

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2008-519087

(P2008-519087A)

(43) 公表日 平成20年6月5日(2008.6.5)

(51) Int.Cl.

C07D 239/88 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)

F 1

C07D 239/88
C07D 401/04
C07D 401/06
C07D 401/12
C07D 403/04

C S P

テーマコード(参考)

4 C063
4 C086

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 128 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2007-540710 (P2007-540710)
(86) (22) 出願日 平成17年11月9日 (2005.11.9)
(85) 翻訳文提出日 平成19年7月4日 (2007.7.4)
(86) 國際出願番号 PCT/GB2005/004323
(87) 國際公開番号 WO2006/051290
(87) 國際公開日 平成18年5月18日 (2006.5.18)
(31) 優先権主張番号 0424742.5
(32) 優先日 平成16年11月9日 (2004.11.9)
(33) 優先権主張国 英国(GB)
(31) 優先権主張番号 60/626,403
(32) 優先日 平成16年11月9日 (2004.11.9)
(33) 優先権主張国 米国(US)

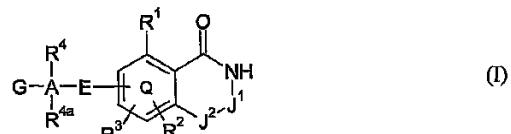
(71) 出願人 504162110
アステックス、セラピューティックス、リ
ミテッド
A S T E X T H E R A P E U T I C S
L I M I T E D
イギリス国ケンブリッジ、ミルトン、ロー
ド、ケンブリッジ、サイエンス、パーク、
436
(71) 出願人 504132021
ジ・インスティチュート・オブ・キャンサ
ー・リサーチ:ロイヤル・キャンサー・ホ
スピタル
イギリス・グレーター・ロンドン・SW7
・3RP・ロンドン・オールド・ブロンプ
トン・ロード・123

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 医薬品

(57) 【要約】

本発明は、プロテインキナーゼAおよび/またはプロテインキナーゼBにより媒介される病状または症状の治療または予防において使用される化合物であって、下記式(I)の化合物、その塩、その溶媒和物、その互変異性体、またはそのN-オキシドを提供する：ここで環Qはベンゼン環であり、J²-J¹はN=C R⁷またはR^{1-a}N-COであり、GはOHまたはNR⁵R⁶であり、EはCONR⁷、NR⁷CO、C(R⁸)=C(R⁸)、または(X)_m(CR⁸R^{8-a})_nであり、ここでXはO、S、またはNR⁷であり、但しJ²-J¹がR^{1-a}N-COである場合、EはNR⁷CO以外であり、mおよびnは各々0または1、m+n=1または2であり、Aは結合であり、R⁴およびR^{4-a}は存在しないか、あるいはAは、EとGとの間において5原子の最大鎖長を有する、場合により置換された飽和C₁₋₇炭化水素リンカー基であり、リンカー基Aの1炭素原子は場合によりOまたはNにより置き換えられ、R¹、R^{1-a}、R²、およびR³は各々H、ハロゲン、C₁₋₆ヒドロカルビル(ハロゲン、OH、またはC₁₋₂アルコキシ

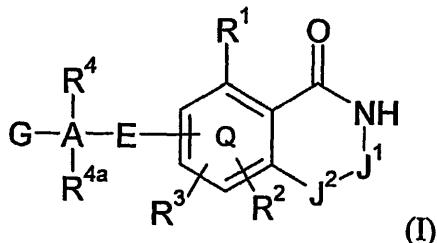


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

プロテインキナーゼ A および / またはプロテインキナーゼ B により媒介される病状または症状の治療または予防において使用される化合物であって、下記式 (I) の化合物、その塩、その溶媒和物、その互変異性体、またはその N- オキシド：

【化 1】



10

〔上記式中、

環 Q は、ベンゼン環であり、

J² J¹ は、基 N = C R⁷ または基 R^{1a} N C O であり、

G は、O H または N R⁵ R⁶ であり、

E は、C O N R⁷、N R⁷ C O、C (R⁸) = C (R⁸)、(X)_m (C R⁸ R^{8a})

20

_n から選択される結合原子または基であり、ここで X は O、S、および N R⁷ から選択され、但し J² J¹ が、基 R^{1a} N C O である場合、E は N R⁷ C O 以外であり、

m および n は、各々 0 または 1 であるが、但し m および n の合計は 1 または 2 であり、

A は結合であり、R⁴ および R^{4a} は存在しないか、あるいは A は 1 ~ 7 の炭素原子を含有する飽和炭化水素リンカー基であり、前記リンカー基は E と G との間ににおいて 5 原子の最大鎖長を有し、ここで前記リンカー基 A における炭素原子の一つは場合により酸素原子または窒素原子により置き換えられ、前記リンカー基 A の炭素原子はオキソ、フッ素、およびヒドロキシから選択される 1 以上の置換基を場合により有しているが、但しヒドロキシ基およびオキソ基が存在する場合には基 G に対して 位の炭素原子には位置せず、

R¹、R^{1a}、R²、および R³ は各々独立して水素、ハロゲン、C₁ ~ 6 ヒドロカルビル（ハロゲン、ヒドロキシ、または C₁ ~ 2 アルコキシによって場合により置換されていてもよい）、シアノ、C O N H R⁸、N H₂、N H C O R¹⁰、および N H C O N H R¹⁰ から選択され、

30

R⁴ は、水素または C₁ ~ 4 アルキルであり、

R^{4a} は、水素、C₁ ~ 4 アルキル、または基 R⁹ であり、

R⁵ および R⁶ は、水素、基 R⁹、および C₁ ~ 4 ヒドロカルビル（ハロゲン、C₁ ~ 2 アルコキシ、または基 R⁹ によって場合により置換されていてもよい）から各々選択され、または N R⁵ R⁶ は、4 ~ 7 環員を有して場合により O および N から選択される第二のヘテロ原子環員を含有する飽和单環ヘテロ環式基を形成し、

R⁷ は、水素および C₁ ~ 4 アルキルから選択され、

R⁸ および R^{8a} は、水素と、1 以上のフッ素原子によって場合により置換された飽和 C₁ ~ 4 ヒドロカルビルとから選択され、

40

R⁹ は、N、O、および S から選択される 3 以下の環ヘテロ原子を含有する单環もしくは二環炭素環式またはヘテロ環式基であり、

または R⁴ および R^{4a} は、基 A の原子または介在する基 A の原子と一緒にになって、4 ~ 7 環員を有して場合により O および N から選択される第二のヘテロ原子環員を含有する飽和单環ヘテロ環式基を形成し、

または R⁵ および R⁶ のうち一方は、それらが結合されている窒素原子と、R⁴ と、前記リンカー基 A からの 1 以上の原子とが一緒にになって、4 ~ 7 環員を有して場合により O および N から選択される第二のヘテロ原子環員を含有する飽和单環ヘテロ環式基を形成し、

50

またはR⁴は、R⁷またはR⁸と、介在する基AおよびEの原子とが一緒になって、4~7環員を有して場合によりOおよびNから選択される第二のヘテロ原子環員を含有する飽和单環ヘテロ環式基を形成し、

またはR⁵およびR⁶のうち一方は、それらが結合されている窒素原子と、R⁷またはR⁸と、介在する基AおよびEの原子とが一緒になって、4~7環員を有して場合によりOおよびNから選択される第二のヘテロ原子環員を含有する飽和单環ヘテロ環式基を形成し、

R^{1~0}は、ハロゲン、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、カルボキシ、アミノ、モノまたはジC_{1~4}ヒドロカルビルアミノ、基R^a R^bから選択される1以上の置換基によって場合により各々置換されたフェニルまたはベンジルであり、ここでR^aは結合、O、CO、X¹C(X²)、C(X²)X¹、X¹C(X²)X¹、S、SO、SO₂、NR^c、SO₂NR^c、またはNR^cSO₂であり、およびR^bは水素、3~12環員を有するヘテロ環式基、およびヒドロキシ、オキソ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、カルボキシ、アミノ、モノまたはジC_{1~4}ヒドロカルビルアミノ、3~12環員を有する炭素環式およびヘテロ環式基から選択される1以上の置換基によって場合により置換されたC_{1~8}ヒドロカルビル基から選択され、C_{1~8}ヒドロカルビル基の1以上の炭素原子はO、S、SO、SO₂、NR^c、X¹C(X²)、C(X²)X¹、またはX¹C(X²)X¹によって場合により置き換えられ、

R^cは、水素およびC_{1~4}ヒドロカルビルから選択され、および

X¹はO、S、またはNR^cであり、X²は=O、=S、または=NR^cである】。

10

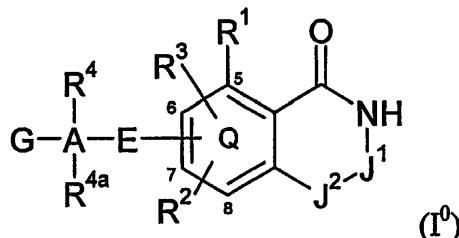
20

30

【請求項2】

プロテインキナーゼBにより媒介される病状または症状の治療または予防において使用される請求項1に記載の化合物であって、下記式(I⁰)の化合物、その塩、その溶媒和物、その互変異性体、またはそのN-オキシド：

【化2】



[上記式中、

環Qは、ベンゼン環であり、

J² J¹は、基N=CR⁷または基R^{1~a}N-COであり、

Gは、OHまたはNR⁵R⁶であり、

Eは、CONR⁷、NR⁷CO、C(R⁸)=C(R⁸)、(X)_m(CR⁸R^{8~a})_nから選択される結合原子または基であり、ここでXはO、S、およびNR⁷から選択され、但しJ² J¹が基R^{1~a}N-COである場合、EはNR⁷CO以外であり、

mおよびnは、各々0または1であるが、但し mおよびnの合計は1または2であり、

Aは結合であり、R⁴およびR^{4~a}は存在しないか、あるいはAは1~7の炭素原子を含有する飽和炭化水素リンカー基であり、前記リンカー基はEとGとの間にいて5原子の最大鎖長を有し、ここで前記リンカー基Aにおける炭素原子の一つは場合により酸素原子または窒素原子により置き換えられ、前記リンカー基Aの炭素原子はオキソ、フッ素、およびヒドロキシから選択される1以上の置換基を場合により有しているが、但しヒドロキシ基およびオキソ基が存在する場合には基Gに対して位の炭素原子には位置せず、

R¹、R^{1~a}、R²、およびR³は、各々独立して水素、ハロゲン、C_{1~6}ヒドロカルビル(ハロゲン、ヒドロキシ、またはC_{1~2}アルコキシによって場合により置換されていてもよい)、シアノ、CONHR⁸、NH₂、NHCOR^{1~0}、およびNHCONHR^{1~0}から選択され、

40

50

R^4 は、水素または C_{1-4} アルキルであり、

R^{4a} は、水素、 C_{1-4} アルキル、または基 R^9 であり、

R^5 および R^6 は、水素、基 R^9 、および C_{1-4} ヒドロカルビル（ハロゲン、 C_{1-2} アルコキシ、または基 R^9 によって場合により置換されていてもよい）から各々選択され、または NR^5R^6 は、4 ~ 7 環員を有して場合によりOおよびNから選択される第二のヘテロ原子環員を含有する飽和单環ヘテロ環式基を形成し、

R^7 は、水素および C_{1-4} アルキルから選択され、

R^8 および R^{8a} は、水素と、1以上のフッ素原子によって場合により置換された飽和 C_{1-4} ヒドロカルビルとから選択され、

R^9 は、N、O、およびSから選択される3以下の環ヘテロ原子を含有する单環もしくは二環炭素環式またはヘテロ環式基であり、

または R^4 および R^{4a} は、基Aの原子または介在する基Aの原子と一緒にになって、4 ~ 7 環員を有して場合によりOおよびNから選択される第二のヘテロ原子環員を含有する飽和单環ヘテロ環式基を形成し、

または R^5 および R^6 のうち一方は、それらが結合されている窒素原子と、 R^4 と、前記リンカーアイソアラキド基Aからの1以上の原子とが一緒にになって、4 ~ 7 環員を有して場合によりOおよびNから選択される第二のヘテロ原子環員を含有する飽和单環ヘテロ環式基を形成し、

または R^4 は、 R^7 または R^8 と、介在する基AおよびEの原子とが一緒にになって、4 ~ 7 環員を有して場合によりOおよびNから選択される第二のヘテロ原子環員を含有する飽和单環ヘテロ環式基を形成し、

または R^5 および R^6 のうち一方は、それらが結合されている窒素原子と、 R^7 または R^8 と、介在する基AおよびEの原子とが一緒にになって、4 ~ 7 環員を有して場合によりOおよびNから選択される第二のヘテロ原子環員を含有する飽和单環ヘテロ環式基を形成し、

R^{10} は、ハロゲン、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、カルボキシ、アミノ、モノまたはジ C_{1-4} ヒドロカルビルアミノ、基 R^a R^b から選択される1以上の置換基によって場合により各々置換されたフェニルまたはベンジルであり、ここで R^a は結合、O、CO、 $X^1C(X^2)$ 、 $C(X^2)X^1$ 、 $X^1C(X^2)X^1$ 、S、SO、 SO_2 、 NR^c 、 SO_2NR^c 、または NR^cSO_2 であり、および R^b は水素、3 ~ 12 環員を有するヘテロ環式基、およびヒドロキシ、オキソ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、カルボキシ、アミノ、モノまたはジ C_{1-4} ヒドロカルビルアミノ、3 ~ 12 環員を有する炭素環式およびヘテロ環式基から選択される1以上の置換基によって場合により置換された C_{1-8} ヒドロカルビル基から選択され、 C_{1-8} ヒドロカルビル基の1以上の炭素原子はO、S、SO、 SO_2 、 NR^c 、 $X^1C(X^2)$ 、 $C(X^2)X^1$ 、または $X^1C(X^2)X^1$ によって場合により置き換えられ、

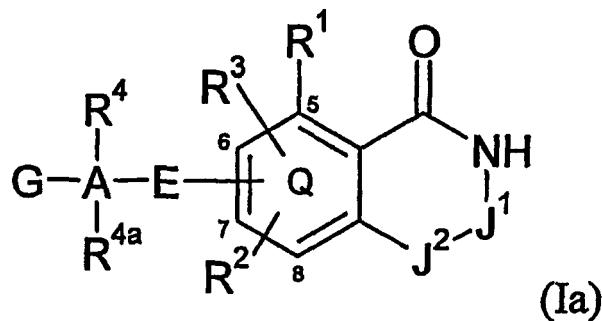
R^c は、水素および C_{1-4} ヒドロカルビルから選択され、および

X^1 はO、S、または NR^c であり、 X^2 は = O、= S、または = NR^c であり、但し、Aが結合である場合、GおよびEは一緒にになって、数値7と番号付けされた位置において環Qに結合された基 $R^6R^5NC(O)NH$ を形成し、およびGがOHである場合、Aは結合以外であり、 R^{4a} は R^9 である]。

【請求項3】

下記式(Ia)の化合物、その塩、その溶媒和物、その互変異性体、またはそのN-オキシド：

【化3】



10

[上記式中、

環Qは、ベンゼン環であり、

J² J¹は、基N=C R⁷または基R^{1a} N C Oであり、

Gは、O HまたはN R⁵ R⁶であり、

Eは、C O N R⁷、N R⁷ C O、C (R⁸) = C (R⁸)、(X)_m (C R⁸ R^{8a})_nから選択される結合原子または基であり、ここでXはO、S、およびN R⁷から選択され、但しJ² J¹が基R^{1a} N C Oである場合、EはN R⁷ C O以外であり、

mおよびnは、各々0または1であるが、但し mおよびnの合計は1または2であり、

Aは結合であり、R⁴およびR^{4a}は存在しないか、あるいはAは1~7の炭素原子を含有する飽和炭化水素リンカー基であり、前記リンカー基はEとGとの間ににおいて5原子の最大鎖長を有し、ここで前記リンカー基Aにおける炭素原子の一つは場合により酸素原子または窒素原子により置き換えられ、前記リンカー基Aの炭素原子はオキソ、フッ素、およびヒドロキシから選択される1以上の置換基を場合により有しているが、但しヒドロキシ基およびオキソ基が存在する場合には基Gに対して1位の炭素原子には位置せず、

部分A Eは、環Qと、基Gの窒素原子または酸素原子との間ににおいて2原子の最少鎖長を有し、

R¹、R^{1a}、R²、およびR³は、各々独立して水素、ハロゲン、C_{1~6}ヒドロカルビル(ハロゲン、ヒドロキシ、またはC_{1~2}アルコキシによって場合により置換されていてよい)、シアノ、C O N H R⁸、およびN H₂から選択され、但しAが結合であり、EがC O N R⁷である場合、R²はベンゼン環Qにおいて数値8と番号付けされた炭素原子に結合され、

R⁴は、水素またはC_{1~4}アルキルであり、

R^{4a}は、基R⁹であり、

R⁵およびR⁶は、水素、基R⁹、およびハロゲン、C_{1~2}アルコキシまたは基R⁹によって場合により置換されたC_{1~4}ヒドロカルビルから各々選択され、またはN R⁵ R⁶は、4~7環員を有して場合によりOおよびNから選択される第二のヘテロ原子環員を含有する飽和单環ヘテロ環式基を形成し、

R⁷は、水素およびC_{1~4}アルキルから選択され、

R⁸およびR^{8a}は、水素と、1以上のフッ素原子によって場合により置換された飽和C_{1~4}ヒドロカルビルとから選択され、

R⁹は、N、O、およびSから選択される3以下の環ヘテロ原子を含有する单環もしくは二環炭素環式またはヘテロ環式基であり、

またはR⁴およびR^{4a}は、基Aの原子または介在する基Aの原子と一緒にになって、4~7環員を有して場合によりOおよびNから選択される第二のヘテロ原子環員を含有する飽和单環ヘテロ環式基を形成し、

またはR⁵およびR⁶のうち一方は、それらが結合されている窒素原子と、R⁴と、前記リンカー基Aからの1以上の原子とが一緒にになって、4~7環員を有して場合によりOおよびNから選択される第二のヘテロ原子環員を含有する飽和单環ヘテロ環式基を形成し、

またはR⁴は、R⁷またはR⁸と、介在する基AおよびEの原子とが一緒にになって、4

20

30

40

50

~ 7 環員を有して場合により O および N から選択される第二のヘテロ原子環員を含有する飽和单環ヘテロ環式基を形成し、

または R⁵ および R⁶ のうち一方は、それらが結合されている窒素原子と、R⁷ または R⁸ と、介在する基 A および E の原子とが一緒になって、4 ~ 7 環員を有して場合により O および N から選択される第二のヘテロ原子環員を含有する飽和单環ヘテロ環式基を形成し、

但し：

(a) J² J¹ が基 R^{1 a} N C O である場合、E は C H = C H、(X)_m (C H₂)_n から選択される結合原子または基 E であり、ここで X は O および S から選択され、および / または R⁵ および R⁶ のうち一方は、それらが結合されている窒素原子と、R⁴ と、前記リンカー基 A からの 1 以上の原子とが一緒になって、4 ~ 7 環員を有して場合により O および N から選択される第二のヘテロ原子環員を含有する飽和单環ヘテロ環式基を形成し、

(b) A が結合である場合、G および E は一緒になって、数値 7 と番号付けされた位置において環 Q に結合された基 R⁶ R⁵ N C (O) N H を形成し、ここで R⁵ および R⁶ のうち少なくとも一方は水素以外であり、

(c) R⁴ が、R⁷ と、介在する基 A および E の原子とが一緒になってピペリジン環を形成し、G がピペリジン環の 3 位に直接結合された N R⁵ R⁶ である場合、R^{4 a} はシクロアルキル以外であり、

(d) J² J¹ が、基 N = C (Me) である場合、部分 R⁶ R⁵ N A (R⁴) (R^{4 a}) E は数値 6 と番号付けされた炭素原子において環 Q に結合された 2-フェニル-3-ヒドロキシプロピル基以外であり、

(e) G が O H であり、J² J¹ が基 N = C R⁷ である場合、R⁷ は 3 以上の炭素原子を有するアルキル基以外であり、

(f) R⁵ および R⁶ のうち一方が、それらが結合されている窒素原子と、R⁷ と、介在する基 A および E の原子とが一緒になって、飽和单環ヘテロ環式基を形成している場合、J² J¹ は基 H N C O 以外であり、

(g) E が (X)_m (C R⁸ R^{8 a})_n であり、m が 0 および n が 1 である場合、J² J¹ は基 H N C O 以外であり、および

(h) 部分 R⁶ R⁵ N A (R⁴) (R^{4 a}) E が 2-モルホリノエトキシ基である場合、J² J¹ は基 H N C O 以外である]。

【請求項 4】

J² J¹ が基 N = C H または基 R^{1 a} N C O である、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

J² J¹ が基 N = C H である、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 6】

J² J¹ が基 R^{1 a} N C O であり、ここで R^{1 a} が水素または C₁ ~ C₄ アルキルである、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 7】

R^{1 a} が水素である、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 8】

G が N R⁵ R⁶ である、請求項 3 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9】

A が結合以外である、請求項 3 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 10】

A が 1 ~ 7 の炭素原子を含有する飽和炭化水素リンカー基であり、前記リンカー基が E と G との間において 5 原子の最大鎖長を有する、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 11】

前記リンカー基 A が E と G との間において 4 原子、更に典型的には 3 原子の最大鎖長を有する、請求項 10 に記載の化合物。

【請求項 1 2】

R^{4a} が基 R^9 であり、リンカー基が R^9 と G との間ににおいて 4 原子（例えば 3 原子以下、例えば 1、2、または 3）、更に好ましくは 3 原子の最大鎖長を有している、請求項 3～11 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 3】

前記リンカー基 A が、 R^9 と G との間ににおいて 3 原子の鎖長、および E と G との間ににおいて 3 または 4 原子（好ましくは、3 原子）の鎖長を有している、請求項 1 2 に記載の化合物。

【請求項 1 4】

前記リンカー基 A が非置換である、請求項 3～13 のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項 1 5】

A が結合であり、 R^4 および R^{4a} が存在しない、請求項 3～8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 6】

G が $N R^5 R^6$ であり、 R^5 および R^6 が水素、基 R^9 、および C_{1-4} ヒドロカルビル（ハロゲン、 C_{1-2} アルコキシ、または基 R^9 によって場合により置換されていてよい）（例えば、飽和ヒドロカルビル）から各々選択され、または $N R^5 R^6$ が、4～7 環員を有して場合により O および N から選択される第二のヘテロ原子環員を含有する飽和单環ヘテロ環式基を形成する、請求項 3～15 のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項 1 7】

R^5 および R^6 が、独立して水素および飽和 C_{1-4} ヒドロカルビル（例えばアルキル基、更に一般的には C_1 、 C_2 、または C_3 アルキル基、例えばメチル基）から選択される、請求項 1 6 に記載の化合物。

【請求項 1 8】

R^5 および R^6 が独立して水素およびメチルから選択される、請求項 1 7 に記載の化合物、またはその用途のための化合物。

【請求項 1 9】

R^5 および R^6 のうち一方が、それらが結合されている窒素原子と、 R^4 と、前記リンカー基 A からの 1 以上の原子とが一緒にになって、4～7 環員を有して場合により O および N から選択される第二のヘテロ原子環員を含有する飽和单環ヘテロ環式基を形成する、請求項 3～13 のいずれか一項に記載の化合物。

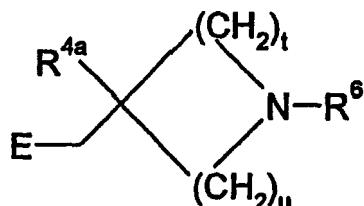
30

【請求項 2 0】

部分 $E-A(R^4)(R^{4a})G$ が：

(i)

【化 4】

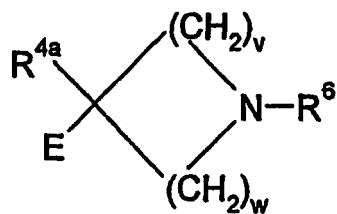


40

（式中、 t および u は各々 0、1、2、または 3 であるが、但し t および u の合計は 2～4 の範囲内である）、と

(ii)

【化5】



(式中、vおよびwは各々0、1、2、または3であるが、但しvおよびwの合計は2～5の範囲内である)

10

とから選択される、請求項1～9に記載の化合物。

【請求項21】

前記化合物が請求項3～20のいずれか一項に定義されたものと同義である、請求項1または2に記載の用途のための化合物。

【請求項22】

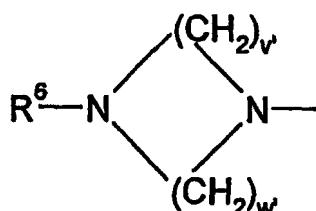
Gが基N R⁵ R⁶であり、R⁵およびR⁶のうち一方が、それらが結合されている窒素原子と、R⁷またはR⁸と、介在する基AおよびEの原子とが一緒になって、4～7環員を有して場合によりOおよびNから選択される第二のヘテロ原子環員を含有する飽和单環ヘテロ環式基を形成する、請求項3に記載の化合物、または請求項1または2に記載の用途のための化合物。

20

【請求項23】

N R⁵ R⁶、R⁸、E、およびAが下記式の基を形成する、請求項1、2、または21に記載の用途のための化合物：

【化6】



30

(式中、vおよびwは各々2または3であるが、但しvおよびwの合計は4～5の範囲内である)。

【請求項24】

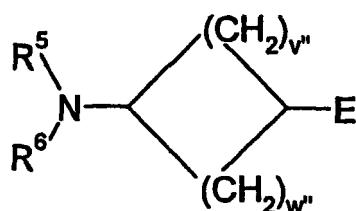
R⁴およびR^{4a}が、基Aの原子または介在する基Aの原子と一緒にになって、4～7環員を有して場合によりOおよびNから選択される第二のヘテロ原子環員を含有する飽和单環ヘテロ環式基を形成する、請求項1、2、または21に記載の用途のための化合物。

【請求項25】

R⁴、R^{4a}、R⁸、およびAが下記式の基を形成する、請求項24に記載の用途のための化合物：

40

【化7】



(式中、vおよびwは各々0、1、2、または3であるが、但しvおよびwの合

50

計は1～5の範囲内である)。

【請求項26】

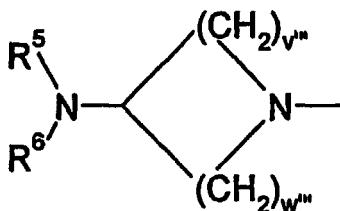
R^4 が、 R^7 または R^8 と、介在する基AおよびEの原子とが一緒にになって、4～7環員を有して場合によりOおよびNから選択される第二のヘテロ原子環員を含有する飽和単環ヘテロ環式基を形成する、先行する請求項のいずれか一項に記載の化合物、またはその用途のための化合物。

【請求項27】

R^4 、 R^8 、E、およびAが下記式の基を形成する、請求項26に記載の用途のための化合物：

【化8】

10



(式中、vおよびwは各々0、1、2、または3であるが、但しvおよびwの合計は2～5の範囲内である)。

【請求項28】

部分A Eが、基 R^4 、 R^{4a} 、およびGへの結合点と一緒に、表1において示され、環Qとの結合点が星印により表1において式中に示される、先行する請求項のいずれか一項に記載の化合物、またはその用途のための化合物。

20

【請求項29】

部分A Eが、表1においてA9、A10、A11、およびA14から選択される、請求項27に記載の化合物、またはその用途のための化合物。

【請求項30】

R^4 が、水素またはメチル、好ましくは水素である、請求項1～14のいずれか一項に記載の化合物、またはその用途のための化合物。

【請求項31】

R^{4a} が水素または C_1-C_4 アルキルである、請求項1、2、または21に記載の化合物、またはその用途のための化合物。

30

【請求項32】

R^{4a} が基 R^9 である、請求項1、2、または21に記載の化合物、またはその用途のための化合物。

【請求項33】

R^9 がアリールまたはヘテロアリール基である、請求項3～14および16～20に記載の化合物、または請求項32に記載の用途のための化合物。

【請求項34】

前記アリール33またはヘテロアリール基が単環式である、請求項28に記載の化合物、またはその用途のための化合物。

40

【請求項35】

前記アリールまたはヘテロアリール基が、フェニル、ナフチル、チエニル、フラン、ピリミジン、およびピリジンから選択される、請求項33に記載の化合物、またはその用途のための化合物。

【請求項36】

前記アリール基がフェニル基である、請求項35に記載の化合物、またはその用途のための化合物。

【請求項37】

前記アリールまたはヘテロアリール基が非置換である、請求項33～36のいずれか一

50

項に記載の化合物、またはその用途のための化合物。

【請求項 3 8】

前記アリールまたはヘテロアリール基が、ヒドロキシ、C₁~₄アシルオキシ、フッ素、塩素、臭素、トリフルオロメチル、シアノ、各々がC₁~₂アルコキシまたはヒドロキシによって場合により置換されたC₁~₄ヒドロカルビルオキシおよびC₁~₄ヒドロカルビル、C₁~₄アシルアミノ、ベンゾイルアミノ、ピロリジノカルボニル、ピペリジノカルボニル、モルホリノカルボニル、ピペラジノカルボニル、N、O、およびSから選択される1または2のヘテロ原子を含有する5および6員ヘテロアリール基(前記ヘテロアリール基は1以上のC₁~₄アルキル置換基によって場合により置換されている)、フェニル、ピリジル、およびフェノキシから選択される5以下の置換基により置換され、ここで前記フェニル、ピリジル、およびフェノキシ基は、C₁~₂アシルオキシ、フッ素、塩素、臭素、トリフルオロメチル、シアノ、各々がメトキシまたはヒドロキシによって場合により置換されたC₁~₂ヒドロカルビルオキシおよびC₁~₂ヒドロカルビルから選択される一、二、または三つの置換基によって場合により各々置換されているものである、請求項33~36のいずれか一項に記載の化合物、またはその用途のための化合物。

10

【請求項 3 9】

前記アリールまたはヘテロアリール基が、0、1、2、3、または4の置換基、好ましくは0、1、2、または3、更に好ましくは0、1、または2つの置換基を有している、請求項38に記載の化合物、またはその用途のための化合物。

20

【請求項 4 0】

前記アリールまたはヘテロアリール基が非置換であるか、あるいはヒドロキシ、C₁~₄アシルオキシ、フッ素、塩素、臭素、トリフルオロメチル、シアノ、各々がC₁~₂アルコキシまたはヒドロキシによって場合により置換されたC₁~₄ヒドロカルビルオキシおよびC₁~₄ヒドロカルビルから選択される5以下の置換基により置換される、請求項33~39のいずれか一項に記載の化合物、またはその用途のための化合物。

【請求項 4 1】

前記アリールまたはヘテロアリール基が、フッ素、塩素、トリフルオロメチル、メチル、およびメトキシから選択される1または2の置換基を有する、請求項40に記載の化合物、またはその用途のための化合物。

【請求項 4 2】

前記アリール基が、モノクロロフェニルおよびジクロロフェニルから選択されるフェニル基である、請求項41に記載の化合物、またはその用途のための化合物。

30

【請求項 4 3】

EがC₁ONR⁷およびNR⁷C₁Oから選択される、請求項1~14、16~18、および30~42のいずれか一項に記載の化合物、またはその用途のための化合物。

【請求項 4 4】

R⁷が水素である、請求項43に記載の化合物、またはその用途のための化合物。

【請求項 4 5】

EがC₁H=C₁H、好ましくはトランスC₁H=C₁Hである、請求項1~14、16~18、および30~42のいずれか一項に記載の化合物、またはその用途のための化合物。

40

【請求項 4 6】

EがNHおよびOから選択される、請求項1~14、16~18、および30~42のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 4 7】

R¹およびR¹^aが、各々独立して水素、塩素、フッ素、C₁~₃飽和ヒドロカルビル、シアノ、CF₃、およびCONH₂から、更に具体的には水素、塩素、フッ素、メチル、シアノ、およびCF₃から選択される、先行する請求項のいずれか一項に記載の化合物、またはその用途のための化合物。

【請求項 4 8】

R¹が水素である、請求項47に記載の化合物、またはその用途のための化合物。

50

【請求項 4 9】

R^1 ^a が水素である、請求項 4 7 または 4 8 に記載の化合物、またはその用途のための化合物。

【請求項 5 0】

R^2 および R^3 が、各々独立して水素、ハロゲン、 C_1 ~ C_5 飽和ヒドロカルビル、シアノ、 CF_3 、 $CONH_2$ 、 $CONHR^8$ 、および NH_2 から選択され、例えば R^2 および R^3 が水素、ハロゲン、 C_1 ~ C_5 飽和ヒドロカルビル、シアノ、および CF_3 であり、更に典型的には水素、塩素、フッ素、 C_1 ~ C_3 飽和ヒドロカルビル、シアノ、および CF_3 から選択され、一つの態様において、 R^2 および R^3 の一方または双方が水素である、先行する請求項のいずれか一項に記載の化合物、またはその用途のための化合物。

10

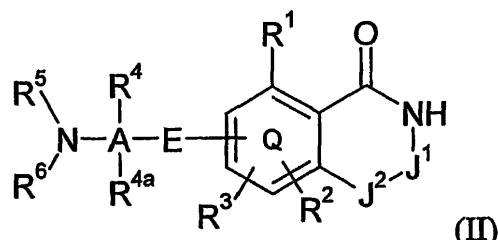
【請求項 5 1】

R^1 、 R^2 、および R^3 が各々水素である、請求項 5 0 に記載の化合物、またはその用途のための化合物。

【請求項 5 2】

下記式 (II) の化合物、その塩、その溶媒和物、その互変異性体、またはその N オキシド：

【化 9】



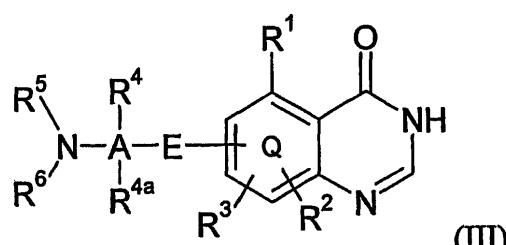
20

(上記式中、 R^1 ~ R^6 、A、E、 J^1 、および J^2 が請求項 3 またはその従属項において定義されたものと同義である)。

【請求項 5 3】

下記式 (III) の請求項 5 2 に記載の化合物、その塩、その溶媒和物、その互変異性体、またはその N オキシド：

【化 1 0】



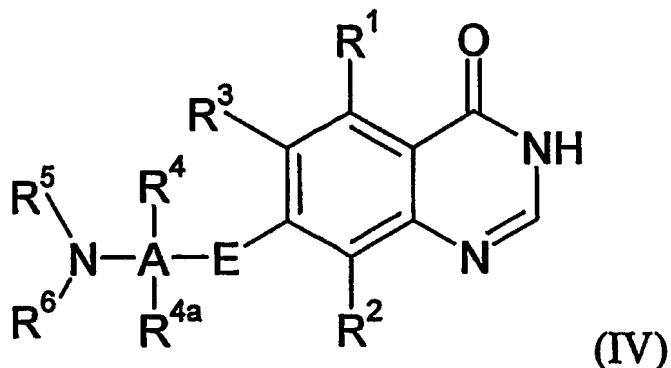
30

【請求項 5 4】

下記式 (IV) の請求項 5 3 に記載の化合物、その塩、その溶媒和物、その互変異性体、またはその N オキシド：

40

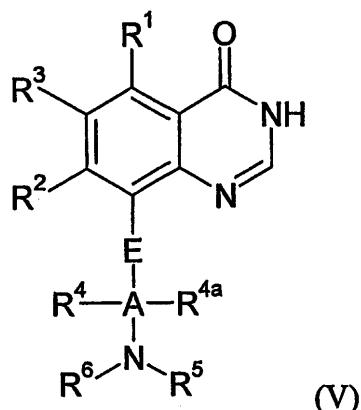
【化11】



【請求項 5 5】

下記式 (V) の請求項 5 4 に記載の化合物、その塩、その溶媒和物、その互変異性体、またはその N オキシド：

【化12】



【請求項 5 6】

E が CONH および HNCO から選択される、請求項 3 またはその従属項に記載の化合物。

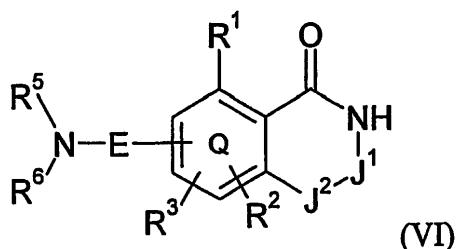
【請求項 5 7】

A が飽和炭化水素基である、請求項 5 2 ~ 5 6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5 8】

下記式 (VI) の化合物、その塩、その溶媒和物、その互変異性体、またはその N オキシド：

【化13】



(上記式中、R¹ ~ R³、R⁵、R⁶、E、J¹、およびJ² が、請求項 1 5 または請求項 1 5 の従属項において定義されたものと同義である)。

【請求項 5 9】

E が基 CONH である、請求項 5 8 に記載の化合物。

10

20

30

40

50

【請求項 6 0】

4 アミノ 2 (3, 4 ジクロロフェニル) N (4 オキソ 3, 4 ジヒドロキナゾリン 7 イル) プチルアミド、
 2 (4 クロロフェニル) 4 メチルアミノ N (4 オキソ 3, 4 ジヒドロキナゾリン 7 イル) プチルアミド、
 4 オキソ 3, 4 ジヒドロキナゾリン 7 カルボン酸 [3 アミノ 1 (4 クロロフェニル) プロピル] アミド、
 4 フェニルピペリジン 4 カルボン酸 (4 オキソ 3, 4 ジヒドロキナゾリン 7 イル) アミド、
 7 [4 アミノメチル 4 (4 クロロフェニル) ピペリジン 1 イル] 3H 10
 キナゾリン 4 オン、
 (S) 4 アミノ 2 (3, 4 ジクロロフェニル) N (4 オキソ 3, 4 ジヒドロキナゾリン 7 イル) プチルアミド、
 (R) 4 アミノ 2 (3, 4 ジクロロフェニル) N (4 オキソ 3, 4 ジヒドロキナゾリン 7 イル) プチルアミド、
 4 (4 クロロフェニル) ピペリジン 4 カルボン酸 (4 オキソ 3, 4 ジヒドロキナゾリン 7 イル) アミド、
 7 [4 アミノメチル 4 (4 クロロフェニル) ピペリジン 1 イル] 2
 メチル 3H キナゾリン 4 オン、
 7 [4 (アミノ (4 クロロフェニル) メチル) ピペリジン 1 イル] 3H 20
 キナゾリン 4 オン、
 7 [4 (4 クロロフェニル) ピペリジン 4 イルメトキシ] 1 メチル 1
 H キナゾリン 2, 4 ジオン、
 7 [4 アミノ 4 (4 クロロベンジル) ピペリジン 1 イル] 3H キナゾリン 4 オン、
 7 [2 [4 (4 クロロフェニル) ピペリジン 4 イル] ビニル] 3H キナゾリン 4 オン、
 7 [4 アミノ 4 (4 クロロフェニル) ピペリジン 1 イル] 3H キナゾリン 4 オン、
 7 [4 アミノメチル 4 (4 クロロベンジル) ピペリジン 1 イル] 3H 30
 キナゾリン 4 オン、および
 7 [4 アミノメチル 4 (4 クロロベンジル) ピペリジン 1 イル] 1
 メチル 1H キナゾリン 2, 4 ジオン
 からなる群より選択される化合物、それらの塩、それらの溶媒和物、それらの互変異性体、またはそれらの N オキシド。

【請求項 6 1】

化合物が請求項 5 1 ~ 5 9 のいずれか一項に定義されたものと同義である、請求項 1 または 2 に記載の用途のための化合物。

【請求項 6 2】

塩または N オキシドの形態である、先行する請求項のいずれか一項に記載の化合物、またはその用途のための化合物。 40

【請求項 6 3】

プロテインキナーゼ A および / またはプロテインキナーゼ B により媒介される病状または症状の予防または治療用の薬剤の製造のための、請求項 1 ~ 6 1 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項 6 4】

請求項 1 ~ 6 1 のいずれか一項に記載の化合物を、必要とする対象者に投与することからなる、プロテインキナーゼ A および / またはプロテインキナーゼ B により媒介される病状または症状の予防または治療方法。

【請求項 6 5】

プロテインキナーゼ A および / またはプロテインキナーゼ B 活性を阻害するために有効な量の、請求項 1 ~ 6 1 のいずれか一項に記載の化合物を哺乳動物に投与することからなる、哺乳動物において異常細胞成長または異常阻止細胞死を含む疾患または症状、またはそれから生じる疾患または症状の治療方法。

【請求項 6 6】

請求項 1 ~ 6 1 のいずれか一項に記載のキナーゼ阻害化合物と、キナーゼとを接触させることからなる、プロテインキナーゼ A および / またはプロテインキナーゼ B を阻害する方法。

【請求項 6 7】

請求項 1 ~ 6 1 のいずれか一項に記載の化合物を用いてプロテインキナーゼ A および / またはプロテインキナーゼ B の活性を阻害することにより細胞過程（例えば、細胞分裂）を調節する方法。

【請求項 6 8】

異常細胞成長または異常阻止細胞死から生じる病状または症状の予防または治療用の薬剤の製造のための、請求項 1 ~ 6 1 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項 6 9】

異常細胞成長を阻害するために有効な量の、請求項 1 ~ 6 1 のいずれか一項に記載の化合物を哺乳動物に投与することからなる、哺乳動物において異常細胞成長または異常阻止細胞死を含む疾患または症状、またはそれから生じる疾患または症状の治療方法。

【請求項 7 0】

異常細胞成長を阻害するために有効な量の、請求項 1 ~ 6 1 のいずれか一項に記載の化合物を哺乳動物に投与することからなる、哺乳動物において異常細胞成長または異常阻止細胞死を含む疾患または症状、またはそれから生じる疾患または症状を軽減するか、またはその発生頻度を減らすための方法。

【請求項 7 1】

請求項 3 またはその従属項に記載の化合物と、薬学上許容される担体とを含んでなる、医薬組成物。

【請求項 7 2】

薬剤として使用される、請求項 3 またはその従属項に記載の化合物。

【請求項 7 3】

本明細書に開示された病状または症状のいずれか一つの予防または治療用の薬剤の製造のための、請求項 1 ~ 6 1 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項 7 4】

請求項 1 ~ 6 1 のいずれか一項に記載の化合物（例えば、治療有効量）を患者（例えば、必要な患者）に投与することからなる、本明細書に開示された病状または症状のいずれか一つの治療または予防方法。

【請求項 7 5】

請求項 1 ~ 6 1 のいずれか一項に記載の化合物（例えば、治療有効量）を患者（例えば、必要な患者）に投与することからなる、本明細書に開示された病状または症状を軽減するか、またはその発生頻度を減らすための方法。

【請求項 7 6】

(i) 患者が罹患している、または罹患しているかもしれない疾患または症状が、プロテインキナーゼ A および / またはプロテインキナーゼ B に対する活性を有した化合物による治療への感受性の有無を調べるために、患者を検査し、および(ii) 患者の疾患または症状がこのように感受性であることが示された場合は、その後において請求項 1 ~ 6 1 のいずれか一項に記載の化合物を患者に投与することからなる、プロテインキナーゼ A および / またはプロテインキナーゼ B により媒介される病状または症状の診断および治療方法。

【請求項 7 7】

検査されて、プロテインキナーゼ A および / またはプロテインキナーゼ B に対する活性を有した化合物による治療に感受性である疾患または症状に罹患している、または罹患す

10

20

30

40

50

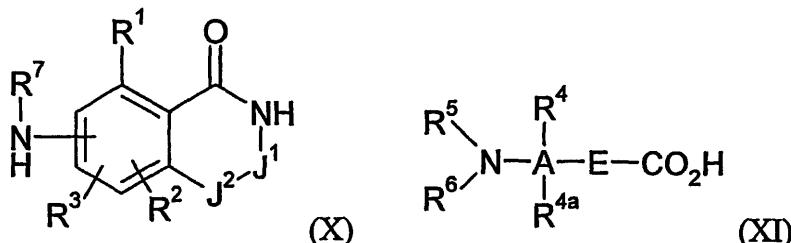
る危険があると判明した患者における、病状または症状の治療または予防用の薬剤の製造のための、請求項 1 ~ 6 1 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項 7 8】

請求項 1 ~ 6 1 のいずれか一項に記載の化合物の製造方法であって、下記を含んでなる方法：

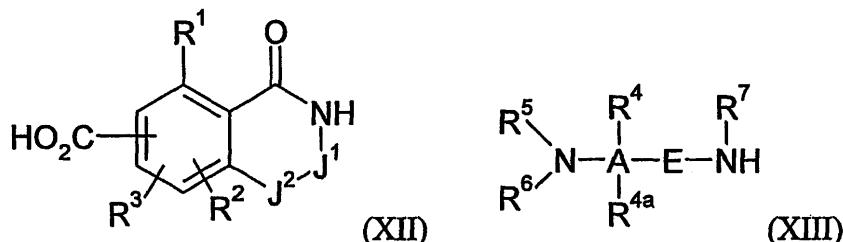
(a) E が CONR^7 である場合は、アミド形成条件下において、式 (X) の化合物と、式 (XI) の化合物またはその活性化誘導体との反応：

【化 1 4】



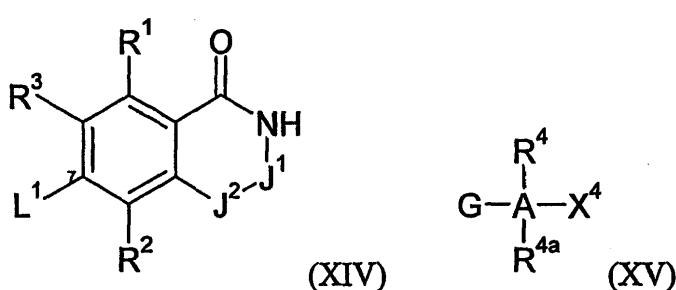
(b) E が NR^7CO である場合は、アミド形成条件下において、式 (XIII) の化合物またはその活性化誘導体と、式 (XIII) の化合物との反応：

【化 1 5】



(c) E が O または S である場合は、塩基の存在下において、式 (XIV) の化合物またはその N 保護形と、式 (XV) の化合物との反応：

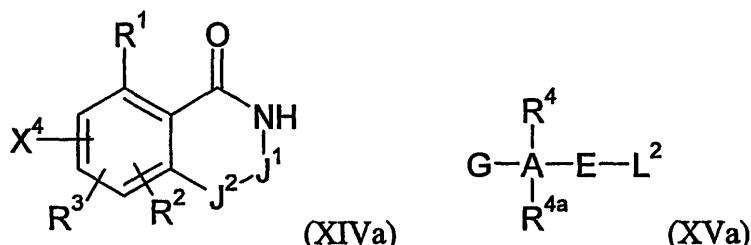
【化 1 6】



(式中、 L^1 はフッ素のような脱離基または原子であり、 X^4 は OH 、 SH 、またはそれらのアニオンである) 、

(d) E が O または S である場合は、塩基の存在下において、式 (XIVa) の化合物またはその N 保護形と、式 (XVa) の化合物との反応：

【化 1 7】



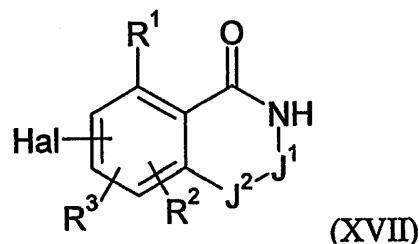
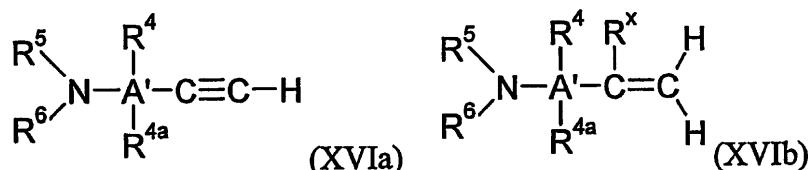
(式中、 L^2 は臭素のような脱離基または原子であり、 X^4 は OH、SH、またはそれらのアニオンである)、

(e) E が NR^7 である場合は、式(XIV)の化合物と式(XIII)の化合物との反応 ((XIII) および (XIV) は前記において定義したものと同義である)、

(f) E が CONR⁷ あり、 A が結合あり、 R⁴ および R^{4a} が存在せず、 R⁵ が水素である場合は、尿素形成条件下において、式(X)の化合物と式 R⁶ NCO の化合物との反応。

(g) E が $C R^8 R^8 a$ である場合は、パラジウム触媒および / または銅触媒のような遷移金属触媒の存在下において、式(XVI)の化合物 (A は基 A の残基であり、 R^x は水素、メチル、またはエチルである) と、式(XVIIa) または (XVIIb) の化合物 (H a 1 は臭素のようなハロゲンである)とのカップリング：

【化 1 8】



(h) E が O、S、または NR⁷ である場合は、パラジウムまたは銅触媒の存在下において、式(XVII)の化合物またはその N 保護誘導体と式(XIII)または(XV)の化合物との反応、

(i) 場合により、式 (I) のある化合物から式 (I) の他の化合物への変換。

【発明の詳細な説明】

【発明の背景】

[0 0 0 1]

願出連関

本出願は米国仮特許出願 60/626,403号(2004年11月9日付の出願)と関連しており、これらの開示は引用することにより本明細書の開示の一部とされる。

【 0 0 0 2 】

技術分野

本発明は、プロテインキナーゼB (PKB) およびプロテインキナーゼA (PKA) の活性を阻害または調節するプリン、プリノン、およびデアザプリンならびにデアザプリノン化合物、PKB およびPKA により媒介される病状または症状の治療または予防における

る前記化合物の使用、並びにPKBおよびPKA阻害または調節活性を有する新規化合物に関する。前記化合物および新規化学中間体を含有した医薬組成物も提供される。

【0003】

背景技術

プロテインキナーゼは、細胞内において様々なシグナル伝達過程の制御に関する構造関連酵素の大ファミリーを形成している (Hardie, G. and Hanks, S. (1995) *The Protein Kinase Facts Book, I and II*, Academic Press, San Diego, CA)。前記キナーゼは、それらがリン酸化する基質により、各ファミリーに分類される（例えば、タンパク質 チロシン、タンパク質 セリン/トレオニン、脂質など）。これらキナーゼファミリーの各々に通常対応する配列モチーフが特定されてきた（例えば、Hanks, S.K., Hunter, T., FASEB J., 9:57 10 6-596(1995)、Knighton et al., Science, 253:407-414(1991)、Hiles et al., Cell, 70:419-429(1992)、Kunz et al., Cell, 73:585-596(1993)、Garcia-Bustos et al., EMBO J., 13:2 352-2361(1994)）。

【0004】

プロテインキナーゼはそれらの調節メカニズムにより特徴付けられる。これらのメカニズムには、例えば自己リン酸化、他のキナーゼによるリン酸基転移、タンパク質 タンパク質相互作用、タンパク質 脂質相互作用、およびタンパク質 ポリヌクレオチド相互作用がある。個々のプロテインキナーゼは2以上のメカニズムにより調節されることもある。

【0005】

キナーゼは、リン酸基を標的タンパク質へ付加させることにより、増殖、分化、アポトーシス、運動、転写、翻訳、および他のシグナル伝達作用に限定されないが、それらを含めた多くの異なる細胞過程を調節している。これらのリン酸化現象は、標的タンパク質の生物学的機能を調整または調節しうる分子オン/オフスイッチとして作用する。標的タンパク質のリン酸化は、様々な細胞外シグナル（ホルモン、神経伝達物質、成長、および分化因子など）、細胞周期現象、環境、または栄養ストレスなどに応答して生じる。適切なプロテインキナーゼが、例えば代謝酵素、調節タンパク質、レセプター、細胞骨格タンパク質、イオンチャンネルまたはポンプ、または転写因子を（直接的または間接的に）活性化または不活性化するために、シグナル伝達経路において機能している。タンパク質リン酸化の欠陥制御による未制御シグナルは、例えば炎症、癌、アレルギー/喘息、免疫系の疾患および症状、中枢神経系の疾患および症状、および血管形成を含めて、多くの疾患に関与している。

【0006】

アポトーシスまたはプログラム細胞死は、生命体でもはや不要である細胞を除去する、重要な生理学的作用である。その作用は初期の胚の成長および発育において重要であり、細胞成分の非壊死制御分解、除去、および回収を行う。アポトーシスによる細胞の除去は、成長細胞群の染色体およびゲノム完全性の維持にも重要である。細胞成長周期にはいくつか知られたチェックポイント(checkpoints)があり、そこではDNA損傷とゲノム完全性が慎重に測定される。このようなチェックポイントにおける異常の検出に対する応答は、このような細胞の成長を阻止して修復過程を開始させることである。損傷または異常が修復できないならば、欠陥およびエラーの増幅を防ぐために、アポトーシスが損傷細胞により開始される。癌細胞はそれらの染色体DNAに多くの変異、エラー、または転位を常に含んでいる。一部においては、腫瘍の大部分がアポトーシス過程の開始に関与する過程の1以上において欠陥を有しているために、このことが生じていると、広く考えられている。正常な制御メカニズムでは癌細胞を殺すことができずに、染色体またはDNAコードエラーが増幅し続けている。結果的に、これらのプロアポトーシス(pro-apoptotic)シグナルを復元させるか、または未調節生存シグナルを抑制することが、癌を治療する魅力的な手段となる。

