

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4351445号
(P4351445)

(45) 発行日 平成21年10月28日 (2009. 10. 28)

(24) 登録日 平成21年7月31日 (2009. 7. 31)

| | |
|----------------------------------|----------------------|
| (51) Int. Cl. | F I |
| C O 7 D 401/06 (2006. 01) | C O 7 D 401/06 C S P |
| C O 7 D 487/04 (2006. 01) | C O 7 D 487/04 1 4 5 |
| A 6 1 K 31/4709 (2006. 01) | A 6 1 K 31/4709 |
| A 6 1 K 31/4745 (2006. 01) | A 6 1 K 31/4745 |
| A 6 1 P 1/00 (2006. 01) | A 6 1 P 1/00 |

請求項の数 7 (全 47 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-552930 (P2002-552930)
 (86) (22) 出願日 平成13年12月21日 (2001. 12. 21)
 (65) 公表番号 特表2004-516323 (P2004-516323A)
 (43) 公表日 平成16年6月3日 (2004. 6. 3)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2001/015234
 (87) 国際公開番号 W02002/051835
 (87) 国際公開日 平成14年7月4日 (2002. 7. 4)
 審査請求日 平成16年7月22日 (2004. 7. 22)
 (31) 優先権主張番号 00204715. 7
 (32) 優先日 平成12年12月27日 (2000. 12. 27)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 390033008
 ジヤンセン・ファーマシューチカ・ナーム
 ローゼ・フエンノートシャツプ
 JANSSEN PHARMACEUTI
 CA NAAMLOZE VENNOOT
 SCHAP
 ベルギー・ビー-2340-ビールセ・ト
 ウルンホウトセベーク30
 (74) 代理人 110000741
 特許業務法人小田島特許事務所
 (72) 発明者 アンジボー, パトリク・ルネ
 フランス・エフ-92787イシーレーム
 -リヌオセーデクス9・テイーエスエイ9
 1003・リュカミーユデスムーラン1・
 ジヤンセン-シラグ・エス・エイ
 最終頁に続く

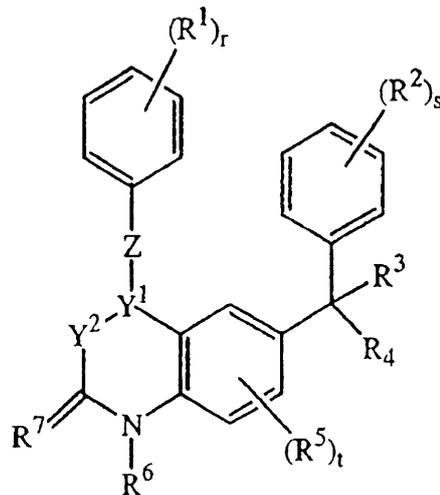
(54) 【発明の名称】 ファルネシルトランスフェラーゼを阻害する4-置換-キノリンおよびキナゾリン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(1) :

【化1】



(I)

式中、

r および s はそれぞれ独立して、0、1、2、3、4または5であり；

t は、0、1、2 または 3 であり；

> Y¹-Y²- は式

> C=N- (y-1)

> C=CR⁹- (y-2)

> CH-NR⁹- (y-3)

> CH-CHR⁹- (y-4)

式中、R⁹は水素、ハロ、シアノ、C₁₋₆アルキル、ヒドロキシC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキル、-(CR²⁰R²¹)_p-C₃₋₁₀シクロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、ハロカルボニル、ヒドロキシカルボニル、C₁₋₆アルキルオキシカルボニル、アリールまたは式-C₁₋₆アルキル-NR²²R²³、-C₂₋₆アルケニル-NR²²R²³、-CONR²²R²³または-NR²²-C₁₋₆アルキル-NR²²R²³の基である、
の三価の基であり；

10

Z は、-O-、-S-、-SO-、-SO₂-、-NR²²-、-Alk-、C₂₋₄アルケンジイル、
-O-Alk-、-Alk-O-、-S(O)₀₋₂-Alk-、-Alk-S(O)₀₋₂-、-OC(O)-Alk-、-Alk-OC(O)-、
-NR²²-Alk-、-Alk-NR²²-、-NR²²-C(O)または-C(O)-NR²²-であり、ここでAlkまたはアルケンジイル部分は、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルオキシ、アリールC₁₋₆アルキルまたはAr²から独立して選択される1以上の置換基で場合により置換されてもよく、そしてZ基の立体配置を確立することが必要な場合は、そのような基において上で言及した最初の原子は式(1)のY¹基に連結している、

の基であり；

20

各R¹およびR²は独立して、アジド、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、ニトロ、C₁₋₆アルキル、-(CR²⁰R²¹)_p-C₃₋₁₀シクロアルキル、シアノC₁₋₆アルキル、ヒドロキシC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルオキシC₁₋₆アルキル、ヒドロキシカルボニルC₁₋₆アルキルオキシC₁₋₆アルキル、R²⁴S C₁₋₆アルキル、トリハロメチル、アリールC₁₋₆アルキル、Het²C₁₋₆アルキル、-C₁₋₆アルキル-NR²²R²³、-C₁₋₆アルキルNR²²C₁₋₆アルキル-NR²²R²³、-C₁₋₆アルキルNR²²-Het²、

-C₁₋₆アルキルNR²²-C₁₋₆アルキルオキシC₁₋₆アルキル、

-C₁₋₆アルキルNR²²-C₁₋₆アルキル-S-C₁₋₆アルキル-Ar²、

-C₁₋₆アルキルNR²²-C₁₋₆アルキル-S-C₁₋₆アルキル、

-C₁₋₆アルキルNR²²-C₁₋₆アルキル-Ar² (ここでAr²に隣接するC₁₋₆アルキル部分は、場合によりC₁₋₆アルキルオキシカルボニルにより置換される)、

30

-C₁₋₆アルキルNR²²-C₁₋₆アルキル-Het²、-C₁₋₆アルキルNR²²CO C₁₋₆アルキル、-C₁₋₆アルキルNR²²COAlkAr²、-C₁₋₆アルキルNR²²COAr²、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルオキシ、ヒドロキシC₁₋₆アルキルオキシ、C₁₋₆アルキルオキシC₁₋₆アルキルオキシ、-OC₁₋₆アルキル-NR²²R²³、トリハロメトキシ、アリールC₁₋₆アルキルオキシ、Het²C₁₋₆アルキルオキシ、C₁₋₆アルキルチオ、C₂₋₆アルケニル、シアノC₂₋₆アルケニル、

-C₂₋₆アルケニル-NR²²R²³、ヒドロキシカルボニルC₂₋₆アルケニル、

C₁₋₆アルキルオキシカルボニルC₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、-CHO、

C₁₋₆アルキルカルボニル、ヒドロキシC₁₋₆アルキルカルボニル、ヒドロキシカルボニル

40

、C₁₋₆アルキルオキシカルボニル、-CONR²²R²³、

-CONR²²-C₁₋₆アルキル-NR²²R²³、-CONR²²-C₁₋₆アルキル-Het²、

-CONR²²-C₁₋₆アルキル-Ar²、-CONR²²-Het²、-CONR²²Ar²、

-CONR²²-O-C₁₋₆アルキル、-CONR²²-C₁₋₆アルケニル、-NR²²R²³、-OC(O)R²⁴、

-CR²⁴=NR²⁵、-CR²⁴=N-OR²⁵、-NR²⁴C(O)NR²²R²³、-NR²⁴SO₂R²⁵、-NR²⁴C(O)R²⁵、

-S(O)₀₋₂R²⁴、-SO₂NR²⁴R²⁵、-C(NR²⁶R²⁷)=NR²⁸；-Sn(R²⁴)₃、-SiR²⁴R²⁴R²⁵、

-B(OR²⁴)₂、-P(O)OR²⁴OR²⁵、Ar²オキシ、Het²-オキシ、

または式

Z、-CO-Zもしくは-CO-NR^y-Z

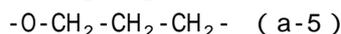
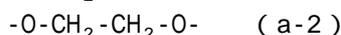
式中、R^yは水素またはC₁₋₄アルキルであり、そしてZはフェニルまたは酸素、硫黄

50

および窒素から選択される 1 以上のヘテロ原子を含む 5 - もしくは 6 - 員の複素環式環であり、フェニルまたは複素環式環は、各々がハロ、シアノ、
 $-COOR^{24}$ 、アミノカルボニル、 C_{1-6} アルキルチオ、ヒドロキシ、 $-NR^{22}R^{23}$ 、
 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシまたはフェニルから独立して選択される 1 または 2 個の置換基で場合により置換される、
 の基、

であるか、あるいは

フェニル環上で互いに隣接する 2 つの R^1 または R^2 置換基は一緒に、式



の二価の基を形成することができ、

p は 0 ~ 5 であり；

R^{20} および R^{21} は独立して、水素または C_{1-6} アルキルであり、そして各々について p の反復は 1 を越えるように独立して定義され；

R^{22} および R^{23} は独立して、水素、 C_{1-6} アルキルまたは $-(CR^{20}R^{21})_p-C_{3-10}$ シクロアルキルであるか、あるいは隣接する窒素原子と一緒に酸素、窒素または硫黄から選択される 1、2 もしくは 3 個のさらなるヘテロ原子を場合により含み、そして各々がハロ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ、 OCF_3 、ヒドロキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル、アミノカルボニル、モノ-もしくはジ- $(C_{1-6}$ アルキル)アミノカルボニル、アミノ、モノ-もしくはジ- $(C_{1-6}$ アルキル)アミノ、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、オキシムまたはフェニルから独立して選択される 1 または 2 個の置換基で場合により置換された 5 - もしくは 6 - 員の複素環式環を形成し；

R^{24} および R^{25} は独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 $-(CR_{20}R_{21})_p-C_{3-10}$ シクロアルキルまたはアリール C_{1-6} アルキルであり；

R^{26} 、 R^{27} および R^{28} は独立して水素および C_{1-6} アルキルまたは $C(O)C_{1-6}$ アルキルであり；

R^3 は、水素、ハロ、シアノ、 C_{1-6} アルキル、 $-(CR^{20}R^{21})_p-C_{3-10}$ シクロアルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、シアノ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ C_{1-6} アルキル、アリール C_{1-6} アルキルオキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルチオ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシカルボニル C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル C_{1-6} アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル- $NR^{22}R^{23}$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル- $CONR^{22}R^{23}$ 、

アリール C_{1-6} アルキル、 Het^2C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルケニル $NR^{22}R^{23}$ 、 C_{2-6} アルキニル、ヒドロキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル、アリールまたは Het^2 ；あるいは式



式中、

R^{10} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 $-(CR^{20}R^{21})_p-C_{3-10}$ シクロアルキル、アリール C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、アリール、式- $NR^{22}R^{23}$ もしくは $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OC_{1-6}$ アルキル $NR^{22}R^{23}$ の基、または式- $Alk-OR^{13}$ もしくは $-Alk-NR^{14}R^{15}$ の基であり；

10

20

30

40

50

R^{11} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 $-(CR^{20}R^{21})_p-C_{3-10}$ シクロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリールまたはアリール C_{1-6} アルキルであり；

R^{12} は、水素、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 $-(CR^{20}R^{21})_p-C_{3-10}$ シクロアルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル C_{1-6} アルキル、アリール C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、 C_{1-6} アルキルオキシ、式 $-NR^{22}R^{23}$ の基、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ、 C_{1-6} アルキルカルボニル、ハロ C_{1-6} アルキルカルボニル、アリール C_{1-6} アルキルカルボニル、Het² C_{1-6} アルキルカルボニル、アリールカルボニル、 C_{1-6} アルキルオキシカル

ボニル、トリハロ C_{1-6} アルキルオキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルオキシ C_{1-6} アルキルカルボニル、アミノカルボニル、モノ-もしくはジ-(C_{1-6} アルキル)アミノカルボニル(ここでアルキル部分は、アリールおよび C_{1-6} アルキルオキシカルボニル置換基から独立して選択される1以上の置換基で場合により置換されても良い)、アミノカルボニルカルボニル、モノ-もしくはジ-(C_{1-6} アルキル)アミノ C_{1-6} アルキルカルボニル、または式-AIk-OR¹³もしくは-AIk-NR¹⁴R¹⁵の基であり；

R^{13} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 $-(CR^{20}R^{21})_p-C_{3-10}$ シクロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、アリールまたはアリール C_{1-6} アルキルであり；

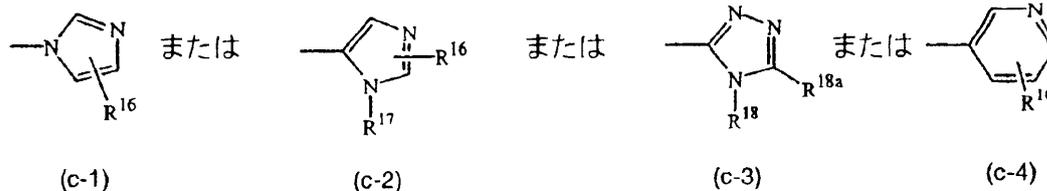
R^{14} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 $-(CR^{20}R^{21})_p-C_{3-10}$ シクロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリールまたはアリール C_{1-6} アルキルであり；

R^{15} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 $-(CR^{20}R^{21})_p-C_{3-10}$ シクロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、アリールまたはアリール C_{1-6} アルキルである；

の基であり；

R^4 は、式

【化2】



式中、

R^{16} は水素、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 $-(CR^{20}R^{21})_p-C_{3-10}$ シクロアルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルS(O)₀₋₂ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ、 C_{1-6} アルキルチオ、式 $-NR^{22}R^{23}$ の基、 $-NHCOC_{1-6}$ アルキル、ヒドロキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニルまたはアリールであり、 R^{17} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 $-(CR^{20}R^{21})_p-C_{3-10}$ シクロアルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ C_{1-6} アルキル、アリール C_{1-6} アルキル、トリフルオロメチル、トリフルオロメチル C_{1-6} アルキル、ヒドロキシカルボニル C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル C_{1-6} アルキル、モノ-もしくはジ-(C_{1-6} アルキル)アミノスルホニルまたは $-C_{1-6}$ アルキルP(O)OR²⁴R²⁵であり；

R^{18} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 $-(CR^{20}R^{21})_p-C_{3-10}$ シクロアルキル、アリール C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} アルキルオキシ C_{1-6} アルキルであり；

R^{18a} は、水素、-SHまたは-SC₁₋₄アルキルである、の基であり；

R^5 は、シアノ、ヒドロキシ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 $-(CR^{20}R^{21})_p-C_{3-10}$ シクロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルキルオキシ、アリール C_{1-6} アルキルオキシ、Het² C_{1-6} アルキルオキシ、ヒドロキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニルまたは式 $-NR^{22}R^{23}$ もしくは $-CONR^{22}R^{23}$ の基であり；

10

20

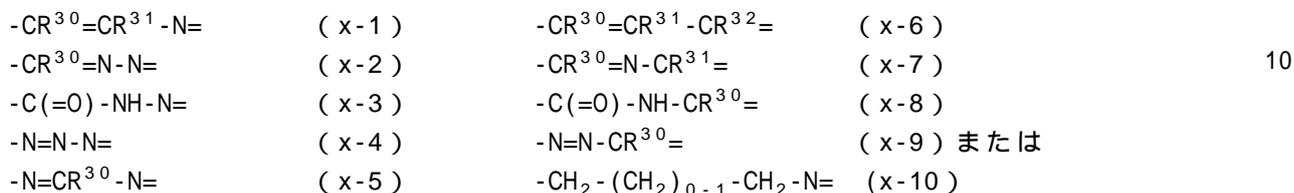
30

40

50

R⁶は、水素、C₁₋₆アルキル、-(CR²⁰R²¹)_p-C₃₋₁₀シクロアルキル、シアノC₁₋₆アルキル、-C₁₋₆アルキルCO₂R²⁴、アミノカルボニルC₁₋₆アルキルまたは-C₁₋₆アルキル-NR²²R²³、R²⁴SO₂、R²⁴SO₂C₁₋₆アルキル、-C₁₋₆アルキル-OR²⁴、-C₁₋₆アルキル-SR²⁴、-C₁₋₆アルキルCONR²²-C₁₋₆アルキル-NR²²R²³、-C₁₋₆アルキルCONR²²-C₁₋₆アルキル-Het²、-C₁₋₆アルキルCONR²²-C₁₋₆アルキル-Ar²、-C₁₋₆アルキルCONR²²-Het²、-C₁₋₆アルキルCONR²²Ar²、-C₁₋₆アルキルCONR²²-O-C₁₋₆アルキル、-C₁₋₆アルキルCONR²²-C₁₋₆アルケニル、-Alk-Ar²またはAlkHet²であり；

R⁷は、酸素または硫黄であるか；あるいはR⁶およびR⁷は一緒に式：



式中、各R³⁰、R³¹およびR³²は独立して、水素、C₁₋₆アルキル、-OR²⁴、-COOR²⁴、-NR²²R²³、-C₁₋₆アルキルOR²⁴、-C₁₋₆アルキルSR²⁴、R²³R²²NC₁₋₆アルキル-、-CONR²²R²³、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルケニルAr²、C₂₋₆アルケニルHet²、シアノ、アミノ、チオ、C₁₋₆アルキルチオ、-O-Ar²、-S-Ar²またはAr²である、の三価の基を形成し；

Ar²は、フェニルまたはナフチル、あるいは各々がハロ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、C₁₋₆アルキル、ハロC₁₋₆アルキル、-C₁₋₆アルキル-NR²²R²³、C₁₋₆アルキルオキシ、OCF₃、ヒドロキシカルボニル、C₁₋₆アルキルオキシカルボニル、アリーールオキシ、-NR²²R²³、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ、オキシムまたはフェニル、あるいは式-O-CH₂-O-もしくは-O-CH₂-CH₂-O-の二価の置換基から独立して選択される1~5個の置換基で置換されたフェニルまたはナフチルであり；

Het²は、酸素、硫黄および窒素から選択される1以上のヘテロ原子を含み、そして各々がハロ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、C₁₋₆アルキル、ハロC₁₋₆アルキル、-アルキルNR²²R²³、C₁₋₆アルキルオキシ、OCF₃、ヒドロキシカルボニル、C₁₋₆アルキルオキシカルボニル、-CONR²²R²³、-NR²²R²³、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ、オキシムまたはフェニルから独立して選択される1または2個の置換基で場合により置換された単または二環式複素環式環であり；

ここで、上記定義中AlkはC₁₋₆アルカンジイルを表す、の化合物、またはそれらの医薬的に許容される塩またはN-オキシドまたは立体化学的異性体。

【請求項2】

rおよびsが、それぞれ独立して0、1または2であり；

tが、0または1であり；

> Y¹-Y²-が式

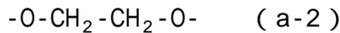


式中、R⁹は水素、シアノ、ハロ、C₁₋₆アルキル、ヒドロキシC₁₋₆アルキル、ヒドロキシカルボニルまたはアミノカルボニルである、の三価の基であり；

Zが、C₁₋₂アルカンジイルであり；

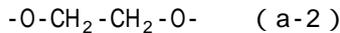
R¹が、ハロ、C₁₋₆アルキル、-(CR²⁰R²¹)_p-C₃₋₁₀シクロアルキル、トリハロメチル、トリハロメトキシ、C₂₋₆アルケニル、ヒドロキシカルボニルC₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₆アルキルオキシ、ヒドロキシC₁₋₆アルキルオキシ、アミノC₁₋₆アルキルオキシ、C₁₋₆アルキルチオ、ヒドロキシカルボニル、C₁₋₆アルキルオキシカルボニル、-CONR²²R²³または-CH=NOR²⁵；あるいはフェニル環上で互いに隣接する2つのR¹置換基は、式





の二価の基を一緒に独立して形成することができ；

R^2 が、ハロ、シアノ、ニトロ、 C_{1-6} アルキル、シアノ C_{1-6} アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル $NR^{22}R^{23}$ ；シアノ C_{2-6} アルケニル、 $-NR^{22}R^{23}$ 、 $-CHO$ 、 $-CR^{24}=N-OR^{25}$ 、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニルまたは $-CONR^{22}R^{23}$ であるか；あるいはフェニル環上で互いに隣接する2つの R^2 置換基は、式



の二価の基を一緒に独立して形成することができ

R^3 が、水素、 C_{1-6} アルキル、 $-(CR^{20}R^{21})_p-C_{3-10}$ シクロアルキル、
ハロ C_{1-6} アルキル、シアノ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、
 C_{1-6} アルキルオキシ C_{1-6} アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル $NR^{22}R^{23}$ 、 $Het^2 C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル $NR^{22}R^{23}$ または $-Het^2$ ；あるいは式



式中、

R^{10} が、水素、 C_{1-6} アルキルまたは $-(CR^{20}R^{21})_p-C_{3-10}$ シクロアルキル、または式-AIk-OR¹³もしくは-AIk-NR¹⁴R¹⁵の基であり；

R^{11} が、水素または C_{1-6} アルキルであり；

R^{12} が、水素、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 $-(CR^{20}R^{21})_p-C_{3-10}$ シクロアルキル、
 C_{1-6} アルキルオキシ、 C_{1-6} アルキルカルボニル、アリール C_{1-6} アルキルカルボニル、 $Het^2 C_{1-6}$ アルキルカルボニル、アミノカルボニル、または
式-AIk-OR¹³もしくは-AIk-NR¹⁴R¹⁵の基であり、

R^{13} が、水素、 C_{1-6} アルキルまたは $-(CR^{20}R^{21})_p-C_{3-10}$ シクロアルキルであり；

R^{14} が、水素、 C_{1-6} アルキルまたは $-(CR^{20}R^{21})_p-C_{3-10}$ シクロアルキルであり；

R^{15} が、水素または C_{1-6} アルキルである、

の基であり；

R^4 が、式(c-2)または(c-3)

