

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5658255号  
(P5658255)

(45) 発行日 平成27年1月21日 (2015. 1. 21)

(24) 登録日 平成26年12月5日 (2014. 12. 5)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 401/14 (2006. 01)

C O 7 D 401/14

C O 7 D 405/14 (2006. 01)

C O 7 D 405/14 C S P

C O 7 D 417/14 (2006. 01)

C O 7 D 417/14

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

C O 7 D 471/04 1 O 4 Z

C O 7 D 409/14 (2006. 01)

C O 7 D 409/14

請求項の数 32 (全 124 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2012-526961 (P2012-526961)  
 (86) (22) 出願日 平成22年8月26日 (2010. 8. 26)  
 (65) 公表番号 特表2013-503177 (P2013-503177A)  
 (43) 公表日 平成25年1月31日 (2013. 1. 31)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2010/046733  
 (87) 国際公開番号 W02011/025851  
 (87) 国際公開日 平成23年3月3日 (2011. 3. 3)  
 審査請求日 平成25年8月21日 (2013. 8. 21)  
 (31) 優先権主張番号 61/238, 457  
 (32) 優先日 平成21年8月31日 (2009. 8. 31)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 390023526  
 メルク・シャープ・エンド・ドーム・コー  
 ポレイション  
 アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・O  
 7065-0907、ローウェイ、イース  
 ト・リンカーン・アベニュー・126  
 (74) 代理人 100146318  
 弁理士 岩瀬 吉和  
 (74) 代理人 100114188  
 弁理士 小野 誠  
 (74) 代理人 100119253  
 弁理士 金山 賢教  
 (74) 代理人 100124855  
 弁理士 坪倉 道明

最終頁に続く

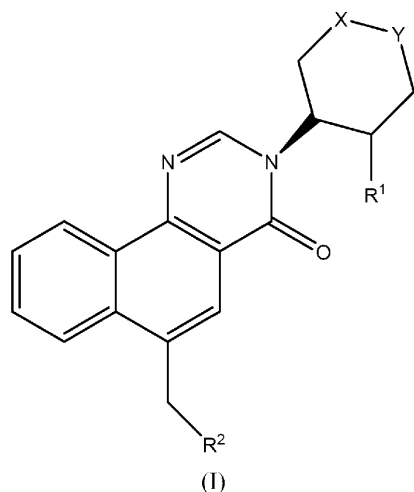
(54) 【発明の名称】 ピラニルアリアルメチルベンゾキナゾリノンM1 受容体ポジティブアロステリックモジュレータ

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



10

[ 式中、X - Y は、

20

- (1)  $-O-CR^A R^B-$ 、  
 (2)  $-CR^A R^B-O-$ 、  
 (3)  $-CR^A R^B-SR^C-$ 、  
 (4)  $-CR^A R^B-NR^C-$ 、及び  
 (5)  $-NR^C-CR^A R^B-$  からなる群から選択され、ここで  $R^A$  及び  $R^B$  は、それぞれ独立して、

- (a) 水素、及び  
 (b)  $-C_{1-6}$  アルキルからなる群から選択され、そして  
 $R^C$  は、

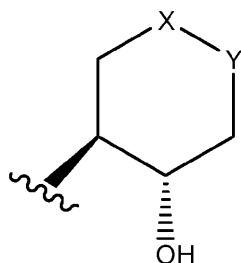
- (a) 水素、  
 (b)  $-C(=O)-C_{1-6}$  アルキル、  
 (c)  $-C_{1-6}$  アルキル、  
 (d)  $-C(=O)-CH_2-C_6H_5$ 、  
 (e)  $-S(=O)_2-C_{1-6}$  アルキルからなる群から選択され；

$R^1$  は、

- (1) 水素、及び  
 (2) ヒドロキシからなる群から選択され；

ただし、 $X-Y$  が、 $-O-CR^A R^B-$ 、 $-CR^A R^B-O-$  又は  $CR^A R^B-SR^C$  である場合には、 $R^1$  は、異性体位置：

【化 2】



におけるヒドロキシであり；

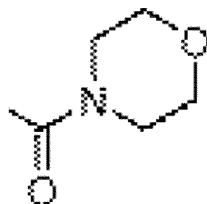
$R^2$  は、

- (1)  $-C_{6-10}$  アリール、又は  
 (2) 5 ~ 12 個の環原子を有するヘテロアリールであって、該環原子は、C、O、N、N→O 又は S から選択され、その少なくとも 1 個が O、N、N→O 又は S であるヘテロアリール、からなる群から選択され、

該アリール又はヘテロアリール  $R^2$  基は、1 個以上の

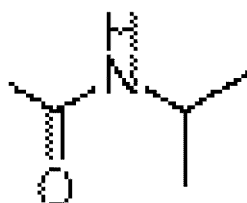
- (a) ハロゲン、  
 (b) ヒドロキシ、  
 (c)  $-NR^3 R^4$ 、  
 (d)  $-C_{1-6}$  アルキル、  
 (e)  $-O-C_{1-6}$  アルキル、  
 (f)  $-C_{2-8}$  アルケニル、  
 (g)  $-C(=O)-(O)_m-R^5$ 、  
 (h)

## 【化 3 - 1】



または

## 【化 3 - 2】



10

20

( i ) -  $S(=O)_2 - R^5$ 、  
 ( j ) -  $SR^5$ 、  
 ( k ) -  $CN$ 、  
 ( l ) -  $C_{6-10}$  アリール、  
 ( m ) 5 ~ 12 個の環原子を有するヘテロアリールであって、該環原子は、C、O、N、N→O 又は S から選択され、その少なくとも 1 個が O、N、N→O 又は S であるヘテロアリール、

( n )  $Si(R^6)_3$ 、  
 ( o ) = S、で置換されていてもよく、ここで、該アルキル、アルケニル、アリール又はヘテロアリール部分は、1 個以上の

30

( a ) ハロゲン、  
 ( b ) ヒドロキシル、  
 ( c ) -  $C_{1-6}$  アルキル、  
 ( d ) -  $S - R^6$ 、  
 ( e ) -  $NR^8R^9$ 、  
 ( f ) -  $O - C_{1-6}$  アルキル、で置換されていてもよく、ここで、該アルキル部分は 1 個以上のハロゲンで置換されていてもよく；

$R^3$  及び  $R^4$ 、又は  $R^8$  及び  $R^9$  は、それぞれ独立して、

( 1 ) 水素、又は  
 ( 2 ) -  $C_{1-6}$  アルキルからなる群から選択され、ここで、該アルキルは、1 個以上の

40

( a ) ハロゲン  
 ( b ) ヒドロキシル、  
 ( c ) -  $O - C_{1-6}$  アルキル、  
 ( d ) -  $NR^{10}R^{11}$ 、  
 ( e ) -  $C(=O) - (O)_n - C_{1-6}$  アルキル、で置換されていてもよく、  
 又は  $R^3$  及び  $R^4$ 、又は  $R^8$  及び  $R^9$  は、それらが結合している窒素と一緒に 4 ~ 6 員環の炭素環を形成し、ここで、1 又は 2 個の環炭素原子は、窒素、酸素又は硫黄で置換されていてもよく、そして該環は、1 個以上の

( a ) ハロゲン、

50

- (b) ヒドロキシル、
- (c)  $C_{1-6}$  アルキル、
- (d)  $-O-C_{1-6}$  アルキル、
- (e)  $-C(=O)-(O)_n-C_{1-6}$  アルキル、で置換されていてもよく；

$R^5$  は、

- (1) 水素、
- (2)  $-C_{1-6}$  アルキル、
- (3)  $-C_{3-8}$  シクロアルキル、
- (4)  $-C_{2-8}$  アルケニル、又は
- (5)  $-C_{6-10}$  アリールからなる群から選択され、ここで、該アルキル、シクロアルキル、アルケニル又はアリールは、1個以上の

- (a) ハロゲン、
- (b) ヒドロキシル、
- (c)  $-C_{1-6}$  アルキル、
- (d)  $-O-C_{1-6}$  アルキル、
- (e)  $-C_{3-8}$  シクロアルキル、又は
- (f)  $-C_{6-10}$  アリールで置換されていてもよく；

$R^6$  は、

- (1) 水素、又は
- (2)  $-C_{1-6}$  アルキルからなる群から選択され；

$R^{10}$  及び  $R^{11}$  は、それぞれ独立して、

- (1) 水素、又は
- (2)  $-C_{1-6}$  アルキルからなる群から選択され、ここで、該アルキルは、1個以上の

- (a) ハロゲン、
- (b) ヒドロキシル、
- (c)  $-O-C_{1-6}$  アルキル、
- (d)  $-C(=O)-(O)_n-C_{1-6}$  アルキル、で置換されていてもよく、

又は  $R^{10}$  及び  $R^{11}$  は、それらが結合している窒素と一緒にあって4～6員環の炭素環を形成し、ここで、1又は2個の環炭素原子は、窒素、酸素又は硫黄で置換されていてもよく、ここで該環は、1個以上の

- (a) ハロゲン、
- (b) ヒドロキシル、
- (c)  $C_{1-6}$  アルキル、
- (d)  $-O-C_{1-6}$  アルキル、
- (e)  $-C(=O)-(O)_n-C_{1-6}$  アルキルで置換されていてもよく；

mは0又は1であり；

nは0、1又は2である]の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

#### 【請求項2】

$R^1$  がヒドロキシである、請求項1記載の化合物。

#### 【請求項3】

$R^1$  のヒドロキシ基が、異性体位置；

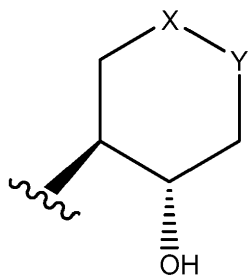
10

20

30

40

## 【化 4】



10

にある、請求項 2 記載の化合物。

## 【請求項 4】

X - Y が、 $-O-CR^A R^B-$  又は  $-CR^A R^B-O-$  であり、ここで、 $R^A$  及び  $R^B$  が、それぞれ水素である、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項記載の化合物。

## 【請求項 5】

$R^2$  が  $-C_{6-10}$  アリールである、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項記載の化合物。

## 【請求項 6】

$R^2$  がヘテロアリールであり、該ヘテロアリール基が 5 個の環原子を有し、該環原子は、C、N、N→O 及び S から選択され、ここで 1 又は 2 個の環原子が N、N→O 又は S である、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項記載の化合物。

20

## 【請求項 7】

$R^2$  がヘテロアリールであり、該ヘテロアリール基が 6 個の環原子を有し、該環原子は、C、N 及び N→O から選択され、ここで 1 又は 2 個の環原子が N 又は N→O である、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項記載の化合物。

## 【請求項 8】

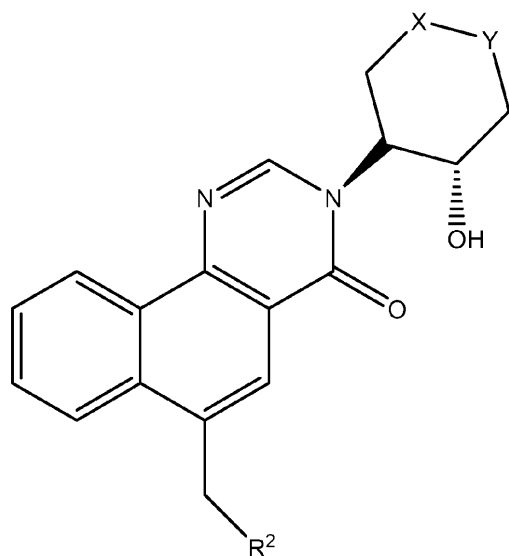
$R^2$  がヘテロアリールであり、該ヘテロアリール基が 9 又は 10 個の環原子を有し、該環原子は、C、O、N、N→O 及び S から選択され、ここで 1、2 又は 3 個の環原子が、N、N→O、O 又は S である、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項記載の化合物。

## 【請求項 9】

式 (I) の化合物が、式 (II) :

30

## 【化 5】



40

50

[ 式中、X、Y 及び  $R^2$  は請求項 1 に定義された通りである ] の化合物又は薬学的に許容されるその塩である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 10】

X - Y が、 $-O-CR^A R^B-$  又は  $-CR^A R^B-O-$  であり、ここで  $R^A$  及び  $R^B$  が、それぞれ水素である、請求項 9 記載の化合物。

【請求項 11】

$R^2$  が  $-C_{6-10}$  アリールである、請求項 9 記載の化合物。

【請求項 12】

$R^2$  がヘテロアリールであり、該ヘテロアリール基が 5 個の環原子を有し、該環原子は、C、N、N→O 及び S から選択され、ここで 1 又は 2 個の環原子が、N、N→O 又は S である、請求項 9 記載の化合物。

10

【請求項 13】

$R^2$  がヘテロアリールであり、該ヘテロアリール基が 6 個の環原子を有し、該環原子は、C、N 及び N→O から選択され、ここで 1 又は 2 個の環原子が、N 又は N→O である、請求項 9 記載の化合物。

【請求項 14】

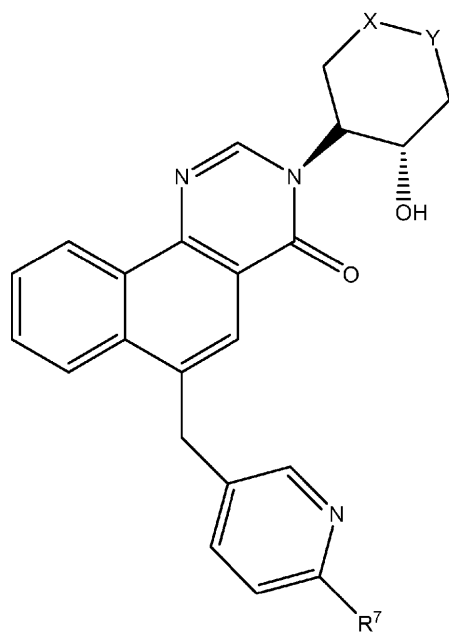
$R^2$  がヘテロアリールであり、該ヘテロアリール基が 9 又は 10 個の環原子を有し、該環原子は、C、O、N、N→O 及び S から選択され、ここで 1、2 又は 3 個の環原子が、N、N→O、O 又は S である、請求項 9 記載の化合物。

【請求項 15】

20

式 (I) の化合物が、式 (III) :

【化 6】



(III)

30

40

[ 式中、X、Y 及び  $R^2$  は、前述の通りであり、

$R^7$  が、

(1) ハロゲン、

(2) ヒドロキシ、

(3)  $-NR^3 R^4$ 、

(4)  $-C_{1-6}$  アルキル、

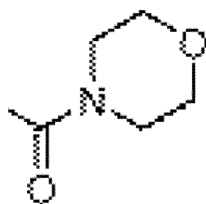
(5)  $-O-C_{1-6}$  アルキル、

(6)  $-C_{2-8}$  アルケニル、

(7)  $-C(=O)-(O)_m-R^5$ 、

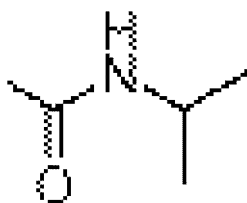
50

( 9 )  
【化 7 - 1】



10

または  
【化 7 - 2】



20

- ( 10 ) -  $S(=O)_2 - R^5$ 、  
 ( 11 ) -  $SR^5$ 、  
 ( 12 ) -  $CN$ 、  
 ( 13 ) -  $C_{6-10}$  アリール、  
 ( 14 ) 5 ~ 12 個の環原子を有するヘテロアリールであって、該環原子は、C、O、N、N→O又はSから選択され、その少なくとも1個がO、N、N→O又はSであるヘテロアリール、  
 ( 15 )  $Si(R^6)_3$ 、  
 ( 16 ) = S、又は  
 ( 17 ) 水素、からなる群から選択され、ここで、該アルキル、アルケニル、アリール又はヘテロアリール部分は、1個以上の
- ( a ) ハロゲン、  
 ( b ) -  $C_{1-6}$  アルキル、  
 ( c ) -  $S - R^6$ 、  
 ( d ) -  $NR^8R^9$ 、  
 ( e ) -  $O - C_{1-6}$  アルキル、で置換されていてもよく、ここで、該アルキル部分は1個以上のハロゲンで置換されていてもよい」の化合物又は薬学的に許容されるその塩である、請求項1記載の化合物。

30

【請求項16】

40

$R^7$  が、

- ( 1 ) ハロゲン、  
 ( 2 ) ヒドロキシ、  
 ( 3 ) -  $NR^3R^4$ 、  
 ( 4 ) -  $C_{1-6}$  アルキル、  
 ( 5 ) -  $O - C_{1-6}$  アルキル、  
 ( 6 ) -  $S(=O)_2 - R^5$ 、又は  
 ( 7 ) -  $SR^5$  からなる群から選択される、請求項15記載の化合物。

【請求項17】

X - Y が、

50

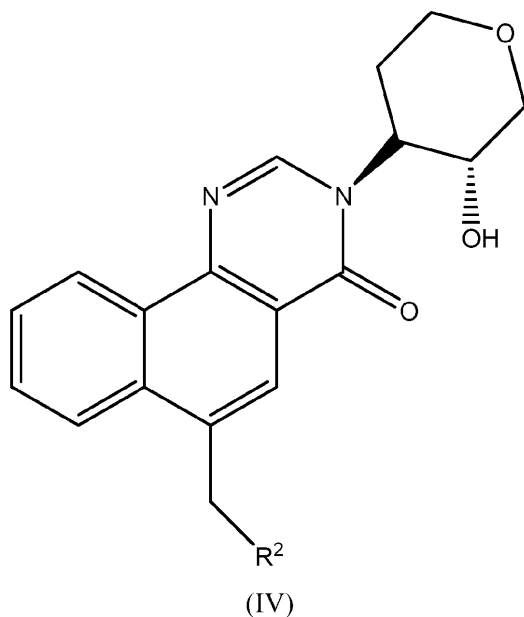
(1) - O - C R<sup>A</sup> R<sup>B</sup> -、又は

(2) - C R<sup>A</sup> R<sup>B</sup> - O - からなる群から選択される、請求項 15 記載の化合物。

【請求項 18】

式 (I) の化合物が、式 (IV) :

【化 8】



10

20

[ 式中、R<sup>2</sup> は請求項 1 に定義された通りである ] の化合物である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 19】

R<sup>2</sup> が - C<sub>6-10</sub> アリールである、請求項 9 記載の化合物。

【請求項 20】

R<sup>2</sup> がヘテロアリールであり、該ヘテロアリール基が 5 個の環原子を有し、該環原子は、C、N、N→O 及び S から選択され、ここで 1 又は 2 個の環原子が、N、N→O 又は S である、請求項 18 記載の化合物。

30

【請求項 21】

R<sup>2</sup> がヘテロアリールであり、該ヘテロアリール基が 6 個の環原子を有し、該環原子は、C、N 及び N→O から選択され、ここで 1 又は 2 個の環原子が、N 又は N→O である、請求項 18 記載の化合物。

【請求項 22】

R<sup>2</sup> がヘテロアリールであり、該ヘテロアリール基が 9 又は 10 個の環原子を有し、該環原子は、C、O、N、N→O 及び S から選択され、ここで 1、2 又は 3 個の環原子が、N、N→O、O 又は S である、請求項 18 記載の化合物。

【請求項 23】

6 - [ ( 6 - クロロピリジン - 3 - イル ) メチル ] - 3 - [ ( 3 R , 4 S ) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ] ベンゾ [ h ] キナゾリン - 4 ( 3 H ) - オン ;

40

3 - [ ( 3 R , 4 S ) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ] - 6 - { [ ( 6 - メチルチオ ) ピリジン - 3 - イル ) メチル ] ベンゾ [ h ] キナゾリン - 4 ( 3 H ) - オン ;

3 - [ ( 3 R , 4 S ) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ] - 6 - [ ( 6 - メチルピリジン - 3 - イル ) メチル ] ベンゾ [ h ] キナゾリン - 4 ( 3 H ) - オン ;

3 - [ ( 3 R , 4 S ) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ] - 6

50

- { [ 6 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ピリジン - 3 - イル ] メチル }  
ベンゾ [ h ] キナゾリン - 4 ( 3 H ) - オン ;

3 - [ ( 3 R , 4 S ) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ] - 6  
- { [ 6 - ( 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) ピリジン - 3 - イル ] メチル } ベンゾ [ h ]  
キナゾリン - 4 ( 3 H ) - オン ;

3 - [ ( 3 R , 4 S ) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ] - 6  
- ( ピリジン - 3 - イルメチル ) ベンゾ [ h ] キナゾリン - 4 ( 3 H ) - オン ;

3 - [ ( 3 R , 4 S ) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ] - 6  
- [ ( 6 - メトキシピリジン - 3 - イル ) メチル ] ベンゾ [ h ] キナゾリン - 4 ( 3 H )  
- オン ;

5 - ( { 3 - [ ( 3 R , 4 S ) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イ  
ル ] - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロベンゾ [ h ] キナゾリン - 6 - イル } メチル ) ピリ  
ジン - 2 - カルボニトリル ;

6 - [ ( 6 - エチルピリジン - 3 - イル ) メチル ] - 3 - [ ( 3 R , 4 S ) - 3 - ヒド  
ロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ] ベンゾ [ h ] キナゾリン - 4 ( 3 H ) -  
オン ;

6 - [ ( 6 - アセチルピリジン - 3 - イル ) メチル ] - 3 - [ ( 3 R , 4 S ) - 3 - ヒ  
ドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ] ベンゾ [ h ] キナゾリン - 4 ( 3 H )  
- オン ;

6 - { [ 6 - ( 1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル ) ピリジン - 3 - イル ] メチル } -  
3 - [ ( 3 R , 4 S ) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ] ベンゾ  
[ h ] キナゾリン - 4 ( 3 H ) - オン ;

3 - [ ( 3 R , 4 S ) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ] - 6  
- ( 4 - モルホリン - 4 - イルベンジル ) ベンゾ [ h ] キナゾリン - 4 ( 3 H ) - オン ;

3 - [ ( 3 R , 4 S ) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ] - 6  
- { [ 6 - ( 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル ) ピリジン - 3 - イル ] メチル } ベンゾ [ h ]  
キナゾリン - 4 ( 3 H ) - オン ;

6 - [ ( 6 - クロロ - 1 - オキシドピリジン - 3 - イル ) メチル ] - 3 - [ ( 3 R , 4  
S ) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ] ベンゾ [ h ] キナゾリン  
- 4 ( 3 H ) - オン ;

6 - [ ( 2 - クロロピリジン - 4 - イル ) メチル ] - 3 - [ ( 3 R , 4 S ) - 3 - ヒド  
ロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ] ベンゾ [ h ] キナゾリン - 4 ( 3 H ) -  
オン ;

3 - [ ( 3 R , 4 S ) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ] - 6  
- { [ 6 - ( メチルスルホニル ) ピリジン - 3 - イル ] メチル } ベンゾ [ h ] キナゾリン  
- 4 ( 3 H ) - オン ;

3 - [ ( 3 R , 4 S ) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ] - 6  
- { [ 6 - ( メチルスルフィニル ) ピリジン - 3 - イル ] メチル } ベンゾ [ h ] キナゾリ  
ン - 4 ( 3 H ) - オン ;

5 - ( { 3 - [ ( 3 R , 4 S ) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イ  
ル ] 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロベンゾ [ h ] キナゾリン - 6 - イル } メチル ) ピリジ  
ン - 2 - カルボン酸 ;

5 - ( { 3 - [ ( 3 R , 4 S ) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イ  
ル ] - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロベンゾ [ h ] キナゾリン - 6 - イル } メチル ) - N  
, N - ジメチルピリジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - [ ( 3 R , 4 S ) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ] - 6  
- { [ 6 - ( 1 - メトキシ - 1 - メチルエチル ) ピリジン - 3 - イル ] メチル } ベンゾ [ h ]  
キナゾリン - 4 ( 3 H ) - オン ;

6 - { [ 6 - ( ヒドロキシメチル ) ピリジン - 3 - イル ] メチル } - 3 - [ ( 3 R , 4  
S ) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ] ベンゾ [ h ] キナゾリン

10

20

30

40

50

- 4 ( 3 H ) - オン ;
- 6 - { [ 6 - ( フルオロメチル ) ピリジン - 3 - イル ] メチル } - 3 - [ ( 3 R , 4 S ) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ] ベンゾ [ h ] キナゾリン - 4 ( 3 H ) - オン ;
- 6 - { [ 6 - ( ジフルオロメチル ) ピリジン - 3 - イル ] メチル } - 3 - [ ( 3 R , 4 S ) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ] ベンゾ [ h ] キナゾリン - 4 ( 3 H ) - オン ;
- 6 - [ ( 2 - クロロ - 1 - オキシドピリジン - 4 - イル ) メチル ] - 3 - [ ( 3 R , 4 S ) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ] ベンゾ [ h ] キナゾリン - 4 ( 3 H ) - オン ;
- 6 - [ ( 2 - フルオロピリジン - 4 - イル ) メチル ] - 3 - [ ( 3 R , 4 S ) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ] ベンゾ [ h ] キナゾリン - 4 ( 3 H ) - オン ;
- 3 - [ ( 3 R , 4 S ) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ] - 6 - [ ( 2 - メトキシピリジン - 4 - イル ) メチル ] ベンゾ [ h ] キナゾリン - 4 ( 3 H ) - オン ;
- 6 - [ ( 6 - エチオキシピリジン - 3 - イル ) メチル ] - 3 - [ ( 3 R , 4 S ) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ] ベンゾ [ h ] キナゾリン - 4 ( 3 H ) - オン ;
- 6 - [ ( 6 - ヒドロキシピリジン - 3 - イル ) メチル ] - 3 - [ ( 3 R , 4 S ) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ] ベンゾ [ h ] キナゾリン - 4 ( 3 H ) - オン ;
- 6 - { [ 6 - ( ジフルオロメトキシ ) ピリジン - 3 - イル ] メチル } - 3 - [ ( 3 R , 4 S ) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ] ベンゾ [ h ] キナゾリン - 4 ( 3 H ) - オン ;
- 6 - { [ 2 - ( ジフルオロメトキシ ) ピリジン - 4 - イル ] メチル } - 3 - [ ( 3 R , 4 S ) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ] ベンゾ [ h ] キナゾリン - 4 ( 3 H ) - オン ;
- 6 - [ ( 3 - ブロモ - 1 - メチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 4 - イル ) メチル ] - 3 - [ ( 3 R , 4 S ) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ] ベンゾ [ h ] キナゾリン - 4 ( 3 H ) - オン ;
- 6 - [ ( 1 - エチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 4 - イル ) メチル ] - 3 - [ ( 3 R , 4 S ) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ] ベンゾ [ h ] キナゾリン - 4 ( 3 H ) - オン ;
- 6 - [ ( 6 - クロロピリジン - 3 - イル ) メチル ] - 3 - [ ( 3 R , 4 S ) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル ] ベンゾ [ h ] キナゾリン - 4 ( 3 H ) - オン ;
- 3 - [ ( 3 S , 4 S ) - 4 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル ] - 6 - [ ( 6 ' - メチル - 2 , 3 - ビピリジン - 5 - イル ) メチル ] ベンゾ [ h ] キナゾリン - 4 ( 3 H ) - オン ;
- rac - 6 - [ ( 6 - クロロピリジン - 3 - イル ) メチル ] - 3 - [ ( 3 R , 4 R ) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 4 - イル ] ベンゾ [ h ] キナゾリン - 4 ( 3 H ) - オン ;
- rac - 3 - [ ( 3 R , 4 R ) - 1 - アセチル - 3 - ヒドロキシピペリジン - 4 - イル ] - 6 - [ ( 6 - クロロピリジン - 3 - イル ) メチル ] ベンゾ [ h ] キナゾリン - 4 ( 3 H ) - オン ;
- 6 - [ ( 6 - クロロピリジン - 3 - イル ) メチル ] - 3 - ピペリジン - 4 - イルベンゾ [ h ] キナゾリン - 4 ( 3 H ) - オン ; からなる群から選択される請求項 1 記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 2 4】

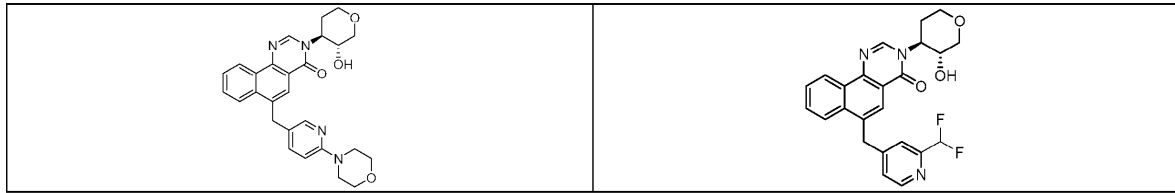
10

20

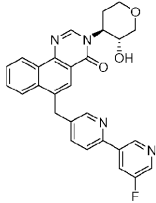
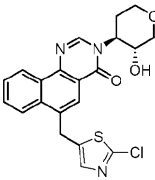
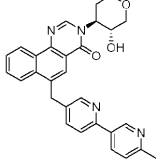
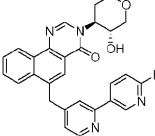
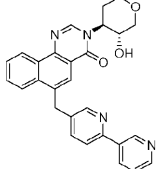
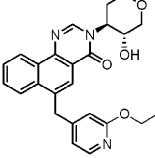
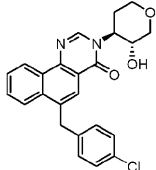
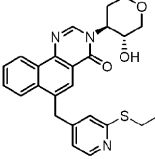
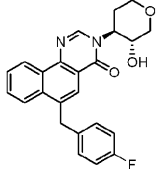
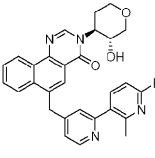
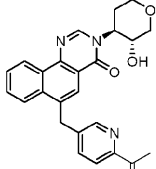
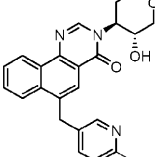
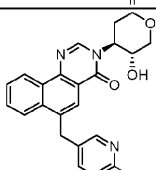
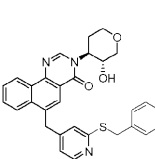
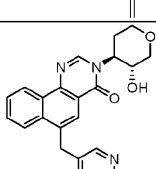
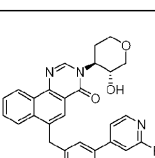
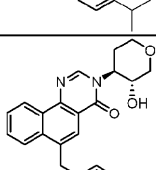
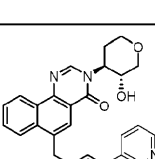
30

40

## 【化 9 - 1】



## 【化 9 - 2】

|                                                                                     |                                                                                      |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----|
|    |    | 10 |
|    |    |    |
|    |    |    |
|    |    | 20 |
|   |   |    |
|  |  |    |
|  |  | 30 |
|  |  |    |
|  |  |    |

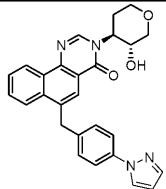
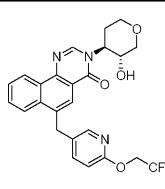
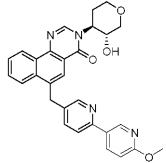
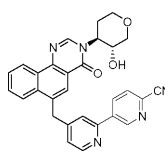
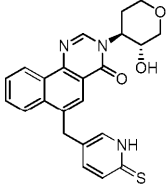
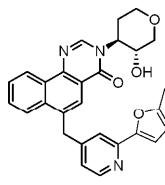
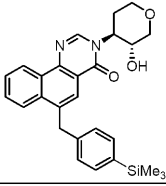
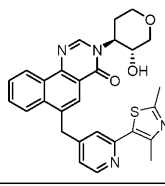
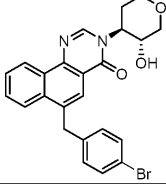
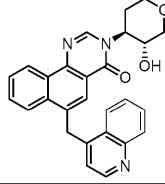
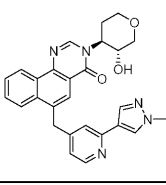
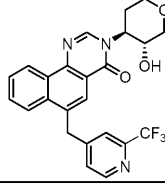
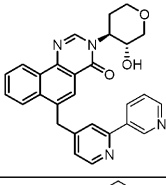
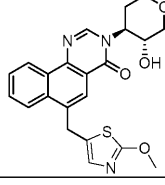
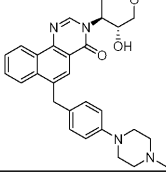
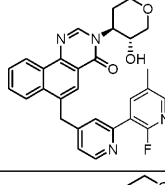
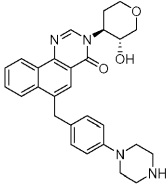
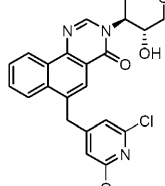
10

20

30

40

## 【化 9 - 3】

|                                                                                     |                                                                                       |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|----|
|    |    | 10 |
|    |    |    |
|    |    |    |
|    |    | 20 |
|   |   |    |
|  |  |    |
|  |  | 30 |
|  |  |    |
|  |  |    |
|                                                                                     |                                                                                       | 40 |

## 【化 9 - 4】

|  |  |    |
|--|--|----|
|  |  | 10 |
|  |  |    |
|  |  |    |
|  |  | 20 |
|  |  |    |
|  |  |    |
|  |  | 30 |
|  |  |    |
|  |  |    |

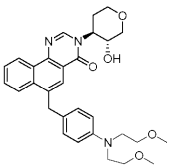
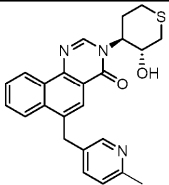
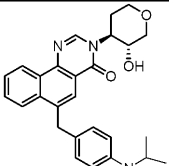
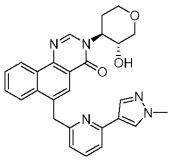
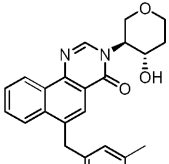
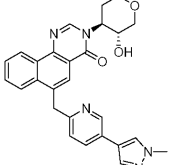
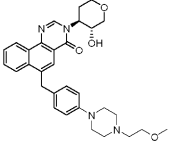
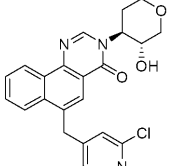
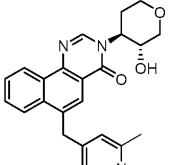
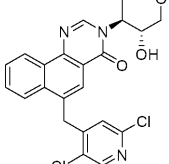
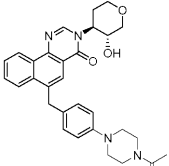
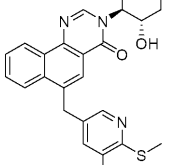
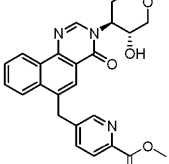
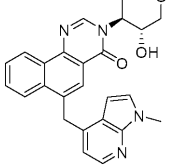
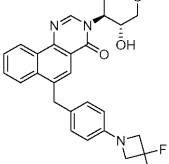
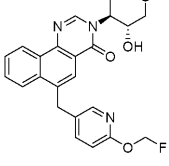
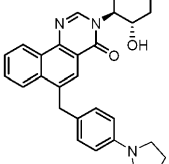
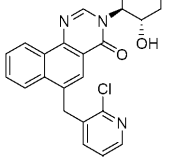
10

20

30

40

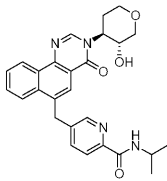
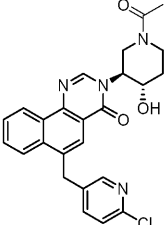
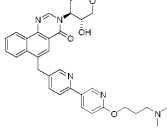
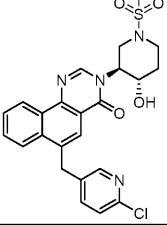
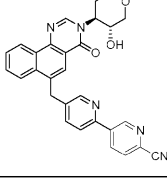
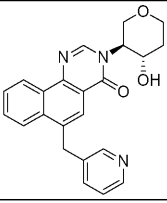
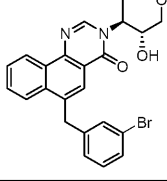
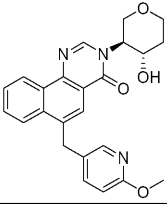
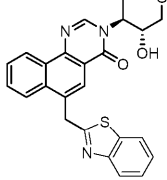
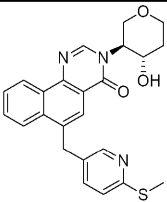
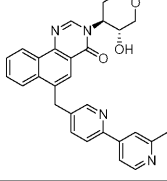
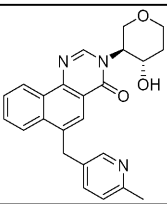
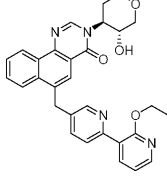
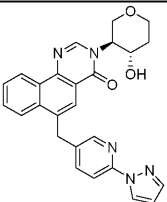
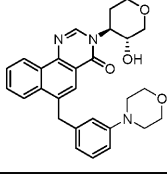
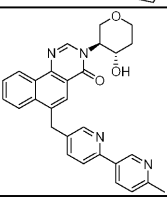
## 【化 9 - 5】

|                                                                                     |                                                                                       |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|----|
|    |    | 10 |
|    |    |    |
|    |    |    |
|    |    | 20 |
|  |  |    |
|  |  |    |
|  |  | 30 |
|  |  |    |
|  |  |    |
|  |  | 40 |

## 【化 9 - 6】

|  |  |    |
|--|--|----|
|  |  | 10 |
|  |  |    |
|  |  |    |
|  |  |    |
|  |  | 20 |
|  |  |    |
|  |  |    |
|  |  |    |
|  |  | 30 |
|  |  |    |
|  |  |    |
|  |  |    |
|  |  | 40 |
|  |  |    |
|  |  |    |
|  |  |    |

## 【化 9 - 7】

|                                                                                     |                                                                                       |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|----|
|    |    |    |
|    |    | 10 |
|    |    |    |
|   |   | 20 |
|  |  |    |
|  |  | 30 |
|  |  |    |
|  |  | 40 |

## 【化 9 - 8】

|  |  |    |
|--|--|----|
|  |  | 10 |
|  |  |    |
|  |  |    |
|  |  | 20 |
|  |  |    |
|  |  |    |
|  |  | 30 |
|  |  |    |
|  |  |    |
|  |  | 40 |
|  |  |    |

## 【化 9 - 9】

|  |  |    |
|--|--|----|
|  |  | 10 |
|  |  |    |
|  |  |    |
|  |  | 20 |
|  |  |    |
|  |  |    |
|  |  | 30 |
|  |  |    |

からなる群から選択される請求項 1 記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

## 【請求項 25】

6 - [ ( 6 - クロロピリジン - 3 - イル ) メチル ] - 3 - [ ( 3 R , 4 S ) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ] ベンゾ [ h ] キナゾリン - 4 ( 3 H ) - オン又は薬学的に許容されるその塩。

## 【請求項 26】

3 - [ ( 3 R , 4 S ) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ] - 6 - { [ ( 6 - メチルチオ ) ピリジン - 3 - イル ] メチル } ベンゾ [ h ] キナゾリン - 4 ( 3 H ) - オン又は薬学的に許容されるその塩。

## 【請求項 27】

3 - [ ( 3 R , 4 S ) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ] - 6 - [ ( 6 - メチルピリジン - 3 - イル ) メチル ] ベンゾ [ h ] キナゾリン - 4 ( 3 H ) - オン又は薬学的に許容されるその塩。

## 【請求項 28】

3 - [ ( 3 R , 4 S ) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ] - 6 - { [ 6 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ピリジン - 3 - イル ] メチル }

10

20

30

40

50

ベンゾ[*h*]キナゾリン-4(3*H*)-オン又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項29】

3-[ (3*R*, 4*S*)-3-ヒドロキシテトラヒドロ-2*H*-ピラン-4-イル]-6-  
- { [6-(1*H*-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル]メチル}ベンゾ[*h*]  
キナゾリン-4(3*H*)-オン又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項30】

請求項1記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩の治療的有効量と、薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物。

【請求項31】

請求項1記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩の治療的有効量と薬学的に許容される担体とを含む、ムスカリン性M1受容体により介在される疾患又は障害の治療のための医薬組成物であって、前記疾患又は障害が、アルツハイマー病、統合失調症、疼痛又は睡眠障害からなる群から選択される医薬組成物。

10

【請求項32】

ムスカリン性M1受容体により介在される疾患又は障害の治療のための薬剤を製造するための、請求項1記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩及び薬学的に許容される担体の使用であって、前記疾患又は障害が、アルツハイマー病、統合失調症、疼痛又は睡眠障害からなる群から選択される使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

20

【0001】

本発明は、ピラニルアリアルメチルベンゾキナゾリノン化合物類、その塩、それらを含む医薬組成物、並びにヒトの身体の治療におけるそれらの使用に関する。特に、本発明は、ピラニルアリアルメチルベンゾキナゾリノン化合物類に関し、これはムスカリン性M1受容体ポジティブアロステリックモジュレータであり、アルツハイマー病及びムスカリン性M1受容体により介在される他の疾患の治療に有用である。

【背景技術】

【0002】

アルツハイマー病は、段階的記憶障害、言語及び視空間スキルの喪失及び行動欠陥を生じさせる、高齢者を襲う一般的な神経変性疾患である。この疾患の特徴は、大脳皮質、海馬、基底前脳及び脳の他の領域におけるコリン作動性ニューロンの変性、神経原線維変化及びアミロイドβペプチド(Aβ)の蓄積を含む。Aβは、ベータ-アミロイド前駆体タンパク質(APP)をベータ-アミロイドタンパク質切断酵素(「ベータ-セクレターゼ」又は「BACE」)及びガンマ-セクレターゼによりプロセッシングすることにより脳において産生される39-43アミノ酸である。このプロセッシングは、脳内のAβの蓄積を誘発する。

30

【0003】

コリン作動性神経伝達は、アセチルコリンのニコチン性アセチルコリン受容体(nAChR)又はムスカリン性アセチルコリン受容体(mAChR)のいずれかへの結合を含む。コリン作動性機能低下がアルツハイマー病を患っている患者の認知欠陥の原因となるとの仮説が立てられている。従って、アセチルコリン加水分解を阻害するアセチルコリンエステラーゼ阻害剤は、米国においてアルツハイマー病患者の認知障害の治療に用いるために認可されている。アセチルコリンエステラーゼ阻害剤はアルツハイマー病患者で若干の認知強化を与えるが、この治療が根底の病気の症状を変化させることは示されていない。

40

【0004】

コリン作動性機能低下説に抵抗する第2の可能性のある薬物療法の標的は、ムスカリン性受容体の活性化である。ムスカリン性受容体は身体全体に広く存在している。5種の異なるムスカリン性受容体(M1~M5)が哺乳動物において確認されている。中枢神経においては、ムスカリン性受容体は、認知、挙動、感覚、運動及び自律神経性機能に関与している。大脳皮質、海馬及び線条体中に存在しているムスカリン性M1受容体が認知過程

50

において主要な役割を果たしていることがわかっており、アルツハイマー病の病態生理において役割を果たしていると考えられている。Eglen et al, TRENDS in Pharmacological Sciences, 2001, 22: 8, 409 - 414を参照されたい。

【0005】

更に、対症治療のみを与えることが知られているアセチルコリンエステラーゼ阻害剤とは異なり、M1アゴニストは、アルツハイマー病の根底にある疾患メカニズムを治療する可能性をも有している。アルツハイマー病のコリン作動性仮説は $\beta$ -アミロイド及び過リン酸化タウタンパク質の両方と関連している。 $\beta$ -アミロイドの形成は、ムスカリン性受容体とG-タンパク質とのカップリングを損なわせる可能性がある。M1ムスカリン性受容体の刺激は、神経保護性 $\alpha$ APP断片の形成を増大し、これによりA $\beta$ ペプチドの形成が防止されることがわかっている。従って、M1アゴニストは、APPプロセッシングを変更し、 $\alpha$ APPの分泌を増大し得る。Fisher, Jpn. J. Pharmacol., 2000, 84: 101 - 112を参照されたい。しかし、アルツハイマー病のために開発、研究されているM1リガンドは、他のムスカリン性受容体リガンドに共通の副作用（例えば、発汗、嘔吐及び下痢）を引き起こす。Spalding et al, Mol. Pharmacol., 2002, 61: 6, 1297 - 1302を参照されたい。

10

【0006】

ムスカリン性受容体は1個以上のアロステリック部位を含むことが知られており、前記アロステリック部位は一次結合又はオルトステリック部位に結合するムスカリン性リガンドとの親和性を変化させ得る。例えば、S. Lazareno et al, Mol. Pharmacol., 2002, 62: 6, 1491 - 1505; S. Lazareno et al, Mol. Pharmacol., 2000, 58, 194 - 207を参照されたい。また、米国特許出願公開第61/199740号、米国特許出願公開第61/329,690号；第61/286,122号；第61/253,629号；第61/247,705号；第61/238,457号；第61/208,331号及び第61/170,744号を参照されたい。

20

【発明の概要】

【0007】

従って、ムスカリン性M1受容体ポジティブアロステリックモジュレータである本発明の化合物は、アルツハイマー病及びムスカリン性M1受容体により介在される他の疾患の治療に有用であると考えられる。

30

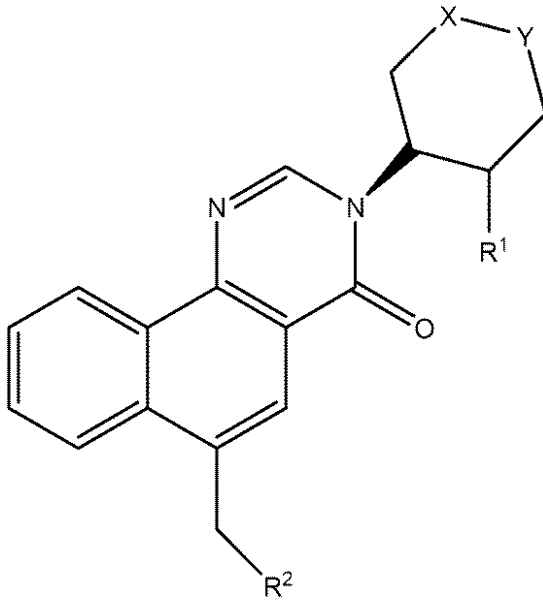
【0008】

発明の要旨

本発明は、M1受容体ポジティブアロステリックモジュレータとして有用な、一般式(I)

【0009】

【化 1】



10

(I)

20

のピラニルアリールメチルベンゾキナゾリノン化合物類又は薬学的に許容されるその塩に関する。

【0010】

本発明は、更に、一般式（I）の化合物又は薬学的に許容されるその塩の治療的有効量を患者に投与することによる、アルツハイマー病、認知障害、統合失調症、疼痛性障害及び睡眠障害のような、M1受容体が関与する疾患又は障害について患者（好ましくはヒト）を治療する方法に関する。本発明は、式（I）の化合物又は薬学的に許容されるその塩の治療的有効量と薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物、並びにこのような疾患の治療における本発明の化合物及び医薬組成物の使用にも関する。

30

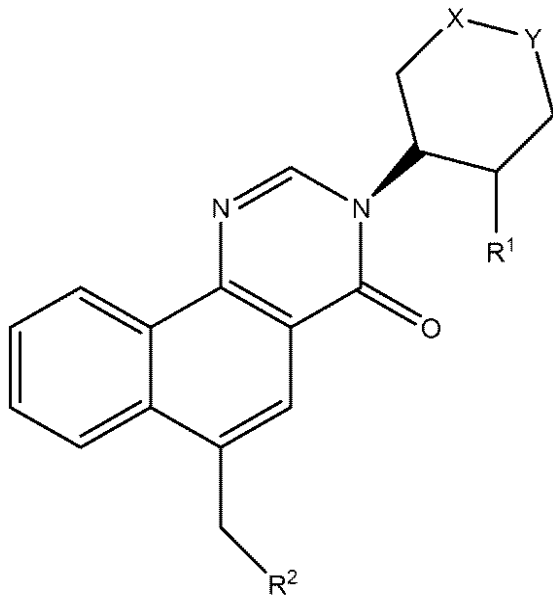
【0011】

発明の詳細な記載

一実施態様においては、本発明は、式（I）

【0012】

## 【化 2】



10

(I)

20

[ 式中、X - Y は、

( 1 ) - O - C R <sup>A</sup> R <sup>B</sup> - 、( 2 ) - C R <sup>A</sup> R <sup>B</sup> - O - 、( 3 ) - C R <sup>A</sup> R <sup>B</sup> - S R <sup>C</sup> - 、( 4 ) - C R <sup>A</sup> R <sup>B</sup> - N R <sup>C</sup> - 、及び( 5 ) - N R <sup>C</sup> - C R <sup>A</sup> R <sup>B</sup> - からなる群から選択され、ここで R <sup>A</sup> 及び R <sup>B</sup> は、それぞれ独立して、

( a ) 水素、及び

( b ) - C <sub>1 - 6</sub> アルキルからなる群から選択され、そして

30

R <sup>C</sup> は、

( a ) 水素、

( b ) - C ( = O ) - C <sub>1 - 6</sub> アルキル、( c ) - C <sub>1 - 6</sub> アルキル、( d ) - C ( = O ) - C H <sub>2</sub> - C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>、( e ) - S ( = O ) <sub>2</sub> - C <sub>1 - 6</sub> アルキルからなる群から選択され；R <sup>1</sup> は、

( 1 ) 水素、及び

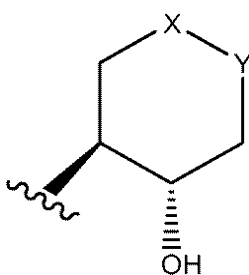
( 2 ) ヒドロキシからなる群から選択され；

ただし、X - Y が、 - O - C R <sup>A</sup> R <sup>B</sup> - 、 - C R <sup>A</sup> R <sup>B</sup> - O - 又は C R <sup>A</sup> R <sup>B</sup> - S R <sup>C</sup> である場合には、R <sup>1</sup> は、異性体位置；

40

## 【 0 0 1 3 】

## 【化 3】



50

におけるヒドロキシであり；

$R^2$  は、

(1)  $-C_{6-10}$  アリール、又は

(2) 5 ~ 12 個の環原子を有する芳香族環式基であって、該環原子は、C、O、N、 $N \rightarrow O$  又は S から選択され、その少なくとも 1 個が O、N、 $N \rightarrow O$  又は S であるヘテロアリールからなる群から選択され、該アリール又はヘテロアリール  $R^2$  基は、1 個以上の

