. 64, 313-322; Morales-Ducret et al. (1992) Immunol. 149, 1421-31)。

30

40

【0010】

VCAM - 1 またはそのカウンター受容体であるVLA - 4に対する中和抗体は、疾患を自発的に発症するマウスモデル (NODマウス) の糖尿病の発症を遅延させることができる (Yang et al. (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90, 10494-10498; Burkly et al. (1994) Diabetes 43, 523-534; Baron et al. (1994) J. Clin. Invest. 93, 1700-1708)。VCAM - 1 に対するモノクローナル抗体は動物モデルの同種移植拒絶においても有益な効果を有しうるが、これはVCAM - 1 発現の阻害剤が移植拒絶の予防においても有用性を有しうることを示唆している (Oroez et al. (1992) Immunol. Lett. 32, 7-12)。

【0011】

50

V C A M - 1 は膜結合型および可溶型の両方で細胞によって発現される。可溶型はインビトロで血管内皮細胞の走化性を誘導し、ラット角膜で血管形成応答を刺激することが示されている (Koch et al. (1995) Nature 376, 517-519)。可溶性 V C A M - 1 の発現の阻害剤は、腫瘍増殖および転移を含む血管形成成分を有する疾患の治療に潜在的な治療的価値を有する (Folkman & Shing (1992) Biol. Chem. 10931-10934)。

【 0 0 1 2 】

心血管疾患および炎症性疾患は現在、先進国世界における死亡および能力障害の主な原因であるため、その治療のための新たな方法および医薬品を同定する強い要求がある。それゆえ、炎症過程のメディエーター、例えば V C A M - 1 などの発現に影響しうる合成化合物を同定および操作する必要がある。

10

【 0 0 1 3 】

インターロイキン - 6 (I L - 6) は 2 2 ~ 2 7 k D a の分泌型糖タンパク質で、増殖刺激性および炎症促進性活性を示す。I L - 6 はインターフェロン - 2 (I F N - 2)、I L - 1 誘導性の 2 6 k D a のタンパク質、肝細胞刺激因子、細胞傷害性 T 細胞分化因子、および B 細胞刺激性因子とも呼ばれている (Trikha et al. (2003) Clin. Cancer Res. 9, 4653-4665)。I L - 6 は単球 / マクロファージ、線維芽細胞、および内皮細胞で最初に同定された。

【 0 0 1 4 】

I L - 6 は様々な細胞型によって分泌され、2 つの膜糖タンパク質、すなわち I L - 6 と低親和性で結合する 8 0 k D a の受容体成分 (I L - 6 R) およびそれ自身は I L - 6 と結合しないが複合体による I L - 6 の高親和性結合に必要な 1 3 0 k D a のシグナル伝達成分 (g p 1 3 0 としても知られている) からなる高親和性受容体複合体に結合することによってその活性を発揮する。I L - 6 R は膜貫通メタロプロテイナーゼによって切断することができ、可溶性 I L - 6 R を生じる。

20

【 0 0 1 5 】

I L - 6 レベルは、感染、外傷、および免疫学的攻撃によって刺激される他のサイトカインの合成の増加と関連して、多数の感染性、炎症性、自己免疫疾患、およびいくつかの癌における血液循環において急速に上昇する (Trikha et al. (2003) Clin. Cancer Res. 9, 4653-4665)。I L - 6 は様々な疾患および障害、例えば多発性骨髄腫 (Rossi et al. (2005) Bone Marrow Transplantation 36, 771-779)、リンパ腫 (Emilie et al. (1994) Blood 84, 2472-2479)、神経障害、例えば神経変性、星状細胞増加症、および脳血管形成 (Campbell et al. (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90, 10061-10065)、自己免疫疾患 (例えば、関節リウマチ)、炎症性疾患、アルツハイマー病、心筋梗塞、パジェット病、骨粗鬆症、固形腫瘍、前立腺および膀胱癌 (Trikha et al. (2003) Clin. Cancer Res. 9, 4653-4665)、敗血症ショック、移植、中枢神経系の急性感染、心臓粘液腫 (Wijdenes et al. (1991) Mol. Immunol. 28, 1183-1192)、腫瘍誘発悪液質 (Cahlin et al. (2000) Cancer Res. 60, 5488-5489)、癌関連うつ、および脳腫瘍に続発する脳浮腫 (Musselman et al. (2001) Am. J. Psychiatry 158, 1252-1257) に関連している。炎症および I L - 6 は現在、特に心臓発作に関連すると考えられている (Taubes (2002) Science 296, 242)。

30

40

【 0 0 1 6 】

一般的に、I L - 6 はいくつかの炎症、自己免疫、および新生物疾患 (neoplastic diseases) において異常に産生されることが知られている。I L - 6 の異常産生はこれらの疾患のメカニズムの一態様であることが提唱されている (Hirano et al. (1990) Immunol. Today, 11, 443-449; Sehgal (1990) Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 195, 183-191; Grau (1990) Eur. Cytokine Net 1, 203-210; Bauer et al. (1991) Ann. Hematol. 62, 203-210; Campbell et al. (1991) J. Clin. Invest. 7, 739-742; Roodman et al. (1992) J. Clin. Invest. 89, 46-52)。特に、I L - 6 は神経病理学的過程と関連し、その血中レベルは中枢神経系を侵す疾患において増加することが知られている。I L - 6 は、神経細胞におけるタウタンパク質の認知症関連リン酸化を刺激することによってタウエプテ

50

プ (tau epitope) のレベルを増加させることが発見されている (Quintanilla et al. (2004) Exp. Cell Res. 295, 245-257)。IL-6 が欠損しているマウスはグルタミン酸毒性に対する抵抗性が増強され、神経細胞の生存率が増加する (Fisher et al. (2001) J. Neuroimmunol. 119, 1-9)。IL-6 は、電位感受性カルシウムチャネルを通じて、神経伝達物質 N-メチル-D-アスパラギン酸 (NMDA) のためのカルシウム流入シグナルを増幅することも発見されているが、これは IL-6 レベルの増加が中枢神経系疾患における病理学的変化の誘発において役割を果たしうることのいくつかの証拠を提供するものである (Qiu et al. (1998) 18, 10445-10456)。IL-6 の異常な発現は他の疾患、例えば心臓粘液腫、子宮癌 (Kishimoto et al. (1988) Ann. Rev. Immunol. 6, 485)、多発性骨髄腫、組織球腫 (Taga et al. (1987) J. Exp. Med. 166, 967)、形質細胞腫、血液病、例えば形質細胞疾患、白血病、およびリンパ腫 (Kishimoto (1989) Blood 74, 1; Taga et al. (1987) J. Exp. Med. 166, 967; Klein et al. (1991) Blood 78, 1198-1204)、増殖性糸球体腎炎、活性型多クローン性 B 細胞 (I ~ IV 型) アレルギー性疾患、関節リウマチ (Hirano et al. (1988) Eur. J. Immunol. 18, 1797)、糖尿病 (Campbell et al. (1991) J. Clin. Invest. 87, 739-742)、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、敗血症ショック、細菌感染、ウイルス感染、骨粗鬆症 (Roodman et al. (1992) J. Clin. Invest. 89, 46-52; Jilka et al. (1992) Science 257, 88-91)、慢性免疫不全症候群および自己免疫不全症候群、例えば AIDS (Med. Immunol. (1988) 15, 195-201)、ならびに炎症性疾患、例えば炎症性腸疾患 (例えばクローン病および潰瘍性大腸炎) (Wong / 47170) における発症メカニズムであることも報告されている。IL-6 はいくつかの中枢神経系疾患と関連することが知られている (Frei et al. (1991) J. Neuroimmunol. 31, 147)。

【0017】

インターロイキン-6 は多くの進行癌、例えばホルモン非依存性前立腺癌によって分泌され、該癌についての増殖因子であると信じられている。さらに、癌細胞による IL-6 の分泌は、進行癌の特徴である悪液質、すなわち消耗症候群の原因になると信じられている。それゆえ、IL-6 のレベルを減少させることは、該癌の治療に有用となりうる。IL-6 は B 細胞発生においても重要な役割を果たす。有意な抗体成分を有する自己免疫疾患、例えば関節リウマチなどは、IL-6 レベルの減少によって治療されうる。B 細胞増殖を引き起こす障害、例えば多発性骨髄腫および B 細胞リンパ腫なども、IL-6 活性を減少させることによって治療されうる。さらに、IL-6 は、骨吸収を促進することによって骨再形成において重要な役割を果たす。IL-6 活性の減少は骨吸収を減少させる効果を有するであろうし、骨粗鬆症を治療するために用いられうる。

【0018】

したがって、これらの様々な疾患および状態の発症メカニズムと関連すると信じられている IL-6 のレベルを減少するための様々な試みがなされている。ステロイド製剤は当該技術分野でサイトカインを抑制するために用いられているが、該医薬は長期間投与されれば重篤な副作用、例えば消化性潰瘍などの原因となりうる。

【0019】

抗 IL-6 抗体は、いくつかの疾患および障害の治療に効果的であることが示されている。例えば、抗 IL-6 モノクローナル抗体は、インビゴおよびインビトロの両方で骨髄腫細胞の増殖を遮断することが示されている (Rossi et al. (2005) Bone Marrow Transplantation 36, 771-779)。慢性関節リウマチ患者への抗 IL-6 抗体の投与は、該疾患の症状を軽減することが発見された (Wendling et al. (1993) J. Rheumatol. 20, 259-262)。抗 IL-6 抗体は、AIDS 関連リンパ腫 (Emilie et al. (1994) Blood 84, 2472-2479)、および転移性腎臓細胞癌 (Blay et al. (1997) Int. J. Cancer 72, 424-430) の治療に効果的であることも示されている。様々な他の疾患および障害を治療するための抗 IL-6 抗体の投与を含む臨床結果は、Tripathi et al. (2003) Clin. Cancer Res. 9, 4653-4665 に概説されている。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0020】

それゆえ、本発明は、インターロイキン - 6 (I L - 6) および血管細胞接着分子 - 1 (V C A M - 1) の発現を制御するために有用な非天然化合物、ならびに心血管疾患および炎症性疾患、例えばアテローム性動脈硬化症、喘息、関節炎、癌、多発性硬化症、乾癬、炎症性腸疾患、および自己免疫疾患などの治療および予防のための該化合物の使用を提供する。

【0021】

理論に束縛されることを望むものではないが、本発明の化合物は該化合物を摂取する対象において I L - 6 および / または V C A M - 1 の発現を阻害することによって作用すると信じられる。しかしながら、作用メカニズムにかかわらず、1つ以上の本発明の化合物の投与は対象の I L - 6 および / または V C A M - 1 のレベルを減少させ、結果として心血管および / または炎症性疾患を治療しまたはその発生率を減少させるであろう。

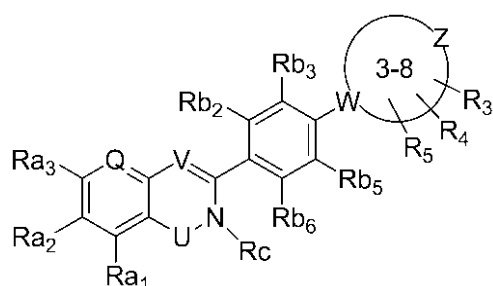
10

【課題を解決するための手段】

【0022】

本発明の1つの態様は、対象の I L - 6 および / または V C A M - 1 の発現を阻害し、またはこれらを減少させる方法であって、それを必要としている該対象に、少なくとも1つの式 I :

【化1】



20

(I)

[式中 :

Q および V は、C H および窒素から独立して選択され ;

30

U は、C = O、C = S、S O ₂、S = O、S R ₁、C R ₁ R ₂、C R ₁ O R ₂、および C R ₁ S R ₂ から選択され ;

R ₁ および R ₂ は、水素および C ₁ - C ₆ アルキルから独立して選択され ;

R c は、水素、C ₁ - C ₆ アルキル、および C ₃ - C ₆ シクロアルキルから選択され ;

R a ₁、R a ₂、および R a ₃ は、水素、C ₁ - C ₆ アルキル、C ₁ - C ₆ アルケニル、C ₁ - C ₆ アルキニル、C ₁ - C ₆ アルコキシ、ハロゲン、アミノ、アミド、ヒドロキシル、ヘテロ環、および C ₃ - C ₆ シクロアルキルから独立して選択され、ここで R a ₁ および R a ₂ ならびに / または R a ₂ および R a ₃ は、結合してシクロアルキルまたはヘテロ環を形成してもよく ;

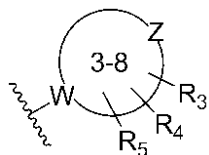
R b ₂ および R b ₆ は、水素、ハロゲン、C ₁ - C ₆ アルキル、C ₁ - C ₆ アルケニル、C ₃ - C ₆ シクロアルキル、ヒドロキシル、およびアミノから独立して選択され ;

40

R b ₃ および R b ₅ は、水素、ハロゲン、C ₁ - C ₆ アルキル、C ₁ - C ₆ アルコキシ、C ₃ - C ₆ シクロアルキル、ヒドロキシル、およびアミノから独立して選択され、ここで、

R b ₂ および R b ₃ ならびに / または R b ₅ および R b ₆ は、結合してシクロアルキルまたはヘテロ環を形成してもよく ;

【化 2】



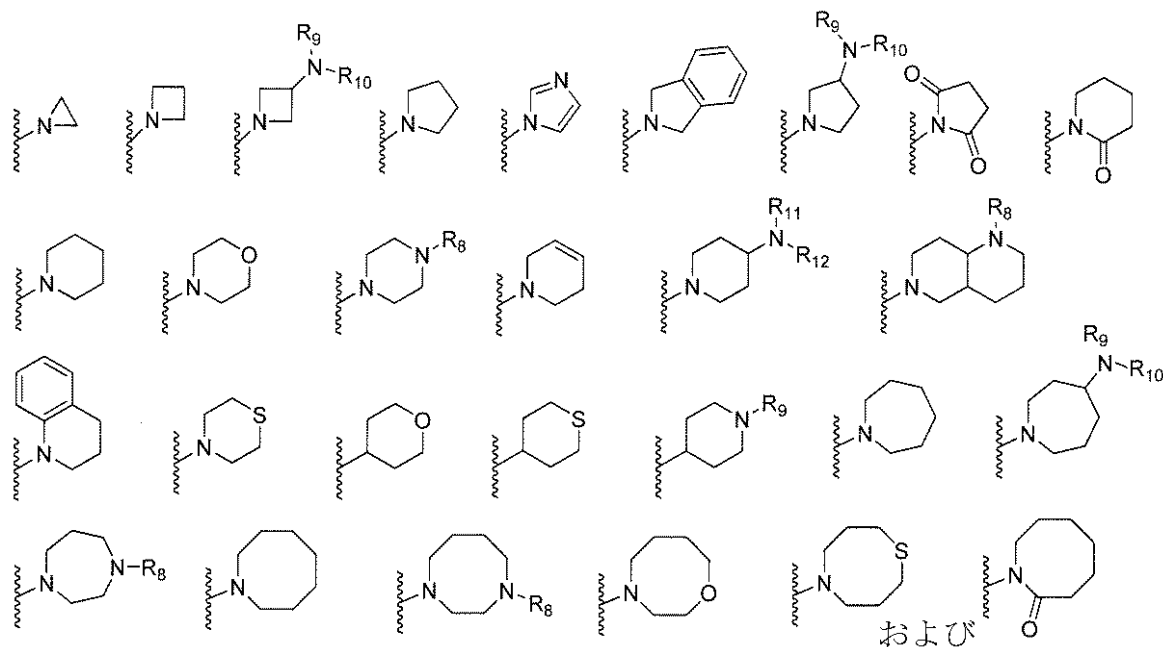
は 3 ~ 8 員環系を表し、ここで：

W は、炭素および窒素から選択され；

Z は、 C_1R_6 、 R_7 、 NR_8 、酸素、硫黄、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、および $-\text{SO}_2-$ から選択され；

該環系は、シクロアルキル、ヘテロ環、およびフェニルから選択される別の環に任意に縮合しており、ここで該環系は、例えば、以下の構造

【化 3】



を有する環から選択され；

R_3 、 R_4 、および R_5 は、水素、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキニル、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルコキシ、 $\text{C}_3 - \text{C}_6$ シクロアルキル、アリール、アリールオキシ、ヒドロキシル、アミノ、アミド、オキソ、 $-\text{CN}$ 、およびスルホンアミドから独立して選択され；

R_6 および R_7 は、水素、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキニル、 $\text{C}_3 - \text{C}_6$ シクロアルキル、アリール、ハロゲン、ヒドロキシル、 $-\text{CN}$ 、アミノ、スルホニル、アシル、およびアミドから独立して選択され；

R_8 は、水素、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキニル、アシル、および $\text{C}_3 - \text{C}_6$ シクロアルキルから選択され；かつ、

R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、および R_{12} は、水素、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキニル、 $\text{C}_3 - \text{C}_6$ シクロアルキル、アリール、ヘテロ環、ヒドロキシル、スルホニル、およびアシルから独立して選択されるが、

ただし、

$\text{Q} = \text{CH}$ である場合、 Ra_1 、 Ra_2 、および Ra_3 の少なくとも1つは水素ではなく；

$\text{Z} = \text{NAc}$ である場合、 Ra_1 、 Ra_2 、または Ra_3 の1つのみが水素であり、かつ、 Ra_1 は $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$ ではなく；かつ、

Ra_1 および Ra_3 が共に OMe である場合、 R_8 は $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OH}$ ではない]の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、もしくは水和物

10

20

30

40

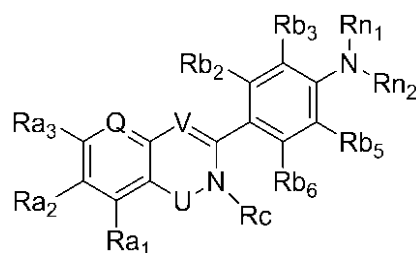
50

の治療的有効量を投与する工程を含む方法を提供する。

【 0 0 2 3 】

特定の実施態様では、対象の I L - 6 および / または V C A M - 1 の発現を阻害し、またはこれらを減少させる方法は、少なくとも 1 つの式 I I :

【 化 4 】



(I I)

[式中 :

Q および V は、C H および窒素から独立して選択され ;

U は、C = O、C = S、S O₂、S = O、S R₁、C R₁ R₂、C R₁ O R₂、および C R₁ S R₂ から選択され ;

R₁ および R₂ は、水素および C₁ - C₆ アルキルから独立して選択され ;

R_c は、水素、C₁ - C₆ アルキル、および C₃ - C₆ シクロアルキルから選択され ;

R_{a1}、R_{a2}、および R_{a3} は、水素、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ アルケニル、C₁ - C₆ アルキニル、C₁ - C₆ アルコキシ、C₃ - C₆ シクロアルキル、ハロゲン、アミノ、アミド、ヒドロキシル、シクロアルキル、およびヘテロ環から独立して選択され、ここで、R_{a1} および R_{a2} ならびに / または R_{a2} および R_{a3} は、結合してシクロアルキルまたはヘテロ環を形成してもよく ;

R_{b2} および R_{b6} は、水素、ハロゲン、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ アルケニル、C₃ - C₆ シクロアルキル、ヒドロキシル、およびアミノから独立して選択され ;

R_{b3} および R_{b5} は、水素、ハロゲン、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ アルコキシ、C₃ - C₆ シクロアルキル、ヒドロキシル、およびアミノから独立して選択され、ここで、

R_{b2} および R_{b3} ならびに / または R_{b5} および R_{b6} は、結合してシクロアルキルまたはヘテロ環を形成してもよく ;

R_{n1} は、水素、C₁ - C₆ アルキル、および C₃ - C₆ シクロアルキルから選択され ; かつ、

R_{n2} は、C₁ - C₆ アルキル、C₃ - C₆ シクロアルキル、ヘテロ環、アリール、アルケニル、スルホニル、およびアシルから選択され、ここで、R_{n1} および / または R_{n2} は、R_{b3} および / または R_{b5} と結合して 5 または 6 員ヘテロ環を形成してもよいが、ただし、

R_{a1}、R_{a2}、および R_{a3} の少なくとも 1 つは水素ではなく ; かつ、

R_{n1} および R_{n2} の両方がメチルまたはエチルとなることはないものとする (R_{n1} and R_{n2} are not both methyl or ethyl)]

の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、もしくは水和物の治療的有効量を投与する工程を含む。

【 0 0 2 4 】

他の実施態様では、対象の I L - 6 および / または V C A M - 1 の発現を阻害し、またはこれらを減少させる方法は、少なくとも 1 つの式 I I I :

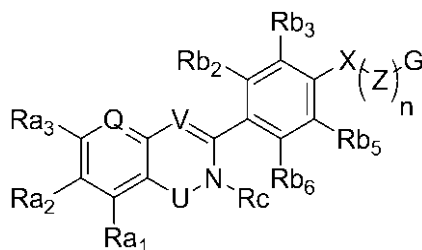
10

20

30

40

【化 5】



(I I I)

[式中 :

Q は、 CR_{12} および窒素から選択され ;

V は、CH および窒素から選択され ;

U は、 $C=O$ 、 $C=S$ 、 SO_2 、 $S=O$ 、 SR_1 、 CR_1R_2 、 CR_1OR_2 、および CR_1SR_2 から選択され ;X は、酸素、硫黄、 SR_1 、窒素、 NR_6R_7 、および CR_6R_7 から選択され ;Z は、非置換 $C_1 - C_6$ アルキル、ならびに $C_1 - C_3$ アルキル、 $C_1 - C_3$ アルコキシ、シクロプロピル、ヒドロキシル、アミノ、およびハロゲンから選択される 1 つ以上の基で置換された $C_1 - C_6$ アルキルから選択され ;

n は、0、1、2、3、4、および 5 から選択され ;

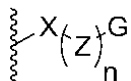
G は、ヘテロ環、シクロアルキル、およびアリールから選択され ;

 R_1 および R_2 は、水素、および $C_1 - C_6$ アルキルから独立して選択され ; R_6 、 R_7 、および R_{12} は、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、ヘテロ環、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、およびハロゲンから独立して選択され ; R_c は、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、および $C_3 - C_6$ シクロアルキルから選択され ; R_{a1} 、 R_{a2} 、および R_{a3} は、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルケニル、 $C_1 - C_6$ アルキニル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、ハロゲン、アミノ、アミド、ヒドロキシル、およびヘテロ環から独立して選択され、ここで、 R_{a1} および R_{a2} ならびに / または R_{a2} および R_{a3} は、結合してシクロアルキルまたはヘテロ環を形成してもよく ; R_{b2} および R_{b6} は、水素、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルケニル、ヒドロキシル、およびアミノから独立して選択され ; かつ R_{b3} および R_{b5} は、水素、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、ヒドロキシル、およびアミノから独立して選択され、ここで、 R_{b2} および R_{b3} ならびに / または R_{b5} および R_{b6} は、結合してシクロアルキルまたはヘテロ環を形成してもよいが、

ただし、

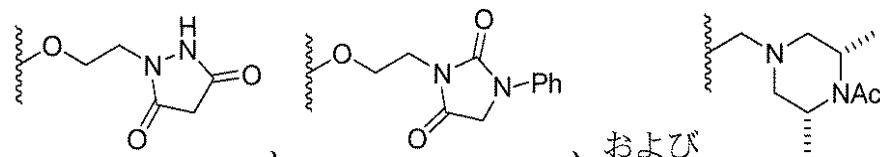
 R_{a1} および R_{a3} が OMe であり、かつ、 $Q = CH$ である場合、

【化 6】



は

【化 7】



、および

10

20

30

40

50

ではなく；

Ra_1 、 Ra_2 、および Ra_3 の少なくとも 1 つは水素ではなく；かつ、

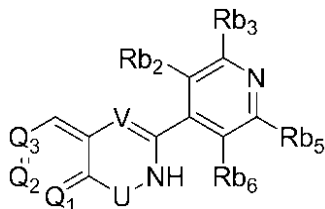
Ra_2 または Ra_3 がクロロである場合、 Ra_1 は水素ではないものとする]

の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、もしくは水和物の治療的有効量を投与する工程を含む。

【0025】

いくつかの実施態様では、対象の IL-6 および / または VCAM-1 の発現を阻害し、またはこれらを減少させる方法は、少なくとも 1 つの式 IV：

【化 8】



(I V)

[式中：

Q_1 は、窒素および C - Ra_1 から選択され；

Q_2 は、窒素および C - Ra_2 から選択され；

Q_3 は、窒素および C - Ra_3 から選択され；

V は、CH および窒素から選択され；

U は、C = O、C = S、SO₂、S = O、SR₁、CR₁R₂、CR₁OR₂、および CR₁SR₂ から選択され；

R₁ および R₂ は、水素および C₁ - C₆ アルキルから独立して選択され；

Ra_1 、 Ra_2 、および Ra_3 は、水素、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ アルケニル、C₁ - C₆ アルキニル、C₁ - C₆ アルコキシ、C₃ - C₆ シクロアルキル、アミノ、アミド、およびヘテロ環から独立して選択され、ここで、 Ra_1 および Ra_2 ならびに / または Ra_2 および Ra_3 は、結合してシクロアルキルまたはヘテロ環を形成してもよく；

Rb₂ および Rb₆ は、水素、ハロゲン、C₁ - C₆ アルキル、C₃ - C₆ シクロアルキル、C₁ - C₆ アルケニル、ヒドロキシル、およびアミノから独立して選択され；かつ、

Rb₃ および Rb₅ は、水素、メチル、エチル、C₃ - C₆ シクロアルキル、C₁ - C₃ アルコキシ、およびアミノから独立して選択され、ここで、

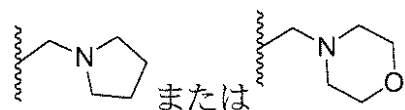
Rb₂ および Rb₃ ならびに / または Rb₅ および Rb₆ は、結合してシクロアルキルまたはヘテロ環を形成してもよいが、

ただし、

Ra_3 がアルコキシである場合、 Ra_1 は水素ではなく；

Ra_2 が

【化 9】



である場合、Rb₃ は水素ではなく；かつ、

Rb₂、Rb₅、および Rb₆ が水素である場合、Rb₃ は -CH₂OH ではないものとする]

の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、もしくは水和物の治療的有効量を投与する工程を含む。

【0026】

10

20

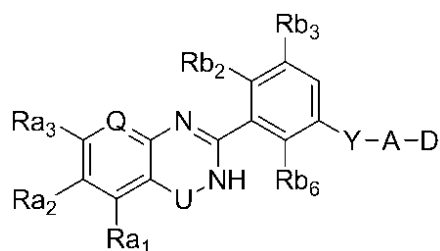
30

40

50

さらなる実施態様では、対象の I L - 6 および / または V C A M - 1 の発現を阻害し、またはこれらを減少させる方法は、少なくとも 1 つの式 V :

【化 1 0】



(V)

[式中 :

Q は、C R₆ および窒素から選択され ;

U は、C = O、C = S、S O₂、S = O、S R₁、C R₁ R₂、C R₁ O R₂、および C R₁ S R₂ から選択され ;

Y は、酸素、窒素、硫黄、N R₆、および C R₆ R₇ から選択され ;

A は C₁ - C₄ アルキルであり、ここで該アルキル鎖は、Y、D、R b₃ および / または R b₅ と結合してシクロアルキルまたはヘテロ環を形成してもよく ;

D は非存在であってよく、または存在していてもよく、存在する場合は - O R₁、および - N R₁ R₂ から選択され ;

R₁ および R₂ は、水素、C₁ - C₆ アルキル、C₃ - C₆ シクロアルキル、スルホンアミド、カルボキサミド、アシル、およびニトリルから独立して選択され、ここで、R₁ および R₂ は、結合してシクロアルキルまたはヘテロ環を形成してもよく ;

R₆ および R₇ は、水素、C₁ - C₆ アルキル、C₃ - C₆ シクロアルキル、C₁ - C₆ アルコキシ、ヒドロキシル、およびハロゲンから独立して選択され ;

R a₁、R a₂、および R a₃ は、水素、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ アルケニル、C₁ - C₆ アルキニル、C₁ - C₆ アルコキシ、C₃ - C₆ シクロアルキル、ハロゲン、アミノ、アミド、ヒドロキシル、およびヘテロ環から独立して選択され、ここで、R a₁ および R a₂ ならびに / または R a₂ および R a₃ は、結合してシクロアルキルまたはヘテロ環を形成してもよく ;

R b₂ および R b₆ は、水素、ハロゲン、C₁ - C₆ アルキル、および C₃ - C₆ シクロアルキルから独立して選択され ; かつ、

R b₃ は、水素、ハロゲン、C₁ - C₆ アルキル、C₃ - C₆ シクロアルキル、C₁ - C₆ アルコキシ、ヒドロキシル、およびアミノから選択され、ここで、

R b₂ および R b₃ ならびに / または R b₅ および R b₆ は、結合してシクロアルキルまたはヘテロ環を形成してもよいが、

ただし、

R a₁、R a₂、および R a₃ の少なくとも 1 つは水素ではなく ; かつ、

R a₁ および R a₃ が共に水素であり、かつ、Y = 窒素である場合、R a₂ は水素、- O A c、および - O M e ではないものとする]

の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、もしくは水和物の治療的有効量を投与する工程を含む。

【 0 0 2 7】

本発明は、1 つ以上の本発明の化合物 (すなわち、式 I、式 I I、式 I I I、式 I V、および式 V の化合物、ならびに式 I、I I、I I I、I V、および V の化合物の立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、および水和物) を少なくとも 1 つの医薬的に許容される担体、アジュバント、および / または賦形剤と共に含む医薬組成物も提供する。さらに、式 I、式 I I、式 I I I、式 I V、および式 V の化合物、ならびにその立体異性体、互変異性体、および医薬的に許容される塩および水和物を製造する方法が本発明に包含される。

【 0 0 2 8 】

本発明は、それを必要としている対象に1つ以上の式Ⅰ、式Ⅱ、式Ⅲ、式Ⅳ、式Ⅴの化合物、または式Ⅰ、式Ⅱ、式Ⅲ、式Ⅳ、および式Ⅴの化合物の互変異性体、立体異性体、医薬的に許容される塩、もしくは水和物の治療的有効量を投与することによって、心血管疾患および炎症性疾患ならびに関連疾患状態を治療および/または予防する方法をさらに提供する。本発明は対象、例えばヒトなどのインターロイキン-6 (IL-6) および血管細胞接着分子-1 (VCAM-1) の発現を制御する方法であって、本明細書に記載されている本発明の化合物のいずれかの治療的有効量または1つ以上の本発明の化合物を含む医薬的に許容される組成物を投与する工程を含む方法も含む。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 2 9 】

定義

本明細書で用いられている下記の単語、語句および記号は、それらが用いられている文脈において別段の指示がある範囲を除いて、一般的に下記の意味を有することが意図されている。下記の略語および用語は、全体にわたって示された意味を有する：

【 0 0 3 0 】

本明細書で用いられている「心血管疾患」は、VCAM-1および/またはIL-6によって媒介される心臓および循環系の疾患、障害および状態を指す。代表的な心血管疾患、例えばコレステロールまたは脂質関連障害は、限定されるものではないが、急性冠症候群、狭心症、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、アテローム性頸動脈硬化症、脳血管疾患、脳梗塞、うっ血性心不全、先天性心疾患、冠動脈心疾患、冠動脈疾患、冠動脈プラーク安定化、脂質異常症、異常リポタンパク血症、内皮機能障害、家族性高コレステロール血症、家族性複合型高脂血症、低リポタンパク血症、高トリグリセリド血症、高リポタンパク血症、高コレステロール血症、高血圧症、高脂血症、間欠性跛行、虚血、虚血再灌流傷害、虚血性心疾患、心虚血、代謝症候群、多発脳梗塞性認知症、心筋梗塞、肥満症、末梢血管疾患、再灌流傷害、再狭窄、腎動脈アテローム硬化症、リウマチ心疾患、脳卒中、血栓障害、一過性虚血発作、ならびにアルツハイマー病、肥満症、糖尿病、シンドロームX、インポテンシ、多発性硬化症、パーキンソン病および炎症性疾患と関連するリポタンパク異常症を含む。

【 0 0 3 1 】

本明細書で用いられている「炎症性疾患」は、VCAM-1および/またはIL-6によって媒介される疾患、障害および状態を指す。代表的な炎症性疾患は、限定されるものではないが、関節炎、喘息、皮膚炎、乾癬、嚢胞性線維症、移植後後期および慢性固形臓器拒絶 (post transplantation late and chronic solid organ rejection)、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、炎症性腸疾患、自己免疫性糖尿病、糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、糖尿病性脈管障害、眼炎症、ブドウ膜炎、鼻炎、虚血再灌流傷害、血管形成後再狭窄、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、糸球体腎炎、グレーブス病、胃腸アレルギー、結膜炎、アテローム性動脈硬化症、冠動脈疾患、狭心症、ならびに小動脈疾患を含む。

【 0 0 3 2 】

「対象」は、治療、観察、または実験の目的物であり、または目的物となるであろう動物、例えば哺乳類を指す。本明細書に記載されている方法は、ヒト治療および獣医学的適用の両方で有用でありうる。1つの実施態様では、対象はヒトである。

【 0 0 3 3 】

本明細書で用いられている「治療」または「～を治療すること」は、疾患もしくは障害、またはその少なくとも1つの識別可能な症状の改善を指す。別の実施態様では、「治療」または「～を治療すること」は、必ずしも患者によって識別可能ではない少なくとも1つの測定可能な身体的パラメーターの改善を指す。さらに別の実施態様では、「治療」または「～を治療すること」は、疾患または障害の進行を身体的に阻害すること、例えば、識別可能な症状の安定化をもたらすこと、生理的に阻害すること、例えば、身体的パラメーターの安定化をもたらすこと、またはその両方を指す。さらに別の実施態様では、「治

10

20

30

40

50

療」または「～を治療すること」は、疾患または障害の発症を遅延させることを指す。例えば、コレステロール障害を治療することは、血中コレステロールレベルを減少させることを含んでよい。

【 0 0 3 4 】

本明細書で用いられている「予防」または「～を予防すること」は、特定の疾患または障害に罹患するリスクの減少を指す。

【 0 0 3 5 】

2つの文字または記号の間に用いられているのではないダッシュ(「-」)は、置換基についての結合点を示すために用いられている。例えば、 $-CONH_2$ は炭素原子を通じて結合している。

10

【 0 0 3 6 】

「任意の」または「任意に」は、その後に記載されている現象または状況が生じても生じなくてもよいことを意味し、該記載は該現象または該状況が生じた場合および生じない場合を含む。例えば「任意に置換されたアリール」は、以下で定義する「アリール」および「置換アリール」の両方を包含する。当業者であれば理解できるであろうが、1つ以上の置換基を含有するいずれかの基について、該基は立体的に非実用的、合成的に実行不可能および/または本質的に不安定ないずれかの置換または置換パターンを導入することは意図していない。

【 0 0 3 7 】

本明細書で用いられている用語「水和物」は、化学量論量または非化学量論量の水が結晶構造に取り込まれている結晶形を指す。

20

【 0 0 3 8 】

本明細書で用いられている用語「アシル」は、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールに結合したカルボニルラジカルを指す。代表的なアシル基は、限定されるものではないが、アセチル、ホルミル、プロピオニル、およびベンゾイルなどを含む。

【 0 0 3 9 】

本明細書で用いられている用語「アルデヒド」または「ホルミル」は、 $-CHO$ を指す。

【 0 0 4 0 】

本明細書で用いられている用語「アルケニル」は、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を有する不飽和直鎖状または分岐状炭化水素を指し、例えば本明細書でそれぞれ(C_2-C_{22})アルケニル、(C_2-C_8)アルケニル、および(C_2-C_6)アルケニルと表記される、2~22、2~8、または2~6個の炭素原子の直鎖状または分岐状の基などを指す。代表的なアルケニル基は、限定されるものではないが、ビニル、アリル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ブタジエニル、ペンタジエニル、ヘキサジエニル、2-エチルヘキセニル、2-プロピル-2-ブテニル、および4-(2-メチル-3-ブテン)-ペンテニルを含む。

30

【 0 0 4 1 】

本明細書で用いられている用語「アルコキシ」は、酸素に結合したアルキル基($-O-$ アルキル-)を指す。「アルコキシ」基は、酸素に結合したアルケニル基(「アルケニルオキシ」)または酸素に結合したアルキニル基(「アルキニルオキシ」)基も含む。代表的なアルコキシ基は、限定されるものではないが、本明細書でそれぞれ(C_1-C_{22})アルコキシ、(C_1-C_8)アルコキシ、および(C_1-C_6)アルコキシと表記される1~22、1~8、または1~6個の炭素原子のアルキル、アルケニルまたはアルキニル基を有する基を含む。代表的なアルコキシ基は、限定されるものではないが、メトキシおよびエトキシを含む。

40

【 0 0 4 2 】

本明細書で用いられている用語「アルキル」は、飽和直鎖状または分岐状炭化水素を指し、例えば本明細書でそれぞれ(C_1-C_{22})アルキル、(C_1-C_8)アルキル、お

50

よび ($C_1 - C_6$) アルキルと表記される 1 ~ 22、1 ~ 8、または 1 ~ 6 個の炭素原子の直鎖状または分岐状の基などを指す。代表的なアルキル基は、限定されるものではないが、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、2 - メチル - 1 - プロピル、2 - メチル - 2 - プロピル、2 - メチル - 1 - ブチル、3 - メチル - 1 - ブチル、2 - メチル - 3 - ブチル、2, 2 - ジメチル - 1 - プロピル、2 - メチル - 1 - ペンチル、3 - メチル - 1 - ペンチル、4 - メチル - 1 - ペンチル、2 - メチル - 2 - ペンチル、3 - メチル - 2 - ペンチル、4 - メチル - 2 - ペンチル、2, 2 - ジメチル - 1 - ブチル、3, 3 - ジメチル - 1 - ブチル、2 - エチル - 1 - ブチル、ブチル、イソブチル、*t* - ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、およびオクチルを含む。

【0043】

本明細書で用いられている用語「アルキニル」は、少なくとも 1 つの炭素 - 炭素三重結合を有する不飽和直鎖状または分岐状炭化水素を指し、例えば本明細書でそれぞれ ($C_2 - C_{22}$) アルキニル、($C_2 - C_8$) アルキニル、および ($C_2 - C_6$) アルキニルと表記される 2 ~ 22、2 ~ 8、または 2 ~ 6 個の炭素原子の直鎖状または分岐状の基を指す。代表的なアルキニル基は、限定されるものではないが、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、メチルプロピニル、4 - メチル - 1 - ブチニル、4 - プロピル - 2 - ペンチニル、および 4 - ブチル - 2 - ヘキシニルを含む。

【0044】

本明細書で用いられている用語「アミド」は、 $-NR_aC(O)(R_b)-$ または $-C(O)NR_bR_c$ の形態であって、 R_a 、 R_b および R_c がそれぞれアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、および水素から独立して選択される形態を指す。アミドは炭素、窒素、 R_b 、または R_c を通じて別の基に結合してよい。アミドは環式であってもよく、例えば R_b および R_c は、結合して 3 ~ 12 員環、例えば 3 ~ 10 員環または 5 もしくは 6 員環を形成してよい。用語「アミド」は、スルホンアミド、尿素、ウレイド、カルバメート、カルバミン酸、およびその環式バージョンなどの基を包含する。用語「アミド」は、カルボキシ基に結合したアミド基、例えば、 $-アミド-COOH$ または塩、例えば $-アミド-COONa$ など、カルボキシ基に結合したアミノ基（例えば、 $-アミノ-COOH$ または塩、例えば $-アミノ-COONa$ など）も包含する。

【0045】

本明細書で用いられている用語「アミン」または「アミノ」は、 $-NR_dR_e$ または $-N(R_d)R_e-$ の形態であって、 R_d および R_e がアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、カルバメート、シクロアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、および水素から独立して選択される形態を指す。アミノは窒素を通じて親分子基に結合してよい。アミノは環式であってもよく、例えば R_d および R_e のいずれか 2 つが結合して、または N と共に 3 ~ 12 員環（例えば、モルホリノまたはピペリジニル）を形成してよい。用語アミノは、いずれかのアミノ基の対応する第 4 級アンモニウム塩も含む。代表的なアミノ基は、 R_d または R_e の少なくとも 1 つがアルキル基であるアルキルアミノ基を含む。

【0046】

本明細書で用いられている用語「アリール」は、単環式、二環式、または他の多環式の炭素環である芳香族環系を指す。アリール基は、アリール、シクロアルキル、およびヘテロシクリルから選択される 1 つ以上の環と任意に縮合してよい。本発明のアリール基は、アルコキシ、アリールオキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミド、アミノ、アリール、アリールアルキル、カルバメート、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ホルミル、ハロゲン、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヒドロキシル、ケトン、ニトロ、ホスフェート、スルフィド、スルフィニル、スルホニル、スルホン酸、スルホンアミド、およびチオケトンから選択される基で置換されていてよい。代表的なアリール基は、限定されるものではないが、フェニル、トリル、アントラセニル、フルオレニル、インデニル、アズレニル、およびナフチル、ならびにベンゾ

10

20

30

40

50

縮合した炭素環部分、例えば 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフチルなどを含む。代表的なアリール基は、限定されるものではないが、環が 6 個の炭素原子を含み、本明細書で「(C₆) アリール」と表記される単環式芳香族環系も含む。

【0047】

本明細書で用いられている用語「アリールアルキル」は、少なくとも 1 つのアリール置換基を有するアルキル基（例えば、- アリール - アルキル - ）を指す。代表的なアリールアルキル基は、限定されるものではないが、環が 6 個の炭素原子を含み、本明細書で「(C₆) アリールアルキル」と表記される単環式芳香族環系を有するアリールアルキルを含む。

【0048】

本明細書で用いられている用語「アリールオキシ」は、酸素原子に結合したアリール基を指す。代表的なアリールオキシ基は、限定されるものではないが、環が 6 個の炭素原子を含み、本明細書で「(C₆) アリールオキシ」と表記される単環式芳香族環系を有するアリールオキシを含む。

【0049】

本明細書で用いられている用語「アリールチオ」は、硫黄原子に結合したアリール基を指す。代表的なアリールチオ基は、限定されるものではないが、環が 6 個の炭素原子を含み、本明細書で「(C₆) アリールチオ」と表記される単環式芳香族環系を有するアリールチオを含む。

【0050】

本明細書で用いられている用語「アリールスルホニル」は、スルホニル基に結合したアリール基、例えば、- S(O)₂ - アリール - を指す。代表的なアリールスルホニル基は、限定されるものではないが、環が 6 個の炭素原子を含み、本明細書で「(C₆) アリールスルホニル」と表記される単環式芳香族環系を有するアリールスルホニルを含む。

【0051】

本明細書で用いられている用語「ベンジル」は、- CH₂ - フェニル基を指す。

【0052】

本明細書で用いられている用語「二環式アリール」は、別の芳香族または非芳香族の炭素環またはヘテロ環と縮合したアリール基を指す。代表的な二環式アリール基は、限定されるものではないが、ナフチルまたはその部分的還元型、例えばジ - 、テトラ - 、またはヘキサヒドロナフチルを含む。

【0053】

本明細書で用いられている用語「二環式ヘテロアリール」は、別の芳香族または非芳香族の炭素環またはヘテロ環と縮合しているヘテロアリール基を指す。代表的な二環式ヘテロアリールは、限定されるものではないが、1 つまたは両方の環がヘテロ原子を含有する 5, 6 または 6, 6 縮合系を含む。用語「二環式ヘテロアリール」は、1 つまたは両方の環が環ヘテロ原子を含有する縮合芳香族系の還元型または部分的還元型も包含する。該環系は、酸素、窒素、および硫黄から独立して選択される最大 3 個のヘテロ原子を含有してよい。該二環式系は、アルコキシ、アリールオキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミド、アミノ、アリール、アリールアルキル、カルバメート、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ホルミル、ハロゲン、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヒドロキシル、ケトン、ニトロ、ホスフェート、スルフィド、スルフィニル、スルホニル、スルホン酸、スルホンアミド、およびチオケトンから選択される 1 つ以上の基で任意に置換されていてよい。代表的な二環式ヘテロアリールは、限定されるものではないが、キナゾリニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾフラニル、インドリル、キノリニル、イソキノリニル、フタラジニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾピリジニル、およびベンゾフラニルを含む。

【0054】

本明細書で用いられている用語「カルバメート」は、- R_gOC(O)N(R_h)-、

10

20

30

40

50

- $R_g O C (O) N (R_h) R_i$ -、または - $O C (O) N R_h R_i$ の形態であって、 R_g 、 R_h および R_i がそれぞれアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、および水素から独立して選択される形態を指す。代表的なカルバメートは、限定されるものではないが、アリールカルバメートまたはヘテロアリールカルバメート（例えば、 R_g 、 R_h および R_i の少なくとも 1 つがアリールまたはヘテロアリールから独立して選択されるもの、例えばピリジン、ピリダジン、ピリミジン、およびピラジンなど）を含む。

【 0 0 5 5 】

本明細書で用いられている用語「カルボニル」は、- $C (O)$ - を指す。

【 0 0 5 6 】

本明細書で用いられている用語「カルボキシ」は、- $C O O H$ またはその対応するカルボン酸塩（例えば、- $C O O N a$ ）を指す。用語カルボキシは「カルボキシカルボニル」、例えばカルボニル基に結合したカルボキシ基、例えば、- $C (O) - C O O H$ または塩、例えば - $C (O) - C O O N a$ などを含む。

【 0 0 5 7 】

本明細書で用いられている用語「シアノ」は、- $C N$ を指す。

【 0 0 5 8 】

本明細書で用いられている用語「シクロアルコキシ」は、酸素に結合したシクロアルキル基を指す。

【 0 0 5 9 】

本明細書で用いられている用語「シクロアルキル」は、シクロアルカンに由来する 3 ~ 12 個の炭素、または本明細書で「($C_3 - C_8$) シクロアルキル」と表記される 3 ~ 8 個の炭素の飽和または不飽和の環式、二環式、または架橋二環式炭化水素基を指す。代表的なシクロアルキル基は、限定されるものではないが、シクロヘキサン、シクロヘキセン、シクロペンタン、およびシクロペンテンを含む。シクロアルキル基はアルコキシ、アリールオキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミド、アミノ、アリール、アリールアルキル、カルバメート、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ホルミル、ハロゲン、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヒドロキシル、ケトン、ニトロ、ホスフェート、スルフィド、スルフィニル、スルホニル、スルホン酸、スルホンアミドおよびチオケトンで置換されていてよい。シクロアルキル基は他の飽和もしくは不飽和シクロアルキル、アリール、またはヘテロシクリル基と縮合してよい。

【 0 0 6 0 】

本明細書で用いられている用語「ジカルボン酸」は、少なくとも 2 つのカルボン酸基を含有する基、例えば飽和および不飽和炭化水素のジカルボン酸ならびにその塩を指す。代表的なジカルボン酸はアルキルジカルボン酸を含む。ジカルボン酸はアルコキシ、アリールオキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミド、アミノ、アリール、アリールアルキル、カルバメート、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ホルミル、ハロゲン、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、水素、ヒドロキシル、ケトン、ニトロ、ホスフェート、スルフィド、スルフィニル、スルホニル、スルホン酸、スルホンアミドおよびチオケトンで置換されていてよい。ジカルボン酸は、限定されるものではないが、コハク酸、グルタル酸、アジピン酸、スベリン酸、セバシン酸、アゼライン酸、マレイン酸、フタル酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、マロン酸、フマル酸、(+) / (-) - リンゴ酸、(+) / (-) 酒石酸、イソフタル酸、およびテレフタル酸を含む。ジカルボン酸はそのカルボン酸誘導体、例えば無水物、イミド、ヒドラジド（例えば、コハク酸無水物およびコハク酸イミド）をさらに含む。

【 0 0 6 1 】

用語「エステル」は、構造 - $C (O) O$ -、- $C (O) O - R_j$ -、- $R_k C (O) O - R_j$ -、または - $R_k C (O) O$ - であって、O が水素に結合しておらず、かつ、 R_j および R_k がアルコキシ、アリールオキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミド、アミノ、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、エーテル、ハロアルキル、ヘ

10

20

30

40

50

テロアリール、およびヘテロシクリルから独立して選択されてよい構造を指す。 R_k は水素であってよいが、 R_j は水素になることはできない。エステルは環式であってよく、例えば炭素原子と R_j 、酸素原子と R_k 、または R_j と R_k が結合して3～12員環を形成してよい。代表的なエステルは、限定されるものではないが、 R_j または R_k の少なくとも1つがアルキルであるアルキルエステル、例えば-O-C(O)-アルキル、-C(O)-O-アルキル、および-アルキル-C(O)-O-アルキルを含む。代表的なエステルは、例えば R_j または R_k の少なくとも1つがヘテロアリール基、例えばピリジン、ピリダジン、ピリミジンまたはピラジンであるアリールまたはヘテロアリールエステル、例えばニコチン酸エステルも含む。代表的なエステルは、酸素が親分子に結合している構造- R_k -C(O)-O-を有する逆エステル(reverse esters)も含む。代表的な逆エステル(reverse esters)はスクシネート、D-アルギニナート、L-アルギニナート、L-リシネート、およびD-リシネートを含む。エステルはカルボン酸無水物および酸ハロゲン化物も含む。

10

【0062】

用語「エーテル」は、構造- R_l -O- R_m -であって、 R_l および R_m が独立してアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、およびエーテルであってよい構造を指す。エーテルは R_l または R_m を通じて親分子基に結合してよい。代表的なエーテルは、限定されるものではないが、アルコキシアルキルおよびアルコシアリール基を含む。エーテルはポリエーテル、例えば、 R_l および R_m の1つまたは両方がエーテルであるものも含む。

20

【0063】

本明細書で用いられている用語「ハロ」、「ハロゲン」または「Hal」は、F、Cl、Br、またはIを指す。

【0064】

本明細書で用いられている用語「ハロアルキル」は、1つ以上のハロゲン原子で置換されたアルキル基を指す。「ハロアルキル」は1つ以上のハロゲン原子で置換されたアルケニルまたはアルキニル基も包含する。

【0065】

本明細書で用いられている用語「ヘテロアリール」は、1つ以上のヘテロ原子、例えば1～3個のヘテロ原子、例えば窒素、酸素、または硫黄を含有する単環式、二環式、または他の多環式の芳香族環系を指す。ヘテロアリールは、アルコキシ、アリールオキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミド、アミノ、アリール、アリールアルキル、カルバメート、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ホルミル、ハロゲン、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヒドロキシル、ケトン、ニトロ、ホスフェート、スルフィド、スルフィニル、スルホニル、スルホン酸、スルホンアミドおよびチオケトンを含む1つ以上の置換基で置換されていてよい。ヘテロアリールは非芳香族環と縮合していてもよい。ヘテロアリール基の説明に役立つ実例は、限定されるものではないが、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、(1,2,3)-および(1,2,4)-トリアゾリル、ピラジニル、ピリミジニル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソオキサゾリル、チアゾリル、フリル、フェニル、イソオキサゾリル、およびオキサゾリルを含む。代表的なヘテロアリール基は、限定されるものではないが、本明細書で「(C₂-C₅)ヘテロアリール」と表記される環が2～5個の炭素原子および1～3個のヘテロ原子を含む単環式芳香族環を含む。

30

40

【0066】

本明細書で用いられている用語「ヘテロ環」、「ヘテロシクリル」、または「ヘテロ環式」は、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1、2、または3個のヘテロ原子を含有する飽和または不飽和の3、4、5、6、または7員環を指す。ヘテロ環は芳香族(ヘテロアリール)または非芳香族であってよい。ヘテロ環は、アルコキシ、アリールオキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミド、アミノ、アリール、アリールアル

50

キル、カルバメート、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ホルミル、ハロゲン、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヒドロキシル、ケトン、ニトロ、ホスフェート、スルフィド、スルフィニル、スルホニル、スルホン酸、スルホンアミド、およびチオケトンを含む1つ以上の置換基で置換されていてよい。ヘテロ環は、上記ヘテロ環のいずれかがアリール、シクロアルキル、およびヘテロ環から独立して選択される1または2個の環と縮合している二環式、三環式、および四環式基も含む。代表的なヘテロ環は、アクリジニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、ピオチニル、シンノリニル、ジヒドロフリル、ジヒドロインドリル、ジヒドロピラニル、ジヒドロチエニル、ジチアゾリル、フリル、ホモピペリジニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、インドリル、イソキノリル、イソチアゾリジニル、イソチアゾリル、イソオキサゾリジニル、イソオキサゾリル、モルホリニル、オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、オキサゾリル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピラニル、ピラゾリジニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピラゾリニル、ピリダジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリミジル、ピロリジニル、ピロリジン-2-オニル、ピロリニル、ピロリル、キノリニル、キノキサロイル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロイソキノリル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロキノリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、チアゾリジニル、チアゾリル、チエニル、チオモルホリニル、チオピラニル、およびトリアゾリルを含む。

10

【0067】

本明細書で用いられている用語「ヒドロキシ」および「ヒドロキシル」は、-OHを指す。

20

【0068】

本明細書で用いられている用語「ヒドロキシアルキル」は、アルキル基に結合したヒドロキシを指す。

【0069】

本明細書で用いられている用語「ヒドロキシアリール」は、アリール基に結合したヒドロキシを指す。

【0070】

本明細書で用いられている用語「ケトン」は、構造 $-C(O)-R_n$ (例えばアセチル、 $-C(O)CH_3$) または $-R_n-C(O)-R_o-$ を指す。ケトンは R_n または R_o を通じて別の基に結合していてよい。 R_n または R_o はアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、もしくはアリールであってよく、または R_n および R_o は結合して3~12員環を形成していてよい。

30

【0071】

本明細書で用いられている用語「モノエステル」は、カルボン酸の1つがエステルとして官能化されており、かつ、もう一方のカルボン酸が遊離のカルボン酸またはカルボン酸の塩であるジカルボン酸の類似体を指す。モノエステルの例は、限定されるものではないが、コハク酸、グルタル酸、アジピン酸、スベリン酸、セバシン酸、アゼライン酸、シュウ酸、およびマレイン酸のモノエステルを含む。

【0072】

本明細書で用いられている用語「ニトロ」は、 $-NO_2$ を指す。

40

【0073】

本明細書で用いられている用語「パーフルオロアルコキシ」は、全ての水素原子がフッ素原子に交換されているアルコキシ基を指す。

【0074】

本明細書で用いられている用語「パーフルオロアルキル」は、全ての水素原子がフッ素原子に交換されているアルキル基を指す。代表的なパーフルオロアルキル基は、限定されるものではないが、 C_1-C_5 パーフルオロアルキル、例えばトリフルオロメチルを含む。

【0075】

50

本明細書で用いられている用語「パーフルオロシクロアルキル」は、全ての水素原子がフッ素原子に交換されているシクロアルキル基を指す。

【0076】

本明細書で用いられている用語「フェニル」は、6員の炭素環式芳香族環を指す。フェニル基はシクロヘキサンまたはシクロペンタン環と縮合していてもよい。フェニルは、アルコキシ、アリーロキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミド、アミノ、アリール、アリールアルキル、カルバメート、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ホルミル、ハロゲン、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヒドロキシル、ケトン、ニトロ、ホスフェート、スルフィド、スルフィニル、スルホニル、スルホン酸、スルホンアミド、およびチオケトンを含む1つ以上の置換基で置換されていてよい。

10

【0077】

本明細書で用いられている用語「ホスフェート」は、構造 $-OP(O)O_2-$ 、 $-R_xOP(O)O_2-$ 、 $-OP(O)O_2R_y-$ 、または $-R_xOP(O)O_2R_y-$ であって、 R_x および R_y がアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、または水素であってよい構造を指す。

【0078】

本明細書で用いられている用語「スルフィド」は、構造 $-R_zS-$ であって、 R_z がアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルであってよい構造を指す。スルフィドは環式であってよく、3～12員環を形成していてよい。本明細書で用いられている用語「アルキルスルフィド」は、硫黄原子に結合したアルキル基を指す。

20

【0079】

本明細書で用いられている用語「スルフィニル」は、構造 $-S(O)O-$ 、 $-R_pS(O)O-$ 、 $-R_pS(O)OR_q-$ 、または $-S(O)OR_q-$ であって、 R_p および R_q がアルキル、アルケニル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、またはヒドロキシルであってよい構造を指す。代表的なスルフィニル基は、限定されるものではないが、 R_p または R_q の少なくとも1つがアルキル、アルケニル、またはアルキニルであるアルキルスルフィニルを含む。

【0080】

30

本明細書で用いられている用語「スルホンアミド」は、構造 $-(R_r)-N-S(O)_2-R_s-$ または $-R_t(R_r)-N-S(O)_2-R_s$ であって、 R_t 、 R_r 、および R_s が、例えば、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、またはヘテロシクリルであってよい構造を指す。代表的なスルホンアミドは、アルキルスルホンアミド（例えば、 R_s がアルキル）、アリールスルホンアミド（例えば、 R_s がアリール）、シクロアルキルスルホンアミド（例えば、 R_s がシクロアルキル）、およびヘテロシクリルスルホンアミド（例えば、 R_s がヘテロシクリル）を含む。

【0081】

本明細書で用いられている用語「スルホネート」は、 $-OSO_3^-$ を指す。スルホネートは、 $-OSO_3Na$ および $-OSO_3K$ などの塩および酸の $-OSO_3H$ を含む。

40

【0082】

用語「スルホン酸」は、 $-SO_3H$ - ならびにその対応する塩（例えば、 $-SO_3K$ - および $-SO_3Na$ - ）を指す。

【0083】

本明細書で用いられている用語「スルホニル」は、構造 R_uSO_2- であって、 R_u がアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、またはヘテロシクリル（例えば、アルキルスルホニル）であってよい構造を指す。本明細書で用いられている用語「アルキルスルホニル」は、スルホニル基に結合したアルキル基を指す。「アルキルスルホニル」基は任意にアルケニルまたはアルキニル基を含有していてよい。

【0084】

50

用語「チオケトン」は、構造 - $R_v - C(S) - R_w$ - を指す。ケトンは、 R_v または R_w を通じて別の基に結合してよい。 R_v または R_w はアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、もしくはアリーールであってよく、または R_v および R_w は結合して 3 ~ 12 員環を形成してよい。

【0085】

「アルキル」基はアルコキシ、アリーールオキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミド、アミノ、アリーール、アリーールアルキル、カルバメート、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ホルミル、ハロゲン、ハロアルキル、ケトン、ヘテロアリーール、ヘテロシクリル、ヒドロキシル、ニトロ、ホスフェート、スルフィド、スルフィニル、スルホニル、スルホン酸、スルホンアミド、チオケトン、ウレイド、および N から選択される少なくとも 1 つの基で置換され、分断され、または分岐されていてよい。置換基は分岐し、置換または非置換のヘテロ環またはシクロアルキルを形成してよい。

10

【0086】

「アルケニル」、「アルキニル」、「アルコキシ」、「アミノ」および「アミド」基は、アルコキシ、アリーールオキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミド、アミノ、アリーール、アリーールアルキル、カルバメート、カルボニル、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、エステル、エーテル、ホルミル、ハロゲン、ハロアルキル、ヘテロアリーール、ヘテロシクリル、ヒドロキシル、ケトン、ニトロ、ホスフェート、スルフィド、スルフィニル、スルホニル、スルホン酸、スルホンアミド、チオケトン、ウレイド、および N から選択される少なくとも 1 つの基で置換され、分断され、または分岐されていてよい。置換基は分岐し、置換または非置換のヘテロ環またはシクロアルキルを形成してよい。

20

【0087】

本明細書で用いられている「適切な置換基」は、本発明の化合物またはこれらを製造するために有用な中間体の合成的または医薬的有用性を無効にしない基を指す。適切な置換基の例は、限定されるものではないが： C_{1-22} 、 C_{1-8} 、および C_{1-6} のアルキル、アルケニルまたはアルキニル； C_{1-6} アリーール、 C_{2-5} ヘテロアリーール； C_{3-7} シクロアルキル； C_{1-22} 、 C_{1-8} 、および C_{1-6} アルコキシ； C_6 アリーールオキシ；-CN；-OH；オキソ；ハロ、カルボキシ；アミノ、例えば -NH(C_{1-22} 、 C_{1-8} 、または C_{1-6} アルキル)、-N(C_{1-22} 、 C_{1-8} 、および C_{1-6} アルキル)₂、-NH((C_6)アリーール)、または -N((C_6)アリーール)₂；ホルミル；ケトン、例えば -CO(C_{1-22} 、 C_{1-8} 、および C_{1-6} アルキル)、-CO((C_6 アリーール)エステル、例えば -CO₂(C_{1-22} 、 C_{1-8} 、および C_{1-6} アルキル)ならびに -CO₂(C_6 アリーール)を含む。当業者であれば、本発明の化合物の安定性ならびに薬理学的および合成的活性に基づいて適切な置換基を容易に選択することができるであろう。

30

【0088】

本明細書で用いられている「~を阻害すること」は、IL-6 mRNA および/もしくは VCAM-1 mRNA の発現、ならびに/またはタンパク質のレベルを遮断、抑制、または他のいずれかの方法で減少させることを指す。

40

【0089】

本明細書で用いられている「~を減少させること」は、例えば、IL-6 mRNA および/もしくは VCAM-1 mRNA の発現、ならびに/またはタンパク質のレベルを阻害、除去、および/または修飾することによって、IL-6 および/または VCAM-1 の全体レベルを減少させることを指す。

【0090】

本明細書で用いられている用語「医薬的に許容される担体」は、医薬的投与に適合するあらゆる溶媒、分散媒、コーティング剤、等張剤および吸収遅延剤などを指す。医薬活性物質のための該媒体および薬剤の使用は、当該技術分野で周知である。組成物は、補助的機能、追加的機能、または治療機能の増強を提供する他の活性化合物を含有してもよい。

50

【 0 0 9 1 】

本明細書で用いられている用語「医薬的に許容される組成物」は、1つ以上の医薬的に許容される担体と共に製剤化される、本明細書で開示される少なくとも1つの化合物を含む組成物を指す。

【 0 0 9 2 】

本明細書で用いられている用語「医薬的に許容されるプロドラッグ」は、正しい医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、およびアレルギー反応がなくヒトおよび下等動物の組織と接触させて使用するのに適切であり、合理的なベネフィット/リスク比に比例し、かつ、それらの意図された使用に効果的な本発明の化合物のプロドラッグ、ならびに、可能であれば、本発明の化合物の双性イオン型を表す。その考察は、Higuchi et al., "Pro-
drugs as Novel Delivery Systems," ACS Symposium Series, Vol. 14、およびRoche, E.
B., ed. Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987に提供されており、その両文献は参照することによって本
明細書に援用される。

【 0 0 9 3 】

用語「医薬的に許容される塩」は、本組成物中に用いられる化合物に存在してよい酸性または塩基性基の塩を指す。本組成物に含まれる塩基性化合物は、様々な無機および有機酸と様々な塩を形成することができる。該塩基性化合物の医薬的に許容される酸付加塩を製造するために用いられてもよい酸は、限定されるものではないが、硫酸塩、クエン酸塩、リンゴ酸塩 (malate)、酢酸塩、シュウ酸塩、塩化物塩、臭化物塩、ヨウ化物塩、硝酸塩、硫酸塩、硫酸水素塩、リン酸塩、過リン酸塩、イソニコチン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、オレイン酸塩、タンニン酸塩、パントテン酸塩、酒石酸水素塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、ゲンチシン酸塩 (gentisinate)、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルカロン酸塩 (glucuronate)、糖酸塩 (saccharate)、ギ酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p - トルエンスルホン酸塩およびパモ酸塩 (すなわち、1, 1' - メチレン - ビス - (2 - ヒドロキシ - 3 - ナフトエ酸塩)) を含む無毒性酸付加塩、すなわち、薬理学的に許容されるアニオンを含有する塩を形成する酸である。アミノ部分を含む本組成物に含まれる化合物は、上記の酸に加えて、様々なアミノ酸と医薬的に許容される塩を形成してよい。本組成物に含まれる酸性の化合物は、様々な薬理学的に許容されるカチオンと塩基塩 (base salts) を形成することができる。該塩の例はアルカリ金属またはアルカリ土類金属塩、特に、カルシウム、マグネシウム、ナトリウム、リチウム、亜鉛、カリウム、および鉄塩を含む。

【 0 0 9 4 】

本開示の化合物は、1つ以上のキラル中心および/または二重結合を含有してよく、それゆえ、立体異性体、例えば幾何異性体、エナンチオマーまたはジアステレオマーとして存在してよい。本明細書で用いられている用語「立体異性体」は、全ての幾何異性体、エナンチオマーまたはジアステレオマーからなる。これらの化合物は、立体炭素原子 (stereogenic carbon atom) の周りの置換基の立体配置に依存して、記号「R」または「S」によって示されてよい。本発明は、これらの化合物の様々な立体異性体およびその混合物を包含する。立体異性体は、エナンチオマーおよびジアステレオマーを含む。エナンチオマーまたはジアステレオマーの混合物は、命名法において「(±)」で示されてよいが、当業者であれば構造が黙示的なキラル中心を含有してよいことを認識できるであろう。

【 0 0 9 5 】

本発明の化合物の個々の立体異性体は、不斉もしくは立体中心を含有する市販の出発物質から合成的に製造することができ、または、ラセミ混合物を製造し、次いで当業者に周知の分割方法を用いることによって製造することができる。これらの分割方法は、限定されるものではないが、(1) エナンチオマーの混合物をキラル補助基に付着し、生じたジアステレオマーの混合物を再結晶もしくはクロマトグラフィーによって分離し、補助基から光学的に純粋な生成物を遊離させる方法、(2) 光学活性な分割剤を利用して塩形成を

行う方法、または(3)キラルクロマトグラフィーカラムを用いて光学エナンチオマーの混合物の直接分離を行う方法、を含む。立体異性体の混合物は、周知の方法、例えば、限定されるものではないが、キラル相ガスクロマトグラフィー、キラル相高速液体クロマトグラフィー、キラル塩錯体として化合物を結晶化する方法、および/またはキラル溶媒中で化合物を結晶化する方法などによってそれらの構成成分の立体異性体に分割することもできる。立体異性体は、周知の不斉合成法によって立体異性体的に純粋な(stereomerically-pure)中間体、試薬、および触媒から得ることもできる。

【0096】

本発明の化合物に幾何異性体が存在してもよい。本発明は、炭素-炭素二重結合の周りの置換基の配置または炭素環周りの置換基の配置に起因する様々な幾何異性体およびその混合物を包含する。炭素-炭素二重結合の周りの置換基は、「Z」または「E」立体配置として示され、用語「Z」および「E」はIUPAC標準名に従って用いられる。特に示さない限り、二重結合を描写している構造は、EおよびZ異性体の両方を包含する。

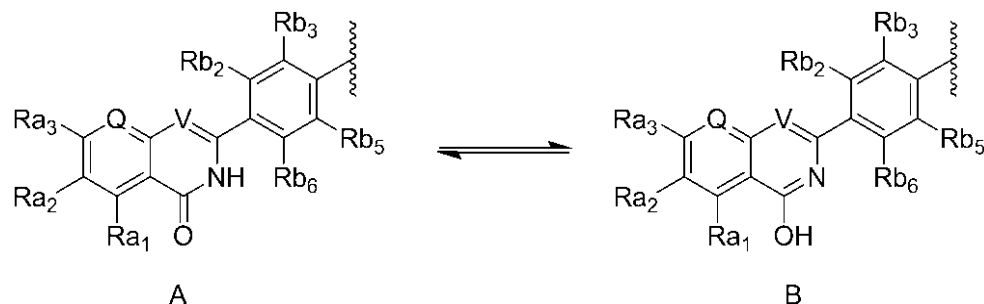
【0097】

あるいは、炭素-炭素二重結合の周りの置換基は、「シス」または「トランス」と表記されてもよく、ここで「シス」は二重結合の同じ側にある置換基を表し、「トランス」は二重結合の反対側にある置換基を表す。炭素環周りの置換基の配置は、「シス」または「トランス」として示される。用語「シス」は環の面の同じ側にある置換基を表し、用語「トランス」は環の面の反対側にある置換基を表す。置換基が環の面の同じ側と反対側の両方に配置された化合物の混合物は、「シス/トランス」と示される。

【0098】

本明細書で開示される化合物は互変異性体として存在してよく、互変異性体構造の1つのみが描写されている場合であっても、本発明の範囲に両互変異性型が包含されることが意図されている。例えば、下記の化合物Aに対するいずれかの請求は、互変異性体構造Bを含み(逆の場合も同じ)、さらにその混合物を含むと理解されるべきである。

【化11】



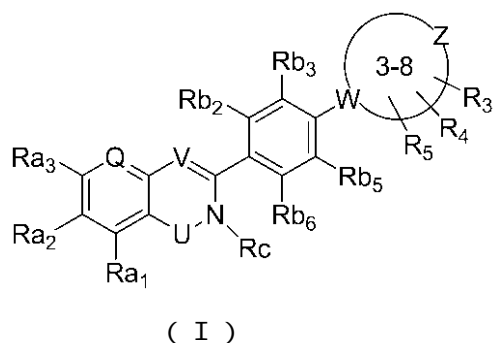
【0099】

代表的な実施態様

式I 方法および化合物

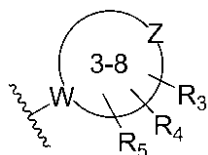
特定の実施態様では、対象のIL-6および/またはVCAM-1の発現を阻害し、またはこれらを減少させる方法は、少なくとも1つの式I:

【化12】



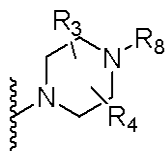
[式中:]

【化 1 3】



は

【化 1 4】



10

であり；

R_3 および R_4 は、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルケニル、 $C_1 - C_6$ アルキニル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、アリールオキシ、アリール、ヒドロキシル、アミノ、アミド、オキソ、 $-CN$ 、およびスルホンアミドから独立して選択され；かつ、

R_8 は、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルケニル、アシル、および $C_1 - C_6$ アルキニルから選択される]

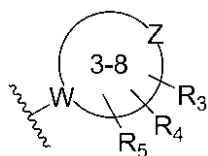
20

の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、もしくは水和物の治療的有効量を投与する工程を含む。

【0 1 0 0】

いくつかの実施態様では、対象の IL - 6 および / または VCAM - 1 の発現を阻害し、またはこれらを減少させる方法は、

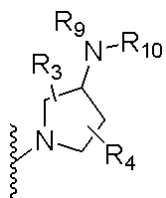
【化 1 5】



30

が

【化 1 6】



40

であり；

R_3 および R_4 が、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルケニル、 $C_1 - C_6$ アルキニル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、アリールオキシ、アリール、ヒドロキシル、アミノ、アミド、オキソ、 $-CN$ 、およびスルホンアミドから独立して選択され；かつ、

R_9 および R_{10} が、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルケニル、 $C_1 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、アリール、ヘテロ環、スルホニル、カルバメート、カルボキサミド、およびアシルから独立して選択される、