式中、

R^{16} が水素、ハロまたは C_{1-6} アルキルであり、

R^{17} が、水素、 C_{1-6} アルキル、 $-(CR^{20}R^{21})_p-C_{3-10}$ シクロアルキル、 C_{1-6} アルキル
オキシ C_{1-6} アルキルまたはトリフルオロメチルであり；

R^{18} が、水素、 C_{1-6} アルキルまたは $-(CR^{20}R^{21})_p-C_{3-10}$ シクロアルキルであり；

R^{18a} が、水素である、

の基であり；

R^5 が、シアノ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-6} アルキルオキシまたは
 C_{1-6} アルキルオキシカルボニルであり；

R^6 が、水素、 C_{1-6} アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル CO_2R^{24} 、
 $-C_{1-6}$ アルキル $-C(O)NR^{22}R^{23}$ 、Alk-Ar²、-AlkHet²または $-(CR^{20}R^{21})_p-C_{3-10}$ シクロアルキル
であり；

R^7 が、酸素または硫黄であるか；あるいは R^6 および R^7 と一緒に式(x-1)、(x-2)、
(x-3)、(x-4)または(x-9)の三価の基を形成し

Het²が、酸素、硫黄または窒素から選択される1、2または3個のヘテロ原子を含む5-
もしくは6-員の単環式複素環式環、例えばピロリジニル、イミダゾリル、トリアゾリル、
ピリジリル、ピリミジニル、フリル、モルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、チオ
フェニル、チアゾリルまたはオキサゾリル、あるいは特に酸素、硫黄または窒素から選択
される1、2または3個ヘテロ原子を含む複素環式環にベンゼン環が縮合した9-もしくは
10-員の二環式複素環式環、例えばインドリル、キノリニル、ベンズイミダゾリル、ベン
ゾトリアゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンゾチアゾリルまたはベンゾジオキサニル
であり；

10

20

30

40

50

ここで、上記定義中AlkはC₁₋₆アルカンジイルを表す、
の請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

rが0、1または2であり；

sが、0または1であり；

tが、0であり；

> Y¹-Y²-が式(y-1)または(y-2)の三価の基であり、式中、R⁹が水素またはハロゲンであり；

Zが、C₁₋₂アルカンジイルであり；

R¹が、ハロゲン、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニルまたはフェニル環上で互いにオルトである2つのR¹置換基は、式(a-1)の二価の基を独立して一緒に形成することができる；

R²が、ハロゲン、シアノ、ニトロ、-CHO、-CR²⁴=N-OR²⁵(ここでR²⁴は水素であり、そしてR²⁵は水素またはC₁₋₆アルキルである)であるか、あるいはフェニル環上で互いにオルトである2つのR²置換基は、式(a-1)の二価の基を独立して一緒に形成することができる；

R³が、水素あるいは式(b-1)または(b-3)

式中、

R¹⁰が、水素、または式-Alk-OR¹³の基であり；

R¹¹が、水素であり；

R¹²が、水素、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルカルボニル、ヒドロキシまたはC₁₋₆アルキルオキシであり；

R¹³が水素である、

の基であり；

R⁴が、式(c-2)または(c-3)

式中、

R¹⁶が水素、ハロゲンまたはC₁₋₆アルキルであり；

R¹⁷が、水素またはC₁₋₆アルキルであり；

R¹⁸が、水素またはC₁₋₆アルキルであり；

R^{18a}が、水素である、

の基であり；

R⁶が、水素、-(CR²⁰R²¹)_p-C₃₋₁₀シクロアルキル、-C₁₋₆アルキルCO₂R²⁴、
-C₁₋₆アルキルC(O)NR²²R²³、-Alk-Ar²またはAlkHet²またはC₁₋₆アルキルであり；

R⁷が、酸素または硫黄であるか；あるいはR⁶およびR⁷が一緒に式(x-1)、(x-2)、(x-3)、(x-4)または(x-9)の三価の基を形成し；

アリールがフェニルであり；

ここで、上記定義中AlkはC₁₋₆アルカンジイルを表す、
請求項1または2に記載の化合物。

【請求項4】

rが0または1であり、sが1であり、tが0であり、

> Y¹-Y²が式(y-1)または(y-2)の三価の基であり、ZがC₁₋₂アルカンジイルであり、R¹がハロゲン、C₁₋₆アルキルであるか、または式(a-1)の二価の基を形成し、R²がハロゲンまたはシアノであり、R³が水素あるいは式(b-1)または(b-3)の基(式中、R¹⁰が水素、または-Alk-OR¹³であり、R¹¹が水素であり、R¹²が水素またはC₁₋₆アルキルカルボニルであり、そしてR¹³が水素である)であり；R⁴が式(c-2)または(c-3)の基(式中、R¹⁶が水素であり、R¹⁷がC₁₋₆アルキルであり、R¹⁸がC₁₋₆アルキルであり、そしてR^{18a}が水素である)であり；R⁶が水素、C₁₋₆アルキル、-CH₂-C₃₋₁₀シクロアルキル、-C₁₋₆アルキルCO₂R²⁴(R²⁴=HまたはEt)、アミノカルボニルC₁₋₆アルキル、-Alk-Ar²またはAlkHet²であり；R⁷が酸素または硫黄であるか；あるいはR⁶およびR⁷が一緒に式(x-2)、(x-3)または(x-4)の三価の基を形成する、請求項1-3のいずれか1

10

20

30

40

50

に記載の化合物。

【請求項5】

rが0または1であり、sが1であり、tが0であり、
 $>Y^1-Y^2$ が式(y-1)または(y-2)の三価の基であり、ZがC₁₋₂アルカンジイルであり、R¹がハロゲンであり、R²がハロゲンまたはシアノであり、R³が水素またはC₁₋₆アルキルカルボニルであり；R⁴が式(c-1)または(c-3)の基(式中、R¹⁶が水素であり、R¹⁷がC₁₋₆アルキルであり、R¹⁸がアルキルであり、そしてR^{18a}が水素である)であり；R⁶が水素、C₁₋₆アルキル、-CH₂-C₃₋₁₀シクロアルキルまたは-C₁₋₆アルキルAr²であり；R⁷が酸素または硫黄であるか；あるいはR⁶およびR⁷と一緒に式(x-2)または(x-4)の三価の基を形成する、請求項1-4のいずれか1に記載の化合物。

10

【請求項6】

rおよびsが1であり、tが0であり、 $>Y^1-Y^2$ が式(y-1)または(y-2)の三価の基であり、Zが-(CH₂)₂-であり、R¹が3-クロロであり、R²が4-クロロまたは4-シアノであり、R³が式(b-1)または(b-3)の基(式中、R⁹が水素であり、R¹⁰およびR¹¹が水素であり、そしてR¹²が水素または-C₁₋₆アルキルカルボニルである)であり；R⁴が式(c-2)または(c-3)の基(式中、R¹⁶が水素であり、R¹⁷がC₁₋₆アルキルであり、R¹⁸がC₁₋₆アルキルであり、そしてR^{18a}が水素である)であり；R⁶が水素、C₁₋₆アルキル、-CH₂-C₃₋₁₀シクロアルキルまたは-C₁₋₆アルキルAr²であり；R⁷が酸素または硫黄であるか；あるいはR⁶およびR⁷と一緒に式(x-4)の三価の基を形成する、請求項1-5のいずれか1に記載の化合物。

20

【請求項7】

6-[アミノ(4-クロロフェニル)(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-4-[2-(3-クロロフェニル)エチル]-1-メチル-2(1H)-キノリノン
 4-[2-(3-クロロフェニル)エチル]-6-[(4-クロロフェニル)ヒドロキシ(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-1-メチル-2(1H)-キノリノン、
 -(4-クロロフェニル)-5-[2-(3-クロロフェニル)エチル]-1-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)テトラゾロ[1,5-a]-キノリン-7-メタンアミン
 N-[(4-クロロフェニル)[5-[2-(3-クロロフェニル)エチル]テトラゾロ[1,5-a]キノリン-7-イル](1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-アセトアミド
 N-[(4-クロロフェニル)(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)[5-(2-フェニルエチル)テトラゾロ[1,5-a]キノリン-7-イル]メチル]-アセトアミドおよび
 4-[2-(3-クロロフェニル)エチル]-6-[(4-クロロフェニル)ヒドロキシ(4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル]-1-メチル-2(1H)-キノリノン
 から選択される請求項1に記載の化合物、ならびにそれらの医薬的に許容される塩。

30

【発明の詳細な説明】

【0001】

(技術分野)

本発明は、新規な4-置換キノリンおよびキナゾリン誘導体、それらの調製、該新規化合物を含んで成る医薬組成物および薬剤としてのこれら化合物の使用、ならびに該化合物を投与することによる処置法に関する。

40

【0002】

癌遺伝子は、細胞の成長および分裂促進誘発の刺激を導くシグナル伝達経路のタンパク質成分をコードすることが多い。培養した細胞中での癌遺伝子の発現は、軟質寒天中で細胞が成長する能力、および非形質転換細胞により現される接触阻害を欠く稠密な集団(dens foci)としての細胞の成長を特徴とする細胞の形質転換を導く。特定の癌遺伝子の突然変異および/または過剰発現はヒトの癌に関連することが多い。癌遺伝子のある群は、哺乳動物、鳥、昆虫、軟体動物、植物、菌類および酵母で同定されたrasとして知られている。哺乳動物のras癌遺伝子のファミリーは3つの主要なメンバー(「アイソフォーム」)から成る：H-ras、K-rasおよびN-ras癌遺伝子。これらのras癌遺伝子はp21^{ras}として一般に知られている高度に関連したタンパク質をコードする。いったん形質膜に付くと、p21^r

50

^{as}の突然変異体または発癌性形態が形質転換および制御されていない悪性腫瘍細胞の成長のシグナルを提供する。この形質転換能力を獲得するために、p21^{ras}癌タンパク質の前駆体はカルボキシル末端テトラペプチド中に位置するシステイン残基の酵素的に触媒化されたファルネシル化を受けなければならない。したがってこの修飾を触媒する酵素のインヒビター、すなわちファルネシルトランスフェラーゼは、p21^{ras}の膜への付着を防止し、そしてrasが形質転換する腫瘍の異常型の成長を遮断する。このように当該技術分野ではファルネシルトランスフェラーゼインヒビターは、rasが形質転換に貢献する腫瘍の抗ガン剤として大変有用であり得ると一般的に認識されている。

【0003】

rasの突然変異した発癌形態はしばしば多くのヒトの癌、最も注目すべきは結腸および膵臓癌腫の50%以上で見いだされるので (Kohl et al., Science, vol 260, 1834-1837, 1993)、ファルネシルトランスフェラーゼインヒビターはこれらの種類の癌に対して大変有用になり得ると示唆された。

10

【0004】

欧州特許第0,371,564号明細書では、レチノイン酸の血漿排出を抑制する(1H-アゾール-1-イルメチル)置換キノリンおよびキノリノン誘導体が記載されている。これら化合物の中にはプロゲステロンからアンドロゲンの形成を抑制し、かつ/またはアロマターゼ酵素複合体の作用を阻害する能力を有するものもある。

【0005】

国際公開第97/16443号、同第97/21701号、同第98/40383号および同第98/49157号明細書では、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害活性を現す2-キノロン誘導体が記載されている。国際公開第00/39082号明細書は、ファルネシルタンパク質トランスフェラーゼおよびゲラニルゲラニルトランスフェラーゼ阻害活性を示す、窒素-または炭素-連結イミダゾールを持つ新しい種類の1,2-環化キノリン化合物が記載されている。ファルネシルトランスフェラーゼ阻害活性を有する他のキノロン化合物は、国際公開第00/12498、00/12499、00/47574および01/53289号明細書に記載されている。

20

【0006】

予期せずに、本発明の新規な4-置換キノリンおよびキノゾリン化合物がファルネシルタンパク質トランスフェラーゼ阻害活性を有することが分かった。

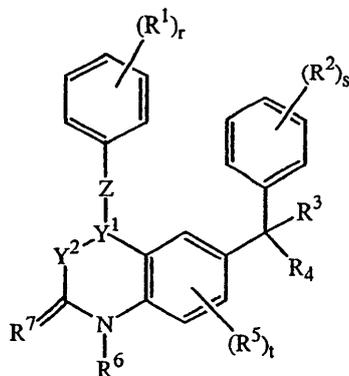
【0007】

本発明は式(1)：-

30

【0008】

【化8】



(I)

40

【0009】

式中、

r および s はそれぞれ独立して、0、1、2、3、4または5であり；

t は、0、1、2または3であり；

> Y¹-Y²- は式

> C=N- (y-1)

50

- > C=CR⁹- (y-2)
 > CH-NR⁹- (y-3)
 > CH-CHR⁹- (y-4)

式中、R⁹は水素、ハロ、シアノ、C₁₋₆アルキル、ヒドロキシC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキル、-(CR²⁰R²¹)_p-C₃₋₁₀シクロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、ハロカルボニル、ヒドロキシカルボニル、C₁₋₆アルキルオキシカルボニル、アリールまたは式-C₁₋₆アルキル-NR²²R²³、-C₂₋₆アルケニル-NR²²R²³、-CONR²²R²³または-NR²²-C₁₋₆アルキル-NR²²R²³の基である、の三価の基であり；

Zは、-O-、-S-、-SO-、-SO₂-、-NR²²-、-Alk-、C₂₋₄アルケンジイル、-O-Alk-、-Alk-O-、-S(O)₀₋₂-Alk-、-Alk-S(O)₀₋₂-、-OC(O)-Alk-、-Alk-OC(O)-、-NR²²-Alk-、-Alk-NR²²-、-NR²²-C(O)または-C(O)-NR²²-（式中、AlkはC₁₋₆アルカンジイルである）であり、ここでAlkまたはアルケンジイル部分は、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルオキシ、アリールC₁₋₆アルキルまたはAr²から独立して選択される1以上の置換基で場合により置換されてもよく、そしてZ基の立体配置を確立することが必要な場合は、そのような基において上で言及した最初の原子(first atom)は式(1)のY¹基に連結している、の基であり；

各R¹およびR²は独立して、アジド、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、ニトロ、C₁₋₆アルキル、-(CR²⁰R²¹)_p-C₃₋₁₀シクロアルキル、シアノC₁₋₆アルキル、ヒドロキシC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルオキシC₁₋₆アルキル、ヒドロキシカルボニルC₁₋₆アルキルオキシC₁₋₆アルキル、R²⁴S C₁₋₆アルキル、トリハロメチル、アリールC₁₋₆アルキル、Het²C₁₋₆アルキル、-C₁₋₆アルキル-NR²²R²³、
 -C₁₋₆アルキルNR²²C₁₋₆アルキル-NR²²R²³、-C₁₋₆アルキルNR²²-Het²、
 -C₁₋₆アルキルNR²²-C₁₋₆アルキルオキシC₁₋₆アルキル、
 -C₁₋₆アルキルNR²²-C₁₋₆アルキル-S-C₁₋₆アルキル-Ar²、
 -C₁₋₆アルキルNR²²-C₁₋₆アルキル-S-C₁₋₆アルキル、
 -C₁₋₆アルキルNR²²C₁₋₆アルキル-Ar²（ここでAr²に隣接するC₁₋₆アルキル部分は、場合によりC₁₋₆アルキルオキシカルボニルにより置換される）、
 -C₁₋₆アルキルNR²²C₁₋₆アルキル-Het²、-C₁₋₆アルキルNR²²CO C₁₋₆アルキル、-C₁₋₆アルキルNR²²COAlkAr²、-C₁₋₆アルキルNR²²COAr²、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルオキシ、ヒドロキシC₁₋₆アルキルオキシ、C₁₋₆アルキルオキシC₁₋₆アルキルオキシ、-OC₁₋₆アルキル-NR²²R²³、トリハロメトキシ、アリールC₁₋₆アルキルオキシ、Het²C₁₋₆アルキルオキシ、C₁₋₆アルキルチオ、C₂₋₆アルケニル、シアノC₂₋₆アルケニル、-C₂₋₆アルケニル-NR²²R²³、ヒドロキシカルボニルC₂₋₆アルケニル、C₁₋₆アルキルオキシカルボニルC₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、-CHO、C₁₋₆アルキルカルボニル、ヒドロキシC₁₋₆アルキルカルボニル、ヒドロキシカルボニル、C₁₋₆アルキルオキシカルボニル、-CONR²²R²³、-CONR²²-C₁₋₆アルキル-NR²²R²³、
 -CONR²²-C₁₋₆アルキル-Het²、-CONR²²-C₁₋₆アルキル-Ar²、-CONR²²-Het²、
 -CONR²²Ar²、-CONR²²-O-C₁₋₆アルキル、-CONR²²-C₁₋₆アルケニル、
 -NR²²R²³、-OC(O)R²⁴、-CR²⁴=NR²⁵、-CR²⁴=N-OR²⁵、-NR²⁴C(O)NR²²R²³、
 -NR²⁴SO₂R²⁵、-NR²⁴C(O)R²⁵、-S(O)₀₋₂R²⁴、-SO₂NR²⁴R²⁵、-C(NR²⁶R²⁷)=NR²⁸；
 -Sn(R²⁴)₃、-SiR²⁴R²⁴R²⁵、-B(OR²⁴)₂、-P(O)OR²⁴OR²⁵、Ar²オキシ、Het²-オキシ、
 または式

Z、-CO-Zもしくは-CO-NR^y-Z

式中、R^yは水素またはC₁₋₄アルキルであり、そしてZはフェニルまたは酸素、硫黄および窒素から選択される1以上のヘテロ原子を含む5-もしくは6-員の複素環式環であり、フェニルまたは複素環式環は、各々がハロ、シアノ、-COOR²⁴、アミノカルボニル、C₁₋₆アルキルチオ、ヒドロキシ、-NR²²R²³、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ、C₁₋₆アルキル、ハロC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルオキシまたはフェニルから独立して選択される1または2個の置換基で場合により置換される、

10

20

30

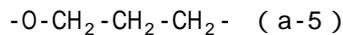
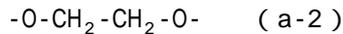
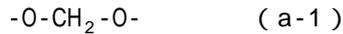
40

50

の基、

であるか、あるいは

フェニル環上で互いに隣接する2つの R^1 または R^2 置換基は一緒に、式



の二価の基を形成することができ、

p は 0 ~ 5 であり；

R^{20} および R^{21} は独立して、水素または C_{1-6} アルキルであり、そして各々について p の反復は 1 を越えるように独立して定義され；

R^{22} および R^{23} は独立して、水素、 C_{1-6} アルキルまたは $-(CR^{20}R^{21})_p-C_{3-10}$ シクロアルキルであるか、あるいは隣接する窒素原子と一緒に酸素、窒素または硫黄から選択される 1、2 もしくは 3 個のさらなるヘテロ原子を場合により含み、そして各々がハロ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ、 OCF_3 、ヒドロキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル、アミノカルボニル、モノ-もしくはジ- (C_{1-6} アルキル) アミノカルボニル、アミノ、モノ-もしくはジ- (C_{1-6} アルキル) アミノ、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、オキシムまたはフェニルから独立して選択される 1 または 2 個の置換基で場合により置換された 5 - もしくは 6 - 員の複素環式環を形成し；

R^{24} および R^{25} は独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 $-(CR^{20}R^{21})_p-C_{3-10}$ シクロアルキルまたはアリール C_{1-6} アルキルであり；

R^{26} 、 R^{27} および R^{28} は独立して水素および C_{1-6} アルキルまたは $C(O)C_{1-6}$ アルキルであり；

R^3 は、水素、ハロ、シアノ、 C_{1-6} アルキル、 $-(CR^{20}R^{21})_p-C_{3-10}$ シクロアルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、シアノ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ C_{1-6} アルキル、アリール C_{1-6} アルキルオキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルチオ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシカルボニル C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル C_{1-6} アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル- $NR^{22}R^{23}$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル- $CONR^{22}R^{23}$ 、

アリール C_{1-6} アルキル、 $Het^2 C_{1-6}$ アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルケニル $NR^{22}R^{23}$ 、 C_{2-6} アルキニル、ヒドロキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル、アリールまたは Het^2 ；あるいは式



式中、

R^{10} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 $-(CR^{20}R^{21})_p-C_{3-10}$ シクロアルキル、アリール C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、アリール、式- $NR^{22}R^{23}$ もしくは $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OC_{1-6}$ アルキル $NR^{22}R^{23}$ の基、または式- $Alk-OR^{13}$ もしくは $-Alk-NR^{14}R^{15}$ の基であり；

R^{11} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 $-(CR^{20}R^{21})_p-C_{3-10}$ シクロアルキル、

C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリールまたはアリール C_{1-6} アルキルであり；

R^{12} は、水素、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 $-(CR^{20}R^{21})_p-C_{3-10}$ シクロアルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル C_{1-6} アルキル、アリール C_{1-6} アルキル、

C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、 C_{1-6} アルキルオキシ、

式- $NR^{22}R^{23}$ の基、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ、 C_{1-6} アルキルカルボニル、ハロ C_{1-}

10

20

30

40

50

₆アルキルカルボニル、アリーールC₁₋₆アルキルカルボニル、
 Het²C₁₋₆アルキルカルボニル、アリーールカルボニル、C₁₋₆アルキルオキシカルボニル、
 トリハ口C₁₋₆アルキルオキシカルボニル、C₁₋₆アルキルオキシC₁₋₆アルキルカルボニ
 ル、アミノカルボニル、モノ-もしくはジ-(C₁₋₆アルキル)アミノカルボニル(ここでアル
 キル部分は、アリーールおよびC₁₋₆アルキルオキシカルボニル置換基から独立して選択
 される1以上の置換基で場合により置換されても良い)、アミノカルボニルカルボニル、
 モノ-もしくはジ-(C₁₋₆アルキル)アミノC₁₋₆アルキルカルボニル、または式-AIk-OR¹³
 もしくは-AIk-NR¹⁴R¹⁵の基であり;