【0007】

特に酵素ホスファチジルイノシトール3 キナーゼ (PI3K)、PDK1、およびP

10

20

30

40

50

K B を含むシグナル伝達経路が、多くの細胞においてアポトーシスまたは生存応答に対する抵抗増加を媒介している、と長い間知られていた。この経路がアポトーシスを抑制する上で多くの成長因子により用いられている重要な生存経路であることを示すデータが、多数存在している。P I 3 K ファミリーの酵素は、ある範囲の成長および生存因子、例えば E G F 、 P D G F により、およびポリホスファチジルイノシトールの生成を介して活性化され、キナーゼ P D K 1 および a k t としても知られているプロテインキナーゼ B (P K B) の活性を含めた下流シグナル化現象の活性化を開始させる。これは宿主組織、例えば血管内皮細胞と新生組織形成(neoplasias)にも該当する。P K B は、N 末端 P H ドメインおよび C 末端調節ドメインと一緒にキナーゼドメインとからなるプロテイン s e r / t h r キナーゼである。酵素 P K B アルファ (a k t 1) 自体は P D K 1 により T h r 3 0 8 10 においておよび P D K 2 と称されるキナーゼにより S e r 4 7 3 においてリン酸化され、一方 P K B ベータ (a k t 2) は T h r 3 0 9 および S e r 4 7 4 においてリン酸化され、 P K B ガンマ (a k t 3) は T h r 3 0 5 および S e r 4 7 2 においてリン酸化される。

【 0 0 0 8 】

分裂促進因子活性化(mitogen-activated)タンパク質 (M A P) キナーゼ活性化プロテインキナーゼ 2 (M K 2) 、インテグリン結合キナーゼ (I L K) 、 p 3 8 M A P キナーゼ、プロテインキナーゼ C アルファ (P K C アルファ) 、 P K C ベータ、 N I M A 関連キナーゼ 6 (N E K 6) 、ラパマイシンの哺乳動物標的 (m T O R) 、二本鎖 D N A 依存性プロテインキナーゼ (D N K P K) 、および血管拡張性運動失調症変異 (A T M) 遺伝子産物を含めた少なくとも 1 0 種のキナーゼが、 S e r 4 7 3 キナーゼとして機能することが示された。P K B の活性化を調節するために多様な系が細胞において用いられていることを、有効なデータによって示されている。P K B の完全活性化には両部位においてリン酸化を要し、一方 P I P 3 および P H ドメイン間の結合が脂質膜の細胞質面へ酵素を固定させて基質への最良のアクセスをもたらすために必要とされる。

【 0 0 0 9 】

活性化された P K B は全体の生存応答に関与するある範囲の基質をリン酸化する。P K B 依存性生存応答を媒介する上で関与する因子の全てを、我々が理解しているかどうかは確かでないが、一部の重要な作用は、プロアポトーシス(pro-apoptotic)因子 B A D およびカスパーゼ 9 のリン酸化および不活性化、 Forkhead 転写因子、例えば核からの離脱に至る F K H R のリン酸化、およびカスケードにおける上流キナーゼのリン酸化による N f カッパ B 経路の活性化、並びに A S K 1 (アポトーシスシグナル調節キナーゼ 1) のリン酸化によりそれを非活性化して、アポトーシスシグナルの伝達を妨げることであると考えられている。

【 0 0 1 0 】

P K B 経路の抗アポトーシスおよび前生存作用に加えて、前記酵素は細胞増殖を促進する上でも重要な役割を果たす。この作用もいくつかの作用により媒介されるようであり、そのうち一部は p 2 1 C i p 1 / W A F 1 のサイクリン依存性キナーゼ阻害剤のリン酸化および不活性化と、細胞の大きさ、成長、およびタンパク質翻訳のいくつかの態様を制御するキナーゼ m T O R のリン酸化および活性化であると考えられている。

【 0 0 1 1 】

ポリホスファチジルイノシトールを脱リン酸化および不活性化するホスファターゼ P T E N は、 P I 3 K / P K B 生存経路を調節するように通常、作用する、主要な腫瘍抑制タンパク質である。腫瘍形成に際する P I 3 K / P K B 経路の重要性は、 P T E N がヒト腫瘍において最も多い変異標的の一つであり、このホスファターゼの変異が黒色腫 (melanomas) (Guldberg et al ., 1997, Cancer Research, 57, 3660-3663) および進行性前立腺癌 (Cairns et al ., 1997, Cancer Research, 57, 4997) の ~ 5 0 % またはそれ以上においてみられた、という観察から判断できる。これらの観察およびその他は、広範囲の腫瘍の種類が成長および生存上 P K B 活性の増加に依存し、 P K B の適切な阻害剤に対し、治療により応答するであろう、ということを示している。

10

20

30

40

50

【0012】

アルファ、ベータ、およびガンマと称される、PKBの密接に関連した3種のイソ型が存在しており、異なるが重複した機能を有することを遺伝子研究においては示されている。それらは全て独立して癌において役割を果たすことを、証拠により示唆している。例えば、PKBベータは卵巣および膵臓癌の10～40%において過剰発現または活性化されていることがわかり(Bellacosa et al., 1995, Int.J.Cancer, 64, 280-285、Cheng et al., 1996, PNAS, 93, 3636-3641、Yuan et al., 2000, Oncogene, 19, 2324-2330)、PKBアルファはヒト胃、前立腺、および乳癌において増幅され(Staal, 1987, PNAS, 84, 5034-5037、Sun et al., 2001, Am.J.Pathol., 159, 431-437)、PKBガンマ活性の増加がステロイド非依存性乳房および前立腺細胞系において観察された(Nakatani et al., 1999, J.Biol.Chem., 274, 21528-21532)。

10

【0013】

PKB経路は正常組織の成長および生存でも機能し、正常な生理機能に際して細胞および組織機能を制御するように調節される。そのため、正常細胞および組織の望ましくない増殖および生存に伴う障害も、PKB阻害剤による治療から治療上、効果を得られる。このような障害の例は、細胞群の長期増大および生存における免疫応答の長期化または上方調節に至る免疫細胞の障害である。例えば、同族抗原または成長因子、例えばインターフェロンに対するTおよびBリンパ球応答はPI3K/PKB経路を活性化し、免疫応答に際して抗原特異性リンパ球クローニングの生存を維持することに関与する。リンパ球および他の免疫細胞が不適切な自己または外来抗原に応答するか、あるいは他の異常が長期活性化に至るような条件下において、PKB経路は正常メカニズムを妨げる重要な生存シグナルに関与し、それにより免疫応答が活性化細胞群のアポトーシスにより終結されてしまう。多発性硬化症および関節炎のような自己免疫症状において自己抗原に応答するリンパ球群の増大を証明する多数の証拠が存在している。外来抗原と不適切に応答するリンパ球群の増大は、アレルギー反応および喘息のような他の症候群の特徴である。要約すると、PKBの阻害は免疫障害において有益な治療をもたらしうるのである。

20

【0014】

PKBが役割を果たす、正常細胞の不適切な増大、成長、増殖、過形成、および生存の他の例としては、アテローム性動脈硬化症、心筋症(cardiac myopathy)、および糸球体腎炎があるが、それらに限定されない。

30

【0015】

細胞成長および生存に関する役割に加えて、PKB経路はインスリンによるグルコース代謝の制御下において機能する。PKBのアルファおよびベータイソ型に欠陥のあるマウスからの有力な証拠では、この作用が主にベータイソ型において媒介されていることを示している。結果として、PKB活性の調節剤は、糖尿病、代謝性疾患、および肥満のような糖代謝およびエネルギー貯蔵の機能不全がある疾患においても有用性を見い出しうるのである。

【0016】

サイクリックAMP依存性プロテインキナーゼ(PKA)は、広範囲の基質をリン酸化して、細胞成長、細胞分化、イオンチャネル伝導性、遺伝子転写および神経伝達物質のシナプス放出を含めた多くの細胞過程の調節に関与する、セリン/トレオニンプロテインキナーゼである。その不活性型の場合、PKAホロ酵素は二つの調節サブユニットと二つの触媒サブユニットとからなる四量体である。

40

【0017】

PKAは、Gタンパク質媒介シグナル伝達現象とそれらが調節する細胞過程とのつながりとして作用する。貫膜レセプターへのグルカゴンのようなホルモンリガンドの結合は、レセプター結合Gタンパク質(GTP結合および加水分解タンパク質)を活性化させる。活性化に際して、Gタンパク質のアルファサブユニットは解離し、アデニル酸シクラーゼと結合して、それを活性化し、次いでATPをサイクリックAMP(cAMP)へ変換する。次いで、こうして得られたcAMPはPKAの調節サブユニットと結合して、会合触

50

媒サブユニットの解離に至る。PKAの触媒サブユニットは、調節サブユニットと会合している場合には不活性であるが、解離により活性化され、他の調節タンパク質のリン酸化に関与する。

【0018】

例えば、PKAの触媒サブユニットは、グリコーゲンを分解してグルコースを放出することに関与する酵素、ホスホリラーゼのリン酸化に関与するキナーゼのホスホリラーゼキナーゼをリン酸化する。PKAは、グリコーゲンシンターゼをリン酸化および非活性化することにより、グルコース水準の調節にも関与している。そのため、PKA活性の調節剤（前記調節剤はPKA活性を増加または減少させる）は、糖尿病、代謝性疾患、および肥満のような糖代謝およびエネルギー貯蔵の機能不全である疾患の治療または管理において有用かもしれない。

10

【0019】

PKAはT細胞活性化の急性阻害剤としても確認してきた。HIV感染患者のT細胞が高水準のcAMPを有し、正常T細胞よりもcAMPアナログによる阻害を受けやすいことに基づいて、AnndahlらはHIV誘導T細胞機能不全において、PKA-I型の可能な役割について研究してきた。彼らの研究から、PKA-I型の活性増加がHIV感染により進行性T細胞機能不全に関与し、したがってPKA-I型が免疫調節療法において可能な標的となりうる、と彼らは結論付けた

20

【表1】

Aandahl, E. M., Aukrust, P., Skålhegg, B. S., Müller, F., Frøland, S. S., Hansson, V., Taskén, K. *Protein kinase A type I antagonist restores immune responses of T cells from HIV-infected patients. FASEB J.* 12, 855-862 (1998).

【0020】

PKAの調節サブユニットにおける変異が内分泌組織において過活性化につながりうることも認識されていた。

【0021】

細胞調節におけるメッセンジャーとしてのPKAの多様性および重要性のために、cAMPの異常応答は、様々なヒト疾患、例えば不規則細胞成長および増殖に至ることがある（Stratakis, C.A., Cho-Chung, Y.S., Protein Kinase A and human diseases. *Trends Endocrinol. Metab.*, 2002, 13, 50-52）。PKAの過剰発現が卵巣、乳、および結腸癌患者からのものを含めた様々なヒト癌細胞において観察してきた。したがって、PKAの阻害は癌治療へのアプローチとなりうるのである（Li, Q., Zhu, G-D., Current Topics in Medicinal Chemistry, 2002, 2, 939-971）。

30

【0022】

ヒト疾患におけるPKAの役割に関しては、例えばProtein Kinase A and Human Disease, Edited by Constantine A. Stratakis, Annals of the New York Academy of Sciences, Volume 968, 2002, ISBN 1-57331-412-9参照。

40

【0023】

従来技術

数種類の化合物がPKAおよびPKB阻害活性を有するとして開示された。

【0024】

例えば、PKB阻害活性を有するイソキノリニルスルホンアミドジアミン類の種類が、WO 01/91754号（Yissum）において開示されている。

【0025】

WO 93/13072号（Italfarmaco）は、プロテインキナーゼ阻害剤としてビススルホンアミドジアミン類の種類について開示している。

【0026】

WO 2005/061463号（Astex Technologyら）は、本出願の最も早い優先日後

50

に公開されているが、PKAおよびPKBの阻害剤としてピラゾール誘導体について開示している。

【0027】

米国特許第2003/0220355号(Warner-Lambert)は、メタロプロテアーゼ13阻害活性を有するキナゾリン類の種類について開示している。前記化合物は、癌の治療を含めて様々な治療用途を有すると言われている。

【0028】

WO02/102793号(Warner-Lambert)は抗菌剤としてキナゾリンジオン類について開示している。

【0029】

WO2004/014893号(Procter & Gamble)は抗微生物アザニ環式化合物について開示している。

10

【0030】

WO98/10767号は、4フェニルアミノキナゾリン類の製造に際する化学中間体としてキナゾリノン類について開示している。

【0031】

欧洲特許第373891号(ICI)および英国特許第2271111号(Zeneca)は、抗腫瘍剤として置換アリールアミノメチルキナゾリノン化合物の種類について各々開示している。

20

【0032】

米国特許第5294617号および欧洲特許第0497150号(American Cyanamid)はアンギオテンシンIIアンタゴニスト活性を有する2アルキルキナゾリノン類の種類について各々開示している。前記化合物は高血圧およびうっ血性心不全を治療する上で有用であると記載されている。

【0033】

日本国特許第01061468号(大塚)は、心疾患を治療する上で有用なベンゾ縮合ヘテロ環式化合物について開示している。

【0034】

米国特許第5441959号は、アンギオテンシンIIアンタゴニストとして置換フェニルベンジルキナゾリノン類の種類について記載している。キナゾリノン環の6位にアルキルウレイド置換基を有するキナゾリノン類が、合成中間体として開示されている。

30

【0035】

WO2004/111009号(Abbott)は、バニロイドレセプターアンタゴニストとして縮合ヘテロ環式化合物の種類について開示している。

【0036】

WO03/055492号(AstraZeneca)は、GSK 3阻害剤としてキナゾリン4イルオキシドール類について開示している。キナゾリノン類が合成中間体として記載されている。

【0037】

WO2004/094410号およびWO2004/058781号(双方ともAstraZeneca)は、抗癌化合物として4置換キナゾリン類について開示している。キナゾリノン類が合成中間体として記載されている。

40

【0038】

WO02/16362号(Cor Therapeutics)は、キナーゼリン酸化の阻害剤として置換4ピペラジニルキナゾリン類について開示している。前記化合物は特に抗癌剤として有用であると言われている。キナゾリノン類が合成中間体として開示されている。

【0039】

米国特許第5994542号(住友)はキナゾリンジオン類の製造方法について記載している。

【0040】

50

欧洲特許第1477481号(宇部)はキナゾリノン類の製造方法について記載している。

【0041】

WO 02/064572号(Warner-Lambert)は、癌のような様々な疾患の治療に有用かもしれない、MMP-13阻害剤としてキナゾリン類について開示している。

【発明の概要】

【0042】

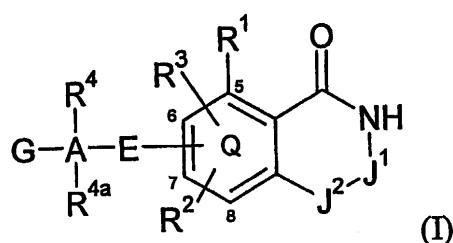
本発明は、プロテインキナーゼA(PKA)および/またはプロテインキナーゼB(PKB)阻害または調節活性を有して、PKAおよび/またはPKBにより媒介される病状または症状を予防または治療する上で有用であろうと考えられる化合物を提供する。

10

【0043】

したがって、第一の態様において、本発明はプロテインキナーゼAおよび/またはプロテインキナーゼBにより媒介される病状または症状の治療または予防において使用される化合物を提供し、前記化合物は下記式(I)の化合物、その塩、その溶媒和物、その互変異性体、またはそのN-オキシドである:

【化1】



20

上記式中、

環Qは、ベンゼン環であり、

J² J¹は、基N=CR⁷または基R^{1a}N-COであり、

GはOHまたはNR⁵R⁶であり、

EはCONR⁷、NR⁷CO、C(R⁸)=C(R⁸)、(X)_m(CR⁸R^{8a})_nから選択される結合原子または基であり、ここでXはO、S、およびNR⁷から選択され、但しJ² J¹が基R^{1a}N-COである場合、EはNR⁷CO以外であり、

30

mおよびnは各々0または1であるが、但し mおよびnの合計は1または2であり、

Aは結合であり、R⁴およびR^{4a}は存在しないか、あるいはAは1~7の炭素原子を含有する飽和炭化水素リンカー基であり、前記リンカー基はEとGとの間ににおいて5原子の最大鎖長を有し、ここで前記リンカー基Aにおける炭素原子の一つは場合により酸素原子または窒素原子により置き換えられ、前記リンカー基Aの炭素原子はオキソ、フッ素、およびヒドロキシから選択される1以上の置換基を場合により有しているが、但しヒドロキシ基およびオキソ基が存在する場合には基Gに対して1位の炭素原子には位置せず、

R¹、R^{1a}、R²、およびR³は各々独立して水素、ハロゲン、C₁~₆ヒドロカルビル(ハロゲン、ヒドロキシ、またはC₁~₂アルコキシによって場合により置換されていてもよい)、シアノ、CONHR⁸、NH₂、NHCOR¹⁰、およびNHCONHR¹⁰から選択され、

40

R⁴は、水素またはC₁~₄アルキルであり、

R^{4a}は、水素、C₁~₄アルキルまたは基R⁹であり、

R⁵およびR⁶は、水素、基R⁹、およびC₁~₄ヒドロカルビル(ハロゲン、C₁~₂アルコキシ、または基R⁹によって場合により置換されていてもよい)から各々選択され、またはNR⁵R⁶は、4~7環員を有して場合によりOおよびNから選択される第二のヘテロ原子環員を含有する飽和单環ヘテロ環式基を形成し、

R⁷は、水素およびC₁~₄アルキルから選択され、

R⁸およびR^{8a}は、水素と、1以上のフッ素原子によって場合により置換された飽和C₁~₄ヒドロカルビルから選択され、

50

R^9 は、N、O、およびSから選択される3以下の環ヘテロ原子を含有する単環もしくは二環炭素環式またはヘテロ環式基であり、

または R^4 および R^{4a} は、基Aの原子または介在する基Aの原子と一緒にになって、4~7環員を有して場合によりOおよびNから選択される第二のヘテロ原子環員を含有する飽和単環ヘテロ環式基を形成し、

または R^5 および R^6 のうち一方は、それらが結合されている窒素原子と、 R^4 と、前記リンカーカー基Aからの1以上の原子とが一緒にになって、4~7環員を有して場合によりOおよびNから選択される第二のヘテロ原子環員を含有する飽和単環ヘテロ環式基を形成し、

または R^4 は、 R^7 または R^8 と、介在する基AおよびEの原子とが一緒にになって、4~7環員を有して場合によりOおよびNから選択される第二のヘテロ原子環員を含有する飽和単環ヘテロ環式基を形成し、

または R^5 および R^6 のうち一方は、それらが結合されている窒素原子と、 R^7 または R^8 と、介在する基AおよびEの原子とが一緒にになって、4~7環員を有して場合によりOおよびNから選択される第二のヘテロ原子環員を含有する飽和単環ヘテロ環式基を形成し、

R^{10} は、ハロゲン、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、カルボキシ、アミノ、モノまたはジ C_{1-4} ヒドロカルビルアミノ、基 R^a ~ R^b から選択される1以上の置換基によって場合により各々置換されたフェニルまたはベンジルであり、ここで R^a は結合、O、CO、 $X^1C(X^2)$ 、 $C(X^2)X^1$ 、 $X^1C(X^2)X^1$ 、S、SO、SO₂、NR^c、SO₂NR^c、またはNR^cSO₂であり、および R^b は水素、3~12環員を有するヘテロ環式基、およびヒドロキシ、オキソ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、カルボキシ、アミノ、モノまたはジ C_{1-4} ヒドロカルビルアミノ、3~12環員を有する炭素環式およびヘテロ環式基から選択される1以上の置換基によって場合により置換された C_{1-8} ヒドロカルビル基から選択され、 C_{1-8} ヒドロカルビル基の1以上の炭素原子はO、S、SO、SO₂、NR^c、 $X^1C(X^2)$ 、 $C(X^2)X^1$ 、または $X^1C(X^2)X^1$ によって場合により置き換えられ、

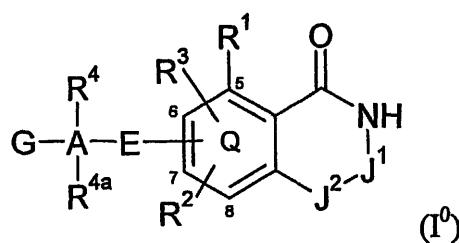
R^c は、水素および C_{1-4} ヒドロカルビルから選択され、および

X^1 はO、S、またはNR^cであり、 X^2 は=O、=S、または=NR^cである。

【0044】

別の態様において、本発明はプロテインキナーゼBにより媒介される病状または症状の治療または予防において使用される化合物を提供し、前記化合物は下記式(I⁰)の化合物、その塩、その溶媒和物、その互変異性体、またはそのN-オキシドである：

【化2】



上記式中、

環Qは、ベンゼン環であり、

J^2 ~ J^1 は、基 $N=CR^7$ または基 $R^{1a}NCO$ であり、

Gは、OHまたは NR^5R^6 であり、

Eは、 $CONR^7$ 、 NR^7CO 、 $C(R^8)=C(R^8)$ 、 $(X)_m(CR^8R^{8a})_n$ から選択される結合原子または基であり、ここでXはO、S、および NR^7 から選択され、但し J^2 ~ J^1 が基 $R^{1a}NCO$ である場合、Eは NR^7CO 以外であり、

m および n は各々0または1であるが、但し m および n の合計は1または2であり、

Aは結合であり、 R^4 および R^{4a} は存在しないか、あるいはAは1~7の炭素原子を

10

20

30

40

50

含有する飽和炭化水素リンカー基であり、前記リンカー基はEとGとの間ににおいて5原子の最大鎖長を有し、ここで前記リンカー基Aにおける炭素原子の一つは場合により酸素原子または窒素原子により置き換えられ、前記リンカー基Aの炭素原子はオキソ、フッ素、およびヒドロキシから選択される1以上の置換基を場合により有しているが、但しヒドロキシ基およびオキソ基が存在する場合には基Gに対して位の炭素原子には位置せず、

R¹、R^{1a}、R²およびR³は各々独立して水素、ハロゲン、C₁~₆ヒドロカルビル(ハロゲン、ヒドロキシ、またはC₁~₂アルコキシによって場合により置換されてもよい)、シアノ、CONHR⁸、NH₂、NHCOR¹⁰、およびNHCONHR¹⁰から選択され、

R⁴は、水素またはC₁~₄アルキルであり、

R^{4a}は、水素、C₁~₄アルキル、または基R⁹であり、

R⁵およびR⁶は、水素、基R⁹、およびC₁~₄ヒドロカルビル(ハロゲン、C₁~₂アルコキシ、または基R⁹によって場合により置換されてもよい)から各々選択され、またはNR⁵R⁶は、4~7環員を有して場合によりOおよびNから選択される第二のヘテロ原子環員を含有する飽和单環ヘテロ環式基を形成し、

R⁷は、水素およびC₁~₄アルキルから選択され、

R⁸およびR^{8a}は、水素と、1以上のフッ素原子によって場合により置換された飽和C₁~₄ヒドロカルビルから選択され、

R⁹は、N、O、およびSから選択される3以下の環ヘテロ原子を含有する单環もしくは二環炭素環式またはヘテロ環式基であり、

またはR⁴およびR^{4a}は、基Aの原子または介在する基Aの原子と一緒にになって、4~7環員を有して場合によりOおよびNから選択される第二のヘテロ原子環員を含有する飽和单環ヘテロ環式基を形成し、

またはR⁵およびR⁶のうち一方は、それらが結合されている窒素原子と、R⁴と、前記リンカー基Aからの1以上の原子とが一緒にになって、4~7環員を有して場合によりOおよびNから選択される第二のヘテロ原子環員を含有する飽和单環ヘテロ環式基を形成し、

またはR⁴は、R⁷またはR⁸と、介在する基AおよびEの原子と一緒にになって、4~7環員を有して場合によりOおよびNから選択される第二のヘテロ原子環員を含有する飽和单環ヘテロ環式基を形成し、

またはR⁵およびR⁶のうち一方は、それらが結合されている窒素原子と、R⁷またはR⁸と、介在する基AおよびEの原子とが一緒にになって、4~7環員を有して場合によりOおよびNから選択される第二のヘテロ原子環員を含有する飽和单環ヘテロ環式基を形成し、

R¹⁰は、ハロゲン、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、カルボキシ、アミノ、モノまたはジC₁~₄ヒドロカルビルアミノ、基R^a~R^bから選択される1以上の置換基によって場合により各々置換されたフェニルまたはベンジルであり、ここでR^aは結合、O、CO、X¹C(X²)、C(X²)X¹、X¹C(X²)X¹、S、SO、SO₂、NR^c、SO₂NR^c、またはNR^cSO₂であり、およびR^bは水素、3~12環員を有するヘテロ環式基、およびヒドロキシ、オキソ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、カルボキシ、アミノ、モノまたはジC₁~₄ヒドロカルビルアミノ、3~12環員を有する炭素環式およびヘテロ環式基から選択される1以上の置換基によって場合により置換されたC₁~₈ヒドロカルビル基から選択され、C₁~₈ヒドロカルビル基の1以上の炭素原子はO、S、SO、SO₂、NR^c、X¹C(X²)、C(X²)X¹、またはX¹C(X²)X¹によって場合により置き換えられ、

R^cは、水素およびC₁~₄ヒドロカルビルから選択され、および

X¹はO、S、またはNR^cであり、X²は=O、=S、または=NR^cであり、但し、Aが結合である場合、GおよびEは一緒にになって、数値7と番号付けされた位置において環Qに結合された基R⁶R⁵NC(O)NH₂を形成し、およびGがOHである場合、Aは結合以外であり、R^{4a}はR⁹である。

10

20

30

40

50

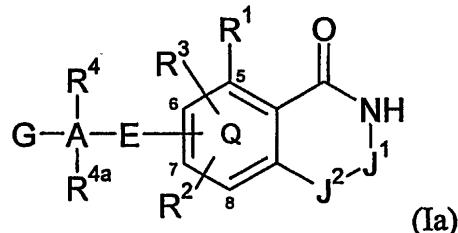
【0045】

本発明は式(I)の新規化合物も提供する。

【0046】

本発明の新規化合物の一つの具体的な群は、下記式(Ia)を有する化合物、その塩、その溶媒和物、その互変異性体、またはそのN-オキシドの群である：

【化3】



上記式中、

環Qは、ベンゼン環であり、

J² J¹は、基N=C R⁷または基R^{1a} N-COであり、

Gは、OHまたはNR⁵ R⁶であり、

Eは、CONR⁷、NR⁷CO、C(R⁸)=C(R⁸)、(X)_m(CR⁸R^{8a})_nから選択される結合原子または基であり、ここでXはO、S、およびNR⁷から選択され、但しJ² J¹が基R^{1a} N-COである場合、EはNR⁷CO以外であり、

mおよびnは各々0または1であるが、但し mおよびnの合計は1または2であり、

Aは結合であり、R⁴およびR^{4a}は存在しないか、あるいはAは1~7の炭素原子を含有する飽和炭化水素リンカー基であり、前記リンカー基はEとGとの間ににおいて5原子の最大鎖長を有し、ここで前記リンカー基Aにおける炭素原子の一つは場合により酸素原子または窒素原子により置き換えられ、前記リンカー基Aの炭素原子はオキソ、フッ素、およびヒドロキシから選択される1以上の置換基を場合により有しているが、但しヒドロキシ基およびオキソ基が存在する場合には基Gに対して1位の炭素原子には位置せず、

部分A Eは環Qと基Gの窒素または酸素原子との間ににおいて2原子の最少鎖長を有し、

R¹、R^{1a}、R²、およびR³は各々独立して水素、ハロゲン、C₁~₆ヒドロカルビル(ハロゲン、ヒドロキシまたはC₁~₂アルコキシによって場合により置換されてもよい)、シアノ、CONHR⁸、およびNH₂から選択され、但しAが結合であり、EがCONR⁷である場合、R²はベンゼン環Qにおいて数値8と番号付けされた炭素原子に結合される、

R⁴は、水素またはC₁~₄アルキルであり、

R^{4a}は基R⁹であり、

R⁵およびR⁶は、水素、基R⁹、およびC₁~₄ヒドロカルビル(ハロゲン、C₁~₂アルコキシまたは基R⁹で場合により置換されてもよい)から各々選択され、またはNR⁵ R⁶は、4~7環員を有して場合によりOおよびNから選択される第二のヘテロ原子環員を含有する飽和单環ヘテロ環式基を形成し、

R⁷は、水素およびC₁~₄アルキルから選択され、

R⁸およびR^{8a}は、水素と、1以上のフッ素原子によって場合により置換された飽和C₁~₄ヒドロカルビルから選択され、

R⁹は、N、O、およびSから選択される3以下の環ヘテロ原子を含有する单環もしくは二環炭素環式またはヘテロ環式基であり、

またはR⁴およびR^{4a}は、基Aの原子または介在する基Aの原子と一緒にになって、4~7環員を有して場合によりOおよびNから選択される第二のヘテロ原子環員を含有する飽和单環ヘテロ環式基を形成し、

またはR⁵およびR⁶のうち一方は、それらが結合されている窒素原子と、R⁴と、前記リンカー基Aからの1以上の原子とが一緒にになって、4~7環員を有して場合によりO

10

20

30

40

50

およびNから選択される第二のヘテロ原子環員を含有する飽和单環ヘテロ環式基を形成し、

またはR⁴は、R⁷またはR⁸と、介在する基AおよびEの原子とが一緒になって、4～7環員を有して場合によりOおよびNから選択される第二のヘテロ原子環員を含有する飽和单環ヘテロ環式基を形成し、

またはR⁵およびR⁶のうち一方は、それらが結合されている窒素原子と、R⁷またはR⁸と、介在する基AおよびEの原子とが一緒になって、4～7環員を有して場合によりOおよびNから選択される第二のヘテロ原子環員を含有する飽和单環ヘテロ環式基を形成し、

但し：

(a) J² J¹が基R¹^a N C Oである場合、EはC H = C H、(X)_m(C H₂)_nから選択される結合原子または基Eであり、ここでXはOおよびSから選択され、および/またはR⁵およびR⁶のうち一方は、それらが結合されている窒素原子と、R⁴と、前記リンカーベースAからの1以上の原子と一緒にになって、4～7環員を有して場合によりOおよびNから選択される第二のヘテロ原子環員を含有する飽和单環ヘテロ環式基を形成し、

(b) Aが結合である場合、GおよびEは一緒にになって、数値7と番号付けされた位置において環Qに結合された基R⁶ R⁵ N C(O) N Hを形成し、ここでR⁵およびR⁶のうち少なくとも一方は水素以外であり、

(c) R⁴がR⁷と、介在する基AおよびEの原子とが一緒になってピペリジン環を形成し、Gがピペリジン環の3位に直接結合されたN R⁵ R⁶である場合、R⁴^aはシクロアルキル以外であり、

(d) J² J¹が基N = C(Me)である場合、部分R⁶ R⁵ N A(R⁴)(R⁴^a) Eは数値6と番号付けされた炭素原子において環Qに結合された2フェニル3ヒドロキシプロピル基以外であり、

(e) GがO Hであり、J² J¹が基N = C R⁷である場合、R⁷は3以上の炭素原子を有するアルキル基以外であり、

(f) R⁵およびR⁶のうち一方が、それらが結合されている窒素原子と、R⁷と介在する基AおよびEの原子と一緒にになって、飽和单環ヘテロ環式基を形成している場合、J² J¹は基H N C O以外であり、

(g) Eが(X)_m(C R⁸ R⁸^a)_n、mが0およびnが1である場合、J² J¹は基H N C O以外であり、および

(h) 部分R⁶ R⁵ N A(R⁴)(R⁴^a) Eが2モルホリノエトキシ基である場合、J² J¹は基H N C O以外である。

【0047】

本発明は以下も提供する：

- ここで定義されている式(II)、(III)、(IV)、(V)、および(VI)または式(I)もしくは(Ia)のいずれか他のサブグループまたは態様の化合物自体

- プロテインキナーゼBにより媒介される病状または症状の予防または治療において使用され、ここで定義されている式(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(V)、および(VI)またはそれらのサブグループまたは態様の化合物

- プロテインキナーゼBにより媒介される病状または症状の予防または治療用の薬剤の製造のための、ここで定義されている式(I)、(I⁰)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(V)、および(VI)またはそれらのサブグループまたは態様の化合物の使用

- ここで定義されている式(I)、(I⁰)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(V)、および(VI)またはそれらのサブグループまたは態様の化合物を必要とする対象者に投与することからなる、プロテインキナーゼBにより媒介される病状または症状の予防または治療方法

- プロテインキナーゼB活性を阻害するために有効な量の、ここで定義されている式(I)、(I⁰)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(V)、および(VI)またはそれらの

10

20

30

40

50

サブグループまたは態様の化合物を哺乳動物に投与することからなる、哺乳動物において異常細胞成長または異常阻止細胞死を含む疾患または症状、またはそれから生じる疾患または症状の治療方法

・ここで定義されている式(I)、(I⁰)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(V)、および(VI)またはそれらのサブグループまたは態様のキナーゼ阻害化合物と、キナーゼとを接触させることからなる、プロテインキナーゼBを阻害する方法

・ここで定義されている式(I)、(I⁰)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(V)、および(VI)またはそれらのサブグループまたは態様の化合物を用いてプロテインキナーゼBの活性を阻害することにより細胞過程(例えば、細胞分裂)を調節する方法

・プロテインキナーゼAにより媒介される病状または症状の予防または治療において使用され、ここで定義されている式(I)、(I⁰)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(V)、および(VI)またはそれらのサブグループまたは態様の化合物

・プロテインキナーゼAにより媒介される病状または症状の予防または治療用の薬剤の製造のための、ここで定義されている式(I)、(I⁰)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(V)、および(VI)またはそれらのサブグループまたは態様の化合物の使用

・ここで定義されている式(I)、(I⁰)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(V)、および(VI)またはそれらのサブグループまたは態様の化合物を必要とする対象者に投与することからなる、プロテインキナーゼAにより媒介される病状または症状の予防または治療方法

・プロテインキナーゼA活性を阻害するために有効な量の、ここで定義されている式(I)、(I⁰)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(V)、および(VI)またはそれらのサブグループまたは態様の化合物を哺乳動物に投与することからなる、哺乳動物において異常細胞成長または異常阻止細胞死を含む疾患または症状、またはそれから生じる疾患または症状を治療方法

・ここで定義されている式(I)、(I⁰)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(V)、および(VI)またはそれらのサブグループまたは態様のキナーゼ阻害化合物と、キナーゼとを接触させることからなる、プロテインキナーゼAを阻害する方法

・ここで定義されている式(I)、(I⁰)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(V)、および(VI)またはそれらのサブグループまたは態様の化合物を用いてプロテインキナーゼAの活性を阻害することにより細胞過程(例えば、細胞分裂)を調節する方法

・異常細胞成長または異常阻止細胞死から生じる病状または症状の予防または治療用の薬剤の製造のための、ここで定義されている式(I)、(I⁰)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(V)、および(VI)またはそれらのサブグループまたは態様の化合物の使用

・異常細胞成長を阻害するために有効な量の、ここで定義されている式(I)、(I⁰)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(V)、および(VI)またはそれらのサブグループまたは態様の化合物を哺乳動物に投与することからなる、哺乳動物において異常細胞成長または異常阻止細胞死を含む疾患または症状、またはそれから生じる疾患または症状の治療方法

・異常細胞成長を阻害するために有効な量の、ここで定義されている式(I)、(I⁰)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(V)、および(VI)またはそれらのサブグループまたは態様の化合物を哺乳動物に投与することからなる、哺乳動物において異常細胞成長または異常阻止細胞死を含む疾患または症状、またはそれから生じる疾患または症状を軽減するか、またはその発生頻度を減らすための方法

・ここで定義されている式(I)、(I⁰)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(V)、および(VI)またはそれらのサブグループまたは態様の新規化合物と、薬学上許容される担体を含んでなる医薬組成物

・薬剤として使用される、ここで定義されている式(I)、(I⁰)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(V)、および(VI)またはそれらのサブグループまたは態様の化合物

・本明細書に開示された病状または症状のいずれか一つの予防または治療用の薬剤の製造のための、ここで定義されている式(I)、(I⁰)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)

10

20

30

40

50

、(V)、および(VI)またはそれらのサブグループまたは態様の化合物の使用
 ・ここで定義されている式(I)、(I⁰)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(V)
 、および(VI)またはそれらのサブグループまたは態様の化合物(例えば、治療有効量)を患者(例えば、必要な患者)に投与することからなる、本明細書に開示された病状または症状のいずれか一つの治療または予防方法

・ここで定義されている式(I)、(I⁰)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(V)
 、および(VI)またはそれらのサブグループまたは態様の化合物(例えば、治療有効量)を患者(例えば、必要な患者)に投与することからなる、本明細書に開示された病状または症状を軽減するかまたはその発生頻度を減らすための方法

・(i)患者が罹患している、または罹患しているかもしれない疾患または症状が、プロテインキナーゼBに対する活性を有した化合物による治療への感受性の有無を調べるために、患者を検査し、および(ii)患者の疾患または症状がこのように感受性であることが示された場合は、その後においてここで定義されている式(I)、(I⁰)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(V)、および(VI)またはそれらのサブグループまたは態様の化合物を患者に投与することからなる、プロテインキナーゼBにより媒介される病状または症状の診断および治療方法

・検査されて、プロテインキナーゼBに対する活性を有した化合物による治療に感受性である疾患または症状に罹患している、または罹患する危険があると判明した患者における、病状または症状の治療または予防用の薬剤の製造のための、ここで定義されている式(I)、(I⁰)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(V)、および(VI)またはそれらのサブグループまたは態様の化合物の使用

・(i)患者が罹患している、または罹患しているかもしれない疾患または症状が、プロテインキナーゼAに対する活性を有した化合物による治療への感受性の有無を調べるために、患者を検査し、および(ii)患者の疾患または症状がこのように感受性であることが示された場合は、その後においてここで定義されている式(I)、(I⁰)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(V)、および(VI)またはそれらのサブグループまたは態様の化合物を患者に投与することからなる、プロテインキナーゼAにより媒介される病状または症状の診断および治療方法

・検査されて、プロテインキナーゼAに対する活性を有した化合物による治療に感受性である疾患または症状に罹患している、または罹患する危険があると判明した患者における、病状または症状の治療または予防用の薬剤の製造のための、ここで定義されている式(I)、(I⁰)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(V)、および(VI)またはそれらのサブグループまたは態様の化合物の使用

【0048】

それらがなお該当しない場合、下記任意の但し書きのいずれか1以上が、ここで定義されている式(I)、(I⁰)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(V)、および(VI)またはそれらのサブグループまたは態様と、何らかの組み合わせにおいて該当するかもしれない。

(a) J² J¹ が基R¹^aNCOである場合、EはCH=CH、(X)_m(CH₂)_nから選択される結合原子または基Eであり、ここでXはOおよびSから選択され、および/またはR⁵およびR⁶のうち一方は、それらが結合されている窒素原子と、R⁴と、前記リンカー基Aからの1以上の原子とが一緒にになって、4~7環員を有して場合によりOおよびNから選択される第二のヘテロ原子環員を含有する飽和单環ヘテロ環式基を形成している。

(b) Aが結合である場合、GおよびEは一緒にになって、数値7と番号付けされた位置において環Qに結合された基R⁶R⁵NC(O)NHを形成している。

(c) R⁴がR⁷と、介在する基AおよびEの原子とが一緒にになってピペリジン環を形成し、Gがピペリジン環の3位に直接結合されたNR⁵R⁶である場合、R^{4a}はシクロアルキル以外である。

(d) J² J¹ が基N=C(Me)である場合、部分R⁶R⁵N A(R⁴)(R⁴

10

20

30

40

50

^a) E は数値 6 と番号付けされた炭素原子において環 Q に結合された 2 フェニル 3 ヒドロキシプロピル基以外である。

(e) G が OH で J² J¹ が基 N = C R⁷ である場合、 R⁷ は 3 以上の炭素原子を有するアルキル基以外である。

(f) R⁵ および R⁶ のうち一方が、それらが結合されている窒素原子と、 R⁷ と、介在する基 A および E の原子とが一緒になって、飽和单環ヘテロ環式基を形成している場合、 J² J¹ は基 H N C O 以外である。

(g) E が (X)_m (C R⁸ R^{8a})_n であり、 m が 0 であり、および n が 1 である場合、 J² J¹ は基 H N C O 以外である。

(h) 部分 R⁶ R⁵ N A (R⁴) (R^{4a}) E が 2 モルホリノエトキシ基である場合、 J² J¹ は基 H N C O 以外である。 10

(i) J² J¹ が基 R^{1a} N C O である場合、 E は C H = C H、 (X)_m (C H₂)_n から選択される結合原子または基 E であり、ここで X は O および S から選択され、および / または R⁵ および R⁶ のうち一方は、それらが結合されている窒素原子と、 R⁴ と、前記リンカーベース A からの 1 以上の原子とが一緒になって、 4 ~ 7 環員を有して場合により O および N から選択される第二のヘテロ原子環員を含有する飽和单環ヘテロ環式基を形成している。

(j) A が結合である場合、 G および E は一緒になって、数値 7 と番号付けされた位置において環 Q に結合された基 R⁶ R⁵ N C (O) N H を形成し、ここで R⁵ および R⁶ のうち少なくとも一方は水素以外である。 20

(k) R⁴ が、 R⁷ と、介在する基 A および E の原子とが一緒になってピペリジン環を形成し、 G がピペリジン環の 3 位に直接結合された N R⁵ R⁶ である場合、 R^{4a} はシクロアルキル以外である。

(l) 部分 G A (R⁴) (R^{4a}) E は置換シクロヘキセン基を含有しない。

(m) 部分 G A (R⁴) (R^{4a}) E はヒドロキシアルキル基またはヒドロキシアルコキシ基以外である。

(n) G が OH である場合、 A は結合以外であり、 R^{4a} は基 R⁹ である (欧洲特許第 1 0 4 4 9 6 9 号)。

(o) 饱和单環式 4 ~ 7 員ヘテロ環式基が、 (i) R⁴ と、 R⁷ または R⁸ と、介在する基 A および E の原子により、または (ii) R⁵ および R⁶ のうち一方とそれらが結合されている窒素原子と、 R⁷ または R⁸ と、介在する基 A および E の原子により形成されている場合、飽和单環式 4 ~ 7 員ヘテロ環式基は酸素環員を含有する 5 員環以外である。 30

(p) J² J¹ が基 R^{1a} N C O、 E が (X)_m (C R⁸ R^{8a})_n (m は 1、 n は 0 および X は N R⁷ である) であり、飽和单環式 4 ~ 7 員ヘテロ環式基が R⁴ と、 R⁷ と、介在する基 A および E の原子により形成されている場合、飽和单環式 4 ~ 7 員ヘテロ環式基は場合により置換されたピロリジンまたはアゼチジン基以外である。

【0049】

一般的優先度および定義

以下の一般的優先度および定義は、内容がそれ以外を示していない限り、部分 A、 E、 J¹、 J²、 T、および R¹ ~ R¹⁰ とそれらのサブ定義、サブグループまたは態様の各々に該当する。 40

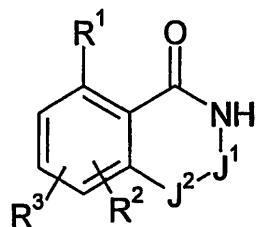
【0050】

ここで式 (I) への言及は、内容がそれ以外を要求していない限り、式 (I⁰)、 (Ia)、 (II)、 (III)、 (IV)、 (V)、および (VI) と式 (I) に属するいずれか他のサブグループの化合物にも言及していると解釈される。

【0051】

この明細書において、 “キナゾリノン基”への言及は、基 E の結合点に関して用いられている場合、内容がそれ以外を示していない限り、下記基に関すると解釈される：

【化4】



【0052】

ここで用いられている“炭素環式”および“ヘテロ環式”基への言及は、内容がそれ以外を示していない限り、芳香族および非芳香族双方の環系を含んでいる。一般的に、このような基は単環式でも、または二環式でもよく、例えば3～12環員、更に一般的には5～10環員を含有している。単環式基の例は、3、4、5、6、7、および8環員、更に一般的には3～7、好ましくは5または6環員を含有する基である。二環式基の例は、8、9、10、11、および12環員、更に一般的には9または10環員を含有するものである。

10

【0053】

炭素環式またはヘテロ環式基は、5～12環員、更に一般的には5～10環員を有するアリールまたはヘテロアリール基である。ここで用いられている“アリール”という用語は芳香族性を有する炭素環式基に関し、“ヘテロアリール”という用語は芳香族性を有するヘテロ環式基を表わすために、ここでは用いられている。“アリール”および“ヘテロアリール”という用語は、1以上の環が非芳香族であるが、但し少なくとも一つの環は芳香族である、多環式(二環式)環系を含む。このような多環系において、前記基は芳香環または非芳香環により結合されている。前記アリールまたはヘテロアリール基は単環式または二環式基であり、非置換であるかまたは1以上の置換基、例えばここで定義されている1以上の基R^{1～0}により置換されている。

20

【0054】

非芳香族基という用語は、芳香族性を有しない不飽和環系、部分飽和および完全飽和炭素環式、並びにヘテロ環式環系を含む。“不飽和”および“部分飽和”という用語は、環構造が2以上の原子価結合を有する原子を含有し、即ち環が少なくとも一つの多重結合、例えばC=C、C=CまたはN=C結合を含有している環に関する。“完全飽和”という用語は、環原子間に多重結合が存在しない環に関する。飽和炭素環式基には、以下において定義されているシクロアルキル基を含む。部分飽和炭素環式基には、以下において定義されているシクロアルケニル基、例えばシクロペンテニル、シクロヘプテニル、およびシクロオクテニルを含む。

30

【0055】

ヘテロアリール基の例は、5～12環員、更に一般的には5～10環員を含有する単環式および二環式基である。ヘテロアリール基とは、例えば、5員もしくは6員単環式環、または縮合5および6員環もしくは二つの縮合6員環から形成される二環式構造である。各環は、典型的には窒素、イオウおよび酸素から選択され、約4以下のヘテロ原子を含有している。典型的には、ヘテロアリール環は3以下のヘテロ原子、更に一般的には2以下、例えば单一のヘテロ原子を含有している。一つの態様において、ヘテロアリール環は少なくとも一つの環窒素原子を含有している。ヘテロアリール環中の窒素原子は、イミダゾールまたはピリジンの場合のように塩基性であるか、あるいはインドールまたはピロール窒素の場合のように本質的に非塩基性である。一般的に、環のアミノ基置換基を含めて、ヘテロアリール基に存在する塩基性窒素原子の数は、5未満である。

40

【0056】

5員ヘテロアリール基の例としては、ピロール、フラン、チオフェン、イミダゾール、フラザン、オキサゾール、オキサジアゾール、オキサトリアゾール、イソキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、ピラゾール、トリアゾール、およびテトラゾール基があるが

50

、それらに限定されない。6員ヘテロアリール基の例としてはピリジン、ピラジン、ピリダジン、ピリミジン、およびトリアジンがあるが、それらに限定されない。

【0057】

二環式ヘテロアリール基は、例えば、下記から選択される基である：

a) 一、二、または三つの環ヘテロ原子を含有する5または6員環と縮合されたベンゼン環、

b) 一、二、または三つの環ヘテロ原子を含有する5または6員環と縮合されたピリジン環、

c) 一または二つの環ヘテロ原子を含有する5または6員環と縮合されたピリミジン環、

d) 一、二、または三つの環ヘテロ原子を含有する5または6員環と縮合されたピロール環、

e) 一または二つの環ヘテロ原子を含有する5または6員環と縮合されたピラゾール環、

f) 一または二つの環ヘテロ原子を含有する5または6員環と縮合されたピラジン環、

g) 一または二つの環ヘテロ原子を含有する5または6員環と縮合されたイミダゾール環、

h) 一または二つの環ヘテロ原子を含有する5または6員環と縮合されたオキサゾール環、

i) 一または二つの環ヘテロ原子を含有する5または6員環と縮合されたイソキサゾール環、

j) 一または二つの環ヘテロ原子を含有する5または6員環と縮合されたチアゾール環、

k) 一または二つの環ヘテロ原子を含有する5または6員環と縮合されたイソチアゾール環、

l) 一、二、または三つの環ヘテロ原子を含有する5または6員環と縮合されたチオフェン環、

m) 一、二、または三つの環ヘテロ原子を含有する5または6員環と縮合されたフラン環、

n) 一、二、または三つの環ヘテロ原子を含有する5または6員環と縮合されたシクロヘキシル環、および

o) 一、二、または三つの環ヘテロ原子を含有する5または6員環と縮合されたシクロペンチル環。

【0058】

二環式ヘテロアリール基の1サブグループは、上記の基a)～e)およびg)～o)からなる。

【0059】

5員環と縮合された6員環を含有する二環式ヘテロアリール基の具体例としては、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ベンゾイミダゾール、ベンゾオキサゾール、ベンゾイソキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイソチアゾール、イソベンゾフラン、インドール、イソインドール、インドリジン、インドリン、イソインドリン、プリン（例えば、アデニン、グアニン）、インダゾール、ベンゾジオキソール、およびピラゾロピリジン基があるが、それらに限定されない。

【0060】

二つの縮合6員環を含有する二環式ヘテロアリール基の具体例としては、キノリン、イソキノリン、クロマン、チオクロマン、クロメン、イソクロメン、クロマン、イソクロマン、ベンゾジオキサン、キノリジン、ベンゾオキサジン、ベンゾジアジン、ピリドピリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、フタラジン、ナフチリジン、およびブテリジン基があるが、それらに限定されない。

【0061】

10

20

30

40

50

芳香環および非芳香環を含有する多環式アリールおよびヘテロアリール基の例としては、テトラヒドロナフタレン、テトラヒドロイソキノリン、テトラヒドロキノリン、ジヒドロベンゾチエン、ジヒドロベンゾフラン、2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン、ベンゾ[1,3]ジオキソール、4,5,6,7-テトラヒドロベンゾフラン、インドリン、およびインダン基がある。

【0062】

炭素環式アリール基の例としては、フェニル、ナフチル、インデニル、およびテトラヒドロナフチル基がある。

【0063】

非芳香族ヘテロ環式基の例としては、3~12環員、典型的には4~12環員、更に一般的には5~10環員を有する非置換または置換(1以上の基R^{1~1}による)ヘテロ環式基がある。このような基は例えば単環式または二環式であり、典型的には窒素、酸素、およびイオウから選択される1~5のヘテロ原子環員(更に一般的には1、2、3、または4のヘテロ原子環員)を典型的には有している。

10

【0064】

イオウが存在している場合、隣接原子および基の性質が許せば、それはS、S(O)、またはS(O)₂として存在する。

【0065】

前記ヘテロ環式基は、例えば、環式エーテル部分(例えば、テトラヒドロフランおよびジオキサンの場合)、環式チオエーテル部分(例えば、テトラヒドロチオフェンおよびジチアンの場合)、環式アミン部分(例えば、ピロリジンの場合)、環式アミド部分(例えば、ピロリドンの場合)、環式尿素部分(例えば、イミダゾリジン2オンの場合)、環式チオ尿素部分、環式チオアミド、環式チオエステル、環式エステル部分(例えば、ブチロラクトンの場合)、環式スルホン(例えば、スルホランおよびスルホレンの場合)、環式スルホキシド、環式スルホンアミド、およびそれらの組合せ(例えば、モルホリンおよびチオモルホリンならびにそのS-オキシドおよびS,S-ジオキシド)を含有しうる。

20

【0066】

単環式非芳香族ヘテロ環式基の例には5、6、および7員単環ヘテロ環式基がある。具体例としては、モルホリン、チオモルホリンならびにそのS-オキシドおよびS,S-ジオキシド(特に、チオモルホリン)、ピペリジン(例えば、1-ピペリジニル、2-ピペリジニル、3-ピペリジニルおよび4-ピペリジニル)、N-アルキルピペリジン、例えばN-メチルピペリジン、ピペリドン、ピロリジン(例えば、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、および3-ピロリジニル)、ピロリドン、アゼチジン、ピラン(2H-ピランまたは4H-ピラン)、ジヒドロチオフェン、ジヒドロピラン、ジヒドロフラン、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ジオキサン、テトラヒドロピラン(例えば、4-テトラヒドロピラニル)、イミダゾリン、イミダゾリジノン、オキサゾリン、チアゾリン、2-ピラゾリン、ピラゾリジン、ピペラゾン、ピペラジンおよびN-アルキルピペラジン、例えばN-メチルピペラジン、N-エチルピペラジン、およびN-イソブロピルピペラジンがある。一般的に、好ましい非芳香族ヘテロ環式基としてはピペリジン、ピロリジン、アゼチジン、モルホリン、ピペラジン、およびN-アルキルピペラジンがある。

30

【0067】

非芳香族炭素環式基の例には、シクロアルカン基、例えばシクロヘキシルおよびシクロペンチル、シクロアルケニル基、例えばシクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、およびシクロオクテニル、ならびにシクロヘキサジエニル、シクロオクタテトラエン、テトラヒドロナフテニル、およびデカリニルがある。

40

【0068】

好ましい非芳香族炭素環式基は単環式環、最も好ましくは飽和単環式環である。

【0069】

50

典型例は、3、4、5、および6員飽和炭素環式環、例えば場合により置換されたシクロペンチルおよびシクロヘキシル環である。

【0070】

非芳香族炭素環式基の1サブセットには、非置換または置換(1以上の基 R^{1-1} による)単環式基、特に飽和単環式基、例えばシクロアルキル基がある。このようなシクロアルキル基の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、およびシクロヘプチル、更に典型的にはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、およびシクロヘキシル、特にシクロヘキシルがある。

【0071】

非芳香族環式基の別の例には架橋環系、例えばビシクロアルカンおよびアザビシクロアルカンがあるが、このような架橋環系は通常さほど好ましくない。“架橋環系”とは二つの環が3以上の原子を共有している環系を意味する、例えばAdvanced Organic Chemistry, By Jerry March, 4th Edition, Wiley Interscience, pages 131-133, 1992参照。架橋環系の例としては、ビシクロ[2.2.1]ヘプタン、アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン、ビシクロ[2.2.2]オクタン、アザビシクロ[2.2.2]オクタン、ビシクロ[3.2.1]オクタン、およびアザビシクロ[3.2.1]オクタンがある。