少なくとも 1 つの式 I の化合物の治療的有効量を投与する工程を含む。

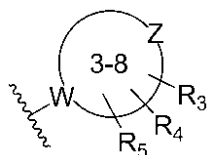
【0 1 0 1】

いくつかの実施態様では、対象の IL - 6 および / または VCAM - 1 の発現を阻害し

50

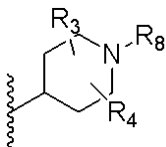
、またはこれらを減少させる方法は、

【化 1 7】



が

【化 1 8】



10

であり；

R₃ および R₄ が、水素、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ アルケニル、C₁ - C₆ アルキニル、C₁ - C₆ アルコキシ、C₃ - C₆ シクロアルキル、アリーロキシ、アリール、ヒドロキシル、アミノ、アミド、オキソ、-CN、およびスルホンアミドから独立して選択され；かつ、

R₈ が、水素、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ アルケニル、C₁ - C₆ アルキニル、アシル、および C₃ - C₆ シクロアルキルから選択される、
少なくとも 1 つの式 I の化合物の治療的有効量を投与する工程を含む。

20

【0102】

いくつかの実施態様では、対象の IL - 6 および / または VCAM - 1 の発現を阻害し、またはこれらを減少させる方法は、

U が C = O であり；

R_c が水素であり；

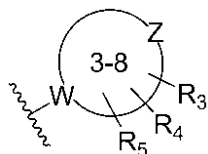
R_{a2} が水素であり；

R_{a1} および R_{a3} が、C₁ - C₆ アルコキシ、水素、およびハロゲンから独立して選択され；

30

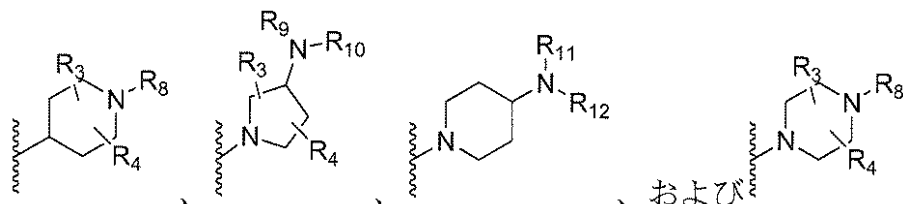
R_{b2}、R_{b3}、R_{b5}、および R_{b6} がそれぞれ水素であり；

【化 1 9】



が

【化 2 0】



40

から選択され；

R₃ および R₄ が、水素および C₁ - C₆ アルキルから独立して選択され；

R₈ が、C₁ - C₆ アルキルおよび水素から選択され；かつ、

R₉、R₁₀、R₁₁、および R₁₂ が、C₁ - C₆ アルキル、水素、アシル、およびスルホニルから独立して選択される、

50

少なくとも 1 つの式 I の化合物の治療的有効量を投与する工程を含む。

【 0 1 0 3 】

いくつかの実施態様では、対象の I L - 6 および / または V C A M - 1 の発現を阻害し、またはこれらを減少させる方法は、

U が C = O であり；

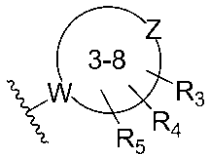
R c が水素であり；

R a ₂ が水素であり；

R a ₁ および R a ₃ が、メトキシ、水素、およびハロゲンから独立して選択され；

R b ₂、R b ₃、R b ₅、および R b ₆ がそれぞれ水素であり；

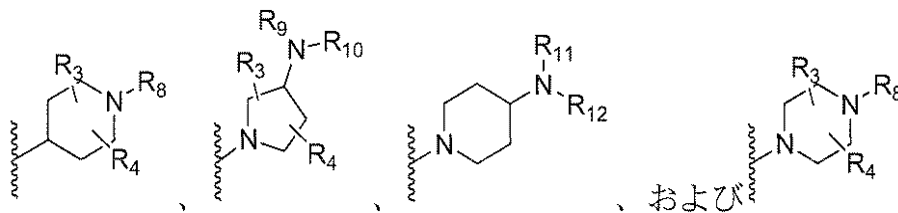
【化 2 1】



10

が

【化 2 2】



20

から選択され；

R ₃ および R ₄ が、水素およびメチルから独立して選択され；

R ₈ が、水素、ヒドロキシエチル、ブチル、アセチル、イソプロピル、4 - ヘキサノイル、4 - イソブチリル、ベンゾイル、4 - フルオロベンゾイル、4 - ピコリノイル、4 - ニコチノイル、4 - イソニコチノイル、チオフエン - 2 - カルボニル、5 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル、3, 3, 3 - トリフルオロプロパノイル、2, 5 - ジクロロチオフエン - 3 - カルボニル、シクロプロパンカルボニル、4 - フルオロベンジル、ベンジル、2, 2, 2 - トリフルオロエチル、tertブトキシカルボニル、およびホルミルから選択され；

30

R ₉ および R ₁₀ が、水素、メチル、シクロプロピルメチル、およびアセチルから独立して選択され；かつ、

R ₁₁ および R ₁₂ が、水素、アセチル、メタンスルホニル、ジメチルアミノカルボニル、ベンゾイル、ベンジル、エチル、およびイソプロピルから独立して選択される、

少なくとも 1 つの式 I の化合物の治療的有効量を投与する工程を含む。

【 0 1 0 4 】

特定の実施態様では、対象の I L - 6 および / または V C A M - 1 の発現を阻害し、またはこれらを減少させる方法は、

40

5, 7 - ジメトキシ - 2 - (4 - モルホリノフェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン；

2 - (4 - ((3 R, 5 S) - 4 - アセチル - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 5, 7 - ジメトキシピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 4 (3 H) - オン；

2 - (4 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) フェニル) - 5, 7 - ジメトキシピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 4 (3 H) - オン；

2 - (4 - ((3 R, 5 S) - 4 - アセチル - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 5 - メトキシ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) キナゾリン - 4 (3 H) - オン；

50

2 - (4 - (4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 5 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

2 - (4 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 5 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

5 , 7 - ジメトキシ - 2 - (4 - (ピペラジン - 1 - イル) フェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

N - (1 - (4 - (5 , 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) フェニル) ピペリジン - 4 - イル) アセトアミド ;

N - (1 - (4 - (5 , 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) フェニル) ピペリジン - 4 - イル) メタンスルホンアミド ;

3 - (1 - (4 - (5 , 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) フェニル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 , 1 - ジメチルウレア ;

2 - (4 - (4 - ヘキサノイルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 5 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

2 - (4 - (4 - イソブチリルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 5 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

2 - (4 - (4 - ベンゾイルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 5 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

2 - (4 - (4 - (4 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 5 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

N - (1 - (4 - (5 , 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) フェニル) ピペリジン - 4 - イル) ベンズアミド ;

5 , 7 - ジメトキシ - 2 - (4 - (4 - ピコリノイルピペラジン - 1 - イル) フェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

5 , 7 - ジメトキシ - 2 - (4 - (4 - ニコチノイルピペラジン - 1 - イル) フェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

2 - (4 - (4 - イソニコチノイルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 5 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

5 , 7 - ジメトキシ - 2 - (4 - (4 - (チオフェン - 2 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

2 - (4 - (4 - (5 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 5 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

5 , 7 - ジメトキシ - 2 - (4 - (4 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロプロパノイル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

2 - (4 - (4 - (2 , 5 - ジクロロチオフェン - 3 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 5 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

2 - (4 - (4 - (シクロプロパンカルボニル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 5 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

2 - (4 - (4 - (4 - フルオロベンジル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 5 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

2 - (4 - (4 - ベンジルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 5 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

2 - (4 - (4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

2 - (4 - (4 - ブチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 5 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

2 - (4 - (4 - アセチル - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル) フェニル) - 5 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

2 - (4 - (1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル) フェニル) - 5 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

10

20

30

40

50

5, 7 - ジメトキシ - 2 - (4 - (4 - メチル - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル) フェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

N - (1 - (4 - (5, 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) フェニル) ピペリジン - 4 - イル) - N - エチルアセトアミド ;

2 - (4 - ((3 R, 5 S) - 4 - アセチル - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 5, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

2 - (4 - ((3 R, 5 S) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 5, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

2 - (4 - (4 - アセチル - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 5, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

N - (1 - (4 - (5, 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) フェニル) ピロリジン - 3 - イル) アセトアミド ;

2 - (4 - (4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 8 - メトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

2 - (4 - (4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 5, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

N - (1 - (4 - (5, 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) フェニル) ピペリジン - 4 - イル) - N - イソプロピルアセトアミド ;

5 - クロロ - 2 - (4 - (4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル) フェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

2 - (4 - ((3 R, 5 S) - 4 - イソプロピル - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 5, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

5, 7 - ジメトキシ - 2 - (4 - (ピペリジン - 4 - イル) フェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

5, 7 - ジメトキシ - 2 - (4 - (3 - (メチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル) フェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

tert - ブチル 4 - (4 - (5, 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) フェニル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート ;

N - (1 - (4 - (5, 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) フェニル) ピロリジン - 3 - イル) - N - メチルアセトアミド ;

2 - (4 - (4 - (イソプロピルアミノ) ピペリジン - 1 - イル) フェニル) - 5, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

2 - (4 - (1 - アセチルピペリジン - 4 - イル) フェニル) - 5, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

5, 7 - ジメトキシ - 2 - (4 - (3 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

N - ベンジル - N - (1 - (5 - (5, 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) アセトアミド ;

2 - (6 - (4 - (ベンジルアミノ) ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 5, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

4 - (4 - (5, 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) フェニル) ピペラジン - 1 - カルバルデヒド ;

2 - (4 - (2 - (1 - アセチルアゼチジン - 3 - イル) エトキシ) - 3, 5 - ジメチルフェニル) - 5, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

2 - (4 - (3 - (シクロプロピルメチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル) フェニル) - 5, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン ; および

5, 7 - ジメトキシ - 2 - (4 - (4 - オキソピペリジン - 1 - イル) フェニル) ピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 4 (3 H) - オン、

から選択される少なくとも 1 つの式 I の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、もしくは水和物の治療的有効量を投与する工程を含む。

10

20

30

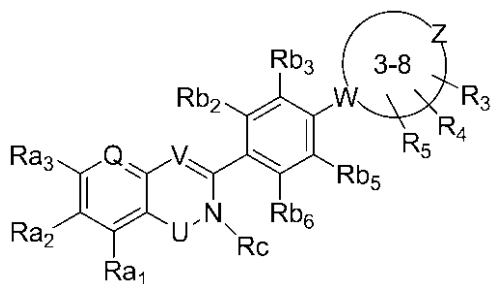
40

50

【 0 1 0 5 】

本発明の別の態様は、式 I :

【 化 2 3 】



(I)

[式中 :

QおよびVは、CHおよび窒素から独立して選択され；

Uは、C=OおよびSO₂から選択され；

Wは、炭素および窒素から選択され；

Rcは、水素、C₁-C₆アルキル、およびC₃-C₆シクロアルキルから選択され；

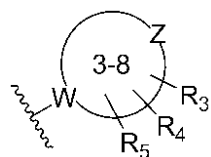
Ra₁、Ra₂、およびRa₃は、水素、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆アルケニル、C₁-C₆アルキニル、C₁-C₆アルコキシ、ハロゲン、アミノ、アミド、ヒドロキシル、ヘテロ環、およびC₃-C₆シクロアルキルから独立して選択され、ここでRa₁およびRa₂ならびに/またはRa₂およびRa₃は、結合してシクロアルキルまたはヘテロ環を形成してもよく；

Rb₂およびRb₆は、水素、ハロゲン、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆アルケニル、C₃-C₆シクロアルキル、ヒドロキシル、およびアミノから独立して選択され；

Rb₃およびRb₅は、水素、ハロゲン、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆アルコキシ、C₃-C₆シクロアルキル、ヒドロキシル、およびアミノから独立して選択され、ここで、

Rb₂およびRb₃ならびに/またはRb₅およびRb₆は、結合してシクロアルキルまたはヘテロ環を形成してもよく；

【 化 2 4 】



は3～8員環系を表し、ここで：

Wは、炭素および窒素から選択され；

Zは、CR₆R₇、NR₈、酸素、硫黄、-S(O)-、および-SO₂-から選択され；

該環系は、シクロアルキル、ヘテロ環、およびフェニルから選択される別の環に任意に縮合しており、ここで該環系は、例えば、以下の構造

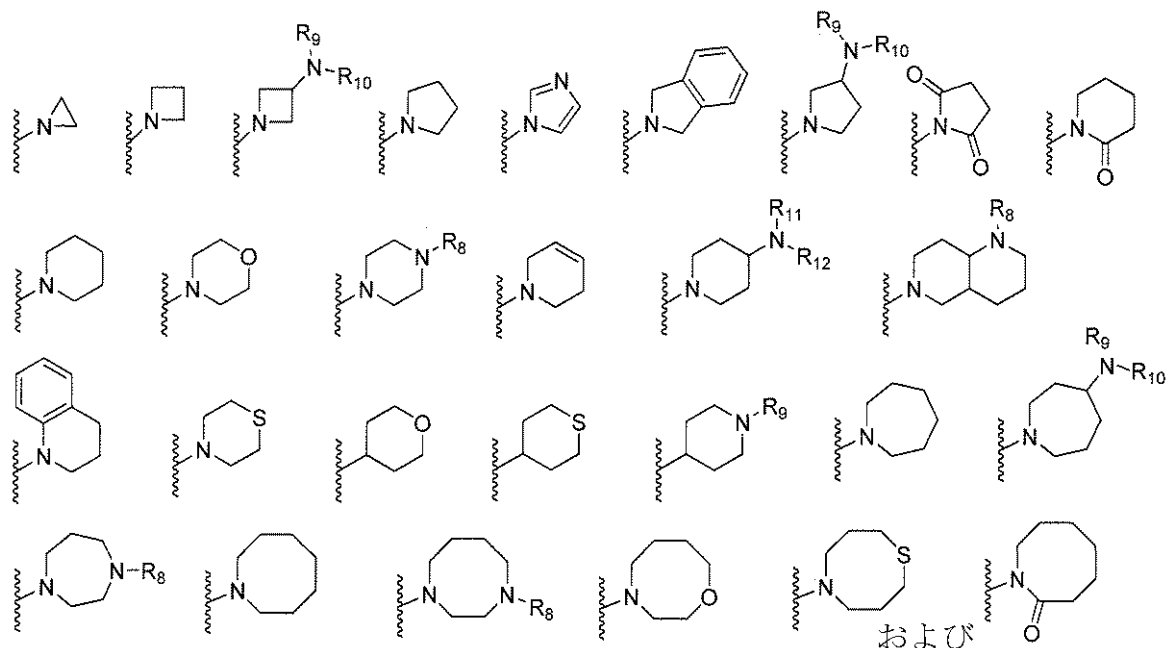
10

20

30

40

【化 25】



10

を有する環から選択され；

R_3 、 R_4 、および R_5 は、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルケニル、 $C_1 - C_6$ アルキニル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、アリール、アリーロキシ、ヒドロキシル、アミノ、アミド、オキソ、 $-CN$ 、およびスルホンアミドから独立して選択され；

20

R_6 および R_7 は、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルケニル、 $C_1 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、アリール、ハロゲン、ヒドロキシル、アシル、および $-CN$ から独立して選択され；

R_8 は、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルケニル、 $C_1 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキルおよびアシルから選択され；かつ、

R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、および R_{12} は、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルケニル、 $C_1 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、アリール、ヒドロキシル、スルホニル、およびアシルから独立して選択されるが、

30

ただし、

$Q = CH$ である場合、 R_{a1} 、 R_{a2} 、および R_{a3} の少なくとも 1 つは水素ではなく；

$Z = NAc$ である場合、 R_{a1} 、 R_{a2} 、および R_{a3} の 1 つのみが水素であり、かつ、 R_{a1} は $-OCH_2CH_2OMe$ ではなく；

R_{a1} および R_{a3} が共に OMe である場合、 R_8 は $-C(O)CH_2OH$ ではなく；

さらに、式 I の化合物は、5,7-ジメトキシ-2-(4-ホルホルノフェニル)キナゾリン-4(3H)-オン、5,7-ジメトキシ-2-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)キナゾリン-4(3H)-オン、および 2-(4-(1-シクロペンチルピペラジン-4-イル)フェニル)-3-メチルキナゾリン-4(3H)-オンではないものとする]

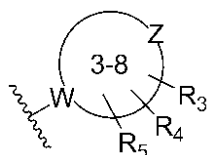
40

の化合物、ならびにその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、および水和物を提供する。

【0106】

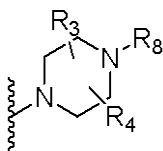
いくつかの実施態様では、

【化 2 6】



が

【化 2 7】



10

であり；

R_3 および R_4 が、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルケニル、 $C_1 - C_6$ アルキニル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、アリーールオキシ、アリーール、ヒドロキシル、アミノ、アミド、オキソ、 $-CN$ 、およびスルホンアミドから独立して選択され；かつ、

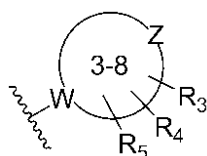
R_8 が、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルケニル、 $C_1 - C_6$ アルキニル、アシル、および $C_3 - C_6$ シクロアルキルから選択される、
式 I の化合物、ならびにその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、および水和物を提供する。

20

【0107】

他の実施態様では、

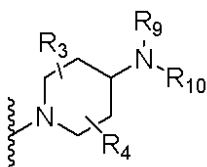
【化 2 8】



30

が

【化 2 9】



であり；

R_3 および R_4 が、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルケニル、 $C_1 - C_6$ アルキニル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、アリーールオキシ、アリーール、ヒドロキシル、アミノ、アミド、オキソ、 $-CN$ 、およびスルホンアミドから独立して選択され；かつ、

40

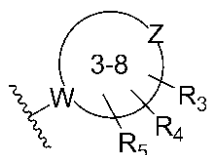
R_9 および R_{10} が、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルケニル、 $C_1 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、アリーール、ヘテロ環、スルホニル、カルバメート、カルボキサミド、およびアシルから独立して選択される、

式 I の化合物、ならびにその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、および水和物を提供する。

【0108】

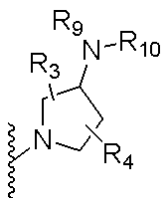
さらに他の実施態様では、

【化 3 0】



が

【化 3 1】



10

であり；

R_3 および R_4 が、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルケニル、 $C_1 - C_6$ アルキニル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、アリーロキシ、アリール、ヒドロキシル、アミノ、アミド、オキソ、 $-CN$ 、およびスルホンアミドから独立して選択され；かつ、

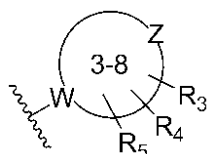
R_9 および R_{10} が、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルケニル、 $C_1 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、アリール、ヘテロ環、スルホニル、カルボキサミド、カルバメート、およびアシルから独立して選択される、
式 I の化合物、ならびにその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、および水和物を提供する。

20

【0 1 0 9】

特定の実施態様では、

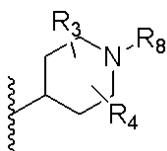
【化 3 2】



30

が

【化 3 3】



であり；

R_3 および R_4 が、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルケニル、 $C_1 - C_6$ アルキニル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、アリーロキシ、アリール、ヒドロキシル、アミノ、アミド、オキソ、 $-CN$ 、およびスルホンアミドから独立して選択され；かつ、

R_8 が、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルケニル、 $C_1 - C_6$ アルキニル、アシル、および $C_3 - C_6$ シクロアルキルから選択される、
式 I の化合物、ならびにその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、および水和物を提供する。

40

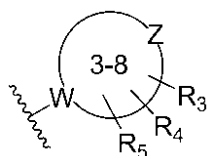
【0 1 1 0】

いくつかの実施態様では、

50

U が C = O であり
 R_c が水素であり ;
 R_{a₂} が水素であり ;
 R_{a₁} および R_{a₃} が、C₁ - C₆ アルコキシ、水素、およびハロゲンから独立して選
 択され ;

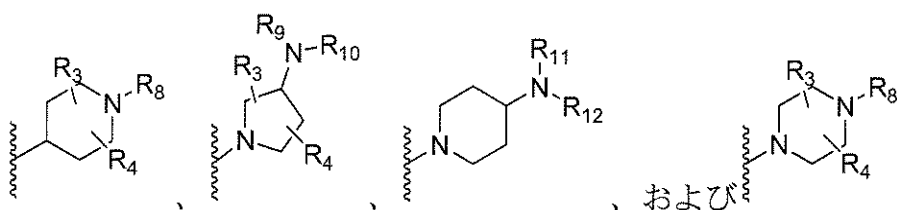
R_{b₂}、R_{b₃}、R_{b₅}、および R_{b₆} がそれぞれ水素であり ;
 【化 3 4】



10

が

【化 3 5】



20

から選択され ;

R₃ および R₄ が、水素および C₁ - C₆ アルキルから独立して選択され ;
 R₈ が、C₁ - C₆ アルキル、および水素から選択され ; かつ、
 R₉、R₁₀、R₁₁、および R₁₂ が、C₁ - C₆ アルキル、水素、およびスルホニ
 ルから独立して選択される、
 式 I の化合物、ならびにその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、および水
 和物を提供する。

【0 1 1 1】

他の実施態様では、

U が C = O であり

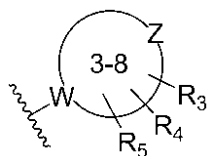
R_c が水素であり ;

R_{a₂} が水素であり ;

R_{a₁} および R_{a₃} が、メトキシ、水素、およびハロゲンから独立して選択され ;

R_{b₂}、R_{b₃}、R_{b₅}、および R_{b₆} がそれぞれ水素であり ;

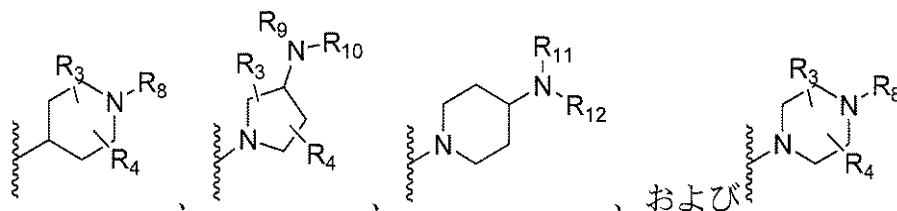
【化 3 6】



40

が

【化 3 7】



から選択され ;

R₃ および R₄ が、水素およびメチルから独立して選択され ;

50

R₈ が、水素、ヒドロキシエチル、ブチル、アセチル、イソプロピル、4 - ヘキサノイル、4 - イソブチリル、ベンゾイル、4 - フルオロベンゾイル、4 - ピコリノイル、4 - ニコチノイル、4 - イソニコチノイル、チオフェン - 2 - カルボニル、5 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル、3, 3, 3 - トリフルオロプロパノイル、2, 5 - ジクロロチオフェン - 3 - カルボニル、シクロプロパンカルボニル、4 - フルオロベンジル、ベンジル、2, 2, 2 - トリフルオロエチル、tert ブトキシカルボニル、およびホルミルから選択され；

R₉ および R₁₀ が、水素、メチル、シクロプロピルメチル、およびアセチルから独立して選択され；かつ、

R₁₁ および R₁₂ が、水素、アセチル、メタンスルホニル、ジメチルアミノカルボニル、ベンゾイル、ベンジル、エチル、およびイソプロピルから独立して選択される、式 I の化合物、ならびにその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、および水和物を提供する。

【 0 1 1 2 】

1 つの実施態様では、

2 - (4 - ((3 R , 5 S) - 4 - アセチル - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 5 , 7 - ジメトキシピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 (3 H) - オン；

2 - (4 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) フェニル) - 5 , 7 - ジメトキシピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 (3 H) - オン；

2 - (4 - ((3 R , 5 S) - 4 - アセチル - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 5 - メトキシ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) キナゾリン - 4 (3 H) - オン；

2 - (4 - (4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 5 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン；

2 - (4 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 5 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン；

5 , 7 - ジメトキシ - 2 - (4 - (ピペラジン - 1 - イル) フェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン；

N - (1 - (4 - (5 , 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) フェニル) ピペリジン - 4 - イル) アセトアミド；

N - (1 - (4 - (5 , 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) フェニル) ピペリジン - 4 - イル) メタンスルホンアミド

3 - (1 - (4 - (5 , 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) フェニル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 , 1 - ジメチルウレア；

2 - (4 - (4 - ヘキサノイルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 5 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン；

2 - (4 - (4 - イソブチリルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 5 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン；

2 - (4 - (4 - ベンゾイルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 5 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン；

2 - (4 - (4 - (4 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 5 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン；

N - (1 - (4 - (5 , 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) フェニル) ピペリジン - 4 - イル) ベンズアミド；

5 , 7 - ジメトキシ - 2 - (4 - (4 - ピコリノイルピペラジン - 1 - イル) フェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン；

5 , 7 - ジメトキシ - 2 - (4 - (4 - ニコチノイルピペラジン - 1 - イル) フェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン；

2 - (4 - (4 - イソニコチノイルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 5 , 7 - ジメ

10

20

30

40

50

- トキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
- 5 , 7 - ジメトキシ - 2 - (4 - (4 - (チオフェン - 2 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
- 2 - (4 - (4 - (5 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 5 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
- 5 , 7 - ジメトキシ - 2 - (4 - (4 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロプロパノイル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
- 2 - (4 - (4 - (2 , 5 - ジクロロチオフェン - 3 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 5 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
- 2 - (4 - (4 - (シクロプロパンカルボニル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 5 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
- 2 - (4 - (4 - (4 - フルオロベンジル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 5 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
- 2 - (4 - (4 - ベンジルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 5 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
- 2 - (4 - (4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
- 2 - (4 - (4 - ブチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 5 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
- 2 - (4 - (4 - アセチル - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル) フェニル) - 5 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
- 2 - (4 - (1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル) フェニル) - 5 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
- 5 , 7 - ジメトキシ - 2 - (4 - (4 - メチル - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル) フェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
- N - (1 - (4 - (5 , 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) フェニル) ピペリジン - 4 - イル) - N - エチルアセトアミド ;
- 2 - (4 - ((3 R , 5 S) - 4 - アセチル - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 5 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
- 2 - (4 - ((3 R , 5 S) - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 5 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
- 2 - (4 - (4 - アセチル - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 5 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
- N - (1 - (4 - (5 , 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) フェニル) ピロリジン - 3 - イル) アセトアミド ;
- 2 - (4 - (4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 8 - メトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
- 2 - (4 - (4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 5 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
- N - (1 - (4 - (5 , 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) フェニル) ピペリジン - 4 - イル) - N - イソプロピルアセトアミド ;
- 5 - クロロ - 2 - (4 - (4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル) フェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
- 2 - (4 - ((3 R , 5 S) - 4 - イソプロピル - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 5 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
- 5 , 7 - ジメトキシ - 2 - (4 - (ピペリジン - 4 - イル) フェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
- 5 , 7 - ジメトキシ - 2 - (4 - (3 - (メチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル) フェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
- t e r t - ブチル 4 - (4 - (5 , 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ

キナゾリン - 2 - イル) フェニル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート ;

N - (1 - (4 - (5 , 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) フェニル) ピロリジン - 3 - イル) - N - メチルアセトアミド ;

2 - (4 - (4 - (イソプロピルアミノ) ピペリジン - 1 - イル) フェニル) - 5 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

2 - (4 - (1 - アセチルピペリジン - 4 - イル) フェニル) - 5 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

5 , 7 - ジメトキシ - 2 - (4 - (3 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

N - ベンジル - N - (1 - (5 - (5 , 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) アセトアミド ;

2 - (6 - (4 - (ベンジルアミノ) ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 5 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

4 - (4 - (5 , 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) フェニル) ピペラジン - 1 - カルバルデヒド ;

2 - (4 - (2 - (1 - アセチルアゼチジン - 3 - イル) エトキシ) - 3 , 5 - ジメチルフェニル) - 5 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

2 - (4 - (3 - (シクロプロピルメチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル) フェニル) - 5 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン ; および

5 , 7 - ジメトキシ - 2 - (4 - (4 - オキソピペリジン - 1 - イル) フェニル) ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 (3 H) - オン、

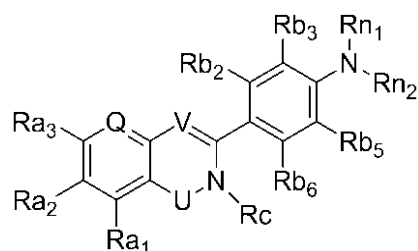
から選択される式 I の化合物、ならびにその互変異性体、立体異性体、医薬的に許容される塩、および水和物を提供する。

【 0 1 1 3 】

式 I I 方法および化合物

特定の実施態様では、対象の I L - 6 および / または V C A M - 1 の発現を阻害し、またはこれらを減少させる方法は、少なくとも 1 つの式 I I :

【 化 3 8 】



(I I)

[式中 :

Q は C H であり ;

V は N であり ;

U は C = O であり ;

R c は水素であり ;

R a 2 は水素であり ;

R a 1 および R a 3 はそれぞれ C 1 - C 6 アルキルであり ;

R b 2 , R b 3 , および R b 6 はそれぞれ水素であり ;

R n 1 は水素であり ;

R n 2 は、スルホニル、ヘテロ環、およびアリールから選択され ; かつ、

R b 5 は、水素から選択され、または R n 2 と結合してヘテロ環を形成してもよい] の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、もしくは水和物の治療的有効量を投与する工程を含む。

【 0 1 1 4 】

いくつかの実施態様では、対象の I L - 6 および / または V C A M - 1 の発現を阻害し、またはこれらを減少させる方法は、

Q が C H であり；

V が N であり；

U が C = O であり；

R c が水素であり；

R a₂ が水素であり；

R a₁ および R a₃ がそれぞれメトキシであり；

R b₂、R b₃、および R b₆ がそれぞれ水素であり；

R n₁ が水素であり；

R n₂ が、メタンスルホニル、ピリジン - 4 - イル、4 - メチルフェニル、およびピリジン - 3 - イルから選択され；かつ、

R b₅ が、水素から選択され、または R n₂ と結合して (2 - ヒドロキシメチル) - 1 H - ピロール - 5 - イル、(2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - ピロール - 5 - イル、2 - (ピロリジン - 1 - イル - イルメチル) - 1 H - ピロール - 5 - イル、3 - (ヒドロキシメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル、2 - (ピロリジン - 1 - イル - イルエチル) - 1 H - ピロール - 5 - イル、および 2 - ((ジメチルアミノ)メチル) - 1 H - ピロール - 5 - イルから選択されるヘテロ環を形成してもよい、

少なくとも 1 つの式 I I の化合物の治療的有効量を投与する工程を含む。

【0115】

特定の実施態様では、対象の I L - 6 および / または V C A M - 1 の発現を阻害し、またはこれらを減少させる方法は、

2 - (4 - (ジメチルアミノ)ナフタレン - 1 - イル) - 6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン；

2 - (4 - (ビス(2 - ヒドロキシエチル)アミノ)フェニル) - 5, 7 - ジメトキシピリド[2, 3 - d]ピリミジン - 4 (3 H) - オン；

2 - (2 - (ヒドロキシメチル) - 1 H - インドール - 5 - イル) - 5, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン；

2 - (2 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - インドール - 5 - イル) - 5, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン；

5, 7 - ジメトキシ - 2 - (2 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) - 1 H - インドール - 5 - イル)キナゾリン - 4 (3 H) - オン；

2 - (3 - (ヒドロキシメチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 5, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン；

5, 7 - ジメトキシ - 2 - (2 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル)エチル) - 1 H - インドール - 5 - イル)キナゾリン - 4 (3 H) - オン；

2 - (2 - ((ジメチルアミノ)メチル) - 1 H - インドール - 5 - イル) - 5, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン；

N - (4 - (5, 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル)フェニル)メタンスルホンアミド；

5, 7 - ジメトキシ - 2 - (4 - (ピリジン - 4 - イルアミノ)フェニル)キナゾリン - 4 (3 H) - オン；

5, 7 - ジメトキシ - 2 - (4 - (p - トリルアミノ)フェニル)キナゾリン - 4 (3 H) - オン；および

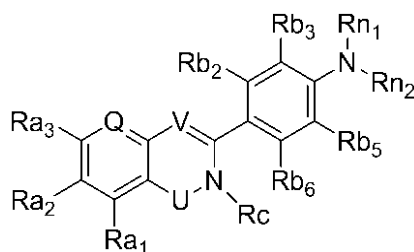
5, 7 - ジメトキシ - 2 - (4 - (ピリジン - 3 - イルアミノ)フェニル)キナゾリン - 4 (3 H) - オン、

から選択される少なくとも 1 つの式 I I の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、もしくは水和物の治療的有効量を投与する工程を含む。

【0116】

本発明の別の態様では、式 I I：

【化 3 9】



(I I)

[式中 :

10

QおよびVは、CHおよび窒素から独立して選択され；

Uは、C = OおよびS = Oから選択され；

R₁およびR₂は、水素、およびC₁ - C₆アルキルから独立して選択され；

R_cは、水素、C₁ - C₆アルキル、およびC₃ - C₆シクロアルキルから選択され；

R_{a1}、R_{a2}、およびR_{a3}は、水素、C₁ - C₆アルキル、C₁ - C₆アルケニル、C₁ - C₆アルキニル、C₁ - C₆アルコキシ、C₃ - C₆シクロアルキル、ハロゲン、アミノ、アミド、ヒドロキシル、およびヘテロ環から独立して選択され、ここで、R_{a1}およびR_{a2}ならびに/またはR_{a2}およびR_{a3}は、結合してシクロアルキルまたはヘテロ環を形成してもよく；

R_{b2}およびR_{b6}は、水素、ハロゲン、C₁ - C₆アルキル、C₁ - C₆アルケニル、C₃ - C₆シクロアルキル、ヒドロキシル、およびアミノから独立して選択され；

20

R_{b3}およびR_{b5}は、水素、ハロゲン、C₁ - C₆アルキル、C₁ - C₆アルコキシ、C₃ - C₆シクロアルキル、ヒドロキシル、およびアミノから独立して選択され、ここで、

R_{b2}およびR_{b3}ならびに/またはR_{b5}および/もしくはR_{b6}は、結合してシクロアルキルまたはヘテロ環を形成してもよく；

R_{n1}は、水素、C₁ - C₆アルキル、およびC₃ - C₆シクロアルキルから選択され；かつ、

R_{n2}は、C₁ - C₆アルキル、C₃ - C₆シクロアルキル、ヘテロ環、アリール、アルケニル、アシル、およびスルホニルから選択され、ここで、R_{n1}および/またはR_{n2}は、R_{b3}および/またはR_{b5}と結合して5または6員ヘテロ環を形成してもよいが、ただし、

30

R_{a1}、R_{a2}、およびR_{a3}の少なくとも1つは水素ではなく；かつ、

R_{n1}およびR_{n2}の両方が水素、メチル、エチル、または-CH₂CH₂OHとなることはないものとする(R_{n1} and R_{n2} are not both hydrogen, methyl, ethyl, or -CH₂CH₂OH)]

の化合物、ならびにその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、および水和物を提供する。

【 0 1 1 7 】

40

別の実施態様では、

QがCHであり；

VがNであり；

UがC = Oであり；

R_cが水素であり；

R_{a2}が水素であり；

R_{a1}およびR_{a3}がそれぞれC₁ - C₆アルキルであり；

R_{b2}、R_{b3}、およびR_{b6}がそれぞれ水素であり；

R_{n1}が水素であり；

R_{n2}が、スルホニル、ヘテロ環、およびアリールから選択され；かつ、

50

R b₅ が、水素から選択され、または R n₂ と結合してヘテロ環を形成してもよい、式 I I の化合物、ならびにその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、および水和物を提供する。

【 0 1 1 8 】

別の実施態様では、

Q が C H であり；

V が N であり；

U が C = O であり；

R c が水素であり；

R a₂ が水素であり；

R a₁ および R a₃ がそれぞれメトキシであり；

R b₂、R b₃、および R b₆ がそれぞれ水素であり；

R n₁ が水素であり；

R n₂ が、メタンスルホニル、ピリジン - 4 - イル、4 - メチルフェニル、およびピリジン - 3 - イルから選択され；かつ、

R b₅ が、水素から選択され、または R n₂ と結合して (2 - ヒドロキシメチル) - 1 H - ピロール - 5 - イル、(2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - ピロール - 5 - イル、2 - (ピロリジン - 1 - イル - イルメチル) - 1 H - ピロール - 5 - イル、3 - (ヒドロキシメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル、2 - (ピロリジン - 1 - イル - イルエチル) - 1 H - ピロール - 5 - イル、および 2 - ((ジメチルアミノ)メチル) - 1 H - ピロール - 5 - イルから選択されるヘテロ環を形成してもよい、式 I I の化合物、ならびにその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、および水和物を提供する。

【 0 1 1 9 】

1 つの実施態様では、

2 - (2 - (ヒドロキシメチル) - 1 H - インドール - 5 - イル) - 5 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン；

2 - (2 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - インドール - 5 - イル) - 5 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン；

5 , 7 - ジメトキシ - 2 - (2 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) - 1 H - インドール - 5 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン；

2 - (3 - (ヒドロキシメチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 5 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン；

5 , 7 - ジメトキシ - 2 - (2 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 H - インドール - 5 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン；

2 - (2 - ((ジメチルアミノ)メチル) - 1 H - インドール - 5 - イル) - 5 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン；

N - (4 - (5 , 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) フェニル) メタンスルホンアミド；

5 , 7 - ジメトキシ - 2 - (4 - (ピリジン - 4 - イルアミノ) フェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン；

5 , 7 - ジメトキシ - 2 - (4 - (p - トリルアミノ) フェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン；および

5 , 7 - ジメトキシ - 2 - (4 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) フェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン、

から選択される式 I I の化合物、ならびにその互変異性体、立体異性体、医薬的に許容される塩、および水和物を提供する。

【 0 1 2 0 】

式 I I I 方法および化合物

特定の実施態様では、対象の I L - 6 および / または V C A M - 1 の発現を阻害し、ま

10

20

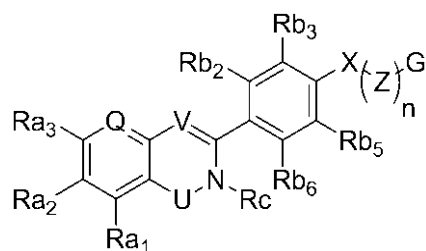
30

40

50

たはこれらを減少させる方法は、少なくとも1つの式 I I I :

【化 4 0】



(I I I)

10

[式中 :

U は C = O であり ;

Q は、C R_{1 2} および窒素から選択され ;

V は窒素から選択され ;

Z は非置換 C₁ - C₆ アルキルから選択され ;

R_{1 2} は、C₁ - C₆ アルコキシおよびハロゲンから選択され ;

R_c は、水素および C₁ - C₆ アルキルから選択され ;

R_{a 2} は、水素および C₁ - C₆ アルコキシから選択され ;

R_{a 1} および R_{a 3} は、水素、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ アルコキシ、ハロゲン、およびヘテロ環から独立して選択され ;

20

R_{b 2} および R_{b 6} は共に水素であり ;

R_{b 3} および R_{b 5} は、水素および C₁ - C₆ アルキルから独立して選択され ;

X は、酸素および C H₂ から選択され ;

n は、0、1、2、3、および 4 から選択され ; かつ、

G は、ヘテロ環、シクロアルキル、およびアリールから選択される]

の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、もしくは水和物の治療的有效量を投与する工程を含む。

【 0 1 2 1】

他の実施態様では、対象の I L - 6 および / または V C A M - 1 の発現を阻害し、またはこれらを減少させるために用いられてよい式 I I I の化合物において、

30

U は C = O であり

Q は、C R_{1 2} および窒素から選択され ;

V は窒素から選択され ;

R_{1 2} は、メトキシおよび塩素から選択され ;

R_c は、水素および (ピロリジン - 1 - イル) プロピルから選択され ;

R_{a 2} は、水素およびメトキシから選択され ;

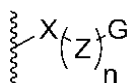
R_{a 1} および R_{a 3} は、水素、メチル、塩素、フッ素、メトキシ、イソプロポキシ、およびピロリジン - 1 - イルから独立して選択され ;

R_{b 2} および R_{b 6} は共に水素であり ;

R_{b 3} および R_{b 5} は、水素およびメチルから独立して選択され ;

40

【化 4 1】



は、(N , N - ジメチルピペリジン - 1 - カルボキサミド) - 4 - オキシ、1 - アセチルピペリジン - 4 - イルオキシ、2 - (イソインドリン - 2 - イル) エトキシ、2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ、3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ、4 - (ピロリジン - 1 - イル) ブトキシ、(4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) エトキシ、(1 H - イミダゾール - 1 - イル) エトキシ、(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エトキシ、(ピペリジン - 1 - イル) エトキシ、(1 - イソプロピルイミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン

50

) - 3 - エトキシ、(5 - フェニルイミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン) - 3 - エトキシ、
 (イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン) - 3 - メチル、(2 - アゼパン - 1 - イル) エトキ
 シ、(2 - アゼチジン - 1 - イル) エトキシ、N - (アゼチジン - 3 - イル) アセトアミ
 ド - 1 - エトキシ、(イソインドリン - 1 , 3 - ジオン) - 2 - エトキシ、(5 - オキソ
 ピロリジン - 2 - イル) メトキシ、(4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル) メチル、
 N - イソプロピル - N - (ピペリジン - 4 - メチル) アセトアミド - 1 - メチル、(4 -
 (イソプロピルアミノ) ピペリジン - 1 - イル) メチル、(ピロリジン - 2 , 5 - ジオン
) エトキシ、および (1 H - テトラゾール - 5 - イル) メチルから選択される。

【 0 1 2 2 】

特定の実施態様では、対象の I L - 6 および / または V C A M - 1 の発現を阻害し、ま
 たはこれらを減少させる方法は、

3 - (3 , 5 - ジメチル - 4 - (2 - モルホリノエトキシ) フェニル) - 6 , 8 - ジメ
 トキシイソキノリン - 1 (2 H) - オン ;

2 - (3 , 5 - ジメチル - 4 - (2 - モルホリノエトキシ) フェニル) - 5 , 7 - ジメ
 トキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

3 - (3 , 5 - ジメチル - 4 - (2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エトキシ)
 フェニル) - 6 , 8 - ジメトキシイソキノリン - 1 (2 H) - オン ;

2 - (3 , 5 - ジメチル - 4 - (2 - モルホリノエトキシ) フェニル) キナゾリン - 4
 (3 H) - オン ;

7 - (3 , 5 - ジメチル - 4 - (2 - モルホリノエトキシ) フェニル) - 2 , 4 - ジメ
 トキシ - 1 , 6 - ナフチリジン - 5 (6 H) - オン ;

5 , 7 - ジメトキシ - 2 - (4 - ((4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) フェ
 ニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

5 , 7 - ジメトキシ - 2 - (4 - (モルホリノメチル) フェニル) キナゾリン - 4 (3
 H) - オン ;

2 - (4 - ((4 - エチルピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 5 , 7 - ジメ
 トキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

2 - (3 , 5 - ジメチル - 4 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ) フェニル)
 - 5 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

4 - (4 - (5 , 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イ
 ル) フェノキシ) - N , N - ジメチルピペリジン - 1 - カルボキサミド ;

2 - (4 - (1 - アセチルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル) - 5 , 7 - ジメト
 キシキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

2 - (4 - (2 - (イソインドリン - 2 - イル) エトキシ) - 3 , 5 - ジメチルフェニ
 ル) - 5 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

2 - (3 , 5 - ジメチル - 4 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ) フェニル)
 - 5 - メトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

5 , 7 - ジクロロ - 2 - (3 , 5 - ジメチル - 4 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エ
 トキシ) フェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

2 - (3 , 5 - ジメチル - 4 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) フェニル)
) - 5 , 7 - ジメトキシ - 3 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロピル) キナゾリン -
 4 (3 H) - オン ;

2 - (4 - (2 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) エトキシ) - 3 , 5 - ジメチ
 ルフェニル) - 5 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

2 - (4 - (2 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) エトキシ) - 3 , 5 - ジメチルフ
 ェニル) - 5 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

2 - (3 , 5 - ジメチル - 4 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ) フェニル)
 - 7 - メトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

2 - (3 , 5 - ジメチル - 4 - (2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エトキシ)
 フェニル) - 5 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

10

20

30

40

50

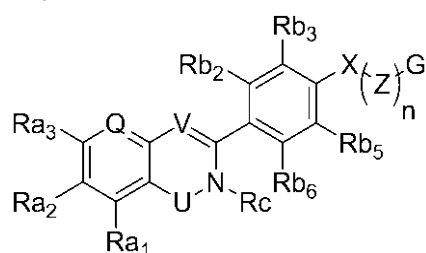
- 2 - (3, 5 - ジメチル - 4 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エトキシ) フェニル) - 5, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3H) - オン;
- 5, 7 - ジメトキシ - 2 - (3 - メチル - 4 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ) フェニル) キナゾリン - 4 (3H) - オン;
- 3 - (2 - (4 - (5, 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) - 2, 6 - ジメチルフェノキシ) エチル) - 1 - イソプロピルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン;
- 2 - (3, 5 - ジメチル - 4 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) フェニル) - 5, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3H) - オン;
- 5, 7 - ジメトキシ - 2 - (4 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ) フェニル) キナゾリン - 4 (3H) - オン; 10
- 2 - (3, 5 - ジメチル - 4 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロピル) フェニル) - 5, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3H) - オン;
- 2 - (3, 5 - ジメチル - 4 - (4 - (ピロリジン - 1 - イル) ブトキシ) フェニル) - 5, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3H) - オン;
- 2 - (3, 5 - ジメチル - 4 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ) フェニル) - 8 - メトキシキナゾリン - 4 (3H) - オン;
- 3 - (2 - (4 - (5, 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) - 2, 6 - ジメチルフェノキシ) エチル) - 5 - フェニルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン; 20
- 3 - (4 - (5, 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) ベンジル) イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン;
- 2 - (3, 5 - ジメチル - 4 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ) フェニル) - 6 - メトキシキナゾリン - 4 (3H) - オン;
- 2 - (3, 5 - ジメチル - 4 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ) フェニル) - 5, 7 - ジメトキシピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 4 (3H) - オン;
- 2 - (3, 5 - ジメチル - 4 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ) フェニル) - 7 - フルオロ - 5 - (ピロリジン - 1 - イル) キナゾリン - 4 (3H) - オン;
- 5 - クロロ - 2 - (3, 5 - ジメチル - 4 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ) フェニル) キナゾリン - 4 (3H) - オン; 30
- 2 - (4 - (2 - (アゼバン - 1 - イル) エトキシ) - 3, 5 - ジメチルフェニル) - 5, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3H) - オン;
- 2 - (3, 5 - ジメチル - 4 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ) フェニル) - 5, 7 - ジフルオロキナゾリン - 4 (3H) - オン;
- 2 - (4 - (2 - (アゼチジン - 1 - イル) エトキシ) - 3, 5 - ジメチルフェニル) - 5, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3H) - オン;
- N - (1 - (2 - (4 - (5, 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) - 2, 6 - ジメチルフェノキシ) エチル) アゼチジン - 3 - イル) アセトアミド;
- 2 - (3, 5 - ジメチル - 4 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ) フェニル) - 5, 7 - ジイソプロポキシキナゾリン - 4 (3H) - オン; 40
- 8 - クロロ - 2 - (3, 5 - ジメチル - 4 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ) フェニル) キナゾリン - 4 (3H) - オン;
- 2 - (3, 5 - ジメチル - 4 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ) フェニル) - 5, 7 - ジメチルキナゾリン - 4 (3H) - オン;
- 2 - (2 - (4 - (6, 8 - ジメトキシ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロイソキノリン - 3 - イル) - 2, 6 - ジメチルフェノキシ) エチル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン;
- 2 - (3, 5 - ジメチル - 4 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ) フェニル) - 5, 7 - ジイソプロポキシピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 4 (3H) - オン; 50

2 - (2 - (4 - (5 , 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) - 2 , 6 - ジメチルフェノキシ) エチル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン ;
 (S) - 2 - (3 , 5 - ジメチル - 4 - ((5 - オキソピロリジン - 2 - イル) メトキシ) フェニル) - 5 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
 2 - (4 - ((4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 5 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
 N - (1 - (4 - (5 , 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) ベンジル) ピペリジン - 4 - イル) - N - イソプロピルアセトアミド ;
 2 - (4 - ((4 - (イソプロピルアミノ) ピペリジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 5 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
 2 - (4 - ((1 H - テトラゾール - 5 - イル) メチル) フェニル) - 5 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン ; および
 1 - (2 - (4 - (5 , 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) - 2 , 6 - ジメチルフェノキシ) エチル) ピロリジン - 2 , 5 - ジオン、
 から選択される少なくとも 1 つの式 I I I の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、
 医薬的に許容される塩、もしくは水和物の治療的有效量を投与する工程を含む。

【 0 1 2 3 】

本発明の別の態様では、式 I I I :

【 化 4 2 】



(I I I)

[式中 :

- Q は、C R _{1 2} および窒素から選択され ;
 V は、C H および窒素から選択され ;
 U は、C = O、S = O、および S O ₂ から選択され ;
 Z は、非置換 C ₁ - C ₆ アルキル、ならびに C ₁ - C ₃ アルキル、C ₁ - C ₃ アルコキシ、シクロプロピル、ヒドロキシル、アミノ、およびハロゲンから選択される 1 つ以上の基で置換された C ₁ - C ₆ アルキルから選択され ;
 X は、酸素、窒素、硫黄、N R ₆ R ₇、および C R ₆ R ₇ から選択され ;
 n は、0、1、2、3、4、および 5 から選択され ;
 G は、ヘテロ環、シクロアルキル、およびアリアルから選択され ;
 R ₆、R ₇、および R _{1 2} は、水素、C ₁ - C ₆ アルキル、C ₃ - C ₆ シクロアルキル、C ₁ - C ₆ アルコキシ、およびハロゲンから独立して選択され ;
 R c は、水素、C ₁ - C ₆ アルキル、および C ₃ - C ₆ シクロアルキルから選択され ;
 R a ₁、R a ₂、および R a ₃ は、水素、C ₁ - C ₆ アルキル、C ₁ - C ₆ アルケニル、C ₁ - C ₆ アルキニル、C ₁ - C ₆ アルコキシ、C ₃ - C ₆ シクロアルキル、ハロゲン、アミノ、アミド、ヒドロキシル、およびヘテロ環から独立して選択され、ここで、R a ₁ および R a ₂ ならびに / または R a ₂ および R a ₃ は、結合してシクロアルキルまたはヘテロ環を形成してもよく ;
 R b ₂ および R b ₆ は、水素、ハロゲン、C ₁ - C ₆ アルキル、C ₃ - C ₆ シクロアルキル、C ₁ - C ₆ アルケニル、ヒドロキシル、およびアミノから独立して選択され ; かつ
 R b ₃ および R b ₅ は、水素、ハロゲン、C ₁ - C ₆ アルキル、C ₃ - C ₆ シクロアルキル、C ₁ - C ₆ アルコキシ、ヒドロキシル、およびアミノから独立して選択され、ここ

で、

R b₂ および R b₃ ならびに / または R b₅ および R b₆ は、結合してシクロアルキルまたはヘテロ環を形成してもよいが、

ただし、

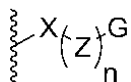
X = 酸素であり、かつ n が 3 である場合、R c は水素であり；

R a₁、R a₂、および R a₃ の少なくとも 1 つは水素ではなく；

R a₂ または R a₃ がクロロである場合、R a₁ は水素ではなく；

R a₁ および R a₃ が OMe であり、かつ、Q = CH である場合、

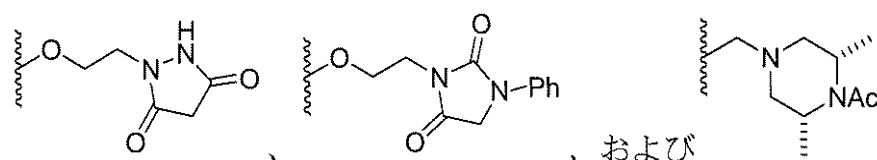
【化 4 3】



10

は

【化 4 4】

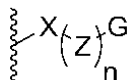


ではなく；

20

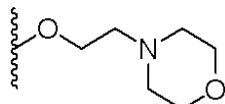
R a₁ および R a₃ が OMe であり、かつ R a₂ が水素である場合、

【化 4 5】



は

【化 4 6】



30

ではなく；さらに、式 I I I の化合物は、

2 - (3 , 5 - ジメチル - 4 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ) フェニル) - 5 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン、

2 - (2 - (4 - (5 , 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) - 2 , 6 - ジメチルフェノキシ) エチル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン、3 - (3 , 5 - ジメチル - 4 - (2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エトキシ) フェニル) - 6 , 8 - ジメトキシイソキノリン - 1 (2 H) - オン、2 - (4 - ((4 - エチルピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 5 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン、

5 , 7 - ジメトキシ - 2 - (4 - ((4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン、および

40

5 , 7 - ジメトキシ - 2 - (4 - (モルホリノメチル) フェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オンではないものとする]

の化合物、ならびにその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、および水和物を提供する。

【0124】

いくつかの実施態様では、

Q が、C R₁₂ および窒素から選択され；

V が窒素から選択され；

R₁₂ が、C₁ - C₆ アルコキシ、およびハロゲンから選択され；

50

R_c が、水素および $C_1 - C_6$ アルキルから選択され；
 R_{a_2} が、水素および $C_1 - C_6$ アルコキシから選択され；
 R_{a_1} および R_{a_3} が、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、ハロゲン、およびヘテロ環から独立して選択され；
 R_{b_2} および R_{b_6} が共に水素であり；
 R_{b_3} および R_{b_5} が、水素および $C_1 - C_6$ アルキルから独立して選択され；
 X が、酸素および CH_2 から選択され；
 n が、0、1、2、3、および4から選択され；かつ、
 G が、ヘテロ環、シクロアルキル、およびアリールから選択される、
 式 III の化合物、ならびにその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、および水和物を提供する。

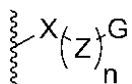
10

【0125】

いくつかの実施態様では、
 Q が、 CR_{12} および窒素から選択され；
 V が窒素から選択され；
 R_{12} が、メトキシおよび塩素から選択され；
 R_c が、水素および（ピロリジン - 1 - イル）プロピルから選択され；
 R_{a_2} が、水素およびメトキシから選択され；
 R_{a_1} および R_{a_3} が、水素、メチル、塩素、フッ素、メトキシ、イソプロポキシ、およびピロリジン - 1 - イルから独立して選択され；
 R_{b_2} および R_{b_6} が共に水素であり；
 R_{b_3} および R_{b_5} が、水素およびメチルから独立して選択され；かつ、

20

【化47】



が、(N, N - ジメチルピペリジン - 1 - カルボキサミド) - 4 - オキシ、1 - アセチルピペリジン - 4 - イルオキシ、2 - (イソインドリン - 2 - イル) エトキシ、2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ、3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ、4 - (ピロリジン - 1 - イル) ブトキシ、(4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) エトキシ、(1H - イミダゾール - 1 - イル) エトキシ、(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エトキシ、(ピペリジン - 1 - イル) エトキシ、(1 - イソプロピルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン) - 3 - エトキシ、(5 - フェニルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン) - 3 - エトキシ、(イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン) - 3 - メチル、(2 - アゼパン - 1 - イル) エトキシ、(2 - アゼチジン - 1 - イル) エトキシ、N - (アゼチジン - 3 - イル) アセトアミド - 1 - エトキシ、(イソインドリン - 1, 3 - ジオン) - 2 - エトキシ、(5 - オキソピロリジン - 2 - イル) メトキシ、(4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル) メチル、N - イソプロピル - N - (ピペリジン - 4 - メチル) アセトアミド - 1 - メチル、(4 - (イソプロピルアミノ) ピペリジン - 1 - イル) メチル、(ピロリジン - 2, 5 - ジオン) エトキシ、および(1H - テトラゾール - 5 - イル) メチルから選択される、
 式 III の化合物、ならびにその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、および水和物を提供する。

30

40

【0126】

1 つの実施態様では、
 4 - (4 - (5, 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) フェノキシ) - N, N - ジメチルピペリジン - 1 - カルボキサミド；
 2 - (4 - (1 - アセチルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル) - 5, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3H) - オン；
 2 - (4 - (2 - (イソインドリン - 2 - イル) エトキシ) - 3, 5 - ジメチルフェニル) - 5, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3H) - オン；

50

- 2 - (3 , 5 - ジメチル - 4 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ) フェニル)
 - 5 - メトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
- 5 , 7 - ジクロロ - 2 - (3 , 5 - ジメチル - 4 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エ
 トキシ) フェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
- 2 - (3 , 5 - ジメチル - 4 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) フェニル
) - 5 , 7 - ジメトキシ - 3 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロピル) キナゾリン -
 4 (3 H) - オン ;
- 2 - (4 - (2 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) エトキシ) - 3 , 5 - ジメチ
 ルフェニル) - 5 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
- 2 - (4 - (2 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) エトキシ) - 3 , 5 - ジメチルフ
 ェニル) - 5 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン ; 10
- 2 - (3 , 5 - ジメチル - 4 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ) フェニル)
 - 7 - メトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
- 2 - (3 , 5 - ジメチル - 4 - (2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エトキシ)
 フェニル) - 5 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
- 2 - (3 , 5 - ジメチル - 4 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エトキシ) フェニル)
 - 5 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
- 5 , 7 - ジメトキシ - 2 - (3 - メチル - 4 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキ
 シ) フェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
- 3 - (2 - (4 - (5 , 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン -
 2 - イル) - 2 , 6 - ジメチルフェノキシ) エチル) - 1 - イソプロピルイミダゾリジン
 - 2 , 4 - ジオン ; 20
- 2 - (3 , 5 - ジメチル - 4 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) フェニル
) - 5 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
- 5 , 7 - ジメトキシ - 2 - (4 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ) フェニル
) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
- 2 - (3 , 5 - ジメチル - 4 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロピル) フェニル)
 - 5 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
- 2 - (3 , 5 - ジメチル - 4 - (4 - (ピロリジン - 1 - イル) ブトキシ) フェニル)
 - 5 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン ; 30
- 2 - (3 , 5 - ジメチル - 4 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ) フェニル)
 - 8 - メトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
- 3 - (2 - (4 - (5 , 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン -
 2 - イル) - 2 , 6 - ジメチルフェノキシ) エチル) - 5 - フェニルイミダゾリジン - 2
 , 4 - ジオン ;
- 3 - (4 - (5 , 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イ
 ル) ベンジル) イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン ;
- 2 - (3 , 5 - ジメチル - 4 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ) フェニル)
 - 6 - メトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
- 2 - (3 , 5 - ジメチル - 4 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ) フェニル) 40
 - 5 , 7 - ジメトキシピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 (3 H) - オン ;
- 2 - (3 , 5 - ジメチル - 4 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ) フェニル)
 - 7 - フルオロ - 5 - (ピロリジン - 1 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
- 5 - クロロ - 2 - (3 , 5 - ジメチル - 4 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ
) フェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
- 2 - (4 - (2 - (アゼパン - 1 - イル) エトキシ) - 3 , 5 - ジメチルフェニル) -
 5 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
- 2 - (3 , 5 - ジメチル - 4 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ) フェニル)
 - 5 , 7 - ジフルオロキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
- 2 - (4 - (2 - (アゼチジン - 1 - イル) エトキシ) - 3 , 5 - ジメチルフェニル) 50

- 5, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3H) - オン ;
N - (1 - (2 - (4 - (5, 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) - 2, 6 - ジメチルフェノキシ)エチル)アゼチジン - 3 - イル)アセトアミド ;

2 - (3, 5 - ジメチル - 4 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル)エトキシ)フェニル) - 5, 7 - ジイソプロポキシキナゾリン - 4 (3H) - オン ;
8 - クロロ - 2 - (3, 5 - ジメチル - 4 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル)エトキシ)フェニル)キナゾリン - 4 (3H) - オン ;
2 - (3, 5 - ジメチル - 4 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル)エトキシ)フェニル) - 5, 7 - ジメチルキナゾリン - 4 (3H) - オン ;

2 - (2 - (4 - (6, 8 - ジメトキシ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロイソキノリン - 3 - イル) - 2, 6 - ジメチルフェノキシ)エチル)イソインドリン - 1, 3 - ジオン ;

2 - (3, 5 - ジメチル - 4 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル)エトキシ)フェニル) - 5, 7 - ジイソプロポキシピリド [2, 3-d] ピリミジン - 4 (3H) - オン ;
(S) - 2 - (3, 5 - ジメチル - 4 - ((5 - オキソピロリジン - 2 - イル)メトキシ)フェニル) - 5, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3H) - オン ;

2 - (4 - ((4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル)メチル)フェニル) - 5, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3H) - オン ;

N - (1 - (4 - (5, 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル)ベンジル)ピペリジン - 4 - イル) - N - イソプロピルアセトアミド ;

2 - (4 - ((4 - (イソプロピルアミノ)ピペリジン - 1 - イル)メチル)フェニル) - 5, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3H) - オン ;

2 - (4 - ((1H - テトラゾール - 5 - イル)メチル)フェニル) - 5, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3H) - オン ; および

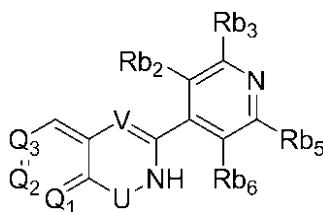
1 - (2 - (4 - (5, 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) - 2, 6 - ジメチルフェノキシ)エチル)ピロリジン - 2, 5 - ジオン、
から選択される式 I I I の化合物、ならびにその互変異性体、立体異性体、医薬的に許容される塩、および水和物を提供する。

【0127】

式 I V 方法および化合物

特定の実施態様では、対象の I L - 6 および / または V C A M - 1 の発現を阻害し、またはこれらを減少させる方法は、少なくとも 1 つの式 I V :

【化 4 8】



(I V)

[式中 :

U は C = O であり ;

V は窒素であり ;

R b₂ および R b₆ は共に水素であり ;

R b₃ および R b₅ は、C₁ - C₆ アルキルおよび水素から独立して選択され ;

Q₂ は、C₁ - C₆ アルキルおよび水素から選択され ; かつ、

Q₁ および Q₃ は、水素および C₁ - C₆ アルコキシから独立して選択される]

の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、もしくは水和物の治療的有効量を投与する工程を含む。

【 0 1 2 8 】

いくつかの実施態様では、対象の I L - 6 および / または V C A M - 1 の発現を阻害し、またはこれらを減少させるために用いられてよい式 I V の化合物において、

U は C = O であり

V は窒素であり；

R b₂ および R b₆ は共に水素であり；

R b₃ および R b₅ は、メチルおよび水素から独立して選択され；

Q₂ は、水素、(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル、モルホリノエチル、モルホリノメチル、および (ピロリジン - 1 - イル) エチルから選択され；かつ、

Q₁ および Q₃ は、水素、ベンジルオキシエトキシ、メトキシ、メトキシエトキシ、(ピロリジン - 1 - イル) エトキシ、フェノキシエトキシ、およびイソプロポキシエトキシから独立して選択される。

10

【 0 1 2 9 】

1 つの実施態様では、対象の I L - 6 および / または V C A M - 1 の発現を阻害し、またはこれらを減少させる方法は、

7 - (2 - (ベンジルオキシ) エトキシ) - 5 - メトキシ - 2 - (ピリジン - 4 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン；

2 - (2 , 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 5 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン；

2 - (2 , 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) キナゾリン - 4 (3 H) - オン；

20

2 - (2 , 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 5 , 7 - ビス (2 - メトキシエトキシ) キナゾリン - 4 (3 H) - オン；

2 - (2 , 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 7 - メトキシ - 5 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ) キナゾリン - 4 (3 H) - オン；

2 - (2 , 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 6 - ((4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン；

2 - (2 , 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - 7 - (2 - フェノキシエトキシ) キナゾリン - 4 (3 H) - オン；

2 - (2 , 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 7 - メトキシ - 5 - (2 - フェノキシエトキシ) キナゾリン - 4 (3 H) - オン；

30

2 - (2 , 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 7 - メトキシ - 5 - (2 - メトキシエトキシ) キナゾリン - 4 (3 H) - オン；

2 - (2 , 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - 7 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ) キナゾリン - 4 (3 H) - オン；

2 - (2 , 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 7 - (2 - イソプロポキシエトキシ) - 5 - メトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン；

2 - (2 , 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 5 , 7 - ビス (2 - イソプロポキシエトキシ) キナゾリン - 4 (3 H) - オン；

7 - (2 - (ベンジルオキシ) エトキシ) - 2 - (2 , 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン；

40

2 - (2 , 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 6 - (2 - モルホリノエチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン；

2 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) - 6 - (モルホリノメチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン；

5 - メトキシ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 2 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン；

2 - (2 , 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 6 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン；

2 - (2 , 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 5 - (2 - イソプロポキシエトキシ)

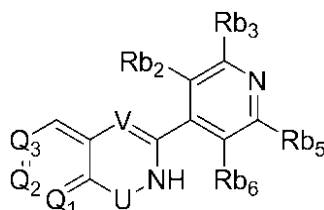
50

- 7 - メトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン ; および
 2 - (2 , 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 5 -
 (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ) キナゾリン - 4 (3 H) - オン、
 から選択される少なくとも 1 つの式 I V の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、
 医薬的に許容される塩、もしくは水和物の治療的有効量を投与する工程を含む。

【 0 1 3 0 】

本発明の別の態様では、式 I V :

【 化 4 9 】



(I V)

[式中 :

Q₁ は、窒素および C - R a₁ から選択され ;

Q₂ は、窒素および C - R a₂ から選択され ;

Q₃ は、窒素および C - R a₃ から選択され ;

V は、C H および窒素から選択され ;

U は、C = O および S = O から選択され ;

R a₁、R a₂、および R a₃ は、水素、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ アルケニル、
 C₁ - C₆ アルキニル、C₁ - C₆ アルコキシ、C₃ - C₆ シクロアルキル、アミノ、
 アミド、およびヘテロ環から独立して選択され、ここで、R a₁ および R a₂ ならびに /
 または R a₂ および R a₃ は、結合してシクロアルキルまたはヘテロ環を形成してもよく ;

R b₂ および R b₆ は、水素、ハロゲン、C₁ - C₆ アルキル、C₃ - C₆ シクロアル
 キル、C₁ - C₆ アルケニル、ヒドロキシル、およびアミノから独立して選択され ; かつ

R b₃ および R b₅ は、水素、メチル、エチル、C₃ - C₆ シクロアルキル、C₁ - C₃
 アルコキシ、およびアミノから独立して選択され、ここで、

R b₂ および R b₃ ならびに / または R b₅ および R b₆ は、結合してシクロアルキル
 またはヘテロ環を形成してもよいが、

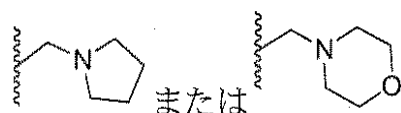
ただし、

R a₁、R a₂、および R a₃ の少なくとも 1 つは水素であり ;

R a₃ がアルコキシである場合、R a₁ は水素ではなく ;

R a₂ が

【 化 5 0 】



である場合、R b₃ は水素ではなく ;

R b₂、R b₅、および R b₆ が水素である場合、R b₃ は - C H₂ O H ではなく ; かつ、

R b₃ および R b₅ の 1 つは水素ではないものとする]

の化合物、ならびにその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、および水和物
 を提供する。

【 0 1 3 1 】

他の実施態様では、

10

20

30

40

50

U が C = O であり ;
 V が窒素であり ;
 R b₂ および R b₆ が共に水素であり ;
 R b₃ および R b₅ が、C₁ - C₆ アルキルおよび水素から独立して選択され ;
 Q₂ が、C₁ - C₆ アルキルおよび水素から選択され ; かつ、
 Q₁ および Q₃ が、水素および C₁ - C₆ アルコキシから独立して選択される、
 式 I V の化合物、ならびにその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、および
 水和物を提供する。

【 0 1 3 2 】

別の実施態様では、

10

U が C = O であり ;

V が窒素であり ;

R b₂ および R b₆ が共に水素であり ;

R b₃ および R b₅ が、メチルおよび水素から独立して選択され ;

Q₂ が、水素、(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル、モルホリノエチル、モル
 ホリノメチル、および (ピロリジン - 1 - イル) エチルから選択され ; かつ、

Q₁ および Q₃ が、水素、ベンジルオキシエトキシ、メトキシ、メトキシエトキシ、(
 ピロリジン - 1 - イル) エトキシ、フェノキシエトキシ、およびイソプロポキシエトキシ
 から独立して選択される、

式 I V の化合物、ならびにその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、および
 水和物を提供する。

20

【 0 1 3 3 】

1 つの実施態様では、

7 - (2 - (ベンジルオキシ) エトキシ) - 5 - メトキシ - 2 - (ピリジン - 4 - イル
) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

2 - (2 , 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 5 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (
 3 H) - オン ;

2 - (2 , 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - 7 - (2 - メトキシエ
 トキシ) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

2 - (2 , 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 5 , 7 - ビス (2 - メトキシエトキシ
) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

30

2 - (2 , 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 7 - メトキシ - 5 - (2 - (ピロリジ
 ン - 1 - イル) エトキシ) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

2 - (2 , 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 6 - ((4 - メチルピペラジン - 1 -
 イル) メチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

2 - (2 , 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - 7 - (2 - フェノキシ
 エトキシ) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

2 - (2 , 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 7 - メトキシ - 5 - (2 - フェノキシ
 エトキシ) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

2 - (2 , 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 7 - メトキシ - 5 - (2 - メトキシエ
 トキシ) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

40

2 - (2 , 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - 7 - (2 - (ピロリジ
 ン - 1 - イル) エトキシ) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

2 - (2 , 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 7 - (2 - イソプロポキシエトキシ)
 - 5 - メトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

2 - (2 , 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 5 , 7 - ビス (2 - イソプロポキシエ
 トキシ) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

7 - (2 - (ベンジルオキシ) エトキシ) - 2 - (2 , 6 - ジメチルピリジン - 4 - イ
 ル) - 5 - メトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

2 - (2 , 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 6 - (2 - モルホリノエチル) キナゾ

50

リン - 4 (3 H) - オン ;

2 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) - 6 - (モルホリノメチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

5 - メトキシ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 2 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

2 - (2 , 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 6 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

2 - (2 , 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 5 - (2 - イソプロポキシエトキシ) - 7 - メトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン ; および

2 - (2 , 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 5 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ) キナゾリン - 4 (3 H) - オン、

