

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4642309号
(P4642309)

(45) 発行日 平成23年3月2日(2011.3.2)

(24) 登録日 平成22年12月10日(2010.12.10)

(51) Int. Cl. F I
A 6 1 K 31/52 (2006.01) A 6 1 K 31/52
A 6 1 K 31/53 (2006.01) A 6 1 K 31/53
A 6 1 K 31/5377 (2006.01) A 6 1 K 31/5377
A 6 1 P 1/04 (2006.01) A 6 1 P 1/04
A 6 1 P 1/16 (2006.01) A 6 1 P 1/16

請求項の数 21 (全 128 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2001-578436 (P2001-578436)
(86) (22) 出願日 平成13年4月24日(2001.4.24)
(65) 公表番号 特表2003-531209 (P2003-531209A)
(43) 公表日 平成15年10月21日(2003.10.21)
(86) 国際出願番号 PCT/US2001/013315
(87) 国際公開番号 W02001/081346
(87) 国際公開日 平成13年11月1日(2001.11.1)
審査請求日 平成20年4月16日(2008.4.16)
(31) 優先権主張番号 60/199,655
(32) 優先日 平成12年4月25日(2000.4.25)
(33) 優先権主張国 米国(US)
(31) 優先権主張番号 60/238,057
(32) 優先日 平成12年10月5日(2000.10.5)
(33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 398072160
イコス・コーポレーション
ICOS CORPORATION
アメリカ合衆国98021ワシントン州ボ
ゼル、サウス・イースト、トゥエンティエ
ス・アベニュー22021番
(74) 代理人 100065868
弁理士 角田 嘉宏
(74) 代理人 100106242
弁理士 古川 安航
(74) 代理人 100110951
弁理士 西谷 俊男

早期審査対象出願

最終頁に続く

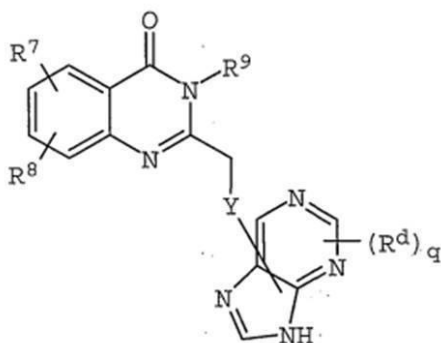
(54) 【発明の名称】 ヒトホスファチジル-イノシトール3-キナーゼデルタの阻害剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

白血球内の細胞に基づくアッセイにおいて、その他のI型ホスファチジル-イノシトール3-キナーゼ(P I 3 K)アイソフォームと比較して、ホスファチジル-イノシトール3-キナーゼデルタ(P I 3 K)活性を選択的に阻害する化合物と、白血球とを接触させる、工程を含み、かつ当該化合物が、R⁷およびR⁸の少なくとも一つが、6-ハロ、または6,7-ジメトキシ基ではなく、かつ、R⁹が、4-クロロフェニルではないという条件下で、以下の構造式、

【化1】



10

20

式中、

Yは、無し、S、および、NHからなるグループより選択され、

R⁷は、H、ハロ、OH、OCH₃、CH₃、および、CF₃からなるグループより選択され、

R⁸は、H、OCH₃、および、ハロゲンからなるグループより選択され、または

R⁷およびR⁸は、キナゾリン環系C-6およびC-7とともに、一つまたはそれ以上のO、NまたはS原子を任意に含む5-または6-員芳香環を構成し、

R⁹は、C₁-C₆アルキル、フェニル、ハロフェニル、アルキルフェニル、ピフェニル、ベンジル、ピリジニル、4-メチルピペラジニル、C(=O)-OC₂H₅、および、モルフォニルからなるグループより選択され、

R^dは、独立して、NH₂、ハロ、C₁₋₃アルキル、S(C₁₋₃アルキル)、OH、NH(C₁₋₃アルキル)、N(C₁₋₃アルキル)₂、および、NH(C₁₋₃アルキルフェニル)からなるグループより選択され、

qは、1または2である、

構造式で表される化合物、または、その薬理的に許容可能な塩である、ことを特徴とする白血球の機能を攪乱する方法。

【請求項2】

前記化合物が、

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3-モルホリン-4-イル-2-(9H-プリン-6-イルスルファニルメチル)-3H-キナゾリン-4-オン、酢酸塩、

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

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

10

20

30

40

50

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

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

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

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

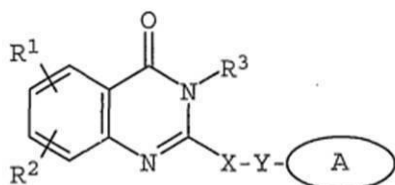
2-(6-アミノプリン-9-イルメチル)-5-クロロ-3-*o*-トリル-3H-キナゾリン-4-オン、

からなるグループより選択される請求項1に記載の方法。

【請求項3】

白血球のホスファチジルイノシトール3-キナーゼデルタ活性を阻害するのに十分な量で、以下の構造式、

【化2】



式中、

Aは、任意に置換された**プリニル環**であり、

Xは、CHR^bであり、

Yは、無し、S、SO、SO₂、および、NHからなるグループより選択され、

R¹およびR²は、独立して、水素、C₁₋₆アルキル、ハロ、CF₃、NO₂、OR^a、OCF₃、N(R^a)₂、OC₂₋₄アルキレンOR^a、および、NR^aC₁₋₄アルキレンN(R^a)₂からなるグループより選択され、

R³は、任意に置換された水素、C₁₋₆アルキル、C₃₋₈シクロアルキル、C₃₋₈ヘテロシクロアルキル、C₁₋₄アルキレンシクロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₁₋₃アルキンアリール、アリールC₁₋₃アルキル、C(=O)R^a、アリール、ヘテロアリール、C(=O)OR^a、C(=O)N(R^a)₂、C(=S)N(R^a)₂、SO₂R^a、SO₂N(R^a)₂、S(=O)R^a、S(=O)N(R^a)₂、C(=O)NR^aC₁₋₄アルキレンOR^a、C(=O)NR^aC₁₋₄アルキレンHet、C(=O)C₁₋₄アルキレンアリール、C(=O)C₁₋₄アルキレンヘテロアリール、一つまたはそれ以上のSO₂N(R^a)₂、N(R^a)₂、C(=O)OR^a、NR^aSO₂CF₃、CN、NO₂、C(=O)R^a、OR^a、C₁₋₄アルキレンN(R^a)₂、および、OC₁₋₄アルキレンN(R^a)₂にて置換されたC₁₋₄アルキレンアリール、C₁₋₄アルキレンヘテロアリール、C₁₋₄アルキレンHet、C₁₋₄アルキレンC(=O)C₁₋₄アルキレンアリール、C₁₋₄アルキレンC(=O)C₁₋₄アルキレンヘテロアリール、C₁₋₄アルキレンC(=O)Het、C₁₋₄アルキレンC(=O)N(R^a)₂、C₁₋₄アルキレンOR^a、C₁₋₄アルキレンNR^aC(=O)R^a、C₁₋₄アルキレンOC₁₋₄アルキレンOR^a、C₁₋₄アルキレンN(R^a)₂、C₁₋₄アルキレンC(=O)OR^a、および、C₁₋₄アルキレンOC₁₋₄アルキレンC(=O)OR^aからなるグループより選択され、

R^aは、水素、C₁₋₆アルキル、C₃₋₈シクロアルキル、C₃₋₈ヘテロシクロアルキル、C₁₋₃アルキレンN(R^a)₂、アリール、アリールC₁₋₃アルキル、C₁₋₃アルキレンアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールC₁₋₃アルキル、および、C₁₋₃アルキレンヘテロアリールからなるグループより選択され、または、二つのR^a基が、ともに結合し、任意に少なくとも一つのヘテロ原子を含む、5-または6-員環を形成し、

R^bは、水素、C₁₋₆アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールC₁₋₃アルキル、ヘテロアリールC₁₋₃アルキル、C₁₋₃アルキレンアリール、および、C₁₋

10

20

30

40

50

3 アルキレンヘテロアリアルからなるグループより選択され、

H e t は、少なくとも一つの、酸素、窒素、および、硫黄からなるグループより選択されるヘテロ原子を含む、飽和、または部分的または完全に不飽和であり、そして、任意に C₁ - 4 アルキルまたは C(=O)OR^a にて置換された 5-または 6-員環ヘテロ環状環である、

構造式で表される化合物、または、その薬理的に許容可能な塩と、ヒト以外の動物の白血球とを接触させる工程を含む、ことを特徴とする白血球の機能を攪乱する方法。

【請求項 4】

前記化合物が、

- 2-(6-アミノプリン-9-イルメチル)-3-(2-クロロフェニル)-6,7-ジメトキシ-3 H-キナゾリン-4-オン、 10
- 2-(6-アミノプリン-9-イルメチル)-6-プロモ-3-(2-クロロフェニル)-3 H-キナゾリン-4-オン、
- 2-(6-アミノプリン-9-イルメチル)-3-(2-クロロフェニル)-7-フルオロ-3 H-キナゾリン-4-オン、
- 2-(6-アミノプリン-9-イルメチル)-6-クロロ-3-(2-クロロフェニル)-3 H-キナゾリン-4-オン、
- 2-(6-アミノプリン-9-イルメチル)-3-(2-クロロフェニル)-5-フルオロ-3 H-キナゾリン-4-オン、
- 2-(6-アミノプリン-9-イルメチル)-5-クロロ-3-(2-クロロフェニル)-3 H-キナゾリン-4-オン、 20
- 2-(6-アミノプリン-9-イルメチル)-3-(2-クロロフェニル)-5-メチル-3 H-キナゾリン-4-オン、
- 2-(6-アミノプリン-9-イルメチル)-8-クロロ-3-(2-クロロフェニル)-3 H-キナゾリン-4-オン、
- 2-(6-アミノプリン-9-イルメチル)-3-ビフェニル-2-イル-5-クロロ-3 H-キナゾリン-4-オン、
- 5-クロロ-2-(9 H-プリン-6-イルスルファニルメチル)-3-*o*-トリル-3 H-キナゾリン-4-オン、
- 5-クロロ-3-(2-フルオロフェニル)-2-(9 H-プリン-6-イルスルファニルメチル)-3 H-キナゾリン-4-オン、 30
- 2-(6-アミノプリン-9-イルメチル)-5-クロロ-3-(2-フルオロフェニル)-3 H-キナゾリン-4-オン、
- 3-ビフェニル-2-イル-5-クロロ-2-(9 H-プリン-6-イルスルファニルメチル)-3 H-キナゾリン-4-オン、
- 5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-2-(9 H-プリン-6-イルスルファニルメチル)-3 H-キナゾリン-4-オン、
- 3-(2-クロロフェニル)-5-フルオロ-2-(9 H-プリン-6-イルスルファニルメチル)-3 H-キナゾリン-4-オン、
- 3-(2-クロロフェニル)-6,7-ジメトキシ-2-(9 H-プリン-6-イルスルファニルメチル)-3 H-キナゾリン-4-オン、 40
- 6-プロモ-3-(2-クロロフェニル)-2-(9 H-プリン-6-イルスルファニルメチル)-3 H-キナゾリン-4-オン、
- 3-(2-クロロフェニル)-8-トリフルオロメチル-2-(9 H-プリン-6-イルスルファニルメチル)-3 H-キナゾリン-4-オン、
- 3-(2-クロロフェニル)-2-(9 H-プリン-6-イルスルファニルメチル)-3 H-ベンゾ [g] キナゾリン-4-オン、
- 6-クロロ-3-(2-クロロフェニル)-2-(9 H-プリン-6-イルスルファニルメチル)-3 H-キナゾリン-4-オン、
- 8-クロロ-3-(2-クロロフェニル)-2-(9 H-プリン-6-イルスルファニルメチル)-3 50

- H-キナゾリン-4-オン、
 3-(2-クロロフェニル)-7-フルオロ-2-(9H-プリン-6-イルスルファニルメチル)-
 3 H-キナゾリン-4-オン、
 3-(2-クロロフェニル)-7-ニトロ-2-(9H-プリン-6-イルスルファニルメチル)-3
 H-キナゾリン-4-オン、
 3-(2-クロロフェニル)-6-ヒドロキシ-2-(9H-プリン-6-イルスルファニルメチル
)-3 H-キナゾリン-4-オン、
 5-クロロ-3-(2-クロロフェニル)-2-(9H-プリン-6-イルスルファニルメチル)-3
 H-キナゾリン-4-オン、
 3-(2-クロロフェニル)-5-メチル-2-(9H-プリン-6-イルスルファニルメチル)-3 10
 H-キナゾリン-4-オン、
 3-(2-クロロフェニル)-6,7-ジフルオロ-2-(9H-プリン-6-イルスルファニルメ
 チル)-3 H-キナゾリン-4-オン、
 3-(2-クロロフェニル)-6-フルオロ-2-(9H-プリン-6-イルスルファニルメチル)-
 3 H-キナゾリン-4-オン、
 2-(6-アミノプリン-9-イルメチル)-3-(2-イソプロピルフェニル)-5-メチル-3 H
 -キナゾリン-4-オン、
 2-(6-アミノプリン-9-イルメチル)-5-メチル-3-o-トリル-3 H-キナゾリン-4-
 オン、
 3-(2-フルオロフェニル)-5-メチル-2-(9H-プリン-6-イルスルファニルメチル)- 20
 3 H-キナゾリン-4-オン、
 2-(6-アミノプリン-9-イルメチル)-5-クロロ-3-o-トリル-3 H-キナゾリン-4-
 オン、
 2-(6-アミノプリン-9-イルメチル)-5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-3 H-キ
 ナゾリン-4-オン、
 2-(2-アミノ-9H-プリン-6-イルスルファニルメチル)-3-シクロプロピル-5-メチ
 ル-3 H-キナゾリン-4-オン、
 3-シクロプロピルメチル-5-メチル-2-(9H-プリン-6-イルスルファニルメチル)-
 3 H-キナゾリン-4-オン、
 2-(6-アミノプリン-9-イルメチル)-3-シクロプロピルメチル-5-メチル-3 H-キナ 30
 ゾリン-4-オン、
 2-(2-アミノ-9H-プリン-6-イルスルファニルメチル)-3-シクロプロピルメチル-
 5-メチル-3 H-キナゾリン-4-オン、
 5-メチル-3-フェネチル-2-(9H-プリン-6-イルスルファニルメチル)-3 H-キナゾ
 リン-4-オン、
 2-(2-アミノ-9H-プリン-6-イルスルファニルメチル)-5-メチル-3-フェネチル-
 3 H-キナゾリン-4-オン、
 3-シクロペンチル-5-メチル-2-(9H-プリン-6-イルスルファニルメチル)-3 H-キ
 ナゾリン-4-オン、
 2-(6-アミノプリン-9-イルメチル)-3-シクロペンチル-5-メチル-3 H-キナゾリン 40
 -4-オン、
 3-(2-クロロピリジン-3-イル)-5-メチル-2-(9H-プリン-6-イルスルファニルメ
 チル)-3 H-キナゾリン-4-オン、
 2-(6-アミノプリン-9-イルメチル)-3-(2-クロロピリジン-3-イル)-5-メチル-3
 H-キナゾリン-4-オン、
 3-メチル-4-[5-メチル-4-オキソ-2-(9H-プリン-6-イルスルファニルメチル)-
 4 H-キナゾリン-3-イル] 安息香酸、
 3-シクロプロピル-5-メチル-2-(9H-プリン-6-イルスルファニルメチル)-3 H-キ
 ナゾリン-4-オン、
 2-(6-アミノプリン-9-イルメチル)-3-シクロプロピル-5-メチル-3 H-キナゾリン 50

- 4 - オン、
 5 - メチル - 3 - (4 - ニトロベンジル) - 2 - (9 H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3 H - キナゾリン - 4 - オン、
 3 - シクロヘキシル - 5 - メチル - 2 - (9 H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3 H - キナゾリン - 4 - オン、
 2 - (6 - アミノプリン - 9 H - イルメチル) - 3 - シクロヘキシル - 5 - メチル - 3 H - キナゾリン - 4 - オン、
 2 - (2 - アミノ - 9 H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3 - シクロヘキシル - 5 - メチル - 3 H - キナゾリン - 4 - オン、
 5 - メチル - 3 - (E - 2 - フェニルシクロプロピル) - 2 - (9 H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3 H - キナゾリン - 4 - オン、
 3 - (2 - クロロフェニル) - 5 - フルオロ - 2 - [(9 H - プリン - 6 - イルアミノ) メチル] - 3 H - キナゾリン - 4 - オン、
 2 - [(2 - アミノ - 9 H - プリン - 6 - イルアミノ) メチル] - 3 - (2 - クロロフェニル) - 5 - フルオロ - 3 H - キナゾリン - 4 - オン、
 5 - メチル - 2 - [(9 H - プリン - 6 - イルアミノ) メチル] - 3 - o - トリル - 3 H - キナゾリン - 4 - オン、
 2 - [(2 - アミノ - 9 H - プリン - 6 - イルアミノ) メチル] - 5 - メチル - 3 - o - トリル - 3 H - キナゾリン - 4 - オン、
 2 - [(2 - フルオロ - 9 H - プリン - 6 - イルアミノ) メチル] - 5 - メチル - 3 - o - トリル - 3 H - キナゾリン - 4 - オン、
 2 - クロロフェニル - ジメチルアミノ - (9 H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3 H - キナゾリン - 4 - オン、
 5 - (2 - ベンジルオキシエトキシ) - 3 - (2 - クロロフェニル) - 2 - (9 H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3 H - キナゾリン - 4 - オン、
 2 - [1 - (2 - フルオロ - 9 H - プリン - 6 - イルアミノ) エチル] - 5 - メチル - 3 - o - トリル - 3 H - キナゾリン - 4 - オン、
 5 - メチル - 2 - [1 - (9 H - プリン - 6 - イルアミノ) エチル] - 3 - o - トリル - 3 H - キナゾリン - 4 - オン、
 2 - (6 - ジメチルアミノプリン - 9 - イルメチル) - 5 - メチル - 3 - o - トリル - 3 H - キナゾリン - 4 - オン、
 5 - メチル - 2 - (2 - メチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロ - プリン - 7 - イルメチル) - 3 - o - トリル - 3 H - キナゾリン - 4 - オン、
 5 - メチル - 2 - (2 - メチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロ - プリン - 9 - イルメチル) - 3 - o - トリル - 3 H - キナゾリン - 4 - オン、
 2 - (アミノ - ジメチルアミノプリン - 9 - イルメチル) - 5 - メチル - 3 - o - トリル - 3 H - キナゾリン - 4 - オン、
 2 - (2 - アミノ - 9 H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 5 - メチル - 3 - o - トリル - 3 H - キナゾリン - 4 - オン、
 5 - メチル - 2 - (7 - メチル - 7 H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3 - o - トリル - 3 H - キナゾリン - 4 - オン、
 5 - メチル - 2 - プリン - 7 - イルメチル - 3 - o - トリル - 3 H - キナゾリン - 4 - オン、
 5 - メチル - 2 - プリン - 9 - イルメチル - 3 - o - トリル - 3 H - キナゾリン - 4 - オン、
 5 - メチル - 2 - (9 - メチル - 9 H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3 - o - トリル - 3 H - キナゾリン - 4 - オン、
 5 - メチル - 2 - (2 - メチルスルファニル - 9 H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3 - o - トリル - 3 H - キナゾリン - 4 - オン、
 2 - (2 - ヒドロキシ - 9 H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 5 - メチル - 3 - o - トリル - 3 H - キナゾリン - 4 - オン、
 2 - (2 - アミノ - 6 - クロロ - プリン - 9 - イルメチル) - 5 - メチル - 3 - o - トリル - 3 H - キ

10

20

30

40

50

ナゾリン-4-オン、

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

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

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

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

2-(2,6-ジアミノプリン-9-イルメチル)-5-メチル-3-*o*-トリル-3H-キナゾリン-4-オン、 10

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

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

N-{2-[5-メチル-4-オキソ-2-(9H-プリン-6-イルスルファニルメチル)-4H-キナゾリン-3-イル]-フェニル}アセタミド、

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

2-[5-メチル-4-オキソ-2-(9H-プリン-6-イルスルファニルメチル)-4H-キナゾリン-3-イル]-安息香酸、 20

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

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

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

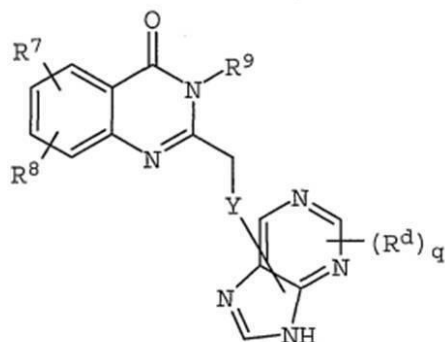
3-ベンジル-5-メトキシ-2-(9H-プリン-6-イルスルファニルメチル)-3H-キナゾリン-4-オン、

からなるグループより選択される請求項3に記載の方法。 30

【請求項5】

前記化合物が、 R^7 および R^8 の少なくとも一つが、6-ハロまたは6,7-ジメトキシ基ではなく、さらに R^9 が、4-クロロフェニルではないという条件下で、以下の構造式、

【化3】



式中、

Yは、無し、S、および、NHからなるグループより選択され、

R^7 は、H、ハロ、OH、OCH₃、CH₃、および、CF₃からなるグループより選択され、

R^8 は、H、OCH₃、および、ハロゲンよりなるグループから選択され、または、 50

R⁷ および R⁸ は、C-6 または C-7 のキナゾリン環系と一緒に、一つまたはそれ以上の O、N または S 原子を任意に含む 5- または 6- 員芳香環を形成し、

R⁹ は、C₁-C₆ アルキル、フェニル、ハロフェニル、アルキルフェニル、ビフェニル、ベンジル、ピリジニル、4-メチルピペラジニル、C(=O)OC₂H₅、および、モルフォルニルからなるグループより選択され、

R^d は、独立して、NH₂、ハロ、C₁₋₃ アルキル、S(C₁₋₃ アルキル)、OH、NH(C₁₋₃ アルキル)、N(C₁₋₃ アルキル)₂、および、NH(C₁₋₃ アルキレンフェニル)からなるグループより選択され、

q は、1 または 2 である、

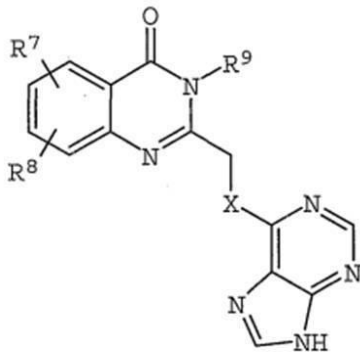
構造式で表される化合物、または、その薬理的に許容可能な塩である請求項 3 に記載の方法。

10

【請求項 6】

前記化合物が、R⁷ および R⁸ の少なくとも一つが、6-ハロまたは 6,7-ジメトキシ基ではなく、さらに R⁹ が、4-クロロフェニルではないという条件下で、以下の構造式

【化 4】



20

式中、

R⁷ は、H、ハロゲン、OH、OCH₃、CH₃、および、CF₃ からなるグループより選択され、

30

R⁸ は、H、OCH₃、および、ハロゲンよりなるグループから選択され、または、

R⁷ および R⁸ は、C-6 または C-7 のキナゾリン環系と共に、一つまたはそれ以上の O、N または S 原子を任意に含む 5- または 6- 員芳香環を形成し、

R⁹ は、C₁-C₆ アルキル、フェニル、ハロフェニル、アルキルフェニル、ビフェニル、ベンジル、ピリジニル、4-メチルピペラジニル、酢酸エチルエステル、および、モルフォルニルからなるグループより選択され、

X は、NH、または、S である、

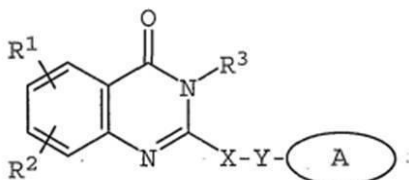
構造式で表される化合物、または、その薬理的に許容可能な塩である請求項 3 に記載の方法。

【請求項 7】

40

ホスファチジル-イノシトール 3-キナーゼデルタポリペプチドのキナーゼ活性を阻害する方法であって、以下の構造式、

【化 5】



50

式中、

Aは、任意に置換されたプリニル環であり、

Xは、 CHR^b であり、

Yは、無し、S、 SO 、 SO_2 、および、NHからなるグループより選択され、

R^1 および R^2 は、独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、ハロ、 CF_3 、 NO_2 、 OR^a 、 OCF_3 、 $\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 OC_{2-4} アルキレン OR^a 、および、 $\text{NR}^a\text{C}_{1-4}$ アルキレン $\text{N}(\text{R}^a)_2$ からなるグループより選択され、

R^3 は、任意に置換された、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} ヘテロシクロアルキル、 C_{1-4} アルキレンシクロアルキル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-3} アルキレンアリール、アリール C_{1-3} アルキル、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、アリール、ヘテロアリール、 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 SO_2R^a 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $\text{S}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{C}_{1-4}$ アルキレン OR^a 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{C}_{1-4}$ アルキレンHet、 $\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-4}$ アルキレンアリール、 $\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-4}$ アルキレンヘテロアリール、任意に一つまたはそれ以上のハロ、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 $\text{NR}^a\text{SO}_2\text{CF}_3$ 、 CN 、 NO_2 、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 OR^a 、 C_{1-4} アルキレン $\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、および、 OC_{1-4} アルキレン $\text{N}(\text{R}^a)_2$ で置換された C_{1-4} アルキレンアリール、 C_{1-4} アルキレンヘテロアリール、 C_{1-4} アルキレンHet、 C_{1-4} アルキレン $\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-4}$ アルキレンアリール、 C_{1-4} アルキレン $\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-4}$ アルキレンヘテロアリール、 C_{1-4} アルキレン $\text{C}(=\text{O})\text{Het}$ 、 C_{1-4} アルキレン $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 C_{1-4} アルキレン OR^a 、 C_{1-4} アルキレン $\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 C_{1-4} アルキレン OC_{1-4} アルキレン OR^a 、 C_{1-4} アルキレン $\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 C_{1-4} アルキレン $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、および、 C_{1-4} アルキレン OC_{1-4} アルキレン $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ からなるグループより選択され、

R^a は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} ヘテロシクロアルキル、 C_{1-3} アルキレン $\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、アリール、アリール C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルキレンアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリール C_{1-3} アルキル、および、 C_{1-3} アルキレンヘテロアリールからなるグループより選択され、または、

二つの R^a 基が、ともに、任意に少なくとも一つのヘテロ原子を含む、5-または6-員環を形成し、

R^b は、水素、 C_{1-6} アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール C_{1-3} アルキル、ヘテロアリール C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルキレンアリール、および、 C_{1-3} アルキレンヘテロアリールからなるグループより選択され、

Hetは、酸素、窒素、および、硫黄からなるグループより選択される、少なくとも一つのヘテロ原子を含む、飽和した、または、部分的または全体が不飽和であり、そして任意に C_{1-4} アルキル、または $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ によって置換された、5-または6-員ヘテロ環状環である、

構造式で表される化合物、または、その薬理的に許容可能な塩と、ヒト以外の動物のホスファチジル-イノシトール3-キナーゼデルタペプチドとを接触させる、工程を含むことを特徴とするホスファチジル-イノシトール3-キナーゼデルタペプチドのキナーゼ活性を阻害する方法。

【請求項8】

R^6 が、フェニルまたは2-クロロフェニルである場合に、 R^4 および R^5 の少なくとも一つが、H以外のものであるという条件下で、以下の構造式、

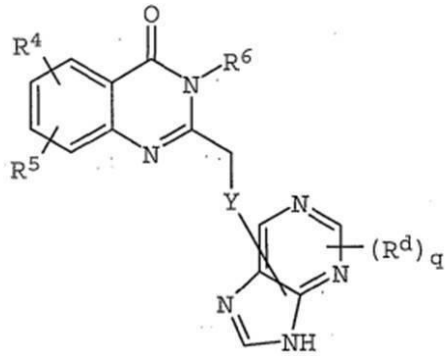
10

20

30

40

【化6】



10

式中、

Yは、無し、または、NHであり、

R⁴は、H、ハロゲン、NO₂、OH、OCH₃、CH₃、および、CF₃からなるグループより選択され、

R⁵は、H、OCH₃、および、ハロからなるグループより選択され、または

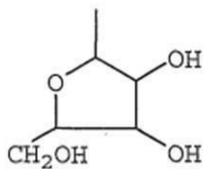
R⁴およびR⁵は、キナゾリン環系のC-6およびC-7とともに、一つまたはそれ以上のO、N、またはS原子を任意に含む、5-または6-員芳香環を形成し、

R⁶は、C₁-C₆アルキル、フェニル、ハロフェニル、アルコキシフェニル、アルキルフェニル、ビフェニル、ベンジル、ピリジニル、4-メチルピペラジニル、C(=O)OC₂H₅、および、モルフォリニルからなるグループより選択され、

20

R^dは、独立して、NH₂、ハロ、C₁₋₃アルキル、S(C₁₋₃アルキル)、OH、NH(C₁₋₃アルキル)、N(C₁₋₃アルキル)₂、NH(C₁₋₃アルケニルフェニル)、および、

【化7】



30

からなるグループより選択され、

qは、1または2である、

構造式で表される化合物、または、その薬理的に許容可能な塩。

【請求項9】

前記化合物が、

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

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

40

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

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

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

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

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

50

- 2-(6-アミノプリン-9-イルメチル)-3-(2-クロロフェニル)-5-メチル-3H-キナゾリン-4-オン、
- 2-(6-アミノプリン-9-イルメチル)-3-(2-クロロフェニル)-5-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン、
- 2-(6-アミノプリン-9-イルメチル)-3-ベンジル-5-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン、
- 2-(6-アミノプリン-9-イルメチル)-3-ブチル-3H-キナゾリン-4-オン、
- 2-(6-アミノプリン-9-イルメチル)-3-モルフォリン-4-イル-3H-キナゾリン-4-オン、
- 2-(6-アミノプリン-9-イルメチル)-3-(2-クロロフェニル)-7-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン、 10
- 2-(6-アミノプリン-9-イルメチル)-6-クロロ-3-(2-クロロフェニル)-3H-キナゾリン-4-オン、
- 2-(6-アミノプリン-9-イルメチル)-6-ブromo-3-(2-クロロフェニル)-3H-キナゾリン-4-オン、
- 2-(6-アミノプリン-9-イルメチル)-3-(2-クロロフェニル)-6,7-ジメトキシ-3H-キナゾリン-4-オン、
- 2-(6-アミノプリン-9-イルメチル)-5-クロロ-3-o-トリル-3H-キナゾリン-4-オン、および、
- 2-(6-アミノプリン-9-イルメチル)-5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-3H-キナゾリン-4-オン、 20
- からなるグループより選択される請求項 8 に記載の化合物。
- 【請求項 10】
- R⁴ が、H、ハロ、OH、OCH₃、CH₃、および、CF₃ からなるグループより選択され、
- R⁶ が、C₁-C₆ アルキル、フェニル、ハロフェニル、アルコキシフェニル、アルキルフェニル、ピフェニル、ベンジル、ピリジニル、4-メチルピペラジニル、C(=O)OC₂H₅、および、モルフォリニルからなるグループより選択され、
- (a) R⁴ および R⁵ は、独立して、6-ハロまたは 6,7-ジメトキシ基ではなく、および、 30
- (b) R⁶ は、4-クロロフェニルではない、請求項 8 に記載の化合物。
- 【請求項 11】
- 前記化合物が、
- 2-(6-アミノプリン-9-イルメチル)-3-(2-イソプロピルフェニル)-5-メチル-3H-キナゾリン-4-オン、
- 2-(6-アミノプリン-9-イルメチル)-5-メチル-3-o-トリル-3H-キナゾリン-4-オン、
- 2-(6-アミノプリン-9-イルメチル)-3-ピフェニル-2-イル-5-クロロ-3H-キナゾリン-4-オン、
- 2-(6-アミノプリン-9-イルメチル)-3-(2-フルオロフェニル)-5-メチル-3H-キナゾリン-4-オン、 40
- 2-(6-アミノプリン-9-イルメチル)-5-クロロ-3-(2-フルオロフェニル)-3H-キナゾリン-4-オン、
- 2-(6-アミノプリン-9-イルメチル)-8-クロロ-3-(2-クロロフェニル)-3H-キナゾリン-4-オン、
- 2-(6-アミノプリン-9-イルメチル)-5-クロロ-3-(2-クロロフェニル)-3H-キナゾリン-4-オン、
- 2-(6-アミノプリン-9-イルメチル)-3-(2-クロロフェニル)-5-メチル-3H-キナゾリン-4-オン、
- 2-(6-アミノプリン-9-イルメチル)-3-(2-クロロフェニル)-5-フルオロ-3H-キ 50

ナゾリン-4-オン、

2-(6-アミノプリン-9-イルメチル)-3-ベンジル-5-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン、

2-(6-アミノプリン-9-イルメチル)-3-ブチル-3H-キナゾリン-4-オン、

2-(6-アミノプリン-9-イルメチル)-3-モルフォリン-4-イル-3H-キナゾリン-4-オン、

2-(6-アミノプリン-9-イルメチル)-3-(2-クロロフェニル)-7-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン、および、

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

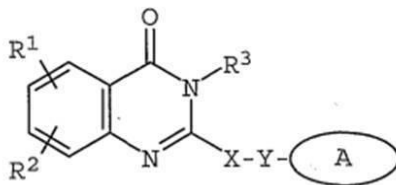
10

からなるグループより選択される請求項8に記載の化合物。

【請求項12】

以下の構造式、

【化8】



20

式中、

Aは、任意に置換された**プリニル環**であり、

Xは、 CHR^b であり、

Yは、無し、または、**NH**であり、

R^1 および R^2 は、独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、ハロ、 CF_3 、 NO_2 、 OR^a 、 OCF_3 、 $\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 OC_{2-4} アルキレン OR^a 、および、 $\text{NR}^a\text{C}_{1-4}$ アルキレン $\text{N}(\text{R}^a)_2$ からなるグループより選択され、

