

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6207100号
(P6207100)

(45) 発行日 平成29年10月4日 (2017. 10. 4)

(24) 登録日 平成29年9月15日 (2017. 9. 15)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 239/91 (2006. 01)

C O 7 D 239/91 C S P

C O 7 D 401/12 (2006. 01)

C O 7 D 401/12

A 6 1 K 31/517 (2006. 01)

A 6 1 K 31/517

A 6 1 K 31/506 (2006. 01)

A 6 1 K 31/506

A 6 1 P 43/00 (2006. 01)

A 6 1 P 43/00 1 1 1

請求項の数 22 (全 201 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2015-549845 (P2015-549845)
 (86) (22) 出願日 平成25年12月20日 (2013. 12. 20)
 (65) 公表番号 特表2016-503806 (P2016-503806A)
 (43) 公表日 平成28年2月8日 (2016. 2. 8)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2013/077315
 (87) 国際公開番号 W02014/100767
 (87) 国際公開日 平成26年6月26日 (2014. 6. 26)
 審査請求日 平成27年8月12日 (2015. 8. 12)
 (31) 優先権主張番号 61/745, 437
 (32) 優先日 平成24年12月21日 (2012. 12. 21)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 511116409
 ギリアード カリストガ エルエルシー
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 944
 04, フォスター シティ, レイク
 サイド ドライブ 333, ギリアード
 サイエンスーズ, インコーポレイテッ
 ド 気付
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹
 (74) 代理人 100181674
 弁理士 飯田 貴敏
 (74) 代理人 100181641
 弁理士 石川 大輔

最終頁に続く

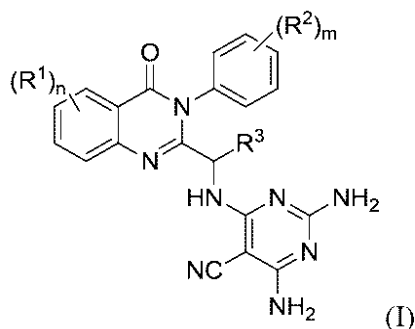
(54) 【発明の名称】 イソキノリノンまたはキナゾリノンホスファチジルイノシトール3-キナーゼ阻害剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物

【化 4 8】



(I)

または薬学的に許容されるその塩であって、式中、

n は、0、1、2、または3であり、

各 R¹ は、独立に、ハロ、シアノ、非置換アルキル、非置換ハロアルキル、非置換アルコキシ、ヒドロキシ、非置換シクロアルキル、SO₂R^{1r}、またはC(O)NR^{1s}R^{1t}であり、ここで、R^{1r}、R^{1s}およびR^{1t}は各々独立に、水素、または非置換ア

ルキルであり、

mは、0、1、2、または3であり、

各R²は、独立に、ハロ、シアノ、非置換アルキル、非置換ハロアルキル、または非置換アルコキシであり、

R³は、水素、または非置換アルキルである、
化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項2】

各R¹が、独立に、フルオロ、クロロ、シアノ、メチル、CHF₂、CF₃、メトキシ、またはヒドロキシである、請求項1に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

10

【請求項3】

nが1または2である、請求項1から2のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項4】

各R²が、独立に、フルオロ、クロロ、ヨード、シアノ、メトキシ、CHF₂、またはCF₃である、請求項1から3のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項5】

mが1または2である、請求項1から4のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

20

【請求項6】

R³が、メチルまたはエチルである、請求項1から5のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項7】

nが、1、2、または3であり、

各R¹が、独立に、ハロ、シアノ、または非置換アルキルであり、

mが、1、2、または3であり、

各R²が、独立に、ハロまたはシアノであり、

R³が、非置換アルキルである、

請求項1に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

30

【請求項8】

nが、1であり、

R¹が、ハロであり、

mが、2であり、

各R²が、独立に、ハロであり、

R³が、非置換アルキルである、

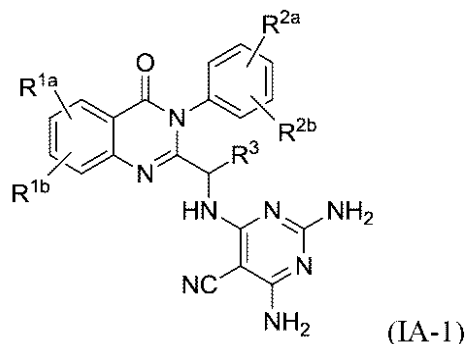
請求項1に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項9】

nが2でありかつmが2であり、そして式(I A-1)の化合物

【化49】

40



50

または薬学的に許容されるその塩である、請求項 1 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩であって、式中、

R^{1a} 、 R^{1b} は独立に、ハロ、シアノ、または非置換アルキルであり、

R^{2a} および R^{2b} は独立に、ハロ、シアノ、または非置換アルキルであり、

R^3 は、非置換アルキルである、

化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 10】

R^{2a} および R^{2b} が独立に、水素、ハロ、またはシアノである、

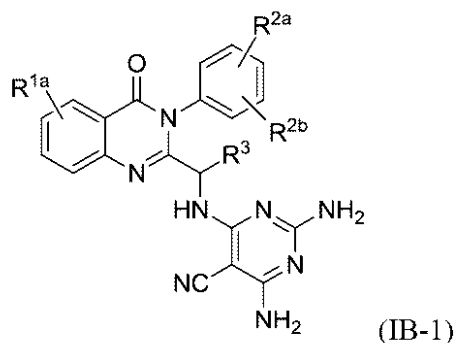
請求項 9 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

10

【請求項 11】

n が 1 でありかつ m が 2 であり、そして式 (IB-1) の化合物

【化 50】



20

または薬学的に許容されるその塩である、請求項 1 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩であって、式中、

R^{1a} は、ハロ、シアノ、または非置換アルキルであり、

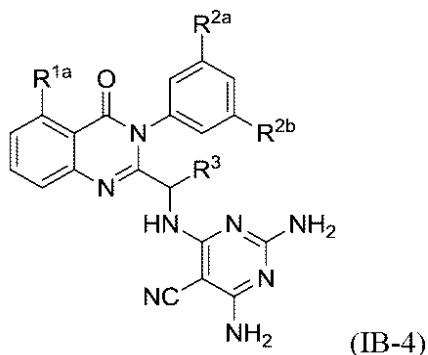
R^{2a} および R^{2b} は独立に、ハロまたはシアノである、

化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 12】

n が 1 でありかつ m が 2 であり、そして式 (IB-4) の化合物

【化 51】



40

または薬学的に許容されるその塩である、請求項 1 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩であって、式中、

R^{1a} は、ハロ、シアノ、または非置換アルキルであり、

R^{2a} および R^{2b} は独立に、ハロまたはシアノであり、

R^3 は、非置換アルキルである、

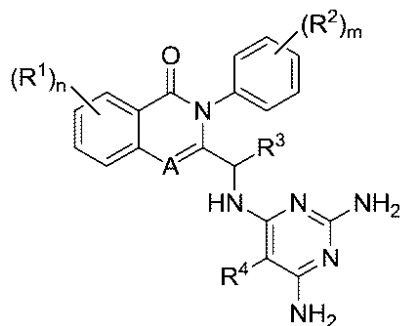
化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 13】

式 (J) の構造を有する化合物

50

【化 5 2】



(J)

10

または薬学的に許容されるその塩、もしくは溶媒和物であって、式中、

A は、N または CH であり、

n は、0、1、2、または 3 であり、

各 R^1 は、独立に、ハロ、シアノ、 OR^{1x} 、 $C(=O)OR^{1x}$ 、 SO_2R^{1x} 、または $C(=O)N(R^{1x})_2$ であり、ここで、 R^{1x} は、独立に、水素、または非置換アルキルであり、

m は、0、1、2、または 3 であり、

各 R^2 は、独立に、ハロ、シアノ、非置換アルキル、非置換ハロアルキル、または非置換アルコキシであり、

20

R^3 は、水素、非置換アルキル、または非置換ハロアルキルであり、

R^4 は、シアノ、 $CON(R^{4a})_2$ 、ハロ、またはハロアルキルであり、ここで、各 R^{4a} は、独立に、水素、または非置換アルキルである、

化合物または薬学的に許容されるその塩、もしくは溶媒和物。

【請求項 1 4】

前記化合物が (S) - エナンチオマーである、請求項 1 から 11 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 1 5】

(S) - 2, 4 - ジアミノ - 6 - ((1 - (5 - クロロ - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) エチル) アミノ) ピリミジン - 5 - カルボニトリル；

30

(S) - 2, 4 - ジアミノ - 6 - ((1 - (5 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 3 - フェニル - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) エチル) アミノ) ピリミジン - 5 - カルボニトリル；

(S) - 2, 4 - ジアミノ - 6 - ((1 - (8 - メチル - 4 - オキソ - 3 - フェニル - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) エチル) アミノ) ピリミジン - 5 - カルボニトリル；

(S) - 2, 4 - ジアミノ - 6 - ((1 - (5 - クロロ - 8 - メチル - 4 - オキソ - 3 - フェニル - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) エチル) アミノ) ピリミジン - 5 - カルボニトリル；

40

(S) - 2, 4 - ジアミノ - 6 - ((1 - (5 - クロロ - 3 - (3 - クロロフェニル) - 8 - メチル - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) エチル) アミノ) ピリミジン - 5 - カルボニトリル；

(S) - 2, 4 - ジアミノ - 6 - ((1 - (3 - (3 - クロロフェニル) - 8 - メチル - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) エチル) アミノ) ピリミジン - 5 - カルボニトリル；

(S) - 2 - (1 - ((2, 6 - ジアミノ - 5 - シアノピリミジン - 4 - イル) アミノ) エチル) - 4 - オキソ - 3 - フェニル - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 5 - カルボニトリル；

(S) - 2, 4 - ジアミノ - 6 - ((1 - (5 - クロロ - 3 - (3 - クロロフェニル) - 8 -

50

10

20

30

40

50

(S) - 2, 4-ジアミノ-6-((1-(3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-8-フルオロ-5-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S) - 2, 4-ジアミノ-6-((1-(3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)プロピル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S) - 2, 4-ジアミノ-6-((1-(3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-5, 8-ジフルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)プロピル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S) - 2, 4-ジアミノ-6-((1-(3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル;

10

(S) - 2, 4-ジアミノ-6-((1-(3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-5, 6-ジフルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S) - 2, 4-ジアミノ-6-((1-(3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-5, 6-ジフルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)プロピル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S) - 2, 4-ジアミノ-6-((1-(3-(3-シアノ-5-フルオロフェニル)-8-フルオロ-5-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル;

20

(S) - 2, 4-ジアミノ-6-((1-(3-(3-シアノ-5-フルオロフェニル)-5-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S) - 2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-フルオロ-3-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S) - 2, 4-ジアミノ-6-((1-(3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-8-(トリフルオロメチル)-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル;

30

(S) - 2, 4-ジアミノ-6-((1-(3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-8-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S) - 2, 4-ジアミノ-6-((1-(3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)プロピル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S) - 2, 4-ジアミノ-6-((1-(3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-8-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)プロピル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S) - 2, 4-ジアミノ-6-((1-(3-(3-シアノフェニル)-5-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル;

40

(S) - 2, 4-ジアミノ-6-((1-(8-メチル-4-オキソ-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S) - 2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-フルオロ-4-オキソ-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S) - 2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-3-(3, 5-ジクロロフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミ

50

ジン-5-カルボニトリル；

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(3-(3, 5-ジクロロフェニル)-5-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル；

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-3-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル；

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(3-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)-5-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル；

10

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-3-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル；

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-フルオロ-4-オキソ-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)プロピル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル；

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル；

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-3-(3-シアノ-5-フルオロフェニル)-8-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル；

20

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル；

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(5, 8-ジクロロ-4-オキソ-3-フェニル-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル；

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-3-(3, 5-ジメトキシフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル；

30

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-(ジフルオロメチル)-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル；

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-(ジフルオロメチル)-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)プロピル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル；

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(3-(3-(ジフルオロメチル)-5-フルオロフェニル)-5-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル；

40

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-3-(3-(ジフルオロメチル)-5-フルオロフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル；

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(8-(ジフルオロメチル)-4-オキソ-3-フェニル-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル；

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(8-(ジフルオロメチル)-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル；

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(8-フルオロ-4-オキソ-3-フェニル

50

ー3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) エチル) アミノ) ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(5, 8-ジフルオロ-4-オキソ-3-フェニル-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) エチル) アミノ) ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(8-フルオロ-5-メチル-4-オキソ-3-フェニル-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) エチル) アミノ) ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-フルオロ-8-メチル-4-オキソ-3-フェニル-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) エチル) アミノ) ピリミジン-5-カルボニトリル;

10

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-(ジフルオロメチル)-4-オキソ-3-フェニル-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) エチル) アミノ) ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(3-(3-シアノフェニル)-5-(ジフルオロメチル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) エチル) アミノ) ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(3-(3-シアノフェニル)-8-フルオロ-5-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) エチル) アミノ) ピリミジン-5-カルボニトリル;

20

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(3-(3-(ジフルオロメチル)-5-フルオロフェニル)-5-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) プロピル) アミノ) ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-3-(3-(ジフルオロメチル)-5-フルオロフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) プロピル) アミノ) ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(8-クロロ-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) エチル) アミノ) ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-8-メトキシ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) エチル) アミノ) ピリミジン-5-カルボニトリル;

30

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-6, 8-ジフルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) プロピル) アミノ) ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-6, 8-ジフルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) エチル) アミノ) ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(8-クロロ-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) エチル) アミノ) ピリミジン-5-カルボニトリル;

40

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(8-クロロ-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) プロピル) アミノ) ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-8-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) エチル) アミノ) ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(5, 8-ジクロロ-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) エチル) アミノ) ピリミジン-5-カルボニトリル;

50

(S) - 2, 4-ジアミノ-6-((1-(3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-8-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S) - 2, 4-ジアミノ-6-((1-(3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-8-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)プロピル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S) - 2, 4-ジアミノ-6-((1-(3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)プロピル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S) - 2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)プロピル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル;

10

(S) - 2, 4-ジアミノ-6-((1-(3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-6, 7-ジフルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル;

2, 4-ジアミノ-6-((3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-6, 7-ジフルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)メチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S) - 2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-フルオロ-4-オキソ-3-フェニル-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル;

20

(S) - 2, 4-ジアミノ-6-((1-(3-(3-シアノフェニル)-5-フルオロ-8-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S) - 2, 4-ジアミノ-6-((1-(3-(3-シアノ-5-フルオロフェニル)-5-フルオロ-8-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル;

2, 4-ジアミノ-6-((8-クロロ-3-(3-シアノフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)メチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル;

30

(S) - 2, 4-ジアミノ-6-((1-(6-クロロ-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S) - 2, 4-ジアミノ-6-((1-(6-クロロ-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)プロピル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S) - 5-(5-クロロ-2-(1-(2, 6-ジアミノ-5-シアノピリミジン-4-イル)アミノ)エチル)-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)イソフタロニトリル;

(S) - 2, 4-ジアミノ-6-((1-(3-(3, 5-ビス(トリフルオロメチル)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)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル;

40

(S) - 2, 4-ジアミノ-6-((1-(8-クロロ-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S) - 2, 4-ジアミノ-6-(1-(5-クロロ-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチルアミノ)ピリミジン-5-カルボキサミド;

(S) - 2-(1-(2, 6-ジアミノ-5-シアノピリミジン-4-イル)アミノ)エチル)-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナ

50

ゾリン-5-カルボキサミド；

(S)-2-(1-((2, 6-ジアミノ-5-シアノピリミジン-4-イル)アミノ)エチル)-4-オキソ-3-フェニル-3, 4-ジヒドロキナゾリン-5-カルボキサミド；

(S)-5-クロロ-2-(1-((2, 6-ジアミノ-5-クロロピリミジン-4-イルアミノ)エチル)-3-フェニルキナゾリン-4(3H)-オン；

(S)-2-(1-((2, 6-ジアミノ-5-クロロピリミジン-4-イルアミノ)プロピル)-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-5-フルオロキナゾリン-4(3H)-オン；

(S)-2, 4-ジアミノ-6-(1-((5-クロロ-3-(3-(ジフルオロメチル)-5-フルオロフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチルアミノ)ピリミジン-5-カルボキサミド；

(S)-5-クロロ-2-(1-((2, 6-ジアミノ-5-(メチルスルホニル)ピリミジン-4-イルアミノ)エチル)-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)キナゾリン-4(3H)-オン；

(S)-2, 4-ジアミノ-6-(1-((5-(メチルスルホニル)-4-オキソ-3-フェニル-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチルアミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル；

(S)-2, 4-ジアミノ-6-(1-((3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-5-(メチルスルホニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチルアミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル；

(S)-2, 4-ジアミノ-6-(1-((3-(3-(ジフルオロメチル)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)エチルアミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル；

(S)-2, 4-ジアミノ-6-(1-((3-(3-(ジフルオロメチル)-5-フルオロフェニル)-5-(メチルスルホニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチルアミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル；

(S)-2, 4-ジアミノ-6-(1-((5-(ジフルオロメチル)-3-(3-(ジフルオロメチル)-5-フルオロフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチルアミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル；

(S)-2, 4-ジアミノ-6-(1-((5-クロロ-3-(3-(ジフルオロメチル)フェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチルアミノ)ピリミジン-5-カルボキサミド；

(S)-2-(1-((2, 6-ジアミノ-5-シアノピリミジン-4-イル)アミノ)エチル)-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-8-カルボニトリル；

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-((8-クロロ-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)プロピル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル；

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-((3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-8-エチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル；

(S)-5-クロロ-2-(1-((2, 6-ジアミノ-5-クロロピリミジン-4-イル)アミノ)エチル)-3-フェニルキナゾリン-4(3H)-オン；

(S)-2-(1-((2, 6-ジアミノ-5-クロロピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-5-フルオロキナゾリン-4(3H)-オン；

(S)-2, 4-ジアミノ-6-(1-((5-クロロ-3-(3-(ジフルオロメチル)フェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチルアミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル；

10

20

30

40

50

(S) - 2, 4-ジアミノ-6- (1- (5-クロロ-3- (3-イソプロピルフェニル) -4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) エチルアミノ) ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S) - 2, 4-ジアミノ-6- (1- (5-クロロ-3- (3-フルオロフェニル) -4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) エチルアミノ) ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S) - 2, 4-ジアミノ-6- (1- (5-クロロ-3- (3-メトキシ-2-メチルフェニル) -4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) エチルアミノ) ピリミジン-5-カルボニトリル; および

(S) - 2, 4-ジアミノ-6- (1- (5-クロロ-3- (5-フルオロ-3-メトキシ-2-メチルフェニル) -4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) エチルアミノ) ピリミジン-5-カルボニトリル

からなる群から選択される化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 16】

(S) - 2, 4-ジアミノ-6- ((1- (5-クロロ-3- (3, 5-ジフルオロフェニル) -4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) エチル) アミノ) ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S) - 2, 4-ジアミノ-6- ((1- (5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) エチル) アミノ) ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S) - 2, 4-ジアミノ-6- ((1- (3- (3, 5-ジフルオロフェニル) -5-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) エチル) アミノ) ピリミジン-5-カルボニトリル; または

(S) - 2, 4-ジアミノ-6- ((1- (3- (3, 5-ジフルオロフェニル) -5-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) プロピル) アミノ) ピリミジン-5-カルボニトリル

である請求項 13 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 17】

(S) - 2, 4-ジアミノ-6- ((1- (5-メトキシ-4-オキソ-3-フェニル-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) エチル) アミノ) ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S) - 2- (1- ((2, 6-ジアミノ-5-シアノピリミジン-4-イル) アミノ) エチル) -3- (3, 5-ジフルオロフェニル) -4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-5-カルボニトリル;

(S) - 3- (3-シアノ-5-フルオロフェニル) -2- (1- ((2, 6-ジアミノ-5-シアノピリミジン-4-イル) アミノ) エチル) -4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-5-カルボニトリル;

(S) - 2, 4-ジアミノ-6- ((1- (3- (3-クロロ-5- (ジフルオロメチル) 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) エチル) アミノ) ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S) - 2, 4-ジアミノ-6- ((1- (5-クロロ-3- (3-クロロ-5- (ジフルオロメチル) フェニル) -4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) エチル) アミノ) ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S) - 2, 4-ジアミノ-6- ((1- (3- (3- (ジフルオロメチル) フェニル) -5- (メチルスルホニル) -4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) エチル) アミノ) ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S) - 2, 4-ジアミノ-6- ((1- (3- (3-フルオロフェニル) -5- (メチルスルホニル) -4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) エチル) アミノ) ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S) - 2, 4-ジアミノ-6- ((1- (3- (3, 5-ビス (ジフルオロメチル)

10

20

30

40

50

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) エチル) アミノ) ピリミジン - 5 - カルボニトリル;

(S) - 2, 4 - ジアミノ - 6 - ((1 - (3 - (3, 5 - ビス (ジフルオロメチル) フェニル) - 5 - クロロ - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) エチル) アミノ) ピリミジン - 5 - カルボニトリル;

(S) - 2, 4 - ジアミノ - 6 - ((1 - (5 - クロロ - 3 - (3 - (2, 2 - ジフルオロエチル) フェニル) - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) エチル) アミノ) ピリミジン - 5 - カルボニトリル;

(S) - 2, 4 - ジアミノ - 6 - ((1 - (3 - (3 - (2, 2 - ジフルオロエチル) 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) エチル) アミノ) ピリミジン - 5 - カルボニトリル;

10

(S) - 2 - (1 - ((2, 6 - ジアミノ - 5 - シアノピリミジン - 4 - イル) アミノ) エチル) - 4 - オキソ - 3 - フェニル - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 8 - カルボニトリル;

(S) - 2 - (1 - ((2, 6 - ジアミノ - 5 - シアノピリミジン - 4 - イル) アミノ) エチル) - 8 - フルオロ - 4 - オキソ - 3 - フェニル - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 5 - カルボニトリル;

(S) - 2 - (1 - ((2, 6 - ジアミノ - 5 - シアノピリミジン - 4 - イル) アミノ) エチル) - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 8 - フルオロ - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 5 - カルボニトリル;

20

(S) - 5 - クロロ - 2 - (1 - ((2, 6 - ジアミノ - 5 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ) エチル) - 8 - フルオロ - 3 - フェニルキナゾリン - 4 (3H) - オン;

(S) - 2, 4 - ジアミノ - 6 - ((1 - (5 - ブロモ - 4 - オキソ - 3 - フェニル - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) エチル) アミノ) ピリミジン - 5 - カルボニトリル;

(S) - 2, 4 - ジアミノ - 6 - ((1 - (5 - ブロモ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) エチル) アミノ) ピリミジン - 5 - カルボニトリル;

(S) - 2 - (1 - ((2, 6 - ジアミノ - 5 - シアノピリミジン - 4 - イル) アミノ) エチル) - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 5 - カルボニトリル;

30

(S) - 2, 4 - ジアミノ - 6 - ((3, 3, 3 - トリフルオロ - 1 - (6 - フルオロ - 4 - オキソ - 3 - フェニル - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) プロピル) アミノ) ピリミジン - 5 - カルボニトリル;

(S) - 2, 4 - ジアミノ - 6 - ((1 - (3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) - 3, 3, 3 - トリフルオロプロピル) アミノ) ピリミジン - 5 - カルボニトリル;

(R) - 2, 4 - ジアミノ - 6 - ((1 - (5 - クロロ - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) - 2 - メトキシエチル) アミノ) ピリミジン - 5 - カルボニトリル;

40

(S) - 2 - (1 - ((2, 6 - ジアミノ - 5 - シアノピリミジン - 4 - イル) アミノ) エチル) - 3 - (3 - (ジフルオロメチル) - 5 - フルオロフェニル) - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 5 - カルボニトリル;

(S) - 2, 4 - ジアミノ - 6 - ((1 - (5 - クロロ - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) エチル) アミノ) ピリミジン - 5 - カルボニトリル;

(S) - 2, 4 - ジアミノ - 6 - ((1 - (5 - クロロ - 3 - (3 - (ジフルオロメチル) - 5 - フルオロフェニル) - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) エチル) アミノ) ピリミジン - 5 - カルボニトリル;

(S) - 2, 4 - ジアミノ - 6 - ((1 - (3 - (2 - フルオロフェニル) - 5 - (メ

50

チルスルホニル) - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) エチル) アミノ) ピリミジン - 5 - カルボニトリル

(S) - 2, 4 - ジアミノ - 6 - ((1 - (3 - (2 - フルオロフェニル) - 5 - (メチルスルホニル) - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) エチル) アミノ) ピリミジン - 5 - カルボニトリル;

(S) - 2, 4 - ジアミノ - 6 - ((1 - (5 - クロロ - 3 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) エチル) アミノ) ピリミジン - 5 - カルボニトリル;

(S) - 2, 4 - ジアミノ - 6 - ((1 - (3 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (メチルスルホニル) - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) エチル) アミノ) ピリミジン - 5 - カルボニトリル;

10

(S) - 2, 4 - ジアミノ - 6 - ((1 - (5, 8 - ジフルオロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) エチル) アミノ) ピリミジン - 5 - カルボニトリル;

(S) - 2, 4 - ジアミノ - 6 - ((1 - (3 - (3 - シアノフェニル) - 5, 8 - ジフルオロ - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) エチル) アミノ) ピリミジン - 5 - カルボニトリル;

(S) - 2, 4 - ジアミノ - 6 - ((1 - (5, 8 - ジフルオロ - 4 - オキソ - 3 - フェニル - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) プロピル) アミノ) ピリミジン - 5 - カルボニトリル;

20

(S) - 2, 4 - ジアミノ - 6 - ((1 - (5, 8 - ジフルオロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) プロピル) アミノ) ピリミジン - 5 - カルボニトリル;

(S) - 2, 4 - ジアミノ - 6 - ((1 - (3 - (3 - シアノフェニル) - 5, 8 - ジフルオロ - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) プロピル) アミノ) ピリミジン - 5 - カルボニトリル;

(S) - 2 - (1 - ((2, 6 - ジアミノ - 5 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ) エチル) - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 5 - (メチルスルホニル) キナゾリン - 4 (3H) - オン;

(S) - 2 - (1 - ((2, 6 - ジアミノ - 5 - シアノピリミジン - 4 - イル) アミノ) エチル) - 6 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 8 - カルボニトリル;

30

(S) - 2 - (1 - ((2, 6 - ジアミノ - 5 - シアノピリミジン - 4 - イル) アミノ) エチル) - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 3 - フェニル - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 8 - カルボニトリル;

(S) - 2, 4 - ジアミノ - 6 - ((1 - (8 - メトキシ - 4 - オキソ - 3 - フェニル - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) エチル) アミノ) ピリミジン - 5 - カルボニトリル;

(S) - 2 - (1 - ((2, 6 - ジアミノ - 5 - シアノピリミジン - 4 - イル) アミノ) エチル) - 4 - オキソ - 3 - フェニル - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - カルボニトリル;

40

(S) - 2 - (1 - ((2, 6 - ジアミノ - 5 - シアノピリミジン - 4 - イル) アミノ) エチル) - 3 - (3 - (ジフルオロメチル) フェニル) - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 8 - カルボニトリル;

(S) - 2 - (1 - ((2, 6 - ジアミノ - 5 - シアノピリミジン - 4 - イル) アミノ) エチル) - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 8 - カルボニトリル;

(S) - 2 - (1 - ((2, 6 - ジアミノ - 5 - シアノピリミジン - 4 - イル) アミノ) エチル) - 4 - オキソ - 3 - フェニル - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 5 - カルボン酸;

50

(S) - 2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-3-メチルブチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル;

2, 4-ジアミノ-6-((1S, 2S)-1-(5-クロロ-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-メチルブチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S) - 2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-3, 3, 3-トリフルオロプロピル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S) - 2, 4-ジアミノ-6-((1-(3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-3, 3, 3-トリフルオロプロピル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S) - 2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-3-(3-シアノフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-3-メチルブチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S) - 2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-3-メチルブチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S) - 2, 4-ジアミノ-6-((1-(3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ブチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S) - 2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-3-(3-シアノフェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S) - 2, 4-ジアミノ-6-((1-(6-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)プロピル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S) - 2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)プロピル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S) - 2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-3-(3-シアノフェニル)-8-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S) - 2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S) - 2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボキサミド;

(S) - 2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-3-(3-メトキシ-4-メチルフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S) - 2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-3-(3-メトキシフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S) - 2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-3-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S) - 2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-3-(5-メトキシ-2-メチルフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ

10

20

30

40

50

) ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-2-メチルフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-3-(3-(ジフルオロメチル)-2-メチルフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-3-(3-(ジフルオロメチル)-5-メトキシフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-3-(2, 5-ジメチルフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-3-(3-フルオロ-5-メトキシフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S)-5-クロロ-2-(1-((2, 6-ジアミノ-5-フルオロピリミジン-4-イル)アミノ)エチル)-3-フェニルキナゾリン-4(3H)-オン;

(S)-8-クロロ-3-(1-((2, 6-ジアミノ-5-クロロピリミジン-4-イル)アミノ)エチル)-2-フェニルイソキノリン-1(2H)-オン;

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1, 2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-メチルプロピル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-メチルプロピル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-3-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-3-(3, 5-ジフルオロ-2-メチルフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-3-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-3-(2, 3-ジメチルフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-3-(4-フルオロ-2, 3-ジメチルフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル; および

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-3-(3, 4-ジフルオロ-2-メチルフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル

からなる群から選択される化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項18】

請求項1から17のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩、お

10

20

30

40

50

よび

少なくとも1種の薬学的に許容されるビヒクルを含む、医薬組成物。

【請求項19】

P I 3 K δ 活性の阻害に応答するかまたは応答すると考えられる疾患または状態を有するかまたは有することが疑われるヒトを処置するための組成物であって、請求項1から17のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む、組成物。

【請求項20】

前記疾患または状態が、炎症性障害、自己免疫疾患、またはがんである、請求項19に記載の組成物。

10

【請求項21】

前記疾患または状態が、リンパ腫、多発性骨髄腫、または白血病である、請求項19に記載の組成物。

【請求項22】

前記疾患または状態が、急性リンパ性白血病（ALL）、急性骨髄性白血病（AML）、慢性リンパ性白血病（CLL）、小リンパ球性リンパ腫（SLL）、骨髄異形成症候群（MDS）、骨髄増殖性疾患（MPD）、慢性骨髄性白血病（CML）、多発性骨髄腫（MM）、非ホジキンリンパ腫（NHL）、マンツル細胞リンパ腫（MCL）、濾胞性リンパ腫、ワルデンストレームマクログロブリン血症（WM）、T細胞リンパ腫、B細胞リンパ腫、びまん性大型B細胞リンパ腫（DLBCL）、膵臓がん、膀胱がん、結腸直腸がん、乳がん、前立腺がん、腎臓がん、肝細胞がん、肺がん、卵巣がん、子宮頸がん、胃がん、食道がん、頭頸部がん、黒色腫、神経内分泌がん、CNSがん、脳がん、骨がん、軟部組織肉腫、非小細胞肺がん、小細胞肺がん、結腸がん、全身性エリテマトーデス（SLE）、重症筋無力症、関節リウマチ（RA）、急性散在性脳脊髄炎、特発性血小板減少性紫斑病、多発性硬化症（MS）、シェーグレン症候群、自己免疫性溶血性貧血、喘息、関節リウマチ、多発性硬化症、または狼瘡である、請求項19に記載の組成物。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願への相互参照

30

本出願は、2012年12月21日に出願された米国仮特許出願第61/745,437号の優先権の利益を主張する。この米国仮特許出願の開示内容は、その全体が参考として本明細書に援用される。

【0002】

分野

本開示は、一般に、ホスファチジルイノシトール3-キナーゼ（PI3K）活性の阻害剤、より具体的にはPI3Kデルタ活性の選択的阻害剤である新規化合物に関する。

【背景技術】

【0003】

背景

40

3'-リン酸化ホスホイノシチドを介する細胞シグナル伝達は、様々な細胞プロセス、例えば、悪性形質転換、成長因子シグナル伝達、炎症、および免疫に関与するとされている。全般的には、Ramehら、J. Biol. Chem.、274巻：8347～8350頁（1999年）参照。これらのリン酸化シグナル伝達産物の発生に関与する酵素は、ホスファチジルイノシトール3-キナーゼ（PI3-キナーゼ；PI3K）である。PI3Kは、元々、ウイルスオンコプロテイン、ならびにイノシトール環の3'-ヒドロキシルにおいてホスファチジルイノシトール（PI）およびそのリン酸化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に関連する活性として同定された。Panayotouら、Trends Cell Biol 2巻：358～60頁（1992年）参照。

50

【0004】

現在、PI3-キナーゼ (PI3K) 酵素の三つのクラスが、それらの基質特異性に基づいて区別されている。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、およびホスファチジルイノシトール-4, 5-二リン酸 (biphosphate) (PIP₂) をリン酸化して、それぞれホスファチジルイノシトール-3-リン酸 (PIP)、ホスファチジルイノシトール-3, 4-二リン酸、およびホスファチジルイノシトール-3, 4, 5-三リン酸を生成することができる。クラスIIのPI3Kは、PIおよびホスファチジルイノシトール-4-ホスフェートをリン酸化するが、クラスIIIのPI3Kは、PIだけをリン酸化することができる。

10

【0005】

PI3-キナーゼを最初に精製して分子クローニングすることによって、PI3-キナーゼは、p85およびp110サブユニットからなるヘテロ二量体であることが解明された。Otsura, Cell, 65巻: 91~104頁 (1991年); Hilesら, Cell, 70巻: 419~29頁 (1992年) 参照。次に、四つの異なるクラスIのPI3Kが同定され、PI3K α 、 β 、 δ 、および γ と命名され、それぞれが、異なる110kDa触媒サブユニットおよび調節サブユニットからなる。より具体的には、触媒サブユニットうちの三つ、すなわちp110 α 、p110 β およびp110 δ は、それぞれ、同じ調節サブユニット、すなわちp85と相互反応するのに対し、p110 γ は、異なる調節サブユニットp101と相互作用する。下記の通り、ヒトの細胞および組織におけるこれらのPI3Kのそれぞれの発現パターンも異なる。

20

PI3-キナーゼのp110 δ アイソフォームの同定は、Chantryら, J. Biol. Chem., 272巻: 19236~41頁 (1997年) に記載されている。ヒトp110 δ アイソフォームは、組織限定様式で発現することが観察された。このアイソフォームは、リンパ球およびリンパ組織において高レベルで発現し、このことは、そのタンパク質が、免疫系でPI3-キナーゼ媒介性シグナル伝達においてある役割を果たし得ることを示唆している。p110 δ アイソフォームに関する詳細は、それぞれ参考として本明細書に援用される米国特許第5, 858, 753号、同第5, 822, 910号および同第5, 985, 589号に見出すこともできる。Vanhaesebroeckら, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 94巻: 4330~5頁 (1997年) および国際公開第97/46688号も参照。

30

しかし、PI3Kによって媒介される増殖性障害または疾患を処置するのに有用なさらなる治療剤が、依然必要である。本発明は、PI3Kアイソフォームの阻害剤である新規化合物を提供する。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0006】

【特許文献1】米国特許第5, 858, 753号明細書

【特許文献2】米国特許第5, 822, 910号明細書

【特許文献3】米国特許第5, 985, 589号明細書

【特許文献4】国際公開第97/46688号

【非特許文献】

【0007】

【非特許文献1】Ramehら, J. Biol. Chem., 274巻: 8347~8350頁 (1999年)

【非特許文献2】Panayotouら, Trends Cell Biol 2巻: 358~60頁 (1992年)

【非特許文献3】Otsura, Cell, 65巻: 91~104頁 (1991年)

【非特許文献4】Hilesら, Cell, 70巻: 419~29頁 (1992年)

【非特許文献5】Chantryら, J. Biol. Chem., 272巻: 192

40

50

36～41頁（1997年）

【非特許文献6】Vanhaesebroeckら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA、94巻：4330～5頁（1997年）

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0008】

要旨

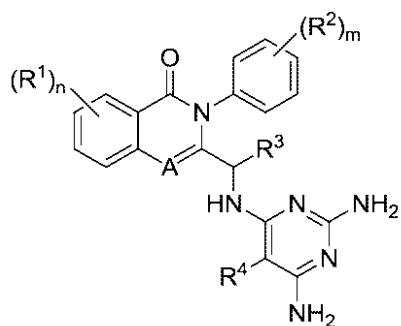
PI3K δ などのPI3Kアイソフォームを阻害するのに有用な化合物および薬学的に許容されるその塩が、本明細書に記載される。これらの化合物を含む、医薬組成物を含めた組成物およびキット、ならびにこれらの化合物を使用および作製する方法も提供される。本明細書で提供される化合物は、PI3K δ などのPI3Kアイソフォームによって媒介される疾患、障害または状態の処置において有用であってもよい。

10

【0009】

一態様では、式（J）の化合物

【化1】



(J)

20

または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグもしくは溶媒和物が提供され、式中、

Aは、NまたはCHであり、

nは、0、1、2または3であり、

各R¹は、独立に、非置換もしくは置換アルキル、非置換もしくは置換ハロアルキル、非置換もしくは置換アリール、非置換もしくは置換ヘテロアリール、ハロ、シアノ、NHC(=O)アルキレン-N(R^{1x})₂、NO₂、OR^{1x}、OCF₃、N(R^{1x})₂、OC(=O)R^{1x}、C(=O)R^{1x}、C(=O)OR^{1x}、アリール-OR^{1y}、Het、NR^{1x}C(=O)アルキレン-C(=O)OR^{1x}、アリール-O-アルキレン-N(R^{1x})₂、アリール-O-C(=O)R^{1x}、アルキレン-C(=O)OR^{1x}、O-アルキレン-C(=O)OR^{1x}、アルキレン-O-アルキレン-C(=O)OR^{1x}、C(=O)NR^{1x}SO₂R^{1x}、アルキレン-N(R^{1x})₂、アルケニレン-N(R^{1x})₂、C(=O)NR^{1x}-アルキレン-OR^{1x}、C(=O)NR^{1x}アルキレン-Het、O-アルキレン-N(R^{1x})₂、O-アルキレン-CH(OR^{1y})CH₂N(R^{1x})₂、O-アルキレン-Het、O-アルキレン-OR^{1x}、O-アルキレン-NR^{1x}C(=O)OR^{1x}、NR^{1x}-アルキレン-N(R^{1x})₂、NR^{1x}C(=O)R^{1x}、NR^{1x}C(=O)N(R^{1x})₂、N(SO₂-アルキル)₂、NR^{1x}(SO₂-アルキル)、SO₂R^{1x}、SO₂N(R^{1x})₂、OSO₂CF₃、アルキレン-アリール、アルキレン-Het、アルキレン-OR^{1y}、アルキレン-N(R^{1x})₂、C(=O)N(R^{1x})₂、NHC(=O)アルキレン-アリール、非置換もしくは置換シクロアルキル、非置換もしくは置換ヘテロシクロアルキル(heterocycloalkyl)、アリール-O-アルキレン-N(R^{1x})₂、アリール-OC(=O)R^{1y}、NHC(=O)アルキレン-ヘテロシクロアルキル、NHC(=O)アルキレン(alkylene)-Het、O-アルキレン-O-アルキレン-C(=O)OR^{1y}、C(=O)アルキレン-Het、またはNHC(=O)ハロアルキルであり

30

40

50

、
H e t は、酸素、窒素および硫黄からなる群から選択される少なくとも一つのヘテロ原子を含有する 5 員または 6 員の複素環式環であり、ここで、5 員または 6 員の複素環式環は、飽和、部分的に不飽和、または完全に不飽和であり、H e t は、非置換であるか、またはアルキルもしくは $C(=O)OR^{1x}$ で置換されており、

R^{1x} は、独立に、水素、非置換もしくは置換アルキル、非置換もしくは置換シクロアルキル、非置換もしくは置換ヘテロシクロアルキル、アルキレン- $N(R^{1x})_2$ 、非置換もしくは置換アリール、アリールアルキル、アルキレンアリール、非置換もしくは置換ヘテロアリール、非置換もしくは置換ヘテロアリールアルキル、またはアルキレンヘテロアリールであるか、あるいは二つの R^{1a} 基は、一緒になって、任意選択で少なくとも一つのヘテロ原子を含有する 5 員または 6 員環を形成し、

R^{1y} は、水素、非置換または置換アルキル、非置換または置換アリール、非置換または置換ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルキレンアリール、およびアルキレンヘテロアリールであり、

m は、0、1、2、または 3 であり、

各 R^2 は、独立に、ハロ、シアノ、非置換もしくは置換アルキル、非置換もしくは置換ハロアルキル、非置換もしくは置換アルコキシ、または $NR^{2x}R^{2y}$ であり、ここで、各 R^{2x} および R^{2y} は、独立に、水素、 $C(O)R^{2s}$ または $C(O)OR^{2s}$ であり、ここで、 R^{2s} は、非置換または置換アルキルであり、

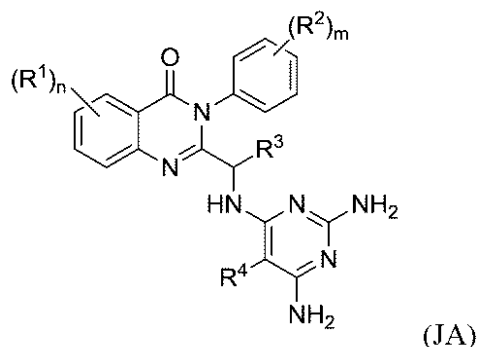
R^3 は、水素、または非置換もしくは置換アルキルであり、

R^4 は、シアノ、 $CON(R^{4a})_2$ 、 SO_2 -アルキル、ハロ、またはハロアルキルであり、ここで、各 R^{4a} は、独立に、水素、または非置換もしくは置換アルキルである。

【0010】

A が N である式 (J) の一部の実施形態では、化合物は、式 (JA) の化合物

【化 2】

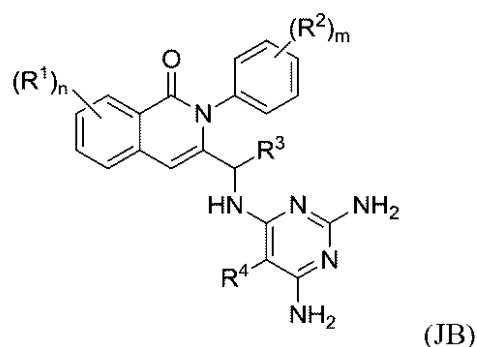


または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグもしくは溶媒和物である。

【0011】

A が CH である式 (J) の他の実施形態では、化合物は、式 (JB) の化合物

【化 3】



10

20

30

40

50

または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグもしくは溶媒和物である。

【0012】

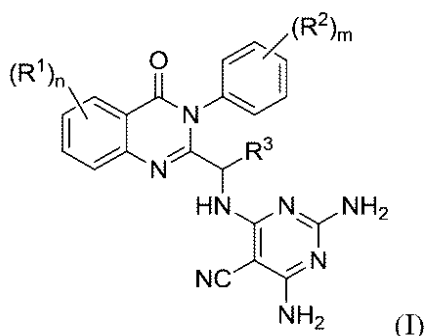
式(JA)または(JB)の一部の実施形態では、
 各 R^1 は、独立に、ハロ、シアノ、非置換もしくは置換アルキル、非置換もしくは置換ハロアルキル、非置換もしくは置換アルコキシ、ヒドロキシ、非置換もしくは置換シクロアルキル、 $-SO_2R^{1x}$ 、または $-C(O)N(R^{1x})_2$ であり、ここで、各 R^{1x} は、独立に、水素、または非置換もしくは置換アルキルであり、
 各 R^2 は、独立に、ハロ、シアノ、非置換もしくは置換アルキル、非置換もしくは置換ハロアルキル、非置換もしくは置換アルコキシ、または $N(R^{2x})_2$ であり、ここで、各 R^{2x} は、独立に、水素、 $C(O)R^{2s}$ または $C(O)OR^{2s}$ であり、 R^{2s} は、非置換または置換アルキルであり、
 R^3 および R^4 は、式(J)について定義された通りである。

10

【0013】

別の態様では、式(I)の化合物

【化4】



20

または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグもしくは溶媒和物が提供され、式中、 n 、 R^1 、 m 、 R^2 、および R^3 のそれぞれは、式(J)について定義された通りである。

【0014】

式(I)の一部の実施形態では、
 n は、0、1、2、または3であり、
 各 R^1 は、独立に、ハロ、シアノ、非置換もしくは置換アルキル、非置換もしくは置換ハロアルキル、非置換もしくは置換アルコキシ、ヒドロキシ、非置換もしくは置換シクロアルキル、 $-SO_2R^{1r}$ 、または $-C(O)NR^{1s}R^{1t}$ であり、ここで、各 R^{1r} 、 R^{1s} および R^{1t} は、独立に、水素、または非置換もしくは置換アルキルであり、
 m は、0、1、2、または3であり、
 各 R^2 は、独立に、ハロ、シアノ、非置換もしくは置換アルキル、非置換もしくは置換ハロアルキル、または非置換もしくは置換アルコキシであり、
 R^3 は、水素、または非置換もしくは置換アルキルである。

30

【0015】

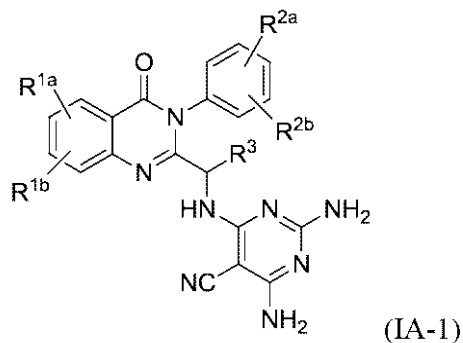
式(I)の一部の実施形態では、以下の特性
 (i) n が、1、2または3であること、および
 (ii) m が、1、2または3であること
 の一方または両方が当てはまる。

40

【0016】

n が2でありかつ m が2である式(I)の他の実施形態では、化合物は、式(IA-1)の化合物

【化 5】



10

または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグもしくは溶媒和物であり、式中、
 R^{1a} および R^{1b} は各々、式 (I) の R^1 について定義された部分から選択することが
 でき、
 R^{2a} および R^{2b} は各々、式 (I) の R^2 について定義された部分から選択することが
 でき、
 R^3 は、式 (I) について定義された通りである。

【0017】

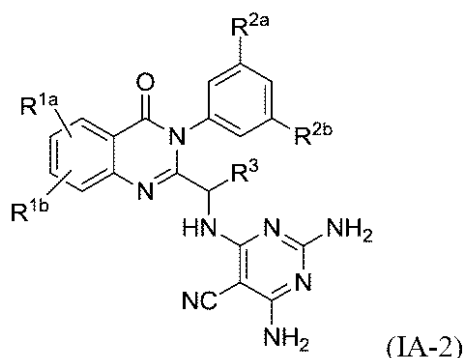
式 (IA-1) の特定の実施形態では、
 R^{1a} および R^{1b} は各々独立に、ハロ、シアノ、非置換もしくは置換アルキル、非置換
 もしくは置換ハロアルキル、非置換もしくは置換アルコキシ、ヒドロキシ、または非置換
 もしくは置換シクロアルキルであり、
 R^{2a} および R^{2b} は各々独立に、ハロ、シアノ、非置換もしくは置換アルキル、非置換
 もしくは置換ハロアルキル、または非置換もしくは置換アルコキシであり、
 R^3 は、非置換または置換アルキルである。

20

【0018】

n が 2 でありかつ m が 2 である式 (I) の他の実施形態では、化合物は、式 (IA-2)

【化 6】



30

または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグもしくは溶媒和物であり、式中、 R^{1a}
 R^{1b} 、 R^{2a} 、 R^{2b} および R^3 のそれぞれは、式 (IA-1) について定義された
 通りである。

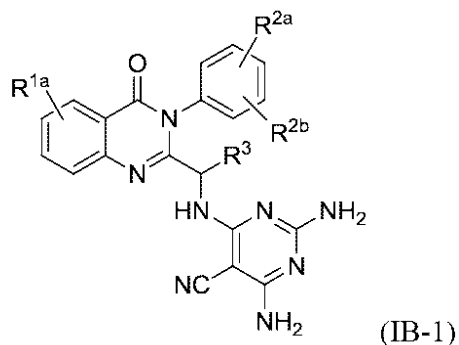
40

【0019】

n が 1 でありかつ m が 2 である式 (I) の他の実施形態では、化合物は、式 (IB-1)

の化合物

【化 7】



10

または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグもしくは溶媒和物であり、式中、
 R^{1a} は、式 (I) の R^1 について定義された部分から選択することができ、
 R^{2a} および R^{2b} は各々式 (I) の R^2 について定義された部分から選択することができ、
 R^3 は、式 (I) について定義された通りである。

【0020】

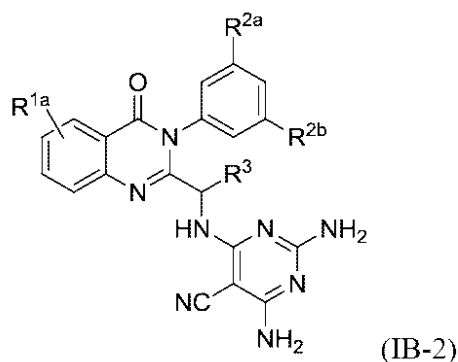
式 (IB-1) の特定の実施形態では、
 R^{1a} は、ハロ、シアノ、非置換もしくは置換アルキル、または非置換もしくは置換ハロアルキルであり、
 R^{2a} および R^{2b} は各々独立に、水素、ハロまたはシアノであり、
 R^3 は、非置換または置換アルキルである。

20

【0021】

n が 1 でありかつ m が 2 である式 (I) のさらなる他の実施形態では、化合物は、式 (IB-2) の化合物

【化 8】



30

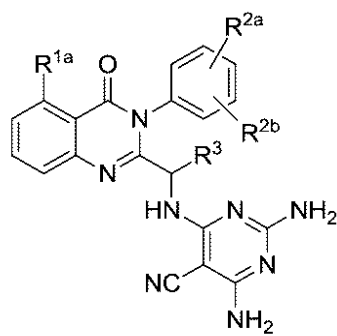
または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグもしくは溶媒和物であり、式中、 R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{2b} および R^3 のそれぞれは、式 (IB-1) について定義された通りである。

【0022】

n が 1 でありかつ m が 2 である式 (I) のさらなる他の実施形態では、化合物は、式 (IB-3) の化合物

40

【化 9】



(IB-3)

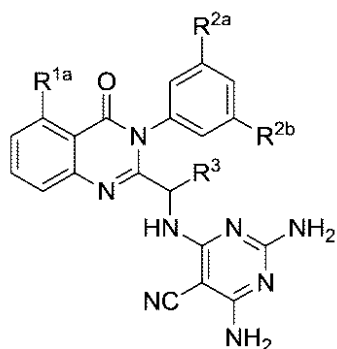
10

または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグもしくは溶媒和物であり、式中、 R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{2b} および R^3 のそれぞれは、式 (I B-1) について定義された通りである。

【0023】

n が 1 でありかつ m が 2 である式 (I) のさらなる他の実施形態では、化合物は、式 (I B-4) の化合物

【化 10】



(IB-4)

20

または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグもしくは溶媒和物であり、式中、 R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{2b} および R^3 のそれぞれは、式 (I B-1) について定義された通りである。

30

【0024】

また、表 1 から選択される化合物、または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグもしくは溶媒和物が提供される。一部の実施形態では、化合物は、化合物番号 1~89、95~99、101~103 および 106~110、または薬学的に許容されるそれらの塩、プロドラッグもしくは溶媒和物から選択される。他の実施形態では、化合物は、化合物番号 90~94、100、104 および 105、または薬学的に許容されるそれらの塩、プロドラッグもしくは溶媒和物から選択される。一実施形態では、化合物は、(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル；(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル；(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル；(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)プロピル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル、または薬学的に許容されるそれらの塩、プロドラッグもしくは溶媒和物である。他の実施形態では、化合物は、化合物番号 111~122、124、125、127、129~133、135~138、140、141、145、146、148~156、159~168、175、176、178、179

40

50

、181～186、190、192、193、194、195～198、205、206、142、187～189、191、199、200～204および207、または薬学的に許容されるそれらの塩、プロドラッグもしくは溶媒和物から選択される。

【0025】

また、式(J)、(I)、(IA-1)、(IA-2)、(IB-1)、(IB-2)、(IB-3)または(IB-4)の化合物、または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグもしくは溶媒和物を、少なくとも1種の薬学的に許容されるビヒクルと一緒に含む医薬組成物が提供される。薬学的に許容されるビヒクルの例は、担体、アジュバント、および賦形剤から選択され得る。

【0026】

また、PI3Kδ活性の阻害に応答するかまたは応答すると考えられる疾患または状態を有するかまたは有することが疑われる被験体を、式(J)、(I)、(IA-1)、(IA-2)、(IB-1)、(IB-2)、(IB-3)または(IB-4)の化合物または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグもしくは溶媒和物を該被験体に投与することによって処置する方法が提供される。一部の実施形態では、被験体は、ヒトである。

【0027】

また、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活性を、式(J)、(I)、(IA-1)、(IA-2)、(IB-1)、(IB-2)、(IB-3)または(IB-4)の化合物、または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグもしくは溶媒和物と該ポリペプチドとを接触させることによって阻害する方法が提供される。さらに、過度なまたは破壊的な免疫反応、例えば喘息、関節リウマチ、多発性硬化症、および狼瘡を阻害する方法が提供される。

【0028】

また、白血球を、有効量の式(J)、(I)、(IA-1)、(IA-2)、(IB-1)、(IB-2)、(IB-3)または(IB-4)の化合物、または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグもしくは溶媒和物と接触させることを含む、白血球機能を破壊する方法が提供される。

【0029】

また、がん細胞を、有効量の式(J)、(I)、(IA-1)、(IA-2)、(IB-1)、(IB-2)、(IB-3)または(IB-4)の化合物、または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグもしくは溶媒和物と接触させることを含む、がん細胞の成長または増殖を阻害する方法が提供される。また、化学療法剤による化学療法を受けている患者に、化学療法剤に対するがん細胞の感度を増大させるのに十分な量の式(J)、(I)、(IA-1)、(IA-2)、(IB-1)、(IB-2)、(IB-3)または(IB-4)の化合物、または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグもしくは溶媒和物を投与するステップを含む、化学療法に対するがん細胞の感度を増大させる方法が提供される。一部の実施形態では、がん細胞は、造血系起源のがん細胞である。

【0030】

また、式(J)、(I)、(IA-1)、(IA-2)、(IB-1)、(IB-2)、(IB-3)または(IB-4)の化合物、または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグもしくは溶媒和物、ならびにPI3Kδ活性によって媒介される疾患または状態の処置に化合物を使用するためのラベルおよび／または指示を含むキットが提供される。

【0031】

また、式(J)、(I)、(IA-1)、(IA-2)、(IB-1)、(IB-2)、(IB-3)または(IB-4)の化合物、または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグもしくは溶媒和物、ならびに容器を含む製品が提供される。一実施形態では、容器は、バイアル、瓶、アンプル、予め充填されたシリンジ、または静注用バッグであり得る。

本発明の実施形態において、例えば以下の項目が提供される。

(項目1)

10

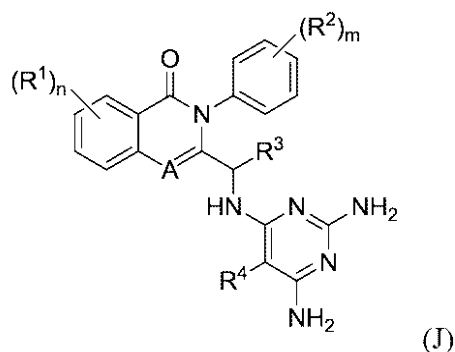
20

30

40

50

式 (J) の構造を有する化合物
【化 4 7】



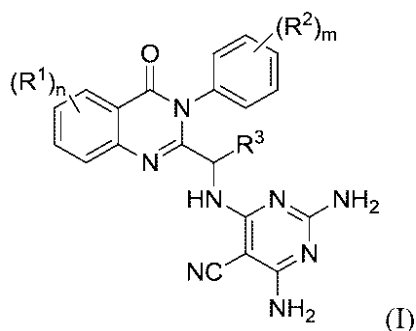
10

または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグもしくは溶媒和物であって、式中、
A は、N または CH であり、
n は、0、1、2、または 3 であり、
各 R¹ は、独立に、ハロ、シアノ、非置換もしくは置換アルキル、非置換もしくは置換ハロアルキル、非置換もしくは置換アルコキシ、ヒドロキシ、非置換もしくは置換シクロアルキル、SO₂R^{1r}、または C(O)NR^{1s}R^{1t} であり、ここで、R^{1r}、R^{1s} および R^{1t} は各々独立に、水素、または非置換もしくは置換アルキルであり、
m は、0、1、2、または 3 であり、
各 R² は、独立に、ハロ、シアノ、非置換もしくは置換アルキル、非置換もしくは置換ハロアルキル、または非置換もしくは置換アルコキシであり、
R³ は、水素、または非置換もしくは置換アルキルであり、
R⁴ は、シアノ、CON(R^{4a})₂、SO₂アルキル、ハロ、またはハロアルキルであり、ここで、各 R^{4a} は、独立に、水素、または非置換もしくは置換アルキルである、
化合物または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグもしくは溶媒和物。

20

(項目 2)

式 (I) の構造を有する化合物
【化 4 8】



30

40

または薬学的に許容されるその塩である、項目 1 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩であって、式中、
n は、0、1、2、または 3 であり、
各 R¹ は、独立に、ハロ、シアノ、非置換もしくは置換アルキル、非置換もしくは置換ハロアルキル、非置換もしくは置換アルコキシ、ヒドロキシ、非置換もしくは置換シクロアルキル、SO₂R^{1r}、または C(O)NR^{1s}R^{1t} であり、ここで、R^{1r}、R^{1s} および R^{1t} は各々独立に、水素、または非置換もしくは置換アルキルであり、
m は、0、1、2、または 3 であり、
各 R² は、独立に、ハロ、シアノ、非置換もしくは置換アルキル、非置換もしくは置換ハ

50

ロアルキル、または非置換もしくは置換アルコキシであり、
R³ は、水素、または非置換もしくは置換アルキルである、
化合物または薬学的に許容されるその塩。

(項目 3)

各 R¹ が、独立に、フルオロ、クロロ、シアノ、メチル、CHF₂、CF₃、メトキシ、
またはヒドロキシである、項目 1 または 2 に記載の化合物、または薬学的に許容される
その塩。

(項目 4)

n が 1 または 2 である、項目 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に
許容されるその塩。

10

(項目 5)

各 R² が、独立に、フルオロ、クロロ、ヨード、シアノ、メトキシ、CHF₂、または
CF₃ である、項目 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に許容される
その塩。

(項目 6)

m が 1 または 2 である、項目 1 から 5 のいずれか一項に記載の化合物、または薬学的に
許容されるその塩。

(項目 7)

R³ が、メチルまたはエチルである、項目 1 から 6 のいずれか一項に記載の化合物、ま
たは薬学的に許容されるその塩。

20

(項目 8)

n が、1、2、または 3 であり、
各 R¹ が、独立に、ハロ、シアノ、または非置換もしくは置換アルキルであり、
m が、1、2、または 3 であり、
各 R² が、独立に、ハロまたはシアノであり、
R³ が、非置換または置換アルキルである、
項目 2 に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

(項目 9)

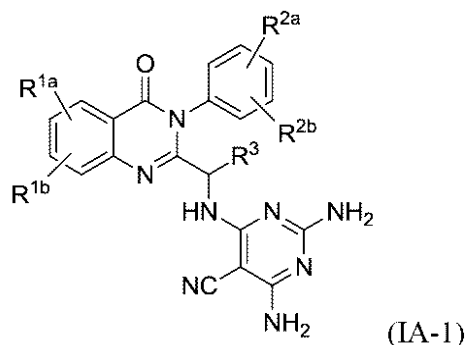
n が、1 であり、
R¹ が、ハロであり、
m が、2 であり、
各 R² が、独立に、ハロであり、
R³ が、非置換または置換アルキルである、
項目 2 に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

30

(項目 10)

式 (IA-1) の化合物

【化 49】



40

または薬学的に許容されるその塩である、項目 2 に記載の化合物または薬学的に許容され
るその塩であって、n が 2 でありかつ m が 2 であり、式中、

50

R^{1a} 、 R^{1b} は各々独立に、ハロ、シアノ、非置換もしくは置換アルキル、非置換もしくは置換ハロアルキル、非置換もしくは置換アルコキシ、ヒドロキシ、または非置換もしくは置換シクロアルキルであり、

R^{2a} および R^{2b} は各々独立に、ハロ、シアノ、非置換もしくは置換アルキル、非置換もしくは置換ハロアルキル、または非置換もしくは置換アルコキシであり、

R^3 は、非置換または置換アルキルである、

化合物または薬学的に許容されるその塩。

(項目 11)

R^{1a} および R^{1b} が各々独立に、水素、ハロ、シアノ、または非置換もしくは置換アルキルであり、

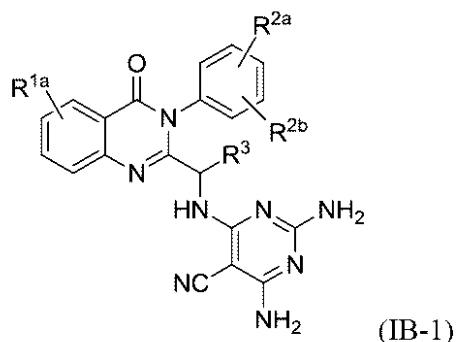
R^{2a} および R^{2b} が各々独立に、水素、ハロ、またはシアノである、

項目 10 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

(項目 12)

式 (IB-1) の化合物

【化 50】



または薬学的に許容されるその塩である、項目 2 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩であって、 n が 1 でありかつ m が 2 であり、式中、

R^{1a} は、ハロ、シアノ、非置換もしくは置換アルキル、またはハロアルキルであり、

R^{2a} および R^{2b} は各々独立に、水素、ハロまたはシアノであり、

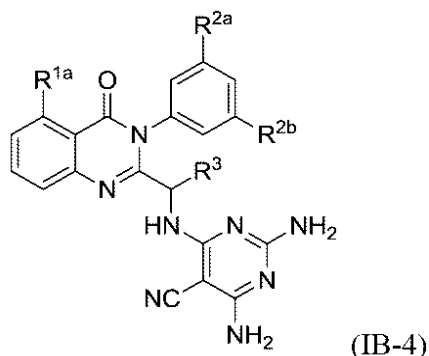
R^3 は、非置換または置換アルキルである、

化合物または薬学的に許容されるその塩。

(項目 13)

式 (IB-4) の化合物

【化 51】



または薬学的に許容されるその塩である、項目 2 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩であって、 n が 1 でありかつ m が 2 であり、式中、

R^{1a} は、ハロ、シアノ、非置換もしくは置換アルキル、またはハロアルキルであり、

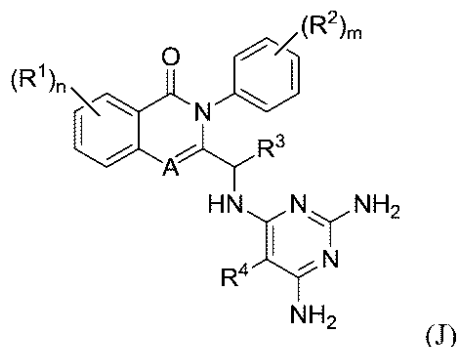
R^{2a} および R^{2b} は各々独立に、水素、ハロまたはシアノであり、

R³ は、非置換アルキルである、
化合物または薬学的に許容されるその塩。

(項目 1 4)

式 (J) の構造を有する化合物

【化 5 2】



10

または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグもしくは溶媒和物であって、式中、
A は、N または CH であり、

n は、0、1、2、または 3 であり、

各 R¹ は、独立に、ハロ、シアノ、OR^{1x}、C(=O)OR^{1x}、SO₂R^{1x}、または C(=O)N(R^{1x})₂ であり、ここで、R^{1x} は、独立に、水素、または非置換もしくは置換アルキルであり、

