

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4769867号
(P4769867)

(45) 発行日 平成23年9月7日 (2011.9.7)

(24) 登録日 平成23年6月24日 (2011.6.24)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 239/84 (2006.01)

A 6 1 K 31/517 (2006.01)

A 6 1 P 25/24 (2006.01)

A 6 1 P 25/22 (2006.01)

A 6 1 P 25/18 (2006.01)

C O 7 D 239/84 C S P

A 6 1 K 31/517

A 6 1 P 25/24

A 6 1 P 25/22

A 6 1 P 25/18

請求項の数 11 (全 22 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2008-518783 (P2008-518783)
 (86) (22) 出願日 平成18年6月16日 (2006.6.16)
 (65) 公表番号 特表2008-546823 (P2008-546823A)
 (43) 公表日 平成20年12月25日 (2008.12.25)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2006/063269
 (87) 国際公開番号 W02007/000393
 (87) 国際公開日 平成19年1月4日 (2007.1.4)
 審査請求日 平成20年2月13日 (2008.2.13)
 (31) 優先権主張番号 05105699.2
 (32) 優先日 平成17年6月27日 (2005.6.27)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 591003013
 エフ・ホフマン-ラ ロシュ アーゲー
 F. HOFFMANN-LA ROCH
 E AKTIENGESELLSCHAFT
 スイス・シーエイチ-4070バーゼル・
 グレンツアーヘルストラツセ124
 (74) 代理人 100078662
 弁理士 津国 肇
 (74) 代理人 100113653
 弁理士 東田 幸四郎
 (74) 代理人 100116919
 弁理士 齋藤 房幸

最終頁に続く

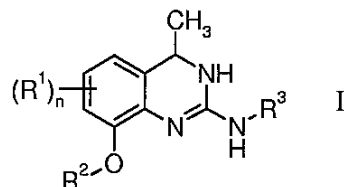
(54) 【発明の名称】 8-アルコキシ-4-メチル-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イルアミン及び5-HT5
 A受容体リガンドとしてのそれらの使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 I :

【化 1】



10

(式中、

R¹は、水素、ハロゲン、又は低級アルキルであり；R²は、低級アルキル又はシクロアルキルであり；R³は、水素、低級アルキル、ハロゲンで置換されている低級アルキル、シクロアルキルであるか、あるいは場合によりハロゲンで置換されているベンジルであり；

nは、0、1、又は2である)

の化合物又はその薬学的に許容しうる酸付加塩。

【請求項 2】

R¹が水素であり、R²が低級アルキルである、請求項 1 記載の式 I の化合物。

【請求項 3】

20

その化合物が、

8 - メトキシ - 4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - キナゾリン - 2 - イルアミン、
 8 - イソプロポキシ - 4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - キナゾリン - 2 - イルアミン、
 (2 , 2 - ジフルオロ - エチル) - (8 - エトキシ - 4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ -
 キナゾリン - 2 - イル) - アミン、
 (2 , 2 - ジフルオロ - エチル) - (8 - イソプロポキシ - 4 - メチル - 3 , 4 - ジヒ
 ドロ - キナゾリン - 2 - イル) - アミン、
 (8 - イソプロポキシ - 4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - キナゾリン - 2 - イル) - メ
 チル - アミン、
 (2 , 2 - ジフルオロ - エチル) - (8 - メトキシ - 4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ -
 キナゾリン - 2 - イル) - アミン、
 (8 - エトキシ - 4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル -
 アミン、
 8 - エトキシ - 4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - キナゾリン - 2 - イルアミン又は
 (8 - メトキシ - 4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル -
 アミン

である、請求項 2 記載の化合物。

【請求項 4】

R^1 が水素であり、 R^2 がシクロアルキルである、請求項 1 記載の式 I の化合物。

【請求項 5】

その化合物が、

(8 - シクロペンチルオキシ - 4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - キナゾリン - 2 - イル
) - メチル - アミン又は
 (8 - シクロペンチルオキシ - 4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - キナゾリン - 2 - イル
) - (2 , 2 - ジフルオロ - エチル) - アミン

である、請求項 4 記載の化合物。

【請求項 6】

R^1 が低級アルキル及び / 又はハロゲンであり、 R^2 が低級アルキルである、請求項 1 記
 載の式 I の化合物。

【請求項 7】

その化合物が、

6 - クロロ - 8 - メトキシ - 4 , 5 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - キナゾリン - 2 -
 イルアミン、
 (6 - クロロ - 8 - メトキシ - 4 , 5 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - キナゾリン - 2
 - イル) - シクロブチル - アミン又は
 (6 - クロロ - 8 - メトキシ - 4 , 5 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - キナゾリン - 2
 - イル) - メチル - アミン

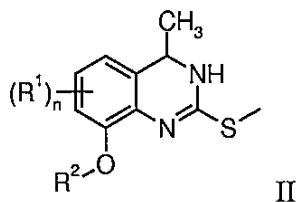
である、請求項 6 記載の化合物。

【請求項 8】

請求項 1 に記載の式 I の化合物の製造方法であって、

式 I I :

【化 2】



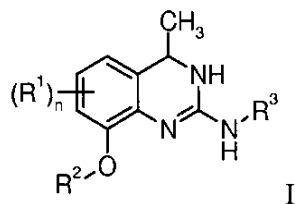
の化合物を、式 I I I :

【化 3】



のアミンと反応させて、式 I :

【化 4】



10

(式中、 R^1 、 R^2 、及び R^3 並びに n は、請求項 1 に記載のとおりである)の化合物とすること、及び

所望により、得られた化合物を薬学的に許容しうる酸付加塩に変換することを含む方法。

【請求項 9】

うつ病、不安障害、統合失調症、パニック障害、広場恐怖症、対人恐怖症、強迫性障害、心的外傷後ストレス障害、疼痛、記憶障害、認知症、摂食挙動障害、性機能障害、睡眠障害、薬物乱用からの禁断症状、パーキンソン病、精神障害、又は胃腸障害の処置用の、1 種以上の請求項 1 記載の式 I の化合物及び薬学的に許容しうる賦形剤を含有する医薬。

20

【請求項 10】

うつ病、不安障害、統合失調症、パニック障害、広場恐怖症、対人恐怖症、強迫性障害、心的外傷後ストレス障害、疼痛、記憶障害、認知症、摂食挙動障害、性機能障害、睡眠障害、薬物乱用からの禁断症状、パーキンソン病、精神障害、又は胃腸障害の処置用の、請求項 1 記載の式 I の化合物。

【請求項 11】

うつ病、不安障害、統合失調症、パニック障害、広場恐怖症、対人恐怖症、強迫性障害、心的外傷後ストレス障害、疼痛、記憶障害、認知症、摂食挙動障害、性機能障害、睡眠障害、薬物乱用からの禁断症状、パーキンソン病、精神障害、又は胃腸障害の処置用の医薬を製造するための、請求項 1 記載の式 I の化合物の使用。

30

【発明の詳細な説明】

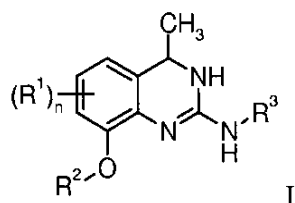
【技術分野】

【0001】

本発明は、式 I :