R^3 は、任意に置換された、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} ヘテロシクロアルキル、 C_{1-4} アルキレンシクロアルキル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-3} アルキレンアリール、アリール C_{1-3} アルキル、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、アリール、ヘテロアリール、 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 SO_2R^a 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $\text{S}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{C}_{1-4}$ アルキレン OR^a 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{C}_{1-4}$ アルキレンHet、 $\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-4}$ アルキレンアリール、 $\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-4}$ アルキレンヘテロアリール、任意に一つまたはそれ以上のハロ、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 $\text{NR}^a\text{SO}_2\text{CF}_3$ 、 CN 、 NO_2 、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 OR^a 、 C_{1-4} アルキレン $\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、および、 OC_{1-4} アルキレン $\text{N}(\text{R}^a)_2$ で置換された C_{1-4} アルキレンアリール、 C_{1-4} アルキレンヘテロアリール、 C_{1-4} アルキレンHet、 C_{1-4} アルキレン $\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-4}$ アルキレンアリール、 C_{1-4} アルキレン $\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-4}$ アルキレンヘテロアリール、 C_{1-4} アルキレン $\text{C}(=\text{O})\text{Het}$ 、 C_{1-4} アルキレン $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 C_{1-4} アルキレン OR^a 、 C_{1-4} アルキレン $\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 C_{1-4} アルキレン OC_{1-4} アルキレン OR^a 、 C_{1-4} アルキレン $\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 C_{1-4} アルキレン $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、および、 C_{1-4} アルキレン OC_{1-4} アルキレン $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ からなるグループより選択され、

30

40

R^a は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} ヘテロシクロアルキル、 C_{1-3} アルキレン $\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、アリール、アリール C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルキレンアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリール C_{1-3} アルキル、および、 C_{1-3} アルキレンヘテロアリールからなるグループより選択され、または

二つの R^a 基が、ともに、任意に少なくとも一つのヘテロ原子を含む、5-または6-員環を形成し、

R^b は、水素、 C_{1-6} アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール C_{1-3} アルキ

50

ル、ヘテロアリール C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルキレンアリール、および、 C_{1-3} アルキレンヘテロアリールからなるグループより選択され、

Het は、酸素、窒素、および、硫黄からなるグループより選択される、少なくとも一つのヘテロ原子を含む、飽和した、または部分的または全体が不飽和であり、そして任意に C_{1-4} アルキル、または $C(=O)OR^a$ によって置換された、5-または6-員ヘテロ環状環である、

構造式で表される化合物、または、その薬理的に許容可能な塩。

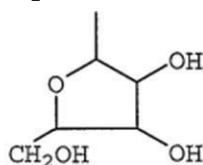
【請求項 13】

X が、 CH_2 、または、 $CH(CH_3)$ である請求項 12 に記載の化合物。

【請求項 14】

A が、 $N(R^a)_2$ 、ハロ、 C_{1-3} アルキル、 $S(C_{1-3}$ アルキル)、 OR^a 、ハロ、および、

【化 9】

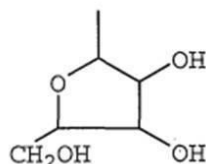


からなるグループより選択される 1 個 ~ 3 個の置換基で置換される請求項 12 に記載の化合物。

【請求項 15】

A が、 NH_2 、 $NH(CH_3)$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_2C_6H_5$ 、 $NH(C_2H_5)$ 、 Cl 、 F 、 CH_3 、 SCH_3 、 OH 、および、

【化 10】

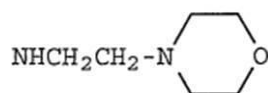


からなるグループより選択される 1 個 ~ 3 個の置換基で置換される請求項 12 に記載の化合物。

【請求項 16】

R^1 および R^2 が、独立して、水素、 OR^a 、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 CF_3 、 NO_2 、 $N(R^a)_2$ 、 NR^aC_{1-3} アルキレン $N(R^a)_2$ 、および、 OC_{1-3} アルキレン OR^a からなるグループから選択されるが、水素、 OCH_3 、 Cl 、 Br 、 F 、 CH_3 、 CF_3 、 NO_2 、 OH 、 $N(CH_3)_2$ 、

【化 11】



および、 $O(CH_2)_2OCH_2C_6H_5$ には限定されない請求項 12 に記載の化合物。

【請求項 17】

R^1 および R^2 が、共に結合し、5-または6-員環を形成する請求項 12 に記載の化合物。

【請求項 18】

R^3 が、 C_{1-6} アルキル、アリール、ヘテロアリール、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} ヘテロシクロアルキル、 $C(=O)OR^a$ 、 C_{1-4} アルキレン Het、 C_{1-4} アルキレ

10

20

30

40

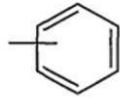
50

ンシクロアルキル、 C_{1-4} アルキレンアリール、 C_{1-4} アルキレン $C(=O)C_{1-4}$ アルキレンアリール、 C_{1-4} アルキレン $C(=O)OR^a$ 、 C_{1-4} アルキレン $C(=O)N(R^a)_2$ 、 C_{1-4} アルキレン $C(=O)Het$ 、 C_{1-4} アルキレン $N(R^a)_2$ 、および、 C_{1-4} アルキレン $NR^aC(=OR^a)$ からなるグループより選択される請求項12に記載の化合物。

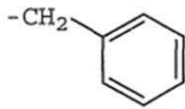
【請求項19】

R^3 が、 OR^a 、 C_{1-6} アルキル、アリール、ヘテロアリール、 NO_2 、 $N(R^a)_2$ 、 $NR^aC(=O)R^a$ 、 $C(=O)OC_2H_5$ 、 $CH_2CH(CH_3)_2$ 、

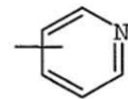
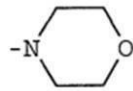
【化12】



10

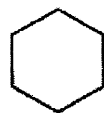
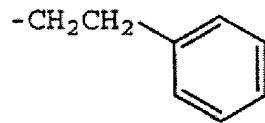
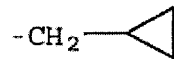
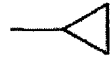
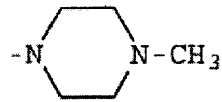


20



30

【化 1 3】



10

20

30

、および

からなるグループより選択される請求項 1 2 に記載の化合物。

【請求項 2 0】

R^3 が、ハロ、 OR^a 、 C_{1-6} アルキル、アリール、ヘテロアリール、 NO_2 、 $N(R^a)_2$ 、 $NR^aSO_2CF_3$ 、 $NR^aC(=O)R^a$ 、 $C(=O)OR^a$ 、 $SO_2N(R^a)_2$ 、 CN 、 $C(=O)R^a$ 、 C_{1-4} アルキレン $N(R^a)_2$ 、 OC_{1-4} アルキレン $N(R^a)_2$ 、および、 $N(R^a)C_{1-4}$ アルキレン $N(R^a)_2$ からなるグループより選択される置換基で置換される請求項 1 2 に記載の化合物。

40

【請求項 2 1】

R^3 が、 Cl 、 F 、 CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、 OCH_3 、 C_6H_5 、 NO_2 、 NH_2 、 $NHC(=O)CH_3$ 、 CO_2H 、および、 $N(CH_3)CH_2CH_2N(CH_3)_2$ からなるグループより選択される置換基で置換される請求項 1 2 に記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本願は、2000年4月25日に出願された米国仮特許出願第60/199,655号ならびに2000年10月

50

25日に出願された米国仮特許出願第60/238,057号の優先権を主張するものである。

【0002】

本発明は、一般に、ホスファチジルイノシトール 3-キナーゼ (PI3K) 酵素に関し、特に、PI3K活性の選択的阻害剤、それに、かような物質を使用する方法に関する。

【0003】

【従来の技術および発明が解決しようとする課題】

3'-リン酸化ホスフォイノシチドを介した細胞情報伝達は、例えば、悪性形質転換、成長因子情報伝達、炎症および免疫などの種々の細胞内工程で明らかになってきた (概説として、Rameh et al., J. Biol. Chem, 274 : 8347-8350 (1999)を参照のこと)。これらリン酸化情報伝達産物である、ホスファチジルイノシトール 3-キナーゼ (PI 3-キナーゼ; PI3K) の産生に関与する酵素は、ホスファチジルイノシトール (PI) をリン酸化するウイルス腫瘍タンパク質および成長因子レセプターチロシンキナーゼ、それに、イノシトール環の3'-ヒドロキシルにおけるそのリン酸化誘導体に関連した活性として最初に同定された (Panayoutou et al., Trends Cell Biol 2 : 358-60 (1992))。

【0004】

PI 3-キナーゼ活性化による第一の産物である、ホスファチジルイノシトール-3,4,5-三リン酸 (PIP3) の濃度は、種々のアゴニストによる細胞の処理で増加する。したがって、PI 3-キナーゼ活性化は、細胞増殖、分化およびアポトーシスを含む幅広い細胞応答に関与していると考えられている (Parker et al., Current Biology, 5 : 577-99 (1995)、Yao et al., Science, 267 : 2003 - 05 (1995))。PI 3-キナーゼ活性化に続いて産生されるリン酸化脂質の下流標的は十分特性化されていないが、新たな証拠によって、プレクストリン相同ドメイン、およびFYVEフィンガードメインを含むタンパク質が、種々のホスファチジルイノシトール脂質に結合した時に活性化されることが提案されている (Sternmark et al., J Cell Sci., 112 : 4175 - 83 (1999)、Lemmon et al., Trends Cell Biol, 7 : 237 - 42 (1997))。in vitroにおいて、タンパク質キナーゼC (PKC) のいくつかのアイソフォームは、PIP3によって直接活性化され、PKC関連タンパク質キナーゼ、PKBは、PI 3-キナーゼによって活性化されると示されてきた (Burgering et al., Nature, 376 : 599 - 602 (1995))。

【0005】

最近、PI 3-キナーゼ酵素ファミリーは、その基質特異性に基づいて3つのクラスに分類された。クラスI PI3K類は、ホスファチジルイノシトール (PI)、ホスファチジルイノシトール-4-リン酸、およびホスファチジルイノシトール-4,5-二リン酸 (PIP2) をリン酸化して、それぞれ、ホスファチジルイノシトール-3-リン酸 (PIP)、ホスファチジルイノシトール-3,4-二リン酸、およびホスファチジルイノシトール-3,4,5-三リン酸を産生することが可能である。II型PI3K類は、PIおよびホスファチジルイノシトール-4-リン酸をリン酸化し、一方、III型PI3K類はPIのみをリン酸化可能である。

【0006】

PI 3-キナーゼの初期精製および分子クローニングにより、このキナーゼがp85およびp110サブユニットからなるヘテロダイマーであることが明らかになった (Otsu et al., Cell, 65 : 91 - 104 (1991)、Hiles et al., Cell, 70 : 419-29 (1992))。それ以来、それぞれ異なる110kDa触媒サブユニットと調節サブユニットをからなる、4つの異なるI型PI3K類が同定されてきており、PI3K、およびと命名され、それぞれが識別可能な110kDa触媒サブユニットおよび調製サブユニットからなる。特に、この触媒サブユニットのうち3つ、すなわちp110、p110およびp110は、それぞれの同一の調節サブユニット、p85と結合し、一方、p110は、異なる調節サブユニットp101に結合する。以下で記述するように、ヒト細胞および組織における、これらのPI3K類の発現パターンもまた異なる。一般的に、最近PI 3-キナーゼの細胞性機能において、情報の蓄積がされてきたが、個々のアイソフォームによってなされる役割は、大部分は未知である。

【0007】

ウシp110のクローニングは記述された。本タンパク質は、液胞タンパク質処理に関与

10

20

30

40

50

するタンパク質である、サッカロミセス セルビシエ (*Saccharomyces cerevisiae*) タンパク質、つまり空胞変性タンパク質プロセスに關与するタンパク質であるVps34pmと關連あるものと同定された。組換え体 p110 産物もまた、p85 と關連することが示されており、トランスフェクタント細胞COS-1細胞でPI3K活性を産生することが示された。Hiles et al., *Cell*, 70, 419-29 (1992) を参照のこと。

【0008】

p110 と命名された、第二のヒト p110アイソフォームのクローニングが、Hu et al., *Mol Cell Biol*, 13:7677-88 (1993) に記載されている。このアイソフォームは、細胞内でp85と關連するといわれており、p110 mRNAがさまざまなヒトおよびマウス組織、ならびにヒト臍帯血管内皮細胞、ジャーカットヒト白血球T細胞、293ヒト胎児腎臓細胞、マウス3T3繊維芽細胞、HeLa細胞、およびNBT2ラット前立腺癌細胞で発見されていることから、いたるところに発現しているといわれている。このような広い発現は、このアイソフォームが、シグナル伝達経路において、広く重要であることを示している。

10

【0009】

PI 3-キナーゼの p110 アイソフォームの同定は、Chantry et al., *J Biol Chem*, 272:19236-41 (1997) に記述されている。ヒト p110 アイソフォームは、組織限定的様式で発現していることが発見された。このアイソフォームは、リンパ球、およびリンパ組織に高レベルで発現しており、このことは、免疫系におけるPI 3-キナーゼ仲介シグナル伝達において役割を果たしている可能を示している。p110 アイソフォームに関する詳細はまた、米国特許第5,858,753号、第5,822,910号、および第5,985,589号にて得ることができる。またVanhaesebroeck et al., *Proc Natl Acad Sci USA*, 94:4330-5 (1997) ならびに国際公開公報第W097/46688号を参照のこと。

20

【0010】

PI3K、およびサブタイプそれぞれにおいて、p85サブユニットは、標的タンパク質における、そのSH2ドメインの、(好ましい配列で存在する)リン酸化チロシン残基との相互作用によって、PI 3-キナーゼを細胞質膜に局在させるように機能する(Rameh et al., *Cell*, 83:821-30 (1995))。いたるところに発現しているp85、および脳ならびにリンパ組織に主としてみられるp85の、p85の2つのアイソフォームが単離されている(Volinia et al., *Oncogene*, 7:789-93 (1992))。p85サブユニットのPI 3-キナーゼ p110、または触媒サブユニットへの結合は、これらの酵素の触媒活性および安定性に必要であることが明らかである。さらに、Rasタンパク質の結合もまた、PI 3-キナーゼ活性を高める。

30

【0011】

p110のクローニングは、PI3K酵素ファミリーがまたさらに複雑であることをまた明らかにした(Stoyanocv et al., *Science*, 269:690-93 (1995))。p110アイソフォームは、p110およびp110と非常に近いが(触媒ドメインにおいて、45~48%の同一性)、記したように、p85を標的サブユニットとしては使用しない。代わりに、p110はそのアミノ末端近くに、「プレクストリン相同ドメイン」と呼ばれるドメインをさらに含む。このドメインは、p110の、ヘテロトリマーGタンパク質サブユニットへの相互作用を可能にし、この相互作用はその活性を調節していることが明らかである。

40

【0012】

PI3Kガンマに関するp101調節サブユニットは、最初は、イノシシでクローン化され、ヒト垂直類似物がその後同定された(Krugmann et al., *J Biol Chem*, 274:17152-8 (1999))。p101のN-末端領域と、p110のN-末端領域間の相互作用は、先に述べたGを介したPI3K活性化において重要であることは明らかである。

【0013】

本質的に活性なPI3Kポリペプチドが、国際公開公報第W096/25488号に記載されている。この明細書は、内部SH2(iSH2)領域として公知のp85の102残基断片が、リンカー領域を介して、齧歯類p110のN-末端に融合している、キメラ融合タンパク質の分離を開示している。p85 iSH2ドメインは明らかに、無修飾のp85と同等の様式で、PI3K活性を活

50

性化できる (Klippel et al., Mol Cell Biol, 14 : 2675 - 85 (1994))。

【 0 0 1 4 】

したがって、PI 3-キナーゼは、そのアミノ酸同一性、またはその活性によって同定可能である。この遺伝子ファミリーのメンバーには、サッカロミセス・セルピシエのVps34 TOR1 およびTOR2 (およびFRAPおよびmTORのような哺乳動物相同物)、失調毛細血管拡張症遺伝子産物 (ATR) およびDNA依存タンパク質キナーゼ (DNA-PK) の触媒サブユニットを含む、より関連の薄い脂質およびタンパク質キナーゼが含まれる。一般的には、Hunter, Cell, 83 : 1 - 4 (1995) を参照のこと。

【 0 0 1 5 】

PI 3-キナーゼはまた、白血球活性化の多くの局面に参与することが明らかである。p85 関連PI 3-キナーゼ活性が、抗原に反応したT細胞の活性化に対して重要な共刺激分子である、CD28の細胞質ドメインと物理的に関連することが示されてきた (Pages et al., Nature, 369 : 327 - 29 (1994)、Rudd, Immunity, 4 : 527 - 34 (1996))。CD28を介したT細胞の活性化は、抗原による活性化に対する閾値を低下させ、増殖応答の程度および期間を増加させる。これらの効果は、インターロイキン - 2 (IL2)、主要T細胞増殖因子を含む多くの遺伝子の転写における増加に関連している (Fraser et al., Science, 251 : 313 - 16 (1991))。もはやPI 3-キナーゼに相互作用しないようなCD28の変異導入により、IL2産生の誘導の欠如が導かれ、このことは、T細胞活性化におけるPI 3-キナーゼに対する重大な役割を示している。

【 0 0 1 6 】

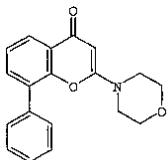
酵素のファミリーの個々のメンバーに対する特異的阻害剤は、各酵素の機能を解析するための非常に貴重なツールを提供する。2つの化合物、LY294002およびウォルトマニンが、PI 3-キナーゼ阻害剤として広く使われてきた。しかしながら、これらの化合物は、I型PI 3-キナーゼの4つのメンバーを区別しないので、非特異的PI3K阻害剤である。たとえば、I型PI 3-キナーゼそれぞれに対するウォルトマニンの種々のIC₅₀値は、1 ~ 10 nMの範囲である。同様に、LY294002のこれらのPI 3-キナーゼそれぞれに対するIC₅₀値は、約1 μMである (Fruman et al., Ann Rev Biochem, 67 : 481 - 507 (1998))。したがって、個々のI型PI 3-キナーゼの役割を研究におけるこれらの化合物の使用は、限定される。

【 0 0 1 7 】

ウォルトマニンを用いた研究によれば、PI 3-キナーゼ機能が、Gタンパク質共役レセプターを介した白血球シグナル伝達のいくつかの局面でも必要であるとの証拠が認められる (Thelen et al., Proc Natl Acad Sci USA, 91 : 4960 - 64 (1994))。さらに、ウォルトマニンおよびLY294002が、好中球遊走およびスーパーオキシド放出を阻害することが示されてきた。しかしながら、これらの化合物はPI3Kの種々のアイソフォーム相互を区別しないので、どの特定のPI3Kアイソフォームまたはアイソフォーム類がこれらの減少に関わっているのかは明らかでないままである。

【 0 0 1 8 】

【化34】



LY294002

【 0 0 1 9 】

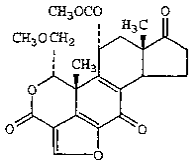
【化35】

10

20

30

40



【 0 0 2 0 】

ウォルトマニン

以上の考察から、現在の知識が、細胞レベルの局在、活性化状態、基質親和性などを含む PI 3-キナーゼ酵素の構造的および機能的特徴に関しては欠失していることが明らかである。さらに、正常および疾病組織両方でこれらの酵素が果たす機能は、依然として不明である。とりわけ、白血球における PI3K の機能は未だに特性化されておらず、ヒト病理学におけるその機能に関する知識は限られたままである。他の PI3K アイソフォームのこれらの組織における共発現が、現在まで、それぞれの酵素の活性を分離するのを難しくしている。さらに、種々の PI3K アイソザイムの活性の分離は、選択的阻害特性を明らかにする阻害剤の同定なしには不可能であろう。実際に、本申請者らは、そのような選択的、またはよりよくは特異的な、PI3K アイソザイムの阻害剤が明らかになったとは、現在のところ承知してはいない。

10

【 0 0 2 1 】

したがって、PI3K ポリペプチドのさらなる構造的特性化に関する必要性が、本技術分野で存在している。PI3K の機能的特性化も必要となってきた。さらに、PI3K の本発明者らの理解には、その調節サブユニット、および細胞内での他のタンパク質両方との、p110 の構造的相互作用のさらなる詳細が必要である。各アイソザイムをよりよく特性化可能にするために、PI3K アイソザイムの選択的または特異的阻害剤も必要となってくる。とりわけ、PI3K の選択的または特異的阻害剤が、このアイソザイムの役割を明らかにするために、およびアイソザイムの活性を調節するための薬剤の開発を行う上で望ましい。

20

【 0 0 2 2 】

本発明の1つの態様によれば、ヒト PI3K の生物学的活性を阻害可能である化合物が提供される。本発明の他の態様によれば、他の PI3K アイソフォームに対しては比較的低い阻害強度を持ちつつ、PI3K を選択的に阻害する化合物が提供される。本発明の他の態様によれば、ヒト PI3K の機能を特性化する方法が提供される。本発明の他の態様によれば、ヒト PI3K 活性を選択的に調節する方法、そして、それにより、PI3K 不全によって仲介される疾病の医学的処置を促進する方法が提供される。本発明の他の態様および利点は、当業者によって容易に理解されるであろう。

30

【 0 0 2 3 】

【課題を解決するための手段】

本発明の一態様によれば、白血球内のホスファチジルイノシトール 3-キナーゼデルタ (PI3K) 活性を選択的に阻害する化合物を、白血球と接触させることを含む、白血球機能を攪乱する方法が、本発明の他の態様において実現できることが明らかとなった。本発明の方法によれば、白血球は、好中球、Bリンパ球、Tリンパ球および好塩基球からなるグループから選択される細胞が含まれる。

40

【 0 0 2 4 】

たとえば、白血球が好中球を含む場合、本発明の方法は、スーパーオキシド放出刺激、エキソサイトーシス刺激、および化学走化遊走からなるグループから選択された、少なくとも1つの好中球機能を攪乱することを含む。好ましくは、本発明の方法は、本質的に、好中球による細菌の食作用または細菌の殺傷作用を攪乱しない。白血球がBリンパ球を含む場合、本発明の方法は、Bリンパ球の増殖、またはBリンパ球による抗体産生を攪乱することを含む。白血球がTリンパ球を含む場合、本発明の方法は、Tリンパ球の増殖を攪乱することを含む。白血球が好塩基球を含む場合、本発明の方法は、好塩基球によるヒスタミン放出を攪乱する方法を含む。

50

【 0 0 2 5 】

選択的PI3K 阻害剤が使用される本発明の方法において、化合物が、細胞に基づくアッセイにおいて、他のI型PI3Kアイソフォームと比べて、PI3K の阻害に対して、少なくとも約10倍の選択性を持つことが好ましい。さらに好ましくは、本発明の化合物は、細胞に基づくアッセイにおいて、他のI型PI3Kアイソフォームと比べて、PI3K の阻害に対して、少なくとも約20倍の選択性を持つ。また、さらに好ましくは、本発明の化合物は、生化学的なアッセイにおいて、他のI型PI3Kアイソフォームと比べて、PI3K の阻害に対して、少なくとも約50倍の選択性を持つ。

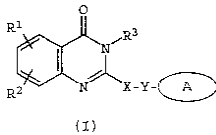
【 0 0 2 6 】

本発明の方法において有用な、好ましい選択的化合物は、構造式 (I)

10

【 0 0 2 7 】

【 化 3 6 】



(I)

【 0 0 2 8 】

式中、Aは、少なくとも2つの窒素原子を含む、任意に置換された単環式または二環式系であり、かつ本系の少なくとも1つが芳香環であり、

Xは、CHR^b、CH₂CHR^b、およびCH=C(R^b)からなるグループより選択され、

20

Yは、無し、S、SO、SO₂、NH、O、C(=O)、OC(=O)、C(=O)O、およびNHC(=O)CH₂Sからなるグループより選択され、

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

30

なるグループより選択され、

40

またはR¹およびR²は共に、任意に少なくとも1つのヘテロ原子を含む、3-または4-員アルキレン、または5-または6-員環のアルキレン鎖構成物を形成し、

R³は、任意に置換された、水素、C₁₋₆アルキル、C₃₋₈シクロアルキル、C₃₋₈ヘテロシクロアルキル、C₁₋₄アルキレンシクロアルキル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₃アルキレンアリール、アリールC₁₋₃アルキル、C(=O)R^a、アリール、ヘテロアリール、C(=O)OR^a、C(=O)N(R^a)₂、C(=S)N(R^a)₂、SO₂R^a、SO₂N(R^a)₂、S(=O)R^a、S(=O)N(R^a)₂、C(=O)NR^aC₁₋₄アルキレンOR^a、C(=O)NR^aC₁₋₄アルキレンHet、C(=O)C₁₋₄アルキレンアリール、C(=O)C₁₋₄アルキレンヘテロアリール、任意に1つまたはそれ以上のハロ、SO₂N(R^a)₂、N

50

(R^a)₂、C(=O)OR^a、NR^aSO₂CF₃、CN、NO₂、C(=O)R^a、OR^a、C₁₋₄アルキレンN(R^a)₂、およびOC₁₋₄アルキレンN(R^a)₂で置換されたC₁₋₄アルキレンアリール、C₁₋₄アルキレンヘテロアリール、C₁₋₄アルキレンHet、C₁₋₄アルキレンC(=O)C₁₋₄アルキレンアリール、C₁₋₄アルキレンC(=O)C₁₋₄アルキレンヘテロアリール、C₁₋₄アルキレンC(=O)Het、C₁₋₄アルキレンC(=O)N(R^a)₂、C₁₋₄アルキレンOR^a、C₁₋₄アルキレンNR^aC(=O)R^a、C₁₋₄アルキレンOC₁₋₄アルキレンOR^a、C₁₋₄アルキレンN(R^a)₂、C₁₋₄アルキレンC(=O)OR^a、およびC₁₋₄アルキレンOC₁₋₄アルキレンC(=O)OR^aからなるグループより選択され、

R^aは水素、C₁₋₆アルキル、C₃₋₈シクロアルキル、C₃₋₈ヘテロシクロアルキル、C₁₋₃アルキレンN(R^a)₂、アリール、アリールC₁₋₃アルキル、C₁₋₃アルキレンアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールC₁₋₃アルキル、およびC₁₋₃アルキレンヘテロアリールからなるグループより選択され、

または2つのR^a基が共に、任意に少なくとも1つのヘテロ原子を含む、5-または6-員環を形成し、

R^bは、水素、C₁₋₆アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールC₁₋₃アルキル、ヘテロアリールC₁₋₃アルキル、C₁₋₃アルキレンアリール、およびC₁₋₃アルキレンヘテロアリールからなるグループより選択され、

Hetは、酸素、窒素および硫黄からなるグループより選択される、少なくとも1つのヘテロ原子を含む、飽和した、または部分的または全体が不飽和である、そして任意にC₁₋₄アルキル、またはC(=O)OR^aによって置換された、5-または6-員ヘテロ環状環である、

ところの化合物、およびその薬理的に許容可能な塩または溶媒化合物(たとえば、水和物)が含まれ、これら化合物は、細胞に基づくアッセイにおいて、他のI型PI3Kアイソフォームと比べて、PI3Kに対して、少なくとも約10倍の選択的阻害性を有する。

【0029】

他の実施形態において、本発明は、好中球中のホスファチジルイノシトール3-キナーゼデルタ(PI3K)活性を選択的に阻害する有効量の化合物を、それが必要である動物に投与することを含む、好中球によって媒介された臨床状態を処置するための方法を提供する。本方法に従って処置可能な臨床状態の例として、スーパーオキシド放出刺激、エキソサイトーシス刺激、および化学走化遊走からなるグループより選択される、好中球機能によって特徴づけられる望ましくない臨床状態が含まれる。好ましくは、本方法に従って、好中球による貪食活性または細菌殺傷機能は、本質的に阻害されない。

【0030】

他の実施形態において、本発明は、破骨細胞中のホスファチジルイノシトール3-キナーゼデルタ(PI3K)活性を選択的に阻害する化合物と、破骨細胞を接触させることを含む、破骨細胞の機能を攪乱するための方法を提供する。本発明の方法に従って、本発明の化合物は、骨に選択的に結合する部位を含む。

【0031】

他の実施形態において、本発明は、動物の破骨細胞内でのホスファチジルイノシトール3-キナーゼデルタ(PI3K)活性を阻害する化合物の有効量を、前記動物に投与することを含む、処置が必要な動物での骨再吸収疾患を改善する方法である。本方法に従って処置されて改善可能な好ましい骨再吸収疾患は、骨粗鬆症である。

【0032】

他の実施形態において、本発明は、癌細胞内のホスファチジルイノシトール3-キナーゼデルタ(PI3K)活性を選択的に阻害する化合物と、癌細胞を接触させることを含む、造血由来癌細胞の成長または増殖を阻害するための方法を提供する。本発明の方法は、リンパ腫、多重骨髄腫および白血病からなるグループから選択される癌の成長または増殖を阻害する点で有用である。

【0033】

10

20

30

40

50

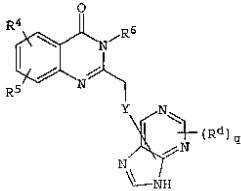
他の実施態において、本発明は、一般式 (I) で表される化合物と、PI3K ポリペプチドとを接触させることを含む、ホスファチジルイノシトール3-キナーゼデルタ (PI3K) ポリペプチドのキナーゼ活性を阻害する方法を提供する。

【0034】

本発明の方法に従って有用な好ましい化合物として、 R^6 がフェニルまたは2-クロロフェニルである場合に、 R^4 および R^5 の内の少なくとも1つが、水素以外であるという条件で、

【0035】

【化37】



(II)

【0036】

式中

Yは、無し、SおよびNHからなるグループより選択され、

R^4 は、水素、ハロゲン、 NO_2 、OH、 OCH_3 、 CH_3 、および CF_3 からなるグループより選択され、

R^5 は、水素、 OCH_3 、およびハロゲンからなるグループより選択され、

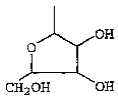
または、 R^4 および R^5 は、キノゾリン環系C-6およびC-7とともに、1つまたはそれ以上のO、NまたはS原子を任意に含む5-または6-員芳香環を構成し、

R^6 は、 $C_1 - C_6$ アルキル、フェニル、ハロフェニル、アルコキシフェニル、アルキルフェニル、ピフェニル、ベンジル、ピリジニル、4-メチルピペラジニル、 $C(=O)OC_2H_5$ 、およびモルフォニルからなるグループより選択され、

R^d は独立して、 NH_2 、ハロゲン、 C_{1-3} アルキル、 $S(C_{1-3}$ アルキル)、OH、 $NH(C_{1-3}$ アルキル)、 $N(C_{1-3}$ アルキル) $_2$ 、 $NH(C_{1-3}$ アルキルフェニル)、および

【0037】

【化38】



【0038】

からなるグループより選択され、

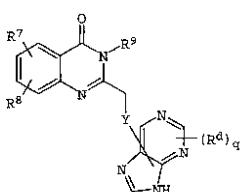
qは1または2である、構造を有する化合物からなるグループより選択される化合物が含まれる。

【0039】

さらに好ましくは、本発明の化合物は、 R^7 および R^8 の少なくとも1つが6-ハロゲンまたは6,7-ジメトキシ基とは異なり、さらに R^9 が4-クロロフェニルとは異なるという条件で、

【0040】

【化39】



(III)

【0041】

10

20

30

40

50

式中

Yは、無し、SおよびNHからなるグループより選択され、

R⁷は、水素、ハロ、OH、OCH₃、CH₃、およびCF₃からなるグループより選択され、

R⁸は、水素、OCH₃、およびハロゲンからなるグループより選択され、

または、R⁷およびR⁸は、キナゾリン環系C-6およびC-7とともに、1つまたはそれ以上のO、NまたはS原子を任意に含む5-または6-員芳香環を構成し、

R⁹は、C₁-C₆アルキル、フェニル、ハロフェニル、アルキルフェニル、ビフェニル、ベンジル、ピリジニル、4-メチルピペラジニル、C(=O)-OC₂H₅、およびモルフォニルからなるグループより選択され、

10

R^dは独立して、NH₂、ハロゲン、C₁₋₃アルキル、S(C₁₋₃アルキル)、OH、NH(C₁₋₃アルキル)、N(C₁₋₃アルキル)₂、NH(C₁₋₃アルキルフェニル)からなるグループより選択され、

qは1または2である、構造を有する化合物からなるグループより選択される。

【0042】

他の実施形態において、本発明は、一般構造式(I)で表される化合物と、白血球を接触させることを含む、白血球機能を攪乱するための方法である。

【0043】

他の実施形態において、本発明は、生化学的および細胞に基づくアッセイにおいて、PI3K活性を阻害することが観察されており、PI3K活性が過剰であるか、または望ましくない臨床状態において、治療効果を示すことが期待される種類の化合物を提供する。したがって、本発明は、構造式(II)で表される化合物を提供する。

20

【0044】

好ましくは、本発明の化合物は、

(a) R¹⁰およびR¹¹の内の少なくとも1つは、6-ハロまたは6,7-ジメトキシ基とは異なり、

(b) R¹²は、4-クロロフェニルとは異なり、

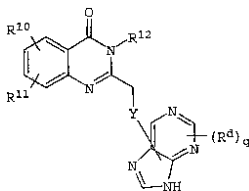
(c) R¹²が、フェニルまたは2-クロロフェニルで、XがSである場合に、R¹⁰およびR¹¹の少なくとも1つが水素とは異なるという条件で、

一般構造式(IV)

30

【0045】

【化40】



(IV)