- (a) ハロゲン、
- (b) ヒドロキシ、
- (c)  $-NR^3R^4$ 、
- (d)  $-C_{1-6}$  アルキル、
- (e)  $-O-C_{1-6}$  アルキル、
- (f)  $-C_{2-8}$  アルケニル、
- (g)  $-C(=O)-(O)_m-R^5$ 、
- (h)  $-C(=O)-NR^5$ 、
- (i)  $-S(=O)_2-R^5$ 、
- (j)  $-SR^5$ 、
- (k)  $-CN$ 、
- (l)  $-C_{6-10}$  アリール、

(m) 5 ~ 12 個の環原子を有する芳香族環式基であって、該環原子は、C、O、N、 $N \rightarrow O$  又は S から選択され、その少なくとも 1 個が O、N、 $N \rightarrow O$  又は S であるヘテロアリール、

- (n)  $Si(R^6)_3$ 、
- (o)  $=S$ 、

で置換されていてもよく、ここで、アルキル、アルケニル、アリール又はヘテロアリール部分は、1 個以上の

- (a) ハロゲン、
- (b) ヒドロキシル、
- (c)  $-C_{1-6}$  アルキル、
- (d)  $-S-R^6$ 、
- (e)  $-NR^8R^9$ 、

(f)  $-O-C_{1-6}$  アルキルで置換されていてもよく、ここで、アルキル部分は 1 個以上のハロゲンで置換されていてもよく；

$R^3$  及び  $R^4$ 、又は  $R^8$  及び  $R^9$  は、それぞれ独立して、

(1) 水素、又は

(2)  $-C_{1-6}$  アルキルからなる群から選択され、ここで、アルキルは、1 個以上の

- (a) ハロゲン、
- (b) ヒドロキシル、
- (c)  $-O-C_{1-6}$  アルキル、
- (d)  $-NR^{10}R^{11}$ 、

(e)  $-C(=O)-(O)_n-C_{1-6}$  アルキル、で置換されていてもよく、又は  $R^3$  及び  $R^4$ 、又は  $R^8$  及び  $R^9$  は、それらが結合している窒素と一緒に 4 ~ 6 員環の炭素環を形成し、ここで、1 又は 2 個の環炭素原子は、窒素、酸素又は硫黄で置換されていてもよく、そして該環は、1 個以上の

- (a) ハロゲン、
- (b) ヒドロキシル、
- (c)  $C_{1-6}$  アルキル、
- (d)  $-O-C_{1-6}$  アルキル
- (e)  $-C(=O)-(O)_n-C_{1-6}$  アルキル、で置換されていてもよく；

$R^5$  は、

(1) 水素、

10

20

30

40

50

(2) -  $C_{1-6}$  アルキル、  
 (3) -  $C_{3-8}$  シクロアルキル、  
 (4) -  $C_{2-8}$  アルケニル、又は  
 (5) -  $C_{6-10}$  アリールからなる群から選択され、ここで、アルキル、シクロアルキル、アルケニル又はアリールは、1個以上の

- (a) ハロゲン、  
 (b) ヒドロキシル、  
 (c) -  $C_{1-6}$  アルキル、  
 (d) -  $O - C_{1-6}$  アルキル、  
 (e) -  $C_{3-8}$  シクロアルキル、又は  
 (f) -  $C_{6-10}$  アリール、で置換されていてもよく；

10

$R^6$  は、

- (1) 水素、又は  
 (2) -  $C_{1-6}$  アルキルからなる群から選択され；  
 $R^{10}$  及び  $R^{11}$  は、それぞれ独立して、

- (1) 水素、又は  
 (2) -  $C_{1-6}$  アルキルからなる群から選択され、ここで、アルキルは、1個以上の

- (a) ハロゲン、  
 (b) ヒドロキシル、  
 (c) -  $O - C_{1-6}$  アルキル、

20

(d) -  $C(=O) - (O)_n - C_{1-6}$  アルキル、で置換されていてもよく、  
 又は  $R^{10}$  及び  $R^{11}$  は、それらが結合している窒素と一緒に4～6員環の炭素環を形成し、ここで、1又は2個の環炭素原子は、窒素、酸素又は硫黄で置換されていてもよく、ここで該環は、1個以上の

- (a) ハロゲン、  
 (b) ヒドロキシル、  
 (c)  $C_{1-6}$  アルキル、  
 (d) -  $O - C_{1-6}$  アルキル、  
 (e) -  $C(=O) - (O)_n - C_{1-6}$  アルキル、で置換されていてもよく；

$m$  は0又は1であり；

30

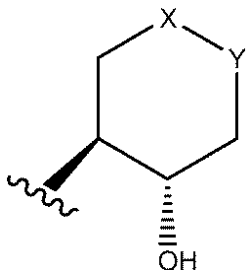
$n$  は0、1又は2である]のキノリノン-ピラズロン化合物類、及び薬学的に許容されるその塩に関する。

【0014】

式(I)の化合物の特定の実施態様においては、 $R^1$  はヒドロキシである。特定の実施態様においては $R^1$ のヒドロキシ基は、異性体位置；

【0015】

【化4】



40

にある。

【0016】

式(I)の化合物の特定の実施態様においては、 $X - Y$  は、 $-O - CR^A R^B -$  又は  $-CR^A R^B - O -$  であり、ここで $R^A$  及び  $R^B$  は、それぞれ水素である。

【0017】

式(I)の化合物の他の実施態様においては、 $X - Y$  は、 $-CR^A R^B - SR^C -$ 、 $-C$

50

$R^A R^B - NR^C$  - 又は  $NR^C - CR^A R^B$  - であり、ここで、 $R^A$  及び  $R^B$  は、それぞれ水素であり、そして  $R^C$  は、

- (a) 水素、
- (b)  $-C(=O)-C_{1-6}$  アルキル、
- (c)  $-C_{1-6}$  アルキル
- (d)  $-C(=O)-CH_2-C_6H_5$ 、及び
- (e)  $-S(=O)_2-C_{1-6}$  アルキルからなる群から選択される。

【0018】

式(I)の化合物の特定の実施態様においては、 $R^2$  は、前述のように置換されている  $-C_{6-10}$  アリール (例えば、フェニル) である。

10

【0019】

式(I)の化合物の特定の実施態様においては、 $R^2$  は、5 ~ 12 個の環原子を有する芳香族環式基であり、該環原子は、C、O、N、 $N \rightarrow O$  又は S から選択され、その少なくとも1個がO、N、 $N \rightarrow O$  又は S であり、前述のように置換されているヘテロアリールである。

【0020】

1つの具体的な  $R^2$  ヘテロアリール基は、5 個の環原子を有し、該環原子は、C、N、 $N \rightarrow O$  及び S から選択され、1 又は 2 個の環原子が N、 $N \rightarrow O$  又は S である、ヘテロアリール (例えば、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル) である。

【0021】

20

別の具体的な  $R^2$  ヘテロアリール基は、6 個の環原子を有し、該環原子は、C、N 及び  $N \rightarrow O$  から選択され、1 又は 2 個の環原子が N 又は  $N \rightarrow O$  であるヘテロアリール (例えば、ピリジル、ピリジル N - オキシド、ピリミジニル) である。例えば、特定の実施態様においては、 $R^2$  はピリジルである。

【0022】

他の具体的な  $R^2$  ヘテロアリール基は、9 又は 10 個の環原子を有し、該環原子は、C、O、N、 $N \rightarrow O$  及び S から選択され、ここで、該環原子の 1、2 又は 3 個が、O、N、 $N \rightarrow O$  又は S である、縮合ヘテロアリール (例えば、キノリン、ベンゾチアゾール、ジオキソピリジン、ベンゾチアジアゾール、イミダゾピリジン、ピロピリジン及びジヒドロピロピリジン) である。

30

【0023】

式(I)の化合物の特定の実施態様においては、 $R^2$  が  $-C_{6-10}$  アリールである場合、アリールは、1 個以上の

- (a) ハロゲン、
- (b)  $-NR^3 R^4$ 、
- (c)  $-O-C_{1-6}$  アルキル、又は
- (d)  $-C_{1-6}$  アルキル、
- (e)  $-C_{2-8}$  アルケニル、
- (f)  $-C_{6-10}$  アリール、

(g) 5 ~ 12 個の環原子を有する芳香族環式基であって、該環原子は、C、O、N、 $N \rightarrow O$  又は S から選択され、その少なくとも1個がO、N、 $N \rightarrow O$  又は S であるヘテロアリール、

40

で置換されていてもよく、ここでアルキル、アルケニル、アリール又はヘテロアリール基は、1 個以上の

- (i) ハロゲン、
- (ii)  $-C_{1-6}$  アルキル、
- (iii)  $-NR^8 R^9$ 、
- (iv)  $-O-C_{1-6}$  アルキルで置換されていてもよく、ここで、アルキル部分は1 個以上のハロゲンで置換されていてもよい。

【0024】

50

式 (I) の化合物の特定の実施態様においては、 $R^2$  が、5 個の環原子を有するヘテロアリール基である場合、該環原子は、C、N、N→O 及び S から選択され、ここで 1 又は 2 個の環原子は、N、N→O 又は S であり、該ヘテロアリールは、1 個以上の

(a) ハロゲン、

(b)  $-O-C_{1-6}$  アルキル、

(c)  $-C_{1-6}$  アルキル、

(d)  $-C_{6-10}$  アリール、

(e) 5 ~ 12 個の環原子を有する芳香族環式基であって、該環原子は、C、O、N、N→O 又は S から選択され、その少なくとも 1 個が O、N、N→O 又は S であるヘテロアリールで置換されていてもよく、ここでアルキル、アリール又はヘテロアリール部分は、1 個以上の

10

(i) ハロゲン、

(ii)  $-C_{1-6}$  アルキル、

(iii)  $-NR^8R^9$ 、

(iv)  $-O-C_{1-6}$  アルキル、で置換されていてもよく、ここで、アルキル部分は 1 個以上のハロゲンで置換されていてもよい。

#### 【0025】

式 (I) の化合物の特定の実施態様においては、 $R^2$  が、6 個の環原子を有するヘテロアリール基である場合、該環原子は、C、N 及び N→O から選択され、1 又は 2 個の環原子は、N 又は N→O であり、該ヘテロアリールは、1 個以上の

20

(a) ハロゲン、

(b) ヒドロキシ、

(c)  $-NR^3R^4$ 、

(d)  $-O-C_{1-6}$  アルキル、

(e)  $-C_{1-6}$  アルキル、

(f)  $-C_{2-8}$  アルケニル、

(g)  $-C(=O)-(O)_m-R^5$ 、

(h)  $-C(=O)-NR^5$ 、

(i)  $-S(=O)_2-R^5$ 、

(j)  $-SR^5$ 、

30

(k)  $-CN$ 、

(l)  $-C_{6-10}$  アリール、

(m) 5 ~ 12 個の環原子を有する芳香族環式基であって、該環原子は、C、O、N、N→O 又は S から選択され、その少なくとも 1 個が O、N、N→O 又は S であるヘテロアリール、

(n)  $Si(R^6)_3$ 、又は

(o) = S、で置換されていてもよく、ここで、アルキル、アリール又はヘテロアリール部分は、1 個以上の

(i) ハロゲン、

(ii) ヒドロキシル、

40

(iii)  $-C_{1-6}$  アルキル、

(iv)  $-S-R^6$ 、

(v)  $-NR^8R^9$ 、

(vi)  $-O-C_{1-6}$  アルキルで、置換されていてもよく、ここで、アルキルは 1 個以上のハロゲンで置換されていてもよい。

#### 【0026】

式 (I) の化合物の特定の実施態様においては、 $R^2$  が、9 又は 10 個の環原子を有するヘテロアリール基である場合、該環原子は、C、O、N、N→O 及び S から選択され、1、2 又は 3 個の環原子は、N、N→O、O 又は S であり、該ヘテロアリールは、1 個以上の

50

(a) ハロゲン、  
 (b) -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、  
 (c) -O-C<sub>1-6</sub> アルキル、  
 (d) -C<sub>1-6</sub> アルキル、  
 (e) -C<sub>6-10</sub> アリール、  
 (f) 5～12 個の環原子を有する芳香族環式基であって、該環原子は、C、O、N、N→O 又は S から選択され、その少なくとも 1 個が O、N、N→O 又は S であるヘテロアリール、  
 で置換されていてもよく、ここでアルキル、アリール又はヘテロアリール基は、1 個以上の

10

(i) ハロゲン、  
 (ii) -C<sub>1-6</sub> アルキル、  
 (iii) -NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>、  
 (iv) -O-C<sub>1-6</sub> アルキル、で置換されていてもよく、ここで、アルキル部分は 1 個以上のハロゲンで置換されていてもよい。

## 【0027】

一実施態様においては、本発明は、一般式 (I) の化合物の治療的有効量を患者に投与することによる、アルツハイマー病、認知障害、統合失調症、疼痛性障害及び睡眠障害のような M1 受容体が関与する疾患のための患者、好ましくはヒトを治療する方法に関する。

20

## 【0028】

本発明は、アルツハイマー病、認知障害、統合失調症、疼痛性障害及び睡眠障害のような M1 受容体が関与する疾患又は障害を治療するための、式 (I) の化合物の使用にも関する。

## 【0029】

本発明は、式 (I) の化合物又は薬学的に許容されるその塩と薬学的に許容される担体とを含む、アルツハイマー病、認知障害、統合失調症、疼痛性障害及び睡眠障害のような M1 受容体が関与する疾患又は障害を治療するための薬剤又は医薬組成物にも関する。

## 【0030】

本発明は、更に、式 (I) の化合物及び 1 種以上の薬学的に許容される担体を組み合わせて含む、アルツハイマー病、認知障害、統合失調症、疼痛性障害及び睡眠障害のような、M1 受容体が関与する疾患又は障害の治療のための薬剤又は組成物の製造方法に関する。

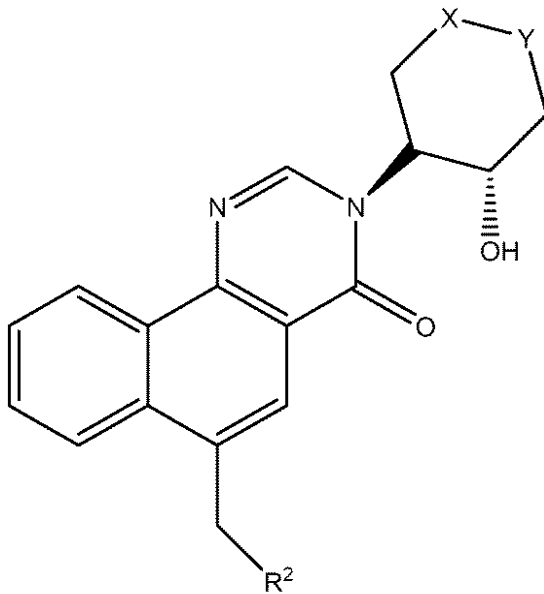
30

## 【0031】

式 (I) の化合物の属内には、式 (II)：

## 【0032】

## 【化 5】



10

20

## (II)

〔式中、X、Y 及び  $R^2$  は前述した通りである〕の下位の属及び薬学的に許容されるその塩がある。

## 【0033】

式 (II) の化合物の特定の実施態様においては、X - Y は、 $-O-CR^A R^B-$  又は  $-CR^A R^B-O-$  であり、ここで  $R^A$  及び  $R^B$  は、それぞれ水素である。

## 【0034】

式 (II) の化合物の他の実施態様においては、X - Y は、 $-CR^A R^B-SR^C-$ 、 $CR^A R^B-NR^C-$  又は  $NR^C-CR^A R^B-$  であり、ここで  $R^A$  及び  $R^B$  は、それぞれ水素であり、そして  $R^C$  は、

30

- (a) 水素、
- (b)  $-C(=O)-C_{1-6}$  アルキル、
- (c)  $-C_{1-6}$  アルキル、
- (d)  $-C(=O)-CH_2-C_6H_5$ 、
- (e)  $-S(=O)_2-C_{1-6}$  アルキル、からなる群から選択される。

## 【0035】

式 (II) の化合物の特定の実施態様においては、 $R^2$  は、前述のように置換されている  $-C_{6-10}$  アリール (例えばフェニル) である。

## 【0036】

40

式 (II) の化合物の特定の実施態様においては、 $R^2$  は、5 ~ 12 個の環原子を有する芳香族環式基であり、該環原子は、C、O、N、N → O 又は S から選択され、その少なくとも 1 個が O、N、N → O 又は S であり、前述のように置換されているヘテロアリールである。

## 【0037】

1 つの具体的な  $R^2$  ヘテロアリール基は、5 個の環原子を有し、該環原子は、C、N、N → O 及び S から選択され、1 又は 2 個の環原子が N、N → O 又は S である、ヘテロアリール (例えば、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル) である。

## 【0038】

他の具体的な  $R^2$  ヘテロアリール基は、6 個の環原子を有し、該環原子は、C、N 及び

50

N → O から選択され、1 又は 2 個の環原子が N 又は N → O である、ヘテロアリール（例えば、ピリジル、ピリジル N - オキシド、ピリミジニル）である。例えば、特定の実施態様においては、R<sup>2</sup> はピリジルである。

【0039】

他の具体的な R<sup>2</sup> ヘテロアリール基は、9 又は 10 個の環原子を有し、該環原子は、C、O、N、N → O 及び S から選択され、1、2 又は 3 個の環原子が、N、N → O、O 又は S である、縮合ヘテロアリール（例えば、キノリン、ベンゾチアゾール及びピリジニルピロール）である。

【0040】

式 (II) の化合物の特定の実施態様においては、R<sup>2</sup> が - C<sub>6-10</sub> アリールである  
場合、該アリールは、1 個以上の

10

- (a) ハロゲン、
- (b) - NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、
- (c) - O - C<sub>1-6</sub> アルキル、又は
- (d) - C<sub>1-6</sub> アルキル、
- (e) - C<sub>2-8</sub> アルケニル、
- (f) - C<sub>6-10</sub> アリール、

(g) 5 ~ 12 個の環原子を有する芳香族環式基であり、該環原子は、C、O、N、N → O 又は S から選択され、その少なくとも 1 個が O、N、N → O 又は S であるヘテロアリールで置換されていてもよく、ここで、アルキル、アルケニル、アリール又はヘテロアリール部分は、1 個以上の

20

- (i) ハロゲン、
- (ii) - C<sub>1-6</sub> アルキル、
- (iii) - NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>、
- (iv) - O - C<sub>1-6</sub> アルキル、で置換されていてもよく、ここで、アルキル部分は 1 個以上のハロゲンで置換されていてもよい。

【0041】

式 (II) の化合物の特定の実施態様においては、R<sup>2</sup> が、5 個の環原子を有するヘテロアリール基である場合、該環原子は、C、N、N → O 及び S から選択され、1 又は 2 個の環原子は、N、N → O 又は S であり、該ヘテロアリールは、1 個以上の

30

- (a) ハロゲン、
- (b) - O - C<sub>1-6</sub> アルキル、
- (c) - C<sub>1-6</sub> アルキル、
- (d) - C<sub>6-10</sub> アリール、

(e) 5 ~ 12 個の環原子を有する芳香族環式基であり、該環原子は、C、O、N、N → O 又は S から選択され、その少なくとも 1 個が O、N、N → O 又は S であるヘテロアリールで置換されていてもよく、ここで、アルキル、アリール又はヘテロアリール部分は、1 個以上の

- (i) ハロゲン、
- (ii) - C<sub>1-6</sub> アルキル、
- (iii) - NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>、
- (iv) - O - C<sub>1-6</sub> アルキル、で置換されていてもよく、ここで、アルキル部分は 1 個以上のハロゲンで置換されていてもよい。

40

【0042】

式 (II) の化合物の特定の実施態様においては、R<sup>2</sup> が、6 個の環原子を有するヘテロアリール基である場合、該環原子は、C、N 及び N → O から選択され、1 又は 2 個の環原子は、N 又は N → O であり、該ヘテロアリールは、1 個以上の

- (a) ハロゲン、
- (b) ヒドロキシ、
- (c) - NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、

50

- (d) - O - C<sub>1-6</sub> アルキル、  
 (e) - C<sub>1-6</sub> アルキル、  
 (f) - C<sub>2-8</sub> アルケニル、  
 (g) - C(=O) - (O)<sub>m</sub> - R<sup>5</sup>、  
 (h) - C(=O) - NR<sup>5</sup>、  
 (i) - S(=O)<sub>2</sub> - R<sup>5</sup>、  
 (j) - SR<sup>5</sup>、  
 (k) - CN、  
 (l) - C<sub>6-10</sub> アリール、  
 (m) 5 ~ 12 個の環原子を有する芳香族環式基であり、該環原子は、C、O、N、N → O 又は S から選択され、その少なくとも 1 個が O、N、N → O 又は S であるヘテロアリール、  
 (n) Si(R<sup>6</sup>)<sub>3</sub>、で置換されていてもよく、ここでアルキル、アリール又はヘテロアリール部分は、1 個以上の  
 (i) ハロゲン、  
 (ii) ヒドロキシル、  
 (iii) - C<sub>1-6</sub> アルキル、  
 (iv) - S - R<sup>5</sup>、  
 (v) - NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>、  
 (vi) - O - C<sub>1-6</sub> アルキル、で置換されていてもよく、ここで、アルキルは 1 個以上のハロゲンで置換されていてもよい。

## 【0043】

式(II)の化合物の特定の実施態様においては、R<sup>2</sup>が、9 又は 10 個の環原子を有するヘテロアリール基である場合、該環原子は、C、O、N、N → O 及び S から選択され、1、2 又は 3 個の環原子は、N、N → O、O 又は S であり、該ヘテロアリールは、1 個以上の

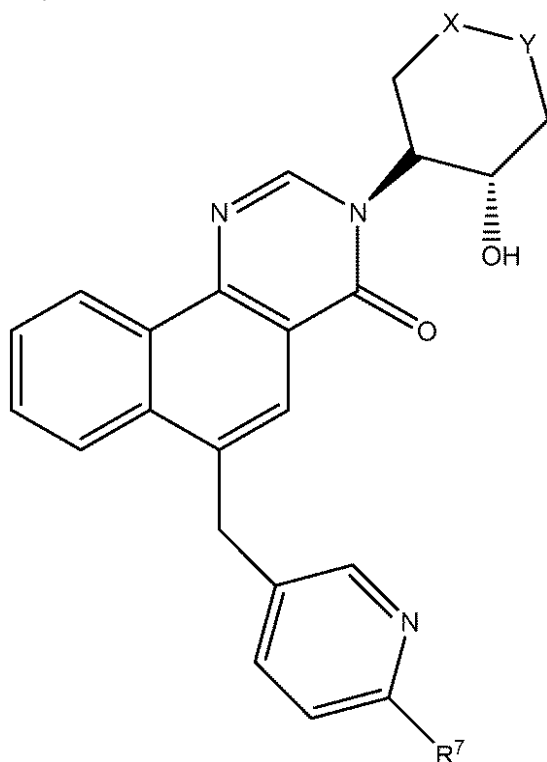
- (a) ハロゲン、  
 (b) - NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、  
 (c) - O - C<sub>1-6</sub> アルキル、  
 (d) - C<sub>1-6</sub> アルキル、  
 (e) - C<sub>6-10</sub> アリール、  
 (f) 5 ~ 12 個の環原子を有する芳香族環式基であり、該環原子は、C、O、N、N → O 又は S から選択され、その少なくとも 1 個が O、N、N → O 又は S であるヘテロアリールで置換されていてもよく、ここで、アルキル、アリール又はヘテロアリール部分は、1 個以上の  
 (i) ハロゲン、  
 (ii) - C<sub>1-6</sub> アルキル、  
 (iii) - NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>、  
 (iv) - O - C<sub>1-6</sub> アルキル、で置換されていてもよく、ここで、アルキル部分は 1 個以上のハロゲンで置換されていてもよい。

## 【0044】

式(I)の化合物の属内は、式(III)：

## 【0045】

## 【化 6】



(III)

## 【 0 0 4 6 】

[ 式中、X 及び Y は前述した通りであり、 $R^7$  は、

- ( 1 ) ハロゲン、
- ( 2 ) ヒドロキシ、
- ( 3 )  $-NR^3R^4$ 、
- ( 4 )  $-C_{1-6}$  アルキル、
- ( 5 )  $-O-C_{1-6}$  アルキル、
- ( 6 )  $-C_{2-8}$  アルケニル、
- ( 7 )  $-C(=O)-(O)_m-R^5$ 、
- ( 9 )  $-C(=O)-NR^5$ 、
- ( 10 )  $-S(=O)_2-R^5$ 、
- ( 11 )  $-SR^5$ 、
- ( 12 )  $-CN$ 、
- ( 13 )  $-C_{6-10}$  アリール、

( 14 ) 5 ~ 12 個の環原子を有する芳香族環式基であり、該環原子は、C、O、N、 $N \rightarrow O$ 又はSから選択され、その少なくとも1個がO、N、 $N \rightarrow O$ 又はSであるヘテロアリール、

- ( 15 )  $Si(R^6)_3$ 、
- ( 16 )  $=S$ 、又は
- ( 17 ) 水素、

からなる群から選択され、ここでアルキル、アルケニル、アリール又はヘテロアリール部分は、1個以上の

- ( a ) ハロゲン、
- ( b )  $-C_{1-6}$  アルキル、
- ( c )  $-S-R^6$ 、
- ( d )  $-NR^8R^9$ 、

( e )  $-O-C_{1-6}$  アルキル、で置換されていてもよく、ここで、アルキル部分は1個以上のハロゲンで置換されていてもよい]の下位の属及び薬学的に許容されるその塩

がある。

【 0 0 4 7 】

式 ( I I I ) の化合物の特定の実施態様においては、 $R^7$  は、

- ( 1 ) ハロゲン、
- ( 2 ) ヒドロキシ、
- ( 3 )  $-NR^3R^4$ 、
- ( 4 )  $-C_{1-6}$  アルキル、
- ( 5 )  $-O-C_{1-6}$  アルキル、
- ( 6 )  $-S(=O)_2-R^5$ 、又は
- ( 7 )  $-SR^5$ 、からなる群から選択される。

10

【 0 0 4 8 】

式 ( I I I ) の化合物の特定の実施態様においては、 $X-Y$  は、

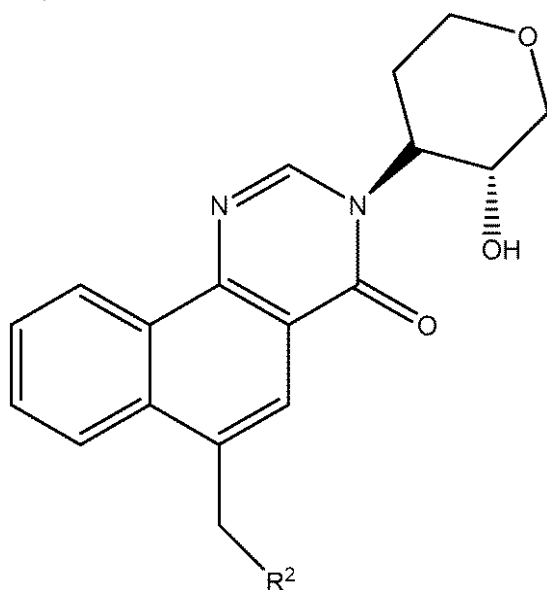
- ( 1 )  $-O-CR^AR^B-$ 、又は
- ( 2 )  $-CR^AR^B-O-$  からなる群から選択される。

【 0 0 4 9 】

一実施態様においては、式 ( I ) の化合物は、式 ( I V )

【 0 0 5 0 】

【 化 7 】



20

30

[ 式中、 $R^2$  は前述した通りである ] の化合物である。

【 0 0 5 1 】

式 ( I V ) の化合物の特定の実施態様においては、 $R^2$  は、前述のように置換されている  $-C_{6-10}$  アリール (例えば、フェニル) である。

【 0 0 5 2 】

式 ( I V ) の化合物の一実施態様においては、 $R^2$  は、5 ~ 12 個の環原子を有する芳香族環式基であり、該環原子は、C、O、N、 $N \rightarrow O$  又は S から選択され、その少なくとも 1 個が O、N、 $N \rightarrow O$  又は S である、前述のように置換されているヘテロアリールである。

40

【 0 0 5 3 】

1 つの具体的な  $R^2$  ヘテロアリール基は、5 個の環原子を有し、該環原子は、C、N、 $N \rightarrow O$  及び S から選択され、1 又は 2 個の環原子が N、 $N \rightarrow O$  又は S である、ヘテロアリール (例えば、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル) である。

【 0 0 5 4 】

他の具体的な  $R^2$  ヘテロアリール基は、6 個の環原子を有し、該環原子は、C、N 及び  $N \rightarrow O$  から選択され、1 又は 2 個の環原子が N 又は  $N \rightarrow O$  である、ヘテロアリール (例えば、ピリジル、ピリジル N - オキシド、ピリミジニル) である。例えば、特定の実施態様

50

においては、 $R^2$  はピリジルである。

【0055】

他の具体的な  $R^2$  ヘテロアリール基は、9又は10個の環原子を有し、該環原子は、C、O、N、N→O及びSから選択され、1、2又は3個の環原子が、N、N→O、O又はSである、縮合ヘテロアリール（例えば、キノリン、ベンゾチアゾール、ジオキソピリジン、ベンゾチアジアゾール、イミダゾピリジン、ピロロピリジン及びジヒドロピロロピリジン）である。

【0056】

式(IV)の化合物の特定の実施態様においては、 $R^2$  が  $-C_{6-10}$  アリールである場合、該アリールは、1個以上の

10

(a) ハロゲン、

(b)  $-NR^3R^4$ 、

(c)  $-O-C_{1-6}$  アルキル又は

(d)  $-C_{1-6}$  アルキル、

(e)  $-C_{2-8}$  アルケニル、

(f)  $-C_{6-10}$  アリール、

(g) 5～12個の環原子を有する芳香族環式基であり、該環原子は、C、O、N、N→O又はSから選択され、その少なくとも1個がO、N、N→O又はSであるヘテロアリールで置換されていてもよく、ここでアルキル、アルケニル、アリール又はヘテロアリール基は、1個以上の

20

(i) ハロゲン、

(ii)  $-C_{1-6}$  アルキル、

(iii)  $-NR^8R^9$ 、

(iv)  $-O-C_{1-6}$  アルキル、で置換されていてもよく、ここで、アルキルは1個以上のハロゲンで置換されていてもよい。

【0057】

式(IV)の化合物の特定の実施態様においては、 $R^2$  が、5個の環原子を有するヘテロアリール基である場合、該環原子は、C、N、N→O及びSから選択され、1又は2個の環原子は、N、N→O又はSであり、該ヘテロアリールは、1個以上の

30

(a) ハロゲン、

(b)  $-O-C_{1-6}$  アルキル、

(c)  $-C_{1-6}$  アルキル、

(d)  $-C_{6-10}$  アリール、

(e) 5～12個の環原子を有する芳香族環式基であり、該環原子は、C、O、N、N→O又はSから選択され、その少なくとも1個がO、N、N→O又はSであるヘテロアリールで置換されていてもよく、ここで、アルキル、アリール又はヘテロアリール部分は、1個以上の

(i) ハロゲン、

(ii)  $-C_{1-6}$  アルキル、

(iii)  $-NR^8R^9$ 、

(iv)  $-O-C_{1-6}$  アルキルで置換されていてもよく、ここで、アルキル部分は1個以上のハロゲンで置換されていてもよい。

40

【0058】

式(IV)の化合物の特定の実施態様においては、 $R^2$  が、6個の環原子を有するヘテロアリール基である場合、該環原子は、C、N及びN→Oから選択され、1又は2個の環原子は、N又はN→Oであり、該ヘテロアリールは、1個以上の

(a) ハロゲン、

(b) ヒドロキシ、

(c)  $-NR^3R^4$ 、

(d)  $-O-C_{1-6}$  アルキル、

50

- (e) -  $C_{1-6}$  アルキル、  
 (f) -  $C_{2-8}$  アルケニル、  
 (g) -  $C(=O) - (O)_m - R^5$ 、  
 (h) -  $C(=O) - NR^5$ 、  
 (i) -  $S(=O)_2 - R^5$ 、  
 (j) -  $SR^5$ 、  
 (k) -  $CN$ ；  
 (l) -  $C_{6-10}$  アリール、  
 (m) 5 ~ 12 個の環原子を有する芳香族環式基であり、該環原子は、C、O、N、N → O 又は S から選択され、その少なくとも 1 個が O、N、N → O 又は S であるヘテロアリール、  
 (n)  $Si(R^6)_3$ 、又は  
 (o) = S、で置換されていてもよく、ここで、アルキル、アリール又はヘテロアリール部分は、1 個以上の  
 (iii) ハロゲン、  
 (iv) ヒドロキシル、  
 (v) -  $C_{1-6}$  アルキル、  
 (vi) -  $S - R^5$ 、  
 (b) -  $NR^8R^9$ 、  
 (vii) -  $O - C_{1-6}$  アルキルで置換されていてもよく、ここで、アルキル部分は 1 個以上のハロゲンで置換されていてもよい。

## 【0059】

式 (II) の化合物の特定の実施態様においては、 $R^2$  が、9 又は 10 個の環原子を有するヘテロアリール基である場合、該環原子は、C、O、N、N → O 及び S から選択され、1、2 又は 3 個の環原子は、N、N → O、O 又は S であり、該ヘテロアリールは、1 個以上の

- (a) ハロゲン、  
 (b) -  $NR^3R^4$ 、  
 (c) -  $O - C_{1-6}$  アルキル、  
 (d) -  $C_{1-6}$  アルキル、  
 (e) -  $C_{6-10}$  アリール、  
 (f) 5 ~ 12 個の環原子を有する芳香族環式基であって、該環原子は、C、O、N、N → O 又は S から選択され、その少なくとも 1 個が O、N、N → O 又は S であるヘテロアリール、で置換されていてもよく、ここで、アルキル、アリール又はヘテロアリール基は、1 個以上の

- (i) ハロゲン、  
 (ii) -  $C_{1-6}$  アルキル、  
 (iii) -  $NR^8R^9$ 、  
 (iv) -  $O - C_{1-6}$  アルキル、で置換されていてもよく、ここで、アルキル部分は 1 個以上のハロゲンで置換されていてもよい。

## 【0060】

式 (I) の特定の実施態様は、以下に示す、1 ~ 37 を含む実施例 1 ~ 163 として本明細書に記載されている：

6 - [(6 - クロロピリジン - 3 - イル)メチル] - 3 - [(3R, 4S) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル]ベンゾ[h]キナゾリン - 4(3H) - オン；

3 - [(3R, 4S) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル] - 6 - {(6 - メチルチオ)ピリジン - 3 - イル)メチル]ベンゾ[h]キナゾリン - 4(3H) - オン；

3 - [(3R, 4S) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル] - 6

- [ ( 6 - メチルピリジン - 3 - イル ) メチル ] ベンゾ [ h ] キナゾリン - 4 ( 3 H ) - オン ;

3 - [ ( 3 R , 4 S ) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ] - 6 - { [ 6 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ピリジン - 3 - イル ] メチル } ベンゾ [ h ] キナゾリン - 4 ( 3 H ) - オン ;

3 - [ ( 3 R , 4 S ) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ] - 6 - { [ 6 - ( 1 H - ピラゾール - 1 - イル ) ピリジン - 3 - イル ] メチル } ベンゾ [ h ] キナゾリン - 4 ( 3 H ) - オン ;

3 - [ ( 3 R , 4 S ) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ] - 6 - ( ピリジン - 3 - イルメチル ) ベンゾ [ h ] キナゾリン - 4 ( 3 H ) - オン ;

3 - [ ( 3 R , 4 S ) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ] - 6 - [ ( 6 - メトキシピリジン - 3 - イル ) メチル ] ベンゾ [ h ] キナゾリン - 4 ( 3 H ) - オン ;

5 - ( { 3 - [ ( 3 R , 4 S ) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ] - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロベンゾ [ h ] キナゾリン - 6 - イル } メチル ) ピリジン - 2 - カルボニトリル ;

6 - [ ( 6 - エチルピリジン - 3 - イル ) メチル ] - 3 - [ ( 3 R , 4 S ) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ] ベンゾ [ h ] キナゾリン - 4 ( 3 H ) - オン ;

6 - [ ( 6 - アセチルピリジン - 3 - イル ) メチル ] - 3 - [ ( 3 R , 4 S ) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ] ベンゾ [ h ] キナゾリン - 4 ( 3 H ) - オン ;

6 - { [ 6 - ( 1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル ) ピリジン - 3 - イル ] メチル } - 3 - [ ( 3 R , 4 S ) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ] ベンゾ [ h ] キナゾリン - 4 ( 3 H ) - オン ;

3 - [ ( 3 R , 4 S ) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ] - 6 - ( 4 - モルホリン - 4 - イルベンジル ) ベンゾ [ h ] キナゾリン - 4 ( 3 H ) - オン ;

3 - [ ( 3 R , 4 S ) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ] - 6 - { [ 6 - ( 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル ) ピリジン - 3 - イル ] メチル } ベンゾ [ h ] キナゾリン - 4 ( 3 H ) - オン ;

6 - [ ( 6 - クロロ - 1 - オキシドピリジン - 3 - イル ) メチル ] - 3 - [ ( 3 R , 4 S ) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ] ベンゾ [ h ] キナゾリン - 4 ( 3 H ) - オン ;

6 - [ ( 2 - クロロピリジン - 4 - イル ) メチル ] - 3 - [ ( 3 R , 4 S ) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ] ベンゾ [ h ] キナゾリン - 4 ( 3 H ) - オン ;

3 - [ ( 3 R , 4 S ) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ] - 6 - { [ 6 - ( メチルスルホニル ) ピリジン - 3 - イル ] メチル } ベンゾ [ h ] キナゾリン - 4 ( 3 H ) - オン ;

3 - [ ( 3 R , 4 S ) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ] - 6 - { [ 6 - ( メチルスルフィニル ) ピリジン - 3 - イル ] メチル } ベンゾ [ h ] キナゾリン - 4 ( 3 H ) - オン ;

5 - ( { 3 - [ ( 3 R , 4 S ) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ] 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロベンゾ [ h ] キナゾリン - 6 - イル } メチル ) ピリジン - 2 - カルボン酸 ;

5 - ( { 3 - [ ( 3 R , 4 S ) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ] - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロベンゾ [ h ] キナゾリン - 6 - イル } メチル ) - N , N - ジメチルピリジン - 2 - カルボキサミド ;

3 - [ ( 3 R , 4 S ) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ] - 6 - { [ 6 - ( 1 - メトキシ - 1 - メチルエチル ) ピリジン - 3 - イル ] メチル } ベンゾ [

10

20

30

40

50

h] キナゾリン - 4 ( 3 H ) - オン ;

6 - { [ 6 - ( ヒドロキシメチル ) ピリジン - 3 - イル ] メチル } - 3 - [ ( 3 R , 4 S ) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ] ベンゾ [ h ] キナゾリン - 4 ( 3 H ) - オン ;

6 - { [ 6 - ( フルオロメチル ) ピリジン - 3 - イル ] メチル } - 3 - [ ( 3 R , 4 S ) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ] ベンゾ [ h ] キナゾリン - 4 ( 3 H ) - オン ;

6 - { [ 6 - ( ジフルオロメチル ) ピリジン - 3 - イル ] メチル } - 3 - [ ( 3 R , 4 S ) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ] ベンゾ [ h ] キナゾリン - 4 ( 3 H ) - オン ;

6 - [ ( 2 - クロロ - 1 - オキシドピリジン - 4 - イル ) メチル ] - 3 - [ ( 3 R , 4 S ) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ] ベンゾ [ h ] キナゾリン - 4 ( 3 H ) - オン ;

6 - [ ( 2 - フルオロピリジン - 4 - イル ) メチル ] - 3 - [ ( 3 R , 4 S ) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ] ベンゾ [ h ] キナゾリン - 4 ( 3 H ) - オン ;

3 - [ ( 3 R , 4 S ) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ] - 6 - [ ( 2 - メトキシピリジン - 4 - イル ) メチル ] ベンゾ [ h ] キナゾリン - 4 ( 3 H ) - オン ;

6 - [ ( 6 - エチオキシピリジン - 3 - イル ) メチル ] - 3 - [ ( 3 R , 4 S ) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ] ベンゾ [ h ] キナゾリン - 4 ( 3 H ) - オン ;

6 - [ ( 6 - ヒドロキシピリジン - 3 - イル ) メチル ] - 3 - [ ( 3 R , 4 S ) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ] ベンゾ [ h ] キナゾリン - 4 ( 3 H ) - オン ;

6 - { [ ( 6 - ( ジフルオロメトキシ ) ピリジン - 3 - イル ) メチル } - 3 - [ ( 3 R , 4 S ) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ] ベンゾ [ h ] キナゾリン - 4 ( 3 H ) - オン ;

6 - { [ 2 - ( ジフルオロメトキシ ) ピリジン - 4 - イル ] メチル } - 3 - [ ( 3 R , 4 S ) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ] ベンゾ [ h ] キナゾリン - 4 ( 3 H ) - オン ;

6 - [ ( 3 - ブロモ - 1 - メチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 4 - イル ) メチル ] - 3 - [ ( 3 R , 4 S ) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ] ベンゾ [ h ] キナゾリン - 4 ( 3 H ) - オン ;

6 - [ ( 1 - エチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 4 - イル ) メチル ] - 3 - [ ( 3 R , 4 S ) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ] ベンゾ [ h ] キナゾリン - 4 ( 3 H ) - オン ;

6 - [ ( 6 - クロロピリジン - 3 - イル ) メチル ] - 3 - [ ( 3 R , 4 S ) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル ] ベンゾ [ h ] キナゾリン - 4 ( 3 H ) - オン ;

3 - [ ( 3 S , 4 S ) - 4 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル ] - 6 - [ ( 6 - メチル - 2 , 3 - ビピリジン - 5 - イル ) メチル ] ベンゾ [ h ] キナゾリン - 4 ( 3 H ) - オン ;

rac - 6 - [ ( 6 - クロロピリジン - 3 - イル ) メチル ] - 3 - [ ( 3 R , 4 R ) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 4 - イル ] ベンゾ [ h ] キナゾリン - 4 ( 3 H ) - オン ;

rac - 3 - [ ( 3 R , 4 R ) - 1 - アセチル - 3 - ヒドロキシピペリジン - 4 - イル ] - 6 - [ ( 6 - クロロピリジン - 3 - イル ) メチル ] ベンゾ [ h ] キナゾリン - 4 ( 3 H ) - オン ;

6 - [ ( 6 - クロロピリジン - 3 - イル ) メチル ] - 3 - ピペリジン - 4 - イルベンゾ [ h ] キナゾリン - 4 ( 3 H ) - オン、及び薬学的に許容されるその塩。

10

20

30

40

50

## 【0061】

本発明は、式(ⅠⅠ)～(ⅠⅤ)の化合物、又は薬学的に許容されるその塩の治療的有効量を患者に投与することによる、アルツハイマー病、認知障害、統合失調症、疼痛性障害及び睡眠障害のようなM1受容体が関与する疾患又は障害について患者(好ましくはヒト)を治療する方法にも関する。

## 【0062】

本発明は、式(ⅠⅠ)～(ⅠⅤ)の化合物又は薬学的に許容されるその塩を患者に投与することによる、アルツハイマー病、認知障害、統合失調症、疼痛性障害及び睡眠障害のようなM1受容体が関与する疾患又は障害を治療するための、式(ⅠⅠ)～(ⅠⅤ)の化合物の使用にも関する。

10

## 【0063】

本発明は、式(ⅠⅠ)～(ⅠⅤ)の化合物又は薬学的に許容されるその塩と、薬学的に許容される担体とを含む、アルツハイマー病、認知障害、統合失調症、疼痛性障害及び睡眠障害のようなM1受容体が関与する疾患又は障害の患者(好ましくはヒト)における治療のための薬剤又は医薬組成物にも関する。

## 【0064】

本発明は、式(ⅠⅠ)～(ⅠⅤ)の化合物又は薬学的に許容される塩を、薬学的に許容される担体と組み合わせて含む、アルツハイマー病、認知障害、統合失調症、疼痛性障害及び睡眠障害のようなM1受容体が関与する疾患を治療するための薬剤又は医薬組成物の製造方法にも関する。

20

## 【0065】

式(ⅠⅠ)～(ⅠⅤ)のいずれか又はその置換基内に変数が2回以上現れる場合、特に指定しない限り、それらの変数はお互いに非依存的である。

## 【0066】

本明細書で用いられる場合、それ自体又は他の置換基の一部としての「アルキル」なる用語は、指定された炭素原子数を有する、飽和の直鎖又は分岐鎖炭化水素ラジカルを意味する(例えば、 $C_{1-10}$ アルキルは1～10個の炭素原子を有するアルキル基を意味する)。本発明において用いられる好ましいアルキル基は、1～6個の原子を有する $C_{1-6}$ アルキル基である。具体的なアルキル基には、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル等が含まれる。 $C_0$ アルキルは結合を意味する。

30

## 【0067】

本明細書で用いられる場合、それ自体又は他の置換基の一部としての「アルケニル」なる用語は、1個の炭素-炭素二重結合及び指定された炭素原子数を有する、直鎖又は分岐鎖炭化水素ラジカルを意味する(例えば、 $C_{2-10}$ アルケニルは、2～10個の炭素原子を有するアルケニル基を意味する)。本明細書において用いられる好ましいアルケニル基は、2～6個の炭素原子を有する $C_{2-6}$ アルケニルである。具体的なアルケニル基には、エテニル及びプロベニル基が含まれる。

## 【0068】

本明細書で用いられる場合、それ自体又は他の置換基の一部としての「シクロアルキル」なる用語は、指定された炭素原子数を有する飽和環状炭化水素ラジカルを意味する(例えば、 $C_{3-12}$ シクロアルキルは、3～12個の炭素原子を有するシクロアルキル基を意味する)。本明細書で用いられる場合、シクロアルキルなる用語には、単環式、二環式及び三環式飽和炭素環、スピロ環並びに架橋及び縮合炭素環が含まれる。

40

## 【0069】

本発明において用いられる好ましいシクロアルキルは、3～8個の炭素原子を有する、単環式 $C_{3-8}$ シクロアルキル基である。具体的な単環式シクロアルキル基には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等が含まれる。具体的な架橋シクロアルキル基には、アダマンチル及びノルボルニルが含まれる。具体的な縮合シクロアルキル基には、デカヒドロナフタレンが含まれる。

50

## 【 0 0 7 0 】

本明細書で用いられる場合、それ自体又は他の置換基の一部としての「アリール」なる用語は、芳香族環状炭化水素ラジカルを意味する。好ましいアリール基は、6～10個の炭素原子を有する。「アリール」なる用語には、多環系及び単環系が含まれる。本発明において用いられる好ましいアリール基には、フェニル及びナフチルが含まれる。

## 【 0 0 7 1 】

「アリール」なる用語には、部分的に芳香族の（すなわち、縮合環の1つが芳香族であり、他が非芳香族である）縮合環式炭化水素環も含まれる。部分的に芳香族である具体的なアリール基はインダニルである。

## 【 0 0 7 2 】

本明細書で用いられる場合、それ自体又は他の置換基の一部としての「ヘテロアリール」なる用語は、C、N、N→O、O及びSから選択される5～12個の環原子を有し、少なくとも1個の環ヘテロ原子がO、N、N→O又はSであり、少なくとも1個の構成環が芳香族である単環式又は多環式基を意味する。本発明において用いられる具体的なヘテロアリール基には、カルバゾイル、カルボリニル、クロメニル、シンノリニル、フラニル、ベンゾフラニル、ベンゾフラザニル、イソベンゾフラニル、イミダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾイミダゾロニル、インダゾリル、インドリル、イソインドリル、インドリニル、インドラジニル、インジニル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、ベンゾオキサゾリル、イソオキサゾリル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリル、ベンゾピラゾリル、ピリダジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリル、キノリル、イソキノリル、テトラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、チエニル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、キノキサリニル、トリアジニル及びトリアゾリル、及びそのN-オキシドが含まれる。

## 【 0 0 7 3 】

ヘテロアリール基のサブグループは5個の環原子を有し、該環原子は、C、N、N→O又はSから選択され、ここで、1又は2個の環原子がN、N→O又はSである。この実施態様の具体的なヘテロアリール基は、イミダゾリル、ピラゾリル及びチアゾリルである。

## 【 0 0 7 4 】

ヘテロアリール基の他のサブグループは6個の環原子を有し、該環原子は、C、N及びN→Oから選択され、ここで、1又は2個の環原子がN又はN→Oである。この実施態様の具体的なヘテロアリール基は、ピリジル、ピリジル-N-オキシド及びピリミジニルである。

## 【 0 0 7 5 】

ヘテロアリール基の他のサブグループは9又は10個の環原子を有し、該環原子は、C、N、N→O及びSから選択され、ここで、1又は2個の環原子がN、N→O又はSである。この実施態様の具体的なヘテロアリール基は、キノリン、ベンゾチアゾール、ジオキサソロピリジン、ベンゾチアジアゾール、イミダゾピリジン、ピロロピリジン及びジヒドロピロロピリジンである。

## 【 0 0 7 6 】

「ヘテロアリール」なる用語には、部分的に芳香族である（すなわち、縮合環の1つが芳香族であり、他が非芳香族である）、縮合環式ヘテロシクリル環も含まれる。部分的に芳香族の具体的なヘテロアリール基はベンゾジオキサールである。

## 【 0 0 7 7 】

本明細書で定義されるヘテロアリール基が置換されている場合、置換基は、置換を可能にする原子価を有する、ヘテロアリール基の環炭素原子又は環ヘテロ原子（すなわち、窒素、酸素又は硫黄）と結合し得る。好ましくは、置換基は環炭素原子と結合する。同様に、ヘテロアリール基が本明細書において置換基として定義されている場合、結合点はヘテロアリール基の環炭素原子に又は結合を可能にする価数を有する環ヘテロ原子（すなわち、窒素、酸素又は硫黄）上にあり得る。好ましくは、結合は環炭素原子にある。