20

m は、0、1、2、または 3 であり、

各 R² は、独立に、ハロ、シアノ、非置換もしくは置換アルキル、非置換もしくは置換ハロアルキル、または非置換もしくは置換アルコキシであり、

R³ は、水素、非置換もしくは置換アルキル、または非置換もしくは置換ハロアルキルであり、

R⁴ は、シアノ、CON(R^{4a})₂、ハロ、またはハロアルキルであり、ここで、各 R^{4a} は、独立に、水素、または非置換もしくは置換アルキルである、

化合物または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグもしくは溶媒和物。

30

(項目 1 5)

(S) - エナンチオマーである、項目 1 から 1 4 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

(項目 1 6)

(S) - 2, 4 - ジアミノ - 6 - ((1 - (5 - クロロ - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) エチル) アミノ) ピリミジン - 5 - カルボニトリル ;

(S) - 2, 4 - ジアミノ - 6 - ((1 - (5 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 3 - フェニル - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) エチル) アミノ) ピリミジン - 5 - カルボニトリル ;

40

(S) - 2, 4 - ジアミノ - 6 - ((1 - (8 - メチル - 4 - オキソ - 3 - フェニル - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) エチル) アミノ) ピリミジン - 5 - カルボニトリル ;

(S) - 2, 4 - ジアミノ - 6 - ((1 - (5 - クロロ - 8 - メチル - 4 - オキソ - 3 - フェニル - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) エチル) アミノ) ピリミジン - 5 - カルボニトリル ;

(S) - 2, 4 - ジアミノ - 6 - ((1 - (5 - クロロ - 3 - (3 - クロロフェニル) - 8 - メチル - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) エチル) アミノ) ピリミジン - 5 - カルボニトリル ;

(S) - 2, 4 - ジアミノ - 6 - ((1 - (3 - (3 - クロロフェニル) - 8 - メチル

50

ー4ーオキソー3, 4ージヒドロキナゾリンー2ーイル) エチル) アミノ) ピリミジンー5ーカルボニトリル;

(S)ー2ー(1ー((2, 6ージアミノー5ーシアノピリミジンー4ーイル) アミノ) エチル)ー4ーオキソー3ーフェニルー3, 4ージヒドロキナゾリンー5ーカルボニトリル;

(S)ー2, 4ージアミノー6ー((1ー(5ークロロー3ー(3ークロロフェニル)ー4ーオキソー3, 4ージヒドロキナゾリンー2ーイル) エチル) アミノ) ピリミジンー5ーカルボニトリル;

(S)ー2, 4ージアミノー6ー((1ー(6ーフルオロー4ーオキソー3ーフェニルー3, 4ージヒドロキナゾリンー2ーイル) エチル) アミノ) ピリミジンー5ーカルボニトリル;

(S)ー2, 4ージアミノー6ー((1ー(3ー(3, 5ージフルオロフェニル)ー5ーフルオロー4ーオキソー3, 4ージヒドロキナゾリンー2ーイル) エチル) アミノ) ピリミジンー5ーカルボニトリル;

(S)ー2, 4ージアミノー6ー((1ー(3ー(3, 5ージフルオロフェニル)ー6ーフルオロー4ーオキソー3, 4ージヒドロキナゾリンー2ーイル) エチル) アミノ) ピリミジンー5ーカルボニトリル;

(S)ー2, 4ージアミノー6ー((1ー(5ークロロー3ー(3ーシアノフェニル)ー4ーオキソー3, 4ージヒドロキナゾリンー2ーイル) エチル) アミノ) ピリミジンー5ーカルボニトリル;

(S)ー2, 4ージアミノー6ー((1ー(3ー(3ーシアノフェニル)ー6ーフルオロー4ーオキソー3, 4ージヒドロキナゾリンー2ーイル) エチル) アミノ) ピリミジンー5ーカルボニトリル;

(S)ー2, 4ージアミノー6ー((1ー(3ー(3ークロロフェニル)ー6ーフルオロー4ーオキソー3, 4ージヒドロキナゾリンー2ーイル) エチル) アミノ) ピリミジンー5ーカルボニトリル;

(S)ー2, 4ージアミノー6ー((1ー(5ークロロー3ー(3, 5ージフルオロフェニル)ー8ーフルオロー4ーオキソー3, 4ージヒドロキナゾリンー2ーイル) エチル) アミノ) ピリミジンー5ーカルボニトリル;

(S)ー2, 4ージアミノー6ー((1ー(3ー(3, 5ージフルオロフェニル)ー8ーフルオロー4ーオキソー3, 4ージヒドロキナゾリンー2ーイル) エチル) アミノ) ピリミジンー5ーカルボニトリル;

(S)ー2, 4ージアミノー6ー((1ー(3ー(3, 5ージフルオロフェニル)ー8ーフルオロー4ーオキソー3, 4ージヒドロキナゾリンー2ーイル) プロピル) アミノ) ピリミジンー5ーカルボニトリル;

(S)ー2, 4ージアミノー6ー((1ー(3ー(3, 5ージフルオロフェニル)ー5ーメチルー4ーオキソー3, 4ージヒドロキナゾリンー2ーイル) エチル) アミノ) ピリミジンー5ーカルボニトリル;

(S)ー2, 4ージアミノー6ー((1ー(3ー(3, 5ージフルオロフェニル)ー5ーメチルー4ーオキソー3, 4ージヒドロキナゾリンー2ーイル) プロピル) アミノ) ピリミジンー5ーカルボニトリル;

(S)ー2, 4ージアミノー6ー((1ー(5ークロロー3ー(3ーシアノー5ーフルオロフェニル)ー4ーオキソー3, 4ージヒドロキナゾリンー2ーイル) エチル) アミノ) ピリミジンー5ーカルボニトリル;

(S)ー2, 4ージアミノー6ー((1ー(3ー(3, 5ージフルオロフェニル)ー5, 8ージフルオロー4ーオキソー3, 4ージヒドロキナゾリンー2ーイル) エチル) アミノ) ピリミジンー5ーカルボニトリル;

(S)ー2, 4ージアミノー6ー((1ー(8ークロロー4ーオキソー3ーフェニルー3, 4ージヒドロキナゾリンー2ーイル) エチル) アミノ) ピリミジンー5ーカルボニトリル;

10

20

30

40

50

(S) - 2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-メチル-4-オキソ-3-フェニル-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S) - 2, 4-ジアミノ-6-((1-(3-(3-シアノ-5-フルオロフェニル)-5-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S) - 2, 4-ジアミノ-6-((1-(3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-8-フルオロ-5-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S) - 2, 4-ジアミノ-6-((1-(3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)プロピル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル;

10

(S) - 2, 4-ジアミノ-6-((1-(3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-5, 8-ジフルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)プロピル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S) - 2, 4-ジアミノ-6-((1-(3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S) - 2, 4-ジアミノ-6-((1-(3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-5, 6-ジフルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル;

20

(S) - 2, 4-ジアミノ-6-((1-(3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-5, 6-ジフルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)プロピル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S) - 2, 4-ジアミノ-6-((1-(3-(3-シアノ-5-フルオロフェニル)-8-フルオロ-5-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S) - 2, 4-ジアミノ-6-((1-(3-(3-シアノ-5-フルオロフェニル)-5-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル;

30

(S) - 2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-フルオロ-3-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S) - 2, 4-ジアミノ-6-((1-(3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-8-(トリフルオロメチル)-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S) - 2, 4-ジアミノ-6-((1-(3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-8-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S) - 2, 4-ジアミノ-6-((1-(3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)プロピル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル;

40

(S) - 2, 4-ジアミノ-6-((1-(3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-8-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)プロピル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S) - 2, 4-ジアミノ-6-((1-(3-(3-シアノフェニル)-5-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S) - 2, 4-ジアミノ-6-((1-(8-メチル-4-オキソ-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル;

50

ノ) ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-フルオロ-4-オキソ-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-3-(3, 5-ジクロロフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(3-(3, 5-ジクロロフェニル)-5-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-3-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(3-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)-5-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-3-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-フルオロ-4-オキソ-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)プロピル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-3-(3-シアノ-5-フルオロフェニル)-8-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(5, 8-ジクロロ-4-オキソ-3-フェニル-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-3-(3, 5-ジメトキシフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-(ジフルオロメチル)-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-(ジフルオロメチル)-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)プロピル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(3-(3-(ジフルオロメチル)-5-フルオロフェニル)-5-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-3-(3-(ジフルオロメチル)-5-フルオロフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(8-(ジフルオロメチル)-4-オキソ-

10

20

30

40

50

3-フェニル-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) エチル) アミノ) ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(8-(ジフルオロメチル)-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) エチル) アミノ) ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(8-フルオロ-4-オキソ-3-フェニル-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) エチル) アミノ) ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(5, 8-ジフルオロ-4-オキソ-3-フェニル-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) エチル) アミノ) ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(8-フルオロ-5-メチル-4-オキソ-3-フェニル-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) エチル) アミノ) ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-フルオロ-8-メチル-4-オキソ-3-フェニル-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) エチル) アミノ) ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-(ジフルオロメチル)-4-オキソ-3-フェニル-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) エチル) アミノ) ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(3-(3-シアノフェニル)-5-(ジフルオロメチル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) エチル) アミノ) ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(3-(3-シアノフェニル)-8-フルオロ-5-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) エチル) アミノ) ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(3-(3-(ジフルオロメチル)-5-フルオロフェニル)-5-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) プロピル) アミノ) ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-3-(3-(ジフルオロメチル)-5-フルオロフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) プロピル) アミノ) ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(8-クロロ-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) エチル) アミノ) ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-8-メトキシ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) エチル) アミノ) ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-6, 8-ジフルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) プロピル) アミノ) ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-6, 8-ジフルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) エチル) アミノ) ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(8-クロロ-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) エチル) アミノ) ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(8-クロロ-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) プロピル) アミノ) ピリミジン-5-カルボニトリル;

10

20

30

40

50

(S) - 2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-8-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S) - 2, 4-ジアミノ-6-((1-(5, 8-ジクロロ-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S) - 2, 4-ジアミノ-6-((1-(3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-8-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S) - 2, 4-ジアミノ-6-((1-(3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-8-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)プロピル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S) - 2, 4-ジアミノ-6-((1-(3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)プロピル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S) - 2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)プロピル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S) - 2, 4-ジアミノ-6-((1-(3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-6, 7-ジフルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル;

2, 4-ジアミノ-6-((3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-6, 7-ジフルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)メチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S) - 2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-フルオロ-4-オキソ-3-フェニル-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S) - 2, 4-ジアミノ-6-((1-(3-(3-シアノフェニル)-5-フルオロ-8-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S) - 2, 4-ジアミノ-6-((1-(3-(3-シアノ-5-フルオロフェニル)-5-フルオロ-8-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル;

2, 4-ジアミノ-6-((8-クロロ-3-(3-シアノフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)メチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S) - 2, 4-ジアミノ-6-((1-(6-クロロ-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S) - 2, 4-ジアミノ-6-((1-(6-クロロ-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)プロピル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S) - 5-(5-クロロ-2-(1-(2, 6-ジアミノ-5-シアノピリミジン-4-イル)アミノ)エチル)-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)イソフタロニトリル;

(S) - 2, 4-ジアミノ-6-((1-(3-(3, 5-ビス(トリフルオロメチル)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)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S) - 2, 4-ジアミノ-6-((1-(8-クロロ-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル

10

20

30

40

50

）アミノ）ピリミジン-5-カルボニトリル；

（S）-2，4-ジアミノ-6-（1-（5-クロロ-3-（3，5-ジフルオロフェニル）-4-オキソ-3，4-ジヒドロキナゾリン-2-イル）エチルアミノ）ピリミジン-5-カルボキサミド；

（S）-2-（1-（（2，6-ジアミノ-5-シアノピリミジン-4-イル）アミノ）エチル）-3-（3，5-ジフルオロフェニル）-4-オキソ-3，4-ジヒドロキナゾリン-5-カルボキサミド；

（S）-2-（1-（（2，6-ジアミノ-5-シアノピリミジン-4-イル）アミノ）エチル）-4-オキソ-3-フェニル-3，4-ジヒドロキナゾリン-5-カルボキサミド；

（S）-5-クロロ-2-（1-（2，6-ジアミノ-5-クロロピリミジン-4-イルアミノ）エチル）-3-フェニルキナゾリン-4（3H）-オン；

（S）-2-（1-（2，6-ジアミノ-5-クロロピリミジン-4-イルアミノ）プロピル）-3-（3，5-ジフルオロフェニル）-5-フルオロキナゾリン-4（3H）-オン；

（S）-2，4-ジアミノ-6-（1-（5-クロロ-3-（3-（ジフルオロメチル）-5-フルオロフェニル）-4-オキソ-3，4-ジヒドロキナゾリン-2-イル）エチルアミノ）ピリミジン-5-カルボキサミド；

（S）-5-クロロ-2-（1-（2，6-ジアミノ-5-（メチルスルホニル）ピリミジン-4-イルアミノ）エチル）-3-（3，5-ジフルオロフェニル）キナゾリン-4（3H）-オン；

（S）-2，4-ジアミノ-6-（1-（5-（メチルスルホニル）-4-オキソ-3-フェニル-3，4-ジヒドロキナゾリン-2-イル）エチルアミノ）ピリミジン-5-カルボニトリル；

（S）-2，4-ジアミノ-6-（1-（3-（3，5-ジフルオロフェニル）-5-（メチルスルホニル）-4-オキソ-3，4-ジヒドロキナゾリン-2-イル）エチルアミノ）ピリミジン-5-カルボニトリル；

（S）-2，4-ジアミノ-6-（1-（3-（3-（ジフルオロメチル）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）エチルアミノ）ピリミジン-5-カルボニトリル；

（S）-2，4-ジアミノ-6-（1-（3-（3-（ジフルオロメチル）-5-フルオロフェニル）-5-（メチルスルホニル）-4-オキソ-3，4-ジヒドロキナゾリン-2-イル）エチルアミノ）ピリミジン-5-カルボニトリル；

（S）-2，4-ジアミノ-6-（1-（5-（ジフルオロメチル）-3-（3-（ジフルオロメチル）-5-フルオロフェニル）-4-オキソ-3，4-ジヒドロキナゾリン-2-イル）エチルアミノ）ピリミジン-5-カルボニトリル；

（S）-2，4-ジアミノ-6-（1-（5-クロロ-3-（3-（ジフルオロメチル）フェニル）-4-オキソ-3，4-ジヒドロキナゾリン-2-イル）エチルアミノ）ピリミジン-5-カルボキサミド；

（S）-2-（1-（（2，6-ジアミノ-5-シアノピリミジン-4-イル）アミノ）エチル）-3-（3，5-ジフルオロフェニル）-4-オキソ-3，4-ジヒドロキナゾリン-8-カルボニトリル；

（S）-2，4-ジアミノ-6-（（1-（8-クロロ-3-（3，5-ジフルオロフェニル）-5-フルオロ-4-オキソ-3，4-ジヒドロキナゾリン-2-イル）プロピル）アミノ）ピリミジン-5-カルボニトリル；

（S）-2，4-ジアミノ-6-（（1-（3-（3，5-ジフルオロフェニル）-8-エチル-4-オキソ-3，4-ジヒドロキナゾリン-2-イル）エチル）アミノ）ピリミジン-5-カルボニトリル；

（S）-5-クロロ-2-（1-（（2，6-ジアミノ-5-クロロピリミジン-4-イル）アミノ）エチル）-3-フェニルキナゾリン-4（3H）-オン；

10

20

30

40

50

(S) - 2 - (1 - ((2, 6 - ジアミノ - 5 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ) プロピル) - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 5 - フルオロキナゾリン - 4 (3H) - オン;

(S) - 2, 4 - ジアミノ - 6 - (1 - (5 - クロロ - 3 - (3 - (ジフルオロメチル) フェニル) - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) エチルアミノ) ピリミジン - 5 - カルボニトリル;

(S) - 2, 4 - ジアミノ - 6 - (1 - (5 - クロロ - 3 - (3 - イソプロピルフェニル) - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) エチルアミノ) ピリミジン - 5 - カルボニトリル;

(S) - 2, 4 - ジアミノ - 6 - (1 - (5 - クロロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) エチルアミノ) ピリミジン - 5 - カルボニトリル;

(S) - 2, 4 - ジアミノ - 6 - (1 - (5 - クロロ - 3 - (3 - メトキシ - 2 - メチルフェニル) - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) エチルアミノ) ピリミジン - 5 - カルボニトリル; および

(S) - 2, 4 - ジアミノ - 6 - (1 - (5 - クロロ - 3 - (5 - フルオロ - 3 - メトキシ - 2 - メチルフェニル) - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) エチルアミノ) ピリミジン - 5 - カルボニトリル

からなる群から選択される化合物または薬学的に許容されるその塩。

(項目 17)

(S) - 2, 4 - ジアミノ - 6 - ((1 - (5 - クロロ - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン (dihydroquinazolin) - 2 - イル) エチル) アミノ) ピリミジン - 5 - カルボニトリル;

(S) - 2, 4 - ジアミノ - 6 - ((1 - (5 - クロロ - 4 - オキソ - 3 - フェニル - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) エチル) アミノ) ピリミジン - 5 - カルボニトリル;

(S) - 2, 4 - ジアミノ - 6 - ((1 - (3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 5 - フルオロ - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) エチル) アミノ) ピリミジン - 5 - カルボニトリル; または

(S) - 2, 4 - ジアミノ - 6 - ((1 - (3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 5 - フルオロ - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) プロピル) アミノ) ピリミジン - 5 - カルボニトリル

である項目 16 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

(項目 18)

(S) - 2, 4 - ジアミノ - 6 - ((1 - (5 - メトキシ - 4 - オキソ - 3 - フェニル - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) エチル) アミノ) ピリミジン - 5 - カルボニトリル;

(S) - 2 - (1 - ((2, 6 - ジアミノ - 5 - シアノピリミジン - 4 - イル) アミノ) エチル) - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 5 - カルボニトリル;

(S) - 3 - (3 - シアノ - 5 - フルオロフェニル) - 2 - (1 - ((2, 6 - ジアミノ - 5 - シアノピリミジン - 4 - イル) アミノ) エチル) - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 5 - カルボニトリル;

(S) - 2, 4 - ジアミノ - 6 - ((1 - (3 - (3 - クロロ - 5 - (ジフルオロメチル) 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) エチル) アミノ) ピリミジン - 5 - カルボニトリル;

(S) - 2, 4 - ジアミノ - 6 - ((1 - (5 - クロロ - 3 - (3 - クロロ - 5 - (ジフルオロメチル) フェニル) - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) エチル) アミノ) ピリミジン - 5 - カルボニトリル;

(S) - 2, 4 - ジアミノ - 6 - ((1 - (3 - (3 - (ジフルオロメチル) フェニル

10

20

30

40

50

)-5-(メチルスルホニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)
エチル) アミノ) ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(3-(3-フルオロフェニル)-5-(メ
チルスルホニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) エチル) アミ
ノ) ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(3-(3, 5-ビス(ジフルオロメチル)
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) エチ
ル) アミノ) ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(3-(3, 5-ビス(ジフルオロメチル)
フェニル)-5-クロロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) エチル
) アミノ) ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-3-(3-(2, 2-ジフル
オロエチル) フェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) エチル
) アミノ) ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(3-(3-(2, 2-ジフルオロエチル)
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) エチ
ル) アミノ) ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S)-2-(1-(2, 6-ジアミノ-5-シアノピリミジン-4-イル) アミノ
) エチル)-4-オキソ-3-フェニル-3, 4-ジヒドロキナゾリン-8-カルボニ
トリル;

(S)-2-(1-(2, 6-ジアミノ-5-シアノピリミジン-4-イル) アミノ
) エチル)-8-フルオロ-4-オキソ-3-フェニル-3, 4-ジヒドロキナゾリン-
5-カルボニトリル;

(S)-2-(1-(2, 6-ジアミノ-5-シアノピリミジン-4-イル) アミノ
) エチル)-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-8-フルオロ-4-オキソ-3, 4-
ジヒドロキナゾリン-5-カルボニトリル;

(S)-5-クロロ-2-(1-(2, 6-ジアミノ-5-クロロピリミジン-4-
イル) アミノ) エチル)-8-フルオロ-3-フェニルキナゾリン-4(3H)-オン;

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-ブromo-4-オキソ-3-フェニル-
3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) エチル) アミノ) ピリミジン-5-カルボニ
トリル;

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-ブromo-3-(3-フルオロフェニル)
) -4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) エチル) アミノ) ピリミジン
-5-カルボニトリル;

(S)-2-(1-(2, 6-ジアミノ-5-シアノピリミジン-4-イル) アミノ
) エチル)-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン
-5-カルボニトリル;

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((3, 3, 3-トリフルオロ-1-(6-フルオロ
-4-オキソ-3-フェニル-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) プロピル) アミ
ノ) ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-6-
フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-3, 3, 3-トリ
フルオロプロピル) アミノ) ピリミジン-5-カルボニトリル;

(R)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-3-(3, 5-ジフルオロフ
ェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-メトキシエチル
) アミノ) ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(3-(3, 5-ビス(ジフルオロメチル)
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) エチ
ル) アミノ) ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(3-(3, 5-ビス(ジフルオロメチル)

10

20

30

40

50

フェニル) - 5 - クロロ - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) エチル)
アミノ) ピリミジン - 5 - カルボニトリル;

(S) - 2 - (1 - (2, 6 - ジアミノ - 5 - シアノピリミジン - 4 - イル) アミノ)
エチル) - 3 - (3 - (ジフルオロメチル) - 5 - フルオロフェニル) - 4 - オキソ -
3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 5 - カルボニトリル;

(S) - 2, 4 - ジアミノ - 6 - (1 - (5 - クロロ - 3 - (3, 5 - ジフルオロフ
ェニル) - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) エチル
アミノ) ピリミジン - 5 - カルボニトリル;

(S) - 2, 4 - ジアミノ - 6 - (1 - (5 - クロロ - 3 - (3 - (ジフルオロメチ
ル) - 5 - フルオロフェニル) - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリ
ン - 2 - イル) エチル) アミノ) ピリミジン - 5 - カルボニトリル;

(S) - 2, 4 - ジアミノ - 6 - (1 - (3 - (2 - フルオロフェニル) - 5 - (メ
チルスルホニル) - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) エチル) アミ
ノ) ピリミジン - 5 - カルボニトリル

(S) - 2, 4 - ジアミノ - 6 - (1 - (3 - (2 - フルオロフェニル) - 5 - (メ
チルスルホニル) - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) エチル) アミ
ノ) ピリミジン - 5 - カルボニトリル;

(S) - 2, 4 - ジアミノ - 6 - (1 - (5 - クロロ - 3 - (2, 6 - ジフルオロフ
ェニル) - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) エチル) アミノ) ピリ
ミジン - 5 - カルボニトリル;

(S) - 2, 4 - ジアミノ - 6 - (1 - (3 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 5
- (メチルスルホニル) - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) エチル
) アミノ) ピリミジン - 5 - カルボニトリル;

(S) - 2, 4 - ジアミノ - 6 - (1 - (5, 8 - ジフルオロ - 3 - (3 - フルオロ
フェニル) - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) エチル) アミノ) ピ
リミジン - 5 - カルボニトリル;

(S) - 2, 4 - ジアミノ - 6 - (1 - (3 - (3 - シアノフェニル) - 5, 8 - ジ
フルオロ - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) エチル) アミノ) ピリ
ミジン - 5 - カルボニトリル;

(S) - 2, 4 - ジアミノ - 6 - (1 - (5, 8 - ジフルオロ - 4 - オキソ - 3 - フ
ェニル - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) プロピル) アミノ) ピリミジン - 5 -
カルボニトリル;

(S) - 2, 4 - ジアミノ - 6 - (1 - (5, 8 - ジフルオロ - 3 - (3 - フルオロ
フェニル) - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) プロピル) アミノ)
ピリミジン - 5 - カルボニトリル;

(S) - 2, 4 - ジアミノ - 6 - (1 - (3 - (3 - シアノフェニル) - 5, 8 - ジ
フルオロ - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) プロピル) アミノ) ピ
リミジン - 5 - カルボニトリル;

(S) - 2 - (1 - (2, 6 - ジアミノ - 5 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ)
エチル) - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 5 - (メチルスルホニル) キナゾリン - 4
(3H) - オン;

(S) - 2 - (1 - (2, 6 - ジアミノ - 5 - シアノピリミジン - 4 - イル) アミノ)
エチル) - 6 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒ
ドロキナゾリン - 8 - カルボニトリル;

(S) - 2 - (1 - (2, 6 - ジアミノ - 5 - シアノピリミジン - 4 - イル) アミノ)
エチル) - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 3 - フェニル - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン -
8 - カルボニトリル;

(S) - 2, 4 - ジアミノ - 6 - (1 - (8 - メトキシ - 4 - オキソ - 3 - フェニル
- 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) エチル) アミノ) ピリミジン - 5 - カルボニ
トリル;

10

20

30

40

50

(S) - 2 - (1 - ((2, 6-ジアミノ-5-シアノピリミジン-4-イル) アミノ)
エチル) - 4 - オキソ-3-フェニル-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-カルボニ
トリル;

(S) - 2 - (1 - ((2, 6-ジアミノ-5-シアノピリミジン-4-イル) アミノ)
エチル) - 3 - (3 - (ジフルオロメチル) フェニル) - 4 - オキソ-3, 4-ジヒ
ドロキナゾリン-8-カルボニトリル;

(S) - 2 - (1 - ((2, 6-ジアミノ-5-シアノピリミジン-4-イル) アミノ)
エチル) - 3 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-
ジヒドロキナゾリン-8-カルボニトリル;

(S) - 2 - (1 - ((2, 6-ジアミノ-5-シアノピリミジン-4-イル) アミノ)
エチル) - 4 - オキソ-3-フェニル-3, 4-ジヒドロキナゾリン-5-カルボン酸
;

10

(S) - 2, 4-ジアミノ-6 - ((1 - (5-クロロ-3 - (3, 5-ジフルオロフ
ェニル) - 4 - オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) - 3-メチルブチル)
アミノ) ピリミジン-5-カルボニトリル;

2, 4-ジアミノ-6 - ((1 S, 2 S) - 1 - (5-クロロ-3 - (3, 5-ジフ
ルオロフェニル) - 4 - オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) - 2-メチル
ブチル) アミノ) ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S) - 2, 4-ジアミノ-6 - ((1 - (5-クロロ-3 - (3, 5-ジフルオロフ
ェニル) - 4 - オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) - 3, 3, 3-トリフ
ルオロプロピル) アミノ) ピリミジン-5-カルボニトリル;

20

(S) - 2, 4-ジアミノ-6 - ((1 - (3 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 5
-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) - 3, 3, 3-トリ
フルオロプロピル) アミノ) ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S) - 2, 4-ジアミノ-6 - ((1 - (5-クロロ-3 - (3-シアノフェニル)
- 4 - オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) - 3-メチルブチル) アミノ)
ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S) - 2, 4-ジアミノ-6 - ((1 - (5-クロロ-3 - (3-フルオロフェニル)
- 4 - オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) - 3-メチルブチル) アミノ)
ピリミジン-5-カルボニトリル;

30

(S) - 2, 4-ジアミノ-6 - ((1 - (3 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 5
-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) ブチル) アミノ) ピ
リミジン-5-カルボニトリル;

(S) - 2, 4-ジアミノ-6 - ((1 - (5-クロロ-3 - (3-シアノフェニル)
- 6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) エチル) アミノ)
ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S) - 2, 4-ジアミノ-6 - ((1 - (6-フルオロ-3 - (3-フルオロフェニ
ル) - 4 - オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) プロピル) アミノ) ピリミ
ジン-5-カルボニトリル;

(S) - 2, 4-ジアミノ-6 - ((1 - (5-フルオロ-3 - (3-フルオロフェニ
ル) - 4 - オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) プロピル) アミノ) ピリミ
ジン-5-カルボニトリル;

40

(S) - 2, 4-ジアミノ-6 - ((1 - (5-クロロ-3 - (3-シアノフェニル)
- 8-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) エチル) アミノ)
ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S) - 2, 4-ジアミノ-6 - ((1 - (5-フルオロ-3 - (3-フルオロフェニ
ル) - 4 - オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) エチル) アミノ) ピリミジ
ン-5-カルボニトリル;

(S) - 2, 4-ジアミノ-6 - ((1 - (5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-
3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) エチル) アミノ) ピリミジン-5-カルボキサ

50

ミド；

(S) - 2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-3-(3-メトキシ-4-メチルフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル；

(S) - 2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-3-(3-メトキシフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル；

(S) - 2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-3-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル；

(S) - 2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-3-(5-メトキシ-2-メチルフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル；

(S) - 2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-2-メチルフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル；

(S) - 2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-3-(3-(ジフルオロメチル)-2-メチルフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル；

(S) - 2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-3-(3-(ジフルオロメチル)-5-メトキシフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル；

(S) - 2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-3-(2, 5-ジメチルフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル；

(S) - 2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-3-(3-フルオロ-5-メトキシフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル；

(S) - 2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-3-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル；

(S) - 5-クロロ-2-(1-((2, 6-ジアミノ-5-フルオロピリミジン-4-イル)アミノ)エチル)-3-フェニルキナゾリン-4(3H)-オン；

(S) - 8-クロロ-3-(1-((2, 6-ジアミノ-5-クロロピリミジン-4-イル)アミノ)エチル)-2-フェニルイソキノリン-1(2H)-オン；

(S) - 2, 4-ジアミノ-6-((1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1, 2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル；

(S) - 2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-メチルプロピル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル；

(S) - 2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-メチルプロピル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル；

(S) - 2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-3-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル；

(S) - 2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-3-(3, 5-ジフルオロ-2-メチルフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル；

10

20

30

40

50

(S) - 2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-3-(5-フルオロ-2-メチルフェニル))-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S) - 2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-3-(2, 3-ジメチルフェニル))-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S) - 2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-3-(4-フルオロ-2, 3-ジメチルフェニル))-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S) - 2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-3-(4-フルオロ-2, 3-ジメチルフェニル))-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S) - 2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-3-(3, 4-ジフルオロ-2-メチルフェニル))-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル;

(S) - 2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-3-(3-フルオロ-5-メトキシフェニル))-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル; および

(S) - 2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-3-(3-メトキシフェニル))-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル

からなる群から選択される化合物または薬学的に許容されるその塩。

(項目 19)

項目 1 から 18 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩、および

少なくとも 1 種の薬学的に許容されるビヒクル

を含む、医薬組成物。

(項目 20)

PI3Kδ 活性の阻害に応答するかまたは応答すると考えられる疾患または状態を有するかまたは有することが疑われるヒトを処置する方法であって、項目 1 から 18 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩をヒトに投与するステップを含む、方法。

(項目 21)

前記疾患または状態が、炎症性障害、自己免疫疾患、またはがんである、項目 20 に記載の方法。

(項目 22)

前記疾患または状態が、リンパ腫、多発性骨髄腫、または白血病である、項目 20 に記載の方法。

(項目 23)

前記疾患または状態が、急性リンパ性白血病 (ALL)、急性骨髄性白血病 (AML)、慢性リンパ性白血病 (CLL)、小リンパ球性リンパ腫 (SLL)、骨髄異形成症候群 (MDS)、骨髄増殖性疾患 (MPD)、慢性骨髄性白血病 (CML)、多発性骨髄腫 (MM)、非ホジキンリンパ腫 (NHL)、マントル細胞リンパ腫 (MCL)、濾胞性リンパ腫、ワルデンストレームマクログロブリン血症 (WM)、T細胞リンパ腫、B細胞リンパ腫、びまん性大型B細胞リンパ腫 (DLBCL)、膵臓がん、膀胱がん、結腸直腸がん、乳がん、前立腺がん、腎臓がん、肝細胞がん、肺がん、卵巣がん、子宮頸がん、胃がん、食道がん、頭頸部がん、黒色腫、神経内分泌がん、CNSがん、脳がん、骨がん、軟部組織肉腫、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、結腸がん、全身性エリテマトーデス (SLE)、重症筋無力症、関節リウマチ (RA)、急性散在性脳脊髄炎、特発性血小板減少性紫斑病、多発性硬化症 (MS)、シェーグレン症候群、自己免疫性溶血性貧血、喘息、関節

10

20

30

40

50

リウマチ、多発性硬化症、または狼瘡である、項目 20 に記載の方法。

【発明を実施するための形態】

【0032】

詳細な説明

以下の説明により、例示的な方法、パラメータ等を記載する。しかし、このような説明は、本開示の範囲を制限することを企図しないが、その代わり例示的な実施形態の説明として提供されることを認識されたい。

【0033】

以下の用語、句および記号は、本明細書で使用される場合、一般に、それらが使用される文脈によって別段に示される場合を除き、下記の意味を有することを企図する。

10

【0034】

二つの文字または記号の間ではないダッシュ（「-」）は、置換基の結合点を示すために使用される。例えば、 $-CONH_2$ は、炭素原子を介して結合している。

【0035】

本明細書の「約」が付された値またはパラメータへの言及は、その値またはパラメータ自体を対象とする実施形態を含む（および記載する）。例えば、「約 X」に言及する説明は、「X」の説明を含む。

【0036】

「アルキル」は、モノラジカルの非分枝鎖または分枝鎖状の飽和炭化水素鎖を指す。一部の実施形態では、アルキルは、本明細書で、例えば式 (J)、(I)、(IA-1)、(IA-2)、(IB-1)、(IB-2)、(IB-3) または (IB-4) の化合物などにおいて使用される場合、1~20 個の炭素原子（すなわち、 $C_{1\sim 20}$ アルキル）、1~8 個の炭素原子（すなわち、 $C_{1\sim 8}$ アルキル）、1~6 個の炭素原子（すなわち、 $C_{1\sim 6}$ アルキル）、または 1~4 個の炭素原子（すなわち、 $C_{1\sim 4}$ アルキル）を有する。アルキル基の例として、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、2-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、2-ヘキシル、3-ヘキシル、および 3-メチルペンチルが挙げられる。具体的な数の炭素を有するアルキル残基が命名される場合、その数の炭素を有するあらゆる幾何異性体が包含され得る。したがって、例えば、「ブチル」は、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチルおよび tert-ブチルを含み得、「プロピル」は、n-プロピルおよびイソプロピルを含み得る。

20

30

【0037】

「シクロアルキル」は、環式アルキル基を指す。一部の実施形態では、シクロアルキルは、本明細書で、例えば式 (J)、(I)、(IA-1)、(IA-2)、(IB-1)、(IB-2)、(IB-3) または (IB-4) の化合物などにおいて使用される場合、3~20 個の環炭素原子（すなわち、 $C_{3\sim 20}$ シクロアルキル）、または 3~12 個の環炭素原子（すなわち、 $C_{3\sim 12}$ シクロアルキル）、または 3~8 個の環炭素原子（すなわち、 $C_{3\sim 8}$ シクロアルキル）を有する。シクロアルキル基の例として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、およびシクロヘキシルが挙げられる。

【0038】

40

「ヘテロシクロアルキル」は、窒素、酸素および硫黄から独立に選択される一つまたは複数の環ヘテロ原子を有する環式アルキル基を指す。一部の実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、本明細書で、例えば式 (J)、(I)、(IA-1)、(IA-2)、(IB-1)、(IB-2)、(IB-3) または (IB-4) の化合物などにおいて使用される場合、2~20 個の環炭素原子（すなわち、 $C_{2\sim 20}$ ヘテロシクロアルキル）、2~12 個の環炭素原子（すなわち、 $C_{2\sim 12}$ ヘテロシクロアルキル）、または 2~8 個の環炭素原子（すなわち、 $C_{2\sim 8}$ ヘテロシクロアルキル）、および窒素、硫黄または酸素から独立に選択される 1~5 個の環ヘテロ原子、1~4 個の環ヘテロ原子、1~3 個の環ヘテロ原子、1 個もしくは 2 個の環ヘテロ原子、または 1 個の環ヘテロ原子を有する。一例では、ヘテロシクロアルキルは、窒素、酸素および硫黄から独立に選択される 1~3

50

個の環ヘテロ原子と共に2～8個の環炭素原子を有する。ヘテロシクロアルキル基の例として、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、オキセタニル、ジオキソラニル、アゼチジニル、およびモルホリニルを挙げることができる。

【0039】

「アルコキシ」は、基「アルキル-O-」を指す。アルコキシ基の例として、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、*sec*-ブトキシ、*n*-ペントキシ、*n*-ヘキソキシ、および1,2-ジメチルブトキシを挙げることができる。

【0040】

「アリール」は、単一の環（例えば、フェニル）、複数の環（例えば、ビフェニル）、または多重縮合環（例えば、ナフチル、フルオレニル、およびアントリル）を有する芳香族炭素環式基を指す。ある特定の実施形態では、アリールは、本明細書で、例えば式(J)、(I)、(IA-1)、(IA-2)、(IB-1)、(IB-2)、(IB-3)または(IB-4)の化合物などにおいて使用される場合、6～20個の環炭素原子（すなわち、 $C_{6\sim 20}$ アリール）、または6～12個の炭素環原子（すなわち、 $C_{6\sim 12}$ アリール）を有する。しかし、アリールは、以下に別個に定義されるヘテロアリールを全く包含せず、それと重複もしない。ある特定の実施形態では、一つまたは複数のアリール基がヘテロアリール環と縮合している場合、得られた環系は、ヘテロアリールである。

【0041】

「ヘテロアリール」は、窒素、酸素および硫黄から独立に選択される一つまたは複数の環ヘテロ原子を有する単一の環、複数の環、または多重縮合環を有する芳香族基を指す。一部の実施形態では、ヘテロアリールは、窒素、酸素および硫黄から独立に選択される一つまたは複数のヘテロ原子を含有し、残りの環原子が炭素である、芳香族の単環式または二環式環である。ある特定の実施形態では、ヘテロアリールは、本明細書で、例えば式(J)、(I)、(IA-1)、(IA-2)、(IB-1)、(IB-2)、(IB-3)または(IB-4)の化合物などにおいて使用される場合、3～20個の環炭素原子（すなわち、 $C_{3\sim 20}$ ヘテロアリール）、3～12個の環炭素原子（すなわち、 $C_{3\sim 12}$ ヘテロアリール）、または3～8個の炭素環原子（すなわち、 $C_{3\sim 8}$ ヘテロアリール）、ならびに窒素、酸素および硫黄から独立に選択される1～5個のヘテロ原子、1～4個のヘテロ原子、1～3個の環ヘテロ原子、1個もしくは2個の環ヘテロ原子、または1個の環ヘテロ原子を有する。一例では、ヘテロアリールは、窒素、酸素および硫黄から独立に選択される1～3個の環ヘテロ原子と共に3～8個の環炭素原子を有する。ヘテロアリール基の例として、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ベンゾチアゾリル、およびピラゾリルが挙げられる。ヘテロアリールは、先に定義されたアリールを包含せず、それと重複もしない。

【0042】

用語「置換(された)」は、本明細書で使用される場合、指定の原子または基上の任意の一つまたは複数の水素原子が、水素以外の部分で置き換えられていることを意味するが、ただし、指定の原子の通常の原子価は超えない。

【0043】

「置換アルキル」は、例えば、ヒドロキシル、ハロアルキル、アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シアノ、ハロ、カルボキシル、および NR_2 （各Rは、独立に、水素、アルキル、ハロアルキル、アルキルC(O)-、アルキルOC(O)-、または $H_2NC(O)-$ である）を含む一つまたは複数の置換基を有するアルキル基を指す。一部の実施形態では、置換アルキルは、1～5個の置換基、1～3個の置換基、1～2個の置換基、または1個の置換基を有することができる。

【0044】

「置換シクロアルキル」は、例えば、アルキル、ハロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、シアノ、ハロ、カルボキシル、ヒドロキシル、および NR_2 （各Rは、独立に、水素、アルキル、ハロアルキル、アルキルC(O)-

、アルキルOC(O)－、または $H_2NC(O)$ －である)を含む一つまたは複数の置換基を有するシクロアルキル基を指す。一部の実施形態では、置換シクロアルキルは、1～5個の置換基、1～3個の置換基、1～2個の置換基、または1個の置換基を有することができる。

【0045】

「置換ヘテロシクロアルキル」は、例えば、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、シアノ、ハロ、カルボキシル、ヒドロキシル、および NR_2 (各Rは、独立に、水素、アルキル、ハロアルキル、アルキルC(O)－、アルキルOC(O)－、または $H_2NC(O)$ －である)を含む一つまたは複数の置換基を有するヘテロシクロアルキル基を指す。一部の実施形態では、置換ヘテロシクロアルキルは、1～5個の置換基、1～3個の置換基、1～2個の置換基、または1個の置換基を有することができる。ある特定の実施形態では、置換ヘテロシクロアルキルは、窒素、酸素および硫黄から独立に選択される、一つ、二つまたは三つのヘテロ原子を含有し得る。

10

【0046】

「置換アリール」は、例えば、ハロ、OR、 NR_2 、 $C(O)NR'_2$ 、 $SO_2NR'_2$ 、アルキル、ハロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、アルコキシ、アミノ、シアノ、およびカルボキシル (各Rは、独立に、水素、アルキル、ハロアルキル、アルキルC(O)－、アルキルOC(O)－、または $H_2NC(O)$ －であり、各R'は、独立に、水素、アルキル、ハロアルキルである)を含む一つまたは複数の置換基を有するアリール基を指す。一部の実施形態では、置換アリールは、1～5個の置換基、1～3個の置換基、1～2個の置換基、または1個の置換基を有することができる。

20

【0047】

「置換ヘテロアリール」は、例えば、アルキル、ハロアルキル、ハロ、 NR_2 、OR、 $-C(O)OR$ 、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびシアノ (各Rは、独立に、水素、アルキル、ハロアルキル、アルキルC(O)－、アルキルOC(O)－、または $H_2NC(O)$ －である)を含む一つまたは複数の置換基を有するヘテロアリール基を指す。一部の実施形態では、置換ヘテロアリールは、1～5個の置換基、1～3個の置換基、1～2個の置換基、または1個の置換基を有することができる。ある特定の実施形態では、置換ヘテロアリールは、窒素、酸素および硫黄から独立に選択される、一つ、二つまたは三つのヘテロ原子を含有し得る。

30

【0048】

用語「ハロゲン」または「ハロ」には、フルオロ、クロロ、ブロモ、およびヨードが含まれ、用語「ハロゲン」には、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素が含まれる。「ハロアルキル」は、一つまたは複数の水素原子がハロゲンによって置き換えられている、先に定義の非分枝鎖または分枝鎖状アルキル基を指す。例えば、残基が、一つより多くのハロゲンで置換されている場合、その残基は、結合しているハロゲン部分の数に対応する接頭辞を使用することによって言及され得る。例えば、ジハロアリール、ジハロアルキル、およびトリハロアリールは、二つの(「ジ」)または三つの(「トリ」)ハロ基で置換されているアリールおよびアルキルを指し、これらのハロ基は、同じハロゲンであってよいが、必ずしも同じでなくてもよい。したがって、例えば、3, 5-ジフルオロフェニル、3-クロロ-5-フルオロフェニル、4-クロロ-3-フルオロフェニル、および3, 5-ジフルオロ-4-クロロフェニルは、ジハロアリールの範囲内である。ハロアルキル基の他の例として、ジフルオロメチル($-CHF_2$)およびトリフルオロメチル($-CF_3$)が挙げられる。トリフルオロメチル($-CF_3$)は、ペルフルオロメチルと呼ぶことも理解されたい。

40

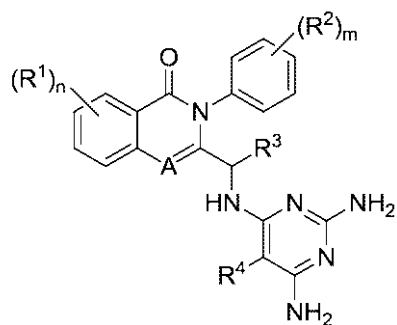
【0049】

PI3K阻害剤化合物

本明細書では、PI3KδなどのPI3Kアイソフォームの阻害剤として機能する化合物が提供される。一態様では、式(J)の化合物

50

【化 1 1】



(J)

10

または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグもしくは溶媒和物が提供され、式中、

Aは、NまたはCHであり、

nは、0、1、2、または3であり、

各 R^1 は、独立に、非置換もしくは置換アルキル、非置換もしくは置換ハロアルキル、非置換もしくは置換アリール、非置換もしくは置換ヘテロアリール、ハロ、シアノ、NHC

(=O)アルキレン- $N(R^{1x})_2$ 、 NO_2 、 OR^{1x} 、 OCF_3 、 $N(R^{1x})_2$ 、

$OC(=O)R^{1x}$ 、 $C(=O)R^{1x}$ 、 $C(=O)OR^{1x}$ 、アリール- OR^{1y} 、Het、

$NR^{1x}C(=O)アルキレン-C(=O)OR^{1x}$ 、アリール-O-アルキレン-

$N(R^{1x})_2$ 、アリール-O-C(=O) R^{1x} 、アルキレン-C(=O) OR^{1x}

、O-アルキレン-C(=O) OR^{1x} 、アルキレン-O-アルキレン-C(=O) OR^{1x}

R^{1x} 、 $C(=O)NR^{1x}SO_2R^{1x}$ 、アルキレン- $N(R^{1x})_2$ 、アルケニレン-

$N(R^{1x})_2$ 、 $C(=O)NR^{1x}$ -アルキレン- OR^{1x} 、 $C(=O)NR^{1x}$ アル

キレン-Het、O-アルキレン- $N(R^{1x})_2$ 、O-アルキレン-CH(OR^{1y})

CH₂ $N(R^{1x})_2$ 、O-アルキレン-Het、O-アルキレン- OR^{1x} 、O-アル

キレン- $NR^{1x}C(=O)OR^{1x}$ 、 NR^{1x} -アルキレン- $N(R^{1x})_2$ 、 NR^{1x}

$C(=O)R^{1x}$ 、 $NR^{1x}C(=O)N(R^{1x})_2$ 、 $N(SO_2$ -アルキル)₂、

$NR^{1x}(SO_2$ -アルキル)、 SO_2R^{1x} 、 $SO_2N(R^{1x})_2$ 、 OSO_2CF_3

、アルキレン-アリール、アルキレン-Het、アルキレン- OR^{1y} 、アルキレン- N

(R^{1x})₂、 $C(=O)N(R^{1x})_2$ 、NHC(=O)アルキレン-アリール、非置

換もしくは置換シクロアルキル、非置換もしくは置換ヘテロシクロアルキル、アリール-

O-アルキレン- $N(R^{1x})_2$ 、アリール-OC(=O) R^{1y} 、NHC(=O)アル

キレン-ヘテロシクロアルキル、NHC(=O)アルキレン-Het、O-アルキレン-

O-アルキレン-C(=O) OR^{1y} 、 $C(=O)$ アルキレン-Het、またはNHC(=O)

ハロ-アルキルであり、

Hetは、酸素、窒素および硫黄からなる群から選択される少なくとも一つのヘテロ原子

を含有する5員または6員の複素環式環であり、ここで、5員または6員の複素環式環は

、飽和、部分的に不飽和、または完全に不飽和であり、Hetは、非置換であるか、また

はアルキルもしくは $C(=O)OR^{1x}$ で置換されており、

R^{1x} は、独立に、水素、非置換もしくは置換アルキル、非置換もしくは置換シクロアル

キル、非置換もしくは置換ヘテロシクロアルキル、アルキレン- $N(R^{1x})_2$ 、非置換

もしくは置換アリール、アリールアルキル、アルキレンアリール、非置換もしくは置換ヘ

テロアリール、非置換もしくは置換ヘテロアリールアルキル、またはアルキレンヘテロア

リールであるか、あるいは二つの R^{1a} 基は、一緒になって、任意選択で少なくとも一つの

ヘテロ原子を含有する5員または6員環を形成し、

R^{1y} は、水素、非置換または置換アルキル、非置換または置換アリール、非置換または

置換ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルキレンアリール

、およびアルキレンヘテロアリールであり、

mは、0、1、2、または3であり、

各 R^2 は、独立に、ハロ、シアノ、非置換もしくは置換アルキル、非置換もしくは置換ハ

20

30

40

50

ロアルキル、非置換もしくは置換アルコキシ、または $\text{NR}^{2x}\text{R}^{2y}$ であり、ここで、 R^{2x} および R^{2y} は各々独立に、水素、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{2s}$ または $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{2s}$ であり、ここで、 R^{2s} は、非置換または置換アルキルであり、

R^3 は、水素、非置換もしくは置換アルキル、または非置換もしくは置換ハロアルキルであり、

R^4 は、シアノ、 $\text{CON}(\text{R}^{4a})_2$ 、 SO_2 -アルキル、ハロ、またはハロアルキルであり、ここで、各 R^{4a} は、独立に、水素、または非置換もしくは置換アルキルである。

【0050】

式(J)の一部の実施形態では、

Aは、NまたはCHであり、

10

nは、0、1、2、または3であり、

各 R^1 は、独立に、ハロ、シアノ、非置換もしくは置換アルキル、非置換もしくは置換ハロアルキル、非置換もしくは置換アルコキシ、ヒドロキシ、非置換もしくは置換シクロアルキル、 SO_2R^{1r} 、または $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1s}\text{R}^{1t}$ であり、ここで、 R^{1r} 、 R^{1s} および R^{1t} は各々独立に、水素、または非置換もしくは置換アルキルであり、

mは、0、1、2、または3であり、

各 R^2 は、独立に、ハロ、シアノ、非置換もしくは置換アルキル、非置換もしくは置換ハロアルキル、または非置換もしくは置換アルコキシであり、

R^3 は、水素、または非置換もしくは置換アルキルであり、

R^4 は、シアノ、 $\text{CON}(\text{R}^{4a})_2$ 、 SO_2 -アルキル、ハロ、またはハロアルキルであり、ここで、各 R^{4a} は、独立に、水素、または非置換もしくは置換アルキルである。

20

【0051】

式(J)の他の実施形態では、

Aは、NまたはCHであり、

nは、0、1、2、または3であり、

各 R^1 は、独立に、ハロ、シアノ、 OR^{1x} 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{1x}$ 、 SO_2R^{1x} 、または $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{1x})_2$ であり、ここで、 R^{1x} は、独立に、水素、または非置換もしくは置換アルキルであり、

mは、0、1、2、または3であり、

各 R^2 は、独立に、ハロ、シアノ、非置換もしくは置換アルキル、非置換もしくは置換ハロアルキル、または非置換もしくは置換アルコキシであり、

30

R^3 は、水素、非置換もしくは置換アルキル、または非置換もしくは置換ハロアルキルであり、

R^4 は、シアノ、 $\text{CON}(\text{R}^{4a})_2$ 、ハロ、またはハロアルキルであり、ここで、各 R^{4a} は、独立に、水素、または非置換もしくは置換アルキルである。

【0052】

式(J)の一部の実施形態では、各 R^1 は、独立に、フルオロ、クロロ、シアノ、メチル、 CHF_2 、 CF_3 、メトキシ、またはヒドロキシである。式(J)の他の実施形態では、各 R^1 は、独立に、ハロ、シアノ、 OR^{1x} 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{1x}$ 、 SO_2R^{1x} 、または $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{1x})_2$ であり、ここで、 R^{1x} は、独立に、水素、または非置換もしくは置換アルキルである。

40

【0053】

式(J)の特定の実施形態では、nは、0、1または2である。式(J)の特定の実施形態では、nは、1または2である。

【0054】

式(J)の一部の実施形態では、各 R^2 は、独立に、フルオロ、クロロ、ヨード、シアノ、メトキシ、 CHF_2 、または CF_3 である。式(J)の他の実施形態では、各 R^2 は、独立に、ハロまたは置換アルコキシである。一実施形態では、各 R^2 は、独立に、フルオロまたは $-\text{OCF}_3$ である。

【0055】

50

【 0 0 5 6 】

【 0 0 5 7 】

10

式（J）の特定の実施形態では、

R³ は、非置換または置換アルキルである。

式（J）の特定の実施形態では、

20

R³ は、非置換または置換アルキルである。

AがNである式（J）の一部の実施形態では、化合物は、式（JA）の化合物

【化 1 2】

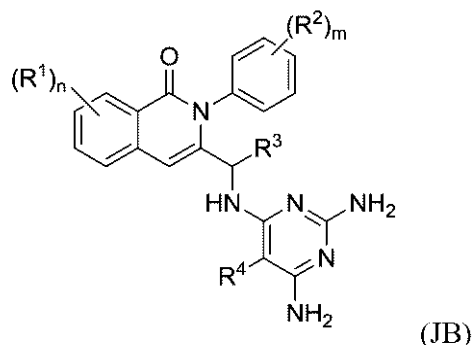


30

【 0 0 6 1 】

40

【化 1 3】



10

または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグもしくは溶媒和物である。

【0062】

式 (JA) または (JB) の一部の実施形態では、
 各 R^1 は、独立に、ハロ、シアノ、非置換もしくは置換アルキル、非置換もしくは置換ハロアルキル、非置換もしくは置換アルコキシ、ヒドロキシ、非置換もしくは置換シクロアルキル、 $-SO_2R^{1x}$ 、または $-C(O)N(R^{1x})_2$ であり、ここで、各 R^{1x} は、独立に、水素、または非置換もしくは置換アルキルであり、
 各 R^2 は、独立に、ハロ、シアノ、非置換もしくは置換アルキル、非置換もしくは置換ハロアルキル、非置換もしくは置換アルコキシ、または $N(R^{2x})_2$ であり、ここで、各 R^{2x} は、独立に、水素、 $C(O)R^{2s}$ または $C(O)OR^{2s}$ であり、 R^{2s} は、非置換または置換アルキルであり、

20

R^3 および R^4 は、式 (J) について定義された通りである。

R^1 および R^2 のありとあらゆる変形形態は、あたかもありとあらゆる組合せが個々に記載されているかのように、式 (JA) または (JB) について記載した n 、 m 、 R^3 および R^4 のありとあらゆる変形形態と組み合わせることができることが企図され、理解される。

【0063】

式 (JA) または (JB) の一部の実施形態では、 R^3 は水素である。他の実施形態では、 R^3 は非置換または置換アルキルである。ある特定の実施形態では、 R^3 は、メチルまたはエチルである。 R^3 のありとあらゆる変形形態は、あたかもありとあらゆる組合せが個々に記載されているかのように、式 (JA) または (JB) について記載した n 、 R^1 、 m 、 R^2 および R^4 のありとあらゆる変形形態と組み合わせることができることが企図され、理解される。

30

【0064】

式 (JA) または (JB) の一部の実施形態では、 R^4 は、シアノ、フルオロ、クロロ、 $CONH_2$ 、または SO_2CH_3 である。一実施形態では、 R^4 は、シアノである。 R^4 のありとあらゆる変形形態は、あたかもありとあらゆる組合せが個々に記載されているかのように、式 (JA) または (JB) について記載した n 、 R^1 、 m 、 R^2 および R^3 のありとあらゆる変形形態と組み合わせることができることが企図され、理解される。

40

【0065】

式 (J)、(JA) または (JB) の一部の実施形態では、以下の特性

(i) n が、1、2 または 3 であること、および

(ii) m が、1、2 または 3 であること

の一方または両方が当てはまる。

n および m のありとあらゆる変形形態は、あたかもありとあらゆる組合せが個々に記載されているかのように、式 (J)、(JA) および (JB) について記載した R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 のありとあらゆる変形形態と組み合わせることができることが企図され、理解される。

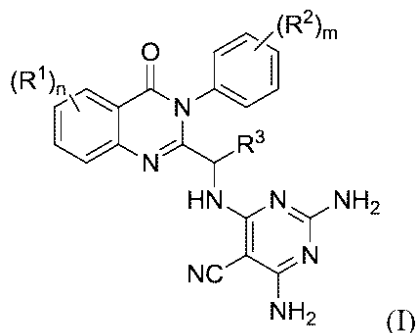
【0066】

50

本明細書に記載の実施形態および変形形態は、適用できる場合には、本明細書に詳説される任意の式の化合物に適している。例えば、式（J）に関して本明細書に記載の実施形態および構造は、適用できる場合には、（J A）および（J B）を含めた本明細書に詳説される任意の式の化合物に適している。

【0067】

別の態様では、式（I）の化合物
【化14】



10

または薬学的に許容されるその塩が提供され、式中、 n 、 R^1 、 m 、 R^2 、および R^3 のそれぞれは、式（J）について定義された通りである。

【0068】

20

式（I）の一部の実施形態では、
 n は、0、1、2、または3であり、
各 R^1 は、独立に、ハロ、シアノ、非置換もしくは置換アルキル、非置換もしくは置換ハロアルキル、非置換もしくは置換アルコキシ、ヒドロキシ、非置換もしくは置換シクロアルキル、 $-SO_2R^{1r}$ 、または $-C(O)NR^{1s}R^{1t}$ であり、ここで、 R^{1r} 、 R^{1s} および R^{1t} は各々独立に、水素、または非置換もしくは置換アルキルであり、
 m は、0、1、2、または3であり、
各 R^2 は、独立に、ハロ、シアノ、非置換もしくは置換アルキル、非置換もしくは置換ハロアルキル、または非置換もしくは置換アルコキシであり、
 R^3 は、水素、または非置換もしくは置換アルキルである。

30

【0069】

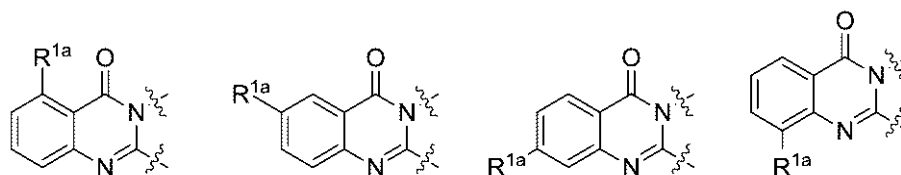
式（I）の一部の実施形態では、以下の特性
（i） n が、1、2または3であること、および
（ii） m が、1、2または3であること
の一方または両方が当てはまる。

【0070】

式（I）の一実施形態では、 n は0である。他の実施形態では、 n は、1、2または3である。ある特定の実施形態では、 n は、1または2である。一実施形態では、 n は1である。 R^1 部分は、以下に図示するキナゾリノン環の任意の位置に位置し得る。

【化15】

40



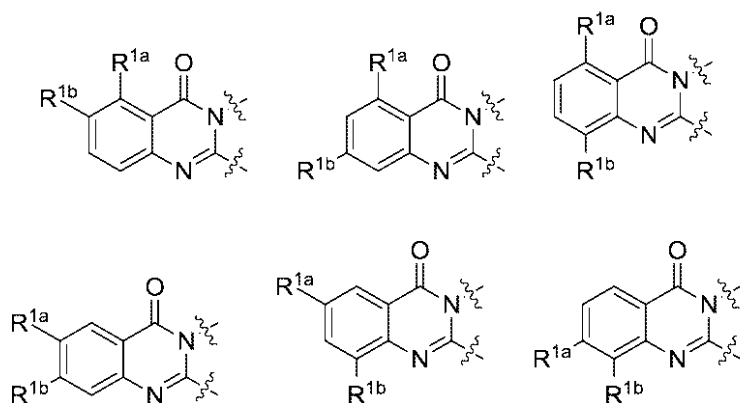
【0071】

別の実施形態では、 n は2である。 n が2である実施形態において、両方の R^1 は、同じであっても異なってもよい。二つの R^1 部分は、以下に図示するキナゾリノン環の任意の二つの位置に位置し得る。例えば、二つの R^1 部分は、互いにパラ位、メタ位また

50

はオルト位に存在し得る。

【化 1 6】



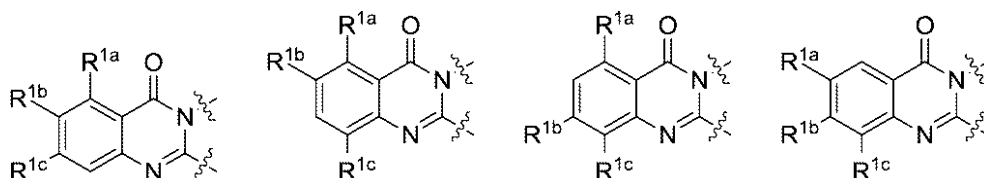
10

【0 0 7 2】

さらに別の実施形態では、nは3である。nが3である実施形態において、すべてのR¹は、同じであっても異なってもよい、または二つのR¹は同じであり、かつ第3のR¹とは異なってもよい。三つのR¹部分は、以下に図示するキナゾリノン環の任意の三つの位置に位置し得る。例えば、第1のR¹は、第2のR¹に対してオルトであり得、第1のR¹は、第3のR¹に対してパラであり得る。

20

【化 1 7】



【0 0 7 3】

式(I)の一部の実施形態では、各R¹は、独立に、ハロ、シアノ、非置換もしくは置換アルキル、非置換もしくは置換ハロアルキル、非置換もしくは置換アルコキシ、またはヒドロキシである。ある特定の実施形態では、各R¹は、独立に、ハロ、シアノ、非置換もしくは置換アルキル、または非置換もしくは置換ハロアルキルである。

30

【0 0 7 4】

式(I)の一部の実施形態では、各R¹は、独立に、ハロ、シアノ、非置換もしくは置換C₁~6アルキル、非置換もしくは置換C₁~6ハロアルキル、非置換もしくは置換C₁~6アルコキシ、ヒドロキシ、または非置換もしくは置換C₃~6シクロアルキルである。ある特定の実施形態では、各R¹は、独立に、ハロ、または非置換もしくは置換C₁~6アルキルである。

【0 0 7 5】

式(I)の特定の実施形態では、各R¹は、独立に、フルオロ、クロロ、シアノ、メチル、CHF₂、CF₃、メトキシ、ヒドロキシ、CONH₂、SO₂CH₃、またはシクロプロピルである。一実施形態では、各R¹は、独立に、フルオロ、クロロ、シアノ、メチル、CHF₂、CF₃、メトキシ、またはヒドロキシである。別の実施形態では、各R¹は、独立に、フルオロ、クロロ、シアノまたはメチルである。

40

【0 0 7 6】

nが1である式(I)の一部の実施形態では、R¹は、ハロ、シアノ、非置換もしくは置換アルキル、非置換もしくは置換ハロアルキル、非置換もしくは置換アルコキシ、ヒドロキシ、-SO₂R^{1r}、または-C(O)NR^{1s}R^{1t}、または非置換もしくは置換シクロアルキルである。nが1である特定の実施形態では、R¹は、フルオロ、クロロ、

50

シアノ、メチル、エチル、 CHF_2 、 CF_3 、メトキシ、ヒドロキシ、 CONH_2 、 SO_2CH_3 、またはシクロプロピルである。nが1である一実施形態では、 R^1 は、フルオロ、クロロ、ヒドロキシ、メチル、シアノ、 CHF_2 、 CF_3 、またはメトキシである。nが1である別の実施形態では、 R^1 は、フルオロ、クロロ、またはシアノである。 R^1 部分は、キナゾリノン環の任意の位置に位置し得ることを理解されたい。

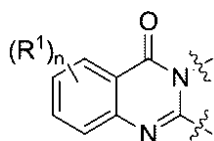
【0077】

nが2である式(I)の他の実施形態では、両方の R^1 は、独立にハロであり、これらは同じであってよい(例えば、両方の R^1 はフルオロである)または異なっていてよい(例えば、一方の R^1 はフルオロであり、他方の R^1 はクロロである)。nが2である他の実施形態では、一方の R^1 はハロであり、他方の R^1 は非置換アルキルである。nが2である特定の実施形態では、両方の R^1 はクロロであるか、または両方の R^1 はフルオロである。nが2であるさらなる他の実施形態では、一方の R^1 はクロロでありかつ他方の R^1 はフルオロであるか、一方の R^1 はクロロでありかつ他方の R^1 はメチルであるか、または一方の R^1 はフルオロでありかつ他方の R^1 はメチルである。二つの R^1 部分は、以下に図示するキナゾリノン環の任意の二つの位置に位置し得ることを理解されたい。