【0046】

式中、

40

Yは、無し、SおよびNHからなるより選択され、

R¹⁰は、水素、ハロ、OH、OCH₃、CH₃、およびCF₃からなるグループより選択され、

R¹¹は、水素、OCH₃、およびハロからなるグループより選択され、

またはR¹⁰およびR¹¹は、キナゾリン環系C-6およびC-7とともに、1つまたはそれ以上のO、NまたはS原子を任意に含む5-または6-員芳香環を構成し、

R¹²は、C₁-C₆アルキル、フェニル、ハロフェニル、アルキルフェニル、ビフェニル、ベンジル、ピリジニル、4-メチルピペラジニル、C(=O)C₂H₅、およびモルフォニルからなるグループより選択され、

R^dは独立して、NH₂、ハロ、C₁₋₃アルキル、S(C₁₋₃アルキル)、OH、NH(C₁₋

50

₃アルキル)、N(C₁₋₃アルキル)₂、NH(C₁₋₃アルキルフェニル)からなるグループより選択され、qは1または2である構造を有する。

【0047】

本発明のこれら、および他の特徴および利点は、本明細書での詳細な説明および実施例によって明らかになるであろうが、これら詳細な説明および実施例は、本発明の理解を促進するものでしかなく、本発明の範囲を限定する意図に基づくものではない。

【0048】

【発明の実施の形態】

本発明は、PI3Kの活性を選択的に阻害する化合物を提供する。本発明はさらに、細胞、特に、白血球、破骨細胞および癌細胞中のPI3Kアイソザイムの活性を選択的に調節する方法を含む、PI3K活性を阻害する方法を提供する。本発明の方法は、*in vitro*、*in vivo*および*ex vivo*での適用も含む。

【0049】

本発明による利点は、PI3K活性によって媒介される疾病または疾患を改善するために、臨床状態でのPI3K活性を選択的に調節する方法である。したがって、過剰または望ましくないPI3K活性によって特徴づけられる疾患または疾病の処置は、本発明に従ったPI3Kの選択的モジュレーターの使用を通して処置することが可能である。

【0050】

本発明の他の方法には、アイソザイムの生理学的役割のさらなる特性化を可能にすることが含まれる。さらに、本発明は、選択的PI3K阻害剤を含む薬理的組成物を提供する。また、選択的PI3K阻害剤化合物(または前記化合物を含む薬理的組成物)、および前記化合物を使用するための説明書を含む製品が提供される。本発明のこれらの、および他の有用な実施形態の詳細を以下に記述する。

【0051】

本明細書で記述される方法は、*in vitro*、*in vivo*および*ex vivo*での細胞を含む、細胞内でのPI3Kの活性を選択的に阻害する、好ましくは特異的に阻害する化合物の使用によって利益を享受する。本発明の方法で有用な細胞には、内因性PI3Kを発現しているものが含まれ、ここで、内因性とは、PI3Kポリペプチドまたはその生物学的に活性な断片をコードしている、1つまたはそれ以上のポリヌクレオチドの細胞内への組換え体導入がなくともPI3Kを発現している細胞を示す。この方法にはまた、外因性PI3Kを発現している細胞の使用が含まれ、そこでは、1つまたはそれ以上の、PI3Kまたはその生物学的に活性な断片をコードしているポリヌクレオチドが、組換え技術を用いて細胞内に導入されている。

【0052】

特定の利点は、細胞が、*in vivo*、すなわち生きている対象、たとえば動物またはヒトであり得ることであり、そこで、PI3K阻害剤は、対象内のPI3K活性を阻害するために、治療的に使用することができる。あるいは、細胞は、分離した細胞として、または組織内で、*ex vivo*または*in vitro*での適用のために、単離することが可能である。本発明によって含まれる*in vitro*方法はまた、PI3K酵素またはその生化学的活性断片を、本発明の阻害剤化合物と接触させる工程を含むことが可能である。PI3K酵素は、精製し、単離した酵素を含むことが可能であり、そこで、酵素は、天然源(たとえば、組換え技術による改変なしに、通常PI3Kポリペプチドを発現している細胞または組織)から単離されるか、または外因性酵素を発現させるために、組換え技術によって改変した細胞より単離する。

【0053】

本明細書で使用する「選択的PI3K阻害剤」は、PI3Kファミリーの他のアイソザイムよりもより効果的にPI3Kアイソザイムを阻害する化合物を意味する。「選択的PI3K阻害剤」化合物は、たとえばウォルトマニンおよびLY294002のような、従来のもので、そして一般的に示されているPI3K阻害剤よりも、PI3Kに対してより選択的であると理解される。同時に、ウォルトマニンおよびLY294002は、「非選択的PI3K阻害剤」とも呼ばれている。PI3K発現または活性を選択的に、負の方向に調節する任意の型の化合物が、本発明の方法で選

10

20

30

40

50

択的PI3K 阻害剤として使用することができる。さらに、PI3K 発現および活性を選択的に、負の方向に調節し、許容可能な薬理学的特性を有する任意の型の化合物が、本発明の治療方法において、選択的PI3K 阻害剤として使用することができる。さらに、PI3K 発現または活性を選択的に負の方向に調節し、そして許容可能な薬理学的特性を持つ、任意の型の化合物を、本発明の治療方法において、選択的PI3K 阻害剤として使用することができる。

【0054】

酵素活性（または他の生物学的活性）の阻害剤としての化合物の相対的効果は、各化合物が、所定量まで活性を阻害する濃度を測定し、結果を比較することで確定することができる。典型的には、好ましい測定は、生化学的アッセイにおける活性の50%を阻害する濃度、すなわち、50%阻害濃度または「 IC_{50} 」である。

10

【0055】

IC_{50} 測定は、本技術分野で公知の従来技術を用いて実施することができる。

【0056】

一般的には、 IC_{50} は、研究中の阻害剤の存在下で、当該酵素の活性を所定濃度範囲内で測定することによって決定できる。実験的に得た、酵素活性の値を、次に用いた阻害剤濃度に対してプロットする。（任意の阻害剤が存在しない場合の活性と比較して）50%酵素活性を示している阻害剤の濃度を IC_{50} 値とする。

【0057】

解析的に、他の阻害濃度を、適切な活性の測定を介して定義することができる。

20

【0058】

たとえば、いくつかの条件下での90%阻害濃度、すなわち、 IC_{90} などを確定することが望ましい可能性がある。

【0059】

したがって、「選択的PI3K 阻害剤」はまた、少なくとも10倍、好ましくは少なくとも20倍、より好ましくは少なくとも30倍、任意の、またはすべての他のI型PI3Kファミリーメンバーに関する IC_{50} よりも低い、PI3K に対する50%阻害濃度（ IC_{50} ）を示している化合物を表すものと理解できる。「特異的PI3K 阻害剤」の用語は、少なくとも50倍、好ましくは少なくとも100倍、より好ましくは少なくとも200倍、そしてまたより好ましくは少なくとも約500倍、任意の、またはすべての他のI型PI3Kファミリーメンバーに関する IC_{50} よりも低い、PI3K に対する50%阻害濃度（ IC_{50} ）を示している、選択的PI3K 阻害剤化合物を表すものと理解することができる。

30

【0060】

他の発明として、本発明は、白血球機能を阻害する方法を提供する。特に、本発明は、好中球、TおよびBリンパ球の機能を阻害または抑制する方法を提供する。好中球に関して、PI3K 活性が、好中球の機能を阻害することが意外にも明らかになった。たとえば、本発明の化合物が、スーパーオキシド放出刺激、エキソサイトーシス刺激および化学走化遊走のような古典的な好中球機能の阻害を誘導することが観察されてきた。しかしながら、本発明の方法が、これらの好中球細胞の他の機能に影響を与えずに、好中球の特定の機能の抑制を許容することがさらに観察された。たとえば、好中球による細菌の貪食行動は、本発明の選択的PI3K 阻害剤化合物によっては、本質的には阻害されないことが観察されている。

40

【0061】

したがって、本発明は、本質的に細菌の貪食行動を阻害しないで、好中球の機能を阻害するための方法を含む。本発明の方法による阻害に好適な好中球の機能には、PI3K 活性または発現によって媒介される任意の機能が含まれる。そのような機能として、スーパーオキシド放出刺激、エキソサイトーシスまたは脱顆粒刺激、化学走化遊走、血管内皮への接着（たとえば、好中球の係留/動揺、好中球活性の励起、および/または好中球の内皮への係止）、貫壁性漏出または抹消組織の内皮を介した遊走が含まれるが、これらに限定されない。一般的に、これらの機能は、炎症に対する好中球応答に典型的に関連しているの

50

で、総合して「炎症機能」と言われる。好中球の炎症機能は、これらの細胞が示している微生物殺傷機能、たとえば細菌の貪食および殺傷から区別することが可能である。

【0062】

したがって、本発明はさらに、1つまたはそれ以上の好中球の炎症機能が、異常であるかまたは望まれない場合の疾病状態を処置する方法を含む。

【0063】

PI3K が、B細胞およびT細胞を含むリンパ球の刺激増殖において役割を果たすことが、本発明を介してさらに明らかになった。さらに、PI3K は、B細胞による抗体の刺激分泌において役割を果たしていることが明らかである。本発明の選択的PI3K 阻害剤物質は、これらの現象が、PI3K の阻害によって排除されうることを明らかにするために使用された。したがって、本発明は、リンパ球増殖を阻害する方法、およびBリンパ球による抗体産生を阻害する方法を含む。

10

【0064】

本発明によって可能な他の方法には、1つまたはそれ以上のこれらリンパ球機能が異常である状態、または望まれない疾病状態を処置する方法が含まれる。

【0065】

PI3K 活性を、典型的に他のI型PI 3-キナーゼの活性に付随する阻害に関連している合併症を減少または削減する一方で、PI3K 媒介疾病の処置を促進するために、選択的に、または特異的に阻害しうることがここで明らかになった。この実施様態を例示するために、本発明の方法は、他のPI3Kアイソフォームと比較して、PI3K の選択的阻害を示していることが明らかである種類の化合物を使用して実施できる。

20

【0066】

本実施様態の方法は、一般構造式(III)で表される化合物を用いて実施することができる。好ましい方法は、他のPI3Kアイソフォームと比較して、PI3K の少なくとも10倍の選択的阻害を示していることが実験的に明らかである化合物を使用する。たとえば、本発明の方法は、以下の化合物、

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

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

30

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

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

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

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

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

40

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

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

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

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

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

50

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

10

20

30

40

50

2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 3 - (2 - クロロフェニル) - 5 - フルオ
 ロ - 3 H - キナゾリン - 4 - オン、
 2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 3 - ベンジル - 5 - フルオロ - 3 H - キナ
 ザリン - 4 - オン、
 2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 3 - ブチル - 3 H - キナゾリン - 4 - オン
 、
 2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 3 - モルフォリン - 4 - イル - 3 H - キナ
 ザリン - 4 - オン、
 2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 3 - (2 - クロロフェニル) - 7 - フルオ
 ロ - 3 H - キナゾリン - 4 - オン、
 3 - (2 - クロロフェニル) - 2 - (9 H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3
 H - キナゾリン - 4 - オン、
 3 - フェニル - 2 - (9 H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3 H - キナゾリン
 - 4 - オン、
 2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 5 - クロロ - 3 - (2 - イソプロピルフェ
 ニル) - 3 H - キナゾリン - 4 - オン、および
 2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 5 - クロロ - 3 - o - トリル - 3 H - キナ
 ザリン - 4 - オン、を用いて実施することができる。

10

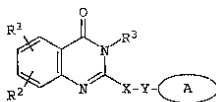
【0067】

本発明の方法は、PI3K 阻害活性を示している化合物の種類メンバーを用い、それによ
 って、その活性によって媒介された疾病におけるPI3K 活性の阻害を促進することで、効
 率よく実施することができることが、さらに明らかになった。たとえば、本発明の方法は
 、一般構造式 (I)、

20

【0068】

【化41】



(I)

【0069】

式中、

A は、任意に置換された、少なくとも2つの窒素原子を含む単環式または二環式環で、本
 系の少なくとも1つの環が芳香環であり、

X は、CHR^b、CH₂CHR^b、およびCH=C(R^b) からなるグループより選択され、

Y は、無し、S、SO、SO₂、NH、O、C(=O)、OC(=O)、C(=O)Oお
 よびNHC(=O)CH₂S からなるグループより選択され、

R¹およびR²は独立して、ハロ、C₁₋₆アルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロゲン
 、NHC(=O)C₁₋₃アルキレンN(R^a)₂、NO₂、OR^a、OCF₃、N(R^a)₂、C
 N、OC(=O)R^a、C(=O)R^a、C(=O)OR^a、アリールOR^b、Het、NR^a
 C(=O)C₁₋₃アルキレンC(=O)OR^a、アリールOC₁₋₃アルキレンN(R^a)₂、
 アリールOC(=O)R^a、C₁₋₄アルキレンC(=O)OR^a、OC₁₋₄アルキレンC(=O)
 OR^a、C₁₋₄アルキレンOC₁₋₄アルキレンC(=O)OR^a、C(=O)NR^aSO₂
 R^a、C₁₋₄アルキレンN(R^a)₂、C₂₋₆アルキレンN(R^a)₂、C(=O)NR^aC₁₋₄
 アルキレンOR^a、C(=O)NR^aC₁₋₄アルキレンHet、OC₂₋₄アルキレンN(R^a)
)₂、OC₁₋₄アルキレンCH(OR^b)CH₂N(R^a)₂、OC₁₋₄アルキレンHet、O
 C₂₋₄アルキレンOR^a、OC₂₋₄アルキレンNR^aC(=O)OR^a、NR^aC₁₋₄アルキレ
 ンN(R^a)₂、NR^aC(=O)R^a、NR^aC(=O)N(R^a)₂、N(SO₂C₁₋₄アル
 キル)₂、NR^a(SO₂C₁₋₄アルキル)、SO₂N(R^a)₂、OSO₂CF₃、C₁₋₃アルキ
 レンアリール、C₁₋₄アルキレンHet、C₁₋₆アルキレンOR^b、C₁₋₃アルキレンN(R^a)
)₂、C(=O)N(R^a)₂、NHC(=O)C₁₋₃アルキレンアリール、C₃₋₈シク

30

40

50

ロアルキル、 C_{3-8} ヘテロシクロアルキル、アリール OC_{1-3} アルキレン $N(R^a)_2$ 、アリール $OC(=O)R^b$ 、 $NHC(=O)C_{1-3}$ アルキレン C_{3-8} ヘテロシクロアルキル、 $NHC(=O)C_{1-3}$ アルキレン Het 、 OC_{1-4} アルキレン OC_{1-4} アルキレン $C(=O)OR^b$ 、 $C(=O)C_{1-4}$ アルキレン Het 、および $NHC(=O)$ 八口 C_{1-6} アルキルからなるグループより選択されるか、

または R^1 および R^2 は一緒に結合し、少なくとも1つのヘテロ原子を任意に含む、3-または4-員アルキレン、5-または6-員環のアルキレン鎖構成物を形成し、

R^3 は、任意に置換された水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} ヘテロシクロアルキル、 C_{1-4} アルキレンシクロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-3} アルキンアリール、アリール C_{1-3} アルキル、 $C(=O)R^a$ 、アリール、ヘテロアリール、 $C(=O)OR^a$ 、 $C(=O)N(R^a)_2$ 、 $C(=S)N(R^a)_2$ 、 SO_2R^a 、 $SO_2N(R^a)_2$ 、 $S(=O)R^a$ 、 $S(=O)N(R^a)_2$ 、 $C(=O)NR^aC_{1-4}$ アルキレン OR^a 、 $C(=O)NR^aC_{1-4}$ アルキレン Het 、 $C(=O)C_{1-4}$ アルキレンアリール、 $C(=O)C_{1-4}$ アルキレンヘテロアリール、1つまたはそれ以上の $SO_2N(R^a)_2$ 、 $N(R^a)_2$ 、 $(=O)OR^a$ 、 $NR^aSO_2CF_3$ 、 CN 、 NO_2 、 $C(=O)R^a$ 、 OR^a 、 C_{1-4} アルキレン $N(R^a)_2$ 、および OC_{1-4} アルキレン $N(R^a)_2$ にて置換された C_{1-4} アルキレンアリール、 C_{1-4} アルキレンヘテロアリール、 C_{1-4} アルキレン Het 、 C_{1-4} アルキレン $C(=O)C_{1-4}$ アルキレンアリール、 C_{1-4} アルキレン $C(=O)C_{1-4}$ アルキレンヘテロアリール、 C_{1-4} アルキレン $C(=O)Het$ 、 C_{1-4} アルキレン $C(=O)N(R^a)_2$ 、 C_{1-4} アルキレン OR^a 、 C_{1-4} アルキレン $NR^aC(=O)R^a$ 、 C_{1-4} アルキレン OC_{1-4} アルキレン OR^a 、 C_{1-4} アルキレン $N(R^a)_2$ 、 C_{1-4} アルキレン $C(=O)OR^a$ 、および C_{1-4} アルキレン OC_{1-4} アルキレン $C(=O)OR^a$ からなるグループより選択され、

R^a は水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} ヘテロシクロアルキル、 C_{1-3} アルキレン $N(R^a)_2$ 、アリール、アリール C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルキレンアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリール C_{1-3} アルキル、および C_{1-3} アルキレンヘテロアリールからなるグループより選択され、

または2つの R^a 基が、ともに結合し、任意に少なくとも1つのヘテロ原子を含む、5-または6-員環を形成し、

R^b は水素、 C_{1-6} アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール C_{1-3} アルキル、ヘテロアリール C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルキレンアリール、および C_{1-3} アルキレンヘテロアリールからなるグループより選択され、

Het は、少なくとも1つの、酸素、窒素および硫黄からなるグループより選択されるヘテロ原子を含む、飽和、または部分的または完全に不飽和の、そして任意に C_{1-4} アルキルまたは $C(=O)OR^a$ にて置換された、5-または6-員環ヘテロ環状環である、構造を有する化合物、およびその薬理的に許容可能な塩および溶媒化合物(たとえば水和物)を用いて実施することができる。

【0070】

たとえば、本発明の方法は、以下の化合物、

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

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

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

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

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

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

10

20

30

40

50

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

10

20

30

40

50

2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 3 - (2 - フルオロフェニル) - 5 - メチル - 3 H - キナゾリン - 4 - オン、
 2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 5 - クロロ - 3 - (2 - フルオロフェニル) - 3 H - キナゾリン - 4 - オン、
 2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 8 - クロロ - 3 - (2 - クロロフェニル) - 3 H - キナゾリン - 4 - オン、
 2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 5 - クロロ - 3 - (2 - クロロフェニル) - 3 H - キナゾリン - 4 - オン、
 2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 3 - (2 - クロロフェニル) - 5 - メチル - 3 H - キナゾリン - 4 - オン、
 2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 3 - (2 - クロロフェニル) - 5 - フルオロ - 3 H - キナゾリン - 4 - オン、
 2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 3 - ベンジル - 5 - フルオロ - 3 H - キナゾリン - 4 - オン、
 2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 3 - ブチル - 3 H - キナゾリン - 4 - オン、
 2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 3 - モルフォリン - 4 - イル - 3 H - キナゾリン - 4 - オン、
 2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 3 - (2 - クロロフェニル) - 7 - フルオロ - 3 H - キナゾリン - 4 - オン、
 3 - (2 - クロロフェニル) - 2 - (9 H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3 H - キナゾリン - 4 - オン、
 3 - フェニル - 2 - (9 H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3 H - キナゾリン - 4 - オン、
 2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 5 - クロロ - 3 - (2 - イソプロピルフェニル) - 3 H - キナゾリン - 4 - オン、
 3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (9 H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3 H - キナゾリン - 4 - オン、
 3 - (2 - クロロフェニル) - 6 , 7 - ジメトキシ - 2 - (9 H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3 H - キナゾリン - 4 - オン、
 3 - (2 - クロロフェニル) - 7 - ニトロ - 2 - (9 H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3 H - キナゾリン - 4 - オン、
 2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 6 - ブロモ - 3 - (2 - クロロフェニル) - 3 H - キナゾリン - 4 - オン、
 2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 3 - (2 - クロロフェニル) - 6 , 7 - ジメトキシ - 3 H - キナゾリン - 4 - オン、
 6 - ブロモ - 3 - (2 - クロロフェニル) - 2 - (9 H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3 H - キナゾリン - 4 - オン、
 3 - (2 - クロロフェニル) - 2 - (9 H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3 H - ベンゾ [g] キナゾリン - 4 - オン、
 2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 5 - クロロ - 3 - o - トリル - 3 H - キナゾリン - 4 - オン、
 2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 5 - クロロ - 3 - (2 - メトキシフェニル) - 3 H - キナゾリン - 4 - オン、
 のような、PI3K 阻害活性を有している化合物を使用可能である。

【 0 0 7 1 】

本発明はさらに、PI3K 活性の選択的阻害剤である化合物を提供する。本発明の化合物は、生物学的アッセイにおいてPI3K の阻害を示し、細胞に基づくアッセイにおいて、PI3K 発現細胞の機能を選択的に攪乱する。本明細書にて言及したように、本発明の化合物は、好中球および他の白血球における特定の機能、ならびに破骨細胞の機能を阻害すること

10

20

30

40

50

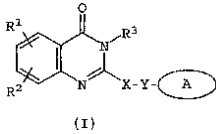
が示されている。

【0072】

一般的に、本発明によって提供される化合物は、一般構造式(I)、その薬理的に許容可能な塩、またはそのプロドラッグであり、

【0073】

【化42】



(I)

【0074】

式中、

Aは、任意に置換された、少なくとも2つの窒素原子を含む単環式または二環式系で、本系の少なくとも1つの環が芳香環であり、

Xは、CHR^b、CH₂CHR^b、およびCH=C(R^b)からなるグループより選択され、

Yは、無し、S、SO、SO₂、NH、O、C(=O)、OC(=O)、C(=O)OおよびNHC(=O)CH₂Sからなるグループより選択され、

R¹およびR²は独立して、ハロ、C₁₋₆アルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロゲン、NHC(=O)C₁₋₃アルキレンN(R^a)₂、NO₂、OR^a、OCF₃、N(R^a)₂、CN、OC(=O)R^a、C(=O)R^a、C(=O)OR^a、アリールOR^b、Het、NR^aC(=O)C₁₋₃アルキレンC(=O)OR^a、アリールOC₁₋₃アルキレンN(R^a)₂、アリールOC(=O)R^a、C₁₋₄アルキレンC(=O)OR^a、OC₁₋₄アルキレンC(=O)OR^a、C₁₋₄アルキレンOC₁₋₄アルキレンC(=O)OR^a、C(=O)NR^aSO₂R^a、C₁₋₄アルキレンN(R^a)₂、C₂₋₆アルキレンN(R^a)₂、C(=O)NR^aC₁₋₄アルキレンOR^a、C(=O)NR^aC₁₋₄アルキレンHet、OC₂₋₄アルキレンN(R^a)₂、OC₁₋₄アルキレンCH(OR^b)CH₂N(R^a)₂、OC₁₋₄アルキレンHet、OC₂₋₄アルキレンOR^a、OC₂₋₄アルキレンNR^aC(=O)OR^a、NR^aC₁₋₄アルキレンN(R^a)₂、NR^aC(=O)R^a、NR^aC(=O)N(R^a)₂、N(SO₂C₁₋₄アルキル)₂、NR^a(SO₂C₁₋₄アルキル)、SO₂N(R^a)₂、OSO₂CF₃、C₁₋₃アルキレンアリール、C₁₋₄アルキレンHet、C₁₋₆アルキレンOR^b、C₁₋₃アルキレンN(R^a)₂、C(=O)N(R^a)₂、NHC(=O)C₁₋₃アルキレンアリール、C₃₋₈シクロアルキル、C₃₋₈ヘテロシクロアルキル、アリールOC₁₋₃アルキレンN(R^a)₂、アリールOC(=O)R^b、NHC(=O)C₁₋₃アルキレンC₃₋₈ヘテロシクロアルキル、NHC(=O)C₁₋₃アルキレンHet、OC₁₋₄アルキレンOC₁₋₄アルキレンC(=O)OR^b、C(=O)C₁₋₄アルキレンHet、およびNHC(=O)ハロC₁₋₆アルキルからなるグループより選択されるか、

またはR¹およびR²は一緒に結合し、少なくとも1つのヘテロ原子を任意に含む、3-または4-員アルキレン、5-または6-員環のアルキレン鎖構成物を形成し、

R³は、任意に置換された水素、C₁₋₆アルキル、C₃₋₈シクロアルキル、C₃₋₈ヘテロシクロアルキル、C₁₋₄アルキレンシクロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₁₋₃アルキンアリール、アリールC₁₋₃アルキル、C(=O)R^a、アリール、ヘテロアリール、C(=O)OR^a、C(=O)N(R^a)₂、C(=S)N(R^a)₂、SO₂R^a、SO₂N(R^a)₂、S(=O)R^a、S(=O)N(R^a)₂、C(=O)NR^aC₁₋₄アルキレンOR^a、C(=O)NR^aC₁₋₄アルキレンHet、C(=O)C₁₋₄アルキレンアリール、C(=O)C₁₋₄アルキレンヘテロアリール、1つまたはそれ以上のSO₂N(R^a)₂、N(R^a)₂、(=O)OR^a、NR^aSO₂CF₃、CN、NO₂、C(=O)R^a、OR^a、C₁₋₄アルキレンN(R^a)₂、およびOC₁₋₄アルキレンN(R^a)₂にて置換されたC₁₋₄アルキレンアリール、C₁₋₄アルキレンヘテロアリール、C₁₋₄アルキレンHet、C₁₋₄アルキレンC(=O)C₁₋₄アルキレンアリール、C₁₋₄アルキレンC(=O)C₁₋₄アルキレンヘテロアリール、C₁₋₄アルキレンC(=O)Het、C₁₋₄アルキレンC(=O)N(R^a)₂、C₁₋₄

10

20

30

40

50

アルキレンOR^a、C₁₋₄アルキレンNR^aC(=O)R^a、C₁₋₄アルキレンOC₁₋₄アルキレンOR^a、C₁₋₄アルキレンN(R^a)₂、C₁₋₄アルキレンC(=O)OR^a、およびC₁₋₄アルキレンOC₁₋₄アルキレンC(=O)OR^aからなるグループより選択され、

R^aは水素、C₁₋₆アルキル、C₃₋₈シクロアルキル、C₃₋₈ヘテロシクロアルキル、C₁₋₃アルキレンN(R^a)₂、アリール、アリールC₁₋₃アルキル、C₁₋₃アルキレンアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールC₁₋₃アルキル、およびC₁₋₃アルキレンヘテロアリールからなるグループより選択され、

または2つのR^a基が、ともに結合し、任意に少なくとも1つのヘテロ原子を含む、5 - または6 - 員環を形成し、

R^bは水素、C₁₋₆アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールC₁₋₃アルキル、ヘテロアリールC₁₋₃アルキル、C₁₋₃アルキレンアリール、およびC₁₋₃アルキレンヘテロアリールからなるグループより選択され、

H e tは、少なくとも1つの、酸素、窒素および硫黄からなるグループより選択されるヘテロ原子を含む、飽和、または部分的または完全に不飽和の、そして任意にC₁₋₄アルキルまたはC(=O)OR^aにて置換された、5 - または6 - 員環ヘテロ環状環である化合物、またはその薬理的に許容可能な塩および溶媒化合物(たとえば水和物)である。

【0075】

本明細書で使用する「アルキル」の用語には、指し示した数の炭素原子を含む直鎖および分岐鎖炭化水素基、典型的にはメチル、エチル、および直鎖ならびに分岐鎖プロピルおよびブチル基を含む。炭化水素基は、16個の炭素原子まで、好ましくは1から8個の炭素原子を含みうる。「アルキル」の用語には、「架橋アルキル」、すなわちC₅-C₁₆二環式、または多環式炭化水素基、たとえば、ノルボルニル、アダマンチル、ビシクロ[2.2.2]オクチル、ビシクロ[2.2.1]ヘプチル、ビシクロ[3.2.1]オクチル、またはデカヒドロナフチルが含まれる。「シクロアルキル」の用語は、環状C₃-C₈炭化水素基、たとえばシクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、およびシクロペンチルと定義される。

【0076】

「アルケニル」の用語は、炭素-炭素二重結合を含むこと以外、「アルキル」と同様に定義される。「シクロアルケニル」の用語は、炭素-炭素二重結合が環内に存在することを除いて、シクロアルキルと同一に定義される。

【0077】

「アルキレン」の用語は、置換基を持つアルキル基を意味する。たとえば、「C₁₋₃アルキレンアリール」の用語は、1~3つの炭素原子を含み、アリール基で置換されたアルキル基を意味する。

【0078】

「ハロ」または「ハロゲン」の用語は、本明細書では、フッ素、臭素、塩素およびヨウ素を含むと定義される。

【0079】

「ハロアルキル」の用語は、本明細書では、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素のいずれか、またはその組み合わせの、1つまたはそれ以上のハロ置換基で置換されたアルキル基として定義される。同様に、「ハロシクロアルキル」の用語は、1つまたはそれ以上のハロ置換基を持つシクロアルキル基として定義される。

【0080】

「アリール」の用語は、そのみまたは組み合わせで、本明細書では、単環式または多環状芳香族、好ましくは単環式または二環式芳香族、たとえばフェニルまたはナフチルとして定義される。他に明示しない限り、「アリール」基は、置換されていないか、たとえば、1つまたはそれ以上の、特に1つまたは3つの、ハロゲン、アルキル、フェニル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ニトロ、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、およびアルキルスルホニルで置換されうる。

10

20

30

40

50

【0081】

アリール基の例として、フェニル、ナフチル、ピフェニル、テトラヒドロナフチル、シクロフェニル、フルオロフェニル、アミノフェニル、メチルフェニル、メトキシフェニル、トリフルオロメチルフェニル、ニトロフェニル、カルボキシフェニルなどが含まれる。「アリールC₁₋₃アルキル」および「ヘテロアリールC₁₋₃アルキル」の用語は、C₁₋₃アルキル置換基を持つアリール、またはヘテロアリール基として定義される。

【0082】

「ヘテロアリール」の用語は、本明細書にあっては、1つまたは2つの芳香環を含み、少なくとも1つの窒素、酸素または硫黄原子を芳香環内に含む単環式または二環式系として定義され、置換されていないか、たとえば、ハロゲン、アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ニトロ、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、アルキルチオ、アルキルスルフィニルおよびアルキルスルホニルのような、1つまたはそれ以上の、特に、1~3個の置換基で置換されうる。ヘテロアリール基の例として、チエニル、フリル、ピリジル、オキサゾリル、キノリル、イソキノリル、インドリル、トリアゾリル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、イミジゾリル、ベンゾチアゾリル、ピラジニル、ピリミジニル、チアゾリル、およびチアジアゾリルがある。

10

【0083】

「Het」の用語は、1つまたはそれ以上の、酸素、窒素および硫黄からなるグループより選択される、ヘテロ原子を含む、一環、二環および三環基として定義される。「Het」基はまた、環に結合した酸素基(=O)を含みうる。Het基の例として、1,3-ジオキサラン、2-ピラゾリン、ピラゾリジン、ピロリジン、ピペラジン、 α -ピロリン、2H-ピラン、4H-ピラン、モルホリン、チオフォルリン、ピペリジン、1,4-ジチアン、および1,4-ジオキサンなどがあるが、これらに限定されない。

20

【0084】

「ヒドロキシ」の用語は、-OHと定義される。

【0085】

「アルコキシ」の用語は、-ORとして定義され、ここでRはアルキルである。

【0086】

「アルコキシアルキル」の用語は、アルキル基として定義される水素が、アルコキシ基で置き換えられているものを指す。「(アルキルチオ)アルキル」の用語は、酸素原子ではなく、硫黄原子が存在することを除いて、アルコキシアルキルと同様に定義される。

30

【0087】

「ヒドロキシアルキル」の用語は、アルキル基に付加したヒドロキシ基として定義される。

【0088】

「アミノ」の用語は、-NH₂として定義され、「アルキルアミノ」の用語は、-NR₂として定義され、ここで少なくとも1つのRはアルキルであり、第二のRはアルキルまたは水素である。

【0089】

「アクリルアミノ」の用語は、RC(=O)Nとして定義され、式中Rはアルキルまたはアリールである。

40

【0090】

「アルキルチオ」の用語は、-SRとして定義され、式中Rはアルキルである。

【0091】

「アルキルスルフィニル」の用語は、R-SO₂として定義され、式中Rはアルキルである。

【0092】

「アミノ」の用語は、-NH₂として定義され、「アルキルアミノ」の用語は-NR₂として定義され、式中少なくとも1つのRはアルキルであり、第二のRはアルキルまたは水素

50

である。

【0093】

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

【0094】

「アルキルチオ」の用語は、 $-SR$ として定義され、式中Rはアルキルである。

【0095】

「アルキルスルフィニル」の用語、 $R-SO_2$ として定義され、式中Rはアルキルである
。

【0096】

「アルキルスルフォニル」の用語は、 $R-SO_3$ として定義され、式中Rはアルキルであ
る。

【0097】

「ニトロ」の用語は、 $-NO_2$ として定義される。

【0098】

「トリフルオロメチル」の用語は、 $-CF_3$ として定義される。

【0099】

「トリフルオロメトキシ」の用語は、 $-OCF_3$ として定義される。

【0100】

「シアノ」の用語は、 $-CN$ として定義される。

【0101】

好ましい実施様態において、Xは、 CH_2 、 CH_2CH_2 、 $CH=CH$ 、 $CH(CH_3)$ 、 C
 $H_2CH(CH_3)$ 、および $C(CH_3)_2$ からなるグループより選択される。さらに好まし
い実施様態において、Yは、無し、SおよびNHからなるグループより選択される。

【0102】

A環は、単一の環または二つの環でありうる。単環式A環系は芳香環である。二環式A環
系は、少なくとも1つの芳香環を含むが、両方の環が芳香環でありうる。A環系の例とし
て、イミダゾリル、ピラゾリル、1,2,3-トリアゾリル、ピリジジニル、ピリミジニ
ル、ピラジニル、1,3,5-トリアジニル、プリニル、シンノリニル、フタラジニル、
キナゾリニル、キノキサリニル、1,8-ナフチリジニル、プテリジニル、1H-インダ
ゾリル、およびベンジミダゾリルがあるが、これらに限定されない。