【0002】

【化 5】



40

【0003】

(式中、

R^1 は、水素、ハロゲン、又は低級アルキルであり；

R^2 は、低級アルキル又はシクロアルキルであり；

R^3 は、水素、低級アルキル、ハロゲンで置換されている低級アルキル、シクロアルキルであるか、あるいは場合によりハロゲンで置換されているベンジルであり；

n は、0、1、又は2である)

の化合物及びその薬学的に許容しうる酸付加塩に関する。

50

【 0 0 0 4 】

式 I の化合物は、いくつかの不斉炭素を含有していてもよい。したがって、本発明は、それぞれの鏡像異性体及びその混合物を含む、式 I の化合物のすべての立体異性体形態を包含する。

【 0 0 0 5 】

式 I の化合物は、5 - H T_{5A} 受容体に対し良好な活性を有することが見出された。したがって、本発明は、うつ病（この用語は、双極性うつ病、単極性うつ病、精神病性特徴、緊張型特徴、憂鬱型特徴、非定型特徴若しくは分娩後発症を伴う若しくは伴わない単発性若しくは反復性大鬱病エピソード、季節性情動障害及び気分変調、心筋梗塞、糖尿病、流産若しくは妊娠中絶を含むがこれらに限定されない一般的な病的状態から招来されるうつ障害を包含する）、不安障害（これは、全般性不安障害及び社会不安障害を包含する）、統合失調症、パニック障害、広場恐怖症、対人恐怖症、強迫性障害、心的外傷後ストレス障害、疼痛（特に、神経因性疼痛）、記憶障害（認知症、記憶喪失症及び加齢による記憶減退を包含する）、摂食挙動障害（神経性及び神経性大食症を含む）、性機能障害、睡眠障害（概日リズム障害、睡眠不調、不眠症、睡眠時無呼吸及びナルコレプシーを含む）、薬物乱用からの禁断症状（コカイン、エタノール、ニコチン、ベンゾジアゼピン、アルコール、カフェイン、フェンシクリジン及びフェンシクリジン様化合物、アヘン類、例えば大麻、ヘロイン、モルヒネ、鎮静睡眠薬、アンフェタミン又はアンフェタミン関連薬物のものなど）、パーキンソン病のような運動障害、パーキンソン病における認知症、精神安定剤で誘起されたパーキンソニズム、及び遅発性ジスキネジー、並びに他の精神障害及び過敏性腸症候群等の胃腸障害の処置用の医薬の製造における、式 I の化合物又はその薬学的に許容しうる塩の使用を提供する（W O 2 0 0 4 / 0 9 6 7 7 1 ）。

【 0 0 0 6 】

神経伝達物質 5 - ヒドロキシトリプタミン（5 - H T、セロトニン）は、不安、睡眠調節、攻撃性、摂食行動及びうつを含む、中枢神経系及び末梢における広範な生理学的及び病理学的プロセスを調節する（Hoyer et al., Pharmacol. Rev. 46, 157-204, 1994）。いくつかの 5 - H T 受容体遺伝子の薬理学的な特徴付け及び分子クローニングから、5 - H T が、受容体サブタイプの多様性を通してその様々な生理学的作用を媒介することが明らかになっている。これらの受容体は、少なくとも 2 種の異なるタンパク質スーパーファミリー：リガンド依存性イオンチャンネル受容体（5 - H T₃）及び G - タンパク質共役型 7 回膜貫通型受容体（13 種の異なる受容体がこれまでにクローニングされている）に属している。さらに、G - タンパク質共役型受容体内で、セロトニンは、シグナル形質導入メカニズムの多様性を通してその作用を発揮する。

【 0 0 0 7 】

ヒト 5 - H T_{5A} セロトニン受容体のクローニングと特徴付けは、FEBS Letters, 355, 242-246 (1994) に記載されている。その配列は、これまでに公知のいずれのセロトニン受容体の配列とも密接には関連しておらず、最高の相同性は、ヒト 5 - H T_{1B} 受容体に対する 35 % である。それは、G - タンパク質共役受容体のものと合致して、7 個の推定の膜貫通ドメインを有する予測された 357 アミノ酸タンパク質をコードしている。配列は、膜貫通ドメイン V 及び V I の間にイントロンを含むことにより特徴付けられる。より近年、G i / o α メカニズムへの共役が、フォルスコリン刺激 c A M P の阻害で示されており、また、より複雑な G - タンパク質媒介共役メカニズムに対する証拠が提案されている（Francken et al. Eur. J. Pharmacol. 361, 299-309, 1998 ; Noda et al., J. Neurochem. 84, 222-232, 2003）。さらに、W O 2 0 0 4 / 0 9 6 7 7 1 には、うつ病、不安障害、統合失調症、パニック障害、広場恐怖症、対人恐怖症、強迫性障害、心的外傷後ストレス障害、疼痛、記憶障害、認知症、摂食挙動障害、性機能障害、睡眠障害、薬物乱用からの禁断症状、パーキンソン病のような運動障害、精神障害、又は胃腸障害の処置用の、5 - H T_{5A} セロトニン受容体に対して活性な、化合物の使用が記載されている。Journal of Psychiatric Research, 38, 371-376 (2004) には、統合失調症、より具体的には、発症がより遅い年齢の患者における 5 - H T_{5A} 遺伝子の潜在的な有意な役割についての証拠が

記載されている。

【0008】

本発明に関して好ましい適応は、不安、うつ病、睡眠障害、及び統合失調症の処置である。

【0009】

本明細書で使用される、用語「低級アルキル」は、1～7個の炭素原子を含む飽和の直鎖又は分岐の基、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、i-ブチル、2-ブチル、t-ブチル等を意味する。好ましいアルキル基は、1～4個の炭素原子の基である。

【0010】

用語「シクロアルキル」は、3～7個の炭素原子を含有する飽和の環、例えばシクロプロピル、シクロペンチル、又はシクロヘキシル等を意味する。

【0011】

用語「低級アルコキシ」は、アルキル残基が上記のとおりであり、それが酸素原子を介して結合している基を意味する。

【0012】

用語「ハロゲン」は、塩素、ヨウ素、フッ素、及び臭素を意味する。

【0013】

用語「ハロゲンで置換されている低級アルキル」は、上記の低級アルキル基であって、1個以上の水素原子がハロゲンで置き換えられているもの、例えば CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 等を意味する。

【0014】

用語「薬学的に許容しうる酸付加塩」は、塩酸、硝酸、硫酸、リン酸、クエン酸、ギ酸、フマル酸、マレイン酸、酢酸、コハク酸、酒石酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等の無機酸及び有機酸との塩を含む。

【0015】

好ましい式Iの化合物は、 R^1 が水素であり、 R^2 が低級アルキルであるもの、例えば以下の化合物である：

8-メトキシ-4-メチル-3,4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イルアミン、
8-イソプロポキシ-4-メチル-3,4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イルアミン、
(2,2-ジフルオロ-エチル)-(8-エトキシ-4-メチル-3,4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル)-アミン、
(2,2-ジフルオロ-エチル)-(8-イソプロポキシ-4-メチル-3,4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル)-アミン、
(8-イソプロポキシ-4-メチル-3,4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル)-メチル-アミン、
(2,2-ジフルオロ-エチル)-(8-メトキシ-4-メチル-3,4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル)-アミン、
(8-エトキシ-4-メチル-3,4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル)-メチル-アミン、
8-エトキシ-4-メチル-3,4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イルアミン又は
(8-メトキシ-4-メチル-3,4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル)-メチル-アミン。