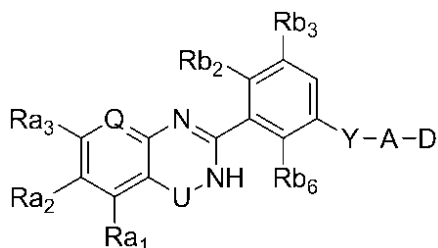
から選択される式Ⅴの化合物、ならびにその互変異性体、立体異性体、医薬的に許容される塩、および水和物を提供する。

【 0 1 3 4 】

式Ⅴ 方法および化合物

特定の実施態様では、対象のⅠ L - 6 および / または V C A M - 1 の発現を阻害し、またはこれらを減少させる方法は、少なくとも 1 つの式Ⅴ :

【 化 5 1 】



(V)

[式中 :

U は C = O であり ;

R a ₂ は、水素およびアミノから選択され ;

R a ₁ および R a ₃ は、水素および C ₁ - C ₆ アルコキシから独立して選択され ;

Q は C H であり ;

R b ₃ は、水素、C ₁ - C ₆ アルキル、および C ₁ - C ₆ アルコキシから選択され ;

R b ₂ および R b ₆ は共に水素であり ;

Y は酸素から選択され ;

A は C ₁ - C ₄ アルキルであり ;

D は非存在であってよく、または存在していてもよく、存在する場合は、ヒドロキシ、ヘテロ環、および N R ₁ R ₂ から選択され ; かつ、

R ₁ および R ₂ は、水素および C ₁ - C ₆ アルキルから独立して選択される]

の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、もしくは水和物の治療的有効量を投与する工程を含む。

【 0 1 3 5 】

いくつかの実施態様では、対象のⅠ L - 6 および / または V C A M - 1 の発現を阻害し、またはこれらを減少させる方法は、

U が C = O であり ;

R a ₂ が、水素およびアミノから選択され ;

R a ₁ および R a ₃ が、水素および C ₁ - C ₆ アルコキシから独立して選択され ;

Q が C H であり ;

R b ₃ が、水素、メチル、およびメトキシから選択され ;

R b ₂ および R b ₆ が共に水素であり ;

Y が酸素から選択され ;

10

20

30

40

50

A が、メチルおよびエチルから選択され；

D が非存在であってよく、または存在していてもよく、存在する場合はヒドロキシ、ピロリジン - 1 - イル、および NR_1R_2 から選択され；かつ、

R_1 および R_2 が、水素およびアセチルから独立して選択される、少なくとも 1 つの式 V の化合物の治療的有効量を投与する工程を含む。

【0136】

1 つの実施態様では、対象の IL - 6 および / または VCA M - 1 の発現を阻害し、またはこれらを減少させる方法は、

2 - (3 , 5 - ジメトキシフェニル) - 5 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン；

2 - (3 - (2 - ヒドロキシエトキシ) フェニル) - 5 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン；

2 - (3 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 5 - メチルフェニル) - 5 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン；

5 , 7 - ジメトキシ - 2 - (3 - メトキシ - 5 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ) フェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン；

N - (2 - (3 - (5 , 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) - 5 - メトキシフェノキシ) エチル) アセトアミド；

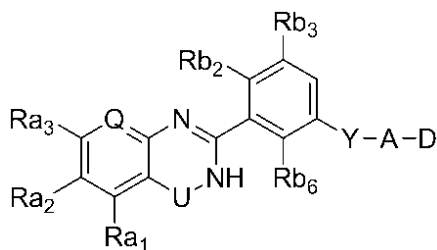
2 - (3 , 5 - ジメトキシフェニル) - 6 - (ピリジン - 4 - イルアミノ) キナゾリン - 4 (3 H) - オン；および

5 , 7 - ジメトキシ - 2 - (3 - メトキシフェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン、から選択される少なくとも 1 つの式 V の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、もしくは水和物の治療的有効量を投与する工程を含む。

【0137】

本発明の別の態様では、式 V：

【化 5 2】



(V)

[式中：

Q は、 CR_6 および窒素から選択され；

U は、 $\text{C}=\text{O}$ および SO_2 から選択され；

Y は、酸素、窒素、硫黄、 NR_6 、および CR_6R_7 から選択され；

A は $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキルであり、ここで該アルキル鎖は、Y、D、 Rb_3 および / または Rb_5 と結合してシクロアルキルまたはヘテロ環を形成してもよく；

D は非存在であってよく、または存在していてもよく、存在する場合は $-\text{OR}_1$ 、および $-\text{NR}_1\text{R}_2$ から選択され；

R_1 および R_2 は、水素、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_3 - \text{C}_6$ シクロアルキル、スルホンアミド、カルボキサミド、アシル、およびニトリルから独立して選択され、ここで、 R_1 および R_2 は、結合してシクロアルキルまたはヘテロ環を形成してもよく；

R_6 および R_7 は、水素、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_3 - \text{C}_6$ シクロアルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルコキシ、ヒドロキシル、およびハロゲンから独立して選択され；

Ra_1 、 Ra_2 、および Ra_3 は、水素、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキニル、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルコキシ、 $\text{C}_3 - \text{C}_6$ シクロアルキル、ハロゲン、アミノ、アミド、ヒドロキシル、およびヘテロ環から独立して選択され、ここで、Ra

R_{a_1} および R_{a_2} ならびに / または R_{a_2} および R_{a_3} は、結合してシクロアルキルまたはヘテロ環を形成してもよく；

R_{b_2} および R_{b_6} は、水素、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、および $C_3 - C_6$ シクロアルキルから独立して選択され；かつ、

R_{b_3} は、水素、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、ヒドロキシル、およびアミノから選択され、ここで、

R_{b_2} および R_{b_3} ならびに / または R_{b_5} および R_{b_6} は、結合してシクロアルキルまたはヘテロ環を形成してもよいが、

ただし、

R_{a_1} 、 R_{a_2} 、および R_{a_3} の少なくとも 1 つは水素ではなく；

R_{a_1} および R_{a_3} が共に水素であり、かつ、 Y = 窒素である場合、 R_{a_2} は水素、 $-OAc$ 、および $-OMe$ ではなく；さらに、式 V の化合物は 2 - (3, 5 - ジメトキシフェニル) - 5, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3H) - オン、および 2 - (3, 5 - ジメチルフェニル) - 5, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3H) - オンではないものとする]

の化合物、ならびにその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、および水和物を提供する。

【0138】

いくつかの実施態様では、

U が $C=O$ であり；

R_{a_2} が、水素およびアミノから選択され；

R_{a_1} および R_{a_3} が、水素および $C_1 - C_6$ アルコキシから独立して選択され；

Q が CH であり；

R_{b_3} が、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、および $C_1 - C_6$ アルコキシから選択され；

R_{b_2} および R_{b_6} が共に水素であり；

Y が酸素から選択され；

A が $C_1 - C_4$ アルキルであり；

D が非存在であってよく、または存在していてもよく、存在する場合は、ヒドロキシ、ヘテロ環、および NR_1R_2 から選択され；かつ、

R_1 および R_2 が、水素および $C_1 - C_6$ アルキルから独立して選択される、式 V の化合物、ならびにその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、および水和物を提供する。

【0139】

いくつかの実施態様では、

U が $C=O$ であり；

R_{a_2} が、水素およびアミノから選択され；

R_{a_1} および R_{a_3} が、水素および $C_1 - C_6$ アルコキシから独立して選択され；

Q が CH であり；

R_{b_3} が、水素、メチル、およびメトキシから選択され；

R_{b_2} および R_{b_6} が共に水素であり；

Y が酸素から選択され；

A が、メチルおよびエチルから選択され；

D が非存在であってよく、または存在していてもよく、存在する場合はヒドロキシ、ピロリジン - 1 - イル、および NR_1R_2 から選択され；かつ、

R_1 および R_2 が、水素およびアセチルから独立して選択される、式 V の化合物、ならびにその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、および水和物を提供する。

【0140】

1 つの実施態様では、

2 - (3 - (2 - ヒドロキシエトキシ)フェニル) - 5, 7 - ジメトキシキナゾリン -

4 (3H) - オン；

2 - (3 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 5 - メチルフェニル) - 5, 7 - ジメトキシ
キナゾリン - 4 (3H) - オン；

5, 7 - ジメトキシ - 2 - (3 - メトキシ - 5 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エト
キシ) フェニル) キナゾリン - 4 (3H) - オン；

N - (2 - (3 - (5, 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン -
2 - イル) - 5 - メトキシフェノキシ) エチル) アセトアミド；

2 - (3, 5 - ジメトキシフェニル) - 6 - (ピリジン - 4 - イルアミノ) キナゾリン
- 4 (3H) - オン；および

5, 7 - ジメトキシ - 2 - (3 - メトキシフェニル) キナゾリン - 4 (3H) - オン、
から選択される式Ⅴの化合物、ならびにその互変異性体、立体異性体、医薬的に許容され
る塩、および水和物を提供する。

【0141】

医薬組成物

本発明の医薬組成物は、式Ⅰ、ⅠⅠ、ⅠⅠⅠ、ⅠⅤもしくはⅤの化合物、またはその互
変異性体、立体異性体、医薬的に許容される塩もしくは水和物の少なくとも1つを含み、
1つ以上の医薬的に許容される担体と共に製剤化される。これらの製剤は、経口、直腸、
局所、頬側および非経口（例えば皮下、筋肉内、皮内、または静脈内）投与に適切なもの
を含む。いずれか特定の場合の最も適切な投与形態は、治療される状態の程度および重症
度、ならびに用いられる特定の化合物の性質に依存するであろう。

【0142】

経口投与に適切な製剤は分離した単位 (discrete units)、例えばそれぞれ粉末もしくは
顆粒として本発明の化合物の所定量を含有するカプセル剤、カシュ剤、ロゼンジ剤、ま
たは錠剤にて存在してよく；水性もしくは非水性液体中の溶液もしくは懸濁液として存在
してよく；または、水中油型もしくは油中水型乳剤として存在してよい。示したように、
該製剤は、活性化合物としての少なくとも1つの本発明の化合物と、担体または賦形剤（
1つ以上の補助的な成分を構成してよい）を会合させるステップを含む薬学のいずれかの
適切な方法によって製造されてよい。担体は製剤の他の成分に適合するという意味で許容
されなければならない、かつ、受容者に有害であってはならない。担体は固体もしくは液体
、またはその両方であってよく、活性化合物として本明細書に記載されている少なくとも
1つの化合物と共に単位用量製剤に製剤化されてよく、例えば、約0.05%～約95重
量%の少なくとも1つの活性化合物を含有してよい錠剤に製剤化されてよい。他の化合物
を含む他の薬理活性物質が存在してもよい。本発明の製剤は、本質的に成分を混合するこ
とからなる薬学の周知技術のいずれかによって製造されてよい。

【0143】

固体組成物用の通常は無毒性固体担体は、例えば、医薬品グレードのマニトール、ラ
クトース、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、タルク、セル
ロース、グルコース、スクロース、および炭酸マグネシウムなどを含む。薬理学的に投与
可能な液体組成物は、例えば本明細書に記載されている少なくとも1つの本発明の活性化
合物および任意の医薬アジュバントを、賦形剤、例えば、水、生理食塩水、水性デキスト
ロース、グリセロール、またはエタノールなどの中で溶解または分散し、それによって溶
液または懸濁液を形成することによって製造することができる。一般に、適切な製剤は、
少なくとも1つの本発明の活性化合物を液体もしくは微粉化した固体担体、またはその両
方と均一かつ密接に混合し、次いで、必要であれば、生成物を成形することによって製造
されてよい。例えば、錠剤は、任意に1つ以上の補助的な成分が併用されてよい少なくと
も1つの本発明の化合物の粉末または顆粒を圧縮または成形することによって製造されて
よい。圧縮錠剤は、任意に結合剤、滑沢剤、不活性希釈剤および/または界面活性剤/分
散剤と混合されてよい自由流動形態 (free-flowing form)、例えば粉末または顆粒の形
態にある少なくとも1つの本発明の化合物を、適切な機械内で圧縮することによって製造
されてよい。成形錠剤は、粉末形態の少なくとも1つの本発明の化合物を不活性液体希釈

10

20

30

40

50

剤で湿らす適切な機械内で成形することによって製造されてよい。

【0144】

頬側（舌下）投与に適切な製剤は、風味付けされた基剤（flavored base）、通常はスクロースおよびアラビアゴムまたはトラガカント中に少なくとも1つの本発明の化合物を含むロゼンジ剤、ならびに不活性基剤（inert base）、例えばゼラチンおよびグリセリンまたはスクロースおよびアラビアゴム中に少なくとも1つの化合物を含むパステル剤（pastilles）を含む。

【0145】

非経口投与に適切な本発明の製剤は、対象とする受容者の血液とほぼ等張である式I、II、III、IVもしくはVの化合物、またはその互変異性体、立体異性体、医薬的に許容される塩もしくは水和物の少なくとも1つの無菌水性調製液（sterile aqueous preparations）を含む。これらの調製液（preparations）は、皮下、筋肉内、または皮内注射による投与もなされてよいが、静脈内投与される。該調製液（preparations）は、本明細書で記載されている少なくとも1つの化合物を水と混合し、得られた溶液を無菌にし、かつ、血液と等張にすることによって都合よく製造されてよい。本発明の注射用組成物は、約0.1～約5% w/wの活性化化合物を含有してよい。

10

【0146】

直腸投与に適切な製剤は、単位用量坐剤として存在する。これらは本明細書で記載されている少なくとも1つの化合物を1つ以上の通常の固体担体、例えば、ココアバターと混合し、次いで生じた混合物を成形することによって製造されてよい。

20

【0147】

皮膚への局所適用に適切な製剤は、軟膏剤、クリーム剤、ローション剤、ペースト剤、ゲル剤、噴霧剤、エアロゾル、または油の形態を取ってよい。用いられてもよい担体および賦形剤は、ワセリン、ラノリン、ポリエチレングリコール、アルコール、およびそれらの2つ以上の組み合わせを含む。活性化化合物（すなわち、少なくとも1つの式I、II、III、IVもしくはVの化合物、またはその互変異性体、立体異性体、医薬的に許容される塩、もしくは水和物）は、一般的に組成物の約0.1%～約15% w/wの濃度で、例えば、約0.5～約2%の濃度で存在する。

【0148】

投与される活性化化合物の量は、治療される対象、対象の体重、投与様式、および処方医師の判断に依存してよい。例えば、投薬スケジュールは、知覚投与量（perceived dosage）約1 μg～約1000 mgのカプセル化化合物の1日1回（daily）または1日2回投与を含んでよい。別の実施態様では、例えば月単位または年単位で、カプセル化化合物の1用量の間欠投与が利用されてよい。カプセル化は作用部位への接近を促進し、有効成分の同時投与を可能にし、理論的には相乗効果を生じる。標準的な投与計画に従って、医師は容易に最適投与量を決定し、該投与量を達成するために投与を容易に修正することができるであろう。

30

【0149】

本明細書で開示されている化合物または組成物の治療の有効量は、化合物の治療有効性によって測定することができる。しかしながら、投与量は、患者の要求、治療される状態の重症度、および用いられる化合物に依存して変化してよい。1つの実施態様では、本明細書で開示されている化合物の治療の有効量は、最大血漿濃度を達成するために十分な量である。予備的用量（Preliminary doses）は、例えば動物試験に従って決定され、ヒト投与のための投与量のスケールリングは当該技術分野の慣例に従って行われる。

40

【0150】

毒性および治療効果は、例えば、LD₅₀（集団の50%を死に致らしめる用量）およびED₅₀（集団の50%に治療効果のある用量）を決定するための細胞培養または実験動物における標準的な医薬的手順によって決定することができる。毒性効果および治療効果の間の用量比は治療係数であり、LD₅₀/ED₅₀の比として表すことができる。大きな治療係数を示す組成物が好ましい。

50

【 0 1 5 1 】

細胞培養アッセイまたは動物研究から得られたデータは、ヒトでの使用のための投与量の範囲を公式化するために用いることができる。1つの動物モデルにて達成される治療効果のある投与量は、ヒトを含む別の動物に使用するために当該技術分野で周知の換算係数を用いて換算することができる（例えば、Freireich et al., Cancer Chemother. Reports 50(4):219-244 (1966)および等価表面積投与量係数 (Equivalent Surface Area Dosage Factors) についての表1を参照のこと）。

【表1】

表1. 等価表面積投与量係数

換算先： 換算元：	マウス (20 g)	ラット (150 g)	サル (3.5 kg)	イヌ (8 kg)	ヒト (60 kg)
マウス	1	1/2	1/4	1/6	1/12
ラット	2	1	1/2	1/4	1/7
サル	4	2	1	3/5	1/3
イヌ	6	4	3/5	1	1/2
ヒト	12	7	3	2	1

10

【 0 1 5 2 】

該化合物の投与量は、好ましくは、毒性がほとんどないか、または毒性がないED₅₀を含む循環濃度の範囲内にある。投与量は、利用される剤形および利用される投与経路に依存して、この範囲内で変化してよい。一般的に、治療の有効量は、対象の年齢、状態、および性別、ならびに対象の医学的状態の重症度によって変化してよい。投与量は医師によって決定されてよく、観察された治療効果に適合するように必要に応じて調整されてよい。

20

【 0 1 5 3 】

1つの実施態様では、式I、II、III、IVもしくはVの化合物、またはその互変異性体、立体異性体、医薬的に許容される塩もしくは水和物は、別の治療薬と組み合わせて投与される。本発明の化合物単独の投与と比較して、他の治療薬は付加的または相乗的価値を提供することができる。治療薬は、例えば、スタチン；PPARアゴニスト、例えば、チアゾリジンジオンもしくはフィブラート；ナイアシン、RVX、FXRもしくはLXRアゴニスト；胆汁酸再取り込み阻害剤；コレステロール吸収阻害剤；コレステロール合成阻害剤；コレステリルエステル転送タンパク質 (CEPT)、イオン交換樹脂；抗酸化剤；アシルCoAコレステロールアシルトランスフェラーゼの阻害剤 (ACAT阻害剤)；チロホスチン；スルホニル尿素ベースの薬物；ピグアナイド； α -グルコシダーゼ阻害剤；アポリポタンパク質E制御因子；HMG-CoAレダクターゼ阻害剤、ミクロソームトリグリセリド転移タンパク質；LDL低下薬 (LDL-lowering drug)；HDL上昇薬 (HDL-raising drug)；HDLエンハンサー；アポリポタンパク質A-IVおよび/もしくはアポリポタンパク質遺伝子の制御因子；またはいずれかの心血管薬であってよい。

30

40

【 0 1 5 4 】

別の実施態様では、式I、II、III、IV、もしくはVの化合物、またはその互変異性体、立体異性体、医薬的に許容される塩もしくは水和物は、1つ以上の抗炎症剤と組み合わせて投与される。抗炎症剤は、免疫抑制剤、TNF阻害剤、副腎皮質ステロイド、非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs)、および疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARDs)などを含んでよい。代表的な抗炎症剤は、例えば、プレドニゾン；メチルプレドニゾン (メドロール (Medrol (登録商標)))、トリアムシノロン、メトトレキサート (リウマトレックス (Rheumatrex (登録商標)))、トレキソール (Trexall (登録商標)))、ヒドロキシクロロキン (プラキニル (Plaquenil (登録商標)))、スルファサラジン (アザルフィジン (Azulfidine (登録商標)))、レフルノミド (アラバ (Arava (登録

50

商標))、エタネルセプト(エンブレル(Enbrel(登録商標))、インフリキシマブ(レミケード(Remicade(登録商標))、アダリムマブ(ヒュミラ(Humira(登録商標))、リツキシマブ(リツキサン(Rituxan(登録商標))、アバタセプト(オレンシア(Orencia(登録商標))、インターロイキン-1、アナキンラ(キネレット(Kineret(商標))、イブプロフェン、ケトプロフェン、フェノプロフェン、ナプロキセン、アスピリン、アセトアミノフェン、インドメタシン、スリンダク、メロキシカム、ピロキシカム、テノキシカム、ロルノキシカム、ケトロラク、エトドラク、メフェナム酸、メクロフェナム酸、フルフェナム酸、トルフェナム酸、ジクロフェナク、オキサプロジン、アパゾン、ニメスリド、ナブメトン、テニダップ、エタネルセプト、トルメチン、フェニルブタゾン、オキシフェンブタゾン、ジフルニサル、サルサラート、オルサラジンまたはスルファサラジンを含む。

10

【0155】

治療方法

1つの実施態様では、IL-6および/またはVCAM-1増殖などの炎症のマーカーの発現の変化によって特徴付けられる心血管疾患および炎症性疾患ならびに関連疾患状態を治療または予防する方法は、少なくとも1つの本発明の化合物、すなわち、式I、II、III、IV、もしくはVの化合物、またはその互変異性体、立体異性体、医薬的に許容される塩もしくは水和物の治療的有効量を、対象(例えば哺乳類、例えばヒトなど)に投与する工程を含む。別の実施態様では、少なくとも1つの本発明の化合物は、1つ以上の本発明の化合物および医薬的に許容される担体を含む医薬的に許容される組成物として投与されてよい。

20

【0156】

1つの実施態様では、炎症性疾患ならびに関連疾患状態は、IL-6および/またはVCAM-1増殖の阻害が望ましい状態のことである。

【0157】

いくつかの実施態様では、本発明の方法は、心血管疾患および炎症性疾患ならびに関連疾患状態、例えば、アテローム性動脈硬化症、喘息、関節炎、癌、多発性硬化症、乾癬、および炎症性腸疾患、ならびに自己免疫疾患などに対する予防策として、対象、例えばヒトなどに少なくとも1つの本発明の化合物を投与する工程を含む。

【0158】

1つの実施態様では、少なくとも1つの本発明の化合物は、心血管疾患および炎症性疾患ならびに関連疾患状態、例えば、家族性高コレステロール血症、家族性複合型高脂血症、アテローム性動脈硬化症、脂質異常症、異常リポタンパク血症、関節炎、癌、多発性硬化症、またはアルツハイマー病などに対する遺伝的素因を有する対象、例えばヒトなどに予防策として投与される。

30

【0159】

別の実施態様では、少なくとも1つの本発明の化合物は、心血管疾患または炎症性疾患を含む疾患に対する非遺伝的素因を有する対象、例えばヒトなどに予防策として投与される。該非遺伝的素因の例は、心臓バイパス手術およびPTCA(再狭窄をもたらす)、アテローム性動脈硬化症の加速化形態、女性における糖尿病(多嚢胞卵巣をもたらす)、および心血管疾患(インポテンスをもたらす)を含む。したがって、本発明の組成物は、1つの疾患または障害の予防と同時に、別の疾患または障害の治療のために用いられてよい(例えば、多嚢胞卵巣を予防する一方で糖尿病を治療する;インポテンスを予防する一方で心血管疾患を治療する)。

40

【0160】

血管形成および心臓切開手術、例えば冠動脈バイパス手術は、心血管疾患、例えばアテローム性動脈硬化症を治療するために必要となりうる。これらの外科手術は侵襲的な外科装置および/または移植片を用いることを必要とし、再狭窄および血栓症の高リスクと関連する。したがって、本発明の化合物は、心血管疾患の治療に用いられる侵襲的手法と関連する再狭窄および血栓症のリスクを減少させるために、外科装置(例えば、カテーテル

50

）および移植片（例えば、ステント）上のコーティングとして用いられてもよい。

【0161】

別の実施態様では、本発明の化合物は、1つの疾患または障害を予防する一方で、同時に別の疾患または障害を治療するために用いられてよい（例えば、多嚢胞卵巣を予防する一方で糖尿病を治療する；インポテンスを予防する一方で心血管疾患を治療する）。

【0162】

実施例

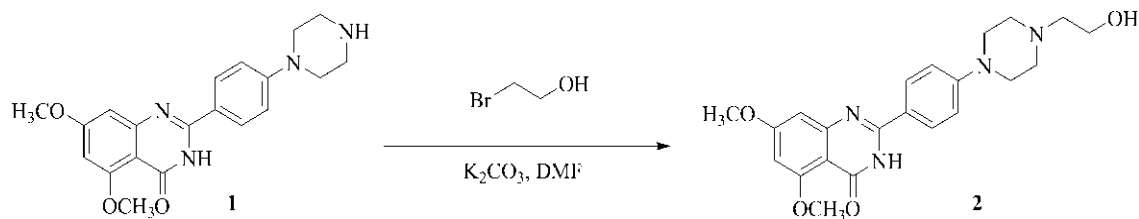
本発明は、下記の非限定的実施例によってさらに説明されるが、ここで下記の略語は下記の意味を有するものとする。略語が定義されていない場合、それは一般的に受け入れられている意味を有するものとする。

A c O H	=	酢酸	
B I N A P	=	2, 2' - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 1, 1' - ビナフチル	
B o c	=	N - t e r t - ブトキシカルボニル	
T B D M S	=	t e r t - ブチルジメチルシリル	
d b a	=	ジベンジリデンアセトン	
D C M	=	ジクロロメタン	
D M A P	=	ジメチルアミノピリジン	
D M F	=	ジメチルホルムアミド	
D M S O	=	ジメチルスルホキシド	
E D C I	=	1 - エチル - 3 - (3' - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド	20
E t O H	=	エタノール	
E t O A c	=	酢酸エチル	
I B X	=	1, 2 - ベンズヨードキソール - 3 (1 H) - オン - 1 - ヒドロキシ - 1 - オキシド	
M e O H	=	メタノール	
H O B t	=	N - ヒドロキシベンゾトリアゾール	
T H F	=	テトラヒドロフラン	
T E A	=	トリエチルアミン	
p - T S A	=	p - トルエンスルホン酸	30
T B A F	=	フッ化テトラブチルアンモニウム	
D M A	=	N, N - ジメチルアセトアミド	
D I B A L - H	=	水素化ジイソブチルアルミニウム	
T P A P	=	過ルテニウム酸テトラプロピルアンモニウム	
N M O	=	N - メチルモルホリン N - オキシド	
D D Q	=	2, 3 - ジシアノ - 5, 6 - ジクロロ - パラベンゾキノン	
D M E	=	1, 2 - ジメトキシエタン	
T F A	=	トリフルオロ酢酸	
D P P F	=	1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン	
P d (O A c) ₂	=	酢酸パラジウム (I I)	40
P d (P P h ₃) ₄	=	テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0)	

【0163】

実施例 1 . 2 - (4 - (4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 5, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン (2) の製造

【化53】

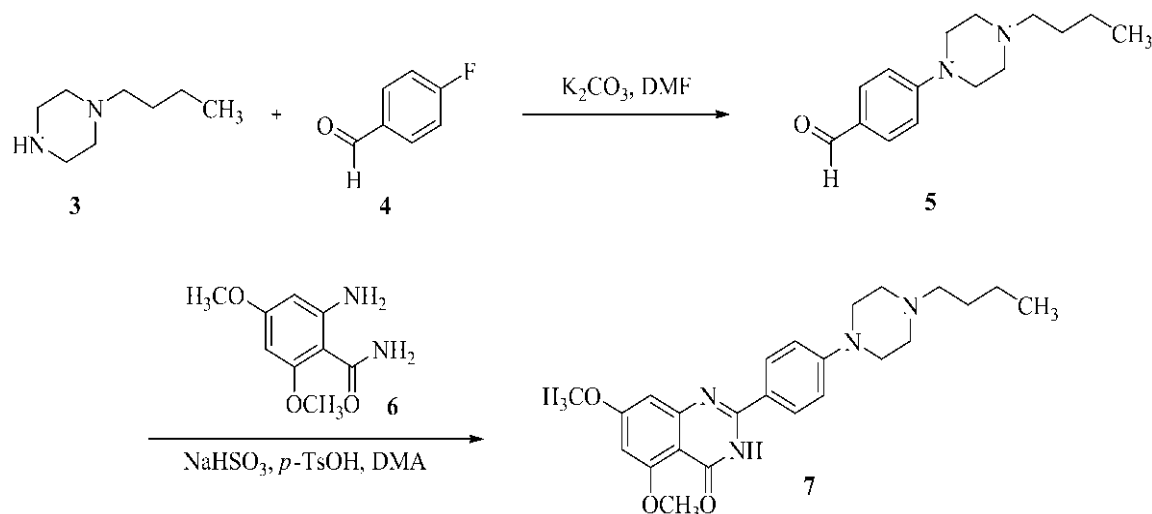


5,7-ジメトキシ-2-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)キナゾリン-4(3H)-オン(1)(0.68 mmol)のDMF(8 mL)溶液に、炭酸カリウム(0.68 mmol)および2-ブromoエタノール(0.68 mmol)を加えた。得られた溶液を室温で一晩攪拌した。次いで、混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出し、食塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、真空濃縮し、2を得た。該物質をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで精製し、50%~100%の92:7:1のCHCl₃/MeOH/濃NH₄OHのCH₂Cl₂中溶液で溶出した。生成物を逆相クロマトグラフィーによってさらに精製し、10%~90%のCH₃CNのH₂O中溶液で溶出し、表題化合物(0.025 g、9%)を得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆): 11.45(s, 1H), 8.08(d, J=8.9 Hz, 2H), 7.00(d, J=9.1 Hz, 2H), 6.68(s, 1H), 6.46(s, 1H), 4.30-4.55(m, 1H), 3.88(s, 3H), 3.83(s, 3H), 3.43-3.67(m, 2H), 3.10-3.43(m, 7H), 2.77-3.04(m, 1H), 2.31-2.64(m, 2H)。ESI MS m/z 411 [M+H]⁺。

【0164】

実施例2. 2-(4-(4-ブチルピペラジン-1-イル)フェニル)-5,7-ジメトキシキナゾリン-4(3H)-オン(7)の製造

【化54】



1-(N-ブチル)-ピペラジン(3)(7.03 mmol)のDMF(8 mL)溶液に、4-フルオロベンズアルデヒド(4)(8.43 mmol)および炭酸カリウム(8.43 mmol)を加えた。得られた溶液を120℃まで5時間加熱し、水で希釈した。溶液をEtOAcで抽出し、水、食塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、真空濃縮した。該物質をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで精製し、4-(4-ブチルピペラジン-1-イル)ベンズアルデヒド(5)を得た。

【0165】

2-アミノ-4,6-ジメトキシベンズアミド(6)(1.19 mmol)のDMA(10 mL)溶液に、4-(4-ブチルピペラジン-1-イル)ベンズアルデヒド(5)(1.09 mmol)、NaHSO₃(1.30 mmol)、およびp-TsOH(0.10 mmol)を加えた。得られた溶液を155℃まで4時間加熱し、室温まで冷却した。溶

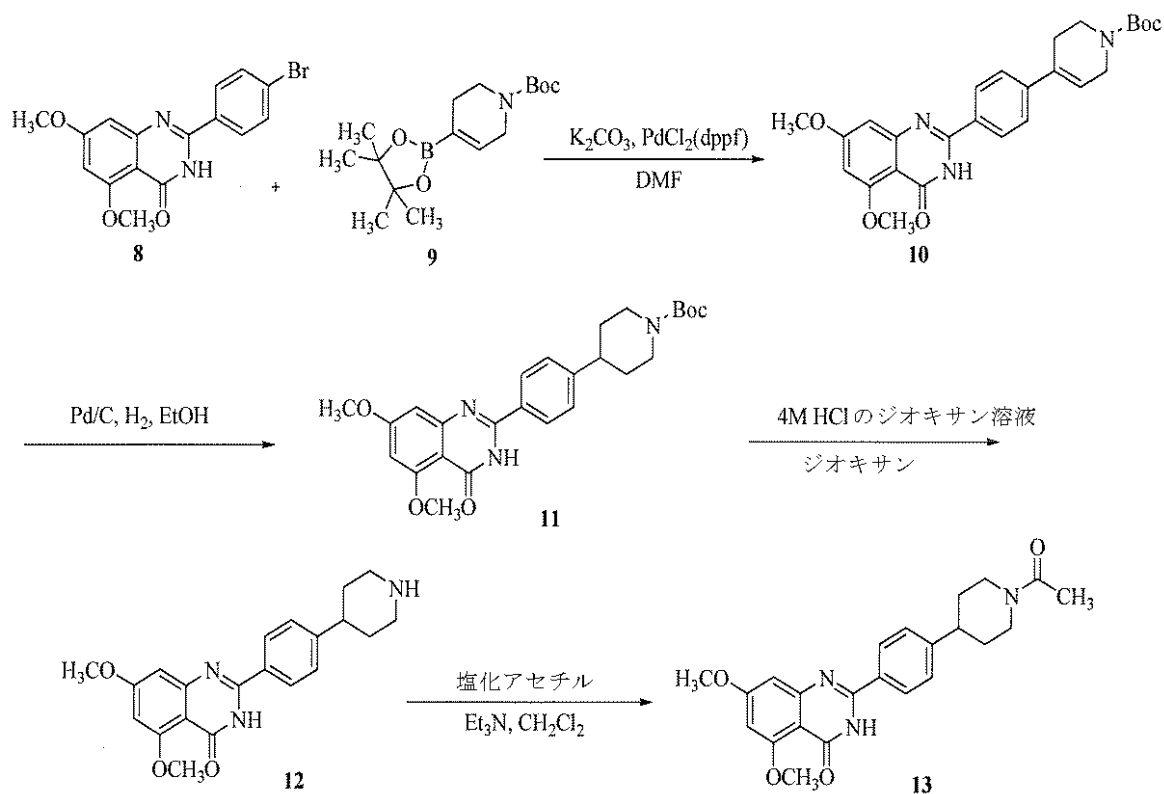
液を水で希釈し、EtOAcで抽出し、食塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、真空濃縮した。該物質をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで精製し、10%~50%の92:7:1の $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{濃NH}_4\text{OH}$ の CH_2Cl_2 中溶液で溶出し、化合物7(0.06g、13%)を得た。 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{DMF}-d_6$): 11.76(s, 1H), 8.09(d, $J=8.9\text{Hz}$, 2H), 7.00(d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 6.68(s, 1H), 6.47(s, 1H), 3.88(s, 3H), 3.83(s, 3H), 3.17-3.42(m, 4H), 2.39-2.58(m, 4H), 2.23-2.37(m, 2H), 1.37-1.56(m, 2H), 1.26-1.37(m, 2H), 0.84-0.94(m, 3H)。APCI MS m/z 423 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

10

【0166】

実施例3.2-(4-(1-アセチルピペリジン-4-イル)フェニル)-5,7-ジメトキシキナゾリン-4(3H)-オン(13)の製造

【化55】



20

30

2-(4-ブロモフェニル)-5,7-ジメトキシキナゾリン-4(3H)-オン(8)(3.23mmol)、 K_2CO_3 (9.69mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0.32mmol)およびtert-ブチル 4-(4-(5,7-ジメトキシ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)フェニル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート(9)(3.23mmol)のDMF(50mL)溶液を、110℃まで一晩加熱した。得られた溶液を真空濃縮し、該物質をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで精製し、tert-ブチル 4-(4-(5,7-ジメトキシ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)フェニル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート(10)を得た。

40

【0167】

tert-ブチル 4-(4-(5,7-ジメトキシ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)フェニル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート(10)(0.34mmol)のEtOH(10mL)およびHOAc(5mL)溶液を窒素でパージし、10%Pd/C(0.016g)を加えた。混合物を1気圧の水素下で一晩攪拌した。次いで、MeOH洗浄しながら溶液をセライト濾過し、濾液を真

50

空濃縮した。該物質をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで精製し、tert-ブチル 4-(4-(5,7-ジメトキシ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)フェニル)ピペリジン-1-カルボキシレート(11)を得た。

【0168】

tert-ブチル 4-(4-(5,7-ジメトキシ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)フェニル)ピペリジン-1-カルボキシレート(11)(0.45 mmol)の1,4-ジオキサン(2 mL)溶液に、4 M HClの1,4-ジオキサン(1 mL)溶液を加えた。得られた溶液を室温で5時間攪拌した。次いで、混合物を真空濃縮し、得られた物質をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで精製し、化合物5,7-ジメトキシ-2-(4-(ピペリジン-4-イル)フェニル)キナゾリン-4(3H)-オン(12)を得た。

10

【0169】

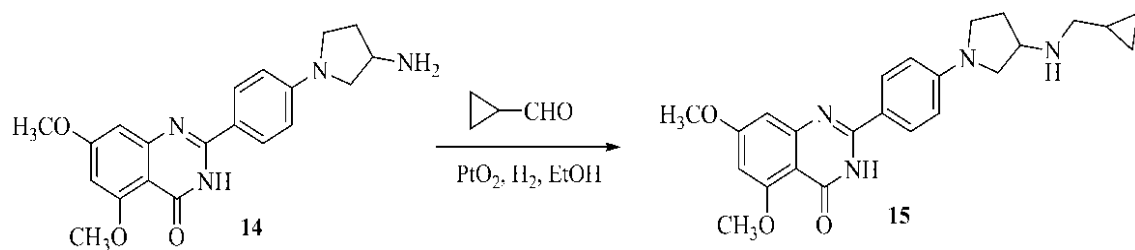
5,7-ジメトキシ-2-(4-(ピペリジン-4-イル)フェニル)キナゾリン-4(3H)-オン(0.16 mmol)のCH₂Cl₂(10 mL)溶液に、Et₃N(0.32 mmol)および塩化アセチル(0.17 mmol)を加えた。得られた溶液を0で一晩攪拌した。溶液を真空濃縮し、NaHCO₃で塩基性化し、CH₂Cl₂で抽出し、水および食塩水で洗浄した。該物質を乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、濃縮し、表題化合物13(0.020 g、30%)を得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆): 11.93(s, 1H), 8.11(d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.40(d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.73(s, 1H), 6.53(s, 1H), 4.42-4.64(m, 1H), 3.89(s, 3H), 3.85(s, 3H), 3.06-3.21(m, 1H), 2.77-2.94(m, 1H), 2.54-2.68(m, 1H), 2.03(s, 3H), 1.73-1.91(m, 2H), 1.56-1.73(m, 1H), 1.36-1.56(m, 1H), 1.06-1.36(m, 1H)。ESI MS m/z 408 [M+H]⁺。

20

【0170】

実施例4. 2-(4-(3-(シクロプロピルメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)フェニル)-5,7-ジメトキシキナゾリン-4(3H)-オン(15)の製造

【化56】



30

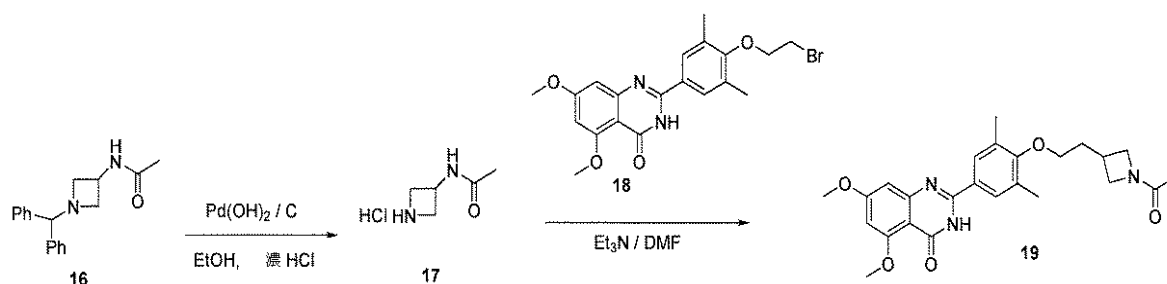
2-(4-(3-アミノピロリジン-1-イル)フェニル)-5,7-ジメトキシキナゾリン-4(3H)-オン(14)(0.21 mmol)のエタノール(30 mL)懸濁液をPtO₂(0.050 g)で処理し、次いでシクロプロパンカルバルデヒド(0.100 mL)で処理した。反応を1気圧の水素下で24時間攪拌し、エタノール洗浄しながらセライト濾過し、濃縮し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで精製し、溶出し、表題化合物15を得た。

40

【0171】

実施例5. 2-(4-(2-(1-アセチルアゼチジン-3-イル)エトキシ)-3,5-ジメチルフェニル)-5,7-ジメトキシキナゾリン-4(3H)-オン(19)の製造

【化 5 7】



N - (1 - ベンズヒドリル - アゼチジン - 3 - イル) - アセトアミド (1 6) (3 . 5 7 m m o l) のエタノール (2 0 m L) 溶液に、水酸化パラジウム / 炭素 (2 0 w t % 、 0 . 2 0 g) および濃 H C l (0 . 6 m L) を加えた。反応混合物を 5 0 p s i にて 4 0 で 2 時間水素化し、次いで濾過し、メタノール (5 0 m L) で洗浄した。濾液を収集し、溶媒を蒸発させ、N - アゼチジン - 3 - イル - アセトアミド (1 7) を得た。

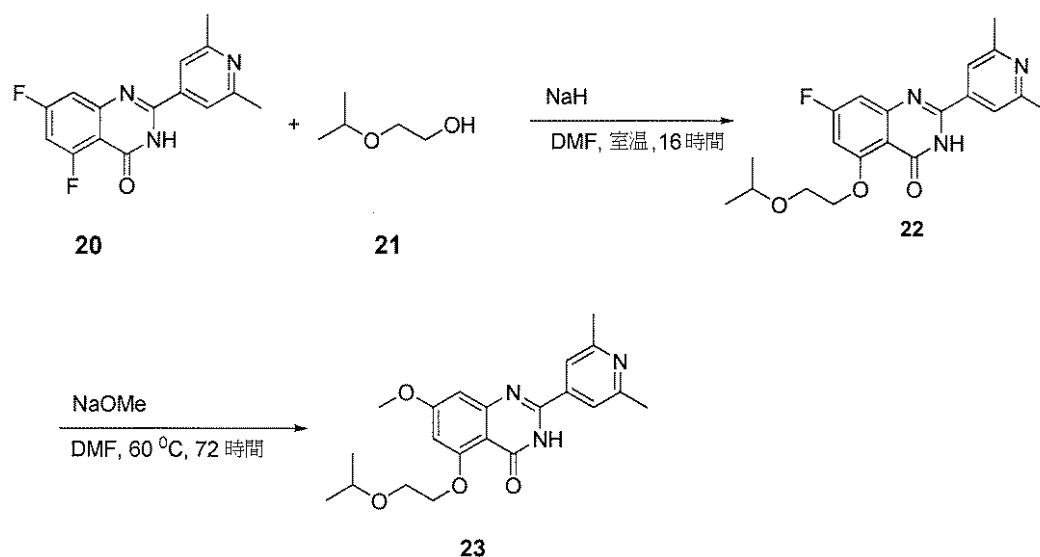
【 0 1 7 2】

N - アゼチジン - 3 - イル - アセトアミド (1 7) (1 . 9 9 m m o l) および 2 - [4 - (2 - ブロモ - エトキシ) - 3 , 5 - ジメチル - フェニル] - 5 , 7 - ジメトキシ - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (1 8) (1 . 0 0 m m o l) の無水 D M F (1 0 m L) 懸濁液に、トリエチルアミン (3 m L) を加えた。反応混合物を窒素下にて室温で 3 日間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、水 (5 0 m L) を加え、沈殿した固体を濾別した。水層を酢酸エチル (2 × 1 0 0 m L) で抽出した。有機相を無水 $N a _ 2 S O _ 4$ で乾燥し、濃縮した。粗化合物を Simpliflash システム (溶出液として 0 ~ 5 % の 7 N アンモニアのメタノールおよび $C H _ 2 C l _ 2$ 中溶液) によって精製し、表題化合物 1 9 を白色固体として得た。

【 0 1 7 3】

実施例 6 . 2 - (2 , 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 5 - (2 - イソプロポキシエトキシ) - 7 - メトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン (2 3) の製造

【化 5 8】



2 - イソプロポキシエタノール (2 1) (5 7 . 0 m m o l) の無水 D M F (1 0 m L) 溶液に、窒素下にて室温で、水素化ナトリウム (鉱油中の 6 0 % 懸濁液、2 8 . 5 4 m m o l) を少量ずつ加えた。添加後、反応混合物を室温で 3 0 分間攪拌した。次いで、2 - (2 , 6 - ジメチル - ピリジン - 4 - イル) - 5 , 7 - ジフルオロ - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (2 0) (2 . 8 5 m m o l) を加え、反応混合物を室温で 1 6 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、飽和 $N H _ 4 C l$ 溶液を加えた。生成物を酢酸エチル (3 × 2 0 0 m L) で抽出した。合わせた有機層を水、食塩水で洗浄し、無水 $N a _ 2 S O _ 4$ で

乾燥し、蒸発させ、粗生成物(22)を白色固体として得た。

【0174】

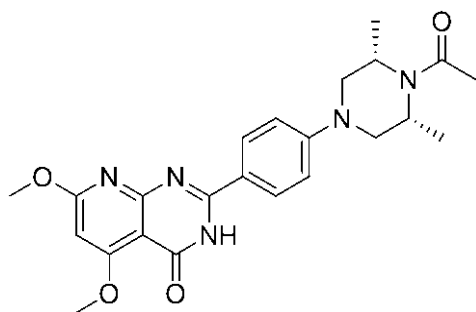
2-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-7-フルオロ-5-(2-イソプロポキシ-エトキシ)-3H-キナゾリン-4-オン(22)(960mg、2.58mmol)を無水DMF(10mL)に溶解した。ナトリウムメトキシド(メタノール中の25%溶液、12.9mmol)を加えた。添加後、反応混合物を60℃で72時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、飽和NH₄Cl溶液でクエンチした。生成物を酢酸エチル(3×200mL)で抽出した。合わせた有機層を水、食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、蒸発させ、粗生成物を得た。粗化合物を分取HPLCによって精製し、表題化合物23を白色固体として得た。

10

【0175】

実施例7. 2-(4-((3R,5S)-4-アセチル-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)フェニル)-5,7-ジメトキシピリド[2,3-d]ピリミジン-4(3H)-オンの製造

【化59】



20

4-フルオロ-ベンズアルデヒド(3.0g、0.024mol)および1-(2,6-ジメチル-ピペラジン-1-イル)-エタノン(3.0g、0.019mol)の無水DMF(15mL)溶液に、炭酸カリウム(6.6g、0.048mol)を加えた。反応混合物を130℃まで32時間加熱した。DMFを除去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル230-400メッシュ;2:1の酢酸エチルおよびジクロロメタンで溶出)によって精製し、4-(4-アセチル-3,5-ジメチル-ピペラジン-1-イル)-ベンズアルデヒドを淡黄色固体(2.31g、46.2%)として得た。

30

【0176】

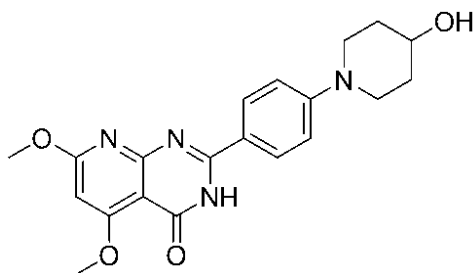
2-アミノ-4,6-ジメトキシ-ニコチンアミド(0.25g、1.26mmol)、4-(4-アセチル-3,5-ジメチル-ピペラジン-1-イル)-ベンズアルデヒド(0.43g、1.64mmol)、p-トルエンスルホン酸一水和物(0.53mg、2.77mmol)および亜硫酸水素ナトリウム(0.45g、2.52mmol)のN,N-ジメチルアセトアミド(5.0mL)中の混合物を、N₂下にて135℃で16時間攪拌し、次いで室温まで冷却した。混合物を減圧濃縮乾固した。残渣に水(40mL)を加え、0.5時間攪拌した。沈殿物を濾過し、固体を水ですすぎ、Na₂SO₄で乾燥した。粗固体をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル230-400メッシュ;ジクロロメタン中の2.5%メタノールで溶出)によって精製し、表題化合物を黄色固体として得た。収量:90mg(16.3%)。MP 279~279.8℃。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): 10.18(s, 1H), 8.14(d, J=8.8Hz, 2H), 6.99(d, J=8.8Hz, 2H), 6.20(s, 1H), 4.78(bs, 1H), 4.12(s, 3H), 4.02(s, 3H), 3.70(d, J=12.0Hz, 2H), 3.11(d, J=10Hz, 2H), 2.18(s, 3H), 1.40(bs, 6H)。

40

【0177】

実施例8. 2-(4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)フェニル)-5,7-ジメトキシピリド[2,3-d]ピリミジン-4(3H)-オンの製造

【化 6 0】

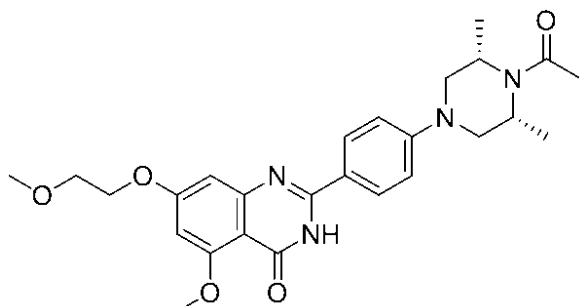


2 - アミノ - 4 , 6 - ジメトキシ - ニコチンアミド (0 . 6 0 g 、 3 . 0 m m o l) 、 4 - (4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - イル) - ベンズアルデヒド (0 . 8 1 g 、 3 . 9 m m o l) 、 p - トルエンスルホン酸一水和物 (1 . 2 5 g 、 6 . 6 m m o l) および亜硫酸水素ナトリウム (1 . 0 6 g 、 6 . 0 m m o l) の N , N - ジメチルアセトアミド (8 . 0 m L) 中の混合物を N₂ 下にて 135 で 16 時間攪拌し、次いで室温まで冷却した。混合物を減圧濃縮乾固した。残渣に水 (40 m L) を加え、0.5 時間攪拌した。沈殿物を濾過し、固体を水ですすぎ、風乾した。粗固体をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 230 - 400 メッシュ ; ジクロロメタン中の 4 % メタノールで溶出) によって精製し、表題化合物を黄色固体として得た。収量 : 0.29 g (25.2 %) 。 MP 284 ~ 286 。¹H NMR (400 MHz , DMSO - d₆) : 12.09 (s , 1 H) , 8.12 (d , J = 8.8 Hz , 2 H) , 7.02 (d , J = 8.8 Hz , 2 H) , 6.32 (s , 1 H) , 4.73 (d , J = 4.4 Hz , 1 H) , 3.94 (s , 3 H) , 3.89 (s , 3 H) , 3.72 (m , 3 H) , 3.05 (m , 2 H) , 1.80 (m , 2 H) , 1.43 (m , 2 H) 。 MS (ES⁺) m / z : 383.06 (M + 1) 。

【 0 1 7 8 】

実施例 9 . 2 - (4 - ((3 R , 5 S) - 4 - アセチル - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 5 - メトキシ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) キナゾリン - 4 (3 H) - オンの製造

【化 6 1】



2 - アミノ - 4 , 6 - ジフルオロ - ベンズアミド (0 . 6 6 g 、 3 . 8 4 m m o l) および 4 - (4 - アセチル - 3 , 5 - ジメチル - ピペラジン - 1 - イル) - ベンズアルデヒド (1 . 0 0 g 、 3 . 8 4 m m o l) の N , N - ジメチルアセトアミド (20 m L) 中攪拌溶液に、亜硫酸水素ナトリウム (58.5 wt % , 1.04 g , 5.76 m m o l) および p - トルエンスルホン酸一水和物 (0.88 g , 4.61 m m o l) を加え、反応混合物を 115 で 16 時間攪拌した。溶媒を真空蒸発させ、水を加え、沈殿した固体を濾別し、2 - [4 - (4 - アセチル - 3 , 5 - ジメチル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニル] - 5 , 7 - ジフルオロ - 3 H - キナゾリン - 4 - オンを黄色固体として得、さらに精製することなく次のステップに用いた。

【 0 1 7 9 】

2 - [4 - (4 - アセチル - 3 , 5 - ジメチル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニル] - 5 , 7 - ジフルオロ - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (0.66 g , 1.60 m m o l) の DMF (10 m L) 溶液に、ナトリウムメトキシドのメタノール溶液 (25 wt % , 3.5 m L , 16.0 m m o l) を加え、反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。水を加え、

酢酸でおよそ pH 4 ~ 5 まで酸性化し、沈殿した固体を濾過し、真空乾燥し、粗化合物を得、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル 230 - 400 メッシュ；ジクロロメタン中の 2 % メタノール溶液で溶出）によってさらに精製し、2 - [4 - (4 - アセチル - 3 , 5 - ジメチル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニル] - 7 - フルオロ - 5 - メトキシ - 3 H - キナゾリン - 4 - オンを淡黄色固体として得た。

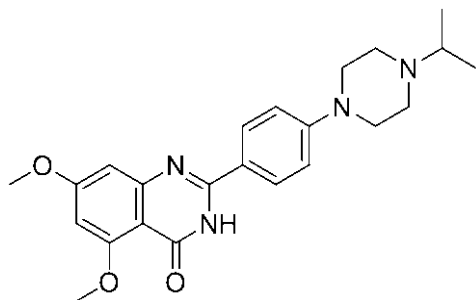
【 0 1 8 0 】

2 - メトキシ - エタノール (1.00 g、13.4 mmol) のジメチルスルホキシド (4 mL) 溶液に、水素化ナトリウム (鉱油中の 60 % 懸濁液、0.50 g、12.5 mmol) を分割して加え、反応混合物を室温で 20 分間攪拌した。この反応混合物に 2 - [4 - (4 - アセチル - 3 , 5 - ジメチル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニル] - 7 - フル
10
オロ - 5 - メトキシ - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (0.57 g、1.34 mmol) を加え、反応混合物を 85 ° で 24 時間攪拌した。水を加えた。混合物を酢酸でおよそ pH 4 ~ 5 まで酸性化し、沈殿した固体を濾過し、粗生成物を得、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル 230 - 400 メッシュ；ジクロロメタン中の 2 % メタノールで溶出）によって精製した。生じた混合物を分取 HPLC によって精製し、表題化合物を白色固体として得た。収量：0.140 g (23.2 %)。MP 225 ~ 227 °。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 8.10 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.50 (bs, 1H), 4.23 (m, 2H), 4.14 (bs, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.81 (m, 2H), 3.69 (m, 2H), 3.32 (s, 3H),
20
2.99 (bs, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.25 (bs, 6H)。MS (ES) m/z : 481.11 (M⁺ + 1)。

【 0 1 8 1 】

実施例 10 . 2 - (4 - (4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 5 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オンの製造

【 化 6 2 】



4 - フルオロベンズアルデヒド (0.242 g、1.95 mmol)、1 - イソプロピルピペラジン (0.335 mL、2.34 mmol)、および K₂CO₃ (0.323 g、2.34 mmol) の DMF (2.44 mL) 中混合物を、120 ° で一晩加熱した。混合物を EtOAc (200 mL) で希釈し、10 % LiCl 水溶液 (3 × 75 mL) および食塩水 (75 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過した。揮発物を真空下で除去し、4 - (4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル) ベンズアルデヒド (0.504 g) を
40
橙色固体として得、さらに精製することなく用いた。

【 0 1 8 2 】

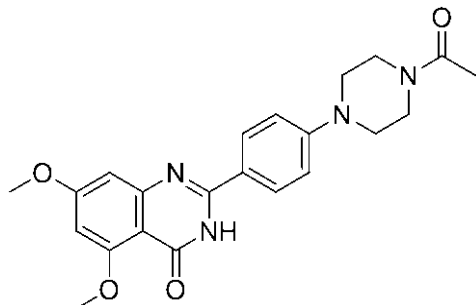
2 - アミノ - 4 , 6 - ジメトキシベンズアミド (0.100 g、0.510 mmol)、上記で得られたアルデヒド (0.118 g、0.510 mmol)、NaHSO₃ (94 %、0.0565 g、0.510 mmol)、および p - TsOH · H₂O (0.0097 g、0.051 mmol) の DMA (3.40 mL) 中混合物を 1 時間加熱還流した。混合物を EtOAc (250 mL) で希釈し、10 % LiCl 水溶液 (3 × 75 mL) および食塩水 (75 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。生じた残渣をシリカゲル (12 g、CH₂Cl₂ / MeOH) で精製し、生成物を MeCN / H₂O から凍結乾燥し、表題化合物 (0.0632 g、30 %) を黄色固体として得た。¹H
50

NMR (300 MHz, DMSO- d_6): 11.74 (s, 1H), 8.09 (d, $J = 9.05$ Hz, 2H), 7.00 (d, $J = 9.05$ Hz, 2H), 6.68 (d, $J = 2.31$ Hz, 1H), 6.47 (d, $J = 2.31$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.31 - 3.24 (m, 4H), 2.74 - 2.63 (m, 1H), 2.61 - 2.53 (m, 4H), 1.01 (d, $J = 6.52$ Hz, 6H)。

【0183】

実施例 11. 2 - (4 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル)フェニル) - 5, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3H) - オンの製造

【化63】

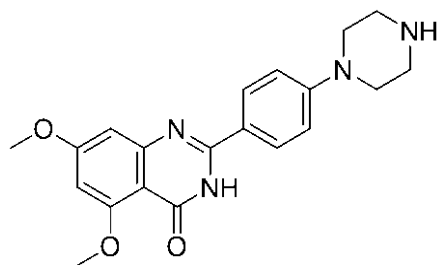


実施例 10 に記載されている製法にしたがって、4 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル)ベンズアルデヒドを 1 - アセチルピペラジンから製造し、橙色油状物として収率 67% にて単離した。実施例 10 に記載されている製法にしたがって、表題化合物を 4 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル)ベンズアルデヒドから製造し、5 時間還流した。表題化合物を黄色固体として収率 20% にて単離した。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): 11.76 (s, 1H), 8.11 (d, $J = 8.97$ Hz, 2H), 7.03 (d, $J = 8.97$ Hz, 2H), 6.69 (d, $J = 2.26$ Hz, 1H), 6.47 (d, $J = 2.26$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.62 - 3.53 (m, 4H), 3.41 - 3.25 (m, 4H), 2.05 (s, 3H); MS (ESI) m/z 409 [$\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4 + \text{H}$] $^+$ 。

【0184】

実施例 12. 5, 7 - ジメトキシ - 2 - (4 - (ピペラジン - 1 - イル)フェニル)キナゾリン - 4 (3H) - オンの製造

【化64】



4 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル)ベンズアルデヒド (1.34 g, 5.77 mmol) および 2 - アミノ - 4, 6 - ジメトキシベンズアミド (1.03 g, 5.24 mmol) の DMA (30 mL) 中混合物を、p - TsOH (0.100 g, 0.524 mmol) および NaHSO_3 (0.578 g, 5.55 mmol) で処理した。混合物を 155 で 6 時間加熱し、室温まで冷却し、水 (400 mL) で希釈し、濾過し、褐色固体を得た。濾液を EtOAc (3 x 100 mL) で抽出し、濃縮し、濾過ケーキから得られた褐色固体と合わせた。合わせた固体をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、92 : 7 : 1 の CHCl_3 / MeOH / 濃 NH_4OH で溶出し、2 - (4 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル)フェニル) - 5, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3H) - オンを黄色固体 (1.9 g, 90%) として得た。

【0185】

2 - (4 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル)フェニル) - 5, 7 - ジメトキシキ

10

20

30

40

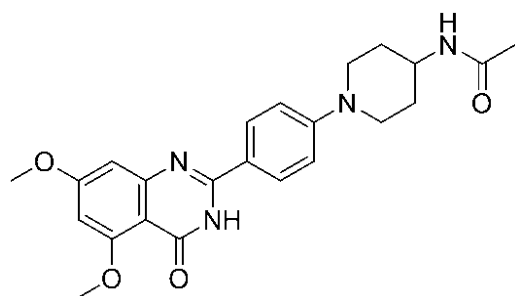
50

ナゾリン - 4 (3 H) - オン (1.93 g、4.7 mmol) および 2 M HCl (200 mL) の混合物を、9 時間加熱還流した。次いで、混合物を室温まで冷却し、2 N NaOH で pH 8 まで塩基性化し、CH₂Cl₂ (3 × 300 mL) で抽出し、無水 MgSO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、92 : 7 : 1 ~ 6 : 3 : 1 の CHCl₃ / MeOH / 濃 NH₄OH で溶出し、表題化合物 (1.13 g、66%) を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) : 8.08 (d, J = 8.9 Hz, 2 H), 6.99 (d, J = 8.9 Hz, 2 H), 6.68 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 6.47 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 3.19 - 3.23 (m, 4 H), 2.81 - 2.84 (m, 4 H) ; APCI MS m/z 367 [M + H]⁺。

10

【 0 1 8 6 】

実施例 13 . N - (1 - (4 - (5 , 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) フェニル) ピペリジン - 4 - イル) アセトアミドの製造
【化 6 5 】



20

エチル 4 - フルオロベンゾエート (16.5 g、98.1 mmol) およびピペリジン - 4 - オール (10.0 g、98.8 mmol) の DMSO (20 mL) 溶液を、窒素下にて 120 ° で 48 時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、水 (400 mL) に注ぎ、固体を濾別し、水で洗浄し、次いでヘキサンで洗浄し、エチル 4 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) ベンゾエート (20.0 g、82%) を得た。

【 0 1 8 7 】

エチル 4 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) ベンゾエート (8.0 g、32.1 mmol) の CH₂Cl₂ (200 mL) 溶液に、窒素下で Et₃N (23 mL、165 mmol) を加え、次いで MsCl (5.6 g、48.9 mmol) を加えた。混合物を 5 分間攪拌し、水 (300 mL) で洗浄し、無水 MgSO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮し、エチル 4 - (4 - (メチルスルホニルオキシ) ピペリジン - 1 - イル) ベンゾエートを黄褐色固体 (10.5 g、100%) として得た。

30

【 0 1 8 8 】

エチル 4 - (4 - (メチルスルホニルオキシ) ピペリジン - 1 - イル) ベンゾエート (10.5 g、32.1 mmol) の DMF (50 mL) 溶液に、アジ化ナトリウム (4.17 g、64.2 mmol) を加えた。混合物を 80 ° で 5 時間加熱し、室温まで冷却し、食塩水 (300 mL) で希釈し、酢酸エチル (400 mL) で抽出した。有機相を食塩水 (2 × 300 mL) で洗浄し、無水 MgSO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮し、エチル 4 - (4 - アジドピペリジン - 1 - イル) ベンゾエートを黄色固体 (7.62 g、87%) として得た。

40

【 0 1 8 9 】

エチル 4 - (4 - アジドピペリジン - 1 - イル) ベンゾエート (7.62 g、27.8 mmol) のジオキサン (190 mL) 溶液に、酢酸 (27 mL) および水 (54 mL) を加えた。次いで、10% Pd/C (0.750 g) を加え、混合物を 1 気圧の水素下で 5 時間水素化した。混合物をセライト濾過し、濃縮し、0.5 M HCl (500 mL) を加えた。溶液を酢酸エチル (2 × 300 mL) で洗浄し、水相を水酸化アンモニウムで pH 12 まで塩基性化した。水相を塩化ナトリウムで飽和させ、CH₂Cl₂ (2 × 300 mL) で抽出し、無水 MgSO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮し、エチル 4 - (4 - アミ

50

ノピペリジン - 1 - イル) ベンゾエートを得た。

【0190】

エチル 4 - (4 - アミノピペリジン - 1 - イル) ベンゾエート (1.65 g、6.65 mmol) の CH_2Cl_2 (200 mL) 溶液に、 Et_3N (1.35 g、13.3 mmol) を加え、次いで塩化アセチル (0.573 g、7.3 mmol) を加えた。反応混合物を室温で5分間攪拌し、食塩水 (300 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮し、エチル 4 - (4 - アセトアミドピペリジン - 1 - イル) ベンゾエートを白色固体として (1.9 g、100%) 得た。

【0191】

エチル 4 - (4 - アセトアミドピペリジン - 1 - イル) ベンゾエート (0.123 g、0.42 mmol) の CH_2Cl_2 (10 mL) 溶液を、窒素下にて -78 で、DI B AL - H (ヘキサン中の1.0 M 溶液、0.950 mL、0.95 mmol) でシリンジによって滴下処理した。20分後、混合物を室温まで温め、1時間攪拌し、10% ロッセル塩でクエンチした。10分間攪拌後、 CH_2Cl_2 (50 mL) を加え、攪拌をさらに15分間継続した。層を分離し、水相を CH_2Cl_2 (50 mL) および酢酸エチル (50 mL) で抽出した。合わせた有機相を乾燥し (MgSO_4)、濾過し、濃縮し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで精製し、100% 酢酸エチル ~ 10% MeOH / 酢酸エチルで溶出し、N - (1 - (4 - (ヒドロキシメチル) フェニル) ピペリジン - 4 - イル) アセトアミドを白色固体 (0.025 g、24%) として得た。

【0192】

N - (1 - (4 - (ヒドロキシメチル) フェニル) ピペリジン - 4 - イル) アセトアミド (0.380 g、1.53 mmol)、TPAP (0.026 g、0.08 mmol)、NMO (0.268 g、2.30 mmol)、およびモレキュラ・シーブス (3 オングストローム、0.300 g) の CH_2Cl_2 中混合物を、室温で19時間攪拌した。混合物をセライト濾過し、濃縮し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで精製し、100% 酢酸エチル ~ 10% MeOH / 酢酸エチルで溶出し、N - (1 - (4 - ホルミルフェニル) ピペリジン - 4 - イル) アセトアミドを白色固体として (0.280 g、74%) 得た。

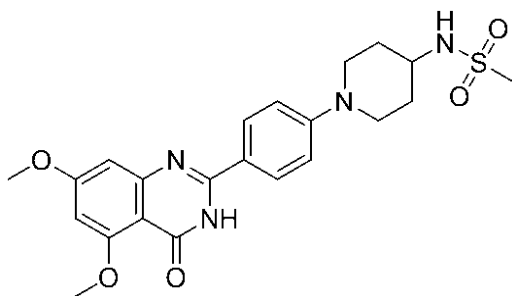
【0193】

N - (1 - (4 - ホルミルフェニル) ピペリジン - 4 - イル) アセトアミド (0.280 g、1.14 mmol)、2 - アミノ - 4, 6 - ジメトキシベンズアミド (0.224 g、1.14 mmol)、p - TsOH (0.022 g、0.114 mmol)、および NaHSO_3 (0.125 g、1.21 mmol) のDMA中混合物を、155 で6時間加熱した。反応混合物を冷却し、水 (100 mL) で希釈し、飽和 NaHCO_3 で塩基性化し、酢酸エチル (3 x 150 mL) で抽出した。有機相を濃縮し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで精製し、1:1の CH_2Cl_2 / (92:7:1の CHCl_3 / MeOH / 濃 NH_4OH) ~ 100%の92:7:1の CHCl_3 / MeOH / 濃 NH_4OH で溶出した。逆相HPLCによるさらなる精製で、10% ~ 90%の CH_3CN の0.1% TFAを含む H_2O 中溶液で溶出し、表題化合物を黄色固体 (0.140 g、29%) として得た： ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : 11.74 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 9.0\text{ Hz}$, 2H), 7.83 (d, $J = 7.7\text{ Hz}$, 1H), 7.01 (d, $J = 9.0\text{ Hz}$, 2H), 6.68 (d, $J = 2.3\text{ Hz}$, 1H), 6.46 (d, $J = 2.3\text{ Hz}$, 1H), 3.7 - 3.89 (m, 9H), 2.92 - 3.00 (m, 2H), 1.76 - 1.85 (m, 5H), 1.36 - 1.48 (m, 2H); AP CI MS m/z 423 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【0194】

実施例14. N - (1 - (4 - (5, 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) フェニル) ピペリジン - 4 - イル) メタンスルホンアミドの製造

【化 6 6】

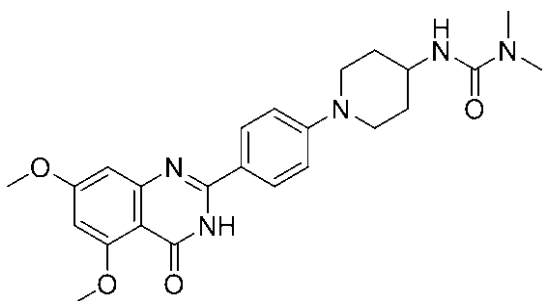


2 - (4 - (4 - アミノピペリジン - 1 - イル) フェニル) - 5 , 7 - ジメトキシキナ
ゾリン - 4 (3 H) - オン (0 . 1 0 5 g , 0 . 2 8 m m o l) 、 塩化メタンスルホニル (
0 . 0 3 5 g , 0 . 3 0 m m o l) 、 および Et_3N (0 . 0 5 7 g , 0 . 5 6 m m o l) の
 CH_2Cl_2 (1 0 m L) 中混合物を、窒素下にて室温で 2 時間攪拌した。混合物を濃縮
し、THF (5 m L) に再溶解し、2 M NaOH (5 m L) を加え、2 0 分間攪拌した
。1 M HCl で pH 8 に調整し、混合物を CH_2Cl_2 (3 \times 1 5 0 m L) で抽出した
。有機相を無水 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラ
フィーによって精製し、1 : 1 の CH_2Cl_2 / (9 2 : 7 : 1 の CHCl_3 / MeOH / 濃 NH_4OH) ~ 1 0 0 % の 9 2 : 7 : 1 の CHCl_3 / MeOH / 濃 NH_4OH で溶
出した。逆相 HPLC によるさらなる精製で、1 0 % ~ 9 0 % の CH_3CN の 0 . 1 % T
F A を含む H_2O 中溶液で溶出し、表題化合物を黄色固体 (0 . 0 7 5 g , 5 8 %) とし
て得た。 ^1H NMR (3 0 0 M H z , $\text{DMSO}-d_6$) : 1 1 . 7 5 (s , 1 H) ,
8 . 0 8 (d , J = 9 . 0 H z , 2 H) , 7 . 1 3 (d , J = 7 . 3 H z , 1 H) , 7 . 0 0
(d , J = 9 . 0 H z , 2 H) , 6 . 6 6 (d , J = 2 . 3 H z , 1 H) , 6 . 4 6 (d , J
= 2 . 3 H z , 1 H) , 3 . 8 1 - 3 . 9 4 (m , 8 H) , 3 . 3 4 - 3 . 4 7 (m , 1 H)
, 2 . 9 0 (m , 6 H) , 1 . 8 7 - 1 . 9 5 (m , 2 H) , 1 . 4 2 - 1 . 5 4 (m , 2 H
); ESI MS m/z 4 5 9 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 。

【 0 1 9 5 】

実施例 1 5 . 3 - (1 - (4 - (5 , 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキ
ナゾリン - 2 - イル) フェニル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 , 1 - ジメチルウレアの製
造

【化 6 7】



N - (1 - (4 - (5 , 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン -
2 - イル) フェニル) ピペリジン - 4 - イル) アセトアミド (0 . 2 5 0 g , 0 . 5 9 m m
o l) および 2 M HCl (2 0 m L) の混合物を、2 4 時間加熱還流した。混合物を 2
M NaOH で pH 8 まで塩基性化し、 CH_2Cl_2 (3 \times 1 5 0 m L) で抽出し、無水
 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮し、2 - (4 - (4 - アミノピペリジン - 1 - イル)
フェニル) - 5 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オンを黄色固体 (0 . 2 1 5
g , 9 6 %) として得た。

【 0 1 9 6 】

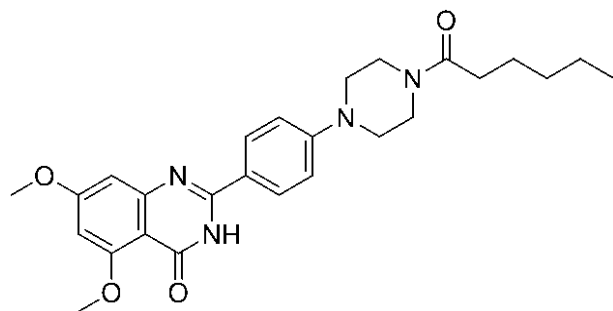
2 - (4 - (4 - アミノピペリジン - 1 - イル) フェニル) - 5 , 7 - ジメトキシキナ
ゾリン - 4 (3 H) - オン (0 . 1 0 5 g , 0 . 2 8 m m o l) 、 ジメチルカルバミン酸ク
ロリド (0 . 0 3 2 g , 0 . 3 0 m m o l) 、 および Et_3N (0 . 0 8 5 g , 0 . 8 4 m m

o 1) の THF (10 mL) 中混合物を、室温で 18 時間攪拌した。次いで、混合物を 24 時間加熱還流し、次いで室温まで冷却した。2 M NaOH (20 mL) を加え、混合物を 30 分間攪拌した。反応混合物を pH 8 に調整し、CH₂Cl₂ (3 × 100 mL) で抽出し、無水 MgSO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣を CHCl₃ / MeOH に溶解し、濃縮し、次いで CH₃CN を加え、濃縮し、表題化合物を白色固体 (0.065 g、51%) として得た：¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : 11.72 (s, 1H), 8.08 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.78 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.99 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.90 - 3.94 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.66 - 3.69 (m, 1H), 2.88 - 2.93 (m, 2H), 2.76 (s, 6H), 1.75 - 1.80 (m, 2H), 1.45 - 1.52 (m, 2H); ESI MS m/z 452 [M+H]⁺。

【0197】

実施例 16 . 2 - (4 - (4 - ヘキサノイルピペラジン - 1 - イル)フェニル) - 5, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3H) - オンの製造

【化 68】

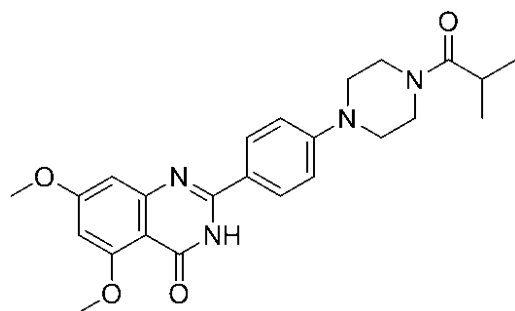


5, 7 - ジメトキシ - 2 - (4 - (ピペラジン - 1 - イル)フェニル)キナゾリン - 4 (3H) - オン (0.120 g、0.32 mmol) の CH₂Cl₂ (10 mL) 溶液に、Et₃N (0.06 mL、0.48 mmol) およびヘキサノイルクロリド (0.03 mL、0.28 mmol) を加えた。得られた溶液を室温で 1 時間攪拌した。混合物を真空濃縮した。該物質をフラッシュクロマトグラフィーで精製し、2% ~ 10% の MeOH / CH₂Cl₂ で溶出し、表題化合物 (0.050 g、38%) を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) : 11.79 (s, 1H), 8.11 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 3.75 - 4.05 (m, 6H), 3.47 - 3.73 (m, 4H), 3.17 - 3.43 (m, 4H), 2.20 - 2.40 (m, 2H), 1.41 - 1.62 (m, 2H), 1.15 - 1.38 (m, 4H), 0.76 - 0.98 (m, 3H); APCI MS m/z 465 [M+H]⁺。

【0198】

実施例 17 . 2 - (4 - (4 - イソブチリルピペラジン - 1 - イル)フェニル) - 5, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3H) - オンの製造

【化 69】



5, 7 - ジメトキシ - 2 - (4 - (ピペラジン - 1 - イル)フェニル)キナゾリン - 4 (3H) - オン (0.150 g、0.40 mmol) の CH₂Cl₂ (10 mL) 溶液に、

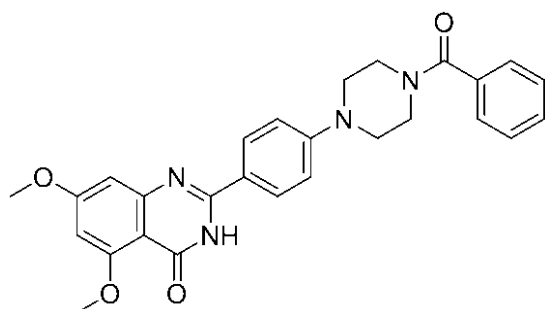
Et₃N (0.08 mL、0.60 mmol) および塩化イソブチリル (0.03 mL、0.36 mmol) を加えた。得られた溶液を室温で1時間攪拌した。溶液を真空濃縮し、残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで精製し、2%~10%のMeOH/CH₂Cl₂で溶出した。固体をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーでさらに精製し、0%~5%のMeOH/EtOAcで溶出し、表題化合物 (0.080 g、50%) を得た：¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : 11.78 (s, 1H), 8.11 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 3.76 - 3.92 (m, 6H), 3.52 - 3.71 (m, 4H), 3.16 - 3.44 (m, 4H), 2.83 - 3.00 (m, 1H), 1.02 (d, J = 6.8 Hz, 6H); AP CI MS m/z 437 [M+H]⁺。

10

【0199】

実施例18. 2-(4-(4-ベンゾイルピペラジン-1-イル)フェニル)-5,7-ジメトキシキナゾリン-4(3H)-オンの製造

【化70】



20

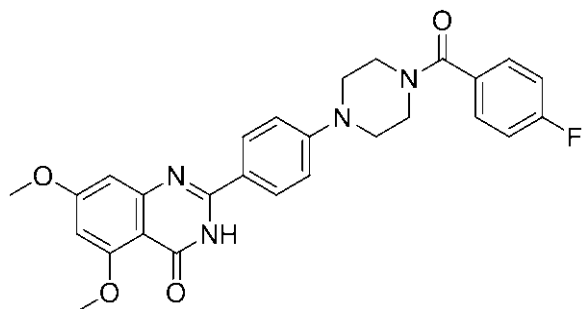
5,7-ジメトキシ-2-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)キナゾリン-4(3H)-オン (0.150 g、0.40 mmol) のCH₂Cl₂ (10 mL) 溶液に、Et₃N (0.08 mL、0.60 mmol) および塩化ベンゾイル (0.04 mL、0.36 mmol) を加えた。得られた溶液を室温で3時間攪拌した。溶液を真空濃縮した。該物質をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで精製し、0%~10%のMeOH/EtOAcで溶出し、表題化合物 (0.110 g、64%) を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : 11.79 (s, 1H), 8.11 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.37 - 7.54 (m, 5H), 7.04 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 3.61 - 4.03 (m, 8H), 3.23 - 3.62 (m, 6H); ESI MS m/z 471 [M+H]⁺。

30

【0200】

実施例19. 2-(4-(4-(4-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-5,7-ジメトキシキナゾリン-4(3H)-オンの製造

【化71】



40

5,7-ジメトキシ-2-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)キナゾリン-4(3H)-オン (0.150 g、0.40 mmol) のCH₂Cl₂ (10 mL) 溶液に、Et₃N (0.08 mL、0.60 mmol) および4-フルオロベンゾイルクロリド (0.04 mL、0.36 mmol) を加えた。得られた溶液を室温で3時間攪拌した。溶液を真空濃縮し、残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで精製し、0%~10%のMeOH/EtOAcで溶出し、表題化合物 (0.080 g、45%) を得た。¹H N

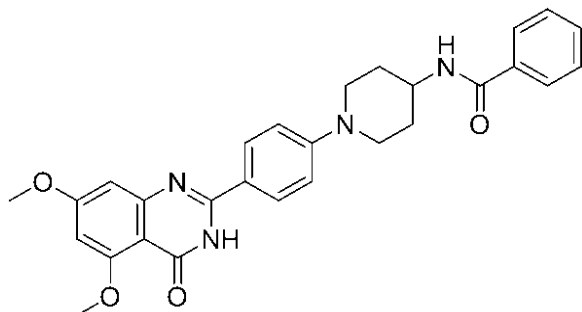
50

MR (300 MHz, DMSO- d_6): 11.79 (s, 1H), 8.11 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.44 - 7.62 (m, 2H), 7.21 - 7.39 (m, 2H), 7.04 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 3.64 - 3.94 (m, 8H), 3.22 - 3.60 (m, 6H); APCIMS m/z 489 [M + H]⁺.