## 【 0 0 7 8 】

本明細書で用いられる場合、「ハロ」又は「ハロゲン」なる用語には、フルオロ、クロロ、ブロモ及びヨードが含まれる。

## 【 0 0 7 9 】

本発明の化合物は、1個以上の不斉中心を有する場合がある。不斉中心を有する化合物により鏡像異性体（光学異性体）、ジアステレオマー（立体配置異性体）又はその両方が生じ、混合物における全ての可能な鏡像異性体及びジアステレオマー、並びに純粋な又は部分的に精製されている化合物は、本発明の範囲内に含まれることが意図される。本発明は、式（Ⅰ）～（Ⅴ）の化合物の全てのこのような異性体を包含することを意味する。

## 【 0 0 8 0 】

式（Ⅰ）～（Ⅴ）は、特定の位置における明確な立体化学なしで前記に示されている。本発明は、式（Ⅰ）～（Ⅴ）の全ての立体異性体及び薬学的に許容されるその塩を含む。

## 【 0 0 8 1 】

鏡像異性体的又はジアステレオマー的に富む化合物の独立的合成又はそのクロマトグラフ分離は、本明細書に開示されている方法の適切な修飾により当該技術分野で公知なように実施することができる。それらの絶対立体化学は、結晶性生成物又は必要に応じて公知の絶対立体配置の不斉中心を含む試薬を用いて誘導体化される結晶性中間体のX-線結晶学により決定することができる。

## 【 0 0 8 2 】

所望であれば、化合物のラセミ混合物は、個々の鏡像異性体又はジアステレオマーが単離されるように分離することができる。分離は、当該技術分野で周知の方法により、例えば、化合物のラセミ混合物を鏡像異性体的に純粋な化合物とカップリングしてジアステレオマー混合物を生成し、次いで標準的方法、例えば、分別結晶又はクロマトグラフィーにより個々のジアステレオマーを分離することで実施できる。カップリング反応は、鏡像異性体的に純粋な酸又は塩基を用いる塩の生成である場合がある。次いで、ジアステレオマー誘導体は、付加したキラル残基を切断することにより純粋な鏡像異性体に変換され得る。これらの化合物のラセミ混合物は、キラル固定相を用いるクロマトグラフ方法によっても直接分離することができ、この方法は当該技術分野で周知である。

## 【 0 0 8 3 】

また、化合物の任意の鏡像異性体又はジアステレオマーは、当該技術分野において周知の方法により、周知の立体配置の光学的に純粋な出発原料又は試薬を用いて立体選択的合成により得ることができる。

## 【 0 0 8 4 】

式Ⅰの化合物において、原子は自然の同位体存在度を示し、又は1個以上の原子が同じ原子番号を有するが、自然において優性に見られる原子質量又は質量数とは異なる原子質量又は質量数を有する特定の同位体について人為的に濃縮されている場合がある。本発明は、一般式Ⅰの化合物の全ての適切な同位体変形形態を含むことが意図される。例えば、水素（H）の異なる同位体型はプロチウム（<sup>1</sup>H）及びジウテリウム（<sup>2</sup>H）を含む。プロチウムは、天然に見られる優性な水素同位体である。ジウテリウムの濃縮は、特定の治療的利点、例えば、インビボにおける半減期の増大又は投与要求量の減少をもたらすことができ、又は生物学的試料の特徴付けのための基準として有用な化合物を提供し得る。一般式Ⅰにおける同位体的に濃縮された化合物は、適切な同位体的に濃縮された試薬及び/又は中間体を用い、当業者に周知の従来の方法により又は本明細書のスキーム及び実施例に開示された方法により過度な実験なしで調製することができる。

## 【 0 0 8 5 】

本発明の化合物は、以下の反応スキームに従い調製することができ、又は試薬及び通常の合成手段から容易に入手できる出発原料を用いて誘導され、変数は前記で定義された通りである。有機合成の分野における当業者に公知な変形を用いることも可能であるが、詳細には言及しない。

## 【 0 0 8 6 】

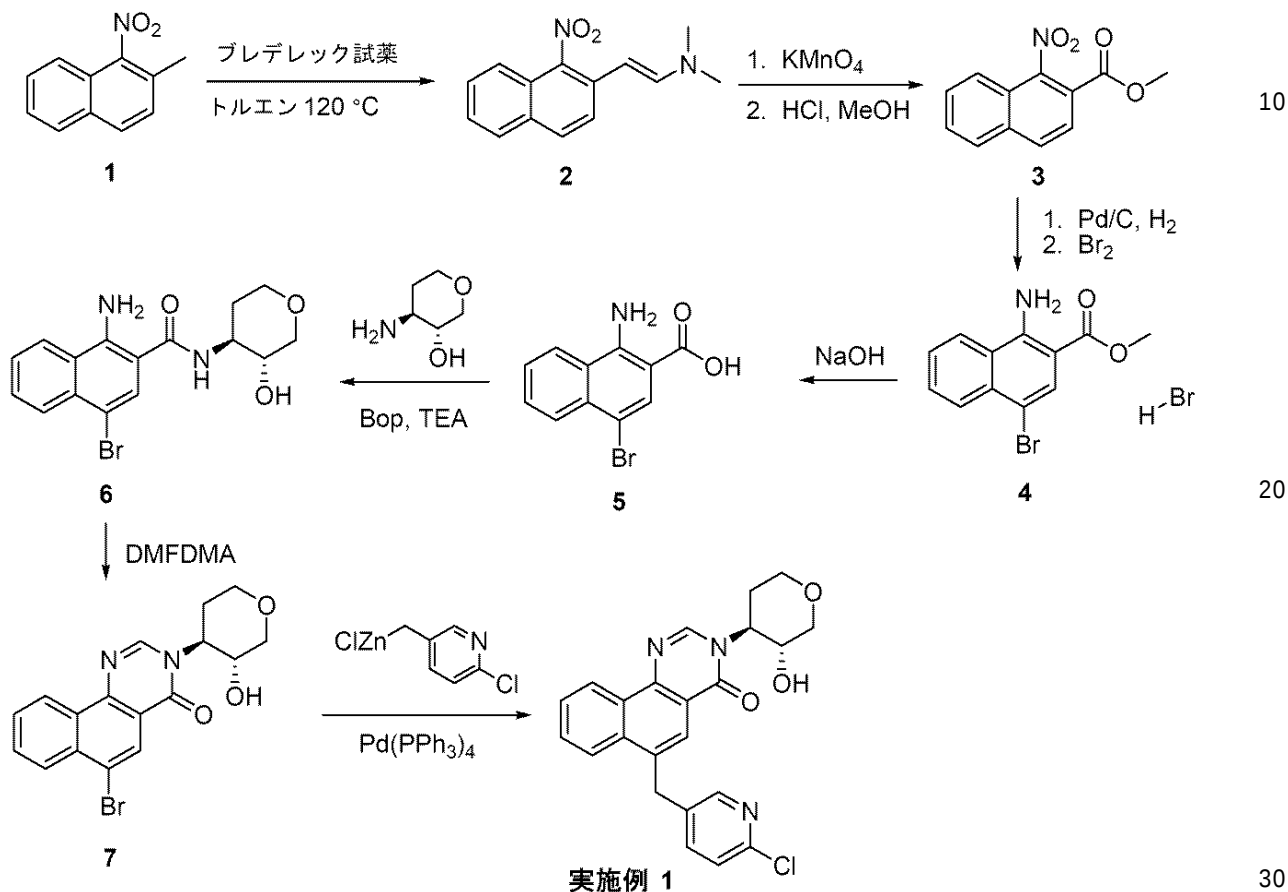
本発明は、本発明の化合物に調製における中間体として有用な化合物の合成方法をも提供する。

## 【 0 0 8 7 】

## スキーム 1

## 【 0 0 8 8 】

## 【 化 8 】



## 【 0 0 8 9 】

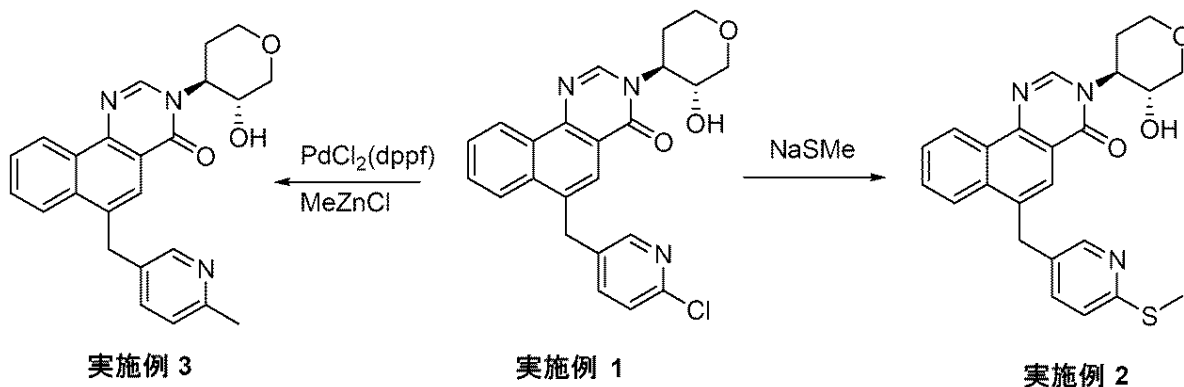
一般的な合成をスキーム 1 に示す。2 - メチル - 1 - ニトロナフタレン 1 をブレデレック試薬で処理し、化合物 2 を得る。2 を、過マンガン酸カリウムのような試薬で酸化し、次いで HCl を飽和した無水メタノールを用いてエステル化し、エステル 3 を得る。水素雰囲気下、パラジウムカーボンのような触媒によりニトロ基を還元し、次いで臭素を用いて臭素化し、4 を得る。水酸化ナトリウムのような塩基を用いて 4 を加水分解し、酸 5 を得る。BOP (ベンゾトリアゾリルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスファート) のようなカップリング試薬を用い、(3R, 4S) - 4 - アミノテトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - オールとアミド結合を形成し、6 を得る。6 のベンゾキナゾリノン 7 への環化は、ジメチルホルムアミドジメチルアセタールにより介在される。最後に、THF のような溶媒中、パラジウムテトラキストリフェニルホスフィンのような触媒を用いた適切な亜鉛試薬により 7 を根岸カップリングし、実施例 1 を得る。

## 【 0 0 9 0 】

## スキーム 2

## 【 0 0 9 1 】

## 【化 9】



10

## 【0092】

スキーム 2 に示すように、実施例 1 は、多くの他の実施例に変換することができる。高温下、DMSO 又は DMF のような溶媒中、クロリドをナトリウムチオメトキシドのような求核試薬で置換し、実施例 2 を得る。THF のような適切な溶媒中、パラジウムのような触媒を用い、メチル亜鉛クロリドのような有機金属により、実施例 1 を遷移金属介在クロスカップリング (transition metal mediated cross-coupling) し、実施例 3 を得る。ボロン酸、ボロン酸エステル、ホウフッ化カリウム塩及び必ず試薬のような多くの他の有機金属を使用してもよい。

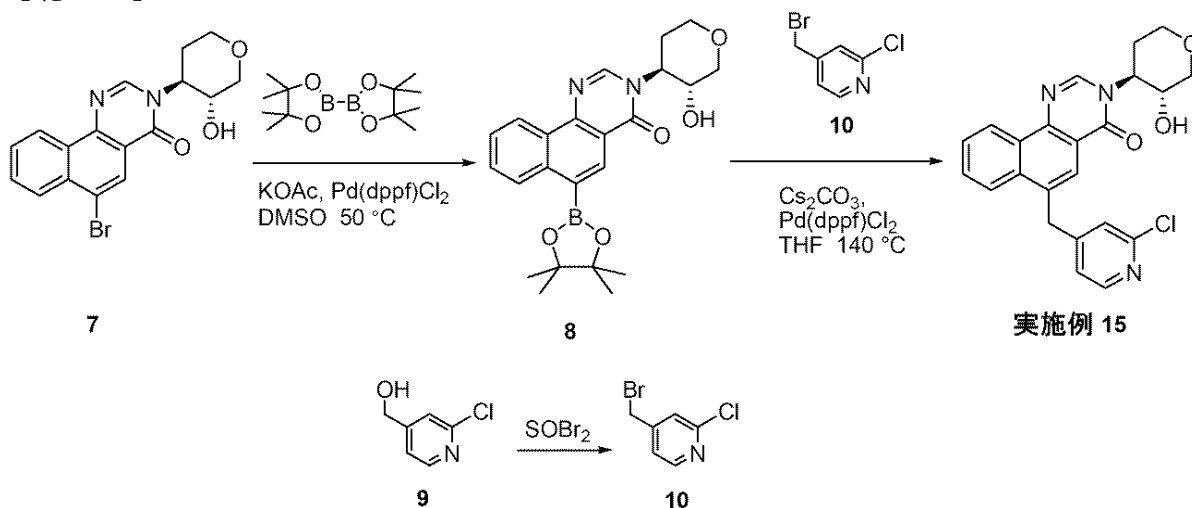
20

## 【0093】

スキーム 3

## 【0094】

## 【化 10】



30

## 【0095】

スキーム 3 において、DMSO のような溶媒中、パラジウムのような触媒、酢酸カリウムのような塩基を用い、ピナコールジボロンエステルにより、中間体 7 をボロン酸エステル 8 に変換することができる。THF のような溶媒中、パラジウムのような触媒、炭酸セシウムのような塩基を用い、8 を臭化物 10 とクロスカップリングし、実施例 15 を得る。臭化物 10 は、ジクロロメタンのような溶媒中、臭化チオニルのような試薬を用い、アルコール 9 から製造することができる。

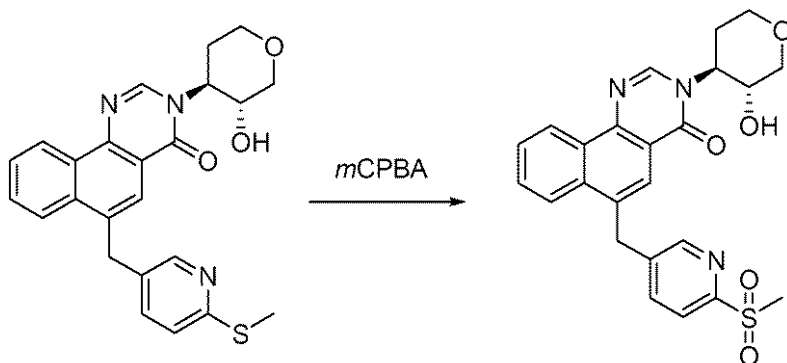
40

## 【0096】

スキーム 4

## 【0097】

## 【化 1 1】



実施例 2

実施例 16

## 【 0 0 9 8】

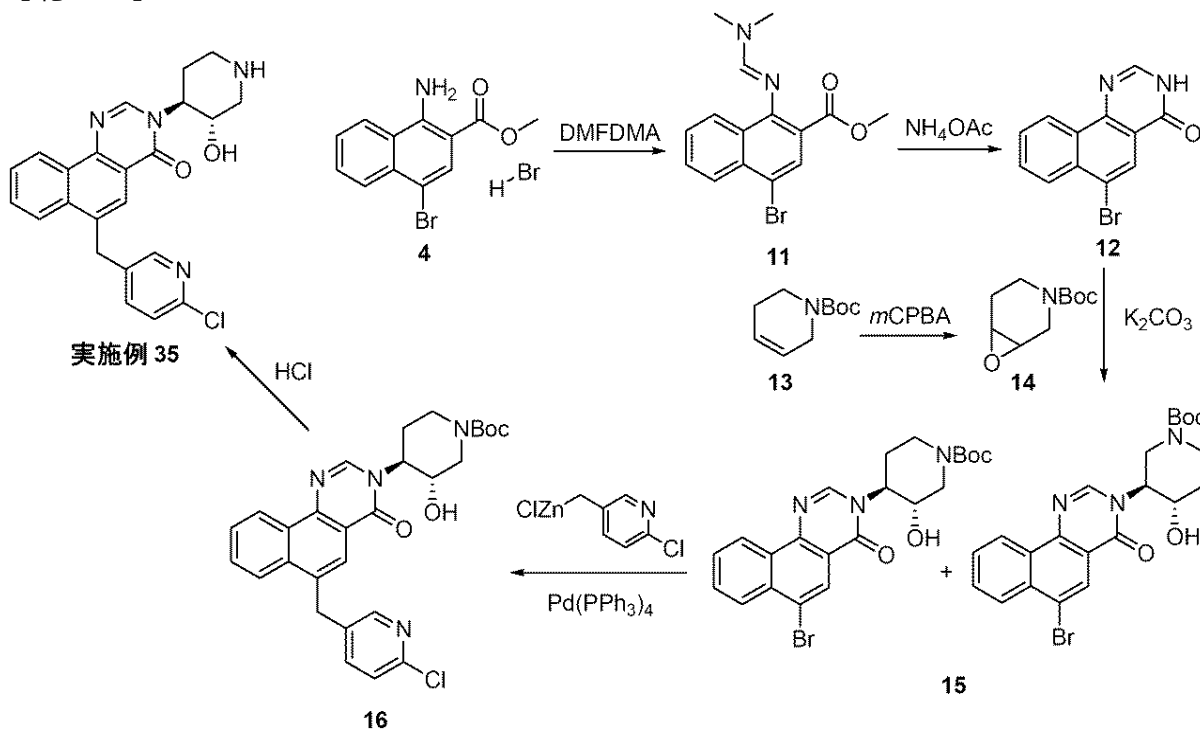
更に、生成物を他の実施例に変換することができる。スキーム 4 に示すように、メタクロロペルオキシ安息香酸のような酸化剤を用いて実施例 2 を酸化し、実施例 16 を得る。

## 【 0 0 9 9】

スキーム 5

## 【 0 1 0 0】

## 【化 1 2】



実施例 35

16

15

## 【 0 1 0 1】

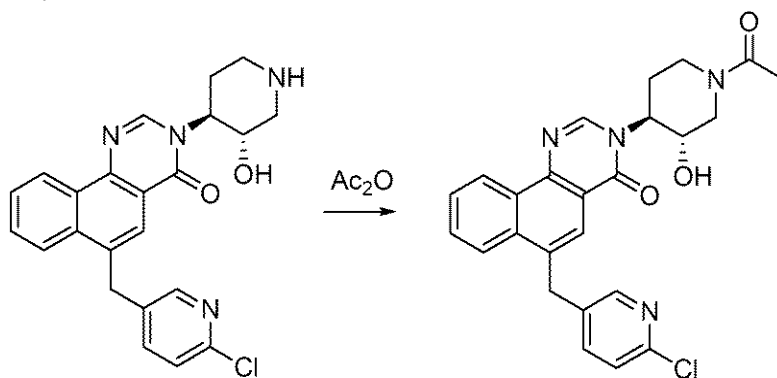
スキーム 5 において、臭化物 4 をジメチルホルムアミドジメチルアセタールで処理し、11 を得ることができる。酢酸中、酢酸アンモニウムのようなアンモニウム源と一緒に 11 を加熱し、ベンゾキナゾリノン 12 を得る。炭酸カリウムのような塩基及び DMF のような溶媒の存在下、12 をエポキシド 14 と反応させ、位置異性体の混合物として 15 を得、これは分離することができる。実施例 1 に記載したようにしてクロスカップリングし、16 を得る。tert-ブトキシカルボニル基の除去は、ジオキサンのような溶媒中、HCl のような酸を用いて介在し、実施例 35 を得ることができる。

## 【 0 1 0 2】

スキーム 6

## 【 0 1 0 3】

## 【化 13】



実施例 35

実施例 36

10

## 【0104】

実施例 35 は、ピペリジン環を通して更に化学的に官能化することができる。例えば、ジクロロメタンのような溶媒中、トリエチルアミンのような塩基の存在下、無水酢酸のような試薬を用いてアシル化を実施し、実施例 36 を得ることができる。

## 【0105】

前記任意の合成順序の間、関連する任意の分子の感受性基又は反応基を保護することが必要であるか又は望ましい。これは、Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J. F. W. McOmie, Plenum Press, 1973, 及び T. W. Greene & P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1999 に開示されているような、通常の保護基を用いて実施することができる。保護基は、当該技術分野から公知の方法を用いて、続いて起こる好都合な工程で除去することができる。

20

## 【0106】

「実質的に純粋」なる用語は、単離物質が当該技術分野において公知の分析技術によるアッセイにより、少なくとも 90 % の純度、好ましくは 95 % の純度、更に好ましくは 99 % の純度であることを意味する。

30

## 【0107】

本明細書で用いられる場合、「ムスカリン性 M1 受容体」なる用語は、G タンパク質共役受容体のスーパーファミリーに由来するムスカリン性アセチルコリン受容体の 5 種のサブタイプの 1 種を意味する。ムスカリン性受容体のファミリーは、例えば Pharmacol. Ther., 1993, 58: 319 - 379; Eur. J. Pharmacol., 1996, 295: 93 - 102 及び Mol. Pharmacol., 2002, 61: 1297 - 1302 に開示されている。ムスカリン性受容体は、1 種以上のアロステリック部位を含み、一次結合又はオルソステリック部位に結合するムスカリン性リガンドとのアフィニティを変更し得ることが知られている。例えば、S. Lazareno et al, Mol. Pharmacol., 2002, 62: 6, 1491 - 1505 を参照されたい。

40

## 【0108】

本明細書で用いられる場合、「ポジティブアロステリックモジュレータ」及び「アロステリック増強剤」なる用語は、置換可能に用いられ、受容体のアロステリック部位と相互作用して一次結合部位を活性化するリガンドを意味する。本発明の化合物は、ムスカリン性 M1 受容体のポジティブアロステリックモジュレータである。例えば、モジュレーター又は増強剤は、動物、特にヒトにおけるムスカリン性 M1 受容体のオルソステリック部位で内因性リガンド（例えば、アセチルコリン又はキサノメリン）により生ずる応答を直接又は間接的に増大させ得る。

## 【0109】

50

アロステリック受容体部位におけるリガンドの作用は、当業者に公知のように「アロステリック三元複合体モデル」に従っても理解され得る。アロステリック三元複合体モデルは、ムスカリン性受容体のファミリーに関連してBirdsall et al, Life Sciences, 2001, 68: 2517-2524に開示されている。アロステリック結合部位の役割に関する一般的記載については、Christopoulos, Nature Reviews: Drug Discovery, 2002, 1: 198-210を参照されたい。

#### 【0110】

本発明の化合物は、ムスカリン性M1受容体のオルソステリックアセチルコリン部位とは異なるアロステリック結合部位に結合し、それによりM1受容体のオルソステリック部位における内因性リガンドアセチルコリンにより生ずる応答を増大させると考えられる。また、本発明の化合物はムスカリン性M1受容体のキサノメリン部位とは異なるアロステリック部位に結合し、それによりM1受容体のオルソステリック部位における内因性リガンドキサノメリンにより生ずる応答を増大させるとも考えられる。

#### 【0111】

「薬学的に許容される塩」なる用語は、無機又は有機の塩基並びに無機又は有機の酸を含む薬学的に許容される非毒性の塩基又は酸から調製される塩を意味する。本発明の化合物は、遊離塩基形態の化合物中に存在する酸官能基の数に応じてモノ、ジ又はトリ塩であり得る。遊離塩基、及び無機塩基から誘導される塩には、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅、第二鉄、第一鉄、リチウム、マグネシウム、第二マンガン塩、第一マンガン塩、カリウム、ナトリウム、亜鉛等が含まれる。

#### 【0112】

固体形態の塩は2種以上の結晶構造で存在し得、水和物の形態もとり得る。薬学的に許容される有機非毒性塩基から誘導される塩には、第1級、第2級及び第3級アミン、天然に存在する置換アミンを含む置換アミン、環状アミン及び塩基性イオン交換樹脂、例えばアルギニン、ペタイン、カフェイン、コリン、N, N'-ジベンジルエチレン-ジアミン、ジエチルアミン、2-ジエチルアミノエタノール、2-ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N-エチルモルホリン、N-エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、リジン、メチルグルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン、テオブロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、トロメタミン等の塩が含まれる。

#### 【0113】

本発明の化合物が塩基性の場合、塩は無機酸及び有機酸を含む薬学的に許容される非毒性酸から調製され得る。前記酸には、酢酸、トリフルオロ酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、クエン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコン酸、グルタミン酸、臭化水素酸、塩酸、イセチオン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ムコ酸、硝酸、パモ酸、パントテン酸、リン酸、コハク酸、硫酸、酒石酸、パラ-トルエンスルホン酸等が含まれる。

#### 【0114】

本発明は、有効量の本明細書中に開示される式(I)~(III)の化合物を投与することを含む、前記活性を必要とする患者又は被験者(例えば、哺乳動物)におけるM1アロステリックモジュレータとしての前記化合物の使用に関する。ヒトに加えて、各種の他の哺乳動物が本発明の方法に従って治療され得る。

#### 【0115】

本発明の化合物はアルツハイマー病の治療又は回復において有用である。本発明の化合物は、ムスカリン性M1受容体により介在される他の疾患、例えば、統合失調症、睡眠障害、疼痛障害(急性疼痛、炎症性疼痛及び神経障害性疼痛を含む)及び認知障害(軽度認知障害を含む)の治療又は回復においても有用であり得る。本発明の化合物により治療され得る他の症状には、パーキンソン病、肺性高血圧、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、喘

息、尿失禁、緑内障、統合失調症、21トリソミー（ダウン症候群）、脳アミロイドアンギオパチー、退行性認知症、オランダ型アミロイドーシスを伴う遺伝性大脳出血（HCHWA-D）、クロイツフェルト・ヤコブ疾患、プリオン病、筋萎縮性側索硬化症、進行性核上性麻痺、頭部外傷、卒中、膵炎、封入体筋炎、他の末梢アミロイドーシス、糖尿病、自閉症及びアテローム性動脈硬化症が含まれる。

【0116】

好ましい実施態様においては、本発明の化合物はアルツハイマー病、認知障害、統合失調症、疼痛障害及び睡眠障害の治療において有用である。例えば、本発明の化合物は、アルツハイマー型認知症を予防するため、アルツハイマー型の早期、中期又は後期認知症を治療するために有用であり得る。

10

【0117】

本発明の化合物が有用であり得る潜在的統合失調症病状又は疾患には、以下の病状又は疾患：統合失調症（妄想型、解体型、緊張型又は未分化型）を含む統合失調症又は精神病、統合失調症様障害、統合失調性感情障害、妄想性障害、短時間の精神障害、共通精神障害、一般病状による精神障害及び物質誘発性又は薬剤（フェンシクリジン、ケタニン及び他の解離性麻酔薬、アンフェタミン及び他の覚醒剤、及びコカイン）誘発性精神障害、情動障害と関連する精神病、短時間の反応性精神病、統合失調性精神病、統合失調症又は統合失調症型人格障害のような「統合失調症スペクトラム」障害、又は統合失調症及び他の精神病のポジティブ及びネガティブな症状をいずれも含む精神病と関連する病気（大うつ、躁うつ病（双極性）、アルツハイマー病及び心的外傷後ストレス症候群等）；認知症を含む認知障害（アルツハイマー病、虚血、多発梗塞性痴呆、外傷、血管の問題又は脳卒中、HIV疾患、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、ピック病、クロイツフェルト・ヤコブ病、周生期低酸素症、他の一般的病状又は薬物乱用と関連する）；精神錯乱、健忘障害又は加齢による認知低下、の1種以上が含まれる。

20

【0118】

他の具体的な実施態様においては、本発明は、本発明の化合物の有効量を、治療を必要とする患者に投与することを含む、統合失調症又は精神病の治療方法を提供する。特定の統合失調症又は精神病の症状は、妄想型、解体型、緊張型又は未分化型統合失調症及び物質誘発性精神障害である。現在、精神障害診断統計便覧の第4版改訂版（DSM-IV-TR）（2000年、米国精神医学会、ワシントンDC）は、妄想型、解体型、緊張型又は未分化型統合失調症及び物質誘発性精神病性障害を含む診断ツールを提供している。本明細書で用いられる場合、「統合失調症又は精神病」なる用語は、DSM-IV-TRに記載のように、それらの精神障害の治療を含む。当業者は、精神障害のための他の命名法、疾病分類学及び分類体系があり、これらのシステムが医学及び科学的進歩とともに進化することを理解するであろう。従って、「統合失調症又は精神病」なる用語は、他の診断源に記載される類似の障害を含むことを意図している。

30

【0119】

本発明の化合物の併用剤の例には、統合失調症の治療のための薬剤との併用、例えば、鎮静剤、睡眠薬、抗不安薬、抗精神病薬、抗不安薬、シクロピロロン、イミダゾピリジン、ピラゾロピリミジン、マイナートランキライザー、メラトニンアゴニスト及びアンタゴニスト、メラトニン性物質、ベンゾジアゼピン、バルビツール酸塩、5HT-2アンタゴニスト等、例えば、アジナゾラム、アロバルピタール、アロニミド、アイプラゾラム、アミスルブリド、アミトリプチリン、アモバルピタール、アモキサピン、アリピプラゾール、ベンタゼパム、ベンゾクタミン、プロチゾラム、プロピオン、ブスピロン（buspirone）、ブタバルピタール、ブタルピタール、カブリド、カルボクロラル、クロラルベタイン、抱水クロラル、クロミプラミン、クロナゼパム、クロペリドン、クロラゼパート、クロルジアゼポキシド、クロラゼパ酸、クロルプロマジン、クロザピン、シプラゼパム、デシプラミン、デスクラモール、ジアゼパム、ジクロラルフェナゾン、ジバルプロエックス、ジフェンヒドラミン、ドキセピン、エスタゾラム、エスクロルピノール、エトミデート、フェノバム、フルニトラゼパム、フルベンチキソール、フルフェナ

40

50

ジン、フルラゼパム、フルボキサミン、フルオキセチン、フォサゼパム、グルテチミド、ハラゼパム、ハロペリドール、ヒドロキシジン、イミプラミン、リチウム、ロラゼパム、ロルメタゼパム、マプロチリン、メクロクアロン、メラトニン、メホバルピタール、メプロバメート、メタクアロン、ミダフルル、ミダゾラム、ネファゾドン、ニソバメート、ニトラゼパム、ノルトリプチリン、オランザピン、オキサゼパム、パラアルデヒド、パロキセチン、ペントバルピタール、ペルラピン、ペルフェナジン、フェネルジン、フェノバルピタール、プラゼパム、プロメタジン、プロボフォル、プロトリプチリン、クアゼパム、クエチアピン、レクラゼパム、リスペリドン、ロレタミド、セコバルピタール、セルトラリン、スプロエロン (suproelone)、テマゼパム、チオリダジン、チオチキセン、トラカゾレート、トランシルプロミン、トラゾドン、トリアゾラム、トレピパム、トリセタミド、トリクロホス、トリフルオペラジン、トリメトジン、トリミプラミン、ウルダゼパム、ベンラファキシン、ザレプロン、ジブラシドン、ゾラゼパム、ゾルピデム及びそれらの塩と並びにそれらの併用等の併用剤が含まれ、又は本発明の化合物は、光線療法若しくは電気刺激のような物理的方法の使用と組み合わせて投与することができる。

#### 【0120】

他の実施態様においては、本発明の化合物は、レボドパ（カルビドパ又はベンセラジドのような選択的脳外デカルボキシラーゼ阻害剤を含むか又は含まない）、ビペリデン（場合により、その塩酸塩又は乳酸塩として）及びトリヘキシフェニジル（ベンズヘキソール）塩酸塩のような抗コリン作用薬、エンタカボンのようなCOMT阻害剤、MOA-B阻害剤、抗酸化剤、A<sub>2</sub>aアデノシン受容体アンタゴニスト、コリン作動性アゴニスト、NMDA受容体アンタゴニスト、セロトニン受容体アンタゴニスト及びドーパミン受容体アゴニスト、例えばアレンテモール、プロモクリプチン、フェノルドパム、リスリド、ナキサゴリド、ペルゴリド及びプラミペキサールと組み合わせて投与することができる。ドーパミンアゴニストが、薬学的に許容される塩の形態、例えばアレンテモール臭化水素酸塩、プロモクリプチンメシレート、フェノルドパムメシレート、ナキサゴリド塩酸塩、ペルゴリドメシレートであってもよいことが理解されるであろう。

#### 【0121】

他の実施態様においては、本発明の化合物は、神経遮断薬のフェノチアジン、チオキサンテン、ヘテロシクリルジベンゾアゼピン、ブチロフェノン、ジフェニルブチルピペリジン及びインドロン類に由来する化合物と併用して使用することができる。フェノチアジン類の適切な例には、クロルプロマジン、メソリダジン、チオリダジン、アセトフェナジン、フルフェナジン、ペルフェナジン及びトリフルオペラジンが含まれる。チオキサンテン類の適切な具体例にはクロルプロチキセン及びチオチキセンが含まれる。ジベンゾアゼピンの具体例はクロザピンである。ブチロフェノンの具体例はハロペリドールである。ジフェニルブチルピペリジンの具体例はピモジドである。インドロンの具体例はモリンドロンである。他の神経遮断薬には、ロキサピン、スルピリド及びリスペリドンが含まれる。本発明の化合物と併用される場合、神経遮断薬は薬学的に許容される塩の形態、例えば、塩酸クロルプロマジン、ベシル酸メソリダジン、塩酸チオリダジン、マレイン酸アセトフェナジン、塩酸フルフェナジン、エナント酸 (enanthate) フルロフェナジン、デカン酸フルフェナジン、塩酸トリフルオペラジン、塩酸チオチキセン、デカン酸ハロペリドール、コハク酸ロキサピン及び塩酸モリンドロンであってもよいことが理解される。ペルフェナジン、クロルプロチキセン、クロザピン、ハロペリドール、ピモジド及びリスペリドンは、通常は非塩形態で用いられる。従って、本発明の化合物は、アセトフェナジン、アレンテモール、アリピプラゾール、アミスルピリド (amisulpride)、ベンズヘキソール、プロモクリプチン、ビペリデン、クロルプロマジン、クロルプロチキセン、クロザピン、ジアゼパム、フェノルドパム、フルフェナジン、ハロペリドール、レボドパ、ベンセラジドを含むレボドパ、カルビドパを含むレボドパ、リスリド、ロキサピン、メソリダジン、モリンドロン、ナキサゴリド、オランザピン、ペルゴリド、ペルフェナジン、ピモジド、プラミペキサール、クエンチアピン、リスペリドン、スルピリド、テトラベナジン、フリヘキシフェニジル、チオリダジン、チオチキセン、トリフルオペラジン又は

ジブラシドンと併用することができる。

【0122】

本発明の化合物が有用であり得る潜在的睡眠状態又は障害には、睡眠の質の強化；睡眠の質の向上；睡眠維持の増大；被験者が眠っている時間を被験者が眠ろうと試みた時間で割って計算される値の上昇；睡眠の潜伏又は開始の減少（寝入るのにかかる時間）；寝入り難さの減少；睡眠連続性の増加；睡眠中に覚醒する回数の減少；夜間覚醒の減少；寝始めた後覚醒するまでの時間の減少；全睡眠量の増加；睡眠の細分化の減少；REM睡眠発作のタイミング、頻度又は期間の変化；徐波睡眠（すなわち、ステージ3又は4）睡眠発作のタイミング、頻度及び期間の変化；ステージ2睡眠の量及び%の増加；徐波睡眠の促進；睡眠中のEEG-デルタ活性の強化；昼間機敏さの増加；昼間傾眠の減少；過度の昼間眠気の治療又は抑制；不眠；過眠症；ナルコレプシー；睡眠の中断；睡眠時無呼吸；覚醒；夜間ミオクローヌス；REM睡眠中断；時差ぼけ；交替勤務者の睡眠障害；睡眠異常；夜鷹症；うつ病、情緒／気分障害並びに夢遊病及び夜尿症に関連する不眠、並びに老化に伴う睡眠障害；アルツハイマーの日没症候群；概日リズムに関連する症状並びに時間帯を横切る旅行及び交替勤務のローテーションスケジュールに関連する精神的及び肉体的障害；副作用としてREM睡眠を減少させる薬物に起因する症状；非元気回復睡眠及び筋肉痛により発現される症候群又は睡眠中の呼吸異常に関連する睡眠時無呼吸及び睡眠の質の低下により生ずる症状が含まれる。

10

【0123】

本発明の化合物が有用であり得る疼痛障害には、神経障害性疼痛（例えば、帯状疱疹後神経痛、神経損傷、「ジニア」（例：陰部神経痛）、幻肢痛、根引き抜き損傷、有痛性糖尿病性ニューロパシー、有痛性外傷モノニューロパシー、有痛性多発性ニューロパシー）；（可能性として中枢神経系の任意のレベルの病巣に起因する）中枢痛症候群；術後痛症候群（例えば、乳房切除術後症候群、開胸術後症候群、断端痛）；骨及び関節痛（変形性関節症）、反復運動痛、歯痛、癌痛、筋筋膜痛（筋肉損傷、線維筋痛）；術中痛（一般手術、婦人科手術）、慢性痛、月経困難症、並びに狭心症に関連する疼痛及び異なる起源の炎症性疼痛（例えば、変形性関節症、関節リウマチ、リウマチ性疾患、腱鞘炎及び痛風）、頭痛、偏頭痛及び群発頭痛、頭痛、一次痛覚過敏、二次痛覚過敏、一次アロディニア、二次アロディニア又は中枢感作に起因する他の疼痛が含まれる。

20

【0124】

本発明の化合物はジスキネジアを治療又は予防するためにも用いることができる。更に、本発明の化合物は疼痛のオピオイド治療に対する耐性及び／又は依存性を低下させるため、及び例えばアルコール、オピオイド及びコカインの禁断症状を治療するために用いることができる。

30

【0125】

本発明の化合物が投与される被験者又は患者は、通常、M1アロステリックモジュレーションを望んでいる男性又は女性のヒトであるが、前述の障害の治療が所望される他の哺乳動物、例えばイヌ、ネコ、マウス、ラット、ウシ、ウマ、ヒツジ、家兎、サル、チンパンジー又は他の類人猿又は霊長類も含まれ得る。

【0126】

本発明の化合物は、本発明の化合物が有用である疾患又は病状の治療において1種以上の他の薬物と併用することができる、このような併用は、いずれかの薬物の単独よりも、より安全であり又はより有効である。更に、本発明の化合物は、本発明の化合物の副作用又は毒性の危険性を治療、予防、抑制、回復又は軽減させる他の薬物の1種以上と併用することができる。前述の他の薬物は、当該薬物について一般的に用いられている経路及び量で本発明の化合物と同時に又は順次に投与され得る。従って、本発明の医薬組成物には、本発明の化合物に加えて1種以上の他の活性成分を含むものが含まれる。配合剤は、単位投与形態の配合品の一部として又は1種以上の追加の薬物を治療投与レジメの一部として別個の剤形で投与するキット又は治療プロトコルとして投与され得る。

40

【0127】

50

本発明の化合物の併用剤の例には、抗アルツハイマー病薬、例えばベータ - セクレターゼ阻害剤；アルファ7ニコチンアゴニスト；ADAM10リガンド又は活性化因子；ガンマ - セクレターゼ阻害剤；ガンマセクレターゼモジュレーター；タウリン酸化阻害剤；グリシン輸送阻害剤；LXR $\beta$ アゴニスト；ApoE4立体配座モジュレーター；NR2Bアンタゴニスト；アンドロゲン受容体モジュレーター；A $\beta$ オリゴマー形成ブロッカー；5-HT4アゴニスト；5-HT6アンタゴニスト；5-HT1aアンタゴニスト、例えばレコゾタン；p25/Cdk5阻害剤；NK1/NK3受容体アンタゴニスト；COX-2阻害剤；HMG-CoAレダクターゼ阻害剤；イブプロフェンを含むNSAIDs；ビタミンE；抗アミロイド抗体（抗アミロイドヒト化モノクローナル抗体を含む）、例えばバピネウズマブ；抗炎症化合物、例えば、(R) - フルビプロフェン、ニトロフルビプロフェン；ピオグリタゾン及びロシグリタゾンのようなPPARガンマアゴニスト；CB-1受容体アンタゴニスト又はCB-1受容体インバーサアゴニスト；ドキシサイクリン及びリファンピンのような抗生物質；メマンチン及びネラメキサンのようなN - メチル - D - アスパルテート（NMDA）受容体アンタゴニスト；ガラントミン、リバスチグミン、ドネペジル、タクリン、フェンセリン及びラドスチギルのようなコリンエステラーゼ阻害剤；イブタモレン、イブタモレンメシラート及びカプロモレリンのような成長ホルモン分泌促進因子；ヒスタミンH<sub>3</sub>受容体アンタゴニスト；AMPAアゴニスト又はAMPAモジュレーター；PDE IV阻害剤；PDE 10A阻害剤；GABA<sub>A</sub>インバーサアゴニスト；GSK3 $\beta$ 阻害剤；ニューロンニコチンアゴニスト；選択的M1アゴニスト；H<sub>1</sub>拮抗剤；及び微小管親和性調節キナーゼ（MARK）リガンド；又は本発明の化合物の効果、安全性、便宜性を向上させるか又は望ましくない副作用若しくは毒性を低下させる受容体又は酵素に作用する他の薬剤との併用剤が含まれる。

#### 【0128】

本発明の化合物の併用剤の例には、疼痛治療用物質、例えば、アスピリン、ジクロフェナク、ドフルニサル、フェノプロフェン、フルビプロフェン、イブプロフェン、インドメタシン、ケトプロフェン、ケトロラック、ナプロキセン、オキサプロジン、ピロキシカム、スリダク及びトルメチンのような非ステロイド系抗炎症性物質；セレコキシブ、ロフェコキシブ及びバルデコキシブのようなCOX-2阻害剤；CB-2アゴニスト；VR-1アンタゴニスト；ブラジキニンB1受容体アンタゴニスト；ナトリウムチャンネルブロッカー及びアンタゴニスト；一酸化窒素シンターゼ（NOS）阻害剤（iNOS及びnNOS阻害剤を含む）；グリシン部位アンタゴニスト（ラコサミドを含む）；ニューロン性ニコチンアゴニスト；NMDAアンタゴニスト；カリウムチャンネルオープナー；AMPA/カイニン酸受容体アンタゴニスト；ジコノチドのようなカルシウムチャンネルブロッカー；GABA-A受容体IOMジュレーター（例えば、GABA-A受容体アゴニスト）；マトリックスメタロプロテアーゼ（MMP）阻害剤；血栓溶解剤；コデイン、フェentanil、ヒドロモルホン、レボルファノール、メペリジン、メサドン、モルヒネ、オキシコドン、オキシモルホン、ペンタゾシン、プロポキシフェンのようなオピオイド鎮痛剤；好中球阻害因子（NIF）；プラミペキソール、ロビニロール；抗コリン作動薬；アマンタジン；モノアミンオキシダーゼB15（MAO-B）阻害剤；5HT受容体アゴニスト又はアンタゴニスト；mGlu5アンタゴニスト；アルファアゴニスト；ニューロン性ニコチンアゴニスト；NMDA受容体アゴニスト又はアンタゴニスト；NK1アンタゴニスト；選択的セロトニン再取込み阻害剤（「SSRI」）及び/又は選択的セロトニン及びノルエピネフリン再取込み阻害剤（「SSNRI」）、例えばデュロキセチン；三環式抗うつ作用薬、ノルエピネフリンモジュレーター；リチウム；バルプロエート；ガバペンチン；プレガバリン；リザトリプタン；ゾルミトリプタン；ナラトリプタン及びスマトリプタンとの併用剤が含まれる。

#### 【0129】

本発明の化合物は、睡眠の質を高めるため及び睡眠障害や睡眠妨害を予防及び治療するために有用な化合物、例えば鎮静薬、催眠薬、不安除去薬、抗精神病薬、抗不安薬、抗ヒスタミン薬、ベンゾジアゼピン、バルピツレート、シクロピロロン、オレキシンアンタゴ

10

20

30

40

50

ニスト、アルファ - 1 アンタゴニスト、GABA アゴニスト、5HT - 2A アンタゴニスト及び5HT - 2A / 2C アンタゴニストを含む5HT - 2 アンタゴニスト、ヒスタミンH3 アンタゴニストを含むヒスタミンアンタゴニスト、ヒスタミンH3 インバースアゴニスト、イミダゾピリジン、マイナートランキライザー、メラトニンアゴニスト及びアンタゴニスト、メラトニン作動薬、他のオレキシンアンタゴニスト、オレキシンアゴニスト、プロキネチシンアゴニスト及びアンタゴニスト、ピラゾロピリミジン、T型カルシウムチャンネルアンタゴニスト、トリアゾロピリジン等と一緒に投与され得、前記薬物としてアジナゾラム、アロバルピタール、アロニミド、アルプラゾラム、アミトリプチリン、アモバルピタール、アモキサピン、アルモダフィニル、APD - 125、ベンタゼパム、ベンゾクタミン、プロチゾラム、ブプロピオン、ブスピロン (buspirone)、ブタバルピタール、ブタルピタール、カプロモレリン、カブリド、カルボクロラル、クロラルベタイン、抱水クロラル、クロルジアゼボキシド、クロミプラミン、クロナゼパム、クロペリドン、クロラゼパート、クロレテート、クロザピン、クロナゼパム (conazepam)、シブラゼパム、デシプラミン、デスクラモール、ジアゼパム、ジクロラルフェナゾン、ダイバルプロエックス、ジフェンヒドラミン、ドキセピン、EMD - 281014、エブリバンセリン、エスタゾラム、エスゾピクロン、エスクロルピノール (ethchlorvaleryl)、エトミデート、フェノバム、フルニトラゼパム、フルラゼパム、フルボキサミン、フルオキセチン、フォサゼパム、ガボキサドール、グルテチミド、ハラゼパム、ヒドロキシジン、イブタモレン、イミプラミン、インディプロン、リチウム、ロラゼパム、ロルメタゼパム、LY - 156735、マプロチリン、MDL - 100907、メクロクアロン、メラトニン、メホバルピタール、メプロバメート、メタカロン、メチプリロン、ミダフルル、ミダゾラム、モダフィニル、ネファゾドン、NGD - 2 - 73、ニソバマート、ニトラゼパム、ノルトリプチリン、オキサゼパム、パラアルデヒド、パロキセチン、ペントバルピタール、ペルラピン、ペルフェナジン、フェネルジン、フェノバルピタール、プラゼパム、プロメタジン、プロボフォール、プロトリプチリン、クアゼパム、ラメルテオン、レクラゼパム、ロレタミド、セコバルピタール、セルトラリン、スプロクロン、TAK - 375、テマゼパム、チオリダジン、チアガビン、トラカゾレート、トラニルシプロミン、トラゾドン、トリアゾラム、トレピバム、トリセタミド、トリクロホス、トリフロペラジン、トリメトジン、トリミプラミン、ウルダゼパム、ベンラファキシン、ザレプロン、ゾラゼパム、ゾピクロン、ゾルピデム及びその塩、並びにその組合せ等と組み合わせて投与することができ、或いは、本発明の化合物は物理的方法（例えば、光線治療又は電気刺激）の使用と一緒に用いることができる。

#### 【0130】

他の実施態様においては、本発明の化合物は、レボドパ（カルビドパ又はベンセラジドのような選択的脳外デカルボキシラーゼ阻害剤を含むか又は含まない）、ピペリデン（場合により、その塩酸塩又は乳酸塩として）及びトリヘキシフェニジル（ベンズヘキソール）塩酸塩のような抗コリン作用薬、エンタカポンのようなCOMT阻害剤、MOA - B阻害剤、抗酸化剤、A2aアデノシン受容体アンタゴニスト、コリン作動性アゴニスト、並びにアレンテモール、プロモクリプチン、フェノルドパム、リスリド、ナキサゴリド、ペルゴリド及びブラミベキソールのようなドーパミン受容体アゴニストと組み合わせて投与することができる。

#### 【0131】

本明細書で用いられる場合、「組成物」なる用語は、特定成分を所定の量又は比率で含む製品、及び特定成分の特定量の組合せから直接又は間接的に生ずる製品を包含することが意図される。医薬組成物に関連するこの用語は、1種以上の活性成分及び不活性成分からなる担体を含む製品、及び2種以上の成分の組合せ、複合体化又は会合から、1種以上の成分の解離から又は1種以上の成分の他のタイプの反応又は相互作用から直接又は間接的に生ずる製品を包含することが意図される。

#### 【0132】

通常、医薬組成物は活性成分を液体担体又は微細な固体担体又はその両方と均一及び均

10

20

30

40

50

密に混合した後、所望であれば、生成物を所望の製剤に成形することにより調製される。式(I)～(VII)の化合物である活性成分は、疾患のプロセス又は症状に対して所望の効果を生じさせるのに十分な量で医薬組成物中に含まれている。従って、本発明の医薬組成物は、本発明の化合物を医薬的に許容される担体と混合することにより調製される任意の組成物を包含する。

#### 【0133】

担体は、投与、例えば経口又は非経口（静脈注射を含む）の投与に所望する製剤の形態に応じて広範囲の各種形態をとり得る。従って、本発明の医薬組成物は経口投与に適した個々の単位、例えば各々が所定量の活性成分を含有するカプセル剤、カシェ剤又は錠剤として提供され得る。更に、組成物は散剤、顆粒剤、溶液剤又は水性液体中懸濁液剤、非水性液剤、水中油型エマルジョン剤若しくは油中水型エマルジョン剤として提供され得る。上述した一般的な剤形に加え、本発明の化合物又は薬学的に許容されるその塩は、制御放出手段及び/又は送達装置によっても投与され得る。