R¹³は、水素、C₁₋₆アルキル、-(CR²⁰R²¹)_p-C₃₋₁₀シクロアルキル、

C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₆アルキルカルボニル、

ヒドロキシC₁₋₆アルキル、アリーールまたはアリーールC₁₋₆アルキルであり;

R¹⁴は、水素、C₁₋₆アルキル、-(CR²⁰R²¹)_p-C₃₋₁₀シクロアルキル、

C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、アリーールまたはアリーールC₁₋₆アルキルであり;

R¹⁵は、水素、C₁₋₆アルキル、-(CR²⁰R²¹)_p-C₃₋₁₀シクロアルキル、

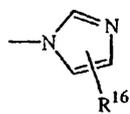
C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₆アルキルカルボニル、アリーールまたはアリー
 ールC₁₋₆アルキルである;

の基であり;

R⁴は、式

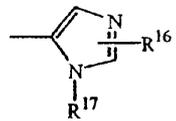
【0010】

【化9】



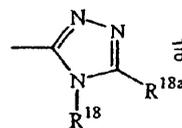
(c-1)

または



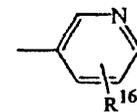
(c-2)

または



(c-3)

または



(c-4)

【0011】

式中、

R¹⁶は水素、ハ口、C₁₋₆アルキル、-(CR²⁰R²¹)_p-C₃₋₁₀シクロアルキル、

ヒドロキシC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルオキシC₁₋₆アルキル、

C₁₋₆アルキルS(O)₀₋₂C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルオキシ、C₁₋₆アルキルチオ、式-NR²
²R²³の基、-NHCO C₁₋₆アルキル、ヒドロキシカルボニル、C₁₋₆アルキルオキシカルボニ
 ルまたはアリーールであり、

R¹⁷は、水素、C₁₋₆アルキル、-(CR²⁰R²¹)_p-C₃₋₁₀シクロアルキル、ヒドロキシC₁₋₆ア
 ルキル、C₁₋₆アルキルオキシC₁₋₆アルキル、アリーールC₁₋₆アルキル、トリフルオロメ
 チル、トリフルオロメチルC₁₋₆アルキル、ヒドロキシカルボニルC₁₋₆アルキル、C₁₋₆ア
 ルキルオキシカルボニルC₁₋₆アルキル、モノ-もしくはジ-(C₁₋₆アルキル)アミノスルホ
 ニルまたはC₁₋₆アルキルP(O)OR²⁴R²⁵であり;

R¹⁸は、水素、C₁₋₆アルキル、-(CR²⁰R²¹)_p-C₃₋₁₀シクロアルキル、アリーールC₁₋₆アル
 キルまたはC₁₋₆アルキルオキシC₁₋₆アルキルであり;

R^{18a}は、水素、-SHまたは-SC₁₋₄アルキルである、

の基であり;

R⁵は、シアノ、ヒドロキシ、ハ口、C₁₋₆アルキル、-(CR²⁰R²¹)_p-C₃₋₁₀シクロアルキル
 、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₆アルキルオキシ、

アリーールC₁₋₆アルキルオキシ、Het²C₁₋₆アルキルオキシ、ヒドロキシカルボニル、C₁₋₆
 アルキルオキシカルボニルまたは式-NR²²R²³もしくは-CONR²²R²³の基であり;

R⁶は、水素、C₁₋₆アルキル、-(CR²⁰R²¹)_p-C₃₋₁₀シクロアルキル、

シアノC₁₋₆アルキル、-C₁₋₆アルキルCO₂R²⁴、アミノカルボニルC₁₋₆アルキルまたは-

10

20

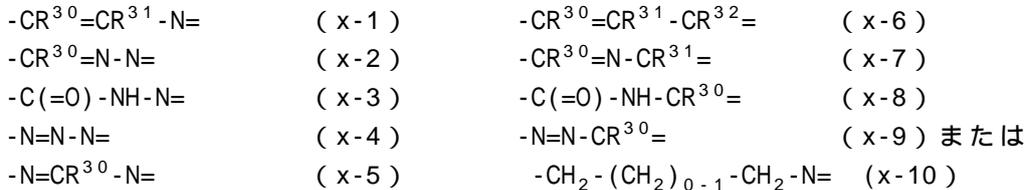
30

40

50

C_{1-6} アルキル-NR²²R²³、R²⁴SO₂、R²⁴SO₂C₁₋₆アルキル、-C₁₋₆アルキル-OR²⁴、-C₁₋₆アルキル-SR²⁴、-C₁₋₆アルキルCONR²²-C₁₋₆アルキル-NR²²R²³、-C₁₋₆アルキルCONR²²-C₁₋₆アルキル-Het²、-C₁₋₆アルキルCONR²²-C₁₋₆アルキル-Ar²、-C₁₋₆アルキルCONR²²-Het²、-C₁₋₆アルキルCONR²²Ar²、
-C₁₋₆アルキルCONR²²-O-C₁₋₆アルキル、-C₁₋₆アルキルCONR²²-C₁₋₆アルケニル、-Alk-Ar²またはAlkHet²であり；

R⁷は、酸素または硫黄であるか；あるいはR⁶およびR⁷は一緒に式：



式中、各R³⁰、R³¹およびR³²は独立して、水素、C₁₋₆アルキル、-OR²⁴、-COOR²⁴、-NR²²R²³、-C₁₋₆アルキルOR²⁴、-C₁₋₆アルキルSR²⁴、R²³R²²NC₁₋₆アルキル-、-CONR²²R²³、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルケニルAr²、C₂₋₆アルケニルHet²、シアノ、アミノ、チオ、C₁₋₆アルキルチオ、-O-Ar²、-S-Ar²

またはAr²である、

の三価の基を形成し；

Ar²は、フェニル、ナフチル、あるいは各々がハロ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、C₁₋₆アルキル、ハロC₁₋₆アルキル、-アルキル-NR²²R²³、C₁₋₆アルキルオキシ、OCF₃、ヒドロキシカルボニル、C₁₋₆アルキルオキシカルボニル、アリールオキシ、-NR²²R²³、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ、オキシムまたはフェニル、あるいは式-O-CH₂-O-もしくは-O-CH₂-CH₂-O-の二価の置換基から独立して選択される1～5個の置換基で置換されたフェニルまたはナフチルであり；

Het²は、酸素、硫黄および窒素から選択される1以上のヘテロ原子を含み、そして各々がハロ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、C₁₋₆アルキル、ハロC₁₋₆アルキル、-アルキルNR²²R²³、C₁₋₆アルキルオキシ、OCF₃、ヒドロキシカルボニル、C₁₋₆アルキルオキシカルボニル、-CONR²²R²³、-NR²²R²³、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ、オキシムまたはフェニルから独立して選択される1または2個の置換基で場合により置換された単-または二-環式複素環式環である、

の化合物またはそれらの医薬的に許容される塩またはN-オキシドまたは立体化学的異性体に関する。

【0012】

前述の定義および今後使用するように、ハロはフルオロ、クロロ、プロモおよびヨードの総称であり；C₁₋₄アルキルは1～4個の炭素原子を有する直鎖および分枝鎖の飽和炭化水素基、例えばメチル、エチル、プロピル、ブチル、1-メチルエチル、2-メチルプロピル等と定義する；C₁₋₆アルキルにはC₁₋₄アルキルおよび5～6個の炭素原子を有する例えばペンチル、2-メチル-ブチル、ヘキシル、2-メチルペンチル等のそれらのより高い相同体を含む；C₁₋₆アルカンジイルとは例えばメチレン、1,2-エタンジイル、1,3-プロパンジイル、1,4-ブタンジイル、1,5-ペンタンジイル、1,6-ヘキサンジイルのような1～6個の炭素原子を有する二価の直鎖および分枝鎖の飽和炭化水素基、およびそれらの分枝化異性体と定義する；ハロC₁₋₆アルキル基は、1以上のハロ置換基を含むC₁₋₆アルキル、例えばトリフルオロメチルと定義する；C₂₋₆アルケニル基は例えばエテニル、2-プロペニル、3-ブテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、3-メチル-2-ブテニル等のような1個の二重結合を含み、そして2～6個の炭素原子を有する直鎖および分枝鎖炭化水素基と定義する。用語「S(O)」はスルホキシドを称し、そして「S(O)₂」はスルホンを称する。アリールは、フェニル、ナフタレニル、または各々がハロ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルオキシまたはトリフルオロメチル、シアノ、ヒドロキシカルボニルから独立して選択される1以上の置換基で置換されたフェニルと定義する。

【0013】

10

20

30

40

50

これまでに挙げた医薬的に許容される酸付加塩とは、式(1)の化合物が形成することができる治療的に活性な非-毒性の酸付加塩形を含んで成ることを意味する。塩基性の式(1)の化合物は、該塩基性形態を適当な酸で処理することによりそれらの医薬的に許容される酸付加塩に転換することができる。適当な酸には例えば、八口化水素酸、例えば塩酸もしくは臭化水素酸；硫酸；硝酸；リン酸等のような無機酸；および例えば酢酸、プロピオン酸、ヒドロキシ酢酸、乳酸、ピルビン酸、蔞酸、マロン酸、コハク酸(すなわちブタン二酸)、マレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、*p*-トルエンスルホン酸、シクラミン酸、サリチル酸、*p*-アミノ-サリチル酸、パーム酸(pamoic)等の酸のような有機酸を含んで成る。

【0014】

酸付加塩という用語は、式(1)の化合物が形成することができる水和物および溶媒付加形態も含んで成る。そのような形態の例は、例えば水和物、アルコール等である。

【0015】

今後使用する式(1)の化合物の立体化学的な異性体と言う用語は、同じ配列の結合により結合された同じ原子から作られるが、交換することができない異なる3次元的構造を有する、式(1)の化合物が有することができるすべての可能な化合物と定義する。特に言及または示さない限り、化合物の化学名は該化合物が有することができるすべての可能な立体化学的異性体の混合物を包含する。該混合物は該化合物の基本的分子構造のすべてのジアステレオマーおよび/またはエナンチオマーを含むことができる。純粋な形態または各々の混合物である式(1)の化合物のすべての立体化学的異性体の形態は、本発明の範囲内に包含されるものとする。

【0016】

式(1)の化合物の中にはそれらの互変異性体で存在することもできるものもある。しかし上記の式では明確に示されないそのような形態は、本発明の範囲内に包含されるものとする。

【0017】

今後使用する時はいつでも、「式(1)の化合物」という用語は医薬的に許容される酸付加塩およびすべての立体異性体の形態を含むことを意味する。

【0018】

式(1)の化合物の例には、1以上の以下の限定が適用される化合物を含む：

- ・ *r* および *s* が、各々独立して0、1または2であり；
- ・ *t* が、0または1であり；
- ・ $> Y^1 - Y^2 -$ が式



式中、 R^9 は水素、シアノ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシカルボニルまたはアミノカルボニルである、

の三価の基であり；

- ・ *Z* が C_{1-2} アルカンジイルであり；
- ・ R^1 がハロ、 C_{1-6} アルキル、 $-(CR^{20}R^{21})_p - C_{3-10}$ シクロアルキル、トリハロメチル、トリハロメトキシ、 C_{2-6} アルケニル、ヒドロキシカルボニル C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルキルオキシ、ヒドロキシ C_{1-6} アルキルオキシ、アミノ C_{1-6} アルキルオキシ、 C_{1-6} アルキルチオ、ヒドロキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル、 $-CONR^{22}R^{23}$ または $-CH=NOR^{25}$ ；あるいはフェニル環上で互いに隣接する2つの R^1 置換基は、式



の二価の基を一緒に独立して形成することができ；

- ・ R^2 が、ハロ、シアノ、ニトロ、 C_{1-6} アルキル、シアノ C_{1-6} アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル $NR^{22}R^{23}$ ；シアノ C_{2-6} アルケニル、 $-NR^{22}R^{23}$ 、 $-CHO$ 、

10

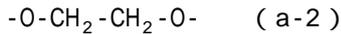
20

30

40

50

$-CR^{24}=N-OR^{25}$ 、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル、 $-CONR^{22}R^{23}$ であるか；あるいはフェニル環上で互いに隣接する2つの R^2 置換基は、式



の二価の基を一緒に独立して形成することができ

・ R^3 が、水素、 C_{1-6} アルキル、 $-(CR^{20}R^{21})_p-C_{3-10}$ シクロアルキル、
八口 C_{1-6} アルキル、シアノ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、
 C_{1-6} アルキルオキシ C_{1-6} アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル $NR^{22}R^{23}$ 、 Het^2C_{1-6} アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル $NR^{22}R^{23}$ または $-Het^2$ ；あるいは式



式中、

R^{10} が、水素、 C_{1-6} アルキルまたは $-(CR^{20}R^{21})_p-C_{3-10}$ シクロアルキル、または式 $-Alk-O$
 R^{13} もしくは $-Alk-NR^{14}R^{15}$ の基であり；

R^{11} が、水素または C_{1-6} アルキルであり；

R^{12} が、水素、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 $-(CR^{20}R^{21})_p-C_{3-10}$ シクロアルキル、 C_{1-6}
アルキルオキシ、 C_{1-6} アルキルカルボニル、アリール C_{1-6} アルキルカルボニル、 Het^2C
 C_{1-6} アルキルカルボニル、アミノカルボニル、または
式 $-Alk-OR^{13}$ もしくは $-Alk-NR^{14}R^{15}$ の基であり、

式中、 Alk は C_{1-6} アルカンジイルであり；

R^{13} が、水素、 C_{1-6} アルキルまたは $-(CR^{20}R^{21})_p-C_{3-10}$ シクロアルキルであり；

R^{14} が、水素、 C_{1-6} アルキルまたは $-(CR^{20}R^{21})_p-C_{3-10}$ シクロアルキルであり；

R^{15} が、水素または C_{1-6} アルキルである、

の基であり；

・ R^4 が、式(c-2)または(c-3)

式中、

R^{16} が水素、八口または C_{1-6} アルキルであり、

R^{17} が、水素、 C_{1-6} アルキル、 $-(CR^{20}R^{21})_p-C_{3-10}$ シクロアルキル、 C_{1-6} アルキルオキシ
 C_{1-6} アルキルまたはトリフルオロメチルであり；

R^{18} が、水素、 C_{1-6} アルキルまたは $-(CR^{20}R^{21})_p-C_{3-10}$ シクロアルキルであり；

R^{18a} が、水素である、

の基であり；

・ R^5 が、シアノ、八口、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-6} アルキルオキシまたは
 C_{1-6} アルキルオキシカルボニルであり；

・ R^6 が、水素、 C_{1-6} アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル CO_2R^{24} 、
 $-C_{1-6}$ アルキル $-C(O)NR^{22}R^{23}$ 、 $Alk-Ar^2$ 、 $-AlkHet^2$ または $-(CR^{20}R^{21})_p-C_{3-10}$ シクロアルキ
ルであり；

・ R^7 が、酸素または硫黄であるか；あるいは R^6 および R^7 と一緒に式(x-1)、(x-2)
、(x-3)、(x-4)または(x-9)の三価の基を形成し

・ Het^2 が、酸素、硫黄または窒素から選択される1、2または3個のヘテロ原子を含む5
-もしくは6-員の単環式複素環式環、例えばピロリジニル、イミダゾリル、トリアゾリル
、ピリジリル、ピリミジニル、フリル、モルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、チオ
フェニル、チアゾリルまたはオキサゾリル、あるいは酸素、硫黄または窒素から選択され
る1、2または3個ヘテロ原子を含む複素環式環にベンゼン環が縮合した9-もしくは10-
員の二環式複素環式環、例えばインドリル、キノリニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾト
リアゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンゾチアゾリルまたはベンゾジオキサソラニルである

。

【0019】

興味深い化合物の群は、以下の1以上の限定が適用される式(1)の化合物である： -

・ r が0、1または2であり；

10

20

30

40

50

- ・ s が、0 または 1 であり；
- ・ t が、0 であり；
- ・ $> Y^1 - Y^2 -$ が式 (y-1) または (y-2) の三価の基であり、式中、 R^9 が水素またはハロゲンであり；
- ・ Z が C_{1-2} アルカンジイルであり；
- ・ R^1 が、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニルまたはフェニル環上で互いにオルトである 2 つの R^1 置換基は、式 (a-1) の二価の基を独立して一緒に形成することができる；
- ・ R^2 が、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $-CHO$ 、 $-CR^{24}=N-OR^{25}$ (ここで R^{24} は水素であり、そして R^{25} は水素または C_{1-6} アルキルである) であるか、あるいはフェニル環上で互いにオルトである 2 つの R^2 置換基は、式 (a-1) の二価の基を独立して一緒に形成することができる；

10

・ R^3 が、水素あるいは式 (b-1) または (b-3)

式中、

R^{10} が、水素、または式 $-Alk-OR^{13}$ の基であり；

R^{11} が、水素であり；

R^{12} が、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、ヒドロキシまたは C_{1-6} アルキルオキシであり；

Alk が C_{1-6} アルカンジイルであり、そして R^{13} が水素である、

の基であり；

20

・ R^4 が、式 (c-2) または (c-3)

式中、

R^{16} が水素、ハロゲンまたは C_{1-6} アルキルであり；

R^{17} が、水素または C_{1-6} アルキルであり；

R^{18} が、水素または C_{1-6} アルキルであり；

R^{18a} が、水素である、

の基であり；

・ R^6 が、水素、 $-(CR^{20}R^{21})_p-C_{3-10}$ シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル CO_2R^{24} 、

$-C_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-Alk-Ar^2$ または $AlkHet^2$ または C_{1-6} アルキルであり；

・ R^7 が、酸素または硫黄であるか；あるいは R^6 および R^7 が一緒に式 (x-1)、(x-2)、(x-3)、(x-4) または (x-9) の三価の基を形成し；

30

・ アリールがフェニルである。

【 0 0 2 0 】

化合物の特定の群は、r が 0 または 1 であり、s が 1 であり、t が 0 であり、 $> Y^1 - Y^2$ が式 (y-1) または (y-2) の三価の基であり、Z が C_{1-2} アルカンジイルであり、 R^1 がハロゲン、 C_{1-6} アルキルであるか、または式 (a-1) の二価の基を形成し、 R^2 がハロゲンまたはシアノであり、 R^3 が水素あるいは式 (b-1) または (b-3) の基 (式中、 R^{10} が水素、または式 $-Alk-OR^{13}$ であり、 R^{11} が水素であり、 R^{12} が水素または C_{1-6} アルキルカルボニルであり、そして R^{13} が水素である) であり； R^4 が式 (c-2) または (c-3) の基 (式中、 R^{16} が水素であり、 R^{17} が C_{1-6} アルキルであり、 R^{18} が C_{1-6} アルキルであり、そして R^{18a} が水素である) であり； R^6 が水素、 C_{1-6} アルキル、 $-CH_2-C_{3-10}$ シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル CO_2R^{24} ($R^{24} = H, Et$)、アミノカルボニル C_{1-6} アルキル、 $-Alk-Ar^2$ または $AlkHet^2$ であり； R^7 が酸素または硫黄であるか；あるいは R^6 および R^7 が一緒に式 (x-2)、(x-3) または (x-4) の三価の基を形成する式 (I) の化合物から成る。

40

【 0 0 2 1 】

より好適な化合物は、r が 0 または 1 であり、s が 1 であり、t が 0 であり、 $> Y^1 - Y^2$ が式 (y-1) または (y-2) の三価の基であり、Z が C_{1-2} アルカンジイルであり、 R^1 がハロゲン、好ましくはクロロ、そして最も好ましくは 3-クロロであり、 R^2 がハロゲン、好ましくは 4-クロロもしくは 4-フルオロ、またはシアノ、好ましくは 4-シアノであり、 R^3 が水素あるいは式 (b-1) または (b-3) の基であり、 R^9 が水素であり、 R^{10} が水素であり、 R^{11} が

50

水素であり、そして R^{12} が水素または C_{1-6} アルキルカルボニルであり； R^4 が式(c-2)または(c-3)の基(式中、 R^{16} が水素であり、 R^{17} が C_{1-6} アルキルであり、 R^{18} が C_{1-6} アルキルであり、そして R^{18a} が水素である)であり； R^6 が水素、 C_{1-6} アルキル、 $-CH_2-C_{3-10}$ シクロアルキルまたは $-C_{1-6}$ アルキル Ar^2 であり； R^7 が酸素または硫黄であるか；あるいは R^6 および R^7 と一緒に式(x-2)または(x-4)の三価の基を形成する式(1)の化合物である。

【0022】

特に好適な化合物は、 r および s が1であり、 t が0であり、 $>Y^1-Y^2$ が式(y-1)または(y-2)の三価の基であり、 Z が $-(CH_2)_2-$ であり、 R^1 がハ口、好ましくはク口口、最も好ましくは3-ク口口であり、 R^2 がハ口、好ましくはク口口、そして最も好ましくは4-ク口口またはシアノ、好ましくは4-シアノであり、 R^3 が式(b-1)または(b-3)の基(式中、 R^9 が水素であり、 R^{10} および R^{11} が水素であり、そして R^{12} が水素または $-C_{1-6}$ アルキルカルボニルである)であり； R^4 が式(c-2)または(c-3)の基(式中、 R^{16} が水素であり、 R^{17} が C_{1-6} アルキル、好ましくはメチルであり、 R^{18} が C_{1-6} アルキル、好ましくはメチルであり、そして R^{18a} が水素である)であり； R^6 が水素、 C_{1-6} アルキル、 $-CH_2-C_{3-10}$ シクロアルキルまたは $-C_{1-6}$ アルキル Ar^2 であり； R^7 が酸素または硫黄であるか；あるいは R^6 および R^7 と一緒に式(x-4)の三価の基を形成する式(1)の化合物である。