【0201】

実施例20. N-(1-(4-(5,7-ジメトキシ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)フェニル)ピペリジン-4-イル)ベンズアミドの製造

【化72】



10

エチル 4-(4-アミノピペリジン-1-イル)ベンゾエート (3.0 g、12.1 mmol) の CH_2Cl_2 溶液に、窒素下で Et_3N (2.45 g、24.2 mmol) を加え、次いで塩化ベンゾイル (1.70 g、12.1 mmol) を加えた。混合物を室温で一晩攪拌し、食塩水 (200 mL) で洗浄し、無水 $MgSO_4$ で乾燥し、濾過し、濃縮した。得られた固体をヘキサンでトリチュレートし、エチル 4-(4-ベンズアミドピペリジン-1-イル)ベンゾエートを黄色固体 (4.2 g、100%) として得た。

20

【0202】

エチル 4-(4-ベンズアミドピペリジン-1-イル)ベンゾエート (4.2 g、11.9 mmol) の THF (400 mL) 溶液を、窒素下で 0℃ まで冷却し、DIBAL-H (THF 中の 1.0 M 溶液、47 mL、47 mmol) で処理した。混合物を室温まで温め、1時間攪拌した。次いで、反応混合物をロッシェル塩 (10% 水溶液) でクエンチし、濃縮して THF を除去し、食塩水 (300 mL) を加え、有機相を CH_2Cl_2 (3 × 200 mL) で抽出し、無水 $MgSO_4$ で乾燥し、濾過し、濃縮し、N-(1-(4-(ヒドロキシメチル)フェニル)ピペリジン-4-イル)ベンズアミドを黄色固体として得、さらに精製することなく用いた。

30

【0203】

N-(1-(4-(ヒドロキシメチル)フェニル)ピペリジン-4-イル)ベンズアミド (1.1 g、3.5 mmol) の CH_2Cl_2 (250 mL) 溶液に、TPAP (0.123 g、0.35 mmol) および NMO (0.623 g、5.3 mmol) を加えた。1時間後、混合物をセライト濾過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、30% 酢酸エチル/ヘキサン ~ 100% 酢酸エチルで溶出し、N-(1-(4-ホルミルフェニル)ピペリジン-4-イル)ベンズアミドを白色固体 (0.350 g、32%) として得た。

40

【0204】

N-(1-(4-ホルミルフェニル)ピペリジン-4-イル)ベンズアミド (0.350 g、1.10 mmol)、 $NaHSO_3$ (0.180 g、1.70 mmol)、p-TsOH (0.022 g、0.11 mmol) および 2-アミノ-4,6-ジメトキシベンズアミド (0.223 g、1.10 mmol) の DMA (10 mL) 中混合物を、150℃ で一晩加熱した。混合物を真空濃縮し、残渣を $EtOAc$ に溶解し、 H_2O および食塩水で洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、濾過し、真空濃縮した。得られた固体をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、10% ~ 50% の $CHCl_3$ / MeOH / 濃 NH_4OH の CH_2Cl_2 中溶液で溶出し、表題化合物 (0.050 g、10%) を得た：¹H N

50

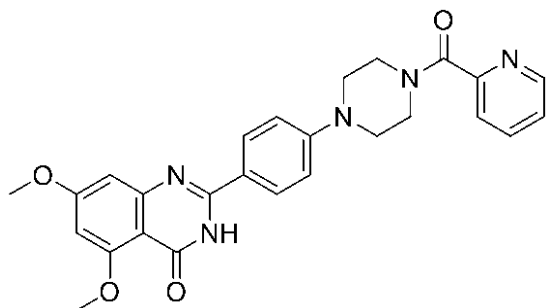
MR (300 MHz, DMSO- d_6): 11.75 (s, 1H), 8.26 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.44 - 7.49 (m, 3H), 7.05 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 3.93 - 4.17 (m, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 2.91 - 3.08 (m, 2H), 1.82 - 1.93 (m, 2H), 1.52 - 1.72 (m, 2H); AP CI MS m/z 485 [M + H]⁺。

【0205】

実施例 21. 5, 7-ジメトキシ-2-(4-(4-ピコリノイルピペラジン-1-イル)フェニル)キナゾリン-4(3H)-オンの製造

10

【化73】



ピコリン酸 (0.066 g、0.54 mmol) の THF (20 mL) 溶液に、HOBT (0.079 g、0.59 mmol)、EDCI (0.113 g、0.59 mmol)、Et₃N (0.08 mL、0.59 mmol) および 5, 7-ジメトキシ-2-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)キナゾリン-4(3H)-オン (0.200 g、0.54 mmol) を加えた。得られた溶液を室温で一晩攪拌した。溶液を真空濃縮し、得られた固体をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで精製し、50% ~ 100% の 92:7:1 の CHCl₃ / MeOH / 濃 NH₄OH の CH₂Cl₂ 中溶液で溶出し、表題化合物 (0.160 g、62%) を得た：¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): 11.69 (s, 1H), 8.53 - 8.70 (m, 1H), 8.11 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.86 - 8.04 (m, 1H), 7.64 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.44 - 7.57 (m, 1H), 7.04 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 3.74 - 3.97 (m, 8H), 3.53 - 3.68 (m, 2H), 3.41 - 3.53 (m, 2H), 3.23 - 3.39 (m, 2H)。AP CI MS m/z 472 [M + H]⁺。

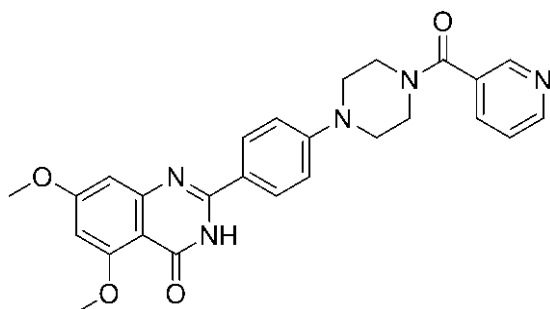
20

30

【0206】

実施例 22. 5, 7-ジメトキシ-2-(4-(4-ニコチノイルピペラジン-1-イル)フェニル)キナゾリン-4(3H)-オンの製造

【化74】



ニコチン酸 (0.066 g、0.54 mmol) の THF (20 mL) 溶液に、HOBT (0.079 g、0.59 mmol)、EDCI (0.113 g、0.59 mmol)、Et₃N (0.08 mL、0.59 mmol) および 5, 7-ジメトキシ-2-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)キナゾリン-4(3H)-オン (0.200 g、0.54 mmol) を加えた。得られた溶液を室温で一晩攪拌した。溶液を真空濃縮し、得られた固体

40

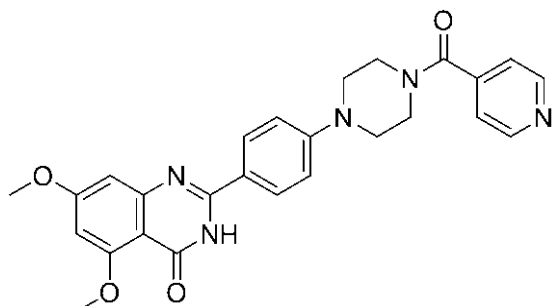
50

をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで精製し、10%~60%の92:7:1のCHCl₃/MeOH/濃NH₄OHのCH₂Cl₂中溶液で溶出し、表題化合物(0.050g、19%)を得た：¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): 11.79(s, 1H), 8.59-8.78(m, 2H), 8.12(d, J=8.8Hz, 2H), 7.82-7.99(m, 1H), 7.37-7.60(m, 1H), 7.04(d, J=9.1Hz, 2H), 6.69(s, 1H), 6.47(s, 1H), 3.63-3.97(m, 8H), 3.20-3.63(m, 6H)。APCI MS m/z 472[M+H]⁺。

【0207】

実施例23. 2-(4-(4-イソニコチノイルピペラジン-1-イル)フェニル)-5, 7-ジメトキシキナゾリン-4(3H)-オンの製造

【化75】

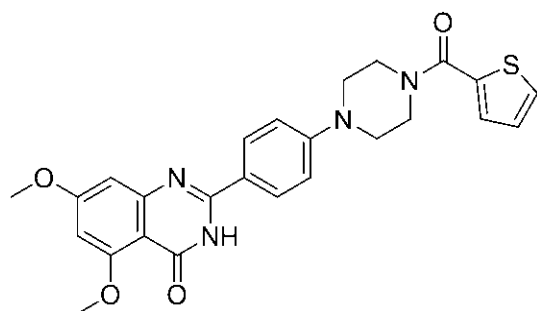


イソニコチン酸(0.083g、0.68mmol)のTHF(20mL)溶液に、HOBt(0.099g、0.74mmol)、EDCI(0.141g、0.74mmol)、Et₃N(0.10mL、0.74mmol)および5, 7-ジメトキシ-2-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)キナゾリン-4(3H)-オン(0.250g、0.68mmol)を加えた。得られた溶液を室温で一晩攪拌した。溶液を真空濃縮し、得られた物質をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで精製し、10%~60%の92:7:1のCHCl₃/MeOH/濃NH₄OHのCH₂Cl₂中溶液で溶出し、表題化合物(0.110g、34%)を得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): 11.79(s, 1H), 8.58-8.79(m, 2H), 8.12(d, J=9.0Hz, 2H), 7.45(d, J=6.0Hz, 2H), 7.04(d, J=9.0Hz, 2H), 6.69(s, 1H), 6.47(s, 1H), 3.64-4.06(m, 9H), 3.22-3.54(m, 5H)。APCI MS m/z 472[M+H]⁺。

【0208】

実施例24. 5, 7-ジメトキシ-2-(4-(4-(チオフェン-2-カルボニル)ピペラジン-1-イル)フェニル)キナゾリン-4(3H)-オンの製造

【化76】



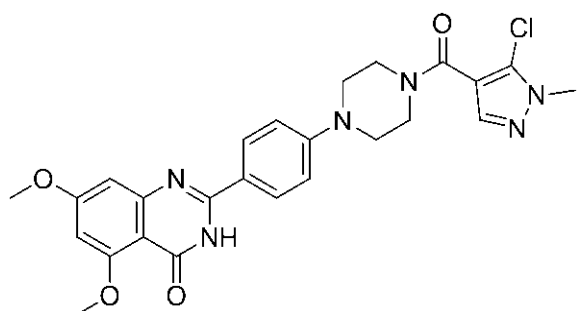
2-チオフェンカルボン酸(0.087g、0.68mmol)のTHF(20mL)溶液に、HOBt(0.099g、0.74mmol)、EDCI(0.141g、0.74mmol)、Et₃N(0.10mL、0.74mmol)および5, 7-ジメトキシ-2-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)キナゾリン-4(3H)-オン(0.250g、0.68mmol)を加えた。得られた溶液を室温で4時間攪拌した。溶液を真空濃縮した。該物質をフラッシュクロマトグラフィーで精製し、0%~50%の92:7:1

の $\text{CHCl}_3 / \text{MeOH} / \text{濃NH}_4\text{OH}$ の CH_2Cl_2 中溶液で溶出し、表題化合物 (0.100 g、30%) を得た。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 11.78 (s, 1H), 8.12 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.75 - 7.84 (m, 1H), 7.46 - 7.53 (m, 1H), 7.12 - 7.20 (m, 1H), 7.03 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 6.69 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.47 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.74 - 3.92 (m, 4H), 3.37 - 3.49 (m, 4H)。APCI MS m/z 477 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【0209】

実施例 25. 2 - (4 - (4 - (5 - クロロ - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 5, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3H) - オンの製造

【化 77】

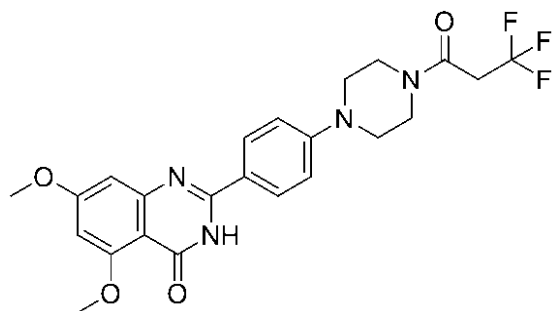


5, 7 - ジメトキシ - 2 - (4 - (ピペラジン - 1 - イル) フェニル) キナゾリン - 4 (3H) - オン (0.150 g、0.41 mmol) および 5 - クロロ - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - カルボニルクロリド (0.073 g、0.41 mmol) の CH_2Cl_2 (50 mL) 中混合物に Et_3N (0.086 mL、0.62 mmol) を加え、反応を窒素下にて室温で 1 時間攪拌した。残渣を濃縮し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで精製し、70% CH_2Cl_2 / (92:7:1 の $\text{CHCl}_3 / \text{MeOH} / \text{濃NH}_4\text{OH}$) ~ 100% (92:7:1 の $\text{CHCl}_3 / \text{MeOH} / \text{濃NH}_4\text{OH}$) で溶出し、表題化合物を白色固体 (0.159 g、76%) として得た。 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 11.78 (s, 1H), 8.12 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.04 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 6.69 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.47 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.80 - 3.87 (m, 6H), 3.63 - 3.80 (m, 4H), 3.38 - 3.44 (m, 4H)。APCI MS m/z 509 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【0210】

実施例 26. 5, 7 - ジメトキシ - 2 - (4 - (4 - (3, 3, 3 - トリフルオロプロパノイル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) キナゾリン - 4 (3H) - オンの製造

【化 78】

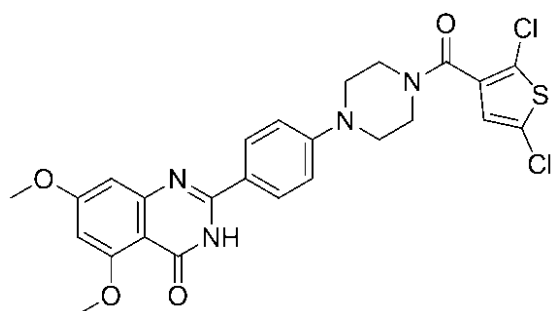


5, 7 - ジメトキシ - 2 - (4 - (ピペラジン - 1 - イル) フェニル) キナゾリン - 4 (3H) - オン (0.200 g、0.54 mmol) の THF (10 mL) 溶液に、EDCI (0.105 g、0.54 mmol)、HOBt (0.074 g、0.54 mmol)、 Et_3N (0.08 mL、0.54 mmol) およびトリフルオロプロピオン酸 (0.070 g、0.54 mmol) を加えた。反応を室温で 4 時間攪拌し、真空濃縮した。フラッシュ

ュクロマトグラフィーによる精製で、20%～100%の92:7:1のCHCl₃/MeOH/濃NH₄OHのCH₂Cl₂中溶液で溶出し、表題化合物(0.135g、52%)を得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): 11.78(s, 1H), 8.10(d, J=9.0Hz, 2H), 7.03(d, J=9.0Hz, 2H), 6.68(d, J=2.3Hz, 1H), 6.47(d, J=2.3Hz, 1H), 3.88(s, 3H), 3.83(s, 3H), 3.70-3.78(m, 2H), 3.60-3.67(m, 4H), 3.34-3.38(m, 4H)。APCI MS m/z 477[M+H]⁺。

【0211】

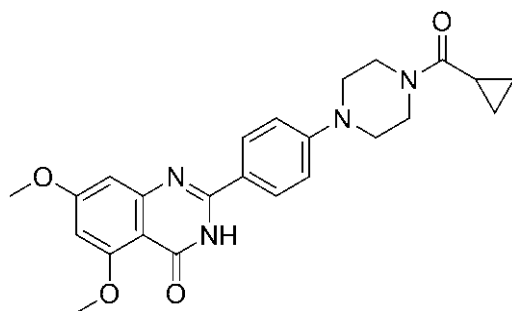
実施例27. 2-(4-(4-(2,5-ジクロロチオフェン-3-カルボニル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-5,7-ジメトキシキナゾリン-4(3H)-オンの製造【化79】



5,7-ジメトキシ-2-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)キナゾリン-4(3H)-オン(0.150g、0.41mmol)および2,5-ジクロロチオフェン-3-カルボニルクロリド(0.088g、0.41mmol)のCH₂Cl₂中混合物にEt₃N(0.086mL、0.62mmol)を加え、混合物を窒素下にて室温で30分間攪拌した。混合物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、70%CH₂Cl₂/(92:7:1のCHCl₃/MeOH/濃NH₄OH)～100%(92:7:1のCHCl₃/MeOH/濃NH₄OH)で溶出し、表題化合物を淡黄色固体(0.177g、79%)として得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): 11.80(s, 1H), 8.12(d, J=9.0Hz, 2H), 7.27(s, 1H), 7.05(d, J=9.0Hz, 2H), 6.69(d, J=2.3Hz, 1H), 6.48(d, J=2.3Hz, 1H), 3.88(s, 3H), 3.84(s, 3H), 3.73-3.82(m, 2H), 3.38-3.44(m, 6H)。APCI MS m/z 545[M+H]⁺。

【0212】

実施例28. 2-(4-(4-(シクロプロパンカルボニル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-5,7-ジメトキシキナゾリン-4(3H)-オンの製造【化80】



5,7-ジメトキシ-2-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)キナゾリン-4(3H)-オン(0.150g、0.40mmol)のCH₂Cl₂(10mL)溶液に、Et₃N(0.08mL、0.60mmol)およびシクロプロパンカルボニルクロリド(0.03mL、0.36mmol)を加えた。得られた溶液を室温で一晩攪拌した。溶液を真空濃縮し、該物質をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで精製し、0%～50%

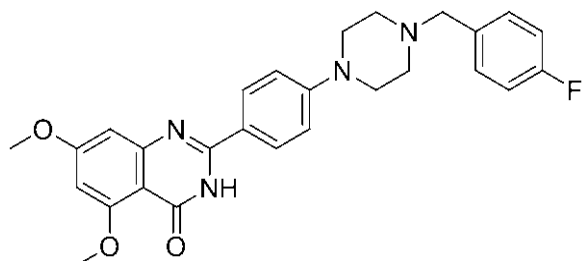
の 92 : 7 : 1 の $\text{CHCl}_3 / \text{MeOH} / \text{濃NH}_4\text{OH}$ の CH_2Cl_2 中溶液で溶出し、表題化合物 (0.100 g、63%) を得た。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : 11.78 (s, 1H), 8.12 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.04 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 6.63 - 6.74 (m, 1H), 6.39 - 6.52 (m, 1H), 3.73 - 3.95 (m, 8H), 3.51 - 3.73 (m, 2H), 3.21 - 3.49 (m, 4H), 1.93 - 2.10 (m, 1H), 0.56 - 0.83 (m, 4H)。APCI MS m/z 435 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【0213】

実施例 29. 2 - (4 - (4 - (4 - フルオロベンジル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 5, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3H) - オンの製造

10

【化 81】



5, 7 - ジメトキシ - 2 - (4 - (ピペラジン - 1 - イル) フェニル) キナゾリン - 4 (3H) - オン (0.200 g、0.55 mmol) の DMF (5 mL) 溶液に、4 - フルオロベンジルブロミド (0.07 mL、0.55 mmol) および K_2CO_3 (0.15 g、1.10 mmol) を加えた。反応を室温で 2 時間攪拌し、次いで H_2O で希釈し、固体を濾別し、表題化合物 (0.17 g、65%) を淡褐色固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : 11.76 (br s, 1H), 8.09 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.26 - 7.52 (m, 2H), 7.08 - 7.25 (m, 2H), 7.00 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.51 (s, 2H), 3.08 - 3.41 (m, 4H), 2.23 - 2.68 (m, 4H)。APCI MS m/z 475 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

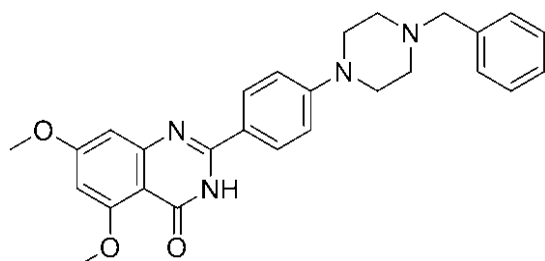
20

【0214】

実施例 30. 2 - (4 - (4 - ベンジルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 5, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3H) - オンの製造

30

【化 82】



40

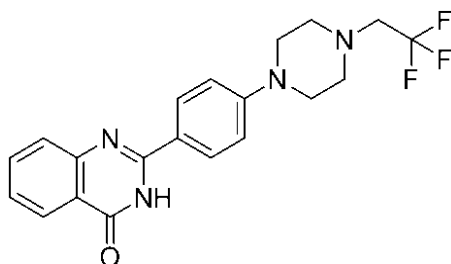
上記の実施例 29 に記載された方法に従って、表題化合物をベンジルブロミドから収率 45% にて製造した。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : 11.76 (s, 1H), 8.09 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.26 - 7.43 (m, 5H), 7.00 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.53 (s, 2H), 3.23 - 3.40 (m, 4H), 2.38 - 2.63 (m, 4H)。APCI MS m/z 457 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【0215】

実施例 31. 2 - (4 - (4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) キナゾリン - 4 (3H) - オンの製造

50

【化 8 3】



2 - アミノベンズアミド (1.0 g、7.35 mmol) および 4 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) ベンズアルデヒド (1.71 g、7.35 mmol) の DMA (60 mL) 中混合物に、p - TsOH (0.140 g、0.73 mmol) および NaHSO₃ (0.841 g、8.1 mmol) を加えた。反応混合物を 150 °C で 21 時間加熱し、半量まで濃縮し、水 (300 mL) で希釈し、CH₂Cl₂ (2 × 200 mL) で抽出し、食塩水 (200 mL) で洗浄し、無水 MgSO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、100% CH₂Cl₂ ~ 100% (92 : 7 : 1 の CHCl₃ / MeOH / 濃 NH₄OH) で溶出し、2 - (4 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) キナゾリン - 4 (3H) - オンを黄色固体 (2.27 g、89%) として得た。

【0216】

2 - (4 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) キナゾリン - 4 (3H) - オン (2.27 g、6.5 mmol) および 2 N HCl (100 mL) の混合物を 100 °C で 4 時間加熱した。次いで、混合物を室温まで冷却し、2 N NaOH で pH 8 まで塩基性化し、CH₂Cl₂ (3 × 150 mL) で抽出し、無水 MgSO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮し、2 - (4 - (ピペラジン - 1 - イル) フェニル) キナゾリン - 4 (3H) - オンを淡黄色固体 (1.8 g、90%) として得た。

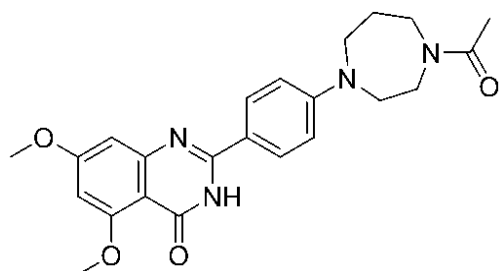
【0217】

2 - (4 - (ピペラジン - 1 - イル) フェニル) キナゾリン - 4 (3H) - オン (0.325 g、1.06 mmol) の THF (50 mL) 中混合物にヒューニツヒ塩基 (0.192 g、1.48 mmol) を加え、次いで 2, 2, 2 - トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネート (0.295 g、1.3 mmol) を加えた。反応混合物を 15 時間加熱還流し、濃縮し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで精製し、100% CH₂Cl₂ ~ 100% 酢酸エチルで溶出し、表題化合物をオフホワイト固体 (0.385 g、94%) として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) : 12.27 (br s, 1H), 8.10 - 8.14 (m, 3H), 7.76 - 7.82 (m, 1H), 7.67 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.42 - 7.47 (m, 1H), 7.05 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 3.21 - 3.34 (m, 6H), 2.73 - 2.78 (m, 4H)。APCI MS m/z 389 [M + H]⁺。

【0218】

実施例 32. 2 - (4 - (4 - アセチル - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル) フェニル) - 5, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3H) - オンの製造

【化 8 4】



4 - フルオロベンズアルデヒド (1.56 g、12.6 mmol)、1 - (1, 4 - ジア

10

20

30

40

50

ゼパン - 1 - イル) エタノン (1.5 g、10.5 mmol)、および K_2CO_3 (1.74 g、12.6 mmol) の DMF (10 mL) 中混合物を、120 で 20 時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、水で希釈した。混合物を酢酸エチルで抽出し、有機相を食塩水で洗浄し、無水 $MgSO_4$ で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで精製し、50% 酢酸エチル / ヘキサン ~ 100% 酢酸エチル ~ 10% メタノール / 酢酸エチルで溶出し、4 - (4 - アセチル - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル) ベンズアルデヒド (1.8 g、70%) を得た。

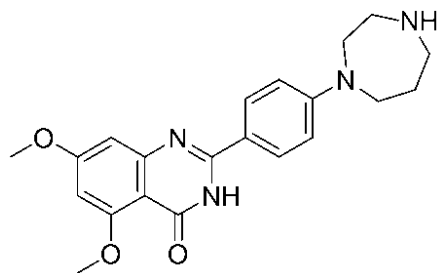
【0219】

2 - アミノ - 4, 6 - ジメトキシベンズアミド (0.377 g、1.92 mmol) および 4 - (4 - アセチル - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル) ベンズアルデヒド (0.520 g、2.11 mmol) の DMA (20 mL) 中混合物に $NaHSO_3$ (0.240 g、2.3 mmol) を加え、次いで p - T s O H (0.037 g、0.192 mmol) を加え、反応を 150 で 6 時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、 CH_2Cl_2 (150 mL) で希釈し、食塩水 (2×150 mL) で洗浄し、無水 $MgSO_4$ で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで精製し、1 : 1 の CH_2Cl_2 / 92 : 7 : 1 の $CHCl_3$ / MeOH / 濃 NH_4OH ~ 100% の 92 : 7 : 1 の $CHCl_3$ / MeOH / 濃 NH_4OH で溶出し、表題化合物 (0.333 g、41%) を黄色固体として得た。 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) : 9.12 (s, 1 H), 7.88 - 7.91 (m, 2 H), 6.78 - 6.82 (m, 3 H), 6.42 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 H), 3.98 (s, 3 H), 3.93 (s, 3 H), 3.62 - 3.80 (m, 6 H), 3.36 - 3.48 (m, 2 H), 1.98 - 2.12 (m, 5 H)。ESI MS m/z 421 [M - H]⁻。

【0220】

実施例 33 . 2 - (4 - (1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル) フェニル) - 5, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オンの製造

【化 85】

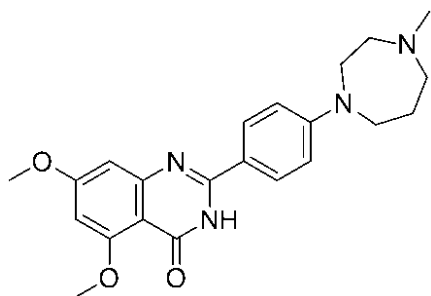


2 - (4 - (4 - アセチル - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル) フェニル) - 5, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン (0.135 g、0.32 mmol) および 2 N HCl (10 mL) の混合物を、100 で 4 時間加熱した。次いで、反応混合物を室温まで冷却し、pH 8 まで塩基性化し、 CH_2Cl_2 (8×125 mL) で抽出した。残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで精製し、1 : 1 の CH_2Cl_2 / 92 : 7 : 1 の $CHCl_3$ / MeOH / 濃 NH_4OH ~ 100% の 92 : 7 : 1 の $CHCl_3$ / MeOH / 濃 NH_4OH で溶出し、表題化合物 (0.040 g、33%) を黄色固体として得た。 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) : 8.98 (s, 1 H), 7.86 (d, $J = 9.0$ Hz, 2 H), 6.76 - 6.79 (m, 3 H), 6.40 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H), 3.98 (s, 3 H), 3.92 (s, 3 H), 3.61 - 3.69 (m, 5 H), 3.05 (t, $J = 4.9$ Hz, 2 H), 2.83 (t, $J = 5.7$ Hz, 2 H), 1.92 (t, $J = 5.4$ Hz, 2 H)。ESI MS m/z 379 [M - H]⁻。

【0221】

実施例 34 . 5, 7 - ジメトキシ - 2 - (4 - (4 - メチル - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル) フェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オンの製造

【化 8 6】

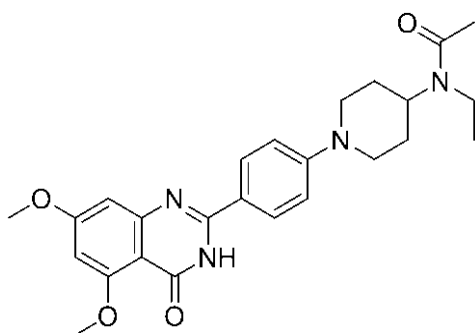


2 - (4 - (1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル) フェニル) - 5 , 7 - ジメトキシキナゾ
リン - 4 (3 H) - オン (0 . 1 5 0 g , 0 . 3 9 m m o l) の DMF (2 0 m L) 溶液に
、 CH_3I (0 . 0 6 7 g , 0 . 4 7 m m o l) およびヒューニツヒ塩基 (0 . 1 3 8 m L 、
0 . 7 9 m m o l) を加えた。反応混合物を 5 0 で 1 . 5 時間加熱し、室温まで冷却し、
酢酸エチル (1 5 0 m L) で希釈し、食塩水 ($2 \times 1 0 0 \text{ mL}$) で洗浄し、無水 MgSO_4
で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで精製
し、1 : 1 の CH_2Cl_2 / 9 2 : 7 : 1 の CHCl_3 / MeOH / 濃 NH_4OH ~ 1 0
0 % の 9 2 : 7 : 1 の CHCl_3 / MeOH / 濃 NH_4OH で溶出し、表題化合物 (0 .
0 3 5 g , 2 3 %) を白色固体として得た。 ^1H NMR (3 0 0 M H z , $\text{DMSO}-d_6$) :
1 1 . 6 6 (s , 1 H) , 8 . 0 6 (d , $J = 9 . 0 \text{ Hz}$, 2 H) , 6 . 7 8 (d ,
 $J = 9 . 0 \text{ Hz}$, 2 H) , 6 . 6 5 (d , $J = 2 . 2 \text{ Hz}$, 1 H) , 6 . 4 4 (d , $J = 2 .$
2 H z , 1 H) , 3 . 8 7 (s , 3 H) , 3 . 8 3 (s , 3 H) , 3 . 5 7 - 3 . 5 9 (m ,
2 H) , 3 . 5 2 (t , $J = 6 . 1 \text{ Hz}$, 2 H) , 2 . 6 0 - 2 . 6 4 (m , 2 H) , 2 . 4
5 - 2 . 5 0 (m , 2 H) , 2 . 2 6 (s , 3 H) , 1 . 8 9 - 1 . 9 9 (m , 2 H) 。 E S
I M S m/z 3 9 5 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 。

【 0 2 2 2 】

実施例 3 5 . N - (1 - (4 - (5 , 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキ
ナゾリン - 2 - イル) フェニル) ピペリジン - 4 - イル) - N - エチルアセトアミドの製
造

【化 8 7】



4 - アセトアミドピペリジン (2 . 5 g , 1 7 . 5 m m o l) の DMF (1 0 m L) 溶液
に、4 - フルオロベンズアルデヒド (2 . 2 g , 1 7 . 5 m m o l) および K_2CO_3 (2
. 9 g , 2 1 . 2 m m o l) を加えた。反応を 1 2 0 で 4 時間加熱し、 H_2O で希釈し、
 EtOAc で抽出した。有機物を H_2O および食塩水で順次洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)
、濾過し、真空濃縮し、N - (1 - (4 - ホルミルフェニル) ピペリジン - 4 - イル)
アセトアミド (3 . 1 g , 9 2 %) を得た。

【 0 2 2 3 】

NaH (0 . 1 1 3 g , 2 . 8 m m o l) の 6 0 % 油中懸濁液を、0 の N - (1 - (4
- ホルミルフェニル) ピペリジン - 4 - イル) アセトアミド (0 . 7 0 0 g , 2 . 8 m m o
l) の DMF (1 0 m L) 溶液に加え、3 5 分間攪拌した。この混合物に EtI (0 . 2
3 m L , 2 . 8 m m o l) を加え、反応を室温まで 2 時間温め、 H_2O でクエンチし、 E
 tOAc で抽出した。有機物を食塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、真

空濃縮した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによる精製で、0%～5%のMeOH/CH₂Cl₂で溶出し、N-エチル-N-(1-(4-ホルミルフェニル)ピペリジン-4-イル)アセトアミド(0.490g、64%)を得た。

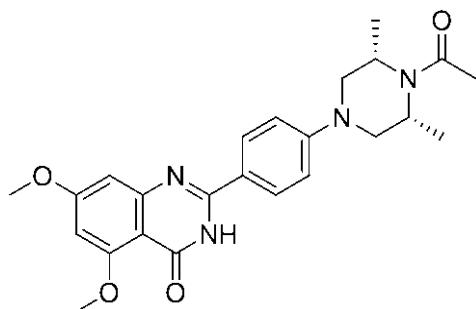
【0224】

N-エチル-N-(1-(4-ホルミルフェニル)ピペリジン-4-イル)アセトアミド(0.385g、1.40mmol)、NaHSO₃(0.162g、1.50mmol)、およびp-TsOH(0.024g、0.12mmol)の混合物を、2-アミノ-4,6-ジメトキシベンズアミド(0.250g、1.20mmol)のDMA(10mL)溶液に加えた。反応を150℃で4時間攪拌し、次いで室温まで一晩冷却した。混合物をH₂Oで希釈し、EtOAcで抽出した。有機物を食塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、真空濃縮した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによる精製で、2%～10%のMeOH/CH₂Cl₂で溶出し、表題化合物(0.300g、55%)を黄色固体として得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): 回転異性体の混合物 11.76(s, 1H), 8.08(d, J=8.7Hz, 2H), 7.02(d, J=8.7Hz, 2H), 6.67(d, J=2.0Hz, 1H), 6.46(d, J=2.0Hz, 1H), 4.29-4.33(m, 0.5H), 3.99-4.03(m, 2H), 3.88(s, 3H), 3.83(s, 3H), 3.12-3.25(m, 2H), 2.81-2.93(m, 2H), 2.07(s, 1.5H), 2.01(s, 1.5H), 1.59-1.74(m, 4.5H), 1.10(t, J=6.7Hz, 1.5H), 0.99(t, J=6.7Hz, 1.5H)。ESI MS m/z 451[M+H]⁺。

【0225】

実施例36. 2-(4-((3R,5S)-4-アセチル-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)フェニル)-5,7-ジメトキシキノゾリン-4(3H)-オンの製造

【化88】



4-フルオロベンズアルデヒド(2.0g、16.1mmol)、2,6-ジメチルピペラジン(2.2g、19.3mmol)、およびK₂CO₃(2.7g、19.3mmol)のDMF(10mL)中混合物を、120℃で4時間加熱した。次いで、反応をH₂Oで希釈し、EtOAcで抽出した。有機物を食塩水で洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、真空濃縮した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによる精製で、3%～10%のMeOH/CH₂Cl₂で溶出し、4-(3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)ベンズアルデヒド(2.0g、57%)を得た。

【0226】

4-(3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)ベンズアルデヒド(1.0g、4.6mmol)のCH₂Cl₂(15mL)溶液を0℃まで冷却し、Et₃N(0.64mL、4.6mmol)で処理し、次いで塩化アセチル(0.33mL、4.6mmol)で処理した。反応を30分間攪拌し、次いで真空濃縮した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによる精製で、0%～50%のEtOAc/CH₂Cl₂で溶出し、4-(4-アセチル-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)ベンズアルデヒド(1.0g、83%)を得た。

【0227】

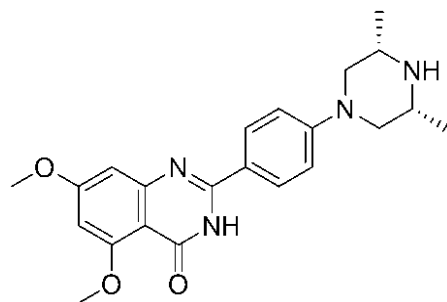
4-(4-アセチル-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)ベンズアルデヒド(0.580g、2.20mmol)、NaHSO₃(0.260g、2.40mmol)、およ

び p -TsOH (0.039 g、0.20 mmol) の混合物を、2-アミノ-4,6-ジメトキシベンズアミド (0.400 g、2.20 mmol) の DMA (15 mL) 溶液に加えた。反応を 120 で 4 時間攪拌し、次いで室温まで一晩冷却した。混合物を H_2O で希釈し、EtOAc で抽出した。有機物を食塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、真空濃縮した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによる精製で、2% ~ 10% の MeOH / CH_2Cl_2 で溶出し、表題化合物 (0.400 g、46%) を黄色固体として得た。 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): 11.78 (br s, 1H), 8.10 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.68 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.01 - 4.64 (m, 2H), 3.71 - 3.95 (m, 8H), 2.87 - 3.07 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.25 (d, J = 6.2 Hz, 6H)。ESI MS m/z 437 $[M+H]^+$ 。

【0228】

実施例 37. 2-(4-((3R,5S)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)フェニル)-5,7-ジメトキシキナゾリン-4(3H)-オンの製造

【化89】

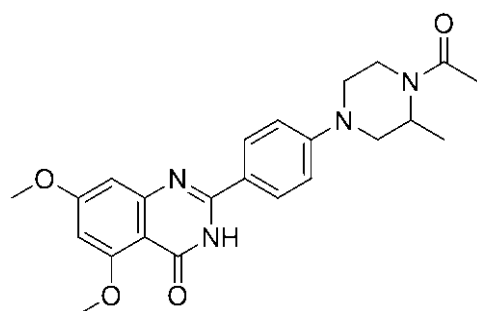


2-(4-(4-アセチル-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)フェニル)-5,7-ジメトキシキナゾリン-4(3H)-オン (0.150 g、0.34 mmol) の 2N HCl 溶液を、還流温度で 3 日間加熱した。反応を室温まで冷却し、1N NaOH で塩基性化し、 CH_2Cl_2 で抽出した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによる精製で、0% ~ 15% の MeOH / CH_2Cl_2 で溶出し、次いでさらなる精製で、30% ~ 100% の 92:7:1 の $CHCl_3$ / MeOH / 濃 NH_4OH で溶出し、表題化合物 (0.040 g、30%) を白色固体として得た。 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): 11.98 (br s, 1H), 8.08 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.68 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.73 - 3.76 (m, 2H), 2.78 - 2.81 (m, 2H), 2.19 - 2.26 (m, 2H), 1.03 (d, J = 6.2 Hz, 6H)。ESI MS m/z 395 $[M+H]^+$ 。

【0229】

実施例 38. 2-(4-(4-アセチル-3-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-5,7-ジメトキシキナゾリン-4(3H)-オンの製造

【化90】



4-フルオロベンズアルデヒド (2.0 g、16.1 mmol) の DMF (10 mL) 溶

液に、2 - メチルピペラジン (1.9 g、19.3 mmol) および K_2CO_3 (2.7 g、19.3 mmol) を加えた。反応を 120 ° で 6 時間加熱し、 H_2O で希釈し、EtOAc で抽出した。有機物を食塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、真空濃縮し、4 - (3 - メチルピペラジン - 1 - イル) ベンズアルデヒド (2.3 g、69 %) を得た： 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) : 9.77 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.90 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 3.67 - 3.83 (m, 2H), 3.07 - 3.18 (m, 1H), 2.81 - 3.06 (m, 3H), 2.50 - 2.62 (m, 1H), 1.46 - 1.73 (br s, 1H), 1.15 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H)。ESI MS m/z 205 [$M+H$]⁺。

【 0 2 3 0 】

4 - (3 - メチルピペラジン - 1 - イル) ベンズアルデヒド (1.0 g、4.89 mmol) の塩化メチレン (15 mL) 溶液を 0 ° まで冷却し、 Et_3N (0.68 mL、4.89 mmol) で処理し、次いで塩化アセチル (0.34 mL、4.89 mmol) で処理した。得られた溶液を 0 ° で 20 分間攪拌し、次いで真空濃縮した。該物質をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで精製し、0 % ~ 5 % の EtOAc / CH_2Cl_2 で溶出し、4 - (4 - アセチル - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル) ベンズアルデヒド (0.88 g、73 %) を得た。

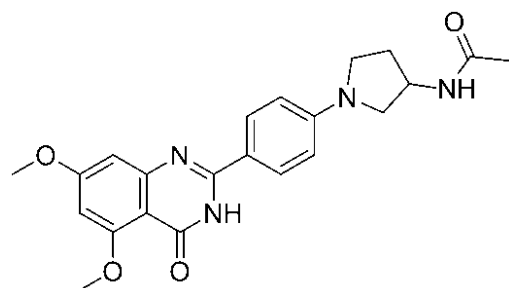
【 0 2 3 1 】

4 - (4 - アセチル - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル) ベンズアルデヒド (0.40 g、1.62 mmol) の DMA (15 mL) 溶液に、2 - アミノ - 4, 6 - ジメトキシベンズアミド (0.349 g、1.78 mmol)、 $NaHSO_3$ (0.201 g、1.94 mmol) および p - TsOH (0.030 g、0.16 mmol) を加えた。得られた溶液を 155 ° まで 5 時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、水で希釈し、 CH_2Cl_2 で抽出し、食塩水で洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、濾過し、真空濃縮した。該物質をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで精製し、50 % ~ 100 % の 92 : 7 : 1 の $CHCl_3$ / MeOH / 濃 NH_4OH の CH_2Cl_2 中溶液で溶出し、表題化合物 (0.150 g、21 %) を得た。 1H NMR (300 MHz, DMSO - d_6) : 回転異性体の混合物 11.57 (s, 1H), 8.10 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.90 - 7.14 (m, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.42 - 4.75 (m, 0.5H), 4.03 - 4.42 (m, 1H), 3.61 - 4.02 (m, 8H), 3.41 - 3.60 (m, 1H), 2.85 - 3.13 (m, 2H), 2.63 - 2.85 (m, 0.5H), 1.88 - 2.13 (m, 3H), 1.04 - 1.31 (m, 3H)。ESI MS m/z 423 [$M+H$]⁺。

【 0 2 3 2 】

実施例 39 . N - (1 - (4 - (5, 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) フェニル) ピロリジン - 3 - イル) アセトアミドの製造

【 化 9 1 】



2 - (4 - (3 - アミノピロリジン - 1 - イル) フェニル) - 5, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3H) - オン (0.150 g、0.41 mmol) の CH_2Cl_2 (10 mL) 溶液を Et_3N (0.114 mL、0.82 mmol) で処理し、0 ° まで冷却し、塩化アセチル (0.029 mL、0.41 mmol) を加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌し、濃縮し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで精製し、1 : 1 の CH_2Cl_2 / 9

10

20

30

40

50

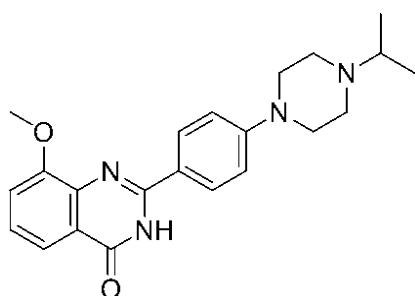
2 : 7 : 1 の CHCl_3 / MeOH / 濃 NH_4OH ~ 100% の 92 : 7 : 1 の CHCl_3 / MeOH / 濃 NH_4OH で溶出した。混合物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーでさらに精製し、9 : 1 の塩化メチレン / メタノールで溶出し、表題化合物 (0.130 g、78%) を黄色固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : 11.67 (s, 1H), 8.18 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 6.66 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.44 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.36 - 4.39 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.13 - 3.59 (m, 5H), 2.15 - 2.22 (m, 1H), 1.90 - 1.94 (m, 1H), 1.82 (s, 3H)。ESI MS m/z 409 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

10

【0233】

実施例 40 . 2 - (4 - (4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 8 - メトキシキナゾリン - 4 (3H) - オンの製造

【化 92】



20

2 - アミノ - 3 - メトキシ安息香酸 (2.0 g、11.90 mmol) の THF (30 mL) 溶液に、EDCI (2.7 g、14.3 mmol)、HOBt (1.9 g、14.3 mmol) および NMM (1.6 mL、14.3 mmol) を加えた。反応を室温で 2 時間攪拌し、次いで NH_4OH (1 mL) の H_2O (1 mL) 溶液を加えた。一晚攪拌後、反応を H_2O で希釈し、 CH_2Cl_2 で抽出した。有機物を食塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、真空濃縮した。固体を Et_2O に懸濁し、濾別し、2 - アミノ - 3 - メトキシベンズアミド (1.1 g、56%) を得た。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : 7.71 (br s, 1H), 7.19 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.08 (br s, 1H), 6.87 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 6.45 - 6.53 (m, 1H), 6.26 (br s, 2H), 3.78 (s, 3H)。

30

【0234】

4 - (4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル) ベンズアルデヒド (0.562 g、2.40 mmol)、 NaHSO_3 (0.310 g、2.90 mmol)、および p - TsOH (0.046 g、0.24 mmol) の混合物を、2 - アミノ - 3 - メトキシベンズアミド (0.400 g、2.40 mmol) の DMA (15 mL) 溶液に加えた。反応を 120 で一晚攪拌した。混合物を H_2O および飽和 NaHCO_3 で希釈し、 CH_2Cl_2 で抽出した。有機物を食塩水で洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、濾過し、真空濃縮した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによる精製で、0% ~ 10% の $\text{MeOH} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$ で溶出し、表題化合物 (0.140 g、15%) を得た。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : 12.27 (s, 1H), 8.10 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.64 - 7.70 (m, 1H), 7.31 - 7.39 (m, 2H), 7.03 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.27 - 3.32 (m, 4H), 2.64 - 2.75 (m, 1H), 2.56 - 2.59 (m, 4H), 1.00 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H)。ESI MS m/z 379 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

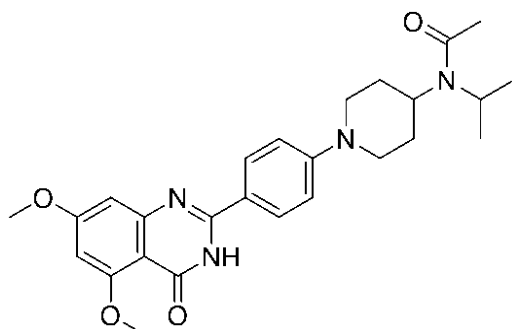
40

【0235】

実施例 41 . N - (1 - (4 - (5, 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) フェニル) ピペリジン - 4 - イル) - N - イソプロピルアセトアミドの製造

50

【化 9 3】



tert - ブチル 4 - オキシピペリジン - 1 - カルボキシレート (5 . 0 g 、 2 5 . 0 9 mmol) のメタノール (3 5 mL) 溶液に、イソプロピルアミン (1 . 0 7 mL 、 1 2 . 5 4 mmol) 、酢酸 (0 . 9 4 mL 、 1 6 . 3 0 mmol) およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム (1 . 0 g 、 1 6 . 3 0 mmol) を加えた。得られた溶液を室温で 1 時間攪拌し、次いで水でクエンチした。溶液を真空濃縮し、エチルエーテルに再溶解した。有機物を 0 . 1 N HCl で抽出した。水性抽出液を 1 N NaOH で塩基性化し (pH > 8) 、エチルエーテルで抽出した。有機抽出液を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、真空濃縮し、tert - ブチル 4 - (イソプロピルアミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (1 . 2 g 、 4 1 %) を透明な液体として得た。

【 0 2 3 6 】

0 の tert - ブチル 4 - (イソプロピルアミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (1 . 2 g 、 5 . 1 9 mmol) の CH₂Cl₂ (1 8 mL) 溶液に Et₃N (1 . 4 4 mL 、 1 0 . 3 8 mmol) を加え、次いで塩化アセチル (0 . 5 5 mL 、 7 . 7 8 mmol) を加えた。得られた溶液を 2 . 5 時間攪拌し、次いで真空濃縮した。該物質をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで精製し、0 % ~ 5 % の EtOAc / CH₂Cl₂ で溶出し、tert - ブチル 4 - (N - イソプロピルアセトアミド) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (0 . 8 8 g 、 5 9 %) を得た。

【 0 2 3 7 】

tert - ブチル 4 - (N - イソプロピルアセトアミド) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (0 . 8 8 0 g 、 3 . 0 9 mmol) の塩化水素 (1 , 4 - ジオキサン中の 4 . 0 M 溶液、1 0 mL) 溶液を室温で一晩攪拌した。得られた溶液を真空濃縮し、飽和 NaHCO₃ 水溶液で塩基性化し、EtOAc で抽出した。有機物を乾燥し (Na₂SO₄) 、濾過し、真空濃縮した。該物質をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで精製し、5 0 % ~ 1 0 0 % の 9 2 : 7 : 1 の CHCl₃ / MeOH / 濃 NH₄OH の CH₂Cl₂ 中溶液で溶出した。残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーでさらに精製し、1 0 0 % の 9 2 : 7 : 1 の CHCl₃ / MeOH / 濃 NH₄OH で溶出し、N - イソプロピル - N - (ピペリジン - 4 - イル) アセトアミド塩酸 (0 . 2 6 0 g 、 4 5 %) を透明な液体として得た。

【 0 2 3 8 】

N - イソプロピル - N - (ピペリジン - 4 - イル) アセトアミド塩酸 (0 . 2 6 0 g 、 1 . 4 1 mmol) の DMF (5 mL) 溶液に、4 - フルオロベンズアルデヒド (0 . 1 8 mL 、 1 . 6 9 mmol) および K₂CO₃ (0 . 2 3 3 g 、 1 . 6 9 mmol) を加えた。得られた溶液を 1 2 0 °C まで一晩加熱し、冷却した。冷却した溶液を水で希釈し、CH₂Cl₂ で抽出した。有機物を食塩水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、真空濃縮した。該物質をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで精製し、0 % ~ 5 % の MeOH / CH₂Cl₂ で溶出し、N - (1 - (4 - ホルミルフェニル) ピペリジン - 4 - イル) - N - イソプロピルアセトアミド (0 . 2 9 0 g 、 7 1 %) を得た。

【 0 2 3 9 】

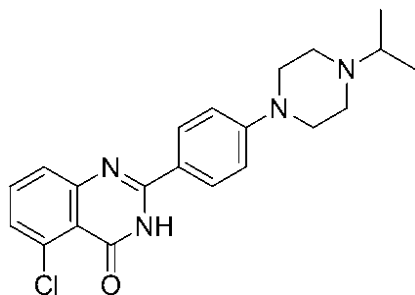
N - (1 - (4 - ホルミルフェニル) ピペリジン - 4 - イル) - N - イソプロピルアセトアミド (0 . 3 0 0 g 、 1 . 0 4 mmol) の DMA (1 0 mL) 溶液に、2 - アミノ -

4, 6 - ジメトキシベンズアミド (0.204 g、1.04 mmol)、NaHSO₃ (0.129 g、1.24 mmol) および p - TsOH (0.019 g、0.10 mmol) を加えた。得られた溶液を155℃まで一晩加熱し、次いで室温まで冷却した。溶液を水で希釈し、CH₂Cl₂で抽出し、食塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、真空濃縮した。該物質をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで精製し、30% ~ 100%の92:7:1のCHCl₃/MeOH/濃NH₄OHのCH₂Cl₂中溶液で溶出し、表題化合物 (0.100 g、20%) を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆): 回転異性体の混合物 11.66 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.89 - 7.15 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 3.90 - 4.11 (m, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 2.80 - 3.02 (m, 2H), 2.39 - 2.66 (m, 1H), 1.92 - 2.06 (m, 3H), 1.63 - 1.82 (m, 2H), 1.32 - 1.47 (m, 1H), 1.21 - 1.32 (m, 3H), 1.08 - 1.21 (m, 4H)。ESI MS m/z 463 [M - H]⁻。

【0240】

実施例42. 5 - クロロ - 2 - (4 - (4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル)フェニル)キナゾリン - 4 (3H) - オンの製造

【化94】

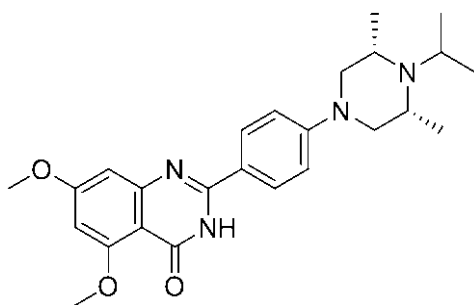


2 - アミノ - 6 - クロロベンズアミド (0.314 g、1.85 mmol) および 4 - (4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル)ベンズアルデヒド (0.430 g、1.85 mmol) のDMA (25 mL) 溶液を p - TsOH (0.035 g、0.185 mmol) および NaHSO₃ (0.212 g、2.04 mmol) で処理し、混合物を140℃で18時間加熱した。次いで、混合物を冷却し、CH₂Cl₂ (200 mL) で希釈し、飽和NaHCO₃ (100 mL) で洗浄した。有機相を無水MgSO₄で乾燥し、濾過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、1:1のCH₂Cl₂/92:7:1のCHCl₃/MeOH/濃NH₄OH ~ 100%の92:7:1のCHCl₃/MeOH/濃NH₄OH ~ 100%の6:3:1のCHCl₃/MeOH/濃NH₄OHで溶出した。得られた固体を9:1のCH₂Cl₂/MeOHで再クロマトグラフし、表題化合物を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆): 12.24 (br s, 1H), 8.11 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.66 - 7.71 (m, 1H), 7.59 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 3.28 - 3.34 (m, 4H), 2.64 - 2.73 (m, 1H), 2.55 - 2.59 (m, 4H), 1.01 (d, J = 6.4 Hz, 6H)。ESI MS m/z 383 [M + H]⁺。

【0241】

実施例43. 2 - (4 - ((3R, 5S) - 4 - イソプロピル - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル)フェニル) - 5, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3H) - オンの製造

【化 9 5】



4 - (3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) ベンズアルデヒド (1 . 0 g 、 4 . 6 m m o l) および K_2CO_3 (1 . 3 g 、 9 . 2 m m o l) の CH_3CN (1 0 m L) 中混合物に 2 - ヨードプロパン (2 . 3 m L 、 2 2 . 9 m m o l) を加え、反応を還流温度で一晩攪拌した。2 - ヨードプロパン (2 . 3 m L 、 2 2 . 9 m m o l) および K_2CO_3 (1 . 3 g 、 9 . 2 m m o l) をさらに加え、反応を継続して一晩還流した。混合物を真空濃縮し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで精製し、1 % ~ 1 0 % の $MeOH/CH_2Cl_2$ で溶出し、4 - (4 - イソプロピル - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) ベンズアルデヒド (0 . 5 5 0 g 、 4 6 %) を得た。

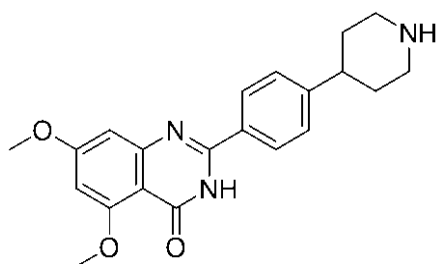
【 0 2 4 2 】

4 - (4 - イソプロピル - 3 , 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) ベンズアルデヒド (0 . 4 0 0 g 、 1 . 5 0 m m o l) 、 $NaHSO_3$ (0 . 1 9 5 g 、 1 . 8 0 m m o l) 、 および $p-TsOH$ (0 . 0 3 0 g 、 0 . 1 5 m m o l) の混合物を、2 - アミノ - 4 , 6 - ジメトキシベンズアミド (0 . 4 0 0 g 、 2 . 4 0 m m o l) の DMA (1 0 m L) 溶液に加えた。反応を 1 4 0 で 4 時間攪拌し、次いで室温で一晩攪拌した。混合物を H_2O で希釈し、 CH_2Cl_2 で抽出した。有機物を食塩水で洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4) 、濾過し、真空濃縮した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによる精製で、1 % ~ 1 0 % の $MeOH/CH_2Cl_2$ で溶出し、次いで逆相クロマトグラフィーで、1 0 % ~ 9 0 % の CH_3CN の H_2O 中溶液で溶出し、表題化合物 (0 . 1 1 4 g 、 1 7 %) を得た。 1H NMR (3 0 0 M H z , $DMSO-d_6$) : 1 1 . 6 8 (s , 1 H) , 8 . 0 9 (d , $J = 8 . 9 H z$, 2 H) , 6 . 7 8 (d , $J = 9 . 0 H z$, 2 H) , 6 . 6 6 (s , 1 H) , 6 . 4 4 (s , 1 H) , 3 . 8 7 (s , 3 H) , 3 . 8 3 (s , 3 H) , 3 . 4 1 - 3 . 4 4 (m , 2 H) , 3 . 1 1 - 3 . 2 3 (m , 5 H) , 1 . 0 0 - 1 . 0 3 (m , 1 2 H) 。 ESI MS m/z 4 3 7 [$M+H$] $^+$ 。

【 0 2 4 3 】

実施例 4 4 . 5 , 7 - ジメトキシ - 2 - (4 - (ピペリジン - 4 - イル) フェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オンの製造

【化 9 6】



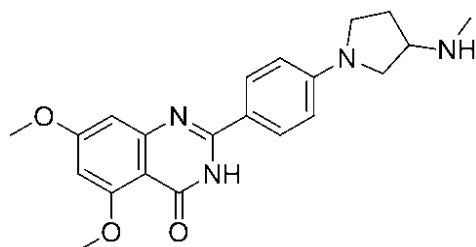
tert - ブチル 4 - (4 - (5 , 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) フェニル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (0 . 2 1 0 g 、 0 . 4 5 m m o l) の 1 , 4 - ジオキサン (2 m L) 溶液に、4 M HCl の 1 , 4 - ジオキサン (1 m L) 溶液を加えた。得られた溶液を室温で 5 時間攪拌した。次いで、混合物を真空濃縮し、得られた物質をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで精製し、0 % ~ 1 0 % の $MeOH/CH_2Cl_2$ で溶出した。残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーでさらに精製し、1 0 0 % の 9 2 : 7 : 1 の $CHCl_3/MeOH/濃NH_4$

OHで溶出し、次いで100%の6:3:1のCHCl₃/MeOH/濃NH₄OHで溶出し、表題化合物(0.030g、18%)を得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): 8.11(d, J=8.3Hz, 2H), 7.37(d, J=8.2Hz, 2H), 6.73(s, 1H), 6.53(s, 1H), 3.89(s, 3H), 3.85(s, 3H), 2.92-3.20(m, 2H), 2.56-2.81(m, 3H), 2.35-2.57(m, 2H), 1.67-1.88(m, 2H), 1.38-1.67(m, 2H)。ESI MS m/z 366 [M+H]⁺。

【0244】

実施例45. 5, 7-ジメトキシ-2-(4-(3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル)フェニル)キナゾリン-4(3H)-オンの製造
【化97】

10



N-(1-(4-(5, 7-ジメトキシ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)フェニル)ピロリジン-3-イル)-N-メチルアセトアミド(0.500g、1.18mmol)および2N HCl(80mL)の混合物を100 で4時間加熱し、冷却し、pH9まで塩基性化し、CH₂Cl₂(2×200mL)で抽出し、乾燥し(MgSO₄)、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで精製し、1:1のCH₂Cl₂/92:7:1のCHCl₃/MeOH/濃NH₄OH~100%の92:7:1のCHCl₃/MeOH/濃NH₄OH~6:3:1のCHCl₃/MeOH/濃NH₄OHで溶出し、表題化合物(0.210g、47%)を淡黄色固体として得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): 11.65(br s, 1H), 8.08(d, J=8.7Hz, 2H), 6.65(s, 1H), 6.55(d, J=7.8Hz, 2H), 6.43(s, 1H), 3.88(s, 3H), 3.83(s, 3H), 3.46-3.49(m, 1H), 3.38-3.42(m, 1H), 3.26-3.28(m, 2H), 3.07-3.10(m, 1H), 2.31(s, 3H), 2.08-2.11(m, 1H), 1.81-1.84(m, 1H)。ESI MS m/z 381 [M+H]⁺。

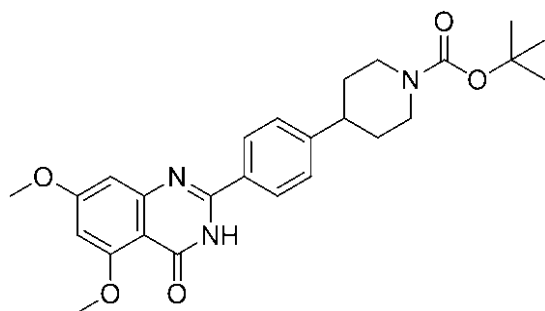
20

30

【0245】

実施例46. Tert-ブチル 4-(4-(5, 7-ジメトキシ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)フェニル)ピペリジン-1-カルボキシレート
【化98】

40



2-(4-ブロモフェニル)-5, 7-ジメトキシキナゾリン-4(3H)-オン(1.1g、3.23mmol)、K₂CO₃(1.3g、9.69mmol)、PdCl₂(dppf)(0.261g、0.32mmol)およびtert-ブチル 4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-5, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート(1.0g、3.23mmol)のDMF(50m

50

L) 溶液を、110℃まで一晩加熱した。得られた溶液を真空濃縮し、該物質をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって2回精製し、0%~5%のMeOH/CH₂Cl₂で溶出した。残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーでさらに精製し、10%~50%のEtOAc/CH₂Cl₂で溶出し、tert-ブチル 4-(4-(5,7-ジメトキシ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)フェニル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート(0.030g、49%)を淡黄色固体として得た。

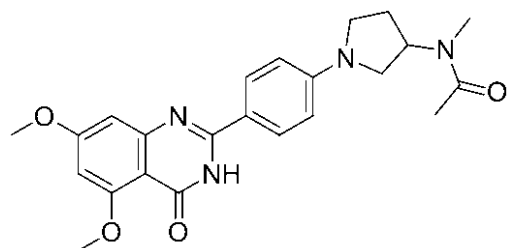
【0246】

tert-ブチル 4-(4-(5,7-ジメトキシ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)フェニル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート(0.160g、0.34mmol)のEtOH(10mL)およびHOAc(5mL)溶液を窒素でパージし、10%Pd/C(0.016g)を加えた。混合物を1気圧の水素下で一晩攪拌した。次いで、MeOH洗浄しながら溶液をセライト濾過し、濾液を真空濃縮した。該物質をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで精製し、30%~70%の92:7:1のCHCl₃/MeOH/濃NH₄OHのCH₂Cl₂中溶液で溶出し、表題化合物(0.160g、100%)を得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): 11.91(s, 1H), 8.11(d, J=8.3Hz, 2H), 7.40(d, J=8.5Hz, 2H), 6.73(s, 1H), 6.53(s, 1H), 4.00-4.22(m, 2H), 3.89(s, 3H), 3.85(s, 3H), 2.65-2.97(m, 3H), 1.68-1.88(m, 2H), 1.48-1.68(m, 2H), 1.42(s, 9H)。ESI MS m/z 466[M+H]⁺。

【0247】

実施例47. N-(1-(4-(5,7-ジメトキシ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)フェニル)ピロリジン-3-イル)-N-メチルアセトアミドの製造

【化99】



4-フルオロベンズアルデヒド(2.01g、16.2mmol)およびN-メチル-N-(ピロリジン-3-イル)アセトアミド(1.92g、13.5mmol)のDMF(20mL)溶液をK₂CO₃(2.24g、16.2mmol)で処理した。混合物を窒素下にて120℃で18時間加熱し、室温まで冷却し、酢酸エチル(150mL)で希釈し、食塩水で洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで精製し、100%酢酸エチル~10%メタノール/酢酸エチルで溶出し、N-(1-(4-ホルミルフェニル)ピロリジン-3-イル)-N-メチルアセトアミドを得た。

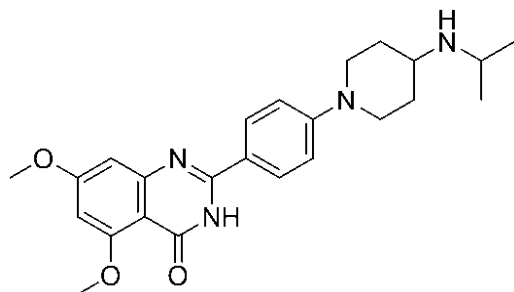
【0248】

2-アミノ-4,6-ジメトキシベンズアミド(0.797g、4.07mmol)およびN-(1-(4-ホルミルフェニル)ピロリジン-3-イル)-N-メチルアセトアミド(1.0g、4.07mmol)のDMA(75mL)溶液をNaHSO₃(0.466g、4.5mmol)およびp-TsOH(0.078g、0.41mmol)で処理した。混合物を150℃で15時間加熱し、室温まで冷却し、CH₂Cl₂(200mL)で希釈し、飽和NaHCO₃(100mL)および水(200mL)で洗浄した。有機相を無水MgSO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで精製し、1:1のCH₂Cl₂/92:7:1のCHCl₃/MeOH/濃NH

$4\text{OH} \sim 100\%$ の $92:7:1$ の $\text{CHCl}_3 / \text{MeOH} / \text{濃NH}_4\text{OH}$ で溶出し、表題化合物 (1.5g 、 88%) を淡褐色固体として得た。 ^1H NMR (300MHz , $\text{DMSO}-d_6$): 11.68 (s, 1H), 8.10 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H), $6.55 - 6.67$ (m, 3H), 6.44 (d, $J = 2.2\text{Hz}$, 1H), $4.67 - 5.22$ (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), $3.43 - 3.60$ (m, 2H), $3.22 - 3.26$ (m, 2H), $2.76 - 2.89$ (m, 3H), $1.91 - 2.27$ (m, 5H)。ESI MS m/z 423 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【0249】

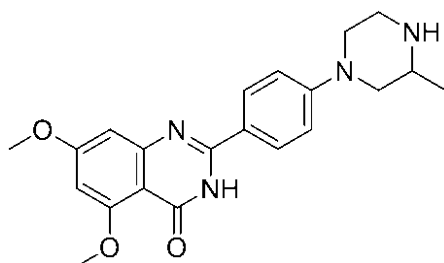
実施例 48. 2 - (4 - (4 - (イソプロピルアミノ) ピペリジン - 1 - イル) フェニル) - 5, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3H) - オンの製造
【化100】



N - (1 - (4 - (5, 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) フェニル) ピペリジン - 4 - イル) - N - イソプロピルアセトアミド (0.130g 、 0.27mmol) の 2N HCl (8mL) 溶液を加熱還流し、一晩攪拌した。得られた溶液を室温まで冷却し、 2N NaOH で塩基性化し ($\text{pH} 14$)、 CH_2Cl_2 で抽出した。溶液を真空濃縮し、残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで精製し、 $30\% \sim 100\%$ の $92:7:1$ の $\text{CHCl}_3 / \text{MeOH} / \text{濃NH}_4\text{OH}$ の CH_2Cl_2 中溶液で溶出し、表題化合物 (0.060g 、 52%) を得た。 ^1H NMR (300MHz , $\text{DMSO}-d_6$): 8.07 (d, $J = 9.0\text{Hz}$, 2H), 6.99 (d, $J = 9.1\text{Hz}$, 2H), 6.67 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), $3.75 - 3.95$ (m, 8H), $2.81 - 2.99$ (m, 3H), $2.69 - 2.79$ (m, 1H), $1.79 - 1.92$ (m, 2H), $1.14 - 1.37$ (m, 3H), 0.97 (d, $J = 6.1\text{Hz}$, 6H)。ESI MS m/z 423 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【0250】

実施例 49. 5, 7 - ジメトキシ - 2 - (4 - (3 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) キナゾリン - 4 (3H) - オンの製造
【化101】



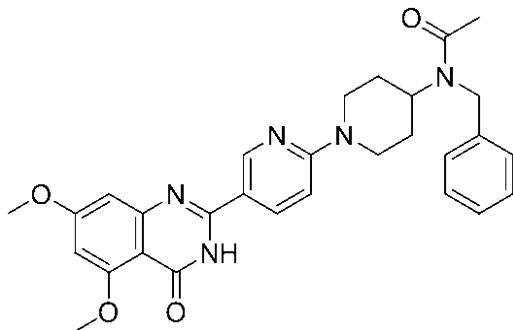
2 - (4 - (4 - アセチル - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 5, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3H) - オン (0.340g 、 0.80mmol) の 2N HCl (5mL) 溶液を加熱還流し、3日間攪拌した。次いで、得られた溶液を室温まで冷却し、 2N NaOH で塩基性化し、 CH_2Cl_2 で抽出し、真空濃縮した。該物質をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで精製し、 $50\% \sim 100\%$ の $92:7:1$ の $\text{CHCl}_3 / \text{MeOH} / \text{濃NH}_4\text{OH}$ の CH_2Cl_2 中溶液で溶出し、表題化合物 (0.03g 、 9%) を得た。 ^1H NMR (300MHz , $\text{DMSO}-d_6$): 10.76 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 8.9\text{Hz}$, 2H), 6.99 (d, $J = 9.1\text{Hz}$, 2H)

), 6.67 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.62 - 3.79 (m, 2H), 2.90 - 3.04 (m, 1H), 2.57 - 2.85 (m, 4H), 2.20 - 2.39 (m, 1H), 1.03 (d, $J = 6.3 \text{ Hz}$, 3H). ESI MS m/z 381 $[M+H]^+$.