【0016】

好ましい式Iの化合物は、 R^1 が水素であり、 R^2 がシクロアルキルであるもの、例えば以下の化合物である：

(8-シクロペンチルオキシ-4-メチル-3,4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル)-メチル-アミン又は
(8-シクロペンチルオキシ-4-メチル-3,4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル)-(2,2-ジフルオロ-エチル)-アミン。

【 0 0 1 7 】

さらに好ましい化合物は、 R^1 が低級アルキル及びノ又はハロゲンであり、 R^2 が低級アルキルであるもの、例えば以下の化合物である：

6 - クロロ - 8 - メトキシ - 4 , 5 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - キナゾリン - 2 - イルアミン、

(6 - クロロ - 8 - メトキシ - 4 , 5 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - キナゾリン - 2 - イル) - シクロブチル - アミン又は

(6 - クロロ - 8 - メトキシ - 4 , 5 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミン。

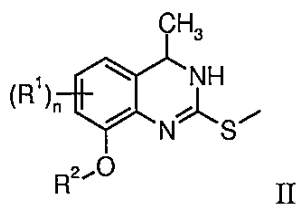
【 0 0 1 8 】

式 I の本化合物及びそれらの薬学的に許容しうる塩は、この分野で公知の方法により、例えば、下記の方法であって、

式 I I :

【 0 0 1 9 】

【 化 6 】



II

【 0 0 2 0 】

の化合物を、式 I I I :

【 0 0 2 1 】

【 化 7 】



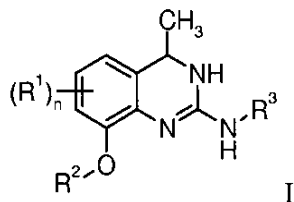
III

【 0 0 2 2 】

のアミンと反応させて、式 I :

【 0 0 2 3 】

【 化 8 】



I

【 0 0 2 4 】

(式中、 R^1 、 R^2 、及び R^3 並びに n は、上記のとおりである) の化合物とすること、及び

所望により、得られた化合物を薬学的に許容しうる酸付加塩に変換することを含む方法により製造することができる。

【 0 0 2 5 】

実施例 1 ~ 2 1 並びに以下のスキーム 1 及び 2 に、式 I の化合物の製造を、より詳細に記載する。出発原料は、公知化合物であるか、又はこの分野で公知の方法に従って製造しうる。

【 0 0 2 6 】

式 I の化合物は、以下のスキーム 1 に従って製造しうる：

【 0 0 2 7 】

10

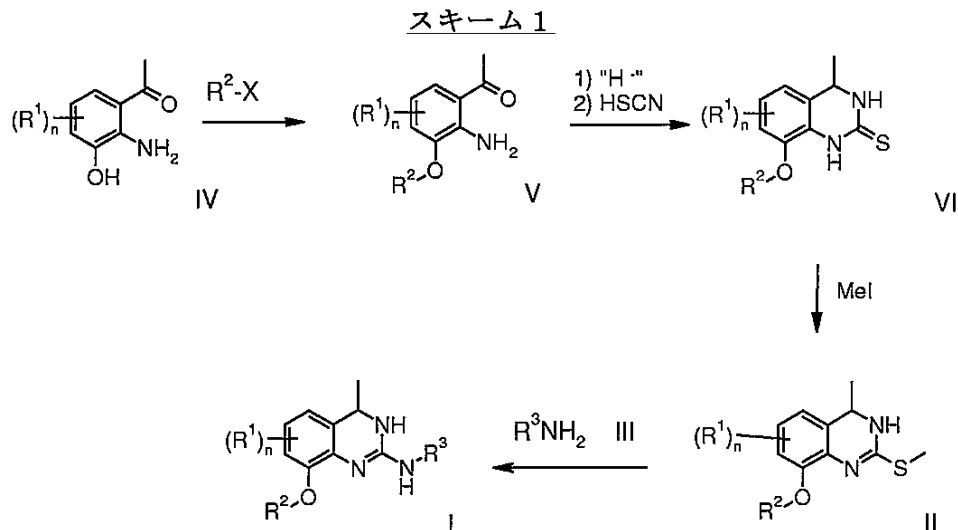
20

30

40

50

【化 9】



10

【0028】

2'-アミノ-3'-ヒドロキシアセトフェノンIVは、好適な溶媒、例えばDMF中、塩基、例えば炭酸カリウムの存在下に、アルキル化剤、例えばハロゲン化アルキル(R^2X)でO-アルキル化される。得られた1-(2'-アミノ-3'-アルコキシ-フェニル)-エタノンVを、好適な溶媒、例えばエタノール中で、ヒドリド移動試薬('H-')、例えば水素化ホウ素ナトリウムと反応させ、中間体を得、これを、HSCN(これは、チオシアネート塩、例えばKSCNと酸、例えばHClから系内で発生しうる)で環状チオ尿素VIに変換することができる。式VIの化合物を、適切な溶媒、例えばアセトン中で、メチル化剤、例えばヨウ化メチルと反応させ、8-アルコキシ-4-メチル-2-メチルスルファニル-3,4-ジヒドロ-キナゾリンIIを得、これを、通常、濾過により、反応混合物からヨウ化水素酸塩として単離することができる。次いで、式IIの化合物を、適切な溶媒、例えばアセトニトリル中、場合によりマイクロウェーブオープン中で、式 R^3NH_2 のアミンと加熱する。8-アルコキシ-4-メチル-3,4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イルアミンIを、次いで、慣用の精製により、反応混合物から単離することができる。

20

30

【0029】

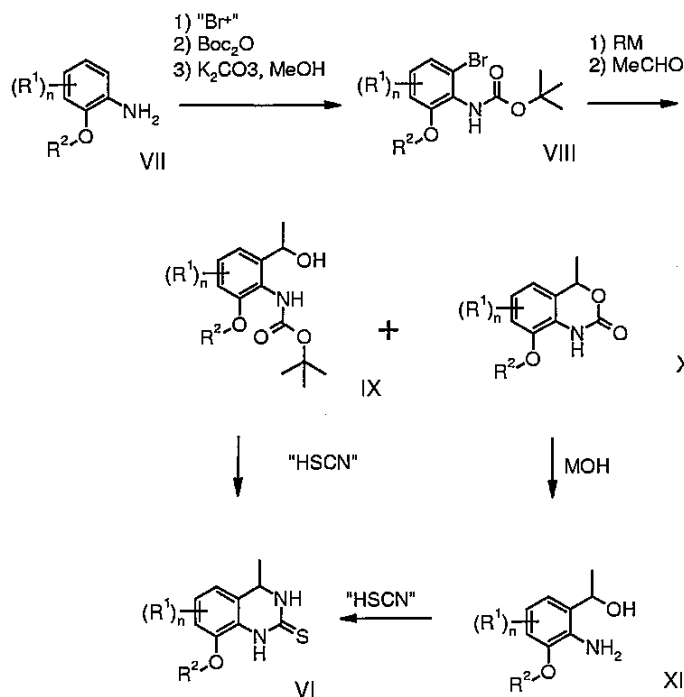
あるいは環状チオ尿素VIを、モノboc保護2-ブロモ-アニリンVIIIIを経由してアニリンVIIIIから合成してもよく、これは、極性溶媒、例えばアセトニトリル中、周囲温度で臭素化剤、例えばNBSによる臭素化と、続いて、溶媒、例えば塩化メチレン中で、塩基、例えばDMA Pの存在下にboc無水物で直接モノboc保護するか、又は2工程法：溶媒、例えばTHF中、還流下にboc無水物でジboc化し、求核溶媒、例えばメタノール中で、塩基、例えば炭酸カリウムで選択的なモノ脱保護することにより生成することができる。