【0078】

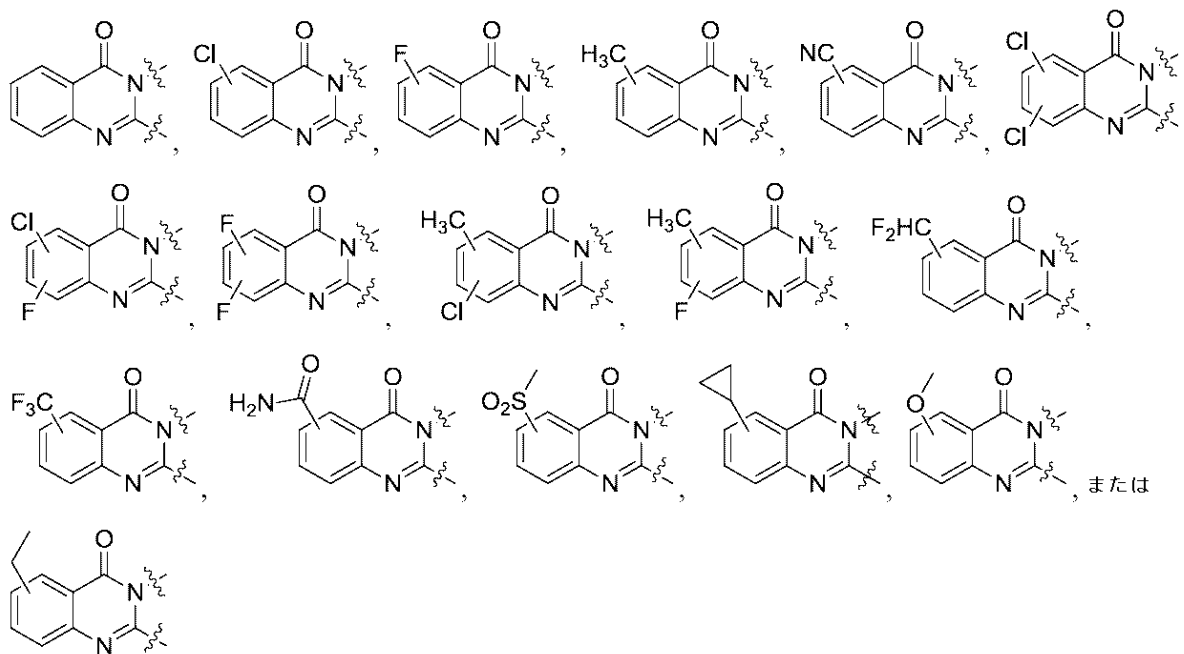
一部の実施形態では、式(I)の部分

【化18】



は、

【化19】

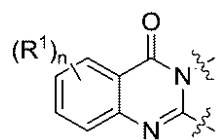


である。

【0079】

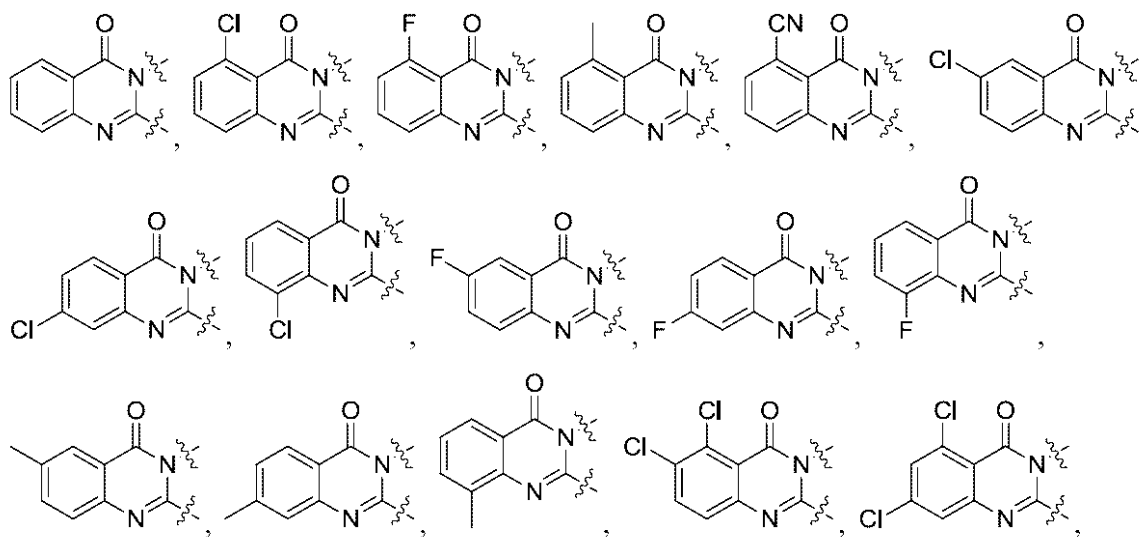
ある特定の实施形態では、式(I)の部分

【化 2 0】



は、

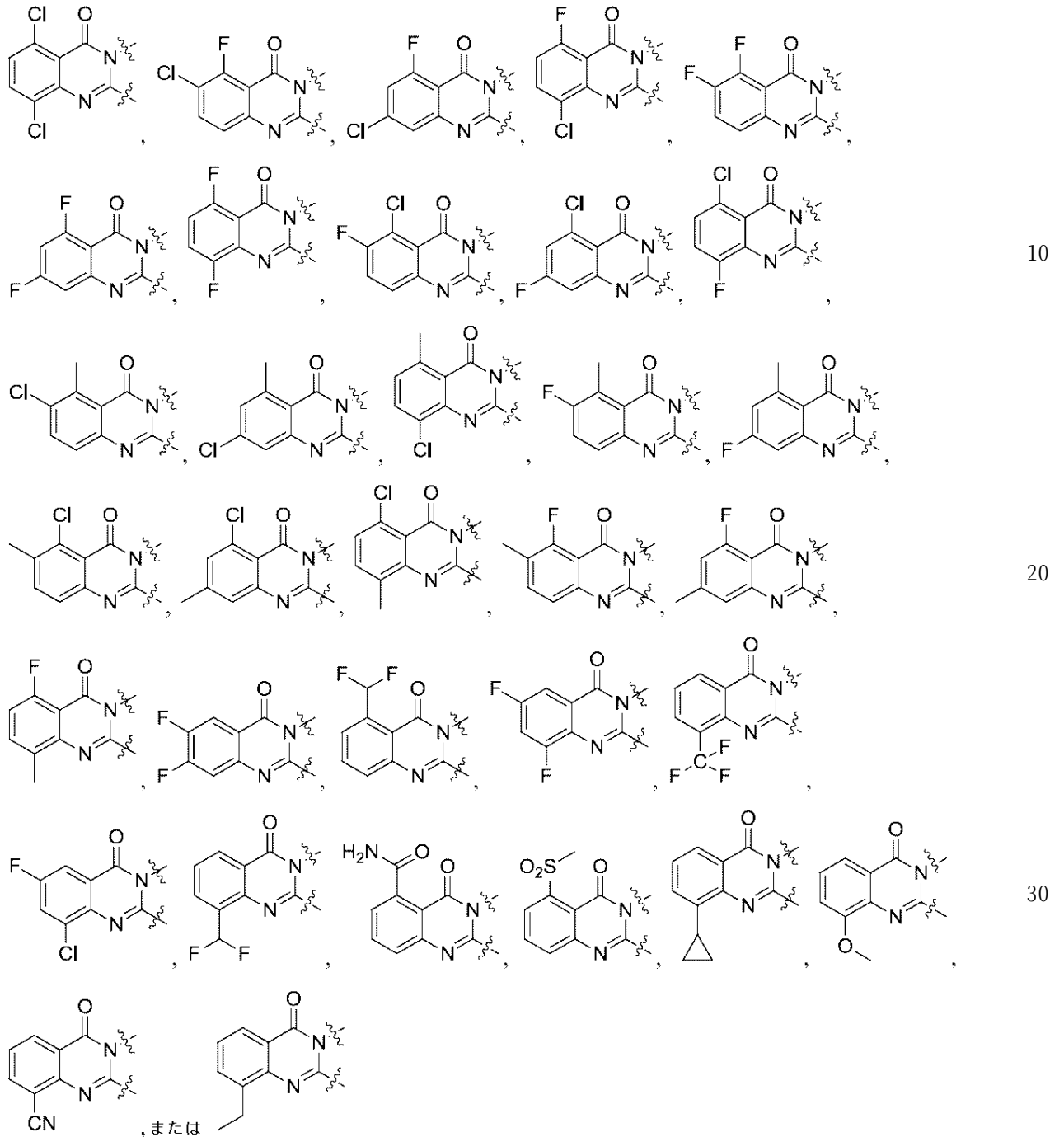
【化 2 1 - 1】



10

20

【化 2 1 - 2】



である。

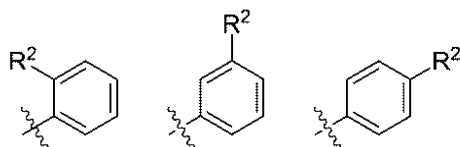
【0080】

n および R¹ のありとあらゆる変形形態は、あたかもありとあらゆる組合せが個々に記載されているかのように、式 (I) について記載した m、R² および R³ のありとあらゆる変形形態と組み合わせることができることが企図され、理解される。

【0081】

式 (I) の一部の実施形態では、m は 0 である。他の実施形態では、m は、1、2 または 3 である。さらなる他の実施形態では、m は、1 または 2 である。一実施形態では、m は 1 である。R² 部分は、以下に図示するフェニル環の任意の位置に位置し得る。

【化 2 2】

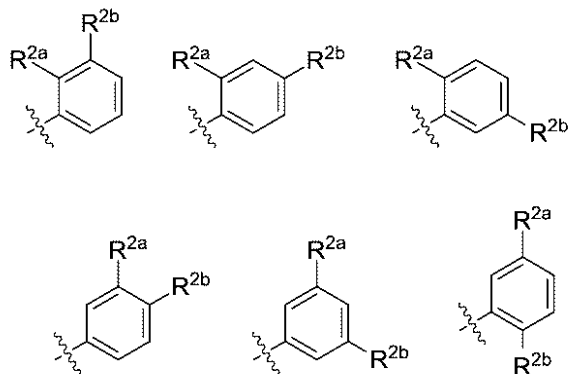


【0082】

別の実施形態では、 m は2である。 m が2である実施形態において、両方の R^2 は、同じであっても異なってもよい。二つの R^2 部分は、以下に図示するフェニル環の任意の二つの位置に位置し得る。

10

【化 2 3】

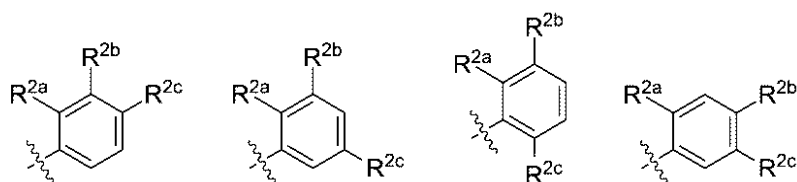


20

【0083】

さらに別の実施形態では、 m は3である。 m が3である実施形態において、すべての R^2 は、同じであっても異なってもよい、または二つの R^2 は同じであり、かつ第3の R^2 とは異なっている。三つの R^2 部分は、以下に図示するフェニル環の任意の三つの位置に位置し得る。

【化 2 4】



30

【0084】

式(I)の一部の実施形態では、各 R^2 は、独立に、ハロ、シアノ、非置換もしくは置換 $C_{1\sim6}$ アルキル、非置換もしくは置換 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、または非置換もしくは置換 $C_{1\sim6}$ アルコキシである。ある特定の実施形態では、各 R^2 は、独立に、ハロまたはシアノである。

【0085】

式(I)の特定の実施形態では、各 R^2 は、独立に、フルオロ、クロロ、ヨード、シアノ、 $-NHC(O)NHCH_2CH_3$ 、メトキシ、 CHF_2 、または CF_3 である。一実施形態では、各 R^2 は、独立に、フルオロ、クロロ、ヨード、シアノ、メトキシ、 CHF_2 、または CF_3 である。別の実施形態では、各 R^2 は、独立に、フルオロ、クロロ、またはシアノである。

40

【0086】

式(I)の一部の実施形態では、 m は、1または2である。 m が1である式(I)の一部の実施形態では、 R^2 は、ハロ、シアノ、またはハロアルキルである。 m が1である特定の実施形態では、 R^2 は、フルオロ、クロロ、シアノ、 CHF_2 、または CF_3 である。 m が1である一実施形態では、 R^2 は、フルオロ、クロロ、またはシアノである。 R^2

50

部分は、フェニル環の任意の位置に位置し得ることを理解されたい。

【0087】

mが2である式(I)の一部の実施形態では、両方の R^2 は、独立にハロであり、これらは同じであってよい(例えば、両方の R^2 はフルオロである)または異なっていてよい(例えば、一方の R^2 はフルオロであり、他方の R^2 はクロロである)。mが2である他の実施形態では、両方の R^2 は、独立に非置換または置換アルキルであり、これらは同じであってよい(例えば、両方の R^2 はメチルである)または異なっていてよい(例えば、一方の R^2 はメチルであり、他方の R^2 はエチルである)。mが2である他の実施形態では、両方の R^2 は、独立に非置換または置換ハロアルキルであり、これらは同じであってよい(例えば、両方の R^2 は CF_3 である)または異なっていてよい(例えば、一方の R^2 は CF_3 であり、他方の R^2 は CHF_2 である)。mが2であるさらなる他の実施形態では、両方の R^2 は、独立に非置換または置換アルコキシであり、これらは同じであってよい(例えば、両方の R^2 はメトキシである)または異なっていてよい(例えば、一方の R^2 はメトキシであり、他方の R^2 はエトキシである)。mが2である他の実施形態では、一方の R^2 はハロでありかつ他方の R^2 はシアノであるか、一方の R^2 はハロでありかつ他方の R^2 は非置換または置換ハロアルキルであるか、一方の R^2 はハロでありかつ他方の R^2 は非置換または置換アルキルであるか、一方の R^2 はハロでありかつ他方の R^2 は非置換もしくは置換アルコキシであるか、または一方の R^2 はシアノでありかつ他方の R^2 は非置換もしくは置換ハロアルキルである。

【0088】

mが2である式(I)の特定の実施形態では、両方の R^2 はフルオロであり、両方の R^2 はクロロであるか、または両方の R^2 はメトキシである。mが2であるさらなる他の実施形態では、一方の R^2 はフルオロでありかつ他方の R^2 はクロロであるか、一方の R^2 はフルオロでありかつ他方の R^2 はシアノであるか、一方の R^2 はクロロでありかつ他方の R^2 はシアノであるか、一方の R^2 はフルオロでありかつ他方の R^2 は CF_3 であるか、一方の R^2 はフルオロでありかつ他方の R^2 は CHF_2 であるか、一方の R^2 はクロロでありかつ他方の R^2 は CF_3 であるか、一方の R^2 はクロロでありかつ他方の R^2 は CHF_2 であるか、一方の R^2 はシアノでありかつ他方の R^2 は CF_3 であるか、または一方の R^2 はシアノでありかつ他方の R^2 は CHF_2 である。二つの R^2 部分は、フェニル環の任意の二つの位置に位置し得ることを理解されたい。

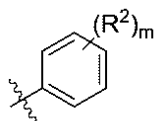
【0089】

mが3であるさらなる式(I)の他の実施形態では、 R^2 の一つまたは二つは、独立にハロであり、これらは同じであってよい(例えば、二つの R^2 は、フルオロである)または異なっていてよく(例えば、一方の R^2 はフルオロであり、別の R^2 はクロロである)、第3の R^2 は、非置換または置換アルコキシである(例えば、第3の R^2 は、メトキシである)。mが3である別の実施形態では、一つの R^2 はアルキルであり、もう一つの R^2 はアルコキシであり、第3の R^2 はハロである。三つの R^2 部分は、フェニル環の任意の三つの位置に位置し得ることを理解されたい。

【0090】

一部の実施形態では、式(I)の部分

【化25】



は、

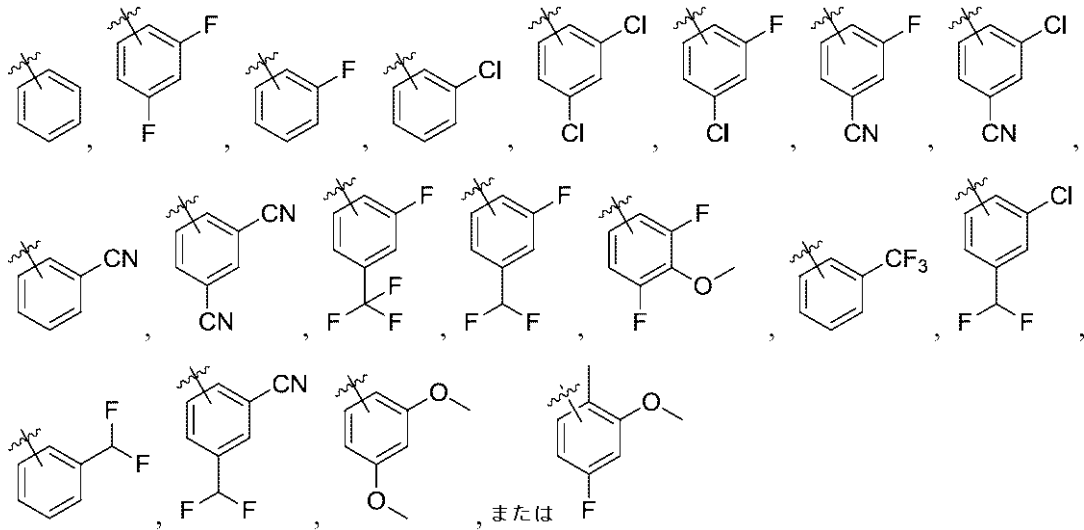
10

20

30

40

【化 2 6】



10

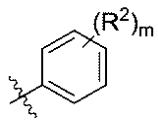
である。

【0091】

一部の実施形態では、式 (I) の部分

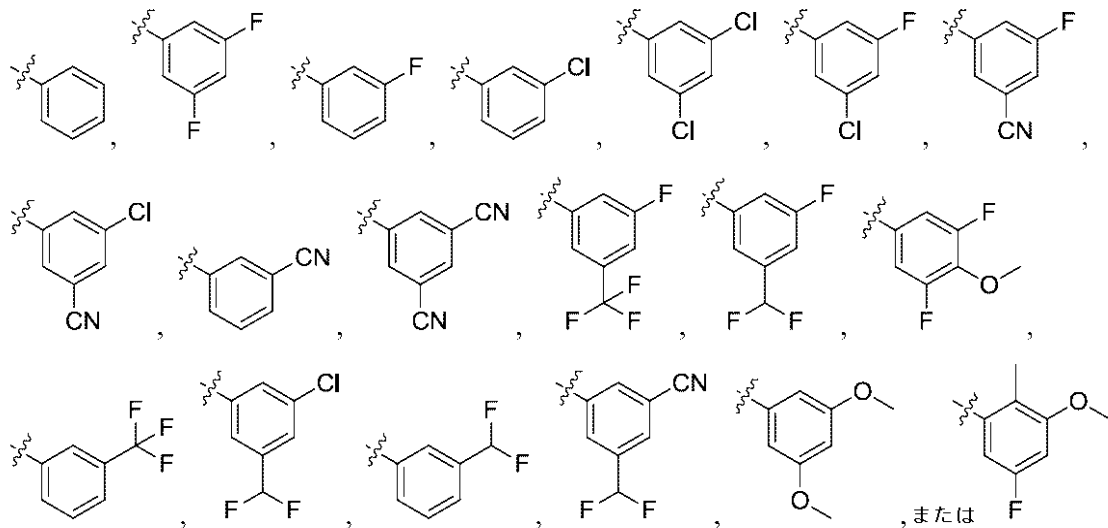
【化 2 7】

20



は、

【化 2 8】



30

である。

【0092】

m および R^2 のありとあらゆる変形形態は、あたかもありとあらゆる組合せが個々に記載されているかのように、式 (I) について記載した n、 R^1 および R^3 のありとあらゆる変形形態と組み合わせることができることが企図され、理解される。

【0093】

式 (I) の一部の実施形態では、 R^3 は、水素、または非置換もしくは置換 C_{1-6} アルキルである。一実施形態では、 R^3 は、水素である。別の実施形態では、 R^3 は、メチ

50

ルまたはエチルである。R³のありとあらゆる変形形態は、あたかもありとあらゆる組合せが個々に記載されているかのように、式(I)について記載したn、R¹、mおよびR²のありとあらゆる変形形態と組み合わせることができることが企図され、理解される。

【0094】

式(I)の一部の実施形態では、
nは、1、2、または3であり、
各R¹は、独立に、ハロ、シアノ、または非置換もしくは置換アルキルであり、
mは、1、2、または3であり、
各R²は、独立に、ハロまたはシアノであり、
R³は、非置換アルキルである。

10

【0095】

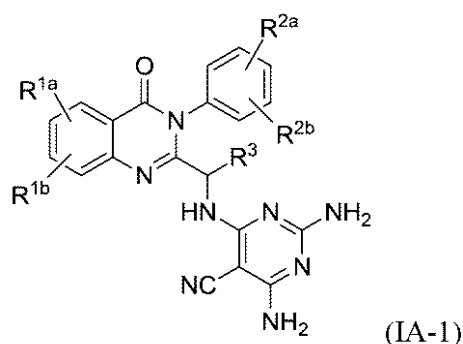
式(I)の一実施形態では、
nは、1であり、
R¹は、ハロであり、
mは、2であり、
各R²は、独立に、ハロであり、
R³は、非置換アルキルである。

【0096】

nが2でありかつmが2である式(I)の一部の実施形態では、化合物は、式(IA-1)の化合物

20

【化29】



30

または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグもしくは溶媒和物であり、式中、
R^{1a}およびR^{1b}は各々、式(I)のR¹について定義された部分から選択することができ、
R^{2a}およびR^{2b}は各々、式(I)のR²について定義された部分から選択することができ、
R³は、式(I)について定義された通りである。

【0097】

式(IA-1)の特定の実施形態では、
R^{1a}、R^{1b}は各々独立に、ハロ、シアノ、非置換もしくは置換アルキル、非置換もしくは置換ハロアルキル、非置換もしくは置換アルコキシ、ヒドロキシ、または非置換もしくは置換シクロアルキルであり、
R^{2a}およびR^{2b}は各々独立に、ハロ、シアノ、非置換もしくは置換アルキル、非置換もしくは置換ハロアルキル、または非置換もしくは置換アルコキシであり、
R³は、非置換または置換アルキルである。

40

【0098】

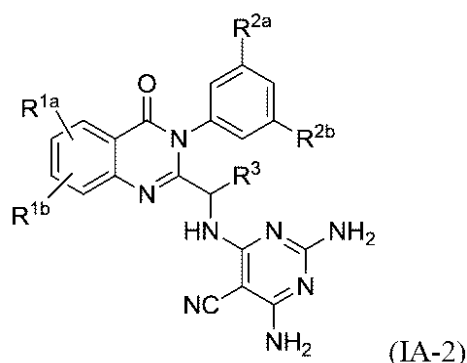
式(IA-1)の一実施形態では、
R^{1a}およびR^{1b}は各々独立に、水素、ハロ、シアノ、または非置換もしくは置換アルキルであり、
R^{2a}およびR^{2b}は各々独立に、水素、ハロ、またはシアノである。

50

【0099】

nが2でありかつmが2である式(I)の他の実施形態では、化合物は、式(IA-2)の化合物

【化30】



10

または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグもしくは溶媒和物であり、式中、
R^{1a}およびR^{1b}は各々、式(I)のR¹について定義された部分から選択することが

でき、
R^{2a}およびR^{2b}は各々、式(I)のR²について定義された部分から選択することが

20

でき、
R³は、式(I)について定義された通りである。

【0100】

式(IA-1)または(IA-2)の特定の実施形態では、

R^{1a}およびR^{1b}は各々独立に、ハロ、シアノ、非置換もしくは置換アルキル、非置換
もしくは置換ハロアルキル、非置換もしくは置換アルコキシ、ヒドロキシ、または非置換
もしくは置換シクロアルキルであり、

R^{2a}およびR^{2b}は各々独立に、ハロ、シアノ、非置換もしくは置換アルキル、非置換
もしくは置換ハロアルキル、または非置換もしくは置換アルコキシであり、

R³は、非置換または置換アルキルである。

【0101】

30

式(IA-1)または(IA-2)の一部の実施形態では、R^{1a}およびR^{1b}は各々
独立に、ハロ、シアノ、非置換もしくは置換C₁~₆アルキル、非置換もしくは置換C₁
~₆ハロアルキル、非置換もしくは置換C₁~₆アルコキシ、ヒドロキシ、非置換もしくは
置換C₃~₆シクロアルキル、-SO₂R^{1r}、または-C(O)NR^{1s}R^{1t}であ
り、ここで、R^{1r}、R^{1s}およびR^{1t}は各々独立に、水素、または非置換もしくは置
換C₁~₆アルキルである。ある特定の実施形態では、R^{1a}およびR^{1b}は各々独立に
、ハロ、シアノ、または非置換アルキルである。一実施形態では、R^{1a}およびR^{1b}は
各々独立に、フルオロ、クロロ、シアノ、メチル、CF₃、またはCHF₂である。別の
実施形態では、R^{1a}およびR^{1b}は各々独立に、フルオロ、クロロ、シアノ、またはメ
チルである。R^{1a}およびR^{1b}のありとあらゆる変形形態は、あたかもありとあらゆる
組合せが個々に記載されているかのように、式(IA-1)または(IA-2)について
記載したR^{2a}、R^{2b}、およびR³のありとあらゆる変形形態と組み合わせることが
できることが企図され、理解される。

40

【0102】

式(IA-1)または(IA-2)の一部の実施形態では、R^{2a}およびR^{2b}は各々
独立に、ハロ、シアノ、非置換もしくは置換C₁~₆アルキル、非置換もしくは置換C₁
~₆ハロアルキル、または非置換もしくは置換C₁~₆アルコキシである。ある特定の実
施形態では、R^{2a}およびR^{2b}は各々独立に、ハロ、シアノ、または非置換C₁~₆ア
ルキルである。一実施形態では、R^{2a}およびR^{2b}は各々独立に、フルオロ、クロロ、
シアノ、メチル、CF₃、またはCHF₂である。別の実施形態では、R^{2a}およびR²

50

^b は各々独立に、フルオロ、クロロ、またはシアノである。R^{2 a} および R^{2 b} のありとあらゆる変形形態は、あたかもありとあらゆる組合せが個々に記載されているかのように、式 (I A-1) または (I A-2) について記載した R^{1 a}、R^{1 b}、および R³ のありとあらゆる変形形態と組み合わせることができることが企図され、理解される。

【0103】

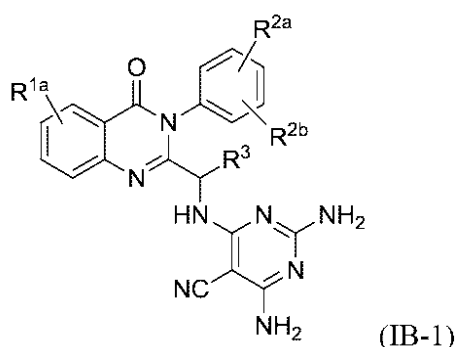
一部の実施形態では、R³ は、非置換 C₁ ~ 6 アルキルである。一実施形態では、R³ は、メチルである。別の実施形態では、R³ は、エチルである。R³ のありとあらゆる変形形態は、あたかもありとあらゆる組合せが個々に記載されているかのように、式 (I A-1) または (I A-2) について記載した R^{1 a}、R^{1 b}、R^{2 a} および R^{2 b} のありとあらゆる変形形態と組み合わせることができることが企図され、理解される。

10

【0104】

n が 1 でありかつ m が 2 である式 (I) の他の実施形態では、化合物は、式 (I B-1) の化合物

【化31】



20

または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグもしくは溶媒和物であり、式中、R^{1 a} は、式 (I) の R¹ について定義された部分から選択することができ、R^{2 a} および R^{2 b} は各々式 (I) の R² について定義された部分から選択することができ、R³ は、式 (I) について定義された通りである。

【0105】

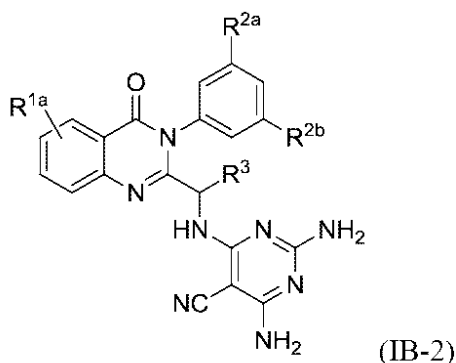
30

式 (I B-1) の一部の実施形態では、R^{1 a} は、ハロ、シアノ、非置換もしくは置換アルキル、またはハロアルキルであり、R^{2 a} および R^{2 b} は各々独立に、水素、ハロまたはシアノであり、R³ は、非置換または置換アルキルである。

【0106】

n が 1 でありかつ m が 2 である式 (I) のさらなる他の実施形態では、化合物は、式 (I B-2) の化合物

【化32】



40

または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグもしくは溶媒和物であり、式中、R^{1 a}、R^{2 a}、R^{2 b} および R³ のそれぞれは、式 (I B-1) について定義された通りであ

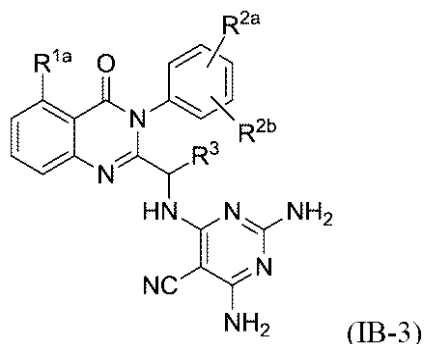
50

る。

【0107】

nが1でありかつmが2である式(I)のさらなる他の実施形態では、化合物は、式(I B-3)の化合物

【化33】



10

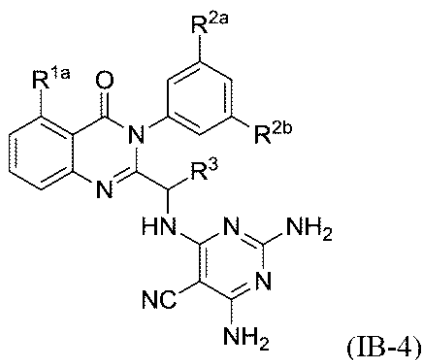
または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグもしくは溶媒和物であり、式中、R^{1a}、R^{2a}、R^{2b}およびR³のそれぞれは、式(I B-1)について定義された通りである。

【0108】

nが1でありかつmが2である式(I)のさらなる他の実施形態では、化合物は、式(I B-4)の化合物

20

【化34】



30

または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグもしくは溶媒和物であり、式中、R^{1a}、R^{2a}、R^{2b}およびR³のそれぞれは、式(I B-1)について定義された通りである。

【0109】

式(I B-4)の特定の実施形態では、R^{1a}は、ハロ、シアノ、非置換もしくは置換アルキル、またはハロアルキルであり、R^{2a}およびR^{2b}は各々独立に、水素、ハロまたはシアノである。

【0110】

式(I B-1)、(I B-2)、(I B-3)および(I B-4)の特定の実施形態では、

40

R^{1a}は、ハロ、シアノ、非置換もしくは置換アルキル、または非置換もしくは置換ハロアルキルであり、

R^{2a}およびR^{2b}は各々独立に、水素、ハロまたはシアノであり、

R³は、非置換または置換アルキルである。

【0111】

式(I B-1)、(I B-2)、(I B-3)および(I B-4)の一部の実施形態では、R^{1a}は、フルオロまたはクロロである。一実施形態では、R^{1a}は、フルオロである。別の実施形態では、R^{1a}は、クロロである。

50

【0112】

式（I B-1）、（I B-2）、（I B-3）および（I B-4）の他の実施形態では、 R^{2a} および R^{2b} は各々独立に、フルオロ、クロロ、またはシアノである。一実施形態では、 R^{2a} および R^{2b} の両方が、フルオロである。別の実施形態では、 R^{2a} および R^{2b} の両方が、クロロである。別の実施形態では、 R^{2a} は、クロロであり、 R^{2b} は、フルオロである。さらに別の実施形態では、 R^{2a} は、フルオロであり、 R^{2b} は、クロロである。

【0113】

式（I B-1）、（I B-2）、（I B-3）および（I B-4）のさらなる他の実施形態では、 R^3 は、メチルまたはエチルである。一実施形態では、 R^3 は、メチルである。別の実施形態では、 R^3 は、エチルである。

10

【0114】

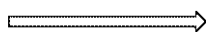
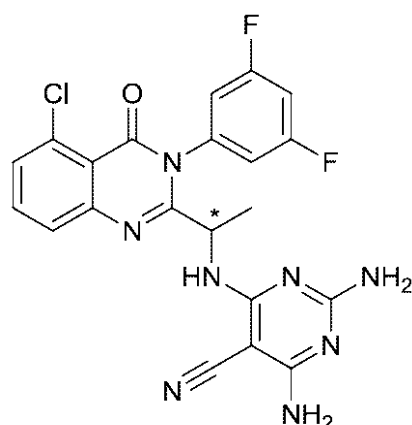
式（I）に関して本明細書に記載の実施形態および構造は、適用できる場合には、（I A-1）、（I A-2）、（I B-1）、（I B-2）、（I B-3）および（I B-4）を含めた本明細書に詳説される任意の式の化合物に適していることを理解されたい。

【0115】

一つまたは複数のキラル中心を担持する式（J）、（I）、（I A-1）、（I A-2）、（I B-1）、（I B-2）、（I B-3）または（I B-4）の化合物、または薬学的に許容されるその塩を含めた本発明の化合物については、独特な各立体異性体は、接尾辞「a」、「b」等を担持する化合物番号を有する。一例として、一つのキラル中心を担持する化合物1は、その個々のエナンチオマー1aおよび1bに分割することができる。

20

【化35】



エナンチオマー1aおよび1b

* = キラル中心

30

【0116】

先の実施形態のいずれか一つでは、式（J）、（I）、（I A-1）、（I A-2）、（I B-1）、（I B-2）、（I B-3）または（I B-4）の化合物、または薬学的に許容されるその塩は、（S）-エナンチオマーである。他の態様では、先の実施形態のいずれか一つでは、式（J）、（I）、（I A-1）、（I A-2）、（I B-1）、（I B-2）、（I B-3）または（I B-4）の化合物、または薬学的に許容されるその塩は、（R）-エナンチオマーである。

40

【0117】

また本明細書では、式（J）、（I）、（I A-1）、（I A-2）、（I B-1）、（I B-2）、（I B-3）または（I B-4）の化合物、または薬学的に許容されるその塩のエナンチオマーの混合物を含有する組成物が提供される。一部の実施形態では、組成物は、化合物の（S）-エナンチオマーを含有し、その対応する（R）-エナンチオマーを実質的に含まない。ある特定の実施形態では、（R）-エナンチオマーを実質的に含まない組成物は、約40%、35%、30%、25%、20%、15%、10%、5%、

50

1%、0.05%、もしくは0.01%の(R)-エナンチオマーを有するか、または40%、35%、30%、25%、20%、15%、10%、5%、1%、0.05%、もしくは0.01%未満の(R)-エナンチオマーを有する。他の実施形態では、式(J)、(I)、(IA-1)、(IA-2)、(IB-1)、(IB-2)、(IB-3)または(IB-4)の化合物の(S)-エナンチオマーまたは薬学的に許容されるその塩を含有する組成物は、その対応する(R)-エナンチオマーよりも、少なくとももしくは約9:1、少なくとももしくは約19:1、少なくとももしくは約40:1、少なくとももしくは約80:1、少なくとももしくは約160:1、または少なくとももしくは約320:1のモル比で優勢である。

【0118】

10

また、式(J)、(I)、(IA-1)、(IA-2)、(IB-1)、(IB-2)、(IB-3)または(IB-4)の化合物、または薬学的に許容されるその塩を含有する組成物は、該化合物を鏡像体過剰率(e. e.)で含有することができる。例えば、95%の(S)-異性体および5%の(R)-異性体を有する化合物は、90%のe. e.を有する。一部の実施形態では、化合物は、少なくとももしくは約60%、75%、80%、85%、90%、95%、98%または99%のe. e.を有する。先の実施形態の一部では、化合物は、式(J)、(I)、(IA-1)、(IA-2)、(IB-1)、(IB-2)、(IB-3)または(IB-4)の化合物の(S)-異性体が鏡像異性的に富化されている。

【0119】

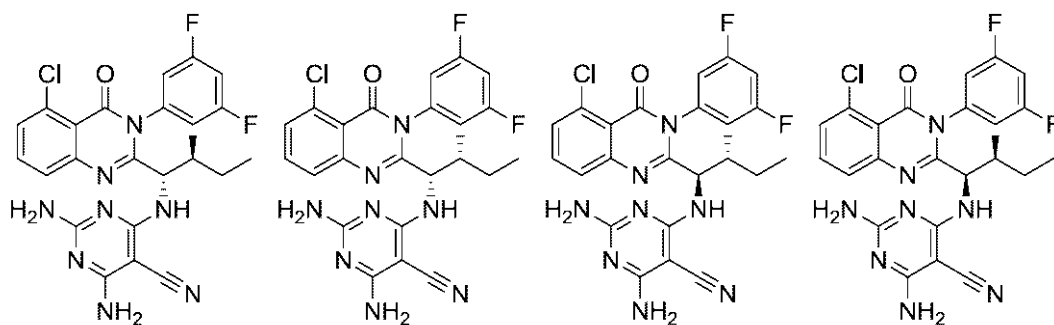
20

また、式(J)、(I)、(IA-1)、(IA-2)、(IB-1)、(IB-2)、(IB-3)または(IB-4)の化合物または薬学的に許容されるその塩の、(S)-エナンチオマーおよび(R)-エナンチオマーの混合物を含む組成物が提供される。一実施形態では、上記混合物は、ラセミ混合物である。他の実施形態では、組成物は、式(J)、(I)、(IA-1)、(IA-2)、(IB-1)、(IB-2)、(IB-3)または(IB-4)の化合物、または薬学的に許容されるその塩の(S)-エナンチオマーを含み、該化合物の(S)-エナンチオマーは、対応する化合物または薬学的に許容されるその塩の(R)-エナンチオマーよりも過剰に存在する。

【0120】

ある特定の実施形態では、式(J)、(I)、(IA-1)、(IA-2)、(IB-1)、(IB-2)、(IB-3)または(IB-4)の化合物または薬学的に許容されるその塩は、ジアステレオマーである。一例として、化合物164は、ジアステレオマーであり、それは以下に図示するその個々の立体異性体に分割することができる。

【化36】



40

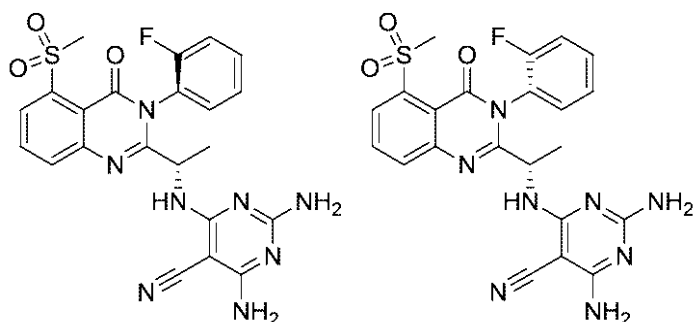
【0121】

先の実施形態のいずれか一つでは、式(J)、(I)、(IA-1)、(IA-2)、(IB-1)、(IB-2)、(IB-3)または(IB-4)の化合物、または薬学的に許容されるその塩は、アトロプ異性体である。また本明細書では、式(J)、(I)、(IA-1)、(IA-2)、(IB-1)、(IB-2)、(IB-3)または(IB-4)の化合物または薬学的に許容されるその塩のアトロプ異性体の混合物を含有する組

50

成物が提供される。「アトロプ異性体」は、分子の他の部分との立体的相互作用の結果として、分子内の単結合周りの回転が妨げられるかまたは大幅に遅くさせられると生じる立体配座的な立体異性体を指し、その単結合の両端における置換基は、非対称であり、すなわち立体中心を必要としない。単結合周りの回転障壁が十分に高く、立体配座間の相互変換が十分に遅い場合、異性体種の分離および単離が可能であり得る。アトロプ異性体は、単一の不斉原子を含まないエナンチオマーである。一例として、化合物 142 は、以下に図示するその個々のアトロプ異性体に分割することができる。

【化 37】



10

【0122】

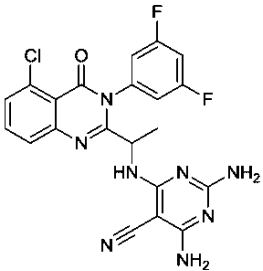
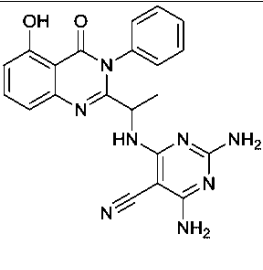
本発明の代表的な化合物を、その非異性体形態で以下の表 1 に列挙する。表 1 の化合物は、ChemBioDraw Ultra 12.0 を使用して命名されているが、他の名称が使用されて同じ構造の化合物を同定してもよいことを理解されたい。他の化合物またはラジカルは、一般名、または系統的もしくは非系統的名称で命名され得る。化合物は、例えば、Chemical Abstract Service (CAS) および International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) を含めた、化学分野で一般に認識されている他の命名システムおよび記号を使用して命名されてもよい。本開示の化合物の命名および番号付けは、以下の表 1 に示す式 (J)、(I)、(IA-1)、(IA-2)、(IB-1)、(IB-2)、(IB-3) または (IB-4) の代表的な化合物により例示される。表 1 に提示した化合物は、単一のエナンチオマー（例えば、(S)-エナンチオマー、(R)-エナンチオマー）であってもよいが、または化合物は、エナンチオマー混合物を有する組成物中に存在してもよい。

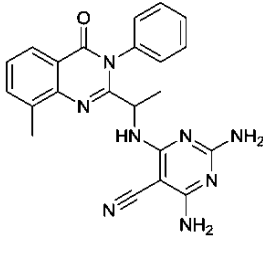
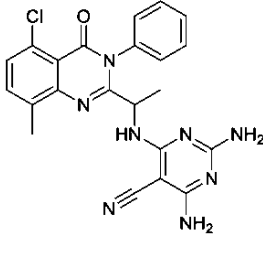
20

30

【表 1 - 1】

表 1. 代表的な化合物

#	構造	名称
1.		2,4-ジアミノ -6-((1-(5-ク ロロ-3-(3,5- ジフルオロフ ェニル)-4- オキソ-3,4- ジヒドロキナ ゾリン-2-イル)エチル)ア ミノ)ピリミジ ン-5-カルボ ニトリル a: (S)-エナ ンチオマー b: (R)-エナ ンチオマー
2.		2,4-ジアミノ -6-((1-(5-ヒ ドロキシ-4- オキソ-3-フ ェニル)-3,4- ジヒドロキナ ゾリン-2-イル)エチル)ア ミノ)ピリミジ ン-5-カルボ ニトリル a: (S)-エナ ンチオマー b: (R)-エナ ンチオマー

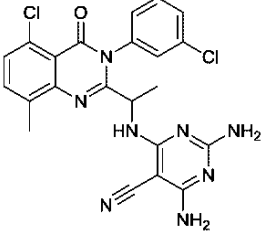
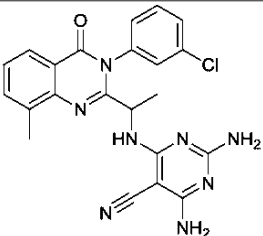
#	構造	名称
3.		2,4-ジアミノ -6-((1-(8-メ チル-4-オキ ソ-3-フェニ ル-3,4-ジヒ ドロキナゾリ ン-2-イル) エチル)アミ ノ)ピリミジン -5-カルボニ トリル a: (S)-エナ ンチオマー b: (R)-エナ ンチオマー
4.		2,4-ジアミノ -6-((1-(5-ク ロロ-8-メチ ル-4-オキソ -3-フェニル -3,4-ジヒド ロキナゾリン -2-イル)エ チル)アミノ) ピリミジン- 5-カルボニ トリル a: (S)-エナ ンチオマー b: (R)-エナ ンチオマー

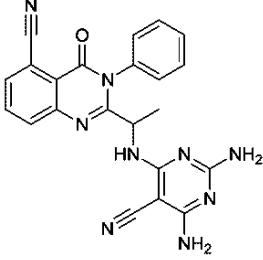
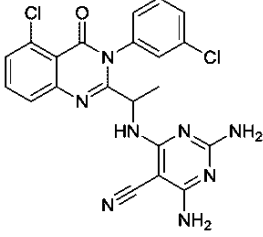
10

20

30

【表 1 - 2】

#	構造	名称
5.		2,4-ジアミノ -6-((1-(5-クロ ロロ-3-(3- クロロフェニ ル)-8-メチ ル-4-オキシ -3,4-ジヒド ロキナゾリン -2-イル)エ チル)アミノ) ピリミジン- 5-カルボニ トリル a: (S)-エナ ンチオマー b: (R)-エナ ンチオマー
6.		2,4-ジアミノ -6-((1-(3- (3-クロロフ エニル)-8-メ チル-4-オキ ソ-3,4-ジヒ ドロキナゾリ ン-2-イル) エチル)アミ ノ)ピリミジン -5-カルボニ トリル a: (S)-エナ ンチオマー b: (R)-エナ ンチオマー

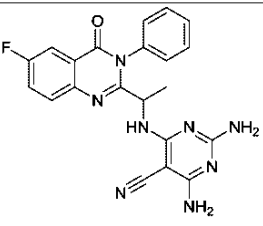
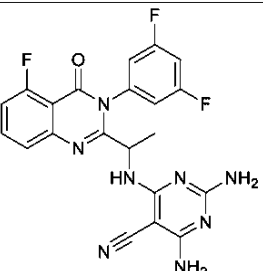
#	構造	名称
7.		2-(1-((2,6- ジアミノ-5- シアノピリミ ジン-4-イル)アミノ)エ チル)-4-オ キシ-3-フェ ニル-3,4-ジ ヒドロキナゾ リン-5-カル ボニトリル a: (S)-エナ ンチオマー b: (R)-エナ ンチオマー
8.		2,4-ジアミノ -6-((1-(3- クロロフェニ ル)-4-オキ ソ-3,4-ジヒ ドロキナゾリ ン-2-イル) エチル)アミ ノ)ピリミジン -5-カルボニ トリル a: (S)-エナ ンチオマー b: (R)-エナ ンチオマー

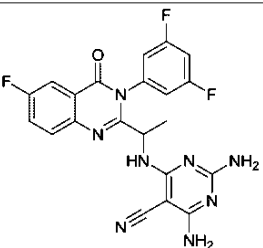
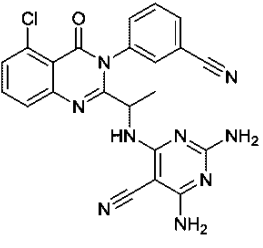
10

20

30

【表 1 - 3】

#	構造	名称
9.		2,4-ジアミノ -6-((1-(6-フル オロ-4-オ キソ-3-フェ ニル)-3,4-ジ ヒドロキナゾ リン-2-イル) エチル)アミ ノ)ピリミジン -5-カルボニ トリル a: (S)-エナ ンチオマー b: (R)-エナ ンチオマー
10.		2,4-ジアミノ -6-((1-(3- (3,5-ジフル オロフェニ ル)-5-フル オロ-4-オキ ソ-3,4-ジヒ ドロキナゾリ ン-2-イル) エチル)アミ ノ)ピリミジン -5-カルボニ トリル a: (S)-エナ ンチオマー b: (R)-エナ ンチオマー

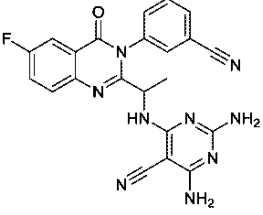
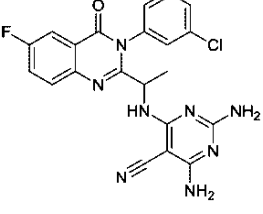
#	構造	名称
11.		2,4-ジアミノ -6-((1-(3- (3,5-ジフル オロフェニ ル)-6-フル オロ-4-オキ ソ-3,4-ジヒ ドロキナゾリ ン-2-イル) エチル)アミ ノ)ピリミジン -5-カルボニ トリル a: (S)-エナ ンチオマー b: (R)-エナ ンチオマー
12.		2,4-ジアミノ -6-((1-(5-ク ロロ-3-(3- シアノフェニ ル)-4-オキ ソ-3,4-ジヒ ドロキナゾリ ン-2-イル) エチル)アミ ノ)ピリミジン -5-カルボニ トリル a: (S)-エナ ンチオマー b: (R)-エナ ンチオマー

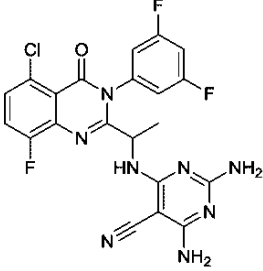
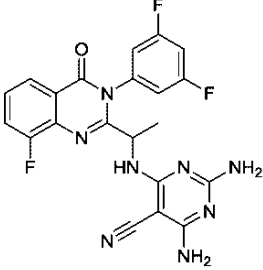
10

20

30

【表 1 - 4】

#	構造	名称
13.		2,4-ジアミノ -6-((1-(3- (3-シアノフ エニル)-6-フ ルオロ-4-オ キソ-3,4-ジ ヒドロキナゾ リン-2-イル) エチル)アミ ノ)ピリミジン -5-カルボニ トリル a: (S)-エナ ンチオマー b: (R)-エナ ンチオマー
14.		2,4-ジアミノ -6-((1-(3- (3-クロロフ エニル)-6-フ ルオロ-4-オ キソ-3,4-ジ ヒドロキナゾ リン-2-イル) エチル)アミ ノ)ピリミジン -5-カルボニ トリル a: (S)-エナ ンチオマー b: (R)-エナ ンチオマー

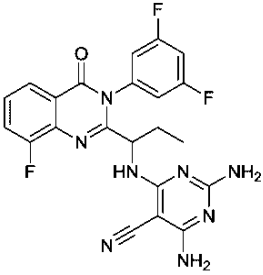
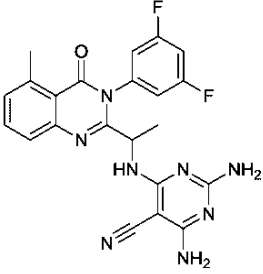
#	構造	名称
15.		2,4-ジアミノ -6-((1-(5-ク ロロ-3-(3,5- ジフルオロフ エニル)-8-フ ルオロ-4-オ キソ-3,4-ジ ヒドロキナゾ リン-2-イル) エチル)アミ ノ)ピリミジン -5-カルボニ トリル a: (S)-エナ ンチオマー b: (R)-エナ ンチオマー
16.		2,4-ジアミノ -6-((1-(3- (3,5-ジフル オロフェニ ル)-8-フル オロ-4-オキ ソ-3,4-ジヒ ドロキナゾ リン-2-イル) エチル)アミ ノ)ピリミジン -5-カルボニ トリル a: (S)-エナ ンチオマー b: (R)-エナ ンチオマー

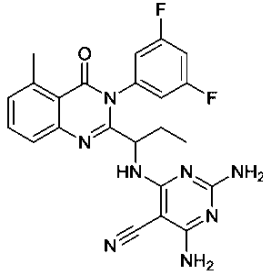
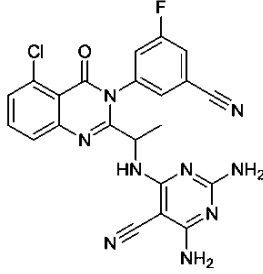
10

20

30

【表 1 - 5】

#	構造	名称
17.		2,4-ジアミノ -6-((1-(3- (3,5-ジフル オロフェニ ル)-8-フル オロ-4-オキ ソ-3,4-ジヒ ドロキナゾリ ン-2-イル) プロピル)ア ミノ)ピリミジ ン-5-カルボ ニトリル a: (S)-エナ ンチオマー b: (R)-エナ ンチオマー
18.		2,4-ジアミノ -6-((1-(3- (3,5-ジフル オロフェニ ル)-5-メチ ル-4-オキシ -3,4-ジヒド ロキナゾリン -2-イル)エ チル)アミノ) ピリミジン- 5-カルボニ トリル a: (S)-エナ ンチオマー b: (R)-エナ ンチオマー

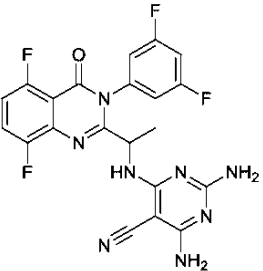
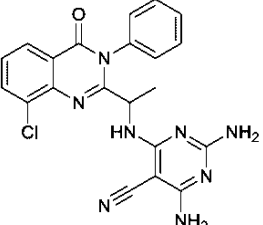
#	構造	名称
19.		2,4-ジアミノ -6-((1-(3- (3,5-ジフル オロフェニ ル)-5-メチ ル-4-オキシ -3,4-ジヒド ロキナゾリン -2-イル)プ ロピル)アミ ノ)ピリミジン -5-カルボニ トリル a: (S)-エナ ンチオマー b: (R)-エナ ンチオマー
20.		2,4-ジアミノ -6-((1-(5-ク ロロ-3-(3- シアノ-5-フ ルオロフェニ ル)-4-オキシ -3,4-ジヒド ロキナゾリン -2-イル) エチル)アミ ノ)ピリミジン -5-カルボニ トリル a: (S)-エナ ンチオマー b: (R)-エナ ンチオマー

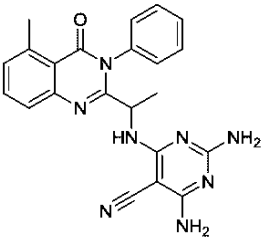
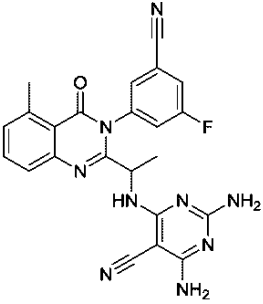
10

20

30

【表 1 - 6】

#	構造	名称
21.		2,4-ジアミノ -6-((1-(3- (3,5-ジフル オロフェニ ル)-5,8-ジフ ルオロ-4-オ キソ-3,4-ジ ヒドロキナゾ リン-2-イル) エチル)アミ ノ)ピリミジン -5-カルボニ トリル a: (S)-エナ ンチオマー b: (R)-エナ ンチオマー
22.		2,4-ジアミノ -6-((1-(8-ク ロロ-4-オキ ソ-3-フェニ ル-3,4-ジヒ ドロキナゾリ ン-2-イル) エチル)アミ ノ)ピリミジン -5-カルボニ トリル a: (S)-エナ ンチオマー b: (R)-エナ ンチオマー

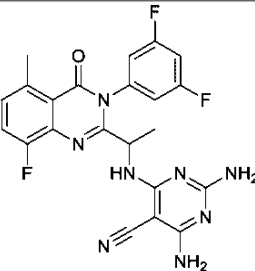
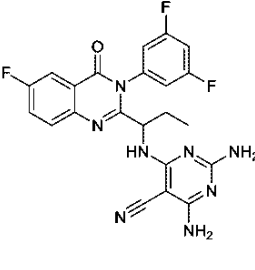
#	構造	名称
23.		2,4-ジアミノ -6-((1-(5-メ チル-4-オキ ソ-3-フェニ ル-3,4-ジヒ ドロキナゾリ ン-2-イル) エチル)アミ ノ)ピリミジン -5-カルボニ トリル a: (S)-エナ ンチオマー b: (R)-エナ ンチオマー
24.		2,4-ジアミノ -6-((1-(3- (3-シアノ-5- フルオロフェ ニル)-5-メ チル-4-オキ ソ-3,4-ジヒ ドロキナゾリ ン-2-イル) エチル)アミ ノ)ピリミジン -5-カルボニ トリル a: (S)-エナ ンチオマー b: (R)-エナ ンチオマー

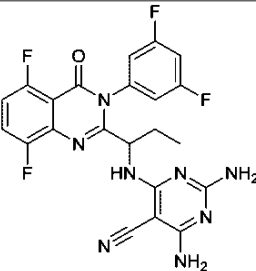
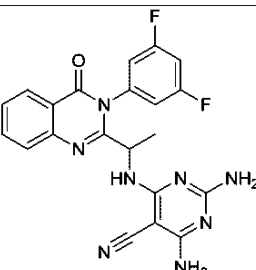
10

20

30

【表 1 - 7】

#	構造	名称
25.		2,4-ジアミノ -6-((1-(3- (3,5-ジフル オロフェニ ル)-8-フル オロ-5-メチ ル-4-オキシ -3,4-ジヒド ロキナゾリ ン-2-イル)エ チル)アミノ) ピリミジン- 5-カルボニ トリル a: (S)-エナ ンチオマー b: (R)-エナ ンチオマー
26.		2,4-ジアミノ -6-((1-(3- (3,5-ジフル オロフェニ ル)-6-フル オロ-4-オキシ -3,4-ジヒ ドロキナゾリ ン-2-イル) プロピル)ア ミノ)ピリミジ ン-5-カルボ ニトリル a: (S)-エナ ンチオマー b: (R)-エナ ンチオマー

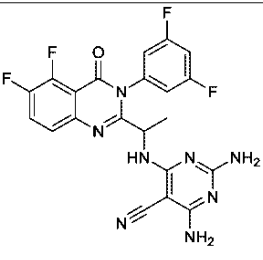
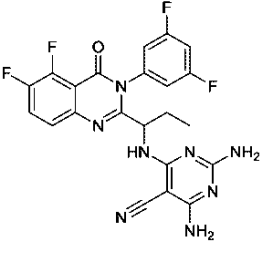
#	構造	名称
27.		2,4-ジアミノ -6-((1-(3- (3,5-ジフル オロフェニ ル)-5,8-ジフ ルオロ-4-オ キシ-3,4-ジ ヒドロキナゾ リン-2-イル) プロピル)ア ミノ)ピリミジ ン-5-カルボ ニトリル a: (S)-エナ ンチオマー b: (R)-エナ ンチオマー
28.		2,4-ジアミノ -6-((1-(3- (3,5-ジフル オロフェニ ル)-4-オキシ -3,4-ジヒ ドロキナゾリ ン-2-イル) エチル)アミ ノ)ピリミジン -5-カルボニ トリル a: (S)-エナ ンチオマー b: (R)-エナ ンチオマー

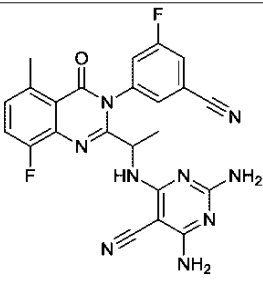
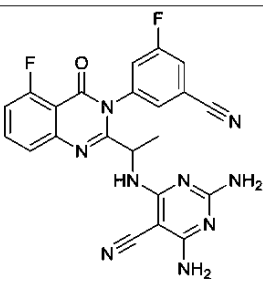
10

20

30

【表 1 - 8】

#	構造	名称
29.		2,4-ジアミノ -6-((1-(3- (3,5-ジフル オロフェニ ル)-5,6-ジフ ルオロ-4-オ キソ-3,4-ジ ヒドロキナゾ リン-2-イル) エチル)アミ ノ)ピリミジン -5-カルボニ トリル a: (S)-エナ ンチオマー b: (R)-エナ ンチオマー
30.		2,4-ジアミノ -6-((1-(3- (3,5-ジフル オロフェニ ル)-5,6-ジフ ルオロ-4-オ キソ-3,4-ジ ヒドロキナゾ リン-2-イル) プロピル)ア ミノ)ピリミジ ン-5-カルボ ニトリル a: (S)-エナ ンチオマー b: (R)-エナ ンチオマー

#	構造	名称
31.		2,4-ジアミノ -6-((1-(3- (3-シアノ-5- フルオロフェ ニル)-8-フル オロ-5-メ チル-4-オキ ソ-3,4-ジヒ ドロキナゾリ ン-2-イル) エチル)アミ ノ)ピリミジン -5-カルボニ トリル a: (S)-エナ ンチオマー b: (R)-エナ ンチオマー
32.		2,4-ジアミノ -6-((1-(3- (3-シアノ-5- フルオロフェ 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) エチル)アミ ノ)ピリミジン -5-カルボニ トリル a: (S)-エナ ンチオマー b: (R)-エナ ンチオマー

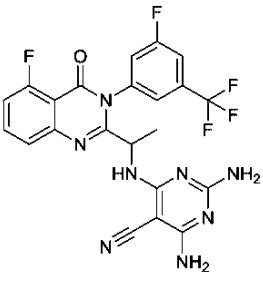
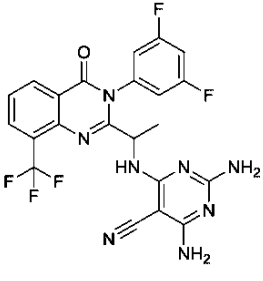
10

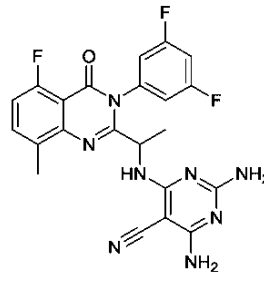
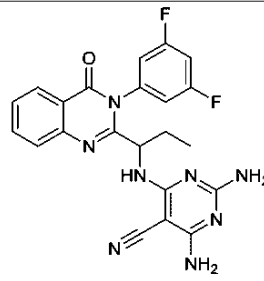
20

30

40

【表 1 - 9】

#	構造	名称
33.		2,4-ジアミノ -6-((1-(5-フル オロ-3- (3-フルオロ -5-(トリフル オロメチル) フェニル)-4- オキソ-3,4- ジヒドロキナ ゾリン-2-イル) エチル)アミ ノ)ピリミジ ン-5-カルボ ニトリル a: (S)-エナ ンチオマー b: (R)-エナ ンチオマー
34.		2,4-ジアミノ -6-((1-(3- (3,5-ジフル オロフェニ ル)-4-オキ ソ-8-(トリフ ルオロメチ ル)-3,4-ジヒ ドロキナゾ リン-2-イル) エチル)アミ ノ)ピリミジ ン-5-カルボ ニトリル a: (S)-エナ ンチオマー b: (R)-エナ ンチオマー

#	構造	名称
35.		2,4-ジアミノ -6-((1-(3- (3,5-ジフル オロフェニ ル)-5-フル オロ-8-メチ ル-4-オキソ -3,4-ジヒド ロキナゾリン -2-イル)エ チル)アミノ) ピリミジン- 5-カルボニ トリル a: (S)-エナ ンチオマー b: (R)-エナ ンチオマー
36.		2,4-ジアミノ -6-((1-(3- (3,5-ジフル オロフェニ ル)-4-オキ ソ-3,4-ジヒ ドロキナゾ リン-2-イル) プロピル)ア ミノ)ピリミ ジン-5-カル ボニトリル a: (S)-エナ ンチオマー b: (R)-エナ ンチオマー

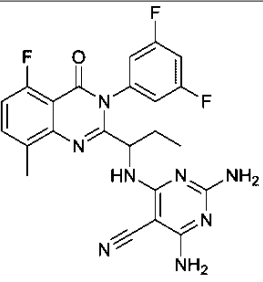
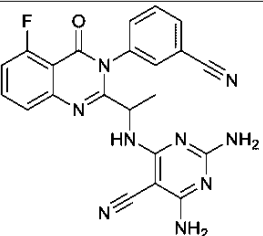
10

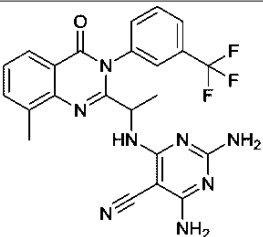
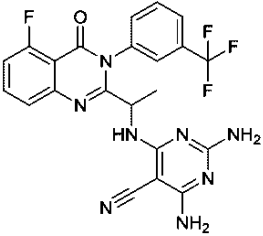
20

