

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-509635
(P2005-509635A)

(43) 公表日 平成17年4月14日(2005.4.14)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
C07D 473/16	C O 7 D 473/16	4 C O 8 6
A61K 31/517	A 6 1 K 31/517	
A61K 31/52	A 6 1 K 31/52	
A61P 3/10	A 6 1 P 3/10	
A61P 7/08	A 6 1 P 7/08	
	審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 152 頁) 最終頁に続く	

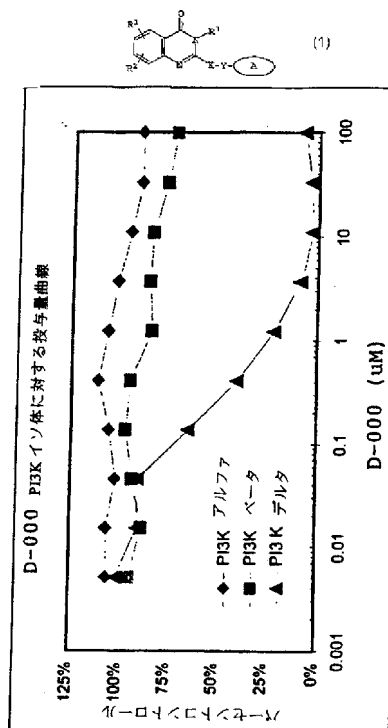
(21) 出願番号 特願2003-537642 (P2003-537642)	(71) 出願人 398072160 アイコス コーポレイション アメリカ合衆国 98021 ワシントン ボウゼル エス. イー. 20ス アベ ニュー 22021
(86) (22) 出願日 平成14年8月27日 (2002.8.27)	(74) 代理人 100065868 弁理士 角田 嘉宏
(85) 翻訳文提出日 平成16年4月16日 (2004.4.16)	(74) 代理人 100106242 弁理士 古川 安航
(86) 国際出願番号 PCT/US2002/027240	(74) 代理人 100110951 弁理士 西谷 俊男
(87) 国際公開番号 W02003/035075	(72) 発明者 サドウ, チャンチャル アメリカ合衆国 98021 ワシントン ボウゼル エス. イー. 第233 ス トリート 903
(87) 国際公開日 平成15年5月1日 (2003.5.1)	
(31) 優先権主張番号 10/027,591	
(32) 優先日 平成13年10月19日 (2001.10.19)	
(33) 優先権主張国 米国 (US)	最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 人間のホスファチジルイノシトール3-キナーゼデルタの阻害

(57) 【要約】

PI3K は式(1)の化合物と白血球機能に役割を果たすホスファチジルイノシトール3-キナーゼデルタのイソ体(PI3K)活性を阻害する方法、並びに、免疫及び炎症の疾病のような病気を治療する方法は、開示される。好ましくは、方法は、選択的にPI3Kを阻害し、他のPI3Kのイソ体の活性をほとんど阻害しない活性剤を使用する。式(1)の化合物は、選択的にPI3Kを阻害する化合物を含み、PI3Kを阻害することを提供する。さらに、癌細胞の成長又は増殖を阻害するために、PI3K阻害剤化合物を使用する方法は、提供される。したがって、発明は、インビトロ及びインビボでPI3K媒介プロセスを阻害するために、PI3K阻害剤化合物を使用する方法を提供する。ここで、R1-R3、X、Y、及び、Aは、ここで定義される。

【化112】

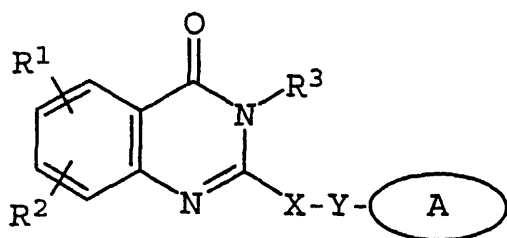


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

白血球中のホスファチジルイノシトール 3-キナーゼ デルタ活性を阻害するために十分な量で、下記の式を有する化合物並びにその薬学的に受容可能な塩及び溶媒和物と白血球を接触させることを含む白血球機能の阻害方法：

【化 1】



10

式中、

Aは、少なくとも2つの窒素原子を含む、任意に置換された単環式又は二環式であり、また、少なくとも1つの環は芳香環であり；

Xは、 $C(R^b)_2$ 、 CH_2CHR^b 及び $CH=C(R^b)$ からなる群から選択され；

Yは、非存在、S、SO、 SO_2 、NH、O、 $C(=O)$ 、 $OC(=O)$ 、 $C(=O)O$ 及び $NHC(=O)CH_2S$ からなる群から選択され；

R^1 及び R^2 は、独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、アリール、ヘテロアリール、 C_{3-8} シクロアルキル、ハロ、 $NHC(=O)C_{1-3}$ アルキレン $N(R^a)_2$ 、 NO_2 、 OR^a 、 CF_3 、 OCF_3 、 $N(R^a)_2$ 、CN、 $OC(=O)R^a$ 、 $C(=O)R^a$ 、 $C(=O)OR^a$ 、アリール OR^b 、Het、 $NR^aC(=O)C_{1-3}$ アルキレン $C(=O)OR^a$ 、アリール C_{1-3} アルキレン $N(R^a)_2$ 、アリール $OC(=O)R^a$ 、 C_{1-4} アルキレン $C(=O)OR^a$ 、 OC_{1-4} アルキレン $C(=O)OR^a$ 、 C_{1-4} アルキレン OC_{1-4} アルキレン $C(=O)OR^a$ 、 $C(=O)NR^aSO_2R^a$ 、 C_{1-4} アルキレン $N(R^a)_2$ 、 C_{2-6} アルケニレン $N(R^a)_2$ 、 $C(=O)NR^aC_{1-4}$ アルキレン OR^a 、 $C(=O)NR^aC_{1-4}$ アルキレンHet、 OC_{2-4} アルキレン $N(R^a)_2$ 、 OC_{1-4} アルキレン $CH(OR^b)CH_2N(R^a)_2$ 、 OC_{1-4} アルキレンHet、 OC_{2-4} アルキレン OR^a 、 OC_{2-4} アルキレン $NR^aC(=O)OR^a$ 、 NR^aC_{1-4} アルキレン $N(R^a)_2$ 、 $NR^aC(=O)R^a$ 、 $NR^aC(=O)N(R^a)_2$ 、 $N(SO_2C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 $NR^a(SO_2C_{1-4}$ アルキル)、 $SO_2N(R^a)_2$ 、 OSO_2CF_3 、 C_{1-3} アルキレンアリール、 C_{1-4} アルキレンHet、 C_{1-6} アルキレン OR^b 、 C_{1-3} アルキレン $N(R^a)_2$ 、 $C(=O)N(R^a)_2$ 、 $NHC(=O)C_{1-3}$ アルキレンアリール、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} ヘテロシクロアルキル、アリール OC_{1-3} アルキレン $N(R^a)_2$ 、アリール $OC(=O)R^b$ 、 $NHC(=O)C_{1-3}$ アルキレン C_{3-8} ヘテロシクロアルキル、 $NHC(=O)C_{1-3}$ アルキレンHet、 OC_{1-4} アルキレン OC_{1-4} アルキレン $C(=O)OR^b$ 、 $C(=O)C_{1-4}$ アルキレンHet及び $NHC(=O)$ ハロ C_{1-6} アルキルからなる群から選択され；

又は、 R^1 及び R^2 は、ともに5又は6員環を有する3又は4からなるアルキレン又はアルケニレン鎖成分を表わし、任意に少なくとも1つのヘテロ原子を含み；

R^3 は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} ヘテロシクロアルキル、 C_{1-4} アルキレンシクロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-3} アルキレンアリール、アリール C_{1-3} アルキル、 $C(=O)R^a$ 、アリール、ヘテロアリール、 $C(=O)OR^a$ 、 $C(=O)N(R^a)_2$ 、 $C(=S)N(R^a)_2$ 、 SO_2R^a 、 $SO_2N(R^a)_2$ 、 $S(=O)R^a$ 、 $S(=O)N(R^a)_2$ 、 $C(=O)NR^aC_{1-4}$ アルキレン OR^a 、 $C(=O)NR^aC_{1-4}$ アルキレンHet、 $C(=O)C_{1-4}$ アルキレンアリール、 $C(=O)C_{1-4}$ アルキレンヘテロアリール、1つ以上の $SO_2N(R^a)_2$ 、 $N(R^a)_2$ 、 $C(=O)OR^a$ 、 $NR^aSO_2CF_3$ 、CN、 NO_2 、 $C(=O)R^a$ 、 OR^a 、 C_{1-4} アルキレン $N(R^a)_2$ で置換された C_{1-4} アルキレンアリール、 OC_{1-4} アルキレン $N(R^a)_2$ 、 C_{1-4} アルキレンヘテロアリール、 C_{1-4} アルキレンHet、 C_{1-4} アルキレン $C(=O)C_{1-4}$ アルキレンアリール、 C_{1-4} アルキレン $C(=O)C_{1-4}$ アルキレンヘテロアリール、 C_{1-4} アルキレン $C(=O)Het$ 、 C_{1-4} アルキレン $C(=O)N(R^a)_2$ 、 C_{1-4} アルキレン OR^a 、 C_{1-4} アルキレン $NR^aC(=O)R^a$ 、 C_{1-4}

50

C_4 アルキレン $OC_1 \sim C_4$ アルキレン OR^a 、 $C_1 \sim C_4$ アルキレン $N(R^a)_2$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキレン $C(=O)$
 OR^a 及び $C_1 \sim C_4$ アルキレン $OC_1 \sim C_4$ アルキレン $C(=O)OR^a$ からなる群から選択され；

R^a は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルキレン $N(R^c)_2$ 、アリーール、アリーール $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルキレンアリーール、ヘテロアリーール、ヘテロアリーール $C_1 \sim C_3$ アルキル及び $C_1 \sim C_3$ アルキレンヘテロアリーールからなる群から選択され；

又は、2つの R^a は、ともに5又は6員環を形成し、任意に少なくとも1つのヘテロ原子を含み；

R^b は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヘテロ $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルキレンヘテロ $C_1 \sim C_3$ アルキル、アリーールヘテロ $C_1 \sim C_3$ アルキル、アリーール、ヘテロアリーール、アリーール $C_1 \sim C_3$ アルキル、ヘテロアリーール $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルキレンアリーール及び $C_1 \sim C_3$ アルキレンヘテロアリーールからなる群から選択され；

R^c は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、アリーール及びヘテロアリーールからなる群から選択され；

Hetは、酸素、窒素及びイオウからなる群から選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含有し、かつ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル又は $C(=O)OR^a$ で任意に置換された、飽和であるか、又は、部分的若しくは完全に不飽和である5員複素環基又は6員複素環基である。

【請求項2】

化合物は、

- 2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 3 - (2 - クロロフェニル) - 6,7 - ジメトキシ - 3H - キナゾリン - 4 - オン、 20
- 2 - (6 - アミノプリン - 0 - イルメチル) - 6 - ブロモ - 3 - (2 - クロロフェニル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
- 2 - (6 - アミノプリン - 0 - イルメチル) - 3 - (2 - クロロフェニル) - 7 - フロオロ - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
- 2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 6 - クロロ - 3 - (2 - クロロフェニル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
- 2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 3 - (2 - クロロフェニル) - 5 - フロオロ - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
- 2 - (6 - アミノプリン - 0 - イルメチル) - 5 - クロロ - 3 - (2 - クロロフェニル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、 30
- 2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 3 - (2 - クロロフェニル) - 5 - メチル - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
- 2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 8 - クロロ - 3 - (2 - クロロフェニル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
- 2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 3 - ビフェニル - 2 - イル - 5 - クロロ - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
- 5 - クロロ - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3 - 0 - トリル - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
- 5 - クロロ - 3 - (2 - フロオロフェニル) - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、 40
- 2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 5 - クロロ - 3 - (2 - フロオロフェニル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
- 3 - ビフェニル - 2 - イル - 5 - クロロ - 2 - (9H - プリン - 9 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
- 5 - クロロ - 3 - (2 - メトキシフェニル) - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
- 3 - (2 - クロロフェニル) - 5 - フロオロ - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
- 3 - (2 - クロロフェニル) - 6,7 - ジメトキシ - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニル 50

- メチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
 6 - プロモ - 3 - (2 - クロロフェニル) - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
 3 - (2 - クロロフェニル) - 8 - トリフルオロメチル - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
 3 - (2 - クロロフェニル) - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - ベンゾ[g]キナゾリン - 4 - オン、
 6 - クロロ - 3 - (2 - クロロフェニル) - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
 8 - クロロ - 3 - (2 - クロロフェニル) - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、 10
 3 - (2 - クロロフェニル) - 7 - フルオロ - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
 3 - (2 - クロロフェニル) - 7 - ニトロ - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
 3 - (2 - クロロフェニル) - 6 - ヒドロキシ - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
 5 - クロロ - 3 - (2 - クロロフェニル) - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
 3 - (2 - クロロフェニル) - 5 - メチル - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、 20
 3 - (2 - クロロフェニル) - 6,7 - ジフルオロ - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
 3 - (2 - クロロフェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
 2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 3 - (2 - イソプロピルフェニル) - 5 - メチル - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
 2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 5 - メチル - 3 - 0 - トリル - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
 3 - (2 - フルオロフェニル) - 5 - メチル - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、 30
 2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 5 - クロロ - 3 - 0 - トリル - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
 2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 5 - クロロ - 3 - (2 - メトキシフェニル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
 2 - (2 - アミノ - 9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3 - シクロプロピル - 5 - メチル - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
 3 - シクロプロピルメチル - 5 - メチル - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
 2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルスルファニルメチル) - 3 - シクロプロピルメチル - 5 - メチル - 3H - キナゾリン - 4 - オン、 40
 2 - (2 - アミノ - 9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3 - シクロプロピルメチル - 5 - メチル - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
 5 - メチル - 3 - フェネチル - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
 2 - (2 - アミノ - 9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 5 - メチル - 3 - フェネチル - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
 3 - シクロペンチル - 5 - メチル - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
 2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 3 - シクロペンチル - 5 - メチル - 3H - キナゾ 50

- リン - 4 - オン、
 3 - (2 - シクロピリジン - 3 - イル) - 5 - メチル - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
 2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 3 - (2 - クロロピリジン - 3 - イル) - 5 - メチル - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
 3 - メチル - 4 - [5 - メチル - 4 - オキソ - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 4H - キナゾリン - 3 - イル] 安息香酸、
 3 - シクロプロピル - 5 - メチル - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
 2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 3 - シクロプロピル - 5 - メチル - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
 5 - メチル - 3 - (4 - ニトロベンジル) - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
 3 - シクロヘキシル - 5 - メチル - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
 3 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 3 - シクロヘキシル - 5 - メチル - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
 2 - (2 - アミノ - 9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3 - シクロヘキシル - 5 - メチル - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
 5 - メチル - 3 - (E - 2 - フェニルシクロプロピル) - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
 3 - (2 - クロロフェニル) - 5 - フルオロ - 2 - [(9H - プリン - 6 - イルアミノ) メチル] - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
 2 - [(2 - アミノ - 9H - プリン - 6 - イルアミノ) メチル] - 3 - (2 - クロロフェニル) - 5 - フルオロ - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
 5 - メチル - 2 - [(9H - プリン - 6 - イルアミノ) メチル] - 3 - 0 - トリル - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
 2 - [(2 - アミノ - 9H - プリン - 6 - イルアミノ) メチル] - 5 - メチル - 3 - 0 - トリル - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
 2 - [(2 - フルオロ - 9H - プリン - 6 - イルアミノ) メチル] - 5 - メチル - 3 - 0 - トリル - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
 (2 - クロロフェニル) - ジメチルアミノ - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
 5 - (2 - ベンジルオキシエトキシ) - 3 - (2 - クロロフェニル) - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
 6 - アミノプリン - 9 - カルボン酸 - 3 - (2 - クロロフェニル) - 5 - フルオロ - 4 - オキソ - 3,4 - ジヒドロ - キナゾリン - 2 - イルメチルエステル、
 N - [3 - (2 - クロロフェニル) - 5 - フルオロ - 4 - オキソ - 3,4 - ジヒドロ - キナゾリン - 2 - イルメチル] - 2 - (9H - プリン - 6 - スルファニル) - アセトアミド、
 2 - [1 - (2 - フルオロ - 9H - プリン - 6 - イルアミノ) エチル] - 5 - メチル - 3 - 0 - トリル - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
 5 - メチル - 2 - [1 - (9H - プリン - 6 - イルアミノ) エチル] - 3 - 0 - トリル - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
 2 - (6 - ジメチルアミノプリン - 9 - イルメチル) - 5 - メチル - 3 - 0 - トリル - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
 5 - メチル - 2 - (2 - メチル - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロ - プリン - 7 - イルメチル) - 3 - 0 - トリル - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
 5 - メチル - 2 - (2 - メチル - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロ - プリン - 9 - イルメチル) - 3 - 0 - トリル - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
 2 - (アミノ - ジメチルアミノプリン - 9 - イルメチル) - 5 - メチル - 3 - 0 - トリル - 3H

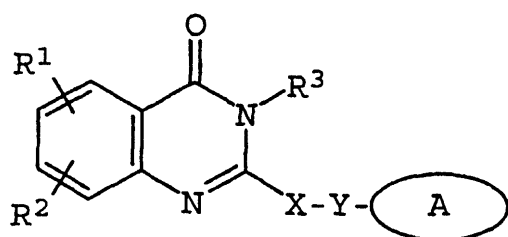
- キナゾリン - 4 - オン、
- 2 - (2 - アミノ - 9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 5 - メチル - 3 - 0 - トリル - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
- 2 - (4 - アミノ - 1,3,5 - トリアジン - 2 - イルスルファニルメチル) - 5 - メチル - 3 - 0 - トリル - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
- 5 - メチル - 2 - (7 - メチル - 7H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3 - 0 - トリル - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
- 5 - メチル - 2 - (2 - オキソ - 1,2 - ジヒドロ - ピリミジン - 4 - イルスルファニルメチル) - 3 - 0 - トリル - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
- 5 - メチル - 2 - プリン - 7 - イルメチル - 3 - 0 - トリル - 3H - キナゾリン - 4 - オン、 10
- 5 - メチル - 2 - プリン - 9 - イルメチル - 3 - 0 - トリル - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
- 5 - メチル - 2 - (9 - メチル - 9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3 - 0 - トリル - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
- 2 - (2,6 - ジアミノ - ピリミジン - 4 - イルスルファニルメチル) - 5 - メチル - 3 - 0 - トリル - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
- 5 - メチル - 2 - (5 - メチル - [1,2,4]トリアゾール [1,5 - a]ピリミジン - 7 - イルスルファニルメチル) - 3 - 0 - トリル - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
- 5 - メチル - 2 - (2 - メチルスルファニル - 9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3 - 0 - トリル - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
- 2 - (2 - ヒドロキシ - 9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 5 - メチル - 3 - 0 - トリル - 3H - キナゾリン - 4 - オン、 20
- 5 - メチル - 2 - (1 - メチル - 1H - イミダゾール - 2 - イルスルファニルメチル) - 3 - 0 - トリル - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
- 5 - メチル - 3 - 0 - トリル - 2 - (1H - [1,2,4]トリアゾール - 3 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
- 2 - (2 - アミノ - 6 - クロロ - プリン - 9 - イルメチル) - 5 - メチル - 3 - 0 - トリル - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
- 2 - (6 - アミノプリン - 7 - イルメチル) - 5 - メチル - 3 - 0 - トリル - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
- 2 - (7 - アミノ - 1,2,3 - トリアゾール [4,5 - d]ピリミジン - 3 - イルメチル) - 5 - メチル - 3 - 0 - トリル - 3H - キナゾリン - 4 - オン、 30
- 2 - (7 - アミノ - 1,2,3 - トリアゾール [4,5 - d]ピリミジン - 1 - イルメチル) - 5 - メチル - 3 - 0 - トリル - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
- 2 - (6 - アミノ - 9H - プリン - 2 - イルスルファニルメチル) - 5 - メチル - 3 - 0 - トリル - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
- 2 - (2 - アミノ - 6 - エチルアミノ - ピリミジン - 4 - イルスルファニルメチル) - 5 - メチル - 3 - 0 - トリル - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
- 2 - (3 - アミノ - 5 - メチルスルファニル - 1,2,4 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 5 - メチル - 3 - 0 - トリル - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
- 2 - (5 - アミノ - 3 - メチルスルファニル - 1,2,4 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 5 - メチル - 3 - 0 - トリル - 3H - キナゾリン - 4 - オン、 40
- 5 - メチル - 2 - (6 - メチスルアミノプリン - 9 - イルメチル) - 3 - 0 - トリル - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
- 2 - (6 - ベンジルアミノプリン - 9 - イルメチル) - 5 - メチル - 3 - 0 - トリル - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
- 2 - (2,6 - ジアミノプリン - 9 - イルメチル) - 5 - メチル - 3 - 0 - トリル - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
- 5 - メチル - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3 - 0 - トリル - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
- 3 - イソブチル - 5 - メチル - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナ 50

ゾリン - 4 - オン、
 N - { 2 - [5 - メチル - 4 - オキソ - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 4H
 - キナゾリン - 3 - イル] - フェニル } - アセトアミド、
 5 - メチル - 3 - (E - 2 - メチル - シクロヘキシル) - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファ
 ニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
 2 - [5 - メチル - 4 - オキソ - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 4H - キナ
 ゾリン - 3 - イル] 安息香酸、
 3 - { 2 - [(2 - ジメチルアミノエチル) メチルアミノ] フェニル } - 5 - メチル - 2 - (9H
 - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
 3 - (2 - クロロフェニル) - 5 - メトキシ - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチ
 ル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
 3 - (2 - クロロフェニル) - 5 - (2 - モルフォリン - 4 - イル - エチルアミノ) - 2 - (9H
 - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
 3 - ベンジル - 5 - メトキシ - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナ
 ゾリン - 4 - オン、
 2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 3 - (2 - ベンジルオキシフェニル) - 5 - メチ
 ル - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
 2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 3 - (2 - ヒドロキシフェニル) - 5 - メチル -
 3H - キナゾリン - 4 - オン、
 2 - (1 - (2 - アミノ - 9H - プリン - 6 - イルアミノ) エチル) - 5 - メチル - 3 - 0 - トリ
 ル - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
 5 - メチル - 2 - [1 - (9H - プリン - 6 - イルアミノ) プロピル] - 3 - 0 - トリル - 3H - キナ
 ゾリン - 4 - オン、
 2 - (1 - (2 - フルオロ - 9H - プリン - 6 - イルアミノ) プロピル) - 5 - メチル - 3 - 0 -
 トリル - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
 2 - (1 - (2 - アミノ - 9H - プリン - 6 - イルアミノ) プロピル) - 5 - メチル - 3 - 0 - ト
 リル - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
 2 - (2 - ベンジルオキシ - 1 - (9H - プリン - 6 - イルアミノ) エチル) - 5 - メチル - 3 -
 0 - トリル - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
 2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 5 - メチル - 3 - { 2 - (2 - (1 - メチルピロリ
 ジン - 2 - イル) - エトキシ) - フェニル } - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
 2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 3 - (2 - (3 - ジメチルアミノプロポキシ) -
 フェニル) - 5 - メチル - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
 2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 5 - メチル - 3 - (2 - プロポ - 2 - イニルオキ
 シフェニル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、及び、
 2 - { 2 - (1 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 4H - キナゾ
 リン - 3 - イル] - フェノキシ } - アセトアミド
 からなる群から選択される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

下記の式を有する化合物並びにその薬学的に受容可能な塩及び溶媒和物とポリペプチド
 を接触させることを含むホスファチジルイノシトール 3 - キナーゼ デルタ ポリペプ
 チドのキナーゼの活性の阻害方法：

【化2】



式中、

Aは、少なくとも2つの窒素原子を含む、任意に置換された単環式又は二環式であり、また、少なくとも1つの環は芳香環であり；

Xは、 $C(R^b)_2$ 、 CH_2CHR^b 及び $CH=C(R^b)$ からなる群から選択され；

Yは、非存在、S、SO、 SO_2 、NH、O、 $C(=O)$ 、 $OC(=O)$ 、 $C(=O)O$ 及び $NHC(=O)CH_2S$ からなる群から選択され；

R^1 及び R^2 は、独立して、水素、 C_1-6 アルキル、アリール、ヘテロアリール、 C_3-8 シクロアルキル、ハロ、 $NHC(=O)C_1-3$ アルキレン $N(R^a)_2$ 、 NO_2 、 OR^a 、 CF_3 、 OCF_3 、 $N(R^a)_2$ 、CN、 $OC(=O)R^a$ 、 $C(=O)R^a$ 、 $C(=O)OR^a$ 、アリール OR^b 、Het、 $NR^aC(=O)C_1-3$ アルキレン $C(=O)OR^a$ 、アリール C_1-3 アルキレン $N(R^a)_2$ 、アリール $OC(=O)R^a$ 、 C_1-4 アルキレン $C(=O)OR^a$ 、 OC_1-4 アルキレン $C(=O)OR^a$ 、 C_1-4 アルキレン OC_1-4 アルキレン $C(=O)OR^a$ 、 $C(=O)NR^aSO_2R^a$ 、 C_1-4 アルキレン $N(R^a)_2$ 、 C_2-6 アルケニレン $N(R^a)_2$ 、 $C(=O)NR^aC_1-4$ アルキレン OR^a 、 $C(=O)NR^aC_1-4$ アルキレンHet、 OC_2-4 アルキレン $N(R^a)_2$ 、 OC_1-4 アルキレン $CH(OR^b)CH_2N(R^a)_2$ 、 OC_1-4 アルキレンHet、 OC_2-4 アルキレン OR^a 、 OC_2-4 アルキレン $NR^aC(=O)OR^a$ 、 NR^aC_1-4 アルキレン $N(R^a)_2$ 、 $NR^aC(=O)R^a$ 、 $NR^aC(=O)N(R^a)_2$ 、 $N(SO_2C_1-4$ アルキル) $_2$ 、 $NR^a(SO_2C_1-4$ アルキル)、 $SO_2N(R^a)_2$ 、 OSO_2CF_3 、 C_1-3 アルキレンアリール、 C_1-4 アルキレンHet、 C_1-6 アルキレン OR^b 、 C_1-3 アルキレン $N(R^a)_2$ 、 $C(=O)N(R^a)_2$ 、 $NHC(=O)C_1-3$ アルキレンアリール、 C_3-8 シクロアルキル、 C_3-8 ヘテロシクロアルキル、アリール OC_1-3 アルキレン $N(R^a)_2$ 、アリール $OC(=O)R^b$ 、 $NHC(=O)C_1-3$ アルキレン C_3-8 ヘテロシクロアルキル、 $NHC(=O)C_1-3$ アルキレンHet、 OC_1-4 アルキレン OC_1-4 アルキレン $C(=O)OR^b$ 、 $C(=O)C_1-4$ アルキレンHet及び $NHC(=O)$ ハロ C_1-6 アルキルからなる群から選択され；

又は、 R^1 及び R^2 は、ともに5又は6員環を有する3又は4からなるアルキレン又はアルケニレン鎖成分を表わし、任意に少なくとも1つのヘテロ原子を含み；

R^3 は、水素、 C_1-6 アルキル、 C_3-8 シクロアルキル、 C_3-8 ヘテロシクロアルキル、 C_1-4 アルキレンシクロアルキル、 C_2-6 アルケニル、 C_1-3 アルキレンアリール、アリール C_1-3 アルキル、 $C(=O)R^a$ 、アリール、ヘテロアリール、 $C(=O)OR^a$ 、 $C(=O)N(R^a)_2$ 、 $C(=S)N(R^a)_2$ 、 SO_2R^a 、 $SO_2N(R^a)_2$ 、 $S(=O)R^a$ 、 $S(=O)N(R^a)_2$ 、 $C(=O)NR^aC_1-4$ アルキレン OR^a 、 $C(=O)NR^aC_1-4$ アルキレンHet、 $C(=O)C_1-4$ アルキレンアリール、 $C(=O)C_1-4$ アルキレンヘテロアリール、1つ以上のハロ、 $SO_2N(R^a)_2$ 、 $N(R^a)_2$ 、 $C(=O)OR^a$ 、 $NR^aSO_2CF_3$ 、CN、 NO_2 、 $C(=O)R^a$ 、 OR^a 、 C_1-4 アルキレン $N(R^a)_2$ で任意に置換された C_1-4 アルキレンアリール、 OC_1-4 アルキレン $N(R^a)_2$ 、 C_1-4 アルキレンヘテロアリール、 C_1-4 アルキレンHet、 C_1-4 アルキレン $C(=O)C_1-4$ アルキレンアリール、 C_1-4 アルキレン $C(=O)C_1-4$ アルキレンヘテロアリール、 C_1-4 アルキレン $C(=O)Het$ 、 C_1-4 アルキレン $C(=O)N(R^a)_2$ 、 C_1-4 アルキレン OR^a 、 C_1-4 アルキレン $NR^aC(=O)R^a$ 、 C_1-4 アルキレン OC_1-4 アルキレン OR^a 、 C_1-4 アルキレン $N(R^a)_2$ 、 C_1-4 アルキレン $C(=O)OR^a$ 及び C_1-4 アルキレン OC_1-4 アルキレン $C(=O)OR^a$ からなる群から選択され；

R^a は、水素、 C_1-6 アルキル、 C_3-8 シクロアルキル、 C_3-8 ヘテロシクロアルキル、 C_1-3 アルキレン $N(R^c)_2$ 、アリール、アリール C_1-3 アルキル、 C_1-3 アルキレンアリール、ヘ

10

20

30

40

50

テロアリール、ヘテロアリール $C_1 \sim 3$ アルキル及び $C_1 \sim 3$ アルキレンヘテロアリールからなる群から選択され；

又は、2つの R^a は、ともに5又は6員環を形成し、任意に少なくとも1つのヘテロ原子を含み；

R^b は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ アルキレンヘテロ $C_1 \sim 3$ アルキル、アリールヘテロ $C_1 \sim 3$ アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール $C_1 \sim 3$ アルキル、ヘテロアリール $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ アルキレンアリール及び $C_1 \sim 3$ アルキレンヘテロアリールからなる群から選択され；

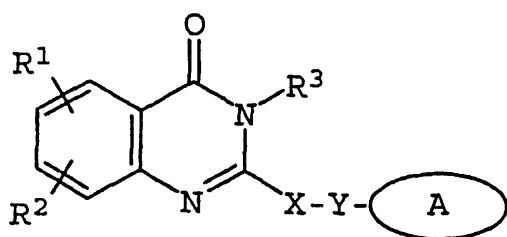
R^c は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、アリール及びヘテロアリールからなる群から選択され；

Hetは、酸素、窒素及びイオウからなる群から選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含有し、かつ、 $C_1 \sim 4$ アルキル又は $C(=O)OR^a$ で任意に置換された、飽和であるか、又は、部分的若しくは完全に不飽和である5員複素環基又は6員複素環基である。

【請求項4】

下記の式を有する化合物並びにそれらの薬学的に受容可能な塩及び溶媒和物；

【化3】



式中、

Aは、少なくとも2つの窒素原子を含む、任意に置換された単環式又は二環式であり、また、少なくとも1つの環は芳香環であり；

Xは、 $C(R^b)_2$ 、 CH_2CHR^b 及び $CH=C(R^b)$ からなる群から選択され；

Yは、非存在、S、SO、 SO_2 、NH、O、 $C(=O)$ 、 $OC(=O)$ 、 $C(=O)O$ 及び $NHC(=O)CH_2S$ からなる群から選択され；

R^1 及び R^2 は、独立して、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール、ヘテロアリール、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、ハロ、 $NHC(=O)C_1 \sim 3$ アルキレン $N(R^a)_2$ 、 NO_2 、 OR^a 、 CF_3 、 OCF_3 、 $N(R^a)_2$ 、CN、 $OC(=O)R^a$ 、 $C(=O)R^a$ 、 $C(=O)OR^a$ 、アリール OR^b 、Het、 $NR^aC(=O)C_1 \sim 3$ アルキレン $C(=O)OR^a$ 、アリール $C_1 \sim 3$ アルキレン $N(R^a)_2$ 、アリール $OC(=O)R^a$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキレン $C(=O)OR^a$ 、 $OC_1 \sim 4$ アルキレン $C(=O)OR^a$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキレン $OC_1 \sim 4$ アルキレン $C(=O)OR^a$ 、 $C(=O)NR^aSO_2R^a$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキレン $N(R^a)_2$ 、 $C_2 \sim 6$ アルケニレン $N(R^a)_2$ 、 $C(=O)NR^aC_1 \sim 4$ アルキレン OR^a 、 $C(=O)NR^aC_1 \sim 4$ アルキレンHet、 $OC_2 \sim 4$ アルキレン $N(R^a)_2$ 、 $OC_1 \sim 4$ アルキレン $CH(OR^b)CH_2N(R^a)_2$ 、 $OC_1 \sim 4$ アルキレンHet、 $OC_2 \sim 4$ アルキレン OR^a 、 $OC_2 \sim 4$ アルキレン $NR^aC(=O)OR^a$ 、 $NR^aC_1 \sim 4$ アルキレン $N(R^a)_2$ 、 $NR^aC(=O)R^a$ 、 $NR^aC(=O)N(R^a)_2$ 、 $N(SO_2C_1 \sim 4$ アルキル) $_2$ 、 $NR^a(SO_2C_1 \sim 4$ アルキル)、 $SO_2N(R^a)_2$ 、 OSO_2CF_3 、 $C_1 \sim 3$ アルキレンアリール、 $C_1 \sim 4$ アルキレンHet、 $C_1 \sim 6$ アルキレン OR^b 、 $C_1 \sim 3$ アルキレン $N(R^a)_2$ 、 $C(=O)N(R^a)_2$ 、 $NHC(=O)C_1 \sim 3$ アルキレンアリール、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル、アリール $OC_1 \sim 3$ アルキレン $N(R^a)_2$ 、アリール $OC(=O)R^b$ 、 $NHC(=O)C_1 \sim 3$ アルキレン $C_3 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル、 $NHC(=O)C_1 \sim 3$ アルキレンHet、 $OC_1 \sim 4$ アルキレン $OC_1 \sim 4$ アルキレン $C(=O)OR^b$ 、 $C(=O)C_1 \sim 4$ アルキレンHet及び $NHC(=O)$ ハロ $C_1 \sim 6$ アルキルからなる群から選択され；

又は、 R^1 及び R^2 は、ともに5又は6員環を有する3又は4からなるアルキレン又はアルケニレン鎖成分を表わし、任意に少なくとも1つのヘテロ原子を含み；

R^3 は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_1 \sim$

C_4 アルキレンシクロアルキル、 $C_2 - 6$ アルケニル、 $C_1 - 3$ アルキレンアリール、アリール $C_1 - 3$ アルキル、 $C(=O)R^a$ 、アリール、ヘテロアリール、 $C(=O)OR^a$ 、 $C(=O)N(R^a)_2$ 、 $C(=S)N(R^a)_2$ 、 SO_2R^a 、 $SO_2N(R^a)_2$ 、 $S(=O)R^a$ 、 $S(=O)N(R^a)_2$ 、 $C(=O)NR^aC_{1-4}$ アルキレン OR^a 、 $C(=O)NR^aC_{1-4}$ アルキレンHet、 $C(=O)C_{1-4}$ アルキレンアリール、 $C(=O)C_{1-4}$ アルキレンヘテロアリール、1つ以上のハロ、 $SO_2N(R^a)_2$ 、 $N(R^a)_2$ 、 $C(=O)OR^a$ 、 $NR^aSO_2CF_3$ 、CN、 NO_2 、 $C(=O)R^a$ 、 OR^a 、 $C_1 - 4$ アルキレン $N(R^a)_2$ で任意に置換された $C_1 - 4$ アルキレンアリール、 OC_{1-4} アルキレン $N(R^a)_2$ 、 $C_1 - 4$ アルキレンヘテロアリール、 $C_1 - 4$ アルキレンHet、 $C_1 - 4$ アルキレン $C(=O)C_{1-4}$ アルキレンアリール、 $C_1 - 4$ アルキレン $C(=O)C_{1-4}$ アルキレンヘテロアリール、 $C_1 - 4$ アルキレン $C(=O)Het$ 、 $C_1 - 4$ アルキレン $C(=O)N(R^a)_2$ 、 $C_1 - 4$ アルキレン OR^a 、 $C_1 - 4$ アルキレン $NR^aC(=O)R^a$ 、 $C_1 - 4$ アルキレン OC_{1-4} アルキレン OR^a 、 $C_1 - 4$ アルキレン $N(R^a)_2$ 、 $C_1 - 4$ アルキレン $C(=O)OR^a$ 及び $C_1 - 4$ アルキレン OC_{1-4} アルキレン $C(=O)OR^a$ からなる群から選択され；

R^a は、水素、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_3 - 8$ シクロアルキル、 $C_3 - 8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_1 - 3$ アルキレン $N(R^c)_2$ 、アリール、アリール $C_1 - 3$ アルキル、 $C_1 - 3$ アルキレンアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリール $C_1 - 3$ アルキル及び $C_1 - 3$ アルキレンヘテロアリールからなる群から選択され；

又は、2つの R^a は、ともに5又は6員環を形成し、任意に少なくとも1つのヘテロ原子を含み；

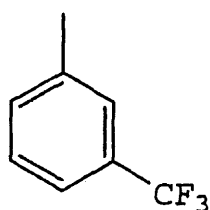
R^b は、水素、 $C_1 - 6$ アルキル、ヘテロ $C_1 - 6$ アルキル、 $C_1 - 3$ アルキレンヘテロ $C_1 - 3$ アルキル、アリールヘテロ $C_1 - 3$ アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール $C_1 - 3$ アルキル、ヘテロアリール $C_1 - 3$ アルキル、 $C_1 - 3$ アルキレンアリール及び $C_1 - 3$ アルキレンヘテロアリールからなる群から選択され；

R^c は、水素、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_3 - 8$ シクロアルキル、アリール及びヘテロアリールからなる群から選択され；

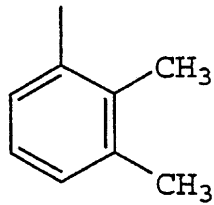
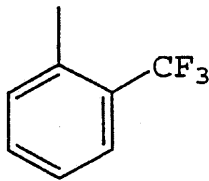
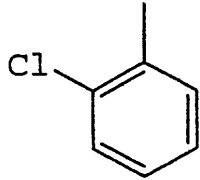
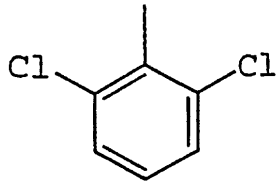
Hetは、酸素、窒素及びイオウからなる群から選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含有し、かつ、 $C_1 - 4$ アルキル又は $C(=O)OR^a$ で任意に置換された、飽和であるか、又は、部分的若しくは完全に不飽和である5員複素環基又は6員複素環基であり、

ただし、もしX-Yが、 CH_2S であるならば、 R^3 は、下記式とは異なり、

【化4】



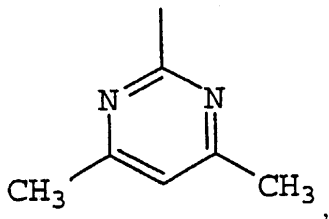
【化5】



10

20

【化6】



30

また、もしX-Yが、 CH_2S であるならば、 R^3 は、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ 置換フェニルとは異なる。

【請求項5】

40

Xは、 CH_2 、 CH_2CH_2 、 $\text{CH}=\text{CH}$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$ 、及び、 $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ からなる群から選択される、請求項4に記載の化合物。

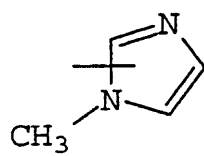
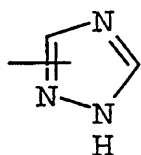
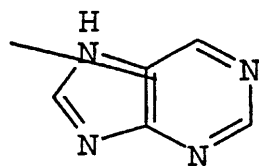
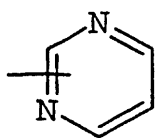
【請求項6】

Yは、非存在、S、及び、NHからなる群から選択される、請求項5に記載の化合物。

【請求項7】

A環式は、

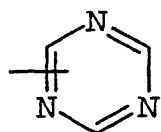
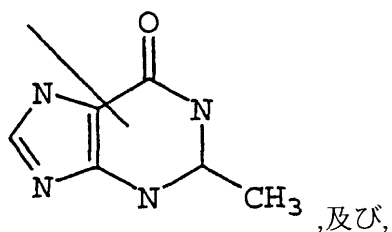
【化 7】



10

20

【化 8】



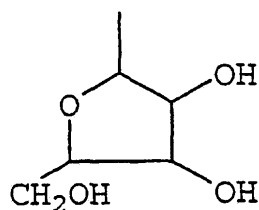
30

からなる群から選択される、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 8】

A環式は、 $N(R^a)_2$ 、ハロ、 C_{1-3} アルキル、 $S(C_{1-3}$ アルキル)、 OR^a 、及び、

【化 9】



40

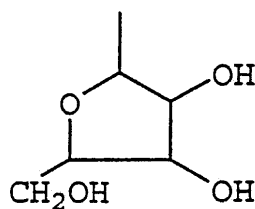
からなる群から選択される 1 以上 3 以下の置換基で置換される、請求項 7 に記載の化合物

50

【請求項 9】

A環式は、 NH_2 、 $\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $\text{NH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{NHCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ 、 $\text{NH}(\text{C}_2\text{H}_5)$ 、 Cl 、 F 、 CH_3 、 SCH_3 、 OH 、及び、

【化 1 0】



10

からなる群から選択される 1 以上 3 以下の置換基で置換される、請求項 8 に記載の化合物。

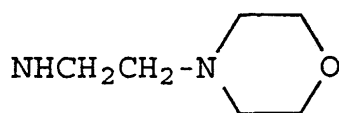
【請求項 1 0】

R^1 及び R^2 は、独立して、水素、 OR^a 、ハロ、 $\text{C}_1\text{-}_6$ アルキル、 CF_3 、 NO_2 、 $\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 NR^aC ₁₋₃アルキレン $\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、及び、 $\text{OC}_1\text{-}_3$ アルキレン OR^a からなる群から選択され、

特に、置換基は、限定されず、 H 、 OCH_3 、 Cl 、 Br 、 F 、 CH_3 、 CF_3 、 NO_2 、 OH 、 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、

【化 1 1】

20



及び $\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ を含み、

又は、 R^1 及び R^2 は、ともに 5 又は 6 員環を形成している、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 1 1】

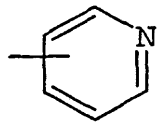
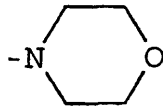
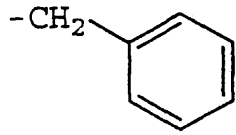
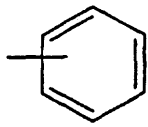
R^3 は、 $\text{C}_1\text{-}_6$ アルキル、アリール、ヘテロアリール、 $\text{C}_3\text{-}_8$ シクロアルキル、 $\text{C}_3\text{-}_8$ ヘテロシクロアルキル、 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 $\text{C}_1\text{-}_4$ アルキレンHet、 $\text{C}_1\text{-}_4$ アルキレンシクロアルキル、 $\text{C}_1\text{-}_4$ アルキレンアリール、 $\text{C}_1\text{-}_4$ アルキレン $\text{C}(=\text{O})\text{C}_1\text{-}_4$ アルキレンアリール、 $\text{C}_1\text{-}_4$ アルキレン $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 $\text{C}_1\text{-}_4$ アルキレン $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $\text{C}_1\text{-}_4$ アルキレン $\text{C}(=\text{O})\text{Het}$ 、 $\text{C}_1\text{-}_4$ アルキレン $\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、及び、 $\text{C}_1\text{-}_4$ アルキレン $\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ からなる群から選択される、請求項 5 に記載の化合物。

30

【請求項 1 2】

R^3 は、 OR^a 、 $\text{C}_1\text{-}_6$ アルキル、アリール、ヘテロアリール、 NO_2 、 $\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OC}_2\text{H}_5$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、

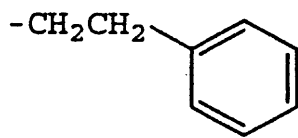
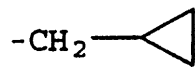
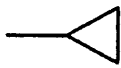
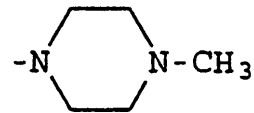
【化 1 2】



10

20

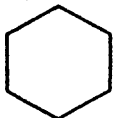
【化 1 3】



30



,及び,



40

からなる群から選択される、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 1 3】

R^3 は、ハロ、 OR^a 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール、ヘテロアリール、 NO_2 、 $N(R^a)_2$ 、 $NR^aSO_2CF_3$ 、 $NR^aC(=O)R^a$ 、 $C(=O)OR^a$ 、 $SO_2N(R^a)_2$ 、 CN 、 $C(=O)R^a$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキレン $N(R^a)_2$ 、

【化 1 4】

 $OC_{1\sim 4}$ アルキレンC=CR^a

$OC_{1\sim 4}$ アルキレンC(=O)N(R^a)₂、 $OC_{1\sim 4}$ アルキレンアリール、 $OC_{1\sim 4}$ アルキレンヘテロアリール、 $OC_{1\sim 4}$ アルキレンHet、 $OC_{1\sim 4}$ アルキレンN(R^a)₂、及び、N(R^a)C_{1\sim 4}アルキレンN(R^a)₂からなる群から選択される置換基で置換される、請求項 4 に記載の化合物。

10

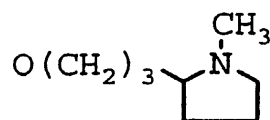
【請求項 1 4】

R³ は、Cl、F、CH₃、CH(CH₃)₂、OH、OCH₃、

【化 1 5】

OCH₂C₆H₅, O(CH₂)₃N(CH₃)₂, OCH₂C≡CH, OCH₂C(=O)NH₂, C₆H₅
NO₂, NH₂, NHC(=O)CH₃, CO₂H, and N(CH₃)CH₂CH₂N(CH₃)₂, 及び

20



からなる群から選択される置換基で置換される、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 1 5】

2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 3 - (2 - ベンジルオキシフェニル) - 5 - メチル - 3H - キナゾリン - 4 - オン、

2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 3 - (2 - ヒドロキシフェニル) - 5 - メチル - 3H - キナゾリン - 4 - オン、

30

2 - (1 - (2 - アミノ - 9H - プリン - 6 - イルアミノ)エチル) - 5 - メチル - 3 - 0 - トリル - 3H - キナゾリン - 4 - オン、

5 - メチル - 2 - [1 - (9H - プリン - 6 - イルアミノ)プロピル] - 3 - 0 - トリル - 3H - キナゾリン - 4 - オン、

2 - (1 - (2 - フルオロ - 9H - プリン - 6 - イルアミノ)プロピル) - 5 - メチル - 3 - 0 - トリル - 3H - キナゾリン - 4 - オン、

2 - (1 - (2 - アミノ - 9H - プリン - 6 - イルアミノ)プロピル) - 5 - メチル - 3 - 0 - トリル - 3H - キナゾリン - 4 - オン、

2 - (2 - ベンジルオキシ - 1 - (9H - プリン - 6 - イルアミノ)エチル) - 5 - メチル - 3 - 0 - トリル - 3H - キナゾリン - 4 - オン、

40

2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 5 - メチル - 3 - {2 - (2 - (1 - メチルピロリジン - 2 - イル) - エトキシ) - フェニル} - 3H - キナゾリン - 4 - オン、

2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 3 - (2 - (3 - ジメチルアミノプロボキシ) - フェニル) - 5 - メチル - 3H - キナゾリン - 4 - オン、

2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 5 - メチル - 3 - (2 - プロボ - 2 - イニルオキシフェニル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、及び、

2 - {2 - (1 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 4H - キナゾリン - 3 - イル] - フェノキシ} - アセトアミド

からなる群から選択される、請求項 4 に記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

50

【技術分野】

【0001】

本発明は、2000年4月25日に出願された米国仮出願番号60/199655号及び2000年10月25日に出願された米国仮出願番号60/238057号の優先権を主張する係属中の2001年4月24日に出願された米国仮出願番号09/841341号の一部継続出願である。

【0002】

本発明は、一般的に、ホスファチジルイノシトール 3-キナーゼ (PI3K) 酵素に関し、特に、PI3K活性の選択的阻害及びそのような材料を使用する方法に関する。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

3'にリン酸化されたホスホイノシチドによる細胞シグナリングは、細胞プロセス (例えば、有害な変形、成長因子シグナリング、炎症及び免疫) の種類に結び付けられた (Rameh他、J. Biol. Chem.、274:8347-8350(1999)参照)。酵素はこれらのリン酸化されたシグナリング生成物 (ホスファチジルイノシトール 3-キナーゼ (PI 3-キナーゼ; PI3K)) を生成することに原因を有し、これらのリン酸化されたシグナリング生成物は、ウイルスの白血球及びイノシトール環の3'-水酸基でホスファチジルイノシトール (PI) 及びそのリン酸化された誘導体をリン酸化する成長因子受容体チロシン キナーゼと会合して活性であることが確認された (Panayotou他、Trends Cell Biol 2:358-60(1992))。

【0004】

ホスファチジルイノシトール - 3,4,5 - リン酸塩 (PIP3) (PI 3-キナーゼ活性の主要な生成物) のレベルは、様々な主動筋を有する細胞の処理を増加させる。したがって、PI 3-キナーゼ活性体は、細胞成長、区別及びプログラム細胞死を含む一連の細胞のレスポンスに関係すると考えられる (Parker他、Current Biology、5:577-99(1995); Yao他、Science、267:2003-05(1995))。以下のPI 3-キナーゼ活性体を生成したリン酸化された脂質の下流の目標は、よく特徴づけられていなかったが、様々なホスファチジルイノシトール脂質に結合するとき、プレクストリン - 相同領域及びFYVE - 指領域を含んでいる蛋白質が活性化される証拠を提案する (Sternmark他、J Cell Sci、112:4175-83(1999); Lemonhe、Trends Cell Biol、7:237-42(1997))。生体外で、蛋白質キナーゼC (PKC) のあるイソ体は、PIP3によって直接活性化され、また、PKCに関連する蛋白質キナーゼ (PKB) は、PI 3-キナーゼによって活性化されることを示した (Burgering他、Nature、376:599-602(1995))。

【0005】

現在、PI 3-キナーゼ酵素ファミリーは、それらの担体特異性に基づいた3つのクラスに分類された。クラスIのPI3Kは、ホスファチジルイノシトール (PI)、ホスファチジルイノシトール - 4 - リン酸塩、及び、ホスファチジルイノシトール - 4,5 - ニリン酸塩 (PI P2) をリン酸化し、ホスファチジルイノシトール - 3 - リン酸塩 (PIP)、ホスファチジルイノシトール - 3,4 - ニリン酸塩、及び、ホスファチジルイノシトール - 3,4,5 - 三リン酸塩をそれぞれ生成する。クラスIIのPI3KはPI及びホスファチジルイノシトール - 4 - リン酸塩をリン酸化し、一方、クラスIIIのPI3KはPIを単にリン酸化する。

【0006】

PI 3-キナーゼの初期の精製及び分子のクローニングは、p85及びp110のサブユニットからなるヘテロ二量体であることを明らかにした (Otsu他、Cell、65:91-104(1991); Hiles他、Cell、70:419-29(1992))。それ以来、4つの別個のクラスIのPI3Kは、PI3K、及びと呼ばれて識別され、各々は、別個の110 kDaの触媒サブユニット及び調整サブユニットからなる。特に、3つの触媒サブユニット (例えば、p110、p110及びp110) は、各々同じ調整サブユニット (p85) に相互作用し、一方、p110は別個の調整サブユニット (p101) と相互作用する。下述されるように、人間の細胞及び組織のこれらのPI3Kの各々の表示のパターンは別個である。豊富な情報は、一般にPI 3-キナーゼの細胞

10

20

30

40

50

の機能上の最近の出来事に蓄積されたが、個々のイソ体によって果たされる役割の大部分は未知である。

【0007】

牛のp110のクローニングが記載された。サッカロミケス脳胞蛋白質に関連づけられるように、この蛋白質（Vps34p、空胞の蛋白質処理に含まれる蛋白質）が識別された。さらに、再結合のp110の生成物は、感染したCOS-1細胞のPI3K活性を産出するためにp85と会合すると示された。Hiles他、Cell、70、419-29(1992)を参照する。

【0008】

p110を指定する、別の人間のp110のイソ体のクローニングは、Hu他、Mol Cell Biol、13:7677-88(1993)に記載される。p110 mRNAが、人間のへその緒の静脈の胎児細胞、J urkat人間の白血病のT細胞、293個の人間の胚の腎臓細胞、マウス3T3繊維芽細胞、HeLa細胞及びNBT2ネズミ膀胱癌細胞中と同様に多数の人間及びマウスの組織で見つかったように、このイソ体は、細胞中でp85と会合し、かつ、広範に送られる。そのような広い送達は、このイソ体が道をシグナルすることにおいて広く重要であることを示唆する。

【0009】

PI 3-キナーゼのp110のイソ体の識別は、Chantry他、J Biol Chem、272:19236-41(1997)に記載されている。人間のp110のイソ体が組織を制限された方法で送達されることが観察された。それは、免疫系中のPI 3-キナーゼ媒介シグナリングに蛋白質が役割を果たすと示唆して、リンパ細胞及びリンパ組織中の高レベルで送達される。さらに、P110のイソ体に関する詳細は、米国特許番号5858753号、5822910号及び5985589号で見られる。さらに、Vanhaesebroeck他、Proc Natl Acad Sci USA、94:4330-5(1997)及び国際出願 WO 97/46688が参照される。

【0010】

各PI3K、及びの特殊型において、目標蛋白質にリン酸化されたチロシン残留物（適切なシーケンス状況の中にある）とそのSH2領域の相互作用によって原形質膜へのPI 3-キナーゼを局在化させるようにp85サブユニットが行動する（Rameh他、Cell、83:821-30(1995)）。p85の2つのイソ体は、識別され、p85は広範に送られ、また、p85は第1に脳及びリンパ組織で見つけられる（Volinia他、Oncogene、7:789-93(1992)）。PI 3-キナーゼp110、又は触媒サブユニットへのp85サブユニットの会合は、これらの酵素の触媒活性及び安定性のために必要とされる。さらに、Ras蛋白質の結合は、PI 3-キナーゼ活性である。

【0011】

p110のクローニングは、酵素のPI3Kファミリー内で一層の複雑さを明らかにした（Stoyanov他、Science、269:690-93(1995)）。そのp110のイソ体は、密接にp110及びp110（触媒領域の45-48%の同一性）と関係があり、しかし注意されるように、目標サブユニットとしてp85を利用しない。代わりに、p110は、そのアミノ末端の近くの「プレクストリン相同領域」と名付けられた付加的領域を含んでいる。この領域は、ヘテロ三量体G蛋白質のサブユニットとp110の相互作用を許可し、また、この相互作用は、その活性を規制する。

【0012】

PI3Kgammaのためのp101の調整サブユニットは、豚でクローンを作られ、続いて識別された人間の相同分子種中でクローンを作られた（Krugmann他、J Biol Chem、274:17152-8(1999)）。p110のN-ターミナル地域を有するp101のN-ターミナル領域間の相互作用は、上述されたGによってPI3K活性体のために批判的である。

【0013】

本質的に活性なPI3Kポリペプチドは、国際出願WO 96/25488に記載されている。この出願は、ネズミ科のp110のN-末端への結合領域によって相互SH2(iSH2)領域として知られているp85の102-残留物フラグメントが融合される想像上の融合蛋白質の準備を示す。見たところでは、p85のiSH2領域は、p85を損なわないことに匹敵する方法でPI3K活性を活性化することができる（Klippel他、Mol Cell Biol、14:2675-85(1994)）。

10

20

30

40

50

【0014】

したがって、それらのアミノ酸同一性又はそれらの活性によってPI 3-キナーゼは定義される。この成長遺伝子ファミリーの付加部は、より離れて関連する脂質並びにVps34 TOR R1及び酵母のTOR2(また、FRAP及びmTORのようなそれらの哺乳類の同族体)、機能傷害毛細管拡張症遺伝生成物(ATR)及びDNA依存蛋白質キナーゼ(DNA-PK)の触媒サブユニットを含む蛋白質キナーゼを含んでいる。一般に、Hunter、Cell、83:1-4(1995)を参照する。

【0015】

さらに、PI 3-キナーゼは、白血球活性体の多くの形態に関係する。p85-会合PI 3-キナーゼ活性は、CD28(抗原に応じてT細胞の活性化のための重要な共促進分子である)の細胞質領域と物理的に会合すると示された(Pages他、Nature、369:327-29(1994); Rudd、Immunity、4:527-34(1996))。CD28によるT細胞の活性化は、抗原による活性化のためのしきい値を低下させて、また、増殖のレスポンスの大きさ及び持続性を増加させる。これらの結果は、インターロイキン-2(IL2)(重要なT細胞成長因子)を含む多くの遺伝子の転写を増加させるために結び付けられる(Fraser他、Science、251:313-16(1991))。PI 3-キナーゼと相互作用しないCD28の変化は、T細胞活性体でのPI 3-キナーゼのための重大な役割を示唆して、IL2生成物を生成することの失敗に導く。

【0016】

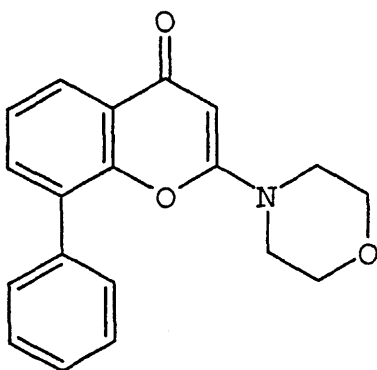
酵素ファミリーの個々のものに対する特異性阻害剤は、各酵素の解読機能のための非常に貴重なツールを提供する。2つの化合物(LY294002及びワートマニン)は、PI 3-キナーゼ阻害剤として広く使用された。しかしながら、それらが、クラスIのPI 3-キナーゼの4種類中に識別しないので、これらの化合物は、非特異性のPI3K阻害剤である。例えば、種々のクラスIのPI 3-キナーゼの各々に対するワートマニンの IC_{50} 値は、1 - 10 nMの範囲にある。同様に、これらのPI 3-キナーゼの各々に対するLY294002のための IC_{50} 値は、約1 μ Mである(Fruman他、Ann Rev Biochem、67:481-507(1998))。したがって、個々のクラスI PI 3-キナーゼの役割の研究で、これらの化合物の有用性は、制限される。