【0030】

40

【化 10】

スキーム 2



10

20

【0031】

脱保護及び極性溶媒、例えばTHF中で低温における有機金属試薬、例えばn-BuLiでの金属-ハロゲン交換並びに有機金属中間体のアセトアルデヒドでのクエンチにより、アルコール誘導体IX又は環状カーバメートXが得られる。Xを、極性溶媒、例えば水/メタノール中、加温温度で、塩基、例えば水酸化カリウムを用いて加水分解して、アルコールXIとすることができる。双方の中間体IX及びXを、スキーム1に記載の方法を介して、環状チオ尿素VIに変換することができる。

【0032】

以下の略語が使用される：

DMF = N, N - ジメチルホルムアミド

THF = テトラヒドロフラン

DMAp = 4 - ジメチルアミノピリジン

RM = 金属有機試薬

MOH = 無機水酸化物、例えば水酸化カリウム又は水酸化ナトリウム

【0033】

前述のように、式Iの化合物及びそれらの薬学的に使用しうる付加塩は、有益な薬学的特性を有する。本発明の化合物は、5-HT_{5A}受容体に対して活性であり、したがって、うつ病、不安障害、統合失調症、パニック障害、広場恐怖症、対人恐怖症、強迫性障害、心的外傷後ストレス障害、疼痛、記憶障害、認知症、摂食挙動障害、性機能障害、睡眠障害、薬物乱用からの禁断症状、パーキンソン病のような運動障害、精神障害、又は胃腸障害の処置に好適である。

40

【0034】

試験の記述

[³H] LSD 放射リガンド結合アッセイを、ヒト胎児腎臓EBNA (HEK-EBNA) 細胞中で一時的に(cDNA)発現された5-HT_{5A}受容体からの膜中で、組み換えヒト5-HT_{5A}受容体に対する化合物の親和性を決定するために使用した。アッセイ緩衝液は、1mM EGTA、10mM MgCl₂ (pH 7.4) 及び10 μMパルギリン(pargyline)を含むトリス(50mM)より構成した。結合アッセイを、最終容積200 μlの緩衝液中、[³H] LSD (約1nM)、約2 μg/ウェルの膜タンパク質、及び0.5mgのYsi-

50

ポリ - 1 - リジン S P A ビーズの存在下に、96 ウエルプレート中で行った。非特異的結合は、メチオセピン (methiothepin) 2 μ M を用いて決定した。化合物を、10 種の濃度で試験した。すべてのアッセイは、二重に行い、少なくとも 2 回繰り返した。アッセイプレートは、室温で 120 分間インキュベートし、その後遠心分離した。結合したリガンドを、Packard Topcount シンチレーションカウンターを用いて決定した。IC₅₀ 値を、非線形曲線フィッティングプログラムを用いて算出し、K_i 値を、Cheng-Prusoff 式を用いて算出した。

【0035】

本発明の好ましい化合物 (K_i 0.05 μ M) の活性を、以下の表に記載する。

【0036】

【表 1】

実施例	K _i (μ M)	実施例	K _i (μ M)
1	0.00634	8	0.03724
2	0.00996	9	0.03844
3	0.01409	16	0.01616
4	0.02322	17	0.02239
5	0.02543	18	0.0047
6	0.02816	19	0.0475
7	0.0345	20	0.04264

【0037】

式 I の化合物及び式 I の化合物の薬学的に許容しうる塩は、医薬、例えば、薬学製剤の形態で使用する事ができる。薬学製剤は、例えば、錠剤、コーティング錠剤、糖衣錠剤、硬及び軟ゼラチンカプセル剤、液剤、乳剤、又は懸濁剤の形態で経口的に投与することができる。しかしながら、投与は、例えば、坐剤の形態で経直腸的に、例えば、注射溶液の形態で非経口的に行うこともできる。

【0038】

式 I の化合物は、薬学製剤の製造用の薬学的に不活性な無機又は有機担体と共に加工することができる。乳糖、トウモロコシデンプン又はその誘導体、タルク、ステアリン酸又はその塩等を、錠剤、コーティング錠剤、糖衣錠剤及び硬ゼラチンカプセル剤の担体として使用することができる。軟ゼラチンカプセル剤に適切な担体は、例えば、植物油、ロウ、脂肪、並びに半固形及び液状ポリオール等である。しかしながら、軟ゼラチンカプセル剤の場合、活性成分の性質によっては、担体を必要としないこともある。液剤及びシロップ剤の製造に適切な担体は、例えば、水、ポリオール、グリセロール、及び植物油等である。坐剤に適切な担体は、例えば、天然又は硬化油、ロウ、脂肪、半液体又は液体ポリオール等である。

【0039】

さらに、薬学製剤は、防腐剤、可溶化剤、安定剤、湿潤剤、乳化剤、甘味料、着色料、香味料、浸透圧を変更する塩、緩衝剤、マスキング剤、又は酸化防止剤を含有することができる。それらはまた、さらに他の治療上有益な物質を含むことができる。

【0040】

式 I の化合物又はその薬学的に許容しうる塩及び治療上不活性な担体を含有する医薬は、また、それらの製造方法と同様に、本発明の目的であり、それは、1 以上の式 (I) の化合物及び / 又は薬学的に許容しうる酸付加塩並びに、所望により 1 以上の他の治療上有益な物質を、1 以上の治療上不活性な担体と一緒にガレヌス製剤投与形態にすることを含むものである。

【 0 0 4 1 】

本発明に係る最も好ましい適応は、中枢神経系の障害を含むもの、例えば、不安、うつ病、睡眠障害、及び統合失調症の処置である。

【 0 0 4 2 】

用量は、広い範囲で変えることができ、当然のことながら、それぞれの特定の症例における個別の要件に適合されるであろう。経口投与の場合、成人に対する用量は、一般式 I の化合物を 1 日あたり約 0 . 0 1 mg ~ 約 1 0 0 0 mg 又はその薬学的に許容しうる塩の対応する量の範囲で変えることができる。1 日用量は、単回投与として又は分割投与で投与してもよく、また、上限は、これが指示されていることが判明した場合には、超えることもできる。

10

【 0 0 4 3 】

錠剤の処方（湿式造粒）

項目	成分	mg / 錠剤			
		5 mg	2 5 mg	1 0 0 mg	5 0 0 mg
1 . 式 I の化合物		5	2 5	1 0 0	5 0 0
2 . 無水乳糖 D T G		1 2 5	1 0 5	3 0	1 5 0
3 . Sta-Rx 1 5 0 0		6	6	6	3 0
4 . 微晶質セルロース		3 0	3 0	3 0	1 5 0
5 . ステアリン酸マグネシウム		1	1	1	1
合計		1 6 7	1 6 7	1 6 7	8 3 1

20

【 0 0 4 4 】

製造手順

- 1 . 品目 1、2、3 及び 4 を混合し、精製水と共に造粒する。
- 2 . 顆粒を 5 0 で乾燥させる。
- 3 . 顆粒を適切な微粉碎装置に通す。
- 4 . 品目 5 を加え、3 分間混合し、適切な成形機で圧縮する。