【0072】

炭素環式およびヘテロ環式基にここで言及されている場合、炭素環式またはヘテロ環式基は、内容がそれ以外を示していない限り、非置換であるか、あるいはハロゲン、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、カルボキシ、アミノ、モノまたはジ C_1-4 ヒドロカルビルアミノ、3~12環員を有する炭素環式およびヘテロ環式基、基 R^a から選択される1以上の置換基 R^{1-1} により置換され、ここで R^a は結合、O、CO、 $X^1C(X^2)$ 、 $C(X^2)X^1$ 、 $X^1C(X^2)X^1$ 、S、SO、SO₂、NR^c、SO₂NR^c、またはNR^cSO₂であり、および R^b は水素、3~12環員を有する炭素環式およびヘテロ環式基、およびヒドロキシ、オキソ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、カルボキシ、アミノ、モノまたはジ C_1-4 ヒドロカルビルアミノ、3~12環員を有する炭素環式およびヘテロ環式基から選択される1以上の置換基によって場合により置換された C_1-8 ヒドロカルビル基から選択され、 C_1-8 ヒドロカルビル基の1以上の炭素原子はO、S、SO、SO₂、NR^c、 $X^1C(X^2)$ 、 $C(X^2)X^1$ 、または $X^1C(X^2)X^1$ によって場合により置き換えられ、 R^c は水素および C_1-4 ヒドロカルビルから選択され、および X^1 はO、S、またはNR^cであり、 X^2 は=O、=S、または=NR^cである。

【0073】

置換基 R^{1-1} が炭素環式またはヘテロ環式基を含んでなる場合、前記炭素環式またはヘテロ環式基は非置換であるか、または1以上の別の置換基 R^{1-1} によりそれ自体が置換されている。式(I)の化合物の1サブグループにおいて、このような別の置換基 R^{1-1} は炭素環式またはヘテロ環式基を含んでもよく、それらは典型的にはそれ自体、別に置換されていない。式(I)の化合物の他のサブグループにおいて、上記の別の置換基には炭素環式またはヘテロ環式基を含まず、さもなければ R^{1-1} の定義で前記された基から選択される。

【0074】

置換基 R^{1-1} は、それらが20以下の非水素原子、例えば15以下の非水素原子、例えば12、10、9、8、7、6、または5以下の非水素原子を含有するように選択される。

【0075】

炭素環式およびヘテロ環式基が隣接環原子上に一対の置換基を有している場合、二つの置換基は結合されて環式基を形成してもよい。例えば、環の隣接炭素原子上において置換基の隣接対は、1以上のヘテロ原子および場合により置換されたアルキレン基により結合されて、縮合オキサ、ジオキサ、アザ、ジアザ、またはオキサアザシクロアルキル基を形成してもよい。このように結合された置換基の例としては以下がある：

10

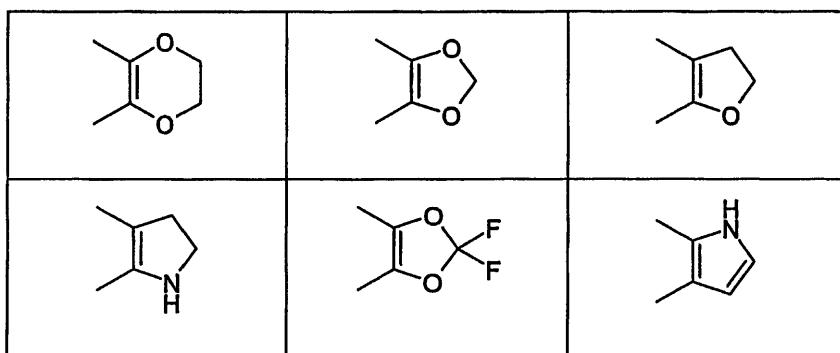
20

30

40

50

【化5】



10

【0076】

ハロゲン置換基の例としてはフッ素、塩素、臭素、およびヨウ素がある。フッ素および塩素が特に好ましい。

【0077】

以下で用いられている前記式(I)の化合物の定義において、“ヒドロカルビル”という用語は、別記されている場合を除き、全炭素主鎖を有して炭素および水素原子からなる脂肪族、脂環式、および芳香族基を包含した一般的な用語である。

【0078】

ある場合には、ここで定義されているように、炭素主鎖を構成する炭素原子のうち1以上は特定の原子または原子群により置き換えてよい。ヒドロカルビル基の例としては、アルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、炭素環式アリール、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニルアルキルならびに、炭素環式アラルキル、アラルケニル、およびアラルキニル基がある。このような基は非置換であるか、あるいは記載されている場合には、ここで定義されている1以上の置換基により置換されている。以下において表される例および優先度は、内容がそれ以外を示していない限り、式(I)の化合物に関する置換基の様々な定義で言及されているヒドロカルビル置換基またはヒドロカルビル含有置換基の各々に該当する。

20

【0079】

一般的な例として、内容がそれ以外を要求していない限り、ヒドロカルビル基は8以下の炭素原子を有しうる。1~8の炭素原子を有するヒドロカルビル基のサブセット内において、具体例はC₁~C₆ヒドロカルビル基、例えばC₁~C₄ヒドロカルビル基（例えば、C₁~C₃ヒドロカルビル基またはC₁~C₂ヒドロカルビル基）であり、具体例はC₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₇、およびC₈ヒドロカルビル基から選択されるいずれかの個別値または値の組合せである。

30

【0080】

“アルキル”という用語は直鎖および分岐鎖双方のアルキル基に及ぶ。アルキル基の例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、2-ペンチル、3-ペンチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、およびn-ヘキシルとその異性体がある。1~8の炭素原子を有するアルキル基のサブセット内において、具体例はC₁~C₆アルキル基、例えばC₁~C₄アルキル基（例えば、C₁~C₃アルキル基またはC₁~C₂アルキル基）である。

40

【0081】

シクロアルキル基の例は、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペタン、シクロヘキサン、およびシクロヘプタンから誘導されるものである。シクロアルキル基のサブセット内において、シクロアルキル基は3~8の炭素原子を有し、具体例はC₃~C₆シクロアルキル基である。

【0082】

アルケニル基の例としては、エテニル（ビニル）、1-プロペニル、2-プロペニル（アリル）、イソプロペニル、ブテニル、ブタ-1,4-ジエニル、ペンテニル、およびヘ

50

キセニルがあるが、それらに限定されない。アルケニル基のサブセット内において、アルケニル基は2～8の炭素原子を有し、具体例はC₂～C₆アルケニル基、例えばC₂～C₄アルケニル基である。

【0083】

シクロアルケニル基の例としては、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロペントジエニル、およびシクロヘキセニルがあるが、それらに限定されない。シクロアルケニル基のサブセット内において、シクロアルケニル基は3～8の炭素原子を有し、具体例はC₃～C₆シクロアルケニル基である。

【0084】

アルキニル基の例としてはエチニルおよび2プロピニル（プロパルギル）基があるが、それらに限定されない。2～8の炭素原子を有するアルキニル基のサブセット内において、具体例はC₂～C₆アルキニル基、例えばC₂～C₄アルキニル基である。

【0085】

炭素環式アリール基の例としては、置換および非置換フェニル、ナフチル、インダン、およびインデン基がある。

【0086】

シクロアルキルアルキル、シクロアルケニルアルキル、炭素環式アラルキル、アラルケニルおよびアラルキニル基の例としては、フェネチル、ベンジル、スチリル、フェニルエチニル、シクロヘキシルメチル、シクロペンチルメチル、シクロブチルメチル、シクロブロピルメチル、およびシクロペンテニルメチル基がある。

【0087】

存在する場合、記載されている場合、ヒドロカルビル基は、ヒドロキシ、オキソ、アルコキシ、カルボキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、モノおよびジC₁～C₄ヒドロカルビルアミノと、3～12（典型的には3～10、更に一般的には5～10）環員を有する単環または二環炭素環式およびヘテロ環式基から選択される1以上の置換基によって場合により置換されている。好ましい置換基としてはハロゲン、例えばフッ素がある。そのため、例えば、置換ヒドロカルビル基には、部分的にフッ素化または過フッ素化された基、例えばジフルオロメチルまたはトリフルオロメチルがある。一つの態様において、好ましい置換基としては、3～7環員を有する単環炭素環式およびヘテロ環式基がある。

【0088】

記載されている場合、ヒドロカルビル基の1以上の炭素原子はO、S、SO、SO₂、NR^c、X¹C(X²)、C(X²)X¹、またはX¹C(X²)X¹（またはそのサブグループ）で場合により置き換えられ、ここでX¹およびX²は前記と同義であるが、但しヒドロカルビル基の少なくとも一つの炭素原子は残存している。例えば、ヒドロカルビル基の一、二、三、または四つの炭素原子は掲載された原子または基の一つにより置き換えられ、置き換わる原子または基は同一でもまたは異なってもよい。一般的に、置き換わられる直鎖または主鎖炭素原子の数は、それらに置き換わる基中の直鎖または主鎖原子の数に相当する。ヒドロカルビル基の1以上の炭素原子が前記のような代替原子または基により置き換えられた基の例には、エーテルおよびチオエーテル（CがOまたはSにより置き換えられる）、アミド、エステル、チオアミドおよびチオエステル（C-CがX¹C(X²)またはC(X²)X¹により置き換えられる）、スルホンおよびスルホキシド（CがSOまたはSO₂により置き換えられる）、アミン（CがNR^cにより置き換えられる）がある。別の例としては、尿素類、カーボネート類およびカルバメート類（C-C-CがX¹C(X²)X¹により置き換えられる）がある。

【0089】

アミノ基が二つのヒドロカルビル置換基を有している場合、それらは、それらが結合されている窒素原子と、場合により窒素、イオウ、または酸素のような他のヘテロ原子と一緒に結合して、4～7環員の環構造を形成してもよい。

【0090】

ここで用いられている“アザシクロアルキル”という用語は、炭素環員の一つが窒素

10

20

30

40

50

原子により置き換えられたシクロアルキル基に関する。そのため、アザ シクロアルキル基の例にはピペリジンおよびピロリジンがある。ここで用いられている“オキサ シクロアルキル”という用語は、炭素環員の一つが酸素原子により置き換えられたシクロアルキル基に関する。そのため、オキサ シクロアルキル基の例にはテトラヒドロフランおよびテトラヒドロピランがある。同様に、“ジアザ シクロアルキル”、“ジオキサ シクロアルキル”、および“アザ オキサ シクロアルキル”という用語は、二つの炭素環員が二つの窒素原子、二つの酸素原子、または一つの窒素原子と一つ酸素原子とにより置き換えられたシクロアルキル基に各々関する。

【0091】

ここで用いられている“ $R^a R^b$ ”という定義には、炭素環式またはヘテロ環式部分に存在する置換基に関する場合、または式(I)の化合物において他の位置に存在する他の置換基に関する場合、 R^a が結合、O、CO、OC(O)、SC(O)、NR^cC(O)、OC(S)、SC(S)、NR^cC(S)、OC(NR^c)、SC(NR^c)、NR^cC(NR^c)、C(O)O、C(O)S、C(O)NR^c、C(S)O、C(S)S、C(S)NR^c、C(NR^c)O、C(NR^c)S、C(NR^c)NR^c、OC(O)O、SC(O)O、NR^cC(S)O、NR^cC(S)O、OC(NR^c)O、SC(NR^c)O、NR^cC(NR^c)O、OC(O)S、SC(O)S、NR^cC(O)S、NR^cC(S)S、NR^cC(S)S、OC(NR^c)S、SC(NR^c)S、NR^cC(NR^c)S、OC(O)NR^c、SC(O)NR^c、NR^cC(O)NR^c、OC(S)NR^c、SC(S)NR^c、NR^cC(S)NR^c、OC(NR^c)NR^c、SC(NR^c)NR^c、NR^cC(NR^c)NR^c、S、SO₂、NR^c、SO₂NR^c、およびNR^cSO₂から選択される化合物を特に含み、ここでR^cは前記と同義である。

【0092】

部分R^bは水素であるか、あるいはそれは3~12環員(典型的には3~10、更に一般的には5~10)を有する炭素環式およびヘテロ環式基と、前記のような場合により置換されたC_{1~8}ヒドロカルビル基とから選択される基である。ヒドロカルビル、炭素環式およびヘテロ環式基の例は前記の通りである。

【0093】

R^aがOであり、R^bがC_{1~8}ヒドロカルビル基である場合、R^aおよびR^bは一緒になってヒドロカルビルオキシ基を形成している。好ましいヒドロカルビルオキシ基には、飽和ヒドロカルビルオキシ、例えばアルコキシ(例えばC_{1~6}アルコキシ、更に一般的にはC_{1~4}アルコキシ、例えばエトキシおよびメトキシ、特にメトキシ)、シクロアルコキシ(例えばC_{3~6}シクロアルコキシ、例えばシクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、およびシクロヘキシルオキシ)およびシクロアルキルアルコキシ(例えばC_{3~6}シクロアルキル C_{1~2}アルコキシ、例えばシクロプロピルメトキシ)がある。

【0094】

ヒドロカルビルオキシ基は、ここで定義されている様々な置換基により置換できる。例えば、アルコキシ基はハロゲン(例えば、ジフルオロメトキシおよびトリフルオロメトキシの場合)、ヒドロキシ(例えば、ヒドロキシエトキシの場合)、C_{1~2}アルコキシ(例えば、メトキシエトキシの場合)、ヒドロキシ C_{1~2}アルキル(例えば、ヒドロキシエトキシエトキシの場合)または環式基(例えば、前記のようなシクロアルキル基または非芳香族ヘテロ環式基)により置換できる。置換基として非芳香族ヘテロ環式基を有するアルコキシ基の例は、ヘテロ環式基が飽和環式アミン、例えばモルホリン、ピペリジン、ピロリジン、ピペラジン、C_{1~4}アルキル ピペラジン、C_{3~7}シクロアルキルピペラジン、テトラヒドロピラン、またはテトラヒドロフランであり、前記アルコキシ基がC_{1~4}アルコキシ基、更に典型的にはC_{1~3}アルコキシ基、例えばメトキシ、エトキシ、またはn プロポキシであるものである。

【0095】

10

20

30

40

50

アルコキシ基は、単環式基、例えばピロリジン、ピペリジン、モルホリン、およびピペラジンならびにそれらのN 置換誘導体、例えばN-ベンジル、N-C₁-₄アシリル、およびN-C₁-₄アルコキシカルボニルにより置換してもよい。具体例には、ピロリジノエトキシ、ピペリジノエトキシ、およびピペラジノエトキシがある。

【0096】

R^aが結合であり、R^bがC₁-₈ヒドロカルビル基である場合、ヒドロカルビル基R^a R^bの例は前記の通りである。ヒドロカルビル基には飽和基、例えばシクロアルキルおよびアルキルがあり、このような基の具体例としてはメチル、エチル、およびシクロプロピルがある。ヒドロカルビル（例えば、アルキル）基は、ここで定義されている様々な基および原子により置換しうる。置換アルキル基の例としては、フッ素および塩素のような1以上のハロゲン原子（具体例として、プロモエチル、クロロエチル、およびトリフルオロメチルがある）、またはヒドロキシ（例えば、ヒドロキシメチルおよびヒドロキシエチル）、C₁-₈アシリルオキシ（例えば、アセトキシメチルおよびベンジルオキシメチル）、アミノおよびモノおよびジアルキルアミノ（例えば、アミノエチル、メチルアミノエチル、ジメチルアミノメチル、ジメチルアミノエチル、およびtert-ブチルアミノメチル）、アルコキシ（例えば、C₁-₂アルコキシ、例えばメトキシエチルの場合のようなメトキシ）および環式基（例えば、前記のようなシクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、および非芳香族ヘテロ環式基）により置換されたアルキル基がある。

10

【0097】

環式基により置換されたアルキル基の具体例は、環式基が飽和環式アミン、例えばモルホリン、ピペリジン、ピロリジン、ピペラジン、C₁-₄アルキルピペラジン、C₃-₇シクロアルキルピペラジン、テトラヒドロピラン、またはテトラヒドロフランであり、アルキル基がC₁-₄アルキル基、更に典型的にはC₁-₃アルキル基、例えばメチル、エチル、またはn-プロピルであるものである。環式基により置換されたアルキル基の具体例としては、ピロリジノメチル、ピロリジノプロピル、モルホリノメチル、モルホリノエチル、モルホリノプロピル、ピペリジニルメチル、ピペラジノメチルおよびここで定義されているそれらのN 置換形がある。

20

【0098】

アリール基およびヘテロアリール基により置換されたアルキル基の具体例としては、ベンジルおよびピリジルメチル基がある。

30

【0099】

R^aがSO₂NR^cである場合、例えばR^bは、水素または場合により置換されたC₁-₈ヒドロカルビル基、または炭素環式またはヘテロ環式基である。R^aがSO₂NR^cであるR^a R^bの例には、アミノスルホニル、C₁-₄アルキルアミノスルホニル、およびジC₁-₄アルキルアミノスルホニル基、およびピペリジン、モルホリン、ピロリジンまたは場合によりN 置換されたピペラジン、例えばN-メチルピペラジンのような環式アミノ基から形成されるスルホンアミドがある。

【0100】

R^aがSO₂である基R^a R^bの例には、アルキルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、およびアリールスルホニル基、特に単環式アリールおよびヘテロアリールスルホニル基がある。具体例としては、メチルスルホニル、フェニルスルホニル、およびトルエンスルホニルがある。

40

【0101】

R^aがNR^cである場合、R^bは、例えば、水素または場合により置換されたC₁-₈ヒドロカルビル基、または炭素環式またはヘテロ環式基である。R^aがNR^cであるR^a R^bの例には、アミノ、C₁-₄アルキルアミノ（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、tert-ブチルアミノ）、ジC₁-₄アルキルアミノ（例えば、ジメチルアミノおよびジエチルアミノ）およびシクロアルキルアミノ（例えば、シクロプロピルアミノ、シクロペンチルアミノ、およびシクロヘキシルアミノ）がある。

50

【0102】

A、E、G、J¹、J²およびR¹～R¹の具体的な態様および優先度

式(I)および(Ia)において、J²～J¹は基N=CHまたは基R¹aNCOである。

【0103】

一つの好ましい態様において、J²～J¹は基N=CNであり、そのため式(I)の化合物はキナゾリノン類である。

【0104】

他の態様において、J²～J¹は基R¹aNCOであり、ここでR¹aは水素、C₁～₆ヒドロカルビル(ハロゲン、ヒドロキシ、またはC₁～₂アルコキシによって場合により置換されていてもよい)、CONHR⁸、NH₂、NHCOR¹⁰、およびNHC₁～₃NHR¹⁰から選択される。

【0105】

更に典型的には、R¹aは水素およびC₁～₃飽和ヒドロカルビルから、更に具体的には水素、メチル、およびエチルから選択される。好ましくはR¹aは水素およびメチルから選択され、更に好ましくは水素である。

【0106】

GはOHまたはNR⁵R⁶である。化合物の一つの具体的な群において、GはNR⁵R⁶である。化合物の他の具体的な群において、GはOHである。

【0107】

Aは結合であり、R⁴およびR⁴aは存在しないか、あるいはAは1～7の炭素原子を含有する飽和炭化水素リンカー基であり、前記リンカー基はEとGとの間ににおいて5原子の最大鎖長を有する。

【0108】

化合物の1サブグループにおいて、Aは1～7の炭素原子を含有する飽和炭化水素リンカー基であり、前記リンカー基はEとGとの間ににおいて5原子の最大鎖長を有する。部分G、R⁴、R⁴a、およびEは各々、基Aにおいていかなる位置に結合してもよい。

【0109】

式(I)における一つの態様において、部分A～Eは環Qと、基Gの窒素原子または酸素原子との間ににおいて2原子の最少鎖長を有する。

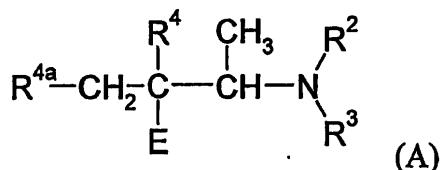
【0110】

式(Ia)において、部分A～Eは環Qと、基Gの窒素原子との間ににおいて2原子の最少鎖長を有する。

【0111】

ここで用いられている“最大鎖長”および“最少鎖長”という用語は、問題の2部分間に直接存在する原子の数に関し、鎖中の分岐または存在しうる水素原子について考慮しない。例えば、下記構造Aにおいて：

【化6】

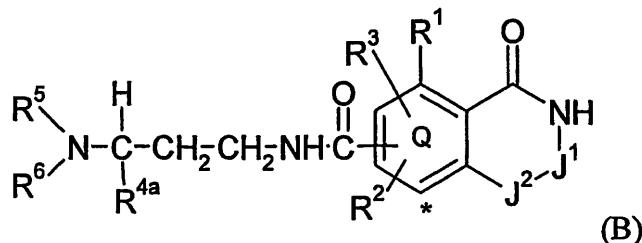


EとNR⁵R⁶との鎖長は2原子である。

【0112】

下記構造(B)において、環Qと、基NR⁵R⁶の窒素原子との鎖長は5原子である：

【化7】



【0113】

10

前記リンカー基は、EとGとの間において4原子、更に典型的には3原子の最大鎖長を有していることが好ましい。

【0114】

R⁴^aが基R⁹である場合、リンカー基は典型的にはR⁹と、Gとの間において4原子（例えば3原子以下、例えば1、2、または3）、更に好ましくは3原子の最大鎖長を有している。

【0115】

化合物の一つの具体的な群において、リンカー基はR⁹と、Gとの間において3原子の鎖長、およびEと、Gとの間において3または4原子（好ましくは、3原子）の鎖長を有する。

20

【0116】

リンカー基における炭素原子の一つは、場合により酸素原子または窒素原子により置き換える。

【0117】

窒素原子または酸素原子が存在している場合、窒素原子または酸素原子と、G基は少なくとも二つの介在炭素原子において離されていることが好ましい。

【0118】

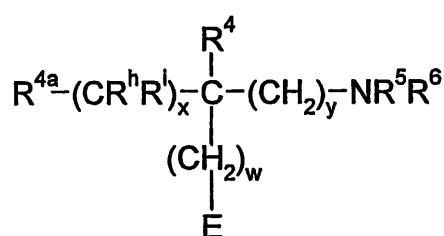
式(I)に属する化合物の一つの具体的な群において、基Eへ直接結合されているリンカー原子は炭素原子であり、リンカー基Aは全炭素骨格を有している。

30

【0119】

一態様において、例えば、リンカー基AはR⁴、R⁴^a、E、およびNR⁵R⁶と一緒にあって、下記構造を有することがある：

【化8】



40

上記式中、R^hおよびRⁱは同一であるかまたは異なり、各々が水素、メチル、およびフッ素から選択され、wは0または1、xは0~3、およびyは0~3であるが、但しR⁴における炭素原子の数に加えられたw、x、およびyの合計は7を超えず、R⁴は水素またはC₁~₄アルキルである、またはR⁴およびR⁵は、部分R⁴-C-(CH₂)_y-NR⁵R⁶が4~7員環を形成するように結合されている。

【0120】

リンカー基Aの炭素原子はオキソ、フッ素、およびヒドロキシから選択される1以上の置換基を場合により有しているが、但しヒドロキシ基およびオキソ基はG基に対して1位の炭素原子には位置しない。典型的には、ヒドロキシ基が存在する場合、G基に対して1位に位置する。一般的に、ヒドロキシ基は1以下において存在する。フッ素原子が存在す

50

る場合には、それらは例えばジフルオロメチレンまたはトリフルオロメチル基に存在する。

【0121】

本発明の一つの態様において、フッ素原子はリンカー基Aに存在しない。

【0122】

本発明の他の態様において、ヒドロキシ基はリンカー基Aに存在しない。

【0123】

別の態様において、オキソ基はリンカー基Aに存在しない。

【0124】

式(I)の化合物の一群では、ヒドロキシ基もフッ素原子もリンカー基Aに存在せず、
10 例えればリンカー基Aは非置換である。

【0125】

好ましくは、リンカー基Aの炭素原子が窒素原子により置き換えられる場合、基Aは2以上
のヒドロキシ置換基を有さず、更に好ましくはヒドロキシ置換基を有しない。

【0126】

インビオ代謝分解に対する化合物の感受性を変えるために、リンカー基AはG基へ結合
された炭素原子において分岐立体配置を有しうる。例えば、G基へ結合された炭素原子は
一対のgemジメチル基と結合されうる。

【0127】

本発明の化合物の他のサブグループにおいて、Aは結合であり、R⁴およびR^{4a}は存在
20 しない。

【0128】

本発明の化合物の好ましい群において、GはNR⁵R⁶であり、R⁵およびR⁶は、水素、
素、基R⁹、およびハロゲン、C₁~₂アルコキシ、または基R⁹によって場合により置
換されたC₁~₄ヒドロカルビル(例えば、飽和ヒドロカルビル)から各々選択され、
またはNR⁵R⁶は、4~7環員を有して場合によりOおよびNから選択される第二のヘテ
ロ原子環員を含有する飽和单環ヘテロ環式基を形成している。

【0129】

本発明の化合物の一群において、R⁵およびR⁶は独立して水素および飽和C₁~₄ヒ
ドロカルビルから選択される。典型的には、ヒドロカルビル基はアルキル基、更に一般的
にはC₁、C₂、またはC₃アルキル基、例えばメチル基である。化合物の一つの具体的
なサブグループにおいて、R⁵およびR⁶は独立して水素およびメチルから選択され、その
ためNR⁵R⁶にはアミノ、メチルアミノ、またはジメチルアミノ基がある。更に具体的
には、NR⁵R⁶はアミノ基である。

【0130】

化合物の他の群において、R⁵およびR⁶とそれらが結合されている窒素原子とが一緒
になって、4~7環員を有して場合によりOおよびNから選択される第二のヘテロ原子環
員を含有する飽和单環ヘテロ環式基を形成する。

【0131】

飽和单環式環はアゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、またはアゼパン環のようなアザ
シクロアルキル基でもよく、このような環は典型的には非置換である。一方、飽和单環式
環はOおよびNから選択される追加のヘテロ原子を含有してもよく、このような基の例に
はモルホリンおよびピペラジンがある。追加のN原子が環に存在している場合、これはNH基
またはNC₁~₄アルキル基、例えばNメチル、Nエチル、Nプロピル、またはNイソプロ
ピル基の一部を形成しうる。

【0132】

本発明の化合物の他のサブグループにおいて、R⁵およびR⁶のうち一方は、それらが
結合されている窒素原子と、R⁴と、リンカー基Aからの1以上の原子とが一緒になって
、4~7環員を有して場合によりOおよびNから選択される第二のヘテロ原子環員を含有
する飽和单環ヘテロ環式基を形成している。このような基は典型的には非置換である。

10

20

30

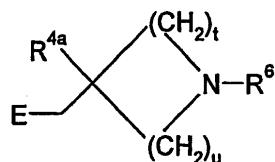
40

50

【0133】

このような化合物の例としては、 R^4 、 NR^5R^6 、およびAが下記式のユニットを形成している化合物がある：

【化9】



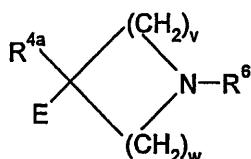
10

式中、tおよびuは各々0、1、2、または3であるが、但し t および u の合計は2~5、例えば2~4の範囲内、好ましくは4である。

【0134】

このような化合物の別の例としては、 R^4 、 NR^5R^6 、およびAが下記式の基を形成している化合物がある：

【化10】



20

式中、vおよびwは各々0、1、2、または3であるが、但し v および w の合計は2~5の範囲内である。このような化合物の具体例は、vおよびwが双方とも2であるものである。

【0135】

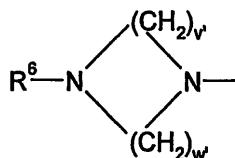
化合物の別の群において、 R^5 および R^6 のうち一方は、それらが結合されている窒素原子と、 R^7 または R^8 と、介在する基AおよびEの原子とが一緒にになって、4~7環員を有して場合によりOおよびNから選択される第二のヘテロ原子環員を含有する飽和单環ヘテロ環式基を形成している。このような基は典型的には非置換である。

30

【0136】

このような化合物の例としては、 NR^5R^6 、 R^8 、E、およびAが下記式の基を形成している化合物がある：

【化11】



式中、vおよびwは各々2または3であるが、但し v および w の合計は4~5の範囲内である。

40

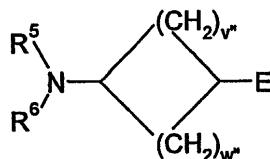
【0137】

化合物の他のサブグループにおいて、 R^4 および R^{4a} と、基Aの原子または介在する基Aの原子とが一緒にになって、4~7環員を有して場合によりOおよびNから選択される第二のヘテロ原子環員を含有する飽和单環ヘテロ環式基を形成している。このような基は典型的には非置換である。

【0138】

このような化合物の例は、 R^4 、 R^{4a} 、 R^8 、およびAが下記式の基を形成している化合物である：

【化12】



式中、 v および w は各々 0、1、2、または 3 であるが、但し v および w の合計は 1 ~ 5 の範囲内である。

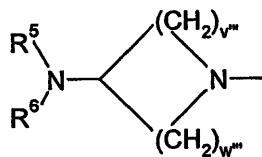
【0139】

化合物の他の群において、 R^4 は、 R^7 または R^8 と、介在する基 A および E の原子とが一緒にになって、4 ~ 7 環員を有して場合により O および N から選択される第二のヘテロ原子環員を含有する飽和单環ヘテロ環式基を形成している。このような基は典型的には非置換である。

【0140】

このような化合物の例は、 R^4 、 R^8 、E、 NR^5R^6 、および A が下記式の基を形成している化合物である：

【化13】

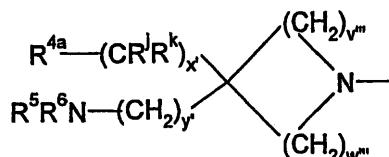


式中、 v および w は各々 0、1、2、または 3 であるが、但し v および w の合計は 2 ~ 5 の範囲内である。

【0141】

このような化合物の別の例は、 R^4 、 R^8 、E、および A が下記式の基を形成している化合物である：

【化14】



式中、 v および w は各々 0、1、2、または 3 であるが、但し v および w の合計は 2 ~ 5 の範囲内であり、 y は 0、1、または 2、および x は 0、1、または 2 であり、 R^j および R^k は同一であるかまたは異なり、各々が水素、メチル、およびフッ素から選択される。

【0142】

好ましくは、 x および y は各々独立して 0 または 1 であり、一つの具体的な態様において x および y は双方とも 1 である。

【0143】

部分 A E の具体例が、基 R^4 、 R^{4a} および G への結合点と一緒に、下記表 1 において示されている。キナゾリノン基との結合点は、星印により表 1 において式中に示されている。

表 1 :

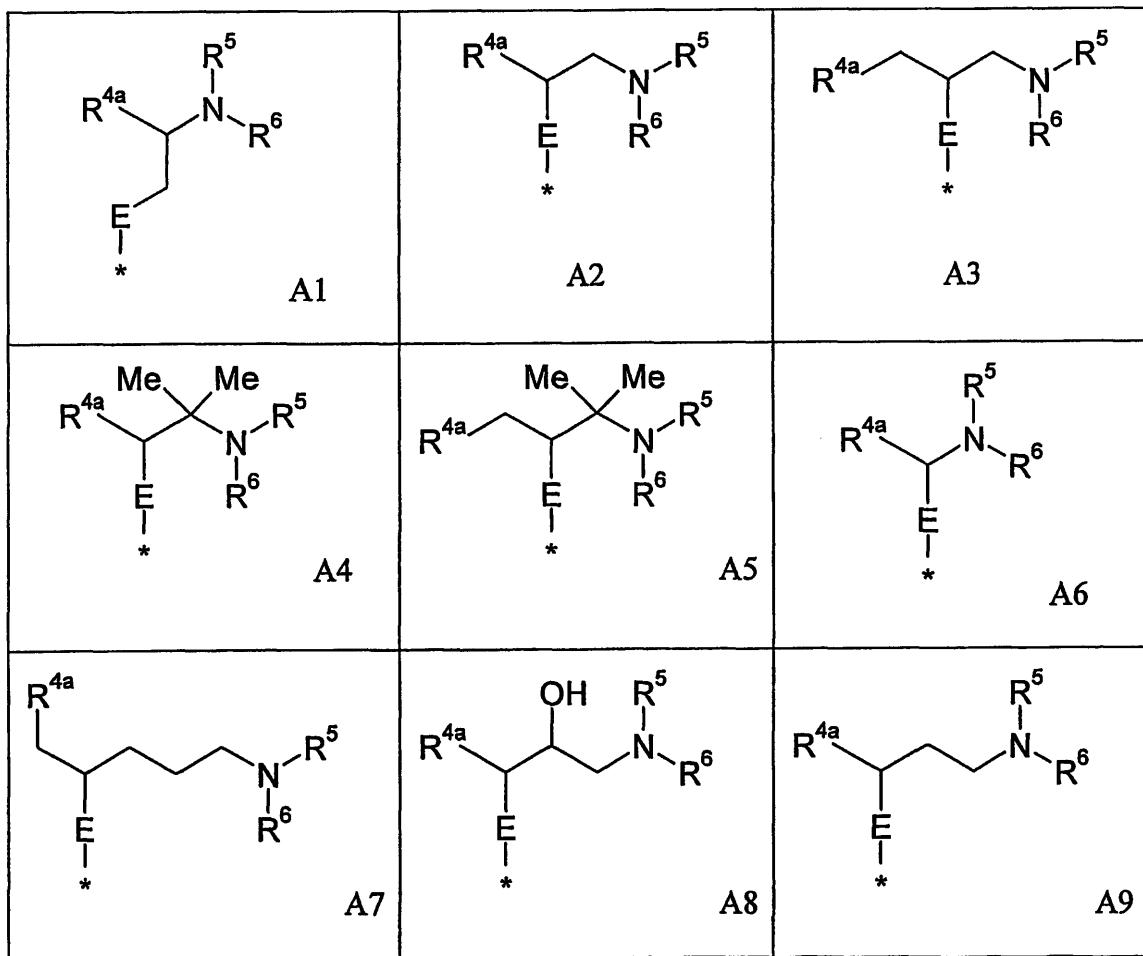
10

20

30

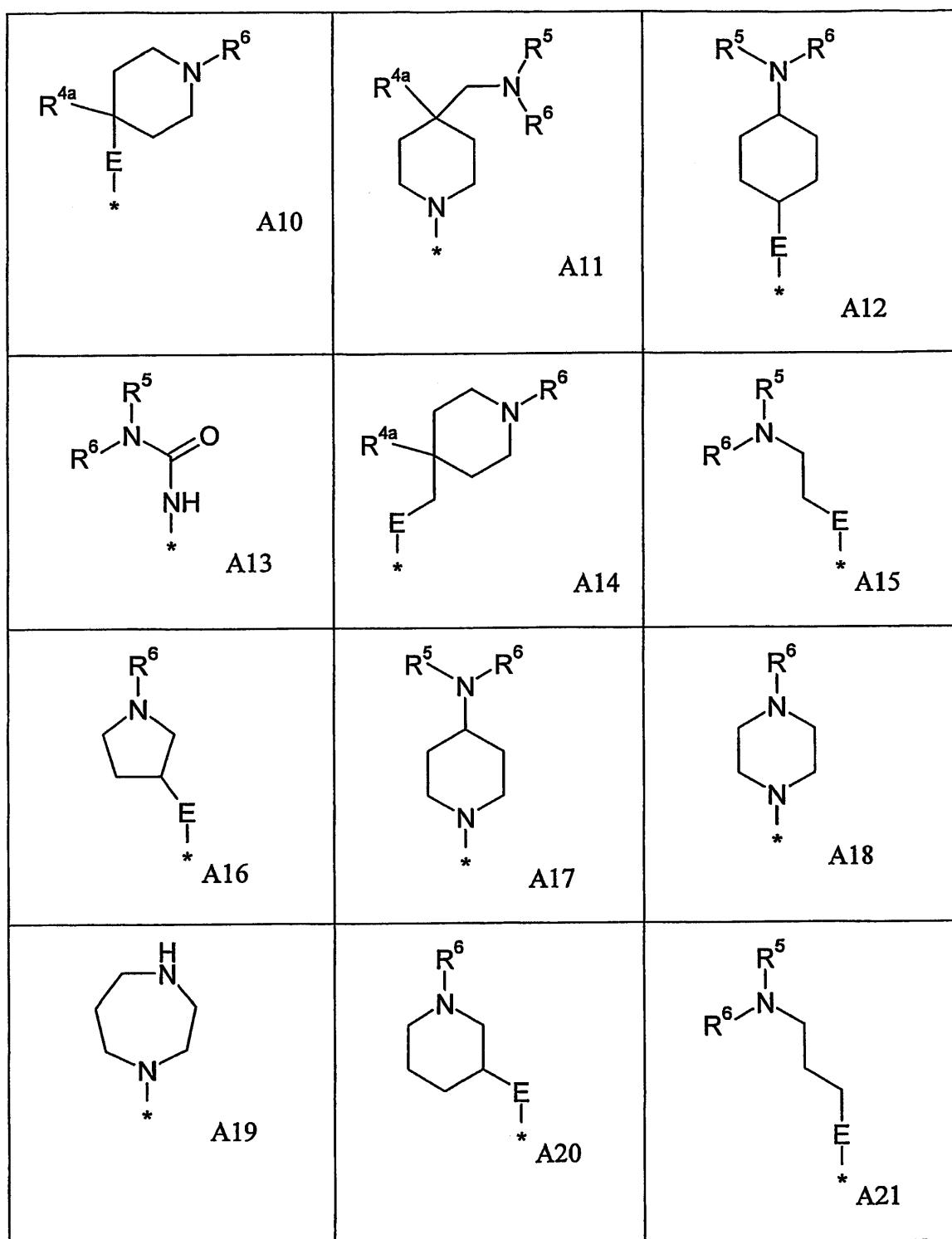
40

【化15】



10

20

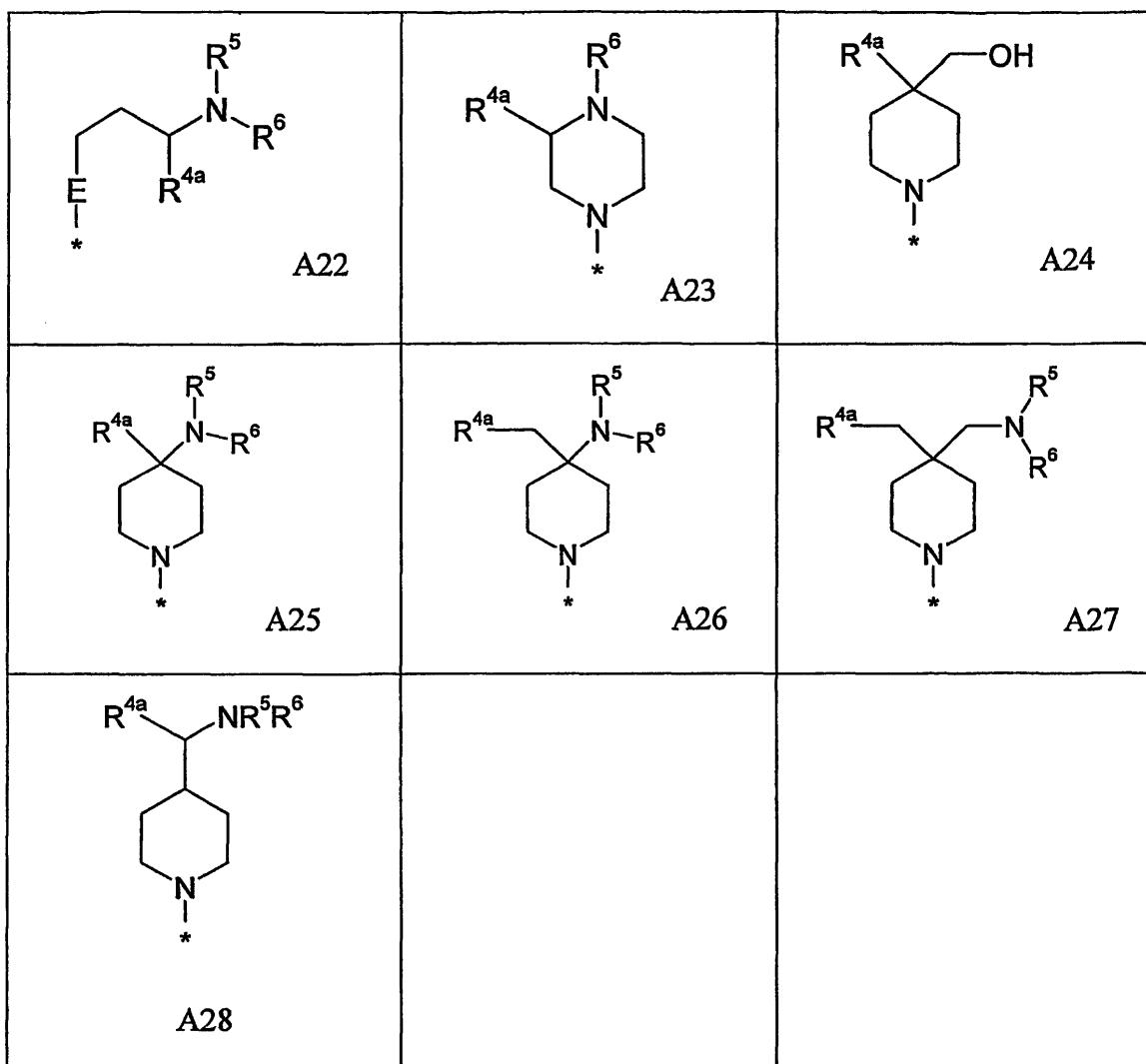


10

20

30

40



【0144】

式A11、A17、A18、A19、A23、およびA24において基Eは環式構造の一部を形成し、式A13において基Eは尿素基の一部を形成する。 30

【0145】

好み基の1サブセットには、A9、A10、A11、およびA14がある。

【0146】

好み基の他のサブセットには、A9、A10、A11、A14、およびA27がある。

【0147】

基R⁴は水素およびC₁~₄アルキルから選択される。一つの態様において、R⁴は水素である。他の態様において、R⁴はメチルである。

【0148】

基R^{4a}は水素、C₁~₄アルキル、および基R⁹から選択され、ここでR⁹は前記と同義である。 40

【0149】

化合物の1サブグループにおいて、R^{4a}は基R⁹である。

【0150】

化合物の他のサブグループにおいて、R^{4a}は水素またはC₁~₄アルキルである。

【0151】

R^{4a}が基R⁹である場合、炭素環式基またはヘテロ環式基は一般的優先度および定義と題された項目において示されるこのような基のリストから選択される。

【0152】

10

20

40

50

一つの態様において、炭素環式基またはヘテロ環式基はアリールまたはヘテロアリール基である。

【0153】

このように、 R^9 は単環式でもまたは二環式でもよく、一つの具体的な態様において単環式である。単環式アリールおよびヘテロアリール基の具体例は、2以下の窒素環員を含有する6員アリールおよびヘテロアリール基と、O、S、およびNから選択される3以下のヘテロ原子環員を含有する5員ヘテロアリール基である。

【0154】

このような基の例としてフェニル、ナフチル、チエニル、フラン、ピリミジン、およびピリジンがあり、フェニルが現在好ましい。

10

【0155】

アリールまたはヘテロアリール基 R^9 は非置換であるか、または5以下の置換基により置換され、置換基の例は前記基 R^{11} において掲載されたものである。具体的な置換基としては、ヒドロキシ、 C_{1-4} アシルオキシ、フッ素、塩素、臭素、トリフルオロメチル、シアノ、各々が C_{1-2} アルコキシ、またはヒドロキシによって場合により置換された C_{1-4} ヒドロカルビルオキシおよび C_{1-4} ヒドロカルビル、 C_{1-4} アシルアミノ、ベンゾイルアミノ、ピロリジノカルボニル、ピペリジノカルボニル、モルホリノカルボニル、ピペラジノカルボニル、N、O、およびSから選択される1または2のヘテロ原子を含有する5および6員ヘテロアリール基（前記ヘテロアリール基は1以上の C_{1-4} アルキル置換基によって場合により置換される）、フェニル、ピリジル、およびフェノキシがあり、ここで前記フェニル、ピリジル、およびフェノキシ基は、 C_{1-2} アシルオキシ、フッ素、塩素、臭素、トリフルオロメチル、シアノ、各々がメトキシまたはヒドロキシによって場合により置換された C_{1-2} ヒドロカルビルオキシおよび C_{1-2} ヒドロカルビルから選択される一、二、または三つの置換基によって場合により各々置換される。

20

【0156】

5以下の置換基が存在しうるが、更に典型的には0、1、2、3、または4の置換基、好ましくは0、1、2、または3、更に好ましくは0、1、または2つが存在している。

【0157】

一つの態様において、基 R^9 は非置換であるか、あるいはヒドロキシ、 C_{1-4} アシルオキシ、フッ素、塩素、臭素、トリフルオロメチル、シアノ、各々が C_{1-2} アルコキシまたはヒドロキシによって場合により置換された C_{1-4} ヒドロカルビルオキシおよび C_{1-4} ヒドロカルビルから選択される5以下の置換基により置換される。

30

【0158】

他の態様において、基 R^9 はフッ素、塩素、トリフルオロメチル、メチル、およびメトキシから選択される1または2の置換基を有しうる。 R^9 がフェニル基である場合、置換基組合せの具体例にはモノクロロフェニルおよびジクロロフェニルがある。

【0159】

R^9 が6員アリールまたはヘテロアリール基である場合、置換基は有利には6員環においてパラ位に存在しうる。置換基がパラ位に存在する場合、それは例えばフッ素原子より大きさが大きくてよい。

40

【0160】

基Eは $C\text{ONR}^7$ 、 $NR^7\text{CO}$ 、 $C(R^8)=C(R^8)$ 、 $(X)_m(CR^8R^{8a})_n$ から選択される結合原子または基であり、ここでXはO、S、および NR^7 から選択され、mおよびnは各々0または1であるが、但し m および n の合計は1または2である。基Eの前記リストにおいて、各基の左手側は部分Aに結合され、一方各基の右手側はベンゼン環Qに結合されている。

【0161】

一つの態様において、Eは $C\text{ONR}^7$ および $NR^7\text{CO}$ から選択される。好ましい化合物の一群は、 R^7 が水素である群である。

【0162】

50

E が $(X)_m (CR^8R^{8a})_n$ である場合、m が 0 であれば E は CR^8R^{8a} であり、または n が 0 であれば E は X であり、m および n が各々 1 であれば E は XCR^8R^{8a} である。

【0163】

他の態様において、E は NH である。

【0164】

別の態様において、E は O である。

【0165】

更に別の態様において、E は CH₂ である。

【0166】

他の態様において、E は CH = CH、好ましくはトランス CH = CH である。

10

【0167】

R¹、R^{1a}、R²、および R³ は各々独立して水素、ハロゲン、C₁~₆ ヒドロカルビル（ハロゲン、ヒドロキシ、または C₁~₂ アルコキシによって場合により置換されていてもよい）（例えば、飽和ヒドロカルビル）、シアノ、CONH₂、CONHR⁸、CF₃、NH₂、NHCOR¹⁰、および NHCONHR¹⁰ から選択される。

【0168】

更に典型的には、R¹ は水素、塩素、フッ素、C₁~₃ 飽和ヒドロカルビル、シアノ、CF₃、および CONH₂ から、更に具体的には水素、塩素、フッ素、メチル、シアノ、および CF₃ から選択される。一つの態様において、R¹ は水素である。

20

【0169】

更に典型的には、R² および R³ は各々独立して水素、ハロゲン、C₁~₅ 飽和ヒドロカルビル、シアノ、CF₃、CONH₂、CONHR⁸、および NH₂ から選択される。例えば、R² および R³ は水素、ハロゲン、C₁~₅ 飽和ヒドロカルビル、シアノ、および CF₃、更に典型的には水素、塩素、フッ素、C₁~₃ 飽和ヒドロカルビル、シアノ、および CF₃ から選択される。一つの態様において、R² および R³ の一方または双方は水素である。

【0170】

本発明の具体的態様において、R¹、R²、および R³ は各々水素である。

30

【0171】

式(I)において、R⁴ は水素、ハロゲン、C₁~₅ 飽和ヒドロカルビル、シアノ、および CF₃ から選択される。R⁴ に関して好ましいものには水素およびメチルがある。

【0172】

基 R¹⁰ は、存在する場合、ここで定義されているように場合により各々置換されたフェニルおよびベンジルから選択される。具体的な基 R¹⁰ は、非置換であるか、あるいはアミノ、置換アミノ、カルボン酸、またはスルホン酸基を有するアルキルまたはアルコキシ基のような溶解基により置換された、フェニルおよびベンジル基である。溶解基の具体例としては、アミノ C₁~₄ アルキル、モノ C₁~₂ アルキルアミノ C₁~₄ アルキル、ジ C₁~₂ アルキルアミノ C₁~₄ アルキル、アミノ C₁~₄ アルコキシ、モノ C₁~₂ アルキルアミノ C₁~₄ アルコキシ、ジ C₁~₂ アルキルアミノ C₁~₄ アルコキシ、ピペリジニル C₁~₄ アルキル、ピペラジニル C₁~₄ アルキル、モルホリニル C₁~₄ アルキル、ピペリジニル C₁~₄ アルコキシ、ピペラジニル C₁~₄ アルコキシ、およびモルホリニル C₁~₄ アルコキシがある。

40

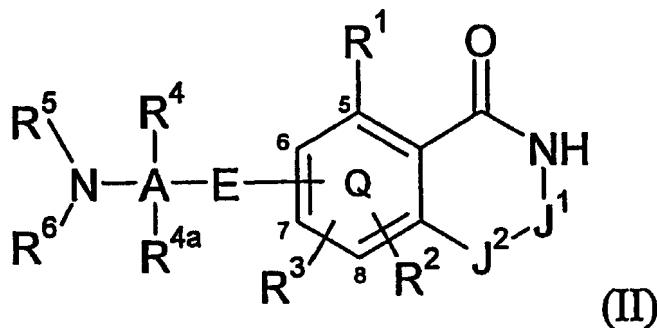
【0173】

基 R⁵R⁶N A (R⁴) (R^{4a}) E はキナゾリノン基の 6、7、または 8 位のいずれかに結合される。

【0174】

式(I)および(Ia)に属する化合物の 1 サブグループは、下記式(II)の化合物、その塩、その溶媒和物、その互変異性体、またはその N オキシドの群である。：

【化16】

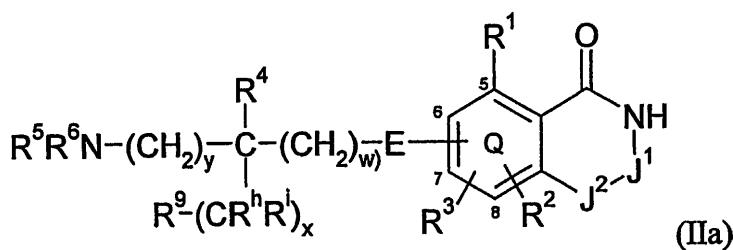


10

【0175】

式(II)には下記式(IIa)の化合物が属する:

【化17】



20

上記式中、 R^4 および R^5 は同一であるかまたは異なり、各々が水素、メチル、およびフッ素から選択され、 w は 0 または 1、 x は 0 ~ 3、および y は 0 ~ 3 であるが、但し R^4 における炭素原子の数に加えられた w 、 x 、および y の合計は 7 を超えない、 R^4 は水素または C_1 ~ C_4 アルキルであり、または R^4 および R^5 は部分 R^4 C $(CH_2)_y$ NR^5R^6 が飽和 4 ~ 7 員環を形成するように結合され、 E 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^9 、および J^2 、 J^1 は前記と同義である。

【0176】

式(IIa)の一つの態様において、 R^4 および R^5 は結合されていない。この態様において:

R^4 は、好ましくは水素またはメチルである(更に好ましくは水素である)、および / または

w は、好ましくは 0 または 1 であり、および / または

x は、好ましくは 0、1、または 2、更に好ましくは 0 または 1 であり、および / または

y は、好ましくは 0、1、または 2、更に好ましくは 1 または 2 であり、および / または

E は、 $C=ONR^7a$ 、 NR^7aCO 、 $C(R^8b)=C(R^8b)$ 、 NR^7a 、および O から選択され、ここで R^7a および R^8a は水素およびメチルから各々選択され、更に好ましくは各々水素であり、 E の具体例は $C=ONH$ 、 $NHCO$ 、 NH 、 O 、および $CH=CH$ (例えば、トランス $CH=CH$) である。

【0177】

式(IIa)の他の態様において、 R^4 および R^5 は、部分 R^4 C $(CH_2)_y$ NR^5R^6 が 4 ~ 7 員環を形成するように結合されている。この態様において:

飽和 4 ~ 7 員環は、好ましくは、典型的には基 NR^5R^6 の窒素原子である单一のヘテロ原子のみを含有する 5 または 6 員環(更に好ましくは 6 員環)であり、および / または

好ましくは R^4 および R^5 は一緒に結合して基 $(CH_2)_v$ を形成し、ここで v は 1、2、または 3 および y は 1、2、または 3 であるが、但し v および y の合計は 5 を超えず(更に典型的には 4 を超えない)、更に好ましくは v および y は双方とも 2 あり

40

50

、および／または

飽和環はメチルのような1以上のC₁～₄アルキル基によって場合により置換されているが、更に好ましくは非置換であり、および／または

EはCONR^{7a}、NR^{7a}CO、C(R^{8b})=C(R^{8b})、NR^{7a}、およびOから選択され、ここでR^{7a}およびR^{8b}は水素およびメチルから各々選択され、更に好ましくは各々水素である。