【0103】

式(I)の化合物の好ましいグループにおいて、Aは、

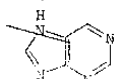
【0104】

【化43】



【0105】

【化44】



【0106】

【化45】



【0107】

【化46】



【0108】

10

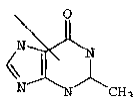
20

30

40

50

【化47】



【0109】

および

【0110】

【化48】



【0111】

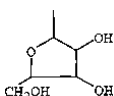
からなるグループより選択される、任意に置換された環系によって表される。

【0112】

A環系は任意に、 $N(R^a)_2$ 、ハロゲン、 C_{1-3} アルキル、 $S(C_{1-3}$ アルキル)、 OR^a 、ハロゲン、および

【0113】

【化49】



【0114】

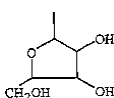
からなるグループより選択される、1~3個、好ましくは1~2個の置換基で置換される。

【0115】

特定の置換基として、 NH_2 、 $NH(CH_3)$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_2C_6H_5$ 、 $NH(C_2H_5)$ 、 Cl 、 F 、 CH_3 、 SCH_3 、 OH 、および

【0116】

【化50】



【0117】

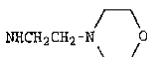
があるが、これらに限定されない。

【0118】

式(I)の化合物の他の好ましいグループにおいて、 R^1 および R^2 は独立して、水素、 OR^a 、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 CF_3 、 NO_2 、 $N(R^a)_2$ 、 NR^aC_{1-3} アルキレン $N(R^a)_2$ 、および OC_{1-3} アルキレン OR^a によって表される。特定の置換基として、水素、 CH_3 、 Cl 、 Br 、 F 、 CH_3 、 CF_3 、 NO_2 、 OH 、 $N(CH_3)_2$ 、

【0119】

【化51】



【0120】

および、 $O(CH_2)_2OCH_2C_6H_5$ があるが、これらに限定されない。 R^1 および R^2 はまた、ともに結合し、環、たとえばフェニル環を形成する。

【0121】

好ましい実施形態において、 R^3 は、任意に置換された、 C_{1-6} アルキル、アリール、ヘテロアリール、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} ヘテロシクロアルキル、 $C(=O)OR^a$ 、 C_{1-4} アルキレン Het 、 C_{1-4} アルキレンシクロアルキル、 C_{1-4} アルキレンアリール、 C_{1-4} アルキレン $C(=O)C_{1-4}$ アルキレンアリール、 C_{1-4} アルキレン $C(=O)OR^a$ 、 C

10

20

30

40

50

$1-4$ アルキレンC(=O)N(R^a)₂、 C_{1-4} アルキレンC(=O)Het、 C_{1-4} アルキレンN(R^a)₂、および C_{1-4} アルキレンC(=O)R^aからなるグループより選択される。特定のR³基として、

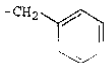
【0122】

【化52】



【0123】

【化53】



10

【0124】

【化54】



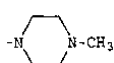
【0125】

【化55】



【0126】

【化56】



20

【0127】

【化57】



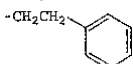
【0128】

【化58】



【0129】

【化59】



30

【0130】

【化60】



【0131】

および

【0132】

【化61】



40

【0133】

があるが、これらに限定されない。

【0134】

R³は、1～3個の置換基、たとえば、ハロ、OR^a、 C_{1-6} アルキル、アリール、ヘテロアリール、NO₂、N(R^a)₂、NR^aSO₂CF₃、NR^aCO₂R^a、C(=O)OR^a、N(R^a)C₁₋₄アルキレンN(R^a)₂、SO₂N(R^a)₂、CN、C(=O)R^a、 C_{1-4} アルキレンN(R^a)₂、およびOC₁₋₄アルキレンN(R^a)₂からなるグループより

50

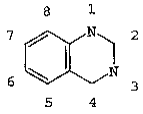
選択される置換基で置換される。R³基に対する特定の置換基として、C₁、F、CH₃、CH(CH₃)₂、OCH₃、C₆H₅、NO₂、NH₂、NHC(=O)CH₃、CO₂H、およびN(CH₃)CH₂CH₂N(CH₃)₂があるが、これらに限定されない。

【0135】

本明細書において使用するキナゾリン環の構造および環構造の番号は、

【0136】

【化62】

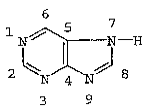


【0137】

である。プリン環の構造および環構造の番号は、

【0138】

【化63】



【0139】

である。

【0140】

本発明で提供される化合物の例を、以下に示す。

【0141】

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

10

20

30

40

50

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

10

20

30

40

50

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

【 0 1 4 2 】

本発明によって提供される好適な化合物は、構造式 (IV) で表され、以下のように例示される。

【 0 1 4 3 】

- 3 - (2 - イソプロピルフェニル) - 5 - メチル - 2 - (9 H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3 H - キナゾリン - 4 - オン、
 5 - クロロ - 2 - (9 H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3 - o - トリル - 3 H - キナゾリン - 4 - オン、
 5 - クロロ - 3 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - (9 H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3 H - キナゾリン - 4 - オン、
 3 - (2 - フルオロフェニル) - 5 - メチル - 2 - (9 H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3 H - キナゾリン - 4 - オン、
 3 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) - 5 - メチル - 2 - (9 H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3 H - キナゾリン - 4 - オン、
 3 - (2 - クロロフェニル) - 6 - フルオロ - 2 - (9 H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3 H - キナゾリン - 4 - オン、
 5 - クロロ - 3 - (2 - クロロフェニル) - 2 - (9 H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3 H - キナゾリン - 4 - オン、
 3 - (2 - クロロフェニル) - 5 - メチル - 2 - (9 H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3 H - キナゾリン - 4 - オン、
 3 - (2 - クロロフェニル) - 5 - フルオロ - 2 - (9 H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3 H - キナゾリン - 4 - オン、
 3 - ベンジル - 2 - (9 H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3 H - キナゾリン - 4 - オン、

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

10

20

30

40

50

2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 3 - モルフォリン - 4 - イル - 3 H - キナゾリン - 4 - オン、

2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 3 - (2 - クロロフェニル) - 7 - フルオロ - 3 H - キナゾリン - 4 - オン、および

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

【 0 1 4 4 】

本明細書で使用する「プロドラッグ」の用語は、たとえば加水分解によって、本明細書以上の構造式 (I) を持つ化合物に、in vivoにて簡便に変換される化合物を意味する。プロドラッグデザインは、一般的には、Hardma et al., (Eds.), Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th ed., pp. 11 - 16 (1996) で議論されている。詳細な議論は、Higuchi et al., Prodrugs as Novel Delivery Systems, Vol.14, A SCD Symposium Series、および、Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceuticals Association and Pergamon Press (1987) でなされている。簡単に記すと、薬物の投与に続き、体内から除去されるか、または生物変換されて、薬物の生物学的活性が減少または除去される。あるいは、生物変換工程が、代謝副産物を導き、これ自身が、最初に投与した薬物よりもより活性であるか、または同等の活性を持つ。これらの生物変換工程の理解が進むにつれ、生物変換に続いて、その変換された状態でより生物学的に活性になる「プロドラッグ」と呼ばれるデザインが可能になる。したがって、プロドラッグには、生物学的に活性な代謝物に変換される、薬理的に不活性な化合物が含まれる。

【 0 1 4 5 】

プロドラッグは、例えば、エステルまたはアミド結合の加水分解を通して、それによって得られた産物上に官能基が導入されるかまたは曝露され、薬理的に活性な形態に変換されうる。プロドラッグは、例えば、循環半減期の増加のように、化合物の薬理学的特性をさらに増幅する水溶性共役物を形成するように、内因性化合物と反応するようにデザインしうる。あるいは、プロドラッグは、例えば、グルクロン酸、硫酸、グルタチオン、アミノ酸または酢酸のような官能基上での共有改変を受けるようにデザイン可能である。得られた包合体は、尿中で不活性化され、排出されたり、あるいは親化合物と比較してより強力になりうる。高分子量共役物もまた、胆汁内に排出され、酵素開裂を受け、循環血に再び放出され、これによって、本来投与した化合物の生物学的半減期が増大する。

【 0 1 4 6 】

PI3K 活性の負の調節物を同定するための方法

PI3K タンパク質、ならびに生物学的活性を有するその断片は、様々な薬物スクリーニング技術のいずれにおいても、予想される負の調節化合物をスクリーニングするために使用することができる。PI3K の負の調節物とは、PI3K の生物学的機能の実施能力を減少または解消する化合物である。そのような化合物の例として、PI3K ポリペプチドによるホスファチジルイノシトールをリン酸化する性能や、細胞内で所望の構造を標的化する能力を減少させる薬剤がある。PI3K 活性を負の方向に調節する化合物の選択性は、PI3K におけるその活性を、他のタンパク質におけるその活性と比較することで評価できる。選択的な負の調節物として、例えば、PI3K ポリペプチドに特異的に結合する抗体および他のタンパク質またはペプチド、PI3K ポリペプチドに選択的に結合するオリゴヌクレオチド、およびPI3K ポリペプチドに特異的に相互作用する他の非ペプチド化合物（たとえば、単離または合成した有機分子）がある。負の調節物にはまた、先に記したような化合物が含まれるが、PI3K ポリペプチドの特異的結合相手と相互作用する。

【 0 1 4 7 】

PI3K の選択的な負の調節物の開発において、目下のところ好ましい標的として、例えば、

(1) 他のタンパク質に結合し、および/または細胞内でPI3K を局在化させるPI3K ポリペプチドの細胞質領域、

(2) 特異的結合相手に結合するPI3K ポリペプチドの領域、

- (3) 基質に結合するPI3K ポリペプチドの領域、
- (4) 調節シグナル上の、活性部位に直接的に相互作用可能か、または不可能なPI3K ポリペプチドのアロステリック調節部位、
- (5) 多重化を媒介するPI3K ポリペプチドの領域、がある。

【0148】

たとえば、調節物の発展の1つの標的を、p110 部位の活性化および/または細胞内局在化に関するp85のp110 との同定された調節相互作用とすることができる。また他の選択的調節物として、特異的調節、またはPI3K コードヌクレオチド配列を認識するものがある。PI3K 活性の調節物は、異常PI3K 活性が関与している広範囲の疾病および生理学的状態の処置において、治療的に有用である。

10

【0149】

したがって、本発明は、PI3K ポリペプチドの阻害剤として、試験化合物の効力を特性化する方法を提供し、この方法には、(a)試験化合物の存在下で、PI3K ポリペプチドの活性を測定すること、(b)試験化合物の存在下でのPI3K ポリペプチドの活性を、当量の参照化合物(たとえば、本明細書で記述したような、本発明のPI3K 阻害剤化合物)の存在下でのPI3K ポリペプチドの活性と比較することを含み、この場合において、試験化合物の存在下でのPI3K ポリペプチドの活性が、参照の存在下でのものよりも低いということは、試験化合物が、参照化合物よりもより強力な阻害剤であることを示唆し、逆に、試験化合物の存在下でのPI3K ポリペプチドの活性が、参照の存在下でのPI3K ポリペプチドの活性よりも高いことは、試験化合物が参照化合物よりも強度が低いことを示唆している。

20

【0150】

本発明はさらに、(a)阻害の参照パーセンテージによって、PI3K ポリペプチドの活性を阻害する対照化合物(例えば、本明細書で記述したような、本発明のPI3K 阻害剤化合物)の量を決定し、それによって、対照化合物に対する参照阻害量を決定すること、(b)阻害の参照パーセンテージによってPI3K ポリペプチドの活性を阻害する試験化合物の量を決定し、それによって、試験化合物に対する参照阻害量を決定すること、(c)試験化合物に対する参照阻害量を、対照化合物の参照阻害量と比較することを含む、PI3K ポリペプチドの阻害剤として試験化合物の強度を特性化する方法を提供し、この場合において、試験化合物の存在下でのPI3K ポリペプチドの活性が参照の存在下でのものよりも低いということは、試験化合物が、参照化合物よりもより強力な阻害剤であることを示唆し、逆に、試験化合物の存在下でのPI3K ポリペプチドの活性が、参照の存在下でのPI3K ポリペプチドの活性よりも高いことは、試験化合物が参照化合物よりも強度が低いことを示唆している。1つの態様において、本発明の方法は、50%、60%、70%または80%まで、PI3K ポリペプチドの活性を阻害する化合物の量である参照阻害量を使用する。他の局面においては、本発明の方法は、90%、95%または99%までPI3K ポリペプチドの活性を阻害する化合物の量である参照阻害量を使用する。これらの方法には、in vitro生化学アッセイ、in vitro細胞に基づくアッセイ、またはin vivoアッセイにおいて、化合物の参照阻害量を決定することが含まれる。

30

【0151】

本発明はさらに、(i)試験化合物の存在下、または不在下で、PI3K ポリペプチドの活性を測定すること、および(ii)PI3K 活性を減少させる、およびPI3K に結合することに関して本発明の化合物と競合する試験化合物を、負の調節物として同定する工程を含む、PI3K の負の調節物を同定する方法を提供する。さらに、本発明の方法は、(i)試験化合物の存在下、または不在下で、PI3K ポリペプチドを、本発明の化合物と接触させること、および(ii)PI3K に対する結合に関して本発明の化合物と競合する、PI3K 活性の負の調節物として、試験化合物を同定する工程を含む、PI3K 活性を阻害する化合物を同定するための方法を提供する。したがって、本発明は、PI3K 活性の負の調節物の候補物質に対してスクリーニングする方法、および/またはそのような負の調節物の候補物質の活性の様式を確かめるための方法を提供する。そのような方法は、アイソフォームの試験化合物

40

50

の比較活性、および/または、本発明の化合物との関連性の確立と平行して、他のPI3K アイソフォームに対して利用できる。

【0152】

これらの方法において、PI3K ポリペプチドを、キナーゼ活性を示す p110 の断片、すなわち p110 の触媒部位を含む断片とすることができる。あるいは、PI3K ポリペプチドは、p85の p110 結合ドメインからの断片とすることができ、PI3K のアロステリック調節物を同定する方法が提供される。本発明の方法は、内因的または外因的のいずれかで、PI3K またはそのサブユニットを発現している細胞を発現している細胞内で利用できる。したがって、そのような方法で使用するポリペプチドは、溶液内で遊離可能であり、固相支持体に固定可能であり、細胞表面上に提示するように改変可能であり、または細胞内に局在化可能である。次いで、活性の調節または、PI3K ポリペプチドと試験している薬剤間の結合複合体の活性の形成を測定することができる。

10

【0153】

ヒトPI3Kポリペプチドは、レセプター-リガンド相互作用を検定するためのメラニン保有細胞アッセイ系、酵母に基づくアッセイ系、および哺乳動物細胞発現系を含む、本技術分野で公知で、実施されている方法に従って、生化学的、または細胞に基づくハイスルットスクリーニング(HTS)アッセイに使用できる。概説として、Jayawickreme and Kost, Curr Opin Biotechnol, 8:629-34(1997)を参照のこと。自動化および最小化HTSアッセイもまた、例えば、Houston and Banks, Curr Opin Biotechnol, 8:734-40(1997)に記述されている。

20

【0154】

このようなHTSアッセイは、所望の特性を表す特定の化合物を同定するために、化合物のライブラリーを選別するために使用される。化学ライブラリー、天然物ライブラリー、およびランダムまたは設計されたオリゴペプチド、オリゴヌクレオチド、または他の有機化合物を含む組み合わせライブラリーを含む、任意の化合物のライブラリーが使用可能である。

【0155】

化学ライブラリーには、公知の化合物、公知化合物の独特の構造類似体、または天然産物スクリーニングから同定された化合物が含まれる。

【0156】

天然産物ライブラリーは、天然供給源、典型的には微生物、動物、植物または海洋有機物から単離された物質の集合体である。天然産物は、微生物の発酵と、それに続く発酵液の単離および抽出、または微生物または組織(植物または動物)それ自身からの直接の抽出によって、その供給源より単離される。天然産物ライブラリーには、ポリケチド類、非リボソームペプチド、および(天然には存在しない変異体を含む)その変異体が含まれる。概説として、Cane et al., Science, 282:63-68(1998)を参照のこと。

30

【0157】

組み合わせライブラリーは、ペプチド類、オリゴヌクレオチド類または他の有機化合物のような多数の関連化合物が、混合物として含まれる。そのような化合物は、従来の自動化合成プロトコール、PCR、クローニング、または独自の合成方法によって、比較的簡単に設計および調製される。とりわけ興味深いのは、ペプチドおよびオリゴヌクレオチド組み合わせライブラリーである。

40

【0158】

また他の対象ライブラリーには、ペプチド、タンパク質、ペプチドミミック、多重並行合成集合体、組換え体、およびポリペプチドライブラリーが含まれる。

【0159】

このように作製された組換え化学およびライブラリーの概説として、Myers, Curr Opin Biotechnol, 8:701-07(1997)を参照のこと。

【0160】

化合物が、一旦、PI3K 機能の負の調節物としての活性を示すことが同定されたならば、

50

活性の強度および/または選択性を改善するために、最適化のプログラムが実施される。構造 - 活性関係 (SAR) のこの解析は、典型的には、化合物構造の反復連続する選択的な改変とその生化学的または生物学的活性との関連に関する。関連化合物のファミリーは、すべてが所望の活性を発現するように設計してよく、本ファミリーの特定のメンバーはすなわち、好適な薬理学的特性を有し、潜在的に治療候補として定性化される。

【0161】

PI3K 活性阻害剤の治療上の利用

本発明は、PI3K 活性を選択的または特異的に阻害するための、治療的または予防的な方法を提供する。この方法は、PI3K 活性の選択的または特異的阻害剤を効果的な量で投与することも含む。この方法は、その症状または病状がPI3K の発現または活性によって惹起されそうな状態であるヒトまたは動物を治療するために利用できる。

10

【0162】

本明細書に記載の「治療すること」とは、疾患にかかりやすくなっているが、未だ診断されていないような動物において、疾患を予防すること、疾患を阻害する、すなわち、その進行を抑止すること、疾患を軽減する、すなわち、その減退を引き起こすこと、または疾患を改善する、すなわち、その疾患による症状を軽減すること、を意味する。「疾患」とは、医学的な疾患、疾病、病気、症候グループなどを意図するが、これらに限定はされない。

【0163】

本発明の方法は、動物患者、好ましくは、哺乳類、さらに好ましくは、霊長類、そしてさらにより好ましくは、ヒトに対する様々な治療法を包含している。治療可能な哺乳動物として、例えば、イヌおよびネコなどのコンパニオン動物(ペット)、ウシ、ウマ、ヒツジ、ブタ、およびヤギなどの家畜、ラット、マウス、ウサギ、ギニアブタ、ヒト以外の霊長類、および動物標本などの実験動物がある。

20

非哺乳動物としては、例えば、鳥類、魚類、爬虫類、両生類がある。

【0164】

ある態様においては、本発明の方法は、炎症性疾患にかかっている、またはかかりそうな状態にある患者を治療的または予防的に治療するために利用することができる。本発明のある態様は、炎症性の処置を媒介する際のPI3K の関与に由来している。処置を必要とする炎症は、一般に、白血球(例えば、好中球、リンパ球など)の活性化および走化性移動に媒介されることから、また、PI3K がそのような現象を媒介し得ることから、どのような理論にも縛られず、炎症に伴う痛みを抑制するためにPI3K のアンタゴニストを用いてよいという仮説が立てられている。

30

【0165】

本明細書に記載の「炎症性疾患」の用語は、過度の炎症性の症状、宿主組織の損傷、または組織機能の損失を導く過度、または無秩序の炎症性応答を招くような任意の疾病、疾患または症候グループを意味する。「炎症性疾患」の用語はまた、白血球および/または好中球の走化性流入に媒介される生理学的状態も意味する。

【0166】

本明細書に記載の「炎症」の用語は、有害な薬品と損傷を受けた組織の双方の破壊、減局または締め出し(隔離)に関与する組織の損傷または破壊の誘発によって引き起こされる局所的、保護的な応答を意味する。炎症は、白血球および/または好中球の走化性流入に顕著に関連している。炎症は、病原性微生物およびウイルスの感染、および心筋梗塞または発作、外来抗原に対する免疫応答、および自己免疫応答を引き起こす外傷または再灌流などの非感染性手段に起因し得る。したがって、本発明で議論できる炎症性疾患には、非特異的防御系の応答と同様に、特異的な防御系の応答に関連した疾患が含まれる。

40

【0167】

本明細書に記載の「特異的防御系」の用語は、特異的な抗原の存在に応答する免疫系の構成要素を意味する。特異的防御系の応答に起因する炎症の例としては、外来抗原に対する古典的応答、自己免疫疾患、およびT細胞に媒介される遅延型過敏症などがあげられる。

50

慢性の炎症性疾患、固体の移植組織および器官、例えば、腎臓および骨髄移植片の拒絶、対宿主性移植片病（GVHD）もまた、特異的防御系の炎症性応答の例である。

【0168】

本明細書に記載の「非特異的防御系」の用語は、免疫学的な記憶能力を持たない白血球（例えば、顆粒白血球やマクロファージ）に媒介される炎症性疾患を意味する。少なくとも部分的には、非特異的防御系の応答の結果生じる炎症の例としては、成人（急性）呼吸窮迫症候グループ（ARDS）または多発性器官損傷症候グループ、再灌流損傷、急性糸球体腎炎、反応性関節炎、急性炎症性成分による皮膚病、急性化膿性髄膜炎または発作、熱性損傷、炎症性腸疾病、顆粒白血球輸血症候グループ、およびサイトカイン誘導毒性などのその他の中枢神経系の炎症性疾患などがあげられる。

10

【0169】

本明細書に記載の「自己免疫疾患」の用語は、組織損傷が自己の体内構成物に対する体液性または細胞性応答に関連しているような任意の疾患を意味する。

【0170】

本明細書に記載の「アレルギー性疾患」の用語は、アレルギーが原因となる任意の症状、組織損傷、または組織機能の損失を意味する。本明細書に記載の「関節炎疾患」は、様々な原因による関節部の炎症性障害に特徴付けられるような任意の疾患を意味する。本明細書に記載の「皮膚炎」の用語は、様々な原因による皮膚の炎症に特徴付けられるような任意の皮膚疾患の大ファミリーを意味する。本明細書に記載の「移植片拒絶反応」の用語は、移植された組織および周囲の組織の機能損失、痛み、腫れ、白血球増加、血小板減少に特徴付けられるような、器官または細胞（例えば、骨髄）などの移植組織に対して起こる任意の免疫応答を意味する。

20

【0171】

本発明の治療的方法には、炎症性細胞活性化に関連した疾患の治療法が含まれる。「炎症性細胞活性化」の用語は、刺激物質（例えば、サイトカイン、抗原または自己抗体などがあるが、これらに限定されない）による増殖性細胞性応答、可溶性媒体（サイトカイン、酸素ラジカル、酵素、プロスタノイド、または血管作用性アミンなどがあるが、これらに限定されない）の産生、または炎症性細胞（単球、マクロファージ、Tリンパ球、Bリンパ球、顆粒白血球（すなわち、好中球、好塩基球、好酸球などの多形核白血球）、マスト細胞、樹状突起細胞、ランゲルハンス細胞、および内皮細胞などがあるが、これらに限定されない）における媒体（主要組織適合抗原または細胞接着分子などがあるが、これらに限定されない）の新規のまたは増加した細胞表面での発現の誘導を意味する。このような細胞における、それらの表現型の一つまたはそれらの組み合わせの活性化が炎症性疾患の開始、持続または悪化の一因となり得ることは、当業者に正しく認識されるだろう。

30

【0172】

本発明の化合物は、好中球によるスーパーオキシドの放出を阻害することが分かっている。スーパーオキシドは、細胞死の機構として、感染信号を含む様々な刺激への応答の中で、好中球から放出される。例えば、スーパーオキシド放出は、リポポリサッカライド（LPS）などの細菌細胞壁の成分と接触した際に、マクロファージ、マスト細胞、およびリンパ球により放出される腫瘍壊死因子アルファ（TNF α ）によって誘導されることが知られている。TNF α は、好中球およびその他の様々な細胞種の活性化、白血球/内皮細胞接着の誘導、発熱、MHCクラスI産生の増大、および血管新生刺激に関連した炎症作用が非常に強力な

40

無差別活性化因子である。あるいは、スーパーオキシド放出は、ホルミル-Met-Leu-Phe（fMLP）またはその他の、ホルミル化されたメチオニンによりN-末端でブロックされたペプチドにより刺激され得る。そのようなペプチドは通常真核生物ではみられないが、細菌の基本的な特徴であり、また免疫系への、細菌の存在の信号でもある。fMLPを発現している白血球、例えば、好中球およびマクロファージは、感染部位に向かってそれらのペプチドの勾配を上へ移動するように刺激を受ける（すなわち、走化性）。本明細書で説明したように、本発明の化合物は、TNF α またはfMLPのいずれかへの応答において、好中球から

50

放出される刺激されたスーパーオキシドを阻害する。エキソサイトーシス刺激および誘導走化性移動などの好中球のその他の機能もまた、本発明のPI3K 阻害剤により阻害されることが示されている。したがって、本発明の化合物が、これらの好中球機能のうちのいずれか、または全てに媒介されるような炎症性疾患などの治療において有用であることが期待される。

【0173】

本発明は、リウマチ様動脈炎、単関節性関節炎、変形性関節症、通風性関節炎、脊椎炎などの関節炎疾患、ベーチェット病、敗血症、敗血症性ショック、内毒素性ショック、グラム陰性敗血症、グラム陽性敗血症、および毒性ショック症候グループ、敗血症に従属的な多発性器官損症候グループ、外傷、または出血、アレルギー性結膜炎、春季結膜炎、ブドウ膜炎、および甲状腺付随眼障害などの眼の疾患、好酸性肉芽腫、喘息、慢性気管支炎、アレルギー性鼻炎、ARDS、慢性肺炎症疾患（例えば、慢性閉塞肺疾患）、珪肺症、肺サルコイドーシス、胸膜炎、肺炎、脈管炎、気腫、肺炎、気管支拡張症および肺酸素毒性などの肺、または呼吸疾患、心筋、脳、または手足の再灌流障害、嚢胞性繊維症などの繊維症、ケロイド形成または瘢痕組織形成、アテローム硬化症、全身性エリテマトーデス（SLE）、自己免疫性甲状腺炎、いくつかの形態の糖尿病、およびレノー症候グループなどの自己免疫性疾患、およびGVHDおよび同種移植拒絶などの移植拒絶疾患、慢性糸球体腎炎、慢性炎症性腸疾患（CIBD）、クローン病、潰瘍性大腸炎、および壊死性腸炎などの炎症性腸疾患、接触皮膚炎、アトピー性皮膚炎、乾癬、またはじんま疹などの炎症性の皮膚病、感染による発熱および筋肉痛、髄膜炎、脳炎、および小外傷による脳または脊髄損傷などの中枢または末梢神経系の炎症性疾患、シェーグレン症候グループ、白血球血管外遊出を伴う疾病、アルコール性肝炎、細菌性肺炎、抗原抗体複合体媒介の疾病、循環血液量減少性ショック、I型真性糖尿病、急性または遅延型過敏症、白血球異混和症および転移による疾病、熱性損傷、顆粒白血球輸血付随症候グループ、およびサイトカイン誘導性毒性などの疾病の治療法を可能にする。

【0174】

本発明の方法は、再灌流障害、すなわち組織または器官が、再灌流の結果として起こる虚血段階にあるような状況から起こる障害に冒されている、または冒されそうな状態にある患者の治療に有用であり得る。「虚血」の用語は、動脈血流入の閉塞による局部組織の貧血を指す。再灌流の結果起こる一過性の虚血により、特徴的に好中球が活性化し、作用部位の血管の内皮細胞を貫通して転移する。活性化好中球の蓄積により、今度は、関係組織または器官の構成物に損傷を与える活性酸素代謝産物の発生が起こる。このような「再灌流障害」現象は、通常、血管発作（全虚血および局所性虚血を含む）、出血性ショック、心筋虚血または心筋梗塞、器官移植、および大脳血管痙攣のような状態に関連している。

【0175】

例えば、再灌流障害は、心臓バイパス手順の終点、または心臓へ血液が行かず、再灌流が起こりそうな際の心臓停止期に起こる。PI3K 活性が阻害されることで、そのような状況での再灌流障害の量を減少させることが期待できる。

【0176】

神経系に関しては、脳全体に流れている血液が一時期止まると、全虚血が起こる。全虚血は、心停止に起因する。局所性虚血は、脳の一部への血液供給が正常に行なわれない場合に起こる。局所性虚血は、大脳血管の血栓塞栓、外傷性頭部障害、水腫または脳腫瘍に起因する。たとえ一過性であっても、全虚血および局所性虚血により、広範囲のニューロン障害が起こり得る。神経組織障害は虚血の開始から1時間または数日以上後に起こるが、いくつかの持続的な神経組織障害は脳への血液流入の停止が起こった最初の数分で起こる。

【0177】

アテローム性動脈硬化、血栓または痙攣の結果、冠動脈が閉塞された状態にあるような、心筋梗塞およびその他の心血管疾患に冒されている心臓でもまた、虚血が起こる。したがって、本発明は心臓組織障害、特に心臓虚血に起因する、または哺乳類の再灌流障害によ

10

20

30

40

50

って引き起こされる障害の治療に有用であると思われる。

【0178】

他の態様によれば、本発明の化合物のようなPI3K 活性の選択的阻害剤は、骨疾患、特に破骨細胞の機能が異常であるか、または望ましくない状態にあるような疾患の治療法に利用できる。以下の実施例6で示したように、本発明の化合物はin vitroで破骨細胞の機能を阻害する。よって、それらの化合物およびその他のPI3K 選択的阻害剤の利用は、骨粗鬆症、パジェット病、および関連する骨吸収疾患の治療にとって有用である。

【0179】

また他の態様によれば、本発明には、造血由来の癌細胞、好ましくはリンパ系由来の癌細胞、さらに好ましくはBリンパ球またはBリンパ球の先祖に関連する、または由来する癌細胞の成長または増殖を阻害するために、PI3K 阻害化合物を用いる方法も含まれる。本発明の方法を用いた治療に適用可能な癌腫としては、リンパ腫、例えば、バーキットリンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、リンパ球性リンパ腫などのリンパ系および細網内皮組織の悪性新生物、多発性骨髄腫、ならびにリンパ性白血病、慢性骨髄性白血病などの白血病があげられるが、これらに限定されない。好ましい実施様態において、慢性骨髄性白血病細胞の成長または増殖を阻害または制御するために、PI3K 阻害化合物を用いる。

10

【0180】

また他の態様によれば、本発明は、好塩基球および/またはマスト細胞の機能を抑制し、それにより好塩基球および/またはマスト細胞の、過度のまたは望ましくない活性に特徴付けられるような疾患の治療を可能にする方法を含んでいる。

20

【0181】

本発明の方法によると、本発明の化合物は、好塩基球および/またはマスト細胞中のホスファチジルイノシトール3キナーゼデルタ(PI3K)の発現または活性を選択的に阻害するために用いられる。好ましくは、本発明の方法では、好塩基球および/またはマスト細胞による刺激性ヒスタミン放出を阻害するのに十分な量のPI3K を用いる。従って、そのような化合物およびその他のPI3K 選択的阻害剤の利用は、ヒスタミン放出に特徴付けられる疾患、すなわち、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、喘息、ARDS、気腫および関連疾患のような疾患を含む、アレルギー性疾患の治療において有効である。

【0182】

30

PI3K 活性の阻害剤の薬学的組成物

本発明の化合物は、化学物質そのものだけで投与してよいが、一般的には薬学的組成物または薬学的処方として投与するのが好ましい。従って、本発明はまた、PI3K 活性の調節剤、および生体適合性を持つ薬学的担体、アジュバント、または賦形剤として機能する化学的または生物学的化合物(薬剤)を含む薬学的組成物をも提供する。本発明の組成物は、薬剤に活性部位だけを含ませてもよいし、あるいは、他の薬剤、例えば、オリゴヌクレオチドまたはポリヌクレオチド、オリゴペプチドまたはポリペプチド、薬物、または賦形剤またはその他の薬学的に許容可能な担体と混合したホルモンなど、との組み合わせで含有せしめてもよい。担体およびその他の成分は、処方中の他の成分と互いに作用に影響を及ぼさない範囲では薬学的に許容可能であり、投与を受ける者に有害でないと考えてよい。

40

【0183】

薬学的組成物の処方および投与技術は、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., Mack publishing Co, Easton, PA, 1990が参照できる。本発明の薬学的組成物は、任意の従来手法、例えば、混合、溶解、顆粒化、ドラジェ生成、擦潰、乳剤化、カプセル封入、エントラッピング、溶解スピニング、噴霧乾燥または凍結乾燥工程などを用いて調製することができる。しかしながら、最適な薬学的処方は当業者により、投与方法および望ましい投与量に基づいて決定される。そのような処方は、投与薬剤の物理状態、安定性、in vivo放出の速度、およびin vivoクリアランスの割合に影響を与える。治療する状況により、これらの薬学的組成物は全身または局所的に処方、投与することができる。

50

【0184】

本発明の薬学的組成物は、好適な薬学的に許容可能な担体を含むように処方され、活性化合物の、薬学的に利用する調製物内での作用を助長する賦形剤および補助剤を随意に含んでよい。担体の性質は通常、投与様式により限定される。

【0185】

例えば、非経口投与用の処方活性化合物の水性溶液を含む。非経口投与に好適な担体は、生理食塩水、緩衝塩水、デキストロース、水、およびその他の生理的に適合性のある溶液の中から選択してよい。非経口投与において好ましい担体は、Hank溶液、Ringer溶液、または生理緩衝塩水などの生理的に適合性のある緩衝液である。組織または細胞投与においては、特異的な浸透バリアーに適した浸透剤が処方に用いられる。そのような浸透剤は当業者に公知である。タンパク質を含む調製物に関しては、処方にポリオール類（例えば、スクロース）、および/または界面活性剤（例えば、非イオン界面活性剤）などの安定剤が含まれる。

