

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2006-512357

(P2006-512357A)

(43) 公表日 平成18年4月13日(2006.4.13)

(51) Int.CI.	F 1	特マコード (参考)
C 0 7 D 417/06 (2006.01)	C 0 7 D 417/06	4 C 0 6 3
A 6 1 K 31/5355 (2006.01)	A 6 1 K 31/5355	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/553 (2006.01)	A 6 1 K 31/553	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 O 1
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 58 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2004-561828 (P2004-561828)	(71) 出願人	391011308 ワーナーランパート・カンパニー、リミテッド、ライアビリティ、カンパニー W A R N E R - L A M B E R T C O M P A N Y L L C アメリカ合衆国ニュージャージー州 O 7 9 5 0 , モーリス・プレインズ, テーバー・ロード 2 0 1
(86) (22) 出願日	平成15年12月10日 (2003.12.10)	(74) 代理人	100091731 弁理士 高木 千嘉
(85) 翻訳文提出日	平成17年8月10日 (2005.8.10)	(74) 代理人	100127926 弁理士 結田 純次
(86) 國際出願番号	PCT/IB2003/005887	(74) 代理人	100105290 弁理士 三輪 昭次
(87) 國際公開番号	W02004/056820		
(87) 國際公開日	平成16年7月8日 (2004.7.8)		
(31) 優先権主張番号	60/435, 227		
(32) 優先日	平成14年12月20日 (2002.12.20)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

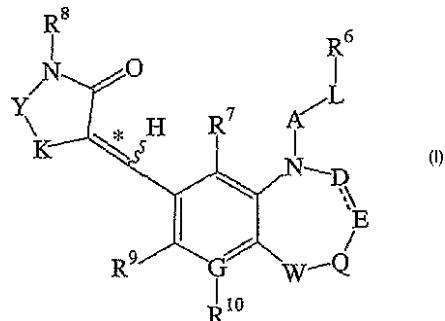
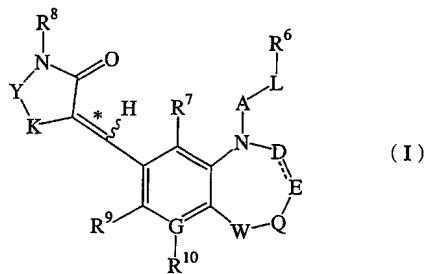
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 P 1 3 K の阻害剤としてのベンゾキサジンおよびその誘導体

(57) 【要約】

本発明は炎症性疾患、心臓血管疾患および癌を含む疾患および状態の治療における薬剤として有用なW、Q、E、D、A、L、R⁶、R⁷、R⁸、Y、K、R⁹、R¹⁰、G、DとEとの間の破線の結合および「*」を付した二重結合が明細書における所定の定義を有する式(I)の化合物、および薬学的に許容されるその塩を提供する。更にまた式(I)の化合物1つまたは1つより多くを含む医薬組成物も提供される。

【化1】

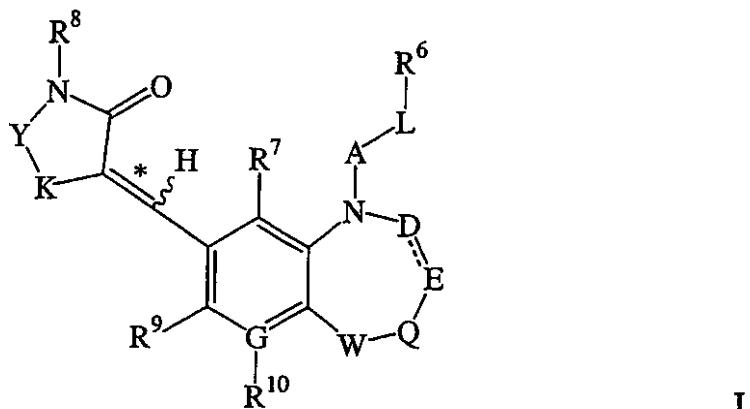


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式 I :

【化 1】



10

の化合物または薬学的に許容されるその塩。

式中、WはO、SまたはNR²¹であり；ここでR²¹は-H、-CF₃、C₁₋₆アルキルおよびフェニルよりなる群から選択され；Qは(CR²R³)_pであり；

20

ここでR²およびR³は独立してHまたは-CH₃から選択され；

ここでpは0または1であり；

EはCR⁴R⁵であり；ここでR⁴およびR⁵は独立してHまたは-CH₃から選択され；DはCR²⁸R³⁰であり；

20

ここでR²⁸およびR³⁰は独立してHまたは-CH₃から選択され；

DとEとの間の破線の結合は非存在または存在することができ；

Aは非存在、-S(O)₂-、-C(O)-、-C(O)-O-、-C(O)-NH-または-C(S)-NH-であり；Lは非存在、C₁-C₃-アルケレン、-CH₂-、-(CH₂)₂-、-CH=CH-、C₂-C₃-アルケニレン、-CH₂-O-、-C₁-C₃-アルキル-O-、-CH₂-O-CH₂-、-C₁-C₃-アルキル-O-C₁-C₃-アルキル、-CH₂-S-、-C₁-C₃-アルキル-S-、C₁-C₃-アルキル-S(O)-、C₁-C₃-アルキル-S(O)₂-、-C₁-C₃-アルキル-S-C₁-C₃-アルキル-、-C₁-C₃アルキル-CO-、-C₁-C₃アルキル-C(O)O-、-C₁-C₃アルキル-C(O)-CH₂-、-C₁-C₃-アルキル-C(O)NR₂₂-、-C₁-C₃アルキル-NR²²-C(O)-、-C₁-C₃アルキル-NR²²-C(O)-NR²⁴-、または-C₁-C₃アルキル-NR²²であり；

30

ここでR²²およびR²⁴は独立してHおよびC₁₋₃アルキルから選択され；R⁶はH、C₁₋₉アルキル、C₂₋₉アルケニル、C₂₋₉アルキニル、C(C₁-C₅アルキル)(C₁-C₅アルキル)、C₃-C₈シクロアルキル、3~8員のヘテロシクロアルキル、ピペリジニル、6~11員の2環のヘテロシクロアルキル、6~9員の架橋2環ヘテロシクロアルキル、5員のヘテロアリール、5-イソキサゾール、3-イソキサゾール、イソキサゾール、2-フラニル、3-フラニル、2-チエニル、3-チエニル、チエニル、6員のヘテロアリール、ピリジニル、4-ピリジニル、3-ピリジニル、8~12員の2環のヘテロアリール、2-キノキサリニル、キノキサリニル、フェニル、ナフタレンニル、1-ナフタレンニル、2-ナフタレンニル、9~12員の2環のアリール、9,10-ジオキソ-9,10-ジヒドロ-アントラセン-2-イル、ベンゾフラザニルおよび4-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソリルよりなる群から選択され；

40

R⁷はH、F、CF₃またはCH₃であり；

50

R^8 は H、 - $C_{H_2}COOH$ 、フェニル、 - C_{H_3} 、 C_{1-6} アルキルまたは C_{2-6} アルケニルであり；

Y は C (O) または C (S) であり；

K は NH、O、CH₂ または S であり；

R^9 は H、F、CF₃ または CH₃ であり；

G は C または N であり；

R^{10} は H、 - O - C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルキル、 - NO₂ - 、 - NR¹⁶R¹⁸、 - S - C_{1-3} アルキル、 F または Cl であり；

ここで G が N である場合は R^{10} は非存在であり；

R^{16} および R^{18} は独立して H および C_{1-3} アルキルよりなる群から選択され；そして、

ここで「*」を付した二重結合の立体化学は E 配置または Z 配置である。 10

【請求項 2】

K が S であり、 Y が C (S) であり、そして R^8 が H である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

W が O であり、 G が C であり、 p が 0 であり、そして R^4 、 R^5 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{28} および R^{30} が H であり；ここで D と E の間の破線の結合は非存在である請求項 2 記載の化合物。 20

【請求項 4】

R^6 が H、 C_{1-9} アルキル、 C_{2-9} アルケニル、 C_{2-9} アルキニル、 C (C₁ - C₅ アルキル) (C₁ - C₅ アルキル)、 C₃ - C₈ シクロアルキル、フェニル、ナフタレンイル、1 - ナフタレンイルまたは 2 - ナフタレンイルである請求項 3 記載の化合物。 20

【請求項 5】

L が非存在、 C₁ - C₃ - アルキレン、 - CH₂ - 、 - (CH₂)₂ - 、 - CH = CH - 、 C₂ - C₃ - アルケニレン、 - CH₂ - O - 、 - C₁ - C₃ - アルキル - O - 、 - CH₂ - O - CH₂ - 、 - C₁ - C₃ - アルキル - O - C₁ - C₃ - アルキル、 - CH₂ - S - 、 - C₁ - C₃ - アルキル - S - または - C₁ - C₃ - アルキル - S - C₁ - C₃ - アルキル - である請求項 4 記載の化合物。

【請求項 6】

R^6 が H、 C_{1-9} アルキル、 C_{2-9} アルケニル、 C_{2-9} アルキニルまたは C (C₁ - C₃ アルキル) (C₁ - C₅ アルキル) である請求項 5 記載の化合物。 30

【請求項 7】

化合物が下記：

5 - (4 - イソブチリル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 6 - イルメチレン) - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 4 - オン；

5 - (4 - ヘプタノイル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 6 - イルメチレン) - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 4 - オン；

8 - オキソ - 8 - [6 - (4 - オキソ - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 5 - イリデンメチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 4 - イル] - オクタン酸メチルエステル；および、

5 - (4 - ペンタノイル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 6 - イルメチレン) - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 4 - オン、 40

よりなる群から選択される請求項 6 記載の化合物。

【請求項 8】

R^6 がフェニル、ナフタレンイル、1 - ナフタレンイルまたは 2 - ナフタレンイルである請求項 5 記載の化合物。

【請求項 9】

化合物が下記：

4 - [2 - (3 , 4 - ジクロロ - フェニル) - アセチル] - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 6 - イルメチレン] - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 4 - オン；

6 - (4 - オキソ - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 5 - イリデンメチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 4 - カルボン酸フェニルエステル ;

6 - (4 - オキソ - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 5 - イリデンメチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 4 - カルボン酸 p - トリルエステル ;

5 - [4 - (3 - フェニル - アクリロイル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 6 - イルメチレン] - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 4 - オン ;

5 - [4 - (2 - ベンジルオキシ - アセチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 6 - イルメチレン] - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 4 - オン ;

5 - [4 - (2 - フェニルスルファニル - アセチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 6 - イルメチレン] - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 4 - オン ; 10

6 - (4 - オキソ - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 5 - イリデンメチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 4 - カルボン酸 4 - メトキシカルボニル - フェニルエステル ;

6 - (4 - オキソ - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 5 - イリデンメチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 4 - カルボン酸 (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - アミド ;

6 - (4 - オキソ - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 5 - イリデンメチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 4 - カルボン酸フェネチル - アミド ;

6 - (4 - オキソ - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 5 - イリデンメチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 4 - カルボン酸ナフタレン - 1 - イルエステル ; 20

6 - (4 - オキソ - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 5 - イリデンメチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 4 - カルボン酸 (4 - クロロ - フェニル) - アミド ;

6 - (4 - オキソ - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 5 - イリデンメチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 4 - カルボン酸 (3 , 4 - ジクロロ - フェニル) - アミド ;

6 - (4 - オキソ - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 5 - イリデンメチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 4 - カルボン酸 (3 , 5 - ジメチル - フェニル) - アミド ; および、

6 - (4 - オキソ - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 5 - イリデンメチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 4 - カルボン酸 (3 - クロロ - フェニル) - アミド ; 30

よりなる群から選択される請求項 8 記載の化合物。

【請求項 10】

R^6 が $C_3 - C_8$ シクロアルキルである請求項 5 記載の化合物。

【請求項 11】

化合物が下記 :

5 - [4 - (3 - シクロペンチル - プロピオニル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 6 - イルメチレン] - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 4 - オン ;

6 - (4 - オキソ - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 5 - イリデンメチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 4 - カルボン酸シクロペンチルアミド ; および、 40

5 - [4 - (3 - メチル - シクロヘキサンカルボニル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 6 - エチレン] - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 4 - オン、 よりなる群から選択される請求項 10 記載の化合物。

【請求項 12】

治療有効量の請求項 1 記載の化合物および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を、 慢性関節リューマチ、 強直性脊椎炎、 骨関節炎、 炎症性疾患および自己免疫疾患よりなる群から選択される P I 3 K 媒介の状態または障害に罹患した対象に投与することを含む P I 3 K 媒介障害または状態に罹患した対象の治療方法。

【請求項 13】

化合物が請求項 1 ~ 11 のいずれかに記載の化合物である請求項 12 記載の方法。

【請求項 14】

治療有効量の請求項 1 記載の化合物および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項 15】

治療有効量の請求項 1 ~ 11 のいずれかに記載の化合物および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

ホスホイノシチド - 3 - キナーゼ (PI3K) の阻害剤としてのベンゾキサジンおよび 10
その誘導体に関する。

【背景技術】

【0002】

ホスホイノシチド - 3 - キナーゼ (PI3K) はホスホイノシトールを 3' - OH においてホスホリル化することにより PI3P (ホスファチジルイノシトール 3 - ホスフェート)、PI-3,4-P₂ および PI3,4,5-P₃ を生成する脂質キナーゼのファミリーである。 PI3K の 1 つのクラスは成長因子により刺激され (Katsos et al., Ann. Rev. Cell Dev. Biol. 2001; 14: 615 - 675)、そして PI3K 、 PI3K および PI3K を包含する (Vanhaesebroeck et al., Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 1997; 94: 4330 - 4335; Katsos et al., 2001)。 PI3K の別のクラスは G 蛋白結合受容体により活性化され、 PI3K を包含する。成長因子刺激 PI3K (例えば PI3K) は細胞増殖および癌と関係があることが示唆されている (Katsos et al., 2001; Vivanco and Sawyers Nature Reviews, 2002; 2: 489 - 501)。 PI3K はシグナリングカスケードに関与することも明らかにされている。例えば PI3K は C5a 、 fMLP 、 ADP および IL-8 のようなリガンドに応答して活性化される。更にまた、 PI3K は免疫疾患と関係があることが示唆されている (Hirsch et al., Science 2000; 287: 1049 - 1053)。 PI3K ヌルマクロファージは化学遊走応答の低下および炎症に対抗する能力の低下を示す (Hirsch et al., 2000)。更にまた、 PI3K は血栓溶解性疾患 (例えば血栓塞栓、虚血性疾患、心臓発作および卒中) に関係することが示唆されている (Hirsch et al., FASEB J. 2000; 15(11): 2019 - 2021; Hirsch et al., FASEB J., July 9 2001; 10.1096/fj.00-0810fje (本明細書においては Hirsch et al., 2001 として引用))。 30

【0003】

PI3K のメンバーの阻害剤はヒトの疾患の治療のために開発中である (例えば国際特許出願 WO01/81346 ; WO01/53266 ; および WO01/83456 参照)。従って、薬剤として使用するための PI3K を阻害できる化合物が当該分野で必要とされている。 40

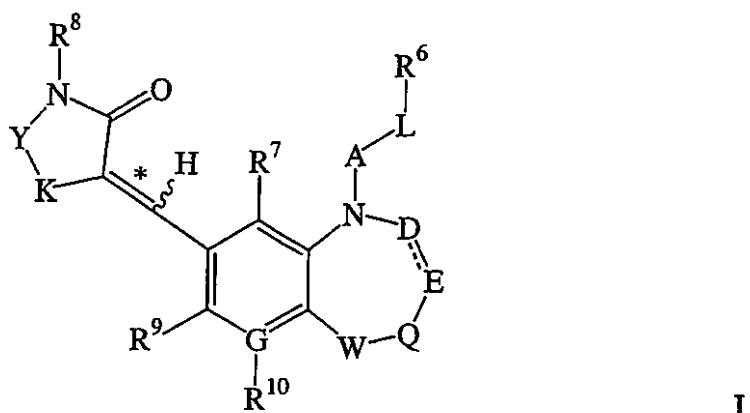
【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

1 つの特徴において、本発明は下記式 I :

【化1】



10

20

30

40

50

[式中、WはO、SまたはN R²¹であり；

ここでR²¹は-H、-CF₃、C₁₋₆アルキルおよびフェニルよりなる群から選択され；Qは(CR²R³)_pであり；

ここでR²およびR³は独立してHまたは-CH₃から選択され；

ここでpは0または1であり；

EはCR⁴R⁵であり；

ここでR⁴およびR⁵は独立してHまたは-CH₃から選択され；

DはCR²⁸R³⁰であり；

ここでR²⁸およびR³⁰は独立してHまたは-CH₃から選択され；

DとEとの間の破線の結合は非存在または存在することができ；

Aは非存在、-S(O)₂-、-C(O)-、-C(O)-O-、-C(O)-NH-または-C(S)-NH-であり；

【0005】

Lは非存在、C₁-C₃-アルキレン、-CH₂-、-(CH₂)₂-、-CH=CH-、C₂-C₃-アルケニレン、-CH₂-O-、-C₁-C₃-アルキル-O-、-CH₂-O-C₁-C₃-アルキル-O-C₁-C₃-アルキル、-CH₂-S-、-C₁-C₃-アルキル-S-、C₁-C₃-アルキル-S(O)-、C₁-C₃-アルキル-S(O)₂-、-C₁-C₃-アルキル-S-C₁-C₃-アルキル-、-C₁-C₃アルキル-CO-、-C₁-C₃アルキル-C(O)O-、-C₁-C₃アルキル-C(O)-CH₂-、-C₁-C₃-アルキル-C(O)NR₂₂-、-C₁-C₃アルキル-NR²²-C(O)-、-C₁-C₃アルキル-NR²²-C(O)-NR²⁴-、または-C₁-C₃アルキル-NR²²であり；

ここでR²²およびR²⁴は独立してHおよびC₁₋₃アルキルから選択され；

R⁶はH、C₁₋₉アルキル、C₂₋₉アルケニル、C₂₋₉アルキニル、C(C₁-C₅アルキル)(C₁-C₅アルキル)、C₃-C₈シクロアルキル、3~8員のヘテロシクロアルキル、ピペリジニル、6~11員の2環のヘテロシクロアルキル、6~9員の架橋2環ヘテロシクロアルキル、5員のヘテロアリール、5-イソキサゾール、3-イソキサゾール、イソキサゾール、2-フラニル、3-フラニル、2-チエニル、3-チエニル、チエニル、6員のヘテロアリール、ピリジニル、4-ピリジニル、3-ピリジニル、8~12員の2環のヘテロアリール、2-キノキサリニル、キノキサリニル、フェニル、ナフタレンール、1-ナフタレンール、2-ナフタレンール、9~12員の2環のアリール、9,10-ジオキソ-9,10-ジヒドロ-アントラセン-2-イル、ベンゾフラザニルおよび4-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソリルよりなる群から選択され；

R⁷はH、F、CF₃またはCH₃であり；

R⁸はH、-CH₂COOH、フェニル、-CH₃、C₁₋₆アルキルまたはC₂₋₆アルケニルであり；

YはC(O)またはC(S)であり；

KはN H、O、C H₂またはSであり；

R⁹はH、F、C F₃またはC H₃であり；

GはCまたはNであり；

R¹⁰はH、-O-C₁₋₃アルキル、C₁₋₃アルキル、-NO₂-、-NR¹⁶R¹⁸、-S-C₁₋₃アルキル、FまたはC 1であり；

ここでGがNである場合はR¹⁰は非存在であり；

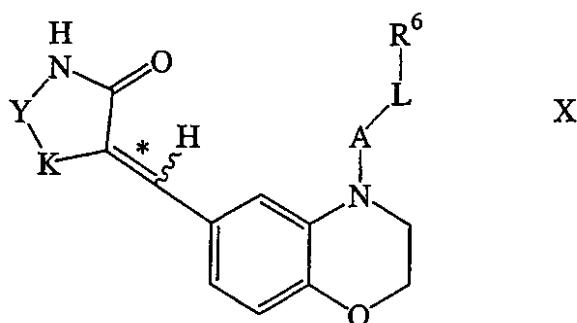
R¹⁶およびR¹⁸は独立してHおよびC₁₋₃アルキルよりなる群から選択され；そして、

ここで「*」を付した二重結合の立体化学はE配置またはZ配置である]の化合物または薬学的に許容されるその塩を提供する。

【0006】

特定の実施形態においては、WはOであり、GはCであり、pはOであり、そしてR⁴、R⁵、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R²⁸およびR³⁰はHであり；ここでDとEの間の破線の結合は非存在であり、即ち、下記式X：

【化2】



である。

【0007】

特定の実施形態においては、R⁶はH、C₁₋₉アルキル、C₂₋₉アルケニル、C₂₋₉アルキニル、C(C₁-C₅アルキル)(C₁-C₅アルキル)、C₃-C₈シクロアルキル、フェニル、ナフタレニル、1-ナフタレニルまたは2-ナフタレニルである。別の実施形態においては、Lは非存在、C₁-C₃-アルキレン、-CH₂-、-(CH₂)₂-、-CH=CH-、C₂-C₃-アルケニレン、-CH₂-O-、-C₁-C₃-アルキル-O-、-CH₂-O-CH₂-、-C₁-C₃-アルキル-O-C₁-C₃-アルキル、-CH₂-S-、-C₁-C₃-アルキル-S-または-C₁-C₃-アルキル-S-C₁-C₃-アルキル-である。

【0008】

更に別の実施形態においては、Aは-C(O)-、-C(O)-O-または-C(O)-NH-である。式Xの化合物の例は、限定されるものではないが、下記：

4-[2-(3,4-ジクロロ-フェニル)-アセチル]-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イルメチレン]-2-チオキソ-チアゾリジン-4-オン；

6-(4-オキソ-2-チオキソ-チアゾリジン-5-イリデンメチル)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾキサジン-4-カルボン酸フェニルエステル；

6-(4-オキソ-2-チオキソ-チアゾリジン-5-イリデンメチル)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾキサジン-4-カルボン酸p-トリルエステル；

5-(4-イソブチリル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾキサジン-6-イルメチレン)-2-チオキソ-チアゾリジン-4-オン；

5-(4-ヘプタノイル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾキサジン-6-イルメチレン)-2-チオキソ-チアゾリジン-4-オン；

5-[4-(3-シクロペンチル-プロピオニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾキサジン-6-イルメチレン]-2-チオキソ-チアゾリジン-4-オン；

5-[4-(3-フェニル-アクリロイル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベン

10

20

30

40

50

ゾキサジン - 6 - イルメチレン] - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 4 - オン ;
 5 - [4 - (2 - ベンジルオキシ - アセチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 6 - イルメチレン] - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 4 - オン ;
 5 - [4 - (2 - フェニルスルファニル - アセチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 ,
 4 - ベンゾキサジン - 6 - イルメチレン] - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 4 - オン ;
 8 - オキソ - 8 - [6 - (4 - オキソ - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 5 - イリデンメチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 4 - イル] - オクタン酸メチルエステル、