10

【0023】

本発明による最も好適な化合物は：-

20

6-[アミノ(4-クロロフェニル)(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-4-[2-(3-クロロフェニル)エチル]-1-メチル-2(1H)-キノリノン

4-[2-(3-クロロフェニル)エチル]-6-[(4-クロロフェニル)ヒドロキシ(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-1-メチル-2(1H)-キノリノン、

-(4-クロロフェニル)-5-[2-(3-クロロフェニル)エチル]- (1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)テトラゾロ[1,5-a]-キノリン-7-メタンアミン

N-[(4-クロロフェニル)[5-[2-(3-クロロフェニル)エチル]テトラゾロ[1,5-a]キノリン-7-イル](1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-アセトアミド

N-[(4-クロロフェニル)(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)[5-(2-フェニルエチル)テトラゾロ[1,5-a]キノリン-7-イル]メチル]-アセトアミドおよび

30

4-[2-(3-クロロフェニル)エチル]-6-[(4-クロロフェニル)ヒドロキシ(4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル]-1-メチル-2(1H)-キノリノン

ならびにそれらの医薬的に許容される塩である。

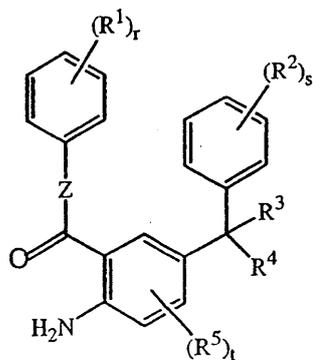
【0024】

式(1)の化合物およびそれらの医薬的に許容される塩およびN-オキシドおよび立体化学的異性体は、通例の様式、例えば：-

a) 式(II)

【0025】

【化10】



(II)

10

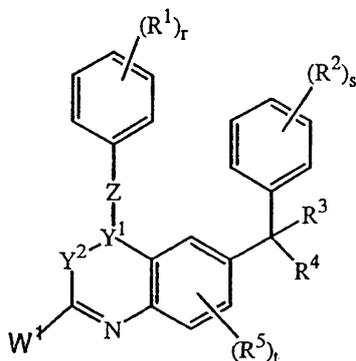
【 0 0 2 6 】

の化合物を、 R^6 が水素であり、そして R^7 が酸素である式(1)の化合物を形成するために役立つ試薬を用いて環化し；

b) 式(III)

【 0 0 2 7 】

【 化 1 1 】



(III)

20

【 0 0 2 8 】

式中、 W^1 は置換可能または反応性の基を表す、

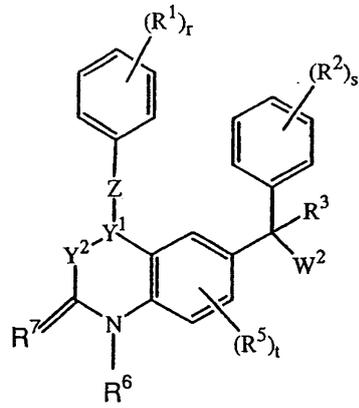
の化合物を、化合物(III)中の W^1 基を反応または置換するために役立つ試薬と反応させて、 R^6 が水素であり、そして R^7 が酸素または硫黄基である式(1)の化合物を形成するか、あるいは W^1 基および隣接する窒素原子と反応させるために役立つ試薬と反応させて、 R^6 および R^7 が式(x-1)~(x-10)から選択される三価の基を形成する式(1)の化合物を直接、または間接的に形成するか；あるいは

c) 式(IV)

【 0 0 2 9 】

【 化 1 2 】

40



(IV)

10

【0030】

式中、 W^2 は置換可能な基である、

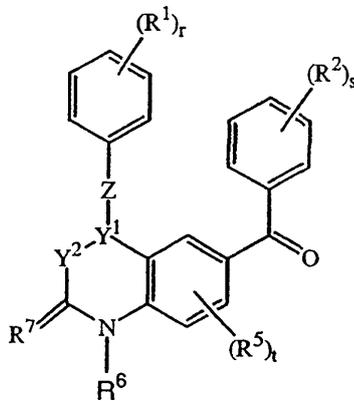
の化合物を基 W^2 を式(c-1)の R^4 基で置換するために役立つイミダゾール試薬と反応させるか；あるいは

d) 式(V)

【0031】

【化13】

20



(V)

30

【0032】

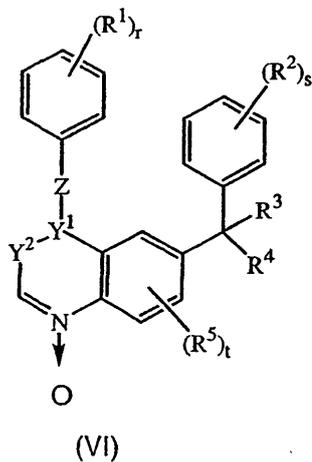
の化合物をイミダゾール試薬と反応させて、 R^4 が式(c-2)の基である化合物を形成するか、または3-メルカプト-4- C_{1-6} アルキル-1,2,4-トリアゾール試薬と反応させて、対応する3-メルカプト-4- C_{1-6} アルキル-1,2,4-トリアゾール誘導体を形成し、これを場合によりメチル化して対応する3-メチルメルカプト誘導体を形成し、そして続いて3-メルカプトまたは3-メチルメルカプト基を除去して、 R^4 が式(c-3) (式中、 R^{18} は C_{1-6} アルキル基である)である式(1)の化合物を形成するか；あるいは3-プロモピリジル試薬と反

40

e) 式(VI)

【0033】

【化14】



10

【0034】

の化合物を該化合物(VI)を式(1)の化合物(式中、 R^6 は水素であり、そして R^7 は酸素である)に転換するために役立つ試薬と反応させ；そして場合により1以上の以下の転換：-

(i) 式(1)の化合物を式(1)の異なる化合物に転換する；

(ii) 式(1)の化合物をそれらの医薬的に許容される塩またはN-オキシドに転換する；

(iii) 式(1)の化合物の医薬的に許容される塩またはN-オキシドを、式(1)の元の化合物に転換する；

20

(iv) 式(1)の化合物の立体化学的異性体またはそれらの医薬的に許容される塩またはN-オキシドを調製する、

を所望の順序で行うことを含んで成る工程により調製することができる。

【0035】

工程a)に関して、これは例えば上記に引用した国際公開第97/21701号および同第98/49157号明細書に記載されたように行うことができる。すなわち、環化は例えば式(II)の化合物を、反応に不活性な溶媒、例えばトルエン中で例えばカルボン酸の無水物、例えば無水酢酸を用いて処理によるアセチル化に供し、続いて1,2-ジメトキシエタンのような反応に不活性な溶媒中でカリウムtert-ブトキシドのような塩基と反応させることにより行うことができる。

30

【0036】

工程b)に関して、これは R^7 が酸素である化合物の調製に関して、例えば上記に引用した国際公開第97/21701号および同第98/49157号明細書に記載されたように、例えば W^1 が C_{1-6} アルキルオキシである式(II)のエーテルを塩酸のような水性の酸溶液中で加水分解することにより行うこともできる。

【0037】

工程b)に関して、 R^6 および R^7 が一緒に式(x-1)~(x-10)の三価の基を形成する化合物の調製について、これは例えば上記で引用した国際公開第00/39082号明細書に記載されるように行うことができる。例えば W^1 がクロロである時、式(III)の化合物は例えばアジ化ナトリウムのようなアジド化合物と反応させて、 R^6 および R^7 が一緒に式(x-4)の三価の基を形成する対応する式(1)の対応する化合物を形成することができる。

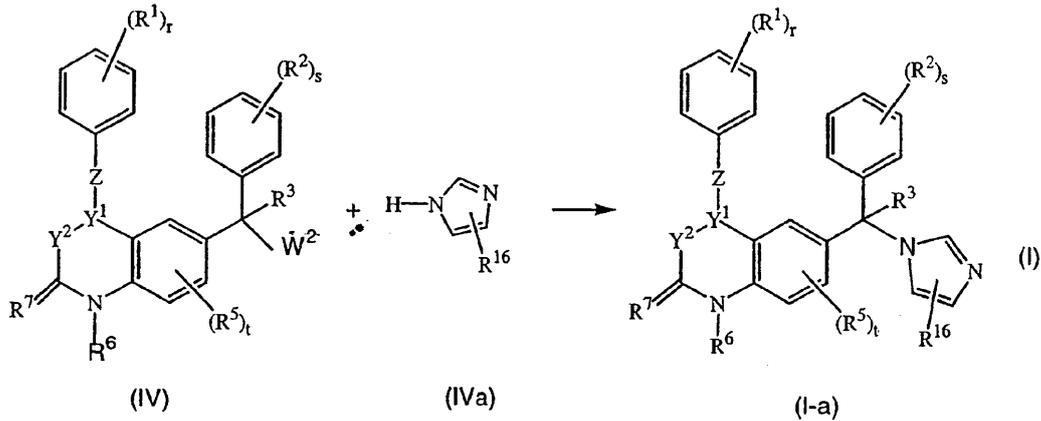
40

【0038】

工程c)に関して、これは例えば W^2 が例えばクロロ、ブromo、メタンスルホニルオキシまたはベンゼンスルホニルオキシのような適当な脱離基である式(IV)の中間体を、式(IVa)の中間体を用いてN-アルキル化して、 R^4 が式(c-1)の基である式(1-a)：

【0039】

【化15】



10

【0040】

により表される式 (I) の化合物を形成することにより行うことができる。

【0041】

この反応は、例えばアセトニトリルのような反応に不活性な溶媒中で、そして場合により例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウムまたはトリエチルアミンのような適当な塩基の存在下で行うことができる。攪拌は反応速度を上げることができる。反応は室温から還流温度の間の範囲の温度で都合よく行うことができる。

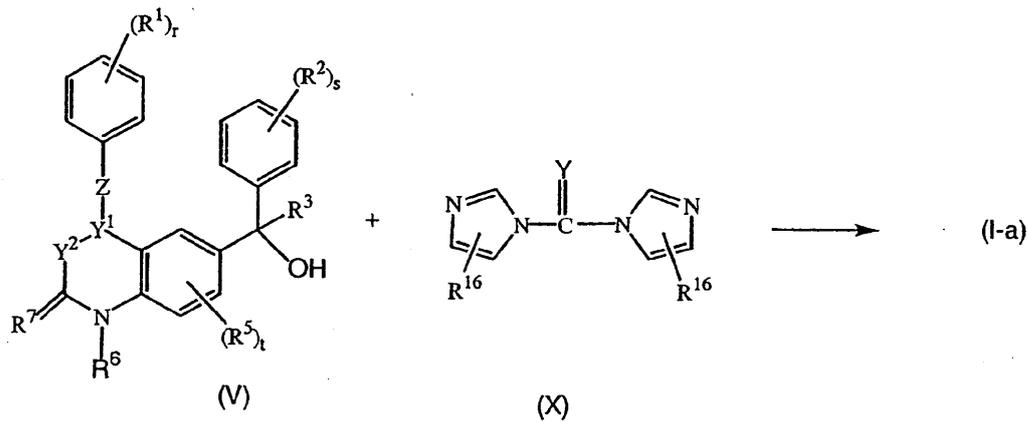
20

【0042】

また式 (I-a) の化合物は、W²がヒドロキシである式 (V) の中間体を、Yが酸素または硫黄である例えば1,1'-カルボニルジイミダゾールのような式 (X) の中間体と反応させることにより調製することができる。

【0043】

【化16】



30

【0044】

該反応は例えばテトラヒドロフランのような反応に不活性な溶媒中で、場合により水素化ナトリウムのような塩基の存在下で、そして室温から反応混合物の還流温度の間の範囲の温度で都合よく行うことができる。

40

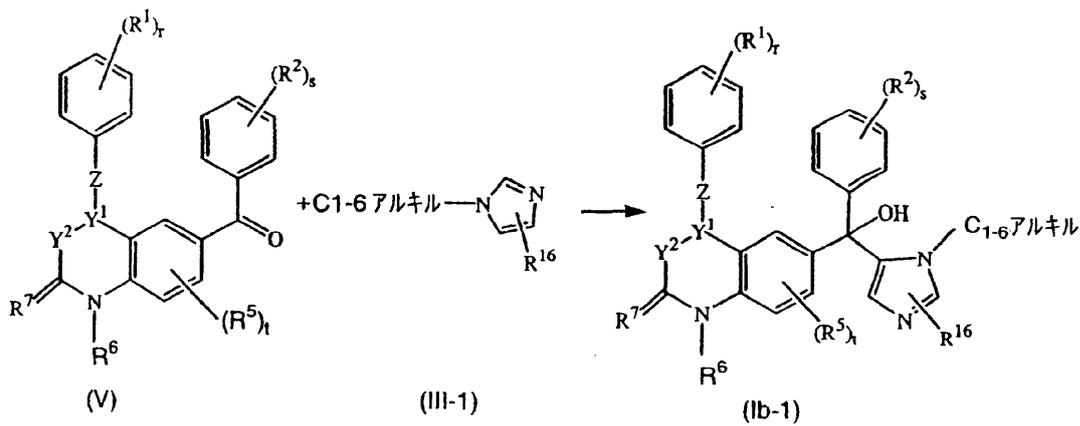
【0045】

工程 d) に関して、R⁴が式 (c-2) の基を表し、R³がヒドロキシであり、そしてR¹⁷がC₁₋₆アルキルである式 (I) の化合物 (この化合物は式 (I-b-1) の化合物と呼ぶ) は、式 (V) の中間体ケトンと式 (III-1) の中間体と反応させることにより調製することができる。該反応には例えばテトラヒドロフランのような適当な溶媒中、そして例えばトリエチルクロロシランのような適当なシラン誘導体の存在下、例えばブチルリチウムのような適当な強塩基の存在が必要である。後処理の手順中、中間体のシラン誘導体を加水分解する。シラン誘導体に準じる保護基を用いた他の手法も適用することができる。

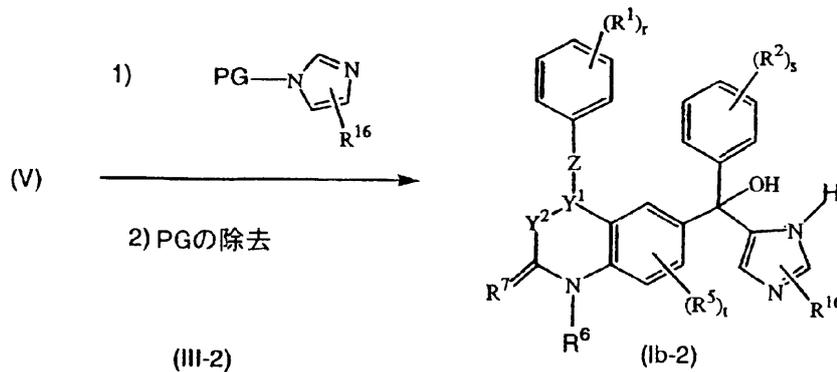
50

【 0 0 4 6 】

【 化 1 7 】



10



20

【 0 0 4 7 】

R⁴が式(c-2)の基であり、R³がヒドロキシであり、そしてR¹⁷が水素である式(1)の化合物(この化合物は式(1-b-2)の化合物と呼ぶ)は、式(V)の中間体ケトン、PGが例えばスルホニル基、例えばジメチルアミノスルホニル基のような保護基(これは付加反応後に除去することができる)である式(III-2)の中間体と反応させることにより調製することができる。該反応は式(1-b-1)の化合物の調製に準じて行い、続いて保護基PGを除去し、式(1-b-2)の化合物を得る。

30

【 0 0 4 8 】

また工程d)に関して、R⁴が式(c-3)の基を表す式(1)の化合物は、式(IV)の化合物を好ましくはテトラヒドロフランのような反応に不活性な溶媒中で、ブチルリチウムのような強塩基の存在下で、-78 から室温の範囲の温度でトリアゾール試薬と反応させることにより調製することができる。3-メルカプト誘導体がメチル化される時、これはナトリウムメチラートのような塩基の存在下でヨウ化メチルを用いて都合よく行われる。3-メルカプト基の除去は、硝酸の存在下で硝酸ナトリウム、例えばTHF/H₂O中で都合よく行われる。3-メチルメルカプト基の除去は、エタノールまたはアセトン中でラニーニッケルを用いて都合よく行われる。

40

【 0 0 4 9 】

工程e)に関して、これは例えば上記で引用した国際公開第97/21701号明細書に記載されているように、式(VI)のニトロンを、カルボン酸の無水物、例えば無水酢酸と反応させ、すなわちキノリン部分の2-位に対応するエステルを形成することにより行ってもよく、このエステルを次いで炭酸カリウムのような塩基を使用して、その場で対応するキノリンに加水分解することができる。あるいは上記のニトロンをトシルクロライドと反応させて、対応するトシラートを調製し、これをその場で加水分解することができる。

【 0 0 5 0 】

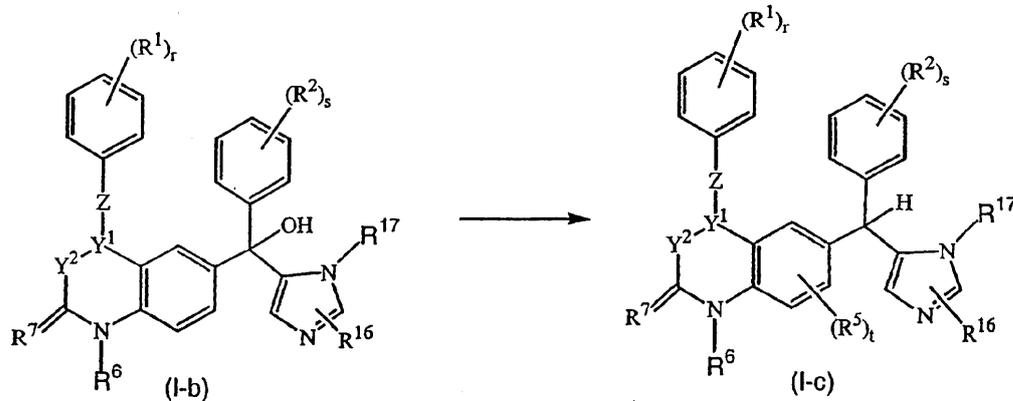
50

式(1)の1つの化合物を異なる式(1)の化合物に内部転換(interconversion)する例には、以下の反応を含む：-

a) 式(1-b)の化合物は、式(1-b)の化合物を、例えばホルムアミドの存在下で酢酸中での攪拌、またはホウ水素化ナトリウム/トリフルオロ酢酸を用いた処理のような適当な還元条件に供することにより、 R^4 が式(c-2)の基であり、そして R^3 が水素である式(1)の化合物と定義される式(1-c)の化合物に転換することができる。

【0051】

【化18】



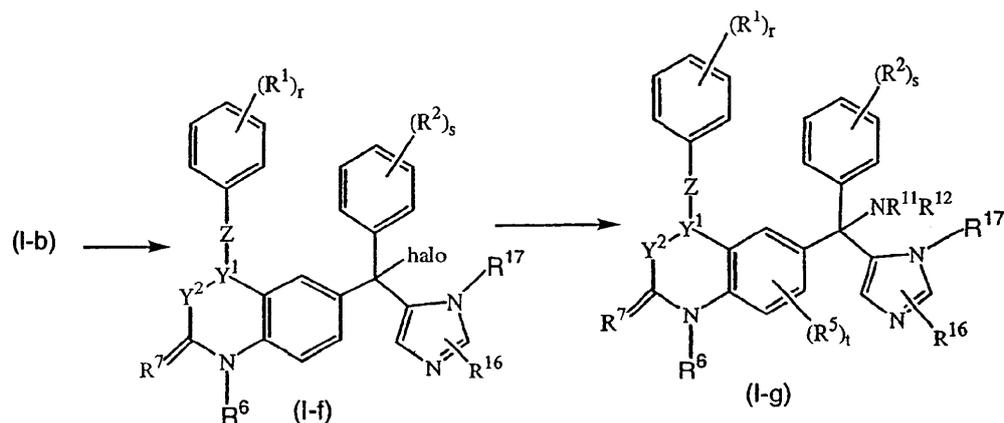
10

【0052】

b) 式(1-b)の化合物は、式(1-b)の化合物を、例えば塩化チオニルまたは三臭化リンのような適当なハロゲン化剤を用いて反応させることにより、 R^3 がハロである式(1-f)の化合物に転換することができる。続いて式(1-f)の化合物は反応に不活性な溶媒中で式 $H-NR^{11}R^{12}$ の試薬で処理することができ、これにより式(1-g)の化合物を得る。

【0053】

【化19】



30

【0054】

c) 式(1-b)の化合物は、例えば $SOCl_2$ 、そして次いで例えばテトラヒドロフラン溶媒中での $NH_3/iPrOH$ での処理により、または120~180 の範囲の温度での酢酸アンモニウム塩を用いた処理により、または120~180 の範囲の温度でのスルファミドでの処理により式(1-g)の化合物に転換することができる；

40

d) 式(1-f)の化合物は、酢酸中、還流で濃HClの存在下で例えば $SnCl_2$ での処理により式(1-c)の化合物に転換することができる；

e) Xが酸素である式(1)の化合物は、適当な溶媒、例えばピリジン中で五硫化リンのような試薬またはLawessonの試薬を用いてXが硫黄である対応する式(1)の化合物に転換することができる；

f) R^9 が C_{1-6} アルキルオキシカルボニルである式(1)の化合物は、例えば水素化リチウムアルミニウムの使用を用いた通例の還元手順により、 R^9 がヒドロキシメチルである