【0251】

実施例50. N-ベンジル-N-(1-(5-(5,7-ジメトキシ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)アセトアミドの製造

【化102】



10

tert-ブチル 4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート (10.0 g, 50.2 mmol) およびベンジルアミン (2.7 mL, 25.1 mmol) の MeOH (30 mL) 溶液に HOAc (1.9 mL, 32.6 mmol) を加え、次いで NaCNBH₃ (2.0 g, 32.6 mmol) を加え、反応を室温で一晩攪拌した。生じた混合物を H₂O (5 mL) でクエンチし、真空濃縮した。残渣を 0.1 N HCl で希釈し、Et₂O で洗浄した。次いで水層を 2 N NaOH で塩基性化し、Et₂O で抽出した。有機物を食塩水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、真空濃縮し、tert-ブチル 4-(ベンジルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (8.1 g, 56%) を得た。

20

【0252】

tert-ブチル 4-(ベンジルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (8.1 g, 28.0 mmol) および Et₃N (7.8 mL, 56.0 mmol) の CH₂Cl₂ (100 mL) 溶液に塩化アセチル (2.4 mL, 33.5 mmol) を加え、反応を室温で一晩攪拌し、次いで真空濃縮した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによる精製で、30%~60%の EtOAc/CH₂Cl₂ で溶出し、tert-ブチル 4-(N-ベンジルアセトアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート (9.3 g, 99%) を得た。

30

【0253】

tert-ブチル 4-(N-ベンジルアセトアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート (9.3 g, 28.0 mmol) のジオキサン (20 mL) および 4 M HCl/ジオキサン (14.0 mL, 56.0 mmol) 溶液を室温で一晩攪拌し、次いで真空濃縮した。残渣を 2 N NaOH で塩基性化し、EtOAc で抽出した。有機物を食塩水で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、真空濃縮し、N-ベンジル-N-(ピペリジン-4-イル)アセトアミド (4.4 g, 67%) を得た。

40

【0254】

N-ベンジル-N-(ピペリジン-4-イル)アセトアミド (1.5 g, 6.3 mmol) および 2-(6-クロロピリジン-3-イル)-5,7-ジメトキシキナゾリン-4(3H)-オン (1.0 g, 3.2 mmol) の DMF (15 mL) 溶液に K₂CO₃ (0.875 g, 6.3 mmol) を加え、反応を還流温度で一晩加熱した。生じた混合物を真空濃縮し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで精製し、1%~10%の MeOH/CH₂Cl₂ で溶出し、表題化合物 (0.500 g, 30%) を白色固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 11.84 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.22 (d, $J = 9.2 \text{ Hz}$, 1H), 7.33 - 7.37 (m, 1H), 7

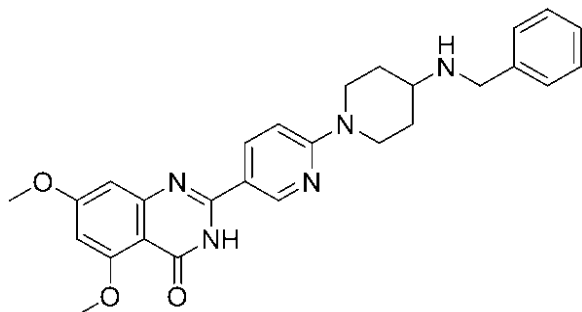
50

. 1 4 - 7.2 7 (m , 4 H) , 6.8 8 - 6.9 6 (m , 1 H) , 6.6 6 (d , J = 1.5 Hz , 1 H) , 6.4 6 (d , J = 1.5 Hz , 1 H) , 4.4 4 - 4.5 8 (m , 4.5 H) , 4.1 0 - 4.2 0 (m , 0.5 H) , 3.8 7 (s , 3 H) , 3.8 3 (s , 3 H) , 2.8 6 - 2.9 8 (m , 2 H) , 2.2 5 (s , 1.5 H) , 1.9 5 (s , 1.5 H) , 1.4 5 - 1.7 7 (m , 4 H) 。 E S I / A P C I M S m / z 514 [M + H] ⁺。

【 0 2 5 5 】

実施例 5 1 . 2 - (6 - (4 - (ベンジルアミノ) ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 5 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オンの製造

【 化 1 0 3 】

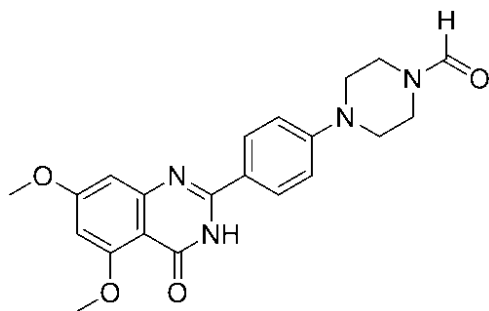


N - ベンジル - N - (1 - (5 - (5 , 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) アセトアミド (0.200 g、0.39 mmol) の 2 N HCl (15 mL) 溶液を、3 日間還流した。生じた混合物を 2 N NaOH で塩基性化し、CH₂Cl₂ で抽出した。有機物を食塩水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、真空濃縮した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによる精製で、10% ~ 100% の CHCl₃ / MeOH / 濃 NH₄OH の CH₂Cl₂ 中溶液で溶出し、表題化合物 (0.110 g、60%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz , DMSO - d₆) : 11.11 (br s , 1 H) , 8.89 (d , J = 2.3 Hz , 1 H) , 8.22 - 8.26 (m , 1 H) , 7.28 - 7.37 (m , 4 H) , 7.18 - 7.23 (m , 1 H) , 6.91 (d , J = 7.2 Hz , 1 H) , 6.67 (d , J = 2.2 Hz , 1 H) , 6.46 (d , J = 2.2 Hz , 1 H) , 4.27 - 4.31 (m , 2 H) , 3.88 (s , 3 H) , 3.83 (s , 3 H) , 3.76 (s , 2 H) , 3.00 - 3.11 (m , 2 H) , 2.62 - 2.69 (m , 1 H) , 1.88 - 1.91 (m , 2 H) , 1.25 - 1.31 (m , 2 H) 。 E S I M S m / z 472 [M + H] ⁺。

【 0 2 5 6 】

実施例 5 2 . 4 - (4 - (5 , 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) フェニル) ピペラジン - 1 - カルバルデヒドの製造

【 化 1 0 4 】



ギ酸メチル (75 mL) および 5 , 7 - ジメトキシ - 2 - (4 - (ピペラジン - 1 - イル) フェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン (0.300 g、0.82 mmol) の混合物を、48 時間加熱還流した。混合物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、1 : 1 の CH₂Cl₂ / 92 : 7 : 1 の CHCl₃ / MeOH / 濃 NH₄OH で溶出し、表題化合物 (0.320 g、99%) を白色固体として得た。¹H NMR (3

10

20

30

40

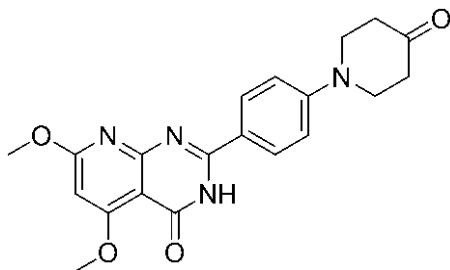
50

00 MHz, DMSO- d_6): 11.79 (br s, 1H), 8.10 - 8.19 (m, 3H), 7.06 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 6.69 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.48 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.46 - 3.59 (m, 4H), 3.32 - 3.38 (m, 4H). AP CI MS m/z 393 $[M - H]^+$.

【0257】

実施例 53.5, 7-ジメトキシ-2-(4-(4-オキソピペリジン-1-イル)フェニル)ピリド[2, 3-d]ピリミジン-4(3H)-オンの製造

【化105】



10

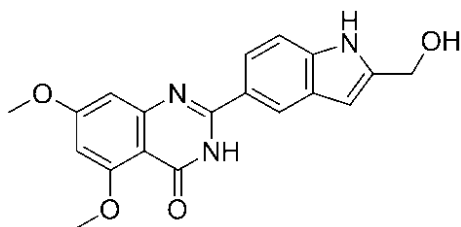
2-[4-(4-ヒドロキシ-ピペラジン-1-イル)-フェニル]-5,7-ジメトキシ-3H-ピリド[2, 3-d]ピリミジン-4-オン(160 mg、0.418 mmol)のDMSO(4.0 mL)溶液に1,2-ベンズヨードキソール-3(1H)-オン-1-ヒドロキシ-1-オキソド(IBX)(178 mg、0.635 mmol)を加え、反応混合物を50℃で16時間維持した。水を加え、沈殿した固体を濾過し、粗生成物を得、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル230-400メッシュ;ジクロロメタン中の3%メタノールで溶出)によって精製し、表題化合物を黄色固体として得た。収量: 0.70 g (44.0%)。MP > 350℃。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 12.15 (s, 1H), 8.18 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 7.02 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 6.33 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.77 (t, $J = 6.4$ Hz, 4H), 2.45 (t, $J = 6.4$ Hz, 4H)。

20

【0258】

実施例 54.2-(2-(ヒドロキシメチル)-1H-インドール-5-イル)-5,7-ジメトキシキナゾリン-4(3H)-オンの製造

【化106】



N-(4-ホルミル-フェニル)-アセトアミド(1.25 g、7.67 mmol)のトリフルオロ酢酸(70 mL)溶液に、トリフルオロ酢酸タリウム(III)(5.00 g、9.20 mmol)をゆっくりと加えた。反応混合物を室温で30分間攪拌した。次いで、ヨウ化ナトリウム(1.19 g、7.95 mmol)の水(10 mL)溶液をゆっくりと加えた。色は暗紫色に変化し、大量の固体が形成された。室温で16時間攪拌を続けた。体積が半分になるように溶媒を蒸発させ、水(50 mL)を加えた。4N NaOH溶液でおよそpH 13に調整した。混合物を酢酸エチル(2 x 100 mL)で抽出した。有機相を無水 Na_2SO_4 で乾燥し、ロータリーエバポレーターで濃縮した。得られた固体を酢酸エチル(2 x 5 mL)で洗浄し、エーテル(2 x 10 mL)で洗浄し、真空乾燥し、N-(4-ホルミル-2-ヨード-フェニル)-アセトアミドをオフホワイト固体として得た。収量: 0.760 g (34%)。

40

【0259】

50

脱気したN - (4 - ホルミル - 2 - ヨード - フェニル) - アセトアミド (0.760 g、2.63 mmol) の無水DMF (20 mL) 溶液に、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (90 mg、0.13 mmol)、ヨウ化銅(I) (0.03 g、0.13 mmol)、1, 1, 3, 3 - テトラメチルグアニジン (1.51 g、13.1 mmol)、およびブロパルギルアルコール (0.210 g、3.68 mmol) を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌し、次いで窒素下にて80℃で24時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させた。水 (100 mL) を加え、混合物を酢酸エチル (200 mL) で抽出した。有機相を水 (2 × 100 mL) で逆洗浄し、食塩水 (100 mL) で逆洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥した。溶媒を蒸発させ、粗化合物をSimpliflashシステム (溶出液としてヘキサン中の60%酢酸エチル) によって精製し、2 - ヒドロキシメチル - 1 H - インドール - 5 - カルバルデヒドを淡黄色固体として得た。収量 : 0.10 g (22%)。

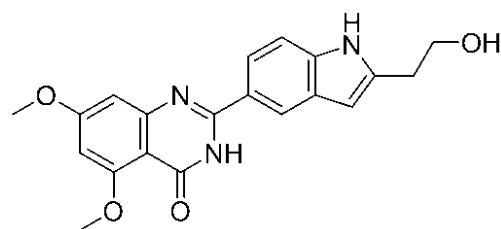
【0260】

2 - ヒドロキシメチル - 1 H - インドール - 5 - カルバルデヒド (90 mg、0.51 mmol) および2 - アミノ - 4, 6 - ジメトキシ - ベンズアミド (0.15 g、0.77 mmol) のN, N - ジメチルアセトアミド (5 mL) 溶液に、亜硫酸水素ナトリウム (58.5 wt%) (0.14 g、0.77 mmol) およびp - トルエンスルホン酸 (20 mg、0.10 mmol) を加えた。反応混合物を窒素下にて120℃で16時間攪拌し、室温まで冷却し、減圧濃縮した。水 (20 mL) を加えた。分離した固体を濾過し、水 (20 mL) およびエーテル (20 mL) で洗浄し、真空乾燥した。粗化合物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル230 - 400メッシュ; 溶出液としてCH₂Cl₂中の0 ~ 5%メタノール) によって精製し、表題化合物をオフホワイト固体として得た。収量 : 0.06 g (33%)。MP 264 ~ 265℃。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : 11.85 (br s, 1H), 11.36 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.93 (dd, J = 8.6 and 1.6 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.34 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.85 (s, 3H)。

【0261】

実施例55. 2 - ((2 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - インドール - 5 - イル) - 5, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン) の製造

【化107】



4 - アミノ - 3 - ヨード - 安息香酸メチルエステル (11.1 g、40.0 mmol) のピリジン (80 mL) 中攪拌溶液に、窒素下にて0℃で塩化アセチル (3.30 g、42.0 mmol) を加えた。0℃で30分間攪拌を継続した。氷浴を除去し、室温で16時間攪拌を継続した。ピリジンを減圧下で蒸発させた。残渣を酢酸エチル (300 mL) に入れた。有機相を2N HCl水溶液 (200 mL) で洗浄し、水 (200 mL) で洗浄し、食塩水 (200 mL) で洗浄し、次いで無水Na₂SO₄で乾燥した。溶媒の除去によって4 - アセチルアミノ - 3 - ヨード - 安息香酸メチルエステルを白色固体として得た。収量 : 12.71 g (99%)。

【0262】

水素化アルミニウムリチウム (2.43 g、64.1 mmol) を、乾燥した三つ口の丸底フラスコに入れた。無水THF (80 mL) を加え、-10℃まで冷却した。4 - アセチルアミノ - 3 - ヨード - 安息香酸メチルエステル (10.2 g、32.0 mmol) の無

水THF (60 mL) 溶液を、窒素下に -10°C で45分間にわたって滴下した。 -10°C で1時間攪拌を継続した。反応混合物を飽和硫酸ナトリウム水溶液でクエンチした。次いで、反応混合物を濾過し、濾液を濃縮した。固体をメタノールで洗浄した。合わせた有機相を無水 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒を蒸発させた。粗化合物をSimpliflashシステム (溶出液として CH_2Cl_2 中の5%メタノール) によって精製し、N-(4-ヒドロキシメチル-2-ヨード-フェニル)-アセトアミドを白色固体として得た。収量: 6.36 g (68%)。

【0263】

IBX (0.93 g、3.3 mmol) のジメチルスルホキシド (3.5 mL) 溶液にN-(4-ヒドロキシメチル-2-ヨード-フェニル)-アセトアミド (0.87 g、3.0 mmol) を加え、反応混合物を室温で1時間攪拌した。水 (50 mL) を加え、固体を濾過によって分離し、酢酸エチル (20 mL) で洗浄した。濾液を収集し、酢酸エチル (200 mL) で抽出した。有機相を食塩水 (100 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒の除去によってN-(4-ホルミル-2-ヨード-フェニル)-アセトアミドを淡褐色固体として得た。収量: 0.82 g (95%)。

【0264】

脱気したN-(4-ホルミル-2-ヨード-フェニル)-アセトアミド (0.810 g、2.82 mmol) のDMF (25 mL) およびトリエチルアミン (5 mL) 溶液に、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.10 g、0.14 mmol) およびヨウ化銅 (I) (0.16 g、0.85 mmol) を加えた。脱気したブト-3-イン-1-オール (0.27 g、0.29 mmol) のDMF (8 mL) およびトリエチルアミン (2 mL) 溶液を、窒素下に 80°C で1時間にわたって加えた。添加後、反応混合物を 80°C で4時間攪拌し、室温まで冷却し、減圧濃縮した。残渣を水 (100 mL) で希釈し、酢酸エチル (200 mL) で抽出した。有機相を食塩水 (100 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒の除去によって、N-[4-ホルミル-2-(4-ヒドロキシ-ブト-1-イニル)-フェニル]-アセトアミドを褐色固体として得た。粗収量: 0.85 g (100%)。粗物質をさらに精製することなく次のステップに用いた。

【0265】

N-[4-ホルミル-2-(4-ヒドロキシ-ブト-1-イニル)-フェニル]-アセトアミド (0.85 g、およそ2.80 mmol) のTHF (20 mL) 溶液にTBAFのTHF溶液 (6.0 mL、6.0 mmol) を加え、反応混合物を窒素下で36時間還流攪拌し、室温まで冷却した。溶媒を蒸発させ、残渣を酢酸エチル (200 mL) に入れた。有機相を水 ($2 \times 100\text{ mL}$) で洗浄し、食塩水 (100 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒を蒸発させ、粗化合物をsimpliflashシステム (溶出液としてヘキササン中の50%酢酸エチル) によって精製し、2-(2-ヒドロキシ-エチル)-1H-インドール-5-カルバルデヒドを黄色固体として得た。収量: 0.31 g (2ステップで58%)。

【0266】

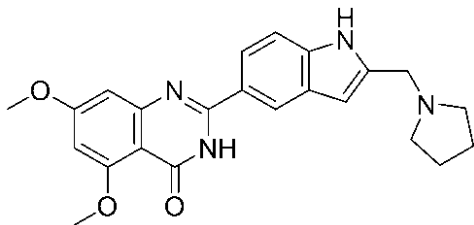
2-(2-ヒドロキシ-エチル)-1H-インドール-5-カルバルデヒド (0.300 g、1.58 mmol) および2-アミノ-4,6-ジメトキシ-ベンズアミド (0.370 g、1.90 mmol) のN,N-ジメチルアセトアミド (5 mL) 溶液に、亜硫酸水素ナトリウム (58.5 wt%) (0.350 g、1.90 mmol) およびp-トルエンスルホン酸一水和物 (60 mg、0.32 mmol) を加えた。反応混合物を窒素下に 120°C で16時間攪拌し、室温まで冷却した。溶媒を減圧下で蒸発させた。水 (20 mL) を加え、固体を濾過によって分離し、水 (30 mL) で洗浄し、真空乾燥した。粗化合物をSimpliflashシステム (溶出液として5:20:75のメタノール/酢酸エチル/ CH_2Cl_2) によって精製し、表題化合物をオフホワイト固体として得た。収量: 0.22 g (38%)。MP $237 \sim 238^{\circ}\text{C}$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 11.83 (br s, 1H), 11.20 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 8.2\text{ Hz}$, 1H), 7.37 (d, $J = 8.6\text{ Hz}$, 1H), 6.

7.3 (d, $J = 1.9 \text{ Hz}$, 1H), 6.48 (d, $J = 1.9 \text{ Hz}$, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.81 (t, $J = 5.1 \text{ Hz}$, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.75 (q, $J = 6.63 \text{ Hz}$, 2H), 2.89 (t, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 2H)。

【0267】

実施例 56. 5, 7 - ジメトキシ - 2 - (2 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) - 1H - インドール - 5 - イル) キナゾリン - 4 (3H) - オンの製造

【化108】



5 - ブロモ - 1H - インドール - 2 - カルボン酸 (1.0 g、4.2 mmol)、1 - エチル - 3 - (3' - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (EDCI) (1.1 g、5.9 mmol)、および 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (HOBt) (0.62 g、4.6 mmol) の THF (20 mL) 中混合物に、4 - メチルモルホリン (NMM) (0.65 mL、5.9 mmol) を加えた。10 分後、ピロリジン (0.73 mL、8.8 mmol) を加えた。混合物を窒素下にて室温で 17 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。水を加え、0.5 時間攪拌した。固体を濾過し、水で洗浄し、空气中で乾燥し、(5 - ブロモ - 1H - インドール - 2 - イル) - ピロリジン - 1 - イル - メタノンを淡黄色固体として得た。収量：1.2 g (95%)。

【0268】

0 の (5 - ブロモ - 1H - インドール - 2 - イル) - ピロリジン - 1 - イル - メタノン (0.53 g、1.8 mmol) の THF (50 mL) 懸濁液に水素化アルミニウムリチウム (0.20 g、5.4 mmol) をゆっくりと加えた。混合物を窒素下にて 0 でしばらくの間攪拌し、冷却槽を室温まで温めた。次いで、混合物を室温で 17 時間攪拌した。水 (0.2 mL)、15% NaOH 水溶液 (0.2 mL)、および水 (0.6 mL) を注意深く連続的に滴下することによって、反応をクエンチした。固体を濾過し、MeOH および CH_2Cl_2 で洗浄した。濾液を濃縮乾固し、真空乾燥し、5 - ブロモ - 2 - ピロリジン - 1 - イルメチル - 1H - インドールを白色固体として得た。収量：0.45 g (90%)。

【0269】

0 の水素化カリウム (鉱油中の 30 wt% 分散液) (96 mg、0.72 mmol) のエーテル (20 mL) 懸濁液に、5 - ブロモ - 2 - ピロリジン - 1 - イルメチル - 1H - インドール (0.20 g、0.72 mmol) を加えた。30 分間攪拌後、反応混合物を -78℃ まで冷却し、t-BuLi 溶液 (ペンタン中の 1.7 M 溶液; 0.93 mL、1.58 mmol) を加えた。混合物を -78℃ で 15 分間攪拌し、次いで -20℃ でおよそ 3 分間攪拌し、次いで再び -78℃ まで冷却した。DMF を加えた。混合物を窒素下にて -78℃ でしばらくの間攪拌し、冷却槽を室温まで温めた。飽和 NaHCO_3 水溶液 (およそ 5 mL) を加えた。混合物をジクロロメタンで抽出した。有機溶液を Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮乾固し、所望の生成物と出発物質の混合物を約 1 : 1 の比 (NMR スペクトルより) で得た。粗生成物 (およそ 0.2 g) は、さらに精製することなく次の反応に用いた。

【0270】

2 - アミノ - 4, 6 - ジメトキシ - ベンズアミド (0.20 g、1.0 mmol)、粗 2 - ピロリジン - 1 - イルメチル - 1H - インドール - 5 - カルバルデヒド (0.23 g、1.0 mmol)、p - トルエンスルホン酸一水和物 (0.38 g、2.0 mmol)、および亜硫酸水素ナトリウム (0.42 g、4.0 mmol) の N, N - ジメチルアセトアミ

10

20

30

40

50

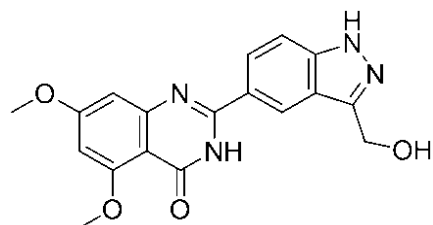
ド (5 m L) 中混合物を N_2 下にて 115 で 17 時間攪拌し、室温まで冷却した。混合物を飽和 Na_2CO_3 水溶液で希釈し、減圧濃縮乾固した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、 CH_2Cl_2 : 7.0 M NH_3 の MeOH 溶液 (95 : 5) で溶出し、表題化合物を黄色固体として得た。収量 : 87 mg (22 %)。MP 168 ~ 169.5 (分解)。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) : 9.05 (s, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 7.85 (d, 1 H), 7.43 (d, 1 H), 6.84 (s, 1 H), 6.45 (s, 1 H), 6.43 (s, 1 H), 3.96 (s, 3 H), 3.92 (s, 3 H), 3.81 (s, 2 H), 2.57 (m, 4 H), 1.81 (m, 4 H)。

【 0271 】

10

実施例 57 . 2 - (3 - (ヒドロキシメチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 5 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オンの製造

【 化 109 】



亜硝酸ナトリウム (20.0 g、290.0 mmol) の THF (1000 mL) および水 (50 mL) 溶液に、1 H - インダール - 5 - カルボン酸メチルエステル (5.00 g、28.5 mmol) を加えた。混合物を 0 まで冷却し、6 N HCl 水溶液 (70 mL) を 0 で滴下した。室温で 3 日間攪拌後、溶媒を蒸発させ、酢酸エチル (3 x 200 mL) で抽出した。合わせた有機相を食塩水 (200 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒を蒸発させた。残渣を Simpliflash システム (溶出液としてヘキサン中の 20 ~ 30 % 酢酸エチル) によって精製し、3 - ホルミル - 1 H - インダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステルを黄色固体として得た。収量 : 1.47 g、(25 %)。

20

【 0272 】

3 - ホルミル - 1 H - インダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル (0.37 g、1.80 mmol) の無水メタノール (15 mL) 溶液に、0 で水素化ホウ素ナトリウム (68 mg、1.80 mmol) を少量ずつ加えた。添加後、反応混合物を 0 で 30 分間攪拌した。溶媒を蒸発させ、水 (100 mL) を加え、混合物を酢酸エチル (150 mL) で抽出した。有機相を食塩水 (100 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒を蒸発させ、3 - ヒドロキシメチル - 1 H - インダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステルを黄色固体として得た。収量 : 0.32 g (87 %)。

30

【 0273 】

3 - ヒドロキシメチル - 1 H - インダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル (0.32 g、1.55 mmol) の無水ジクロロメタンおよび THF (2 : 1、60 mL) 混合溶液に、ピリジニウム p - トルエンスルホネート (0.08 g、0.31 mmol) を加え、次いで 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラン (0.19 g、2.32 mmol) を加えた。反応混合物を窒素下にて室温で 16 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、水 (100 mL) を加え、混合物を酢酸エチル (100 mL) で抽出した。有機相を食塩水 (100 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒の除去によって 3 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 1 H - インダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステルを黄色ゴム状物質として得た。収量 : 0.55 g (粗生成物)。この生成物は、さらに精製することなく次のステップに用いた。

40

【 0274 】

3 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 1 H - インダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル (0.53 g の粗生成物、およそ 1.55 mmol) を無水 THF (20 mL) に入れ、- 10 まで冷却した。水素化アルミニウムリチウム (THF 中の

50

1.0 M 溶液、0.12 g、3.10 mmol) の溶液を、窒素下にて -10 で15 分間 にわたって滴下した。攪拌を -10 で1時間継続し、次いで反応を室温まで温め、室温 で16 時間攪拌を継続した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液 (100 mL) で 注意深くクエンチした。次いで、反応混合物を酢酸エチル (100 mL) で希釈した。有 機相を分離し、食塩水 (50 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒を蒸発 させ、[3 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - メタノールを黄色ゴム状物質として得た。収量：0.40 g (粗生成物)。 この生成物は、さらに精製することなく次のステップに用いた。

【0275】

[3 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] - メタノール (0.40 g、1.50 mmol) の DMSO (3 mL) 溶液に IBX (0.42 g、1.50 mmol) を加え、反応混合物を窒素下にて室温で3 時間攪拌した。水 (50 mL) を加え、分離した固体を濾過し、固体を酢酸エチル (100 mL) で洗 浄した。濾液を収集し、有機相を分離し、食塩水 (100 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒の除去によって3 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 1 H - インダゾール - 5 - カルバルデヒドをオフホワイト固体として得た。収量： 0.33 g (84%)。

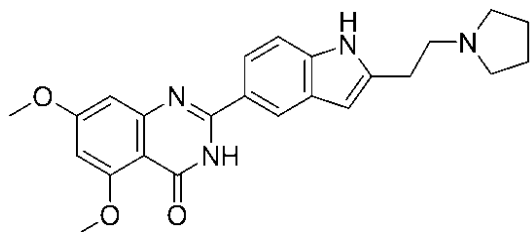
【0276】

3 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - 1 H - インダゾール - 5 - カ ルバルデヒド (0.32 g、1.23 mmol) および 2 - アミノ - 4, 6 - ジメトキシ - ベンズアミド (0.24 g、1.23 mmol) の N, N - ジメチルアセトアミド (10 mL) 溶液に、 NaHSO_3 (58.5 wt%, 0.27 g、1.48 mmol) および p - トルエンスルホン酸一水和物 (0.05 g、0.25 mmol) を加え、反応混合物を 120 で16 時間加熱し、次いで室温まで冷却した。溶媒を減圧下で除去した。残渣を水 (100 mL) で希釈した。分離した固体を濾過し、水で洗浄し、真空乾燥した。残渣を Si mpliflash システム (溶出液として CH_2Cl_2 中の 0 ~ 5 % メタノール) によって精製 し、表題化合物をオフホワイト固体として得た。収量：30 mg (7%)。MP 264 ~ 266 。¹H NMR (400 MHz, CD_3OD): 8.60 (s, 1H), 8.10 (d, J = 8.98 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.98 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 1.95 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 1.95 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.96 (s, 6H)。

【0277】

実施例 58.5, 7 - ジメトキシ - 2 - (2 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 H - インドール - 5 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オンの製造

【化110】



4 - アミノ - 3 - ヨード - 安息香酸メチルエステル (11.1 g、40.0 mmol) の 無水ピリジン (80 mL) 中攪拌溶液に、窒素下にて 0 で塩化アセチル (3.30 g、 42.0 mmol) を加えた。0 で30 分間攪拌を継続した。氷浴を除去し、室温で1 6 時間攪拌を継続した。ピリジンを減圧下で蒸発させた。残渣を酢酸エチル (300 mL) に入れた。有機相を 2 N HCl 水溶液 (200 mL) で洗浄し、水 (200 mL) で 洗浄し、食塩水 (200 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒の除去によ って4 - アセチルアミノ - 3 - ヨード - 安息香酸メチルエステルを白色固体として得た。 収量：12.7 g (99%)。

【0278】

プト-3-イン-1-オール(40.0 g、570.0 mmol)および3,4-ジヒドロ-2H-ピラン(48.0 g、570.0 mmol)の無水ジクロロメタン(350 mL)溶液に、ピリジニウム p-トルエンスルホネート(pyridium p-toluenesulfonate)(0.45 g、1.80 mmol)を加えた。混合物を室温で16時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を真空蒸留によって精製し、2-プト-3-イニルオキシ-テトラヒドロ-ピランを淡黄色液体として得た。収量: 60.0 g (68%)。

【0279】

脱気した4-アセチルアミノ-3-ヨード-安息香酸メチルエステル(41.4 g、130 mmol)のDMF(200 mL)およびトリエチルアミン(40 mL)溶液に、PdCl₂(PPh₃)₂(3.99 g、5.68 mmol)およびヨウ化銅(I)(7.43 g、39.0 mmol)を加えた。脱気した2-プト-3-イニルオキシ-テトラヒドロ-ピラン(30.1 g、195 mmol)のDMF(100 mL)およびトリエチルアミン(20 mL)溶液を窒素下にて80℃で1時間にわたって加えた。添加後、反応混合物を80℃で2時間攪拌し、次いで室温まで冷却した。溶媒を減圧下で蒸発させた。酢酸エチル(200 mL)を加えた。固体を濾過し、酢酸エチルで洗浄した。酢酸エチル溶液を食塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥した。有機相を濃縮乾固し、66.8 gの粗4-アセチルアミノ-3-[4-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-プト-1-イニル]-安息香酸メチルエステルを得た。これをさらに精製することなく次のステップに用いた。

【0280】

粗4-アセチルアミノ-3-[4-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-プト-1-イニル]-安息香酸メチルエステル(33.4 g、およそ65 mmol)の無水THF(300 mL)溶液を、1.0 Mのフッ化テトラブチルアンモニウムのTHF溶液(110 mL、110 mmol)と混合し、反応混合物を窒素下にて90℃で4時間攪拌し、次いで室温まで冷却した。溶媒を蒸発させ、残渣を酢酸エチル(300 mL)に入れた。有機相を水(300 mL)で洗浄し、食塩水(200 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥した。溶媒を蒸発させ、粗化合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ヘキサンおよび酢酸エチル(3:1)で溶出し、2-[2-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-エチル]-1H-インドール-5-カルボン酸メチルエステルを得た。収量: 14.9 g (76%)。

【0281】

水素化アルミニウムリチウム(3.38 g、89.0 mmol)の無水THF(100 mL)溶液を-30℃まで冷却した。2-[2-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-エチル]-1H-インドール-5-カルボン酸メチルエステル(13.5 g、44.5 mmol)の無水THF(100 mL)溶液を滴下した。反応混合物を-20℃で1時間攪拌し、次いで室温で4時間攪拌した。反応混合物を0℃まで冷却し、水(6 mL)をゆっくりと加えた。塩化アンモニウム溶液(200 mL)を加え、酢酸エチル(2×200 mL)で抽出した。有機相を水(100 mL)で洗浄し、次いで食塩水(100 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を蒸発させ、{2-[2-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-エチル]-1H-インドール-5-イル}-メタノールを白色固体として得た。収量: 11.50 g (94%)。

【0282】

{2-[2-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-エチル]-1H-インドール-5-イル}-メタノール(11.5 g、41.7 mmol)の無水DMSO(45 mL)溶液にIBX(12.3 g、43.8 mmol)を加え、反応を室温で2時間攪拌した。反応混合物を水(300 mL)に注ぎ、酢酸エチル(300 mL)で抽出し、有機相を水で洗浄し、次いで食塩水で洗浄し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ジクロロメタンで溶出し、2-[2-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-エチル]-1H-インドール-5-カルバルデヒドを白色固体として得た。収量: 8.50

g (7 5 %)。

【 0 2 8 3 】

2 - アミノ - 4 , 6 - ジメトキシ - ベンズアミド (6 . 1 0 g 、 3 1 . 1 m m o l) および 2 - [2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - エチル] - 1 H - インドール - 5 - カルバルデヒド (8 . 5 0 g 、 3 1 . 1 m m o l) の N , N - ジメチルアセトアミド (4 5 m L) 溶液に、 Na H S O ₃ (5 8 . 5 w t % 、 6 . 0 8 g 、 3 4 . 2 m m o l) および p - T S A (0 . 6 0 g 、 3 . 1 1 m m o l) を加えた。反応混合物を 1 1 5 ° で 1 6 時間加熱し、次いで室温まで冷却した。N , N - ジメチルアセトアミドを減圧下で除去し、残渣を水 (5 0 m L) で希釈し、固体を収集し、ジクロロメタン (1 0 0 m L) と混合し、エーテル (1 0 0 m L) と混合し、次いで濾過し、5 , 7 - ジメトキシ - 2 - { 2 - [2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - エチル] - 1 H - インドール - 5 - イル } - 3 H - キナゾリン - 4 - オンおよび 2 - [2 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - 1 H - インドール - 5 - イル] - 5 , 7 - ジメトキシ - 3 H - キナゾリン - 4 - オンの混合物を白色固体として得、さらに精製することなく次のステップに用いた。収量 : 7 . 5 0 g (粗生成物)。

10

【 0 2 8 4 】

5 , 7 - ジメトキシ - 2 - { 2 - [2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - エチル] - 1 H - インドール - 5 - イル } - 3 H - キナゾリン - 4 - オンおよび 2 - [2 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - 1 H - インドール - 5 - イル] - 5 , 7 - ジメトキシ - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (7 . 5 0 g 、 1 6 . 6 m m o l) の混合物を、無水メタノール (6 0 m L) に溶解した。1 . 0 M H C l のエーテル溶液 (4 2 m L) を加え、反応を室温で 2 時間攪拌した。固体を濾過し、母液を蒸発乾固させ、残渣を固体と合わせた。炭酸水素ナトリウム溶液 (2 0 0 m L) を加え、1 時間攪拌した。分離した固体を濾過し、冷水で洗浄し、真空乾燥し、2 - [2 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - 1 H - インドール - 5 - イル] - 5 , 7 - ジメトキシ - 3 H - キナゾリン - 4 - オンを白色固体として得た。収量 : 6 . 2 g (5 5 % ; 3 ステップ)。

20

【 0 2 8 5 】

2 - [2 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - 1 H - インドール - 5 - イル] - 5 , 7 - ジメトキシ - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (6 . 2 0 g 、 1 6 . 9 m m o l) の無水 D M F (2 5 m L) 溶液に、四臭化炭素 (6 . 4 7 g 、 1 9 . 5 m m o l) およびトリフェニルホスフィン (5 . 1 1 g 、 1 9 . 5 m m o l) を加えた。反応混合物を 4 0 ° で 1 6 時間攪拌した。D M F を真空下で除去し、水 (1 5 0 m L) を加えた。分離した固体を濾過し、エーテル (1 5 0 m L) と混合し、1 0 分間加熱した。固体を濾過し、真空乾燥し、2 - [2 - (2 - ブロモ - エチル) - 1 H - インドール - 5 - イル] - 5 , 7 - ジメトキシ - 3 H - キナゾリン - 4 - オンを白色固体として得た。収量 : 6 . 1 g (8 4 %)。

30

【 0 2 8 6 】

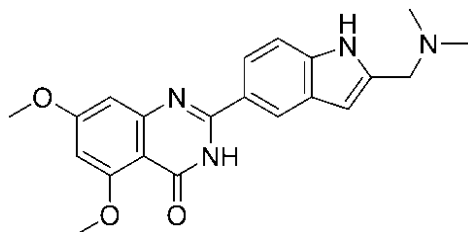
2 - [2 - (2 - ブロモ - エチル) - 1 H - インドール - 5 - イル] - 5 , 7 - ジメトキシ - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (6 . 1 0 g 、 1 4 . 2 m m o l) の無水 D M F (4 5 m L) 溶液にピロリジン (6 . 0 7 g 、 8 5 . 4 m m o l) を加え、反応混合物を 4 5 ° で 1 5 時間攪拌した。D M F を減圧下で除去し、残渣を水 (1 5 0 m L) に入れ、3 0 分間攪拌した。分離した固体を濾過し、水で洗浄し、真空乾燥した。粗化合物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 2 3 0 - 4 0 0 メッシュ、ジクロロメタン中の 5 % の 7 . 0 M アンモニアのメタノール溶液で溶出) によって精製し、表題化合物を白色固体として得た。収量 : 3 . 4 g (5 7 %)。MP 2 1 5 ~ 2 1 7 °。 ¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : 1 1 . 7 9 (s , 1 H) , 1 1 . 2 1 (s , 1 H) , 8 . 3 1 (s , 1 H) , 7 . 8 8 (d d , J = 8 . 8 and 1 . 6 H z , 1 H) , 7 . 3 5 (d , J = 8 . 8 H z , 1 H) , 6 . 7 1 (d , J = 2 . 4 H z , 1 H) , 6 . 4 6 (d , J = 2 . 4 H z , 1 H) , 6 . 2 8 (s , 1 H) , 3 . 8 7 (s , 3 H) , 3 . 8 3 (s , 3 H) , 2 . 8 9 (t , J = 8 . 0 H z , 2 H) , 2 . 7 4 (t , J = 8 . 0 H z , 2 H) , 2 . 4 8 (m , 4 H) , 1 . 6 7 (m , 4 H)。

40

50

【 0 2 8 7 】

実施例 59 . 2 - (2 - ((ジメチルアミノ)メチル) - 1 H - インドール - 5 - イル) - 5 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オンの製造
【 化 1 1 1 】



10

5 - ブロモ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 (2 . 4 0 g 、 1 0 . 0 m m o l) の T H F (1 0 0 m L) 溶液に、 E D C I (2 . 1 1 g 、 3 0 . 0 m m o l) 、 および H O B t (1 . 4 9 g 、 1 1 . 0 m m o l) を加えた。反応混合物を室温で 1 0 分間攪拌した。次いで、 N , N - ジメチルアミン (T H F 中の 2 . 0 M 溶液、 1 5 m L 、 3 0 . 0 m m o l) の溶液を加えた。混合物を室温で 1 6 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を酢酸エチル (2 0 0 m L) に入れ、水 (2 0 0 m L) を加えた。有機相を分離し、水相を酢酸エチル (2 0 0 m L) で抽出した。合わせた有機相を水 (1 0 0 m L) で洗浄し、次いで食塩水 (1 0 0 m L) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を蒸発させ、真空乾燥し、5 - ブロモ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸ジメチルアミドをオフホワイト固体として得た。収量 : 2 . 5 6 g (9 6 %) 。

20

【 0 2 8 8 】

5 - ブロモ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸ジメチルアミド (1 . 3 4 g 、 5 . 0 0 m m o l) を無水 T H F (5 0 m L) に入れ (懸濁液) 、 - 2 0 °C まで冷却した。水素化アルミニウムリチウム (T H F 中の 1 . 0 M 溶液、 1 0 . 0 m L 、 1 0 . 0 m m o l) の溶液を窒素下にて - 2 0 °C で 1 5 分間にわたって滴下し、 1 0 °C まで温め、攪拌を 1 0 °C で 1 時間継続した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液 (1 0 m L) で注意深くクエンチした。反応混合物を酢酸エチル (1 5 0 m L) で希釈した。有機相を分離し、水 (1 0 0 m L) で洗浄し、次いで食塩水 (1 0 0 m L) で洗浄し、無水 N a ₂ S O ₄ で乾燥した。溶媒を蒸発させ、 (5 - ブロモ - 1 H - インドール - 2 - イルメチル) - ジメチルアミンをオフホワイト固体として得た。収量 : 1 . 2 7 g (粗生成物) 。

30

【 0 2 8 9 】

水素化カリウム (鉱油中の懸濁液、 0 . 7 9 g 、 5 . 9 0 m m o l) の無水 T H F (6 0 m L) 中冷却 (0 °C) 溶液に、 (5 - ブロモ - 1 H - インドール - 2 - イルメチル) - ジメチルアミン (1 . 2 4 g 、 4 . 9 0 m m o l) の無水 T H F (2 0 m L) 溶液を窒素下にて 0 °C で 1 5 分間にわたって滴下した。攪拌を 0 °C で 3 0 分間継続し、次いで - 1 0 °C まで冷却した。 n - ブチルリチウム (ヘキサン中の 1 . 6 M 溶液、 7 . 4 m L 、 1 1 . 7 m m o l) を急速に加えた。攪拌を - 1 0 °C で 1 時間継続した。次いで、無水 D M F (5 . 0 m L) を加え、混合物を 2 時間以上かけて室温まで温めた。反応混合物を 1 N H C l 水溶液 (1 0 m L) で注意深くクエンチした。反応混合物を酢酸エチル (1 5 0 m L) で希釈した。有機相を分離し、水 (1 0 0 m L) で洗浄し、次いで食塩水 (1 0 0 m L) で洗浄し、無水 N a ₂ S O ₄ で乾燥した。溶媒を蒸発させ、2 - ジメチルアミノメチル - 1 H - インドール - 5 - カルバルデヒドを橙色ゴム状物質として得た。収量 : 0 . 9 1 g (粗生成物) 。この生成物は、さらに精製することなく次のステップに用いた。

40

【 0 2 9 0 】

2 - ジメチルアミノメチル - 1 H - インドール - 5 - カルバルデヒド (0 . 8 8 g の粗生成物、 4 . 3 5 m m o l) および 2 - アミノ - 4 , 6 - ジメトキシ - ベンズアミド (0 . 8 5 g 、 4 . 3 5 m m o l) の N , N - ジメチルアセトアミド (1 5 m L) 溶液に、亜硫酸水素ナトリウム (5 8 . 5 w t % 、 0 . 9 5 g 、 5 . 2 2 m m o l) および p - トルエンスルホン酸 (0 . 9 9 g 、 5 . 2 2 m m o l) を加えた。反応混合物を窒素下にて 1 2 0 °C

50

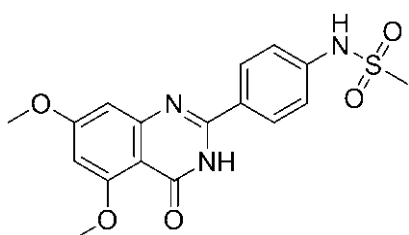
で5時間攪拌し、次いで室温まで冷却し、減圧濃縮した。次いで30%炭酸ナトリウム水溶液(50 mL)を加えた。分離した固体を濾過し、水(50 mL)で洗浄し、真空乾燥した。粗化合物をSimpliflashシステム(溶出液としてCH₂Cl₂中の0~5%メタノールおよびCH₂Cl₂中の7Nアンモニアのメタノール5%溶液)によって精製し、表題化合物をオフホワイト固体として得た。収量: 0.83 g (50%)。MP 187~188。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 11.82 (s, 1H), 11.34 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.59 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.59 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.57 (s, 2H), 2.21 (s, 6H)。

10

【0291】

実施例60. N-(4-(5,7-ジメトキシ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)フェニル)メタンスルホンアミドの製造

【化112】



20

4-ブロモベンズアルデヒド(0.250 g、1.40 mmol)、メタンスルホンアミド(0.154 g、1.62 mmol)、ヨウ化銅(0.0510 g、0.270 mmol)、N,N-ジメチルグリシン(0.0280 g、0.270 mmol)、および三塩基性リン酸カリウム(0.716 g、3.38 mmol)のDMF(5.00 mL)中混合物を、16時間還流攪拌した。混合物をEtOAc(50 mL)で希釈し、水(50 mL)で洗浄し、次いで飽和LiCl水溶液(5 mL)で洗浄した。次いで、合わせた水層をEtOAc(50 mL)で逆抽出した。有機層を合わせて、食塩水(50 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去し、N-(4-ホルミルフェニル)メタンスルホンアミド(0.161 g、58%)を黄色油状物として得た。

30

【0292】

N-(4-ホルミルフェニル)メタンスルホンアミド(0.161 g、0.0800 mmol)、2-アミノ-4,6-ジメトキシベンズアミド(0.159 g、0.0800 mmol)、NaHSO₃(94%、0.00460 g、0.0240 mmol)、およびp-TsOH·H₂O(0.0125 g、0.120 mmol)のDMA(1.00 mL)中混合物を、155で16時間加熱した。混合物をEtOAc(50 mL)で希釈し、水(2×50 mL)で洗浄し、次いで食塩水(50 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、溶媒を真空下で除去した。残渣をシリカゲル(12 g、CH₂Cl₂/MeOH)で精製し、生成物をMeCN/H₂Oから凍結乾燥し、表題化合物(0.0341 g、11%)を淡黄色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 11.94 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.76 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.76 Hz, 2H), 6.72 (d, J = 2.25 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 2.25 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.09 (s, 3H)。MS (ESI) m/z 376 [C₁₇H₁₇N₃O₅S + H]⁺。

40

【0293】

実施例61. 5,7-ジメトキシ-2-(4-(ピリジン-4-イルアミノ)フェニル)キナゾリン-4(3H)-オンの製造

COc1cc(OC)c2c(c1)c(=O)[nH]c2N=C(c3ccc(Nc4ccncc4)cc3)c5ccccc5

20

実施例 6 2 . 5 , 7 - ジメトキシ - 2 - (4 - (p - トリルアミノ) フェニル) キナゾリ
ン - 4 (3 H) - オンの製造

COc1cc(OC)c2c(c1)c(=O)[nH]c2N=Cc3ccc(Nc4ccc(C)cc4)cc3

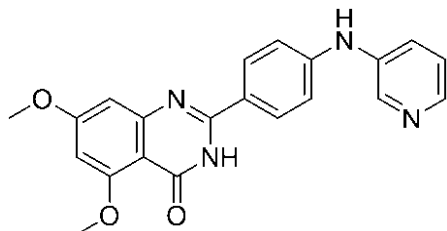
50

8.82 Hz, 2H), 7.18 - 6.99 (m, 6H), 6.67 (d, J = 2.21 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 2.21 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 2.27 (s, 3H)。MS (ESI) m/z 388 [C₂₃H₂₁N₃O₃ + H]⁺。

【0295】

実施例 63. 5, 7 - ジメトキシ - 2 - (4 - (ピリジン - 3 - イルアミノ)フェニル)キナゾリン - 4 (3H) - オンの製造

【化 115】



10

2 - (4 - ブロモフェニル) - 5, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3H) - オン (0.200 g, 0.55 mmol)、3 - アミノピリジン (0.057 g, 0.61 mmol)、Cs₂CO₃ (0.253 g, 0.776 mmol)、キサントホス (0.002 g, 0.003 mmol)、および Pd₂(dba)₃ (0.003 g, 0.003 mmol) のジ

オキサン (2 mL) 中混合物を窒素下にてマイクロ波管内で合わせて、300 W、105

で 30 分間照射した。次いで、DMF (1 mL) を加え、フラスコに 300 W、105

で 1 時間照射した。次いで、混合物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーによって

精製し、92 : 7 : 1 の CHCl₃ / MeOH / 濃 NH₄OH で溶出した。残渣を逆相 H

PLC によってさらに精製し、10% ~ 90% の CH₃CN の 0.1% TFA を含む H₂

O 中溶液で溶出し、表題化合物 (0.105 g, 51%) を白色固体として得た。¹H

NMR (300 MHz, DMSO - d₆) : 11.83 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.44 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.11 - 8.16 (m, 3H), 7.59 - 7.62 (m, 1H), 7.31 - 7.35 (m, 1H), 7.13 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.68 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.83 (s, 3H)。APCI MS m/z 375 [M +

H]⁺。

【0296】

実施例 64. 4 - (4 - (5, 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル)フェノキシ) - N, N - ジメチルピペリジン - 1 - カルボキサミドの製造

【化 116】



40

4 - ヒドロキシピペリジン (5.0 g, 49 mmol) の THF (70 mL) 溶液に、トリエチルアミン (14.4 mL, 103 mmol) およびジメチルカルバミルクロリド (9.0 mL, 98 mmol) をゆっくりと加えた。混合物を室温で 1.5 時間攪拌した。白色沈殿物を濾別し、THF で洗浄した。THF 溶液を濃縮乾固し、次いでカラムクロマトグラフィー (SiO₂, MeOH / CH₂Cl₂ = 1 : 19) で精製し、4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボン酸ジメチルアミドを無色油状物として得た。収量 : 7.8 g (94%)。

【0297】

4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボン酸ジメチルアミド (1.45 g, 8.40 mm

50

01)、4-ヒドロキシベンゼンアルデヒド(1.02 g、8.40 mmol)およびトリフェニルホスフィン(3.31 g、12.6 mmol)をTHF(6 mL)中で攪拌した。反応混合物にジイソプロピルアゾジカルボキシレート(2.51 mL、12.6 mmol)を室温で5分間にわたって滴下した。混合物を室温で21時間攪拌し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー(SiO_2 、ヘキサン/酢酸エチル=1:1~未希釈の(neat)酢酸エチル)によって精製し、4-(4-ホルミルフェノキシ)-ピペリジン-1-カルボン酸ジメチルアミドを白色固体として得た。収量:0.7 g(30%)。

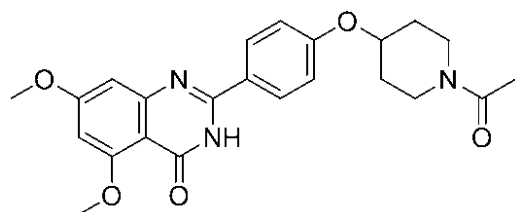
【0298】

100 mLの丸底フラスコに、2-アミノ-4,6-ジメトキシベンズアミド(196 mg、1.00 mmol)、4-(4-ホルミルフェノキシ)-ピペリジン-1-カルボン酸ジメチルアミド(300 mg、1.10 mmol)、p-トルエンスルホン酸一水和物(21 mg、0.10 mmol)、亜硫酸水素ナトリウム(216 mg、1.20 mmol)およびジメチルアセトアミド(5 mL)を加えた。混合物を N_2 下にて115℃で17時間攪拌し、室温まで冷却した。水(20 mL)を加え、0.5時間攪拌した。沈殿物を濾別し、水で洗浄し、風乾した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、未希釈の(neat)酢酸エチル、次いで酢酸エチル/メタノール=19:1、次いで CH_2Cl_2 /メタノール=19:1)によって精製し、表題化合物を白色固体として得た。収量:110 mg(24%)。MP 248~249℃。 ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6): 11.91(s, 1H), 8.15(d, J=8.8 Hz, 2H), 7.10(d, J=8.8 Hz, 2H), 6.72(s, 1H), 6.51(s, 1H), 4.71-4.69(m, 1H), 3.89(s, 3H), 3.85(s, 3H), 3.44-3.39(m, 2H), 3.06-2.99(m, 2H), 2.74(s, 6H), 2.00-1.96(m, 2H), 1.64-1.59(m, 2H)。

【0299】

実施例65. 2-(4-(1-アセチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル)-5,7-ジメトキシキナゾリン-4(3H)-オンの製造

【化117】



4-ヒドロキシピペリジン(5.00 g、49.4 mmol)の無水THF(30 mL)およびトリエチルアミン(10 mL、75 mmol)溶液に、塩化アセチル(3.52 mL、49.4 mmol)を加えた。添加後、混合物を室温でさらに2時間攪拌した。形成された固体を濾過し、母液を濃縮し、5.0 gの粗生成物を得、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(230-400メッシュ)によって精製し、溶出液としてジクロロメタン中の5%メタノールを用いて、1-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-エタノンを得た。収量:2.40 g(34%)。

【0300】

1-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-エタノン(1.00 g、6.90 mmol)、4-ヒドロキシベンズアルデヒド(0.854 g、6.90 mmol)およびトリフェニルホスフィン(1.83 g、6.90 mmol)のTHF(10 mL)溶液に、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート(DIAD)(1.41 g、6.90 mmol)を滴下した。反応混合物を室温で16時間攪拌し、THFを蒸発させ、残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し、溶出液としてジクロロメタン:酢酸エチル:メタノール(1:2:0.05)を用いて、4-(1-アセチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-ベンズアルデヒドを得た。収量:0.40 g(23%)。

【0301】

10

20

30

40

50

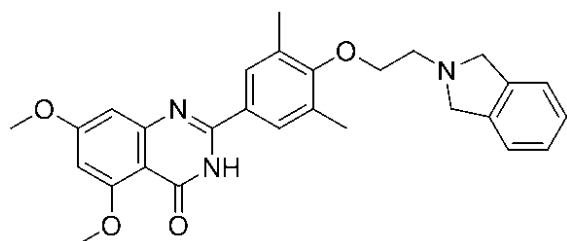
2 - アミノ - 4 , 6 - ジメトキシ - ベンズアミド (0 . 2 0 g 、 1 . 0 m m o l) および 4 - (1 - アセチル - ピペリジン - 4 - イルオキシ) - ベンズアルデヒド (0 . 2 5 g 、 1 . 0 m m o l) の N , N - ジメチルアセトアミド (5 m L) 溶液に、 Na H S O ₃ (0 . 2 0 g 、 1 . 1 m m o l) および p - T S A (2 0 m g 、 0 . 1 0 m m o l) を加え、反応混合物を 1 1 5 ° で 1 6 時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却した。N , N - ジメチルアセトアミドを減圧下で除去した。残渣を水で希釈し、固体を収集し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (2 3 0 - 4 0 0 メッシュ) によって精製し、溶出液として C H ₂ C l ₂ 中の 5 % メタノールを用いて、表題化合物を得た。収量 : 0 . 2 g (4 7 %) 。 M P 2 7 5 ~ 2 7 7 ° 。 ¹ H N M R (4 0 0 H z , C D C l ₃) : 1 1 . 9 4 (s , 1 H) , 8 . 1 6 (d , 2 H) , 7 . 1 0 (d , 2 H) , 6 . 7 0 (d , 1 H) , 6 . 5 0 (d , 1 H) , 4 . 7 6 (m , 1 H) , 3 . 8 8 (s , 3 H) , 3 . 8 2 (s , 3 H) , 3 . 7 0 (m , 1 H) , 3 . 3 0 (m , 2 H) , 3 . 2 0 (m , 1 H) , 2 . 0 4 (s , 3 H) , 1 . 9 5 (m , 2 H) , 1 . 6 4 (m , 1 H) , 1 . 5 2 (m , 1 H) 。

10

【 0 3 0 2 】

実施例 6 6 . 2 - (4 - (2 - (イソインドリン - 2 - イル) エトキシ) - 3 , 5 - ジメチルフェニル) - 5 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オンの製造

【 化 1 1 8 】



20

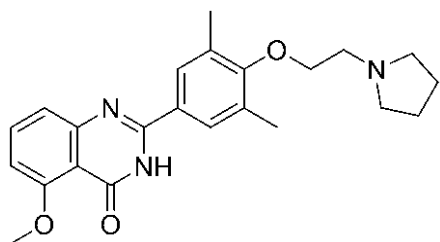
2 - [4 - (2 - ブロモエトキシ) - 3 , 5 - ジメチルフェニル] - 5 , 7 - ジメトキシ - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (0 . 5 0 g 、 1 . 1 5 m m o l) の無水 D M F (9 m L) 懸濁液にイソインドリン (0 . 4 1 m L 、 3 . 4 6 m m o l) を加え、反応混合物を室温下にて室温で 1 6 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を水 (5 0 m L) でトリチュレートした。分離した固体を濾過し、水およびエーテルで洗浄し、真空乾燥し、表題化合物を白色固体として得た。収量 : 0 . 4 5 g (8 3 %) 。 M P 2 0 2 ~ 2 0 2 . 5 ° 。 ¹ H N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃) : 1 0 . 0 9 (b r s , 1 H) , 7 . 7 7 (s , 2 H) , 7 . 2 2 (b r s , 4 H) , 6 . 8 3 (d , J = 2 . 4 H z , 1 H) , 6 . 4 6 (d , J = 2 . 4 H z , 1 H) , 4 . 1 1 (s , 4 H) , 4 . 0 3 (t , J = 6 . 0 H z , 2 H) , 3 . 9 6 (s , 3 H) , 3 . 9 3 (s , 3 H) , 3 . 2 2 (t , J = 6 . 0 H z , 2 H) , 2 . 4 2 (s , 6 H) 。

30

【 0 3 0 3 】

実施例 6 7 . 2 - (3 , 5 - ジメチル - 4 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ) フェニル) - 5 - メトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オンの製造

【 化 1 1 9 】



40

2 - アミノ - 6 - メトキシ - 安息香酸 (3 . 0 0 g 、 1 7 . 9 m m o l) の T H F (9 0 m L) 中攪拌溶液に、 E D C I (7 . 8 9 g 、 4 1 . 1 m m o l) および H O B t (7 . 9 5 g 、 5 1 . 9 m m o l) を加え、室温で 3 0 分間攪拌し、次いで N - メチルモルホリン (6 . 1 5 g 、 6 0 . 0 m m o l) および 5 0 % v / v N H ₄ O H 水溶液 (1 2 m L 、 1

50

71.4 mmol)を加えた。混合物を室温で16時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を酢酸エチル(4×100 mL)で抽出し、合わせた有機相を水および食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を蒸発させ、2-アミノ-6-メトキシ-ベンズアミドをオフホワイト固体として得た。収量：1.90 g、(65%)。

【0304】

2-アミノ-6-メトキシ-ベンズアミド(1.00 g、6.01 mmol)および4-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-3,5-ジメチル-ベンズアルデヒド(1.28 g、6.59 mmol)のN,N-ジメチルアセトアミド(15 mL)溶液に、NaHSO₃(58.5 wt%, 0.68 g、6.50 mmol)およびp-TSA(0.23 g、1.20 mmol)を加え、反応混合物を115℃で20時間加熱し、室温まで冷却した。N,N-ジメチルアセトアミドを減圧下で除去した。残渣を水(50 mL)で希釈し、30分間攪拌し、次いで濾過した。固体をジクロロメタン(30 mL)に懸濁し、1時間攪拌し、濾過し、真空乾燥し、2-[4-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-3,5-ジメチル-フェニル]-5-メトキシ-3H-キナゾリン-4-オンをオフホワイト固体として得た。収量：1.1 g(55%)。

【0305】

2-[4-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-3,5-ジメチル-フェニル]-5-メトキシ3H-キナゾリン-4-オン(1.10 g、3.20 mmol)の無水N,N-ジメチルホルムアミド(16 mL)溶液に、トリフェニルホスフィン(0.92 g、3.50 mmol)および四臭化炭素(1.17 g、3.50 mmol)を加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌した。DMFを減圧下で除去した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル230-400メッシュ；溶出液としてジクロロメタン中の3%メタノール)によって精製し、2-[4(2-ブromo-エトキシ)-3,5-ジメチル-フェニル]-5-メトキシ3H-キナゾリン-4-オンをオフホワイト固体として得た。収量：0.60 g(46%)。

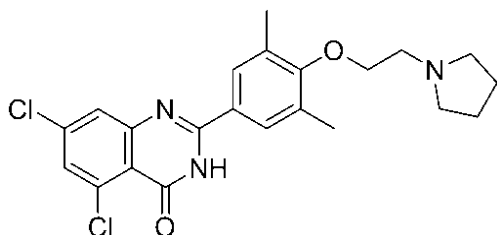
【0306】

2-[4(2-ブromo-エトキシ)-3,5-ジメチル-フェニル]-5-メトキシ3H-キナゾリン-4-オン(0.50 g、1.20 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(10 mL)溶液にピロリジン(0.53 g、7.40 mmol)を加え、反応混合物を室温で15時間攪拌した。DMFを減圧下で除去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル230-400メッシュ；溶出液としてジクロロメタン中の5%メタノール)によって精製し、表題化合物を白色固体として得た。収量：0.25 g(52%)。MP 157~158℃。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): 11.95(s, 1H), 7.89(s, 2H), 7.70(t, J = 8.19 Hz, 1H), 7.24(d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.99(d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.91-3.89(m, 2H), 3.87(s, 3H), 2.82(t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.53-2.50(m, 4H), 2.30(s, 6H), 1.69(m, 4H)。MS(ES⁺) m/z: 394.61(M+1)。

【0307】

実施例68.5, 7-ジクロロ-2-(3,5-ジメチル-4-(2-(ピロリジン-1-イル)エトキシ)フェニル)キナゾリン-4(3H)-オンの製造

【化120】



2-アミノ-4,6-ジクロロ-安息香酸(4.12 g、20.0 mmol)のTHF(

120 mL) 溶液に、EDCI (4.22 g、22.0 mmol)、HOBt (2.70 g、20.0 mmol) および N-メチルモルホリン (2.22 g、22.0 mmol) を加えた。反応混合物を室温で20分間攪拌し、次いで50% (v/v) NH₄OH 水溶液 (2.8 mL、40.0 mmol) を加えた。混合物を室温で20時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を酢酸エチル (200 mL) に入れ、水 (200 mL) を加えた。有機相を分離し、水相を酢酸エチル (200 mL) で抽出した。合わせた有機相を水 (100 mL) で洗浄し、次いで食塩水 (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を蒸発させ、真空乾燥し、2-アミノ-4,6-ジクロロ-ベンズアミドをオフホワイト固体として得た。収量: 3.83 g (93%)。

【0308】

2-アミノ-4,6-ジクロロ-ベンズアミド (1.54 g、7.50 mmol) および 4-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-3,5-ジメチル-ベンズアルデヒド (1.46 g、7.50 mmol) の N,N-ジメチルアセトアミド (15 mL) 溶液に、亜硫酸水素ナトリウム (58.5 wt%, 1.51 g、8.25 mmol) および p-トルエンスルホン酸一水和物 (0.28 g、1.50 mmol) を加えた。反応混合物を窒素下にて120で16時間攪拌し、次いで室温まで冷却した。溶媒を減圧下で蒸発させた。水 (100 mL) を加えた。分離した固体を濾過し、水 (50 mL) で洗浄し、真空乾燥した。粗化合物をエーテルでさらに洗浄し、真空乾燥し、5,7-ジクロロ-2-[4-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-3H-キナゾリン-4-オンを白色固体として得た。収量: 2.42 g (85%)。

【0309】

5,7-ジクロロ-2-[4-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-3H-キナゾリン-4-オン (1.14 g、3.00 mmol) の無水DMF (15 mL) 溶液に、四臭化炭素 (1.10 g、3.30 mmol) を加えた。次いで、トリフェニルホスフィン (0.86 g、3.30 mmol) を少量ずつ加えた。反応混合物を窒素下にて室温で16時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣を酢酸エチル (50 mL) で洗浄し、真空乾燥し、2-[4-(2-ブロモ-エトキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-5,7-ジクロロ-3H-キナゾリン-4-オンを白色固体として得た。収量: 0.46 g (35%)。

