

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2006年12月28日 (28.12.2006)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2006/137421 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 45/00 (2006.01) A61P 25/16 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01) A61P 27/02 (2006.01)
A61P 1/02 (2006.01) A61P 27/04 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01) A61P 27/06 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01) A61P 27/12 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01) A61P 27/14 (2006.01)
A61P 11/02 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01) A61P 37/08 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01) C07D 239/84 (2006.01)
A61P 17/10 (2006.01) C07D 403/12 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01) C07D 405/12 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01) C07D 413/14 (2006.01)

(21) 国際出願番号:

PCT/JP2006/312378

(22) 国際出願日:

2006年6月21日 (21.06.2006)

(25) 国際出願の言語:

日本語

(26) 国際公開の言語:

日本語

(30) 優先権データ:

特願2005-180220 2005年6月21日 (21.06.2005) JP

(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 協和▲醸
▼酔工業株式会社 (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1008185 東京都千代田区大手町一丁目 6 番 1 号 Tokyo (JP).

(54) Title: AGENT FOR TOPICAL ADMINISTRATION

(54) 発明の名称: 局所投与剤

(57) Abstract: An agent for topical administration comprising a compound having a P38MAPK (Mitogen-Activated Protein Kinase) inhibitory effect or a pharmacologically salt thereof as an active ingredient, wherein, when the agent is administered topically, the concentration of the compound or salt at the topically administered site is 350 times or more higher than that in the blood plasma. In the agent for topical administration, the compound having the P38MAPK inhibitory effect may be, for example, a phenol derivative or a fused heterocyclic compound having a phenol structure in the fused ring system.

(57) 要約: 局所投与された場合のp38MAPK (Mitogen-Activated Protein Kinase) 阻害作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩の該局所における濃度が、その血漿中濃度に対して350倍以上となる該P38MAPK阻害作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する該局所投与剤を提供する。また該P38MAPK阻害作用を有する化合物が、例えばフェノール誘導体またはフェノール構造を縮環系に内包する縮環性複素環化合物である局所投与剤を提供する。

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 池村 俊秀 (IKE-MURA, Toshihide). 大島 悅男 (OHSHIMA, Etsuo). 堀越 香里 (HORIKOSHI, Kaori). 大塚 聰子 (OHTSUKA, Satoko). 森 聖寿 (MORI, Kiyotoshi). 日下 浩子 (KUSAKA, Hiroko).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ヨーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイドノート」を参照。

WO 2006/137421 A1

明細書

局所投与剤

技術分野

[0001] 本発明は、p38MAPK(Mitogen-Activated Protein Kinase)阻害作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する局所投与剤に関する。

背景技術

[0002] P38MAPK阻害作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するP38MAPK阻害剤(以下、P38MAPK阻害剤という)は、炎症性疾患、自己免疫疾患、癌等の治療に有用であることが知られており、例えば以下の報告がなされている。

(i) P38MAPK阻害剤は、ラットにおいてアジュバントで誘発される関節炎を抑制する[アルツライティス・アンド・リウマチズム(Arthritis & Rheumatism)、第43巻、175-183頁(2000年);バイオオーガニック・アンド・メディシナル・ケミストリー・レターズ(Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters)、第8巻、2689-2694頁(1998年)]。また、P38MAPK阻害剤は、ラットでの連鎖球菌細胞壁により誘発される関節炎を抑制する[バイオオーガニック・アンド・メディシナル・ケミストリー・レターズ(Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters)、第11巻、693-656頁(2001年)]。

(ii) P38MAPK阻害剤はリウマチ患者の症状を軽減する[アナルズ・オブ・ザ・リウマティック・ディジージズ(Annals of the Rheumatic Diseases)、第61巻(suppl. 1)、A10018頁(2001年)]。

[0003] (iii) P38MAPK阻害剤は、マウスとモルモットにおいて抗原で誘発された好酸球浸潤を抑制する[ジャーナル・オブ・ファーマコロジー・アンド・エクスペリメンタル・セラピューティックス(Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics)、第293巻、281-288頁(2000年)]。

(iv) P38MAPK阻害剤はリポポリサッカリドで誘発される肺での炎症性サイトカインの産生と肺への好中球の浸潤を抑制する[アメリカン・ジャーナル・オブ・フィジオロジー

ーラング・セルラー・アンド・モレキュラー・フィジオロジー(American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology)、第279巻、L895-902頁(2000年)]。

[0004] (v) P38MAPK阻害剤は、ヒトでリポポリサッカリドにより誘発される末梢血液中の好中球数の増加やインターロイキン6等のサイトカイン濃度の上昇を抑制する[ジャーナル・オブ・イムノロジー(Journal of Immunology)、第168巻、4070-4077頁(2002年)]。

(vi) P38MAPK阻害剤はブレオマイシンで誘発される肺の線維化を抑制する[アメリカン・ジャーナル・オブ・フィジオロジー-ラング・セルラー・アンド・モレキュラー・フィジオロジー(American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology)、第279巻、L895-902頁(2000年)]。

[0005] また、P38MAPK阻害剤の副作用の懸念としては、以下の報告がなされている。

(i) P38MAPK阻害剤はCyP450を阻害し、肝臓への毒性を発現する[バイオオーガニック・アンド・メディシナル・ケミストリー・レターズ(Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters)、第8巻、3111-3116頁(1998年)]。

(ii) P38MAPK阻害剤は実験動物では長期間の投与により中枢性の毒性を発現する[バイオセンチュリー(BioCentury)、第12巻、45号、3-4頁(2004年)]。

(iii) P38MAPK α を欠損するマウスはエリスロポエチンを産生できずに貧血になる[セル(Cell)、第102巻、221-231頁(2000年)]。

[0006] 以上のことから、P38MAPK阻害剤において、全身暴露による副作用と標的疾患部位における薬理効果を分離することが望ましいと認識されている[ランセット(Lancet)、第364巻、985-986頁(2004年)]。

キナーゼ阻害剤において、阻害型式がアロステリック型式であることで作用の増強及び持続性を持つものが以下の通り報告されている[ネーチャー・ストラクチャル・バイオロジー(Nature Structural Biology)、第9巻、268-272頁(2002年);バイオオーガニック・アンド・メディシナル・ケミストリー・レターズ(Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters)、第14巻、5389-5394頁(2004年);ネーチャー・ストラクチャル・モレキュラー・バイオロジー(Nature Structural Molecular Biology)、第11巻、1192-1197頁(2004年)]。

[0007] 一方、P38MAPK阻害作用を有するキナゾリン誘導体が知られている(特許文献1及

び2参照)。

特許文献1:米国特許出願公開第2004/0209904号明細書

特許文献2:国際公開第04/092144号パンフレット

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0008] 本発明の目的は、P38MAPK阻害作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有し、かつ全身暴露による副作用と標的疾患部位における薬理効果が分離された局所投与剤を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0009] 本発明は、以下の(1)～(66)に関する。

(1) 局所投与された場合のp38MAPK (Mitogen-Activated Protein Kinase) 阻害作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩の該局所における濃度が、その血漿中濃度に対して350倍以上となる該p38MAPK阻害作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する該局所投与剤。

(2) 局所投与された場合のP38MAPK阻害作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩の該局所における濃度が、その血漿中濃度に対して500倍以上となる該P38MAPK阻害作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する該局所投与剤。

[0010] (3) 局所投与された場合のP38MAPK阻害作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩の該局所における濃度が、その血漿中濃度に対して1000倍以上となる該P38MAPK阻害作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する該局所投与剤。

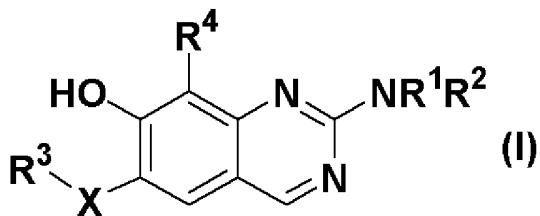
(4) 局所投与された場合のP38MAPK阻害作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩の該局所における濃度が、その血漿中濃度に対して2000倍以上となる該P38MAPK阻害作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する該局所投与剤。

[0011] (5) P38MAPK阻害作用を有する化合物が、フェノール誘導体またはフェノール構造を縮環系に内包する縮環性複素環化合物である前記(1)～(4)のいずれかに記載の

局所投与剤。

(6) P38MAPK阻害作用を有する化合物が、式(I)

[0012] [化1]



[0013] [式中、R¹及びR²は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基またはCO NR^{5a}R^{5b} (式中、R^{5a}及びR^{5b}は同一または異なって、水素原子または置換もしくは非置換の低級アルキルを表す)を表し、

[0014] Xは結合、酸素原子、硫黄原子、CR^{6a}R^{6b} (式中、R^{6a}及びR^{6b}は同一または異なって、水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、置換もしくは非置換の低級アルキルまたは置換もしくは非置換の低級アルコキシを表すか、またはR^{6a}及びR^{6b}が一緒になって酸素原子を表す)またはNR⁷ (式中、R⁷は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキルまたは置換もしくは非置換の低級アルカノイルを表す)を表し、

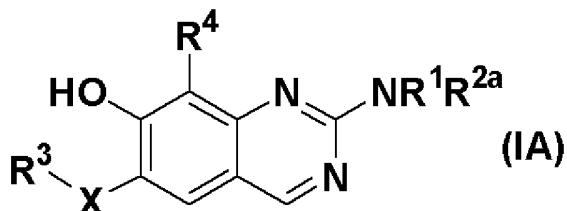
Xが結合またはCR^{6a}R^{6b} (式中、R^{6a}及びR^{6b}はそれぞれ前記と同義である)である場合、R³は置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基またはNR^{8a}R^{8b} (式中、R^{8a}及びR^{8b}は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表すか、またはR^{8a}及びR^{8b}が隣接する窒素原子と一緒にになって置換もしくは非置換の複素環基を形成する)を表し、

[0015] Xが酸素原子、硫黄原子またはNR⁷ (式中、R⁷は前記と同義である)である場合、R³は

置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表し、R⁴は水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、CONR^{9a}R^{9b}(式中、R^{9a}及びR^{9b}はそれぞれ前記R^{8a}及びR^{8b}と同義である)またはCOR¹⁰(式中、R¹⁰は水素原子、ヒドロキシ、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す)を表す]で表される2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩である前記(1)～(4)のいずれかに記載の局所投与剤。

- [0016] (7)R¹が水素原子であり、R²が置換もしくは非置換の低級アルキルである前記(6)記載の局所投与剤。
 - (8)Xが結合である前記(6)または(7)記載の局所投与剤。
 - (9)XがC=Oである前記(6)または(7)記載の局所投与剤。
 - (10)R³が置換もしくは非置換のアリールである前記(6)～(9)のいずれかに記載の局所投与剤。
 - (11)R⁴が水素原子である前記(6)～(10)のいずれかに記載の局所投与剤。
 - (12)R⁴がハロゲンまたは置換もしくは非置換のアリールである前記(6)～(10)のいずれかに記載の局所投与剤。
 - (13)P38MAPK阻害作用を有する化合物が、式(IA)

- [0017] [化2]



- [0018] {式中、X、R¹、R³及びR⁴はそれぞれ前記と同義であり、R^{2a}は置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換の芳香族複素環基またはCR¹¹R¹²R¹³[式中、R¹¹は水素原子または置換もしく

は非置換の低級アルキルを表し、

R^{12} 及び R^{13} は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、 OR^{14} (式中、 R^{14} は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す)、 $S(O)_{p}R^{14a}$ (式中、 R^{14a} は前記 R^{14} と同義であり、 p は0~2の整数を表す)、 COR^{14b} (式中、 R^{14b} は前記 R^{14} と同義である)、 CO_2R^{14c} (式中、 R^{14c} は前記 R^{14} と同義である)、 $CONR^{15a}R^{15b}$ (式中、 R^{15a} 及び R^{15b} はそれぞれ前記 R^{8a} 及び R^{8b} と同義である)または $S(O)_2NR^{15c}R^{15d}$ (式中、 R^{15c} 及び R^{15d} はそれぞれ前記 R^{8a} 及び R^{8b} と同義である)を表すか、または R^{12} 及び R^{13} が隣接する炭素原子と一緒にになって置換もしくは非置換のシクロアルキルまたは置換もしくは非置換の脂環式複素環基を形成する。ただし、 R^{11} が水素原子である場合、 R^{12} 及び R^{13} は同時に水素原子にはならない]を表す}で表される2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩である前記(1)~(4)のいずれかに記載の局所投与剤。

[0019] (14) R^1 が水素原子である前記(13)記載の局所投与剤。

(15) R^{2a} が $CR^{11a}R^{12a}R^{13a}$ (式中、 R^{11a} は水素原子または置換もしくは非置換の低級アルキルを表し、

R^{12a} 及び R^{13a} は同一または異なって、水素原子または置換もしくは非置換の低級アルキルを表すか、または R^{12a} 及び R^{13a} が隣接する炭素原子と一緒にになって置換もしくは非置換のシクロアルキルまたは置換もしくは非置換の脂環式複素環基を形成する。ただし、 R^{11a} が水素原子である場合、 R^{12a} 及び R^{13a} は同時に水素原子にはならない)である前記(13)または(14)記載の局所投与剤。

[0020] (16) Xが結合である前記(13)~(15)のいずれかに記載の局所投与剤。

(17) Xが $CR^{6a}R^{6b}$ (式中、 R^{6a} 及び R^{6b} はそれぞれ前記と同義である)であり、 R^3 が置換もしくは非置換のアリールである前記(13)~(15)のいずれかに記載の局所投与剤。

(18) R^{6a} 及び R^{6b} が一緒にになって酸素原子を表す前記(17)記載の局所投与剤。

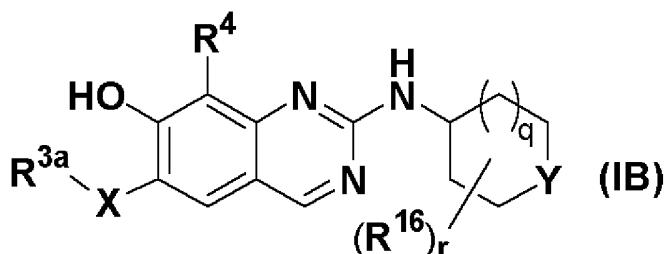
(19) R^4 が水素原子である前記(13)~(18)のいずれかに記載の局所投与剤。

(20) R^4 がハロゲンまたは置換もしくは非置換のアリールである前記(13)~(18)のい

ずれかに記載の局所投与剤。

(21) P38MAPK阻害作用を有する化合物が、式(1B)

[0021] [化3]



[0022] <式中、R⁴及びXはそれぞれ前記と同義であり、

qは0または1を表し、

rは0～4の整数を表し、

Yは酸素原子、C=O、NR¹⁷(式中、R¹⁷は水素原子、スルフィノ、カルボキシ、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニルまたは置換もしくは非置換の低級アルキルスルホニルを表す)またはCHR¹⁸{式中、R¹⁸は水素原子、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、スルフィノ、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、モノもしくはジ(置換もしくは非置換の低級アルキル)アミノ、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルキルスルホニル、NR¹⁹COR²⁰[式中、R¹⁹は水素原子または置換もしくは非置換の低級アルキルを表し、R²⁰はアミノ、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシまたはモノもしくはジ(置換もしくは非置換の低級アルキル)アミノを表す]またはNR^{19a}S(O)₂R^{20a}(式中、R^{19a}及びR^{20a}はそれぞれ前記R¹⁹及びR²⁰と同義である)を表し}を表し、

[0023] R^{3a}は置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表し、

R¹⁶はアミノ、ヒドロキシ、スルフィノ、カルボキシ、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、モノもしくはジ(置換もしくは非置換の低級アルキル)アミノ、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級ア

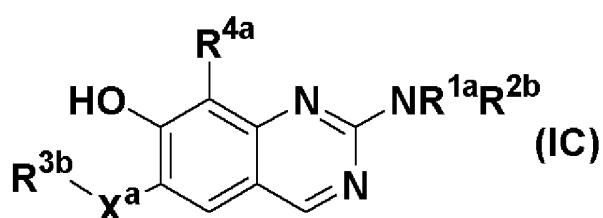
ルコキシカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルキルスルホニル、NR^{21a}COR^{22a}(式中、R^{21a}及びR^{22a}はそれぞれ前記R¹⁹及びR²⁰と同義である)またはNR^{21b}S(O)₂R^{22b}(式中、R^{21b}及びR^{22b}はそれぞれ前記R¹⁹及びR²⁰と同義である)を表す。ただし、rが2~4の整数である場合は、それぞれのR¹⁶は同一でも異なっていてもよい)で表される2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩である前記(1)~(4)のいずれかに記載の局所投与剤。

[0024] (22)Xが結合である前記(21)記載の局所投与剤。

(23)R⁴が水素原子である前記(21)または(22)記載の局所投与剤。

(24)式(IC)

[0025] [化4]



[0026] (式中、R^{1a}及びR^{2b}は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルまたは置換もしくは非置換のシクロアルケニルを表し、

R^{3b}は置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表し、

R^{4a}は水素原子またはハロゲンを表し、

Xªは酸素原子または硫黄原子を表す)で表される2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(25)R^{1a}及びR^{2b}が同一または異なって水素原子または置換もしくは非置換の低級アルキルである前記(24)記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

[0027] (26)R^{1a}が水素原子であり、R^{2b}が置換もしくは非置換の低級アルキルである前記(24)記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(27)R^{1a}が水素原子であり、R^{2b}が2-プロピルである前記(24)記載の2-アミノキナゾリン

誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(28) R^{3b}が置換もしくは非置換のアリールである前記(24)～(27)のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

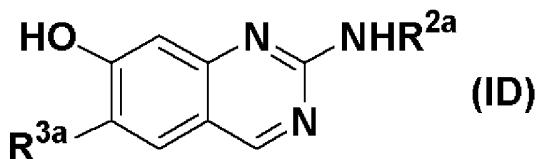
(29) R^{3b}がフェニルである前記(24)～(27)のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(30) R^{4a}が水素原子である前記(24)～(29)のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(31) X^aが酸素原子である前記(24)～(30)のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(32) 式(ID)

[0028] [化5]



[0029] (式中、R^{2a}及びR^{3a}はそれぞれ前記と同義である)で表される2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

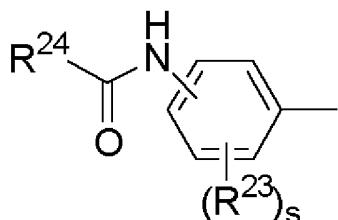
(33) R^{2a}がCR^{11a}R^{12a}R^{13a}(式中、R^{11a}、R^{12a}及びR^{13a}はそれぞれ前記と同義である)である前記(32)記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(34) R^{3a}が置換もしくは非置換のアリールである前記(32)または(33)記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(35) R^{3a}が置換もしくは非置換のフェニルである前記(32)または(33)記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(36) R^{3a}が

[0030] [化6]



[0031] [式中、sは0～4の整数を表し、

R^{23} は水素原子、ハロゲンまたは低級アルキルを表し、

R^{24} は低級アルキル、シクロアルキル、低級アルコキシ、アリール、置換基Aから選ばれる1つ～置換可能な数の置換基で置換されたアリール、芳香族複素環基または置換基Aから選ばれる1つ～置換可能な数の置換基で置換された芳香族複素環基を表す。ただし、sが2～4の整数である場合は、それぞれの R^{23} は同一でも異なっていてよい；

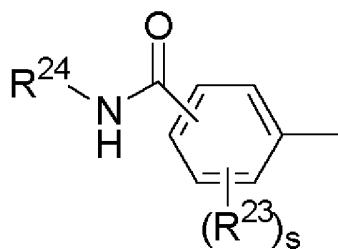
置換基A：ハロゲン、低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、シクロアルキル、アリール、1つ～置換可能な数のハロゲン及び／もしくは1つ～置換可能な数の低級アルキルで置換されたアリール、 $-NR^{25a}R^{25b}$ （式中、 R^{25a} 及び R^{25b} は同一または異なって水素原子、低級アルキルまたはシクロアルキルを表すか、または R^{25a} 及び R^{25b} が隣接する窒素原子と一緒にになって脂環式複素環基または1つ～置換可能な数の低級アルキルで置換された脂環式複素環基を形成する）]である前記(32)または(33)記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

[0032] (37) R^{24} が $-NR^{25a}R^{25b}$ （式中、 R^{25a} 及び R^{25b} はそれぞれ前記と同義である）で置換されたフェニルまたは $-NR^{25a}R^{25b}$ （式中、 R^{25a} 及び R^{25b} はそれぞれ前記と同義である）で置換されたピリジルである前記(36)記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(38) R^{24} が1つ～置換可能な数のハロゲン及び／もしくは1つ～置換可能な数の低級アルキルで置換されたフェニルで置換されたフェニル、または1つ～置換可能な数のハロゲン及び／もしくは1つ～置換可能な数の低級アルキルで置換されたフェニルで置換されたピリジルである前記(36)記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(39) R^{3a} が

[0033] [化7]

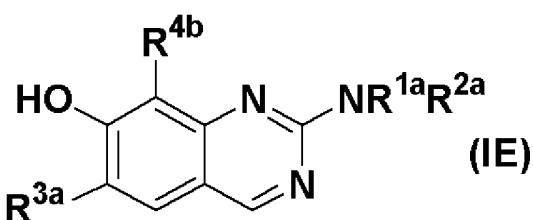


[0034] (式中、s、R²³及びR²⁴はそれぞれ前記と同義である)である前記(32)または(33)記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(40)sが1であり、R²³が低級アルキルであり、R²⁴がシクロアルキルである前記(39)記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(41)式(IE)

[0035] [化8]



[0036] (式中、R^{1a}、R^{2a}及びR^{3a}はそれぞれ前記と同義であり、

R^{4b}は置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表す)で表される2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(42)R^{1a}が水素原子であり、R^{2a}がCR^{11a}R^{12a}R^{13a} (式中、R^{11a}、R^{12a}及びR^{13a}はそれぞれ前記と同義である)である前記(41)記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

[0037] (43)R^{3a}が置換もしくは非置換のアリールである前記(41)または(42)記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(44)R^{3a}が置換もしくは非置換のフェニルである前記(41)または(42)記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(45)R^{4b}が置換もしくは非置換のアリールである前記(41)～(44)のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(46)R^{4b}が置換もしくは非置換のフェニルである前記(41)～(44)のいずれかに記載

の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(47) R^{4b}が置換もしくは非置換の芳香族複素環基である前記(41)～(44)のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(48) R^{4b}が置換もしくは非置換のピリジルである前記(41)～(44)のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

[0038] (49) p38MAPK (Mitogen-Activated Protein Kinase) 阻害作用を有する化合物が、前記(24)～(48)のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩である前記(1)～(4)のいずれかに記載の局所投与剤。

(50) p38MAPK (Mitogen-Activated Protein Kinase) 阻害作用がアロステリック阻害に基づく作用であることを特徴とする、前記(1)～(23)及び(49)のいずれかに記載の局所投与剤。

(51) 局所投与された場合のp38MAPK (Mitogen-Activated Protein Kinase) 阻害作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩の該局所における濃度が、その血漿中濃度に対して350倍以上となる該p38MAPK阻害作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩の有効量を投与する工程を含む、該局所投与による疾患の治療方法。

(52) 局所投与された場合のP38MAPK阻害作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩の該局所における濃度が、その血漿中濃度に対して500倍以上となる該P38MAPK阻害作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩の有効量を投与する工程を含む、該局所投与による疾患の治療方法。

[0039] (53) 局所投与された場合のP38MAPK阻害作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩の該局所における濃度が、その血漿中濃度に対して1000倍以上となる該P38MAPK阻害作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩の有効量を投与する工程を含む、該局所投与による疾患の治療方法。

(54) 局所投与された場合のP38MAPK阻害作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩の該局所における濃度が、その血漿中濃度に対して2000倍以上となる該P38MAPK阻害作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩の有効量を投与する工程を含む、該局所投与による疾患の治療方法。

(55) P38MAPK阻害作用を有する化合物が、フェノール誘導体またはフェノール構造を縮環系に内包する縮環性複素環化合物である前記(51)～(54)のいずれかに記載の治療方法。

[0040] (56) P38MAPK阻害作用を有する化合物が、前記(6)～(23)のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩である前記(51)～(54)のいずれかに記載の治療方法。

(57) P38MAPK阻害作用を有する化合物が、前記(24)～(48)のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩である前記(51)～(54)のいずれかに記載の治療方法。

(58) p38MAPK (Mitogen-Activated Protein Kinase) 阻害作用がアロステリック阻害に基づく作用であることを特徴とする、前記(51)～(57)記載の治療方法。

(59) 局所投与剤の製造のための、局所投与された場合のp38MAPK (Mitogen-Activated Protein Kinase) 阻害作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩の該局所における濃度が、その血漿中濃度に対して350倍以上となる該p38MAPK阻害作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩の使用。

[0041] (60) 局所投与剤の製造のための、局所投与された場合のP38MAPK阻害作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩の該局所における濃度が、その血漿中濃度に対して500倍以上となる該P38MAPK阻害作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩の使用。

(61) 局所投与剤の製造のための、局所投与された場合のP38MAPK阻害作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩の該局所における濃度が、その血漿中濃度に対して1000倍以上となる該P38MAPK阻害作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩の使用。

(62) 局所投与剤の製造のための、局所投与された場合のP38MAPK阻害作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩の該局所における濃度が、その血漿中濃度に対して2000倍以上となる該P38MAPK阻害作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩の使用。

[0042] (63) P38MAPK阻害作用を有する化合物が、フェノール誘導体またはフェノール構造

を縮環系に内包する縮環性複素環化合物である前記(59)～(62)のいずれかに記載の使用。

(64) P38MAPK阻害作用を有する化合物が、前記(6)～(23)のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩である前記(59)～(62)のいずれかに記載の使用。

(65) P38MAPK阻害作用を有する化合物が、前記(24)～(48)のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩である前記(59)～(62)のいずれかに記載の使用。

(66) p38MAPK (Mitogen-Activated Protein Kinase) 阻害作用がアロステリック阻害に基づく作用であることを特徴とする、前記(59)～(65)記載の使用。

発明の効果

[0043] 本発明により、p38MAPK (Mitogen-Activated Protein Kinase) 阻害作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する局所投与剤等が提供される。

発明を実施するための最良の形態

[0044] 本明細書において、局所とは、患部を意味し、具体的には、例えば眼球及びその周辺組織、呼吸器(より具体的には、鼻腔、副鼻腔、口腔、咽頭、扁桃、気管、気管支、肺胞等)、消化器、皮膚、脊髄等が挙げられる。また、疾患組織、例えば、良性及び悪性の腫瘍組織、ポリープ、膿瘍、のう胞等が含まれる。それらに付随する近傍の血管系も含まれる。

[0045] 本発明の局所投与剤により例えば呼吸器疾患の治療が可能であり、該呼吸器疾患の例としては、例えば気管支平滑筋の収縮を伴う呼吸器疾患、気道血管系収縮を伴う呼吸器疾患、炎症を伴う呼吸器疾患、粘液分泌を伴う呼吸器疾患、気道壁の可逆的または不可逆的な組織的変性を伴う呼吸器疾患、気道血管系の可逆的または不可逆的な組織的変性を伴う呼吸器疾患、肺胞の可逆的または不可逆的な変性を伴う呼吸器疾患、鼻腔の可逆的または不可逆的な組織的変性を伴う呼吸器疾患、副鼻腔の可逆的または不可逆的な組織的変性を伴う呼吸器疾患等が挙げられ、より具体的には、気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、肺気腫、慢性気管支炎、肺纖