【0009】

6 - (4 - オキソ - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 5 - イリデンメチル) - 2 , 3 - ジ 10
 ヒドロ - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 4 - カルボン酸 4 - メトキシカルボニル - フェニルエス

ステル ;
 6 - (4 - オキソ - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 5 - イリデンメチル) - 2 , 3 - ジ
 ヒドロ - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 4 - カルボン酸 (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - アミド ;

6 - (4 - オキソ - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 5 - イリデンメチル) - 2 , 3 - ジ
 ヒドロ - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 4 - カルボン酸フェネチル - アミド ;

6 - (4 - オキソ - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 5 - イリデンメチル) - 2 , 3 - ジ
 ヒドロ - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 4 - カルボン酸シクロベンチルアミド ;

6 - (4 - オキソ - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 5 - イリデンメチル) - 2 , 3 - ジ 20
 ヒドロ - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 4 - カルボン酸ナフタレン - 1 - イルエス

テル ;
 6 - (4 - オキソ - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 5 - イリデンメチル) - 2 , 3 - ジ
 ヒドロ - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 4 - カルボン酸 (4 - クロロ - フェニル) - アミ
 ド ;

6 - (4 - オキソ - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 5 - イリデンメチル) - 2 , 3 - ジ
 ヒドロ - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 4 - カルボン酸 (3 , 4 - ジクロロ - フェニル)
 - アミド ;

6 - (4 - オキソ - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 5 - イリデンメチル) - 2 , 3 - ジ
 ヒドロ - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 4 - カルボン酸 (3 , 5 - ジメチル - フェニル)
 - アミド ;

6 - (4 - オキソ - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 5 - イリデンメチル) - 2 , 3 - ジ
 ヒドロ - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 4 - カルボン酸 (3 - クロロ - フェニル) - アミ
 ド ;

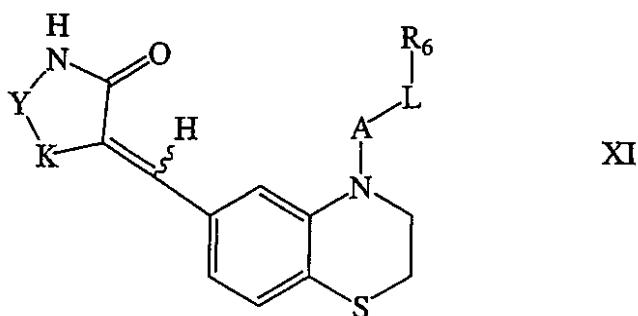
5 - [4 - (3 - メチル - シクロヘキサンカルボニル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベ
 ンゾ [1 , 4] オキサジン - 6 - エチレン] - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 4 - オン ;
 および、

5 - (4 - ペンタノイル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 6 - イ
 ルメチレン) - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 4 - オン ;
 等である。

【0010】

特定の実施形態においては、WはSであり、GはCであり、pは0であり、そしてR⁴
 、R⁵、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R²⁸およびR³⁰はHであり；ここでDとEの間の破線の結
 合は非存在であり、即ち、下記式X I :

【化3】



10

である。

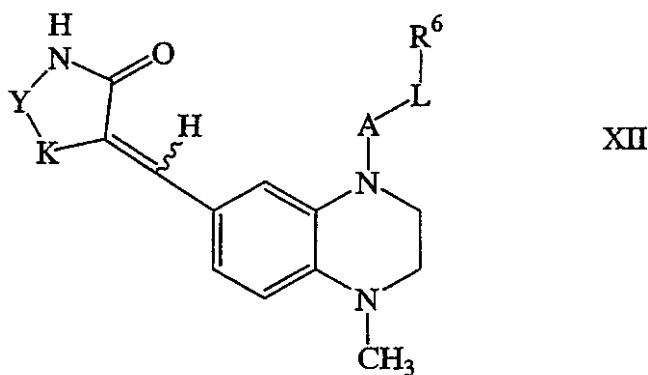
【0011】

特定の実施形態においては、R⁶はH、C_{1~9}アルキル、C_{2~9}アルケニル、C_{2~9}アルキニル、C(C_{1~5}アルキル)(C_{1~5}アルキル)、C_{3~8}シクロアルキル、フェニル、ナフタレニル、1-ナフタレニルまたは2-ナフタレニルである。別の実施形態においては、Lは非存在、C_{1~3}-アルキレン、-CH₂-、-(CH₂)₂-、-CH=CH-、C_{2~3}-アルケニレン、-CH₂-O-、-C_{1~3}-アルキル-O-、-CH₂-O-C_{1~3}-、-C_{1~3}-アルキル-O-C_{1~3}-アルキル、-CH₂-S-、-C_{1~3}-アルキル-S-または-C_{1~3}-アルキル-S-C_{1~3}-アルキル-である。更に別の実施形態においては、Aは-C(O)-、-C(O)-O-または-C(O)-NH-である。
20

【0012】

特定の実施形態においては、WはNであり、R²¹はメチルであり、GはCであり、pは0であり、そしてR⁴、R⁵、R⁷、R⁸、R⁹、R²⁸およびR³⁰はHであり；ここでDとEの間の破線の結合は非存在であり、即ち、下記式XII：

【化4】



30

である。

【0013】

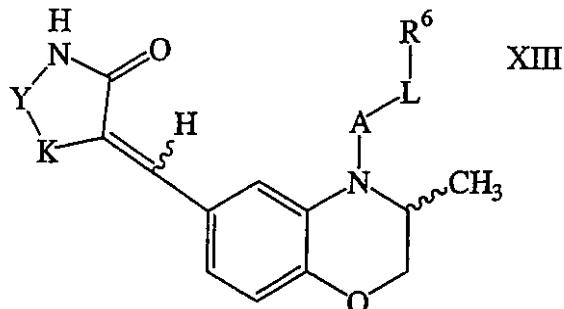
特定の実施形態においては、R⁶はH、C_{1~9}アルキル、C_{2~9}アルケニル、C_{2~9}アルキニル、C(C_{1~5}アルキル)(C_{1~5}アルキル)、C_{3~8}シクロアルキル、フェニル、ナフタレニル、1-ナフタレニルまたは2-ナフタレニルである。別の実施形態においては、Lは非存在、C_{1~3}-アルキレン、-CH₂-、-(CH₂)₂-、-CH=CH-、C_{2~3}-アルケニレン、-CH₂-O-、-C_{1~3}-アルキル-O-、-CH₂-O-C_{1~3}-、-C_{1~3}-アルキル-O-C_{1~3}-アルキル、-CH₂-S-、-C_{1~3}-アルキル-S-または-C_{1~3}-アルキル-S-C_{1~3}-アルキル-である。更に別の実施形態においては、Aは-C(O)-、-C(O)-O-または-C(O)-NH-である。
40

【0014】

特定の実施形態においては、WはOであり、GはCであり、pは0であり、R²⁸はメチ
50

ルであり、そして R^4 、 R^5 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{28} および R^{30} は H であり；ここで D と E の間の破線の結合は非存在であり、即ち、下記式 X III I :

【化 5】



10

である。

【0015】

特定の実施形態においては、 R^6 は H、 C_{1-9} アルキル、 C_{2-9} アルケニル、 C_{2-9} アルキニル、 $C(C_1-C_5)$ アルキル (C_1-C_5 アルキル)、 C_3-C_8 シクロアルキル、フェニル、ナフタレニル、1-ナフタレニルまたは2-ナフタレニルである。別の実施形態においては、L は非存在、 C_1-C_3 -アルキレン、- CH_2- 、- $(CH_2)_2-$ 、- $CH=CH-$ 、 C_2-C_3 -アルケニレン、- CH_2-O- 、- C_1-C_3 -アルキル-O-、- CH_2-O-CH_2- 、- C_1-C_3 -アルキル-O- C_1-C_3 -アルキル、- CH_2-S- 、- C_1-C_3 -アルキル-S-または- C_1-C_3 -アルキル-S- C_1-C_3 -アルキル-である。更に別の実施形態においては、A は - $C(O)-$ 、- $C(O)-O-$ または - $C(O)-NH-$ である。式 X III I の化合物の例は、限定されるものではないが、下記：

5-[3-メチル-4-(フェニル-メタノイル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イルメチレン]-2-チオキソ-チアゾリジン-4-オン；

5-[4-(3,5-ジメチル-ベンジル)-3-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イルメチレン]-2-チオキソ-チアゾリジン-4-オン；

等である。

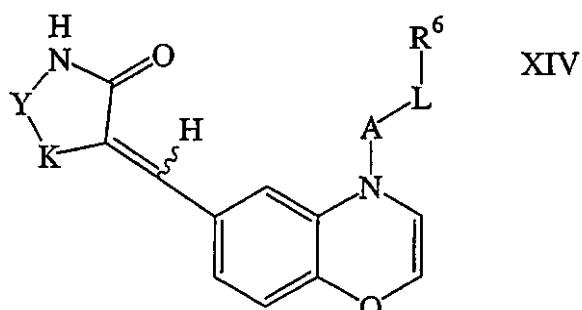
20

30

【0016】

特定の実施形態においては、W は O であり、G は C であり、p は 0 であり、そして R^4 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} および R^{28} は H であり；ここで D と E の間の破線の結合は存在し、即ち、下記式 X IV :

【化 6】



40

である。

【0017】

特定の実施形態においては、 R^6 は H、 C_{1-9} アルキル、 C_{2-9} アルケニル、 C_{2-9} アルキニル、 $C(C_1-C_5)$ アルキル (C_1-C_5 アルキル)、 C_3-C_8 シクロアルキル、フェニル、ナフタレニル、1-ナフタレニルまたは2-ナフタレニルである。別の実施形態においては、L は非存在、 C_1-C_3 -アルキレン、- CH_2- 、- $(CH_2)_2-$ 、- $CH=CH-$

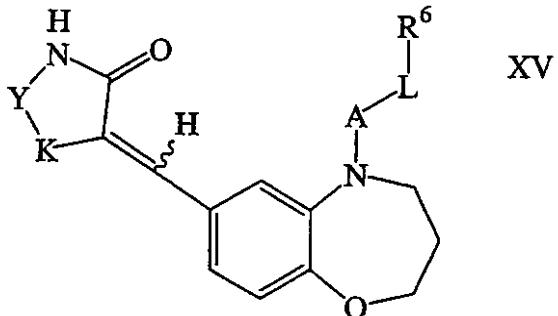
50

H - 、 C₂ - C₃ - アルケニレン、 - C H₂ - O - 、 - C₁ - C₃ - アルキル - O - 、 - C H₂ - O - C H₂ - 、 - C₁ - C₃ - アルキル - O - C₁ - C₃ - アルキル、 - C H₂ - S - 、 - C₁ - C₃ - アルキル - S - または - C₁ - C₃ - アルキル - S - C₁ - C₃ - アルキル - である。更に別の実施形態においては、Aは-C(O)-、-C(O)-O-または-C(O)-NH-である。

【0018】

特定の実施形態においては、WはOであり、GはCであり、pは1であり、そしてR²、R³、R⁴、R⁵、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R²⁸およびR³⁰はHであり；ここでDとEの間の破線の結合は非存在であり、即ち、下記式XV：

【化7】



である。

10

【0019】

特定の実施形態においては、R⁶はH、C₁₋₉アルキル、C₂₋₉アルケニル、C₂₋₉アルキニル、C(C₁-C₅アルキル)(C₁-C₅アルキル)、C₃-C₈シクロアルキル、フェニル、ナフタレニル、1-ナフタレニルまたは2-ナフタレニルである。別の実施形態においては、Lは非存在、C₁-C₃-アルケニレン、-C H₂-、-(C H₂)₂-、-C H=C H-、C₂-C₃-アルケニレン、-C H₂-O-、-C₁-C₃-アルキル-O-、-C H₂-O-C H₂-、-C₁-C₃-アルキル-O-C₁-C₃-アルキル、-C H₂-S-、-C₁-C₃-アルキル-S-または-C₁-C₃-アルキル-S-C₁-C₃-アルキル-である。更に別の実施形態においては、Aは-C(O)-、-C(O)-O-または-C(O)-NH-である。式XVの化合物の例は、限定されるものではないが、下記：

5-[9-(3,5-ジメトキシ-ベンジル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5-オキサ-9-アザ-ベンゾシクロヘプタン-2-イルメチレン]-2-チオキソ-チアゾリジン-4-オン；および、

5-[9-(3,5-ジメチル-ベンジル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5-オキサ-9-アザ-ベンゾシクロヘプタン-2-イルメチレン]-2-チオキソ-チアゾリジン-4-オン；

等である。

30

【0020】

別の実施形態において、本発明は式Iの化合物の治療有効量および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を提供する。特定の実施形態においては、これ等の組成物はP I 3 K媒介の障害または症状の治療において有用である。本発明の化合物は癌、血栓溶解性疾患、心疾患、卒中、炎症性疾患、例えば慢性関節リューマチまたは他のP I 3 K媒介疾患の治療に有用な化合物も更に含む医薬組成物と組み合わせることができる。

40

【0021】

別の特徴において、本発明は式Iの化合物の治療有効量および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を、P I 3 K媒介の状態または障害に罹患した対象に投与することを含むP I 3 K媒介の障害または常対に罹患した対象の治療方法を提供する。特定の実施形態においては、P I 3 K媒介の状態または障害は慢性関節リューマチ、強直性脊椎炎、骨関節炎、炎症性疾患および自己免疫疾患よりなる群から選択される。別の実施形態においては、P I 3 K媒介の状態または疾患は心臓血管疾患、アテローム性動脈硬化症、高血圧、

50

深静脈血栓、卒中、心筋梗塞、不安定狭心症、血栓塞栓症、肺塞栓、血栓溶解性疾患、急性動脈虚血、末梢血栓閉塞および冠動脈疾患よりなる群から選択される。更に別の実施形態においては、P I 3 K 媒介の状態または疾患が癌、小細胞肺癌、扁平上皮細胞肺癌、神経膠腫、乳癌、前立腺癌、卵巣癌、子宮頸癌および白血病よりなる群から選択される。更に別の実施形態においては、P I 3 K 媒介の状態または疾患はI I型糖尿病よりなる群から選択される。更に別の実施形態においては、P I 3 K 媒介の状態または疾患は、呼吸疾患、気管支炎、喘息および慢性閉塞性肺疾患よりなる群から選択される。特定の実施形態においては、対象はヒトである。

【0022】

定義

10

本明細書においては、特段の記載が無い限り、以下の用語は以下に説明する意味を有するものとする。

【0023】

「P I 3 K 媒介の障害または状態」とは障害または状態の発症、症状または疾患のマークー1つまたは1つより多くの顕在化、重症度または進行にP I 3 K またはP I 3 P ホスファターゼ(例えばP T E N等)1つまたはそれ以上の関与を特徴としている。P I 3 K 媒介の障害および状態は、例えば慢性関節リューマチ、強直性脊椎炎、骨関節炎、炎症性疾患、肺線維症、自己免疫疾患、心臓血管疾患、アテローム性動脈硬化症、高血圧、深静脈血栓、卒中、心筋梗塞、不安定狭心症、血栓塞栓症、肺塞栓、血栓溶解性疾患、急性動脈虚血、末梢血栓閉塞、冠動脈疾患、癌、乳癌、神経膠芽腫、子宮内膜癌、肝細胞癌、結腸癌、肺癌、黒色腫、腎細胞癌、甲状腺癌、小細胞肺癌、扁平上皮細胞肺癌、神経膠腫、乳癌、前立腺癌、卵巣癌、子宮頸癌、白血病、細胞リンパ腫、リンパ増殖性障害、I I型糖尿病、呼吸疾患、気管支炎、喘息および慢性閉塞性肺疾患等を包含する。

20

【0024】

P I 3 K はホスホイノシトールの3'-OHをホスホリル化してP I 3 K を発生させることができる酵素である。P I 3 K はP I 3 K 、P I 3 K 、P I 3 K およびP I 3 K を包含する。P I 3 K は典型的には少なくとも1つの触媒サブユニット(例えばp 1 1 0)を含み、そして更に調節サブユニット(例えばp 1 0 1 等)を含んでよい。

【0025】

「アルキル基」または「アルキル」という用語は直鎖および分枝鎖の炭素鎖基を包含する。「アルキレン」という用語は未置換または置換されたアルカンのジラジカルを指す。例えば「C 1 - 6 アルキル」は炭素原子1~6個を有するアルキル基である。直鎖のアルキル基の例はメチル、エチル、n - プロピル、n - ブチル、n - ペンチル、n - ヘキシリル、n - ヘプチル、n - オクチル、n - ノニル、n - デシル等を包含する。分枝鎖アルキル基の例は、イソプロピル、t - ブチル、イソブチル等である。

30

【0026】

更にまた、アルキルという用語は「未置換のアルキル」および「置換されたアルキル」という用語の両方を含み、後者は炭化水素骨格の炭素原子1つまたはそれ以上の上にある水素原子を置き換える(例えば1、2、3、4、5または6炭素上の水素を置き換える)置換基を有するアルキル部分を指す。このような置換基はC₂-C₆-アルケニル、C₂-C₆-アルキニル、ハロ、I、Br、Cl、F、-OH、-COOH、スルフィドリル、(C₁-C₆-アルキル)S-、C₁-C₆-アルキルスルフィニル、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、-NH₂、=O、=S、=N-CN、=N-OH、-OCH₂F、-OC(HF)₂、-OCF₃、-SCF₃、-SO₂-NH₂、C₁-C₆-アルコキシ、-C(O)O-(C₁-C₆アルキル)、-O-C(O)- (C₁-C₆アルキル)、-C(O)-NH₂、-C(O)-N(H)-C₁-C₆アルキル、-C(O)-N(C₁-C₆アルキル)₂、-OC(O)-NH₂、-C(O)-H、-C(O)-(C₁-C₆アルキル)、-C(S)- (C₁-C₆アルキル)、-NR70R72ただしR70およびR72は各々独立してH、C₁-C₆-アルキル、C₂-C₆-アルケニル、C₂-C₆-アルキニルおよびC(O)-C₁-C₆-アルキルから選択されるもの、等を包含する。

40

50

【0027】

アルキル置換基はまた、複素環アルキル、ヘテロアリールおよびアリール置換基、例えば(C₃-C₈)シクロアルキル、3~8員の複素環アルキル、フェニル、ナフタレニル、ベンジル、フェノキシ、ナフタレニル-O-、9~12員の2環のアリール、5員のヘテロアリール、6員のヘテロアリール、および、8~12員の2環のヘテロアリールを含しても良い。

【0028】

即ち典型的な置換アルキルはアミノメチル、2-ニトロエチル、4-シアノブチル、2,3-ジクロロペンチルおよび3-ヒドロキシ-5-カルボキシヘキシル、2-アミノエチル、ペニタクロロエチル、トリフルオロメチル、2-ジエチルアミノエチル、2-ジメチルアミノプロピル、エトキシカルボニルメチル、メタニルスルファニルメチル、メトキシメチル、3-ヒドロキシペンチル、2-カルボキシブチル、4-クロロブチルおよびペニタフルオロエチルである。

【0029】

「アルコキシ」とは酸素を介して結合した上記アルキル基を指し、例えばメトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、t-ブトキシ等を包含する。更にまた、アルコキシはO-(C_{H₂})₂-O-C_{H₃}等のようなポリエーテルも指す。「アルコキシ」という用語は置換および未置換のアルコキシ基の両方を包含するものとする。アルコキシ基はアルキルに関して上記したもののような基で炭素原子上において置換されていることができる。典型的な置換アルコキシ基はアミノメトキシ、トリフルオロメトキシ、2-ジエチルアミノエトキシ、2-エトキシカルボニルエトキシ、3-ヒドロキシプロポキシ等を包含する。

【0030】

「アルカノイル」基はカルボニルを介して連結したアルキル、例えばC₁-C₆アルキル-C(=O)-である。このような基は、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリルおよびイソブチリルを包含する。「アルカノイル」という用語は置換および未置換のアルカノイル基の両方を包含するものとする。アルカノイル基はアルキルに関して上記したもののような基で置換されていることができる。

【0031】

「アシル」とはカルボニル基を介して結合したアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、複素環アルキルまたはアリール(Ar)基等、即ちR-C(=O)-を意味する。例えばアシルには置換アルカノイルを含むC₁-C₆アルカノイルが包含される。「アシル」という用語は置換および未置換のアシルの両方を包含するものとする。アシル基はアルキルに関して上記したもののような基で置換されていることができる。

【0032】

「ハロ」にはフルオロ、クロロ、ブロモおよびヨードが包含される。

【0033】

「アルケニル」は炭素原子2つまたは2つより多くを有し、そして、二重結合少なくとも1つを含む直鎖または分枝鎖の炭化水素基を意味し、そして、エテニル、3-ブテン-1-イル、2-エテニルブチル、3-ヘキセン-1-イル等を包含する。「アルケニル」という用語は置換および未置換のアルケニル基の両方を包含するものとする。「C₂-C₆-アルケニル」という用語は炭素原子2~6個を有するアルケニル基である。アルケニル基はアルキルに関して上記したもののような基で置換されていることができる。「アルケニレン」という用語は置換または未置換のアルケンのジラジカルを指す。

【0034】

「アルキニル」は炭素原子2つまたは2つより多くを有し、そして、三重結合少なくとも1つを含む直鎖または分枝鎖の炭化水素基を意味し、そして、エチニル、3-ブチン-1-イル、プロピニル、2-ブチン-1-イル、3-ペンチン-1-イル等を包含する。「アルキニル」という用語は置換および未置換のアルキニル基の両方を包含するものとする。アルキニル基はアルキルに関して上記したもののような基で置換されていることができる。特定の実施形態においては、直鎖または分枝鎖のアルキニル基はその骨格内に炭素

原子 6 個以下を有する（例えば、直鎖の場合は C₂ - C₆、分枝鎖の場合は C₃ - C₆）。C₂ - C₆ という用語は炭素原子 2 ~ 6 個を含むアルキニル基を包含する。「アルキニレン」という用語は置換または未置換のアルキンのジラジカルを指す。

【0035】

「炭素環」または「シクロアルキル」とは単環または 2 環の炭素環官能基、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロベンチル、シクロヘキシリル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、ビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、ビシクロ[3.2.1]オクタニルおよびビシクロ[5.2.0]ノナニルを包含し；ここでシクロアルキル基は場合により二重結合 1 つまたは 2 つを含んでよく（即ちシクロアルケニル）、例えばシクロペンテニル、シクロヘキセニルおよびシクロヘプテニルが包含される。「シクロアルキル」という用語は置換および未置換のシクロアルキル基の両方を包含するものとする。シクロアルキル基およびシクロヘキシリル基はアルキルに関して上記したもののような基で置換されていることができる。特段の記載が無い限り、「(C₃ - C₈) シクロアルキル」という用語は炭素原子 3 ~ 8 個を含むシクロアルキル基を指す。即ち、「(C₃ - C₈) シクロアルキル」という用語は炭素原子 3 ~ 8 個を含む単環のシクロアルキル基および炭素原子 6 ~ 8 個を含む 2 環のシクロアルキル基を包含する。置換シクロアルキル基の例は、2 - メチル - シクロヘキシリル、3 - メチル - シクロヘキシリルおよび 4 - メチルシクロヘキシリル等である。10