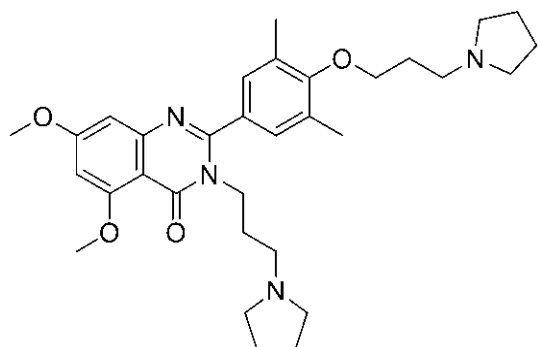
【0310】

2-[4-(2-ブロモ-エトキシ)-3,5-ジメチルフェニル]-5,7-ジクロロ-3H-キナゾリン-4-オン (0.44 g、1.00 mmol) の無水DMF (10 mL) 溶液に、ピロリジン (0.28 g、4.00 mmol) を加えた。反応混合物を窒素下にて室温で6時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させた。水 (50 mL) を加えた。分離した固体を濾過し、水 (20 mL) で洗浄し、真空乾燥した。粗化合物をSimpliflashシステム (溶出液としてCH₂Cl₂ 中の0~5%メタノールおよびCH₂Cl₂ 中の5%メタノール (7.0 Mアンモニアを含有する)) によって精製し、表題化合物を白色固体として得た。収量: 0.31 g (72%)。MP 209~210。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 12.39 (br s, 1H), 7.90 (s, 2H), 7.71 (d, J = 1.95 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 1.95 Hz, 1H), 3.91 (t, J = 5.85 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 6.05 Hz, 2H), 2.55 (m, 4H), 2.31 (s, 6H), 2.01 (m, 4H)。MS (ES+) m/z 432.54 (100%), 434.49 (90%)。

【0311】

実施例69. 2-(3,5-ジメチル-4-(3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-5,7-ジメトキシ-3-(3-(ピロリジン-1-イル)プロピル)キナゾリン-4(3H)-オンの製造

【化 1 2 1】



2 - (4 - ヒドロキシ - 3 , 5 - ジメチル - フェニル) - 5 , 7 - ジメトキシ - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (0.70 g , 2.14 mmol) の無水 THF (50 mL) 溶液に、トリフェニルホスフィン (1.69 g , 6.43 mmol)、3 - ブロモ - 1 - プロパノール (0.60 g , 4.34 mmol) および N , N - ジイソプロピルエチルアミン (0.42 g , 3.22 mmol) を加えた。この攪拌溶液に、ジエチルアゾジカルボキシレート (1.13 g , 6.43 mmol) を加えた。反応混合物を窒素下に室温で 48 時間攪拌した。酢酸エチル (400 mL) を加え、有機相を分離し、水 (100 mL) で洗浄し、次いで食塩水 (100 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒を減圧下で除去した。粗物質を Simpliflash システム (溶出液として 5 : 95 の酢酸エチル : ヘキサン) によって精製し、2 - [4 - (3 - ブロモ - プロポキシ) - 3 , 5 - ジメチル - フェニル] - 3 - (3 - ブロモ - プロピル) - 5 , 7 - ジメトキシ - 3 H - キナゾリン - 4 - オンを白色固体として得た。収量 : 0.765 g (63%)。

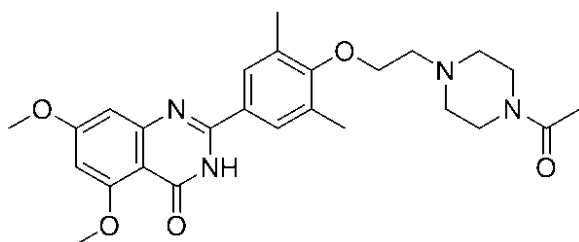
【 0 3 1 2 】

2 - [4 - (3 - ブロモ - プロポキシ) - 3 , 5 - ジメチル - フェニル] - 3 - (3 - ブロモ - プロピル) - 5 , 7 - ジメトキシ - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (0.76 g , 1.35 mmol) の DMF (10 mL) 溶液に、ピロリジン (0.77 g , 10.77 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。次いで、水を加え、生成物を酢酸エチル (2 x 200 mL) で抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、次いで食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒を蒸発させ、表題化合物を白色固体として得た。収量 : 0.12 g (16%)。MP 109 ~ 111 °C。 ^1H NMR (400 MHz , CDCl_3) : 8.16 (s , 2 H) , 6.93 (d , $J = 2.4$ Hz , 1 H) , 6.44 (d , $J = 2.4$ Hz , 1 H) , 4.71 (t , $J = 6.4$ Hz , 2 H) , 3.94 (s , 3 H) , 3.93 (s , 3 H) , 3.87 (t , $J = 6.0$ Hz , 2 H) , 2.75 (m , 4 H) , 2.60 (m , 8 H) , 2.37 (s , 6 H) , 2.16 (m , 2 H) , 2.05 (m , 2 H) , 1.82 (m , 8 H)。MS (ES) m/z : 549.75 ($M+1$)。C₃₂H₄₄N₄O₄ · 0.5 H₂O (FW 557.73) の分析計算値 , % : C , 68.91 ; H , 8.13 ; N , 10.05。実測値 , % : C , 68.71 ; H , 8.56 ; N , 9.74。

【 0 3 1 3 】

実施例 70 . 2 - (4 - (2 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) エトキシ) - 3 , 5 - ジメチルフェニル) - 5 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オンの製造

【化 1 2 2】



2 - [4 - (2 - ブロモエトキシ) - 3 , 5 - ジメチルフェニル] - 5 , 7 - ジメトキシ

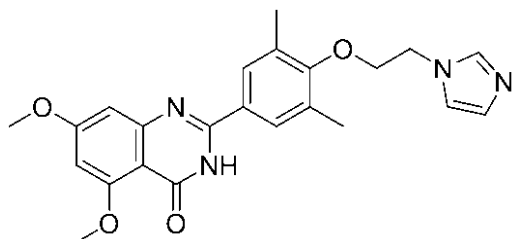
シ - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (0.35 g、0.81 mmol) の無水 DMF (9 mL) 懸濁液に 1 - アセチルピペラジン (0.31 g、2.42 mmol) を加え、反応混合物を窒素下にて室温で 32 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、水 (50 mL) を加えた。分離した固体を濾過し、水およびエーテルで洗浄し、真空乾燥し、表題化合物を白色固体として得た。収量：0.28 g (72 %)。MP 213 ~ 214 。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 9.87 (br s, 1H), 7.74 (s, 2H), 6.83 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.95 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.69 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.53 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 2.84 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.62 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 2.57 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 2.39 (s, 6H), 2.11 (s, 3H)。MS (ES⁺) m/z 479.65 (100 %, M - 1)。

10

【 0314 】

実施例 71 . 2 - (4 - (2 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) エトキシ) - 3 , 5 - ジメチルフェニル) - 5 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オンの製造

【 化 123 】



20

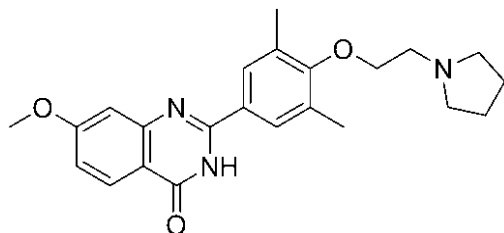
2 - [4 - (2 - ブロモエトキシ) - 3 , 5 - ジメチルフェニル] - 5 , 7 - ジメトキシ - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (0.12 g、0.27 mmol) のアセトン (5 mL) 溶液に、イミダゾール (0.18 g、2.70 mmol) および Cs₂CO₃ (0.26 g、0.80 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 230 - 400 メッシュ ; 溶出液としてジクロロメタン中の 3 % メタノール) によって精製し、表題化合物を白色固体として得た。収量：0.04 g (35 %)。MP 218 ~ 219 。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : 11.80 (br s, 1H), 7.83 (s, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.70 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.36 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.02 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.06 (s, 6H)。MS (ES) m/z : 419.57 (M - 1)。

30

【 0315 】

実施例 72 . 2 - (3 , 5 - ジメチル - 4 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ) フェニル) - 7 - メトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オンの製造

【 化 124 】



40

2 - アミノ - 4 - メトキシ - 安息香酸 (3.00 g、17.9 mmol) の THF (90 mL) 中攪拌溶液に EDCI (7.89 g、41.1 mmol) および HOBt (7.95 g、51.9 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した。次いで、N - メチルモルホリン (6.15 g、60.0 mmol) および 50 % (v / v) NH₄OH 水溶液 (12 mL

50

、171.4 mmol)を加えた。混合物を室温で16時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を酢酸エチル(4×100 mL)で抽出した。合わせた有機相を水で洗浄し、次いで食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を蒸発させ、2-アミノ-4-メトキシ-ベンズアミドをオフホワイト固体として得た。収量：1.80 g (60%)。

【0316】

2-アミノ-4-メトキシ-ベンズアミド(1.00 g、6.01 mmol)および4-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-3,5-ジメチル-ベンズアルデヒド(1.28 g、6.59 mmol)のN,N-ジメチルアセトアミド(15 mL)溶液にNaHSO₃(58.5 wt%, 0.68 g、6.50 mmol)およびp-TSA(0.23 g、1.20 mmol)を加え、反応混合物を115℃で16時間攪拌し、室温まで冷却した。溶媒を減圧下で除去した。残渣を水(50 mL)で希釈し、30分間攪拌し、次いで濾過した。固体をジクロロメタン(30 mL)に懸濁し、1時間攪拌し、濾過し、真空乾燥し、2-[4-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-3,5-ジメチル-フェニル]-7-メトキシ-3H-キナゾリン-4-オンをオフホワイト固体として得た。収量：1.20 g (58%)。

【0317】

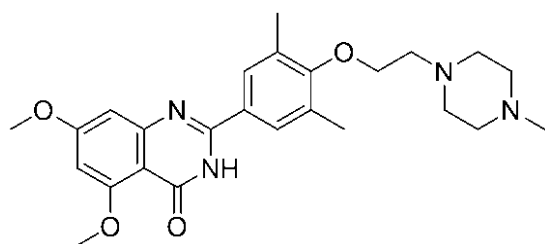
2-[4-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-3,5-ジメチル-フェニル]-7-メトキシ-3H-キナゾリン-4-オン(1.20 g、3.52 mmol)の無水DMF(15 mL)溶液に、トリフェニルホスフィン(1.00 g、3.80 mmol)および四臭化炭素(1.27 g、3.80 mmol)を加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌した。DMFを減圧下で除去した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル230-400メッシュ；溶出液としてジクロロメタン中の3%メタノール)によって精製し、2-[4-(2-ブromo-エトキシ)-3,5-ジメチル-フェニル]-7-メトキシ3H-キナゾリン-4-オンをオフホワイト固体として得た。収量：0.37 g (26%)。

【0318】

2-[4-(2-ブromo-エトキシ)-3,5-ジメチル-フェニル]-7-メトキシ-3H-キナゾリン-4-オン(0.30 g、0.74 mmol)のDMF(5 mL)溶液にピロリジン(0.31 g、4.36 mmol)を加え、反応混合物を室温で15時間攪拌した。DMFを減圧下で除去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル230-400メッシュ；溶出液としてジクロロメタン中の5%メタノール)によって精製し、表題化合物を白色固体として得た。収量：0.13 g (44%)。MP 218~220℃。
¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): 12.13 (br s, 1H), 8.03 (d, J = 8.98 Hz, 1H), 7.90 (s, 2H), 7.16 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 8.9 and 2.7 Hz, 1H), 3.92-3.89 (m, 5H), 2.83 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.54-2.50 (m, 4H), 2.31 (s, 6H), 1.73 (m, 4H)。MS(ES⁺) m/z: 394.62 (M+1)。

【0319】

実施例73. 2-(3,5-ジメチル-4-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-5,7-ジメトキシキナゾリン-4(3H)-オンの製造
 【化125】



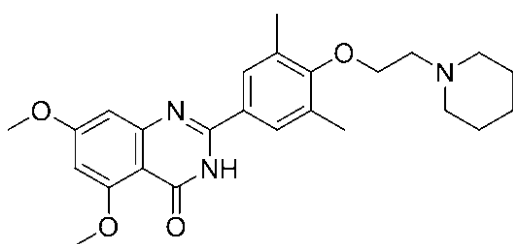
2-[4-(2-ブromo-エトキシ)-3,5-ジメチル-フェニル]-5,7-ジメトキシ-3H-キナゾリン-4-オン(0.17 g、0.39 mmol)のN,N-ジメチ

ホルムアミド (0.5 mL) 溶液に N - メチルピペラジン (0.44 mL、3.92 mmol) を加え、反応混合物を室温で 15 時間攪拌した。N, N - ジメチルホルムアミドを減圧下で除去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 230 - 400 メッシュ; 溶出液としてジクロロメタン中の 5 % メタノール) によって精製し、表題化合物を白色固体として得た。収量: 60 mg (33.8%)。MP 180 ~ 182 °C。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆): 11.76 (s, 1H), 7.89 (s, 2H), 6.73 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.88 (m, 5H), 3.84 (s, 3H), 2.68 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.50 (br s, 4H), 2.32 (br s, 4H), 2.30 (s, 6H), 2.15 (s, 3H)。MS (ES⁺) m/z: 453.21 (M+1)。

10

【0320】

実施例 74. 2 - (3, 5 - ジメチル - 4 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エトキシ) フェニル) - 5, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3H) - オンの製造
【化 126】



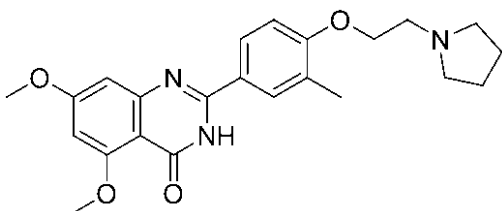
20

2 - [4 - (2 - ブロモ - エトキシ) - 3, 5 - ジメチル - フェニル] - 5, 7 - ジメトキシ - 3H - キナゾリン - 4 - オン (0.34 g、0.78 mmol) の DMF (10 mL) 溶液に、ピペリジン (0.27 g、3.14 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。次いで、水を加え、生成物を酢酸エチル (2 x 200 mL) で抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、次いで食塩水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥した。溶媒を蒸発させ、表題化合物を白色固体として得た。収量: 0.33 g (96%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆): 11.80 (br s, 1H), 7.87 (s, 2H), 6.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.86 (m, 6H), 3.82 (s, 2H), 2.63 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.42 (m, 4H), 2.28 (s, 6H), 1.50 (m, 4H), 1.37 (m, 2H)。MS (ES) m/z: 438.63 (M+1)。

30

【0321】

実施例 75. 5, 7 - ジメトキシ - 2 - (3 - メチル - 4 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ) フェニル) キナゾリン - 4 (3H) - オンの製造
【化 127】



40

4 - ヒドロキシ - 3 - メチルベンズアルデヒド (1.10 g、8.08 mmol) の無水 DMF (12 mL) 溶液に、K₂CO₃ (2.23 g、16.16 mmol) およびエチレンカーボネート (1.42 g、16.16 mmol) を室温で加えた。得られた赤橙色懸濁液を窒素下にて 110 °C で 6 時間攪拌した。DMF を除去し、残渣を水 (50 mL) およびジクロロメタン (50 mL) で希釈した。有機相を分離し、水相をジクロロメタン (2 x 20 mL) で抽出した。合わせた有機相を食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下で除去し、4 - (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - 3 - メチルベンズアルデヒドを褐色油状物として得た。収量: 1.46 g (100%)。

50

【0322】

4 - (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - 3 - メチルベンズアルデヒド (1.46 g, 8.08 mmol) および 2 - アミノ - 4, 6 - ジメトキシベンズアミド (1.58 g, 8.08 mmol) の N, N - ジメチルアセトアミド (20 mL) 溶液に、NaHSO₃ (5.5 wt %, 2.20 g, 12.12 mmol) および p - トルエンスルホン酸一水和物 (0.38 g, 2.02 mmol) を加えた。反応混合物を 110 ° で 16 時間攪拌し、次いで室温まで冷却した。N, N - ジメチルアセトアミドを減圧下で除去した。残渣を水 (50 mL) でトリチュレートした。得られたスラリーを濾過し、固体を水、エーテル、およびヘキサンで洗浄し、2 - [4 - (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - 3 - メチル - フェニル] - 5, 7 - ジメトキシ - 3 H - キナゾリン - 4 - オンをベージュ色固体として得た。収量: 2.75 g (95%)。

10

【0323】

テトラプロモメタン (3.26 g, 9.82 mmol) を、トリフェニルホスフィン (2.58 g, 9.82 mmol) の無水 DMF (20 mL) 溶液に 0 ° で加えた。次いで 2 - [4 - (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - 3 - メチル - フェニル] - 5, 7 - ジメトキシ - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (1.75 g, 4.91 mmol) の DMF (7 mL) 溶液を滴下し、反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を水 (50 mL) で希釈し、ジクロロメタン (4 × 25 mL) で抽出した。合わせた有機相を食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を除去し、固体をエーテルでトリチュレートした。得られたスラリーを濾過し、エーテルで数回洗浄し (トリフェニルホスフィンオキシドを除去するため)、最後にジクロロメタン - エーテル (1 : 1) の溶液で洗浄し、2 - [4 - (2 - ブロモ - エトキシ) - 3 - メチル - フェニル] - 5, 7 - ジメトキシ - 3 H - キナゾリン - 4 - オンをオフホワイト固体として得た。収量: 0.70 g (34%)。

20

【0324】

2 - [4 - (2 - ブロモ - エトキシ) - 3 - メチル - フェニル] - 5, 7 - ジメトキシ - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (0.70 g, 1.67 mmol) の無水 DMF (9 mL) 懸濁液にピロリジン (0.55 mL, 6.68 mmol) を加え、反応混合物を窒素下にて室温で 20 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 230 - 400 メッシュ; 溶出液としてジクロロメタン中の 9% メタノール) によって精製し、表題化合物をオフホワイト固体として得た。収量: 0.62 g (90.6%)。MP 230 ~ 231 °。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 9.96 (br s, 1H), 7.91 - 7.89 (m, 2H), 6.93 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.21 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 2.98 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.69 (br s, 4H), 2.32 (s, 3H), 1.84 - 1.81 (m, 4H)。MS (ES⁻) m/z 408.13 (M - 1, 100%), MS (ES⁺) m/z 410.14 (M + 1, 75%)。

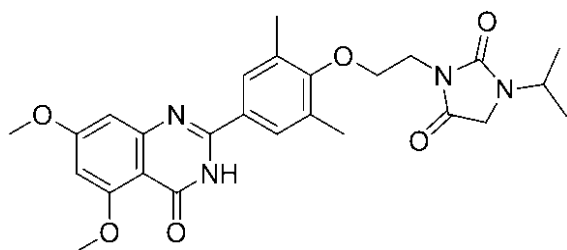
30

【0325】

実施例 76 . 3 - (2 - (4 - (5, 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) - 2, 6 - ジメチルフェノキシ)エチル) - 1 - イソプロピルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオンの製造

40

【化 128】



50

尿素 (5.00 g、83.0 mmol) の無水トルエン (13 mL) 中混合物に塩化クロロアセチル (6.6 mL、83.0 mmol) を加え、反応混合物を2時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却し、トルエンを濾過によって除去した。得られた固体をトルエン (10 mL) でさらに洗浄し、水 (100 mL) と混合した。固体を濾過し、冷水 (50 mL) で洗浄し、乾燥し、(2 - クロロアセチル) - 尿素を白色固体として得た。収量：10.3 g (91%)。

【0326】

(2 - クロロアセチル) - 尿素 (0.68 g、5.00 mmol) およびイソプロピルアミン (0.86 mL、10.0 mmol) のDMF (10 mL) 溶液を室温で6時間攪拌し、次いで135 °Cまで4時間加熱した。DMFを真空中で除去し、残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル230 - 400メッシュ; ヘキサン：ジクロロメタン：酢酸エチル 2.5 : 1.0 : 0.5で溶出) によって精製し、1 - イソプロピル - イミダゾリジン - 2, 4 - ジオンを白色固体として得た。収量：0.20 g (28%)。

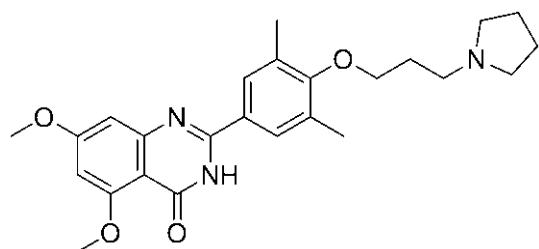
【0327】

1 - イソプロピル - イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン (0.10 g、0.70 mmol) のN, N - ジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液に水素化ナトリウム (鉱油中の60%懸濁液、31 mg、0.77 mmol) を加え、反応混合物を10分間攪拌した。次いで、2 - [4 - (2 - ブロモ - エトキシ) - 3, 5 - ジメチル - フェニル] - 5, 7 - ジメトキシ - 3H - キナゾリン - 4 - オン (0.32 g、0.73 mmol) を加えた。反応混合物を55 °Cで16時間攪拌し、次いで水 (100 mL) に注いだ。固体を濾過し、乾燥した。粗化合物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル230 - 400メッシュ; 2 : 1の酢酸エチルおよびジクロロメタンで溶出し) によって精製し、表題化合物を白色固体として得た。収量：0.09 g (26.0%)。MP 219 ~ 221 °C。¹H NMR (400 MHz, DMSO) : 9.64 (s, 1H), 7.69 (s, 2H), 6.82 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.02 (m, 2H), 3.98 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.85 (s, 2H), 2.32 (s, 6H), 1.22 (d, J = 6.4 Hz, 6H)。MS (ES⁺) m/z : 495.16 (M + 1)。

【0328】

実施例77. 2 - (3, 5 - ジメチル - 4 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) フェニル) - 5, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3H) - オンの製造

【化129】



4 - ヒドロキシ - 3, 5 - ジメチルベンズアルデヒド (5.0 g、33.29 mmol) のDMF (30 mL) 溶液に、3 - ブロモプロパン - 1 - オール (5.56 g、39.95 mmol) およびCs₂CO₃ (16.24 g、50.0 mmol) を加えた。次いで、反応混合物を室温で48時間攪拌した。次いで、水を加え、生成物を酢酸エチル (2 x 250 mL) で抽出した。合わせた有機相を水 (100 mL) で洗浄し、次いで食塩水 (100 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥した。溶媒の除去によって4 - (3 - ヒドロキシプロポキシ) - 3, 5 - ジメチルベンズアルデヒドを無色液体として得た。収量：5.38 g (77%)。

【0329】

2 - アミノ - 4, 6 - ジメトキシ - ベンズアミド (1.3 g、6.63 mmol) および4 - (3 - ヒドロキシプロポキシ) - 3, 5 - ジメチルベンズアルデヒド (1.38 g、

6.63 mmol) の N, N - ジメチルアセトアミド (10 mL) 溶液に NaHSO₃ (1.30 g、7.3 mmol)、および p-TSA (252 mg、1.32 mmol) を加え、反応混合物を 115 で 26 時間加熱し、次いで室温まで冷却した。溶媒を減圧下で除去した。次いで、水 (100 mL) を加え、室温で 1 時間攪拌した。分離した固体を濾過し、乾燥した。固体をジエチルエーテルで再び洗浄し、粗生成物 2 - [4 - (3 - ヒドロキシ - プロポキシ) - 3, 5 - ジメチル - フェニル] - 5, 7 - ジメトキシ - 3 H - キナゾリン - 4 - オンをオフホワイト固体として得た。収量: 1.69 g (66%)。

【0330】

2 - [4 - (3 - ヒドロキシ - プロポキシ) - 3, 5 - ジメチル - フェニル] - 5, 7 - ジメトキシ - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (1.39 g、3.62 mmol) の DMF (15 mL) 溶液に、PPh₃ (1.04 g、3.98 mmol) および CBr₄ (1.32 g、3.98 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。次いで、溶媒を減圧下で除去した。残渣をエーテルおよび酢酸エチルでトリチュレートした。固体を乾燥し、Simpliflash システムによって精製し、CH₂Cl₂ 中の 2% メタノールを用いて、2 - [4 - (3 - ブロモ - プロポキシ) - 3, 5 - ジメチル - フェニル] - 5, 7 - ジメトキシ - 3 H - キナゾリン - 4 - オンを白色固体として得た。収量: 940 mg (58%)。

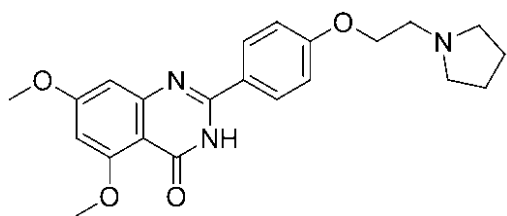
【0331】

2 - [4 - (3 - ブロモ - プロポキシ) - 3, 5 - ジメチル - フェニル] - 5, 7 - ジメトキシ - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (340 mg、0.76 mmol) の DMF (10 mL) 溶液に、ピロリジン (433 mg、6.08 mmol) を加えた。次いで、反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。次いで、水を加え、固体を濾過した。固体を水で洗浄し、乾燥し、表題化合物を白色固体として得た。収量: 307 mg (92%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 11.80 (s, 1H), 7.87 (s, 2H), 6.71 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.82 (m, 5H), 2.59 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.42 (m, 4H), 2.26 (s, 6H), 1.89 (m, 2H), 1.67 (m, 4H)。MS (ES) m/z: 438.16 (M+1)。

【0332】

実施例 78.5, 7 - ジメトキシ - 2 - (4 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ) フェニル) キナゾリン - 4 (3H) - オンの製造

【化130】



四臭化炭素 (0.26 g、0.77 mmol) を、トリフェニルホスフィン (0.24 g、0.92 mmol) の無水 DMF (5 mL) 溶液に 0 で加えた。次いで 2 - [4 - (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - フェニル] - 5, 7 - ジメトキシ - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (0.21 g、0.61 mmol) の DMF (2 mL) 溶液を滴下し、室温で 16 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を水 (10 mL) で希釈し、ジクロロメタン (4 x 10 mL) で抽出した。合わせた有機相を食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を除去し、固体残渣をエーテルでトリチュレートした。得られたスラリーを濾過し、エーテルで数回洗浄し (トリフェニルホスフィンオキシドを除去するため)、最後にジクロロメタン - エーテル (1:4) の溶液で洗浄し、2 - [4 - (2 - ブロモ - エトキシ) - フェニル] - 5, 7 - ジメトキシ - 3 H - キナゾリン - 4 - オンをオフホワイト固体として得た。収量: 0.25 g (定量的)。

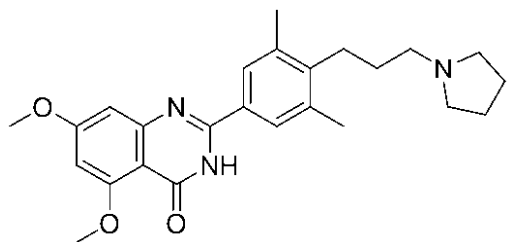
【0333】

2 - [4 - (2 - ブロモ - エトキシ) - フェニル] - 5 , 7 - ジメトキシ - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (0.25 g、0.61 mmol) の無水 DMF (10 mL) 懸濁液にピロリジン (0.20 mL、2.45 mmol) を加え、反応混合物を窒素下に室温で約 20 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、固体残渣を水でトリチュレートした。得られたスラリーを濾過し、エーテルおよびヘキサンで洗浄した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 230 - 400 メッシュ ; 溶出液としてジクロロメタン中の 10 % メタノール) によって精製し、表題化合物を白色固体として得た。収量 : 0.11 g (44 %)。MP 226 ~ 227 °C。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 10.08 (br s, 1H), 8.07 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 1.95 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 1.95 Hz, 1H), 4.21 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 2.97 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.68 (br s, 4H), 1.84 (br s, 4H)。MS (ES⁺) : m/z 198.65 (100 %), 396.10 (M + 1, 70 %)。

【 0334 】

実施例 79 . 2 - (3 , 5 - ジメチル - 4 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロピル) フェニル) - 5 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オンの製造

【 化 131 】



2 - アミノ - 4 , 6 - ジメトキシ - ベンズアミド (0.80 g、4.00 mmol) および 4 - (3 - ヒドロキシ - プロピル) - 3 , 5 - ジメチル - ベンズアルデヒド (0.98 g、5.1 mmol) の N , N - ジメチルアセトアミド (15 mL) 溶液に NaHSO₃ (58.5 wt %、0.80 g、4.40 mmol) および p - TSA (0.155 g、0.81 mmol) を加え、反応混合物を 115 °C で 16 時間加熱し、次いで室温まで冷却した。N , N - ジメチルアセトアミドを減圧下で除去した。残渣を水 (50 mL) で希釈し、30 分間攪拌し、次いで濾過し、水で洗浄した。粗化合物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 230 - 400 メッシュ ; 溶出液としてジクロロメタン中の 5 % メタノール) によって精製し、2 - [4 - (3 - ヒドロキシ - プロピル) - 3 , 5 - ジメチル - フェニル] - 5 , 7 - ジメトキシ - 3 H - キナゾリン - 4 - オンをオフホワイト固体として得た。収量 : 1.10 g (73 %)。

【 0335 】

2 - [4 - (3 - ヒドロキシ - プロピル) - 3 , 5 - ジメチル - フェニル] - 5 , 7 - ジメトキシ - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (1.00 g、2.70 mmol) の無水 N , N - ジメチルホルムアミド (15 mL) 溶液に、トリフェニルホスフィン (0.78 g、3.00 mmol) および四臭化炭素 (1.00 g、3.00 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。DMF を減圧下で除去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 230 - 400 メッシュ ; 溶出液としてジクロロメタン中の 3 % メタノール) によって精製し、2 - [4 - (3 - ブロモ - プロピル) - 3 , 5 - ジメチル - フェニル] - 5 , 7 - ジメトキシ - 3 H - キナゾリン - 4 - オンをオフホワイト固体として得た。収量 : 0.60 g (51 %)。

【 0336 】

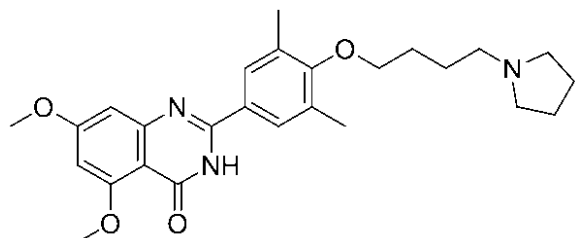
2 - [4 - (3 - ブロモ - プロピル) - 3 , 5 - ジメチル - フェニル] - 5 , 7 - ジメトキシ - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (0.40 g、0.92 mmol) の N , N - ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液にピロリジン (0.39 g、5.52 mmol) を加え、

反応混合物を室温で16時間攪拌した。DMFを減圧下で除去し、残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル230-400メッシュ；溶出液としてジクロロメタン中の5%メタノール・アンモニア）によって精製し、表題化合物を白色固体として得た。収量：0.27g（69%）。MP 194~196℃。¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆）：11.79（br s，1H），7.81（s，2H），6.72（d，J=2.3Hz，1H），6.50（d，J=2.3Hz，1H），4.00（s，3H），3.87（s，3H），2.67-2.63（m，2H），2.49-2.46（m，6H），2.33（s，6H），1.70-1.67（m，4H），1.59-1.53（m，2H）。MS（ES⁺） m/z：422.17（M+1）。

【0337】

実施例80. 2-（3，5-ジメチル-4-（4-（ピロリジン-1-イル）ブトキシ）フェニル）-5，7-ジメトキシキナゾリン-4（3H）-オンの製造

【化132】



4-ヒドロキシ-3，5-ジメチルベンズアルデヒド（5.00g、33.3mmol）のDMF（30mL）溶液に、4-ブromo-ブタン-1-オール（6.11g、39.9mmol）およびCs₂CO₃（16.2g、50.0mmol）を加えた。反応混合物を室温で48時間攪拌し、次いで水（100mL）を加え、生成物を酢酸エチル（2×200mL）で抽出した。合わせた有機相を水（100mL）で洗浄し、次いで食塩水（100mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥した。溶媒を除去し、粗生成物をSimpliflashシステムによって精製し、溶出液としてヘキサン中の40%酢酸エチルを用いて、4-（4-ヒドロキシブトキシ）-3，5-ジメチルベンズアルデヒドを無色液体として得た。収量：0.66g（7%）。

【0338】

2-アミノ-4，6-ジメトキシ-ベンズアミド（497mg、2.53mmol）および4-（4-ヒドロキシブトキシ）-3，5-ジメチルベンズアルデヒド（660mg、2.53mmol）のN，N-ジメチルアセトアミド（10mL）溶液に、NaHSO₃（58.5wt%，496mg、2.79mmol）およびp-TSA（96mg、0.50mmol）を加え、反応混合物を115℃で16時間加熱し、次いで室温まで冷却した。溶媒を減圧下で除去した。水（100mL）を加え、室温で1時間攪拌した。分離した固体を濾過し、乾燥した。固体をジエチルエーテルでさらに洗浄し、生成物2-〔4-（4-ヒドロキシ-ブトキシ）-3，5-ジメチル-フェニル〕-5，7-ジメトキシ-3H-キナゾリン-4-オンを白色固体として得た。収量：1.69g（82%）。

【0339】

2-〔4-（4-ヒドロキシ-ブトキシ）-3，5-ジメチル-フェニル〕-5，7-ジメトキシ-3H-キナゾリン-4-オン（675mg、1.69mmol）のDMF（10mL）溶液に、PPh₃（489mg、1.86mmol）およびCBr₄（619mg、1.86mmol）を加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。残渣をエーテルおよび酢酸エチルでトリチュレートした。固体を乾燥し、次いでSimpliflashシステムによって精製し、溶出液としてCH₂Cl₂中の5%メタノールを用いて、2-〔4-（4-ブromo-ブトキシ）-3，5-ジメチル-フェニル〕-5，7-ジメトキシ-3H-キナゾリン-4-オンを白色固体として得た。収量：494mg（63%）。

【0340】

10

20

30

40

50

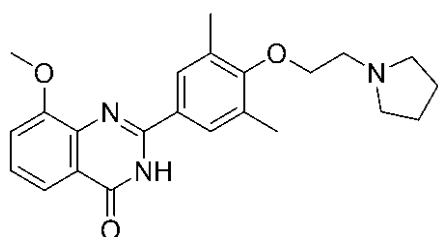
2 - [4 - (4 - ブロモ - ブトキシ) - 3 , 5 - ジメチル - フェニル] - 5 , 7 - ジメトキシ - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (494 mg、1.07 mmol) の DMF (10 mL) 溶液に、ピロリジン (609 mg、8.57 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。水 (100 mL) を加え、生成物を酢酸エチル (2 × 200 mL) で抽出した。合わせた有機相を水で洗浄し、次いで食塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒を蒸発させ、表題化合物を白色固体として得た。収量：278 mg (57%)。MP 180 ~ 181 °C。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : 7.68 (s, 2H), 6.83 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.46 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.83 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.56 (m, 6H), 2.36 (s, 6H), 1.88 (m, 2H), 1.79 (m, 6H)。MS (ES) m/z : 452.21 ($M+1$)。

10

【 0341 】

実施例 81. 2 - (3 , 5 - ジメチル - 4 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ) フェニル) - 8 - メトキシキナゾリン - 4 (3H) - オンの製造

【 化 133 】



20

2 - アミノ - 3 - メトキシ安息香酸 (5.00 g、29.9 mmol) の THF (50 mL) 溶液に、EDCI (6.88 g、35.9 mmol)、HOBt (4.85 g、35.9 mmol)、N - メチルモルホリン (3.60 g、35.9 mmol)、およびアンモニア水溶液 (50% v/v、30 mL) を加えた。次いで、反応混合物を室温で 48 時間攪拌した。次いで、水を加え、生成物を酢酸エチル (2 × 250 mL) で抽出した。合わせた有機相を水で洗浄し、次いで食塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒の除去によって生成物 2 - アミノ - 3 - メトキシ - ベンズアミドを淡橙色固体として得た。収量：1.70 g (34%)。

30

【 0342 】

2 - アミノ - 3 - メトキシ - ベンズアミド (700 mg、4.22 mmol) および 4 - (2 - ヒドロキシアートキシ) - 3 , 5 - ジメチルベンズアルデヒド (823 mg、4.22 mmol) の N,N - ジメチルアセトアミド (10 mL) 溶液に、 NaHSO_3 (58.5 wt%, 841 mg、4.64 mmol) および p - TSA (160 mg、0.84 mmol) を加えた。反応混合物を 115 °C で 16 時間加熱し、次いで室温まで冷却した。溶媒を減圧下で除去した。水 (100 mL) を加え、室温で 1 時間攪拌した。分離した固体を濾過し、乾燥した。固体をジエチルエーテルでさらに洗浄し、粗生成物 2 - [4 - (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - 3 , 5 - ジメチル - フェニル] - 8 - メトキシ - 3 H - キナゾリン - 4 - オンをオフホワイト固体として得た。収量：1.2 g (84%)。

40

【 0343 】

2 - [4 - (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - 3 , 5 - ジメチル - フェニル] - 8 - メトキシ - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (1.20 g、3.53 mmol) の DMF (10 mL) 溶液に、 PPh_3 (1.02 g、3.88 mmol) および CBr_4 (1.29 g、3.88 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。残渣をエーテルおよび酢酸エチルでトリチュレートした。固体を真空乾燥し、Simpliflashシステムによって精製し、溶出液として CH_2Cl_2 中の 2% メタノールを用いて、2 - [4 - (2 - ブロモ - エトキシ) - 3 , 5 - ジメチル - フェニル] - 8 - メトキシ - 3 H - キナゾリン - 4 - オンを白色固体として得た。収量：0.547 g (38%)。

【 0344 】

50

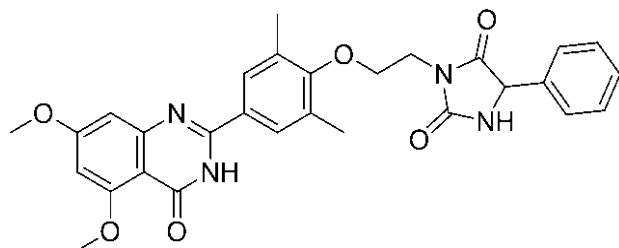
2 - [4 - (2 - ブロモ - エトキシ) - 3 , 5 - ジメチル - フェニル] - 8 - メトキシ - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (537 mg、1.33 mmol) の DMF (10 mL) 溶液に、ピロリジン (758 mg、10.66 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。水 (100 mL) を加え、分離した固体を濾過し、真空乾燥した。固体をエーテルでトリチュレートし、乾燥し、表題化合物を白色固体として得た。収量：232 mg (44%)。MP 231 ~ 232 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : 10.30 (s, 1H), 7.90 (dd, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.806 (br s, 2H), 7.42 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.95 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.93 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.65 (m, 4H), 2.40 (s, 6H), 1.84 (m, 4H)。MS (ES) m/z : 394.15 ($M+1$)。

10

【0345】

実施例 82 . 3 - (2 - (4 - (5 , 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) - 2 , 6 - ジメチルフェノキシ) エチル) - 5 - フェニルイミダゾリジン - 2 , 4 - ジオンの製造

【化134】



20

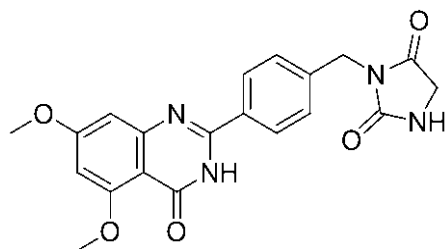
2 - [4 - (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - 3 , 5 - ジメチル - フェニル] - 5 , 7 - ジメトキシ - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (0.50 g、1.35 mmol) の THF (20 mL) 懸濁液に 5 - フェニル - イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン (0.24 g、1.35 mmol) およびトリフェニルホスフィン (0.35 g、1.35 mmol) を加え、次いでジエチルアゾジカルボキシレート (0.43 mL、2.70 mmol) を加え、反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。溶媒を真空蒸発させ、残渣をジクロロメタンおよびエーテルで洗浄した。残渣を酢酸に溶解し、分取 HPLC によって精製した。化合物をジクロロメタンおよびエーテル (1 : 1、20 mL) でさらに洗浄し、表題化合物を白色固体として得た。収量：0.07 g (10%)。MP 219.6 ~ 221.4 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : 8.81 (s, 1H), 7.86 (s, 2H), 7.37 (m, 5H), 6.71 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 3.94 (m, 4H), 3.86 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 2.18 (s, 6H)。MS (ES) m/z : 529.29 ($M^+ + 1$)。

30

【0346】

実施例 83 . 3 - (4 - (5 , 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) ベンジル) イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオンの製造

【化135】



40

ヒダントイン (0.80 g、8.00 mmol) を DMF (10 mL) に溶解し、0 °C まで冷却した。水素化ナトリウム (鉱油中の 60% 懸濁液、88 mg、2.20 mmol) を加えた。混合物を室温で 3 時間攪拌した。4 - (ブロモメチル) ベンズアルデヒド (0

50

. 40 g、2.00 mmol)を加えた。混合物を室温で2.5日間攪拌した。飽和NH₄Cl水溶液(1 mL)を加えた。混合物を濃縮乾固した。水(10 mL)を加え、ジクロロメタンで抽出し、有機相を無水Na₂SO₄で乾燥した。溶媒を除去し、粗化合物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル230-400メッシュ; 溶出液としてCH₂Cl₂中の5%メタノール)によって精製し、4-(2,5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イルメチル)-ベンズアルデヒドを白色固体として得た。収量: 0.28 g (64%)

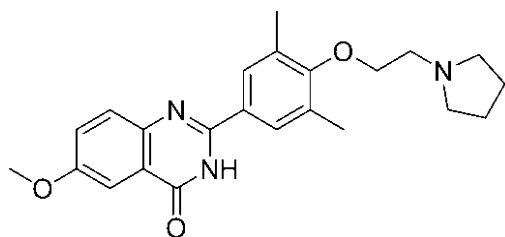
【0347】

2-アミノ-4,6-ジメトキシ-ベンズアミド(0.19 g、0.98 mmol)のN,N-ジメチルアセトアミド(4 mL)溶液に、4-(2,5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イルメチル)-ベンズアルデヒド(0.19 g、0.89 mmol)、亜硫酸水素ナトリウム(58.5 wt%, 0.24 g、1.30 mmol)およびp-トルエンスルホン酸一水和物(34 mg、0.18 mmol)を加え、反応混合物を室温下にて115で17時間攪拌し、次いで室温まで冷却した。沈殿物を濾過し、メタノールで洗浄し、水で洗浄し、次いでメタノールで洗浄し、空气中で乾燥した。固体を熱DMSO(およそ3 mL)に懸濁し、飽和NaHCO₃水溶液(およそ3 mL)および水を加えた。固体を濾過し、水で洗浄し、次いでメタノールで洗浄し、風乾し、表題化合物を淡黄色固体として得た。収量: 0.16 g (46%)。MP 317~318。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): 12.05 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.74 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.85 (s, 3H)。MS(ES⁺) m/z: 395.09 (M+1)。

【0348】

実施例84. 2-(3,5-ジメチル-4-(2-(ピロリジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-6-メトキシキナゾリン-4(3H)-オンの製造

【化136】



2-アミノ-5-メトキシ-安息香酸(5.00 g、30.0 mmol)のTHF(50 mL)懸濁液に1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(7.50 g、39.0 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(4.50 g、33.0 mmol)および4-メチルモルホリン(3.6 mL、33.0 mmol)を加え、反応混合物を室温で1時間攪拌した。次いで、50%NH₃水溶液(8 mL、105.0 mmol)を加え、反応混合物を室温で16時間攪拌した。水(100 mL)を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した。溶媒を真空蒸発させ、残渣をエーテルで洗浄し、2-アミノ-5-メトキシ-ベンズアミドを白色固体として得た。収量: 2.62 g (53%)。

【0349】

2-アミノ-5-メトキシ-ベンズアミド(2.62 g、15.80 mmol)および4-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-3,5-ジメチル-ベンズアルデヒド(3.23 g、16.60 mmol)のN,N-ジメチルアセトアミド(20 mL)中攪拌溶液に亜硫酸水素ナトリウム(58.5 wt%, 3.44 g、19.00 mmol)およびp-トルエンスルホン酸一水和物(0.60 g、3.20 mmol)を加え、反応混合物を115で16時間攪拌した。溶媒を真空蒸発させ、水(50 mL)を加え、分離した固体を濾過した。固体をエーテルでトリチュレートし、2-[4-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-3,

5 - ジメチル - フェニル] - 6 - メトキシ - 3 H - キナゾリン - 4 - オンを白色固体として得た。収量：3.56 g (66%)。

【0350】

2 - [4 - (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - 3, 5 - ジメチル - フェニル] - 6 - メトキシ - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (1.50 g、4.41 mmol) の N, N - ジメチルホルムアミド (15 mL) 懸濁液に、四臭化炭素 (1.60 g、4.85 mmol)、およびトリフェニルホスフィン (1.30 g、4.85 mmol) を加え、反応混合物を室温で16時間攪拌した。溶媒を真空蒸発させ、生成物をSimpliflashシステムによって精製し、溶出液としてCH₂Cl₂中の1~2%メタノールを用いて、2 - [4 - (2 - プロモ - エトキシ) - 3, 5 - ジメチル - フェニル] - 6 - メトキシ - 3 H - キナゾリン - 4 - オンを白色固体として得た。収量：1.77 g (定量的)。

10

【0351】

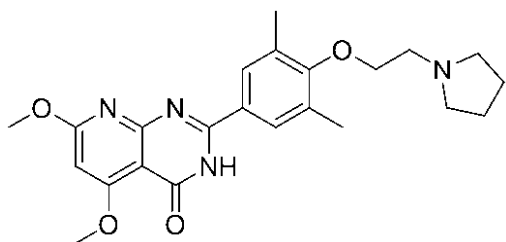
2 - [4 - (2 - プロモ - エトキシ) - 3, 5 - ジメチル - フェニル] - 6 - メトキシ - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (1.94 g、4.80 mmol) の N, N - ジメチルホルムアミド (20 mL) 懸濁液にピロリジン (4 mL) を加え、反応混合物を室温で16時間攪拌した。溶媒を真空蒸発させ、水 (50 mL) を加え、分離した固体を濾過した。固体をエーテルで洗浄し、表題化合物を淡褐色固体として得た。収量：0.30 g (16%)。MP 201.2 ~ 203.1 °C。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.73 (m, 4H), 7.39 (m, 1H), 3.98 (t, J = 6.0 Hz, 3H), 3.94 (s, 3H), 2.97 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.69 (br s, 4H), 2.41 (s, 6H), 1.86 (br s, 4H)。MS (ES) m/z: 394.21 (M⁺ + 1)。

20

【0352】

実施例 85. 2 - (3, 5 - ジメチル - 4 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ) フェニル) - 5, 7 - ジメトキシピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 4 (3H) - オンの製造

【化137】



30

2 - アミノ - 4, 6 - ジメトキシ - ニコチンアミド (0.60 g、3.00 mmol) および 4 - (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - 3, 5 - ジメチル - ベンズアルデヒド (0.59 g、3.00 mmol) の N, N - ジメチルアセトアミド (8 mL) 溶液に、NaHSO₃ (58.5 wt%, 0.59 g、3.30 mmol) および p - TSA (0.22 g、1.20 mmol) を加えた。反応混合物を145 ~ 148 °Cまで16時間加熱し、次いで室温まで冷却した。N, N - ジメチルアセトアミドを減圧下で除去し、残渣を炭酸水素ナトリウム溶液 (50 mL) で希釈し、分離した固体を濾過し、真空乾燥した。粗化合物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 230 - 400 メッシュ; 溶出液としてジクロロメタン中の5%メタノール) によって精製し、2 - [4 - (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - 3, 5 - ジメチル - フェニル] - 5, 7 - ジメトキシ - 3 H - ピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - オンを白色固体として得た。収量：0.50 g (49%)。

40

【0353】

2 - [4 - (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - 3, 5 - ジメチル - フェニル] - 5, 7 - ジメトキシ - 3 H - ピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - オン (0.50 g、1.34 mmol) の無水DMF (6 mL) 溶液に、四臭化炭素 (0.53 g、1.61 mmol) およびトリフェニルホスフィン (0.42 g、1.61 mmol) を加えた。反応混合物を2

50

5 で16時間攪拌した。DMFを真空下で除去し、ジクロロメタン(200 mL)を加えた。有機相を水(100 mL)で洗浄し、次いで食塩水(100 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を除去し、残渣をエーテル(100 mL)で洗浄し、2-[4-(2-プロモ-エトキシ)-3,5-ジメチル-フェニル]-5,7-ジメトキシ-3H-ピロド[2,3-d]ピリミジン-4-オンを白色固体として得た。収量: 0.23 g (40%)。

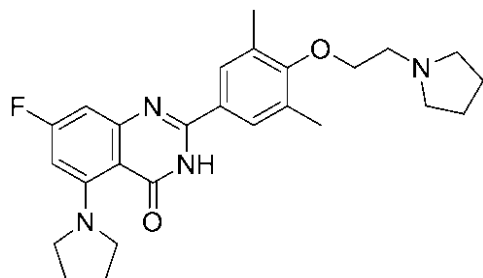
【0354】

2-[4-(2-プロモ-エトキシ)-3,5-ジメチル-フェニル]-5,7-ジメトキシ-3H-ピロド[2,3-d]ピリミジン-4-オン(0.20 g、0.46 mmol)のピロリジン(2 mL)溶液を、室温で3時間攪拌した。過剰なピロリジンを減圧下で除去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル230-400メッシュ; 2%の2.0 Mアンモニアのメタノール溶液およびジクロロメタンで溶出)によって精製し、表題化合物を白色固体として得た。収量: 0.17 g (87%)。MP 228~230。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): 10.06 (s, 1H), 7.83 (s, 2H), 6.22 (s, 1H), 4.12 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 3.95 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.93 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.64 (m, 4H), 2.37 (s, 6H), 1.80 (m, 4H)。MS(ES⁺) m/z: 425.19 (M+1)。

【0355】

実施例86. 2-(3,5-ジメチル-4-(2-(ピロリジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-7-フルオロ-5-(ピロリジン-1-イル)キナゾリン-4(3H)-オンの製造

【化138】



2-アミノ-4,6-ジフルオロ-ベンズアミド(0.96 g、5.60 mmol)、4-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-3,5-ジメチル-ベンズアルデヒド(1.09 g、5.60 mmol)、NaHSO₃(58.5 wt%, 1.00 g、5.60 mmol)およびp-トルエンスルホン酸一水和物(1.44 g、7.06 mmol)のN,N-ジメチルアセトアミド(25 mL)中混合物を120 で16時間攪拌し、次いで室温まで冷却した。溶媒を減圧下で除去した。残渣を水(100 mL)で希釈した。分離した固体を濾過し、水で洗浄し、真空乾燥し、5,7-ジフルオロ-2-[4-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-3,5-ジメチル-フェニル]-3H-キナゾリン-4-オンを白色固体として得た。収量: 1.55 g (79%)。

【0356】

5,7-ジフルオロ-2-[4-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-3,5-ジメチル-フェニル]-3H-キナゾリン-4-オン(1.54 g、4.44 mmol)、PPh₃(1.52 g、5.78 mmol)、およびCBr₄(1.92 g、5.78 mmol)の無水DMF(30 mL)中混合物を、室温で36時間攪拌した。DMFを減圧下で蒸発させ、水(100 mL)を加え、30分間攪拌した。分離した固体を濾過し、水で洗浄し、次いでエーテルで洗浄し、真空乾燥し、2-[4-(2-プロモ-エトキシ)-3,5-ジメチル-フェニル]-5,7-ジフルオロ-3H-キナゾリン-4-オンを淡黄色固体として得た。収量: 1.38 g (粗生成物)。この生成物は、さらに精製することなく次のステップに用いた。

【0357】

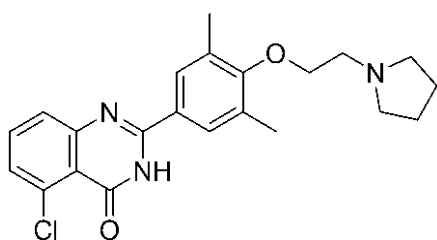
2 - [4 - (2 - ブロモ - エトキシ) - 3 , 5 - ジメチル - フェニル] - 5 , 7 - ジフルオロ - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (1.38 g、粗生成物) およびピロリジン (10 mL) の溶液を、室温で 16 時間攪拌した。過剰なピロリジンを蒸発させ、残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 230 - 400 メッシュ ; 溶出液としてヘキサン中の 30 ~ 50 % 酢酸エチル) によって精製した。化合物を分取 HPLC によってさらに精製し、表題化合物を白色固体として得た。収量 : 260 mg (2 ステップで 13 %)。MP 206.6 ~ 206.8 °C。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : 11.85 (s, 1H), 6.63 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 12 Hz, 1H), 3.90 (t, J = 4 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 4 Hz, 2H), 2.50 (s, 6H), 2.30 (s, 4H), 1.89 (s, 4H), 1.70 (s, 4H)。

10

【0358】

実施例 87. 5 - クロロ - 2 - (3 , 5 - ジメチル - 4 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ) フェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オンの製造

【化 139】



20

2 - アミノ - 6 - クロロ安息香酸 (2.00 g、11.65 mmol) の無水 THF (20 mL) 溶液に、4 - メチルモルホリン (1.40 mL、12.82 mmol)、HOBT (1.73 g、12.82 mmol)、および EDCI (2.45 g、12.82 mmol) を加え、反応混合物を室温で 30 分間攪拌した。50 % (v / v) 水酸化アンモニウム溶液 (10 mL、132.0 mmol) を加え、混合物を室温で 23 時間攪拌した。約 20 mL になるまで溶媒を蒸発させ、NaHCO₃ 水溶液 (200 mL) に注ぎ、酢酸エチル (7 × 100 mL) で抽出した。有機相を水 (3 × 100 mL) で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、蒸発させ、2 - アミノ - 6 - クロロベンズアミドを白色固体として得た。収量 : 1.65 g (83 %)。

30

【0359】

4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3 , 5 - ジメチルベンズアルデヒド (0.70 g、3.58 mmol)、2 - アミノ - 6 - クロロベンズアミド (0.60 g、3.51 mmol)、亜硫酸水素ナトリウム (0.71 g、3.86 mmol) および p - トルエンスルホン酸一水和物 (0.133 g、0.699 mmol) の無水 N,N - ジメチルアセトアミド (14 mL) 溶液を、窒素下にて 120 °C で 23 時間加熱した。溶媒を蒸発させ、白色固体を水 (50 mL) でトリチュレートし、濾過し、水 (20 mL) で洗浄した。固体を真空乾燥し、Et₂O (20 mL) でトリチュレートし、濾過し、乾燥し、5 - クロロ - 2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3 , 5 - ジメチルフェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オンを白色固体として得た。収量 : 0.77 g (64 %)。

40

【0360】

5 - クロロ - 2 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3 , 5 - ジメチルフェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン (0.40 g、1.16 mmol) の無水 DMF (10 mL) 溶液に、四臭化炭素 (0.42 g、1.27 mmol) およびトリフェニルホスフィン (0.33 g、1.27 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 27 時間攪拌した。溶媒を真空中で蒸発乾固させ、残渣を Et₂O (15 mL) / EtOAc (15 mL) でトリチュレートし、2 - (4 - (2 - ブロモエトキシ) - 3 , 5 - ジメチルフェニル) - 5 - クロロキナゾリン - 4 (3 H) - オン (0.42 g) を得た。これをさらに精製することなく用いた。¹H NMR は約 45 % の純度を示した。

50

【 0 3 6 1 】

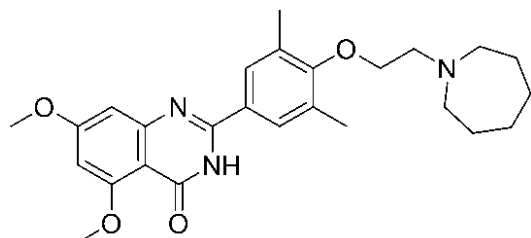
2 - (4 - (2 - ブロモエトキシ) - 3 , 5 - ジメチルフェニル) - 5 - クロロキナゾリン - 4 (3 H) - オン (0 . 4 0 g 、粗生成物) の無水 D M F (1 0 m L) 溶液にピロリジン (0 . 3 6 m L 、 4 . 3 5 m m o l) を加え、反応混合物を窒素下にて室温で 2 5 時間攪拌した。溶媒を真空中で蒸発乾固させた。残渣を水 (5 0 m L) でトリチュレートし、濾過し、褐色固体を E t ₂ O (2 0 m L) で洗浄した。粗物質をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 2 3 0 - 4 0 0 メッシュ ; 溶出液としてジクロロメタン中の 6 % メタノール) によって精製し、次いで逆相 H P L C (溶出液として 0 . 1 % トリフルオロ酢酸水溶液 / アセトニトリル) によって精製し、白色固体を得た。固体を C H ₂ C l ₂ (2 0 m L) / M e O H (4 . 5 m L) に溶解し、1 M N a ₂ C O ₃ (4 . 5 m L) で洗浄し、有機相を分離した。水相を C H ₂ C l ₂ (4 × 2 0 m L) で抽出した。合わせた有機相を水 (1 0 m L) で洗浄し、乾燥し (N a ₂ S O ₄) 、濾過し、蒸発させ、表題化合物を白色固体として得た。収量 : 0 . 0 9 1 g (2 ステップで 2 1 %) 。 M P 1 7 9 ~ 1 8 0 。

¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : 1 2 . 3 0 (b r s , 1 H) , 7 . 8 9 (s , 2 H) , 7 . 7 7 - 7 . 6 6 (m , 1 H) , 7 . 6 6 - 7 . 6 0 (m , 1 H) , 7 . 4 7 (d , J = 7 . 4 2 H z , 1 H) , 3 . 8 9 (t , J = 5 . 8 5 H z , 2 H) , 2 . 8 0 (t , J = 5 . 8 5 H z , 2 H) , 2 . 5 3 (b r s , 4 H) , 2 . 3 0 (s , 6 H) , 1 . 6 8 (b r s , 4 H) 。 M S (E S +) m / z : 3 9 8 . 1 1 (1 0 0 %) , 4 0 0 . 1 3 , 4 0 1 . 0 7 。

【 0 3 6 2 】

実施例 8 8 . 2 - (4 - (2 - (アゼパン - 1 - イル) エトキシ) - 3 , 5 - ジメチルフェニル) - 5 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オンの製造

【 化 1 4 0 】



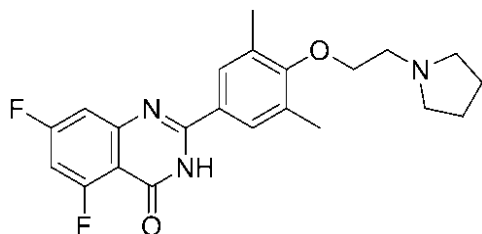
2 - [4 - (2 - ブロモ - エトキシ) - 3 , 5 - ジメチル - フェニル] - 5 , 7 - ジメトキシ - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (0 . 2 2 g 、 0 . 5 0 m m o l) の D M F (2 m L) 懸濁液にヘキサメチレンイミン (アゼパン) (0 . 2 2 m L 、 2 . 0 m m o l) を加え、反応混合物を室温で 1 7 時間攪拌した。飽和 N a H C O ₃ 水溶液 (2 m L) を加え、2 時間攪拌した。水 (1 0 m L) を加え、さらに 0 . 5 時間攪拌した。固体を濾過し、水で洗浄し、真空乾燥し、表題化合物を白色固体として得た。収量 : 0 . 2 2 g (9 5 %) 。 M P 1 9 8 ~ 1 9 9 。

¹ H N M R (4 0 0 M H z , C D ₃ O D) : 7 . 7 0 (s , 2 H) , 6 . 7 9 (s , 1 H) , 6 . 5 5 (s , 1 H) , 3 . 9 7 (t , J = 6 . 0 H z , 2 H) , 3 . 9 2 (s , 3 H) , 3 . 9 1 (s , 3 H) , 2 . 9 8 (t , J = 6 . 0 H z , 2 H) , 2 . 8 2 (t , J = 5 . 2 H z , 4 H) , 2 . 3 7 (s , 6 H) , 1 . 7 2 (m , 4 H) , 1 . 6 6 (m , 4 H) 。 M S (E S +) m / z : 4 5 2 . 2 7 (M + 1) 。 C ₂₆ H ₃₃ N ₃ O ₄ (4 5 1 . 5 6) の分析計算値 , % : C 6 9 . 1 6 , H 7 . 3 7 , N 9 . 3 1 。実測値 , % : C 6 8 . 9 4 , H 6 . 9 0 , N 9 . 3 0 。

【 0 3 6 3 】

実施例 8 9 . 2 - (3 , 5 - ジメチル - 4 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ) フェニル) - 5 , 7 - ジフルオロキナゾリン - 4 (3 H) - オンの製造

【化 1 4 1】

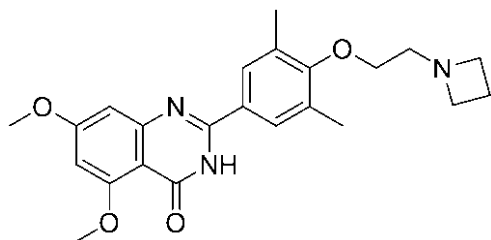


2 - アミノ - 4 , 6 - ジフルオロ - ベンズアミド (0 . 8 0 g 、 4 . 6 0 m m o l) およ
 び 3 , 5 - ジメチル - 4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - ベンズアルデヒド
 (1 . 1 4 g 、 4 . 6 0 m m o l) の N , N - ジメチルアセトアミド (6 0 m L) 溶液に、
 亜硫酸水素ナトリウム (5 8 . 5 w t % 、 1 . 2 5 g 、 6 . 9 m m o l) および p - トルエ
 ンスルホン酸一水和物 (3 . 5 0 g 、 1 8 . 4 m m o l) を加えた。反応混合物を窒素雰
 囲気下にて 1 4 5 °C で 1 6 時間攪拌し、次いで室温まで冷却した。溶媒を減圧下で蒸発させ
 た。水 (5 0 m L) を加え、次いで飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 5 m L) を加えた
 。混合物を CH₂Cl₂ (2 × 1 0 0 m L) で抽出し、水で洗浄した。有機相を蒸発させ
 、残渣をヘキサン / エーテル (9 0 : 1 0 、 1 0 0 m L) で洗浄した。固体を濾過し、真
 空乾燥し、表題化合物を褐色固体として得た。収量 : 1 . 4 8 g (8 0 %) 。 M P 2 3 4
 ~ 2 3 5 °C 。 ¹H NMR (4 0 0 M H z , DMSO - d₆) : 1 2 . 3 6 (s , 1 H
) , 7 . 9 0 (s , 1 H) , 7 . 3 2 (m , 2 H) , 3 . 9 1 (t , J = 4 H z , 2 H) ,
 2 . 8 3 (t , J = 4 H z , 2 H) , 2 . 5 5 (s , 4 H) , 2 . 3 1 (s , 6 H) , 1 . 7
 0 (s , 4 H) 。

【 0 3 6 4 】

実施例 9 0 . 2 - (4 - (2 - (アゼチジン - 1 - イル) エトキシ) - 3 , 5 - ジメチル
 フェニル) - 5 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オンの製造

【化 1 4 2】

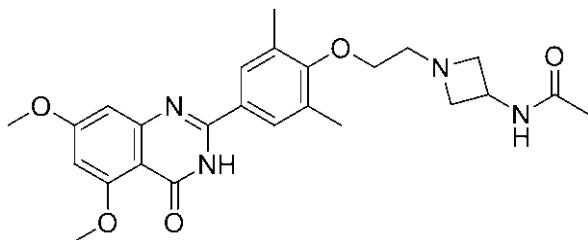


2 - [4 - (2 - ブロモエトキシ) - 3 , 5 - ジメチル - フェニル] - 5 , 7 - ジメト
 キシ - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (2 1 6 m g 、 0 . 5 0 m m o l) の DMF (5 m L
) 懸濁液に、アゼチジン (1 5 4 m g 、 2 . 7 0 m m o l) を加えた。反応混合物を室温
 で 2 日間攪拌した。固体を濾過によって収集し、メタノールで洗浄し、酢酸エチルで洗浄
 し、水で洗浄し、真空乾燥し、表題化合物を白色固体として得た。収量 : 5 8 m g (2 8
 %) 。 M P 2 0 4 ~ 2 0 5 °C 。 ¹H NMR (4 0 0 M H z , DMSO - d₆) : 7 .
 8 5 (s , 2 H) , 6 . 7 1 (d , J = 2 . 4 H z , 1 H) , 6 . 4 9 (d , J = 2 . 4 H z
 , 1 H) , 3 . 8 6 (s , 3 H) , 3 . 8 1 (s , 1 H) , 3 . 7 0 (t , J = 6 . 0 H z ,
 2 H) , 3 . 1 8 (t , J = 6 . 8 H z , 4 H) , 2 . 7 0 (t , J = 6 . 0 H z , 2 H) ,
 2 . 2 6 (s , 6 H) , 1 . 9 7 (m , 2 H) 。 M S (E S) m / z : 4 1 0 . 2 0 (M
 + 1) (1 0 0 %) 。

【 0 3 6 5 】

実施例 9 1 . N - (1 - (2 - (4 - (5 , 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒ
 ドロキナゾリン - 2 - イル) - 2 , 6 - ジメチルフェノキシ) エチル) アゼチジン - 3 -
 イル) アセトアミドの製造

【化 1 4 3】



N - (1 - ベンズヒドリル - アゼチジン - 3 - イル) - アセトアミド (1.00 g、3.57 mmol) のエタノール (20 mL) 溶液に、水酸化パラジウム / 炭素 (20 wt %、0.20 g) および濃 HCl (0.6 mL) を加えた。反応混合物を 50 psi にて 40 で 2 時間水素化した。次いで、固体を濾過し、メタノール (50 mL) で洗浄した。濾液を収集し、溶媒を蒸発させ、N - アゼチジン - 3 - イル - アセトアミドを緑色ゴム状物質として得た。収量：0.40 g (粗生成物)。この生成物は、さらに精製することなく次のステップに用いた。

【 0 3 6 6】

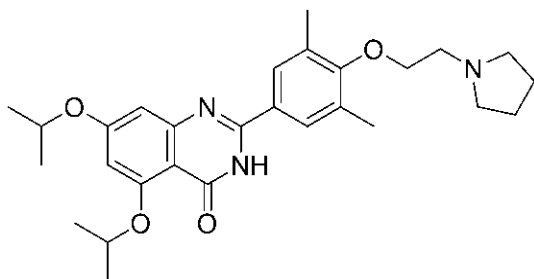
N - アゼチジン - 3 - イル - アセトアミド (0.30 g の粗生成物、1.99 mmol) および 2 - [4 - (2 - プロモ - エトキシ) - 3, 5 - ジメチル - フェニル] - 5, 7 - ジメトキシ - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (0.43 g、1.00 mmol) の無水 DMF (10 mL) 懸濁液に、トリエチルアミン (3 mL) を加えた。反応混合物を窒素下に室温で 3 日間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、水 (50 mL) を加え、沈殿した固体を濾過した。水相を酢酸エチル (2 × 100 mL) で抽出した。有機相を無水 Na₂SO₄ で乾燥した。溶媒を蒸発させ、粗化合物を Simpliflash システム (溶出液として 0 ~ 5 % の 7 N アンモニアのメタノールおよび CH₂Cl₂ 中溶液) によって精製し、表題化合物を白色固体として得た。収量：0.30 g (63 %)。MP 111.8 ~ 113.6。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 9.60 (br s, 1H), 7.69 (s, 2H), 6.82 (d, J = 2.34 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 2.34 Hz, 1H), 6.10 (d, J = 7.81 Hz, 1H), 4.71 - 4.44 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.85 - 3.67 (m, 4H), 3.26 - 3.13 (m, 2H), 2.90 (t, J = 5.46 Hz, 2H), 2.36 (s, 6H), 2.01 (s, 3H)。MS (ES⁺) m/z : 467.20 (M + 1)。

【 0 3 6 7】

実施例 92 . 2 - (3, 5 - ジメチル - 4 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ) フェニル) - 5, 7 - ジイソプロポキシキナゾリン - 4 (3 H) - オンの製造

【化 1 4 4】



2 - [4 - (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - 3, 5 - ジメチル - フェニル] - 5, 7 - ジイソプロポキシ - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (0.73 g、1.70 mmol) の DMF (10 mL) 溶液に、PPh₃ (0.49 g、1.87 mmol) および CBr₄ (0.62 g、1.87 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。次いで、溶媒を減圧下で除去した。残渣をエーテルおよび酢酸エチルでトリチュレートした。固体を乾燥し、Simpliflash システム (溶出液として CH₂Cl₂ 中の 2 % メタノール) によって精製し、2 - [4 - (2 - プロモ - エトキシ) - 3, 5 - ジメチル - フェニル] - 5

、7 - ジイソプロポキシ - 3 H - キナゾリン - 4 - オンを白色固体として得た。収量：0.39 g (47%)。

【0368】

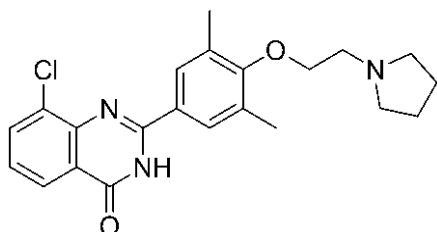
2 - [4 - (2 - ブロモ - エトキシ) - 3, 5 - ジメチル - フェニル] - 5, 7 - ジイソプロポキシ - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (0.39 g、0.79 mmol) の DMF (10 mL) 溶液に、ピロリジン (0.45 g、6.37 mmol) を加えた。反応混合物を室温で4時間攪拌した。次いで、水を加え、生成物を酢酸エチル (2 × 200 mL) で抽出した。合わせた有機相を水で洗浄し、次いで食塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒を蒸発させ、表題化合物を白色固体として得た。収量：0.32 g (83%)。MP 65 ~ 68。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 9.05 (br s, 1H), 7.63 (s, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.63 (m, 1H), 3.94 (m, 2H), 2.94 (m, 2H), 2.64 (br s, 4H), 2.38 (s, 6H), 1.84 (m, 4H), 1.46 (m, 3H), 1.42 (m, 3H)。MS (ES) m/z: 480.29 (M+1)。

10

【0369】

実施例 93. 8 - クロロ - 2 - (3, 5 - ジメチル - 4 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ) フェニル) キナゾリン - 4 (3H) - オンの製造

【化145】



20

2 - アミノ - 3 - クロロ - 安息香酸 (2.57 g、15.0 mmol) の THF (100 mL) 溶液に、EDCI (3.16 g、16.5 mmol)、HOBt (2.23 g、16.5 mmol) および N - メチルモルホリン (1.67 g、16.5 mmol) を加えた。反応混合物を室温で20分間攪拌し、次いで50% (v/v) NH_4OH 水溶液 (4.2 mL、60.0 mmol) を加えた。混合物を室温で20時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を酢酸エチル (200 mL) に入れた。水 (100 mL) を加えた。有機相を分離し、水相を酢酸エチル (200 mL) で抽出した。合わせた有機相を水 (100 mL) で洗浄し、次いで食塩水 (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を蒸発させ、真空乾燥し、2 - アミノ - 3 - クロロ - ベンズアミドを白色固体として得た。収量：2.07 g (81%)。

30

【0370】

2 - アミノ - 3 - クロロ - ベンズアミド (0.85 g、5.00 mmol) および 3, 5 - ジメチル - 4 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - ベンズアルデヒド (1.23 g、5.00 mmol) の N, N - ジメチルアセトアミド (20 mL) 溶液に、亜硫酸水素ナトリウム (58.5 wt%, 1.37 g、7.50 mmol) および p - トルエンスルホン酸一水和物 (3.80 g、20.0 mmol) を加えた。反応混合物を窒素下に於て140℃で16時間攪拌し、次いで室温まで冷却した。溶媒を減圧下で蒸発させた。水 (100 mL) を加え、混合物を2N NaOH 水溶液でおよそ pH 8 まで中和した。分離した固体を濾過し、水 (50 mL) で洗浄し、真空乾燥した。粗化合物をSimpliflashシステム (溶出液として CH_2Cl_2 中の0~5%メタノール、次いで5%の7.0 M アンモニアのメタノールおよび CH_2Cl_2 中溶液) によって精製し、表題化合物を褐色固体として得た。収量：0.49 g (25%)。MP 216 ~ 217。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 8.07 (d, J = 7.81 Hz, 1H), 8.01 - 7.87 (m, 3H), 7.43 (t, J = 7.81 Hz, 1H), 3.89 (t, J = 5.85 Hz, 2H), 2.81 (t, J = 5.85 Hz, 2H), 2.53 (br s, 4H), 2.