【0178】

式(IIa)と前記および他の箇所におけるその態様の各々において、以下が好ましい：

J² J¹は基N=CHであり、および／または

基Eは、好ましくは環Qにおいて7と番号付けされた炭素原子に結合され、および／または

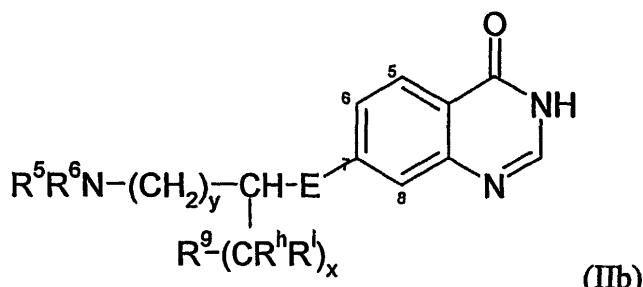
R¹、R^{1a}（存在すれば）、R²、およびR³は同一であるかまたは異なり、各々が水素、メチル、塩素、およびフッ素から選択され、更に好ましくは各々が水素であり、および／または

R⁴およびR⁵が結合して環を形成していない場合、基NR⁵R⁶はアミノ、メチルアミノ、およびジメチルアミノから選択され、更に好ましくはメチルアミノまたはアミノであり、R⁴およびR⁵が結合して環を形成している場合、NR⁶はNHまたはN-メチルである。

【0179】

式(IIa)に属する化合物の一つの具体的サブグループは下記式(IIb)により表わされる：

【化18】

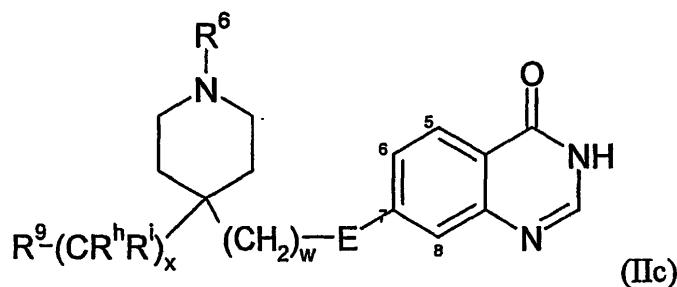


上記式中、R⁵、R⁶、R⁹、R^h、Rⁱ、x、およびyは前記と同義である。

【0180】

式(IIa)に属する化合物の他の具体的サブグループは下記式(IIc)により表わされる：

【化19】



上記式中、R⁶、R⁹、R^h、Rⁱ、x、およびwは前記と同義である。

【0181】

式(IIc)において、xは典型的には0または1である。一つの態様において、xは0である。他の態様において、xは1である。xが1である場合、R^hおよびRⁱは各々水素、フッ素、またはメチルである。一つの態様において、R^hおよびRⁱは各々水素である。

【0182】

10

20

30

40

50

整数 w は典型的には 0 または 1 である。E が $\text{CH} = \text{CH}$ または CONH であり、アミド基の窒素原子がキナゾリノン環に結合されている場合、 w は好ましくは 0 である。E が O または NH である場合、 w は好ましくは 1 である。

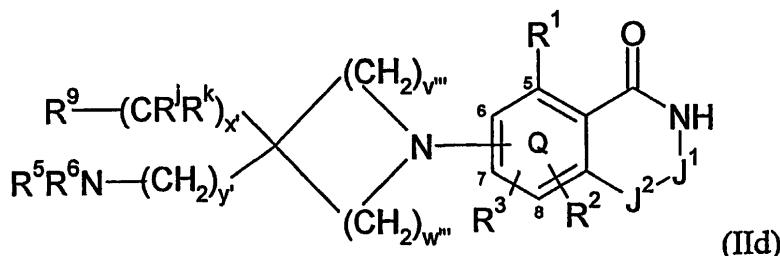
【0183】

部分 R^6 は典型的には水素またはメチルである。一つの態様において、 R^6 は水素である。

【0184】

式 (II) には下記式 (II d) の化合物も属する：

【化20】



式中、 v および w は各々 0、1、2、または 3 であるが、但し v および w の合計は 2 ~ 5 の範囲内であり、 y は 0、1、または 2、および x は 0、1、または 2 であり、 R^j および R^k は同一であるかまたは異なり、各々が水素、メチル、およびフッ素から選択される。

【0185】

式 (II d) において：

好ましくは、 x および y は各々独立して 0 または 1 であり、一つの具体的な態様において x および y は双方とも 1 であり、および / または

好ましくは、 v および w のうち一方は 1 または 2 であり、 v および w のうち他方は 2 であり、更に好ましくは v および w の双方が 2 であり、および / または

好ましくは、部分 $(\text{CH}_2)_v$ および $(\text{CH}_2)_w$ を含有する環の窒素原子は、環 Q において 7 と番号付けされた炭素原子に結合され、および / または

典型的には J^2 J^1 は基 $\text{N} = \text{CH}$ であり、および / または

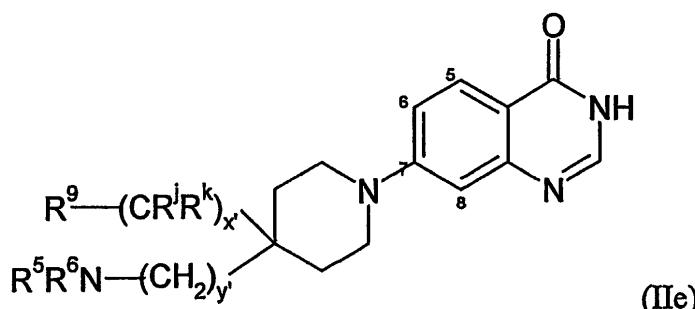
典型的には R^1 、 R^1^a (存在すれば)、 R^2 、および R^3 は同一であるかまたは異なり、各々が水素、メチル、塩素、およびフッ素から選択され、更に好ましくは各々が水素であり、および / または

基 N^5R^6 は典型的にはアミノ、メチルアミノ、およびジメチルアミノから選択され、更に好ましくはメチルアミノまたはアミノである。

【0186】

式 (II d) に属する化合物の 1 サブグループは下記式 (II e) により表わされる：

【化21】



上記式中、 R^5 、 R^6 、 R^9 、 x 、 y 、 R^j 、および R^k は前記と同義である。好ましくは、 x および y は各々独立して 0 または 1 である。一つの態様において、 x は 0 および y は 1 である。他の態様において、 x は 1 および y は 0 である。別の態様

において、 x は 1 および y は 1 である。更に別の態様において、 x および y は双方とも 0 である。

【0187】

式 (IIa) ~ (IIe) およびそれらの態様において、基 R^9 は好ましくは場合により置換されたアリールまたはヘテロアリール基、典型的には 5 または 6 環員の単環式アリールまたはヘテロアリール基であり、具体的なアリールおよびヘテロアリール基は、場合により置換されたフェニル、ピリジル、フラニル、およびチエニル基であり、場合により置換されたフェニル基が特に好ましい。

【0188】

前記アリールまたはヘテロアリール基 R^9 は非置換であるか、または 5 以下の置換基により置換され、置換基の例は前記基 R^{1-1} において掲載されたものである。具体的な置換基としては、ヒドロキシ、 C_{1-4} アシルオキシ、フッ素、塩素、臭素、トリフルオロメチル、シアノ、各々が C_{1-2} アルコキシ、またはヒドロキシによって場合により置換された C_{1-4} ヒドロカルビルオキシおよび C_{1-4} ヒドロカルビル、 C_{1-4} アシルアミノ、ベンゾイルアミノ、ピロリジノカルボニル、ピペリジノカルボニル、モルホリノカルボニル、ピペラジノカルボニル、N、O、および S から選択される 1 または 2 のヘテロ原子を含有する 5 および 6 員ヘテロアリール基（前記ヘテロアリール基は 1 以上の C_{1-4} アルキル置換基によって場合により置換される）、フェニル、ピリジル、およびフェノキシがある。（前記フェニル、ピリジル、およびフェノキシ基は、 C_{1-2} アシルオキシ、フッ素、塩素、臭素、トリフルオロメチル、シアノ、各々がメトキシまたはヒドロキシによって場合により置換された C_{1-2} ヒドロカルビルオキシおよび C_{1-2} ヒドロカルビルから選択される一、二、または三つの置換基によって場合により各々置換される）

【0189】

5 以下の置換基が存在しうるが、更に典型的には 0、1、2、3、または 4 の置換基、好ましくは 0、1、2、または 3、更に好ましくは 0、1、または 2 つが存在している。

【0190】

一態様において、基 R^9 は非置換であるか、あるいはヒドロキシ、 C_{1-4} アシルオキシ、フッ素、塩素、臭素、トリフルオロメチル、シアノ、各々が C_{1-2} アルコキシまたはヒドロキシによって場合により置換された C_{1-4} ヒドロカルビルオキシおよび C_{1-4} ヒドロカルビルから選択される 5 以下の置換基により置換される。

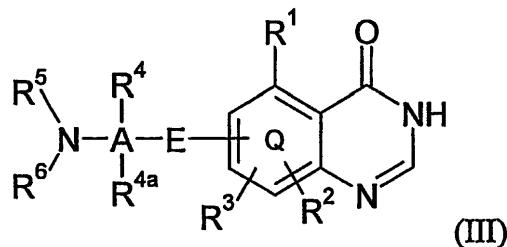
【0191】

他の態様において、基 R^9 はフッ素、塩素、トリフルオロメチル、メチル、およびメトキシから選択される 1 または 2 の置換基を有しうる。 R^9 がフェニル基である場合、置換基組合せの具体例にはモノクロロフェニル（例えば、4-クロロフェニル）およびジクロロフェニル（例えば、3,4-ジクロロフェニル）がある。

【0192】

式 (II) に属する化合物の他のサブグループは、 J^2 J^1 が基 $N = C H$ である化合物であって、下記式 (III) の化合物、その塩、その溶媒和物、その互変異性体、またはその N オキシドの群である。：

【化 22】



【0193】

式 (III)において、好ましい化合物には、部分 $R^5 R^6 N A (R^4) (R^{4a}) E$ がキナゾリノン環の 7 位に結合されているもの、即ち下記式 (IV) の化合物、その塩、

10

20

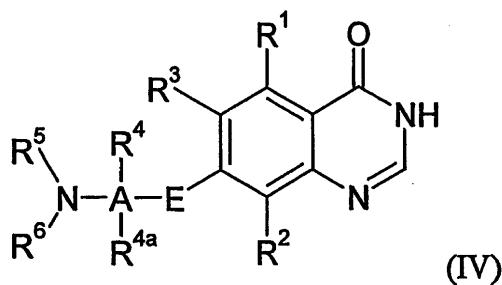
30

40

50

その溶媒和物、その互変異性体、またはそのN-オキシドがある：

【化23】

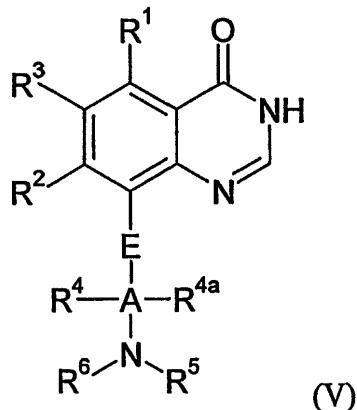


10

【0194】

式(III)の化合物の他のサブグループは、J² J¹ が基N = C Hであり、部分R⁵ R⁶ N A (R⁴) (R^{4a}) E がキナゾリノン環の8位に結合され、Aが結合以外である化合物の群である。このような化合物は下記式(V)を有し、その塩、その溶媒和物、その互変異性体、またはそのN-オキシドである：

【化24】



20

【0195】

サブグループ(III)～(V)において、具体的な化合物はEがCONHおよびHCNOから選択されるものである。

30

【0196】

式(III)～(V)の各々において、好ましい化合物はAが飽和炭化水素基であるものである。

【0197】

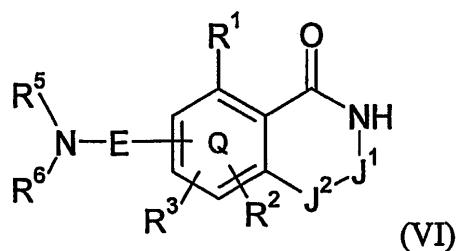
式(III)、(IV)、および(V)において、R¹～R⁶、A、およびEの好ましいものは式(II)および(IIa)～(IIe)とそれらの態様に関して前記されているものである。

【0198】

式(I)および(Ia)に属する化合物の別のサブグループは、下記式(VI)の化合物、その塩、その溶媒和物、その互変異性体、またはそのN-オキシドの群ある：

40

【化25】



50

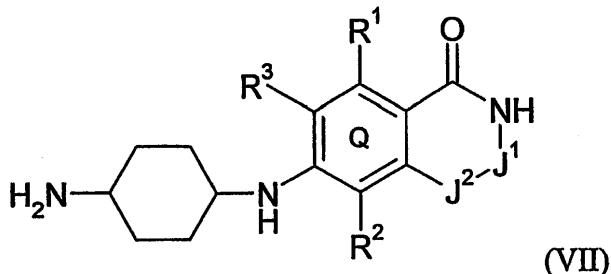
【0199】

式(VI)において、具体的な化合物はEが基CONHであるものである。

【0200】

式(I)に属する化合物の他のサブグループは、下記式(VII)の化合物：

【化26】



10

20

30

40

50

またはその塩、溶媒和物、互変異性体またはN-オキシドの群であり、ここでJ¹、J²、R¹、R²、およびR³は前記と同義である。

【0201】

式(VII)において、以下が好ましい：

J² J¹は基N=CHであり、および/または

R¹、R¹^a（存在すれば）、R²およびR³は同一であるかまたは異なり、各々が水素、メチル、塩素、およびフッ素から選択され、更に好ましくは各々が水素である。

【0202】

式(VII)において、好ましい化合物は、シクロヘキセン環に結合された二つのアミノ基がトランス相対配置であるものである。

【0203】

前記と以下において示されているA、E、G、J¹、J²、およびR¹～R¹¹に関する具体的な態様および優先度は、内容がそれ以外を要求していない限り、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、および(VII)の各々に該当する。

【0204】

疑問の解消のため、基R¹の各一般的および具体的優先度、態様、および例が、基R²および/またはR³および/またはR⁴および/またはR⁴^aおよび/またはR⁵および/またはR⁶および/またはR⁷および/またはR⁸および/またはR⁹および/またはR¹⁰および/またはR¹¹および/またはR¹²および/またはGおよび/またはAおよび/またはEおよび/またはJ¹ J²の各一般的および具体的優先度、態様、および例と組み合わせてもよく、すべてのこののような組合せがこの出願に包含されている、と理解すべきである。

【0205】

式(I)の化合物を構成する様々な官能基および置換基は、典型的には式(I)の化合物の分子量が1000を超えないように選択される。更に一般的には、化合物の分子量は750以下、例えば700以下、650以下、600以下、または550以下である。更に好ましくは、分子量は525以下、例えば500以下である。

【0206】

本発明の具体的化合物は以下から選択される：

4 アミノ 2 (3,4ジクロロフェニル) N (4 オキソ 3,4ジヒドロキナゾリン 7 イル) プチルアミド、

2 (4 クロロフェニル) 4 メチルアミノ N (4 オキソ 3,4ジヒドロキナゾリン 7 イル) プチルアミド、

4 オキソ 3,4ジヒドロキナゾリン 7 カルボン酸 [3 アミノ 1 (4 クロロフェニル) プロピル] アミド、

4 フェニルペリジン 4 カルボン酸 (4 オキソ 3,4ジヒドロキナゾリン

7 イル)アミド、
 7 [4 アミノメチル 4 (4 クロロフェニル)ピペリジン 1 イル] 3 H
 キナゾリン 4 オン、
 (S) 4 アミノ 2 (3, 4 ジクロロフェニル) N (4 オキソ 3, 4
 ジヒドロキナゾリン 7 イル) ブチルアミド、
 (R) 4 アミノ 2 (3, 4 ジクロロフェニル) N (4 オキソ 3, 4
 ジヒドロキナゾリン 7 イル) ブチルアミド、
 1 (4 クロロベンジル) 3 (4 オキソ 3, 4 ジヒドロキナゾリン 7 イル) 尿素、
 1 (4 フルオロベンジル) 3 (4 オキソ 3, 4 ジヒドロキナゾリン 7 10
 イル) 尿素、
 7 (4 フェニルピペリジン 4 イルメトキシ) 3 H キナゾリン 4 オン、
 1 ベンジル 3 (4 オキソ 3, 4 ジヒドロキナゾリン 7 イル) 尿素、
 7 (3 アミノプロポキシ) 3 H キナゾリン 4 オン、
 7 (2 アミノエトキシ) 3 H キナゾリン 4 オン、
 4 オキソ 3, 4 ジヒドロキナゾリン 7 カルボン酸 [3 アミノ 3 (4 ク
 ロロフェニル) プロピル] アミド、
 7 (2 ジメチルアミノエトキシ) 3 H キナゾリン 4 オン、
 1 (4 クロロフェニル) 3 (4 オキソ 3, 4 ジヒドロキナゾリン 7 イ
 ル) 尿素、
 7 (3 アミノプロピル) 3 H キナゾリン 4 オン、
 7 (トランス 4 アミノシクロヘキシルアミノ) 3 H キナゾリン 4 オン、
 7 (ピロリジン 3 イルアミノ) 3 H キナゾリン 4 オン、
 7 (4 アミノピペリジン 1 イル) 3 H キナゾリン 4 オン、
 7 ピペラジン 1 イル 3 H キナゾリン 4 オン、
 7 [1, 4] ジアゼパン 1 イル 3 H キナゾリン 4 オン、
 7 (ピペリジン 3 イルアミノ) 3 H キナゾリン 4 オン、
 7 (4 アミノシクロヘキシルアミノ) 1 H キナゾリン 2, 4 ジオン、
 7 (トランス 4 アミノシクロヘキシルアミノ) 1 H キナゾリン 2, 4 ジオ
 ン、
 7 (4 メチル [1, 4] ジアゼパン 1 イル) 3 H キナゾリン 4 オン、
 7 [4 (4 メチルピペラジン 1 イル) ピペリジン 1 イル] 3 H キナゾ
 リン 4 オン、
 7 (4 モルホリン 4 イルピペリジン 1 イル) 3 H キナゾリン 4 オン
 、
 7 (3 フェニルピペラジン 1 イル) 1 H キナゾリン 2, 4 ジオン、
 7 (4 メチルピペラジン 1 イル) 3 H キナゾリン 4 オン、
 4 (4 クロロフェニル) ピペリジン 4 カルボン酸 (4 オキソ 3, 4 ジヒド
 ロキナゾリン 7 イル) アミド、
 7 (4 アミノシクロヘキシルオキシ) 3 H キナゾリン 4 オン、
 7 [(4 (4 クロロフェニル) ピペリジン 1 イルメチル) アミノ] 3 H キ
 ナゾリン 4 オン、および
 7 [4 (4 クロロフェニル) ピペリジン 4 イルメトキシ] 3 H キナゾリン
 4 オン
 【0207】
 一つの態様において、式(I)の化合物は下記からなる群より選択される：
 4 アミノ 2 (3, 4 ジクロロフェニル) N (4 オキソ 3, 4 ジヒドロ
 キナゾリン 7 イル) ブチルアミド、
 2 (4 クロロフェニル) 4 メチルアミノ N (4 オキソ 3, 4 ジヒドロ
 キナゾリン 7 イル) ブチルアミド、
 50

4 オキソ 3,4-ジヒドロキナゾリン 7 カルボン酸 [3 アミノ 1 (4 クロロフェニル) プロピル] アミド、
 4 フェニルピペリジン 4 カルボン酸 (4 オキソ 3,4-ジヒドロキナゾリン 7 イル) アミド、
 7 [4 アミノメチル 4 (4 クロロフェニル) ピペリジン 1 イル] 3H キナゾリン 4 オン、
 (S) 4 アミノ 2 (3,4-ジクロロフェニル) N (4 オキソ 3,4-ジヒドロキナゾリン 7 イル) プチルアミド、
 (R) 4 アミノ 2 (3,4-ジクロロフェニル) N (4 オキソ 3,4-ジヒドロキナゾリン 7 イル) プチルアミド、
 4 (4 クロロフェニル) ピペリジン 4 カルボン酸 (4 オキソ 3,4-ジヒドロキナゾリン 7 イル) アミド、
 7 [4 アミノメチル 4 (4 クロロフェニル) ピペリジン 1 イル] 2H メチル 3H キナゾリン 4 オン、
 7 [4 (4 クロロフェニル) ピペリジン 4 イルメトキシ] 1 メチル 1H キナゾリン 2,4-ジオン、
 7 [4 アミノ 4 (4 クロロベンジル) ピペリジン 1 イル] 3H キナゾリン 4 オン、
 7 [2 [4 (4 クロロフェニル) ピペリジン 4 イル] ビニル] 3H キナゾリン 4 オン、
 7 [4 アミノ 4 (4 クロロフェニル) ピペリジン 1 イル] 3H キナゾリン 4 オン、
 7 [4 アミノメチル 4 (4 クロロベンジル) ピペリジン 1 イル] 3H キナゾリン 4 オン、および
 7 [4 アミノメチル 4 (4 クロロベンジル) ピペリジン 1 イル] 1 メチル 1H キナゾリン 2,4-ジオン
 【0208】

塩、溶媒和物、互変異性体、異性体、N オキシド、エステル、プロドラッグ、および同位元素 30

それ以外において示されない限り、具体的化合物への言及は、例えば、以下において記載されているそのイオン、その塩、その溶媒和物、およびその保護形も含んでいる。

【0209】

式(I)の多くの化合物は、塩の形態において、例えば酸付加塩、またはある場合にはカルボン酸、スルホン酸、およびリン酸塩のような有機および無機塩基の塩において存在しうる。すべてのこのような塩が本発明の範囲内に属し、式(I)の化合物への言及には前記化合物の塩の形態を含む。本出願の先の項目のように、式(I)へのすべての言及は、内容がそれ以外を示していない限り、式(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(V)、および(VI)とそれらのサブグループにも言及していると解釈するべきである。 40

【0210】

塩の形態は、Pharmaceutical Salts:Properties, Selection, and Use, P. Heinrich Stahl (Editor), Camille G. Wermuth (Editor), ISBN: 3-90639-026-8, Hardcover, 388 pages, August 2002において記載された方法に従い、選択および製造される。

【0211】

酸付加塩は、無機および有機双方の様々な酸と形成される。酸付加塩の例には、酢酸、2,2-ジクロロ酢酸、アジピン酸、アルギン酸、アスコルビン酸(例えば、L アスコルビン酸)、L アスパラギン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、4-アセトアミド安息香酸、ブタン酸、(+)ショウノウ酸、ショウノウスルホン酸、(+) (1S) ショウノウ 10 スルホン酸、カプリン酸、カプロン酸、カブリル酸、ケイ皮酸、クエン

10

20

30

40

50

酸、シクラミン酸、ドデシル硫酸、エタン 1,2-ジスルホン酸、エタンスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ギ酸、フマル酸、ガラクタル酸、ゲンチシン酸、グルコヘプトン酸、D-グルコン酸、グルクロン酸（例えば、D-グルクロン酸）、グルタミン酸（例えば、L-グルタミン酸）、オキソグルタル酸、グリコール酸、馬尿酸、臭化水素酸、塩酸、ヨウ化水素酸、イセチオン酸、乳酸（例えば、(+) L-乳酸および(±) DL-乳酸、ラクトビオン酸、マレイン酸、リンゴ酸、(-) L-リンゴ酸、マロン酸、(±) DL-マンデル酸、メタンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸（例えば、ナフタレン 2-スルホン酸）、ナフタレン 1,5-ジスルホン酸、1-ヒドロキシ 2-ナフトエ酸、ニコチン酸、硝酸、オレイン酸、オロチン酸、シュウ酸、パルミチン酸、パモ酸、リン酸、プロピオン酸、L-ピログルタミン酸、サリチル酸、4-アミノサリチル酸、セバシン酸、ステアリン酸、コハク酸、硫酸、タンニン酸、(+) L-酒石酸、チオシアノ酸、トルエンスルホン酸（例えば、p-トルエンスルホン酸）、ウンデシレン酸および吉草酸と、アシル化アミノ酸およびカチオン交換樹脂からなる群より選択される酸と形成された塩がある。

10

20

20

30

40

50

【0212】

例えば、化合物がアニオン性であるか、またはアニオン性となりうる官能基（例えば、COOHはCOO⁻となりうる）を有していれば、塩は適切なカチオンと形成される。適切な無機カチオンの例には、Na⁺およびK⁺のようなアルカリ金属イオン、Ca²⁺およびMg²⁺のようなアルカリ土類カチオンと、Al³⁺のような他のカチオンがあるが、それらに限定されない。適切な有機カチオンの例には、アンモニウムイオン（即ち、NH₄⁺）および置換アンモニウムイオン（例えば、NH₃R⁺、NH₂R₂⁺、NH₂R₃⁺、NR₄⁺）があるが、それらに限定されない。一部の適切な置換アンモニウムイオンの例は、エチルアミン、ジエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、トリエチルアミン、ブチルアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペラジン、ベンジルアミン、フェニルベンジルアミン、コリン、メグルミンおよびトロメタミンと、アミノ酸、例えばリジンおよびアルギニンから誘導されるものである。一般的四級アンモニウムイオンの例はN(CH₃)₄⁺である。

【0213】

式(I)の化合物がアミン官能基を含有している場合、例えば当業者に周知の方法に従いアルキル化剤との反応により、これらは四級アンモニウム塩を形成しうる。このような四級アンモニウム化合物も式(I)の範囲内に属する。

【0214】

本発明の化合物の塩形は典型的には薬学上許容される塩であり、薬学上許容される塩の例はBerge et al., 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts", J.Pharm.Sci., Vol.66, pp.1-19において記載されている。しかしながら、薬学上許容されない塩も中間体として製造してから、薬学上許容される塩へ変換してよい。このような非薬学上許容される塩も、例えば本発明の化合物の精製または分離に際して有用なことがあり、本発明の一部を形成している。

【0215】

アミン官能基を含有した式(I)の化合物はN-オキシドを形成することもある。アミン官能基を含有した式(I)の化合物へのここでの言及は、N-オキシドも含む。

【0216】

化合物がいくつかのアミン官能基を含有している場合、1または2以上の窒素原子が酸化されてN-オキシドを形成することもある。N-オキシドの具体例は、窒素含有複素環の三級アミンまたは窒素原子のN-オキシドである。

【0217】

N-オキシドは過酸化水素または過酸（例えば、ペルオキシカルボン酸）のような酸化剤での対応アミンの処理により形成される、例えばAdvanced Organic Chemistry, By Jerry March, 4th Edition, Wiley Interscience, pages参照。更に具体的には、N-オキシドはL.W. Ready (Syn. Comm., 1977, 7, 509-514) の操作により製造され、アミン化合物がジクロ

口メタンのような不活性溶媒中において、例えばmクロロペルオキシ安息香酸（MCPBA）と反応させられる。

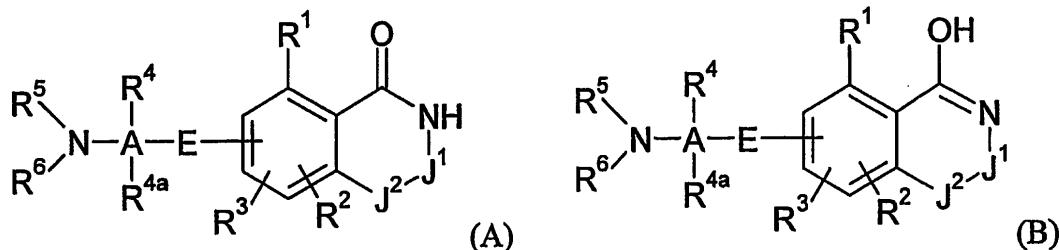
【0218】

式（I）の化合物はいくつかの異なる幾何異性体および互変異性体において存在することがあり、式（I）の化合物への言及はすべてのこのような形態を含む。疑問の解消のため、化合物がいくつかの幾何異性体または互変異性体のうち一つにおいて存在し、一つのみが特に記載または示されていたとしても、他のすべてが式（I）に含まれる。

【0219】

例えば、式（I）の化合物は互変異性体（A）および（B）のいずれでも存在でき、式（I）が（A）互変異性体であると示されていても、式（I）は（A）および（B）互変異性体を双方とも包含していると理解すべきである。

【化27】

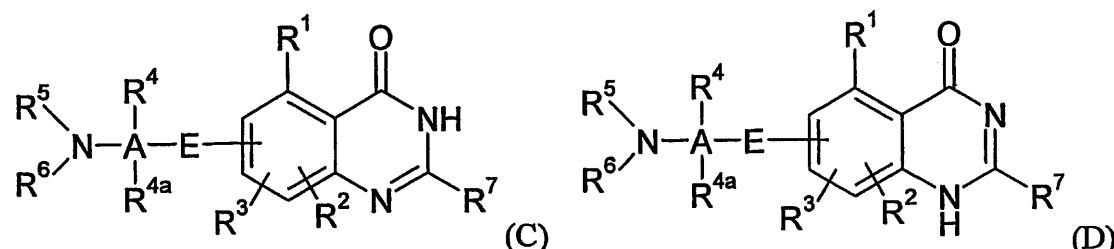


10

20

基J² J¹がN = C R⁷である場合、式（I）は互変異性体（C）および（D）の双方を包含しているが、簡素化のために互変異性体（C）のみが示されている。

【化28】



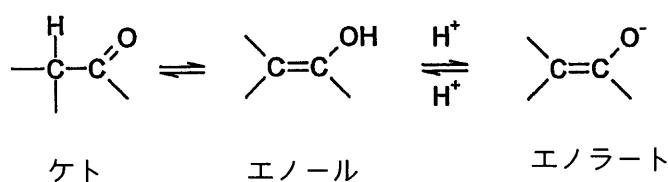
30

更に、基J² J¹がHN COである場合、式（I）は、示されたアミドの形態のみならず、生じうるイミノアルコール互変異性体も包含している。

【0220】

互変異性体の別の例には、例えば下記互変異性対：ケト／エノール（下記）、イミン／エナミン、アミド／イミノアルコール、アミジン／アミジン、ニトロソ／オキシム、チオケトン／エンチオールおよびニトロ/a c iニトロのような、ケト、エノール、およびエノラートの形態がある。

【化29】



40

【0221】

この出願において示された式において、様々な除外条件および但し書きが、除外条件および但し書きにより規定された化合物、構造、部分構造、または置換基のすべての互変異性形に該当することも、理解すべきである。例えば、除外条件または但し書きがJ² J¹がN = C R⁷である化合物に関する場合、除外条件または但し書きは前記の形態（D）

50

を有する対応互変異性体も包含している。

【0222】

式(I)の化合物が1以上のキラル中心を含有して、2以上の光学異性体の形態により存在しうる場合、式(I)の化合物への言及は、内容がそれ以外を要求していない限り、個別の光学異性体または2種以上の光学異性体の混合物(例えば、ラセミ混合物)として、そのすべての光学異性体(例えば、エナンチオマー、エピマー、およびジアステレオマー)を含む。光学異性体はそれらの光学活性により(即ち、+および-異性体、またはdおよびl異性体として)特徴付けおよび同定されるか、あるいはそれらはCahn, Ingold and Prelogにより作成された“R”および“S”命名法を用いて絶対立体化学に基づき特徴付けられる、Advanced Organic Chemistry, By Jerry March, 4th Edition, John Wiley & Sons, New York, 1992, pages 109-114参照、および更にCahn, Ingold & Prelog, Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1966, 5, 385-415参照。

10

【0223】

光学異性体はキラルクロマトグラフィー(キラル担体でのクロマトグラフィー)を含めたいくつかの技術により分離され、このような技術は当業者に周知である。

【0224】

式(I)の化合物が2種以上の光学異性体として存在している場合、一対のエナンチオマーのうち一方のエナンチオマーは、例えば生物活性に関して、他のエナンチオマーより優勢を示すことがある。そのため、ある状況下においては、一対のエナンチオマーのうち一方のみ、または複数のジアステレオマーのうち1種のみを治療剤として用いることが望ましい。したがって、本発明は、式(I)の化合物の少なくとも55%(例えば、少なくとも60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、または95%)が単一の光学異性体(例えば、エナンチオマーまたはジアステレオマー)として存在している、1以上のキラル中心を有する式(I)の化合物を含有した組成物を提供する。一つの一般的な態様において、式(I)の化合物の総量の99%以上(例えば、実質的にすべて)が、単一の光学異性体(例えば、エナンチオマーまたはジアステレオマー)として存在しうる。

20

【0225】

本発明の化合物には1以上の同位元素置換を有する化合物を含み、具体的元素への言及はその範囲内に前記元素の全同位体を含む。例えば、水素への言及はその範囲内に¹H、²H(D)、および³H(T)を含む。同様に、炭素および酸素への言及はそれらの範囲内に¹²C、¹³C、および¹⁴Cと、¹⁶Oおよび¹⁸Oを各々含む。

30

【0226】

同位元素は放射性でもまたは非放射性でもよい。本発明の一つの態様において、化合物は非放射性同位元素を含有している。このような化合物は治療用に好ましい。しかしながら、他の態様においては、化合物が1種以上の放射性同位元素を含有してもよい。このような放射性同位元素を含有した化合物も診断の場面では有用かもしれない。

【0227】

カルボン酸基またはヒドロキシル基を有する式(I)の化合物のカルボン酸エステルおよびアシルオキシエステルのようなエステルも、式(I)に含まれる。本発明の一つの態様において、式(I)はその範囲内にカルボン酸基またはヒドロキシル基を有する式(I)の化合物を含む。本発明の他の態様において、式(I)はその範囲内にカルボン酸基またはヒドロキシル基を有する式(I)の化合物を含まない。エステルの例は基C(=O)ORを含有する化合物であり、ここでRはエステル置換基、例えばC₁~₇アルキル基、C₃~₂₀ヘテロシクリル基、またはC₅~₂₀アリール基、好ましくはC₁~₇アルキル基である。エステル基の具体例としてはC(=O)OCH₃、C(=O)OCH₂CH₃、C(=O)OC(CH₃)₃、およびC(=O)OPhがあるが、それらに限定されない。アシルオキシ(逆エステル)基の例はOC(=O)Rにより表わされ、ここでRはアシルオキシ置換基、例えばC₁~₇アルキル基、C₃~₂₀ヘテロシクリル基、またはC₅~₂₀アリール基、好ましくはC₁~₇アルキル基である。アシルオキ

40

50

シ基の具体例としては $\text{O C} (= \text{O}) \text{C H}_3$ (アセトキシ)、 $\text{O C} (= \text{O}) \text{C H}_2 \text{C H}_3$ 、 $\text{O C} (= \text{O}) \text{C} (\text{C H}_3)_3$ 、 $\text{O C} (= \text{O}) \text{P h}$ 、および $\text{O C} (= \text{O}) \text{C H}_2 \text{P h}$ があるが、それらに限定されない。

【0228】

式(I)には、化合物の多形体、化合物の溶媒和物(例えば、水和物)、複合体(例えば、シクロデキストリンのような化合物との包接複合体またはクラスレート、または金属との錯体)および化合物のプロドラッグも含まれる。“プロドラッグ”とは、例えば式(I)の生物活性化合物ヘインビボにおいて変換される化合物を意味する。

【0229】

例えば、一部のプロドラッグは活性化合物のエステル(例えば、生理学上許容される易代謝性エステル)である。代謝に際して、エステル基($\text{C} (= \text{O}) \text{O R}$)は開裂されて活性薬を生じる。このようなエステルは、例えば親化合物においてカルボン酸基($\text{C} (= \text{O}) \text{O H}$)のエステル化により形成されるが、適宜に、親化合物に存在する他の反応基を予め保護しておき、次いで必要であれば脱保護する。

【0230】

このような易代謝性エステルの例には、Rが以下である式 $\text{C} (= \text{O}) \text{O R}$ のものがある:

$\text{C}_1 \sim \text{C}_7$ アルキル(例えば、 M e 、 E t 、 n P r 、 i P r 、 n B u 、 s B u 、 i B u 、 t B u)、

$\text{C}_1 \sim \text{C}_7$ アミノアルキル(例えば、アミノエチル、 $2 (N, N \text{ジエチルアミノ}) \text{E} \text{t}$ 、 $2 (4 \text{モルホリノ}) \text{E} \text{t}$)、および

アシルオキシ $\text{C}_1 \sim \text{C}_7$ アルキル(例えば、アシルオキシメチル、アシルオキシエチル、ピバロイルオキシメチル、アセトキシメチル、 $1 \text{ (1 メトキシ 1 メチル) E} \text{t}$ カルボニルオキシエチル、 $1 (1 \text{ (ベンゾイルオキシ) E} \text{t})$ カルボニルオキシエチル、イソプロポキシ カルボニルオキシメチル、 $1 \text{ (イソプロポキシ) E} \text{t}$ カルボニルオキシエチル、シクロヘキシル カルボニルオキシメチル、 $1 \text{ (シクロヘキシル) E} \text{t}$ カルボニルオキシエチル、シクロヘキシルオキシ カルボニルオキシメチル、 $1 \text{ (シクロヘキシルオキシ) E} \text{t}$ カルボニルオキシメチル、 $1 (4 \text{ (テトラヒドロピラニルオキシ) E} \text{t})$ カルボニルオキシエチル、 $1 (4 \text{ (テトラヒドロピラニル) E} \text{t})$ カルボニルオキシメチル、および $1 (4 \text{ (テトラヒドロピラニル) E} \text{t})$ カルボニルオキシエチル)

【0231】

しかも、一部のプロドラッグは酵素的に活性化されて活性化合物を生じるか、または異なる化学反応により活性化合物を生じる化合物である(例えば、AD E P T、G D E P T、L I D E P Tなどの場合)。例えば、プロドラッグは糖誘導体または他のグリコシド複合体でもよく、またはアミノ酸エステル誘導体でもよい。

【0232】

式(I)の化合物の製造方法

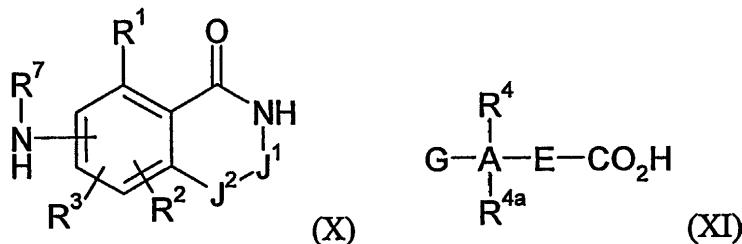
この項目において、式(I)の化合物への言及は、内容がそれ以外を要求していない限り、ここで定義されている式(Ia)、(II)、(III)、(IV)、(V)、および(VI)とそれらのサブグループを含む。

【0233】

本発明は式(I)の化合物の製造方法も提供し、前記方法は以下からなる:

(a) Eが C O N R^7 である場合には、アミド形成条件下において、式(X)の化合物と式(XI)の化合物またはその活性化誘導体との反応:

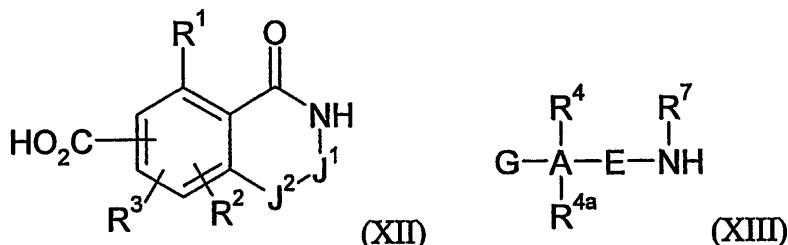
【化 3 0】



(b) E が $\text{N}(\text{R}^7)\text{CO}$ である場合は、アミド形成条件下において、式(XII)の化合物またはその活性化誘導体と式(XIII)の化合物との反応：

【化 3 1】

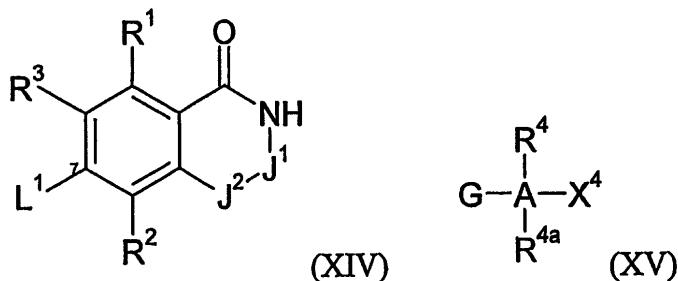
10



20

(c) E が O または S である場合は、塩基の存在下における、式(XIV)の化合物またはその N-保護形と、式(XV)の化合物との反応：

【化 3 2】

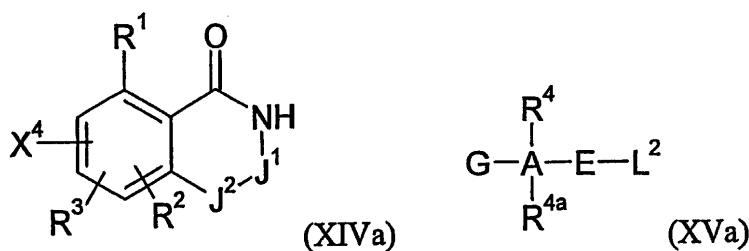


30

(式中、 L^1 はフッ素のような脱離基または原子であり、 X^4 は OH、SH、またはそれらのアニオンである)、

(d) E が O または S である場合には、塩基の存在下において、式(XIVa)の化合物またはその N-保護形と式(XVa)の化合物との反応：

【化 3 3】



40

(式中、 L^2 は臭素のような脱離基または原子であり、 X^4 は OH、SH、またはそれらのアニオンである)、

(e) E が NR^7 である場合は、式(XIV)の化合物と式(XIII)の化合物との反応 (XIII) および (XIV) は前記と同義である)、

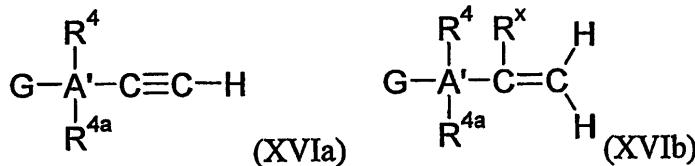
(f) E が CONR⁷ であり、A が結合であり、R⁴ および R^{4a} が存在せず、R⁵ が水素である場合は、尿素形成条件下において、式(X)の化合物と式 R⁶NC(=O)の化合物

50

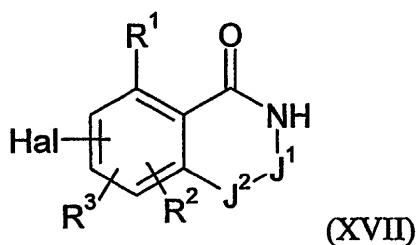
との反応、

(g) E が $C\ R^8\ R^8$ ^a である場合は、パラジウム触媒および / または銅触媒のような遷移金属触媒の存在下において、式(XVIa)または(XVIb)の化合物 (A' は基 A の残基であり、 R^X は水素、メチル、またはエチル基であり、ここでメチルおよびエチル基は 1 以上のフッ素原子によって場合により置換される) と式(XVII)の化合物 (H a 1 は臭素のようなハロゲンである) とのカップリング：

【化 3 4】



10



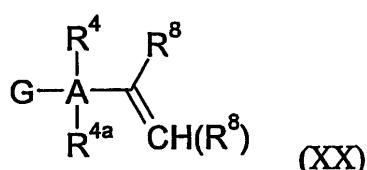
20

次いで、還元に、例えばパラジウム炭のような遷移金属触媒の存在下における接触還元に、反応の生成物を付す、

(h) E が O、S、または NR^7 である場合は、パラジウムまたは銅触媒の存在下において、式(XVII)の化合物またはその N 保護誘導体と、式(XIII)または(XV)の化合物との反応、

(i) E が $C(R^8)=C(R^8)$ である場合は、酢酸パラジウム(II)のようなパラジウム(II)触媒の存在下において、式(XVII)の化合物と式(XX)の化合物との反応：

【化 3 5】



30

(j) 場合により、式(I)のある化合物から式(I)の他の化合物への変換

【0 2 3 4】

上記の工程 (a) および (b) は、アミド結合形成に適した条件下において、アミンおよびカルボン酸を一緒に反応させることにより行われる。例えば、カップリング反応は、ペプチド結合の形成に常用される種類の試薬の存在下において行われる。このような試薬の例には、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC) (Sheehan et al., J. Amer. Chem. Soc., 1955, 77, 1067)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (ここでは EDC または EDAC と称されるが、EDCI および WSCDI としても当業界において知られている) (Sheehan et al., J. Org. Chem., 1961, 26, 2525)、O (7-アザベンゾトリアゾール-1-イル) N, N, N, N-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロスフェート (HATU) のようなウロニウムベースカップリング剤、および 1-ベンゾトリアゾリルオキシトリス(ピロリジノ)ホスホニウムヘキサフルオロスフェート (PyBOP) のようなホスホニウムベースカップリング剤 (Castro et al., Tetrahedron Letters, 1990, 31, 205) がある。カルボジイミドベースカップリング剤は、有利には 1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール (HOAt) (L.A.Carp

40

50

ino, J. Amer. Chem. Soc., 1993, 115, 4397) または 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HO-Bt) (Konig et al., Chem. Ber., 103, 708, 2024-2034) と組み合わせて用いられる。具体的なカップリング試薬には、HOAt または HO-Bt と組み合わされた EDC (EDAC) および DCC、および 4-ジメチルアミノピリジン (DMAP) と組み合わされた EDC がある。

【0235】

前記カップリング反応は、典型的には、アセトニトリル、ジオキサン、ジメチルスルホキシド、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、または N-メチルピロリジンのような非水性非プロトン溶媒中、または場合により 1 種以上の混和性補助溶媒と一緒にされた水性溶媒中において行われる。反応は室温において、または反応剤がさほど反応性でない場合 (例えば、スルホンアミド基のような電子求引基を有する乏電子アニリン類の場合) には適度に高い温度において行われる。反応は非障害性塩基、例えばトリエチルアミンまたは N,N-ジイソプロピルエチルアミンのような三級アミンの存在下において行ってよい。

10

【0236】

代わりに、カルボン酸の反応性誘導体、例えば無水物または酸クロリドも用いてよい。無水物または酸クロリドのような反応性誘導体との反応は、典型的には、ピリジンまたはトリエチルアミンのような塩基の存在下、室温においてアミンおよび酸クロリド / 無水物を攪拌することにより行われる。

20

【0237】

酸クロリドは、公知方法に従い、カルボン酸と、塩化チオニルまたは塩化オキサリル / DMF との反応により、またはカルボン酸塩と塩化オキサリルとの反応により製造される。

30

【0238】

式(X)のアミンは市販されているか、または有機化学の分野における当業者に周知の方法により得られる。

【0239】

式(XI)のカルボン酸は市販されているか、あるいは熟練した化学者に周知の方法、または本出願の実験の項目において記載された方法およびそれと類似した方法により製造される。

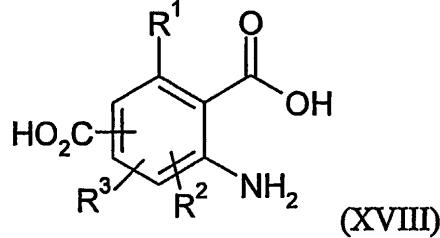
30

【0240】

式(XII)のカルボン酸は、式(XVIII)のジカルボン酸またはその保護誘導体と、ホルムアミド (J² - J¹ が N = C である化合物を得る場合) または尿素 (J² - J¹ が H N C O である化合物を得る場合) との反応により製造される。反応は典型的には高温 (例えば、約 180 以下) で行われる。

40

【化36】



式(XVIII)の化合物は市販されているか、または有機化学の分野における当業者に周知の方法により製造される。

【0241】

工程(c)において、アルコールまたはチオールは、通常アルコキシドまたはチオラートアニオンの形態をとるが、L¹ が脱離基である式(XIV)の化合物と反応させる。一つの具体的な脱離基は本関係においてフッ素である。同様に、工程(d)において、アルコールまたはチオールは、通常アルコキシドまたはチオラートアニオンの形態をとるが、L²

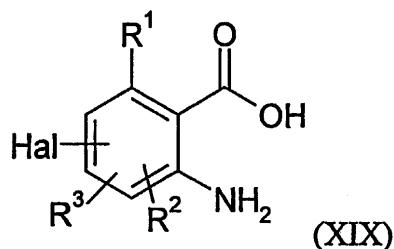
50

が脱離基である式(XV a)の化合物と反応させる。一つの具体的な脱離基は本関係において臭素である。双方の工程において、チオラートまたはアルコキシドアニオンは、典型的には、ジメチルホルムアミドのような無水極性溶媒中において、塩基、例えば水素化金属、例えば水素化ナトリウムのような水素化アルカリ金属により、その場で形成される。キナゾリノンN-H基において望ましくない副反応を妨げるために、キナゾリノン構造のアミド窒素原子は適切な保護基(保護基の後記リスト参照)で保護してもよく、一つの具体的な保護基は2,4-ジメトキシベンジルである。

【0242】

式(XVII)の化合物は、ホルムアミド(J^2 J^1 がN=Cである化合物を得る場合)または尿素(J^2 J^1 がHN-COである化合物を得る場合)との式(XIX)のオルトアミノ安息香酸の環化により製造される。

【化37】



式(XIX)のアミノ安息香酸は、ラネーニッケル/H₂のような還元剤での還元により、対応オルトニトロ安息香酸から製造される。置換オルトニトロ安息香酸は市販されているか、または公知技術により製造される。

【0243】

工程(e)においては、式(XIII)のアミン化合物またはその保護形が式(XIV)または(XVII)の化合物と反応させられる。反応は極性溶媒、例えば蒸留水のような水性溶媒中、高温、例えば約180℃以下の温度において行われる。反応混合液の加熱は、例えばマイクロ波オーブンを用いて行える。

【0244】

一方、(工程(h))、式(XVII)の化合物と式(XIII)のアミンまたは式(XV)のアルコールもしくはチオールとのカップリングは、パラジウム触媒、例えばトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(Pd₂(d_{ba})₃)、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル(BINAP)および強塩基、例えばナトリウムtertブトキシドの存在下において、Buchwald-Hartwig型反応(文献:J.F.Hartwig,Angew.Chem.Int.Ed.,37,2046-2067(1998)参照)により行われる。

【0245】

工程(g)においては、ハロゲン“Hal”が典型的には臭素原子である式(XVII)の化合物が、パラジウム(II)(例えば、PdCl₂(PPh₃)₂)、銅(I)(例えば、CuI)および塩基(例えば、トリエチルアミン)の存在下において、式(XVI a)のアルキンと反応させられる。反応は、例えば40~60℃範囲の温度に、適度に加熱しながら、ジメチルホルムアミドのような無水溶媒中において行われる。

【0246】

式(XVII)の化合物と、式(XVI b)のアルケン(工程(g))または式(XX)のアルケン(工程(i))との反応は、Heck反応に関して知られた条件またはそれに類似した条件下において行われる(例えば、Advanced Organic Chemistry, By Jerry March, 4th edition, pp. 717-718, Wiley Interscience, New York参照)。例えば、反応は酢酸パラジウム(II)のようなパラジウム触媒およびジシクロヘキシリメチルアミンのような塩基の存在下において行われる。反応は典型的には、N-メチルピロリジノンのような乾燥極性溶媒中、通常不活性雰囲気下、高温(例えば、100℃超)において行われる。

【0247】

式(XX)のアルケンは、当業者に周知の様々な方法により製造される。例えば、R⁸が

10

20

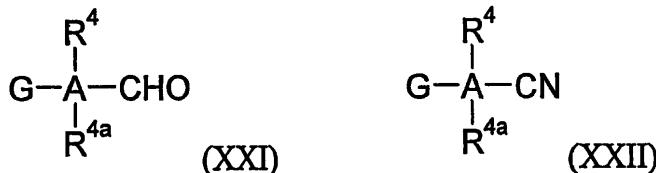
30

40

50

水素である式(XX)の化合物、またはR^xが水素である式(XVIb)の化合物は、ブチルリチウムのようなアルキルリチウムの存在下においてメチルトリフェニルホスホニウムヨードとの反応により、式(XXI)のアルデヒドから製造される。反応は、典型的には、THFのような極性非プロトン溶媒中、0以下以下の温度、例えば-78において行われる。

【化38】



10

アルデヒド(XXI)はニトリル(XXII)の部分還元および加水分解により形成される。この操作は、好ましくは、低温、例えば-78において、トルエンまたはベンゼンのような不活性溶媒中において、水素化ジイソブチルアルミニウムを用いて行われる。

【0248】

工程(f)においては、式(X)の化合物が、尿素を形成するために適した条件下において、イソシアネートR⁶NCOと反応させられる。反応は、1,4ジオキサンのような極性無水溶媒中、高温、例えば密封チューブ中約100の温度において行われる。

【0249】

形成されると、式(I)の化合物は、当業者に周知の様々な方法により、式(I)の他の化合物へ変換させうる。

20

【0250】

官能基相互変換の例とこのような変換を行う試薬および条件は、例えば、Advanced Organic Chemistry, By Jerry March, 4th Edition, 119, Wiley Interscience, New York, Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-17, John Wiley, edited by Mary Fieser (ISBN:0-471-58283-2)およびOrganic Syntheses, Volumes 1-8, John Wiley, edited by Jeremiah P. Freeman (ISBN:0-471-31192-8)において見られる。

【0251】

保護基

上記反応の多くにおいて、分子上の望ましくない位置において反応が生じないように1以上の基を保護することが必要かもしれない。保護基の例と官能基を保護および脱保護する方法は、Protective Groups in Organic Synthesis (T. Green and P. Wuts; 3rd Edition; John Wiley and Sons, 1999)において見られる。