【0036】

「3 ~ 8 員の複素環アルキル」という用語は、炭素原子および S、N または O から独立して選択されるヘテロ原子 1 ~ 3 個を有する安定な環状の基を意味し、ここで O 原子 2 個または O 原子 1 個および S 原子 1 個が存在する場合は、O 原子 2 個または O 原子 1 個および S 原子 1 個は相互に結合していない。場合により 3 ~ 8 員の複素環アルキルは炭素 - 炭素二重結合または炭素 - 窒素二重結合 1 つまたは 2 つを含んでよい。3 ~ 8 員のヘテロシクロアルキルの例は、アジリジン - 1 - イル、1 - オキサ - シクロブタン - 2 - イル、テトラヒドロフラン - 3 - イル、モルホリン - 4 - イル、2 - チアシクロヘキサ - 1 - イル、2 - オキソ - 2 - チアシクロヘキサ - 1 - イル、2, 2 - ジオキソ - 2 - チアシクロヘキサ - 1 - イルおよび 4 - メチル - ピペラジン - 2 - イルを包含する。20

【0037】

「複素環アルキル」という用語は置換および未置換の複素環アルキル基の両方を包含するものとする。複素環アルキル基はアルキルに関して上記したもののような基 1 ~ 4 つで置換されていることができる。置換 3 ~ 8 員複素環アルキルの例は、2 - ヒドロキシ - アジリジン - 1 - イル、3 - オキソ - 1 - オキサシクロブタン - 2 - イル、2, 2 - ジメチル - テトラヒドロフラン - 3 - イル、3 - カルボキシ - モルホリン - 4 - イルおよび 1 - シクロプロピル - 4 - メチル - ピペラジン - 2 - イルを包含する。30

【0038】

特段の記載が無い限り、上記した複素環アルキルは C 結合または N 結合が可能であり、安定な構造が形成されれば、そのようにあることができる。例えばピペリジニルはピペリジン - 1 - イル (N 結合) またはピペリジン - 4 - イル (C 結合) であることができる。40

【0039】

「複素環アルキル」という用語に包含されるものは、環内に炭素 - 炭素二重結合 1 つまたは炭素 - 窒素二重結合 1 つを有する 5 員環（例えば 2 - ピロリニル、3 - ピロリニル等）および環内に炭素 - 炭素二重結合 1 つまたは炭素 - 窒素二重結合 1 つを有する 6 員環（例えばジヒドロ - 2H - ピラニル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリジン、3, 4 - ジヒドロ - 2H - [1, 4] オキサジン等）である。

【0040】

「3 員の複素環アルキル」とは炭素原子 2 個および 1O ; 1S ; および 1N よりなる群から選択されるヘテロ原子 1 個を有する安定な 3 員の单環のシクロアルキル環である。安定な 3 員の複素環アルキルの例はオキシラニル、アジリジニルおよびチイラニルを包含する。50

【0041】

「4員の複素環アルキル」とは炭素原子3個および1O；1S；および1Nよりなる群から選択されるヘテロ原子1個を有する安定な4員の单環のシクロアルキル環である。安定な4員複素環アルキルの例はオキセタニル、アゼチジニルおよびチエタニルを包含する。

【0042】

「5員の複素環アルキル」とは炭素原子1～4個および1O；1S；1N；1Sおよび1N；1Sおよび2N；1Oおよび1N；および1Oおよび2Nよりなる群から選択されるヘテロ原子1～3個を有する安定な5員の单環のシクロアルキル環である。安定な5員複素環アルキルの例はテトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ジヒドロチエニル、イミダゾリジニル、オキサゾリジニル、イミダゾリニル、イソキサゾリジニル、ピロリジニル、2-ピロリニルおよび3-ピロリニルを包含する。

【0043】

「6員の複素環アルキル」とは炭素原子3～5個および1O；2O；3O；1S；2S；3S；1N；2N；3N；1S、1Oおよび1N；1Sおよび1N；1Sおよび2N；1Sおよび1O；1Sおよび2O；1Oおよび1N；および1Oおよび2Nよりなる群から選択されるヘテロ原子1～3個を有する安定な6員の单環のシクロアルキル環である。安定な6員複素環アルキルの例はテトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、ジオキサン二ル、1，3-ジオキソラニル、1，4-ジチアニル、ヘキサヒドロピリミジン、モルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、2H-ピラニル、4H-ピラニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、1，2，3，6-テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロチオピラニル、チオモルホリニル、チオキサン二ルおよびトリチアニルを包含する。

【0044】

「7員の複素環アルキル」とは炭素原子5または6個および1O；2O；1S；2S；1N；2N；1S、1Oおよび1N；1Sおよび1N；1Sおよび2N；1Sおよび1O；1Sおよび2O；1Oおよび1N；および1Oおよび2Nよりなる群から選択されるヘテロ原子1～3個を有する安定な7員の单環のシクロアルキル環である。安定な7員複素環アルキルの例はアゼパニル、2，3，4，5-テトラヒドロ-1H-アゼピニル、オキセパニル、2，3，4，5-テトラヒドロ-1H-オキセピニル、チエパニルおよび2，3，4，5-テトラヒドロ-1H-チエピニルを包含する。

【0045】

「8員の複素環アルキル」とは炭素原子5～7個および1O；2O；3O；1S；2S；3S；1N；2N；3N；1S、1Oおよび1N；1Sおよび1N；1Sおよび2N；1Sおよび1O；1Sおよび2O；1Oおよび1N；および1Oおよび2Nよりなる群から選択されるヘテロ原子1～3個を有する安定な8員の单環のシクロアルキル環である。安定な8員複素環アルキルの例はアゾカニル、チオカニル、オキソカニル、3，4，5，6-テトラヒドロ-2H-オキシニル等を包含する。

【0046】

「3～8員の複素環アルキル」という用語は飽和および不飽和の「3～8員の複素環アルキル」を包含する。「3～8員の複素環アルキル」はアルキルに関して上記した通り置換されていることができる。

【0047】

「6～11員の2環の複素環アルキル」という用語は飽和または不飽和のいずれかであり、そして5、6または7員の複素環アルキルの3、4、5、6または7員の複素環アルキルへの；または5、6または7員の複素環アルキルのC₃₋₇シクロアルキルへの縮合の結果として生じ、そしてその縮合の接合部が隣接する環原子である安定な環構造を指す。「6～11員の2環の複素環アルキル」という用語は飽和および不飽和の「6～11員の2環の複素環アルキル」を包含する。「6～11員の2環の複素環アルキル」はアルキルに関して上記した通り置換されていることができる。「6～11員の2環の複素環アルキル」の例は3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサニルおよび3-アザビシクロ[4.1.1]

10

20

30

40

50

. 0] ヘプタニルを包含する。

【 0 0 4 8 】

「6～9員の架橋した2環の複素環アルキル」という用語は飽和または不飽和のいずれかであり、そして5、6または7員の複素環アルキルの3、4または5員の複素環アルキルへの；または5、6または7員の複素環アルキルのC₅₋₇シクロアルキルへの縮合の結果として生じ、そしてその縮合の接合部が隣接する環原子である安定な環構造を指す。「6～9員の架橋した2環の複素環アルキル」という用語は飽和および不飽和の「6～9員の架橋した2環の複素環アルキル」を包含する。「6～9員の架橋した2環の複素環アルキル」はアルキルに関して上記した通り置換されていることができる。「6～9員の架橋した2環の複素環アルキル」の例は3-アザビシクロ[4.2.1]ノナニルおよび7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタニルを包含する。

【 0 0 4 9 】

アリール基は芳香族炭化水素基である。更にまた、「アリール」という用語は多環のアリール基、2環、例えばナフチルを包含する。典型的なアリール基はフェニルおよびナフチルである。フェニルは位置の1つまたは1つより多くにおいて、置換基、例えばアルキルに関して上記したものにより置換されていることができる。典型的な置換フェニル基は3-クロロフェニル、2,6-ジブロモフェニル、2,4,6-トリブロモフェニル、2,6-ジクロロフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、3-アミノ-4-ニトロフェニル、3,5-ジヒドロキシフェニル、3-メチル-フェニル、4-メチル-フェニル、3,5-ジメチル-フェニル、3,4,5-トリメトキシ-フェニル、3,5-ジメトキシ-フェニル、3,4-ジメトキシ-フェニル、3-メトキシ-フェニル、4-メトキシ-フェニル、4-t-ブチル-フェニル、4-ヘキシル-フェニル、4-シアノ-フェニル、3,5-ジ-トリフルオロメチル-フェニル、3,5-ジフルオロ-フェニル、4-クロロ-フェニル、3-トリフルオロメチル-フェニル、4-メトキシカルボニル-フェニル、2-トリフルオロメトキシ-フェニル、3,5-ジクロロ-フェニル、2-メトキシ-5-メチル-フェニル、2-フルオロ-5-メチル-フェニル、4-フェノキシ-フェニル、4-クロロ-2-トリフルオロメチル-フェニル等を包含する。ナフタレニルは位置の1つまたは1つより多くにおいて、置換基、例えばアルキルに関して上記したものにより置換されていることができる。「アリール」という用語は置換および未置換のフェニル基の両方を包含するものとする。

【 0 0 5 0 】

「9～12員の2環のアリール」はベンゼン環の下記：

- (1) C₅₋₈単環シクロアルキル(例えば、インダニル、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレニル；6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテニル等)；
- (2) 5～7員の複素環アルキル(例えばベンゾキサジン、ベンズチアジン、クロマニル、1,2,3,4-テトラヒドロ-キノリニル等)；または、
- (3) 別のベンゼン環(例えばナフタレニル)；

への縮合により形成される安定な環構造であり、ここで縮合の接合部はベンゼン環上の隣接する炭素である。

【 0 0 5 1 】

「5員のヘテロアリール」は炭素原子1～4個および1O；1S；1N；2N；3N；4N；1Sおよび1N；1Sおよび2N；1Oおよび1N；および1Oおよび2Nよりなる群から選択されるヘテロ原子1～4個を有する安定な5員の単環の芳香族環基である。安定な5員のヘテロアリールの例はフラニル、2-フラニル、3-フラニル、イミダゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、ピリジニル、2-、3-または4-ピリジニル、ピリミジニル、2-、4-または5-ピリミジニル、ピラゾリル、ピロリル、2-または3-ピロリル、ピラジニル、ピリダジニル、3-または4-ピリダジニル、2-ピラジニル、チエニル、2-チエニル、3-チエニル、テトラゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、トリアジニルおよびトリアゾリル等を包含する。

【 0 0 5 2 】

10

20

30

40

50

「6員のヘテロアリール」は炭素原子3～5個および1N；2N；および3Nよりなる群から選択されるヘテロ原子1～3個を有する安定な6員の単環の芳香族環である。安定な6員のヘテロアリールの例はピリジン-2-イル、ピリジン-4-イル、ピリミジン-2-イル、ピリダジン-4-イルおよびピラジン-2-イル等を包含する。

【0053】

「8～12員の2環のヘテロアリール」は5または6員のヘテロアリールの下記：

(1) 独立して選択される5員のヘテロアリール；

(2) 独立して選択される6員のヘテロアリール(例えばナフチリジニル、ブテリジニル、フタラジニル、ブリニル等)；

(3) C₅₋₈ 単環シクロアルキル；

(4) 5～7員の複素環アルキル；または、

(5) ベンゼン環(例えばベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾフラザニル、2H-1-ベンゾピラニル、ベンゾチアジアジン、ベンゾチアジニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾキサゾリル、シンノリニル、フロピリジニル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、または、2-、3-、4-、5-、6-または7-インドリル、3H-インドリル、キナゾリニル、キノキサリニル、イソインドリルおよびイソキノリニル)への縮合により形成される安定な環構造であり、ここで縮合の接合部は隣接する環原子にある。縮合の接合部は窒素にある(例えばインドリジン)か、または、5-または6員のヘテロアリールの炭素原子にあってよい。

【0054】

ヘテロアリールはまた-OH官能基1つまたは1つより多くで環炭素上で置換(これは更に互変異性体化して環C=O基を形成してよい)および/または酸素原子1個または2個で環イオウ原子上で置換されることによりそれぞれS=OまたはSO₂を生じる環系も包含できる。

【0055】

「医薬組成物」という用語は、医療用または獣医科用における投与に適する組成物を指す。

【0056】

「治療有効量」という用語は特定の対象または対象集団において治療すべき障害または状態の抑制、終止または改善の誘発をもたらすのに十分な化合物または薬学的に許容されるその塩の量を意味する。例えばヒトまたは他の哺乳類において、治療有効量は実験室または臨床の環境において実験的に決定できるか、または、治療すべき特定の疾患および対象に関する合衆国の食品医薬品局または同等の外国の当局のガイドラインにより必要とされる量であってよい。

【0057】

適切な剤型、用量および投与経路の決定は薬品および医療分野の当業者の知る範囲内であり、そして、以下に記載する通りである。

【0058】

本発明の化合物の一部はエナンチオマー、ジアステレオマーおよび幾何異性体を含む立体異性体として存在する場合がある。幾何異性体はアルケニル基を有する本発明の化合物を包含し、これはE配置またはZ配置として存在してよく、この場合全てのその幾何異性体、E配置およびZ配置、シスおよびトランスおよびこれ等の混合物は本発明の範囲内に包含される。本発明の一部の化合物はシクロアルキル基を有し、これは炭素原子1つより多くにおいて置換されていてよく、この場合、全てのその幾何異性体、シスおよびトランス、およびそれらの混合物は本発明の範囲内に包含される。(R)、(S)、エピマー、ジアステレオマー、シス、トランス、シン、アンチ、(E)、(Z)、互変異体およびこれ等の混合物を含むこれ等の形態の全ては、本発明の化合物において意図されるものである。

【0059】

本発明において使用するべき化合物は非溶媒和形態並びに水和形態を含む溶媒和形態に

10

20

30

40

50

おいて存在できる。一般的に、水和形態を含む溶媒和形態は非溶媒和形態と等価であり、そして本発明の範囲内に包含されるものとする。

【0060】

本発明の化合物（例えば式Iの化合物）は例えば酸付加塩および／または塩基塩を含む薬学的に許容される塩の両方を更に形成することができる。本発明はまた式Iの化合物を、そのための薬学的に許容される担体、希釈剤または賦形剤と共に含む医薬組成物を提供する。これ等の形態の全ては本発明の方法において使用できる。

【0061】

式Iの化合物の薬学的に許容される酸付加塩は無機酸、例えば塩酸、硝酸、リン酸、硫酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、リン等から誘導される塩、並びに、有機酸、例えば脂肪族のモノおよびジカルボン酸、フェニル置換アルカン酸、ヒドロキシアルカン酸、アルカンジ酸、芳香族酸、脂肪族および芳香族のスルホン酸等から誘導される塩を包含する。即ちこのような塩は、硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、リン酸1水素塩、リン酸2水素塩、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、酢酸塩、ブロピオン酸塩、カプリン酸塩、イソ酪酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、スペリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、タル酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、フェニル酢酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩等を包含する。更にまた意図されるものはアミノ酸の塩、例えばアルギン酸塩、グルコン酸塩、ガラクトロン酸塩等であり；例えばBerge et al., "Pharmaceutical Salts", J. of Pharmaceutical Science, 1977; 66: 1-19を参照できる。

【0062】

塩基性化合物の酸付加塩は、従来の方法において、遊離の塩基の形態を十分な量の所望の酸と接触させて塩を生成することにより製造する。遊離の塩基の形態はまた、従来の方法において、塩の形態を塩基と接触させ、そして遊離の塩基を単離することにより再生してよい。遊離の塩基の形態は極性溶媒中の溶解度のような特定の物理的特性において幾分その対応する塩の形態とは異なるが、その他の点においては、本発明の目的のためには、塩はその対応する遊離の塩基と等価である。

【0063】

薬学的に許容される塩基付加塩は金属またはアミン、例えばアルカリおよびアルカリ土類金属の水酸化物、または有機アミンから形成する。適当なアミンの例はN,N'-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン（エタン-1,2-ジアミン）、N-メチルグルカミンおよびプロカインであり；上出のBerge et al., 1977を参照できる。

【0064】

酸性化合物の塩基付加塩は従来の方法において遊離の酸の形態を十分な量の所望の塩基と接触させて塩を形成させることにより製造する。遊離の酸の形態は従来の方法で塩の形態を酸と接触させ、そして遊離の酸を単離することにより再生してよい。遊離の酸の形態は極性溶媒中の溶解度のような特定の物理的特性において幾分その対応する塩の形態とは異なるが、その他の点においては、本発明の目的のためには、塩はその対応する遊離の酸と等価である。

【0065】

「癌細胞」、「形質転換」細胞、または組織培養における「形質転換」は、新しい遺伝的物質の取り込みが必ずしも関与しない自発的または誘導された表現型の変化を指す。形質転換は形質転換ウィルスによる感染および新しいゲノムDNAの組み込みまたは外因性DNAの取り込みから生じる場合があるが、これは自発的または発癌性物質への曝露により内因性遺伝子が突然変異した後に生じる場合もある。形質転換は細胞の不死化、異常な成長制御、および／または悪性疾患のような表現型の変化に関わる（Freshney, Culture of Animal Cells: A Manual of Bas

10

20

30

40

50

ic Technique, 40th ed. Wiley-Liss, Inc., 2000 参照)。

【0066】

「対象」という用語は哺乳類のメンバーを意味する。哺乳類の例はヒト、靈長類、チンパンジー、げっ歯類、マウス、ラット、ウサギ、ウマ、家畜類、イヌ、ネコ、ヒツジおよびウシが含まれる。

【0067】

「治療」という用語は治療すべき障害に関連するか、それにより誘発される症状または特徴の少なくとも1つの、急性期の、または予防的な消失または軽減を包含する。例えば、治療は障害の数種の症状の消失または障害の完全な根絶を包含できる。

【0068】

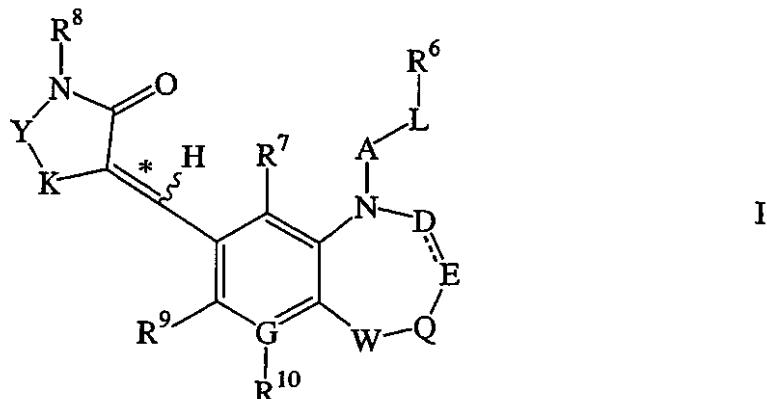
「投与」という用語は対象に化合物を接触させる方法を指す。「投与」の様式は例えば、静脈内、腹腔内、鼻内、経皮、局所、移植、皮下、非経腸、筋肉内、経口、全身および吸入により化合物を接触させることを包む方法を包含する。

【0069】

1. 序論

本発明は下記式I:

【化8】



[式中、W、Q、E、D、A、L、R⁶、R⁷、R⁸、Y、K、R⁹、R¹⁰、G、DとEとの間の破線の結合、および、「*」を付した二重結合は明細書に記載した該当する定義を有する]の化合物および薬学的に許容されるその塩に関する。式Iの化合物およびその医薬組成物は炎症性疾患、心臓血管疾患および癌を含む疾患および状態の治療における薬剤として有用である。更にまた式Iの化合物1つまたは1つより多くを含む医薬組成物、式Iの化合物の製造方法および式Iの化合物の製造のために有用な中間体も開示する。特に、本発明の化合物はPI3K媒介の障害または常対の治療のために有用である。

【0070】

I I . 化合物の製造

本発明の化合物(例えば式Iの化合物)は当該分野で知られた合成方法および以下に記載するスキームにおいて概説する合成方法を適用することにより製造できる。

【0071】

10

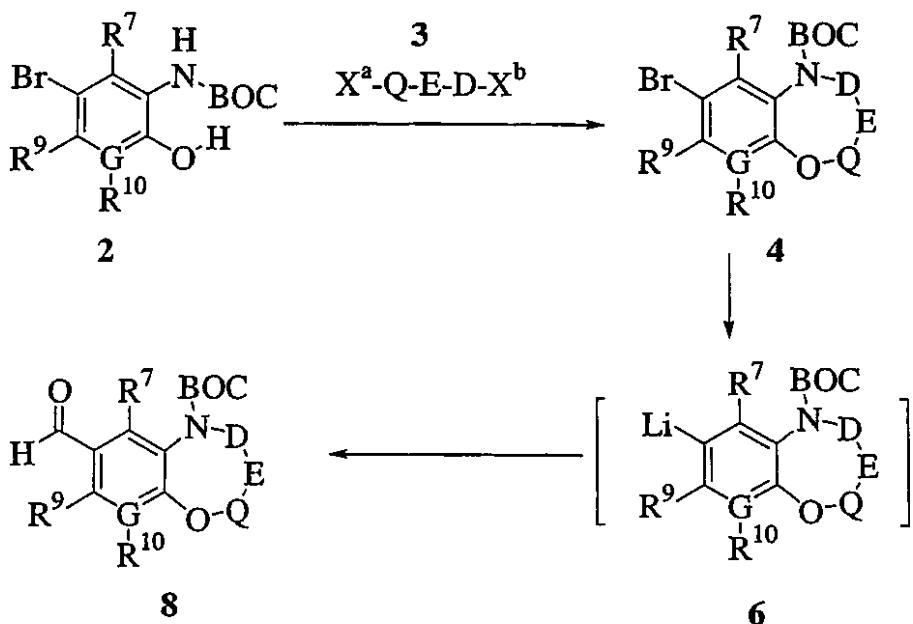
20

30

40

【化9】

スキーム 1



【0072】

20

スキーム 1において、適切に置換された BOC 保護プロモアミノフェノール（例えば 4 - プロモ - 2 - アミノフェノール）または BOC - 保護プロモ - アミノ - ピリジン - オール（例えば 5 - プロモ - 3 - アミノ - ピリジン - 2 - オール）2（例えば 4 - プロモ - N - (t - ブトキシカルボニル) - 2 - アミノフェノール）をジハロゲン化された直鎖または分枝鎖のアルカン 3 (X^a - Q - E - D - X^b) と反応させて 4 とする（例えば Buon et al. (2000), Tetrahedron 56: 605 - 614 参照）。 X^a および X^b は独立して Cl、I、F および Br から選択される。7 の例には 1, 3 - ジプロモエタンおよび 1, 3 - ジプロモプロパンが含まれる。反応は非求核の有機塩基（例えばトリエチルアミン）または無機塩基（例えば Na_2CO_3 、 K_2CO_3 、 NaH 、 CsCO_3 等）の存在下、場合により相転移触媒（例えばベンジルトリエチルンモニウムクロリド）の存在下、3 - ペンタノンのような溶媒中で行う。式 2 の化合物は Buon et al. (2000), Tetrahedron 56: 605 - 614 に記載のもののような操作法を用いて適切に置換されたプロモアミノフェノールまたはプロモ - アミノ - ピリジン - オールから製造できる。当業者の知るとおり、 $\text{BOC}(\text{t}-\text{ブチル}-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ 以外の種々のアミン保護基をスキーム 1 において使用できる（例えば Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd ed., Chapter 7 (John Wiley & Sons, Inc., 1991) 参照）。