【 0 0 4 5 】

カプセルの処方

項目	成分	mg / カプセル			
		5 mg	2 5 mg	1 0 0 mg	5 0 0 mg
1 . 式 I の化合物		5	2 5	1 0 0	5 0 0
2 . 含水乳糖		1 5 9	1 2 3	1 4 8	- - -
3 . トウモロコシデンプン		2 5	3 5	4 0	7 0
4 . タルク		1 0	1 5	1 0	2 5
5 . ステアリン酸マグネシウム		1	2	2	5
合計		2 0 0	2 0 0	3 0 0	6 0 0

30

【 0 0 4 6 】

製造手順

- 1 . 品目 1、2 及び 3 を適切なミキサーで 3 0 分間混合する。
- 2 . 品目 4 及び 5 を加え、3 分間混合する。
- 3 . 適切なカプセルに充填する。

40

【 0 0 4 7 】

式 I の化合物を下記の説明に示した通り調製してもよい。

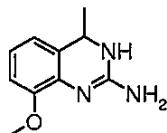
【 0 0 4 8 】

実施例 1

8 - メトキシ - 4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - キナゾリン - 2 - イルアミン

【 0 0 4 9 】

【化 1 1】



【 0 0 5 0 】

a) 1 - (2 - アミノ - 3 - メトキシ - フェニル) - エタノン

窒素雰囲気下、ヨウ化メチル (1 . 3 5 g、1 0 mmol) 及び炭酸カリウム (4 . 3 9 g、3 2 0 mmol) を、DMF (6 ml) 中の 2' - アミノ - 3' - ヒドロキシアセトフェノン (9 6 0 mg、6 mmol、TCI Europe) の溶液に加えた。反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、その間混合物の色が明褐色から暗緑色に変化した。次に混合物を、H₂O / 酢酸エチルでの抽出、有機相の乾燥 (Na₂SO₄) 及び溶媒の蒸発により処理した。標記化合物 (9 6 0 mg、9 2 %) を、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘプタン / 酢酸エチル = 1 0 0 / 0 ~ 7 0 / 3 0) により、残渣から単離した。

¹H NMR(d⁶-DMSO): δ 2.50(6H, s), 6.54(1H, dd), 6.90(2H, bs), 6.99(1H, d), 7.36(1H, d)。

【 0 0 5 1 】

b) 8 - メトキシ - 4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キナゾリン - 2 - チオン

窒素雰囲気下及び 6 5 °C の温度で、水素化ホウ素ナトリウム (1 5 4 mg、4 mmol) を、エタノール (8 ml) 中の 1 - (2 - アミノ - 3 - メトキシ - フェニル) - エタノン (9 6 0 mg、6 mmol) の溶液に加えた。6 5 °C で一晩攪拌した後、水 (5 ml)、水 (3 ml) 中のチオシオン酸カリウム (6 2 0 mg、6 mmol) の溶液及び水 (4 ml) 中の濃 HCl (3 ml) の溶液を順次加えた。次に、混合物を 6 5 °C で更に 3 時間攪拌した。冷却しながら溶媒を蒸発させ、残渣を水 / 酢酸エチルに取った。有機相を乾燥し (Na₂SO₄)、溶媒を蒸発させた。クロマトグラフィー (シリカゲル、ヘプタン / 酢酸エチル = 1 0 0 / 0 ~ 7 0 / 3 0) により標記化合物 (7 0 0 mg、5 8 %) を得た。

¹H NMR(CDCl₃): δ 1.53(3H, d), 3.87(3H, s), 4.73(1H, q), 6.66(1H, d), 6.77(1H, d), 7.01(1H, dd), 8.26(2H, bs)。

【 0 0 5 2 】

c) 8 - メトキシ - 4 - メチル - 2 - メチルスルファニル - 3 , 4 - ジヒドロ - キナゾリンヨウ化水素酸塩

ヨウ化メチル (1 . 9 2 g、1 4 mmol) を、アセトン (6 ml) 中の 8 - メトキシ - 4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キナゾリン - 2 - チオン (9 4 0 mg、5 mmol) の溶液に加え、混合物を室温で 3 時間攪拌した。沈殿した標記化合物 (1 . 2 g、7 6 %) を濾別し、更に精製しないで次の工程で使用した。

¹H NMR(d⁶-DMSO): δ 1.43(3H, d), 2.71(3H, s), 3.89(3H, s), 4.97(1H, q), 6.90(1H, d), 7.07(1H, d), 7.25(1H, dd)。

【 0 0 5 3 】

d) 8 - メトキシ - 4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - キナゾリン - 2 - イルアミン

アセトニトリル (6 ml) とアンモニア水 (2 5 %、1 . 2 ml) の混合物中の 8 - メトキシ - 4 - メチル - 2 - メチルスルファニル - 3 , 4 - ジヒドロ - キナゾリンヨウ化水素酸塩 (6 1 0 mg、1 . 7 mmol) の溶液を、シェーカー上の密閉管中で、8 0 °C にて 4 8 時間加熱した。標記化合物 (1 5 8 mg、4 6 %、MS : m / e = 1 9 2 . 1 [M + H⁺]) を、分取逆相 HPLC (YMC CombiPrep C18 カラム 5 0 × 2 0 mm、溶媒勾配 : 0 . 0 5 % トリエチルアミン (水溶液) 中 CH₃CN 1 ~ 9 9 %、5 . 0 分間かけて、λ = 2 3 0 nm、流速 4 0 ml / 分) により、反応混合物から固体として単離した。

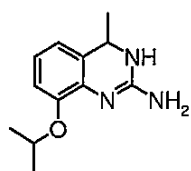
【 0 0 5 4 】

実施例 2

8 - イソプロポキシ - 4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - キナゾリン - 2 - イルアミン

【 0 0 5 5 】

【 化 1 2 】



【 0 0 5 6 】

標記化合物 (MS : $m/e = 220.3$ [$M + H^+$]) を、工程 a) でヨウ化イソプロピルを使用して、実施例 1 と同様に調製した。工程 d) で加熱のために、マイクロウェーブ

10

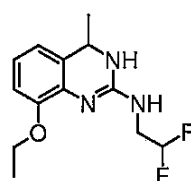
【 0 0 5 7 】

実施例 3

(2, 2 - ジフルオロ - エチル) - (8 - エトキシ - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - キナゾリン - 2 - イル) - アミン

【 0 0 5 8 】

【 化 1 3 】



20

【 0 0 5 9 】

標記化合物 (MS : $m/e = 270.4$ [$M + H^+$]) を、工程 a) でヨウ化エチルを使用して、実施例 1 と同様に調製した。工程 d) の加熱のために、マイクロウェーブオープンを使用した [130 (15 分)、続いて 170 (30 分)]。

【 0 0 6 0 】

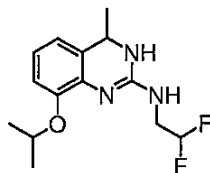
実施例 4

(2, 2 - ジフルオロ - エチル) - (8 - イソプロポキシ - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - キナゾリン - 2 - イル) - アミン

30

【 0 0 6 1 】

【 化 1 4 】



【 0 0 6 2 】

標記化合物 (MS : $m/e = 284.3$ [$M + H^+$]) を、工程 a) でヨウ化イソプロピル及び工程 d) で 2, 2 - ジフルオロエチルアミン (10 当量) を使用して、実施例 1 と同様に調製した。工程 d) の加熱のために、マイクロウェーブオープンを使用した [130 (15 分)、続いて 170 (30 分)]。