#### 【0134】

経口投与用医薬組成物は医薬組成物を調製するために当該技術分野で公知の方法に従って調製することができ、このような医薬組成物は、医薬的に上品で口にあう製剤を提供するために、甘味料、着香料、着色料及び保存料からなる群から選択される1種以上の物質を含んでもよい。錠剤は、活性成分を、錠剤の製造に適した非毒性の薬学的に許容される賦形剤と混合して含み得る。賦形剤の例は、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウム又はリン酸ナトリウムのような不活性希釈剤、；トウモロコシデンプン又はアルギン酸のような顆粒化剤及び崩壊剤；デンプン、ゼラチン又はアラビアゴムのような結合剤、及びステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸又はタルクのような滑沢剤であり得る。錠剤には、コーティングをしなくてもよく、又は公知技術により胃腸管での崩壊及び吸収を遅らせ長期間にわたり持続作用を与えるためにコーティングをしてもよい。

#### 【0135】

本発明の化合物を含有する錠剤は、場合により1種以上の補助成分又は補助剤と一緒に圧縮又は成形することにより製造することができる。圧縮錠は、適切な機械において自由流動形態（例えば、粉末又は顆粒状）の活性成分を、場合により結合剤、滑沢剤、不活性希釈剤、界面活性又は分散剤と混合して圧縮することにより製造することができる。成形錠は、適切な機械において不活性液体希釈剤で湿潤させた粉末状化合物の混合物を成形することにより製造することができる。各錠剤は、約0.1～約500mgの活性成分を含有していることが好ましく、各カシェ剤又はカプセル剤は約0.1～約500mgの活性成分を含有していることが好ましい。

#### 【0136】

経口投与用組成物は、活性成分が不活性固体希釈剤、例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム又はカオリンと混合された硬ゼラチンカプセル剤として、又は活性成分が水又は油性媒体、例えば、落花生油、流動パラフィン又はオリーブ油と混合された軟ゼラチンカプセル剤としても提供され得る。

#### 【0137】

他の医薬組成物には、水性懸濁液の製造に適した賦形剤と混合して活性物質を含有する水性懸濁液剤が含まれる。更に、油性懸濁液剤は、活性成分を植物油、例えば、アラキス油、オリーブ油、ゴマ油若しくは落花生油、又は鉱油、例えば、流動パラフィン中に懸濁させることにより製剤化することができる。油性懸濁液剤は各種賦形剤を含んでもよい。本発明の医薬組成物は、賦形剤、例えば、甘味料及び着香料をも含んでもよい水中油型エマルジョン剤の形態をもとり得る。

#### 【0138】

医薬組成物は、滅菌注射用の水性若しくは油性懸濁液の形態、又は前述の滅菌注射用溶液剤又他分散液剤を即時調合するための滅菌散剤の形態であり得る。いずれの場合も、最終注射形態は無菌でなければならず、容易に注射し得るように十分に流動性でなければな

10

20

30

40

50

らない。医薬組成物は製造及び貯蔵の条件下で安定でなければならず、好ましくは、医薬組成物は、細菌及び真菌のような微生物の汚染作用から保護されていなければならない。

【0139】

本発明の医薬組成物は、エアゾール剤、クリーム剤、軟膏剤、ローション剤、ダスティングパウダー等のような局所使用に適した形態であってもよい。更に、組成物は経皮デバイスで用いるのに適した形態であってもよい。これらの製剤は慣用の加工方法により調製することができる。例えば、クリーム剤又は軟膏剤は、所望の稠度を有するクリーム剤又は軟膏剤を調製するために、親水性材料及び水を約5～約10重量%の化合物と混合することにより製造される。

【0140】

本発明の医薬組成物は、担体が固体である直腸内投与に適した形態でもあってもよい。混合物が単位投与座剤を形成することが好ましい。適切な担体にはココアバター及び当該技術分野で一般的に用いられている他の材料が含まれる。

【0141】

「薬学的に許容される」とは、担体、希釈剤又は賦形剤が、製剤の他の成分と適合性でなければならず、その受容者にとって有害であってはならないことを意味する。

【0142】

化合物「の投与」又は化合物「を投与する」なる用語は、治療を必要とする個体に対して本発明の化合物を個体の身体に導入され得る形態で治療的に有用な形態及び治療的に有用な量で与えることを意味することが理解され、前記形態には、錠剤、カプセル剤、シロップ剤、懸濁液剤等のような経口剤形；IV、IM、IP等のような注入可能剤形；クリーム剤、ゼリー剤、散剤又はパッチ剤のような経皮剤形；口腔内剤形；吸入用散剤、スプレー剤、懸濁液剤等及び直腸内座剤が含まれるが、これらに限定されない。

【0143】

「有効量」又は「治療有効量」なる用語は、研究者、獣医師、医師又は他の臨床医が求めている組織、系、動物又はヒトの生物学的又は医学的応答を引き起こす、その化合物の量を意味する。

【0144】

本明細書で用いられる場合、「治療」又は「治療する」なる用語は、本発明の化合物の投与を意味し、(1)疾患の症状又は徴候を患っているか又は示している動物における疾患の抑制(すなわち、症状及び/又は徴候の更なる発生の停止)、又は(2)疾患の病理又は徴候を患っているか又は示している動物における疾患の回復(すなわち、症状及び/又は徴候の逆転)が含まれる。

【0145】

本発明の化合物を含有する組成物は、有利には単位投与形態で提供してもよく、薬学の分野において公知の方法により調製することができる。「単位投与形態」なる用語は、患者又は患者に対して薬物を投与する人が全投与成分が収容されている1個の容器又はパッケージを開けるだけですみ2個以上の容器又はパッケージから成分と一緒に混合する必要がないように、全ての活性成分及び不活性成分が適切なシステム中で組み合わせられている1個の用量を意味する。単位投与形態の典型的な例は、経口投与用錠剤又はカプセル剤、注射用1回投与バイアル、又は直腸内投与用座剤である。この単位投与形態のリストは決して限定するものと意図されず、単位投与形態の典型例を表しているにすぎない。

【0146】

本発明の化合物を含有する組成物は有利には、患者又は患者に対して薬物を投与する人により実際の投与形態が作成される説明書と一緒に、活性成分又は不活性成分、担体、希釈剤等の2種以上の成分を備えているキットとして提供されてもよい。前記キットには必要な全ての物質及び成分が収容されており、或いは患者又は患者に対して薬物を投与する人が独立して入手しなければならない材料又は成分を使用するか又は調製するための説明書を含んでいてもよい。

【0147】

本発明の化合物が適応される障害又は疾患を治療又は回復させる場合、通常、本発明の化合物を動物の体重 1 k g あたり約 0 . 1 m g ~ 約 1 0 0 m g の一日用量で投与すると満足な結果が得られ、前述の 1 日用量を 1 日 1 回又は 2 ~ 6 回 / 日に分割して若しくは持続放出形態で投与することが好ましい。全 1 日用量は、体重 1 k g あたり約 1 . 0 m g ~ 約 2 0 0 0 m g であり、好ましくは約 0 . 1 m g ~ 約 2 0 m g である。7 0 k g の成人の場合、全 1 日用量は通常約 7 m g ~ 約 1 , 4 0 0 m g である。この投与レジメは最適の治療応答を与えるように調節してもよい。化合物は 1 ~ 4 回 / 日、好ましくは 1 ~ 2 回 / 日の投与レジメで投与してもよい。

#### 【 0 1 4 8 】

単一投与形態を生ずるように担体材料と組み合わせられ得る活性成分の量は、治療対象の宿主及び具体的投与方法によって異なる。例えば、ヒトに対して経口投与することを意図する製剤は、有利には約 0 . 0 0 5 m g ~ 約 2 . 5 g の活性物質を含有し、これは適切で有用な量の担体材料と配合されている。単位投与形態は通常約 0 . 0 0 5 m g ~ 約 1 0 0 0 m g の活性成分、典型的には 0 . 0 0 5 m g 、 0 . 0 1 m g 、 0 . 0 5 m g 、 0 . 2 5 m g 、 1 m g 、 5 m g 、 2 5 m g 、 5 0 m g 、 1 0 0 m g 、 2 0 0 m g 、 3 0 0 m g 、 4 0 0 m g 、 5 0 0 m g 、 6 0 0 m g 、 8 0 0 m g 又は 1 0 0 0 m g を含有し、1 日に 1 ~ 3 回投与される。

#### 【 0 1 4 9 】

しかし、特定患者に対する具体的な用量レベル及び投与頻度は、変更可能であり、用いられる具体的な化合物の活性、この化合物の代謝安定性及び作用時間、年齢、体重、全身健康状態、性別、食事、投与方法及び時間、排泄率、薬物の併用、具体的な症状の重症度及び治療を受ける宿主を含む各種要因に依存する。

#### 【 0 1 5 0 】

本発明の化合物を調製するためのいくつかの方法が本明細書中のスキーム及び実施例に示されている。出発原料は、当該技術分野において公知の手順に従って又は本明細書に示すようにして製造される。以下の実施例は、本発明を更に十分に理解することができるように提供される。

#### 【 0 1 5 1 】

##### 実施例 1

6 - [ ( 6 - クロロピリジン - 3 - イル ) メチル ] - 3 - [ ( 3 R , 4 S ) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ] ベンゾ [ h ] キナゾリン - 4 ( 3 H ) - オン

#### 【 0 1 5 2 】

10

20

30

O=C1N=C2C(=O)N(C2)C1Cc3ccc(Cl)cn3[C@H]4OCC[C@H]4O

1. 1-methyl-2-nitro-1H-naphthalene + N-methyl-N-(2-hydroxyethyl)prop-1-en-1-amine (Bredt's reagent) in toluene at 120 °C → enamine intermediate

2. enamine intermediate + 1. KMnO<sub>4</sub>, 2. HCl, MeOH → methyl 2-amino-6-bromo-1-naphthylcarbamate

3. methyl 2-amino-6-bromo-1-naphthylcarbamate + 1. Pd/C, H<sub>2</sub>, 2. Br<sub>2</sub> → methyl 2-amino-6-bromo-1-naphthylcarbamate

4. methyl 2-amino-6-bromo-1-naphthylcarbamate + NaOH → 2-amino-6-bromo-1-naphthylcarboxylic acid

5. 2-amino-6-bromo-1-naphthylcarboxylic acid + (S)-2-morpholinoethan-1-amine, Bop, TEA → amide intermediate

6. amide intermediate + DMFDMA → cyclized intermediate

7. cyclized intermediate + 3-chloro-5-(chloromethyl)pyridine, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> → 10

30

2 - メチル - 1 - ニトロナフタレン ( 5 . 0 0 g 、 2 6 . 7 m m o l ) 及び t e r t - ブトキシピス ( ジメチルアミノ ) メタン ( プレデック試薬、 8 . 2 7 g 、 4 0 . 1 m m o l ) のトルエン 1 0 m L 中の溶液を、 1 2 0 °C で 1 5 時間還流した。追加の t e r t - ブトキシピス ( ジメチルアミノ ) メタン ( 3 . 7 6 g , 1 3 . 4 m m o l ) を加え、反応物を 1 2 0 °C で更に 2 4 時間還流した。混合物を室温まで冷却し、ヘキサン 5 0 m L を加えた。3 0 分間激しく攪拌した後、赤れんが色の固体を集め、追加のヘキサンで洗浄し、乾燥し、( E ) - N , N - ジメチル - 2 - ( 1 - ニトロ - 2 - ナフチル ) エチレンアミンを得、これは、理論と一致するプロトン N M R スペクトルを与えた。

## 40

前記化合物（10.0g、41.3mmol）及び炭酸カリウム（13.7g、99.0mmol）のt-BuOH：H<sub>2</sub>O（1：1）300mL中の溶液に、過マンガン酸カリウム（15.7g、99.0mmol）を30分間かけてゆっくりと加えた。反応混合物を室温で17時間攪拌し、黒色の沈殿をろ過し、水100mLで2回洗浄した。ろ液を容量200mLまで濃縮し、6N HClでpH約2になるまで酸性化した。ベージュ色の沈殿物を集め、水100mLで2回洗浄し、乾燥し、1-ニトロ-2-ナフトエ酸を得、これは、理論と一致するプロトンNMRスペクトル、[M+H]<sup>+</sup>について218.1の質量イオン（ES<sup>+</sup>）を与えた。

前記化合物 ( 32.5 g、150 mmol ) の MeOH 150 mL 中の溶液を、0

50

まで冷却しガス状HClを飽和させた。溶液を室温まで加温し、次いで、90で22時間還流した。溶液を、再度HCl(g)で飽和し、90で20時間還流し次いで室温まで冷却した。ベージュ色の沈殿を集め、水及びMeOHで洗浄し、乾燥し、メチル1-ニトロ-2-ナフトアートを得、これは、理論と一致するプロトンNMRスペクトルを与えた。

#### 【0156】

前記化合物(10.0g、43.3mmol)のMeOH 250mL及びTHF 3mL中の溶液に、パラジウムカーボン(0.100g、0.940mmol)を加えた。反応物を水素雰囲気下(1気圧)に14時間置いた。混合物をろ過し、固体を追加のMeOHで洗浄し、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣をトルエンで2回濃縮し、減圧下で濃縮し、メチル1-アミノ-2-ナフトアートを得、これは $[M+H]^+$ について202.1の質量イオン( $ES^+$ )を与えた。

10

#### 【0157】

0で、前記化合物(8.70g、43.2mmol)のジオキサン:CCl<sub>4</sub>の1:1混合物200mL中の溶液に、臭素(2.23mL、43.2mmol)のジオキサン:CCl<sub>4</sub>の1:1混合物40mL中の溶液を滴下して加えた。混合物を0で2時間攪拌し、ろ過し、Et<sub>2</sub>Oで洗浄し、乾燥し、メチル1-アミノ-4-ブromo-2-ナフトアート臭化水素酸塩を得、これは、理論と一致するプロトンNMRスペクトルを与えた。

#### 【0158】

20

メチル1-アミノ-4-ブromo-2-ナフトアート臭化水素酸塩(2.00g、5.54mmol)のTHF 20mL中の溶液に、水酸化ナトリウム(11.1mL、20%水溶液、55.4mmol)を加えた。混合物を50で20時間攪拌し、次いで90で2時間加熱した。減圧下で溶媒を除去し、塩酸(1N水溶液)をpH約2になるまで加えた。ろ過によりベージュ色の固体を集め、水で2回洗浄し、乾燥し、1-アミノ-4-ブromo-2-ナフトエ酸を得、これは $[M+H]^+$ について266.0(<sup>79</sup>Br)の質量イオン( $ES^+$ )を与えた。

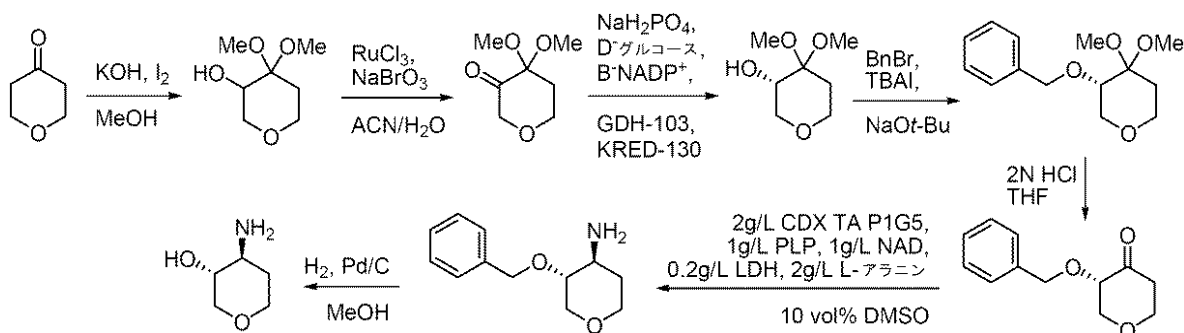
#### 【0159】

(3R, 4S)-4-アミノテトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール

#### 【0160】

30

#### 【化15】



40

#### 【0161】

オーバーヘッドスターラー及び熱電温度計を備えたジャケット形フラスコに、MeOH 23.0Lを入れ、5に冷却した。水酸化カリウム(1.574kg、28.05mol)をフラスコに加え、得られた溶液を均質になるまで熟成させ、5に再冷却した。次いで、テトラヒドロ-4H-ピラン-4-オン(1.00kg、10.0mol)を、定常速度で20分間かけて加え、得られた溶液を20~30分間熟成させた。次いで、機械的ポンプを用いて、MeOH 18.5L中のヨウ素(2.778kg、10.95mol)の溶液を、定常速度で90~100分間かけて加えた。更に30分後、溶液を室温まで加温し、トルエン(42.0L)を加えた。減圧下で、得られたスラリーを約8.4Lの容量まで濃縮した。トルエン(8.4L)を更に追加し、得られた溶液を8.4Lの

50

容量まで2倍濃縮した。次いで、得られたスラリーをろ過し、ろ過ケーキをトルエン(4.0 L)で2回洗浄した。一緒にしたトルエン流を約6 Lまで濃縮し、生成物を水(3.0 L)で2回抽出し、4, 4 - ジメチオキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - オールを得た。

【0162】

前記化合物(1.00 kg、6.17 mol)の水 5 L中の溶液に、pH 5.2 ~ 5.4になるまで酢酸を加えた。混合物をアセトニトリル(4.0 L)で希釈し、三塩化ルテニウム(6.4 g、0.028 mol)を加え、追加のアセトニトリル(1.0 L)で洗浄した。フラスコを室温の水浴中に置き、30 未満の温度に維持しながら、水(1.95 L)中の臭素酸ナトリウム(650 g、4.31 mol)の溶液を約30分間かけてゆっくりと加えた。2時間後、炭酸水素カリウム(430 g、4.30 mol)、チオ硫酸ナトリウム(1.07 kg、4.31 mol)、塩化カリウム(500 g、6.71 mol)及びアセトニトリル(5 L)を連続して加えた。層を分離し、水層をアセトニトリル(10 L)で3回抽出した。一緒にした有機抽出物を約4 Lまで濃縮した。次いで、トルエン(5 L)を加え、混合物を4 Lまで4倍再濃縮した。混合物をトルエン(7 L)で希釈し、ろ過して固体を除去した。ろ過ケーキをトルエン(2 L)で3回洗浄し、一緒にしたろ液及び洗浄液を最終容量3 Lまで濃縮し、4, 4 - ジメトキシジヒドロ - 2 H - ピラン - 3 (4 H) - オンの有機溶液を得た。

【0163】

オーバーヘッドスターラー、熱電温度計及びマントルヒーターを備えた3 Lの3ツ口丸底フラスコに、水1.6 L中のリン酸二水素ナトリウム(96.0 g、800 mmol)を加えた。水酸化ナトリウム(29 mL、50重量%)を、pH 7.13になるまで加え、次いで、塩酸(5 mL、6 N)をpH 7.02になるまで加えた。

【0164】

前記4, 4 - ジメトキシジヒドロ - 2 H - ピラン - 3 (4 H) - オンの有機溶液をリン酸緩衝水(0.55 L)で3回抽出した。一緒にした水抽出物にD - グルコース(180 g、100 mmol)を加え、溶液を30 に加熱した。加熱時に溶液が27 を超えた時に、B - NADP + (1.60 g、499 mmol)、GDH - 103 (1.60 g、499 mmol)及びKRED - 130 (1.60 g、499 mmol)を加え、混合物を30 で17時間攪拌した。塩化カリウム(200 g、2.68 mol)及びアセトニトリル(1.3 L)を加えた。30分後、反応混合物を6 Lの分液漏斗に移し、追加のMeCN(0.67 L)及びトルエン(0.87 L)を加えた。水層をアセトニトリル(1.95 L)及びトルエン(0.65 L)の混合物で1回並びにアセトニトリル(1.5 L)で1回逆抽出した。一緒にした有機抽出物を減圧下で濃縮し、(3S) - 4, 4 - ジメトキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - オールを得た。

【0165】

オーバーヘッドスターラー、熱電温度計、マントルヒーター及びN<sub>2</sub>吸気口を備えた2 Lの丸底フラスコに、前記化合物(72.0 g、0.444 mol)のTHF 750 mL中の溶液を加えた。15時間後、ナトリウムtert - ブトキシド(48.3 g、492 mmol)を一度に加え、混合物を35 で1時間加熱し、22 で1時間熟成させた。ヨウ化テトラブチルアンモニウム(8.19 g、22.2 mmol)及び臭化ベンジル(56.5 mL、466 mmol)を加え、混合物を50 で2時間加熱した。溶液を25 まで冷却し、水(750 mL)及びMtBE(2.25 L)を加えた。有機層を水層から分離し、減圧下で濃縮した。得られた褐色の油状物質を、ヘキサン中の0 ~ 15 %酢酸エチルで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、(3S) - 3 - (ベンジルオキシ) - 4, 4 - ジメトキシテトラヒドロ - 2 H - ピランを得た。

【0166】

前記化合物(61.1 g、225 mmol)のTHF 300 mL中の溶液に、2 N HCl(300 mL、0.600 mol)を加えた。1.5時間後、飽和炭酸カリウム水溶液(60 mL)を、追加の漏斗を用いてpH 7.4になるまで加えた。水層をMtBE

10

20

30

40

50

(300 mL) で3回抽出し、一緒にした有機抽出物を減圧下で濃縮し、粗(3S) - 3 - (ベンジルオキシ)テトラヒドロ - 4H - ピラン - 4 - オンを得た。

【0167】

L - アラニン(200 g、2.24 mmol)、ギ酸ナトリウム(76.0 g、1.12 mmol)及び第二リン酸ナトリウム(28.7 g、202 mmol)の、pH 7.5に調製した水2.25 L中の溶液に、NAD(2.2 g、3.21 mmol)、ピリドキサル - 5 - ホスファート(2.2 g、8.90 mmol)、LDH(0.45 g、0.22 mmol)、FDH(4.5 g、0.20 mmol)及びTAP1G5(4.5 g、0.22 mmol)を加えた。全ての成分が完全に溶解した後、(3S) - 3 - (ベンジルオキシ)テトラヒドロ - 4H - ピラン - 4 - オン(45 g、0.22 mmol)を加え、6N HClでpH 7.25に調整し、30 で熟成させた。15時間後、炭酸カリウム(700 g、5.06 mmol)をゆっくりと加え、次いで酢酸エチル(2.2 L)を加えた。混合物をSolka Floccのベッドを通してろ過し、固形物を酢酸エチル(250 mL)で洗浄した。一緒にしたろ液を分離し、水層を酢酸エチル(2 L)で2回抽出した。一緒にした有機抽出物を減圧下で濃縮し、粗(3R, 4S) - 3 - (ベンジルオキシ)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - アミンを得た。

10

【0168】

前記化合物(38.8 g、0.187 mol)のメタノール730 mL中の溶液に、濃塩酸(23.3 mL)を加えた。10% Pd/C(5.8 g)5.8 gにより、40 psi H<sub>2</sub>、25 にて溶液を水素化に供した。15時間後、solka floccを通して混合物をろ過し、ろ過ケーキをメタノール(100 mL)で5回洗浄した。一緒にしたろ液及び洗浄液を減圧下で濃縮し、(3R, 4S) - 4 - アミノテトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - オールを得、これは、理論と一致するプロトンNMRスペクトルを与えた。

20

【0169】

1 - アミノ - 4 - ブロモ - 2 - ナフトエ酸(0.644 g、2.42 mmol)の、0まで冷却したアセトニトリル10 mL中の溶液に、(1H - 1, 2, 3 - ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシ)[トリス(ジメチルアミノ)]ホスホニウムヘキサフルオロホスファート(1.82 g、4.12 mmol)、O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N, N, N, N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート(0.921 g、2.42 mmol)、(3R, 4S) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - アミニウムクロリド(0.310 g、2.02 mmol)及びトリエチルアミン(0.84 mL、6.1 mmol)を加えた。反応物を室温まで加温し、4時間撹拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、希釈炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮し、粗1 - アミノ - 4 - ブロモ - N - [(3R, 4S) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル] - 2 - ナフトアミドを得、これは[M + H]<sup>+</sup>について366.9 (<sup>81</sup>Br)の質量イオン(ES<sup>+</sup>)を与えた。

30

【0170】

前記化合物(0.737 g、2.02 mmol)のN, N - ジメチルホルムアミドジメチルアセタール(2.70 mL、20.2 mmol)中の溶液を、85 で3時間加熱した。反応物を室温まで冷却し、減圧下で濃縮し、乾燥し、6 - ブロモ - 3 - [(3R, 4S) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル]ベンゾ[h]キナゾリン - 4(3H) - オンを得、これは[M + H]<sup>+</sup>について376.8 (<sup>81</sup>Br)の質量イオン(ES<sup>+</sup>)を与えた。

40

【0171】

0 で、前記化合物(3.65 g、9.73 mmol)のTHF 20 mL中の溶液を含む丸底フラスコに、窒素雰囲気下、(2 - クロロ - 5 - ピリジル)メチル亜鉛クロリド(24.3 mL、THF中0.5 M、12.2 mmol)及びビス(トリ - tert - ブチルホスフィン)パラジウム(0)(3 mol%)を加えた。反応物を室温まで加温し、15分間撹拌し、0 まで再冷却し、水(50 mL)で反応を停止した。混合物をジクロロ

50

メタン及び水で希釈し、ろ過によりベージュ色の固体を除去した。ろ液をジクロロメタンで2回抽出し、一緒にした有機画分を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をジクロロメタンで粉碎し、得られた白色固体をろ過により集め、ジクロロメタンで洗浄し、乾燥し、標題の化合物を得、これは、理論と一致する<sup>1</sup>H NMRスペクトル、及び[M+H]<sup>+</sup>について422.1265の質量イオン(E S<sup>+</sup>)を与えた。[C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>]について計算値、[M+H]<sup>+</sup>=422.1266.]：<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.96-8.94(m, 1H), 8.30(s, 2H), 7.89(s, 1H), 7.79(d, J=7.4 Hz, 1H), 7.67-7.60(m, 2H), 7.32(dd, J=2.6 Hz, 8.2 Hz, 1H), 7.13(d, J=8.2 Hz, 1H), 4.86-4.80(m, 1H), 4.34(s, 2H), 4.24-4.07(m, 3H), 3.59-3.53(m, 1H), 3.34-3.29(m, 1H), 2.92-2.82(m, 1H), 2.31-2.22(m, 1H), 2.02-1.98(m, 1H)。

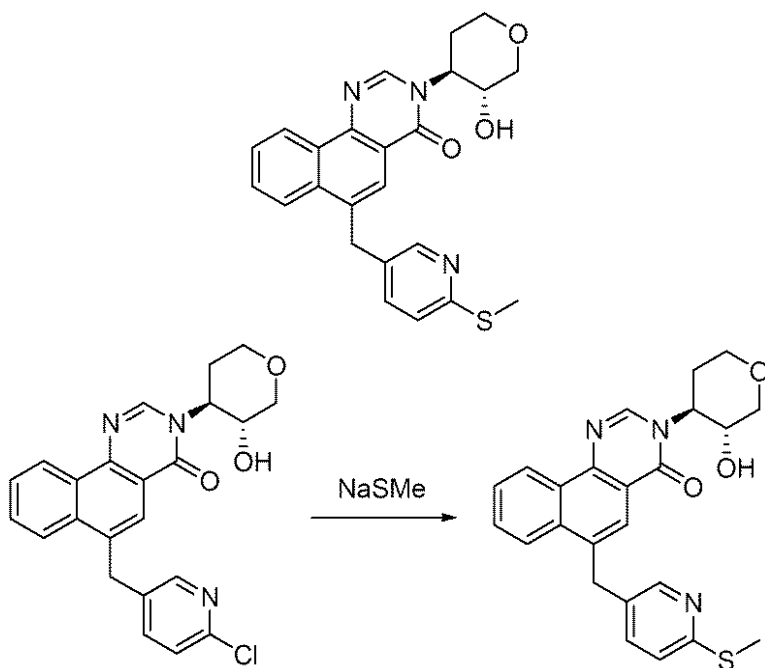
【0172】

#### 実施例2

3-[(3R, 4S)-3-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]-6-{[(6-メチルチオ)ピリジン-3-イル]メチル}ベンゾ[h]キナゾリン-4(3H)-オン

【0173】

【化16】



【0174】

6-[(6-クロロピリジン-3-イル)メチル]-3-[(3R, 4S)-3-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]ベンゾ[h]キナゾリン-4(3H)-オン(実施例1、0.065 g、0.15 mmol)のMeOH 2 mL中の溶液に、ナトリウムチオメトキシド(21.6 mg、0.308 mmol)及びDMF 1 mLを加えた。混合物を密閉管中、100℃で24時間加熱した。追加のナトリウムチオメトキシド(0.100 g、1.43 mmol)を加え、反応物を密閉管中、140℃で8時間加熱し、室温まで冷却し、ジクロロメタン及び水で希釈した。水層をジクロロメタンで3回抽出し、一緒にした有機画分を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をジクロロメタン中の0~5%メタノールで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、標題の化合物を得、これは、理論と一致するプロトンNMRスペクトル及び[M+H]<sup>+</sup>について434.1529の質量イオン(E S<sup>+</sup>)を与えた。[C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>

$N_3O_3S$ について計算値、 $[M+H]^+ = 434.1533$  :  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.76 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.66 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.58 - 7.49 (m, 3H), 7.10 (dd,  $J = 2.3$  Hz, 8.3 Hz, 1H), 6.94 - 6.92 (m, 1H), 4.79 - 4.72 (m, 1H), 4.35 (brs, 1H), 4.25 - 4.22 (m, 2H), 4.08 (s, 2H), 4.06 - 4.02 (m, 1H), 3.57 - 3.51 (m, 1H), 3.36 - 3.29 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.19 - 2.11 (m, 1H), 1.97 - 1.90 (m, 1H)。

【0175】

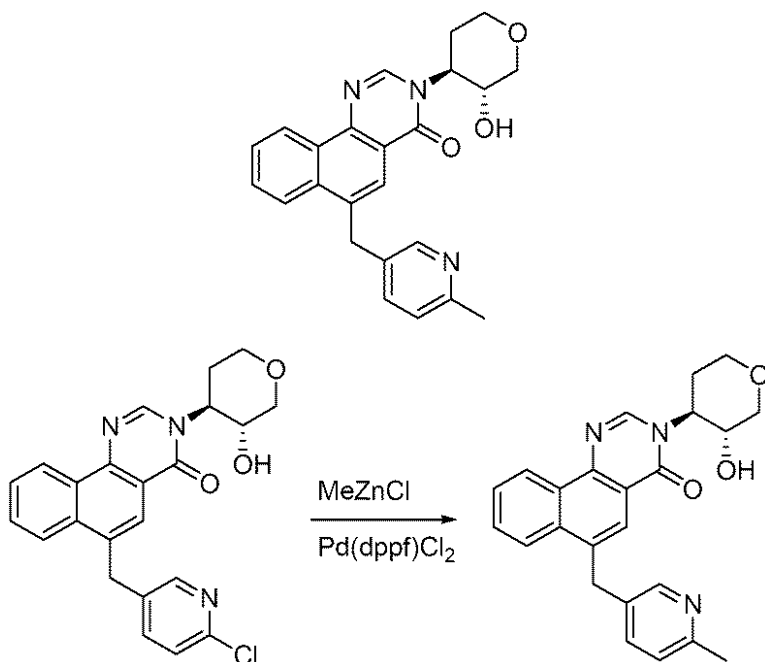
10

### 実施例 3

3 - [(3R, 4S) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル] - 6 - [(6 - メチルピリジン - 3 - イル) メチル] ベンゾ[h] キナゾリン - 4 (3H) - オン

【0176】

【化17】



20

30

【0177】

6 - [(6 - クロロピリジン - 3 - イル) メチル] - 3 - [(3R, 4S) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル] ベンゾ[h] キナゾリン - 4 (3H) - オン (実施例 1、0.040 g、0.095 mmol) の THF 1 mL 中の溶液に、窒素雰囲気下、メチル亜鉛クロリド (0.095 mL、THF 中、2 M、1.90 mmol) 及び [1, 1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (II) の DCM との 1 : 1 錯体 (3 mol %) を加えた。反応物を 50 °C で 18 時間加熱し、室温まで冷却し、水 (2 mL) で反応を停止した。混合物をセライトを通してろ過し、水層をジクロロメタンで 2 回抽出した。一緒にした有機画分を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をヘキサン中の 10 ~ 60 % 酢酸エチルで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、標題の化合物を得、これは、理論と一致するプロトン NMR スペクトル、及び  $[M+H]^+$  について 401.46 の質量イオン ( $ES^+$ ) を与えた :  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.92 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.83 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.66 - 7.59 (m, 2H), 7.15 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 6.90 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 4.87 - 4.78 (m, 1H), 4.26 - 4.19 (m, 4H), 4.12 - 4.08 (m, 1H),

40

50

3.81 (brs, 1H), 3.61 - 3.54 (m, 1H), 3.44 - 3.37 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.33 - 2.23 (m, 1H), 2.03 - 1.99 (m, 1H)。

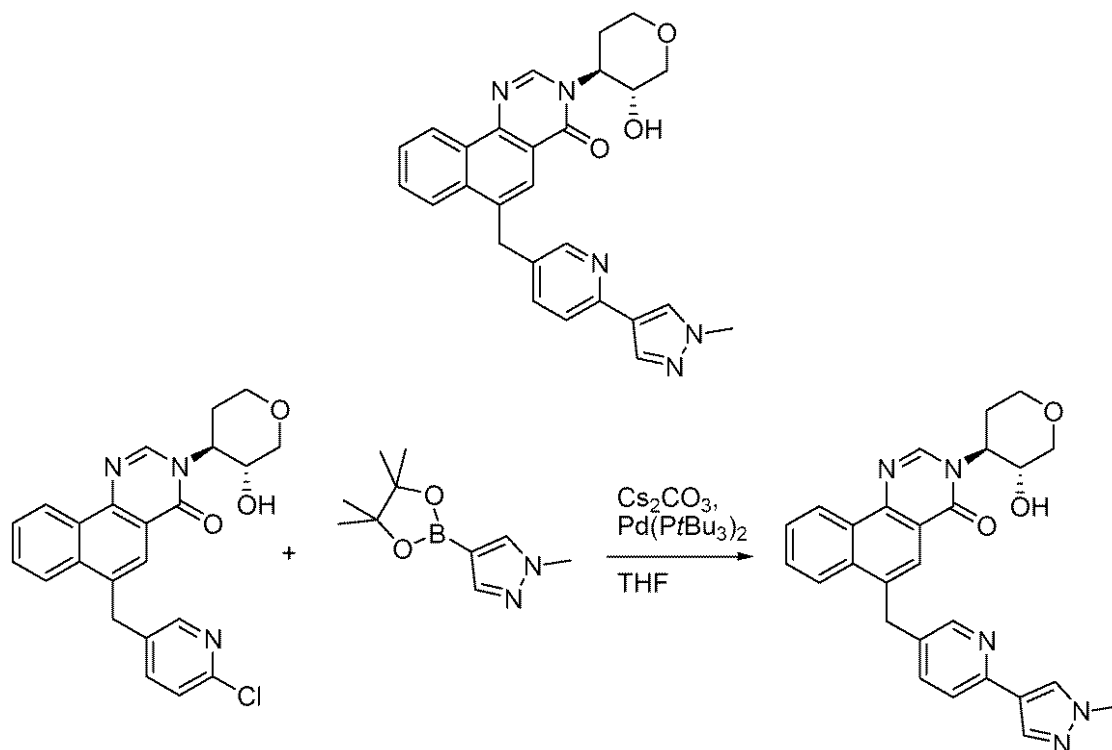
【0178】

実施例 4

3 - [(3R, 4S) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル] - 6 - { [6 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン - 3 - イル] メチル } ベンゾ[h]キナゾリン - 4 (3H) - オン

【0179】

【化18】



【0180】

6 - [(6 - クロロピリジン - 3 - イル) メチル] - 3 - [(3R, 4S) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル] ベンゾ[h]キナゾリン - 4 (3H) - オン (実施例 1、0.040 g、0.095 mmol) の THF 1 mL 中の溶液に、窒素雰囲気下、炭酸セシウム (0.19 mL、1 N 水溶液、0.19 mmol)、1 - メチル - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール (0.040 g、0.19 mmol) 及びビス(トリ - tert - ブチルホスフィン)パラジウム (0) (10 mol%) を加えた。反応物を 85 °C で 20 時間加熱し、追加の 1 - メチル - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール (0.040 g、0.19 mmol) 及びビス(トリ - tert - ブチルホスフィン)パラジウム (0) (10 mol%) を加えた。24 時間後、反応物を室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び食塩水で洗浄した。溶液を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をジクロロメタン中の 0 ~ 5 % メタノールで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、標題の化合物を得、これは、理論と一致するプロトン NMR スペクトル、及び  $[\text{M} + \text{H}]^+$  について 467.53 の質量イオン ( $\text{ES}^+$ ) を与えた:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.87 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.80 - 7.78 (m, 2H), 7.72 (s, 2H), 7.66 - 7.55 (m, 2H), 7.22 - 7.19 (m, 1H), 7.08 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 4.80 - 4.73 (m, 1H), 4.28 - 4.15

(m, 1H), 4.08 - 4.04 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.61 - 3.51 (m, 1H), 3.34 - 3.29 (m, 1H), 2.28 - 2.18 (m, 1H), 1.99 - 1.95 (m, 1H)。

【0181】

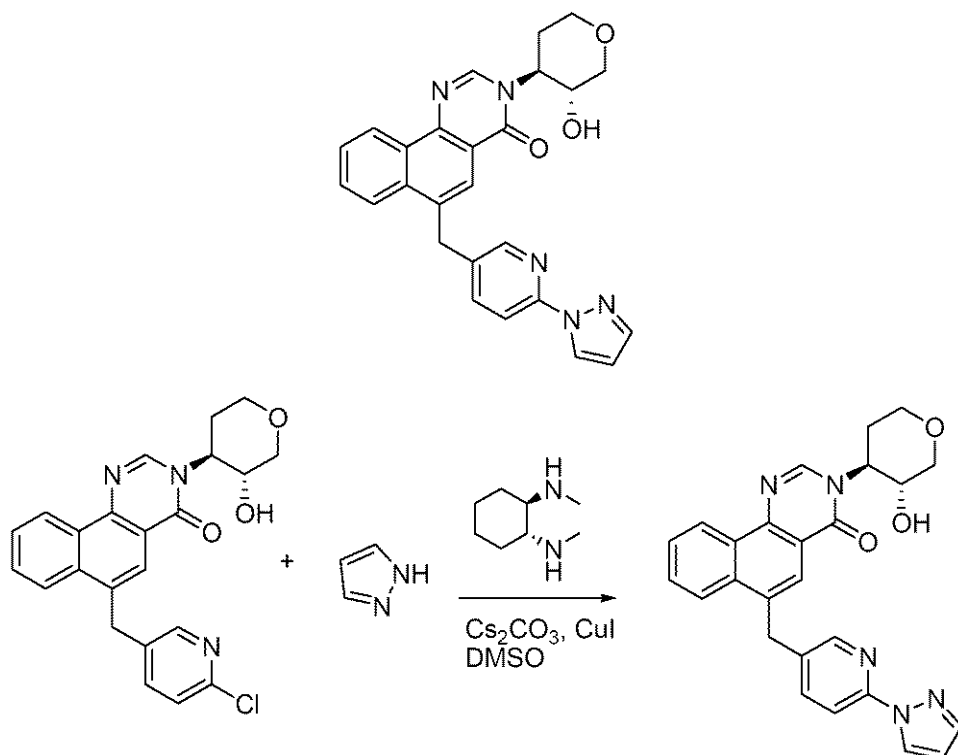
実施例 5

3 - [(3R, 4S) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル] - 6 - { [6 - (1H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル] メチル } ベンゾ[h]キナゾリン - 4 (3H) - オン

【0182】

【化19】

10



20

30

【0183】

6 - [(6 - クロロピリジン - 3 - イル) メチル] - 3 - [(3R, 4S) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル] ベンゾ[h]キナゾリン - 4 (3H) - オン (実施例 1、0.080 g、0.19 mmol) 及びピラゾール (0.052 g、0.15 mmol) の DMSO 2 mL 中の溶液に、窒素雰囲気下、炭酸カリウム (0.57 mL、1 N 水溶液、0.57 mmol)、トランス - N, N' - ジメチルシクロヘキサン - 1, 2 - ジアミン (21.6 mg、0.152 mmol) 及びヨウ化銅 (I) (0.014 g、0.076 mmol) を加えた。混合物を 120 で 20 時間加熱し、室温まで冷却し、追加のトランス - N, N' - ジメチルシクロヘキサン - 1, 2 - ジアミン (21.6 mg、0.152 mmol) 及びヨウ化銅 (I) (0.014 g、0.076 mmol) を加えた。反応物を 150 で 24 時間加熱し、室温まで冷却し、酢酸エチル及び水で希釈した。水層を酢酸エチルで 3 回抽出し、一緒にした有機画分を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をジクロロメタン中の 0 ~ 5 % メタノールで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、標題の化合物を得、これは、理論と一致するプロトン NMR スペクトル、及び [M + H]<sup>+</sup> について 453.51 の質量イオン (ES<sup>+</sup>) を与えた：<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.93 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.86 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.66 - 7.57 (m, 2H), 7.50 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.8

40

50

6 - 4 . 8 4 ( m , 1 H ) , 4 . 3 6 ( s , 2 H ) , 4 . 2 3 - 4 . 1 3 ( m , 2 H ) , 4 . 1 2 - 4 . 0 4 ( m , 1 H ) , 3 . 5 6 - 3 . 5 0 ( m , 1 H ) , 3 . 3 4 - 3 . 3 2 ( m , 1 H ) , 2 . 2 4 - 2 . 1 9 ( m , 1 H ) , 2 . 0 0 - 1 . 9 7 ( m , 1 H ) 。

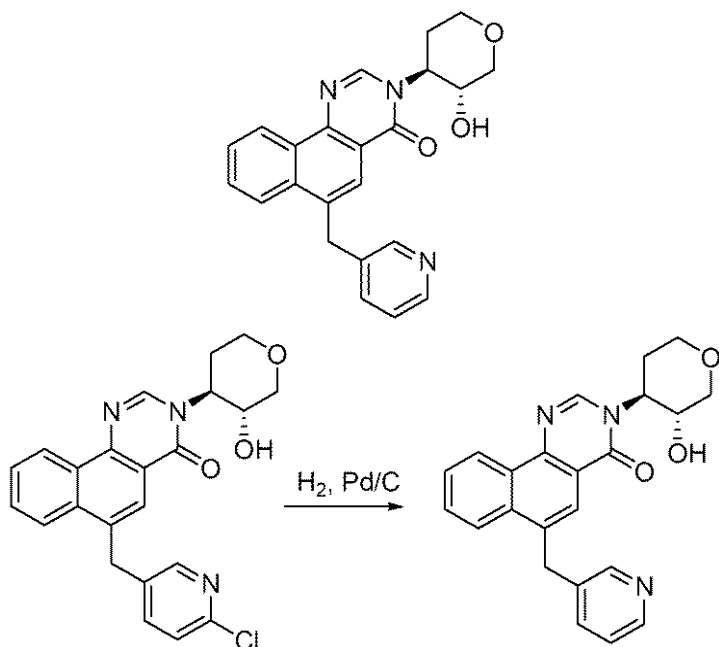
【 0 1 8 4 】

#### 実施例 6

3 - [ ( 3 R , 4 S ) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ] - 6 - ( ピリジン - 3 - イルメチル ) ベンゾ [ h ] キナゾリン - 4 ( 3 H ) - オン

【 0 1 8 5 】

【 化 2 0 】



【 0 1 8 6 】

6 - [ ( 6 - クロロピリジン - 3 - イル ) メチル ] - 3 - [ ( 3 R , 4 S ) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ] ベンゾ [ h ] キナゾリン - 4 ( 3 H ) - オン ( 実施例 1、0 . 0 5 0 g、0 . 1 2 m m o l ) のメタノール 1 m L 及びジクロロメタン 1 m L 中の溶液に、パラジウムカーボン ( 1 0 m g、0 . 0 9 4 m m o l ) を加えた。混合物を水素雰囲気下 ( 1 気圧 ) に 8 時間置き、次いでセライトのパッドを通してろ過し、これを MeOH で洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮し、標題の化合物を得、これは、理論と一致するプロトン NMR スペクトル、及び [ M + H ] <sup>+</sup> について 3 8 8 . 1 6 5 7 の質量イオン ( E S <sup>+</sup> ) を与えた [ C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> について計算値、[ M + H ] <sup>+</sup> = 3 8 8 . 1 6 5 6 ] : <sup>1</sup> H NMR ( 4 0 0 M H z , d <sub>6</sub> - DMSO ) δ 9 . 9 6 ( d , J = 7 . 5 H z , 1 H ) , 8 . 7 9 ( s , 1 H ) , 8 . 6 8 ( s , 1 H ) , 8 . 6 3 ( d , J = 4 . 8 H z , 1 H ) , 8 . 1 5 - 8 . 0 2 ( m , 2 H ) , 8 . 0 2 ( s , 1 H ) , 7 . 7 7 - 7 . 7 0 ( m , 3 H ) , 4 . 6 8 ( s , 2 H ) , 4 . 6 8 ( b r s , 1 H ) , 4 . 1 3 - 4 . 0 0 ( m , 1 H ) , 3 . 9 8 - 3 . 8 9 ( m , 2 H ) , 3 . 4 4 - 3 . 3 8 ( m , 1 H ) , 3 . 1 3 - 3 . 0 7 ( m , 2 H ) , 2 . 2 2 - 2 . 1 9 ( m , 1 H ) , 1 . 8 6 - 1 . 8 3 ( m , 1 H ) 。

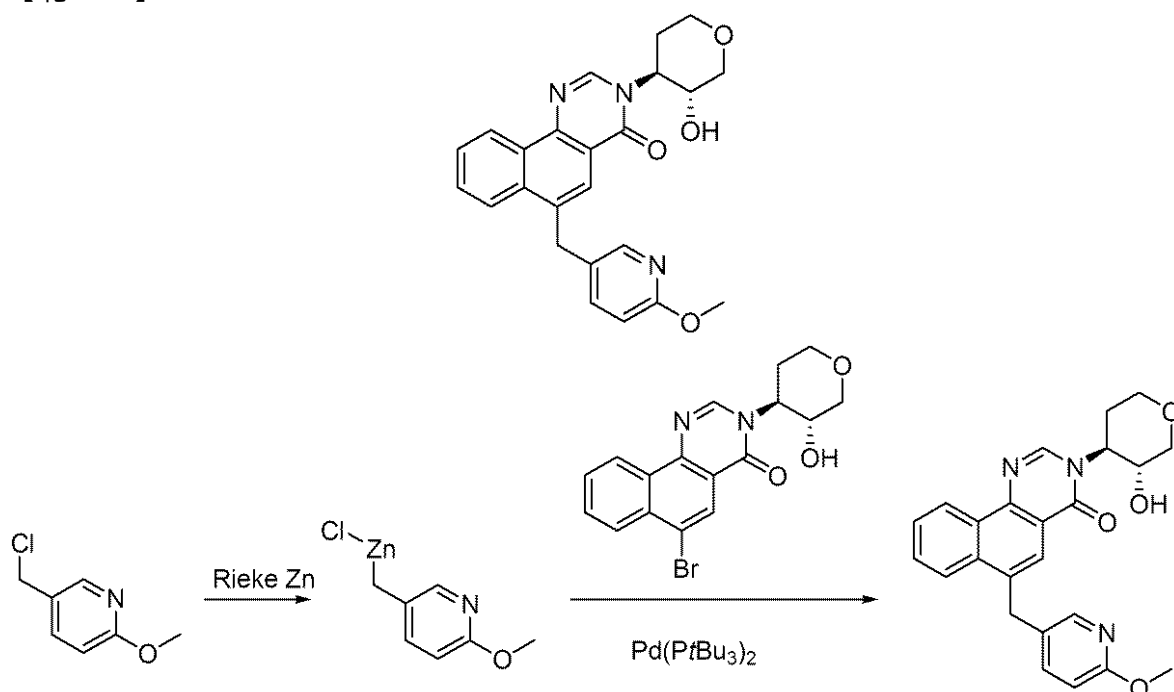
【 0 1 8 7 】

#### 実施例 7

3 - [ ( 3 R , 4 S ) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ] - 6 - [ ( 6 - メトキシピリジン - 3 - イル ) メチル ] ベンゾ [ h ] キナゾリン - 4 ( 3 H ) - オン

【 0 1 8 8 】

## 【化 2 1】



10

## 【0189】

20

5 - (クロロメチル) - 2 - メトキシピリジン (0.158 g、0.999 mmol) の THF 0.5 mL 中の溶液に、窒素雰囲気下、Rieke 亜鉛 (1.3 mL、1.0 mmol、THF 中 0.76 M) を加えた。混合物を 18 時間還流して加熱し、次いで 0 に冷却した。6 - ブロモ - 3 - [(3R, 4S) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル] ベンゾ [h] キナゾリン - 4 (3H) - オン (実施例 1 参照、0.125 g、0.333 mmol) の THF 0.5 mL 中の溶液、次いで、ビス (トリ - tert - ブチルホスフィン) パラジウム (0) (5.1 mg、0.010 mmol) を加えた。混合物を室温まで加温した。2 時間後、反応物をジクロロメタン及び水で希釈し、水層を追加のジクロロメタンで抽出した。一緒にした有機画分を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をジクロロメタン中の 0 ~ 3 % メタノールで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、標題の化合物を得、これは、理論と一致するプロトン NMR スペクトル、及び  $[M+H]^+$  について 418.0 の質量イオン ( $ES^+$ ) を与えた： $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.94 - 8.92 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.91 - 7.87 (m, 2H), 7.65 - 7.61 (m, 2H), 7.29 (dd,  $J = 2.4$  Hz, 8.5 Hz, 1H), 6.58 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 4.86 - 4.79 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.23 - 4.06 (m, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.58 - 3.53 (m, 1H), 3.31 (t,  $J = 10.3$  Hz, 1H), 2.96 (d,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 2.30 - 2.20 (m, 1H), 2.01 - 1.97 (m, 1H)。