30

【0073】

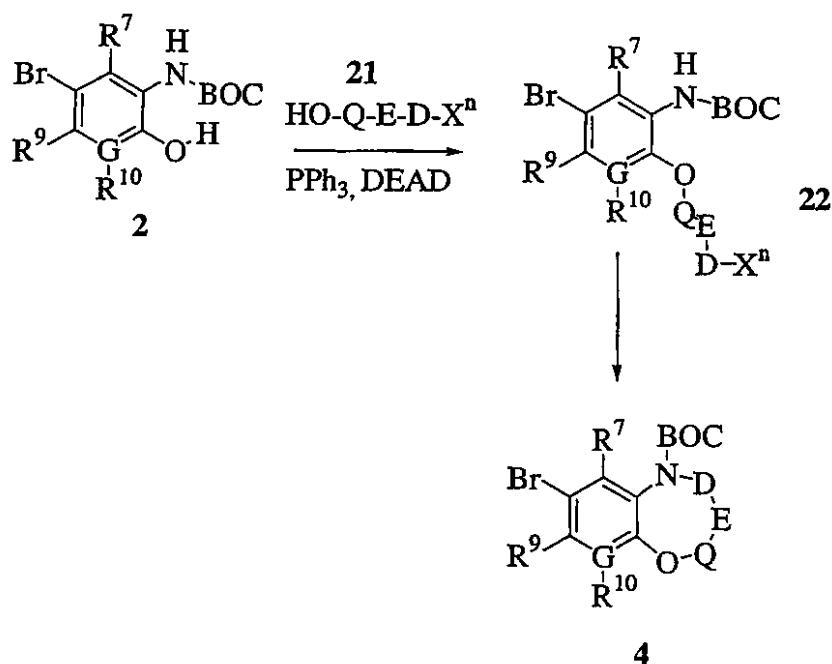
40

次に化合物 4 を更に、非プロトン性溶媒（例えばヘキサン、THF（テトラヒドロフラン）、エーテル等）中、約 -100 ~ 約 0（例えば -78）の温度でアルキルリチウム試薬（例えば t - ブチル - Li、s - ブチル - Li 等）と反応させ、臭素 - リチウム交換を起こし、インサイチュで 6 を得る。次に化合物 6 を DMF（ジメチルホルムアミド）のようなジアルキルホルムアミドと反応させて 8 とする。

【0074】

【化10】

スキーム 2



【0075】

或は、2をジクロロメタンのような溶媒中、光延条件下（例えば PPh_3 （トリフェニルホスフィン）およびDEAD（ジエチルアゾジカルボキシレート）にスキーム2に示す通りモノハロゲン化アルキルアルコール21（例えば2-ブロモ-プロパン-1-オール）と反応させて22とする。21の例は直鎖アルキルアルコール（例えば $\text{HO}-\text{Q}-\text{E}-\text{D}-\text{X}^a$ 、2-ブロモ-エタノール等）および分枝鎖アルキルアルコール（例えば $\text{HO}-\text{Q}-\text{E}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{X}^n$ 、2-ブロモプロパン-1-オール等）を包含する。 X^n はC1、I、FおよびBrから選択される。次に化合物22を2と3の縮合および環化についてスキーム1において上記したもののような条件を用いて環化し、4とする。

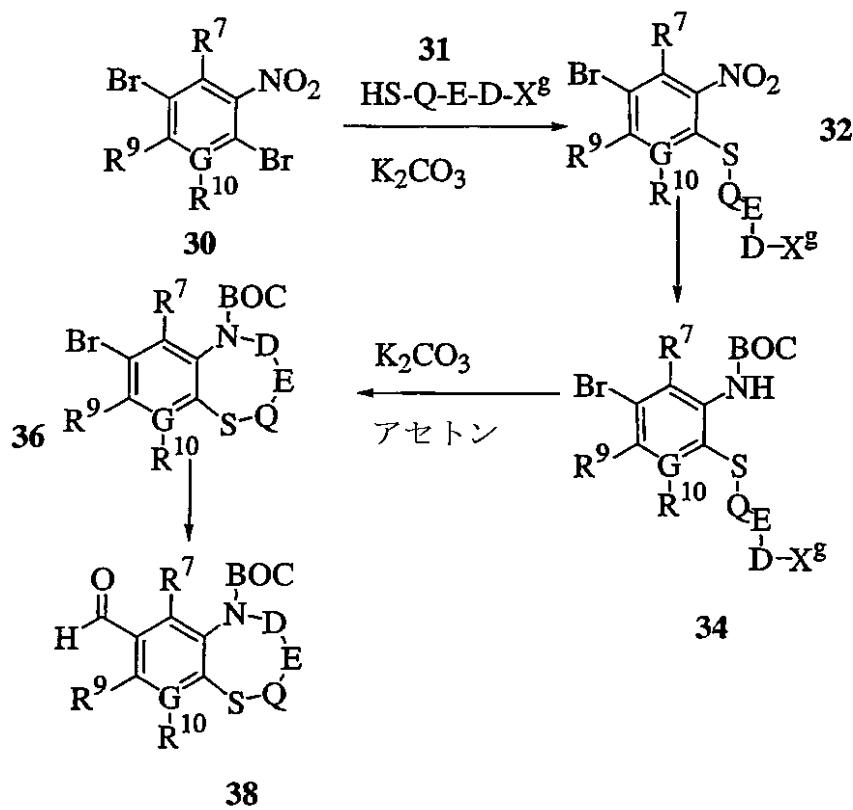
【0076】

20

30

【化11】

スキーム3



【0077】

スキーム3において、適切に置換されたジブロモ - ニトロ - ベンゼン（例えば1, 4 - ジブロモ - 2 - ニトロ - ベンゼン）またはジブロモ - ニトロ - ピリジン（例えば2, 5 - ジブロモ - 3 - ニトロ - ピリジン）30をアセトン中において2 - クロロ - エタンチオールのようなモノハロゲン化アルキルチオール31（HS - Q - E - D - X^g）および炭酸カリウムと反応させて32（例えば4 - ブロモ - 1 - (2 - クロロ - エチルスルファニル) - 2 - ニトロ - ベンゼン）を形成する。X^gはCl、Br、IまたはFである。

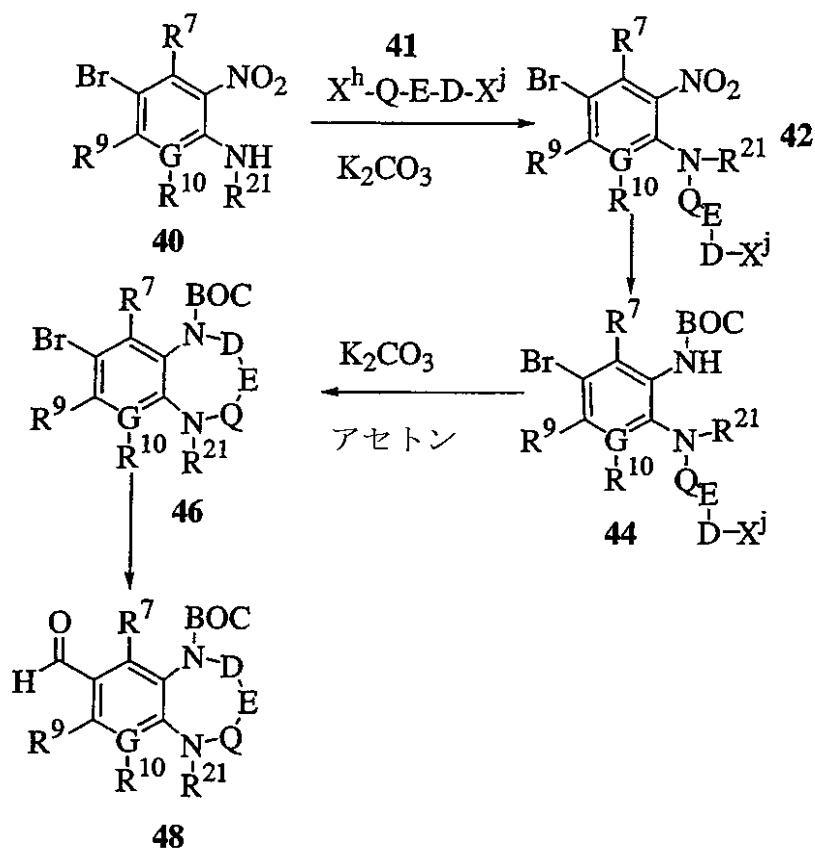
【0078】

次に32のニトロ基を、ボラン、酸中の金属亜鉛、ジチオネート、酸中の金属スズまたは適当な圧力の水素ガス（例えば69psi）および触媒（例えばラネーニッケル）のような還元剤によりアミンにまで還元する。次にアミンをジ - t - プチル - ジカーボネートのような試薬でBOC(t - プチル - O - C(=O) -)誘導体として保護し、34（例えば4 - ブロモ - N - (t - プトキシカルボニル) - 2 - アミノフェノール）とする。次に化合物34をアセトンのような溶媒中の無機の塩基（例えば炭酸カリウム）と反応させて36を得る。化合物36は更に、スキーム1に示すとおり、アルキルリチウム試薬、次いでジアルキルホルムアミドと反応させて、38を得る。

【0079】

【化12】

スキーム4



【0080】

スキーム4において、40、適切に置換された4-ブロモ-2-ニトロ-フェニルアミンまたは5-ブロモ-3-ニトロ-ピリジン-2-イルアミンをアセトン中の炭酸カリウムの存在下、1,3-ジブロモエタンのようなジハロゲン化された直鎖または分枝鎖のアルカン41(X^h -Q-E-D-X^j)と反応させて42(例えば4-ブロモ-1-(2-クロロ-エチルスルファニル)-2-ニトロ-ベンゼン)を形成する。反応はまた、2から4への変換に関するスキーム1の反応条件を用いて実施することができる。 X^g はC1、Br、IまたはFである。

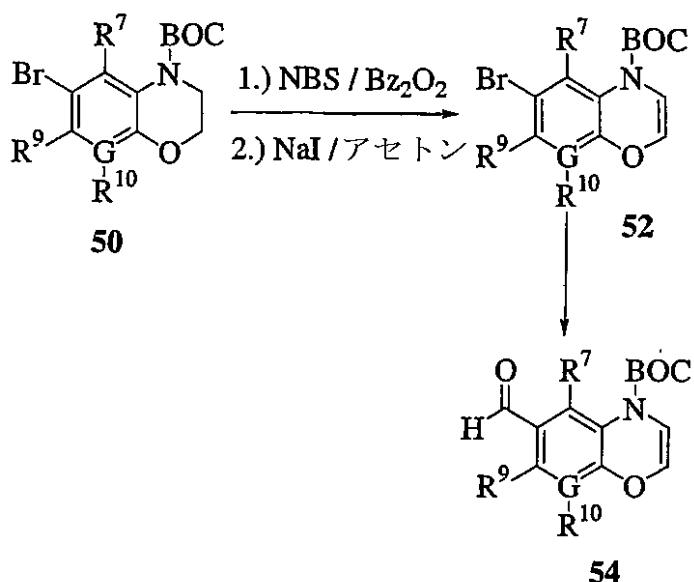
【0081】

次に42のニトロ基を還元してアミンとし、そしてスキーム3と同様にしてBOC基で保護し、44とする。次に44をスキーム3と同様にして無機の塩基と反応させ、46を得る。次に46をアルキルリチウム試薬、次いでジアルキルホルムアミドで処理することにより、スキーム1と同様に48とする。

【0082】

【化13】

スキーム5



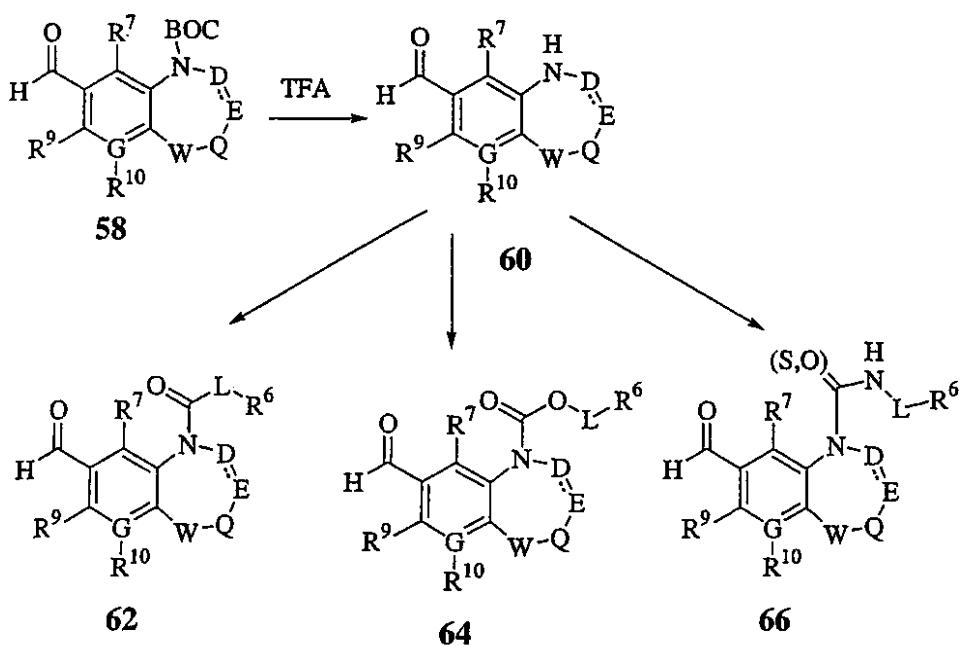
【0083】

スキーム5において、4H-ベンゾ[1,4]オキサジン54の合成のための経路を示す。乾燥四塩化炭素中の化合物50をまず、Buon et al. (2000), Tetrahedron 56: 605-614に記載のもののような方法を用いてN-ブロモスクシンイミド(NBS)のような臭素化剤および触媒量の過酸化ベンゾイル(Bz₂O₂)で処理する。次に得られた反応生成物をBuon et al. (2000), Tetrahedron 56: 605-614に記載の通りアセトン中のヨウ化ナトリウム(NaI)で処理して52を得る。次に52をスキーム1に記載の通りアルキルリチウム試薬、次いでジアルキルホルムアミドで処理して54を得る。

【0084】

【化14】

スキーム6



【0085】

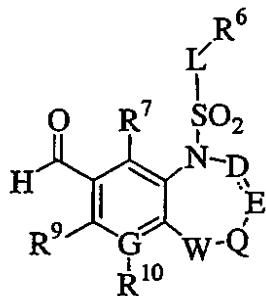
スキーム6において示すとおり、58(例えば8、38、46、54等)のBOC基を

50

酸（例えばTFA（トリフルオロ酢酸）、HCl、HBr等）を用いて除去し、アミン60を得る。次に60のような化合物をハロゲン化アシル（例えばR⁶-L-C(O)-X^c、ここでX^cはBr、I、FまたはCl）と反応させて62（例えば5-[4-(1-フェニル-メタノイル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イルメチレン]-2-チオキソ-チアゾリジン-4-オン）を形成する。ハロゲン化アシルの例は、塩化ベンゾイル、フラン-2-カルボニルクロリド、シクロヘキサンカルボニルクロリド、4-メタンスルホニルベンゾイルクロリド、塩化イソニコチノイルおよび塩化ニコチノイル等である。また、ハロゲン化スルホニル（例えば塩化ベンゼンスルホニル）を60と反応させて相当するスルホニルベンゾキサジン誘導体68：

【化15】

10



68

20

を形成することもできる。

【0086】

或は、60をイソシアネート（例えばR⁶-L-N=C=O）またはイソチオシアネート（例えばR⁶-L-N=C=S）と反応させて66（例えば6-(4-オキソ-2-チオキソ-チアゾリジン-5-イリデンメチル)-2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]オキサジン-4-カルボン酸（3,4-ジメトキシ-フェニル）-アミド）を形成する。この反応において使用できるイソシアネートの例はフェニルイソシアネート（イソシアナト-ベンゼン）、4-イソシアナト-1,2-ジメトキシ-ベンゼン、1,3-ジクロロ-5-イソシアナト-ベンゼン、1-クロロ-4-イソシアナト-ベンゼン、1,2-ジクロロ-4-イソシアナト-ベンゼン、1,3-ジメチル-5-イソシアナト-ベンゼンおよび1-クロロ-3-イソシアナト-ベンゼン等である。

30

【0087】

更にまた、カーバメート64（例えば6-(4-オキソ-2-チオキソ-チアゾリジン-5-イリデンメチル)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾキサジン-4-カルボン酸フェニルエステル）はハロホルメート（例えばR⁶-L-O-C(O)-X^d、ここでX^dはBr、I、FまたはCl）を60と反応させることにより得ることもできる。特定の実施形態においては、クロロホルメートが好ましい。クロロホルメートの例は、フェニルクロロホルメート、4-メトキシカルボニル-フェニルクロロホルメート、ナフタレニルクロロホルメートおよびp-トリルクロロホルメート等である。

40

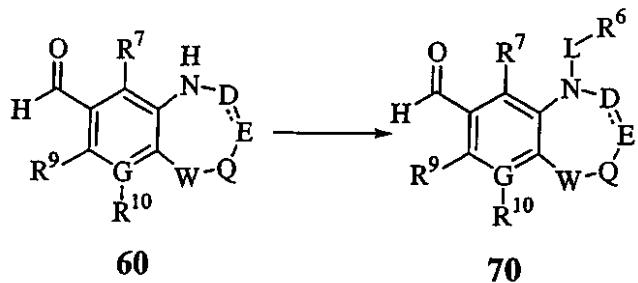
【0088】

62、54、66または68を形成するための60の反応は、非プロトン性溶媒、例えばアセトニトリル、ジクロロメタンまたは1,2-ジクロロエタンおよび非求核性の有機塩基、例えばトリエチルアミンまたは無機の塩基、例えば炭酸ナトリウムの存在下、室温において行う。

【0089】

【化16】

スキーム7



10

【0090】

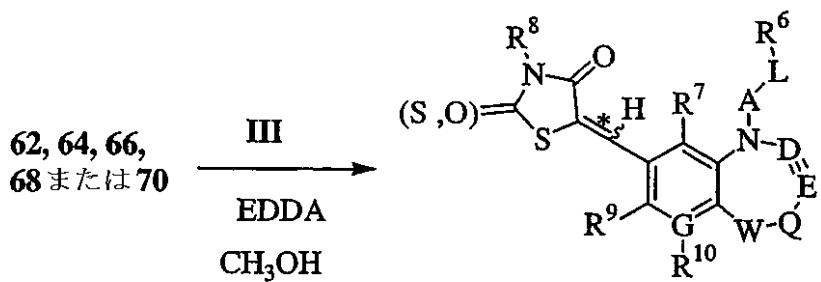
化合物70（例えば4-(3,5-ジメチル-ベンジル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イルメチレン]-2-チオキソ-チアゾリジン-4-オン）はスキーム7に記載の通り、60をT H F、D M Fまたはアセトニトリルのような有機溶媒中のポリスチレン上の非求核性の塩基、例えば水素化ナトリウム、トリエチルアミン、炭酸カリウム、炭酸セシウムまたは2-t-ブチルイミノ-2-ジエチルアミノ-1,3-ジメチルパーヒドロ-1,3,2-ジアゾ-ホスホリンの存在下、アルキルハライド、アリールハライド、ヘテロアリールハライド、シクロアルキルハライド等（例えばR⁶-L-X^f、ここでX^fはBr、I、FまたはCl）と反応させることにより得ることができる。R⁶-L-X^fの化合物の例は3,5-ジメチルベンジルプロミド、3,5-ジ-t-ブチルベンジルプロミド、および、(2-ブロモメチル)-ベンゼン等である。

20

【0091】

【化17】

スキーム8



30

【0092】

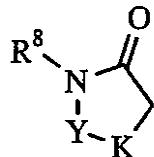
スキーム8において、62、64、66、68または70を、有機塩基、例えばエチレンジアミンジアセテート(EDDA)、ジイソプロピルエチルアミン、酢酸ナトリウムまたはピリジンの存在下、酢酸およびメタノールの存在下、活性化メチレン基を含有する式IIIの化合物、例えばローダニン（例えばローダニン、ローダニン-3-酢酸、3-フェニルローダニン等）またはチアゾリジンジオン（例えばチアゾリジンジオン等）と反応させることにより80の化合物を形成する。或は、Lee and Sun (2000), Tetrahedron Lett. 41: 5729-5732に記載のもののような操作法に従ってトルエン中の酢酸アンモニウムを用いながら高温まで（例えば110）加熱することにより、IIIの活性メチレンと62、64、66、68または70とのKnoevenagel縮合を行うことにより80とすることができる。

40

【0093】

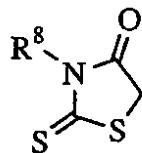
式IIIの化合物は本明細書においては下記構造：

【化18】



[式中、YはC(O)またはC(S)であり、KはSである]を有する化合物として定義される。式I-IIの化合物の例はローダニンおよびローダニン誘導体：

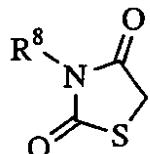
【化19】



10

およびチアゾリジンジオンおよびチアゾリジンジオン誘導体：

【化20】



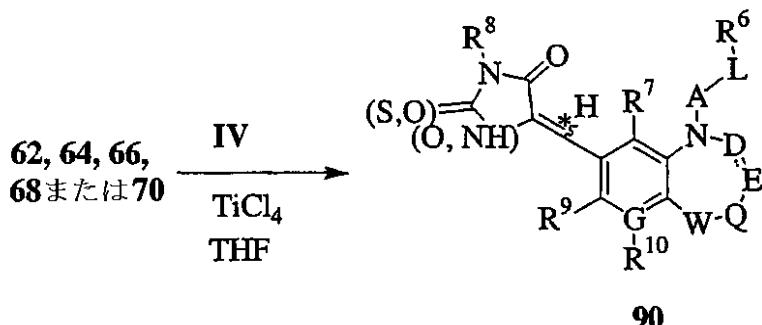
20

を包含する。

【0094】

【化21】

スキーム9



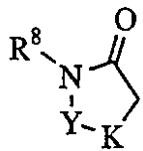
30

【0095】

スキーム9において、62、64、66、68または70を、THF中の4塩化チタン(TiCl₄)およびピリジンの存在下、式IVの化合物、例えばイミダゾリジン-2,4-ジオンまたは2-チオキソ-オキサゾリジン-4-オンと反応させることにより式90の化合物を形成する。式IVの化合物は本明細書においては下記構造：