40

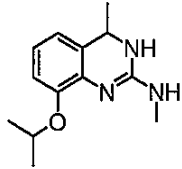
【 0 0 6 3 】

実施例 5

(8 - イソプロポキシ - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミン

【 0 0 6 4 】

【化 1 5】



【 0 0 6 5】

標記化合物 (MS : $m/e = 234.3 [M + H^+]$) を、工程 a) でヨウ化イソプロピル及び工程 d) でメチルアミン (エタノール中 8 M、10 当量) を使用して、実施例 1 と同様に調製した。工程 d) の加熱のために、マイクロウェーブオーブンを使用した [1 3 0 (15 分)、続いて 170 (30 分)]。 10

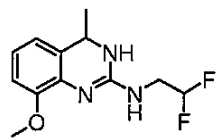
【 0 0 6 6】

実施例 6

(2, 2 - ジフルオロ - エチル) - (8 - メトキシ - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - キナゾリン - 2 - イル) - アミン

【 0 0 6 7】

【化 1 6】



20

【 0 0 6 8】

標記化合物 (MS : $m/e = 256.4 [M + H^+]$) を、工程 d) で 2, 2 - ジフルオロエチルアミン (10 当量) を使用して、実施例 1 と同様に調製した。

【 0 0 6 9】

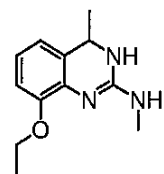
実施例 7

(8 - エトキシ - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミン

【 0 0 7 0】

30

【化 1 7】



【 0 0 7 1】

標記化合物 (MS : $m/e = 220.3 [M + H^+]$) を、工程 a) でヨウ化エチル及び工程 d) でメチルアミン (エタノール中 8 M、10 当量) を使用して、実施例 1 と同様に調製した。工程 d) の加熱のために、マイクロウェーブオーブンを使用した [1 3 0 (15 分)、続いて 170 (30 分)]。 40

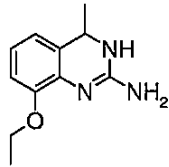
【 0 0 7 2】

実施例 8

8 - エトキシ - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - キナゾリン - 2 - イルアミン

【 0 0 7 3】

【化 18】



【0074】

標記化合物 (MS : $m/e = 206.2 [M + H^+]$) を、工程 a) でヨウ化エチルを使用して、実施例 1 と同様に調製した。工程 d) の加熱のために、マイクロウェーブオーブンを使用した [130 (15 分)、続いて 170 (30 分)]。

10

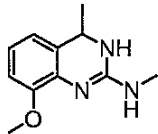
【0075】

実施例 9

(8 - メトキシ - 4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミン

【0076】

【化 19】



20

【0077】

標記化合物 (MS : $m/e = 206.1 [M + H^+]$) を、工程 d) でメチルアミン (エタノール中 8 M、10 当量) を使用して、実施例 1 と同様に調製した。工程 d) の加熱のために、マイクロウェーブオーブンを使用した [130 (15 分)、続いて 170 (30 分)]。

【0078】

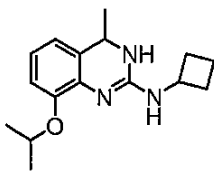
実施例 10

シクロブチル - (8 - イソプロポキシ - 4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - キナゾリン - 2 - イル) - アミン

【0079】

30

【化 20】



【0080】

標記化合物 (MS : $m/e = 274.4 [M + H^+]$) を、工程 a) でヨウ化イソプロピル及び工程 d) でシクロブチルアミン (10 当量) を使用して、実施例 1 と同様に調製した。工程 d) の加熱のために、マイクロウェーブオーブンを使用した [130 (15 分)、続いて 170 (30 分)]。

40

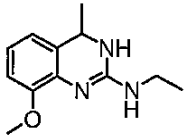
【0081】

実施例 11

エチル - (8 - メトキシ - 4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - キナゾリン - 2 - イル) - アミン

【0082】

【化 2 1】



【0083】

標記化合物 (MS : $m/e = 220.3 [M + H^+]$) を、工程 d) でエチルアミン (10 当量) を使用して、実施例 1 と同様に調製した。

【0084】

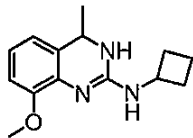
10

実施例 1 2

シクロブチル - (8 - メトキシ - 4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - キナゾリン - 2 - イル) - アミン

【0085】

【化 2 2】



20

【0086】

標記化合物 (MS : $m/e = 246.3 [M + H^+]$) を、工程 d) でシクロブチルアミン (10 当量) を使用して、実施例 1 と同様に調製した。

【0087】

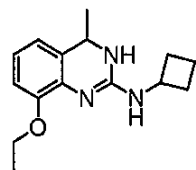
実施例 1 3

シクロブチル - (8 - エトキシ - 4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - キナゾリン - 2 - イル) - アミン

【0088】

【化 2 3】

30



【0089】

標記化合物 (MS : $m/e = 260.1 [M + H^+]$) を、工程 a) でヨウ化エチル及び工程 d) でシクロブチルアミン (10 当量) を使用して、実施例 1 と同様に調製した。工程 d) の加熱のために、マイクロウェーブオーブンを使用した [130 (15 分)、続いて 170 (30 分)]。

【0090】

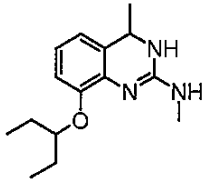
40

実施例 1 4

[8 - (1 - エチル - プロポキシ) - 4 - メチル - 3 , 4 - ジヒドロ - キナゾリン - 2 - イル] - メチル - アミン

【0091】

【化 2 4】



【 0 0 9 2】

標記化合物 (MS : $m/e = 262.3 [M + H^+]$) を、工程 a) で 3 - プロモペンタン及び工程 d) でメチルアミン (エタノール中 8 M、10 当量) を使用して、実施例 1

10

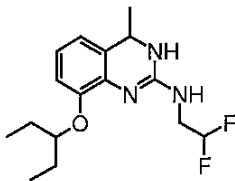
【 0 0 9 3】

実施例 1 5

(2, 2 - ジフルオロ - エチル) - [8 - (1 - エチル - プロポキシ) - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - キナゾリン - 2 - イル] - アミン

【 0 0 9 4】

【化 2 5】



20

【 0 0 9 5】

標記化合物 (MS : $m/e = 312.3 [M + H^+]$) を、工程 a) で 3 - プロモペンタン及び工程 d) で 2, 2 - ジフルオロエチルアミン (10 当量) を使用して、実施例 1

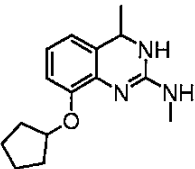
【 0 0 9 6】

実施例 1 6

(8 - シクロペンチルオキシ - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミン

【 0 0 9 7】

【化 2 6】



40

【 0 0 9 8】

標記化合物 (MS : $m/e = 260.3 [M + H^+]$) を、工程 a) でプロモシクロペンタン及び工程 d) でメチルアミン (エタノール中 8 M、10 当量) を使用して、実施例 1

【 0 0 9 9】

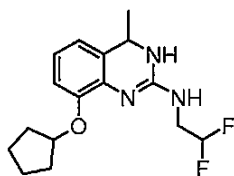
実施例 1 7

(8 - シクロペンチルオキシ - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - キナゾリン - 2 - イル) - (2, 2 - ジフルオロ - エチル) - アミン