40

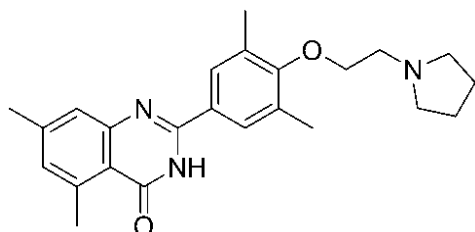
50

30 (s, 6H), 1.75 - 1.60 (m, 4H)。MS (ES+) m/z 398.11 (100%), 400.13 (40%)。

【0371】

実施例94. 2-(3,5-ジメチル-4-(2-(ピロリジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-5,7-ジメチルキナゾリン-4(3H)-オンの製造

【化146】



10

クロラル水和物(15.29g、92.42mmol)を水(335mL)に入れた。硫酸ナトリウム(78.14g、550.13mmol)を室温に加えた。次いで、ヒドロキシルアミン塩酸塩(18.35g、264.06mmol)、3,5-ジメチルアニリン(10.0g、82.52mmol)および濃塩酸(36.5%、10mL)の懸濁液を加えた。混合物を45℃で1.5時間加熱し、次いで75℃で1時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却した。沈殿した褐色固体を濾過し、冷水(50mL)で洗浄し、ヘキサン(50mL)で洗浄した。粗化合物を真空乾燥し、N-(3,5-ジメチル-フェニル)-2-ヒドロキシイミノ-アセトアミドを褐色固体として得た。収量：13.7g(86%)。粗化合物は、さらに精製することなく次のステップに用いた。

20

【0372】

N-(3,5-ジメチル-フェニル)-2-ヒドロキシイミノ-アセトアミド(13.7g、71.3mmol)を、250mLフラスコ中の濃硫酸(70mL)に加えた。次いで、反応混合物を80℃で30分間加熱し、次いで室温まで冷却し、氷水(200mL)に注いだ。沈殿した固体を濾過し、水(100mL)で洗浄し、真空乾燥し、4,6-ジメチル-1H-インドール-2,3-ジオンを橙色固体として得た。収量：5.53g(44%)。

【0373】

4,6-ジメチル-1H-インドール-2,3-ジオン(1.00g、5.71mmol)の33%水酸化ナトリウム水溶液(35mL)中の加熱した(浴温70℃)深紅色溶液に、35%過酸化水素(3.33g、34.3mmol)を5分間にわたって加えた。反応混合物をさらに15分間加熱し、次いで室温まで冷却し、氷を加えた。0℃にて、濃HClでおよそpH8に調整し、さらに氷酢酸でおよそpH6まで酸性化した。沈殿した固体を濾過し、冷水でよく洗浄し、40℃で一晩真空乾燥し、2-アミノ-4,6-ジメチル-安息香酸を淡褐色固体として得た。収量：0.35g(37%)。

【0374】

2-アミノ-4,6-ジメチル-安息香酸(0.35g、2.08mmol)の無水THF(10mL)溶液に、EDCI(0.80g、4.17mmol)、HOBt(0.80g、5.22mmol)およびN-メチル-モルホリン(0.7mL、6.24mmol)を加えた。反応混合物を室温で30分間攪拌し、次いで水酸化アンモニウム(50%v/v、2.5mL)を加えた。混合物を室温で17時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。水(50mL)を加え、混合物をジクロロメタン(2×100mL)で抽出した。合わせた有機相を水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥した。溶媒の除去によって粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル230-400メッシュ; 溶出液としてジクロロメタン中の3%メタノール)によって精製し、2-アミノ-4,6-ジメチル-ベンズアミドを得た。収量：0.20g(59%)。

40

【0375】

2-アミノ-4,6-ジメチル-ベンズアミド(0.20g、1.22mmol)および

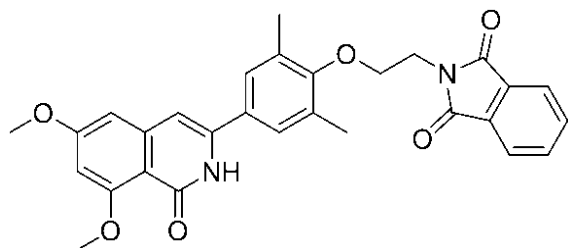
50

3, 5 - ジメチル - 4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - ベンズアルデヒド (0.36 g、1.46 mmol) の N, N - ジメチルアセトアミド (10 mL) 溶液に、NaHSO₃ (58.5 wt %、0.55 g、3.05 mmol) および p - TSA (0.46 g、2.44 mmol) を加えた。反応混合物を 110 °C まで 2 時間加熱し、次いで室温まで冷却した。N, N - ジメチルアセトアミドを減圧下で除去し、残渣を炭酸水素ナトリウム溶液 (50 mL) で希釈し、分離した固体を濾過し、真空乾燥した。粗化合物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 230 - 400 メッシュ ; 溶出液としてジクロロメタン中の 6 % メタノール) によって精製し、表題化合物を白色固体として得た。収量 : 0.145 g (30 %)。MP 181 ~ 182 °C。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 10.62 (s, 1H), 7.75 (s, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 3.95 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.94 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.65 (s, 4H), 2.44 (s, 3H), 2.39 (s, 6H), 1.84 (s, 4H)。MS (ES⁺) m/z : 392.13 (M + 1)。

【 0376 】

実施例 95 . 2 - ((4 - (6, 8 - ジメトキシ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロイソキノリン - 3 - イル) - 2, 6 - ジメチルフェノキシ) エチル) イソインドリン - 1, 3 - ジオンの製造

【 化 147 】

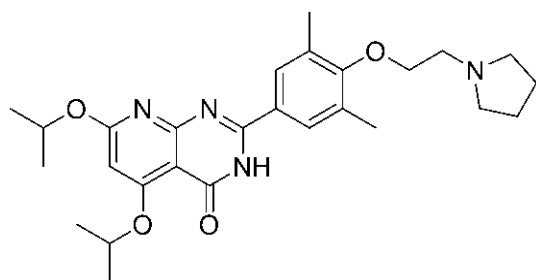


3 - [4 - (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - 3, 5 - ジメチル - フェニル] - 6, 8 - ジメトキシ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン (0.80 g、2.16 mmol)、イソインドール - 1, 3 - ジオン (0.35 g、2.38 mmol)、およびトリフェニルホスフィン (0.85 g、3.25 mmol) の THF (30 mL) 懸濁液にジエチルアゾジカルボキシレート (0.56 g、3.25 mmol) を加え、反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。溶媒を真空蒸発させ、残渣をエーテルで洗浄し、表題化合物をオフホワイト固体として得た。収量 : 1.11 g (粗生成物)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 8.34 (s, 1H), 7.89 (m, 2H), 7.77 (m, 2H), 7.21 (s, 2H), 6.49 (br s, 2H), 6.44 (s, 1H), 4.16 (m, 2H), 4.08 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 2.25 (s, 6H)。MS (ES) m/z : 499.06 (M + 1) (100 %)。

【 0377 】

実施例 96 . 2 - ((3, 5 - ジメチル - 4 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ) フェニル) - 5, 7 - ジイソプロポキシピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 4 (3H) - オンの製造

【 化 148 】



2 - アミノ - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - カルボ

10

20

30

40

50

ン酸メチルエステル (7.0 g、38.04 mmol)、2-ヨードプロパン (14.22 g、83.69 mmol)、および K_2CO_3 (11.56 g、83.69 mmol) の DMF (200 mL) 懸濁液を 60 で 48 時間加熱し、次いで室温まで冷却し、濾過した。濾液に水 (400 mL) を加え、生成物を酢酸エチル (3 × 200 mL) で抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、次いで食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、蒸発させ、粗生成物を得た。粗生成物を Simpliflash によって精製し、ヘキサン中の 10% 酢酸エチルを用いて、2-アミノ-4,6-ジイソプロポキシ-ニコチン酸メチルエステルを無色油状物として得た。収量: 1.30 g (13%)。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 6.91 (s, 2H), 5.57 (s, 1H), 5.19 (m, 1H), 4.59 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 1.23 (d, J = 2.0 Hz, 6H), 1.21 (d, J = 1.2 Hz, 6H)。

10

【0378】

2-アミノ-4,6-ジイソプロポキシ-ニコチン酸メチルエステル (1.6 g、5.97 mmol) のメタノール (9.0 mL) および水 (1.0 mL) 溶液に、水酸化リチウム (750 mg、17.91 mmol) を加えた。反応混合物を 50 まで 8 時間加熱した。溶媒を除去し、残渣を水で希釈し、2N HCl で中和した。生成物を酢酸エチル (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、次いで食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、蒸発させ、粗 2-アミノ-4,6-ジイソプロポキシ-ニコチン酸を淡黄色固体として得た。収量: 1.48 g (98%、粗生成物)。

【0379】

20

2-アミノ-4,6-ジイソプロポキシ-ニコチン酸 (1.48 g、5.83 mmol) の THF (30 mL) 溶液に、EDCI (1.34 g、6.99 mmol)、HOBt (0.94 g、6.99 mmol)、NMM (0.70 g、6.99 mmol) および液体 NH_3 (10 mL) を加えた。次いで、反応混合物を室温で 24 時間攪拌した。次いで、水 (100 mL) を加え、生成物を酢酸エチル (2 × 200 mL) で抽出した。合わせた有機相を水で洗浄し、次いで食塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒の除去によって、粗 2-アミノ-4,6-ジイソプロポキシ-ニコチンアミドを黄色油状物として得た。収量: 450 mg (26%、粗生成物)。

【0380】

2-アミノ-4,6-ジイソプロポキシ-ニコチンアミド (450 mg、1.78 mmol) および 3,5-ジメチル-4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-ベンズアルデヒド (440 mg、1.78 mmol) の N,N-ジメチルアセトアミド (10 mL) 溶液に、 $NaHSO_3$ (790 mg、4.44 mmol) および p-TSA (845 mg、4.44 mmol) を加えた。反応混合物を 120 で 16 時間加熱し、次いで室温まで冷却した。溶媒を減圧下で除去した。次いで、水 (100 mL) を加え、室温で 30 分間攪拌した。分離した固体を濾過し、乾燥し、粗生成物を得、Simpliflash システムによって精製し、ジクロロメタン中の 2% メタノールを用いて、黄色油状物を得、エーテルに溶解した。エーテル中の 2N HCl を加え、分離した固体を濾過し、乾燥し、表題化合物の塩酸塩を黄色固体として得た。収量: 59 mg (6%)。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 10.7 (br s, 1H), 7.88 (s, 2H), 6.31 (s, 1H), 5.41 (m, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.14 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.61 (m, 2H), 3.16 (m, 4H), 2.34 (s, 6H), 2.03 (m, 2H), 1.91 (m, 2H), 1.32 (s, 6H), 1.30 (s, 6H)。MS (ES) m/z: 481.18 (M+1)。

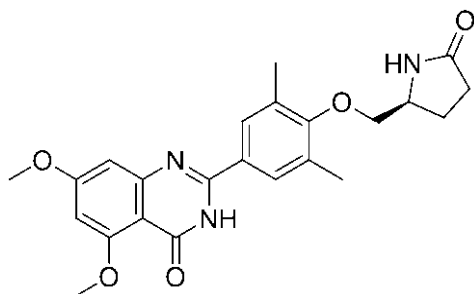
30

40

【0381】

実施例 97. (S)-2-(3,5-ジメチル-4-(5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)フェニル)-5,7-ジメトキシキナゾリン-4(3H)-オンの製造

【化 1 4 9】



(S) - 5 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 2 - オン (3.85 g、33.5 mmol) のアセトニトリル (60 mL) 溶液に、窒素下で PPh_3 (9.16 g、34.8 mmol) を加えた。混合物を 0℃ まで冷却し、 CBr_4 (11.55 g、34.8 mmol) を、アセトニトリル (40 mL) 中の溶液として 15 分間以上かけて滴下した。次いで、反応混合物を室温まで温め、18 時間攪拌した。次いで、混合物を濃縮し、ヘプタン (100 mL) および水 (100 mL) を加えた。1 時間攪拌後、固体を濾過し、1 : 1 のヘプタン / 水 (100 mL) で洗浄した。濾液層を分離し、水層を Et_2O (2 × 100 mL) および CHCl_3 (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機相を無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、100% CHCl_3 ~ 10% MeOH / CHCl_3 で溶出し、(S) - 5 - (プロモメチル) ピロリジン - 2 - オンを白色固体 (3.15 g、53%) として得た。

【0382】

4 - ヒドロキシ - 3, 5 - ジメチルベンズアルデヒド (2.65 g、17.7 mmol) の DMF (100 mL) 溶液に、 K_2CO_3 (3.66 g、26.6 mmol) を加えた。混合物を窒素下にて室温で 30 分間攪拌した。次いで、(S) - 5 - (プロモメチル) ピロリジン - 2 - オン (3.15 g、17.7 mmol) の DMF (100 mL) 溶液を加え、混合物を 16 時間加熱還流した。次いで、混合物を濃縮し、酢酸エチル (250 mL) を加え、有機相を水 (2 × 150 mL)、および食塩水 (200 mL) で順次洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、100% 酢酸エチル ~ 10% MeOH / 酢酸エチルで溶出し、次いで第 2 のクロマトグラフィーで、1 : 1 の CH_2Cl_2 / 92 : 7 : 1 の CHCl_3 / MeOH / 濃 NH_4OH ~ 100% の 92 : 7 : 1 の CHCl_3 / MeOH / 濃 NH_4OH で溶出し、(S) - 3, 5 - ジメチル - 4 - ((5 - オキソピロリジン - 2 - イル) メトキシ) ベンズアルデヒドを白色固体として得た (0.200 g、5%)。

【0383】

(S) - 3, 5 - ジメチル - 4 - ((5 - オキソピロリジン - 2 - イル) メトキシ) ベンズアルデヒド (0.200 g、0.81 mmol)、2 - アミノ - 4, 6 - ジメトキシベンズアミド (0.159 g、0.81 mmol)、 NaHSO_3 (0.093 g、0.89 mmol)、および p - TsOH (0.015 g、0.08 mmol) の DMA (10 mL) 中混合物を、150℃ で 48 時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル (200 mL) で希釈し、水 (2 × 200 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで精製し、1 : 1 の CH_2Cl_2 / 92 : 7 : 1 の CHCl_3 / MeOH / 濃 NH_4OH ~ 100% の 92 : 7 : 1 の CHCl_3 / MeOH / 濃 NH_4OH ~ 6 : 3 : 1 の CHCl_3 / MeOH / 濃 NH_4OH で溶出し、表題化合物をオフホワイト固体 (0.108 g、31%) として得た。
 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : 11.85 (s, 1H), 7.79 - 7.91 (m, 3H), 6.74 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.52 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 3.88 - 3.94 (m, 4H), 3.84 (s, 3H), 3.63 - 3.75 (m, 2H), 2.30 (s, 6H), 2.09 - 2.27 (m, 3H), 1.91 - 2.00 (m, 1H)。APCI MS m/z 424 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【0384】

10

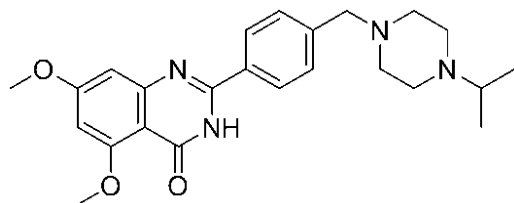
20

30

40

50

実施例 98 . 2 - (4 - ((4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 5 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オンの製造
【化 150】



4 - (ブロモエチル) ベンズアルデヒド (0.200 g、1.0 mmol) および K_2CO_3 (0.277 g、2.0 mmol) の DMF (5 mL) 中混合物に N - イソプロピルピペラジン (0.129 g、1.0 mmol) を加え、反応を室温で 5 時間攪拌し、次いで真空濃縮した。生じた混合物を H_2O で希釈し、EtOAc で抽出した。有機物を食塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、真空濃縮し、4 - ((4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル) メチル) ベンズアルデヒド (0.240 g、97%) を得た。

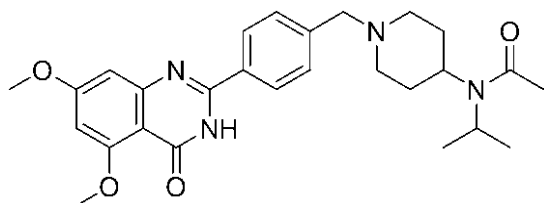
【0385】

4 - ((4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル) メチル) ベンズアルデヒド (0.240 g、0.97 mmol)、 $NaHSO_3$ (0.155 g、1.50 mmol)、および p - TsOH (0.019 g、0.10 mmol) の混合物を、2 - アミノ - 4 , 6 - ジメトキシベンズアミド (0.190 g、0.97 mmol) の DMA (7 mL) 溶液に加えた。反応を 130 で一晩攪拌した。次いで、混合物を H_2O で希釈し、 CH_2Cl_2 で抽出した。有機物を食塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、真空濃縮した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによる精製で、2% ~ 10% の MeOH / CH_2Cl_2 で溶出し、表題化合物 (0.122 g、30%) を淡黄色固体として得た。 1H NMR (300 MHz, DMSO - d_6) : 12.02 (s, 1H), 8.12 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.51 (s, 2H), 2.54 - 2.71 (m, 1H), 2.27 - 2.44 (m, 8H), 0.95 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H)。ESI MS m/z 423 [$M+H$]⁺。

【0386】

実施例 99 . N - (1 - (4 - (5 , 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) ベンジル) ピペリジン - 4 - イル) - N - イソプロピルアセトアミドの製造

【化 151】



4 - (ブロモエチル) ベンズアルデヒド (0.840 g、4.2 mmol) および K_2CO_3 (1.75 g、12.6 mmol) の DMF (15 mL) 中混合物に N - イソプロピル - N - (ピペリジン - 4 - イル) アセトアミド (0.92 g、4.2 mmol) を加え、反応を室温で 5 時間攪拌し、次いで真空濃縮した。生じた混合物を H_2O で希釈し、EtOAc で抽出した。有機物を食塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、真空濃縮した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによる精製で、1% ~ 10% の MeOH / CH_2Cl_2 で溶出し、N - (1 - (4 - ホルミルベンジル) ピペリジン - 4 - イル) - N - イソプロピルアセトアミド (0.770 g、61%) を得た。

【0387】

N - (1 - (4 - ホルミルベンジル) ピペリジン - 4 - イル) - N - イソプロピルアセ

10

20

30

40

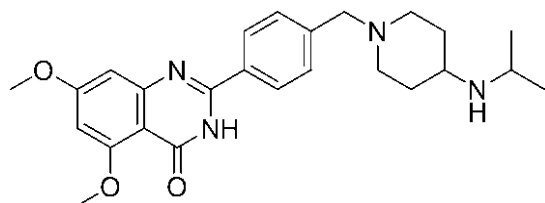
50

トアミド (0.770 g、2.5 mmol)、 NaHSO_3 (0.350 g、3.3 mmol)、および p -TsOH (0.100 g、0.51 mmol) の混合物を、2-アミノ-4,6-ジメトキシベンズアミド (0.500 g、2.5 mmol) のDMA (20 mL) 溶液に加えた。反応を130 で5時間攪拌し、真空濃縮した。残渣を H_2O および飽和 NaHCO_3 で希釈し、次いで CH_2Cl_2 で抽出した。有機物を食塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、真空濃縮した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによる精製で、1%~10%の $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ で溶出し、表題化合物 (0.670 g、56%) を淡黄色固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 12.02 (s, 1H), 8.13 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.74 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 3.85 - 3.95 (m, 7H), 3.43 - 3.71 (m, 3H), 2.55 - 3.00 (m, 3H), 1.97 - 2.09 (m, 5H), 1.70 - 1.77 (m, 1H), 1.58 - 1.61 (m, 1H), 1.25 - 1.30 (m, 4H), 1.11 - 1.13 (m, 3H)。ESI MS m/z 479 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【0388】

実施例100. 2-(4-(4-(イソプロピルアミノ)ピペリジン-1-イル)メチル)フェニル)-5,7-ジメトキシキナゾリン-4(3H)-オンの製造

【化152】

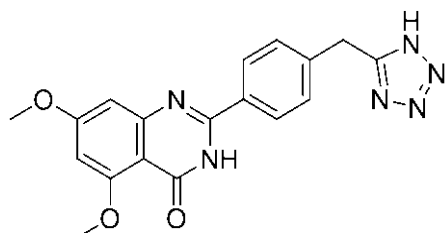


2-(4-(4-(イソプロピルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)-5,7-ジメトキシキナゾリン-4(3H)-オン (0.470 g、0.98 mmol) の2N HCl (20 mL) 溶液を、3日間還流した。生じた混合物を2N NaOH で塩基性化し、 CH_2Cl_2 で抽出した。有機物を食塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、真空濃縮した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによる精製で、30%~100%の92:7:1の $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{濃}\text{NH}_4\text{OH}$ の CH_2Cl_2 中溶液で溶出し、表題化合物 (0.090 g、21%) を淡黄色固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 8.12 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.73 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.53 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.50 (s, 2H), 2.86 - 2.92 (m, 1H), 2.73 - 2.77 (m, 2H), 1.85 - 2.01 (m, 2H), 1.72 - 1.77 (m, 2H), 1.09 - 1.38 (m, 4H), 0.94 (d, $J = 6.2$ Hz, 6H)。ESI/APCI MS m/z 437 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【0389】

実施例101. 2-(4-(1H-テトラゾール-5-イル)メチル)フェニル)-5,7-ジメトキシキナゾリン-4(3H)-オンの製造

【化153】



4-シアノメチル安息香酸メチルエステル (2.63 g、15 mmol) の無水トルエ

ン (1 0 0 m L) 溶液に、アジ化ナトリウム (1 . 9 5 g 、 3 0 m m o l) およびトリエチルアミン塩酸塩 (4 . 1 3 g 、 3 0 m m o l) を加えた。反応混合物を窒素下にて 1 0 0 で 2 4 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、次いで水 (2 × 1 0 0 m L) で抽出した。水層を濃 H C l でおおよそ p H 4 まで酸性化した。白色固体を濾別し、水で洗浄し、4 0 で一晩真空乾燥し、メチル - 4 - (1 H - テトラゾール - 5 - イルメチル) ベンゾエート (2 . 8 8 g 、 8 8 %) をオフホワイト固体として得た。

【 0 3 9 0 】

水素化アルミニウムリチウム (0 . 1 4 2 g 、 3 . 7 5 m m o l) を、還流冷却器を装着した乾燥した三つ口のフラスコに入れた。無水エーテル (1 0 m L) を加えた。メチル - 4 - (1 H - テトラゾール - 5 - イルメチル) ベンゾエート (0 . 6 5 4 g 、 3 . 0 m m o l) の無水 T H F (5 m L) 溶液を滴下した。添加終了後、混合物を 2 時間加熱還流した。次いで、反応混合物を 0 まで冷却し、水 (1 0 m L) および 1 5 % 水酸化ナトリウム溶液 (1 0 m L) を慎重に添加することによってクエンチした。反応混合物を 3 0 分間攪拌し、次いで室温まで温めた。水相を p H 4 まで酸性化し、2 日間放置した。白色沈殿物が形成され、濾別し、水で洗浄し、真空乾燥し、[4 - (1 H - テトラゾール - 5 - イルメチル) - フェニル] - メタノールを白色固体として得た。収量 : 0 . 2 9 0 g (5 1 %) 。

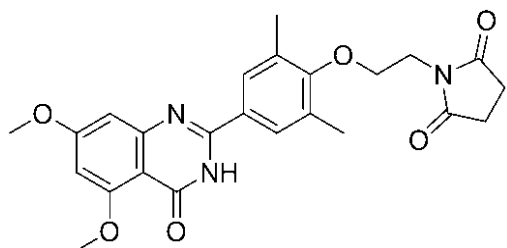
【 0 3 9 1 】

I B X (0 . 4 3 7 g 、 1 . 5 6 2 m m o l) を無水 D M S O (5 m L) に溶解し、[4 - (1 H - テトラゾール - 5 - イルメチル) - フェニル] - メタノール (0 . 2 7 0 g 、 1 . 5 6 2 m m o l) を加えた。反応混合物を窒素下にて室温で 4 時間攪拌した。水 (2 0 m L) を加えた。白色沈殿物を濾別し、水で洗浄し、真空乾燥した。粗化合物をメタノール (2 0 m L) と混合し、3 0 分間攪拌し、その後濾過した。濾液を濃縮し、4 - (1 H - テトラゾール - 5 - イルメチル) - ベンズアルデヒドを白色固体として得た。収量 : 0 . 2 6 7 g (9 9 %) 。 2 - アミノ - 4 , 6 - ジメトキシベンズアミド (0 . 1 5 7 g 、 0 . 8 m m o l) の N , N - ジメチルアセトアミド (5 m L) 溶液に、4 - (1 H - テトラゾール - 5 - イルメチル) - ベンズアルデヒド (0 . 2 6 0 g 、 1 . 4 m m o l) 、亜硫酸水素ナトリウム (5 8 . 5 % 、 0 . 1 5 9 g 、 0 . 8 8 m m o l) および p - トルエンスルホン酸 (1 9 m g 、 0 . 0 8 m m o l) を加えた。反応混合物を 1 5 0 で 3 時間攪拌し、次いで室温まで冷却した。次いで水 (4 0 m L) を加えた。黄色沈殿物が形成され、濾別し、水および少量のメタノールで洗浄した。それをエーテル中の 1 0 % メタノールでトリチュレートし、0 . 1 0 7 g の固体を得、それを分取 H P L C によってさらに精製し、表題化合物 (0 . 0 8 2 g 、 2 8 %) を白色固体として得た。M S (E S) m / z : 3 6 5 . 1 (M + 1) 。 M P 2 9 5 ~ 2 9 6 。

【 0 3 9 2 】

実施例 1 0 2 . 1 - (2 - (4 - (5 , 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) - 2 , 6 - ジメチルフェノキシ) エチル) ピロリジン - 2 , 5 - ジオンの製造

【 化 1 5 4 】



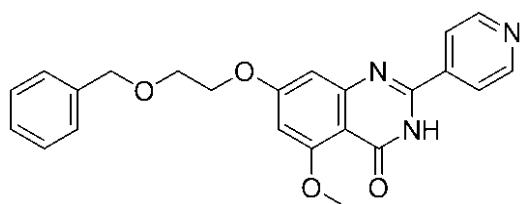
2 - [4 - (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - 3 , 5 - ジメチル - フェニル] - 5 , 7 - ジメトキシ - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (0 . 5 0 g 、 1 . 3 5 m m o l) の無水 T H F (2 0 m L) 溶液に、トリフェニルホスフィン (0 . 5 3 g 、 2 . 0 2 m m o l) 、ピロリジン - 2 , 5 - ジオン (0 . 2 0 g 、 2 . 0 2 m m o l) 、および N , N - ジイソプロピル

エチルアミン (0.44 g、3.38 mmol) を加えた。この攪拌溶液に、ジエチルアゾジカルボキシレート (0.35 g、2.02 mmol) を加えた。反応混合物を窒素下に室温で8時間攪拌した。酢酸エチル (400 mL) を加えた。有機相を分離し、水 (100 mL) で洗浄し、次いで食塩水 (100 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒を減圧下で除去した。粗物質をSimpliflashシステム (溶出液として4:96のメタノール: CH_2Cl_2) によって精製し、表題化合物を白色固体として得た。収量: 0.3 g (49%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 9.30 (br s, 1H), 7.66 (s, 2H), 6.82 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.46 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.92 (s, 4H), 2.78 (s, 4H), 2.31 (s, 6H)。MS (ES) m/z : 452.51 (M+1) (100%)。

【0393】

実施例103. 7-(2-(ベンジルオキシ)エトキシ)-5-メトキシ-2-(ピリジン-4-イル)キナゾリン-4(3H)-オンの製造

【化155】



2-アミノ-4,6-ジフルオロ-ベンズアミド (0.50 g、2.9 mmol) およびピリジン-4-カルバルデヒド (0.35 g、3.2 mmol) のN,N-ジメチルアセトアミド (10 mL) 中攪拌溶液に、亜硫酸水素ナトリウム (0.63 g、3.5 mmol) およびp-トルエンスルホン酸 (0.06 g、0.3 mmol) を加え、反応混合物を115で16時間攪拌した。溶媒を真空蒸発させ、水を加え、沈殿した固体を濾別し、5,7-ジフルオロ-2-ピリジン-4-イル-3H-キナゾリン-4-オンを黄色固体として得、さらに精製することなく次のステップに用いた。収量: 0.4 g (53%)。

【0394】

5,7-ジフルオロ-2-ピリジン-4-イル-3H-キナゾリン-4-オン (0.20 g、0.80 mmol) のDMF (3 mL) 懸濁液に、ナトリウムメトキシドのメタノール溶液 (0.43 g、8.0 mmol) を加え、反応混合物を室温で16時間攪拌した。水を加え、混合物を酢酸でおよそpH 4~5まで酸性化し、沈殿した固体を濾別し、7-フルオロ-5-メトキシ-2-ピリジン-4-イル-3H-キナゾリン-4-オンを黄色がかった固体として得た。収量: 0.20 g (83%)。

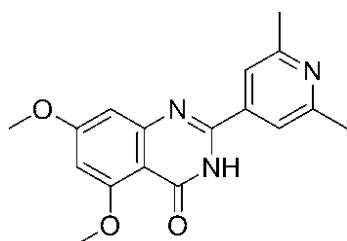
【0395】

2-ベンジルオキシ-エタノール (2 mL) のジメチルスルホキシド (3 mL) 溶液に、水素化ナトリウム (0.30 g、7.4 mmol) を分割して加え、反応混合物を室温で45分間攪拌した。この混合物に7-フルオロ-5-メトキシ-2-ピリジン-4-イル-3H-キナゾリン-4-オン (0.20 g、0.74 mmol) を加え、反応混合物を80で16時間加熱した。水を加え、混合物を酢酸でおよそpH 4~5まで酸性化し、沈殿した固体を濾別し、粗生成物を得、分取HPLCによって精製し、表題化合物を淡黄色固体として得た。収量: 0.12 g (40%)。MP 228.2~229.9。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 12.29 (s, 1H), 8.77 (d, 2H), 8.08 (d, 2H), 7.36 (m, 5H), 6.82 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.32 (t, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.83 (t, 2H)。MS (ES⁺) m/z : 404.51 (M+1)。

【0396】

実施例104. 2-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)-5,7-ジメトキシキナゾリン-4(3H)-オンの製造

【化 1 5 6】



2, 6 - ルチジン N - オキシド (2 4 . 0 g 、 0 . 2 0 m o l) の無水ジクロロメタン (4 0 0 m L) 溶液を、窒素雰囲気下にて室温でトリメチルオキソニウムテトラフルオロボレート (2 9 . 6 g 、 0 . 2 0 m o l) に加え、反応混合物を室温で3時間攪拌した。混合物を真空濃縮し、粗生成物 1 - メトキシ - 2 , 6 - ジメチル - ピリジニウムテトラフルオロボレートを得た。

10

【 0 3 9 7 】

粗生成物を MeOH (3 0 0 m L) に溶解し、窒素下で加熱還流した。次いで、過硫酸アンモニウム (1 4 . 2 g 、 0 . 0 6 m o l) の水 (5 7 m L) 溶液を加えた。混合物を還流下で16時間攪拌すると、TLCは反応終了を示した。溶媒の半分を真空中で除去し、次いで10% NaOH水溶液でクエンチしてpH7にし、真空中で蒸発乾固させた。残渣をメタノールに溶解し、濾過し、濾液を真空濃縮し、粗化合物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 2 3 0 - 4 0 0 メッシュ ; 溶出液として CH₂Cl₂ 中の 5 ~ 1 5 % メタノール) によって精製し、4 - ヒドロキシメチル - 2 , 6 - ジメチルピリジン白色固体として得た。収量 : 1 1 . 0 g (4 0 . 0 %) 。

20

【 0 3 9 8 】

4 - ヒドロキシメチル - 2 , 6 - ジメチルピリジン (1 . 0 0 g 、 7 . 2 8 m m o l) をエタノール (2 0 m L) に溶解し、活性 MnO₂ (2 . 2 4 g 、 2 1 . 8 m m o l) を加え、反応混合物を17時間還流した。混合物を冷却し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル 2 3 0 - 4 0 0 メッシュ ; 溶出液としてヘキサン中の 2 0 % 酢酸エチル) によって精製し、2 , 6 - ジメチル - 4 - ピリジナルボキシアルデヒドを黄色油状物として得た。収量 : 0 . 1 4 g (1 4 %) 。

【 0 3 9 9 】

30

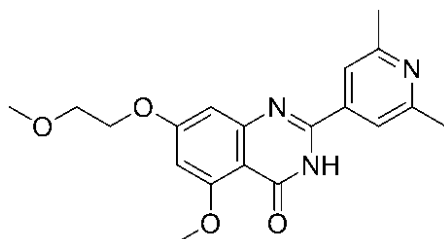
2 , 6 - ジメチルピリジン - 4 - カルバルデヒド (0 . 1 4 g 、 1 . 0 0 m m o l) の N , N - ジメチルアセトアミド (1 0 m L) 溶液に、2 - アミノ - 4 , 6 - ジメトキシベンズアミド (0 . 2 0 g 、 1 . 0 0 m m o l) 、亜硫酸水素ナトリウム (0 . 2 1 g 、 2 . 0 0 m m o l) 、および p - トルエンスルホン酸 (0 . 2 8 g 、 1 . 5 0 m m o l) を加えた。反応混合物を窒素下にて110℃で16時間攪拌した。室温まで冷却後、溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣を酢酸エチルに溶解し、飽和 NaHCO₃ 溶液 (3 0 m L) 、水 (3 0 m L) 、および食塩水 (3 0 m L) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を蒸発させ、残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 2 3 0 - 4 0 0 メッシュ ; 溶出液としてジクロロメタン中の 2 ~ 5 % メタノール) によって精製し、表題化合物を黄色固体として得た。収量 : 0 . 0 3 0 g (1 0 %) 。 MP 2 9 1 ~ 2 9 2 °C 。 ¹H NMR (4 0 0 MHz , CDCl₃) : 9 . 8 6 (br s , 1 H) , 7 . 6 0 (s , 2 H) , 6 . 8 7 (d , J = 2 . 2 Hz , 1 H) , 6 . 5 3 (d , J = 2 . 2 Hz , 1 H) , 3 . 9 9 (s , 3 H) , 3 . 9 5 (s , 3 H) , 2 . 6 6 (s , 6 H) 。 MS (ES) m / z : 3 1 2 . 5 0 (M + 1) (1 0 0 %) 。

40

【 0 4 0 0 】

実施例 1 0 5 . 2 - (2 , 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) キナゾリン - 4 (3 H) - オンの製造

【化 1 5 7】



2, 6 - ジメチル - ピリジン - 4 - イル) - メタノール (1.00 g、7.30 mmol) のアセトニトリル (20 mL) 懸濁液に、1, 2 - ベンズヨードキソール - 3 (1H) - オン - 1 - ヒドロキシ - 1 - オキシド (IBX) (2.00 g、7.30 mmol) を加え、反応混合物を 6 時間還流した。固体を濾別し、アセトニトリルで洗浄した。濾液を真空蒸発させ、2, 6 - ジメチル - ピリジン - 4 - カルバルデヒドを褐色液体として得た。収量：0.81 g (82%)。

【0401】

2 - アミノ - 4, 6 - ジフルオロ - ベンズアミド (1.03 g、6.00 mmol) および 2, 6 - ジメチル - ピリジン - 4 - カルバルデヒド (0.81 g、6.00 mmol) の N, N - ジメチルアセトアミド (15 mL) 中攪拌溶液に、亜硫酸水素ナトリウム (58.5 wt%, 1.31 g、7.20 mmol)、および p - トルエンスルホン酸一水和物 (0.11 g、0.60 mmol) を加え、反応混合物を 115 ° で 16 時間攪拌した。溶媒を真空蒸発させ、水を加え、沈殿した固体を濾過し、2 - (2, 6 - ジメチル - ピリジン - 4 - イル) - 5, 7 - ジフルオロ - 3 H - キナゾリン - 4 - オンを黄色固体として得、さらに精製することなく次のステップに用いた。収量：0.72 g (42%)。

【0402】

2 - (2, 6 - ジメチル - ピリジン - 4 - イル) - 5, 7 - ジフルオロ - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (0.72 g、2.51 mmol) の DMF (10 mL) 懸濁液に、ナトリウムメトキシドのメタノール溶液 (25 wt%, 1.36 g、25.1 mmol) を加え、反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。水を加え、混合物を酢酸でおよそ pH 4 ~ 5 まで酸性化し、沈殿した固体を濾過し、真空乾燥し、2 - (2, 6 - ジメチル - ピリジン - 4 - イル) - 7 - フルオロ - 5 - メトキシ - 3 H - キナゾリン - 4 - オンを淡黄色固体として得た。収量：0.28 g (37%)。

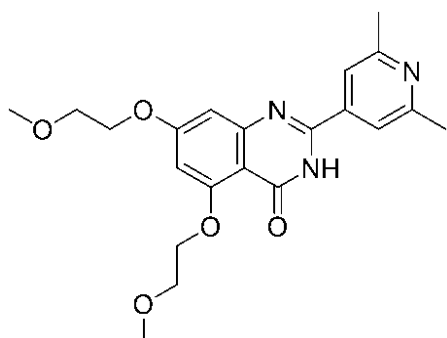
【0403】

2 - メトキシエタノール (3 mL) のジメチルスルホキシド (8 mL) 溶液に、水素化ナトリウム (鉱油中の 60% 懸濁液、0.40 g、9.40 mmol) を分割して加え、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。この反応混合物に 2 - (2, 6 - ジメチル - ピリジン - 4 - イル) - 7 - フルオロ - 5 - メトキシ - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (0.28 g、0.94 mmol) を加え、反応混合物を 90 ° で 16 時間攪拌した。水を加え、酢酸でおよそ pH 4 ~ 5 まで酸性化し、沈殿した固体を濾過し、粗生成物を得、分取 HPLC によって精製し、表題化合物を白色固体として得た。収量：0.12 g (36%)。MP 228.8 ~ 230.4 °C。MS (ES) m/z: 356.05 (M⁺ + 1)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 10.45 (s, 1H), 7.65 (s, 2H), 6.85 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.27 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.82 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.49 (s, 3H), 2.66 (s, 6H)。

【0404】

実施例 106. 2 - (2, 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 5, 7 - ビス(2 - メトキシエトキシ)キナゾリン - 4 (3H) - オンの製造

【化 1 5 8】



2, 6 - ジメチル - ピリジン - 4 - イル) - メタノール (1.00 g、7.30 mmol) のアセトニトリル (20 mL) 懸濁液に 1, 2 - ベンズヨードキソール - 3 (1H) - オン - 1 - ヒドロキシ - 1 - オキシド (IBX) (2.00 g、7.30 mmol) を加え、反応混合物を 6 時間還流した。固体を濾別し、アセトニトリルで洗浄した。濾液を真空蒸発させ、2, 6 - ジメチル - ピリジン - 4 - カルバルデヒドを褐色液体として得た。収量：0.81 g (82%)。

【0405】

2 - アミノ - 4, 6 - ジフルオロ - ベンズアミド (1.03 g、6.00 mmol) および 2, 6 - ジメチル - ピリジン - 4 - カルバルデヒド (0.81 g、6.00 mmol) の N, N - ジメチルアセトアミド (15 mL) 中攪拌溶液に、亜硫酸水素ナトリウム (58.5 wt%, 1.31 g、7.20 mmol) および p - トルエンスルホン酸一水和物 (0.11 g、0.60 mmol) を加え、反応混合物を 115 ° で 16 時間攪拌した。溶媒を真空蒸発させ、水を加え、沈殿した固体を濾過し、2 - (2, 6 - ジメチル - ピリジン - 4 - イル) - 5, 7 - ジフルオロ - 3H - キナゾリン - 4 - オンを黄色固体として得、さらに精製することなく次のステップに用いた。収量：0.72 g (42%)。

【0406】

2 - (2, 6 - ジメチル - ピリジン - 4 - イル) - 5, 7 - ジフルオロ - 3H - キナゾリン - 4 - オン (0.72 g、2.51 mmol) の DMF (10 mL) 懸濁液に、ナトリウムメトキシドのメタノール溶液 (25 wt%, 1.36 g、25.1 mmol) を加え、反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。水を加え、混合物を酢酸でおよそ pH 4 ~ 5 まで酸性化し、沈殿した固体を濾過し、真空乾燥し、2 - (2, 6 - ジメチル - ピリジン - 4 - イル) - 7 - フルオロ - 5 - メトキシ - 3H - キナゾリン - 4 - オンを淡黄色固体として得た。収量：0.28 g (37%)。

【0407】

2 - メトキシエタノール (3 mL) のジメチルスルホキシド (8 mL) 溶液に、水素化ナトリウム (鉱油中の 60% 懸濁液、0.40 g、9.40 mmol) を分割して加え、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。この反応混合物に 2 - (2, 6 - ジメチル - ピリジン - 4 - イル) - 7 - フルオロ - 5 - メトキシ - 3H - キナゾリン - 4 - オン (0.28 g、0.94 mmol) を加え、反応混合物を 90 ° で 16 時間攪拌した。水を加え、混合物を酢酸でおよそ pH 4 ~ 5 まで酸性化し、沈殿した固体を濾過し、粗生成物を得、分取 HPLC によって精製し、表題化合物を得た。収量：0.03 g (8%)。MP 149.8 ~ 151.4 °C。MS (ES) m/z: 400.13 (M⁺ + 1)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.54 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.24 (m, 4H), 3.87 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.81 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.49 (br s, 6H), 2.65 (s, 6H)。

【0408】

実施例 107. 2 - (2, 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 7 - メトキシ - 5 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ) キナゾリン - 4 (3H) - オンの製造

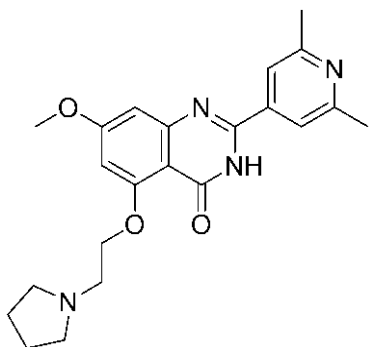
10

20

30

40

【化 1 5 9】



10

2, 6 - ジメチル - ピリジン - 4 - カルバルデヒド (0.99 g、7.32 mmol) および 2 - アミノ - 4, 6 - ジフルオロベンズアミド (1.26 g、7.32 mmol) の N, N - ジメチルアセトアミド (20 mL) 溶液に、亜硫酸水素ナトリウム (58.5 wt %、1.59 g、8.78 mmol) および p - トルエンスルホン酸 (0.21 g、1.09 mmol) を加えた。反応混合物を窒素下に 115 ° で 16 時間攪拌した。室温まで冷却後、溶媒を減圧下で蒸発させた。水 (50 mL) を加え、沈殿した固体を濾過し、水で洗浄し、真空乾燥し、2 - (2, 6 - ジメチル - ピリジン - 4 - イル) - 5, 7 - ジフルオロ - 3 H - キナゾリン - 4 - オンを黄色固体として得た。収量 : 0.63 g (30 %)

【 0 4 0 9 】

20

2 - ピロリジン - 1 - イル - エタノール (5.09 g、44.2 mmol) の DMF (10 mL) 溶液に、水素化ナトリウム (鉱油中の 60 % 懸濁液、0.88 g、22.1 mmol) を少量ずつ加え、反応混合物を室温で 30 分間攪拌した。この混合物に 2 - (2, 6 - ジメチル - ピリジン - 4 - イル) - 5, 7 - ジフルオロ - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (0.63 g、2.21 mmol) を加え、反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。水 (20 mL) を加え、混合物を酢酸でおよそ pH 6 まで中和した。溶媒を蒸発させ、残渣を酢酸エチルに溶解し、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空濃縮した。粗化合物を Simpliflash システム (溶出液として CH₂Cl₂ 中の 0 ~ 4 % メタノール) によって精製し、2 - (2, 6 - ジメチル - ピリジン - 4 - イル) - 7 - フルオロ - 5 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - 3 H - キナゾリン - 4 - オンを黄色固体として得た。収量 : 0.61 g (72 %)。

30

【 0 4 1 0 】

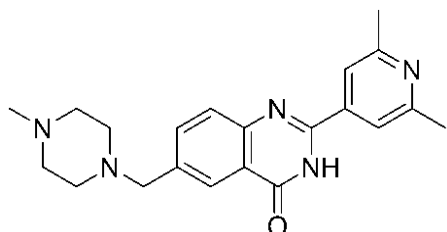
2 - (2, 6 - ジメチル - ピリジン - 4 - イル) - 7 - フルオロ - 5 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (0.30 g、0.80 mmol) の無水 DMF (5 mL) 溶液に、ナトリウムメトキシドのメタノール溶液 (25 wt %、0.43 g、8.00 mmol) を加え、反応混合物を 70 ° で 16 時間攪拌した。室温まで冷却後、水 (10 mL) を加え、混合物を酢酸でおよそ pH 6 まで中和した。溶媒を蒸発させ、残渣を Simpliflash システム (溶出液として CH₂Cl₂ 中の 2 % メタノール、次いで 4 % の 7.0 M アンモニアのメタノールおよび CH₂Cl₂ 中溶液) によって精製し、表題化合物を黄色固体として得た。収量 : 0.100 g (32 %)。MP 190 ~ 191 °。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 7.59 (s, 2 H), 6.86 (d, J = 1.95 Hz, 1 H), 6.53 (d, J = 1.95 Hz, 1 H), 4.25 (t, J = 6.05 Hz, 2 H), 3.93 (s, 3 H), 3.03 (t, J = 6.24 Hz, 2 H), 2.69 (br s, 4 H), 2.64 (s, 6 H), 1.93 - 1.70 (m, 4 H)。MS (ES⁺) m/z : 395.22 (M + 1) and 298.12 (100 %)

40

【 0 4 1 1 】

実施例 108 . 2 - (2, 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 6 - ((4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オンの製造

【化 160】



5 - メチル - 2 - ニトロ安息香酸 (45.0 g、0.248 mol) および炭酸カリウム (138.2 g、1.0 mol) のアセトニトリル (700 mL) 中混合物に、ヨウ化メチル (78 mL、1.25 mol) を加えた。反応混合物を室温で12時間攪拌し、次いで溶液を濾過した。濾液を減圧濃縮した。得られた固体を酢酸エチルに溶解し、水および食塩水で洗浄した。粗5 - メチル - 2 - ニトロ安息香酸メチルエステルは、さらに精製することなく次のステップに用いた。収量：27.1 g (56%)。

【0412】

5 - メチル - 2 - ニトロ安息香酸メチルエステル (27.1 g、138.8 mmol) を四塩化炭素 (500 mL) に溶解し、N - ブロモコハク酸イミド (29.6 g、166.6 mmol) を加え、次いで過酸化ベンゾイル (6.72 g、27.7 mmol) を加えた。混合物を照射し、穏やかに4時間還流した。次いで、混合物を冷却し、濃縮し、次いでカラムクロマトグラフィー (シリカゲル230 - 400メッシュ；溶出液としてヘキサン中の10%酢酸エチル) によって精製し、5 - ブロモメチル - 2 - ニトロ安息香酸メチルエステルを得た。収量：17.9 g (47%)。

【0413】

5 - ブロモメチル - 2 - ニトロ安息香酸メチルエステル (3.00 g、10.9 mmol) の CH_2Cl_2 (100 mL) 溶液に、トリエチルアミン (3.30 g、33.0 mmol) および1 - メチルピペラジン (3.30 g、33.0 mmol) を加えた。混合物を窒素下にて50℃で16時間加熱し、次いで濃縮し、粗5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イルメチル) - 2 - ニトロ安息香酸メチルエステルを得、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル230 - 400メッシュ；溶出液としてジクロロメタン中の1~5%メタノール) によって精製した。収量：3.0 g (93%)。それをさらに1M HClのエーテル溶液中で攪拌することによってその塩酸塩 (3.7 g) に変換し、濾過によって単離した。

【0414】

5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イルメチル) - 2 - ニトロ安息香酸メチルエステル塩酸塩 (3.70 g、10.0 mmol) の酢酸 (50 mL) 溶液に鉄粉 (1.80 g、32.1 mmol) を加え、混合物を70℃で2時間攪拌すると、TLCは反応終了を示した。混合物を冷却し、濃縮し、残渣を7Nアンモニアのメタノール (50 mL) 溶液に入れ、濾過した。濾液を蒸発乾固させ、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル230 - 400メッシュ；溶出液としてジクロロメタン中の5~10%メタノール) によって精製した。収量：4.3 g (粗生成物)。粗2 - アミノ - 5 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) 安息香酸メチルエステルは、さらに精製することなく次のステップに用いた。

【0415】

2 - アミノ - 5 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) 安息香酸メチルエステル (4.30 g、10.0 mmol) の水 (30 mL) およびメタノール (10 mL) 懸濁液に水酸化リチウム (1.26 g、30.0 mmol) を加え、混合物を室温で12時間攪拌した。付加量の水酸化リチウム (0.6 g、15.0 mmol) を加え、40℃で15時間加熱すると、TLCは反応終了を示した。混合物を冷却し、濃縮し、6N HClで残渣をpH~5に調整し、蒸発乾固させ、粗2 - アミノ - 5 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) 安息香酸を得た。収量：6.2 g (無機塩と共に)。これをさらに精製

10

20

30

40

50

することなく次のステップに用いた。

【0416】

2 - アミノ - 5 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) 安息香酸 (1.28 g の粗生成物、3.00 mmol) の THF (18 mL) および DMF (7 mL) 懸濁液に、EDCI (0.77 g、4.00 mmol)、および HOBt (0.50 g、3.30 mmol) を加え、室温で 20 分間攪拌した。次いで、N - メチルモルホリン (0.33 g、3.30 mmol) および NH₄OH (50 % v / v 水溶液、3.50 mL、50.0 mmol) を加えた。混合物を室温で 48 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 230 - 400 メッシュ ; 溶出液として 5 ~ 10 % の 2 M アンモニアのメタノールおよびジクロロメタン溶液) によって精製し、2 - アミノ - 5 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) ベンズアミドを白色固体として得た。収量 : 0.416 g (2 ステップで 55 %)。

10

【0417】

2, 6 - ジメチルピリジン - 4 - カルバルデヒド (0.14 g、1.00 mmol) の N, N - ジメチルアセトアミド (8 mL) 溶液に、2 - アミノ - 5 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) ベンズアミド (0.25 g、1.00 mmol)、亜硫酸水素ナトリウム (0.18 g、1.20 mmol)、および p - トルエンスルホン酸 (0.057 g、0.30 mmol) を加えた。反応混合物を窒素下にて 115 ° で 20 時間攪拌し、次いで室温まで冷却した。溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣をジクロロメタンに溶解し、飽和 NaHCO₃ で洗浄し、水で洗浄し、次いで食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を蒸発させ、残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 230 - 400 メッシュ ; 溶出液として 2 ~ 3 % の 7 M アンモニアのメタノールおよびジクロロメタン溶液) によって精製し、表題化合物を得た。収量 : 0.035 g (9.6 %)。MP 229 ~ 230 °。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 8.30 (br s, 1H), 7.88 (s, 2H), 7.84 (m, 2H), 3.66 (s, 2H), 2.72 (s, 6H), 2.50 (br s, 8H), 2.30 (s, 3H)。MS (ES) m/z : 364.17 (M + 1), 182.67 (100 %)。

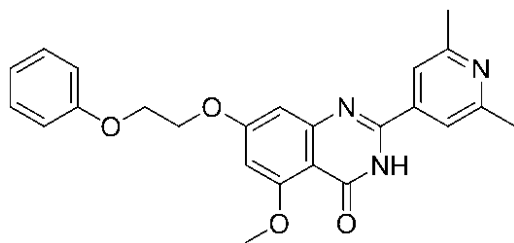
20

【0418】

実施例 109 . 2 - (2, 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - 7 - (2 - フェノキシエトキシ) キナゾリン - 4 (3H) - オンの製造

30

【化 161】



2 - フェノキシ - エタノール (0.90 g、6.50 mmol) の DMSO (5 mL) 溶液に、水素化ナトリウム (鉱油中の 60 % 懸濁液、0.16 g、4.00 mmol) を少量ずつ加えた。反応混合物を窒素下にて室温で 1 時間攪拌した。2 - (2, 6 - ジメチル - ピリジン - 4 - イル) - 7 - フルオロ - 5 - メトキシ - 3H - キナゾリン - 4 - オン (0.20 g、0.67 mmol) を加え、90 ° で 17 時間攪拌を継続した。次いで反応を室温まで冷却し、水 (100 mL) を加え、酢酸エチル (200 mL) で抽出した。有機相を食塩水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥した。溶媒を除去し、粗化合物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 230 - 400 メッシュ ; 溶出液として CH₂Cl₂ 中の 5 % メタノール) によって精製し、表題化合物を白色固体として得た。収量 : 70 mg (25 %)。MP 223 ~ 224 °。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 11.35 (s, 1H), 7.75 (s, 2H), 7.32 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.02 - 6.97 (m, 3H), 6.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 1

40

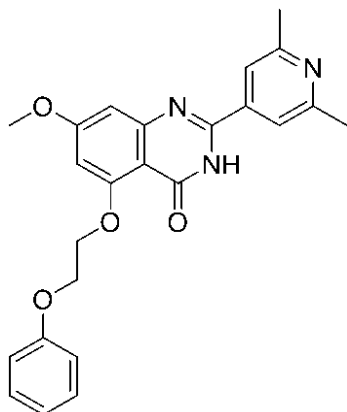
50

. 6 H z , 1 H) , 4 . 4 9 - 4 . 4 7 (m , 2 H) , 4 . 4 1 - 4 . 3 9 (m , 2 H) , 3 . 9 7 (s , 3 H) , 2 . 6 7 (s , 6 H) 。 M S (E S ⁺) m / z : 4 1 8 . 0 8 (M + 1) 。

【 0 4 1 9 】

実施例 1 1 0 . 2 - (2 , 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 7 - メトキシ - 5 - (2 - フェノキシエトキシ) キナゾリン - 4 (3 H) - オンの製造

【 化 1 6 2 】



10

2 , 6 - ルチジン N - オキシド (4 1 . 6 g 、 0 . 3 3 7 m o l 、 1 . 0 当量) の乾燥 D C M (6 5 0 m L) 溶液をトリメチルオキソニウムテトラフルオロボレート (5 0 . 0 g 、 0 . 3 3 7 m o l 、 1 . 0 当量) を含有するフラスコに窒素雰囲気下にて室温で加えた。混合物を室温で 3 . 0 時間攪拌し、次いで真空濃縮し、7 8 g の粗 4 - ヒドロキシメチル - 2 , 6 - ジメチルピリジンを得た。粗生成物をメタノール (5 0 0 m L) に溶解し、溶液を窒素雰囲気下にて加熱還流し、次いで過硫酸アンモニウム (2 4 . 6 g 、 0 . 1 0 1 m o l) の水 (1 0 0 m L) 溶液を滴下した。混合物を 1 6 時間還流攪拌すると、T L C は反応終了を示した。溶媒の半分を真空中で除去し、次いで 1 0 % N a O H 溶液でクエンチしておよそ p H 7 にし、蒸発乾固させた。残渣をメタノールに溶解し、濾過し、濾液を真空濃縮し、カラムクロマトグラフィー (メタノール : D C M = 5 ~ 1 5 % で溶出) によって精製し、表題化合物を白色固体として得た。収量 : 2 4 . 7 g (5 2 %) 。

20

【 0 4 2 0 】

4 - ヒドロキシメチル - 2 , 6 - ジメチルピリジン (2 4 . 7 g 、 1 8 0 m m o l 、 1 . 0 当量) を D M S O (2 0 0 m L) に溶解し、I B X (5 3 . 0 g 、 1 8 9 m m o l 、 1 . 0 5 当量) を分割して加え、混合物を室温で 2 時間攪拌すると、T L C は反応終了を示した。混合物を濾過し、水およびエーテルで洗浄した。濾液をエーテル (4 × 1 5 0 m L) で抽出し、合わせた抽出液を水および食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、粗生成物を得、カラムクロマトグラフィー (溶出液としてヘキサン中の 2 0 % エーテル) によって精製し、2 , 6 - ジメチル 4 - ピリジンカルボキシアルデヒドを黄色油状物として得た。収量 : 2 0 . 0 g (8 2 %) 。

30

【 0 4 2 1 】

2 , 6 - ジメチル - ピリジン - 4 - カルバルデヒド (5 . 0 g 、 3 6 . 5 m m o l) および 2 - アミノ - 4 , 6 - ジフルオロベンズアミド (6 . 2 8 g 、 3 6 . 5 m m o l) の N , N - ジメチルアセトアミド (8 0 m L) 溶液に、亜硫酸水素ナトリウム (7 . 9 5 g 、 4 3 . 8 m m o l) および p - トルエンスルホン酸 (0 . 7 g 、 3 . 6 5 m m o l) を加えた。反応混合物を窒素下にて 1 1 5 °C で 1 6 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水で希釈し、沈殿物を濾過によって収集し、飽和 N a H C O ₃ および食塩水で洗浄し、真空乾燥し、2 - (2 , 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 5 , 7 - ジフルオロ - 3 H - キナゾリン - 4 - オンを白色固体として得た。収量 : 2 . 8 2 g (2 6 . 8 %) 。

40

【 0 4 2 2 】

2 - フェノキシエタノール (4 . 8 1 g 、 3 4 . 8 m m o l) の D M F (2 0 m L) 溶液に、水素化ナトリウム (鉱油中の 6 0 % 懸濁液、0 . 7 0 g 、 1 7 . 4 m m o l) を分割し

50

て加え、反応混合物を室温で1時間攪拌した。この混合物に2-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)-5,7-ジフルオロ-3H-キナゾリン-4-オン(0.50g、1.74mmol)を加え、反応混合物を室温で16時間攪拌した。水(1mL)を加え、酢酸でおよそpH6~7まで中和し、濃縮し、酢酸エチルに溶解し、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中の50%酢酸エチル、次いでDCM中の5%メタノールで溶出)によって精製し、2-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)-7-フルオロ-5-(2-フェノキシエトキシ)-3H-キナゾリン-4-オンを淡黄色固体として得た。収量:0.59g(83%)。

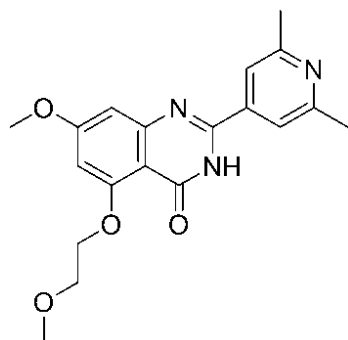
【0423】

2-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)-7-フルオロ-5-(2-フェノキシエトキシ)-3H-キナゾリン-4-オン(0.59g、1.45mmol)のDMF(10mL)懸濁液にナトリウムメトキシドのメタノール溶液(25wt%、3.15g、14.5mmol)を加え、反応混合物をおよそ70~80℃で48時間攪拌し、次いで室温まで冷却した。水(1mL)を加え、混合物を酢酸でおよそpH6~7まで中和し、濃縮し、DCMに溶解し、水および食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空濃縮し、残渣をカラムに通し(DCM中の2%メタノールで溶出)、0.12gの所望の生成物を得た。粗生成物をアセトニトリルで洗浄し、次いでジオキサン中で可溶化し、水を加えることによって沈殿させ、表題化合物を白色固体として得た。収量:70mg(11%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 12.08(br s, 1H), 7.77(s, 2H), 7.31(t, J=7.81Hz, 2H), 7.04(d, J=8.20Hz, 2H), 6.96(t, J=7.42Hz, 1H), 6.83(d, J=1.56Hz, 1H), 6.69(s, 1H), 4.40-4.53(m, 2H), 3.90(s, 3H), 3.33(s, 6H)。MS(ES⁺) m/z: 418.14(M+1)⁺; MP 172.3~173.2℃。

【0424】

実施例111. 2-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)-7-メトキシ-5-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4(3H)-オンの製造

【化163】



2-メトキシエタノール(2.65g、34.8mmol)のDMF(38mL)溶液に、水素化ナトリウム(鉱油中の60%懸濁液、0.70g、17.4mmol)を分割して加え、反応混合物を室温で0.5時間攪拌した。この混合物に2-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)-5,7-ジフルオロ-3H-キナゾリン-4-オン(0.50g、1.74mmol)を加え、反応混合物を室温で16時間攪拌した。水(1.5mL)を加え、混合物を酢酸でおよそpH6~7まで中和し、濃縮し、酢酸エチル(200mL)に溶解し、水および食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空濃縮した。残渣をヘキサンで洗浄し、2-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)-7-フルオロ-5-(2-メトキシエトキシ)-3H-キナゾリン-4-オンを蒼白色固体として得た。収量:0.52g(87%)。

【0425】

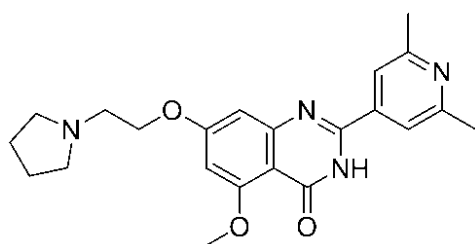
2-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)-7-フルオロ-5-(2-メトキシエトキシ)-3H-キナゾリン-4-オン(0.42g、1.22mmol)のDMF(10

mL) 懸濁液に、ナトリウムメトキシドのメタノール溶液 (25 wt %, 2.8 g、12.8 mmol) を加え、反応混合物を 70 °C で 16 時間攪拌し、次いで室温まで冷却した。水 (1 mL) を加え、混合物を酢酸でおよそ pH 6 まで中和し、水 (50 mL) で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出液を水および食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空濃縮し、0.30 g の粗化合物を得た。アセトン: Et₂O (1:3) 中の結晶化によるさらなる精製によって、表題化合物を白色固体として得た。収量: 91 mg (15%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 10.08 (br s, 1H), 7.60 (br s, 2H), 6.87 (d, J = 1.95 Hz, 2H), 6.55 (d, J = 1.95 Hz, 2H), 4.25 (t, J = 4.88 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.83 (d, J = 4.29 Hz, 2H), 3.44 (s, 3H), 2.64 (s, 6H)。MS (ES⁺) m/z: 356.11 (M+1)⁺

【0426】

実施例 112. 2-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)-5-メトキシ-7-(2-(ピロリジン-1-イル)エトキシ)キナゾリン-4(3H)-オンの製造

【化164】



2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-メタノール (6.00 g、0.043 mol) のアセトニトリル (150 mL) 懸濁液に、1,2-ベンズヨードキソール-3(1H)-オン-1-ヒドロキシ-1-オキシド (IBX) (14.8 g、0.0503 mol) を加え、反応混合物を 2 時間還流した。固体を濾別し、アセトニトリルで洗浄した。濾液を真空蒸発させ、2,6-ジメチル-ピリジン-4-カルバルデヒドを褐色液体として得た。収量: 4.30 g (72.7%)。

【0427】

2-アミノ-4,6-ジフルオロ-ベンズアミド (4.00 g、0.0237 mol) および 2,6-ジメチル-ピリジン-4-カルバルデヒド (3.20 g、0.0237 mol) の N,N-ジメチルアセトアミド (15 mL) 中攪拌溶液に、亜硫酸水素ナトリウム (58.5 wt %, 5.05 g、0.0284 mol) および p-トルエンスルホン酸一水和物 (0.90 g、4.74 mmol) を加え、反応混合物を 130 °C で 16 時間攪拌した。溶媒を真空蒸発させ、水を加え、沈殿した固体を濾過し、2-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-5,7-ジフルオロ-3H-キナゾリン-4-オンを黄色固体として得、さらに精製することなく次のステップに用いた。収量: 3.70 g (42%)。

【0428】

2-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-5,7-ジフルオロ-3H-キナゾリン-4-オン (2.70 g、9.4 mmol) の DMF (15 mL) 懸濁液に、ナトリウムメトキシドのメタノール溶液 (25 wt %, 6.0 g、28.2 mmol) を加え、反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。水を加え、混合物を酢酸でおよそ pH 4~5 まで酸性化し、沈殿した固体を濾過し、真空乾燥し、粗 2-(2,6-ジメチル-ピリジン-4-イル)-7-フルオロ-5-メトキシ-3H-キナゾリン-4-オン (2.40 g) を得、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル 230-400 メッシュ; ジクロロメタン中の 2% メタノール溶液で溶出) によってさらに精製し、純粋な化合物を淡黄色固体として得た。収量: 0.35 g (12.4%)。

【0429】

2-ピロリジン-1-イル-エタノール (1.15 g、10 mmol) のジメチルスルホキシド (4 mL) 溶液に、水素化ナトリウム (鉱油中の 60% 懸濁液、0.20 g、5.

