

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成23年12月15日 (2011.12.15)

【公表番号】特表2011-502141 (P2011-502141A)

【公表日】平成23年1月20日 (2011.1.20)

【年通号数】公開・登録公報2011-003

【出願番号】特願2010-531646 (P2010-531646)

【国際特許分類】

C 0 7 D 401/14 (2006.01)

C 0 7 D 239/86 (2006.01)

C 0 7 D 239/94 (2006.01)

C 0 7 D 403/04 (2006.01)

A 6 1 K 31/517 (2006.01)

C 0 7 D 403/14 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 401/14

C 0 7 D 239/86 C S P

C 0 7 D 239/94

C 0 7 D 403/04

A 6 1 K 31/517

C 0 7 D 403/14

A 6 1 P 35/00

【手続補正書】

【提出日】平成23年10月26日 (2011.10.26)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

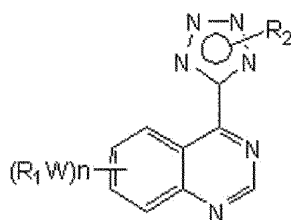
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式Iの4 (テトラゾール 5 イル) キナゾリン誘導体、またはその薬学的に許容される塩：



式I

式中、

nは1、2、または3であり；

Wは単結合、O、S、COR₆、NH、SO、SO₂、NR₆CO、CONR₆、SO₂NR₇、NR₇SO₂、またはNR₈（式中、R₆、R₇、およびR₈はそれぞれ独立して、水素、C₁–C₆アルキル、C₃–C₆シクロアルキル、C₂–C₅アルケニル、C₂–C₅アルキニルを表す）より選択され；

R₁はそれぞれR₉であり、R₉は独立して分岐C₁–C₆アルキル、分岐C₂–C₆アルケニル、ま

たは分岐 C_2 C_6 アルキニルより選択され；

または、 R_1 はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、ヒドロキシルアミノ、カルボキシ、ニトロ、グアニジノ、ウレイド、シアノ、トリフルオロメチル、アジドからなる群より選択され；

または、 R_1 はそれぞれ独立して、 C_1 C_6 アルキル、 C_3 C_6 シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、 R_3 置換アリール、 R_3 置換ヘテロシクリル、アリール C_1 C_6 アルコキシ、 C_3 C_6 シクロアルコキシ、(C_1 C_6)アルカノイルオキシ、 R_5 アリールオキシ、 C_1 C_6 アルコキシ C_1 C_6 アルキルオキシ、 C_1 C_6 アルコキシ C_3 C_6 シクロアルキルオキシ、 C_1 C_6 アルコキシ R_5 アリールオキシ、 C_1 C_6 アルコキシ ヘテロシクリルオキシ、 C_1 C_6 アルコキシ 縮合ヘテロシクリルオキシ、N モノ(C_1 C_6)アルキルアミノ、N,N ジ(C_1 C_6)アルキルアミノ、ホルムアミド、アミド、アセトアミド、 C_1 C_6 アルコキシアミノ、ヒドラジノ、トリフルオロメトキシ、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロシクリル、縮合アリール、縮合ヘテロアリール、および縮合ヘテロシクリルからなる群より選択され；ここで R_3 は、 C_1 C_6 アルキル、 C_3 C_6 シクロアルキル、アリール、およびアラルキルより選択され； R_5 は、独立して水素または R_4 であり；かつ、ここで、 R_4 は、 C_1 C_4 アルキルであり；

または、 R_1 はそれぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、ヒドロキシルアミノ、カルボキシ、ニトロ、グアニジノ、ウレイド、シアノ、トリフルオロメチル、アジドで置換された R_9 より選択され；ここで、 R_9 は、 R_4 、 OR_5 、 NR_5R_5 、 $C(O)R_6$ 、 $NHOR_4$ 、 $OC(O)R_5$ 、P、および QR_4 からなる群より選択され； R_6 は R_3 、 OR_5 、または NR_5R_5 であり；Pは、ピペリジノ、モルホリノ、ピロリジノ、4 R_3 ピペラジン 1 イル、イミダゾール 1 イル、4 ピリドン 1 イル、(C_1 C_4 アルキレン)(CO_2H)、フェノキシ、フェニル、フェニルスルホニル、 C_2 C_4 アルケニル、および (C_1 C_4 アルキレン) $C(O)NR_5R_5$ より選択され；かつ、QはS、SO、または SO_2 であり；