【 0 1 0 0】

50

【化 2 7】



【 0 1 0 1 】

標記化合物 (MS : m/e = 310.4 [M + H⁺]) を、工程 a) でプロモシクロペンタン及び工程 d) で 2, 2 - ジフルオロエチルアミン (10 当量) を使用して、実施例 1 と同様に調製した。工程 d) の加熱のために、マイクロウェーブオープンを使用した [130 (15 分)、続いて 170 (30 分)]。

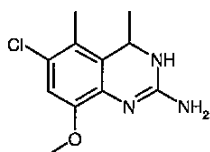
【 0 1 0 2 】

实施例 18

6 - クロロ - 8 - メトキシ - 4 , 5 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - キナゾリン - 2 - イルアミン

【 0 1 0 3 】

【化 2 8】



【 0 1 0 4 】

a) 2 - ブロモ - 4 - クロロ - 6 - メトキシ - 3 - メチル - フェニルアミン

N - プロモスクシンイミド (3 . 9 g 、 2 2 mmol) を、アセトニトリル (2 0 0 ml) に溶解した 4 - クロロ - 2 - メトキシ - 5 - メチルアニリン (4 . 0 4 g 、 2 0 mmol) に加えた。反応物を室温で一晩攪拌し、溶媒を蒸発させた。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、塩化メチレン) により精製して、標記化合物 (3 . 1 g 、 6 2 %) を橙色の固体として得た。

¹H NMR(CDCl₃): δ 2.42(3H, s), 3.84(3H, s), 4.22(2H, bs), 6.77(1H, s).

MS(EI): $m/e=249.0/250.9[M^+]$.

【 0 1 0 5 】

b) N, N - ジ (tert - ブチルオキシカルボニル) - 2 - ブロモ - 4 - クロロ - 6 - メトキシ - 3 - メチル - フェニルアミン

THF (30 ml) に溶解した Boc 無水物 (6.1 g、28 mmol) を、THF (100 ml) に溶解した 2 - ブロモ - 4 - クロロ - 6 - メトキシ - 3 - メチル - フェニルアミン (3.2 g、12.8 mmol) 及び DMA P (156 mg、1.3 mmol) に加えた。反応物を室温で一晩攪拌し、次に 20 時間還流した。更に Boc 無水物 (6.1 g、28 mmol) 及び DMA P (156 mg、1.3 mmol) を加え、反応物を 4 時間加熱還流した。溶媒を蒸発させ、残渣をジエチルエーテルに溶解し、氷冷 1 N 塩酸水溶液で 2 回、飽和塩化ナトリウム水溶液で 1 回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、溶媒を蒸発させた。残渣を、ヘプタンとジエチルエーテルの 1 : 1 混合物と共に 15 分間攪拌した。生成物が固体として沈殿し、濾別した (2.5 g)。濾液をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘプタン / ジエチルエーテル = 1 / 1) により精製して、標記化合物 (4.33 g、75%) を黄色の固体として得た。

¹H NMR(CDCl₃): δ 1.41(18H, s), 2.48(3H, s), 3.80(3H, s), 6.91(1H, s).

MS: $m/e=450.1/452.2[M+H^+]$.

【 0 1 0 6 】

c) (2 - ブロモ - 4 - クロロ - 6 - メトキシ - 3 - メチル - フェニル) - カルバミン酸

tert - ブチルエステル

メタノール (9 0 ml) 中の N , N - ジ (tert - ブチルオキシカルボニル) - 2 - ブロモ - 4 - クロロ - 6 - メトキシ - 3 - メチル - フェニルアミン (4 . 1 g 、 9 . 1 mmol) の懸濁液を炭酸カリウム (3 . 7 7 g 、 2 7 mmol) で 2 日間加熱還流した。反応物を濾過し、メタノールで洗浄し、濾液の溶媒を蒸発させた。残渣をジエチルエーテルに溶解し、冷 1 N 塩酸水溶液及び飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、溶媒を蒸発させた。残渣をヘプタンと共に 1 5 分間撹拌した。生成物 (2 . 6 g 、 8 2 %) がオフホワイトの固体として沈殿し、濾過により単離した。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.49(9H, s), 2.47(3H, s), 3.83(3H, s), 5.95(1H, sb), 6.92(1H, s)

。

MS(EI): m/e=349.0/351.1[M⁺]

【 0 1 0 7 】

d) 6 - クロロ - 8 - メトキシ - 4 , 5 - ジメチル - 1 , 4 - ジヒドロ - ベンゾ [d] [1 , 3] オキサジン - 2 - オン

n - ブチルリチウム (ヘキサン中 1 . 6 M 、 5 . 1 ml 、 8 . 1 mmol) を、窒素下、 - 7 8 で、T H F (2 2 ml) 中の (2 - ブロモ - 4 - クロロ - 6 - メトキシ - 3 - メチル - フェニル) - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (1 . 3 g 、 3 . 7 mmol) の溶液に滴下した。反応物を - 7 8 で 1 5 分間撹拌し、アセトアルデヒド (4 8 0 μ l 、 8 . 4 mmol) を加えた。反応物を一晩温めて室温にした。飽和塩化アンモニウム水溶液 (1 0 ml) を加え、反応物を水で希釈し、ジエチルエーテルで 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、溶媒を蒸発させた。残渣をヘプタン及び僅かな塩化メチレンで処理した。標記化合物を黄色の固体として濾別した。濾液をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘプタン / 酢酸エチル = 1 / 1) により精製して、別のバッチの生成物を得て、それは 7 0 8 mg (7 9 %) の合わせた収率であった。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.56(3H, d), 2.21(3H, s), 3.86(3H, s), 5.60(1H, q), 6.85(1H, s)

。

MS: m/e=242.3[M+H⁺]

【 0 1 0 8 】

e) 1 - (2 - アミノ - 5 - クロロ - 3 - メトキシ - 6 - メチル - フェニル) - エタノール

1 N 水酸化カリウム水溶液 (1 3 . 5 ml , 1 3 . 5 mmol) を、メタノール (1 3 . 5 ml) に溶解した 6 - クロロ - 8 - メトキシ - 4 , 5 - ジメチル - 1 , 4 - ジヒドロ - ベンゾ [d] [1 , 3] オキサジン - 2 - オン (0 . 6 6 g 、 2 . 7 mmol) に加えた。反応物を 6 時間加熱還流した。固体が沈殿した。冷却後、反応物を水で希釈し、標記化合物を濾別し、水で洗浄し、乾燥して、オフホワイトの固体を得た (5 1 2 mg 、 8 8 %) 。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.56(3H, d), 2.26(3H, s), 3.81(3H, s), 5.37(1H, q), 6.72(1H, s)

。

MS: m/e=216.4[M+H⁺]

【 0 1 0 9 】

f) 6 - クロロ - 8 - メトキシ - 4 , 5 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キナゾリン - 2 - チオン

室温かつ窒素雰囲気下で、水 (2 . 8 ml) に溶解したチオシアン酸カリウム (2 6 2 mg 、 2 . 7 mmol) 、次に濃塩酸水溶液 (0 . 7 ml) を、1 - (2 - アミノ - 5 - クロロ - 3 - メトキシ - 6 - メチル - フェニル) - エタノールに加えた。反応物を 2 時間 9 5 に加熱し、冷却し、室温で一晩撹拌した。標記化合物が沈殿し、濾別し、水及びエタノールで洗浄して、黄色の固体を得た (4 9 4 mg 、 7 8 %) 。