30

40

【表 1 - 1 0】

#	構造	名称
37.		2,4-ジアミノ -6-((1-(3- (3,5-ジフル オロフェニ ル)-5-フル オロ-8-メチ ル-4-オキシ -3,4-ジヒド ロキナゾリ ン-2-イル)プ ロピル)アミ ノ)ピリミジ ン-5-カルボ ニトリル a: (S)-エナ ンチオマー b: (R)-エナ ンチオマー
38.		2,4-ジアミノ -6-((1-(3- (3-シアノフ エニル)-5-フ ルオロ-4-オ キシ-3,4-ジ ヒドロキナ ゾリン-2-イ ル)エチル)ア ミノ)ピリミ ジン-5-カル ボニトリル a: (S)-エナ ンチオマー b: (R)-エナ ンチオマー

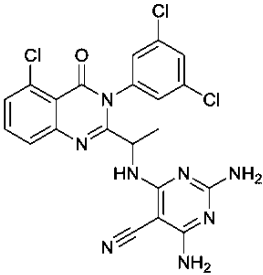
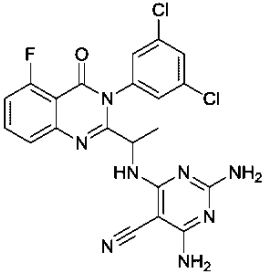
#	構造	名称
39.		2,4-ジアミノ -6-((1-(8-メ チル-4-オキ ソ-3-(3-(トリ フルオロメチ ル)フェニ ル)-3,4-ジヒ ドロキナゾリ ン-2-イル) エチル)アミ ノ)ピリミジ ン-5-カルボ ニトリル a: (S)-エナ ンチオマー b: (R)-エナ ンチオマー
40.		2,4-ジアミノ -6-((1-(5-フ ルオロ-4-オ キシ-3-(3- (トリフルオ ロメチル)フ エニル)-3,4- ジヒドロキ ナゾリン-2- イル)エチル) アミノ)ピリ ミジン-5-カル ボニトリル a: (S)-エナ ンチオマー b: (R)-エナ ンチオマー

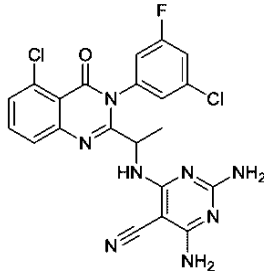
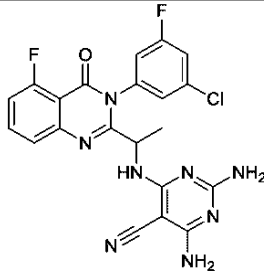
10

20

30

【表 1 - 1 1】

#	構造	名称
41.		2,4-ジアミノ -6-((1-(5-ク ロロ-3-(3,5- ジクロロフェ ニル)-4-オ キソ-3,4-ジ ヒドロキナゾ リン-2-イル) エチル)アミ ノ)ピリミジン -5-カルボニ トリル a: (S)-エナ ンチオマー b: (R)-エナ ンチオマー
42.		2,4-ジアミノ -6-((1-(3- (3,5-ジクロ 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)エチ ル)アミノ)ピ リミジン-5- カルボニトリ ル a: (S)-エナ ンチオマー b: (R)-エナ ンチオマー

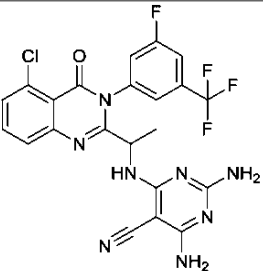
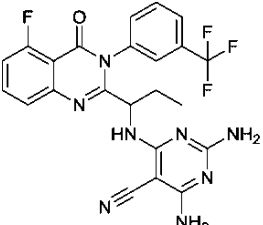
#	構造	名称
43.		2,4-ジアミノ -6-((1-(5-ク ロロ-3-(3- クロロ-5-フ ルオロフェ ニル)-4-オキ ソ-3,4-ジヒ ドロキナゾ リン-2-イル) エチル)アミ ノ)ピリミジン -5-カルボニ トリル a: (S)-エナ ンチオマー b: (R)-エナ ンチオマー
44.		2,4-ジアミノ -6-((1-(3- (3-クロロ- 5-フルオロ フェニル)-5- フルオロ-4- オキソ-3,4- ジヒドロキ ナゾリン-2- イル)エチル) アミノ)ピリ ミジン-5-カル ボニトリル a: (S)-エナ ンチオマー b: (R)-エナ ンチオマー

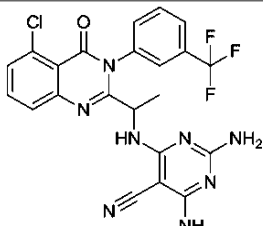
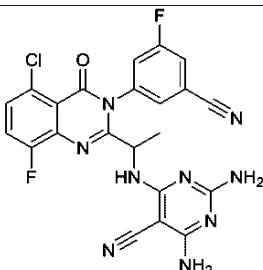
10

20

30

【表 1 - 1 2】

#	構造	名称
45.		2,4-ジアミノ -6-((1-(5-クロ ロロ-3-(3- フルオロ-5- (トリフルオロ メチル)フェ ニル)-4-オ キソ-3,4-ジ ヒドロキナゾ リン-2-イル) エチル)アミ ノ)ピリミジン -5-カルボニ トリル a: (S)-エナ ンチオマー b: (R)-エナ ンチオマー
46.		2,4-ジアミノ -6-((1-(5-フ ルオロ-4-オ キシ-3-(3- (トリフルオロ メチル)フェ ニル)-3,4-ジ ヒドロキナゾ リン-2-イル) プロピル)ア ミノ)ピリミジ ン-5-カルボ ニトリル a: (S)-エナ ンチオマー b: (R)-エナ ンチオマー

#	構造	名称
47.		2,4-ジアミノ -6-((1-(5-クロ ロロ-4-オキ ソ-3-(3-(トリ フルオロメチ ル)フェニ ル)-3,4-ジヒ ドロキナゾリ ン-2-イル) エチル)アミ ノ)ピリミジン -5-カルボニ トリル a: (S)-エナ ンチオマー b: (R)-エナ ンチオマー
48.		2,4-ジアミノ -6-((1-(5-クロ ロロ-3-(3- シアノ-5-フル オロフェニ ル)-8-フル オロ-4-オキ ソ-3,4-ジヒ ドロキナゾリ ン-2-イル) エチル)アミ ノ)ピリミジン -5-カルボニ トリル a: (S)-エナ ンチオマー b: (R)-エナ ンチオマー

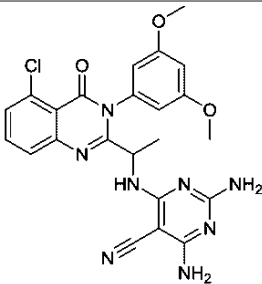
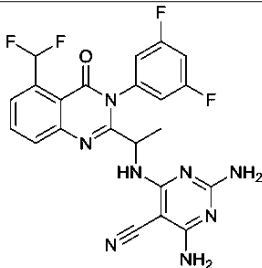
10

20

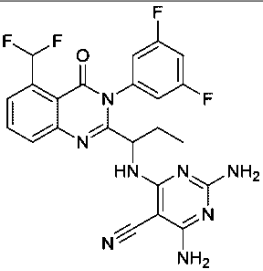
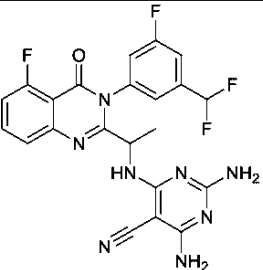
30

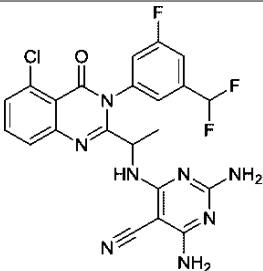
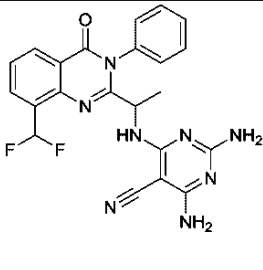
【表 1 - 1 3】

#	構造	名称
49.		2,4-ジアミノ -6-((1-(5-クロ ロ-4-オキシ ソ-3-フェニ ル-3,4-ジヒ ドロキナゾリ ン-2-イル) エチル)アミ ノ)ピリミジン -5-カルボニ トリル a: (S)-エナ ンチオマー b: (R)-エナ ンチオマー
50.		2,4-ジアミノ -6-((1-(5,8- ジクロロ-4- オキシソ-3-フ ェニル-3,4- ジヒドロキナ ゾリン-2-イル)エチル)ア ミノ)ピリミジ ン-5-カルボ ニトリル a: (S)-エナ ンチオマー b: (R)-エナ ンチオマー

#	構造	名称
51.		2,4-ジアミノ -6-((1-(5-ク ロロ-3-(3,5- ジメトキシフ ェニル)-4- オキシソ-3,4- ジヒドロキナ ゾリン-2-イル)エチル)ア ミノ)ピリミジ ン-5-カルボ ニトリル a: (S)-エナ ンチオマー b: (R)-エナ ンチオマー
52.		2,4-ジアミノ -6-((1-(5- (ジフルオロ メチル)-3- (3,5-ジフル オロフェニ ル)-4-オキシ ソ-3,4-ジヒ ドロキナゾリ ン-2-イル)エチル)アミ ノ)ピリミジン -5-カルボニ トリル a: (S)-エナ ンチオマー b: (R)-エナ ンチオマー

【表 1 - 1 4】

#	構造	名称
53.		2,4-ジアミノ -6-((1-(5- (ジフルオロ メチル)-3- (3,5-ジフル オロフェニ ル)-4-オキ ソ-3,4-ジヒ ドロキナゾ リン-2-イル) プロピル)ア ミノ)ピリミジ ン-5-カルボ ニトリル a: (S)-エナ ンチオマー b: (R)-エナ ンチオマー
54.		2,4-ジアミノ -6-((1-(3- (3-ジフルオ ロメチル)-5- フルオロフェ 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) エチル)アミ ノ)ピリミジ ン-5-カルボ ニトリル a: (S)-エナ ンチオマー b: (R)-エナ ンチオマー

#	構造	名称
55.		2,4-ジアミノ -6-((1-(5-ク ロロ-3-(3- (ジフルオロ メチル)-5-フ ルオロフェニ ル)-4-オキ ソ-3,4-ジヒ ドロキナゾ リン-2-イル) エチル)アミ ノ)ピリミジ ン-5-カルボ ニトリル a: (S)-エナ ンチオマー b: (R)-エナ ンチオマー
56.		2,4-ジアミノ -6-((1-(8- (ジフルオロ メチル)-4- オキソ-3-フ ェニル)-3,4- ジヒドロキナ ゾリン-2-イ ル)エチル)ア ミノ)ピリミジ ン-5-カルボ ニトリル a: (S)-エナ ンチオマー b: (R)-エナ ンチオマー

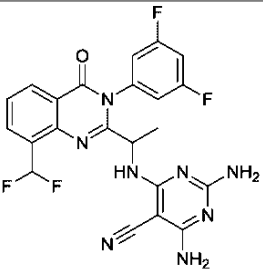
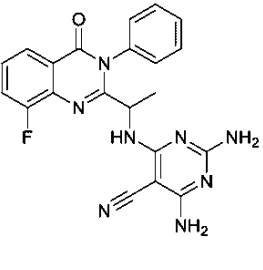
10

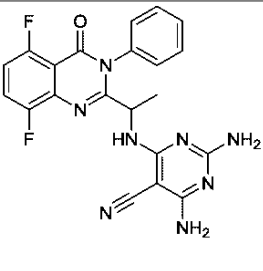
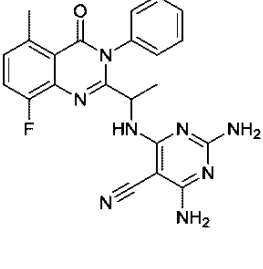
20

30

40

【表 1 - 1 5】

#	構造	名称
57.		2,4-ジアミノ -6-((1-(8- (ジフルオロ メチル)-3- (3,5-ジフル オロフェニ ル)-4-オキ ソ-3,4-ジヒ ドロキナゾ リン-2-イル) エチル)アミ ノ)ピリミジ ン-5-カルボ ニトリル a: (S)-エナ ンチオマー b: (R)-エナ ンチオマー
58.		2,4-ジアミノ -6-((1-(8-フ ルオロ-4-オ キソ-3-フェ ニル-3,4-ジ ヒドロキナ ゾリン-2-イ ル)エチル)ア ミノ)ピリミ ジン-5-カル ボニトリル a: (S)-エナ ンチオマー b: (R)-エナ ンチオマー

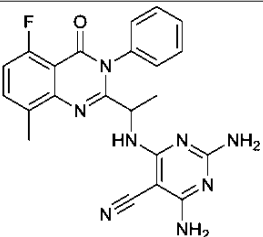
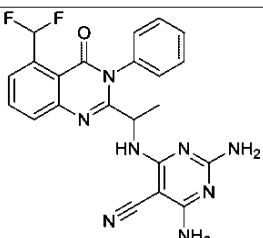
#	構造	名称
59.		2,4-ジアミノ -6-((1-(5,8- ジフルオロ- 4-オキソ-3- フェニル- 3,4-ジヒド ロキナゾリ ン-2-イル)エ チル)アミノ) ピリミジン- 5-カルボニ トリル a: (S)-エナ ンチオマー b: (R)-エナ ンチオマー
60.		2,4-ジアミノ -6-((1-(8-フ ルオロ-5-メ チル-4-オキ ソ-3-フェニ ル-3,4-ジヒ ドロキナゾ リン-2-イル) エチル)アミ ノ)ピリミジ ン-5-カルボ ニトリル a: (S)-エナ ンチオマー b: (R)-エナ ンチオマー

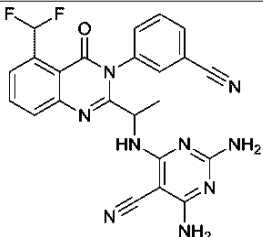
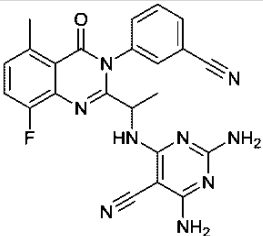
10

20

30

【表 1 - 1 6】

#	構造	名称
61.		2,4-ジアミノ -6-((1-(5-フ ルオロ-8-メ チル-4-オキ ソ-3-フェニ ル-3,4-ジヒ ドロキナゾリ ン-2-イル) エチル)アミ ノ)ピリミジン -5-カルボニ トリル a: (S)-エナ ンチオマー b: (R)-エナ ンチオマー
62.		2,4-ジアミノ -6-((1-(5- (ジフルオロ メチル)-4- オキソ-3-フ エニル-3,4- ジヒドロキナ ゾリン-2-イ ル)エチル)ア ミノ)ピリミジ ン-5-カルボ ニトリル a: (S)-エナ ンチオマー b: (R)-エナ ンチオマー

#	構造	名称
63.		2,4-ジアミノ -6-((1-(3- (3-シアノフ エニル)-5- (ジフルオロ メチル)-4- オキソ-3,4- ジヒドロキナ ゾリン-2-イ ル)エチル)ア ミノ)ピリミジ ン-5-カルボ ニトリル a: (S)-エナ ンチオマー b: (R)-エナ ンチオマー
64.		2,4-ジアミノ -6-((1-(3- (3-シアノフ エニル)-8-フ ルオロ-5-メ チル-4-オキ ソ-3,4-ジヒ ドロキナゾリ ン-2-イル) エチル)アミ ノ)ピリミジン -5-カルボニ トリル a: (S)-エナ ンチオマー b: (R)-エナ ンチオマー

10

20

30

【表 1 - 1 7】

#	構造	名称
65.		2,4-ジアミノ -6-((1-(3- (3-(ジフルオ ロメチル)-5- フルオロフェ 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) プロピル)ア ミノ)ピリミジ ン-5-カルボ ニトリル a: (S)-エナ ンチオマー b: (R)-エナ ンチオマー
66.		2,4-ジアミノ -6-((1-(5-ク ロロ-3-(3- (ジフルオロ メチル)-5-フル オロフェニル)-4-オキ ソ-3,4-ジヒ ドロキナゾリ ン-2-イル) プロピル)ア ミノ)ピリミジ ン-5-カルボ ニトリル a: (S)-エナ ンチオマー b: (R)-エナ ンチオマー

#	構造	名称
67.		2,4-ジアミノ -6-((1-(8-ク ロロ-3-(3,5- ジフルオロフ 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) エチル)アミ ノ)ピリミジン -5-カルボニ トリル a: (S)-エナ ンチオマー b: (R)-エナ ンチオマー
68.		2,4-ジアミノ -6-((1-(3- (3,5-ジフル オロフェニル)-8-メトキ シ-4-オキシ -3,4-ジヒド ロキナゾリン -2-イル)エ チル)アミノ) ピリミジン- 5-カルボニ トリル a: (S)-エナ ンチオマー b: (R)-エナ ンチオマー

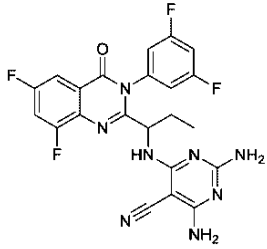
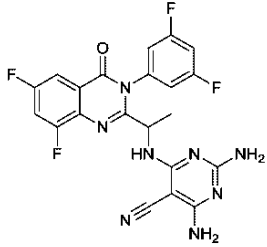
10

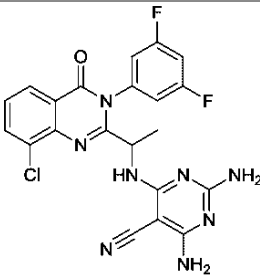
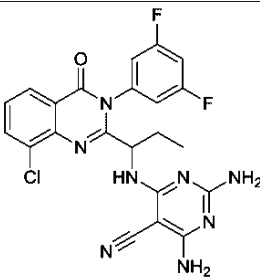
20

30

40

【表 1 - 1 8】

#	構造	名称
69.		2,4-ジアミノ -6-((1-(3- (3,5-ジフル オロフェニ ル)-6,8-ジフ ルオロ-4-オ キソ-3,4-ジ ヒドロキナ ゾリン-2-イル) プロピル)ア ミノ)ピリミジ ン-5-カルボ ニトリル a: (S)-エナ ンチオマー b: (R)-エナ ンチオマー
70.		2,4-ジアミノ -6-((1-(3- (3,5-ジフル オロフェニ ル)-6,8-ジフ ルオロ-4-オ キソ-3,4-ジ ヒドロキナ ゾリン-2-イル) エチル)アミ ノ)ピリミジン -5-カルボニ トリル a: (S)-エナ ンチオマー b: (R)-エナ ンチオマー

#	構造	名称
71.		2,4-ジアミノ -6-((1-(8-ク ロロ-3-(3,5- ジフルオロフ エニル)-4- オキソ-3,4- ジヒドロキナ ゾリン-2-イル) エチル)ア ミノ)ピリミジ ン-5-カルボ ニトリル a: (S)-エナ ンチオマー b: (R)-エナ ンチオマー
72.		2,4-ジアミノ -6-((1-(8-ク ロロ-3-(3,5- ジフルオロフ エニル)-4- オキソ-3,4- ジヒドロキナ ゾリン-2-イル) プロピル) アミノ)ピリミ ジン-5-カル ボニトリル a: (S)-エナ ンチオマー b: (R)-エナ ンチオマー

【表 1 - 1 9】

#	構造	名称
73.		2,4-ジアミノ -6-((1-(5-ク ロロ-3-(3,5- ジフルオロフ エニル)-8-メ チル-4-オキ ソ-3,4-ジヒ ドロキナゾリ ン-2-イル) エチル)アミ ノ)ピリミジン -5-カルボニ トリル a: (S)-エナ ンチオマー b: (R)-エナ ンチオマー
74.		2,4-ジアミノ -6-((1-(5,8- ジクロロ-3- (3,5-ジフル オロフェニ ル)-4-オキ ソ-3,4-ジヒ ドロキナゾリ ン-2-イル) エチル)アミ ノ)ピリミジン -5-カルボニ トリル a: (S)-エナ ンチオマー b: (R)-エナ ンチオマー

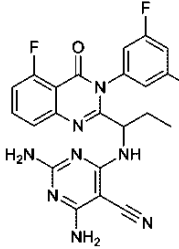
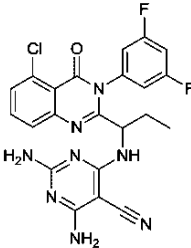
#	構造	名称
75.		2,4-ジアミノ -6-((1-(3- (3,5-ジフル オロフェニ ル)-8-メチ ル-4-オキシ -3,4-ジヒド ロキナゾリ ン-2-イル)エ チル)アミノ) ピリミジン- 5-カルボニ トリル a: (S)-エナ ンチオマー b: (R)-エナ ンチオマー
76.		2,4-ジアミノ -6-((1-(3- (3,5-ジフル オロフェニ ル)-8-メチ ル-4-オキシ -3,4-ジヒド ロキナゾリ ン-2-イル)ブ ロピル)アミ ノ)ピリミジン -5-カルボニ トリル a: (S)-エナ ンチオマー b: (R)-エナ ンチオマー

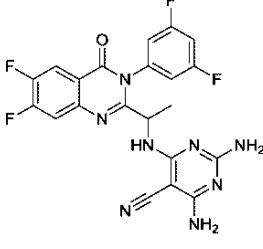
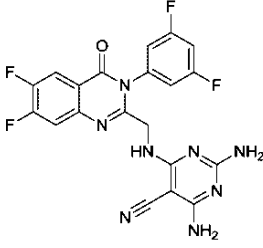
10

20

30

【表 1 - 2 0】

#	構造	名称
77.		2,4-ジアミノ -6-((1-(3- (3,5-ジフル オロフェニ ル)-5-フル オロ-4-オキ ソ-3,4-ジヒ ドロキナゾリ ン-2-イル) プロピル)ア ミノ)ピリミジ ン-5-カルボ ニトリル a: (S)-エナ ンチオマー b: (R)-エナ ンチオマー
78.		2,4-ジアミノ -6-(((5-ク ロロ-3-(3,5- ジフルオロフ ェニル)-4- オキソ-3,4- ジヒドロキナ ゾリン-2-イル) プロピル) アミノ)ピリミ ジン-5-カル ボニトリル a: (S)-エナ ンチオマー b: (R)-エナ ンチオマー

#	構造	名称
79.		2,4-ジアミノ -6-((1-(3- (3,5-ジフル オロフェニ ル)-6,7-ジフ ルオロ-4-オ キソ-3,4-ジ ヒドロキナゾ リン-2-イル) エチル)アミ ノ)ピリミジン -5-カルボニ トリル a: (S)-エナ ンチオマー b: (R)-エナ ンチオマー
80.		2,4-ジアミノ -6-(((3- (3,5-ジフル オロフェニ ル)-6,7-ジフ ルオロ-4-オ キソ-3,4-ジ ヒドロキナゾ リン-2-イル) メチル)アミ ノ)ピリミジン -5-カルボニ トリル

10

20

30

【表 1 - 2 1】

#	構造	名称
81.		2,4-ジアミノ -6-((1-(5-フ ルオロ-4-オ キソ-3-フェ ニル-3,4-ジ ヒドロキナゾ リン-2-イル) エチル)アミ ノ)ピリミジン -5-カルボニ トリル a: (S)-エナ ンチオマー b: (R)-エナ ンチオマー
82.		2,4-ジアミノ -6-((1-(3- (3-シアノフ エニル)-5-フ ルオロ-8-メ チル-4-オキ ソ-3,4-ジヒ ドロキナゾリ ン-2-イル) エチル)アミ ノ)ピリミジン -5-カルボニ トリル a: (S)-エナ ンチオマー b: (R)-エナ ンチオマー

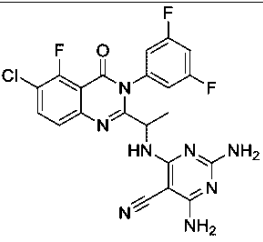
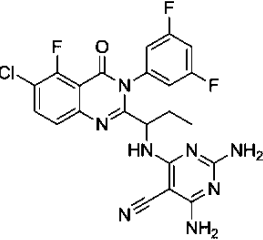
#	構造	名称
83.		2,4-ジアミノ -6-((1-(3- (3-シアノ5- フルオロフェ ニル)-5-フ ルオロ-8-メ チル-4-オキ ソ-3,4-ジヒ ドロキナゾリ ン-2-イル) エチル)アミ ノ)ピリミジン -5-カルボニ トリル a: (S)-エナ ンチオマー b: (R)-エナ ンチオマー
84.		2,4-ジアミノ -6-(((8-クロ ロ-3-(3-シ アノフェニ ル)-4-オキ ソ-3,4-ジヒ ドロキナゾリ ン-2-イル)メ チル)アミノ) ピリミジン- 5-カルボニ トリル

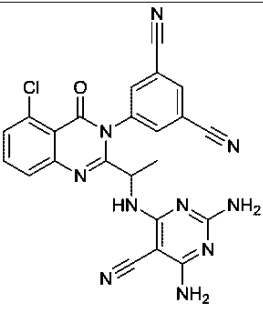
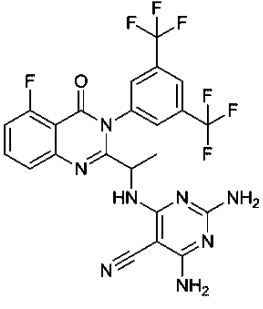
10

20

30

【表 1 - 2 2】

#	構造	名称
85.		2,4-ジアミノ -6-((1-(6-ク ロロ-3-(3,5- ジフルオロフ エニル)-5-フ ルオロ-4-オ キソ-3,4-ジ ヒドロキナゾ リン-2-イル) エチル)アミ ノ)ピリミジン -5-カルボニ トリル a: (S)-エナ ンチオマー b: (R)-エナ ンチオマー
86.		2,4-ジアミノ -6-((1-(6-ク ロロ-3-(3,5- ジフルオロフ エニル)-5-フ ルオロ-4-オ キソ-3,4-ジ ヒドロキナゾ リン-2-イル) プロピル)ア ミノ)ピリミジ ン-5-カルボ ニトリル a: (S)-エナ ンチオマー b: (R)-エナ ンチオマー

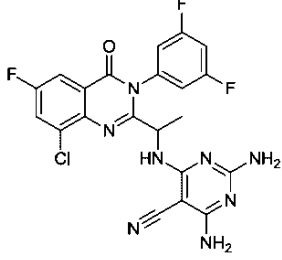
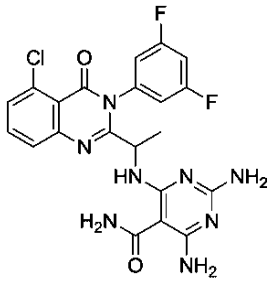
#	構造	名称
87.		5-(5-クロロ -2-((1-(2,6- ジアミノ-5- シアノピリミ ジン-4-イル) アミノ)エチ ル)-4-オキ ソキナゾリン -3(4H)-イル) イソフタロ ニトリル a: (S)-エナ ンチオマー b: (R)-エナ ンチオマー
88.		2,4-ジアミノ -6-((1-(3- (3,5-ビス(ト リフルオロメ チル)フェニ ル)-5-フル オロ-4-オキ ソ-3,4-ジヒ ドロキナゾリ ン-2-イル) エチル)アミ ノ)ピリミジン -5-カルボニ トリル a: (S)-エナ ンチオマー b: (R)-エナ ンチオマー

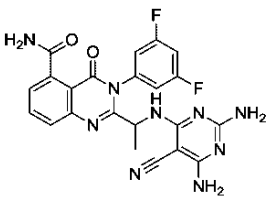
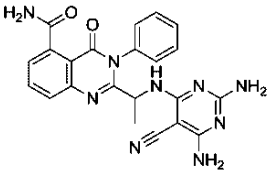
10

20

30

【表 1 - 2 3】

#	構造	名称
89.		2,4-ジアミノ -6-((1-(8-ク ロロ-3-(3,5- ジフルオロフ エニル)-6-フ ルオロ-4-オ キソ-3,4-ジ ヒドロキナゾ リン-2-イル) エチル)アミ ノ)ピリミジン -5-カルボニ トリル a: (S)-エナ ンチオマー b: (R)-エナ ンチオマー
90.		2,4-ジアミノ -6-(1-(5-ク ロロ-3-(3,5- ジフルオロフ エニル)-4- オキソ-3,4- ジヒドロキナ ゾリン-2-イ ル)エチルア ミノ)ピリミジ ン-5-カルボ キサミド a: (S)-エナ ンチオマー b: (R)-エナ ンチオマー

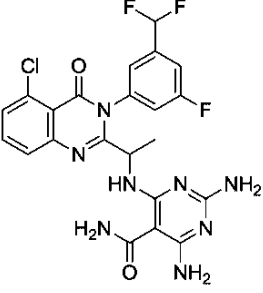
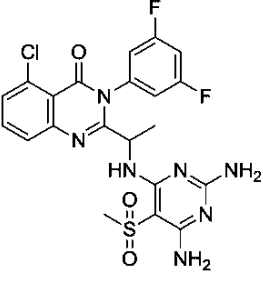
#	構造	名称
91.		2-(1-((2,6- ジアミノ-5- シアノピリミ ジン-4-イル) アミノ)エチ ル)-3- (3,5-ジフル オロフェニ ル)-4-オキ ソ-3,4-ジヒ ドロキナゾ リン-5-カルボ キサミド a: (S)-エナ ンチオマー b: (R)-エナ ンチオマー
92.		2-(1-((2,6- ジアミノ-5- シアノピリミ ジン-4-イル) アミノ)エチ ル)-4-オ キソ-3-フェ ニル-3,4-ジ ヒドロキナゾ リン-5-カル ボキサミド a: (S)-エナ ンチオマー b: (R)-エナ ンチオマー

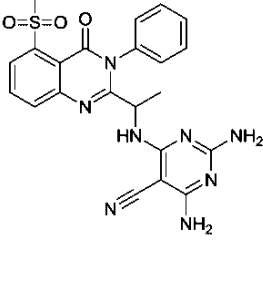
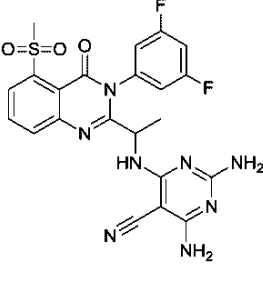
10

20

30

【表 1 - 2 4】

#	構造	名称
93.		2,4-ジアミノ -6-(1-(5-ク ロロ-3-(3- (ジフルオロ メチル)-5-フ ルオロフェニ ル)-4-オキ ソ-3,4-ジヒ ドロキナゾリ ン-2-イル) エチルアミ ノ)ピリミジン -5-カルボキ サミド a: (S)-エナ ンチオマー b: (R)-エナ ンチオマー
94.		5-クロロ-2- (1-(2,6-ジア ミノ-5-(メチ ルスルホニ ル)ピリミジ ン-4-イルア ミノ)エチル)- 3-(3,5-ジフ ルオロフェニ ル)キナゾリ ン-4(3H)- オン a: (S)-エナ ンチオマー b: (R)-エナ ンチオマー

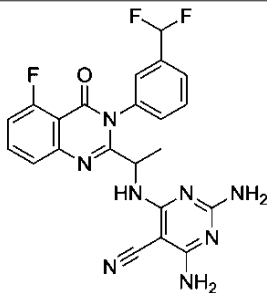
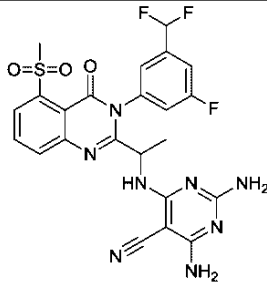
#	構造	名称
95.		2,4-ジアミノ -6-(1-(5-(メ チルスルホ ニル)-4-オ キソ-3-フェ ニル-3,4-ジ ヒドロキナゾ リン-2-イル) エチルアミ ノ)ピリミジン -5-カルボニ トリル a: (S)-エナ ンチオマー b: (R)-エナ ンチオマー
96.		2,4-ジアミノ -6-(1-(3- (3,5-ジフル オロフェニ ル)-5-(メチ ルスルホニ ル)-4-オキ ソ-3,4-ジヒ ドロキナゾリ ン-2-イル) エチルアミ ノ)ピリミジン -5-カルボニ トリル a: (S)-エナ ンチオマー b: (R)-エナ ンチオマー

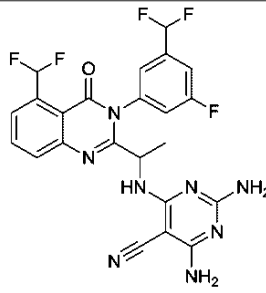
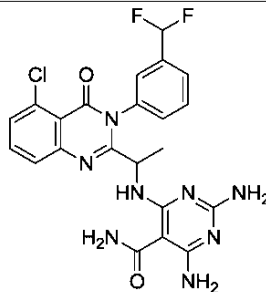
10

20

30

【表 1 - 2 5】

#	構造	名称
97.		2,4-ジアミノ -6-(1-(3- (3-(ジフルオ ロメチル)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) エチルアミ ノ)ピリミジン -5-カルボニ トリル a: (S)-エナ ンチオマー b: (R)-エナ ンチオマー
98.		2,4-ジアミノ -6-(1-(3- (3-(ジフルオ ロメチル)-5- フルオロフェ ニル)-5-(メ チルスルホ ニル)-4-オ キソ-3,4-ジ ヒドロキナゾ リン-2-イル) エチルアミ ノ)ピリミジン -5-カルボニ トリル a: (S)-エナ ンチオマー b: (R)-エナ ンチオマー

#	構造	名称
99.		2,4-ジアミノ -6-(1-(5-(ジ フルオロメチ ル)-3-(3-(ジ フルオロメチ ル)-5-フル オロフェニ ル)-4-オキ ソ-3,4-ジヒ ドロキナゾリ ン-2-イル) エチルアミ ノ)ピリミジン -5-カルボニ トリル a: (S)-エナ ンチオマー b: (R)-エナ ンチオマー
100.		2,4-ジアミノ -6-(1-(5-ク ロロ-3-(3- (ジフルオロ メチル)フェ ニル)-4-オ キソ-3,4-ジ ヒドロキナゾ リン-2-イル) エチルアミ ノ)ピリミジン -5-カルボキ サミド a: (S)-エナ ンチオマー b: (R)-エナ ンチオマー

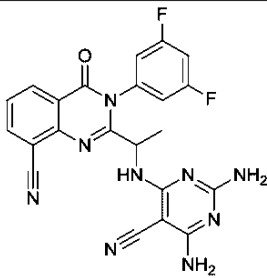
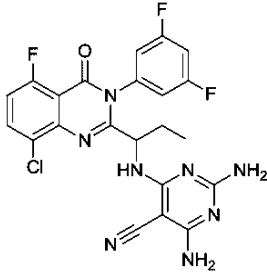
10

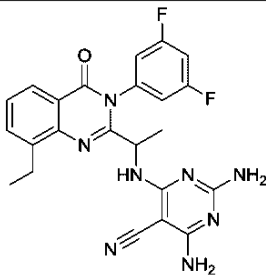
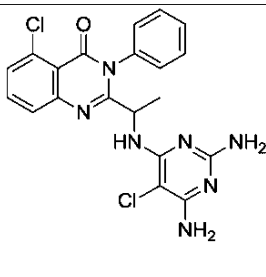
20

30

40

【表 1 - 2 6】

#	構造	名称
101.		2-((1-((2,6-ジアミノ-5-シアノピリミジン-4-イル)アミノ)エチル)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-8-カルボニトリル a: (S)-エナンチオマー b: (R)-エナンチオマー
102.		2,4-ジアミノ-6-((1-((8-クロロ-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)プロピル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル a: (S)-エナンチオマー b: (R)-エナンチオマー

#	構造	名称
103.		2,4-ジアミノ-6-((1-((3-(3,5-ジフルオロフェニル)-8-エチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル a: (S)-エナンチオマー b: (R)-エナンチオマー
104.		5-クロロ-2-((1-((2,6-ジアミノ-5-クロロピリミジン-4-イル)アミノ)エチル)-3-フェニルキナゾリン-4(3H)-オン a: (S)-エナンチオマー b: (R)-エナンチオマー

10

20

30

【表 1 - 2 7】

#	構造	名称
105.		2-(1-((2,6-ジアミノ-5-クロロピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-5-フルオロキナゾリン-4(3H)-オン a: (S)-エナンチオマー b: (R)-エナンチオマー
106.		2,4-ジアミノ-6-(1-(5-クロロ-3-(3-(ジフルオロメチル)フェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチルアミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル a: (S)-エナンチオマー b: (R)-エナンチオマー

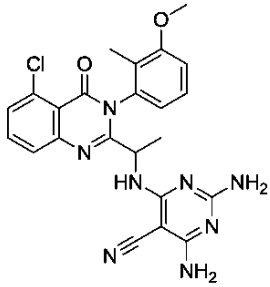
#	構造	名称
107.		2,4-ジアミノ-6-(1-(5-クロロ-3-(3-イソプロピルフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチルアミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル a: (S)-エナンチオマー b: (R)-エナンチオマー
108.		2,4-ジアミノ-6-(1-(5-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチルアミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル a: (S)-エナンチオマー b: (R)-エナンチオマー

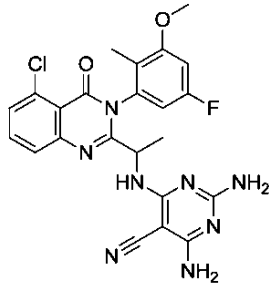
10

20

30

【表 1 - 2 8】

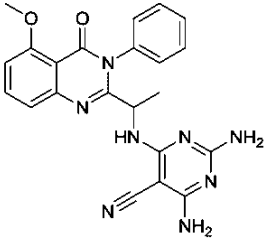
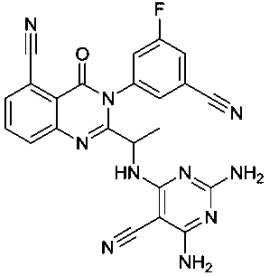
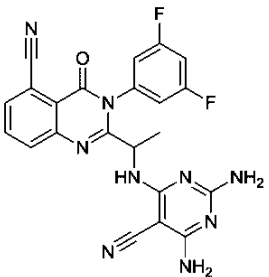
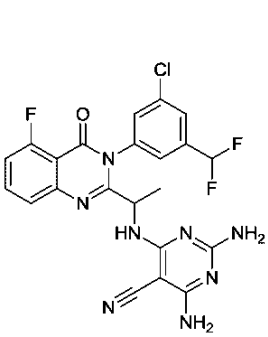
#	構造	名称
109.		2,4-ジアミノ -6-(1-(5-ク ロロ-3-(3-メ トキシ-2-メ チルフェニ ル)-4-オキ ソ-3,4-ジヒ ドロキナゾリ ン-2-イル) エチルアミ ノ)ピリミジン -5-カルボニ トリル a: (S)-エナ ンチオマー a-1 および a-2: アトロ プ異性体 b: (R)-エナ ンチオマー b-1 および b-2: アトロ プ異性体

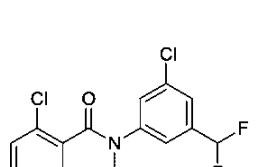
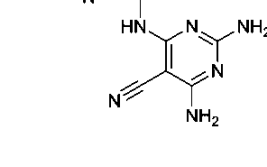
#	構造	名称
110.		2,4-ジアミノ -6-(1-(5-ク ロロ-3-(5- フルオロ-3- メトキシ-2- メチルフェニ ル)-4-オキ ソ-3,4-ジヒ ドロキナゾリ ン-2-イル) エチルアミ ノ)ピリミジン -5-カルボニ トリル a: (S)-エナ ンチオマー a-1 および a-2: アトロ プ異性体 b: (R)-エナ ンチオマー b-1 および b-2: アトロ プ異性体

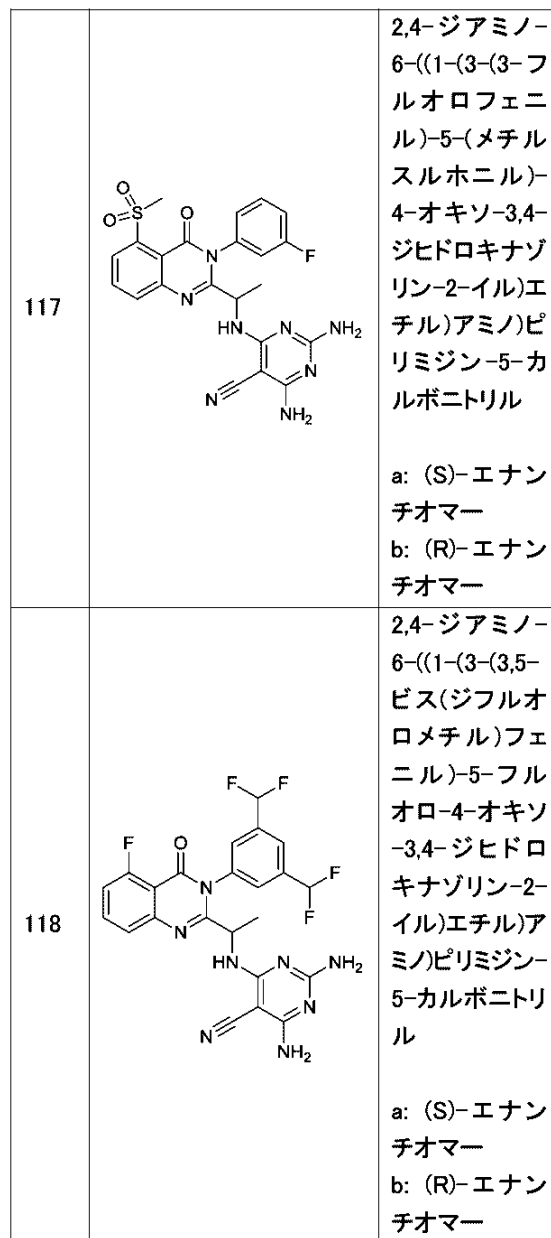
10

20

【表 1 - 2 9】

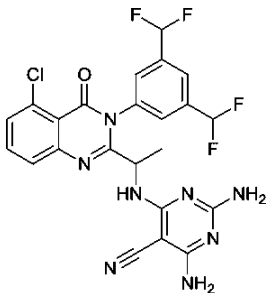
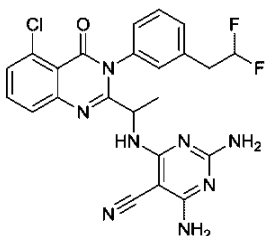
111		2,4-ジアミノ-6-((1-(5-メキシ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル a: (S)-エナンチオマー b: (R)-エナンチオマー	113		3-(3-シアノ-5-フルオロフェニル)-2-(1-((2,6-ジアミノ-5-シアノピリミジン-4-イル)アミノ)エチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-5-カルボニトリル a: (S)-エナンチオマー b: (R)-エナンチオマー	10
112		2-(1-((2,6-ジアミノ-5-シアノピリミジン-4-イル)アミノ)エチル)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-5-カルボニトリル a: (S)-エナンチオマー b: (R)-エナンチオマー	114		2,4-ジアミノ-6-((1-(3-(3-クロロ-5-(ジフルオロメチル)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)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル a: (S)-エナンチオマー b: (R)-エナンチオマー	20
						30

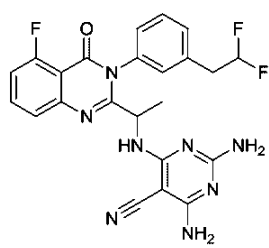
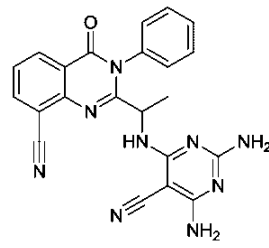
115		2,4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-3-(3-クロロ-5-(ジフルオロメチル)フェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル a: (S)-エナンチオマー b: (R)-エナンチオマー
116		2,4-ジアミノ-6-((1-(3-(3-(ジフルオロメチル)フェニル)-5-(メチルスルホニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル a: (S)-エナンチオマー b: (R)-エナンチオマー



30

【表 1 - 3 1】

119		2,4-ジアミノ-6-((1-(3-(3,5-ビス(ジフルオロメチル)フェニル)-5-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル a: (S)-エナンチオマー b: (R)-エナンチオマー
120		2,4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)フェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル a: (S)-エナンチオマー b: (R)-エナンチオマー

121		2,4-ジアミノ-6-((1-(3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)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)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル a: (S)-エナンチオマー b: (R)-エナンチオマー	10
122		2-(1-((2,6-ジアミノ-5-シアノピリミジン-4-イル)アミノ)エチル)-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-8-カルボニトリル a: (S)-エナンチオマー b: (R)-エナンチオマー	20 30
			40

【表 1 - 3 2】

124		2-(1-((2,6-ジアミノ-5-シアノピリミジン-4-イル)アミノ)エチル)-8-フルオロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-5-カルボニトリル a: (S)-エナンチオマー b: (R)-エナンチオマー
125		2-(1-((2,6-ジアミノ-5-シアノピリミジン-4-イル)アミノ)エチル)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-8-フルオロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-5-カルボニトリル a: (S)-エナンチオマー b: (R)-エナンチオマー

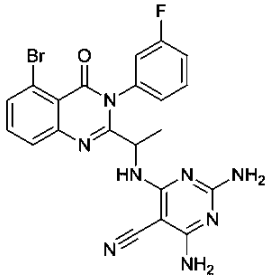
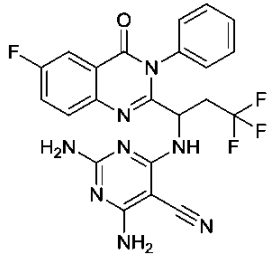
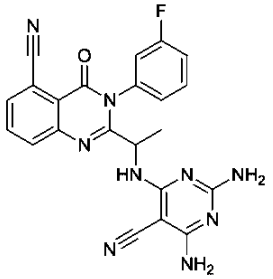
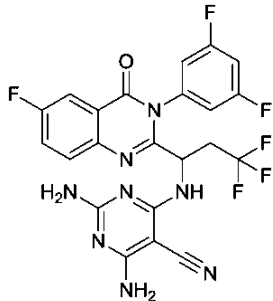
127		5-クロロ-2-(1-((2,6-ジアミノ-5-クロロピリミジン-4-イル)アミノ)エチル)-8-フルオロ-3-フェニルキナゾリン-4(3H)-オン a: (S)-エナンチオマー b: (R)-エナンチオマー
129		2,4-ジアミノ-6-(1-((5-ブromo-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル a: (S)-エナンチオマー b: (R)-エナンチオマー

10

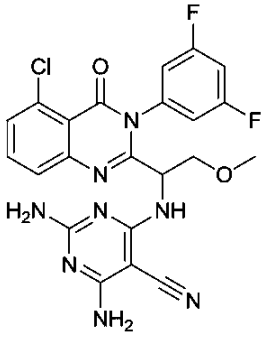
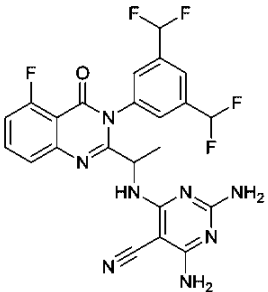
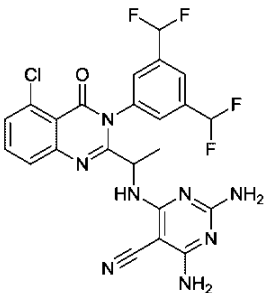
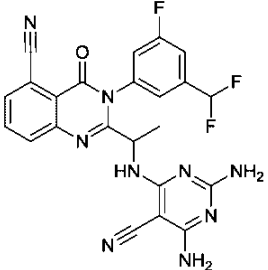
20

30

【表 1 - 3 3】

130		2,4-ジアミノ-6-((1-(5-ブロモ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル a: (S)-エナンチオマー b: (R)-エナンチオマー	132		2,4-ジアミノ-6-((3,3,3-トリフルオロ-1-(6-フルオロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)プロピル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル a: (S)-エナンチオマー b: (R)-エナンチオマー	10
131		2-(1-((2,6-ジアミノ-5-シアノピリミジン-4-イル)アミノ)エチル)-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-5-カルボニトリル a: (S)-エナンチオマー b: (R)-エナンチオマー	133		2,4-ジアミノ-6-((1-(3-(3,5-ジフルオロフェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-3,3,3-トリフルオロプロピル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル a: (S)-エナンチオマー b: (R)-エナンチオマー	20
						30

【表 1 - 3 4】

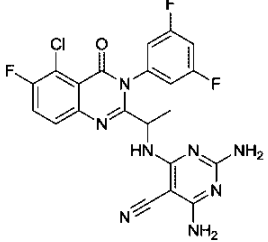
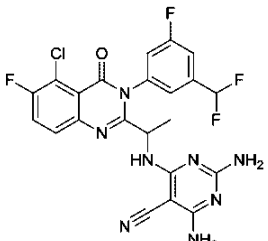
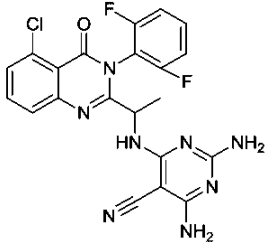
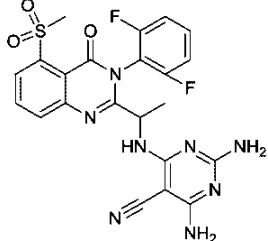
135		2,4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-4-オキシ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-メトキシエチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル a: (S)-エナンチオマー b: (R)-エナンチオマー
136		2,4-ジアミノ-6-((1-(3-(3,5-ビス(ジフルオロメチル)フェニル)-5-フルオロ-4-オキシ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル a: (S)-エナンチオマー b: (R)-エナンチオマー
137		2,4-ジアミノ-6-((1-(3-(3,5-ビス(ジフルオロメチル)フェニル)-5-クロロ-4-オキシ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル a: (S)-エナンチオマー b: (R)-エナンチオマー
138		2-(1-(2,6-ジアミノ-5-シアノピリミジン-4-イル)アミノ)エチル)-3-(3-(ジフルオロメチル)-5-フルオロフェニル)-4-オキシ-3,4-ジヒドロキナゾリン-5-カルボニトリル a: (S)-エナンチオマー b: (R)-エナンチオマー

10

20

30

【表 1 - 3 5】

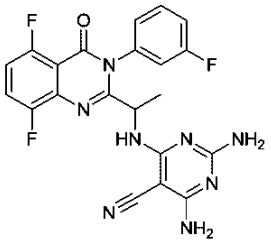
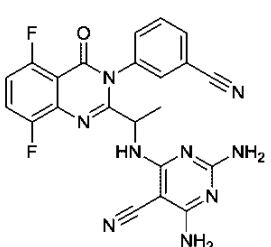
140		2,4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル a: (S)-エナンチオマー b: (R)-エナンチオマー
141		2,4-ジアミノ-6-((1-(3-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-(メチルスルホニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル a: (S)-エナンチオマー b: (R)-エナンチオマー
145		2,4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-3-(2,6-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル a: (S)-エナンチオマー b: (R)-エナンチオマー
146		2,4-ジアミノ-6-((1-(3-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-(メチルスルホニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル a: (S)-エナンチオマー b: (R)-エナンチオマー

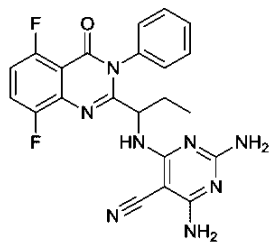
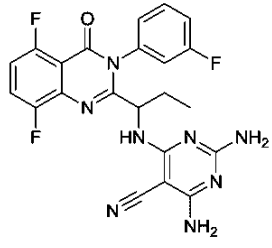
10

20

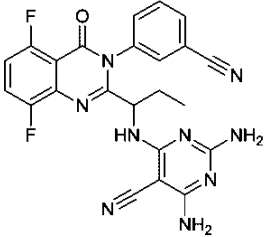
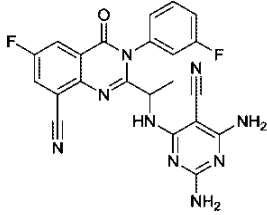
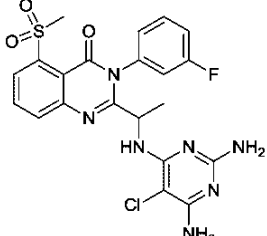
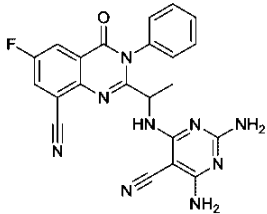
30

【表 1 - 3 6】

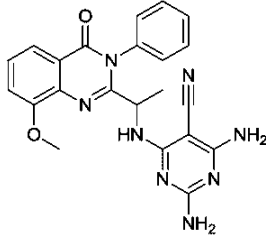
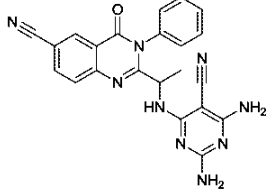
148		2,4-ジアミノ- 6-((1-(5,8-ジ フルオロ-3- (3-フルオロフ エニル)-4-オ キソ-3,4-ジヒ ドロキナゾリン -2-イル)エチ ル)アミノ)ピリミ ジン-5-カルボ ニトリル a: (S)-エナン チオマー b: (R)-エナン チオマー
149		2,4-ジアミノ- 6-((1-(3-(3-シ アノフェニル)- 5,8-ジフルオロ -4-オキソ- 3,4-ジヒドロキ ナゾリン-2-イ ル)エチル)アミ ノ)ピリミジン- 5-カルボニトリ ル a: (S)-エナン チオマー b: (R)-エナン チオマー

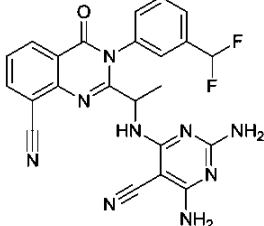
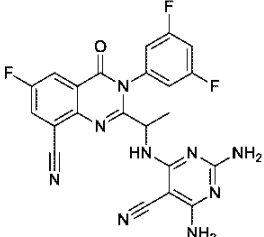
150		2,4-ジアミノ- 6-((1-(5,8-ジ フルオロ-4-オ キソ-3-フェニ ル)-3,4-ジヒド ロキナゾリン- 2-イル)プロピ ル)アミノ)ピリミ ジン-5-カルボ ニトリル a: (S)-エナン チオマー b: (R)-エナン チオマー	10
151		2,4-ジアミノ- 6-((1-(5,8-ジ フルオロ-3- (3-フルオロフ エニル)-4-オ キソ-3,4-ジヒ ドロキナゾリン -2-イル)プロピ ル)アミノ)ピリミ ジン-5-カルボ ニトリル a: (S)-エナン チオマー b: (R)-エナン チオマー	20 30

【表 1 - 3 7】

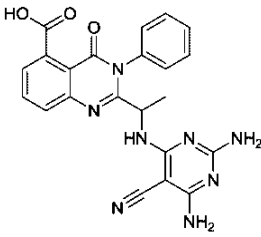
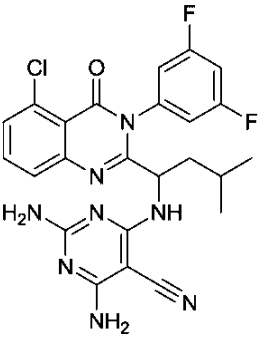
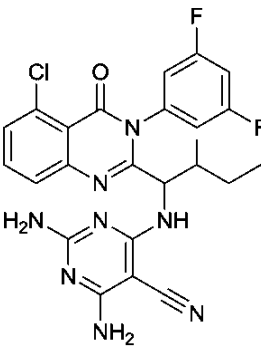
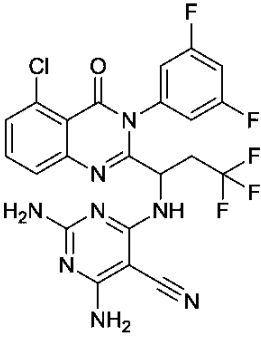
152		2,4-ジアミノ-6-((1-(3-(3-シアノフェニル)-5,8-ジフルオロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)プロピル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル a: (S)-エナンチオマー b: (R)-エナンチオマー	154		2-(1-((2,6-ジアミノ-5-シアノピリミジン-4-イル)アミノ)エチル)-6-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-8-カルボニトリル a: (S)-エナンチオマー b: (R)-エナンチオマー	10
153		2-(1-((2,6-ジアミノ-5-クロロピリミジン-4-イル)アミノ)エチル)-3-(3-フルオロフェニル)-5-(メチルスルホニル)キナゾリン-4(3H)-オン a: (S)-エナンチオマー b: (R)-エナンチオマー	155		2-(1-((2,6-ジアミノ-5-シアノピリミジン-4-イル)アミノ)エチル)-6-フルオロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-8-カルボニトリル a: (S)-エナンチオマー b: (R)-エナンチオマー	20
						30

【表 1 - 3 8】

156		2,4-ジアミノ- 6-((1-(8-メトキシ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル a: (S)-エナンチオマー b: (R)-エナンチオマー
159		2-(1-((2,6-ジアミノ-5-シアノピリミジン-4-イル)アミノ)エチル)-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-カルボニトリル a: (S)-エナンチオマー b: (R)-エナンチオマー

160		2-(1-((2,6-ジアミノ-5-シアノピリミジン-4-イル)アミノ)エチル)-3-(3-(ジフルオロメチル)フェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-8-カルボニトリル a: (S)-エナンチオマー b: (R)-エナンチオマー	10
161		2-(1-((2,6-ジアミノ-5-シアノピリミジン-4-イル)アミノ)エチル)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-8-カルボニトリル a: (S)-エナンチオマー b: (R)-エナンチオマー	20 30

【表 1 - 3 9】

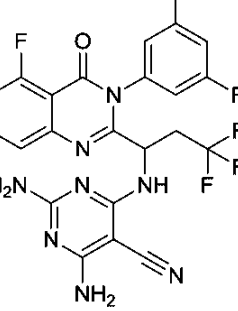
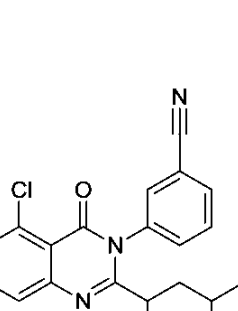
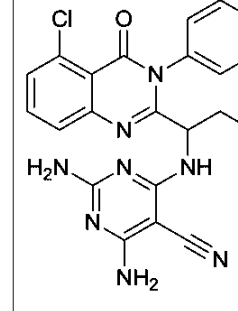
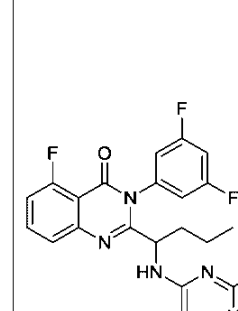
162		2-(1-((2,6-ジアミノ-5-シアノピリミジン-4-イル)アミノ)エチル)-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-5-カルボン酸 a: (S)-エナンチオマー b: (R)-エナンチオマー
163		2,4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-3-メチルブチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル a: (S)-エナンチオマー b: (R)-エナンチオマー
164		2,4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-メチルブチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル a: (1S, 2S) b: (1S, 2R) c: (1R, 1R) d: (1R, 2S)
165		2,4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-3,3,3-トリフルオロプロピル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル a: (S)-エナンチオマー b: (R)-エナンチオマー

10

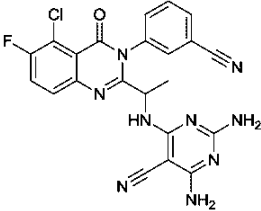
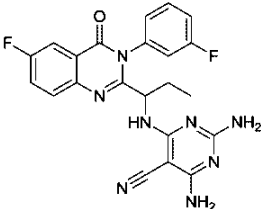
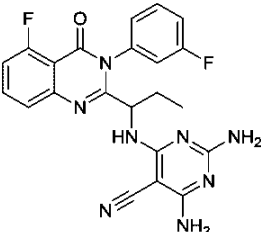
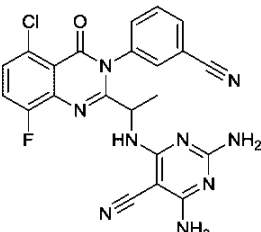
20

30

【表 1-40】

166 	2,4-ジアミノ-6-((1-(3-(3,5-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-3,3-トリフルオロプロピル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル a: (S)-エナンチオマー b: (R)-エナンチオマー
167 	2,4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-3-(3-シアノフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-3-メチルブチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル a: (S)-エナンチオマー b: (R)-エナンチオマー
168 	2,4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-3-メチルブチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル a: (S)-エナンチオマー b: (R)-エナンチオマー
175 	2,4-ジアミノ-6-((1-(3-(3,5-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ブチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル a: (S)-エナンチオマー b: (R)-エナンチオマー

【表 1 - 4 1】

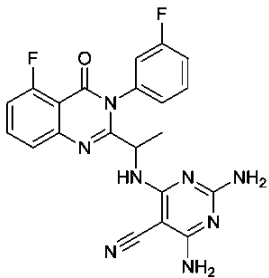
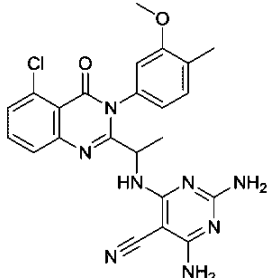
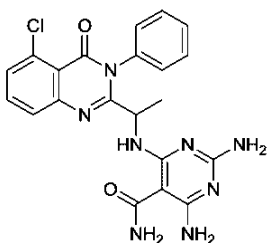
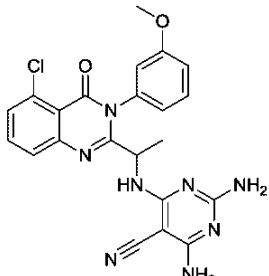
176		2,4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-3-(3-シアノフェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル a: (S)-エナンチオマー b: (R)-エナンチオマー
178		2,4-ジアミノ-6-((1-(6-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)プロピル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル a: (S)-エナンチオマー b: (R)-エナンチオマー
179		2,4-ジアミノ-6-((1-(5-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)プロピル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル a: (S)-エナンチオマー b: (R)-エナンチオマー
181		2,4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-3-(3-シアノフェニル)-8-フルオロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル a: (S)-エナンチオマー b: (R)-エナンチオマー

10

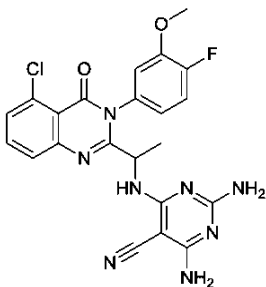
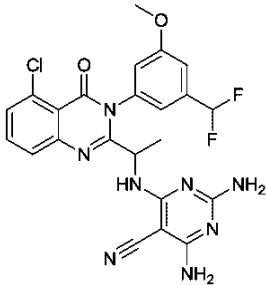
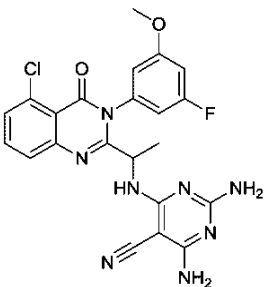
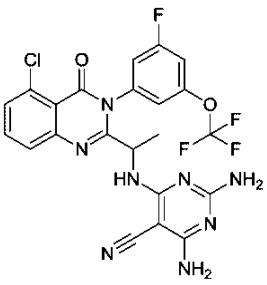
20

30

【表 1 - 4 2】

182		2,4-ジアミノ-6-((1-(5-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル a: (S)-エナンチオマー b: (R)-エナンチオマー	184		2,4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-3-(3-メトキシ-4-メチルフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル a: (S)-エナンチオマー b: (R)-エナンチオマー	10
183		2,4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボキサミド a: (S)-エナンチオマー b: (R)-エナンチオマー	185		2,4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-3-(3-メトキシフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル a: (S)-エナンチオマー b: (R)-エナンチオマー	20
						30