維症、肺高血圧症、好酸球性肺炎、アレルギー性鼻炎、好酸球性副鼻腔炎、鼻ポリープ症、慢性または急性副鼻腔炎、咽頭炎、扁桃炎、肺癌等が挙げられる。

- [0046] また、本発明の局所投与剤により例えば皮膚疾患の治療が可能であり、該皮膚疾患の例としては、例えば炎症を伴う皮膚疾患、皮膚組織の可逆的または不可逆的な組織的変性を伴う皮膚疾患、皮膚血管系の可逆的または不可逆的な組織的変性を伴う皮膚疾患等が挙げられ、より具体的には、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎、尋麻疹、にきび、乾癬、湿疹、掌蹠膿疱症、強皮症、類てんぽうそう、悪性黒色腫等が挙げられる。
- [0047] また、本発明の局所投与剤により例えば眼疾患の治療が可能であり、該眼疾患の例としては、例えば炎症を伴う眼疾患、眼球及びその周辺組織の可逆的または不可逆的な組織的変性を伴う眼疾患、眼球周辺血管系の可逆的または不可逆的な組織的変性を伴う眼疾患等が挙げられ、より具体的には、アレルギー性結膜炎、ブドウ膜炎、白内障、緑内障、網膜剥離、黄斑変性症、ドライアイ等が挙げられる。
- [0048] また、本発明の局所投与剤により例えば消化器疾患の治療が可能であり、該消化器疾患の例としては、例えば炎症を伴う消化器疾患、粘液分泌を伴う消化器疾患、消化器の可逆的または不可逆的な組織的変性を伴う消化器疾患、消化器周辺血管系の可逆的または不可逆的な組織的変性を伴う消化器疾患等が挙げられ、より具体的には、炎症性大腸炎、クローン病、口内炎、過敏性大腸炎、大腸癌、直腸癌、結腸癌等が挙げられる。
- [0049] さらに、本発明の局所投与剤により、例えば中枢神経系疾患の治療が可能であり、該中枢神経系疾患の例としては、例えば炎症を伴う中枢神経系疾患、神経の可逆的または不可逆的な組織的変性を伴う中枢神経系疾患、神経周辺血管系の可逆的または不可逆的な組織的変性を伴う中枢神経系疾患等が挙げられ、より具体的には、アルツハイマー病、パーキンソン氏病、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、神経因性疼痛等が挙げられる。
- [0050] 本発明の局所投与剤の投与方法としては、例えば局所注入、局所吸入、局所塗付等が挙げられる。

本発明の局所投与剤の有効成分として用いられる物質は、後述の試験例1に記載

の方法により、BALB/c系マウスにP38MAPK阻害作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩(1w/v%、20 μL)を局所投与し、局所及び血漿中の各AUC(それぞれ局所及び血漿中濃度－時間曲線下面積)を測定した場合、その局所AUC(局所濃度)が血漿中AUC(血漿中濃度)に対して350倍以上となるP38MAPK阻害作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩であればいざれでもよく、好ましくは500倍以上、より好ましくは1000倍以上、さらに好ましくは2000倍以上の濃度となる該P38MAPK阻害作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩が挙げられる。

[0051] 本発明の局所投与剤の有効成分として用いられる物質のより具体的な例として、以下の性質を有する物質が挙げられるが、本発明の局所投与剤の有効成分として用いられる物質はこれらに限定されるものではない。なお、ここではP38MAPK阻害作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩を総称して物質とする。

局所投与された物質の投与部位からの吸収が極めて緩やかであり、かつ循環血に移行した後、速やかに肝代謝を受けて不活性化され、一方消化管に遺漏した物質が腸管から吸収された後、肝臓で同様に速やかに代謝不活性化されるもの。

[0052] 局所投与された物質の結晶が非常にゆっくりと溶解し、さらに投与部位からの吸収が極めて緩やかであり、一方消化管に遺漏した物質が腸管から吸収されず、そのまま糞中に排泄されるもの。

局所投与された物質の投与部位からの吸収が極めて緩やかであり、かつ循環血に移行した後、速やかに抱合体を形成し排泄されるもの。

[0053] 局所投与された物質の投与部位からの吸収が極めて緩やかであり、かつ循環血に移行した後、速やかに血中酵素で代謝不活性化されるもの。

以下、式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)及び(IE)で表される化合物を、それぞれ化合物(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)及び(IE)という。他の式番号で表される化合物についても同様である。

[0054] 化合物(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)及び(IE)の各基の定義において、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル、モノもしくはジ低級アルキルアミノ及び低級アルキルスルホニルの低級アルキル部分としては、例えば直鎖ま

たは分枝状の炭素数1～10のアルキル、より具体的にはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル等が挙げられる。ジ低級アルキルアミノの2つの低級アルキル部分は、同一でも異なっていてもよい。

- [0055] ヒドロキシ低級アルキルのアルキレン部分は前記低級アルキルから水素原子を1つ除いたものと同義である。

低級アルケニルとしては、例えば直鎖または分枝状の炭素数2～10のアルケニル、より具体的にはビニル、アリル、1-プロペニル、メタクリル、クロチル、1-ブテニル、3-ブテニル、2-ペンテニル、4-ペンテニル、2-ヘキセニル、5-ヘキセニル、2-ヘプテニル、2-オクテニル、2-ノネニル、2-デセニル等が挙げられる。

- [0056] 低級アルキニルとしては、例えば直鎖または分枝状の炭素数2～10のアルキニル、より具体的にはエチニル、2-プロピニル、2-ブチニル、2-ペンチニル、2-ヘキシニル、2-ヘプチニル、2-オクチニル、2-ノニニル、2-デシニル等が挙げられる。

シクロアルキルとしては、例えば炭素数3～8のシクロアルキル、より具体的にはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等が挙げられる。

- [0057] シクロアルケニルとしては、例えば炭素数3～8のシクロアルケニル、より具体的にはシクロプロペニル、シクロブテンニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニル等が挙げられる。

低級アルカノイルとしては、例えば直鎖または分枝状の炭素数1～8のアルカノイル、より具体的にはホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、インバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル等が挙げられる。

- [0058] シクロアルキルカルボニルにおけるシクロアルキル部分は、前記シクロアルキルと同義である。

アリールとしては、例えば炭素数6～14のアリール、より具体的にはフェニル、ナフトル、アントリル等が挙げられる。

アラルキルとしては、例えば炭素数7～15のアラルキル、より具体的にはベンジル、

フェネチル、ベンズヒドリル、ナフチルメチル等が挙げられる。

[0059] 芳香族複素環基としては、例えば窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む5員または6員の単環性芳香族複素環基、3～8員の環が縮合した二環または三環性で窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む縮環性芳香族複素環基等が挙げられ、より具体的にはピリジル(該ピリジルの窒素原子が酸化されてできる基も本発明に包含される)、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、キノリル、イソキノリル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、シンノリニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チエニル、フリル、チアゾリル、オキサゾリル、インドリル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ブリニル等が挙げられる。

[0060] 複素環基としては、例えば前記芳香族複素環基、脂環式複素環基等が挙げられる。

脂環式複素環基としては、例えば窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む5員または6員の単環性脂環式複素環基、3～8員の環が縮合した二環または三環性で窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む縮環性脂環式複素環基等が挙げられ、より具体的にはピロリジニル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ホモピペリジル、ホモピペラジニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロベンゾフラニル等が挙げられる。

[0061] 隣接する窒素原子と一緒にになって形成される複素環基としては、例えば少なくとも1個の窒素原子を含む5員または6員の単環性複素環基(該単環性複素環基は、他の窒素原子、酸素原子または硫黄原子を含んでいてもよい)、3～8員の環が縮合した二環または三環性で少なくとも1個の窒素原子を含む縮環性複素環基(該縮環性複素環基は、他の窒素原子、酸素原子または硫黄原子を含んでいてもよい)等が挙げられ、より具体的にはピロリジニル、ピペリジノ、ピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、ホモピペリジノ、ホモピペラジニル、テトラヒドロピリジル、テトラヒドロキノリル、テト

ラヒドロインキノリル等が挙げられる。

[0062] 隣接する炭素原子と一緒にになって形成されるシクロアルキルは、前記シクロアルキルと同義である。

隣接する炭素原子と一緒にになって形成される脂環式複素環基は、前記脂環式複素環基と同義である。

ハロゲンは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素の各原子を意味する。

[0063] 置換低級アルキル、置換低級アルコキシ、置換低級アルケニル、置換低級アルキル、置換シクロアルキル、置換シクロアルケニル、モノもしくはジ(置換低級アルキル)アミノ、置換低級アルカノイル、置換シクロアルキルカルボニル、置換低級アルコキカルボニル、置換低級アルキルスルホニル及び隣接する炭素原子と一緒にになって形成される置換シクロアルキルにおける置換基(置換基a)としては、例えば同一または異なって、置換数1～3の、より具体的にはハロゲン、ヒドロキシイミノ、低級アルコキシイミノ、シアノ、シクロアルキル、低級アルカノイルオキシ、置換もしくは非置換のアリール(該置換アリールにおける置換基としては、例えば同一または異なって置換数1～3の、より具体的にはハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、シアノ、カルボキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルカノイル、モノもしくはジ低級アルキルアミノ、複素環基等が挙げられる)、置換もしくは非置換の複素環基(該置換複素環基における置換基としては、例えば同一または異なって置換数1～3の、より具体的にはハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、シアノ、カルボキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルカノイル、低級アルキルスルホニル等が挙げられる)、 $\text{CONR}^{26a}\text{R}^{26b}$ (式中、 R^{26a} 及び R^{26b} は同一または異なって水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル(該置換低級アルキルにおける置換基としては、例えば同一または異なって置換数1～3の、より具体的にはハロゲン、ヒドロキシ、低級アルコキシ、アリール等が挙げられる)、置換もしくは非置換の低級アルケニル(該置換低級アルケニルにおける置換基としては、例えば同一または異なって置換数1～3の、より具体的にはハロゲン、ヒドロキシ、低級アルコキシ等が挙げられる)、置換もしくは非置換の低級アルキニル(該置換低級アルキニルにおける置換基としては、例えば同一または異なって置換数1～3の、より具体的にはハロゲン、ヒドロキシ、低級アルコキシ等が挙げられる)、置換もしくは非置換のシクロ

アルキル(該置換シクロアルキルにおける置換基としては、例えば同一または異なつて置換数1～3の、より具体的にはハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ等が挙げられる)、置換もしくは非置換のシクロアルケニル(該置換シクロアルケニルにおける置換基としては、例えば同一または異なつて置換数1～3の、より具体的にはハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ等が挙げられる)、置換もしくは非置換の低級アルコキシ(該置換低級アルコキシにおける置換基としては、例えば同一または異なつて置換数1～3の、より具体的にはハロゲン、ヒドロキシ、低級アルコキシ等が挙げられる)、置換もしくは非置換のアリール[該置換アリールにおける置換基としては、例えば同一または異なつて置換数1～3の、より具体的にはハロゲン、ヒドロキシ、置換もしくは非置換の低級アルキル(該置換低級アルキルにおける置換基としては、例えば同一または異なつて置換数1～3の、より具体的にはハロゲン、ヒドロキシ、低級アルコキシ等が挙げられる)、置換もしくは非置換の低級アルコキシ(該置換低級アルコキシにおける置換基としては、例えば同一または異なつて置換数1～3の、より具体的にはハロゲン、ヒドロキシ、低級アルコキシ等が挙げられる)、置換もしくは非置換のアリール(該置換アリールにおける置換基としては、例えば同一または異なつて置換数1～3の、より具体的にはハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ等が挙げられる)、置換もしくは非置換の複素環基(該置換複素環基における置換基としては、例えば同一または異なつて置換数1～3の、より具体的にはハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ等が挙げられる)、低級アルキルスルホニルアミノ等が挙げられる]、置換もしくは非置換の複素環基[該置換複素環基における置換基としては、例えば同一または異なつて置換数1～3の、より具体的にはハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、置換もしくは非置換のアリール(該置換アリールにおける置換基としては、例えば同一または異なつて置換数1～3の、より具体的にはハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ等が挙げられる)、置換もしくは非置換の複素環基(該置換複素環基における置換基としては、例えば同一または異なつて置換数1～3の、より具体的にはハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ等が挙げられる)等が挙げられる]、COR²⁷[式中、R²⁷は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル(該置換低級アルキルにおける置換基としては

、例えば同一または異なって置換数1～3の、より具体的にはハロゲン、ヒドロキシ、低級アルコキシ等が挙げられる)、置換もしくは非置換のシクロアルキル(該置換シクロアルキルにおける置換基としては、例えば同一または異なって置換数1～3の、より具体的にはハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ等が挙げられる)、置換もしくは非置換の低級アルコキシ(該置換低級アルコキシにおける置換基としては、例えば同一または異なって置換数1～3の、より具体的にはハロゲン、ヒドロキシ、低級アルコキシ等が挙げられる)、置換もしくは非置換のアリール[該置換アリールにおける置換基としては、例えば同一または異なって置換数1～3の、より具体的にはハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、置換もしくは非置換の低級アルキル(該置換低級アルキルにおける置換基としては、例えば同一または異なって置換数1～3の、より具体的にはハロゲン、ヒドロキシ、低級アルコキシ等が挙げられる)、置換もしくは非置換の低級アルコキシ(該置換低級アルコキシにおける置換基としては、例えば同一または異なるて置換数1～3の、より具体的にはハロゲン、ヒドロキシ、低級アルコキシ等が挙げられる)、モノもしくはジ低級アルキルアミノ、置換もしくは非置換のアリール(該置換アリールにおける置換基としては、例えば同一または異なるて置換数1～3の、より具体的にはハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ等が挙げられる)、置換もしくは非置換の複素環基(該置換複素環基における置換基としては、例えば同一または異なるて置換数1～3の、より具体的にはハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ等が挙げられる)等が挙げられる]または置換もしくは非置換の芳香族複素環基[該置換芳香族複素環基における置換基としては、例えば同一または異なるて置換数1～3の、より具体的にはハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、モノもしくはジ低級アルキルアミノ、置換もしくは非置換のアリール(該置換アリールにおける置換基としては、例えば同一または異なるて置換数1～3の、より具体的にはハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ等が挙げられる)、置換もしくは非置換の複素環基(該置換複素環基における置換基としては、例えば同一または異なるて置換数1～3の、より具体的にはハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ等が挙げられる)等が挙げられる]を表す}またはS(O)₂R^{27a}(式中、R^{27a}は前記R²⁷と同義である)を表すか、またはR^{26a}及びR^{26b}が隣接する窒素原子と一緒にになって置換

もしくは非置換の複素環基(該隣接する窒素原子と一緒にになって形成される置換複素環基における置換基としては、例えば同一または異なって置換数1～3の、より具体的にはハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ等が挙げられる)を形成する)、NR^{26c}R^{26d}(式中、R^{26c}及びR^{26d}はそれぞれ前記R^{26a}及びR^{26b}と同義である)、O R^{27b}(式中、R^{27b}は前記R²⁷と同義である)、COR^{27c}(式中、R^{27c}は前記R²⁷と同義である)、CO₂R^{27d}(式中、R^{27d}は前記R²⁷と同義である)、S(O)_{p1}R^{27e}(式中、p1は0～2の整数を表し、R^{27e}は前記R²⁷と同義である)、SO₂NR^{26e}R^{26f}(式中、R^{26e}及びR^{26f}はそれぞれ前記R^{26a}及びR^{26b}と同義である)等が挙げられる。置換シクロアルキル及び置換シクロアルケニルにおける置換基は上記の置換基に加え、置換もしくは非置換の低級アルキル(該置換低級アルキルにおける置換基としては、例えば同一または異なって置換数1～3の、より具体的にはハロゲン、ヒドロキシ、低級アルコキシ等が挙げられる)であってもよい。

[0064] ここで、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルスルホニル及びモノもしくはジ低級アルキルアミノの低級アルキル部分、低級アルケニル、低級アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、低級アルカノイル及び低級アルカノイルオキシの低級アルカノイル部分、アリール、芳香族複素環基、複素環基及び隣接する窒素原子と一緒にになって形成される複素環基はそれぞれ前記と同義であり、低級アルコキシイミノ及び低級アルキルスルホニルアミノの低級アルキル部分は前記低級アルキルと同義である。

[0065] 置換アリール、置換フェニル、置換アラルキル、置換芳香族複素環基、置換複素環基、隣接する窒素原子と一緒にになって形成される置換複素環基及び隣接する炭素原子と一緒にになって形成される置換脂環式複素環基における置換基としては、例えば同一または異なって置換数1～3の、より具体的にはハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、カルボキシ、低級アルカノイルオキシ、置換もしくは非置換の低級アルキル(該置換低級アルキルにおける置換基は、前記置換基aと同義である)、置換もしくは非置換の低級アルコキシ(該置換低級アルコキシにおける置換基は、前記置換基aと同義である)、置換もしくは非置換の低級アルカノイル(該置換低級アルカノイルにおける置換基は、前記置換基aと同義である)、置換もしくは非置換の低級アルコキシカ

ルボニル(該置換低級アルコキシカルボニルにおける置換基は、前記置換基aと同義である)、置換もしくは非置換の低級アルキルスルホニル(該置換低級アルキルスルホニルにおける置換基は、前記置換基aと同義である)、 $\text{CONR}^{28a}\text{R}^{28b}$ (式中、 R^{28a} 及び R^{28b} はそれぞれ前記 R^{26a} 及び R^{26b} と同義である)、 $\text{NR}^{28c}\text{R}^{28d}$ (式中、 R^{28c} 及び R^{28d} はそれぞれ前記 R^{26a} 及び R^{26b} と同義である)、 $\text{NR}^{29}\text{CONR}^{28e}\text{R}^{28f}$ [式中、 R^{28e} 及び R^{28f} はそれぞれ前記 R^{26a} 及び R^{26b} と同義であり、 R^{29} は水素原子または置換もしくは非置換の低級アルキル(該置換低級アルキルにおける置換基は、前記置換基aと同義である)を表す]等が挙げられる。

[0066] ここで、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル及び低級アルキルスルホニルの低級アルキル部分、低級アルカノイル及び低級アルカノイルオキシの低級アルカノイル部分はそれぞれ前記と同義である。

P38MAPK阻害作用を有する化合物の薬理学的に許容される塩は、薬理学的に許容される酸付加塩、金属塩、アンモニウム塩、有機アミン付加塩、アミノ酸付加塩等を包含する。

[0067] P38MAPK阻害作用を有する化合物の薬理学的に許容される酸付加塩としては、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩等の有機酸塩が挙げられ、薬理学的に許容される金属塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、亜鉛塩等が挙げられ、薬理学的に許容されるアンモニウム塩としては、アンモニウム、テトラメチルアンモニウム等の塩が挙げられ、薬理学的に許容される有機アミン付加塩としては、モルホリン、ピペリジン等の付加塩が挙げられ、薬理学的に許容されるアミノ酸付加塩としては、グリシン、フェニルアラニン、リジン、アスパラギン酸、グルタミン酸等の付加塩が挙げられる。

[0068] 本発明で用いられる2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩、及び本発明の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩は例えば下記のキナーゼの阻害剤として用いることもできる。

KINASE INSERT DOMAIN RECEPTOR (KDR)、ABELSON MURINE LEUKEMIA VI RAL ONCOGENE HOMOLOG 1 (ABL1)、ACTIVATED P21CDC42HS KINASE (A

CK)、TYRO3 PROTEIN TYROSINE KINASE(TYRO3)、CYTOPLASMIC TYROSIN E KINASE(CSK)、EPHRIN RECEPTOR EphA2(EPHA2)、EPHRIN RECEPTOR EphB4(EPHB4)、PROTEIN-TYROSINE KINASE, CYTOPLASMIC(FAK)、FIBROBLAST GROWTH FACTOR RECEPTOR 1(FGFR1)、INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR I RECEPTOR(IGF1R)、JANUS KINASE 3(JAK3)、MET PROTOONCOGENE(MET)、FMS-RELATED TYROSINE KINASE 3(FLT3)、PLATELET-DERIVED GROWTH FACTOR RECEPTOR ALPHA(PDGFR α)、V-SRC AVIAN SARCOMA(SCHMIDT-RUPPIN A-2) VIRAL ONCOGENE(SRC)、PROTEIN-TYROSINE KINASE SYK(SYK)、TEC PROTEIN TYROSINE KINASE(TEC)、TEK TYROSINE KINASE, ENDOTHELIAL(TIE2)、NEUROTROPHIC TYROSINE KINASE, RECEPTOR, TYP E 1(TRKA)、PYRUVATE DEHYDROGENASE KINASE, ISOENZYME 1(PDK1)、RIBOSOMAL PROTEIN S6 KINASE, 90-KD, 3(RSK2)、CALCIUM/CALMODULIN-DEPENDENT PROTEIN KINASE IV(CaMK4)、CALCIUM/CALMODULIN-DEPENDENT PROTEIN KINASE II-ALPHA(CaMK2 α)、CHECKPOINT, S. POMBE, HOMOLOG OF, 1(CHK1)、DEATH-ASSOCIATED PROTEIN KINASE 1(DAPK1)、MITOGEN-ACTIVATED PROTEIN KINASE-ACTIVATED PROTEIN KINASE 2(MAPKAPK2)、ONCOGENE PIM 1(PIM1)、CHECKPOINT KINASE 2, S. POMBE, HOMOLOG OF(CHK2)、CYCLIN-DEPENDENT KINASE 2(CDK2)、GLYCOGEN SYNTHASE KINASE 3-BETA(GSK3 β)、MITOGEN-ACTIVATED PROTEIN KINASE 1(Erk2)、MITOGEN-ACTIVATED PROTEIN KINASE 8(JNK1)、MITOGEN-ACTIVATED PROTEIN KINASE 14(p38 α)、PROTEIN KINASE, SERINE/ARGININE-SPECIFIC, 1(SRPK1)、AURORA KINASE A(AurA)、INHIBITOR OF KAPPA LIGHT CHAIN GENE ENHANCER IN B CELLS, KINASE OF, BETA(IKK β)、NEVER IN MITOSIS GENE A-RELATED KINASE 2(NEK2)、TTK PROTEIN KINASE(TTK)、V-RAF-1 MURINE LEUKEMIA VIRAL ONCOGENE HOMOLOG 1(RAF1)、MITOGEN-ACTIVATED PROTEIN KINASE KINASE 5(MAP3K5)、INTERLEUKIN 1 RECEPTOR-ASSOCIATED KINASE 4(IRAK4)、PHOSPHORYLASE KINASE, MUSCLE, GAMMA-1(PHKG1)、CASEIN KINASE I, DELTA(CK1 δ)、PRO

TEIN KINASE D2(PKD2)

次に、化合物(I)の製造法について説明する。

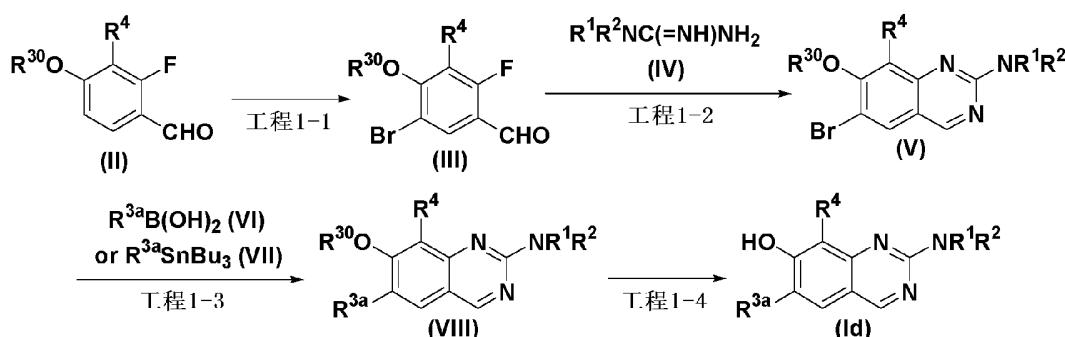
- [0069] なお、以下に示す製造法において、定義した基が該製造法の条件下で変化するか、または方法を実施するのに不適切な場合、有機合成化学で常用される方法、例えば官能基の保護、脱保護[例えば、プロテクティブ・グループ・イン・オーガニック・シンセシス第三版(Protective Groups in Organic Synthesis, third edition)、グリーン(T. W. Greene)著、ジョン・ワiley・アンド・サンズ・インコーポレイテッド(John Wiley & Sons Inc.) (1999年)]等の手段を用いることにより目的化合物を製造することができる。また、必要に応じて置換基導入等の反応工程の順序を変えることもできる。
- [0070] 化合物(I)は、例えば公知の方法(US2004/0209904、WO04/092144)により製造することができる。

また、化合物(I)は、例えば以下の工程によつても製造することができる。

製造法1

化合物(I)のうち、Xが結合であり、R³が置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基である化合物(Id)は、例えば以下の工程に従い製造することができる。

- [0071] [化9]



- [0072] (式中、R¹、R²、R^{3a}及びR⁴はそれぞれ前記と同義であり、R³⁰は置換もしくは非置換の低級アルキルを表す)

工程1-1

化合物(III)は、化合物(II)を溶媒中、1~20当量の臭素と反応させることにより得ることができる。

[0073] 溶媒としては、例えば酢酸、四塩化炭素、クロロホルム、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、ジオキサン、テトラヒドロフラン(THF)、酢酸エチル等を用いることができ、好ましくは酢酸を用いることができる。

反応は0 °Cから用いる溶媒の沸点の間の温度、好ましくは60 °Cにおいて5分間から48時間程度行われる。

[0074] 臭素の代わりに、例えばN-プロモこはく酸イミド、ピロリドントリプロミド、臭化第一銅、ピリジニウムトリプロミド等を用いることもできる。この場合、溶媒としては、例えばアセトニトリル、メタノール、エタノール、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム、ジメキシエタン、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、ジオキサン、THF、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、N,N-ジメチルイミダゾリジノン、N-メチルピロリドン、スルホラン等を用いることができ、好ましくはDMFを用いることができる。

[0075] 化合物(II)は市販品として、またはフルオロベンゼン誘導体より、公知の方法{フルオロベンゼン誘導体を、リチオ化[例えば、ケミカル・レビュー(Chemical Reviews)、90巻、879頁(1990年)等参照]次いでホルミル化[例えば、実験化学講座、第21巻、30頁(1991年)等参照]に付す方法等}もしくはそれに準じた方法により得ることができる。

工程1-2

化合物(V)は、公知の方法[例えば、ジャーナル・オブ・ヘテロサイクリック・ケミストリー(Journal of Heterocyclic Chemistry)、34巻、385頁(1997年)参照]またはそれに準じた方法によって、化合物(III)を溶媒中、1~20当量の塩基存在下、1~20当量の化合物(IV)と反応させることにより得ることができる。

[0076] 溶媒としては、例えばN,N-ジメチルアセトアミド(DMA)、DMF、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド(DMSO)等を用いることができ、好ましくはDMAを用いることができる。

塩基としては、例えば炭酸カリウム、炭酸セシウム、ナトリウムメトキシド、カリウムtert-ブトキシド等を用いることができ、好ましくは炭酸カリウムまたは炭酸セシウムを用いることができる。