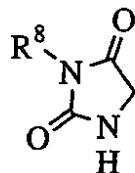
40

【化22】



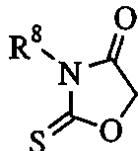
[式中、YはC(O)またはC(S)であり、KはOまたはNHである]を有する化合物として定義される。式IVの化合物の例はイミダゾリジン-2,4-ジオンおよびイミダゾリジン-2,4-ジオン誘導体：

【化 2 3】



および 2 - チオキソ - オキサゾリジン - 4 - オンおよび 2 - チオキソ - オキサゾリジン - 4 - オン誘導体：

【化 2 4】

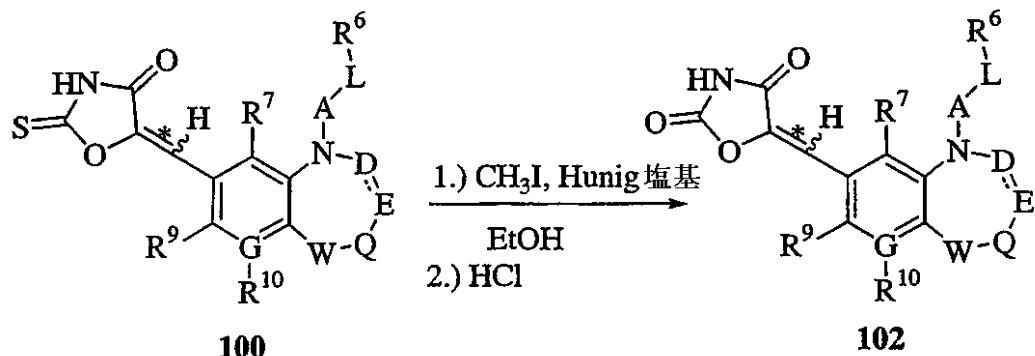


を包含する。

〔 0 0 9 6 〕

【化 2 5】

スキーム 10



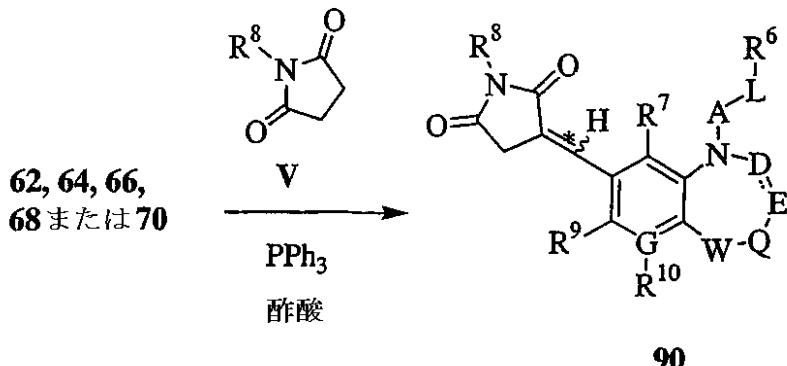
〔 0 0 9 7 〕

100のようなスキーム9を用いて得られた2-チオキソ-オキサゾリジン-4-オン誘導体は、スキーム10に示すとおり、エタノール中のヨードメタンおよびHunig塩基を用い、次に例えれば濃塩酸を用いて加水分解することによりオキサゾリジン-2,4-ジオン102に変換することができる。

【 0 0 9 8 】

【化 2 6】

スキーム 11

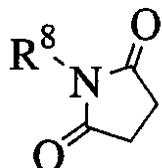


(0 0 9 9)

スキーム 1-1において、6-2、6-4、6-6、6-8または7-0を、トリフェニルホスフィ

ン (PPh₃) および酢酸の存在下、式Vの化合物、例えばピロリジン-2,5-ジオンと反応させることにより式90の化合物を形成する。式Vの化合物は本明細書においては下記構造：

【化27】



を有する化合物として定義される。

10

【0100】

I I I . 化合物の評価

本発明の化合物（例えば式Iの化合物および薬学的に許容されるその塩）はそのPI3Kを阻害する能力について試験することができる。これ等の試験の例は以下に示すとおりであり、そしてPI3K活性のインビトロおよびインビボの試験を包含する。

【0101】

本発明の特定の実施形態においては、化合物は、限定するものではないが、環状ヌクレオチド依存性蛋白キナーゼ、PDGF、チロシンキナーゼ、MAPキナーゼ、MAPキナーゼキナーゼ、MEKK、サイクリン依存性蛋白キナーゼを含む酵素1つまたはそれ以上と比較した場合にPI3K1つまたはそれ以上を選択的に阻害する。本発明の別の実施形態においては、化合物は別のPI3Kと比較して1つのPI3Kを選択的に阻害する。例えば、特定の実施形態においては、本発明の化合物はPI3KまたはPI3Kに比較してPI3Kを選択的に阻害する。化合物は、第1の酵素に対する化合物のIC₅₀が第2の化合物に対する化合物のIC₅₀より低値である場合に、第2の酵素と比較して第1の酵素を選択的に阻害する。IC₅₀は例えばインビトロのPI3K試験により測定できる。

20

【0102】

現時点における好ましい実施形態においては、本発明の化合物はインビトロまたはインビボの試験（下記参照）においてPI3K活性を阻害するその能力について試験することができる。

30

【0103】

PI3K試験はPI3K阻害性化合物の存在下または非存在下において行い、そして酵素活性の量を比較することによりPI3K阻害性の化合物の阻害活性を決定する。

【0104】

PI3K阻害性の化合物を含有しない試料には相対的PI3K活性値100を割り当てる。PI3K阻害性化合物の存在下におけるPI3K活性が対照試料（即ち阻害性化合物非含有）よりも低値である場合に、PI3K活性の阻害が達成されている。化合物のIC₅₀とは対照試料活性の50%を示す化合物の濃度である。特定の実施形態においては、本発明の化合物は約100μM未満のIC₅₀を有する。別の実施形態においては、本発明の化合物は約1μM以下のIC₅₀を有する。更に別の実施形態においては、本発明の化合物は約200nM以下のIC₅₀を有する。

40

【0105】

PI3K試験は当該分野で記載されている（例えばLeopold et al., J. Biol. Chem., 1998; 273:7024-7029参照）。典型的には、p101およびp110蛋白の複合体を含有する試料をGおよびG蛋白（例えばG蛋白_{1/2}サブユニット）と組み合わせる。次に放射標識されたATP（例えば³²P-ATP）をこの混合物に添加する。脂質基質はPIP₂含有脂質ミセルを生じさせることにより形成する。次に脂質および酵素の混合物を添加することにより反応を開始し、そしてH₃PO₄を添加することにより停止する。次に脂質産物をガラス纖維フィルタープレートに移し、そして数回H₃PO₄で洗浄する。放射性脂質産物（PIP₃）の存在は当該分野でよく知られた放射線測定法により測定できる。

50

【0106】

成長因子調節 P I 3 K の活性はまた脂質キナーゼ試験を用いて測定することもできる。例えば P I 3 K は調節性および触媒性のサブユニットを含む試料を用いて測定できる。活性化ペプチド（例えば p Y ペプチド、 S y n P e p C o r p . ）を放射標識 A T P と共に試料に添加する。次に P I P₂ 含有脂質ミセルを試料に添加し、反応を開始する。反応を後処理し、そして前記 P I 3 K 試験に記載したとおり分析する。試験はまた細胞抽出物を用いて行うこともできる（ S u s a e t a l . , J . B i o l . C h e m . , 1992 ; 267 : 22951 - 22956 ）。

【0107】

I V . 医薬組成物

10

本発明はまた薬学的に許容される担体および本発明の化合物（例えば式 I の化合物または薬学的に許容されるその塩）を含む医薬組成物を提供する。本発明の化合物はシロップ、エリキシル、懸濁液、粉末、顆粒、錠剤、カプセル、ロゼンジ、トローチ、水溶液、クリーム、軟膏、ローション、ジェル、乳液等の形態の医薬組成物として製剤できる。好ましくは本発明の化合物は定量的または定性的に測定した場合に P I 3 K 媒介障害に関連する症状または疾患の徴候の低減をもたらす。

【0108】

本発明の化合物から医薬組成物を製造するためには薬学的に許容される担体は固体または液体であることができる。固体形態の調製物は粉末、錠剤、丸薬、カプセル、カシェ剤、坐剤および分散性顆粒を包含する。固体単体は希釈剤、矯味矯臭剤、バインダー、保存料、錠剤崩壊剤またはカプセル化剤としても機能してよい物質 1 つまたはそれ以上であることができる。

20

【0109】

粉末においては、担体は微細分割された活性化合物との混合物中にある微細分割固体である。錠剤においては、活性化合物を適当な比率で必要な結合特性を有する担体と混合し、所望の形状および大きさに圧縮成型する。

【0110】

粉末および錠剤は活性化合物 1 % ~ 9 5 % (w / w) を含有する。特定の実施形態においては、活性化合物は 5 % ~ 7 0 % (w / w) の範囲である。適当な担体は炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、砂糖、乳糖、ベクチン、デキストリン、デンプン、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、低融点ワックス、カカオ脂等である。「調製物」という用語は、別の担体を伴うか伴うことなく活性成分を担体が包囲することによりこれと組み合わせられるカプセルを与える担体としてのカプセル化材料との活性化合物の製剤を包含するものとする。同様にカシェ剤およびロゼンジ剤も包含される。錠剤、粉末、カプセル、丸薬、カシェ剤およびロゼンジは経口投与に適する固体剤型として使用できる。

30

【0111】

坐剤の製造のためには、低融点ワックス、例えば脂肪酸グリセリドまたはカカオ脂の混合物をまず溶融し、そしてそこに活性成分を例えば攪拌により均質に分散させる。溶融した均質な混合物を次に好都合な大きさの金型に流し込み、放冷し、そしてこれにより固化させる。

40

【0112】

液体形態の調製物は溶液、懸濁液および乳液、例えば水または水 / プロピレングリコールの溶液を包含する。非経腸注射用には、液体調製物はポリエチレングリコール水溶液中の溶液として製剤する。

【0113】

経口使用に適する水溶液は活性成分を水に溶解し適当な着色料、矯味矯臭剤、安定化剤および濃厚化剤を所望により添加することにより製造できる。経口使用に適する水性懸濁液は微細分割活性成分を天然または合成のガム類、樹脂、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムおよび他によく知られた懸濁剤と共に水中に分散させること

50

により製造できる。

【0114】

更にまた使用直前に経口投与に適する液体形態の調製物に変換することを意図した固体形態の調製物も包含される。このような液体形態は溶液、懸濁液および乳液を包含する。これ等の調製物は活性成分のほかに、着色料、矯味矯臭剤、安定化剤、緩衝剤、人工および天然の甘味料、分散剤、濃厚化剤、可溶化剤等を含有してよい。

【0115】

医薬品調製物は好ましくは単位剤型である。このような形態においては、調製物を活性成分の適切な量を含有する単位用量に再分割する。単位剤型はパッケージされた調製物であることができ、パッケージはパック入り錠剤、カプセルおよびバイアルまたはアンプルに入った粉末のような調製物の異なる量を含有するものである。更にまた単位剤型はカプセル、錠剤、カシェ剤またはロゼンジそのものであることもでき、または、パッケージされた形態におけるこのようなものの何れかの適切な数量であることができる。

【0116】

単位用量調製物中の活性成分の量は特定の用途および活性成分の力価に従って0.1mg～1000mg、好ましくは1.0mg～100mg、または単位用量の1%～95%(w/w)に変化または調節してよい。所望により組成物は他の適合する治療薬も含有できる。

【0117】

薬学的に許容される担体は部分的には投与する特定の組成物により、そして、組成物の投与に用いられる特定の方法により決定される。従って、本発明の医薬組成物には種々多様な適当な製剤が存在する(例えばRemington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th ed., Gennaro et al., Eds., Lippincott Williams and Wilkins, 2000参照)。

【0118】

単独または他の適当な成分と組み合わせられた本発明の化合物は吸入により投与されるエアロゾル製剤とすることができます(即ち「霧状化される」ことができる)。エアロゾル製剤はジクロロジフルオロメタン、プロパン窒素等のような加圧された許容される噴射剤中に入れることができます。

【0119】

非経口投与、例えば静脈内、筋肉内、皮内および皮下の経路に適する製剤は、抗酸化剤、緩衝剤、殺菌剤および製剤を意図するレシピエントの血液と等張とするための溶質を含むことができる水性および非水性の、等張性の滅菌された注射溶液、および、懸濁剤、可溶化剤、濃厚化剤、安定化剤および保存料を含むことができる水性および非水性の滅菌懸濁液を包含する。本発明の実施のためには、組成物は例えば静脈内注入、経口、局所、腹腔内、囊胞内または包膜内に投与できる。化合物の製剤は単位用量または多用量の密封された容器、例えばアンプルおよびバイアル中に提供できる。注射用溶液および懸濁液は前述したような滅菌粉末、顆粒および錠剤から製造できる。

【0120】

本発明の範囲内において対象に投与される用量は持続的に対象において有利な治療応答をもたらすために十分なもので無ければならない。用量は使用する特定の化合物の薬効および対象の状態並びに投与する対象の体重または表面積により決定される。用量のサイズはまた特定の対象における特定の化合物の投与に付随する何れかの有害な副作用の範囲、性質および程度により決定される。治療すべき障害の治療または予防において投与される化合物の有効量を決定する際には、医師は化合物の循環血漿中濃度、化合物の毒性および/または疾患の進行度のような要因を評価する。一般的に、化合物の用量当量は典型的な対象に対しては約1μg/kg～10mg/kgである。多くの異なる投与方法が当該分野で知られている。

【0121】

10

20

30

40

50

投与のためには、本発明の化合物は、限定されるものではないが、対象の嵩および全身状態に対して適用される場合の種々の濃度における化合物のLD₅₀、化合物の薬物動態特性、禁忌の薬剤および化合物の副作用のような要因により決定される比率において投与できる。投与は単回または分割用量により行うことができる。

【0122】

V. P I 3 K 媒介障害および状態を治療または予防するための方法

本発明の化合物および本発明の化合物を含む医薬組成物はP I 3 K媒介の障害または状態に罹患した対象に投与できる。P I 3 K媒介の障害または状態は障害または状態の性質に応じて本発明の化合物を用いて予防的、急性期または長期的に治療できる。他の動物も本発明の化合物の投与により利益を被ることができるが、典型的には、本方法の各々における宿主または対象はヒトである。10

【0123】

治療適用においては、本発明の化合物は広範な種類の経口および非経口の剤型において調製し、投与できる。即ち、本発明の化合物は注射により、即ち静脈内、筋肉内、皮内、皮下、十二指腸内または腹腔内に投与できる。更にまた、本明細書に記載した化合物は吸入により例えば鼻内に投与できる。更に、本発明の化合物は経皮投与できる。特定の実施形態においては、本発明の化合物は経口デリバリーされる。化合物は直腸内、舌下または通気によりデリバリーできる。

【0124】

本発明の薬学的方法において利用される化合物は一日当たり約0.001mg/kg～約100mg/kgの初期用量で投与できる。特定の実施形態においては、一日当たり用量は約0.1mg/kg～約10mg/kgの範囲である。しかしながら、投与は対象の要求度、治療すべき状態の重症度および使用する化合物に応じて変動してよい。特定の状況のための適切な用量の決定は医師の知るとおりである。一般的に投与は化合物の至適用量よりも少ない少用量で開始する。その後状況下の至適作用が達成されるまで用量を漸増させる。簡便のためには、一日当たりの全用量は所望により1日に渡り細分して投与してよい。20

【0125】

本発明の化合物はまた、癌の治療に有用な化合物（例えば細胞毒性薬剤、例えばTAXOR^(R)、タキソテール、G L E E V E C^(R)（イマチニブメシレート）、アドリアマイシン、ダウノマイシン、シスプラチニン、エトポシド、ビンカアルカロイド、ビンプラスチン、ビンクリスチン、メトトレキセートまたはアドリアマイシン、ダウノマイシン、シスプラチナム、エトポシドおよびアルカロイド、例えばビンクリスチン、ハルネシルトランスクフェラーゼ阻害剤、エンドスタチンおよびアンジオスタチン、VEGF阻害剤および抗代謝剤、例えばメトトレキセート）と、医薬組成物中で組み合わせることができる。本発明の化合物はまたタキサン誘導体、白金配位錯体、ヌクレオシド類縁体、アントラサイクリン、トポイソメラーゼ阻害剤またはアロマターゼ阻害剤と組み合わせて使用しても良い。30

【0126】

本発明の化合物はまた血栓性疾患、心臓病、卒中等の治療に有用な化合物（例えばアスピリン、ストレプトキナーゼ、組織プラスミノーゲン活性化剤、ウロキナーゼ、抗凝固剤、抗血小板剤（例えばPLAVIX^(R)；クロピドグレルビスルフェート）、スタチン（例えばLIPITOR^(R)（アトロバスタチンカルシウム）、ZOCOR^(R)（シンバスタチン）、CRESTOR^(R)（ロスバスタチン）等）、プロッカー（例えばアテノロール）、NORBASC^(R)（アミロジピンベシレート）およびACE阻害剤（例えばリシノプリル））と、医薬組成物中で組み合わせることができる。40

【0127】

本発明の化合物はまた、抗高血圧剤の治療に有用な化合物、例えばACE阻害剤、脂質低下剤、例えばスタチン、LIPITOR^(R)（アトロバスタチンカルシウム）、カルシウムチャンネルプロッカー、例えばNORVASC^(R)（アミロジピンベシレート）と、医薬組成物中で組み合わせることができる。本発明の化合物はまたフィブリート類、ブ50

ロッカー、N E P I 阻害剤、アンジオテンシン - 2 受容体拮抗剤および血小板凝集抑制剤と組み合わせて使用しても良い。

【0128】

炎症性疾患、例えば慢性関節リューマチの治療のためには、本発明の化合物はTNF - 阻害剤、例えば抗TNF モノクローナル抗体（例えばREMICADE^(R)、CDP - 870 およびD2E7）およびTNF受容体イムノグロブリン分子（例えばENBRE^(R)）、IL - 1 抑制剤、受容体拮抗剤または可溶性IL - 1 R（例えばKINERETTMまたはICE抑制剤）、非ステロイド抗炎症剤（NSAID）、ピロキシカム、ジクロフェナク、ナプロキセン、フルルビプロフェン、フェノプロフェン、ケトプロフェンイブプロフェン、フェナメート、メフェナミン酸、インドメタシン、スリンダック、アパゾン、ピラゾロン、フェニルブタゾン、アスピリン、COX - 2 抑制剂（例えばCELLEBREX^(R)（セレコキシブ）、VIOXX^(R)（ロフェコキシブ）、BEXTRA^(R)（バルデコキシブおよびエトリコキシブ）、メタロプロテーゼ阻害剤（好ましくはMMP - 13選択的阻害剤）、p2X7阻害剤、2阻害剤、NEUROTI^(R)、プレガバリン、低用量メトトレキセート、レフロノミド、ヒドロキシクロロキン、d - ペニシラミン、オウラノフィンまたは非経口または経口用の金剤のような薬剤と組み合わせてよい。
10

【0129】

本発明の化合物はまた骨関節炎の治療のため既存の治療薬と組み合わせて使用することができる。組み合わせて使用するために適する薬剤は標準的な非ステロイドの抗炎症剤（以降NSAIDと記載する）、例えばピロキシカム、ジクロフェナク、プロピオン酸類、例えばナプロキセン、フルビプロフェン、フェノプロフェン、ケトプロフェンおよびイブプロフェン、フェナメート類、例えばメフェナミン酸、インドメタシン、スリンダック、アパゾン、ピラゾロン類、例えばフェニルブタゾン、サリシレート類、例えばアスピリン、COX - 2 阻害剤類、例えばセレコキシブ、バルデコキシブ、ロフェコキシブおよびエトリコキシブ、鎮痛剤および関節内薬剤、例えばコルチコステロイドおよびヒアルロン酸、例えばヒアルガムおよびシンビスクを包含する。
20

【0130】

本発明の化合物は抗ウィルス剤、例えばビラセプト、AZT、アシクロビルおよびファムシクロビル、および防腐化合物、例えばバラントと組み合わせて使用してよい。
30

【0131】

本発明の化合物はまた、CNS剤、例えば抗鬱剤（例えばセルトラリン）、抗パーキンソン剤（例えばデプレニル、L - ドパ、レキップ、ミラペックス、MAOB阻害剤、例えばセレギンおよびラサギリン、COMT阻害剤、例えばタスマール、A - 2 阻害剤、ドーパミン再取り込み抑制剤、NMDA拮抗剤、ニコチン拮抗剤、ドーパミンアゴニストおよびニューロン酸化窒素シンターゼの抑制剤）および抗アルツハイマー剤、例えばドネペシル、タクリン、2抑制剤、NEUROTI^(R)、プレガバリン、COX - 2 抑制剂、プロペントフィリンまたはメトリフォネートと組み合わせて使用しても良い。
40

【0132】

本発明の化合物はまた、骨粗鬆症剤、例えばEVISTA^(R)（塩酸ラロキシフェン）、ドロキシフェン、ラソフォキシフェンまたはフォソマックスおよび免疫抑制剤、例えばFK - 506 およびラパマイシンと組み合わせて使用しても良い。

【0133】

本明細書に記載する実施例および実施形態は説明を目的とするのみであり、その種々の改変または変更は当業者により示唆される通りであり、そして本出願の精神および領域および添付する請求項の範囲内に包含されるものとする。

【実施例】

【0134】

中間体1：4 - ブロモ - 2 - アミノフェノール。テトラヒドロフラン（200ml）中の4 - ブロモ - 2 - ニトロフェノール（25.0g、114.68ミリモル）およびラネーニ
50

ツケル触媒(9g)の混合物を1時間初期H₂69psiで攪拌した。ラネーニツケルを濾去し、反応混合物を濃縮して暗茶色の固体を得た。MS : M⁺ + 1 = 198 Da。