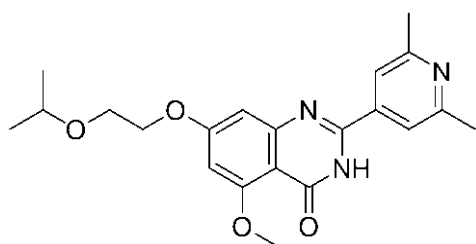
0 mmol) を分割して加え、反応混合物を室温で 20 分間攪拌した。この反応混合物に 2 - (2, 6 - ジメチル - ピリジン - 4 - イル) - 7 - フルオロ - 5 - メトキシ - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (0.30 g、1.0 mmol) を加え、反応混合物を 75 で 16 時間攪拌した。反応混合物をカラムに添加し、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル 230 - 400 メッシュ; ジクロロメタン中の 5 % の 7.0 M アンモニアのメタノール溶液で溶出) によって精製し、表題化合物を白色固体として得た。収量: 0.163 g (41.3 %)。MP 227 ~ 229。MS (ES) m/z: 395.15 ($M^+ + 1$)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.78 (s, 2H), 6.87 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.25 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.97 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.66 (s, 6H), 2.63 (m, 4H), 1.83 (m, 4H)。

10

【0430】

実施例 113. 2 - (2, 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 7 - (2 - イソプロポキシエトキシ) - 5 - メトキシキナゾリン - 4 (3H) - オンの製造

【化 165】



20

2 - (2, 6 - ジメチル - ピリジン - 4 - イル) - 5, 7 - ジフルオロ - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (0.97 g、3.38 mmol) の無水 DMF (10 mL) 懸濁液に、ナトリウムメトキシのメタノール溶液 (25 wt %, 1.09 g、20.3 mmol) を加えた。反応混合物が透明になった。反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。水 (100 mL) を加え、2 N HCl 水溶液でおよそ pH 6 まで中和した。分離した固体を濾過し、水 (50 mL) で洗浄し、真空乾燥し、オフホワイト固体を得た。収量: 0.94 g (93 %)。

【0431】

30

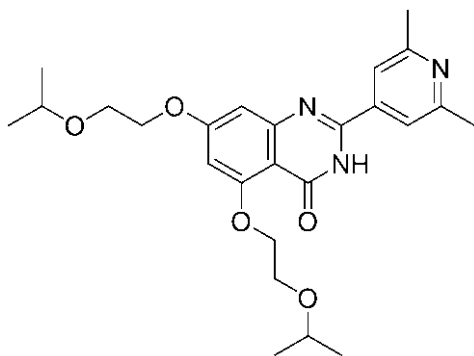
水素化ナトリウム (鉱油中の 60 % 懸濁液、0.24 g、6.00 mmol) の無水 DMSO (10 mL) 懸濁液に、窒素下にて室温で 2 - イソプロポキシ - エタノールを加えた。混合物を室温で 20 分間攪拌し、次いで 2 - (2, 6 - ジメチル - ピリジン - 4 - イル) - 7 - フルオロ - 5 - メトキシ - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (0.30 g、1.00 mmol) を加え、反応混合物を 80 で 16 時間攪拌し、次いで室温まで冷却した。水 (50 mL) を加え、混合物を酢酸エチルおよび THF (4 : 1、200 mL) の混合液で抽出した。有機相を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を蒸発させ、粗化合物を Simpliflash システム (溶出液として 3 : 15 : 82 のメタノール、酢酸エチルおよび ジクロロメタン) によって精製し、表題化合物を白色固体として得た。収量: 127 mg (33 %)。MP 188 ~ 189。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 11.14 (br s, 1H), 7.72 (s, 2H), 6.86 (d, J = 2.34 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 2.34 Hz, 1H), 4.35 - 4.15 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.89 - 3.79 (m, 2H), 3.78 - 3.64 (m, 1H), 2.66 (s, 6H), 1.23 (d, J = 5.85 Hz, 6H)。MS (ES⁺) m/z: 384.20 (100 %)。

40

【0432】

実施例 114. 2 - (2, 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 5, 7 - ビス (2 - イソプロポキシエトキシ) キナゾリン - 4 (3H) - オンの製造

【化 1 6 6】



10

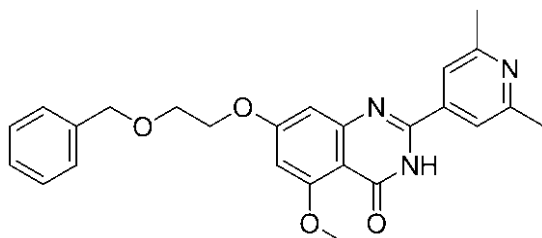
実施例 1 1 3 に記載された製法を用いて、表題化合物を白色固体として単離した。収量：1 2 4 m g (2 7 %)。MP 1 2 4 ~ 1 2 5 。 ^1H NMR (4 0 0 M H z , C D C 1 ₃) : 1 0 . 0 4 (b r s , 1 H) , 7 . 6 0 (s , 2 H) , 6 . 8 5 (d , J = 2 . 3 4 H z , 1 H) , 6 . 6 3 (d , J = 2 . 3 4 H z , 1 H) , 4 . 2 3 (t , J = 4 . 8 8 H z , 4 H) , 3 . 8 5 (d t , J = 1 0 . 5 4 \text{ and } 5 . 2 7 H z , 4 H) , 3 . 8 0 - 3 . 6 4 (m , 2 H) , 2 . 6 4 (s , 6 H) , 1 . 2 3 (d , J = 6 . 2 4 H z , 6 H) , 1 . 1 7 (d , J = 6 . 2 4 H z , 6 H)。MS (E S ⁺) m / z : 4 5 6 . 1 7 (1 0 0 %)。

【 0 4 3 3 】

20

実施例 1 1 5 . 7 - (2 - (ベンジルオキシ) エトキシ) - 2 - (2 , 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オンの製造

【化 1 6 7】



30

2 , 6 - ジメチル - ピリジン - 4 - イル) - メタノール (6 . 0 0 g 、 0 . 0 4 3 m o l) のアセトニトリル (1 5 0 m L) 懸濁液に、1 , 2 - ベンズヨードキソール - 3 (1 H) - オン - 1 - ヒドロキシ - 1 - オキシド (I B X) (1 4 . 8 g 、 0 . 0 5 0 3 m o l) を加え、反応混合物を 2 時間還流した。固体を濾別し、アセトニトリルで洗浄した。濾液を真空蒸発させ、2 , 6 - ジメチル - ピリジン - 4 - カルバルデヒドを褐色液体として得た。収量：4 . 3 0 g (7 2 . 7 %)。

【 0 4 3 4 】

2 - アミノ - 4 , 6 - ジフルオロ - ベンズアミド (4 . 0 0 g 、 0 . 0 2 3 7 m o l) および 2 , 6 - ジメチル - ピリジン - 4 - カルバルデヒド (3 . 2 0 g 、 0 . 0 2 3 7 m o l) の N , N - ジメチルアセトアミド (1 5 m L) 中攪拌溶液に、亜硫酸水素ナトリウム (5 8 . 5 w t % 、 5 . 0 5 g 、 0 . 0 2 8 4 m o l) 、 および p - トルエンスルホン酸一水和物 (0 . 9 0 g 、 4 . 7 4 m m o l) を加え、反応混合物を 1 3 0 で 1 6 時間攪拌した。溶媒を真空蒸発させ、水を加え、沈殿した固体を濾過し、2 - (2 , 6 - ジメチル - ピリジン - 4 - イル) - 5 , 7 - ジフルオロ - 3 H - キナゾリン - 4 - オンを黄色固体として得、さらに精製することなく次のステップに用いた。収量：3 . 7 0 g (5 4 . 3 %)。

40

【 0 4 3 5 】

2 - (2 , 6 - ジメチル - ピリジン - 4 - イル) - 5 , 7 - ジフルオロ - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (2 . 7 0 g 、 9 . 4 m m o l) の DMF (1 5 m L) 懸濁液に、ナトリウムメトキシドのメタノール溶液 (2 5 w t % 、 6 . 0 g 、 2 8 . 2 m m o l) を加え、反応混合物を室温で 1 6 時間攪拌した。水を加え、酢酸でおよそ pH 4 ~ 5 まで酸性化し、沈

50

殿した固体を濾過し、真空乾燥し、粗 2 - (2 , 6 - ジメチル - ピリジン - 4 - イル) - 7 - フルオロ - 5 - メトキシ - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (2.40 g) を得、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル 230 - 400 メッシュ ; ジクロロメタン中の 2 % メタノール溶液で溶出) によってさらに精製し、純粋な化合物を淡黄色固体として得た。収量 : 0.35 g (12.4 %)。

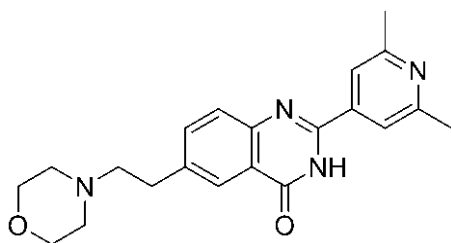
【 0 4 3 6 】

2 - ベンジルオキシ - エタノール (1.15 g、10.0 mmol) のジメチルスルホキシド (4 mL) 溶液に、水素化ナトリウム (鉱油中の 60 % 懸濁液、0.20 g、5.0 mmol) を分割して加え、反応混合物を室温で 20 分間攪拌した。この反応混合物に 2 - (2 , 6 - ジメチル - ピリジン - 4 - イル) - 7 - フルオロ - 5 - メトキシ - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (0.30 g、1.0 mmol) を加え、反応混合物を 85 ° で 24 時間攪拌した。水を加え、混合物を酢酸でおよそ pH 4 ~ 5 まで酸性化し、沈殿した固体を濾過し、粗生成物を得、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル 230 - 400 メッシュ ; ヘキサンおよび酢酸エチル 10 : 1 で溶出) によって精製し、表題化合物を白色固体として得た。収量 : 0.140 g (32.4 %)。MP 178 ~ 180 °。MS (ES) m/z : 432.18 (M⁺ + 1)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 10.90 (s, 1 H), 7.69 (s, 2 H), 7.29 - 7.40 (m, 5 H), 6.85 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 6.59 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 4.66 (s, 2 H), 4.29 (m, 2 H), 3.97 (s, 3 H), 3.89 (m, 2 H), 2.66 (s, 6 H)。

【 0 4 3 7 】

実施例 116 . 2 - (2 , 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 6 - (2 - モルホリノエチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オンの製造

【 化 1 6 8 】

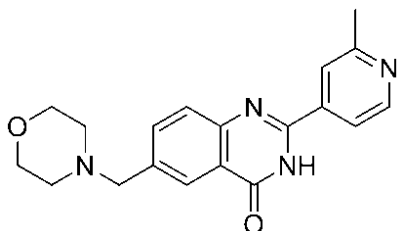


2 - アミノ - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エチル) - ベンズアミド (0.18 g、0.70 mmol) の N, N - ジメチルアセトアミド (7 mL) 溶液に、窒素雰囲気下にて 2 , 6 - ジメチル - ピリジン - 4 - カルバルデヒド (0.10 g、0.70 mmol)、亜硫酸水素ナトリウム (58.5 wt %, 0.15 g、1.40 mmol) および p - トルエンスルホン酸 (0.34 g、1.80 mmol) を加えた。生じた混合物を 120 ° で 16 時間加熱し、次いで室温まで冷却した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を塩化メチレン (100 mL) で希釈した。有機相を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、次いで水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。粗橙色固体 (0.21 g) をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 230 - 400 メッシュ ; 溶出液として 95 : 5 の塩化メチレンおよび MeOH) によって精製し、表題化合物を黄色固体として得た。収量 : 0.11 g (42 %)。MP 248.5 ~ 249.3 °。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 11.6 (s, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 7.87 - 7.76 (m, 3 H), 7.76 - 7.65 (m, 1 H), 3.76 (t, J = 4.49 Hz, 4 H), 2.99 (t, J = 8.01 Hz, 4 H), 2.71 (s, 6 H), 2.75 - 2.65 (m, 2 H), 2.56 (br s, 4 H)。MS (ES⁺) m/z : 363.16 (M + 1)。

【 0 4 3 8 】

実施例 117 . 2 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) - 6 - (モルホリノメチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オンの製造

【化 1 6 9】



n - ブチルリチウム（ヘキサン中の 1.6 M 溶液、6.32 mL、12.6 mmol）の THF（50 mL）溶液を、- 78 °C まで冷却した。4 - ブロモ - 2 - メチル - ピリジン（2.00 g、11.6 mmol）の無水 THF（5 mL）溶液を加えた。生じた混合物を 5 分間攪拌し、次いで無水 N, N - ジメチルホルムアミド（3.39 g、46.4 mmol）を加えた。溶液を - 78 °C で 90 分間攪拌し、飽和 NH₄Cl 水溶液（30 mL）でクエンチした。反応混合物を室温まで温めた。混合物を酢酸エチル（3 × 100 mL）で抽出し、合わせた有機相を食塩水（100 mL）で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥した。溶媒を減圧下で蒸発させ、2 - メチル - ピリジン - 4 - カルバルデヒドを得た。収量：1.20 g、（85 %）。

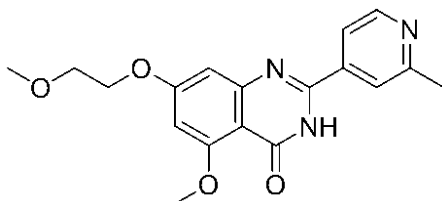
【0 4 3 9】

2 - アミノ - 5 - モルホリン - 4 - イルメチル - ベンズアミド（0.58 g、2.4 mmol）および 2 - メチル - ピリジン - 4 - カルバルデヒド（0.3 g、2.4 mmol）の N, N - ジメチルアセトアミド（10 mL）溶液に、NaHSO₃（58.5 wt %、0.48 g、2.7 mmol）および p - TSA（0.23 g、1.2 mmol）を加えた、反応混合物を 115 °C で 16 時間加熱し、溶媒を減圧下で除去した。粗化合物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル 230 - 400 メッシュ；ジクロロメタン中の 4 % メタノール性アンモニアで溶出）によって精製し、表題化合物を白色固体として得た。収量：0.18 g（22 %）。MP 267 ~ 268 °C。¹H NMR（400 MHz, DMSO - d₆）： 11.74（br s, 1H）, 8.77（d, J = 5.4 Hz, 1H）, 8.29（s, 1H）, 8.07（s, 1H）, 7.94 - 7.83（m, 3H）, 3.75（t, J = 4.2 Hz, 4H）, 3.74（s, 2H）, 2.77（s, 6H）, 2.53 - 2.46（m, 4H）。MS（ES⁺） m/z：337.41（M + 1）。

【0 4 4 0】

実施例 118. 5 - メトキシ - 7 - （2 - メトキシエトキシ） - 2 - （2 - メチルピリジン - 4 - イル）キナゾリン - 4（3H） - オンの製造

【化 1 7 0】



2 - アミノ - 4, 6 - ジフルオロ - ベンズアミド（0.71 g、4.10 mmol）および 2 - メチル - ピリジン - 4 - カルバルデヒド（0.50 g、4.10 mmol）の N, N - ジメチルアセトアミド（10 mL）溶液に、NaHSO₃（58.5 wt %、1.00 g、5.70 mmol）および p - TSA（0.16 g、0.08 mmol）を加えた。反応混合物を 115 °C で 30 時間加熱し、次いで室温まで冷却した。溶媒を減圧下で除去した。粗化合物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル 230 - 400 メッシュ；ジクロロメタン中の 5 % メタノール）によって精製し、5, 7 - ジフルオロ - 2 - （2 - メチル - ピリジン - 4 - イル） - 3H - キナゾリン - 4 - オンを淡黄色固体として得た。収量：0.30 g（26 %）。

【0 4 4 1】

5, 7-ジフルオロ-2-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-3H-キナゾリン-4-オン(0.30 g、1.09 mmol)の無水DMF(8 mL)懸濁液に、ナトリウムメトキシドのメタノール溶液(25 wt%、0.59 g、10.9 mmol)を加え、反応混合物を室温で3時間攪拌した。水を加え、酢酸で混合物をおよそpH 5まで酸性化し、沈殿した固体を濾過し、真空乾燥し、7-フルオロ-5-メトキシ-2-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-3H-キナゾリン-4-オンを淡黄色固体として得た。収量: 0.24 g (76%)。

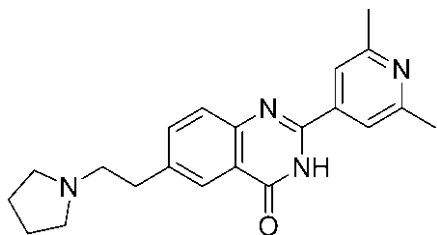
【0442】

2-メトキシ-エタノール(0.64 g、8.40 mmol)の無水DMSO(4 mL)溶液に、水素化ナトリウム(鉱油中の60%懸濁液、0.12 g、5.00 mmol)を少量ずつ加え、反応混合物を室温で30分間攪拌した。この混合物に、7-フルオロ-5-メトキシ-2-(2-メチル-ピリジン-4-イル)-3H-キナゾリン-4-オン(0.24 g、0.84 mmol)の無水DMSO(12 mL)溶液を加えた。反応混合物を80℃で3時間攪拌し、次いで室温まで冷却し、エーテル(500 mL)で希釈した。固体を濾過し、エーテルで洗浄した。粗化合物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル230-400メッシュ; ジクロロメタン中の4%メタノール)によって精製した。化合物を分取HPLCによってさらに精製し、表題化合物を白色固体として得た。収量: 60 mg (21%)。MP 260~262℃。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): 8.62 (d, J = 5.07 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.88 (d, J = 5.07 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 2.34 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 2.34 Hz, 1H), 4.25 (t, J = 4.68 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.71 (t, J = 3.90 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.57 (s, 3H)。MS (ES) m/z: 342.07 (M+1) (100%)。

【0443】

実施例119. 2-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)-6-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)キナゾリン-4(3H)-オンの製造

【化171】



1H-ベンゾトリアゾール(10.0 g、83.9 mmol)の水(84 mL)懸濁液に、ピロリジン2(6.3 mL、226.6 mmol)を加えた。室温で10分間勢いよく攪拌した後、37%ホルムアルデヒド水溶液を加えた。反応混合物を1時間攪拌し、次いで沈殿物を濾別し、水で洗浄し、1-ピロリジン-1-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾールをオフホワイト固体として得た。収量: 14.58 g (85.9%)。

【0444】

亜鉛粉末(1.05 g、16.05 mmol)および1-ピロリジン-1-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール(2.95 g、14.59 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(40 mL)中混合物に、窒素雰囲気下、5-プロモメチル-2-ニトロ-安息香酸メチルエステル(4.0 g、14.59 mmol)を加えた。反応混合物を室温で24時間攪拌し、次いで、氷冷した25%水酸化アンモニウム水溶液(108 mL)で0℃にてクエンチした。固体の大部分が溶解するまで攪拌を継続した。不溶解固体を濾別し、濾液をジエチルエーテルで抽出した。合わせた有機層を1N水酸化ナトリウム水溶液で洗浄し、次いで水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、高真空下で濃縮し、2-ニトロ-5-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-安息香酸メチルエステルを橙色油状物として得た。収量: 1.3 g (32%)。粗物質は、さらに精製することなく次のステップに用

いた。

【0445】

2 - ニトロ - 5 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル) - 安息香酸メチルエステルの THF (16 mL) 溶液に、10 % パラジウム - チャコール (0.23 g) を加えた。得られた反応混合物を 40 psi 下で 2 時間水素化し、次いで触媒を濾別し、濾液を高真空下で濃縮し、2 - アミノ - 5 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル) - 安息香酸メチルエステルを黄色油状物として得た。収量：1.04 g (89.6 %)。粗物質をさらに精製することなく次のステップに用いた。

【0446】

2 - アミノ - 5 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル) - 安息香酸メチルエステル (1.04 g、4.19 mmol) の THF (8 mL) およびメタノール (5 mL) の混合液中の溶液に水酸化リチウム (0.36 g) を加え、次いで水 (3 mL) を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌し、次いで 4 時間還流した。室温まで冷却後、溶媒を濃縮した。2 N 塩酸水溶液でおよそ pH 5 に調整し、残渣を蒸発乾固させ、2 - アミノ - 5 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル) - 安息香酸を塩化物塩として得た。収量：1.84 g。粗物質をさらに精製することなく次のステップに用いた。

【0447】

2 - アミノ - 5 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル) - 安息香酸 (0.41 g、1.75 mmol) の THF (5.1 mL) および N, N - ジメチルホルムアミド (1.75 mL) の混合液中の溶液に、EDCI (0.84 g、4.37 mmol) を加え、次いで HOBt (0.71 mL、5.25 mmol) を加えた。反応混合物を 30 分間攪拌した。次いで、N - メチルモルホリン (0.67 mL、6.12 mmol) を加え、次いで 50 % 水酸化アンモニウム水溶液 (1.2 mL、17.5 mmol) を加えた。生じた混合物を室温で 24 時間攪拌した。次いで、溶媒を減少させ、残渣を塩化メチレンで抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を高真空下で蒸発させた後、粗橙色油状物 (0.72 g) をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 230 - 400 メッシュ；溶出液として MeOH 中の 5 / 95 の塩化メチレン / 7 N アンモニア) によって精製し、純粋な 2 - アミノ - 5 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル) - ベンズアミドを淡黄色粘性油状物として得た。収量：0.16 g (39.2 %)。

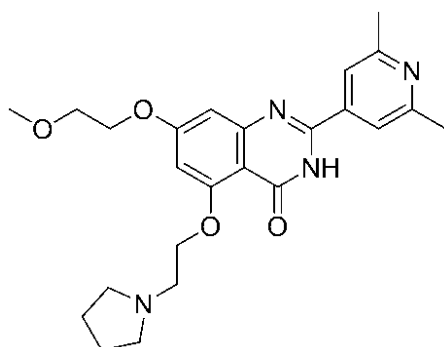
【0448】

2 - アミノ - 5 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル) - ベンズアミド (0.16 g、0.69 mmol) の N, N - ジメチルアセトアミド (7 mL) 溶液に、窒素雰囲気下で 2, 6 - ジメチル - ピリジン - 4 - カルバルデヒド (0.09 g、0.68 mmol) を加え、次いで亜硫酸水素ナトリウム (0.14 g、1.36 mmol) および p - トルエンスルホン酸 (0.32 g、1.7 mmol) を加えた。生じた混合物を 120 ° で一晩加熱した。次いで、溶媒を減圧下で除去し、残渣を酢酸エチルで希釈し、水で抽出した。炭酸水素ナトリウムを加えることによって水層の pH を塩基性にし、次いで該層を塩化メチレンで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、高真空下で蒸発させた。粗黄色固体 (0.09 g) をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 230 - 400 メッシュ；溶出液として 95 / 5 の塩化メチレン / MeOH) によって精製し、表題化合物を黄色固体として得た。収量：54 mg (23 %)。MP 212.3 ~ 213.2 °C。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 8.19 (s, 1H), 8.19 (br s, 1H), 7.83 - 7.77 (m, 1H), 7.76 - 7.70 (m, 3H), 3.0 - 3.15 (m, 2H), 2.78 - 2.88 (m, 2H), 2.7 (s, 6H), 2.58 - 2.68 (m, 4H), 1.8 - 1.95 (m, 4H)。MS (ES⁺) m/z : 347.11 (M + 1)。

【0449】

実施例 120. 2 - (2, 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 5 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ) キナゾリン - 4 (3H) - オン
の製造

【化 172】



2 - ピロリジン - 1 - イル - エタノール (5.09 g、44.2 mmol) の DMF (10 mL) 溶液に、水素化ナトリウム (鉱油中の 60 % 懸濁液、0.88 g、22.1 mmol) を少量ずつ加え、反応混合物を室温で 30 分間攪拌した。この混合物に 2 - (2, 6 - ジメチル - ピリジン - 4 - イル) - 5, 7 - ジフルオロ - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (0.63 g、2.21 mmol) を加え、反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。水 (20 mL) を加え、混合物を酢酸でおよそ pH 6 まで中和した。溶媒を蒸発させ、残渣を酢酸エチルに溶解し、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空濃縮した。粗化合物を Simpliflash システム (溶出液として CH_2Cl_2 中の 0 ~ 4 % メタノール) によって精製し、2 - (2, 6 - ジメチル - ピリジン - 4 - イル) - 7 - フルオロ - 5 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - 3 H - キナゾリン - 4 - オンを黄色固体として得た。収量：0.61 g (72 %)。

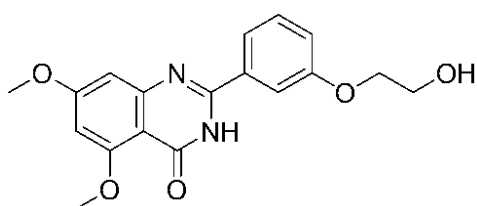
【0450】

2 - メトキシ - エタノール (1.35 g、17.8 mmol) の DMF (10 mL) 溶液に、水素化ナトリウム (鉱油中の 60 % 懸濁液、0.36 g、8.89 mmol) を少量ずつ加え、反応混合物を室温で 30 分間攪拌した。この混合物に 2 - (2, 6 - ジメチル - ピリジン - 4 - イル) - 7 - フルオロ - 5 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (0.34 g、0.89 mmol) を加え、反応混合物を 70 ~ 80 ° で 16 時間攪拌し、次いで室温まで冷却した。水 (10 mL) を加え、混合物を酢酸でおよそ pH 6 まで中和した。溶媒を蒸発させ、残渣を Simpliflash システム (溶出液として 2 ~ 5 % の 7.0 M アンモニアのメタノールおよび CH_2Cl_2 中溶液) によって精製した。化合物を分取 HPLC によってさらに精製し、表題化合物を黄色固体として得た。収量：72 mg (18 %)。MP 60.4 ~ 62.3 °C。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : 10.23 (br s, 1H), 8.50 (br s, 1H), 7.60 (s, 2H), 6.76 (br s, 1H), 6.43 (br s, 1H), 4.35 (m, 2H), 4.21 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.47 - 3.38 (m, 6H), 2.64 (s, 6H), 1.99 (m, 4H)。MS (ES) m/z : 437.09 (M - 1) (100 %)。

【0451】

実施例 121. 2 - (3 - (2 - ヒドロキシエトキシ) フェニル) - 5, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オンの製造

【化 173】



水素化ナトリウム (0.426 g、10.7 mmol) の DMF (30 mL) 懸濁液に、室温で 3 - ヒドロキシベンズアルデヒド (1.00 g、8.20 mmol) を加えた。得られた懸濁液を室温で 1 時間攪拌し、次いで (2 - ブロモ - エトキシ) - tert - ブチル

- ジメチル - シラン (4.4 mL、20.5 mmol) を加えた。生じた混合物を窒素下に
て 60 で 14 時間攪拌し、室温まで冷却し、水 (100 mL) で希釈し、酢酸エチル (250 mL) で抽出し、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、ヘ
キサン / 酢酸エチル = 4 : 1) によって精製し、3 - [2 - (tert - ブチル - ジメチ
ル - シラニルオキシ) - エトキシ] - ベンズアルデヒドを得た。これを THF (50 mL)
に再溶解し、1 N フッ化テトラ - n - ブチルアンモニウムの THF (15 mL) 溶液と
混合し、室温で 8 時間攪拌した。次いで、反応混合物を濃縮し、残渣をカラムクロマトグ
ラフィー (SiO₂、ヘキサン / 酢酸エチル = 4 : 1) によって精製し、3 - (2 - ヒド
ロキシ - エトキシ) - ベンズアルデヒドを無色油状物として得た。収量 : 0.68 g (2
ステップで 50 %)。

10

【 0 4 5 2 】

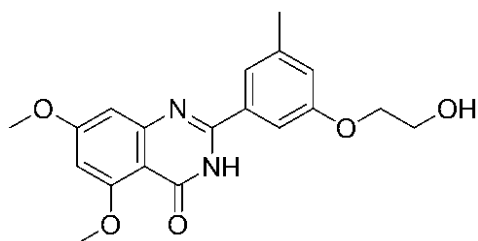
2 - アミノ - 4 , 6 - ジメトキシ - ベンズアミド (195 mg、1.00 mmol)、
3 - (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - ベンズアルデヒド (166 mg、1.00 mmol)、
p - トルエンスルホン酸一水和物 (38 mg、0.20 mmol)、および亜硫酸水
素ナトリウム (264 mg、1.50 mmol) の N , N - ジメチルアセトアミド (10
mL) 中混合物を窒素下に 130 で 14 時間攪拌し、室温まで冷却し、0.2 N 炭酸
カリウム水溶液 (50 mL) で希釈した。これを酢酸エチル (250 mL) で抽出し、硫
酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。固体残渣をジクロロメタン (5 mL) に再溶解し、酢
酸エチル (15 mL) およびヘキサン (50 mL) で沈殿させた。これを濾過し、ヘキサ
ンで洗浄し、表題化合物を黄色固体として得た。収量 : 70 mg (20 %)。MP 244
.8 ~ 246.0 。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 7.64 (d, 1H) , 7.60 (d, 1H) , 7.45 (t, 1H) , 7.12 (dd, 1H) , 6.84 (d
, 1H) , 6.48 (d, 1H) , 4.21 (t, 2H) , 4.03 (t, 2H) , 3.99 (s, 3H) , 3.94 (s, 3H)。MS (ES⁺) m/z : 343.55 (M + 1)
。

20

【 0 4 5 3 】

実施例 122 . 2 - (3 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 5 - メチルフェニル) - 5 , 7
- ジメトキシキナゾリン - 4 (3H) - オンの製造

【 化 174 】



30

3 , 5 - ジメチル - フェノール (3.000 g、24.55 mmol) の N , N - ジメチ
ルホルムアミド (120 mL) 溶液に、窒素下で炭酸カリウム (16.96 g、122.7
mmol) および (2 - ブロモエトキシ) - tert - ブチルジメチルシラン (7.90
mL、36.8 mmol) を加えた。得られたスラリーを 20 時間加熱還流し、次いで、
溶媒を高真空下で除去した。残渣を酢酸エチルに溶解し、溶液を 0.2 N 水酸化ナトリウ
ム水溶液で逆洗浄し、水で逆洗浄し、次いで食塩水で逆洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し
、濃縮した。粗物質 (5.69 g) をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 230 - 4
00 メッシュ ; 溶出液として塩化メチレン) によって精製し、tert - ブチル - [2 -
(3 , 5 - ジメチル - フェノキシ) - エトキシ] - ジメチルシランを淡黄色油状物として
得た。収量 : 3.72 g (47 %)。

40

【 0 4 5 4 】

tert - ブチル - [2 - (3 , 5 - ジメチル - フェノキシ) - エトキシ] - ジメチル
シラン (2.22 g、7.91 mmol) の四塩化炭素 (50 mL) 溶液に、窒素下で N -
ブロモコハク酸イミド (1.57 g、8.70 mmol) および過酸化ベンゾイル (0.3

50

8 g、1.58 mmol)を加えた。生じた混合物を太陽灯によって同時照射 (simultaneous illumination)しながら3時間加熱還流した。沈殿物を濾別し、濾液を減圧濃縮した。粗物質 (3.99 g) をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 230 - 400 メッシュ; 溶出液として 1/0 ~ 4/1 のヘキサン/EtOAc) によって精製し、[2 - (3 - ブロモメチル - 5 - メチル - フェノキシ) - エトキシ] - tert - ブチル - ジメチル - シランを淡黄色油状物として得た。収量: 2.17 g (75%)。

【0455】

窒素下で [2 - (3 - ブロモメチル - 5 - メチル - フェノキシ) - エトキシ] - tert - ブチル - ジメチル - シラン (2.17 g、6.04 mmol) の 2 - ニトロプロパン (2.0 mL、20 mmol) 溶液に、ナトリウムエトキシド (0.620 g、9.06 mmol) を加えた。生じた混合物を 90 ° で 15 時間加熱し、次いで酢酸エチルで希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチした。水層を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を水および食塩水で逆洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。粗物質 (1.81 g) をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 230 - 400 メッシュ; 溶出液として 1/0 ~ 4/1 のヘキサン/EtOAc) によって精製し、3 - [2 - (tert - ブチル - ジメチル - シラニルオキシ) - エトキシ] - 5 - メチル - ベンズアルデヒドを黄色油状物として得た。収量: 0.97 g (55%)。

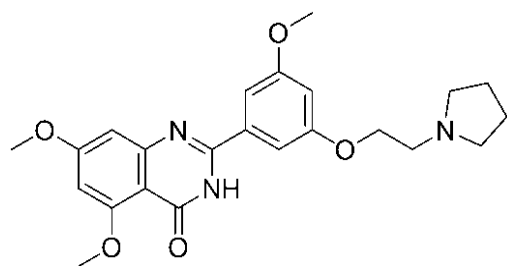
【0456】

2 - アミノ - 4, 6 - ジメトキシ - ベンズアミド (0.350 g、1.78 mmol) の N, N - ジメチルアセトアミド (20 mL) 溶液に、窒素下で 3 - [2 - (tert - ブチル - ジメチル - シラニルオキシ) - エトキシ] - 5 - メチル - ベンズアルデヒド (0.520 g、1.78 mmol) を加え、次いで亜硫酸水素ナトリウム (0.270 g、2.67 mmol)、および p - トルエンスルホン酸 (0.033 g、0.18 mmol) を加えた。生じた混合物を 120 ° で 24 時間加熱し、次いで溶媒を 5 mL まで減圧濃縮し、水を加えて沈殿物を得、濾別し、Et₂O および塩化メチレンで洗浄した。得られた固体を熱 CH₂Cl₂/MeOH に溶解し、次いで Et₂O を加えることによって沈殿させ、分取薄層クロマトグラフィー (DC-Fertigplatten SIL G-100 UV、溶出液として 9/1 の塩化メチレン/MeOH) によって精製し、表題化合物を黄色固体として得た。収量: 81 mg (13%)。MP 106.9 ~ 109.1 °C。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.86 (s, 1H), 7.41 (d, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.15 - 4.13 (m, 2H), 3.94 - 3.90 (m, 8H), 2.43 (s, 3H)。MS (ES⁺) m/z: 357.53 (M + 1)。

【0457】

実施例 123.5, 7 - ジメトキシ - 2 - (3 - メトキシ - 5 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル)エトキシ)フェニル)キナゾリン - 4 (3H) - オンの製造

【化175】



1.0 L の三口フラスコに、ナトリウムエタノチオレート (80%、28.5 g、271.0 mmol) および無水 DMF (225 mL) を加えた。混合物を 145 °C まで 1.5 時間加熱した。次いで、3, 5 - ジメトキシ - ベンズアルデヒド (15.0 g、90.0 mmol) の無水 DMF (350 mL) 溶液を 8 分間にわたって加えた。反応を 145 °C でさらに 1 時間維持し、次いで室温まで冷却した。飽和塩化ナトリウム溶液 (2.5 L) およびホルマリン (37%、240 mL) を酢酸 (500 mL) と共に加えた。得られた溶液を酢酸エチルで完全に抽出し、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を真空下で除去

した。粗化合物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル 230 - 400 メッシュ；ジクロロメタンおよび酢酸エチル 7 : 1 で溶出）によって精製し、3 - ヒドロキシ - 5 - メトキシ - ベンズアルデヒドを白色固体として得た。収量：12.0 g（88 %）。

【0458】

3 - ヒドロキシ - 5 - メトキシ - ベンズアルデヒド（12.0 g、78.9 mmol）および [1, 3] ジオキソラン - 2 - オン（13.9 g、157.0 mmol）の無水 DMF（50 mL）溶液に、炭酸カリウム（21.6 g、157.0 mmol）を加えた。次いで、混合物を 110 °C まで 16 時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却した。固体炭酸カリウムを濾過し、酢酸エチルで洗浄した。有機相を収集し、溶媒を除去した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル 230 - 400 メッシュ；ジクロロメタンおよび酢酸エチル 7 : 1 で溶出）によって精製し、3 - (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - 5 - メトキシ - ベンズアルデヒドを褐色液体として得た。収量：10.0 g（65 %）。

【0459】

2 - アミノ - 4, 6 - ジメトキシ - ベンズアミド（7.50 g、38.2 mmol）および 3 - (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - 5 - メトキシ - ベンズアルデヒド（7.50 g、38.2 mmol）の N, N - ジメチルアセトアミド（30 mL）溶液に、NaHSO₃（58.5 wt %、4.37 g、42.0 mmol）および p - TSA（0.72 g、3.8 mmol）を加えた。反応混合物を 115 ~ 120 °C まで 16 時間加熱し、次いで室温まで冷却した。N, N - ジメチルアセトアミドを減圧下で除去し、残渣を水（50 mL）で希釈し、固体を濾過し、収集し、エーテル（50 mL）と混合し、次いで濾過し、真空乾燥し、2 - [3 - (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - 5 - メトキシ - フェニル] - 5, 7 - ジメトキシ - 3 H - キナゾリン - 4 - オンを白色固体として得た。収量：10 g（70 %）。

【0460】

2 - [3 - (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - 5 - メトキシ - フェニル] - 5, 7 - ジメトキシ - 3 H - キナゾリン - 4 - オン（8.00 g、21.5 mmol）の無水 DMF（30 mL）溶液に、四臭化炭素（9.80 g、29.5 mmol）およびトリフェニルホスフィン（7.78 g、29.5 mmol）を加えた。反応混合物を 40 °C で 7 時間攪拌した。DMF を真空下で除去し、ジクロロメタン（200 mL）を加えた。有機相を水（150 mL）で洗浄し、食塩水（100 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を除去し、残渣をエーテルおよびジクロロメタンの混合液（20 : 1、200 mL）で 3 回洗浄し、2 - [3 - (2 - ブロモ - エトキシ) - 5 - メトキシ - フェニル] - 5, 7 - ジメトキシ - 3 H - キナゾリン - 4 - オン（5）を白色固体として得た。収量：8.9 g（95 %）。

【0461】

2 - [3 - (2 - ブロモ - エトキシ) - 5 - メトキシ - フェニル] - 5, 7 - ジメトキシ - 3 H - キナゾリン - 4 - オン（7.10 g、16.0 mmol）の THF（20 mL）溶液に、ピロリジン（11.38 g、160.0 mmol）を加え、反応混合物を室温で 15 時間攪拌した。THF を減圧下で除去し、残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル 230 - 400 メッシュ；ジクロロメタン中の 5 % の 2.0 M アンモニアのメタノール溶液で溶出）によって精製し、表題化合物を白色固体として得た。収量：3.2 g（47 %）。MP 159 ~ 160 °C。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）：10.66（s, 1H）, 7.25（m, 2H）, 6.84（d, J = 2.0 Hz, 1H）, 6.67（t, J = 2.4 Hz, 1H）, 6.45（d, J = 2.0 Hz, 1H）, 4.21（t, J = 6.0 Hz, 2H）, 3.95（s, 3H）, 3.93（s, 3H）, 3.89（s, 3H）, 2.93（t, J = 6.0 Hz, 2H）, 2.64（m, 4H）, 1.80（m, 4H）。MS（ES⁺） m/z : 426.20（M + 1）。

【0462】

実施例 124. N - (2 - (3 - (5, 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) - 5 - メトキシフェノキシ)エチル)アセトアミドの製造

シ - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (0.37 g、0.84 mmol) の DMF (10 mL) 溶液に、アジ化ナトリウム (0.14 g、2.11 mmol) を加え、反応混合物を 70 で 7 時間攪拌した。DMF を減圧下で除去し、ジクロロメタン (100 mL) を加えた。有機相を水 (50 mL) で洗浄し、次いで食塩水 (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を除去し、残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 230 - 400 メッシュ ; 溶出液としてジクロロメタン中の 30 ~ 40 % 酢酸エチル) によって精製し、白色固体を得た。収量 : 0.23 g (69 %)。

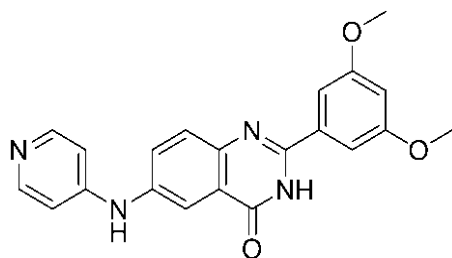
【 0467 】

2 - [3 - (2 - アジド - エトキシ) - 5 - メトキシ - フェニル] - 5 , 7 - ジメトキシ - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (90 mg、0.22 mmol) をチオ酢酸 (2 mL) に入れ、反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。チオ酢酸を減圧下で除去し、残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 230 - 400 メッシュ ; 溶出液としてジクロロメタン中の 3.5 % メタノール) によって精製し、表題化合物を白色固体として得た。収量 : 45 mg (49 %)。MP 264 ~ 265 。 ¹H NMR (400 MHz , DMSO - d₆) : 12.05 (s , 1H) , 8.13 (t , J = 5.86 Hz , 1H) , 7.39 (d , J = 1.56 Hz , 2H) , 6.76 (d , J = 2.34 Hz , 1H) , 6.69 (t , J = 2.15 Hz , 1H) , 6.55 (d , J = 2.34 Hz , 1H) , 4.07 (t , J = 5.67 Hz , 2H) , 3.90 (s , 3H) , 3.85 (s , 3H) , 3.83 (s , 3H) , 3.43 (q , J = 5.47 Hz , 2H) , 1.84 (s , 3H)。MS (ES⁺) m/z : 414.11 (M + 1)。

【 0468 】

実施例 125 . 2 - (3 , 5 - ジメトキシフェニル) - 6 - (ピリジン - 4 - イルアミノ) キナゾリン - 4 (3 H) - オンの製造

【 化 177 】



2 - アミノ - 5 - ニトロ - 安息香酸 (12.9 g、81.9 mmol)、1 - エチル - 3 - (3' - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (EDCI) (17.3 g、90.1 mmol)、および 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (HOBt) (12.2 g、90.1 mmol) の THF (200 mL) 中混合物に、4 - メチルモルホリン (NMM) (9.91 mL、90.1 mmol) を加えた。10 分後、水酸化アンモニウム (50 % v/v、50 mL) を加えた。混合物を窒素下にて室温で 17 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。水を加えた。分離した固体を濾過し、NaHCO₃ 水溶液で洗浄し、水で洗浄し、空气中で乾燥し、2 - アミノ - 5 - ニトロ - ベンズアミドを黄色固体として得た。収量 : 9.88 g (66 %)。

【 0469 】

2 - アミノ - 5 - ニトロ - ベンズアミド (1.81 g、10.0 mmol)、3 , 5 - ジメトキシ - ベンズアルデヒド (1.83 g、11.0 mmol)、亜硫酸水素ナトリウム (58.5 wt %、3.94 g、22.0 mmol)、および p - トルエンスルホン酸一水和物 (0.38 g、2.00 mmol) の N , N - ジメチルアセトアミド (20 mL) 中混合物を窒素下にて 150 で 17 時間攪拌し、次いで室温まで冷却した。飽和 NaHCO₃ 水溶液 (およそ 1 mL) を加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌し、次いで濃縮乾固した。水 (80 mL) を加え、0.5 時間攪拌し、濾過した。固体を風乾した。粗化合物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 230 - 400 メッシュ ; 溶出液として酢酸エチル) によって精製し、6 - アミノ - 2 - (3 , 5 - ジメトキシ - フェニル) - 3 H - キナゾリ

ン - 4 - オンを黄色固体として得た。収量：1.50 g (50%)。

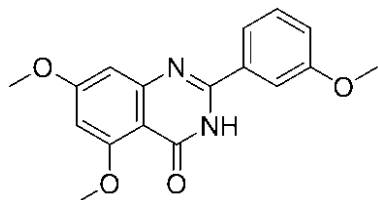
【0470】

6 - アミノ - 2 - (3, 5 - ジメトキシ - フェニル) - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (297 mg, 1.00 mmol)、4 - プロモピリジン塩酸塩 (194 mg, 1.00 mmol)、トリス (ジベンジルジエナセトン) ジパラジウム (0) (18 mg, 0.02 mmol)、1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン (17 mg, 0.03 mmol)、ナトリウム *tert* - ブトキシド (230 mg, 2.40 mmol) およびピリジン (3 mL) を、電子レンジ (150 W) 中にて 140 °C で 1 時間加熱した。混合物を減圧濃縮乾固した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 230 - 400 メッシュ; 溶出液としてジクロロメタン中の 5 % メタノール、次いで 10 % の 2 N NH_3 のメタノールおよびジクロロメタン中溶液) によって精製し、表題化合物を褐色 / ベージュ色固体として得た。収量：176 mg (47%)。MP 289 ~ 290 °C。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 9.24 (s, 1H), 8.29 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.38 (s, 2H), 7.03 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 6.69 (s, 1H), 3.85 (s, 6H)。MS (ES^+) m/z : 375.13 ($M+1$)。10

【0471】

実施例 126.5, 7 - ジメトキシ - 2 - (3 - メトキシフェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オンの製造20

【化178】



2 - アミノ - 4, 6 - ジメトキシベンズアミド (0.0600 g, 0.306 mmol)、3 - メトキシベンズアルデヒド (0.306 mmol)、 NaHSO_3 (94%, 0.0474 g, 0.428 mmol)、および $p\text{-TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.0175 g, 0.0918 mmol) の DMA (3.06 mL) 中混合物を、140 °C で 20 時間加熱した。混合物を EtOAc (300 mL) で希釈し、水 (3 x 75 mL) で洗浄し、次いで食塩水 (75 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲル (40 g, $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{MeOH}$) で精製し、生成物を $\text{MeCN} / \text{H}_2\text{O}$ から凍結乾燥し、表題化合物 (69%) をオフホワイト固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 12.04 (s, 1H), 7.82 - 7.70 (m, 2H), 7.43 (t, $J = 7.98$ Hz, 1H), 7.13 (dd, $J = 8.19, 2.46$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 2.19$ Hz, 1H), 6.55 (d, $J = 2.19$ Hz, 1H), 3.92 - 3.82 (m, 9H); MS (APCI) m/z 313 [$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4 + \text{H}$] $^+$ 。30

【0472】

実施例 127. hIL-6 mRNA の定量化

この実施例では、組織培養細胞中の hIL-6 mRNA を定量化して、本発明の化合物で処理した場合の hIL-6 の転写阻害を測定した。

【0473】

96 ウェルプレートに、100 μL RPMI - 1640 中のヒト白血病性単球リンパ腫細胞株 (U937) を蒔き (3.2 x 10⁵ 細胞 / ウェル)、興味のある化合物の添加前に 3 日間分化させた。大腸菌由来のリポ多糖 (lipolysaccharide) で刺激する前に、細胞を試験化合物で 1 時間前処理した。細胞を収集する前に、細胞を 37 °C で 3 時間インキュベートした。収集時に、細胞から使用済み培地を除去し、細胞を 200 μL PBS 中50

ですすいだ。細胞溶解溶液 (70 μ L) を各ウェル内の細胞に加え、室温で5 ~ 10分間インキュベートし、完全に細胞を溶解および剥離させた。次いでmRNAを、供給されたプロトコールに従って「mRNA Catcher PLUSプレート」(インビトロジェン)を用いて調製した。最後の洗浄後、ウェルを乾燥させることなくできるだけ多くの洗浄緩衝液を吸引した。次いで溶出緩衝液(E3、70 μ L)を各ウェルに加えた。次いでmRNA Catcher PLUSプレートを溶出緩衝液と共に68 °Cで5分間インキュベートすることによってmRNAを溶出し、その後直ちにプレートを氷上に置いた。

【0474】

次いで、単離した溶出mRNAを、アプライド・バイオシステムズ(Applied Biosystems)プライマープローブミックスと共にUltra Sensitive Kitのコンポーネントを用いるワンステップ定量的リアルタイムPCR反応に用いた。コントロールと比較した各未知サンプルの誘導倍率(fold induction)を決定する前に、内部コントロールに対するhIL-6についてのCt値を正規化し、リアルタイムPCRデータを分析した。

【0475】

表2において、活性化化合物とは、濃度10 μ M以下でIL-6 mRNAの20%阻害をもたらす化合物である。

【表 2 - 1】

表 2.

実施例	I L - 6 発現 の阻害
5, 7-ジメトキシ-2-(4-モルホリノフェニル)キナゾリン-4(3H)-オン	活性
2-(4-((3R, 5S)-4-アセチル-3, 5-ジメチルピペラジン-1-イル)フェニル)-5, 7-ジメトキシピリド[2, 3-d]ピリミジン-4(3H)-オン	活性
2-(4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)フェニル)-5, 7-ジメトキシピリド[2, 3-d]ピリミジン-4(3H)-オン	活性
2-(4-((3R, 5S)-4-アセチル-3, 5-ジメチルピペラジン-1-イル)フェニル)-5-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4(3H)-オン	活性
2-(4-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)フェニル)-5, 7-ジメトキシキナゾリン-4(3H)-オン	活性
2-(4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)フェニル)-5, 7-ジメトキシキナゾリン-4(3H)-オン	活性
5, 7-ジメトキシ-2-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)キナゾリン-4(3H)-オン	活性
N-(1-(4-(5, 7-ジメトキシ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)フェニル)ピペリジン-4-イル)アセトアミド	活性
N-(1-(4-(5, 7-ジメトキシ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)フェニル)ピペリジン-4-イル)メタンスルホンアミド	活性
3-(1-(4-(5, 7-ジメトキシ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)フェニル)ピペリジン-4-イル)-1, 1-ジメチルウレア	活性
2-(4-(4-ヘキサノイルピペラジン-1-イル)フェニル)-5, 7-ジメトキシキナゾリン-4(3H)-オン	活性
2-(4-(4-イソブチルピペラジン-1-イル)フェニル)-5, 7-ジメトキシキナゾリン-4(3H)-オン	活性
2-(4-(4-ベンゾイルピペラジン-1-イル)フェニル)-5, 7-ジメトキシキナゾリン-4(3H)-オン	活性
2-(4-(4-(4-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-5, 7-ジメトキシキナゾリン-4(3H)-オン	活性
N-(1-(4-(5, 7-ジメトキシ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)フェニル)ピペリジン-4-イル)ベンズアミド	活性
5, 7-ジメトキシ-2-(4-(4-ピコリノイルピペラジン-1-イル)フェニル)キナゾリン-4(3H)-オン	活性

10

20

30

40

【表 2 - 2】

5, 7-ジメトキシ-2-(4-(4-ニコチノイルピペラジン-1-イル)フェニル)キナゾリン-4(3H)-オン	活性	10
2-(4-(4-イソニコチノイルピペラジン-1-イル)フェニル)-5, 7-ジメトキシキナゾリン-4(3H)-オン	活性	
5, 7-ジメトキシ-2-(4-(4-(チオフェン-2-カルボニル)ピペラジン-1-イル)フェニル)キナゾリン-4(3H)-オン	活性	
2-(4-(4-(5-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボニル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-5, 7-ジメトキシキナゾリン-4(3H)-オン	活性	
5, 7-ジメトキシ-2-(4-(4-(3, 3, 3-トリフルオロプロパノイル)ピペラジン-1-イル)フェニル)キナゾリン-4(3H)-オン	活性	20
2-(4-(4-(2, 5-ジクロロチオフェン-3-カルボニル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-5, 7-ジメトキシキナゾリン-4(3H)-オン	活性	
2-(4-(4-(シクロプロパンカルボニル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-5, 7-ジメトキシキナゾリン-4(3H)-オン	活性	
2-(4-(4-(4-フルオロベンジル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-5, 7-ジメトキシキナゾリン-4(3H)-オン	活性	
2-(4-(4-ベンジルピペラジン-1-イル)フェニル)-5, 7-ジメトキシキナゾリン-4(3H)-オン	活性	30
2-(4-(4-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ピペラジン-1-イル)フェニル)キナゾリン-4(3H)-オン	活性	
2-(4-(4-ブチルピペラジン-1-イル)フェニル)-5, 7-ジメトキシキナゾリン-4(3H)-オン	活性	
2-(4-(4-アセチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル)フェニル)-5, 7-ジメトキシキナゾリン-4(3H)-オン	活性	
2-(4-(1, 4-ジアゼパン-1-イル)フェニル)-5, 7-ジメトキシキナゾリン-4(3H)-オン	活性	40
5, 7-ジメトキシ-2-(4-(4-メチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル)フェニル)キナゾリン-4(3H)-オン	活性	
N-(1-(4-(5, 7-ジメトキシ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)フェニル)ピペリジン-4-イル)-N-エチルアセトアミド	活性	
2-(4-(3R, 5S)-4-アセチル-3, 5-ジメチルピペラジン-1-イル)フェニル)-5, 7-ジメトキシキナゾリン-4(3H)-オン	活性	

【表 2 - 3】

2 - (4 - ((3 R, 5 S) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 5, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性	10
2 - (4 - (4 - アセチル - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 5, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性	
N - (1 - (4 - (5, 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) フェニル) ピロリジン - 3 - イル) アセトアミド	活性	
2 - (4 - (4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 8 - メトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性	
2 - (4 - (4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 5, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性	20
N - (1 - (4 - (5, 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) フェニル) ピペリジン - 4 - イル) - N - イソプロピルアセトアミド	活性	
5 - クロロ - 2 - (4 - (4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル) フェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性	
2 - (4 - ((3 R, 5 S) - 4 - イソプロピル - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 5, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性	
5, 7 - ジメトキシ - 2 - (4 - (ピペリジン - 4 - イル) フェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性	30
5, 7 - ジメトキシ - 2 - (4 - (3 - (メチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル) フェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性	
2 - (4 - ((4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 5, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性	
2 - (4 - (4 - (イソプロピルアミノ) ピペリジン - 1 - イル) フェニル) - 5, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性	
2 - (4 - (1 - アセチルピペリジン - 4 - イル) フェニル) - 5, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性	40
5, 7 - ジメトキシ - 2 - (4 - (3 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性	
N - ベンジル - N - (1 - (5 - (5, 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) アセトアミド	活性	
2 - (6 - (4 - (ベンジルアミノ) ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 5, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性	

【表 2 - 4】

4 - (4 - (5, 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3, 4 - ジ ヒドロキナゾリン - 2 - イル) フェニル) ピペラジン - 1 - カルバルデヒド	活性	10
5, 7 - ジメトキシ - 2 - (4 - (4 - オキソピペリジン - 1 - イル) フェニル) ピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 4 (3 H) - オン	活性	
tert - ブチル 4 - (4 - (5, 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) フェニル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート	活性	
2 - (4 - (ジメチルアミノ) ナフタレン - 1 - イル) - 6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性	
2 - (4 - (ビス (2 - ヒドロキシエチル) アミノ) フェニ ル) - 5, 7 - ジメトキシピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 4 (3 H) - オン	活性	20
2 - (2 - (ヒドロキシメチル) - 1 H - インドール - 5 - イル) - 5, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性	
2 - (2 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - インドール - 5 - イル) - 5, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性	
5, 7 - ジメトキシ - 2 - (2 - (ピロリジン - 1 - イルメ チル) - 1 H - インドール - 5 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性	
2 - (3 - (ヒドロキシメチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 5, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性	30
5, 7 - ジメトキシ - 2 - (2 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 H - インドール - 5 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性	
2 - (2 - ((ジメチルアミノ) メチル) - 1 H - インド ール - 5 - イル) - 5, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性	
N - (4 - (5, 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3, 4 - ジ ヒドロキナゾリン - 2 - イル) フェニル) メタンスルホンア ミド	活性	
5, 7 - ジメトキシ - 2 - (4 - (ピリジン - 4 - イルアミ ノ) フェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性	40
5, 7 - ジメトキシ - 2 - (4 - (p - トリルアミノ) フェ ニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性	
5, 7 - ジメトキシ - 2 - (4 - (ピリジン - 3 - イルアミ ノ) フェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性	
3 - (3, 5 - ジメチル - 4 - (2 - モルホリノエトキシ) フェニル) - 6, 8 - ジメトキシイソキノリン - 1 (2 H) - オン	活性	

【表 2 - 5】

2 - (3, 5 - ジメチル - 4 - (2 - モルホリノエトキシ) フェニル) - 5, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性	10
3 - (3, 5 - ジメチル - 4 - (2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エトキシ) フェニル) - 6, 8 - ジメトキシイソキノリン - 1 (2 H) - オン	活性	
2 - (3, 5 - ジメチル - 4 - (2 - モルホリノエトキシ) フェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性	
7 - (3, 5 - ジメチル - 4 - (2 - モルホリノエトキシ) フェニル) - 2, 4 - ジメトキシ - 1, 6 - ナフチリジン - 5 (6 H) - オン	活性	
5, 7 - ジメトキシ - 2 - (4 - ((4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性	
5, 7 - ジメトキシ - 2 - (4 - (モルホリノメチル) フェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性	20
2 - (4 - ((4 - エチルピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 5, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性	
2 - (3, 5 - ジメチル - 4 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ) フェニル) - 5, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性	
4 - (4 - (5, 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) フェノキシ) - N, N - ジメチルピペリジン - 1 - カルボキサミド	活性	
2 - (4 - (1 - アセチルピペリジン - 4 - イルオキシ) フェニル) - 5, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性	
2 - (4 - (2 - (イソインドリン - 2 - イル) エトキシ) - 3, 5 - ジメチルフェニル) - 5, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性	30
2 - (3, 5 - ジメチル - 4 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ) フェニル) - 5 - メトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性	
5, 7 - ジクロロ - 2 - (3, 5 - ジメチル - 4 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ) フェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性	
2 - (3, 5 - ジメチル - 4 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) フェニル) - 5, 7 - ジメトキシ - 3 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロピル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性	
2 - (4 - (2 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) エトキシ) - 3, 5 - ジメチルフェニル) - 5, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性	

10

20

30

40

【表 2 - 6】

2 - (4 - (2 - (1H-イミダゾール-1-イル) エトキシ) - 3, 5-ジメチルフェニル) - 5, 7-ジメトキシキナゾリン-4 (3H) - オン	活性	10
2 - (3, 5-ジメチル-4 - (2 - (ピロリジン-1-イル) エトキシ) フェニル) - 7-メトキシキナゾリン-4 (3H) - オン	活性	
2 - (3, 5-ジメチル-4 - (2 - (4-メチルピペラジン-1-イル) エトキシ) フェニル) - 5, 7-ジメトキシキナゾリン-4 (3H) - オン	活性	
2 - (3, 5-ジメチル-4 - (2 - (ピペリジン-1-イル) エトキシ) フェニル) - 5, 7-ジメトキシキナゾリン-4 (3H) - オン	活性	
5, 7-ジメトキシ-2 - (3-メチル-4 - (2 - (ピロリジン-1-イル) エトキシ) フェニル) キナゾリン-4 (3H) - オン	活性	20
3 - (2 - (4 - (5, 7-ジメトキシ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) - 2, 6-ジメチルフェノキシ) エチル) - 1-イソプロピルイミダゾリジン-2, 4-ジオン	活性	
2 - (3, 5-ジメチル-4 - (3 - (ピロリジン-1-イル) プロボキシ) フェニル) - 5, 7-ジメトキシキナゾリン-4 (3H) - オン	活性	
5, 7-ジメトキシ-2 - (4 - (2 - (ピロリジン-1-イル) エトキシ) フェニル) キナゾリン-4 (3H) - オン	活性	
2 - (3, 5-ジメチル-4 - (3 - (ピロリジン-1-イル) プロピル) フェニル) - 5, 7-ジメトキシキナゾリン-4 (3H) - オン	活性	30
2 - (3, 5-ジメチル-4 - (4 - (ピロリジン-1-イル) ブトキシ) フェニル) - 5, 7-ジメトキシキナゾリン-4 (3H) - オン	活性	
2 - (3, 5-ジメチル-4 - (2 - (ピロリジン-1-イル) エトキシ) フェニル) - 8-メトキシキナゾリン-4 (3H) - オン	活性	
3 - (2 - (4 - (5, 7-ジメトキシ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) - 2, 6-ジメチルフェノキシ) エチル) - 5-フェニルイミダゾリジン-2, 4-ジオン	活性	
3 - (4 - (5, 7-ジメトキシ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) ベンジル) イミダゾリジン-2, 4-ジオン	活性	40
2 - (3, 5-ジメチル-4 - (2 - (ピロリジン-1-イル) エトキシ) フェニル) - 6-メトキシキナゾリン-4 (3H) - オン	活性	

【表 2 - 7】

2 - (3, 5 - ジメチル - 4 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ) フェニル) - 5, 7 - ジメトキシピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 4 (3 H) - オン	活性	10
2 - (3, 5 - ジメチル - 4 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ) フェニル) - 7 - フルオロ - 5 - (ピロリジン - 1 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性	
5 - クロロ - 2 - (3, 5 - ジメチル - 4 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ) フェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性	
2 - (4 - (2 - (アゼパン - 1 - イル) エトキシ) - 3, 5 - ジメチルフェニル) - 5, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性	
2 - (3, 5 - ジメチル - 4 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ) フェニル) - 5, 7 - ジフルオロキナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性	
2 - (4 - (2 - (アゼチジン - 1 - イル) エトキシ) - 3, 5 - ジメチルフェニル) - 5, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性	20
N - (1 - (2 - (4 - (5, 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) - 2, 6 - ジメチルフェノキシ) エチル) アゼチジン - 3 - イル) アセトアミド	活性	
2 - (3, 5 - ジメチル - 4 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ) フェニル) - 5, 7 - ジイソプロポキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性	
8 - クロロ - 2 - (3, 5 - ジメチル - 4 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ) フェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性	30
2 - (3, 5 - ジメチル - 4 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ) フェニル) - 5, 7 - ジメチルキナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性	
2 - (2 - (4 - (6, 8 - ジメトキシ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロイソキノリン - 3 - イル) - 2, 6 - ジメチルフェノキシ) エチル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン	活性	
2 - (3, 5 - ジメチル - 4 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ) フェニル) - 5, 7 - ジイソプロポキシピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 4 (3 H) - オン	活性	40
2 - (2 - (4 - (5, 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) - 2, 6 - ジメチルフェノキシ) エチル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン	活性	
(S) - 2 - (3, 5 - ジメチル - 4 - (5 - オキソピロリジン - 2 - イル) メトキシ) フェニル) - 5, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性	

【表 2 - 8】

2 - (4 - ((4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 5, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性	10
N - (1 - (4 - (5, 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) ベンジル) ピペリジン - 4 - イル) - N - イソプロピルアセトアミド	活性	
2 - (4 - ((4 - (イソプロピルアミノ) ピペリジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 5, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性	
2 - (4 - ((1 H - テトラゾール - 5 - イル) メチル) フェニル) - 5, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性	
1 - (2 - (4 - (5, 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) - 2, 6 - ジメチルフエノキシ) エチル) ピロリジン - 2, 5 - ジオン	活性	20
7 - (2 - (ベンジルオキシ) エトキシ) - 5 - メトキシ - 2 - (ピリジン - 4 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性	
2 - (2, 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 5, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性	
2 - (2, 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) キナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性	
2 - (2, 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 5, 7 - ビス (2 - メトキシエトキシ) キナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性	30
2 - (2, 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 7 - メトキシ - 5 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ) キナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性	
2 - (2, 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 6 - ((4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性	
2 - (2, 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - 7 - (2 - フェノキシエトキシ) キナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性	
2 - (2, 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 7 - メトキシ - 5 - (2 - フェノキシエトキシ) キナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性	40
2 - (2, 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 7 - メトキシ - 5 - (2 - メトキシエトキシ) キナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性	
2 - (2, 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - 7 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ) キナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性	

【表 2 - 9】

2 - (2, 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 7 - (2 - イソプロポキシエトキシ) - 5 - メトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性	10
2 - (2, 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 5, 7 - ビス (2 - イソプロポキシエトキシ) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;	活性	
7 - (2 - (ベンジルオキシ) エトキシ) - 2 - (2, 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性	
2 - (2, 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 6 - (2 - モルホリノエチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性	
2 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) - 6 - (モルホリノメチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性	20
5 - メトキシ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 2 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性	
2 - (2, 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 6 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性	
2 - (2, 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 5 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ) キナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性	
2 - (3, 5 - ジメトキシフェニル) - 5, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性	30
2 - (3 - (2 - ヒドロキシエトキシ) フェニル) - 5, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性	
2 - (3 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 5 - メチルフェニル) - 5, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性	
5, 7 - ジメトキシ - 2 - (3 - メトキシ - 5 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ) フェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性	
N - (2 - (3 - (5, 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) - 5 - メトキシフェノキシ) エチル) アセトアミド	活性	40
2 - (3, 5 - ジメトキシフェニル) - 6 - (ピリジン - 4 - イルアミノ) キナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性	
5, 7 - ジメトキシ - 2 - (3 - メトキシフェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性	

【0476】

実施例 128 . h V C A M mRNA の定量化

この実施例では、組織培養細胞中の h I L - 6 mRNA を定量化し、本発明の化合物で処理した場合の h V C A M の転写阻害を測定した。

【0477】

100 μ L E G M 培地中のヒト臍帯静脈内皮細胞 (H U V E C s) を 96 ウェルプレート (4.0 \times 10³ 細胞 / ウェル) に蒔き、興味のある化合物の添加前に 24 時間インキュベートした。腫瘍壊死因子 で刺激する前に、細胞を試験化合物で 1 時間前処理した。細胞を収集する前に、細胞をさらに 24 時間インキュベートした。収集時に、H U V E C s から使用済み培地を除去し、200 μ L P B S 中ですすいだ。次いで細胞溶解溶液

(70 μ L)を各ウェル内の細胞に加え、室温で～5～10分間インキュベートし、完全に細胞を溶解および剥離させた。次いでmRNAを、供給されたプロトコールに従って「mRNA Catcher PLUSプレート」(インビトロジェン)を用いて調製した。最後の洗浄後、ウェルを乾燥させることなくできるだけ多くの洗浄緩衝液を吸引した。次いで溶出緩衝液(E3、70 μ L)を各ウェルに加えた。次いでmRNA Catcher PLUSプレートを溶出緩衝液と共に68℃で5分間インキュベートすることによってmRNAを溶出し、その後直ちにプレートを氷上に置いた。

【0478】

次いで単離した溶出mRNAを、アプライド・バイオシステムズ(Applied Biosystems)プライマープローブミックスと共にUltra SENSE Kitのコンポーネントを用いるワンステップ定量的リアルタイムPCR反応に用いた。コントロールと比較した各未知サンプルの誘導倍率(fold induction)を決定する前に、内部コントロールに対するhVCAMについてのCt値を正規化し、リアルタイムPCRデータを分析した。

【0479】

表3において、活性化化合物とは、10 μ M以下の濃度でVCAM-1 mRNAの20%阻害をもたらす化合物である。

【表 3 - 1】

表 3.

実施例	V C A M - 1 発現の阻害	
2 - (4 - (4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 5, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性	10
2 - (4 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 5, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性	
5, 7 - ジメトキシ - 2 - (4 - (ピペラジン - 1 - イル) フェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性	
N - (1 - (4 - (5, 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) フェニル) ピペリジン - 4 - イル) アセトアミド	活性	
2 - (4 - (4 - ヘキサノイルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 5, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン	不活性	20
2 - (4 - (4 - イソブチリルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 5, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性	
2 - (4 - (4 - ベンゾイルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 5, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性	
2 - (4 - (4 - (4 - フルオロベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 5, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性	
N - (1 - (4 - (5, 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) フェニル) ピペリジン - 4 - イル) ベンズアミド	活性	30
2 - (4 - (4 - (5 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 5, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性	
5, 7 - ジメトキシ - 2 - (4 - (4 - (3, 3, 3 - トリフルオロプロパノイル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性	
2 - (4 - (4 - (2, 5 - ジクロロチオフェン - 3 - カルボニル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 5, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性	
2 - (4 - (4 - (シクロプロパンカルボニル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 5, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性	40
2 - (4 - (4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン	不活性	
2 - (4 - (4 - ブチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 5, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性	
2 - (4 - (1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル) フェニル) - 5, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性	

【表 3 - 2】

5, 7-ジメトキシ-2-(4-(4-メチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル)フェニル)キナゾリン-4(3H)-オン	活性	10
N-(1-(4-(5, 7-ジメトキシ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)フェニル)ピペリジン-4-イル)-N-エチルアセトアミド	活性	
2-(4-(3R, 5S)-4-アセチル-3, 5-ジメチルピペラジン-1-イル)フェニル)-5, 7-ジメトキシキナゾリン-4(3H)-オン	活性	
2-(4-(3R, 5S)-3, 5-ジメチルピペラジン-1-イル)フェニル)-5, 7-ジメトキシキナゾリン-4(3H)-オン	活性	
2-(4-(4-アセチル-3-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-5, 7-ジメトキシキナゾリン-4(3H)-オン	活性	
N-(1-(4-(5, 7-ジメトキシ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)フェニル)ピロリジン-3-イル)アセトアミド	活性	20
2-(4-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)フェニル)-8-メトキシキナゾリン-4(3H)-オン	活性	
2-(4-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-5, 7-ジメトキシキナゾリン-4(3H)-オン	活性	
2-(4-(ジメチルアミノ)ナフタレン-1-イル)-6, 7-ジメトキシキナゾリン-4(3H)-オン	活性	
5, 7-ジメトキシ-2-(2-(ピロリジン-1-イルメチル)-1H-インドール-5-イル)キナゾリン-4(3H)-オン	活性	30
5, 7-ジメトキシ-2-(2-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)-1H-インドール-5-イル)キナゾリン-4(3H)-オン	活性	
2-(2-(ジメチルアミノ)メチル)-1H-インドール-5-イル)-5, 7-ジメトキシキナゾリン-4(3H)-オン	活性	
5, 7-ジメトキシ-2-(4-(ピリジン-3-イルアミノ)フェニル)キナゾリン-4(3H)-オン	活性	40
2-(3, 5-ジメチル-4-(2-モルホリノエトキシ)フェニル)-5, 7-ジメトキシキナゾリン-4(3H)-オン	活性	
2-(3, 5-ジメチル-4-(2-モルホリノエトキシ)フェニル)キナゾリン-4(3H)-オン	活性	
7-(3, 5-ジメチル-4-(2-モルホリノエトキシ)フェニル)-2, 4-ジメトキシ-1, 6-ナフチリジン-5(6H)-オン	活性	

【表 3 - 3】

2 - (4 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 5, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性	10
2 - (3, 5 - ジメチル - 4 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ) フェニル) - 5, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性	
2 - (4 - (2 - (イソインドリン - 2 - イル) エトキシ) - 3, 5 - ジメチルフェニル) - 5, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性	
2 - (3, 5 - ジメチル - 4 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ) フェニル) - 5 - メトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性	
5, 7 - ジクロロ - 2 - (3, 5 - ジメチル - 4 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ) フェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性	20
2 - (4 - (2 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) エトキシ) - 3, 5 - ジメチルフェニル) - 5, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性	
2 - (4 - (2 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) エトキシ) - 3, 5 - ジメチルフェニル) - 5, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性	
2 - (3, 5 - ジメチル - 4 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ) フェニル) - 7 - メトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性	
2 - (3, 5 - ジメチル - 4 - (2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エトキシ) フェニル) - 5, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性	30
2 - (3, 5 - ジメチル - 4 - (2 - (ピペリジン - 1 - イル) エトキシ) フェニル) - 5, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性	
5, 7 - ジメトキシ - 2 - (3 - メチル - 4 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ) フェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性	
3 - (2 - (4 - (5, 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) - 2, 6 - ジメチルフェノキシ) エチル) - 1 - イソプロピルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン	活性	40
2 - (3, 5 - ジメチル - 4 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロピル) フェニル) - 5, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性	
2 - (3, 5 - ジメチル - 4 - (4 - (ピロリジン - 1 - イル) ブトキシ) フェニル) - 5, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性	

【表 3 - 4】

2 - (3, 5 - ジメチル - 4 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ) フェニル) - 8 - メトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性	10
3 - (2 - (4 - (5, 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) - 2, 6 - ジメチルフェノキシ) エチル) - 5 - フェニルイミダゾリジン - 2, 4 - ジオン	活性	
3 - (4 - (5, 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) ベンジル) イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン	活性	
2 - (3, 5 - ジメチル - 4 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ) フェニル) - 6 - メトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性	20
2 - (3, 5 - ジメチル - 4 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ) フェニル) - 5, 7 - ジメトキシピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 4 (3 H) - オン	活性	
2 - (3, 5 - ジメチル - 4 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ) フェニル) - 7 - フルオロ - 5 - (ピロリジン - 1 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性	
5 - クロロ - 2 - (3, 5 - ジメチル - 4 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ) フェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性	30
2 - (4 - (2 - (アゼパン - 1 - イル) エトキシ) - 3, 5 - ジメチルフェニル) - 5, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性	
2 - (3, 5 - ジメチル - 4 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ) フェニル) - 5, 7 - ジフルオロキナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性	
2 - (2 - (4 - (5, 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) - 2, 6 - ジメチルフェノキシ) エチル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン	活性	40
(S) - 2 - (3, 5 - ジメチル - 4 - ((5 - オキソピロリジン - 2 - イル) メトキシ) フェニル) - 5, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性	
1 - (2 - (4 - (5, 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) - 2, 6 - ジメチルフェノキシ) エチル) ピロリジン - 2, 5 - ジオン	活性	
7 - (2 - (ベンジルオキシ) エトキシ) - 5 - メトキシ - 2 - (ピリジン - 4 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性	
2 - (2, 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 5, 7 - ビス (2 - メトキシエトキシ) キナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性	
2 - (2, 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 7 - メトキシ - 5 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ) キナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性	

【表 3 - 5】

2 - (2, 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - 7 - (2 - フェノキシエトキシ) キナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性	10
2 - (2, 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 7 - メトキシ - 5 - (2 - フェノキシエトキシ) キナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性	
2 - (2, 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 7 - メトキシ - 5 - (2 - メトキシエトキシ) キナゾリン - 4 (3 H) - オン	不活性	
2 - (2, 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - 7 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ) キナゾリン - 4 (3 H) - オン	不活性	
2 - (2, 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 7 - (2 - イソプロポキシエトキシ) - 5 - メトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性	20
2 - (2, 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 5, 7 - ビス (2 - イソプロポキシエトキシ) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;	活性	
7 - (2 - (ベンジルオキシ) エトキシ) - 2 - (2, 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性	
2 - (2, 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 6 - (2 - モルホリノエチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン	不活性	
2 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) - 6 - (モルホリノメチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン	不活性	30
5 - メトキシ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 2 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性	
2 - (2, 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 6 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性	
2 - (2, 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 5 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ) キナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性	
2 - (3, 5 - ジメトキシフェニル) - 5, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性	40
2 - (3 - (2 - ヒドロキシエトキシ) フェニル) - 5, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性	
2 - (3 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 5 - メチルフェニル) - 5, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性	
5, 7 - ジメトキシ - 2 - (3 - メトキシ - 5 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ) フェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性	

【表 3 - 6】

N - (2 - (3 - (5, 7 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) - 5 - メトキシフェノキシ) エチル) アセトアミド	活性
2 - (3, 5 - ジメトキシフェニル) - 6 - (ピリジン - 4 - イルアミノ) キナゾリン - 4 (3 H) - オン	不活性
5, 7 - ジメトキシ - 2 - (3 - メトキシフェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン	活性

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K 31/519	(2006.01)	A 6 1 K 31/519	
C 0 7 D 403/10	(2006.01)	C 0 7 D 403/10	
C 0 7 D 401/12	(2006.01)	C 0 7 D 401/12	
C 0 7 D 409/12	(2006.01)	C 0 7 D 409/12	
C 0 7 D 403/12	(2006.01)	C 0 7 D 403/12	
A 6 1 K 31/551	(2006.01)	A 6 1 K 31/551	
C 0 7 D 401/14	(2006.01)	C 0 7 D 401/14	
A 6 1 K 31/5377	(2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/00	

(72)発明者 ヘンリク・セー・ハンセン

カナダ、ティエール・イー6、アルバータ、カルガリー、カーニー・ロード・ノースウエスト4
903番

審査官 井上 明子

(56)参考文献 特表2010-517946(JP,A)
 特表2012-514631(JP,A)
 特開2009-029780(JP,A)
 特表2009-502970(JP,A)
 米国特許出願公開第2008/0188467(US,A1)
 国際公開第2010/015520(WO,A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D
 A 6 1 K 3 1 / 0 0 - 3 3 / 4 4
 C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)