[0077] 反応は室温から180 °Cの間の温度、好ましくは160 °Cにおいて、5分間から48時間

程度行われる。

化合物(IV)は市販品として、または公知の方法[例えば、ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー(Journal of Organic Chemistry)、57巻、2497頁(1992年)参照]もしくはそれに準じた方法により得ることができる。

工程1-3

化合物(VIII)は、化合物(V)を溶媒中、0.1～10当量の塩基及び0.001～1当量のパラジウム触媒存在下、1～20当量の化合物(VI)または(VII)と反応させることにより得ることができる。

- [0078] 溶媒としては、例えばアセトニトリル、メタノール、エタノール、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム、DMA、DMF、ジオキサン、THF、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ベンゼン、トルエン、キシレン、N,N-ジメチルイミダゾリジノン、N-メチルピロリドン、スルホラン、これらから選ばれる少なくとも1つの溶媒と水を100対1から1対100までの間の適切な比率で混合した混合液等を用いることができ、好ましくは水とジオキサンの1対2混合液を用いることができる。
- [0079] 塩基としては、例えばピリジン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、N-メチルピペリジン、ピペリジン、ピペラジン、酢酸カリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化カリウム、リン酸カリウム、ナトリウムtert-ブтокシド、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(DBU)、ジイソプロピルエチルアミン等を用いることができ、好ましくは炭酸ナトリウムを用いることができる。なお、化合物(VII)を用いる場合は、塩基を用いなくてもよい。
- [0080] パラジウム触媒としては、パラジウム源として、例えば酢酸パラジウム、トリフルオロ酢酸パラジウム、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム及びそのクロロホルム付加物等を用いることができ、配位子として、例えばトリフェニルホスфин、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン、o-トリルホスфин、1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン、1,3-(ビスジフェニルホスフィノ)プロパン、1,4-ビス(ジフェニルホスフィノ)ブタン、ジ-tert-ブチルジフェニルホスфин、2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)ビフェニル、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)ビフェニル等を用いることができ、これら配位子をパラジウムに対して1～10当量用いるのが好ましい。なお、例えばテトラキス(トリフェニルホスфин)

パラジウム、1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンジクロロパラジウム・ジクロロメタン1:1付加物等の、反応を行うのに適切な配位子が予めパラジウムに配位した市販試薬を用いることもできる。

- [0081] 反応は、室温から用いる溶媒の沸点の間の温度、好ましくは100 °Cにおいて、5分間から48時間程度行われる。

化合物(VI)及び化合物(VII)は市販品として、または公知の方法[例えば、実験化学講座、24巻、日本化学会(1992年)等参照]もしくはそれに準じた方法により得ることができる。

工程1-4

化合物(Id)は、化合物(VIII)を、1~100当量のチオール化合物、酸、ヨウ化トリメチルシリルまたは硫化ナトリウムで、溶媒中、-30 °Cから用いる溶媒の沸点の間の温度で5分間から72時間処理することにより製造することができる。

- [0082] チオール化合物としては、例えばチオフェノール、メタンチオール、エタンチオール等を用いることができ、これらのアルカリ金属塩、例えばナトリウムチオフェノキシド、ナトリウムチオメキシド、ナトリウムチオエトキシド等も用いることができる。

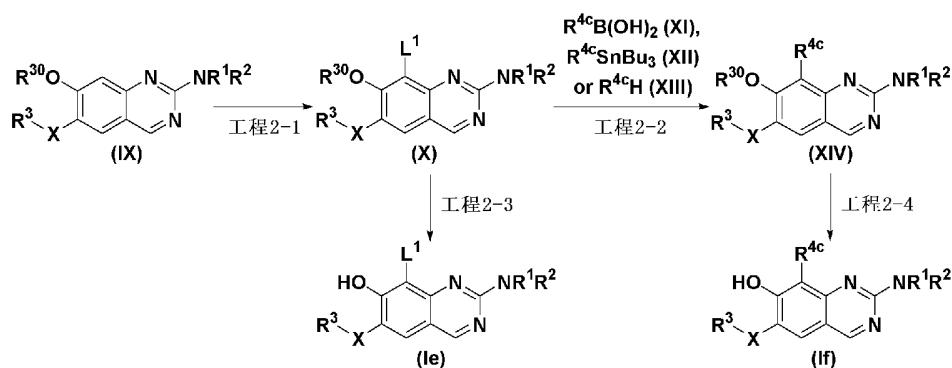
酸としては、例えば臭化水素／酢酸、塩化ピリジニウム、三フッ化ホウ素、三臭化ホウ素、三塩化ホウ素、臭化アルミニウム、塩化アルミニウム等を用いることができる。

- [0083] 溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、DMF、N-メチルピロリドン(NMP)、ジエチルエーテル、THF、これらの混合溶媒等を用いることができる。

製造法2

化合物(I)のうち、R⁴が塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子である化合物(Ie)及び置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基である化合物(If)は、例えば以下の工程に従い製造することができる。

- [0084] [化10]



[0085] (式中、R¹、R²、R³、R³⁰及びXはそれぞれ前記と同義であり、R^{4c}は置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表し、L¹は塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を表す)

工程2-1

化合物(X)は、化合物(IX)を用い、L¹が臭素原子の場合は、製造法1の工程1-1に準じて合成することができ、L¹がヨウ素原子の場合は、例えばメタノール、エタノール等の溶媒中、亜塩素酸ナトリウム存在下、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の塩基及びヨウ化ナトリウムを作用させることにより合成することができ、L¹が塩素原子の場合は、例えばクロロホルム、四塩化炭素等の溶媒中、塩素またはN-クロロコハク酸イミドを作用させることにより合成することができる。

[0086] 化合物(IX)は、例えば製造法1、4もしくは5記載の方法またはそれに準じた方法で得られる。

工程2-2

化合物(XIV)は、製造法1の工程1-3に準じて合成することができる。

化合物(XI)、(XII)及び(XIII)は市販品として得ることができる。また化合物(XI)及び(XII)は公知の方法「例えば、実験化学講座、24巻、日本化学会(1992年)等参照」もしくはそれに準じた方法により得ることもできる。

工程2-3

化合物(Ie)は、化合物(X)から、例えば製造法1の工程1-4に方法によって合成することができる。

工程2-4

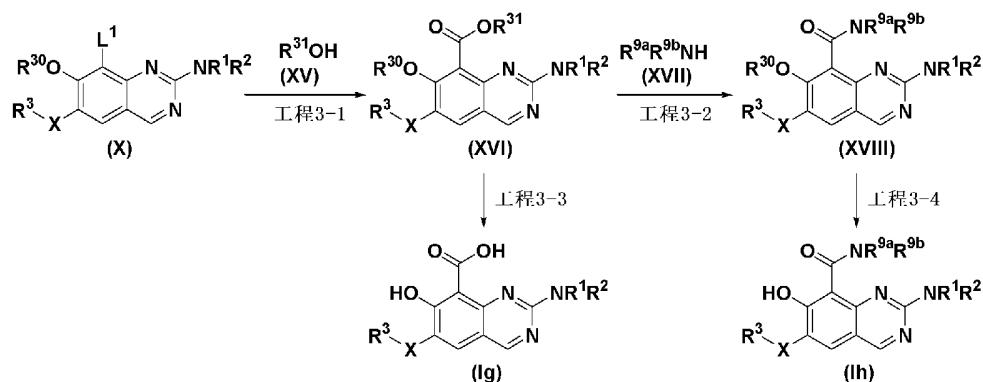
化合物(If)は、化合物(XIV)から、例えば製造法1の工程1-4に方法によって合成

することができる。

製造法3

化合物(I)のうち、R⁴がカルボキシである化合物(Ig)及びCONR^{9a}R^{9b}(式中、R^{9a}及びR^{9b}はそれぞれ前記と同義である)である化合物(Ih)は、例えば以下の工程に従い製造することができる。

[0087] [化11]



[0088] (式中、R¹、R²、R³、R^{9a}、R^{9b}、R³⁰、X及びL¹はそれぞれ前記と同義であり、R³¹は置換もしくは非置換の低級アルキルを表す)

工程3-1

化合物(XVI)は、化合物(X)を、1～1000当量の化合物(XV)と、0.0001～2当量、好ましくは0.01～0.1当量のパラジウム錯体の存在下、0.1～100気圧、好ましくは1～10気圧の一酸化炭素雰囲気下、必要に応じて1～100当量の塩基存在下、溶媒中または無溶媒で、0～250 °C、好ましくは20～150 °Cで、5分間から48時間反応させることにより合成することができる。化合物(XV)は、溶媒を兼ねて使用することもできる。

[0089] パラジウム錯体としては、例えばテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、[ビス(1,2-ジフェニルホスフィノ)エタン]ジクロロパラジウム、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム等の他、反応系中でパラジウム錯体を形成させるパラジウム前駆体とホスフィンの組み合わせを用いることができる。

[0090] パラジウム前駆体としては、例えば酢酸パラジウム、塩化パラジウム、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム、パラジウム炭素等を用いることができる。

ホスフィンとしては、例えばトリフェニルホスフィン、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン、ビス(1,2-ジフェニルホスフィノ)エタン、ビス(1,3-ジフェニルホスフィノ)プロパン、ビス(1,4-ジフェニルホスフィノ)ブタン、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル、ビス(1,4-ジシクロヘキシルホスフィノ)ブタン等を用いることができ、好ましくは酢酸パラジウムとビス(1,3-ジフェニルホスフィノ)プロパンの組み合わせ及びパラジウム炭素とビス(1,3-ジフェニルホスフィノ)プロパンの組み合わせを用いることができる。

[0091] 塩基としては、例えば炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、リン酸カリウム、水酸化カリウム、酢酸カリウム等の無機塩基、ピリジン、トリエチルアミン等の有機塩基を用いることができ、好ましくは炭酸カリウム、炭酸セシウム等の炭酸塩を用いることができる。

化合物(XV)としては、例えばメタノール、エタノール、1-プロパノール、2-ブタノールが好ましい。

[0092] 溶媒としては、例えばペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン等の脂肪族炭化水素系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール等のアルコール系溶媒、テトラリン、ジフェニルエーテル、酢酸エチル、塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン、四塩化炭素、ピリジン、アセトニトリル、DMF、DMA、1-メチル-2-ピロリドン、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、DMSO、スルホラン、ジメチルスルホン、THF、ジオキサン、ジメキシエタン、これらの混合溶媒等を用いることができる。

工程3-2

化合物(XVIII)は、化合物(XVI)を、1~100当量の化合物(XVII)と、1~100当量、好ましくは1~10当量の塩基の存在下、溶媒中または無溶媒で、-78 °Cから用いる溶媒の沸点の間の温度で、好ましくは-78~30 °Cで、5分間から48時間反応させることにより合成することができる。なお、反応は窒素、アルゴン等の不活性气体雰囲気下で実施することが好ましい。

[0093] 塩基としては、例えばブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド等を用いることができ、好ましくはブチルリチウムを用いることができる。

溶媒としては、例えばTHF、ジエチルエーテル、ジオキサン、ジイソプロピルエーテル、ジメトキシエタン等を用いることができ、好ましくはTHFを用いることができる。

[0094] 化合物(XVII)は、市販品として、または公知の方法[例えば、実験化学講座、20巻、279頁、丸善(1992年)等に記載の方法]もしくはそれに準じた方法により得ることができる。

工程3-3

化合物(Ig)は、化合物(XVI)から、例えば製造法1の工程1-4に方法によって合成することができる。

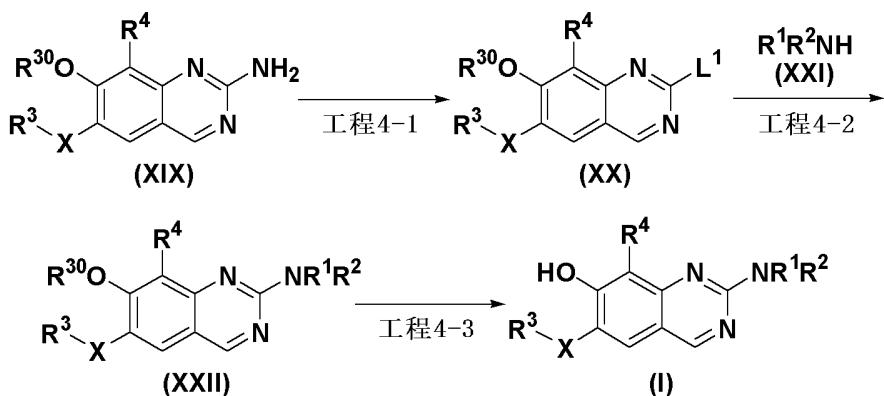
工程3-4

化合物(Ih)は、化合物(XVIII)から、例えば製造法1の工程1-4に方法によって合成することができる。

製造法4

化合物(I)は、例えば以下の工程に従い製造することができる。

[0095] [化12]



[0096] (式中、R¹、R²、R³、R⁴、R³⁰、X及びL¹はそれぞれ前記と同義である)

工程4-1

化合物(XX)は、化合物(XIX)をザンドマイヤー反応に付すことにより合成することができる。

すなわち化合物(XX)は、化合物(XIX)を、1～100当量の亜硝酸化合物と必要に応じて1～1000当量の酸、1～1000当量のハロゲン源の存在下、溶媒中または無溶媒で、-30 °Cから用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間から100時間反応させるこ

とにより合成することができる。

[0097] 垂硝酸化合物としては、例えば垂硝酸、垂硝酸ナトリウム等の垂硝酸塩、塩化ニトロシル等のハロゲン化ニトロシル、垂硝酸tert-ブチル、垂硝酸イソアミル等の垂硝酸アルキルを用いることができる。

酸としては、例えばヨウ化水素酸、臭化水素酸、塩酸等を用いることができる。

ハロゲン源としては、塩化銅(I)、臭化銅(I)、ヨウ化銅(I)、塩化銅(II)、臭化銅(II)、ヨウ化銅(II)、ヨウ化カリウム、ヨードメタン等を用いることができる。

[0098] 溶媒としては、例えばメタノール、エタノール等のアルコール類、THF、ジオキサン等のエーテル類、アセトン、DMSO、DMF、水、これらの混合溶媒等を用いることができる。

工程4-2

化合物(XXII)は、化合物(XX)と1～1000当量のアミン(XXI)を溶媒中または無溶媒で、必要に応じて1～100当量の塩基の存在下、0℃から用いる溶媒の沸点の間の温度で、好ましくは0～100℃で、5分間から48時間反応させることにより、合成することができる。

[0099] また必要に応じて、0.0001～2当量、好ましくは0.01～0.1当量のパラジウム錯体の存在下、反応を行うこともできる。

パラジウム錯体としては、例えばテトラキス(トリフェニルホスфин)パラジウム、ジクロロビス(トリフェニルホスфин)パラジウム、[ビス(1,2-ジフェニルホスフィノ)エタン]ジクロロパラジウム、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム等の他、反応系中でパラジウム錯体を形成させるパラジウム前駆体とホスфинの組み合せを用いることができる。

[0100] パラジウム前駆体としては、例えば酢酸パラジウム、塩化パラジウム、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム、パラジウム炭素等を用いることができる。

ホスфинとしては、例えばトリフェニルホスфин、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン、ビス(1,2-ジフェニルホスフィノ)エタン、ビス(1,3-ジフェニルホスフィノ)プロパン、ビス(1,4-ジフェニルホスフィノ)ブタン、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル、ビス(1,4-ジシクロヘキシルホスフィノ)ブタン等を用いることができる。

[0101] 塩基としては、例えば炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、リン酸カリウム、水酸化カリウム、酢酸カリウム等の無機塩基、ピリジン、トリエチルアミン等の有機塩基を用いることができる。

溶媒としては、例えばペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン等の脂肪族炭化水素系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール等のアルコール系溶媒、テトラリン、ジフェニルエーテル、酢酸エチル、塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン、四塩化炭素、ピリジン、アセトニトリル、DMF、DMA、1-メチル-2-ピロリドン、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、DMSO、スルホラン、ジメチルスルホン、THF、ジオキサン、ジメキシエタン、これらの混合溶媒等を用いることができる。

[0102] 化合物(XXI)は、市販品として、または公知の方法[例えば、実験化学講座、20巻、279頁、丸善(1992年)等に記載の方法]もしくは参考例に記載の方法により得ることができる。

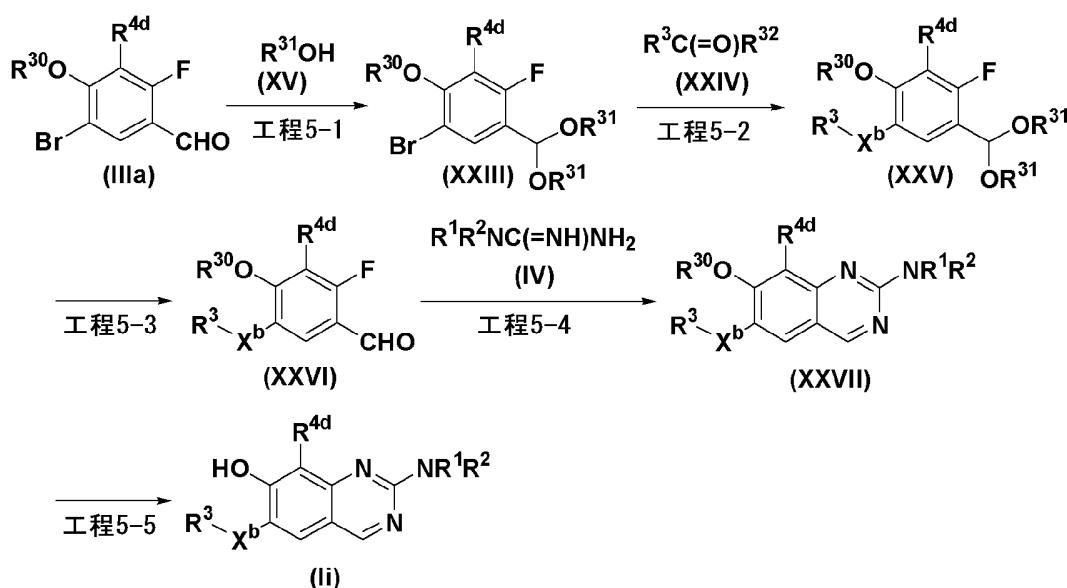
工程4-3

化合物(I)は、化合物(XXII)から、例えば製造法1の工程1-4に方法によって合成することができる。

製造法5

化合物(I)のうち、XがC(=O)またはC(OH) R^{7c} (式中、 R^{7c} は水素原子または置換もしくは非置換の低級アルキルを表す)である化合物(ii)は、例えば以下の工程に従い製造することができる。

[0103] [化13]



[0104] [式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^{30} 及び R^{31} はそれぞれ前記と同義であり、 X^b は $\text{C}(=\text{O})$ または $\text{C}(\text{OH})$ R^{7c} (式中、 R^{7c} は前記と同義である) を表し、 R^{4d} は水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表し、 R^{32} は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキルまたは $\text{NR}^{33a}\text{R}^{33b}$ (式中、 R^{33a} 及び R^{33b} は同一または異なるて、水素、置換もしくは非置換の低級アルキルまたは置換もしくは非置換の低級アルコキシを表す) を表す]

工程5-1

化合物(XXIII)は、化合物(IIIa)を用い、例えばプロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス第三版(Protective Groups in Organic Synthesis, third edition)、グリーン(T. W. Greene)著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド(John Wiley & Sons Inc.) (1999年)等に記載のホルミルの保護法に準じて製造することができる。

[0105] すなわち、化合物(XXIII)は、化合物(IIIa)を、1~200当量の化合物(XV)と、溶媒中または無溶媒で、触媒量から5当量の酸及び1~10当量の脱水剤の存在下、-30°Cから用いる溶媒の沸点の間の温度で5分間から48時間反応させることにより合成することができる。

酸としては、例えばp-トルエンスルホン酸等を用いることができ、脱水剤としては、例

えばオルトギ酸トリメチル等を用いることができる。

- [0106] 溶媒としては、例えばTHF、1,4-ジオキサン、これらの混合溶媒等を用いることができる。

化合物(XV)は市販品として得ることができる。なお、化合物(XV)の代わりに、エチレングリコール、1,3-プロピレングリコール等のジオールを用いることもできる。

工程5-2

化合物(XXV)は、化合物(XXIII)を、溶媒中、1～20当量の塩基で、-100 °Cから用いる溶媒の沸点の間の温度で5分間から48時間処理した後、1～20当量の化合物(XIV)と、-100 °Cから用いる溶媒の沸点の間の温度で5分間から48時間反応させることにより製造することができる。また、必要に応じ、塩基で処理した後に、同温度で1～20当量の塩化セリウム、塩化トリイソプロポキシチタン等を添加し、次いで化合物(XXI V)と反応させてもよい。また、反応は窒素、アルゴン等の不活性気体雰囲気下で実施することが好ましい。

- [0107] 化合物(XXIV)は、市販品として、または対応するカルボン酸とアミンのアミド化[例えば、実験化学講座、第22巻、p.258(1992年)等参照]等によって得ることができる。

塩基としては、例えばn-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウム、リチウムヘキサメチルジシラジド等を用いることができる。

溶媒としては、例えばジエチルエーテル、THF、1,2-ジメトキシエタン(DME)、1,4-ジオキサン、n-ヘキサン、トルエン、これらの混合溶媒等を用いることができる。

工程5-3

化合物(XXVI)は、化合物(XXV)を、溶媒中または無溶媒で、水の存在下、触媒量から200当量の酸で、0～150 °Cの間の温度で5分間から48時間処理することにより合成することができる。

- [0108] 酸としては、例えば塩酸、硫酸、10-カンファースルホン酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、四塩化チタン、三フッ化ホウ素、塩化アルミニウム等を用いることができる。

溶媒としては、例えばTHF、1,4-ジオキサン、DME、これらの混合溶媒等を用いることができる。

工程5-4

化合物(XXVII)は、化合物(XXVI)から製造法1の工程1-2に準じて合成することができる。

工程5-5

化合物(Ii)は、化合物(XXVII)から、例えば製造法1の工程1-4記載の方法によつて合成することができる。

- [0109] 上記の方法を適宜組み合わせて実施することにより、所望の位置に所望の官能基を有する化合物(I)を得ることができる。

上記各製造法における中間体及び目的化合物は、有機合成化学で常用される分離精製法、例えば、濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィー等に付して単離精製することができる。また、中間体においては特に精製することなく次の反応に供することも可能である。

- [0110] 化合物(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)及び(IE)の中には、幾何異性体、光学異性体、互変異性体等の異性体が存在し得るものもあるが、本発明は、これらを含め、全ての可能な異性体及びそれらの任意の比率の混合物を包含する。

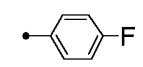
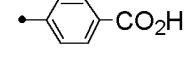
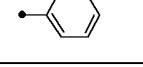
化合物(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)及び(IE)の塩を取得したいとき、化合物(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)及び(IE)が塩の形で得られるときはそのまま精製すればよく、また、遊離の形で得られるときは、化合物(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)及び(IE)を適當な溶媒に溶解または懸濁し、酸または塩基を加えて単離、精製すればよい。

- [0111] また、化合物(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)及び(IE)及びそれらの薬理学的に許容される塩は、水あるいは各種溶媒との付加物の形で存在することができるが、これらの付加物も本発明に包含される。

本発明で使用される化合物(I)の具体例を表1及び2に示す。なお、表1及び2において、Me、Pr及びi-Prは、それぞれメチル、プロピル及びイソプロピルを表す。

- [0112] [表1-1]

表1-1

化合物番号	NR ¹ R ²	X	R ³	R ⁴
1	NHi-Pr	結合		H
2	NHi-Pr	結合		CO ₂ Pr
3	NHi-Pr	結合		CO ₂ H
4	NHi-Pr	結合		CONMe(OMe)
5	NHi-Pr	結合		COMe
6	NHi-Pr	結合		
7	NHi-Pr	結合		I
8	NHi-Pr	結合		Br
9	NHi-Pr	結合		
10	NHi-Pr	結合		

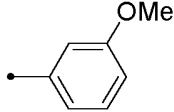
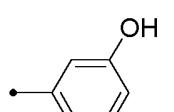
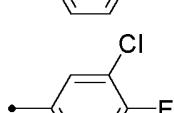
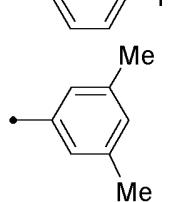
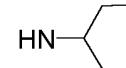
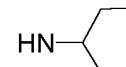
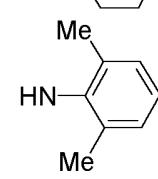
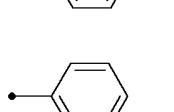
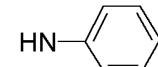
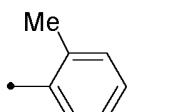
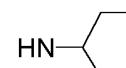
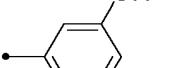
[0113] [表1-2]

表1-2

化合物番号	NR ¹ R ²	X	R ³	R ⁴
11	NHi-Pr	結合		
12	NHi-Pr	結合		
13	NHi-Pr	結合		
14	NHi-Pr	結合		
15	NHi-Pr	結合		
16	NHi-Pr	C=O		H
17	NHi-Pr	O		H
18	NHi-Pr	結合		
19	NHi-Pr	C=O		H
20	NHi-Pr	C=O		H

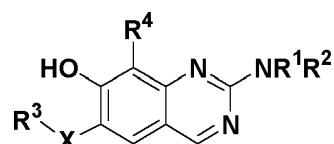
[0114] [表1-3]

表1-3

化合物番号	NR ¹ R ²	X	R ³	R ⁴
21	NHi-Pr	C=O		H
22	NHi-Pr	C=O		H
23	NHi-Pr	C=O		H
24	NHi-Pr	C=O		H
25	HN—  NSO ₂ Me	C=O		H
26	HN—  O	C=O		H
27	HN 	C=O		H
28		C=O		H
29	HN— 	結合		H
30	HN—  NSO ₂ Me	結合		H

[0115] [表1-4]

表1-4



化合物番号	NR ¹ R ²	X	R ³	R ⁴
31	NHi-Pr	結合		H
32	NHi-Pr	結合		H
33	NHi-Pr	結合		H
34	NHi-Pr	結合		H
35	NHi-Pr	結合		H
36	NHi-Pr	結合		H
37	Me	結合		H
38	Me	結合		H
39	NHi-Pr	結合		H
40	NHi-Pr	結合		H

[0116] [表1-5]

表1-5

化合物番号	NR ¹ R ²	X	R ³	R ⁴
41	NHi-Pr	結合		H
42	NHi-Pr	結合		H
43	NHi-Pr	結合		H
44	NHi-Pr	結合		H
45	HNCH(Et) ₂	結合		H
46	NHi-Pr	結合		H
47	HNCH(Et) ₂	結合		H
48	NHi-Pr	結合		H
49	NHi-Pr	結合		H

[0117] 次に、本発明の局所投与剤の効果について、試験例により具体的に説明する。

試験例1：化合物(I)の、マウス耳介へ局所投与したときの組織中及び血漿中濃度の推移(1)

実験には7週齢の雌性BALB/cマウス(日本チャールスリバー)を使用した。なお、マウスは室温19~25 °C、湿度30~70%、1日12時間照明(午前7時~午後7時)の飼育室にて、プラスチックケージに6匹ずつ収容し、市販の固形飼料と水を自由に摂取させて飼育した。実験例数は各時点n=2で行った。