30

【0252】

ヒドロキシ基は、例えばエーテル(OR)またはエステル(OC(=O)R)として、例えばt-ブチルエーテル、ベンジルエーテル、ベンズヒドリル(ジフェニルメチル)エーテル、トリチル(トリフェニルメチル)エーテル、トリメチルシリルエーテル、t-ブチルジメチルシリルエーテル、またはアセチルエステル(OC(=O)CH₃、OAc)として保護される。アルデヒドまたはケトン基は、例えばアセタール(R₂CH(OR)₂)またはケタール(R₂C(OR)₂)として各々保護され、ここでカルボニル基(>C=O)は例えば一級アルコールとの反応によりジエーテル(>C(OR)₂)へ変換される。アルデヒドまたはケトン基は、酸の存在下において大過剰の水を用いて加水分解により容易に再生される。アミン基は、例えばアミド(NRCO₂R)またはウレタン(NRCOOR)として、例えばメチルアミド(NHCOCH₃)、ベンジルオキシアミド(NHCOOCCH₂C₆H₅)、NHCBz、t-ブトキシアミド(NHCOOC(CH₃)₃)、NHBOC、2-ビフェニル-2-プロポキシアミド(NHCOOC(CH₃)₂C₆H₄C₆H₅)、NHBoc、9-フルオレニルメトキシアミド(NHFmoc)、6-ニトロベラトリルオキシアミド(NHNvoc)、2-トリメチルシリルエチルオキシアミド(NHTeoc)、2,2,2-トリクロロエチルオキシアミド(NHTrroc)、アリルオキシアミド(NHAllo)、または2-(フェニルスルホニル)エチルオキシアミド(

40

50

NH Psec)として保護される。環式アミンおよびヘテロ環式N H基のようなアミン用の他の保護基には、トルエンスルホニル(トシリ)およびメタンスルホニル(メシリ)基とベンジル基、例えばp メトキシベンジル(PMB)基がある。カルボン酸基はエステルとして、例えばC₁~₇アルキルエステル(例えば、メチルエステル、t ブチルエステル)、C₁~₇ハロアルキルエステル(例えば、C₁~₇トリハロアルキルエステル)、トリC₁~₇アルキルシリル C₁~₇アルキルエステル、C₅~₂₀アリールC₁~₇アルキルエステル(例えば、ベンジルエステル、ニトロベンジルエステル)、またはアミド、例えばメチルアミドとして保護される。チオール基は、例えばチオエーテル(SR)として、例えばベンジルチオエーテル、アセトアミドメチルエーテル(S CH₂NHC(=O)CH₃)として保護される。

10

【0253】

本発明の化合物の単離および精製

本発明の化合物は、当業者に周知の標準技術に従い単離および精製される。化合物を精製する上で特に有用な一つの技術は、クロマトグラフィーカラムから出現する精製化合物を検出する手段としてマススペクトロメトリーを用いる、予備(preparative)液体クロマトグラフィーである。

【0254】

予備LC MSが、ここで記載された化合物のような小有機分子の精製に用いられる、標準的で有効な方法である。液体クロマトグラフィー(LC)およびマススペクトロメトリー(MS)の方法は、粗製物質の分離を良くして、MSによる試料の検出を改善するように変えられる。予備勾配LC法の最適化では、カラム、揮発性溶離液および変性剤と勾配とを変更する。予備LC MS法を最適化し、次いで化合物を精製するためにそれらを用いる方法は、当業界において周知である。このような方法は、Rosentreter U, Huber U., Optimal fraction collecting in preparative LC/MS, J. Comb. Chem., 2004, 6(2), 159-64 およびLeister W, Strauss K, Wisnoski D, Zhao Z, Lindsley C., Development of a custom high-throughput preparative liquid chromatography/mass spectrometer platform for the preparative purification and analytical analysis of compound libraries, J. Comb. Chem., 2003, 5(3), 322-9において記載されている。

20

【0255】

化学中間体

前記された化学中間体の多くは新規であり、このような新規中間体は本発明の別の態様を形成している。

30

【0256】

医薬処方剤

活性化合物は単独で投与することも可能であるが、1種以上の薬学上許容される担体、アジュバント、賦形剤、希釈剤、フィラー、緩衝剤、安定剤、保存剤、滑沢剤、または当業者に周知の他の物質と、場合により他の治療または予防剤とと一緒に、本発明の少なくとも1種の活性化合物を含んでなる医薬組成物(例えば、処方剤)としてそれを提供することが好ましい。

40

【0257】

そのため、本発明は、上記のような医薬組成物と、ここで記載されているような1種以上の薬学上許容される担体、賦形剤、緩衝剤、アジュバント、安定剤、または他の物質と一緒に、前記のような少なくとも1種の活性化合物を混合することからなる、医薬組成物の製造方法を更に提供する。

【0258】

ここで用いられている“薬学上許容される”という用語は、過度な毒性、刺激、アレルギー応答、または他の問題もしくは合併症なしに、妥当な利益/危険比で釣り合った、正当な医学的判断の範囲内において、対象者(例えば、ヒト)の組織との接触使用に適した、化合物、物質、組成物、および/または剤形に関する。各担体、賦形剤などは、処方剤の他の成分と適合するという意味においても、“許容され”ねばならない。

50

【0259】

したがって、別の態様において、本発明はここで定義されている式(I)の化合物およびそのサブグループを医薬組成物の形態により提供する。

【0260】

医薬組成物は、経口、非経口、局所、鼻内、眼、耳、直腸、腔内、または経皮投与に適した形態をとれる。組成物が非経口投与用である場合、それらは静脈内、筋肉内、腹腔内、皮下投与用あるいは注射、注入、または他の送達手段による標的器官または組織への直接送達用に処方される。

【0261】

非経口投与向けの医薬処方剤には、酸化防止剤、緩衝剤、静菌剤、および処方剤を所定レシピエントの血液と等張にする溶質を含有しうる水性および非水性無菌注射液、懸濁剤、および増粘剤を含有しうる水性および非水性無菌懸濁液がある。処方剤は単位用量または多数回用量容器、例えば密封アンプルおよびバイアルで供して、使用直前に、無菌液体担体、例えば注射用水の添加のみを要する、フリーズドライ(凍結乾燥)条件下において貯蔵してもよい。

【0262】

即時注射液および懸濁液も無菌粉末、顆粒、および錠剤から調製される。

【0263】

本発明の一つの好ましい態様において、医薬組成物は、例えば注射または注入によるi.v.投与に適した形態をとる。

【0264】

他の好ましい態様において、医薬組成物は皮下(s.c.)投与に適した形態をとる。

【0265】

経口投与に適した医薬剤形には、錠剤、カプセル、カプレット、ピル、ロゼンジ、シロップ、溶液、粉末、顆粒、エリキシルおよび懸濁液、舌下錠、ウエファー、またはパッチおよび口腔パッチがある。

【0266】

式(I)の化合物を含有している医薬組成物は公知の技術に従い処方でき、例えばRemington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA, 米国参照。

【0267】

このように、錠剤組成物は、糖または糖アルコール、例えばラクトース、スクロース、ソルビトール、またはマンニトールのような不活性希釈剤または担体、および/または炭酸ナトリウム、リン酸カルシウム、炭酸カルシウムのような非糖誘導希釈剤、またはセルロースまたはその誘導体、例えばメチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびコーンスタークチのようなデンプンと一緒に、単位用量の活性化合物を含有できる。錠剤は、結合および造粒剤、例えばポリビニルピロリドン、崩壊剤(例えば、架橋カルボキシメチルセルロースのような膨潤性架橋ポリマー)、滑沢剤(例えば、ステアレート)、保存剤(例えば、パラベン)、酸化防止剤(例えば、BHT)、緩衝剤(例えば、リン酸またはクエン酸緩衝剤)および発泡剤、例えばシトарат/ビカーボネート混合物のような標準成分も含有してよい。このような賦形剤は周知であり、ここで詳細に説明することを要しない。

【0268】

カプセル処方剤は硬ゼラチンでも、または軟ゼラチン種でもよく、固体、半固体、または液体形において活性成分を含有しうる。ゼラチンカプセルは動物性ゼラチンまたはその合成もしくは植物誘導相当物から形成される。

【0269】

固体剤形(例えば、錠剤、カプセルなど)は被覆してもまたは非被覆でもよいが、典型的にはコーティング、例えば保護膜コーティング(例えば、ワックスまたはニス)または放出制御コーティングを有している。コーティング(例えば、Eudragit型ポリマー)は胃腸管内の望ましい箇所において活性成分を放出するように設計しうる。そのため、コーテ

10

20

30

40

50

ィングは胃腸管内のある pH 条件下において分解して、胃または回腸もしくは十二指腸において化合物を選択的に放出するように選択される。

【0270】

コーティングの代わりに、またはそれに加えて、胃腸管中様々な酸性またはアルカリ性条件下において化合物を選択的に放出するように変えられる放出制御剤、例えば放出遅延剤を含んでなる固体マトリックスに含有させて、薬物は提供しうる。一方、マトリックス物質または放出遅延コーティングは腐食性ポリマー（例えば、無水マレイン酸ポリマー）の形態をとってもよく、これは剤形が胃腸管を通過すると実質上継続的に浸食される。別の代替法として、活性化合物は化合物の放出の浸透制御を行う送達系で処方してもよい。浸透放出および他の遅延放出または徐放処方剤は当業者に周知の方法に従い製造される。

10

【0271】

局所用の組成物には、軟膏、クリーム、スプレー、パッチ、ゲル、液体滴剤、およびインサート（例えば、眼内インサート）がある。このような組成物は既知方法に従い処方できる。

【0272】

非経口投与用の組成物は典型的には無菌水性または油性溶液または微細懸濁液として提供しても、あるいは無菌注射用水により即時に調製しうる微細無菌粉末形態により提供してもよい。

20

【0273】

直腸または膣内投与用の処方物の例には、例えば活性化合物を含有した成形可能または口ウ状物質から形成される、ペッサリーおよび坐剤がある。

【0274】

吸入投与用の組成物は吸入性粉末組成物または液体もしくは粉末スプレーの形態をとれ、粉末吸入器またはエアゾル分配器を用いて標準の形態により投与しうる。このような器具は周知である。吸入による投与の場合、粉末処方剤は典型的にはラクトースのような不活性固体粉末希釈剤と一緒に活性化合物を含んでなる。

【0275】

本発明の化合物は通常単位剤形において提供され、そのため、典型的には所望水準の生物活性を呈する上で十分な化合物を含有する。例えば、経口投与用の処方剤は 0.1 mg ~ 2 g の活性成分、更に一般的には 10 mg ~ 1 g、例えば 50 mg ~ 500 mg を含有しうる。

30

【0276】

活性化合物は、所望の治療効果を発揮するために十分な量により、それを必要とする患者（例えば、ヒトまたは動物患者）に投与される。

【0277】

プロテインキナーゼ阻害活性

プロテインキナーゼ A および / またはプロテインキナーゼ B の阻害剤として本発明の化合物の活性は、下記例で示されたアッセイを用いて測定でき、所定化合物により示される活性の水準は IC_{50} 値により規定できる。本発明の好ましい化合物は、特にプロテインキナーゼ B に対して、1 μM 以下、更に好ましくは 0.1 μM 以下の IC_{50} 値を有する化合物である。

40

【0278】

治療用途

増殖障害の予防または治療

式 (I) の化合物はプロテインキナーゼ A およびプロテインキナーゼ B の阻害剤である。そのため、それらは新生組織形成の成長を妨げるまたはそのアポトーシスを誘導する手段を提供する上で有用と期待される。したがって、本化合物は癌のような増殖障害を治療または予防する上で有用となる、と予想される。特に、PTEN で欠損もしくは不活性化変異または PTEN 発現の喪失または (T 細胞リンパ球) TCL-1 遺伝子で転位を有する腫瘍は、特に PKB 阻害剤に感受性かもしれない。PKB 経路シグナルの上方調節に至

50

る他の異常性を有した腫瘍も、PKBの阻害剤に対して特に感受性かもしれない。このような異常性の例には、問題とする酵素の基礎活性における増加、あるいは表皮成長因子レセプター(EGFR)、線維芽細胞成長因子レセプター(FGFR)、血小板由来成長因子レセプター(PDGFR)、インスリン様成長因子1レセプター(IGF-1R)、および血管内皮成長因子レセプター(VEGFR)ファミリーから選択される成長因子のような成長因子レセプターの上方調節、過剰発現または変異活性化に至る、1種以上のPI3Kサブユニットの過剰発現、1種以上のPKBイソ型の過剰発現、またはPI3K、PDK1、もしくはPKBの変異があるが、それらに限定されない。

【0279】

本発明の化合物は、ウイルス感染のような増殖または生存上の障害に起因する他の症状、例えば神経変性疾患を治療する上で有用であることも考えられる。PKBは免疫応答に際して免疫細胞の生存を維持する上で重要な役割を果たし、したがってPKB阻害剤は自己免疫症状を含めた免疫障害において特に有益となりうる。

10

【0280】

したがって、PKB阻害剤は増殖、アポトーシス、または分化の障害がある疾患の治療に有用であろう。

【0281】

PKB阻害剤は、インスリン耐性および非感受性と、代謝疾患および肥満のような糖、エネルギー、および脂肪貯蔵の破壊に起因する疾患でも有用かもしれない。

20

【0282】

阻害されうる癌の例には、癌腫(例えば、膀胱、乳房、結腸(例えば、結腸腺癌および結腸腺腫のような結腸直腸癌腫)、腎臓、表皮、肝臓、肺臓の癌腫(例えば、腺癌、小細胞肺癌、および非小細胞肺癌腫)、食道、胆嚢、卵巣、脾臓(例えば、外分泌脾臓癌腫)、胃、子宮頸部、子宮内膜、甲状腺、前立腺、または皮膚(例えば、扁平上皮細胞癌腫)、リンパ様系統の造血腫瘍(例えば、白血病、急性リンパ性白血病、B細胞リンパ腫、T細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、毛様細胞リンパ腫またはバーキットリンパ腫)、骨髄様系統の造血腫瘍(例えば、急性および慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群または前骨髄性白血病)、甲状腺小胞癌、間葉源の腫瘍(例えば、線維肉腫または横紋筋肉腫)、中枢または末梢神経系の腫瘍(例えば、星状膠細胞腫、神経芽細胞腫、神経膠腫、または神経線維腫)、黒色腫、セミノーマ、奇形癌、骨癌、色素性乾皮症、角膜棘細胞腫、甲状腺小胞癌、またはカポジ肉腫があるが、それらに限定されない。

30

【0283】

このように、異常細胞成長を含む疾患または症状を治療するための本発明の医薬組成物、使用または方法において、異常細胞成長を含む疾患または症状は一つの態様において癌である。

【0284】

癌の具体的なサブセットには、乳癌、卵巣癌、結腸癌、前立腺癌、食道癌、扁平上皮癌、および非小細胞肺癌腫がある。

【0285】

癌の別なサブセットには、乳癌、卵巣癌、前立腺癌、子宮内膜癌、および神経膠腫がある。

40

【0286】

一部のプロテインキナーゼB阻害剤は他の抗癌剤と併用することも可能である。例えば、異なるメカニズムにおいて作用して細胞成長を調節することにより癌発育の特徴のうち二つに対処する他の剤と一緒にになってアポトーシスを誘導する阻害剤との組合せも有益であろう。このような組合せの例が以下で示されている。

【0287】

免疫障害

PKAおよびPKB阻害剤が有益となりうる免疫障害には、自己免疫症状および慢性炎症疾患、例えば全身性エリテマトーデス、自己免疫性糸球体腎炎、リウマチ様関節炎、乾

50

癬、炎症性腸疾患および自己免疫性真性糖尿病、湿疹過敏性反応、喘息、COPD、鼻炎、および上部気道疾患があるが、それらに限定されない。

【0288】

他の治療用途

PKBはアポトーシス、増殖、分化において役割を果たし、したがってPKB阻害剤は癌および免疫機能不全に伴うもの以外の下記疾患、ウイルス感染、例えばヘルペスウイルス、ポックスウイルス、エブスタインバールウイルス、シンドビスウイルス、アデノウイルス、HIV、HPV、HCV、およびHCMVの治療、HIV感染個体においてエイズ発症の予防、心血管系疾患、例えば心肥大、再狭窄、アテローム性動脈硬化症、神経変性障害、例えばアルツハイマー病、エイズ関連痴呆、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、色素性網膜炎、棘筋萎縮および小脳変性、系球体腎炎、骨髄異形成症候群、虚血性損傷関連心筋梗塞、発作および再灌流損傷、筋骨格系の変性疾患、例えば骨粗鬆症および関節炎、アスピリン感受性副鼻腔炎、囊胞性線維症、多発性硬化症、腎臓疾患の治療にも有用であろう。

【0289】

治療方法

式(I)の化合物は、プロテインキナーゼAおよび/またはプロテインキナーゼBにより媒介されるある範囲の病状または症状の予防または治療に有用であると考えられる。このような病状および症状の例は前記されている。

【0290】

式(I)の化合物は、このような投与の必要な対象者、例えばヒトまたは動物患者、好ましくはヒトへ通常投与される。

【0291】

本化合物は、典型的には、治療上または予防上有用であり、通常無毒性量により投与される。しかしながら、ある状況(例えば、生命脅威疾患の場合)では、式(I)の化合物を投与する利益が毒性作用または副作用の欠点に勝ることもあり、その場合にはある程度の毒性を伴う量により化合物を投与することが望ましいと考えられる。

【0292】

本化合物は有益な治療効果を維持するために長期間にわたり投与しても、または短期間のみで投与してもよい。一方、それらはパルスにより投与してもよい。

【0293】

化合物の典型的な1日量は100pg~100mg/kg体重、更に典型的には10ng~10mg/kg体重の範囲内であるが、必要時にはそれより高いまたは低い用量により投与してもよい。最終的には、投与される化合物の量は治療される疾患または生理状態の程度に応じ、医師の裁量に委ねられる。

【0294】

式(I)の化合物は唯一の治療剤として投与しても、あるいはそれらは具体的な病状、例えば前記された癌のような新生組織形成疾患の治療に1種以上の他の化合物との組合せ療法により投与してもよい。式(I)の化合物と一緒に(同時にまたは異なる間隔により)投与しうる他の治療剤または治療の例には以下があるが、それらに限定されない:

- ・トポイソメラーゼI阻害剤
- ・代謝拮抗物質
- ・チューブリン標的剤
- ・DNA結合剤およびトポII阻害剤
- ・アルキル化剤
- ・モノクローナル抗体
- ・抗ホルモン
- ・シグナル伝達阻害剤
- ・プロテアソーム阻害剤
- ・DNAメチルトランスフェラーゼ

10

20

30

40

50

- ・サイトカインおよびレチノイド

- ・放射線療法

【0295】

プロテインキナーゼA阻害剤またはプロテインキナーゼB阻害剤が他の療法と組み合わされた場合には、2種以上の治療が用量スケジュールを個別に変えて異なる経路で行える。

【0296】

式(I)の化合物が1種以上の他の治療剤との組合せ療法により投与される場合、本化合物は同時にまたは連続的に投与される。連続的に投与される場合、それらは近接した間隔により(例えば、5~10分間かけて)または長い間隔により(例えば、1、2、3、4時間またはそれ以上離して、または必要時にはそれより長い間隔により)投与してよく、正確な投与計画は治療剤の性質に応じる。

10

【0297】

本発明の化合物は、放射線療法、光力学療法、遺伝子療法、手術、および制御ダイエットのような非化学療法治療と組み合わせて投与してもよい。

【0298】

他の化学治療剤との組合せ療法において使用の場合は、式(I)の化合物と1、2、3、4種またはそれ以上の他の治療剤が、例えば2、3、4種またはそれ以上の治療剤を含有した剤形により、一緒に処方される。代わりに、個別の治療剤は別々に処方して、場合によりそれらの使用説明書を添えた、キットの形態により一緒に提供してもよい。

20

【0299】

当業者であれば、一般常識から、用いる投与計画および組合せ療法についてわかるであろう。

【0300】

診断方法

式(I)の化合物の投与前に、患者が罹患している、または罹患しているかもしれない疾患または症状が、プロテインキナーゼAおよび/またはプロテインキナーゼBに対する活性を有した化合物による治療への感受性の有無を調べるために、患者が検査される。

【0301】

例えば、患者が罹患している、または罹患しているかもしれない癌のような症状または疾患が、PKAおよび/またはPKBの上方調節、正常PKAおよび/またはPKB活性に対する経路の過敏化、またはPKAおよび/またはPKBの上流におけるシグナル伝達成分、例えばPKBの場合にはPI3K、GFレセプター、およびPDK1&2の上方調節に至る遺伝子異常または異常タンパク質発現により特徴付けられるものであるか否かを調べるために、患者から採取された生物試料が分析される。

30

【0302】

一方、患者から採取された生物試料は、PTENのようなPKB経路の負のレギュレーターまたはサプレッサーの喪失について分析してもよい。本関係において、“喪失”という用語は、レギュレーターまたはサプレッサーをコードする遺伝子の欠損、(例えば、変異による)遺伝子の端部切欠、遺伝子の転写産物の端部切欠、(例えば、点変異による)転写産物の不活性化、または他の遺伝子産物による隔離を含む。

40

【0303】

上方調節という用語には、遺伝子増幅(即ち、多数遺伝子コピー)および転写効果による発現増加を含めた高発現または過剰発現と、変異による活性化を含めた機能亢進および活性化を含む。そのため、患者はPKAおよび/またはPKBの上方調節に特有のマーカーを検出する診断試験に付してもよい。診断という用語には検査を含む。マーカーとして、例えばPKAおよび/またはPKBの変異を同定するDNA組成物の測定を含めて、我々は遺伝子マーカーを含めている。マーカーという用語は、酵素活性、酵素水準、酵素状態(例えば、リン酸化またはそれ以外)および前記タンパク質のmRNA水準を含めて、PKAおよび/またはPKBの上方調節に特有のマーカーも含める。

50

【0304】

上記の診断試験および検査は、典型的には腫瘍バイオプシー試料、血液試料（脱落腫瘍細胞の単離および豊富化）、スツールバイオプシー、痰、染色体分析、胸膜液、腹膜液、または尿から選択される生物試料により行われる。

【0305】

P K A および / または P K B において変異、T C L 1 の転位、または P T E N 発現の喪失を有する個体の特定は、患者が P K A および / または P K B 阻害剤による治療に特に適していることを意味する。腫瘍は、優先的に、治療前に P K A および / または P K B 変異体の存在に関して検査してもよい。検査工程では、典型的には、直接配列決定、オリゴヌクレオチドマイクロアレー分析、または変異体特異的抗体を行う。

10

【0306】

タンパク質の変異および上方調節の特定および分析方法は当業者に知られている。検査法には逆転写酵素ポリメラーゼ連鎖反応 (R T P C R) または *in-situ*ハイブリッド形成のような標準法があるが、それらに限定されない。

【0307】

R T P C R による検査においては、腫瘍中におけるm R N A の水準が、m R N A の c D N A コピーの作製、次いで P C R による c D N A の増幅により評価される。P C R 増幅の方法、プライマーの選択および増幅条件は当業者に知られている。核酸操作および P C R は、例えば Ausubel, F. M. et al., eds., *Current Protocols in Molecular Biology*, 2004, John Wiley & Sons Inc. または Innis, M. A. et al., eds., *PCR Protocols: a guide to methods and applications*, 1990, Academic Press, San Diegoにおいて記載されているように、標準法により行われる。核酸技術を伴う反応および操作も、Sambrook et al., 2001, 3rd E d., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Pressにおいて記載されている。一方、R T P C R 用の市販キット（例えば、Roche Molecular Biochemicals）、または引用することにより本明細書の開示の一部とされる米国特許第 4,666,828 号、4,683,202 号、4,801,531 号、5,192,659 号、5,272,057 号、5,882,864 号、および 6,218,529 号において示されている方法論も用いてよい。

20

【0308】

m R N A 発現を評価するための *in-situ*ハイブリッド形成技術の例として、蛍光 *in-situ*ハイブリッド形成 (F I S H) がある (Angerer, 1987, *Meth. Enzymol.*, 152:649 参照)。

30

【0309】

通常、*in-situ*ハイブリッド形成は下記の主要工程：(1) 分析される組織の固定、(2) 標的核酸のアクセス性を増して非特異的結合を減らす試料の前ハイブリッド形成処理、(3) 核酸の混合物と生体構造または組織中の核酸とのハイブリッド形成、(4) ハイブリッド形成で結合されなかった核酸フラグメントを除去する後ハイブリッド形成洗浄、および(5) ハイブリッド化核酸フラグメントの検出からなる。このような適用に用いられるプローブは、典型的には、例えば放射性同位元素または蛍光リポーターにより標識される。好ましいプローブは、ストリングエント条件下において標的核酸と特異的ハイブリッド形成しうるほど十分に長く、例えば約 50、100、または 200 ヌクレオチド～約 1000 ヌクレオチドまたはそれ以上である。F I S H を行う標準方法は Ausubel, F. M. et al., eds., *Current Protocols in Molecular Biology*, 2004, John Wiley & Sons Inc. および *Fluorescence In Situ Hybridization: Technical Overview by John M. S. Bartlett in Molecular Diagnosis of Cancer, Methods and Protocols*, 2nd ed., ISBN:1-59259-760-2, March 2004, pps.077-088、Series: *Methods in Molecular Medicine*において記載されている。

40

【0310】

一方、m R N A から発現されたタンパク質産物は、腫瘍試料の免疫組織化学、マイクロタイタープレートでの固相イムノアッセイ、ウエスタンプロットティング、二次元 S D S ポリアクリルアミドゲル電気泳動、E L I S A、フローサイトメトリー、および特定タン

50

パク質の検出に関して当業界において知られている他の方法によりアッセイしてもよい。検出法は部位特異的抗体の使用を含む。当業者であれば、P K B の上方調節の検出またはP K B 変異体の検出に関するすべてのこののような周知技術が本ケースにおいて適用しうる、と認めるであろう。

【0311】

したがって、これら技術のすべてが、P K A および / または P K B 阻害剤において治療に特に適した腫瘍を特定するために用いられる。

【0312】

例えば、上記のように、P K B ベータは卵巣および膵臓癌の 10 ~ 40 % で上方調節されていることがわかった (Bellacosa et al., 1995, Int. J. Cancer, 64, 280-285, Cheng et al., 1996, PNAS, 93, 3636-3641, Yuan et al., 2000, Oncogene, 19, 2324-2330)。したがって、P K B 阻害剤、特に P K B ベータの阻害剤は卵巣および膵臓癌を治療するために用いられる。

【0313】

P K B アルファはヒト胃、前立腺、および乳癌において増幅されている (Staal, 1987, PNAS, 84, 5034-5037, Sun et al., 2001, Am. J. Pathol., 159, 431-437)。したがって、P K B 阻害剤、特に P K B アルファの阻害剤はヒト胃、前立腺、および乳癌を治療するために用いられる。

【0314】

P K B ガンマ活性の増加がステロイド非依存性乳房および前立腺細胞系において観察されていた (Nakatani et al., 1999, J. Biol. Chem., 274, 21528-21532)。したがって、P K B 阻害剤、特に P K B ガンマの阻害剤はステロイド非依存性乳および前立腺癌を治療するために用いられる。

【0315】

実験

本発明は、下記操作および例において記載された具体的な態様に限定されないが、それに言及することでここでは説明される。

【0316】

下記操作の各々に関する出発物質は、別記されない限り、市販されている。

【0317】

プロトン磁気共鳴 (¹H NMR) スペクトルは、別記されない限り、Bruker AV400機器において 27 において Me d₃ O D 中、400.13 MHz において操作して記録したが、次のように報告される：ケミカルシフト / ppm (プロトンの数、多重度 : s = シングレット、d = ダブレット、t = トリプレット、q = クアルテット、m = マルチプレット、br = ブロード)。残留プロトン性溶媒 MeOH (H = 3.31 ppm) を内部基準として用いた。

【0318】

例中において、製造された化合物は、下記のシステムおよび操作条件を用いて、液体クロマトグラフィーおよびマススペクトロスコピーにより特徴付けた。塩素が存在している場合、化合物に充当された質量は ³⁵Cl である。臭素が存在している場合、化合物に充当された質量は ⁷⁹Br である。二つのシステムを同一クロマトグラフィーカラムに装備し、同一操作条件下において扱うように調整した。用いられた操作条件も以下において記載されている。

【0319】

プラットホームシステム

HPLC システム : Waters 2795

マススペクトル検出器 : Micromass Platform LC

PDA 検出器 : Waters 2996 PDA

酸性分析条件 1 :

溶離液 A : H₂O (0.1% ギ酸)

10

20

30

40

50

溶離液 B :	C H ₃ C N (0.1% ギ酸)	
勾配 :	5 ~ 9 5 % 溶離液 B により 3.5 分間	
流量 :	0.8 mL / min	
カラム :	Phenomenex Synergi 4 μ Hydro-RP 80A, 2.0 \times 50 mm	
<u>酸性分析条件 2 :</u>		
溶離液 A :	H ₂ O (0.1% ギ酸)	
溶離液 B :	C H ₃ C N (0.1% ギ酸)	
勾配 :	5 ~ 9 5 % 溶離液 B により 3.5 分間	
流量 :	0.8 mL / min	
カラム :	Phenomenex Synergi 4 μ MAX-RP 80A, 2.0 \times 50 mm	10
<u>酸性追加ラン条件 :</u>		
溶離液 A :	H ₂ O (0.1% ギ酸)	
溶離液 B :	C H ₃ C N (0.1% ギ酸)	
勾配 :	5 ~ 9 5 % 溶離液 B により 1.5 分間	
流量 :	0.4 mL / min	
カラム :	Phenomenex Synergi 4 μ MAX-RP 80A, 2.0 \times 150 mm	
<u>塩基性分析条件 1 :</u>		
溶離液 A :	H ₂ O (NH ₄ OH により pH 9.5 に調整された 10 mM NH ₄ HCO ₃ 緩衝液)	
溶離液 B :	C H ₃ C N	20
勾配 :	5 ~ 9 5 % 溶離液 B において 3.5 分間	
流量 :	0.8 mL / min	
カラム :	Thermo Hypersil-Keystone Beta Basic-18 5 μ m 2.1 \times 50 mm	
<u>塩基性分析条件 2 :</u>		
溶離液 A :	H ₂ O (NH ₄ OH により pH = 9.5 に調整された 10 mM NH ₄ HCO ₃ 緩衝液)	
溶離液 B :	C H ₃ C N	
勾配 :	5 ~ 9 5 % 溶離液 B において 3.5 分間	
流量 :	0.8 mL / min	30
カラム :	Phenomenex Luna C 18 (2) 5 μ m 2.0 \times 50 mm	
<u>塩基性分析条件 3 :</u>		
溶離液 A :	H ₂ O (NH ₄ OH により pH = 9.2 に調整された 10 mM NH ₄ HCO ₃ 緩衝液)	
溶離液 B :	C H ₃ C N	
勾配 :	5 ~ 9 5 % 溶離液 B において 3.5 分間	
流量 :	0.8 mL / min	
カラム :	Phenomenex Luna C 18 (2) 5 μ m 2.0 \times 50 mm	
<u>塩基性分析条件 4 :</u>		
溶離液 A :	H ₂ O (NH ₄ OH により pH = 9.2 に調整された 10 mM NH ₄ HCO ₃ 緩衝液)	40
溶離液 B :	C H ₃ C N	
勾配 :	5 ~ 9 5 % 溶離液 B において 3.5 分間	
流量 :	0.8 mL / min	
カラム :	Phenomenex Gemini 5 μ 2.0 \times 50 mm	
<u>塩基性追加ラン条件 1 :</u>		
溶離液 A :	H ₂ O (NH ₄ OH により pH = 9.2 に調整された 10 mM NH ₄ HCO ₃ 緩衝液)	
溶離液 B :	C H ₃ C N	
勾配 :	5 ~ 9 5 % 溶離液 B において 1.5 分間	50

流量 : 0 . 8 m L / m i n
 カラム : Phenomenex Luna C 1 8 (2) 5 μ m 2 . 0 \times 5 0 m m
塩基性追加ラン条件 2 :

溶離液 A : H₂O (NH₄OH により pH = 9 . 2 に調整された
 1 0 m M NH₄HCO₃ 緩衝液)

溶離液 B : C H₃C N

勾配 : 5 ~ 9 5 % 溶離液 B において 1 5 分間

流量 : 0 . 8 m L / m i n

カラム : Phenomenex Luna C 1 8 (2) 5 μ 2 . 0 \times 5 0 m m

極性分析条件 :

溶離液 A : H₂O (0 . 1 % ギ酸)

溶離液 B : C H₃C N (0 . 1 % ギ酸)

勾配 : 0 0 ~ 5 0 % 溶離液 B において 3 分間

流量 : 0 . 8 m L / m i n

カラム : Phenomenex Synergi 4 μ MAX-RP 80A , 2 . 0 \times 5 0 m m

M S 条件 :

キャピラリー電圧 : 3 . 6 k V

コーン電圧 : 3 0 V

ソース温度 : 1 2 0

スキヤン範囲 : 1 6 5 ~ 7 0 0 a m u

イオン化方式 : Electrospray Negative、PositiveまたはPositive & Negative

【 0 3 2 0 】

Agilentシステム

H P L C システム : Agilent 1100 シリーズ

マススペクトル検出器 : Agilent L C / M S D V L

マルチ波長検出器 : Agilent 1100 シリーズ M W D

ソフトウェア : H P Chemstation

キラル分析条件 :

溶離液 : 室温においてメタノール + 0 . 4 % 酢酸 + 0 . 1 % トリエチルア

ミン

流量 : 2 . 0 m L / m i n

総時間 : 1 3 m i n

注入容量 : 1 0 μ L

試料濃度 : 2 m g / m L

カラム : Astec , Chirobiotic V 2 , 2 5 0 \times 4 . 6 m m

キラル予備条件 :

溶離液 : 室温においてメタノール + 0 . 4 % 酢酸 + 0 . 1 % トリエチルア

ミン

流量 : 6 . 0 m L / m i n

総時間 : 2 1 m i n

注入容量 : 1 0 0 μ L

試料濃度 : 2 0 m g / m L

カラム : Astec , Chirobiotic V 2 , 2 5 0 \times 1 0 m m

M S 条件 (ジャスト分析法) :

キャピラリー電圧 : 3 0 0 0 V

フラグメント : 1 5 0

ゲイン : 1 . 0 0

乾燥ガス : 1 2 . 0 L / m i n

乾燥ガス T : 3 5 0

ネプライザー圧力 : 3 5 (psig)

10

20

30

40

50

スキャン範囲 : 125 ~ 800 a m u
 イオン化方式 : ElectroSpray Positive
 【0321】

L C T システム 1

H P L C システム : Waters Alliance 2795 Separations Module
 マススペクトル検出器 : Waters/Micromass L C T
 U V 検出器 : Waters 2487 Dual Absorbance Detector
極性分析条件 :

溶離液 A : メタノール
 溶離液 B : 水中 0.1% ギ酸

10

勾配 :

時間 (m i n)	A	B
0	1 0	9 0
0.5	1 0	9 0
6.5	9 0	1 0
10	9 0	1 0
10.5	1 0	9 0
15	1 0	9 0

流量 : 1.0 mL / min

カラム : Supelco DISCOVERY C₁₈ 5 cm × 4.6 mm i.d., 5 μm

20

M S 条件 :

キャピラリー電圧 : 3500 V (+ v e E S I), 3000 V (- v e E S I)
 コーン電圧 : 40 V (+ v e E S I), 50 V (- v e E S I)
 ソース温度 : 100
 スキャン範囲 : 50 ~ 1000 a m u
 イオン化方式 : + v e / - v e 電子スプレー E S I (Lockspray)

【0322】

L C T システム 2

H P L C システム : Waters Alliance 2795 Separations Module
 マススペクトル検出器 : Waters/Micromass L C T
 U V 検出器 : Waters 2487 Dual Absorbance Detector

30

分析条件 :

溶離液 A : メタノール
 溶離液 B : 水中 0.1% ギ酸

勾配 :

時間 (m i n)	A	B
0	1 0	9 0
0.6	1 0	9 0
1.0	2 0	8 0
7.5	9 0	1 0
9	9 0	1 0
9.5	1 0	9 0
10	1 0	9 0

流量 : 1 mL / min

カラム : Supelco DISCOVERY C₁₈ 5 cm × 4.6 mm i.d., 5 μm

40

M S 条件 :

キャピラリー電圧 : 3500 V (+ v e E S I), 3000 V (- v e E S I)
 コーン電圧 : 40 V (+ v e E S I), 50 V (- v e E S I)
 ソース温度 : 100
 スキャン範囲 : 50 ~ 1000 a m u

50

イオン化方式 : + v e / - v e 電子スプレー E S I (Lockspray)

下記例では、用いられた L C M S 条件を特定するために下記記号が用いられている :

P S A 1	プラットホームシステム	酸性分析条件 1	
P S A 2	プラットホームシステム	酸性分析条件 2	
P S A E	プラットホームシステム	酸性追加ラン分析条件	
P S B 1	プラットホームシステム	塩基性分析条件 1	
P S B 2	プラットホームシステム	塩基性分析条件 2	
P S B 3	プラットホームシステム	塩基性分析条件 3	
P S B 4	プラットホームシステム	塩基性分析条件 4	
P S B E 1	プラットホームシステム	塩基性追加ラン分析条件 1	10
P S B E 2	プラットホームシステム	塩基性追加ラン分析条件 1	
P S P	プラットホームシステム	極性分析条件	
A G C A	Agilentシステム	キラル分析条件	
A G C P	Agilentシステム	キラル予備条件	
L C T 1	L C T システム 1	極性分析条件	
L C T 2	L C T システム 2	極性分析条件	

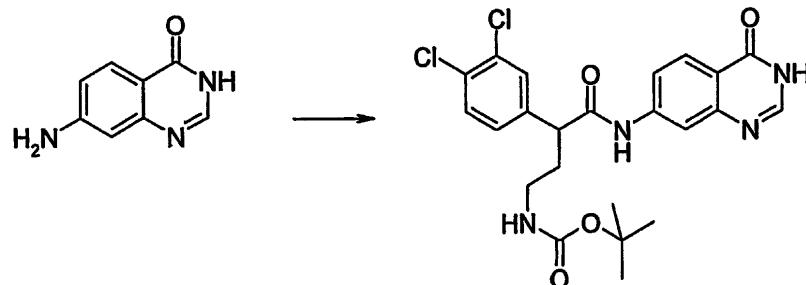
【 0 3 2 3 】

例 1

4 アミノ 2 (3 , 4 ジクロロフェニル) N (4 オキソ 3 , 4 ジヒドロ
キナゾリン 7 イル) プチルアミド

1 A . [3 (3 , 4 ジクロロフェニル) 3 (4 オキソ 3 , 4 ジヒドロキナ
ゾリン 7 イルカルバモイル) プロピル] カルバミン酸 tert プチルエステル

【 化 3 9 】



20

30

30

反応バイアルに 7 アミノ 3 H キナゾリン 4 オン (0 . 4 5 9 g , 2 . 8 5 m
m o l) (S P E C S , 9 0 7 / 2 5 0 0 4 7 8 3) 、 4 tert プトキシカルボニルア
ミノ 2 (3 , 4 ジクロロフェニル) 酯酸 * (1 g , 2 . 8 7 m m o l) 、 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 (0 . 2 7 3 g , 1 . 4
2 m m o l) 、 および 4 (ジメチルアミノ) ピリジンの結晶を加えた。無水 N , N
ジメチルホルムアミド (4 . 6 m L) を加え、反応混合液を密封し、攪拌しながら 5 5
において 1 6 時間加熱した。溶媒を減圧下において除去し、残渣を D C M に溶解した。有機
層を水、飽和重炭酸ナトリウム溶液により洗浄し、次いで乾燥し (M g S O 4) 、溶媒を
減圧下において除去した。フラッシュシリカクロマトグラフィーを用いてメタノール / 酢
酸エチル (4 : 9 6) により溶出させて残渣を精製し、黄色ゴム状物として標題化合物を
得た (0 . 0 7 7 g , 収率 1 1 %) 。 L C / M S : (P S B 1) R t 2 . 9 5 [M + H]
+ 4 9 1 . 0 6

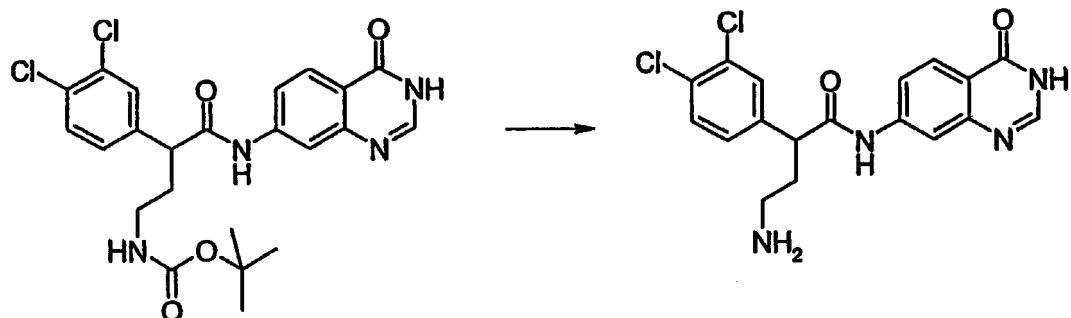
40

* この出発物質は国際特許出願 W O 0 3 / 0 6 4 3 9 7 A 1 号において記載された方法に
より製造した。

【 0 3 2 4 】

1 B . 4 アミノ 2 (3 , 4 ジクロロフェニル) N (4 オキソ 3 , 4 ジ
ヒドロキナゾリン 7 イル) プチルアミド

【化40】



10

[3 (3,4ジクロロフェニル)3 (4オキソ3,4ジヒドロキナゾリン7イルカルバモイル)プロピル]カルバミン酸tertブチルエステル(0.106g, 0.215mmol)をジクロロメタン(8mL)に溶解した。この溶液に1,4ジオキサン中、4N HCl(0.537mL, 2.15mmol)を加えた。反応混合液を2時間攪拌し、次いで溶媒を減圧下において除去した。残渣を最初にイオン交換クロマトグラフィーにより、次いでフラッショナリーカクロマトグラフィーによりメタノール中、2Nアンモニア/ジクロロメタン(20/80)により溶出させて精製し、白色固体物として標題化合物を得た(0.040g, 収率48%)。LC/MS:(PS B1) R_t 2.48 [M+H]⁺ 390.96. ¹H NMR (Me d₃ OD) 1.80 20 1.91 (1H, m), 2.15 2.25 (1H, m), 2.49 2.63 (2H, m), 3.68 (1H, t), 7.27 (1H, d), 7.39 (1H, d), 7.51 7.57 (2H, m), 7.97 (1H, s), 7.99 (1H, s), 8.03 (1H, d)

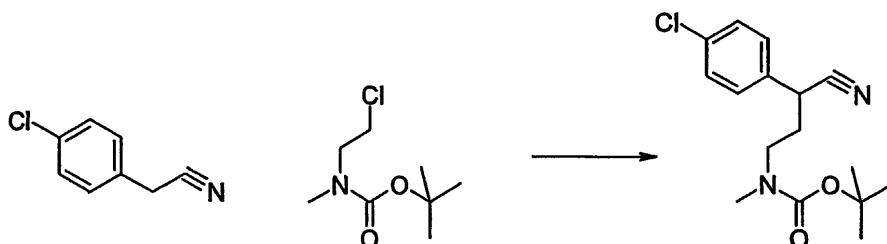
【0325】

例2

2 (4クロロフェニル)4メチルアミノN (4オキソ3,4ジヒドロキナゾリン7イル)ブチルアミド
2A. [3 (4クロロフェニル)3シアノプロピル]メチルカルバミン酸tert
ブチルエステル

30

【化41】



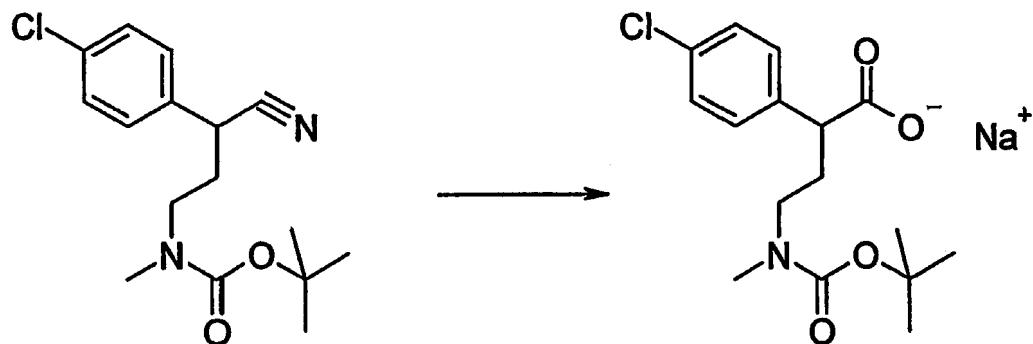
米国特許第4783537号において記載された方法を用いて[3 (4クロロフェニル)3シアノプロピル]メチルカルバミン酸tertブチルエステルを製造した。出発物質(2クロロエチル)メチルカルバミン酸tertブチルエステルはJ.Med.Chem., 1998, 41, 5429-5444において記載された方法を用いて製造した。

【0326】

2B. 4 (tertブトキシカルボニルメチルアミノ)2 (4クロロフェニル)酸ナトリウム

40

【化42】



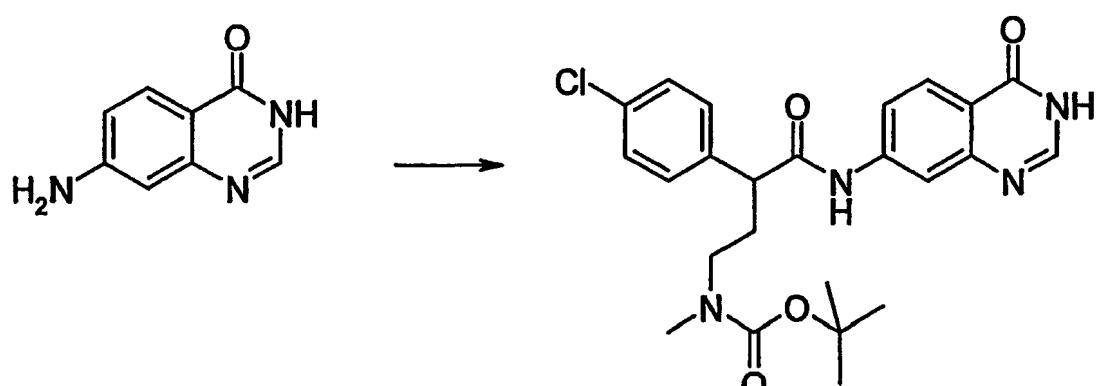
10

4 (tert-ブトキカルボニルメチルアミノ) 2 (4-クロロフェニル) 酪酸ナトリウムは、J.Med.Chem., 1989, Vol.32, No.4, 793-799において記載された方法を用いて製造した。

【0327】

2 C. [3 (4-クロロフェニル) 3 (4-オキソ 3,4-ジヒドロキナゾリン
7-イルカルバモイル) プロピル] メチルカルバミン酸tert-ブチルエステル

【化43】



20

30

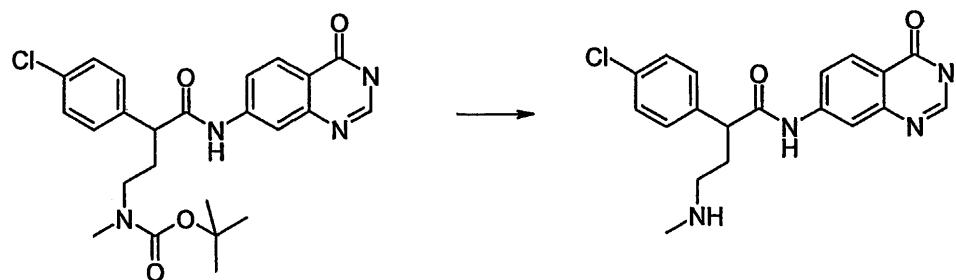
7 アミノ 3 H キナゾリン 4 オン (0.3 g, 1.86 mmol) を例3Dにおいて示された操作に従い、4 (tert-ブトキカルボニルメチルアミノ) 2 (4-クロロフェニル) 酪酸ナトリウム (0.356 g, 1.86 mmol) と反応させた。後処理のために反応混合液を酢酸エチルにより希釈し、飽和重炭酸ナトリウム溶液により洗浄した。水相を酢酸エチルにより更に2回抽出した。有機相を合わせ、乾燥し (MgSO₄)、溶媒を減圧下において除去した。残渣をフラッシュシリカクロマトグラフィーによりメタノール / 酢酸エチル (4 : 96) により溶出させて精製し、無色ゴム状物として標題化合物を得た (0.039 g, 収率 4%)。LC/MS: (PS B2) R_t 3.03 [M + H]⁺ 471.19

40

【0328】

2 D. 2 (4-クロロフェニル) 4 メチルアミノ N (4-オキソ 3,4-ジヒドロキナゾリン 7-イル) ブチルアミド

【化44】



10

例1Bにおいて記載されたものと同様の操作を用いて [3 (4 クロロフェニル) 3 (4 オキソ 3,4 ジヒドロキナゾリン 7 イルカルバモイル) プロピル] メチルカルバミン酸tert ブチルエステル (0.039 g, 0.083 mmol) を 2 (4 クロロフェニル) 4 メチルアミノ N (4 オキソ 3,4 ジヒドロキナゾリン 7 イル) ブチルアミドへ変換したが、但し酢酸エチル中飽和 HCl (3 mL) をジオキサン中 4 N HCl の代わりに用いた。標題化合物を黄色固体物として得た (0.011 g, 収率 35%)。LC/MS: (PS B2) R_t 2.38 [M + H]⁺ 371.10. ¹H NMR (Me d₃ OD) 1.90 1.99 (1H, m), 2.23 2.33 (1H, m), 2.40 (3H, s), 2.55 2.71 (2H, m), 3.70 (1H, t), 7.27 (2H, d), 7.34 (2H, d), 7.55 (1H, d), 7.96 (1H, s), 8.00 8.05 (2H, m)

20

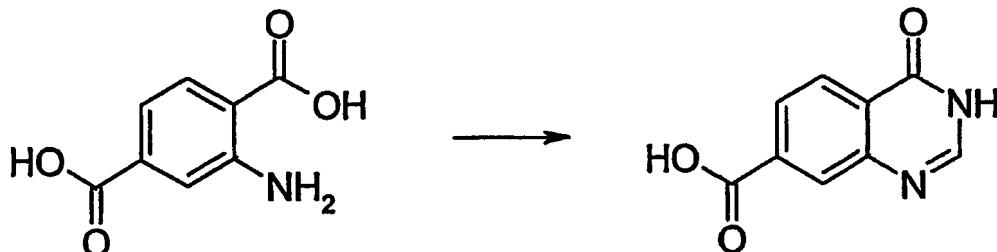
【0329】

例3

4 オキソ 3,4 ジヒドロキナゾリン 7 カルボン酸 [3 アミノ 1 (4 クロロフェニル) プロピル] アミド塩酸塩

3 A. 4 オキソ 3,4 ジヒドロキナゾリン 7 カルボン酸

【化45】



30

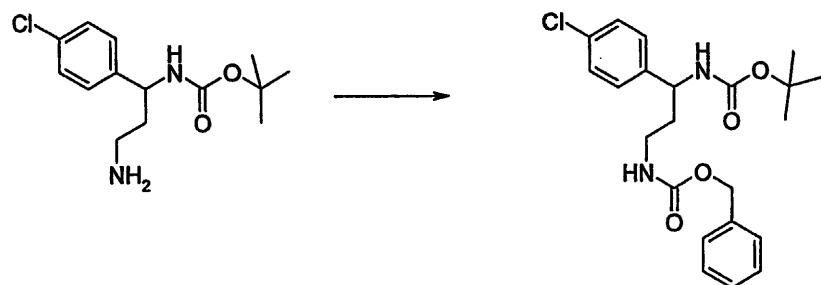
2 アミノテレフタル酸 (4.5 g, 24.8 mmol) をホルムアミド (30 mL) に懸濁した。混合液を攪拌しながら 180 において 1 時間加熱した。次いで反応混合液を室温まで冷却し、16 時間放置した。沈殿物が放置時に生じた。沈殿物を濾取し、アセトンにより洗浄して、白色固体物として標題化合物を得た (1.25 g, 収率 27%)。LC/MS: (PS A2) R_t 1.45 [M + H]⁺ 190.92

40

【0330】

3 B. [3 tert ブトキシカルボニルアミノ 3 (4 クロロフェニル) プロピル] カルバミン酸ベンジルエステル

【化46】



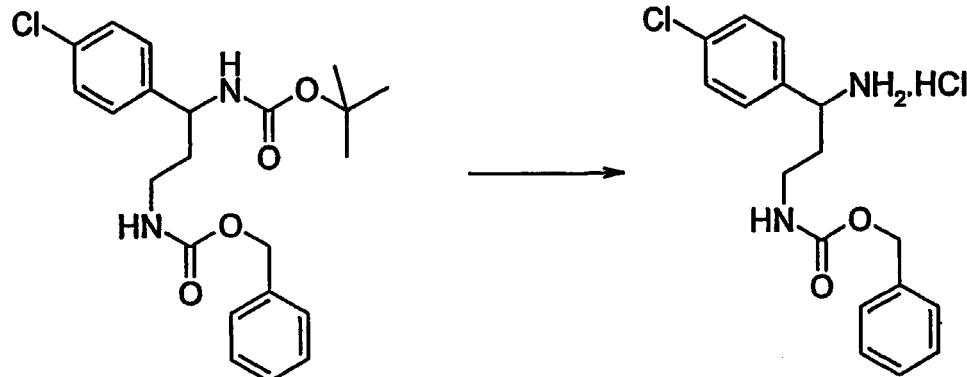
10

[3アミノ-1-(4クロロフェニル)プロピル]カルバミン酸tertブチルエステル(0.742g, 2.61mmol)(Pharmacore, 550213)をジクロロメタン(11.1mL)に懸濁し、Nエチルジイソプロピルアミン(0.5mL, 2.87mmol)を加えた。反応混合液を0℃に冷却し、ベンジルクロロホルムート(0.41mL, 2.87mmol)を攪拌しながら滴下した。次いで反応混合液を室温において16時間攪拌した。反応混合液をDCMにより希釈し、水洗した。水相を分離し、DCMにより抽出した。有機相を合わせ、塩水により洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、溶媒を減圧下において除去した。残渣をフラッシュシリカクロマトグラフィーにより酢酸エチル/石油エーテル(30:70)により溶出させて精製し、無色油状物として標題化合物を得た(0.538g, 収率49%)。LC/MS:(PS A2)R_t3.55 [M+H]⁺ 418.99