10

【0186】

あるいは、非経口投与用の処方は、適切な油性注入懸濁液として調製した活性化合物の分散液または懸濁液を含んでよい。好適な脂肪親和性溶媒または賦形剤としては、胡麻油などの脂肪油、およびオレイン酸エチルなどの合成脂肪酸エステル、またはトリグリセリドまたはリポソームなどがある。水性注入懸濁液は、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ソルビトールまたはデキストランなどの、懸濁液の粘度を上昇させるような物質を含んでいてもよい。意に、懸濁液はまた、高濃度溶液の調製を可能にするための化合物の溶解性を増すような好適な安定剤または薬品も任意に含んでよい。pH感受性可溶化および/または活性薬剤の徐放を可能にする水性ポリマー、例えば、ローム アメリカ社 (Piscataway, NJ) から入手可能なEUDRAGIT (登録商標) シリーズなどのメタクリリックポリマーもまた、コーティングまたはマトリックス構成物として用いてよい。例えば、水中油型および油中水型分散液のようなエマルジョンもまた用いてよく、任意に、乳化剤または分散剤（界面活性物質、界面活性剤）により安定化してよい。懸濁液は、エトキシ化イソステアリルアルコール類、ポリオキシエチレンソルビトールおよびソルビタンエステル類、微晶性セルロース、メタ水酸化アルミニウム、ベントナイト、寒天、トラガカントゴムおよびそれらの混合物などの懸濁剤を含有してもよい。

20

【0187】

活性剤を含有するリポソームもまた、非経口投与に利用できる。リポソームは、一般的には、リン脂質またはその他の脂質物質から誘導する。リポソーム形態の組成物はまた、安定剤、防腐剤、賦形剤などの、その他の成分を含有してよい。好ましい脂質としては、天然および合成双方のリン脂質およびホスファチジルコリン（レクチン）がある。リポソームの形成方法は、当業者に公知である。例えば、Prescot (Ed.), *Methods in Cell Biology*, Vol. XIV, p.33, Academic Press, New York (1976) を参照のこと。

30

【0188】

経口投与に好適な投与量の薬剤を含む薬学的組成物は、当業者に公知である、薬学的に許容可能な担体を用いて処方してよい。経口投与するために処方された調製物は、錠剤、ピル、カプセル、カシェ、ドラジェ、トローチ、液体、ジェル、シロップ、スラリー、エリキシル、懸濁液、または粉末の形状であってよい。

40

【0189】

例示するように、経口投与用の薬学的調製物は、活性化合物を固体賦形剤と化合させ、任意に得られた混合物をすりつぶし、必要であれば適切な補助剤を添加した後、錠剤またはドラジェコアを得るために顆粒混合物を加工することにより得られる。経口処方では、例えば、緩衝水性溶液、懸濁液など非経口的利用に関して記載したものと同種の水性担体を利用してよい。

【0190】

好ましい経口処方としては、錠剤、ドラジェおよびゼラチンカプセルがある。

【0191】

50

これらの調製物は、以下の物質を用いた賦形剤を含むが、これらに限定されない。

【0192】

- a) ラクトース、デキストロース、スクロース、マニトールまたはソルビトールを含む糖類のような希釈剤、
- b) 珪酸マグネシウムアルミニウム、トウモロコシデンプン、小麦、米、ジャガイモなどのような結合剤、
- c) メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースのようなセルロース物質、およびカルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリビニルピロリジン、アラビアゴムおよびトラガカントゴムのようなゴム、およびゼラチンおよびコラーゲンのようなセルロース物質、
- d) 架橋ポリビニルピロリドン、澱粉、寒天、アルギン酸またはアルギン酸ナトリウムのようなその塩、または沸騰性組成物などの分解剤または溶解剤、
- e) シリカ、タルク、ステアリン酸またはそのマグネシウム塩またはカルシウム塩、およびポリエチレングリコールなどの潤滑剤、
- f) 香料および甘味料、
- g) 例えば産生物を検出するための、または活性化化合物の量（投与量）を特徴付けるための着色料または色素、および
- h) 防腐剤、安定剤、膨張剤、乳化剤、溶液助触媒、浸透圧を調節するための塩、および緩衝剤などのその他の成分。

10

【0193】

ゼラチンカプセルとしては、ゼラチンからなる押し込み型カプセル、ならびにゼラチンからなる柔軟な内封型カプセル、およびグリセロールまたはソルビトールのようなコーティングがある。押し込み型カプセルは、活性成分を充填剤、結合剤、潤滑剤および/または安定剤などと混合した状態で含有してよい。柔軟なカプセルにあっては、活性化化合物を、好適な流体、例えば、脂肪油、液体パラフィン、または液体ポリエチレン中に安定剤とともに、または安定剤なしで分散または懸濁してよい。

20

【0194】

ドラジェコアは、濃縮糖溶液のような好適なコーティングによって提供された、アラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリジン、カルボポールゲル、ポリエチレングリコール、および/または二酸化チタン、ラッカー溶液、および好適な有機溶媒または溶媒混合物も含む。

30

【0195】

薬学的組成物は、活性薬剤の塩として供給することができる。塩は、水性またはその他のプロトン性溶媒に、相当する遊離酸、または塩基型物質よりもよく溶解する。薬学的に許容可能な塩は、当該技術分野にて公知である。酸性部位を持つ化合物は好適なカチオンと、薬学的に許容可能な塩を形成できる。好適な薬学的に許容可能なカチオンとしては、例えば、アルカリ金属（例えば、ナトリウムまたはカリウム）およびアルカリ土類（例えば、カルシウムまたはマグネシウム）カチオンがある。

【0196】

塩基性部位を持つ構造式(I)の化合物は、好適な酸との薬学的に許容可能な酸付加塩を形成しうる。例えば、Berge et al., J Pharm Sci, 66: 1 (1977) にて、薬学的に許容可能な塩を詳しく記載している。塩は、本発明の化合物の最終的な単離および精製の間に *in situ* で、または単独に遊離塩基官能基を、適切な酸と反応させることにより調製することができる。

40

【0197】

典型的な酸付加塩として、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、クエン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸、ブチル酸塩、樟脳酸塩、樟脳スルホン塩、ジグルクロネート、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサ酸塩、フマル酸塩、塩酸塩、臭化水素塩、ヨウ化水素塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩（イソシアネート）、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩または硫酸塩、二

50

コチン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、蔞酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸、3-フェニルプロピオン酸塩、ピクリン酸塩、ピバリン酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、チオシアネート、リン酸塩またはリン酸水素、グルタミン酸塩、重炭酸塩、p-トルエンスルホン酸、およびアンデカノエートがあるが、これらに限定されない。

【0198】

薬学的に許容可能な酸付加塩を形成するのに用いてよい酸の例として、塩酸、臭化水素酸、硫酸、およびリン酸などの無機塩、および蔞酸、マレイン酸、コハク酸、およびクエン酸などの有機酸があるが、これらに限定されない。

【0199】

上記の記載において、本明細書に示した本発明の化合物はいずれも、構造式(I)~(V)、ならびに薬学的に許容可能な塩および溶媒化合物、ならびにそのプロドラッグを含むように企図されている。

【0200】

塩基付加塩は、本発明の化合物の最終的な単離および精製の間 *in situ* で、または単独にカルボン酸を含む部位を、薬学的に許容可能な金属カチオンの水酸化物、炭酸塩、または重炭酸塩と、またはアンモニウムまたは有機第一級アミン、第二級アミン、第三級アミンなどの適切な塩基と反応させることにより、調製してもよい。薬学的に許容可能な塩基付加塩としては、リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、およびアルミニウムの塩などのアルカリ金属またはアルカリ土類金属由来のカチオン、およびアンモニウム、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、メチルアンモニウム、ジメチルアンモニウム、トリメチルアンモニウム、エチルアンモニウム、ジエチルアンモニウム、トリエチルアンモニウムなどを含む非毒性の第四アンモニウムおよびアミンカチオンがある。塩基付加塩を形成するために有用なその他の典型的な有機アミンとしては、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペリジン、ピペラジンなどがある。

【0201】

塩基性窒素含有基は、塩化メチル、塩化エチル、塩化プロピル、塩化ブチル、臭化メチル、臭化エチル、臭化プロピル、臭化ブチル、ヨウ化メチル、ヨウ化エチル、ヨウ化プロピル、ヨウ化ブチルなどの低級ハロゲン化アルキル、ジメチル硫酸塩、ジエチル硫酸塩、ジブチル硫酸塩、およびジアミル硫酸塩のようなジアルキル硫酸塩、塩化デシル、塩化ラウリル、塩化ミリスチル、塩化ステアリル、および臭化デシル、臭化ラウリル、臭化ミリスチル、臭化ステアリル、およびヨウ化デシル、ヨウ化ラウリル、ヨウ化ミリスチル、ヨウ化ステアリルのようなハロゲン化長鎖アルキル、臭化ベンジル、臭化フェネチルのようなハロゲン化アリールアルキルなどの薬剤でその他の薬品で4等分化してよい。それによって、溶解性または分散性が改変された産物が得られる。

【0202】

薬学的に許容可能な担体により処方される本発明の化合物の組成物を調製し、適切な容器に保管し、対処する症状の治療のための文書を添付してもよい。従って、本発明の化合物の一種の投与形態を含む容器、およびその化合物の使用法を記載したラベルなどの用具も企図している。本発明ではまた、キットについても企図している。例えば、キットは、薬学的組成物の一種の投与形態、および臨床状態の処置での組成物の使用のための取扱説明書を含む製品添付物を含む。どちらの場合でも、ラベル上に示される条件は、炎症性疾患や癌などの治療のためのものも含む。

【0203】

PI3K 活性阻害剤の投与方法

PI3K 活性阻害剤を含む薬学的組成物は、非経口および経腸技術を含む任意の従来の方法によって対象に投与できる。非経口投与は、組成物を、例えば、静脈内、動脈内、腹腔内、脊髄内、筋肉内、関節内、くも膜下、脳室内注射のような、胃腸管を介さない経路で投与することを含む。経腸投与には、例えば、(口内および舌下を含む)経口、および直腸投与が含まれる。経上皮投与には、たとえば経粘膜投与および経皮投与が含まれる。経粘

10

20

30

40

50

膜投与には、例えば、経腸投与、ならびに、経鼻、吸入、および深肺投与、腔内投与および直腸投与が含まれる。経皮投与には、例えば、パッチおよびイオン導入器具のようなものを含む受動または能動経皮投与、ならびに、ペ - スト、軟膏の局所適用が含まれる。

【0204】

非経口投与はまた、POWDERJECT（登録商標）のような高压技術を用いて実施してよい。

【0205】

外科技術には、デポット（貯蔵）組成物、浸透圧ポンプなどの組み込みが含まれる。炎症の処置のための好ましい投与経路は、関節炎のような局在化した疾病に対する部分的または局所伝送、または再灌流傷害または敗血症のような全身性状態に対する静脈内伝送のような、分散疾病に対する全身伝送がある。呼吸器官に関する疾患、例えば、慢性閉塞性気管支疾患、喘息および気腫などに対しては、投与は、スプレー、エアゾル、粉末などの吸入または深肺投与によって実施することができる。

10

【0206】

新生物疾患、特に、白血病および他の転移癌の処置に対しては、非経口投与が基本的に好ましい。非経口投与の後の転移に関して適するために、化合物の処方が望まれる可能性がある。PI3K 阻害剤化合物は、化学療法投与、放射療法および/または手術の前、間、または後に投与することができる。

【0207】

さらに、PI3K 阻害剤化合物の治療指標は、細胞を癌と同定するマーカーを発現している癌細胞への標的化伝達のために、化合物を改変、または誘導体化することによって促進する。例えば、化合物は、すでに記述されているように（例えば、Pietersz et al., Immunol Rev, 129:57 (1992)、Trail et al., Science, 261:212 (1993)、およびRowlinson-Busza et al., Curr Opin Oncol, 4:1142 (1992)を参照のこと）、局所でその効果を発揮するために、細胞の近傍に化合物を運ぶように、癌細胞に選択的または特異的なマーカーを認識する抗体に連結することが可能である。これらの化合物の腫瘍標的伝達は、とりわけ、放射治療または化学療法によってもたらされる潜在的な非特異的毒性を最小化することで、治療的な利点を促進する。他の態様において、PI3K 阻害剤化合物および放射性同位体または化学療法薬剤が、同一の抗腫瘍抗体に共役可能である。

20

【0208】

骨再吸収疾患または破骨細胞媒介疾患の処置のために、PI3K 阻害剤を、任意の好適な方法によって送達することができる。関節内注射などの、焦点投与が望ましい。いくつかの事例において、本発明の化合物を、骨に標的化可能である部分に共役することが望ましい。例えば、PI3K 阻害剤を、骨の主要な成分である、ハイドロキシアパタイトに対して高い親和性を持つ化合物と共役させることができる。このことは、例えば、骨へのエストロゲンの標的伝達に関して開発したテトラサイクリン共役方法を適合することによって実施できる (Orme et al., Bioorg Med Chem Lett, 4 (11):1375-80 (1994))。

30

【0209】

中枢神経系標的調節において、治療を効果的にするために、本発明の方法において使用される薬剤は、末梢投与した場合に、血液脳関門を容易に浸透すべきである。しかしながら、血液脳関門を浸透し得ない化合物でも、静脈内経路によって効果的に投与することができる。

40

【0210】

以上に記したように、本薬剤それ自身および薬剤の処方特性が、投与した薬剤の物理的状态、安定性、in vivo放出率、およびin vivo排泄率に影響を与える。そのような薬物動態学的および薬力学的情報は、in vitroおよびin vivo研究での前臨床を通して回収することが可能であり、後に、臨床試験の工程中にヒトで確認できる。したがって、本発明の方法で使用される任意の化合物に関して、治療的に効果的な用量は、生化学的および/または細胞に基づくアッセイによって、まず見積もることができる。従って、投与量は、PI3K 発現または活性を調節する所望の循環濃度範囲を達成するように、動物モデルにて構築されうる。ヒト研究を実施する時に、さらなる情報が、種々の疾患および状態に対する所

50

望の投与レベル、および治療の間隔と関連して明らかになってくるであろう。

【0211】

このような化合物の毒性および治療的効果は、例えば、LD₅₀（50%集団の致死用量）、およびED₅₀（50%集団での用量治療的効果）の決定など、細胞培養または実験動物における標準薬学的手順によって決定することができる。毒性と治療的効果の間の用量比は、典型的には比LD₅₀/ED₅₀の「治療指数」で表される。

【0212】

大きな治療的指数を表している化合物、すなわち、毒性用量が本質的に効果用量よりも高いものが好まれる。そのような細胞培養アッセイおよびさらなる動物研究より得たデータは、ヒトでの使用のための用量範囲を定式化するために使用することができる。そのような化合物の用量は、好ましくは、ほとんど毒性がないか、または全く毒性の無いED₅₀を含む循環濃度範囲内である。

10

【0213】

本発明の方法に関して、投与のタイミングおよび順序を調節する任意の効果的な投与計画を使用することができる。薬剤の投与は、好ましくは、本薬剤の効果量からなる薬学的投与ユニットを含む。本明細書で使用するときの、「効果量」は、PI3K 発現または活性を調節するのに、および/または1つまたはそれ以上の薬学的投与ユニットの投与を介して対照の生理学的パラメータの測定可能変化を導き出すために効果的な量を意味する。

【0214】

ヒトへの投与量レベルは、例えば、約0.001ミリグラム活性薬剤/キログラム体重 (mg/kg) から約100mg/kgの次元である。典型的には、活性薬剤の投与量ユニットには、適応症、投与経路などに応じて、約0.01mg~約10,000mg、好ましくは約0.1mg~約1,000mgが含まれる。投与経路に応じて、好適な投与量を、体重、体表面積、または器官の大きさに従って計算することができる。最終投与計画は、薬物の活性を調節する種々の因子、例えば、薬剤の特定の活性、疾患状態の同定ならびに重症度、患者の応答性、患者の年齢、状態、体重、性別および食事、および任意の感染の重度を考慮して、良好な医療的実施の観点で、担当する医師によって決定される。考慮されうるさらなる因子には、投与の時間および頻度、薬物の組み合わせ、応答感受性、および治療への耐性/応答が含まれる。本明細書で言及した任意の処方を含む処置に関して好ましいさらなる投与の改良が、とりわけ、開示した投与量情報およびアッセイ、ならびに、ヒト臨床試験で観察された薬物動態学的データを考慮して、過度の実験を行うことなしに当業者によって日常的に行われている。好ましい投与量は、用量依存データと共に、体液または他の試料中の薬剤の濃度を決定するための確立されたアッセイの使用によって、確かめることができる。

20

30

【0215】

投与の頻度は、年齢および投与経路の薬物動態学的パラメーターに依存する可能性がある。投与量および投与を、活性部分の十分なレベルを提供するために、または所望の効果を維持するために調節する。したがって、薬学的組成物は、薬剤の所望の最小レベルを維持するために、単一投与、多重分割投与、連続注入、保持放出貯蔵、またはこれらの組み合わせで投与できる。短期活性薬学的組成物（すなわち、短期半減期）は、1日1回、または1日それ以上、（例えば、1日に2、3または4回）投与することができる。長期活性薬学的組成物は、3~4週間に1回、毎週、または2週間に1回投与しうる。皮下埋め込みのようなポンプまたは硬膜下ポンプが、連続注入に関して好ましい。

40

【0216】

【実施例】

以下の実施例は、本発明の理解を助けるものであり、例えば、ベクターおよびプラスミドの構築、ポリペプチドをコードしている遺伝子、ベクターおよびプラスミドへのそれら遺伝子の挿入、ベクターおよびプラスミドの宿主細胞への導入などに関する実施例は、当業者に周知の従来の方法に基づく。このような方法として、例えば、Sambrook et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbour Laboratory Press (1989), Ausubel et al., (Eds.), Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & So

50

ns, Inc. (1994)および Ausubel et al., (Eds.), Short Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, Inc. (1999) などの数多くの発行物において詳細に記述されている。

【0217】

以下の記載の特定の物質および条件は、本発明の特定の実施態様を例示する目的のものでしかなく、本願発明の範囲を限定的に解釈すべきではない。

【0218】

実施例1：組換えPI3K、および の調製および精製

p110触媒サブユニットおよびp85調節サブユニットからなる組換えPI3Kヘテロダイマー複合体を、BACTO-BAC(登録商標)HTバキュロウイルス発現系(GIBCO/BRL)を用いて過剰発現させ、ついで生化学的アッセイの使用のために精製した。4つのI型PI3-キナーゼを、以下のようにして、バキュロウイルスベクター内にクローン化した。

【0219】

p110 : クローンがベクターのHisタグにインフレームになるように、ヒトp110(配列番号1)のFLAG(登録商標)標識化型(Chantry et al., J Biol Chem, 272:19236-41(1997)を参照のこと)を、標準の組換えDNA技術を用いて、昆虫細胞発現ベクターpFastbac HTb(ライフ テクノロジーズ、Gaithersburg, MD)のBamHI - XbaIサイトにサブクローン化した。FLAG(登録商標)系は、米国特許第4,703,004号、第4,782,137号、第4,851,341号および第5,011,912号に記載されており、試薬はイーストマン コダック社より入手可能である。

【0220】

p110 : 以上で記述したp110 に関して使用した方法と同様に、p110 のFLAG(登録商標)タグ化型(Volinia et al., Genomics, 24(3):427-477(1994)を参照のこと)を、クローンがベクターのHisタグとインフレームになるように、pFastbac HTb(ライフ テクノロジーズ、Gaithersburg, MD)のBamHI - HindIIIサイト内にサブクローン化した。

【0221】

p110 : 以下のプライマーを用い、取扱説明書にしたがって、ヒトMARATHON(登録商標)Ready脾臓cDNAライブラリー(Clontech, Palo Alto CA)より、p110(Hu et al., Mol Cell Biol, 13:7677-88(1993)を参照のこと)クローンを増幅した。

【0222】

5'プライマー

5' - GATCGAATTCGCGCCACCATGGACTACAAGGACGACGATGACAAGTGCTTCAGTTTCATAATGCCTCC - 3'
(配列番号:3)

3'プライマー

5' - GATCGCGCCGCTTAAGATCTGTAGTCTTTCCGAAGTGTGTG - 3' (配列番号:4) 5'プライマーは、p110 配列とインフレームで、FLAG(登録商標)タグを含むように構築した。増幅の後、FLAG(登録商標) - p110 配列を、クローンがベクターのHisタグとインフレームになるように、pFastbac HTb(ライフ テクノロジーズ)のEcoRI - NotIサイト内に、標準の組換え技術を用いてサブクローン化した。

【0223】

p110 : p110 cDNA(Stoyanov et al., Science, 269:690-93(1995)を参照のこと)を、以下のプライマーを用いて、取扱説明書にしたがって、ヒトMarathon(登録商標)Ready脾臓cDNAライブラリー(クローンテック)より、増幅した。

【0224】

5'プライマー

5' - AGAATGCGGCCGCATGGAGCTGGAGAACTATAAACAGCCC - 3' (配列番号:5)

3'プライマー

5' - CGCGGATCCTTAGGCTGAATGTTTCTCTCTTGTGTTG - 3' (配列番号:6)

FLAG(登録商標)タグを、p110 配列の5'末端に連続的に接続し、FLAG(登録商標) - p110 配列が、ベクターのHisタグとインフレームになるように、pFastbac HTb(ラ

10

20

30

40

50

イフ テクノロジーズ) のBamHI - Spe I サイト内に、標準の組換え技術を用いてクローン化した。

【 0 2 2 5 】

p 85 : FLAG (登録商標) - タグ化 p 85 c D N A (Skolnik et al., Cell, 65 : 83 - 89 (1991) を参照のこと) を、ベクター pFastbacデュアル (ライフ テクノロジーズ) のBamHI - EcoRI サイト内にサブクローン化した。

【 0 2 2 6 】

上記クローンを含んでいる組換えバキュロウイルスを、製造業者推奨のプロトコール (ライフ テクノロジーズ) を用いて産生した。His - タグ化 p 110 、 p 110 、または p 110

触媒サブユニットおよび p 85サブユニットを発現しているバキュロウイルスを、Sf21昆虫細胞内に共感染させた。ヘテロダイマー酵素複合体を濃縮するために、p 85サブユニットを発現しているバキュロウイルスを過剰量感染させ、p 85と複合体化したHis - タグ化 p 110触媒サブユニットを、ニッケルアフィニティーカラム上で精製した。p 110 は p 85と結合しないので、Sf21細胞に、His - タグ化 p 110 のみ発現しているバキュロウイルスを感染させた。他の方法では、p 101を、その好ましい結合相手である p 110 と共発現可能にさせるために、バキュロウイルス内でクローン化可能である。

【 0 2 2 7 】

感染72時間後、Sf21細胞 (3リットル) を、Dounceホモジナイザーを用いて、低張緩衝液 (20mM HEPES-KOH、pH 7.8、5 mM KCl、完全プロテアーゼ阻害剤液 (ロッシュ バイオケミカルズ、Indianapolis, IN) 内で回収し、均質化した。均質化物を、1,000 × g にて15分間遠心した。上清をさらに10,000 × g にて20分間遠心し、続いて、100,000 × g にて60分間、超遠心した。可溶性画分を直ちに、50mlの緩衝液 A (50mM HEPES-KOH、pH7.8、0.5M NaCl、10mM イミダゾール) にて平衡化した10mlのHITRAP (登録商標) ニッケルアフィニティーカラム (ファルマシア、Piscataway, NJ) にのせた。カラムを、緩衝液 A にて大量に洗浄し、10 ~ 500mMイミダゾールの直線勾配によって溶出した。遊離 p 85サブユニットを、洗浄工程の間にカラムから除去し、ヘテロダイマー酵素複合体のみが、250mMイミダゾールにて溶出された。ニッケル画分の一部を、10% SDS - ポリアクリルアミドゲル電気泳動 (SDS-PAGE) にて解析し、SYPRO (登録商標) Red (モレキュラー プロブス社、Eugene, OR) にて染色し、STORM (登録商標) PhosphoImager (モレキュラー ダイナミクス、Sunnyvale, CA) にて定量した。

【 0 2 2 8 】

活性画分をため、直接、50mM HEPES-KOH、pH 7.5、50mM NaCl、2 mM ジチオスレイトール (DTT) を含む緩衝液 B にて平衡化した、5 ml Hi - トラップ ヘパリンカラム上に載せた。カラムを50mlの緩衝液 B にて洗浄し、0.05 ~ 2 M NaClの直線勾配で溶出した。PI3K酵素複合体を含む単一ピークが、0.8M NaClにて溶出された。SDS-ポリアクリルアミドゲル解析により、精製されたPI3K酵素画分には、p 110と p 85サブユニットの1 : 1化学量論的複合体が含まれることが示された。ヘパリンクロマトグラフィーの間の酵素複合体のタンパク質プロファイルは、脂質キナーゼ活性に比例していた。活性画分をため、液体窒素下で冷凍した。

【 0 2 2 9 】

実施例 2 : PI3K ハイスループットスクリーン (HTS) と選択性アッセイ

PI3K 活性の候補阻害剤を同定するために、専売の化学ライブラリーのハイスループットスクリーンを実施した。PI3K は、PIP₂脂質イノシトール環のD3'位にて、- [³²P] ATPからPIP₂ / PSリポソームへのリン酸転換を触媒する。

【 0 2 3 0 】

この反応は、MgCl₂依存性であり、30mM EDTAを含む高モル濃度のリン酸カリウム緩衝液pH 8.0中で急冷する。スクリーンにおいて、本反応は、ライブラリー化合物が存在する場合、または存在しない場合で実施する。反応産物 (およびすべての非標識産物) を96ウェルの、先に湿らせたPVDFフィルタープレートに移し、ろ過し、高モル濃度リン酸カリウム中で洗浄した。シンチラントを乾燥したウェルに加え、取り込まれた放射活性を定量した。

【0231】

アッセイ操作の大部分は、BIOMEK（登録商標）1000口ポットワークステーション（ベックマン）を用いて実施し、すべてのプレートは、Wallac液体シンチレーションプレートカウンター手順を用いて解読した。

【0232】

基質および酵素の3×アッセイストックを作製し、トラフ（ロボットアッセイのため）、または96ウェルのV底ポリプロピレンプレート（マニュアルアッセイのため）中に保存した。薬剤は、室温にて少なくとも3時間安定であった。

【0233】

HTSのために3×基質は、20mM HEPES、pH 7.4中に、0.6mM Na₂ATP 0.10mCi/ml - [³²P]ATP（NEN、Pittsburgh, PA）、6 μM PIP₂/PSリポソーム（アバンティポーラーリピッツ社、Atlanta, GA）を含む。

10

【0234】

HTSのために3×酵素ストックは、20mM HEPES、pH 7.4中に、1.8nM PI3K、150 μg/ml ウマIgG（安定剤としてのみ使用）、15mM MgCl₂、3mM DTTを含む。

【0235】

ジメチルスルホキシド（DMSO）中の（各々22化合物のプールを含む）化学ハイスルーブットスクリーン（HTS）ライブラリー試料を、二回蒸留した水中で、18.75 μMまたは37.8 μMまで希釈し、20 μlの希釈液をアッセイのために96ウェルポリプロピレンプレートのウェル中に入れた。ネガティブ阻害剤対照（またはポジティブ酵素対照）は水で希釈したDMSOであり、ポジティブ阻害剤対照は、50%および100%阻害を提供するのに十分な濃度のLY294002を使用した。

20

【0236】

20 μlのプールした化学ライブラリー希釈液に、20 μlの3×基質を加えた。反応を、20 μlの3×酵素にて開始し、室温で10分間インキュベートした。この希釈により、反应用量中、200 μM ATPの最終濃度となった。反応を150 μlの急冷緩衝液（1.0Mリン酸緩衝液pH 8.0、30mM EDTA）にて終了させた。次いで急冷した溶液の一部（180 μl）をPVDFフィルタープレート（連続的に100%メタノール、水、最終的には1.0Mリン酸カリウムpH 8.0洗浄緩衝液、200 μl洗浄にて先に湿らせたミリポア#MAIP NOB）に移した。

【0237】

PVDFフィルタープレートを、穏やかな減圧下（2～5 mmHg）で吸引し、5×200 μlの洗浄緩衝液で洗浄し、ついで吸引して乾燥させた。フィルターをついでプロットし、完全に風乾させ、各ウェルに50 μlのEcoscintシンチレーション液を加えて、Wallac計数カセット内に挿入した。取り込まれた放射活性を定量し、酵素ポジティブ対照（100%と設定）に対して標準化した後に、データを解析し、阻害剤に対するIC₅₀値を推定するために、50%阻害値での曲線交差点を同定した。

30

【0238】

試験した濃度での<42%の残余活性の結合基準、および0.2%だけの総許容ヒット率に基づいて、計57のプールしたマスターウェルをデコンヴォリューションのために選択した。ウェルあたり22化合物で、合計1254化合物を、このデコンヴォリューションを介して同定し、1×濃度の27.7 μMにて個々にアッセイをし、化合物が、望んだ活性を示したかどうかを同定した。これらのアッセイより、73の化合物を選択し、さらにIC₅₀曲線を得るためにアッセイした。IC₅₀曲線結果より、34の化合物を、PI3K およびPI3K に対する選択性活性に関して選別した（実施例11のアッセイ手順を参照のこと）。

40

【0239】

選択性アッセイより、1つの化合物、3-(2-クロロフェニル)-2-(9H-プリン-6-イルスルファニルメチル)-3H-キナゾリン-4-オン（化合物D-000）を、比較的強力で、選択的な化合物であるとして選択した。

【0240】

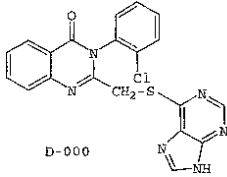
強力な、および/または選択的なヒットの、多くの類似化合物のカタログ検索および選択

50

性アッセイにより、D-000の活性があり、選択的両方である類似体であったただ1つの化合物が得られた。この化合物は、コントラクト サービス コーポレーション（カタログ番号7232154）より購入し、D-000の2-クロロフェニル基に対してフェニル基で置換されていることがD-000と異なる。

【0241】

【化64】



10

【0242】

上記したように、PI 3-キナーゼ阻害剤LY294002（カルピオケム、La Jolla, CA）は、試験した異なるPI 3-キナーゼアイソフォーム類を選択的に分けない。本発明者らのアッセイ条件において、LY294002は、0.3～1 μmのIC₅₀にて、PI 3-キナーゼのすべての3つのアイソフォームを阻害した。しかしながら、化合物D-000は、同一のPI 3-キナーゼアイソフォームに対して試験したところ、異なる選択性が観察された。とりわけ、図1で示したように、D-000は、およそ0.3 μmのIC₅₀で、PI3Kのアイソフォームの活性を阻害し、一方で、100 μm化合物の制限で、同一の濃度では および アイソフォームの活性を阻害しなかった。

20

【0243】

これらの結果は、D-000がPI3K 活性を選択的に阻害することを示している。

【0244】

実施例3～7

PI3K は白血球のみで有意なレベルで発現しているので、白血球機能におけるPI3K 選択的阻害剤の効果を研究することが重要である。従って、多くの型の白血球におけるPI3K阻害の影響を試験した。好中球を、PI3K の選択的阻害を誘導する効果を測定するために試験した（以下の実施例3）。PI3K 活性の選択的阻害が、活性化された好中球のすべての機能ではなく、そのいくつかの阻害に明らかに関連していることが明らかであることが驚くべきことにわかった。加えて、B細胞およびT細胞機能におけるPI3K 阻害の効果もまた試験した（以下の実施例4～5）。さらに、PI3K はまた、破骨細胞に発現しているので、これらの特定の細胞の機能におけるPI3K 阻害の効果を試験した（以下の実施例6）。

30

【0245】

実施例3：好中球機能におけるPI3K の役割の特性化

スーパーオキシド産生、エラスターゼ エキソサイトーシス、化学走化、および微生物殺傷のような好中球機能における、本発明のPI3K 阻害剤、すなわち、D-000の効果を試験した。

【0246】

A．ヒト血液からの好中球の調製

健常者から得たヘパリン処理した血液の分液（8ml）を、7.3% FICOLL（登録商標）（シグマ、St. Louis, MO）、および15.4% HYPAQUE（登録商標）（シグマ）の3mlクッション上に載せ、卓上遠心機（ベックマン）中で、室温にて30分間、900rpmにて遠心した。FICOLL（登録商標）-HYPAQUE（登録商標）クッションの直上の好中球の豊富なバンドを回収し、0.1%ゼラチンを含むハンスバランス塩溶液（HBSS）にて洗浄した。残った赤血球を0.2% NaClでの低調溶解によって除去した。好中球分離物を、0.1%ゼラチンを含むHBSSで2回洗浄し、すぐに使用した。

40

【0247】

B．好中球からのスーパーオキシド産生の測定

スーパーオキシド産生は、好中球活性化の1つの顕著な特徴である。種々のアクティベーター

50

ターが、好中球によるスーパーオキシド産生を可能にする。3つの異なるアゴニスト、それぞれ異なるクラスの活性化物として示されている、TNF 1、IgG、およびfMLPによるスーパーオキシド産生における、PI3K 阻害剤D-000の効果を測定した。好中球によって産生されたスーパーオキシドを、Green et al., (Supp. 12中のページ14.5.1 - 14.5.11、Curr Protocols Immunol (Eds., Colligan et al.)(1994))に記述された方法を改変して、以下のように、シトクロームCの減少における吸光の変化をモニターすることで測定した。96ウェルプレートの個々のウェルを、ヒトフィブリノーゲンまたはIgGの2mg/ml溶液50 μ lで、4にて一晩コートした。ウェルをPBSで洗浄し、以下の薬剤をそれぞれのウェルに加えた。ウェルをPBSで洗浄し、以下の薬剤を各ウェルに加えた。