【0135】

中間体2 : 4 - プロモ - N - (t - ブトキシカルボニル) - 2 - アミノフェノール。テトラヒドロフラン(286ml)中の4 - プロモ - 2 - アミノフェノール(20.0g、106.4ミリモル)およびジ - t - ブチルジカーボネット(BOC)₂O(46.4g、212.7ミリモル)の混合物を24時間室温で攪拌した。テトラヒドロフランを減圧下に除去した後、反応混合物をメタノール(50ml)、1N水酸化ナトリウム(100ml)および水(100ml)で希釈した。反応混合物を30分間攪拌し、メタノールを真空下に除去し、そして塩基性の反応混合物を1N塩酸を用いて約pH7まで中和した。生成物は通常は溶液から油状物として沈殿し、そしてCH₂Cl₂に溶解し、水層から分離し、硫酸マグネシウムで乾燥し、そして濃縮して暗茶色の固体となる。MS : M⁺ + 1 = 187.9 Da。

【0136】

中間体3 : 6 - プロモ - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ[1 , 4]オキサジン - 4 - カルボン酸t - ブチルエステル。3 - ペンタノン(700ml)中の中間体2(20.0、69.41ミリモル)、1 , 2ジプロモエタン(47.80ml、555.30ミリモル)、炭酸カリウム(143.90g、1041.15ミリモル)および塩化ベンジルトリエチルアンモニウム(7.90g、34.71ミリモル)の混合物をメカニカルスター用いて攪拌し、18時間還流下に加熱した。室温に冷却後、溶液混合物から炭酸カリウムを濾過し、3 - ペンタノンを真空下に除去した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、0.5N水酸化ナトリウム、0.1NHCl、次に塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。MS : M⁺ + 1 = 315.2 Da。

【0137】

中間体4 : 6 - ホルミル - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ[1 , 4]オキサジン - 4 - カルボン酸t - ブチルエステル。エーテル(500ml)および中間体3(5.00g、15.91ミリモル)の-78℃溶液に、シクロヘキサン中のsec-Buli 1.3M溶液(36.72ml、47.74ミリモル)を滴加した。反応混合物を10分間攪拌し、DMF(12.32ml、159.10ミリモル)でクエンチングした。反応混合物をさらに10分間攪拌し、次に酢酸でクエンチングし、室温に加温した。エーテルを真空下に除去し、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、5%クエン酸、NaHCO₃および塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。MS : M⁺ - 1 = 262.1 Da。

【0138】

中間体5 : 3 , 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ[1 , 4]オキサジン - 6 - カルボアルデヒド。ジクロロメタン(CH₂Cl₂)(80ml)および中間体4(4.87g、18.50ミリモル)の0℃溶液に添加漏斗を介してトリフルオロ酢酸(25ml)を添加した。反応混合物を4日間攪拌し、室温に加温した。CH₂Cl₂を真空下に除去し、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、NaHCO₃および塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮し、標題生成物を得た。MS : M⁺ + 1 = 163.9 Da。

【0139】

中間体6 : 4 - (1 - フェニル - メタノイル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ[1 , 4]オキサジン - 6 - カルボアルデヒド。ジクロロメタン(6ml)および中間体5(0.100g、0.613ミリモル)の溶液にトリエチルアミン(0.128ml、0.919ミリモル)、次いで塩化ベンゾイル(0.0712ml、0.613ミリモル)を添加した。次に反応混合物を24時間室温で攪拌した。CH₂Cl₂を真空下に除去し、標題生成物を得た。MS : M⁺ + 1 = 268.1 Da。

【0140】

実施例1 : 5 - [4 - (1 - フェニル - メタノイル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ[1 , 4]オキサジン - 6 - イルメチレン] - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 4 - オン。メタノール(4ml)および中間体6(0.103g、0.385ミリモル)の溶液にエチ

10

20

30

40

50

レンジアミン二酢酸（0.069 g、0.385ミリモル）およびローダニン（0.051 g、0.385ミリモル）を添加した。反応混合物を1夜室温で攪拌した。溶液から生成物が沈殿した。生成物を濾去し、メタノールおよびEtO₂で洗浄し、黄色固体を得た。MS : M⁺ + 1 = 383.0 Da。

【0141】

別段の記載がない限り、以下の実施例は実施例1と同様の方法で合成した。

【0142】

実施例2：5-[4-(1-シクロヘキシル-メタノイル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イルメチレン]-2-チオキソ-チアゾリジン-4-オン。MS : M⁺ + 1 = 389.0 Da。

10

【0143】

実施例3：5-[4-(ベンゼンスルホニル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イルメチレン]-2-チオキソ-チアゾリジン-4-オン。MS : M⁺ - 1 = 417.0 Da。

【0144】

中間体7：4-(3,5-ジメチル-ベンジル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-カルボアルデヒド。テトラヒドロフラン(10m1)および中間体5(0.150 g、0.919ミリモル)の溶液にポリスチレン(BEMP樹脂)上の2-t-ブチルイミノ-2-ジエチルアミノ-1,3-ジメチル-ペルヒドロ1,3,2-ジアザホスホリン(0.877 g、1.93ミリモル)および臭化3,5-ジメチルベンジル(0.220 g、1.10ミリモル)を添加した。反応混合物を1夜攪拌した。BEMP樹脂を濾去し、テトラヒドロフランを真空下に除去した。MS : M⁺ - 1 = 280.1 Da。

20

【0145】

実施例4：4-(3,5-ジメチル-ベンジル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イルメチレン]-2-チオキソ-チアゾリジン-4-オン。中間体7(0.097 g、0.345ミリモル)およびローダニン(0.046 g、0.345ミリモル)を用いて実施例1と同様の方法で標題化合物を合成した。MS : M⁺ - 1 = 264.2 Da。

30

【0146】

中間体8：4-(3,5-ジ-t-ブチル-ベンジル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-カルボアルデヒド。DMF(14m1)および中間体5(0.220 g、1.35ミリモル)の溶液に水素化ナトリウム(0.068 g、2.84ミリモル)および臭化3,5-ジ-t-ブチル-ベンジル(0.458 g、1.62ミリモル)を添加した。反応混合物を24時間室温で攪拌した。DMFを真空下に除去し、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、1N HCl、NaHCO₃、次に塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。MS : M⁺ - 1 = 364.2 Da。

【0147】

実施例5：5-[4-(3,5-ジ-t-ブチル-ベンジル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イルメチレン]-2-チオキソ-チアゾリジン-4-オン。実施例1と同様の方法で標題化合物を合成した。MS : M⁺ - 1 = 479.1 Da。

40

【0148】

中間体9：2-ブロモ-7,8-ジヒドロ-6H-5-オキサ-9-アザ-ベンゾシクロヘプタン-9-カルボン酸t-ブチルエステル。3-ペンタノン(700m1)中の中間体2(7.98 g、27.69ミリモル)、1,3-ジブロモプロパン(22.48m1、221.56ミリモル)および炭酸カリウム(76.54 g、553.8ミリモル)の混合物をメカニカルスター-ラーを用いて攪拌し、18時間還流下に加熱した。室温に冷却後、溶液混合物から炭酸カリウムを濾過し、3-ペンタノンを真空下に除去した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、0.5N水酸化ナトリウム、0.1N HCl、次に塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで洗浄し、濃縮した。残存物にヘキサンおよびエチルエ

50

ーテルを添加し、沈殿した固体を濾取し、乾燥し、標題化合物を得た。MS : M⁺ - 1 = 228.0 Da。

【0149】

中間体10 : 2 - ホルミル - 7 , 8 - ジヒドロ - 6 H - 5 - オキサ - 9 - アザ - ベンゾシクロヘプタン - 9 - カルボン酸 t - ブチルエステル。中間体3の代わりに中間体9を用い、中間体4と同様の方法で標題化合物を合成した。MS : M⁺ - 1 = 276.1 Da。

【0150】

中間体11 : 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 - オキサ - 9 - アザ - ベンゾシクロヘプテン - 2 - カルボアルデヒド。中間体4の代わりに中間体10を用い、中間体5と同様の方法で標題化合物を合成した。

10

【0151】

中間体12 : 9 - (3 , 5 - ジメトキシ - ベンジル) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 - オキサ - 9 - アザ - ベンゾシクロヘプテン - 2 - カルボアルデヒド。ジクロロメタン(5.65 ml)および中間体11(0.100 g、0.565ミリモル)の溶液にトリエチルアミン(0.095 ml、0.678ミリモル)および塩化3 , 5 - ジメトキシベンジル(0.147 g、0.734ミリモル)を添加した。反応混合物を室温で24時間、次に30でさらに24時間攪拌した。ジクロロメタンを真空下に除去し、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。MS : M⁺ + 1 = 328.2 Da。

【0152】

実施例6 : 5 - [9 - (3 , 5 - ジメトキシ - ベンジル) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 - オキサ - 9 - アザ - ベンゾシクロヘプテン - 2 - イルメチレン] - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 4 - オン。中間体6の代わりに中間体12を用い、実施例1と同様の方法で標題化合物を合成した。MS : M⁺ - 1 = 441.1 Da。

20

【0153】

中間体13 : 9 - (3 , 5 - ジメチル - ベンジル) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 - オキサ - 9 - アザ - ベンゾシクロヘプテン - 2 - カルボアルデヒド。中間体11(0.100 g、0.565ミリモル)、B E M P樹脂(0.54 g、1.187ミリモル)および臭化3 , 5 - ジメチルベンジル(0.135 g、0.678ミリモル)を用い中間体7と同様に標題化合物を合成した。MS : M⁺ = 296 Da。

30

【0154】

実施例7 : 5 - [9 - (3 , 5 - ジメチル - ベンジル) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 - オキサ - 9 - アザ - ベンゾシクロヘプテン - 2 - イルメチレン] - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 4 - オン。中間体13(0.013 g、0.044ミリモル)およびローダニン(0.0059、0.044ミリモル)を用いて実施例1のように標題化合物を合成した。MS : M⁺ - 1 = 409.1 Da。

30

【0155】

中間体14 : [5 - プロモ - 2 - (2 - プロモ - プロポキシ) - フェニル] - カルバミン酸 t - ブチルエステル。ジクロロメタン(50 ml)および2 - プロモ - プロパン - 1 - オール(0.482 g、3.47ミリモル)の溶液にPPh₃(トリフェニルホスフィン)樹脂(2.16 g、3.47ミリモル)、D E A D(ジエチルアゾジカルボキシレート)(0.594 g、3.47ミリモル)および中間体2(0.500 g、1.74ミリモル)を添加した、反応混合物を室温で24時間攪拌した。トリフェニルホスフィン樹脂を反応混合物から濾過し、ジクロロメタンおよびヘキサンで洗浄した。溶媒を真空下に除去し、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、0.5 M水酸化ナトリウムおよび塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。MS : M⁺ + 1 = 410.0 Da。

40

【0156】

中間体15 : 6 - プロモ - 3 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ[1 , 4]オキサジン - 4 - カルボン酸。3 - ペンタノンおよび中間体14(9.0 g、22.05ミリモル)の溶液に炭酸カリウム(45.71 g、330.80ミリモル)および塩化ベンジルトリエチ

50

ルアンモニウム（2.51 g、11.03ミリモル）を添加した。反応混合物をメカニカルスターラーを用いて攪拌し、18時間還流下に加熱した。室温に冷却後、溶液混合物から炭酸カリウムを濾過し、3-ペンタノンを真空下に除去した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、0.5 N 水酸化ナトリウム、0.1 NHCl および塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。MS : M⁺ - 1 = 326.1 Da。

【0157】

実施例8：5-[3-メチル-4-(フェニル-メタノイル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イルメチレン]-2-チオキソ-チアゾリジン-4-オン。中間体15を用い、実施例1と同様の方法で標題生成物を合成した。MS : M⁺ + 1 = 395.0 Da。

10

【0158】

実施例9：5-[4-(3,5-ジメチル-ベンジル)-3-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イルメチレン]-2-チオキソ-チアゾリジン-4-オン。実施例8と同様の方法で標題化合物を合成した。MS : M⁺ - 1 = 409.1 Da。

【0159】

実施例10：5-(3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イルメチレン)-2-チオキソ-チアゾリジン-4-オン。微量分析(C₁₂H₁₀N₂O₂S₂)：計算値：C = 51.78；H = 3.62；N = 10.06；分析値：C = 51.38；H = 3.59；N = 9.85。MS : M⁺ - 1 = 377.0 Da。

20

【0160】

中間体16：4-(2-ナフタレン-2-イル-2オキソ-エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-カルボアルデヒド。1,2ジクロロエタン(3ml)および中間体5(0.049g、0.300ミリモル)の溶液にトリエチルアミン(0.054ml、0.390ミリモル)次いで塩化2-ナフチルアセチル(0.068g、0.333ミリモル)を添加した。反応混合物を24時間室温で攪拌した。過剰の中間体5を除去するためにイソシアネート樹脂を添加した。反応混合物をさらに5時間攪拌した。ジクロロメタン(2ml)および飽和重炭酸ナトリウム(1ml)を反応混合物に添加し、10分間攪拌した。反応混合物をケイソウ土を含有するフィルターを通して濾過した。溶媒を減圧下に除去し、標題生成物を得た。MS : M⁺ + 1 = 332.1 Da。

30

【0161】

実施例11：5-[4-(2-ナフタレン-2-イル-アセチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イルメチレン]-2-チオキソ-チアゾリジン-4-オン。中間体16から実施例1と同様の方法で標題化合物を合成した。微量分析(C₂₄H₁₈N₂O₃S₂)：計算値：C = 64.55%；H = 4.06%；N = 6.27%；分析値：C = 64.31%；H = 3.42%；N = 6.13%。MS : M⁺ - 1 = 445.0 Da

。

【0162】

実施例12：5-[4-(ピリジン-4-カルボニル)]-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-イルメチレン]-2-チオキソ-チアゾリジン-4-オン。塩化2-ナフチルアセチルの代わりに塩化イソニコチノイルを用い、実施例11と同様の方法で標題生成物を合成した。加えて、イソシアネート樹脂を反応混合物から濾過し、混合物を5%クエン酸、飽和重炭酸ナトリウム、塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、有機層を減圧下に除去し、得られた5-[4-(ピリジン-4-カルボニル)]-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-カルボアルデヒドを実施例1に記載と同様の方法で反応し、標題生成物を得た。

40

微量分析(C₁₈H₁₃N₃O₃S₂)：計算値：C = 56.38%；H = 3.42%；N = 10.96%；O = 12.52%；分析値：C = 56.22%；H = 3.06%；N = 10.70%。MS : M⁺ - 1 = 382.9 Da。

【0163】

50

実施例 13 : 5 - [4 - (ピリジン - 3 - カルボニル)] - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 6 - イルメチレン] - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 4 - オン。塩化イソニコチノイルの代わりに塩化ニコチノイルを用い、実施例 12 と同様の方法で標題生成物を合成した。微量分析 (C₁₈H₁₃N₃O₃S₂) : 計算値 : C = 56.38% ; H = 3.42% ; N = 10.96% ; 分析値 : C = 56.01% ; H = 3.27% ; N = 11.02% 。MS : M⁺ - 1 = 382.9 Da。

【 0164 】

実施例 14 : 5 - [4 - (3 , 5 - ジメトキシ - ベンゾイル)] - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 6 - イルメチレン] - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 4 - オン。塩化 2 - ナフチルアセチルの代わりに塩化ジメトキシベンゾイルを用い、実施例 12 と同様の方法で標題生成物を合成した。微量分析 (C₂₁H₁₈N₂O₅S₂) : 計算値 : C = 57.00% ; H = 4.10% ; N = 6.33% ; 分析値 : C = 56.56% ; H = 4.65% ; N = 6.49% 。MS : M⁺ - 1 = 441.0 Da。

【 0165 】

中間体 17 : 4 - [2 - (3 , 4 - ジクロロ - フェニル) - アセチル] - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 6 - カルボアルデヒド。1 , 2 ジヒドロエタン (10 ml) および中間体 5 (0.300 g, 1.84 ミリモル) の溶液にトリエチルアミン (0.333 ml, 2.39 ミリモル) 次いで塩化 3 , 4 - ジクロロフェニルアセチル (0.452 g, 2.39 ミリモル) を添加した。反応混合物を 24 時間室温で攪拌した。1 , 2 - ジクロロエタンを減圧下に除去した。粗製の物質を酢酸エチルで希釈し、5% クエン酸、飽和重炭酸ナトリウム、塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、有機層を減圧下に除去し、標題生成物を得た。

【 0166 】

実施例 15 : 4 - [2 - (3 , 4 - ジクロロ - フェニル) - アセチル] - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 6 - イルメチレン] - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 4 - オン。濾過生成物を熱 DMF に溶解し、最小限のメタノールで再結晶化することを除き、中間体 17 から実施例 1 と同様の方法で標題化合物を合成した。微量分析 (C₂₀H₁₄C₁₂N₂O₃S₂) : 計算値 : C = 51.62% ; H = 3.03% ; N = 6.02% ; 分析値 : C = 51.48% ; H = 2.67% ; N = 5.82% 。MS : M⁺ + 1 = 464.9 Da。

【 0167 】

中間体 18 : 9 - フェネチル - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 - オキサ - 9 - アザ - ベンゾシクロヘプタン - 2 - カルボアルデヒド。水素化ナトリウム (0.045 g, 1.86 ミリモル) を含有するバイアルに DMF (10 ml) 次いで中間体 11 を添加した。反応混合物を室温で 15 分間攪拌し、次に 2 - (プロモ - エチル) ベンゼン (0.375 g, 1.36 ミリモル) を反応混合物に添加した。次に別の等量の水素化ナトリウム (0.045 g, 1.86 ミリモル) 、次いで等量のヨウ化カリウムを添加し、反応混合物を 50 分に加熱した。温度を最高 130 ℃ に達するまで、2 時間毎に 20 ℃ ずつ上昇させた。DMF を減圧下に除去した。残存する粗製の物質を酢酸エチルに希釈し、5% クエン酸、飽和重炭酸ナトリウム、塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、有機層を減圧下に除去し、標題生成物を得た。

【 0168 】

実施例 16 : 5 - (9 - フェネチル - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 - オキサ - 9 - アザ - ベンゾシクロヘプタン - 2 - イルメチレン) - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 4 - オン。中間体 18 を用い、実施例 1 と同様の方法で標題化合物を合成した。微量分析 (C₂₁H₂₀N₂O₂S₂) : 計算値 : C = 63.61% ; H = 5.08% ; N = 7.06% ; 分析値 : C = 63.75% ; H = 4.51% ; N = 7.01% 。MS : M⁺ - 1 = 395.0 Da。

【 0169 】

実施例 17 ~ 72 および 104 ~ 127 を中間体 5 または中間体 11 を用い、以下の方法で合成した。

10

20

30

40

50

【0170】

所望の酸の塩化物（例えば、 $R^6-L-C(O)-C1$ ）、イソシアネート（例えば、 $R^6-L-N=C=O$ ）またはクロロホルメート（例えば、 $R^6-L-O-C(O)-C1$ ）（それぞれ0.33ミリモル）および1,2ジクロロエタン（1.5ml）を適当な反応容器中に添加した。1,2ジクロロメタン溶液中の中間体5または11 0.194Mおよびトリエチルアミン0.258Mである保存溶液（1.5ml）をそれぞれの反応容器毎に供給した。閉鎖容器を24時間振とうし、過剰のArgonaut PS イソシアネート樹脂で処理し、振とうをさらに24時間続行した。反応混合物をNaHCO₃（1.0ml、飽和水溶液）および1,2ジクロロエタン（2ml）で処理し、風袋を量った容器中にケイソウ土のパッドを通して濾過し、溶媒を減圧下に除去した。反応混合物をメタノールで希釈し、約0.2Mの最終モル濃度を得た。適当な容量の保存溶液（エチレンジアミン中の0.2Mローダニンおよび0.2M）を反応容器毎に供給した。反応混合物を24時間振とうし、生成物を濾過により回収した。濾過生成物を熱DMFに溶解し、メタノールで再結晶し、所望の標題化合物を得た。

10

【0171】

実施例17：6-(4-オキソ-2-チオキソ-チアゾリジン-5-イルイデンメチル)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾキサジン-4-カルボン酸フェニルエステル。MS : M⁺-1 = 397.9 Da。

実施例18：6-(4-オキソ-2-チオキソ-チアゾリジン-5-イルイデンメチル)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾキサジン-4-カルボン酸p-トリルエステル。MS : M⁺-1 = 411 Da。

20

実施例19：5-(4-フェニルアセチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾキサジン-6-イルメチレン)-2-チオキソ-チアゾリジン-4-オン。MS : M⁺-1 = 396 Da。

実施例20：5-{4-[2-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-アセチル]-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾキサジン-6-イルメチレン}-2-チオキソ-チアゾリジン-4-オン。MS : M⁺-1 = 455 Da。

実施例21：5-[4-(3-メトキシ-ベンゾイル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾキサジン-6-イルメチレン]-2-チオキソ-チアゾリジン-4-オン。MS : M⁺-1 = 411 Da。

30

実施例22：2-チオキソ-5-[4-(3,4,5-トリメトキシ-ベンゾイル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾキサジン-6-イルメチレン]-チアゾリジン-4-オン。MS : M⁺-1 = 471 Da。

実施例23：5-[4-(3-メチル-ベンゾイル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾキサジン-6-イルメチレン]-2-チオキソ-チアゾリジン-4-オン。MS : M⁺-1 = 395 Da。

実施例24：5-[4-(ビフェニル-4-カルボニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾキサジン-6-イルメチレン]-2-チオキソ-チアゾリジン-4-オン。MS : M⁺-1 = 457.1 Da。

40

【0172】

実施例25：5-[4-(4-t-ブチル-ベンゾイル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾキサジン-6-イルメチレン]-2-チオキソ-チアゾリジン-4-オン。MS : M⁺-1 = 437.2 Da。

実施例26：5-[4-(4-エチル-ベンゾイル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾキサジン-6-イルメチレン]-2-チオキソ-チアゾリジン-4-オン。MS : M⁺-1 = 409.2 Da。

実施例27：5-[4-(4-ヘキシリ-ベンゾイル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾキサジン-6-イルメチレン]-2-チオキソ-チアゾリジン-4-オン。MS : M⁺-1 = 465.2 Da。

実施例28：4-[6-(4-オキソ-2-チオキソ-チアゾリジン-5-イルイデンメ

50

チル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 4 - カルボニル] - ベンゾニトリル。MS : M⁺ - 1 = 406.1 Da。

実施例 29 : 5 - [4 - (ナフタレン - 2 - カルボニル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 6 - イルメチレン] - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 4 - オン。MS : M⁺ - 1 = 431.1 Da。

実施例 30 : 5 - [4 - (2 - フェニル - ブチリル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 6 - イルメチレン] - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 4 - オン。MS : M⁺ - 1 = 423 Da。

実施例 31 : 5 - (4 - イソブチリル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 6 - イルメチレン) - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 4 - オン。MS : M⁺ - 1 = 347 Da。 10

実施例 32 : 5 - (4 - シクロプロパンカルボニル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 6 - イルメチレン) - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 4 - オン。MS : M⁺ - 1 = 345 Da。