【0331】

3C. [3アミノ-3-(4クロロフェニル)プロピル]カルバミン酸ベンジルエステル

【化47】



30

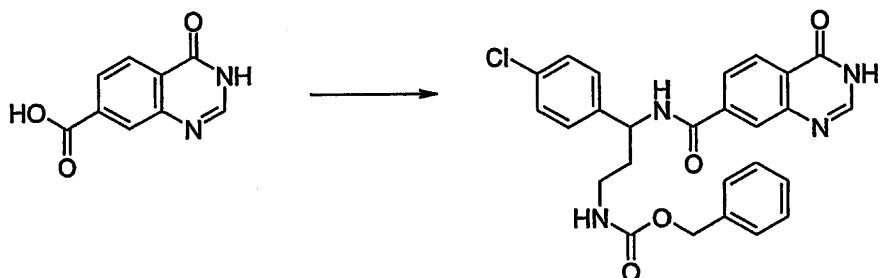
例1Bにおいて示された操作に従うことにより、但し[3tertブトキシカルボニルアミノ-3-(4クロロフェニル)プロピル]カルバミン酸ベンジルエステル(0.538g, 1.28mmol)を用いて、精製の必要性なく、標題化合物を塩酸塩として得た(0.436g, 収率96%)。LC/MS:(PS P)R_t2.59 [M+H]⁺ 318.91

40

【0332】

3D. [3-(4クロロフェニル)アミノ-3-(4オキソ-3,4ジヒドロキナゾリン-7カルボニル)プロピル]カルバミン酸ベンジルエステル

【化48】



10

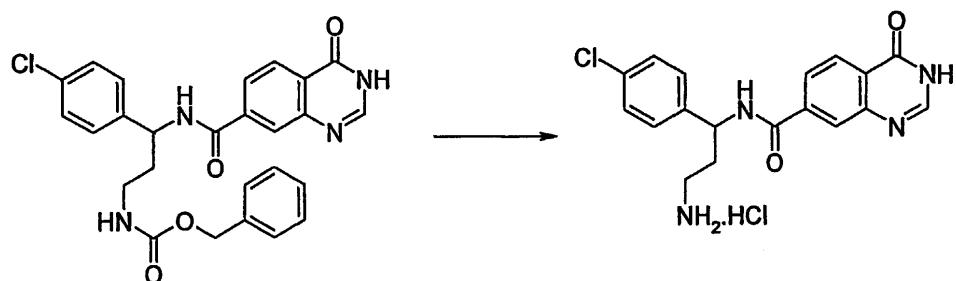
反応バイアルに 4 オキソ 3,4 ジヒドロキナゾリン 7 カルボン酸 (0.1 g, 0.526 mmol)、[3 アミノ 3 (4 クロロフェニル) プロピル] カルバミン酸ベンジルエステル (0.187 g, 0.526 mmol) および 1 ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.071 g, 0.526 mmol) を加えた。混合物を N, N ジメチルホルムアミド (1.53 mL) に懸濁した。N エチルジイソプロピルアミン (0.183 mL, 1.052 mmol) を加え、反応混合液を室温において 10 分間攪拌した。次いで 1 (3 ジメチルアミノプロピル) 3 エチルカルボジイミド塩酸塩 (0.101 g, 0.526 mmol) を加えた。反応液を密封し、50 において 16 時間加熱した。反応混合液を水により希釈し、酢酸エチルにより 3 回抽出した。有機相を合わせ、乾燥し (MgSO₄)、溶媒を減圧下において除去した。残渣をフラッシュシリカクロマトグラフィーによりメタノール / ジクロロメタン (2:98 ~ 5:95) の勾配により溶出させて精製し、無色ゴム状物として標題化合物を得た (0.138 g, 収率 53%)。LC/MS: (PS B2) R_t 2.84 [M + H]⁺ 491.06

20

【0333】

3 E. 4 オキソ 3,4 ジヒドロキナゾリン 7 カルボン酸 [3 アミノ 1 (4 クロロフェニル) プロピル] アミド塩酸塩

【化49】



30

[3 (4 クロロフェニル) 3 [(4 オキソ 3,4 ジヒドロキナゾリン 7 カルボニル) アミノ] プロピル] カルバミン酸ベンジルエステル (0.14 g, 0.285 mmol) を酢酸中 4.5% HBr の溶液 (4 mL) に溶解した。室温において 30 分間攪拌後、溶媒を減圧下において除去した。残渣をイオン交換クロマトグラフィーにより、次いでフラッシュシリカクロマトグラフィーによりメタノール / ジクロロメタン (10:90 ~ 30:70) の勾配により溶出させて精製した。生成物 (0.0583 g, 0.163 mmol) をジクロロメタン (8.39 mL) に溶解し、1,4 ジオキサン中、4N HCl (0.408 mL, 1.63 mmol) により処理し、室温において 2 時間攪拌した。溶媒を減圧下において除去し、残渣をジエチルエーテルにより摩碎し、次いで濾過して、白色固体物として標題化合物を得た (0.05 g, 収率 45%)。LC/MS: (PS B2) R_t 2.18 [M + H]⁺ 357.02. ¹H NMR (Me₃OD) 2.24 2.46 (2H, m), 2.94 3.03 (1H, m), 3.08 3.17 (1H, m), 5.25 5.31 (1H, m), 7.43 (2H, d), 7.51 (2H, d), 8.11 (1H, d), 8.20 (1H, s), 8.39 (1H, d), 8.88 (1H, s)

40

50

【0334】

例4

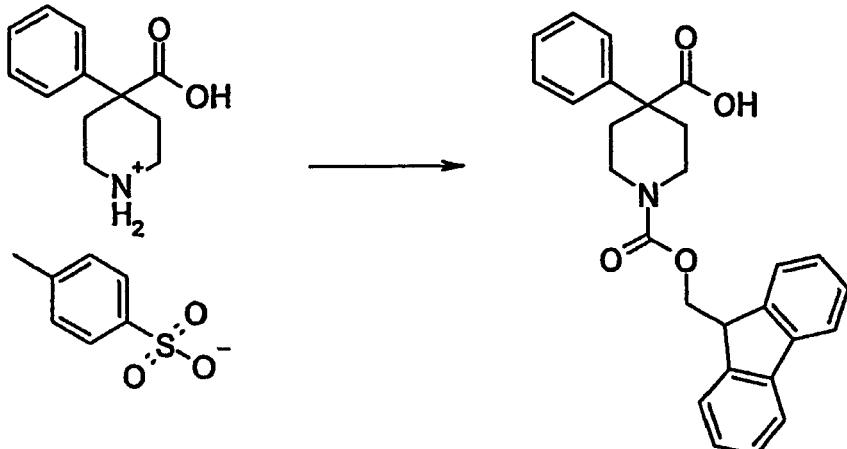
4 フェニルピペリジン 4 カルボン酸 (4 オキソ 3, 4 ジヒドロキナゾリン

7 イル) アミド

4 A. 4 フェニルピペリジン 1, 4 ジカルボン酸モノ (9 H フルオレン 9 イ

ルメチル) エステル

【化50】



10

20

30

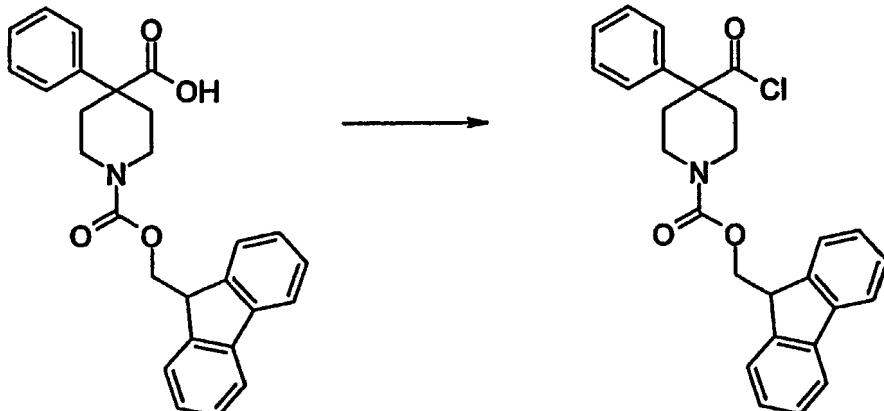
4 カルボキシ 4 フェニルピペリジニウムトルエン 4 スルホネート (5 g, 1 3. 2 5 mmol) を水酸化ナトリウムの 1. 1 5 N 水溶液 (2 3 mL) に溶解した。これに 1, 4 ジオキサン (2 3 mL) 中炭酸 2, 5 ジオキソピロリジン 1 イルエス テル 9 H フルオレン 9 イルメチルエステル (4. 9 2 g, 1 4. 5 8 mmol) の 溶液を加えた。反応混合液を室温において 7 2 時間攪拌した。得られた懸濁液を 2 N H C 1 (水性) および酢酸エチルにより希釈し、次いで濾過して、白色固体物として標題化合物を得た (3. 1 9 g, 収率 5 6 %)。L C / M S : (P S A 2) R _t 3. 4 6 [M + H] ⁺ 4 2 8 . 1 8

【0335】

4 B. 4 クロロカルボニル 4 フェニルピペリジン 1 カルボン酸 9 H フルオレ

ン 9 イルメチルエステル

【化51】



40

4 フェニルピペリジン 1, 4 ジカルボン酸モノ (9 H フルオレン 9 イルメチル) エステル (1 g, 2. 3 4 mmol) を塩化チオニル (2 0 mL) に溶解した。得られた溶液を 8 0 において 1 6 時間加熱した。塩化チオニルを減圧下において除去し、残渣をジクロロメタンと 2 回共沸して、黄色油状物として標題化合物を得た (1. 1 g,

50

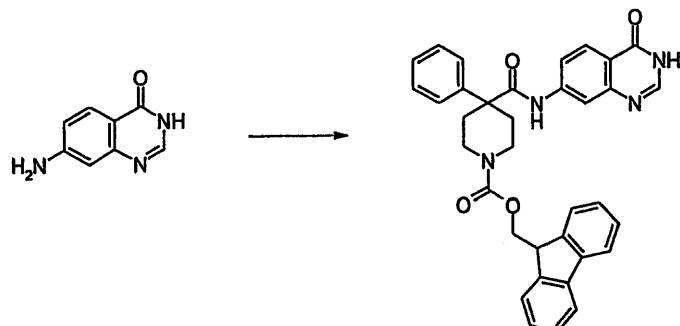
収率 > 100%）。生成物を更に精製せず用いた。L C / M S (メタノール中) : (P S A 2) R_t 3.88 [M + H]⁺ 442.16 (メチルエステル)

【0336】

4 C. 4 (4 オキソ 3, 4 ジヒドロキナゾリン 7 イルカルバモイル) 4

フェニルピペリジン 1 カルボン酸 9 H フルオレン 9 イルメチルエステル

【化52】



10

7 アミノ 3 H キナゾリン 4 オン (0.175 g, 1.09 mmol) を無水ジクロロメタン (2 mL) に懸濁した。トリエチルアミン (0.163 mL, 1.2 mmol) を攪拌しながら加え、溶液を 0 に冷却した。この溶液にジクロロメタン (2 mL) 中、4 クロロカルボニル 4 フェニルピペリジン 1 カルボン酸 9 H フルオレン 9 イルメチルエステル (0.533 g, 1.2 mmol) の溶液を滴下した。反応混合液を室温において 15 分間攪拌し、次いでマイクロ波中 100 において攪拌しながら 15 分間加熱した。反応混合液をジクロロメタンにより希釈し、1 N HCl により洗浄した。水相をジクロロメタンにより更に 2 回抽出した。有機相を合わせ、乾燥し (MgSO₄)、溶媒を減圧下において除去した。残渣をフラッシュシリカクロマトグラフィーによりメタノール / 酢酸エチル (5 : 95) により溶出させて精製し、白色固体物として標題生成物を得た (0.332 g, 収率 35%)。L C / M S : (P S B 2) R_t 3.30 [M + H]⁺ 571.21

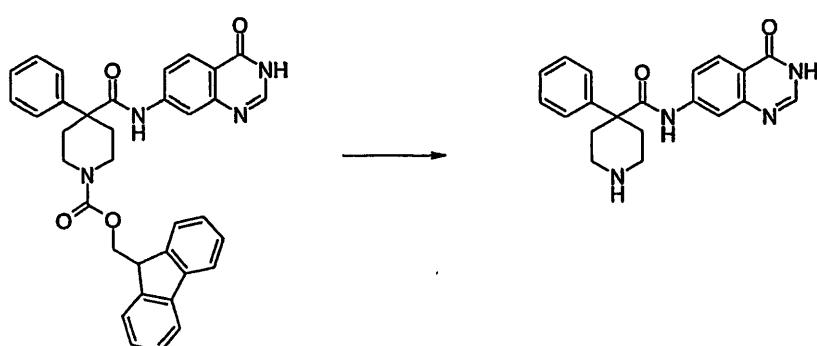
20

【0337】

4 D. 4 フェニルピペリジン 4 カルボン酸 (4 オキソ 3, 4 ジヒドロキナゾリン 7 イル) アミド

30

【化53】



40

4 (4 オキソ 3, 4 ジヒドロキナゾリン 7 イルカルバモイル) 4 フェニルピペリジン 1 カルボン酸 9 H フルオレン 9 イルメチルエステル (0.332 g, 0.58 mmol) を無水テトラヒドロフラン (16.5 mL) に溶解し、N (2 メルカブトエチル) アミノメチルポリスチレン (3.15 g, 6.3 mmol) を加えた。反応混合液をゆっくり攪拌し、1,8 ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデカ 7 エン (0.043 mL, 0.29 mmol) を加えた。反応混合液を室温において 31 時間攪拌し、樹脂を濾去し、テトラヒドロフランの次にメタノールにより洗浄した。濾液を減圧下において蒸発させ、残渣をイオン交換クロマトグラフィーにより、次いでフラッシュシリカクロマトグラフィーによりメタノール中 2 N アンモニア / ジクロロメタン (50

20 : 80)により溶出させて精製した。生成物を更に予備液体クロマトグラフィーにより精製して、ガラス状無色固体物として標題化合物を得た(0.07g, 収率35%)。

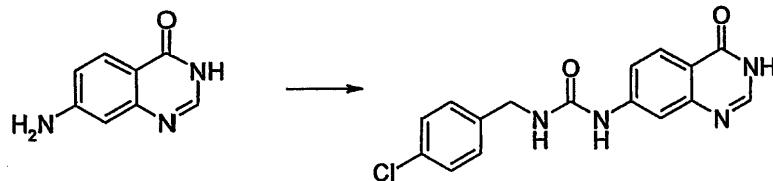
LC/MS: (PS B2) R_t 2.13 [M+H]⁺ 349.12. ¹H NMR (Me d₃ O D) 2.25 2.36 (2H, m), 2.80 2.88 (2H, m), 3.26 3.45 (4H, m), 7.33 7.37 (1H, m), 7.43 7.53 (4H, m), 7.66 (1H, d), 8.08 (1H, s), 8.10 8.15 (2H, m)

【0338】

例5

1 (4 クロロベンジル) 3 (4 オキソ 3,4 ジヒドロキナゾリン 7 イル) 尿素

【化54】



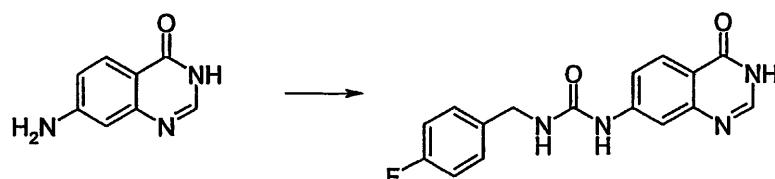
7 アミノ 3H キナゾリン 4 オン(0.1g, 0.62mmol)を例13において示された操作に従い1,4ジオキサン(1.5mL)中4 クロロベンジルイソシアネート(0.09mL, 0.683mmol)と反応させた。イオン交換クロマトグラフィー後、生成物を更にフラッシュシリカクロマトグラフィーによりメタノール：ジクロロメタン(10:90)により溶出させて精製した。生成物を熱メタノールにより摩碎し、濾過し、次いでメタノールにより洗浄して、白色固体物として標題生成物を得た(0.045g, 収率22%)。LC/MS: (PS B2) R_t 2.41 [M+H]⁺ 328.95. ¹H NMR (d₆ DMSO) 4.29 4.36 (2H, m), 6.89 (1H, br s), 7.31 7.47 (5H, m), 7.82 (1H, s), 7.94 8.02 (2H, m), 9.16 (1H, br s), 11.94 (1H, br s)

【0339】

例6

1 (4 フルオロベンジル) 3 (4 オキソ 3,4 ジヒドロキナゾリン 7 イル) 尿素

【化55】



7 アミノ 3H キナゾリン 4 オン(0.2g, 1.24mmol)を例13Aにおいて示された操作に従い、1,4ジオキサン(3mL)中、4 フルオロベンジルイソシアネート(0.158mL, 1.24mmol)と反応させた。イオン交換クロマトグラフィー後、生成物を溶液から結晶化させ、濾過し、次いでメタノールにより洗浄して、白色結晶固体物として標題化合物を得た(0.11g, 収率28%)。LC/MS: (PS B2) R_t 2.26 [M+H]⁺ 312.98. ¹H NMR (d₆ DMSO) 4.32 (2H, d), 6.85 (1H, t), 7.13 7.20 (2H, m), 7.34 7.39 (2H, m), 7.44 (1H, d), 7.82 (1H, d), 7.97 (1H, d), 8.00 (1H, s), 9.12 (1H, br s), 11.94 (1H, br s)

20

30

40

50

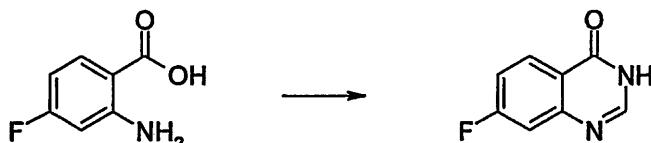
【0340】

例7

7 (4 フェニルピペリジン 4 イルメトキシ) 3 H キナゾリン 4 オン

7 A. 7 フルオロ 3 H キナゾリン 4 オン

【化56】



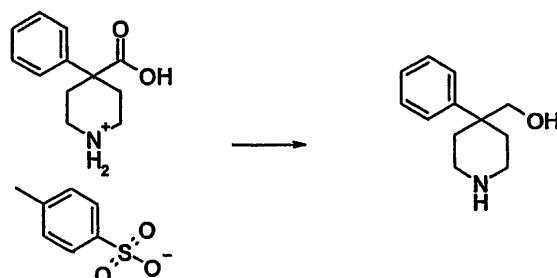
10

2 アミノ 4 フルオロ安息香酸 (0.5 g, 3.22 mmol) をホルムアミド (2 mL) に懸濁し、60ワットの電力を用いて CEM Explorer マイクロ波中 150 において攪拌しながら 15 分間加熱した。室温まで冷却すると、固体物が溶液から沈殿した。固体物を濾過し、アセトン、次いでジエチルエーテルにより洗浄し、淡灰色固体物として標題化合物を得た (0.25 g, 収率 47%)。LC/MS: (PS A2) R_t 1.87 [M + H]⁺ 164.95

【0341】

7 B. (4 フェニルピペリジン 4 イル)メタノール

【化57】



20

4 カルボキシ 4 フェニルピペリジニウムトルエン 4 スルホネート (0.5 g, 1.32 mmol) を粉末水素化アルミニウムリチウム (0.139 g, 3.66 mmol) と混合し、無水ジエチルエーテル (3 mL) を加え、0 に前冷却した。次いで混合液を攪拌しながら 0 に冷却し、0 に前冷却されたジエチルエーテル (3 mL) 中三塩化アルミニウム (0.417 g, 3.13 mmol) の懸濁液を加えた。添加後、反応混合液を室温において 18 時間攪拌した。水 (0.5 mL)、次いで 2 N 水性水酸化ナトリウム (0.5 mL) をゆっくり加えた。反応混合液を Celite により濾過し、メタノールにより洗浄した。溶媒を減圧下において除去し、残渣をイオン交換クロマトグラフィーにより、次いでフラッシュシリカクロマトグラフィーによりメタノール中 2 N アンモニア / ジクロロメタン (20 : 80 ~ 30 : 70 ~ 40 : 60) の勾配により溶出させて精製した。標題化合物を無色ゴム状物として得た (0.1 g, 収率 40%)。LC/MS: (PS B2) R_t 1.50 [M + H]⁺ 191.97

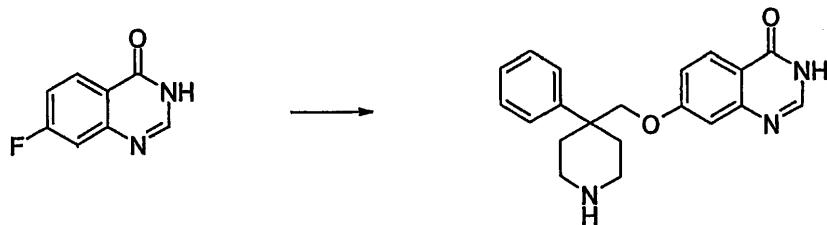
30

【0342】

7 C. 7 (4 フェニルピペリジン 4 イルメトキシ) 3 H キナゾリン 4 オン

40

【化58】



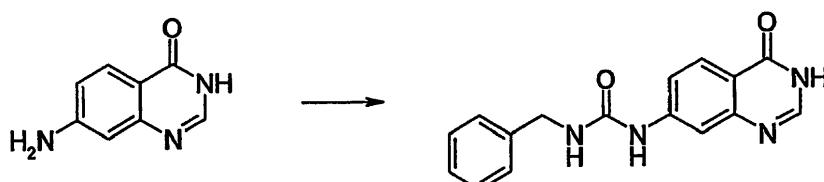
例12において記載されたものと同様の操作を用いて7 フルオロ 3 H キナゾリン 4 オン (0.0215 g, 0.131 mmol) を (4 フェニルピペリジン 4 イル) メタノール (0.1 g, 0.523 mmol) と反応させたが、但し後処理 (酢酸エチルおよび水を用いる) 後に生成物をメタノール (5 mL) に溶解し、水酸化カリウム (0.115 g, 2.02 mmol) を固体物として、次いで2滴の水を加えた。溶液を70において攪拌しながら1時間加熱し、次いで水酸化カリウム (0.12 g, 2.11 mmol) を追加した。攪拌および加熱を更に2時間続けた。反応混合液を室温まで冷却し、次いで溶媒を減圧下において除去した。残渣を水により希釈し、酢酸エチルにより3回抽出した。有機相を乾燥し (MgSO₄)、溶媒を減圧下において除去した。残渣をイオン交換クロマトグラフィーにより、次いでフラッシュシリカクロマトグラフィーによりメタノール中 2 N アンモニア / ジクロロメタン (20 : 80 ~ 30 : 70) の勾配により溶出させて精製し、無色ゴム状物として標題化合物を得た (0.0198 g, 収率 45 %)。LC/MS: (PS B2) R_t 2.16 [M + H]⁺ 336.01. ¹H NMR (Me₃OD) 2.08 2.17 (2H, m), 2.37 2.45 (2H, m), 2.73 2.81 (2H, m), 2.98 3.04 (2H, m), 4.07 (2H, s), 7.00 7.06 (2H, m), 7.23 7.28 (1H, m), 7.37 7.43 (2H, m), 7.52 7.56 (2H, m), 8.05 8.09 (2H, m)

【0343】

例8

1 ベンジル 3 (4 オキソ 3, 4 ジヒドロキナゾリン 7 イル) 尿素

【化59】



例13Aにおいて示された操作に従い 1, 4 ジオキサン (2 mL) 中、ベンジルイソシアネート (0.153 mL, 1.24 mmol) と反応させた。イオン交換クロマトグラフィー後、生成物を更にフラッシュシリカクロマトグラフィーによりメタノール中 2 N アンモニア / ジクロロメタン (10 : 90) により溶出させて精製した。生成物をメタノールにより摩碎し、次いで濾過し、白色固体物として標題化合物を得た (0.069 g, 収率 20 %)。LC/MS: (PS A2) R_t 2.18 [M + H]⁺ 295.02. ¹H NMR (d₆ DMSO) 4.34 (2H, d), 6.84 (1H, br m), 7.23 7.28 (1H, m), 7.31 7.38 (4H, m), 7.44 (1H, d), 7.83 (1H, s), 7.97 (1H, d), 8.00 (1H, s), 9.11 (1H, br s), 11.96 (1H, br s)

【0344】

例9

7 (3 アミノプロポキシ) 3 H キナゾリン 4 オン

10

20

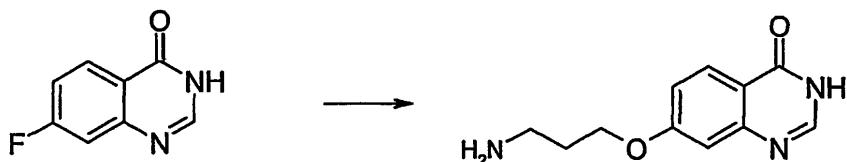
30

40

40

50

【化60】



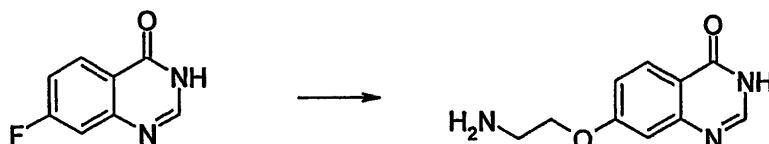
7 フルオロ 3 H キナゾリン 4 オン (0.050 g, 0.30 mmol) を例 12において示された操作に従い 3 アミノ 1 プロパノール (0.093 mL, 1.22 mmol) と反応させた。後処理後に生成物を水 (2 mL) に溶解し、1,4-ジオキサン中 4 N HCl (2 mL) を加えた。溶液を 100 °C において 2 時間加熱し、次いで溶媒を減圧下において除去した。残渣をイオン交換クロマトグラフィーにより、次いでフラッシュシリカクロマトグラフィーによりメタノール / ジクロロメタン (10 : 90 ~ 30 : 70) の勾配により溶出させて精製し、無色ゴム状物として標題化合物を得た (0.0114 g, 収率 17%)。LC/MS: (PS P) R_t 1.52 [M + H]⁺ 220.03. ¹H NMR (Me d₃ OD) 2.00 2.08 (2H, m), 2.92 (2H, t), 4.23 (2H, t), 7.09 7.16 (2H, m), 8.09 (1H, s), 8.13 (1H, d)

【0345】

例 10

7 (2 アミノエトキシ) 3 H キナゾリン 4 オン

【化61】



7 フルオロ 3 H キナゾリン 4 オン (0.075 g, 0.457 mmol) を例 9において示された操作に従いエタノールアミン (0.110 mL, 1.83 mmol) と反応させた。水および 1,4-ジオキサンの蒸発後、残渣をイオン交換クロマトグラフィーにより、次いでフラッシュシリカクロマトグラフィーによりメタノール中 2 N アンモニア / ジクロロメタン (20 : 80) により溶出させて精製し、白色固体物として標題化合物を得た (0.0039 g, 収率 4%)。LC/MS: (PS P) R_t 1.05 [M + H]⁺ 205.97. ¹H NMR (Me d₃ OD) 3.16 (2H, t), 4.22 (2H, t), 7.17 (1H, s), 7.22 (1H, d), 8.09 (1H, s), 8.16 (1H, d)

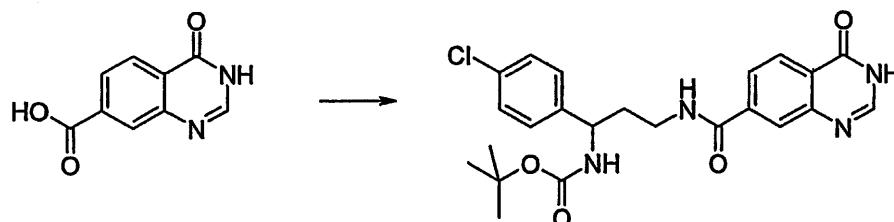
【0346】

例 11

4 オキソ 3,4 ジヒドロキナゾリン 7 カルボン酸 [3 アミノ 3 (4 クロロフェニル) プロピル] アミド

11A. [1 (4 クロロフェニル) 3 [(4 オキソ 3,4 ジヒドロキナゾリン 7 カルボニル) アミノ] プロピル] カルバミン酸 tert ブチルエステル

【化62】



10

20

30

40

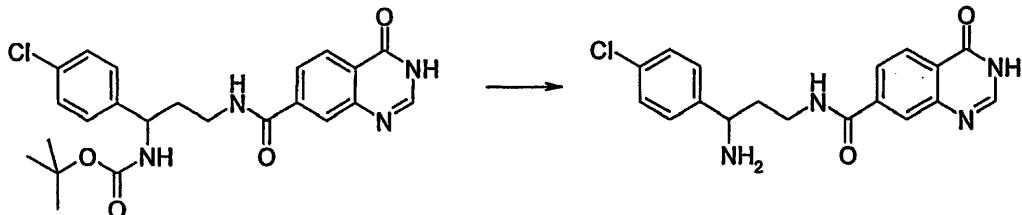
50

4 オキソ 3,4-ジヒドロキナゾリン 7 カルボン酸 (0.2 g, 1.05 mmol) を例 3 D において示された操作に従い [3 アミノ 1 (4 クロロフェニル) プロピル] カルバミン酸 tert ブチルエステル (0.3 g, 1.05 mmol) (Pharmacore, 550213) と反応させたが、但し少量の N-エチルジイソプロピルアミン (0.136 g, 1.05 mmol) を用いた。後処理後、生成物をフラッシュシリカクロマトグラフィーによりメタノール / ジクロロメタン (10 : 90) により溶出させて精製し、白色固体物として標題化合物を得た (0.299 g, 収率 62%)。LC/MS: (PS B2) R_t 2.74 [M + H]⁺ 457.03

【0347】

11 B. 4 オキソ 3,4-ジヒドロキナゾリン 7 カルボン酸 [3 アミノ 3 (4 クロロフェニル) プロピル] アミド

【化63】



例 1 B において記載されたものと同様の操作を用いて [1 (4 クロロフェニル) 3 [(4 オキソ 3,4-ジヒドロキナゾリン 7 カルボニル) アミノ] プロピル] カルバミン酸 tert ブチルエステル (0.3 g, 0.66 mmol) を 4 オキソ 3,4-ジヒドロキナゾリン 7 カルボン酸 [3 アミノ 3 (4 クロロフェニル) プロピル] アミドに変換したが、但し反応時間は 16 時間であった。標題化合物をガラス状無色固体物として得た (0.178 g, 収率 76%)。LC/MS: (PS B2) R_t 2.16 [M + H]⁺ 356.97. ¹H NMR (Me d₃ OD) 2.07 (2H, q), 3.41 3.49 (2H, m), 4.01 (1H, t), 7.33 (2H, d), 7.39 (2H, d), 7.86 (1H, d), 8.06 (1H, s), 8.15 (1H, s), 8.27 (1H, d)

【0348】

例 1 2 7-(2-ジメチルアミノエトキシ) 3H-キナゾリン 4-オン

【化64】



N,N-ジメチルエタノールアミン (0.184 mL, 1.83 mmol) を攪拌しながら無水 N,N-ジメチルホルムアミド (1.14 mL) に溶解した。溶液を攪拌しながら 10 分間かけて 0 に冷却し、次いで水素化ナトリウム (油中 60% 分散物, 0.08 g, 2.01 mmol) を加えた。得られた懸濁液を室温まで加温し、1 時間攪拌した。これに無水 N,N-ジメチルホルムアミド (1.1 mL) 中、7 フルオロ 3H-キナゾリン 4-オン (0.75 g, 0.457 mmol) の溶液を加えた。反応混合液を 140 において 2 時間攪拌した。反応混合液を室温まで冷却し、飽和重炭酸ナトリウム溶液により希釈し、酢酸エチルにより 3 回抽出した。有機層を乾燥し (MgSO₄)、溶媒を減圧下において除去して、黄色固体物として標題化合物を得た (0.09 g, 収率 84%)。LC/MS: (PS A2) R_t 0.60 [M + H]⁺ 234.01. ¹H NMR (d₆ DMSO) 2.23 (6H, s), 2.67 (2H, t), 4.20 (2H, t), 7.07 7.13 (2H, m), 7.98 8.08 (2H, m), 12.0

10

20

30

40

50

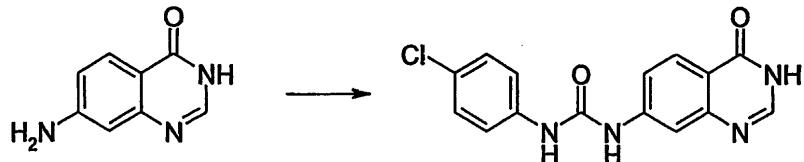
8 (1 H , b r s)

[0 3 4 9]

例 1 3

1 (4 クロロフェニル) 3 (4 オキソ 3,4 ジヒドロキナゾリン 7 イル) 尿素

【化 6 5】



7 アミノ 3 H キナゾリン 4 オン (0.2 g, 1.24 mmol) および 4 クロロフェニルイソシアネート (0.19 g, 1.24 mmol) を反応バイアル中において一緒に混合し、1, 4 ジオキサン (2 mL) に懸濁した。反応液を密封し、100 °C において 1.5 時間加熱した。懸濁液を濾過し、固体物をメタノールの次にジエチルエーテルにより洗浄した。固体物をイオン交換クロマトグラフィーにより精製して、白色固体物として標題化合物を得た (0.054 g, 収率 14 %)。LC/MS: (PS B1) R_t 2.47 [$M + H$]⁺ 314.96. ¹H NMR (d₆, DMSO) 7.33, 7.37 (2H, m), 7.49, 7.55 (4H, m), 7.85 (1H, s), 7.97 (1H, br s), 8.02 (1H, d), 8.97 (1H, br s), 9.21 (1H, br s).

[0 3 5 0]

例 1 4

7 (3 アミノプロピル) 3H キナゾリン 4 オン

1 4 A . 2 アミノ 4 ブロモ安息香酸

【化 6 6】

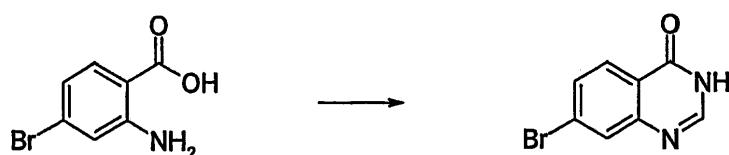


4 ブロモ 2 ニトロ安息香酸 (0.5 g, 2.03 mmol) (Matrix, 009241) をエタノール / テトラヒドロフランの 1 : 1 混合液 (22 mL) に溶解した。この溶液を窒素雰囲気下において 5 % 白金炭素 (0.2 g, 50 % 水分) に加えた。反応液を水素雰囲気下において 2.5 時間振盪した。更に白金炭素 (0.2 g) を加え、混合液を水素雰囲気下において 6.4 時間振盪した。反応混合液を濾過し、エタノール / テトラヒドロフランの 1 : 1 混合液により洗浄した。溶媒を減圧下において除去し、残渣をフラッシュシリカクロマトグラフィーによりメタノール / ジクロロメタン (2 : 98) により溶出させて精製し、黄色固体物として標題化合物を得た (0.253 g, 58 %)。LC / MS : (P S A 1) R₊ 2.62 [M + H]⁺ 215.88

【 0 3 5 1 】

1 4 B . 7 ブロモ 3 H キナゾリン 4 オン

【化 6.7】



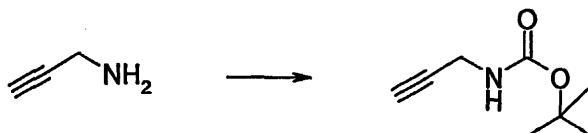
例 7 A において記載されたものと同様の操作を用いて 2 アミノ 4 プロモ安息香酸

(0.5 g, 2.31 mmol)を7プロモ3Hキナゾリン4オンに変換して、ベージュ色固体物として標題化合物を得た(0.285 g, 収率55%)。LC/MS: (PS A2) R_t 2.20 [M+H]⁺ 224.88

【0352】

14C. プロピ2イニルカルバミン酸tertブチルエステル

【化68】



10

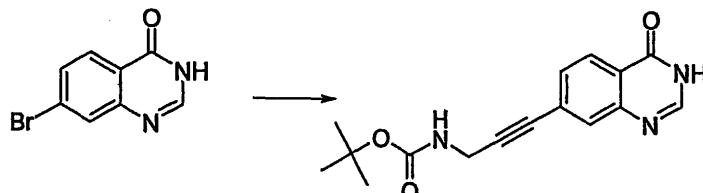
ジtertブチルジカーボネート(19.8 g, 90.8 mmol)を無水ジクロロメタン(36 mL)に溶解し、次いで0において無水ジクロロメタン(36 mL)中プロピ2イニルアミン(6.22 mL, 90.8 mmol)の溶液に15分間かけて滴下した。得られた溶液を室温において3時間攪拌した。溶媒を減圧下において除去して液体を得たが、これは放置すると結晶化した。固体物を石油エーテルにより摩碎し、濾過し、次いで乾燥させ、黄色結晶固体物として標題化合物を得た(2.45 g, 収率17%)。

¹H NMR (CDCl₃) 1.47 (9H, s), 2.23 (1H, t), 3.94 (2H, br s)

【0353】

14D. [3(4オキソ3,4ジヒドロキナゾリン7イル)プロピ2イニル]カルバミン酸tertブチルエステル

【化69】



20

7プロモ3Hキナゾリン4オン(0.38 g, 1.69 mmol)をヨウ化銅(0.0456 g, 0.239 mmol)と混合した。混合物を無水N,Nジメチルホルムアミド(9.12 mL)に懸濁し、トリエチルアミン(6.08 mL, 43.3 mmol)を加えた。溶液を脱気し、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(0.0228 g, 0.032 mmol)、次いでプロピ2イニルカルバミン酸tertブチルエステル(0.258 g, 1.66 mmol)を加えた。溶液を窒素下において攪拌しながら55において18時間加熱した。溶媒を減圧下において除去し、残渣をジクロロメタンに溶解し、水洗した。固体物が沈殿し、これを濾過し、次いでジクロロメタンおよび水により洗浄した。固体物を真空下において乾燥させて標題化合物を得、これを精製せずに次の工程において用いた(0.178 g, 収率35%)。LC/MS: (PS A2) R_t 2.50 [M+H]⁺ 300.05

【0354】

14E. [3(4オキソ3,4ジヒドロキナゾリン7イル)プロピル]カルバミン酸tertブチルエステル

【化70】



40

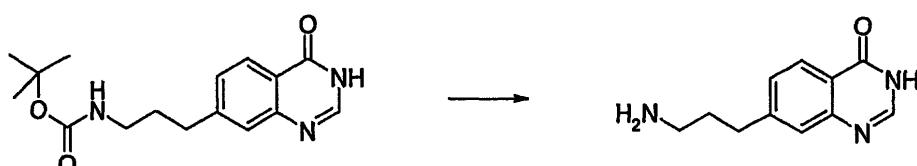
50

[3 (4 オキソ 3, 4 ジヒドロキナゾリン 7 イル) プロピ 2 イニル]カルバミン酸tert ブチルエステル (0.035 g, 0.117 mmol) をエタノール (2.5 mL) に懸濁し、水中ラネーニッケルのスラリー (約 0.5 mL) を加えた。反応液を水素雰囲気下において 18 時間振盪した。反応混合液を Celite により濾過し、溶媒を減圧下において除去して、白色固体物として標題化合物を得た (0.0212 g, 収率 60%)。LC/MS: (PS B1) R_t 2.40 [M + H]⁺ 304.08

【0355】

14 F. 7 (3 アミノプロピル) 3H キナゾリン 4 オン

【化71】



10

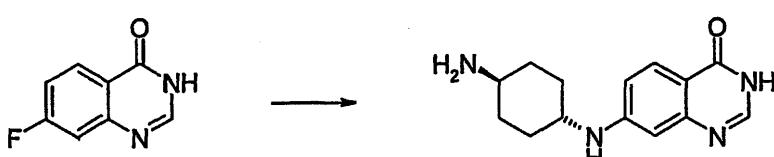
例 1B において記載されたものと同様の操作を用いて [3 (4 オキソ 3, 4 ジヒドロキナゾリン 7 イル) プロピル] カルバミン酸tert ブチルエステル (0.0212 g, 0.0698 mmol) を 7 (3 アミノプロピル) 3H キナゾリン 4 オンに変換したが、但し生成物をイオン交換クロマトグラフィーにより、次いでフラッシュシリカクロマトグラフィーによりメタノール中 2N アンモニア / ジクロロメタン (20 : 80 ~ 30 : 70) の勾配により溶出させて精製した。標題化合物を無色ゴム状物として得た (0.0066 g, 収率 46%)。LC/MS: (PS B1) R_t 1.58 [M + H]⁺ 203.99. ¹H NMR (Me d₃ O D) 1.75 1.83 (2H, m), 2.64 (2H, t), 2.74 (2H, t), 7.32 (1H, d), 7.41 7.43 (1H, br m), 8.00 (1H, s), 8.04 (1H, d)

20

【0356】

例 15 7 (トランス 4 アミノシクロヘキシルアミノ) 3H キナゾリン 4 オン

【化72】



30

7 フルオロ 3H キナゾリン 4 オン (0.075 g, 0.457 mmol)、次いで 1, 4 トランス ジアミノシクロヘキサン (0.209 g, 1.83 mmol) をマイクロ波チューブ中へ所定量入れた。混合物を水 (1.5 mL) に懸濁した。懸濁液を 100 ワットの電力を用いて CEM Explorer マイクロ波中 175 において攪拌しながら 15 分間加熱した。次いで反応混合液を室温まで冷却し、溶媒を減圧下において除去した。残渣をイオン交換クロマトグラフィーにより、次いでフラッシュシリカクロマトグラフィーによりメタノール中 2N アンモニア / ジクロロメタン (20 : 80) により溶出させて精製し、白色固体物として標題化合物を得た (0.045 g, 収率 38%)。LC/MS: (PS P) R_t 1.55 [M + H]⁺ 259.01. ¹H NMR (Me d₃ O D) 1.25 1.40 (4H, m), 1.90 2.02 (2H, m), 2.08 2.17 (2H, m), 2.67 2.75 (1H, m), 3.33 3.41 (1H, m), 6.65 (1H, s), 6.82 (1H, d), 7.90 (1H, d), 7.95 (1H, s)

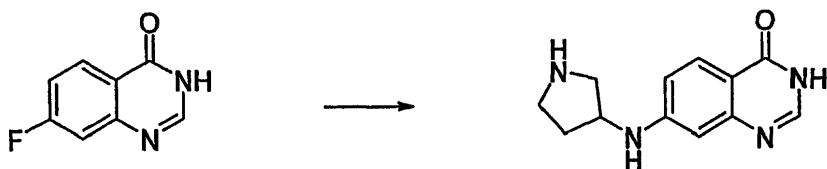
40

【0357】

例 16

50

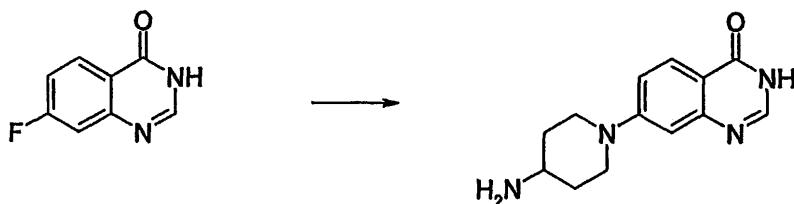
7 (ピロリジン 3 イルアミノ) 3 H キナゾリン 4 オン
【化73】



例15において記載されたものと同様の操作を用いて7 フルオロ 3 H キナゾリン 4 オン (0.075 g, 0.457 mmol) を3 アミノピロリジン 1 カルボン酸tert ブチルエステル (0.34 g, 1.83 mmol) と反応させたが、但し生成物をイオン交換クロマトグラフィーにより、次いでフラッシュシリカクロマトグラフィーによりメタノール中2Nアンモニア/ジクロロメタン (10:90~20:80) の勾配により溶出させて精製した。標題化合物を黄色固体物として得た (0.056 g, 収率53%)。LC/MS: (PS B2) R_t 1.73 [M+H]⁺ 231.10. ¹H NMR (d₆ DMSO) 1.76 1.84 (1H, m), 2.07 2.16 (1H, m), 3.03 3.08 (1H, m), 3.20 3.42 (1H, m), 3.46 3.54 (2H, m), 3.63 3.69 (1H, m), 6.50 (1H, s), 6.74 (1H, d), 7.87 (1H, d), 7.91 (1H, s)

【0358】

例17
7 (4 アミノピペリジン 1 イル) 3 H キナゾリン 4 オン
【化74】



例15において記載されたものと同様の操作を用いて7 フルオロ 3 H キナゾリン 4 オン (0.075 g, 0.457 mmol) をピペリジン 4 イルカルバミン酸tert ブチルエステル (0.366 g, 1.83 mmol) と反応させたが、但し生成物をイオン交換クロマトグラフィーにより、次いでフラッシュシリカクロマトグラフィーによりメタノール中2Nアンモニア/ジクロロメタン (20:80~30:70) の勾配により溶出させて精製した。例3Eにおいて記載された操作に従うことにより生成物を二塩酸塩に変換した。標題化合物を黄色固体物として得た (0.05 g, 収率34%)。LC/MS: (PS P) R_t 1.57 [M+H]⁺ 245.07. ¹H NMR (Me₃OD) 1.67 1.78 (2H, m), 2.16 2.21 (2H, m), 3.14 3.22 (2H, m), 3.44 3.53 (1H, m), 4.19 4.26 (2H, m), 7.01 (1H, s), 7.40 (1H, d), 8.11 (1H, d), 9.08 (1H, s)

【0359】

例18
7 ピペラジン 1 イル 3 H キナゾリン 4 オン

10

20

30

40

【化75】



例15において記載されたものと同様の操作を用いて7 フルオロ 3 H キナゾリン 4 オン (0.05 g, 0.3 mmol) をピペラジン (0.105 g, 1.22 mmol) と反応させたが、但し生成物は室温まで冷却時に溶液から沈殿した。生成物を濾過し、水の次にジエチルエーテルにより洗浄し、次いで乾燥させた。例3Eにおいて記載された操作に従うことにより生成物を二塩酸塩に変換した。標題化合物をベージュ色固体物として得た (0.044 g, 収率 48%)。LC/MS: (PS A2) R_t 0.48 [M + H]⁺ 231.08. ¹H NMR (d₆ DMSO) 3.22 (4H, br s), 3.66 (4H, br s), 6.99 7.42 (2H, br m), 7.98 (1H, br s), 8.76 (1H, br s), 9.60 (2H, br s)

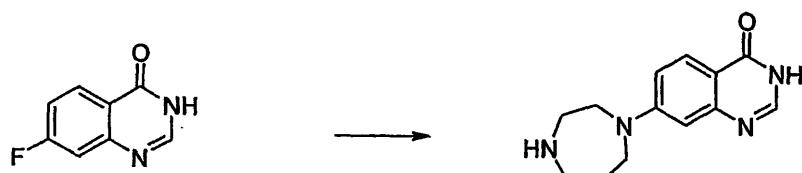
10

【0360】

例19
7 [1,4]ジアゼパン 1 イル 3 H キナゾリン 4 オン

20

【化76】



例15において記載されたものと同様の操作を用いて7 フルオロ 3 H キナゾリン 4 オン (0.050 g, 0.3 mmol) を [1,4]ジアゼパン (0.120 g, 1.2 mmol) と反応させた。反応後に、生成した沈殿物を濾過し、乾燥させて、標題化合物を得た (0.026 g, 収率 36%)。LCMS: (PS B2) R_t 1.68 [M + H]⁺ 245.00. ¹H NMR (Me d₃ OD) 1.97 2.03 (2H, m), 2.84 (2H, t), 3.06 (2H, t), 3.71 3.76 (4H, m), 6.833 (1H, d), 7.067 (1H, d), 7.09 (1H, d), 7.97 (1H, s), 8.027 (1H, d)

30

【0361】

例20
7 (ピペリジン 3 イルアミノ) 3 H キナゾリン 4 オン

40

【化77】



例15において記載されたものと同様の操作を用いて7 フルオロ 3 H キナゾリン 4 オン (0.075 g, 0.457 mmol) を 3 アミノピペリジン 1 カルボン酸tert ブチルエステル (0.366 g, 1.83 mmol) と反応させたが、但し生成物をイオン交換クロマトグラフィーにより、次いでフラッショナルクロマトグラフィーによりメタノール中 2 N アンモニア / ジクロロメタン (20:80) により溶出させて精製した。標題化合物を黄色ガラス状固体物として得た (0.030 g, 収率 27%)。

50

L C / M S : (P S B 2) R t 3 . 3 8 [M + H] + 2 4 5 . 1 3 . 1 H N M R (M e d₃ O D) 1 . 3 7 1 . 4 7 (1 H , m) , 1 . 6 2 1 . 7 4 (1 H , m) , 1 . 8 2 1 . 9 1 (1 H , m) , 2 . 0 0 2 . 0 8 (1 H , m) , 2 . 7 9 3 . 0 5 (3 H , m) , 3 . 7 8 3 . 8 6 (1 H , m) , 3 . 9 1 3 . 9 7 (1 H , m) , 6 . 9 6 6 . 9 9 (1 H , m) , 7 . 1 9 7 . 2 4 (1 H , m) , 7 . 9 9 8 . 0 4 (2 H , m)

(0 3 6 2)

例 2 1

7 (4 アミノシクロヘキシリルアミノ) 1H キナゾリン 2,4ジオン
2 1A.7 フルオロ 1H キナゾリン 2,4ジオン

【化 7 8】

【化 / 8】

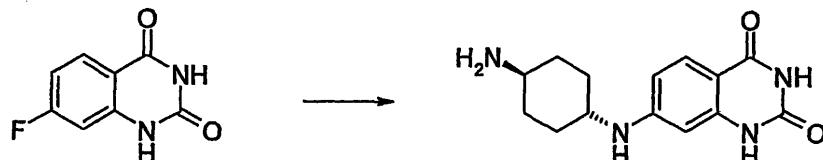


2 アミノ 4 フルオロ安息香酸 (1 g, 6.45 mmol) および尿素 (5.96 g, 9.9 mmol) を固体物として一緒に混合し、攪拌しながら 160 において 2 時間加熱した。次いで反応混合液を 180 において更に 1.5 時間加熱した。反応混合液を室温まで冷却させ、18 時間放置した。硬い固体残渣をメタノールに懸濁し、64 時間放置した。残渣を摩碎および濾過し、メタノールにより洗浄した。生成物を 2 N 水性水酸化ナトリウム (100 mL) に懸濁し、熱風ガンにより加熱して、微細懸濁液を得た。懸濁液を濃 HCl により pH 1 に酸性化して沈殿物を形成させた。固体物を濾過し、水およびメタノールにより洗浄し、乾燥させて、ベージュ色固体物として標題化合物を得た (0.645 g, 収率 56%)。LC/MS: (PS P) R_t 2.18 [M H]⁺ 178.

[0 3 6 3]

2 1 B . 7 (トランス 4 アミノシクロヘキシリアミノ) 1 H キナゾリン 2,
4 ジオン

【化 7 9】



例 15 において記載されたものと同様の操作を用いて 7 フルオロ 1H キナゾリン 2,4-ジオン (0.075 g, 0.416 mmol) を 1,4-トランス-ジアミノシクロヘキサン (0.19 g, 1.66 mmol) と反応させたが、但し反応混合物をマイクロ波反応後に密封反応バイアル中 175 において更に 2 時間加熱した。室温まで冷却後、反応混合液を水により希釈して懸濁液を得、これを濾過し、水およびジエチルエーテルにより洗浄した。水相を単離し、水を減圧下において除去した。残渣をイオン交換クロマトグラフィーにより、次いでフラッシュシリカクロマトグラフィーによりメタノール中 2N アンモニア / ジクロロメタン (20 : 80 ~ 30 : 70) の勾配により溶出させて精製し、白色固体物として標題化合物を得た (0.0179 g, 16 %)。LC/MS: (PS-P) R_t 1.65 [M+H]⁺ 275.09. ¹H NMR (d₆-DMSO) 1.05 1.26 (4H, m), 1.75 1.83 (2H, m), 1.88 1.96 (2H, m), 2.50 2.59 (1H, m), 3.06 3.17 (1H, m), 6.14 (1H, s), 6.39 (1H, d), 6.57 (1H, d), 7.52 (1H, d).