30

40

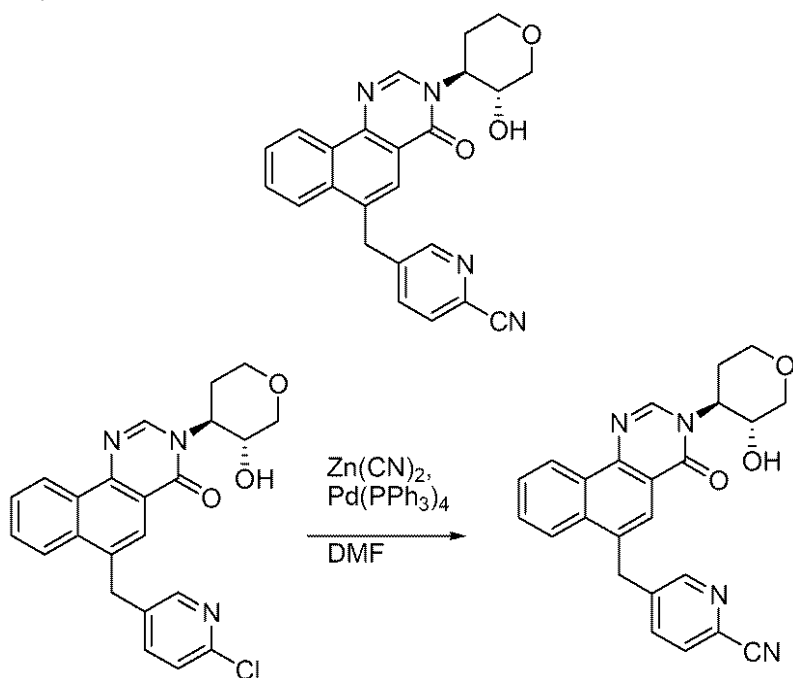
## 【0190】

## 実施例 8

5 - ( { 3 - [(3R, 4S) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル] - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロベンゾ [h] キナゾリン - 6 - イル } メチル ) ピリジン - 2 - カルボニトリル

## 【0191】

## 【化 2 2】



10

## 【0192】

6-[(6-クロロピリジン-3-イル)メチル]-3-[(3R,4S)-3-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]ベンゾ[h]キナゾリン-4(3H)-オン(0.100g、0.237mmol)の、DMF 1mL中の溶液に、窒素雰囲気下、シアン化亜鉛(実施例1、0.084g、0.71mmol)及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(13.7mg、0.012mmol)を加えた。混合物を100℃で8時間加熱し、次いで140℃で更に15時間加熱した。反応物を室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈し、食塩水で3回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣を、分取用逆相HPLCにより精製し、標題の化合物を得、これは、理論と一致するプロトンNMRスペクトル、及び[M+H]<sup>+</sup>について413.1603の質量イオン(E<sup>+</sup>S<sup>+</sup>)を与えた[C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>]について計算値[M+H]<sup>+</sup>=413.1608]:<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.96-8.94(m, 1H), 8.56(s, 1H), 8.29(s, 1H), 7.98(s, 1H), 7.78-7.75(m, 1H), 7.64-7.59(m, 2H), 7.50(s, 2H), 4.72-4.69(m, 1H), 4.49(s, 2H), 4.11-4.05(m, 2H), 4.04-3.98(m, 1H), 3.50-3.47(m, 1H), 3.29-3.20(m, 2H), 2.17-2.13(m, 1H), 2.00-1.95(m, 1H)。

20

30

## 【0193】

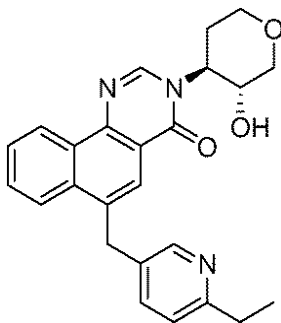
実施例9

6-[(6-エチルピリジン-3-イル)メチル]-3-[(3R,4S)-3-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]ベンゾ[h]キナゾリン-4(3H)-オン

40

## 【0194】

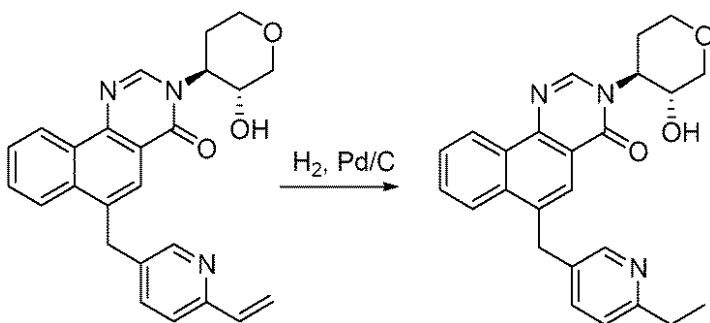
## 【化 23 - 1】



10

## 【 0 1 9 5 】

## 【化 23 - 2】



20

## 【 0 1 9 6 】

実施例 4 における 3 - [ ( 3 R , 4 S ) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ] - 6 - { [ 6 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ピリジン - 3 - イル ] メチル } ベンゾ [ h ] キナゾリン - 4 ( 3 H ) - オンの合成のために記載された方法により、1 - メチル - 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾールをカリウムビニルトリフルオロボラートに置換し、3 - [ ( 3 R , 4 S ) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ] - 6 - [ ( 6 - ビニルピリジン - 3 - イル ) メチル ] ベンゾ [ h ] キナゾリン - 4 ( 3 H ) - オンを調製した。

30

## 【 0 1 9 7 】

3 - [ ( 3 R , 4 S ) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ] - 6 - [ ( 6 - ビニルピリジン - 3 - イル ) メチル ] ベンゾ [ h ] キナゾリン - 4 ( 3 H ) - オン ( 0 . 0 4 0 g , 0 . 0 9 7 m m o l ) のメタノール 2 m L 中の溶液に、パラジウムカーボン ( 8 . 0 m g , 0 . 0 7 5 m m o l ) を加えた。混合物を水素雰囲気下 ( 1 気圧 ) で 1 5 時間置き、次いで、セライトのバッドを通してろ過し、これを Me O H で洗浄した。減圧下でろ液を濃縮し、標題の化合物を得、これは、理論と一致するプロトン N M R スペクトル、及び [ M + H ] <sup>+</sup> について 4 1 6 . 1 9 6 0 の質量イオン ( E S <sup>+</sup> ) を与えた [ C <sub>25</sub> H <sub>26</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> について計算値 [ M + H ] <sup>+</sup> = 4 1 6 . 1 9 6 9 ] : <sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> δ 8 . 8 2 ( d , J = 7 . 9 H z , 1 H ) , 8 . 4 4 ( s , 1 H ) , 8 . 3 4 ( s , 1 H ) , 7 . 6 5 ( d , J = 7 . 6 H z , 1 H ) , 7 . 6 0 - 7 . 5 2 ( m , 3 H ) , 7 . 3 7 ( d , J = 7 . 7 H z , 1 H ) , 7 . 0 4 ( d , J = 8 . 0 H z , 1 H ) , 4 . 7 8 - 4 . 7 1 ( m , 1 H ) , 4 . 2 9 - 4 . 2 5 ( m , 3 H ) , 4 . 2 3 ( s , 2 H ) , 4 . 0 6 - 3 . 9 9 ( m , 1 H ) , 3 . 5 5 ( t , J = 1 1 . 2 H z , 1 H ) , 3 . 3 8 - 3 . 3 1 ( m , 1 H ) , 2 . 8 3 ( q , J = 7 . 4 H z , 2 H ) , 2 . 2 6 - 2 . 1 9 ( m , 1 H ) , 1 . 9 7 - 1 . 9 4 ( m , 1 H ) , 1 . 2 4 ( t , J = 7 . 4 H z , 3 H ) 。

40

## 【 0 1 9 8 】

## 実施例 1 0

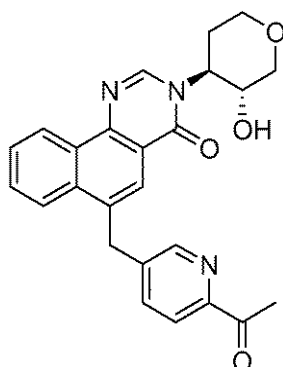
6 - [ ( 6 - アセチルピリジン - 3 - イル ) メチル ] - 3 - [ ( 3 R , 4 S ) - 3 - ヒド

50

ロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ] ベンゾ [ h ] キナゾリン - 4 ( 3 H ) - オン

【 0 1 9 9 】

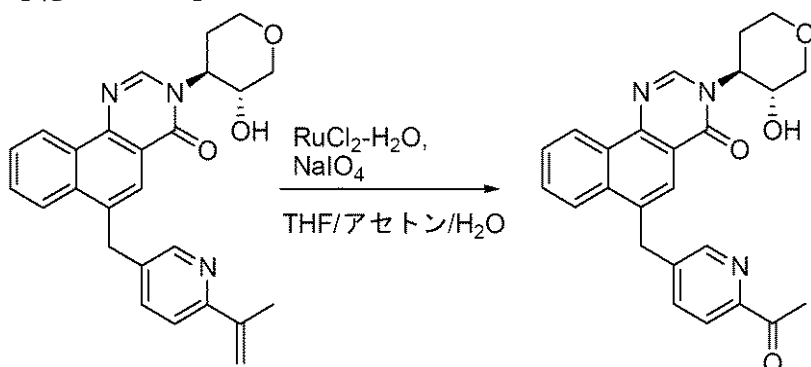
【 化 2 4 - 1 】



10

【 0 2 0 0 】

【 化 2 4 - 2 】



20

【 0 2 0 1 】

実施例 4 における 3 - [ ( 3 R , 4 S ) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ] - 6 - { [ 6 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) ピリジン - 3 - イル ] メチル } ベンゾ [ h ] キナゾリン - 4 ( 3 H ) - オンの合成のために記載された方法により、1 - メチル - 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) - 1 H - ピラゾールをイソプロペニルボロン酸ピナコールエステルに置換し、3 - [ ( 3 R , 4 S ) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ] - 6 - [ ( 6 - イソプロペニルピリジン - 3 - イル ) メチル ] ベンゾ [ h ] キナゾリン - 4 ( 3 H ) - オンを調製した。

30

【 0 2 0 2 】

3 - [ ( 3 R , 4 S ) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ] - 6 - [ ( 6 - イソプロペニルピリジン - 3 - イル ) メチル ] ベンゾ [ h ] キナゾリン - 4 ( 3 H ) - オン ( 0 . 0 4 2 g 、 0 . 0 9 8 m m o l ) の、アセトン 1 m L 、 T H F 1 m L 及び水 1 m L の混合物中の溶液に、塩化ルテニウム ( I I ) 水和物 ( 5 . 5 m g 、 0 . 0 2 5 m m o l ) 及び過ヨウ素酸ナトリウム ( 0 . 0 8 4 g 、 0 . 3 9 m m o l ) を加えた。1 . 5 時間後、混合物を水で希釈し、ジクロロメタンで 3 回抽出した。一緒にした有機画分を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をジクロロメタン中の 0 ~ 5 % メタノールで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、標題の化合物を得、これは、理論と一致するプロトン NMR スペクトル、及び [ M + H ] <sup>+</sup> について 4 6 0 . 1 7 6 3 の質量イオン ( E S <sup>+</sup> ) を与えた [ C <sub>25</sub> H <sub>24</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> について計算値 [ M + H ] <sup>+</sup> = 4 3 0 . 1 7 6 1 ] : <sup>1</sup> H NMR ( 4 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) δ 8 . 8 9 ( d , J = 8 . 1 H z , 1 H ) , 8 . 5 2 ( s , 1 H ) , 8 . 2 8 ( s , 1 H ) , 7 . 8 3 ( d , J = 8 . 1 H z , 1 H ) , 7 . 7 8 ( s , 1 H ) , 7 . 7 1 ( d , J = 8 . 4 H z , 1 H ) , 7 . 6 5 - 7 . 5 6 ( m , 2 H ) , 7 . 4 7 - 7 . 4 5 ( m , 1 H

40

50

), 4.84 - 4.78 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.26 - 4.09 (m, 2H), 4.07 - 4.05 (m, 1H), 3.70 (brs, 1H), 3.57 (t, J = 11.0 Hz, 1H), 3.34 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.25 - 2.20 (m, 1H), 2.01 - 1.97 (m, 1H)。

【0203】

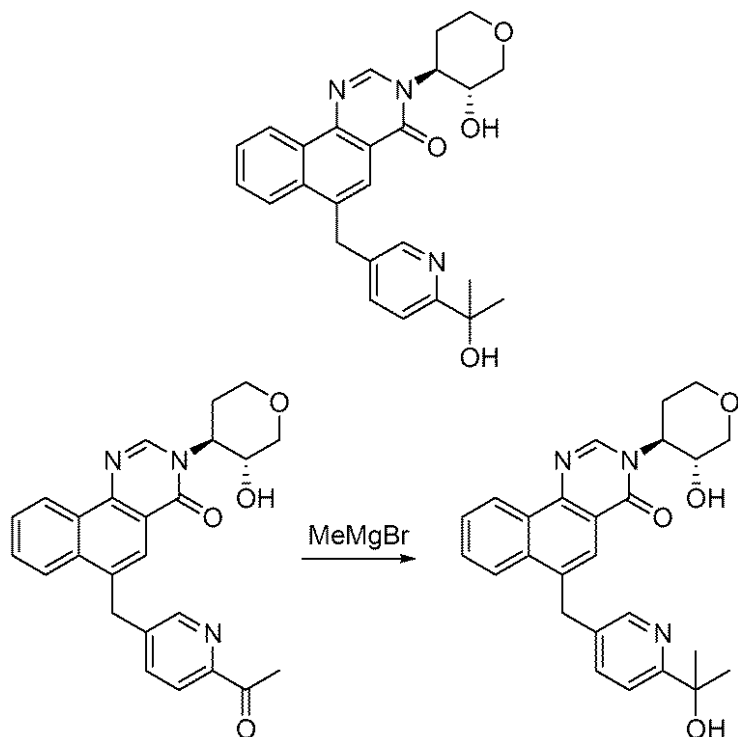
実施例 11

6 - { [ 6 - ( 1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル ) ピリジン - 3 - イル ] メチル } - 3 - [ ( 3R, 4S ) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル ] ベンゾ [ h ] キナゾリン - 4 ( 3H ) - オン

【0204】

10

【化25】



20

30

【0205】

0 で、6 - [ ( 6 - アセチルピリジン - 3 - イル ) メチル ] - 3 - [ ( 3R, 4S ) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル ] ベンゾ [ h ] キナゾリン - 4 ( 3H ) - オン ( 実施例 10、0.018 g、0.042 mmol ) の THF 1 mL 中の溶液に、メチルマグネシウムブロマイド ( 0.035 mL、3.0 M ジエチルエーテル溶液、0.10 mmol ) を加えた。30 分後、混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液で処理し、ジクロロメタンで 2 回抽出した。一緒にした有機画分を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をジクロロメタン中の 0 ~ 5 % メタノールで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、標題の化合物を得、これは、理論と一致するプロトン NMR スペクトル、及び [ M + H ] <sup>+</sup> について 446.2067 の質量イオン ( E S <sup>+</sup> ) を与えた [ C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> ] について計算値 [ M + H ] <sup>+</sup> = 446.2074 : <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) δ 8.95 - 8.93 (m, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.85 - 7.81 (m, 2H), 7.67 - 7.60 (m, 2H), 7.39 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.89 - 4.80 (m, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.25 - 4.04 (m, 3H), 3.60 - 3.57 (m, 1H), 3.36 - 3.28 (m, 1H), 2.30 - 2.15 (m, 1H), 2.02 - 1.98 (m, 1H), 1.47 (s, 6H)。

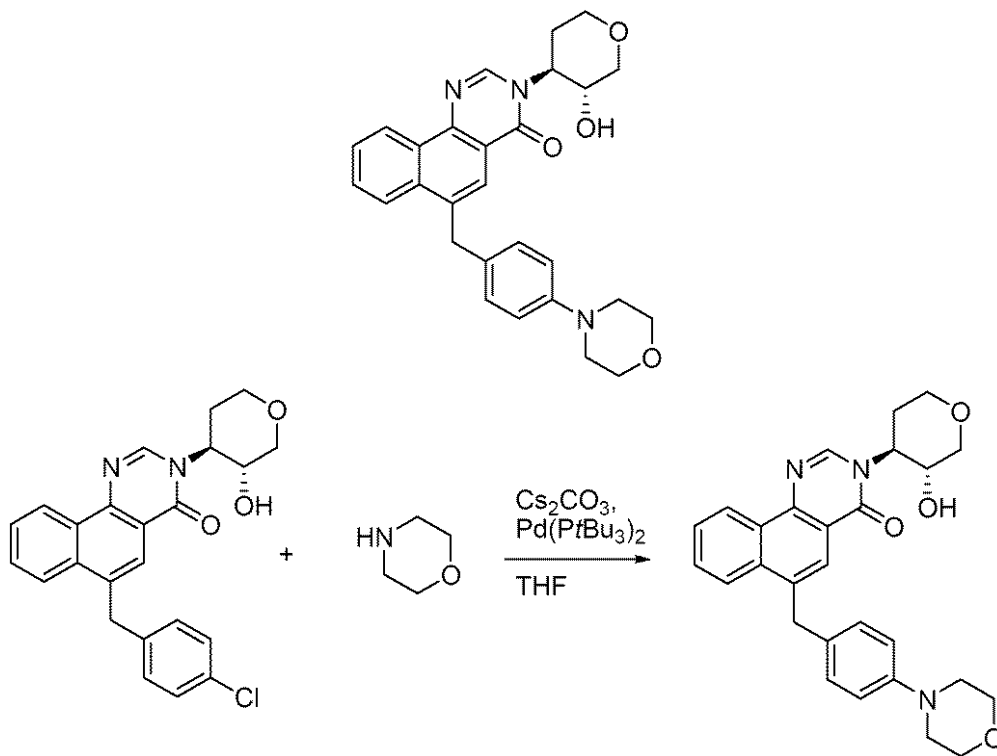
40

【0206】

実施例 12

50

3 - [ ( 3 R , 4 S ) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ] - 6 -  
 ( 4 - モルホリン - 4 - イルベンジル ) ベンゾ [ h ] キナゾリン - 4 ( 3 H ) - オン  
 【 0 2 0 7 】  
 【 化 2 6 】



【 0 2 0 8 】

実施例 1 における 6 - [ ( 6 - クロロピリジン - 3 - イル ) メチル ] - 3 - [ ( 3 R , 4 S ) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ] ベンゾ [ h ] キナゾリン - 4 ( 3 H ) - オンの合成について記載された方法により、( 2 - クロロ - 5 - ピリジル ) メチル亜鉛クロリドを 4 - クロロベンジル亜鉛クロリドに置換し、6 - ( 4 - クロロベンジル ) - 3 - [ ( 3 R , 4 S ) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 -

【 0 2 0 9 】

6 - ( 4 - クロロベンジル ) - 3 - [ ( 3 R , 4 S ) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ] ベンゾ [ h ] キナゾリン - 4 ( 3 H ) - オン ( 0 . 1 0 0 g 、 0 . 2 3 8 m m o l ) の DMF 2 m L 中の溶液に、窒素雰囲気下、モルホリン ( 0 . 0 8 3 g 、 0 . 9 5 m m o l ) 、ビス ( トリ - t e r t - ブチルホスフィン ) パラジウム ( 0 ) ( 0 . 0 1 2 g 、 0 . 0 2 4 m m o l ) 、炭酸セシウム ( 0 . 2 3 2 g 、 0 . 7 1 3 m m o l ) 及び水 0 . 2 m L を加えた。混合物を、窒素を流しながら 6 5 ° で 5 分間加温し、マイクロ波反応器中、1 3 0 ° で 2 5 分間照射した。反応物を室温まで冷却し、水及びジクロロメタンで希釈した。水層をジクロロメタンで再抽出し、一緒にした有機画分を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン中の 0 ~ 4 % メタノールで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、標題の化合物を得、これは、理論と一致するプロトン NMR スペクトル、及び [ M + H ] <sup>+</sup> について 4 7 1 . 9 の質量イオン ( E S <sup>+</sup> ) を与えた : <sup>1</sup> H NMR ( 4 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) δ 9 . 0 1 ( s , 1 H ) , 8 . 3 0 ( s , 1 H ) , 8 . 0 1 - 7 . 9 8 ( m , 2 H ) , 7 . 6 5 - 7 . 5 9 ( m , 2 H ) , 7 . 0 7 ( d , J = 8 . 7 H z , 2 H ) , 7 . 7 7 ( d , J = 8 . 7 H z , 2 H ) , 4 . 8 9 - 4 . 8 2 ( m , 1 H ) , 4 . 3 5 ( s , 2 H ) , 4 . 2 2 - 4 . 1 8 ( m , 1 H ) , 4 . 1 3 - 4 . 0 8 ( m , 2 H ) , 3 . 7 9 ( t , J = 4 . 8 H z , 4 H ) , 3 . 5 9 - 3 . 5 2 ( m , 1 H ) , 3 . 3 4 - 3 . 2 8 ( m , 1 H ) , 3 . 0 6 ( t , J = 4 . 8 H z , 4 H ) , 2 . 6 6 ( b r s , 1 H ) , 2 . 3 2 - 2

. 22 (m, 1H), 2.03 - 1.99 (m, 1H)。

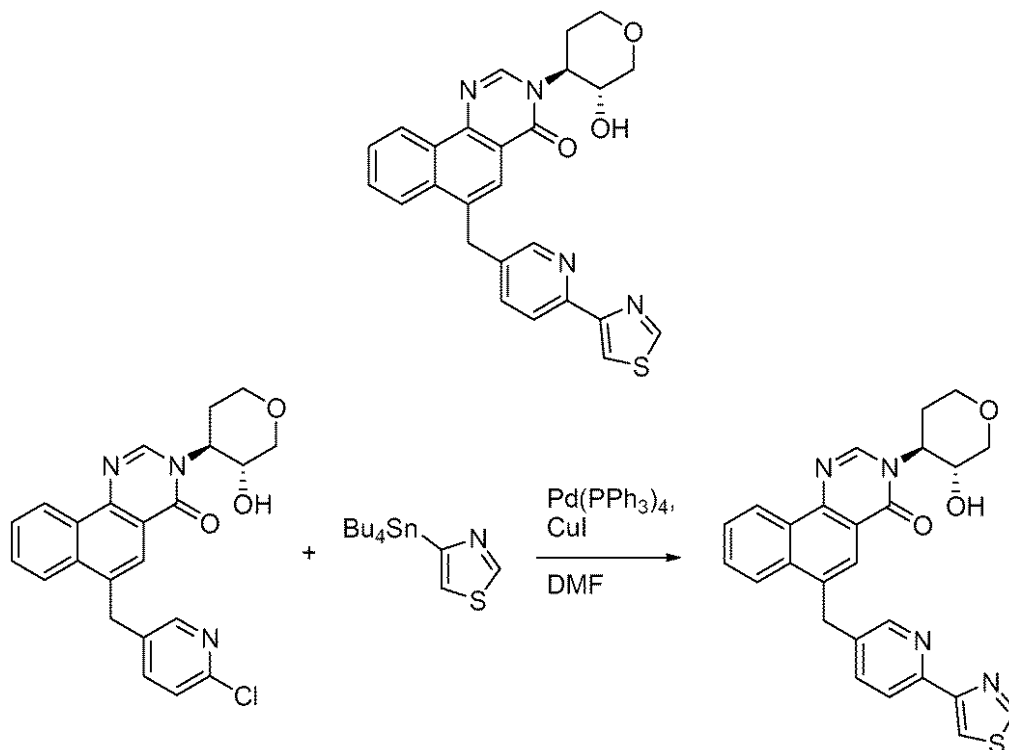
【0210】

### 実施例13

3 - [ (3R, 4S) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル ] - 6 - { [ 6 - (1, 3 - チアゾール - 4 - イル) ピリジン - 3 - イル ] メチル } ベンゾ [ h ] キナゾリン - 4 (3H) - オン

【0211】

【化27】



【0212】

6 - [ (6 - クロロピリジン - 3 - イル) メチル ] - 3 - [ (3R, 4S) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル ] ベンゾ [ h ] キナゾリン - 4 (3H) - オン (実施例1、0.100g、0.237mmol) のDMF 1mL中の溶液に、窒素雰囲気下、4 - (トリブチルスタンニル) - 1, 3 - チアゾール (0.111g、0.296mmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0.055g、0.047mmol) 及びヨウ化銅 (I) (0.018g、0.095mmol) を加えた。反応物を50℃で15時間、次いで140℃で更に6時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈し、食塩水及び水で洗浄した。溶液を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取用逆相HPLCにより精製し、標題の化合物を得、これは、理論と一致するプロトンNMRスペクトル、及び [M + H]<sup>+</sup> について471.1478の質量イオン (ES<sup>+</sup>) を与えた [C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S] について計算値 [M + H]<sup>+</sup> = 471.1485 : <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 9.18 (s, 1H), 9.01 (d, J = 8.1Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.39 (d, J = 8.4Hz, 1H), 8.32 - 8.30 (m, 1H), 8.08 (d, J = 8.1Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.76 - 7.68 (m, 2H), 4.72 (s, 2H), 4.72 - 4.66 (m, 1H), 4.36 - 4.24 (m, 1H), 4.09 - 3.99 (m, 2H), 3.53 (t, J = 10.1Hz, 1H), 3.23 (t, J = 10.2Hz, 1H), 2.36 - 2.34 (m, 1H), 2.00 - 1.95 (m, 1H)。

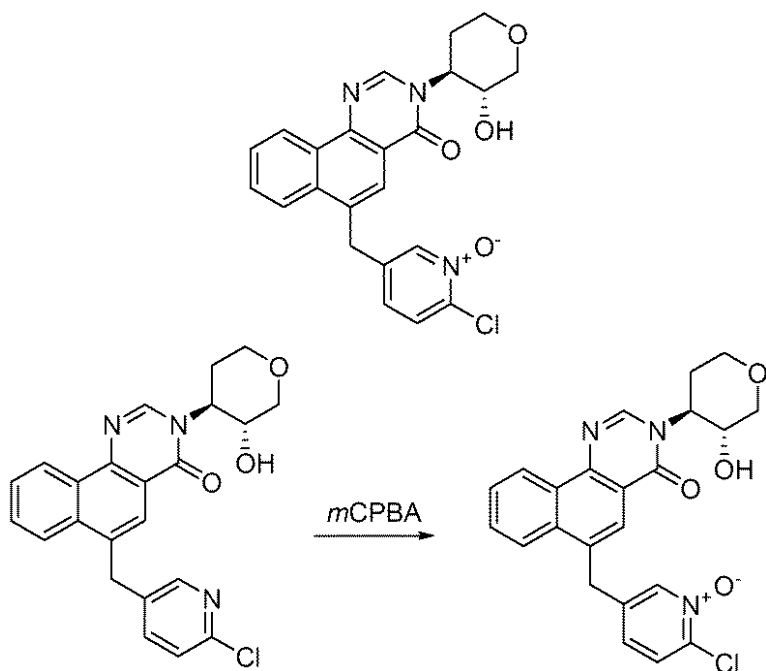
【0213】

### 実施例14

6 - [ ( 6 - クロロ - 1 - オキシドピリジン - 3 - イル ) メチル ] - 3 - [ ( 3 R , 4 S ) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ] ベンゾ [ h ] キナゾリン - 4 ( 3 H ) - オン

【 0 2 1 4 】

【 化 2 8 】



10

20

【 0 2 1 5 】

6 - [ ( 6 - クロロピリジン - 3 - イル ) メチル ] - 3 - [ ( 3 R , 4 S ) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ] ベンゾ [ h ] キナゾリン - 4 ( 3 H ) - オン ( 実施例 1 、 0 . 1 0 0 g 、 0 . 2 3 7 m m o l ) のジクロロメタン 2 m L 中の溶液に、*m*-クロロ過安息香酸 ( 0 . 2 0 5 g 、 1 . 1 8 m m o l ) を加えた。14日後、減圧下、混合物を濃縮した。残渣を分取用逆相 HPLC により精製し、標題の化合物を得、これは、理論と一致するプロトン NMR スペクトル、及び [ M + H ] <sup>+</sup> について 438 . 1220 の質量イオン ( E S <sup>+</sup> ) を与えた [ C <sub>23</sub> H <sub>21</sub> C l N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> ] について計算値 [ M + H ] <sup>+</sup> = 438 . 1215 ] : <sup>1</sup> H NMR ( 400 MHz , C D C l <sub>3</sub> ) δ 8 . 79 - 8 . 75 ( m , 1 H ) , 8 . 16 ( s , 1 H ) , 7 . 96 ( s , 1 H ) , 7 . 81 ( s , 1 H ) , 7 . 66 - 7 . 63 ( m , 1 H ) , 7 . 49 - 7 . 43 ( m , 2 H ) , 7 . 24 - 7 . 22 ( m , 1 H ) , 6 . 99 ( d d , J = 1 . 5 H z , 8 . 5 H z , 1 H ) , 4 . 49 - 4 . 44 ( m , 1 H ) , 4 . 23 ( s , 1 H ) , 4 . 01 - 3 . 95 ( m , 1 H ) , 3 . 91 - 3 . 87 ( m , 1 H ) , 3 . 84 - 3 . 36 ( m , 1 H ) , 3 . 36 - 3 . 30 ( m , 1 H ) , 3 . 07 - 3 . 02 ( m , 1 H ) , 2 . 08 - 1 . 98 ( m , 1 H ) , 1 . 82 - 1 . 78 ( m , 1 H ) 。

30

【 0 2 1 6 】

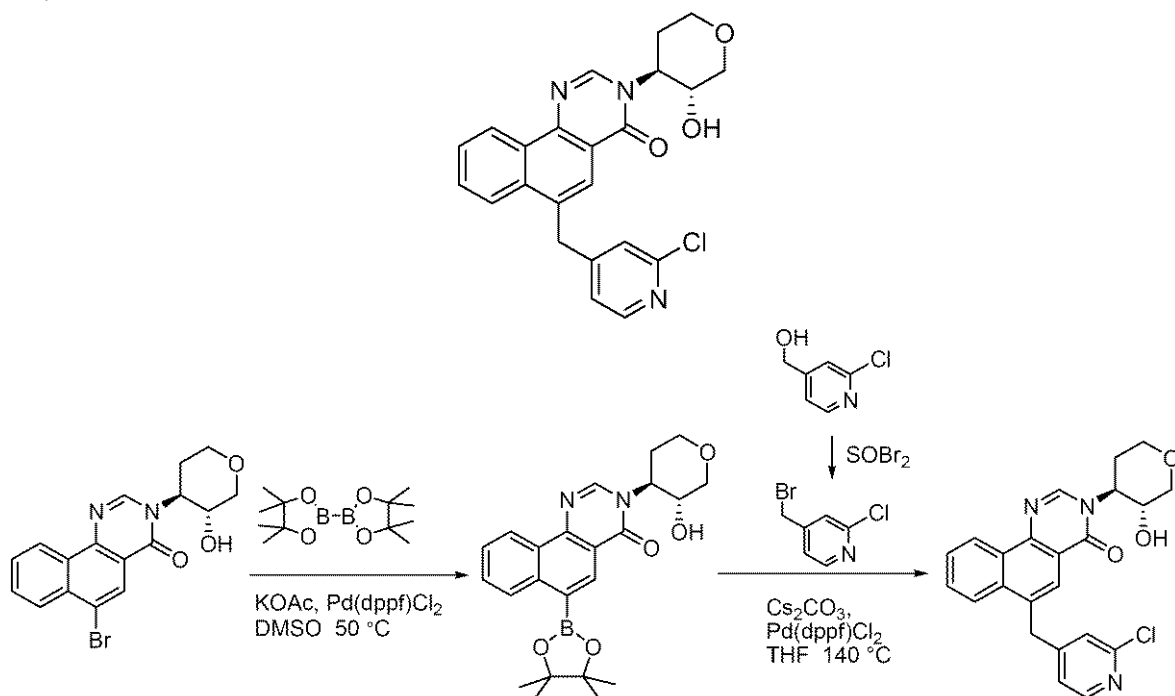
実施例 15

6 - [ ( 2 - クロロピリジン - 4 - イル ) メチル ] - 3 - [ ( 3 R , 4 S ) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ] ベンゾ [ h ] キナゾリン - 4 ( 3 H ) - オン

【 0 2 1 7 】

40

## 【化 29】



## 【0218】

## 4 - (プロモメチル) - 2 - クロロピリジンの合成

2 - クロロピリジン - 4 - メタノール (1.02 g、7.10 mmol) のジクロロメタン 15 mL 中の溶液に、臭化チオニル (1.77 g、8.53 mmol) を滴下して加えた。15 分後、飽和塩化アンモニウム水溶液により反応物の反応を停止した。有機溶液を水で 2 回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮し、4 - (プロモメチル) - 2 - クロロピリジンを得、これは、 $[M + H]^+$  について 208.0 の質量イオン (ES+) を与えた。

## 【0219】

1 - アミノ - 4 - ブロモ - N - [(3R, 4S) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル] - 2 - ナフトアミド (0.800 g、2.13 mmol) の DMSO 10 mL 中の溶液に、窒素雰囲気下、酢酸カリウム (0.628 g、6.40 mmol)、ビス(ピナコラート)ジボロン (0.596 g、2.34 mmol) 及び [1, 1' - ビス-(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロ - パラジウム (II) のジクロロメタンとの 1 : 1 複合体 (0.174 g、0.213 mmol) を加えた。混合物を 50 °C で 16 時間加熱し、室温まで冷却し、水及び酢酸エチルで希釈した。有機溶液を食塩水で 3 回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をジクロロメタン中の 0 ~ 3 % メタノールで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、3 - [(3R, 4S) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル] - 6 - [(4R, 4S, 5R, 5S) - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル]ベンゾ[h]キナゾリン - 4 (3H) - オンを得、これは、理論と一致するプロトン NMR スペクトルを与えた。

## 【0220】

前記化合物 (0.604 g、1.43 mmol) の THF 7 mL 中の溶液に、窒素雰囲気下、4 - (プロモメチル) - 2 - クロロピリジン (0.443 g、2.14 mmol)、炭酸セシウム水溶液 (2 M、2.14 mL、4.29 mmol) 及び [1, 1' - ビス-(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロ - パラジウム (II) のジクロロメタンとの 1 : 1 複合体 (0.117 g、0.143 mmol) を加えた。混合物を 140 °C で 1 時間加熱し、室温まで冷却し、ジクロロメタンで希釈した。有機溶液を水で 3 回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。得られたスラリーをろ過し、ジクロロメタンで洗浄し、標題の化合物を得、これは、理論と一致するプロトン NMR

スペクトル、及び  $[M+H]^+$  について 422.1264 の質量イオン ( $ES^+$ ) を与えた  $[C_{23}H_{21}ClN_3O_3]$  について計算値  $[M+H]^+ = 422.1266$ :  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9.07 - 9.04 (m, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.25 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.82 - 7.79 (m, 1H), 7.73 - 7.66 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.04 (d,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 4.93 - 4.87 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.26 - 4.12 (m, 3H), 3.60 (t,  $J = 9.8$  Hz, 1H), 3.35 (d,  $J = 10.3$  Hz, 1H), 2.34 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H), 2.32 - 2.28 (m, 1H), 2.09 - 2.04 (m, 1H)。

【0221】

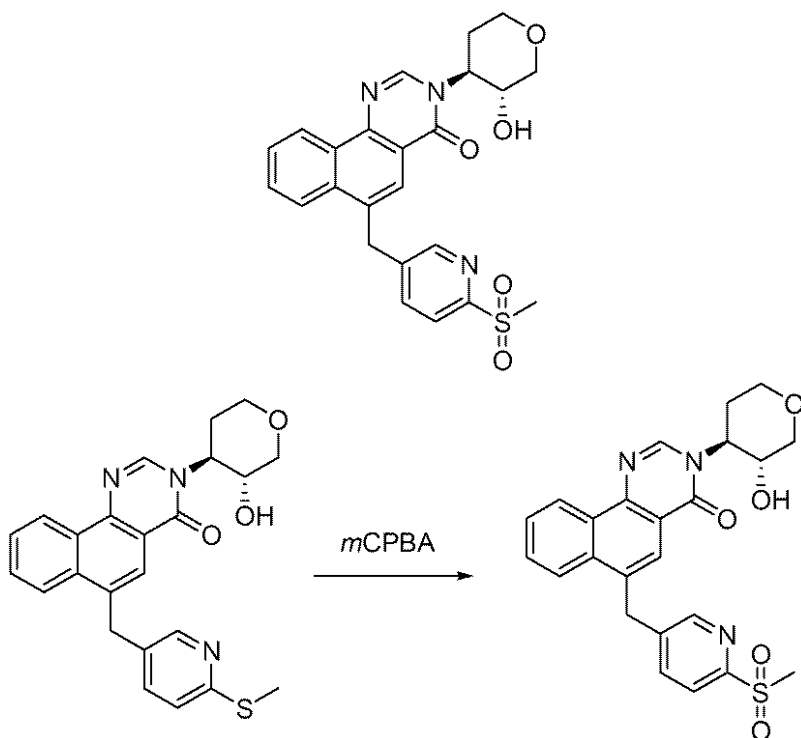
10

実施例 16

3 - [(3R, 4S) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル] - 6 - { [6 - (メチルスルホニル)ピリジン - 3 - イル]メチル}ベンゾ[h]キナゾリン - 4(3H) - オン

【0222】

【化30】



20

30

【0223】

3 - [(3R, 4S) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル] - 6 - { [(6 - メチルチオ)ピリジン - 3 - イル]メチル}ベンゾ[h]キナゾリン - 4(3H) - オン (実施例 2、0.025 g、0.058 mmol) のジクロロメタン 1 mL 中の溶液に、m - クロロ過安息香酸 (0.030 g、0.12 mmol) を加えた。15 時間後、混合物を 10% 炭酸ナトリウム水溶液で 3 回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をジクロロメタン中の 0 ~ 5% メタノールで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、標題の化合物を得、これは、理論と一致するプロトン NMR スペクトル、及び  $[M+H]^+$  について 466.1446 の質量イオン ( $ES^+$ ) を与えた  $[C_{24}H_{24}N_3O_5S]$  について計算値  $[M+H]^+ = 466.1431$ :  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.86 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.87 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.66 - 7.54 (m, 5H), 4.81 - 4.46 (m, 1H), 4.31 (d,  $J = 3.7$  Hz, 2H), 4.27 - 4.16 (m, 2H), 4.08 - 4.02 (m, 1H), 3.78 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 3.59 - 3.52 (m, 1H)

40

50

, 3.35 - 3.30 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.24 - 2.13 (m, 1H), 1.99 - 1.94 (m, 1H)。

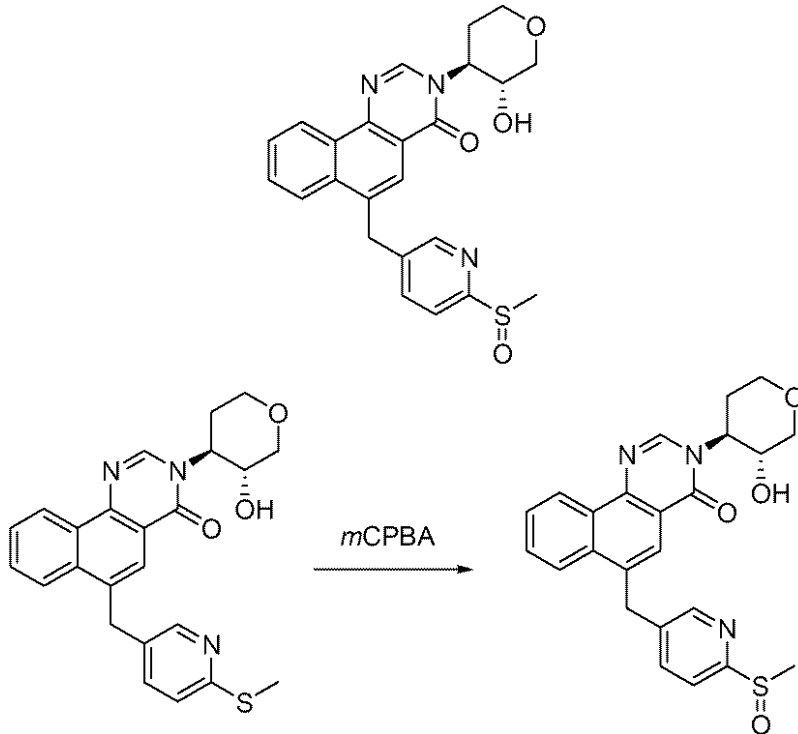
【0224】

実施例17

3 - [(3R, 4S) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル] - 6 - { [6 - (メチルスルフィニル)ピリジン - 3 - イル]メチル}ベンゾ[h]キナゾリン - 4 (3H) - オン

【0225】

【化31】



【0226】

3 - [(3R, 4S) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル] - 6 - { [ (6 - メチルチオ)ピリジン - 3 - イル]メチル}ベンゾ[h]キナゾリン - 4 (3H) - オン (実施例2、0.025g、0.058mmol) のジクロロメタン1mL中の溶液に、m - クロロ過安息香酸 (0.014g、0.058mmol) を加えた。2時間後、混合物を10%炭酸ナトリウム水溶液で3回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をジクロロメタン中の0~3%メタノールで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、標題の化合物を得、これは、理論と一致するプロトンNMRスペクトル、及び[M+H]<sup>+</sup>について450.1495の質量イオン (ES<sup>+</sup>) を与えた [C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S] について計算値 [M+H]<sup>+</sup> = 450.1482 : <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.88 (d, J = 8.2Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.2Hz, 1H), 7.72 (d, J = 4.9Hz, 1H), 7.72 - 7.54 (m, 4H), 4.80 - 4.76 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.24 - 4.17 (m, 2H), 4.08 - 4.04 (m, 1H), 3.90 - 3.79 (m, 1H), 3.59 - 3.52 (m, 1H), 3.35 - 3.30 (m, 1H), 2.75 - 2.74 (m, 3H), 2.21 - 2.16 (m, 1H), 2.00 - 1.95 (m, 1H)。

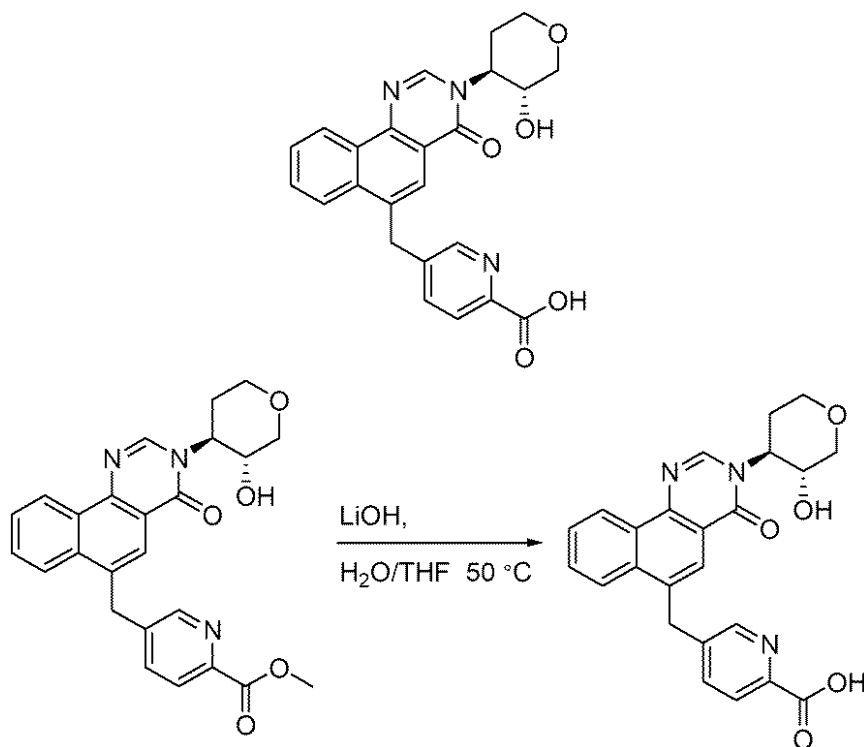
【0227】

実施例18

5 - ( { 3 - [(3R, 4S) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル] 4 - オキシ - 3, 4 - ジヒドロベンゾ[h]キナゾリン - 6 - イル } メチル ) ピリジン - 2 - カルボン酸

【 0 2 2 8 】

【 化 3 2 】



10

20

【 0 2 2 9 】

実施例 15 における 6 - [ ( 2 - クロロピリジン - 4 - イル ) メチル ] - 3 - [ ( 3 R , 4 S ) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ] ベンゾ [ h ] キナゾリン - 4 ( 3 H ) - オンの合成のために記載されている方法により、4 - ( プロモメチル ) - 2 - クロロピリジンをメチル 5 - ( プロモメチル ) ピリジン - 2 - カルボキシレートに置換し、メチル 5 - ( { 3 - [ ( 3 R , 4 S ) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ] - 4 - オキシ - 3 , 4 - ジヒドロベンゾ [ h ] キナゾリン - 6 - イル } メチル ) ピリジン - 2 - カルボキシレートを調製した。

30

【 0 2 3 0 】

メチル 5 - ( { 3 - [ ( 3 R , 4 S ) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ] - 4 - オキシ - 3 , 4 - ジヒドロベンゾ [ h ] キナゾリン - 6 - イル } メチル ) ピリジン - 2 - カルボキシレート ( 0 . 1 5 0 g , 0 . 3 3 7 m m o l ) の水 2 m L 及び T H F 2 m L 中の溶液に、水酸化リチウム ( 0 . 0 1 6 g , 0 . 6 7 m m o l ) を加えた。混合物を 5 0 で 2 時間加熱し、室温まで冷却し、飽和リン酸カリウム水溶液で pH 5 にして反応を停止した。水溶液を酢酸エチルで 3 回抽出し、一緒にした有機画分を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して標題の化合物を得、これは、理論と一致するプロトン N M R スペクトル、及び [ M + H ] <sup>+</sup> について 4 3 2 . 1 5 6 0 の質量イオン ( E S <sup>+</sup> ) を与えた [ C <sub>24</sub> H <sub>22</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> について計算値 [ M + H ] <sup>+</sup> = 4 3 2 . 1 5 5 4 ] : 1 H N M R ( 4 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) δ 8 . 9 6 - 8 . 9 4 ( m , 1 H ) , 8 . 7 0 ( s , 1 H ) , 8 . 6 7 ( s , 1 H ) , 8 . 1 3 - 8 . 1 0 ( m , 1 H ) , 7 . 9 8 ( s , 1 H ) , 8 . 8 9 ( d , J = 8 . 2 H z , 1 H ) , 7 . 7 8 - 7 . 6 7 ( m , 3 H ) , 5 . 2 6 ( d , J = 5 . 3 H z , 1 H ) , 4 . 6 3 ( s , 2 H ) , 4 . 1 4 - 4 . 0 3 ( m , 1 H ) , 3 . 9 4 - 3 . 8 8 ( m , 2 H ) , 3 . 4 1 ( t , J = 1 1 . 0 H z , 1 H ) , 3 . 2 7 ( b r s , 1 H ) , 3 . 1 2 - 3 . 0 8 ( m , 2 H ) , 2 . 2 8 - 2 . 1 9 ( m , 1 H ) , 1 . 8 7 - 1 . 8 3 ( m , 1 H ) 。

40

【 0 2 3 1 】

実施例 19

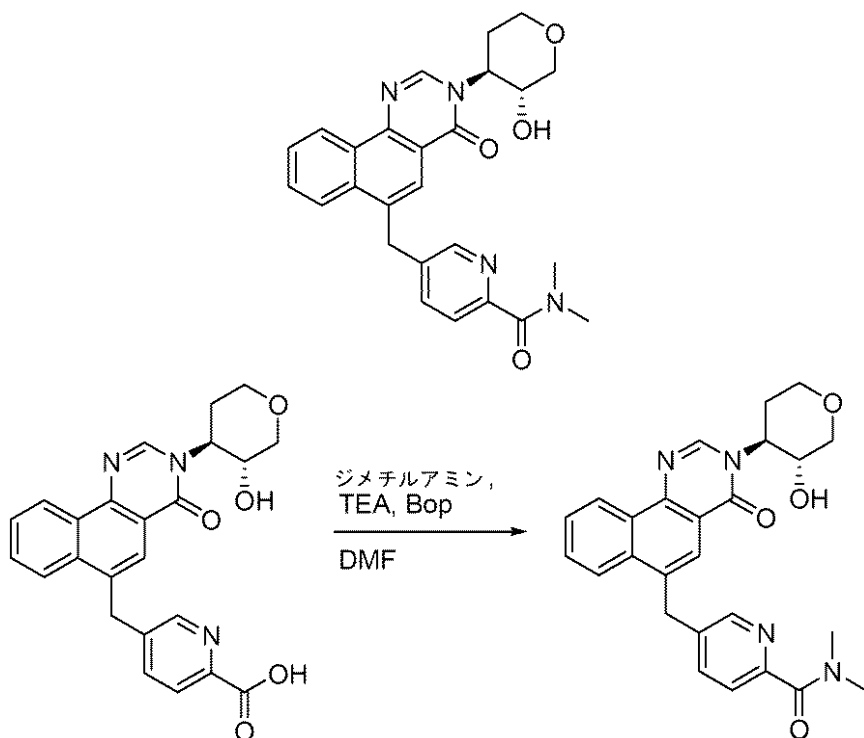
5 - ( { 3 - [ ( 3 R , 4 S ) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル

50

] - 4 - オキシ - 3 , 4 - ジヒドロベンゾ [ h ] キナゾリン - 6 - イル } メチル ) - N ,  
N - ジメチルピリジン - 2 - カルボキサミド