【表 1 - 4 3】

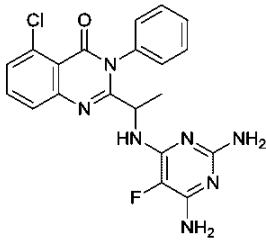
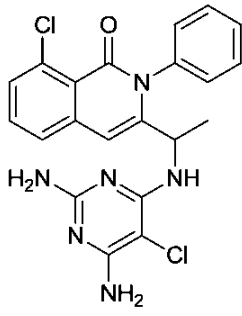
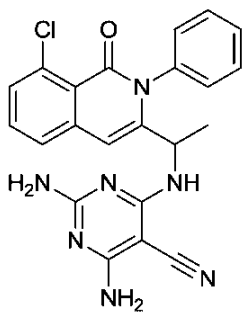
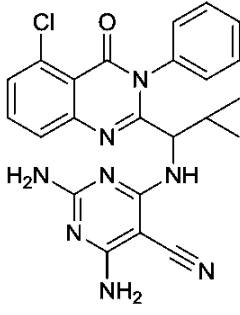
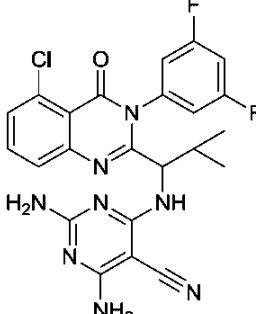
186		2,4-ジアミノ- 6-((1-(5-クロ ロ-3-(4-フル オロ-3-メトキ シフェニル)-4- オキソ-3,4-ジ ヒドロキナゾリ ン-2-イル)エ チル)アミノ)ピ リミジン-5-カ ルボニトリル	a: (S)-エナン チオマー b: (R)-エナン チオマー
190		2,4-ジアミノ- 6-((1-(5-クロ ロ-3-(3-(ジフ ルオロメチル)- 5-メトキシフェ ニル)-4-オキ ソ-3,4-ジヒドロ キナゾリン-2- イル)エチル)ア ミノ)ピリミジン- 5-カルボニトリ ル	a: (S)-エナン チオマー b: (R)-エナン チオマー
192		2,4-ジアミノ- 6-((1-(5-クロ ロ-3-(3-フル オロ-5-メトキ シフェニル)-4- オキソ-3,4-ジ ヒドロキナゾリ ン-2-イル)エ チル)アミノ)ピ リミジン-5-カ ルボニトリル	a: (S)-エナン チオマー b: (R)-エナン チオマー
193		2,4-ジアミノ- 6-((1-(5-クロ ロ-3-(3-フル オロ-5-(トリフ ルオロメトキシ シ)フェニル)- 4-オキソ-3,4- ジヒドロキナゾ リン-2-イル)エ チル)アミノ)ピ リミジン-5-カ ルボニトリル	a: (S)-エナン チオマー b: (R)-エナン チオマー

10

20

30

【表 1 - 4 4】

194		5-クロロ-2-(1-((2,6-ジアミノ-5-フルオロピリミジン-4-イル)アミノ)エチル)-3-フェニルキナゾリン-4(3H)-オン a: (S)-エナンチオマー b: (R)-エナンチオマー
195		8-クロロ-3-(1-((2,6-ジアミノ-5-クロロピリミジン-4-イル)アミノ)エチル)-2-フェニルイソキノリン-1(2H)-オン a: (S)-エナンチオマー b: (R)-エナンチオマー
196		2,4-ジアミノ-6-((1-(8-クロロ-1-オキソ-2-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル a: (S)-エナンチオマー b: (R)-エナンチオマー
197		2,4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-メチルプロピル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル a: (S)-エナンチオマー b: (R)-エナンチオマー
198		2,4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-メチルプロピル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル a: (S)-エナンチオマー b: (R)-エナンチオマー

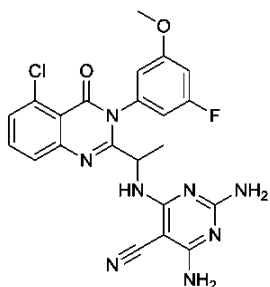
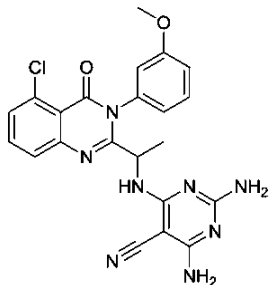
10

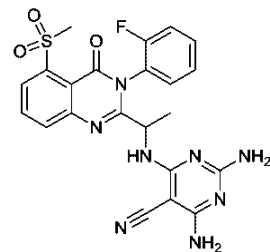
20

30

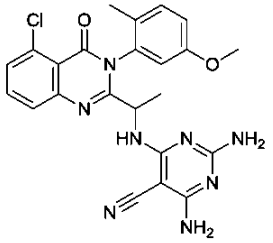
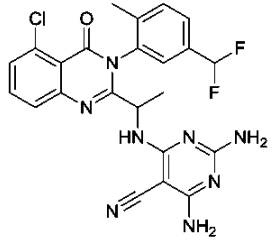
40

【表 1 - 4 5】

205		2,4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-3-(3-フルオロ-5-メトキシフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル a: (S)-エナンチオマー b: (R)-エナンチオマー
206		2,4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-3-(3-メトキシフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル a: (S)-エナンチオマー b: (R)-エナンチオマー

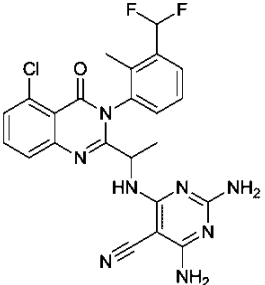
142		2,4-ジアミノ-6-((1-(3-(2-フルオロフェニル)-5-(メチルスルホニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル a: (S)-エナンチオマー a-1 および a-2: アトロプ異性体 b: (R)-エナンチオマー b-1 および b-2: アトロプ異性体
-----	--	--

【表 1 - 4 6】

187		2,4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-3-(5-メトキシ-2-メチルフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル a: (S)-エナンチオマー a-1 および a-2: アトロプ異性体 b: (R)-エナンチオマー b-1 および b-2: アトロプ異性体
188		2,4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-2-メチルフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル a: (S)-エナンチオマー a-1 および a-2: アトロプ異性体 b: (R)-エナンチオマー b-1 および b-2: アトロプ異性体

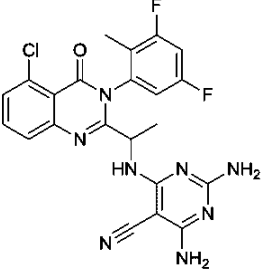
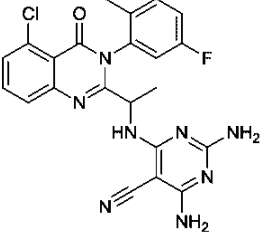
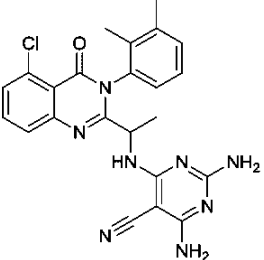
10

20

189		2,4-ジアミノ- 6-((1-(5-クロ ロ-3-(ジフ ルオロメチル)- 2-メチルフェニ ル)-4-オキシ- 3,4-ジヒドロキ ナゾリン-2-イル) エチル)アミ ノ)ピリミジン- 5-カルボニトリ ル a: (S)-エナン チオマー a-1 および a- 2: アトロプ異 性体 b: (R)-エナン チオマー b-1 および b- 2: アトロプ異 性体
------------	---	--



【表 1 - 4 8】

200		2,4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-3-(3,5-ジフルオロ-2-メチルフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル a: (S)-エナンチオマー a-1 および a-2: アトロプ異性体 b: (R)-エナンチオマー b-1 および b-2: アトロプ異性体
201		2,4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-3-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル a: (S)-エナンチオマー a-1 および a-2: アトロプ異性体 b: (R)-エナンチオマー b-1 および b-2: アトロプ異性体
202		2,4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-3-(2,3-ジメチルフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル a: (S)-エナンチオマー a-1 および a-2: アトロプ異性体 b: (R)-エナンチオマー b-1 および b-2: アトロプ異性体

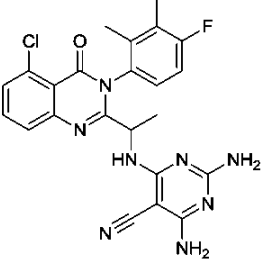
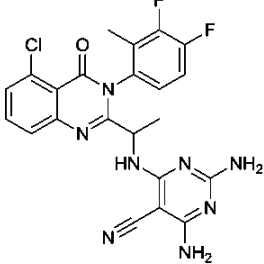
10

20

30

40

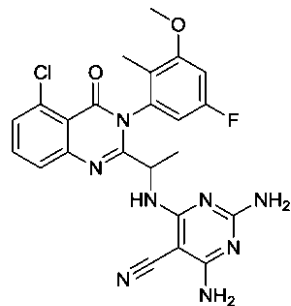
【表 1 - 4 9】

203		2,4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-3-(4-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル a: (S)-エナンチオマー a-1 および a-2: アトロプ異性体 b: (R)-エナンチオマー b-1 および b-2: アトロプ異性体	204		2,4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-3-(3,4-ジフルオロ-2-メチルフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル a: (S)-エナンチオマー a-1 および a-2: アトロプ異性体 b: (R)-エナンチオマー b-1 および b-2: アトロプ異性体
-----	---	--	-----	--	--

10

20

【表 1 - 5 0】

207		2,4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-3-(5-フルオロ-3-メトキシ-2-メチルフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル a: (S)-エナンチオマー a-1 および a-2: アトロプ異性体 b: (R)-エナンチオマー b-1 および b-2: アトロプ異性体
-----	---	--

30

40

また、炭素原子に結合している1～n個の水素原子が（nは、分子中の水素原子の数である）、重水素原子すなわちDによって置き換えられ得る、式（J）、（I）、（IA-1）、（IA-2）、（IB-1）、（IB-2）、（IB-3）または（IB-4）の化合物、または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグもしくは溶媒和物が提供される。当技術分野で公知の通り、重水素原子は、水素原子の非放射性同位体である。このような化合物は、代謝に対する耐性を高めることができ、したがって、哺乳動物に投与した場合に、式（J）、（I）、（IA-1）、（IA-2）、（IB-1）、（IB-2）、（IB-3）または（IB-4）の化合物、または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグもしくは溶媒和物の半減期を増大させるのに有用であり得る。例えば、Foster、*「Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism」*、Trends Pharmacol. Sci.、5巻（12号）：524～527頁（1984年）参照。このような化合物は、当技術分野で周知の手段によって、例えば一つまたは複数の水素原子が重水素によって置き換えられた出発材料を用いることによって合成される。

10

【0124】

また、式（J）、（I）、（IA-1）、（IA-2）、（IB-1）、（IB-2）、（IB-3）または（IB-4）の化合物の薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、互変異性体形態、多形、およびプロドラッグが提供される。

【0125】

「薬学的に許容される塩」として、例えば、無機酸との塩および有機酸との塩が挙げられる。さらに、本明細書に記載の化合物が、酸付加塩として得られる場合、遊離塩基は、酸塩の溶液を塩基性化することによって得ることができる。逆に、生成物が遊離塩基である場合、付加塩、特に薬学的に許容される付加塩は、塩基化合物から酸付加塩を調製するための慣例の手順に従って、遊離塩基を適切な有機溶媒に溶解させ、その溶液を酸で処理することによって生成することができる。当業者は、非毒性の薬学的に許容される付加塩を調製するために使用できる様々な合成法を認識する。

20

【0126】

「溶媒和物」は、溶媒と化合物の相互作用によって形成される。また、式（J）、（I）、（IA-1）、（IA-2）、（IB-1）、（IB-2）、（IB-3）または（IB-4）の化合物の塩の溶媒和物が提供される。また、式（J）、（I）、（IA-1）、（IA-2）、（IB-1）、（IB-2）、（IB-3）または（IB-4）の化合物の水和物が提供される。

30

【0127】

「プロドラッグ」は、被験体に投与された場合に、例えばプロドラッグの代謝処理により式（J）、（I）、（IA-1）、（IA-2）、（IB-1）、（IB-2）、（IB-3）または（IB-4）の化合物になる任意の化合物を含む。

【0128】

ある特定の実施形態では、式（J）、（I）、（IA-1）、（IA-2）、（IB-1）、（IB-2）、（IB-3）または（IB-4）の化合物、または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグもしくは溶媒和物の、光学異性体、ラセミ体、アトロプ異性体、または他のこれらの混合物が提供される。こうした状況では、単一のエナンチオマーまたはジアステレオマー、すなわち光学的に活性な形態は、不斉合成またはラセミ体の分割によって得ることができる。ラセミ体の分割は、例えば、分割剤の存在下での晶出、または例えばキラル高圧液体クロマトグラフィー（HPLC）カラムを使用するクロマトグラフィーなどの慣例的方法によって達成され得る。さらに、炭素-炭素二重結合を有する式（J）、（I）、（IA-1）、（IA-2）、（IB-1）、（IB-2）、（IB-3）または（IB-4）の化合物、または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグもしくは溶媒和物のZおよびE形態（またはcisおよびtrans形態）も提供される。また、式（J）、（I）、（IA-1）、（IA-2）、（IB-1）、（IB-2）、（IB-3）または（IB-4）の化合物、または薬学的に許容されるその塩、プロドラッ

40

50

グもしくは溶媒和物のあらゆる互変異性体の形態が提供される。

【0129】

式(J)、(I)、(IA-1)、(IA-2)、(IB-1)、(IB-2)、(IB-3)または(IB-4)の化合物、または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグもしくは溶媒和物を含む、本明細書で提供される組成物は、ラセミ混合物、またはある鏡像体過剰率の一つのエナンチオマーもしくは単一ジアステレオマーもしくはジアステレオマー混合物を含有する混合物を含むことができる。これらの化合物の、このようなあらゆる異性体形態は、ありとあらゆる異性体形態が、あたかも具体的に個々に列挙されているのと同じく、本明細書に明確に含まれる。

【0130】

ある特定の実施形態ではまた、本明細書において、式(J)、(I)、(IA-1)、(IA-2)、(IB-1)、(IB-2)、(IB-3)または(IB-4)の化合物、または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグもしくは溶媒和物の、結晶形態および非晶質形態が提供される。

【0131】

ある特定の実施形態ではまた、式(J)、(I)、(IA-1)、(IA-2)、(IB-1)、(IB-2)、(IB-3)または(IB-4)の化合物、または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグもしくは溶媒和物の、キレート、非共有結合性の錯体、およびこれらの混合物が提供される。「キレート」は、二つの(またはそれより多くの)点において、化合物の金属イオンへの配位によって形成される。「非共有結合性の錯体」は、化合物と別の分子の相互作用によって形成されるが、ここで化合物と分子の間には、共有結合が形成されない。例えば、錯体化は、ファンデルワールス相互作用、水素結合、および静電相互作用(イオン結合とも呼ばれる)を介して起き得る。

【0132】

化合物の治療的使用

式(J)、(I)、(IA-1)、(IA-2)、(IB-1)、(IB-2)、(IB-3)または(IB-4)の化合物、または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグもしくは溶媒和物は、PI3K δ などのPI3K異性体によって媒介される疾患および/または状態を処置するために使用され得る。したがって、本明細書では、一つまたは複数のPI3K異性体を阻害する方法が提供される。一実施形態では、式(J)、(I)、(IA-1)、(IA-2)、(IB-1)、(IB-2)、(IB-3)または(IB-4)の化合物、または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグもしくは溶媒和物を使用してPI3K δ 活性を阻害する方法が提供される。PI3K異性体は、選択的または特異的に阻害され得る。さらに、化合物は、PI3K活性を治療的または予防的に阻害するために使用され得る。

【0133】

一部の実施形態では、方法は、式(J)、(I)、(IA-1)、(IA-2)、(IB-1)、(IB-2)、(IB-3)または(IB-4)の化合物、または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグもしくは溶媒和物を治療有効量でそれを必要としている被験体(ヒトを含む)に投与することを含む。上記方法は、症状または病理がPI3K δ の発現または活性によって媒介される疾患または状態を有するかまたは有すると考えられる被験体を処置するために使用され得る。

【0134】

本明細書に記載の治療的使用に加えて、式(J)、(I)、(IA-1)、(IA-2)、(IB-1)、(IB-2)、(IB-3)または(IB-4)の特定の化合物、または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグもしくは溶媒和物は、(i)PI3K δ などの任意のPI3Kアイソフォームに対する選択性、(ii)肝細胞の安定性、および(iii)細胞アッセイにおける効力から選択される一つまたは複数の特性を有する。一実施形態では、式(J)、(I)、(IA-1)、(IA-2)、(IB-1)、(IB-2)、(IB-3)または(IB-4)の特定の化合物、または薬学的に許容されるその

塩、プロドラッグもしくは溶媒和物は、P I 3 K δ などの任意のP I 3 Kアイソフォームに対して選択性を有する。他の実施形態では、式(J)、(I)、(I A-1)、(I A-2)、(I B-1)、(I B-2)、(I B-3)または(I B-4)の特定の化合物、または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグもしくは溶媒和物は、少なくともP I 3 K δ に対して選択性を有する。さらなる他の実施形態では、式(J)、(I)、(I A-1)、(I A-2)、(I B-1)、(I B-2)、(I B-3)または(I B-4)の特定の化合物、または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグもしくは溶媒和物は、(i) P I 3 K δ に対する選択性、(i i) 肝細胞の安定性、および(i i i) 細胞アッセイにおける効力から選択される特性の一つを有する。さらなる他の実施形態では、式(J)、(I)、(I A-1)、(I A-2)、(I B-1)、(I B-2)、(I B-3)または(I B-4)の特定の化合物、または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグもしくは溶媒和物は、P I 3 K δ に対する選択性および肝細胞の安定性、またはP I 3 K δ に対する選択性および細胞アッセイにおける効力、または肝細胞の安定性および細胞アッセイにおける効力を有する。一部の実施形態では、式(J)、(I)、(I A-1)、(I A-2)、(I B-1)、(I B-2)、(I B-3)または(I B-4)の特定の化合物、または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグもしくは溶媒和物は、P I 3 K δ に対する選択性、肝細胞の安定性、および細胞アッセイにおける効力を有する。

【0135】

別の実施形態では、式(J)、(I)、(I A-1)、(I A-2)、(I B-1)、(I B-2)、(I B-3)または(I B-4)の特定の化合物、または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグもしくは溶媒和物は、肝細胞の安定性を有する。被験体の肝細胞の安定性は、以下の実施例に記載の方法を含めた、当技術分野で現在公知の任意の方法を使用して決定することができる。例えば、肝細胞の安定性は、クリアランスまたは半減期に基づいて特徴付けることができる。一部の実施形態では、半減期は、ヒト肝細胞において約3時間、4時間、5時間、6時間、7時間、8時間、9時間、10時間、11時間、12時間、もしくは15時間であるか、または3時間、4時間、5時間、6時間、7時間、8時間、9時間、10時間、11時間、12時間、もしくは15時間より長い。

【0136】

さらに別の実施形態では、式(J)、(I)、(I A-1)、(I A-2)、(I B-1)、(I B-2)、(I B-3)または(I B-4)の特定の化合物、または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグもしくは溶媒和物は、細胞アッセイにおいて効力を有する。細胞アッセイにおける効力は、以下の実施例に記載の方法を含めた、当技術分野で現在公知の任意の方法を使用して決定することができる。一部の実施形態では、細胞アッセイにおける活性は、10 nM、9 nM、8 nM、7 nM、6 nM、5 nM、4 nM、3 nM、2 nM、1 nM、0.1 nM、または0.01 nM未満である。

【0137】

例えば、特定の化合物は、P I 3 K δ を含めた少なくとも一つのP I 3 K異性体に対して選択性を有し得、3時間超の半減期に基づく肝細胞の安定性を有し得る。

【0138】

「処置」または「処置する」は、臨床結果を含めた有益なまたは所望の結果を得るための手法である。有益なまたは所望の臨床結果は、以下の一つまたは複数を含むことができる。

a) 疾患または状態の阻害(例えば、疾患もしくは状態から生じる一つもしくは複数の症状の低減、および／または疾患もしくは状態の程度の縮小)、

b) 疾患または状態に関連する一つまたは複数の臨床症状の発症の緩徐または抑止(例えば、疾患もしくは状態の安定化、疾患もしくは状態の悪化もしくは進行の防止もしくは遅延、および／または疾患もしくは状態の拡大(例えば、転移)の防止もしくは遅延)、ならびに／あるいは

c) 疾患の軽減、すなわち臨床症状の退行を引き起こすこと(例えば、病状の緩和、疾患もしくは状態の部分的もしくは完全な寛解の提供、別の医薬品の効果の促進、疾患の進行

10

20

30

40

50

の遅延、生活の質の向上、および／または延命)。

【0139】

「防止」または「防止する」は、疾患または状態の臨床症状を発症させない、疾患または状態の任意の処置を意味する。化合物は、一部の実施形態では、疾患または状態の危険にさらされているかまたはその家族歴を有する被験体（ヒトを含む）に投与されてよい。

【0140】

「被験体」は、処置、観察または実験の対象であるかまたはそれになる哺乳動物（ヒトを含む）などの動物を指す。本明細書に記載の方法は、ヒトの治療および／または獣医学的利用に有用であり得る。一部の実施形態では、被験体は、哺乳動物である。一実施形態では、被験体は、ヒトである。

10

【0141】

式(J)、(I)、(IA-1)、(IA-2)、(IB-1)、(IB-2)、(IB-3)または(IB-4)の化合物、または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグもしくは溶媒和物の「治療有効量」という用語は、被験体に投与された場合に、処置を行って、症状の緩和または疾患の進行の緩徐などの治療上の利益をもたらすのに十分な量を意味する。例えば、治療有効量は、PI3Kδ活性の阻害に応答する疾患または状態の症状を低減するのに十分な量であり得る。治療有効量は、被験体、および処置される疾患または状態、被験体の体重および年齢、疾患または状態の重症度、ならびに投与方式に応じて変わり得るが、当業者によって容易に決定され得る。

【0142】

20

用語「阻害」は、生物学的活性またはプロセスのベースライン活性の低下を示す。「PI3K異性体の活性の阻害」またはその変形は、式(J)、(I)、(IA-1)、(IA-2)、(IB-1)、(IB-2)、(IB-3)または(IB-4)の化合物、または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグもしくは溶媒和物(solvent)の非存在下でのPI3K異性体の活性と比較して、式(J)、(I)、(IA-1)、(IA-2)、(IB-1)、(IB-2)、(IB-3)または(IB-4)の化合物、または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグもしくは溶媒和物の存在に対する直接的または間接的応答として、任意のPI3K異性体（例えば、アルファ、ベータ、ガンマまたはデルタ）の活性が低下することを指す。「PI3Kδ活性の阻害」またはその変形は、式(J)、(I)、(IA-1)、(IA-2)、(IB-1)、(IB-2)、(IB-3)または(IB-4)の化合物、または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグもしくは溶媒和物の非存在下でのPI3Kδの活性と比較して、式(J)、(I)、(IA-1)、(IA-2)、(IB-1)、(IB-2)、(IB-3)または(IB-4)の化合物、または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグもしくは溶媒和物の存在に対する直接的または間接的応答として、PI3Kδ活性が低下することを指す。一部の実施形態では、PI3Kδ活性の阻害は、処置前の同じ被験体において、または処置を受けていない他の被験体において比較することができる。

30

【0143】

いかなる理論にも拘泥されるものではないが、PI3Kδ活性の低下は、化合物とPI3Kδの直接的な相互作用、または同様にPI3Kδ活性に影響を及ぼす一つもしくは複数の他の因子と本明細書に記載の化合物との相互作用に起因し得る。例えば、式(J)、(I)、(IA-1)、(IA-2)、(IB-1)、(IB-2)、(IB-3)または(IB-4)の化合物、または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグもしくは溶媒和物の存在は、PI3Kδに直接結合することによって、別の因子にPI3Kδ活性を低下させることによって（直接的または間接的）、または細胞もしくは生物に存在するPI3Kδの量を低減することによって（直接的または間接的）、PI3Kδ活性を低下させ得る。

40

【0144】

用語「PI3Kアイソフォーム選択的阻害剤」は、一般に、一つまたは複数のPI3Kアイソフォームの活性を、その他の残りのPI3Kアイソフォームよりも有効に阻害する

50

化合物を指す。例えば、用語「P I 3 K δ 選択的阻害剤」は、一般に、P I 3 K δ アイスフォームの活性を、P I 3 K ファミリーの他のアイスフォーム（例えば、P I 3 K α 、 β または γ ）よりも有効に阻害する化合物を指す。用語「P I 3 K α 選択的阻害剤」は、一般に、P I 3 K α アイスフォームの活性を、P I 3 K ファミリーの他のアイスフォーム（例えば、P I 3 K β 、 δ または γ ）よりも有効に阻害する化合物を指す。用語「P I 3 K β 選択的阻害剤」は、一般に、P I 3 K β アイスフォームの活性を、P I 3 K ファミリーの他のアイスフォーム（例えば、P I 3 K α 、 δ または γ ）よりも有効に阻害する化合物を指す。用語「二重 P I 3 K α / β 選択的阻害剤」は、一般に、P I 3 K α および P I 3 K β アイスフォームの活性を、P I 3 K ファミリーの他のアイスフォーム（例えば、P I 3 K δ または γ ）よりも有効に阻害する化合物を指す。

10

【0145】

酵素活性（または他の生物学的活性）の阻害剤としての化合物の相対的有效性は、各化合物が、予め定義された程度まで活性を阻害する濃度を決定し、次に結果を比較することによって確立され得る。一実施形態では、一つまたは複数の P I 3 K アイスフォームの阻害剤としての化合物の有効性は、生化学アッセイの活性を 50 % 阻害する濃度、すなわち 50 % 阻害濃度または「I C₅₀」によって測定され得る。I C₅₀ の決定は、以下の実施例に記載の技術を含めた当技術分野で公知の慣例的技術を使用して達成され得る。一般に、I C₅₀ は、研究中のある範囲の濃度の化合物の存在下で、所与の酵素の活性を測定することによって決定され得る。次に、実験により得られた酵素活性の値を、使用される化合物濃度に対してプロットすることができる。50 % 酵素活性（任意の阻害剤の非存在下での活性と比較される）を示す阻害剤の濃度は、I C₅₀ 値と解釈される。同様に、活性を適切に決定することによって、他の阻害濃度を定義することができる。例えば、ある設定では、90 % 阻害濃度、すなわち I C₉₀ を確立することが望ましい場合がある。

20

【0146】

一実施形態では、P I 3 K δ 選択的阻害剤は、P I 3 K δ に関して、その他のクラス I の P I 3 K ファミリーメンバーのいずれかまたはすべてに関する I C₅₀ 値の少なくとも 10 分の 1、別の態様では少なくとも 20 分の 1、別の態様では少なくとも 30 分の 1 の 50 % 阻害濃度（I C₅₀）を呈する化合物である。別の実施形態では、P I 3 K δ 選択的阻害剤は、P I 3 K δ に関して、その他の P I 3 K のクラス I ファミリーメンバーのいずれかまたはすべてに関する I C₅₀ の少なくとも 50 分の 1、別の態様では少なくとも 100 分の 1、さらなる態様では少なくとも 200 分の 1、さらに別の態様では少なくとも 500 分の 1 の I C₅₀ を呈する化合物である。P I 3 K δ 選択的阻害剤は、典型的には、前述の通り P I 3 K δ の活性を選択的に阻害するような量で投与される。

30

【0147】

一実施形態では、P I 3 K α 選択的阻害剤は、P I 3 K β に関して、その他のクラス I の P I 3 K ファミリーメンバーのいずれかまたはすべてに関する I C₅₀ 値の少なくとも 10 分の 1、別の態様では少なくとも 20 分の 1、別の態様では少なくとも 30 分の 1 の 50 % 阻害濃度（I C₅₀）を呈する化合物である。別の実施形態では、P I 3 K α 選択的阻害剤は、P I 3 K α に関して、その他の P I 3 K のクラス I ファミリーメンバーのいずれかまたはすべてに関する I C₅₀ の少なくとも 50 分の 1、別の態様では少なくとも 100 分の 1、さらなる態様では少なくとも 200 分の 1、さらに別の態様では少なくとも 500 分の 1 の I C₅₀ を呈する化合物である。P I 3 K α 選択的阻害剤は、典型的には、前述の通り P I 3 K α の活性を選択的に阻害するような量で投与される。

40

【0148】

一実施形態では、P I 3 K β 選択的阻害剤は、P I 3 K β に関して、その他のクラス I の P I 3 K ファミリーメンバーのいずれかまたはすべてに関する I C₅₀ 値の少なくとも 10 分の 1、別の態様では少なくとも 20 分の 1、別の態様では少なくとも 30 分の 1 の 50 % 阻害濃度（I C₅₀）を呈する化合物である。別の実施形態では、P I 3 K β 選択的阻害剤は、P I 3 K β に関して、その他の P I 3 K のクラス I ファミリーメンバーのいずれかまたはすべてに関する I C₅₀ の少なくとも 50 分の 1、別の態様では少なくとも

50

100分の1、さらなる態様では少なくとも200分の1、さらに別の態様では少なくとも500分の1のIC₅₀を呈する化合物である。PI3Kβ選択的阻害剤は、典型的には、前述の通りPI3Kβの活性を選択的に阻害するような量で投与される。

【0149】

一実施形態では、二重PI3Kα/β選択的阻害剤は、PI3KαおよびPI3Kβに関して、その他のクラスIのPI3Kファミリーメンバーのいずれかまたはすべてに関するIC₅₀値の少なくとも10分の1、別の態様では少なくとも20分の1、別の態様では少なくとも30分の1の50%阻害濃度(IC₅₀)を呈する化合物である。別の実施形態では、二重PI3Kα/β選択的阻害剤は、PI3KαおよびPI3Kβに関して、その他のPI3KのクラスIファミリーメンバーのいずれかまたはすべてに関するIC₅₀の少なくとも50分の1、別の態様では少なくとも100分の1、さらなる態様では少なくとも200分の1、さらに別の態様では少なくとも500分の1のIC₅₀を呈する化合物である。二重PI3Kα/β選択的阻害剤は、典型的には、前述の通りPI3KαおよびPI3Kβの活性を選択的に阻害するような量で投与される。

【0150】

本明細書に記載の方法は、*in vivo*または*ex vivo*で細胞集団に適用することができる。「*in vivo*」は、動物またはヒトの内部などの生きている個体の内部を意味する。この文脈では、本明細書に記載の方法は、個体において治療的に使用され得る。「*ex vivo*」は、生きている個体の外部を意味する。*ex vivo*細胞集団の例として、個体から得られた流体または組織試料を含む、*in vitro*細胞培養物および生物学的試料が挙げられる。このような試料は、当技術分野で周知の方法によって得ることができる。例示的な生物学的流体試料として、血液、脳脊髄液、尿、および唾液が挙げられる。例示的な組織試料として、腫瘍およびその生検材料が挙げられる。この文脈では、本発明は、治療目的および実験目的を含めた様々な目的で使用することができる。例えば、本発明は、*ex vivo*で使用する、所与の徴候、細胞型、個体、および他のパラメータに合った、PI3Kδ選択的阻害剤の投与の最適なスケジュールおよび/または服用を決定することができる。このような使用から得られた情報は、*in vivo*処置のためのプロトコルを設定するために、実験目的または臨床で使用することができる。本発明が適合し得る他の*ex vivo*使用は、以下に記載されているか、または当業者には明らかとなる。式(J)、(I)、(IA-1)、(IA-2)、(IB-1)、(IB-2)、(IB-3)または(IB-4)の選択された化合物、または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグもしくは溶媒和物は、ヒトまたは非ヒト被験体における安全性または耐性用量を調査するために、さらに特徴付けることができる。このような特性は、当業者に一般に公知の方法を使用して調査され得る。

【0151】

他のPI3Kアイソフォームと比較して、PI3Kδは、一般に、造血細胞において発現する。結果的に、PI3Kδの選択的阻害剤の直接的効果は、造血細胞において観察され得る。造血細胞は、典型的には、リンパ系前駆細胞または骨髓球性前駆細胞のいずれかに分化し、これらの両方は、最終的に、白血球を含む様々な成熟細胞型に分化する。あるタイプの造血細胞の異常増殖は、他の造血細胞型の産生または生存をしばしば妨害し、それによって、免疫不全(*compromised immunity*)、貧血および/または血小板減少症が生じる可能性がある。本明細書に記載の方法は、造血細胞の異常増殖を阻害することによって、造血細胞の異常増殖を処置することができる。結果として、これらの方法は、白血球またはリンパ球の過度な全身または局所レベルなどの主な効果の結果として生じる症状および二次的状態を緩和することもできる。

【0152】

一実施形態では、本明細書に記載の化合物は、造血細胞の異常増殖(リンパ系の前駆細胞由来の細胞および/または骨髓球性の前駆細胞由来の細胞の過度な産生を含む)を伴う様々な病状、障害および状態(まとめて「徴候」とも呼ばれる)を有する被験体を処置するために使用され得る。このような徴候として、例えば、白血病、リンパ腫、骨髓増

殖性障害、骨髓異形成症候群、および血漿細胞新生物を挙げることができる。ある特定の実施形態では、本明細書に記載の化合物は、血液系腫瘍、炎症、自己免疫障害、アレルギー状態、心血管疾患、および自己免疫疾患を処置するために使用され得る。ある特定の実施形態では、アレルギー状態には、あらゆる形態の過敏症が含まれ得る。

【0153】

他の実施形態では、本明細書に記載の化合物は、PI3Kδ活性などのPI3K活性によって媒介されるか、それに依存するか、またはそれに関連するがんを処置するために使用され得る。ある特定の実施形態では、疾患は、血液悪性腫瘍である。ある特定の実施形態では、疾患は、リンパ腫、多発性骨髄腫、または白血病である。特定の実施形態では、血液悪性腫瘍は、白血病またはリンパ腫である。具体的な実施形態では、疾患は、急性リンパ性白血病（ALL）、急性骨髄性白血病（AML）、慢性リンパ性白血病（CLL）、小リンパ球性リンパ腫（SLL）、骨髓異形成症候群（MDS）、骨髓増殖性疾患（MPD）、慢性骨髄性白血病（CML）、若年性骨髄単球性白血病（JMML）、多発性骨髄腫（MM）、ホジキンリンパ腫、緩慢性非ホジキンリンパ腫（iNHL）、難治性iNHL、非ホジキンリンパ腫（NHL）、マントル細胞リンパ腫（MCL）、濾胞性リンパ腫、ワルデンスト্রেーム（Waldenström）マクログロブリン血症（WM）、微小残存疾患（MRD）、T細胞リンパ腫、B細胞リンパ腫、びまん性大型B細胞リンパ腫（DLBCL）、T細胞性急性リンパ芽球性白血病（T-ALL）、B細胞性急性リンパ芽球性白血病（B-ALL）、リンパ形質細胞性リンパ腫、辺縁帯リンパ腫、またはバーキットリンパ腫である。一実施形態では、疾患は、T細胞性急性リンパ芽球性白血病（T-ALL）、またはB細胞性急性リンパ芽球性白血病（B-ALL）である。ある特定の実施形態では、非ホジキンリンパ腫は、例えば、濾胞性リンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫、ワルデンスト্রেームマクログロブリン血症、および辺縁帯リンパ腫を含む緩慢性（indolent）B細胞疾患、ならびに例えば、バーキットリンパ腫、びまん性大型B細胞リンパ腫（DLBCL）およびマントル細胞リンパ腫（MCL）を含む侵攻性（aggressive）リンパ腫を包含し得ることを理解されたい。

【0154】

他の実施形態では、疾患は、固形腫瘍である。特定の実施形態では、固形腫瘍は、膵臓がん、膀胱がん、結腸直腸がん、乳がん、前立腺がん、腎臓がん、肝細胞がん、肺がん、卵巣がん、子宮頸がん、胃がん、食道がん、頭頸部がん、黒色腫、神経内分泌がん、CNSがん、脳腫瘍（例えば、神経膠腫、未分化乏突起神経膠腫、成人多形神経膠芽腫、および成人未分化星状細胞腫）、骨がん、または軟部組織肉腫由来である。一部の実施形態では、固形腫瘍は、非小細胞肺がん、小細胞肺がん、結腸がん、CNSがん、黒色腫、卵巣がん、腎臓がん、前立腺がん、または乳がん由来である。

【0155】

一部の実施形態では、疾患は、自己免疫疾患である。特定の実施形態では、自己免疫疾患は、全身性エリテマトーデス（SLE）、重症筋無力症（myasthenia gravis）、関節リウマチ（RA）、急性散在性脳脊髄炎、特発性血小板減少性紫斑病、多発性硬化症（MS）、シェーグレン症候群、乾癬、自己免疫性溶血性貧血、喘息、または慢性閉塞性肺疾患（COPD）である。他の実施形態では、疾患は、炎症である。さらなる他の実施形態では、疾患は、過度なまたは破壊的な免疫反応、例えば喘息、関節リウマチ、多発性硬化症、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、および狼瘡である。

【0156】

PI3Kδ活性の阻害に応答するかまたは応答すると考えられる疾患または状態を有するかまたは有することが疑われる被験体を、式（J）、（I）、（IA-1）、（IA-2）、（IB-1）、（IB-2）、（IB-3）または（IB-4）の化合物または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグもしくは溶媒和物を該被験体に投与することによって処置する方法が提供される。

【0157】

また、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活性を

10

20

30

40

50

、式(J)、(I)、(IA-1)、(IA-2)、(IB-1)、(IB-2)、(IB-3)または(IB-4)の化合物または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグもしくは溶媒和物と該ポリペプチドとを接触させることによって阻害する方法が提供される。

【0158】

また、白血球機能を破壊する方法が提供され、この方法は、それを必要としている被験体(例えば、ヒト)において、白血球を、有効量の式(J)、(I)、(IA-1)、(IA-2)、(IB-1)、(IB-2)、(IB-3)または(IB-4)の化合物または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグもしくは溶媒和物と接触させることを含む。

10

【0159】

また、造血系起源のがん細胞の成長または増殖を阻害する方法が提供され、この方法は、該がん細胞を、有効量の式(J)、(I)、(IA-1)、(IA-2)、(IB-1)、(IB-2)、(IB-3)または(IB-4)の化合物、または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグもしくは溶媒和物と接触させることを含む。また、化学療法剤に対するがん細胞の感度を増大させるのに十分な量の式(J)、(I)、(IA-1)、(IA-2)、(IB-1)、(IB-2)、(IB-3)または(IB-4)の化合物、または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグもしくは溶媒和物を化学療法剤による化学療法を受けている患者に投与するステップを含む、化学療法に対するがん細胞の感度を増大させる方法が提供される。

20

【0160】

併用療法

一実施形態では、本願の化合物(例えば、式(J)、(I)、(IA-1)、(IA-2)、(IB-1)、(IB-2)、(IB-3)または(IB-4)の化合物、または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグもしくは溶媒和物)は、がんまたは炎症性障害を処置するために使用されて、そして／または開発されている一つまたは複数の追加の治療剤と組み合わせて使用することができる。一つまたは複数の追加の治療剤は、PI3K、例えばPI3K γ 、PI3K β および／もしくはPI3K α 、ヤヌスキナーゼ(JAK)、例えばJAK1、JAK2および／もしくはJAK3、脾臓チロシンキナーゼ(SYK)、ブルトン型チロシンキナーゼ(BTK)、プロモドメイン含有タンパク質阻害剤(BRD)、例えばBRD4、リシルオキシダーゼタンパク質(LOX)、リシルオキシダーゼ様タンパク質(LOXL)、例えばLOXL1~5、マトリックスメタロプロテアーゼ(MMP)、例えばMMP1~10、アデノシンA2B受容体(A2B)、イソクエン酸デヒドロゲナーゼ(IDH)、例えばIDH1、アポトーシスシグナル調節キナーゼ(ASK)、例えばASK1、セリン／スレオニンキナーゼTPL2、ジスコイジンドメイン受容体(DDR)、例えばDDR1およびDDR2、ヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)、タンパク質キナーゼC(PKC)、またはこれらの任意の組合せに対する阻害剤であり得る。

30

【0161】

治療剤(例えば、PI3K阻害剤、JAK阻害剤、SYK阻害剤、BTK阻害剤、BRD4阻害剤、LOXL2阻害剤、MMP9阻害剤、A2B阻害剤、IDH阻害剤、ASK阻害剤、TPL2阻害剤、DDR1阻害剤、BTK阻害剤、HDAC阻害剤、PKC阻害剤)の一つ、二つ、三つまたはそれより多くは、さらに、化学療法剤、免疫療法剤、放射線療法剤、抗新生物剤、抗がん剤、抗線維化剤、抗血管新生剤、治療用抗体、またはこれらの任意の組合せと共に使用され得るか、または組み合わせられ得る。

40

【0162】

化学療法剤は、それらの作用機序によって、例えば、以下の群に分類することができる。代謝拮抗物質／抗がん剤、例えばピリミジン類似体(フロクスウリジン、カペシタビンおよびシタラビン)；プリン類似体、葉酸アンタゴニストおよび天然産物を含む関係する阻害剤である抗増殖／有糸分裂阻害剤、例えばビンカアルカロイド(ビンブラスチン、ビ

50

ンクリスチン) および微小管、例えばタキサン (パクリタキセル、ドセタキセル)、ビン
 プラスチン、ノコダゾール、エポチロンおよびナベルピン、エピポドフィロトキシン (e
 pidipodophyllotoxin) (エトポシド、テニポシド); DNA 損傷剤
 (アクチノマイシン、アムサクリン、ブスルファン、カルボプラチン、クロラムブシル、
 シスプラチン、シクロホスファミド、シトキサン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、
 ドキソルビシン、エピルビシン、イホスファミド (iphosphamide)、メルフ
 ファラン、メクロレタミン (merchlorehtamine)、マイトマイシン、ミト
 キサントロン、ニトロソ尿素、プロカルバジン、タキソール、タキソテール、テニポシド
 、エトポシド、トリエチレンチオホスホルアミド); 抗生物質、例えばダクチノマイシン
 (アクチノマイシン D)、ダウノルビシン、ドキソルビシン (アドリアマイシン)、イダル
 ビシン、アントラサイクリン、ミトキサントロン、ブレオマイシン、プリカマイシン (ミ
 トラマイシン) およびマイトマイシン; 酵素 (L-アスパラギンを全身的に代謝し、そ
 れらの独自のアスパラギンを合成する能力を有さない細胞を枯渇させる、L-アスパラギ
 ナーゼ); 抗血小板剤; 抗増殖/有糸分裂阻害性アルキル化剤、例えばナイトロジェンマ
 スタード シクロホスファミドおよび類似体、メルファラン、クロラムブシル)、および
 (ヘキサメチルメラミンおよびチオテパ)、アルキルニトロソ尿素 (BCNU) および類
 似体、ストレプトゾシン)、トラゼン-ダカルバジン (dacarbazine) (D
 TIC); 抗増殖/有糸分裂阻害性代謝拮抗剤、例えば葉酸類似体 (メトトレキセート
); 白金配位錯体 (シスプラチン、オキサリプラチン (oxiloplatinum)、
 カルボプラチン)、プロカルバジン、ヒドロキシ尿素、ミトタン、アミノグルテチミド;
 ホルモン、ホルモン類似体 (エストロゲン、タモキシフェン、ゴセレリン、ビカルタミド
 、ニルタミド) およびアロマターゼ阻害剤 (レトロゾール、アナストロゾール); 抗凝固
 剤 (ヘパリン、合成ヘパリン塩およびトロンビンの他の阻害剤); 血栓溶解剤 (例えば、
 組織プラスミノゲン活性化因子、ストレプトキナーゼおよびウロキナーゼ)、アスピリ
 ン、ジピリダモール、チクロピジン、クロピドグレル; 抗遊走 (antimigratory)
 剤; 抗分泌性剤 (ブレフェルジン (brevelin)); 免疫抑制剤であるタ
 クロリムス シロリムス アザチオプリン、ミコフェノレート; 化合物 (TNF-470
 、ゲニステイン) および成長因子阻害剤 (血管内皮成長因子阻害剤、線維芽細胞成長因子
 阻害剤); アンジオテンシン受容体遮断剤、一酸化窒素供与体; アンチセンスオリゴヌク
 レオチド; 抗体 (トラスツズマブ、リツキシマブ); 細胞周期阻害剤および分化誘発物質
 (トレチノイン); 阻害剤、トポイソメラーゼ阻害剤 (ドキソルビシン (アドリアマイシ
 ン)、ダウノルビシン、ダクチノマイシン、エニポシド (eniposide)、エピル
 ビシン、エトポシド、イダルビシン、イリノテカンおよびミトキサントロン、トポテカン
 、イリノテカン、カンプトテシン (camptothecin)、コルチコステロイド
 (コルチゾン、デキサメタゾン、ヒドロコルチゾン、メチルプレドニゾロン (methy
 lprednisolone)、プレドニゾンおよびプレドニゾロン (prednisolone)); 成長因子シグナル伝達キナーゼ阻害剤; 機能障害誘発物質、毒素、例えばコレ
 ラ毒素、リシン、緑膿菌外毒素、百日咳菌のアデニル酸シクラーゼ毒素、またはジフテリ
 ア毒素、およびカスパーゼ活性化因子; ならびにクロマチン。

【0163】

本明細書で使用される場合、用語「化学療法剤」または「化学療法性」(または化学療
 法剤を用いる処置の場合には「化学療法」)は、がんの処置に有用な任意の非タンパク性
 (例えば、非ペプチド性) 化合物を包含し得る。化学療法剤の例として、アルキル化剤、
 例えばチオテパおよびシクロホスファミド; アルキルスルホナート、例えばブスルファン
 、インプロスルファンおよびピボスルファン; アジリジン、例えばベンゾドーパ (ben
 zodopa)、カルボコン、メツレドーパ (meturedopa) およびウレドーパ
 (uredopa); アルトレタミン (alfretamine) を含む、エミレルミン
 (emylerumine) およびメミラメラミン (memyllamelamine)、
 トリエチレンメラミン (triemylenemelamine)、トリエチレンホスホ
 ルアミド、トリエチレンチオホスホルアミドおよびトリメチロールメラミン (trime

10

20

30

40

50

myl o l o m e l a m i n e) ; アセトゲニン (特に、ブラタシンおよびブラタシノン) ; カンプトテシン (合成類似体トポテカンを含む) ; プリオスタチン ; カリスタチン (c a l l y s t a t i n) ; C C - 1 0 6 5 (そのアドゼレシン、カルゼレシンおよびビゼレシン合成類似体を含む) ; クリプトフィシン (特にクリプトフィシン1およびクリプトフィシン8) ; ドラスタチン ; ズオカルマイシン (合成類似体、K W - 2 1 8 9 および C B I - T M I を含む) ; エリュテロビン ; パンクラチスタチン (p a n c r a t i s t a t i n) ; サルコジクチイン (s a r c o d i c t y i n) ; スポンギスタチン ; ナイトロジェンマスタード、例えばクロラムブシル、クロルナファジン、コロホスファミド (c h o l o p h o s p h a m i d e) 、エストラムスチン、イホスファミド、メクロレタミン、メクロレタミンオキシド塩酸塩、メルファラン、ノベンビチン (n o v e m b i c h i n) 、フェネステリン (p h e n e s t e r i n e) 、プレドニムスチン、トロホスファミド、ウラシルマスタード ; ニトロソ尿素、例えばカルムスチン、クロロゾトシン、フォテムスチン (f o r e m u s t i n e) 、ロムスチン、ニムスチン、ラニムスチン ; 抗生物質、例えばエンジイン抗生物質 (例えば、カリケアマイシン、特にカリケアマイシンガンマ I I およびカリケアマイシンファイ I 1、例えば、A g n e w、C h e m. I n t l. E d. E n g l、3 3 号 : 1 8 3 ~ 1 8 6 頁 (1 9 9 4 年) 参照 ; ダイネミシン (d y n e m i c i n) A を含むダイネミシン ; ビスフォスフォネート、例えばクロドロネート ; エスペラマイシン ; ならびにネオカルジノスタチンクロモフォアおよび関係する色素タンパク質エンジイン抗生物質発色団 (c h r o m o m o p h o r e)) 、アクラシノマイシン、アクチノマイシン、アントラマイシン (a u t h r a m y c i n) 、アザセリン、プレオマイシン、カクチノマイシン (c a c t i n o m y c i n) 、カラビシン (c a r a b i c i n) 、カルミノマイシン (c a r r n i n o m y c i n) 、カルチノフィリン (c a r z i n o p h i l i n) 、クロモマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、デトルビシン、6 - ジアゾ - 5 - オキソ - L - ノルロイシン、ドキソルビシン (モルホリノードキソルビシン、シアノモルホリノードキソルビシン、2 - ピロリノードキソルビシンおよびデオキシドキソルビシンを含む) 、エピルビシン、エソルビシン、イダルビシン、マルセロマイシン、マイトマイシン、例えばマイトマイシン C、ミコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン、ペプロマイシン、ポトフィロマイシン (p o t f i r o m y c i n) 、ピューロマイシン、ケラマイシン (q u e l a m y c i n) 、ロドルビシン (r o d o r u b i c i n) 、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ツベルシジン、ウベニメクス、ジノスタチン、ゾルビシン ; 代謝拮抗物質、例えばメトトレキセートおよび 5 - フルオロウラシル (5 - F U) ; 葉酸類似体、例えばデモプテリン (d e m o p t e r i n) 、メトトレキセート、プテロプテリン (p t e r o p t e r i n) 、トリメトトレキサート ; プリン類似体、例えばフルダラビン、6 - メルカプトプリン、チアミプリン、チオグアニン ; ピリミジン類似体、例えばアンシタビン、アザシチジン、6 - アザウリジン、カルモフル、シタラビン、ジデオキシウリジン、ドキシフルリジン、エノシタビン、フロクスウリジン ; アンドロゲン、例えばカルステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、エピチオスタノール、メピチオスタン、テストラクトン ; 副腎皮質ホルモン抑制剤 (a n t i - a d r e n a l s) 、例えばアミノグルテチミド、ミトタン、トリロスタン ; 葉酸補充剤 (r e p l i n i s h e r) 、例えばフォリン (f r o l i n i c) 酸 ; アセグラトン ; アルドホスファミドグリコシド ; アミノレブリン酸 ; エニルウラシル ; アムサクリン ; ヘストラブシル (h e s t r a b u c i l) ; ビサントレン ; エダトレキセート (e d a t r a x a t e) ; デフォファミン (d e f o f a m i n e) ; デメコルシン ; ジアジクオン ; エルホルムチン (e l f o r m t h i n e) ; エリプチニウムアセタート ; エポチロン ; エトグルシド ; 硝酸ガリウム ; ヒドロキシ尿素 ; レンチナン ; ロイコボリン ; ロニダミン ; マイタンシノイド、例えばメイタンシンおよびアンサマイトシン ; ミトグアゾン ; ミトキサントロン ; モビダモール ; ニトラクリン ; ペントスタチン ; フェナメット ; ピラルビシン ; ロソキサントロン ; フルオロピリミジン ; フォリン酸 ; ポドフィリン酸 ; 2 - エチルヒドラジド ; プロカルバジン ; P S K (登録商標) ; ラゾキサン ; リゾキシン ; シゾフィラン ; スピロゲルマニウム ; テヌアゾン酸 ; トリアジコン

10

20

30

40

50

；2，2'，2''-トリクロロトリエチルアミン (triclorotriethylamine)；トリコテセン（特に、T-2毒素、ベルカリン (verracurin) A、ロリジンAおよびアングイジン）；ウレタン；ビンデシン；ダカルバジン；マンノムスチン；ミトブロニトール；ミトラクトール；ピポプロマン；ガシトシン (gacytosine)；アラビノシド（「Ara-C」）；シクロホスファミド；チオテパ (thiopeta)；タキソイド、例えば、パクリタキセル (TAXOL (登録商標)) およびドセタキセル (TAXOTERE (登録商標))；クロラムブシル；ゲムシタビン (Gemzar (登録商標))；6-チオグアニン；メルカプトプリン；メトトレキセート；白金類似体、例えばシスプラチンおよびカルボプラチン；ビンブラスチン；白金；エトポシド (VP-16)；イホスファミド；ミトキサントロン (mitroxantrone)；
 10
 ビンクリスチン (vincristine)；ビノレルビン (Navelbine (登録商標))；ノバントロン；テニポシド；エダトレキセート；ダウノマイシン；アミノプテリン；ゼローダ (xeoloda)；イバンドロネート；CPT-11；トポイソメラーゼ阻害剤 RFS 2000；ジフルオロメチルオルニチン (DMFO)；レチノイド、例えばレチノイン酸；カペシタビン；FOLFIRI (フルオロウラシル、ロイコボリンおよびイリノテカン)、ならびに上記のもののいずれかの薬学的に許容される塩、酸または誘導体が挙げられる。本願では、1種または複数種の化学療法剤が使用されるか、または含まれる。例えば、ゲムシタビン、nab-パクリタキセル、およびゲムシタビン/nab-パクリタキセルは、過剰増殖性障害を処置するための JAK 阻害剤および/または PI
 20
 3 K δ 阻害剤と共に使用される。

【0164】

また、化学療法剤として、例えば、腫瘍へのホルモン作用を調節または阻害するように作用する抗ホルモン剤、例えばタモキシフェン (Nolvadex (商標)を含む)、ラロキシフェン、ドロロキシフェン、4-ヒドロキシタモキシフェン、トリオキシフェン、ケオキシフェン、LY117018、オナプリストン、およびトレミフェン (Fareston (登録商標))を含む、例えば、抗エストロゲン剤および選択的エストロゲン受容体モジュレーター (SERM)；副腎におけるエストロゲン産生を調節する、酵素アロマターゼの阻害剤、例えば、4(5)-イミダゾール、アミノグルテチミド、メゲストロールアセタート (Megace (登録商標))、エキセメスタン、フォルメスタン、ファドロゾール、ボロゾール (Rivisor (登録商標))、レトロゾール (Femara (登録商標))、およびアナストロゾール (Arimidex (登録商標))など；ならびに抗アンドロゲン剤、例えばフルタミド、ニルタミド、ビカルタミド、ロイプロリド (leuprohde)、およびゴセレリン；ならびに上記のもののいずれかの薬学的に許容される塩、酸または誘導体を挙げることができる。

【0165】

抗血管新生剤として、レチノイド酸およびその誘導体、2-メトキシエストラジオール、ANGIOSTATIN (登録商標)、ENDOSTATIN (登録商標)、スラミン、スクアラミン、メタロプロテイナーゼ-1の組織阻害剤、メタロプロテイナーゼ (metalloprotease) -2の組織阻害剤、プラスミノゲン活性化因子阻害剤-1、プラスミノゲン活性化因子阻害剤 (inhibitor) -2、軟骨由来の阻
 40
 害剤、パクリタキセル (nab-パクリタキセル)、血小板因子4、硫酸プロタミン (クルペイン)、硫酸化キチン誘導体 (ズワイガニの殻から調製される)、硫酸化多糖体ペプチドグリカン複合体 (sp-pg)、スタウロスポリン、例えばプロリン類似体 ((1-アゼチジン-2-カルボン酸 (LACA)、cisヒドロキシプロリン、d, I-3, 4-デヒドロプロリン、チアプロリン (thiaproline)、アルファージピリジル、ベーターアミノプロピオニトリルマラート、4-プロピル-5-(4-ピリジニル)-2(3h)-オキサゾロンを含むマトリックス代謝のモジュレーター；メトトレキセート、ミトキサントロン、ヘパリン、インターフェロン、2マクログロブリン-血清、ch
 50
 imp-3、キモスタチン、テトラデカ硫酸ベーターシクロデキストリン (betacyclodextrin tetradeecasulfate)、エポネマイシン；フマ

ギリン、金チオリンゴ酸ナトリウム、d-ペニシラミン (CDPT)、ベータ-1-アンチコラゲナーゼ-血清、アルファ (alpha)-2-抗プラスミン、ビスアントレン、ロベンザリット二ナトリウム、n-2-カルボキシフェニル-4-クロロアントラニル (chloroanthronilic) 酸二ナトリウムすなわち「CCA」、サリドマイド；血管新生抑制ステロイド、カルボキシアミノイミダゾール (carboxynaminolmizazole)；メタロプロテインナーゼ阻害剤、例えばBB94が挙げられるが、これらに限定されない。他の抗血管新生剤として、以下の血管新生成長因子：ベータ-FGF、アルファ-FGF、FGF-5、VEGFアイソフォーム、VEGF-C、HGF/SFおよびAng-1/Ang-2に対する抗体、好ましくはモノクローナル抗体が挙げられる。Ferrara N. およびAlitalo, K. 「Clinical application of angiogenic growth factors and their inhibitors」(1999年) Nature Medicine 5巻：1359～1364頁参照。

10

【0166】

抗線維化剤として、ベータ-アミノプロピオニトリル (aminopropionitrile) (BAPN) などの化合物、ならびに、リシルオキシダーゼの阻害剤、ならびにコラーゲンの異常沈着に関連する疾患および状態の処置におけるそれらの使用に関する、1990年10月23日に発行された、Palfreymanらに対する「Inhibitors of lysyl oxidase」と題する米国特許第4,965,288号；様々な病理学的な線維性状態の処置のためにLOXを阻害する化合物に関する、1991年3月5日に発行された、Kaganらに対する「Anti-fibrotic agents and methods for inhibiting the activity of lysyl oxidase in situ using a adjacently positioned diamine analogue substrate」と題する米国特許第4,997,854号（これらは参考として本明細書に援用される）に開示の化合物が挙げられるが、これらに限定されない。さらなる例示的な阻害剤は、2-イソブチル-3-フルオロ-、クロロ-、またはプロモ-アシルアミンなどの化合物に関する、1990年7月24日に発行された、Palfreymanらに対する「Inhibitors of lysyl oxidase」と題する米国特許第4,943,593号；ならびに、例えば米国特許第5,021,456号；米国特許第5,5059,714号；米国特許第5,120,764号；米国特許第5,182,297号；米国特許第5,252,608号（2-(1-ナフチルオキシメチル (naphthyl oxymethyl))-3-フルオロアシルアミンに関する）；ならびに米国特許出願第2004/0248871号に記載されている（これらは参考として本明細書に援用される）。また、例示的な抗線維化剤として、リシルオキシダーゼの活性部位のカルボニル基と反応する第一級アミン、より具体的にはカルボニルと結合した後に共鳴によって安定化される生成物を生成するもの、例えば以下の第一級アミン：エミレンマミン (emilenamine)、ヒドラジン、フェニルヒドラジンおよびそれらの誘導体、セミカルバジド、ならびに尿素誘導体、アミノニトリル、例えばベータ-アミノプロピオニトリル (BAPN)、または2-ニトロエチルアミン、不飽和もしくは飽和ハロアミン、例えば2-プロモ-エチルアミン、2-クロロエチルアミン、2-トリフルオロエチルアミン、3-プロモプロピルアミン、p-ハロベンジルアミン、セレノホモシステインラクトンが挙げられる。また、抗線維化剤は、細胞に貫入するかまたは貫入しない銅キレート剤である。例示的な化合物として、リシルオキシダーゼによってリシルおよびヒドロキシリシル残基の酸化的脱アミノ化に由来するアルデヒド誘導体を遮断する化合物などの間接的な阻害剤、例えばチオールアミン、特にD-ペニシラミンまたはその類似体、例えば2-アミノ-5-メルカプト-5-メチルヘキサノ酸、D-2-アミノ-3-メチル-3-((2-アセトアミドエチル)ジチオ)ブタン酸、p-2-アミノ-3-メチル-3-((2-アミノエチル)ジチオ)ブタン酸、ナトリウム-4-((p-1-ジメチル-2-アミノ-2-カルボキシエチル)ジチオ)ブタンスルフェート (sulphura

20

30

40

50

te)、2-アセトアミドエチル-2-アセトアミドエタンチオールスルファネート (sulphanate)、ナトリウム-4-メルカプトブタンスルフィネート (mercaptobutanesulphinate) 三水和物が挙げられる。

【0167】

免疫療法剤として、患者を処置するのに適した治療用抗体、例えばアバゴボマブ (abagovomab)、アデカツムマブ (adecatumumab)、アフツズマブ、アレムツズマブ、アルツモマブ (altumomab)、アマツキシマブ、アナツモマブ (anatumomab)、アルシツモマブ、バビツキシマブ、ベクツモマブ (bectumomab)、ベバシツマブ、ビバツズマブ (bivatuzumab)、ブリナツモマブ (blinatumomab)、ブレンツキシマブ、カンツズマブ、カツマキシマブ、セツキシマブ、シタツズマブ (citatumuzumab)、シクストムマブ、クリバツズマブ (clivatuzumab)、コナツムマブ (conatumumab)、ダラツムマブ、ドロジツマブ (drozitumab)、ドゥリゴツマブ (duligotumab)、ドゥシギツマブ (dusigitumab)、デツモマブ (detumomab)、ダセツズマブ、ダロットズマブ (dalotuzumab)、エクロメキシマブ (ecromeximab)、エロツズマブ、エンシツキシマブ (ensituximab)、エルツマキシマブ (ertumaxomab)、エタラシズマブ (etaracizumab)、ファーレッツズマブ (farietuzumab)、フィクラツズマブ (ficlatuzumab)、フィギツムマブ、フランボツマブ (flavotumab)、フツキシマブ (futuximab)、ガニツマブ、ゲムツズマブ、ギレンツキシマブ (girentuximab)、グレンバツムマブ (glembatumumab)、イブリツモマブ、イゴボマブ (igovomab)、イマガツズマブ (imgatumuzumab)、インダツキシマブ (indatuximab)、イノツズマブ、インテツムマブ (intetumumab)、イピリムマブ、イラツムマブ (iratumumab)、ラベツズマブ、レクサツムマブ、リンツズマブ、ロルボツズマブ (lorvotuzumab)、ルカツムマブ (lucatumumab)、マパツムマブ (mapatumumab)、マツズマブ、ミラツズマブ、ミンレツモマブ (minretumomab)、ミツモマブ (mitumomab)、モキセツモマブ (moxetumomab)、ナルナツマブ (narnatumab)、ナブツモマブ、ネシツムマブ、ニモツズマブ (nimotuzumab)、ノフェツモマブ (nofetumomab)、オカラツズマブ (ocaratumuzumab)、オフアツムマブ、オララツマブ (olaratumab)、オナルツズマブ (onartuzumab)、オポルツズマブ (oportuzumab)、オレゴボマブ、パニツムマブ、パルサツズマブ (parsatumuzumab)、パトリツマブ (patritumab)、ペムツモマブ (pemtumomab)、ペルツズマブ、ピンツモマブ (pintumomab)、プリツムマブ (pritumumab)、ラコツモマブ (racotumomab)、ラドレツマブ (radretumab)、リロツムマブ、リツキシマブ、ロボツムマブ (robatumumab)、サツモマブ (satumomab)、シブロツズマブ (sibrotuzumab)、シルツキシマブ、シムツズマブ (simtuzumab)、ソリトマブ (solitomab)、タカツマブ (tacatumuzumab)、タブリツモマブ (taplitumomab)、テナツモマブ (tenatumomab)、テプロツムマブ (teprotumumab)、ティガツズマブ、トシツモマブ、トラスツズマブ、ツコツズマブ (tucotuzumab)、ウブリツキシマブ (ublituximab)、ベルツズマブ、ボルセツズマブ (vorsetuzumab)、ボツムマブ (votumumab)、ザルツムマブ、CC49および3F8が挙げられるが、これらに限定されない。例示的な治療用抗体は、さらに、放射性同位体粒子、例えばインジウム¹¹¹、イットリウム⁹⁰、ヨウ素¹³¹で標識するか、またはそれらと組み合わせることができる。