【0248】

50 μ l HBSSまたはスーパーオキシドジムスターゼ(1mg/ml)、50 μ l HBSSまたはTNF 1(50ng/ml)、50 μ l シトクロームC(2.7mg/ml)、および100 μ lの精製ヒト好中球懸濁液(2×10^6 細胞/ml)。プレートを2分間200rpmにて遠心し、550nmでの吸収を2時間モニターした。産生されたスーパーオキシドの相対量を測定するために、スーパーオキシドジムスターゼ含有ウェルから得た値を、すべてより差し引き、任意の阻害剤を含まないウェルから得た値で標準化した。

【0249】

図2で示したように、PI3K 阻害剤、D-000は、濃度依存的様式で、好中球によるTNF誘導スーパーオキシド産生を阻害する。TNFによって誘導されたスーパーオキシド産生は、約3 μ mのD-000にて、その半最大値まで減少した。図2はまた、IgGによって誘導されたスーパーオキシド産生がD-000によって有意に阻害されなかったことも明らかにしている。事実、10 μ mにおいてさえ、本発明のPI3K 阻害剤は、IgGによって誘導されたスーパーオキシド産生においては、何の効果も持たなかった。

【0250】

次に、D-000の、他の強力な誘導体、微生物ペプチド、ホルミル化-Met-Leu-Phe(fMLP)によって誘導されたスーパーオキシド産生における効果を研究した。

【0251】

TNF - 誘導スーパーオキシド産生と同様に、fMLP - 誘導スーパーオキシド産生もまたD-000によって阻害された(図3)。これらの結果は、PI3K 阻害剤D-000が、好中球によるスーパーオキシド産生の刺激特異的誘導を抑制することを示しており、このことはPI3K がこの工程に関わっていることを示唆している。

【0252】

C. 好中球からのエラスターゼ エキソサイトーシスの測定

スーパーオキシド産生に加えて、活性化好中球はまた、炎症の間の組織およびカートリッジの破壊に関わる種々のプロテアーゼを放出することによって応答する。プロテアーゼ放出の指標として、D-000のエラスターゼ エキソサイトーシスにおける効果を測定した。エラスターゼ エキソサイトーシスは、以下のように、Ossanna et al. (J Clin Invest, 77: 1939 - 1951 (1986))によって記述された手順を改変して、定量した。(DMSOまたはDMSO中でのD-000の連続希釈によって処理した)精製したヒト好中球(0.2×10^6)を、0.01mg/mlのサイトハラシンB、1.0 μ m アジ化ナトリウム(NaN_3)、5 μ g/ml L - メチオニンおよび1 μ m fMLPを含むPBS中で、96ウェルプレートにて、37にて、90分間、fMLPを含むPBS中のfMLPにて、96ウェルプレートにて、37にて、90分間刺激した。インキュベーション期間の最後に、プレートを1000rpmにて5分間遠心し、90 μ lの上清を、エラスターゼ基質ペプチド、Meo-suc-Ala-Ala-Pro-Val-pNAの10mM溶液、10 μ l中に移した(ここで、Meo-suc = メトキシ - サクシニル、pNA = p-ニトロアニリド(カルバイオケム、San Diego, CA))。410nmでの吸収を2時間、96ウェルプレートリーダー内でモニターした。エキソサイトーシスしたエラスターゼの相対量を測定するために、すべての吸収値を、任意の阻害剤なしの値に対して標準化した。図4で示したように、PI3K 阻害剤D-000は、fMLP - 誘導エラスターゼエキソサイトーシスを有意に阻害し、用量依存的に阻害する。阻害は、約2 ~ 3 μ m D-000の濃度にて最大の半分であった。

10

20

30

40

50

【 0 2 5 3 】

D . fMLP誘導ヒト好中球遊走の測定

好中球は、組織を通して遊走する本質的な能力を持ち、炎症または組織損傷の部位に到着する第一の細胞型の一つである。D-000のfMLPの濃度勾配に対する好中球遊走における効果を測定した。遊走アッセイを実施する前日に、6ウェルプレート組換え体ICAM-1/Fc融合タンパク質 (Van der Vieren et al., Immunity, 3 : 683-690 (1995)) (重炭酸緩衝液、pH 9.3内で25 µg/ml) にてコートし、4 にて一晩放置した。洗浄の後、0.5% ウシ血清アルブミン (BSA) を含むRPMI-1640中、1% アガロース溶液を、阻害剤とともに、または無しでウェルに加え、プラークを作製するためにゲル化したアガロース中に穴を開ける (ウェルあたり6つの周辺穴を1つの中心の穴が取り囲む) 前に、冷蔵庫に置いた。

10

【 0 2 5 4 】

ヒト好中球を、上記したように入手し、0.5% BSAを含むRPMI溶媒中で、 5×10^6 細胞/mlにて再懸濁させた。等量の好中球懸濁液および溶媒 (DMSOまたはDMSO中の試験化合物の連続希釈のいずれか) を混合した後、好中球を末端穴にアリコートし、一方で、真ん中の穴にfMLP (5 µm) を入れた。プレートを、5% CO₂の存在下、37 にて4時間インキュベートし、その後、D-PBS中の1% グルタルアルデヒド溶液を加えることで遊走を終了させた。アガロース層を除去した後、ウェルを蒸留水で洗浄し、乾燥させた。

【 0 2 5 5 】

好中球遊走の解析は、NIH 1.61プログラムを用い、ニコンDIAPHOT (登録商標) 倒立顕微鏡 (1×対物) ビデオワークステーションで実施した。マイクロソフト エクセルおよびテーブルカーブ4 (SSPS社、Chicago, IL) プログラムを用い、遊走指数をそれぞれの試験条件に関して得た。遊走指数は、遊走した好中球数対細胞あたりの遊走の正味の距離を表す、曲線下面積として定義した。

20

【 0 2 5 6 】

図5で示したように、PI3K 阻害剤D-000は、好中球遊走に意味深い効果を持ち、用量依存的に本活性を阻害する。本アッセイにおける、本発明の化合物の好中球遊走の阻害に対するEC₅₀は、約1 µmであった。本アッセイでの細胞の記録通過の視覚的検査に基づく、好中球に対する総通過長は試験化合物によっては、有意には影響を受けなかった。むしろ、化合物は、化学走化勾配軸に沿った遊走のかわりに、細胞が、方向付けのない、またはあまり方向付けられていない様式で遊走するように、好中球の方位または方向感覚に影響を与えた。

30

【 0 2 5 7 】

E . 好中球の殺菌能力の測定

PI3K 阻害剤D-000が、以上で詳述した特定の好中球機能に影響を与えることを考えると、本発明の化合物が、好中球媒介微生物殺傷に与える影響の有無の確認は興味深かった。D-000の好中球媒介黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*) 殺傷を、Clark and Nauseef (Curr Protocols Immunol (Ed., Colligan et al.) (1994) Vol. 2, Supp. 6, pp.7.23.4 - 7.23.6) に記載の方法にしたがって研究した。(DMSOまたはDMSO中のD-000連続希釈いずれかで処理した) 精製したヒト好中球 (5×10^6 細胞/ml) を自系血清と混合した。一晩増殖した黄色ブドウ球菌細胞を洗浄し、HBSS中に再懸濁し、10:1の比で、血清オプソニン化好中球に加えた。好中球は、37 での20分間のインキュベーションによる貪食作用によって微生物を内在化させることができる。内在化されなかった微生物を、37 にて5分間、10ユニット/mlのリソスタフィンによって殺し、総混合液を37 にて回転させた。試料を90分までの種々の時間時点で引き抜き、好中球を水中での希釈により溶解させた。トリプチケース - 大豆 a がプレート上に好ましい希釈液をプレーティングすることによって、目視できる微生物を計数し、一晩増殖後の黄色ブドウ球菌のコロニーを計数した。

40

【 0 2 5 8 】

図6で示したように、黄色ブドウ球菌の好中球媒介殺傷は、DMSO (対照)、またはD-000とともに試験した試料中で同様であった。これらの結果は、PI3K 阻害剤が、黄色ブドウ球菌を殺す好中球の能力に有意な影響を与えなかったことを示しており、好中球の機能の

50

本経路に、PI3K が関わっていないことを示唆している。

【0259】

実施例4：Bリンパ球機能におけるPI3K の役割の決定

抗体産生および特異的刺激誘導増殖のような古典的指標を含むB細胞機能におけるPI 3-キナーゼ阻害剤の効果も研究した。

【0260】

A．末梢ヒト血液からのB細胞の調製および刺激

健常者のヘパリン処理血液(200ml)を、等量のD-PBSと混合し、10×10mlのFICOLL - PAQUE (登録商標)(ファルマシア)上にのせ、室温にて30分間、1600rpmにて遠心した。末梢血液単核細胞(PBMC)をPICOLL(登録商標)/血清境界面より回収し、10mlのウシ胎児血清(FBS)上に重ねてのせ、10分間、800rpmにて遠心して、血小板を除去した。洗浄の後、細胞を、4~8 にて20分間DYNAL(登録商標)Antibody Mix(B細胞キット)(ダイナルコーポ、Lake Success, NY)とともにインキュベートした。結合しなかった抗体を除去したのち、PBLを抗マウスIgGコート磁気ビーズ(ダイナル)と、穏やかに攪拌しながら、4~8 にて20分間混合し、続いて磁気ビーズ分離機上で標識化された非B細胞を排除した。この手順をもう一度繰り返した。B細胞を10%FBSを含むRPMI - 1640中で再懸濁し、続く使用まで氷上に維持した。

10

【0261】

B．ヒトB細胞による抗体産生の測定

抗体産生を研究するために、B細胞を、阻害剤あり、または無しで、96ウェルプレート中に、50~75×10³細胞/ウェルにて分け、そこにIL-2(100U/ml)およびPANSORBIN(登録商標)(カルピオケム)黄色ブドウ球菌細胞(1:90,000)を加えた。培地の一部を24~36時間後に取り除き、新鮮な培地(阻害剤あり、または無し)およびIL-2を加えた。培養液を、CO₂インキュベータ内でさらに7日間、37 にてインキュベートした。それぞれの条件からの試料(3重)を取り出し、ELISAによって測定して、IgGおよびIgMに関して解析した。簡単に記すと、IMMULON(登録商標)4 96ウェルプレートを、重炭酸緩衝液中の、150ng/mlのドンキー抗ヒトIgG(H+L)(ジャクソン イムノリサーチ、West Grove, PA)と、または2 μg/mlドンキー抗ヒトIgG+IgM(H+L)(ジャクソン イムノリサーチ)とのいずれかでコートし(50 μl/ウェル)、4 にて、一晩放置した。

20

【0262】

0.1% TWEEN(登録商標)-80(PBST)(350 μl/ウェル)を含むリン酸緩衝食塩水での3回の洗浄、および室温で1時間の、PBST中の3%ヤギ血清(100 μl/ウェル)でのブロッキングの後、PBST中に希釈したB細胞使用培地の試料(100 μl/ウェル)を加えた。IgGプレートに関しては、希釈範囲は1:500~1:10000であり、IgMに関しては1:50~1:1000であった。1時間後、プレートをピオチン共役抗ヒトIgG(100ng/ml)または抗ヒトIgM(200ng/ml)(ジャクソン イムノリサーチ)に30分間、その後ストレプトアビジン-HRP(1:20000)に30分間、最後にH₂O₂(1:10000)含有TMB溶液(1:100)に5分間、工程中3×PBSTで洗浄しながら曝露した。発色発展をH₂SO₄溶液で止め、プレートをELISAプレートリーダー上で解読した。

30

【0263】

図7で示したように、D-000は、有意に抗体産生を阻害した。IgM産生が、IgG産生よりも影響を受けた。IgM産生の最大阻害の半数値は約1 μmにて観察されたのに対して、IgG産生の比較可能阻害は、約7 μmであった。

40

【0264】

C．細胞表面IgM刺激に対する応答におけるB細胞増殖の測定

以上の実験において、B細胞をPANSORBIN(登録商標)を用いて刺激した。抗IgM抗体を用いてその細胞表面IgMを介して刺激された時の、B細胞増殖応答におけるD-000の効果も測定した。げっ歯類脾臓細胞(Balb/c)を、96ウェルマイクロタイタープレートに、10% PBS/RPMI中、ウェルあたり2×10⁵細胞でまいた。完全培地中の、試験阻害剤の好ましい希釈液を細胞に加え、プレートを、刺激物の添加の前、30~60分間インキュベートした。試

50

験阻害剤でのプレインキュベーションに続いて、マウスIgMの μ 鎖に特異的なヤギ抗体のF(ab')₂調製品を、最終濃度25 μ g/mlでウェルに加えた。プレートを37℃にて3日間インキュベートし、1 μ Ciの[³H]-チミジンを、培養の最後の4時間、各ウェルに加えた。プレートを、ファイバーフィルター上で回収し、洗浄し、放射標識の取り込みを、ベータ計数機(Matrix 96、パッカード インストゥルメント社、Downers Grove, IL)を用いて測定し、分あたりのカウント(CPM)として表した。

【0265】

図8は、B細胞の抗IgM刺激増殖におけるD-000の効果を示している。本発明の化合物は、用量依存的様式で、抗IgM刺激B細胞増殖を阻害した。約1 μ mで、増殖はその最大値の半数値にまで減少した。

10

【0266】

化合物D-000がB細胞増殖を阻害するので、本発明の化合物および他のPI3K阻害剤が、臨床の場で、B細胞の望ましくない増殖を抑制するのに使用できることが想定される。例えば、B細胞悪性化において、種々の分化段階のB細胞が、調節されていない増殖を示している。以上に示した結果に基づくと、PI3K選択的阻害剤を、そのような細胞の増殖を制御、制限または阻害するのに使用できることが推察可能である。

【0267】

実施例5：Tリンパ球機能におけるPI3Kの役割の決定

CD3+CD28の共刺激に対する応答でのT細胞増殖を測定した。T細胞を、取扱説明書(ダイナル)に従った抗体コート磁気ビーズを用いたネガティブ選別によって、健康なヒト血液より精製し、RPMI中に再懸濁させた。細胞をDMSOまたはDMSO中のD-000の連続希釈のいずれかで処理し、ヤギ抗マウスIgGで先にコートした96ウェルプレート上に1 \times 10⁵細胞/ウェルでまいた。ついでマウスモノクローナル抗CD3および抗CD28抗体をそれぞれ0.2ng/lおよび0.2 μ g/mlで、それぞれのウェルに加えた。プレートを37℃にて24時間インキュベートし、[³H]-チミジン(1 μ Ci/ウェル)を加えた。さらに18時間インキュベートした後、細胞を自動細胞回収機にて回収し、洗浄し、取り込まれた放射活性を定量した。

20

【0268】

PI3K阻害剤D-000は、T細胞の抗CD3および抗CD28誘導増殖を阻害するけれども、その効果は、B細胞における、または好中球のいくつかの機能におけるその効果ほど強くはない。チミジン取り込みの最大阻害の半数値には、最高試験濃度、すなわち、10 μ m D-000では到達しなかった。

30

【0269】

実施例6：破骨細胞機能におけるPI3Kの役割の決定

PI3K阻害剤D-000の、破骨細胞における効果を解析するために、マウス骨髄細胞を単離し、この細胞を、3日間、血清含有培地(10%熱不活性化FBSを含むMEM、シグマ)中のマクロファージコロニー刺激因子-1(mCSF-1)およびオステオプロテゲリンリガンド(OPGL)で処理することによって破骨細胞に分化させた。4日目、破骨細胞に分化した時点で、培地を取り除き、細胞を回収した。破骨細胞を、増殖培地、すなわち1%血清および2%BSA、さらに55 μ g/ml OPGL、および10 μ g/ml mCSF-1を含むMEM中、10⁵細胞/ウェルで、象牙質切片上にプレートした。3時間後、培地を、オステオポンチン(25 μ g/ml)およびPI3K阻害剤(100nM)有り、または無しでの、1%血清および1%BSAに換えた。培地を24時間ごとに、新鮮なオステオポンチンおよび阻害剤で取り替えた。

40

【0270】

72時間の時点で、培地を除去し、象牙質表面を水で洗浄して、細胞残骸を除去し、酸ヘマトキシリンで染色した。過剰な染色を洗浄し、くぼみの深さを共焦点顕微鏡を用いて定量した。

【0271】

表1で示したように、2つの実験において、PI3-キナーゼ阻害剤は、破骨細胞機能に対して阻害効果を持った。非特異的阻害剤LY294002およびウォルトマニン両方が、破骨細胞活性を阻害した。しかしながら、PI3K阻害剤D-000は、もっとも大きな効果を持ち、100

50

nMの本発明の化合物が、破骨細胞の活性をほとんど完全に阻害した。

【0272】

【表1A】

オステオポンチン (OPN)	D-000+OPN	LY294002+OPN	ウォルトマニン+OPN
10 ± 0.5	1	4.6 ± 0.22	5.7 ± 0.6
9 ± 0.4	1	5.8 ± 0.5	5 ± 0.5

10

【0273】

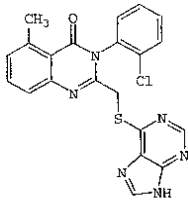
実施例7：好塩基球機能でのPI3K の役割の決定

本発明の化合物の、好塩基球機能における効果を、一般に、Miura et al., J Immunol, 162: 4198 - 206 (1999)に記載の方法に従って、従来のヒスタミン放出アッセイを用いて試験した。簡単に記すと、濃縮した好塩基球を、37℃にて10分間、0.1nM~1,000nMのいくつかの濃度での試験化合物とともにプレインキュベートした。ついでポリクローナルヤギ抗ヒトIgE (0.1 μg/ml) またはfMLPを加え、さらに30分間インキュベートした。上清へ放出されたヒスタミンを自動化蛍光分析技術を用いて測定した。以下に示す2つの化合物を

20

【0274】

【化65】

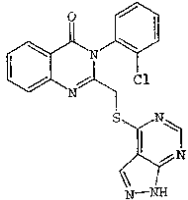


D-026

30

【0275】

【化66】



D-999

40

【0276】

好塩基球を抗IgEで刺激した時に、ヒスタミン放出の用量依存減少が、3-(2-クロロフェニル)-5-メチル-2-(9H-プリン-6-イルスルファニルメチル)-3H-キナゾリン-4-オン(D-026)に対して観察された。ヒスタミン放出のこの抑制は、1,000nMにて本質的に100%であり、約25nMのEC₅₀であった。プリン環構造が再編成されている、他の化合物である、3-(2-クロロフェニル)-2-(1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イルスルファニルメチル)-3H-キナゾリン-4-オン(D-999)は、ヒスタミン放出の阻害においては、その効果は少なかった。好塩基球をfMLPで刺激した時に、どちらの化合物も任意の効果を誘導はしなかった。比較のために、非特異的PI3K阻害剤LY294002を、0.1nMおよび10,000nMにて試験し、これにより、最大濃度でヒスタミン放出の100%に近い阻害が見られることが示された。

50

【0277】

これらのデータは、PI 3-キナーゼデルタ活性の阻害剤が、アレルギーの調節物の1つである、ヒスタミンの放出を抑制するのに使用することができるを示唆している。種々のPI 3-キナーゼの活性が、多くの細胞型でのタンパク質トラフィック、分泌およびエキソサイトーシスに対して必要であるので、上記データは、マスト細胞などのような他の細胞によるヒスタミン放出がまた、PI 3-キナーゼデルタ選択的阻害剤によって攪乱されることを示している。

【0278】

化学合成例

限定を意図しない、本発明の化合物の実施例を以下に示す。合成化学の一般的原理に従って、必要に応じて、保護基を使用できることが当該技術分野で理解されている。これらの保護基は、塩基性、酸性または加水分解条件下で合成の最終工程で除去されることが、当業者によって容易に理解される。任意の化学官能基の好ましい操作および保護を利用することで、本明細書で特に言及されていない構造式(I)の化合物の合成は、以下に示した手順と類似した手法によって実施することができる。

10

【0279】

特に断りのない限り、すべての開始物質は、市販業者より入手し、精製をせずに使用した。すべての反応物およびクロマトグラフィー画分を、250mmシリカゲルプレート上の薄層クロマトグラフィー(TLC)にて解析し、紫外線(UV)光またはヨウ素(I₂)染色によって視覚化した。産物および中間体を、フラッシュクロマトグラフィーまたは逆相高性能液体クロマトグラフィーにて精製した。

20

【0280】

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

30

【0281】

I. 一般手順手順 A

塩化チオニルを、ベンゼン中のアントラニル酸または安息香酸の急速攪拌溶液に加え、この混合液を5~18時間、還流にて攪拌した。反応液をin vivoにて濃縮し、ベンゼンにて2回揮散した。得られた油をCHCl₃内で溶解し、この溶液に適切なアニリンを加えた。反応混合液を還流するまで熱し、TLCにて確認をして、完了するまで攪拌し、その時点で反応混合液を室温まで冷却した。沈殿物を濾過によって取り除き、濾液をin vacuoにて濃縮した。未精製産物をクロマトグラフィーおよび/またはMeOHからの再結晶によって精製し、アミド1a~1rを得た。

40

【0282】

手順 B

氷酢酸中のアミドの急速核酸懸濁液に、塩化クロロアセチルを加えた。反応混合液を120まで熱し、TLCで確認をして、完了するまで室温にて攪拌した。簡単に冷却した後、反応混合液をin vacuoにて濃縮した。未精製残余物を、抽出、クロマトグラフィーおよび/または再結晶によって精製し、クロリド2a~2rを得た。

【0283】

手順 C

DMF中のクロリド、および窒素または硫黄求核試薬のいずれか、例えば、メルカプトプリン-水和物またはアデニン、およびK₂CO₃の混合液を室温にて15~72時間攪拌した。得ら

50

れた懸濁液を水中に注ぎ、数時間、4 に維持した。未精製固体を濾過し、水で洗浄し、クロマトグラフィーまたは再結晶によって精製し、最終産物を得た。

【0284】

実施例8：中間体化合物の調製：アミド

2 - アミノ - N - (2 - クロロフェニル) - 4 , 5 - ジメトキシベンズアミド (1a)
ベンゼン (100ml) 中の 4 , 5 - ジメトキシアントラニル酸 (5.0 g、25.4mmol) および SOCl₂ (5.5ml、76.1mmol)、さらに 2 - クロロアニリン (6.7ml、63.5mmol) および CHCl₃ (75ml) を用いて、手順 A にしたがって調製した。産物を水性 NaHCO₃ (2 × 25ml) および HCl (0.5M、75ml) で洗浄し、CH₂Cl₂ 中のクロマトグラフィーによって精製し、4.3 g の褐色泡 (55%) を得た。

10

【0285】

¹H NMR (CDCl₃) : 8.42 (dd、J = 1.5、8.3 Hz、1 H)、8.32 (br s、1 H)、7.40 (dd、J = 1.4、8.0 Hz、1 H)、7.31 (dt、J = 1.4、7.9 Hz、1 H)、7.05 (dt、J = 1.5、7.7 Hz、1 H)、7.03 (s、1 H)、6.24 (s、1 H)、3.88 (s、3 H)、3.87 (s、3 H)。MS (ES) : m / z 307.0 (M+)。

【0286】

2 - アミノ - 5 - ブロモ - N - (2 - クロロフェニル) ベンズアミド (1b)
ベンゼン (50ml) 中の 2 - アミノ - 5 - ブロモ安息香酸 (5.0 g、23.1mmol) および SOCl₂ (7.0ml、95.9mmol)、さらに 2 - クロロアニリン (7.3ml、69.3mmol) および CHCl₃ (50ml) を用いて手順 A にしたがって調製した。産物を、CH₂Cl₂ 中の 2 回のクロマトグラフィーにて精製し、1.48 g の黄オレンジ色の固体を得た (20%)。

20

【0287】

¹H NMR (CDCl₃) : 8.36 (dd、J = 1.2、8.2 Hz、1 H)、8.20 (br s、1 H)、7.62 (d、J = 2.1、1 H)、7.42 (dd、J = 1.3、8.0 Hz、1 H)、7.34 (dd、J = 2.2、8.8 Hz、1 H)、7.28 - 7.33 (m、1 H)、7.09 (dt、J = 1.4、7.7 Hz、1 H)、6.62 (d、J = 8.7 Hz、1 H)、5.57 (br s、2 H)。

【0288】

2 - アミノ - N - (2 - クロロフェニル) - 4 - フルオロベンズアミド (1c)
ベンゼン (25ml) 中、2 - アミノ - 4 - フルオロ安息香酸 (1.15 g、7.41mmol) および SOCl₂ (1.4ml、18.5mmol)、さらに 2 - クロロアニリン (1.6ml、14.8mmol) および CHCl₃ (25ml) を用いて、手順 A にしたがって調製した。産物を CH₂Cl₂ 中でクロマトグラフィーにかけ、ついでヘキサンから倍散し、1.02 g のオフホワイト色個体を得た (52%)。

30

【0289】

¹H NMR (CDCl₃) : 12.91 (br s、1 H)、8.72 (dd、J = 2.7、12 Hz、1 H)、8.34 (dd、J = 6.4、9.2 Hz、1 H)、8.29 (dd、J = 5.9、8.8 Hz、1 H)、7.81 (dd、J = 6.2、8.8 Hz、1 H)、7.28 (dt、J = 2.4、8.4 Hz、1 H)、7.21 (dd、J = 2.4、9.0 Hz、1 H)、6.92 (ddd、J = 2.4、7.3、9.1 Hz、1 H)、6.54 (ddd、J = 2.4、7.8、8.8 Hz、1 H)、6.45 (dd、J = 2.4、11 Hz、1 H)、5.93 (br s、2 H)。MS (ES) : m / z 265.0 (M+)。

40

【0290】

2 - アミノ - 5 - クロロ - N - (2 - クロロフェニル) ベンズアミド (1d)
ベンゼン (50ml) 中、2 - アミノ - 5 - クロロ安息香酸 (2.0 g、11.7mmol) および SOCl₂ (2.2ml、29.2mmol)、さらに 2 - クロロアニリン (2.5ml、23.3mmol) および CHCl₃ (50ml) を用いて、手順 A にしたがって調製した。産物を、MeOH からの再結晶で精製し、1.72 g の暗黄色固体を得た (52%)。

【0291】

50

^1H NMR (CDCl₃) : 8.37 (dd, $J = 1.5, 8.3$ Hz, 1H), 8.22 (br s, 1H), 7.48 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.42 (dd, $J = 1.5, 8.1$ Hz, 1H), 7.31 (dt, $J = 1.4, 7.8$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J = 2.4, 8.8$ Hz, 1H), 7.09 (dt, $J = 1.5, 7.7$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.56 (br s, 2H)。

【0292】

2-アミノ-N-(2-クロロフェニル)-6-フルオロベンズアミド (1e)
ベンゼン (50ml) 中、2-アミノ-6-フルオロ安息香酸 (2.0g, 12.9mmol) およびSOCl₂ (2.3ml, 32.2mmol)、さらに2-クロロアニリン (2.7ml, 25.8mmol) およびCHCl₃ (50ml) を用いて、手順Aにしたがって調製した。産物を、EtOAc/ヘキサン中のクロマトグラフィーにて精製し、2.06gの淡オレンジ色固体を得た (60%)。

10

【0293】

^1H NMR (CDCl₃) : 9.00 (d, $J = 17$ Hz, 1H), 8.47 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.30 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.10-7.20 (m, 1H), 7.07 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.49 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.03 (br s, 2H)。MS (ES) : m/z 265.0 (M+)。

【0294】

2-アミノ-6-クロロ-N-(2-クロロフェニル)ベンズアミド (1f)
ベンゼン (75ml) 中、2-アミノ-6-クロロ安息香酸 (2.5g, 14.6mmol) およびSOCl₂ (2.7ml, 36.4mmol)、さらに2-クロロアニリン (3.1ml, 29.1mmol) およびCHCl₃ (75ml) を用いて、手順Aにしたがって調製した。産物を、CH₂Cl₂中のクロマトグラフィーにかけ、1.05gの黄オレンジ色固体を得た (26%)。

20

【0295】

^1H NMR (CDCl₃) : 8.54 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.30 (br s, 1H), 7.41 (dd, $J = 1.5, 8.0$ Hz, 1H), 7.33 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.10 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.09 (dt, $J = 1.6, 7.8$ Hz, 1H), 6.78 (dd, $J = 0.4, 7.9$ Hz, 1H), 6.63 (dd, $J = 0.9, 8.2$ Hz, 1H), 4.69 (br s, 2H)。MS (ES) : m/z 303.0 (M+22), 281.0 (M+)。

30

【0296】

2-アミノ-N-(2-クロロフェニル)-6-メチルベンズアミド (1g)
ベンゼン (75ml) 中、2-アミノ-6-メチル安息香酸 (2.5g, 16.5mmol) およびSOCl₂ (3.0ml, 41.3mmol)、さらに2-クロロアニリン (3.5ml, 33.0mmol) およびCHCl₃ (75ml) を用いて、手順Aにしたがって作製した。産物をCH₂Cl₂中でクロマトグラフィーにかけ、2.19gの褐色油を得た (51%)。

【0297】

^1H NMR (CDCl₃) : 8.58 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.99 (br s, 1H), 7.40 (dd, $J = 1.4, 8.0$ Hz, 1H), 7.34 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.11 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.09 (dt, $J = 1.5, 7.7$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.29 (br s, 2H), 2.45 (s, 3H)。MS (ES) : m/z 283.0 (M+22)。

40

【0298】

2-アミノ-3-クロロ-N-(2-クロロフェニル)ベンズアミド (1h)
ベンゼン (25ml) 中の2-アミノ-3-カルボ安息香酸 (1.0g, 5.82mmol) およびSOCl₂ (1.1ml, 14.6mmol)、さらに2-クロロアニリン (1.2ml, 11.7mmol) およびCHCl₃ (25ml) を使用して手順Aにしたがって調製した。産物をMeOHから再結晶し、1.29gの黄色固体を得た (78%)。

50

【0299】

^1H NMR (CDCl_3) : 8.43 (dd, $J = 1.4, 8.3$ Hz, 1H), 8.30 (br s, 1H), 7.47 (dd, $J = 1.1, 8.0$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.33 (dt, $J = 1.4, 7.9$ Hz, 1H), 7.09 (dt, $J = 1.5, 7.7$ Hz, 1H), 6.68 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.13 (br s, 2H)。MS (ES) : m/z 281.0 (M^+)。

【0300】

2 - アミノ - N - ビフェニル - 2 - イル - 6 - クロロベンズアミド (1i)
ベンゼン (60ml) 中の、2 - アミノ - 6 - クロロ安息香酸 (2.0 g, 11.7mmol) および SOCl_2 (2.1ml, 29.3mmol)、さらに 2 - アミノビフェニルアミン (4.15 g, 24.5mmol) およ
び CHCl_3 (60ml) を用いて、手順 A にしたがって調製した。

10

【0301】

産物を CH_2Cl_2 中でクロマトグラフィーにかけ、2.16 g の泡状の暗アンバー色残余物を得た (57%)。

【0302】

^1H NMR (CDCl_3) : 8.48 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.79 (br s, 1H), 7.34 - 7.46 (m, 6H), 7.20 - 7.30 (m, 2H), 7.00 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.63 (dd, $J = 0.6, 7.9$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.58 (br s, 2H)。MS (ES) : m/z 323.1 (M^+)。

20

【0303】

2 - アミノ - 6 - クロロ - N - o - トリルベンズアミド (1j)
ベンゼン (30ml) 中の、2 - アミノ - 6 - クロロ安息香酸 (1.0 g, 5.83mmol) および SOCl_2 (1.1ml, 14.6mmol)、さらに o - トルイジン (1.4ml, 12.8mmol) および CHCl_3 (30ml) を用いて、手順 A にしたがって調製した。産物を CH_2Cl_2 中でクロマトグラフィーにかけ、840mg の油性黄色固体を得た (55%)。

【0304】

^1H NMR (CDCl_3) : 7.96 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.60 (br s, 1H), 7.23 - 7.30 (m, 2H), 7.14 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.11 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.73 (br s, 2H), 2.35 (s, 3H)。MS (ES) : m/z 261.0 (M^+)。

30

【0305】

2 - アミノ - 6 - クロロ - N - (2 - フルオロフェニル) ベンズアミド (1k)
ベンゼン (60ml) 中の、2 - アミノ - 6 - クロロ安息香酸 (2.0 g, 11.7mmol) および SOCl_2 (2.1ml, 29.1mmol)、さらに 2 - フルオロアニリン (2.3ml, 23.4mmol) および CHCl_3 (60ml) を用いて、手順 A にしたがって調製した。産物を CH_2Cl_2 中でクロマトグラフィーにかけ、1.05 g の黄色固体を得た (34%)。

【0306】

^1H NMR (CDCl_3) : 8.45 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.01 (br s, 1H), 7.02 - 7.22 (m, 4H), 6.78 (dd, $J = 0.5, 7.9$ Hz, 1H), 6.64 (dd, $J = 0.8, 8.2$ Hz, 1H), 4.73 (br s, 2H)。MS (ES) : m/z 265.0 (M^+)。

40

【0307】

2 - アミノ - 6 - クロロ - N - (2 - メトキシフェニル) ベンズアミド (1l)
ベンゼン (60ml) 中の、2 - アミノ - 6 - クロロ安息香酸 (2.0 g, 11.7mmol) および SOCl_2 (2.1ml, 29.1mmol)、さらに o - アニシジン (2.6ml, 23.4mmol) および CHCl_3 (60ml) を用いて、手順 A にしたがって調製した。産物を CH_2Cl_2 中でクロマトグラフィーにかけ、2.61 g の暗黄色油を得た (81%)。

【0308】

50

^1H NMR (CDCl_3) : 8.53 (d, $J = 1.7, 7.9$ Hz, 1H), 8.39 (br s, 1H), 7.11 (dt, $J = 1.6, 7.8$ Hz, 1H), 7.09 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.02 (dt, $J = 1.4, 7.8$ Hz, 1H), 6.92 (dd, $J = 1.4, 8.0$ Hz, 1H), 6.62 (dd, $J = 0.9, 8.2$ Hz, 1H), 4.66 (br s, 2H), 3.87 (s, 3H)。MS (ES) : m/z 277.0 (M^+)。