【0017】

ワートマニンを使用する研究に基づいて、PI 3-キナーゼ機能が、受容体と連結されたG-蛋白質によって白血球シグナリングのいくつかの形態を必要とするという証拠がある(Thelen他、Proc Natl Acad Sci USA、91:4960-64(1994))。さらに、ワートマニン及びLY294002が好中球移動及び超酸化リリスを阻止することを示した。しかしながら、これらの化合物が、PI3Kの種々のイソ体中に識別しないものである限り、特別のPI3Kのイソ体はこれらの現象に含まれているか不明瞭である。

【0018】

【化16】



LY294002

10

20

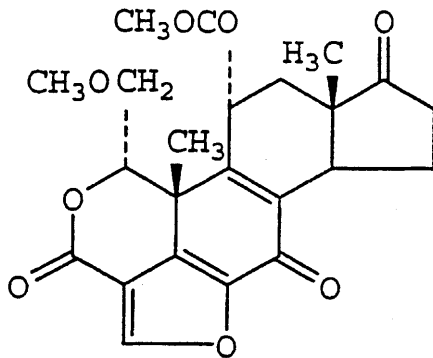
30

40

50

【 0 0 1 9 】

【 化 1 7 】



ワートマニン

10

【 0 0 2 0 】

上述した考察を考慮して、小細胞の局在化、活性化状態、担体類似及び同種のものを含むPI 3-キナーゼ酵素の構造及び機能的な特徴に関して既存の知識が欠けていることは明らかである。さらに、正常及び病気の組織の両方で、これらの酵素が実行する機能は解明されなければならない。特に、白血球中のPI3K の機能は、まだ特徴づけられていないので、また、人間の生理学の機能に関する知識は、引き続き制限されている。他のPI3Kのイソ体の組織中の送達は、各酵素の活性を分離する試みを以前混同した。さらに、種々のPI3Kのイソ酵素の活性の分離は、選択的阻害特性を実証する阻害剤の識別なしで可能ではない。確かに、PI3Kのイソ酵素の選択性又はよりよく特異性抑制剤が実証されたことを出願者は知らなかった。

20

【 0 0 2 1 】

したがって、PI3K ポリペプチドのさらに構造特性のための技術を必要とする。PI3K の機能的な特性を必要とする。さらに、PI3K についての我々の理解は、p110 の構造の相互作用（細胞の調整サブユニット及び他の蛋白質の両方）の綿密さを要求する。さらに、各イソ酵素の機能をよりよく特徴づけるために、PI3Kイソ酵素の選択的阻害剤又は特異性阻害剤を必要とする。PI3K の選択的阻害剤又は特異性阻害剤は、イソ酵素の役割の調査及びイソ酵素の活性を調整する調合薬の開発には特に望ましい。

30

【 0 0 2 2 】

本発明の1つの形態は、人間のPI3K の生物学の活性を阻害することができる化合物を提供することである。本発明の別の形態は、他方のPI3Kのイソ体に対する比較的低い阻害する性能を有するとともに、PI3K を選択的に阻害する化合物を提供することである。別の本発明の形態は、人間のPI3K の機能の特徴づける方法を提供することである。別の本発明の形態は、選択的に人間のPI3K 活性を調整し、そのためにPI3K 機能障害によって仲介した疾病の医学的治療を促進する方法を提供することである。他の形態及び本発明の利点は、当業者に容易に明白になる。

40

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 2 3 】

本発明（1の形態で、白血球中のホスファチジルイノシトール 3-キナーゼ デルタ（PI3K ）活性を選択的に阻害する化合物と白血球を接触させることを含んで、白血球機能を阻害させる方法である）が、これら及び他の形態を達成することができることは今発見された。方法によれば、白血球は、好中球、Bリンパ球、Tリンパ球及び好塩基性細胞からなる群から選択される細胞を含むことができる。

【 0 0 2 4 】

例えば、白血球が好中球を含むときに、方法は、促進された超酸化物リリース、促進さ

50

れたエキソサイトーシス及び化学走性移動からなる群から選択される少なくとも1つの好中球の機能を阻害させることを含むことができる。好ましくは、方法は、本質的にバクテリアの食細胞運動又は好中球によるバクテリアの殺傷を阻害しない。白血球がBリンパ細胞を含むときに、方法は、Bリンパ細胞又はBリンパ細胞によって抗体生成物の阻害させる増殖を含むことができる。白血球がTリンパ球を含むときに、方法は、Tリンパ球の阻害させる増殖を含むことができる。白血球が好塩基性細胞を含むときに、方法は、好塩基性細胞による阻害させるヒスタミンリリースを含むことができる。

【0025】

選択的なPI3K 阻害剤が使用される本発明の方法では、化合物は、細胞に基づいた検定法で他のタイプのPI3Kのイソ体に関するPI3K の阻害のために少なくとも約10倍の選択性であることが好ましい。より好ましくは、化合物は、細胞に基づいた検定法で他のタイプのPI3Kのイソ体に関するPI3K の阻害のために少なくとも約20倍の選択性である。特に好ましくは、化合物は、生化学の検定法で他のタイプIのPI3Kのイソ体に関するPI3K の阻害のために少なくとも約50倍の選択性である。

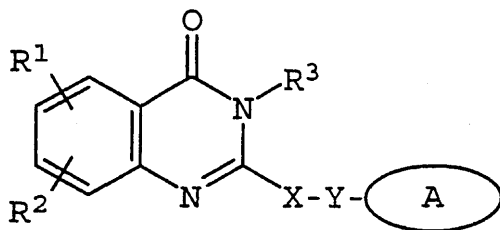
10

【0026】

下記の式(1)を有する化合物並びにその薬学的に受容可能な塩及び溶媒和物(例えば、水和物)を含む方法により有用な好ましい選択性化合物:

【0027】

【化18】



(I)

20

【0028】

式中、

Aは、少なくとも2つの窒素原子を含む、任意に置換された単環式又は二環式であり、また、少なくとも1つの環は芳香環であり;

Xは、C(R^b)₂、CH₂CHR^b及びCH=C(R^b)からなる群から選択され;

Yは、非存在、S、SO、SO₂、NH、O、C(=O)、OC(=O)、C(=O)O及びNHC(=O)CH₂Sからなる群から選択され;

R¹及びR²は、独立して、水素、C₁-₆アルキル、アリール、ヘテロアリール、C₃-₈シクロアルキル、ハロ、NHC(=O)C₁-₃アルキレンN(R^a)₂、NO₂、OR^a、CF₃、OCF₃、N(R^a)₂、CN、OC(=O)R^a、C(=O)R^a、C(=O)OR^a、アリールOR^b、Het、NR^aC(=O)C₁-₃アルキレンC(=O)OR^a、アリールC₁-₃アルキレンN(R^a)₂、アリールOC(=O)R^a、C₁-₄アルキレンC(=O)OR^a、OC₁-₄アルキレンC(=O)OR^a、C₁-₄アルキレンOC₁-₄アルキレンC(=O)OR^a、C(=O)NR^aSO₂R^a、C₁-₄アルキレンN(R^a)₂、C₂-₆アルケニレンN(R^a)₂、C(=O)NR^aC₁-₄アルキレンOR^a、C(=O)NR^aC₁-₄アルキレンHet、OC₂-₄アルキレンN(R^a)₂、OC₁-₄アルキレンCH(OR^b)CH₂N(R^a)₂、OC₁-₄アルキレンHet、OC₂-₄アルキレンOR^a、OC₂-₄アルキレンNR^aC(=O)OR^a、NR^aC₁-₄アルキレンN(R^a)₂、NR^aC(=O)R^a、NR^aC(=O)N(R^a)₂、N(SO₂C₁-₄アルキル)₂、NR_a(SO₂C₁-₄アルキル)、SO₂N(R^a)₂、OSO₂CF₃、C₁-₃アルキレンアリール、C₁-₄アルキレンHet、C₁-₆アルキレンOR^b、C₁-₃アルキレンN(R^a)₂、C(=O)N(R^a)₂、NHC(=O)C₁-₃アルキレンアリール、C₃-₈シクロアルキル、C₃-₈ヘテロシクロアルキル、アリールOC₁-₃アルキレンN(R^a)₂、アリールOC(=O)R^b、NHC(=O)C₁-₃アルキレンC₃-₈ヘテロシクロアルキ

30

40

50

ル、 $\text{NHC}(=O)C_{1-3}$ アルキレンHet、 OC_{1-4} アルキレン OC_{1-4} アルキレン $C(=O)OR^b$ 、 $C(=O)C_{1-4}$ アルキレンHet及び $\text{NHC}(=O)$ ハロ C_{1-6} アルキルからなる群から選択され；

又は、 R^1 及び R^2 は、ともに5又は6員環を有する3又は4からなるアルキレン又はアルケニレン鎖成分を表わし、任意に少なくとも1つのヘテロ原子を含み；

R^3 は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} ヘテロシクロアルキル、 C_{1-4} アルキレンシクロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-3} アルキレンアリール、アリール C_{1-3} アルキル、 $C(=O)R^a$ 、アリール、ヘテロアリール、 $C(=O)OR^a$ 、 $C(=O)N(R^a)_2$ 、 $C(=S)N(R^a)_2$ 、 SO_2R^a 、 $SO_2N(R^a)_2$ 、 $S(=O)R^a$ 、 $S(=O)N(R^a)_2$ 、 $C(=O)NR^aC_{1-4}$ アルキレン OR^a 、 $C(=O)NR^aC_{1-4}$ アルキレンHet、 $C(=O)C_{1-4}$ アルキレンアリール、 $C(=O)C_{1-4}$ アルキレンヘテロアリール、1つ以上のハロ、 $SO_2N(R^a)_2$ 、 $N(R^a)_2$ 、 $C(=O)OR^a$ 、 $NR^aSO_2CF_3$ 、 CN 、 NO_2 、 $C(=O)R^a$ 、 OR^a 、 C_{1-4} アルキレン $N(R^a)_2$ で任意に置換された C_{1-4} アルキレンアリール、 OC_{1-4} アルキレン $N(R^a)_2$ 、 C_{1-4} アルキレンヘテロアリール、 C_{1-4} アルキレンHet、 C_{1-4} アルキレン $C(=O)C_{1-4}$ アルキレンアリール、 C_{1-4} アルキレン $C(=O)C_{1-4}$ アルキレンヘテロアリール、 C_{1-4} アルキレン $C(=O)Het$ 、 C_{1-4} アルキレン $C(=O)N(R^a)_2$ 、 C_{1-4} アルキレン OR^a 、 C_{1-4} アルキレン $NR^aC(=O)R^a$ 、 C_{1-4} アルキレン OC_{1-4} アルキレン OR^a 、 C_{1-4} アルキレン $N(R^a)_2$ 、 C_{1-4} アルキレン $C(=O)OR^a$ 及び C_{1-4} アルキレン OC_{1-4} アルキレン $C(=O)OR^a$ からなる群から選択され；

R^a は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} ヘテロシクロアルキル、 C_{1-3} アルキレン $N(R^c)_2$ 、アリール、アリール C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルキレンアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリール C_{1-3} アルキル及び C_{1-3} アルキレンヘテロアリールからなる群から選択され；

又は、2つの R^a は、ともに5又は6員環を形成し、任意に少なくとも1つのヘテロ原子を含み；

R^b は、水素、 C_{1-6} アルキル、ヘテロ C_{1-6} アルキル、 C_{1-3} アルキレンヘテロ C_{1-3} アルキル、アリールヘテロ C_{1-3} アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール C_{1-3} アルキル、ヘテロアリール C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルキレンアリール及び C_{1-3} アルキレンヘテロアリールからなる群から選択され；

R^c は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、アリール及びヘテロアリールからなる群から選択され；

Hetは、酸素、窒素及びイオウからなる群から選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含有し、かつ、 C_{1-4} アルキル又は $C(=O)OR^a$ で任意に置換された、飽和であるか、又は、部分的若しくは完全に不飽和である5員複素環基又は6員複素環基である。

【0029】

ただし、化合物は、細胞に基づいた検定法で他のタイプ-IのPI3Kのイソ体に関するPI3Kの阻害のために少なくとも約10倍の選択性である。

【0030】

別の実施形態では、本発明が、好中球中のホスファチジルイノシトール3-キナーゼデルタ(PI3K)活性を選択的に阻害する有効量の化合物を必要とする動物に処置することを含み、好中球によって仲介した病状を治療する方法である。方法によって治療することができる典型的な病状は、促進された超酸化物リリース、促進されたエキソサイトーシス及び化学走性移動からなる群から選択される不適当な好中球の機能によって特徴づけられる条件を含んでいる。好ましくは、方法によれば、食細胞の活動又は好中球によるバクテリアの殺傷は本質的に阻害されない。

【0031】

別の実施形態では、本発明が破骨細胞中のホスファチジルイノシトール3-キナーゼデルタ(PI3K)活性を選択的に阻害する化合物と破骨細胞を接触させることを含む破骨細胞の機能を阻害させる方法である。方法によれば、化合物は、骨に優先的に結合する部分を含むことができる。

【0032】

10

20

30

40

50

別の実施形態では、本発明が、動物の破骨細胞中のホスファチジルイノシトール 3-キナーゼ デルタ (PI3K) 活性を阻害する有効量の化合物を動物へ投与することを含み、必要とする動物に骨再吸収障害を改善する方法である。方法による処置に従順な好ましい骨再吸収病気は骨粗鬆症である。

【0033】

別の実施形態では、本発明が、癌細胞中のホスファチジルイノシトール 3-キナーゼ デルタ (PI3K) 活性を選択的に阻害する化合物と癌細胞とを接触させることを含み、血液生成の由来の癌細胞の成長又は増殖を阻害する方法である。その方法は、リンパ腫、多発性骨髄腫及び白血病からなる群から選択される癌の成長又は増殖を阻害することにおいて有利である。

10

【0034】

別の実施形態では、本発明が、一般式(1)を有する化合物とPI3K のポリペプチドとを接触させることを含み、ホスファチジルイノシトール 3-キナーゼ デルタ (PI3K) ポリペプチドのキナーゼ活性を阻害する方法である。

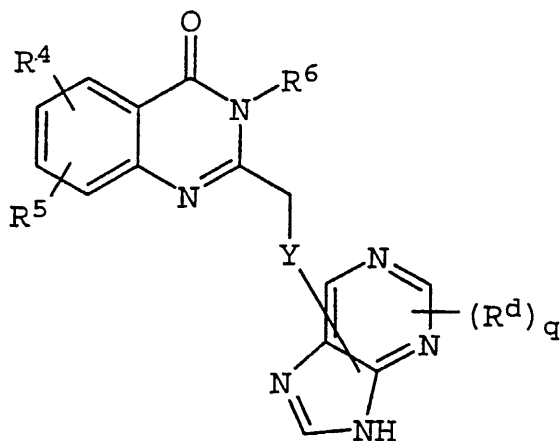
【0035】

下記の式(II)からなる群から選択される化合物を含む方法により有用な好ましい化合物：

【0036】

【化19】

20



(II)

30

【0037】

式中、

Yは、非存在、S及びNHからなる群から選択され；

R⁴は、H、ハロ、NO₂、OR^a、OH、OCH₃、CH₃及びCF₃からなる群から選択され；

40

R⁵は、H、OCH₃及びハロからなる群から選択され；

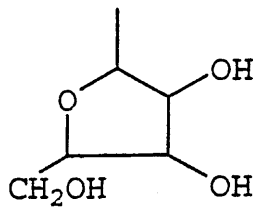
又は、R⁴及びR⁵は、ともに5又は6員芳香環を有するC-6及びC-7のキナゾリン環系を有し、任意に1つ以上のO、N又はS原子を含み；

R⁶は、C₁-₆アルキル、フェニル、ハロフェニル、アルコキシフェニル、アルキルフェニル、ピフェニル、ベンジル、ピリジニル、4-メチルピペラジニル、C(=O)OC₂H₅及びモルフォリニルらなる群から選択され；

R^dは、独立して、NH₂、ハロ、C₁-₃アルキル、S(C₁-₃アルキル)、OH、NH(C₁-₃アルキル)、N(C₁-₃アルキル)₂、NH(C₁-₃アルキレンフェニル)、及び、

【0038】

【化20】



【0039】

10

からなる群から選択され；

また、qは、1又は2であり、

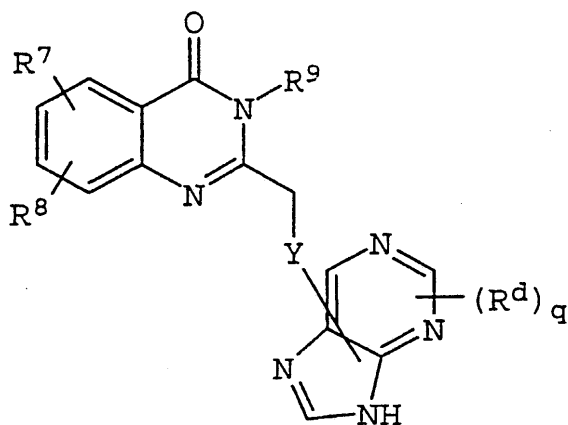
ただし、R⁶は、フェニル又は2-クロロフェニルであるとき、R⁴及びR⁵の少なくとも1つは、Hと異なる。

【0040】

より好ましくは、下記の式(III)からなる群から選択される化合物：

【0041】

【化21】



20

(III)

30

【0042】

式中、

Yは、非存在、S及びNHからなる群から選択され；

R⁷は、H、ハロ、OH、OCH₃、CH₃及びCF₃からなる群から選択され；

R⁸は、H、OCH₃及びハロからなる群から選択され；

又は、R⁷及びR⁸は、ともに5又は6員芳香環を有するC-6又はC-7のキナゾリン環系を有し、任意に1つ以上のO、N又はS原子を含み；

R⁹は、C₁₋₆アルキル、フェニル、ハロフェニル、アルキルフェニル、ビフェニル、ベンジル、ピリジニル、4-メチルピペラジニル、C(=O)OC₂H₅及びモルフォリニルらなる群から選択され；

R^dは、独立して、NH₂、ハロ、C₁₋₃アルキル、S(C₁₋₃アルキル)、OH、NH(C₁₋₃アルキル)、N(C₁₋₃アルキル)₂、NH(C₁₋₃アルキレンフェニル)からなる群から選択され；

また、qは、1又は2であり、

ただし、R⁷及びR⁸の少なくとも1つは、6-ハロ又は6,7-ジメトキシ基と異なり、また、R⁹は、4-クロロフェニルである。

50

【0043】

別の実施形態で、本発明は、一般式(1)を有する化合物と白血球とを接触させることを含み、白血球の機能を阻害する方法である。

【0044】

別の実施形態で、本発明は、生化学及び細胞に基づいた検定法でPI3K 活性を阻害することが観察され、また、PI3K 活性は過剰であり、かつ、望ましくない病状に有効な治療を施すと予想される化合物のクラスである。したがって、本発明は、構造式(II)を有する化合物のクラスを提供する。

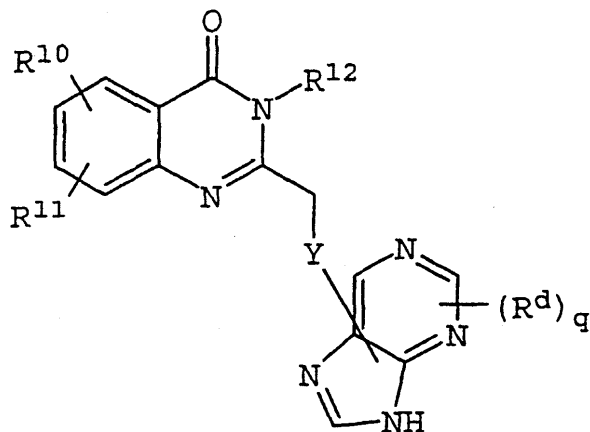
【0045】

好ましくは、下記の式(IV)を有する化合物：

10

【0046】

【化22】



20

(IV)

【0047】

式中、

30

Yは、非存在、S及びNHからなる群から選択され；

R¹⁰は、H、ハロ、OH、OCH₃、CH₃及びCF₃からなる群から選択され；

R¹¹は、H、OCH₃及びハロからなる群から選択され；

又は、R¹⁰及びR¹¹は、ともに5又は6員芳香環を有するC-6又はC-7のキナゾリン環系を有し、任意に1つ以上のO、N又はS原子を含み；

R¹²は、C₁-₆アルキル、フェニル、ハロフェニル、アルキルフェニル、ビフェニル、ベンジル、ピリジニル、4-メチルピペラジニル、C(=O)C₂H₅及びモルフォリニルらなる群から選択され；

R^dは、独立して、NH₂、ハロ、C₁-₃アルキル、S(C₁-₃アルキル)、OH、NH(C₁-₃アルキル)、N(C₁-₃アルキル)₂、NH(C₁-₃アルキレンフェニル)からなる群から選択され；

40

また、qは、1又は2であり、

ただし、(a) R¹⁰及びR¹¹の少なくとも1つは、6-ハロ又は6,7-ジメトキシ基と異なり、

(b) R¹²は、4-クロロフェニルと異なり、

(c) R¹²は、フェニル又は2-クロロフェニルであり、Xは、Sであるとき、R¹⁰及びR¹¹の少なくとも1つは、Hと異なる。

【0048】

本発明のこれら及び他の特徴並びに利点は、ここに述べられる詳細な説明及び実施例から評価される。詳細な説明及び実施例は、本発明についての理解を助けるために提供され

50

るが、発明の範囲を限定しない。

【発明を実施するための最良の形態】

【0049】

本発明は、選択的にPI3Kの活性を阻害する化合物を提供する。本発明は、細胞、特に白血球、破骨細胞及び癌細胞のPI3K イソ酵素の活性を選択的に調整する方法を含むPI3K活性を阻害する方法をさらに提供する。方法は、インビトロ、インビボ及び半ビボ適用を含む。

【0050】

PI3K活性によって媒介した疾病又は病気を改善するために臨床セッティング中のPI3K活性を選択的に調整する方法に特別の利点がある。したがって、過剰又は不適当なPI3K活性によって特徴づけられた疾病又は病気の処置は、本発明によるPI3Kの選択的な修飾物質の使用を通じて処置されることができる。

10

【0051】

本発明の他の方法は、イソ酵素の生理学の役割の一層の特性決定を可能にすることを含む。さらに、本発明は、選択的なPI3K阻害剤を含む製薬組成物を提供する。選択的なPI3K阻害剤化合物(又は化合物を含む製薬組成物)を含む製造、並びに、化合物を使用するための指示をさらに提供する。発明のこれらの詳細及び他の有用な実施形態は、今記載される。

【0052】

方法は、選択的に阻害する、好ましくは特異的に阻害する(インビトロ、インビボ、半ビボの細胞を含む細胞中のPI3Kの活性)化合物の使用の利点について記載する。方法において有用な細胞は、内部成長的なPI3Kを発現するそれらを含み、ここで内部成長的とは、細胞がPI3Kポリペプチド又はその生物学上活性な断片をコード化する1つ以上のポリヌクレオチドの細胞中へPI3Kが再結合で導入できないことを発現することを示す。方法は、さらに外生のPI3Kを発現する細胞の使用を包含し、ここでPI3K又はその生物学上活性な断片をコード化する1つ以上のポリヌクレオチドは、再結合処置を使用して、細胞へ導入された。

20

【0053】

特別の利点において、細胞は、インビトロ、つまり生きている対象(例えば、動物又は人間)中であり、ここでPI3K阻害剤は対象のPI3K活性を阻害する治療として、使用することができる。二者択一で、細胞は半ビボ又はインビトロの方法のために、個別の細胞又は組織中として単離することができる。発明によって包含されたインビトロの方法は、発明の阻害剤化合物と、PI3K酵素又はその生物学上活性な断片と接触するステップを含むことができる。PI3Kイソ酵素は精製され単離された酵素を含み、ここで自然な由来(例えば、PI3Kポリペプチドを通常発現する細胞又は組織は、再結合技術によって修飾できない)から酵素は単離され、又は、外生の酵素を発現するために再結合技術によって修飾された細胞から単離される。

30

【0054】

ここで使用される用語「選択的なPI3K阻害剤」とは、PI3Kイソ酵素をPI3Kファミリーの他のイソ酵素より有効に阻害する化合物をいう。「選択的なPI3K阻害剤」化合物は、慣例通りに一般的にPI3K阻害剤(例えば、ワートマニン又はLY294002)と呼ばれた化合物よりPI3Kにより選択的であることが理解される。付随的に、ワートマニン及びLY294002は、「選択的でないPI3K阻害剤」と認められる。否定的にPI3K発現又は活性を規制する任意のタイプの化合物は、発明の方法で選択的なPI3K阻害剤として使用されることができる。さらに、否定的にPI3K発現又は活性を規制し、受理可能な薬学の特性を有する任意のタイプの化合物は、発明の治療方法で選択的なPI3K阻害剤として使用される。

40

【0055】

酵素活性(又は他の生物学活性)の阻害剤としての化合物の相対的な効能は、各化合物があらかじめ定められた程度まで活性を阻害する濃度を決定し、その後結果を比較することにより確立することができる。典型的には、好ましい決定は、生化学的分析中の活性の

50

50%を阻害する濃度（つまり50%阻害濃度又は「 IC_{50} 」）である。 IC_{50} 決定は、従来の技術を使用して遂行することができる。一般に、 IC_{50} は、研究で濃度範囲の阻害剤の存在下で与えられた酵素の活性を測定することにより決定することができる。その後、酵素活性の実験的に得られた値は、使用される阻害剤の濃度に対してプロットされる。50%の酵素活性（任意の阻害剤の非存在下での活性に対する）を示す阻害剤の濃度は、 IC_{50} 値として得られる。同様に、他の阻害する濃度は、活性の適切な決定によって定義することができる。例えば、いくつかのセッティングでは、90%の抑制する濃度（つまり IC_{90} ）を確立することが望ましい。

【0056】

したがって、「選択的なPI3K阻害剤」は、少なくとも10倍、好ましくは少なくとも20倍、より好ましくは少なくとも30倍である（任意の又は全ての他のクラスのPI3Kファミリーメンバーに関しての IC_{50} より低い）PI3Kに関して50%の抑制する濃度（ IC_{50} ）を示す化合物を参照するために二者択一で理解することができる。用語「特異性のPI3K阻害剤」は、少なくとも50倍、好ましくは少なくとも100倍、より好ましくは少なくとも200倍、特に好ましくは少なくとも500倍である（任意の又は全ての他のPI3KのクラスIのファミリーメンバーに関しての IC_{50} より低い）PI3Kに関して IC_{50} を示す選択的なPI3K阻害剤化合物を参照するために理解することができる。

【0057】

とりわけ、発明は、白血球機能を阻害する方法を提供する。特に、発明は、好中球、T及びBリンパ細胞の阻害又は抑制する機能の方法を提供する。好中球に関して、好中球のPI3K活性の阻害機能を阻害することは不意に知られた。例えば、発明の化合物が促進された超酸化物リリース、促進されたエキソサイトーシス及び化学走性移動のような最高級の好中球の機能の阻害を誘発することが観察された。しかしながら、本質的にこれらの細胞の他の機能に影響していない間、発明の方法は、好中球のある機能を抑制することは観察された。例えば、発明の選択的なPI3K阻害剤化合物によって好中球によるバクテリアの食細胞運動が本質的に阻害されないことは観察された。

【0058】

したがって、発明は、本質的にバクテリアの食細胞運動を阻害せずに、好中球の機能を阻害する方法を含む。方法による阻害に適切な好中球の機能は、PI3K活性又は発現によって処置する全ての機能を含む。そのような機能は、限定されず、促進された超酸化物リリース、促進されたエキソサイトーシス又は顆粒減少、化学走性移動、管の内皮への付着（例えば、好中球の拘束/回転、好中球の活性を誘発すること、及び/又は、内皮への好中球を外れ止めること）、周辺組織への内皮によって経壁の血管外遊出又は移動を含む。一般に、それらが典型的には燃焼に対する好中球の反応と関係があるので、これらの機能は「炎症性機能」と名付ける。好中球の炎症性機能は、これらの細胞によって示さるバクテリアの殺す機能（例えば、食細胞運動及びバクテリアの殺傷）と相違を示すことができる。したがって、発明は、好中球の炎症性機能の1つ以上が異常又は不適当な疾病状態を処置する方法をさらに含む。

【0059】

B細胞及びT細胞を含むリンパ細胞の促進された増殖でPI3Kが役割を果たすことは、さらに発明を通じて確立された。さらに、PI3Kは、B細胞によって抗体の促進された分泌に役割を果たすように見える。発明の選択的なPI3K阻害剤化合物は、PI3Kの阻害がこれらの現象を改廃することができることを確証するために使用された。したがって、発明は、リンパ細胞増殖を阻害する方法、及び、Bリンパ細胞によって抗体産生を阻害する方法を含む。発明によって可能にされた他の方法は、これらのリンパ細胞機能の1つ以上が異常又は不適当な疾病状態を処置する方法を含む。

【0060】

典型的には他のクラスIのPI3-キナーゼ活性の付随する阻害に関係している複雑さを縮小する又は除去する間に、PI3Kを媒介とした疾病の治療を促進するためにPI3K活性は選択的又は特異的に阻害することができることは、今判断された。この実施形態を示す

ことで、他のPI3Kイソ体に関するPI3K の選択的な阻害を示すと分かった化合物のクラス
のメンバーを使用して、発明の方法は実行されることができる。

【0061】

実施形態の方法は、一般式(III)を有する化合物を使用して実行される。好ましい
方法は、実験的に他のPI3Kイソ体に関して少なくとも10倍の選択的なPI3K 阻害剤を示
すように決定された化合物を使用する。例えば、方法は、下記化合物を使用して実行され
る。

- 3 - (2 - イソプロピルフェニル) - 5 - メチル - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニル
メチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
- 5 - クロロ - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3 - 0 - トリル - 3H - キナ
ゾリン - 4 - オン、 10
- 5 - クロロ - 3 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチ
ル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
- 3 - (2 - フルオロフェニル) - 5 - メチル - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチ
ル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
- 3 - (2 - メトキシフェニル) - 5 - メチル - 2 - (9H - プリン - y - イルスルファニルメチ
ル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
- 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) - 5 - メチル - 2 - (9H - プリン - イルスルファニルメチル
) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
- 3 - (2 - クロロフェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチ
ル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、 20
- 5 - クロロ - 3 - (2 - クロロフェニル) - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル
) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
- 3 - (2 - クロロフェニル) - 5 - メチル - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル
) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
- 3 - (3 - メトキシフェニル - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル - 3H - キナゾ
リン - 4 - オン、
- 3 - (2 - クロロフェニル) - 5 - フルオロ - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチ
ル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
- 3 - ベンジル - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、 30
- 3 - ブチル - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン
、
- 3 - (2 - クロロフェニル) - 7 - フルオロ - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチ
ル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
- 3 - モルフォリン - 4 - イル - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナ
ゾリン - 4 - オン、酢酸塩、
- 8 - クロロ - 3 - (2 - クロロフェニル) - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル
) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
- 3 - (2 - クロロフェニル) - 6,7 - ジフルオロ - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニル
メチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、 40
- 3 - (2 - メトキシフェニル - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナ
ゾリン - 4 - オン、
- 6 - クロロ - 3 - (2 - クロロフェニル) - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル
) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
- 3 - (3 - クロロフェニル) - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナ
ゾリン - 4 - オン、
- 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3 - ピリジン - 4 - イル - 3H - キナゾリ
ン - 4 - オン、
- 3 - (2 - クロロフェニル) - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - トリフル 50

- オロメチル - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
 3 - ベンジル - 5 - フルオロ - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナ
 ゴリン - 4 - オン、
 3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル)
) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、酢酸塩、
 3 - (2 - クロロフェニル) - 6 - ヒドロキシ - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメ
 チル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
 [5 - フルオロ - 4 - オキソ - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 4H - キナ
 ゴリン - 3 - イル]酢酸エチルエステル、
 3 - (2,4 - ジメトキシフェニル) - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H 10
 - キナゾリン - 4 - オン、
 3 - ビフェニル - 2 - イル - 5 - クロロ - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル)
 - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
 2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 3 - (2 - イソプロピルフェニル) - 5 - メチル
 - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
 2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 5 - メチル - 3 - 0 - トリル - 3H - キナゾリン -
 4 - オン、
 2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 3 - ビフェニル - 2 - イル - 5 - クロロ - 3H - キ
 ナゾリン - 4 - オン、
 5 - クロロ - 3 - (2 - メトキシフェニル) - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチ 20
 ル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
 2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 3 - (2 - フルオロフェニル) - 5 - メチル - 3H
 - キナゾリン - 4 - オン、
 2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 5 - クロロ - 3 - (2 - フルオロフェニル) - 3H
 - キナゾリン - 4 - オン、
 2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 8 - クロロ - 3 - (2 - クロロフェニル) - 3H -
 キナゾリン - 4 - オン、
 2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 5 - クロロ - 3 - (2 - クロロフェニル) - 3H -
 キナゾリン - 4 - オン、
 2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 3 - (2 - クロロフェニル) - 5 - メチル - 3H - 30
 キナゾリン - 4 - オン、
 2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 3 - (2 - クロロフェニル) - 5 - フルオロ - 3H
 - キナゾリン - 4 - オン、
 2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 3 - ベンジル - 5 - フルオロ - 3H - キナゾリン
 - 4 - オン、
 2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 3 - ブチル - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
 2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 3 - モルフォリン - 4 - イル - 3H - キナゾリン
 - 4 - オン、
 2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 3 - (2 - クロロフェニル) - 7 - フルオロ - 3H
 - キナゾリン - 4 - オン、 40
 3 - (2 - クロロフェニル) - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナ
 ゴリン - 4 - オン、
 3 - フェニル - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オ
 ン、
 2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 5 - クロロ - 3 - (2 - イソプロピルフェニル)
 - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
 2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 5 - クロロ - 3 - 0 - トリル - 3H - キナゾリン -
 4 - オン。

【 0 0 6 2 】

さらに、発明の方法は、PI3K 阻害剤活性を示す化合物のクラスのメンバーを使用して 50

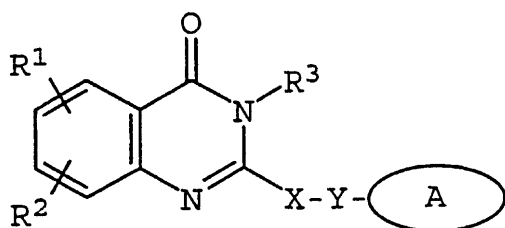
、治療される病気でPI3K 活性の阻害を促進して有利に実行されることが決定される。例えば、この実施形態で、発明の方法は、一般式 (I) を有する化合物を使用して実行される。

【0063】

下記の式を有する化合物並びにその薬学的に受容可能な塩及び溶媒和物（例えば、水和物）：

【0064】

【化23】



(I)

10

【0065】

式中、

Aは、少なくとも2つの窒素原子を含む、任意に置換された単環式又は二環式であり、また、少なくとも1つの環は芳香環であり；

Xは、 $C(R^b)_2$ 、 CH_2CHR^b 及び $CH=C(R^b)$ からなる群から選択され；

Yは、非存在、S、SO、 SO_2 、NH、O、 $C(=O)$ 、 $OC(=O)$ 、 $C(=O)O$ 及び $NHC(=O)CH_2S$ からなる群から選択され；

R^1 及び R^2 は、独立して、水素、 C_1-6 アルキル、アリール、ヘテロアリール、 C_3-8 シクロアルキル、ハロ、 $NHC(=O)C_1-3$ アルキレン $N(R^a)_2$ 、 NO_2 、 OR^a 、 CF_3 、 OCF_3 、 $N(R^a)_2$ 、CN、 $OC(=O)R^a$ 、 $C(=O)R^a$ 、 $C(=O)OR^a$ 、アリール OR^b 、Het、 $NR^aC(=O)C_1-3$ アルキレン $C(=O)OR^a$ 、アリール C_1-3 アルキレン $N(R^a)_2$ 、アリール $OC(=O)R^a$ 、 C_1-4 アルキレン $C(=O)OR^a$ 、 OC_1-4 アルキレン $C(=O)OR^a$ 、 C_1-4 アルキレン OC_1-4 アルキレン $C(=O)OR^a$ 、 $C(=O)NR^aSO_2R^a$ 、 C_1-4 アルキレン $N(R^a)_2$ 、 C_2-6 アルケニレン $N(R^a)_2$ 、 $C(=O)NR^aC_1-4$ アルキレン OR^a 、 $C(=O)NR^aC_1-4$ アルキレンHet、 OC_2-4 アルキレン $N(R^a)_2$ 、 OC_1-4 アルキレン $CH(OR^b)CH_2N(R^a)_2$ 、 OC_1-4 アルキレンHet、 OC_2-4 アルキレン OR^a 、 OC_2-4 アルキレン $NR^aC(=O)OR^a$ 、 NR^aC_1-4 アルキレン $N(R^a)_2$ 、 $NR^aC(=O)R^a$ 、 $NR^aC(=O)N(R^a)_2$ 、 $N(SO_2C_1-4$ アルキル) $_2$ 、 $NR^a(SO_2C_1-4$ アルキル)、 $SO_2N(R^a)_2$ 、 OSO_2CF_3 、 C_1-3 アルキレンアリール、 C_1-4 アルキレンHet、 C_1-6 アルキレン OR^b 、 C_1-3 アルキレン $N(R^a)_2$ 、 $C(=O)N(R^a)_2$ 、 $NHC(=O)C_1-3$ アルキレンアリール、 C_3-8 シクロアルキル、 C_3-8 ヘテロシクロアルキル、アリール OC_1-3 アルキレン $N(R^a)_2$ 、アリール $OC(=O)R^b$ 、 $NHC(=O)C_1-3$ アルキレン C_3-8 ヘテロシクロアルキル、 $NHC(=O)C_1-3$ アルキレンHet、 OC_1-4 アルキレン OC_1-4 アルキレン $C(=O)OR^b$ 、 $C(=O)C_1-4$ アルキレンHet及び $NHC(=O)$ ハロ C_1-6 アルキルからなる群から選択され；

30

40

又は、 R^1 及び R^2 は、ともに5又は6員環を有する3又は4からなるアルキレン又はアルケニレン鎖成分を表わし、任意に少なくとも1つのヘテロ原子を含み；

R^3 は、水素、 C_1-6 アルキル、 C_3-8 シクロアルキル、 C_3-8 ヘテロシクロアルキル、 C_1-4 アルキレンシクロアルキル、 C_2-6 アルケニル、 C_1-3 アルキレンアリール、アリール C_1-3 アルキル、 $C(=O)R^a$ 、アリール、ヘテロアリール、 $C(=O)OR^a$ 、 $C(=O)N(R^a)_2$ 、 $C(=S)N(R^a)_2$ 、 SO_2R^a 、 $SO_2N(R^a)_2$ 、 $S(=O)R^a$ 、 $S(=O)N(R^a)_2$ 、 $C(=O)NR^aC_1-4$ アルキレン OR^a 、 $C(=O)NR^aC_1-4$ アルキレンHet、 $C(=O)C_1-4$ アルキレンアリール、 $C(=O)C_1-4$ アルキレンヘテロアリール、1つ以上のハロ、 $SO_2N(R^a)_2$ 、 $N(R^a)_2$

50

、 $C(=O)OR^a$ 、 $NR^aSO_2CF_3$ 、 CN 、 NO_2 、 $C(=O)R^a$ 、 OR^a 、 C_{1-4} アルキレン $N(R^a)_2$ で任意に置換された C_{1-4} アルキレンアリール、 OC_{1-4} アルキレン $N(R^a)_2$ 、 C_{1-4} アルキレンヘテロアリール、 C_{1-4} アルキレンHet、 C_{1-4} アルキレン $C(=O)C_{1-4}$ アルキレンアリール、 C_{1-4} アルキレン $C(=O)C_{1-4}$ アルキレンヘテロアリール、 C_{1-4} アルキレン $C(=O)Het$ 、 C_{1-4} アルキレン $C(=O)N(R^a)_2$ 、 C_{1-4} アルキレン OR^a 、 C_{1-4} アルキレン $NR^aC(=O)R^a$ 、 C_{1-4} アルキレン OC_{1-4} アルキレン OR^a 、 C_{1-4} アルキレン $N(R^a)_2$ 、 C_{1-4} アルキレン $C(=O)OR^a$ 及び C_{1-4} アルキレン OC_{1-4} アルキレン $C(=O)OR^a$ からなる群から選択され；

R^a は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} ヘテロシクロアルキル、 C_{1-3} アルキレン $N(R^c)_2$ 、アリール、アリール C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルキレンアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリール C_{1-3} アルキル及び C_{1-3} アルキレンヘテロアリールからなる群から選択され；

10

又は、2つの R^a は、ともに5又は6員環を形成し、任意に少なくとも1つのヘテロ原子を含み；

R^b は、水素、 C_{1-6} アルキル、ヘテロ C_{1-6} アルキル、 C_{1-3} アルキレンヘテロ C_{1-3} アルキル、アリールヘテロ C_{1-3} アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール C_{1-3} アルキル、ヘテロアリール C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルキレンアリール及び C_{1-3} アルキレンヘテロアリールからなる群から選択され；

R^c は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、アリール及びヘテロアリールからなる群から選択され；

20

Hetは、酸素、窒素及びイオウからなる群から選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含有し、かつ、 C_{1-4} アルキル又は $C(=O)OR^a$ で任意に置換された、飽和であるか、又は、部分的若しくは完全に不飽和である5員複素環基又は6員複素環基である。

【0066】

例えば、発明の方法は、下記のようなPI3K 阻害剤活性を有する化合物を使用する。

3-(2-イソプロピルフェニル)-5-メチル-2-(9H-プリン-6-イルスルファニルメチル)-3H-キナゾリン-4-オン、

5-クロロ-2-(9H-プリン-6-イルスルファニルメチル)-3-0-トリル-3H-キナゾリン-4-オン、

5-クロロ-3-(2-フルオロフェニル)-2-(9H-プリン-6-イルスルファニルメチル)-3H-キナゾリン-4-オン、

30

3-(2-フルオロフェニル)-5-メチル-2-(9H-プリン-6-イルスルファニルメチル)-3H-キナゾリン-4-オン、

3-(2-メトキシフェニル)-5-メチル-2-(9H-プリン-6-イルスルファニルメチル)-3H-キナゾリン-4-オン、

3-(2,6-ジクロロフェニル)-5-メチル-2-(9H-プリン-イルスルファニルメチル)-3H-キナゾリン-4-オン、

3-(2-クロロフェニル)-6-フルオロ-2-(9H-プリン-6-イルスルファニルメチル)-3H-キナゾリン-4-オン、

5-クロロ-3-(2-クロロフェニル)-2-(9H-プリン-6-イルスルファニルメチル)-3H-キナゾリン-4-オン、

40

3-(2-クロロフェニル)-5-メチル-2-(9H-プリン-6-イルスルファニルメチル)-3H-キナゾリン-4-オン、

3-(3-メトキシフェニル)-2-(9H-プリン-6-イルスルファニルメチル)-3H-キナゾリン-4-オン、

3-(2-クロロフェニル)-5-フルオロ-2-(9H-プリン-6-イルスルファニルメチル)-3H-キナゾリン-4-オン、

3-ベンジル-2-(9H-プリン-6-イルスルファニルメチル)-3H-キナゾリン-4-オン、

3-ブチル-2-(9H-プリン-6-イルスルファニルメチル)-3H-キナゾリン-4-オン

50

- 、
- 3 - (2 - クロロフェニル) - 7 - フルオロ - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
- 3 - モルフォリン - 4 - イル - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、酢酸塩、
- 8 - クロロ - 3 - (2 - クロロフェニル) - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
- 3 - (2 - クロロフェニル) - 6,7 - ジフルオロ - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
- 3 - (3 - メトキシフェニル - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、 10
- 6 - クロロ - 3 - (2 - クロロフェニル) - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
- 3 - (3 - クロロフェニル) - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
- 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3 - ピリジン - 4 - イル - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
- 3 - (2 - クロロフェニル) - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - トリフルオロメチル - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
- 3 - ベンジル - 5 - フルオロ - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、 20
- 3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、酢酸塩、
- 3 - (2 - クロロフェニル) - 6 - ヒドロキシ - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
- [5 - フルオロ - 4 - オキソ - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 4H - キナゾリン - 3 - イル]酢酸エチルエステル、
- 3 - ビフェニル - 2 - イル - 5 - クロロ - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
- 5 - クロロ - 3 - (2 - メトキシフェニル) - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、 30
- 2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 3 - (2 - イソプロピルフェニル) - 5 - メチル - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
- 2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 5 - メチル - 3 - 0 - トリル - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
- 2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 3 - ビフェニル - 2 - イル - t - クロロ - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
- 2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 3 - (2 - フルオロフェニル) - 5 - メチル - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
- 2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 5 - クロロ - 3 - (2 - フルオロフェニル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、 40
- 2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 8 - クロロ - 3 - (2 - クロロフェニル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
- 2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 5 - クロロ - 3 - (2 - クロロフェニル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
- 2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 3 - (2 - クロロフェニル) - 5 - メチル - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
- 2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 3 - (2 - クロロフェニル) - 5 - フルオロ - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
- 2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 3 - ベンジル - 5 - フルオロ - 3H - キナゾリン 50

- 4 - オン、
- 2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 3 - ブチル - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
- 2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 3 - モルフォリン - 4 - イル - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
- 2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 3 - (2 - クロロフェニル) - 7 - フルオロ - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
- 3 - (2 - クロロフェニル) - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
- 3 - フェニル - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
- 2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 5 - クロロ - 3 - (2 - イソプロピルフェニル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
- 3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
- 3 - (2 - クロロフェニル) - 6,7 - ジメトキシ - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
- 3 - (2 - クロロフェニル) - 7 - ニトロ - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
- 2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 6 - ブロモ - 3 - (2 - クロロフェニル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
- 2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 3 - (2 - クロロフェニル) - 6,7 - ジメトキシ - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
- 6 - ブロモ - 3 - (2 - クロロフェニル) - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
- 3 - (2 - クロロフェニル) - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - ベンゾ[g]キナゾリン - 4 - オン、
- 2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 5 - クロロ - 3 - 0 - トリル - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
- 2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 5 - クロロ - 3 - (2 - メトキシフェニル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン。

10

20

30

【 0 0 6 7 】

さらに、発明は、PI3K 活性の選択的な阻害剤である化合物を提供する。化合物は、生物学上の分析でPI3K の阻害、及び、細胞に基づいた分析でPI3K 発現細胞の選択的分裂機能を示す。記載されるように、発明の化合物は、破骨細胞の機能と同様に好中球及び他の白血球の中で、ある機能を阻害するために決定された。

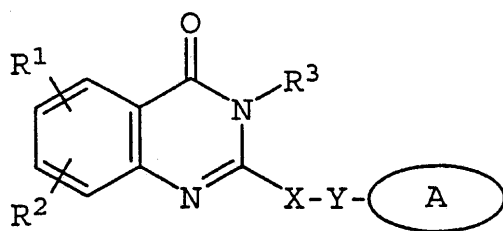
【 0 0 6 8 】

一般的に、発明によって提供される化合物並びにその薬学的に受容可能な塩及びプロドラッグは、下記の一般式 (I) 並びにその薬学的に受容可能な塩及び溶媒和物 (例えば、水和物) を有する :

【 0 0 6 9 】

40

【化 2 4】



(I)

10

【0070】

式中、

Aは、少なくとも2つの窒素原子を含む、任意に置換された単環式又は二環式であり、また、少なくとも1つの環は芳香環であり；

Xは、 $C(R^b)_2$ 、 CH_2CHR^b 及び $CH=C(R^b)$ からなる群から選択され；

Yは、非存在、S、SO、 SO_2 、NH、O、 $C(=O)$ 、 $OC(=O)$ 、 $C(=O)O$ 及び $NHC(=O)CH_2S$ からなる群から選択され；

R^1 及び R^2 は、独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、アリール、ヘテロアリール、 C_{3-8} シクロアルキル、ハロ、 $NHC(=O)C_{1-3}$ アルキレン $N(R^a)_2$ 、 NO_2 、 OR^a 、 CF_3 、 OCF_3 、 $N(R^a)_2$ 、CN、 $OC(=O)R^a$ 、 $C(=O)R^a$ 、 $C(=O)OR^a$ 、アリール OR^b 、Het、 $NR^aC(=O)C_{1-3}$ アルキレン $C(=O)OR^a$ 、アリール C_{1-3} アルキレン $N(R^a)_2$ 、アリール $OC(=O)R^a$ 、 C_{1-4} アルキレン $C(=O)OR^a$ 、 OC_{1-4} アルキレン $C(=O)OR^a$ 、 C_{1-4} アルキレン OC_{1-4} アルキレン $C(=O)OR^a$ 、 $C(=O)NR^aSO_2R^a$ 、 C_{1-4} アルキレン $N(R^a)_2$ 、 C_{2-6} アルケニレン $N(R^a)_2$ 、 $C(=O)NR^aC_{1-4}$ アルキレン OR^a 、 $C(=O)NR^aC_{1-4}$ アルキレンHet、 OC_{2-4} アルキレン $N(R^a)_2$ 、 OC_{1-4} アルキレン $CH(OR^b)CH_2N(R^a)_2$ 、 OC_{1-4} アルキレンHet、 OC_{2-4} アルキレン OR^a 、 OC_{2-4} アルキレン $NR^aC(=O)OR^a$ 、 NR^aC_{1-4} アルキレン $N(R^a)_2$ 、 $NR^aC(=O)R^a$ 、 $NR^aC(=O)N(R^a)_2$ 、 $N(SO_2C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 $NR^a(SO_2C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 $SO_2N(R^a)_2$ 、 OSO_2CF_3 、 C_{1-3} アルキレンアリール、 C_{1-4} アルキレンHet、 C_{1-6} アルキレン OR^b 、 C_{1-3} アルキレン $N(R^a)_2$ 、 $C(=O)N(R^a)_2$ 、 $NHC(=O)C_{1-3}$ アルキレンアリール、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} ヘテロシクロアルキル、アリール OC_{1-3} アルキレン $N(R^a)_2$ 、アリール $OC(=O)R^b$ 、 $NHC(=O)C_{1-3}$ アルキレン C_{3-8} ヘテロシクロアルキル、 $NHC(=O)C_{1-3}$ アルキレンHet、 OC_{1-4} アルキレン OC_{1-4} アルキレン $C(=O)OR^b$ 、 $C(=O)C_{1-4}$ アルキレンHet及び $NHC(=O)$ ハロ C_{1-6} アルキルからなる群から選択され；

20

30

又は、 R^1 及び R^2 は、ともに5又は6員環を有する3又は4からなるアルキレン又はアルケニレン鎖成分を表わし、任意に少なくとも1つのヘテロ原子を含み；

R^3 は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} ヘテロシクロアルキル、 C_{1-4} アルキレンシクロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-3} アルキレンアリール、アリール C_{1-3} アルキル、 $C(=O)R^a$ 、アリール、ヘテロアリール、 $C(=O)OR^a$ 、 $C(=O)N(R^a)_2$ 、 $C(=S)N(R^a)_2$ 、 SO_2R^a 、 $SO_2N(R^a)_2$ 、 $S(=O)R^a$ 、 $S(=O)N(R^a)_2$ 、 $C(=O)NR^aC_{1-4}$ アルキレン OR^a 、 $C(=O)NR^aC_{1-4}$ アルキレンHet、 $C(=O)C_{1-4}$ アルキレンアリール、 $C(=O)C_{1-4}$ アルキレンヘテロアリール、1つ以上のハロ、 $SO_2N(R^a)_2$ 、 $N(R^a)_2$ 、 $C(=O)OR^a$ 、 $NR^aSO_2CF_3$ 、CN、 NO_2 、 $C(=O)R^a$ 、 OR^a 、 C_{1-4} アルキレン $N(R^a)_2$ で任意に置換された C_{1-4} アルキレンアリール、 OC_{1-4} アルキレン $N(R^a)_2$ 、 C_{1-4} アルキレンヘテロアリール、 C_{1-4} アルキレンHet、 C_{1-4} アルキレン $C(=O)C_{1-4}$ アルキレンアリール、 C_{1-4} アルキレン $C(=O)C_{1-4}$ アルキレンヘテロアリール、 C_{1-4} アルキレン $C(=O)Het$ 、 C_{1-4} アルキレン $C(=O)N(R^a)_2$ 、 C_{1-4} アルキレン OR^a 、 C_{1-4} アルキレン $NR^aC(=O)R^a$ 、 C_{1-4} アルキレン OC_{1-4} アルキレン OR^a 、 C_{1-4} アルキレン $N(R^a)_2$ 、 C_{1-4} アルキレン $C(=O)OR^a$ 及び C_{1-4} アルキレン OC_{1-4} アルキレン $C(=O)OR^a$ からなる群から選

40

50

択され；

R^a は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_1 \sim 3$ アルキレン $N(R^c)_2$ 、アリール、アリール $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ アルキレンアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリール $C_1 \sim 3$ アルキル及び $C_1 \sim 3$ アルキレンヘテロアリールからなる群から選択され；

又は、2つの R^a は、ともに5又は6員環を形成し、任意に少なくとも1つのヘテロ原子を含み；

R^b は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ アルキレンヘテロ $C_1 \sim 3$ アルキル、アリールヘテロ $C_1 \sim 3$ アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール $C_1 \sim 3$ アルキル、ヘテロアリール $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ アルキレンアリール及び $C_1 \sim 3$ アルキレンヘテロアリールからなる群から選択され；

R^c は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、アリール及びヘテロアリールからなる群から選択され；

Hetは、酸素、窒素及びイオウからなる群から選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含有し、かつ、 $C_1 \sim 4$ アルキル又は $C(=O)OR^a$ で任意に置換された、飽和であるか、又は、部分的若しくは完全に不飽和である5員複素環基又は6員複素環基である。

【0071】

本明細書中で使用される用語「アルキル」には、先に示された数の炭素原子を含有する直鎖状および分枝状の炭化水素基が含まれ、典型的には、メチル基、エチル基、ならびに直鎖および分枝状のプロピル基およびブチル基として定義される。炭化水素基は16個まで（好ましくは、1～8）の炭素原子を含有することができる。用語「アルキル」には、「架橋アルキル」、すなわち、 $C_6 \sim C_{16}$ のビスシクロ炭化水素基または多環式炭化水素基が含まれ、例えば、ノルボルニル、アダマンチル、ビスシクロ[2.2.2]オクチル、ビスシクロ[2.2.1]ヘプチル、ビスシクロ[3.2.1]オクチルまたはデカヒドロナフチルが含まれる。用語「シクロアルキル」は、環状の $C_3 \sim C_8$ の炭化水素基、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル及びシクロペンチルとして定義される。

【0072】

用語「アルケニル」は、炭素-炭素の二重結合を有することを除いて、「アルキル」と同様に定義される。「シクロアルケニル」は、炭素-炭素の二重結合が環に存在することを除いて、シクロアルキルと同様に定義される。

【0073】

用語「アルキレン」は、置換基を有するアルキル基を示す。例えば、用語「 $C_1 \sim 3$ アルキレンアリール」は、1個～3個の炭素原子を含有し、かつ1個のアリール基で置換されたアルキル基として定義される。

【0074】

用語「ヘテロ $C_1 \sim C_3$ アルキル」は、O、S及び NR^a からなる群から選択されるヘテロ原子を含む $C_1 \sim C_3$ アルキル基として定義される。例えば、 $-CH_2OCH_3$ 又は $-CH_2CH_2SCH_3$ である。用語「アリールヘテロ $C_1 \sim C_3$ アルキル」は、ヘテロ $C_1 \sim C_3$ アルキル置換基を有するアリール基として参照される。

【0075】

用語「ハロ」または用語「ハロゲン」は、フッ素、臭素、塩素およびヨウ素を含むことが本明細書中では定義される。

【0076】

用語「ハロアルキル」は、フルオロ、クロロ、プロモ、ヨード、又は、それらの組合せである1つ以上のハロ置換基で置換されたアルキル基として本明細書中では定義される。同様に、「ハロシクロアルキル」は、1つ以上のハロ置換基を有するシクロアルキル基として定義される。

【0077】

用語「アリール」は単独または組合せで、本明細書中では、単環または多環の芳香族基（好ましくは単環または二環の芳香族基、例えば、フェニルまたはナフチル）として定義

10

20

30

40

50

される。もし他で表されるならば、「アリーール」基は、非置換であり得るか、または例えば、1つ以上（特に1つ～3つ）のハロ、アルキル、フェニル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ニトロ、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、アルキルチオ、アルキルスルフィニルおよびアルキルスルホニルで置換され得る。例示的なアリーール基には、フェニル、ナフチル、ピフェニル、テトラヒドロナフチル、クロロフェニル、フルオロフェニル、アミノフェニル、メチルフェニル、メトキシフェニル、トリフルオロメチルフェニル、ニトロフェニル、カルボキシフェニルなどが含まれる。用語「アリーール $C_1 - 3$ アルキル」および用語「ヘテロアリーール $C_1 - 3$ アルキル」は、 $C_1 - 3$ アルキル置換基を有するアリーール基またはヘテロアリーール基として定義される。

【0078】

用語「ヘテロアリーール」は、本明細書中では、1つまたは2つの芳香族環を含有し、かつ少なくとも1個の窒素原子または酸素原子またはイオウ原子を芳香族環に含有する単環系または二環系で、非置換であり得るか、あるいは例えば、ハロ、アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ニトロ、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、アルキルチオ、アルキルスルフィニルおよびアルキルスルホニルのような置換基の1つ以上（特に1つ～3つ）により置換され得る単環系または二環系として定義される。ヘテロアリーール基の例には、チエニル、フリル、ピリジル、オキサゾリル、キノリル、イソキノリル、インドリル、トリアゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ピラジニル、ピリミジニル、チアゾリルおよびチアジアゾリルが含まれる。

10

20

【0079】

用語「Het」は、酸素、窒素、及び、イオウからなる群から選択される1つ以上のヘテロ原子を含んでいる単環式環、二環式環及び三環式環として定義される。「Het」基は、さらに、環に結合されたオキソ基(=O)を含むことができる。「Het」基は、特に限定されず、1,3-ジオキサラン、2-ピラゾリン、ピラゾリジン、ピローリジン、ピペラジン、ピローリン、2H-ピラン、4H-ピラン、モルフォリン、チオフォリン、ピペリジン、1,4-ジチアン、及び、1,4-ジオキササンである。