または、 R_1 はそれぞれ独立して、フタルイミド (C_1 C_4) アルキルスホニルアミノ、ベンズアミド、ベンゼンスルホニルアミノ、3 フェニルウレイド、2 オキソピロリジン 1 イル、2,5 ジオキソピロリジン 1 イル、および R_4 (C_2 C_4) -アルカノイルアミノより選択され、かつここで前記 $NHSO_2$ R_4 、フタルイミド (C_1 C_4) アルキルスホニルアミノ、ベンズアミド、ベンゼンスルホニルアミノ、3 フェニルウレイド、2 オキソピロリジン 1 イル、2,5 ジオキソピロリジン 1 イル、および R_4 (C_2 C_4) アルカノイルアミノ R_1 基は、独立して、ハロ、 C_1 C_4 アルキル、シアノ、メタンズルホニル、および C_1 C_4 アルコキシより選択される、一つまたは二つの置換基で置換されていてもよく；

R_2 は、水素、または C_1 C_6 アルキル、 C_3 C_6 シクロアルキル、(C_1 C_6)カルボニルオキシアルキル、 R_4 アリール、(R_{11}) m で置換された R_4 アリールからなる群より選択され、式中、 $m=1$ 、2、または3であり、かつ R_{11} は独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシルアミノ、カルボキシ、ニトロ、グアニジノ、ウレイド、シアノ、トリフルオロメチル、アジド、アミノ、メチル、または R_3 (上記定義と同じ)、 R_4 縮合アリール、(R_{11}) m で置換された R_4 縮合アリール、 R_4 ヘテロシクリル、(R_{11}) m で置換された R_4 ヘテロシクリル、 R_4 縮合ヘテロシクリル、(R_{11}) m で置換された R_4 縮合ヘテロシクリル、 R_4 C_1 C_6 アルキルオキシ、(R_{11}) m で置換された R_4 C_1 C_6 アルキルオキシ、 R_4 C_3 C_6 シクロアルキルオキシ、(R_{11}) m で置換された R_4 C_3 C_6 シクロアルキルオキシ、 C_1 C_6 アルコキシ R_5 アリールオキシ、(R_{11}) m で置換された C_1 C_6 アルコキシ R_5 アリールオキシ、 C_1 C_6 アルコキシ ヘテロシクリルオキシ、(R_{11}) m で置換された C_1 C_6 アルコキシ ヘテロシクリルオキシ、 C_1 C_6 アルコキシ縮合ヘテロシクリルオキシ、(R_{11}) m で置換された C_1 C_6 アルコキシ縮合ヘテロシクリルオキシ、N モノ(C_1 C_6)アルキルアミノ、(R_{11}) m で置換されたN モノ(C_1 C_6)アルキルアミノ、N,N ジ(C_1 C_6)アルキルアミノ、(R_{11}) m で置換されたN,N ジ(C_1 C_6)アルキルアミノ、ホルムアミド、アミド、アセトアミド、 C_1 C_6 アルコキシアミノ、ヒドラジノ、トリフルオロメトキシ、 C_2 C_6 アルケニル、(R_{11}) m で置換された C_2 C_6 アルケニル、 C_2 C_6 アルキ