【0309】

2 - アミノ - N - (2 - クロロフェニル) - 3 - トリフルオロメチルベンズアミド (1m) ベンゼン (50ml) 中の、3 - トリフルオロメチルアントラニル酸 (2.0g, 9.75mmol) および SOCl_2 (1.8ml, 24.4mmol)、さらに 2 - クロロアニリン (2.1ml, 19.5mmol) および HCl_3 (50ml) を用いて、手順 A にしたがって調製した。産物を MeOH より再結晶して精製し、2.38g の黄色結晶を得た (78%)。

10

【0310】

^1H NMR (CDCl_3) : 8.40 (dd, $J = 1.4, 8.3$ Hz, 1H), 8.25 (br s, 1H), 7.71 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 1.4, 8.0$ Hz, 1H), 7.34 (dt, $J = 1.3, 7.9$ Hz, 1H), 7.11 (dt, $J = 1.5, 7.7$ Hz, 1H), 6.77 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.24 (br s, 2H)。MS (ES) : m/z 315.0 (M^+)。

【0311】

3 - アミノナフタレン - 2 - カルボン酸 (2 - クロロフェニル) アミド (1n) ベンゼン (50ml) 中の、2 - アミノ - 2 - ナフチル酸 (2.0g, 10.7mmol) および SOCl_2 (1.9ml, 26.7mmol)、さらに 2 - クロロアニリン (2.3ml, 21.4mmol) および CHCl_3 (50ml) を用いて、手順 A にしたがって調製した。産物を MeOH より再結晶し、1.71g の褐色固体を得た (54%)。

20

【0312】

^1H NMR (CDCl_3) : 10.88 (br s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.70 (dd, $J = 1.0, 8.3$ Hz, 1H), 7.95 - 8.01 (m, 1H), 7.87 - 7.94 (m, 1H), 7.60 - 7.68 (m, 2H), 7.41 (dd, $J = 1.3, 8.0$ Hz, 1H), 7.34 (dt, $J = 1.2, 7.8$ Hz, 1H), 7.07 (dt, $J = 1.4, 7.7$ Hz, 1H)。MS (ES) : m/z 297.1 (M^+)。2 - アミノ - N - (2 - クロロフェニル) - 4 - ニトロベンズアミド (1o) ベンゼン (150ml) 中の、4 - ニトロアントラニル酸 (5.0g, 27.5mmol) および SOCl_2 (5.0ml, 68.6mmol)、さらに 2 - クロロアニリン (5.8ml, 55.0mmol) および CHCl_3 (150ml) を用いて、手順 A にしたがって調製した。産物を CH_2Cl_2 中でクロマトグラフィーにかけ、続いて MeOH より再結晶して精製し、2.20g のオレンジ - 褐色固体を得た (31%)。

30

【0313】

^1H NMR (CDCl_3) : 8.41 (dd, $J = 1.3, 8.3$ Hz, 1H), 8.31 (br s, 1H), 7.67 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 2.2, 8.5$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 1.3, 8.1$ Hz, 1H), 7.35 (dt, $J = 1.3, 7.9$ Hz, 1H), 7.13 (dt, $J = 1.4, 7.8$ Hz, 1H), 5.88 (br s, 2H)。MS (ES) : m/z 292.0 (M^+)。

40

【0314】

2 - アミノ - N - (2 - クロロフェニル) - 5 - ヒドロキシベンズアミド (1p) ベンゼン (150ml) 中の、2 - アミノ - 5 - ヒドロキシ安息香酸 (5.0g, 32.7mmol) および SOCl_2 (6.0ml, 81.6mmol)、さらに 2 - クロロアニリン (6.9ml, 65.4mmol) および CHCl_3 (150ml) を用いて、手順 A にしたがって調製した。産物を MeOH / CH_2Cl_2 中で 2 回クロマトグラフィーにかけて精製し、990mg の褐色固体を得た (12%)。

50

【0315】

^1H NMR (CDCl_3) : 7.92 (dd, $J = 1.6, 8.1$ Hz, 1H), 7.84 (dd, $J = 1.5, 7.7$ Hz, 1H), 7.34 (dt, $J = 1.5, 7.7$ Hz, 1H), 7.20 (dt, $J = 1.7, 7.7$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.83 (dd, $J = 2.7, 8.7$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.24 (br s, 2H)。MS (ES) : m/z 263.0 (M^+)。

【0316】

2-アミノ-N-(2-クロロフェニル)-4,5-ジフルオロベンズアミド(1q) ベンゼン(60ml)中の、4,5-ジフルオロアントラニル酸(2.0g、11.6mmol)およびSOCl₂(2.1ml、28.9mmol)、さらに2-クロロアニリン(2.4ml、23.2mmol)およびCHCl₃(60ml)を用いて、手順Aにしたがって調製した。産物をCH₂Cl₂およびEtOAc/ヘキサン中で2回クロマトグラフィーにかけて精製し、769mgの黄色固体を得た(23%)。 10

【0317】

^1H NMR (CDCl_3) : 8.69 - 8.82 (m, 1H), 8.00 (dd, $J = 8.4, 9.0$ Hz, 1H), 7.90 (dd, $J = 8.9, 12$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J = 6.8, 10$ Hz, 1H), 6.53 (dd, $J = 6.6, 12$ Hz, 1H), 6.41 (br s, 2H), 5.79 (br s, 1H)。MS (ES) : m/z 283.1 (M^+)。 20

【0318】

2-アミノ-N-(2-クロロフェニル)-5-フルオロベンズアミド(1r) ベンゼン(30ml)中の、2-アミノ-5-フルオロ安息香酸(1.0g、6.45mmol)およびSOCl₂(1.2ml、16.1mmol)、さらに2-クロロアニリン(1.4ml、12.9mmol)およびCHCl₃(30ml)を用いて、手順Aにしたがって調製した。産物をCH₂Cl₂中で倍散し、985mgのマスタード黄色固体を得た(58%)。 20

【0319】

^1H NMR (CDCl_3) : 7.66 (dd, $J = 2.9, 8.7$ Hz, 1H), 7.52 - 7.55 (m, 1H), 7.32 - 7.37 (m, 3H), 7.09 (dt, $J = 3.0, 8.5$ Hz, 1H), 6.71 (dd, $J = 4.3, 8.7$ Hz, 1H)。MS (ES) : m/z 305.0 ($M + 40$)。 30

【0320】

実施例9：中間体化合物の調製：クロリド

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

酢酸(30ml)中の、1a(2.95g、9.63mmol)およびクロロアセチルクロリド(2.3ml、28.9mmol)で、手順Bにしたがって調製した。水性K₂CO₃からの抽出、およびイソプロパノールからの再結晶によって精製し、1.61gの褐色結晶性固体を得た(46%)。

【0321】

^1H NMR (CDCl_3) : 7.59 - 7.66 (m, 2H), 7.45 - 7.56 (m, 3H), 7.20 (s, 1H), 4.37 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 4.08 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 4.00 (s, 3H)。MS (ES) : m/z 365.0 (M^+)。 40

【0322】

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

酢酸(10ml)中の、1b(500mg、1.54mmol)およびクロロアセチルクロリド(0.37ml、4.61mmol)で、手順Bにしたがって調製した。イソプロパノールからの再結晶によって精製し、490mgのオフホワイト色固体を得た(83%)。

【0323】

^1H NMR (CDCl_3) : 8.43 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.91 (dd 50

、 $J = 2.3, 8.7 \text{ Hz}$ 、 1 H ）、 7.67 (d、 $J = 8.7 \text{ Hz}$ 、 1 H)、 $7.60 - 7.65$ (m、 1 H)、 $7.47 - 7.56$ (m、 2 H)、 7.52 (t、 $J = 5.3 \text{ Hz}$ 、 1 H)、 $7.47 - 7.56$ (m、 1 H)、 4.37 (d、 $J = 12 \text{ Hz}$ 、 1 H)、 4.06 (d、 $J = 12 \text{ Hz}$ 、 1 H)。MS (ES) : m/z 385.0 (M^+)。

【0324】

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

酢酸 (10ml) 中の、1 c (500mg、1.89mmol) およびクロロアセチルクロリド (0.45ml、5.67mmol) で、手順 B にしたがって調製した。水性 K_2CO_3 からの抽出、続いてイソプロパノールからの再結晶によって精製し、501mgの黄色結晶性固体を得た (82%)。

10

【0325】

^1H NMR ($CDCl_3$) : 8.32 (dd、 $J = 6.0, 8.9 \text{ Hz}$ 、 1 H)、 $7.59 - 7.66$ (m、 1 H)、 $7.50 - 7.55$ (m、 3 H)、 7.44 (dd、 $J = 2.4, 9.4 \text{ Hz}$ 、 1 H)、 7.27 (dt、 $J = 2.5, 8.5 \text{ Hz}$ 、 1 H)、 4.37 (d、 $J = 12 \text{ Hz}$ 、 1 H)、 4.07 (d、 $J = 12 \text{ Hz}$ 、 1 H)。MS (ES) : m/z 323.0 (M^+)。

【0326】

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

酢酸 (10ml) 中の、1 d (500mg、1.78mmol) およびクロロアセチルクロリド (0.42ml、5.33mmol) で、手順 B にしたがって調製した。イソプロパノールからの再結晶によって精製し、555mgの黄色固体を得た (92%)。

20

【0327】

^1H NMR ($CDCl_3$) : 8.27 (d、 $J = 1.9 \text{ Hz}$ 、 1 H)、 $7.74 - 7.78$ (m、 2 H)、 $7.60 - 7.66$ (m、 1 H)、 $7.48 - 7.57$ (m、 3 H)、 4.37 (d、 $J = 12 \text{ Hz}$ 、 1 H)、 4.07 (d、 $J = 12 \text{ Hz}$ 、 1 H)。MS (ES) : m/z 339.0 (M^+)。

【0328】

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

30

酢酸 (10ml) 中の、1 e (500mg、1.89mmol) およびクロロアセチルクロリド (0.45ml、5.67mmol) で、手順 B にしたがって調製した。水性 K_2CO_3 からの抽出、およびイソプロパノールからの再結晶によって精製し、430mgのオフホワイト色結晶性固体を得た (70%)。

【0329】

^1H NMR ($CDCl_3$) : 7.76 (dt、 $J = 5.3, 8.2 \text{ Hz}$ 、 1 H)、 $7.56 - 7.65$ (m、 2 H)、 $7.47 - 7.56$ (m、 3 H)、 $7.16 - 7.25$ (m、 1 H)、 4.35 (d、 $J = 12 \text{ Hz}$ 、 1 H)、 4.07 (d、 $J = 12 \text{ Hz}$ 、 1 H)。MS (ES) : m/z 323.0 (M^+)。

【0330】

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

40

酢酸 (15ml) 中の、1 f (1.00 g、3.56mmol) およびクロロアセチルクロリド (0.85ml、10.7mmol) で、手順 B にしたがって調製した。イソプロパノールからの再結晶によって精製し、791mgのオフホワイト色結晶性固体を得た (65%)。

【0331】

^1H NMR ($CDCl_3$) : 7.70 (s、 1 H)、 7.68 (d、 $J = 3.8 \text{ Hz}$ 、 1 H)、 $7.61 - 7.65$ (m、 1 H)、 7.55 (dd、 $J = 2.7, 6.4 \text{ Hz}$ 、 1 H)、 7.51 (d、 $J = 3.1 \text{ Hz}$ 、 1 H)、 7.50 (s、 2 H)、 4.35 (d、 $J = 12 \text{ Hz}$ 、 1 H)、 4.05 (d、 $J = 12 \text{ Hz}$ 、 1 H)。MS (ES) : m/z 339.0 (M^+)。

50

【0332】

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

酢酸 (40ml) 中の、 1 g (2.18 g、 8.36mmol) およびクロロアセチルクロリド (2.0ml、 25.1mmol) で、手順 B にしたがって調製した。CH₂Cl₃およびEtOAc / ヘキサン中で 2 回クロマトグラフィーにかけ、続いて、イソプロパノールから再結晶をして精製し、638mgのオフホワイト色結晶性固体を得た (24%)。

【0333】

¹H NMR (DMSO - d₆) : 7 . 7 3 - 7 . 8 0 (m、 3 H)、 7 . 5 8 - 7 . 6 4 (m、 3 H)、 7 . 4 1 (d、 J = 7 . 4 H z、 1 H)、 4 . 4 0 (d、 J = 1 2 H z、 1 H)、 4 . 2 6 (d、 J = 1 2 H z、 1 H)、 2 . 7 4 (s、 3 H)。MS (ES) : m / z 3 1 9 . 0 (M +)。

10

【0334】

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

酢酸 (10ml) 中の、 1 h (500mg、 1.78mmol) およびクロロアセチルクロリド (0.49ml、 6.13mmol) で、手順 B にしたがって調製した。水性K₂CO₃からの抽出、続いておよびイソプロパノールからの再結晶によって精製し、448mgの黄色固体を得た (74%)。

【0335】

¹H NMR (C DCl₃) : 8 . 2 3 (d d、 J = 1 . 4、 8 . 0 H z、 1 H)、 7 . 9 0 (d d、 J = 1 . 4、 7 . 8 H z、 1 H)、 7 . 6 1 - 7 . 6 6 (m、 1 H)、 7 . 5 1 - 7 . 5 5 (m、 3 H)、 7 . 4 7 (t、 J = 8 . 0 H z、 1 H)、 4 . 4 8 (d、 J = 1 2 H z、 1 H)、 4 . 1 2 (d、 J = 1 2 H z、 1 H)。MS (ES) : m / z 3 3 9 . 0 (M +)。

20

【0336】

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

酢酸 (30ml) 中の、 1 i (2.0 g、 6.20mmol) およびクロロアセチルクロリド (1.5ml、 18.6mmol) で、手順 B にしたがって調製した。CH₂Cl₂中でのクロマトグラフィー、続くイソプロパノールからの再結晶によって精製し、1.44 g のオフホワイト色固体を得た (61%)

30

【0337】

¹H NMR (C DCl₃) : 7 . 6 1 - 7 . 6 4 (m、 1 H)、 7 . 5 8 - 7 . 5 9 (m、 1 H)、 7 . 5 4 - 7 . 5 7 (m、 2 H)、 7 . 5 2 - 7 . 5 3 (m、 1 H)、 7 . 4 5 - 7 . 5 2 (m、 2 H)、 7 . 2 4 (s、 5 H)、 3 . 9 2 - 4 . 0 3 (m、 2 H)。MS (ES) : m / z 3 8 1 . 0 (M +)。

【0338】

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

酢酸 (15ml) 中の、 1 j (750mg、 2.88mmol) およびクロロアセチルクロリド (0.69ml、 8.63mmol) で、手順 B にしたがって調製した。CH₂Cl₂中でのクロマトグラフィー、続くイソプロパノールからの再結晶によって精製し、340mgの白色固体を得た (37%)。

40

【0339】

¹H NMR (C DCl₃) : 7 . 6 9 (d、 J = 2 . 1 H z、 1 H)、 7 . 6 8 (q、 J = 7 . 4 H z、 1 H)、 7 . 5 4 (d d、 J = 2 . 2、 7 . 0 H z、 1 H)、 7 . 3 5 - 7 . 4 7 (m、 3 H)、 7 . 2 1 - 7 . 2 5 (m、 1 H)、 4 . 2 7 (d、 J = 1 2 H z、 1 H)、 4 . 1 1 (d、 J = 1 2 H z、 1 H)、 2 . 1 8 (s、 3 H)。MS (ES) : m / z 3 1 9 . 0 (M +)。

【0340】

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

50

酢酸 (20ml) 中の、1 k (1.0 g、3.78mmol) およびクロロアセチルクロリド (0.90ml、1.3mmol) で、手順 B にしたがって調製した。CH₂Cl₂ 中でのクロマトグラフィーによって精製し、484mgの淡桃色固体を得た (40%)。

【0341】

¹H NMR (CDCl₃) : 7.69 (s、1H)、7.68 (d、J = 3.2 Hz、1H)、7.56 (d、J = 3.0 Hz、1H)、7.54 (d、J = 3.0 Hz、1H)、7.40 - 7.47 (m、1H)、7.35 - 7.38 (m、1H)、7.27 - 7.32 (m、1H)、4.35 (d、J = 12 Hz、1H)、4.18 (d、J = 12 Hz、1H)。MS (ES) : m/z 323.0 (M+)。

【0342】

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

酢酸 (40ml) 中の、1 l (2.6 g、9.41mmol) およびクロロアセチルクロリド (2.2ml、28.2mmol) で、手順 B にしたがって調製した。CH₂Cl₂ 中でのクロマトグラフィー、続くイソプロパノールからの再結晶によって精製し、874mgの淡黄色固体を得た (28%)。

【0343】

¹H NMR (CDCl₃) : 7.55 - 7.74 (m、2H)、7.47 - 7.54 (m、2H)、7.34 (dd、J = 1.7、7.8 Hz、1H)、7.13 (dt、J = 1.2、7.7 Hz、1H)、7.08 (dd、J = 1.0、8.4 Hz、1H)、4.29 (d、J = 12 Hz、1H)、4.11 (d、J = 12 Hz、1H)、3.80 (s、3H)。MS (ES) : m/z 335.0 (M+)。

【0344】

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

酢酸 (10ml) 中の、1 m (500mg、1.59mmol) およびクロロアセチルクロリド (0.38ml、4.77mmol) で、手順 B にしたがって調製した。イソプロパノールからの再結晶によって精製し、359mgの白色結晶性固体を得た (61%)。

【0345】

¹H NMR (CDCl₃) : 8.51 (dd、J = 1.0、8.0 Hz、1H)、8.14 (d、J = 7.3 Hz、1H)、7.65 (dd、J = 2.5、5.6 Hz、1H)、7.62 (d、J = 3.9 Hz、1H)、7.48 - 7.60 (m、3H)、4.44 (d、J = 12 Hz、1H)、4.12 (d、J = 12 Hz、1H)。MS (ES) : m/z 373.0 (M+)。

【0346】

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

酢酸 (10ml) 中の、1 n (500mg、1.68mmol) およびクロロアセチルクロリド (0.40ml、5.05mmol) で、手順 B にしたがって調製した。CH₂Cl₂ 中でのクロマトグラフィー、続くイソプロパノールからの再結晶によって精製し、232mgの明褐色固体を得た (39%)。

【0347】

¹H NMR (CDCl₃) : 8.92 (s、1H)、8.29 (s、1H)、8.81 (d、J = 8.3 Hz、1H)、8.32 (d、J = 8.3 Hz、1H)、7.51 - 7.69 (m、4H)、7.55 (d、J = 5.2 Hz、1H)、7.53 (d、J = 3.8 Hz、1H)、4.43 (d、J = 12、1H)、4.12 (d、J = 12 Hz、1H)。MS (ES) : m/z 355.0 (M+)。

【0348】

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

酢酸 (10ml) 中の、1 o (500mg、1.71mmol) およびクロロアセチルクロリド (0.41ml、5.14mmol) で、手順 B にしたがって調製した。水性K₂CO₃からの抽出、続くCH₂Cl₂ 中での 2

10

20

30

40

50

回のクロマトグラフィーによって精製し、338mgの黄色油を得た(56%)。

【0349】

^1H NMR (CDCl_3) : 8.64 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.48 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.32 (dd, $J = 2.2, 8.7$ Hz, 1H), 7.66 (dd, $J = 2.5, 6.0$ Hz, 1H), 7.52 - 7.59 (m, 3H), 4.41 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 4.10 (d, $J = 12$ Hz, 1H)。MS (ES) : m/z 350.0 (M^+)。

【0350】

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

酢酸(10ml)中の、1p(670mg、2.55mmol)およびクロロアセチルクロリド(0.61ml、7.65mmol)で、手順Bにしたがって調製した。0~3% MeOH/ CH_2Cl_2 中でのクロマトグラフィー、続くイソプロパノールからの再結晶によって精製し、淡桃色結晶として523mgの酢酸塩を得た(57%)。

【0351】

^1H NMR (CDCl_3) : 8.00 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.60 - 7.66 (m, 1H), 7.56 (dd, $J = 2.7, 8.8$ Hz, 1H), 7.51 (t, $J = 4.7$ Hz, 2H), 7.50 (s, 1H), 4.38 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 4.08 ($J = 12$ Hz, 1H), 2.36 (s, 3H)。MS (ES) : m/z 363.0 (M^+)。

【0352】

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

酢酸(12ml)中の、1q(700mg、2.48mmol)およびクロロアセチルクロリド(0.60ml、7.43mmol)で、手順Bにしたがって調製した。 CH_2Cl_2 中でのクロマトグラフィー、続くイソプロパノールからの再結晶によって精製し、219mgの黄色結晶性固体を得た(26%)。

【0353】

^1H NMR (CDCl_3) : 8.07 (dd, $J = 8.5, 9.7$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J = 2.5, 5.6$ Hz, 1H), 7.60 (dd, $J = 3.5, 11$ Hz, 1H), 7.55 (q, $J = 2.9$ Hz, 3H), 7.52 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.49 - 7.51 (m, 1H), 4.36 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 4.06 (d, $J = 12$ Hz, 1H)。MS (ES) : m/z 341.0 (M^+)。

【0354】

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

酢酸(15ml)中の、1r(850mg、3.21mmol)およびクロロアセチルクロリド(0.77ml、9.63mmol)で、手順Bにしたがって調製した。水性 K_2CO_3 からの抽出、続くEtOAc/ヘキサン中でのクロマトグラフィーによって精製した。アセトン/ヘキサン中での第二のクロマトグラフィーによって、125mgの白色固体を得た(12%)。

【0355】

^1H NMR (CDCl_3) : 7.95 (dd, $J = 2.9, 8.2$ Hz, 1H), 7.81 (dd, $J = 4.8, 9.0$ Hz, 1H), 7.61 - 7.66 (m, 1H), 7.57 (dd, $J = 2.7, 8.6$ Hz, 1H), 7.57 (dd, $J = 2.7, 8.6$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 3.2, 6.9$ Hz, 1H), 7.52 (br s, 2H), 4.38 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 4.08 (d, $J = 12$ Hz, 1H)。MS (ES) : m/z 323.0 (M^+)。

【0356】

実施例10: PI3K 阻害化合物の調製

化合物D-001

2-(6-アミノプリン-9-イルメチル)-3-(2-クロロフェニル)-6,7-ジ

10

20

30

40

50

メトキシ - 3 H - キナゾリン - 4 - オン

中間体 2 a (200mg、0.546mmol)、アデニン (81mg、0.601mmol)、 K_2CO_3 (83mg、0.601mmol)、およびDMF (4ml) を用いて手順 C にしたがって調製した。未精製産物をエタノール (EtOH) より再結晶し、164mgのベージュ色固体 (65%) を得た。mp 281.5 - 282.7 (分解)。

【0357】

1H NMR (DMSO - d_6) : 8.06 (s、1H)、8.04 (s、1H)、7.76 - 7.81 (m、1H)、7.70 - 7.76 (m、1H)、7.60 - 7.67 (m、2H)、7.45 (s、1H)、7.22 (s、2H)、6.90 (s、1H)、5.08 (d、 $J = 17$ Hz、1H)、4.91 (d、 $J = 17$ Hz、1H)、3.87 (s、3H)、3.87 (s、3H)。

10

【0358】

^{13}C NMR (DMSO - d_6) ppm: 159.9、156.2、155.4、152.9、150.0、149.7、149.4、143.0、141.9、133.7、132.1、131.9、131.2、130.8、129.3、118.4、113.6、108.4、105.8、56.5、56.1、44.7。MS (ES): m/z 464.1 (M^+)。解析計算値 $C_{22}H_{18}ClN_7O_3 \cdot 0.1C_2H_6O \cdot 0.05KCl$ 。C、56.47、H、3.97、Cl、7.88、N、20.76。実験値、C、56.54、H、4.05、Cl、7.77、N、20.55。

20

【0359】

化合物D-002

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

中間体 2 b (100mg、0.260mmol)、アデニン (39mg、0.286mmol)、 K_2CO_3 (40mg、0.286mmol)、およびDMF (2ml) を用いて手順 C にしたがって調製した。未精製産物をEtOHより再結晶し、52mgのオフホワイト色固体 (41%) を得た。mp 284.2 - 284.7 (分解)。

【0360】

1H NMR (DMSO - d_6) : 8.24 (d、 $J = 2.0$ Hz、1H)、8.05 (s、1H)、8.03 (s、1H)、7.98 (dd、 $J = 1.9$ 、8.6 Hz、1H)、7.74 - 7.83 (m、2H)、7.59 - 7.68 (m、2H)、7.46 (d、 $J = 8.7$ Hz、1H)、7.22 (s、2H)、5.12 (d、 $J = 17$ Hz、1H)、4.94 (d、 $J = 17$ Hz、1H)。

30

【0361】

^{13}C NMR (DMSO - d_6) ppm: 159.5、156.2、152.9、152.0、150.1、145.8、141.8、138.4、133.1、132.2、131.9、131.1、130.9、130.1、129.4、128.9、122.4、120.4、118.4、45.0。MS (ES): m/z 482.0 (M^+)。解析計算値 $C_{20}H_{13}ClBrN_7O \cdot 0.1KCl$ 。C、49.01、H、2.67、Cl、7.96、N、20.00。実験値、C、48.82、H、2.82、Cl、8.00、N、19.79。

40

【0362】

化合物D-003

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

中間体 2 c (100mg、0.310mmol)、アデニン (46mg、0.340mmol)、 K_2CO_3 (47mg、0.340mmol)、およびDMF (1ml) を用いて手順 C にしたがって調製した。未精製産物をEtOHより再結晶し、57mgのベージュ色固体 (44%) を得た。mp 216.8 - 217.2 (分解)。

【0363】

1H NMR (DMSO - d_6) : 8.22 (dd、 $J = 6.3$ 、8.7 Hz、1H)、8.05 (s、1H)、8.03 (s、1H)、7.78 - 7.80 (m、2H)、7.61 - 7.64 (m、2H)、7.46 (dt、 $J = 2.1$ 、8.6 Hz、1H)、7.3

50

2 (d、J = 9.8 Hz、1 H)、7.22 (s、2 H)、5.13 (d、J = 17 Hz、1 H)、4.95 (d、J = 17 Hz、1 H)。

【0364】

¹³C NMR (DMSO - d₆) ppm: 166.1 (d、J = 253 Hz)、159.6、155.8、152.5、149.7、148.6 (d、J = 14 Hz)、141.4、132.8、131.8、131.6、130.8、130.5、129.8 (d、J = 11 Hz)、129.0、118.1、117.4、116.2 (d、J = 24 Hz)、112.7 (d、J = 22 Hz)、44.6。MS (ES): m/z 422.0 (M+)。解析計算値 C₂₀H₁₃ClFN₇O · 0.1 H₂O · 0.15 KCl。C、55.25、H、3.06、Cl、9.38、N、22.55。実験値、C、55.13、H、2.92、Cl、9.12、N、22.30。

10

【0365】

化合物D-004

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

中間体 2 d (100mg、0.294mmol)、アデニン (44mg、0.323mmol)、K₂CO₃ (45mg、0.323mmol)、およびDMF (1ml) を用いて手順 C にしたがって調製した。未精製産物をEtOHより再結晶し、50mgの黄色固体 (39%) を得た。mp 294.5 - 294.8 (分解)。

【0366】

¹H NMR (DMSO - d₆) : 8.10 (d、J = 2.2 Hz、1 H)、8.05 (s、1 H)、8.03 (s、1 H)、7.86 (dd、J = 2.4、8.8 Hz、1 H)、7.75 - 7.82 (m、2 H)、7.59 - 7.67 (m、2 H)、7.53 (d、J = 8.7 Hz、1 H)、7.22 (br s、2 H)、5.13 (d、J = 17 Hz、1 H)、4.95 (d、J = 17 Hz、1 H)。

20

【0367】

¹³C NMR (DMSO - d₆) ppm: 159.7、156.2、152.9、151.9、150.1、145.5、141.8、135.7、133.1、132.3、132.2、131.9、131.1、130.9、130.0、129.4、125.9、122.0、118.4、44.9。MS (ES): m/z 438.0 (M+)。解析計算値 C₂₀H₁₃Cl₂N₇O。C、54.81、H、2.99、N、22.37。実験値、C、54.72、H、2.87、N、22.18。

30

【0368】

化合物D-005

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

中間体 2 e (200mg、0.619mmol)、アデニン (92mg、0.681mmol)、K₂CO₃ (94mg、0.680mmol)、およびDMF (4ml) を用いて手順 C にしたがって調製した。未精製産物をMeOH / CH₂Cl₂中でクロマトグラフィーにかけ、168mgのオフホワイト色固体 (64%) を得た。mp 159 - 172 (徐々に分解)。

【0369】

¹H NMR (DMSO - d₆) : 8.10 (s、1 H)、8.08 (s、1 H)、7.73 - 7.89 (m、3 H)、7.57 - 7.71 (m、2 H)、7.37 - 7.48 (m、2 H)、7.34 (d、J = 11 Hz、1 H)、7.30 (d、J = 8.3 Hz、1 H)、5.14 (d、J = 17 Hz、1 H)、4.94 (d、J = 17 Hz、1 H)。

40

【0370】

¹³C NMR (DMSO - d₆) ppm: 160.8 (d、J = 264 Hz)、157.5 (d、J = 4.2 Hz)、155.8、152.4、152.4、150.0、148.7、142.1、136.4 (d、J = 11 Hz、1 H)、133.0、132.2、132.1、131.2、130.9、129.4、123.8 (d、J = 3.6 Hz)、118.4、114.5 (d、J = 20 Hz)、110.2 (d、J = 6.0 Hz)、44.9

50

。MS (ES) : m/z 422.0 (M+)。解析計算値 C₂₀H₁₃ClFN₇O。C、56.95、H、3.11、Cl、8.40、N、23.24。実験値、C、54.62、H、3.32、Cl、9.40、N、21.29。

【0371】

化合物D-006

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

中間体 2 f (300mg、0.883mmol)、アデニン (131mg、0.972mmol)、K₂CO₃ (134mg、0.972mmol)、およびDMF (4 ml) を用いて手順 C にしたがって調製した。

【0372】

未精製産物を MeOH/CH₂Cl₂ 中でクロマトグラフィーにかけ、EtOH より再結晶して、188mg の淡オレンジ色結晶性固体 (49%) を得た。mp 245.7 - 246.0 (220 より結露開始)。

【0373】

¹H NMR (DMSO-d₆) : 8.06 (s, 1H)、8.04 (s, 1H)、7.76 - 7.81 (m, 2H)、7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H)、7.59 - 7.66 (m, 3H)、7.41 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、7.26 (br s, 2H)、5.11 (d, J = 17 Hz, 1H)、4.93 (d, J = 17 Hz, 1H)。

【0374】

¹³C NMR (DMSO-d₆) ppm : 158.5、156.2、152.9、152.2、150.1、149.2、141.8、135.4、133.3、133.2、132.1、132.0、131.2、130.9、130.4、129.4、127.3、118.4、117.7、44.9。MS (ES) : m/z 438.0 (M+)。解析計算値 C₂₀H₁₃Cl₂N₇O · 0.1 C₂H₆O · 0.05 H₂O。C、54.67、H、3.11、Cl、15.98、N、22.09。実験値、C、54.35、H、3.00、Cl、15.82、N、22.31。

【0375】

化合物D-007

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

中間体 2 g (250mg、0.783mmol)、アデニン (116mg、0.862mmol)、K₂CO₃ (119mg、0.862mmol)、およびDMF (4 ml) を用いて手順 C にしたがって調製した。

【0376】

未精製産物を EtOH より再結晶し、93mg の淡黄色固体 (28%) を得た。mp 190.7 - 190.9

【0377】

¹H NMR (DMSO-d₆) : 8.05 (s, 1H)、8.03 (s, 1H)、7.76 - 7.79 (m, 1H)、7.71 - 7.74 (m, 1H)、7.59 - 7.67 (m, 1H)、7.34 (d, J = 7.4 Hz, 1H)、7.28 (d, J = 8.2 Hz, 1H)、7.24 (br s, 2H)、5.07 (d, J = 17 Hz, 1H)、4.92 (d, J = 17 Hz, 1H)、2.73 (s, 3H)。

【0378】

¹³C NMR (DMSO-d₆) ppm : 161.1、156.2、152.8、150.9、150.1、148.3、141.9、141.0、134.6、133.6、132.2、131.9、131.3、130.8、130.3、129.3、125.9、119.1、118.4、44.8、22.8。MS (ES) : m/z 418.1 (M+)。解析計算値 C₂₁H₁₆ClN₇O · H₂O。C、57.87、H、4.16、Cl、8.13、N、22.49。実験値、C、57.78、H、3.99、Cl、8.38、N、22.32。

【0379】

化合物D-008

10

20

30

40

50

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

中間体 2 h (100mg、0.294mmol)、アデニン (44mg、0.324mmol)、 K_2CO_3 (45mg、0.324mmol)、およびDMF (1 ml) を用いて手順 C にしたがって調製した。未精製産物を MeOH / CH_2Cl_2 中でクロマトグラフィーにかけ、50mg の淡黄色固体 (39%) を得た。mp 273.3 - 273.5 (脱色)。

【0380】

1H NMR (DMSO - d_6) : 8.11 (dd、 $J = 1.3$ 、8.0 Hz、1H)、8.08 (s、1H)、8.05 (s、1H)、8.00 (dd、 $J = 1.3$ 、7.8 Hz、1H)、7.79 - 7.83 (m、2H)、7.63 - 7.66 (m、2H)、7.56 (t、 $J = 7.9$ Hz、1H)、7.21 (br s、2H)、5.17 (d、 $J = 17$ Hz、1H)、4.97 (d、 $J = 17$ Hz、1H)。