【 0 3 6 4 】

例 2 2

7 (4 メチル [1 , 4] ジアゼパン 1 イル) 3 H キナゾリン 4 オン

【化 8 0 】



10

例 15 において記載されたものと同様の操作を用いて 7 フルオロ 3H キナゾリン 4 オン (0.050 g, 0.3 mmol) を 1 メチル [1,4] ジアゼパン (0.151 mL, 1.2 mmol) と反応させた。反応後に、生成した沈殿物を濾過し、乾燥させて、標題化合物を得た (0.033 g, 収率 43%)。LCMS: (PS B2) R_t 1.82 [M + H]⁺ 259.03. ¹H NMR (Me d₃ OD) 1.94 3.2.002 (2H, m), 2.291 (3H, s), 2.521 (2H, t), 2.70 (2H, t), 3.54 (2H, t), 3.62 (2H, t), 6.696 (1H, d), 6.933 (1H, d), 6.955 (1H, d), 7.86 (1H, s), 7.905 (1H, d)

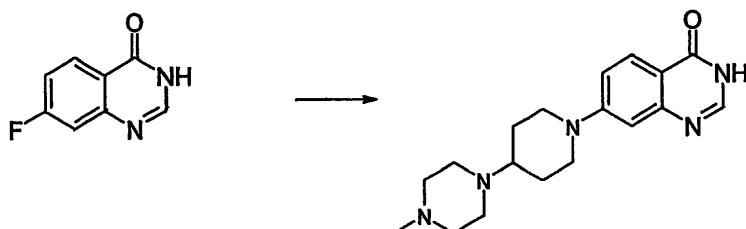
〔 0 3 6 5 〕

20

例 2 3

7 [4 (4 メチルピペラジン 1 イル) ピペリジン 1 イル] 3 H キナゾ
リン 4 オン

【化 8 1】



30

例 15 において記載されたものと同様の操作を用いて 7 フルオロ 3 H キナゾリン 4 オン (0.050 g, 0.3 mmol) を 1 メチル 4 ピペラジン 4 イル ピペラジン (0.223 mg, 1.2 mmol) と反応させた。反応後に、生成した沈殿物を濾過し、乾燥させて、標題化合物を得た (0.060 g, 収率 61%)。LCMS: (PS B2) R_t 1.83 [M + H]⁺ 328.10. ¹H NMR (Me d₃ OD) 1.65 1.55 (2H, m), 2.06 (2H, br m), 2.30 (3H, s), 2.50 2.74 (9H, m), 2.97 (2H, t), 4.09 4.13 (2H, m), 6.99 (1H, s), 7.24 (1H, d), 7.99 (1H, s), 8.03 (1H, d).

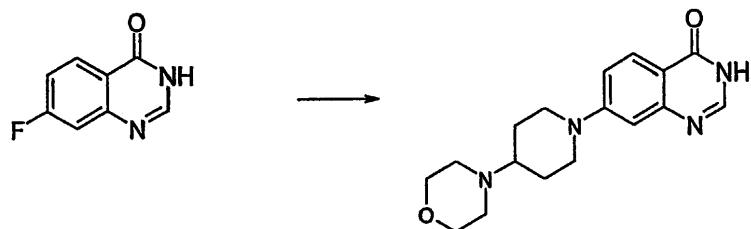
【 0 3 6 6 】

40

例 2 4

7 (4 モルホリン 4 イルピペリジン 1 イル) 3 H キナゾリン 4 オン

【化82】



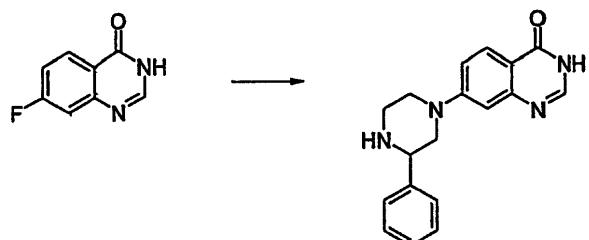
例15において記載されたものと同様の操作を用いて7 フルオロ 3 H キナゾリン 4 オン (0.050 g, 0.3 mmol) を4 ピペリジン 4 イルモルホリン (0.207 mg, 1.2 mmol) と反応させた。反応後に、生成した沈殿物を濾過し、乾燥させて、標題化合物を得た (0.074 g, 収率 79%)。LCMS: (PS B2) R_t 1.96 [$M + H$]⁺ 315.09. ¹H NMR (Me d₃ O D) 1.40 1.50 (2H, m), 1.88 (2H, br d), 2.46 2.53 (5H, br m), 2.89 (2H, t), 3.57 (4H, t), 3.97 (2H, d), 6.92 (1H, br s), 7.17 (1H, d), 7.88 (1H, d), 7.94 (1H, s)

【0367】

例25

7 (3 フェニルピペラジン 1 イル) 1 H キナゾリン 2,4 ジオン

【化83】



例18において記載されたものと同様の操作を用いて7 フルオロ 3 H キナゾリン 4 オン (0.075 g, 0.457 mmol) を2 フェニルピペラジン (0.297 g, 1.83 mmol) と反応させた。標題化合物を褐色固体物として得た (0.095 g, 55%)。LC/MS: (PS P) R_t 1.91 [$M + H$]⁺ 307.02. ¹H NMR (d₆ DMSO) 3.23 3.36 (1H, m), 3.44 3.69 (3H, m), 4.09 4.20 (2H, m), 4.49 4.58 (1H, m), 7.24 (1H, s), 7.40 7.54 (4H, m), 7.74 7.83 (2H, m), 7.98 (1H, d), 8.82 8.90 (1H, m), 9.98 (1H, br s), 10.51 (1H, br s)

【0368】

例26

7 (4 メチルピペラジン 1 イル) 3 H キナゾリン 4 オン

【化84】



例18において記載されたものと同様の操作を用いて7 フルオロ 3 H キナゾリン 4 オン (0.05 g, 0.30 mmol) を1 メチルピペラジン (0.135 mL

10

20

30

40

50

, 1 . 2 2 m m o l) と反応させた。標題化合物をベージュ色固体物として得た (0 . 0 6 2 g , 6 5 %) 。 L C / M S : (P S B 2) R _t 1 . 8 5 [M + H] ⁺ 2 4 5 . 0 4 . ¹ H N M R (d ₆ D M S O) 2 . 8 1 (3 H , s) , 3 . 0 8 3 . 2 5 (2 H , m) , 3 . 3 2 3 . 4 5 (2 H , m) , 3 . 4 6 3 . 5 8 (2 H , m) , 4 . 0 4 4 . 1 6 (2 H , m) , 7 . 1 7 (1 H , s) , 7 . 3 4 (1 H , d) , 7 . 9 9 (1 H , d) , 8 . 7 4 (1 H , s) , 1 1 . 4 8 (1 H , b r s)

【 0 3 6 9 】

例 2 7

7 [4 アミノメチル 4 (4 クロロフェニル) ピペリジン 1 イル] 3 H

キナゾリン 4 オン

10

2 7 A . ビス (2 クロロエチル) カルバミン酸tert ブチルエステル

【 化 8 5 】



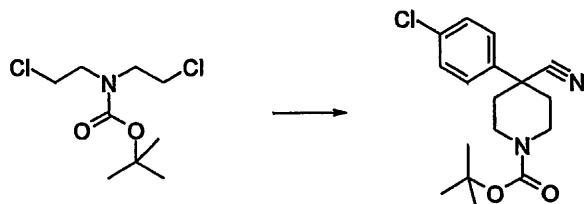
J. Chem. Soc., Perkin Trans., 1, 2000, p3444-3450において記載された方法を用いてビス (2 クロロエチル) カルバミン酸tert ブチルエステルを製造した。

【 0 3 7 0 】

20

2 7 B . 4 (4 クロロフェニル) 4 シアノピペリジン 1 カルボン酸tert ブチルエステル

【 化 8 6 】



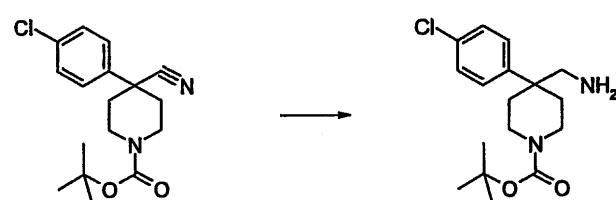
30

国際特許出願 W O 2 0 0 4 0 2 2 5 3 9 号において記載された方法を用いて 4 (4 クロロフェニル) 4 シアノピペリジン 1 カルボン酸tert ブチルエステルを製造した。

【 0 3 7 1 】

2 7 C . 4 アミノメチル 4 (4 クロロフェニル) ピペリジン 1 カルボン酸tert ブチルエステル

【 化 8 7 】



40

4 (4 クロロフェニル) 4 シアノピペリジン 1 カルボン酸tert ブチルエステル (0 . 4 g , 0 . 1 2 5 m m o l) を窒素雰囲気下においてエタノール (5 2 m L) に溶解した。この溶液に濃水性アンモニア (1 0 . 4 m L) 、次いで水中ラネーニッケルのスラリー (5 . 4 m L) を加えた。容器を水素により充填し、8時間振盪した。次いで反応混合液を減圧下、Celiteにより濾過し、メタノールにより洗浄した。濾液を減圧下において濃縮した。残渣をイオン交換クロマトグラフィーにより、次いでフラッシュシリ

50

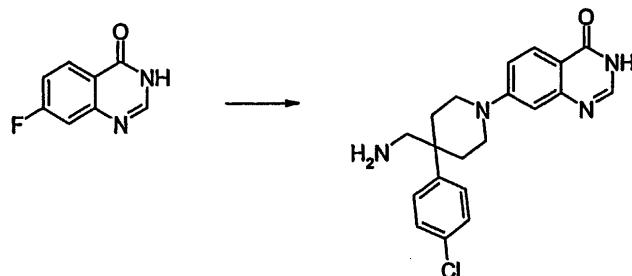
カクロマトグラフィーにより 5 : 9 5 メタノール : ジクロロメタンにより溶出させて精製し、無色ゴム状物として標題化合物を得た (0.141 g, 収率 35%)。L C / M S : (P S P) R_t 2.73 [M + H]⁺ 325.20. ¹H N M R (M e d₃ O D) 1.46 (9 H, s), 1.68 1.76 (2 H, m), 2.15 2.25 (2 H, m), 2.73 (2 H, s), 2.93 3.10 (2 H, m), 3.72 3.81 (2 H, m), 7.37 7.45 (4 H, m)

【0372】

27 D. 7 [4 アミノメチル 4 (4 クロロフェニル) ピペリジン 1 イル]
3 H キナゾリン 4 オン

【化88】

10



例 15において記載されたものと同様の操作を用いて 7 フルオロ 3 H キナゾリン 4 オン (0.024 g, 0.144 mmol) を 4 アミノメチル 4 (4 クロロフェニル) ピペリジン 1 カルボン酸tert ブチルエステル (0.14 g, 0.43 mmol) と反応させたが、但し反応が完了して室温まで冷却したら、反応混合液を水により希釈し、酢酸エチルにより 3 回抽出した。有機相を乾燥し (MgSO₄)、濾過し、溶媒を減圧下において除去した。残渣をフラッショナルクロマトグラフィーによりメタノール : ジクロロメタン (20 : 80) により溶出させて精製し、白色固体物として標題化合物を得た (0.028 g, 収率 53%)。L C / M S : (P S P) R_t 2.48 [M + H]⁺ 369.33. ¹H N M R (d₆ DMSO) 1.84 1.93 (2 H, m), 2.13 2.22 (2 H, m), 2.65 (2 H, s), 3.01 3.09 (2 H, m), 3.60 3.68 (2 H, m), 6.89 (1 H, s), 7.15 (1 H, d), 7.39 7.45 (4 H, m), 7.86 (1 H, d), 7.93 (1 H, s)

20

30

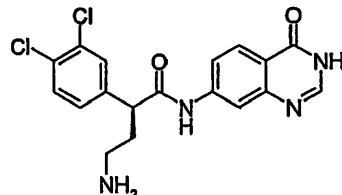
【0373】

例 28

(S) 4 アミノ 2 (3, 4 ジクロロフェニル) N (4 オキソ 3, 4 ジヒドロキナゾリン 7 イル) ブチルアミド

【化89】

40



操作 1B に従い製造されたラセミ 4 アミノ 2 (3, 4 ジクロロフェニル) N (4 オキソ 3, 4 ジヒドロキナゾリン 7 イル) ブチルアミド (0.03 g, 0.077 mmol) を方法 (A G C P) を用いた予備キラル HPLC により精製して、淡黄色固体物として標題化合物を得た (0.0028 g, 1 : 1 ラセミ混合物とすると収率 19%)。L C : (A G C A) R_t 9.660 (95% ee)

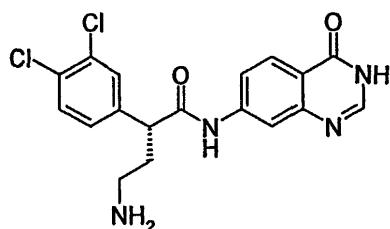
【0374】

例 29

(R) 4 アミノ 2 (3, 4 ジクロロフェニル) N (4 オキソ 3, 4

50

ジヒドロキナゾリン 7 イル) プチルアミド
 【化 9 0】



操作 1 B に従い製造されたラセミ 4 アミノ 2 (3, 4 ジクロロフェニル) N (4 オキソ 3, 4 ジヒドロキナゾリン 7 イル) プチルアミド (0.03 g, 0.077 mmol) を方法 (A G C P) を用いた予備キラル HPLC により精製して、淡黄色固体物として標題化合物を得た (0.0033 g, 1:1 ラセミ混合物とすると収率 22%)。LC: (A G C A) R_t 10.609 (95% ee)

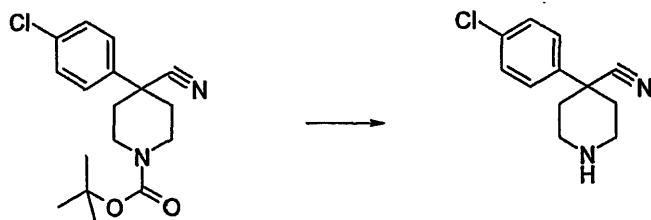
【0375】

例 3 0

4 (4 クロロフェニル) ピペリジン 4 カルボン酸 (4 オキソ 3, 4 ジヒドロキナゾリン 7 イル) アミド
 30 A. 4 (4 クロロフェニル) ピペリジン 4 カルボニトリル

【化 9 1】

20



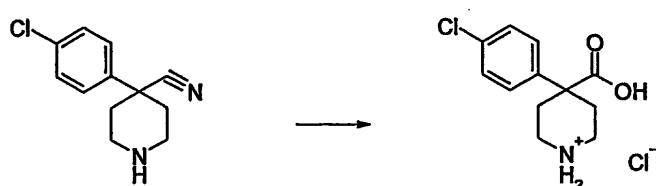
国際特許出願 WO 2004/022539 号において記載された方法を用いて 4 (4 クロロフェニル) ピペリジン 4 カルボニトリルを製造した。

【0376】

30

30 B. 4 カルボキシ 4 (4 クロロフェニル) ピペリジニウムクロリド

【化 9 2】



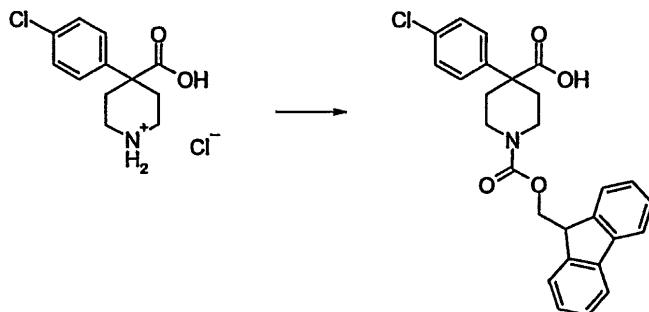
4 (4 クロロフェニル) ピペリジン 4 カルボニトリル (1.11 g, 5.03 mmol) を 8 N 水性 HCl (66 mL) に懸濁した。懸濁液を全部で 46 時間にわたり 100 において加熱した後、反応液を室温まで冷却し、更に 65 時間攪拌した。溶媒を減圧下において除去して、ベージュ色固体物として標題化合物を得た (1.60 g, 残留水存在)。生成物を精製せず次に持ち込んだ。LC/MS: (PS P) R_t 2.44 [M + H]⁺ 240.17

40

【0377】

30 C. 4 (4 クロロフェニル) ピペリジン 1, 4 ジカルボン酸モノ (9H フルオレン 9 イルメチル) エステル

【化93】



10

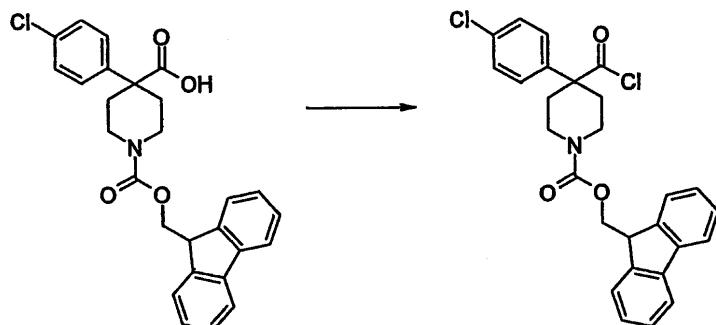
例4Aにおいて記載されたものと同様の操作を用いて4カルボキシ4(4クロロフェニル)ピペリジニウムクロリド(0.5g, 1.81mmol)を炭酸2,5ジオキソピロリジン1イルエステル9Hフルオレン9イルメチルエステル(0.672g, 1.99mmol)と反応させたが、但し反応時間は5時間であった。反応混合液を1N HCl(水性)により希釈し、水性混合液を酢酸エチルにより3回抽出した。有機抽出液を合わせ、乾燥し(MgSO₄)、溶媒を減圧下において除去した。残渣をフラッシュシリカクロマトグラフィーによりメタノール/ジクロロメタン(100%ジクロロメタン~1:99 10:90 1%酢酸含有)の勾配により溶出させて精製し、灰白色泡状物として標題化合物を得た(0.361g, 43%)。LC/MS:(PSA2) R_t 4.02 [M+H]⁺ 462.21

20

【0378】

30D.4 クロロカルボニル4(4クロロフェニル)ピペリジン1カルボン酸9Hフルオレン9イルメチルエステル

【化94】



30

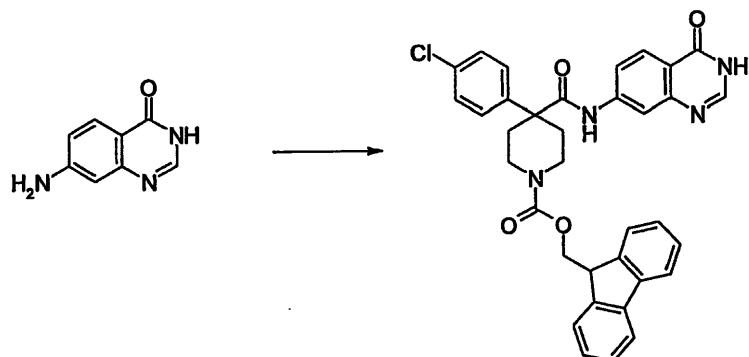
例4Bにおいて記載されたものと同様の操作を用いて4(4クロロフェニル)ピペリジン1,4ジカルボン酸モノ(9Hフルオレン9イルメチル)エステル(0.18g, 0.39mmol)を塩化チオニル(4mL)と反応させたが、但し反応時間は3時間であった。収率:黄色ゴム状物(定量)。LC/MS(メタノール中):(PSA2) R_t 4.07 [M+H]⁺ 476.33(メチルエステル)

40

【0379】

30E.4 (4クロロフェニル)4(4オキソ3,4ジヒドロキナゾリン7イルカルバモイル)ピペリジン1カルボン酸9Hフルオレン9イルメチルエステル

【化95】



10

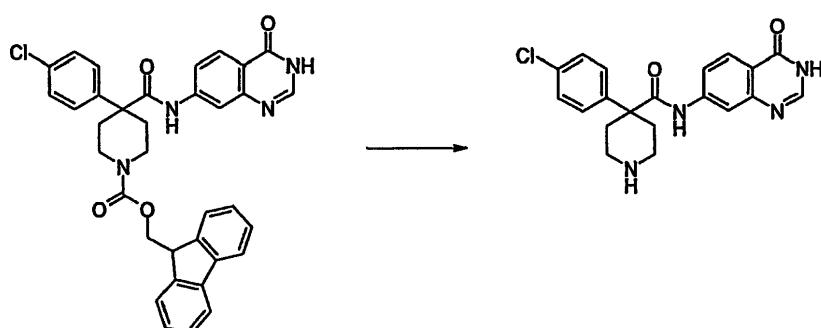
例4Cにおいて記載されたものと同様の操作を用いて4-(4クロロフェニル)ピペリジン1カルボン酸9Hフルオレン9イルメチルエステル(0.201g, 0.42mmol)を7アミノ3Hキナゾリン4オン(0.062g, 0.38mmol)と反応させた。後処理後の残渣をフラッシュシリカクロマトグラフィーによりメタノール/酢酸エチル(0.5:99.5~1:99)の勾配により溶出させて精製し、白色固体物として標題化合物を得た(0.015g, 6%)。

LC/MS (PS B2) R_t 3.46 [M+H]⁺ 605.31

【0380】

30F.4 (4-(4クロロフェニル)ピペリジン4カルボン酸(4オキソ3,4ジヒドロキナゾリン7イル)アミド

【化96】



30

例4Dにおいて記載されたものと同様の操作を用いて4-(4クロロフェニル)4-(4オキソ3,4ジヒドロキナゾリン7イルカルバモイル)ピペリジン1カルボン酸9Hフルオレン9イルメチルエステル(0.031g, 0.051mmol)をN-(2メルカプトエチル)アミノメチルポリスチレン(0.128g, 0.256mmol)および1,8ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ7エン(0.0077mL, 0.051mmol)と反応させたが、但し反応混合液を18時間後に濾過した。溶媒を減圧下において除去し、残渣を再び(同量を用いて)上記反応条件に付した。反応を69時間続け、次いで濾過し、メタノールおよびジクロロメタンにより洗浄した。溶媒を減圧下において除去し、残渣をイオン交換クロマトグラフィーにより、次いでフラッシュシリカクロマトグラフィーによりメタノール中、2Nアンモニア/ジクロロメタン(20:80~25:75)の勾配により溶出させて精製した。生成物を更に予備液体クロマトグラフィーにより精製して、ガラス状無色固体物として標題化合物を得た(0.004g, 20%)。LC/MS (PS A2) R_t 1.94 [M+H]⁺ 383.32. ¹H NMR (Me-d₃OD) 1.98 2.09 (2H, m), 2.55 2.65 (2H, m), 2.95 3.04 (2H, m), 3.06 3.14 (2H, m), 7.28 7.39 (4H, m), 7.51 7.56 (1H, d), 7.91 8.03 (3H, m)

40

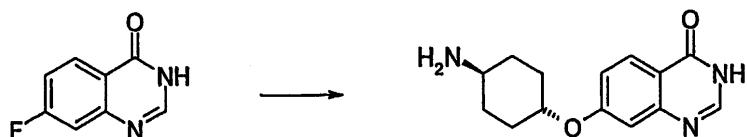
【0381】

50

例 3 1

7 (4 アミノシクロヘキシリオキシ) 3 H キナゾリン 4 オン

【化 9 7】



7 フルオロ 3 H キナゾリン 4 オン (0.050 g, 0.305 mmol) を例 7 C において示された操作に従い、トランス 4 アミノシクロヘキサノール (0.150 g, 1.22 mmol) と反応させたが、但し後処理後に、水酸化カリウム (0.468 g, 8.34 mmol) との加熱を 20 時間続けた。室温まで冷却後、溶媒を減圧下において除去し、残渣をイオン交換クロマトグラフィーにより、次いでフラッショナルクロマトグラフィーによりメタノール中 2 N アンモニア / ジクロロメタン (10 : 90 ~ 20 : 80 ~ 25 : 75) の勾配により溶出させて精製した。標題化合物を無色ゴム状物として得た (0.0067 g, 8 %)。LC/MS (PS P) : R_t 1.79 [M + H]⁺ 260.09. ¹H NMR (Me d₃ OD) 1.39 1.51 (2H, m), 1.53 1.65 (2H, m), 2.00 2.08 (2H, m), 2.20 2.29 (2H, m), 2.85 2.94 (1H, m), 7.11 7.15 (2H, m), 8.09 (1H, s), 8.13 (1H, d).

10

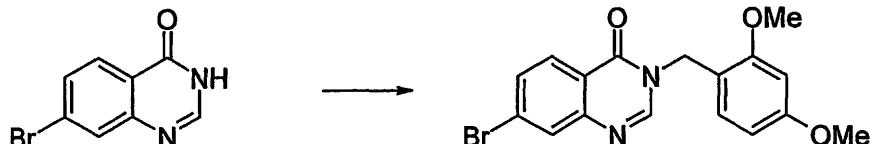
【0382】

例 3 2

7 [(4 (4 クロロフェニル) ピペリジン 4 イルメチル) アミノ] 3 H キナゾリン 4 オン

3 2 A . 7 ブロモ 3 (2, 4 ジメトキシベンジル) 3 H キナゾリン 4 オン

【化 9 8】



30

7 ブロモ 3 H キナゾリン 4 オン (0.253 g, 1.12 mmol) を ReactiVial (Pierce Chemical Co., Rockford, IL) 中において、無水 THF (4.5 mL) に懸濁した。その懸濁液に 2, 4 ジメトキシベンジルアルコール (0.377 g, 2.24 mmol)、次いでトリフェニルホスフィン (0.588 g, 2.24 mmol) を加えた。混合液を攪拌しながら 0 に冷却し、ジエチルアゾジカルボキシレート (0.36 mL, 2.29 mmol) を滴下した。攪拌を 0 において 30 分間続け、次いで反応液を室温まで加温し、次いで 60 において 18 時間加熱した。次いで反応混合液を室温まで冷却し、酢酸エチルおよび塩水により希釈した。有機層を分離し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液により洗浄した。水相を更に 1 回抽出し、有機相を合わせ、乾燥し (MgSO₄)、溶媒を減圧下において除去した。残渣をイオン交換クロマトグラフィーにより、次いでフラッショナルクロマトグラフィーにより酢酸エチル / 石油エーテル (30 : 70) により溶出させて精製し、白色固体物として標題化合物を得た (0.111 g, 26 %)。LC/MS (PS A2) : R_t 3.27 [M + H]⁺ 375.09

40

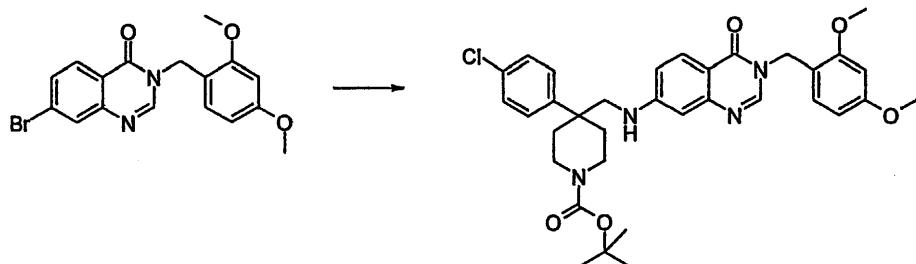
【0383】

3 2 B . 4 (4 クロロフェニル) 4 [(3 (2, 4 ジメトキシベンジル)

4 オキソ 3, 4 ジヒドロキナゾリン 7 イルアミノメチル) ピペリジン 1

カルボン酸tert ブチルエステル

【化99】



ナトリウムtertブトキシド(0.0553g, 0.575mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(0.0088g, 0.0096mmol)、およびrac 2,2ビス(ジフェニルホスフィノ)1,1ビナフチル(0.012g, 0.0192mmol)を窒素雰囲気下オープン乾燥Schlenkチューブ中において混合した。4アミノメチル4-(4クロロフェニル)ピペリジン1カルボン酸tertブチルエステル(0.187g, 0.575mmol)を脱気無水1,4ジオキサン(0.8mL)に溶解し、これをSchlenkチューブに加えた。7プロモ3(2,4ジメトキシベンジル)3Hキナゾリン4オン(0.072g, 0.192mmol)を脱気無水1,4ジオキサン(0.8mL)に溶解し、これをSchlenkチューブに加えた。Schlenkチューブを排気し、窒素により再充填し、次いで65において3時間加熱した。反応混合液を室温まで冷却し、酢酸エチルおよび塩水により希釈した。水相を酢酸エチルにより3回抽出した。有機相を合わせ、乾燥し(MgSO₄)、溶媒を減圧下において除去した。残渣をフラッシュシリカクロマトグラフィーにより酢酸エチル/石油エーテル(60:40~70:30)の勾配により溶出させて精製し、黄色ゴム状物として標題化合物を得た(0.113g, 95%)。LC/MS(PS A2): R_t 3.65 [M+H]⁺ 620.44

10

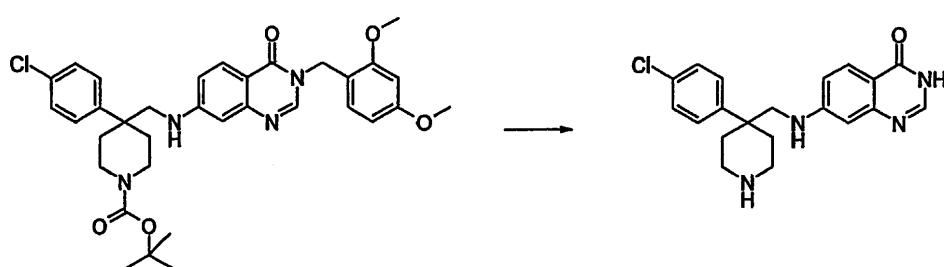
20

30

【0384】

32C.7 [(4-(4-クロロフェニル)ピペリジン4イルメチル)アミノ]
3Hキナゾリン4オン

【化100】



40

50

2 (2 H , s) , 6 . 4 8 (1 H , s) , 6 . 7 1 (1 H , d) , 7 . 3 8 (2 H , d)
, 7 . 4 8 (2 H , d) , 7 . 8 2 (1 H , d) , 7 . 9 5 (1 H , s)

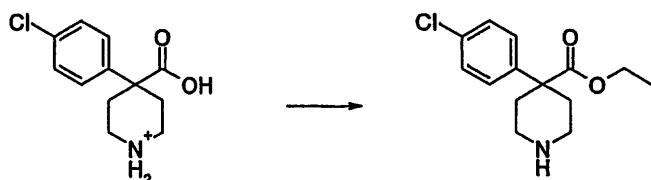
【0385】

例 3 3

7 [4 (4 クロロフェニル) ピペリジン 4 イルメトキシ] 3 H キナゾリン
4 オン

3 3 A . 4 (4 クロロフェニル) ピペリジン 4 カルボン酸エチルエステル

【化 1 0 1】



10

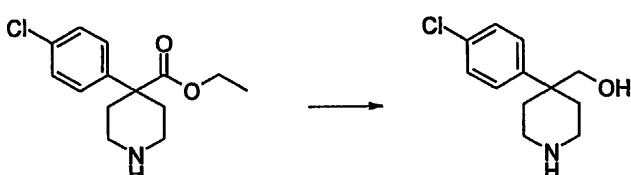
4 カルボキシ 4 (4 クロロフェニル) ピペリジニウムクロリド (1 . 1 g , 3 . 9 8 m m o l) をエタノール (5 9 m L) に懸濁し、濃硫酸 (0 . 5 8 9 m L) を加えた。溶液を攪拌しながら 7 1 時間加熱還流した。次いで反応混合液を室温まで冷却し、酢酸エチルおよび飽和重炭酸ナトリウムにより希釈した。水相を酢酸エチルにより 3 回抽出した。有機相を合わせ、(Mg S O 4) 乾燥し、溶媒を減圧下において除去した。残渣をフラッシュシリカクロマトグラフィーによりメタノール / ジクロロメタン (2 : 9 8 ~ 5 : 9 5 ~ 1 0 : 9 0) の勾配により溶出させて精製し、黄色油状物として標題化合物を得た (0 . 7 8 9 g , 7 4 %)。L C / M S (P S B 2) : R t 2 . 8 9 [M + H] + 2 6 8 . 2 5

20

【0386】

3 3 B . [4 (4 クロロフェニル) ピペリジン 4 イル] メタノール

【化 1 0 2】



30

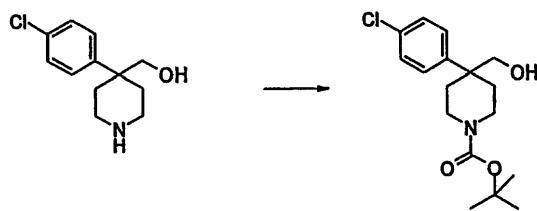
4 (4 クロロフェニル) ピペリジン 4 カルボン酸エチルエステル (0 . 7 8 9 g , 2 . 9 5 m m o l) を無水ジエチルエーテル (1 1 . 5 m L) に懸濁した。この懸濁液にテトラヒドロフラン中 1 N 水素化トリエチルホウ素リチウムの溶液 (9 . 2 2 m L , 9 . 2 2 m m o l) を滴下した。反応混合液を室温において 1 時間攪拌し、次いで 1 N H C l 水溶液 (2 3 m L) を滴下した。室温において 3 時間にわたる反応混合液の激しい攪拌後、溶媒を減圧下において除去した。残渣を飽和重炭酸ナトリウムに溶解し、次いで水を減圧下において除去した。残渣をジクロロメタンにより摩碎し、次いで濾過した。濾液をイオン交換クロマトグラフィーにより直接精製して、白色固体物として標題化合物を得た (0 . 5 8 8 g , 8 8 %)。L C / M S (P S B 2) : R t 2 . 2 0 [M + H] + 2 2 6 . 2 5

40

【0387】

3 3 C . 4 (4 クロロフェニル) 4 ヒドロキシメチルピペリジン 1 カルボン
酸 tert ブチルエステル

【化103】

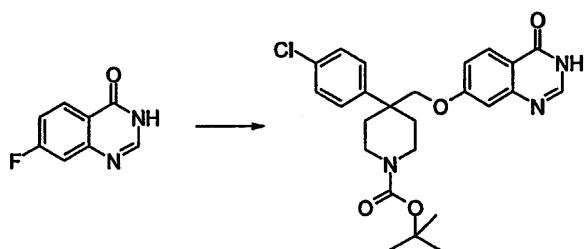


国際特許出願 WO 2004/022539 号において記載された方法を用いて 4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシメチルピペリジン 1 カルボン酸 tert ブチルエステルを製造した。

【0388】

33D.4 (4-クロロフェニル) 4 (4-オキソ 3,4-ジヒドロキナゾリン
7-イルオキシメチル) ピペリジン 1 カルボン酸 tert ブチルエステル

【化104】

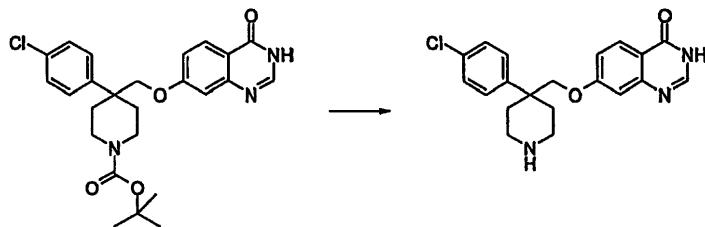


7 フルオロ 3H キナゾリン 4 オン (0.0258 g, 0.157 mmol) を例 7C において示された操作に従い 4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシメチルピペリジン 1 カルボン酸 tert ブチルエステル (0.205 g, 0.629 mmol) と反応させたが、但し水酸化カリウム工程は行わなかった。後処理後、残渣をフラッシュシリカクロマトグラフィーによりメタノール / 酢酸エチル (2:98) により溶出させて精製し、無色ゴム状物として標題化合物を得た (0.05 g, 68%)。LC/MS (PS B3) : R_t 3.30 [M + H]⁺ 470.28

【0389】

33E.7 [4-(4-クロロフェニル)ピペリジン 4-イルメトキシ] 3H キナゾリン 4 オン

【化105】



4-(4-クロロフェニル)-4-(4-オキソ 3,4-ジヒドロキナゾリン 7-イルオキシメチル) ピペリジン 1 カルボン酸 tert ブチルエステル (0.05 g, 0.106 mmol) を 1,4-ジオキサン中 4N HCl (10 mL) に懸濁した。メタノール (4 mL) を加え、溶液を室温において 45 分間攪拌した。溶媒を減圧下において除去した。残渣をイオン交換クロマトグラフィーにより、次いでフラッシュシリカクロマトグラフィーによりメタノール / ジクロロメタン (20:80) により溶出させて精製し、白色固体物として標題化合物を得た (0.017 g, 44%)。LC/MS (PS BE) : R_t 5.72 [M + H]⁺ 370.28. ¹H NMR (d₆ DMSO) 1.87 (2H, m), 2.07-2.16 (2H, m), 2.54-2.64 (2H, m)

10

20

30

40

50

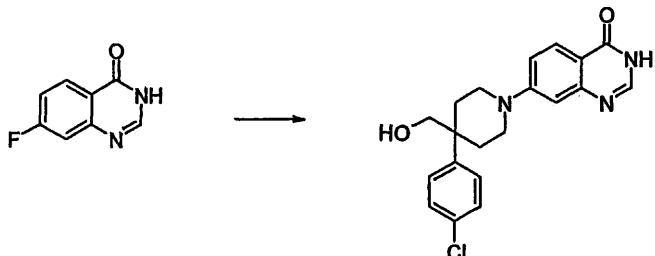
, 2.79 2.89 (2H, m), 4.10 (2H, s), 6.95 7.00 (1H, m), 7.01 7.05 (1H, m), 7.38 7.44 (2H, m), 7.48 7.54 (2H, m), 7.95 (1H, d), 8.03 (1H, s)

【0390】

例34

7 [4 (4 クロロフェニル) 4 ヒドロキシメチルピペリジン 1 イル] 3
H キナゾリン 4 オン

【化106】



[4 (4 クロロフェニル) ピペリジン 4 イル] メタノール (0.553g, 2.45 mmol) を無水 N,N-ジメチルホルムアミド (10mL) に溶解した。この溶液に室温において水素化ナトリウム (油中 60% 分散物, 0.145g, 3.63 mmol) を加えた。15分間後に 7 フルオロ 3H キナゾリン 4 オン (0.06g, 0.366 mmol) を加え、混合液を攪拌しながら 80 において 2 時間加熱した。反応混合液を室温まで冷却し、溶媒を減圧下において除去した。残渣をメタノールにより摩碎し、濾過した。次いで濾液を減圧下において濃縮した。生成物を予備液体クロマトグラフィー、次いで塩基性イオン交換カラムにより精製し、白色固体物として標題化合物を得た (0.0075g, 6%)。LC/MS (PS AE) : R_t 8.74 [M + H]⁺ 370.3. ¹H NMR (Me-d₃-OD) 1.98 2.09 (2H, m), 2.27 3.35 (2H, m), 3.06 3.16 (2H, m), 3.55 (2H, s), 3.73 3.82 (2H, m), 6.94 (1H, s), 7.19 (1H, d), 7.35 7.42 (2H, m), 7.43 7.50 (2H, m), 7.97 8.03 (2H, m)

【0391】

例35

7 [4 アミノメチル 4 (4 クロロフェニル) ピペリジン 1 イル] 2 メチル 3H キナゾリン 4 オン
3.5A.7 フルオロ 2 メチル 3H キナゾリン 4 オン

【化107】



2 アミノ 4 フルオロ安息香酸 (10g, 64.5 mmol)、無水酢酸 (18.26mL, 193.5 mmol) およびヘプタン (35mL) の混合液を攪拌しながら 3 時間加熱還流した。酢酸アンモニウム (17.7g, 229.6 mmol) を加え、混合液を減圧下において蒸発させて、ほとんどのヘプタンを除去した。酢酸 (53mL) を加え、約 15mL の酢酸が残留するまで混合液を減圧下において蒸発させた。次いで懸濁液を 16 時間加熱還流した。反応混合液を室温まで冷却し、次いで吸引濾過して、淡黄色結晶固体物として標題化合物を得た (3.94g, 34%)。LC/MS : (PS B3) R_t 1.88 [M + H]⁺ 179.16

【0392】

10

20

30

40

50

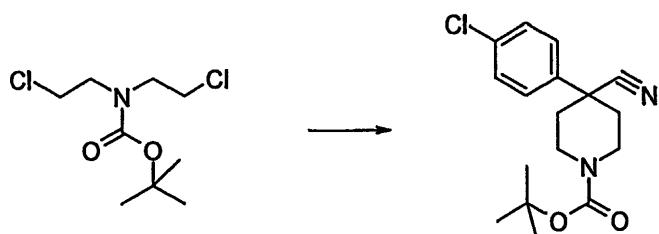
3 5 B . ビス (2 クロロエチル) カルバミン酸tert ブチルエステル
 【化 1 0 8】



J. Chem. Soc., Perkin Trans., 1, 2000, p3444-3450において記載された方法を用いてビス (2 クロロエチル) カルバミン酸tert ブチルエステルを製造した。

【0 3 9 3】

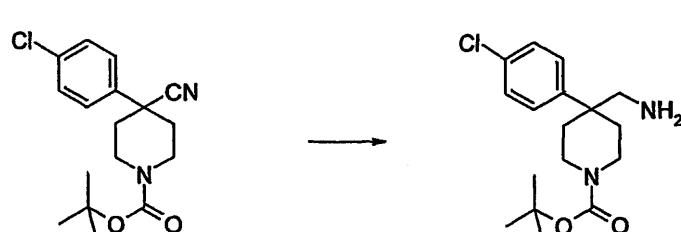
3 5 C . 4 (4 クロロフェニル) 4 シアノピペリジン 1 カルボン酸tert ブチルエステル
 【化 1 0 9】



WO 2004022539号において記載された方法を用いて 4 (4 クロロフェニル) 4 シアノピペリジン 1 カルボン酸tert ブチルエステルを製造した。

【0 3 9 4】

3 5 D . 4 アミノメチル 4 (4 クロロフェニル) ピペリジン 1 カルボン酸tert ブチルエステル
 【化 1 1 0】



4 (4 クロロフェニル) 4 シアノピペリジン 1 カルボン酸tert ブチルエステル (0 . 4 g , 0 . 125 mmol) を窒素雰囲気下においてエタノール (52 mL) に溶解した。この溶液に濃水性アンモニア (10 . 4 mL) 、次いで水中ラネーニッケルのスラリー (5 . 4 mL) を加えた。容器を水素において充填し、8時間振盪した。次いで反応混合液を減圧下 Celite により濾過し、メタノールによって洗浄した。濾液を減圧下において濃縮した。残渣をイオン交換クロマトグラフィーにより、次いでフラッシュシリカクロマトグラフィーにより 5 : 95 メタノール : ジクロロメタンにより溶出させて精製し、無色ゴム状物として標題化合物を得た (0 . 141 g , 収率 35 %)。LC / MS : (PS P) R_t 2 . 73 [M + H]⁺ 325 . 20 . ¹H NMR (Me d₃ O D) 1 . 46 (9 H , s) , 1 . 68 1 . 76 (2 H , m) , 2 . 15 2 . 25 (2 H , m) , 2 . 73 (2 H , s) , 2 . 93 3 . 10 (2 H , m) , 3 . 72 3 . 81 (2 H , m) , 7 . 37 7 . 45 (4 H , m)

【0 3 9 5】

3 5 E . 7 [4 アミノメチル 4 (4 クロロフェニル) ピペリジン 1 イル] 2 メチル 3 H キナゾリン 4 オン

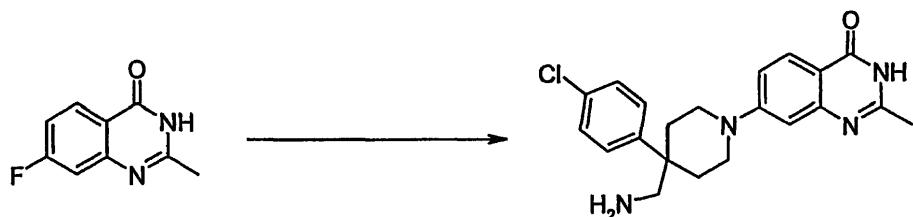
10

20

30

40

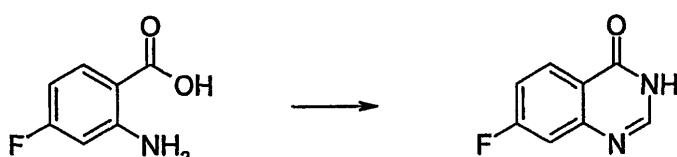
【化111】



7 フルオロ 2 メチル 3 H キナゾリン 4 オン (0.050 g, 0.281 mmol) をマイクロ波チューブ中において、4 アミノメチル 4 (4 クロロフェニル) ピペリジン 1 カルボン酸tert ブチルエステル (0.182 g, 0.561 mol) と混合した。混合物を水 (1.0 mL) に懸濁した。懸濁液を 100 ワットの電力を用いて CEM Explorer マイクロ波中 175 により攪拌しながら 15 分間加熱した。反応混合液を室温まで冷却し、次いで水で希釈し、酢酸エチルにより 2 回抽出した。有機相を (MgSO₄) 乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下において除去した。残渣をフラッシュシリカクロマトグラフィーによりメタノール / ジクロロメタン (20 / 80) により溶出させて精製し、ガラス状無色固体物として標題化合物を得た (0.028 g, 26%)。LC/MS: (PS BE1) R_t 5.92 [M + H]⁺ 383.27. ¹H NMR (Me₃OD) 1.87 1.98 (2H, m), 2.29 2.40 (2H, m), 2.40 (3H, s), 2.78 (2H, s), 3.05 3.16 (2H, m), 3.66 3.75 (2H, m), 6.84 (1H, br s), 7.11 (1H, br d), 7.38 7.48 (4H, m), 7.95 (1H, d) 10
20

【0396】

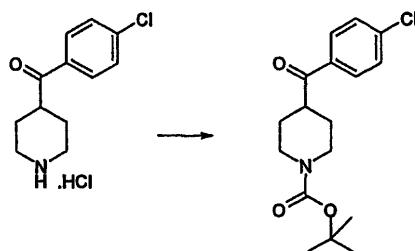
例36
7 [4 [アミノ (4 クロロフェニル) メチル] ピペリジン 1 イル] 3 H キナゾリン 4 オン
36A.7 フルオロ 3 H キナゾリン 4 オン
【化112】



2 アミノ 4 フルオロ安息香酸 (0.5 g, 3.22 mmol) をホルムアミド (2 mL) に懸濁し、60 ワットの電力を用いて CEM Explorer マイクロ波中 150 において攪拌しながら 15 分間加熱した。室温まで冷却後、固体物が溶液から沈殿した。固体物を濾過し、アセトン、次いでジエチルエーテルにより洗浄し、淡灰色固体物として標題化合物を得た (0.25 g, 収率 47%)。LC/MS: (PS A2) R_t 1.87 [M + H]⁺ 164.95 30
40

【0397】
36B.4 (4 クロロベンゾイル) ピペリジン 1 カルボン酸tert ブチルエステル

【化113】



アセトニトリル (15 mL) 中、(4-クロロフェニル)ピペリジン 4-イルメタノン塩酸塩 (0.996 g, 3.828 mmol) (Maybridge, CD10000) およびトリエチルアミン (2.7 mL, 19.142 mmol) の混合液に室温においてジ tert ブチルジカーボネート (1.003 g, 4.594 mmol) を加えた。室温において 16 時間後、混合液を蒸発乾固させ、次いで酢酸エチル (50 mL) と 1 M 塩酸 (20 mL) とに分配した。有機相を分離し、飽和水性重炭酸ナトリウム (20 mL)、次いで塩水 (20 mL) により連続的に洗浄してから、硫酸マグネシウムにより乾燥させ、濃縮乾固させた。粗製物質をシリカカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 60%ジエチルエーテル) により精製し、油状物としてケトンを得た (1.116 g, 90%)。LC/MS: (LC T1) R_t 7.42 [M + H]⁺ 323

【0398】

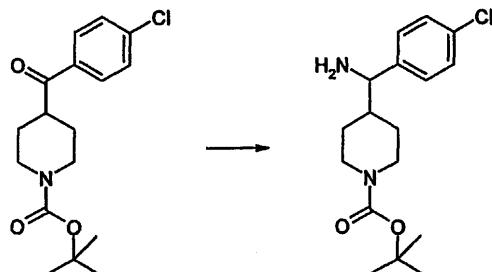
10

20

30

36C.4 [アミノ(4-クロロフェニル)メチル]ピペリジン 1-カルボン酸 tert ブチルエステル

【化114】



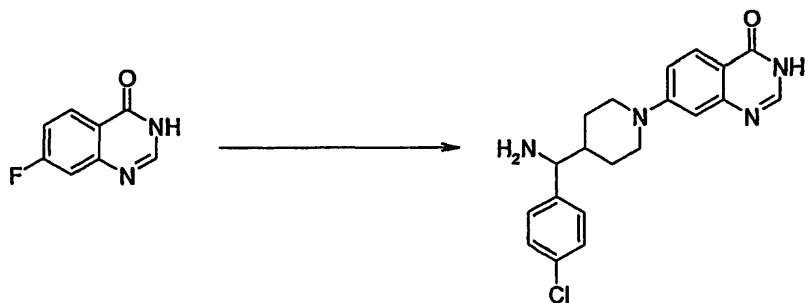
メタノール (34 mL) 中、4-(4-クロロベンゾイル)ピペリジン 1-カルボン酸 tert ブチルエステル (1.116 g, 3.446 mmol) および酢酸アンモニウム (3.188 g, 41.358 mmol) の混合液に室温において水素化シアノホウ素ナトリウム (0.866 g, 13.786 mmol) を加えた。20 時間還流後、混合液を冷却し、濃縮し、1 M 水酸化ナトリウム (100 mL) と攪拌した。水相をジエチルエーテル (3 × 75 mL) により抽出し、有機層を合わせ、硫酸ナトリウムにより乾燥させ、濃縮乾固させた。粗製物質をシリカカラムクロマトグラフィー (DCM 中、15%メタノール) により精製し、油状物としてアミンを得た (0.913 g, 82%)。LC/MS: (LC T1) : R_t 5.56 [M - Boc - NH₂]⁺ 208

【0399】

40

36D.7 [4-[アミノ(4-クロロフェニル)メチル]ピペリジン 1-イル]3H-キナゾリン 4-オン

【化115】



10

例3-5Eにおいて記載されたものと同様の操作を用いて、7 フルオロ 3H キナゾリン 4 オン (0.038 g, 0.23 mmol) を水 (1.0 mL) 中 4 [アミノ (4 クロロフェニル)メチル]ピペリジン 1 カルボン酸tert ブチルエステル (0.150 g, 0.46 mmol) と反応させたが、但し 20 ワットの電力をマイクロ波で用いた。標題化合物を白色固体物として得た (0.0474 g, 56%)。LC/MS: (PS BE1) R_t 6.51 [M+H]⁺ 369.27. ¹H NMR (Me d₃OD) 1.12 1.35 (2H, m), 1.58 1.69 (1H, m), 1.88 1.97 (1H, m), 2.66 2.84 (2H, m), 3.58 (1H, d), 3.86 4.04 (2H, m), 6.87 (1H, s), 7.12 (1H, d), 7.27 7.39 (4H, m), 7.86 (1H, d), 7.92 (1H, s)

20

【0400】

例3-7

7 [4 (4 クロロフェニル)ピペリジン 4 イルメトキシ] 1 メチル 1H キナゾリン 2,4 ジオン
37A.4 フルオロ 2 メチルアミノ安息香酸

【化116】



30

2 アミノ 4 フルオロ安息香酸 (4.0 g, 25.79 mmol) を 10% パラジウム炭素 (1.0 g) と混合した。混合液を酢酸 (140 mL) に懸濁し、37~40% w/v 水性ホルムアルデヒド (13 mL) を加えた。混合液を水素雰囲気下において 22 時間振盪した。次いで反応混合液を Celite により濾過し、メタノールによって洗浄し、濾液を減圧下において蒸発させた。残渣を飽和重炭酸ナトリウム水溶液により希釈し、これを酢酸エチルによって 2 回抽出した。有機相を乾燥し (MgSO₄)、減圧下において濃縮した。残渣を水酸化ナトリウム (9.27 g, 23.2 mmol) と混合し、次いでテトラヒドロフラン (105 mL) および水 (105 mL) の混合液に懸濁した。懸濁液を 70 において 2.5 時間加熱し、次いで室温まで冷却した。反応混合液を減圧下において蒸発させて、テトラヒドロフランを除去した。残留水層を攪拌しながら濃 HCl を用いて pH 7 に酸性化した。15 分間攪拌後、沈殿物を減圧下において濾取し、水洗し、乾燥させて、白色固体物として標題化合物を得た (2.015 g, 46%)。LC/MS: (PS A2) R_t 2.71 [M+H]⁺ 170.16

40

【0401】

37B.7 フルオロ 1 メチル 1H キナゾリン 2,4 ジオン

【化117】

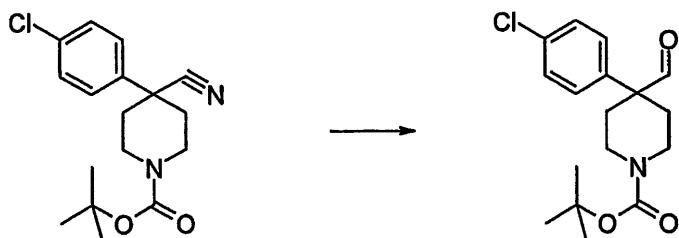


4 フルオロ 2 メチルアミノ安息香酸 (1.4 g, 8.28 mmol) を尿素 (4.97 g, 82.8 mmol) と混合し、混合物を穏やかに攪拌しながら 160 において 2 時間加熱した。次いで反応混合液を 180 において 1.5 時間加熱してから、室温まで冷却した。得られた固体物をメタノールに懸濁し、16 時間放置した。懸濁液を超音波処理し、ジクロロメタンおよび酢酸エチルにより希釈し、次いで減圧下において蒸発させた。残渣を酢酸エチルおよび水に懸濁し、未溶解固体物を減圧下において濾取し、酢酸エチルおよび水により洗浄した。二相濾液を分離し、水性成分を酢酸エチルにより 2 回抽出した。有機相を合わせ、乾燥し ($MgSO_4$)、減圧下において濃縮した。残渣を後処理により既に濾取された固体物と合わせ、フラッシュシリカクロマトグラフィーによりジエチルエーテルにより溶出させて精製し、白色固体物として標題化合物を得た (0.14 g, 9%)。LC/MS: (PS A2) R_t 2.21 [$M + H$]⁺ 195.16