[0118] 溶液の調製は常法に従い、化合物1または対照薬として経口のp38MAPK阻害剤BIRB796[ネーチャー・ストラクチャー・バイオロジー(Nat. Struct. Biol.)、第9巻、268-272頁(2002年)]をアセトン(和光純薬工業)に溶解し、目的の濃度に調製した。耳介皮膚への局所投与はマウスの右耳介内側へアセトンに溶解した化合物1(1 w/v%)及びBIRB796(1 w/v%)を20 μL/匹の容量で塗布した。塗布後、30分、1時間、3時間、8時間、24時間経過後に、エーテルで麻酔下、腹部大静脈からの採血と耳介の摘出をした。抗凝固剤として血液に少量のヘパリンを添加し、遠心操作(600G、10分間)により血漿を分離した。

[0119] 上記で採取した血漿50 μLに、1 μg/mLの内部標準物質(I.S.)を含むアセトニトリル溶液100 μLを加え攪拌し、氷上で約10分間放置した後、遠心分離した。その上清100 μLに等量の10 mmol/L 酢酸アンモニウムを加え攪拌し、血漿サンプルとした。血漿サンプル中の化合物1及びBIRB796の濃度を高速液体クロマトグラムー質量分析装置(LC/MS/MS)を用いて測定した。

[0120] 採取した耳介を秤量後、ファルコンチューブ(15 mL容、Becton Dickinson、NJ、USA)中で、2 mLの注射用蒸留水(大塚製薬工場、徳島)を添加し、ハンドホモジナイザー(MH-1000、アズワン、大阪)でホモジナイズした。さらに、8 mLのメタノールを添加し、再度ハンドホモジナイザーでホモジナイズした。耳ホモジネート50 μLに、1 μg/mLのI.S.を含むアセトニトリル溶液100 μLを加え攪拌し、氷上で約10分間放置した後、遠心分離した。その上清100 μLに等量の10 mmol/L 酢酸アンモニウムを加え攪拌し、耳ホモジネートサンプルとした。耳ホモジネートサンプル中の化合物1及びBIRB796の濃度をLC/MS/MSを用いて測定した。

[0121] 化合物1を耳に塗布投与した場合、組織内濃度－時間曲線下面積(組織内濃度のAUC)は8690 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、血漿中濃度－時間曲線下面積(血漿中濃度のAUC)は0.00489 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ であり、局所濃度が血漿中濃度に比べ1780000倍高いことが判明した。

一方、BIRB796を耳に塗布投与した場合、組織内濃度のAUCは13200 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、血漿中濃度のAUCは44.0 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ であり、局所濃度が血漿中濃度に比べ300倍高いことが判明した。

試験例2:マウスのTPA誘発皮膚炎モデルでの化合物(I)の浮腫抑制効果(1)

実験には7週齢の雌性BALB/cマウス(日本チャールスリバー)を使用した。なお、マウスは試験例1と同様の方法で飼育した。試験化合物の投与用溶液の調製及び皮膚への局所投与は試験例1と同様の方法で実施した。実験例数は各群n=6で行った。

[0122] マウスの右耳介内側へアセトンに溶解した0.06 w/v%のPhorbol 12-myristate 13-acetate(以下TPAと略す、Sigma-Aldrich)を10 $\mu\text{L}/\text{匹}$ の容量で塗布した。TPA塗布の10分前、24時間後及び48時間後に、マウス右耳介内側(TPA塗布と同部位)へアセトンに溶解した化合物1(0.01、0.1、1 w/v%)またはBIRB796(1 w/v%)を20 $\mu\text{L}/\text{匹}$ の容量で塗布した。陰性対照群のマウスにはTPAの代わりにアセトンを同容量塗布した。陰性対照群及び陽性対照群のマウスには、化合物1の代わりにアセトンを同容量塗布した。なお、各群5あるいは6匹のマウスを用いた。TPA塗布72時間後にDIAL THICKNESS GAUGE(model G、尾崎製作所)を用いて右耳介の厚さを測定し、耳介腫脹の程度を調べた。

[0123] その結果マウス耳介を0.01、0.1、1 w/v%の化合物1で処置した場合、TPA誘発による耳介腫脹がそれぞれ21.0%、38.3%、54.3%抑制されることが判明した。一方、1 w/v%のBIRB796処置時の抑制率は44.4%であった。本評価系は、表皮肥厚や炎症性細胞浸潤、炎症性サイトカイン産生等、ヒトの乾癬における病態の一部と類似するものであることから、化合物1はヒトの乾癬に有効である可能性が推察された。

試験例3:ヒト及びマウス肝ミクロソームを用いたin vitro代謝評価系によるグルクロン酸抱合体生成の確認(1)

1 $\mu\text{mol}/\text{L}$ の化合物1、0.5 mg/mL ヒトあるいはマウス肝ミクロソーム、30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ア

ラメタシン、3.5 mmol/L 塩化マグネシウム及び100 mmol/L トリス－塩酸緩衝液(pH 7.4)を含有する反応液を37 °Cで5分間プレインキュベートした。反応液に最終濃度2 mol/L ウリジン-5'-二リン酸グルクロン酸(UDPGA)を添加することにより、反応を開始した。最終的な反応液の容量は50 μLであった。37 °Cで15分間インキュベーション後、1 μg/mLのI.S.を含むアセトニトリル溶液100 μLを加え攪拌することにより反応を停止し、反応時間15分の試料とした。UDPGAを添加する前に、I.S.を含むアセトニトリル溶液100 μLを添加し反応を停止したものを、反応時間0分の試料とした。両試料ともに、氷上で約10分間放置した後、遠心分離した。遠心分離後の上清100 μLに等量の10 mmol/L 酢酸アンモニウムを加え攪拌し、分析試料とした。LC/MS/MSにより、化合物及びそのグルクロン酸抱合体(+176Da)に相当する質量電荷比を測定した。

[0124] 反応時間0分におけるI.S.とのピーク高さ比と反応時間15分におけるI.S.とのピーク高さ比を用いて、下式に従って残存率(%)を算出した。

[0125] [数1]

$$\text{残存率(%)} = \frac{\text{反応時間15分におけるI.S.とのピーク高さ比}}{\text{反応時間0分におけるI.S.とのピーク高さ比}} \times 100$$

[0126] ヒト及びマウス肝ミクロソームを用いたin vitro代謝評価系において、化合物1の反応15分後の残存率はいずれも10%以下であり、UDPGA存在下で速やかに代謝された。また、反応15分後のサンプルより、化合物1のグルクロン酸抱合体に相当するピークが検出された。以上のことから、化合物1は循環血流中に入った場合、肝臓でグルクロン酸抱合代謝を受け不活化し、速やかに排泄を受けることが推測される。

試験例4: 化合物(I)のマウス耳介へ局所投与したときの組織中及び血漿中濃度の推移(2)

実験には7週齢の雌性BALB/cマウス(日本チャールスリバー)を使用した。なお、マウスは試験例1と同様の方法で飼育した。実験例数は各時点n=3で行った。

[0127] 溶液の調製は常法に従い、化合物34をアセトン(和光純薬工業)に溶解し、目的の濃度に調製した。耳介皮膚への局所投与はマウスの右耳介内側へアセトンに溶解し

た化合物34(0.1 w/v%)を10 μ L/匹の容量で塗布した。塗布後、30分、1時間、2時間、9.5時間、24.5時間経過後に、エーテルで麻酔下、大腿部動静脈からの採血と耳介の摘出をした。抗凝固剤として血液に少量のヘパリンを添加し、遠心操作により血漿を分離した。血漿の前処理及び濃度測定は試験例1と同様の方法で行った。

- [0128] 採取した耳介をテープストリッピングし、投与部位の角質層を除去した。耳介のホモジネート、前処理及び濃度測定は試験例1と同様の方法で行った。化合物34を耳に塗布投与した場合、血漿中濃度は定量下限未満(<0.008 μ mol/L)であった。組織内濃度5.40~9.51 μ mol/Lであり、局所濃度が血漿中濃度に比べ675倍以上高いことが判明した。

試験例5:マウスのTPA誘発皮膚炎モデルでの化合物(I)の浮腫抑制効果(2)

実験には7週齢の雌性BALB/cマウス(日本チャールスリバー)を使用した。なお、マウスは試験例1と同様の方法で飼育した。試験化合物の投与用溶液の調製及び皮膚への局所投与は試験例1と同様の方法で実施した。実験例数は各群n=6で行った。

- [0129] マウスの右耳介内側へアセトンに溶解した0.06 w/v%のTPA(Sigma-Aldrich)を10 μ L/匹の容量で塗布した。TPA塗布の10分前、24時間後及び48時間後に、マウス右耳介内側(TPA塗布と同部位)へアセトンに溶解した化合物34(0.01、0.1 w/v%)を10 μ L/匹の容量で塗布した。陰性対照群のマウスには、TPAの代わりにアセトンを同容量塗布した。陰性対照群及び陽性対照群のマウスには、化合物34の代わりにアセトンを同容量塗布した。なお、各群5あるいは6匹のマウスを用いた。TPA塗布72時間後にDIAL THICKNESS GAUGE(model G、尾崎製作所)を用いて右耳介の厚さを測定し、耳介腫脹の程度を調べた。
- [0130] その結果マウス耳介を0.01及び0.1 w/v%の化合物34で処置した場合、TPA誘発による耳介腫脹がそれぞれ42.0%及び61.9%抑制されることが判明した。本評価系は、表皮肥厚や炎症性細胞浸潤、炎症性サイトカイン産生等、ヒトの乾癬における病態の一部と類似するものであることから、化合物34はヒトの乾癬に有効である可能性が推察された。

試験例6:ヒト及びマウス肝ミクロソームを用いたin vitro代謝評価系による化合物(I)のグルクロン酸抱合代謝の確認(2)

1 μ mol/Lの化合物34、肝ミクロソーム(ヒトあるいはマウス)、25 μ g/mL アラメタシン、3.5 mmol/L 塩化マグネシウム及び100 mmol/Lトリス－塩酸緩衝液(pH 7.4)を含有する反応液を37 °Cで5分間プレインキュベートした。反応液中のミクロソームの蛋白濃度は、ヒトについては0.05 mg/mL、マウスについては 0.025 mg/mLとした。反応液に最終濃度2 mmol/LのUDPGAを添加することにより、反応を開始した。最終的な反応液の容量は50 μ Lであった。37 °Cでインキュベーション後、1 μ g/mLのI.S.を含むアセトニトリル溶液100 μ Lを加え攪拌することにより反応を停止し、反応後の試料とした。インキュベーション時間はヒトについては30分、マウスについては20分とした。分析試料の前処理、測定及び残存率の算出は試験例3と同様の方法で実施した。

- [0131] ヒト肝ミクロソームを用いたin vitro代謝試験において、化合物34の残存率は63.5%であった。マウス肝ミクロソームを用いたin vitro代謝試験において、化合物34の残存率は86.4%であった。以上のことから、化合物34は化合物1同様、循環血流中に入った場合、肝臓でグルクロン酸抱合代謝を受け不活化し、速やかに排泄されることが推測された。

試験例7:化合物(I)のp38MAPK阻害様式の解析

ヒトp38 α は、Upstate社(カタログ番号:No.14-251)より、活性化されたものを購入した。p38MAPキナーゼ阻害活性は、Whitmarsh A. J.及びDavis R. J.の方法[メソッズ・イン・エンザイモロジー(Method. Enzymol.)、332巻、p.319-336(2001年)]を参考に、以下に示す手順により測定した。リン酸化を受ける基質にはミエリン塩基性タンパク質(カタログ番号:133-13493、和光純薬工業)(20 μ g/アッセイ)を用い、反応は、3-[N-Morpholino]propanesulfonic acid(MOPS)(20 mmol/L, pH 7.2)、 β -グリセロリン酸(シグマ社)(25 mmol/L)、ethylenebis(oxyethylenenitrilo)tetraacetic acid(EGTA)(1 mmol/L)、NaVO₄(シグマーアルドリッヂ社)(1 mmol/L)、dithiothreitol(DTT、和光純薬工業)(1 mmol/L)、adenosine 5'-triphosphate(ATP、シグマ社)(20 μ mol/L)及びMgCl₂(18.75 mmol/L)を含む溶液中(合計40 μ L/アッセイ)で行った。ヒトp38 α 及び化合物34を目的の濃度下において60分間プレインキュベーションした後、[γ -³²P]ATP(1 μ Ci/アッセイ)を添加することにより反応を開始し、30 °Cで15分間インキュベーションした。4.5 v/v %リン酸(10 μ L/well)を加えることにより反応を停止させ

た後、45 μLの反応液をリン酸セルロース紙(p81 paper、Code No. 3698023、Whatman International、Maidstone、UK)に吸着させた。リン酸セルロース紙を0.75 v/v %リン酸にて洗浄し、リン酸セルロース紙に残存したリン酸化ミエリン塩基性タンパク質([32 P])の放射活性をシンチレーションカウンター(TRI-CARB2700TR、PerkinElmer、Boston、MA、USA)のプログラム(データモード:cpm、測定時間:1 min、Background subtract:none、測定エネルギー域:LL 0.0—UL 2000)またはシンチレーションカウンター(LS6500、BeckmanCoulter、Fullerton、CA、USA)のプログラム(データモード:cpm、測定時間:1 min、Background subtract:none、測定エネルギー域:high)を用いて測定した。試験化合物はDMSOに溶解して添加した。得られた放射活性より反応速度(mol/unit/min)を算出した後、それらの逆数とATP濃度の逆数をプロット(ラインウェーバーバークプロット)[エンザイムス(Enzymes)、第3版、p.55–57(1979年)]することにより、反応速度の半分の速度を与える際の基質濃度(K_m値)及び反応最大速度(V_{max})を求めた。

その結果、表2に示すように化合物34のV_{max}は化合物濃度に応じて低下し、一方K_m値は化合物濃度に影響されなかった。従って、化合物34はアロステリック型阻害形式である化合物の性質を持つことが判明し、アロステリック型の阻害形式を持つことが推定された。

[0132] [表2]

表2

化合物34 (nmol/L)	K _m (μmol/L)	V _{max} (pmol/unit/min)
0	76.75	2110.89
3	69.22	1877.89
10	76.6	1395.15
30	82.37	327.95
100	82.04	213.27
1000	68.96	188.81

[0133] 以上、試験例1～6の結果を総合すると、循環血流中に入った場合、化合物1及び34は肝臓でグルクロロン酸抱合代謝を受け、不活化するとともに速やかに循環血中から消失する。そして、局所に投与した場合、化合物1は組織内濃度のAUCと血漿中濃

度のAUCの比が1780000倍、化合物34は組織内濃度と血漿中濃度の比が675倍以上であり、全身的な曝露がないことから、全身曝露によるp38MAPK阻害作用に基づく副作用をほとんど引き起こすことなく、局所での薬効を実現できることが推定される。一方グルクロン酸抱合代謝を受けないと推定されるBIRB796においては、局所に投与した場合、局所濃度と血漿中濃度の比が300倍に過ぎず、血漿中濃度が非常に高くなる。よって、BIRB796においては、局所に投与した場合でも全身的な曝露が起こり、p38MAPK阻害作用に基づく全身的な副作用の発現が起きる事が推定された。また、試験例7の結果より、化合物(I)はp38MAPKに対してアロステリック阻害形式を示すことが判明した。よって、アロステリック阻害形式による阻害のため、化合物(I)は細胞内での活性が強くなるためにin vivoでの活性が強くなること、p38MAPKからの乖離が遅いためにin vivoで長時間作用することが推定され、局所投与剤に適した性質を持つことが推定された。

[0134] 本発明に係る局所投与剤は、局所投与された場合、局所濃度が血漿中濃度に対して350倍以上、好ましくは500倍以上、より好ましくは1000倍以上、さらに好ましくは2000倍以上の濃度となるP38MAPK阻害作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩をそのまま単独で投与することも可能であるが、通常各種の医薬製剤として提供するのが望ましい。また、それら医薬製剤は、動物及び人に使用されるものである。

[0135] 本発明に係る医薬製剤は、任意の他の治療上有効である1つまたは2つ以上の他の有効成分との混合物として使用することもできる。またそれら医薬製剤は、活性成分を薬理学的に許容される一種もしくはそれ以上の担体と一緒に混合し、製剤学の技術分野においてよく知られている任意の方法により製造される。

投与経路としては、治療に際し最も効果的なものを使用するのが望ましく、例えば吸入、経皮、点鼻、点眼等の局所投与方法が挙げられる。

[0136] 投与形態としては、例えば吸入剤、外用剤、点鼻剤、点眼剤、注射剤等が挙げられる。

吸入剤は活性成分を粉末状、液状または懸濁状にして、吸入噴射剤または担体中に配合し、適当な吸入容器に充填することにより製造される。また上記活性成分が粉

末の場合は通常の機械的粉末吸入器を、液状または懸濁状の場合はネブライザ等の吸入器をそれぞれ使用することもできる。該吸入噴射剤としては公知のものを広く使用でき、フロン-11、フロン-12、フロン-21、フロン-22、フロン-113、フロン-114、フロン-123、フロン-142c、フロン-134a、フロン-227、フロン-C318、1,1,1,2-テトラフルオロエタン(HFC-134a)、1,1,1,2,3,3,3-ヘptaフルオロプロパン(HFC-227)等のフロン系化合物、プロパン、イソブタン、n-ブタン等の炭化水素類、ジエチルエーテル等のエーテル類、窒素ガス、炭酸ガス等の圧縮ガス等を例示でき、懸濁状の製剤の場合はソルビタントリオーレート等の懸濁補助剤を添加してもよい。

- [0137] 外用剤に適当な剤形としては、特に限定されるものではないが、例えば軟膏剤、クリーム剤等が挙げられる。これらは、例えば白色ワセリン等の基剤に活性成分を溶解または混合分散して製造できる。

点鼻剤は、例えば滅菌精製水に活性成分を加え、必要により塩化ナトリウム等の等張化剤、p-ヒドロキシ安息香酸エステル等の防腐剤、リン酸バッファー等の緩衝剤等を用いて製造できる。

- [0138] 点眼剤は、リン酸バッファー、ホウ酸バッファー等の緩衝剤、塩化ナトリウム等の等張化剤、塩化ベンザルコニウム、p-ヒドロキシ安息香酸エステル等の防腐剤等を用いて製造できる。

注射剤は、塩溶液、ブドウ糖溶液または塩溶液とブドウ糖溶液の混合液等の希釈剤または溶剤等を用いて製造できる。

- [0139] また、上記各製剤には、乳糖、マンニット等の賦形剤、澱粉等の崩壊剤、ステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤、ヒドロキシプロピルセルロース等の結合剤、大豆レシチン、脂肪酸エステル等の界面活性剤、グリセリン等の可塑剤等から選択される1種もしくはそれ以上の補助成分を添加することもできる。

化合物(I)またはその薬理学的に許容される塩の投与量及び投与回数は、投与形態、患者の年齢、体重、治療すべき症状の性質もしくは重篤度等により異なるが、通常成人一人当たり $1 \mu\text{g} \sim 1000 \text{ mg}$ 、好ましくは $0.05 \sim 100 \text{ mg}$ 、より好ましくは $0.01 \sim 20 \text{ mg}$ を一日一回ないし数回投与する。しかしながら、これら投与量及び投与回数については、前述の種々の条件により変動する。

[0140] 以下に、本発明の態様を実施例及び参考例で説明する。しかし、本発明はこれらに限定されるものではない。

参考例1:6-(2-クロロフェニル)-7-ヒドロキシ-2-(イソプロピルアミノ)キナゾリン(化合物1)

工程1

臭化カリウム(193 g, 1.62 mol)及び臭素(33.0 mL, 649 mmol)を水(1000 mL)に溶解し、氷冷下、2-フルオロ-4-メトキシベンズアルデヒド(50.0 g, 324 mmol)を加えた後、室温で3時間攪拌した。反応混合物に水を加え、結晶を濾取し、5-ブロモ-2-フルオロ-4-メトキシベンズアルデヒド(化合物A1)(72.2 g, 95%)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 3.98 (s, 3H), 6.78 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 10.17 (s, 1H).

工程2

化合物A1(20.0 g, 85.8 mmol)をDMA(300 mL)に溶解し、炭酸グアニジン(30.9 g, 172 mmol)を加えた後、140 °Cで2時間攪拌した。反応混合物を冰水に加えた後、生じた結晶を濾取し、2-アミノ-6-ブロモ-7-メトキシキナゾリン(化合物A2)(16.4 g, 75%)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 4.00 (s, 3H), 5.24 (brs, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.82 (s, 1H).

[0141] 工程3

化合物A2(16.0 g, 65.3 mmol)をTHF(330 mL)に溶解し、ジヨードメタン(53.0 mL, 658 mmol)、亜硝酸イソアミル(26.3 mL, 196 mmol)及びヨウ化銅(3.73 g, 19.6 mmol)を加えた後、60 °Cで8時間攪拌した。反応混合物の不溶物を濾別した後、減圧下、溶媒を留去した。残渣にヘキサンを加えた後、生じた結晶を濾取することで6-ブロモ-2-ヨード-7-メトキシキナゾリン(化合物A3)(13.7 g, 57%)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 4.06 (s, 3H), 7.48 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 9.13 (s, 1H).

工程4

化合物A3(6.84 g, 18.8 mmol)をTHF(140 mL)に溶解し、トリエチルアミン(7.80 mL

, 56.3 mmol) 及びイソプロピルアミン(16.9 mL, 188 mmol)を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応混合物に酢酸エチル、塩酸を加え、生じた結晶を濾取した。濾液を減圧濃縮し、水を加えた後生じた結晶を濾取した。得られた結晶を合わせ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=1/4)で精製することで6-ブロモ-2-イソプロピルアミノ-7-メキシキナゾリン(化合物A4)(2.23 g, 40%)を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 1.19 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 3.96 (s, 3H), 4.11–4.23 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.27 (brs, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.90 (s, 1H).

[0142] 工程5

化合物A4(1.20 g, 4.05 mmol)をジオキサン(20 mL)及び水(20 mL)に溶解し、2-クロロフェニルホウ酸(0.900 g, 5.76 mmol)、炭酸ナトリウム(1.03 g, 9.72 mmol)及び[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(197 mg, 0.241 mmol)を加えた後、加熱還流下、2時間攪拌した。不溶物をセライトで濾別した後、酢酸エチル、水を加え有機層を分離した。有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=1/5)で精製することで、6-(2-クロロフェニル)-2-イソプロピルアミノ-7-メキシキナゾリン(化合物A5)(873 mg, 66%)を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1.31 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 3.89 (s, 3H), 4.33 (sep, J = 6.4 Hz, 1H), 5.25 (brs, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.31–7.34 (m, 3H), 7.45–7.49 (m, 2H), 8.81 (s, 1H).

工程6

化合物A5(2.50 g, 7.63 mmol)をジクロロエタン(140 mL)に溶解し、三臭化ホウ素(7.20 mL, 76.3 mmol)を加えた後、一晩加熱還流下した。反応混合物に、酢酸エチル、水を加え有機層を分離した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下、溶媒を留去し、化合物1(1.27 g, 53%)を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1.19 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 4.16–4.30 (m, 1H), 5.22 (brs, 1H), 6.65 (brs, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.29–7.34 (m, 3H), 7.40 (s, 1H), 7.47–7.50 (m, 1H), 8.73 (s, 1H).

APCI m/z (M+H)⁺ 314.

[0143] 参考例2:6-(2-クロロフェニル)-7-ヒドロキシ-2-イソプロピルアミノ-8-(プロポキシカルボニル)キナゾリン(化合物2)

工程1

化合物8(2.11 g, 5.40 mmol)を塩化メチレン(40 mL)に溶解し、0 °Cに冷却後、トリエチルアミン(2.26 mL, 16.2 mmol)及びメキシメチルクロリド(1.23 mL, 16.2 mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム水溶液、塩化メチレンを加え有機層を分離した。有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下、溶媒を留去した。残渣をエーテルでリスラリーし、8-ブロモ-6-(2-クロロフェニル)-2-イソプロピルアミノ-7-(メキシメチルオキシ)キナゾリン(化合物A6)(1.82 g, 78%)を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1.35 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 3.02 (s, 3H), 4.32–4.44 (m, 1H), 4.92 (s, 2H), 5.35 (s, 1H), 7.30–7.42 (m, 3H), 7.48–7.54 (m, 2H), 8.87 (s, 1H).

工程2

化合物A6(150 mg, 0.357 mmol)、酢酸パラジウム(16.0 mg, 0.0713 mmol)、1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン(29.4 mg, 0.0713 mmol)及び炭酸カリウム(73.9 mg, 0.535 mmol)をプロパノール(1.5 mL)及びDMF(1 mL)に溶解し、系内を一酸化炭素で置換した後、90 °Cで4時間攪拌した。反応混合物に飽和食塩水、酢酸エチルを加え、有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=1/6)で精製し、化合物2(37.2 mg, 26%)を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1.09 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.32 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 1.92 (qt, J = 7.5, 6.6 Hz, 2H), 4.33–4.47 (m, 1H), 4.45 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 5.20–5.27 (m, 1H), 7.32–7.36 (m, 3H), 7.48–7.52 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 13.3 (brs, 1H).

APCI m/z (M+H)⁺ 400.

[0144] 参考例3:8-カルボキシ-6-(2-クロロフェニル)-7-ヒドロキシ-2-(イソプロピルアミノ)キナゾリン(化合物3)

工程1

化合物A5(3.67 g, 11.2 mmol)を酢酸(140 mL)に溶解し、臭素(2.01 mL, 39.2 mmol)を加えた後、60 °Cで2時間攪拌した。反応混合物に、アンモニア水溶液を加え、生じた結晶を濾取した。結晶を酢酸エチルに溶解し、水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、8-ブロモ-6-(2-クロロフェニル)-2-イソプロピルアミノ-7-メトキシキナゾリン(化合物A7)(4.21 g, 93%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 1.24 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 3.48 (s, 3H), 4.20–4.32 (m, 1H), 7.43–7.50 (m, 3H), 7.57–7.65 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 9.05 (s, 1H).

工程2

化合物A7(358 mg, 0.88 mmol)、トリブチル(1-エトキシビニル)スズ(357 μL, 1.06 mmol)及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(51 mg, 0.044 mmol)をDMF(4 mL)に溶解し、120 °Cにて2時間攪拌した。放冷後、反応混合物に10%フッ化カリウム水溶液を加え、更に10分間攪拌した。水と酢酸エチルを加え、有機層を分離し飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下、溶媒を留去した。残渣をTHF(8 mL)に溶解し、1 mol/L塩酸(2 mL)を加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物に水と酢酸エチルを加え、有機層を分離し飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=1/3)で精製し、8-アセチル-6-(2-クロロフェニル)-2-イソプロピルアミノ-7-メトキシキナゾリン(化合物A8)(132 mg, 41%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1.28 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 2.74 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 4.15–4.27 (m, 1H), 5.21 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.32–7.40 (m, 3H), 7.49–7.52 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 8.86 (s, 1H).

APCI m/z (M+H)⁺370.