【0168】

また本願は、一つまたは複数の標準治療、例えば化学療法、放射線療法、免疫療法、外科手術、またはこれらの組合せを受けている被験体を処置する方法を提供する。したがっ

10

20

30

40

50

て、一つまたは複数の治療剤または阻害剤は、化学療法、放射線療法、免疫療法、外科手術またはこれらの組合せの実施の前、最中または後に投与され得る。

【0169】

ある特定の実施形態では、被験体は、(i) 少なくとも1種の化学療法処置に対して実質的に不応性であるか、または(ii) 化学療法による処置の後に再発しているか、または(i) および(ii) の両方であるヒトであり得る。実施形態の一部において、被験体は、少なくとも2種、少なくとも3種、または少なくとも4種の化学療法処置（標準的または実験的な化学療法を含む）に対して不応性である。

【0170】

ある特定の実施形態では、被験体は、フルダラビン、リツキシマブ、オビヌツズマブ、アルキル化剤、アレムツズマブおよび他の化学療法処置、例えばCHOP（シクロホスファミド、ドキシソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾン）；R-CHOP（リツキシマブ-CHOP）；ハイパーCVAD（多分割型シクロホスファミド、ビンクリスチン、ドキシソルビシン、デキサメタゾン、メトトレキサート、シタラビン）；R-ハイパーCVAD（リツキシマブ-ハイパーCVAD）；FCM（フルダラビン、シクロホスファミド、ミトキサントロン）；R-FCM（リツキシマブ、フルダラビン、シクロホスファミド、ミトキサントロン）；ボルテゾミブおよびリツキシマブ；テムシロリムスおよびリツキシマブ；テムシロリムスおよびVelcade（登録商標）；ヨウ素-131トシツモマブ（Bexxar（登録商標））およびCHOP；CVP（シクロホスファミド、ビンクリスチン、プレドニゾン）；R-CVP（リツキシマブ-CVP）；ICE（イホスファミド、カルボプラチン、エトポシド）；R-ICE（リツキシマブ-ICE）；FCR（フルダラビン、シクロホスファミド、リツキシマブ）；FR（フルダラビン、リツキシマブ）；ならびにD. T. PACE（デキサメタゾン、サリドマイド、シスプラチン、Adriamycin（登録商標）、シクロホスファミド、エトポシド）から選択される少なくとも1種、少なくとも2種、少なくとも3種、または少なくとも4種の化学療法処置（標準的または実験的な化学療法を含む）に対して不応性である。

【0171】

化学療法処置の他の例（標準的または実験的な化学療法を含む）を、以下に記載する。さらに、特定のリンパ腫の処置は、Cheson, B. D.、Leonard, J. P.、「Monoclonal Antibody Therapy for B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma」The New England Journal of Medicine 2008年、359巻（6号）、613～626頁；およびWierda, W. G.、「Current and Investigational Therapies for Patients with CLL」Hematology 2006年、285～294頁に概説されている。米国におけるリンパ腫の発生パターンの概略が、Morton, L. M.ら「Lymphoma Incidence Patterns by WHO Subtype in the United States, 1992-2001」Blood 2006年、107巻（1号）、265～276頁に記載されている。

【0172】

リンパ腫または白血病を処置する免疫療法剤の例として、リツキシマブ（例えばリツキサン）、アレムツズマブ（例えばキャンパス、マブキャンパス）、抗CD19抗体、抗CD20抗体、抗MN-14抗体、抗TRAIL、抗TRAIL DR4およびDR5抗体、抗CD74抗体、アポリズマブ、ベバシツマブ、CHIR-12.12、エピラツズマブ（hLL2-抗CD22ヒト化抗体）、ガリキシマブ、ha20、イブリツモマブチウキセタン、ルミリキシマブ、ミラツズマブ、オフアツムマブ、PRO131921、SGN-40、WT-1類似体ペプチドワクチン、WT1 126-134ペプチドワクチン、トシツモマブ、ヒトの自己腫瘍由来のHSPPC-96、およびベルツズマブが挙げられるが、これらに限定されない。追加の免疫療法剤として、リンパ腫などの個々の患者の腫瘍の遺伝的構成に基づいてがんワクチンを使用することが含まれ、ワクチンの例は、G

10

20

30

40

50

TOP-99である(MyVax(登録商標))。

【0173】

リンパ腫または白血病を処置する化学療法剤の例として、アルデスロイキン、アルボシジブ、アンチネオプラストンAS2-1、アンチネオプラストンA10、抗胸腺細胞グロブリン、アミホスチン三水和物、アミノカンプトテシン、三酸化ヒ素、ベータアレチン、Bcl-2ファミリータンパク質阻害剤ABT-263、BMS-345541、ボルテゾミブ(Velcade(登録商標))、ブリオスタチン1、ブスルファン、カルボプラチン、キャンパス-1H、CC-5103、カルムスチン、カスポファンギン酢酸塩、クロファラビン、シスプラチン、クラドリピン(ロイスタチン(Leustarin))、クロラムブシル(ロイケラン)、クルクミン、シクロスポリン、シクロホスファミド(Cyloxan、Endoxan、Endoxana、Cyclostin)、シタラビン、デニロイキンジフチトクス、デキサメタゾン、DT PACE、ドセタキセル、ドラスタチン10、ドキソルビシン(Adriamycin(登録商標))、アドリブラスチン、ドキソルビシン塩酸塩、エンザスタウリン、エポエチンアルファ、エトポシド、エベロリムス(RAD001)、フェンレチニド、フィルグラスチム、メルファラン、メスナ、フラボピリドール、フルダラビン(フルダラ)、ゲルダナマイシン(17-AG)、イホスファミド、イリノテカン塩酸塩、イクサベピロン、レナリドミド(Revlimid(登録商標))、CC-5013)、リンホカイン活性化キラー細胞、メルファラン、メトトレキセート、ミトキサントロン塩酸塩、モテクサフィンガドリニウム、ミコフェノール酸モフェチル、ネララビン、オブリメルセン(ゲナセン) オバトクラックス(GX15-070)、オブリメルセン、オクトレオチド酢酸塩、オメガ-3脂肪酸、オキサリプラチン、パクリタキセル、PD0332991、ペグ化リポソームのドキソルビシン塩酸塩、ペグフィルグラスチム、ペントスタチン(Pentostatin)(ニペント(Nipent))、ペリフォシン、プレドニゾロン、プレドニゾン、R-ロスコビチン(セリシクリブ(Seliciclib))、CYC202)、組換えインターフェロンアルファ、組換えインターロイキン-12、組換えインターロイキン-11、組換えflt3リガンド、組換えヒトトロネボエチン、リツキシマブ、サルグラモスチム、シルデナフィルクエン酸塩、シンバスタチン、シロリムス、スチリルスルホン、タクロリムス、タネスビマイシン、テムシロリムス(CC1-779)、サリドマイド、治療用の同種リンパ球、チオテパ、チピファルニブ、Velcade(登録商標)(ボルテゾミブまたはPS-341)、ビンクリスチン(オンコビン)、ビンクリスチン硫酸塩、ビノレルビン酒石酸塩、ボリノスタット(SAHA)、ボリノスタット、およびFR(フルダラビン、リツキシマブ)、CHOP(シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾン)、CVP(シクロホスファミド、ビンクリスチンおよびプレドニゾン)、FCM(フルダラビン、シクロホスファミド、ミトキサントロン)、FCR(フルダラビン、シクロホスファミド、リツキシマブ)、ハイパーCVAD(多分割型シクロホスファミド、ビンクリスチン、ドキソルビシン、デキサメタゾン、メトトレキセート、シタラビン)、ICE(イホスファミド、カルボプラチンおよびエトポシド)、MCP(ミトキサントロン、クロラムブシルおよびプレドニゾロン)、R-CHOP(リツキシマブとCHOP)、R-CVP(リツキシマブとCVP)、R-FCM(リツキシマブとFCM)、R-ICE(リツキシマブ-ICE)、ならびにR-MCP(R-MCP)が挙げられる。

【0174】

治療的処置は、幹細胞の移植または処置による前述の治療のいずれかで補充するか、またはそれらと組み合わせることができる。改変された手法の一例は、モノクローナル抗体がインジウムIn111、イットリウムY90、ヨウ素I-131などの放射性同位体粒子と組み合わされる放射免疫療法である。併用療法の例として、ヨウ素-131トシツモマブ(Bexxar(登録商標))、イットリウム-90イブリツモマブチウキセタン(Zevalin(登録商標))、Bexxar(登録商標)とCHOPが挙げられるが、これらに限定されない。

【0175】

10

20

30

40

50

他の治療手順として、末梢血幹細胞移植、自家造血幹細胞移植、自家骨髄移植、抗体療法、生物学的療法、酵素阻害剤療法、全身照射、幹細胞注入、幹細胞サポートを伴う骨髄切除、*in vitro*処置型の末梢血幹細胞移植、臍帯血移植、免疫酵素技術、薬理学的研究、低LETコバルト-60ガンマ線治療、プレオマイシン、慣例的な外科手術、放射線療法、および骨髄非破壊的な同種造血幹細胞移植が挙げられる。

【0176】

キット

また本明細書では、式(J)、(I)、(IA-1)、(IA-2)、(IB-1)、(IB-2)、(IB-3)または(IB-4)の化合物、または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグもしくは溶媒和物、および適切なパッケージを含むキットが提供される。一実施形態では、キットはさらに、使用のための指示を含む。一態様では、キットは、式(J)、(I)、(IA-1)、(IA-2)、(IB-1)、(IB-2)、(IB-3)または(IB-4)の化合物、または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグもしくは溶媒和物、ならびに本明細書に記載の疾患または状態を含む徴候の処置において化合物を使用するためのラベルおよび／または指示を含む。

10

【0177】

また本明細書では、式(J)、(I)、(IA-1)、(IA-2)、(IB-1)、(IB-2)、(IB-3)または(IB-4)の化合物、または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグもしくは溶媒和物を、適切な容器内に含む製品が提供される。容器は、バイアル、瓶、アンプル、予め充填されたシリンジ、および静注用バッグであり得る。

20

【0178】

医薬組成物および投与様式

本明細書で提供される化合物は、通常、医薬組成物の形態で投与される。したがって、本明細書では、式(J)、(I)、(IA-1)、(IA-2)、(IB-1)、(IB-2)、(IB-3)または(IB-4)の化合物、または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグもしくは溶媒和物の一つまたは複数、ならびに担体、アジュバントおよび賦形剤から選択される一つまたは複数の薬学的に許容されるビヒクルを含有する医薬組成物も提供される。適切な薬学的に許容されるビヒクルとして、例えば、不活性な固体希釈剤および充填剤、滅菌水溶液および様々な有機溶媒を含めた希釈剤、透過促進剤、可溶化剤およびアジュバントを挙げることができる。このような組成物は、薬学分野で周知の方式で調製される。例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences、Mace Publishing Co.、Philadelphia、Pa. 第17編(1985年)；およびModern Pharmaceuticals、Marcel Dekker、Inc. 第3編(G. S. Banker & C. T. Rhodes、Eds.)参照。

30

【0179】

医薬組成物は、単回または複数回用量で投与することができる。医薬組成物は、例えば、直腸、口腔内頬側、鼻腔内および経皮経路を含む、様々な方法によって投与することができる。ある特定の実施形態では、医薬組成物は、動脈内注射、静脈内、腹腔内、非経口、筋肉内、皮下、経口、局所によって、または吸入剤として投与することができる。ある特定の実施形態では、式(J)、(I)、(IA-1)、(IA-2)、(IB-1)、(IB-2)、(IB-3)または(IB-4)の化合物、または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグもしくは溶媒和物は、静脈内(*intravenously*)、筋肉内、非経口、経鼻または経口投与される。

40

【0180】

一つの投与様式は、例えば注射によって非経口で行われる。注射による投与のために本明細書に記載の医薬組成物を組み込むことができる形態として、例えば、ゴマ油、トウモロコシ油、綿実油もしくはピーナッツ油を用いる、水性もしくは油性懸濁物、または乳濁液、ならびにエリキシル、マンニトール、ブドウ糖、または滅菌水溶液、および類似の医薬用ビヒクルが挙げられる。

50

【0181】

経口投与は、本明細書に記載の化合物を投与するための別の経路であり得る。投与は、例えば、カプセルまたは腸溶コーティング錠剤による投与であり得る。式（J）、（I）、（IA-1）、（IA-2）、（IB-1）、（IB-2）、（IB-3）または（IB-4）の少なくとも一つの化合物、または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグもしくは溶媒和物を含む医薬組成物を作製する場合、活性成分は、通常、賦形剤によって希釈され、そして／またはカプセル、サシェ、紙もしくは他の容器の形態であり得るような担体内に封入される。賦形剤が希釈剤として働く場合、賦形剤は、活性成分のビヒクル、担体または媒体として作用する、固体、半固体または液体の材料の形態であり得る。したがって、組成物は、錠剤、丸剤、散剤、ロゼンジ剤、サシェ剤、カシェ剤、エリキシル剤、懸濁物、乳濁液、溶液、シロップ剤、エアロゾル剤（固体としてまたは液体媒体中で）、例えば、最大10重量%の活性化合物を含有する軟膏剤、軟質および硬質ゼラチンカプセル剤、注射可能な滅菌溶液、ならびにパッケージングされた滅菌散剤の形態であり得る。

10

【0182】

適切な賦形剤のいくつかの例として、ラクトース、ブドウ糖、スクロース、ソルビトール、マンニトール、デンプン、アカシアガム、リン酸カルシウム、アルギネート、トラガカント、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、微結晶性セルロース、ポリビニルピロリドン、セルロース、滅菌水、シロップ、およびメチルセルロースが挙げられる。製剤はさらに、滑沢剤、例えばタルク、ステアリン酸マグネシウムおよび鉱物油；湿潤剤；乳化剤および懸濁化剤；保存剤、例えばヒドロキシ安息香酸メチルおよびヒドロキシ安息香酸プロピル；甘味剤；ならびに矯味矯臭剤を含むことができる。

20

【0183】

式（J）、（I）、（IA-1）、（IA-2）、（IB-1）、（IB-2）、（IB-3）または（IB-4）の少なくとも一つの化合物、または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグもしくは溶媒和物を含む組成物は、当技術分野で公知の手順を用いて、被験体に投与した後に活性成分を急速放出、持続放出、または遅延放出するように製剤化され得る。経口投与のための制御放出の薬物送達系は、浸透圧ポンプ系、およびポリマーコーティングされたリザーバーまたは薬物-ポリマーマトリックス製剤を含有する溶解系を含む。制御放出系の例は、米国特許第3,845,770号、同第4,326,525号、同第4,902,514号、および同第5,616,345号に記載されている。本発明の方法において使用するための別の製剤では、経皮送達デバイス（「パッチ」）を用いる。このような経皮パッチを使用して、本明細書に記載の化合物の、制御された量で連続的または不連続的注入を提供することができる。医薬品を送達するための経皮パッチの構成および使用は、当技術分野で周知である。例えば、米国特許第5,023,252号、同第4,992,445号および同第5,001,139号参照。このようなパッチは、医薬品の連続的、パルスの、またはオンデマンド式送達に合わせて構成され得る。

30

【0184】

錠剤などの固体組成物を調製するために、主な活性成分を、医薬用の賦形剤と混合して、式（J）、（I）、（IA-1）、（IA-2）、（IB-1）、（IB-2）、（IB-3）または（IB-4）の化合物、または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグもしくは溶媒和物の均質な混合物を含有する固体の予備製剤組成物を形成することができる。これらの予備製剤組成物を均質なものとして言及する場合、活性成分は、組成物中に均一に分散することができ、したがって組成物は、錠剤、丸剤およびカプセル剤などの等しく有効な単位剤形に、容易に分割することができる。

40

【0185】

ヒト被験体のための式（J）、（I）、（IA-1）、（IA-2）、（IB-1）、（IB-2）、（IB-3）または（IB-4）の化合物、または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグもしくは溶媒和物の例示的な単位投薬レベルは、特定の変形形態では、約0.01mg～約1000mg、約1mg～約15mg、もしくは約50mg～約2

50

0 0 m g、または約 5 m g、約 1 0 m g、約 1 5 m g、約 2 5 m g、約 5 0 m g、約 7 5 m g、約 1 0 0 m g、約 1 2 5 m g、もしくは約 1 5 0 m g、もしくは約 1 7 5 m g、約 2 0 0 m g、もしくは約 2 5 0 m g であり得る。

【0186】

本明細書に記載の化合物の錠剤または丸剤は、長時間作用という利点を付与する剤形を提供するためまたは胃の酸性条件から保護するために、コーティングされ得るか、またはその他の方法で配合され得る。例えば、錠剤または丸剤は、内部の投薬構成成分および外部の投薬構成成分を含むことができ、外部の投薬構成成分は、内部の投薬構成成分の上に外被の形態で存在する。2種の構成成分は、胃内での崩壊に耐え、内部の構成成分を無傷で十二指腸へと通過させるか、または放出を遅延させるように働く腸溶層によって分離され得る。このような腸溶層またはコーティングのために、様々な材料を使用することができ、このような材料は、いくつかのポリマー酸、ならびにポリマー酸とセラック、セチルアルコールおよび酢酸セルロースなどの材料との混合物を含む。

10

【0187】

吸入または吹送のための組成物として、薬学的に許容される水性もしくは有機溶媒、またはこれらの混合物の溶液および懸濁物、ならびに散剤を挙げることができる。液体または固体組成物は、前述の通り、適切な薬学的に許容される賦形剤を含有することができる。一部の実施形態では、組成物は、局所または全身効果のために、経口または経鼻呼吸器経路によって投与される。他の実施形態では、薬学的に許容される溶媒中の組成物は、不活性ガスを使用することによって霧状にされてもよい。霧状にされた溶液は、霧化デバイスから直接吸入され得るか、または霧化デバイスは、フェイスマスクテント、もしくは間欠的陽圧人工呼吸器に取り付けられ得る。溶液、懸濁物、または散剤組成物は、製剤を適切な方式で送達するデバイスから、好ましくは経口または経鼻で投与することができる。

20

【0188】

投与

任意の特定の被験体に合った式 (J)、(I)、(IA-1)、(IA-2)、(IB-1)、(IB-2)、(IB-3) または (IB-4) の化合物の具体的な用量レベルは、用いられる具体的な化合物の活性、年齢、体重、全体的な健康状態、性別、食事、投与時間、投与経路および排出速度、薬物の組合せ、ならびに治療を受けている被験体の特定の疾患の重症度を含めた様々な因子に応じて決まる。例えば、投薬量は、被験体の体重 1 キログラム当たり数ミリグラムの式 (J)、(I)、(IA-1)、(IA-2)、(IB-1)、(IB-2)、(IB-3) または (IB-4) の化合物 (mg/kg) と表すことができる。約 0.1 ~ 150 mg/kg の投薬量が適している場合がある。一部の実施形態では、約 0.1 ~ 100 mg/kg が適している場合がある。他の実施形態では、0.5 ~ 60 mg/kg の投薬量が適している場合がある。例えば、ヒトの子供および成人の両方に薬物を使用する場合、またはイヌなどの非ヒト被験体における有効な投薬量をヒト被験体に適した投薬量に変換する場合に起きるように、広く異なる大きさの被験体の間で投薬量を調整する場合には、被験体の体重に従って正規化することが特に有用である。

30

【0189】

また、1日投薬量は、1用量または1日あたりに投与される式 (J)、(I)、(IA-1)、(IA-2)、(IB-1)、(IB-2)、(IB-3) または (IB-4) の化合物の総量と説明することができる。式 (J)、(I)、(IA-1)、(IA-2)、(IB-1)、(IB-2)、(IB-3) または (IB-4) の化合物の1日投薬量は、約 1 mg/日 ~ 4,000 mg/日、約 2,000 mg/日 ~ 4,000 mg/日、約 1 mg/日 ~ 2,000 mg/日、約 1 mg/日 ~ 1,000 mg/日、約 10 mg/日 ~ 500 mg/日、約 20 mg/日 ~ 500 mg/日、約 50 mg/日 ~ 300 mg/日、約 75 mg/日 ~ 200 mg/日、約 15 mg/日 ~ 150 mg/日、または 1 mg/日 ~ 15 mg/日 であり得る。

40

【0190】

50

経口投与される場合、ヒト被験体の1日当たりの総投薬量は、1 mg～1,000 mg、約10～500 mg/日、約50～300 mg/日、約75～200 mg/日、または約100～150 mg/日であり得る。

【0191】

式(J)、(I)、(IA-1)、(IA-2)、(IB-1)、(IB-2)、(IB-3)または(IB-4)の化合物またはその組成物は、前述の任意の適切な様式を使用して、1日1回、2回、3回、または4回投与することができる。また、式(J)、(I)、(IA-1)、(IA-2)、(IB-1)、(IB-2)、(IB-3)または(IB-4)の化合物の投与またはそれらによる処置は、数日間継続されてよく、例えば一般に、処置は、1サイクルの処置で少なくとも7日、14日、または28日間継続される。処置サイクルは、がん化学療法で周知であり、サイクルの間に約1～28日、一般に約7日または約14日の休止期(resting period)が交互に頻繁に設けられる。また処置サイクルは、他の実施形態では、連続的であってもよい。

10

【0192】

特定の一実施形態では、方法は、被験体に、1日の初期用量が約1～500 mgの式(J)、(I)、(IA-1)、(IA-2)、(IB-1)、(IB-2)、(IB-3)または(IB-4)の化合物を投与すること、および臨床有効性が達成されるまで、一定量ずつ用量を増大させることを含む。約5、10、25、50、または100 mgの増分を使用して、用量を増大させることができる。投薬量は、毎日、2日毎、週2回、または週1回増大させることができる。

20

【0193】

式(I)の化合物の合成

式(J)、(I)、(IA-1)、(IA-2)、(IB-1)、(IB-2)、(IB-3)または(IB-4)の化合物は、本明細書に開示の方法、ならびに本明細書の開示および当技術分野で周知の方法を考慮すると明らかになるそれらの日常的な改変を使用して、調製することができる。本明細書の教示に加えて、慣例的な周知の合成法を使用することができる。本明細書に記載の典型的な化合物の合成は、以下の実施例に記載の通り達成することができる。利用可能な場合には、例えばSigma Aldrichまたは他の化学薬品供給者から試薬を商業的に購入してもよい。

30

【0194】

一般合成

本明細書に記載の化合物の典型的な実施形態は、下記の一般的な反応スキームを使用して合成することができる。一般的なスキームは、出発材料を類似の構造を有する他の材料で置き換えることによって変更され、それに応じて異なる生成物をもたらす得ることが、本明細書の説明を考慮すると明らかになる。対応する生成物を提供するために出発材料がどのように変わるかの数々の例を提供する合成の説明は、以下に続く。置換基が定義されている所望の生成物を考慮すると、必要な出発材料は、一般に調査によって決定され得る。出発材料は、典型的には、商業的供給源から得られるか、または公開されている方法を使用して合成される。本開示に記載の実施形態である化合物を合成するために、合成される化合物の構造の調査によって、各置換基の独自性が提供される。最終生成物の独自性によって、一般に本明細書の実施例を考慮して、簡単な調査プロセスにより必要な出発材料の独自性が明らかになる。

40

【0195】

合成反応パラメータ

用語「溶媒」、「不活性な有機溶媒」、または「不活性な溶媒」は、これらと共に記載されている反応条件の下で不活性な溶媒を指す(例えば、ベンゼン、トルエン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン(「THF」)、ジメチルホルムアミド(「DMF」)、クロロホルム、塩化メチレン(またはジクロロメタン)、ジエチルエーテル、メタノール、ピリジン等を含む)。本発明の反応に使用される溶媒は、逆のことが定められていない限り、不活性な有機溶媒であり、反応は、不活性ガス、好ましくは窒素の下で実施される。

50

【0196】

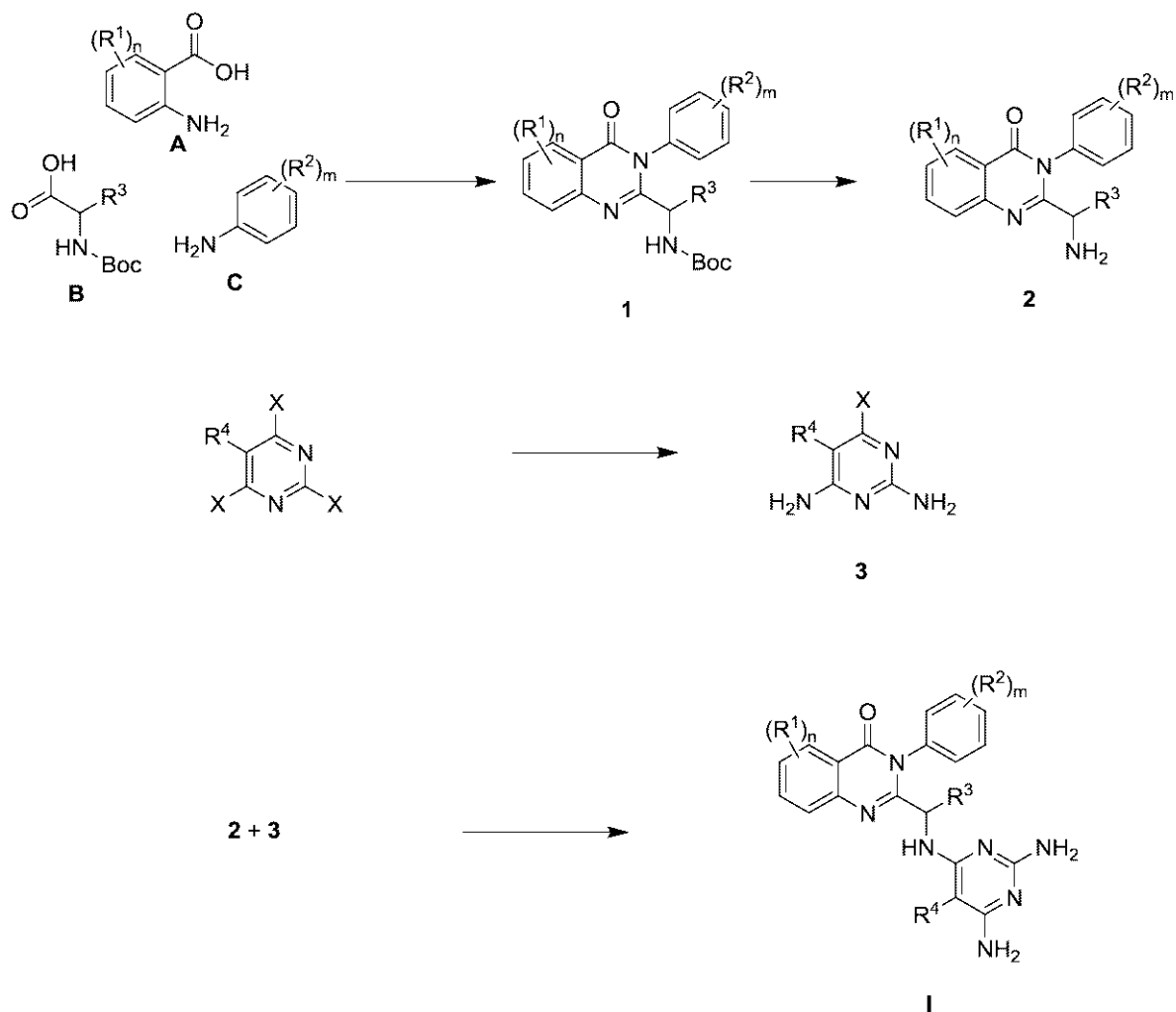
用語「適量」は、記載の機能を達成するのに十分な、例えば溶液を所望の体積（すなわち100%）にするのに十分な量を添加することを意味する。

【0197】

式 I の化合物

式 (I) の化合物を調製する一方法を、反応スキーム I に示す。

【化38】

反応スキームI

【0198】

ステップ1ー式(1)の化合物の調製

式(1)の化合物は、脱水剤の存在下で、化合物(A)、(B)および(C)を組み合わせることによって作製することができる。化合物(A)、(B)および(C)は、市販されているか、または当技術分野で公知の方法によって作製することができる。化合物(A)に関して、R¹は、本明細書で定義された通りである。化合物(B)に関して、R³は、本明細書で定義された通りである。化合物(C)に関して、R²は、本明細書で定義された通りである。化合物(A)は、ピリジンなどの溶媒中、亜リン酸ジフェニルなどのカップリング剤の存在下で化合物(B)と混合することができる。周囲温度から100℃までの間の温度で1~5時間攪拌した後、化合物(C)を添加する。周囲温度から100℃までの間の温度で5~24時間さらに攪拌した後、反応混合物を室温まで冷却する。式(1)の化合物を抽出するために、酢酸エチル(EtOAc)などの有機溶媒を添加した後、弱酸、水およびブラインで洗浄することができる。有機相を濃縮すると、式(1)の

化合物を得ることができる。式(1)の化合物は、シリカゲルによるクロマトグラフィーなどの当技術分野で公知の任意の適切な方法によって精製することができる。あるいは、式(1)の化合物は、次のステップで精製なしに使用することができる。

【0199】

ステップ2—式(2)の化合物の調製

式(2)の化合物は、式(1)の化合物から保護基(複数可)を除去することによって作製することができる。式(1)の化合物は、適切な溶媒に溶解させられ、適切な酸で処理される。適切な溶媒として、例えば、ジクロロメタン、ジオキサン、または他の適切な溶媒を挙げることができる。適切な酸として、例えば、トリフルオロ酢酸、塩酸、または三臭化ホウ素(BBr_3)を挙げることができる。反応は、 -78°C から周囲温度までの間の温度で実施することができる。反応が完了したら、溶媒を除去して、式(2)の化合物を得る。 BBr_3 を使用する反応の場合、まず、反応物を MeOH で処理し、その後水による後処理を行うと、式(2)の化合物を得ることができる。

10

【0200】

ステップ3—式(3)の化合物の調製

式(3)の化合物は、ジオキサンなどの適切な溶媒中で、5-置換-2, 4, 6-トリハロピリミジンを水酸化アンモニウムで処理することによって作製することができ、ここでハロは、クロロまたはフルオロのいずれかである。反応は、 $30\sim 80^\circ\text{C}$ の高温で、適切な時間、典型的には2~8時間、または反応が完了するまで実施される。完了したら、水を冷却溶液に添加し、沈殿物を濾過によって収集する。ニトリルは、標準条件下でカルボキサミドに変換することができる。

20

【0201】

ステップ4—式(I)の化合物の調製

式(I)の化合物は、一般に、適切な溶媒中、適切な塩基の存在下で式(2)の化合物と式(3)の化合物をカップリングすることによって調製することができる。適切な塩基の一例は、ジイソプロピルエチルアミンである。適切な溶媒の一例は、N-メチルピロリドン(NMP)である。反応は、典型的には $50^\circ\text{C}\sim 150^\circ\text{C}$ の温度で約30分間~24時間かけて実施される。ある場合には、反応は、 $20^\circ\text{C}\sim 100^\circ\text{C}$ の温度で約12時間~120時間かけて実施され得る。あるいは反応は、マイクロ波中、 $100^\circ\text{C}\sim 150^\circ\text{C}$ の温度で約30分間~24時間かけて実施され得る。完了時には水を添加して反応をクエンチし、沈殿物を濾過し、次にジクロロメタン(DCM)などの有機溶媒に溶解させることができる。生成物は、当技術分野で公知の方法によって、例えば減圧下で溶媒を除去することによって単離することができる。生成物は、当技術分野で公知の任意の適切な方法、例えばシリカカラムによる残渣のクロマトグラフィーを使用して精製することができる。

30

【0202】

式(J)の化合物は、反応スキーム1に提示の方法に従って、当業者に公知の材料から出発して調製され得ることを理解されたい。

【実施例】

【0203】

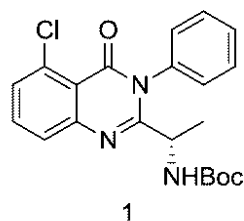
(実施例1)

式(1)の化合物の調製

A. n が1であり、 R^1 がクロロであり、 m が0であり、 R^3 がメチルである、式(1)の化合物の調製

40

【化 3 9】



亜リン酸ジフェニル（1.9 mL、10 mmol）を、2-アミノ-6-クロロ安息香酸（495 mg、2.9 mmol）および（S）-2-（tert-ブトキシカルボニルアミノ）プロパン酸（710 mg、3.77 mmol）のピリジン（3 mL）溶液に添加した。反応混合物を40℃で2時間攪拌した。次に、アニリン（274 mg、3.48 mmol）を反応混合物に添加し、次にそれを55℃で12時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却した。次に、この混合物をEtOAc（50 mL）で希釈し、1 NのHCl水溶液（2×50 mL）、ブライン（50 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。有機物の層を濾過し、真空内で濃縮して材料を得、それを、EtOAcを（0～50%）伴うヘキサンで溶出するSiO₂カラムクロマトグラフィーによって精製して、（S）-tert-ブチル1-（5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル）エチルカルバメートを固体として得た。ES/MS m/z = 400.1（M+H⁺）。 10 20

【0204】

B. R¹、R²、およびR³を変えた、式（1）の化合物の調製

実施例1Aおよび反応スキームIに記載の手順に従って、ただしR¹、R²およびR³置換基を変えて、以下を含む他の式（1）の化合物を調製した。

【0205】

（S）-tert-ブチル1-（8-フルオロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル）エチルカルバメート、ES/MS m/z = 384.1（M+H⁺）；

【0206】

（S）-tert-ブチル1-（5,8-ジクロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル）エチルカルバメート、ES/MS m/z = 434.2（M+H⁺）； 30

【0207】

（S）-tert-ブチル1-（5-クロロ-8-フルオロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル）エチルカルバメート、ES/MS m/z = 418.1（M+H⁺）；

【0208】

（S）-tert-ブチル1-（8-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル）エチルカルバメート、ES/MS m/z = 400.1（M+H⁺）； 40

【0209】

（S）-tert-ブチル1-（5,8-ジフルオロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル）エチルカルバメート、ES/MS m/z = 402.1（M+H⁺）；

【0210】

（S）-tert-ブチル1-（5-クロロ-4-オキソ-3-（3,5-ジフルオロフェニル）-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル）エチルカルバメート；

【0211】

（S）-tert-ブチル1-（5-クロロ-4-オキソ-3-（3,5-ジフルオロ 50

フェニル) - 3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) プロピルカルバメート;

【0212】

(S)-tert-ブチル 1-(5-フルオロ-4-オキソ-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) プロピルカルバメート;

【0213】

(S)-tert-ブチル 1-(5-クロロ-4-オキソ-3-(3-フルオロフェニル)-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) エチルカルバメート;

【0214】

(S)-tert-ブチル 1-(5-フルオロ-4-オキソ-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) エチルカルバメート;

10

【0215】

(S)-tert-ブチル 1-(6-フルオロ-4-オキソ-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) エチルカルバメート;

【0216】

(S)-tert-ブチル 1-(6-フルオロ-4-オキソ-3-フェニル-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) エチルカルバメート;

【0217】

(S)-tert-ブチル 1-(5-クロロ-3-(3-シアノフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) エチルカルバメート;

【0218】

20

(S)-tert-ブチル 1-(6-フルオロ-3-(3-シアノフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) エチルカルバメート;

【0219】

(S)-tert-ブチル 1-(6-フルオロ-3-(3-クロロフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) エチルカルバメート;

【0220】

(S)-tert-ブチル 1-(8-フルオロ-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) エチルカルバメート;

【0221】

(S)-tert-ブチル 1-(3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-5-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) エチルカルバメート;

30

【0222】

(S)-tert-ブチル 1-(3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-8-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) プロピルカルバメート;

【0223】

(S)-tert-ブチル 1-(3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-5-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) プロピルカルバメート;

【0224】

(S)-tert-ブチル 1-(3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-8-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) プロピルカルバメート;

40

【0225】

(S)-tert-ブチル 1-(3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-8-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) エチルカルバメート;

【0226】

(S)-tert-ブチル 1-(5, 8-ジクロロ-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) エチルカルバメート;

【0227】

(S)-tert-ブチル 1-(5-クロロ-3-(3, 5-ジシアノフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) エチルカルバメート;

【0228】

50

(S)-tert-ブチル 1-(5-クロロ-3-(3-シアノ-5-フルオロフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) エチルカルバメート;

【0229】

(S)-tert-ブチル 1-(5-ヒドロキシ-3-フェニル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) エチルカルバメート;

【0230】

(S)-tert-ブチル 1-(5, 8-ジフルオロ-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) エチルカルバメート;

【0231】

(S)-tert-ブチル 1-(5-クロロ-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-8-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) エチルカルバメート;

10

【0232】

(S)-tert-ブチル 1-(3-(3-シアノ-5-フルオロフェニル)-5-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) エチルカルバメート;

【0233】

(S)-tert-ブチル 1-(5-メチル-3-フェニル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) エチルカルバメート;

【0234】

(S)-tert-ブチル 1-(3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-8-フルオロ-5-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) エチルカルバメート;

20

【0235】

(S)-tert-ブチル 1-(5-クロロ-3-(3, 5-ジメトキシフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) エチルカルバメート;

【0236】

(S)-tert-ブチル 1-(6, 7-ジフルオロ-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) エチルカルバメート;

【0237】

(S)-tert-ブチル 1-(8-クロロ-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) エチルカルバメート;

30

【0238】

(S)-tert-ブチル 1-(8-クロロ-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) プロピルカルバメート;

【0239】

(S)-tert-ブチル 1-(5-(ジフルオロメチル)-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) エチルカルバメート;

【0240】

(S)-tert-ブチル 1-(5-(ジフルオロメチル)-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) プロピルカルバメート;

40

【0241】

(S)-tert-ブチル 1-(3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) プロピルカルバメート;

【0242】

(S)-tert-ブチル 1-(3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-5, 8-ジフルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) プロピルカルバメート;

【0243】

(S)-tert-ブチル 1-(3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-

50

3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) エチルカルバメート ;

【0244】

(S)-tert-ブチル 1-(3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-5, 6-ジフルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) プロピルカルバメート ;

【0245】

(S)-tert-ブチル 1-(3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-5, 6-ジフルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) エチルカルバメート ;

【0246】

(S)-3-(2-(1-アミノエチル)-8-フルオロ-5-メチル-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-5-フルオロベンゾニトリル ;

10

【0247】

(S)-tert-ブチル 1-(3-(3-シアノ-5-フルオロフェニル)-8-フルオロ-5-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) エチルカルバメート ;

【0248】

(S)-tert-ブチル 1-(5-クロロ-3-(3-シアノ-5-フルオロフェニル)-8-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) エチルカルバメート ;

【0249】

(S)-tert-ブチル 1-(3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-6, 8-ジフルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) プロピルカルバメート ;

20

【0250】

(S)-tert-ブチル 1-(3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-6, 8-ジフルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) エチルカルバメート ;

【0251】

(S)-tert-ブチル 1-(3-(3-シアノ-5-フルオロフェニル)-5-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) エチルカルバメート ;

【0252】

(S)-tert-ブチル 1-(5-フルオロ-3-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) エチルカルバメート ;

30

【0253】

(S)-tert-ブチル 1-(3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-8-(トリフルオロメチル)-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) エチルカルバメート ;

【0254】

(S)-tert-ブチル 1-(3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-8-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) エチルカルバメート ;

【0255】

40

(S)-tert-ブチル 1-(3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) プロピルカルバメート ;

【0256】

(S)-tert-ブチル 1-(3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-8-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) プロピルカルバメート ;

【0257】

(S)-tert-ブチル 1-(8-クロロ-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) エチルカルバメート ;

50

【0258】

(S)-tert-ブチル1-(3-(3-(ジフルオロメチル)-5-フルオロフェニル)-5-フルオロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチルカルバメート;

【0259】

(S)-tert-ブチル1-(5-クロロ-3-(3-(ジフルオロメチル)-5-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチルカルバメート;

【0260】

(S)-tert-ブチル1-(3-(3,5-ジフルオロフェニル)-8-メトキシ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチルカルバメート; 10

【0261】

(S)-tert-ブチル1-(3-(3-シアノフェニル)-5-フルオロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチルカルバメート;

【0262】

(S)-tert-ブチル1-(8-メチル-4-オキソ-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチルカルバメート;

【0263】

(S)-tert-ブチル1-(5-フルオロ-4-オキソ-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチルカルバメート; 20

【0264】

(S)-tert-ブチル1-(8-(ジフルオロメチル)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチルカルバメート;

【0265】

(S)-tert-ブチル1-(8-(ジフルオロメチル)-3-フェニル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチルカルバメート;

【0266】

(S)-tert-ブチル1-(8-メチル-3-フェニル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチルカルバメート; 30

【0267】

(S)-tert-ブチル1-(5-フルオロ-3-フェニル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチルカルバメート;

【0268】

(S)-tert-ブチル1-(8-フルオロ-3-フェニル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチルカルバメート;

【0269】

(S)-tert-ブチル1-(5-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)-8-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチルカルバメート;

【0270】

(S)-tert-ブチル1-(5-クロロ-3-(3-クロロフェニル)-8-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチルカルバメート; 40

【0271】

(S)-tert-ブチル1-(5-クロロ-8-メチル-3-フェニル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチルカルバメート;

【0272】

(S)-tert-ブチル1-(5-フルオロ-8-メチル-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチルカルバメート;

【0273】

(S)-tert-ブチル1-(8-フルオロ-5-メチル-4-オキソ-3-フェニ 50

ル-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) エチルカルバメート;

【0274】

(S)-tert-ブチル1-(5-(ジフルオロメチル)-4-オキソ-3-フェニル-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) エチルカルバメート;

【0275】

(S)-tert-ブチル3-(3-シアノフェニル)-1-(5-(ジフルオロメチル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) エチルカルバメート;

【0276】

(S)-3-(2-(1-アミノエチル)-8-フルオロ-5-メチル-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル) ベンゾニトリル;

10

【0277】

(S)-tert-ブチル1-(3-(3-シアノフェニル)-8-フルオロ-5-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) エチルカルバメート;

【0278】

(S)-tert-ブチル1-(5-クロロ-3-(3, 5-ジクロロフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) エチルカルバメート;

【0279】

(S)-tert-ブチル1-(3-(3, 5-ジクロロフェニル)-5-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) エチルカルバメート;

【0280】

20

(S)-tert-ブチル1-(8-クロロ-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) エチルカルバメート;

【0281】

(S)-tert-ブチル1-(3-(3-クロロフェニル)-8-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) エチルカルバメート;

【0282】

(S)-tert-ブチル1-(5-シアノ-4-オキソ-3-フェニル-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) エチルカルバメート;

【0283】

30

(S)-tert-ブチル1-(5-クロロ-3-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) エチルカルバメート;

【0284】

(S)-tert-ブチル1-(3-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)-5-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) エチルカルバメート;

【0285】

(S)-tert-ブチル1-(5-クロロ-3-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) エチルカルバメート;

【0286】

40

(S)-tert-ブチル1-(5-フルオロ-3-(5-トリフルオロメチルフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) プロピルカルバメート;

【0287】

(S)-tert-ブチル1-(5-クロロ-3-(5-トリフルオロメチルフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) エチルカルバメート;

【0288】

(S)-tert-ブチル1-(3-(3-シアノ-5-フルオロフェニル)-5-フルオロ-8-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) エチルカルバメート;

【0289】

50

(S)-tert-ブチル 1-(3-(3-シアノフェニル)-5-フルオロ-8-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) エチルカルバメート;

【0290】

(S)-tert-ブチル 1-(3-(3-(ジフルオロメチル)-5-フルオロフェニル)-5-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) プロピルカルバメート;

【0291】

(S)-tert-ブチル 1-(5-クロロ-3-(3-(ジフルオロメチル)-5-フルオロフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) プロピルカルバメート;

10

【0292】

(S)-tert-ブチル 1-(3-(3-(ジフルオロメチル)-5-フルオロフェニル)-5-(メチルスルホニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) エチルカルバメート;

【0293】

(S)-tert-ブチル 1-(5-(ジフルオロメチル)-3-(3-(ジフルオロメチル)-5-フルオロフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) エチルカルバメート;

【0294】

(S)-tert-ブチル 1-(3-(3-(ジフルオロメチル)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) エチルカルバメート;

20

【0295】

(S)-tert-ブチル 1-(3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-5-(メチルスルホニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) エチルカルバメート;

【0296】

(S)-tert-ブチル 1-(5-(メチルスルホニル)-4-オキソ-3-フェニル-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) エチルカルバメート;

【0297】

(S)-tert-ブチル (1-(3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-8-ヨード-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) エチル) カルバメート;

30

【0298】

(S)-tert-ブチル 1-(8-クロロ-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) プロピルカルバメート;

【0299】

(S)-tert-ブチル 1-(3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-8-エチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) エチルカルバメート;

【0300】

(S)-tert-ブチル 1-(5-クロロ-3-(3-(ジフルオロメチル)フェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) エチルカルバメート;

40

【0301】

(S)-tert-ブチル 1-(5-クロロ-3-(3-イソプロピルフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) エチルカルバメート;

【0302】

(S)-tert-ブチル 1-(5-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) エチルカルバメート;

【0303】

(S)-tert-ブチル 1-(5-カルバモイル-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) エチルカルバメート;

50

【0304】

(S)-tert-ブチル1-(5-カルバモイル-4-オキソ-3-フェニル-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチルカルバメート;

【0305】

(S)-tert-ブチル1-(5-メトキシ-4-オキソ-3-フェニル-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチルカルバメート

【0306】

(S)-tert-ブチル1-(5-シアノ-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチルカルバメート;

【0307】

(S)-tert-ブチル1-(5-シアノ-3-(3-シアノ-5-フルオロフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチルカルバメート;

【0308】

(S)-tert-ブチル1-(3-(3-クロロ-5-(ジフルオロメチル)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)エチルカルバメート;

【0309】

(S)-tert-ブチル1-(5-クロロ-3-(3-クロロ-5-(ジフルオロメチル)フェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチルカルバメート;

【0310】

(S)-tert-ブチル1-(3-(3-(ジフルオロメチル)フェニル)-5-(メチルスルホニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチルカルバメート;

【0311】

(S)-tert-ブチル1-(3-(3-フルオロフェニル)-5-(メチルスルホニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチルカルバメート;

【0312】

(S)-tert-ブチル1-(3-(3, 5-ビス(ジフルオロメチル)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)エチルカルバメート;

【0313】

(S)-tert-ブチル1-(3-(3, 5-ビス(ジフルオロメチル)フェニル)-5-クロロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチルカルバメート

【0314】

(S)-tert-ブチル1-(5-クロロ-3-(3-(ジフルオロメチル)フェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチルカルバメート;

【0315】

(S)-tert-ブチル1-(3-(3-(ジフルオロメチル)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)エチルカルバメート;

【0316】

(S)-tert-ブチル1-(5-ブロモ-4-オキソ-3-フェニル-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチルカルバメート;

【0317】

(S)-tert-ブチル1-(5-ブロモ-4-オキソ-3-(3-フルオロフェニル)-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチルカルバメート;

【0318】

(S)-2-(1-アミノ-3, 3, 3-トリフルオロプロピル)-3-フェニル-6-フルオロキナゾリン-4(3H)-オン;

10

20

30

40

50

【0319】

(S) - 2 - (1 - アミノ - 3, 3, 3 - トリフルオロプロピル) - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 6 - フルオロキナゾリン - 4 (3H) - オン;

【0320】

(R) - tert - ブチル (1 - (5 - クロロ - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) - 2 - メトキシエチル) カルバメート;

【0321】

(S) - tert - ブチル (1 - (3 - (3, 5 - ビス (ジフルオロメチル) 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) エチル) カルバメート;

10

【0322】

(S) - tert - ブチル (1 - (3 - (3, 5 - ビス (ジフルオロメチル) フェニル) - 5 - クロロ - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) エチル) カルバメート;

【0323】

(S) - tert - ブチル (1 - (5 - シアノ - 3 - (3 - (ジフルオロメチル) - 5 - フルオロフェニル) - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) エチル) カルバメート;

【0324】

(S) - tert - ブチル (1 - (5 - クロロ - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) エチル) カルバメート;

20

【0325】

(S) - tert - ブチル (1 - (5 - クロロ - 3 - (3 - (ジフルオロメチル) - 5 - フルオロフェニル) - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) エチル) カルバメート;

【0326】

(S) - tert - ブチル (1 - (3 - (2 - フルオロフェニル) - 5 - (メチルスルホニル) - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) エチル) カルバメート;

30

【0327】

(S) - tert - ブチル (1 - (3 - (3 - シアノフェニル) - 5, 8 - ジフルオロ - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) プロピル) カルバメート;

【0328】

(S) - tert - ブチル (1 - (5, 8 - ジフルオロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) プロピル) カルバメート;

【0329】

(S) - tert - ブチル (1 - (5, 8 - ジフルオロ - 3 - フェニル - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) プロピル) カルバメート;

40

【0330】

(S) - tert - ブチル (1 - (3 - (3 - シアノフェニル) - 5, 8 - ジフルオロ - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) エチル) カルバメート;

【0331】

(S) - tert - ブチル (1 - (5, 8 - ジフルオロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) エチル) カルバメート;

【0332】

(S) - tert - ブチル (1 - (3 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (メチルスルホニル) - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) エチル) カルバメート;

50

【0333】

(S)-tert-ブチル(1-(5-クロロ-3-(2,6-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)カルバメート;

【0334】

(S)-tert-ブチル(1-(6-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-8-ヨード-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)カルバメート;

【0335】

(S)-tert-ブチル(1-(3-(3-フルオロフェニル)-8-ヨード-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)カルバメート;

10

【0336】

(S)-2-(1-アミノエチル)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-8-ヨードキナゾリン-4(3H)-オン;

【0337】

(S)-tert-ブチル(1-(6-フルオロ-3-フェニル-8-ヨード-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)カルバメート;

【0338】

(S)-tert-ブチル(1-(8-メトキシ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)カルバメート;

【0339】

(S)-tert-ブチル(1-(6-ヨード-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)カルバメート;

20

【0340】

(S)-tert-ブチル(1-(3-(3-(ジフルオロメチル)フェニル)-8-ヨード-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)カルバメート;

【0341】

(S)-tert-ブチル(1-(3-(3,5-ジフルオロフェニル)-6-フルオロ-8-ヨード-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)カルバメート;

【0342】

(S)-tert-ブチル(1-(5-クロロ-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-3-メチルブチル)カルバメート;

30

【0343】

(S)-tert-ブチル(1-(5-クロロ-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-メチルブチル)カルバメート;

【0344】

(S)-tert-ブチル(1-(5-クロロ-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-3,3,3-トリフルオロプロピル)カルバメート;

40

【0345】

(S)-tert-ブチル(1-(3-(3,5-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-3,3,3-トリフルオロプロピル)カルバメート;

【0346】

(S)-tert-ブチル(1-(5-クロロ-3-(3-シアノフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-3-メチルブチル)カルバメート;

【0347】

(S)-tert-ブチル(1-(5-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-

50

オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-3-メチルブチル)カルバメート;
【0348】

(S)-tert-ブチル(1-(3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-5-フルオ
ロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ブチル)カルバメート;
【0349】

(S)-tert-ブチル(1-(5-クロロ-3-(3-シアノフェニル)-6-フル
オロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)カルバメート;
【0350】

(S)-tert-ブチル(1-(6-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-
オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)プロピル)カルバメート;
【0351】

10

(S)-tert-ブチル(1-(5-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-
オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)プロピル)カルバメート;
【0352】

(S)-tert-ブチル(1-(5-クロロ-3-(3-シアノフェニル)-8-フル
オロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)カルバメート;
【0353】

(S)-tert-ブチル(1-(5-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-
オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)カルバメート;
【0354】

20

(S)-tert-ブチル(1-(5-クロロ-3-(3-メトキシ-4-メチルフェ
ニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)カルバメート;
【0355】

(S)-tert-ブチル(1-(5-クロロ-3-(3-メトキシフェニル)-4-
オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)カルバメート;
【0356】

(S)-tert-ブチル(1-(5-クロロ-3-(5-メトキシ-2-メチルフェ
ニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)カルバメート;
【0357】

(S)-tert-ブチル(1-(5-クロロ-3-(4-フルオロ-3-メトキシフ
ェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)カルバメート
;

30

【0358】

(S)-tert-ブチル(1-(5-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-2-
メチルフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)カ
ルバメート;

【0359】

(S)-tert-ブチル(1-(5-クロロ-3-(3-(ジフルオロメチル)-2-
メチルフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)カ
ルバメート;

40

【0360】

(S)-tert-ブチル(1-(5-クロロ-3-(3-(ジフルオロメチル)-5-
メトキシフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)
カルバメート;

【0361】

(S)-tert-ブチル(1-(5-クロロ-3-(2, 5-ジメチルフェニル)-4-
オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)カルバメート;

【0362】

(S)-tert-ブチル(1-(5-クロロ-3-(3-フルオロ-5-メトキシフ
ェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)カルバメート

50

;

【0363】

(S)-tert-ブチル(1-(5-クロロ-3-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)カルバメート;

【0364】

(S)-tert-ブチル(1-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-メチルプロピル)カルバメート;

【0365】

(S)-tert-ブチル(1-(5-クロロ-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-メチルプロピル)カルバメート;

10

【0366】

(S)-tert-ブチル(1-(5-クロロ-3-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)カルバメート;

【0367】

(S)-tert-ブチル(1-(5-クロロ-3-(3,5-ジフルオロ-2-メチルフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)カルバメート;

【0368】

(S)-tert-ブチル(1-(5-クロロ-3-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)カルバメート;

20

【0369】

(S)-tert-ブチル(1-(5-クロロ-3-(2,3-ジメチルフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)カルバメート;

【0370】

(S)-tert-ブチル(1-(5-クロロ-3-(4-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)カルバメート;

【0371】

(S)-tert-ブチル(1-(5-クロロ-3-(3,4-ジフルオロ-2-メチルフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)カルバメート;

30

【0372】

(S)-tert-ブチル(1-(5-クロロ-3-(3-メトキシフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)カルバメート;および

【0373】

(S)-tert-ブチル(1-(5-クロロ-3-(3-フルオロ-5-メトキシフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)カルバメート

40

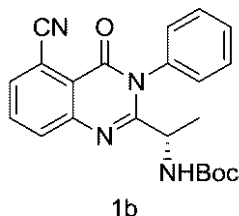
。

(実施例1b)

式1bの化合物の調製

A. nが1であり、R¹がシアノであり、mが0であり、R³がメチルである、式(1b)の化合物の調製

【化 4 0】



【0374】

(S)-tert-ブチル (1-(5-ブロモ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)カルバメート (500mg、1.13mmol)、シアン化亜鉛 (166mg、1.41mmol)、およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)Pd(0) (124mg、0.11mmol)を、NMP (5mL)中で混合した。混合物をArで脱気し、90℃で終夜加熱した。反応物をEtOAcに注ぎ、水で洗浄し(3回)、フラッシュクロマトグラフィー(40gのシリカ、0~50% EtOAc/ヘキサン)によって精製して、(S)-tert-ブチル (1-(5-シアノ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)カルバメートを白色固体として得た。ES/MS 391.2 (M+H⁺)。

10

B. n、m、R¹、R²、およびR³を変え、一方のR¹=CNである、式(2)の化合物の調製

20

【0375】

(S)-tert-ブチル (1-(5-シアノ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)カルバメート；

【0376】

(S)-tert-ブチル (1-(5-シアノ-8-フルオロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)カルバメート；および

【0377】

(S)-tert-ブチル (1-(5-シアノ-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-8-フルオロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)カルバメート。

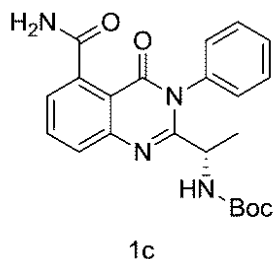
30

(実施例1c)

式(1c)の化合物の調製

A. nが1であり、R¹がカルボキサミドであり、mが0であり、R³がメチルである、式(1c)の化合物の調製

【化 4 1】



40

【0378】

(S)-tert-ブチル (1-(5-シアノ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)カルバメート (105mg、0.269mmol)のTHF/H₂O (各1mL)溶液に、Ghaffar触媒を添加した。混合物を80℃で終夜加熱した。フラッシュクロマトグラフィー(25gのシリカ、0~100% EtOAc/DCM)による精製によって、(S)-tert-ブチル (1-(5-カルバモイル-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)

50

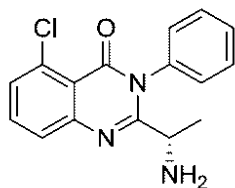
カルバメートを白色固体として得た。ES/MS 409.1 ($M+H^+$)。

(実施例2)

式(2)の化合物の調製

A. nが1であり、 R^1 がクロロであり、mが0であり、 R^3 がメチルである、式(2)の化合物の調製

【化42】



2

10

【0379】

トリフルオロ酢酸(3mL)を、(S)-tert-ブチル1-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチルカルバメート(1g、2.5mmol)のジクロロメタン(3mL)溶液に添加した。得られたものを室温で3時間撹拌した。溶媒を真空中で除去して、(S)-2-(1-アミノエチル)-5-クロロ-3-フェニルキナゾリン-4(3H)-オン2,2,2-トリフルオロ酢酸塩を得た。ES/MS $m/z = 300.1$ ($M+H^+$)。

20

B. R^1 、 R^2 、および R^3 を変えた、式(2)の化合物の調製

【0380】

実施例2Aおよび反応スキームIに記載の手順に従って、ただし R^1 、 R^2 および R^3 置換基を変えて、以下を含む他の式(2)の化合物を調製した。

【0381】

(S)-2-(1-アミノエチル)-8-フルオロ-3-フェニルキナゾリン-4(3H)-オン、ES/MS $m/z = 284.1$ ($M+H^+$)；

【0382】

(S)-2-(1-アミノエチル)-5,8-ジクロロ-3-フェニルキナゾリン-4(3H)-オン、ES/MS $m/z = 334.1$ ($M+H^+$)；

30

【0383】

(S)-2-(1-アミノエチル)-5-クロロ-8-フルオロ-3-フェニルキナゾリン-4(3H)-オン、ES/MS $m/z = 318.1$ ($M+H^+$)；

【0384】

(S)-2-(1-アミノエチル)-8-クロロ-3-フェニルキナゾリン-4(3H)-オン、ES/MS $m/z = 300.1$ ($M+H^+$)；

【0385】

(S)-2-(1-アミノエチル)-5,8-ジフルオロ-3-フェニルキナゾリン-4(3H)-オン、ES/MS $m/z = 302.1$ ($M+H^+$)；

40

【0386】

(S)-2-(1-アミノエチル)-5-クロロ-3-(3,5-ジフルオロフェニル)キナゾリン-4(3H)-オン；

【0387】

(S)-2-(1-アミノプロピル)-5-クロロ-3-(3,5-ジフルオロフェニル)キナゾリン-4(3H)-オン；

【0388】

(S)-2-(1-アミノプロピル)-5-フルオロ-3-(3,5-ジフルオロフェニル)キナゾリン-4(3H)-オン；

【0389】

50

(S) - 2 - (1 - アミノエチル) - 5 - クロロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) キナゾリン - 4 (3H) - オン;

【0390】

(S) - 2 - (1 - アミノエチル) - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 5 - フルオロキナゾリン - 4 (3H) - オン;

【0391】

(S) - 2 - (1 - アミノエチル) - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 6 - フルオロキナゾリン - 4 (3H) - オン;

【0392】

(S) - 2 - (1 - アミノエチル) - 3 - フェニル - 6 - フルオロキナゾリン - 4 (3H) - オン; 10

【0393】

(S) - 3 - (2 - (1 - アミノエチル) - 5 - クロロ - 4 - オキソキナゾリン - 3 (4H) - イル) ベンゾニトリル;

【0394】

(S) - 3 - (2 - (1 - アミノエチル) - 6 - フルオロ (f l o r o) - 4 - オキソキナゾリン - 3 (4H) - イル) ベンゾニトリル;

【0395】

(S) - 2 - (1 - アミノエチル) - 3 - (3 - クロロフェニル) - 6 - フルオロキナゾリン - 4 (3H) - オン; 20

【0396】

(S) - 2 - (1 - アミノエチル) - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 8 - フルオロキナゾリン - 4 (3H) - オン;

【0397】

(S) - 2 - (1 - アミノプロピル) - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 8 - フルオロキナゾリン - 4 (3H) - オン;

【0398】

(S) - 2 - (1 - アミノエチル) - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 5 - メチルキナゾリン - 4 (3H) - オン;

【0399】

(S) - 2 - (1 - アミノプロピル) - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 5 - メチルキナゾリン - 4 (3H) - オン; 30

【0400】

(S) - 2 - (1 - アミノプロピル) - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 8 - メチルキナゾリン - 4 (3H) - オン;

【0401】

(S) - 2 - (1 - アミノエチル) - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 8 - メチルキナゾリン - 4 (3H) - オン;

【0402】

(S) - 2 - (1 - アミノエチル) - 5, 8 - ジクロロ - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) キナゾリン - 4 (3H) - オン; 40

【0403】

(S) - 5 - (2 - (1 - アミノエチル) - 5 - クロロ - 4 - オキソキナゾリン - 3 (4H) - イル) イソフタロニトリル;

【0404】

(S) - 3 - (2 - (1 - アミノエチル) - 5 - クロロ - 4 - オキソキナゾリン - 3 (4H) - イル) - 5 - フルオロベンゾニトリル;

【0405】

(S) - 2 - (1 - アミノエチル) - 5, 8 - ジフルオロ - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) キナゾリン - 4 (3H) - オン; 50

【0406】

(S) - 2 - (1 - アミノエチル) - 5 - クロロ - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 8 - メチルキナゾリン - 4 (3H) - オン;

【0407】

(S) - 3 - (2 - (1 - アミノエチル) - 5 - メチル - 4 - オキソキナゾリン - 3 (4H) - イル) - 5 - フルオロベンゾニトリル;

【0408】

(S) - 2 - (1 - アミノエチル) - 5 - メチル - 3 - フェニルキナゾリン - 4 (3H) - オン;

【0409】

(S) - 2 - (1 - アミノエチル) - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 8 - フルオロ - 5 - メチルキナゾリン - 4 (3H) - オン

【0410】

(S) - 2 - (1 - アミノエチル) - 5 - クロロ - 3 - (3, 5 - ジメトキシフェニル) キナゾリン - 4 (3H) - オン;

【0411】

(S) - 2 - (1 - アミノエチル) - 6, 7 - ジフルオロ - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) キナゾリン - 4 (3H) - オン;

【0412】

(S) - 2 - (1 - アミノエチル) - 8 - クロロ - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) キナゾリン - 4 (3H) - オン;

【0413】

(S) - 2 - (1 - アミノプロピル) - 8 - クロロ - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) キナゾリン - 4 (3H) - オン;

【0414】

(S) - 2 - (1 - アミノエチル) - 5 - (ジフルオロメチル) - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) キナゾリン - 4 (3H) - オン;

【0415】

(S) - 2 - (1 - アミノプロピル) - 5 - (ジフルオロメチル) - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) キナゾリン - 4 (3H) - オン;

【0416】

(S) - 2 - (1 - アミノプロピル) - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 6 - フルオロキナゾリン - 4 (3H) - オン;

【0417】

(S) - 2 - (1 - アミノプロピル) - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 5, 8 - ジフルオロキナゾリン - 4 (3H) - オン;

【0418】

(S) - 2 - (1 - アミノエチル) - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) キナゾリン - 4 (3H) - オン;

【0419】

(S) - 2 - (1 - アミノプロピル) - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 5, 6 - ジフルオロキナゾリン - 4 (3H) - オン;

【0420】

(S) - 2 - (1 - アミノエチル) - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 5, 6 - ジフルオロキナゾリン - 4 (3H) - オン;

【0421】

(S) - 3 - (2 - (1 - アミノエチル) - 5 - クロロ - 8 - フルオロ - 4 - オキソキナゾリン - 3 (4H) - イル) - 5 - フルオロベンゾニトリル;

【0422】

(S) - 2 - (1 - アミノプロピル) - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 6, 8

10

20

30

40

50

ージフルオロキナゾリンー4 (3H) -オン；

【0423】

(S) -2 - (1 - アミノエチル) -3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) -6, 8 - ジフルオロキナゾリンー4 (3H) -オン；

【0424】

(S) -3 - (2 - (1 - アミノエチル) -5 - フルオロ -4 - オキソキナゾリンー3 (4H) -イル) -5 - フルオロベンゾニトリル；

【0425】

(S) -2 - (1 - アミノエチル) -5 - フルオロ -3 - (3 - フルオロ -5 - (トリフルオロメチル) フェニル) キナゾリンー4 (3H) -オン；

10

【0426】

(S) -2 - (1 - アミノエチル) -3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) -8 - (トリフルオロメチル) キナゾリンー4 (3H) -オン；

【0427】

(S) -2 - (1 - アミノエチル) -3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) -5 - フルオロ -8 - メチルキナゾリンー4 (3H) -オン；

【0428】

(S) -2 - (1 - アミノプロピル) -3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) キナゾリンー4 (3H) -オン；

【0429】

20

(S) -2 - (1 - アミノプロピル) -3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) -5 - フルオロ -8 - メチルキナゾリンー4 (3H) -オン；

【0430】

(S) -2 - (1 - アミノエチル) -8 - クロロ -3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) -6 - フルオロキナゾリンー4 (3H) -オン；

【0431】

(S) -2 - (1 - アミノエチル) -3 - (3 - (ジフルオロメチル) -5 - フルオロフェニル) -5 - フルオロキナゾリンー4 (3H) -オン；

【0432】

(S) -2 - (1 - アミノエチル) -5 - クロロ -3 - (3 - (ジフルオロメチル) -5 - フルオロフェニル) キナゾリンー4 (3H) -オン；

30

【0433】

(S) -2 - (1 - アミノエチル) -3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) -8 - メトキシキナゾリンー4 (3H) -オン；

【0434】

(S) -3 - (2 - (1 - アミノエチル) -5 - フルオロ -4 - オキソキナゾリンー3 (4H) -イル) ベンゾニトリル；

【0435】

(S) -2 - (1 - アミノエチル) -8 - メチル -3 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) キナゾリンー4 (3H) -オン；

40

【0436】

(S) -2 - (1 - アミノエチル) -5 - フルオロ -3 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) キナゾリンー4 (3H) -オン；

【0437】

(S) -2 - (1 - アミノエチル) -8 - (ジフルオロメチル) -3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) キナゾリンー4 (3H) -オン；

【0438】

(S) -2 - (1 - アミノエチル) -8 - (ジフルオロメチル) -3 - フェニルキナゾリンー4 (3H) -オン；

【0439】

50

(S) - 2 - (1 - アミノエチル) - 8 - メチル - 3 - フェニルキナゾリン - 4 (3 H) - オン;

【0440】

(S) - 2 - (1 - アミノエチル) - 8 - フルオロ - 3 - フェニルキナゾリン - 4 (3 H) - オン;

【0441】

(S) - 2 - (1 - アミノエチル) - 5 - フルオロ - 3 - フェニルキナゾリン - 4 (3 H) - オン;

【0442】

(S) - 2 - (1 - アミノエチル) - 5 - クロロ - 3 - (3 - クロロフェニル) - 8 - メチルキナゾリン - 4 (3 H) - オン; 10

【0443】

(S) - 2 - (1 - アミノエチル) - 5 - クロロ - 8 - メチル - 3 - フェニルキナゾリン - 4 (3 H) - オン;

【0444】

(S) - 2 - (1 - アミノエチル) - 8 - フルオロ - 5 - メチル - 3 - フェニルキナゾリン - 4 (3 H) - オン;

【0445】

(S) - 2 - (1 - アミノエチル) - 5 - フルオロ - 8 - メチル - 3 - フェニルキナゾリン - 4 (3 H) - オン; 20

【0446】

(S) - 2 - (1 - アミノエチル) - 5 - (ジフルオロメチル) - 3 - フェニルキナゾリン - 4 (3 H) - オン;

【0447】

(S) - 3 - (2 - (1 - アミノエチル) - 5 - (ジフルオロメチル) - 4 - オキソキナゾリン - 3 (4 H) - イル) ベンゾニトリル;

【0448】

(S) - 3 - (2 - (1 - アミノエチル) - 8 - フルオロ - 5 - メチル - 4 - オキソキナゾリン - 3 (4 H) - イル) ベンゾニトリル;

【0449】

(S) - 2 - (1 - アミノエチル) - 3 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 5 - フルオロ - キナゾリン - 4 (3 H) - オン; 30

【0450】

(S) - 2 - (1 - アミノエチル) - 8 - クロロ - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 5 - フルオロキナゾリン - 4 (3 H) - オン;

【0451】

(S) - 2 - (1 - アミノエチル) - 3 - (3 - クロロフェニル) - 8 - メチルキナゾリン - 4 (3 H) - オン;

【0452】

(S) - 2 - (1 - アミノエチル) - 4 - オキソ - 3 - フェニル - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 5 - カルボニトリル; 40

【0453】

(S) - 2 - (1 - アミノエチル) - 5 - クロロ - 3 - (3 - クロロ - 5 - フルオロフェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン;

【0454】

(S) - 2 - (1 - アミノエチル) - 3 - (3 - クロロ - 5 - フルオロフェニル) - 5 - フルオロキナゾリン - 4 (3 H) - オン;

【0455】

(S) - 2 - (1 - アミノエチル) - 5 - クロロ - 3 - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン; 50

【0456】

(S) - 2 - (1 - アミノプロピル) - 5 - フルオロ - 3 - (5 - トリフルオロメチルフェニル) キナゾリン - 4 (3H) - オン;

【0457】

(S) - 2 - (1 - アミノエチル) - 5 - フルオロ - 3 - (5 - トリフルオロメチルフェニル) キナゾリン - 4 (3H) - オン;

【0458】

(S) - 3 - (2 - (1 - アミノエチル) - 5 - フルオロ - 8 - メチル - 4 - オキソキナゾリン - 3 (4H) - イル) - 5 - フルオロベンゾニトリル;

【0459】

(S) - 3 - (2 - (1 - アミノエチル) - 5 - フルオロ - 8 - メチル - 4 - オキソキナゾリン - 3 (4H) - イル) ベンゾニトリル;

【0460】

(S) - 2 - (1 - アミノプロピル) - 3 - (3 - (ジフルオロメチル) - 5 - フルオロフェニル) - 5 - フルオロキナゾリン - 4 (3H) - オン;

【0461】

(S) - 2 - (1 - アミノプロピル) - 5 - クロロ - 3 - (3 - (ジフルオロメチル) - 5 - フルオロフェニル) キナゾリン - 4 (3H) - オン;

【0462】

(S) - 2 - (1 - アミノエチル) - 3 - (3 - (ジフルオロメチル) - 5 - フルオロフェニル) - 5 - (メチルスルホニル) キナゾリン - 4 (3H) - オン;

【0463】

(S) - 2 - (1 - アミノエチル) - 5 - (ジフルオロメチル) - 3 - (3 - (ジフルオロメチル) - 5 - フルオロフェニル) キナゾリン - 4 (3H) - オン;

【0464】

(S) - 2 - (1 - アミノエチル) - 3 - (3 - (ジフルオロメチル) フェニル) - 5 - フルオロキナゾリン - 4 (3H) - オン;

【0465】

(S) - 2 - (1 - アミノエチル) - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 5 - (メチルスルホニル) キナゾリン - 4 (3H) - オン;

【0466】

(S) - 2 - (1 - アミノエチル) - 5 - (メチルスルホニル) - 3 - フェニルキナゾリン - 4 (3H) - オン;

【0467】

(S) - 2 - (1 - アミノプロピル) - 8 - クロロ - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 5 - フルオロキナゾリン - 4 (3H) - オン;

【0468】

(S) - 2 - (1 - アミノエチル) - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 8 - エチルキナゾリン - 4 (3H) - オン;

【0469】

(S) - 2 - (1 - アミノエチル) - 5 - クロロ - 3 - (3 - (ジフルオロメチル) フェニル) キナゾリン - 4 (3H) - オン;

【0470】

(S) - 2 - (1 - アミノエチル) - 5 - クロロ - 3 - (3 - イソプロピルフェニル) キナゾリン - 4 (3H) - オン;

【0471】

(S) - 2 - (1 - アミノエチル) - 5 - クロロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) キナゾリン - 4 (3H) - オン.