【 0173 】

実施例 33 : 5 - (4 - シクロペンタンカルボニル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 6 - イルメチレン) - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 4 - オン。MS : M⁺ - 1 = 373 Da。

実施例 34 : 5 - (4 - ヘプタノイル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 6 - イルメチレン) - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 4 - オン。MS : M⁺ - 1 = 389 Da。 20

実施例 35 : 5 - [4 - (2 - チオフェン - 2 - イル - アセチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 6 - イルメチレン] - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 4 - オン。MS : M⁺ - 1 = 401.9 Da。

実施例 36 : 5 - [4 - (3 - シクロペンチル - プロピオニル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 6 - イルメチレン] - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 4 - オン。MS : M⁺ - 1 = 401.1 Da。

実施例 37 : 5 - [4 - (3 - フェニル - アクリロイル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 6 - イルメチレン] - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 4 - オン。MS : M⁺ - 1 = 406.9 Da。 30

実施例 38 : 5 - [4 - (2 - フェノキシ - アセチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 6 - イルメチレン] - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 4 - オン。MS : M⁺ - 1 = 411 Da。

実施例 39 : 5 - [4 - (2 - ベンジルオキシ - アセチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 6 - イルメチレン] - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 4 - オン。MS : M⁺ - 1 = 425 Da。

実施例 40 : 5 - [4 - (2 - フェニルスルファニル - アセチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 6 - イルメチレン] - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 4 - オン。MS : M⁺ - 1 = 427 Da。

【 0174 】

実施例 41 : 5 - [4 - (フラン - 2 - カルボニル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 6 - イルメチレン] - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 4 - オン。MS : M⁺ - 1 = 471.9 Da。 40

実施例 42 : 5 - [4 - (チオフェン - 2 - カルボニル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 6 - イルメチレン] - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 4 - オン。MS : M⁺ - 1 = 387.9 Da。

実施例 43 : 5 - [4 - (キノキサリン - 2 - カルボニル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 6 - イルメチレン] - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 4 - オン。MS : M⁺ - 1 = 433 Da。

実施例 44 : 8 - オキソ - 8 - [6 - (4 - オキソ - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 5 - 50

イルイデンメチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 4 - イル] - オクタン酸メチルエステル。MS : M⁺ - 1 = 447.1 Da。

実施例 45 : 5 - [4 - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンゾイル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 6 - イルメチレン] - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 4 - オン。MS : M⁺ - 1 = 517.9 Da。

実施例 46 : 5 - [4 - (3 , 5 - ジフルオロ - ベンゾイル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 6 - イルメチレン] - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 4 - オン。MS : M⁺ - 1 = 417.9 Da。

実施例 47 : 5 - { 4 - [2 - (4 - クロロ - フェノキシ) - アセチル] - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 6 - イルメチレン } - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 4 - オン。MS : M⁺ - 1 = 445 Da。

実施例 48 : 5 - [4 - (2 , 2 - ジフルオロ - 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - カルボニル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 6 - イルメチレン] - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 4 - オン。MS : M⁺ - 1 = 461.9 Da。

【 0175 】

実施例 49 : 5 - [4 - (イソキサゾール - 5 - カルボニル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 6 - イルメチレン] - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 4 - オン。MS : M⁺ - 1 = 372.9 Da。

実施例 50 : 6 - (4 - オキソ - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 5 - イルイデンメチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 4 - カルボン酸 4 - メトキシカルボニル - フェニルエステル。MS : M⁺ - 1 = 455 Da。

実施例 51 : 5 - [4 - (2 , 5 - ジクロロ - チオフェン - 3 - カルボニル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 6 - イルメチレン] - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 4 - オン。MS : M⁺ - 1 = 456.9 Da。

実施例 52 : 5 - [4 - (5 - メチル - イソキサゾール - 3 - カルボニル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 6 - イルメチレン] - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 4 - オン。MS : M⁺ - 1 = 386.9 Da。

実施例 53 : 5 - [4 - (3 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボニル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 6 - イルメチレン] - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 4 - オン。MS : M⁺ - 1 = 421.9 Da。

実施例 54 : 5 - [4 - (ピリジン - 2 - カルボニル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 6 - イルメチレン] - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 4 - オン。MS : M⁺ - 1 = 382.9 Da。

実施例 55 : 6 - (4 - オキソ - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 5 - イルイデンメチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 4 - カルボン酸 (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - アミド。MS : M⁺ - 1 = 464.1 Da。

実施例 56 : 6 - (4 - オキソ - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 5 - イルイデンメチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 4 - カルボン酸 (2 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - アミド。MS : M⁺ - 1 = 480.1 Da。

【 0176 】

実施例 57 : 6 - (4 - オキソ - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 5 - イルイデンメチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 4 - カルボン酸 p - トリルアミド。MS : M⁺ - 1 = 410.1 Da。

実施例 58 : 6 - (4 - オキソ - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 5 - イルイデンメチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 4 - カルボン酸フェニルアミド。MS : M⁺ - 1 = 396.1 Da。

実施例 59 : 6 - (4 - オキソ - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 5 - イルイデンメチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 4 - カルボン酸 (3 - メトキシ - フェニル) - アミド。MS : M⁺ - 1 = 426.1 Da。

実施例 60 : 5 - [4 - (7 , 7 - ジメチル - 2 - オキソ - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプ

10

30

40

50

タ - 1 - イルメタンスルホニル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 6 - イルメチレン] - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 4 - オン。MS : M⁺ - 1 = 419 . 2 Da。

実施例 6 1 : 5 - [4 - (ベンゾフラザン - 5 - カルボニル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 6 - イルメチレン] - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 4 - オン。MS : M⁺ - 1 = 423 . 9 Da。

実施例 6 2 : 6 - (4 - オキソ - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 5 - イルイデンメチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 4 - カルボン酸オクチルアミド。MS : M⁺ - 1 = 432 Da。

実施例 6 3 : 5 - [4 - (3 , 5 - ジクロロ - ベンゾイル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 6 - イルメチレン] - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 4 - オン。MS : M⁺ - 1 = 449 . 9 Da。

実施例 6 4 : 6 - (4 - オキソ - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 5 - イルイデンメチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 4 - カルボン酸 (2 - チオフェン - 2 - イル - エチル) - アミド。MS : M⁺ - 1 = 429 . 9 Da。

【 0177 】

実施例 6 5 : 6 - (4 - オキソ - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 5 - イルイデンメチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 4 - カルボン酸フェネチル - アミド。MS : M⁺ - 1 = 424 Da。

実施例 6 6 : 6 - (4 - オキソ - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 5 - イルイデンメチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 4 - カルボン酸 (4 - フェノキシ - フェニル) - アミド。MS : M⁺ - 1 = 488 Da。

実施例 6 7 : 6 - (4 - オキソ - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 5 - イルイデンメチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 4 - カルボン酸 (3 , 5 - ジメトキシ - フェニル) - アミド。MS : M⁺ - 1 = 456 Da。

実施例 6 8 : 6 - (4 - オキソ - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 5 - イルイデンメチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 4 - カルボン酸シクロペンチルアミド。MS : M⁺ - 1 = 388 Da。

実施例 6 9 : 6 - (4 - オキソ - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 5 - イルイデンメチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 4 - カルボン酸ナフタレン - 1 - イルエステル。MS : M⁺ - 1 = 447 Da。

実施例 7 0 : 5 - [4 - (3 - フェニル - プロピオニル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 6 - イルメチレン] - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 4 - オン。MS : M⁺ - 1 = 409 Da。

実施例 7 1 : 5 - [4 - (1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - カルボニル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 6 - イルメチレン] - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 4 - オン。MS : M⁺ - 1 = 425 Da。

実施例 7 2 : 5 - [4 - (4 - メタンスルホニル - ベンゾイル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ 1 , 4] オキサジン - 6 - イルメチレン] - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 4 - オン。MS : M⁺ - 1 = 459 . 0 Da。

【 0178 】

実施例 7 3 : 4 - [2 - (3 , 5 - ジメトキシ - フェニル) - アセチル] 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ 1 , 4] オキサジン - 6 - イルメチレン] - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 4 - オン。微量分析 (C₂₂H₂₀N₂O₅S₂) : 計算値 : C = 57.88% ; H = 4.42% ; N = 6.14% ; O = 17.52% ; S = 14.05% ; 測定値 : C = 57.24% ; H = 4.52% ; N = 6.30% 。MS : M⁻ = 455 . 0 Da。

実施例 7 4 : 4 - [4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - ベンゾイル] - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ 1 , 4] オキサジン - 6 - イルメチレン] - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 4 - オン。微量分析 (C₂₅H₂₆N₄O₃S₂) : 計算値 : C = 60.71% ; H = 4.30% ; N = 11.33% ; O = 9.70% ; S = 12.96% ; 測定値 : C = 50

59.20% ; H = 5.12% ; N = 10.58%。MS : M⁻ = 493.3 Da。

実施例75 : 6 - (4 - オキソ - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 5 - イルイデンメチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [14] オキサジン - 4 - カルボン酸 (3 , 4 - ジメトキシ - フェニル) - アミド。4 - イソシアナト - 1 , 2 - ジメトキシ - ベンゼンを用い、実施例1と同様の方法で標題生成物を合成した。微量分析 (C₂₁H₁₉N₃O₅S₂) : 計算値 : C = 55.13% ; H = 4.19% ; N = 9.18% ; O = 17.48% ; S = 14.02% ; 測定値 : C = 52.35% ; H = 3.32% ; N = 8.65%。MS : M⁺ / M⁻ = 458.1 / 456.1 Da。

【0179】

実施例76 : 6 - (4 - オキソ - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 5 - イルイデンメチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [14] オキサジン - 4 - カルボン酸 (3 , 5 - ジクロロ - フェニル) - アミド。1 , 3 - ジクロロ - 5 - イソシアナト - ベンゼンを用い、実施例1と同様の方法で標題生成物を合成した。微量分析 (C₁₉H₁₃C₁N₃O₃S₂) : 計算値 : C = 48.93% ; H = 2.81% ; N = 9.01% ; O = 10.29% ; S = 13.75% ; 測定値 : C = 46.58% ; H = 1.98% ; N = 8.22%。MS : M⁺ / M⁻ = 465.9 / 464.9 Da。

実施例77 : 6 - (4 - オキソ - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 5 - イルイデンメチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 4 - カルボン酸 (4 - クロロ - フェニル) - アミド。1 - クロロ - 4 - イソシアナト - ベンゼンを用い、実施例1と同様の方法で標題生成物を合成した。微量分析 (C₁₉H₁₄C₁N₃O₃S₂) : 計算値 : C = 52.84% ; H = 3.27% ; N = 9.73% ; O = 11.11% ; S = 14.85% ; 測定値 : C = 52.65% ; H = 2.77% ; N = 5.93%。MS : M⁺ / M⁻ = 433.0 / 431.0 Da。

実施例78 : 6 - (4 - オキソ - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 5 - イルイデンメチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 4 - カルボン酸 (3 , 4 - ジクロロ - フェニル) - アミド。1 , 2 - ジクロロ - 4 - イソシアナト - ベンゼンを用い、実施例1と同様の方法で標題生成物を合成した。微量分析 (C₁₉H₁₃C₁N₃O₃S₂) : 計算値 : C = 48.93% ; H = 2.81% ; N = 9.01% ; O = 10.29% ; S = 13.75% ; 測定値 : C = 46.97% ; H = 2.89% ; N = 8.31%。MS : M⁺ / M⁻ = 467.9 / 464.9 Da。

【0180】

実施例79 : 6 - (4 - オキソ - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 5 - イルイデンメチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [14] オキサジン - 4 - カルボン酸 (3 , 5 - ジメチル - フェニル) - アミド。1 , 3 - ジメチル - 5 - イソシアナト - ベンゼンを用い、実施例1と同様の方法で標題生成物を合成した。微量分析 (C₂₁H₁₉N₃O₃S₂) : 計算値 : C = 59.28% ; H = 4.50% ; N = 9.87% ; O = 11.28% ; S = 15.07% ; 測定値 : C = 58.48% ; H = 4.32% ; N = 9.65%。MS : M⁺ / M⁻ = 426.1 / 424.1 Da。

実施例80 : 6 - (4 - オキソ - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 5 - イルイデンメチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 4 - カルボン酸 (3 - クロロ - フェニル) - アミド。1 - クロロ - 3 - イソシアナト - ベンゼンを用い、実施例1と同様の方法で標題生成物を合成した。微量分析 (C₁₉H₁₄C₁N₃O₃S₂) : 計算値 : C = 52.84% ; H = 3.27% ; N = 9.73% ; O = 11.11% ; S = 14.85% ; 測定値 : C = 52.82% ; H = 2.96% ; N = 9.72%。MS : M⁺ / M⁻ = 432.0 / 430.0 Da。

実施例81 : 5 - [4 - (3 , 5 - ジ - t - プチル - ベンゾイル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ [1 , 4] オキサジン - 6 - エチレン] - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 4 - オン。微量分析 (C₂₇H₃₀N₂O₃S₂) : 計算値 : C = 65.56% ; H = 6.11% ; N = 5.66% ; O = 9.70% ; S = 12.96% ; 測定値 : C = 62.78% ; H = 5.97% ; N = 5.22%。MS : M⁺ / M⁻ = 495.1 / 493.1 Da。

10

20

30

40

50

【0181】

実施例82：5-[4-(4-フェニル-ブチリル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-エチレン]-2-チオキソ-チアゾリジン-4-オン。微量分析($C_{22}H_{20}N_2O_3S_2$)：計算値：C=62.24%；H=4.75%；N=6.60%；O=11.31%；S=15.11%；測定値：C=62.00%；H=4.27%；N=6.49%。MS： $M^+ / M^- = 425.1 / 423.1$ Da。

実施例83：5-[4-シクロヘプタンカルボニル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-エチレン]-2-チオキソ-チアゾリジン-4-オン。微量分析($C_{20}H_{22}N_2O_3S_2$)：計算値：C=59.68%；H=5.51%；N=6.96%；O=11.92%；S=15.93%；測定値：C=59.72%；H=5.16%；N=6.86%。MS： $M^+ / M^- = 403.1 / 401.1$ Da。

実施例84：5-[4-(2-フェニル-プロピオニル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-エチレン]-2-チオキソ-チアゾリジン-4-オン。微量分析($C_{21}H_{18}N_2O_3S_2$)：計算値：C=61.44%；H=4.42%；N=6.82%；O=11.69%；S=15.62%；測定値：C=61.09%；H=4.18%；N=6.75%。MS： $M^+ / M^- = 411.1 / 410.1$ Da。

実施例85：5-[4-(3-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-エチレン]-2-チオキソ-チアゾリジン-4-オン。微量分析($C_{20}H_{22}N_2O_3S_2$)：計算値：C=59.68%；H=5.51%；N=6.96%；O=11.92%；S=15.93%；測定値：C=59.53%；H=4.96%；N=6.25%。MS： $M^+ / M^- = 403.1 / 401.1$ Da。

【0182】

実施例86：5-[4-(2,3-ジメチル-ブチリル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-エチレン]-2-チオキソ-チアゾリジン-4-オン。微量分析($C_{18}H_{20}N_2O_3S_2$)：計算値：C=57.42%；H=5.35%；N=7.44%；O=12.75%；S=17.03%；測定値：C=57.14%；H=5.07%；N=7.20%。MS： $M^+ / M^- = 377.0 / 375.0$ Da。

実施例87：5-[4-(2-メチル-シクロヘキシリル)-プロピオニル]-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-エチレン]-2-チオキソ-チアゾリジン-4-オン。微量分析($C_{22}H_{26}N_2O_3S_2$)：計算値：C=61.37%；H=6.09%；N=6.51%；O=11.15%；S=14.89%；測定値：C=60.78%；H=6.13%；N=6.41%。MS： $M^+ / M^- = 431.1 / 429.1$ Da。

実施例88：5-[4-(2-メトキシ-5-メチル-ベンゾイル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-エチレン]-2-チオキソ-チアゾリジン-4-オン。微量分析($C_{21}H_{18}N_2O_4S_2$)：計算値：C=59.14%；H=4.25%；N=6.57%；O=15.00%；S=15.04%；測定値：C=59.04%；H=3.99%；N=6.34%。MS： $M^+ / M^- = 427.1 / 425.1$ Da。

実施例89：5-[4-(2-フルオロ-5-メチル-ベンゾイル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-エチレン]-2-チオキソ-チアゾリジン-4-オン。微量分析($C_{20}H_{15}FN_2O_3S_2$)：計算値：C=57.96%；H=3.65%；N=6.76%；O=11.58%；S=15.47%；測定値：C=58.10%；H=3.08%；N=5.80%。MS： $M^+ / M^- = 415.0 / 413.0$ Da。

【0183】

実施例90：2-チオキソ-5-[4-(2,3,3-トリメチル-ブチリル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-エチレン]-2-チオキソ-チアゾリジン-4-オン。微量分析($C_{19}H_{22}N_2O_3S_2$)：計算値：C=58.44%；H=5.68%；N=7.17%；O=12.29%；S=16.42%；測定値：C=58.36%；H=5.27%；N=7.01%。MS： $M^+ / M^- = 391.1 / 389.1$ Da。

実施例91：5-[4-(2-メチル-シクロヘキサンカルボニル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-6-エチレン]-2-チオキソ-チアゾリジン-

10

20

30

40

50

4 - オン。微量分析 ($C_{20}H_{22}N_2O_3S_2$) : 計算値 : C = 59.68% ; H = 5.51% ; N = 6.96% ; O = 11.92% ; S = 15.93% ; 測定値 : C = 59.31% ; H = 5.29% ; N = 6.81%。MS : $M^+ / M^- = 403.0 / 401.0$ Da。

実施例 92 : 5 - (4 - アセチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 6 - イルメチレン) - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 4 - オン。MS : $M^- = 320$ Da。微量分析 ($C_{14}H_{12}N_2O_3S_2$) : 計算値 : C = 52.52% ; H = 3.77% ; N = 8.74% ; 測定値 : C = 52.49% ; H = 3.55% ; N = 8.59%。

実施例 93 : 4 - (4 - プロピオニル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 6 - イルメチレン) - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 4 - オン。MS : $M^- = 334$ Da。微量分析 ($C_{15}H_{14}N_2O_3S_2 \cdot 0.90H_2O$) : 計算値 : C = 51.42% ; H = 4.54% ; N = 7.99% ; 測定値 : C = 51.39% ; H = 4.57% ; N = 7.99%
。

【0184】

実施例 94 : 5 - (4 - ブチリル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 6 - イルメチレン) - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 4 - オン。MS : $M^- = 348$ Da。微量分析 ($C_{16}H_{16}N_2O_3S_2 \cdot 0.20H_2O$) : 計算値 : C = 54.60% ; H = 4.75% ; N = 7.95% ; 測定値 : C = 54.66% ; H = 4.68% ; N = 7.93%。

実施例 95 : 5 - (4 - ヘキサノイル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 6 - イルメチレン) - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 4 - オン。MS : $M^- = 375$ Da。微量分析 ($C_{18}H_{20}N_2O_3S_2$) : 計算値 : C = 57.46% ; H = 5.35% ; N = 7.44% ; 測定値 : C = 57.07% ; H = 5.26% ; N = 7.32%。
20

実施例 96 : 5 - (4 - ペンタノイル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 6 - イルメチレン) - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 4 - オン。MS : $M^- = 362$ Da。微量分析 ($C_{17}H_{18}N_2O_3S_2$) : 計算値 : C = 56.37% ; H = 5.00% ; N = 7.73% ; 測定値 : C = 56.00% ; H = 4.69% ; N = 7.73%。

実施例 97 : 5 - [4 - (2 , 2 - ジメチル - プロピオニル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 6 - イルメチレン] - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 4 - オン。MS : $M^- = 361$ Da。微量分析 ($C_{17}H_{18}N_2O_3S_2$) : 計算値 : C = 56.33% ; H = 5.01% ; N = 7.73% ; 測定値 : C = 56.05% ; H = 4.71% ; N = 7.55%。
30

実施例 98 : 5 - [4 - (4 - ノナノイル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 6 - イルメチレン] - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 4 - オン。MS : $M^- = 417$ Da。微量分析 ($C_{21}H_{26}N_2O_3S_2$) : 計算値 : C = 60.40% ; H = 6.03% ; N = 6.71% ; 測定値 : C = 60.23% ; H = 6.29% ; N = 6.66%。

【0185】

実施例 99 : 5 - [4 - (2 - エチル - ヘキサノイル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 6 - イルメチレン] - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 4 - オン。MS : $M^- = 404$ Da。微量分析 ($C_{20}H_{24}N_2O_3S_2$) : 計算値 : C = 59.38% ; H = 5.98% ; N = 6.92% ; 測定値 : C = 59.36% ; H = 5.86% ; N = 6.88%。
40

実施例 100 : 酢酸 1 - メチル - 2 - オキソ - 2 - [6 - (4 - オキソ - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 5 - イルイデンメチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 4 - イル] - エチルエステル。MS : $M^- = 391$ Da。微量分析 ($C_{17}H_{16}N_2O_5S_2$) : 計算値 : C = 52.19% ; H = 3.83% ; N = 7.15% ; 測定値 : C = 52.24% ; H = 3.90% ; N = 6.82%。

実施例 101 : 4 - オキソ - 4 - [6 - (4 - オキソ - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 5 - イルイデンメチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 4 - イル] - 酪酸メチルエステル。MS : $M^- = 391$ Da。微量分析 ($C_{17}H_{16}N_2O_5S_2 \cdot 0.2\text{モル}H_2O$) : 計算値 : C = 51.73% ; H = 3.90% ; N = 7.09% ; 測定値 : C = 51.56% ; H = 3.87% ; N = 6.81%。
50

実施例 102 : 5 - [4 - (1 - アセチル - ピペリジン - 4 - カルボニル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキサジン - 6 - イルメチレン] - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 4 - オン。MS : M⁻ = 431 Da。微量分析 (C₂₀H₂₁N₃O₄S₂ · 0.2モルH₂O) : 計算値 : C = 55.25% ; H = 4.92% ; N = 9.66% ; 測定値 : C = 55.17% ; H = 4.64% ; N = 9.80%。

【0186】

実施例 103 : 5 - (6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 - オキサ - 9 - アザ - ベンゾシクロヘプテン - 2 - イルメチレン) - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 4 - オン。中間体 1 を用い、実施例 6 と同様の方法で標題生成物を合成した。MS : M⁻ = 292 Da。

実施例 104 : 5 - (9 - シクロプロパンカルボニル - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 10 5 - オキサ - 9 - アザ - ベンゾシクロヘプテン - 2 - イルメチレン) - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 4 - オン。MS : M⁺ - 1 = 346 Da。

実施例 105 : 2 - (4 - オキソ - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 5 - イルイデンメチル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 6 H - 5 - オキサ - 9 - アザ - ベンゾシクロヘプテン - 9 - カルボン酸フェニルエステル。MS : M⁺ - 1 = 398 Da。