[0145] 工程3

20%水酸化カリウム水溶液(8 mL)に、氷冷化、臭素(0.352 mL, 6.09 mmol)、及び化合物A8(751 mg, 2.03 mmol)を含むジオキサン溶液(16 mL)を加え、室温で1時間攪拌後、100 °Cに昇温し、2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、1 mol/L塩酸でp

Hを4に調整した。析出した結晶をろ過し、8-カルボキシ-6-(2-クロロフェニル)-2-イソプロピルアミノ-7-メトキシキナゾリン(化合物A9) (555 mg, 74%)を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1.39 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 3.79 (s, 3H), 4.13 (brs, 1H), 5.67 (brs, 1H), 7.33–7.40 (m, 3H), 7.50–7.53 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 8.96 (s, 1H).

APCI m/z (M+H)⁺ 372.

工程4

化合物A9を用い、参考例1の工程6と同様の方法で化合物3を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 1.30 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 4.17–4.21 (m, 1H), 7.35–7.41 (m, 3H), 7.49–7.52 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 9.01 (s, 1H).

APCI m/z (M+H)⁺ 358.

- [0146] 参考例4:6-(2-クロロフェニル)-7-ヒドロキシ-2-イソプロピルアミノ-8-(N-メトキシ-N-メチルアミノカルボニル)キナゾリン(化合物4)

工程1

化合物A9 (93 mg, 0.25 mmol)をDMF (2 mL)に溶解し、N-メトキシ-N-メチルアミン塩酸塩 (37 mg, 0.38 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (96 mg, 0.50 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (68 mg, 0.50 mol)、トリエチルアミン (0.070 mL, 0.50 mmol)を加えた後、室温で3時間攪拌した。反応混合物に水、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン=1/1) で精製し、6-(2-クロロフェニル)-2-イソプロピルアミノ-7-メトキシ-8-(N-メトキシ-N-メチルアミノカルボニル)キナゾリン(化合物A10) (91 mg, 88%)を得た。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 1.22 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 3.24 (brs, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.59 (brs, 3H), 4.03–4.16 (m, 1H), 7.06 (brs, 1H), 7.40–7.44 (m, 3H), 7.52–7.57 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 9.00 (s, 1H).

工程2

化合物A10を用い、参考例1の工程6と同様の方法で化合物4を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 1.22 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 3.21 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 4.03–4.14 (m, 1H), 6.68 (brs, 1H), 7.36–7.40 (m, 3H), 7.47–7.52 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 8.84 (s, 1H).

APCI m/z (M+H)⁺ 401.

- [0147] 参考例5:8-アセチル-6-(2-クロロフェニル)-7-ヒドロキシ-2-(イソプロピルアミノ)キナゾリン(化合物5)

化合物A8を用い、参考例1の工程6と同様の方法で化合物5を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1.41 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 3.10 (s, 3H), 4.25–4.35 (m, 1H), 7.31–7.45 (m, 3H), 7.51–7.54 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 8.22 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.86 (s, 1H).

APCI m/z (M+H)⁺ 356.

- [0148] 参考例6:6-(2,4-ジフルオロフェニル)-8-(4-フルオロフェニル)-2-イソプロピルアミノ-7-ヒドロキシキナゾリン(化合物6)

工程1

化合物A4及び2,4-ジフルオロフェニルホウ酸を用い、参考例1の工程5と同様の方法で化合物6-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-イソプロピルアミノ-7-メキシキナゾリン(化合物A11)を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1.30 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 3.90 (s, 3H), 4.28–4.35 (m, 1H), 5.09 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.86–6.97 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 7.29–7.35 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 8.80 (s, 1H).

APCI m/z (M+H)⁺ 330.

工程2

化合物A11を用い、参考例3の工程1と同様の方法で8-ブロモ-6-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-イソプロピルアミノ-7-メキシキナゾリン(化合物A12)を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1.35 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 3.62 (s, 3H), 4.33–4.44 (m, 1H), 5.37 (brs, 1H), 6.91–7.01 (m, 2H), 7.38–7.46 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 8.86 (s, 1H).

APCI m/z (M+H)⁺ 408, 410.

[0149] 工程3

化合物A12(122 mg, 0.30 mmol)、4-フルオロフェニルホウ酸(50 mg, 0.36 mmol)、炭酸ナトリウム(64 mg, 0.60 mmol)及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(17 mg, 0.015 mmol)に対し、アルゴン雰囲気下、ジオキサン(2 mL)及び水(1 mL)を加えた後、2時間加熱還流を行った。不溶物をセライトで濾別した後、希塩酸を加え、反応混合物を中性にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下、溶媒を留去した。残渣をエタノールでリスラリーすることで6-(2,4-ジフルオロフェニル)-8-(4-フルオロフェニル)-2-イソプロピルアミノ-7-メタキシキナゾリン(化合物A13)(114 mg, 90%)を得た。

工程4

化合物A13を用い、参考例1の工程6と同様の方法で化合物6を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1.16 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 3.93 (brs, 1H), 5.09 (brs, 1H), 6.90–7.01 (m, 2H), 7.19–7.25 (m, 2H), 7.39–7.54 (m, 3H), 7.55 (s, 1H), 8.80 (s, 1H).

APCI m/z (M+H)⁺ 410.

[0150] 参考例7:6-(2-クロロフェニル)-7-ヒドロキシ-8-ヨード-2-(イソプロピルアミノ)キナゾリン(化合物7)

化合物1(52 mg, 0.17 mmol)、ヨウ化ナトリウム(28 mg, 0.18 mmol)、水酸化ナトリウム(8 mg, 0.18 mmol)及び亜塩素酸ナトリウム(275 μL, 0.18 mmol)をメタノール(0.6 mL)に溶解し、系内をアルゴンで置換した後、0 °Cで50分間攪拌した。反応混合物に水、20%チオ硫酸ナトリウム水溶液、1 mol/L塩酸を順次加え、析出した結晶を濾別し、化合物7(72 mg, 98%)を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1.36 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 4.34–4.41 (m, 1H), 5.25 (brs, 1H), 7.26–7.38 (m, 3H), 7.45 (s, 1H), 7.50–7.60 (m, 1H), 8.71 (s, 1H).

[0151] 参考例8:8-ブロモ-6-(2-クロロフェニル)-7-ヒドロキシ-2-(イソプロピルアミノ)キナゾリン(化合物8)

化合物A7(4.21 g, 10.4 mmol)をジクロロエタン(90 mL)に溶解し、三臭化ホウ素(9.80 mL, 104 mmol)を加えた後、5時間加熱還流した。反応混合物に、28%アンモニア

水を加え、生じた結晶を濾取した。反応混合物を氷水に加えた後、炭酸水素ナトリウム水溶液、クロロホルムを加え有機層を分離した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下、溶媒を留去し、化合物8(2.12 g, 52%)を得た。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 1.24 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 4.20–4.32 (m, 1H), 7.36–7.48 (m, 4H), 7.53–7.60 (m, 2H), 8.91 (s, 1H), 9.87 (s, 1H).
ESI m/z (M+H)⁺ 392.

[0152] 参考例9:8-(4-カルボキシフェニル)-6-(2-クロロフェニル)-7-ヒドロキシ-2-(イソプロピルアミノ)キナゾリン(化合物9)

工程1

化合物A6(100 mg, 0.230 mmol)、4-カルボキシフェニルホウ酸(46 mg, 0.28 mmol)、炭酸ナトリウム(49 mg, 0.46 mmol)及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(13 mg, 0.012 mmol)に対し、アルゴン雰囲気下、ジオキサン(1.5 mL)及び水(1.5 mL)を加えた後、3時間加熱還流を行った。不溶物をセライトで濾別した後、希塩酸を加え、反応混合物を中性にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=2/1)で精製し、8-(4-カルボキシフェニル)-6-(2-クロロフェニル)-2-イソプロピルアミノ-7-(メキシメチルオキシ)キナゾリン(化合物A14) (75.1 mg, 69%)を得た。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 1.08 (d, J = 5.0 Hz, 6H), 3.32 (s, 3H), 3.65–3.85 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 7.30–7.66 (m, 7H), 7.75 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 9.09 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺ 478.

工程2

化合物A14(45.0 mg, 0.0945 mmol)をジオキサン(1 mL)に溶解し、6 mol/L 塩酸(0.010 mL)を加えた後、室温で2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下、溶媒を留去した。残渣をエーテルでリスマリーすることで化合物9(34.0 mg, 83%)を得た。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 1.08 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 3.60–3.85 (m, 1H),

7.05 (brs, 1H), 7.40–7.47 (m, 3H), 7.52–7.61 (m, 4H), 7.99 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 8.93 (s, 1H), 9.20 (brs, 1H).

ESI m/z ($M+H$)⁺ 434.

- [0153] 参考例10:8-(3-カルボキシフェニル)-6-(2-クロロフェニル)-7-ヒドロキシ-2-(イソプロピルアミノ)キナゾリン(化合物10)

工程1

3-カルボキシフェニルホウ酸を用い、参考例9の工程1と同様の方法で8-(3-カルボキシフェニル)-6-(2-クロロフェニル)-2-イソプロピルアミノ-7-(メキシメチルオキシ)キナゾリン(化合物A15)を得た。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 1.07 (d, $J = 4.6$ Hz, 6H), 3.32 (s, 3H), 3.65–3.85 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 7.33 (brs, 1H), 7.41–7.47 (m, 2H), 7.52–7.60 (m, 3H), 7.72–7.80 (m, 2H), 7.92 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 12.90 (brs, 1H).

ESI m/z ($M+H$)⁺ 478.

工程2

化合物A15を用い、参考例9の工程2と同様の方法で化合物10を得た。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 1.06 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H), 3.60–3.90 (m, 1H), 7.00 (brs, 1H), 7.40–7.49 (m, 3H), 7.51–7.58 (m, 3H), 7.69 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.93 (s, 1H).

APCI m/z ($M+H$)⁺ 434.

- [0154] 参考例11:8-[4-(カルボキシメチル)フェニル]-6-(2-クロロフェニル)-7-ヒドロキシ-2-(イソプロピルアミノ)キナゾリン(化合物11)

4-(カルボキシメチル)フェニルホウ酸を用い、参考例9の工程1と同様の方法でカッティング反応を行った後、参考例9の工程2と同様の方法で脱メキシメチル化を行うことで化合物11を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 1.09 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H), 3.61 (s, 2H), 3.65–3.90 (m, 1H), 6.95 (brs, 1H), 7.32 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.36–7.46 (m, 5H), 7.52–7.58 (m, 2H), 8.92 (s, 1H), 12.33 (br s, 1H).

APCI m/z (M+H)⁺ 448.

参考例12:8-[3-(カルボキシメチル)フェニル]-6-(2-クロロフェニル)-7-ヒドロキシ-2-(イソプロピルアミノ)キナゾリン(化合物12)

3-(カルボキシメチル)フェニルホウ酸を用い、参考例9の工程1と同様の方法でカッティング反応を行った後、参考例9の工程2と同様の方法で脱メキシメチル化を行うことで化合物12を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 1.08 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 3.59 (s, 2H), 3.70–3.95 (m, 1H), 6.98 (brs, 1H), 7.22–7.47 (m, 7H), 7.52–7.58 (m, 2H), 8.91 (s, 1H).

APCI m/z (M+H)⁺ 448.

[0155] 参考例13:6,8-ジ(2-クロロフェニル)-7-ヒドロキシ-2-(イソプロピルアミノ)キナゾリン(化合物13)

工程1

化合物A6(70.0 mg, 0.161 mmol)、2-クロロフェニルホウ酸(50.0 mg, 0.322 mmol)、リン酸三カリウム(103 mg, 0.483 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(15.0 mg, 0.0161 mmol)及び2-(ジシクロヘキシルフェニルホスフィノ)ビフェニル(23.0 mg, 0.0644 mmol)に対し、アルゴン雰囲気下、ジオキサン(1 mL)及び水(1 mL)を加えた後、1.5時間加熱還流を行った。反応混合物に水、酢酸エチルを加え有機層を分離し、水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=1/9)で精製し、6,8-ジ(2-クロロフェニル)-2-イソプロピルアミノ-7-(メキシメチルオキシ)キナゾリン(化合物A16) (60.0 mg, 80%)を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1.02–1.20 (m, 6H), 2.66 (s, 3H), 3.70–4.00 (m, 1H), 4.40–4.48 (m, 2H), 5.17 (s, 1H), 7.28–7.36 (m, 4H), 7.40–7.62 (m, 4H), 7.68 (s, 1H), 8.92 (s, 1H).

APCI m/z (M+H)⁺ 468.

工程2

化合物A16を用い、参考例9の工程2と同様の方法で化合物13を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1.10–1.18 (m, 6H), 3.78–3.98 (m, 1H), 5.20 (brs

, 1H), 7.32–7.64 (m, 10H), 8.80 (s, 1H).

APCI m/z (M+H)⁺ 424.

- [0156] 参考例14:6-(2-クロロフェニル)-8-(2-フルオロフェニル)-7-ヒドロキシ-2-(イソプロピルアミノ)キナゾリン(化合物14)

工程1

化合物A6(100 mg, 0.230 mmol)、2-フルオロフェニルホウ酸(64.0 mg, 0.457 mmol)、リン酸三カリウム(146 mg, 0.688 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(21.0 mg, 0.0229 mmol)及び2-(ジシクロヘキシルフェニルホスフィノ)ビフェニル(3.2.0 mg, 0.0913 mmol)に対し、アルゴン雰囲気下、ジオキサン(1.5 mL)及び水(1.5 mL)を加えた後、1.5時間加熱還流を行った。反応混合物に水、酢酸エチルを加え有機層を分離し、水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/トルエン=1/9)で精製し、6-(2-クロロフェニル)-8-(2-フルオロフェニル)-2-イソプロピルアミノ-7-(メトキシメチルオキシ)キナゾリン(化合物A17) (88.0 mg, 85%)を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1.08–1.20 (m, 6H), 2.66 (s, 3H), 3.80–4.00 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 5.23 (brs, 1H), 7.13–7.25 (m, 2H), 7.30–7.41 (m, 3H), 7.45–7.53 (m, 3H), 7.62 (s, 1H), 8.92 (s, 1H).

APCI m/z (M+H)⁺ 452.

工程2

化合物A17を用い、参考例9の工程2と同様の方法で化合物14を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1.12–1.22 (m, 6H), 3.80–4.20 (m, 1H), 7.22–7.57 (m, 10H), 8.80 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺ 408.

- [0157] 参考例15:6-(2-クロロフェニル)-8-(2,6-ジフルオロフェニル)-7-ヒドロキシ-2-(イソプロピルアミノ)キナゾリン(化合物15)

工程1

2,6-ジフルオロフェニルホウ酸及び配位子として2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-2-ジメチルアミノビフェニルを用い、実施例13の工程1と同様の方法で6-(2-クロロフェ

ニル)-8-(2,6-ジフルオロフェニル)-2-イソプロピルアミノ-7-(メキシメチルオキシ)キナゾリン(化合物A18)を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1.16 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 2.72 (s, 3H), 3.80–4.00 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 5.12 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.31–7.42 (m, 3H), 7.45–7.53 (m, 2H), 7.67 (s, 1H), 8.92 (s, 1H).

工程2

化合物A18を用い、参考例9の工程2と同様の方法で化合物15を得た。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 1.02–1.08 (m, 6H), 3.54–3.66 (m, 1H), 7.08 (brs, 1H), 7.13 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 7.40–7.51 (m, 4H), 7.52–7.60 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 9.45 (s, 1H).

APCI m/z (M+H)⁺ 426.

[0158] 参考例16:6-ベンゾイル-7-ヒドロキシ-2-(イソプロピルアミノ)キナゾリン(化合物16)

工程1

5-ブロモ-2-フルオロ-4-メキシベンズアルデヒド(1 g, 4.3 mmol)、トシリ酸一水和物(163 mg, 0.86 mmol)及びオルトギ酸トリメチル(2.4 mL, 21 mmol)をメタノール(20 mL)に溶解し、加熱還流下1時間攪拌した。反応混合物を放冷後、トリエチルアミン(2 mL)を加え、更に10分間攪拌した。これに飽和食塩水、酢酸エチルを加え、有機層を分離し飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下、溶媒を留去し、5-ブロモ-2-フルオロ-4-メキシベンズアルデヒドジメチルアセタール(化合物A19)(1.19 g, 100%)を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 3.37 (s, 6H), 3.77 (s, 3H), 5.61 (s, 1H), 6.69 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 1H).

工程2

化合物A19(5 g, 18 mmol)をTHF(70 mL)に溶解し、-70 °Cにて20分間攪拌した。これに-70 °Cで、n-ブチルリチウム(1.53 mol/L ヘキサン溶液, 15 mL, 23 mmol)を加え、更に10分間攪拌した。-70 °Cにて、反応混合物にN,N-ジメチルベンズアミド(8 g, 53 mmol)のTHF溶液(20 mL)を滴下し、更に20分間攪拌した。反応混合物に水、酢酸エチルを加え、有機層を分離し飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マ

グネシウムで乾燥し、次いで減圧下、溶媒を留去し、シロップ状の残渣を得た。残渣をアセトン(20 mL)に溶解し、これにトシリ酸一水和物(1.7 g, 8.9 mmol)を加え、室温にて30分間攪拌した。これに飽和重層水、酢酸エチルを加え、有機層を分離し飽和重層水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=1/4)で精製し、5-ベンゾイル-2-フルオロ-4-メキシベンズアルデヒド(化合物A20)(1.6 g, 35%)を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 3.84 (s, 3H), 6.76 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 7.43–7.48 (m, 2H), 7.56–7.62 (m, 1H), 7.75–7.78 (m, 2H), 7.91 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 10.2 (s, 1H).

[0159] 工程3

炭酸グアニジン(1.6 g, 8.6 mmol)をDMA(35 mL)に溶解し、160 °Cにて20分間攪拌した。これに化合物A20(1.6 g, 6.2 mmol)を加え、更に50分間攪拌した。反応混合物を放冷後、水、酢酸エチルを加え、有機層を分離し水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下、溶媒を留去した。得られた固体をヘキサン/ジエチルエーテル(1/1)でリスラリーした。固体を濾取し、2-アミノ-6-ベンゾイル-7-メキシキナゾリン(化合物A21)(965 mg, 56%)を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 3.84 (s, 3H), 5.27 (brs, 2H), 6.97 (s, 1H), 7.43–7.48 (m, 2H), 7.56–7.61 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.81–7.83 (m, 2H), 8.90 (s, 1H).

工程4

化合物A21(965 mg, 3.4 mmol)、ヨウ化銅(394 mg, 2.1 mmol)、ジヨードメタン(2.8 mL, 34 mmol)及び亜硝酸イソアミル(1.4 mL, 10 mmol)をTHF(20 mL)に溶解し、70 °Cにて4時間攪拌した。反応混合物を放冷後、ヘキサン(100 mL)を加え、沈殿物を濾取した。得られた沈殿物をDMF(10 mL)に溶解し、これにイソプロピルアミン(0.88 mL, 10 mmol)、トリエチルアミン(0.96 mL, 6.9 mmol)を加え、室温にて30分間攪拌した。これに水、酢酸エチルを加え、有機層を分離し水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=1/1)で精製し、6-ベンゾイル-2-イソプロピルアミ

ノ-7-メトキシキナゾリン(化合物A22) (394 mg, 35%)を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1.32 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 3.83 (s, 3H), 4.28–4.36 (m, 1H), 5.34 (brs, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.41–7.47 (m, 2H), 7.54–7.60 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.79–7.83 (m, 2H), 8.81 (s, 1H).

APCI m/z (M+H)⁺322.

工程5

化合物A22 (114 mg, 0.35 mmol) 及び三臭化ホウ素 (1 mol/L 塩化メチレン溶液, 1.8 mL, 1.7 mmol) を塩化メチレン (2 mL) に溶解し、室温にて1時間攪拌した。反応混合物を0 °Cに冷却後、飽和重層水を加えた。これにクロロホルムを加え、有機層を分離し飽和重層水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下、溶媒を留去した。得られた固体をヘキサン/ジエチルエーテル (1/1) でリスラリーした。固体を濾取し、化合物16 (65 mg, 60%)を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1.30 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 4.29–4.40 (m, 1H), 5.34 (brs, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.52–7.58 (m, 2H), 7.61–7.72 (m, 3H), 7.95 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 12.0 (brs, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺ 308.

[0160] 参考例17: 7-ヒドロキシ-2-イソプロピルアミノ-6-フェノキシキナゾリン(化合物17)

工程1

化合物A4 (480 mg, 1.62 mmol)、ヨウ化銅 (77.0 mg, 0.405 mmol)、炭酸カリウム (450 mg, 3.24 mmol) 及びフェノール (610 mg, 6.48 mmol) をDMF (5 mL) に溶解し、140 °Cにて16時間攪拌した。放冷後、反応混合物に飽和食塩水、酢酸エチルを加えた後、有機層を分離し水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、2-イソプロピルアミノ-7-メトキシ-6-フェノキシキナゾリン(化合物A23) (366 mg, 67%)を得た。

ESI m/z (M+H)⁺ 310.

工程2

化合物A23 (360 mg, 1.16 mmol) をジクロロエタン (4 mL) に溶解し、三臭化ホウ素 (5.81 mL, 5.81 mmol) を加え、80 °Cにて16時間攪拌した。放冷後、反応混合物を氷

水にあけ、飽和食塩水、酢酸エチルを加えた後、有機層を分離し水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、化合物17(85.0 mg, 25%)を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃-d₆) δ (ppm) 1.28 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 4.25–4.32 (m, 1H), 5.02 (brs, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.09–7.13 (m, J = 8.1 Hz, 3H), 7.18–7.21 (m, 1H), 7.40 (s, 1H). 7.41 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H).

ESI m/z (M+H)⁺ 296.

- [0161] 参考例18:6-(2-クロロフェニル)-2-イソプロピルアミノ-7-ヒドロキシ-8-(2-ピリジル)キナゾリン(化合物18)

工程1

化合物A7及びトリブチル(2-ピリジル)スズを用い、参考例3の工程2と同様の方法で6-(2-クロロフェニル)-2-イソプロピルアミノ-7-メトキシ-8-(2-ピリジル)キナゾリン(化合物A24)を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1.14 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 3.28 (s, 3H), 3.87 (br s, 1H), 5.08 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.26–7.35 (m, 3H), 7.40–7.44 (m, 1H), 7.47–7.51 (m, 1H), 7.55–7.58 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.76–7.82 (m, 1H), 8.77–8.78 (m, 1H), 8.89 (s, 1H).

工程2

化合物A24を用い、参考例1の工程6と同様の方法で化合物18を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 1.30 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 4.18–4.29 (m, 1H), 7.08 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.38–7.46 (m, 4H), 7.51–7.54 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 8.04–8.10 (m, 1H), 8.57–8.60 (m, 1H), 8.89 (s, 1H), 9.80–9.83 (m, 1H).

- [0162] 参考例19:7-ヒドロキシ-2-イソプロピルアミノ-6-(2-メチルベンゾイル)キナゾリン(化合物19)

工程1

化合物A4(101 mg, 0.34 mmol)をアニソール(2 mL)に溶解し、2-メチルフェニルホウ酸(51 mg, 0.38 mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(27.9 mg, 0.034 mmol)、ヨウ化カリウム(171 mg, 1.03 mmol)及び炭酸カリウム(1

42 mg, 1.03 mmol)を加えた後、一酸化炭素雰囲気下、80 °Cで一晩攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣を分取薄層クロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=3/7)で精製することで、2-イソプロピルアミノ-7-メトキシ-6-(2-メチルベンゾイル)キナゾリン(化合物A25) (34 mg, 29%)を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1.31 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 2.47 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.25–4.38 (m, 1H), 5.17–5.27 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.15–7.23 (m, 1H), 7.25–7.41 (m, 3H), 7.74 (s, 1H), 8.80 (s, 1H).

工程2

化合物A25を用い、参考例16の工程5と同様の方法で化合物19を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1.30 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 2.33 (s, 3H), 4.27–4.41 (m, 1H), 5.35 (br s, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.28–7.38 (m, 3H), 7.41–7.50 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 12.24 (s, 1H).

- [0163] 参考例20:6-(3-クロロベンゾイル)-7-ヒドロキシ-2-(イソプロピルアミノ)キナゾリン(化合物20)

工程1

3-クロロフェニルホウ酸を用い、参考例19の工程1と同様の方法で6-(3-クロロベンゾイル)-2-イソプロピルアミノ-7-メトキシキナゾリン(化合物A26)を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1.32 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 3.83 (s, 3H), 4.26–4.40 (m, 1H), 5.26 (br s, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.38 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.51–7.57 (m, 1H), 7.65 (ddd, J = 7.8, 1.8, 1.2 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.77 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.84 (s, 1H).

工程2

化合物A26を用い、参考例16の工程5と同様の方法で化合物20を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1.31 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 4.28–4.42 (m, 1H), 5.30–5.45 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.45–7.65 (m, 3H), 7.68–7.71 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 11.85 (s, 1H).

- [0164] 参考例21:7-ヒドロキシ-2-イソプロピルアミノ-6-(3-メトキシベンゾイル)キナゾリン(化

合物21)

3-メキシフェニルホウ酸を用い、参考例19の工程1及び参考例16の工程5と同様の方法で化合物21を得た。なお本参考例において、キナゾリン6位の3-メキシベンゾイルが3-ヒドロキシベンゾイルに変換された化合物22も得られた。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1.31 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 3.89 (s, 3H), 4.29–4.42 (m, 1H), 5.35 (br s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.14–7.25 (m, 3H), 7.46 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 12.01 (s, 1H).

[0165] 参考例22:7-ヒドロキシ-6-(3-ヒドロキシベンゾイル)-2-(イソプロピルアミノ)キナゾリン(化合物22)

化合物22は、参考例21において化合物21とともに得られた。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1.30 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 4.28–4.43 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.09–7.17 (m, 2H), 7.20–7.30 (m, 1H), 7.37–7.47 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 11.99 (br s, 1H).

[0166] 参考例23:6-(3-クロロ-4-フルオロベンゾイル)-7-ヒドロキシ-2-(イソプロピルアミノ)キナゾリン(化合物23)

3-クロロ-4-フルオロフェニルホウ酸を用い、参考例19の工程1及び参考例16の工程5と同様の方法で化合物23を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1.31 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 4.28–4.42 (m, 1H), 5.38 (br s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.29–7.37 (m, 1H), 7.57–7.67 (m, 1H), 7.77–7.84 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 11.73 (s, 1H).

[0167] 参考例24:6-(3,5-ジメチルベンゾイル)-7-ヒドロキシ-2-(イソプロピルアミノ)キナゾリン(化合物24)

3,5-ジメチルフェニルホウ酸を用い、参考例19の工程1及び参考例16の工程5と同様の方法で化合物24を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1.30 (d, J = 6.5 Hz, 6H), 2.42 (s, 6H), 4.28–4.42 (m, 1H), 5.28–5.40 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.24–7.31 (m, 3H), 7.96 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 12.07 (s, 1H).

[0168] 参考例25:6-ベンゾイル-7-ヒドロキシ-2-[1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イルア

ミノ]キナゾリン(化合物25)

工程1

5-ブロモ-2-フルオロ-4-メキシベンズアルデヒド(1 g, 4.3 mmol)、トシリ酸一水和物(163 mg, 0.86 mmol)及びオルトギ酸トリメチル(2.4 mL, 21 mmol)をメタノール(20 mL)に溶解し、加熱還流下1時間攪拌した。反応混合物を放冷後、トリエチルアミン(2 mL)を加え、更に10分間攪拌した。これに飽和食塩水、酢酸エチルを加え、有機層を分離し飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下、溶媒を留去し、5-ブロモ-2-フルオロ-4-メキシベンズアルデヒド ジメチルアセタール(1.19 g, 100%)を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 3.37 (s, 6H), 3.77 (s, 3H), 5.61 (s, 1H), 6.69 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 1H).