ニル、 $(R_{11})_m$ で置換された $C_2 - C_6$ アルキニルからなる群より選択される。

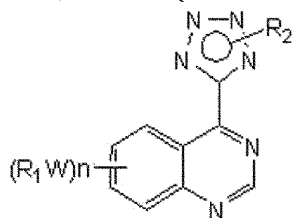
【請求項2】

下記より選択される、請求項1記載の式Iの4 (テトラゾール 5 イル) キナゾリン誘導体：

- a) 6,7 ジメトキシ 4 (1 (3 ニトロベンジル) 1H テトラゾール 5 イル) キナゾリン
- b) 3 ((5 (6,7 ジメトキシキナゾリン 4 イル) 1H テトラゾール 1 イル) メチル) アニリン
- b') 6,7 ジメトキシ 4 (1 (3 アミノベンジル) 1H テトラゾール 5 イル) キナゾリン塩酸塩
- c) 6,7 ジメトキシ 4 (1 ((1 メチル 1H イミダゾール 2 イル) メチル) 1H テトラゾール 5 イル) キナゾリン
- d) 6,7 ジメトキシ 4 (1 (ピリジン 2 イルメチル) 1H テトラゾール 5 イル) キナゾリン
- e) 6,7 ジエトキシ 4 (1H テトラゾール 5 イル) キナゾリン
- f) 6,7 ジエトキシ 4 (1 (3 ニトロベンジル) 1H テトラゾール 5 イル) キナゾリン
- g) 3 ((5 (6,7 ジエトキシキナゾリン 4 イル) 1H テトラゾール 1 イル) メチル) アニリン
- h) 6,7 ジエトキシ 4 (1 ((1 メチル 1H イミダゾール 2 イル) メチル) 1H テトラゾール 5 イル) キナゾリン
- i) 6,7 ジエトキシ 4 (1 (ピリジン 2 イルメチル) 1H テトラゾール 5 イル) キナゾリン
- j) 6,7 ジプロポキシ 4 (1H テトラゾール 5 イル) キナゾリン
- k) 6,7 ジ n プロポキシ 4 (1 (3 ニトロベンジル) 1H テトラゾール 5 イル) キナゾリン
- l) 3 ((5 (6,7 ジ n プロポキシキナゾリン 4 イル) 1H テトラゾール 1 イル) メチル) アニリン
- m) 4 (1 ((1 メチル 1H イミダゾール 2 イル) メチル) 1H テトラゾール 5 イル) 6,7 ジ n プロポキシキナゾリン
- n) 6,7 ジ n プロポキシ 4 (1 (ピリジン 2 イルメチル) 1H テトラゾール 5 イル) キナゾリン。

【請求項3】

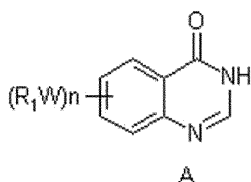
式Iの4 (テトラゾール 5 イル) キナゾリン誘導体、またはその塩：



式I

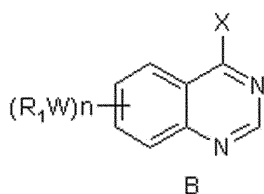
式中、n、W、 R_1 、および R_2 は請求項1で定義のとおり、を調製する方法であって、

(a) 式Aの化合物：



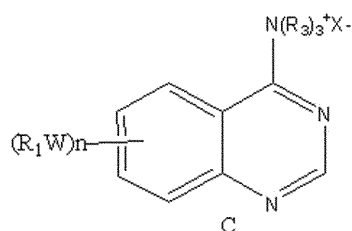
式中、n、W、および R_1 は上記定義のとおり、

を、ハロゲン化チオニル、三八ロゲン化リン、五ハロゲン化リン、三八ロゲン化ホスホリル等のハロゲン化剤で処理することにより式Bの4 ハロ置換キナゾリン誘導体：



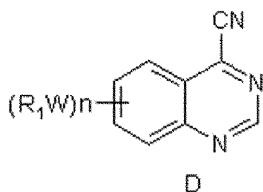
式中、n、W、およびR₁は上記定義のとおり、かつXはハロゲンまたはスルホニル遊離基、
を得る段階；

(b) 式Bの化合物を、トルエン、キシレン、シクロヘキサン、または直鎖または分岐C₁ C₆アルケン等の適した溶媒中、トリアルキルアミン(N(R₃)₃)にて処理することにより、式Cの置換された四級キナゾリニル 4 トリアルキルアミンハロゲン化物塩：



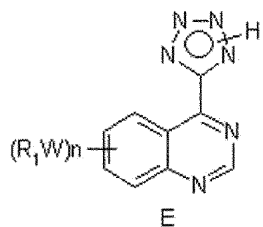
式中、n、W、R₁、およびXは上記定義のとおり、かつR₃は請求項1で定義のとおり、
を得る段階；

(c) 式Cの化合物を、トルエン、キシレン、シクロヘキサン、または直鎖または分岐C₁ C₆アルケン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ホルムアミド、等の適した溶媒中、シアン化ナトリウム、シアン化カリウム、シアン化銅、シアン化トリアルキルシリル、等のシアン化剤にて処理することにより、式Dの置換された4 アミノキナゾリン：