【0402】

37C.4 (4 クロロフェニル) 4 ホルミルピペリジン 1 カルボン酸tert
ブチルエステル

【化118】



4 (4 クロロフェニル) 4 シアノピペリジン 1 カルボン酸tert ブチルエステル (4.34 g, 13.53 mmol) (例 35C) を無水トルエン (69 mL) に溶解した。溶液を攪拌しながら -78 に冷却し、トルエン中 1M 水素化ジイソブチルアルミニウムの溶液 (28.95 mL, 28.90 mmol) を 2 時間かけて滴下した (温度は -78 に維持した)。溶液を 2 時間かけて -35 に加温し、-35 において更に 2 時間攪拌した。メタノール (20 mL) を滴下し、次いで水性飽和塩化アンモニウム (20 mL) を滴下した。反応混合液は固化し、室温において 18 時間放置してから、減圧下において濾過し、酢酸エチル、ジクロロメタン、およびメタノールにより洗浄した。水層が残留するまで濾液を減圧下において蒸発させた。水相を水により希釈し、酢酸エチルにより 2 回抽出した。有機相を乾燥し ($MgSO_4$)、減圧下において濃縮した。残渣をフラッシュシリカクロマトグラフィーにより酢酸エチル / 石油エーテル (5 / 95 ~ 50 / 50) の勾配により溶出させて精製し、白色固体物として標題化合物を得た (1.565 g, 36%)。LC/MS: (PS B4) R_t 3.61 [$M + H$]⁺ 324.17

【0403】

37D.4 (4 クロロフェニル) 4 ヒドロキシメチルピペリジン 1 カルボン酸tert ブチルエステル

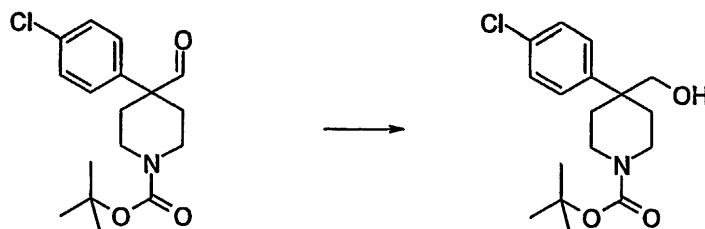
10

20

30

40

【化119】



水素化ホウ素ナトリウム (0.066 g, 1.74 mmol) を攪拌しながらエタノール (6.2 mL) およびメタノール (3 mL) の混合液に溶解した。4 (4 クロロフェニル) 4 ホルミルピペリジン 1 カルボン酸tert ブチルエステル (0.25 g, 0.772 mmol) を粉末としてゆっくり加えた。溶液を室温において2時間攪拌した。反応混合液を減圧下において蒸発させ、飽和重炭酸ナトリウム水溶液により希釈し、酢酸エチルにより2回抽出した。有機相を乾燥し (MgSO₄)、減圧下において蒸発させて、無色油状物として標題化合物を得た (0.256 g, 100%)。LC/MS: (PS B3) R_t 3.32 [M+H]⁺ 326.31

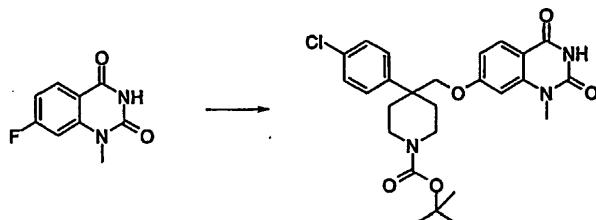
10

【0404】

37E.4 (4 クロロフェニル) 4 (1 メチル 2,4 ジオキソ 1,2,3,4 テトラヒドロキナゾリン 7 イルオキシメチル) ピペリジン 1 カルボン酸tert ブチルエステル

20

【化120】



4 (4 クロロフェニル) 4 ヒドロキシメチルピペリジン 1 カルボン酸tert ブチルエステル (0.162 g, 0.497 mmol) をReactiVial (Pierce Chemical Co., Rockford, IL) 中において、無水N,N-ジメチルホルムアミド (1.0 mL) に溶解した。溶液を攪拌しながら0に10分間冷却し、次いで水素化ナトリウム (油中60%分散物, 0.0219 g, 0.547 mmol) を加えた。得られた溶液を室温まで加温し、1時間攪拌した。これに固体物として7 フルオロ 1 メチル 1H キナゾリン 2,4 ジオン (0.0241 g, 0.124 mmol) を加えた。懸濁液を窒素下140において2時間攪拌した。反応混合液を室温まで冷却し、水によって希釈し、酢酸エチルにより3回抽出した。有機層を乾燥し (MgSO₄)、溶媒を減圧下において除去した。残渣をフラッシュシリカクロマトグラフィーにより酢酸エチル/石油エーテル (20/80~95/5) の勾配により溶出させて精製し、無色油状物として標題化合物を得た (0.0403 g, 65%)。LC/MS: (PS A2) R_t 3.50 [M+H]⁺ 500.22

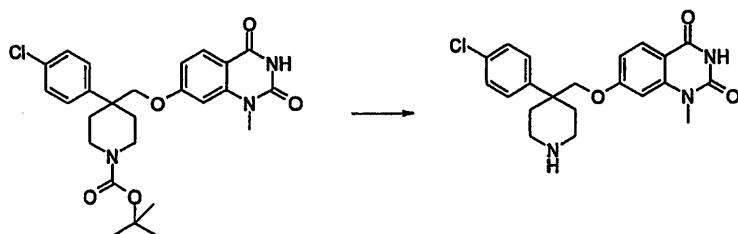
30

【0405】

37F.7 [4 (4 クロロフェニル) ピペリジン 4 イルメトキシ] 1 メチル 1H キナゾリン 2,4 ジオン

40

【化121】



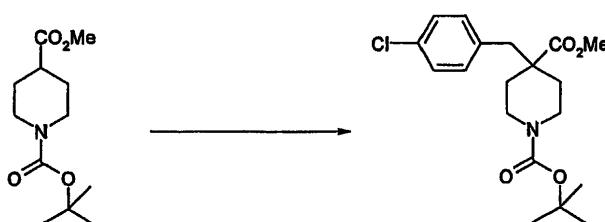
4 (4 クロロフェニル) 4 (1 メチル 2, 4 ジオキソ 1, 2, 3, 4 テトラヒドロキナゾリン 7 イルオキシメチル) ピペリジン 1 カルボン酸 tert ブチルエステル (0.0403 g, 0.0806 mmol) をジクロロメタン (5 mL) に溶解し、1, 4 ジオキサン中 4 M HCl (5 mL) を加えた。溶液を室温において 2 時間攪拌し、次いで減圧下において蒸発させた。残渣をメタノールに溶解し、塩基性イオン交換カラムにより溶出させた。次いで生成物をフラッシュシリカクロマトグラフィーによりメタノール中 2 M アンモニア / デクロロメタン (20 / 80) により溶出させて精製した。生成物を更に予備 HPLC により精製し、次いで塩基性イオン交換カラムにより溶出させた。生成物をメタノールに溶解し、ジエチルエーテルの添加により摩碎した。摩碎された固体物を減圧下において濾過し、ジエチルエーテルにより洗浄し、次いで乾燥させて、白色固体物として標題化合物を得た (0.0083 g, 24%)。LC/MS: (PS BE1) R_t 6.02 [M + H]⁺ 400.24. ¹H NMR (Me d₃ O D) 2.35 (2H, br t), 2.64 (2H, br d), 3.02 (2H, br t), 3.42 (2H, br d), 3.50 (3H, s), 4.17 (2H, s), 6.76 (1H, s), 6.83 (1H, d), 7.47 (2H, d), 7.59 (2H, d), 7.98 (1H, d)

【0406】

例38

7 [4 アミノ 4 (4 クロロベンジル) ピペリジン 1 イル] 3H キナゾリン 4 オン
38 A. 4 (4 クロロベンジル) ピペリジン 1, 4 ジカルボン酸 1 tert ブチルエステル 4 メチルエステル

【化122】



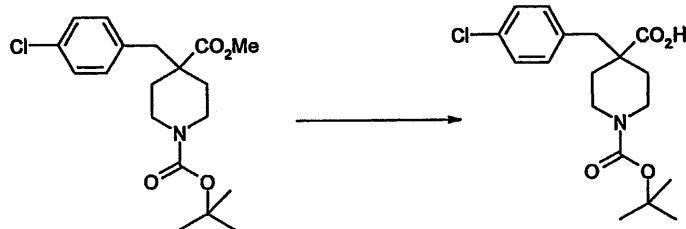
THF (110 mL) 中、イソプロピルアミン (3.71 mL, 26.45 mmol) の溶液に 0 において n-ブチルリチウム (ヘキサン中、2.5 M 溶液 10.1 mL, 25.25 mmol) を加えた。得られた LDA 溶液を -78 において THF (110 mL) および HMPA (20 mL) 中、ピペリジン 1, 4 ジカルボン酸 1 tert ブチルエステル 4 メチルエステル* (5.85 g, 24.04 mmol) の溶液にカニューレから加え、攪拌を 1 時間続けた。THF (20 mL) 中 4 クロロベンジルクロリド (6.4 mL, 50.49 mmol) を加え、溶液を 2 時間かけて室温まで加温した。18 時間攪拌後、飽和水性塩化アンモニウム (500 mL) を加え、水相をジエチルエーテル (2 × 200 mL) により抽出した。有機相を合わせ、硫酸マグネシウムにより乾燥し、濃縮乾固させた。シリカカラムクロマトグラフィー (DCM 中、0.5% メタノール) により精製して、油状物としてエステルを得た (3.03 g, 34%)。LC/MS (LC T1) : R_t 8.02 [M + Na⁺] 390

* この出発物質は、Journal of Organic Chemistry (1990), 55(4), 1399-401において記載された方法により製造できる。

【0407】

38B.4 (4-クロロベンジル)ピペリジン 1,4-ジカルボン酸モノtert-ブチルエステル

【化123】



10

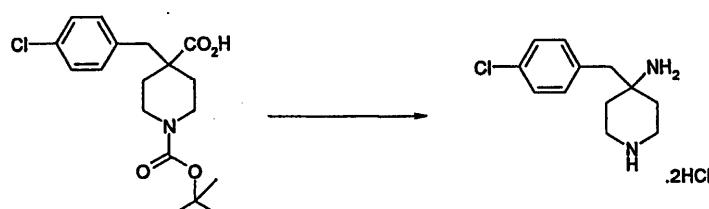
ジオキサン (20 mL)、メタノール (10 mL)、および水 (10 mL) 中、4-(4-クロロベンジル)ピペリジン 1,4-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル 4 メチルエステル (1.515 g, 4.117 mmol) の溶液に室温において水酸化リチウム水和物 (3.455 g, 8.2341 mmol) を加えた。50において2日間攪拌後、溶液を2M HClによりpH 6に酸性化し、得られた白色沈殿物をジエチルエーテル (2 × 100 mL) により抽出した。有機相を合わせ、硫酸ナトリウムにより乾燥し、濃縮乾固させ、白色固体物として酸を得た (1.460 g, 100%)。LC/MS (LC/MS) : R_t 7.62 [M + Na⁺] 376

20

【0408】

38C.4 (4-クロロベンジル)ピペリジン 4-イルアミンニ塩酸塩

【化124】



30

THF (41 mL) 中、酸 (1.46 g, 4.126 mmol) およびトリエチルアミン (1.15 mL, 8.252 mmol) の混合液に -15 においてイソブチルクロロホルメート (0.812 mL, 6.189 mmol) を加えた。1時間後、水 (10 mL) 中アジ化ナトリウム (0.536 g, 8.252 mmol) の溶液を加え、溶液を室温に一晩加温した。水 (100 mL) を加え、水相をジエチルエーテル (3 × 50 mL) により抽出した。有機相を合わせ、飽和重炭酸ナトリウム (50 mL) により洗浄し、硫酸ナトリウムにより乾燥させた。トルエン (100 mL) を加え、全容量を約90 mLに減らした。得られた溶液を90 に2時間加温し、次いで冷却し、10%塩酸 (70 mL) に加えた。二相混合液を90 に24時間加温した。有機相を分離し、濃縮乾固させて、粗製アミン塩を得た (1.109 g)。粗製アミン塩を2M NaOH (20 mL) に溶解し、ジ-tert-ブチルジカーボネート (1.61 g, 7.391 mmol) を加えた。2日後、水相をジエチルエーテル (2 × 50 mL) により抽出した。有機相を合わせ、1M HCl (20 mL)、飽和重炭酸ナトリウム (20 mL)、および塩水 (20 mL) により洗浄し、次いで硫酸マグネシウムにより乾燥させ、濃縮した。カラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 50%ジエチルエーテル) により精製して二重BOC保護アミン (0.685 g)を得、次いでこれをジオキサン中、4M HCl (10 mL) およびメタノール (10 mL) と共に室温 (r.t.) において2日間攪拌することにより脱保護した。濃縮によりニ塩酸塩として所望アミンを得た (0.492 g, 酸から 40%)。¹H NMR (Me-d₃-OD) 2.18 (2.13 (4H, m), 3.21 (2H, s), 3.53 (3.47 (4H, m), 7.35 (7.32 (2H, m), 7.48 (7.

40

50

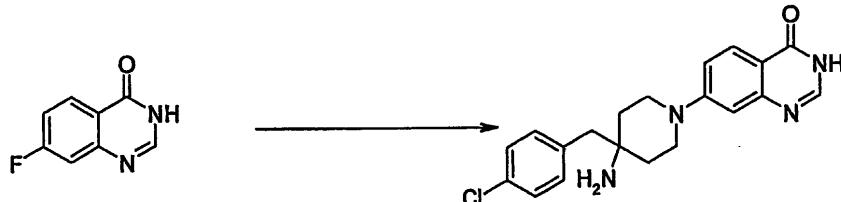
4 4 (2 H , m)

【 0 4 0 9 】

3 8 D . 7 [4 アミノ 4 (4 クロロベンジル) ピペリジン 1 イル] 2

メチル 3 H キナゾリン 4 オン

【 化 1 2 5 】



10

7 フルオロ 3 H キナゾリン 4 オン (0 . 0 1 9 3 g , 0 . 1 1 8 m m o l) および 4 (4 クロロベンジル) ピペリジン 4 イルアミンニ塩酸塩 (0 . 0 3 5 g , 0 . 1 1 8 m m o l) を双方とも ReactiVial (Pierce Chemical Co. , Rockford, IL) 中へ所定量入れた。混合物を 1 ブタノール (1 . 1 8 m L) に懸濁し、トリエチルアミン (0 . 0 8 0 5 m L , 0 . 5 9 m m o l) を加えた。反応液を密封し、 1 7 5 において 3 時間加熱した。反応混合液を室温まで冷却し、酢酸エチルにより希釈し、水により 2 回洗浄した。次いで水相を酢酸エチルにより 1 回抽出し、有機相を合わせ、乾燥し (M g S O 4) 、減圧下において蒸発させた。生成物をフラッシュシリカクロマトグラフィーによりメタノール / 酢酸エチル (2 0 / 8 0) により溶出させ、次いで予備 H P L C により精製した。次いで、生成物を塩基性イオン交換カラムにより溶出させて、無色油状物として標題化合物を得た (0 . 0 0 3 2 g , 7 %) 。 L C / M S : (P S B E 1) R t 6 . 2 9 [M + H] + 3 6 9 . 2 7 . 1 H N M R (M e d 3 O D) 1 . 5 2 1 . 6 2 (2 H , m) , 1 . 7 3 1 . 8 5 (2 H , m) , 2 . 7 9 (2 H , s) , 3 . 4 0 3 . 5 0 (2 H , m) , 3 . 6 5 3 . 7 5 (2 H , m) , 6 . 9 9 (1 H , s) , 7 . 2 0 7 . 3 0 (3 H , m) , 7 . 3 4 (2 H , d) , 7 . 9 9 8 . 0 6 (2 H , m)

20

【 0 4 1 0 】

例 3 9

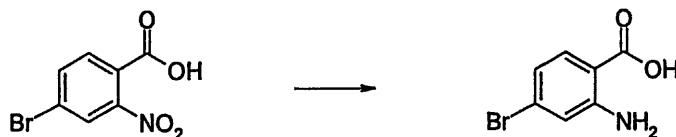
7 [2 [4 (4 クロロフェニル) ピペリジン 4 イル] ビニル] 3 H キナ

30

ゾリン 4 オンニ塩酸塩

3 9 A . 2 アミノ 4 ブロモ安息香酸

【 化 1 2 6 】



4 ブロモ 2 ニトロ安息香酸 (0 . 5 g , 2 . 0 3 m m o l) (Matrix, 009241) をエタノール / テトラヒドロフランの 1 : 1 混合液 (2 2 m L) に溶解した。この溶液を窒素雰囲気下において 5 % 白金炭素 (0 . 2 g , 5 0 % 水分) に加えた。反応液を水素雰囲気下において 2 . 5 時間振盪した。更に白金炭素 (0 . 2 g) を加え、混合液を水素雰囲気下において 6 4 時間振盪した。反応混合液を濾過し、エタノール / テトラヒドロフランの 1 : 1 混合液により洗浄した。溶媒を減圧下において除去し、残渣をフラッシュシリカクロマトグラフィーによりメタノール / ジクロロメタン (2 / 9 8) により溶出させて精製し、黄色固体物として標題化合物を得た (0 . 2 5 3 g , 5 8 %) 。 L C / M S : (P S A 1) R t 2 . 6 2 [M + H] + 2 1 5 . 8 8

40

【 0 4 1 1 】

3 9 B . 7 ブロモ 3 H キナゾリン 4 オン

【化127】



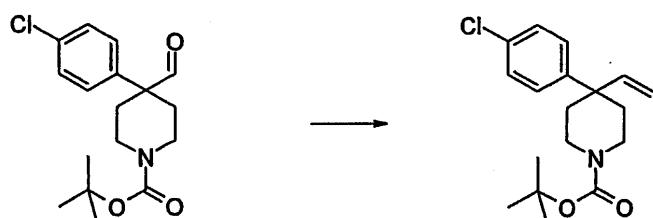
例36Aにおいて記載されたものと同様の操作を用いて2 アミノ 4 ブロモ安息香酸(0.5g, 2.31mmol)を7 ブロモ 3H キナゾリン 4 オンに変換して、ベージュ色固体物として標題化合物を得た(0.285g, 収率55%)。L C / M S : (P S A 2) R_t 2.20 [M + H]⁺ 224.8

10

【0412】

39C.4 (4 クロロフェニル) 4 ビニルピペリジン 1 カルボン酸tert ブチルエステル

【化128】



20

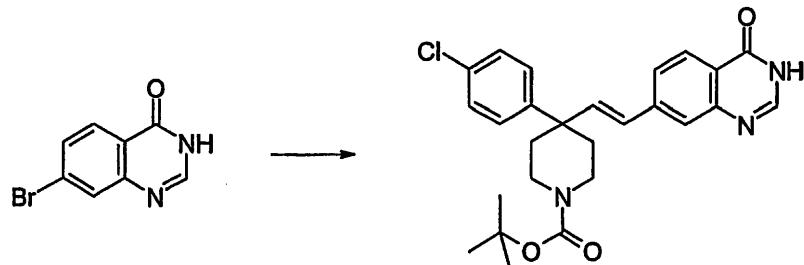
メチルトリフェニルホスホニウムヨージド(2.74g, 6.79mmol)を無水テトラヒドロフラン(70mL)に懸濁し、窒素下において-10に冷却した。ヘキサン中ブチルリチウムの1.6M溶液(4.24mL, 6.79mmol)を滴下した。溶液を-10において40分間攪拌し、次いで-78に冷却した。4 (4 クロロフェニル) 4 ホルミルピペリジン 1 カルボン酸tert ブチルエステル(1.565g, 4.83mmol)(例37C参照)を無水テトラヒドロフラン(35mL)に溶解し、この溶液を滴下した。反応混合液を18時間攪拌し、その際に反応液を室温まで加温した。水(5mL)を加え、反応混合液を減圧下において蒸発させた。残渣を水により希釈し、酢酸エチルにおいて3回抽出した。有機相を乾燥し(MgSO₄)、減圧下において濃縮した。生成物をフラッシュシリカクロマトグラフィーにより酢酸エチル/石油エーテル(3/97~30/70)の勾配により溶出させて精製し、無色油状物として標題化合物を得た(1.32g, 85%)。L C / M S : (P S A 2) R_t 4.10 [M + H - tert ブチル]⁺ 266.06

30

【0413】

39D.4 (4 クロロフェニル) 4 [2 (4 オキソ 3,4 ジヒドロキナゾリン 7 イル) ビニル] ピペリジン 1 カルボン酸tert ブチルエステル

【化129】



40

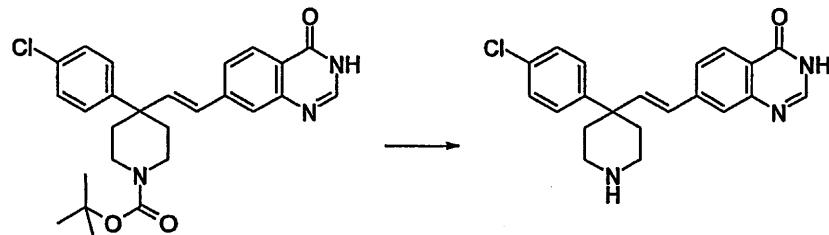
7 ブロモ 3H キナゾリン 4 オン(0.923g, 4.10mmol)、4 (4 クロロフェニル) 4 ビニルピペリジン 1 カルボン酸tert ブチルエステル(1.32g, 4.10mmol)、およびテトラエチルアンモニウムクロリド(0.679g, 4.10mmol)をSchlenkチューブ中において固体物として混合し、無水N

50

メチルピロリジノン (9.23 mL) に懸濁した。ジシクロヘキシリルメチルアミン (1.32 mL, 6.15 mmol) を加え、混合液を窒素により脱気した。酢酸パラジウム (II) (0.046 g, 0.205 mmol) を加え、反応液を窒素下、125 °C において2時間加熱した。反応混合液を室温まで冷却し、次いで水により希釈した。水相を酢酸エチルにより3回抽出した。有機相を乾燥し ($MgSO_4$)、減圧下において濃縮した。残渣をフラッシュシリカクロマトグラフィーによりメタノール/酢酸エチル (1/99 ~ 10/90) の勾配により溶出させて精製し、黄色泡状物として標題化合物を得た (0.759 g, 40%)。LC/MS: (PS A2) R_t 3.47 [$M + H$]⁺ 466.1

5
【0414】10
39E.7 [2 [4 (4 クロロフェニル) ピペリジン 4 イル] ビニル] 3
H キナゾリン 4 オン

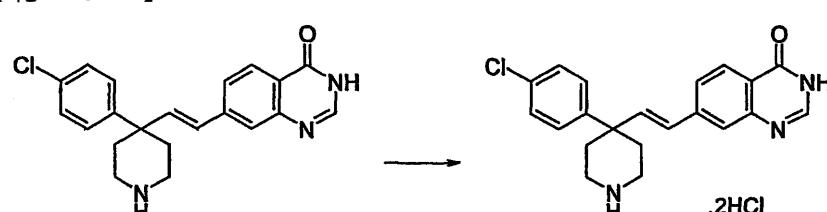
【化130】



4 (4 クロロフェニル) 4 [2 (4 オキソ 3,4 ジヒドロキナゾリン 7 イル) ビニル] ピペリジン 1 カルボン酸tert ブチルエステル (0.75 g, 1.61 mmol) をジクロロメタン (10 mL) に溶解し、ジエチルエーテル中飽和HCl (10 mL) を加えた。攪拌を2時間続けた。反応混合液を減圧下において蒸発させ、残渣を塩基性イオン交換カラムにより溶出させた。生成物をフラッシュシリカクロマトグラフィーによりメタノール中、2Mアンモニア/ジクロロメタン (20/80) により溶出させて精製した。生成物をジエチルエーテル/石油エーテル (50/50) の混合液により摩碎した。摩碎生成物を濾過し、乾燥させて、白色固体物として標題化合物を得た (0.395 g, 67%)。LC/MS: (PS BE2) R_t 5.74 [$M + H$]⁺ 366.17

30
【0415】39F.7 [2 [4 (4 クロロフェニル) ピペリジン 4 イル] ビニル] 3
H キナゾリン 4 オン二塩酸塩

【化131】



7 [2 [4 (4 クロロフェニル) ピペリジン 4 イル] ビニル] 3H キナゾリン 4 オン (0.144 g, 0.393 mmol) を2M水性HCl (10 mL) に溶解した。溶液を室温において2時間攪拌し、次いで減圧下において濃縮して、淡青色固体物として標題化合物を得た (0.176 g, 100%)。LC/MS: (PS BE2) R_t 5.70 [$M + H$]⁺ 366.11. ¹H NMR (Me d₃ OD) 2.47 2.56 (4H, m), 3.21 3.41 (4H, m), 6.67 (1H, d), 6.79 (1H, d), 7.44 (2H, d), 7.50 (2H, d), 7.77 (1H, s), 7.90 (1H, d), 8.26 (1H, d), 9.26 (1H, s)

40
【0416】

例40

10

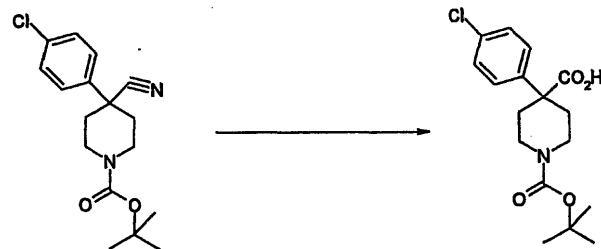
20

30

40

50

7 [4 アミノ 4 (4 クロロフェニル) ピペリジン 1 イル] 3H キナゾ
 リン 4 オン
 40A.4 (4 クロロフェニル) ピペリジン 1,4 ジカルボン酸モノ tert ブ
 チルエステル
 【化 132】



10

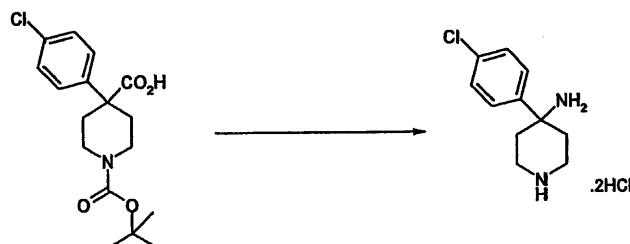
6 M HCl (20 mL) 中、4 (4 クロロフェニル) 4 シアノピペリジン 1 カルボン酸tert ブチルエステル (0.683 g, 2.129 mmol) の溶液を4日間還流した。溶液を冷却し、NaOHにより塩基性化し、ジ tert ブチルジカーボネート (0.558 g, 2.555 mmol) を加えた。24時間攪拌後、溶液をジエチルエーテル (2 × 75 mL) により抽出した。有機相を合わせ、塩水 (50 mL) により洗浄し、硫酸マグネシウムにより乾燥し、濃縮した。シリカカラムクロマトグラフィー (DCM 中 5 % メタノール) により精製して、白色泡状物として酸を得た (0.339 g, 47 %)。LC/MS (LC/MS) : R_t 8.17 [M + Na⁺] 362

20

〔 0 4 1 7 〕

4 0 B . 4 (4 クロロフェニル) ピペリジン 4 イルアミン二塩酸塩

【化 1 3 3】



30

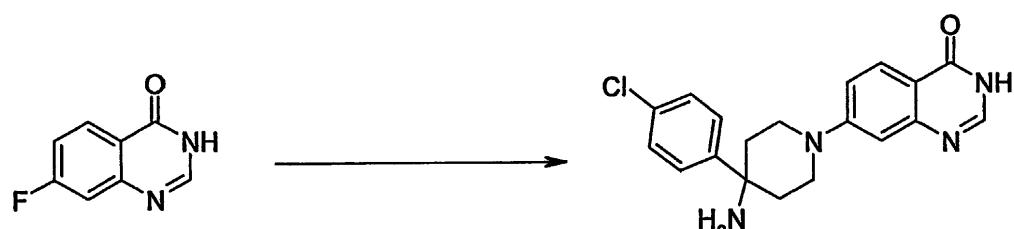
例 3 8 Cにおいて記載された方法を用いて標題化合物を製造した。¹ H NMR (Me d₃ O D) 2.56 2.44 (2 H , m) , 3.07 2.93 (4 H , m) , 3.61 3.52 (2 H , m) , 7.65 7.61 (2 H , m) , 7.74 7.70 (2 H , m)

[0 4 1 8]

4 0 C . 7 [4 アミノ 4 (4 クロロフェニル) ピペリジン 1 イル] 3 H
キナゾリン 4 オン

40

【化 1 3 4】



例 3 8 Dにおいて記載されたものと同様の操作を用いて 7 フルオロ 3 H キナゾリ
ン 4 オン (0.0173g, 0.106mmol) を 4 (4 クロロフェニル) ピ
ペリジン 4 イルアミン二塩酸塩 (0.030g, 0.106mmol) と反応させた

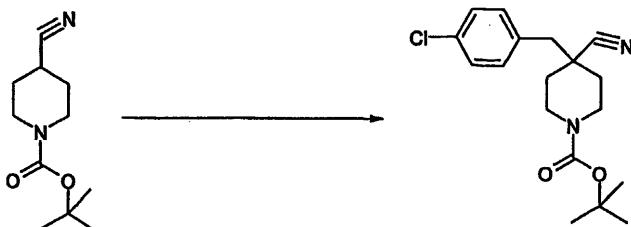
50

が、但し 175 において 30 分間加熱後、追加量のトリエチルアミン (0.075 mL, 0.55 mmol) および 1 ブタノール (1 mL) を加えた。更に 4.5 時間加熱後、追加量のトリエチルアミン (0.075 mL, 0.55 mmol) を加えた。次いで加熱を更に 15 時間続けた。反応混合液を室温まで冷却し、水により希釈し、酢酸エチルにより 2 回抽出した。有機相を乾燥し ($MgSO_4$)、減圧下において濃縮した。残渣を予備 HPLC により、次いで塩基性イオン交換カラムにより溶出させて精製し、無色ゴム状物として標題化合物を得た (0.0042 g, 11%)。LC/MS: (PS BE1) R_t 5.95 [$M + H$]⁺ 355.13. ¹H NMR (Me d₃ OD) 1.76 1.85 (2H, m), 2.12 2.23 (2H, m), 3.43 3.59 (4H, m), 6.92 (1H, s), 7.15 (1H, d), 7.26 (2H, d), 7.44 (2H, d), 7.88 (1H, s), 7.92 (1H, d)

【0419】

例 4.1

7 [4 アミノメチル 4 (4 クロロベンジル) ピペリジン 1 イル] 3 H
 キナゾリン 4 オン
 41A.4 (4 クロロベンジル) 4 シアノピペリジン 1 カルボン酸 tert ブ
 チルエステル
 【化 135】

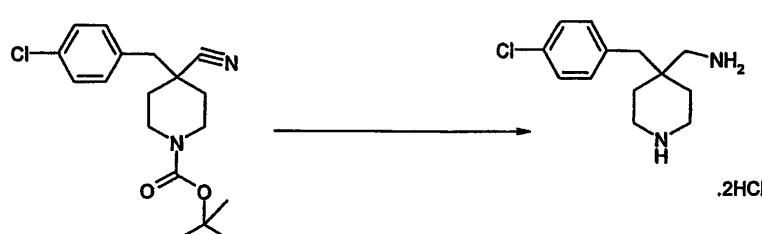


THF (30 mL) 中、イソプロピルアミン (1.53 mL, 10.94 mmol) の溶液に -78 において *n* ブチルリチウム (ヘキサン中、2.5 M 溶液 4.38 mL, 10.938 mmol) を加えた。10 分間後、THF 中 4 シアノピペリジン 1 カルボン酸 tert ブチルエステル^{*} の溶液 (12 mL) を加えた。更に 1 時間後、THF (5 mL) 中 4 クロロベンジルクロリド (1.84 g, 11.4 mmol) の溶液を加え、溶液を 15 時間かけて室温まで加温した。水 (150 mL) を加え、水相をジエチルエーテル (150 mL) により抽出した。有機相を硫酸マグネシウムにより乾燥し、濃縮して、粗製固体物を得、これを 2 バッチでジエチルエーテル/ヘキサンからの再結晶化により精製して、白色固体物として生成物を得た (2.650 g, 83%)。LC/MS (LC T2): R_t 8.02 [$M + Na^+$] 357, [$M - Boc$]⁺ 235

* この出発物質は、Chem. Pharm. Bull., 2001, 49(7), 822-829において記載された方法により製造した。

【0420】

41B.C [4 (4 クロロベンジル) ピペリジン 4 イル] メチルアミン二塩酸
 塩
 【化 136】



10

20

30

40

50

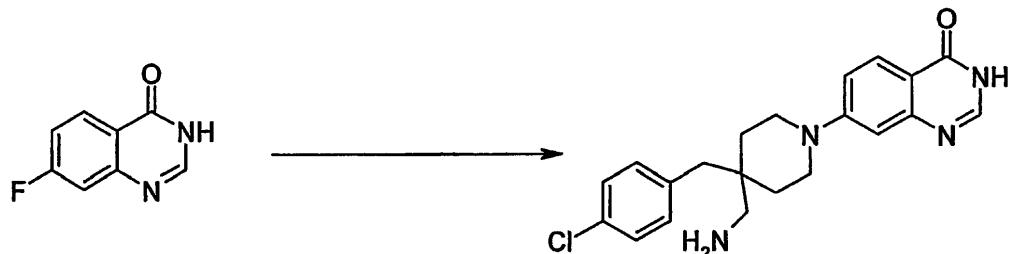
メタノール(3 mL)中、4-(4-クロロベンジル)-4-シアノピペリジン1カルボン酸tert-ブチルエステル(0.500 g, 1.493 mmol)の溶液にジオキサン中4 M HCl(10 mL)を加えた。19時間攪拌後、溶液を濃縮して、塩酸塩として脱保護アミンを得た(0.405 g)。

アミン塩を THF 中、 1 M $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (15 mL, 15 mmol) に室温において溶解し、 2 日間攪拌した。反応をメタノール (10 mL) により停止させ、反応液を濃縮し、メタノール (10 mL) およびジオキサン中 4 M HCl (20 mL) に再溶解し、得られた溶液を 6 時間還流した。濃縮と 1 M $\text{NH}_3 / \text{MeOH}$ とにより溶出させる SCX 2 Isoluteカラム (5 g) による精製により所望アミンを得、これを 2 M 水性 HCl (6 mL) およびメタノール (6 mL) に溶解させて二塩酸塩に変換し、次いで濃縮して、白色固体物として生成物を得た (0.285 g, 61%)。¹ H NMR (MeOH-³OD) 遊離アミン 1.45 1.41 (4H, m), 2.52 (2H, s), 2.70 (2H, s), 2.94 2.75 (4H, m), 7.20 7.17 (2H, m), 7.31 7.28 (2H, m)

[0 4 2 1]

4 1 C . 7 [4 アミノメチル 4 (4 クロロベンジル) ピペリジン 1 イル]
3 H キナゾリン 4 オン

【化 1 3 7 】



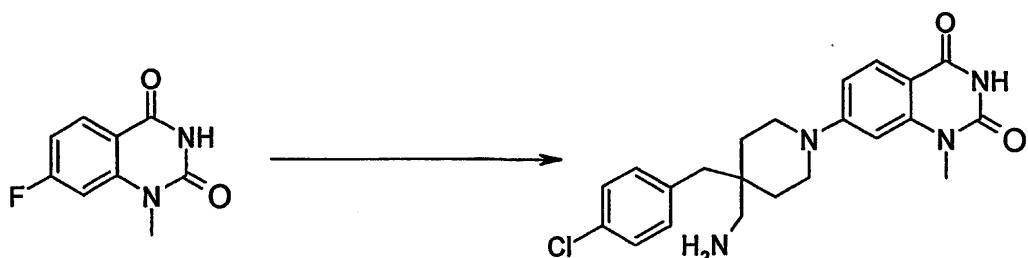
例 4 0 Cにおいて記載されたものと同様の操作を用いて 7 フルオロ 3 H キナゾリ
ン 4 オン (0.0184 g, 0.112 mmol) を C [4 (4 クロロベンジ
ル) ピペリジン 4 イル] メチルアミン二塩酸塩 (0.035 g, 0.112 mmol)
) と反応させたが、但し加熱を全部で 26 時間続けた。標題化合物を無色ゴム状物として
得た (0.00128 g, 3 %)。LC/MS: (PS BE2) Rt 6.37 [M+H]
] + 383.1 H NMR (Me d₃ OD) 1.52 (4H, t), 2.46 (2
H, s), 2.66 (2H, s), 3.29 3.53 (4H, m), 6.86 (1H,
s), 7.06 7.14 (3H, m), 7.19 (2H, d), 7.88 (1H, s)
, 7.91 (1H, d)

[0 4 2 2]

例 4 2

7 [4 アミノメチル 4 (4 クロロベンジル) ピペリジン 1 イル] 1 メチル 1 H キナゾリン 2 , 4 ジオン

【化 1 3 8】



42A.7 フルオロ 1 メチル 1H キナゾリン 2,4 ジオン

例 3.7 A および例 3.7 B において記載された方法を用いて標題化合物を製造した。

【0423】

42B.7 [4 アミノメチル 4 (4 クロロベンジル) ピペリジン 1 イル]
 1 メチル 1H キナゾリン 2,4 ジオン

例27において記載された方法を用いて標題化合物を製造したが、但し7 フルオロ
 1 メチル 1H キナゾリン 2,4 ジオンを7 フルオロ 3H キナゾリン 4
 オンの代わりに用いた。LC MS: (PS BE1) Rt 6.39 [M + H]⁺ 39
 9.28. ¹H NMR (d₆ DMSO) 7.74 (1H, d), 7.41 (4H,
 m), 6.83 (1H, br d), 6.52 (1H, br s), 3.73 (2H, m),
 3.41 (3H, s), 3.12 3.01 (2H, m), 2.66 (2H, s),
 2.23 2.13 (2H, m), 1.94 1.83 (2H, m)

10

【0424】

生物活性

例43

PKAキナーゼ阻害活性 (IC₅₀) の測定

本発明の化合物は、基質としてUpstate Biotechnology (#14 440) のPKA触媒ドメインおよび同じくUpstate Biotechnology (#12 257) の9残基PKA特異的ペプチド (GRTGRRNSI) を用いて、PK阻害活性について試験できる。20mM MOPS pH 7.2、40 μM ATP/³³P ATP および50 mM基質を含有した緩衝液中において最終濃度1nMの酵素を用いる。化合物をジメチルスルホキシド (DMSO) 溶液に2.5%の最終DMSO濃度まで加える。活性を止める過剰オルトリノン酸の添加前に、反応を20分間続ける。次いで未取込³³P ATPをMillipore MAPHフィルターブレートによりリン酸化タンパク質から分離する。ブレートを洗浄し、シンチラントを加え、次いでブレートをPackard Topcountで計数に付す。

20

【0425】

PKA活性の50%を阻害するために必要な試験化合物の濃度 (IC₅₀) を求めるために、PKA活性の阻害%を計算してプロットする。

【0426】

例44

PKBキナーゼ阻害活性 (IC₅₀) の測定

化合物によるプロテインキナーゼB (PKB) 活性の阻害は、本質的にAndjelkovicら (Mol. Cell. Biol., 19, 5061-5072(1999)) において記載されたように、但しPKB PI Fとして記載されYangら (Nature Structural Biology, 9, 940-944(2002)) において詳細に記載された融合タンパク質を用いて調べられる。タンパク質はYangらにおいて記載されたように精製してPDK1により活性化させる。Calbiochemから得られるペプチドAKTide 2T (H A R K R E R T Y S F G H H A OH) (#123900) を基質として用いる。20 mM MOPS pH 7.2、30 μM ATP/³³P ATP および25 μM基質を含有した緩衝液中において最終濃度0.6nMの酵素を用いる。化合物をDMSO溶液に2.5%の最終DMSO濃度まで加える。活性を止める過剰オルトリノン酸の添加前に、反応を20分間続ける。ペプチドが結合するホスホセルロースフィルターブレートに反応混合液を移し、未使用ATPを洗浄除去する。洗浄後、シンチラントを加え、未取込活性をシンチレーション計数により測定する。

30

【0427】

PKB活性の50%を阻害するために必要な試験化合物の濃度 (IC₅₀) を求めるために、PKB活性の阻害%を計算してプロットする。

【0428】

上記のプロトコールによると、例1~9、14~22、および27~42の化合物のIC₅₀値は10 μM以下であるとわかったが、一方例10~13、23、25、および26の化合物は各々50 μM以下のIC₅₀値を有している。

40

【0429】

例45

50

抗増殖活性

いくつかの細胞系において細胞成長を阻害しうる化合物の能力を測定することにより、本発明の化合物の抗増殖活性を調べる。細胞成長の阻害はアラマーブルー(Alamar Blue)アッセイ(Nociari, M.M, Shalev, A., Benias, P., Russo, C. Journal of Immunological Methods, 1998, 213, 157-167)を用いて測定する。前記方法はレザズリンをその蛍光産物レゾルフィンへ還元する生細胞の能力に基づいている。各増殖アッセイにおいては、細胞を96ウェルプレートに入れ、16時間培養してから、更に72時間阻害剤化合物を加える。インキュベーションの終了時に10% (v/v) アラマーブルーを加え、更に6時間インキュベートしてから、535 nM ex / 590 nM emにより蛍光産物を調べる。非増殖細胞アッセイの場合には、細胞を96時間集密状態で維持してから、更に72時間阻害剤化合物を加える。生細胞の数を前記のようにアラマーブルーアッセイで調べる。全細胞系がE C A C C (European Collection of cell Cultures) またはA T C C から得られる。

【0430】

特に、本発明の化合物をヒト前立腺癌由来のP C 3 細胞系 (A T C C Reference: C R L 1435) に対して試験した。本発明の多くの化合物はこのアッセイにより50 μM以下のI C₅₀値を有することがわかり、好ましい化合物は15 μM以下のI C₅₀値を有する。

【0431】

医薬処方剤例46(i) 錠剤処方剤

式(I)の化合物を含有した錠剤組成物は、錠剤を公知の手法で形成するために、50 mgの化合物を希釈剤としてラクトース(B P)197 mgおよび滑沢剤としてステアリン酸マグネシウム3 mgと混和し、圧縮することにより製造する。

【0432】

(ii) カプセル処方剤

カプセル処方剤は、式(I)の化合物100 mgをラクトース100 mgと混和し、得られた混合物を標準不透明硬ゼラチンカプセルへ充填することにより製造する。

【0433】

(iii) 注射用処方剤I

注射投与用の非経口組成物は、1.5重量%の活性化合物の濃度を得られるように、10%プロピレングリコール含有水に式(I)の化合物(例えば、塩の形態)を溶解することにより製造できる。次いで、溶液を濾過滅菌し、アンプルに充填して、密封する。

【0434】

(iv) 注射用処方剤II

注射用の非経口組成物は、式(I)の化合物(例えば、塩の形態)(2 mg / mL)およびマンニトール(50 mg / mL)を水に溶解し、溶液を濾過滅菌し、密封可能な1 mLバイアルまたはアンプルへ充填することにより製造する。

【0435】

(iv) 皮下注射用処方剤

皮下投与用の組成物は、5 mg / mLの濃度を得られるように式(I)の化合物を薬用コーンオイルと混和することにより製造する。組成物を滅菌して、適切な容器へ充填する。

【0436】

相当物

前記の例は本発明を説明する目的で示されており、本発明の範囲に限定を加えると解釈するべきでない。本発明の基礎を成す原理から逸脱することなく、前記と例中とで示された本発明の具体的な態様に様々な修正および変更が加えうることは、自明であろう。すべてのこのような修正および変更が本出願に含まれることを意図する。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No PCT/GB2005/004323												
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K31/505 A61P35/00 C07D239/88 C07D401/12 C07D401/04 C07D401/06 C07D403/12														
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC														
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D														
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched														
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data														
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Category*</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">X</td> <td style="text-align: left; padding: 2px;">WO 03/055492 A (ASTRAZENECA AB; BERG, STEFAN; BHAT, RATAN; EDWARDS, PHILIP; HELLBERG,) 10 July 2003 (2003-07-10) the whole document -----</td> <td style="text-align: left; padding: 2px;">1-11, 14, 16-18, 21, 29-31, 47-54, 57, 58, 60, 61</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">A</td> <td style="text-align: left; padding: 2px;">EP 0 023 594 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO. AKTIENGESELLSCHAFT) 11 February 1981 (1981-02-11) -----</td> <td style="text-align: left; padding: 2px;"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">A</td> <td style="text-align: left; padding: 2px;">WO 01/94341 A (ASTRAZENECA AB; ASTRAZENECA UK LIMITED; HENNEQUIN, LAURENT, FRANCOIS,) 13 December 2001 (2001-12-13) ----- -/-</td> <td style="text-align: left; padding: 2px;"></td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	WO 03/055492 A (ASTRAZENECA AB; BERG, STEFAN; BHAT, RATAN; EDWARDS, PHILIP; HELLBERG,) 10 July 2003 (2003-07-10) the whole document -----	1-11, 14, 16-18, 21, 29-31, 47-54, 57, 58, 60, 61	A	EP 0 023 594 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO. AKTIENGESELLSCHAFT) 11 February 1981 (1981-02-11) -----		A	WO 01/94341 A (ASTRAZENECA AB; ASTRAZENECA UK LIMITED; HENNEQUIN, LAURENT, FRANCOIS,) 13 December 2001 (2001-12-13) ----- -/-	
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.												
X	WO 03/055492 A (ASTRAZENECA AB; BERG, STEFAN; BHAT, RATAN; EDWARDS, PHILIP; HELLBERG,) 10 July 2003 (2003-07-10) the whole document -----	1-11, 14, 16-18, 21, 29-31, 47-54, 57, 58, 60, 61												
A	EP 0 023 594 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO. AKTIENGESELLSCHAFT) 11 February 1981 (1981-02-11) -----													
A	WO 01/94341 A (ASTRAZENECA AB; ASTRAZENECA UK LIMITED; HENNEQUIN, LAURENT, FRANCOIS,) 13 December 2001 (2001-12-13) ----- -/-													
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.												
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed														
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report												
5 July 2006		17/07/2006												
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl. Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Bonzano, C												

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

National application No

PCT/GB2005/004323

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	KEISER, J. ET AL: "Evaluation of quinolone derivatives for antitrypanosomal activity" TROPICAL MEDICINE & INTERNATIONAL HEALTH , 6(5), 369-389 CODEN: TMIHFL; ISSN: 1360-2276, 2001, XP008064520 -----	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/GB2005/004323

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

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

1. Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 64-70, 74-76 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. Claims Nos.: because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

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

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Additional application No

RU/GB2005/004323

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
WO 03055492	A	10-07-2003	AU	2002359161 A1		15-07-2003
			EP	1458394 A1		22-09-2004
			JP	2005516960 T		09-06-2005
EP 0023594	A	11-02-1981	AR	226854 A1		31-08-1982
			AU	521014 B2		11-03-1982
			AU	6024480 A		12-03-1981
			CA	1134825 A1		02-11-1982
			DE	3067830 D1		20-06-1984
			DK	294780 A		10-01-1981
			ES	8106302 A1		16-10-1981
			ES	8207155 A1		01-12-1982
			FI	802195 A		10-01-1981
			GR	65952 A1		09-01-1981
			HK	52187 A		17-07-1987
			HU	184797 B		29-10-1984
			IE	49938 B1		08-01-1986
			IL	60514 A		31-03-1985
			MC	1333 A		21-04-1981
			NO	802056 A		12-01-1981
			NZ	194259 A		28-09-1984
			PH	16413 A		29-09-1983
			PT	71512 A		01-08-1980
			SG	20887 G		16-09-1988
			US	4281127 A		28-07-1981
			YU	176680 A1		31-12-1984
WO 0194341	A	13-12-2001	AT	275145 T		15-09-2004
			AU	6048201 A		17-12-2001
			BG	107332 A		31-07-2003
			BR	0111335 A		10-06-2003
			CA	2407371 A1		13-12-2001
			CN	1434821 A		06-08-2003
			CZ	20023961 A3		12-03-2003
			DE	60105295 D1		07-10-2004
			DE	60105295 T2		15-09-2005
			DK	1292594 T3		06-12-2004
			EE	200200673 A		15-06-2004
			EP	1292594 A1		19-03-2003
			ES	2225545 T3		16-03-2005
			HK	1053115 A1		08-04-2005
			HU	0301046 A2		28-08-2003
			JP	2003535859 T		02-12-2003
			MX	PA02011765 A		10-04-2003
			NO	20025792 A		02-12-2002
			NZ	522204 A		30-07-2004
			PL	360745 A1		20-09-2004
			PT	1292594 T		31-12-2004
			SI	1292594 T1		28-02-2005
			SK	17022002 A3		02-05-2003
			US	2004214841 A1		28-10-2004

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
C 0 7 D 403/12 (2006.01)	C 0 7 D 403/12	
A 6 1 K 31/517 (2006.01)	A 6 1 K 31/517	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/551 (2006.01)	A 6 1 K 31/551	
A 6 1 P 3/00 (2006.01)	A 6 1 P 3/00	
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 37/00 (2006.01)	A 6 1 P 37/00	
A 6 1 P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 0 5	
	A 6 1 P 43/00 1 1 1	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

- (71)出願人 598176569
 キャンサー・リサーチ・テクノロジー・リミテッド
 CANCER RESEARCH TECHNOLOGY LIMITED
 イギリス国 ロンドン ダブリューシー2エイ 3エヌエル サーディニアストリート サーディニアハウス
- (74)代理人 100075812
 弁理士 吉武 賢次
- (74)代理人 100091487
 弁理士 中村 行孝
- (74)代理人 100094640
 弁理士 紺野 昭男
- (74)代理人 100107342
 弁理士 横田 修孝
- (72)発明者 バレリオ、ベルディーニ
 イギリス国ケンブリッジ、ミルトン、ロード、ケンブリッジ、サイエンス、パーク、436
- (72)発明者 ロパート、ジョージ、ボイル
 イギリス国ケンブリッジ、ミルトン、ロード、ケンブリッジ、サイエンス、パーク、436
- (72)発明者 ゴードン、サックスティ
 イギリス国ケンブリッジ、ミルトン、ロード、ケンブリッジ、サイエンス、パーク、436
- (72)発明者 マリヌス、レーンデルト、フェルドンク
 イギリス国ケンブリッジ、ミルトン、ロード、ケンブリッジ、サイエンス、パーク、436

(72)発明者 スティーブン、ジョン、ウッドヘッド
イギリス国ケンブリッジ、ミルトン、ロード、ケンブリッジ、サイエンス、パーク、436

(72)発明者 ポール、グラハム、ワイアット
イギリス国ケンブリッジ、ミルトン、ロード、ケンブリッジ、サイエンス、パーク、436

(72)発明者 ハンナ、フィオナ、ソア
イギリス国ケンブリッジ、ミルトン、ロード、ケンブリッジ、サイエンス、パーク、436

(72)発明者 ディビッド、ウィンター、ウォーカー
イギリス国ケンブリッジ、ミルトン、ロード、ケンブリッジ、サイエンス、パーク、436

(72)発明者 ジョン、コールドウェル
イギリス国サットン、コツツウォルド、ロード、15、キャンサー、リサーチ、ユーケー

(72)発明者 イアン、コリンズ
イギリス国サットン、コツツウォルド、ロード、15、キャンサー、リサーチ、ユーケー

F ターム(参考) 4C063 AA01 BB02 BB03 BB08 BB09 CC31 CC34 CC36 DD03 DD10
DD31 EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC46 BC50 BC54 BC73 GA07 MA01
MA04 NA14 ZA02 ZA36 ZA45 ZA59 ZA70 ZA81 ZA96 ZB01
ZB02 ZB07 ZB11 ZB13 ZB21 ZB26 ZC20 ZC21 ZC35 ZC41

【要約の続き】

によって場合により置換されていてもよい)、CN、CONHR⁸、NH₂、NHCOR¹⁰、またはNHC(=O)R¹⁰であり、R⁴はHまたはC_{1~4}アルキルであり、R^{4a}はH、C_{1~4}アルキル、または基R⁹であり、R⁵およびR⁶は、H、R⁹、およびハロゲン、C_{1~2}アルコキシまたはR⁹によって場合により置換されたC_{1~4}ヒドロカルビルから各々選択され、またはNR⁵R⁶は飽和4~7員單環ヘテロ環式基を形成し、R⁷はHまたはC_{1~4}アルキルであり、R⁸およびR^{8a}は各々Hまたはフッ素原子によって場合により置換された飽和C_{1~4}ヒドロカルビルであり、R⁹は、N、O、およびSから選択される3以下の環ヘテロ原子を含有する單環もしくは二環炭素環式またはヘテロ環式基であり、またはR⁴、R^{4a}、およびAは一緒になって、飽和單環式4~7員ヘテロ環を形成し、またはNR⁵R⁶、R⁴、およびAは飽和4~7員單環式ヘテロ環を形成し、またはR⁴は、R⁷またはR⁸と、AおよびEとが一緒になって、4~7員飽和單環式ヘテロ環を形成し、またはNR⁵R⁶と、R⁷またはR⁸はAおよびEとが一緒になって、4~7員飽和單環式ヘテロ環を形成し、およびR¹⁰は場合により置換されたフェニルまたはベンジルである。