【 0 2 3 2 】

【 化 3 3 】



【 0 2 3 3 】

5 - ( { 3 - [ ( 3 R , 4 S ) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ] 4 - オキシ - 3 , 4 - ジヒドロベンゾ [ h ] キナゾリン - 6 - イル } メチル ) ピリジン - 2 - カルボン酸 ( 実施例 18、0.030 g、0.070 mmol ) の DMF 1 mL 中の溶液に、ジメチルアミン ( 0.087 mL、0.17 mmol )、トリエチルアミン ( 0.019 mL、0.14 mmol ) 及びベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシ - トリス ( ジメチルアミノ ) ホスホニウムヘキサフルオロホスファート ( 0.046 g、0.10 mmol ) を加えた。1 時間後、追加のジメチルアミン ( 0.17 mL、0.35 mmol ) を加えた。2 時間後、混合物を水及びジクロロメタンで希釈し、有機溶液を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をジクロロメタン中の 0 ~ 5 % メタノールで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、標題の化合物を得、これは、理論と一致するプロトン NMR スペクトル、及び [ M + H ] <sup>+</sup> について 459.2039 の質量イオン ( E S <sup>+</sup> ) を与えた [ C <sub>26</sub> H <sub>27</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> について計算値 [ M + H ] <sup>+</sup> = 459.2027 ] : <sup>1</sup> H NMR ( 400 MHz , C D C l <sub>3</sub> ) δ 8.89 - 8.87 ( m , 1 H ) , 8.41 ( s , 1 H ) , 8.28 ( s , 1 H ) , 7.76 ( s , 1 H ) , 7.70 ( d , J = 8.4 Hz , 1 H ) , 7.63 - 7.54 ( m , 2 H ) , 7.41 ( s , 2 H ) , 4.82 - 4.75 ( m , 1 H ) , 4.34 ( b r s , 1 H ) , 4.27 ( s , 2 H ) , 4.23 - 4.18 ( m , 2 H ) , 4.03 ( s , 1 H ) , 3.58 - 3.51 ( m , 1 H ) , 3.34 - 3.28 ( m , 1 H ) , 3.09 ( s , 3 H ) , 2.99 ( s , 3 H ) , 2.23 - 2.12 ( m , 1 H ) , 2.00 - 1.91 ( m , 1 H ) ) 。

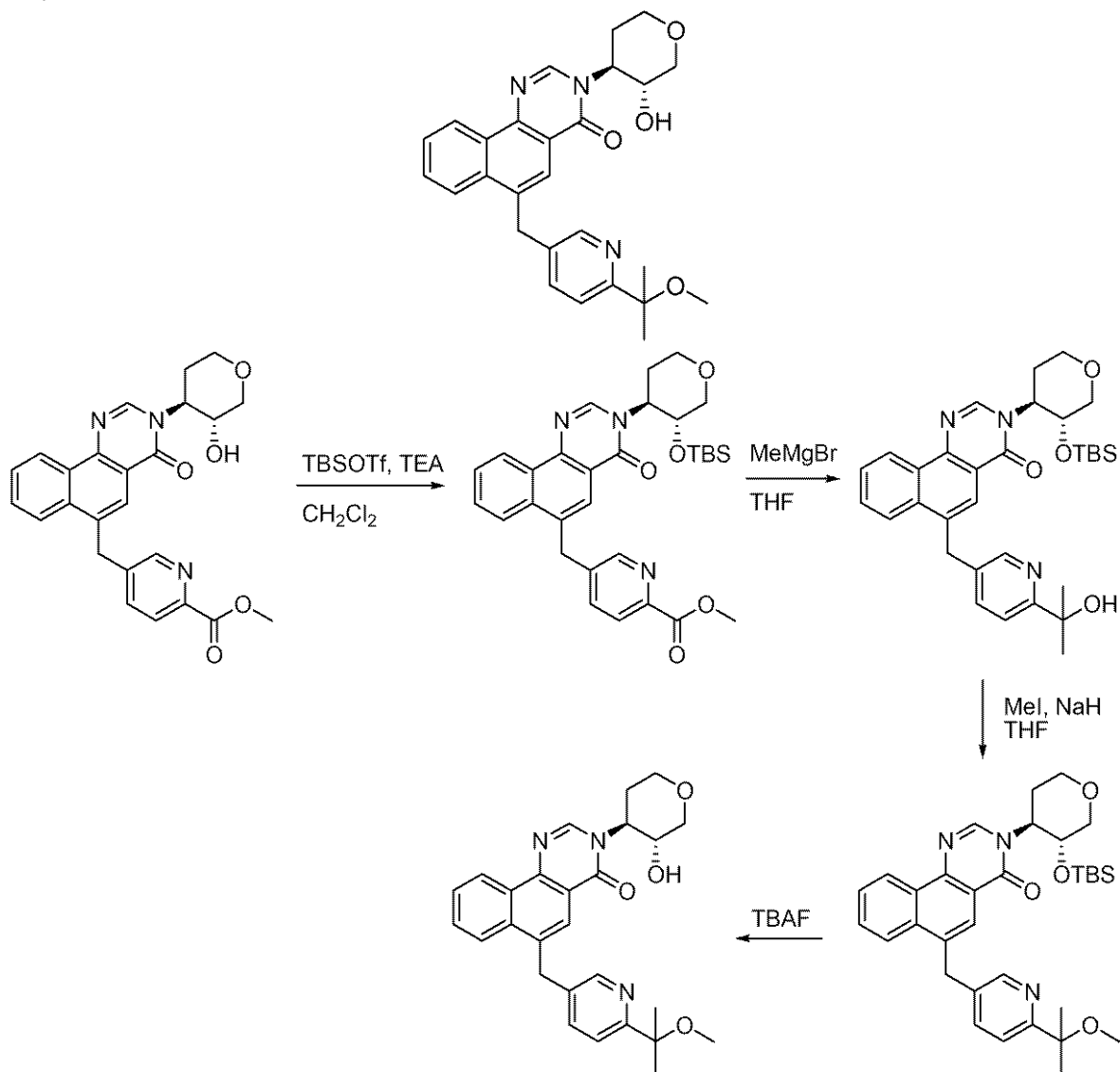
【 0 2 3 4 】

実施例 20

3 - [ ( 3 R , 4 S ) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ] - 6 - { [ 6 - ( 1 - メトキシ - 1 - メチルエチル ) ピリジン 3 - イル ] メチル } ベンゾ [ h ] キナゾリン - 4 ( 3 H ) - オン

【 0 2 3 5 】

## 【化 3 4】



## 【0236】

実施例 15 における 6 - [ ( 2 - クロロピリジン - 4 - イル ) メチル ] - 3 - [ ( 3 R , 4 S ) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ] ベンゾ [ h ] キナゾリン - 4 ( 3 H ) - オンの合成のために記載されている方法により、4 - ( プロモメチル ) - 2 - クロロピリジンをメチル 5 - ( プロモメチル ) ピリジン - 2 - カルボキシラートに置換し、メチル 5 - ( { 3 - [ ( 3 R , 4 S ) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ] - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロベンゾ [ h ] キナゾリン - 6 - イル } メチル ) ピリジン - 2 - カルボキシラートを調製した。

## 【0237】

メチル 5 - ( { 3 - [ ( 3 R , 4 S ) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ] - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロベンゾ [ h ] キナゾリン - 6 - イル } メチル ) ピリジン - 2 - カルボキシラート ( 0 . 255 g , 0 . 572 mmol ) のジクロロメタン 6 mL 中の溶液に、トリエチルアミン ( 0 . 087 g , 0 . 86 mmol ) 及び tert - ブチルジメチルシリルトリフルオロメタンスルホナート ( 0 . 166 g , 0 . 630 mmol ) を加えた。2 時間後、飽和塩化アンモニウム水溶液により反応物の反応を停止し、ジクロロメタンで 2 回抽出した。一緒にした有機溶液を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮し、メチル 5 - { [ 3 - ( ( 3 R , 4 S ) - 3 - { [ tert - ブチル ( ジメチル ) シリル ] オキシ } テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロベンゾ [ h ] キナゾリン - 6 - イル ] メチル } ピリジン - 2 - カルボキシラート標題の化合物を得、これは  $[ M + H ] ^ +$  について 560 . 0 の質量イオン (

ES<sup>+</sup>)を与えた。

【0238】

0 で、前記化合物(0.050 g、0.089 mmol)のTHF 1 mL中の溶液に、窒素雰囲気下、メチルマグネシウムブロマイド(0.089 mL、3.0 Mジエチルエーテル溶液、0.27 mmol)を加えた。1時間後、混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液で処理し、ジエチルエーテルで2回抽出した。一緒にした有機画分を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮し、3-( (3R, 4S) - 3 - { [tert - ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 6 - { [6 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル)ピリジン - 3 - イル]メチル}ベンゾ[h]キナゾリン - 4 (3H) - オンを得、これは、理論と一致するプロトンNMRスペクトルを与えた。

10

【0239】

前記化合物(0.050 g、0.089 mmol)のTHF 1 mL中の溶液に、水素化ナトリウム(0.0071 g、0.18 mmol)を加えた。20分後、ヨードメタン(0.056 mL、0.89 mmol)を加えた。15時間後、混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液で処理し、ジエチルエーテルで2回抽出した。一緒にした有機画分を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮し、3-( (3R, 4S) - 3 - { [tert - ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 6 - { [6 - (1 - メトキシ - 1 - メチルエチル)ピリジン - 3 - イル]メチル}ベンゾ[h]キナゾリン - 4 (3H) - オンを得、これは[M + H]<sup>+</sup>について574.0の質量イオン(ES<sup>+</sup>)を与えた。

20

【0240】

前記化合物(0.051 g、0.089 mmol)のTHF 1 mL中の溶液に、フッ化テトラブチルアンモニウム(0.223 mL、0.223 mmol)を加えた。1時間後、混合物を、飽和塩化アンモニウム水溶液で処理し、ジエチルエーテルで2回抽出した。一緒にした有機画分を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をジクロロメタン中の0~4%メタノールで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、標題の化合物を得、これは、理論と一致するプロトンNMRスペクトル、及び[M + H]<sup>+</sup>について460.2246の質量イオン(ES<sup>+</sup>)を与えた[C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>について計算値[M + H]<sup>+</sup> = 460.2231] : <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.90 - 8.88 (m, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.81 - 7.79 (m, 2H), 7.64 - 7.56 (m, 2H), 7.33 (s, 2H), 4.85 - 4.78 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.24 - 4.06 (m, 4H), 3.58 - 3.53 (m, 1H), 3.32 (t, J = 10.1 Hz, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.27 - 2.16 (m, 1H), 2.00 - 1.96 (m, 1H), 1.48 (s, 6H)。

30

【0241】

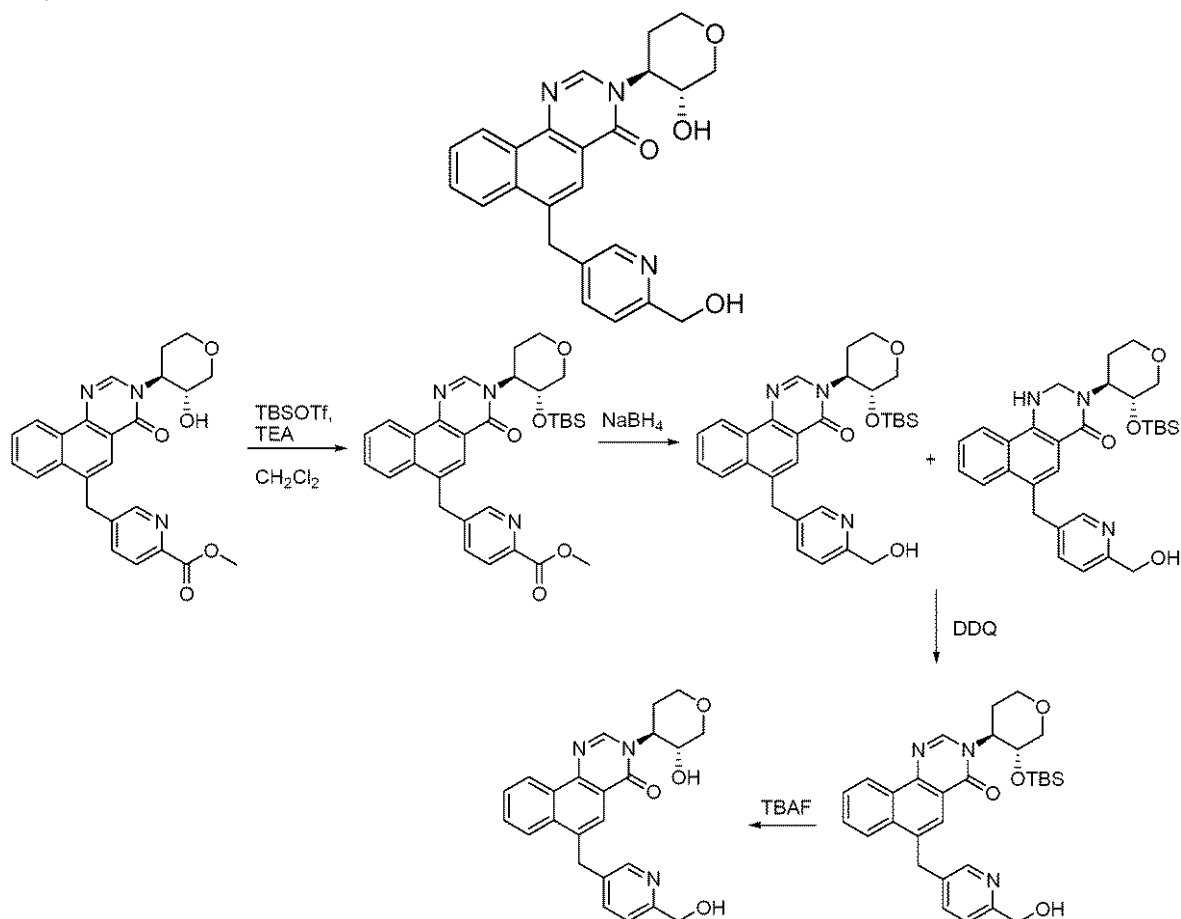
実施例 21

6 - { [6 - (ヒドロキシメチル)ピリジン - 3 - イル]メチル} - 3 - [ (3R, 4S) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル]ベンゾ[h]キナゾリン - 4 (3H) - オン

40

【0242】

## 【化 3 5】



## 【 0 2 4 3 】

メチル 5 - { [ 3 - ( ( 3 R , 4 S ) - 3 - { [ t e r t - ブチル ( ジメチル ) シリル ] オキシ } テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロベンゾ [ h ] キナゾリン - 6 - イル ] メチル } ピリジン - 2 - カルボキシレート ( 実施例 20 参照、 0 . 2 5 0 g 、 0 . 4 4 7 m m o l ) のエタノール 5 m L 中の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム ( 0 . 0 3 4 g 、 0 . 8 9 m m o l ) を加えた。 1 5 時間後、追加の水素化ホウ素ナトリウム ( 0 . 0 5 0 g 、 1 . 3 2 m m o l ) を加えた。 2 4 時間後、混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液で処理し、ジクロロメタンで 2 回抽出した。一緒にした有機画分を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣のクロロホルム 3 m L 中の溶液に 2 , 3 - ジクロロ - 5 , 6 - ジシアノベンゾキノン ( 0 . 1 0 1 g 、 0 . 4 4 7 m m o l ) を加えた。 1 5 分後、減圧下で混合物を濃縮し、残渣をジクロロメタン中の 0 ~ 5 % メタノールで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、 3 - ( ( 3 R , 4 S ) - 3 - { [ t e r t - ブチル ( ジメチル ) シリル ] オキシ } テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) - 6 - { [ 6 - ( ヒドロキシメチル ) ピリジン - 3 - イル ] メチル } ベンゾ [ h ] キナゾリン - 4 ( 3 H ) - オンを得、これは、理論と一致するプロトン NMR スペクトル、及び [ M + H ] <sup>+</sup> について 5 3 2 . 0 の質量イオン ( E S <sup>+</sup> ) を与えた。前記化合物 ( 0 . 0 1 5 g 、 0 . 0 2 8 m m o l ) の T H F 1 m L 中の溶液に、フッ化テトラブチルアンモニウム ( 0 . 0 7 0 m L 、 0 . 0 7 1 m m o l ) を加えた。 1 時間後、減圧下で混合物を濃縮し、残渣をジクロロメタン中の 0 ~ 5 % メタノールで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、標題の化合物を得、これは、理論と一致するプロトン NMR スペクトル、及び [ M + H ] <sup>+</sup> について 4 6 0 . 2 2 4 6 の質量イオン ( E S <sup>+</sup> ) を与えた [ C <sub>27</sub> H <sub>30</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> について計算値 [ M + H ] <sup>+</sup> = 4 6 0 . 2 2 3 1 ] : <sup>1</sup> H NMR ( 4 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) δ 8 . 9 1 - 8 . 8 9 ( m , 1 H ) , 8 . 4 0 ( s , 1 H ) , 8 . 2 7 ( s , 1 H ) , 7 . 7 9 - 7 . 7 4 ( m , 2 H ) , 7 . 6 4 - 7 . 5 7 ( m , 2 H ) , 7 . 3 1 - 7 . 2 9 ( m , 1 H ) , 7 . 0 4 ( d ,

$J = 8.0 \text{ Hz}$ ,  $1 \text{ H}$ ),  $4.81 - 4.75$  ( $\text{m}$ ,  $1 \text{ H}$ ),  $4.64$  ( $\text{s}$ ,  $2 \text{ H}$ ),  $4.25$  ( $\text{s}$ ,  $2 \text{ H}$ ),  $4.23 - 4.16$  ( $\text{m}$ ,  $2 \text{ H}$ ),  $4.09 - 4.05$  ( $\text{m}$ ,  $1 \text{ H}$ ),  $3.58 - 3.52$  ( $\text{m}$ ,  $1 \text{ H}$ ),  $3.34 - 3.29$  ( $\text{m}$ ,  $1 \text{ H}$ ),  $2.87$  ( $\text{br s}$ ,  $1 \text{ H}$ ),  $2.29 - 2.22$  ( $\text{m}$ ,  $1 \text{ H}$ ),  $2.00 - 1.95$  ( $\text{m}$ ,  $1 \text{ H}$ ).

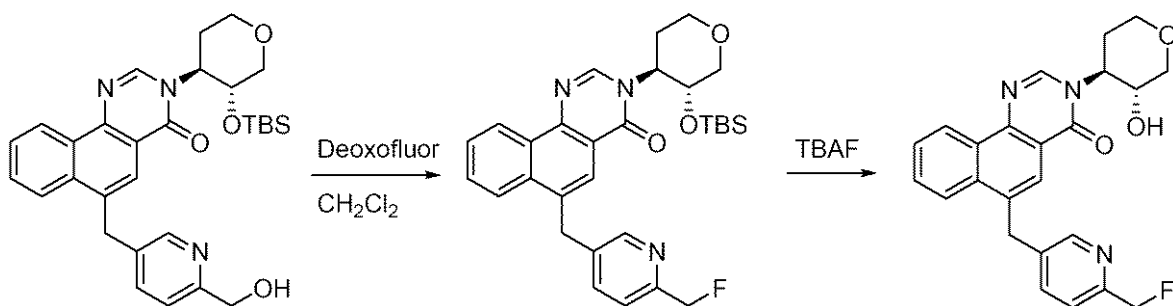
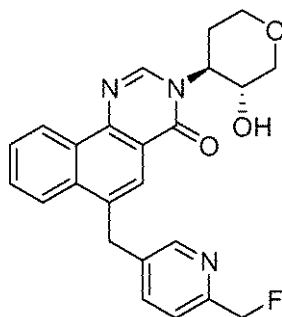
【0244】

実施例 22

6 - { [ 6 - (フルオロメチル) ピリジン - 3 - イル ] メチル } - 3 - [ ( 3 R , 4 S ) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ] ベンゾ [ h ] キナゾリン - 4 ( 3 H ) - オン

【0245】

【化36】



【0246】

- 78 で、3 - ( ( 3 R , 4 S ) - 3 - { [ tert - ブチル (ジメチル) シリル ] オキシ } テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) - 6 - { [ 6 - (ヒドロキシメチル) ピリジン - 3 - イル ] メチル } ベンゾ [ h ] キナゾリン - 4 ( 3 H ) - オン (実施例 21、 $0.035 \text{ g}$ 、 $0.066 \text{ mmol}$ ) のジクロロメタン  $1 \text{ mL}$  中の溶液に、[ビス (2 - メトキシエチル) アミノ] サルファートリフルオリド ( $0.015 \text{ mL}$ 、 $0.079 \text{ mmol}$ ) を加えた。反応物を室温まで加温し、3 時間後、溶液をジクロロメタン中の 0 ~ 3 % メタノールで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、3 - ( ( 3 R , 4 S ) - 3 - { [ tert - ブチル (ジメチル) シリル ] オキシ } テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) - 6 - { [ 6 - (フルオロメチル) ピリジン - 3 - イル ] メチル } ベンゾ [ h ] キナゾリン - 4 ( 3 H ) - オンを得、これは、理論と一致するプロトン NMR

【0247】

前記化合物 ( $0.019 \text{ g}$ 、 $0.035 \text{ mmol}$ ) の THF  $1 \text{ mL}$  中の溶液に、フッ化テトラブチルアンモニウム ( $0.089 \text{ mL}$ 、 $0.089 \text{ mmol}$ ) を加えた。1 時間後、減圧下で混合物を濃縮し、残渣をジクロロメタン中の 0 ~ 5 % メタノールで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、標題の化合物を得、これは、理論と一致するプロトン NMR スペクトル、及び  $[ \text{M} + \text{H} ]^+$  について  $420.1736$  の質量イオン ( $\text{ES}^+$ ) を与えた  $[ \text{C}_{24} \text{H}_{23} \text{N}_3 \text{O}_3 ]$  について計算値  $[ \text{M} + \text{H} ]^+ = 420.1718$  :  $^1 \text{H}$  NMR ( $400 \text{ MHz}$ ,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$   $9.02 - 9.00$  ( $\text{m}$ ,  $1 \text{ H}$ ),  $8.51$  ( $\text{s}$ ,  $1 \text{ H}$ ),  $8.30$  ( $\text{s}$ ,  $1 \text{ H}$ ),  $8.01$  ( $\text{s}$ ,  $1 \text{ H}$ ),  $7.98 - 7$

. 90 (m, 1H), 7.67 - 7.64 (m, 2H), 7.49 - 7.46 (m, 1H), 7.30 - 7.28 (m, 1H), 5.41 (d, J = 47.0 Hz, 2H), 4.89 - 4.82 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.22 - 4.18 (m, 1H), 4.13 - 3.88 (m, 2H), 3.56 (t, J = 11.1 Hz, 1H), 3.31 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 2.43 - 2.34 (m, 1H), 2.33 - 2.24 (m, 1H), 2.04 - 2.00 (m, 1H)。

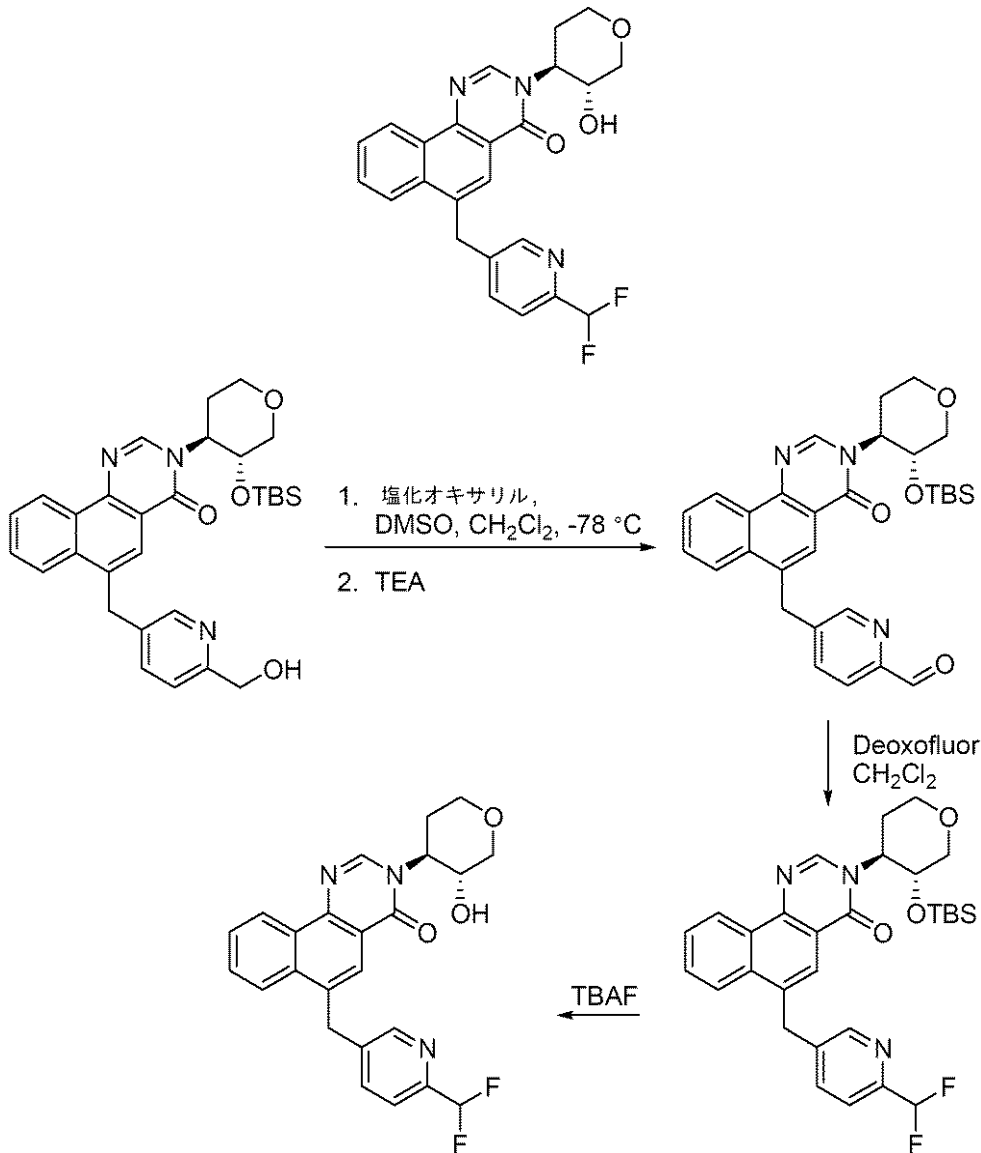
【0248】

実施例 23

6 - { [ 6 - (ジフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル ] メチル } - 3 - [ ( 3 R , 4 S ) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ] ベンゾ [ h ] キナゾリン - 4 ( 3 H ) - オン

【0249】

【化37】



【0250】

- 78 で、ジメチルスルホキシド ( 0 . 0 4 0 m L 、 0 . 5 6 m m o l ) のジクロロメタン 2 m L 中の溶液に、塩化オキサリル ( 0 . 0 2 5 m L 、 0 . 2 8 m m o l ) を加えた。30分後、3 - ( ( 3 R , 4 S ) - 3 - { [ t e r t - プチル ( ジメチル ) シリル ] オキシ } テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) - 6 - { [ 6 - ( ヒドロキシメチル ) ピリジン - 3 - イル ] メチル } ベンゾ [ h ] キナゾリン - 4 ( 3 H ) - オン ( 実施例 21、0.075 g、0.14 mmol ) のジクロロメタン 1 m L 中の溶液。30分後、トリ

エチルアミン (0.157 mL、1.13 mmol) を加え、反応物を室温まで加温した。30 分後、混合物を、飽和塩化アンモニウム水溶液で処理し、ジエチルエーテルで 2 回抽出した。一緒にした有機画分を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮し、5 - { [ 3 - ( ( 3 R , 4 S ) - 3 - { [ t e r t - ブチル (ジメチル) シリル ] オキシ } テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロベンゾ [ h ] キナゾリン - 6 - イル ] メチル } ピリジン - 2 - カルボキシラートを得、これは、理論と一致するプロトン NMR スペクトルを与えた。

#### 【 0 2 5 1 】

- 78 で、前記化合物 (0.050 g、0.094 mmol) のジクロロメタン 1 mL 中の溶液に、[ビス(2 - メトキシエチル)アミノ]サルファートリフルオリド (0.052 mL、0.28 mmol) を加えた。反応物を室温まで加温し、4 時間後、溶液を水で処理し、ジクロロメタンで 2 回抽出した。一緒にした有機画分を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮し、3 - ( ( 3 R , 4 S ) - 3 - { [ t e r t - ブチル (ジメチル) シリル ] オキシ } テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) - 6 - { [ 6 - (ジフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル ] メチル } ベンゾ [ h ] キナゾリン - 4 ( 3 H ) - オンを得、これは、[ M + H ] <sup>+</sup> について 552.0 の質量イオン ( E S <sup>+</sup> ) を与えた。

#### 【 0 2 5 2 】

前記化合物 (0.052 g、0.094 mmol) の THF 1 mL 中の溶液に、フッ化テトラブチルアンモニウム (0.235 mL、0.235 mmol) を加えた。1 時間後、混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液で処理し、ジクロロメタンで 2 回抽出した。一緒にした有機画分を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をジクロロメタン中の 0 ~ 5 % メタノールで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、標題の化合物を得、これは、理論と一致するプロトン NMR スペクトル、及び [ M + H ] <sup>+</sup> について 438.1642 の質量イオン ( E S <sup>+</sup> ) を与えた [ C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> ] について計算値 [ M + H ] <sup>+</sup> = 438.1624 ] : <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , C D C l<sub>3</sub> ) δ 8.86 ( d , J = 8.1 Hz , 1 H ) , 8.52 ( s , 1 H ) , 8.26 ( s , 1 H ) , 7.71 ( s , 1 H ) , 7.67 ( d , J = 8.1 Hz , 1 H ) , 7.64 - 7.54 ( m , 2 H ) , 7.23 - 6.69 ( m , 2 H ) , 6.55 ( t , J = 5.5 Hz , 1 H ) , 4.83 - 4.76 ( m , 1 H ) , 4.28 ( s , 2 H ) , 4.25 - 4.16 ( m , 2 H ) , 4.09 - 4.05 ( m , 1 H ) , 3.75 ( b r s , 1 H ) , 3.59 - 3.53 ( m , 1 H ) , 3.33 ( t , J = 10.1 Hz , 1 H ) , 2.24 - 2.16 ( m , 1 H ) , 1.99 - 1.95 ( m , 1 H ) 。

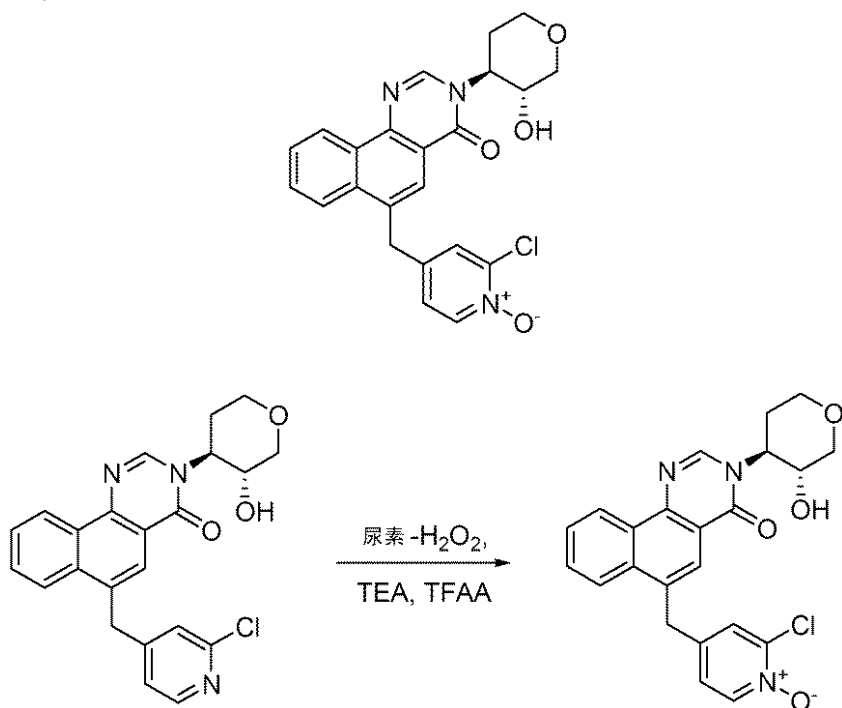
#### 【 0 2 5 3 】

##### 実施例 2 4

6 - [ ( 2 - クロロ - 1 - オキシドピリジン - 4 - イル ) メチル ] - 3 - [ ( 3 R , 4 S ) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ] ベンゾ [ h ] キナゾリン - 4 ( 3 H ) - オン

#### 【 0 2 5 4 】

## 【化 3 8】



## 【0255】

6-[(2-クロロピリジン-4-イル)メチル]-3-[(3R,4S)-3-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]ベンゾ[h]キナゾリン-4(3H)-オン(実施例15、54.5mg、0.129mmol)のジクロロメタン2mL中の溶液に、尿素過酸化水素(60.8mg、0.646mmol)、トリエチルアミン(0.090mL、0.65mmol)及びトリフルオロ酢酸無水物(0.036mL、0.26mmol)を加えた。30分後、追加の尿素過酸化水素(36.5mg、0.388mmol)及びトリエチルアミン(0.18mL、1.3mmol)及びトリフルオロ酢酸無水物(0.146mL、1.03mmol)を加えた。3時間後、反応物を-78℃に冷却し、10%炭酸ナトリウム水溶液で処理し、ジクロロメタンで3回抽出した。一緒にした有機溶液を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をメタノールに懸濁し、スラリーをろ過し、追加のメタノールで洗浄し、標題の化合物を得、これは、理論と一致するプロトンNMRスペクトル、及び[M+H]<sup>+</sup>について438.1214の質量イオン(E S<sup>+</sup>)を与えた[C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>]について計算値[M+H]<sup>+</sup>=438.1215]: <sup>1</sup>H NMR(400MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 9.01(d, J=1.1Hz, 1H), 8.73(s, 1H), 8.32(d, J=6.8Hz, 1H), 8.14(d, J=7.7Hz, 1H), 8.06(s, 1H), 7.82-7.74(m, 3H), 7.22-7.20(m, 1H), 5.31(d, J=5.5Hz, 1H), 4.67(brs, 1H), 4.56(s, 2H), 4.18(brs, 1H), 4.00-3.93(m, 2H), 3.46(t, J=11.0Hz, 1H), 3.15(t, J=10.5Hz, 1H), 2.24(brs, 1H), 1.92-1.90(m, 1H)。

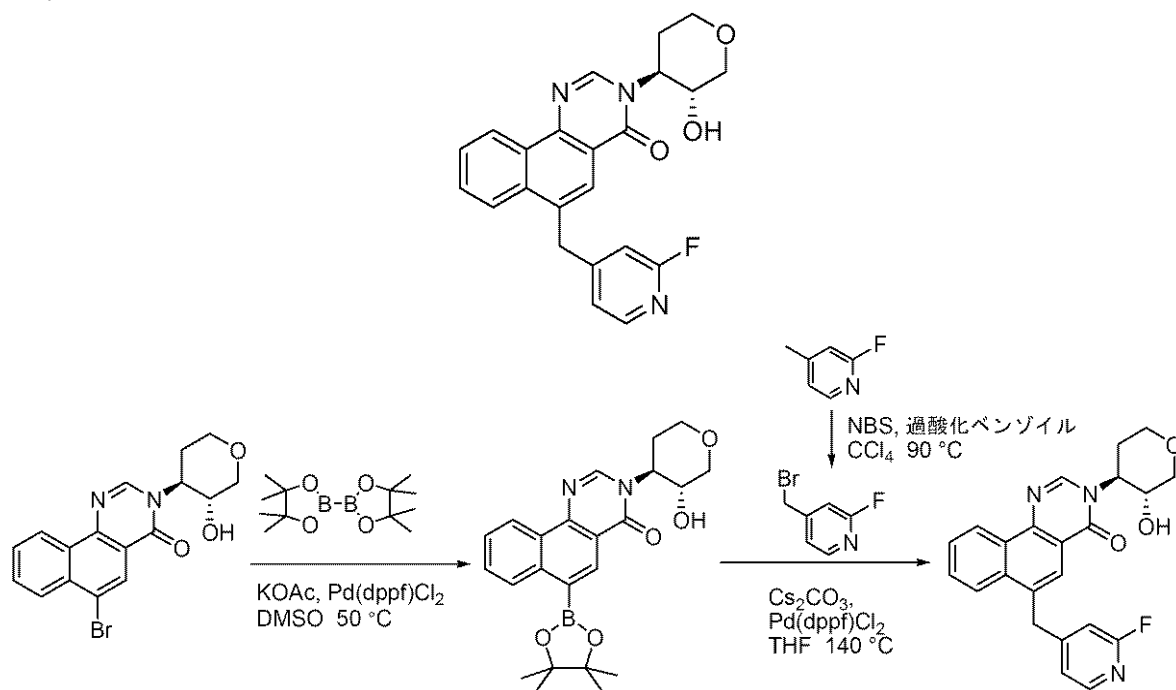
## 【0256】

## 実施例25

6-[(2-フルオロピリジン-4-イル)メチル]-3-[(3R,4S)-3-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]ベンゾ[h]キナゾリン-4(3H)-オン

## 【0257】

## 【化 3 9】



10

## 【 0 2 5 8 】

20

## 4 - (プロモメチル) - 2 - フルオロピリジンの合成

2 - フルオロ - 4 - メチルピリジン (0.510 g、4.59 mmol) の四塩化炭素 20 mL 中の溶液に、N - プロモスクシンイミド (0.899 g、5.05 mmol) 及び過酸化ベンゾイル (0.148 g、0.459 mmol) を加えた。混合物を 90 で 1 時間加熱し、次いで、追加の過酸化ベンゾイル (0.074 g、0.23 mmol) を加えた。20 時間後、反応物をジクロロメタンで希釈し、水で 3 回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をヘキサン中の 0 ~ 10 % 酢酸エチルで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、4 - (プロモメチル) - 2 - フルオロピリジンを得、これは、理論と一致するプロトン NMR スペクトル及び [M + H]<sup>+</sup> について 191.9 (<sup>81</sup>Br) の質量イオン (ES<sup>+</sup>) を与えた。

30

## 【 0 2 5 9 】

実施例 15 における 6 - [(2 - クロロピリジン - 4 - イル)メチル] - 3 - [(3R, 4S) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル]ベンゾ[h]キナゾリン - 4(3H) - オンの合成のために記載された方法により、4 - (プロモメチル) - 2 - クロロピリジンを 4 - (プロモメチル) - 2 - フルオロピリジンに置換し、標題の化合物を調製した。得られたオレンジ色の固体は、理論と一致するプロトン NMR スペクトル及び [M + H]<sup>+</sup> について 405.9 の質量イオン (ES<sup>+</sup>) を与えた：<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 9.02 - 8.99 (m, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.11 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.88 - 7.74 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 5.31 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.18 - 4.16 (m, 1H), 4.09 - 3.94 (m, 2H), 3.46 (t, J = 11.0 Hz, 1H), 3.22 - 3.13 (m, 1H), 2.26 - 2.24 (m, 1H), 1.91 - 1.87 (m, 1H)。

40

## 【 0 2 6 0 】

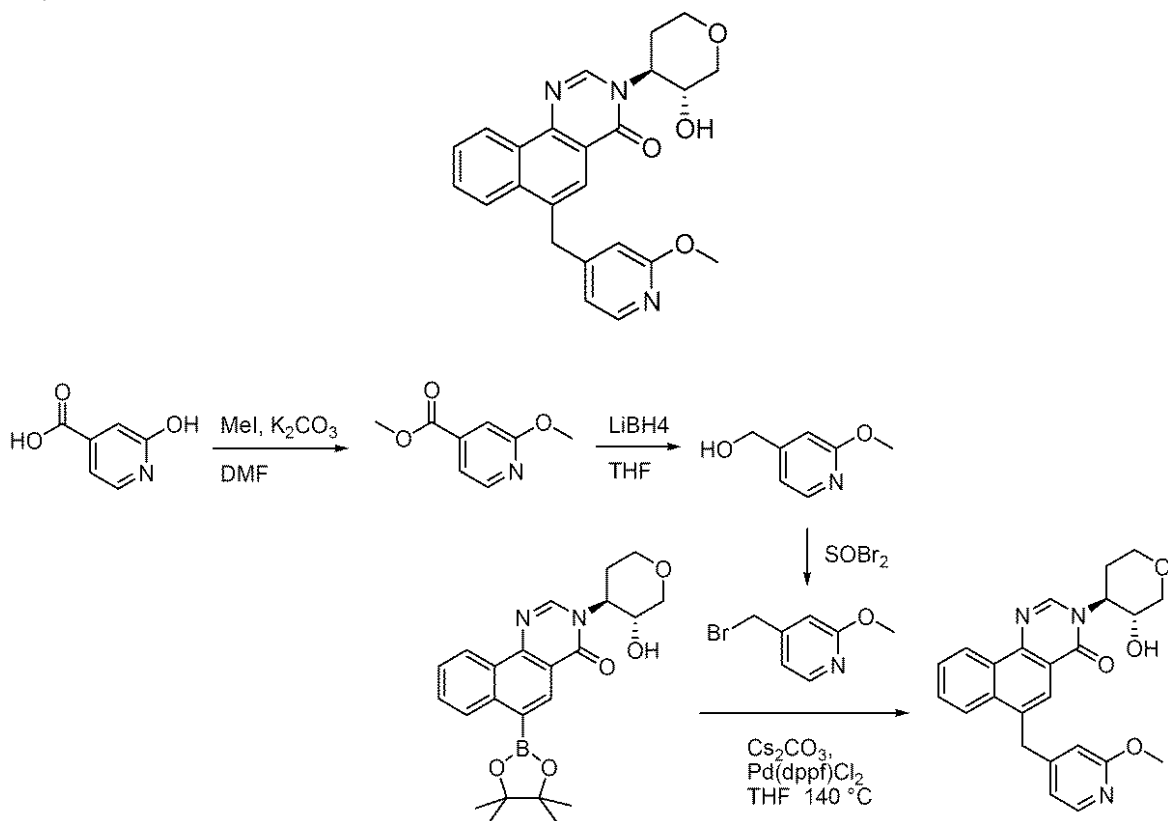
## 実施例 26

3 - [(3R, 4S) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル] - 6 - [(2 - メトキシピリジン - 4 - イル)メチル]ベンゾ[h]キナゾリン - 4(3H) - オン

## 【 0 2 6 1 】

50

## 【化 40】



10

20

## 【0262】

(2-メトキシピリジン-4-イル)メタノールの合成

0 で、2-ヒドロキシイソニコチン酸(1.05 g, 7.55 mmol)及び炭酸カリウム(3.23 g, 23.4 mmol)のDMF 7 mL中の溶液に、窒素雰囲気下、ヨードメタン(0.991 mL, 15.8 mmol)を加えた。混合物を室温まで加温し、14時間後、40 に加温した。3時間後、追加のヨードメタン(0.28 mL, 4.5 mmol)を加えた。20時間後、反応物をジクロロメタンで希釈し、水で3回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮し、メチル2-メトキシイソニコチネートを得、これは、理論と一致するプロトンNMRスペクトル及び[M+H]<sup>+</sup>について168.1の質量イオン(ES<sup>+</sup>)を与えた。

30

## 【0263】

0 で、前記化合物(0.425 g, 2.54 mmol)のTHF 2 mL中の溶液に、窒素雰囲気下、水素化ホウ素リチウム(0.089 g, 4.1 mmol)を加えた。混合物を室温まで加温し、20時間後、ろ過し、ジクロロメタンで洗浄した。有機液を減圧下で濃縮し、残渣を、ジクロロメタン中の0~5%メタノールで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、(2-メトキシピリジン-4-イル)メタノールを得、これは、理論と一致するプロトンNMRスペクトルを与えた。

40

実施例15における6-[(2-クロロピリジン-4-イル)メチル]-3-[(3R, 4S)-3-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]ベンゾ[h]キナゾリン-4(3H)-オンの合成のために記載された方法により、2-クロロピリジン-4-メタノールを(2-メトキシピリジン-4-イル)メタノールに置換し、標題の化合物を調製した。得られたオレンジ色の固体は、理論と一致するプロトンNMRスペクトル、及び[M+H]<sup>+</sup>について418.1779の質量イオン(ES<sup>+</sup>)を与えた[C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>]について計算値[M+H]<sup>+</sup>=418.1761: <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 9.01(d, J=7.7 Hz, 1H), 8.71(s, 1H), 8.11(d, J=8.0 Hz, 1H), 8.05(s, 1H), 7.81-7.74(m, 2H), 7.56-7.54(m, 1H), 5.32(d, J=5.5 Hz,

50

1 H), 4.64 (brs, 1 H), 4.37 (s, 2 H), 4.17 (brs, 1 H), 4.18 - 3.97 (m, 2 H), 3.51 - 3.43 (m, 1 H), 3.34 (s, 3 H), 3.15 (t, J = 10.3 Hz, 1 H), 2.25 (brs, 1 H), 1.91 (d, J = 12.0 Hz, 1 H).