【0080】

用語「ヒドロキシ」は、-OHとして定義される。

【0081】

用語「アルコキシ」は、Rがアルキルである-ORとして定義される。

30

【0082】

用語「アルコキシアルキル」は、1つの水素がアルコキシ基によって置換されているアルキル基として定義される。用語「(アルキルチオ)アルキル」は、酸素原子ではなくイオウ原子が存在することを除いて、アルコキシアルキルと同様に定義される。

【0083】

用語「ヒドロキシアルキル」は、ヒドロキシ基がアルキル基に付属しているとして定義される。

【0084】

用語「アミノ」は、-NH₂として定義され、用語「アルキルアミノ」は、少なくとも1つのRがアルキルであり、もう1つのRがアルキルまたは水素である-NR₂として定義される。

40

【0085】

用語「アシルアミノ」は、RがアルキルまたはアリーールであるRC(=O)Nとして定義される。

【0086】

用語「アルキルチオ」は、Rがアルキルである-SRとして定義される。

【0087】

用語「アルキルスルフィニル」は、RがアルキルであるR-SO₂として定義される。

【0088】

用語「アミノ」は、-NH₂として定義され、用語「アルキルアミノ」は、少なくとも1つの

50

Rがアルキルであり、もう1つのRがアルキルまたは水素である - NR₂として定義される。

【0089】

用語「アシルアミノ」は、RがアルキルまたはアリールであるRC(=O)Nとして定義される。

【0090】

用語「アルキルチオ」は、Rがアルキルである - SRとして定義される。

【0091】

用語「アルキルスルフィニル」は、RがアルキルであるR - SO₂として定義される。

【0092】

用語「アルキルスルホニル」は、RがアルキルであるR - SO₃として定義される。

10

【0093】

用語「ニトロ」は - NO₂として定義される。

【0094】

用語「トリフルオロメチル」は - CF₃として定義される。

【0095】

用語「トリフルオロメトキシ」は - OCF₃として定義される。

【0096】

用語「シアノ」は - CNとして定義される。

【0097】

好ましい実施形態において、Xは、CH₂、CH₂CH₂、CH=CH、CH(CH₃)、CH(CH₂CH₃)、C
H₂CH(CH₃)、及び、C(CH₃)₂からなる群から選択される。より好ましい実施形態において、Yは、非存在、S、及び、NHからなる群から選択される。

20

【0098】

A環は、単環又は二環である。単環A環系は、芳香族である。二環A環系は、少なくとも1つの芳香族を含むが、両環は芳香族ではない。A環系の例は、特に限定されず、イミダゾリル、ピラゾリル、1,2,3-トリアゾリル、ピリジジニル、ピリミジニル、ピラジニル、1,3,5-トリアジニル、プリニル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、1,8-ナフチリジニル、プテリジニル、1H-インダゾリル、ベンズイミダゾリルである。

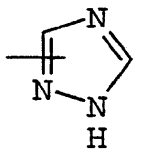
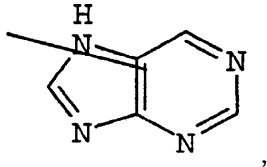
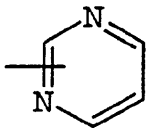
【0099】

式(I)の化合物の好ましい基において、Aは、

30

【0100】

【化 2 5】

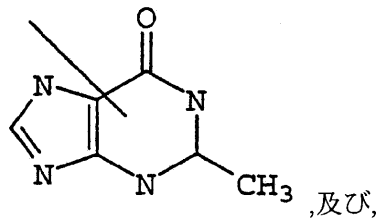
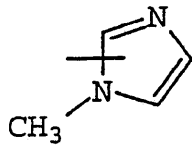


10

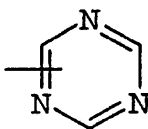
20

【 0 1 0 1】

【化 2 6】



30



40

【 0 1 0 2】

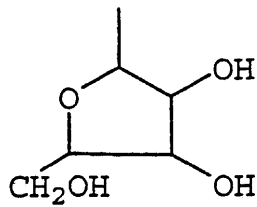
からなる群から選択される任意に置換された環系で表される。

【 0 1 0 3】

A環系は、1以上3以下（好ましくは1以上2以下）で任意に置換され、置換基は、N(R^a)₂、ハロ、C₁-₃アルキル、S(C₁-₃アルキル)、OR^a、及び、

【 0 1 0 4】

【化 2 7】



【 0 1 0 5】

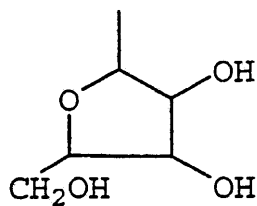
からなる群から選択される。

【 0 1 0 6】

特別な置換基は、特に限定されず、 NH_2 、 $\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $\text{NH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{NHCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ 、 $\text{NH}(\text{C}_2\text{H}_5)$ 、 Cl 、 F 、 CH_3 、 SCH_3 、 OH 、

【 0 1 0 7】

【化 2 8】



【 0 1 0 8】

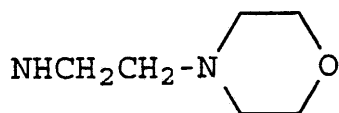
である。

【 0 1 0 9】

式 (I) の化合物の他の好ましい基において、 R^1 及び R^2 は、独立して、水素、 OR^a 、ハロ、 $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、 CF_3 、 NO_2 、 $\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $\text{NR}^a\text{C}_1 \sim 3$ アルキレン $\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、及び、 $\text{OC}_1 \sim 3$ アルキレン OR^a からなる群から選択される。特に、置換基は、限定されず、 H 、 OCH_3 、 Cl 、 Br 、 F 、 CH_3 、 CF_3 、 NO_2 、 OH 、 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、

【 0 1 1 0】

【化 2 9】



【 0 1 1 1】

$\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ である。 R^1 及び R^2 は、ともに環 (例えば、フェニル環) を形成していてもよい。

【 0 1 1 2】

好ましい実施形態において、 R^3 は、任意に置換された $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、アリール、ヘテロアリール、 $\text{C}_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $\text{C}_3 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル、 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 $\text{C}_1 \sim 4$ アルキレン Het 、 $\text{C}_1 \sim 4$ アルキレンシクロアルキル、 $\text{C}_1 \sim 4$ アルキレンアリール、 $\text{C}_1 \sim 4$ アルキレン $\text{C}(=\text{O})\text{C}_1 \sim 4$ アルキレンアリール、 $\text{C}_1 \sim 4$ アルキレン $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 $\text{C}_1 \sim 4$ アルキレン $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $\text{C}_1 \sim 4$ アルキレン $\text{C}(=\text{O})\text{Het}$ 、 $\text{C}_1 \sim 4$ アルキレン $\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、及び、 $\text{C}_1 \sim 4$ アルキレン $\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ からなる群から選択される。

特別な R^3 基は、特に限定されず、

10

20

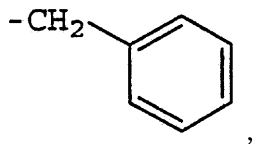
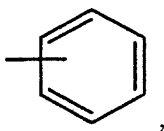
30

40

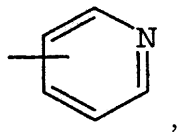
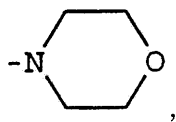
50

【 0 1 1 3 】

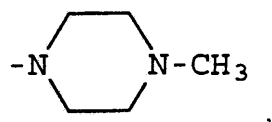
【 化 3 0 】



10



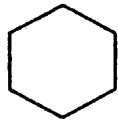
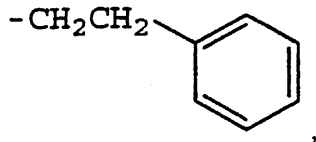
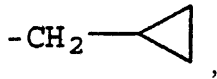
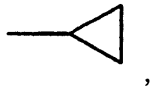
20



【 0 1 1 4 】

30

【化 3 1】



10

20

【 0 1 1 5】

である。

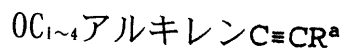
【 0 1 1 6】

R^3 は、1 ~ 3 の置換基で置換されてもよく、例えば、ハロ、 OR^a 、 C_{1-6} アルキル、アリール、ヘテロアリール、 NO_2 、 $N(R^a)_2$ 、 $NR^aSO_2CF_3$ 、 $NR^aC(=O)R^a$ 、 $C(=O)OR^a$ 、 NR^aC_{1-4} アルキレン(R^a)₂、 $SO_2N(R^a)_2$ 、 CN 、 $C(=O)R^a$ 、 C_{1-4} アルキレン $N(R^a)_2$ 、

【 0 1 1 7】

【化 3 2】

30



【 0 1 1 8】

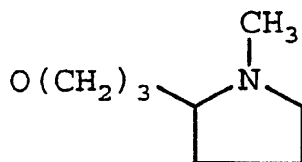
OC_{1-4} アルキレン $C(=O)N(R^a)_2$ 、 OC_{1-4} アルキレンアリール、 OC_{1-4} アルキレンヘテロアリール、 OC_{1-4} アルキレンHet、 OC_{1-4} アルキレン $N(R^a)_2$ 、及び、 $N(R^a)C_{1-4}$ アルキレン $N(R^a)_2$ である。 R^3 のための特別な置換基は、特に限定されず、 Cl 、 F 、 CH_3 、

40

【 0 1 1 9】

【化 3 3】

CH(CH₃)₂, OH, OCH₃, O(CH₂)₃N(CH₃)₂, OCH₂C≡CH, OCH₂C(=O)-
 NH₂, C₆H₅, NO₂, NH₂, NHC(=O)CH₃, CO₂H, N(CH₃)CH₂CH₂N-
 (CH₃)₂, 及び



10

【0 1 2 0】

である。

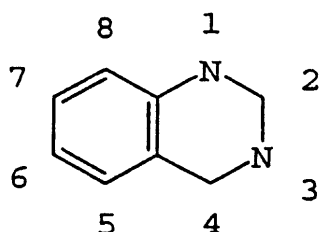
【0 1 2 1】

本明細書中で使用されるキナゾリン環構造及び環構造の番号付けは、

【0 1 2 2】

20

【化 3 4】



30

【0 1 2 3】

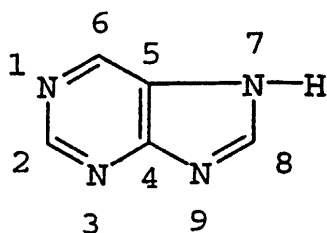
である。

【0 1 2 4】

プリン環構造及び環構造の番号付けは、

【0 1 2 5】

【化 3 5】



40

【0 1 2 6】

である。

【0 1 2 7】

発明によって提供される化合物は、下記のように例示される。

3 - (2 - イソプロピルフェニル) - 5 - メチル - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニル

50

- メチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
 5 - クロロ - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3 - 0 - トリル - 3H - キナ
 ゴリン - 4 - オン、
 5 - クロロ - 3 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチ
 ル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
 3 - (2 - フルオロフェニル) - 5 - メチル - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチ
 ル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
 3 - (2 - メトキシフェニル) - 5 - メチル - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチ
 ル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) - 5 - メチル - 2 - (9H - プリン - イルスルファニルメチル) 10
) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
 3 - (2 - クロロフェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチ
 ル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
 5 - クロロ - 3 - (2 - クロロフェニル) - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル
) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
 3 - (2 - クロロフェニル) - 5 - メチル - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル
) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
 3 - (2 - メトキシフェニル - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル - 3H - キナゾ
 リン - 4 - オン、
 3 - (2 - クロロフェニル) - 5 - フルオロ - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチ 20
 ル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
 3 - ベンジル - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
 3 - ブチル - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン
 、
 3 - (2 - クロロフェニル) - 7 - フルオロ - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチ
 ル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
 3 - モルフォリン - 4 - イル - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナ
 ゴリン - 4 - オン、酢酸塩、
 8 - クロロ - 3 - (2 - クロロフェニル) - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル 30
) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
 3 - (2 - クロロフェニル) - 6,7 - ジフルオロ - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニル
 メチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
 3 - (3 - メトキシフェニル - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナ
 ゴリン - 4 - オン、
 6 - クロロ - 3 - (2 - クロロフェニル) - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル
) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
 3 - (3 - クロロフェニル) - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナ
 ゴリン - 4 - オン、
 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3 - ピリジン - 4 - イル - 3H - キナゾリ 40
 ン - 4 - オン、
 3 - (2 - クロロフェニル) - 8 - トリフルオロメチル - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルフ
 アニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
 3 - ベンジル - 5 - フルオロ - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナ
 ゴリン - 4 - オン、
 3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル
) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、酢酸塩、
 3 - (2 - クロロフェニル) - 6 - ヒドロキシ - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメ
 チル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
 [5 - フルオロ - 4 - オキソ - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 4H - キナ 50

ゾリン - 3 - イル]酢酸エチルエステル、

- 3 - (2 - メトキシフェニル) - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
- 3 - ビフェニル - 2 - イル - 5 - クロロ - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
- 5 - クロロ - 3 - (2 - メトキシフェニル) - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
- 2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 3 - (2 - イソプロピルフェニル) - 5 - メチル - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
- 2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 5 - メチル - 3 - 0 - トリル - 3H - キナゾリン - 4 - オン、 10
- 2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 3 - ビフェニル - 2 - イル - 5 - クロロ - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
- 2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 3 - (2 - フルオロフェニル) - 5 - メチル - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
- 2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 5 - クロロ - 3 - (2 - フルオロフェニル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
- 2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 8 - クロロ - 3 - (2 - クロロフェニル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
- 2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 5 - クロロ - 3 - (2 - クロロフェニル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、 20
- 2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 3 - (2 - クロロフェニル) - 5 - メチル - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
- 2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 3 - (2 - クロロフェニル) - 5 - フルオロ - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
- 2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 3 - ベンジル - 5 - フルオロ - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
- 2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 3 - ブチル - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
- 2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 3 - モルフォリン - 4 - イル - 3H - キナゾリン - 4 - オン、 30
- 2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 3 - (2 - クロロフェニル) - 7 - フルオロ - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
- 2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 6 - クロロ - 3 - (2 - クロロフェニル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
- 3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
- 3 - (2 - クロロフェニル) - 6,7 - ジメトキシ - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
- 3 - (2 - クロロフェニル) - 7 - ニトロ - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、 40
- 2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 6 - プロモ - 3 - (2 - クロロフェニル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
- 2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 3 - (2 - クロロフェニル) - 6,7 - ジメトキシ - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
- 6 - プロモ - 3 - (2 - クロロフェニル) - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
- 3 - (2 - クロロフェニル) - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - ベンゾ[g]キナゾリン - 4 - オン、
- 2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 5 - クロロ - 3 - 0 - トリル - 3H - キナゾリン - 4 - オン、 50

2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 5 - クロロ - 3 - (2 - メトキシフェニル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン。

【0128】

発明によって提供される好ましい化合物は、式(IV)を有し、下記のようなものが例示される。

- 3 - (2 - イソプロピルフェニル) - 5 - メチル - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
- 5 - クロロ - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3 - 0 - トリル - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
- 5 - クロロ - 3 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、 10
- 3 - (2 - フルオロフェニル) - 5 - メチル - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
- 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) - 5 - メチル - 2 - (9H - プリン - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
- 3 - (2 - クロロフェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
- 5 - クロロ - 3 - (2 - クロロフェニル) - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
- 3 - (2 - クロロフェニル) - 5 - メチル - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、 20
- 3 - (2 - クロロフェニル) - 5 - フルオロ - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
- 3 - ベンジル - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
- 3 - ブチル - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
- 3 - (2 - クロロフェニル) - 7 - フルオロ - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
- 3 - モルフォリン - 4 - イル - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、酢酸塩、 30
- 8 - クロロ - 3 - (2 - クロロフェニル) - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
- 3 - (2 - クロロフェニル) - 6,7 - ジフルオロ - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
- 6 - クロロ - 3 - (2 - クロロフェニル) - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
- 3 - (3 - クロロフェニル) - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
- 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3 - ピリジン - 4 - イル - 3H - キナゾリン - 4 - オン、 40
- 3 - (2 - クロロフェニル) - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - トリフルオロメチル - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
- 3 - ベンジル - 5 - フルオロ - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
- 3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、酢酸塩、
- 3 - (2 - クロロフェニル) - 6 - ヒドロキシ - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
- [5 - フルオロ - 4 - オキソ - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 4H - キナ 50

ゾリン - 3 - イル]酢酸エチルエステル、

- 3 - ビフェニル - 2 - イル - 5 - クロロ - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル)
 - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
 2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 3 - (2 - イソプロピルフェニル) - 5 - メチル
 - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
 2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 5 - メチル - 3 - 0 - トリル - 3H - キナゾリン -
 4 - オン、
 2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 3 - ビフェニル - 2 - イル - 5 - クロロ - 3H - キ
 ナゾリン - 4 - オン、
 2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 3 - (2 - フルオロフェニル) - 5 - メチル - 3H 10
 - キナゾリン - 4 - オン、
 2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 5 - クロロ - 3 - (2 - フルオロフェニル) - 3H
 - キナゾリン - 4 - オン、
 2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 8 - クロロ - 3 - (2 - クロロフェニル) - 3H -
 キナゾリン - 4 - オン、
 2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 5 - クロロ - 3 - (2 - クロロフェニル) - 3H -
 キナゾリン - 4 - オン、
 2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 3 - (2 - クロロフェニル) - 5 - メチル - 3H -
 キナゾリン - 4 - オン、
 2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 3 - (2 - クロロフェニル) - 5 - フルオロ - 3H 20
 - キナゾリン - 4 - オン、
 2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 3 - ベンジル - 5 - フルオロ - 3H - キナゾリン
 - 4 - オン、
 2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 3 - ブチル - 3H - キナゾリン - 4 - オン、
 2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 3 - モルフォリン - 4 - イル - 3H - キナゾリン
 - 4 - オン、
 2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 3 - (2 - クロロフェニル) - 7 - フルオロ - 3H
 - キナゾリン - 4 - オン、
 2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 5 - クロロ - 3 - 0 - トリル - 3H - キナゾリン -
 4 - オン。 30

【 0 1 2 9 】

生物学のシステムは、化合物の絶対的な立体化学の性質に関して非常に敏感な活性を示すことができることは一般に知られている (E.J. Areiens, Medicinal Research Reviews , 6:451-466(1986); E.J. Areiens, Medicinal Research Reviews, 7:367-387(1987); K.W. Fowler, Handbook of Stereoisomers: Therapeutic Drugs, CRC Press, Donald P. Smith 編集、pp.35-63(1989); 及び S.C. Stinson, Chemical and Engineering News, 75:38-70(1997) 参照) 。

【 0 1 3 0 】

したがって、本発明は、構造式 (I) - (I V) の化合物のあらゆる立体異性体及び幾何学的な異性体を含み、また、ラセミ化合物だけでなく光学上活性な異性体も同様に含む 40
 。構造式 (I) - (I V) の化合物は単一の対掌体として望まれるとき、最終生成物の分離、又は、例えば、異性体に関して純粋な出発原料若しくはキラル補助試薬の使用から立体特異性の合成によって得ることができる (Z. Ma 他、Tetrahedron: Asymmetry, 8(6), pages 883-888(1997) 参照) 。最終生成物、中間体又は出発原料の分割は、当業者に公知である任意の適切な方法で達成することができる。さらに、構造式 (I) - (I V) の化合物の互変異性体がある状況で、本発明は、化合物の全ての互変異性の形態を含む。特異性の立体異性体は、PI3K のキナーゼ活性を阻害する優れた能力を示す。

【 0 1 3 1 】

用語「プロドラッグ」とは、例えば、加水分解によって、急速にインビボで上述した構造式 (I) を有する化合物へ変換する化合物として参照される。プロドラッグ設計は、Ha 50

rdma他(編集者)、Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th ed., pp. 11-16(1996)で一般に議論されている。完全な議論は、Higuchi他、Prodrugs as Novel Delivery Systems, Vol.14, ASCD Symposium Series, and in Roche (ed.), Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press (1987)で提供される。簡潔に、身体からの除去、若しくは、薬の生物学活性が減少される又は除去されるある生体内変化によって、薬の投与は進行する。二者択一で、生体内変化プロセスは、代謝の副生成物(最初に投与された薬と比較して、より活性又は等しい活性である)に結びつくことができる。これらの生体内変化プロセスの増加した理解は、所謂「プロドラッグ」(生体内変化に続いており、それらの変換された状態でより生理学上活性になる)の設計となる。したがって、プロドラッグは、生物学上活性な代謝物質に変換される薬理的に不活性な化合物を包含する。 10

【0132】

例示するために、プロドラッグは、例えば、エステル又はアミド結合の加水分解によって薬理的に活性な形態に変換することができ、そのために、結果物に官能基を導入する又は露出する。プロドラッグは、化合物の薬学特性をさらに増強する(例えば、循環する半減期を増加する)水溶性複合物を形成するために、内部成長的な化合物と反応するために設計される。二者択一で、プロドラッグは、例えば、グルクロン酸、硫酸塩、グルタチオン、アミノ酸又は酢酸塩を有する官能基上の共有結合を修飾するために設計される。得られた複合体は、尿中で不活性化され排泄することができる、又は、親化合物より特性を放棄することができる。高分子量複合体は、さらに胆汁へ排泄することができ、酵素を分裂させ、循環へ後ろにリリースすることができ、そのために、有効にもとの投与された化合物の生物学的半減期を増加させる。 20

【0133】

PI3K 活性の否定的な特性を識別する方法

生物学の活性を有する断片と同様にPI3K 蛋白質は、様々な薬のスクリーニング技術のいずれかで、推定上の否定規定化合物をスクリーニングするために使用される。PI3K の否定規定は、PI3K の機能が生物学の機能のいずれかを実行することを減少又は除去する化合物である。そのような化合物の例は、PI3K ポリペプチドの特性がホスファチジルイノシトールをリン酸化する、又は、細胞内の適切な構造を標的とすることを減少させる薬剤である。否定的にPI3K 活性を規制する化合物の選択性は、他の蛋白質に対する活性とPI3K に対する活性を比較することにより評価することができる。選択的な否定規制は、例えば、抗体、他のPI3K ポリペプチドに特別に結合する蛋白質又はペプチド、PI3K ポリペプチドに特別に結合するオリゴヌクレオチド、並びに、PI3K ポリペプチドと特別に相互作用する他の非ペプチド化合物(例えば、単離された又は合成有機分子)を含む。否定規制は、さらに上述されたような化合物を含み、しかし、PI3K ポリペプチドの特異性結合するパートナーと相互作用する。 30

【0134】

PI3K の選択的な否定規制の開発のための好ましい目標は、例えば下記のものを含む。

【0135】

- (1) 他の蛋白質と接触する、及び/又は、細胞内のPI3K を局在するPI3K ポリペプチドの細胞質部分、 40
- (2) 特異性結合するパートナーを結合するPI3K ポリペプチド部分、
- (3) 基質と結合するPI3K ポリペプチド部分、
- (4) 規定するシグナル上の活性部位と直接相互作用する、又は、相互作用することができないPI3K ポリペプチドの分子変容な規定する部位、
- (5) 多量体化するPI3K ポリペプチド部分。

【0136】

例えば、修飾物質の開発の目標は、p110を有するp85の識別された規定する相互作用である(活性化及び/又はp110 部分の細胞レベル以下の局在化に関係することができる)。また、他の選択的な修飾物質は、特異性の規定するヌクレオチドシーケンス又はPI3K 50

をコード化するヌクレオチドシーケンスを認識するものを含む。PI3K 活性の修飾物質は、常軌を逸したPI3K 活性が関係する広範囲の疾病及び生理学の条件の治療において治療上有用になる。

【0137】

したがって、発明は、テスト化合物の性能をPI3K ポリペプチド阻害剤として特徴づける方法を提供し、上記方法は以下のステップを含む。

- (a) テスト化合物の存在下でPI3K ポリペプチド活性を測定する、
- (b) 等量のリファレンス化合物（例えば、ここに記載されるような発明のPI3K 阻害剤化合物）の存在下でのPI3K ポリペプチド活性とテスト化合物の存在下でのPI3K ポリペプチド活性を比較する、

ここで、リファレンスの存在下より、テスト化合物の存在下でPI3K ポリペプチドのより低い活性はテスト化合物がリファレンス化合物より有力な阻害剤であることを示し、また、リファレンスの存在下より、テスト化合物の存在下でPI3K ポリペプチドのより高い活性は、テスト化合物がリファレンス化合物より有力でない阻害剤であることを示す。

【0138】

発明は、テスト化合物の性能をPI3K ポリペプチド阻害剤として特徴づける方法をさらに提供し、下記のステップを含む。

- (a) 阻害のリファレンス割合によってPI3K ポリペプチド活性を阻害するコントロール化合物（例えば、ここに記載されるような発明のPI3K 阻害剤化合物）の量を決定し、そのために、コントロール化合物のためのリファレンス阻害量を定義する、
- (b) 阻害のリファレンス割合によってPI3K ポリペプチド活性を阻害するテスト化合物の量を決定し、そのために、テスト化合物のためのリファレンス阻害量を定義する、
- (c) コントロール化合物のためのリファレンス阻害量と、テスト化合物のためのリファレンス阻害量を比較する、

ここで、コントロール化合物のためよりテスト化合物のためより低いリファレンス阻害量は、テスト化合物がコントロール化合物より有力な阻害剤であることを示し、また、コントロール化合物のためよりテスト化合物のためより高いリファレンス阻害量は、テスト化合物がコントロール化合物より有力でない阻害剤であることを示す。1つの形態で、方法は、リファレンス阻害量（50%、60%、70%又は80%によってPI3K ポリペプチドの活性を阻害する化合物の量である）を使用する。別の形態で、方法は、リファレンス阻害量（90%、95%又は99%によってPI3K ポリペプチドの活性を阻害する化合物の量である）を使用する。これらの方法は、インビトロの生化学的分析で、インビトロの細胞に基づいた分析で、又は、インビボの分析で、化合物のリファレンス阻害量を決定する。

【0139】

さらに、発明は、PI3K 活性の否定規定を識別する方法を提供し、以下のステップを含み、

- (i) テスト化合物の存在下及び非存在下でPI3K ポリペプチド活性を測定する、
- (ii) PI3K 活性を減少させ、また、PI3K に結合する発明の化合物と競争するテスト化合物を否定規定として確認する。さらに、発明は、PI3K 活性を阻害する化合物を識別する方法を提供し、以下のステップを含む。

(i) テスト化合物の存在下及び非存在下で、発明の化合物とPI3K ポリペプチドと接触する、

- (ii) PI3K 活性の否定規制としてテスト化合物を識別する、

ここで、化合物がPI3K と結合するために発明の化合物と競争する。したがって、発明は、PI3K 活性の否定規制を志願するためにスクリーニングする、及び/又は、そのような否定規制を志願する行動のモードを承認する方法を提供する。そのような方法は、イソ体を横切って、及び/又は、発明の化合物に比べてテスト化合物の相対的な活性を確立するために、平行して他のPI3Kイソ体に対して使用することができる。

【0140】

10

20

30

40

50

これらの方法では、PI3K ポリペプチドがキナーゼ活性を示すp110 の断片（つまり、p110 の触媒部位を含む断片）である。二者択一で、PI3K ポリペプチドは、p85のp110 を結合する領域からの断片であり、また、PI3K の分子変容の修飾物質を識別する方法を提供する。方法は、PI3K 又はそのサブユニットを発現する細胞を発現する細胞で内生的に又は外生的にのいずれかで使用することができる。さらに、そのような方法で使用されたポリペプチドは、溶液中で自由になる、固体の支援に添付される、細胞表面に表示されるために修飾することができる、又は、細胞内に位置することができる。活性の修飾物質、又は、PI3K ポリペプチドとそのときテストされている薬剤との間の複雑な結合の構成は測定されることができる。

【0141】

受容器配位子相互作用を調査するためのメラニン保有細胞分析システム、イーストに基づいた分析システム、及び、哺乳類細胞発現システムを含む当業者に公知であり、実行される方法によれば、人間のPI3Kポリペプチドは、生化学又は細胞に基づいた高く処理能力をスクリーニングする（HTS）分析に敏感に反応する。再考のために、Jayawickreme及びKost、Curr Opin Biotechnol, 8:692-34(1997)を参照する。さらに、自動化され、小型化されるHTS分析は、例えば、Houston及びBanks、Curr Opin Biotechnol, 8:734-40(1997)に記載されるように理解される。

【0142】

そのようなHTS分析は、適切な特性を示す特別の化合物を識別する化合物のライブラリをスクリーニングするために使用される。化合物の任意のライブラリは、使用され、化学のライブラリ、自然な製品のライブラリ、ランダム又は設計オリゴペプチドを含む組み合わせのライブラリ、オリゴヌクレオチド、若しくは、他の有機化学化合物を含む。

【0143】

化学のライブラリは、公知の化合物、公知の化合物の独自の構造の類似体、又は、自然な製品のスクリーニングから識別される化合物を含む。

【0144】

自然な製品のライブラリは、自然由来、典型的に微生物、動物、植物又は海生生物から単離された材料の収集である。自然な製品は、微生物の発酵によって、それらの由来から単離され、続けて単離及び発酵培養液の抽出、若しくは、微生物又は組織（植物又は動物）自身からの直接の抽出によって、単離される。自然な製品のライブラリは、ポリケチド、リボソームでないペプチド、及び、それらの変形（直観に生じる変形を含む）を含む。再考のために、Cane他、Science, 282:63-68(1998)参照する。

【0145】

組み合わせのライブラリは、混合物としてのペプチド、オリゴヌクレオチド、又は、他の有機化合物のような多くの関連する化合物から構成される。そのような化合物は、従来の自動合成手順、PCR、クローニング又は即時の合成方法によって設計する、又は、準備することに比較的直ぐである。ペプチド及びオリゴヌクレオチドの組み合わせのライブラリは、特別に興味を有する。

【0146】

また、他の興味のあるライブラリは、ペプチド、蛋白質、ペプチド分解性、多重並列の合成収集、組み換え修復及びポリペプチドライブラリを含む。作成される組み合わせの化学及びライブラリの再考のために、Myers、Curr Opin Biotechnol, 8:701-07(1997)を参照する。

【0147】

一旦、PI3K 機能の否定規定として活性を示す化合物が識別されたならば、最適化のプログラムは、性能及び/又は活性の選択性を改善するために保証することができる。構造活性関係（SAR）の分析は、合成の構造、並びに、生化学又は生物学の活性へのそれらの相関性の選択的な修正の反復する一連を典型的に含む。関連する化合物ファミリーは、ファミリーのあるメンバー（すなわち、潜在的に治療の候補としての資格を得て、適切な薬学のプロフィールを有するもの）を有する適切な活性を示す全てを設計することができる

10

20

30

40

50

。

【0148】

PI3K 活性の阻害剤の治療のための使用

発明は、選択的に又は特異性に治療で又は予防的にPI3K 活性を阻害する方法を提供する。方法は、それらの有効な量でPI3K 活性の選択的に又は特異性に阻害剤を処理することを含む。方法は、徴候又は病理学がPI3K 発現又は活性によって治療するいくつかの条件に従う又は従うことができる人又は動物を治療することに、使用することができる。

【0149】

ここに使用される「治療すること」とは、病気になることがあるが、まだそれを持っていると診断されていない動物に病気が生じるのを防ぐことをいう；すなわち、病気を阻害すること、つまり、その発達を妨げること；病気を取り除くこと、つまり、その後戻りを引き起こすこと；又は病気を改善すること、つまり、病気に関連した徴候の厳しさを減少することである。「病気」とは、限定されず、医学の病気、疾病、条件、症候群及びその他同種のものを含む。

10

【0150】

発明の方法は、動物被験体（好ましくは哺乳動物、より好ましくは霊長類、特に好ましくは人間）を治療する様々なモードを含む。哺乳類中で治療することができる動物は、例えば、犬及び猫を含むコンパニオンアニマル（ペット）；牛、馬、羊、ブタ及びヤギを含む家畜；ネズミ、ハツカネズミ、ウサギ、モルモット、人以外の霊長類、及び、動物園見本を含む飼育動物である；哺乳類以外の動物は、例えば、鳥、魚、爬虫類及び両生動物を含む。

20

【0151】

1つの形態では、発明の方法は、炎症性病気を持っている又は従うことができる対象体を治療で又は予防的に治療するために使用することができる。発明の1つの形態は、炎症性プロセスの形態を媒介させるときにPI3K の関与に由来する。任意の理論によって拘束されずに、炎症性が、白血球（例えば、好中球、リンパ細胞等）活性化及び化学走性のある移動によって典型的には媒介するプロセスを含むので、また、PI3K がそのような現象を媒介させることができるので、PI3K の敵は、炎症に関連した傷を抑えるために使用することができる」と理論付けられる。

【0152】

ここに使用される「炎症性疾患」とは、過度又は無秩序な炎症性応答が過度の炎症性徴候、ホスト組織損害又は組織機能の損失に結びつく任意の疾病、病気又は症候群をいう。さらに、「炎症性疾患」とは、白血球及び/又は好中球の化学走性の流入によって媒介される病理学状態をいう。

30

【0153】

ここに使用される「炎症」とは、組織の傷又は破壊によって引き出される、集中される保護応答をいい、有害な薬剤及び害された組織の両方を破壊する、希釈する、囲む（隔離する）役目をする。炎症は、顕著に、白血球及び/又は好中球の化学走性の流入と関係される。炎症は、病原性の有機体及びウイルスによる感染、並びに、心筋梗塞又は脳卒中、異質な抗原への免疫反応、及び、自己免疫応答になる外傷又は再灌流のような無感染の手段に起因することができる。したがって、発明に受け入れられる炎症性疾患は、非特異性の防御システムの反応と同様に特異性の防御システムの反応と関連する疾患を含む。

40

【0154】

ここに使用されるように、「特異性の防御システム」とは、特異性の抗原の存在に反応する免疫システムの成分をいう。特異性の防御システムの反応に起因する炎症の例は、異質な抗原、自己免疫疾患、及び、T細胞によって媒介される遅らされたタイプ過敏反応に対する古典的反応を含む。慢性の炎症性疾患、堅実な移植された組織及び器官（例えば、腎臓及び骨髄移植）の拒絶並びに移植片対宿主疾病（GVHD）は、特異性の防御システムの炎症性反応のさらなる例である。

【0155】

50

ここに使用されるような用語「非特異性の防御システム」とは、免疫学のメモリ(例えば、顆粒細胞、及び、マクロファージ)をできない白血球によって媒介する炎症性疾患をいう。非特異性の防御システムの反応に、少なくとも一部分起因する炎症の例は、大人(急性)新生児呼吸障害症候群(ARDS)又は多数の器官傷症候群のような条件に関連した炎症;再灌流傷;急性糸球体腎炎;反応的な関節炎;急性炎症性成分を有する皮膚病;脳卒中のような急性化膿性の脳膜炎又は他の中枢神経系炎症性疾患;熱の傷;炎症性腸疾病;顆粒細胞輸液関連症候群;及びサイトカインで引き起こされた毒性を含む。

【0156】

ここに使用されるような「自己免疫疾患」とは、組織傷が身体自身の要素に対する体液の反応又は細胞媒介した反応に関係している任意のグループの疾患をいう。ここに使用される「アレルギーの疾患」とは、アレルギーに起因する任意の徴候、組織損害又は組織機能の損失をいう。ここに使用されるような「関節炎の疾患」とは、様々な病因に起因する継ぎ目の炎症性傷害によって特徴付けられる任意の疾患をいう。ここに使用されるような「皮膚炎」とは、様々な病因に起因する皮膚の炎症によって特徴付けられる任意の大ファミリーの皮膚の疾患をいう。ここに使用されるような「移植拒絶」は、クラフトされる周囲の組織、苦痛、肥大、白血球増多症及び血小板減少症の機能の損失によって特徴づけられて、器官又は細胞(例えば、骨髄)のようなクラフトされた組織に対して導かれる任意の免疫反応をいう。

【0157】

本発明の治療の方法は、炎症性細胞活性化に関連した病気の治療する方法を含む。「炎症性細胞活性化」とは、炎症性細胞(限定されず、単核白血球、マクロファージ、Tリンパ細胞、Bリンパ細胞、顆粒球(つまり、好中球、好塩基性細胞及びエオシン好性細胞のような多形核の白血球)、マスト細胞、樹木状細胞、ランゲルハンス細胞、及び、内皮細胞で、増殖細胞応答の刺激(限定されず、サイトカニン、抗原又は自己抗体を含む)による誘導、可溶媒介剤(限定されず、サイトカニン、酸素ラジカル、酵素、プロスタノイド又は血管に作用するアミンを含む)の産出、又は、新しい数又は増加させられた数の媒介剤(限定されず、主な組織適合適合性抗原又は細胞付着分子)の細胞表面発現をいう。1つの活性化又はこれらの細胞のこれら表現型の組合せは、炎症性疾患の開始、永続又は悪化に寄与することができることは当業者によって評価される。

【0158】

発明の化合物は、好中球による超酸化物リリースを阻害するとわかった。超酸化物は、細胞殺傷のメカニズムのように伝染のシグナルを含む様々な任意の刺激に応じて好中球によってリリースされる。例えば、超酸化物リリースは、リポ多糖類(LPS)のようなバクテリアの細胞壁成分との接触上のマクロファージ、マスト細胞及びリンパ細胞によってリリースされる腫瘍壊死因子アルファ(TNF)によって引き起こされると知られている。TNFは、好中球及び様々な他の細胞タイプの活性化、白血球/内皮細胞付着の誘導、発熱、増強されるMHCクラスI産出、及び、同様なものの刺激に関係して、炎症性プロセスの非常に有力で複雑な活性剤である。二者択一で、ホルミル化されたメチオニンによってN-末端でブロックされたホルミル基-Met-Leu-Phe(fMLP)又は他のペプチドによって超酸化物リリースは刺激される。そのようなペプチドは、通常真核生物で見つからないが、基本的にバクテリアの特性で、免疫系へのバクテリアの存在を示す。FMLP受容器を発現する白血球(例えば、好中球及びマクロファージ)は、これらのペプチド(つまり、化学走性)の勾配を伝染の軌跡に向かって上へ移動するために刺激される。ここに実証されるように、発明の化合物は、TNF又はfMLPのいずれかに応じて好中球によって、刺激された超酸化物リリースを阻害する。刺激されたエキソサイトーシス及び導かれる化学走性のある移動を含む好中球の他の機能は、さらに発明のPI3K阻害剤によって阻害されることを示した。したがって、発明の化合物が、炎症性病気(これらの好中球の機能のうちの任意のもの又は全てのものによって媒介する)のような病気の治療において有用であると予想する。

【0159】

10

20

30

40

50

本発明は、慢性関節リウマチ、単関節の関節炎、骨関節炎、痛風性の関節炎、脊椎炎のような関節炎の疾病のような疾病；Behcet疾病；敗血症、腐敗性の衝撃、内毒素の衝撃、グラム否定敗血症、グラム原級敗血症及び有毒衝撃症候群；敗血症、外傷又は出血に第2の複合の器官傷症候群；アレルギーの結膜炎、青春の結膜炎、葡萄膜炎及び甲状腺関連眼障害のような眼科の障害；好酸球増加症の肉芽腫；喘息、慢性の気管支炎、アレルギーの鼻炎、ARDS、慢性の肺の炎症性疾患（例えば、慢性閉鎖性の肺の疾病）、珪肺、肺のサーコイドーシス、肋膜炎、肺炎、脈管炎、肺気腫、肺炎、気管支拡張症及び肺の酸素毒性のような肺又は呼吸器障害；心筋、脳又は末端の再灌流傷；嚢胞性繊維症のような繊維症；ケロイド構成又は癍痕組織構成；アテローム性動脈硬化症；全身エリテマトーデス（SLE）、自己免疫の甲状腺炎、多発性硬化症、糖尿病のいくつかの形態及びReynaud症候群のような自己免疫疾患；GVHD及び移植片拒絶のような移植拒絶障害；慢性の糸球体腎炎；慢性の炎症性腸疾病（CIBD）、Crohn病、潰瘍の大腸炎及び壊死する全腸炎のような炎症性腸疾病；皮膚炎、アトピー性皮膚炎、乾癬又はじんましんのような炎症性皮膚疾患；伝染による熱及び筋肉痛；脳膜炎、脳炎及び小さな外傷による脳又は脊髄損傷のような中枢又は末梢神経系炎症性障害；Sjogren症候群；白血球血管外遊出を含む疾病；アルコールの肝炎；バクテリアの肺炎；抗原抗体複雑媒介疾病；血液量不足の衝撃；タイプIの糖尿病；急性及び遅性過敏；白血球疾患及び転移による疾病状態；熱の傷；顆粒細胞輸液関連症候群；並びにサイトカイン誘導毒性を治療する方法を可能する。

10

【0160】

方法は、再灌流傷（つまり、組織又は器官が再灌流が後続する乏血の期間を経験する状況に起因する傷）に従う又は従うことができる対象体を治療するとき有効である。用語「乏血」とは、動脈血の流入の妨害により集中された組織貧血をいう。再灌流が特徴的に後続する一時的な乏血は、影響を受けたエリアの血管の内皮によって好中球の活性化及び移動に帰着する。活性化された好中球の蓄積は、反応的な酸素代謝物質（関連する組織又は器官の成分を破損する）の生成に次には帰着する。「再灌流傷」の現象は、一般に血管の脳卒中（グローバル及び焦点の乏血を含む）、出血の衝撃、心筋の乏血又は梗塞、臓器移植及び大脳の血管痙攣のような条件に関係する。例示するために、一旦血液を受け取ることが防がれた心臓が再灌流に始まるとき、再灌流傷が、心臓のバイパス手術の終了で又は心停止中に生じる。そのような状況で減少された量の再灌流傷にPI3K 活性の阻害剤が帰着することが期待される。

20

30

【0161】

神経系に関して、全脳への血液流がある期間中止するとき、グローバル乏血が生じる。グローバル乏血は、心停止に起因する。脳の部分はその正常な血液供給を奪われるとき、焦点の乏血が生じる。焦点の乏血は、大脳の血管、精神的な外傷の頭部外傷、浮腫又は脳腫瘍の血栓閉塞に起因する。一時的でも、グローバル及び焦点の両方の乏血は、広範囲のニューロンの損害を引き起こす。神経組織損害は、乏血の発生に続く時間又は日さえの間、生じるが、ある永久の神経組織損害は、脳への血液流の停止に続く数分で発展する。

【0162】

乏血が、さらに、アテローム性動脈硬化症、血栓又はけいれんの結果として、冠状動脈が妨害された心筋梗塞及び他の心血管疾患で心臓に生じる。したがって、発明は、心臓の組織損害（特に、心臓の乏血に起因する、又は、哺乳動物の再灌流傷によって引き起こされる損害）を治療することに役立つと考えられる。

40

【0163】

別の形態において、発明の化合物のようなPI3K 活性の選択的な阻害剤は、骨の疾病（特に、破骨細胞機能が異常又は不適当な疾病）を治療する方法で使用することができる。以下に実施例6で示されるように、本発明の化合物は、インビトロで破骨細胞機能を阻害する。したがって、そのような化合物及び他のPI3K 選択的な阻害剤の使用は、骨粗鬆症、Paget病、及び、関連骨再吸収病気の治療において価値がある。

【0164】

50

さらなる形態において、発明は、血液生成の起源の癌細胞（好ましくは、リンパの起源の癌細胞、より好ましくは、Bリンパ細胞又はBリンパ細胞前駆体に関連する、若しくは、由来する癌細胞）の成長又は増殖を阻害するために、PI3K 阻害化合物を使用する方法を含む。発明の方法を使用する治療に従順な癌は、限定されず、リンパ性白血病、慢性の脊髄性の（骨髄性）白血病及び同種のもののような白血病と同様に、リンパ腫（例えば、Burkittリンパ腫、Hodgkinリンパ腫、nonHodgkinリンパ腫、リンパ球のリンパ腫及びその他同種のもののようなリンパ及び網内皮系の組織の有害な新生物）；多発性骨髄腫を含む。好ましい実施形態において、PI3K 阻害化合物は、慢性の脊髄性の（骨髄性）白血病細胞の成長又は増殖を阻害する又はコントロールするために使用することができる。

【0165】

別の形態において、発明が、好塩基性細胞及び/又はマスト細胞の機能を抑えて、そのために、過度又は不適當な好塩基性細胞及び/又はマスト細胞活性によって特徴づけられた疾病又は病気の治療を可能にする方法を含む。方法によれば、好塩基性細胞及び/又はマスト細胞でホスファチジルイノシトール 3-キナーゼ デルタ (PI3K) の発現又は活性を選択的に阻害する発明の化合物は使用することができる。好ましくは、方法は、好塩基性細胞及び/又はマスト細胞による刺激されたヒスタミンリリースを阻害するのに十分な量のPI3K 阻害剤を費やす。したがって、そのような化合物及び他のPI3K 選択的阻害剤の使用は、ヒスタミンリリース（つまり、慢性閉塞性肺疾病 (COPD)、喘息、ARDS、肺気腫のような病気を含むアレルギーの病気）によって特徴づけられた疾病の治療において価値があり、病気を関連づける。

【0166】

PI3K 活性阻害剤の医薬組成物

本発明の化合物は、化学物質そのものとして投与してよいが、一般的には、この化合物を医薬組成物または医薬製剤の形態で投与することが好ましい。したがって、本発明はまた、PI3K 活性のモジュレーター、および生体適合性を有する医薬担体、アジュバント、または賦形剤として機能する化学的または生物学的化合物（「薬剤」）を含む医薬組成物を提供する。この組成物は、薬剤を唯一の活性部分として含んでよいし、あるいはその他の薬剤、例えば、オリゴヌクレオチドまたはポリヌクレオチド、オリゴペプチドまたはポリペプチド、薬物、または賦形剤またはその他の製薬上許容される担体と混合したホルモンなど、と組み合わせる含んでよい。担体およびその他の成分は、製剤中のその他の成分と適合し、かつ、その受容者に有害でない限りにおいて、製薬上許容されると考えられる。

【0167】

医薬組成物の製剤および投与技術は、Remington's Pharmaceutical Sciences, 第18版, Mack Publishing Co, Easton, PA, 1990で参照できる。本発明の医薬組成物は、任意の従来手法、例えば、混合、溶解、造粒化、糖衣錠作製、磨砕、乳化、カプセル封入、エントラッピング、メルトスピニング、噴霧乾燥または凍結乾燥法などを用いて調製することができる。しかしながら、最適な医薬製剤は当業者により、投与経路および望ましい投与量に基づいて決定される。このような製剤は、投与した薬剤の物理的状態、安定性、インピボ放出の速度、およびインピボクリアランスの割合に影響を与える。これらの医薬組成物は、治療する症状に応じて製剤し、全身または局所投与することができる。

【0168】

医薬組成物は適した製薬上許容される担体を含むように製剤し、活性化合物の、製薬上用いることができる調製物への加工を容易にする賦形剤および補助剤を場合によって含んでよい。担体の性質は、通常、投与様式により限定される。例えば、非経口投与用の製剤は、水溶性形態の活性化合物の水溶液を含み得る。非経口投与に適した担体は、生理食塩水、緩衝生理食塩水、デキストロース、水、およびその他の生理的に適合性のある溶液の中から選択してよい。非経口投与において好ましい担体としては、Hank溶液、Ringer溶液、または緩衝生理食塩水などの生理的に適合性のある緩衝液がある。組織または細胞投与には、浸透される特定のバリアーに適した浸透剤が製剤に用いられる。このような浸透剤

10

20

30

40

50

は、通常、当業者に公知である。タンパク質を含む調製物に関しては、製剤にポリオール類（例えば、スクロース）、および/または界面活性剤（例えば、非イオン界面活性剤）などの安定剤を含めてもよい。

【0169】

あるいは、非経口投与用の製剤は、適した油性注入懸濁液として調製した活性化合物の分散液または懸濁液を含んでもよい。適した脂肪親和性溶媒または賦形剤としては、ゴマ油などの脂肪油、およびオレイン酸エチルまたはトリグリセリドなどの合成脂肪酸エステル、またはリポソームが挙げられる。水性注入懸濁液は、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ソルビトール、またはデキストランなどの、懸濁液の粘度を上昇させる物質を含んでもよい。場合によって、懸濁液はまた、高濃度溶液の調製を可能にするために化合物の溶解性を高めるのに適した安定剤または薬剤も含んでもよい。pH感応性可溶化および/または活性薬剤の徐放を可能にする水性ポリマー、例えば、Rohm America Inc. (Piscataway, NJ) から入手可能なEUDRAGIT (登録商標) シリーズなどのメタクリルポリマーもまた、コーティング剤またはマトリックス構築物として用いてよい。水中油型および油中水型分散液のようなエマルションもまた用いてよく、乳化剤または分散剤（界面活性物質；界面活性剤）により場合によって安定化してもよい。懸濁液は、エトキシ化イソステアリルアルコール類、ポリオキシエチレンソルビトールおよびソルビタンエステル類、微結晶性セルロース、メタ水酸化アルミニウム、ペントナイト、寒天、トラガカントゴムおよびそれらの混合物などの沈殿防止剤を含有してもよい。

10

【0170】

活性薬剤を含有するリポソームもまた、非経口投与に用いることができる。リポソームは、一般には、リン脂質またはその他の脂質物質から誘導する。リポソーム形態の組成物はまた、安定剤、防腐剤、賦形剤などの、その他の成分を含有してよい。好ましい脂質としては、天然および合成いずれものリン脂質およびホスファチジルコリン（レシチン）が挙げられる。リポソームの形成方法は、当業者に公知である。例えば、Prescott (編), *Methods in Cell Biology*, 第XIV巻, 33頁, Academic Press, New York (1976) を参照のこと。

20

【0171】

経口投与に適した投与量の薬剤を含む医薬組成物は、当技術分野では十分に公知である、製薬上許容される担体を用いて製剤することができる。経口投与用に製剤された調製物は、錠剤、丸剤、カプセル剤、カシェ剤、糖衣錠、トローチ剤、液剤、ゲル剤、シロップ剤、スラリー剤、エリキシル剤、懸濁剤、または散剤の形状であってよい。例示するように、経口投与用の医薬調製物は、活性化合物を固体賦形剤と合わせ、得られた混合物を場合によって粉碎し、所望により、適した補助剤を添加した後、顆粒混合物を加工して錠剤または糖衣錠内核を得ることによって得ることができる。経口用製剤では、例えば、緩衝水性溶液、懸濁液など、非経口的用途に記載したものと同種の液体担体を用いてよい。

30

【0172】

好ましい経口用製剤としては、錠剤、糖衣錠およびゼラチンカプセル剤が挙げられる。これらの調製物は、以下に挙げる1種以上の賦形剤を含んでよいが、これらに限定されるものではない。

40

【0173】

- a) 希釈剤、例えば、ラクトース、デキストロース、スクロース、マンニトールまたはソルビトールを含む糖類、
- b) 結合剤、例えば、珪酸マグネシウムアルミニウム、トウモロコシデンプン、小麦デンプン、米デンプン、ジャガイモデンプンなど、
- c) セルロース物質、例えば、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびカルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリビニルピロリドン、ゴム、例えば、アラビアゴムおよびトラガカントゴム、ならびにタンパク質、例えば、ゼラチンおよびコラーゲン、
- d) 崩壊剤または可溶化剤、例えば、架橋ポリビニルピロリドン、デンプン、寒天、ア

50

ルギン酸またはアルギン酸ナトリウムのようなその塩、または発泡組成物、

e) 滑沢剤、例えば、シリカ、タルク、ステアリン酸またはそのマグネシウム塩またはカルシウム塩、およびポリエチレングリコール、

f) 矯味剤および甘味剤、

g) 着色料または色素、例えば、製品を識別し、または活性化合物の量（投与量）を特徴付けるためのもの、および

h) その他の成分、例えば、防腐剤、安定剤、膨張剤、乳化剤、溶解促進剤、浸透圧を調節するための塩、および緩衝剤。

【0174】

ゼラチンカプセル剤としては、押し込み型ゼラチン製カプセル剤、ならびにゼラチン製密閉型軟カプセル剤、およびグリセロールまたはソルビトールのようなコーティング剤が挙げられる。押し込み型カプセル剤には、活性成分に充填剤、結合剤、滑沢剤および/または安定剤などを混和した状態で充填してよい。軟カプセル剤に関しては、活性化合物を、適した液体、例えば、脂肪油、液体パラフィン、または液体ポリエチレングリコールに、安定剤を添加して、または安定剤を添加しないで、溶解または懸濁してよい。

10

【0175】

糖衣錠内核には、濃縮糖溶液のような適したコーティング剤を施すことができるが、これはまた、アラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、カルボポールゲル、ポリエチレングリコール、および/または二酸化チタン、ラッカー溶液、および適した有機溶媒または溶媒混合物を含んでいてもよい。

20

【0176】

医薬組成物は、活性薬剤の塩として提供することができる。塩は、相当する遊離酸、または塩基形態よりも水性またはその他のプロトン性溶媒に溶解しやすい。製薬上許容される塩は、当技術分野にて十分に公知である。酸性部分を有する化合物は、適したカチオンと製薬上許容される塩を形成することができる。適した、製薬上許容されるカチオンとしては、例えば、アルカリ金属（例えば、ナトリウムまたはカリウム）およびアルカリ土類（例えば、カルシウムまたはマグネシウム）カチオンが挙げられる。

【0177】

塩基性部分を有する構造式(Ⅰ)の化合物は、適した酸と製薬上許容される酸付加塩を形成することができる。例えば、Berge他がJ Pharm Sci, 66: 1 (1977)にて、製薬上許容される塩を詳細に記載している。塩は、本発明の化合物の最終的な単離および精製の間in situで調製してもよいし、あるいは個別に遊離塩基官能基と適した酸とを反応させることによって調製してもよい。

30

【0178】

典型的な酸付加塩としては、限定されるものではないが、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、クエン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、ブチル酸塩、樟脳酸塩、カンファールスルホン酸塩、ニグルコン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、フマル酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩（イソシアネート）、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩または硫酸塩、ニコチン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、蔞酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、ピクリン酸塩、ピバリン酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、チオシアネート、リン酸塩またはリン酸水素、グルタミン酸塩、重炭酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、およびウンデカン酸塩が挙げられる。製薬上許容される酸付加塩を形成するのに用いることができる酸の例としては、限定されるものではないが、塩酸、臭化水素酸、硫酸、およびリン酸などの無機酸、ならびに蔞酸、マレイン酸、コハク酸、およびクエン酸などの有機酸が挙げられる。

40

【0179】

上文での記載において、本明細書に示した本発明の化合物はいずれも、構造式(Ⅰ)~(Ⅳ)の化合物、ならびに製薬上許容される塩および溶媒和物、ならびにそのプロドラッ

50

グを含むことが意図されている。

【0180】

塩基付加塩は、本発明の化合物の最終的な単離および精製の間 *in situ* で調製してもよいし、あるいは個別にカルボン酸含有部分と、適した塩基、例えば、製薬上許容される金属カチオンの水酸化物、炭酸塩、もしくは重炭酸塩、またはアンモニアまたは有機第一アミン、第二アミン、もしくは第三アミンとを反応させることによって調製してもよい。製薬上許容される塩基付加塩としては、限定されるものではないが、リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、およびアルミニウム塩などのアルカリ金属またはアルカリ土類金属系カチオン、およびアンモニウム、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、メチルアンモニウム、ジメチルアンモニウム、トリメチルアンモニウム、エチルアンモニウム、ジエチルアンモニウム、トリエチルアンモニウムなどを含む非毒性の第四アンモニウムおよびアミンカチオンが挙げられる。塩基付加塩の形成に有用なその他の典型的な有機アミンとしては、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペリジン、ピペラジンなどが挙げられる。

【0181】

塩基性窒素含有基は、塩化メチル、塩化エチル、塩化プロピル、塩化ブチル、臭化メチル、臭化エチル、臭化プロピル、臭化ブチル、ヨウ化メチル、ヨウ化エチル、ヨウ化プロピル、ヨウ化ブチルのようなハロゲン化低級アルキル；硫酸ジメチル、硫酸ジエチル、硫酸ジブチル、および硫酸ジアミルのような硫酸ジアルキル；塩化デシル、塩化ラウリル、塩化ミリスチル、塩化ステアリル、臭化デシル、臭化ラウリル、臭化ミリスチル、臭化ステアリル、ヨウ化デシル、ヨウ化ラウリル、ヨウ化ミリスチル、ヨウ化ステアリルのようなハロゲン化長鎖アルキル；臭化ベンジル、臭化フェネチルのようなハロゲン化アリールアルキルなどの薬剤で四級化してよい。これにより、溶解性または分散性が向上した製剤が得られる。

【0182】

製薬上許容される担体で製剤した本発明の化合物を含む組成物を調製し、適した容器に収容し、指定症状の治療に関してラベル表示をしてもよい。したがって、一投与形の本発明の化合物の入った容器、およびその化合物の使用法を記載したラベルなどの製造品もまた意図している。本発明ではまた、キットについても意図している。例えば、キットは、一投与形の医薬組成物、および医学的症状の治療に組成物を使用するための取扱説明書を含む添付文書を含み得る。いずれの場合も、ラベルに記載される症状には、炎症性疾患や癌などの治療のためのものが含まれる。

【0183】

PI3K 活性阻害剤の投与方法

PI3K 活性阻害剤を含む医薬組成物は、非経口および経腸技術をはじめとする任意の従来の方法によって被験体に投与することができる。非経口投与様式としては、組成物を、胃腸管を介さない経路、例えば、静脈内、動脈内、腹腔内、脊髄内、筋肉内、関節内、くも膜下、脳室内注射、で投与する様式が挙げられる。経腸投与様式としては、例えば、経口（頬側および舌下を含む）、および直腸投与が挙げられる。経上皮投与様式としては、例えば、経粘膜投与および経皮投与が挙げられる。経粘膜投与としては、例えば、経腸投与、ならびに、経鼻、吸入、および深肺投与；腔投与；ならびに直腸投与が挙げられる。経皮投与としては、例えば、パッチ剤およびイオン導入装置といった受動的または能動的経皮様式、ならびに、ペースト剤、または軟膏剤の局所適用が挙げられる。非経口投与はまた、POWDERJECT（登録商標）のような高压技術を用いて実施してもよい。