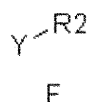
式中、n、W、R₁は上記定義のとおり、
を得る段階；

(d) 式Dの化合物を、アジ化ナトリウム、トリアルキルシリルアジド、等のアジ化剤で処理することにより、式Eの化合物：

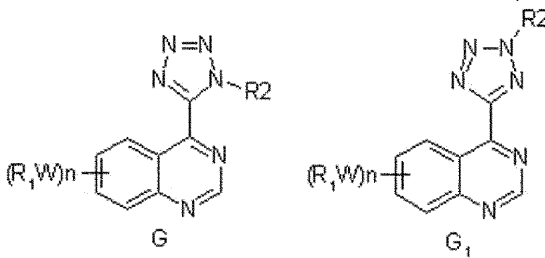


式中、n、W、R₁は上記定義のとおり、
を得る段階；

(e) 式Eの化合物を、アルカリ金属炭酸塩、水酸化物、金属水素化物、金属アルコキシド、テトラアルキルグアニジン、アルキルリチウム、LDA、等の塩基を用いて、式Fのアルキル化剤：

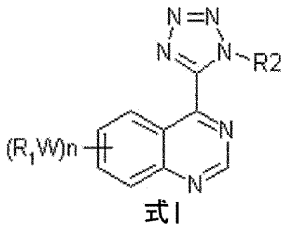


式中、 R_2 は上記定義のとおり、かつYはハロゲンまたはスルホニル遊離基、で処理することにより、式Gおよび G_1 の化合物：



式中、 n 、 W 、 R_1 、 R_2 は上記定義のとおり、の混合物を得る段階；および

(f) 式Gおよびその異性体 G_1 の化合物混合物を、適した溶媒から再結晶化、または調整用クロマトグラフィーにより精製し、式Gの必要とされる化合物：



を得る段階、

を含む方法。

【請求項4】

(i) 請求項3で定義した式Bの化合物であって、以下：

a) 4 クロロ 6,7 ジエトキシ キナゾリン；および

b) 4 クロロ 6,7 ジブロボキシ キナゾリン

から選択される化合物、

(ii) 請求項3で定義した式Cの化合物であって、以下：

a) 6,7 ジメトキシ 4 キナゾリニル トリメチルアンモニウムクロリド；

b) 6,7 ジエトキシ 4 キナゾリニル トリメチルアンモニウムクロリド；および

c) 6,7 ジブロボキシ 4 キナゾリニル トリメチルアンモニウムクロリド

から選択される化合物、または

(iii) 請求項3で定義した式Dの化合物であって、以下：

a) 4 シアノ 6,7 ジエトキシ キナゾリン；および

b) 4 シアノ 6,7 ジブロボキシ キナゾリン

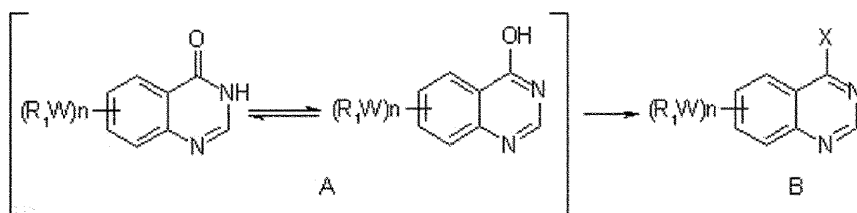
から選択される化合物、

である、化合物。

【請求項5】

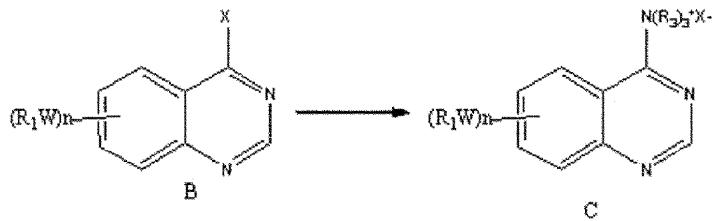
式Dの化合物、請求項1で定義した式Iの4 (テトラゾール 5 イル) キナゾリン誘導体の中間体、またはその塩を調製する方法であって、

(a) 式Aの化合物を、ハロゲン化チオニル、三八ロゲン化リン、五ハロゲン化リン、三八ロゲン化ホスホリル等のハロゲン化剤で処理することにより、式Bの4 ハロ置換キナゾリン誘導体を得る段階