50

対応する式 (I) の化合物に転換することができる ;

g) R^3 が式 (b-1) の基である式 (I) の化合物 (式中、 R^{10} は水素である) は、例えば適当なニトリル、例えばアセトニトリルを用いることにより、 R^3 が式 (b-3) の基である対応する式 (I) の化合物 (式中、 R^{11} は水素であり、そして R^{12} は C_{1-6} アルキルカルボニルである) に転換することができる。

h) R^6 が水素である式 (I) の化合物は、塩基、例えば NaH の存在下で、THF または DMF のような適切な溶媒中で、適当なアルキル化剤、例えば C_{1-6} アルキルハライドを用いた処置により、対応する R^6 が C_{1-6} アルキルである式 (I) の化合物に転換することができる。

【 0 0 5 5 】

式 (I) の化合物は、技術的に知られている反応または官能基変換を介して互いに変換することもできる。多数のそのような変換はすでに上記に記載されている。他の例は、カルボン酸エステルの対応するカルボン酸またはアルコールへの加水分解 ; アミドの対応するカルボン酸またはアミンへの加水分解 ; ニトリルの対応するアミドへの加水分解であり ; イミダゾールまたはフェニル上のアミノ基は、技術的には知られているジアゾ化反応、そして続いて水素によるジアゾ - 基の置換により水素へ置換することができ ; アルコールはエステルおよびエーテルに転換することができ ; 1 級アミンは 2 級または 3 級アミンに転換することができ ; 二重結合は対応する単結合に水素添加することができる。

【 0 0 5 6 】

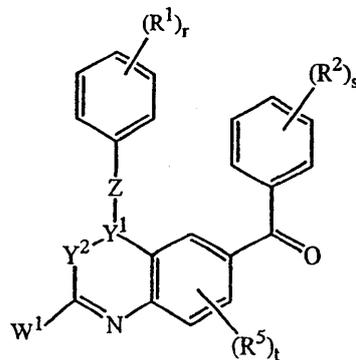
上に記載した工程で使用する中間体および出発材料は、例えば上に挙げた特許明細書である国際公開第 97/16443 号、同第 97/21701 号、同第 98/40383 号、同第 98/49157 号および同第 00/39082 号明細書に記載されているように当該技術分野で既知の手順を使用した通常の様式で調製することができる。

【 0 0 5 7 】

すなわち工程 b) で出発材料として使用する W^1 がクロロである式 (VII) の化合物は、例えば R^3 がヒドロキシであり、そして R^4 が式 (c-2) または (c-3) の基である場合、式 (VII) :

【 0 0 5 8 】

【 化 2 0 】



(VII)

【 0 0 5 9 】

の化合物を、上記工程 d) で記載した様式に準じてイミダゾール、トリアゾールまたはピリジル試薬と反応させることにより調製することができる。

【 0 0 6 0 】

式 (VII) の化合物は、式 (VIII)

【 0 0 6 1 】

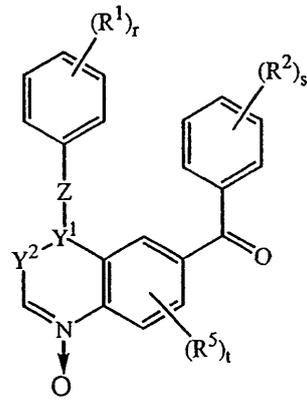
【 化 2 1 】

10

20

30

40



(VIII)

10

【 0 0 6 2 】

の化合物を塩化することにより調製することができる。

【 0 0 6 3 】

式 (VII) の上記化合物の塩化は、オキシ塩化リンを用いた処置により都合よく行うことができる。

【 0 0 6 4 】

20

式 (VIII) の化合物は、式 (IX) :

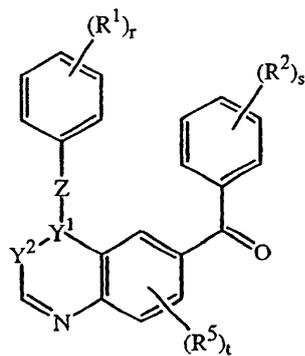
の化合物を酸化することにより調製することができる。

【 0 0 6 5 】

式 (IX) の化合物の酸化は、例えば

【 0 0 6 6 】

【 化 2 2 】



(IX)

30

【 0 0 6 7 】

の化合物を3-クロロ-ベンゼンカルボペルオキシ酸のような過-酸を用いて、好ましくはジクロロメタンのような反応に不活性な溶媒中で処理することにより行うことができる。

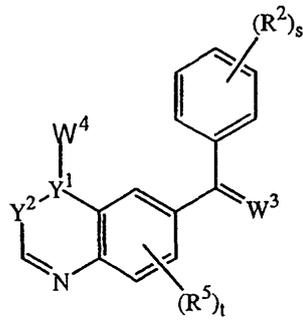
【 0 0 6 8 】

式 (IX) の化合物は、式 (X) :

【 0 0 6 9 】

【 化 2 3 】

40



(X)

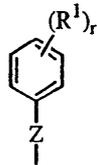
10

【 0 0 7 0 】

式中、 W^3 はエチレンジオキシ基のようなオキシ基または保護されたオキシ基であり、そして W^4 は部分(A)

【 0 0 7 1 】

【 化 2 4 】



(A)

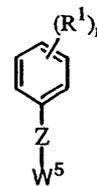
20

【 0 0 7 2 】

の脱離基または前駆体基である：
の化合物から調製することができ：
 W^4 が脱離基である時、これは式：

【 0 0 7 3 】

【 化 2 5 】



30

【 0 0 7 4 】

式中、 W^5 は脱離基である、
の化合物と反応することができる例えばハロ、例えばクロロ基あることができ：例えばZが-O-である時、脱離基 W^5 は水素であることができ、そして W^4 がクロロである時、反応は好ましくはジメチルホルムアミドのような溶媒中で水素化ナトリウムの存在下で行うことができる。

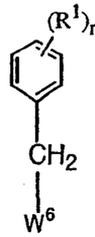
40

【 0 0 7 5 】

W^4 が前駆体基である時、これは例えばメチル基であることができ、これを式：

【 0 0 7 6 】

【 化 2 6 】



【 0 0 7 7 】

式中、 W^6 はハロ（例えばクロロ）基のような適当な脱離基である、
 の化合物と反応させて、 Z が $-CH_2CH_2-$ 基である式(1)の化合物を形成することができ；
 反応は例えばN-(1-メチルエチル)-2-プロパンアミンおよびN,N,N',N'-テトラメチル-1,2-
 エタンジアミンを含んで成る塩基性媒質中で、テトラヒドロフランのような溶媒中のブチ
 ルリチウムを用いて有利に行う。

10

【 0 0 7 8 】

オキシ保護は式(X)の化合物の反応後に、メタノールのような溶媒中で例えば塩酸のよ
 うな酸を用いた処理により除去することができる。あるいはオキシ保護は式(VII)また
 は(VIII)の化合物の対応するオキシ-保護された形態を形成するために保持し、そのよ
 うな保護はそのような化合物の個々の形成後に除去し；除去は式(X)の化合物を式(IX
)の化合物へ転換するために記載した様式に準じて行うことができる。

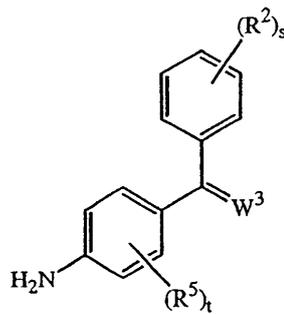
【 0 0 7 9 】

上記の中間体として使用する式(X)の化合物は、通例の様式で調製することができる。
 すなわち W^4 がメチル基である時、化合物は式(XI)：

20

【 0 0 8 0 】

【化27】



(XI)

30

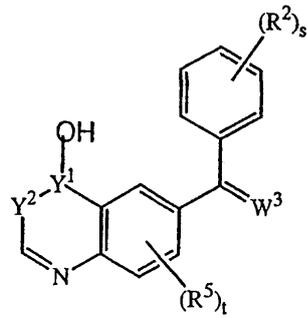
【 0 0 8 1 】

の化合物を塩酸のような酸と反応させ、次いで $FeCl_3$ および $ZnCl_2$ と反応させた後、3-ブテ
 ン-2-オンを加えることにより調製できる。 W^4 が異なる C_{1-6} アルキル基である式(X)の化
 合物は、類似様式で得ることができる。 W^4 がクロロ基である式(X)の化合物は、式(XI
 I)の化合物中の対応するヒドロキシ基の塩化で得ることができる：

40

【 0 0 8 2 】

【化28】



(XII)

10

【 0 0 8 3 】

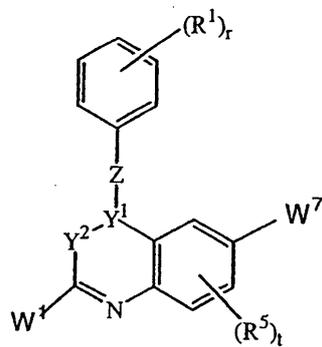
式 (XII) の化合物は、従来様式で式 (XI) の化合物の環化により得ることができる。

【 0 0 8 4 】

W^1 が C_{1-6} アルキルオキシ基であり、そして R^3 がヒドロキシである式 (III) の化合物は、あるいは例えば式 (XIII) :

【 0 0 8 5 】

【 化 2 9 】



(XIII)

20

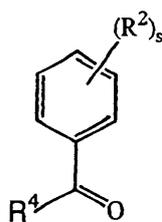
30

【 0 0 8 6 】

式中、 W^7 は例えばハロ、例えばプロモ基のような脱離基である、の化合物を、式 (XIV)

【 0 0 8 7 】

【 化 3 0 】



(XIV)

40

【 0 0 8 8 】

の化合物と反応させることにより調製することができる。式 (XIII) および (XIV) の化合物の反応は、例えばテトラヒドロフランのような溶媒中で n -ブチルリチウムの存在下で都合よく行うことができる。

【 0 0 8 9 】

50

上記の式 (XIII) の化合物は対応するキノリノン化合物から、例えば POCl_3 を用いた処理により調製して、対応する2-クロロ化合物を形成することができ、これを次いで適当な C_{1-6} アルカノールと反応させて所望する2- C_{1-6} アルコキシ化合物を形成することができる。出発キノリノン化合物は、以下の実施例に記載する環化反応により得ることができる。

【0090】

上記工程 c) の出発材料として使用する、例えば R^3 が水素であり、そして W^2 がヒドロキシである式 (IV) の化合物は、工程 d) の出発材料として使用する対応する式 (V) の化合物の還元により調製することができ：還元はメタノールのような溶媒中でホウ水素化ナトリウムにより都合よく行う。 W^2 がハロ、例えばクロロである式 (IV) の対応する化合物は、前者のヒドロキシ化合物を、例えば塩化チオニルを用いてハロゲン化することにより得ることができる。

10

【0091】

工程 d) で出発材料として使用する式 (V) の化合物は、例えば上記の式 (VIII) の化合物を工程 e) について記載した様式に準じた処理により、例えばトシルクロライドを用いた反応、そして続いて生成したトシラートの加水分解により調製することができる。所望により R^6 が水素である生成した化合物は、上記のような異なる R^6 基を有する化合物に転換することができる。

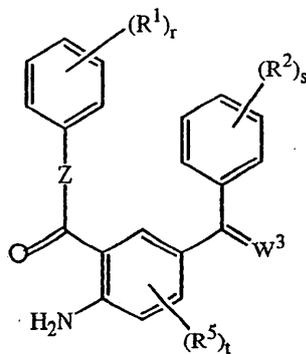
【0092】

あるいは式 (V) の化合物は、式 (XV) :

【0093】

20

【化31】



(XV)

30

【0094】

の化合物を環化し、そして必要ならば W^3 オキソ保護を除去することにより得ることができる。

【0095】

式 (XV) の化合物の環化は通例の様式、例えば国際公開第97/16443号明細書に記載された手法に準じた手法を使用して通例の様式により、有利には式 (XV) の化合物を例えば場合により反応中に遊離する酸を捕捉するための塩基の存在下で、トルエンのような反応に不活性な溶媒中の無水酢酸を用いた処理によるアセチル化反応、そして続いて反応に不活性な溶媒、例えば1,2-ジメトキシエタン中でカリウムtert-ブトキシドのような塩基を用いた処理に供することにより行うことができる。 W^3 オキソ保護基は、通例の様式、例えば上記のように遊離のオキソ基に転換することができる。

40

【0096】

式 (I) の化合物および幾つかの中間体は、それらの構造に少なくとも1つのステレオジェン中心を有する。このステレオジェン中心はRまたはSの立体配置で存在することができる。

【0097】

50

これまでに記載した方法で調製した式(1)の化合物は、一般には技術的に既知の分割法に従い互いに分離することができるエナンチオマーのラセミ混合物である。式(1)のラセミ化合物は、適当なキラル酸を用いた反応により対応するジアステレオマー塩の形態に転換することができる。該ジアステレオマー塩の形態は、続いて例えば選択的または分別結晶化により分離し、そしてアルカリによりエナンチオマーをそれらから遊離する。式(1)の化合物のエナンチオマー形態を分離する別の様式には、キラルな固定相を使用した液体クロマトグラフィーが関与する。この純粋な立体化学的異性体は、反応が立体特異的に起これば、対応する純粋な立体化学的異性体の適当な出発材料から誘導することもできる。好ましくは特別な立体異性体を所望する場合、該化合物は立体特異的な調製法により合成される。これらの方法は有利にはエナンチオマー的に純粋な出発材料を使用する。

10

【0098】

式(1)の化合物、それらの医薬的に許容される酸付加塩および立体異性体は、有力なファルネシルタンパク質トランスフェラーゼ(FPTase)阻害効果を有するので、それらは貴重な薬理学的特性を有する。

【0099】

本発明は、効果的な量の本発明の化合物を投与することにより、形質転換した細胞を含む細胞の異常な成長を抑制する方法を提供する。細胞の異常な成長とは、正常な調節メカニズムから独立した(例えば接触阻害の喪失)細胞の成長を称する。これには:(1)活性化されたras癌遺伝子を発現する腫瘍細胞(腫瘍);(2)rasタンパク質が別の遺伝子の発癌性の突然変異の結果として活性化された腫瘍細胞;(3)異所性(aberrant)のras活性化が起こる他の増殖性疾患の良性および悪性細胞の異常な成長を含む。さらに技術文献ではras癌遺伝子が腫瘍細胞の成長に直接効果を及ぼすことによりインピボで腫瘍の成長に寄与するだけでなく、間接的、すなわち腫瘍が誘導する血管新生を容易にすることによっても寄与していることが示唆された(Rak, J. et al. *Cancer Research*, 55, 4574-4580, 1995)。したがって突然変異体のras癌遺伝子を薬理的に標的にすることは、部分的には腫瘍が誘導する血管新生を阻害することによりインピボでの充実性腫瘍の成長をおそらく抑制することができる。

20

【0100】

また本発明は、効果的な量の本発明の化合物を腫瘍の成長を抑制することが必要な個体、例えば哺乳動物(そしてより特別にはヒト)に投与することにより腫瘍の成長を抑制するための方法も提供する。特に本発明は、効果的な量の本発明の化合物を投与することにより、活性化ras癌遺伝子を発現している腫瘍の成長を抑制する方法を提供する。抑制される腫瘍の例は、限定するわけではないが肺癌(例えば腺癌、そして非-小細胞肺癌を含む)、膵臓癌(例えば外分泌膵臓癌腫のような膵臓癌腫)、結腸癌(例えば結腸腺癌および結腸腺腫のような例えば結腸直腸癌腫)、進行した疾患を含む前立腺癌、リンパ系統の造血性腫瘍(例えば急性白血球性白血病、B-細胞リンパ腫、パーキットリンパ腫)、骨髄系白血病(例えば急性骨髄性白血病(AML))、甲状腺小胞癌、骨髄異形成症候群(MDS)、間葉起源の腫瘍(例えば線維肉腫および横紋筋肉腫)、黒色腫、奇形癌、神経芽腫、神経膠腫、皮膚の良性腫瘍(例えば角化棘細胞腫)、胸部癌腫(例えば進行した胸部癌)、腎臓癌腫、卵巣癌腫、膀胱癌腫および上皮癌腫である。

30

40

【0101】

本発明は、rasタンパク質が遺伝子中の発癌性の突然変異の結果として異所的に活性化されている、良性および悪性の両方の増殖性の疾患を抑制する方法も提供する。該抑制はそのような処置が必要な患者に、本明細書に記載した効果的な量の化合物を投与することにより達成される。例えば良性の増殖性障害である神経線維腫症、またはrasがチロシンキナーゼ癌遺伝子の突然変異または過剰発現により活性化された腫瘍は、本発明の化合物により抑制することができる。

【0102】

本発明の化合物は他の治療目的にも使用することができ、例えば:

a) 例えば国際公開第00/01411号明細書に記載されているように、癌を処置するための腫

50

瘍の照射の前、最中または後に本発明の化合物を投与することにより、放射線療法に対する腫瘍の感作：

b) 例えば国際公開第00/01386号明細書に記載されているような慢性関節リウマチ、変形性関節炎、若年性関節炎、通風、多発性関節炎、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎および全身性エリテマトーデスのようなアトロパシー (athropath) の処置；

c) 例えば国際公開第98/55124号明細書に記載されている血管増殖性障害、アテローム硬化症および再狭窄を含む平滑筋の細胞増殖の阻害；

d) 潰瘍性腸炎、クローン病、アレルギー性鼻炎、移植片対宿主病、結膜炎、喘息、ARDS、ベージェット病、移植拒絶、ウチカリア (urticaria)、アレルギー性皮膚炎、円形脱毛症、強皮症、発疹、湿疹、皮膚筋炎、脂漏、糖尿病、全身性エリテマトーデス、川崎病、多発性硬化症、気腫、嚢胞性線維症および慢性気管支炎のような炎症性状態の処置；

e) 子宮内膜症、子宮筋腫、機能不全性不正子宮出血および子宮内膜過形成の処置；

f) 網膜および脈絡網の血管に影響を及ぼす血管症を含む目の脈管形成の処置；

g) 以下の生物機能または障害に関連する疾患を含むヘテロ三量体 G タンパク質の膜固定化から生じる病状の処置；匂い、味、光、知覚、神経伝達、神経変性、内分泌および外分泌腺機能、自己分泌およびパラクリン調節、血圧、胚形成、ウイルス感染、免疫機能、糖尿病、肥満；

h) 例えば D 型肝炎ウイルスのラージ デルタ抗原のようなウイスタンパク質のプレニル化またはプレニル化後の反応を阻害することにより、ウイルスの形態形成を阻害すること；および HIV 感染の処置；

i) 腎多嚢胞症の処置；

j) 一酸化窒素を含む誘導性一酸化窒素誘導またはサイトカインが媒介する障害の抑制、敗血症ショック、アポトーシスの抑制および一酸化窒素の細胞傷害性の抑制；

k) マラリアの処置。

【 0 1 0 3 】

本発明の化合物は K-ras B アイソフォームが発癌性の突然変異の結果として活性化される、良性および悪性の増殖性疾患の処置に有用となり得る。このように本発明は、薬剤として使用するための式 (1) の化合物、ならびに 1 以上の上記状態を処置するための薬剤の製造に、これら式 (1) の化合物の使用を開示する。

【 0 1 0 4 】

上記の状態を処置するために、本発明の化合物は、抗癌剤のような 1 以上の他の薬剤、例えば

白金配位化合物、例えばシスプラチンまたはカルボプラチン、タキサン化合物、例えばパシリタキセルまたはドセタキセル、カンプトテシン化合物、例えばイリノテカンまたはトポテカン、抗腫瘍ピンカ アルカロイド、例えばピンブラスチン、ピンクリスチンまたはピノレルピン、抗腫瘍ヌクレオシド誘導体、例えば 5-フルオロウラシル、ジェムシタピンまたはカペシタピン、ナイトロジェンマスタードまたはニトロソウレアアルキル化剤、例えばシクロホスファミド、クロラムブシル、カルムスチンまたはロムスチン、抗腫瘍アントラサイクリン誘導体、例えばダウノルピシン、ドキシソルピシンまたはイダルピシン；HE R2 抗体、例えばトラスツズマブ (trastuzumab)；および抗腫瘍ポドフィロトキシン誘導体、例えばエトポシドまたはテニポシド；およびエストロゲン受容体アンタゴニストまたは選択的エストロゲン受容体モジュレーター、好ましくはタモキシフェンを含むアンチエストロゲン剤、あるいはトレミフェン、ドロロキシフェン、ファスロデックスおよびラロキシフェン、あるいはエキセメスタン、アナストロゾール、レトラゾールおよびボロゾールを含むアロマターゼインヒビター、と組み合わせで有利に使用することができる。

【 0 1 0 5 】

癌を処置するために、本発明の化合物は上記のような患者に放射線と合わせて投与することができ；そのような処置はファルネシルトランスフェラーゼインヒビターが例えば国際公開第00/01411号明細書に記載されているように放射線増感剤として作用することができるので特に有利となることができ、そのような放射線の治療的効果を強める。

【 0 1 0 6 】

照射とは電離放射線、そして特に直線加速器により、または今日では一般に使用されている放射性核種により発せられる特にガンマ放射線を意味する。放射性核種による腫瘍の照射は、外部的または内部的であることができる。

【 0 1 0 7 】

好ましくはファルネシルトランスフェラーゼインヒビターの投与は、腫瘍の照射前、最高1カ月、特に最高10日または1週間から始める。さらに腫瘍の照射を分画し、そしてファルネシルトランスフェラーゼインヒビターの投与を最初と最後の照射期の間隔に投与することが有利である。

【 0 1 0 8 】

ファルネシルトランスフェラーゼインヒビターの量、照射の用量および照射の中断は、腫瘍の種類、その場所、患者の化学 - または放射線療法に対する反応のような一連のパラメーターに依存し、そして最終的には個々の場合で医師および放射線専門家が決定する。