【0184】

外科技術としては、デポー（貯蔵）組成物、浸透圧ポンプなどの埋込みが挙げられる。炎症の治療のための好ましい投与経路は、関節炎のような限局性疾患に対しては局所送達であり、偏在性疾患に対しては全身送達、例えば、再灌流傷害または敗血症のような全身状態に対しては静脈送達である。呼吸器に関する疾患、例えば、慢性閉塞性肺疾患、喘息および気腫をはじめとするその他の疾患に対しては、投与は、スプレー剤、エアゾール剤

10

20

30

40

50

、散剤などの吸入または深肺投与によって実施することができる。

【0185】

腫瘍性疾患、特に、白血病およびその他の偏在性の癌の治療に対しては、一般的には、非経口投与が好ましい。非経口投与後の体内分布を最適にするような化合物製剤が望まれる。PI3K 阻害剤化合物は、化学療法、放射療法および/または手術の実施前、その間、またはその後に投与することができる。

【0186】

さらに、PI3K 阻害剤化合物の治療指標は、細胞を癌であると同定するマーカーを発現している癌細胞への標的送達に向けて、化合物を改変、または誘導体化することによって高められる。例えば、先に記述されているように（例えば、Pietersz他, *Immunol Rev*, 1 29: 57 (1992) ; Trail他, *Science*, 261: 212 (1993) ; および Rowlinson - Busza他, *Curr Opin Oncol*, 4: 1142 (1992) を参照）、細胞近傍に化合物を運び、局所でその効果を発揮させるよう、化合物を、癌細胞に対して選択的または特異的なマーカーを認識する抗体と連結することが可能である。これらの化合物の腫瘍標的送達は、とりわけ、放射線療法または化学療法によってもたらされ得る潜在的非特異的毒性を最小限のものとすることで治療的な利益を高める。もう一つの態様では、PI3K 阻害剤化合物および放射性同位体または化学療法剤を、同一の抗腫瘍性抗体と結合させることができる。

【0187】

骨吸収疾患または破骨細胞介在性疾患の治療のために、PI3K 阻害剤を、任意の適した方法によって送達することができる。関節内注射などの、限局性投与が望ましい。化合物を、化合物を骨へ標的化することが可能である部分と結合することが望ましい場合がある。例えば、PI3K 阻害剤を、骨の主要成分であるヒドロキシアパタイトに対して高い親和性を有する化合物と結合させることができる。これは、例えば、エストロゲンの骨への標的送達に向けて開発されたテトラサイクリンカップリング法を適応させることによって実施できる（Orme他, *Bioorg Med Chem Lett*, 4 (11) : 1375 - 80頁 (1994)）。

【0188】

中枢神経系標的物の調節において治療上有効であるためには、本発明の方法に用いる薬剤は、末梢投与した場合、血液脳関門に容易に浸透すべきである。しかしながら、血液脳関門を浸透し得ない化合物でも、静脈内経路によって効果的に投与することができる。

【0189】

上述したように、本薬剤自身の特徴および薬剤の製剤が、投与した薬剤の物理的状態、安定性、インビボ放出の速度、およびインビボクリアランスの割合に影響を及ぼし得る。このような薬物動態学および薬力学的情報は、インビトロおよびインビボ前臨床研究により集めることができ、後に、臨床試験の過程においてヒトで確認できる。よって、本発明の方法に用いる化合物に関しては、治療上有効な用量は、最初に生化学的アッセイおよび/または細胞系アッセイによって見積もることができる。その後、PI3K 発現または活性を調節する所望の循環濃度範囲を達成するように、動物モデルにて投与量を決定することができる。ヒト研究を実施すれば、種々の疾患および症状に適した投与量レベル、および治療期間に関連するさらなる情報が明らかになるであろう。

【0190】

このような化合物の毒性作用および治療効果は、例えば、LD₅₀（集団の50%致死量）、およびED₅₀（集団の50%に治療上有効な用量）を決定するための、細胞培養物または実験動物での標準薬学的手順によって決定することができる。毒性作用と治療効果間との用量比が、一般的には比LD50/ED50で表される「治療指数」である。大きな治療指数を示す化合物、すなわち、毒性用量が有効量よりも実質的に高いものが好ましい。このような細胞培養アッセイおよびさらなる動物研究から得たデータは、ヒトに用いる用量範囲の決定に使用することができる。このような化合物の用量は、ほとんど毒性がない、または全く毒性のないED₅₀を含む循環濃度範囲内にあることが好ましい。

【0191】

本発明の方法では、用量のタイミングおよびシーケンスを調節する効果的な投与計画を

使用することができる。薬剤の用量は、有効量の薬剤を含む医薬単位投与形を含むことが好ましい。本明細書において「有効量」とは、PI3K 発現または活性を調節するのに有効な量、および/または1つ以上の医薬単位投与形の投与を介して被験体の生理学的パラメータの測定可能な変化を導き出すのに有効な量をいう。

【0192】

ヒト被験体への典型投与量レベルは、約0.001ミリグラム活性薬剤/キログラム体重 (mg/kg) ~ 約100mg/kgのオーダーである。一般に、活性薬剤の単位投与形には、適応症、投与経路などに応じて、約0.01mg ~ 約10,000mg、好ましくは約0.1mg ~ 約1,000mgが含まれる。投与経路に応じて、体重、体表面積、または器官の大きさから適した用量を算出することができる。最終的な投与計画は、薬物の作用を調節する種々の因子、例えば、薬剤の特定の活性、病態の特定および重症度、患者の応答性、患者の年齢、状態、体重、性別および食生活、ならびに任意の感染の重症度を考慮し、良好な医療行為の観点から担当医によって決定される。考慮され得るさらなる因子としては、投与の時間および頻度、薬物の組み合わせ、応答感受性、ならびに治療への耐性/応答が挙げられる。本明細書に記載の製剤を含む治療に適した投与量のさらなる改善は、通常、とりわけ、開示した投与量情報およびアッセイ、ならびに、ヒト臨床試験で観察された薬物動態学的データを踏まえて、過度の実験を行うことなく当業者によって行われる。用量反応データと共に、体液またはその他のサンプル中の薬剤の濃度を決定するための確立されたアッセイを使用することによって、適した投与量を確かめることができる。

10

【0193】

投与の頻度は、薬剤の薬物動態学的パラメータおよび投与経路に応じて異なる。投与量および投与は、十分なレベルの活性部分を提供するか、所望の効果を維持するように調整する。したがって、医薬組成物は、薬剤の所望の最小レベルを維持するように、単一回用量、複数回分割用量、連続注入、徐放性デポ剤、またはこれらの組み合わせで投与することができる。短時間作用型医薬組成物（すなわち、短半減期）は、1日1回または1日1回以上（例えば、1日に2、3または4回）投与することができる。長時間作用型医薬組成物は、3~4日おき、週に1回、または2週間に1回投与してもよい。連続注入には、皮下、腹腔内、または硬膜下埋込みポンプのようなポンプが好ましい。

20

【0194】

以下の実施例は、本発明の理解をさらに助けるためのものであり、実施例が関わる技術分野、例えば、ベクターおよびプラスミドの構築、かかるベクターおよびプラスミドへのポリペプチドをコードする遺伝子の挿入、ベクターおよびプラスミドの宿主細胞への導入についての当業者に周知の従来方法の理解を前提としている。このような方法は、例えば、Sambrook他、Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbour Laboratory Press (1989)、Ausubel他、(編)、Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, Inc. (1994)、および Ausubel他、(編)、Short Protocols in Molecular Biology, 第4版, John Wiley & Sons, Inc. (1999)などの数多くの発行物において詳細に記述されている。以下に記載の特定の物質および条件は、本発明の特定の態様を例示するためのものでしかなく、本願の正当な範囲を限定的に解釈すべきではない。

30

【実施例1】

40

【0195】

組換えPI3K、および の調製および精製

p110触媒サブユニットおよびp85調節サブユニットからなる組換えPI3Kヘテロダイマー複合体を、BAC-T0-BAC (登録商標) HTバキュロウイルス発現系 (GIBCO/BRL) を用いて過剰発現させた後、生化学的アッセイで使用するために精製した。4種のクラスI PI3-キナーゼを、以下のように、バキュロウイルスベクターにクローニングした。

【0196】

p110 : クローンがベクターのHisタグとインフレームになるように、FLAG (登録商標) タグ標識型ヒトp110 (配列番号1) (Chantry他, J Biol Chem, 272: 19236-41頁 (1997) を参照) を、標準組換えDNA技術を用いて、昆虫細胞発現ベクターpFastbac HTb (Li

50

fe Technologies, Gaithersburg, MD) の BamHI - XbaI 部位にサブクローニングした。FLAG (登録商標) 系は、米国特許第 4,703,004号、第 4,782,137号、第 4,851,341号、および第 5,011,912号に記載されており、試薬は Eastman Kodak Co. より入手可能である。

【0197】

p110 : 上述の p110 で用いた方法と同様に、FLAG (登録商標) タグ標識型 p110 (Volinia 他, Genomics, 24(3): 427-477頁 (1994) を参照) を、クローンがベクターの His タグとインフレーションになるように、pFastbac HTb (Life Technologies) の BamHI - HindIII 部位にサブクローニングした。

【0198】

p110 : 以下のプライマーを用い、製造業者のプロトコールに従って、ヒト MARATHON (登録商標) Ready 脾臓 cDNA ライブラリー (Clontech, Palo Alto CA) から、p110 (Hu 他, Mol Cell Biol, 13: 7677-88頁 (1993) を参照) クローンを増幅した。 10

【0199】

5' プライマー

5' -

GATCGAATTCGGCGCCACCATGGACTACAAGGACGACGATGACAAGTGCTTCAGTTTCATAATGCCTCC - 3' (配列番号3)

3' プライマー

5' - GATCGCGGCCGCTTAAGATCTGTAGTCTTTCCGAAGTGTGTG - 3' (配列番号4)

5' プライマーは、p110 配列とインフレーションで、FLAG (登録商標) タグを含むように構築した。増幅後、FLAG (登録商標) - p110 配列を、クローンがベクターの His タグとインフレーションになるように、標準組換え技術を用いて、pFastbac HTa (Life Technologies) の EcoRI - NotI 部位にサブクローニングした。 20

【0200】

p110 : 以下のプライマーを用い、製造業者のプロトコールに従って、ヒト Marathon Ready 脾臓 cDNA ライブラリー (Clontech) から、p110 cDNA (Stoyanov 他, Science, 269: 690-93頁 (1995) を参照) を増幅した。

【0201】

5' プライマー

5' - AGAATGCGGCCGCATGGAGCTGGAGA ACTATAAACAGCCC - 3' (配列番号5) 30

3' プライマー

5' - CGCGGATCCTTAGGCTGAATGTTTCTCTCCTTGTGTTG - 3' (配列番号6)

続いて、p110 配列の 5' 末端に FLAG (登録商標) タグを付け、FLAG (登録商標) - 110 配列が、ベクターの His タグとインフレーションになるように、標準組換え技術を用いて、pFastbac HTb (Life Technologies) の BamHI - SpeI 部位にクローニングした。

【0202】

p85 : FLAG (登録商標) タグ付き p85cDNA (Skolnik 他, Cell, 65: 83-89頁 (1991) を参照) の BamHI - EcoRI 断片を、ベクター pFastbac デュアル (Life Technologies) の BamHI - EcoRI 部位にサブクローニングした。

【0203】

上記クローンを含む組換えバキュロウイルスを、製造業者推奨のプロトコール (Life Technologies) を用いて作製した。His タグ付き p110、p110、または p110 触媒サブユニットおよび p85 サブユニットを発現しているバキュロウイルスを、Sf21 昆虫細胞に共感染させた。ヘテロダイマー酵素複合体を濃縮するため、p85 サブユニットを発現しているバキュロウイルスを過剰量感染させ、p85 と複合体化した His タグ付き p110 触媒サブユニットを、ニッケルアフィニティーカラムで精製した。p110 は p85 と結合しないため、Sf21 細胞に、His タグ付き p110 のみ発現している組換えバキュロウイルスを感染させた。別のアプローチでは、p101 を、その好ましい結合相手である p110 と共発現可能にするよう、バキュロウイルス中にクローニングすることができる。 40

【0204】

感染72時間後、Sf21細胞（3リットル）を回収し、Dounceホモジナイザーを用いて、低張緩衝液（20mM HEPES - KOH、pH 7.8、5mM KCl、完全プロテアーゼ阻害剤カクテル（Roche Biochemicals, Indianapolis, IN）中でホモジナイズした。ホモジェネートを、1,000 × gにて15分間遠心分離した。上清を10,000 × gにて20分間さらに遠心分離し、続いて、100,000 × gにて60分間、超遠心分離を行った。可溶性画分を直ちに、50mLの緩衝液A（50mM HEPES - KOH、pH 7.8、0.5M NaCl、10mM イミダゾール）で平衡化した10mLのHITRAP（登録商標）ニッケルアフィニティーカラム（Pharmacia, Piscataway, NJ）に添加した。カラムを、緩衝液Aで十分に洗浄し、10～500mMイミダゾールの直線勾配を用いて溶出した。洗浄工程中に遊離p85サブユニットがカラムから除去され、250mMイミダゾールでヘテロダイマー酵素複合体だけが溶出された。ニッケル画分のアリコート（登録商標）を、10% SDS - ポリアクリルアミドゲル電気泳動（SDS - PAGE）により解析し、SYPRO（登録商標）Red（Molecular Probes, Inc., Eugene, OR）で染色し、STORM（登録商標）PhosphorImager（Molecular Dynamics, Sunnyvale, CA）で定量した。活性画分をプールし、直接、50mM HEPES - KOH、pH 7.5、50mM NaCl、2mM ジチオスレイトール（DTT）を含む緩衝液Bにて予め平衡化した、5mL ハイトラップヘパリンカラムに添加した。カラムを50mLの緩衝液Bで洗浄し、0.05～2M NaClの直線勾配を用いて溶出した。PI3K酵素複合体を含有する単一ピークを0.8M NaClで溶出した。SDS - ポリアクリルアミドゲル解析によって、精製されたPI3K酵素画分にp110とp85サブユニットの化学量論比1：1の複合体が含まれることが示された。ヘパリンクロマトグラフィーの際の酵素複合体のタンパク質プロフィールは、脂質キナーゼ活性のものとは一致していた。活性画分をプールし、液体窒素下で凍結した。

10

20

【実施例2】

【0205】

PI3K ハイスループットスクリーニング（HTS）と選択性アッセイ

PI3K 活性の候補阻害剤を同定するために、専売の化学ライブラリーのハイスループットスクリーニングを実施した。PI3K は、PIP₂脂質イノシトール環のD3'位にて、³²P-ATPからPIP₂/PSリポソームへのリン酸転移を触媒する。この反応は、MgCl₂依存的であり、30mM EDTAを含む高モル濃度のリン酸カリウム緩衝液pH 8.0でクエンチされる。スクリーニングでは、この反応を、ライブラリー化合物の存在下、または不在下で実施する。反応生成物（およびすべての非標識生成物）を予め湿らせた96ウェルPVDFフィルタープレートに移し、濾過し、高モル濃度のリン酸カリウムで洗浄する。乾燥させたウェルにシンチラントを加え、取り込まれた放射活性を定量する。

30

【0206】

アッセイ操作の大部分は、BIOMEK（登録商標）1000口ボティクスワークステーション（Beckman）を用いて実施し、すべてのプレートを、Wallac液体シンチレーションプレートカウンタープロトコルを用いて読み取った。

【0207】

基質および酵素の3×アッセイストックを作製し、トラフ（ロボットアッセイ用）、または96ウェルのV底ポリプロピレンプレート（マニュアルアッセイ用）で保存した。試薬は、室温にて少なくとも3時間は安定していた。

【0208】

HTS用の3×基質には、20mM HEPES、pH 7.4中、0.6mM Na₂ATP、0.10mCi/mL ³²P-ATP（NEN, Pittsburgh, PA）、6μM PIP₂/PSリポソーム（Avanti Polar Lipids, Inc., Atlanta, GA）を含めた。

40

【0209】

HTS用の3×酵素ストックには、20mM HEPES、pH 7.4中、1.8nM PI3K、150μg/mLウマリグG（安定剤としてのみ使用）、15mM MgCl₂、3mM DTTを含めた。

【0210】

ジメチルスルホキシド（DMSO）中の化学ハイスループットスクリーニング（HTS）ライブラリーサンプル（各々22化合物のプールを含む）を、二回蒸留した水で18.75μMまたは37.8μMに希釈し、20μLの希釈液をアッセイのために96ウェルポリプロピレンプレートの

50

ウェルに入れた。負の阻害剤対照（または正の酵素コントロール）は水で希釈したDMSOであり、正の阻害剤コントロールは、50%および100%阻害を提供するのに十分な濃度のLY294002を使用した。

【0211】

20 μ Lのプールした化学ライブラリー希釈液に、20 μ Lの3 \times 基質を加えた。20 μ Lの3 \times 酵素を加えて反応を開始し、室温で10分間インキュベートした。この希釈により、反応量において、200 μ M ATPの最終濃度が達成された。150 μ Lのクエンチ緩衝液（1.0Mリン酸カリウム pH 8.0、30mM EDTA）を加えて反応を停止させた。次いで、クエンチした溶液の一部（180 μ L）をPVDFフィルタープレート（100%メタノール、水、最終的に1.0Mリン酸カリウム pH 8.0洗淨緩衝液での連続200 μ L洗淨にて予め湿らせたMillipore #MAIP NOB）に移した。

10

【0212】

PVDFフィルタープレートを、中真空（2~5mmHg）下で吸引し、5 \times 200 μ Lの洗淨緩衝液で洗淨した後、吸引乾燥させた。続いて、フィルターの水分を吸い取り、完全に風乾させ、各ウェルに50 μ LのEcoscintシンチレーションカクテルを加えて、Wallac計数カセットに挿入した。取り込まれた放射活性を定量し、正の酵素コントロール（100%と設定）に対して標準化した後に、データを解析し、阻害剤のIC₅₀値を推定するために、50%阻害値での曲線の交点を確認した。

【0213】

試験濃度での残留活性42%未満と総許容ヒット率0.2%未満とを組み合わせた基準で、合計57のプールしたマスターウェルをデコンボリューションのために選択した。このデコンボリューションにより、ウェルあたり22化合物で、合計1254化合物を同定し、所望の活性を示す化合物を特定するため、1 \times 濃度27.7 μ Mで個々にアッセイした。これらのアッセイから、73の化合物を選択し、さらにアッセイしてIC₅₀曲線を作成した。IC₅₀曲線の結果より、34の化合物をPI3K およびPI3K に対する選択性アッセイのために選択した（実施例11のアッセイプロトコルを参照）。

20

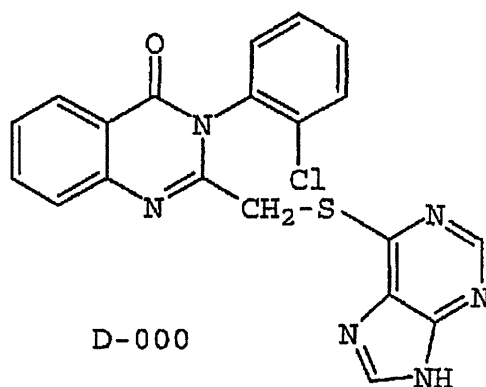
【0214】

選択性アッセイより、1つの化合物、3-（2-クロロフェニル）-2-（9H-プリン-6-イルスルファニルメチル）-3H-キナゾリン-4-オン（化合物D-000）を、比較的強力で、選択的な化合物であるとして選択した。強力および/または選択的にヒットした多くの類似化合物のカatalog検索および選択性アッセイから、活性がありかつ選択的でもあるD-000類似体であるただ1つの化合物が得られた。この化合物は、Contract Services Corporation（カatalog番号7232154）より購入し、D-000の2-クロロフェニル基がフェニル基で置換されていることがD-000と異なっている。

30

【0215】

【化36】



40

50

【0216】

上述したように、PI 3-キナーゼ阻害剤LY294002 (Calbiochem, La Jolla, CA)には、試験した種々のPI 3-キナーゼイソ体間で有意な選択性は認められない。本発明者らのアッセイ条件下で、LY294002は、0.3~1 μ MのIC₅₀で、PI 3-キナーゼの3種類すべてのイソ体を阻害した。しかしながら、化合物D-000を、同一のPI 3-キナーゼイソ体に対して試験した場合には、異なる選択性が観察された。詳しくは、図1で示すように、D-000は、約0.3 μ MのIC₅₀で、PI3Kのイソ体の活性を阻害したが、同一条件下、100 μ M化合物の限度でも および イソ体の活性を阻害しなかった。これらの結果は、D-000がPI3K 活性を選択的に阻害することを示している。

【0217】

実施例3~7

PI3K は白血球においてのみ有意なレベルで発現されるため、白血球機能に対するPI3K 選択的阻害剤の作用を研究することが重要である。したがって、数種類の型の白血球におけるPI3K 阻害の影響を試験した。好中球を、PI3K の選択的阻害によって誘導され得る作用を調べるために試験した(実施例3、以下)。驚くべきことに、PI3K 活性の選択的阻害が、活性化された好中球特有の機能のすべてではないが、そのいくつかの阻害に大きく関連していると思われた。加えて、B細胞およびT細胞機能に対するPI3K 阻害の作用もまた試験した(実施例4~5、以下)。さらに、PI3K はまた、破骨細胞においても発現されるため、これらの特殊化した細胞の機能に対するPI3K 阻害の影響を試験した(実施例6、以下)。

【実施例3】

【0218】

好中球機能におけるPI3K の役割の特徴決定

超酸化物産生、エラスターゼエキソサイトーシス、化学走化、および微生物殺傷などの好中球機能に対する、本発明のPI3K 阻害剤、すなわち、D-000の作用を試験した。

【0219】

A. ヒト血液からの好中球の調製

健常者から得たヘパリン処理した血液のアリコート(8mL)を、7.3% FICOLL(登録商標)(Sigma, St. Louis, MO)、および15.4% HYPAQUE(登録商標)(Sigma)の3mLクッション上に載せ、卓上遠心機(Beckman)で、室温にて30分間、900rpmにて遠心分離した。FICOLL(登録商標) - HYPAQUE(登録商標)クッションの直上の好中球の豊富なバンドを回収し、0.1%ゼラチンを含むハンクス平衡塩溶液(HBSS)で洗浄した。残存する赤血球を0.2% NaClを用いる低張溶解によって除去した。好中球調製物は0.1%ゼラチンを含むHBSSで2回洗浄し、直ちに使用した。

【0220】

B. 好中球からの超酸化物産生の測定

超酸化物産生は、好中球活性化の顕著な特徴の1つである。種々のアクチベーターが、好中球による超酸化物産生を可能にする。3つの異なる作用薬、それぞれ異なるクラスのアクチベーターに相当する、TNF1、IgG、およびfMLPによる超酸化物産生に対する、PI3K 阻害剤D-000の作用を測定した。好中球によって産生された超酸化物は、Green 他、(Curr Protocols Immunol (Colligan 他編)(1994) Supp. 12の14.5.1 - 14.5.11頁)によって記述された方法を改変して、以下のように、シトクロムCの減少における吸光度の変化をモニターすることで測定した。96ウェルプレートの各ウェルを、ヒトフィブリノーゲンまたはIgGの2mg/mL溶液50 μ Lを用いて、4 \times で一晚コーティングした。ウェルをPBSで洗浄し、以下の試薬を各ウェルに加えた。50 μ LのHBSSまたは超酸化物ジスムターゼ(1mg/mL)、50 μ LのHBSSまたはTNF1 (50ng/mL)、50 μ LのシトクロムC(2.7mg/mL)、および100 μ Lの精製ヒト好中球懸濁液(2 \times 10⁶細胞/mL)。プレートを2分間200rpmで遠心分離し、550nmでの吸光度を2時間モニターした。生じた超酸化物の相対量を測定するために、超酸化物ジスムターゼ含有ウェルから得た値を全体から差し引き、阻害剤を全く含まないウェルから得た値に対して標準化した。

10

20

30

40

50

【0221】

図2で示すように、PI3K 阻害剤、D-000は、濃度依存的様式で好中球によるTNF誘導超酸化物産生を阻害する。TNFによって誘導された超酸化物産生は、約3 μ MのD-000にてその最大値の半値まで減少した。図2はまた、IgGによって誘導された超酸化物産生がD-000によって有意に阻害されなかったことも明らかにしている。実際、このPI3K 阻害剤は10 μ Mでさえ、IgGによって誘導された超酸化物産生に対しては全く作用しなかった。

【0222】

次に、別の強力なインデューサー、微生物ペプチド、ホルミル化 - Met - Leu - Phe (fMLP) によって誘導された超酸化物産生に対するD-000の作用を研究した。TNF誘導超酸化物産生と同様に、fMLP誘導超酸化物産生もまたD-000によって阻害された(図3)。これらの結果は、PI3K 阻害剤D-000が好中球による超酸化物産生の刺激特異的誘導を防ぐことができることを示しており、このことによってPI3K がこのプロセスに関わっていることが示唆される。

【0223】

C. 好中球からのエラストーゼエキソサイトーシスの測定

活性化好中球はまた、超酸化物産生に加え、炎症の際、組織および軟骨の破壊に預かる数種類のプロテアーゼを放出することによっても応答する。プロテアーゼ放出の指標として、エラストーゼエキソサイトーシスに対するD-000の作用を測定した。エラストーゼエキソサイトーシスは、Ossanna 他. (J Clin Invest, 77: 1939 - 1951頁 (1986)) によって記述された手順を改変して、以下のように定量した。精製したヒト好中球 (DMSOまたはDM 20
S0でのD-000の段階希釈物によって処理した) (0.2×10^6) を、0.01mg/mLのサイトカラシンB、1.0 μ Mアジ化ナトリウム (NaN_3)、5 μ g/mL L-メチオニンおよび1 μ M fMLPを含有するPBS中のfMLPを用いて、96ウェルプレートにおいて、37 にて90分間刺激した。インキュベーション終了時に、プレートを1000rpmにて5分間遠心分離し、90 μ Lの上清を、エラストーゼ基質ペプチド、Meo - suc - Ala - Ala - Pro - Val - pNAの10mM溶液、10 μ L中に移した(ここで、Meo - suc = メトキシ - スクシニル、pNA = p - ニトロアニリド (Calbiochem, San Diego, CA))。410nmでの吸光度を96ウェルプレートリーダーで2時間モニターした。エキソサイトーシスされたエラストーゼの相対量を測定するために、すべての吸光度値を、阻害剤を含まない値に対して標準化した。図4で示すように、PI3K 阻害剤D-00 30
0は、fMLP誘導エラストーゼエキソサイトーシスを大きく阻害し、用量依存的に阻害する。阻害は、約2~3 μ M D-000の濃度において最大値の半分であった。

【0224】

D. fMLP誘導ヒト好中球遊走の測定

好中球は、組織を通じて遊走する固有の能力を有し、炎症または組織損傷部位に到着する第1の細胞型の1つである。fMLP濃度勾配に対する好中球遊走へのD-000の作用を測定した。遊走アッセイを実施する前日に、6ウェルプレートを組換えICAM-1/Fc融合タンパク質 (Van der Vieren 他, Immunity, 3: 683 - 690頁 (1995)) (重炭酸緩衝液、pH 9.3中、25 μ g/mL) でコーティングし、4 にて一晩放置した。洗浄後、0.5% ウシ血清アルブミン (BSA) を含有するRPMI - 1640中、1% アガロース溶液を、阻害剤とともにまたは無しでウェルに加え、このプレートを冷蔵庫に入れ、その後、ゲル化したアガロースに穴を開けて 40
ブランクを作製した(ウェルあたり1つの中心穴を6つの周囲穴が取り囲む)。

【0225】

ヒト好中球を、上述のように準備し、0.5% BSAを補給したRPMI培地に、 5×10^6 細胞/mLにて再懸濁した。等量の好中球懸濁液および培地 (DMSOまたはDMSOでの試験化合物の段階希釈物のいずれか) を合わせた後、好中球を周囲穴に等分し、中心穴にはfMLP (5 μ M) を入れた。プレートを5% CO_2 存在下、37 にて4時間インキュベートし、その後、D - PBS中1% グルタルアルデヒド溶液の添加によって遊走を終止させた。アガロース層を除去した後、ウェルを蒸留水で洗浄し、乾燥させた。

【0226】

好中球遊走の解析は、NIH 1.61プログラムを用いるNikon DIAPHOT (登録商標) 倒立顕 50

微鏡（1×対物）ビデオワークステーションで実施した。Microsoft ExcelおよびTable Curve 4（SSPS Inc., Chicago IL）プログラムを用い、それぞれの試験条件についての遊走指数を得た。遊走指数は、遊走した好中球数対細胞あたりの遊走の正味の距離を表す、曲線の下面積として定義した。

【0227】

図5で示すように、PI3K 阻害剤D-000は、好中球遊走に対して著しい作用を有し、用量依存的にこの活性を阻害した。このアッセイでの好中球遊走の阻害について、この化合物のEC₅₀は、約1μMであった。このアッセイでの細胞の記録された進路の目視検査によれば、試験化合物が好中球の総路程に有意に作用しているようには思われない。むしろ、この化合物は、化学誘引物質勾配軸に沿った遊走ではなく、細胞が方向付けのないまたはあまり方向付けられていない様式で遊走するように、好中球の方向性または方向感覚に作用した。

10

【0228】

E. 好中球の殺菌能力の測定

PI3K 阻害剤D-000が、上文にて詳述した特定の好中球機能に作用することを考えると、この化合物が好中球媒介微生物殺傷に作用するか否かの確認は興味深いものであった。好中球媒介黄色ブドウ球菌殺傷に対するD-000の作用を、Clark and Nauseef (Curr Protocols Immunol (編集, Colligan 他.) (1994) Vol. 2, Supp. 6, 7.23.4 - 7.23.6頁)に記載の方法に従って研究した。精製したヒト好中球（5×10⁶細胞/mL）（DMSOまたはDMSOでのD-000段階希釈物のいずれかで処理した）を自己血清と混合した。一晚増殖させた黄色ブドウ球菌細胞を洗浄し、HBSSに再懸濁し、10：1比で血清オプソニン化好中球に加えた。好中球は、37℃での20分間のインキュベーションによる貪食作用によって微生物を内部に取り込むことができた。内部に取り込まれなかった微生物を、37℃にて5分間、10単位/mLのリソスタフィンによって殺傷し、全混合物を37℃で回転させた。最大90分間での種々の時点でサンプルを回収し、好中球を水で希釈することによって溶解させた。トリプチケースソイ寒天プレート上に適当な希釈物をプレーティングすることによって、生菌を計数し、一晚増殖後に黄色ブドウ球菌のコロニーを計数した。

20

【0229】

図6で示すように、黄色ブドウ球菌の好中球媒介殺傷は、DMSO（コントロール）およびD-000で処置したサンプルにおいては同様であった。これらの結果は、PI3K 阻害剤が、黄色ブドウ球菌を殺傷する好中球の能力に有意に作用しないことを示しており、このことによって、PI3K が好中球の機能のこの経路に関わっていないことが示唆される。

30

【実施例4】

【0230】

Bリンパ球機能におけるPI3K の役割の特徴決定

PI3-キナーゼ阻害剤の、抗体産生および特異的刺激誘導増殖のような古典的な指標をはじめとするB細胞機能に対する作用も研究した。

A. 末梢ヒト血液からのB細胞の調製および刺激

健常者のヘパリン処理した血液（200mL）を、等量のD-PBSと混合し、10×10mLのFICOLL-PAQUE（登録商標）（ファルマシア）上に載せ、室温にて30分間、1600rpmで遠心分離した。末梢血液単核細胞（PBMC）をFICOLL（登録商標）/血清界面から回収し、10mLのウシ胎児血清（FBS）上にオーバーレイし、10分間、800rpmで遠心分離して、血小板を除去した。洗浄後、細胞をDYNAL（登録商標）Antibody Mix（B細胞キット）（Dynal Corp., Lake Success, NY）とともに、4～8℃にて20分間インキュベートした。結合しなかった抗体を除去した後、PBLを抗マウスIgGコーティングした磁気ビーズ（Dynal）と、穏やかに攪拌しながら、4～8℃にて20分間混合し、続いて、磁気ビーズ分離装置で標識化された非B細胞を排除した。この手順をもう一度繰り返した。B細胞を10% FBSを含むRPMI-1640に再懸濁し、さらなる使用まで氷上に維持した。

40

【0231】

B. ヒトB細胞による抗体産生の測定

50

抗体産生を研究するために、B細胞を、阻害剤を加えた、または加えない96ウェルプレート中に、 $50 \sim 75 \times 10^3$ 細胞/ウェルに等分し、そこにIL-2 (100U/mL) およびPANSORBIN (登録商標) (Calbiochem) 黄色ブドウ球菌細胞 (1:90,000) を加えた。24~36時間後に培地の一部を取り除き、新鮮な培地 (阻害剤を含む、または含まない) およびIL-2を加えた。培養物を、CO₂インキュベーターの存在下、さらに7日間、37℃にてインキュベートした。それぞれの条件のサンプル (同試験を3回実施) を取り出し、ELISAによって測定して、IgGおよびIgMについて解析した。手短に言えば、IMMULON (登録商標) 4 96ウェルプレートを、重炭酸緩衝液中の、150ng/mLのロバ抗ヒトIgG (H+L) (Jackson ImmunoResearch, West Grove PA)、または2 μ g/mLロバ抗ヒトIgG+IgM (H+L) (Jackson ImmunoResearch) のいずれかでコーティングし (50 μ L/ウェル)、4℃にて、一晩放置した。0.1% TWEEN (登録商標) - 80 (PBST) (350 μ L/ウェル) を含有するリン酸緩衝生理食塩水で3回洗浄し、PBST中の3%ヤギ血清 (100 μ L/ウェル) で室温にて1時間ブロッキングした後、PBSTで希釈したB細胞使用済み培地のサンプル (100 μ L/ウェル) を加えた。IgGプレートの希釈範囲は1:500~1:10000であり、IgMに関しては1:50~1:1000であった。1時間後、プレートをビオチン結合抗ヒトIgG (100ng/mL) または抗ヒトIgM (200ng/mL) (Jackson ImmunoResearch) に30分間、次ぎに、ストレプトアビジン - HRP (1:20000) に30分間、最後にH₂O₂ (1:10000) 含有TMB溶液 (1:100) に5分間曝露し、工程の間に3 \times PBSTで洗浄した。着色をH₂SO₄溶液で停止させ、プレートをELISAプレートリーダーで読み取った。

【0232】

図7で示すように、D-000は、抗体産生を大きく阻害した。IgM産生は、IgG産生よりも影響を受けた。IgM産生の最大阻害の半値が約1 μ Mにて観察されたのに対し、IgG産生の同等の阻害は約7 μ Mであった。

【0233】

C. 細胞表面IgM刺激に応じたB細胞増殖の測定

上記の実験では、B細胞をPANSORBIN (登録商標) を用いて刺激した。抗IgM抗体を用いてその細胞表面IgMを介して刺激された時のB細胞増殖応答に対するD-000の作用も測定した。ネズミ脾臓細胞 (Balb/c) を、96ウェルマイクロタイタープレートに、10% PBS/RPMI 中、ウェルあたり 2×10^5 細胞で播種した。試験阻害剤の完全培地での適当な希釈物を細胞に加え、プレートを30~60分間インキュベートし、その後、刺激を与えた。試験阻害剤とのプレインキュベーションに続き、マウスIgMの μ 鎖に特異的なヤギ抗体のF(ab')₂調製物を、最終濃度25 μ g/mlでウェルに加えた。プレートを37℃で3日間インキュベートし、1 μ Ciの [³H] - チミジンを、培養の最後の4時間、各ウェルに加えた。プレートを洗浄したファイバーフィルターで回収し、放射標識の取り込みを、ベータカウンター (Matrix 96, Packard Instrument Co., Downers Grove, IL) を用いて測定し、分あたりのカウント (CPM) として表した。

【0234】

図8は、B細胞の抗IgM刺激増殖に対するD-000の作用を示している。この化合物は、抗IgM刺激B細胞増殖を用量依存的に阻害した。約1 μ Mで、増殖はその最大値の半分にまで減少した。

【0235】

化合物D-000がB細胞増殖を阻害することから、この化合物およびその他のPI3K 阻害剤が、臨床状況において不所望のB細胞の増殖を抑制するために使用できる可能性があると思定される。例えば、B細胞悪性腫瘍では、種々の分化段階のB細胞が制御されない増殖を示す。以上で示した結果から、PI3K 選択的阻害剤をそのような細胞の増殖を制御、制限または阻害するために使用できる可能性があるかと推察できる。

【実施例5】

【0236】

Tリンパ球機能におけるPI3K の役割の特徴決定

CD3 + CD28の共刺激に応じたT細胞増殖を測定した。T細胞を、製造業者のプロトコール (Dyna1) に従い、抗体コーティングした磁気ビーズを用いてネガティブ選別することに

10

20

30

40

50

よって、健康なヒト血液から精製し、RPMIに再懸濁した。細胞をDMSOまたはDMSOでのD-000の段階希釈物のいずれかで処理し、ヤギ抗マウスIgGで予めコーティングした96ウェルプレートに 1×10^5 細胞/ウェルにて播種した。次いで、マウスモノクローナル抗CD3および抗CD28抗体をそれぞれ0.2ng/mLおよび0.2 μ g/mLで各ウェルに加えた。プレートを37℃にて24時間インキュベートし、 $[^3\text{H}]$ -チミジン(1 μ Ci/ウェル)を加えた。さらに18時間インキュベートした後、細胞を自動細胞回収装置で回収し、洗浄し、取り込まれた放射活性を定量した。

【0237】

PI3K 阻害剤D-000は、T細胞の抗CD3および抗CD28誘導増殖を阻害したが、その作用は、B細胞に対する、または好中球のいくつかの機能に対する作用ほど強くはなかった。試験した最大濃度、すなわち、10 μ M D-000では、チミジン取り込みの最大阻害の半値に到達しなかった。

【実施例6】

【0238】

破骨細胞機能におけるPI3K の役割の特徴決定

破骨細胞に対するPI3K 阻害剤D-000の作用を解析するために、マウス骨髄細胞を単離し、これらの細胞を、血清含有培地(10%熱失活FBSを含有する MEM; Sigma)中のマクロファージコロニー刺激因子 $^{-1}$ (mCSF $^{-1}$)およびオステオプロテゲリンリガンド(OPGL)で3日間処理することによって破骨細胞に分化させた。4日目、破骨細胞に分化した時点で、培地を取り除き、細胞を回収した。増殖培地、すなわち55 μ g/mL OPGLおよび10ng/mL mCSF-1を含む1%血清および2% BSA含有 MEM中、 10^5 細胞/ウェルにて、破骨細胞を象牙質切片上に播種した。3時間後、培地をオステオポンチン(25 μ g/mL)およびPI3K阻害剤(100nM)含む、または含まない、1%血清および1% BSAに換えた。培地は24時間おきに新鮮なオステオポンチンおよび阻害剤と取り換えた。72時間の時点で、培地を取り除き、象牙質表面を水で洗浄して、細胞屑を除去し、酸ヘマトキシリンで染色した。過剰な染色液を洗浄し、くぼみの深さを共焦点顕微鏡検査により定量した。

【0239】

表1で示すように、2つの実験において、PI3-キナーゼ阻害剤は、破骨細胞機能に対して阻害作用を有していた。非特異的阻害剤LY294002およびワートマニンの双方が、破骨細胞活性を阻害した。しかしながら、PI3K 阻害剤D-000が最も顕著な作用を有し、この化合物は100nMにおいて、破骨細胞の活性をほとんど完全に阻害した。

【0240】

【表1】

表 1			
オステオポンチン (OPN)	D-000+OPN	LY294002 +OPN	ワートマニン +OPN
10 \pm 0.5	1	4.6 \pm 0.22	5.7 \pm 0.6
9 \pm 0.4	1	5.8 \pm 0.5	5 \pm 0.5

【実施例7】

【0241】

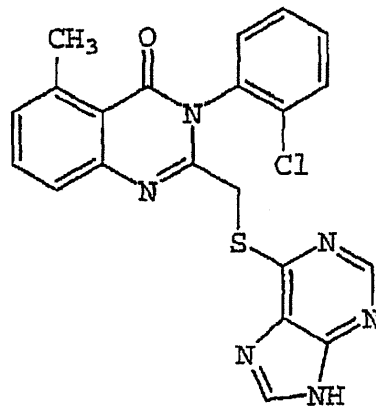
好塩基球機能におけるPI3K の役割の特徴決定

好塩基球機能に対する本発明の化合物の作用を、Miura 他, J Immunol, 162: 4198 - 206頁(1999)に記載の方法に概ね従って、従来のヒスタミン放出アッセイを用いて試験した。手短かに言えば、濃縮した好塩基球を0.1nM~1,000nMの数種の濃度の試験化合物とともに、37℃にて10分間、プレインキュベートした。次いで、ポリクローナルヤギ抗ヒトIgE(0.1 μ g/mL)またはfMLPを加え、さらに30分間インキュベートした。上清中に放出されたヒスタミンを自動化蛍光分析技術を用いて測定した。以下に示す2つの化合物を試験し

た。

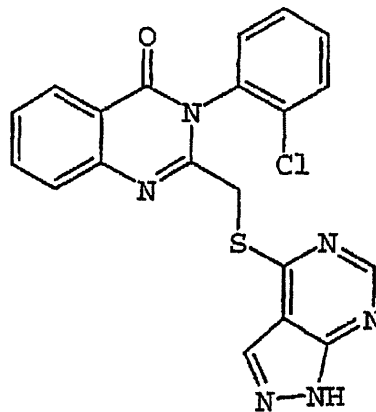
【 0 2 4 2 】

【 化 3 7 】



D-026

10



D-999

20

30

【 0 2 4 3 】

好塩基球を抗IgEで刺激した場合に、ヒスタミン放出の用量依存的な減少が、3-(2-クロロフェニル)-5-メチル-2-(9H-プリン-6-イルスルファニルメチル)-3H-キナゾリン-4-オン(D-026)で観察された。ヒスタミン放出のこの抑制は、1,000nMにて本質的に100%であり、EC₅₀は約25nMであった。もう一方の化合物、3-(2-クロロフェニル)-2-(1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イルスルファニルメチル)-3H-キナゾリン-4-オン(D-999)はプリン環構造が再編成されたものであり、ヒスタミン放出の阻害においては、その作用は少なかった。好塩基球をfMLPで刺激した場合には、いずれの化合物も全く作用を引き起こさなかった。比較のために、非選択的PI3K阻害剤LY 294002を、0.1nMおよび10,000nMで試験し、これにより、最大濃度でヒスタミン放出の100%に近い阻害が示された。

40

【 0 2 4 4 】

これらのデータは、PI 3-キナーゼ 活性の阻害剤が、アレルギーのメディエーターの1つであるヒスタミンの放出を抑制するために使用できることを示している。種々のPI 3-キナーゼの活性は、多くの細胞種でのタンパク質輸送、分泌およびエキソサイトーシスに必要とされるため、上記データは、肥満細胞などのその他の細胞によるヒスタミン放出もまた、PI 3-キナーゼ 選択的阻害剤によって攪乱され得ることを示唆している。

50

【0245】

化学合成例

本発明の化合物の、限定されない特定の実施例を以下に示す。合成化学の一般的原理に従って、必要に応じて、保護基を使用できると当該技術分野では理解されている。これらの保護基が、塩基性、酸性または水素添加条件下、合成の最終工程で除去されることは、当業者ならば容易に理解される。化学官能基の適当な操作および保護を利用することで、本明細書で明記されていない構造式(1)の化合物の合成が、以下に示したスキームと同様の方法によって実施することができる。

【0246】

特に断りのない限り、すべての出発物質は、民間供給業者より入手し、精製をせずに使用した。すべての反応物およびクロマトグラフィー画分は、250mmシリカゲルプレートでの薄層クロマトグラフィー(TLC)にて解析し、紫外線(UV)光またはヨード(I₂)染色によって可視化した。生成物および中間体は、フラッシュクロマトグラフィーまたは逆相高性能液体クロマトグラフィーにより精製した。

10

【0247】

合成例においては、以下の略語を使用する：aq(水性)、H₂O(水)、CHCl₃(クロロホルム)、HCl(塩酸)、MeOH(メタノール)、NaOH(水酸化ナトリウム)、NaOMe(ナトリウムメトキシド)、TFA(トリフルオロ酢酸)、K₂CO₃(炭酸カリウム)、SOCl₂(塩化チオニル)、CH₂Cl₂(塩化メチレン)、EtOAc(酢酸エチル)、DMF(ジメチルホルムアミド)、EtOH(エタノール)、DMSO(ジメチルスルホキシド)、NaHCO₃(重炭酸ナトリウム)、TLC(薄層クロマトグラフィー)、HPLC(高速性能液体クロマトグラフィー)、HOBT(ヒドロキシベンゾトリアゾール)、EDC(エチルジエチルアミノプロピルカルボジイミド)、DIEA(ジイソプロピルエチルアミン)、およびHOAc(酢酸)。

20

【0248】

I. 一般手順

手順A

塩化チオニルを、ベンゼン中のアントラニル酸または安息香酸の急速攪拌溶液に加え、この混合液を5~18時間、還流で攪拌した。反応液を真空濃縮し、ベンゼンで2回洗浄した。得られた油状物質をCHCl₃に溶解し、この溶液に適切なアニリンを加えた。反応混合液を還流まで加熱し、TLCで確認をして、完了するまで攪拌し、その時点で反応混合液を周囲温度まで冷却した。沈殿物を濾過によって取り除き、濾液を真空濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィーおよび/またはMeOHからの再結晶によって精製すると、アミド1a~1rが得られた。

30

手順B

氷酢酸中のアミドの急速攪拌懸濁液に、塩化クロロアセチルを加えた。反応混合液を120℃まで加熱し、TLCで確認をして、完了するまでその温度で攪拌させた。短時間冷却した後、反応混合液を真空濃縮した。粗残渣を、抽出、クロマトグラフィーおよび/または再結晶によって精製すると、クロリド2a~2rが得られた。

手順C

DMFに溶かした、クロリド、および窒素または硫黄求核試薬のいずれか、例えば、メルカプトプリン-水和物またはアデニン、およびK₂CO₃の混合液を室温で15~72時間攪拌した。得られた懸濁液を水中に注ぎ、数時間、4℃に維持した。粗固体を濾過し、水で洗浄し、クロマトグラフィーまたは再結晶によって精製すると、最終産物が得られた。

40

【実施例8】

【0249】

中間体化合物の調製：アミド

2-アミノ-N-(2-クロロフェニル)-4,5-ジメトキシベンズアミド(1a)

ベンゼン(100ml)中、4,5-ジメトキシアントラニル酸(5.0g、25.4mmol)およびSOCl₂(5.5ml、76.1mmol)、次いで2-クロロアニリン(6.7ml、63.5mmol)およびCHCl₃(75ml)を用いて、手順Aにしたがって調製した。生成物をNaHCO₃水溶液(2×25ml)およびHCl

50

(0.5M、75ml)で洗浄し、 CH_2Cl_2 でのクロマトグラフィーによって精製すると、4.3gの褐色泡末(55%)が得られた。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 8.42 (dd, $J = 1.5, 8.3\text{Hz}$, 1H)、8.32 (br s, 1H)、7.40 (dd, $J = 1.4, 8.0\text{Hz}$, 1H)、7.31 (dt, $J = 1.4, 7.9\text{Hz}$, 1H)、7.05 (dt, $J = 1.5, 7.7\text{Hz}$, 1H)、7.03 (s, 1H)、6.24 (s, 1H)、3.88 (s, 3H)、3.87 (s, 3H)。MS (ES) : m/z 307.0 (M^+)。

【0250】

2-アミノ-5-プロモ-N-(2-クロロフェニル)ベンズアミド(1b)
ベンゼン(50mL)中、2-アミノ-5-プロモ安息香酸(5.0g、23.1mmol)および SOCl_2 (7.0mL、95.9mmol)、次いで2-クロロアニリン(7.3mL、69.3mmol)および CHCl_3 (50mL)を用いて、手順Aにしたがって調製した。生成物を、 CH_2Cl_2 での2回のクロマトグラフィーによって精製すると、1.48gの黄橙色固体が得られた(20%)。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 8.36 (dd, $J = 1.2, 8.2\text{Hz}$, 1H)、8.20 (br s, 1H)、7.62 (d, $J = 2.1\text{Hz}$, 1H)、7.42 (dd, $J = 1.3, 8.0\text{Hz}$, 1H)、7.34 (dd, $J = 2.2, 8.8\text{Hz}$, 1H)、7.28 - 7.33 (m, 1H)、7.09 (dt, $J = 1.4, 7.7\text{Hz}$, 1H)、6.62 (d, $J = 8.7\text{Hz}$, 1H)、5.57 (br s, 2H)。

【0251】

2-アミノ-N-(2-クロロフェニル)-4-フルオロベンズアミド(1c)
ベンゼン(25mL)中、2-アミノ-4-フルオロ安息香酸(1.15g、7.41mmol)および SOCl_2 (1.4mL、18.5mmol)、次いで2-クロロアニリン(1.6mL、14.8mmol)および CHCl_3 (25mL)を用いて、手順Aにしたがって調製した。生成物を CH_2Cl_2 でのクロマトグラフィーにかけ、次いでヘキサンからトリチュレートすると、1.02gの灰白色固体が得られた(52%)。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 12.91 (br s, 1H)、8.72 (dd, $J = 2.7, 12\text{Hz}$, 1H)、8.34 (dd, $J = 6.4, 9.2\text{Hz}$, 1H)、8.29 (dd, $J = 5.9, 8.8\text{Hz}$, 1H)、7.81 (dd, $J = 6.2, 8.8\text{Hz}$, 1H)、7.28 (dt, $J = 2.4, 8.4\text{Hz}$, 1H)、7.21 (dd, $J = 2.4, 9.0\text{Hz}$, 1H)、6.92 (ddd, $J = 2.4, 7.3, 9.1\text{Hz}$, 1H)、6.54 (ddd, $J = 2.4, 7.8, 8.8\text{Hz}$, 1H)、6.45 (dd, $J = 2.4, 11\text{Hz}$, 1H)、5.93 (br s, 2H)。MS (ES) : m/z 265.0 (M^+)。

【0252】

2-アミノ-5-クロロ-N-(2-クロロフェニル)ベンズアミド(1d)
ベンゼン(50ml)中、2-アミノ-5-クロロ安息香酸(2.0g、11.7mmol)および SOCl_2 (2.2mL、29.2mmol)、次いで2-クロロアニリン(2.5mL、23.3mmol)および CHCl_3 (50mL)を用いて、手順Aにしたがって調製した。生成物を、MeOHからの再結晶によって精製すると、1.72gの暗黄色固体が得られた(52%)。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 8.37 (dd, $J = 1.5, 8.3\text{Hz}$, 1H)、8.22 (br s, 1H)、7.48 (d, $J = 2.3\text{Hz}$, 1H)、7.42 (dd, $J = 1.5, 8.1\text{Hz}$, 1H)、7.31 (dt, $J = 1.4, 7.8\text{Hz}$, 1H)、7.22 (dd, $J = 2.4, 8.8\text{Hz}$, 1H)、7.09 (dt, $J = 1.5, 7.7\text{Hz}$, 1H)、6.67 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H)、5.56 (br s, 2H)。

【0253】

2-アミノ-N-(2-クロロフェニル)-6-フルオロベンズアミド(1e)
ベンゼン(50mL)中、2-アミノ-6-フルオロ安息香酸(2.0g、12.9mmol)および SOCl_2 (2.3mL、32.2mmol)、次いで2-クロロアニリン(2.7mL、25.8mmol)および CHCl_3 (50mL)を用いて、手順Aにしたがって調製した。生成物を、EtOAc/ヘキサンでのクロマトグラフィーによって精製すると、2.06gの淡橙色固体が得られた(60%)。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 9.00 (d, $J = 17\text{Hz}$, 1H)、8.47 (d, $J = 8.3\text{Hz}$, 1H)、7.41 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H)、7.30 (t, $J = 7.9\text{Hz}$, 1H)、7.10 - 7.20 (m, 1H)、7.07 (t, $J = 7.7\text{Hz}$, 1H)、6.49 (d, $J = 8.3\text{Hz}$, 1H)、6.03 (br s, 2H)。MS (ES) : m/z 265.0 (M^+)。

【0254】

2-アミノ-6-クロロ-N-(2-クロロフェニル)ベンズアミド(1f)
ベンゼン(75mL)中、2-アミノ-6-クロロ安息香酸(2.5g、14.6mmol)および SOCl_2 (2.7mL、36.4mmol)、次いで2-クロロアニリン(3.1mL、29.1mmol)および CHCl_3 (75mL)を用いて、手順Aにしたがって調製した。生成物を、 CH_2Cl_2 でのクロマトグラフィーにかけると、1.05gの黄橙色固体が得られた(26%)。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 8.54 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H)、8.30 (br s, 1H)、7.41 (dd, $J = 1.5, 8.0\text{Hz}$, 1H)、7.33 (t, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H)、7.10

(t, J = 8.1Hz, 1H)、7.09 (dt, J = 1.6, 7.8Hz, 1H)、6.78 (dd, J = 0.4, 7.9Hz, 1H)、6.63 (dd, J = 0.9, 8.2Hz, 1H)、4.69 (br s, 2H)。MS (ES) : m/z 303.0 (M + 22)、281.0 (M +)。

【 0 2 5 5 】

2 - アミノ - N - (2 - クロロフェニル) - 6 - メチルベンズアミド (1g)

ベンゼン (75mL) 中、2 - アミノ - 6 - メチル安息香酸 (2.5g、16.5mmol) および SOCl₂ (3.0mL、41.3mmol)、次いで 2 - クロロアニリン (3.5mL、33.0mmol) および CHCl₃ (75mL) を用いて、手順 A にしたがって調製した。生成物を CH₂Cl₂ でのクロマトグラフィーにかけると、2.19g の褐色油状物質が得られた (51%)。¹H NMR (CDCl₃) : 8.58 (d, J = 8.1Hz, 1H)、7.99 (br s, 1H)、7.40 (dd, J = 1.4, 8.0Hz, 1H)、7.34 (t, J = 7.7Hz, 1H)、7.11 (t, J = 7.8Hz, 1H)、7.09 (dt, J = 1.5, 7.7Hz, 1H)、6.64 (d, J = 7.5Hz, 1H)、6.59 (d, J = 8.1Hz, 1H)、4.29 (br s, 2H)、2.45 (s, 3H)。MS (ES) : m/z 283.0 (M + 22)。

10

【 0 2 5 6 】

2 - アミノ - 3 - クロロ - N - (2 - クロロフェニル) ベンズアミド (1h)

ベンゼン (25mL) 中、2 - アミノ - 3 - クロロ安息香酸 (1.0g、5.82mmol) および SOCl₂ (1.1mL、14.6mmol)、次いで 2 - クロロアニリン (1.2mL、11.7mmol) および CHCl₃ (25mL) を用いて、手順 A にしたがって調製した。生成物を、MeOH から再結晶させると、1.29g の黄色固体が得られた (78%)。¹H NMR (CDCl₃) : 8.43 (dd, J = 1.4, 8.3Hz, 1H)、8.30 (br s, 1H)、7.47 (dd, J = 1.1, 8.0Hz, 1H)、7.42 (d, J = 8.0Hz, 2H)、7.33 (dt, J = 1.4, 7.9Hz, 1H)、7.09 (dt, J = 1.5, 7.7Hz, 1H)、6.68 (t, J = 7.9Hz, 1H)、6.13 (br s, 2H)。MS (ES) : m/z 281.0 (M +)。

20

【 0 2 5 7 】

2 - アミノ - N - ビフェニル - 2 - イル - 6 - クロロベンズアミド (1i)

ベンゼン (60mL) 中、2 - アミノ - 6 - クロロ安息香酸 (2.0g、11.7mmol) および SOCl₂ (2.1mL、29.3mmol)、次いで 2 - アミノビフェニルアミン (4.15g、24.5mmol) および CHCl₃ (60mL) を用いて、手順 A にしたがって調製した。生成物を CH₂Cl₂ でのクロマトグラフィーにかけると、2.16g の泡状の暗琥珀色残渣が得られた (57%)。¹H NMR (CDCl₃) : 8.48 (d, J = 8.2Hz, 1H)、7.79 (br s, 1H)、7.34 - 7.46 (m, 6H)、7.20 - 7.30 (m, 2H)、7.00 (t, J = 8.1Hz, 1H)、6.63 (dd, J = 0.6, 7.9Hz, 1H)、6.54 (d, J = 8.3Hz, 1H)、4.58 (br s, 2H)。MS (ES) : m/z 323.1 (M +)。

30

【 0 2 5 8 】

2 - アミノ - 6 - クロロ - N - o - トリルベンズアミド (1j)

ベンゼン (30mL) 中、2 - アミノ - 6 - クロロ安息香酸 (1.0g、5.83mmol) および SOCl₂ (1.1mL、14.6mmol)、さらに o - トルイジン (1.4mL、12.8mmol) および CHCl₃ (30mL) を用いて、手順 A にしたがって調製した。生成物を、CH₂Cl₂ でのクロマトグラフィーにかけると、840mg の黄色油状固体が得られた (55%)。¹H NMR (CDCl₃) : 7.96 (d, J = 7.9Hz, 1H)、7.60 (br s, 1H)、7.23 - 7.30 (m, 2H)、7.14 (t, J = 7.5Hz, 1H)、7.11 (t, J = 8.3Hz, 1H)、6.78 (d, J = 7.9Hz, 1H)、6.64 (d, J = 8.2Hz, 1H)、4.73 (br s, 2H)、2.35 (s, 3H)。MS (ES) : m/z 261.0 (M +)。

40

【 0 2 5 9 】

2 - アミノ - 6 - クロロ - N - (2 - フルオロフェニル) ベンズアミド (1k)

ベンゼン (60mL) 中、2 - アミノ - 6 - クロロ安息香酸 (2.0g、11.7mmol) および SOCl₂ (2.1mL、29.1mmol)、次いで 2 - フルオロアニリン (2.3mL、23.4mmol) および CHCl₃ (60mL) を用いて、手順 A にしたがって調製した。生成物を、CH₂Cl₂ でのクロマトグラフィーにかけると、1.05g の黄色固体が得られた (34%)。¹H NMR (CDCl₃) : 8.45 (t, J = 8.0Hz, 1H)、8.01 (br s, 1H)、7.02 - 7.22 (m, 4H)、6.78 (dd, J = 0.5, 7.9Hz, 1H)、6.64 (dd, J = 0.8, 8.2Hz, 1H)、4.73 (br s, 2H)。MS (ES) : m/z 265.0 (M +)。