工程2

5-ブロモ-2-フルオロ-4-メキシベンズアルデヒド ジメチルアセタール(5 g, 18 mmol)をTHF(70 mL)に溶解し、-70 °Cにて20分間攪拌した。これに-70 °Cで、n-ブチルリチウム(1.53 mol/L ヘキサン溶液, 15 mL, 23 mmol)を加え、更に10分間攪拌した。-70 °Cにて、反応混合物にN,N-ジメチルベンズアミド(8 g, 53 mmol)のTHF溶液(20 mL)を滴下し、更に20分間攪拌した。反応混合物に水、酢酸エチルを加え、有機層を分離し飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、次いで減圧下、溶媒を留去し、シロップ状の残渣を得た。残渣をアセトン(20 mL)に溶解し、これにトシリ酸一水和物(1.7 g, 8.9 mmol)、を加え、室温にて30分間攪拌した。これに飽和重層水、酢酸エチルを加え、有機層を分離し飽和重層水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=1/4)で精製し、5-ベンゾイル-2-フルオロ-4-メキシベンズアルデヒド(1.6 g, 35%)を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 3.84 (s, 3H), 6.76 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 7.43–7.48 (m, 2H), 7.56–7.62 (m, 1H), 7.75–7.78 (m, 2H), 7.91 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 10.2 (s, 1H).

[0169] 工程3

炭酸グアニジン(1.6 g, 8.6 mmol)をDMA(35 mL)に溶解し、160 °Cにて20分間攪拌した。これに5-ベンゾイル-2-フルオロ-4-メトキシベンズアルデヒド(1.6 g, 6.2 mmol)を加え、更に50分間攪拌した。反応混合物を放冷後、水、酢酸エチルを加え、有機層を分離し水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下、溶媒を留去した。得られた固体をヘキサン/ジエチルエーテル(1/1)でリストリーした。固体を濾取し、2-アミノ-6-ベンゾイル-7-メトキシキナゾリン(化合物A27)(965 mg, 56%)を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 3.84 (s, 3H), 5.27 (br s, 2H), 6.97 (s, 1H), 7.43–7.48 (m, 2H), 7.56–7.61 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.81–7.83 (m, 2H), 8.90 (s, 1H).

工程4

化合物A27及び1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イルアミンを用い、参考例1の工程3、4及び参考例16の工程5と同様の方法で化合物25を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1.60–1.79 (m, 2H), 2.18–2.33 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.92–3.05 (m, 2H), 3.74–3.83 (m, 2H), 4.13–4.29 (m, 1H), 5.42 (br s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.52–7.79 (m, 5H), 8.00 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 12.06 (s, 1H).

- [0170] 参考例26:6-ベンゾイル-7-ヒドロキシ-2-(4-テトラヒドロピラニルアミノ)キナゾリン(化合物26)

化合物A27及び4-アミノテトラヒドロピランを用い、参考例1の工程3、4及び参考例16の工程5と同様の方法で化合物26を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1.60–1.70 (m, 2H), 2.01–2.21 (m, 2H), 3.52–3.69 (m, 2H), 3.97–4.10 (m, 2H), 4.18–4.37 (m, 1H), 5.41 (br s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.51–7.76 (m, 5H), 7.98 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 12.05 (s, 1H).

- [0171] 参考例27:2-(trans-4-アミノシクロヘキシルアミノ)-6-ベンゾイル-7-ヒドロキシキナゾリン(化合物27)

化合物A27及びtrans-1,4-ジアミノシクロヘキサンを用い、参考例1の工程3、4及び参考例16の工程5と同様の方法で化合物27を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 1.29–1.51 (m, 4H), 1.90–2.07 (m, 4H), 2.88–3.00 (m, 1H), 3.75–3.90 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 7.50–7.60 (m, 2H), 7.60–7.70 (m, 1

H), 7.71–7.78 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 8.96 (s, 1H).

[0172] 参考例28:6-ベンゾイル-2-(2,6-ジメチルアニリノ)-7-ヒドロキシキナゾリン(化合物28)

化合物A27(201 mg, 0.72 mmol)をジオキサン(7.2 mL)に溶解し、2,6-ジメチルヨードベンゼン(110 μ L, 0.79 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(32.9 mg, 0.036 mmol)、9,9-ジメチル-4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)キサンテン(46 mg, 0.079 mmol)及び炭酸セシウム(328 mg, 1.01 mmol)を加えた後、100 °Cで22時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣を分取薄層クロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=4/6)で精製することで6-ベンゾイル-2-(2,6-ジメチルアニリノ)-7-メトキシキナゾリン(161 mg, 59%)を得た。得られた6-ベンゾイル-2-(2,6-ジメチルアニリノ)-7-メトキシキナゾリンを用い、参考例16の工程5と同様の方法で化合物28を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 2.28 (s, 6H), 6.88 (br s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.16–7.20 (m, 3H), 7.52–7.76 (m, 5H), 8.02 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 11.97 (s, 1H).

[0173] 参考例29:2-アニリノ-7-ヒドロキシ-6-(2-メチルフェニル)キナゾリン(化合物29)

工程1

化合物A2及び2-メチルフェニルホウ酸を用い、参考例1の工程5と同様の方法で2-アミノ-7-メトキシ-6-(2-メチルフェニル)キナゾリン(化合物A28)を得た。

工程2

化合物A28(150 mg, 0.565 mmol)をジオキサン(5.7 mL)に溶解し、ヨードベンゼン(70 μ L, 0.622 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(25.9 mg, 0.028 mmol)、9,9-ジメチル-4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)キサンテン(36 mg, 0.062 mmol)及び炭酸セシウム(258 mg, 0.791 mmol)を加えた後、100 °Cで20時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣を分取薄層クロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=3/7)で精製することで2-アニリノ-7-メトキシ-6-(2-メチルフェニル)キナゾリン(化合物A29) (164 mg, 85%)を得た。得られた化合物A29

を用い、参考例1の工程6と同様の方法で化合物29を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 2.20 (s, 3H), 7.02–7.11 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.25–7.44 (m, 6H), 7.51 (s, 1H), 7.78–7.86 (m, 2H), 8.93 (s, 1H).

- [0174] 参考例30:7-ヒドロキシ-6-(3-ヒドロキシフェニル)-2-[1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イルアミノ]キナゾリン(化合物30)

工程1

化合物A3 (509 mg, 1.39 mmol) をDMF (7.0 mL) に溶解し、1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イルアミン (497 mg, 2.79 mmol) 及びトリエチルアミン (0.29 mL, 2.09 mmol) を加えた後、100 °C で3時間攪拌した。反応混合物に水を加えた後、生じた結晶を濾取し、6-ブロモ-7-メトキシ-2-[1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イルアミノ]キナゾリン(化合物A30) (471 mg, 81%)を得た。

工程2

化合物A30及び3-(ベンジルオキシ)フェニルホウ酸を用い、参考例1の工程5と同様の方法で6-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]-7-メトキシ-2-[1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イルアミノ]キナゾリン(化合物A31)を得た。

- [0175] 工程3

化合物A31を用い、参考例16の工程5と同様の方法で6-(3-ヒドロキシフェニル)-7-メトキシ-2-[1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イルアミノ]キナゾリン(化合物A32)を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 1.52–1.70 (m, 2H), 1.96–2.11 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.90–3.00 (m, 2H), 3.50–3.62 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 4.06 (br s, 1H), 6.71–6.78 (m, 1H), 6.88–6.95 (m, 3H), 7.21 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.31–7.42 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 9.41 (s, 1H).

工程4

化合物A32を用い、参考例1の工程6と同様の方法で化合物30を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 1.51–1.68 (m, 2H), 1.95–2.06 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.86–2.99 (m, 2H), 3.48–3.60 (m, 2H), 3.92–4.08 (m, 1H), 6.70–6.76 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.93–7.02 (m, 2H), 7.20 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.19–7.25 (m, 1H), 7.

64 (s, 1H), 8.90 (s, 1H).

[0176] 参考例31:7-ヒドロキシ-2-イソプロピルアミノ-6-(3-ニトロフェニル)キナゾリン(化合物31)

工程1

化合物A1 (35.0 g, 150.4 mmol) をDMF (250 mL) に溶解し、塩化リチウム (19.1 g, 451 mmol) を加えた後、140 °Cで3時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、得られた水層に2 mol/L 塩酸を加え、pH4程度に調節した。水層を酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、5-ブロモ-2-フルオロ-4-ヒドロキシベンズアルデヒド(化合物A33) (27.1 g, 82%)を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.85 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.42 (br s, 1H), 8.03 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 10.15 (s, 1H).

工程2

化合物A33 (13.5 g, 62 mmol) をDMF (123 mL) に溶解し、炭酸カリウム (17.1 g, 124 mmol) 及びベンジルブロミド (11 mL, 93 mmol) を加えた後、室温で2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をヘキサンでリスラリーすることで4-ベンジルオキシ-5-ブロモ-2-フルオロベンズアルデヒド(化合物A34) (14.8 g, 78%)を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.22 (s, 2H), 6.72 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 7.32–7.50 (m, 5H), 8.08 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 10.15 (s, 1H).

[0177] 工程3

化合物A34を用い、参考例1の工程2と同様の方法で7-ベンジルオキシ-6-ブロモ-2-アミノキナゾリン(化合物A35)を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.13 (br s, 2H), 5.26 (s, 2H), 6.98 (s, 1H), 7.27–7.53 (m, 5H), 7.92 (s, 1H), 8.82 (s, 1H).

工程4

化合物A35 (5.0 g, 15.1 mmol) をDMF (150 mL) に溶解し、5 °Cに冷却後、水素化

ナトリウム(60% in oil, 1.81 g, 41.5 mmol)を加え、アルゴン雰囲気化、30分間攪拌した。反応混合物にヨウ化イソプロピル(3.02 mL, 30.2 mmol)を加え、60 °Cで1.5時間攪拌した。反応混合物を0 °Cに冷却後、水素化ナトリウム(60% in oil, 1.81 g, 41.5 mmol)を加え、室温で30分間攪拌後、ヨウ化イソプロピル(3.02 mL, 30.2 mmol)を加え、60 °Cで1時間攪拌した。再度同様の操作を行った後、反応混合物を氷水(30 mL)に注ぎ、室温にて攪拌し、析出した固体を濾取することにより7-ベンジルオキシ-6-ブロモ-2-イソプロピルアミノキナゾリン(化合物A36)(7.02 g, 100%)を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1.29 (d, J = 6.5 Hz, 6H), 4.18–4.33 (m, 1H), 5.00–5.20 (m, 1H), 5.25 (s, 2H), 6.99 (s, 1H), 7.30–7.57 (m, 5H), 7.85 (s, 1H), 8.77 (br s, 1H).

[0178] 工程5

化合物A36及び3-ニトロフェニルホウ酸を用い、参考例1の工程5と同様の方法で7-ベンジルオキシ-2-イソプロピルアミノ-6-(3-ニトロフェニル)キナゾリン(化合物A37)を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1.32 (d, J = 6.3 Hz, 6H), 4.26–4.39 (m, 1H), 5.18 (br s, 1H), 5.24 (s, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.26–7.40 (m, 5H), 7.56 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.95–7.97 (m, 1H), 8.16–8.21 (m, 1H), 8.52 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.87 (s, 1H).

工程6

化合物A37を用い、参考例16の工程5と同様の方法で化合物31を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 1.18 (d, J = 6.5 Hz, 6H), 4.05–4.25 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 7.15 (br s, 1H), 7.66–7.76 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.01–8.09 (m, 1H), 8.15–8.25 (m, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 10.82 (s, 1H).

[0179] 参考例32:6-(3-アミノフェニル)-7-ヒドロキシ-2-(イソプロピルアミノ)キナゾリン(化合物32)

工程1

化合物A36及び3-アミノフェニルホウ酸を用い、参考例1の工程5と同様の方法で6-(3-アミノフェニル)-7-ベンジルオキシ-2-(イソプロピルアミノ)キナゾリン(化合物A38)

を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 1.19 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 4.18 (dhept, J = 6.7, 6.6 Hz, 1H), 5.07 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 6.52–6.55 (m, 1H), 6.70 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.77–6.79 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.05 (dd, J = 7.7, 7.5 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.28–7.45 (m, 6H), 7.62 (s, 1H), 8.94 (s, 1H).

工程2

化合物A38 (526 mg, 1.27 mmol) をエタノール (80 mL) に懸濁させ、アルゴン置換した。パラジウム炭素 (50%含水, 212 mg) とギ酸アンモニウム (80.1 mg, 1.27 mmol) を水 (2 mL) に溶解したものを加えて60 °Cで30分間攪拌後、ギ酸アンモニウム (720 mg, 1.4 mmol) を水 (2 mL) に溶解したものを加えてさらに60 °Cで1時間攪拌した。アルゴン置換後、不溶物をセライトろ過、減圧下溶媒を留去し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をメタノールでリスラリーすることで化合物32 (250 mg, 67%)を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 1.19 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 4.10–4.21 (m, 1H), 6.54–6.58 (m, 1H), 6.70–6.72 (m, 1H), 6.79–6.80 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 7.06 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.91 (s, 1H).

[0180] 参考例33:6-(5-アセチルアミノ-2-メチルフェニル)-7-ヒドロキシ-2-(イソプロピルアミノ)キナゾリン(化合物33)

工程1

化合物A36及び4-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラン-2-イル)アニリンを用い、参考例1の工程5と同様の方法で6-(5-アミノ-2-メチルフェニル)-7-ベンジルオキシ-2-(イソプロピルアミノ)キナゾリン(化合物A39)を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 1.20 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 1.92 (s, 3H), 4.18 (dhept, J = 6.8, 6.4 Hz, 1H), 4.85 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 6.44 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.48 (dd, J = 8.1, 2.4 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.11 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.25–7.36 (m, 6H), 7.47 (s, 1H), 8.91 (s, 1H).

工程2

化合物A39(200 mg, 0.502 mmol)及び無水酢酸(237 μ L, 2.51 mmol)を塩化メチレン(2 mL)に溶解し、トリエチルアミン(70.0 μ L, 0.502 mmol)を加え、室温にて1時間攪拌した。反応混合物に飽和食塩水、クロロホルムを加え、有機層を分離し飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下、溶媒を留去した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=9/1)で精製し、6-(5-アセチルアミノ-2-メチルフェニル)-7-ベンジルオキシ-2-(イソプロピルアミノ)キナゾリン(化合物A40) (82 mg, 0.186 mmol)を得た。

工程3

化合物A40を用い、参考例32の工程2と同様の方法で化合物33を得た。

^1H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 1.19 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 2.02 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 4.16 (dhept, J = 8.3, 6.6 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 7.00 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.39–7.47 (m, 3H), 8.85 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 10.41 (s, 1H).

- [0181] 参考例34:7-ヒドロキシ-2-イソプロピルアミノ-6-[3-[(2-モルホリノピリジン-4-イル)カルボニルアミノ]フェニル]キナゾリン(化合物34)

工程1

2-クロロイソニコチン酸(300 mg, 1.91 mmol)、炭酸カリウム(790 mg, 5.72 mmol)及びヨウ化メチル(360 μ L, 5.72 mmol)をDMF(4.5 mL)に溶解し、室温にて4時間攪拌した。反応混合物に飽和食塩水、酢酸エチルを加え、有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下、溶媒を留去し、2-クロロイソニコチン酸メチルエステル(320 mg, 98%)を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 3.98 (s, 3H), 7.77 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.55 (d, J = 6.4 Hz, 1H).

工程2

2-クロロイソニコチン酸メチルエステル(320 mg, 1.89 mmol)をモルホリン(5 mL)に溶解し、90 °Cにて4時間攪拌した。反応混合物に飽和食塩水、酢酸エチルを加え、有機層を分離し飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=1/4)にて精製し、2-モルホリノイソニコチン酸メチルエステル(50 mg, 98%)を得た。

得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 3.55–3.58 (m, 4H), 3.82–3.85 (m, 4H), 3.93 (s, 3H), 7.16 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 8.30 (d, J = 6.4 Hz, 1H).

[0182] 工程3

2-モルホリノイソニコチン酸メチルエステル(462 mg, 2.08 mmol)をメタノール(6 mL)に溶解し、3 mol/L水酸化ナトリウム水溶液(2.1 mL, 6.2 mmol)を加えた後、室温で30分間攪拌した。反応混合物に1 mol/L塩酸を加え、pH 7とした後、水、クロロホルムを加え、有機層を分離し水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下、溶媒を留去し、2-モルホリノイソニコチン酸(110 mg, 23%)を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 3.58–3.63 (m, 4H), 3.88–3.93 (m, 4H), 6.90 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 8.29 (d, J = 6.4 Hz, 1H).

工程4

化合物A38及び2-モルホリノイソニコチン酸を用い、参考例4の工程1と同様の方法で7-ベンジルオキシ-2-イソプロピルアミノ-6-[3-[(2-モルホリノピリジン-4-イル)カルボニルアミノ]フェニル]キナゾリン(化合物A42)を得た。

工程5

化合物A42を用い、参考例32の工程2と同様の方法で化合物34を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 1.19 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 3.54 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.73 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 4.11–4.22 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 7.05 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.33 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 7.9, 7.8 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.76 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.29 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.90 (s, 1H), 10.38 (s, 1H), 10.59 (s, 1H).

[0183] 参考例35:6-[3-[(3-ジメチルアミノフェニル)カルボニルアミノ]フェニル]-7-ヒドロキシ-2-(イソプロピルアミノ)キナゾリン(化合物35)

化合物A38及び3-ジメチルアミノ安息香酸を用い、参考例34の工程4及び参考例3の工程2と同様の方法で化合物35を得た。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 1.19 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 2.97 (s, 6H), 4.14–4.21 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.99 (dd, J = 31.0, 7.3 Hz, 1H), 7.24–7.42 (m, 6H), 7.66

(s, 1H), 7.76 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 10.54 (s, 1H).

- [0184] 参考例36:6-[3-(シクロブチルカルボニルアミノ)フェニル]-7-ヒドロキシ-2-(イソプロピルアミノ)キナゾリン(化合物36)

化合物A38及びシクロブタンカルボン酸を用い、参考例34の工程4及び参考例32の工程2と同様の方法で化合物36を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 1.19 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H), 1.79–1.99 (m, 3H), 2.09–2.27 (m, 4H), 4.10–4.22 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 7.01 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J = 7.7, 7.5$ Hz, 1H), 7.58–7.62 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 9.77 (s, 1H).

- [0185] 実施例37:2-(2,6-ジメチルアニリノ)-7-ヒドロキシ-6-[3-[(2-モルホリノピリジン-4-イル)カルボニルアミノ]フェニル]キナゾリン(化合物37)

工程1

化合物A35及び3-ニトロフェニルホウ酸を用い、参考例1の工程5と同様の方法で2-アミノ-7-ベンジルオキシ-6-(3-ニトロフェニル)キナゾリン(化合物A44)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.20 (br s, 2H), 5.24 (s, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.32–7.37 (m, 5H), 7.58 (dd, $J = 7.9, 7.9$ Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.91 (m, 1H), 8.21 (m, 1H), 8.52 (m, 1H), 8.94 (s, 1H).

工程2

化合物A44及び2,6-ジメチルヨードベンゼンを用い、参考例29の工程2と同様の方法で7-ベンジルオキシ-2-(2,6-ジメチルアニリノ)-6-(3-ニトロフェニル)キナゾリン(化合物A45)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 2.31 (s, 6 H), 5.16 (s, 2H), 5.25 (br s, 1H), 7.09 (m, 1H), 7.19 (m, 3H), 7.30–7.37 (m, 5H), 7.56 (dd, $J = 8.1, 7.9$ Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.90 (m, 1H), 8.20 (m, 1H), 8.51 (m, 1H), 8.96 (s, 1H).

- [0186] 工程3

化合物A45(245 mg, 0.513 mmol)をメタノール(10 mL)に懸濁し、塩化スズ・2水和物(428 mg, 1.90 mmol)を加えた後、4時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、残

渣に酢酸エチル、飽和重層水を加え、不溶物をセライトで濾別した。有機層を分離し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、6-(3-アミノフェニル)-7-ベンジルオキシ-2-(2,6-ジメチルアニリノ)キナゾリン(化合物A46) (220 mg, 96%)を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 2.30 (s, 6 H), 3.67 (br s, 2H), 5.14 (s, 2H), 6.69 (m, 1H), 6.91 (m, 1H), 6.97–6.99 (m, 2H), 7.17–7.23 (m, 4H), 7.27–7.36 (m, 5H), 7.62 (s, 1H), 8.90 (s, 1H).

工程4

化合物A46及び参考例34の工程3で得られた2-モルホリノイソニコチン酸を用い、参考例34の工程4と同様の方法で7-ベンジルオキシ-2-(2,6-ジメチルアニリノ)-6-[2-(モルホリノピリジン-4-イル)カルボニルアミノ]フェニル)キナゾリン(化合物A47)を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 2.30 (s, 6H), 3.60 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 3.84 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 5.19 (s, 2H), 6.86–6.90 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.17 (s, 3H), 7.23–7.47 (m, 7H), 7.68 (s, 1H), 7.62–7.70 (m, 1H), 7.78 (br s, 1H), 7.85 (br s, 1H), 8.93 (s, 1H).

工程5

化合物A47を用い、参考例32の工程2と同様の方法で化合物37を得た。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 2.18 (s, 6H), 3.51–3.58 (m, 4H), 3.69–3.77 (m, 4H), 6.82 (s, 1H), 7.05–7.15 (m, 4H), 7.24 (s, 1H), 7.30–7.43 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.70–7.77 (m, 1H), 7.92–7.98 (m, 1H), 8.27 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 10.15 (s, 1H).

- [0187] 参考例38:6-[3-[(3-ジメチルアミノフェニル)カルボニルアミノ]フェニル]-2-(2,6-ジメチルアニリノ)-7-ヒドロキシキナゾリン(化合物38)

工程1

化合物A46及び3-ジメチルアミノ安息香酸を用い、参考例34の工程4と同様の方法で7-ベンジルオキシ-6-[3-[(3-ジメチルアミノフェニル)カルボニルアミノ]フェニル]-2-(2,6-ジメチルアニリノ)キナゾリン(化合物A48)を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 2.31 (s, 6H), 3.02 (s, 6H), 5.15 (s, 2H), 6.88 (d, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.01–7.07 (m, 1H), 7.17 (s, 3H), 7.26–7.45 (m, 8H), 7.65–7.71 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.81 (br s, 1H), 7.84–7.88 (m, 1H), 8.92 (s, 1H).

工程2

化合物A48を用い、参考例32の工程2と同様の方法で化合物38を得た。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 2.18 (s, 6H), 2.97 (s, 6H), 6.81 (s, 1H), 6.86–6.95 (m, 1H), 7.09 (s, 3H), 7.21–7.42 (m, 6H), 7.68 (s, 1H), 7.71–7.77 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 9.95 (s, 1H).

- [0188] 参考例39:7-ヒドロキシ-2-イソプロピルアミノ-6-(ナフタレン-1-イル)キナゾリン(化合物39)

化合物A36及び1-ナフタレンボロン酸を用い、参考例1の工程5及び参考例32の工程2と同様の方法で化合物39を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1.31 (d, J = 6.3 Hz, 6H), 4.27–4.41 (m, 1H), 5.03–5.16 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.43–7.68 (m, 6H), 7.92–8.02 (m, 2H), 8.82 (s, 1H).

- [0189] 参考例40:7-ヒドロキシ-2-イソプロピルアミノ-6-[3-[(3-モルホリノフェニル)カルバモイル]フェニル]キナゾリン(化合物40)

工程1

3-モルホリノアニリン及び3-(4,4,5,5,-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸を用い、参考例34の工程4と同様の方法でアミド化を行い、N-(3-モルホリノフェニル)-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンズアミドを得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1.38 (s, 12H), 3.22 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.87 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 6.68–6.74 (m, 1H), 6.95–7.02 (m, 1H), 7.21–7.30 (m, 1H), 7.48–7.57 (m, 2H), 7.84 (br s, 1H), 7.95–8.02 (m, 1H), 8.04–8.10 (m, 1H), 8.20 (br s, 1H).

工程2

化合物A36及びN-(3-モルホリノフェニル)-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンズアミドを用い、参考例1の工程5と同様の方法で7-ベンジルオ

キシ-2-イソプロピルアミノ-6-[3-[(3-モルホリノフェニル)カルバモイル]フェニル]キナゾリン(化合物A49)を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1.31 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 3.17–3.20 (m, 4H), 3.84–3.87 (m, 4H), 4.25–4.37 (m, 1H), 5.11–5.14 (m, 1H), 5.23 (s, 2H), 6.70 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 6.79–6.82 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.19–7.37 (m, 6H), 7.47 (dd, J = 2.0, 2.0 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 7.7, 7.7 Hz, 1H), 7.60–7.61 (m, 1H), 7.75–7.79 (m, 2H), 7.86 (ddd, J = 7.9, 1.3, 1.2 Hz, 1H), 8.06–8.07 (m, 1H), 8.84 (s, 1H).

工程3

化合物A49を用い、参考例32の工程2と同様の方法で化合物40を得た。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 1.18 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 3.07–3.10 (m, 4H), 3.72–3.76 (m, 4H), 4.12–4.20 (m, 1H), 6.70 (dd, J = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 7.06 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 8.3, 7.9 Hz, 1H), 7.30 (br s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.56 (dd, J = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 7.76–7.80 (m, 2H), 7.89 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 10.13 (s, 1H), 10.63 (br s, 1H).

- [0190] 参考例41:7-ヒドロキシ-2-イソプロピルアミノ-6-[3-[(2-モルホリノピリジン-4-イル)カルバモイル]フェニル]キナゾリン(化合物41)

工程1

化合物A36を用い、参考例43の工程2と同様の方法で7-ベンジルオキシ-2-イソプロピルアミノ-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)キナゾリン(化合物A50)を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1.21–1.39 (m, 18H), 4.23–4.38 (m, 1H), 5.23 (s, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.30–7.34 (m, 1H), 7.34–7.41 (m, 2H), 7.62–7.68 (m, 2H), 8.04 (s, 1H), 8.81 (s, 1H).

工程2

化合物A50及び3-ヨード-N-(2-モルホリノピリジン-4-イル)ベンズアミド[2-モルホリノピリジン-4-イルアミン(WO05/023761)及び3-ヨード安息香酸から得ることができる]を用い、参考例1の工程5と同様の方法で7-ベンジルオキシ-2-イソプロピルアミノ-6-[3-[(2-モルホリノピリジン-4-イル)カルバモイル]フェニル]キナゾリン(化合物A51)を

得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1.31 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 3.51–3.54 (m, 4H), 3.80–3.84 (m, 4H), 4.25–4.36 (m, 1H), 5.10–5.12 (m, 1H), 5.24 (s, 2H), 6.46 (dd, J = 5.7, 1.7 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.25–7.38 (m, 6H), 7.56 (dd, J = 7.9, 7.7 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.78–7.87 (m, 2H), 8.05–8.06 (m, 1H), 8.09 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.84 (s, 1H).