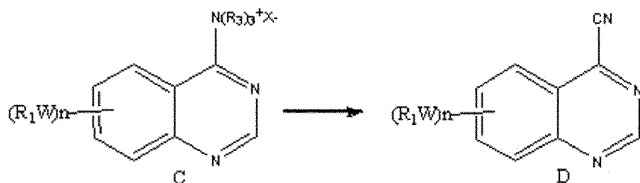


；

(b) 式Bの化合物を、トルエン、キシレン、シクロヘキサン、または直鎖または分岐 C_1 – C_6 アルケン等の適した溶媒中、 R_3 が直鎖または分岐 C_1 – C_6 アルキル鎖であるトリアルキルアミン ($N(R_3)_3$) にて処理することにより、式Cの置換された四級キナゾリニル 4 トリアルキルアミンハロゲン化物塩を得る段階



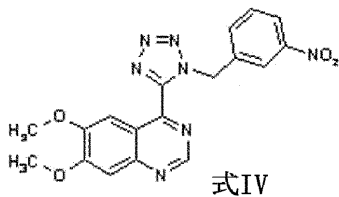
(c) 式Cの化合物を、トルエン、キシレン、シクロヘキサン、または直鎖または分岐 C_1 – C_6 アルケン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ホルムアミド、等の適した溶媒中、シアン化ナトリウム、シアン化カリウム、シアン化銅、シアン化トリアルキルシリル、等のシアン化剤にて処理することにより、式Dの置換された4 アミノキナゾリンを得る段階であって、



式中、式A、式B、式C、および式Dは請求項3で定義のとおりである、段階；を含む方法。

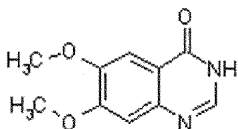
【請求項6】

(i) 請求項1記載の式IVの6,7 ジメトキシ 4 (1 (3 ニトロベンジル) 1H テトラゾール 5 イル) キナゾリン、またはその塩；

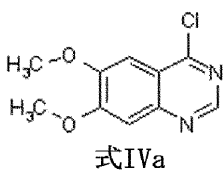


を調製する方法であって、

(a) 6,7 ジメトキシ 4H キナゾロン；

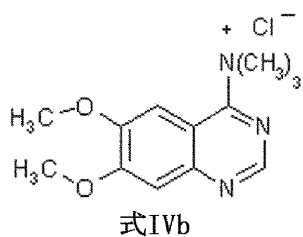


を、ハロゲン化チオニル、三八ロゲン化リン、五ハロゲン化リン、三八ロゲン化ホスホリル等のハロゲン化剤で処理することにより式IVaの4 ハロ置換キナゾリン誘導体；



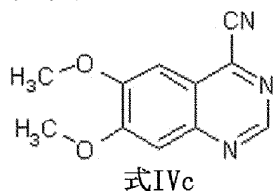
を得る段階；

(b) 式IVaの化合物を、トルエン、キシレン、シクロヘキサン、または直鎖または分岐 C_1 – C_6 アルケン等の適した溶媒中、トリメチルアミン ($N(CH_3)_3$) にて処理することにより、式IVbの置換された四級キナゾリニル 4 トリアルキルアミンハロゲン化物塩；



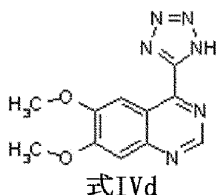
を得る段階；

(c) 式IVbの化合物を、トルエン、キシレン、シクロヘキサン、または直鎖または分岐C₁ - C₆アルケン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ホルムアミド、等の適した溶媒中、シアン化ナトリウム、シアン化カリウム、シアン化銅、シアン化トリアルキルシリル、等のシアン化剤にて処理することにより、式IVcの置換された4-アミノキナゾリン：



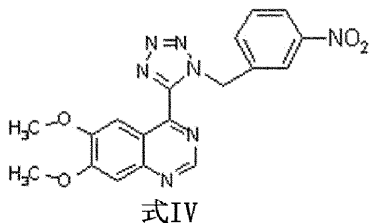
を得る段階；

(d) 式IVcの化合物を、アジ化ナトリウム、トリアルキルシリルアジド、等のアジ化剤で処理することにより、式IVdの化合物：



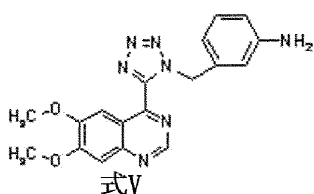
を得る段階；および

(e) 式IVdの化合物を、アルカリ金属炭酸塩、水酸化物、金属水素化物、金属アルコキシド、テトラアルキルグアニジン、アルキルリチウム、LDA、等の塩基を用いて、3-ニトロベンジルクロライドで処理することにより、1H-テトラゾリルおよび2H-テトラゾリル異性体の混合物を得、これを精製して式IVの化合物：