【 0 1 0 9 】

また本発明は腫瘍を持つ宿主の癌治療法に関し、この方法は、

- 放射線の増感に効果的な量の本発明のファルネシルタンパク質トランスフェラーゼインヒビターを前、最中または後に投与し
 - 該宿主の腫瘍の近位に放射線を投与する、
- 工程を含んで成る。

【 0 1 1 0 】

主題の化合物の有用な薬理学的特性の観点から、それらは投与を目的とした様々な医薬品形態に配合することができる。

【 0 1 1 1 】

本発明の医薬組成物を調製するために、有効成分として塩基または酸付加塩の形態の特定の化合物の効果的な量は、投与に望ましい調製物の形態に依存して様々な広い形態を取ることができるキャリアーである医薬的に許容されるキャリアーとの完全な混合物に合わせられる。これらの医薬組成物は、好ましくは経口で、直腸に、皮下に、または非経口的注入に適する望ましい単位剤形である。例えば経口剤形組成物の調製では、懸濁液、シロップ、エリキシルおよび溶剤のような経口用の液体調製物の場合に、例えば水、グリコール、油、アルコール等の任意の通常の医薬用媒質を；または粉末、ピル、カプセルおよび錠剤の場合には澱粉、糖、カオリン、潤滑剤、結合剤、崩壊剤等の固体キャリアーを使用することができる。

【 0 1 1 2 】

錠剤およびカプセルの投与し易さから、それらは最も有利な経口単位剤形を表し、この場合、固体の医薬キャリアーが明らかに使用される。非経口用の組成物にはキャリアーは通常、滅菌水を少なくとも大部分で含んで成るが、他に例えば溶解性を目的としての材料も含むことができる。注入可能な溶剤は、例えばキャリアーが塩溶液、グルコース溶液または塩およびグルコース溶液の混合物を含んで成るように調製することができる。注入可能な懸濁液も調製することができる。この場合、適当な液体キャリアー、沈殿防止剤等を使用することができる。皮下投与に適する組成物では、キャリアーは場合により浸透強化剤および/または適当な湿潤剤を、場合により任意の性質の適当な添加剤をわずかな比率で組み合わせて含んで成り、この添加剤は皮膚に対して有意な有害効果を引き起こさない。該添加剤は皮膚への投与を容易にし、かつ/または所望の組成物を調製するために役立つことができる。これらの組成物は、種々の方法、例えば経皮的パッチとして、スポット-オン (spot-on) として、軟膏として投与することができる。

【 0 1 1 3 】

前記の医薬組成物を投与の容易さおよび投薬用量の均一性のために、単位剤形に配合することが特に有利である。本明細書および特許請求の範囲で使用される単位剤形は、本明細書では単位投薬用量として適当な物理的に分かれた単位を称し、各単位は必要な医薬キャリアーと一緒に所望する治療効果を生成するように計算された予め定めた量の有効成分を含

10

20

30

40

50

む。そのような単位剤形の例は錠剤（刻み目付き、またはコート錠剤を含む）、カプセル、ピル、粉末小袋、カシエ剤、注入用溶液または懸濁液、茶サジー杯、テーブルスプーン一杯等、およびそれらが多数に分けられたものである。

【0114】

当業者はこれから提示する試験結果から、効果的な量を容易に決定することができる。一般に、効果的な量は0.01mg/kg～100mg/kg体重、そして特に0.05mg/kg～10mg/kg体重である。必要な用量を2、3、4またはそれ以上の副(sub)用量として1日を通して適当な間隔で投与することも適当かもしれない。該副用量は例えば0.5～500mg、特に単位投薬剤形あたり1mg～200mgの有効成分を含む単位投薬剤形として配合することもできる。

【0115】

【実施例】

実験の部

今後“THF”はテトラヒドロフランを意味し、“DIPE”はジイソプロピルエーテルを意味し、“EtOAc”は酢酸エチルを意味し、“DCM”はジクロロメタンを意味し、“DMF”はジメチルホルムアミドを意味し、そして“BuLi”はn-ブチルリチウムを意味し、“BTEAC”はベンジルトリエチルアンモニウム塩を意味する。

【0116】

A. 中間体の調製

実施例 A 1

a) (4-アミノフェニル)(4-クロロフェニル)-メタノン(0.104モル)およびジエチル(エトキシメチレン)マロネート(0.114モル)を攪拌し、そして130 で一晩加熱した。生成物をさらに精製することなく使用してエチル 2-[[[4-(4-クロロベンゾイル)フェニル]アミノ]カルボニル]-3-エトキシ-2-プロペノエート(中間体1)を得た。

b) 中間体1(0.104モル)の混合物(100mlの1-1'-オキシビス-ベンゼン中)を攪拌し、そして300 で8時間加熱した。混合物をジエチルエーテルに溶解し、そして生成物を濾過し、14.6g(39.5%)のエチル 6-(4-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシ-3-キノリンカルボキシレート、融点>300 (中間体2)を得た。

c) 中間体2(0.051モル)(35mlの水酸化ナトリウムおよび100ml水中)の混合物を攪拌し、そして一晩還流した。混合物を冷却し、そして水に注いだ。混合物のpHはHCl 6Nを加えることにより7とし、そして混合物を濾過した。沈殿をジエチルエーテルで洗浄し、DCMに溶解し、そして濾過した。生成物はさらに精製することなく使用して、16gの6-(4-クロロベンゾイル)-4-ヒドロキシ-3-キノリンカルボン酸(中間体3)を得た。

d) 中間体3(0.039モル)、Cu粉末(0.031モル)およびキノリン(0.465モル)を250 で1時間15分間攪拌した。混合物を冷却し、DCMに溶解し、そして水で洗浄した。有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、そして蒸発乾固した。残渣をジエチルエーテルに溶解し、濾過し、そして乾燥させて7.9g(71%)の(4-クロロフェニル)(4-ヒドロキシ-6-キノリニル)メタノン(中間体4)を得た。

e) 中間体4(0.027モル)の混合物(100mlのホスホリルクロライド中)を60 で3時間攪拌した。混合物を蒸発させ、残渣をDCMに溶解し、そしてK₂CO₃10%で塩基性とした。有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、そして蒸発させた。生成物はさらに精製することなく使用して、7.6g(91%)の(4-クロロフェニル)(4-クロロ-6-キノリニル)メタノン(中間体5)を得た。

f) フェノール(0.026モル)および水素化ナトリウム(0.035モル)の混合物(15mlのDMF中)をを室温で1時間攪拌した。中間体5(0.025モル)を数部に分けて室温で加え、次いでDMF(80ml)を滴下し、そして混合物を室温で一晩攪拌した。水を加え、そして混合物を蒸発させた。残渣をDCMに溶解し、そして水で洗浄した。有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、そして蒸発乾固した。生成物さらに精製することなく使用して、(4-クロロフェニル)(5-フェノキシ-6-キノリニル)メタノン(中間体6)を得た。

g) 中間体6(0.025モル)および3-クロロ-ベンゼンカルボペルオキシ酸(0.05モル)の混合物(150mlのDCM中)を、室温で12時間攪拌した。混合物をK₂CO₃10%の溶液で塩基性

10

20

30

40

50

とし、そしてDCMで抽出した。有機層を乾燥させ (MgSO_4)、濾過し、そして蒸発乾固した。生成物さらに精製することなく使用して、(4-クロロフェニル)(4-フェノキシ-6-キノリニル)メタノン、N-オキシド (中間体 7) を得た。

h) 中間体 7 (0.025モル)、4-メチル-ベンゼンスルホニルクロライド (0.0312モル) の混合物 (100mlの K_2CO_3 10%および100mlのDCM中) を、室温で12時間撹拌した。有機層をデカントし、乾燥させ (MgSO_4)、濾過し、そして蒸発乾固した。残渣をジエチルエーテルに溶解し、沈殿を濾過し、そして乾燥させ、5g (53%) の6-(4-クロロベンゾイル)-4-フェノキシ-2(1H)-キノリノン (中間体 8) を得た。

i) テトラヒドロホウ酸ナトリウム (0.0159モル) を、室温で中間体 8 (0.0133モル) の溶液 (50mlのメタノール中) に数部に分けて加え、そして混合物を室温で1時間撹拌した。水を加え、そして混合物を蒸発させた。沈殿を濾過し、水およびジエチルエーテルで洗浄し、そして乾燥させて、4g (80%) の(±)-6-[(4-クロロフェニル)ヒドロキシメチル]-4-フェノキシ-2(1H)-キノリノン (中間体 9) を得た。

実施例 A 2

a) HCl /ジエチルエーテル (0.15モル) を、(4-アミノフェニル)(4-クロロフェニル)-メタノン (0.15モル) の溶液 (250mlのエタノール中) に滴下し、そして混合物を15分間撹拌した。 $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0.255モル)、そして次いで ZnCl_2 (0.015モル) を加え、そして混合物を65 °Cで30分間撹拌した。3-ブテン-2-オン (0.15モル) を加え、そして混合物を80 °Cで一晩撹拌した。混合物を氷に注ぎ、そして NH_4OH で塩基性とした。懸濁液はセライト (celite) を通して濾過し、そして濾液をDCMで抽出した。有機層を乾燥させ (MgSO_4)、濾過し、そして蒸発乾固した。生成物はさらに精製することなく使用して43.1g (100%) (4-クロロフェニル)(4-メチル-6-キノリニル)-メタノン、融点114 °C (中間体 10) を得た。

b) 中間体 10 (0.15モル)、1,2-エタンジオール (0.54モル) およびパラトルエンスルホン酸 (0.18モル) の混合物 (600mlのトルエン中) を撹拌し、そしてDean Stark装置中で一晩還流した。混合物を冷却し、 K_2CO_3 10%で塩基性とし、そしてDCMで抽出した。有機層を乾燥させ (MgSO_4)、濾過し、そして蒸発乾固した。残渣をカラムクロマトグラフィーによりシリカゲル上で精製した (溶出液: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 99.75/0.25/0.2) (35 ~ 70 μm)。純粋な画分を集め、そして蒸発させて35g (73%) の6-[2-(4-クロロフェニル)-1,3-ジオキサラン-2-イル]-4-メチル-キノリン (中間体 11) を得た。

c) BuLi (0.0612モル) を、冷却したN,N,N',N'-テトラメチル-1,2-エタンジアミン (0.0612モル) およびN-(1-メチルエチル)-2-プロパンアミン (0.0612モル) の溶液 (20mlのTHF中) に滴下し、そして混合物を-20 °Cで15分間撹拌した。中間体 11 (0.0408モル) の溶液 (45mlのTHF中) をゆっくりと加え、そして混合物を-20 °Cで1時間撹拌した。1-クロロ-3-(クロロメチル)-ベンゼン (0.049モル) を加え、そして混合物を室温で一晩撹拌した。混合物を水で止め、そして EtOAc で抽出した。有機層を乾燥させ (MgSO_4)、濾過し、そして蒸発乾固した。残渣をカラムクロマトグラフィーによりシリカゲル上で精製した (溶出液: シクロヘキサン/ EtOAc 70/30) (15 ~ 40 μm)。純粋な画分を集めて3.9gの6-[2-(4-クロロフェニル)-1,3-ジオキサラン-2-イル]-4-[2-(3-クロロフェニル)エチル]-キノリン (中間体 12 a) および3.9gの4-[2-(3-クロロフェニル)-1-[(3-クロロフェニル)メチル]エチル]-6-[2-(4-クロロフェニル)-1,3-ジオキサラン-2-イル]-キノリン (中間体 12 b) を得た。

d) 3-クロロベンゼンカルボペルオキシ酸 (0.042モル) を、中間体 12 a (0.021モル) の混合物 (100mlのDCM中) に加えた。混合物を室温で1時間撹拌した。 K_2CO_3 10%を加えた。混合物をDCMで抽出した。有機層を分離し、乾燥させ (MgSO_4)、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。生成物をさらに精製することなく使用して、6-[2-(4-クロロフェニル)-1,3-ジオキサラン-2-イル]-4-[2-(3-クロロフェニル)エチル]-1-オキシド キノリン (中間体 13) を得た。

e) K_2CO_3 10% (150ml)、そして次いで4-メチル-ベンゼンスルホニルクロライド (0.0315モル) を、中間体 13 (0.021モル) の混合物 (150mlのDCM中) に加えた。混合物を室温

10

20

30

40

50

で1時間攪拌した。ジエチルエーテルを加えた。混合物をデカントし、そしてDCMで抽出した。有機層を分離し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。残渣をジエチルエーテルから結晶化した。沈殿を濾過し、そして乾燥させて7g(71%)の6-[2-(4-クロロフェニル)-1,3-ジオキソラン-2-イル]-4-[2-(3-クロロフェニル)エチル]-2(1H)-キノリノン(中間体14)を得た。

f) BTEAC(0.0015モル)、そして次にヨードメタン(0.03モル)を、中間体14(0.015モル)の混合物(50mlの濃水酸化ナトリウムおよび50mlのTHF中)に加えた。混合物を室温で週末攪拌した。水を加え、そして混合物をDCMで抽出した。有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、そして溶媒を蒸発させて、7.5g(>100%)の6-[2-(4-クロロフェニル)-1,3-ジオキソラン-2-イル]-4-[2-(3-クロロフェニル)エチル]-1-メチル-2(1H)-キノリノン(中間体15)を得た。

10

g) 中間体15(0.015モル)の混合物(70mlのHCl 3Nおよび70mlのTHF中)を攪拌し、そして一晚還流した。水を加え、そして混合物をDCMで抽出した。有機層を分離し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。残渣をアセトニトリルから結晶化した。沈殿を濾過し、DIPEで洗浄し、そして乾燥させて、4.5g(69%)の6-(4-クロロベンゾイル)-4-[2-(3-クロロフェニル)エチル]-1-メチル-2(1H)-キノリノン(中間体16)を得た。

実施例 A 3

a) 2-(4-クロロフェニル)-2-(4-ニトロフェニル)-1,3-ジオキソラン(国際公開第97/16443号明細書に記載されている)(0.164モル)の混合物(500mlのメタノール中)を、3バールの圧力下で触媒としてラニーニッケル(50g)を使用して3時間、水素付加した。H₂(3当量)の取り込み後、触媒はセライトを通して濾過し、そして濾液を蒸発乾固した。反応は再度、同じ量を使用して行った。残渣を合わせ、そしてさらに精製することなく使用して、88g(97.3%)の4-[2-(4-クロロフェニル)-1,3-ジオキソラン-2-イル]-ベンゼンアミン(中間体17)を得た。

20

b) 中間体17(0.32モル)および(エトキシメチレン)-1-プロパン二酸、ジエチルエステル(0.352モル)を、Dean-Stark装置を使用して130 で一晚攪拌し、そして次いで室温に冷却した。DCMを加えた。有機溶液を水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、そして溶媒を蒸発乾固した。残渣(160g)をカラムクロマトグラフィーによりシリカゲル上で精製した(溶出液:シクロヘキサン/EtOAc 75/25;15~40μm)。純粋な画分を集め、そして溶媒を蒸発させて、120g(82.7%)の2-[[[4-[2-(4-クロロフェニル)-1,3-ジオキソラン-2-イル]フェニル]アミノ]カルボニル]-3-エトキシ-(2Z)-プロパン酸エチルエステル(中間体18)を得た。

30

c) 中間体18(0.09モル)の混合物(110mlの1,1-オキシビス-ベンゼン中)を、300で20時間攪拌し、そして次に冷却した。DIPEおよび石油エーテルを加えた。沈殿を濾過し、洗浄し、そして乾燥させた。反応を再度、同じ量を使用して行った。残渣を合わせ、そしてカラムクロマトグラフィーによりシリカゲル上で精製した(溶出液:CH₂Cl₂/CH₃OH 96/4;15~40μm)。純粋な画分を集め、そして溶媒を蒸発させて、11.5gの6-[2-(4-クロロフェニル)-1,3-ジオキソラン-2-イル]-4-ヒドロキシ-3-キノリンカルボン酸エチルエステル(中間体19)を得た。

40

d) 中間体19(0.0175モル)の混合物(70mlのホスホリルクロライド中)を60で2時間攪拌し、そして次に冷却した。溶媒を蒸発乾固した。残渣をDCMに溶解した。有機溶液をK₂CO₃ 10%で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。生成物はさらに精製することなく使用して、8.1gの4-クロロ-6-[2-(4-クロロフェニル)-1,3-ジオキソラン-2-イル]-3-キノリンカルボン酸エチルエステル(中間体20)を得た。

e) 水素化ナトリウム(0.0298モル)を、3-クロロ-フェノール(0.0193モル)の溶液(50mlのDMF中)に10で、N₂流下で加えた。混合物を1時間攪拌した。中間体20(0.0175モル)の溶液(50mlのDMF中)を滴下した。混合物を室温で3時間攪拌し、水に注ぎ、そしてEtOAcで抽出した。有機層を分離し、水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。生成物はさらに精製することなく使用して、9.01gの4-(3-クロロ

50

フェノキシ)-6-[2-(4-クロロフェニル)-1,3-ジオキソラン-2-イル]-3-キノリンカルボン酸、エチルエステル(中間体21)を得た。

f) 3-クロロベンゼンカルボペルオキシ酸を、室温で中間体21(0.0175モル)の混合物(100mlのDCM中)に加えた。混合物を室温で一晩攪拌した。K₂CO₃ 10%を加えた。有機層を分離し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、そしてさらに精製することなくそのまま使用して、4-(3-クロロフェノキシ)-6-[2-(4-クロロフェニル)-1,3-ジオキソラン-2-イル]-3-キノリンカルボン酸、エチルエステル、1-オキシド(中間体22)を得た。

g) K₂CO₃ 10%(150ml)を、中間体22(0.0175モル)の溶液(150mlのDCM中)に加えた。次いで4-メチル-ベンゼンスルホニルクロライド(0.0219モル)を加えた。混合物を室温で4時間攪拌した。有機層を分離し、水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。生成物はさらに精製することなく使用して、13gの4-(3-クロロフェノキシ)-6-[2-(4-クロロフェニル)-1,3-ジオキソラン-2-イル]-1,2-ジヒドロ-2-オキシ-3-キノリンカルボン酸、エチルエステル(中間体23)を得た。

h) 中間体23(0.0175モル)の混合物(140mlのHCl 3Nおよび30mlのTHF中)を攪拌し、そして4時間還流し、次いで冷却し、水に注ぎ、そしてEtOAcで抽出した。有機層を分離し、K₂CO₃ 10%で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。残渣(11.4g)をカラムクロマトグラフィーによりシリカゲル上で精製した(溶出液:CH₂Cl₂/CH₃OH 97.5/2.5; 20~45μm)。純粋な画分を集め、そして溶媒を蒸発させて、6.4g(76%)の6-(4-クロロベンゾイル)-4-(3-クロロフェノキシ)-1,2-ジヒドロ-2-オキシ-3-キノリンカルボン酸、エチルエステル(中間体24)を得た。

i) テトラヒドロ硼酸ナトリウム(0.034モル)を、中間体24(0.017モル)の溶液(100mlのメタノール中)に10 で数部に分けて加えた。混合物を1時間攪拌した。水を加え、そして混合物をDCMで抽出した。有機層を分離し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、そして溶媒を蒸発させて、7.5g(91%)の4-(3-クロロフェノキシ)-6-[(4-クロロフェニル)ヒドロキシメチル]-1,2-ジヒドロ-2-オキシ-3-キノリンカルボン酸、エチルエステル(中間体25)を得た。

j) 中間体25(0.0155モル)の混合物(75mlの塩化チオニル中)を攪拌し、そして24時間還流し、そして次いで冷却した。溶媒を蒸発乾固した。生成物はさらに精製することなく使用して、6-[クロロ(4-クロロフェニル)メチル]-4-(3-クロロフェノキシ)-1,2-ジヒドロ-2-オキシ-3-キノリンカルボン酸、エチルエステル(中間体26)を得た。

実施例 A 4

a) 中間体12a(0.0087モル)および中間体12b(0.0087モル)の混合物(80mlのHCl 3Nおよび30mlのメタノール中)を攪拌し、そして一晩還流した。混合物を氷に注ぎ、NH₄OHで塩基性とし、そしてDCMで抽出した。有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、そして蒸発乾固した。残渣をカラムクロマトグラフィーによりシリカゲル上で精製した(溶出液:CH₂Cl₂/EtOAc 96/4; 15~40μm)。純粋な画分を集め、そして蒸発させて、2.4g(34%)の(4-クロロフェニル)[4-[2-(3-クロロフェニル)エチル]-6-キノリニル]-メタノン(中間体27a)および2.8g(44%)の(4-クロロフェニル)[4-[2-(3-クロロフェニル)-1-[(3-クロロフェニル)メチル]エチル]-6-キノリニル]-メタノン(中間体27b)を得た。

b) 3-クロロ-ベンゼンカルボペルオキシ酸(0.0129モル)を、中間体27a(0.0059モル)の溶液(25mlのDCM中)に加え、そして混合物を室温で1時間攪拌した。K₂CO₃ 10%溶液を加え、そして混合物をDCMで抽出した。有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、そして50mlの溶媒容量まで蒸発させ、これをさらに精製せずに使用して、(4-クロロフェニル)[4-[2-(3-クロロフェニル)エチル]-1-オキシド-6-キノリニル]-メタノン(中間体28)を得た(定量的)。

c) 中間体28(0.0337モル)の混合物(100mlの塩化ホスホリル中)を攪拌し、そして30分間還流した。溶媒を蒸発乾固した。残渣を氷およびNH₄OHに溶解した。混合物を3時間攪拌し、そしてDCMで抽出した。有機層を分離し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、そして溶媒を蒸発乾固した。残渣(14.2g)をカラムクロマトグラフィーによりシリカゲル上で精製した(溶出液:シクロヘキサン/EtOAc 90/10; 20~45μm)。純粋な画分を集め、そして