実施例 106 : 2 - (4 - オキソ - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 5 - イルイデンメチル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 6 H - 5 - オキサ - 9 - アザ - ベンゾシクロヘプテン - 9 - カルボン酸ナフタレン - 1 - イルエステル。MS : M⁺ - 1 = 462 Da。

実施例 107 : 2 - (4 - オキソ - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 5 - イルイデンメチル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 6 H - 5 - オキサ - 9 - アザ - ベンゾシクロヘプテン - 9 - カルボン酸 p - トリルエステル。MS : M⁺ - 1 = 412 Da。

実施例 108 : 2 - (4 - オキソ - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 5 - イルイデンメチル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 6 H - 5 - オキサ - 9 - アザ - ベンゾシクロヘプテン - 9 - カルボン酸 4 - メトキシカルボニル - フェニルエステル。MS : M⁺ - 1 = 470 Da。

実施例 109 : 5 - { 9 - [2 - (4 - クロロ - フエノキシ) - アセチル] - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 - オキサ - 9 - アザ - ベンゾシクロヘプテン - 2 - イルメチレン } - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 4 - オン。MS : M⁺ - 1 = 461 Da。

【0187】

実施例 110 : 2 - (4 - オキソ - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 5 - イルイデンメチル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 6 H - 5 - オキサ - 9 - アザ - ベンゾシクロヘプテン - 9 - カルボン酸 p - トリルアミド。MS : M⁺ - 1 = 412 Da。

実施例 111 : 5 - (9 - シクロペンタンカルボニル - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 - オキサ - 9 - アザ - ベンゾシクロヘプテン - 2 - イルメチレン) - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 4 - オン。MS : M⁺ - 1 = 375 Da。

実施例 112 : 5 - [9 - (2 - チオフェン - 2 - イル - アセチル) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 - オキサ - 9 - アザ - ベンゾシクロヘプテン - 2 - イルメチレン] - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 4 - オン。MS : M⁺ - 1 = 403 Da。

実施例 113 : 2 - (4 - オキソ - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 5 - イルイデンメチル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 6 H - 5 - オキサ - 9 - アザ - ベンゾシクロヘプテン - 9 - カルボン酸 (3 , 5 - ジメトキシ - フェニル) - アミド。MS : M⁺ - 1 = 360 Da。

実施例 114 : 5 - [9 - (3 , 4 - ジクロロ - ベンゾイル) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 - オキサ - 9 - アザ - ベンゾシクロヘプテン - 2 - イルメチレン] - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 4 - オン。MS : M⁺ - 1 = 451 Da。

実施例 115 : 5 - [9 - (3 - フェニル - アクリロイル) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 - オキサ - 9 - アザ - ベンゾシクロヘプテン - 2 - イルメチレン] - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 4 - オン。MS : M⁺ - 1 = 409 Da。

実施例 116 : 5 - [9 - (ベンゾフラザン - 5 - カルボニル) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 - オキサ - 9 - アザ - ベンゾシクロヘプテン - 2 - イルメチレン] - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 4 - オン。MS : M⁺ - 1 = 438 Da。

【0188】

実施例 117 : 5 - [9 - (ピリジン - 3 - カルボニル) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 - オキサ - 9 - アザ - ベンゾシクロヘプテン - 2 - イルメチレン] - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 4 - オン。MS : M⁺ - 1 = 397 Da。

実施例 118 : 2 - (4 - オキソ - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 5 - イルイデンメチル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 6 H - 5 - オキサ - 9 - アザ - ベンゾシクロヘプテン - 9 - カルボン酸 (4 - フェノキシ - フェニル) - アミド。MS : M⁺ - 1 = 504 Da。

実施例 119 : 5 - [9 - (2 - ベンジルオキシ - アセチル) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 - オキサ - 9 - アザ - ベンゾシクロヘプテン - 2 - イルメチレン] - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 4 - オン。MS : M⁺ - 1 = 427 Da。

実施例 120 : 2 - (4 - オキソ - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 5 - イルイデンメチル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 6 H - 5 - オキサ - 9 - アザ - ベンゾシクロヘプテン - 9 - カルボン酸 (4 - クロロ - 2 - トリフルオロメチル - フェニル) - アミド。MS : M⁺ - 1 = 514 Da。

実施例 121 : 4 - [2 - (4 - オキソ - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 5 - イルイデンメチル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 6 H - 5 - オキサ - 9 - アザ - ベンゾシクロヘプテン - 9 - カルボニル] - ベンゾニトリル。MS : M⁺ - 1 = 407 Da。

実施例 122 : 2 - (4 - オキソ - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 5 - イルイデンメチル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 6 H - 5 - オキサ - 9 - アザ - ベンゾシクロヘプテン - 9 - カルボン酸 (3 - メトキシ - フェニル) - アミド。MS : M⁺ - 1 = 442 Da。

実施例 123 : 5 - [9 - (フラン - 2 - カルボニル) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 - オキサ - 9 - アザ - ベンゾシクロヘプテン - 2 - イルメチレン] - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 4 - オン。MS : M⁺ - 1 = 386 Da。

【 0189 】

実施例 124 : 2 - チオキソ - 5 - { 9 - [3 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - アクリロイル] - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 - オキサ - 9 - アザ - ベンゾシクロヘプテン - 2 - イルメチレン } - チアゾリジン - 4 - オン。MS : M⁺ - 1 = 477 Da。

実施例 125 : 5 - [9 - (5 - t - ブチル - 2 - メチル - フラン - 3 - カルボニル) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 - オキサ - 9 - アザ - ベンゾシクロヘプテン - 2 - イルメチレン] - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 4 - オン。MS : M⁺ - 1 = 443 Da。

実施例 126 : 5 - [9 - (4 - ヘキシリル - ベンゾイル) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 - オキサ - 9 - アザ - ベンゾシクロヘプテン - 2 - イルメチレン] - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 4 - オン。MS : M⁺ - 1 = 467 Da。

実施例 127 : 2 - [2 - (4 - オキソ - 2 - チオキソ - チアゾリジン - 5 - イルイデンメチル) - 7 , 8 - ジヒドロ - 6 H - 5 - オキサ - 9 - アザ - ベンゾシクロヘプテン - 9 - カルボニル] - アントラキノリン。MS : M⁺ - 1 = 513 Da。

【 0190 】

生物学的実施例 1

P I 3 K 蛋白発現および精製プロトコル

E S F 9 2 1 倍地中で生育させた S p o d t e r a f u g i p e r d a を g l u タグ p 1 0 1 を発現するバキュロウィルスおよび H a タグ p 1 1 0 を発現するバキュロウィルスを、 p 1 0 1 バキュロウィルスの p 1 1 0 バキュロウィルスに対する比 3 : 1 で同時感染させた。S f 9 細胞を 1 0 L バイオリアクター中 1 × 1 0⁷ 細胞 / m l となるまで生育させ、感染後 4 8 ~ 7 2 時間に採取した。次に感染細胞の試料を、免疫沈降法およびウエスタンプロット分析法（下記参照）により p 1 0 1 / p 1 1 0 P I 3 キナーゼの発現について試験した。

【 0191 】

P I 3 K を精製するために、細胞ペーストグラム当り 4 容量の室温低張細胞溶解緩衝液 (1 mM M g C l₂ 、 1 mM D T T 、 5 mM E G T A 、 1 mM P e f a b l o c 、 0.5 μM アプロチニン、 5 μM ロイペプチド、 2 μM ペプスタチン、 5 μM E 6 4 、 pH 8)

10

20

30

40

50

を攪拌しながら凍結細胞ペレット上に注ぎ込み、次に 400 psiで窒素「ボンベ」中で細胞溶解した(599HC T316, Parr Instrument Co., Moline, IL)。NaClを150 mMとなるまで添加し、コール酸ナトリウムを1%となるまで添加し、更に45分間混合した。溶解物を14000 rpmで25分間遠心分離することにより清澄化した。次に溶解物を抗glu連結蛋白Gセファロースビーズ(Covance Research Products, Richmond, CA)上に20 ml樹脂/50 g細胞ペーストの比率でロードした。カラムを洗浄緩衝液(1 mM DTT、0.2 mM EGTA、1 mM Pefabloc、0.5 μM アプロチニン、5 μM ロイペプチド、2 μM ペプスタチン、5 μM E64、150 mM NaCl、1% コール酸ナトリウム、pH 8)15容量で洗浄した。gluタグの結合に関して競合するペプチド100 μg/mlを含有する洗浄緩衝液6カラム容量でPI3Kを溶離した。溶離した蛋白を含有するカラム画分(OD₂₈₀測定値より)を収集し、0.2 mM EGTA、1 mM DTT、1 mM Pefabloc、5 μM ロイペプチド、0.5% コール酸ナトリウム、150 mM NaClおよび50% グリセロール、pH 8中で透析した。画分はその後の使用時まで-80°で保存した。

10

【0192】

生物学的実施例2

G蛋白サブユニット発現

Spodoptera frugiperda細胞をgluタグG蛋白₁を発現するバキュロウィルスおよびG蛋白₂を発現するバキュロウィルスを、G蛋白₁バキュロウィルスのG蛋白₂バキュロウィルスに対する比1:1で同時感染させた。Sf9細胞を10 Lバイオリアクター中生育させ、感染後48~72時間に採取した。感染細胞の試料のG蛋白₁/₂発現をウエスタンプロット分析により後述するとおり試験した。細胞溶解物をホモゲナイズし、生物学的実施例1に記載する通りgluタグビーズのカラムにロードし、生物学的塩化アンモニウム1に記載の通りgluペプチドを用いてカラムから競合的に排除した。

20

【0193】

生物学的実施例3

ウエスタンプロット分析

蛋白試料を8%トリスグリシンゲル上で泳動し、45 μMのニトロセルロースメンブレンに移行させた。次にプロットを室温で1時間TBS-T(50 mMトリス、200 mM NaCl、0.1%ツイーン20、pH 7.4)中の5%ウシ血清アルブミン(BSA)および5%オプアルブミンでブロッキングし、そして0.5% BSA添加TBS-T中1:1000に希釈した一次抗体と共に4°で一夜インキュベートした。p110、p110、p110、p85、G蛋白₁およびG蛋白₂サブユニットに対する一次抗体は、Santa Cruz Biotechnology, Inc., Santa Cruz, CAより購入した。p101サブユニット抗体は、p101ペプチド抗原に基づいてResearch Genetics, Inc., Huntsville, ALで開発した。

30

一次抗体と共にインキュベートした後、プロットをTBS-Tで洗浄し、0.5% BSA含有TBS-T中1:10000に希釈したヤギ抗ウサギHRPコンジュゲート(Bio-Rad Laboratories, Inc., Hercules, CA, 製品番号170-6515)と共に室温で2時間インキュベートした。抗体はECL™検出試薬(Amersham Biosciences Corp., Piscataway, New Jersey)で検出し、Kodak IS0400Fスキャナー上で定量した。

40

【0194】

生物学的実施例4

免疫沈降

生物学的実施例1または2で得られた細胞ペースト100 μLを解凍し、低張性細胞溶解緩衝液(25 mMトリス、2 mM DTT、1 mM EDTA、1 mM Pefabloc、

50

5 μM ロイペプチド、5 μM E - 64 (R o c h e)、1% ノニデットP 40、pH 7.5 ~ 8) 400 μL を用いて氷上で溶解した。溶解物を glutagel beads (C o v a n c e R e s e a r c h P r o d u c t s, C a m b r i d g e, E n g l a n d, 製品番号A F C - 115 P)と共に室温で2時間インキュベートした。ビーズを洗浄緩衝液(20 mM Tris、pH 7.8 ~ 8、150 mM NaCl、0.5% NP 40)で3回洗浄し、2倍量の試料緩衝液 (Invitrogen Corporation, Carlsbad, CA, 製品番号LC 1676) 中で加熱することにより蛋白をビーズから溶出させた。

【0195】

生物学的実施例 5

10

P I 3 K インビトロキナーゼ試験

表1の化合物の阻害特性をインビトロ P I 3 K 試験において試験した。96穴のポリプロピレンプレートにおいて、各ウェルをD M S O 中の化合物の所望の終濃度の50倍濃度で2 μLをスポットした。精製された組み換え p101 / p110 蛋白(0.03 μg; ~2.7 nM)およびG蛋白₁/₂サブユニット(0.09 μg; ~57.7 nM)を各反応につき試験緩衝液(30 mM HEPES, 100 mM NaCl、1 mM EGTA および1 mM DTT)中で混合した。この混合物に、反応混合物中の最終ATP濃度が20 μMとなるようにATPおよび[⁻³²P - ATP](0.09 μCi)を添加した。10分間試験緩衝液中ホスファチジルイノシトール-4, 5-ジホスフェート(PIP₂)、ホスファチジルエタノールアミン(PE)およびコール酸ナトリウムを超音波処理し、MgCl₂を添加し、そして20分間氷上でインキュベートし、反応混合物中25 μM PIP₂、300 μM PE、0.02%コール酸ナトリウムおよび10 mM MgCl₂の終濃度とすることにより脂質ミセルを形成した。反応は総容量50 μLの等容量の脂質および酵素の混合物を添加することにより開始し、室温で20分間進行させ、そして100 μLの75 mM H₃PO₄で停止させた。脂質産物をガラス纖維フィルタープレートに移し、数回75 mM H₃PO₄で洗浄した。放射性脂質産物(PIP₃)の存在は、Wallac Optiphaseミックスを各ウェルに添加し、そしてWallac 1450 Triluxレトライダー(PerkinElmer Life Science Inc., Boston, MA 02118)中で計数することにより測定した。試験した各化合物のIC50は表1においてμMで表示した。

20

30

【0196】

【表1】

表 1

実施例番号	IC ₅₀ (μM)	実施例番号	IC ₅₀ (μM)	Ex No.	IC ₅₀ (μM)
1	0.056	8	2.18	15	0.0073
2	0.0217	9	2.59	16	0.08
3	1.13	10	0.16	17	0.003
4	0.65	11	0.053	18	0.004
5	1.865	12	0.41	19	0.055
6	0.151	13	0.41	20	0.073
7	0.78	14	1.13	21	0.1
22	4	52	0.115	82	0.001
23	0.101	53	0.265	83	0.027
24	0.56	54	0.445	84	0.084
25	0.245	55	0.005	85	0.012
26	0.545	56	0.225	86	0.179
27	2.02	57	0.095	87	0.12
28	0.385	58	0.032	88	0.465
29	0.57	59	0.125	89	0.200
30	0.735	60	0.33	90	1.034
31	0.009	61	0.56	91	0.090
32	4	62	4	92	0.033
33	0.014	63	0.145	93	0.012
34	0.004	64	4	94	0.010
35	0.036	65	0.017	95	0.008
36	0.005	66	0.08	96	0.005
37	0.007	67	0.039	97	1.610
38	0.025	68	0.008	98	0.025
39	0.014	69	0.006	99	0.275
40	0.012	70	0.031	100	0.535

【0197】

【表2】

表1(続き)

実施例番号	IC ₅₀ (μM)	実施例番号	IC ₅₀ (μM)	Ex No.	IC ₅₀ (μM)
41	0.065	71	0.935	101	0.02
42	0.15	72	0.174	102	0.037
43	0.565	73	0.115	103	0.445
44	0.018	74	0.115	104	0.115
45	0.76	75	0.014	105	0.424
46	0.372	76	0.033	106	0.400
47	0.044	77	0.002	107	0.704
48	0.715	78	0.005	108	0.640
49	0.245	79	0.009	109	2.035
50	0.007	80	0.002	110	3.495
51	0.86	81	3.759	111	1
112	1.135	118	1.875	124	4.014
113	1.325	119	1.649	125	4.605
114	1.375	120	1.865	126	4.200
115	1.52	121	2.609	127	4.990
116	1.53	122	2.174		
117	1.909	123	3.904		

10

20

30

【0198】

製剤実施例1

錠剤处方

成 分	量
式Iの化合物	50mg
乳糖	80mg
コーンスター(ミックス用)	10mg
コーンスター(ペースト用)	8mg
ステアリン酸マグネシウム(1%)	2mg
	150mg

40

【0199】

本発明の化合物(例えば式Iの化合物または薬学的に許容されるその塩)を乳糖およびコーンスター(ミックス用)と混合し、ブレンドして均質にすることにより粉末とする。コーンスター(ペースト用)を水6mlに懸濁し、攪拌しながら加熱してペーストを形成する。ペーストを混合粉末に添加し、混合物を顆粒化する。湿性の顆粒をNo.8ハードスクリーンに通し、50で乾燥する。混合物を1%ステアリン酸マグネシウムで滑沢化し、圧縮成型して錠剤とする。錠剤はPI3K媒介の障害または状態の治療のために、各日1~4個の比率で患者に投与する。

【0200】

製剤実施例2

50

非経腸溶液

プロピレングリコール 700 ml および注射用水 200 ml の溶液中に本発明の化合物 20.0 g を添加する。混合物を攪拌し、塩酸で pH を 5.5 とする。注射用水で容量を 1000 mL とする。溶液を滅菌し、5.0 mL 容のアンプルに各 2.0 mL づつ充填し（本発明の化合物 40 mg）、そして窒素下に密封する。溶液は P I 3 K 媒介の障害または状態に罹患し、治療の必要な対象に対し、注射により投与する。

【0201】

製剤実施例 3

パッチ製剤

本発明の化合物 10 ミリグラムをプロピレングリコール 1 mL および樹脂性架橋剤を含有するアクリル系重合体接着剤 2 mg と混合する。混合物を非浸透性の基材（30 cm²）に適用し、P I 3 K 媒介の障害または状態の除放性治療のために患者の上背部に適用する。

10

【0202】

本明細書に記載した実施例および実施形態は説明を目的とするのみであり、その種々の改変または変更は当業者により示唆される通りであり、そして本出願の精神および領域および添付する請求項の範囲内に包含されるものとする。本明細書において引用した全ての出版物、特許および特許出願は全ての目的のため参考によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No PCT/IB 03/05887
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D417/06 C07D417/14 A61K31/538 A61K31/553 A61P29/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) WPI Data, CHEM ABS Data, EPO-Internal		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01 81346 A (ICOS CORP) 1 November 2001 (2001-11-01) cited in the application page 66, line 19 -page 68, line 2; claim 11 ---	1-15
A	WO 01 83456 A (IMP CANCER RES TECHNOLOGY LTD ;HAYAKAWA MASAHIKO (JP); MORITOMO HI) 8 November 2001 (2001-11-08) cited in the application & EP 1 277 738 A 22 January 2003 (2003-01-22) paragraph '0014!; claim 1 ---	1-15
A,P	US 6 355 664 B1 (WU JIANG-PING ET AL) 12 March 2002 (2002-03-12) column 3, line 19 - line 34; claims 1,7,12; example 63 ---	1-15
A	US 6 355 664 B1 (WU JIANG-PING ET AL) 12 March 2002 (2002-03-12) column 3, line 19 - line 34; claims 1,7,12; example 63 ---	1-15
	-/-	
<input checked="" type="checkbox"/>	Further documents are listed in the continuation of box C.	<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.
Special categories of cited documents:		
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance		
E earlier document but published on or after the international filing date		
L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)		
O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		
P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 8 March 2004		Date of mailing of the international search report 19/03/2004
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Hanisch, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/IB 03/05887
C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	WO 2004 007491 A (CHURCH DENNIS ; RUECKLE THOMAS (CH); VALLOTTON TANIA (CH); GAILLARD) 22 January 2004 (2004-01-22) page 8, line 4 - line 12; claims 1,6-9,12,17,19,25-29,33; examples 95-99 -----	1-15

International application No.
PCT/IB 03/05887

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

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

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

1. Claims Nos.: _____ because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210

2. Claims Nos.: _____ because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:

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

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

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

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.

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

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

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

Remark on Protest

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

International Application No. PCT/IB 03 /05887

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.1

Although claims 12 and 13 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

Continuation of Box I.1

Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No	PCT/IB 03/05887		
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0181346	A 01-11-2001	AU 5566701 A BR 0110371 A CA 2406278 A1 CN 1440408 T EP 1278748 A2 HU 0300497 A2 JP 2003531209 T NO 20025104 A WO 0181346 A2 US 2002161014 A1 US 2003195211 A1 US 6518277 B1	07-11-2001 17-06-2003 01-11-2001 03-09-2003 29-01-2003 28-06-2003 21-10-2003 10-12-2002 01-11-2001 31-10-2002 16-10-2003 11-02-2003
WO 0183456	A 08-11-2001	AU 5261001 A CA 2407593 A1 CN 1426398 T EP 1277738 A1 WO 0183456 A1	12-11-2001 08-11-2001 25-06-2003 22-01-2003 08-11-2001
US 6355664	B1 12-03-2002	US RE38132 E1 AT 233738 T AU 6541898 A BG 103711 A BR 9811260 A CA 2278547 A1 DE 69811867 D1 DE 69811867 T2 DK 966447 T3 EE 9900481 A EP 0966447 A1 HU 0002347 A2 JP 2001513821 T NO 994256 A SI 966447 T1 SK 117499 A3 CN 1249748 T ES 2191286 T3 PL 336580 A1 PT 966447 T TR 9902124 T2 WO 9839303 A1	03-06-2003 15-03-2003 22-09-1998 28-09-2001 08-08-2000 11-09-1998 10-04-2003 20-11-2003 23-06-2003 15-06-2000 29-12-1999 28-10-2000 04-09-2001 02-11-1999 31-08-2003 16-05-2000 05-04-2000 01-09-2003 03-07-2000 31-07-2003 21-06-2000 11-09-1998
WO 2004007491	A 22-01-2004	WO 2004007491 A1	22-01-2004

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 19/00 (2006.01)	A 6 1 P 19/00	
A 6 1 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 37/02	
	A 6 1 P 43/00	1 1 1

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 ロッコ・ディーン・ゴグリオッティ

アメリカ合衆国ミシガン州4 8 1 0 5 . アンアーバー . プリマスロード 2 8 0 0 . ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・ディヴェロップメント

(72)発明者 ケリ・リン・ムーチョウウリ

アメリカ合衆国ミシガン州4 8 1 0 5 . アンアーバー . プリマスロード 2 8 0 0 . ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・ディヴェロップメント

(72)発明者 キムバリー・スーザン・パーラ

アメリカ合衆国ミシガン州4 8 1 0 5 . アンアーバー . プリマスロード 2 8 0 0 . ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・ディヴェロップメント

(72)発明者 メリーン・ヴィスニック

アメリカ合衆国ミシガン州4 8 1 0 5 . アンアーバー . プリマスロード 2 8 0 0 . ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・ディヴェロップメント

F ターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB03 BB04 CC62 CC75 CC81 CC92 DD12 DD54

DD57 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 BC82 GA02 GA04 GA08 GA09 GA10 GA12

MA02 MA05 NA14 ZA96 ZB07 ZB11 ZB15 ZC02