工程3

化合物A51を用い、参考例32の工程2と同様の方法で化合物41を得た。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 1.20 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 3.38–3.42 (m, 4H), 3.70–3.73 (m, 4H), 4.13–4.21 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 7.06 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 5.5, 1.2 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 7.9, 7.6 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.83 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 7.6, 1H), 8.06 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 10.65 (br s, 1H).

- [0191] 参考例42:6-[3-[2-(4-フルオロフェニル)ピリジン-4-イルカルボニルアミノ]フェニル]-7-ヒドロキシ-2-(イソプロピルアミノ)キナゾリン(化合物42)

工程1

2-クロロイソニコチン酸メチルエステル(300 mg, 1.75 mmol)をトルエン(3.5 mL)に溶解し、酢酸パラジウム(11.8 mg, 0.0525 mmol)、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-2,2'-ビナフチル(49.1 mg, 0.0788 mmol)、炭酸セシウム(798 mg, 2.45 mmol)及び4-フルオロフェニルボロン酸(294 mg, 2.10 mmol)を加えた後、アルゴン雰囲気下100°Cで1時間攪拌した。反応混合物の不溶物を濾別した後、減圧下、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=5/95→10/90)で精製し、2-(4-フルオロフェニル)イソニコチン酸メチルエステル(284 mg, 70%)を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 3.99 (s, 3H), 7.15–7.21 (m, 1H), 7.77 (dd, J = 5.0, 1.5 Hz, 1H), 8.02–8.08 (m, 2H), 8.25 (dd, J = 1.5, 0.9 Hz, 1H), 8.82 (dd, J = 5.0, 0.9 Hz, 1H).

工程2

2-(4-フルオロフェニル)イソニコチン酸メチルエステル(278 mg, 1.20 mmol)をメタノール(2 mL)に溶解し、2 mol/L水酸化ナトリウム水溶液(2 mL, 4.0 mmol)を加えた後、室温で一晩攪拌した。減圧下、溶媒を留去して得られた反応混合物を水に溶解した。酢酸エチルで洗浄した後、1 mol/L塩酸を加えた後生じた結晶を濾取し、2-(4-フルオロフェニル)イソニコチン酸(134 mg, 51%)を得た。

[0192] 得られた2-(4-フルオロフェニル)イソニコチン酸(126 mg, 0.582 mmol)をDMF(2 mL)に溶解し、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(134 mg, 0.698 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(89.0 mg, 0.582 mmol)、及び3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)アニリン(153 mg, 0.698 mmol)を加えた後、室温で1.5時間、50 °Cで3時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和重曹水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去することで2-(4-フルオロフェニル)-N-[3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]イソニコチニアミド(202 mg, 83%)を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1.36 (s, 12H), 7.17–7.23 (m, 2H), 7.44 (dd, J = 7.9, 7.4 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 5.0, 1.7 Hz, 1H), 7.63–7.66 (m, 1H), 7.79 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.89 (br s, 1H), 8.04–8.12 (m, 4H), 8.84 (d, J = 5.0 Hz, 1H).

工程3

化合物A36及び2-(4-フルオロフェニル)-N-[3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]イソニコチニアミドを用い、参考例1の工程5と同様の方法で7-ベンジルオキシ-6-{3-[2-(4-フルオロフェニル)ピリジン-4-イルカルボニルアミノ]フェニル}-2-(イソプロピルアミノ)キナゾリン(化合物A52)を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1.31 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 4.26–4.38 (m, 1H), 5.07–5.10 (m, 1H), 5.25 (s, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.16–7.22 (m, 2H), 7.27–7.33 (m, 2H), 7.35–7.40 (m, 2H), 7.45–7.46 (m, 2H), 7.55–7.57 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.83–7.85 (m, 2H), 8.04–8.09 (m, 2H), 8.11 (s, 2H), 8.84 (s, 1H), 8.85 (s, 1H).

工程4

化合物A52を用い、参考例32の工程2と同様の方法で化合物42を得た。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 1.18 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 4.12–4.20 (m, 1H),

6.86 (s, 1H), 7.02–7.05 (m, 1H), 7.34–7.47 (m, 4H), 7.67 (s, 1H), 7.78–7.82 (m, 2H), 7.99–8.00 (m, 1H), 8.22–8.27 (m, 2H), 8.41 (s, 1H), 8.84–8.86 (m, 1H), 8.90 (s, 1H), 10.56 (s, 1H), 10.60 (s, 1H).

[0193] 参考例43: 7-ヒドロキシ-2-イソプロピルアミノ-6-[2-メチル-5-[5-メチル-2-(4-メチルフェニル)-2H-ピラゾール-3-イルカルバモイル]フェニル]キナゾリン(化合物43)

工程1

3-ヨード-4-メチル安息香酸(1.00 g, 3.89 mmol)を塩化チオニル(12.5 mL)に溶解し、80 °Cで1.75時間攪拌した後、減圧下塩化チオニルを留去した。反応混合物を塩化メチレン(10.0 mL)に溶解し、5-アミノ-3-メチル-1-(p-トリル)ピラゾール(0.728 g, 3.89 mmol)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.678 mL, 3.89 mmol)の塩化メチレン(10.0 mL)溶液に加えた後、室温で一晩攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和重曹水、飽和塩化アンモニウム水溶液及び水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=1/4)で精製することで3-ヨード-4-メチル-N-[5-メチル-2-(p-トリル)-2H-ピラゾール-3-イル]ベンズアミド(1.44 g, 86%)を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 2.34 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 6.61 (s, 1H), 7.27–7.41 (m, 5H), 7.53 (dd, J = 7.9, 1.9 Hz, 1H), 7.85 (br s, 1H), 8.19 (d, J = 1.9 Hz, 1H).

工程2

3-ヨード-4-メチル-N-[5-メチル-2-(p-トリル)-2H-ピラゾール-3-イル]ベンズアミド(1.54 g, 3.57 mmol)及びビス(ピナコラート)ジボロンをDMF(11.9 mL)に溶解し、酢酸カリウム(1.05 g, 10.7 mmol)及び[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(197 mg, 0.241 mmol)を加えた後、アルゴン雰囲気下95 °Cで一晩攪拌した。反応混合物に酢酸エチル、水を加え、不溶物をセライトで濾別した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=1/4→1/3)で精製することで、4-メチル-N-[5-メチル-2-(p-トリル)-2H-ピラゾール-3-イル]-

3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンズアミド(1.20 g, 78%)を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1.35 (s, 12H), 2.35 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 6.67 (s, 1H), 7.25–7.44 (m, 5H), 7.80 (dd, J = 7.9, 2.1 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.05 (br s, 1H).

[0194] 工程3

化合物A36及び4-メチル-N-[5-メチル-2-(p-トリル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンズアミドを用い、参考例1の工程5と同様の方法で7-ベンジルオキシ-2-イソプロピルアミノ-6-[2-メチル-5-[5-メチル-2-(4-メチルフェニル)-2H-ピラゾール-3-イルカルバモイル]フェニル]キナゾリン(化合物A53)を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1.31 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 2.20 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 4.26–4.38 (m, 1H), 5.13–5.16 (m, 3H), 6.65 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.15–7.18 (m, 2H), 7.24–7.41 (m, 9H), 7.58 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.80 (s, 1H).

工程4

化合物A53を用い、参考例32の工程2と同様の方法で化合物43を得た。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 1.19 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 2.19 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 4.10–4.23 (m, 1H), 6.22 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 7.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.21–7.24 (m, 2H), 7.36–7.40 (m, 3H), 7.50 (s, 1H), 7.70–7.71 (m, 1H), 7.78 (dd, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 8.86 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 10.49 (br s, 1H).

[0195] 参考例44:7-ヒドロキシ-2-イソプロピルアミノ-6-[3-[(2-ピペリジノピリジン-4-イル)カルボニルアミノ]フェニル]キナゾリン(化合物44)

工程1

2-クロロイソニコチン酸及び3-ヨードアニリンを用い、参考例42の工程2と同様の方法でアミド化を行いN-(3-ヨードフェニル)-2-クロロイソニコチニアミドを得た。得られたN-(3-ヨードフェニル)-2-クロロイソニコチニアミド及びピペリジンを用い、参考例34の工程2と同様の方法でN-(3-ヨードフェニル)-2-(ピペリジノ)イソニコチニアミドを得た。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 1.55–1.62 (m, 6H), 3.56–3.61 (m, 4H), 6.97–6.99 (m, 1H), 7.14–7.20 (m, 2H), 7.45–7.50 (m, 1H), 7.75–7.76 (m, 1H), 8.20–8.23 (m, 2H), 10.36 (br s, 1H).

工程2

化合物A50及びN-(3-ヨードフェニル)-2-(ピペリジノ)イソニコチニアミドを用い、参考例1の工程5及び参考例32の工程2と同様の方法で化合物44を得た。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 1.18 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.56–1.59 (m, 6H), 3.57–3.61 (m, 4H), 4.12–4.22 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.02 (dd, J = 5.1, 0.5 Hz, 1H), 7.04 (br s, 1H), 7.22–7.23 (m, 1H), 7.32 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 7.7, 7.7 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.23 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.89 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 10.55 (s, 1H).

- [0196] 参考例45:2-(3-ペンチルアミノ)-7-ヒドロキシ-6-[3-[(2-モルホリノピリジン-4-イル)カルボニルアミノ]フェニル]キナゾリン(化合物45)

工程1

参考例34の工程3で得られた2-モルホリノイソニコチニアミドを用い、参考例42の工程2と同様の方法でアミド化を行い2-モルホリノ-N-[3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]イソニコチニアミドを得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1.35 (s, 12H), 3.59–3.62 (m, 4H), 3.82–3.86 (m, 4H), 6.90 (dd, J = 5.1, 1.3 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.42 (dd, J = 8.1, 7.4 Hz, 1H), 7.60–7.63 (m, 1H), 7.73–7.74 (m, 1H), 7.77 (br s, 1H), 8.06–8.09 (m, 1H), 8.32 (dd, J = 5.1, 0.6 Hz, 1H).

工程2

化合物A35及び3-ペンチルアミンを用い、参考例1の工程3及び4と同様の方法で7-ベンジルオキシ-6-ブロモ-2-(3-ペンチルアミノ)キナゾリン(化合物A54)を得た。

- [0197] 工程3

化合物A54及び2-モルホリノ-N-[3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]イソニコチニアミドを用い、参考例1の工程5と同様の方法で7-ベンジルオキシ-2-(3-ペンチルアミノ)-6-[3-[(2-モルホリノピリジン-4-イル)カルボニルア

ミノ]フェニル}キナゾリン(化合物A55)を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 0.97 (t, J = 7.4 Hz, 6H), 1.48–1.78 (m, 4H), 3.57–3.61 (m, 4H), 3.81–3.84 (m, 4H), 4.02–4.15 (m, 1H), 5.02–5.06 (m, 1H), 5.23 (s, 2H), 6.88 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.30–7.43 (m, 7H), 7.61 (s, 1H), 7.65–7.71 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.32 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.83 (s, 1H).

工程4

化合物A55を用い、参考例32の工程2と同様の方法で化合物45を得た。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 0.88 (t, J = 7.4 Hz, 6H), 1.47–1.60 (m, 4H), 3.52–3.55 (m, 4H), 3.58–3.65 (m, 1H), 3.71–3.75 (m, 4H), 6.83 (s, 1H), 6.94–6.97 (m, 1H), 7.14 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.33 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 7.7, 7.6 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.76 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.29 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.88 (s, 1H), 10.36 (br s, 1H), 10.52 (s, 1H).

- [0198] 参考例46:7-ヒドロキシ-2-イソプロピルアミノ-6-[3-[2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-4-イルカルバモイル]フェニル}キナゾリン(化合物46)

工程1

2-クロロ-4-ニトロピリジン(2.0 g, 12.2 mmol)をTHF(30 mL)に溶解し、ピロリジン(3.25 mL, 38.9 mmol)を加えた後、80 °Cで一晩攪拌した。反応混合物の不溶物を濾別した後、減圧下、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=20/80)で精製し、4-ニトロ-2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン(560 mg, 24%)を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 2.04–2.09 (m, 4H), 3.50–3.54 (m, 4H), 7.02 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 5.4, 1.6 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 5.4 Hz, 1H).

工程2

4-ニトロ-2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン(560 mg, 2.90 mmol)をメタノール(21 mL)及び塩化メチレン(8.3 mL)に溶解し、パラジウム炭素(50%含水, 560 mg)を加えた後、水素雰囲気下室温で一時間攪拌した。反応混合物の不溶物を濾別した後、減圧下、溶媒を留去し、2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-4-イルアミン(474 mg, 91%)を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1.94–1.99 (m, 4H), 3.38–3.43 (m, 4H), 3.96 (br s, 2H), 5.58 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.92 (dd, J = 5.7, 1.9 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 5.7 Hz, 1H).

[0199] 工程3

2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-4-イルアミン及び3-ヨード安息香酸を用い、参考例4の工程1と同様の方法で3-ヨード-N-[2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-4-イル]ベンズアミドを得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1.97–2.02 (m, 4H), 3.46–3.51 (m, 4H), 6.60 (dd, J = 5.8, 1.8 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.19–7.25 (m, 1H), 7.83–7.90 (m, 2H), 8.04 (d, J = 5.8, 1H), 8.08 (br s, 1H), 8.21–8.23 (m, 1H).

工程4

化合物A50及び3-ヨード-N-[2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-4-イル]ベンズアミドを用い、参考例1の工程5と同様の方法で7-ベンジルオキシ-2-イソプロピルアミノ-6-[3-[2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-4-イルカルバモイル]フェニル]キナゾリン(化合物A56)を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 1.21 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.92–1.97 (m, 4H), 3.31–3.37 (m, 4H), 4.16–4.26 (m, 1H), 5.31 (s, 2H), 7.01–7.09 (m, 3H), 7.22–7.35 (m, 4H), 7.43–7.46 (m, 2H), 7.56–7.61 (m, 1H), 7.81–7.84 (m, 2H), 7.90–7.99 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 10.33 (s, 1H).

工程5

化合物A56を用い、参考例32の工程2と同様の方法で化合物46を得た。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 1.19 (d, J = 6.5 Hz, 6H), 1.92–1.97 (m, 4H), 3.34–3.37 (m, 4H), 4.11–4.22 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.99–7.01 (m, 2H), 7.04–7.07 (m, 1H), 7.55–7.60 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.81 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 10.31 (s, 1H), 10.63 (s, 1H).

[0200] 参考例47:2-(3-ベンチルアミノ)-7-ヒドロキシ-6-[3-[2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-4-イルカルボニルアミノ]フェニル]キナゾリン(化合物47)

工程1

2-(ピロリジン-1-イル)イソニコチン酸を用い、参考例42の工程2と同様の方法でアミド化を行い2-(ピロリジン-1-イル)-N-[3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]イソニコチン酸アミドを得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1.35 (s, 12H), 2.02–2.07 (m, 4H), 3.49–3.54 (m, 4H), 6.75–6.81 (m, 1H), 7.13–7.20 (m, 1H), 7.41–7.44 (m, 1H), 7.59–7.61 (m, 1H), 7.74–7.75 (m, 1H), 7.80 (br s, 1H), 8.05–8.08 (m, 1H), 8.26 (d, J = 5.1 Hz, 1H).

工程2

化合物A54及び2-(ピロリジン-1-イル)-N-[3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]イソニコチン酸アミドを用い、参考例1の工程5と同様の方法で7-ベンジルオキシ-2-(3-ペンチルアミノ)-6-{3-[2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-4-イルカルボニルアミノ]フェニル}キナゾリン(化合物A57)を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 0.98 (t, J = 7.5 Hz, 6H), 1.53–1.66 (m, 4H), 2.03–2.04 (m, 4H), 3.49–3.53 (m, 4H), 4.09–4.11 (m, 1H), 5.01–5.05 (m, 1H), 5.24 (s, 2H), 6.74–6.76 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.28–7.42 (m, 7H), 7.62 (s, 1H), 7.67–7.70 (m, 1H), 7.78–7.79 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.27 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.83 (s, 1H).

工程3

化合物A57を用い、参考例32の工程2と同様の方法で化合物47を得た。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 0.87 (t, J = 7.3 Hz, 6H), 1.46–1.57 (m, 4H), 1.95–1.98 (m, 4H), 3.42–3.44 (m, 4H), 3.87–3.94 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.88–7.00 (m, 3H), 7.30–7.33 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.37–7.42 (m, 1H), 7.73–7.76 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.20 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.86 (br s, 1H), 10.31 (s, 1H).

[0201] 参考例48:7-ヒドロキシ-2-イソプロピルアミノ-6-{3-[3-(ピペリジノ)ベンゾイルアミノ]フェニル}キナゾリン(化合物48)

工程1

3-ピペリジノ安息香酸を用い、参考例42の工程2と同様の方法でアミド化を行い3-ピペリジノ-N-[3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]ベ

ンズアミドを得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1.35 (s, 12H), 1.61–1.73 (m, 6H), 3.23–3.27 (m, 4H), 7.09 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.16–7.19 (m, 1H), 7.31 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.43–7.46 (m, 2H), 7.57–7.59 (m, 1H), 7.73–7.74 (m, 1H), 7.80 (br s, 1H), 8.09–8.12 (m, 1H).

工程2

化合物A36及び3-ピペリジノ-N-[3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]ベンズアミドを用い、参考例1の工程5と同様の方法で7-ベンジルオキシ-2-イソプロピルアミノ-6-{3-[3-(ピペリジノ)ベンゾイルアミノ]フェニル}キナゾリン(化合物A58)を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1.30 (d, J = 6.5 Hz, 6H), 1.59–1.71 (m, 6H), 3.21–3.25 (m, 4H), 4.24–4.37 (m, 1H), 5.09–5.11 (m, 1H), 5.22 (s, 2H), 7.05–7.10 (m, 2H), 7.15–7.46 (m, 10H), 7.62 (s, 1H), 7.66–7.70 (m, 1H), 7.84–7.86 (m, 2H), 8.83 (s, 1H).

工程3

化合物A58を用い、参考例32の工程2と同様の方法で化合物48を得た。

¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 1.18 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.56–1.64 (m, 6H), 3.19–3.23 (m, 4H), 4.11–4.22 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.02 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.10–7.16 (m, 1H), 7.27–7.45 (m, 5H), 7.65 (s, 1H), 7.76 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 10.53 (br s, 1H).

[0202] 参考例49:6-{3-[2-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)ピリジン-4-イルカルボニルアミノ]フェニル}-7-ヒドロキシ-2-(イソプロピルアミノ)キナゾリン(化合物49)

工程1

4-フルオロ-2-メチルフェニルボロン酸を用い、参考例42の工程1及び2と同様の方法で2-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-N-[3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]イソニコチン酸アミドを得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1.35 (s, 12H), 2.39 (s, 3H), 7.01–7.04 (m, 2H), 7.14–7.10 (m, 2H), 7.39–7.46 (m, 2H), 7.62–7.64 (m, 2H), 7.78–7.85 (m, 2H), 8.05–

8.07 (m, 1H), 8.86 (d, J = 5.4 Hz, 1H).

工程2

化合物A36及び2-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-N-[3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]イソニコチン酸アミドを用い、参考例1の工程5と同様の方法で7-ベンジルオキシ-6-[3-[2-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)ピリジン-4-イルカルボニルアミノ]フェニル]-2-(イソプロピルアミノ)キナゾリン(化合物A59)を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1.30 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 2.38 (s, 3H), 4.25–4.37 (m, 1H), 5.08–5.11 (m, 1H), 5.23 (s, 2H), 6.96–7.07 (m, 4H), 7.22–7.45 (m, 7H), 7.61–7.90 (m, 6H), 8.83–8.86 (m, 2H).

工程3

化合物A59を用い、参考例32の工程2と同様の方法で化合物49を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 1.19 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 2.38 (s, 3H), 4.11–4.20 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 7.04–7.06 (m, 1H), 7.15–7.25 (m, 2H), 7.35 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 8.4, 6.3 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.78–7.81 (m, 1H), 7.86 (dd, J = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.86 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.90 (s, 1H), 10.56–10.57 (m, 2H).

実施例 1

[0203] 吸入剤

ジェットミル(A-O JET; セイシン企業)を用いて、化合物1(10 g)を空気圧5 kg/cm²で1.5 g/分の送り速度で粉碎する。得られる化合物1の粉碎物100 mgをHFC-134a(3 mL)とHFC-227(2 mL)の混合液に懸濁し、慣用のエアゾール噴霧器(1回噴霧量50 μL)に充填し、吸入剤を得る。

実施例 2

[0204] 水性懸濁吸入剤

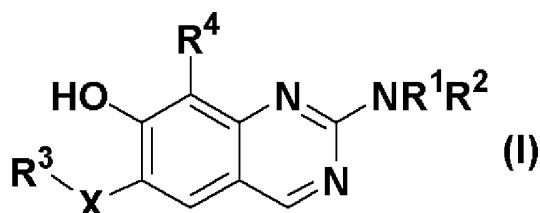
水とエタノール(1:1)の混合溶液5 mLに化合物1(1 mg)を溶解させ、無菌ミリポアフィルター(孔径0.2 μm)でろ過し、噴霧用製剤を得る。該製剤は慣用の噴霧器(ネブライザー)により投与可能である。

産業上の利用可能性

[0205] 本発明により、p38MAPK (Mitogen-Activated Protein Kinase) 阻害作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する局所投与剤等が提供される。

請求の範囲

- [1] 局所投与された場合のp38MAPK (Mitogen-Activated Protein Kinase) 阻害作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩の該局所における濃度が、その血漿中濃度に対して350倍以上となる該p38MAPK阻害作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する該局所投与剤。
- [2] 局所投与された場合のP38MAPK阻害作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩の該局所における濃度が、その血漿中濃度に対して500倍以上となる該P38MAPK阻害作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する該局所投与剤。
- [3] 局所投与された場合のP38MAPK阻害作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩の該局所における濃度が、その血漿中濃度に対して1000倍以上となる該P38MAPK阻害作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する該局所投与剤。
- [4] 局所投与された場合のP38MAPK阻害作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩の該局所における濃度が、その血漿中濃度に対して2000倍以上となる該P38MAPK阻害作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する該局所投与剤。
- [5] P38MAPK阻害作用を有する化合物が、フェノール誘導体またはフェノール構造を縮環系に内包する縮環性複素環化合物である請求項1～4のいずれかに記載の局所投与剤。
- [6] P38MAPK阻害作用を有する化合物が、式(I)
[化14]



[式中、R¹及びR²は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アル

キル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基またはCO NR^{5a}R^{5b} (式中、R^{5a}及びR^{5b}は同一または異なって、水素原子または置換もしくは非置換の低級アルキルを表す)を表し、

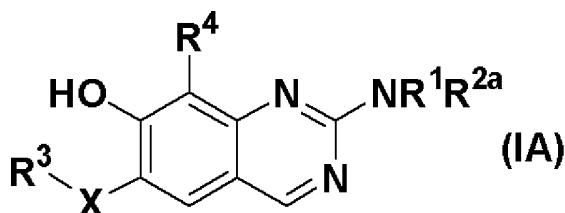
Xは結合、酸素原子、硫黄原子、CR^{6a}R^{6b} (式中、R^{6a}及びR^{6b}は同一または異なって、水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、置換もしくは非置換の低級アルキルまたは置換もしくは非置換の低級アルコキシを表すか、またはR^{6a}及びR^{6b}が一緒になって酸素原子を表す)またはNR⁷ (式中、R⁷は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキルまたは置換もしくは非置換の低級アルカノイルを表す)を表し、

Xが結合またはCR^{6a}R^{6b} (式中、R^{6a}及びR^{6b}はそれぞれ前記と同義である)である場合、R³は置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基またはNR^{8a}R^{8b} (式中、R^{8a}及びR^{8b}は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表すか、またはR^{8a}及びR^{8b}が隣接する窒素原子と一緒にになって置換もしくは非置換の複素環基を形成する)を表し、

Xが酸素原子、硫黄原子またはNR⁷ (式中、R⁷は前記と同義である)である場合、R³は置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表し、R⁴は水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、CONR^{9a}R^{9b} (式中、R^{9a}及びR^{9b}はそれぞれ前記R^{8a}及びR^{8b}と同義である)またはCOR¹⁰ (式中、R¹⁰は水素原子、ヒドロキシ、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非

置換の複素環基を表す)を表す]で表される2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩である請求項1～4のいずれかに記載の局所投与剤。

- [7] R¹が水素原子であり、R²が置換もしくは非置換の低級アルキルである請求項6記載の局所投与剤。
- [8] Xが結合である請求項6または7記載の局所投与剤。
- [9] XがC=Oである請求項6または7記載の局所投与剤。
- [10] R³が置換もしくは非置換のアリールである請求項6～9のいずれかに記載の局所投与剤。
- [11] R⁴が水素原子である請求項6～10のいずれかに記載の局所投与剤。
- [12] R⁴がハロゲンまたは置換もしくは非置換のアリールである請求項6～10のいずれかに記載の局所投与剤。
- [13] P38MAPK阻害作用を有する化合物が、式(IA)
[化15]



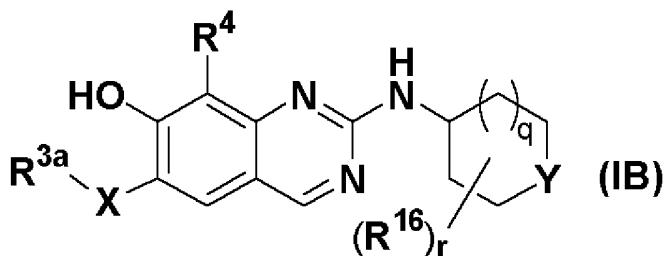
{式中、X、R¹、R³及びR⁴はそれぞれ前記と同義であり、

R^{2a}は置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換の芳香族複素環基またはCR¹¹R¹²R¹³[式中、R¹¹は水素原子または置換もしくは非置換の低級アルキルを表し、

R¹²及びR¹³は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、OR¹⁴(式中、R¹⁴は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す)、S(O)_pR^{14a}(式中、R^{14a}は前記R¹⁴と同義であり、pは0～2の整数を表す)、COR^{14b}(式中、R^{14b}は前記R¹⁴と同義である)、CO₂R^{14c}(式中、R^{14c}は前記R¹⁴と同義である)、CONR^{15a}R^{15b}(式中、R^{15a}及びR^{15b}はそれぞれ前記R^{8a}及びR^{8b}と同義である)またはS(

$\text{O}_2\text{NR}^{15c}\text{R}^{15d}$ (式中、 R^{15c} 及び R^{15d} はそれぞれ前記 R^{8a} 及び R^{8b} と同義である)を表すか、または R^{12} 及び R^{13} が隣接する炭素原子と一緒にになって置換もしくは非置換のシクロアルキルまたは置換もしくは非置換の脂環式複素環基を形成する。ただし、 R^{11} が水素原子である場合、 R^{12} 及び R^{13} は同時に水素原子にはならない]を表す}で表される2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩である請求項1～4のいずれかに記載の局所投与剤。