【0264】

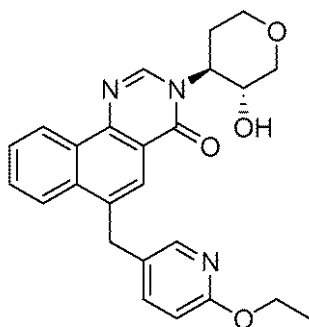
実施例 27

6 - [(6 - エチオキシピリジン - 3 - イル)メチル] - 3 - [(3R, 4S) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル]ベンゾ[h]キナゾリン - 4(3H) - オン

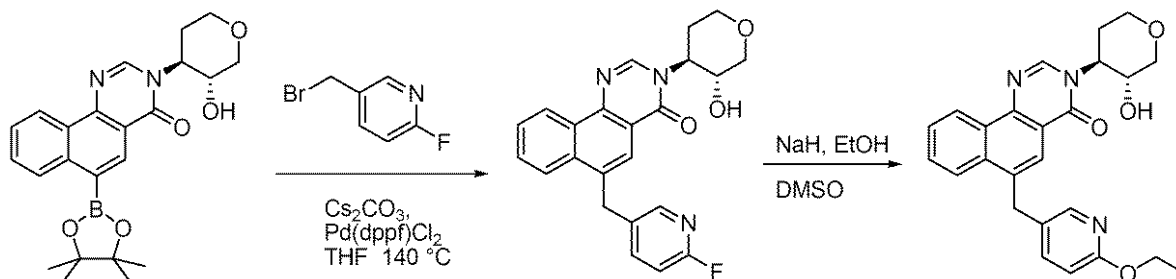
【0265】

【化41】

10



20



【0266】

実施例 15 における 6 - [(2 - クロロピリジン - 4 - イル)メチル] - 3 - [(3R, 4S) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル]ベンゾ[h]キナゾリン - 4(3H) - オンの合成のために記載された方法により、4 - (プロモメチル) - 2 - クロロピリジンを 5 - (プロモメチル) - 2 - フルオロピリジンに置換し、6 - [(6 - フルオロピリジン - 3 - イル)メチル] - 3 - [(3R, 4S) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル]ベンゾ[h]キナゾリン - 4(3H) - オンを調製した。

30

【0267】

水素化ナトリウム(0.012 g、0.31 mmol)のDMSO 1 mL中の溶液に、エタノール(0.022 mL、0.37 mmol)を加えた。5分後、6 - [(6 - フルオロピリジン - 3 - イル)メチル] - 3 - [(3R, 4S) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル]ベンゾ[h]キナゾリン - 4(3H) - オン(0.050 g、0.12 mmol)を加えた。4時間後、反応物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をヘキサン中の25 ~ 75%酢酸エチルで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、標題の化合物を得、これは、理論と一致するプロトンNMRスペクトル、及び[M + H]<sup>+</sup>について432.1916の質量イオン(E S<sup>+</sup>)を与えた[C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>について計算値[M + H]<sup>+</sup> = 432.1918]: <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.92 - 8.89 (m, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 7.89 - 7.86 (m, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.65 - 7.58 (m, 2 H), 7.29 (s, 1 H), 6.55 (s, 1 H), 4.86 - 4.79 (m, 1 H), 4.29

40

50

- 4.06 (m, 7H), 3.59 - 3.52 (m, 1H), 3.33 - 3.29 (m, 1H), 3.16 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 2.29 - 2.19 (m, 1H), 2.01 - 1.97 (m, 1H), 1.30 - 1.27 (m, 1H)。

【0268】

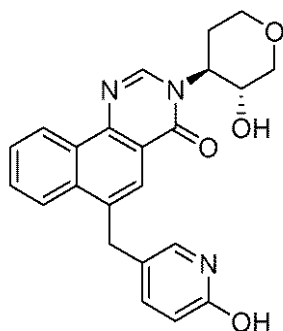
実施例 28

6 - [(6 - ヒドロキシピリジン - 3 - イル)メチル] - 3 - [(3R, 4S) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル]ベンゾ[h]キナゾリン - 4(3H) - オン

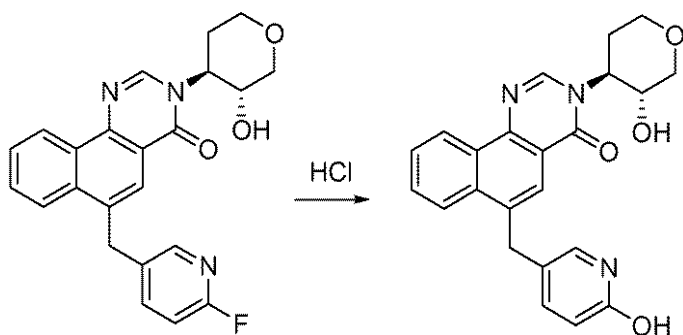
【0269】

【化42】

10



20



【0270】

30

実施例 15 における 6 - [(2 - クロロピリジン - 4 - イル)メチル] - 3 - [(3R, 4S) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル]ベンゾ[h]キナゾリン - 4(3H) - オンの合成のために記載された方法により、4 - (プロモメチル) - 2 - クロロピリジンを 5 - (プロモメチル) - 2 - フルオロピリジンに置換し、6 - [(6 - フルオロピリジン - 3 - イル)メチル] - 3 - [(3R, 4S) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル]ベンゾ[h]キナゾリン - 4(3H) - オンを調製した。

【0271】

6 - [(6 - フルオロピリジン - 3 - イル)メチル] - 3 - [(3R, 4S) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル]ベンゾ[h]キナゾリン - 4(3H) - オン (0.100 g, 0.247 mmol) の塩酸 2 mL 中の溶液を、100 で 4 時間加熱した。追加の塩酸 (1.5 mL) を加え、2 時間後、反応物を減圧下で濃縮し、標題の化合物を得、これは、理論と一致するプロトン NMR スペクトル、及び [M + H]<sup>+</sup> について 404.1604 の質量イオン (ES<sup>+</sup>) を与えた [C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> について計算値 [M + H]<sup>+</sup> = 404.1605] : <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 8.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.18 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.78 - 7.70 (m, 2H), 7.44 - 7.41 (m, 2H), 6.40 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.59 (brs, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.12 (brs, 1H), 3.94 - 3.89 (m, 2H), 3.40 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 3.10 (d, J = 10

40

50

. 4 Hz, 1 H), 2.19 (brs, 1 H), 1.86 - 1.83 (m, 1 H)。

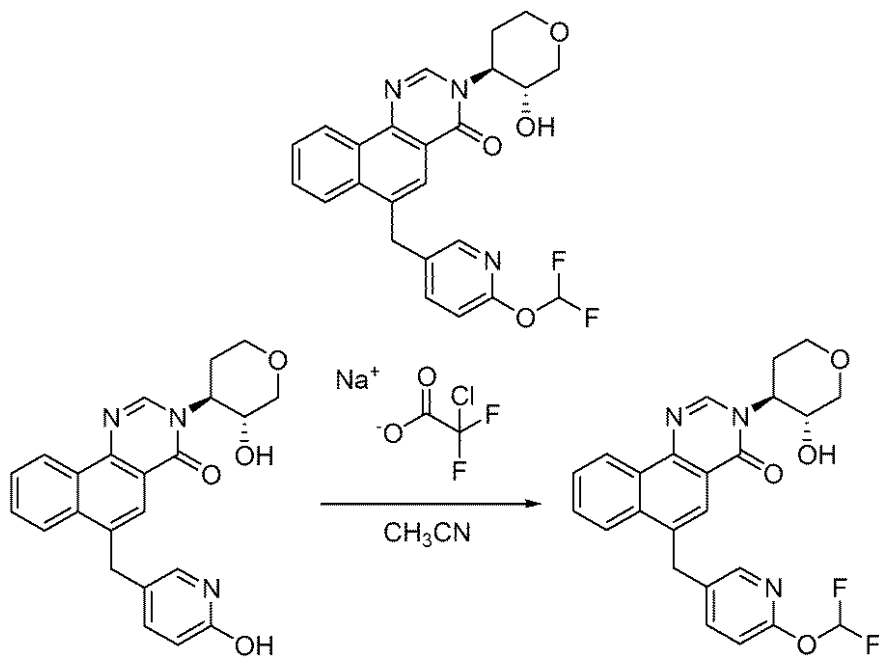
【0272】

#### 実施例 29

6 - { [ 6 - (ジフルオロメトキシ)ピリジン - 3 - イル]メチル} - 3 - [ (3R, 4S) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル]ベンゾ[h]キナゾリン - 4 (3H) - オン

【0273】

【化43】



【0274】

6 - [ (6 - ヒドロキシピリジン - 3 - イル)メチル] - 3 - [ (3R, 4S) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル]ベンゾ[h]キナゾリン - 4 (3H) - オン (実施例 29、0.025 g、0.062 mmol) の、アセトニトリル 1 mL 中の溶液に、クロロジフルオロ酢酸ナトリウム (0.010 g、0.068 mmol) を加えた。反応物を、窒素雰囲気下、4 時間、還流して加熱し、次いで DMF (0.310 mL) を加えた。混合物を 100 で 1 時間加熱し、室温に冷却し、酢酸エチルで希釈した。有機溶液を水で 3 回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をジクロロメタン中の 0 ~ 5 % メタノールで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、標題の化合物を得、これは、理論と一致するプロトン NMR スペクトル、及び [M + H]<sup>+</sup> について 454.1573 の質量イオン (ES<sup>+</sup>) を与えた [C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>] について計算値 [M + H]<sup>+</sup> = 454.1573 : <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.90 - 8.88 (m, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.77 - 7.75 (m, 2 H), 7.65 - 7.59 (m, 2 H), 7.43 - 7.40 (m, 1 H), 7.37 (t, J = 7.2 Hz, 1 H), 6.73 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.84 - 4.77 (m, 1 H), 4.25 (s, 2 H), 4.22 - 4.06 (m, 3 H), 3.59 - 3.53 (m, 1 H), 3.45 (brs, 1 H), 3.35 - 3.30 (m, 1 H), 2.21 - 1.96 (m, 1 H), 2.00 - 1.96 (m, 1 H)。

【0275】

#### 実施例 30

6 - { [ 2 - (ジフルオロメトキシ)ピリジン - 4 - イル]メチル} - 3 - [ (3R, 4S) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル]ベンゾ[h]キナゾリン - 4 (3H) - オン

【0276】

10

20

30

40

50

[illegible]

2 - ヒドロキシイソニコチンアルデヒド ( 1 . 0 0 g、8 . 1 2 m m o l ) のアセトニトリル 2 5 m L 中の溶液に、クロロジフルオロ酢酸ナトリウム ( 1 . 8 6 g、1 2 . 2 m m o l ) を加えた。反応物を、2 0 時間還流して加熱し、室温に冷却し、酢酸エチルで希釈した。有機溶液を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をメタノール 2 0 m L に再溶解し、窒素雰囲気下に置いた。水素化ホウ素ナトリウム ( 0 . 3 0 7 g、3 . 1 2 m m o l ) を 3 回に分けて加え、2 時間後、反応物を食塩水で処理し、希釈し、ジクロロメタンで 2 回抽出した。一緒にした有機画分を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮し、2 - ( ジフルオロメトキシ ) ピリジン - 4 - イル ] メタノールを得、これは  $[ M + H ] ^ +$  について 1 7 6 . 1 の質量イオン (  $E S ^ +$  ) を与えた。

実施例 15 における 6 - [ ( 2 - クロロピリジン - 4 - イル ) メチル ] - 3 - [ ( 3 R , 4 S ) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ] ベンゾ [ h ] キナゾリン - 4 ( 3 H ) - オンの合成のために記載された方法により、2 - クロロピリジン - 4 - メタノールを [ 2 - ( ジフルオロメトキシ ) ピリジン - 4 - イル ] メタノールに置換し、標題の化合物を調製した。得られた白色固体は、理論と一致するプロトン NMR スペクトル、及び [ M + H ] <sup>+</sup> について 454 . 1587 の質量イオン ( E S <sup>+</sup> ) を与えた [ C<sub>24</sub> H<sub>22</sub> F<sub>2</sub> N<sub>3</sub> O<sub>4</sub> ] について計算値 [ M + H ] <sup>+</sup> = 454 . 1573 ] : <sup>1</sup> H NMR ( 400 MHz , d<sub>6</sub> - DMSO ) δ 9 . 01 - 8 . 99 ( m , 1 H ) , 8 . 72 ( s , 1 H ) , 8 . 13 - 8 . 11 ( m , 2 H ) , 8 . 07 ( s , 1 H ) , 7 . 82 - 7 . 74 ( m , 2 H ) , 7 . 66 ( t , J = 72 . 9 Hz , 1 H ) , 7 . 12 ( s , 1 H ) , 6 . 97 ( s , 1 H ) , 5 . 31 ( d , J = 5 . 6 Hz , 1 H ) , 4 . 63 ( b r s , 1 H ) , 4 . 62 ( s , 2 H ) , 4 . 17 ( b r s , 1 H ) , 4 . 06 - 3 . 93 ( m , 2 H ) , 3 . 49 - 3 . 40 ( m , 1 H ) , 3 . 27 - 3 . 18 ( m , 1 H ) , 2 . 27 ( b r s , 1 H ) , 1 . 99 - 1 . 89 ( m , 1 H ) 。

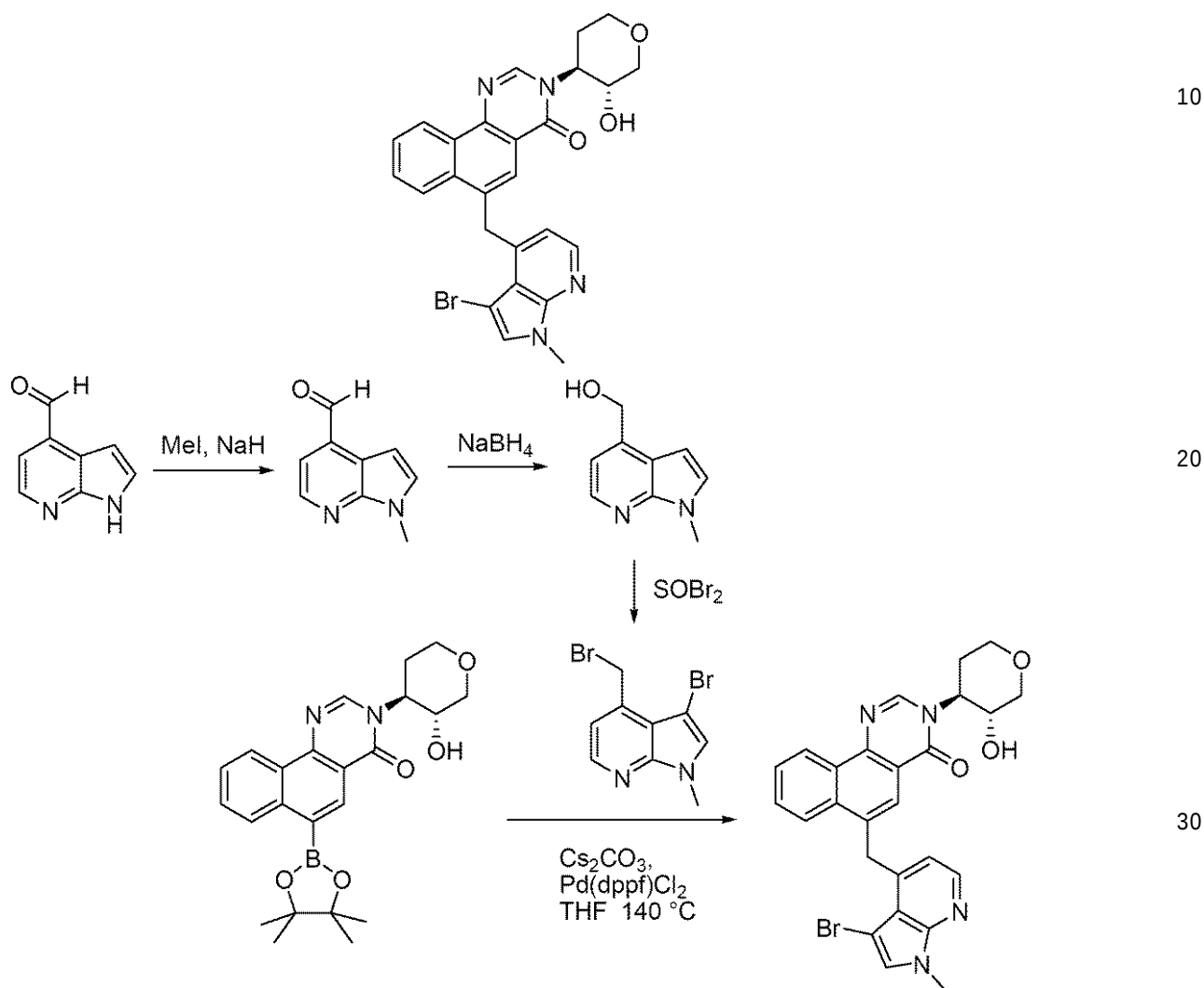
【 0 2 7 9 】

実施例 3 1

6 - [ ( 3 - ブロモ - 1 - メチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 4 - イル ) メチル ] - 3 - [ ( 3 R , 4 S ) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ] ベンゾ [ h ] キナゾリン - 4 ( 3 H ) - オン

【 0 2 8 0 】

【 化 4 5 】



【 0 2 8 1 】

3 - ブロモ - 4 - ( ブロモメチル ) - 1 - メチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジンの合成

1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 4 - カルバルデヒド ( 0 . 2 5 2 g 、 1 . 7 2 mmol ) の DMF 1 mL 中の溶液に、窒素雰囲気下、水素化ナトリウム ( 4 5 . 5 mg 、 1 . 9 0 mmol ) を加えた。5 分後、ヨードメタン ( 0 . 1 3 mL 、 2 . 1 mmol ) を加えた。3 0 分後、反応物を、飽和塩化アンモニウム水溶液で処理し、水で希釈し、ジクロロメタンで 2 回抽出した。一緒にした有機溶液を水で 3 回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をヘキサン中の 0 ~ 4 0 % 酢酸エチルで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、1 - メチル - 1 H - ピロロ [ 2 , 3 - b ] ピリジン - 4 - カルバルデヒドを得、これは、理論と一致するプロトン NMR スペクトル及び 1 6 1 . 2 の質量イオン ( E S <sup>+</sup> ) を与えた。

【 0 2 8 2 】

前記化合物 ( 0 . 1 3 6 g 、 0 . 8 4 9 mmol ) のメタノール 5 mL 中の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム ( 9 . 6 mg 、 0 . 2 6 mmol ) を加えた。2 時間後、反応物を

、飽和塩化アンモニウム水溶液で処理し、水で希釈し、ジクロロメタンで2回抽出した。一緒にした有機画分を水で3回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をヘキサン中の0～40%酢酸エチルで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、(1-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)メタノールを得、これは、理論と一致するプロトンNMRスペクトル及び163.2の質量イオン( $ES^+$ )を与えた。

#### 【0283】

0 で、前記化合物(0.131g、0.808mmol)のジクロロメタン5mL中の溶液に、臭化チオニル(0.336g、1.62mmol)を滴下して加えた。30分後、反応物を室温まで加温し、飽和炭酸ナトリウム水溶液で反応を停止した。有機溶液を水で2回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮し、3-プロモ-4-(プロモメチル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンを得、 $[M+H]^+$ について質量イオン( $ES^+$ )は304.9であった。

10

#### 【0284】

実施例15における6-[(2-クロロピリジン-4-イル)メチル]-3-[(3R,4S)-3-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]ベンゾ[h]キナゾリン-4(3H)-オンの合成のために記載された方法により、4-(プロモメチル)-2-クロロピリジンを3-プロモ-4-(プロモメチル)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンに置換し、標題の化合物を調製した。得られた黄色の固体は、理論と一致するプロトンNMRスペクトル及び $[M+H]^+$ について520.9( $^{81}Br$ )の質量イオン( $ES^+$ )を与えた。 $^1H$  NMR(400MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  9.03-9.00(m, 1H), 8.69(s, 1H), 8.22-8.19(m, 2H), 7.84-7.78(m, 3H), 7.61(s, 1H), 6.79(d, J=4.8Hz, 1H), 5.28(d, J=5.5Hz, 1H), 5.07(s, 2H), 4.56(brs, 1H), 4.14(brs, 1H), 3.97-3.90(m, 2H), 3.85(s, 3H), 3.44-3.38(m, 1H), 3.11(t, J=10.5Hz, 1H), 2.22(brs, 1H), 1.87-1.84(m, 1H)。

20

#### 【0285】

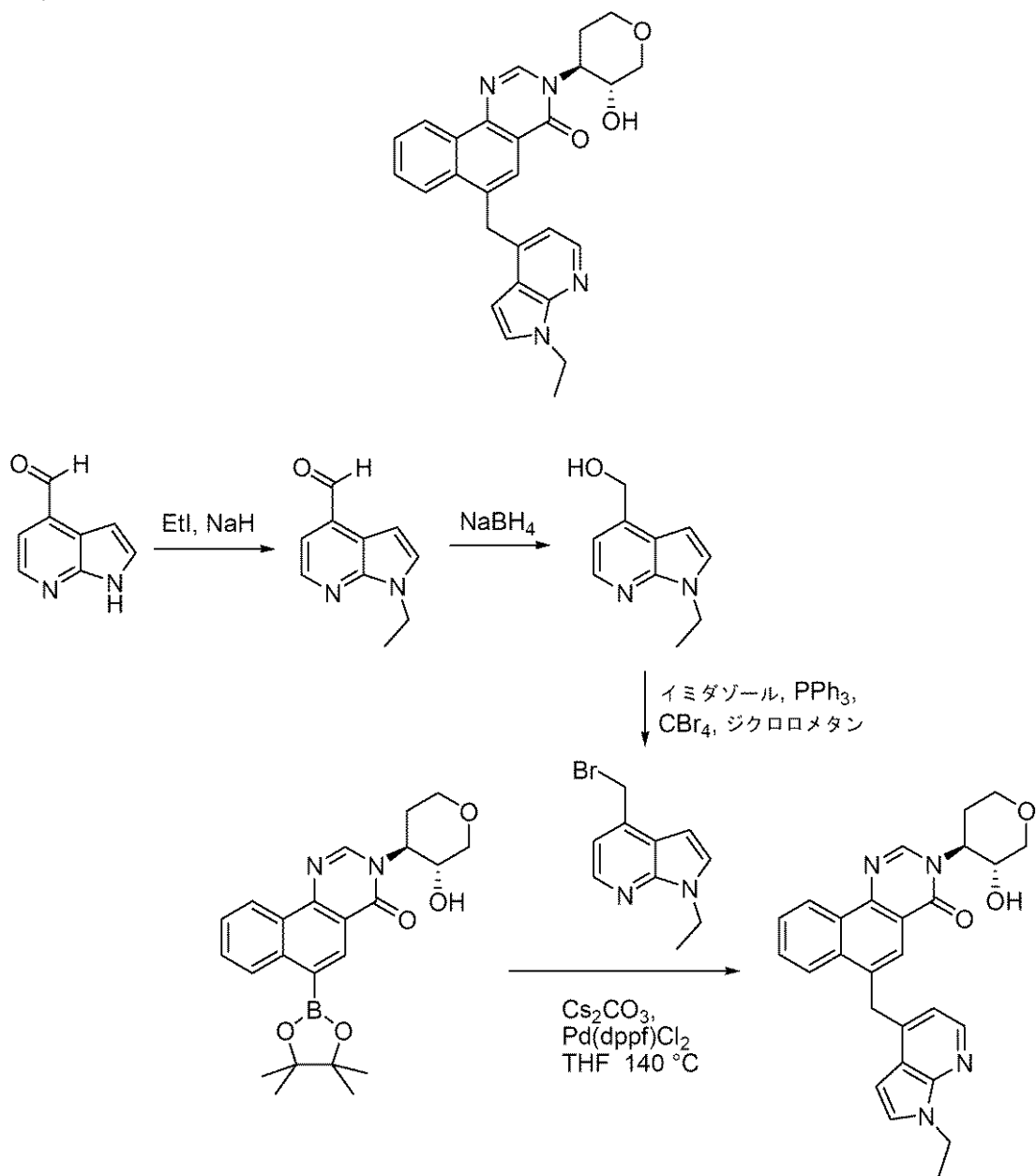
##### 実施例32

6-[(1-エチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)メチル]-3-[(3R,4S)-3-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]ベンゾ[h]キナゾリン-4(3H)-オン

30

#### 【0286】

## 【化 4 6】



## 【0287】

## 4 - (プロモメチル) - エチル - 1 H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジンの合成

1 H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 4 - カルバルデヒド (0.413 g、2.83 mmol) の DMF 5 mL 中の溶液に、窒素雰囲気下、水素化ナトリウム (74.6 mg、3.11 mmol) を加えた。5 分後、ヨードエタン (0.529 g、3.39 mmol) を加えた。30 分後、反応物を飽和塩化アンモニウム水溶液で処理し、水で希釈し、ジクロロメタンで 2 回抽出した。一緒にした有機溶液を水で 3 回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をヘキサン中の 0 ~ 25 % 酢酸エチルで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、1 - エチル - 1 H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 4 - カルバルデヒドを得、これは、理論と一致するプロトン NMR スペクトル及び 175.2 の質量イオン ( $ES^+$ ) を与えた。

40

## 【0288】

前記化合物 (0.343 g、1.97 mmol) のメタノール 10 mL 中の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (0.022 g、0.59 mmol) を加えた。30 分後、反応物を飽和塩化アンモニウム水溶液で処理し、水で希釈し、ジクロロメタンで 3 回抽出した。一緒にした有機画分を水で 3 回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮

50

し、(1-エチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)メタノールを得、これは、理論と一致するプロトンNMRスペクトル及び177.2の質量イオン( $ES^+$ )を与えた。

# 【0289】

前記化合物(0.109g、0.619mmol)のジクロロメタン3mL中の溶液に、トリフェニルホスフィン(0.162g、0.619mmol)、イミダゾール(0.084g、1.3mmol)及び四臭化炭素(0.226g、0.680mmol)を加えた。30分後、反応物を飽和炭酸ナトリウム水溶液で処理した。有機溶液を水で2回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をヘキサン中の0~25%酢酸エチルで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、4-(プロモメチル)-1-エチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンを得、これは、理論と一致するプロトンNMRスペクトル及び241.1( $^{81}Br$ )の質量イオン( $ES^+$ )を与えた。

10

# 【0290】

実施例15における6-[(2-クロロピリジン-4-イル)メチル]-3-[(3R,4S)-3-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]ベンゾ[h]キナゾリン-4(3H)-オンの合成のために記載された方法により、4-(プロモメチル)-2-クロロピリジンを4-(プロモメチル)-1-エチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンに置換し、標題の化合物を調製した。得られたオレンジ色の固体は、理論と一致するプロトンNMRスペクトル、及び $[M+H]^+$ について455.2087の質量イオン( $ES^+$ )を与えた $[C_{27}H_{27}N_4O_3]$ について計算値 $[M+H]^+ = 455.2078$ :  $^1H$  NMR(400MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  9.01-8.98(m, 1H), 8.71(s, 1H), 8.14-8.08(m, 2H), 8.01(s, 1H), 7.75-7.71(m, 2H), 7.56(s, 1H), 6.74-6.72(m, 1H), 6.59(s, 1H), 5.31(d,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 4.80(s, 2H), 4.63(brs, 1H), 4.28(q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 4.18-4.15(m, 1H), 3.99-3.92(m, 1H), 3.42(t,  $J = 11.1$  Hz, 1H), 3.14(t,  $J = 10.4$  Hz, 1H), 2.26(brs, 1H), 1.91-1.89(m, 1H), 1.38(t,  $J = 7.2$  Hz, 3H)。

20

# 【0291】

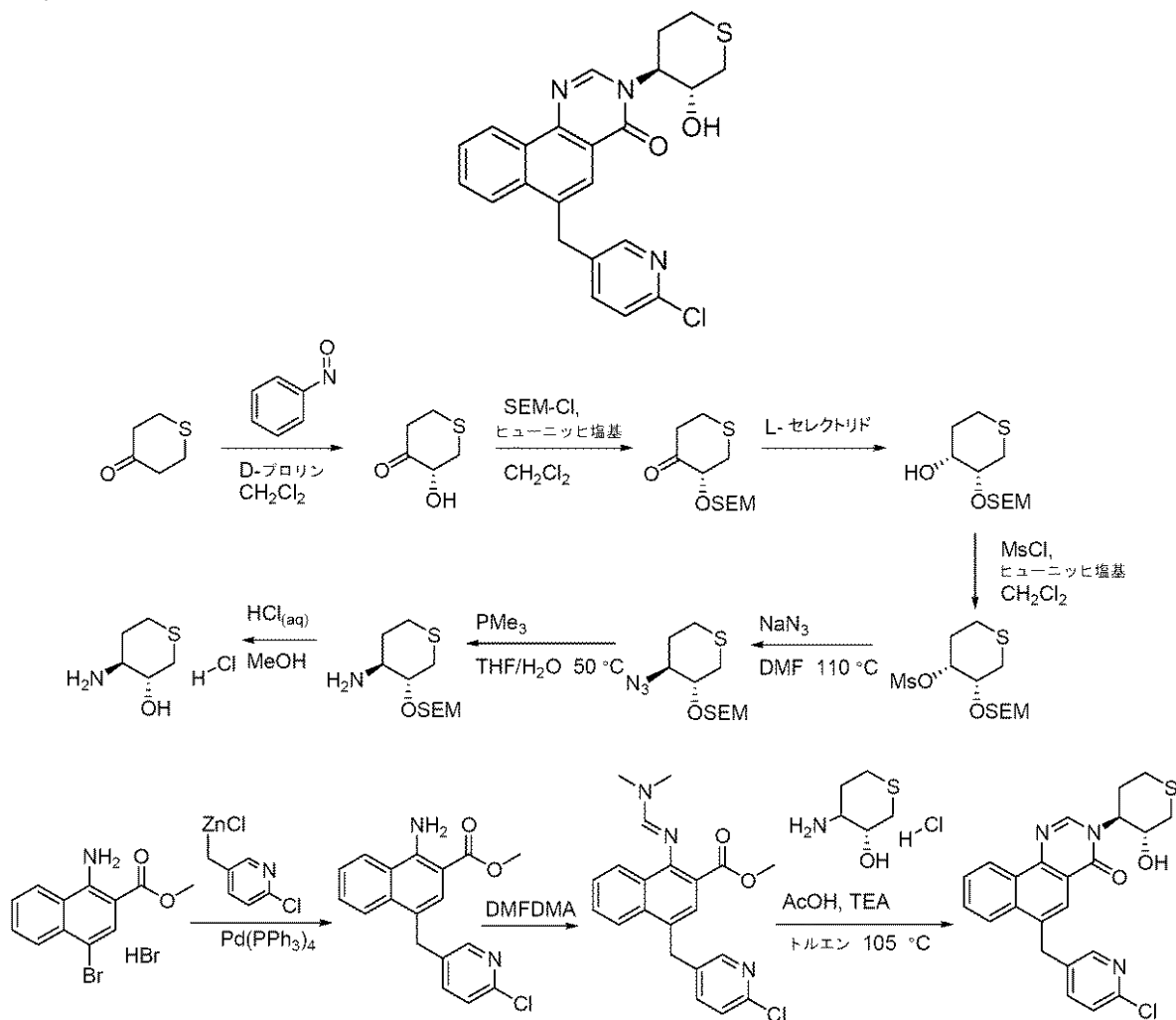
30

## 実施例33

6-[(6-クロロピリジン-3-イル)メチル]-3-[(3R,4S)-3-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル]ベンゾ[h]キナゾリン-4(3H)-オン

# 【0292】

## 【化 47】



10

20

## 【0293】

(3R, 4S) - 4 - アミノテトラヒドロ - 2H - チオピラン - 3 - オール塩酸塩の合成  
 テトラヒドロチオピラン - 4 - オン (5.00 g、43.0 mmol) のジクロロメタン 200 mL 中の溶液に、D - プロリン (0.991 g、8.61 mmol) 及びニトロソベンゼン (13.8 g、0.129 mol) を加えた。15 時間後、反応物を水で処理し、ジクロロメタンで 2 回抽出した。一緒にした有機溶液を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をヘキサン中の 0 ~ 40 % 酢酸エチルで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、(3R) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 4H - チオピラン - 4 - オンを得た。

30

## 【0294】

前記化合物 (0.700 g、5.30 mmol) のジクロロメタン 25 mL 中の溶液に、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (1.85 mL、10.6 mmol) 及び 2 - (トリメチルシリル) エトキシメチルクロリド (1.13 mL、6.35 mmol) を加えた。15 時間後、反応物を水で処理し、ジクロロメタンで 2 回抽出した。一緒にした有機溶液を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をヘキサン中の 0 ~ 15 % 酢酸エチルで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、(3R) - 3 - { [ 2 - (トリメチルシリル) エトキシ ] メトキシ } テトラヒドロ - 4H - チオピラン - 4 - オンを得た。

40

## 【0295】

- 78 で、前記化合物 (0.504 g、1.92 mmol) の THF 10 mL 中の溶液に、L - セレクトリド (THF 中 1.0 M、2.11 mL、2.11 mmol) を加えた。1 時間後、反応物を 10 % 炭酸ナトリウム水溶液で処理し、室温まで加温し、ジエ

50

チルエーテルで2回抽出した。一緒にした有機溶液を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をヘキサン中の0～25%酢酸エチルで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、(3R, 4R) - 3 - { [ 2 - (トリメチルシリル) エトキシ ] メトキシ } テトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - オールを得、これは、理論と一致するプロトンNMRスペクトルを与えた。

#### 【0296】

0 で、前記化合物(0.500 g、1.89 mmol)のジクロロメタン20 mL中の溶液に、N, N - ジイソプロピルエチルアミン(0.726 mL、4.16 mmol)及びメタンスルホニルクロリド(0.18 mL、2.3 mmol)を加えた。30分後、反応物を水で処理し、ジエチルエーテルで2回抽出した。一緒にした有機溶液を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮し、(3R, 4S) - 3 - { [ 2 - (トリメチルシリル) エトキシ ] メトキシ } テトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イルメタンスルホナートを得、これは、理論と一致するプロトンNMRスペクトルを与えた。

10

#### 【0297】

前記化合物(0.648 g、1.89 mmol)のDMF 10 mL中の溶液に、アジ化ナトリウム(0.369 g、5.67 mmol)を加えた。混合物を110 で15時間加熱し、室温まで冷却し、ジエチルエーテルで希釈した。有機溶液を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をヘキサン中の0～10%酢酸エチルで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、[ 2 - ( { [ (3R, 4S) - 4 - アジドテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 3 - イル ] オキシ } メトキシ ) エチル ] (トリメチル) シランを得、これは、理論と一致するプロトンNMRスペクトルを与えた。

20

#### 【0298】

前記化合物(0.150 g、0.518 mmol)のTHF 3 mL及び水3 mL中の溶液に、トリメチルホスフィン(THF中1.0 M、1.30 mL、1.30 mmol)を加えた。混合物を50 で15時間加熱し、追加のトリメチルホスフィン(THF中1.0 M、1.30 mL、1.30 mmol)を加えた。24時間後、反応物を室温まで冷却し、水で処理し、ジクロロメタンで2回抽出した。有機溶液を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をジクロロメタン中の0～10%メタノールで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、(3R, 4S) - 3 - { [ 2 - (トリメチルシリル) エトキシ ] メトキシ } テトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - アミンを得、これは、理論と一致するプロトンNMRスペクトルを与えた。

30

#### 【0299】

前記化合物(0.135 g、0.512 mmol)のメタノール5 mL中の溶液に、3 N HCl(0.85 mL、2.55 mmol)を加えた。2時間後、反応物を減圧下で濃縮し、(3R, 4S) - 4 - アミノテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 3 - オール塩酸塩を得、これは、理論と一致するプロトンNMRスペクトルを与えた。

#### 【0300】

0 で、メチル1 - アミノ - 4 - ブロモ - 2 - ナフトアート臭化水素酸塩(1.94 g、5.37 mmol)のTHF 10 mL中の溶液に、窒素雰囲気下、(2 - クロロ - 5 - ピリジル)メチル亜鉛クロリド(41.6 mL、THF中0.5 M、83.2 mmol)及びビス(トリ - tert - ブチルホスフィン)パラジウム(0)(0.177 g、0.346 mmol)を加えた。反応物を室温まで加温し、16時間後、水(10 mL)で処理した。混合物をジクロロメタン及び水で希釈し、ろ過によりベージュ色の固体を除去した。ろ液をジクロロメタンで2回抽出し、一緒にした有機画分を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣を、ヘキサン中の0～20%酢酸エチルで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、メチル1 - アミノ - 4 - (4 - クロロベンジル) - 2 - ナフトアートを得、これは、理論と一致するプロトンNMRスペクトル及び[M + H]<sup>+</sup>について326.1の質量イオン(ES<sup>+</sup>)を与えた。

40

#### 【0301】

50

前記化合物 ( 1 . 1 0 g、3 . 3 7 m m o l ) の N , N - ジメチルホルムアミドジメチルアセタール ( 1 . 3 5 m L、1 0 . 1 m m o l ) 中の溶液を、1 0 0 で 3 時間加熱した。反応物を室温まで冷却し、減圧下で濃縮し、乾燥し、メチル 4 - [ ( 6 - クロロピリジン - 3 - イル ) メチル ] - 1 - { [ ( 1 E ) - ( ジメチルアミノ ) メチレン ] アミノ } - 2 - ナフトアートを得、これは [ M + H ] <sup>+</sup> について 3 8 1 . 9 の質量イオン ( E S <sup>+</sup> ) を与えた。

#### 【 0 3 0 2 】

前記化合物 ( 0 . 0 2 5 g、0 . 0 6 5 m m o l ) のトルエン 1 m L 中の溶液に、( 3 R , 4 S ) - 4 - アミノテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 3 - オール塩酸塩 ( 0 . 0 1 3 g、0 . 0 7 9 m m o l ) 及びトリエチルアミン ( 0 . 0 1 1 m L、0 . 0 8 2 m m o l ) を加えた。5 分後、酢酸 ( 0 . 0 3 8 m L、0 . 6 6 m m o l ) を加え、反応物を 1 0 5 で 4 時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、減圧下で濃縮し、残渣を、ジクロロメタン中の 0 ~ 4 % メタノールで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、標題の化合物を得、これは、理論と一致するプロトン NMR スペクトル、及び [ M + H ] <sup>+</sup> について 4 3 8 . 1 0 3 9 の質量イオン ( E S <sup>+</sup> ) を与えた [ C <sub>23</sub> H <sub>21</sub> C l N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S について計算値 [ M + H ] <sup>+</sup> = 4 3 8 . 1 0 3 8 ] : <sup>1</sup> H NMR ( 4 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) δ 8 . 9 8 - 8 . 9 4 ( m , 1 H ) , 8 . 3 0 ( s , 1 H ) , 8 . 2 6 ( s , 1 H ) , 7 . 9 3 ( s , 1 H ) , 7 . 8 3 - 7 . 7 9 ( m , 1 H ) , 7 . 6 7 - 7 . 6 0 ( m , 2 H ) , 7 . 3 6 - 7 . 3 0 ( m , 1 H ) , 7 . 7 1 ( d , J = 8 . 3 H z , 1 H ) , 4 . 6 1 ( b r s , 1 H ) , 4 . 3 7 ( s , 2 H ) , 4 . 1 7 ( b r s , 1 H ) , 2 . 9 5 - 2 . 8 7 ( m , 1 H ) , 2 . 8 4 - 2 . 6 8 ( m , 2 H ) , 2 . 6 1 - 2 . 3 4 ( m , 1 H ) , 2 . 0 2 - 1 . 9 8 ( m , 3 H ) 。

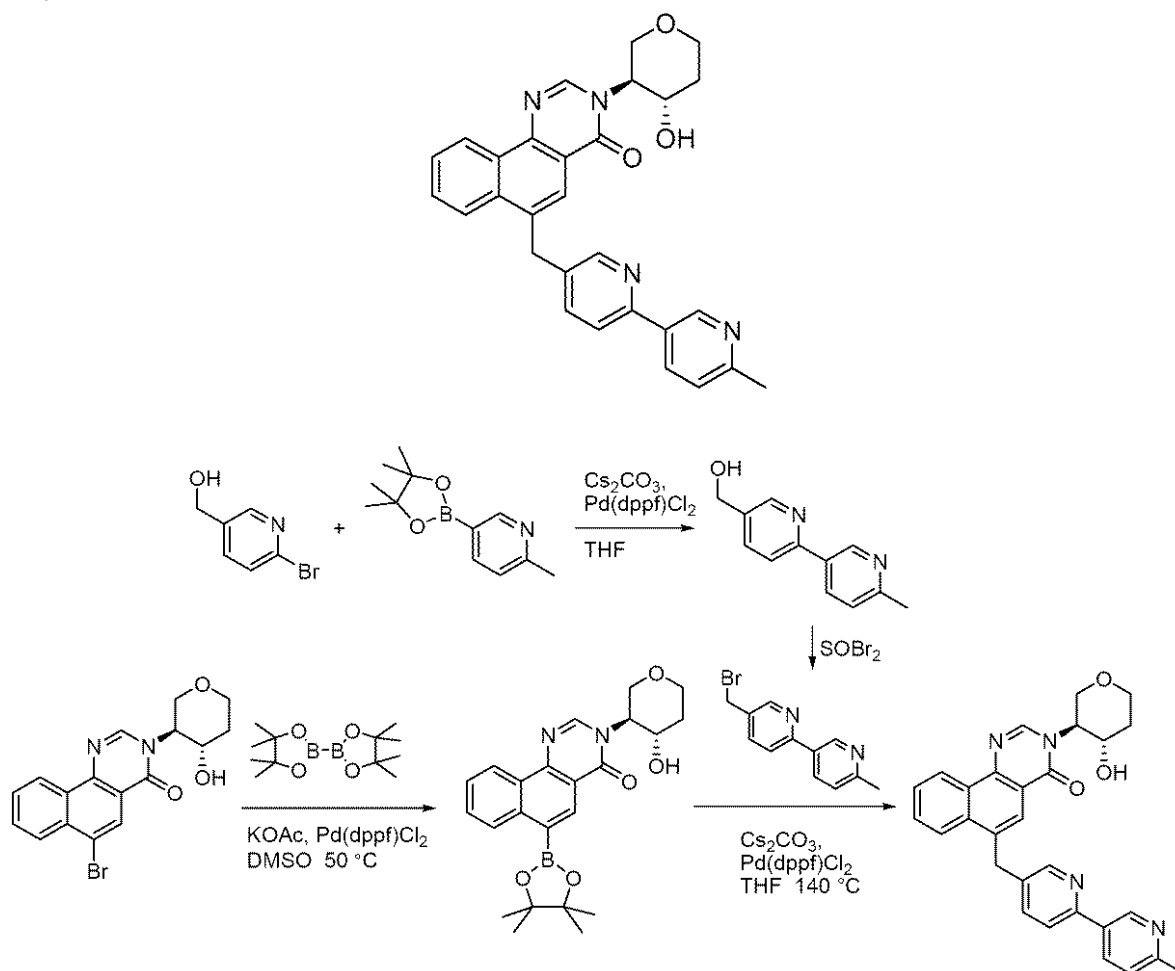
#### 【 0 3 0 3 】

##### 実施例 3 4

3 - [ ( 3 S , 4 S ) - 4 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル ] - 6 - [ ( 6 ' - メチル - 2 , 3 - ビピリジン - 5 - イル ) メチル ] ベンゾ [ h ] キナゾリン - 4 ( 3 H ) - オン

#### 【 0 3 0 4 】

## 【化 4 8】

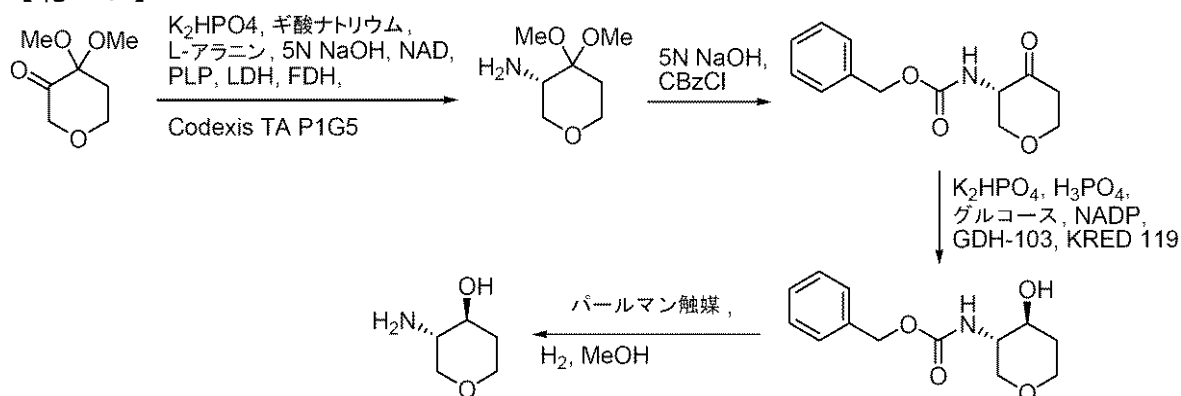


## 【 0 3 0 5】

( 3 S , 4 S ) - 3 - アミノテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - オールの合成

## 【 0 3 0 6】

## 【化 4 9】



## 【 0 3 0 7】

4, 4 - ジメトキシジヒドロ - 2 H - ピラン - 3 ( 4 H ) - オン ( 172 g、1.07 mol、実施例 1 参照 ) のトルエン 310 mL 中の溶液を、トルエン中 30 分間攪拌し、次いで、水 ( 270 mL ) で 3 回抽出した。水溶液に、リン酸二水素カリウム ( 14.1 g、0.104 mol )、ギ酸ナトリウム ( 55.1 g、0.810 mol ) 及び L - アラニン ( 72.2 g、0.810 mol ) を加えた。5 N NaOH を用いて pH を 7.8 に調整し、NAD ( 0.810 g )、PLP ( 0.810 g )、LDH ( 0.162 g )、FDH ( 1.62 g ) 及び Codexis TA P1G5 ( 4.05 g ) を加えた。混合物を 45 で 12 時間加熱し、次いで室温まで冷却した。炭酸カリウム ( 324 g

、2.34 mol)を加え、30分後、混合物をアセトニトリル(810 mL)で希釈した。30分後、反応物をsolka-flocのパッドを通してろ過した。ろ液を分配し、水層を追加のアセトニトリル(810 mL)で抽出した。一緒にした有機画分を減圧下で濃縮し、粗(3S)-4,4-ジメトキシテトラヒドロ-2H-ピラン-3-アミンを得た。

#### 【0308】

前記残渣をTHF 700 mL及び水254 mLに再溶解し、0℃に冷却した。水酸化ナトリウム(5N、96 mL、0.48 mol)を加え、反応物を-5℃に再冷却した。ベンジルクロロホルマー(68.0 mL、0.476 mol)をシリンジポンプを通して30分間かけて加え、次いで混合物を室温まで加温した。HCl(6N、250 mL、1.50 mol)をpH=0.40になるまで加え、オーバーヘッドスターラーを用いて混合物を撹拌した。2時間後、3M炭酸カリウムをpH=7.4になるまで加え、反応物をTHF(700 mL)で希釈した。ろ過により白色の固体を除去し、追加のTHF(100 mL)で洗浄した。一緒にした有機画分を減圧下で濃縮し、粗ベンジル[(3S)-4-オキシテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル]カルバマーを得た。

10

#### 【0309】

リン酸二水素カリウム(62.7 g、0.461 mol)の水3.6 L中の溶液に、リン酸をpH=7.0になるまで加えた。この溶液に、グルコース(112 g、0.622 mol)、NADP(3.6 g)、GDH-103(1.8 g)、KRED 119(3.6 g)及び粗ベンジル[(3S)-4-オキシテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル]カルバマー(103.4 g、0.4148 mol)を加えた。17時間後、5N NaOHを用いて反応物をpH=6.5に調整した。ろ過により白色の固体を集め、水(200 mL)で2回洗浄した。固体をトルエン600 mLに懸濁し、オーバーヘッドスターラーを用いて105℃で1時間撹拌し、次いで室温まで冷却した。ろ過により白色固体を集め、トルエン(200 mL)で洗浄し、ベンジル[(3S,4S)-4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル]カルバマーを得た。

20

#### 【0310】

前記化合物(90.5 g、0.360 mol)のメタノール1.8 L中の溶液に、水酸化パラジウムカーボン(9 g)を加えた。混合物を25℃で、水素40 psiに15時間供し、次いでsolka-flocを通してろ過した。ろ過ケーキをメタノール(200 mL)で3回洗浄し、一緒にしたろ液を減圧下で濃縮し、粗(3S,4S)-3-アミノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-オールを得、これは、理論と一致するプロトンNMRスペクトルを与えた。

30

#### 【0311】

、実施例1における1-アミノ-4-ブromo-N-[(3R,4S)-3-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]-2-ナフトアミドの合成のために記載された方法により、(3R,4S)-3-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミニウムクロリドを(3S,4S)-3-アミノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-オールに置換し、6-bromo-3-[(3S,4S)-4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル]ベンゾ[h]キナゾリン-4(3H)-オンを得た。

40

#### 【0312】

(6'-メチル-2,3'-ビピリジン-5-イル)メタノールの合成

(6-bromo-ピリジン-3-イル)-メタノール(0.614 g、3.27 mmol)のTHF 10 mL中の溶液に、窒素雰囲気下、炭酸セシウム(3.27 mL、2N水溶液、6.53 mmol)、2-ピコリン-5-ボロン酸ピナコールエステル(0.477 g、2.18 mmol)及び[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-フェロセン]ジクロロ-パラジウム(II)のジクロロメタンとの1:1複合体(0.178 g、0.218 mmol)を加えた。反応物を85℃で1時間加熱し、室温まで冷却し、ジクロロメタンで希釈した。有機溶液を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。水画分を減圧下で濃縮し、ジクロロメタン中の20%メタノールで3回粉砕

50

し、ろ過により集めた。一緒にした固体を100%酢酸エチルで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、(6'-メチル-2,3'-ピピリジン-5-イル)メタノールを得、これは、理論と一致するプロトンNMRスペクトル及び $[M+H]^+$ について201.1の質量イオン( $ES^+$ )を与えた。

【0313】

実施例15における6-[(2-クロロピリジン-4-イル)メチル]-3-[(3R,4S)-3-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]ベンゾ[h]キナゾリン-4(3H)-オンの合成のために記載されている方法により、1-アミノ-4-ブロモ-N-[(3R,4S)-3-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]-2-ナフトアミドを6-ブロモ-3-[(3S,4S)-4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル]ベンゾ[h]キナゾリン-4(3H)-オンに、2-クロロピリジン-4-メタノールを(6'-メチル-2,3'-ピピリジン-5-イル)メタノールに置換し、標題の化合物を調製した。得られた黄褐色の固体は、理論と一致するプロトンNMRスペクトル、及び $[M+H]^+$ について479.2073の質量イオン( $ES^+$ )を与えた $[C_{29}H_{27}N_4O_3]$ について計算値 $[M+H]^+ = 479.2078$ :  $^1H$  NMR (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  9.09 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 9.01-8.99 (m, 1H), 8.70-8.67 (m, 2H), 8.38-8.24 (m, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.92 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.91-7.70 (m, 3H), 7.36 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 5.29 (brs, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.50 (brs, 1H), 4.34 (brs, 1H), 3.93-3.89 (m, 2H), 3.76-3.71 (m, 1H), 3.50 (t,  $J = 11.4$  Hz, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.05-1.99 (m, 1H), 1.68-1.63 (m, 1H)。

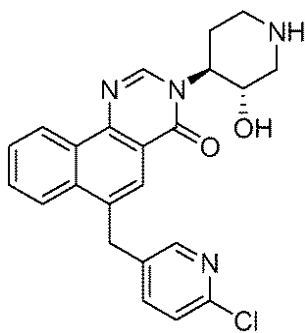
【0314】

実施例35

rac-6-[(6-クロロピリジン-3-イル)メチル]-3-[(3R,4R)-3-ヒドロキシピペリジン-4-イル]ベンゾ[h]キナゾリン-4(3H)-オン

【0315】

【化50-1】



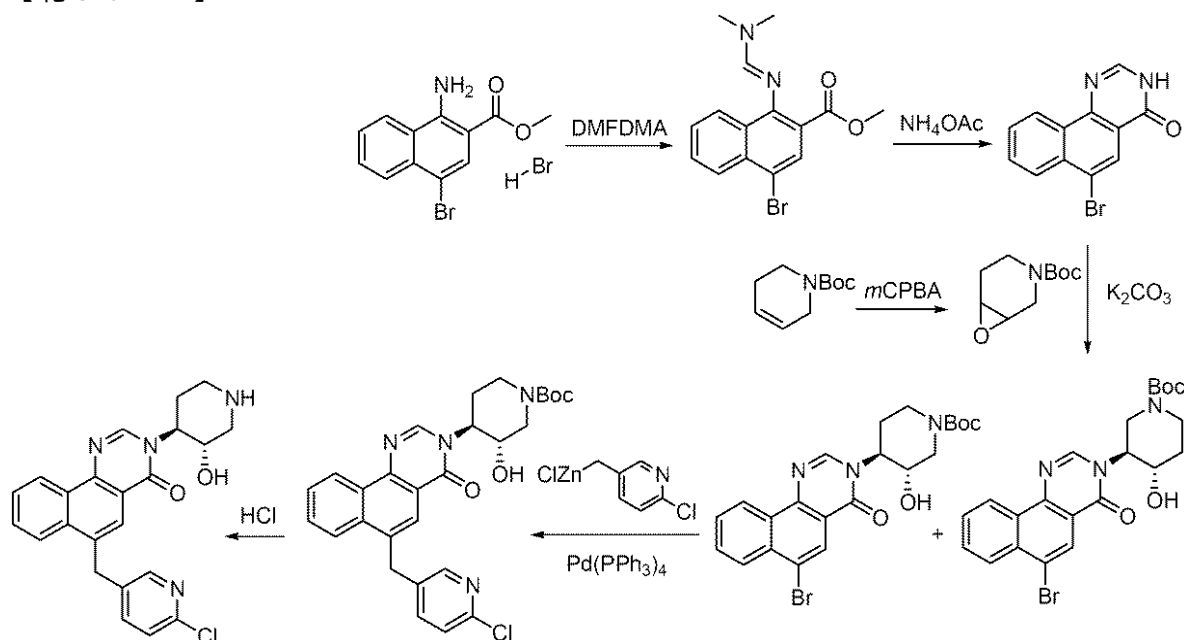
【0316】

10

20

30

## 【化50-2】



10

## 【0317】

N - boc - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン (3.63 g、21.0 mmol) のジクロロメタン 40 mL 中の溶液に、3 - クロロ過安息香酸 (2.75 g、15.0 mmol) を加えた。反応物を室温で 4 時間攪拌し、次いで飽和炭酸カリウム水溶液で 3 回、食塩水で 1 回洗浄した。溶液を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮し、粗 tert - ブチル 7 - オキサ - 3 - アザピシクロ [4.1.0] ヘプタン - 3 - カルボキシラートを得、これは、理論と一致するプロトン NMR スペクトルを与えた。