$^1\text{H NMR}(\text{d}^6\text{-DMSO})$: δ 1.20(3H, d), 2.16(3H, s), 3.83(3H, s), 4.56(1H, mq), 7.05(1H, s), 8.73(1H, bs), 9.11(1H, bs)。

MS: m/e=257.3[M+H⁺]

【 0 1 1 0 】

g) 6 - クロロ - 8 - メトキシ - 4 , 5 - ジメチル - 2 - メチルスルファニル - 3 , 4 - ジヒドロ - キナゾリンヨウ化水素酸塩

ヨウ化メチル (8 1 4 mg、5 . 7 mmol) を、アセトン (5 . 7 ml) 中の 6 - クロロ - 8 - メトキシ - 4 , 5 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - キナゾリン - 2 - チオン (4 9 1 mg、1 . 9 mmol) の懸濁液に加え、混合物を室温で一晩攪拌した。反応物をジエチルエーテルで希釈し、沈殿した標記化合物 (8 0 8 mg、1 0 0 %) を白色の固体として濾別し、更に精製しないで次の工程で使用した。

^1H NMR(d^6 -DMSO): δ 1.32(3H, d), 2.22(3H, s), 2.71(3H, s), 3.42(2H, bs), 3.90(3H, s), 4.94(1H, q), 7.23(1H, s)。

MS:m/e=271.3[M+H⁺]。

【 0 1 1 1 】

h) 6 - クロロ - 8 - メトキシ - 4 , 5 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - キナゾリン - 2 - イルアミン

6 - クロロ - 8 - メトキシ - 4 , 5 - ジメチル - 2 - メチルスルファニル - 3 , 4 - ジヒドロ - キナゾリンヨウ化水素酸塩 (1 1 9 mg、0 . 3 0 mmol) を、水酸化アンモニウム (0 . 2 2 ml、H₂O 中 2 5 %、3 mmol) とアセトニトリル (0 . 9 ml) の混合物に懸濁し、マイクロウェーブオーブン中で 1 7 0 °C に加熱した (3 0 分)。反応物を氷浴中で冷却し、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (0 . 9 ml) 及び 5、6 滴の過酸化水素水の濃縮溶液で処理した。僅かな水を加え、粗生成物が沈殿し、濾別した。それをカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、酢酸エチル / アセトン / 酢酸 = 1 2 / 4 / 1) により精製して、1 N 水酸化ナトリウム水溶液中性にして、乾燥後標記化合物を明灰色の固体として得た (4 5 mg、6 3 %)。

^1H NMR(d^6 -DMSO): δ 1.05(3H, d), 2.11(3H, s), 3.68(3H, s), 4.50(1H, q), 5.70(2H, bs), 6.72(1H, s)。

MS:m/e=240.1[M+H⁺]。

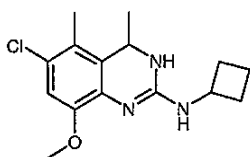
【 0 1 1 2 】

実施例 1 9

(6 - クロロ - 8 - メトキシ - 4 , 5 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - キナゾリン - 2 - イル) - シクロブチル - アミン

【 0 1 1 3 】

【 化 2 9 】



【 0 1 1 4 】

標記化合物 (MS : m / e = 2 9 4 . 1 [M + H⁺]) を、工程 h) でシクロブチルアミンを使用して、実施例 1 8 と同様に調製した。生成物の濾過後は更なるクロマトグラフィーは不必要であった。

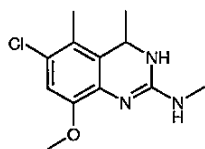
【 0 1 1 5 】

実施例 2 0

(6 - クロロ - 8 - メトキシ - 4 , 5 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - キナゾリン - 2 - イル) - メチル - アミン

【 0 1 1 6 】

【化 3 0】



【 0 1 1 7】

標記化合物 (MS : $m/e = 254.3 [M + H^+]$) を、工程 h) でメチルアミンを使用して、実施例 18 と同様に調製した。

【 0 1 1 8】

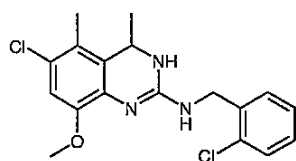
10

実施例 21

(2 - クロロ - ベンジル) - (6 - クロロ - 8 - メトキシ - 4 , 5 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - キナゾリン - 2 - イル) - アミン

【 0 1 1 9】

【化 3 1】



20

【 0 1 2 0】

標記化合物 (MS : $m/e = 364.3 [M + H^+]$) を、工程 h) で 2 - クロロベンジルアミン (2.5 当量) を使用して、実施例 18 と同様に調製した。生成物の濾過後は更なるクロマトグラフィーは不必要であった。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 P 25/04	(2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/20	(2006.01)	A 6 1 P 25/20	
A 6 1 P 25/36	(2006.01)	A 6 1 P 25/36	
A 6 1 P 25/16	(2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 1/04	(2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 15/10	(2006.01)	A 6 1 P 15/10	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 9/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 3/10	(2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 15/06	(2006.01)	A 6 1 P 15/06	
A 6 1 P 15/04	(2006.01)	A 6 1 P 15/04	
A 6 1 P 25/32	(2006.01)	A 6 1 P 25/32	
A 6 1 P 25/34	(2006.01)	A 6 1 P 25/34	

(72)発明者 アラニン,アレキザンダー

フランス国、エフ - 6 8 8 7 0 ブリンクハイム、リュ・デュ・クラインフェルト 4

(72)発明者 ゴッピ,ルカ・クラウディオ

スイス国、ツェーハー - 4 1 0 4 オーバーヴィル、ロールハークシュトラッセ 1 4

(72)発明者 コルツェヴスキ,サビーネ

ドイツ国、7 9 5 4 0 レールラッハ、ミンナ・フォーアティッシュ・シュトラッセ 1 2 デー

(72)発明者 リュッベルス,トーマス

ドイツ国、7 9 5 4 0 レールラッハ、タールヴェーク 1 0 アー

(72)発明者 ペーターズ,イェンス - ウーヴェ

ドイツ国、7 9 6 3 9 グレンツァハ - ヴィーレン、ヴィンケルマッテン 8

(72)発明者 スチュワード,ルシンダ

スイス国、ツェーハー - 4 0 5 2 バーゼル、ザンクト・アルバン・リング 2 8 4

審査官 瀬下 浩一

(56)参考文献 Rahman, Ashraf A.; Daoud, Maha Khalifa; Dukat, Malgorzata; Herrick-Davis, Katharine; Purohit, Anil; Teitler, Milt; Taveres do Amaral, Antonia; Malvezzi, Alberto; Glennon, Richard A., Conformationally-Restricted analogues and partition coefficients of the 5-HT₃ serotonin receptor ligands meta-Chlorophenylbiguanide (mCPBG) and meta-Chlorophenylguanidine (mCPG), Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2003年, 13(6), 1119-1123

(58)調査した分野(Int.Cl., D B名)

C07D 239/84

A61K 31/517

A61P 1/04

A61P 3/10

A61P 9/10

A61P 15/04

A61P 15/06

A61P 15/10

A61P 25/04

A61P 25/16

A61P 25/18

A61P 25/20

A61P 25/22

A61P 25/24

A61P 25/28

A61P 25/32

A61P 25/34

A61P 25/36

A61P 43/00

CAplus/REGISTRY(STN)