【0472】

(S) - 2 - (1 - アミノエチル) - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 4 - オキ

10

20

30

40

50

ソー 3, 4-ジヒドロキナゾリン-5-カルボキサミド;

【0473】

(S)-2-(1-アミノエチル)-4-オキソー 3-フェニル-3, 4-ジヒドロキナゾリン-5-カルボキサミド;

【0474】

(S)-2-(1-アミノエチル)-5-メトキシ-3-フェニルキナゾリン-4 (3H)-オン;

【0475】

(S)-2-(1-アミノエチル)-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-4-オキソー 3, 4-ジヒドロキナゾリン-5-カルボニトリル;

10

【0476】

(S)-2-(1-アミノエチル)-3-(3-シアノ-5-フルオロフェニル)-4-オキソー 3, 4-ジヒドロキナゾリン-5-カルボニトリル;

【0477】

(S)-2-(1-アミノエチル)-3-(3-クロロ-5-(ジフルオロメチル)フェニル)-5-フルオロキナゾリン-4 (3H)-オン;

【0478】

(S)-2-(1-アミノエチル)-5-クロロ-3-(3-クロロ-5-(ジフルオロメチル)フェニル)キナゾリン-4 (3H)-オン;

【0479】

20

(S)-2-(1-アミノエチル)-3-(3-(ジフルオロメチル)フェニル)-5-(メチルスルホニル)キナゾリン-4 (3H)-オン;

【0480】

(S)-2-(1-アミノエチル)-3-(3-フルオロフェニル)-5-(メチルスルホニル)キナゾリン-4 (3H)-オン;

【0481】

(S)-2-(1-アミノエチル)-3-(3, 5-ビス(ジフルオロメチル)フェニル)-5-フルオロキナゾリン-4 (3H)-オン;

【0482】

(S)-2-(1-アミノエチル)-3-(3, 5-ビス(ジフルオロメチル)フェニル)-5-クロロキナゾリン-4 (3H)-オン;

30

【0483】

(S)-2-(1-アミノエチル)-5-クロロ-3-(3-(ジフルオロメチル)フェニル)キナゾリン-4 (3H)-オン;

【0484】

(S)-2-(1-アミノエチル)-3-(3-(ジフルオロメチル)フェニル)-5-フルオロキナゾリン-4 (3H)-オン;

【0485】

(S)-2-(1-アミノエチル)-4-オキソー 3-フェニル-3, 4-ジヒドロキナゾリン-8-カルボニトリル;

40

【0486】

(S)-2-(1-アミノエチル)-4-オキソー 3-フェニル-3, 4-ジヒドロキナゾリン-5-カルボニトリル;

【0487】

(S)-2-(1-アミノエチル)-4-オキソー 3-(3-フルオロフェニル)-3, 4-ジヒドロキナゾリン-5-カルボニトリル;

【0488】

(S)-2-(1-アミノエチル)-8-フルオロ-4-オキソー 3-フェニル-3, 4-ジヒドロキナゾリン-5-カルボニトリル;

【0489】

50

(S) - 2 - (1 - アミノエチル) - 4 - オキソ - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 5 - カルボニトリル;

【0490】

(S) - 2 - (1 - アミノエチル) - 4 - オキソ - 3 - フェニル - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 5 - カルボキサミド;

【0491】

(S) - 2 - (1 - アミノエチル) - 5 - ブロモ - 3 - フェニルキナゾリン - 4 (3H) - オン;

【0492】

(S) - 2 - (1 - アミノエチル) - 5 - ブロモ - 3 - (3 - フルオロフェニル) キナゾリン - 4 (3H) - オン;

10

【0493】

(S) - 2 - (1 - アミノ - 3, 3, 3 - トリフルオロプロピル) - 3 - フェニル - 6 - フルオロキナゾリン - 4 (3H) - オン

【0494】

(S) - 2 - (1 - アミノ - 3, 3, 3 - トリフルオロプロピル) - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 6 - フルオロキナゾリン - 4 (3H) - オン;

【0495】

(R) - 2 - (1 - アミノ - 2 - メトキシエチル) - 5 - クロロ - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) キナゾリン - 4 (3H) - オン;

20

【0496】

(S) - 2 - (1 - アミノエチル) - 3 - (3, 5 - ビス (ジフルオロメチル) フェニル) - 5 - フルオロキナゾリン - 4 (3H) - オン;

【0497】

(S) - 2 - (1 - アミノエチル) - 3 - (3, 5 - ビス (ジフルオロメチル) フェニル) - 5 - クロロキナゾリン - 4 (3H) - オン;

【0498】

(S) - 2 - (1 - アミノエチル) - 3 - (3 - (ジフルオロメチル) - 5 - フルオロフェニル) - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 5 - カルボニトリル;

【0499】

30

(S) - 2 - (1 - アミノエチル) - 5 - クロロ - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 6 - フルオロキナゾリン - 4 (3H) - オン;

【0500】

(S) - 2 - (1 - アミノエチル) - 5 - クロロ - 3 - (3 - (ジフルオロメチル) - 5 - フルオロフェニル) - 6 - フルオロキナゾリン - 4 (3H) - オン;

【0501】

(S) - 2 - (1 - アミノエチル) - 3 - (2 - フルオロフェニル) - 5 - (メチルスルホニル) キナゾリン - 4 (3H) - オン;

【0502】

(S) - 3 - (2 - (1 - アミノプロピル) - 5, 8 - ジフルオロ - 4 - オキソキナゾリン - 3 (4H) - イル) ベンゾニトリル;

40

【0503】

(S) - 2 - (1 - アミノプロピル) - 5, 8 - ジフルオロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) キナゾリン - 4 (3H) - オン;

【0504】

(S) - 2 - (1 - アミノプロピル) - 5, 8 - ジフルオロ - 3 - フェニルキナゾリン - 4 (3H) - オン;

【0505】

(S) - 3 - (2 - (1 - アミノエチル) - 5, 8 - ジフルオロ - 4 - オキソキナゾリン - 3 (4H) - イル) ベンゾニトリル;

50

【0506】

(S) - 2 - (1 - アミノエチル) - 5, 8 - ジフルオロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) キナゾリン - 4 (3H) - オン;

【0507】

(S) - 2 - (1 - アミノエチル) - 3 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 5 - (メチルスルホニル) キナゾリン - 4 (3H) - オン;

【0508】

(S) - 2 - (1 - アミノエチル) - 5 - クロロ - 3 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) キナゾリン - 4 (3H) - オン;

【0509】

(S) - 2 - (1 - アミノエチル) - 6 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 8 - ヨードキナゾリン - 4 (3H) - オン;

【0510】

(S) - 2 - (1 - アミノエチル) - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 8 - ヨードキナゾリン - 4 (3H) - オン;

【0511】

(S) - 2 - (1 - アミノエチル) - 6 - フルオロ - 3 - フェニル - 8 - ヨードキナゾリン - 4 (3H) - オン;

【0512】

(S) - 2 - (1 - アミノエチル) - 8 - メトキシ - 3 - フェニルキナゾリン - 4 (3H) - オン;

【0513】

(S) - 2 - (1 - アミノエチル) - 6 - ヨード - 3 - フェニルキナゾリン - 4 (3H) - オン;

【0514】

(S) - 2 - (1 - アミノエチル) - 3 - (3 - (ジフルオロメチル) フェニル) - 8 - ヨードキナゾリン - 4 (3H) - オン;

【0515】

(S) - 2 - (1 - アミノエチル) - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 6 - フルオロ - 8 - ヨードキナゾリン - 4 (3H) - オン;

【0516】

(S) - 2 - (1 - アミノ - 3 - メチルブチル) - 5 - クロロ - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) キナゾリン - 4 (3H) - オン; (S) - 2 - (1 - アミノ - 2 - メチルブチル) - 5 - クロロ - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) キナゾリン - 4 (3H) - オン;

【0517】

(S) - 2 - (1 - アミノ - 3, 3, 3 - トリフルオロプロピル) - 5 - クロロ - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) キナゾリン - 4 (3H) - オン;

【0518】

(S) - 2 - (1 - アミノ - 3, 3, 3 - トリフルオロプロピル) - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 5 - フルオロキナゾリン - 4 (3H) - オン;

【0519】

(S) - 3 - (2 - (1 - アミノ - 3 - メチルブチル) - 5 - クロロ - 4 - オキソキナゾリン - 3 (4H) - イル) ベンゾニトリル;

【0520】

(S) - 2 - (1 - アミノ - 3 - メチルブチル) - 5 - クロロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) キナゾリン - 4 (3H) - オン;

【0521】

(S) - 2 - (1 - アミノブチル) - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 5 - フルオロキナゾリン - 4 (3H) - オン;

10

20

30

40

50

【0522】

(S) - 3 - (2 - (1 - アミノエチル) - 5 - クロロ - 6 - フルオロ - 4 - オキソキナゾリン - 3 (4H) - イル) ベンゾニトリル;

【0523】

(S) - 2 - (1 - アミノプロピル) - 6 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) キナゾリン - 4 (3H) - オン;

【0524】

(S) - 2 - (1 - アミノプロピル) - 5 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) キナゾリン - 4 (3H) - オン;

【0525】

(S) - 3 - (2 - (1 - アミノエチル) - 5 - クロロ - 8 - フルオロ - 4 - オキソキナゾリン - 3 (4H) - イル) ベンゾニトリル;

【0526】

(S) - 2 - (1 - アミノエチル) - 5 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) キナゾリン - 4 (3H) - オン;

【0527】

(S) - 2 - (1 - アミノエチル) - 5 - クロロ - 3 - (3 - メトキシ - 4 - メチルフェニル) キナゾリン - 4 (3H) - オン;

【0528】

(S) - 2 - (1 - アミノエチル) - 5 - クロロ - 3 - (3 - メトキシフェニル) キナゾリン - 4 (3H) - オン;

【0529】

(S) - 2 - (1 - アミノエチル) - 5 - クロロ - 3 - (5 - メトキシ - 2 - メチルフェニル) キナゾリン - 4 (3H) - オン;

【0530】

(S) - 2 - (1 - アミノエチル) - 5 - クロロ - 3 - (4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) キナゾリン - 4 (3H) - オン;

【0531】

(S) - 2 - (1 - アミノエチル) - 5 - クロロ - 3 - (5 - (ジフルオロメチル) - 2 - メチルフェニル) キナゾリン - 4 (3H) - オン;

【0532】

(S) - 2 - (1 - アミノエチル) - 5 - クロロ - 3 - (3 - (ジフルオロメチル) - 2 - メチルフェニル) キナゾリン - 4 (3H) - オン;

【0533】

(S) - 2 - (1 - アミノエチル) - 5 - クロロ - 3 - (3 - (ジフルオロメチル) - 5 - メトキシフェニル) キナゾリン - 4 (3H) - オン;

【0534】

(S) - 2 - (1 - アミノエチル) - 5 - クロロ - 3 - (2, 5 - ジメチルフェニル) キナゾリン - 4 (3H) - オン;

【0535】

(S) - 2 - (1 - アミノエチル) - 5 - クロロ - 3 - (3 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル) キナゾリン - 4 (3H) - オン;

【0536】

(S) - 2 - (1 - アミノエチル) - 5 - クロロ - 3 - (3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) キナゾリン - 4 (3H) - オン;

【0537】

(S) - 2 - (1 - アミノ - 2 - メチルプロピル) - 5 - クロロ - 3 - フェニルキナゾリン - 4 (3H) - オン;

【0538】

(S) - 2 - (1 - アミノ - 2 - メチルプロピル) - 5 - クロロ - 3 - (3, 5 - ジフ

10

20

30

40

50

ルオロフェニル) キナゾリン-4 (3H) -オン;

【0539】

(S)-2-(1-アミノエチル)-5-クロロ-3-(3-フルオロ-2-メチルフェニル) キナゾリン-4 (3H) -オン;

【0540】

(S)-2-(1-アミノエチル)-5-クロロ-3-(3, 5-ジフルオロ-2-メチルフェニル) キナゾリン-4 (3H) -オン;

【0541】

(S)-2-(1-アミノエチル)-5-クロロ-3-(5-フルオロ-2-メチルフェニル) キナゾリン-4 (3H) -オン;

10

【0542】

(S)-2-(1-アミノエチル)-5-クロロ-3-(2, 3-ジメチルフェニル) キナゾリン-4 (3H) -オン;

【0543】

(S)-2-(1-アミノエチル)-5-クロロ-3-(4-フルオロ-2, 3-ジメチルフェニル) キナゾリン-4 (3H) -オン;

【0544】

(S)-2-(1-アミノエチル)-5-クロロ-3-(3, 4-ジフルオロ-2-メチルフェニル) キナゾリン-4 (3H) -オン;

【0545】

20

(S)-2-(1-アミノエチル)-5-クロロ-3-(3-メトキシフェニル) キナゾリン-4 (3H) -オン; および

【0546】

(S)-2-(1-アミノエチル)-5-クロロ-3-(3-フルオロ-5-メトキシフェニル) キナゾリン-4 (3H) -オン。

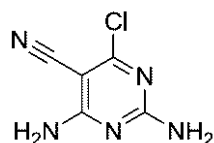
(実施例3)

式(3)の化合物の調製

A. R⁴がCNであり、XがClである、式(3)の化合物(2, 4-ジアミノ-6-クロロピリミジン-5-カルボニトリル)の調製

【化43】

30



【0547】

水酸化アンモニウム(20 mL)を、2, 4, 6-トリクロロピリミジン-5-カルボニトリル(5.0 g, 24 mmol)のジオキサン(20 mL)溶液に室温で添加した。溶液を50℃に温め、3時間攪拌した。反応混合物を10℃に冷却し、水(50 mL)を添加した。得られた固体を濾過し、水で洗浄し、高真空下で乾燥させて、先に図示した化合物を白色固体として得た(4.5 g)。¹ H NMR (100 MHz, DMSO) 164.8, 162.6, 161.9, 115.8, 77.6. ES/MS m/z = 169.9 (M+H)⁺。

40

B. R⁴およびXを変えた、式(3)の化合物の調製

【0548】

5-クロロ-6-フルオロピリミジン-2, 4-ジアミン;

【0549】

6-クロロ-5-(メチルスルホニル)ピリミジン-2, 4-ジアミン;

【0550】

6-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2, 4-ジアミン; および

50

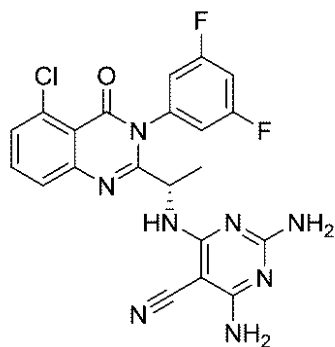
【0551】

2, 4-ジアミノ-6-クロロピリミジン-5-カルボキサミド。

(実施例4)

式(I)の化合物の調製

A. $n=1$ であり、 R^1 がクロロであり、 $m=2$ であり、 R^2 の両方がフルオロであり、 R^3 がメチルであり、 R^4 がシアノである、式(I)の化合物(化合物1a)の調製
【化44】



10

【0552】

フッ化カリウム(138mg、2.38mmol)を、ジイソプロピルエチルアミン(1.0mL、6.0mmol)およびDMSO(3mL)中の(S)-2-(1-アミノエチル)-5-クロロ-3-(3,5-ジフルオロフェニル)キナゾリン-4(3H)-オン(400mg、1.19mmol)および2,4-ジアミノ-6-クロロピリミジン-5-カルボニトリル(201mg、1.19mmol)の溶液に添加した。得られた混合物を、90℃で14時間加熱し、その後、反応物を室温に冷却し、濾過し、5%~95%水/アセトニトリル(0.1%v/vトリフルオロ酢酸)で溶出するHPLCによって精製した。適切な画分をプールし、凍結乾燥させて、化合物1aを白色固体として得た(479mg)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.78 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.65 (dd, $J = 8.2, 1.2$ Hz, 1H), 7.58 (dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.43 (dm, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.29 (dt, $J = 9.2, 2.4$ Hz, 1H), 7.24 (dm, $J = 11$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.51 (br s, 1H), 6.24 (br s, 1H), 4.82 (dq, $J = 6.65, 6.65$ Hz, 1H), 1.34 (d, $J = 6.65$ Hz, 3H). ES/MS 469.1 ($M+H^+$).

20

30

B. R^1 、 R^2 および R^3 を変えた、式(I)の化合物の調製、ならびに R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 を変えた、式(J)の化合物の調製

【0553】

(S)-2,4-ジアミノ-6-((1-(5-ヒドロキシ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル(化合物2a): ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.56 (s, 1H), 7.96 - 7.78 (br. M, 2H), 7.74 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.60 - 7.36 (m, 5H), 7.17 (dd, $J = 8.1, 0.9$ Hz, 1H), 6.92 (dd, $J = 8.2, 0.9$ Hz, 1H), 4.95 - 4.84 (m, 1H), 1.33 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H). ES/MS 415.1 ($M+H^+$);

40

【0554】

(S)-2,4-ジアミノ-6-((1-(8-メチル-4-オキソ-3-フェニル-

50

3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) エチル) アミノ) ピリミジン-5-カルボニトリル (化合物 3a) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.96 (ddd, $J = 7.9, 1.5, 0.6$ Hz, 1H), 7.75 (ddd, $J = 7.4, 1.5, 0.9$ Hz, 1H), 7.57 – 7.41 (m, 6H), 4.96 – 4.86 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 1.33 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H). ES/MS 413.1 ($\text{M}+\text{H}^+$);

【0555】

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-8-メチル-4-オキソ-3-フェニル-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) エチル) アミノ) ピリミジン-5-カルボニトリル (化合物 4a) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.68 (dd, $J = 8.1, 0.8$ Hz, 1H), 7.58 – 7.40 (br. M, 4H), 7.39 – 6.75 (m, 6H), 4.90 – 4.80 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.31 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H). ES/MS 447.1 ($\text{M}+\text{H}^+$);

10

【0556】

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-3-(3-クロロフェニル)-8-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) エチル) アミノ) ピリミジン-5-カルボニトリル (化合物 5a) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.78 – 7.67 (m, 3H), 7.55 – 7.40 (m, 5H), 4.99 – 4.84 (m, 1H), 2.60 – 2.54 (m, 3H), 1.41 – 1.30 (m, 3H). ES/MS 481.1 ($\text{M}+\text{H}^+$);

20

【0557】

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(3-(3-クロロフェニル)-8-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) エチル) アミノ) ピリミジン-5-カルボニトリル (化合物 6a) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.97 – 7.92 (m, 1H), 7.76 – 7.71 (m, 1H), 7.62 – 7.41 (m, 5H), 6.96 – 6.79 (m, 1H), 6.59 – 6.46 (m, 2H), 6.34 – 6.12 (m, 2H), 4.90 – 4.80 (m, 1H), 2.64 – 2.58 (m, 3H), 1.37 – 1.27 (m, 3H). ES/MS 447.1 ($\text{M}+\text{H}^+$);

30

【0558】

(S)-2-(1-((2, 6-ジアミノ-5-シアノピリミジン-4-イル) アミノ) エチル)-4-オキソ-3-フェニル-3, 4-ジヒドロキナゾリン-5-カルボニトリル (化合物 7a) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.05 (dd, $J = 4.8, 3.9$ Hz, 1H), 7.99 – 7.95 (m, 2H), 7.62 – 7.45 (m, 5H), 6.80 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.54 (br. S, 2H), 6.25 (br. S, 2H), 4.79 – 4.70 (m, 1H), 1.30 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H). ES/MS 424.1 ($\text{M}+\text{H}^+$);

40

【0559】

(S)-2, 4-ジアミノ-6-(1-(5-クロロ-3-(3-クロロフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) エチルアミノ) ピリミジン-5-カルボニトリル (化合物 8a) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.79 (ddd, $J = 17.0, 10.3, 3.2$ Hz, 1H), 7.67 (ddd, $J = 13.3, 8.2, 1.2$ Hz, 1H), 7.60 (ddd, $J = 7.8, 4.6, 1.2$ Hz, 1H), 7.53 – 7.44 (m, 2H), 7.40 (qd, $J = 6.6, 4.6$

50

H z, 1 H), 5.00 – 4.83 (m, 1 H), 1.36 (dd, J = 9.4, 6.7 Hz, 2 H). ES/MS 467.3 (M+H⁺);

【0560】

(S)-2, 4-ジアミノ-6-(1-(6-フルオロ-4-オキソ-3-フェニル-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチルアミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル(化合物9a): ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.93 (s, 1 H), 7.86 – 7.64 (m, 5 H), 7.50 (dt, J = 10.0, 4.2 Hz, 2 H), 7.46 – 7.34 (m, 4 H), 5.00 – 4.85 (m, 1 H), 1.34 (d, J = 6.7 Hz, 3 H). ES/MS 417.1 (M+H⁺);

【0561】

(S)-2, 4-ジアミノ-6-(1-(3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチルアミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル(化合物10a): ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.87 (dd, J = 13.6, 8.1 Hz, 1 H), 7.57 (s, 2 H), 7.55 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.46 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.38 – 7.19 (m, 2 H), 7.15 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 5.11 – 4.85 (m, 1 H), 1.38 (d, J = 6.6 Hz, 3 H). ES/MS 453.3 (M+H⁺);

【0562】

(S)-2, 4-ジアミノ-6-(1-(3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチルアミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル(化合物11a): ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.88 – 7.67 (m, 4 H), 7.48 (d, J = 9.1 Hz, 1 H), 7.38 – 7.18 (m, 2 H), 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 5.11 – 4.88 (m, 1 H), 1.34 (t, J = 37.5 Hz, 3 H). ES/MS 453.2 (M+H⁺);

【0563】

(S)-2, 4-ジアミノ-6-(1-(5-クロロ-3-(3-シアノフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチルアミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル(化合物12a): ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.13 (t, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.93 (ddd, J = 8.0, 2.0, 1.2 Hz, 1 H), 7.88 – 7.83 (m, 1 H), 7.80 (dd, J = 9.5, 1.7 Hz, 2 H), 7.75 – 7.66 (m, 3 H), 7.61 (ddd, J = 7.5, 4.3, 3.2 Hz, 1 H), 7.18 – 7.08 (m, 1 H), 6.77 – 6.68 (m, 1 H), 4.96 – 4.77 (m, 1 H), 1.33 (t, J = 16.1 Hz, 3 H). ES/MS 457.9 (M+H⁺);

【0564】

(S)-2, 4-ジアミノ-6-(1-(3-(3-シアノフェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチルアミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル(化合物13a): ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.14 (t, J = 1.7 Hz, 1 H), 7.94 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.90 – 7.75 (m, 6 H), 7.75 – 7.65 (m, 1 H), 7.60 (t, J = 7.9 Hz, 1 H), 4.99 – 4.83 (m, 1 H), 1.35 (t, J = 13.0

H z, 3 H). E S / M S 442.1 (M+H⁺);

【0565】

(S)-2, 4-ジアミノ-6-(1-(3-(3-クロロフェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチルアミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル(化合物14a): ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.14 - 7.74 (m, 6H), 7.71 - 7.28 (m, 5H), 5.14 - 4.69 (m, 1H), 1.38 (dd, J = 9.0, 6.8 Hz, 3H). E S / M S 451.5 (M+H⁺);

【0566】

(S)-2, 4-ジアミノ-6-(1-(5-クロロ-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-8-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチルアミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル(化合物15a): ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.91 - 7.71 (m, 2H), 7.62 (dd, J = 8.8, 4.5 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.37 - 7.26 (m, 1H), 7.13 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.05 - 4.88 (m, 1H), 1.33 (t, J = 36.2 Hz, 3H). E S / M S 487.6 (M+H⁺);

【0567】

(S)-2, 4-ジアミノ-6-(1-(3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-8-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチルアミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル(化合物16a): ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.95 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.86 - 7.69 (m, 2H), 7.58 (td, J = 8.0, 4.7 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.41 - 7.18 (m, 2H), 7.14 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.09 - 4.86 (m, 1H), 1.40 (d, J = 6.6 Hz, 3H). E S / M S 453.1 (M+H⁺);

【0568】

(S)-2, 4-ジアミノ-6-(1-(3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-8-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)プロピルアミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル(化合物17a): ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.95 (dd, J = 8.0, 0.9 Hz, 1H), 7.86 - 7.69 (m, 1H), 7.55 (ddd, J = 30.0, 16.6, 7.0 Hz, 2H), 7.32 (tt, J = 9.3, 2.4 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.84 (dd, J = 12.9, 7.3 Hz, 1H), 2.11 - 1.91 (m, 1H), 1.94 - 1.62 (m, 1H), 0.81 (t, J = 7.3 Hz, 3H). E S / M S 467.3 (M+H⁺);

【0569】

(S)-2, 4-ジアミノ-6-(1-(3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-5-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチルアミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル(化合物18a): ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.92 (s, 1H), 7.80 - 7.66 (m, 1H), 7.61 - 7.40 (m, 2H), 7.37 - 7.18 (m, 2H), 7.14 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.02 - 4.80 (m, 1H), 2.82 - 2.64 (s, 3H), 1.38 (s, 3H). E S / M S 449.2 (M+H⁺);

【0570】

(S)-2, 4-ジアミノ-6-(1-(3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-5-

10

20

30

40

50

メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) プロピルアミノ) ピリミジン-5-カルボニトリル (化合物 19a): ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.87 (s, 3H), 7.75 – 7.66 (m, 1H), 7.50 (dd, J = 24.2, 8.6 Hz, 3H), 7.38 – 7.24 (m, 2H), 7.24 – 7.06 (m, 2H), 4.80 (dd, J = 13.1, 7.5 Hz, 1H), 2.90 – 2.57 (m, 3H), 2.11 – 1.86 (m, 1H), 1.77 (dt, J = 29.5, 11.4 Hz, 1H), 0.82 (m, 3H). ES/MS 463.2 ($\text{M}+\text{H}^+$);

【0571】

10

(S)-2, 4-ジアミノ-6-(1-(5-クロロ-3-(3-シアノ-5-フルオロフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) エチルアミノ) ピリミジン-5-カルボニトリル (化合物 20a): ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.12 – 7.97 (m, 1H), 7.96 – 7.76 (m, 4H), 7.73 (ddd, J = 8.1, 2.4, 1.1 Hz, 1H), 7.67 – 7.61 (m, 1H), 5.08 – 4.78 (m, 1H), 1.40 (d, J = 6.6 Hz, 3H). ES/MS 476.1 ($\text{M}+\text{H}^+$);

【0572】

20

(S)-2, 4-ジアミノ-6-(1-(3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-5, 8-ジフルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) エチルアミノ) ピリミジン-5-カルボニトリル (化合物 21a): ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.83 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.56 – 7.26 (m, 4H), 7.17 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.13 – 4.84 (m, 1H), 1.41 (d, J = 6.6 Hz, 3H). ES/MS 471.2 ($\text{M}+\text{H}^+$);

【0573】

(S)-2, 4-ジアミノ-6-(1-(8-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) エチルアミノ) ピリミジン-5-カルボニトリル (化合物 22a): ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.08 (dd, J = 16.8, 7.2 Hz, 2H), 7.68 – 7.48 (m, 4H), 7.45 (s, 3H), 5.07 – 4.84 (m, 1H), 1.38 (d, J = 6.5 Hz, 3H). ES/MS 432.9 ($\text{M}+\text{H}^+$);

30

【0574】

(S)-2, 4-ジアミノ-6-(1-(5-メチル-4-オキソ-3-フェニル-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) エチルアミノ) ピリミジン-5-カルボニトリル (化合物 23a): ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.92 (s, 1H), 7.80 – 7.66 (m, 1H), 7.61 – 7.40 (m, 2H), 7.37 – 7.18 (m, 4H), 7.14 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.02 – 4.80 (m, 1H), 2.82 – 2.64 (s, 3H), 1.38 (s, 3H). ES/MS 413.1 ($\text{M}+\text{H}^+$);

40

【0575】

(S)-2, 4-ジアミノ-6-(1-(3-(3-シアノ-5-フルオロフェニル)-5-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル) エチルアミノ) ピリミジン-5-カルボニトリル (化合物 24a): ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.17 – 7.80 (m, 4H), 7.76 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.66 – 7.55 (m, 1H), 7.38 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.03 – 4.81 (m, 1H

50

), 2.76 (d, $J = 14.7$ Hz, 3H), 1.42 (t, $J = 9.7$ Hz, 3H). ES/MS 456.3 ($M+H^+$);

【0576】

(S)-2, 4-ジアミノ-6-(1-(3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-8-フルオロ-5-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチルアミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル(化合物25a): ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.66 (dd, $J = 10.0, 8.3$ Hz, 4H), 7.48 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.40 - 7.28 (m, 2H), 7.15 (d, $J = 9.3$ Hz, 2H), 6.15 (ddd, $J = 6.4, 5.8, 3.6$ Hz, 1H), 5.13 - 4.84 (m, 1H), 2.68 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.41 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H). ES/MS 467.2 ($M+H^+$);

【0577】

(S)-2, 4-ジアミノ-6-(1-(3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)プロピルアミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル(化合物26a): ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.66 (dd, $J = 10.0, 8.3$ Hz, 4H), 7.48 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.40 - 7.28 (m, 2H), 7.15 (d, $J = 9.3$ Hz, 2H), 6.15 (ddd, $J = 6.4, 5.8, 3.6$ Hz, 1H), 5.13 - 4.84 (m, 1H), 2.68 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.41 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H). ES/MS 467.4 ($M+H^+$);

【0578】

(S)-2, 4-ジアミノ-6-(1-(3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-5, 8-ジフルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)プロピルアミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル(化合物27a): ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.02 - 7.77 (m, 1H), 7.65 - 7.25 (m, 4H), 7.20 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 4.80 (ddd, $J = 12.9, 7.5$ Hz, 1H), 2.08 - 1.67 (m, 2H), 0.88 - 0.65 (m, 3H). ES/MS 485.1 ($M+H^+$);

【0579】

(S)-2, 4-ジアミノ-6-(1-(3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチルアミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル(化合物28a): ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.32 - 8.10 (m, 1H), 7.91 (ddd, $J = 23.8, 12.7, 9.1$ Hz, 1H), 7.76 (dd, $J = 14.1, 6.5$ Hz, 1H), 7.68 - 7.56 (m, 1H), 7.50 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.32 (tt, $J = 9.3, 2.4$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 5.08 - 4.94 (m, 1H), 1.54 - 1.31 (m, 3H). ES/MS 435.1 ($M+H^+$);

【0580】

(S)-2, 4-ジアミノ-6-(1-(3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-5, 6-ジフルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチルアミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル(化合物29a): ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.01 (dd, $J = 18.7, 9.1$ Hz, 1H), 7.63 (dd, $J = 8.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.48 (

d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J = 10.5$, 8.2 Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.04 – 4.88 (m, 1H), 1.37 (t, $J = 20.2$ Hz, 3H). ES/MS 471.2 ($M+H^+$);

【0581】

(S)-2, 4-ジアミノ-6-(1-(3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-5, 6-ジフルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)プロピルアミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル (化合物30a): ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.00 (dd, $J = 18.4$, 9.1 Hz, 1H), 7.61 (dd, $J = 8.6$, 3.5 Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.35 (t, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.78 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 1.98 (dd, $J = 13.1$, 6.5 Hz, 1H), 1.96 – 1.70 (m, 1H), 0.81 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H). ES/MS 485.3 ($M+H^+$);

10

【0582】

(S)-2, 4-ジアミノ-6-(1-(3-(3-シアノ-5-フルオロフェニル)-8-フルオロ-5-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチルアミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル (化合物31a): ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.16 – 7.84 (m, 2H), 7.76 – 7.54 (m, 2H), 7.38 (s, 2H), 4.97 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 1.41 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H). ES/MS 474.3 ($M+H^+$);

20

【0583】

(S)-2, 4-ジアミノ-6-(1-(3-(3-シアノ-5-フルオロフェニル)-5-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチルアミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル (化合物32a): ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.12 – 7.77 (m, 3H), 7.63 (dd, $J = 23.6$, 9.0 Hz, 2H), 7.45 – 7.19 (m, 1H), 5.04 – 4.62 (m, 1H), 1.39 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H). ES/MS 460.4 ($M+H^+$);

30

【0584】

(S)-2, 4-ジアミノ-6-(1-(5-フルオロ-3-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチルアミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル (化合物33a): ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.02 – 7.85 (m, 1H), 7.77 – 7.62 (m, 1H), 7.65 – 7.45 (m, 2H), 7.37 (dd, $J = 18.2$, 7.5 Hz, 2H), 5.27 – 4.66 (m, 1H), 1.38 (dd, $J = 13.9$, 6.6 Hz, 3H). ES/MS 503.6 ($M+H^+$);

40

【0585】

(S)-2, 4-ジアミノ-6-(1-(3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-8-(トリフルオロメチル)-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチルアミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル (化合物34a): ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.43 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.30 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.75 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.54 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 7.32 (t, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 8.6$ Hz, 4H), 6.25 – 5.95 (m, 1H), 5.24 – 4.98 (m, 1H), 1.4

50

3 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H). ES/MS 503.3 ($M+H^+$);

【0586】

(S)-2, 4-ジアミノ-6-(1-(3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-8-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチルアミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル(化合物35a): ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.77 (dd, $J = 8.5, 5.5$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.31 (ddd, $J = 19.3, 10.1, 7.6$ Hz, 2H), 7.19 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 5.16 - 4.76 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 1.41 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H). ES/MS 467.2 ($M+H^+$).

【0587】

(S)-2, 4-ジアミノ-6-(1-(3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)プロピルアミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル(化合物36a): ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.22 - 8.07 (m, 1H), 7.99 - 7.84 (m, 1H), 7.73 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.64 - 7.43 (m, 2H), 7.39 - 7.25 (m, 1H), 7.20 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.83 (dd, $J = 12.9, 7.4$ Hz, 1H), 2.10 - 1.89 (m, 1H), 1.89 - 1.61 (m, 1H), 0.85 - 0.69 (m, 3H). ES/MS 449.3 ($M+H^+$);

【0588】

(S)-2, 4-ジアミノ-6-(1-(3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-8-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)プロピルアミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル(化合物37a): ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.93 - 7.64 (m, 2H), 7.49 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.36 - 6.85 (m, 4H), 6.34 - 5.98 (m, 1H), 4.90 (dd, $J = 13.5, 6.6$ Hz, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.15 - 1.93 (m, 1H), 1.77 (dt, $J = 13.9, 6.9$ Hz, 1H), 0.84 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). ES/MS 481.1 ($M+H^+$);

【0589】

(S)-2, 4-ジアミノ-6-(1-(3-(3-シアノフェニル)-5-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチルアミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル(化合物38a): ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.13 (s, 1H), 7.99 - 7.73 (m, 3H), 7.70 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.65 - 7.52 (m, 2H), 7.46 - 7.22 (m, 2H), 4.87 (dd, $J = 14.3, 7.7$ Hz, 1H), 1.36 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H). ES/MS 442.4 ($M+H^+$);

【0590】

(S)-2, 4-ジアミノ-6-(1-(8-メチル-4-オキソ-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチルアミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル(化合物39a): ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.08 (t, $J = 25.4$ Hz, 1H), 8.04 - 7.82 (m, 2H), 7.85 - 7.62 (m, 3H), 7.59 - 7.31 (m, 1H), 5.16 - 4.76 (m, 1H),

2.72 – 2.59 (m, 3H), 1.53 – 1.33 (m, 3H).
ES/MS 481.2 (M+H⁺);

【0591】

(S)-2, 4-ジアミノ-6-(1-(5-フルオロ-4-オキソ-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチルアミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル(化合物40a): ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.08 (s, 1H), 8.02 – 7.77 (m, 3H), 7.76 – 7.55 (m, 3H), 5.13 – 4.68 (m, 1H), 1.37 (dd, J = 18.9, 6.6 Hz, 3H).
ES/MS 485.4 (M+H⁺);

10

【0592】

(S)-2, 4-ジアミノ-6-(1-(5-クロロ-3-(3, 5-ジクロロフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチルアミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル(化合物41a): ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.90 (s, 1H), 7.86 – 7.73 (m, 4H), 7.73 – 7.65 (m, 2H), 7.65 – 7.53 (m, 2H), 7.37 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 4.95 (dd, J = 13.7, 6.7 Hz, 1H), 1.37 (d, J = 6.6 Hz, 3H).
ES/MS 501.5 (M+H⁺);

20

【0593】

(S)-2, 4-ジアミノ-6-(1-(3-(3, 5-ジクロロフェニル)-5-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチルアミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル(化合物42a): ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.86 (td, J = 8.2, 5.6 Hz, 1H), 7.77 – 7.67 (m, 1H), 7.61 – 7.46 (m, 2H), 7.35 (dd, J = 17.2, 6.3 Hz, 2H), 5.12 – 4.72 (m, 1H), 1.37 (d, J = 6.6 Hz, 3H).
ES/MS 486.3 (M+H⁺);

【0594】

(S)-2, 4-ジアミノ-6-(1-(5-クロロ-3-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチルアミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル(化合物43a): ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.01 – 7.74 (m, 1H), 7.74 – 7.54 (m, 1H), 7.55 – 7.18 (m, 4H), 5.06 – 4.74 (m, 1H), 1.36 (t, J = 6.1 Hz, 3H).
ES/MS 486.1 (M+H⁺);

30

【0595】

(S)-2, 4-ジアミノ-6-(1-(3-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)-5-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチルアミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル(化合物44a): ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.93 (dd, J = 22.1, 13.3 Hz, 1H), 7.87 – 7.74 (m, 1H), 7.69 (ddd, J = 14.1, 8.2, 1.2 Hz, 2H), 7.60 (m, 3H), 5.09 – 4.81 (m, 1H), 1.47 – 1.26 (m, 3H).
ES/MS 468.1 (M+H⁺);

40

【0596】

(S)-2, 4-ジアミノ-6-(1-(5-クロロ-3-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチルアミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル(化合物45a): ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.93 (dd, J = 22.1, 13.3

50

H z, 1 H), 7.87 – 7.74 (m, 1 H), 7.69 (ddd, J = 14.1, 8.2, 1.2 Hz, 2 H), 7.60 (m, 3 H), 5.09 – 4.81 (m, 1 H), 1.47 – 1.26 (m, 3 H). ES/MS 518.1 (M+H⁺);

【0597】

(S)-2, 4-ジアミノ-6-(1-(5-フルオロ-4-オキソ-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)プロピルアミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル (化合物46a): ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.95 – 7.63 (m, 4 H), 7.52 (dd, J = 24.6, 8.1 Hz, 1 H), 7.32 (dd, J = 18.9, 10.7 Hz, 2 H), 4.92 – 4.40 (m, 1 H), 2.14 – 1.86 (m, 1 H), 1.89 – 1.54 (m, 1 H), 0.89 – 0.45 (m, 3 H). ES/MS 498.2 (M+H⁺);

10

【0598】

(S)-2, 4-ジアミノ-6-(1-(5-クロロ-4-オキソ-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチルアミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル (化合物47a): ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.01 (d, J = 38.7 Hz, 1 H), 7.91 – 7.75 (m, 3 H), 7.75 – 7.63 (m, 4 H), 7.63 – 7.52 (m, 2 H), 5.02 – 4.74 (m, 1 H), 1.43 – 1.19 (m, 3 H). ES/MS 500.1 (M+H⁺);

20

【0599】

(S)-2, 4-ジアミノ-6-(1-(5-クロロ-3-(3-シアノ-5-フルオロフェニル)-8-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチルアミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル (化合物48a): ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.00 (dd, J = 25.2, 16.0 Hz, 1 H), 7.85 (dd, J = 26.3, 17.5 Hz, 2 H), 7.73 – 7.56 (m, 2 H), 5.11 – 4.81 (m, 1 H), 1.40 (d, J = 6.6 Hz, 3 H). ES/MS 494.1 (M+H⁺);

30

【0600】

(S)-2, 4-ジアミノ-6-(1-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチルアミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル (化合物49a): ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.78 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.63 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 1 H), 7.57 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1 H), 7.57 – 7.45 (m, 5 H), 6.79 (d, J = 7.0 Hz, 1 H), 6.55 (br s, 1 H), 6.25 (br s, 1 H), 4.72 (dq, J = 6.45, 6.45 Hz, 1 H), 1.29 (d, J = 6.8 Hz, 3 H). ES/MS 433.1 (M+H⁺);

40

【0601】

(S)-2, 4-ジアミノ-6-(1-(5, 8-ジクロロ-4-オキソ-3-フェニル-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチルアミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル (化合物50a): ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.98 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.55 – 7.38 (m, 5 H), 7.9–6.9 (極めて広幅, 3 H), 4.91 (dq, J = 6.85, 6.85 Hz, 1 H), 1.34 (d, J = 6.65 Hz, 3 H). ES/MS 46

50

8. 1 (M+H⁺) ;

【0602】

(S)-2, 4-ジアミノ-6-(1-(5-クロロ-3-(3, 5-ジメトキシフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチルアミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル(化合物51a): ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.77 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.73 (m, 1H), 6.55 (m, 1H), 6.47 (m, 1H), 5.03 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 1.37 (d, J = 6.6 Hz, 3H). ES/MS 49 10

3. 1 (M+H⁺) ;

【0603】

(S)-2, 4-ジアミノ-6-(1-(5-(ジフルオロメチル)-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチルアミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル(化合物52a): ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.04-7.75 (m, 5H), 7.72-7.45 (m, 3H), 7.42-7.10 (m, 4H), 5.03-4.97 (m, 1H), 1.40 (d, J = 7.7 Hz, 3H). ES/MS 485. 1 (M+H⁺) ;

【0604】

(S)-2, 4-ジアミノ-6-(1-(5-(ジフルオロメチル)-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)プロピルアミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル(化合物53a): ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.04-7.74 (m, 5H), 7.72-7.37 (m, 4H), 7.36-7.05 (m, 3H), 4.87-4.79 (m, 1H), 2.06-1.95 (m, 1H), 1.84-1.76 (m, 1H), 0.80 (t, J = 7.4 Hz, 3H). ES/MS 499. 1 (M+H⁺) ;

【0605】

(S)-2, 4-ジアミノ-6-(1-(3-(3-(ジフルオロメチル)-5-フルオロフェニル)-5-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチルアミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル(化合物54a): ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.05-7.33 (m, 9H), 7.29-6.81 (m, 3H), 5.05-4.86 (m, 1H), 1.43-1.34 (m, 3H). ES/MS 485. 1 (M+H⁺) ;

【0606】

(S)-2, 4-ジアミノ-6-(1-(5-クロロ-3-(3-(ジフルオロメチル)-5-フルオロフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチルアミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル(化合物55a): ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.93-7.57 (m, 6H), 7.55-7.30 (m, 3H), 7.26-6.92 (m, 3H), 5.05-4.87 (m, 1H), 1.44-1.36 (m, 3H). ES/MS 501. 1 (M+H⁺) ;

【0607】

(S)-2, 4-ジアミノ-6-(1-(8-(ジフルオロメチル)-4-オキソ-3-フェニル-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチルアミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル(化合物56a): ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.31 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.91-7.05 (m, 12H), 5.03-4.93 (m, 1H), 1.37 (d, J = 6.7 Hz, 3H). ES 50

／MS 449.1 (M+H⁺) ;

【0608】

(S)-2, 4-ジアミノ-6-(1-(8-(ジフルオロメチル)-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチルアミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル(化合物57a): ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.33 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.95-7.05 (m, 10H), 5.12-5.03 (m, 1H), 1.44 (d, J = 6.7 Hz, 3H). ES/MS 485.1 (M+H⁺) ;

【0609】

(S)-2, 4-ジアミノ-6-(1-(8-フルオロ-4-オキソ-3-フェニル-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチルアミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル(化合物58a): ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.08-7.90 (m, 2H), 7.86-7.70 (m, 3H), 7.65-7.50 (m, 4H), 7.47-7.20 (m, 4H), 5.01-4.92 (m, 1H), 1.38 (d, J = 6.6 Hz, 3H). ES/MS 417.1 (M+H⁺) ;

【0610】

(S)-2, 4-ジアミノ-6-(1-(5, 8-ジフルオロ-4-オキソ-3-フェニル-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチルアミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル(化合物59a): ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.92-7.72 (m, 2H), 7.70-7.50 (m, 4H), 7.48-7.11 (m, 6H), 4.93-4.85 (m, 1H), 1.36 (d, J = 6.7 Hz, 3H). ES/MS 435.1 (M+H⁺) ;

【0611】

(S)-2, 4-ジアミノ-6-(1-(8-フルオロ-5-メチル-4-オキソ-3-フェニル-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチルアミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル(化合物60a): ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.91 (br s, 1H), 7.78 (br s, 2H), 7.63 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.57-7.47 (m, 3H), 7.46-7.37 (m, 3H), 7.37-7.24 (m, 2H), 4.95-4.86 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 1.36 (d, J = 6.2 Hz, 3H). ES/MS 431.1 (M+H⁺) ;

【0612】

(S)-2, 4-ジアミノ-6-(1-(5-フルオロ-8-メチル-4-オキソ-3-フェニル-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチルアミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル(化合物61a): ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.87-7.60 (m, 4H), 7.58-7.42 (m, 6H), 7.40-7.11 (m, 2H), 4.95-4.87 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.35 (d, J = 6.7 Hz, 3H). ES/MS 431.1 (M+H⁺) ;

【0613】

(S)-2, 4-ジアミノ-6-(1-(5-(ジフルオロメチル)-4-オキソ-3-フェニル-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチルアミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル(化合物62a): ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.09-7.65 (m, 7H), 7.62-7.13 (m, 7H), 4.99-4.90 (m, 1H), 1.38 (d, J = 6.7 Hz, 3H). ES/MS 449.1 (M+H⁺) ;

【0614】

(S)-2, 4-ジアミノ-6-(1-(3-(3-シアノフェニル)-5-(ジフル

10

20

30

40

50

オロメチル) - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) エチルアミノ) ピリミジン - 5 - カルボニトリル (化合物 63a) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.19 - 8.01 (m, 3H), 8.00 - 7.83 (m, 6H), 7.81 - 7.60 (m, 4H), 5.03 - 4.90 (m, 1H), 1.41 (d, J = 6.7 Hz, 3H). ES/MS 474.1 ($\text{M} + \text{H}^+$);

【0615】

(S) - 2, 4 - ジアミノ - 6 - (1 - (3 - (3 - シアノフェニル) - 8 - フルオロ - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) エチルアミノ) ピリミジン - 5 - カルボニトリル (化合物 64a) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.15 - 8.13 (m, 1H), 7.97 - 7.76 (m, 4H), 7.75 - 7.59 (m, 4H), 7.40 - 7.10 (m, 2H), 4.96 - 4.85 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 1.39 (d, J = 6.7 Hz, 3H). ES/MS 456.1 ($\text{M} + \text{H}^+$);

10

【0616】

(S) - 2, 4 - ジアミノ - 6 - (1 - (3 - (3 - (ジフルオロメチル) - 5 - フルオロフェニル) - 5 - フルオロ - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) プロピルアミノ) ピリミジン - 5 - カルボニトリル (化合物 65a) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.92 - 7.31 (m, 9H), 7.27 - 6.81 (m, 3H), 4.86 - 4.66 (m, 1H), 2.08 - 1.86 (m, 1H), 1.85 - 1.73 (m, 1H), 0.85 - 0.72 (m, 3H). ES/MS 499.1 ($\text{M} + \text{H}^+$);

20

【0617】

(S) - 2, 4 - ジアミノ - 6 - (1 - (5 - クロロ - 3 - (3 - (ジフルオロメチル) - 5 - フルオロフェニル) - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) プロピルアミノ) ピリミジン - 5 - カルボニトリル (化合物 66a) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.87 - 7.40 (m, 9H), 7.32 - 6.81 (m, 3H), 4.86 - 4.63 (m, 1H), 1.44 - 1.36 (m, 3H), 2.08 - 1.86 (m, 1H), 1.85 - 1.73 (m, 1H), 0.85 - 0.72 (m, 3H). ES/MS 515.1 ($\text{M} + \text{H}^+$);

30

【0618】

(S) - 2, 4 - ジアミノ - 6 - ((1 - (8 - クロロ - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 5 - フルオロ - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) エチル) アミノ) ピリミジン - 5 - カルボニトリル (化合物 67a) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.10 (m, 1H), 7.79, 7.68 (2 bs, 3H), 7.48 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 5.06 (m, 1H), 1.44 (d, 3H). ES/MS: 487.1 ($\text{M} + \text{H}^+$);

40

【0619】

(S) - 2, 4 - ジアミノ - 6 - ((1 - (3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 8 - メトキシ - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) エチル) アミノ) ピリミジン - 5 - カルボニトリル (化合物 68a) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.96 (bs, 1H), 7.75 (bs, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.49 (m, 3H), 7.33 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 5.02 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.02 (m, 1H), 1.42 (d, 3H). ES/MS 465.1 ($\text{M} + \text{H}^+$);

【0620】

50

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-6, 8-ジフルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)プロピル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル(化合物69a): ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.97 (m, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.66 (bs, 2H), 7.51 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 4.85 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 0.83 (t, 3H). ES/MS 485.1 ($\text{M}+\text{H}^+$);

【0621】

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-6, 8-ジフルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル(化合物70a): ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.98 (m, 1H), 7.78 (bs, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.62 (bs, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 5.03 (m, 1H), 1.42 (d, 3H). ES/MS $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{F}_4\text{N}_8\text{O}$ の計算値: 470.1, 実測値 $m/z = 471.1$ ($\text{M}+\text{H}^+$);

【0622】

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(8-クロロ-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル(化合物71a): ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.11 (m, 2H), 7.83 (bs, 1H), 7.67 (bs, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 5.09 (m, 1H), 1.45 (d, 3H). ES/MS 469.1 ($\text{M}+\text{H}^+$);

【0623】

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(8-クロロ-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)プロピル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル(化合物72a): ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.10 (m, 2H), 7.75 (bs, 2H), 7.59 (t, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.12 (m, 1H), 4.98 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 0.89 (t, 3H). ES/MS 483.1 ($\text{M}+\text{H}^+$);

【0624】

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-8-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル(化合物73a): ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.78 (bs, 1H), 7.73 (bs, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.36 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 5.03 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.42 (d, 3H). ES/MS 483.1 ($\text{M}+\text{H}^+$);

【0625】

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(5, 8-ジクロロ-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル(化合物74a): ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.04 (d, 1H), 7.76 (bs, 1H), 7.66 (bs, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 5.05 (m, 1H), 1.43 (d, 3H). ES/MS 503.0 ($\text{M}+\text{H}^+$);

【0626】

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-8-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル(化合物75a): ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.99 (m, 1H), 7.89 (bs, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.78 (bs, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.36 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 5.06 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 1.44 (d, 3H). ES/MS 449.1 ($\text{M}+\text{H}^+$);

【0627】

10

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-8-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)プロピル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル(化合物76a): ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.98 (m, 1H), 7.79 (bs, 2H), 7.78 (m, 1H), 7.73 (bs, 2H), 7.49 (m, 2H), 7.36 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 4.95 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.06 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 0.86 (t, 3H). ES/MS 463.1 ($\text{M}+\text{H}^+$);

【0628】

20

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)プロピル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル(化合物77a): ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.89 (m, 2H), 7.88 (bs, 2H), 7.56 (dd, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.20 (m, 1H), 4.81 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 0.82 (t, 3H). ES/MS $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_8\text{O}$ の計算値: 466.2, 実測値 m/z = 467.2 ($\text{M}+\text{H}^+$);

【0629】

30

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)プロピル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル(化合物78a): ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.82 (t, 1H), 7.82 (bs, 2H), 7.69 (dd, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 4.80 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 0.81 (t, 3H). ES/MS 483.1 ($\text{M}+\text{H}^+$);

【0630】

40

(S)-2, 4-ジアミノ-6-(1-(3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-6, 7-ジフルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチルアミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル(化合物79a): ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.10 - 8.05 (m, 1H), 7.88 - 7.84 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.48 - 7.46 (d, J = 8.8, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 1H), 7.12 - 7.10 (d, J = 8.4, 1H), 4.85 (dd, J = 13.6, 6.4 Hz, 1H), 1. (d, J = 6.4 Hz, 3H). ES/MS 471.1 ($\text{M}+\text{H}^+$);

【0631】

2, 4-ジアミノ-6-(3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-6, 7-ジフルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)メチルアミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル(化合物80);

50

【0632】

(S)-2, 4-ジアミノ-6-(1-(5-フルオロ-4-オキソ-3-フェニル-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチルアミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル(化合物81a): ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.90 - 7.85 (m, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.63 - 7.58 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.54 - 7.52 (m, 2H), 7.46 - 7.39 (m, 3H), 4.89 (dd, J = 13.6, 6.4 Hz, 1H), 1.38 (d, J = 6.4 Hz, 3H). ES/MS 417.2 ($M+H^+$);

【0633】

10

(S)-2, 4-ジアミノ-6-(1-(3-(3-シアノフェニル)-5-フルオロ-8-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチルアミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル(化合物82a): ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.15 (s, 1H), 7.97 - 7.85 (m, 3H), 7.80 - 7.63 (m, 4H), 7.31 - 7.25 (m, 1H), 4.96 - 4.90 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.40 (t, J = 5.2 Hz, 3H). ES/MS 456.2 ($M+H^+$);

【0634】

20

(S)-2, 4-ジアミノ-6-(1-(3-(3-シアノ-5-フルオロフェニル)-5-フルオロ-8-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチルアミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル(化合物83a): ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.06 - 8.00 (m, 2H), 7.96 - 7.91 (m, 2H), 7.84 - 7.75 (m, 2H), 7.65 - 7.62 (m, 1H), 4.85 (dd, J = 13.0, 6.4 Hz, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.44 (d, J = 6.8 Hz, 3H). ES/MS 474.2 ($M+H^+$);

【0635】

2, 4-ジアミノ-6-(8-クロロ-3-(3-シアノフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)メチルアミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル(化合物84);

30

【0636】

(S)-2, 4-ジアミノ-6-(1-(6-クロロ-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチルアミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル(化合物85a);

【0637】

(S)-2, 4-ジアミノ-6-(1-(6-クロロ-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)プロピルアミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル(化合物86a);

【0638】

40

(S)-5-(5-クロロ-2-(1-(2, 6-ジアミノ-5-シアノピリミジン-4-イルアミノ)エチル)-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)イソフタロニトリル(化合物87a);

【0639】

(S)-2, 4-ジアミノ-6-(1-(3-(3, 5-ビス(トリフルオロメチル)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)エチルアミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル(化合物88a);

【0640】

(S)-2, 4-ジアミノ-6-(1-(8-クロロ-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチルア

50

ミノ) ピリミジン-5-カルボニトリル (化合物 89a) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.19 (dd, J = 8.5, 2.9 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 8.1, 2.9 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.35 – 7.28 (m, 1H), 7.10 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.11 – 4.99 (m, 1H), 1.43 (d, J = 6.5 Hz, 3H). ES/MS 487.5 ($\text{M}+\text{H}^+$);

【0641】

(S)-2, 4-ジアミノ-6-(1-(5-クロロ-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチルアミノ)ピリミジン-5-カルボキサミド (化合物 90a) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.84 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.84 – 7.76 (m, 1H), 7.65 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 3.8, 1.2 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.49 (m, 5H), 7.38 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.91 – 4.68 (m, 1H), 1.34 (d, J = 6.6 Hz, 3H). ($\text{M}+\text{H}^+$);

【0642】

(S)-2-(1-(2, 6-ジアミノ-5-シアノピリミジン-4-イル)アミノ)エチル)-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-5-カルボキサミド (化合物 91a) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.85 (dd, J = 8.1, 7.4 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.50 (br. S, 1H), 7.43 (br. D, J = 9.0 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 7.3, 1.2 Hz, 1H), 7.95 – 6.84 (m, 4H), 7.36 – 7.27 (m, 2H), 7.13 (br. D, J = 8.5 Hz, 1H), 5.06 – 4.96 (m, 1H), 1.40 (d, J = 6.6 Hz, 3H). ES/MS 478.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

【0643】

(S)-2-(1-(2, 6-ジアミノ-5-シアノピリミジン-4-イル)アミノ)エチル)-4-オキソ-3-フェニル-3, 4-ジヒドロキナゾリン-5-カルボキサミド (化合物 92a) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.83 (dd, J = 8.1, 7.4 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 8.01 – 7.04 (br. M, 4H), 7.58 – 7.39 (m, 5H), 7.36 (dd, J = 7.3, 1.2 Hz, 1H), 7.27 (br. S, 2H), 4.96 – 4.83 (m, 1H), 1.33 (d, J = 6.7 Hz, 3H). ES/MS 442.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

【0644】

(S)-2, 4-ジアミノ-6-(1-(5-クロロ-3-(3-(ジフルオロメチル)-5-フルオロフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチルアミノ)ピリミジン-5-カルボキサミド (化合物 93a) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.00 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 7.76 – 7.67 (m, 3H), 7.60 – 7.27 (m, 5H), 7.25 – 6.90 (m, 4H), 4.70 – 4.63 (m, 1H), 1.31 (d, J = 7.0 Hz, 3H). ES/MS 519.1 ($\text{M}+\text{H}^+$);

【0645】

(S)-5-クロロ-2-(1-(2, 6-ジアミノ-5-(メチルスルホニル)ピリ

10

20

30

40

50

ミジン-4-イルアミノ)エチル)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)キナゾリン-4(3H)-オン(化合物94a);

【0646】

(S)-2,4-ジアミノ-6-(1-(5-(メチルスルホニル)-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチルアミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル(化合物95a): ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.33 (dd, $J = 7.1$ および 2.0 Hz, 1H), 8.13 - 8.06 (m, 2H), 8.02 - 7.62 (m, 4H), 7.59 - 7.41 (m, 6H), 5.01 - 4.93 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 1.38 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H). ES 10
/MS 477.1 ($\text{M}+\text{H}^+$);

【0647】

(S)-2,4-ジアミノ-6-(1-(3-(3,5-ジフルオロフェニル)-5-(メチルスルホニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチルアミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル(化合物96a): ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.37 - 8.31 (m, 1H), 8.14 - 8.07 (m, 2H), 7.95 - 7.55 (m, 4H), 7.52 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.40 - 7.25 (m, 2H), 7.15 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 5.09 - 5.01 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 1.42 (d, $J = 6.2$ 20
Hz, 3H). ES/MS 513.1 ($\text{M}+\text{H}^+$);

【0648】

(S)-2,4-ジアミノ-6-(1-(3-(3-(ジフルオロメチル)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)エチルアミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル(化合物97a): ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.12 - 7.45 (m, 9H), 7.42 - 6.79 (m, 4H), 5.00 - 4.82 (m, 1H), 1.39 - 1.30 (m, 3H). ES/MS 467.1 ($\text{M}+\text{H}^+$);

【0649】

(S)-2,4-ジアミノ-6-(1-(3-(3-(ジフルオロメチル)-5-フル 30
オロフェニル)-5-(メチルスルホニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチルアミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル(化合物98a): ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.36 - 8.31 (m, 1H), 8.14 - 8.07 (m, 2H), 8.05 - 7.55 (m, 4H), 7.50 - 6.32 (m, 5H), 5.14 - 4.97 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 1.44 - 1.37 (m, 3H). ES/MS 545.1 ($\text{M}+\text{H}^+$);

【0650】

(S)-2,4-ジアミノ-6-(1-(5-(ジフルオロメチル)-3-(3-(ジ 40
フルオロメチル)-5-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチルアミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル(化合物99a): ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.07 - 7.87 (m, 4H), 7.82 - 7.30 (m, 6H), 7.25 - 6.78 (m, 3H), 5.08 - 4.93 (m, 1H), 1.43 - 1.36 (m, 3H). ES/MS 517.1 ($\text{M}+\text{H}^+$);

【0651】

(S)-2,4-ジアミノ-6-(1-(5-クロロ-3-(3-(ジフルオロメチル) 50
フェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチルアミノ)ピリミジン-5-カルボキサミド(化合物100a): ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.10 (br s, 1H), 8.95 - 8.71 (

m, 1H), 7.84–7.35 (m, 12H), 7.26–6.83 (m, 1H), 4.77–4.87 (m, 1H), 1.32–1.22 (m, 3H). ES/MS 501.1 (M+H⁺);

【0652】

(S)-2-(1-((2,6-ジアミノ-5-シアノピリミジン-4-イル)アミノ)エチル)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-8-カルボニトリル(化合物101a): ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.48–8.42 (m, 2H), 7.87 (bs, 1H), 7.77–7.73 (m, 1H), 7.74 (bs, 1H), 7.51–7.49 (m, 1H), 7.35–7.29 (m, 1H), 7.08–7.05 (m, 1H), 5.15 (m, 1H), 1.48 (d, J = 6.4 Hz, 3H). ES/MS 460.1 (M+H⁺);

10

【0653】

(S)-2,4-ジアミノ-6-((1-(8-クロロ-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)プロピル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル(化合物102a): ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.11–8.08 (m, 1H), 7.86–7.60 (2 bs, 3H), 7.51–7.48 (m, 1H), 7.44–7.39 (m, 1H), 7.36–7.32 (m, 1H), 7.13–7.11 (m, 1H), 4.94 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 0.88 (t, 3H). ES/MS 501.1 (M+H⁺);

20

【0654】

(S)-2,4-ジアミノ-6-((1-(3-(3,5-ジフルオロフェニル)-8-エチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル(化合物103a): ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.00 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.84 (bs, 1H), 7.78 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.77 (bs, 1H), 7.54–7.50 (m, 1H), 7.37–7.32 (m, 1H), 7.21–7.18 (m, 1H), 5.06 (m, 1H), 3.10 (m, 2H), 1.43 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H). ES/MS 463.2 (M+H⁺);

30

【0655】

(S)-5-クロロ-2-(1-((2,6-ジアミノ-5-クロロピリミジン-4-イル)アミノ)エチル)-3-フェニルキナゾリン-4(3H)-オン(化合物104a): ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.80 (t, J = 8.0, 1H), 7.72 (bs, 1H), 7.69 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.69 (bs, 1H), 7.67 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.54–7.52 (m, 2H), 7.48 (bs, 2H), 7.43–7.40 (m, 3H), 7.31 (bs, 1H), 4.85 (m, 1H), 1.36 (d, J = 6.8 Hz, 3H). ES/MS 442.1 (M+H⁺);

40

【0656】

(S)-2-(1-((2,6-ジアミノ-5-クロロピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-5-フルオロキナゾリン-4(3H)-オン(化合物105a): ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.92–7.86 (m, 2H), 7.74 (d, J = 8 Hz,

50

1 H), 7.58 – 7.56 (m, 2H), 7.54 – 7.50 (m, 2H), 7.40 – 7.31 (m, 2H), 7.01 – 6.93 (m, 1H), 4.77 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 0.84 (t, 3H). ES/MS 476.1 (M+H⁺);

【0657】

(S)-2, 4-ジアミノ-6-(1-(5-クロロ-3-(3-(ジフルオロメチル)フェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチルアミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル (化合物106a);

【0658】

(S)-2, 4-ジアミノ-6-(1-(5-クロロ-3-(3-イソプロピルフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチルアミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル (化合物107a);

【0659】

(S)-2, 4-ジアミノ-6-(1-(5-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチルアミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル (化合物108a);

【0660】

(S)-2, 4-ジアミノ-6-(1-(5-クロロ-3-(3-メトキシ-2-メチルフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチルアミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル (化合物109a-1および109a-2); および

【0661】

(S)-2, 4-ジアミノ-6-(1-(5-クロロ-3-(5-フルオロ-3-メトキシ-2-メチルフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチルアミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル (化合物110a-1および110a-2)。

【0662】

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-メトキシ-4-オキソ-3-フェニル-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル (化合物111a)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.05 – 7.54 (br. M, 4H), 7.75 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.53 – 7.35 (m, 5H), 7.21 (dd, J = 8.1, 0.8 Hz, 1H), 7.09 – 7.03 (m, 1H), 4.89 – 4.77 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 1.31 (d, J = 6.6 Hz, 1H). ES/MS 429.2 (M+H⁺)

【0663】

(S)-2-(1-((2, 6-ジアミノ-5-シアノピリミジン-4-イル)アミノ)エチル)-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-5-カルボニトリル (化合物112a)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.11 (dd, J = 6.5, 2.3 Hz, 1H), 8.09 – 7.99 (m, 2H), 7.95 – 7.52 (br. M, 4H), 7.52 – 7.46 (m, 1H), 7.36 (tt, J = 9.3, 2.4 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 9.1, 0.8 Hz, 1H), 5.03 – 4.91 (m, 1H), 1.40 (d, J = 6.6 Hz, 3H). ES/MS 460.1 (M+H⁺).