【 0 2 6 0 】

2 - アミノ - 6 - クロロ - N - (2 - メトキシフェニル) ベンズアミド (1l)

ベンゼン (60mL) 中、2 - アミノ - 6 - クロロ安息香酸 (2.0g、11.7mmol) および SOCl₂ (2

50

.1mL、29.1mmol)、次いでo-アニシジン(2.6mL、23.4mmol)およびCHCl₃(60mL)を用いて、手順Aにしたがって調製した。生成物を、CH₂Cl₂でのクロマトグラフィーにかけると、2.61gの暗黄色油状物質が得られた(81%)。¹H NMR(CDCl₃): 8.53(dd, J=1.7, 7.9Hz, 1H)、8.39(br s, 1H)、7.11(dt, J=1.6, 7.8Hz, 1H)、7.09(t, J=8.1Hz, 1H)、7.02(dt, J=1.4, 7.8Hz, 1H)、6.92(dd, J=1.4, 8.0Hz, 1H)、6.62(dd, J=0.9, 8.2Hz, 1H)、4.66(br s, 2H)、3.87(s, 3H)。MS(ES): m/z 277.0(M⁺)。

【0261】

2-アミノ-N-(2-クロロフェニル)-3-トリフルオロメチルベンズアミド(1m)ベンゼン(50mL)中、3-トリフルオロメチルアントラニル酸(2.0g、9.75mmol)およびSOCl₂(1.8mL、24.4mmol)、次いで2-クロロアニリン(2.1mL、19.5mmol)およびCHCl₃(50mL)を用いて、手順Aにしたがって調製した。生成物を、MeOHより再結晶させることによって精製すると、2.38gの黄色結晶が得られた(78%)。¹H NMR(CDCl₃): 8.40(dd, J=1.4, 8.3Hz, 1H)、8.25(br s, 1H)、7.71(d, J=7.8Hz, 1H)、7.60(d, J=7.8Hz, 1H)、7.43(dd, J=1.4, 8.0Hz, 1H)、7.34(dt, J=1.3, 7.9Hz, 1H)、7.11(dt, J=1.5, 7.7Hz, 1H)、6.77(t, J=7.8Hz, 1H)、6.24(br s, 2H)。MS(ES): m/z 315.0(M⁺)。

10

【0262】

3-アミノナフタレン-2-カルボン酸(2-クロロフェニル)アミド(1n)ベンゼン(50mL)中の、3-アミノ-2-ナフトエ酸(2.0g、10.7mmol)およびSOCl₂(1.9mL、26.7mmol)、次いで2-クロロアニリン(2.3mL、21.4mmol)およびCHCl₃(50mL)を用いて、手順Aにしたがって調製した。生成物をMeOHから再結晶すると、1.71gの褐色固体が得られた(54%)。¹H NMR(CDCl₃): 10.88(br s, 1H)、9.21(s, 1H)、8.91(s, 1H)、8.70(dd, J=1.0, 8.3Hz, 1H)、7.95-8.01(m, 1H)、7.87-7.94(m, 1H)、7.60-7.68(m, 2H)、7.41(dd, J=1.3, 8.0Hz, 1H)、7.34(dt, J=1.2, 7.8Hz, 1H)、7.07(dt, J=1.4, 7.7Hz, 1H)。MS(ES): m/z 297.1(M⁺)。

20

【0263】

2-アミノ-N-(2-クロロフェニル)-4-ニトロベンズアミド(1o)ベンゼン(150mL)中、4-ニトロアントラニル酸(5.0g、27.5mmol)およびSOCl₂(5.0mL、68.6mmol)、次いで2-クロロアニリン(5.8mL、55.0mmol)およびCHCl₃(150mL)を用いて、手順Aにしたがって調製した。生成物をCH₂Cl₂でのクロマトグラフィーにかけ、次いでMeOHから再結晶させることによって精製すると、2.20gの橙~褐色固体が得られた(31%)。¹H NMR(CDCl₃): 8.41(dd, J=1.3, 8.3Hz, 1H)、8.31(br s, 1H)、7.67(d, J=8.6Hz, 1H)、7.57(d, J=2.1Hz, 1H)、7.52(dd, J=2.2, 8.5Hz, 1H)、7.44(dd, J=1.3, 8.1Hz, 1H)、7.35(dt, J=1.3, 7.9Hz, 1H)、7.13(dt, J=1.4, 7.8Hz, 1H)、5.88(br s, 2H)。MS(ES): m/z 292.0(M⁺)。

30

【0264】

2-アミノ-N-(2-クロロフェニル)-5-ヒドロキシベンズアミド(1p)ベンゼン(150mL)中、2-アミノ-5-ヒドロキシ安息香酸(5.0g、32.7mmol)およびSOCl₂(6.0mL、81.6mmol)、次いで2-クロロアニリン(6.9mL、65.4mmol)およびCHCl₃(150mL)を用いて、手順Aにしたがって調製した。生成物をMeOH/CH₂Cl₂での2回のクロマトグラフィーにかけることによって精製すると、990mgの褐色固体が得られた(12%)。¹H NMR(MeOH-d₄): 7.92(dd, J=1.6, 8.1Hz, 1H)、7.48(dd, J=1.5, 7.7Hz, 1H)、7.34(dt, J=1.5, 7.7Hz, 1H)、7.20(dt, J=1.7, 7.7Hz, 1H)、7.16(d, J=2.7Hz, 1H)、6.83(dd, J=2.7, 8.7Hz, 1H)、6.76(d, J=8.7Hz, 1H)、6.24(br s, 2H)。MS(ES): m/z 263.0(M⁺)。

40

【0265】

2-アミノ-N-(2-クロロフェニル)-4,5-ジフルオロベンズアミド(1q)ベンゼン(60mL)中、4,5-ジフルオロアントラニル酸(2.0g、11.6mmol)およびSOCl₂(2.1mL、28.9mmol)、次いで2-クロロアニリン(2.4mL、23.2mmol)およびCHCl₃(60mL)を用いて、手順Aにしたがって調製した。生成物をCH₂Cl₂およびEtOAc/ヘキサンでの2回のクロマトグラフィーにかけることによって精製すると、769mgの黄色固体が得られた(23

50

%)。¹H NMR (CDCl₃) : 8.69 - 8.82 (m, 1H)、8.00 (dd, J = 8.4, 9.0Hz, 1H)、7.90 (dd, J = 8.9, 12Hz, 1H)、7.39 (dd, J = 6.8, 10Hz, 1H)、6.53 (dd, J = 6.6, 12Hz, 1H)、6.41 (br s, 2H)、5.79 (br s, 1H)。MS (ES) : m/z 283.1 (M⁺)。

【0266】

2-アミノ-N-(2-クロロフェニル)-5-フルオロベンズアミド(1r)

ベンゼン(30mL)中、2-アミノ-5-フルオロ安息香酸(1.0g、6.45mmol)およびSOCl₂(1.2mL、16.1mmol)、次いで2-クロロアニリン(1.4mL、12.9mmol)およびCHCl₃(30mL)を用いて、手順Aにしたがって調製した。生成物をCH₂Cl₂中でトリチュレートすると、985mgのマスタード黄色固体が得られた(58%)。¹H NMR (CDCl₃) : 7.66 (dd, J = 2.9, 8.7Hz, 1H)、7.52 - 7.55 (m, 1H)、7.32 - 7.37 (m, 3H)、7.09 (dt, J = 3.0, 8.5Hz, 1H)、6.71 (dd, J = 4.3, 8.7Hz, 1H)。MS (ES) : m/z 305.0 (M + 40)。

【実施例9】**【0267】**

中間体化合物の調製：クロリド

2-クロロメチル-3-(2-クロロフェニル)-6,7-ジメトキシ-3H-キナゾリン-4-オン(2a)

酢酸(30mL)中、1a(2.95g、9.63mmol)およびクロロアセチルクロリド(2.3mL、28.9mmol)を用いて、手順Bにしたがって調製した。K₂CO₃水溶液からの抽出、およびイソプロパノールからの再結晶によって精製すると、1.61gの褐色結晶性固体が得られた(46%)。¹H NMR (CDCl₃) : 7.59 - 7.66 (m, 2H)、7.45 - 7.56 (m, 3H)、7.20 (s, 1H)、4.37 (d, J = 12Hz, 1H)、4.08 (d, J = 12Hz, 1H)、4.04 (s, 3H)、4.00 (s, 3H)。MS (ES) : m/z 365.0 (M⁺)。

【0268】

6-ブロモ-2-クロロメチル-3-(2-クロロフェニル)-3H-キナゾリン-4-オン(2b)

酢酸(10mL)中、1b(500mg、1.54mmol)およびクロロアセチルクロリド(0.37mL、4.61mmol)を用いて、手順Bにしたがって調製した。イソプロパノールから再結晶させることによって精製すると、490mgの灰白色固体が得られた(83%)。¹H NMR (CDCl₃) : 8.43 (d, J = 2.3Hz, 1H)、7.91 (dd, J = 2.3, 8.7Hz, 1H)、7.67 (d, J = 8.7Hz, 1H)、7.60 - 7.65 (m, 1H)、7.47 - 7.56 (m, 2H)、7.52 (t, J = 5.3Hz, 1H)、7.47 - 7.56 (m, 1H)、4.37 (d, J = 12Hz, 1H)、4.06 (d, J = 12Hz, 1H)。MS (ES) : m/z 385.0 (M⁺)。

【0269】

2-クロロメチル-3-(2-クロロフェニル)-7-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン(2c)

酢酸(10mL)中、1c(500mg、1.89mmol)およびクロロアセチルクロリド(0.45mL、5.67mmol)を用いて、手順Bにしたがって調製した。K₂CO₃水溶液からの抽出、次いでイソプロパノールからの再結晶によって精製すると、501mgの黄色結晶性固体が得られた(82%)。¹H NMR (CDCl₃) : 8.32 (dd, J = 6.0, 8.9Hz, 1H)、7.59 - 7.66 (m, 1H)、7.50 - 7.55 (m, 3H)、7.44 (dd, J = 2.4, 9.4Hz, 1H)、7.27 (dt, J = 2.5, 8.5Hz, 1H)、4.37 (d, J = 12Hz, 1H)、4.07 (d, J = 12Hz, 1H)。MS (ES) : m/z 323.0 (M⁺)。

【0270】

6-クロロ-2-クロロメチル-3-(2-クロロフェニル)-3H-キナゾリン-4-オン(2d)

酢酸(10mL)中、1d(500mg、1.78mmol)およびクロロアセチルクロリド(0.42mL、5.33mmol)を用いて、手順Bにしたがって調製した。イソプロパノールからの再結晶によって精製すると、555mgの黄色固体が得られた(92%)。¹H NMR (CDCl₃) : 8.27 (d, J = 1.9Hz, 1H)、7.74 - 7.78 (m, 2H)、7.60 - 7.66 (m, 1H)、7.48 - 7.57 (m, 3H)、4.37 (d, J = 12Hz, 1H)、4.07 (d, J = 12Hz, 1H)。MS (ES) : m/z 339.0 (M⁺)。

【0271】

2-クロロメチル-3-(2-クロロフェニル)-5-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オ

ン (2e)

酢酸 (10mL) 中、1e (500mg、1.89mmol) およびクロロアセチルクロリド (0.45mL、5.67mmol) を用いて、手順Bにしたがって調製した。K₂CO₃ 水溶液からの抽出、およびイソプロパノールからの再結晶によって精製すると、430mgの灰白色結晶性固体が得られた (70%)。¹H NMR (CDCl₃) : 7.76 (dt, J = 5.3, 8.2Hz, 1H)、7.56 - 7.65 (m, 2H)、7.47 - 7.56 (m, 3H)、7.16 - 7.25 (m, 1H)、4.35 (d, J = 12Hz, 1H)、4.07 (d, J = 12Hz, 1H)。MS (ES) : m/z 323.0 (M⁺)。

【0272】

5 - クロロ - 2 - クロロメチル - 3 - (2 - クロロフェニル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン (2f)

酢酸 (15mL) 中、1f (1.00g、3.56mmol) およびクロロアセチルクロリド (0.85mL、10.7mmol) を用いて、手順Bにしたがって調製した。イソプロパノールから再結晶させることによって精製すると、791mgの灰白色結晶性固体が得られた (65%)。¹H NMR (CDCl₃) : 7.70 (s, 1H)、7.68 (d, J = 3.8Hz, 1H)、7.61 - 7.65 (m, 1H)、7.55 (dd, J = 2.7, 6.4Hz, 1H)、7.51 (d, J = 3.1Hz, 1H)、7.50 (s, 2H)、4.35 (d, J = 12Hz, 1H)、4.05 (d, J = 12Hz, 1H)。MS (ES) : m/z 339.0 (M⁺)。

【0273】

2 - クロロメチル - 3 - (2 - クロロフェニル) - 5 - メチル - 3H - キナゾリン - 4 - オン (2g)

酢酸 (40mL) 中、1g (2.18g、8.36mmol) およびクロロアセチルクロリド (2.0mL、25.1mmol) を用いて、手順Bにしたがって調製した。CH₂Cl₂ および EtOAc/ヘキサンでの2回のクロマトグラフィーにかけ、次いで、イソプロパノールから再結晶させることによって精製すると、638mgの灰白色結晶性固体が得られた (24%)。¹H NMR (DMSO - d₆) : 7.73 - 7.80 (m, 3H)、7.58 - 7.64 (m, 3H)、7.41 (d, J = 7.4Hz, 1H)、4.40 (d, J = 12Hz, 1H)、4.26 (d, J = 12Hz, 1H)、2.74 (s, 3H)。MS (ES) : m/z 319.0 (M⁺)。

【0274】

8 - クロロ - 2 - クロロメチル - 3 - (2 - クロロフェニル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン (2h)

酢酸 (10mL) 中、1h (500mg、1.78mmol) およびクロロアセチルクロリド (0.49mL、6.13mmol) を用いて、手順Bにしたがって調製した。K₂CO₃ 水溶液からの抽出、次いでイソプロパノールからの再結晶によって精製すると、448mgの黄色固体が得られた (74%)。¹H NMR (CDCl₃) : 8.23 (dd, J = 1.4, 8.0Hz, 1H)、7.90 (dd, J = 1.4, 7.8Hz, 1H)、7.61 - 7.66 (m, 1H)、7.51 - 7.55 (m, 3H)、7.47 (t, J = 8.0Hz, 1H)、4.48 (d, J = 12Hz, 1H)、4.12 (d, J = 12Hz, 1H)。MS (ES) : m/z 339.0 (M⁺)。

【0275】

3 - ビフェニル - 2 - イル - 5 - クロロ - 2 - クロロメチル - 3H - キナゾリン - 4 - オン (2i)

酢酸 (30mL) 中、1i (2.0g、6.20mmol) およびクロロアセチルクロリド (1.5mL、18.6mmol) を用いて、手順Bにしたがって調製した。CH₂Cl₂でのクロマトグラフィー、次いでイソプロパノールからの再結晶によって精製すると、1.44gの灰白色固体が得られた (61%)。¹H NMR (CDCl₃) : 7.61 - 7.64 (m, 1H)、7.58 - 7.59 (m, 1H)、7.54 - 7.57 (m, 2H)、7.52 - 7.53 (m, 1H)、7.45 - 7.52 (m, 2H)、7.24 (s, 5H)、3.92 - 4.03 (m, 2H)。MS (ES) : m/z 381.0 (M⁺)。

【0276】

5 - クロロ - 2 - クロロメチル - 3 - o - トリル - 3H - キナゾリン - 4 - オン (2j)

酢酸 (15mL) 中、1j (750mg、2.88mmol) およびクロロアセチルクロリド (0.69mL、8.63mmol) を用いて、手順Bにしたがって調製した。CH₂Cl₂でのクロマトグラフィー、次いでイソプロパノールからの再結晶によって精製すると、340mgの白色固体が得られた (37%)。¹H NMR (CDCl₃) : 7.69 (d, J = 2.1Hz, 1H)、7.68 (q, J = 7.4Hz, 1H)、7.54 (dd, J = 2.2, 7.0Hz, 1H)、7.35 - 7.47 (m, 3H)、7.21 - 7.25 (m, 1H)、4.27 (d, J = 12Hz, 1H)、4.1

10

20

30

40

50

1 (d, J = 12Hz, 1H)、2.18 (s, 3H)。MS (ES) : m/z 319.0 (M+)。

【0277】

5-クロロ-2-クロロメチル-3-(2-フルオロフェニル)-3H-キナゾリン-4-オン(2k)

酢酸(20mL)中、1k(1.0g、3.78mmol)およびクロロアセチルクロリド(0.90mL、11.3mmol)を用いて、手順Bにしたがって調製した。CH₂Cl₂でのクロマトグラフィーによって精製すると、484mgの淡桃色固体が得られた(40%)。¹H NMR (CDCl₃) : 7.69 (s, 1H)、7.68 (d, J = 3.2Hz, 1H)、7.56 (d, J = 3.0Hz, 1H)、7.54 (d, J = 3.0Hz, 1H)、7.40 - 7.47 (m, 1H)、7.35 - 7.38 (m, 1H)、7.27 - 7.32 (m, 1H)、4.35 (d, J = 12Hz, 1H)、4.18 (d, J = 12Hz, 1H)。MS (ES) : m/z 323.0 (M+)。

10

【0278】

5-クロロ-2-クロロメチル-3-(2-メトキシフェニル)-3H-キナゾリン-4-オン(2l)

酢酸(40mL)中、1l(2.6g、9.41mmol)およびクロロアセチルクロリド(2.2mL、28.2mmol)を用いて、手順Bにしたがって調製した。CH₂Cl₂でのクロマトグラフィー、次いでイソプロパノールからの再結晶によって精製すると、874mgの淡黄色固体が得られた(28%)。¹H NMR (CDCl₃) : 7.55 - 7.74 (m, 2H)、7.47 - 7.54 (m, 2H)、7.34 (dd, J = 1.7, 7.8 Hz, 1H)、7.13 (dt, J = 1.2, 7.7Hz, 1H)、7.08 (dd, J = 1.0, 8.4Hz, 1H)、4.29 (d, J = 12Hz, 1H)、4.11 (d, J = 12Hz, 1H)、3.80 (s, 3H)。MS (ES) : m/z 335.0 (M+)。

【0279】

2-クロロメチル-3-(2-クロロフェニル)-8-トリフルオロメチル-3H-キナゾリン-4-オン(2m)

酢酸(10mL)中、1m(500mg、1.59mmol)およびクロロアセチルクロリド(0.38mL、4.77mmol)を用いて、手順Bにしたがって調製した。イソプロパノールから再結晶させることによって精製すると、359mgの白色結晶性固体が得られた(61%)。¹H NMR (CDCl₃) : 8.51 (dd, J = 1.0, 8.0Hz, 1H)、8.14 (d, J = 7.3Hz, 1H)、7.65 (dd, J = 2.5, 5.6Hz, 1H)、7.62 (d, J = 3.9Hz, 1H)、7.48 - 7.60 (m, 3H)、4.44 (d, J = 12Hz, 1H)、4.12 (d, J = 12Hz, 1H)。MS (ES) : m/z 373.0 (M+)。

20

【0280】

2-クロロメチル-3-(2-クロロフェニル)-3H-ベンゾ[g]キナゾリン-4-オン(2n)

酢酸(10mL)中、1n(500mg、1.68mmol)およびクロロアセチルクロリド(0.40mL、5.05mmol)を用いて、手順Bにしたがって調製した。CH₂Cl₂でのクロマトグラフィー、次いでイソプロパノールからの再結晶によって精製すると、232mgの明褐色固体が得られた(39%)。¹H NMR (CDCl₃) : 8.92 (s, 1H)、8.29 (s, 1H)、8.81 (d, J = 8.3, 1H)、8.32 (d, J = 8.3Hz, 1H)、7.51 - 7.69 (m, 4H)、7.55 (d, J = 5.2Hz, 1H)、7.53 (d, J = 3.8Hz, 1H)、4.43 (d, J = 12Hz, 1H)、4.12 (d, J = 12Hz, 1H)。MS (ES) : m/z 355.0 (M+)。

30

【0281】

2-クロロメチル-3-(2-クロロフェニル)-7-ニトロ-3H-キナゾリン-4-オン(2o)

酢酸(10mL)中、1o(500mg、1.71mmol)およびクロロアセチルクロリド(0.41mL、5.14mmol)を用いて、手順Bにしたがって調製した。K₂CO₃水溶液からの抽出、次いでCH₂Cl₂での2回のクロマトグラフィーによって精製すると、338mgの黄色油状物質が得られた(56%)。¹H NMR (CDCl₃) : 8.64 (d, J = 2.2Hz, 1H)、8.48 (d, J = 8.8Hz, 1H)、8.32 (dd, J = 2.2, 8.7Hz, 1H)、7.66 (dd, J = 2.5, 6.0Hz, 1H)、7.52 - 7.59 (m, 3H)、4.41 (d, J = 12Hz, 1H)、4.10 (d, J = 12Hz, 1H)。MS (ES) : m/z 350.0 (M+)。

40

【0282】

酢酸2-クロロメチル-3-(2-クロロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-キナゾリン-6-イルエステル(2p)

酢酸(10mL)中、1p(670mg、2.55mmol)およびクロロアセチルクロリド(0.61mL、7.65mmol)

50

mol) を用いて、手順Bにしたがって調製した。0~3% MeOH/CH₂Cl₂でのクロマトグラフィー、次いでイソプロパノールからの再結晶によって精製すると、523mgの酢酸塩が淡桃色結晶として得られた(57%)。¹H NMR (CDCl₃) : 8.00 (d, J = 2.7Hz, 1H)、7.82 (d, J = 8.8Hz, 1H)、7.60 - 7.66 (m, 1H)、7.56 (dd, J = 2.7, 8.8Hz, 1H)、7.51 (t, J = 4.7Hz, 2H)、7.50 (s, 1H)、4.38 (d, J = 12Hz, 1H)、4.08 (d, J = 12Hz, 1H)、2.36 (s, 3H)。MS (ES) : m/z 363.0 (M⁺)。

【0283】

2-クロロメチル-3-(2-クロロフェニル)-6,7-ジフルオロ-3H-キナゾリン-4-オン(2q)

酢酸(12ml)中、1q(700mg、2.48mmol)およびクロロアセチルクロリド(0.60ml、7.43mmol)を用いて、手順Bにしたがって調製した。CH₂Cl₂でのクロマトグラフィー、次いでイソプロパノールからの再結晶によって精製すると、219mgの黄色結晶性固体が得られた(26%)。¹H NMR (CDCl₃) : 8.07 (dd, J = 8.5, 9.7Hz, 1H)、7.64 (dd, J = 2.5, 5.6Hz, 1H)、7.60 (dd, J = 3.5, 11Hz, 1H)、7.55 (q, J = 2.9Hz, 3H)、7.52 (d, J = 1.9Hz, 1H)、7.49 - 7.51 (m, 1H)、4.36 (d, J = 12Hz, 1H)、4.06 (d, J = 12Hz, 1H)。MS (ES) : m/z 341.0 (M⁺)。

【0284】

2-クロロメチル-3-(2-クロロフェニル)-6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン(2r)

酢酸(15ml)中、1r(850mg、3.21mmol)およびクロロアセチルクロリド(0.77ml、9.63mmol)を用いて、手順Bにしたがって調製した。K₂CO₃水溶液からの抽出、次いでEtOAc/ヘキサンでのクロマトグラフィーによって精製した。アセトン/ヘキサンでの第2のクロマトグラフィーによって、125mgの白色固体が得られた(12%)。¹H NMR (CDCl₃) : 7.95 (dd, J = 2.9, 8.2Hz, 1H)、7.81 (dd, J = 4.8, 9.0Hz, 1H)、7.61 - 7.66 (m, 1H)、7.57 (dd, J = 2.7, 8.6Hz, 1H)、7.57 (dd, J = 2.7, 8.6Hz, 1H)、7.52 (dd, J = 3.2, 6.9Hz, 1H)、7.52 (br s, 2H)、4.38 (d, J = 12Hz, 1H)、4.08 (d, J = 12Hz, 1H)。MS (ES) : m/z 323.0 (M⁺)。

【実施例10】

【0285】

PI3K 阻害化合物の調製

化合物D-001

2-(6-アミノプリン-9-イルメチル)-3-(2-クロロフェニル)-6,7-ジメトキシ-3H-キナゾリン-4-オン

中間体2a(200mg、0.546mmol)、アデニン(81mg、0.601mmol)、K₂CO₃(83mg、0.601mmol)、およびDMF(4ml)を用いて、手順Cにしたがって調製した。粗生成物をエタノール(EtOH)から再結晶させることによって、164mgのベージュ色固体が得られた(65%)。

融点281.5~282.7(分解)。¹H NMR (DMSO-d₆) : 8.06 (s, 1H)、8.04 (s, 1H)、7.76 - 7.81 (m, 1H)、7.70 - 7.76 (m, 1H)、7.60 - 7.67 (m, 2H)、7.45 (s, 1H)、7.22 (s, 2H)、6.90 (s, 1H)、5.08 (d, J = 17Hz, 1H)、4.91 (d, J = 17Hz, 1H)、3.87 (s, 3H)、3.87 (s, 3H)。¹³C NMR (DMSO-d₆) ppm : 159.9、156.2、155.4、152.9、150.0、149.7、149.4、143.0、141.9、133.7、132.1、131.9、131.2、130.8、129.3、118.4、113.6、108.4、105.8、56.5、56.1、44.7。MS (ES) : m/z 464.1 (M⁺)。C₂₂H₁₈ClN₇O₃ · 0.1C₂H₆O · 0.05KClの分析計算値 : C、56.47、H、3.97、Cl、7.88、N、20.76。実測値 : C、56.54、H、4.05、Cl、7.77、N、20.55。

【0286】

化合物D-002

2-(6-アミノプリン-o-イルメチル)-6-プロモ-3-(2-クロロフェニル)-3H-キナゾリン-4-オン

中間体2b(100mg、0.260mmol)、アデニン(39mg、0.286mmol)、K₂CO₃(40mg、0.286mmol)、およびDMF(2ml)を用いて、手順Cにしたがって調製した。粗生成物をEtOHから再

10

20

30

40

50

結晶させることによって、52mgの灰白色固体が得られた(41%)。融点284.2~284.7 (分解)。¹H NMR (DMSO - d₆) : 8.24 (d, J = 2.0Hz, 1H)、8.05 (s, 1H)、8.03 (s, 1H)、7.98 (dd, J = 1.9, 8.6Hz, 1H)、7.74 - 7.83 (m, 2H)、7.59 - 7.68 (m, 2H)、7.46 (d, J = 8.7Hz, 1H)、7.22 (s, 2H)、5.12 (d, J = 17Hz, 1H)、4.94 (d, J = 17Hz, 1H)。¹³C NMR (DMSO - d₆) ppm: 159.5、156.2、152.9、152.0、150.1、145.8、141.8、138.4、133.1、132.2、131.9、131.1、130.9、130.1、129.4、128.9、122.4、120.4、118.4、45.0。MS (ES) : m/z 482.0 (M+)。C₂₀H₁₃ClBrN₇O・0.1KClの分析計算値: C、49.01、H、2.67、Cl、7.96、N、20.00。実測値: C、48.82、H、2.82、Cl、8.00、N、19.79。

【0287】

化合物D - 003

2 - (6 - アミノプリン - o - イルメチル) - 3 - (2 - クロロフェニル) - 7 - フルオロ - 3H - キナゾリン - 4 - オン

中間体2c (100mg、0.310mmol)、アデニン (46mg、0.340mmol)、K₂CO₃ (47mg、0.340mmol)、およびDMF (1mL)を用いて、手順Cにしたがって調製した。粗生成物をEtOHから再結晶させることによって、57mgのベージュ色固体が得られた(44%)。融点216.8~217.2

。¹H NMR (DMSO - d₆) : 8.22 (dd, J = 6.3, 8.7Hz, 1H)、8.05 (s, 1H)、8.03 (s, 1H)、7.78 - 7.80 (m, 2H)、7.61 - 7.64 (m, 2H)、7.46 (dt, J = 2.1, 8.6Hz, 1H)、7.32 (d, J = 9.8Hz, 1H)、7.22 (s, 2H)、5.13 (d, J = 17Hz, 1H)、4.95 (d, J = 17Hz, 1H)。¹³C NMR (DMSO - d₆) ppm: 166.1 (d, J = 253Hz)、159.6、155.8、152.5、149.7、148.6 (d, J = 14Hz)、141.4、132.8、131.8、131.6、130.8、130.5、129.8 (d, J = 11Hz)、129.0、118.1、117.4、116.2 (d, J = 24Hz)、112.7 (d, J = 22Hz)、44.6。MS (ES) : m/z 422.0 (M+)。C₂₀H₁₃ClFN₇O・0.1H₂O (0.15KCl)の分析計算値: C、55.25、H、3.06、Cl、9.38、N、22.55。実測値: C、55.13、H、2.92、Cl、9.12、N、22.30。

【0288】

化合物D - 004

2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 6 - クロロ - 3 - (2 - クロロフェニル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン

中間体2d (100mg、0.294mmol)、アデニン (44mg、0.323mmol)、K₂CO₃ (45mg、0.323mmol)、およびDMF (1mL)を用いて、手順Cにしたがって調製した。粗生成物をEtOHから再結晶させることによって、50mgの黄色固体が得られた(39%)。融点294.5~294.8 (分解)

。¹H NMR (DMSO - d₆) : 8.10 (d, J = 2.2Hz, 1H)、8.05 (s, 1H)、8.03 (s, 1H)、7.86 (dd, J = 2.4, 8.8Hz, 1H)、7.75 - 7.82 (m, 2H)、7.59 - 7.67 (m, 2H)、7.53 (d, J = 8.7Hz, 1H)、7.22 (br s, 2H)、5.13 (d, J = 17Hz, 1H)、4.95 (d, J = 17Hz, 1H)。¹³C NMR (DMSO - d₆) ppm: 159.7、156.2、152.9、151.9、150.1、145.5、141.8、135.7、133.1、132.3、132.2、131.9、131.1、130.9、130.0、129.4、125.9、122.0、118.4、44.9。MS (ES) : m/z 438.0 (M+)。C₂₀H₁₃Cl₂N₇Oの分析計算値: C、54.81、H、2.99、N、22.37。実測値: C、54.72、H、2.87、N、22.18。

【0289】

化合物D - 005

2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 3 - (2 - クロロフェニル) - 5 - フルオロ - 3H - キナゾリン - 4 - オン

中間体2e (200mg、0.619mmol)、アデニン (92mg、0.681mmol)、K₂CO₃ (94mg、0.680mmol)、およびDMF (4mL)を用いて、手順Cにしたがって調製した。粗生成物をMeOH/CH₂Cl₂でのクロマトグラフィーにかけると、168mgの灰白色固体が得られた(64%)。融点159~172 (徐々に分解)。

¹H NMR (DMSO - d₆) : 8.10 (s, 1H)、8.08 (s, 1H)、7.73 - 7.89 (m, 3H)、7.57 - 7.71 (m, 2H)、7.37 - 7.48 (m, 2H)、7.34 (d, J = 11Hz, 1H)、7.30 (d, J = 8.3Hz, 1H)、5.14 (d, J = 17Hz, 1H)、4.94 (d, J = 17Hz, 1H)。¹³C NMR (DMSO - d₆) ppm: 160.8 (d, J = 264Hz)、157.5 (d, J = 4.2Hz)、155.8、152.4、152.4、150.0、148.7、142.1、136.4 (d, J = 11Hz)、133.0、132.2、132.1、131.2、130.9、129.4、123.8 (d, J = 3.6Hz)、118.4、114.5 (d, J = 20Hz)、110.2 (d, J = 6.0Hz)、44.9。MS (ES) : m/

10

20

30

40

50

z 422.0 (M⁺)。C₂₀H₁₃ClFN₇Oの分析計算値：C、56.95、H、3.11、Cl、8.40、N、23.24。実測値：C、54.62、H、3.32、Cl、9.40、N、21.29。

【0290】

化合物D-006

2-(6-アミノプリン-6-イルメチル)-5-クロロ-3-(2-クロロフェニル)-3H-キナゾリン-4-オン

中間体2f (300mg、0.883mmol)、アデニン (131mg、0.972mmol)、K₂CO₃ (134mg、0.972mmol)、およびDMF (4mL)を用いて、手順Cにしたがって調製した。粗生成物をMeOH/CH₂Cl₂でのクロマトグラフィーにかけ、EtOHから再結晶させると、188mgの淡橙色結晶性固体が得られた (49%)。融点245.7~246.0 (220より結露開始)。¹H NMR (DMSO-d₆)

: 8.06 (s, 1H)、8.04 (s, 1H)、7.76-7.81 (m, 2H)、7.72 (d, J=8.0Hz, 1H)、7.59-7.66 (m, 3H)、7.41 (d, J=8.1Hz, 1H)、7.26 (br s, 2H)、5.11 (d, J=17Hz, 1H)、4.93 (d, J=17Hz, 1H)。¹³C NMR (DMSO-d₆) ppm: 158.5、156.2、152.9、152.2、150.1、149.2、141.8、135.4、133.3、133.2、132.1、132.0、131.2、130.9、130.4、129.4、127.3、118.4、117.7、44.9。MS (ES): m/z 438.0 (M⁺)。C₂₀H₁₃Cl₂N₇O・0.1C₂H₆O・0.05H₂Oの分析計算値：C、54.67、H、3.11、Cl、15.98、N、22.09。実測値：C、54.35、H、3.00、Cl、15.82、N、22.31。

10

【0291】

化合物D-007

2-(6-アミノプリン-9-イルメチル)-3-(2-クロロフェニル)-5-メチル-3H-キナゾリン-4-オン

中間体2g (250mg、0.783mmol)、アデニン (116mg、0.862mmol)、K₂CO₃ (119mg、0.862mmol)、およびDMF (4mL)を用いて、手順Cにしたがって調製した。粗生成物をEtOHから再結晶させると、93mgの淡黄色固体が得られた (28%)。融点190.7~190.9。¹H NMR (DMSO-d₆) : 8.05 (s, 1H)、8.03 (s, 1H)、7.76-7.79 (m, 1H)、7.71-7.74 (m, 1H)、7.59-7.67 (m, 1H)、7.34 (d, J=7.4Hz, 1H)、7.28 (d, J=8.2Hz, 1H)、7.24 (br s, 2H)、5.07 (d, J=17Hz, 1H)、4.92 (d, J=17Hz, 1H)、2.73 (s, 3H)。¹³C NMR (DMSO-d₆) ppm: 161.1、156.2、152.8、150.9、150.1、148.3、141.9、141.0、134.6、133.6、132.2、131.9、131.3、130.8、130.3、129.3、125.9、119.1、118.4、44.8、22.8。MS (ES): m/z 418.1 (M⁺)。C₂₁H₁₆ClN₇O・H₂Oの分析計算値：C、57.87、H、4.16、Cl、8.13、N、22.49。実測値：C、57.78、H、3.99、Cl、8.38、N、22.32。

20

30

【0292】

化合物D-008

2-(6-アミノプリン-9-イルメチル)-8-クロロ-3-(2-クロロフェニル)-3H-キナゾリン-4-オン

中間体2h (100mg、0.294mmol)、アデニン (44mg、0.324mmol)、K₂CO₃ (45mg、0.324mmol)、およびDMF (1mL)を用いて、手順Cにしたがって調製した。粗生成物をMeOH/CH₂Cl₂でのクロマトグラフィーにかけると、50mgの淡黄色固体が得られた (39%)。融点273.3~273.5 (変色)。¹H NMR (DMSO-d₆) : 8.11 (dd, J=1.3、8.0Hz, 1H)、8.08 (s, 1H)、8.05 (s, 1H)、8.00 (dd, J=1.3、7.8Hz, 1H)、7.79-7.83 (m, 2H)、7.63-7.66 (m, 2H)、7.56 (t, J=7.9Hz, 1H)、7.21 (br s, 2H)、5.17 (d, J=17Hz, 1H)、4.97 (d, J=17Hz, 1H)。¹³C NMR (DMSO-d₆) ppm: 160.2、156.1、152.8、152.2、150.2、143.3、142.0、135.6、133.1、132.3、131.9、131.1、131.0、130.9、129.4、128.4、126.0、122.5、118.4、45.0。MS (ES): m/z 438.0 (M⁺)。C₂₀H₁₃Cl₂N₇O・0.1CH₄O・0.6H₂O (0.15KCl)の分析計算値：C、52.09、H、3.18、N、21.15。実測値：C、51.85、H、2.93、N、21.01。

40

【0293】

化合物D-009

2-(6-アミノプリン-9-イルメチル)-3-ピフェニル-2-イル-5-クロロ-3H-キナゾリン-4-オン

中間体2i (400mg、1.05mmol)、アデニン (155mg、1.15mmol)、K₂CO₃ (159mg、1.15mmol)

50

ol)、およびDMF(5mL)を用いて、手順Cにしたがって調製した。粗生成物をEtOHから再結晶させると、344mgの白色固体が得られた(68%)。融点299.9~300.1(変色)。¹H NMR(DMSO-d₆): 8.08(s,1H)、7.89(s,1H)、7.58-7.73(m,5H)、7.51(d,J=7.9Hz,1H)、7.46(d,J=7.5Hz,2H)、7.27-7.41(m,3H)、7.14-7.27(m,3H)、5.14(d,J=17Hz,1H)、4.82(d,J=17Hz,1H)。¹³C NMR(DMSO-d₆) ppm: 159.6、156.2、152.8、152.5、150.0、149.0、141.7、140.2、137.7、135.0、133.3、133.2、131.8、130.7、130.1、129.8、129.5、128.8、128.6、128.4、127.1、118.4、117.6、45.3。MS(ES): m/z 480.1(M+)。C₂₆H₁₈ClN₇Oの分析計算値: C、65.07、H、3.78、Cl、7.39、N、20.43。実測値: C、64.77、H、3.75、Cl、7.43、N、20.35。

【0294】

化合物D-010

5-クロロ-2-(9H-プリン-6-イルスルファニルメチル)-3-o-トリル-3H-キナゾリン-4-オン

中間体2j(200mg、0.626mmol)、6-メルカプトプリン-水和物(93mg、0.546mmol)、K₂CO₃(95mg、0.689mmol)、およびDMF(4mL)を用いて、手順Cにしたがって調製した。粗生成物をEtOHから再結晶させると、125mgの灰白色固体が得られた(46%)。融点213.9。¹H NMR(DMSO-d₆): 13.53(br s,1H)、8.49(s,1H)、8.44(s,1H)、7.78(t,J=7.9Hz,1H)、7.63(d,J=8.2Hz,1H)、7.59(d,J=7.7Hz,1H)、7.49(d,J=6.9Hz,1H)、7.24-7.41(m,3H)、4.32-4.45(m,2H)、2.14(s,3H)。¹³C NMR(DMSO-d₆) ppm: 158.9、157.2、154.2、151.5、149.7、149.6、143.5、136.1、135.9、135.1、133.2、131.3、130.3、130.0、129.9、129.1、127.6、127.1、117.8、32.4、17.5。MS(ES): m/z 438.0(M+)。C₂₁H₁₅ClN₆O₅の分析計算値: C、58.00、H、3.48、Cl、8.15、N、19.32、S、7.37。実測値: C、58.05、H、3.38、Cl、8.89、N、18.38、S、7.00。

【0295】

化合物D-011

5-クロロ-3-(2-フルオロフェニル)-2-(9H-プリン-6-イル-スルファニルメチル)-3H-キナゾリン-4-オン

中間体2k(210mg、0.650mmol)、6-メルカプトプリン-水和物(122mg、0.715mmol)、K₂CO₃(99mg、0.715mmol)、およびDMF(4mL)を用いて、手順Cにしたがって調製した。粗生成物をEtOHから再結晶させると、240mgの灰白色固体が得られた(84%)。融点244.0。¹H NMR(DMSO-d₆): 13.56(br s,1H)、8.50(s,1H)、8.45(s,1H)、7.81(t,J=8.0Hz,1H)、7.74(t,J=7.7Hz,1H)、7.67(d,J=8.1Hz,1H)、7.62(d,J=7.7Hz,1H)、7.46-7.55(m,1H)、7.29-7.42(m,2H)、4.47-4.59(m,2H)。¹³C NMR(DMSO-d₆) ppm: 158.4、157.3(d,J=249Hz)、156.4、153.8、151.0、149.1、143.2、135.0、132.9、131.8(d,J=8.0Hz)、130.8、129.9、126.7、125.3(d,J=3.5Hz)、123.6(d,J=13Hz)、117.0、116.2(d,J=19Hz)、31.7。MS(ES): m/z 439.0(M+)。C₂₀H₁₂ClFN₆O₅の分析計算値: C、54.74、H、2.76、Cl、8.08、N、19.15、S、7.31。実測値: C、54.42、H、2.88、Cl、8.08、N、18.87、S、7.08。

【0296】

化合物D-012

2-(6-アミノプリン-9-イルメチル)-5-クロロ-3-(2-フルオロフェニル)-3H-キナゾリン-4-オン

中間体2k(210mg、0.650mmol)、アデニン(97mg、0.715mmol)、K₂CO₃(99mg、0.715mmol)、およびDMF(4mL)を用いて、手順Cにしたがって調製した。粗生成物をEtOHから再結晶させると、137mgの黄褐色固体が得られた(50%)。融点295.6~295.8(分解)。¹H NMR(DMSO-d₆): 8.05(s,1H)、8.04(s,1H)、7.75(t,J=7.6Hz,1H)、7.74(t,J=7.9Hz,1H)、7.62-7.69(m,1H)、7.61(d,J=7.6Hz,1H)、7.47-7.55(m,1H)、7.48(d,J=7.8Hz,1H)、7.41(d,J=8.0Hz,1H)、7.24(br s,2H)、5.19(d,J=17Hz,1H)、5.03(d,J=17Hz,1H)。¹³C NMR(DMSO-d₆) ppm: 158.7、157.6(d,J=250Hz)、156.2、152.8、152.4、150.0、149.2、141.8、135.4、133.3、132.5(d,J=8.0Hz)、131.0

10

20

30

40

50

、130.4、127.3、126.2 (d, J = 3.5Hz)、123.1 (d, J = 14Hz)、118.4、117.6、117.2 (d, J = 19Hz)、45.1。MS (ES) : m/z 422.0 (M⁺)。C₂₀H₁₃ClFN₇O · 0.05C₂H₆Oの分析計算値 : C、56.92、H、3.16、Cl、8.36、N、23.12。実測値 : C、56.79、H、3.20、Cl、8.46、N、22.79。

【0297】

化合物D - 013

3 - ビフェニル - 2 - イル - 5 - クロロ - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン

中間体2i (400mg、1.05mmol)、6 - メルカプトプリン-水和物 (196mg、1.15mmol)、K₂CO₃ (159mg、1.15mmol)、およびDMF (5mL) を用いて、手順Cにしたがって調製した。粗生成物をMeOH/CH₂Cl₂でのクロマトグラフィーにかけ、次いでEtOHから再結晶させると、439mgの淡黄色結晶性固体が得られた (84%)。融点222.0 ~ 222.5 (分解)。¹H NMR (DMSO - d₆) : 13.56 (br s, 1H)、8.55 (s, 1H)、8.45 (s, 1H)、7.73 (t, J = 8.0Hz, 1H)、7.64 (d, J = 7.7Hz, 1H)、7.50 - 7.59 (m, 4H)、7.41 - 7.48 (m, 1H)、7.25 - 7.38 (m, 5H)、4.41 (d, J = 16Hz, 1H)、4.16 (d, J = 16Hz, 1H)。¹³C NMR (DMSO - d₆) ppm : 160.2、157.0、153.7、151.5、149.7、149.3、143.5、139.9、137.8、135.1、134.1、133.3、131.5、130.5、130.3、130.1、129.1、128.9、128.4、128.4、126.9、117.5、32.3。MS (ES) : m/z 497.0 (M⁺)。C₂₆H₁₇ClN₆OSの分析計算値 : C、62.84、H、3.45、Cl、7.13、N、16.91、S、6.45。実測値 : C、62.60、H、3.47、Cl、7.15、N、16.65、S、6.41。

10

【0298】

化合物D - 014

5 - クロロ - 3 - (2 - メトキシフェニル) - 2 - (9H - プリン - 6 - イル - スルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン

中間体21 (250mg、0.746mmol)、6 - メルカプトプリン-水和物 (140mg、0.821mmol)、K₂CO₃ (113mg、0.821mmol)、およびDMF (4mL) を用いて、手順Cにしたがって調製した。粗生成物をEtOHから再結晶させると、254mgの灰白色固体が得られた (76%)。融点237.0 (分解、154.6 で変色)。¹H NMR (DMSO - d₆) : 13.53 (br s, 1H)、8.52 (s, 1H)、8.45 (s, 1H)、7.78 (t, J = 7.9Hz, 1H)、7.64 (d, J = 8.0Hz, 1H)、7.59 (d, J = 7.7Hz, 1H)、7.48 (d, J = 7.3Hz, 1H)、7.42 (t, J = 7.7Hz, 1H)、7.15 (d, J = 8.2Hz, 1H)、7.03 (t, J = 7.5Hz, 1H)、4.45 (s, 2H)、3.76 (s, 3H)。¹³C NMR (DMSO - d₆) ppm : 158.9、157.1、154.8、154.7、151.5、149.6、143.6、135.1、133.2、131.3、130.4、130.0、127.0、124.8、121.2、117.8、112.7、56.1、32.0。MS (ES) : m/z 451.0 (M⁺)。C₂₁H₁₅ClN₆O₂S · 0.15C₂H₆O · 0.05KClの分析計算値 : C、55.43、H、3.47、Cl、8.07、N、18.21、S、6.95。実測値 : C、55.49、H、3.68、Cl、7.95、N、17.82、S、6.82。

20

30

【0299】

化合物D - 015

3 - (2 - クロロフェニル) - 5 - フルオロ - 2 - (9H - プリン - 6 - イル - スルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン

中間体2e (200mg、0.619mmol)、6 - メルカプトプリン-水和物 (116mg、0.681mmol)、K₂CO₃ (94mg、0.681mmol)、およびDMF (5mL) を用いて、手順Cにしたがって調製した。粗生成物をEtOHから再結晶させると、152mgの白色固体が得られた (56%)。融点222.7 ~ 223.8 (変色)。¹H NMR (DMSO - d₆) : 13.56 (br s, 1H)、8.48 (s, 1H)、8.44 (s, 1H)、7.89 (dt, J = 5.6, 8.1Hz, 1H)、7.76 (dd, J = 1.6, 7.3Hz, 1H)、7.67 (d, J = 7.4Hz, 1H)、7.56 (d, J = 8.1Hz, 1H)、7.47 (t, J = 7.1Hz, 1H)、7.41 - 7.53 (m, 2H)、7.37 (dd, J = 8.7, 11Hz, 1H)、4.38 - 4.52 (m, 2H)。¹³C NMR (DMSO - d₆) ppm : 160.9 (d, J = 264 Hz)、157.6、156.8、154.1、151.5、149.6、149.0、143.6、136.4 (d, J = 11Hz)、133.9、132.2、131.7、131.6、130.5、130.2、128.8、123.6、114.4 (d, J = 20Hz)、110.2、32.0。MS (ES) : m/z 439.0 (M⁺)。C₂₀H₁₂ClFN₆OS · 0.5C₂H₆Oの分析計算値 : C、54.61、H、3.27、Cl、7.68、N、18.19、S、6.94。実測値 : C、54.37、H、3.26、Cl、7.89、N、18.26、S、6.55。

40

50

【0300】

化合物D-016

3-(2-クロロフェニル)-6,7-ジメトキシ-2-(9H-プリン-6-イルスルファニルメチル)-3H-キナゾリン-4-オン

中間体2a(200mg、0.546mmol)、6-メルカプトプリン-水和物(102mg、0.601mmol)、 K_2CO_3 (83mg、0.601mmol)、およびDMF(5mL)を用いて、手順Cにしたがって調製した。粗生成物をEtOHから再結晶させると、172mgの灰白色固体が得られた(65%)。融点160~180(徐々に分解)。 1H NMR(DMSO- d_6): 13.55(br s, 1H)、8.49(s, 1H)、8.44(s, 1H)、7.72(d, J=6.9Hz, 1H)、7.66(d, J=6.9Hz, 1H)、7.38-7.54(m, 3H)、7.22(s, 1H)、4.36-4.52(m, 2H)、3.94(s, 3H)、3.89(s, 3H)。 ^{13}C NMR(DMSO- d_6) ppm: 160.1、155.4、151.5、151.1、149.4、143.2、134.6、132.3、131.6、131.5、130.4、128.7、113.6、108.4、105.8、56.5、56.1、32.0。MS(ES): m/z 481.1(M+)。 $C_{22}H_{17}ClN_6O_3S \cdot 0.5C_2H_6O \cdot 0.05KCl$ の分析計算値: C、54.41、H、3.97、Cl、7.33、N、16.55、S、6.32。実測値: C、54.43、H、3.94、Cl、7.69、N、16.69、S、6.52。

10

【0301】

化合物D-017

6-プロモ-3-(2-クロロフェニル)-2-(9H-プリン-6-イル-スルファニルメチル)-3H-キナゾリン-4-オン

中間体2b(200mg、0.519mmol)、6-メルカプトプリン-水和物(97mg、0.570mmol)、 K_2CO_3 (79mg、0.572mmol)、およびDMF(5mL)を用いて、手順Cにしたがって調製した。粗生成物をEtOHから再結晶させると、123mgの灰白色固体が得られた(47%)。融点212~242(徐々に分解)。 1H NMR(DMSO- d_6): 13.07(br s, 1H)、8.48(s, 1H)、8.44(s, 1H)、8.24(d, J=2.3Hz, 1H)、8.06(dd, J=2.3, 8.7Hz, 1H)、7.76(dd, J=1.9, 7.4Hz, 1H)、7.70(d, J=8.7Hz, 1H)、7.66(d, J=8.1Hz, 1H)、7.51(dd, J=2.1, 7.9Hz, 1H)、7.46(dd, J=1.9, 7.9Hz, 1H)、4.47(s, 2H)。 ^{13}C NMR(DMSO- d_6) ppm: 159.7、156.8、153.6、151.5、146.1、143.6、138.5、134.0、132.1、131.8、131.5、130.5、130.2、129.9、128.9、128.8、122.2、120.3、32.0。MS(ES): m/z 499.0(M+)。 $C_{20}H_{12}ClBrN_6OS \cdot 0.2C_2H_6O \cdot 0.05KCl$ の分析計算値: C、47.79、H、2.59、N、16.39、S、6.25。実測値: C、47.56、H、2.54、N、16.25、S、6.58。

20

【0302】

化合物D-018

3-(2-クロロフェニル)-(9H-プリン-6-イルスルファニルメチル)-トリフルオロメチル-3H-キナゾリン-4-オン

中間体2m(200mg、0.536mmol)、6-メルカプトプリン-水和物(100mg、0.588mmol)、 K_2CO_3 (82mg、0.593mmol)、およびDMF(4mL)を用いて、手順Cにしたがって調製した。粗生成物をEtOHから再結晶させると、148mgの白色固体が得られた(56%)。融点218.5~219.4。 1H NMR(DMSO- d_6): 13.52(br s, 1H)、8.48(s, 1H)、8.44(s, 1H)、8.43(d, J=6.0Hz, 1H)、8.26(d, J=7.5Hz, 1H)、7.84(dd, J=2.5, 6.7Hz, 1H)、7.70-7.75(m, 2H)、7.51-7.59(m, 2H)、4.40-4.55(m, 2H)。 ^{13}C NMR(DMSO- d_6) ppm: 160.0、157.2、154.2、151.4、149.6、144.4、143.4、133.8、133.0(q, J=5.1Hz)、132.0、131.9、131.6、131.4、130.6、129.0、127.3、125.2(q, J=30Hz)、123.6(q, J=273Hz)、121.8、32.6。MS(ES): m/z 489.0(M+)。 $C_{21}H_{12}ClF_3N_6OS$ の分析計算値: C、51.59、H、2.47、Cl、7.25、N、17.19、S、6.56。実測値: C、51.51、H、2.55、Cl、7.37、N、17.05、S、6.38。

30

40

【0303】

化合物D-019

3-(2-クロロフェニル)-2-(9H-プリン-6-イルスルファニルメチル)-3H-ベンゾ[g]キナゾリン-4-オン

中間体2n(200mg、0.563mmol)、6-メルカプトプリン-水和物(105mg、0.619mmol)、 K_2CO_3 (86mg、0.619mmol)、およびDMF(4mL)を用いて、手順Cにしたがって調製した

50

。粗生成物をEtOHから再結晶させると、128mgの暗黄色固体が得られた(48%)。融点247.8~254.4 (分解)。¹H NMR (DMSO - d₆) : 13.56 (br s, 1H)、8.90 (s, 1H)、8.50 (s, 1H)、8.46 (s, 1H)、8.34 (s, 1H)、8.27 (d, J = 8.2Hz, 1H)、8.16 (d, J = 8.2Hz, 1H)、7.81 (dd, J = 1.6, 7.3Hz, 1H)、7.70 (t, J = 7.5Hz, 1H)、7.61 - 7.74 (m, 2H)、7.49 (t, J = 7.5Hz, 1H)、7.44 - 7.53 (m, 1H)、4.44 - 4.56 (m, 2H)。¹³C NMR (DMSO - d₆) ppm: 161.3、151.6、151.5、143.9、142.2、136.7、134.4、132.5、131.8、131.6、130.5、129.7、129.3、128.8、128.6、128.3、128.3、127.1、125.2、119.5、32.4。MS (ES) : m/z 471.0 (M+)。C₂₄H₁₅ClN₆OS · 0.2C₂H₆O · 0.05KClの分析計算値: C、60.57、H、3.37、Cl、7.69、N、17.37、S、6.63。実測値: C、60.24、H、3.46、Cl、7.50、N、17.34、S、6.69。

10

【0304】

化合物D - 020

6 - クロロ - 3 - (2 - クロロフェニル) - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン

中間体2d (200mg、0.587mmol)、6 - メルカプトプリン-水和物 (110mg、0.646mmol)、K₂CO₃ (90mg、0.651mmol)、およびDMF (5mL)を用いて、手順Cにしたがって調製した。粗生成物をEtOHから再結晶させると、113mgの黄色結晶性固体が得られた(42%)。融点237.1~238.2 (分解)。¹H NMR (DMSO - d₆) : 13.55 (br s, 1H)、8.48 (s, 1H)、8.44 (s, 1H)、8.11 (s, 1H)、7.94 (d, J = 8.3Hz, 1H)、7.78 (d, J = 8.1Hz, 2H)、7.66 (d, J = 6.7Hz, 1H)、7.48 - 7.56 (m, 2H)、4.48 (s, 2H)。¹³C NMR (DMSO - d₆) ppm: 159.8、156.8、153.5、151.5、149.6、145.8、143.6、135.7、134.0、132.2、132.1、131.7、131.5、130.5、130.2、129.8、128.8、125.8、121.9、32.0。MS (ES) : m/z 455.0 (M+)。C₂₀H₁₂Cl₂N₆OS · 0.1C₂H₆O · 0.6H₂O · 0.15KClの分析計算値: C、50.34、H、2.89、Cl、15.82、N、17.44、S、6.65。実測値: C、50.02、H、2.63、Cl、15.51、N、17.39、S、6.81。

20

【0305】

化合物D - 021

8 - クロロ - 3 - (2 - クロロフェニル) - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン

中間体2h (200mg、0.589mmol)、6 - メルカプトプリン-水和物 (124mg、0.726mmol)、K₂CO₃ (100mg、0.726mmol)、およびDMF (4mL)を用いて、手順Cにしたがって調製した。粗生成物をEtOHから再結晶させると、202mgの白色固体が得られた(75%)。融点211.9~212.7 (分解)。¹H NMR (DMSO - d₆) : 13.54 (br s, 1H)、8.47 (s, 1H)、8.44 (s, 1H)、8.12 (d, J = 7.9Hz, 1H)、8.07 (d, J = 7.6Hz, 1H)、7.78 (d, J = 7.5Hz, 1H)、7.67 (d, J = 7.1Hz, 1H)、7.58 (t, J = 7.9Hz, 1H)、7.42 - 7.54 (m, 2H)、4.52 (s, 2H)。¹³C NMR (DMSO - d₆) ppm: 160.3、156.9、153.9、151.5、149.7、143.5、135.7、134.0、132.1、131.8、131.4、131.1、130.5、130.3、128.9、128.3、126.1、122.4、32.5。MS (ES) : m/z 455.0 (M+)。C₂₀H₁₂Cl₂N₆OSの分析計算値: C、52.76、H、2.66、Cl、15.57、N、18.46、S、7.04。実測値: C、52.65、H、2.79、Cl、15.32、N、18.47、S、7.18。

30

【0306】

化合物D - 022

3 - (2 - クロロフェニル) - 7 - フルオロ - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン

中間体2c (200mg、0.619mmol)、6 - メルカプトプリン-水和物 (116mg、0.681mmol)、K₂CO₃ (95mg、0.687mmol)、およびDMF (4mL)を用いて、手順Cにしたがって調製した。粗生成物をEtOHから再結晶させると、143mgの白色結晶性固体が得られた(53%)。融点151.4~154.2 (変色)。¹H NMR (DMSO - d₆) : 13.55 (br s, 1H)、8.48 (s, 1H)、8.44 (s, 1H)、8.23 (dd, J = 6.3, 8.7Hz, 1H)、7.77 (dd, J = 1.7, 7.4Hz, 1H)、7.64 (d, J = 7.4Hz, 1H)、7.57 (d, J = 9.8Hz, 1H)、7.45 - 7.52 (m, 3H)、4.48 (s, 2H)。¹³C NMR (DMSO - d₆) ppm: 169.0 (d, J = 253Hz)、162.6、159.3、157.0、154.0、152.2、151.7 (d, J = 13Hz)、146.1、136.5、134.7、134.2、134.0、133.0、132.6 (d, J = 11Hz)、131.3、1

40

50

20.2、118.9 (d, J = 24Hz)、115.3 (d, J = 22Hz)、34.6。MS (ES) : m/z 439.0 (M+)。
 $C_{20}H_{12}ClFN_6OS \cdot 0.4C_2H_6O \cdot 0.4H_2O \cdot 0.15KCl$ の分析計算値 : C、52.52、H、3.22、Cl、8.57、N、17.67。実測値 : C、52.25、H、3.11、Cl、8.20、N、17.69。