20

## 【0318】

メチル 1 - アミノ - 4 - ブロモ - 2 - ナフトアート臭化水素酸塩 (実施例 1 参照、3.20 g、8.86 mmol) の N, N - ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (3.56 mL、26.6 mmol) 中の溶液を、100 °C で 2 時間加熱した。追加の N, N - ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (1.19 mL、8.9 mmol) を加え、溶液を 100 °C で更に 3 時間加熱した。反応物を室温まで冷却し、濃縮し、乾燥し、粗メチル 4 - ブロモ - 1 - { [(1E) - (ジメチルアミノ) メチレン] アミノ } - 2 - ナフトアートを得、これは [M + H]<sup>+</sup> について 337.1 (<sup>81</sup>Br) の質量イオン (ES<sup>+</sup>) を与えた。

30

## 【0319】

前記化合物 (2.20 g、6.56 mmol) 及び酢酸アンモニウム (0.607 g、7.88 mmol) の酢酸 10 mL 中の溶液を、140 °C で 3 時間加熱した。反応物を室温まで冷却し、水 50 mL で希釈し、ろ過し、水及び Et<sub>2</sub>O で洗浄し、高真空下で乾燥し、6 - ブロモベンゾ [h] キナゾリン - 4 (3H) - オンを得、これは [M + H]<sup>+</sup> について 276.9 (<sup>81</sup>Br) の質量イオン (ES<sup>+</sup>) を与えた。

40

## 【0320】

前記化合物 (0.400 g、1.45 mmol) の DMF 3 mL 中の溶液に、tert - ブチル 7 - オキサ - 3 - アザピシクロ [4.1.0] ヘプタン - 3 - カルボキシラート (0.579 g、2.91 mmol) 及び炭酸カリウム (0.402 g、2.91 mmol) を加えた。反応物を 100 °C で 15 時間攪拌し、室温まで冷却し、酢酸エチル及び水で希釈した。ろ過によりベージュ色の固体を除去し、有機画分を水及び食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をヘキサン中の 0 ~ 50 % 酢酸エチルで溶出するシリカゲルによるカラムクロマトグラフィーによる精製に供し、tert - ブチル rac - (3R, 4R) - 4 - (6 - ブロモ - 4 - オキソベンゾ [h] キナゾリン - 3 (4H) - イル) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボキシラ

50

ート（これは、理論と一致するプロトンNMRスペクトル及び $[M+H]^+$ について475.8 ( $^8\text{ }^1\text{Br}$ )の質量イオン( $ES^+$ )を与えた)、及びtert-ブチルrac-(3R, 4R)-3-(6-ブromo-4-オキソベンゾ[h]キナゾリン-3(4H)-イル)-3-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシラート（これは、理論と一致するプロトンNMRスペクトル及び $[M+H]^+$ について475.8 ( $^8\text{ }^1\text{Br}$ )の質量イオン( $ES^+$ )を与えた)を得た。

#### 【0321】

tert-ブチルrac-(3R, 4R)-4-(6-ブromo-4-オキソベンゾ[h]キナゾリン-3(4H)-イル)-3-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシラート(0.163g, 0.344mmol)を含む25mLの乾燥した丸底フラスコに、 $N_2$  (g)雰囲気下、(2-クロロ-5-ピリジル)メチル亜鉛クロリド(THF中0.5M、2.06mL、1.03mmol)及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(10mol%)を加えた。反応物を、20時間、90で還流して加熱し、室温まで冷却し、ジクロロメタンで希釈した。この溶液にヘキサンを加え、得られたベージュ色の沈殿物をろ過により集め、ジクロロメタン及びヘキサンで洗浄し、高真空下で乾燥し、粗tert-ブチルrac-(3R, 4R)-4-[6-[(6-クロロピリジン-3-イル)メチル]-4-オキソベンゾ[h]キナゾリン-3(4H)-イル]-3-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシラートを得、これは $[M+H]^+$ について520.9の質量イオン( $ES^+$ )を与えた。

#### 【0322】

前記化合物(0.180g, 0.345mmol)のジクロロメタン5mL中の溶液に、ジオキサン中の4N HCl(0.43mL、1.7mmol)を加えた。4時間後、追加のジオキサン中の4N HCl(0.081mL、0.34mmol)及びMeOH 5mLを加えた。16時間後、反応物を減圧下で濃縮し、得られた褐色の油状物質に酢酸エチルを加えた。ろ過により淡黄色固体を集め、逆相HPLCによる精製に供し、標題の化合物を得、これは、理論と一致するプロトンNMRスペクトル及び $[M+H]^+$ について420.9の質量イオン( $ES^+$ )を与えた。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  9.08-9.06(m, 1H), 8.38(s, 1H), 8.29(s, 1H), 8.14-3.12(m, 1H), 8.00(s, 1H), 7.78-7.67(m, 3H), 7.38(d,  $J=8.2\text{ Hz}$ , 1H), 4.80-4.68(m, 1H), 4.59(s, 2H), 4.46-4.39(m, 1H), 3.62-3.52(m, 2H), 3.22-3.13(m, 1H), 3.01-2.79(m, 2H), 2.28-2.22(m, 1H)。

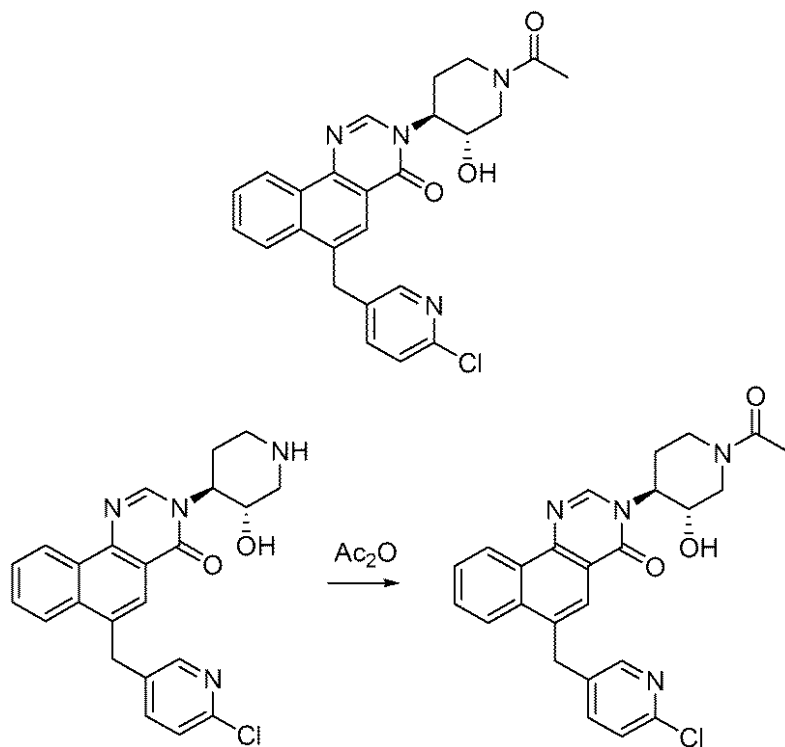
#### 【0323】

##### 実施例36

rac-3-[(3R, 4R)-1-アセチル-3-ヒドロキシピペリジン-4-イル]-6-[(6-クロロピリジン-3-イル)メチル]ベンゾ[h]キナゾリン-4(3H)-オン

#### 【0324】

## 【化 5 1】



10

20

## 【0325】

0 で、*rac*-6-[(6-クロロピリジン-3-イル)メチル]-3-[(3*R*, 4*R*)-3-ヒドロキシピペリジン-4-イル]ベンゾ[h]キナゾリン-4(3*H*)-オン(実施例35、0.050 g、0.11 mmol)のジクロロメタン2 mL中の溶液に、トリエチルアミン(0.023 mL、0.16 mmol)及び無水酢酸(0.013 mL、0.14 mmol)を加えた。反応物を0 で5時間攪拌し、水で反応を停止し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を逆相HPLCによる精製に供し、標題の化合物を得、これは、理論と一致するプロトンNMRスペクトル及び $M + H^+$ について462.9の質量イオン( $ES^+$ )を与えた： $^1H$  NMR(400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9.01 - 9.00 (m, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.96 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.72 - 7.68 (m, 2H), 7.41 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.22 - 7.20 (m, 1H), 5.07 - 5.01 (m, 1H), 4.92 - 4.67 (m, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.23 - 3.98 (m, 3H), 3.34 - 3.24 (m, 1H), 3.20 - 3.11 (m, 1H), 2.22 (s, 3H)。

30

## 【0326】

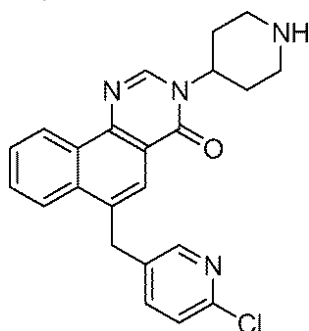
実施例37

6-[(6-クロロピリジン-3-イル)メチル]-3-ピペリジン-4-イルベンゾ[h]キナゾリン-4(3*H*)-オン

40

## 【0327】

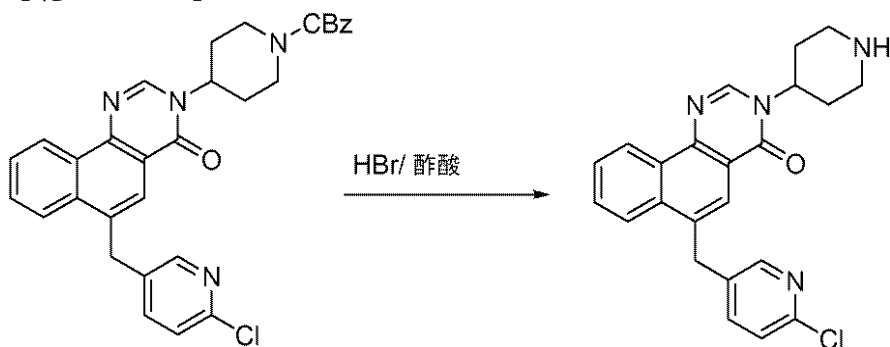
## 【化 5 2 - 1】



10

## 【 0 3 2 8 】

## 【化 5 2 - 2】



20

## 【 0 3 2 9 】

実施例 1 における 6 - [ ( 6 - クロロピリジン - 3 - イル ) メチル ] - 3 - [ ( 3 R , 4 S ) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ] ベンゾ [ h ] キナゾリン - 4 ( 3 H ) - オンについて記載された方法により、( 3 R , 4 S ) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - アミニウムクロリドを 4 - アミノ - ピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジルエステルに置換し、ベンジル 4 - [ 6 - [ ( 6 - クロロピリジン - 3 - イル ) メチル ] - 4 - オキソベンゾ [ h ] キナゾリン - 3 ( 4 H ) - イル ] ピペリジン - 1 - カルボキシラートを調製した。

## 【 0 3 3 0 】

ベンジル 4 - [ 6 - [ ( 6 - クロロピリジン - 3 - イル ) メチル ] - 4 - オキソベンゾ [ h ] キナゾリン - 3 ( 4 H ) - イル ] ピペリジン - 1 - カルボキシラート ( 0 . 1 3 0 g 、 0 . 2 4 1 m m o l ) の H B r / 酢酸溶液 3 m L 溶液 ( 4 8 . 0 重量 % 、 2 6 4 m m o l ) を室温で 3 時間攪拌した。減圧下で混合物を濃縮し、トルエンで 3 回共沸した。残渣を分取用逆相 H P L C により精製し、標題の化合物を得、これは、理論と一致するプロトン NMR スペクトル及び  $M + H^+$  について 4 0 4 . 9 の質量イオン (  $ES^+$  ) を与えた。  
 $^1H$  NMR ( 4 0 0 M H z ,  $d_6$  - DMSO )  $\delta$  9 . 0 7 ( d ,  $J = 7 . 7$  H z , 1 H ) , 8 . 4 7 ( s , 1 H ) , 8 . 3 0 ( s , 1 H ) , 8 . 1 2 ( d ,  $J = 7 . 9$  H z , 1 H ) , 8 . 1 1 ( s , 1 H ) , 7 . 8 0 - 7 . 6 6 ( m , 3 H ) , 7 . 3 7 ( d ,  $J = 8 . 3$  H z , 1 ) , 3 . 6 4 ( s , 2 H ) , 3 . 6 5 - 3 . 6 1 ( m , 2 H ) , 3 . 3 1 - 3 . 2 3 ( m , 2 H ) , 2 . 6 2 - 2 . 5 2 ( m , 2 H ) , 2 . 2 6 ( d ,  $J = 1 2 . 5$  H z , 2 H ) 。

30

40

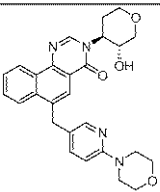
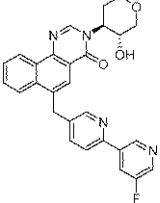
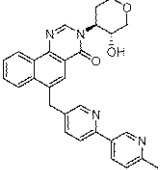
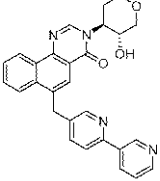
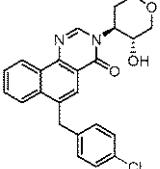
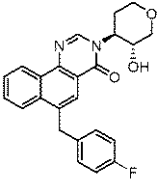
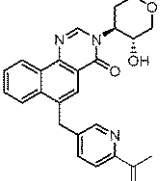
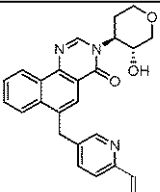
## 【 0 3 3 1 】

下記表 1 の化合物は、前述した一般的方法 ( 「 合成法 」 のカラムにおいて言及される特定の実施例を含む ) により調製された。合成に用いられる任意の追加の試薬は、市販されているか、又は当該技術分野において周知の従来の反応を用い市販されている試薬から製造することができる。

## 【 0 3 3 2 】

【表 1 - 1】

表 1

| 実施例 | 構造式                                                                                 | MW     | 合成方法  |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------|-------|
| 38  |    | 472.54 | 実施例 2 |
| 39  |    | 482.52 | 実施例 4 |
| 40  |    | 478.56 | 実施例 4 |
| 41  |   | 464.53 | 実施例 4 |
| 42  |  | 420.90 | 実施例 1 |
| 43  |  | 404.45 | 実施例 1 |
| 44  |  | 427.51 | 実施例 4 |
| 45  |  | 413.48 | 実施例 4 |

【 0 3 3 3 】

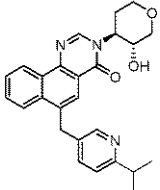
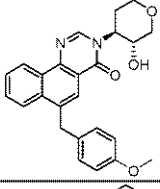
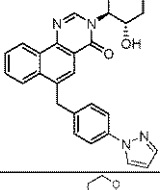
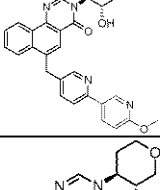
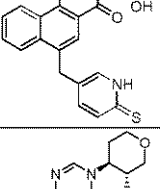
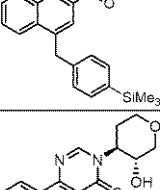
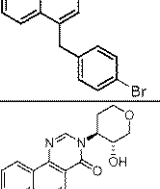
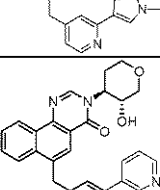
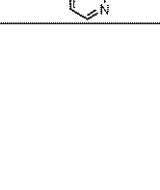
10

20

30

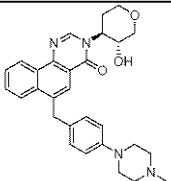
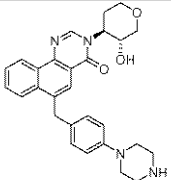
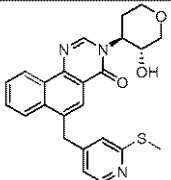
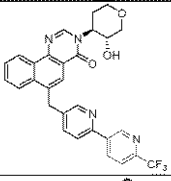
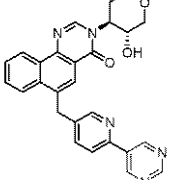
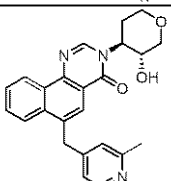
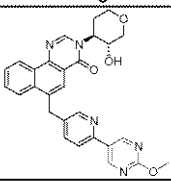
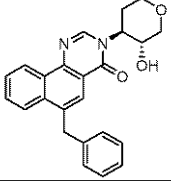
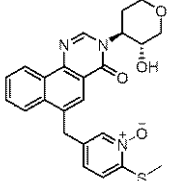
40

【表 1 - 2】

| 実施例 | 構造式                                                                                 | MW      | 合成方法   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------|--------|
| 46  |    | 429. 52 | 実施例 9  |
| 47  |    | 416. 48 | 実施例 1  |
| 48  |    | 452. 52 | 実施例 5  |
| 49  |   | 494. 56 | 実施例 4  |
| 50  |  | 419. 51 | 実施例 2  |
| 51  |  | 458. 64 | 実施例 15 |
| 52  |  | 465. 35 | 実施例 1  |
| 53  |  | 467. 53 | 実施例 4  |
| 54  |  | 464. 53 | 実施例 4  |

【 0 3 3 4 】

【表 1 - 3】

| 実施例 | 構造式                                                                                 | MW      | 合成方法   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------|--------|
| 55  |    | 484. 60 | 実施例 12 |
| 56  |    | 470. 58 | 実施例 12 |
| 57  |    | 433. 53 | 実施例 15 |
| 58  |   | 532. 53 | 実施例 4  |
| 59  |  | 465. 51 | 実施例 4  |
| 60  |  | 401. 47 | 実施例 3  |
| 61  |  | 495. 54 | 実施例 4  |
| 62  |  | 386. 45 | 実施例 1  |
| 63  |  | 449. 53 | 実施例 2  |

【 0 3 3 5 】

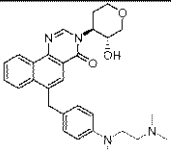
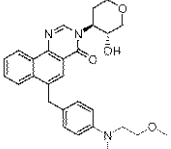
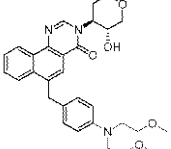
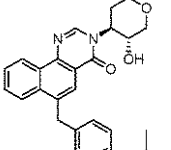
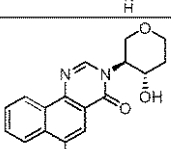
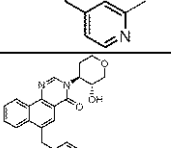
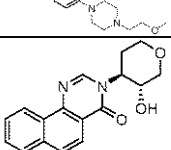
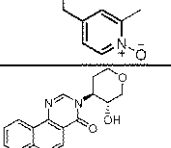
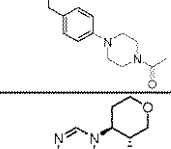
10

20

30

40

【表 1 - 4】

| 実施例 | 構造式                                                                                 | MW     | 合成方法   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------|--------|
| 64  |    | 486.62 | 実施例 12 |
| 65  |    | 473.58 | 実施例 12 |
| 66  |    | 517.63 | 実施例 12 |
| 67  |    | 443.55 | 実施例 12 |
| 68  |   | 401.47 | 実施例 15 |
| 69  |  | 528.66 | 実施例 12 |
| 70  |  | 417.47 | 実施例 14 |
| 71  |  | 512.61 | 実施例 12 |
| 72  |  | 445.48 | 実施例 15 |

【 0 3 3 6 】

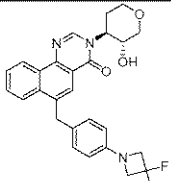
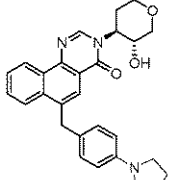
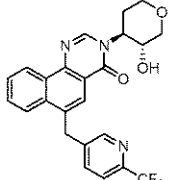
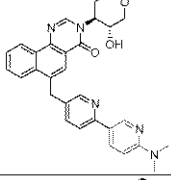
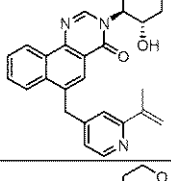
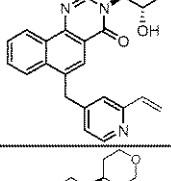
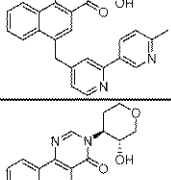
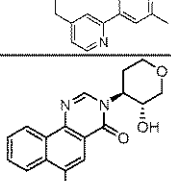
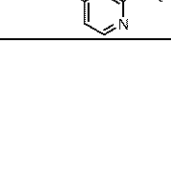
10

20

30

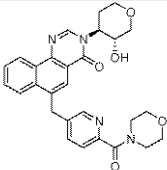
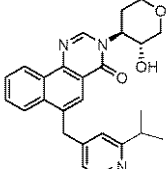
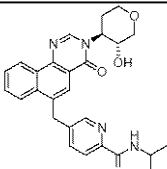
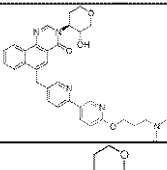
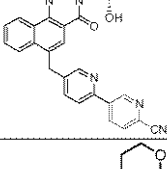
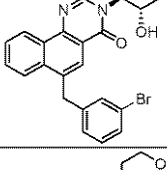
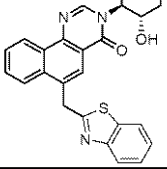
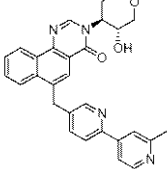
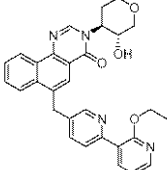
40

【表 1 - 5】

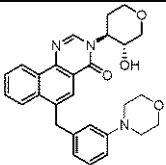
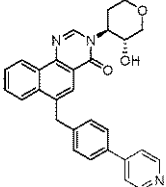
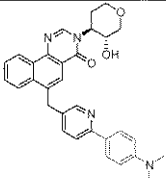
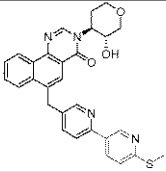
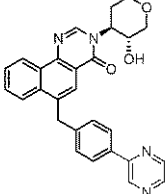
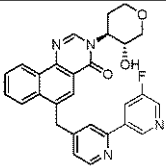
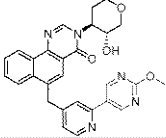
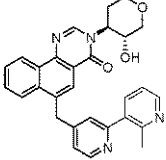
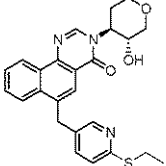
| 実施例 | 構造式                                                                                 | MW     | 合成方法   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------|--------|
| 73  |    | 477.52 | 実施例 12 |
| 74  |    | 455.56 | 実施例 12 |
| 75  |    | 455.44 | 実施例 15 |
| 76  |   | 507.60 | 実施例 4  |
| 77  |  | 427.51 | 実施例 4  |
| 78  |  | 413.48 | 実施例 4  |
| 79  |  | 478.56 | 実施例 4  |
| 80  |  | 478.56 | 実施例 4  |
| 81  |  | 415.50 | 実施例 9  |

【 0 3 3 7 】

【表 1 - 6】

| 実施例 | 構造式                                                                                 | MW     | 合成方法   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------|--------|
| 82  |    | 500.56 | 実施例 19 |
| 83  |    | 429.52 | 実施例 9  |
| 84  |    | 472.55 | 実施例 19 |
| 85  |   | 565.68 | 実施例 4  |
| 86  |  | 489.53 | 実施例 4  |
| 87  |  | 465.35 | 実施例 15 |
| 88  |  | 443.53 | 実施例 15 |
| 89  |  | 478.56 | 実施例 4  |
| 90  |  | 508.58 | 実施例 4  |

【表 1 - 7】

| 実施例 | 構造式                                                                                 | MW      | 合成方法   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------|--------|
| 91  |    | 471. 56 | 実施例 12 |
| 92  |    | 463. 54 | 実施例 4  |
| 93  |    | 506. 61 | 実施例 4  |
| 94  |   | 510. 62 | 実施例 4  |
| 95  |  | 464. 53 | 実施例 13 |
| 96  |  | 482. 52 | 実施例 4  |
| 97  |  | 495. 54 | 実施例 4  |
| 98  |  | 478. 56 | 実施例 4  |
| 99  |  | 447. 56 | 実施例 2  |

【 0 3 3 9 】

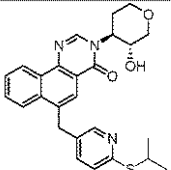
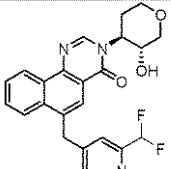
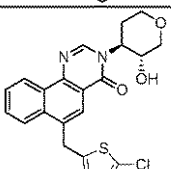
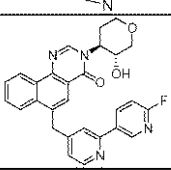
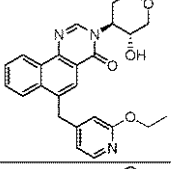
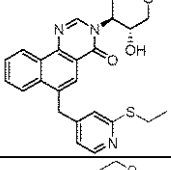
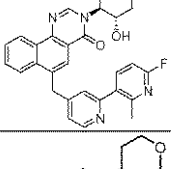
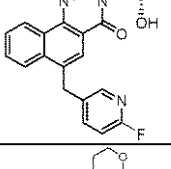
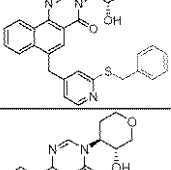
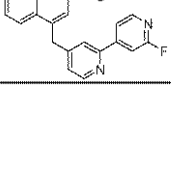
10

20

30

40

【表 1 - 8】

| 実施例 | 構造式                                                                                 | MW     | 合成方法   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------|--------|
| 100 |    | 461.59 | 実施例 2  |
| 101 |    | 437.45 | 実施例 23 |
| 102 |    | 427.91 | 実施例 15 |
| 103 |   | 482.52 | 実施例 4  |
| 104 |  | 431.5  | 実施例 26 |
| 105 |  | 447.56 | 実施例 2  |
| 106 |  | 496.55 | 実施例 4  |
| 107 |  | 405.43 | 実施例 15 |
| 108 |  | 509.63 | 実施例 27 |
| 109 |  | 482.52 | 実施例 4  |

【 0 3 4 0 】

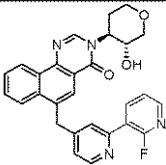
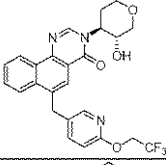
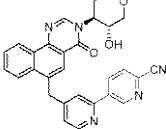
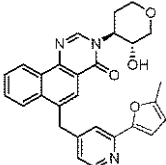
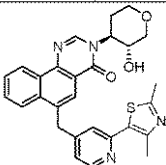
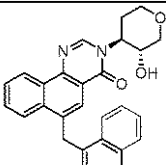
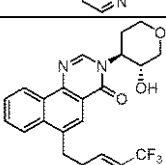
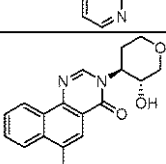
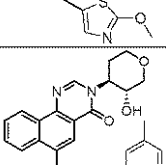
10

20

30

40

【表 1 - 9】

| 実施例 | 構造式                                                                                 | MW     | 合成方法   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------|--------|
| 110 |    | 482.52 | 実施例 4  |
| 111 |    | 485.47 | 実施例 27 |
| 112 |    | 489.54 | 実施例 4  |
| 113 |    | 467.53 | 実施例 4  |
| 114 |   | 498.61 | 実施例 4  |
| 115 |  | 437.50 | 実施例 15 |
| 116 |  | 455.44 | 実施例 26 |
| 117 |  | 423.49 | 実施例 27 |
| 118 |  | 496.55 | 実施例 4  |

【 0 3 4 1 】

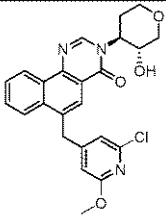
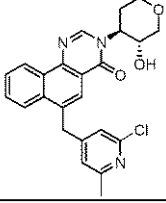
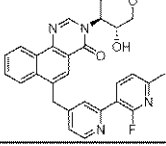
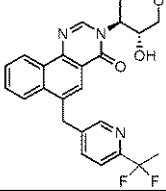
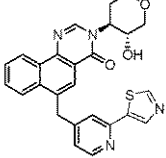
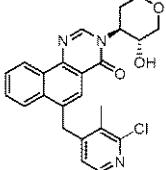
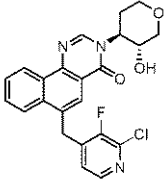
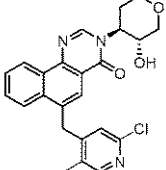
10

20

30

40

【表 1 - 10】

| 実施例 | 構造式                                                                                 | MW     | 合成方法   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------|--------|
| 119 |    | 451.91 | 実施例 27 |
| 120 |    | 435.91 | 実施例 26 |
| 121 |    | 496.55 | 実施例 4  |
| 122 |   | 451.48 | 実施例 23 |
| 123 |  | 470.55 | 実施例 4  |
| 124 |  | 435.91 | 実施例 26 |
| 125 |  | 439.88 | 実施例 26 |
| 126 |  | 435.91 | 実施例 26 |

【 0 3 4 2 】

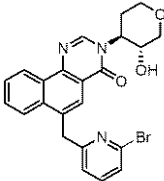
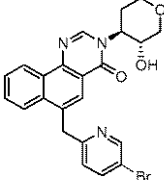
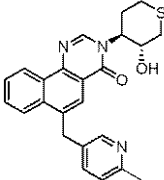
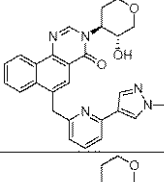
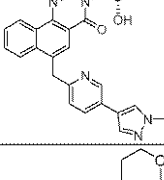
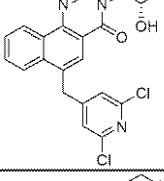
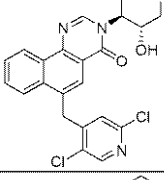
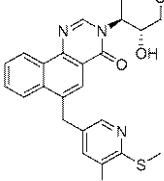
10

20

30

40

【表 1 - 1 1】

| 実施例 | 構造式                                                                                 | MW     | 合成方法   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------|--------|
| 127 |    | 466.34 | 実施例 15 |
| 128 |    | 466.34 | 実施例 15 |
| 129 |    | 417.53 | 実施例 3  |
| 130 |   | 467.53 | 実施例 4  |
| 131 |  | 467.53 | 実施例 4  |
| 132 |  | 456.33 | 実施例 15 |
| 133 |  | 456.33 | 実施例 26 |
| 134 |  | 512.43 | 実施例 26 |

【 0 3 4 3 】

10

20

30

40

【表 1 - 1 2】

| 実施例 | 構造式 | MW      | 合成方法   |
|-----|-----|---------|--------|
| 135 |     | 440. 51 | 実施例 26 |
| 136 |     | 435. 46 | 実施例 28 |
| 137 |     | 421. 89 | 実施例 15 |
| 138 |     | 504. 57 | 実施例 32 |
| 139 |     | 401. 47 | 実施例 3  |
| 140 |     | 433. 53 | 実施例 2  |
| 141 |     | 418. 9  | 実施例 36 |
| 142 |     | 446. 9  | 実施例 36 |
| 143 |     | 538. 9  | 実施例 1  |

【 0 3 4 4】

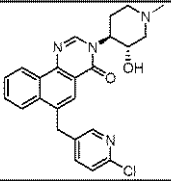
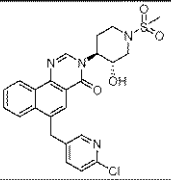
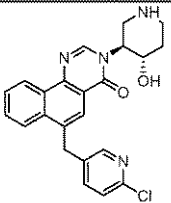
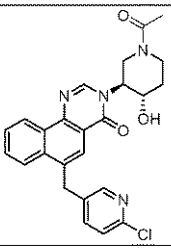
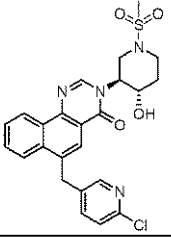
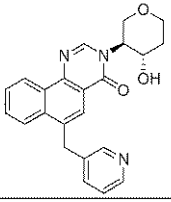
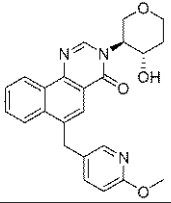
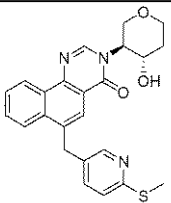
10

20

30

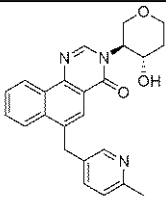
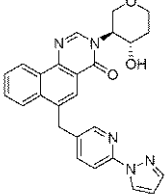
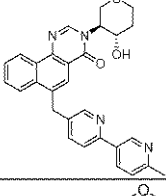
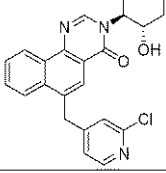
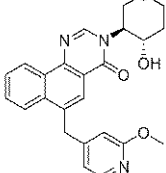
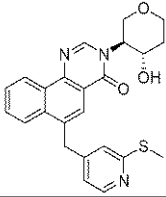
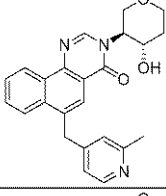
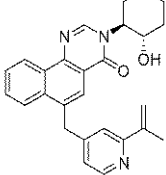
40

【表 1 - 1 3】

| 実施例 | 構造式                                                                                 | MW    | 合成方法   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|--------|
| 144 |    | 434.9 | 実施例 36 |
| 145 |    | 498.9 | 実施例 36 |
| 146 |    | 420.9 | 実施例 35 |
| 147 |   | 462.9 | 実施例 36 |
| 148 |  | 498.8 | 実施例 36 |
| 149 |  | 387.9 | 実施例 6  |
| 150 |  | 417.9 | 実施例 2  |
| 151 |  | 433.9 | 実施例 2  |

【 0 3 4 5 】

【表 1 - 1 4】

| 実施例 | 構造式                                                                                 | MW    | 合成方法   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|--------|
| 152 |    | 401.9 | 実施例 3  |
| 153 |    | 453.9 | 実施例 5  |
| 154 |    | 478.9 | 実施例 34 |
| 155 |   | 421.9 | 実施例 15 |
| 156 |  | 417.8 | 実施例 5  |
| 157 |  | 433.8 | 実施例 2  |
| 158 |  | 401.9 | 実施例 3  |
| 159 |  | 427.9 | 実施例 4  |

【 0 3 4 6 】

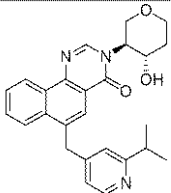
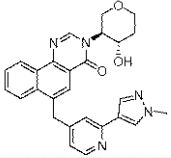
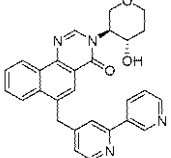
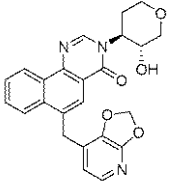
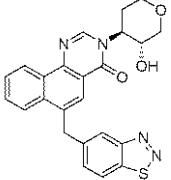
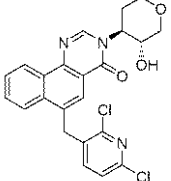
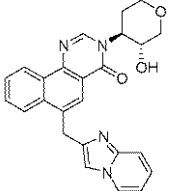
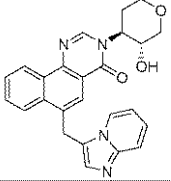
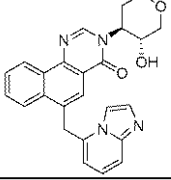
10

20

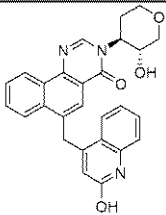
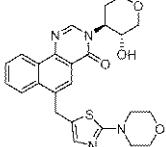
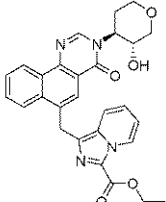
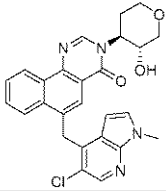
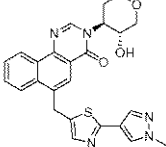
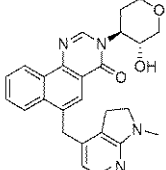
30

40

【表 1 - 15】

| 実施例 | 構造式                                                                                 | MW    | 合成方法   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|--------|
| 160 |    | 430.0 | 実施例 9  |
| 161 |    | 467.9 | 実施例 4  |
| 162 |    | 464.9 | 実施例 4  |
| 163 |   | 431.5 | 実施例 26 |
| 164 |  | 444.5 | 実施例 26 |
| 165 |  | 456.3 | 実施例 26 |
| 166 |  | 426.5 | 実施例 26 |
| 167 |  | 426.5 | 実施例 26 |
| 168 |  | 426.5 | 実施例 26 |

【表 1 - 1 6】

| 実施例 | 構造式                                                                                 | MW    | 合成方法   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|--------|
| 169 |    | 453.5 | 実施例 26 |
| 170 |    | 478.6 | 実施例 26 |
| 171 |    | 498.5 | 実施例 26 |
| 172 |   | 475.0 | 実施例 26 |
| 173 |  | 473.6 | 実施例 26 |
| 174 |  | 442.5 | 実施例 26 |

## 【 0 3 4 8 】

## 生物学的有用性

化合物の M 1 受容体ポジティブアロステリックモジュレーターとしての有用性は、後述するアッセイを含む当該技術分野において公知の方法により示され得る。このアッセイは、F L I P R<sup>3 8 4</sup> 蛍光イメージングプレートリーダーシステムを用いて、細胞内カルシウムを測定することにより、アセチルコリンムスカリン性 M 1 受容体又は C H O n f a t 細胞において発現する他のムスカリン性受容体において、モジュレーター活性を有する化合物を選択するように設計されている。このアッセイは、F L I P R を用いて基礎的又はアセチルコリン刺激  $Ca^{2+}$  レベルに対する 1 種又はいくつかの濃度の試験化合物の効果を試験する。

## 【 0 3 4 9 】

化合物を調製し、4 分間ブレインキュベーションする。その後、1 種の E C<sub>20</sub> 濃度のアセチルコリンを各ウェル（最終 3 n M）に添加する。各試料の細胞内  $Ca^{2+}$  レベルを測定し、アセチルコリンコントロールと比較し、モジュレーター活性を調べる。

## 【 0 3 5 0 】

細胞：C H O n f a t / h M 1、h M 2、h M 3 又は h M 4 細胞を 3 8 4 ウェルプレートにおいて 1 8 , 0 0 0 細胞 / ウェル（1 0 0 μ L）の密度でアッセイの 2 4 時間前に平板

10

20

30

40

50

培養する。CHONfat/hM1及びCHONfat/hM3増殖培地：90%DMEM(Hi Glucose)；10%HI FBS；2mM L-グルタミン；0.1mM NEAA；Pen-Strep及び1mg/mlジェネテシンを添加する。M2Gqi5CHONfat及びM4Gqi5CHONfat細胞の場合、追加の600µg/mlのハイグロマイシンを添加する。

#### 【0351】

装置：384ウェルプレート、120µLの添加プレート；96ウェルのWhatman 2mL Uniplateインキュベーター、37℃、5%CO<sub>2</sub>；Skatron EMBLA-384プレートウォッシャー；Multimekピペティングシステム；Genesis Freedom 200システム；Mosquitoシステム；Temo Nanolitreピペティングシステム及びFLIPR<sup>384</sup>蛍光イメージングプレートリーダーシステムを用いる。

10

#### 【0352】

バッファー：アッセイバッファー：20mM Hepes、1N NaOH中に、最初に溶解させた2.5mMプロベネシド(Sigma P-8761)、1%ウシ血清アルブミン(Sigma A-9647)を含むハンス平衡塩類溶液。染料充填バッファー：アッセイバッファーに1%ウシ胎児血清及びFluo-4AM/ブルロニック酸混合物を加える。DMSO(Molecular Probes F-14202)中2mM Fluo-4AMエステルストック。アッセイ中1µMの最終濃度のためにバッファー中の2µMの濃度。バッファー中0.04%、アッセイ中0.02%の濃度の20%ブルロニック酸溶液ストック。

20

#### 【0353】

2mM Fluo-4AM(65µL)を20%ブルロニック酸(130µL)と混合する。65mLの全容量に対して、生じた溶液及びFBS(650µL)をアッセイバッファーに添加する。ポジティブコントロール：4-Br-A23187：DMSO中10mM；最終濃度10µM。アセチルコリン：水中10mM、アッセイバッファー中20µM及び30µMの作業ストック、10µMの最終濃度。これを用いて、CHOK1/hM1細胞の最大刺激を調べる。アッセイのプレインキュベーション部分に20µM(2×)アセチルコリンを添加し、第2の部分に30µM(3×)ストックを添加する。(EC<sub>50</sub>)アセチルコリン：水中10mM、9nM(3×)の作業ストック、アッセイ中の最終濃度は3nMである。試験化合物でプレインキュベーションした後これを使用する。試験化合物を含む各ウェルにEC<sub>50</sub>アセチルコリンを添加して、モジュレーター活性を確認する。24ウェルは対照として3nMのアセチルコリンのみを含有している。

30

#### 【0354】

推定される化合物の活性の測定：

スクリーニングプレート：化合物をGenesis Freedom 200システムを用いて96ウェルプレート(カラム2-11)において滴定し、100%DMSO、15mMの濃度(150×ストック濃度)で始め、3倍連続希釈物を用いる。Mosquito Nanolitreピペティングシステムを用い、連続希釈した化合物(1µl)を各ウェルに移すことにより合体し、4つの96ウェルプレートを384ウェルプレートと、1mMのアセチルコリン(100×ストック濃度)を対照として添加する。アッセイ直前に、Temoを用いて、アッセイバッファー(49µl)を384ウェルプレートの各ウェルに添加する。

40

#### 【0355】

96ウェルのWhatman 2mL Uniplate中で、9nMのアセチルコリン(3×)を、スクリーニング化合物に対応するウェル及び対照ウェルにピペットで入れる。30µMのアセチルコリン対照(3×)を対照ウェルに添加し、3×のアゴニストプレートを384ウェルプレートに移す。

#### 【0356】

細胞をバッファー(3×100µL)で洗浄し、各ウェルに30µLのバッファーを残

50

す。Multimekを用いて、各ウェルに染料充填バッファー（30  $\mu$ L）を加え、37、5%CO<sub>2</sub>で最長1時間温置する。

【0357】

60分後、細胞をバッファー（3×100  $\mu$ L）で洗浄して、各ウェルに30  $\mu$ Lのバッファーを残す。細胞プレート、スクリーニングプレート及びアゴニスト添加プレートをFLIPRのプラットフォーム上に載せ、ドアを閉じる。バグランウンド蛍光及び基礎蛍光シグナルを調べるためのシグナル試験を実施する。必要であれば、レーザー強度を調節する。

【0358】

試験化合物と4分間プレインキュベーションすると、1mMアセチルコリンコントロールと比較することによりM1受容体に対するアゴニスト活性が調べられる。プレインキュベーション後、アセチルコリンのEC<sub>50</sub>値（最終3nM）を加え、モジュレーター活性を測定する。

10

【0359】

ムスカリン性FLIPRアッセイの更なる記載は国際特許出願WO2004/073639中に見出すことができる。

【0360】

特に、以下の実施例の化合物は前記アッセイにおいて活性を有しており、一般に10  $\mu$ M（10,000nM）以下のIP（変曲点）を有していた。変曲点は、FLIPR値から計算され、これは活性の測定である。このような結果は、M1アロステリックモジュレータの使用における、化合物の固有の活性を示す。

20

【0361】

本発明の化合物の代表例（本明細書に示した）についての前記アッセイからのIP値を、以下の表1に示す。

【0362】

【表 2 - 1】

| 実施例 | IP 値<br>(nM) |
|-----|--------------|
| 1   | 13           |
| 2   | 14           |
| 3   | 15           |
| 4   | 2.5          |
| 5   | 15           |
| 6   | 23           |
| 7   | 16.8         |
| 8   | 31           |
| 9   | 16           |
| 10  | 30           |
| 11  | 76           |
| 12  | 21           |
| 13  | 5.8          |
| 14  | 59           |
| 15  | 12           |
| 16  | 53           |
| 17  | 90           |
| 18  | 124          |
| 19  | 318          |
| 20  | 45           |
| 21  | 28           |
| 22  | 23           |
| 23  | 14           |
| 24  | 58           |
| 25  | 15           |
| 26  | 34           |
| 27  | 27           |
| 28  | 27           |
| 29  | 39           |
| 30  | 77           |
| 31  | 275          |
| 32  | 32           |
| 33  | 10           |

10

20

30

40

【 0 3 6 3 】

【表 2 - 2】

| 実施例 | IP 値<br>(nM) |
|-----|--------------|
| 34  | 7.1          |
| 35  | 54           |
| 36  | 120          |
| 37  | 4800         |

【 0 3 6 4 】

10

以下の略語が、本文を通じて用いられる。

【 0 3 6 5 】

【化 5 3 - 1】

|               |                                                  |
|---------------|--------------------------------------------------|
| Me:           | メチル                                              |
| Et:           | エチル                                              |
| Bu:           | ブチル                                              |
| <i>t</i> -Bu: | <i>tert</i> -ブチル                                 |
| Ar:           | アリール                                             |
| Ph:           | フェニル                                             |
| Bn:           | ベンジル                                             |
| Ac:           | アセチル                                             |
| RB:           | 丸底の                                              |
| DMF:          | ジメチルホルムアミド                                       |
| DMSO:         | ジメチルスルホキシド                                       |
| DMEM:         | ダルベッコ変法イーグル培地 (高グルコース)                           |
| FBS:          | ウシ胎児血清                                           |
| dppa:         | ジフェニルホスホリルアジド                                    |
| dppf:         | (ジフェニルホスフィノ) フェロセン                               |
| THF:          | テトラヒドロフラン                                        |
| mCPBA:        | <i>meta</i> -クロロ過安息香酸                            |
| TEA:          | トリエチルアミン                                         |
| THF:          | テトラヒドロフラン                                        |
| BOP:          | ベンゾトリアゾリルオキシトリス (ジメチルアミノ)<br>ホスホニウムヘキサフルオロホスファート |
| SEM:          | $\beta$ -(トリメチルシリル)エトキシ]メチル                      |
| DMFDMA:       | N,N-ジメチルホルムアミド ジメチルアセタール                         |
| TBAF:         | テトラ- <i>n</i> -ブチルアンモニウムフルオリド                    |
| NBS:          | N-ブロモスクシンイミド                                     |
| TFAA:         | トリフルオロ酢酸無水物                                      |
| TBSO:         | <i>tert</i> -ブチル-ジメチルシリルオキシ                      |
| DDQ:          | 2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノベンゾキノン                          |

【 0 3 6 6 】

20

30

40

## 【化 5 3 - 2】

NAD: ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド  
TBAI: テトラブチルアンモニウムヨード  
KRED: ケト還元酵素  
NADP: ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリリン酸  
LDH: 乳酸デヒドロゲナーゼ  
FDH: ギ酸デヒドロゲナーゼ  
PLP: ピリドキサルリン酸  
rt: 室温  
aq: 水溶液  
HPLC: 高速液体クロマトグラフィー  
MS: 質量スペクトル

CDX TA P1G5 Codex トランスアミナーゼパネル酵素P1G5  
(Codex より販売(レッドウッドシティ, カルフォルニア, USA)  
パネル製品

10

## 【 0 3 6 7 】

本発明を特定の実施態様を参照して開示及び説明したが、当業者は、手順の種々の適応、変形、修飾、置換、削除又は追加が、本発明の趣旨及び範囲を逸脱せずになされることを理解するであろう。従って、本発明は以下の請求項の範囲によって定義され、このような請求項は、合理的である限り広く解釈されることが意図される。

20

## フロントページの続き

|                                  |  |                        |
|----------------------------------|--|------------------------|
| (51)Int.Cl.                      |  | F I                    |
| <b>C 0 7 D 405/04 (2006.01)</b>  |  | C 0 7 D 405/04         |
| <b>A 6 1 P 25/04 (2006.01)</b>   |  | C 0 7 D 471/04 1 0 8 A |
| <b>A 6 1 P 43/00 (2006.01)</b>   |  | C 0 7 D 471/04 1 0 8 X |
| <b>A 6 1 P 25/28 (2006.01)</b>   |  | A 6 1 P 25/04          |
| <b>A 6 1 P 25/20 (2006.01)</b>   |  | A 6 1 P 43/00 1 1 1    |
| <b>A 6 1 P 25/18 (2006.01)</b>   |  | A 6 1 P 25/28          |
| <b>A 6 1 K 31/5377 (2006.01)</b> |  | A 6 1 P 25/20          |
| <b>A 6 1 K 31/517 (2006.01)</b>  |  | A 6 1 P 25/18          |
| <b>C 0 7 D 491/056 (2006.01)</b> |  | A 6 1 K 31/5377        |
|                                  |  | A 6 1 K 31/517         |
|                                  |  | C 0 7 D 491/056        |

(74)代理人 100129713  
弁理士 重森 一輝

(74)代理人 230105223  
弁護士 城山 康文

(74)代理人 100137213  
弁理士 安藤 健司

(72)発明者 クダック, スコット, ディー .  
アメリカ合衆国、ペンシルベニア 1 9 4 8 6、ウエスト ポイント、サムニータウン パイク  
7 7 0

(72)発明者 チャン, ロナルド, ケイ .  
アメリカ合衆国、ペンシルベニア 1 9 4 8 6、ウエスト ポイント、サムニータウン パイク  
7 7 0

(72)発明者 グレショック, トーマス, ジェイ .  
アメリカ合衆国、ペンシルベニア 1 9 4 8 6、ウエスト ポイント、サムニータウン パイク  
7 7 0

審査官 三木 寛

(56)参考文献 国際公開第2008/002621(WO, A1)  
国際公開第2009/042177(WO, A1)  
米国特許出願公開第2008/0032973(US, A1)  
特表2012-509343(JP, A)  
特表2012-518640(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
C 0 7 D 4 0 1 / 1 4  
C 0 7 D 4 0 5 / 0 4  
C 0 7 D 4 0 5 / 1 4  
C 0 7 D 4 0 9 / 1 4  
C 0 7 D 4 1 7 / 1 4  
C 0 7 D 4 7 1 / 0 4  
C 0 7 D 4 9 1 / 0 5 6  
CAplus/REGISTRY(STN)