【0664】

(S)-3-(3-シアノ-5-フルオロフェニル)-2-(1-((2, 6-ジアミノ-5-シアノピリミジン-4-イル)アミノ)エチル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-5-カルボニトリル (化合物113a)。¹H NMR (400 MHz

10

20

30

40

50

z, DMSO) δ 8.15 – 8.10 (m, 1H), 8.10 – 7.99 (m, 3H), 7.98 – 7.90 (m, 1H), 7.72 – 7.63 (m, 1H), 7.57 – 6.81 (br. M, 4H), 5.01 – 4.90 (m, 1H), 1.39 (d, J = 6.6 Hz, 3H). ES/MS 467.1 (M+H⁺).

【0665】

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(3-(3-クロロ-5-(ジフルオロメチル)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)エチルアミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル(化合物114a): ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.96–7.78 (m, 3H), 7.65 – 7.50 (m, 4H), 7.36–7.31 (m, 2H), 7.21–6.77 (m, 3H), 4.96–4.90 (m, 1H), 1.38–1.33 (m, 3H). ES/MS 501.1 (M+H⁺);

10

【0666】

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-3-(3-クロロ-5-(ジフルオロメチル)フェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチルアミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル(化合物115a): ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.96–7.75 (m, 3H), 7.72–7.64 (m, 2H), 7.63–7.50 (m, 4H), 7.21–6.78 (m, 3H), 4.97–4.87 (m, 1H), 1.39–1.31 (m, 3H). ES/MS 517.1 (M+H⁺);

20

【0667】

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(3-(3-(ジフルオロメチル)フェニル)-5-(メチルスルホニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチルアミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル(化合物116a): ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.36–8.31 (m, 1H), 8.18–8.05 (m, 2H), 8.00–7.40 (m, 7H), 7.35–6.83 (m, 3H), 5.08–4.92 (m, 1H), 3.51–3.48 (m, 3H), 1.44–1.35 (m, 3H). ES/MS 527.1 (M+H⁺);

30

【0668】

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(3-(3-フルオロフェニル)-5-(メチルスルホニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチルアミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル(化合物117a): ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.36–8.32 (m, 1H), 8.13–8.05 (m, 2H), 8.00–7.65 (m, 3H), 7.63–7.42 (m, 3H), 7.40–7.20 (m, 3H), 5.06–4.96 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 1.41 (d, J = 6.7 Hz, 3H). ES/MS 495.1 (M+H⁺);

【0669】

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(3-(3, 5-ビス(ジフルオロメチル)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)エチルアミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル(化合物118a): ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.10–7.86 (m, 3H), 7.84–7.66 (m, 3H), 7.60 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.45–6.89 (m, 6H), 5.03–4.94 (m, 1H), 1.39 (d, J = 6.7 Hz, 3H). ES/MS 517.1 (M+H⁺);

40

【0670】

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(3-(3, 5-ビス(ジフルオロメチル)

50

フェニル) - 5 - クロロ - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) エチル) アミノ) ピリミジン - 5 - カルボニトリル (化合物 119a) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.08 - 7.95 (m, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.90 - 7.66 (m, 6H), 7.64 (dd, J = 5.1 および 1.2 Hz, 1H), 7.33 - 6.90 (m, 4H), 5.02 - 4.94 (m, 1H), 1.39 (d, J = 6.7 Hz, 3H). ES/MS 533.1 ($\text{M} + \text{H}^+$);

【0671】

(S) - 2, 4 - ジアミノ - 6 - (1 - (5 - クロロ - 3 - (3 - (ジフルオロエチル) フェニル) - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) エチルアミノ) ピリミジン - 5 - カルボニトリル (化合物 120a)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.87 - 7.72 (m, 2H), 7.72 - 7.64 (m, 1H), 7.62 - 7.46 (m, 4H), 5.04 - 4.83 (m, 1H), 5.04 - 4.70 (m, 1H), 1.93 (m, 4H), 1.42 - 1.22 (m, 3H).

10

【0672】

(S) - 2, 4 - ジアミノ - 6 - (1 - (3 - (3 - (ジフルオロメチル) 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) エチルアミノ) ピリミジン - 5 - カルボニトリル (化合物 121a)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.84 (m, 2H), 7.58 (m, 4H), 7.38 - 7.12 (m, 1H), 5.14 - 4.61 (m, 2H), 1.93 (dt, J = 34.0, 18.8 Hz, 4H), 1.34 (dd, J = 13.7, 6.5 Hz, 3H). ES/MS 467.1 ($\text{M} + \text{H}^+$).

20

【0673】

(S) - 2 - (1 - (2, 6 - ジアミノ - 5 - シアノピリミジン - 4 - イルアミノ) エチル) - 4 - オキソ - 3 - フェニル - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 8 - カルボニトリル (化合物 122a)。

【0674】

(S) - 2 - (1 - ((2, 6 - ジアミノ - 5 - シアノピリミジン - 4 - イル) アミノ) エチル) - 8 - フルオロ - 4 - オキソ - 3 - フェニル - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 5 - カルボニトリル (化合物 124a)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.10 (dd, J = 8.4, 4.5 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 9.6, 8.4 Hz, 1H), 7.84 - 7.50 (br. m, 4H), 7.49 - 7.37 (m, 3H), 7.35 - 6.90 (br. m, 2H), 4.92 - 4.80 (m, 1H), 1.32 (d, J = 6.6 Hz, 3H). ES/MS 442.1 ($\text{M} + \text{H}^+$).

30

【0675】

(S) - 2 - (1 - ((2, 6 - ジアミノ - 5 - シアノピリミジン - 4 - イル) アミノ) エチル) - 3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 8 - フルオロ - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 5 - カルボニトリル (化合物 125a)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.14 (dd, J = 8.4, 4.5 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 9.6, 8.5 Hz, 1H), 7.78 - 6.87 (br. m, 4H), 7.50 - 7.42 (m, 1H), 7.34 (tt, J = 9.3, 2.4 Hz, 1H), 7.21 - 7.13 (m, 1H), 5.01 - 4.87 (m, 1H), 1.37 (d, J = 6.5 Hz, 3H). ES/MS 478.1 ($\text{M} + \text{H}^+$).

40

【0676】

50

(S)-5-クロロ-2-(1-((2,6-ジアミノ-5-クロロピリミジン-4-イル)アミノ)エチル)-8-フルオロ-3-フェニルキナゾリン-4(3H)-オン(化合物127a)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.82 - 7.70 (m, 2H), 7.61 (dd, J = 8.8, 4.5 Hz, 1H), 7.58 - 7.48 (m, 4H), 7.44 - 7.37 (m, 4H), 4.95 - 4.80 (m, 1H), 1.38 (d, J = 6.6 Hz, 3H). ES/MS 460.1 (M+H⁺).

【0677】

(S)-2,4-ジアミノ-6-((1-(5-ブロモ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル(化合物129a)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.75 (dd, J = 6.6, 2.5 Hz, 1H), 7.70 - 7.59 (m, 2H), 7.57 - 7.34 (m, 5H), 6.77 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.53 (s, 2H), 6.23 (s, 2H), 4.69 (h, J = 6.6 Hz, 1H), 1.26 (d, J = 6.7 Hz, 3H). ES/MS 477.1 (M+H⁺).

10

【0678】

(S)-2,4-ジアミノ-6-((1-(5-ブロモ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル(化合物130a)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.80 (dt, J = 5.1, 3.0 Hz, 1H), 7.73 - 7.64 (m, 2H), 7.63 - 7.48 (m, 1H), 7.48 - 7.35 (m, 1H), 7.35 - 7.23 (m, 1H), 6.83 (td, J = 7.7, 6.8, 4.1 Hz, 1H), 6.54 (s, 2H), 6.25 (d, J = 18.2 Hz, 2H), 4.85 - 4.67 (m, 1H), 1.39 - 1.27 (m, 3H). ES/MS 495.1 (M+H⁺).

20

【0679】

(S)-2-(1-((2,6-ジアミノ-5-シアノピリミジン-4-イル)アミノ)エチル)-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-5-カルボニトリル(化合物131a)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.12 - 8.05 (m, 1H), 8.04 - 7.95 (m, 2H), 7.64 - 7.51 (m, 1H), 7.51 - 7.39 (1, 2H), 7.39 - 7.26 (m, 1H), 6.84 (dd, J = 6.8, 4.8 Hz, 1H), 6.55 (s, 2H), 6.26 (d, J = 17.5 Hz, 2H), 4.87 - 4.72 (m, 1H), 1.41 - 1.28 (m, 3H). ES/MS 442.1 (M+H⁺).

30

【0680】

(S)-2,4-ジアミノ-6-((3,3,3-トリフルオロ-1-(6-フルオロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)プロピル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル(化合物132a)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.94 - 6.50 (m, 12H), 5.23 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.53 (brs, 2H), 3.19 - 2.68 (m, 2H). ES/MS 485.2 (M+H)⁺.

40

【0681】

(S)-2,4-ジアミノ-6-((1-(3-(3,5-ジフルオロフェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-3,3,3-トリフルオロプロピル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル(化合物133a)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.37 - 6.70 (m

50

, 9H), 6.58 – 6.33 (m, 1H), 6.30 – 6.12 (m, 1H), 5.27 (td, $J = 7.9$, 4.4 Hz, 1H), 3.68 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 3.22 – 2.87 (m, 2H). ES/MS 521.2 ($M+H$)⁺.

【0682】

(R)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-メトキシエチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル (化合物135a)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.12 – 7.01 (m, 12H), 5.13 (p, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.88 (dt, $J = 10.6$, 5.4 Hz, 1H), 3.66 (dt, $J = 9.7$, 6.0 Hz, 1H), 3.21 (s, 3H). ES/MS 499.3 ($M+H$)⁺;

10

【0683】

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(3-(3, 5-ビス(ジフルオロメチル)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)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル (化合物136): ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.12 – 7.96 (m, 3H), 7.90 (td, $J = 8.2$, 5.5 Hz, 1H), 7.85 – 7.65 (m, 3H), 7.60 (dd, $J = 8.3$, 1.0 Hz, 1H), 7.47 – 6.88 (m, 5H), 4.98 (p, $J = 6.6$ Hz, 1H), 1.39 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H). ES/MS 517.1 ($M+H$)⁺;

20

【0684】

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(3-(3, 5-ビス(ジフルオロメチル)フェニル)-5-クロロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル (化合物137): ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.11 – 7.93 (m, 2H), 7.90 – 7.67 (m, 5H), 7.64 (dd, $J = 7.8$, 1.2 Hz, 1H), 7.37 – 6.88 (m, 3H), 5.02 – 4.93 (m, 1H), 1.39 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H). ES/MS 533.1 ($M+H$)⁺;

30

【0685】

(S)-2-(1-((2, 6-ジアミノ-5-シアノピリミジン-4-イル)アミノ)エチル)-3-(3-(ジフルオロメチル)-5-フルオロフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-5-カルボニトリル (化合物138a): ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.18 – 7.98 (m, 5H), 7.91 – 7.31 (m, 5H), 7.28 – 6.80 (m, 2H), 5.10 – 4.90 (m, 1H), 1.44 – 1.36 (m, 3H). ES/MS 492.1 ($M+H$)⁺;

40

【0686】

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル (化合物140a): ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.01 – 7.72 (m, 7H), 7.49 (dm, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.34 (tt, $J = 9.4$, 2.4 Hz, 1H), 7.19 – 7.12 (m, 1H), 4.98 (p, $J = 6.7$ Hz, 1H), 1.40 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H). ES/MS 487.1 ($M+H$)⁺;

【0687】

50

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-3-(3-(ジフルオロメチル)-5-フルオロフェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル (化合物141a): ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.00 – 7.95 (m, 2H), 7.85 – 7.51 (m, 4H), 7.51 – 7.38 (m, 3H), 7.26 – 6.81 (m, 2H), 5.05 – 4.88 (m, 1H), 1.44 – 1.35 (m, 3H). ES/MS 519.1 ($\text{M}+\text{H}^+$);

【0688】

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(3-(2-フルオロフェニル)-5-(メチルスルホニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル (化合物142a-1): ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.36 – 8.30 (m, 1H), 8.15 – 8.06 (m, 3H), 7.71 – 7.45 (m, 3H), 7.42 – 7.25 (m, 3H), 7.23 – 7.05 (m, 2H), 5.30 – 5.22 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 1.43 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H). ES/MS 495.1 ($\text{M}+\text{H}^+$);

【0689】

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(3-(2-フルオロフェニル)-5-(メチルスルホニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル (化合物142a-2): ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.33 (dt, $J = 7.4, 1.4$ Hz, 1H), 8.14 – 8.04 (m, 3H), 7.87 (br s, 2H), 7.71 – 7.39 (m, 4H), 7.36 – 7.10 (m, 2H), 5.01 – 4.94 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 1.35 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H). ES/MS 495.1 ($\text{M}+\text{H}^+$);

【0690】

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-3-(2, 6-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル (化合物145a): ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.37 (br s, 1H), 7.88 (td, $J = 8.0, 1.0$ Hz, 1H), 7.79 – 7.61 (m, 4H), 7.50 – 7.38 (m, 1H), 7.28 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.19 – 7.05 (m, 3H), 5.27 – 5.18 (m, 1H), 1.43 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H). ES/MS 469.1 ($\text{M}+\text{H}^+$);

【0691】

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(3-(2, 6-ジフルオロフェニル)-5-(メチルスルホニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル (化合物146a): ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.38 – 8.30 (m, 1H), 8.18 – 8.13 (m, 2H), 7.51 – 7.41 (m, 2H), 7.30 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.12 – 7.07 (m, 2H), 5.34 – 5.25 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 1.45 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H). ES/MS 513.1 ($\text{M}+\text{H}^+$);

【0692】

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(5, 8-ジフルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピ

10

20

30

40

50

リミジン-5-カルボニトリル (化合物 148a) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.93 – 7.61 (m, 5H), 7.57 – 7.41 (m, 2H), 7.41 – 7.29 (m, 2H), 7.27 – 7.20 (m, 2H), 4.96 – 4.82 (m, 1H), 1.38 – 1.32 (d, J = 6.5 Hz, 3H). ES/MS 453.1 ($M + H^+$);

【0693】

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(3-(3-シアノフェニル)-5, 8-ジフルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル (化合物 149a) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.11 – 8.08 (m, 1H), 7.91 (ddd, J = 8.0, 2.0, 1.2 Hz, 1H), 7.87 – 7.74 (m, 4H), 7.73 – 7.66 (m, 2H), 7.62 – 7.56 (m, 1H), 7.40 – 7.33 (m, 2H), 4.90 – 4.80 (m, 1H), 1.34 (d, J = 6.5 Hz, 3H). ES/MS 460.1 ($M + H^+$);

【0694】

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(5, 8-ジフルオロ-4-オキソ-3-フェニル-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)プロピル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル (化合物 150a) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.75 (td, J = 9.5, 4.2 Hz, 1H), 7.68 – 7.35 (m, 7H), 7.32 (ddd, J = 10.6, 9.1, 3.6 Hz, 1H), 7.11 (br s, 3H), 4.68 (td, J = 7.7, 4.5 Hz, 1H), 1.90 – 1.81 (m, 1H), 1.80 – 1.69 (m, 1H), 0.66 (t, J = 7.3 Hz, 3H). ES/MS 449.1 ($M + H^+$);

【0695】

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(5, 8-ジフルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)プロピル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル (化合物 151a) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.81 – 7.72 (m, 2H), 7.60 – 7.40 (m, 4H), 7.40 – 7.19 (m, 5H), 4.75 – 4.64 (m, 1H), 1.96 – 1.82 (m, 1H), 1.83 – 1.70 (m, 1H), 0.72 (m, 3H). ES/MS 467.1 ($M + H^+$);

【0696】

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(3-(3-シアノフェニル)-5, 8-ジフルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)プロピル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル (化合物 152) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.11 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.94 – 7.58 (m, 5H), 7.50 – 7.20 (m, 4H), 4.70 – 4.62 (m, 2H), 1.95 – 1.86 (m, 1H), 1.82 – 1.73 (m, 1H), 0.79 – 0.69 (m, 3H). ES/MS 474.1 ($M + H^+$);

(S)-2-(1-((2, 6-ジアミノ-5-クロロピリミジン-4-イル)アミノ)エチル)-3-(3-フルオロフェニル)-5-(メチルスルホニル)キナゾリン-4(3H)-オン (化合物 153a) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.37 – 8.32 (m, 1H), 8.13 – 8.09 (m, 2H), 7.75 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.64 – 7.32 (m, 6H), 7.32 – 7.20 (m, 2H), 5.04 – 4

10

20

30

40

50

. 95 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 1.45 – 1.41 (m, 3H). ES/MS 504.1 (M+H⁺); (S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-8-ヨード-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル;
【0697】

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(8-ヨード-4-オキソ-3-フェニル-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル;

【0698】

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(6-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-8-ヨード-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル;

10

【0699】

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(6-フルオロ-3-フェニル-8-ヨード-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル;

【0700】

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(6-ヨード-4-オキソ-3-フェニル-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル;

20

【0701】

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(3-(3-(ジフルオロメチル)フェニル)-8-ヨード-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル;

【0702】

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-6-フルオロ-8-ヨード-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル; (S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-3-メチルブチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル (化合物163a): ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.98 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.75 (bs, 1H), 7.63 (dd, J = 1.2, 8.0 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 1.2, 8.0 Hz, 1H), 7.56 – 7.52 (m, 1H), 7.46 – 7.40 (m, 2H), 4.78 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.64 (m, 1H), 1.52 (m, 1H), 0.82 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.50 (d, J = 6.4 Hz, 3H). ES/MS 511.2 (M+H⁺);

30

【0703】

2, 4-ジアミノ-6-((1S, 2S)-1-(5-クロロ-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-2-メチルブチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル (化合物164a): ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.98 (bs, 1H), 7.89 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 1.2, 8.0 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 7.51 – 7.48 (m, 1H), 7.39 – 7.33 (m, 1H), 7.13 – 7.10 (m, 1H), 4.91 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 1.56 (m, 1H), 1.02 (m, 1H), 0.95 – 0.82 (m, 6H). ES/MS 511.2 (M+H⁺);

40

【0704】

50

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-3, 3, 3-トリフルオロプロピル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル (化合物165a): ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.89 (bs, 1H), 7.83 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 1.2, 8.0 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 1.2, 8.0 Hz, 1H), 7.51-7.48 (m, 1H), 7.39-7.34 (m, 1H), 7.31-7.29 (m, 1H), 5.22 (m, 1H), 3.10-3.00 (m, 2H). ES/MS 537.1 ($\text{M}+\text{H}^+$);
【0705】

10

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-3, 3, 3-トリフルオロプロピル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル (化合物166a): ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.96 (bs, 1H), 7.90 (ddd, 1H), 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.42-7.34 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 5.24 (m, 1H), 3.17-3.02 (m, 2H). ES/MS 521.1 ($\text{M}+\text{H}^+$);
【0706】

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-3-(3-シアノフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-3-メチルブチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル (化合物167a): ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.22 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 8.08 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 8.02-7.93 (m, 3H), 7.84-7.77 (m, 4H), 7.66-7.59 (m, 5H), 4.70 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.47 (m, 4H), 0.79 (m, 4H), 0.44 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.32 (d, J = 6.0 Hz, 3H). ES/MS 500.1 ($\text{M}+\text{H}^+$);
【0707】

20

30

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)-3-メチルブチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル (化合物168a): ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.80-7.76 (m, 1H), 7.68-7.51 (m, 5H), 7.45-7.36 (m, 1H), 4.70 (m, 1H), 1.81 (m, 1.5H), 1.50 (m, 4H), 1.26 (m, 0.5H), 0.79 (m, 2H), 0.44 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 0.32 (d, J = 6.0 Hz, 1H). ES/MS 493.1 ($\text{M}+\text{H}^+$);
【0708】

40

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)ブチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル (化合物175a). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.86 (td, J = 8.2, 5.4 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.52 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.43-7.03 (m, 3H), 4.81 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 1.83 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.20 (ddt, J = 43.6, 13.8, 6.8 Hz, 2H), 0.70 (t, J = 7.3 Hz, 3H). ES/MS 481.3 ($\text{M}+\text{H}^+$).
【0709】

50

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-3-(3-シアノフェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル(化合物176a)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.09 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 8.06 - 7.80 (m, 3H), 7.82 - 7.50 (m, 3H), 6.99 - 6.64 (m, 1H), 6.49 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 4.73 (h, J = 6.6 Hz, 1H), 1.29 (d, J = 6.6 Hz, 3H). ES/MS 476.9 (M+H⁺).

【0710】

10

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(6-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)プロピル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル(化合物178a)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.87 - 7.64 (m, 2H), 7.55 (tdd, J = 10.1, 5.0, 2.4 Hz, 1H), 7.48 - 7.15 (m, 2H), 6.67 (dd, J = 17.8, 7.5 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 6.20 (s, 2H), 4.69 - 4.46 (m, 1H), 1.92 - 1.58 (m, 2H), 0.67 (dt, J = 10.0, 7.3 Hz, 3H). ES/MS 449.3 (M+H⁺).

20

【0711】

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)プロピル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル(化合物179a)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.05 - 7.57 (m, 3H), 7.61 - 7.39 (m, 3H), 7.39 - 6.85 (m, 4H), 4.71 (t, J = 12.7, 5.9 Hz, 1H), 2.04 - 1.63 (m, 2H), 0.84 - 0.52 (m, 3H). ES/MS 449.4 (M+H⁺).

【0712】

30

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-3-(3-シアノフェニル)-8-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル(化合物181a)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.10 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.98 - 7.45 (m, 10H), 4.97 - 4.69 (m, 1H), 1.34 (d, J = 6.5 Hz, 3H). ES/MS 476.7 (M+H⁺).

【0713】

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル(化合物182a): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.85 (tdd, J = 8.2, 5.5, 1.0 Hz, 2H), 7.73 (bs, 2H), 7.58 - 7.18 (m, 5H), 4.89 (dt, J = 11.5, 6.7 Hz, 1H), 1.34 (dd, J = 6.6, 2.6 Hz, 3H). ES/MS 435.1 (M+H⁺).

40

【0714】

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボキサミド(化合物183a)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ

50

11.4 (bs, 2H), 8.98 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.85 – 7.75 (m, 1H), 7.69 – 7.45 (m, 8H), 4.78 (p, $J = 6.6$ Hz, 1H), 1.30 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H). ES/MS 451.1 ($M+H^+$);

【0715】

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-3-(3-メトキシ-4-メチルフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル (化合物184a)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.80 (td, $J = 8.0, 1.4$ Hz, 1H), 7.74 – 7.56 (m, 2H), 7.28 – 7.11 (m, 1H), 6.99 – 6.86 (m, 1H), 6.80 – 6.71 (m, 1H), 5.10–5.01 (m, 1H), 3.79 (s, 1.2H), 3.73 (s, 1.8H), 2.27 – 2.11 (2 s, 3H), 1.41 – 1.34 (m, 3H). ES/MS 478.1 ($M+H^+$).

10

【0716】

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-3-(3-メトキシフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル (化合物185a)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.82 – 6.85 (m, 7H), 5.01 – 4.90 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 1.35 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H). ES/MS 463.1 ($M+H^+$).

20

【0717】

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-3-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル (化合物186a)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.05 (bs, 2H), 7.97–6.7 (m, 6H), 5.05 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 1.44 – 1.37 (m, 3H). ES/MS 481.1 ($M+H^+$).

【0718】

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-3-(5-メトキシ-2-メチルフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル (化合物187a-1)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.86 – 7.76 (m, 1H), 7.69 (dd, $J = 8.2, 1.2$ Hz, 1H), 7.61 (dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.24 – 7.17 (m, 1H), 7.12 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.91 (dd, $J = 8.5, 2.7$ Hz, 1H), 5.04 (p, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.37 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H). ES/MS 477.1 ($M+H^+$).

30

40

【0719】

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-3-(5-メトキシ-2-メチルフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル (化合物187a-2)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.86 – 7.80 (m, 1H), 7.71 (dd, $J = 8.2, 1.2$ Hz, 1H), 7.63 (dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.32 – 7.25 (m, 1H), 6.95 – 6.83 (m, 2H), 4.87 (p, $J = 6.7$ Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 1.98 – 1.92 (m, 3H), 1.46 – 1.29 (m, 3H). ES/MS 477.1 ($M+H^+$).

50

+) .

【0720】

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-2-メチルフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル(化合物188a-1)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.79 (dt, J = 10.8, 8.0 Hz, 1H), 7.73 - 7.51 (m, 3H), 7.41 - 7.28 (m, 2H), 7.05 (t, J = 56.4 Hz, 1H), 5.16 (dd, J = 8.5, 6.0 Hz, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.35 (d, J = 6.5 Hz, 3H). ES/MS 497.1 (M+H⁺). 10

【0721】

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-3-(5-(ジフルオロメチル)-2-メチルフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル(化合物188a-2)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.08 (bs, 1H), 7.86 - 7.77 (m, 1H), 7.72 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 6.85 (t, J = 56.0 Hz, 1H), 4.77 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.36 (d, J = 6.6 Hz, 3H). ES/MS 497.1 (M+H⁺). 20

【0722】

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-3-(3-(ジフルオロメチル)-2-メチルフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル(化合物189a-1)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.33 (bs, 1H), 7.91 - 7.48 (m, 3H), 7.48 - 7.37 (m, 2H), 7.04 (t, J = 54.7 Hz, 1H), 5.28 (dt, J = 13.1, 6.7 Hz, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.38 (d, J = 6.5 Hz, 3H). ES/MS 497.1 (M+H⁺). 30

【0723】

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-3-(3-(ジフルオロメチル)-2-メチルフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル(化合物189a-2)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.98 (bs, 1H), 7.86 - 7.31 (m, 6H), 7.16 (t, J = 54.8 Hz, 1H), 4.80 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.29 (d, J = 6.6 Hz, 3H). ES/MS 497.1 (M+H⁺). 40

【0724】

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-3-(3-(ジフルオロメチル)-5-メトキシフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル(化合物190a)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.82 (td, J = 8.0, 3.0 Hz, 1H), 7.70 (dddd, J = 8.1, 6.9, 1.2 Hz, 1H), 7.62 (dddd, J = 7.8, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.15 - 7.02 (m, 1H), 6.83 (t, J = 55.8 Hz, 1H), 5.17 - 4. 50

9.2 (m, 1H), 3.82 (s, 0.5H), 3.77 (s, 0.5H), 1.41 (d, $J = 6.5$ Hz, 1.5H), 1.38 (d, $J = 6.6$ Hz, 1.5H). ES/MS 513.1 ($M+H^+$).

【0725】

(S)-2,4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-3-(2,5-ジメチルフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル(化合物191a-1)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.78 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.65 (dd, $J = 8.3, 1.2$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J = 7.8, 1.1$ Hz, 1H), 7.21 - 7.06 (m, 3H), 6.71 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.51 (s, 2H), 6.12 (s, 2H), 4.98 (dq, $J = 9.1, 6.5$ Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.30 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H). ES/MS 461.1 ($M+H^+$).

10

【0726】

(S)-2,4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-3-(2,5-ジメチルフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル(化合物191a-2)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.93 (bs, 1H), 7.79 (td, $J = 8.0, 0.9$ Hz, 1H), 7.69 (dt, $J = 8.2, 1.1$ Hz, 1H), 7.59 (dt, $J = 7.9, 1.1$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 4.81 (p, $J = 6.6$ Hz, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.33 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H). ES/MS 461.1 ($M+H^+$).

20

【0727】

(S)-2,4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-3-(3-フルオロ-5-メトキシフェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル(化合物192a)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.78 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.65 (ddd, $J = 8.2, 3.4, 1.2$ Hz, 1H), 7.58 (dd, $J = 7.8, 1.1$ Hz, 1H), 7.11 - 7.03 (m, 1H), 6.82 (m, 2H), 4.99 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.75 (s, 1.5H), 3.69 (s, 1.5H), 1.36 (m, 3H). ES/MS 481.1 ($M+H^+$).

30

【0728】

(S)-2,4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-3-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル(化合物193a)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.85 - 7.75 (m, 1H), 7.72 - 7.56 (m, 4H), 7.50 - 7.34 (m, 1H), 7.26 (bs, 2H), 4.90 (dt, $J = 45.4, 6.8$ Hz, 1H), 1.36 (m, 3H). ES/MS 535.1 ($M+H^+$).

40

【0729】

(S)-5-クロロ-2-(1-((2,6-ジアミノ-5-フルオロピリミジン-4-イル)アミノ)エチル)-3-フェニルキナゾリン-4(3H)-オン(化合物194a)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.18 (bs, 1H), 7.84 - 7.75 (m, 1H), 7.66 (dd, $J =$

50

8. 2, 1. 2 Hz, 1H), 7. 60 (dd, J = 7. 8, 1. 2 Hz, 1H), 7. 56 – 7. 51 (m, 2H), 7. 50 – 7. 40 (m, 3H), 7. 37 (bs, 2H), 7. 12 (bs, 1H), 4. 72 (t, J = 6. 8 Hz, 1H), 1. 36 (d, J = 6. 7 Hz, 3H). ES/MS 426. 1 (M+H⁺).

【0730】

(S) – 8 – クロロ – 3 – (1 – ((2, 6 – ジアミノ – 5 – クロロピリミジン – 4 – イル) アミノ) エチル) – 2 – フェニルイソキノリン – 1 (2H) – オン (化合物195a): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11. 54 (br s, 1H), 7. 77 – 7. 42 (m, 6H), 7. 40 – 7. 30 (m, 4H), 7. 24 (br s, 2H), 6. 76 (s, 1H), 4. 78 (p, J = 6. 9 Hz, 1H), 1. 33 (d, J = 6. 8 Hz, 3H). ES/MS 442. 1 (M+H⁺).

10

【0731】

(S) – 2, 4 – ジアミノ – 6 – ((1 – (8 – クロロ – 1 – オキソ – 2 – フェニル – 1, 2 – ジヒドロイソキノリン – 3 – イル) エチル) アミノ) ピリミジン – 5 – カルボニトリル (化合物196a): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8. 01 (s, 1H), 7. 82 – 7. 31 (m, 13zH), 6. 78 (s, 1H), 4. 79 (p, J = 6. 5 Hz, 1H), 1. 32 (d, J = 6. 7 Hz, 3H). ES/MS 432. 1 (M+H⁺).

20

【0732】

(S) – 2, 4 – ジアミノ – 6 – ((1 – (5 – クロロ – 4 – オキソ – 3 – フェニル – 3, 4 – ジヒドロキナゾリン – 2 – イル) – 2 – メチルプロピル) アミノ) ピリミジン – 5 – カルボニトリル (化合物197a)。

【0733】

(S) – 2, 4 – ジアミノ – 6 – ((1 – (5 – クロロ – 3 – (3, 5 – ジフルオロフェニル) – 4 – オキソ – 3, 4 – ジヒドロキナゾリン – 2 – イル) – 2 – メチルプロピル) アミノ) ピリミジン – 5 – カルボニトリル (化合物198a)。

【0734】

(S) – 2, 4 – ジアミノ – 6 – ((1 – (5 – クロロ – 3 – (3 – フルオロ – 2 – メチルフェニル) – 4 – オキソ – 3, 4 – ジヒドロキナゾリン – 2 – イル) エチル) アミノ) ピリミジン – 5 – カルボニトリル (化合物199a – 1)。

30

【0735】

(S) – 2, 4 – ジアミノ – 6 – ((1 – (5 – クロロ – 3 – (3 – フルオロ – 2 – メチルフェニル) – 4 – オキソ – 3, 4 – ジヒドロキナゾリン – 2 – イル) エチル) アミノ) ピリミジン – 5 – カルボニトリル (化合物199a – 2)。

【0736】

(S) – 2, 4 – ジアミノ – 6 – ((1 – (5 – クロロ – 3 – (3, 5 – ジフルオロ – 2 – メチルフェニル) – 4 – オキソ – 3, 4 – ジヒドロキナゾリン – 2 – イル) エチル) アミノ) ピリミジン – 5 – カルボニトリル (化合物200a – 1)。

40

【0737】

(S) – 2, 4 – ジアミノ – 6 – ((1 – (5 – クロロ – 3 – (3, 5 – ジフルオロ – 2 – メチルフェニル) – 4 – オキソ – 3, 4 – ジヒドロキナゾリン – 2 – イル) エチル) アミノ) ピリミジン – 5 – カルボニトリル (化合物200a – 2)。

【0738】

(S) – 2, 4 – ジアミノ – 6 – ((1 – (5 – クロロ – 3 – (5 – フルオロ – 2 – メチルフェニル) – 4 – オキソ – 3, 4 – ジヒドロキナゾリン – 2 – イル) エチル) アミノ) ピリミジン – 5 – カルボニトリル (化合物201a – 1)。

【0739】

50

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-3-(5-フルオロ-2-メチルフェニル))-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル(化合物201a-2)。

【0740】

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-3-(2, 3-ジメチルフェニル))-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル(化合物202a-1)。

【0741】

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-3-(2, 3-ジメチルフェニル))-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル(化合物202a-2)。

10

【0742】

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-3-(4-フルオロ-2, 3-ジメチルフェニル))-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル(化合物203a-2)。

【0743】

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-3-(4-フルオロ-2, 3-ジメチルフェニル))-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル(化合物203a-2)。

【0744】

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-3-(3, 4-ジフルオロ-2-メチルフェニル))-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル(化合物204a-1)。

20

【0745】

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-3-(3, 4-ジフルオロ-2-メチルフェニル))-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル(化合物204a-2)。

【0746】

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-3-(3-フルオロ-5-メトキシフェニル))-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリルカルボニトリル(化合物205a)。

30

【0747】

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-3-(3-メトキシフェニル))-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリルカルボニトリル(化合物206a)。

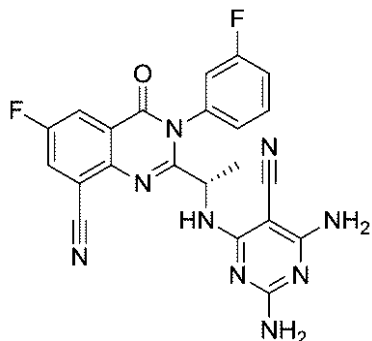
(実施例4b)

式(I)の化合物の調製

A. n=2であり、R^{1a}がFであり、R^{1b}=CNであり、m=1であり、R²=Fであり、R³がメチルであり、R⁴がシアノである、式(I)の化合物(化合物154a)の調製

40

【化 4 5】



10

【0748】

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(6-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-8-ヨード-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル (560 mg, 1.0 mmol) の NMP (4 mL) 溶液に、シアン化第一銅 (2.0 mmol, 180 mg) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン) Pd(0) (0.10 mmol, 120 mg) を添加した。混合物を、マイクロ波反応器で 150 °C において 1 時間照射した。フラッシュクロマトグラフィー (40 g のフラッシュシリカ、30 % EtOAc / ヘキサン ~ 20 % MeOH / EtOAc) 、その後、5 % ~ 95 % 水 / アセトニトリル (0.1 % v / v トリフルオロ酢酸) で溶出する HPLC によって精製して、(S)-2-(1-((2, 6-ジアミノ-5-シアノピリミジン-4-イル)アミノ)エチル)-6-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-8-カルボニトリルを白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.55 (dd, J = 2.8, 8.4 Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 3.2, 8.0 Hz, 1H), 7.88-7.17 (m, 5H), 5.07 (m, 1H), 1.44 (d, J = 6.8 Hz, 3H). ES/MS 460.1 (M+H⁺) ;

20

B. R¹、R² および R³ を変えた式 (I) の化合物の調製、ならびに R¹、R²、R³ および R⁴ を変えた式 (J) の化合物の調製

30

【0749】

(S)-2-(1-((2, 6-ジアミノ-5-シアノピリミジン-4-イル)アミノ)エチル)-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-8-カルボニトリル (化合物 101a) : ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.48 - 8.42 (m, 2H), 7.87 (bs, 1H), 7.77 - 7.73 (m, 1H), 7.74 (bs, 1H), 7.51 - 7.49 (m, 1H), 7.35 - 7.29 (m, 1H), 7.08 - 7.05 (m, 1H), 5.15 (m, 1H), 1.48 (d, J = 6.4 Hz, 3H). ES/MS 460.1 (M+H⁺) ;

40

【0750】

(S)-2-(1-(2, 6-ジアミノ-5-シアノピリミジン-4-イルアミノ)エチル)-4-オキソ-3-フェニル-3, 4-ジヒドロキナゾリン-8-カルボニトリル (化合物 122a)。

【0751】

(S)-2-(1-((2, 6-ジアミノ-5-シアノピリミジン-4-イル)アミノ)エチル)-6-フルオロ-4-オキソ-3-フェニル-3, 4-ジヒドロキナゾリン-8-カルボニトリル (化合物 155a) : ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.53 (dd, J = 2.8, 8.4 Hz, 1H), 8.19 (dd, J = 2.8, 8.0 Hz, 1H), 7.92-7.34 (m

50

, 6H), 5.03 (m, 1H), 1.42 (d, J = 6.4 Hz, 3H). ES/MS 442.1 (M+H⁺);

【0752】

(S)-2, 4-ジアミノ-6-((1-(8-メトキシ-4-オキソ-3-フェニル-3, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル (化合物156a): ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.70 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.54-7.38 (m, 6H), 4.93 (m, 1H), 3.96 (s, 1H), 1.36 (d, J = 6.8 Hz, 3H). ES/MS 429.2 (M+H⁺);

10

【0753】

(S)-2-(1-((2, 6-ジアミノ-5-シアノピリミジン-4-イル)アミノ)エチル)-4-オキソ-3-フェニル-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-カルボニトリル (化合物159a): ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.56 (dd, J = 0.4, 2.0 Hz, 1H), 8.25 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 0.8, 8.8 Hz, 1H), 7.83 (bs, 2H), 7.66 (bs, 2H), 7.58-7.41 (m, 5H), 4.91 (m, 1H), 1.36 (d, J = 6.8 Hz, 1H). ES/MS 424.1 (M+H⁺);

20

【0754】

(S)-2-(1-((2, 6-ジアミノ-5-シアノピリミジン-4-イル)アミノ)エチル)-3-(3-(ジフルオロメチル)フェニル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-8-カルボニトリル (化合物160a): ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.47-8.41 (m, 2H), 8.04 (bs, 2H), 7.87 (bs, 2H), 7.83-7.48 (m, 5H), 5.10 (m, 1H), 3.30 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 2.18 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.45 (m, 3H). ES/MS 474.1 (M+H⁺);

【0755】

(S)-2-(1-((2, 6-ジアミノ-5-シアノピリミジン-4-イル)アミノ)エチル)-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-8-カルボニトリル (化合物161a)。

30

【0756】

生物学の実施例

活性試験を、本明細書に記載の方法および当技術分野で周知の方法を使用して、以下の実施例において実施した。

(実施例B1)

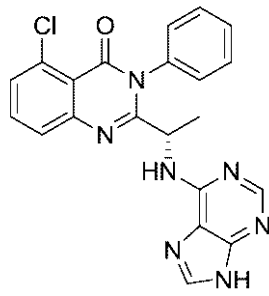
式(I)の化合物の特徴付け

【0757】

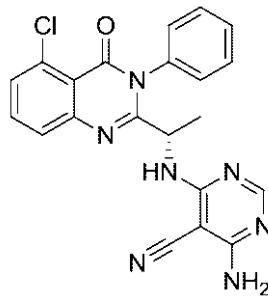
この実施例では、式(I)の化合物と、以下の構造を有する化合物V、X、YおよびZの生物学の活性を比較する。

40

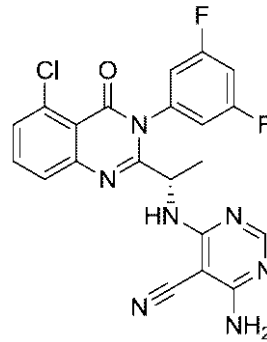
【化 4 6】



化合物 X

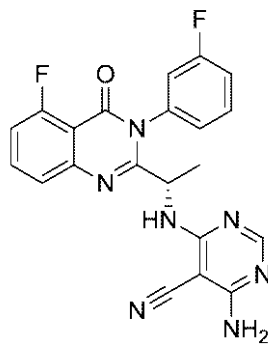


化合物 Y



化合物 Z

10



化合物 V

20

【0758】

P I 3 Kアイソフォームの酵素活性を測定して、試験化合物の、P I 3 K δ に対する選択性を含めた P I 3 Kアイソフォーム選択性を比較した。好塩基球の活性化を測定する細胞アッセイを使用して、試験化合物の効力を評価した。また、肝細胞の安定性を測定して、ヒト被験体における試験化合物の潜在的な半減期を評価した。これらの生物学的実験のそれぞれを、以下にさらに詳説する。

30

【0759】

P I 3 Kアイソフォームの酵素活性

先の表 1 の化合物ならびに化合物 X、Y および Z の存在下で、時間分解蛍光共鳴エネルギー移動 (T R - F R E T) アッセイを使用して、クラス I の P I 3 Kアイソフォームの酵素活性を測定した。

【0760】

生成物である 3, 4, 5-イノシトール三リン酸分子 (P I P 3) は、G R P - 1 プレクストリン相同ドメインタンパク質との結合について蛍光標識 P I P 3 と競合するので、T R - F R E T アッセイを使用して、生成物である 3, 4, 5-イノシトール三リン酸分子 (P I P 3) の形成をモニタリングした。ホスファチジルイノシチド 3-リン酸生成物が増大すると、標識フルオロフォアは G R P - 1 タンパク質結合部位から追放されるので、T R - F R E T シグナルが低下する。

40

【0761】

クラス I の P I 3 Kアイソフォームを発現させ、ヘテロ二量体組換えタンパク質として精製した。T R - F R E T アッセイ用のすべてのアッセイ試薬および緩衝液は、M i l l i p o r e から購入した。P I 3 Kアイソフォームを、初速度条件の下、25 mM の H e p e s (pH 7. 4)、および $2 \times K_m$ の A T P (100 ~ 300 μ M)、10 μ M の P I P 2、5% グリセロール、5 mM の M g C l 2、50 mM の N a C l、0. 05% (v

50

／v) Chaps、1 mMのジチオトレイトール、1 % (v/v) DMSOの存在下で、各アイソフォームについて下記濃度：PI 3 K α 、 β 、および δ は50ピコモラー (pM) およびPI 3 K γ は2ナノモラー (nM) でアッセイした。25℃で30分間のアッセイ反応時間が経過した後、反応は、10 mMのEDTA、10 nMの標識PIP3、および35 nMのユーロピウム標識GRP-1 検出タンパク質の最終濃度で終了させ、その後Envisionプレートリーダー (Ex: 340 nm; Em: 615/665 nm; 100 μ sの遅延および500 μ sの読取り窓) でTR-FRETを読み取った。

【0762】

データを、正の対照 (1 μ Mのワートマニン (wortmannin)) および負の対照 (DMSO) に基づいて正規化する。 α 、 β 、 δ および γ のIC₅₀値は、用量反応曲線を四つのパラメータの等式にフィットさせることにより算出した。IC₅₀はnM単位で記録する。これらのアッセイによって、一般に、記録された平均の3倍以内の結果が得られた。

【0763】

IC₅₀値を、すべてのPI 3 Kアイソフォーム (α 、 β 、 δ および γ) について得、表2に、この実施例B1でPI 3 K δ について収集したIC₅₀データをまとめる。

【0764】

好塩基球に対する活性

好塩基球の活性化に対する効果を、ヒト全血においてFlow Cyt (登録商標) キット (Buhlmann Laboratories AG, Baselstrasse、スイス) を使用して、製造者によって提供されているプロトコルに従って、わずかに改変を加えて測定した。ヒト全血を、K₂-EDTA 静脈穿刺管に収集した。全血試料を、DMSO (0.3 %最終) またはDMSOによる化合物の連続希釈物のいずれかにより、37℃で60分間処理した。次に、好塩基球を、抗Fc ϵ RI mAbまたはfMLPのいずれかで活性化した。抗Fc ϵ RI mAbを使用して好塩基球を活性化するために、全血50 μ lを、刺激用緩衝液 (B-BAT-STB) 110 μ l および抗Fc ϵ RI (B-BAT-STCON) 20 μ l と混合した。好塩基球をfMLPで活性化するために、全血50 μ lを、刺激用緩衝液 (B-BAT-STB) 80 μ l およびfMLP (B-CCR-fMLP) 50 μ l と混合した。刺激用緩衝液を、負の対照として使用した。次に、染色試薬 (抗ヒトCD63-FITCおよび抗ヒトCCR3-PE mAbsの組合せ) 20 μ l を各管に添加した。管を穏やかに混合し、37℃で25分間インキュベートした。その後、溶解溶液 (B-BAT-LYR) 2 ml を添加することによって赤血球を溶解させ、室温で10分間固定した。細胞を、スウィングアウトローター (swing-out rotor) により、室温にて1200 rpmで10分間遠心分離処理することによってペレット状にした。上清を吸引し、細胞ペレットを洗浄用緩衝液400 μ l に再度懸濁させた。好塩基球の活性化のフローサイトメトリー分析を、FC500 MPL フローサイトメーター (Beckman Coulter Inc.、カリフォルニア州フラートン) で実施した。CCR3染色および側方散乱を利用して、高密度のCCR3を発現した少なくとも200個の好塩基球にゲートをかけた。ゲートをかけた好塩基球の集団内のCD63陽性細胞のパーセンテージを、異なる処理群において決定し、fMLP刺激の抗Fc ϵ RI mAbを含むビヒクル対照 (0.3 %DMSO) を100 %として正規化した。化合物の最終濃度を調整して、添加した試薬の希釈効果を補正した。四つのパラメータの等式に対する用量反応曲線の分析から、EC₅₀値を算出した。すべてのEC₅₀値は、幾何平均値を表し、nM単位で記録される。以下の表2に、この実施例B1から収集したEC₅₀データをまとめる。

【0765】

肝細胞の安定性

このアッセイを使用して、試験物質 (TA) の代謝安定性を、凍結保存した肝細胞中でインキュベーションした後、LC/MCを介して親薬物の消失をモニタリングすることによって評価した。最終DMSO濃度1 %のTAを、百万個の肝細胞/mlと共に2 μ Mの

10

20

30

40

50

基質で二連でインキュベートした。インキュベーションは、5% CO₂ および飽和湿度で 37℃にて実施した。試料を 0、1、2 および 4 時間目に採取して、TA の消失をモニタリングし、半減期 ($t_{1/2}$) を決定した。以下の表 2 に、この実施例 B 1 から収集した $t_{1/2}$ 値 (例えば $t_{1/2}^a$) をまとめる。

【0766】

あるいは、PI3K 異性体の阻害活性の決定において、アッセイ試薬および／または条件を改変することができる。追加の研究では、TA および最終 DMSO 濃度 0.01% を使用した類似のアッセイにより、百万個の肝細胞/mL と共に 1 μM の基質で二連でインキュベートした。インキュベーションは、5% CO₂ および飽和湿度で 37℃にて実施した。試料を 0、1、3 および 6 時間目に採取して、TA の消失をモニタリングし、半減期 ($t_{1/2}$) を決定した。以下の表 2 に、この実施例 B 1 から収集した $t_{1/2}$ 値 (例えば $t_{1/2}^b$) をまとめる。

10

【0767】

以下の表 2 で使用した記号は、以下の通りである。

【数 1】

#### =<1 nM	*=<1 h
### =>1 nM かつ <10 nM	**=>1 かつ <3 h
## =>10 nM かつ <50 nM	***=>3 かつ <6 h
# =>50 nM	****=>6 かつ <10 h
	*****=>10 h

20

【表 2 - 1】

表 2.

化合物	IC ₅₀	EC ₅₀	ヒト肝細胞 t1/2 ^b	ヒト肝細胞 t1/2 ^a
1a	####	####	**	****
2a	####	###		
3a	###	##		
4a	####	###		****
5a	####	###		**
6a	####	#		
7a	###	####		
8a	####	###	***	
9a	###	###		
10a	###	###	***	*****
11a	###	###	****	*****
12a	###	###	*****	
13a	##	###	*****	
14a	###	###		
15a	####	####		***
16a	###	###	***	*****
17a	###	####	****	*****
18a	####	####		***
19a	####	###		***
20a	###	###		****
21a	###	###	***	****
22a	###	###	*****	
23a	####	####		
24a	###	###		****
25a	####	####		**
26a	##	###	*****	
27a	##	###	**	*****
28a	##	###	*****	
29a	##	###	*****	
30a	##			
31a	###	###		****
32a	##			
33a	#			
34a	#			
35a	###	###		****
36a	##	###	*****	*****
37a	##	##	***	****
38a	##	###	*****	*****
39a	##			
40a	###	###		****
41a	###	##		***
42a	##	###	**	*****
43a	###	###		***
44a	##	##	**	*****
45a	###	#		

10

20

30

40

【表 2 - 2】

46a	##			
47a	###	###	***	
48a	##	#		*****
49a	####	####	***	*****
50a	####	####		****
51a	###	###		***
52a	###	###	****	*****
53a	###	##		*****
54a	##	###	***	*****
55a	####	###		****
56a	##	###	****	
57a	##			
58a	###	###		
59a	####	###		
60a	####	####		
61a	###	####	***	*****
62a	####	####		
63a	###	###	*****	
64a	####	###		
65a	##			
66a	###	###		***
67a	###	###	**	*****
68a	#			
69a	##			
70a	##	###		
71a	###	###	**	*****
72a	##	#		****
73a	###	####		***
74a	###	####		***
75a	###	##		*****
76a	##	#		*****
77a	###	###	**	*****
78a	###	###		****
79a	##			
80	#			
81a	###	####		
82a	##	#		****
83a	##			
84	#			
85a	#			
86a	#			
87a	#			
88a	#			
89a	###	###	****	
90a	###	###	***	*****
91a	##	##	*****	
92a	###	#		
94a	#			

10

20

30

40

【表 2－3】

95a	###	##		
96a	###	##		
97a	###	###	***	*****
98a	##	#	***	
99a	###	##		*****
100a	###	###		**
101a	###	###	***	*****
102a	##	###		*****
103a	##			
104a	####	###		***
105a	#			
106a	####	###	**	*****
107a	###	###		*
108a	####	###	***	*****
109a-1	##			
109a-2	####	###	**	
110a-1	#			
110a-2	###			
111a	##	#		
112a	###	###	*****	
113a	#			
114a	#			
115a	###	##		
116a	###	#		
117a	###	##		
118a	#			
119a	###	##		
120a	###	###	**	
121a	###	###	***	
122a	###	###	*****	*****
124a	###	###		
125a	##	##		
127a	###	###	**	
129a	####	####		
130a	####			
131a	###	###		
132a	#			
133a	#			
135a	###	###	**	
136a	#			
137a	###	##		
138a	##			
140a	###	###	***	
141a	##	##		
142a-1	###	##		
142a-2	###	##		
145a	###	###	****	
146a	###	#		

10

20

30

40

【表 2 - 4】

148a	###	####		
149a	##	###	****	
150a	###	###	***	
151a	###	###	***	
152a	##	###	***	
153a	###	##		
154a	###	###	*****	
155a	###	##	*****	
156a	#	##		
159a	#			
160a	###	###	***	
161a	##	##		
162a	#			
163a	###	#		**
164a	###	#		
165a	#			
166a	#			
167a	##	#		
168a	###	#		
175a	###	###	****	
176a	##	###	*****	
178a	###	###	*****	
179a	###	###	****	
181a	###	####	****	
182a	###	###	*****	
183a	####	##	****	
184a	##	#		
185a	####	####	**	
186a	###	##		
187a-1	###	##		
187a-2	###	###		
188a-1	###	##		
188a-2	####	####	**	
189a-1	##	#		
189a-2	####	###		
190a	###	##	**	
191a-1	###	##		
191a-2	###	###		
192a	###	####		**
193a	###	###	**	
194a	#	#		
195a	####	###		
196a	####	####		
197a	####	###	***	
198a	###	###		
199a-1	####	####		
199a-2	###	#		
200a-1	##	##		

10

20

30

40

【表 2 - 5】

200a-2	##	###		
201a-1	####	####		
201a-2	###	###		****
202a-1	####	###		
202a-2	##	#		
203a-1	###	#		
203a-2	#	##		
204a-1	##			
204a-2	###			
205a	###	####		**
206a	####	####		
X	###	###		**
Y	####	##		*
Z	###	##		**

10

t_{1/2} a : 最終 DMSO 1 % での T A に関する t_{1/2} 値

t_{1/2} b : 最終 DMSO 0.01 % での T A に関する t_{1/2} 値

【0768】

この実施例 B 1 の結果によって、特定の式 (I) の化合物は、例えば化合物 X、Y、V および Z よりも細胞アッセイにおいて高い活性を有し、かつ／またはヒト肝細胞において高い安定性を有する（すなわち半減期が長い）ことが実証される。以下の表 3 は、化合物 1 a、49 a、182、X、Y、V および Z の t_{1/2} および EC₅₀ 値を示す。

20

【表 3】

表 3

	化合物 1a	化合物 49a	化合物 X	化合物 Y	化合物 Z
t _{1/2} ^a	>9 時間	>10 時間	<1 時間	<2 時間	<3 時間
t _{1/2} ^b	>1 時間	>4 時間	<2	<2 時間	<2
EC ₅₀	<0.5 nM	<0.5 nM	>5 nM	>15 nM	>10 nM

30

	化合物 182	化合物 V
t _{1/2} ^a		
t _{1/2} ^b	>20 時間	<1 時間
EC ₅₀	<2 nM	>4 nM

t_{1/2} a : 最終 DMSO 1 % での T A に関する t_{1/2} 値

t_{1/2} b : 最終 DMSO 0.01 % での T A に関する t_{1/2} 値

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P	7/06	(2006.01)	A 6 1 P 7/06
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P 11/06
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P 19/02
A 6 1 P	21/04	(2006.01)	A 6 1 P 21/04
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00 1 0 1
A 6 1 P	35/02	(2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P	37/02	(2006.01)	A 6 1 P 35/02
			A 6 1 P 37/02

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 エバーツ, ジェリー

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 4, フォスター シティ, レイクサイド ドラ
イブ 3 3 3, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 パテル, レーナ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 4, フォスター シティ, レイクサイド ドラ
イブ 3 3 3, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 カプラン, ジョシュア

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 4, フォスター シティ, レイクサイド ドラ
イブ 3 3 3, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 トレイバーク, ジェニファー エー.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 4, フォスター シティ, レイクサイド ドラ
イブ 3 3 3, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 ペロー, ステファン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 4, フォスター シティ, レイクサイド ドラ
イブ 3 3 3, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 フィリップス, デイリー

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 4, フォスター シティ, レイクサイド ドラ
イブ 3 3 3, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付

審査官 清水 紀子

(56)参考文献 国際公開第2011/146882 (WO, A1)

国際公開第2012/146666 (WO, A1)

国際公開第2009/088990 (WO, A1)

国際公開第2013/032591 (WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D

A 6 1 K 3 1 / 3 3 - 3 1 / 5 5 4

A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)