【0307】

化合物D - 023

3 - (2 - クロロフェニル) - 7 - ニトロ - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン

中間体2o (216mg、0.617mmol)、6 - メルカプトプリン-水和物 (116mg、0.681mmol)、 K_2CO_3 (94mg、0.680mmol)、およびDMF (4mL)を用いて、手順Cにしたがって調製した。粗生成物をEtOHから再結晶させると、212mgの黄色結晶性固体が得られた (74%)。融点218.0~218.3 (分解)。 1H NMR (DMSO - d_6) : 13.56 (br s, 1H)、8.49 (s, 1H)、8.42 (s, 1H)、8.38 - 8.45 (m, 2H)、8.31 (d, J = 8.4Hz, 1H)、7.81 (d, J = 6.5Hz, 1H)、7.68 (d, J = 6.7Hz, 1H)、7.43 - 7.58 (m, 2H)、4.53 (s, 2H)。 ^{13}C NMR (DMSO - d_6) ppm : 157.7、154.4、153.3、149.8、149.3、147.6、145.2、141.4、131.5、129.8、129.7、129.2、128.4、127.1、126.7、122.7、120.3、119.4、29.9。MS (ES) : m/z 466.0 (M+)。
 $C_{20}H_{12}ClN_7O_3S \cdot 0.4C_2H_6O \cdot 0.05KCl$ の分析計算値 : C、51.19、H、2.97、Cl、7.63、N、20.09、S、6.57。実測値 : C、51.27、H、2.88、Cl、7.40、N、20.04、S、6.52。

【0308】

化合物D - 024

3 - (2 - クロロフェニル) - 6 - ヒドロキシ - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン

中間体2p (200mg、0.552mmol)、6 - メルカプトプリン-水和物 (117mg、0.685mmol)、 K_2CO_3 (95mg、0.687mmol)、およびDMF (4mL)を用いて、手順Cにしたがって調製した。粗生成物をEtOHから再結晶させると、182mgの白色固体の、所望の生成物とアセチル誘導体の混合物が得られた。この物質の一部 (120mg)を、MeOH (2ml)および $NaHCO_3$ 水溶液 (飽和、1mL)の混合液に懸濁し、4時間激しく攪拌した。この混合液を真空濃縮し、 H_2O (10ml)に懸濁し、4 で一晩保存した。白色固体を回収し、乾燥させると、103mgが得られた (66%)。融点186~214 (徐々に分解)。 1H NMR (DMSO - d_6) : 8.48 (s, 1H)、8.45 (s, 1H)、7.71 (d, J = 6.8Hz, 1H)、7.62 - 7.64 (m, 2H)、7.43 - 7.51 (m, 2H)、7.40 - 7.43 (m, 1H)、7.35 (d, J = 8.8Hz, 1H)、4.39 - 4.52 (m, 2H)。 ^{13}C NMR (DMSO - d_6) ppm : 160.6、157.1、156.2、151.4、150.8、149.3、144.1、140.2、134.5、132.2、131.6、131.4、130.4、129.3、128.7、124.8、121.7、109.8、32.0。MS (ES) : m/z 437.0 (M+)。
 $2C_{20}H_{13}ClN_6O_2S \cdot 0.1C_2H_6O \cdot 0.6H_2O$ の分析計算値 : C、49.68、H、3.88、Cl、7.26、N、17.21、S、6.57。実測値 : C、49.43、H、3.62、Cl、7.32、N、17.07、S、6.58。

【0309】

化合物D - 025

5 - クロロ - 3 - (2 - クロロフェニル) - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン

中間体2f (300mg、0.883mmol)、6 - メルカプトプリン-水和物 (165mg、0.972mmol)、 K_2CO_3 (134mg、0.972mmol)、およびDMF (4mL)を用いて、手順Cにしたがって調製した。粗生成物をEtOHから再結晶させると、341mgの淡橙色の結晶性固体が得られた (85%)。融点233.7~234.4 (分解)。 1H NMR (DMSO - d_6) : 13.58 (br s, 1H)、8.50 (s, 1H)、8.47 (s, 1H)、7.77 - 7.85 (m, 2H)、7.68 (d, J = 8.1Hz, 2H)、7.65 (d, J = 7.7Hz, 1H)、7.41 - 7.56 (m, 2H)、4.45 (d, J = 12Hz, 2H)。 ^{13}C NMR (DMSO - d_6) ppm : 158.7、156.8、153.8、151.5、149.6、149.5、143.5、135.4、134.1、133.3、132.2、131.6、131.6、130.5、130.2、128.8、127.1、117.6、32.0。MS (ES) : m/z 455.0 (M+)。
 $C_{20}H_{12}Cl_2N_6OS \cdot C_2H_6O \cdot 0.3H_2O$ の分析計算値 : C、52.14、H、3.70、Cl、13.99、N、16.58、S、6.33。実測値 : C、52.07、H、3.37、Cl、13.40、N、16.65、S、6.42。

【0310】

化合物D - 026

10

20

30

40

50

3 - (2 - クロロフェニル) - 5 - メチル - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン

中間体2g (300mg、0.940mmol)、6 - メルカプトプリン-水和物 (176mg、1.03mmol)、 K_2CO_3 (142mg、1.03mmol)、およびDMF (5mL)を用いて、手順Cにしたがって調製した。粗生成物をEtOHから再結晶させると、324mgの白色結晶性固体が得られた (79%)。融点27.8 ~ 230.1 (分解)。 1H NMR (DMSO - d_6) : 13.57 (br s, 1H)、8.49 (s, 1H)、8.47 (s, 1H)、7.69 - 7.78 (m, 2H)、7.66 (d, J = 7.3Hz, 1H)、7.55 (d, J = 7.9Hz, 1H)、7.39 - 7.52 (m, 2H)、7.36 (d, J = 6.9Hz, 1H)、4.38 - 4.50 (m, 2H)、2.74 (s, 3H)。 ^{13}C NMR (DMSO - d_6) ppm: 161.2、156.3、152.4、151.5、148.6、143.9、141.0、134.6、134.5、132.3、131.7、131.4、130.4、130.2、128.7、125.7、119.0、32.0、22.8。MS (ES) : m/z 435.0 (M+)。 $C_{21}H_{15}ClN_6OS \cdot 0.65C_2H_6O \cdot 0.1H_2O$ の分析計算値: C、57.40、H、4.13、Cl、7.60、N、18.01、S、6.87。実測値: C、57.11、H、3.96、Cl、7.45、N、17.79、S、6.90。

10

【0311】

化合物D - 027

3 - (2 - クロロフェニル) - 6,7 - ジフルオロ - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン

中間体2q (200mg、0.586mmol)、6 - メルカプトプリン-水和物 (110mg、0.645mmol)、 K_2CO_3 (89mg、0.645mmol)、およびDMF (4mL)を用いて、手順Cにしたがって調製した。粗生成物をEtOHから再結晶させると、143mgの淡黄色結晶性固体が得られた (53%)。融点207.8 (変色、136 で結露)。 1H NMR (DMSO - d_6) : 13.57 (br s, 1H)、8.49 (s, 1H)、8.46 (s, 1H)、8.11 (t, J = 9.4Hz, 1H)、7.88 (dd, J = 7.3, 11Hz, 1H)、7.77 (dd, J = 1.7, 7.3Hz, 1H)、7.67 (d, J = 7.4Hz, 1H)、7.42 - 7.55 (m, 2H)、4.48 (s, 2H)。 ^{13}C NMR (DMSO - d_6) ppm: 159.5 (d, J = 2.5Hz)、154.6 (dd, J = 14, 255Hz)、154.0 (d, J = 1.5Hz)、151.5、149.3 (dd, J = 14, 250Hz)、145.1 (d, J = 12Hz)、143.9、133.9、132.1、131.8、131.4、130.5、128.9、118.0 (d, J = 4.9Hz)、115.8 (d, J = 18Hz)、114.6 (d, J = 20Hz)、32.0。MS (ES) : m/z 457.0 (M+)。 $C_{20}H_{11}ClF_2N_6OS$ の分析計算値: C、52.58、H、2.43、Cl、7.76、N、18.40、S、7.02。実測値: C、51.81、H、2.37、Cl、7.49、N、18.04、S、7.55。

20

【0312】

化合物D - 028

3 - (2 - クロロフェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン

中間体2r (118mg、0.365mmol)、6 - メルカプトプリン-水和物 (68mg、0.402mmol)、 K_2CO_3 (56mg、0.402mmol)、およびDMF (2mL)を用いて、手順Cにしたがって調製した。粗生成物をEtOHから再結晶させると、103mgの灰白色結晶性固体が得られた (64%)。融点232.8 ~ 233.0 (変色)。 1H NMR (DMSO - d_6) : 13.56 (br s, 1H)、8.48 (s, 1H)、8.44 (s, 1H)、7.81 - 7.86 (m, 3H)、7.76 (d, J = 7.5Hz, 1H)、7.67 (d, J = 7.5Hz, 1H)、7.40 - 7.54 (m, 2H)、4.48 (br s, 2H)。 ^{13}C NMR (DMSO - d_6) ppm: 160.8 (d, J = 247Hz)、160.2 (d, J = 3.3Hz)、156.9、152.3 (d, J = 1.9Hz)、151.5、149.7、144.0、143.6、134.1、132.1、131.7、131.5、130.5、130.4、130.2、128.8、124.0 (d, J = 24Hz)、122.0 (d, J = 8.7Hz)、111.7 (d, J = 24Hz)、32.0。MS (ES) : m/z 439.0 (M+)。 $C_{20}H_{12}ClFN_6OS \cdot 0.2C_2H_6O \cdot 0.1H_2O$ の分析計算値: C、54.46、H、3.00、Cl、7.88、N、18.68。実測値: C、54.09、H、2.73、Cl、7.80、N、18.77。

30

40

【0313】

化合物D - 029

2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 3 - (2 - イソプロピルフェニル) - 5 - メチル - 3H - キナゾリン - 4 - オン

ベンゼン (50mL) 中、2 - アミノ - 6 - メチル安息香酸 (1.51g、10mmol) の攪拌溶液に、チオニルクロリド (2.2mL、30mmol) を加え、この混合液を還流で18時間加熱した。一

50

度冷却し、溶媒を真空除去し、ベンゼン (25mL) で2回洗浄した。残渣をCHCl₃ (50mL) に溶解し、2-イソプロピルアニリン (2.83mL、20mmol) で処理した。次いで、スラリーを3時間、還流で加熱した。その時点で、TLC (50% EtOAc/ヘキサン) により、反応が完了したことが示された。室温まで冷却した後、この反応混合液を、4cmのシリカゲルのプラグの頂部に注ぎ、20% EtOAc/ヘキサンでフラッシュした。生成物含有画分をあわせ、真空濃縮した。残渣をHOAc (50mL) に溶解し、クロロアセチルクロリド (1.6mL、20mmol) で処理し、混合物を18時間、還流で加熱した。反応液を冷却し、真空濃縮した。残存しているHOAcをトルエン (25mL) とともに3回共沸することで除去した。残渣をトルエン (10mL) に溶解し、4cmのシリカゲルプラグに注ぎ、20% EtOAc/ヘキサンでフラッシュした。生成物含有画分をLCMS (MS (ES) : m/z 327 (M⁺)) によって同定し、真空濃縮すると、97.5mg (30%) が白色泡沫として得られた。この白色泡沫クロリド (450mg、1.36mmol) をDMF (10mL) に溶解し、アデニン (275mg、2.04mmol) およびK₂CO₃ (281mg、2.04mmol) で処理し、この混合液を室温で一晩攪拌した。次いで、懸濁液を200mLの水に注ぎ入れ、室温で30分間攪拌し、次いで、冷蔵庫で30分間冷却した。得られた固体を、吸引濾過、およびEtOHからの再結晶によって回収すると、285mg (49%) の灰白色固体が得られた。融点258.0~258.2。¹H NMR (DMSO - d₆) : 8.19 (s, 1H)、8.09 (s, 1H)、7.60 (m, 3H)、7.45 (m, 2H)、7.23 (m, 3H)、5.11 (d, J = 17.5Hz, 1H)、4.71 (d, J = 17.5Hz, 1H)、2.68 (s, 3H)、2.73 (q, J = 6.9Hz, 1H)、1.34 (d, J = 6.8Hz, 3H)、1.13 (d, J = 6.8Hz, 3H)。¹³C NMR (DMSO - d₆) ppm: 161.9、156.2、152.8、151.6、150.1、148.4、146.1、142.2、140.8、134.3、133.7、130.6、130.0、129.0、127.7、127.6、125.8、119.2、118.4、44.8、28.3、24.4、23.3、22.9。MS (ES) : m/z 426.4 (M⁺)。C₂₄H₂₃N₇Oの分析計算値: C、67.75、H、5.45、N、23.04。実測値: C、67.60、H、5.45、N、22.82。

【0314】

化合物D-030

2-(6-アミノプリン-9-イルメチル)-5-メチル-3-o-トリル-3H-キナゾリン-4-オン

ベンゼン (50mL) 中、2-アミノ-6-メチル安息香酸 (1.51g、10mmol) の攪拌溶液に、チオニルクロリド (2.2ml、30mmol) を加え、この混合液を18時間、還流で加熱した。一度冷却し、溶媒を真空除去し、ベンゼン (25mL) で2回洗浄した。残渣をCHCl₃ (50mL) に溶解し、o-トルイジン (2.13mL、20mmol) で処理した。次いで、スラリーを3時間、還流で加熱した。その時点で、TLC (50% EtOAc/ヘキサン) により、反応が完了したことが示された。室温まで冷却した後、反応混合液を、4cmのシリカゲルのプラグの頂部に注ぎ、20% EtOAc/ヘキサンでフラッシュした。生成物含有画分をあわせ、真空濃縮した。残渣をHOAc (50mL) に溶解し、クロロアセチルクロリド (1.6mL、20mmol) で処理し、混合物を18時間、還流で加熱した。反応液を冷却し、真空濃縮した。残存しているHOAcをトルエン (25mL) とともに3回共沸することで除去した。残渣をトルエン (10mL) に溶解し、4cmのシリカゲルプラグに注ぎ、20% EtOAc/ヘキサンでフラッシュした。生成物含有画分をLCMSにて同定し (MS (ES) : m/z 299 (M⁺))、真空濃縮すると、476mg (16%) が白色泡沫として得られた。この白色泡沫クロリド (470mg、1.57mmol) をDMF (10mL) に溶解し、アデニン (423mg、3.14mmol) およびK₂CO₃ (433mg、3.14mmol) で処理し、混合液を室温で一晩攪拌した。次いで、懸濁液を200mLのH₂Oに注ぎ入れ、室温で30分間攪拌し、次いで、冷蔵庫で30分間冷却した。得られた固体を、吸引濾過およびEtOHからの再結晶によって回収すると、123mg (20%) の灰白色固体が得られた。融点281.5~282.7 (分解)。¹H NMR (DMSO - d₆) : 8.07 (s, 1H)、8.05 (s, 1H)、7.61 (t, J = 7.8Hz, 1H)、7.48 (m, 4H)、7.25 (m, 3H)、5.09 (d, J = 17.4Hz, 1H)、4.76 (d, J = 17.4Hz, 1H)、2.73 (s, 3H)、2.18 (s, 3H)。¹³C NMR (DMSO - d₆) ppm: 161.3、156.2、152.8、151.4、150.0、148.5、142.2、140.9、136.1、135.4、134.3、131.7、130.1、130.0、129.0、128.0、125.8、119.2、118.5、44.8、22.9、17.4。MS (ES) : m/z 398.2 (M⁺)。C₂₂H₁₉N₇Oの分析計算値: C、66.49、H、4.82、N、24.67。実測値: C、66.29、H、4.78、N、24.72。

【0315】

化合物D - 031

3 - (2 - フルオロフェニル) - 5 - メチル - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン

ベンゼン (50mL) 中、2 - アミノ - 6 - メチル安息香酸 (1.51g、10mmol) の攪拌溶液に、チオニルクロリド (2.2ml、30mmol) を加え、この混合液を18時間、還流で加熱した。一度冷却し、溶媒を真空除去し、ベンゼン (25mL) で2回洗浄した。残渣をCHCl₃ (50mL) に溶解し、2 - フルオロアニリン (1.93ml、20mmol) で処理した。次いで、スラリーを3時間、還流で加熱した。その時点で、TLC (50% EtOAc/ヘキサン) により、反応が完了したことが示された。室温まで冷却した後、反応混合液を、4cmのシリカゲルのプラグの頂部に注ぎ、20% EtOAc/ヘキサンでフラッシュした。生成物含有画分をあわせ、真空濃縮した。残渣をHOAc (50mL) に溶解し、クロロアセチルクロリド (1.6mL、20mmol) で処理し、混合物を18時間、還流で加熱した。反応液を冷却し、真空濃縮した。残存しているHOAcをトルエン (25mL) とともに3回共沸することで除去した。残渣をトルエン (10mL) に溶解し、4cmのシリカゲルプラグに注ぎ、20% EtOAc/ヘキサンでフラッシュした。生成物含有画分をLCMSによって同定し (MS (ES) : m/z 303 (M+))、真空濃縮すると、1.12g (37%) が白色泡沫として得られた。この白色泡沫クロリド (455mg、1.50mmol) をDMF (10ml) に溶解し、6 - メルカプトプリン-水和物 (510mg、3.0mmol) およびK₂CO₃ (414mg、3.0mmol) で処理し、混合液を室温にて一晩攪拌した。次いで、懸濁液を200mlの水に注ぎ入れ、室温で30分間攪拌し、次いで、冷蔵庫で30分間冷却した。得られた固体を、吸引濾過およびEtOHからの再結晶によって回収すると、487mg (77%) の灰白色固体が得られた。融点151.9~152.2。¹H NMR (DMSO - d₆) : 8.48 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.48 (m, 2H), 7.33 (m, 3H), 4.55 (d, J = 15.1Hz, 1H), 4.48 (d, J = 15.1Hz, 1H), 2.73 (s, 3H)。¹³C NMR (DMSO - d₆) ppm: 161.3, 157.8 (d, J = 249.1Hz), 156.9, 152.8, 151.5, 149.6, 148.6, 143.6, 140.9, 134.7, 131.9 (d, J = 8.0Hz), 131.4, 130.2, 125.6 (d, J = 3.6Hz), 125.5, 124.4 (d, J = 13.5Hz), 118.8, 116.6 (d, J = 19.6Hz), 56.4, 22.9。MS (ES) : m/z 419.5 (M+)。C₂₁H₁₅FN₆O₅ · 0.15C₂H₆Oの分析計算値: C、60.14、H、3.77、F、4.47、N、19.76、S、7.54。実測値: C、59.89、H、3.88、F、4.42、N、19.42、S、7.23。

10

20

【 0 3 1 6 】

化合物D - 032

2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 5 - クロロ - 3 - o - トリル - 3H - キナゾリン - 4 - オン

2j (200mg、0.626mmol)、アデニン (93mg、0.689mmol)、K₂CO₃ (95mg、0.689mmol)、およびDMF (3mL) を用いて、手順Cにしたがって調製した。粗生成物をMeOH/CH₂Cl₂でのクロマトグラフィーにかけると、101mgの灰白色固体が得られた (39%)。融点262.0~266.5。¹H NMR (DMSO - d₆) : 8.08 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.70 (t, J = 8.0Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 0.6, 7.9Hz, 1H), 7.43 - 7.57 (m, 4H), 7.36 (dd, J = 0.7, 8.0Hz, 1H), 7.26 (br s, 2H), 5.12 (d, J = 18Hz, 1H), 4.78 (d, J = 18Hz, 1H), 2.20 (s, 3H)。¹³C NMR (DMSO - d₆) ppm: 158.7, 156.2, 152.9, 152.7, 150.0, 149.4, 142.1, 136.1, 135.1, 135.0, 133.2, 131.8, 130.3, 130.1, 128.9, 128.1, 127.2, 118.5, 117.9, 44.9, 17.4。MS (ES) : m/z 418.1 (M+)。C₂₁H₁₆ClN₇O · 0.1H₂O · 0.05KClの分析計算値: C、59.57、H、3.86、Cl、8.79、N、23.16。実測値: C、56.65、H、3.80、Cl、8.70、N、22.80。

30

40

【 0 3 1 7 】

化合物D - 033

2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 5 - クロロ - 3 - (2 - メトキシフェニル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン

2l (250mg、0.746mmol)、アデニン (111mg、0.821mmol)、K₂CO₃ (113mg、0.821mmol)、およびDMF (4mL) を用いて、手順Cにしたがって調製した。粗生成物をMeOH/CH₂Cl₂でのクロマトグラフィーにかけ、EtOHから再結晶させると、124mgの褐色固体が得られた (38%)。融点257.0~257.1。¹H NMR (DMSO - d₆) : 8.06 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.7

50

1 (t, J = 8.0Hz, 1H)、 7.57 (dd, J = 0.9, 7.9Hz, 1H)、 7.52 - 7.59 (m, 1H)、 7.50 (dd, J = 1.6, 7.8Hz, 1H)、 7.38 (dd, J = 1.1, 8.2Hz, 1H)、 7.27 (dd, J = 0.6, 8.3Hz, 1H)、 7.24 (br s, 2H)、 7.17 (dt, J = 0.9, 7.6Hz, 1H)、 5.07 (d, J = 17Hz, 1H)、 4.97 (d, J = 17Hz, 1H)、 3.79 (s, 3H)。 ^{13}C NMR (DMSO - d_6) ppm : 158.8、 156.2、 154.7、 153.2、 152.8、 150.1、 149.3、 142.0、 135.1、 133.2、 131.8、 130.1、 130.1、 127.2、 123.8、 121.6、 118.4、 117.9、 113.1、 56.2、 44.8。 MS (ES) : m/z 434.0 (M+)。 $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{ClN}_7\text{O}_2 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O} \cdot 0.04\text{KCl}$ の分析計算値 : C、 56.57、 H、 3.84、 Cl、 8.27、 N、 21.99。 実測値 : C、 56.29、 H、 3.75、 Cl、 8.21、 N、 21.61。

【 0 3 1 8 】

以下の化合物は、概ね、上記の方法にしたがって調製し、本発明の化合物の特定の実施形態をさらに例示するために用いた。 10

- 3 - (2,6 - ジクロロフェニル) - 5 - メチル - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン (D - 034)
- 3 - (2 - イソプロピルフェニル) - 5 - メチル - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン (D - 035)
- 3 - (2 - メトキシフェニル) - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン (D - 036)
- 3 - ベンジル - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン (D - 037)
- 3 - ブチル - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン (D - 038) 20
- 3 - モルホリン - 4 - イル - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、酢酸塩 (D - 039)
- 3 - (3 - メトキシフェニル) - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン (D - 040)
- 3 - (3 - クロロフェニル) - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン (D - 041)
- 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3 - ピリジン - 4 - イル - 3H - キナゾリン - 4 - オン (D - 042)
- 3 - ベンジル - 5 - フルオロ - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン (D - 043) 30
- 3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、酢酸塩 (D - 044)
- [5 - フルオロ - 4 - オキソ - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 4H - キナゾリン - 3 - イル] 酢酸エチルエステル (D - 045)
- 3 - (2 - メトキシフェニル) - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン (D - 046)
- 3 - (2 - メトキシフェニル) - 5 - メチル - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン (D - 047)
- 2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 3 - (2 - フルオロフェニル) - 5 - メチル - 3H - キナゾリン - 4 - オン (D - 048) 40
- 2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 3 - ベンジル - 5 - フルオロ - 3H - キナゾリン - 4 - オン (D - 049)
- 2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 3 - ブチル - 3H - キナゾリン - 4 - オン (D - 050)
- 2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 3 - モルホリン - 4 - イル - 3H - キナゾリン - 4 - オン、酢酸塩 (D - 051)
- 3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン (D - 052)。

【 0 3 1 9 】

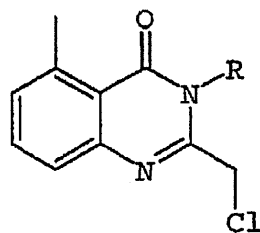
本発明のさらなる化合物を、以下の合成手順によって調製した。

【0320】

以下の中間体を、上記の手順Aによって調製した。

【0321】

【化38】



10

【0322】

3a R = シクロプロピル

3b R = シクロプロピルメチル

3c R = フェネチル

3d R = シクロペンチル

3e R = 3-(2-クロロ)ピリジル

3f R = 4-(2-メチル)安息香酸

3g R = 4-ニトロベンジル

3h R = シクロヘキシル

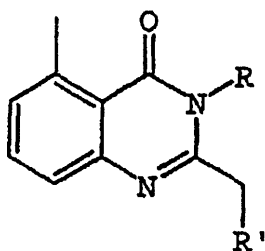
3i R = E-(2-フェニル)シクロプロピル

以下の骨格構造を有する本発明の他の化合物(D-053~D-070)を、以下の実験部分で論じる。すべては、手順Cにしたがって調製した。

骨格構造：

【0323】

【化39】



30

【0324】

【表 2】

化合物番号	R	R'
D-053	シクロプロピル	C
D-054	シクロプロピルメチル	B
D-055	シクロプロピルメチル	A
D-056	シクロプロピルメチル	C
D-057	フェネチル	B
D-058	フェネチル	C
D-059	シクロベンチル	B
D-060	シクロベンチル	A
D-061	3-(2-クロロ)ピリジル	B
D-062	3-(2-クロロ)ピリジル	A
D-063	4-(2-メチル)安息香酸	B
D-064	シクロプロピル	B
D-065	シクロプロピル	A
D-066	4-ニトロベンジル	B
D-067	シクロヘキシル	B
D-068	シクロヘキシル	A
D-069	シクロヘキシル	C
D-070	E-(2-フェニル)シクロプロピル	B

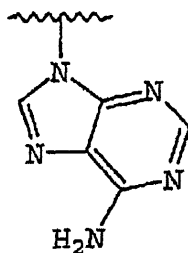
10

20

30

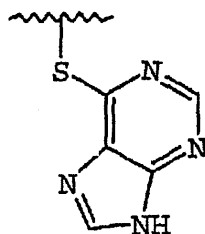
【 0 3 2 5 】

【化 4 0】



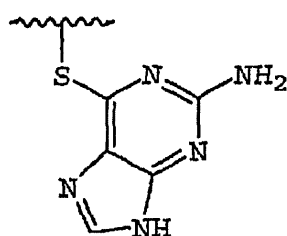
A

10



B

20



C

30

【 0 3 2 6】

2 - (2 - アミノ - 9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3 - シクロプロピル - 5 - メチル - 3H - キナゾリン - 4 - オン (D - 053)

3a (100mg、0.4mmol)、2 - アミノ - 6 - メルカプトプリン (80mg、0.48mmol)、および K_2CO_3 (77mg、0.56mmol) を用いて、手順Cにしたがって調製した。生成物を H_2O からトリチュレートすることによって精製した。 1H NMR (DMSO - d_6) : 7.89 (d, J = 0.9Hz, 1H)、7.54 (t, J = 7.4Hz, 1H)、7.34 (d, J = 8.1Hz, 1H)、7.19 (d, J = 7.2Hz, 1H)、6.28 (s, 2H)、4.94 (s, 2H)、2.70 (s, 3H)、1.24 (d, J = 6.5Hz, 2H)、0.91 (s, 2H)。MS (ES) : m/z 380.0 (M + H)、190。

40

【 0 3 2 7】

3 - シクロプロピルメチル - 5 - メチル - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン (D - 054)

3b (300mg、1.14mmol)、6 - メルカプトプリン - 水和物 (214mg、1.26mmol)、および K_2CO_3 (189mg、1.37mmol) を用いて、手順Cにしたがって調製した。生成物を H_2O からトリチュレートし、次いで、MeOHから再結晶させることによって精製した。 1H NMR (DMSO - d_6) : 13.60 (br s, 1H)、8.72 (s, 1H)、8.48 (s, 1H)、7.63 (t, J = 7.8Hz, 1H)、7.42 (d, J = 8.0Hz, 1H)、7.28 (d, J = 7.3Hz, 1H)、5.01 (s, 2H)、4.11 (d, J = 6.8Hz, 2H)、2.78 (s, 3H)、1.35 (quint, J = 6.2Hz, 1H)、0.44 - 0.59 (m, 4H)。MS (ES) : m/z 379 (

50

M+H)、325。

【0328】

2-(6-アミノプリン-9-イルメチル)-3-シクロプロピルメチル-5-メチル-3H-キナゾリン-4-オン(D-055)

3b(300mg、1.14mmol)、アデニン(170mg、1.26mmol)、および K_2CO_3 (189mg、1.37mmol)を用いて、手順Cにしたがって調製した。生成物を H_2O からトリチュレートし、次いで、MeOHから再結晶させることによって精製した。 1H NMR(DMSO- d_6) : 8.21(s,1H)、8.10(s,1H)、7.52(t,J=7.7Hz,1H)、7.18-7.31(m,3H)、7.06(d,J=8.1Hz,1H)、5.68(s,2H)、4.14(d,J=6.8Hz,2H)、2.77(s,3H)、1.34(quint,J=6.4Hz,1H)、0.45-0.60(m,4H)。MS(ES) : m/z 362(M+H)、308。

10

【0329】

2-(2-アミノ-9H-プリン-6-イルスルファニルメチル)-3-シクロプロピルメチル-5-メチル-3H-キナゾリン-4-オン(D-056)

3b(280mg、1.1mmol)、2-アミノ-6-メルカプトプリン(200mg、1.2mmol)、および K_2CO_3 (180mg、1.3mmol)を用いて、手順Cにしたがって調製した。生成物をMeOHからトリチュレートすることによって精製した。 1H NMR(DMSO- d_6) : 12.70(br s,1H)、7.95(s,1H)、7.64(t,J=7.8Hz,1H)、7.44(d,J=7.9Hz,1H)、7.28(d,J=7.4Hz,1H)、6.41(s,2H)、4.91(s,2H)、4.05(d,J=6.8Hz,2H)、2.78(s,3H)、1.26-1.43(m,1H) 0.36-0.56(m,4H)。MS(ES) : m/z 394(M+H)、340。

20

【0330】

5-メチル-3-フェニルエチル-2-(9H-プリン-6-イルスルファニルメチル)-3H-キナゾリン-4-オン(D-057)

3c(750mg、2.4mmol)、6-メルカプトプリン-水和物(442mg、2.6mmol)、および K_2CO_3 (398mg、2.9mmol)を用いて、手順Cにしたがって調製した。生成物を H_2O からトリチュレートすることによって精製した。 1H NMR(DMSO- d_6) : 13.61(s,1H)、8.71(s,1H)、8.48(s,1H)、7.65(t,J=7.7Hz,1H)、7.44(d,J=7.9Hz,1H)、7.16-7.35(m,6H)、4.89(s,2H)、4.29(br t,J=7.9Hz,2H)、3.08(br t,J=7.8Hz,2H)、2.81(s,3H)。MS(ES) : m/z 429(M+H)、105。

【0331】

2-(2-アミノ-9H-プリン-6-イルスルファニルメチル)-5-メチル-3-フェネチル-3H-キナゾリン-4-オン(D-058)

3c(750mg、2.4mmol)、2-アミノ-6-メルカプトプリン(435mg、2.6mmol)、および K_2CO_3 (398mg、2.9mmol)を用いて、手順Cにしたがって調製した。生成物を H_2O からトリチュレートすることによって精製した。 1H NMR(DMSO- d_6) : 12.61(s,1H)、7.95(s,1H)、7.65(t,J=7.7Hz,1H)、7.45(d,J=7.9Hz,1H)、7.14-7.32(m,6H)、6.44(s,2H)、4.81(s,2H)、4.24(br t,J=7.9Hz,2H)、3.04(br t,J=7.8Hz,2H)、2.81(s,3H)。MS(ES) : m/z 444(M+H)、340。

30

【0332】

3-シクロペンチル-5-メチル-2-(9H-プリン-6-イルスルファニルメチル)-3H-キナゾリン-4-オン(D-059)

3d(100mg、0.36mmol)、6-メルカプトプリン-水和物(73mg、0.43mmol)、および K_2CO_3 (100mg、0.72mmol)を用いて、手順Cにしたがって調製した。生成物をMeOHから再結晶させることによって精製した。 1H NMR(DMSO- d_6) : 13.62(br s,1H)、8.77(s,1H)、8.48(s,1H)、7.62(t,J=7.7Hz,1H)、7.42(d,J=7.8Hz,2H)、7.26(d,J=7.4Hz,1H)、5.03(s,2H)、4.80(quint,J=8.0Hz,1H)、2.76(s,3H)、2.12-2.31(m,2H)、1.79-2.04(m,4H)、1.44-1.58(m,2H)。MS(ES) : m/z 393(M+H)、325。

40

【0333】

2-(6-アミノプリン-9-イルメチル)-3-シクロペンチル-5-メチル-3H-キナゾリン-4-オン(D-060)

3d(100mg、0.36mmol)、アデニン(58mg、0.43mmol)、および K_2CO_3 (100mg、0.72mmo

50

1) を用いて、手順Cにしたがって調製した。生成物をMeOHから再結晶させることによって精製した。¹H NMR (DMSO - d₆) : 8.15 (s, 1H)、8.11 (s, 1H)、7.52 (t, J = 7.7Hz, 1H)、7.16 - 7.31 (m, 3H)、7.10 (d, J = 8.0Hz, 2H)、5.68 (s, 2H)、4.78 (quint, J = 8.3Hz, 1H)、2.74 (s, 3H)、2.09 - 2.32 (m, 2H)、1.86 - 2.04 (m, 2H)、1.68 - 1.86 (m, 2H)、1.43 - 1.67 (m, 2H)。MS (ES) : m/z 376 (M + H)、308、154。

【0334】

3 - (2 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - 5 - メチル - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン (D - 061)

3e (500mg、1.6mmol)、6 - メルカプトプリン - 水和物 (289mg、1.7mmol)、およびK₂CO₃ (262mg、1.9mmol) を用いて、手順Cにしたがって調製した。生成物をH₂Oからトリチュレートすることによって精製した。MS (ES) : m/z 436 (M + H)、200。

10

【0335】

2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 3 - (2 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - 5 - メチル - 3H - キナゾリン - 4 - オン (D - 062)

3e (500mg、1.6mmol)、アデニン (230mg、1.7mmol)、およびK₂CO₃ (262mg、1.9mmol) を用いて、手順Cにしたがって調製した。生成物をH₂Oからトリチュレートすることによって精製した。¹H NMR (DMSO - d₆) : 8.59 (dd, J = 1.7, 4.8Hz, 1H)、8.22 (dd, J = 1.7, 7.8Hz, 1H)、8.025 (s, 1H)、8.017 (s, 1H)、7.60 - 7.22 (m, 2H)、7.35 (t, J = 8.2Hz, 2H)、7.22 (s, 2H)、5.12 (d, J = 17.0Hz, 1H)、5.02 (d, J = 17.0Hz, 1H)、2.72 (s, 3H)。MS (ES) : m/z 419 (M + H)。

20

【0336】

3 - メチル - 4 - [5 - メチル - 4 - オキソ - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 4H - キナゾリン - 3 - イル] - 安息香酸 (D - 063)

3f (400mg、1.17mmol)、6 - メルカプトプリン - 水和物 (219mg、1.29mmol)、およびK₂CO₃ (226mg、1.64mmol) を用いて、手順Cにしたがって調製した。生成物をMeOHから再結晶させることによって精製した。¹H NMR (DMSO - d₆) : 13.54 (br s, 1H)、8.44 (s, 1H)、8.42 (s, 1H)、7.80 (s, 2H)、7.71 (t, J = 7.7Hz, 1H)、7.59 (d, J = 8.6Hz, 1H)、7.52 (d, J = 7.9Hz, 1H)、7.34 (d, J = 7.4Hz, 1H)、4.46 (d, J = 15.4Hz, 1H)、4.34 (d, J = 15.7Hz, 1H)、3.17 (d, J = 4.4Hz, 1H)、2.73 (s, 3H)、2.17 (s, 3H)。MS (ES) : m/z 459 (M + H)。

30

【0337】

3 - シクロプロピル - 5 - メチル - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン (D - 064)

3a (100mg、0.40mmol)、6 - メルカプトプリン - 水和物 (90mg、0.53mmol)、およびK₂CO₃ (97mg、0.7mmol) を用いて、手順Cにしたがって調製した。生成物をH₂Oからトリチュレートすることによって精製した。¹H NMR (DMSO - d₆) : 8.69 (d, J = 0.8Hz, 1H)、8.47 (s, 1H)、7.57 (d, J = 7.9Hz, 1H)、7.37 (d, J = 8.1Hz, 1H)、7.23 (d, J = 7.3Hz, 1H)、5.08 (s, 2H)、3.06 - 3.18 (m, 1H)、2.74 (s, 3H)、1.14 - 1.36 (m, 2H)、0.92 - 1.06 (m, 2H)。

40

【0338】

2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 3 - シクロプロピル - 5 - メチル - 3H - キナゾリン - 4 - オン (D - 065)

3a (100mg、0.40mmol)、アデニン (94mg、0.7mmol)、およびK₂CO₃ (121mg、0.88mmol) を用いて、手順Cにしたがって調製した。生成物をH₂Oからトリチュレートすることによって精製した。¹H NMR (DMSO - d₆) : 8.19 (d, J = 0.9Hz, 1H)、8.09 (d, J = 1.0Hz, 1H)、7.48 (t, J = 7.8Hz, 1H)、7.13 - 7.29 (m, 3H)、7.04 (d, J = 8.1Hz, 1H)、5.74 (s, 2H)、3.00 - 3.13 (m, 1H)、2.73 (s, 3H)、1.18 - 1.38 (m, 2H)、0.94 - 1.09 (m, 2H)。

【0339】

5 - メチル - 3 - (4 - ニトロ - ベンジル) - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン (D - 066)

50

3g (200mg、0.58mmol)、6-メルカプトプリン-水和物 (148mg、0.87mmol)、および K_2CO_3 (160mg、1.16mmol)を用いて、手順Cにしたがって調製した。生成物をMeOHからトリチュレートすることによって精製した。 1H NMR (DMSO- d_6) : 13.44 (br s, 1H)、8.50 (s, 1H)、8.31 (s, 1H)、8.03 (d, J = 8.6Hz, 2H)、7.58 (t, J = 7.9Hz, 1H)、7.37 (d, J = 8.3Hz, 3H)、7.22 (d, J = 7.5Hz, 1H)、5.44 (s, 2H)、4.70 (s, 2H)、2.66 (s, 3H)。MS (ES) : m/z 460 (M+H)。

【0340】

3-シクロヘキシル-5-メチル-2-(9H-プリン-6-イルスルファニルメチル)-3H-キナゾリン-4-オン (D-067)

3h (150mg、0.52mmol)、6-メルカプトプリン-水和物 (97mg、0.57mmol)、および K_2CO_3 (86mg、0.62mmol)を用いて、手順Cにしたがって調製した。生成物をMeOHからトリチュレートすることによって精製した。 1H NMR (DMSO- d_6) : 13.66 (br s, 1H)、8.82 (s, 1H)、8.50 (s, 1H)、7.62 (t, J = 7.7Hz, 1H)、7.42 (d, J = 8.0Hz, 1H)、7.26 (d, J = 7.3Hz, 1H)、5.01 (s, 2H)、4.11 (br s, 1H)、2.75 (s, 3H)、2.38 - 2.65 (m, 2H)、1.58 - 1.90 (m, 4H)、1.37 - 1.57 (m, 1H)、0.71 - 1.26 (m, 3H)。MS (ES) : m/z 407 (M+H)、325。

【0341】

2-(6-アミノプリン-9-イルメチル)-3-シクロヘキシル-5-メチル-3H-キナゾリン-4-オン (D-068)

3h (150mg、0.52mmol)、アデニン (77mg、0.57mmol)、および K_2CO_3 (86mg、0.62mmol)を用いて、手順Cにしたがって調製した。生成物をMeOHからトリチュレートすることによって精製した。 1H NMR (DMSO- d_6) : 8.15 (s, 2H)、7.54 (t, J = 7.9Hz, 1H)、7.06 - 7.35 (m, 4H)、5.65 (s, 2H)、4.09 (br s, 1H)、2.73 (s, 3H)、1.41 - 1.90 (m, 6H)、0.99 - 1.34 (m, 4H)。MS (ES) : m/z 390 (M+H)、308。

【0342】

2-(2-アミノ-9H-プリン-6-イルスルファニルメチル)-3-シクロヘキシル-5-メチル-3H-キナゾリン-4-オン (D-069)

3h (150mg、0.52mmol)、2-アミノ-6-メルカプトプリン (95mg、0.57mmol)、および K_2CO_3 (86mg、0.62mmol)を用いて、手順Cにしたがって調製した。生成物を、逆相HPLC (C18 Lunaカラム、4.6×250mm、4.7ml/分、15分間かけて10~75%アセトニトリル/水、18分で100%アセトニトリル、220にて検出)によって精製した。MS (ES) : m/z 422 (M+H)、340、170。

【0343】

5-メチル-3-(E-2-フェニル-シクロプロピル)-2-(9H-プリン-6-イルスルファニルメチル)-3H-キナゾリン-4-オン (D-070)

3iおよび6-メルカプトプリン-水和物を用いて、手順Cにしたがって調製した。生成物を、逆相HPLC (C18 Lunaカラム、4.6×250mm、4.7ml/分、15分間かけて10~75%アセトニトリル/水、18分で100%アセトニトリル、220にて検出)によって精製した。MS (ES) : m/z 441。

【0344】

以下の化合物のHPLC解析として、以下の方法1および2を用いた。

【0345】

HPLC法1. カラム : 2×50mmC18Lunaカラム (Phenomenex製)、流速 : 0.3mL/分、214および254nmでUV検出。初期条件 : 溶媒A中、2%溶媒B ; t = 3分、20%溶媒B ; t = 6分、80%溶媒B、ここで、溶媒A = 0.05%蟻酸を含む水、溶媒B = 0.05%蟻酸を含むアセトニトリル。

【0346】

HPLC法2. カラム : 2×50mmC18Lunaカラム (Phenomenex製)、流速 : 0.3mL/分、214および254nmでUV検出。初期条件 : 6分かけて溶媒A中、10~100%溶媒B、ここで、溶媒A = 水、溶媒B = アセトニトリル。

【0347】

10

20

30

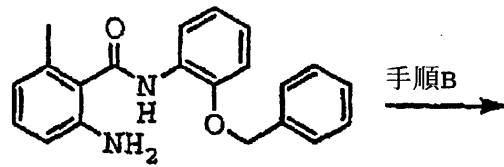
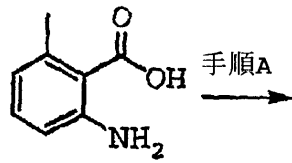
40

50

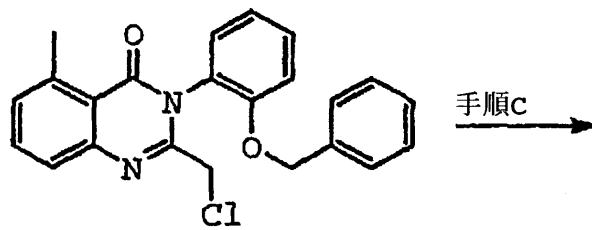
化合物D-070AおよびD-070Bは以下のように調製した。

【0348】

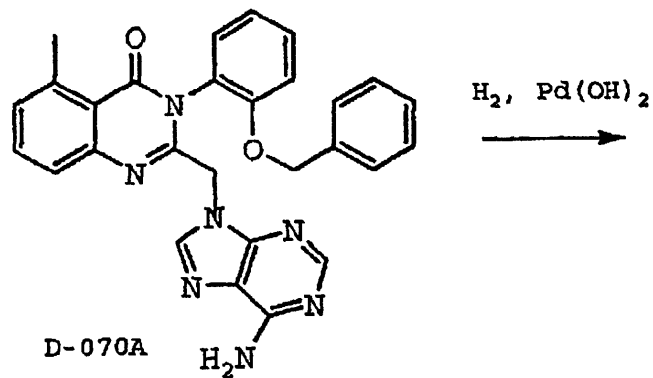
【化41】



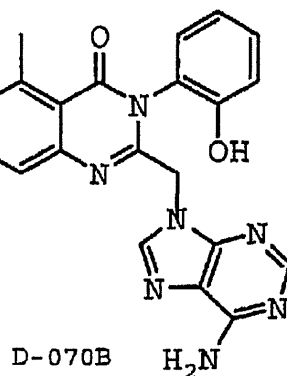
中間体 (1s)



中間体 (2s)



D-070A



D-070B

【0349】

10

20

30

40

50

2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 3 - (2 - ベンジルオキシフェニル) - 5 - メチル - 3H - キナゾリン - 4 - オン (D - 070A)

手順Aを用いて、6 - メチルアントラニル酸および2 - ベンジルオキシアニリンを、中間体 (1s) に変換した。手順Bを用いて、中間体 (1s) を中間体 (2s) に変換した。手順Cを用いて、中間体 (2s) をD - 070Aに変換した。HPLC法2を用いた保持時間：4.7分。LRMS (ES ポジティブ) $m/z = 490 (M+1)$ 。

【0350】

2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 3 - (2 - ヒドロキシフェニル) - 5 - メチル - 3H - キナゾリン - 4 - オン (C - 070B)

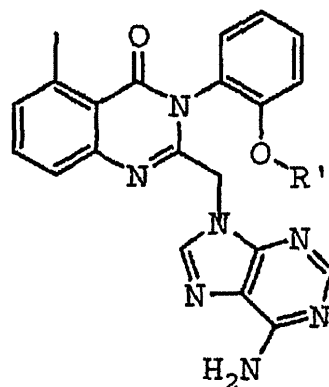
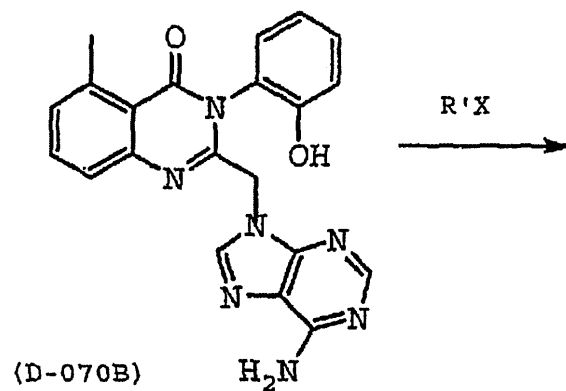
エタノール (5mL) 中、D - 070A (35mg、0.07mmol) およびPd(OH)₂ (Cに関して20重量%、50mg) の混合物を、40psiの水素ガス下で24時間振盪した。0.22 μ mのセルロースアセテートメンブラン (Corning) を通して濾過することによって触媒を除去し、濾液を真空濃縮すると、固体生成物 (10mg) が得られた。HPLC法2を用いた保持時間：3.6分。LRMS (ES ポジティブ) $m/z = 400 (M+1)$ 。

【0351】

化合物D - 070C ~ D - 070Fは以下のスキームにしたがって調製した。

【0352】

【化42】

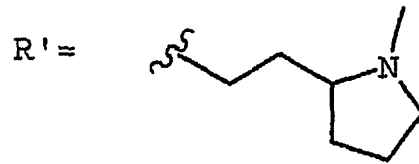


【0353】

2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 5 - メチル - 3 - {2 - (2 - (1 - メチルピロリジン - 2 - イル) - エトキシ) - フェニル} - 3H - キナゾリン - 4 - オン (D - 070C)

【0354】

【化43】



【0355】

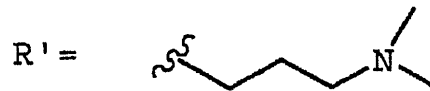
DMF (0.3mL) 中、D-070B (30mg、0.075mmol)、2-(2-クロロエチル)-1-メチルピロリジンヒドロクロリド (28mg、0.15mmol) および炭酸カリウム (50mg、0.36mmol) の混合物を、80 で16時間攪拌した。溶媒を真空除去した後、残渣をDMSO/水 (1mL) に溶解し、2つの部分でHPLC (C18Lunaカラム、4.6×250mm、4.7mL/分、15分かけて2~50%アセトニトリル/水、18分で100%アセトニトリル、すべての溶媒中で0.05% TFA、220Iで検出) によって精製した。適当な画分を真空濃縮し、次いで、1NのHCl (1mL) から2回濃縮すると、最終生成物がHCl塩 (10mg) として得られた。HPLC法1を用いた保持時間 4.7分。LRMS (ES ポジティブ) m/z = 511 (M+1)。

【0356】

2-(6-アミノプリン-9-イルメチル)-3-(2-(3-ジメチルアミノ-プロポキシ)-フェニル)-5-メチル-3H-キナゾリン-4-オン (D-070D) 20

【0357】

【化44】



【0358】

DMF (0.3mL) 中、D-070B (30mg、0.075mmol)、2-クロロエチル)-1-メチルピロリジンヒドロクロリド (28mg、0.15mmol) および炭酸カリウム (50mg、0.36mmol) の混合物を、80 で16時間攪拌した。溶媒を真空除去した後、残渣をDMSO/水 (1mL) に溶解し、2つの部分でHPLC (C18Lunaカラム、4.6×250mm、4.7mL/分、15分かけて2~50%アセトニトリル/水、18分で100%アセトニトリル、すべての溶媒中で0.05% TFA、220Iで検出器) によって精製した。適当な画分を真空濃縮し、次いで、1NのHCl (1mL) から2回濃縮すると、最終生成物がHCl塩 (14mg) として得られた。HPLC法1を用いた保持時間 4.5分。LRMS (ES ポジティブ) m/z = 485 (M+1)。

【0359】

2-(6-アミノプリン-9-イルメチル)-5-メチル-3-(2-プロパ-2-イニルオキシフェニル)-3H-キナゾリン-4-オン (D-070E)

【0360】

【化45】



【0361】

DMF (0.3mL) 中、D-070B (20mg、0.05mmol)、塩化プロパギル (0.025mL、0.33mmol) および炭酸カリウム (14mg、0.1mmol) の混合物を、80 で16時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水 (5mL) で処理し、得られた暗褐色の沈殿を濾過によって回収した 50

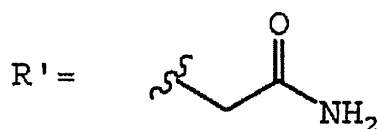
。粗固体を0.6mLのDMSOに溶解し、HPLC (C18Lunaカラム、4.6×250mm、4.7mL/分、15分かけて10～75%アセトニトリル/水、18分で100%アセトニトリル、220Iで検出) によって精製した。適当な画分を真空濃縮すると、最終生成物が白色固体 (4mg) として得られた。HPLC法2を用いた保持時間 4.1分。LRMS (ES ポジティブ) m/z = 438 (M + 1)。

【0362】

2 - { 2 - (2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 4H - キナゾリン - 3 - イル) - フェノキシ } - アセトアミド (D - 070F)

【0363】

【化46】



10

【0364】

DMF (0.3mL) 中、D - 070B (20mg、0.05mmol)、2 - クロロ - アセトアミド (14mg、0.15mmol) および炭酸カリウム (21mg、0.15mmol) の混合物を、80 で16時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水 (5mL) で処理し、得られた沈殿を濾過によって回収した。HPLC法2を用いた保持時間3.4分。LRMS (ES ポジティブ) m/z = 457 (M + 1)。

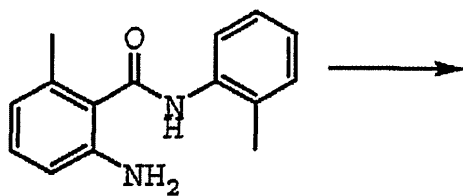
20

【0365】

本発明のさらなる化合物は、以下の合成手順によって調製した。
本発明のさらなる化合物を、化合物D - 071～D - 118の合成経路とともに以下に記載する。
手順D

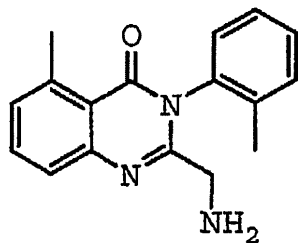
【0366】

【化 4 7】



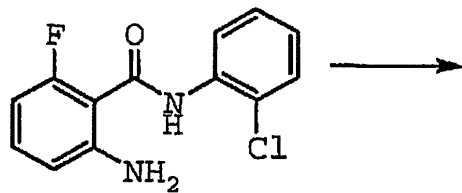
4a

10



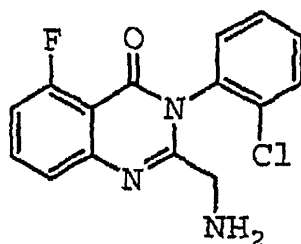
5a

20



4b

30



5b

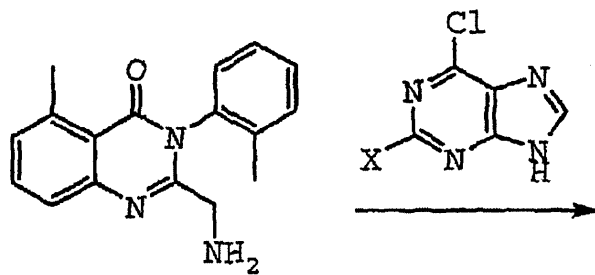
40

【 0 3 6 7 】

手 順 E

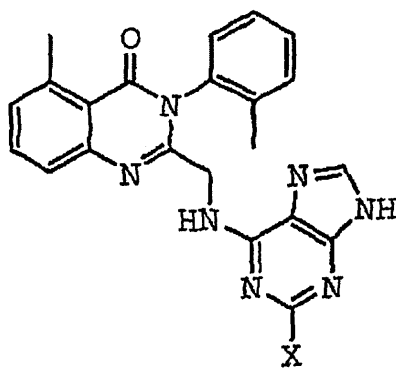
【 0 3 6 8 】

【化 4 8】



10

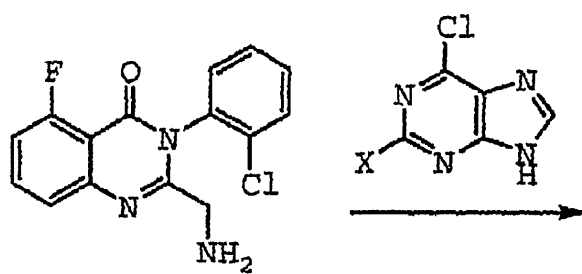
5a



20

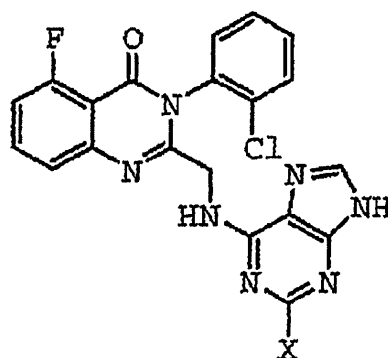
【 0 3 6 9 】

【化 4 9】

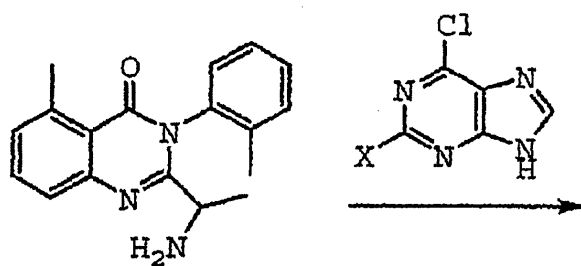


5b

10



20

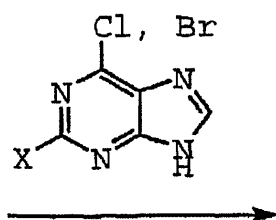
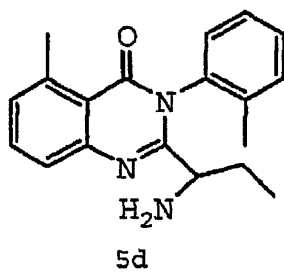
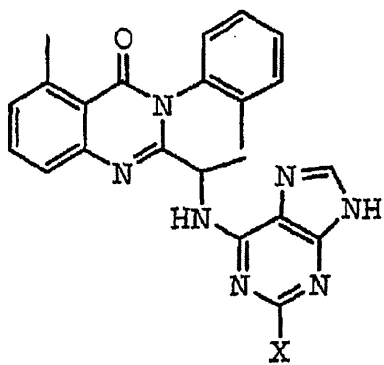


5c

30

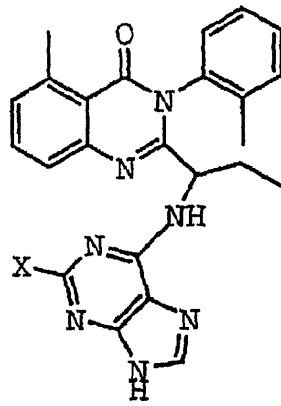
【 0 3 7 0 】

【化 5 0】

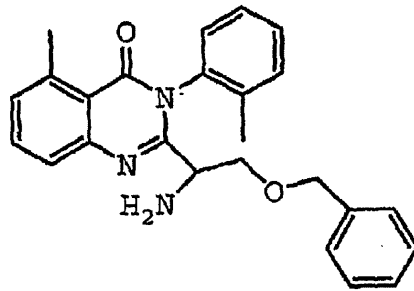


【 0 3 7 1 】

【化 5 1】



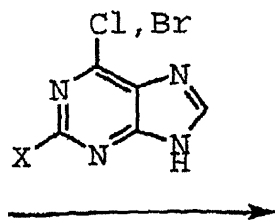
10



20

5e

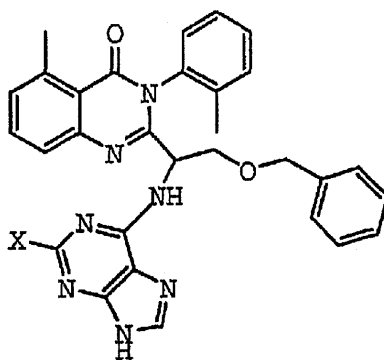
30



40

【 0 3 7 2 】

【化52】



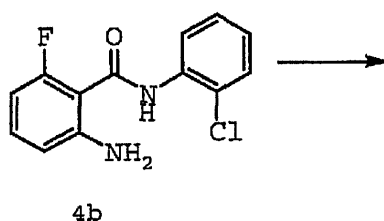
10

【0373】

手順F

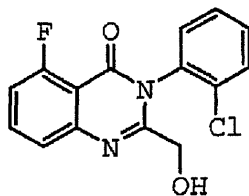
【0374】

【化53】



20

4b



6a

30

【0375】

手順D：アミド4aまたは4b、Fmoc-グリシル-クロリド、および氷酢酸の混合物を120で1~4時間加熱した。得られた混合物を、真空濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーによって精製すると、保護された環状アミンが得られた。この物質を、10当量のオクタンチオールおよび触媒量のTHF中DBUと合わせ、LCMSによって開始物質の消費が示されるまで、周囲温度で攪拌した。この反応物を直接(CH₂Cl₂中で平衡化した)フラッシュカラムに注ぎ、0~5%のMeOH/CH₂Cl₂で溶出すると、遊離アミン5aまたは5bが得られた。化合物5cは、Fmoc-グリシルクロリドの代わりに、(±)Fmoc-アラニル-クロリドを用いて、類似の方法で調製した。