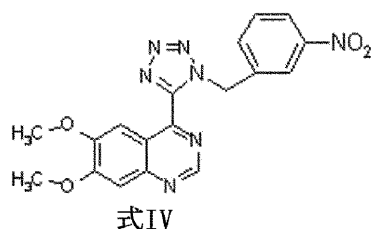
を得る段階、を含む方法；

(ii) 式Vの6,7-ジメトキシ-4-(1-(3-アミノベンジル)-1H-テトラゾール-5-イル)キナゾリン：



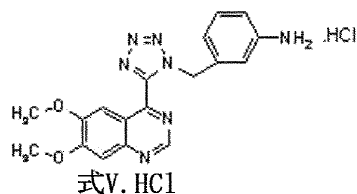
を調製する方法であって、パラジウム炭素やラネーニッケルを用いた接触水素化、または

移動水素化により式IVの化合物：



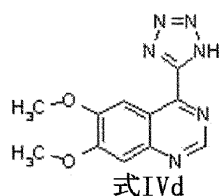
を還元する段階、を含む方法；

(iii) 6,7 ジメトキシ 4 (1 (3 アミノベンジル) 1H テトラゾール 5 イル) キナゾリン塩酸塩 (式V.HCl)：

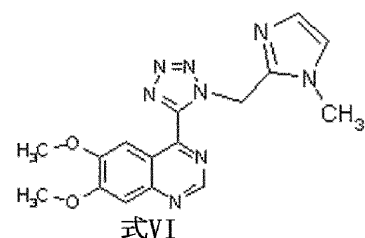


を調製する方法であって、水、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、酢酸エチル、アセトニトリル、塩化メチレン、アセトン、またはこれら溶媒の混合物、等の適した溶媒中、一般的な方法により、式Vの化合物を塩酸で処理する段階、を含む方法；

(iv) 6,7 ジメトキシ 4 [1 (1 メチル 1H イミダゾール 2 イルメチル) 1H テトラゾール 5 イル] キナゾリン (化合物VI) を調製する方法であって、アルカリ金属炭酸塩、水酸化物、金属水素化物、金属アルコキシド、テトラアルキルグアニジン、アルキルリチウム、LDA、等の塩基を用いて、式IVdの化合物：

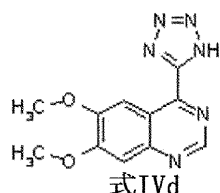


を2 クロロメチル N メチルイミダゾールで処理することにより、1H テトラゾリルおよび2 Hテトラゾリル異性体の混合物を得、これを精製して式VIの化合物：

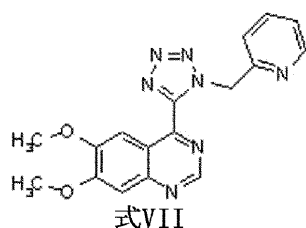


を得る段階、を含む方法；および

(v) 6,7 ジメトキシ 4 [1 (ピリジン 2 イルメチル) 1H テトラゾール 5 イル] キナゾリン (化合物VII) を調製する方法であって、アルカリ金属炭酸塩、水酸化物、金属水素化物、金属アルコキシド、テトラアルキルグアニジン、アルキルリチウム、LDA、等の塩基を用いて、式IVdの化合物：



を2 クロロメチルピリジン塩酸塩で処理することにより、1H テトラゾリルおよび2 H テトラゾリル異性体の混合物を得、これを精製して式VIIの化合物：



を得る段階、を含む方法、
から選択される方法。

【請求項 7】

哺乳動物における過剰増殖性疾患を処置するための薬学的組成物であって、治療効果のある量の請求項1記載の化合物および薬学的に許容される担体を含む薬学的組成物。

【請求項 8】

哺乳動物における過剰増殖性疾患を処置するための薬剤であって、活性な構成成分として請求項1記載の化合物を含む薬剤。

【請求項 9】

前記過剰増殖性疾患が癌である、請求項8記載の薬剤。

【請求項 10】

前記癌が肺、扁平上皮細胞、膀胱、胃、脾臓、乳、頭部、頸部、食道、脳、婦人科、または甲状腺の癌である、請求項9記載の薬剤。

【請求項 11】

前記過剰増殖性疾患が非癌性である、請求項8記載の薬剤。