- [14] R^1 が水素原子である請求項13記載の局所投与剤。
- [15] R^{2a} が $\text{CR}^{11a}\text{R}^{12a}\text{R}^{13a}$ (式中、 R^{11a} は水素原子または置換もしくは非置換の低級アルキルを表し、 R^{12a} 及び R^{13a} は同一または異なって、水素原子または置換もしくは非置換の低級アルキルを表すか、または R^{12a} 及び R^{13a} が隣接する炭素原子と一緒にになって置換もしくは非置換のシクロアルキルまたは置換もしくは非置換の脂環式複素環基を形成する。ただし、 R^{11a} が水素原子である場合、 R^{12a} 及び R^{13a} は同時に水素原子にはならない)である請求項13または14記載の局所投与剤。
- [16] Xが結合である請求項13～15のいずれかに記載の局所投与剤。
- [17] Xが $\text{CR}^{6a}\text{R}^{6b}$ (式中、 R^{6a} 及び R^{6b} はそれぞれ前記と同義である)であり、 R^3 が置換もしくは非置換のアリールである請求項13～15のいずれかに記載の局所投与剤。
- [18] R^{6a} 及び R^{6b} が一緒にになって酸素原子を表す請求項17記載の局所投与剤。
- [19] R^4 が水素原子である請求項13～18のいずれかに記載の局所投与剤。
- [20] R^4 がハロゲンまたは置換もしくは非置換のアリールである請求項13～18のいずれかに記載の局所投与剤。
- [21] P38MAPK阻害作用を有する化合物が、式(IV)
- [化16]



〈式中、R⁴及びXはそれぞれ前記と同義であり、

qは0または1を表し、

rは0～4の整数を表し、

Yは酸素原子、C=O、NR¹⁷(式中、R¹⁷は水素原子、スルフィノ、カルボキシ、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニルまたは置換もしくは非置換の低級アルキルスルホニルを表す)またはCHR¹⁸{式中、R¹⁸は水素原子、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、スルフィノ、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、モノもしくはジ(置換もしくは非置換の低級アルキル)アミノ、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルキルスルホニル、NR¹⁹COR²⁰[式中、R¹⁹は水素原子または置換もしくは非置換の低級アルキルを表し、R²⁰はアミノ、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシまたはモノもしくはジ(置換もしくは非置換の低級アルキル)アミノを表す]またはNR^{19a}S(O)₂R^{20a}(式中、R^{19a}及びR^{20a}はそれぞれ前記R¹⁹及びR²⁰と同義である)を表し}を表し、

R^{3a}は置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表し、

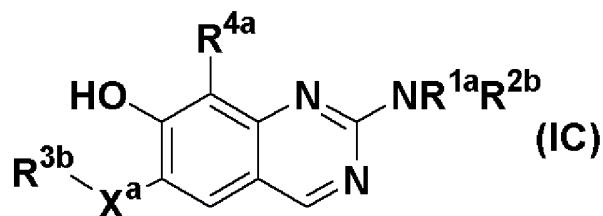
R¹⁶はアミノ、ヒドロキシ、スルフィノ、カルボキシ、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、モノもしくはジ(置換もしくは非置換の低級アルキル)アミノ、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルキルスルホニル、NR^{21a}COR^{22a}(式中、R^{21a}及びR^{22a}はそれぞれ前記R¹⁹及びR²⁰と同義である)またはNR^{21b}S(O)₂R^{22b}(式中、R^{21b}及びR^{22b}はそれぞれ前記R¹⁹及びR²⁰と同義である)を表す。ただし、rが2～4の整数である場合は、それぞれのR¹⁶は同一でも異なっていてもよい〉で表される2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩である請求項1～4のいずれかに記載の局所投与剤。

[22] Xが結合である請求項21記載の局所投与剤。

[23] R⁴が水素原子である請求項21または22記載の局所投与剤。

[24] 式(IC)

[化17]



(式中、R^{1a}及びR^{2b}は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルまたは置換もしくは非置換のシクロアルケニルを表し、

R^{3b}は置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表し、

R^{4a}は水素原子またはハロゲンを表し、

X^aは酸素原子または硫黄原子を表す)で表される2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

[25] R^{1a}及びR^{2b}が同一または異なって水素原子または置換もしくは非置換の低級アルキルである請求項24記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

[26] R^{1a}が水素原子であり、R^{2b}が置換もしくは非置換の低級アルキルである請求項24記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

[27] R^{1a}が水素原子であり、R^{2b}が2-プロピルである請求項24記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

[28] R^{3b}が置換もしくは非置換のアリールである請求項24～27のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

[29] R^{3b}がフェニルである請求項24～27のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

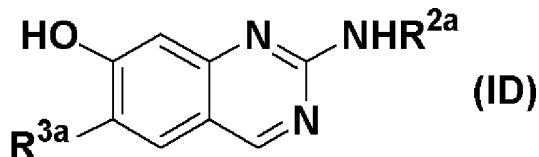
[30] R^{4a}が水素原子である請求項24～29のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

[31] X^aが酸素原子である請求項24～30のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体ま

たはその薬理学的に許容される塩。

[32] 式(ID)

[化18]



(式中、 R^{2a} 及び R^{3a} はそれぞれ前記と同義である)で表される2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

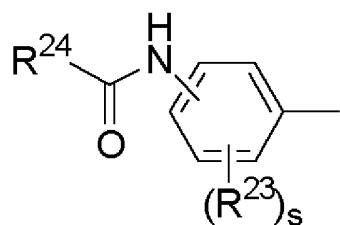
[33] R^{2a} が $\text{CR}^{11a}\text{R}^{12a}\text{R}^{13a}$ (式中、 R^{11a} 、 R^{12a} 及び R^{13a} はそれぞれ前記と同義である)である請求項32記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

[34] R^{3a} が置換もしくは非置換のアリールである請求項32または33記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

[35] R^{3a} が置換もしくは非置換のフェニルである請求項32または33記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

[36] R^{3a} が

[化19]



[式中、sは0~4の整数を表し、

R^{23} は水素原子、ハロゲンまたは低級アルキルを表し、

R^{24} は低級アルキル、シクロアルキル、低級アルコキシ、アリール、置換基Aから選ばれる1つ～置換可能な数の置換基で置換されたアリール、芳香族複素環基または置換基Aから選ばれる1つ～置換可能な数の置換基で置換された芳香族複素環基を表す。ただし、sが2~4の整数である場合は、それぞれの R^{23} は同一でも異なっていてよい;

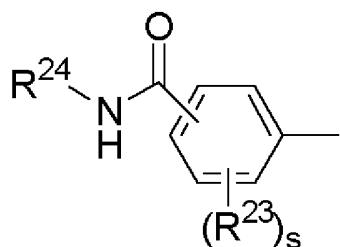
置換基A:ハロゲン、低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、シクロアルキル、アリール、1つ～置換可能な数のハロゲン及び／もしくは1つ～置換可能な数の低級アルキルで置換されたアリール、-NR^{25a}R^{25b}(式中、R^{25a}及びR^{25b}は同一または異なって水素原子、低級アルキルまたはシクロアルキルを表すか、またはR^{25a}及びR^{25b}が隣接する窒素原子と一緒にになって脂環式複素環基または1つ～置換可能な数の低級アルキルで置換された脂環式複素環基を形成する)】である請求項32または33記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

[37] R²⁴が-NR^{25a}R^{25b}(式中、R^{25a}及びR^{25b}はそれぞれ前記と同義である)で置換されたフェニルまたは-NR^{25a}R^{25b}(式中、R^{25a}及びR^{25b}はそれぞれ前記と同義である)で置換されたピリジルである請求項36記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

[38] R²⁴が1つ～置換可能な数のハロゲン及び／もしくは1つ～置換可能な数の低級アルキルで置換されたフェニルで置換されたフェニル、または1つ～置換可能な数のハロゲン及び／もしくは1つ～置換可能な数の低級アルキルで置換されたフェニルで置換されたピリジルである請求項36記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

[39] R^{3a}が

[化20]

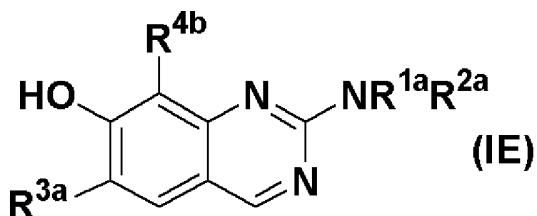


(式中、s、R²³及びR²⁴はそれぞれ前記と同義である)である請求項32または33記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

[40] sが1であり、R²³が低級アルキルであり、R²⁴がシクロアルキルである請求項39記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

[41] 式(IE)

[化21]



(式中、R^{1a}、R^{2a}及びR^{3a}はそれぞれ前記と同義であり、

R^{4b}は置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表す)で表される2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

- [42] R^{1a}が水素原子であり、R^{2a}がCR^{11a}R^{12a}R^{13a} (式中、R^{11a}、R^{12a}及びR^{13a}はそれぞれ前記と同義である)である請求項41記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。
- [43] R^{3a}が置換もしくは非置換のアリールである請求項41または42記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。
- [44] R^{3a}が置換もしくは非置換のフェニルである請求項41または42記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。
- [45] R^{4b}が置換もしくは非置換のアリールである請求項41～44のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。
- [46] R^{4b}が置換もしくは非置換のフェニルである請求項41～44のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。
- [47] R^{4b}が置換もしくは非置換の芳香族複素環基である請求項41～44のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。
- [48] R^{4b}が置換もしくは非置換のピリジルである請求項41～44のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。
- [49] p38MAPK (Mitogen-Activated Protein Kinase) 阻害作用を有する化合物が、請求項24～48のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩である請求項1～4のいずれかに記載の局所投与剤。
- [50] p38MAPK (Mitogen-Activated Protein Kinase) 阻害作用がアロステリック阻害に基づく作用であることを特徴とする、請求項1～23及び49のいずれかに記載の局所投与

剤。

- [51] 局所投与された場合のp38MAPK (Mitogen-Activated Protein Kinase)阻害作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩の該局所における濃度が、その血漿中濃度に対して350倍以上となる該p38MAPK阻害作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩の有効量を投与する工程を含む、該局所投与による疾患の治療方法。
- [52] 局所投与された場合のP38MAPK阻害作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩の該局所における濃度が、その血漿中濃度に対して500倍以上となる該P38MAPK阻害作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩の有効量を投与する工程を含む、該局所投与による疾患の治療方法。
- [53] 局所投与された場合のP38MAPK阻害作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩の該局所における濃度が、その血漿中濃度に対して1000倍以上となる該P38MAPK阻害作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩の有効量を投与する工程を含む、該局所投与による疾患の治療方法。
- [54] 局所投与された場合のP38MAPK阻害作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩の該局所における濃度が、その血漿中濃度に対して2000倍以上となる該P38MAPK阻害作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩の有効量を投与する工程を含む、該局所投与による疾患の治療方法。
- [55] P38MAPK阻害作用を有する化合物が、フェノール誘導体またはフェノール構造を縮環系に内包する縮環性複素環化合物である請求項51～54のいずれかに記載の治療方法。
- [56] P38MAPK阻害作用を有する化合物が、請求項6～23のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩である請求項51～54のいずれかに記載の治療方法。
- [57] P38MAPK阻害作用を有する化合物が、請求項24～48のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩である請求項51～54のいずれかに記載の治療方法。
- [58] p38MAPK (Mitogen-Activated Protein Kinase)阻害作用がアロステリック阻害に基づ

く作用であることを特徴とする、請求項51～57記載の治療方法。

- [59] 局所投与剤の製造のための、局所投与された場合のp38MAPK(Mitogen-Activated Protein Kinase)阻害作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩の該局所における濃度が、その血漿中濃度に対して350倍以上となる該p38MAPK阻害作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩の使用。
- [60] 局所投与剤の製造のための、局所投与された場合のP38MAPK阻害作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩の該局所における濃度が、その血漿中濃度に対して500倍以上となる該P38MAPK阻害作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩の使用。
- [61] 局所投与剤の製造のための、局所投与された場合のP38MAPK阻害作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩の該局所における濃度が、その血漿中濃度に対して1000倍以上となる該P38MAPK阻害作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩の使用。
- [62] 局所投与剤の製造のための、局所投与された場合のP38MAPK阻害作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩の該局所における濃度が、その血漿中濃度に対して2000倍以上となる該P38MAPK阻害作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩の使用。
- [63] P38MAPK阻害作用を有する化合物が、フェノール誘導体またはフェノール構造を縮環系に内包する縮環性複素環化合物である請求項59～62のいずれかに記載の使用。
- [64] P38MAPK阻害作用を有する化合物が、請求項6～23のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩である請求項59～62のいずれかに記載の使用。
- [65] P38MAPK阻害作用を有する化合物が、請求項24～48のいずれかに記載の2-アミノキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩である請求項59～62のいずれかに記載の使用。
- [66] p38MAPK(Mitogen-Activated Protein Kinase)阻害作用がアロステリック阻害に基づく作用であることを特徴とする、請求項59～65記載の使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/312378

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K45/00(2006.01), **A61K31/517**(2006.01), **A61P1/00**(2006.01),
A61P1/02(2006.01), **A61P1/04**(2006.01), **A61P9/10**(2006.01),
A61P11/00(2006.01), **A61P11/02**(2006.01), **A61P11/06**(2006.01),

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K31/517, **A61K45/00**, **A61P1/00**, **A61P1/02**, **A61P1/04**, **A61P9/10**, **A61P11/00**,
A61P11/02, **A61P11/06**, **A61P17/00**, **A61P17/06**, **A61P17/10**, **A61P25/00**, **A61P25/04**,
A61P25/16, **A61P25/28**, **A61P27/02**, **A61P27/04**, **A61P27/06**, **A61P27/12**, **A61P27/14**,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2006
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2006	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2006

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI, BIOSIS(STN), CPlus(STN), EMBASE(STN), MEDLINE(STN), REGISTRY(STN), JCHEM(JDream2), JMEDPlus(JDream2), JST7580(JDream2),

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	TAKANAMI-OHNISHI, Y. et al., Essential role of p38 mitogen-activated protein kinase in contact hypersensitivity, J.Biol.Chem., 2002, Vol.277, No.40, pages 37896 to 37903, Abstract, EXPERIMENTAL PROCEDURES	1-4, 59-62 5-23, 49, 50, 63-66
X Y	KASUYA, Yoshitoshi et al., Essential role of p38 mitogen-activated protein kinase in contact hypersensitivity., FASEB Journal, 2003, Vol.17, No.4 to 5, page A606, Abstract No.377.26.	1-4, 59-62 5-23, 49, 50, 63-66

 Further documents are listed in the continuation of Box C.

 See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
12 July, 2006 (12.07.06)Date of mailing of the international search report
25 July, 2006 (25.07.06)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/312378

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	BACHELOR, M.A. et al., Inhibition of p38 mitogen-activated protein kinase and phosphatidylinositol 3-kinase decreases UVB-induced activator protein-1 and cyclooxygenase-2 in a SKH-1 hairless mouse model, Mol.Cancer Res., 2005, Vol.3, No.2, pages 90-9, Abstract, Materials and Methods	1-4, 59-62 5-23, 49, 50, 63-66
X Y	DUAN, W. et al., Inhaled p38alpha mitogen-activated protein kinase antisense oligonucleotide attenuates asthma in mice, Am.J. Respir.Crit.Care Med., March 2005, Vol.171, No.6, pages 571-8, Abstract	1-4, 59-62 5-23, 49, 50, 63-66
X Y	WO 2004/089929 A1 (ASTEX TECHNOLOGY LTD.), 21 October, 2004 (21.10.04), Abstract; Claim 77 & EP 1615907 A1	1-4, 59-62 5-23, 49, 50, 63-66
X Y	WO 2004/060306 A2 (DECIPHERA PHARMACEUTICALS, INC.), 22 July, 2004 (22.07.04), Abstract; Claim 19 & US 2004/180906 A1 & AU 2003303641 A1 & EP 1585734 A2 & BR 200317872 A	1-4, 59-62 5-23, 49, 50, 63-66
X Y	WO 2003/084503 A2 (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG), 16 October, 2003 (16.10.03), Abstract; Patent Claims 15 to 17 & AU 2003224025 A1 & EP 1494645 A2 & BR 200309009 A & KR 2004101398 A & JP 2005-528374 A & MX 2004009605 A1 & CN 1658834 A	1-4, 59-62 5-23, 49, 50, 63-66
X Y	WO 2002/60869 A2 (SMITHKLINE BEECHAM CORP.), 08 August, 2002 (08.08.02), Abstract; Claim 6 & EP 1337255 A2 & AU 2002248269 A1 & US 2004/097473 A1 & JP 2004-530648 A & AU 2002248269 A8	1-4, 59-62 5-23, 49, 50, 63-66
X Y	WO 2002/32862 A2 (SMITHKLINE BEECHAM CORP.), 25 April, 2002 (25.04.02), Abstract; Claim 13 & AU 200231283 A & EP 1337250 A2 & JP 2004-511542 A & US 2004/092532 A1 & AU 2002231283 A8	1-4, 59-62 5-23, 49, 50, 63-66

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/312378

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	WO 2001/38312 A1 (SMITHKLINE BEECHAM CORP.) , 31 May, 2001 (31.05.01) , Abstract; Claim 23 & AU 200117816 A & EP 1235814 A1 & JP 2003-514899 A & EP 1235814 B1 & DE 60015599 E & ES 2230171 T3 & DE 60015599 T2	1-4, 59-62 5-23, 49, 50, 63-66
X Y	WO 2001/38313 A1 (SMITHKLINE BEECHAM CORP.) , 31 May, 2001 (31.05.01) , Abstract; Claim 21 & AU 200117823 A & EP 1233950 A1 & JP 2003-528043 A & EP 1233950 B1 & US 6982270 B1 & DE 60023025 E	1-4, 59-62 5-23, 49, 50, 63-66
X Y	WO 2001/38314 A1 (SMITHKLINE BEECHAM CORP.) , 31 May, 2001 (31.05.01) , Abstract; Claim 22 & AU 200117832 A & EP 1233951 A1 & JP 2003-514900 A & EP 1233951 B1 & DE 60020595 E & ES 2241675 T3 & DE 60020595 T2	1-4, 59-62 5-23, 49, 50, 63-66
X Y	WO 2001/37837 A1 (SMITHKLINE BEECHAM CORP.) , 31 May, 2001 (31.05.01) , Abstract; Claim 22 & AU 200116260 A & EP 1248624 A1 & JP 2003-517471 A & US 6759410 B1 & US 2005/075352 A1	1-4, 59-62 5-23, 49, 50, 63-66
X	WO 2004/092144 A2 (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.) , 28 October, 2004 (28.10.04) , Abstract; Claims & US 2004/209904 A1 & TW 200423937 A & EP 1620408 A2	24-48 5-23, 49, 50, 63-66

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/312378

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

A61P17/00(2006.01), **A61P17/06**(2006.01), **A61P17/10**(2006.01),
A61P25/00(2006.01), **A61P25/04**(2006.01), **A61P25/16**(2006.01),
A61P25/28(2006.01), **A61P27/02**(2006.01), **A61P27/04**(2006.01),
A61P27/06(2006.01), **A61P27/12**(2006.01), **A61P27/14**(2006.01),
A61P35/00(2006.01), **A61P37/08**(2006.01), **A61P43/00**(2006.01),
C07D239/84(2006.01), **C07D403/12**(2006.01), **C07D405/12**(2006.01),
C07D413/14(2006.01)

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

A61P35/00, A61P37/08, A61P43/00, C07D239/84, C07D403/12, C07D405/12,
C07D413/14

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

Igaku·Yakugaku Yokoshu Zenbun Database

INTERNATIONAL SEARCH REPORTInternational application No.
PCT/JP2006/312378**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 51-58

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 51 to 58 pertain to [methods for treatment of the human body by therapy] and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of the PCT Rule 39.1(iv), to search.

2. Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

The "special technical feature of parts of claims 1-23 and 50, parts of claims 51-56 and 58 and parts of claims 59-64 and 66 is "an agent for topical administration comprising any of all of the compounds having a higher p38MAPK inhibitory activity than that of a compound of the formula (I)". The "special technical feature" of parts of claims 24-49 and 50 and parts of claims 57, 58 and 65 and a part of claim 66 is "a compound of the specific formula (IC), which is a part of the compounds represented by the formula (I)". Consequently, since it does not appear that there is a technical relationship between these inventions involving one or more of the same or corresponding special technical

(continued to extra sheet)

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest
the

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee..
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/312378

Continuation of Box No.III of continuation of first sheet (2)

features, these inventions are not considered to be so linked as to form a single general inventive concept.

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. A61K45/00 (2006.01), A61K31/517 (2006.01), A61P1/00 (2006.01), A61P1/02 (2006.01), A61P1/04 (2006.01), A61P9/10 (2006.01), A61P11/00 (2006.01), A61P11/02 (2006.01), A61P11/06 (2006.01), A61P17/00 (2006.01), A61P17/06 (2006.01), A61P17/10 (2006.01), 続きあり

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. A61K 31/517, A61K 45/00, A61P 1/00, A61P 1/02, A61P 1/04, A61P 9/10, A61P 11/00, A61P 11/02, A61P 11/06, A61P 17/00, A61P 17/06, A61P 17/10, A61P 25/00, A61P 25/04, A61P 25/16, A61P 25/28, A61P 27/02, A61P 27/04, A61P 27/06, A61P 27/12, A61P 27/14, A61P 35/00, A61P 37/08, A61P 43/00, 続きあり

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2006年
日本国実用新案登録公報	1996-2006年
日本国登録実用新案公報	1994-2006年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

WPI, BIOSIS(STN), CAplus(STN), EMBASE(STN), MEDLINE(STN), REGISTRY(STN), JCHEM(JDream2), JMEDPlus(JDream2), JST7580(JDream2), 医学・薬学予稿集全文データベース

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	TAKANAMI-OHNISHI,Y. et al, Essential role of p38 mitogen-activated protein kinase in contact hypersensitivity, J Biol Chem, 2002, Vol.277, No.40, pages.37896-37903 Abstract, EXPERIMENTAL PROCEDURES	1-4, 59-62
Y		5-23, 49, 50, 63-66
X	KASUYA, Yoshitoshi et al., Essential role of p38 mitogen-activated protein kinase in contact hypersensitivity. , FASEB Journal, 2003, Vol. 17, No. 4-5, page. A606, Abstract No. 377.26.	1-4, 59-62
Y		5-23, 49, 50, 63-66

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

12. 07. 2006

国際調査報告の発送日

25. 07. 2006

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A / J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官（権限のある職員）

4 C 9284

瀬下 浩一

電話番号 03-3581-1101 内線 3451

第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT第17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求の範囲 51-58 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
　　請求の範囲 51-58 は [治療による人体の処置方法に関するもの] であって、PCT 規則39.1(iv)の規定により、国際調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であって PCT 規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

請求の範囲 1-23, 50 の一部, 51-56, 58 の一部, 59-64, 66 の一部の「特別な技術的特徴」は [式(I)の化合物を越える全ての p38 ま PK 阻害作用を有する化合物の局所投与剤] であり、請求の範囲 24-49, 50 の一部, 57, 58, 65 の一部, 66 の一部の「特別な技術的特徴」は [式(I)の化合物のうちの限られた特定の式(IC)の化合物] であり、一又は二以上の同一又は対応する特別な技術的特徴を含む技術的な関係にないから、单一の一般的発明概念を形成するように連関しているものとは認められない。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかつた。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかつたので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかつたので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立て手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあつた。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあつたが、異議申立て手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかつた。
- 追加調査手数料の納付を伴う異議申立てがなかつた。

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	BACHELOR,M.A. et al, Inhibition of p38 mitogen-activated protein kinase and phosphatidylinositol 3-kinase decreases UVB-induced activator protein-1 and cyclooxygenase-2 in a SKH-1 hairless mouse model, Mol Cancer Res, 2005, Vol.3, No.2, pages.90-9 Abstract, Materials and Methods	1-4, 59-62
Y		5-23, 49, 50, 63-66
X	DUAN,W. et al, Inhaled p38alpha mitogen-activated protein kinase antisense oligonucleotide attenuates asthma in mice, Am J Respir Crit Care Med, March 2005, Vol.171, No.6, pages.571-8 Abstract	1-4, 59-62
Y		5-23, 49, 50, 63-66
X	WO 2004/089929 A1 (ASTEX TECHNOLOGY LIMITED) 2004.10.21, Abstract, CLAIM 77 & EP 1615907 A1	1-4, 59-62
Y		5-23, 49, 50, 63-66
X	WO 2004/060306 A2 (DECIPHERA PHARMACEUTICALS, INC.) 2004.07.22, Abstract, Claim 19 & US 2004/180906 A1 & AU 2003303641 A1 & EP 1585734 A2 & BR 200317872 A	1-4, 59-62 5-23, 49, 50, 63-66
Y		
X	WO 2003/084503 A2 (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG) 2003.10.16, Abstract, Patent Claims 15-17 & AU 2003224025 A1 & EP 1494645 A2 & BR 200309009 A & KR 2004101398 A & JP 2005-528374 A & MX 2004009605 A1 & CN 1658834 A	1-4, 59-62 5-23, 49, 50, 63-66
Y		
X	WO 2002/60869 A2 (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION) 2002.08.08, Abstract, Claim 6 & EP 1337255 A2 & AU 2002248269 A1 & US 2004/097473 A1 & JP 2004-530648 A & AU 2002248269 A8	1-4, 59-62 5-23, 49, 50, 63-66
Y		

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 2002/32862 A2 (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION)	1-4, 59-62
Y	2002.04.25, Abstract, Claim 13 & AU 200231283 A & EP 1337250 A2 & JP 2004-511542 A & US 2004/092532 A1 & AU 2002231283 A8	5-23, 49, 50, 63-66
X	WO 2001/38312 A1 (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION)	1-4, 59-62
Y	2001.05.31, Abstract, Claim 23 & AU 200117816 A & EP 1235814 A1 & JP 2003-514899 A & EP 1235814 B1 & DE 60015599 E & ES 2230171 T3 & DE 60015599 T2	5-23, 49, 50, 63-66
X	WO 2001/38313 A1 (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION)	1-4, 59-62
Y	2001.05.31, Abstract, Claim 21 & AU 200117823 A & EP 1233950 A1 & JP 2003-528043 A & EP 1233950 B1 & US 6982270 B1 & DE 60023025 E	5-23, 49, 50, 63-66
X	WO 2001/38314 A1 (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION)	1-4, 59-62
Y	2001.05.31, Abstract, Claim 22 & AU 200117832 A & EP 1233951 A1 & JP 2003-514900 A & EP 1233951 B1 & DE 60020595 E & ES 2241675 T3 & DE 60020595 T2	5-23, 49, 50, 63-66
X	WO 2001/37837 A1 (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION)	1-4, 59-62
Y	2001.05.31, Abstract, Claim 22 & AU 200116260 A & EP 1248624 A1 & JP 2003-517471 A & US 6759410 B1 & US 2005/075352 A1	5-23, 49, 50, 63-66
X	WO 2004/092144 A2 (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG)	24-48
Y	2004.10.28, Abstract, Claims & US 2004/209904 A1 & TW 200423937 A & EP 1620408 A2	5-23, 49, 50, 63-66

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））の続き

Int.Cl. *A61P25/00* (2006.01), *A61P25/04* (2006.01), *A61P25/16* (2006.01), *A61P25/28* (2006.01), *A61P27/02* (2006.01), *A61P27/04* (2006.01), *A61P27/06* (2006.01), *A61P27/12* (2006.01), *A61P27/14* (2006.01), *A61P35/00* (2006.01), *A61P37/08* (2006.01), *A61P43/00* (2006.01), *C07D239/84* (2006.01), *C07D403/12* (2006.01), *C07D405/12* (2006.01), *C07D413/14* (2006.01)

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））の続き

Int.Cl. C07D 239/84, C07D 403/12, C07D 405/12, C07D 413/14