40

【0376】

手順D1：アミド4aをCbz- -アミノ酪酸OSu、DIEA、DMAP(cat.)、およびトルエンと混合した後、還流で3日間攪拌した。得られた混合物をフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン)によって精製すると、保護された環状アミンが得られた。このアミンを触媒量のPd/CとともにEtOHに溶解し、LCMSによって完全な反応が示されるまで、H₂下、周囲温度で攪拌させた。反応混合物を濾過し、濾液を真空濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(MeOH/CH₂Cl₂)によって精製すると、遊離アミン5dが得られた。

【0377】

手順D2：アミド4aをBoc-セリン(OBn)-OSu、DIEA、DMAP(cat.)、およびトルエンと混合した後、還流で4日間攪拌した。得られた混合物をフラッシュクロマトグラフィー

50

(EtOAc/ヘキサン)によって精製すると、保護された環状アミンが得られた。この生成物を、TFAとCH₂Cl₂の混合物に溶解し、LCMSによって完全な反応が示されるまで、周囲温度で攪拌させた。反応物を真空濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (MeOH/CH₂Cl₂) によって精製すると、遊離アミン5eが得られた。

【0378】

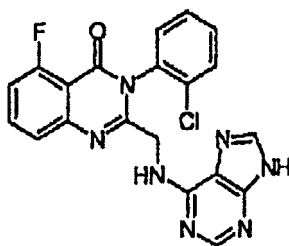
手順E: 化合物5(a~e)、適当な6-クロロプリンまたは6-ブロモプリン、ならびにDIEAを、小バイアル中でEtOHまたはDMFとあわせ、80℃に加熱した。反応を、LCMSによって定期的にモニターし、記述したように精製した。

【0379】

手順F: アミド4b、アセトキシアセチルクロリド、および氷酢酸の混合物を120℃に加熱し、2時間攪拌した。反応液を冷却し、濾過し、固体をCH₂Cl₂にて洗浄すると、環状アセテートが白色固体として得られた。この物質を、K₂CO₃のメタノール水溶液とあわせ、1時間攪拌し、次いで、真空濃縮した。得られた固体をH₂Oからトリチュレートすると、6aが白色固体として得られた。

【0380】

【化54】



20

【0381】

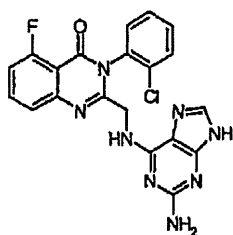
3-(2-クロロフェニル)-5-フルオロ-2-[(9H-プリン-6-イルアミノ)-メチル]-3H-キナゾリン-4-オン(D-072)

1mlのEtOH中、5b(50mg、0.165mmol)および6-クロロプリン(26mg、0.165mmol)を用いて、手順Eにしたがって調製した。5日後、反応物を、HPLC(C18 Lunaカラム、4.6×250mm、4.7ml/分、15分間かけて10~75%アセトニトリル/水、18分で100%アセトニトリル、220℃にて検出)によって精製した。¹H NMR(DMSO-d₆): 12.99(br s, 1H)、8.14(br s, 1H)、8.12(s, 1H)、7.85(dt, J=5.7, 8.1Hz, 1H)、7.68-7.79(m, 3H)、7.57(t, J=6.2Hz, 1H)、7.57(d, J=7.7Hz, 1H)、7.50(d, J=8.1Hz, 1H)、7.35(dd, J=8.4, 10.7Hz, 1H)、4.15-4.55(m, 2H)。MS(ES): m/z 422(M+H)、211。

30

【0382】

【化55】



40

【0383】

2-[(2-アミノ-9H-プリン-6-イルアミノ)メチル]-3-(2-クロロフェニル)-5-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン(D-074)

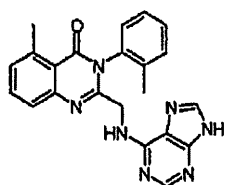
50

1ml EtOH中、5b (50mg、0.165mmol) および2-アミノ-6-クロロプリン (28mg、0.165mmol) を用いて、手順Eにしたがって調製した。5日後、反応物をHPLC (C18 Lunaカラム、4.6×250mm、4.7ml/分、15分間かけて10~75%アセトニトリル/水、18分で100%アセトニトリル、220 にて検出) によって精製した。¹H NMR (DMSO-d₆) : 12.13 (br s, 1H)、7.86 (dt, J=5.6, 8.2Hz, 1H)、7.76-7.83 (m, 2H)、7.68 (br s, 1H)、7.61 (t, J=5.7Hz, 1H)、7.61 (d, J=7.2Hz, 1H)、7.53 (d, J=8.2Hz, 1H)、7.35 (dd, J=8.2, 10.9Hz, 1H)、5.66 (br s, 2H)、4.16-4.50 (m, 1H)、4.09 (q, J=5.3Hz, 2H)。MS (ES) : m/z 437 (M+H)、219。

【0384】

【化56】

10



【0385】

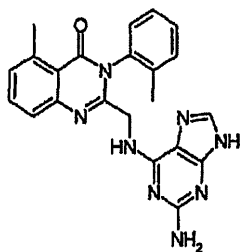
5-メチル-2-[(9H-プリン-6-イルアミノ)メチル]-3-o-トリル-3H-キナゾリン-4-オン (D-071)

6-クロロプリン (11mg、0.072mmol) および5a (20mg、0.072mmol) を用いて、手順Eにしたがって調製した。5日後、反応物を水でクエンチし、得られた懸濁液を濾過した。固体を、HPLC (C18 Lunaカラム、4.6×250mm、4.7ml/分、15分間かけて10~75%アセトニトリル/水、18分で100%アセトニトリル、220 にて検出) によって精製した。¹H NMR (DMSO-d₆) : 12.98 (br s, 1H)、8.14 (br s, 1H)、8.10 (s, 1H)、7.58-7.79 (m, 2H)、7.37-7.48 (m, 4H)、7.26-7.36 (m, 2H)、3.93-4.39 (m, 2H)、2.75 (s, 3H)、2.18 (s, 3H)。MS (ES) : m/z 398 (M+H)、199。

【0386】

【化57】

30



【0387】

2-[(2-アミノ-9H-プリン-6-イルアミノ)メチル]-5-メチル-3-o-トリル-3H-キナゾリン-4-オン (D-073)

3ml EtOH中、5a (189mg、0.677mmol) および2-アミノ-6-クロロプリン (115mg、0.677mmol) を用いて、手順Eにしたがって調製した。3日後、反応物を濾過して過剰なプリンを除去し、濾液をHPLC (C18 Lunaカラム、4.6×250mm、4.7ml/分、15分間かけて10~75%アセトニトリル/水、18分で100%アセトニトリル、220 にて検出) によって精製すると、7mgの生成物がTFA塩として得られた。¹H NMR (DMSO-d₆) : 8.88 (br s, 1H)、8.21 (s, 1H)、7.71 (t, J=7.7Hz, 1H)、7.45-7.56 (m, 2H)、7.38-7.44 (m, 3H)、7.35 (d, J=7.5Hz, 1H)、7.30 (br s, 1H)、4.40 (dd, J=4.5, 17.5Hz, 1H)、4.27 (dd, J=5.3, 17

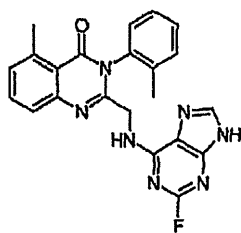
40

50

.4Hz, 1H)、2.75 (s, 3H)、2.09 (s, 3H)。MS (ES) : m/z 413 (M+H)、207、163。

【0388】

【化58】



10

【0389】

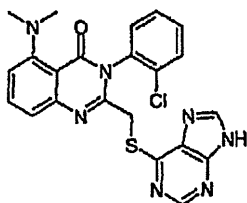
2-[(2-フルオロ-9H-プリン-6-イルアミノ)メチル]-5-メチル-3-オ-トリル-3H-キナゾリン-4-オン (D-076)

1ml EtOH中、5a (20mg、0.072mmol) および2-フルオロ-6-クロロプリン (16mg、0.094mmol) を用いて、手順Eにしたがって調製した。18時間後、反応物をHPLC (C18 Lunaカラム、4.6×250mm、4.7ml/分、15分間かけて10~75%アセトニトリル/水、18分で100%アセトニトリル、220 で検出) によって精製し、次いでEtOHから再結晶させると、14mgの生成物が黄色固体として得られた。¹H NMR (DMSO-d₆) : 13.12 (br s, 1H)、8.40 (br s, 1H)、8.15 (s, 1H)、7.66 (t, J=7.7Hz, 1H)、7.35-7.49 (m, 4H)、7.31 (d, J=7.2Hz, 1H)、4.00-4.22 (m, 2H)、3.17 (s, 1H)、2.74 (s, 3H)、2.18 (s, 3H)。MS (ES) : m/z 416 (M+H)、208。

20

【0390】

【化59】



30

【0391】

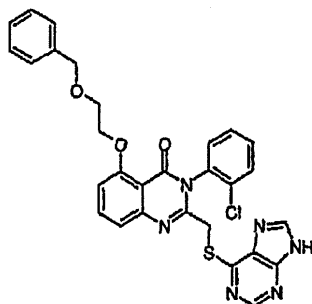
(2-クロロフェニル)-ジメチルアミノ-(9H-プリン-6-イルスルファニルメチル)-3H-キナゾリン-4-オン (D-075)

D-015 (100mg、0.228mmol) を、DMF (2ml) 中の水酸化アンモニウム (28~30%、1ml) とあわせ、80 に加熱した。2日後、反応物をHPLC (C18 Lunaカラム、4.6×250mm、4.7ml/分、15分間かけて10~75%アセトニトリル/水、18分で100%アセトニトリル、220 で検出) によって精製すると、生成物が黄色固体、~2mgとして得られた。¹H NMR (DMSO-d₆) : 13.52 (br s, 1H)、8.46 (s, 1H)、8.42 (s, 1H)、7.69 (dd, J=2.1, 7.3Hz, 1H)、7.62 (dd, J=1.6, 7.6Hz, 1H)、7.61 (t, J=8.0Hz, 1H)、7.37-7.48 (m, 2H)、7.05 (d, J=7.9Hz, 1H)、6.96 (d, J=7.8Hz, 1H)、4.32-4.45 (m, 2H)、2.80 (s, 6H)。MS (ES) : m/z 464 (M+H)、232。

40

【0392】

【化60】



10

【0393】

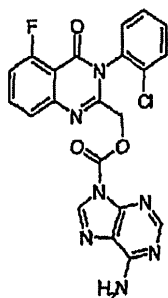
5 - (2 - ベンジルオキシエトキシ) - 3 - (2 - クロロフェニル) - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン (D - 078)

DMF (1.0ml) 中、2 - ベンジルオキシエタノール (0.3ml) の溶液に、NaH (50mg、2.08mmol) を加えた。5分間攪拌した後、0.5mlを、無水DMF (0.75ml) 中、D - 015 (50mg、0.114mmol) の溶液に加えた。反応物を50℃に加熱し、3日間攪拌した。HPLC (C18 Lunaカラム、4.6×250mm、4.7ml/分、15分間かけて10~75%アセトニトリル/水、18分で100%アセトニトリル、220nmにて検出) によって精製すると、生成物が不均一な固体、150μgとして得られた。MS (ES) m/z 571 (M+H)、481。

20

【0394】

【化61】



30

【0395】

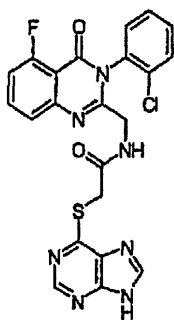
6 - アミノプリン - 9 - カルボン酸3 - (2 - クロロフェニル) - 5 - フルオロ - 4 - オキソ - 3,4 - ジヒドロ - キナゾリン - 2 - イルメチルエステル (D - 079)

0℃で、CH₂Cl₂ (500μl) 中、3b (20mg、0.066mmol) の溶液に、ホスゲン (2M/トルエン、36μl、0.072mmol)、続いてアニリン (10mg、0.072mmol)、およびDIEA (25μl、0.145mmol) を加えた。反応物を周囲温度に維持し、8日間攪拌した。HPLC (C18 Lunaカラム、4.6×250mm、4.7ml/分、15分間かけて10~75%アセトニトリル/水、18分で100%アセトニトリル、220nmにて検出) によって精製すると、生成物が混合物として得られた。¹H NMR (DMSO - d₆) : 11.04 (br s, 1H)、8.61 (s, 1H)、8.40 (s, 1H)、7.85 - 7.95 (m, 1H)、7.76 (dd, J = 5.4, 9.6Hz, 1H)、7.70 - 7.78 (m, 1H)、7.52 - 7.63 (m, 3H)、7.38 (dt, J = 8.3, 10.6Hz, 1H)、4.76 - 4.89 (m, 2H)。MS (ES) : m/z 466 (M+H)、331、305。

40

【0396】

【化62】



10

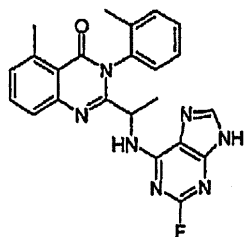
【0397】

N - [3 - (2 - クロロフェニル) - 5 - フルオロ - 4 - オキソ - 3,4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イルメチル] - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニル) アセトアミド (D - 077) (9H - プリン - 6 - イルスルファニル) - 酢酸 (63mg, 0.296mmol)、5b (108mg, 0.355mmol)、EDC (68mg, 0.355mmol)、HOBT (48mg, 0.355mmol)、DIEA (62 μ l, 0.355mmol)、およびDMF (1ml) をフラスコ内で混合し、周囲温度で1時間攪拌した。反応物をEtOAc (20ml) で希釈し、希釈かん水 (2 \times 13mL) で洗浄した。有機相を真空濃縮し、5% MeOH/CH₂Cl₂でのクロマトグラフィーにかけると、91mgの生成物が、粘性の桃色泡沫として得られた。¹H NMR (DMSO - d₆) : 12.88 (br s, 1H)、8.72 (s, 1H)、8.62 (t, J = 5.0Hz, 1H)、8.49 (s, 1H)、7.88 (dt, J = 5.6, 8.2Hz, 1H)、7.73 - 7.78 (m, 1H)、7.67 - 7.72 (m, 1H)、7.57 - 7.65 (m, 2H)、7.38 (d, J = 8.1Hz, 1H)、7.36 (dd, J = 8.3, 11.1Hz, 1H)、4.11 - 4.24 (m, 2H)、3.96 (dd, J = 5.0, 17.4Hz, 1H)、3.78 (dd, J = 5.2, 17.4Hz, 1H)。MS (ES) : m/z 496 (M + H)、248。

20

【0398】

【化63】



30

【0399】

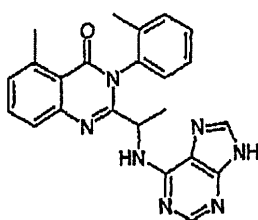
2 - [1 - (2 - フルオロ - 9H - プリン - 6 - イルアミノ) エチル] - 5 - メチル - 3 - o - トリル - 3H - キナゾリン - 4 - オン (D - 080)

1.2mL EtOH中、5c (50mg, 0.17mmol) および2 - フルオロ - 6 - クロロプリン (35mg, 0.204mmol) を用いて、手順Eにしたがって調製した。HPLC (C18 Lunaカラム、4.6 \times 250mm、4.7ml/分、15分間かけて10 ~ 75% アセトニトリル/水、18分で100% アセトニトリル、220 で検出) によって精製すると、2種のアトロプ異性体が白色固体として得られた。これらのうち一方のデータを以下に示す。¹H NMR (DMSO - d₆) : 8.48 (br d, J = 6.4Hz, 1H)、8.17 (s, 1H)、7.69 (t, J = 7.8Hz, 1H)、7.53 (d, J = 7.8Hz, 1H)、7.44 (d, J = 7.8Hz, 2H)、7.33 (d, J = 7.2Hz, 2H)、7.07 (br t, J = 7.2Hz, 1H)、4.80 (br t, J = 6.8Hz, 1H)、2.74 (s, 3H)、2.09 (s, 3H)、1.38 (d, J = 6.7Hz, 3H)。MS (ES) : m/z 430 (M + H)、215。

40

【0400】

【化64】



【0401】

10

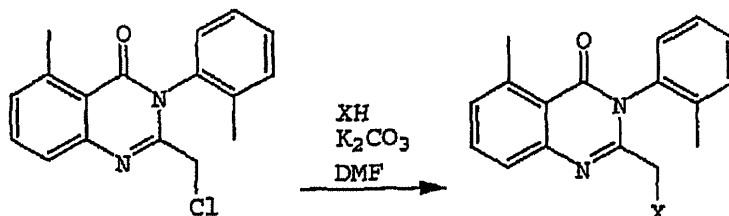
5-メチル-2-[1-(9H-プリン-6-イルアミノ)エチル]-3-o-トリル-3H-キナゾリン-4-オン(D-081)

1.2ml EtOH中、5c(50mg、0.17mmol)および6-クロロプリン(32mg、0.204mmol)を用いて、手順Eにしたがって調製した。HPLC(C18 Lunaカラム、4.6×250mm、4.7ml/分、15分間かけて10~75%アセトニトリル/水、18分で100%アセトニトリル、220 で検出)によって精製すると、2種のアトロプ異性体が黄色固体として得られた。これらのうち一方のデータを以下に示す。¹H NMR(DMSO-d₆) : 8.39(br s, 1H)、8.34(s, 1H)、8.18(s, 1H)、7.71(t, J=7.7Hz, 1H)、7.56(d, J=7.9Hz, 1H)、7.49(d, J=6.9Hz, 1H)、7.28-7.43(m, 3H)、7.20(br s, 1H)、5.06(br s, 1H)、2.73(s, 3H)、2.04(s, 3H)、1.51(d, J=6.6Hz, 3H)。MS(ES) : m/z 412(M+H)、206。

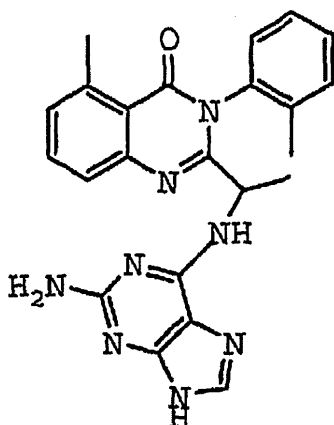
20

【0402】

【化65】



30



40

【0403】

2-(1-(2-アミノ-9H-プリン-6-イルアミノ)エチル)-5-メチル-3-o-トリル-3H-キナゾリン-4-オン(D-081a)

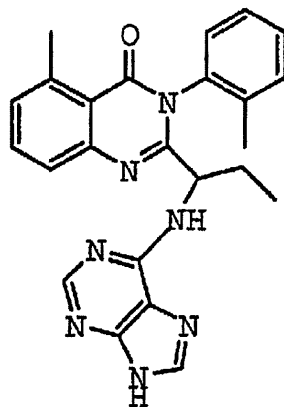
1mL EtOH中、化合物5c(61mg、0.209mmol)および2-アミノ-6-クロロプリン(43mg、0.251mmol)を用いて、手順Eにしたがって合成した。HPLC(C18 Lunaカラム、4.6×250mm、4.7mL/分、15分かけて10~75%アセトニトリル/水、18分で100%アセトニトリル、220lで検出)によって精製すると、2種のアトロプ異性体(nmrにおけるブラケット中)の混合物からなる白色固体が得られた。¹H NMR(DMSO-d₆) : 8.93-9.02(m, 1H)、[8.19

50

(s), 8.15 (s, 1H)、[7.76 (t, J = 8.1Hz)、7.73 (t, J = 7.8Hz), 1H]、[7.64 (d, J = 7.9Hz)、7.57 (d, J = 8.0Hz), 1H]、[7.50 (d, J = 7.7Hz)、7.45 (d, J = 7.8Hz), 1H]、7.29 - 7.40 (m, 3H)、[7.23 (t, J = 7.5Hz)、7.15 - 7.22 (m), 1H]、[7.09 (t, J = 7.5Hz)、6.98 (d, J = 7.3Hz), 1H]、[5.28 (dd, J = 7.2, 8.0Hz)、4.96 (pent, J = 7.0Hz), 1H]、2.75 (s, 3H)、[2.10 (s), 1.84 (s), 3H]、[1.51 (d, J = 6.6Hz), 1.39 (d, J = 6.7Hz), 3H]。MS (ES) : m/z 427 (M + H)、214。

【 0 4 0 4 】

【 化 6 6 】



10

20

【 0 4 0 5 】

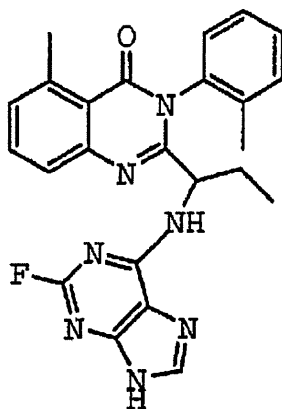
5 - メチル - 2 - (1 - (9H - プリン - 6 - イルアミノ) プロピル) - 3 - o - トリル - 3H - キナゾリン - 4 - オン (D - 081b)

2mL EtOH中、化合物5d (100mg、0.325mmol) および6 - プロモプリン (78mg、0.390mmol) を用いて、手順Eにしたがって合成した。HPLC (C18 Lunaカラム、4.6 × 250mm、4.7mL/分、15分かけて10 ~ 75% アセトニトリル/水、18分で100% アセトニトリル、220Iで検出) によって精製すると、2種のアトロプ異性体が黄色固体として得られた。一方の異性体のデータを以下に示す : ¹H NMR (DMSO - d⁶) : 8.64 (br s, 1H)、8.44 (s, 1H)、8.27 (s, 1H)、7.72 (t, J = 7.7Hz, 1H)、7.56 (d, J = 8.0Hz, 1H)、7.50 (d, J = 6.6Hz, 1H)、7.34 - 7.44 (m, 2H)、7.35 (d, J = 7.4Hz, 1H)、7.18 - 7.27 (m, 1H)、4.85 - 5.01 (m, 1H)、2.73 (s, 3H)、2.04 - 2.19 (m, 1H)、1.99 (s, 3H)、1.78 - 1.91 (m, 1H)、0.79 (t, J = 7.0Hz, 3H)。MS (ES) : m/z 426 (M + H)、213。

30

【 0 4 0 6 】

【 化 6 7 】



40

【 0 4 0 7 】

50

2 - (1 - (2 - フルオロ - 9H - プリン - 6 - イルアミノ) プロピル) - 5 - メチル - 3 - o - トリル - 3H - キナゾリン - 4 - オン (D - 081c)

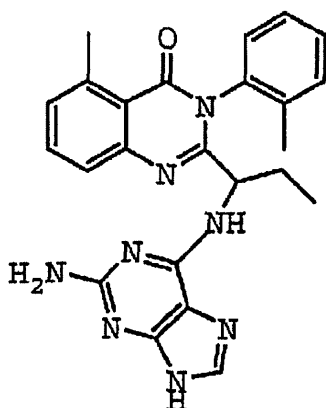
2mL EtOH中、化合物5d (100mg、0.325mmol) および2 - フルオロ - 6 - クロロプリン (78 mg、0.455mmol) を用いて、手順Eにしたがって合成した。HPLC (C18 Lunaカラム、4.6 × 250mm、4.7mL/分、15分かけて10 ~ 75% アセトニトリル/水、18分で100% アセトニトリル、220Iで検出) によって精製すると、2種のアトロプ異性体が灰白色固体として得られた。

一方の異性体のデータ：¹H NMR (DMSO - d₆) : 8.46 (br d, J = 7.1Hz, 1H)、8.20 (s, 1H)、7.71 (t, J = 7.7Hz, 1H)、7.55 (d, J = 7.9Hz, 1H)、7.45 (d, J = 7.3Hz, 1H)、7.28 - 7.37 (m, 3H)、7.00 (t, J = 7.3Hz, 1H)、4.66 (q, J = 6.7Hz, 1H)、2.74 (s, 3H)、2.10 (s, 3H)、1.65 - 1.95 (m, 2H)、0.80 (t, J = 7.1Hz, 3H)。MS (ES) : m/z 444 (M + H)、222

10

【 0 4 0 8 】

【 化 6 8 】



20

【 0 4 0 9 】

2 - [1 - (2 - アミノ - 9H - プリン - 6 - イルアミノ) プロピル] - 5 - メチル - 3 - o - トリル - 3H - キナゾリン - 4 - オン (化合物081d)

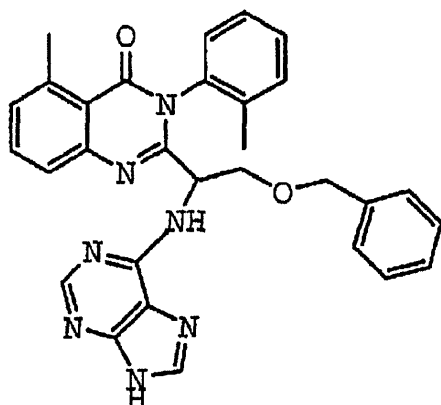
2mL EtOH中、化合物5d (100mg、0.325mmol) および2 - アミノ - 6 - プロモプリン (104mg、0.488mmol) を用いて、手順Eにしたがって合成した。HPLC (C18 Lunaカラム、4.6 × 250mm、4.7mL/分、15分かけて10 ~ 75% アセトニトリル/水、18分で100% アセトニトリル、220Iで検出) によって精製すると、2種のアトロプ異性体 (nmrにおけるブラケット中) の混合物からなる灰白色固体が得られた。¹H NMR (DMSO - d₆) : 8.89 (br d, J = 7.8Hz, 1H)、[8.20 (s)、8.17 (s)、1H]、7.75 (q, J = 7.6Hz, 1H)、[7.62 (d, J = 7.9Hz)、7.57 (d, J = 7.8Hz)、1H]、7.48 (t, J = 7.3Hz, 1H)、7.25 - 7.43 (m, 4H)、7.15 (br s, 1H)、7.02 - 7.12 (m, 1H)、[5.03 - 5.15 (m)、4.77 - 4.87 (m)、1H]、2.74 (s, 3H)、[2.11 (s)、1.83 (s)、3H]、1.65 - 2.19 (m, 2H)、[0.83 (t, J = 7.3Hz,)、0.80 (t, J = 7.5 Hz)、3H]。MS (ES) : m/z 441 (M + H)、221。

30

【 0 4 1 0 】

40

【化69】



10

【0411】

2-[2-ベンジルオキシ-1-(9H-プリン-6-イルアミノ)エチル]-5-メチル-3-*o*-トリル-3H-キナゾリン-4-オン(D-081e)

2mL EtOH中、化合物5e(212mg、0.413mmol)および6-プロモプリン(107mg、0.537mmol)を用いて、手順Eにしたがって合成した。HPLC(C18 Lunaカラム、4.6×250mm、4.7mL/分、15分かけて10~75%アセトニトリル/水、18分で100%アセトニトリル、220Iで検出)によって精製すると、2種のアトロプ異性体が褐色固体として得られた。一方の異性体のデータ：¹H NMR(DMSO-d₆) : 8.45-8.63(m,1H)、8.35-8.44(m,1H)、8.27(s,1H)、7.75(t,J=7.7Hz,1H)、7.59(d,J=7.8Hz,1H)、7.30-7.44(m,3H)、7.21-7.30(m,4H)、7.13-7.19(m,2H)、6.95-7.07(m,1H)、5.35-5.45(m,1H)、5.14-5.26(m,1H)、4.43(s,2H)、3.94-4.04(m,1H)、3.67(dd,J=6.0,9.4Hz,1H)、2.74(s,3H)、2.01(s,3H)。MS(ES) m/z 518(M+H)、410。

20

【0412】

本発明の以下の化合物(D-082~D-109)を、DMF(0.25ml)中、2-クロロメチル-5-メチル-3-*o*-トリル-3H-キナゾリン-4-オン(10mg)、適当な求核剤XH(20mg、過剰)、および炭酸カリウム(10mg)を用いて、手順Cで概説したように調製した。反応混合液を室温で16時間攪拌し、水でクエンチし、粗固体生成物を濾過によって回収し、風乾した。粗物質を0.5mLのDMSOに溶解し、逆相HPLC(C18Lunaカラム、4.6×250mm、4.7mL/分、15分間かけて10~75%アセトニトリル/水、18分で100%アセトニトリル、220で検出)によって精製した。適当な画分を真空濃縮すると、最終生成物が得られた。

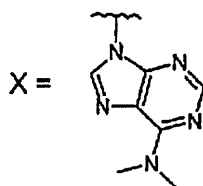
30

【0413】

2-(6-ジメチルアミノプリン-9-イルメチル)-5-メチル-3-*o*-トリル-3H-キナゾリン-4-オン(D-082)

【0414】

【化70】



40

【0415】

収量：8.1mg。¹H NMR(300MHz、d₆-DMSO) : 8.13(s,1H)、8.11(s,1H)、7.60(t,J=7.8Hz,1H)、7.54-7.38(m,4H)、7.30(d,J=7.4Hz,1H)、7.20(d,J=8.1Hz,1H)、5.11(d,J=17.4Hz,1H)、4.76(d,J=17.4Hz,1H)、3.33(s,6H)、2.73(s,3H)、2.

50

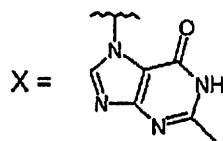
20 (s, 3H)。LRMS (ES ポジティブ) $m/z = 426 (M + 1)$ 。

【0416】

5-メチル-2-(2-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-プリン-7-イルメチル)-3-*o*-トリル-3H-キナゾリン-4-オン (D-083)

【0417】

【化71】



10

【0418】

収量：3.3mg。 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, d_6 -DMSO) : 12.06 (s, 1H)、8.12 (s, 1H)、7.60 (t, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H)、7.55 - 7.38 (m, 4H)、7.30 (d, $J = 7.4\text{Hz}$, 1H)、7.15 (d, $J = 7.9\text{Hz}$, 1H)、5.26 (d, $J = 17.4\text{Hz}$, 1H)、4.94 (d, $J = 17.4\text{Hz}$, 1H)、2.73 (s, 3H)、2.32 (s, 3H)、2.24 (s, 3H)。プリン N_7 のアルキル化を、カルボニル基によるメチレンプロトンの低磁場シフトに基づいて恣意的に割り当てた。LRMS (ES ポジティブ) $m/z = 413 (M + 1)$ 。

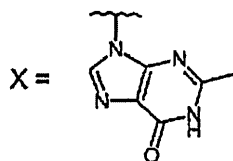
【0419】

5-メチル-2-(2-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-プリン-9-イルメチル)-3-*o*-トリル-3H-キナゾリン-4-オン (D-084)

20

【0420】

【化72】



【0421】

D-083と同一の反応混合物より精製。収量：3.6mg。 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, d_6 -DMSO) : 12.17 (s, 1H)、7.96 (s, 1H)、7.63 (t, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H)、7.57 - 7.39 (m, 4H)、7.32 (d, $J = 7.4\text{Hz}$, 1H)、7.26 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H)、5.08 (d, $J = 17.2\text{Hz}$, 1H)、4.70 (d, $J = 17.2\text{Hz}$, 1H)、2.73 (s, 3H)、2.27 (s, 3H)、2.17 (s, 3H)。LRMS (ES ポジティブ) $m/z = 413 (M + 1)$ 。

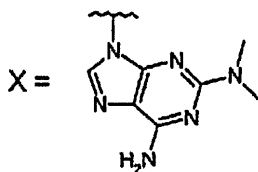
30

【0422】

2-(アミノ-ジメチルアミノプリン-9-イルメチル)-5-メチル-3-*o*-トリル-3H-キナゾリン-4-オン (D-085)

【0423】

【化73】



40

【0424】

収量：6.7mg。 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, d_6 -DMSO) : 7.66 (s, 1H)、7.61 (d, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H)、7.55 - 7.40 (m, 4H)、7.32 - 7.26 (m, 2H)、6.74 (s, 2H)、4.94 (d, $J = 17.2\text{Hz}$, 1H)、4.63 (d, $J = 17.2\text{Hz}$, 1H)、4.63 (d, $J = 17.2\text{Hz}$, 1H)、2.97 (s, 6H)、2.73 (s, 3H)、2.17

50

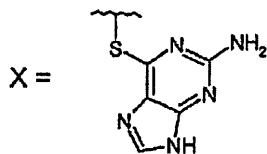
(s, 3H)、2.08 (s, 3H)。LRMS (ES ポジティブ) $m/z = 441 (M + 1)$ 。

【0425】

2 - (2 - アミノ - 9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 5 - メチル - 3 - o - トリル - 3H - キナゾリン - 4 - オン (D - 086)

【0426】

【化74】



10

【0427】

収量 : 9.5mg。 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, d_6 - DMSO) : 12.54 (s, 1H)、7.89 (s, 1H)、7.69 (t, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H)、7.51 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H)、7.51 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H)、7.43 (t, $J = 3.9\text{Hz}$, 1H)、7.34 - 7.26 (m, 4H)、6.16 (s, 2H)、4.32 (AB quartet, $J_{AB} = 14.8\text{Hz}$, $n = 23.7$)、2.74 (s, 3H)、2.09 (s, 3H)。LRMS (ES ポジティブ) $m/z = 430 (M + 1)$ 。

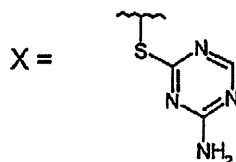
【0428】

2 - (4 - アミノ - 1,3,5 - トリアジン - 2 - イルスルファニルメチル) - 5 - メチル - 3 - o - トリル - 3H - キナゾリン - 4 - オン (D - 087)

20

【0429】

【化75】



【0430】

収量 : 5.8mg。 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, d_6 - DMSO) : 8.10 (s, 1H)、7.70 (t, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H)、7.58 (s, 1H)、7.52 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H)、7.48 - 7.26 (m, 6H)、4.08 (s, 2H)、2.73 (s, 3H)、2.09 (s, 3H)。LRMS (ES ポジティブ) $m/z = 391 (M + 1)$ 。

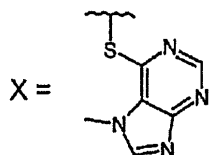
30

【0431】

5 - メチル - 2 - (7 - メチル - 7H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3 - o - トリル - 3H - キナゾリン - 4 - オン (D - 088)

【0432】

【化76】



40

【0433】

収量 : 3.1mg。 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, d_6 - DMSO) : 8.52 (s, 1H)、8.49 (s, 1H)、7.70 (t, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H)、7.50 (d, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H)、7.45 (d, $J = 7.1\text{Hz}$, 1H)、7.35 - 7.20 (m, 4H)、4.41 (AB quartet, $J_{AB} = 15.3\text{Hz}$, $n = 19.2\text{Hz}$)、4.08 (s, 3H)、2.73 (s, 3H)、2.12 (s, 3H)。LRMS (ES ポジティブ) $m/z = 406 (M + 1)$ 。

【0434】

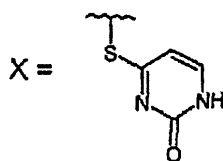
5 - メチル - 2 - (2 - オキソ - 1,2 - ジヒドロ - ピリミジン - 4 - イルスルファニルメチ

50

ル) - 3 - o - トリル - 3H - キナゾリン - 4 - オン (D - 089)

【 0 4 3 5 】

【 化 7 7 】



10

【 0 4 3 6 】

収量 : 2.4mg。¹H NMR (300MHz、d₆ - DMSO) : 11.49 (s, 1H)、7.70 (t, J = 7.8Hz, 1H)、7.60 (brt, J = 6.0Hz, 1H)、7.53 - 7.48 (m, 2H)、7.46 - 7.28 (m, 4H)、6.31 (d, J = 6.7Hz, 1H)、4.05 (s, 2H)、2.73 (s, 3H)、2.12 (s, 3H)。LRMS (ES ポジティブ) m/z = 391 (M + 1)。

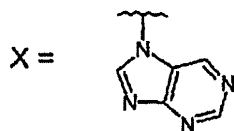
【 0 4 3 7 】

5 - メチル - 2 - プリン - 7 - イルメチル - 3 - o - トリル - 3H - キナゾリン - 4 - オン (D - 090)

【 0 4 3 8 】

【 化 7 8 】

20



【 0 4 3 9 】

¹H NMR (300MHz、d₆ - DMSO) : 9.04 (s, 1H)、8.97 (s, 1H)、8.48 (s, 1H)、7.65 - 7.54 (m, 2H)、7.53 - 7.39 (m, 3H)、7.31 (d, J = 7.4Hz, 1H)、7.13 (d, J = 8.0Hz, 1H)、5.31 (d, J = 17.6Hz, 1H)、5.16 (d, J = 17.6Hz, 1H)、2.73 (s, 3H)、2.09 (s, 3H)。プリン6位のプロトンと、プリンとキナゾリノン基の間のリンカー上のメチレンプロトン間でのNOE増幅によって、プリンN7のアルキル化を決定した。LRMS (ES ポジティブ) m/z = 383 (M + 1)。

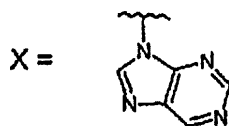
30

【 0 4 4 0 】

5 - メチル - 2 - プリン - 9 - イルメチル - 3 - o - トリル - 3H - キナゾリン - 4 - オン (D - 091)

【 0 4 4 1 】

【 化 7 9 】



40

【 0 4 4 2 】

D - 090が得られた同一反応物から。¹H NMR (300MHz、d₆ - DMSO) : 9.17 (s, 1H)、8.86 (s, 1H)、8.55 (s, 1H)、7.59 (t, J = 7.8Hz, 1H)、7.55 - 7.42 (m, 4H)、7.30 (d, J = 7.4Hz, 1H)、7.13 (d, J = 8.0Hz, 1H)、5.26 (d, J = 17.5Hz, 1H)、4.92 (d, J = 17.5Hz, 1H)、2.73 (s, 3H)、2.19 (s, 3H)。プリン6位のプロトンと、リンカーメチレンプロトン間でのNOE増幅がないことから、プリンN9のアルキル化が示唆された。LRMS (ES ポジティブ) m/z = 383 (M + 1)。

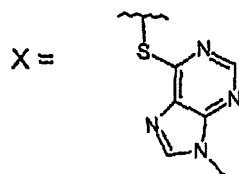
50

【 0 4 4 3 】

5 - メチル - 2 - (9 - メチル - 9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3 - o - トリ
ル - 3H - キナゾリン - 4 - オン (D - 092)

【 0 4 4 4 】

【 化 8 0 】



10

【 0 4 4 5 】

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, d_6 - DMSO) : 8.52 (s, 1H)、 8.42 (s, 1H)、 7.69 (t, $J = 7.7\text{Hz}$, 1H)、
7.50 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H)、 7.44 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H)、 7.36 - 7.27 (m, 4H)、 4.38 (AB qua
rtet, $J_{AB} = 15.5\text{Hz}$, $J_{AX} = 21.0\text{Hz}$)、 3.80 (s, 3H)、 2.73 (s, 3H)、 2.12 (s, 3H)。 LRMS
(ES ポジティブ) $m/z = 429 (M + 1)$ 。

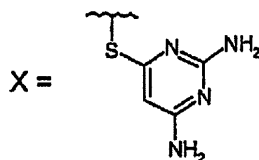
【 0 4 4 6 】

2 - (2,6 - ジアミノ - ピリミジン - 4 - イルスルファニルメチル) - 5 - メチル - 3 - o -
トリル - 3H - キナゾリン - 4 - オン (D - 093)

20

【 0 4 4 7 】

【 化 8 1 】



【 0 4 4 8 】

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, d_6 - DMSO) : 7.70 (t, $J = 7.7\text{Hz}$, 1H)、 7.54 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H)、 7.4
5 - 7.27 (m, 5H)、 6.22 (br s, 1H)、 5.80 (br s, 1H)、 3.99 (AB quartet, $J_{AB} = 14.6\text{Hz}$,
 $J_{AX} = 26.9\text{Hz}$, 2H)、 2.73 (s, 3H)、 2.08 (s, 3H)。 LRMS (ES ポジティブ) $m/z = 405 (M$
 $+ 1)$ 。

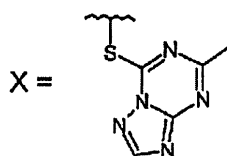
30

【 0 4 4 9 】

5 - メチル - 2 - (5 - メチル - [1,2,4] トリアゾロ [1,5 - a] ピリミジン - 7 - イルス
ルファニルメチル) - 3 - o - トリル - 3H - キナゾリン - 4 - オン (D - 094)

【 0 4 5 0 】

【 化 8 2 】



40

【 0 4 5 1 】

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, d_6 - DMSO) : 8.57 (s, 1H)、 7.73 (t, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H)、 7.55 - 7.35 (m, 4H)、
7.18 (s, 1H)、 4.27 (s, 2H)、 2.74 (s, 3H)、 2.55 (s, 3H)、 2.08 (s, 3H)。 LR
MS (ES ポジティブ) $m/z = 429 (M + 1)$ 。

【 0 4 5 2 】

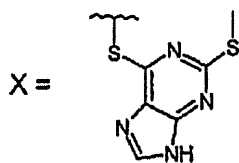
5 - メチル - 2 - (2 - メチルスルファニル - 9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル)

50

- 3 - o - トリル - 3H - キナゾリン - 4 - オン (D - 095)

【 0 4 5 3 】

【 化 8 3 】



10

【 0 4 5 4 】

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, d_6 - DMSO) : 13.30 (s, 1H)、 8.29 (s, 1H)、 7.72 (t, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H)、 7.54 (d, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H)、 7.47 9d, $J = 6.3\text{Hz}$, 1H)、 7.38 - 7.26 (m, 4H)、 4.34 (AB quartet, $J_{AB} = 16.1\text{Hz}$, $J = 23.6\text{Hz}$, 2H)、 2.74 (s, 3H)、 2.32 (s, 3H)、 2.10 (s, 3H)。 LRMS (ES ポジティブ) $m/z = 461 (M + 1)$ 。

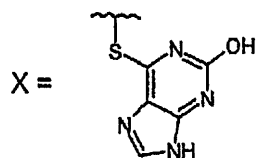
【 0 4 5 5 】

2 - (2 - ヒドロキシ - 9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 5 - メチル - 3 - o - トリル - 3H - キナゾリン - 4 - オン (D - 096)

【 0 4 5 6 】

【 化 8 4 】

20



【 0 4 5 7 】

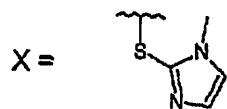
$^1\text{H NMR}$ (300MHz, d_6 - DMSO) : 8.08 (s, 1H)、 7.69 (t, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H)、 7.50 (brd, $J = t.8\text{Hz}$, 2H)、 7.33 - 7.50 (m, 4H)、 4.28 (AB quartet, $J_{AB} = 15.5\text{Hz}$, $J = 21.3\text{Hz}$, 2H)、 2.74 (s, 3H)、 2.12 (s, 3H)。 LRMS (ES ポジティブ) $m/z = 431 (M + 1)$ 。

【 0 4 5 8 】

5 - メチル - 2 - (1 - メチル - 1H - イミダゾール - 2 - イルスルファニルメチル) - 3 - o - トリル - 3H - キナゾリン - 4 - オン (D - 097)

【 0 4 5 9 】

【 化 8 5 】



40

【 0 4 6 0 】

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, d_6 - DMSO) : 7.69 (t, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H)、 7.46 - 7.37 (m, 5H)、 7.32 (d, $J = 7.3\text{Hz}$, 1H)、 7.20 (d, $J = 1.0\text{Hz}$, 1H)、 6.48 (d, $J = 1.0\text{Hz}$)、 3.83 (AB quartet, $J_{AB} = 15.0\text{Hz}$, $J = 18.8\text{Hz}$, 1H)、 3.55 (s, 3H)、 2.73 (s, 3H)、 2.09 (s, 3H)。 LRMS (ES ポジティブ) $m/z = 364 (M + 1)$ 。

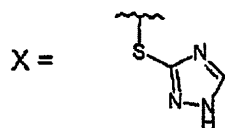
【 0 4 6 1 】

5 - メチル - 3 - o - トリル - 2 - (1H - [1,2,4] トリアゾール - 3 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン (D - 098)

50

【 0 4 6 2 】

【 化 8 6 】



【 0 4 6 3 】

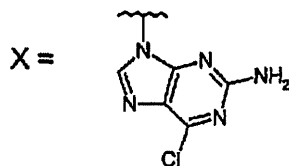
$^1\text{H NMR}$ (300MHz, d_6 - DMSO) : 13.98 (s, 1H)、8.47 (s, 1H)、7.70 (t, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H)、7.49 (d, $J = 7.9\text{Hz}$, 1H)、7.44 - 7.31 (m, 5H)、4.04 (AB quartet, $J_{AB} = 15.5\text{Hz}$, $J = 19.1\text{Hz}$, 1H)、2.74 (s, 3H)、2.10 (s, 3H)。LRMS (ES ポジティブ) $m/z = 364 (M + 1)$ 。

【 0 4 6 4 】

2 - (2 - アミノ - 6 - クロロ - プリン - 9 - イルメチル) - 5 - メチル - 3 - o - トリル - 3H - キナゾリン - 4 - オン (D - 099)

【 0 4 6 5 】

【 化 8 7 】



【 0 4 6 6 】

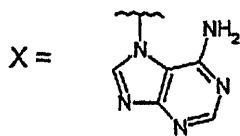
LRMS (ES ポジティブ) 432 (M + 1)。

【 0 4 6 7 】

2 - (6 - アミノプリン - 7 - イルメチル) - 5 - メチル - 3 - o - トリル - 3H - キナゾリン - 4 - オン (D - 100)

【 0 4 6 8 】

【 化 8 8 】



【 0 4 6 9 】

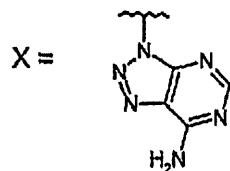
$^1\text{H NMR}$ (300MHz, d_6 - DMSO) : 8.19 (s, 3H)、7.66 (t, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H)、7.59 - 7.43 (m, 5H)、7.34 (d, $J = 7.4\text{Hz}$, 1H)、7.23 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H)、6.90 (s, 2H)、5.21 (AB quartet, $J_{AB} = 17.4\text{Hz}$, $J = 22.1\text{Hz}$, 2H)、2.72 (s, 3H)、1.93 (s, 3H)。以下のプロトン、1) 環外アミンおよびメチレンプロトン、2) 環外アミンおよびトルイルメチルプロトン間のNOE増幅によって、プリンN7のアルキル化が確認された。LRMS (ES ポジティブ) $m/z = 398 (M + 1)$ 。

【 0 4 7 0 】

2 - (7 - アミノ - 1,2,3 - トリアゾロ [4,5 - d] ピリミジン - 3 - イルメチル) - 5 - メチル - 3 - o - トリル - 3H - キナゾリン - 4 - オン (D - 101)

【 0 4 7 1 】

【化 8 9】



【 0 4 7 2】

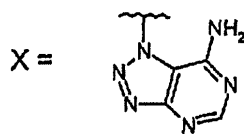
$^1\text{H NMR}$ (300MHz, d_6 - DMSO) : 8.43 (br s, 1H)、8.19 (s, 1H)、8.10 (br s, 1H)、7.62 (t, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H)、7.49 - 7.28 (m, 5H)、7.22 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H)、5.49 (d, $J = 17.0\text{Hz}$, 1H)、5.19 (d, $J = 17.0\text{Hz}$, 1H)、2.73 (s, 3H)、2.11 (s, 3H)。D-030のnmrスペクトルとの類似性によって、プリンN7のアルキル化を決定した。LRMS (ES ポジティブ) $m/z = 399$ (M+1)。

【 0 4 7 3】

2 - (7 - アミノ - 1,2,3 - トリアゾロ [4,5 - d] ピリミジン - 1 - イルメチル) - 5 - メチル - 3 - o - トリル - 3H - キナゾリン - 4 - オン (D - 102)

【 0 4 7 4】

【化 9 0】



【 0 4 7 5】

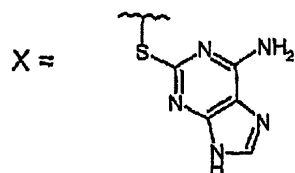
D-101と同一の反応混合物から。 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, d_6 - DMSO) : 8.27 (s, 1H)、8.20 (br s, 1H)、8.05 (br s, 1H)、7.70 (t, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H)、7.47 - 7.26 (m, 6H)、5.61 (A B quartet, $J_{AB} = 16.0\text{Hz}$, = 20.7Hz, 2H)、2.75 (s, 3H)、1.98 (s, 3H)。D-100のnmrスペクトルとの類似性によって、プリンN7のアルキル化を決定した。LRMS (ES ポジティブ) $m/z = 399$ (M+1)。

【 0 4 7 6】

2 - (6 - アミノ - 9H - プリン - 2 - イルスルファニルメチル) - 5 - メチル - 3 - o - トリル - 3H - キナゾリン - 4 - オン (D - 103)

【 0 4 7 7】

【化 9 1】



【 0 4 7 8】

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, d_6 - DMSO) : 12.62 (s, 1H)、7.93 (s, 1H)、7.69 (t, $J = 7.7\text{Hz}$, 1H)、7.51 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H)、7.42 (dd, $J = 7.6, 1.7\text{Hz}$, 1H)、7.35 - 7.15 (m, 6H)、4.12 (AB quartet, $J_{AB} = 14.5\text{Hz}$, = 18.2Hz, 2H)、2.73 (s, 3H)、2.10 (s, 3H)。LRMS (ES ポジティブ) $m/z = 430$ (M+1)。

【 0 4 7 9】

2 - (2 - アミノ - 6 - エチルアミノ - ピリミジン - 4 - イルスルファニルメチル) - 5 -

10

20

30

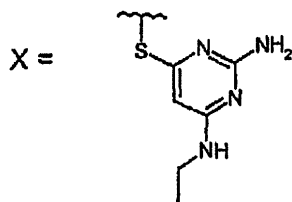
40

50

メチル - 3 - o - トリル - 3H - キナゾリン - 4 - オン (D - 104)

【 0 4 8 0 】

【 化 9 2 】



10

【 0 4 8 1 】

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, d_6 - DMSO) : 7.70 (t, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H)、7.53 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H)、7.44 - 7.31 (m, 5H)、6.69 (br s, 1H)、5.83 (br s, 2H)、5.61 (s, 1H)、4.03 (d, $J = 14.6\text{Hz}$, 1H)、3.95 (d, $J = 14.6\text{Hz}$, 1H)、3.22 - 3.11 (m, 2H)、2.73 (s, 3H)、2.08 (s, 3H)、1.06 (t, $J = 7.1\text{Hz}$, 3H)。LRMS (ES ポジティブ) $m/z = 433$ ($M + 1$)。

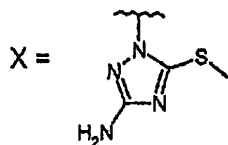
【 0 4 8 2 】

2 - (3 - アミノ - 5 - メチルスルファニル - 1,2,4 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 5 - メチル - 3 - o - トリル - 3H - キナゾリン - 4 - オン (D - 105)

【 0 4 8 3 】

【 化 9 3 】

20



【 0 4 8 4 】

収量 : 5.0mg。 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, d_4 - MeOH) : 7.67 (t, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H)、7.55 - 7.37 (m, 4H)、7.35 - 7.27 (m, 2H)、4.77 (d, $J = 17.1\text{Hz}$, 1H)、4.60 (d, $J = 17.1\text{Hz}$, 1H)、2.80 (s, 3H)、2.43 (s, 3H)、2.14 (s, 3H)。LRMS (ES ポジティブ) $m/z = 393$ ($M + 1$)。

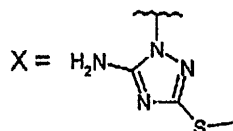
30

【 0 4 8 5 】

2 - (5 - アミノ - 3 - メチルスルファニル - 1,2,4 - トリアゾール - 1 - イルメチル) - 5 - メチル - 3 - o - トリル - 3H - キナゾリン - 4 - オン (D - 106)

【 0 4 8 6 】

【 化 9 4 】



40

【 0 4 8 7 】

収量 : 0.6mg。 D - 105 と同一の反応混合物から精製。 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, d_4 - MeOH) : 7.67 (t, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H)、7.50 - 7.24 (m, 6H)、4.83 (d, $J = 16.5\text{Hz}$, 1H)、4.70 (d, $J = 16.5\text{Hz}$, 1H)、2.79 (s, 3H)、2.47 (s, 3H)、2.14 (s, 3H)。LRMS (ES ポジティブ) $m/z = 393$ ($M + 1$)。

【 0 4 8 8 】

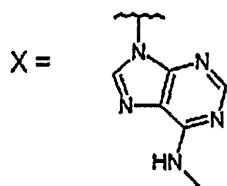
5 - メチル - 2 - (6 - ベンジルアミノプリン - 9 - イルメチル) - 3 - o - トリル - 3H - キ

50

ナゾリン - 4 - オン (D - 107)

【 0 4 8 9 】

【 化 9 5 】



10

【 0 4 9 0 】

収量 : 5.0mg。¹H NMR (300MHz, d₄ - MeOH) : 8.17 (s, 1H)、8.03 (s, 1H)、7.54 - 7.43 (m, 4H)、7.31 - 7.23 (m, 2H)、5.14 (d, J = 17.5Hz, 1H)、4.90 (d, J = 17.5Hz, 1H)、3.14 (br s, 3H)、2.79 (s, 3H)、2.22 (s, 3H)。LRMS (ES ポジティブ) m/z = 412 (M + 1)。

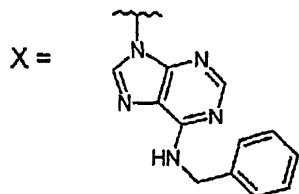
【 0 4 9 1 】

2 - (6 - メチルアミノプリン - 9 - イルメチル) - 5 - メチル - 3 - o - トリル - 3H - キナゾリン - 4 - オン (D - 108)

【 0 4 9 2 】

【 化 9 6 】

20



【 0 4 9 3 】

収量 : 6.7mg。¹H NMR (300MHz, d₄ - MeOH) : 8.13 (s, 1H)、8.04 (s, 1H)、7.58 (t, J = 7.8Hz, 1H)、7.51 - 7.21 (m, 11H)、5.15 (d, J = 17.5Hz, 1H)、4.91 (d, J = 17.5Hz, 1H)、4.83 (s, 2H, H₂Oピーク下)、2.79 (s, 3H)、2.22 (s, 3H)。LRMS (ES ポジティブ) m/z = 488 (M + 1)。

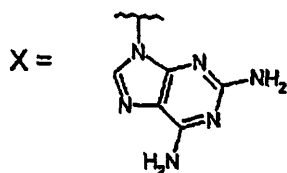
30

【 0 4 9 4 】

2 - (2,6 - ジアミノプリン - 9 - イルメチル) - 5 - メチル - 3 - o - トリル - 3H - キナゾリン - 4 - オン (D - 109)

【 0 4 9 5 】

【 化 9 7 】



40

【 0 4 9 6 】

すべての反応物量を2倍にした。収量 : 14mg。¹H NMR (300MHz, d₄ - DMSO) : 8.53 (br s, 2H)、8.01 (s, 1H)、7.64 (t, J = 7.8Hz, 1H)、7.53 - 7.40 (m, 4H)、7.33 (d, J = 7.4Hz, 1H)、7.27 (d, J = 7.9Hz, 1H)、4.96 (d, J = 17.5Hz, 1H)、4.64 (d, J = 17.5Hz, 1H)、2.74 (s, 3H)、2.17 (s, 3H)。LRMS (ES ポジティブ) m/z = 413 (M + 1)。

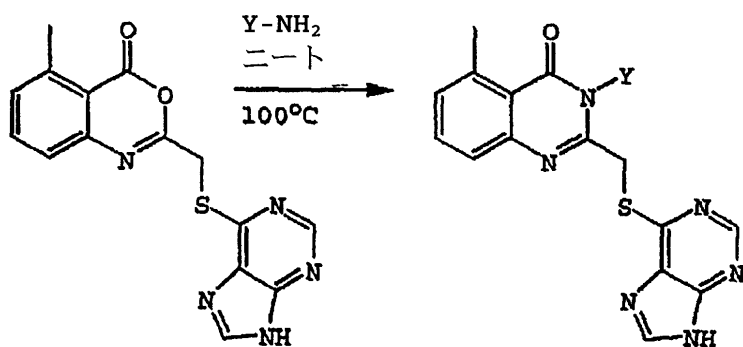
50

【0497】

以下の一般構造の化合物D-110~D-115は、以下の中間体E-1~E-3から調製した。

【0498】

【化98】



10

【0499】

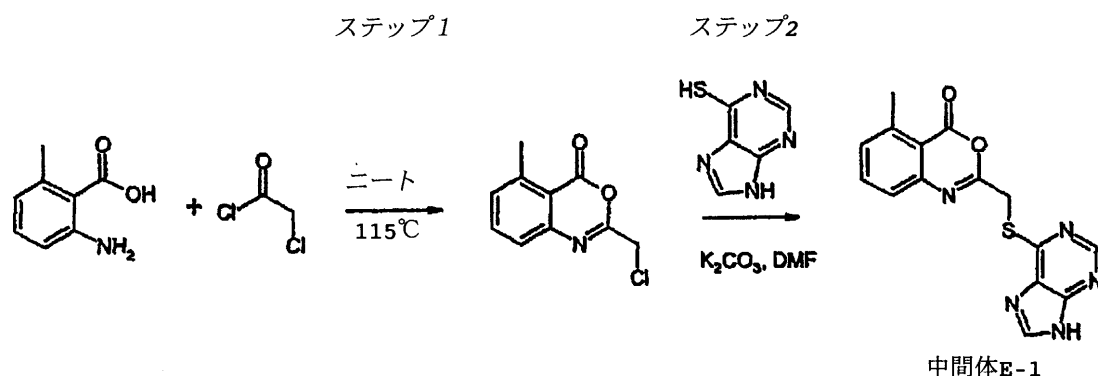
中間体E-1

5-メチル-2-(9H-プリン-6-イルスルファニルメチル)-3,1-ベンゾキサジン-4-オン

【0500】

20

【化99】



30

中間体E-1

【0501】

ステップ1: クロロアセチルクロリド (12mL、大過剰) 中、6-メチルアントラニル酸 (2g、13.2mmol) の懸濁液を、密封バイアル中で115 で30分間、攪拌した。得られた溶液を室温に冷却し、エーテル (~5ml) で処理した。4 で一晩冷却した後、得られた黄褐色沈殿物を濾過によって回収し、エーテルで洗浄し、真空乾燥させると、クロロ中間体 (1.39g、50%) が得られた。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : 7.67 (t, J=7.8Hz, 1H)、7.46 (d, J=7.9Hz, 1H)、7.35 (d, J=7.6Hz, 1H)、4.39 (s, 2H)、2.81 (s, 3H)。LRMS (ES ポジティブ) m/z = 210 (M+1)。