10

20

30

40

50

て溶媒を蒸発させた。残渣をDCMおよび少量のメタノールに溶解した。沈殿を濾過し、そして乾燥させて7.45g (50%) の[2-クロロ-4-[2-(3-クロロフェニル)エチル]-6-キノリニル](4-クロロフェニル)-メタノン、融点180 (中間体29)を得た。

d) BuLi 1.6M (ヘキサン中)を、1-メチル-1H-イミダゾール(0.0098モル)の混合物(15mlのTHF中)に-70 で滴下した。混合物を30分間攪拌した。ClSiEt₃(0.0098モル)を加えた。混合物をゆっくりと10 とし、そして再度-70 に冷却した。BuLi 1.6M(6.1mlのヘキサン中)を滴下した。混合物を1時間攪拌し、素早く-15 とし、そして再度-70 に冷却した。中間体29(0.0082モル)の溶液(40mlのTHF中)を滴下した。混合物を-50 で攪拌し、次いで加水分解し、そしてEtOAcで抽出した。有機層を分離し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、そして溶媒を蒸発乾固した。残渣(5.4g)をカラムクロマトグラフィーによりシリカゲル上で精製した(溶出液:トルエン/2-プロパノール/NH₄OH 87/13/0.5; 15~40 μm)。純粋な画分を集め、そして溶媒を蒸発させて、2.15g(50%)の2-クロロ-(4-クロロフェニル)-4-[2-(3-クロロフェニル)エチル]-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-6-キノリンメタノール(中間体30)を得た。

実施例 A 5

a) BuLi(0.058モル)を、N-(1-メチルエチル)-2-プロパンアミン(0.058モル)およびN,N,N',N'-テトラメチル-1,2-エタンジアミン(0.058モル)の溶液(95mlのTHF中)に-20 で滴下し、そして混合物を-20 で15分間攪拌した。中間体11(0.0387モル)の溶液(13mlのTHF中)を-20 で滴下し、そして混合物を-20 で1時間攪拌した。(クロロメチル)-ベンゼン(0.0464モル)を-20 で加え、そして混合物を室温まで加熱した。混合物を加水分解し、そして蒸発乾固した。残渣をDCMおよびK₂CO₃ 10%に溶解した。有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、そして蒸発乾固した。残渣をカラムクロマトグラフィーによりシリカゲル上で精製した(溶出液:シクロヘキサン/EtOAc 60/40)(35~70 μm)。純粋な画分を集め、そして蒸発させて、9g(56%)の6-[2-(4-クロロフェニル)-1,3-ジオキソラン-2-イル]-4-(2-フェニルエチル)-キノリン(中間体31)を得た。

b) 中間体31(0.0216モル)の混合物(50mlのHCl 3Nおよび50mlのメタノール中)を60 で一晩攪拌した。混合物はNH₄OHを用いて塩基性とし、そしてDCMで抽出した。有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、そして溶媒を蒸発乾固した。生成物をさらに精製せずに使用して、6.5g(80%)の(4-クロロフェニル)[4-(2-フェニルエチル)-6-キノリニル]-メタノン(中間体32)を得た。

c) 中間体32(0.0175モル)および3-クロロ-ベンゼンカルボベルオキソ酸(0.035モル)の混合物(100mlのDCM中)を室温で3時間攪拌した。混合物はK₂CO₃ 10%溶液で塩基性とした。有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、そして蒸発乾固した。生成物をさらに精製せずに使用して6.7g(100%)の(4-クロロフェニル)[1-オキシド-4-(2-フェニルエチル)-6-キノリニル]-メタノン(中間体33)を得た。

d) 中間体33(0.0242モル)の混合物(100mlの塩化ホスホリル中)を攪拌し、そして1時間還流した。溶媒を蒸発乾固した。残渣をDCMに溶解した。混合物を氷水に注ぎ、そしてNH₄OHを用いて塩基性とした。有機層を分離し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、そして溶解を蒸発乾固した。残渣を2-プロパノンから結晶化した。沈殿を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄し、そして乾燥させて4.8g(49%)の(4-クロロフェニル)[2-クロロ-4-(2-フェニルエチル)-6-キノリニル]-メタノン(中間体34)を得た。

e) BuLi 1.6M(8.9mlのヘキサン中)を、1-メチル-1H-イミダゾール(0.0118モル)の混合物(20mlのTHF中)に-70 でN₂流下にて滴下した。混合物を30分間攪拌した。ClSiEt₃(0.0142モル)を加えた。混合物をゆっくりと室温とし、そして再度-70 に冷却した。C(8.9ml)を滴下した。混合物を1時間攪拌し、素早く-20 とし、そして再度-70 に冷却した。中間体34(0.0118モル)の溶液(50mlのTHF中)を滴下した。混合物を-70 で1時間攪拌し、加水分解し、そしてDCMで抽出した。有機層を分離し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、そして溶媒を蒸発乾固した。残渣(8.8g)をカラムクロマトグラフィーによりシリカゲル上で精製した(溶出液:トルエン/2-プロパノール/NH₄OH 85/15/0.5; 20~45 μm)。2つの純粋な画分を集め、そしてそれらの溶媒を蒸発させて、1.7g(35%)の出

発材料の中間体 3 4 および 2.3g (40%) の 2-クロロ-N-(4-クロロフェニル)-N-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-4-(2-フェニルエチル)-6-キノリンメタノール (中間体 3 5) を得た。

実施例 A 6

a) 4-メチルベンゼンスルホネート (0.0364モル)、そして次いでトリメトキシ-メタン (3.636モル) を、5-プロモ-1H-インドール-2,3-ジオン (0.364モル) の混合物 (1200ml のメタノール中) に加えた。混合物を攪拌し、そして3時間還流し、氷水に注ぎ、そして DCM で抽出した。有機層を分離し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、そして溶媒を蒸発乾固した。残渣 (125g) をカラムクロマトグラフィーによりシリカゲル上で精製した (溶出液: CH₂Cl₂/CH₃OH 99/1 そして 98/2; 20 ~ 45 μm)。純粋な画分を集め、そして溶媒を蒸発させた。残渣 (50g, 52%) を DIPE に溶解した。沈殿を濾過し、そして乾燥させて 45g (45%) の 5-プロモ-1,3-ジヒドロ-3,3-ジメトキシ-2H-インドール-2-オン (中間体 3 6) を得た。

10

b) ヘキサン中の BuLi 1.6M (0.127モル) を、中間体 3 6 (0.0577モル) の混合物 (150ml の THF 中) に -70 °C で滴下した。混合物を 1 時間攪拌した。4-クロロ-N-メトキシ-N-メチル-ベンズアミド (0.0634モル) の溶液 (30ml の THF 中) を滴下した。混合物を室温とし、室温で 3 時間攪拌し、加水分解し、そして DCM で抽出した。有機層を分離し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、そして溶媒を蒸発乾固した。残渣を 2-プロパノンおよびジエチルエーテルから結晶化した。沈殿を濾過し、DIPE で洗浄し、そして乾燥させて 8.05g (42%) の 5-(4-クロロベンゾイル)-1,3-ジヒドロ-3,3-ジメトキシ-2H-インドール-2-オン、融点 170 °C (中間体 3 7) を得た。

20

c) 中間体 3 7 (0.151モル) の混合物 (300ml の HCl 3N および 300ml の THF 中) を攪拌し、そして一晩還流し、次いで冷却した。溶媒を一部蒸発させた。沈殿を濾過し、ジエチルエーテルで数回洗浄し、そしてトルエンを用いて真空下で乾燥させて、40g (93%) の 5-(4-クロロベンゾイル)-1H-インドール-2,3-ジオン (中間体 3 8) を得た。

d) 中間体 3 8 (0.119モル) の混合物 (150ml の無水酢酸中) を攪拌し、そして 1 時間還流し、そして冷却した。DIPE を加えた。沈殿を濾過し、DIPE で数回洗浄し、そして乾燥させて、35.5g (91%) の 1-アセチル-5-(4-クロロベンゾイル)-1H-インドール-2,3-ジオン (中間体 3 9) を得た。

e) 中間体 3 9 (0.078モル)、プロパン二酸 (0.094モル) および NaOAc (0.0094モル) の混合物 (140ml の HOAc 中) を攪拌し、そして 48 時間還流し、そして次いで冷却した。水を加えた。沈殿を濾過し、水で数回洗浄し、そしてトルエンを用いて真空下で乾燥させた。反応を 3 回行った。残渣を合わせて、72.9g (95%) の 6-(4-クロロベンゾイル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-4-キノリノンカルボン酸、融点 > 260 °C (中間体 4 0) を得た。

30

f) 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチル-カルボジイミドヒドロクロライド (0.037モル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.037モル) およびトリエチルアミン (0.037モル) を、室温で中間体 4 0 (0.0244モル) および 3-クロロ-ベンゼンアミド (0.037モル) の溶液 (240ml の THF 中) に N₂ 流下で加えた。混合物を室温で 24 時間攪拌し、氷水に注ぎ、そして EtOAc で抽出した。有機層を分離し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。残渣 (11g) をカラムクロマトグラフィーによりシリカゲル上で精製した (溶出液: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 95/5/0.5; 15 ~ 35 μm)。純粋な画分を集め、そして溶媒を蒸発させて 3.2g (30%) を得た。この画分の一部 (0.2g) を CH₂Cl₂/ジエチルエーテルから結晶化した。沈殿を濾過し、そして乾燥させて 0.16g の 6-(4-クロロベンゾイル)-N-(3-クロロフェニル)-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-4-キノリンカルボキサミド水和物 (1:1)、融点 214 °C (中間体 4 1) を得た。

40

g) 中間体 4 1 (0.0059モル)、ヨードメタン (0.0088モル) および BTEAC (0.0003モル) の混合物 (30ml の NaOH 3N および 30ml の THF 中) を、室温で 6 時間攪拌し、水に注ぎ、そして EtOAc で抽出した。有機層を分離し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。残渣 (2.4g) をカラムクロマトグラフィーによりシリカゲル上で精製した (溶出液: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 98.5/1.5/ ~ 95/5/0.2; 15 ~ 40 μm)。純粋な画分を集め、そして

50

溶媒を蒸発させた：0.98g (35%) の残渣を得た。残渣のサンプル (0.75g) をCH₃CN/ジエチルエーテルから結晶化した。沈殿を濾過し、そして乾燥させて、0.585gの6-(4-クロロベンゾイル)-N-(3-クロロフェニル)-1,2-ジヒドロ-N,1-ジメチル-2-オキソ-4-キノリンカルボキサミド、融点184 (中間体42)を得た。

実施例 A 7

a) 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチル-カルボジイミド ヒドロクロライド (0.037モル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(0.037モル) およびトリエチルアミン (0.037モル) の混合物を、室温で中間体40 (0.0244モル) および3-メチル-ベンゼンアミン (0.037モル) の溶液(240mlのTHF中)にN₂流下で加えた。混合物を室温で24時間攪拌し、氷水に注ぎ、そしてEtOAcで抽出した。有機層を分離し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、そして溶媒を蒸発した。残渣 (7.3g、72%) の一部 (0.2g) をCH₂Cl₂/ジエチルエーテルから結晶化した。沈殿を濾過し、そして乾燥させて0.16gの6-(4-クロロベンゾイル)-1,2-ジヒドロ-N-(3-メチルフェニル)-2-オキソ-4-キノリンカルボキサミド、融点230 (中間体43)を得た。

b) 中間体43 (0.017モル)、ヨードメタン (0.034モル) およびBTEAC (0.0008モル) の混合物 (70mlのNaOH 3Nおよび70mlのTHF中) を、室温で5時間攪拌し、そして氷水に注いだ。EtOAcを加えた。混合物をセライト上で濾過した。有機層を分離し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。残渣をCH₂Cl₂/ジエチルエーテルに溶解した。沈殿を濾過し、そして捨てた。濾液を蒸発させ、そして残渣 (4.1g) をカラムクロマトグラフィーによりシリカゲル上で精製した (溶出液: CH₂Cl₂/CH₃OH 98.5/1.5; 15~40 μm)。純粋な画分を集め、そして溶媒を蒸発させた: 残渣の2.18gをカラムクロマトグラフィーによりシリカゲル上でさらに精製した (溶出液: トルエン/CH₃OH 95/5; 15~40 μm)。純粋な画分を集め、そして溶媒を蒸発させた: 1.9g (25%) の6-(4-クロロベンゾイル)-1,2-ジヒドロ-N,1-ジメチル-N-(3-メチルフェニル)-2-オキソ-4-キノリンカルボキサミド、融点91 を得た (中間体44)。

B. 最終化合物の調製

実施例 B 1

中間体9 (0.0106モル)、1,1'-カルボニルジイミダゾール (0.0318モル) およびNaH (0.0001モル) の混合物 (60mlのTHF中) を室温で30分間攪拌した。混合物を水に注ぎ、そしてEtOAcで抽出した。有機層を乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、そして蒸発乾固した。残渣をカラムクロマトグラフィーによりシリカゲル上で精製した (溶出液: トルエン/2-プロパノール/NH₄OH 90/10/0.1) (15~40 μm)。純粋な画分を集め、そして蒸発させた。残渣 (2.1g) を2-プロパノン/DIPEから結晶化して、1.2g (46%) の(±)-6-[(4-クロロフェニル)-1H-イミダゾール-1-イルメチル]-4-フェノキシ-2(1H)-キノリノン、融点233.3 を得た。

実施例 B 2

1-メチル-1H-イミダゾール (0.0206モル) の混合物 (35mlのTHF中) をN₂下で-70 に冷却した。BuLi 1.6M (12.9ml) を滴下した。混合物を-70 で30分間攪拌した。クロロトリエチル-シラン (0.0206モル) を加えた。混合物を10 に温め、そして次いで-70 に冷却した。BuLi 1.6M (12.9ml) を滴下した。混合物を-70 で1時間攪拌し、ついで-15 とし、-70 に冷却し、そしてN₂流下で中間体16 (0.00825モル) の溶液 (18mlのTHF) に注いだ。混合物を30分間、-70 で攪拌し、次いで加水分解し、EtOAcで抽出し、そしてデカントした。有機層を乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。残渣 (9g) をカラムクロマトグラフィーによりシリカゲル上で精製した (溶出液: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 98/2/0.1; 15~40 μm)。純粋な画分を集め、そしてそれらの溶媒を蒸発させた。残渣は2-プロパノン/CH₃CN/DIPEから結晶化した。沈殿を濾過し、そして乾燥させて1.9gの4-[2-(3-クロロフェニル)エチル]-6-[(4-クロロフェニル)ヒドロキシ(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-1-メチル-2(1H)-キノリノン、融点190 を得た。

実施例 B 3

a) 塩化チオニル (30ml) を氷浴上で冷却し、そして次いで冷却した4-[2-(3-クロロフ

エニル)エチル]-6-[(4-クロロフェニル)ヒドロキシ(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-1-メチル-2(1H)-キノリノン(実施例B2を参照)(0.0025モル)に注いだ。混合物を40で2時間攪拌した。溶媒を蒸発乾固した。生成物はさらに精製することなく使用して、6-[クロロ(4-クロロフェニル)(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-4-[2-(3-クロロフェニル)エチル]-1-メチル-2(1H)-キノリノンヒドロクロライドを得た。

b) NH₃/2-プロパノール飽和(80ml)を、10で6-[クロロ(4-クロロフェニル)(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-4-[2-(3-クロロフェニル)エチル]-1-メチル-2(1H)-キノリノン(実施例B3aを参照)(0.017モル)の混合物(80mlのTHF中)に滴下した。混合物を室温で3時間攪拌し、加水分解し、そしてDCMで抽出した。有機層を分離し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、そして溶媒を蒸発乾固した。残渣(14g)をカラムクロマトグラフィによりシリカゲル上で精製した(溶出液:シクロヘキササン/2-プロパノール/NH₄OH 64/35/1そして48/50/2; 15~35 μm)。所望の画分を集め、そして溶媒を蒸発させて7.2gの残渣を得、これをCH₃CNから結晶化した。沈殿を濾過し、そして乾燥させた。残渣(5.3g)はカラムクロマトグラフィにより精製した(溶出液:CH₃OH/(NH₄OAc 1%、H₂O中) 80/20)。純粋な画分を集め、そして溶媒を蒸発させた。残渣(3.8g)をCH₃CNから結晶化した。沈殿を濾過し、そして乾燥させて3.2g(36%)の6-[アミノ(4-クロロフェニル)(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-4-[2-(3-クロロフェニル)エチル]-1-メチル-2(1H)-キノリノン、融点165を得た。

10

実施例 B 4

中間体26(0.0155モル)、2-フェニル-1H-イミダゾール(0.0233モル)およびK₂CO₃(0.0465モル)の混合物(200mlのアセトニトリル中)を攪拌し、そして6時間還流し、そして次いで冷却した。溶媒を蒸発乾固した。残渣をDCMに溶解した。有機層を分離し、水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。残渣(10.7g)をカラムクロマトグラフィによりシリカゲル上で精製した(溶出液:CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 96/4/0.5; 15~40 μm)。2つの純粋な画分(F1およびF2)を集め、そしてそれらの溶媒を蒸発させて、1.35gのF1(14%)4-(3-クロロフェノキシ)-6-[(4-クロロフェニル)(2-フェニル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-3-キノリノンカルボン酸、エチルエステルおよび0.8gのF2(8%)を得た。F2を2-プロパノンおよびジエチルエーテルから結晶化した。沈殿を濾過し、そして乾燥させて、0.65g(7%)の4-(3-クロロフェノキシ)-6-[(4-クロロフェニル)(2-フェニル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-3-キノリノンカルボン酸エチルエステル、融点189を得た。

20

30

実施例 B 5

4-(3-クロロフェノキシ)-6-[(4-クロロフェニル)(2-フェニル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-3-キノリノンカルボン酸、エチルエステル(実施例B4を参照)(0.00221モル)の溶液(12mlのTHF中)を、5でN₂流下でLiAlH₄(0.00443モル)の混合物(10mlのTHF中)に滴下した。混合物を5で1時間攪拌し、室温とし、室温で2時間攪拌し、そして次いで冷却した。EtOAcを滴下した。混合物をゆっくり加水分解し、セライトで濾過し、そしてEtOAcで洗浄した。濾液をEtOAcで抽出した。有機層を分離し、水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。残渣(1.25g)をカラムクロマトグラフィによりシリカゲル上で精製した(溶出液:CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 97/3/0.1; 15~40 μm)。純粋な画分を集め、そして溶媒を蒸発させた。残渣を2-プロパノンおよびジエチルエーテルから結晶化した。沈殿を濾過し、そして乾燥させて、0.72g(57%)の4-(3-クロロフェノキシ)-6-[(4-クロロフェニル)(2-フェニル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]-3-(ヒドロキシメチル)-2(1H)-キノリノン、融点246を得た。

40

実施例 B 6

アジ化ナトリウム(0.0123モル)を中間体30(0.0041モル)の混合物(50mlのDMF中)に加えた。混合物を140で5時間攪拌し、そして水に注いだ。沈殿を濾過し、そしてDCMに溶解した。有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、そして溶媒を蒸発乾固した。残渣(2.2g)をカラムクロマトグラフィによりシリカゲル上で精製した(溶出液:トルエン/2-プロパノール/NH₄OH 90/10/0.6; 15~40 μm)。純粋な画分を集め、そして溶媒を蒸発さ

50

せた。残渣を2-プロパノンおよびCH₃CNから結晶化した。沈殿を濾過し、そして乾燥させて1g(46%)の-(4-クロロフェニル)-5-[2-(3-クロロフェニル)エチル]--(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-テトラゾロ[1,5-a]キノリン-7-メタノール、融点242を得た。

実施例 B 7

a) -(4-クロロフェニル)-5-[2-(3-クロロフェニル)エチル]--(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-テトラゾロ[1,5-a]キノリン-7-メタノール(実施例 B 6を参照)(0.00302モル)の混合物(15mlの塩化チオニル中)を室温で4時間攪拌した。溶媒を蒸発乾固した。生成物はさらに精製することなく使用して、7-[クロロ(4-クロロフェニル)(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-5-[2-(3-クロロフェニル)エチル]-テトラゾロ[1,5-a]キノリン ヒドロクロライド(1:1)を得た。

b) 2-プロパノール/NH₃飽和(10ml)を0 で7-[クロロ(4-クロロフェニル)(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-5-[2-(3-クロロフェニル)エチル]-テトラゾロ[1,5-a]キノリン ヒドロクロライド(1:1)(実施例 B 7 aを参照)(0.00302モル)の混合物(20mlのTHF中)に滴下した。混合物を0 で30分間攪拌し、加水分解し、そしてDCMで抽出した。有機層を分離し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、そして溶媒を蒸発乾固した。残渣(1.65g)をカラムクロマトグラフィーによりシリカゲル上で精製した(溶出液:トルエン/2-プロパノール/NH₄OH 90/10/0.2;15~40μm)。純粋な画分を集め、そして溶媒を蒸発させた。残渣をCH₃CNに溶解し、そしてエタン二酸塩(1:2)に転換した。沈殿を濾過し、そして乾燥させて、0.18g(8.2%)の-(4-クロロフェニル)-5-[2-(3-クロロフェニル)エチル]--(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-テトラゾロ[1,5-a]キノリン-7-メタンアミン、融点160を得た。

実施例 B 8

中間体 3 5 (0.0047モル)およびアジ化ナトリウム(0.0141モル)の混合物(25mlのDMF中)を140 で3時間攪拌し、そして氷水に注いだ。沈殿を濾過し、水で洗浄し、そしてDCMに溶解した。有機層を分離し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、そして溶媒を蒸発乾固した。残渣を2-プロパノンおよびDIPEから結晶化した。沈殿を濾過し、そして乾燥させて、2g(86%)の-(4-クロロフェニル)--(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-5-(2-フェニルエチル)-テトラゾロ[1,5-a]キノリン-7-メタノール、融点247を得た。