40

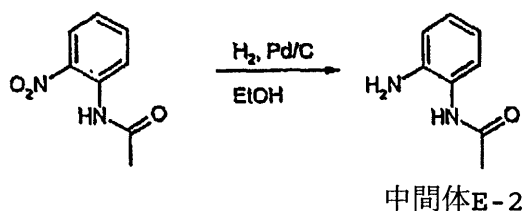
【0502】

ステップ2: 乾燥DMF (0.5mL) 中、クロロ中間体 (50mg、0.25mmol)、6-メルカプトプリン-水和物 (43mg、0.25mmol)、および炭酸カリウム (25mg、0.25mmol) の混合物を、室温で30分間攪拌した。混合液を酢酸エチル (20mL) に注ぎ入れ、すべての不溶物質を濾去し、廃棄した。濾液を真空濃縮してすべての酢酸エチルを除去し、残渣をエーテルで処理すると、明橙色沈殿が得られた。沈殿物を濾過によって回収し、エーテルで洗浄し、真空乾燥させると、中間体E-1 (41mg、51%) が得られた。¹H NMR (300MHz, d₆-DMSO) : 8.64 (s, 1H)、8.39 (s, 1H)、7.73 (t, J=7.8Hz, 1H)、7.44 - 7.37 (m, 2H)、4.69 (s, 2H)、2.69 (s, 3H)。LRMS (ES ポジティブ) m/z = 326 (M+1)。

【0503】

50

中間体E-2
 【0504】
 【化100】



10

【0505】

EtOH中、2-ニトロアセトアニリド(1.0g、5.6mmol)の溶液を、窒素でパージし、Pd(OH)₂(Cに関して20重量%、200mg、cat.)で処理し、水素(20psi)下で2時間振盪した。0.22μmのセルロースアセテートメンブラン(Corning)を介して濾過することによって、触媒を除去し、濾液を真空濃縮すると、白色結晶性固体生成物(800mg、96%)が得られた。¹H NMR(300MHz, d₆-DMSO) : 9.12(s, 1H)、7.14(dd, J=7.8, 1.3Hz, 1H)、6.88(dt, J=7.6, 1.5Hz, 1H)、6.70(dd, J=8.0, 1.3Hz, 1H)、6.52(dt, J=7.5, 1.4Hz, 1H)、4.85(br s, 2H)、2.03(s, 3H)。LRMS(ES ポジティブ)m/z=151(M+1)。

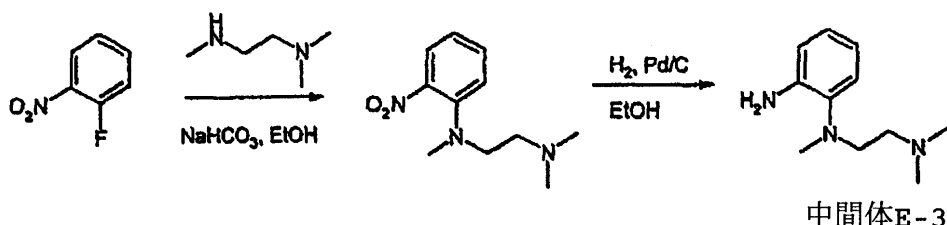
【0506】

中間体E-3

20

【0507】

【化101】



30

【0508】

EtOH(20mL)中、2-フルオロ-ニトロベンゼン(1.41g、10mmol)およびNaHCO₃の混合物を、(N,N,N',N'-トリメチル)-1,2-ジアミノエタン(1.1g、11mmol)で処理し、80で16時間攪拌した。溶媒を真空除去し、残渣を0.1M NaOH(120mL)で処理し、この混合物を酢酸エチル(2×50mL)で抽出した。有機層をあわせ、20mLの水(1×)およびかん水(2×)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮すると、橙色液体(2.2g、100%、ESMS:m/z=224、M+1)が得られた。

【0509】

この中間体を、EtOHに溶解し、この溶液を窒素でパージし、Pd(OH)₂(Cに関して20重量%、180mg、cat.)で処理し、水素(50psi)下で2時間振盪した。0.22μmのセルロースアセテートメンブラン(Corning)を介して濾過することによって、触媒を除去し、濾液を真空濃縮すると、赤色液体生成物E-3(1.8g、95%)が得られた。¹H NMR(300MHz、CDCl₃) : 8.64(s, 1H)、7.03(dd, J=8.3, 1.4Hz, 1H)、6.91(ddd, J=7.6, 7.2, 1.4Hz, 1H)、6.73-6.67(m, 2H)、4.20(br s, 2H)、2.95(t, J=6.7Hz, 2H)、2.68(s, 3H)、2.41(t, J=6.7Hz, 1H)、2.26(s, 6H)。LRMS(ES ポジティブ)m/z=194(M+1)。

40

【0510】

化合物D-110~D-115は、以下のように調製した。

【0511】

5-メチル-2-(9H-プリン-6-イルスルファニルメチル)-3-o-トリル-3H-キナゾリン-4-オン(D-110)

50

【 0 5 1 2 】

【 化 1 0 2 】



【 0 5 1 3 】

中間体 E - 1 (40mg) および o - トルイジン (0.3mL、大過剰) の混合液を、密封バイアル中で 100 で 16 時間、加温した。この反応混合液を冷却し、1N HCl (2ml) およびエーテル (2mL) で処理し、得られた灰色沈殿物を濾過によって回収し、エーテルで洗浄し、風乾した (19mg、粗)。この粗固体を、0.5ml DMSO に溶解し、HPLC (C18 Luna カラム、4.6 × 250mm、4.7ml/分、15 分間かけて 10 ~ 75% アセトニトリル/水、18 分で 100% アセトニトリル、220 で検出) によって精製した。適当な画分を真空濃縮すると、最終生成物が白色固体 (4mg) として得られた。¹H NMR (300MHz、d₆ - DMSO) : 13.52 (s, 1H)、8.47 (s, 1H)、8.43 (s, 1H)、7.69 (t, J = 7.8Hz, 1H)、7.50 (d, J = 7.9Hz, 1H)、7.46 - 7.43 (m, 1H)、7.37 - 7.25 (m, 4H)、4.37 (AB quartet, J_{AB} = 15.4Hz, J = 22.4Hz, 2H)、2.74 (s, 3H)、2.12 (s, 3H)。LRMS (ES ポジティブ) m/z = 415 (M + 1)。

【 0 5 1 4 】

3 - イソブチル - 5 - メチル - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン (D - 111) 20

【 0 5 1 5 】

【 化 1 0 3 】



【 0 5 1 6 】

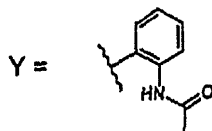
中間体 E - 1 (40mg) およびイソブチルアミン (0.4mL、大過剰) の混合物を、密閉バイアル中で 120 で 16 時間加温した。過剰のイソブチルアミンを蒸発させ、残渣を 1mL の DMSO に溶解し、2 つの部分で HPLC (C18 Luna カラム、4.6 × 250mm、4.7mL/分、15 分間かけて 10 ~ 75% アセトニトリル/水、18 分で 100% アセトニトリル、220 で検出) によって精製した。適当な画分を真空濃縮すると、最終生成物が白色固体 (4mg) として得られた。¹H NMR (300MHz、d₆ - DMSO) : 13.75 (br s, 1H)、8.73 (s, 1H)、8.50 (s, 1H)、7.63 (t, J = 7.7Hz, 1H)、7.42 (d, J = 8.0Hz, 1H)、7.28 (d, J = 7.3Hz, 1H)、4.96 (s, 2H)、4.00 (d, J = 7.5Hz, 2H)、2.77 (s, 3H)、2.30 - 2.15 (m, 1H)、0.98 (d, J = 6.7Hz, 1H)。LRMS (ES ポジティブ) m/z = 381 (M + 1)。

【 0 5 1 7 】

N - {2 - [5 - メチル - 4 - オキソ - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニル - メチル) - 4H - キナゾリン - 3 - イル] - フェニル} - アセトアミド (D - 112) 40

【 0 5 1 8 】

【 化 1 0 4 】



【 0 5 1 9 】

中間体 E - 1 (80mg、0.25mmol) および中間体 E - 2 (75mg、0.5mmol、2 当量) の混合物を、密閉バイアル中で、熱線銃を用いて溶けるまで加温した。この反応混合物をエーテルで 50

トリチュレートし、固体を濾過によって回収した。この粗物質を1mLのDMSOに溶解し、HPLC (C18 Lunaカラム、4.6×250mm、4.7ml/分、15分間かけて10~75%アセトニトリル/水、18分で100%アセトニトリル、220 で検出) によって2つの部分で精製した。適当な画分を真空濃縮すると、最終生成物が白色固体として得られた。¹H NMR (300MHz, d₆-DMSO) : 13.52 (s, 1H)、9.52 (s, 1H)、8.48 (s, 3H)、8.42 (s, 3H)、8.02 (d, J = 8.0Hz, 1H)、7.69 (t, J = 7.8Hz, 1H)、7.51 (d, J = 7.9Hz, 1H)、7.45 - 7.37 (m, 2H)、7.31 (d, J = 7.3Hz, 1H)、7.19 (t, J = 7.5Hz, 1H)、4.38 (s, 2H)、2.74 (s, 3H)、1.93 (s, 3H)。LRMS (ES ポジティブ) m/z = 458 (M + 1)。

【0520】

5 - メチル - 3 - (E - 2 - メチル - シクロヘキシル) - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン (D - 113) 10

【0521】

【化105】



【0522】

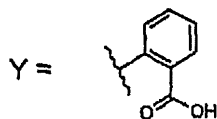
中間体E - 1 (80mg、0.25mmol) およびトランス - 2 - メチル - 1 - アミノシクロヘキサン (0.25mL、大過剰) の混合物を、密閉バイアル中で100 で16時間加温した。この反応混合物をエーテルでトリチュレートし、濾過によって固体を回収した。この粗物質を0.5mLのDMSOに溶解し、HPLC (C18 Lunaカラム、4.6×250mm、4.7ml/分、15分間かけて10~75%アセトニトリル/水、18分で100%アセトニトリル、220 にて検出) によって精製した。適当な画分を真空濃縮すると、最終生成物が白色固体 (1.5mg) として得られた。¹H NMR (300MHz, d₆-DMSO) : 13.5 (br s, 1H)、8.82 (s, 1H)、8.51 (s, 1H)、7.63 (t, J = 7.7Hz, 1H)、7.43 (d, J = 7.9Hz, 1H)、7.27 (d, J = 7.4Hz, 1H)、5.11 (d, J = 14.5Hz, 1H)、3.78 - 3.69 (m, 1H)、2.73 (s, 3H)、2.55 - 2.40 (m, 3H)、1.88 - 1.46 (m, 4H)、1.31 - 1.11 (m, 1H)、0.90 - 0.65 (m, 1H)、0.74 (d, J = 6.7Hz, 3H)。LRMS (ES ポジティブ) m/z = 421 (M + 1)。

【0523】

2 - [5 - メチル - 4 - オキソ - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 4H - キナゾリン - 3 - イル] - 安息香酸 (D - 114) 30

【0524】

【化106】



【0525】

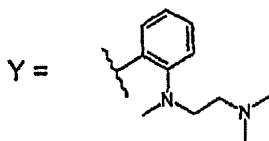
中間体E - 1 (80mg、0.25mmol) およびアントラニル酸メチル (0.25mL、大過剰) の混合物を、密閉バイアル中で100 で16時間加温した。この反応混合物をエーテルでトリチュレートし、濾過によって固体を回収した。この粗物質を0.5mLのDMSOに溶解し、HPLC (C18 Lunaカラム、4.6×250mm、4.7mL/分、15分間かけて10~75%アセトニトリル/水、18分で100%アセトニトリル、220 で検出) によって精製した。適当な画分を真空濃縮すると、最終生成物が白色固体 (8mg) として得られた。¹H NMR (300MHz, d₆-DMSO) : 13.51 (s, 1H)、8.51 (s, 1H)、8.42 (s, 1H)、8.11 (dd, J = 7.4, 1.1Hz, 1H)、7.88 (dt, J = 7.7, 1.4Hz, 1H)、7.70 (d, J = 8.0Hz, 1H)、7.57 (t, J = 7.2Hz, 1H)、7.49 - 7.35 (m, 3H)、4.58 (d, J = 15.5Hz, 1H)、4.35 (d, J = 15.5Hz, 1H)、2.44 (s, 3H)。LRMS (ES ポジティブ) m/z = 445 (M + 1)。

【0526】

3 - { 2 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - フェニル } - 5 - メチル - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン (D - 115)

【0527】

【化107】



10

【0528】

中間体 E - 1 (40mg、0.25mmol) および中間体 E - 3 (0.2mL、大過剰) の混合物を、密閉バイアル中で 100 で 16 時間加熱した。この反応混合物をエーテルでトリチュレートし、濾過によって固体を回収した。この粗物質を 1mL の DMSO に溶解し、HPLC によって 2 つの部分で精製した (C18 Luna カラム、4.6 × 250mm、4.7ml / 分、15 分間かけて 10 ~ 75% アセトニトリル / 水、18 分で 100% アセトニトリル、すべての溶媒中で 0.05% TFA、220 で検出)。適当な画分を真空濃縮すると、最終生成物が TFA 塩 (11mg) として得られた。¹H NMR (300MHz, d₆ - DMSO) : 13.4 (br s, 1H)、9.27 (s, 1H)、8.52 (s, 1H)、8.44 (s, 1H)、7.72 (t, J = 7.8Hz, 1H)、7.53 (d, J = 7.9Hz, 1H)、7.40 - 7.33 (m, 4H)、7.10 - 7.04 (m, 1H)、4.42 (s, 3H)、3.5 (m, 2H)、3.23 - 3.03 (m, 3H)、2.75 (s, 3H)、2.68 - 2.56 (m, 8H)。LRMS (ES ポジティブ) m/z = 501 (M + 1)。

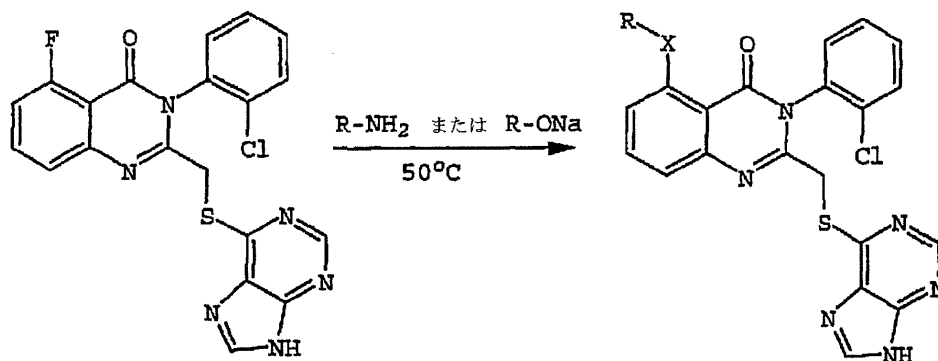
20

【0529】

化合物 D - 116 ~ D - 118 は、以下のように調製した。

【0530】

【化108】



30

【0531】

3 - (2 - クロロフェニル) - 5 - メトキシ - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン (D - 116)

(R = Me、X = O)

0.5M NaOMe (MeOH 中 2mL、大過剰) 中、D - 015 (25mg) の混合物を、密閉バイアル中で 50 で 16 時間攪拌した。この反応混合物を室温に冷却し、水 (5mL) で処理し、得られた沈殿物を濾過によって回収し、水で洗浄し、風乾した。この粗物質を 0.5mL の DMSO に溶解し、HPLC (C18 Luna カラム、4.6 × 250mm、4.7ml / 分、15 分間かけて 10 ~ 75% アセトニトリル / 水、18 分で 100% アセトニトリル、220 で検出) によって精製した。適当な画分を真空濃縮すると、最終生成物が白色固体 (5.3mg) として得られた。¹H NMR (300MHz、d₆ - DMSO) : 13.52 (s, 1H)、8.48 (s, 1H)、8.44 (br s, 1H)、7.77 (t, J = 8.2Hz, 1H)、7.7

40

50

1 - 7.60 (m, 2H)、 7.51 - 7.34 (m, 2H)、 7.23 (d, J = 8.2Hz, 1H)、 7.10 (d, J = 8.4Hz, 1H)、 4.39 (AB quartet, $J_{AB} = 5.2\text{Hz}$, $J = 23.2\text{Hz}$, 2H)、 3.85 (s, 3H)。 LRMS (ES ポジティブ) $m/z = 451 (M + 1)$ 。

【 0 5 3 2 】

3 - (2 - クロロフェニル) - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エチルアミノ) - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン (D - 117)

【 0 5 3 3 】

【 化 1 0 9 】



10

【 0 5 3 4 】

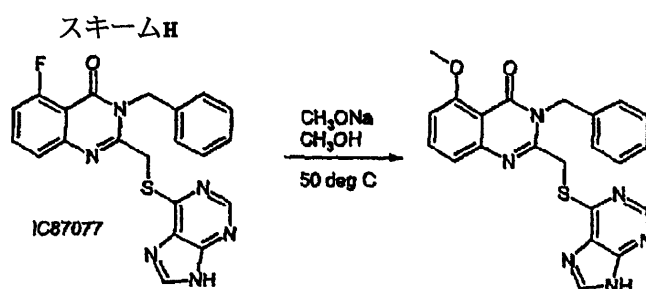
D - 015 (25mg) および 4 - (アミノエタ - 2 - イル) - モルホリン (650mg、大過剰) の混合物を、50 で 16 時間 攪拌 した。この粗反応混合物を HPLC (C18 Luna カラム、4.6 × 250 mm、4.7 ml / 分、15 分間かけて 10 ~ 75 % アセトニトリル / 水、18 分で 100 % アセトニトリル、220 で検出) により精製した。適当な画分を真空濃縮すると、最終生成物が得られた。¹H NMR (300MHz、 d_6 - アセトン) : 8.57 (br s, 1H)、8.47 (s, 1H)、8.37 (s, 1H)、7.72 (dd, J = 7.7, 1.6Hz, 1H)、7.65 (dd, J = 8.0, 1.2Hz, 1H)、7.57 (t, J = 8.1Hz, 1H)、7.49 (dt, J = 7.7, 1.6Hz, 1H)、7.40 (dt, J = 7.7, 1.5Hz, 1H)、6.86 (d, J = 7.4Hz, 1H)、6.82 (d, J = 8.3Hz, 1H)、4.55 (d, J = 15.0Hz, 1H)、4.42 (d, J = 15.1Hz, 1H)、4.05 - 3.90 (m, 4H)、3.90 (t, J = 6.9Hz, 2H)、3.75 - 3.4 (m, 4H)、3.54 (t, J = 6.9Hz, 2H)。LRMS (ES ポジティブ) $m/z = 549 (M + 1)$ 。

20

3 - ベンジル - 5 - メトキシ - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン (D - 118)

【 0 5 3 5 】

【 化 1 1 0 】



30

【 0 5 3 6 】

0.5M の NaOMe (MeOH 中 2mL、大過剰) 中、D - 043 (25mg) の混合物を、密閉バイアル中で 50 で 16 時間 攪拌 した。この反応混合物を 1N HCl (1mL) で処理し、この溶液のアリコート (各 0.5mL) を HPLC (C18 Luna カラム、4.6 × 250mm、4.7 ml / 分、15 分間かけて 10 ~ 75 % アセトニトリル / 水、18 分で 100 % アセトニトリル、220 で検出) によって精製した。適当な画分を真空濃縮すると、最終生成物として白色固体 (6.6mg) が得られた。¹H NMR (300MHz、 d_6 - DMSO) : 13.57 (s, 1H)、8.60 (s, 1H)、8.45 (s, 1H)、7.72 (t, J = 8.1Hz, 1H)、7.42 - 7.30 (m, 2H)、7.30 - 7.19 (m, 3H)、7.15 (d, J = 8.0Hz, 1H)、7.06 (d, J = 8.3Hz, 1H)、5.43 (s, 2H)、4.80 (s, 2H)、3.87 (s, 3H)。LRMS (ES ポジティブ) $m/z = 431 (M + 1)$ 。

40

【 0 5 3 7 】

化合物 D - 999 (比較)

3 - (2 - クロロフェニル) - 2 - (1H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イルスルフ

50

アニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン

類似化合物である、3 - (2 - クロロフェニル) - 2 - (1H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オンもまた、最終ステップにおいて4 - メルカプト - 1H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジンをメルカプトプリンと置き換えた以外は、概ね記載した方法にしたがって合成した。

【実施例 11】

【0538】

PI3Kの効力および選択性の生化学的アッセイ

A. 20 μ M ATPを用いた生化学的アッセイ

実施例2に記載の方法を用いて、本発明の化合物を、PI3K に対する阻害活性および効力、ならびにPI3K 対その他のクラスI PI3Kイソ酵素に対する選択性について試験した。表2に、PI3K (「アルファ」)、PI3K (「ベータ」)、PI3 (「ガンマ」)、およびPI3K (「デルタ」)の IC_{50} 値 (μ M)を示す。本化合物の選択性を示すために、PI3K と比較した、PI3K 、PI3K 、およびPI3K の IC_{50} 値の比を、それぞれ、「アルファ/デルタ比」、「ベータ/デルタ比」、「ガンマ/デルタ比」として示す。

10

【0539】

最初の選択性アッセイは、放射標識を検出するために100 μ LのEcoscintを用いた以外は、実施例2の選択性アッセイプロトコールと同様に行なった。次の選択性アッセイは、0.05mCi/mL [32 P] ATP、および3mM PIP₂を含む以外は同一の3 \times 基質ストックを用いて、同様に行なった。続く選択性アッセイもまた、3nMの所与の任意のPI3Kイソ体を含む以外は同じ3 \times 酵素ストックを用いた。

20

【0540】

すべての選択性アッセイについて、試験化合物の重量を測り、(それぞれの溶解性に応じて)100% DMSOに10~50mMストックに溶解し、-20 で保存した。化合物を(室温、または37 に)解凍し、水で300 μ Mに希釈し、それらから水で3倍希釈系列を作製した。これらの希釈液から20 μ Lを、アッセイウェルならびに酵素(陽性)コントロール、および酵素を含まない(バックグラウンド)コントロールとして用いる水ブランクに添加した。アッセイの残りの部分は、本質的に実施例2の選択性アッセイプロトコールにしたがって行なった。

【0541】

アッセイで用いた最大濃度、すなわち100 μ Mが、少なくとも50%まで酵素の活性を阻害しなかった場合については、表にその濃度での(すなわち、100 μ Mでの)残存する活性のパーセントが列挙されている。こういった場合には、必要な IC_{50} 値の一方がないので、化合物の真の活性比を算出することができない。しかしながら、これらの化合物の特徴を理解するための手がかりを得るために、不足している値の代わりに100 μ Mを用いて、仮定的な活性比を計算する。このような場合には、実際には、選択性比は仮定値よりも大きいはずであり、これをより大きい(>)記号を用いて示す。

30

【0542】

【表 2 - 1】

表 2

化合物	アルファ IC ₅₀	ベータ IC ₅₀	デルタ IC ₅₀	ガンマ IC ₅₀	アルファ/デル タ比	ベータ/デルタ 比	ガンマ/デルタ 比
D-000	86%	74%	0.33	7.7	>302	>302	23
D-001	83%	45	68		>1.5	0.66	
D-002	88%	78%	44		>2.3	>2.3	
D-003	92	53%	4		22	>24	
D-004	93%	89%	64		>2	>1.6	
D-005	89%	46	0.8		>121	56	
D-006	78%	6	0.15		>652	38	
D-007	82%	30	0.16		>619	188	
D-008	82%	68	1.2		>85	57	
D-009	82	6	0.12		683	50	
D-010	48	11	0.06	0.70	800	183	12
D-011	72%	55	0.10	1.0	>1,000	550	10
D-012	69%	11	0.17		>588	65	
D-013	71%	13	0.05	2.1	>2,000	260	42
D-014	63%	3.6	0.06	0.56	>1,667	60	9.3
D-015	65%	69%	0.21	3.6	>480	>480	17
D-016	91%	81%	40		>2.5	>3	

10

20

30

40

【表 2 - 2】

表 2										
化合物	アルファ IC ₅₀	ベータ IC ₅₀	デルタ IC ₅₀	ガンマ IC ₅₀	アルファ/デルタ比	ベータ/デルタ比	ガンマ/デルタ比	アルファ/デルタ比	ベータ/デルタ比	ガンマ/デルタ比
D-017	89%	108%	12		>8	>8		>8	>8	
D-018	88%	93%	4.2		>24	>24		>24	>24	
D-019	67	105	7		10	15		10	15	
D-020	69%	69%	1.9		>53	>53		>53	>53	
D-021	100	110	1.6		62	68		62	68	
D-022	81%	110	0.8	40	>125	137.50		>125	137.50	50
D-023	83%	91%	2.6		>4	>3.9		>4	>3.9	
D-024	100	76%	2.6		38	>38		38	>38	
D-025	73%	61%	0.11	1.5	>909	>909		>909	>909	14
D-026	68%	54%	0.08	1.7	>1,250	>1,250		>1,250	>1,250	21
D-027	59%	58	0.6		>169	97		>169	97	
D-028	67%	13	0.18		>556	69		>556	69	
D-029	49	3.0	0.06		882	54		882	54	
D-030	50	5	0.07		758	70		758	70	
D-031	74	10	0.12		>833	83		>833	83	
D-034	19	11	0.15		131	74		131	74	
D-035	9	3	0.05		199	65		199	65	

10

20

30

40

【 0 5 4 4 】

【表 2 - 3】

表 2

化合物	アルファ IC ₅₀	ベータ IC ₅₀	デルタ IC ₅₀	ガンマ IC ₅₀	アルファ/デルタ比	ベータ/デルタ比	ガンマ/デルタ比
D-036	63%	31	0.4		>226	69	
D-037	64%	80	0.8		>125	100	
D-039	77%	66%	0.9	38	>111	>111	42
D-038	77%	63%	0.6	60	>167	>170	100
D-040	77%	64%	1.7		>61	>61	
D-041	67%	65%	4		>25	>25	
D-042	70%	25	3		>32	8	
D-043	83%	77%	2.1		>47	>47	
D-044	105	61	4.2		25	15	
D-045	98%	74%	7.6		>13	>13	
D-046	64%	95	9		>11	11	
D-047	30	9	0.09	0.5	333	100	5.6
D-048	70	14	0.16		449	90	
D-049	110%	30	1.0		>100	30	
D-050	99%	41	1.6		>63	26	
D-051	89%	57%	3.3		>31	>31	
D-052	0.7	69%	8		0.09	>13	

【 0 5 4 5 】

10

20

30

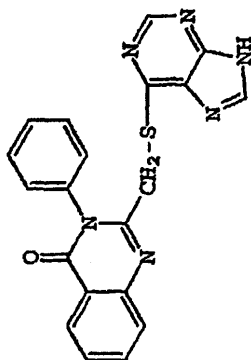
40

【表 2 - 4】

表 2

化合物	アルファ IC ₅₀	ベータ IC ₅₀	デルタ IC ₅₀	ガンマ IC ₅₀	アルファ/デルタ比	ベータ/デルタ比	ガンマ/デルタ比
D-121	69%	70%	0.48		>211	>211	
D-999	105	71%	47	60	2.2	2.1	1.3
LY294002	1.2	0.4	0.23		5.3	1.7	

1) 化合物 D-121 は 3-フェニル-2-(9H-プリン-6-イルスルファニルメチル)-3H-キナゾリン-4-オン



B. 200 μ m ATPを用いた生化学的アッセイ

上記A部分では、20 μ M ATPを用いてPI3Kのアルファ、ベータ、デルタ、およびガンマイソ酵素の阻害についてのIC₅₀値を求めるために、本発明の化合物を試験した。10倍高い、細胞内のATPの正常な生理的濃度に実質的に近い、200 μ M ATPの最終濃度での、4種のPI3Kイソ体の阻害についてのIC₅₀値を求めるために、さらなるスクリーニングを行なった。この選択性プロトコールは、3×ストックのATP濃度を600 μ mとした以外は上記のものと同様である。このアッセイから得られたデータを以下の表3に要約する。ATP濃度に対する感受性の観察結果から、これらのPI3K 阻害剤化合物がATP競合者として働くことが示唆される。

【 0 5 4 7 】

【表 3 - 1】

表 3

化合物	アルファ IC ₅₀	ベータ IC ₅₀	デルタ IC ₅₀	ガンマ IC ₅₀	アルファ/デル タ比	ベータ/デルタ 比	ガンマ/デルタ 比
D-000	91±1%	84±2%	2±1	35±35	91	84	18
D-005	104%	82%	11	91%	20	16	17
D-006	104±1%	44±5	0.92±0.1	87±33	226	48	95
D-007	92±11%	72±12	0.73±0.2	88±4	252	99	121
D-009	70%	18	0.7	53	200	26	76
D-010	74±18%	33±4	0.23±0.2	6±3	658	144	27
D-011	88±4%	105±35	0.25±0.2	61±70	700	420	244
D-012	70±4%	108±4	1.3±0.4	50±0	107	83	38
D-013	117±8%	73±24%	0.51±0.6	12±1	461	289	24
D-014	100±6%	13±0	0.5±0.4	5±3	398	26	10
D-015	95±22%	81±3%	1.1±0.5	83±37%	180	154	160
D-019	100%	100	30	33	7	3	1
D-022	88%	101%	4.2	60%	42	48	29
D-025	89±11%	77±6%	0.32±0.3	7.8±3	556	478	24
D-026	83±1%	77±8%	0.38±0.2	13±10	443	411	34
D-027	74%	110	4	60	37	28	15
D-028	100%	81%	1.6	29	125	101	18
D-029	110±12%	34±4	0.34±0.08	13±0.7	653	101	37

10

20

30

40

50

【表 3 - 2】

表 3

化合物	アルファ IC ₅₀	ベータ IC ₅₀	デルタ IC ₅₀	ガンマ IC ₅₀	アルファ/デルタ比	ベータ/デルタ比	ガンマ/デルタ比
D-030	95±11%	80±14	0.53±0.05	31±10	362	152	59
D-031	87±10%	137±23	0.2±0.01	155±60	903	707	802
D-034	92±11%	103±4	1.2±0.3	34±1	153	85	28
D-035	95±6	34±6	0.49±0.1	6.8±1	193	69	14
D-036	99%	73%	4.1	72	48	36	18
D-037	112%	58%	3.5	45	64	33	13
D-038	69%	74%	1.8	55	77	82	31
D-039	85%	65%	2.6	57%	65	50	44
D-047	81%	30	0.2	4.5	810	150	23
D-048	90±57	95±7	1.4±0.9	123±40	67	70	91
D-121	71%	62%	0.9	61%	158	138	136
D-999	62%	71%	75	90	2	2	1
LY294002	23±5	3.7±2	2.1±1.5	29±13	11	2	13

10

20

30

40

50

【実施例 1 2】

【0 5 4 9】

PI3K 活性の阻害剤に関する、細胞ベースのアッセイのデータ

上記の実施例 3~5 に記載した方法を用いて、刺激された B および T 細胞増殖、好中球 (PMN) 遊走、および好中球 (PMN) のエラスターゼリリースのアッセイにおいて、本発明の化合物を阻害活性および抗力について試験した。これらのアッセイから得られたデータを、以下の表 4 に示す。表 4 では、示された値は、化合物の有効濃度 (EC_{50} ; μm) である。値が示されていないものは、アッセイを行なわなかった。

【0 5 5 0】

【表 4 - 1】

表 4				
化合物	マウス BCR 刺激 (EC ₅₀)	マウス TCE 刺激 (EC ₅₀)	ヒト PMN エラスターゼ (EC ₅₀)	ヒト PMN 遊走 (EC ₅₀)
D-000	0.9±0.4	5.5±4	2.2±2	1-5
D-003	3.9	5.7		
D-005	0.7±0.1	3.9	4.3±1	
D-006	0.2±0.1	5.3	0.3±0.1	
D-007	0.3±0.1	4.2	0.4	
D-008	1.0			
D-009	0.3±0.2		10.5	
D-010	0.2±0.1		0.3±0.3	
D-011	0.3±0.1		0.9±0.7	
D-012	0.3±0.2		0.3	
D-013	1.4			
D-014	0.2±0.1	4.3		
D-015	1.2±0.2	1.8	1.3±0.4	2.0
D-019	0.9±0.01	0.9		
D-021	1.8	3.5		
D-022	1.8	2.3		
D-024			2.9	
D-025	0.3±0.1	4.4±0.6	0.3±0.2	0.3±0.3
D-026	0.3±0.1	3.5	0.2±0.2	0.3±0.3
D-027	>2		2	
D-028	0.4±0.2		1	
D-029	0.1±0.03	3.4±2	0.5±0.6	0.3
D-030	0.1±0.1	6	0.4±0.5	0.2
D-031	0.2±0.1		0.7±0.1	
D-034	0.6±0.4			
D-035	0.2±0.1	2.9±0.7	0.3±0.1	
D-036	0.9±0.4	4.1	5.5±5	0.2
D-037	1.2±0.4		1.3±0.4	2.0
D-038	1.4±0.1	2.9	5	

10

20

30

40

【 0 5 5 1 】

【表 4 - 2】

表 4				
化合物	マウス BCR 刺激 (EC ₅₀)	マウス TCE 刺激 (EC ₅₀)	ヒト PMN エラスターゼ (EC ₅₀)	ヒト PMN 遊走 (EC ₅₀)
D-039	0.9±0.1		5	
D-043	1.4	2.6		
D-045			9.0	
D-047	0.3±0.1		0.5±0.2	
D-048	0.4±0.2	5	0.9±0.2	
D-049	2.0	6.3	5.0	
D-121	1.4			
D-999	3.1±0.7	5.9	>20	1
LY294002	0.9±0.5			

10

【実施例 13】

20

【0552】

癌細胞におけるPI3K 活性阻害剤のアッセイ

癌細胞増殖に対する本発明の化合物の効果を、KU812、RWLeu4、K562およびMEG-01を含めた、慢性骨髄性白血病(CML)細胞株のパネルに対して、化合物の一つを試験することにより評価した。

【0553】

本化合物(D-000、DMSOに溶解)の阻害活性は、以下のように調べた。一連の濃度の(0.001μM~20μM)で試験化合物を、細胞を入れた(1000~5000細胞/ウェル)96ウェルマイクロタイタープレートに添加した。プレートを37℃で5日間インキュベートし、その間に、試験化合物を添加していないコントロール培養物は少なくとも2回の細胞分裂周期を繰り返すことができた。3日目、4日目、5日目に[³H]-チミジンを添加し、18時間の取り込みから細胞増殖を測定した。細胞をフィルターに移し、洗浄し、Matrix 96ベータカウンター(Packard)を用いて放射活性をカウントした。細胞増殖のパーセンテージは以下のように評価した。

30

【0554】

【数1】

$$\text{細胞増殖\%} = \frac{(\text{所与の阻害剤濃度でインキュベートされた細胞の平均カウント}) \times 100}{(\text{阻害剤を含まない細胞の平均カウント})}$$

40

【0555】

これらの実験におけるEC₅₀値は、放射活性カウントが阻害剤を含まない対照を用いて得られたものよりも50%低くなった試験化合物濃度によって決定した。D-000化合物は、KU812およびRWLeu4株に対して約2μmのEC₅₀を有する阻害活性を示した。この化合物は、K562およびMEG-01株では効果を示さないことがわかった。

【0556】

本発明のPI3K 阻害剤はCML細胞増殖を阻害すると思われる、したがって、良性または悪性腫瘍の治療において有用である可能性がある。PI3K 発現は、これまでは主に造血起源

50

の細胞で証明されてきた。しかしながら、より広い種々の増殖細胞に存在する可能性がある。したがって、本発明の化合物は、白血病と充実性腫瘍の双方における、または非腫瘍起源の増殖における、腫瘍の退行を誘導するため、および腫瘍転移の形成を防ぐために使用できる可能性がある。さらに、この化合物は単独でも、その他の薬理的に活性な化合物との組み合わせ、または感作物質として照射と組み合わせで使用することができる可能性がある。

【実施例 14】

【0557】

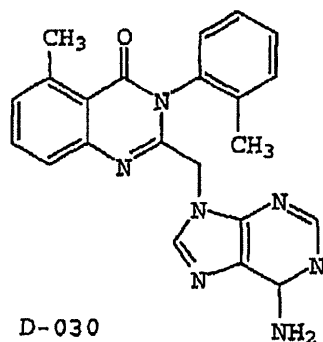
マウスの空気嚢洗浄におけるエラスターゼ`エキソサイトーシスの測定

動物モデルにおいて、白血球流入および好中球エラスターゼエキソサイトーシスに対するD-030の効果を試験した。6日の空気嚢モデルは、関節滑膜と組織学的に似ているインビボ炎症モデルである。滑液腔と酷似した、組織化された単核細胞および線維芽細胞の裏層が生じる。このモデルは、慢性疾患（例えば、関節リウマチ）の「急性」モデルに相当する。このモデルによって、炎症性刺激の影響下にある空気嚢内への細胞性流入を阻止する薬剤のインビボ評価が可能となる。

10

【0558】

【化111】



20

【0559】

試験は以下のように実施した：0日目に、ラット群の毛を剃り、それぞれの背中に10mlの空気を皮下注入し、嚢を形成した。3日目に、10mlの空気を再注入した。6日目、TNF曝露の6時間前に1群のラット（n=6）にD-030（PEG400賦形剤中100mg/kg）を経口投与し、もう1つの群（n=12）には賦形剤のみを経口投与した。投与の6時間後に、両群の空気嚢に2.5ngのTNFを与えた。投与の12時間後に、嚢を生理食塩水で洗浄し、得られた洗浄液を白血球数および好中球エラスターゼ活性の分析に用いた。さらに、循環中のD-030濃度を調べるために血液を採取した。その結果は以下の通りであった：12時間D-030を与えられたラットは、循環中に平均8.7μMの化合物を含み、賦形剤コントロールと比べ、洗浄液中の全白血球が82%減少していた。特定の白血球数減少は以下の通りであった：好中球（90%）、好酸球（66%）、およびリンパ球（70%）。好中球エラスターゼの定量によって、D-030で処理したラットでは、エラスターゼ濃度が賦形剤コントロールに対していくらか減少した（15%）ことが示された。

30

40

【0560】

別の試験では、マウスの背中の一領域をクリッパーで剃り、3mlの空気を皮下注入することによって空気嚢を作製した。3日目に空気注入を繰り返した。6日目に、D-030（LABRAFIL（登録商標）中、32mg/kg）または、LABRAFIL（登録商標）のみのどちらかを、TNF（1mlのPBS中、0.5ng）、またはPBSのみを用いる曝露の、1時間前および2時間後に動物に投与した。PBSは、リン酸緩衝生理食塩水である。TNF曝露の4時間後、動物に麻酔をかけ、嚢を2mMのEDTAを含む0.9%の生理食塩水2mlで洗浄した。洗浄物を微小遠心分離機で14,000rpmで遠心分離した。上清50μlを、上記の手順にしたがったエラスターゼエキソサ

50

イトーシスを測定するために用いた。

【0561】

図9に示したように、TNF曝露によって、PBS曝露された動物と比べて高レベルのエラスターゼエキソサイトーシスが誘導された。しかしながら、TNF曝露された動物がD-030で処理された場合には、空気囊洗浄物におけるエラスターゼ活性の有意な低下が観察された。

【0562】

本明細書で引用した全ての刊行物および特許文献は、それらが開示するすべてを参照によって本明細書に組み込まれる。

【0563】

本発明は、明確にし、かつ理解するために、特定の好ましい実施形態を具体的に参照して記載しているが、当業者には特許請求の範囲において定義されたような本発明の範囲内でさらなる変化および改変を行うことができるということは明らかであろう。したがって、特許請求の範囲に具体的に列挙されたもの以外の制限を、本発明に行うものではない。

【図面の簡単な説明】

【0564】

【図1】図1は、3つのPI3Kのイソ体の活性に対する本発明の選択的なPI3K 阻害剤の影響を示す。

【図2】図2は、TNF又はIgGの存在下での人間の好中球による超酸化物生成に対する選択的なPI3K 阻害剤の影響を示す。

【図3】図3は、TNF又はfMLPの存在下での人間の好中球による超酸化物生成に対する選択的なPI3K 阻害剤の影響を示す。

【図4】図4は、人間の好中球によるfMLPの存在下でのエラスターゼ開口放出に対する選択的なPI3K 阻害剤の影響を示す。

【図5】図5は、人間の好中球によるfMLP導入化学走性に対する選択的なPI3K 阻害剤の影響を示す。

【図6】図6は、選択的なPI3K 阻害剤は、好中球によって食細胞運動及びS.aureusを殺傷することに影響しないことを示す。

【図7】図7は、人間のBリンパ細胞による増殖及び抗体産生に対する選択的なPI3K 阻害剤の影響を示す。

【図8】図8は、マウス脾臓Bリンパ細胞増殖を刺激する抗IgMに対する選択的なPI3K 阻害剤の影響を示す。

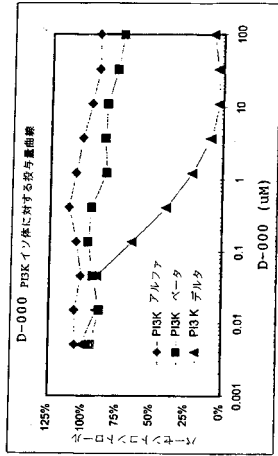
【図9】図9は、動物モデル中のエラスターゼ・エキソサイトーシスに対する選択的なPI3K 阻害剤の影響を示す。

10

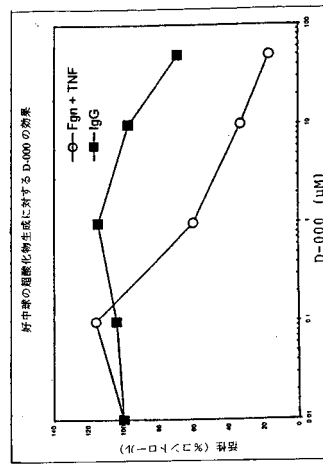
20

30

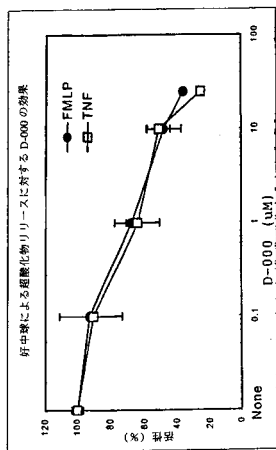
【 図 1 】



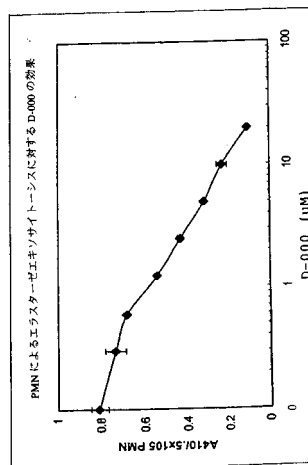
【 図 2 】



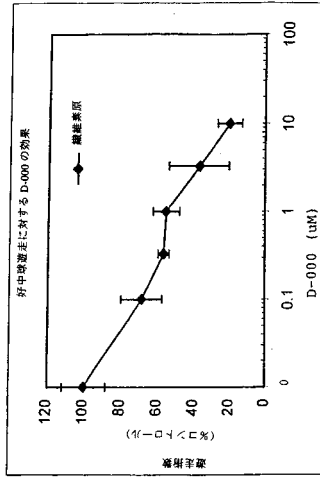
【 図 3 】



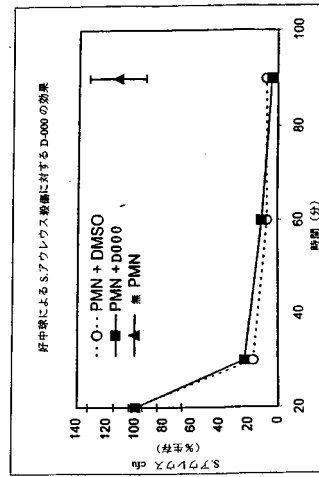
【 図 4 】



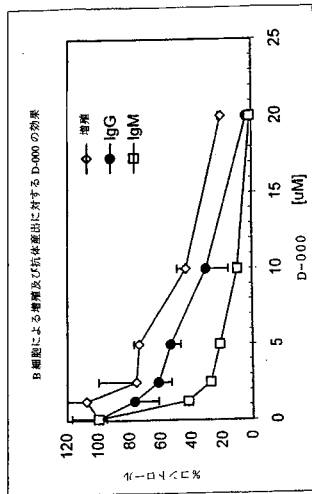
【 図 5 】



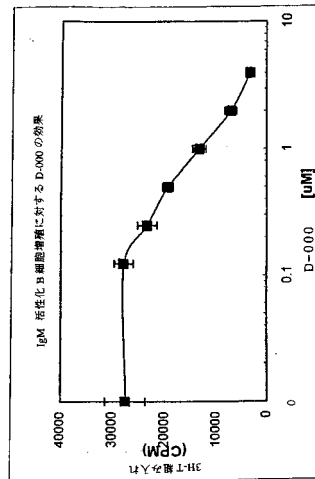
【 図 6 】



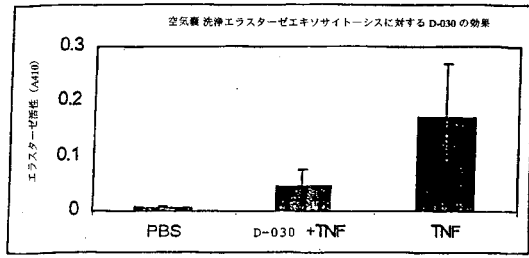
【 図 7 】



【 図 8 】



【 図 9 】



【 配列表 】

[2005509635000001.app](#)

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		PCT/US 02/27240
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/505 A61K31/53 C07D473/34 C07D473/38 C07D473/24 C07D473/16 C07D473/00 C07D473/40 C07D403/12 C07D487/04		
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) IPC 7 A61K C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 01 81346 A (ICOS CORP) 1 November 2001 (2001-11-01) page 9 (last paragraph) - page 13 (end); examples; claims ---	1,3,4
X	WO 01 30768 A (BERGNES GUSTAVE ;CHABALA JOHN C (US); FENG BAINIAN (US); FINER JEF) 3 May 2001 (2001-05-03) page 8, line 3 - page10, line 6; table 3 (page 69/90) ---	1,3,4
X	EP 0 884 310 A (PFIZER PROD INC) 16 December 1998 (1998-12-16) page 4, line 1 -page 4, line 39; example 4 --- -/--	4
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *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. *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 30 January 2003		Date of mailing of the international search report 24/02/2003
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3018		Authorized officer Wörth, C

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US 02/27240

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 900 568 A (PFIZER PROD INC) 10 March 1999 (1999-03-10) page 3, lines 1 and 58; page 4, lines 1 and 47; compounds of formula (F)	4
X	JP 55 118918 A (MITSUBISHI ELECTRIC CORP) 12 September 1980 (1980-09-12) compounds QA-1 and QA-2	4
X	JP 55 118917 A (MITSUBISHI ELECTRIC CORP) 12 September 1980 (1980-09-12) compounds paragraph (10) and (11)	4
X	JP 56 002322 A (MITSUBISHI ELECTRIC CORP) 12 January 1981 (1981-01-12) compound MQ-1	4
X	US 4 225 489 A (ROLF MEINHARD ET AL) 30 September 1980 (1980-09-30) col. 1, compounds of formula (I); see inter alia examples 1-11 and 70	4
X	GB 1 356 763 A (MERCK & CO INC) 12 June 1974 (1974-06-12) page 2, line 27 -page 2, line 33	4
X	RATHMAN T L ET AL: "Functionalization of 2-methyl-3-o-tolyl-4(3H)-quinazolinone and related compounds through carbanion reactions at the 2-methyl group" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. EASTON, US, vol. 45, 1980, pages 2169-2176, XP002102009 ISSN: 0022-3263 figure IV; example 14B	4
X	AGER I R ET AL: "Synthesis and central nervous system activity of quinazolones related to 2-methyl-3-(o-tolyl)-4(3H)- quinazolone (methaqualone)" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 20, no. 3, March 1977 (1977-03), pages 379-386, XP002156696 ISSN: 0022-2623 examples 44,45; table IV	4

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US 02/27240

G.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 98, no. 1, 1983 Columbus, Ohio, US; abstract no. 4514, ISMAIL ET AL.: "Some reactions of 2-(bromomethyl)-3-phenylquinazolin-4(3H)-o ne" XP002229325 compound (II) abstract & IND. J. CHEM., SECT. B, vol. 21b, no. 5, 1982, pages 461-462, ---	4
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 121, no. 9, 1994 Columbus, Ohio, US; abstract no. 108675e, PARASHARYA ET AL.: "4(3H)-quinazolones. Part I: 2-Alkyl/arylaminoethyl-3-p-hydroxy/methoxy phenyl-4(3H)-quinazolones" page 1065; column 1; XP002229326 RN 156672-76-3 abstract & J. INST. CHEM., vol. 64, no. 5, 1992, pages 184-185, ---	4
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 124, no. 21, 1996 Columbus, Ohio, US; abstract no. 289434f, BARAKAT ET AL.: "Synthesis and CNS depressant activity of some new quinazoline derivatives" page 1334; column 2; XP002229327 compounds of formula (I) abstract & AL-AZHAR J. PHARM. SCI., vol. 14, 1994, pages 239-246, ---	4

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US 02/27240

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 129, no. 16, 1998 Columbus, Ohio, US; abstract no. 203126a, CHERN ET AL.: "Studies on quinazolines. VII. Reactions of anthranilamide with beta-diketones; new approaches toward the synthesis of tetrahydropyrido(2,1-b)quinazolin-11-one derivatives" page 676; column 2; XP002229328 compounds of formula (II) abstract & CHEM. PHARM. BULL., vol. 46, no. 6, 1998, pages 928-933,	4
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 131, no. 23, 1999 Columbus, Ohio, US; abstract no. 310612u, EL-FEKY ET AL.: "Novel quinazolinones from 2-cyanomethyl-3-phenyl-4(3H)-quinazoline" page 497; column 2; XP002229329 compound (III) abstract & BOLL. CHIM. PHARM., vol. 137, no. 7, 1998, pages 286-289,	4
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 106, no. 13, 1987 Columbus, Ohio, US; abstract no. 102196t, EL-FEKY ET AL.: "Synthesis of certain new sulfur-containing quinazolinone derivatives likely to possess CNS depressant action" page 650; column 1; XP002229330 compounds of formula (III) abstract & EGYPT. J. PHARM. SCI., vol. 24, no. 1-4, 1985, pages 39-47,	4
X	HASSAN M F ET AL: "REACTIVITY OF 6-ANISYL-5-CYANO-4-OXO-2-THIOXO-1,2,3,4-TE TRAHYDRO- PYRIMIDINE TOWARDS SOME ELECTROPHILES AND NUCLEOPHILES" CHINESE JOURNAL OF CHEMISTRY, XX, XX, vol. 9, no. 3, 1991, pages 262-269, XP000925588 page 264; example 6 ----- -/--	4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US 02/27240

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 378 725 A (BONJOUKLIAN ROSANNE ET AL) 3 January 1995 (1995-01-03) the whole document ---	1, 3, 4
A	WO 01 53266 A (JACKSON SHAUN ;KENCHE VIJAYA (AU); THOMPSON PHIL (AU); YAIP CINDY) 26 July 2001 (2001-07-26) claims 1,5,10,12 -----	1, 3, 4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US 02/27240

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 1-3 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. Claims Nos.: 4 (part)
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:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
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 II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

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

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/US 02 27240

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 4 (part)

Present claim 4 relates to an extremely large number of possible compounds. Support within the meaning of Article 6 PCT and disclosure within the meaning of Article 5 PCT is to be found, however, for only a very small proportion of the compounds claimed. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible. Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims which appear to be supported and disclosed, namely those parts relating to the methods of claims 1-3 and to the compounds of claims 5-15.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US 02/27240

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0181346	A	01-11-2001	AU 5566701 A	07-11-2001
			EP 1278748 A2	29-01-2003
			NO 20025104 A	10-12-2002
			WO 0181346 A2	01-11-2001
			US 2002161014 A1	31-10-2002
WO 0130768	A	03-05-2001	AU 1439801 A	08-05-2001
			BR 0015110 A	02-07-2002
			CZ 20021428 A3	13-11-2002
			EP 1226129 A1	31-07-2002
			NO 20021907 A	07-06-2002
			WO 0130768 A1	03-05-2001
			AU 5927001 A	02-01-2002
			WO 0198278 A1	27-12-2001
EP 0884310	A	16-12-1998	BR 9801808 A	21-03-2000
			CA 2240138 A1	09-12-1998
			EP 0884310 A1	16-12-1998
			JP 11012255 A	19-01-1999
EP 0900568	A	10-03-1999	AU 736254 B2	26-07-2001
			AU 8312098 A	18-03-1999
			CA 2246839 A1	05-03-1999
			EP 0900568 A2	10-03-1999
			HU 9802021 A2	28-05-1999
			JP 11158072 A	15-06-1999
			JP 2001316267 A	13-11-2001
			NZ 331741 A	25-08-2000
			US 6136812 A	24-10-2000
			ZA 9808139 A	22-03-2000
JP 55118918	A	12-09-1980	NONE	
JP 55118917	A	12-09-1980	JP 1372998 C	07-04-1987
			JP 61038732 B	30-08-1986
JP 56002322	A	12-01-1981	JP 1294330 C	26-12-1985
			JP 60017375 B	02-05-1985
US 4225489	A	30-09-1980	DE 2644265 A1	06-04-1978
			BE 859180 A1	29-03-1978
			BR 7706506 A	06-06-1978
			CH 634070 A5	14-01-1983
			DE 2660557 C2	30-05-1984
			DK 430577 A	31-03-1978
			ES 462648 A1	16-06-1978
			ES 462758 A1	16-12-1978
			FR 2366337 A1	28-04-1978
			GB 1554057 A	17-10-1979
			JP 1282258 C	27-09-1985
			JP 53044581 A	21-04-1978
			JP 60003302 B	26-01-1985
			JP 1318512 C	29-05-1986
			JP 56081366 A	03-07-1981
			JP 60038421 B	31-08-1985
GB 1356763	A	12-06-1974	DE 2219408 A1	26-10-1972
			FR 2133979 A5	01-12-1972

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US⁰²/27240

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
GB 1356763	A		NL 7204972 A	24-10-1972
			US 3897432 A	29-07-1975
US 5378725	A	03-01-1995	AU 678831 B2	12-06-1997
			AU 6754094 A	27-01-1995
			CA 2128046 A1	20-01-1995
			CN 1111127 A	08-11-1995
			CZ 9401692 A3	15-02-1995
			EP 0635268 A1	25-01-1995
			HU 67667 A2	28-04-1995
			JP 7053370 A	28-02-1995
			NO 942641 A	20-01-1995
			PL 304317 A1	23-01-1995
		ZA 9405103 A	15-01-1996	
WO 0153266	A	26-07-2001	AU 3042601 A	31-07-2001
			EP 1257537 A1	20-11-2002
			WO 0153266 A1	26-07-2001

フロントページの続き

(51) Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 9/00	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 9/10	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 11/00	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 17/04	A 6 1 P 17/04	
A 6 1 P 17/06	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 19/02	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 25/02	A 6 1 P 25/02	
A 6 1 P 27/02	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 29/00	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 31/04	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 35/00	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 35/02	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 37/06	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 37/08	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 37/08	
C 0 7 D 473/34	A 6 1 P 43/00	1 0 5
	A 6 1 P 43/00	1 1 1
	C 0 7 D 473/34	3 6 1

(81) 指定国 AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, N O, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 ディック, ケネス オー.
 アメリカ合衆国 9 8 0 2 1 - 8 3 2 1 ワシントン ボウゼル ウエスト 第1 プレイス 2
 2 5 1 7

(72) 発明者 トレイバーク, ジェニファー
 アメリカ合衆国 9 8 0 1 2 ワシントン ボーゼル グラニス ロード 1 9 4 1 1

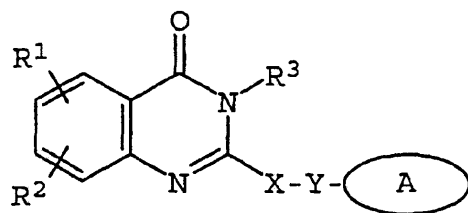
(72) 発明者 ソウェル, シー. グレゴリー
 アメリカ合衆国 9 8 2 7 5 ワシントン マキルテオ ダブリュ. 第6 1 アベニュー 9 4
 2 3

(72) 発明者 ケシキ, エドワード エー.
 アメリカ合衆国 9 8 0 2 1 ワシントン ボーゼル エスイー 第2 0 8 プレイス 2 5 0 4

(72) 発明者 オリバー, エイミー
 アメリカ合衆国 9 8 0 2 1 ワシントン ボーゼル エス.イー. 第1 5 アベニュー 2 3
 1 2 3

F ターム(参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 CB07 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA20 ZA33
 ZA36 ZA45 ZA51 ZA59 ZA89 ZA94 ZA96 ZB05 ZB08 ZB11
 ZB13 ZB15 ZB21 ZB26 ZB27 ZB35 ZC06 ZC20 ZC35

【要約の続き】



(1)