実施例 B 9

濃硫酸(0.8ml)を、-(4-クロロフェニル)-5-[2-(3-クロロフェニル)エチル]--(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-テトラゾロ[1,5-a]キノリン-7-メタノール(実施例 B 6を参照)(0.0019モル)の混合物(10mlのアセトニトリル中)に加えた。混合物を80 で3時間攪拌し、次いでK₂CO₃ 10%に注ぎ、そしてDCMで抽出した。有機層を分離し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、そして溶媒を蒸発乾固した。残渣をジエチルエーテルから結晶化した。沈殿を濾過し、そして乾燥させて、0.51g(47%)のN-[(4-クロロフェニル)[5-[2-(3-クロロフェニル)エチル]テトラゾロ[1,5-a]キノリン-7-イル](1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-アセトアミド、融点200を得た。

実施例 1 0 B

濃硫酸(0.5ml)を、-(4-クロロフェニル)--(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-5-(2-フェニルエチル)-テトラゾロ[1,5-a]キノリン-7-メタノール(実施例 B 8を参照)(0.00202モル)の混合物(10mlのアセトニトリル中)に加えた。混合物を攪拌し、そして2時間還流し、氷および濃NH₄OH溶液に注ぎ、そしてEtOAcで抽出した。混合物を30分間攪拌した。有機層を分離し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、そして溶媒を蒸発乾固した。残渣をジエチルエーテルから結晶化した。沈殿を濾過し、そして乾燥させて、0.45g(42%)のN-[(4-クロロフェニル)(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)[5-(2-フェニルエチル)テトラゾロ[1,5-a]キノリン-7-イル]メチル]-アセトアミド、融点170を得た。

実施例 B 1 1

BuLi 1.6M(1.6ml, 0.0025モル)を、-70 で1-メチル-1H-イミダゾール(0.0025モル)の溶液(5mlのTHF中)にN₂流下にて滴下した。混合物を10分間攪拌した。ClSiEt₃(0.00

26モル)を加えた。混合物を10分間攪拌した。BuLi 1.6M (1.4ml、0.0022モル)を加えた。混合物を15分間攪拌した。中間体42 (0.00143モル)の溶液(15mlのTHF中)を加えた。混合物を-70 で1時間30分間攪拌し、NH₄Cl 10%に注ぎ、そしてEtOAcで抽出した。有機層を分離し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。残渣(1.15g)をカラムクロマトグラフィーによりシリカゲル上で精製した(溶出液:CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 94/6/0.1; 15~40 μm)。純粋な画分を集め、そして溶媒を蒸発させた。残渣(0.3g)を2-プロパノンから結晶化した。沈殿を濾過し、そして乾燥させて、0.21g (27%)のN-(3-クロロフェニル)-6-[(4-クロロフェニル)ヒドロキシ(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-1,2-ジヒドロ-N,1-ジメチル-2-オキソ-4-キノリノンカルボキサミド、融点218を得た。

10

実施例 B 1 2

BuLi (4.4ml、0.0071モル)を、-70 で1-メチル-1H-イミダゾール(0.0071モル)の溶液(15mlのTHF中)にN₂流下にて滴下した。混合物を10分間攪拌した。クロロトリエチルシラン(0.0073モル)を加えた。混合物を10分間攪拌した。BuLi (3.9ml、0.0063モル)を加えた。混合物を10分間攪拌した。中間体44 (0.004モル)の溶液(20mlのTHF)を加えた。混合物を-70 で1時間30分間攪拌し、NH₄Cl 10%に注ぎ、そしてEtOAcで抽出した。有機層を分離し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。残渣(3.8g)をカラムクロマトグラフィーによりシリカゲル上で精製した(溶出液:CH₂Cl₂/CH₃OH/H₄OH 94/6/0.5; 15~40 μm)。純粋な画分を集め、そして溶媒を蒸発させて1.1gの残渣を得、これを石油エーテルから結晶化した。沈殿を濾過し、そして乾燥させて、0.92g (43%)の6-[(4-クロロフェニル)ヒドロキシ(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-1,2-ジヒドロ-N,1-ジメチル-N-(3-メチルフェニル)-2-オキソ-4-キノリノンカルボキサミド、融点185を得た。

20

実施例 B 1 3

2,2,2-トリクロロエチル-カルボクロライドの酸エステル(0.0072モル)を、室温で実施例B3で得られた6-[アミノ(4-クロロフェニル)(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-4-[2-(3-クロロフェニル)エチル]-1-メチル-2(1H)-キノリノン(0.0014モル)の混合物(10mlのDMF中)に加えた。混合物を1時間攪拌し、氷水に注ぎ、K₂CO₃で塩基性とし、そしてEtOAcで抽出した。有機層を分離し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。残渣をCH₃CN/DIPEから結晶化した。沈殿を濾過し、そして乾燥させて0.54g (65%)のN'-[(Z)-(4-クロロフェニル)[4-[2-(3-クロロフェニル)エチル]-1,2-ジヒドロ-1-メチル-2-オキソ-6-キノリニル](1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-N,N-ジメチル-メタンイミドアミド(E)、融点198を得た。

30

実施例 B 1 4

BuLi (0.0105モル)を、-70 で3-プロモ-ピリジン(0.0105モル)の混合物(15mlのジエチルエーテル中)にN₂流下にて滴下した。混合物を-70 で15分間攪拌した。中間体16 (0.0053モル)の溶液(25mlのTHF中)を-70 で加えた。そして混合物を-70 で30分間攪拌し、氷水に注ぎ、EtOAcで抽出した。有機層を分離し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。残渣をカラムクロマトグラフィーによりシリカゲル上で精製した(溶出液:CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 99/1/0.1; 15~40 μm)。純粋な画分を集め、そして溶媒を蒸発させて1.5g (55%)の4-[2-(3-クロロフェニル)エチル]-6-[(4-クロロフェニル)ヒドロキシ-3-ピリジニルメチル]-1-メチル-2(1H)-キノリノン、融点115を得た。

40

実施例 B 1 5

a) 実施例B14で得た4-[2-(3-クロロフェニル)エチル]-6-[(4-クロロフェニル)ヒドロキシ-3-ピリジニルメチル]-1-メチル-2(1H)-キノリノン(0.0026モル)の混合物(15mlのSOCl₂中)を、室温で3時間攪拌した。溶媒を蒸発乾固した。残渣をDCMに溶解した。溶媒を蒸発させ、1.5gの6-[クロロ(4-クロロフェニル)-3-ピリジニルメチル]-4-[2-(3-クロロフェニル)エチル]-1-メチル-2(1H)-キノリノンヒドロクロライド(1:1)を得た。この生成物を直接、次の反応段階で直接使用した。

b) NH₃/iPrOH (20ml)を、6-[クロロ(4-クロロフェニル)-3-ピリジニルメチル]-4-[2-(3

50

-クロロフェニル)エチル]-1-メチル-2(1H)-キノリノン(0.0026モル)の混合物(15mlのTHF中)に、10 で滴下した。混合物を室温とし、2時間攪拌し、氷水に注ぎ、そしてEtOAcで抽出した。有機層を分離し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。残渣(1.5g)をカラムクロマトグラフィーによりシリカゲル上で精製した(溶出液:CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 96/4/0.2; 15~40 μm)。純粋な画分を集め、そして溶媒を蒸発させて、0.65g(48%)の6-[アミノ(4-クロロフェニル)-3-ピリジニルメチル]-4-[2-(3-クロロフェニル)エチル]-1-メチル-2(1H)-キノリノン、融点90 を得た。

実施例 B 1 6

2,2,2-トリクロロエチル-カルボクロライドの酸エステル(0.00724モル)を、実施例 B 3 で得られた6-[アミノ(4-クロロフェニル)(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-4-[2-(3-クロロフェニル)エチル]-1-メチル-2(1H)-キノリノン(R121550)(0.00145モル)の溶液(10mlのDMF中)に加えた。混合物を80 で2時間攪拌し、そして氷水に注いだ。AcOEtを加え、そして混合物を炭酸カリウムで塩基性とした。有機層を分離し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。残渣(1.6g)をカラムクロマトグラフィーによりシリカゲル上で精製した(溶出液:CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 96/4/0.2; 15~40 μm)。純粋な画分を集め、そして溶媒を蒸発させて、0.32gの残渣を得、これをさらにカラムクロマトグラフィーによりシリカゲル上で精製した(溶出液:トルエン/2-プロパノール 90/10; クロマシル(kromasyl) 5 μm)。0.139g(14%)の[(4-クロロフェニル)[4-[2-(3-クロロフェニル)エチル]-1,2-ジヒドロ-1-メチル-2-オキソ-6-キノリニル](1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]カルバミン酸、2,2,2-トリクロロエチル エステル、MS(MH⁺)m/e:691,693,695,697,699を得た。

実施例 B 1 7

濃H₂SO₄(3滴)を、実施例 B 6 で得られた -(4-クロロフェニル)-5-[2-(3-クロロフェニル)エチル]- -(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-テトラゾロ[1,5-a]キノリン-7-メタノール(0.0013モル)の混合物(7mlの1,2-エタンジオール中)に加えた。混合物を125 で18時間攪拌し、次いで氷/K₂CO₃ 10%に注ぎ、そしてDCMで抽出した。有機層を分離し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、そして溶媒を蒸発乾固した。残渣(0.88g)をカラムクロマトグラフィーによりシリカゲル上で精製した(溶出液:トルエン/iPrOH/NH₄OH 85/15/1; 15~40 μm)。純粋な画分を集め、そして溶媒を蒸発させた。残渣(0.4g、54%)をC H₃CNから結晶化した。沈殿を濾過し、そして乾燥させて、0.32g(43%)の2-[4-クロロフェニル][5-[2-(3-クロロフェニル)エチル]テトラゾロ[1,5-a]-キナゾリン-7-イル](1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メトキシ]-エタノール、融点229 を得た。

実施例 B 1 8

H₂SO₄(3滴)を、実施例 B 6 で得られた -(4-クロロフェニル)-5-[2-(3-クロロフェニル)エチル]- -(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-テトラゾロ[1,5-a]キノリン-7-メタノール(0.0013モル)の混合物(7mlの1,2-メトキシ-エタノール中)に加えた。混合物を125 で48時間攪拌し、氷/K₂CO₃ 10%に注ぎ、そしてDCMで抽出した。有機層を分離し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、そして溶媒を蒸発乾固した。残渣をカラムクロマトグラフィーによりシリカゲル上で精製した(溶出液:CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 97.5/2.5/0.1; 15~40 μm)。純粋な画分を集め、そして溶媒を蒸発させた。残渣(0.12g、16%)を2-プロパノン/DIPEに溶解してエタン二酸塩に転換した。沈殿を濾過して0.1g(11%)の5-[2-(3-クロロフェニル)エチル]-7-[(4-クロロフェニル)(2-メトキシエトキシ)(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-テトラゾロ[1,5-a]キノリン エタン二酸塩(1:1)水和物(1:1)、融点156 を得た。

実施例 B 1 9

ヘキサン中のBuLi 1.6M(0.014モル)を、-70 で2,4-ジヒドロ-4-メチル-3H-1,2,4-トリアゾール-3-チオン(0.0074モル)の混合物(40mlのTHF中)にN₂流下にて滴下した。混合物を-70 で30分間攪拌し、次いで0 とし、30分間攪拌し、そして再度-70 に冷却した。中間体 1 6(0.0038モル)を滴下した。混合物を30分間攪拌し、次いで0 とし、室温で週末攪拌し、水に注ぎ、そしてEtOAcで抽出した。有機層を分離し、乾燥させ(MgSO₄

10

20

30

40

50

)、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。残渣をカラムクロマトグラフィーによりシリカゲル上で精製した(溶出液: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 95/5/0.2; 15~40 μm)。純粋な画分を集め、そして溶媒を蒸発させて0.22g (10%) の4-[2-(3-クロロフェニル)エチル]-6-[(4-クロロフェニル)ヒドロキシ(5-メルカプト-4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル]-1-メチル-2(1H)-キノリノン、MS(MH⁺)m/e: 551, 553, 555を得た。

実施例 B 2 0

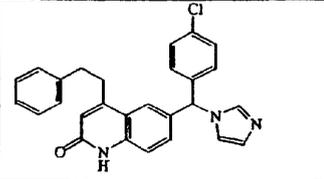
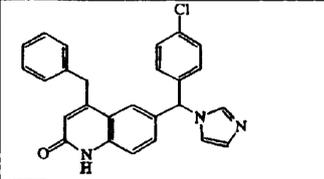
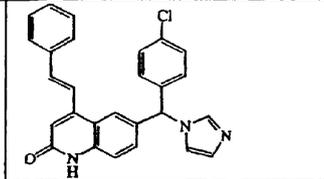
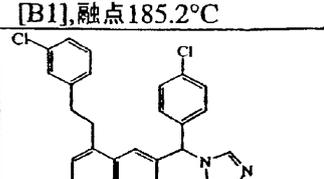
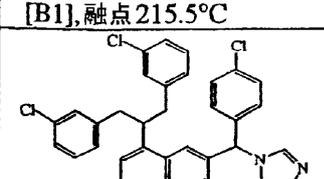
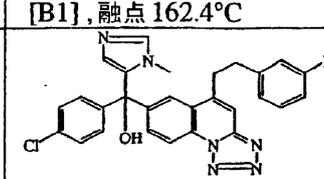
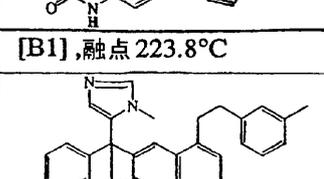
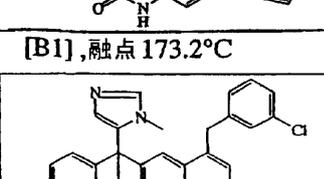
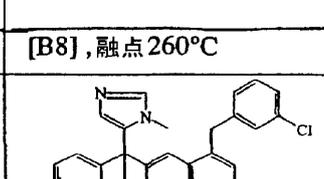
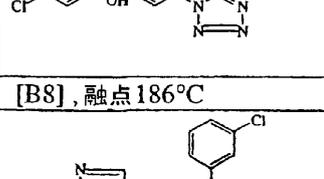
亜硝酸ナトリウム (0.0007モル) を0 で、硝酸 (0.0007モル) の混合物(1ml の水中)に加えた。実施例 B 1 9 で得られた4-[2-(3-クロロフェニル)エチル]-6-[(4-クロロフェニル)ヒドロキシ(5-メルカプト-4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル]-1-メチル-2(1H)-キノリノン (0.0007モル) の溶液 (3mlのTHF中) を滴下した (大変な発熱反応)。混合物を室温で30分間攪拌し、氷水に注ぎ、そしてDCMで抽出した。有機層を分離し、 K_2CO_3 10%で洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、濾過し、そして溶媒を蒸発させた。残渣をカラムクロマトグラフィーによりクロマシル上で精製した(溶出液: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 96/4/0.4; 5 μm)。純粋な画分を集め、そして溶媒を蒸発させた。残渣 (0.25g) を H_3CN から結晶化した。沈殿を濾過し、そして乾燥させて0.12g (32%) の4-[2-(3-クロロフェニル)エチル]-6-[(4-クロロフェニル)ヒドロキシ(4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル]-1-メチル-2(1H)-キノリノン、融点200 を得た。

【 0 1 1 7 】

以下の化合物は上記実施例の1つに準じて調製した(それらが調製された実施例に準じる番号は、四角括弧中に示す)。

【 0 1 1 8 】

【 表 1 】

| | | |
|---|---|--|
|  |  |  |
| [B1], 融点185.2°C | [B1], 融点215.5°C | [B1], 融点162.4°C |
|  |  |  |
| [B1], 融点223.8°C | [B1], 融点173.2°C | [B8], 融点260°C |
|  |  |  |
| [B8], 融点186°C | [B8], 融点175°C | [B9], 融点230°C |
|  | | |
| [B8], mp.230°C | | |

【 0 1 1 9 】

C. 薬理学的実施例。

10

20

30

40

50

実施例 C . 1 : 「ファルネシルタンパク質トランスフェラーゼの阻害に関するインビトロアッセイ」 :

ファルネシルトランスフェラーゼの阻害に関するインビトロアッセイは、本質的に国際公開第98/40383号明細書、第33~34頁に記載されているように行った。

実施例 C . 2 : 「Ras-形質転換細胞の表現型逆転アッセイ」

Ras-形質転換細胞の表現型逆転アッセイは、本質的に国際公開第98/40383号明細書、第34~36頁に記載されているように行った。

実施例 C . 3 : 「ファルネシルタンパク質トランスフェラーゼインヒビター第2腫瘍モデル」

ファルネシルタンパク質トランスフェラーゼインヒビター第2腫瘍モデルは、国際公開第98/40383号明細書、第37頁に記載されているように使用した。

D . 組成物実施例 : フィルム - コート錠剤

錠剤芯の調製

100gの式(1)の化合物、570gのラクトースおよび200gの澱粉の混合物をよく混合し、そしてその後5gのドデシル硫酸ナトリウムおよび10gのポリビニル-ピロリドン溶液(約200mlの水中)で湿潤化する。湿潤粉末混合物をふるいにかき、乾燥し、そして再度ふるいにかける。次いで100gの微晶質セルロースおよび15gの水素化植物油を加える。全体をよく混合し、そして錠剤に圧縮し、10,000個の錠剤を与え、各々が10mgの式(1)の化合物を含んで成る。

コーティング

10gのメチルセルロース溶液(75mlの変性エタノール中)に、5gのエチルセルロース溶液(150mlのジクロロメタン中)を加える。次いで75mlのジクロロメタンおよび2.5mlの1,2,3-プロパントリオールを加える。10gのポリエチレングリコールを融解し、そして75mlのジクロロメタンに溶解する。後者の溶液を前者に加え、そして2.5gのオクタデカン酸マグネシウム、5gのポリビニルピロリドンおよび30mlの濃色の懸濁液を加え、そして全体を均一化する。錠剤の芯をこのようにして得られた混合物でコーティング装置中にて覆う。

10

20

フロントページの続き

| (51)Int.Cl. | | | F I | | |
|-------------|-------|-----------|---------|-------|-------|
| A 6 1 P | 1/04 | (2006.01) | A 6 1 P | 1/04 | |
| A 6 1 P | 3/04 | (2006.01) | A 6 1 P | 3/04 | |
| A 6 1 P | 3/10 | (2006.01) | A 6 1 P | 3/10 | |
| A 6 1 P | 9/00 | (2006.01) | A 6 1 P | 9/00 | |
| A 6 1 P | 9/10 | (2006.01) | A 6 1 P | 9/10 | |
| A 6 1 P | 11/00 | (2006.01) | A 6 1 P | 11/00 | |
| A 6 1 P | 11/02 | (2006.01) | A 6 1 P | 11/02 | |
| A 6 1 P | 11/06 | (2006.01) | A 6 1 P | 11/06 | |
| A 6 1 P | 13/12 | (2006.01) | A 6 1 P | 13/12 | |
| A 6 1 P | 15/00 | (2006.01) | A 6 1 P | 15/00 | |
| A 6 1 P | 17/00 | (2006.01) | A 6 1 P | 17/00 | |
| A 6 1 P | 17/04 | (2006.01) | A 6 1 P | 17/04 | |
| A 6 1 P | 17/06 | (2006.01) | A 6 1 P | 17/06 | |
| A 6 1 P | 17/14 | (2006.01) | A 6 1 P | 17/14 | |
| A 6 1 P | 19/00 | (2006.01) | A 6 1 P | 19/00 | |
| A 6 1 P | 19/02 | (2006.01) | A 6 1 P | 19/02 | |
| A 6 1 P | 19/06 | (2006.01) | A 6 1 P | 19/06 | |
| A 6 1 P | 25/00 | (2006.01) | A 6 1 P | 25/00 | |
| A 6 1 P | 27/02 | (2006.01) | A 6 1 P | 27/02 | |
| A 6 1 P | 29/00 | (2006.01) | A 6 1 P | 29/00 | 1 0 1 |
| A 6 1 P | 31/04 | (2006.01) | A 6 1 P | 31/04 | 1 7 1 |
| A 6 1 P | 31/12 | (2006.01) | A 6 1 P | 31/12 | |
| A 6 1 P | 31/18 | (2006.01) | A 6 1 P | 31/12 | 1 7 1 |
| A 6 1 P | 33/06 | (2006.01) | A 6 1 P | 31/18 | |
| A 6 1 P | 35/00 | (2006.01) | A 6 1 P | 33/06 | |
| A 6 1 P | 35/02 | (2006.01) | A 6 1 P | 35/00 | |
| A 6 1 P | 37/00 | (2006.01) | A 6 1 P | 35/02 | |
| A 6 1 P | 37/06 | (2006.01) | A 6 1 P | 37/00 | |
| A 6 1 P | 37/08 | (2006.01) | A 6 1 P | 37/06 | |
| A 6 1 P | 43/00 | (2006.01) | A 6 1 P | 37/08 | |
| | | | A 6 1 P | 43/00 | 1 0 5 |
| | | | A 6 1 P | 43/00 | 1 1 1 |

(72)発明者 ブネ, マルク・ガストン
 フランス・エフ - 9 2 7 8 7 イシ - レ - ムーリヌオセーデクス 9 ・ ティーエスエイ 9 1 0 0 3 ・ リ
 ユカミーユデスムーラン 1 ・ ジャンセン - シラグ・エス・エイ

審査官 中西 聡

(56)参考文献 特表平 1 1 - 5 1 4 6 3 5 (J P , A)
 特表平 1 0 - 5 1 1 4 0 5 (J P , A)
 特表 2 0 0 0 - 5 0 2 3 5 6 (J P , A)
 特表平 1 0 - 5 1 1 6 5 4 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)
 C07D 401/00-421/14
 C07D 487/00-491/22

A61K 31/33-31/80

A61P 1/00-43/00

REGISTRY (STN)

CAplus (STN)

MARPAT (STN)