10

【0381】

^{13}C NMR (DMSO - d_6) ppm : 160.2、156.1、152.8、152.2、150.2、143.3、142.0、135.6、133.1、132.3、131.9、131.1、131.0、130.9、129.4、128.4、126.0、122.5、118.4、45.0。MS (ES) : m/z 438.0 (M+)。解析計算値 $C_{20}H_{13}Cl_2N_7O \cdot 0.1CH_4O \cdot 0.6H_2O \cdot 0.15KCl$ 。C、52.09、H、3.18、N、21.15。実験値、C、51.85、H、2.93、N、21.01。

【0382】

20

化合物D-009

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

中間体 2 i (400mg、1.05mmol)、アデニン (155mg、1.15mmol)、 K_2CO_3 (159mg、1.15mmol)、およびDMF (5 ml) を用いて手順 C にしたがって調製した。未精製産物を EtOH より再結晶し、344mg の白色固体 (68%) を得た。mp 299.9 - 300.1 (分解)。

【0383】

1H NMR (DMSO - d_6) : 8.08 (s、1H)、7.89 (s、1H)、7.58 - 7.73 (m、5H)、7.51 (d、 $J = 7.9$ Hz、1H)、7.46 (d、 $J = 7.5$ Hz、1H)、7.27 - 7.41 (m、3H)、7.14 - 7.27 (m、3H)、5.14 (d、 $J = 17$ Hz、1H)、4.82 (d、 $J = 17$ Hz、1H)。

30

【0384】

^{13}C NMR (DMSO - d_6) ppm : 159.6、156.2、152.8、152.5、150.0、149.0、141.7、140.2、137.7、135.0、133.3、133.2、131.8、130.7、130.1、129.8、129.5、128.8、128.6、128.4、127.1、118.4、117.6、45.3。MS (ES) : m/z 480.1 (M+)。解析計算値 $C_{26}H_{18}ClN_7O$ 。C、65.07、H、3.78、Cl、7.39、N、20.43。実験値、C、64.77、H、3.75、Cl、7.43、N、20.35。

【0385】

40

化合物D-010

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

中間体 2 j (200mg、0.626mmol)、6 - メルカプトプリン - 水和物 (93mg、0.546mmol)、 K_2CO_3 (95mg、0.689mmol)、およびDMF (4 ml) を用いて手順 C にしたがって調製した。未精製産物を EtOH より再結晶し、125mg のオフホワイト色固体 (46%) を得た。mp 213.9。

【0386】

1H NMR (DMSO - d_6) : 13.53 (br s、1H)、8.49 (s、1H)、8.44 (s、1H)、7.78 (t、 $J = 7.9$ Hz、1H)、7.63 (d、 $J =$

50

8.2 Hz、1 H)、7.59 (d、J = 7.7 Hz、1 H)、7.49 (d、J = 6.9 Hz、1 H)、7.24 - 7.41 (m、3 H)、4.32 - 4.45 (m、2 H)、2.14 (s、3 H)。

【0387】

¹³C NMR (DMSO - d₆) ppm: 158.9、157.2、154.2、151.5、149.7、149.6、143.5、136.1、135.9、135.1、133.2、131.3、130.3、130.0、129.9、129.1、127.6、127.1、117.8、32.4、17.5。MS (ES): m/z 438.0 (M⁺)。解析計算値 C₂₁H₁₅ClN₆O₅。C、58.00、H、3.48、Cl、8.15、N、19.32、S、7.37。実験値、C、58.05、H、3.38、Cl、8.89、N、18.38、S、7.00。

10

【0388】

化合物D-011

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

中間体 2 k (210mg、0.650mmol)、6 - メルカプトプリン - 水合物 (122mg、0.715mmol)、K₂CO₃ (99mg、0.715mmol)、およびDMF (4 ml) を用いて手順 C にしたがって調製した。未精製産物をEtOHより再結晶し、240mgのオフホワイト色固体 (84%) を得た。mp 244.0。

【0389】

¹H NMR (DMSO - d₆) : 13.56 (br s、1 H)、8.50 (s、1 H)、8.45 (s、1 H)、7.81 (t、J = 8.0 Hz、1 H)、7.74 (t、J = 7.7 Hz、1 H)、7.67 (d、J = 8.1 Hz、1 H)、7.62 (d、J = 7.7 Hz、1 H)、7.46 - 7.55 (m、1 H)、7.29 - 7.42 (m、2 H)、4.47 - 4.59 (m、2 H)。

20

【0390】

¹³C NMR (DMSO - d₆) ppm: 158.4、157.3 (d、J = 249 Hz)、156.4、153.8、151.0、149.1、143.2、135.0、132.9、131.8 (d、J = 8.0 Hz)、130.8、129.9、126.7、125.3 (d、J = 3.5 Hz)、123.6 (d、J = 13 Hz)、117.0、116.2 (d、J = 19 Hz)、31.7。MS (ES): m/z 439.0 (M⁺)。解析計算値 C₂₀H₁₂ClFN₆O₅。C、54.74、H、2.76、Cl、8.08、N、19.15、S、7.31。実験値、C、54.42、H、2.88、Cl、8.08、N、18.87、S、7.08。

30

【0391】

化合物D-012

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

中間体 2 k (210mg、0.650mmol)、アデニン (97mg、0.715mmol)、K₂CO₃ (99mg、0.715mmol)、およびDMF (4 ml) を用いて手順 C にしたがって調製した。未精製産物をEtOHより再結晶し、137mgの黄褐色固体 (50%) を得た。mp 295.6 - 295.8 (分解)。

40

【0392】

¹H NMR (DMSO - d₆) : 8.05 (s、1 H)、8.04 (s、1 H)、7.75 (t、J = 7.6 Hz、1 H)、7.74 (t、J = 7.9 Hz、1 H)、7.62 - 7.69 (m、1 H)、7.61 (d、J = 7.6 Hz、1 H)、7.47 - 7.55 (m、1 H)、7.48 (d、J = 7.8 Hz、1 H)、7.41 (d、J = 8.0 Hz、1 H)、7.24 (br s、2 H)、5.19 (d、J = 17 Hz、1 H)、5.03 (d、J = 17 Hz、1 H)。

【0393】

¹³C NMR (DMSO - d₆) ppm: 158.7、157.6 (d、J = 250 Hz)、

50

156.2、152.8、152.4、150.0、149.2、141.8、135.4、133.3、132.5 (d、J = 8.0 Hz)、131.0、130.4、127.3、126.2 (d、J = 3.5 Hz)、123.1 (d、J = 14 Hz)、118.4、117.6、117.2 (d、J = 19 Hz)、45.1。MS (ES) : m/z 422.0 (M+)。解析計算値 C₂₀H₁₃ClFN₇O · 0.05 C₂H₆O。C、56.92、H、3.16、Cl、8.36、N、23.12。実験値、C、56.79、H、3.20、Cl、8.46、N、22.79。

【0394】

化合物D-013

3 - ビフェニル - 2 - イル - 5 - クロロ - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン 10

中間体 2 i (400mg、1.05mmol)、6 - メルカプトプリン-水和物 (196mg、1.15mmol)、K₂CO₃ (159mg、1.15mmol)、およびDMF (5 ml) を用いて手順 C にしたがって調製した。未精製産物を MeOH / CH₂Cl₂ 中でクロマトグラフィーにかけ、続いて EtOH より再結晶して、439mg の淡黄色結晶性固体 (84%) を得た。mp 222.0 - 222.5 (分解)。

【0395】

¹H NMR (DMSO - d₆) : 13.56 (br s、1H)、8.55 (s、1H)、8.45 (s、1H)、7.73 (t、J = 8.0 Hz、1H)、7.64 (d、J = 7.7 Hz、1H)、7.50 - 7.59 (m、4H)、7.41 - 7.48 (m、1H)、7.25 - 7.38 (m、5H)、4.41 (d、J = 16 Hz、1H)、4.16 (d、J = 16 Hz、1H)。 20

【0396】

¹³C NMR (DMSO - d₆) ppm : 160.2、157.0、153.7、151.5、149.7、149.3、143.5、139.9、137.8、135.1、134.1、133.3、131.5、130.5、130.3、130.1、129.1、128.9、128.4、128.4、126.9、117.5、32.3。MS (ES) : m/z 497.0 (M+)。解析計算値 C₂₆H₁₇ClN₆OS。C、62.84、H、3.45、Cl、7.13、N、16.91、S、6.45。実験値、C、62.60、H、3.47、Cl、7.15、N、16.65、S、6.41。

【0397】

化合物D-014

5 - クロロ - 3 - (2 - メトキシフェニル) - 2 - (9H - プリン - 6 - イル - スルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン 30

中間体 21 (250mg、0.746mmol)、6 - メルカプトプリン-水和物 (140mg、0.821mmol)、K₂CO₃ (113mg、0.821mmol)、およびDMF (4 ml) を用いて手順 C にしたがって調製した。未精製産物を EtOH より再結晶し、254mg のオフホワイト色固体 (76%) を得た。mp 237.0 (分解、154.6 で脱色)。

【0398】

¹H NMR (DMSO - d₆) : 13.53 (br s、1H)、8.52 (s、1H)、8.45 (s、1H)、7.78 (t、J = 7.9 Hz、1H)、7.64 (d、J = 8.0 Hz、1H)、7.59 (d、J = 7.7 Hz、1H)、7.48 (d、J = 7.3 Hz、1H)、7.42 (t、J = 7.7 Hz、1H)、7.15 (d、J = 8.2 Hz、1H)、7.03 (t、J = 7.5 Hz、1H)、4.45 (s、2H)、3.76 (s、3H)。 40

【0399】

¹³C NMR (DMSO - d₆) ppm : 158.9、157.1、154.8、154.7、151.5、149.6、143.6、135.1、133.2、131.3、130.4、130.0、127.0、124.8、121.2、117.8、112.7、56.1、32.0。MS (ES) : m/z 451.0 (M+)。解析計算値 C₂₁H₁₅ClN₆O₂S · 0.15 C₂H₆O · 0.05 KCl。C、55.43、H、3.47、Cl、8 50

. 07、N、18.21、S、6.95。実験値、C、55.49、H、3.68、Cl、7.95、N、17.82、S、6.82。

【0400】

化合物D-015

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

中間体2e (200mg、0.619mmol)、6-メルカプトプリン-水和物 (116mg、0.681mmol)、 K_2CO_3 (94mg、0.681mmol)、およびDMF (5ml) を用いて手順Cにしたがって調製した。未精製産物をEtOHより再結晶し、152mgの白色固体 (56%) を得た。mp 222.7 - 223.8 (脱色)。

10

【0401】

1H NMR (DMSO- d_6) : 13.56 (br s, 1H)、8.48 (s, 1H)、8.44 (s, 1H)、7.89 (dt, $J = 5.6, 8.1$ Hz, 1H)、7.76 (dd, $J = 1.6, 7.3$ Hz, 1H)、7.67 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H)、7.56 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H)、7.47 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H)、7.41 - 7.53 (m, 2H)、7.37 (dd, $J = 8.7, 11$ Hz, 1H)、4.38 - 4.52 (m, 2H)。

【0402】

^{13}C NMR (DMSO- d_6) ppm: 160.9 (d, $J = 264$ Hz)、157.6、156.8、154.1、151.5、149.6、149.0、143.6、136.4 (d, $J = 11$ Hz)、133.9、132.2、131.7、131.6、130.5、130.2、128.8、123.6、114.4 (d, $J = 20$ Hz)、110.2、32.0。MS (ES): m/z 439.0 (M^+)。解析計算値 $C_{20}H_{12}ClFN_6OS \cdot 0.5C_2H_6O$ 。C、54.61、H、3.27、Cl、7.68、N、18.19、S、6.94。

20

【0403】

実験値、C、54.37、H、3.26、Cl、7.89、N、18.26、S、6.55。

【0404】

化合物D-016

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

中間体2a (200mg、0.546mmol)、6-メルカプトプリン-水和物 (102mg、0.601mmol)、 K_2CO_3 (83mg、0.601mmol)、およびDMF (5ml) を用いて手順Cにしたがって調製した。未精製産物をEtOHより再結晶し、172mgのオフホワイト色固体 (65%) を得た。mp 160 - 180 (徐々に分解)。

30

【0405】

1H NMR (DMSO- d_6) : 13.55 (br s, 1H)、8.49 (s, 1H)、8.44 (s, 1H)、7.72 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H)、7.66 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H)、7.38 - 7.54 (m, 3H)、7.22 (s, 1H)、4.36 - 4.52 (m, 2H)、3.94 (s, 3H)、3.89 (s, 3H)。

40

【0406】

^{13}C NMR (DMSO- d_6) ppm: 160.1、155.4、151.5、151.1、149.4、143.2、134.6、132.3、131.6、131.5、130.4、128.7、113.6、108.4、105.8、56.5、56.1、32.0。MS (ES): m/z 481.1 (M^+)。解析計算値 $C_{22}H_{17}ClN_6O_3S \cdot 0.5C_2H_6O \cdot 0.05KCl$ 。C、54.41、H、3.97、Cl、7.33、N、16.55、S、6.32。実験値、C、54.43、H、3.94、Cl、7.69、N、16.69、S、6.52。

【0407】

化合物D-017

50

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

中間体2b (200mg、0.519mmol)、6 - メルカプトプリン-水和物 (97mg、0.570mmol)、 K_2CO_3 (79mg、0.572mmol)、およびDMF (5 ml) を用いて手順Cにしたがって調製した。未精製産物をEtOHより再結晶し、123mgのオフホワイト色固体 (47%) を得た。mp 212 - 242 (徐々に分解)。

【 0 4 0 8 】

1H NMR (DMSO - d_6) : 13.07 (br s、1 H)、8.48 (s、1 H)、8.44 (s、1 H)、8.24 (d、 $J = 2.3$ Hz、1 H)、8.06 (dd、 $J = 2.3$ 、8.7 Hz、1 H)、7.76 (dd、 $J = 1.9$ 、7.4 Hz、1 H)、7.70 (d、 $J = 8.7$ Hz、1 H)、7.66 (d、 $J = 8.1$ Hz、1 H)、7.51 (dd、 $J = 2.1$ 、7.9 Hz、1 H)、7.46 (dd、 $J = 1.9$ 、7.9 Hz、1 H)、4.47 (s、2 H)。

10

【 0 4 0 9 】

^{13}C NMR (DMSO - d_6) ppm : 159.7、156.8、153.6、151.5、146.1、143.6、138.5、134.0、132.1、131.8、131.5、130.5、130.2、129.9、128.9、128.8、122.2、120.3、32.0。MS (ES) : m/z 499.0 (M^+)。解析計算値 $C_{20}H_{12}ClBrN_6OS \cdot 0.2C_2H_6O \cdot 0.05KCl$ 。C、47.79、H、2.59、N、16.39、S、6.25。実験値、C、47.56、H、2.54、N、16.25、S、6.58。

20

【 0 4 1 0 】

化合物D-018

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

中間体2m (200mg、0.536mmol)、6 - メルカプトプリン-水和物 (100mg、0.588mmol)、 K_2CO_3 (82mg、0.593mmol)、およびDMF (4 ml) を用いて手順Cにしたがって調製した。未精製産物をEtOHより再結晶し、148mgの白色固体 (56%) を得た。mp 218.5 - 219.4。

【 0 4 1 1 】

1H NMR (DMSO - d_6) : 13.52 (br s、1 H)、8.48 (s、1 H)、8.44 (s、1 H)、8.43 (d、 $J = 6.0$ Hz、1 H)、8.26 (d、 $J = 7.5$ Hz、1 H)、7.84 (dd、 $J = 2.5$ 、6.7 Hz、1 H)、7.70 - 7.75 (m、2 H)、7.51 - 7.59 (m、2 H)、4.40 - 4.55 (m、2 H)。

30

【 0 4 1 2 】

^{13}C NMR (DMSO - d_6) ppm : 160.0、157.2、154.2、151.4、149.6、144.4、143.4、133.8、133.0 (q、 $J = 5.1$ Hz)、132.0、131.9、131.6、131.4、130.6、129.0、127.3、125.2 (q、 $J = 30$ Hz)、123.6 (q、 $J = 273$ Hz)、121.8、32.6。MS (ES) : m/z 489.0 (M^+)。解析計算値 $C_{21}H_{12}ClF_3N_6OS$ 。C、51.59、H、2.47、Cl、7.25、N、17.19、S、6.56。実験値、C、51.51、H、2.55、Cl、7.37、N、17.05、S、6.38。

40

【 0 4 1 3 】

化合物D-019

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

中間体2n (200mg、0.563mmol)、6 - メルカプトプリン-水和物 (105mg、0.619mmol)、 K_2CO_3 (86mg、0.619mmol)、およびDMF (4 ml) を用いて手順Cにしたがって調製した。未精製産物をEtOHより再結晶し、128mgの暗黄色固体 (48%) を得た。mp 247.8 - 254.4

50

(分解)。

【0414】

^1H NMR (DMSO- d_6) : 13.56 (br s, 1H)、8.90 (s, 1H)、8.50 (s, 1H)、8.46 (s, 1H)、8.34 (s, 1H)、8.27 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H)、8.16 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H)、7.81 (dd, $J = 1.6, 7.3$ Hz, 1H)、7.70 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H)、7.61 - 7.74 (m, 2H)、7.49 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H)、7.44 - 7.53 (m, 1H)、4.44 - 4.56 (m, 2H)。

【0415】

^{13}C NMR (DMSO- d_6) ppm: 161.3, 151.6, 151.5, 143.9, 142.2, 136.7, 134.4, 132.5, 131.8, 131.6, 130.5, 129.7, 129.3, 128.8, 128.6, 128.3, 128.3, 127.1, 125.2, 119.5, 32.4。

10

【0416】

MS (ES): m/z 471.0 (M⁺)。解析計算値 $\text{C}_{24}\text{H}_{15}\text{ClN}_6\text{O}_5 \cdot 0.2 \text{C}_2\text{H}_6\text{O} \cdot 0.05 \text{KCl}$ 。C、60.57、H、3.37、Cl、7.69、N、17.37、S、6.63。実験値、C、60.24、H、3.46、Cl、7.50、N、17.34、S、6.69。

【0417】

化合物D-020

20

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

中間体2d (200mg, 0.587mmol)、6-メルカプトプリン-水和物 (110mg, 0.646mmol)、 K_2CO_3 (90mg, 0.651mmol)、およびDMF (5 ml) を用いて手順Cにしたがって調製した。未精製産物をEtOHより再結晶し、113mgの黄色結晶性固体 (42%) を得た。mp 237.1 - 238.2 (分解)。

【0418】

^1H NMR (DMSO- d_6) : 13.55 (br s, 1H)、8.48 (s, 1H)、8.44 (s, 1H)、8.11 (s, 1H)、7.94 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H)、7.78 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H)、7.66 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H)、7.48 - 7.56 (m, 2H)、4.48 (s, 2H)。

30

【0419】

^{13}C NMR (DMSO- d_6) ppm: 159.8, 156.8, 153.5, 151.5, 149.6, 145.8, 143.6, 135.7, 134.0, 132.2, 132.1, 131.7, 131.5, 130.5, 130.2, 129.8, 128.8, 125.8, 121.9, 32.0。MS (ES): m/z 455.0 (M⁺)。解析計算値 $\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_5 \cdot 0.1 \text{C}_2\text{H}_6\text{O} \cdot 0.6 \text{H}_2\text{O} \cdot 0.15 \text{KCl}$ 。C、50.34、H、2.89、Cl、15.82、N、17.44、S、6.65。実験値、C、50.02、H、2.63、Cl、15.51、N、17.39、S、6.81。

【0420】

40

化合物D-021

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

中間体2h (200mg, 0.589mmol)、6-メルカプトプリン-水和物 (124mg, 0.726mmol)、 K_2CO_3 (100mg, 0.726mmol)、およびDMF (4 ml) を用いて手順Cにしたがって調製した。未精製産物をEtOHより再結晶し、202mgの白色固体 (75%) を得た。mp 211.9 - 212.7 (分解)。

【0421】

^1H NMR (DMSO- d_6) : 13.54 (br s, 1H)、8.47 (s, 1H)、8.44 (s, 1H)、8.12 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H)、8.07 (d, $J =$

50

7.6 Hz、1 H)、7.78 (d、J = 7.5 Hz、1 H)、7.67 (d、J = 7.1 Hz、1 H)、7.58 (t、J = 7.9 Hz、1 H)、7.42 - 7.54 (m、2 H)、4.52 (s、2 H)。

【0422】

¹³C NMR (DMSO - d₆) ppm: 160.3、156.9、153.9、151.5、149.7、143.5、135.7、134.0、132.1、131.8、131.4、131.1、130.5、130.3、128.9、128.3、126.1、122.4、32.5。MS (ES): m/z 455.0 (M⁺)。解析計算値 C₂₀H₁₂Cl₂N₆O₅。C、52.76、H、2.66、Cl、15.57、N、18.46、S、7.04。実験値、C、52.65、H、2.79、Cl、15.32、N、18.47、S、7.18。

10

【0423】

化合物D-022

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

中間体2c (200mg、0.619mmol)、6 - メルカプトプリン-水和物 (116mg、0.681mmol)、K₂CO₃ (95mg、0.687mmol)、およびDMF (4 ml) を用いて手順Cにしたがって調製した。未精製産物をEtOHより再結晶し、143mgの白色固体 (53%) を得た。mp 151.4 - 154.2。

【0424】

¹H NMR (DMSO - d₆) : 13.55 (br s、1 H)、8.48 (s、1 H)、8.44 (s、1 H)、8.23 (dd、J = 6.3、8.7 Hz、1 H)、7.77 (dd、J = 1.7、7.4 Hz、1 H)、7.64 (d、J = 7.4 Hz、1 H)、7.57 (d、J = 9.8 Hz、1 H)、7.45 - 7.52 (m、3 H)、4.48 (s、2 H)。

20

【0425】

¹³C NMR (DMSO - d₆) ppm: 169.0 (d、J = 253 Hz)、162.6、159.3、157.0、154.0、152.2、151.7 (d、J = 13 Hz)、146.1、136.5、134.7、134.2、134.0、133.0、132.6 (d、J = 11 Hz)、131.3、120.2、118.9 (d、J = 24 Hz)、115.3 (d、J = 22 Hz)、34.6。MS (ES): m/z 439.0 (M⁺)。解析計算値 C₂₀H₁₂ClFN₆O₅ · 0.4 C₂H₆O · 0.4 H₂O · 0.15 KCl。C、52.52、H、3.22、Cl、8.57、N、17.67。実験値、C、52.25、H、3.11、Cl、8.20、N、17.69。

30

【0426】

化合物D-023

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

中間体2o (216mg、0.617mmol)、6 - メルカプトプリン-水和物 (116mg、0.681mmol)、K₂CO₃ (94mg、0.680mmol)、およびDMF (4 ml) を用いて手順Cにしたがって調製した。未精製産物をEtOHより再結晶し、212mgの黄色結晶性固体 (74%) を得た。mp 218.0 - 218.3 (分解)。

40

【0427】

¹H NMR (DMSO - d₆) : 13.56 (br s、1 H)、8.49 (s、1 H)、8.42 (s、1 H)、8.38 - 8.45 (m、2 H)、8.31 (d、J = 8.4 Hz、1 H)、7.81 (d、J = 6.5 Hz、1 H)、7.68 (d、J = 6.7 Hz、1 H)、7.43 - 7.58 (m、2 H)、4.53 (s、2 H)。

【0428】

¹³C NMR (DMSO - d₆) ppm: 157.7、154.4、153.3、149.8、149.3、147.6、145.2、141.4、131.5、129.8、129.7、129.2、128.4、127.1、126.7、122.7、120.3、1

50

19.4、29.9。MS (ES) : m/z 466.0 (M+)。解析計算値 $C_{20}H_{12}ClN_7O_3S \cdot 0.4 C_2H_6O \cdot 0.4 H_2O \cdot 0.05 KCl$ 。C、51.19、H、2.97、Cl、7.63、N、20.09、S、6.57。実験値、C、51.27、H、2.88、Cl、7.40、N、20.04、S、6.52。

【0429】

化合物D-024

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

中間体2p (200mg、0.552mmol)、6-メルカプトプリン-水和物 (117mg、0.685mmol)、 K_2CO_3 (95mg、0.687mmol)、およびDMF (4ml) を用いて手順Cにしたがって調製した。未精製産物をEtOHより再結晶し、182mgの白色固体の、望む産物とアセチル誘導体の混合物を得た。この物質の一部 (120mg) を、MeOH (2ml) および水性NaHCO₃ (飽和、1ml) の混合液中で懸濁し、4時間激しく攪拌した。本混合液をin vacuoにて濃縮し、H₂O (10ml) 中に懸濁し、4 にて一晩保存した。白色固体を回収し、乾燥させて103mg (66%) を得た。mp 186-214 (徐々に分解)。

10

【0430】

¹H NMR (DMSO-d₆) : 8.48 (s, 1H)、8.45 (s, 1H)、7.71 (d, J = 6.8 Hz, 1H)、7.62-7.64 (m, 2H)、7.43-7.51 (m, 2H)、7.40-7.43 (m, 1H)、7.35 (d, J = 8.8 Hz, 1H)、4.39-4.52 (m, 2H)。

20

【0431】

¹³C NMR (DMSO-d₆) ppm: 160.6、157.1、156.2、151.4、150.8、149.3、144.1、140.2、134.5、132.2、131.6、131.4、130.4、129.3、128.7、124.8、121.7、109.8、32.0。MS (ES) : m/z 437.0 (M+)。解析計算値 $2 C_{20}H_{13}ClN_6O_2S \cdot 0.1 C_2H_6O \cdot 0.6 H_2O$ 。C、49.68、H、3.88、Cl、7.26、N、17.21、S、6.57。実験値、C、49.43、H、3.62、Cl、7.32、N、17.07、S、6.58。

【0432】

化合物D-025

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

中間体2f (300mg、0.883mmol)、6-メルカプトプリン-水和物 (165mg、0.972mmol)、 K_2CO_3 (134mg、0.972mmol)、およびDMF (4ml) を用いて手順Cにしたがって調製した。未精製産物をEtOHより再結晶し、341mgの明オレンジ色結晶性固体 (85%) を得た。mp 233.7-234.4 (分解)。

30

【0433】

¹H NMR (DMSO-d₆) : 13.58 (br s, 1H)、8.50 (s, 1H)、8.47 (s, 1H)、7.77-7.85 (m, 2H)、7.68 (d, J = 8.1 Hz, 2H)、7.65 (d, J = 7.7 Hz, 1H)、7.41-7.56 (m, 2H)、4.45 (d, J = 12 Hz, 2H)。

40

【0434】

¹³C NMR (DMSO-d₆) ppm: 158.7、156.8、153.8、151.5、149.6、149.5、143.5、135.4、134.1、133.3、132.2、131.6、131.6、130.5、130.2、128.8、127.1、117.6、32.0。MS (ES) : m/z 455.0 (M+)。解析計算値 $C_{20}H_{12}Cl_2N_6OS \cdot C_2H_6O \cdot 0.3 H_2O$ 。C、52.14、H、3.70、Cl、13.99、N、16.58、S、6.33。実験値、C、52.07、H、3.37、Cl、13.40、N、16.65、S、6.42。

【0435】

50

化合物D-026

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

中間体2g (300mg、0.940mmol)、6 - メルカプトプリン-水和物 (176mg、1.03mmol)、 K_2CO_3 (142mg、1.03mmol)、およびDMF (5 ml) を用いて手順Cにしたがって調製した。未精製産物をEtOHより再結晶し、324mgの白色結晶性固体 (79%) を得た。mp 227.8 - 230.1 (分解)。

【 0 4 3 6 】

1H NMR (DMSO - d_6) : 13.57 (br s、1 H)、8.49 (s、1 H)、8.47 (s、1 H)、7.69 - 7.78 (m、2 H)、7.66 (d、 $J = 7.3$ Hz、1 H)、7.55 (d、 $J = 7.9$ Hz、1 H)、7.39 - 7.52 (m、2 H)、7.36 (d、 $J = 6.9$ Hz、1 H)、4.38 - 4.50 (m、2 H)、2.74 (2、3 H)。

10

【 0 4 3 7 】

^{13}C NMR (DMSO - d_6) ppm : 161.2、156.3、152.4、151.5、148.6、143.9、141.0、134.6、134.5、132.3、131.7、131.4、130.4、130.2、128.7、125.7、119.0、32.0、22.8。MS (ES) : m/z 435.0 (M^+)。解析計算値 $C_{21}H_{15}ClN_6OS \cdot 0.65C_2H_6O \cdot 0.1H_2O$ 。C、57.40、H、4.13、Cl、7.60、N、18.01、S、6.87。実験値、C、57.11、H、3.96、Cl、7.45、N、17.79、S、6.90。

20

【 0 4 3 8 】

化合物D-027

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

中間体2q (200mg、0.586mmol)、6 - メルカプトプリン-水和物 (110mg、0.645mmol)、 K_2CO_3 (89mg、0.645mmol)、およびDMF (4 ml) を用いて手順Cにしたがって調製した。未精製産物をEtOHより再結晶し、143mgの淡黄色結晶性固体 (53%) を得た。mp 207.8 (脱色、136 にて結露)。

【 0 4 3 9 】

1H NMR (DMSO - d_6) : 13.57 (br s、1 H)、8.49 (s、1 H)、8.46 (s、1 H)、8.11 (t、 $J = 9.4$ Hz、1 H)、7.88 (dd、 $J = 7.3$ 、11 Hz、1 H)、7.77 (dd、 $J = 1.7$ 、7.3 Hz、1 H)、7.67 (d、 $J = 7.4$ Hz、1 H)、7.42 - 7.55 (m、2 H)、4.48 (s、2 H)。

30

【 0 4 4 0 】

^{13}C NMR (DMSO - d_6) ppm : 159.5 (d、 $J = 2.5$ Hz)、154.6 (dd、 $J = 14$ 、255 Hz)、154.0 (d、 $J = 1.5$ Hz)、151.5、149.3 (dd、 $J = 14$ 、255 Hz)、154.0 (d、 $J = 1.5$ Hz)、151.5、149.3 (dd、 $J = 14$ 、250 Hz)、145.1 (d、 $J = 12$ Hz)、143.9、133.9、132.1、131.8、131.4、130.5、128.9、118.0 (d、 $J = 4.9$ Hz)、115.8 (d、 $J = 18$ Hz)、114.6 (d、 $J = 20$ Hz)、32.0。MS (ES) : m/z 457.0 (M^+)。解析計算値 $C_{20}H_{11}ClF_2N_6OS$ 。C、52.58、H、2.43、Cl、7.76、N、18.40、S、7.02。実験値、C、51.81、H、2.37、Cl、7.49、N、18.04、S、7.55。

40

【 0 4 4 1 】

化合物D-028

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

50

中間体2r (118mg、0.365mmol)、6-メルカプトプリン-水和物 (68mg、0.402mmol)、 K_2CO_3 (56mg、0.402mmol)、およびDMF (2ml)を用いて手順Cにしたがって調製した。未精製産物をEtOHより再結晶し、103mgのオフホワイト色結晶性固体 (64%)を得た。mp 232.8 - 233.0 (脱色)。

【0442】

1H NMR (DMSO- d_6) : 13.56 (br s, 1H)、8.48 (s, 1H)、8.44 (s, 1H)、7.81 - 7.86 (m, 3H)、7.76 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H)、7.67 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H)、7.40 - 7.54 (m, 2H)、4.48 (br s, 2H)。

【0443】

^{13}C NMR (DMSO- d_6) ppm: 160.8 (d, $J = 247$ Hz)、160.2 (d, $J = 3.3$ Hz)、156.9、152.3 (d, $J = 1.9$ Hz)、151.5、149.7、144.0、143.6、134.1、132.1、131.7、131.5、130.5、130.4、130.2、128.8、124.0 (d, $J = 24$ Hz)、122.0 (d, $J = 8.7$ Hz)、111.7 (d, $J = 24$ Hz)、32.0。MS (ES): m/z 439.0 (M+)。解析計算値 $C_{20}H_{12}ClFN_6OS \cdot 0.2 C_2H_6O \cdot 0.1 H_2O$ 。C、54.46、H、3.00、Cl、7.88、N、18.68。実験値、C、54.09、H、2.73、Cl、7.80、N、18.77。

【0444】

化合物D-029

2-(6-アミノプリン-9-イルメチル)-3-(2-イソプロピルフェニル)-5-メチル-3H-キナゾリン-4-オンチオニルクロリド (2.2ml、30mmol)を、ベンゼン (50ml)中の2-アミノ-6-メチル安息香酸 (1.51g、10mmol)の攪拌溶液に加え、この混合液を18時間、還流にて熱した。一旦冷却し、溶媒をin vacuoにて除去し、ベンゼン (25ml)で2回洗浄した。残余物を $CHCl_3$ (50ml)中に再溶解し、2-イソプロピルアニリン (2.83ml、20mmol)で処理した。次いでスラリーを3時間、還流にて熱した。TLC (50% EtOAc/ヘキサン)により、反応の完了点を調べた。室温まで冷却した後、この反応混合液を、4cmのシリカゲルのプラグの先に注ぎ、20% EtOAc/ヘキサンでフラッシュした。産物含有画分をあわせ、in vacuoにて濃縮した。残余物をHOAc (50ml)中に再溶解し、クロロアセチルクロリド (1.6ml、20mmol)で処理し、混合物を18時間、還流で熱した。反応液を冷却し、in vacuoにて濃縮した。残ったHOAcをトルエン (25ml)によって3回共沸することで除去した。残余物をトルエン (10ml)中で再溶解し、4cmのシリカゲルプラグに注ぎ、20% EtOAc/ヘキサンにてフラッシュした。産物含有画分をLCMS (MS (ES): m/z 327 (M+))にて同定し、in vacuoにて濃縮して、975mg (30%)を白色泡として得た。この白色泡クロリド (450mg、1.36mmol)をDMF (10ml)中に再溶解し、アデニン (275mg、2.04mmol)および K_2CO_3 (281mg、2.04mmol)にて処理し、この混合液を室温にて一晩、攪拌した。次いで上清を200mlの水中に注ぎ、室温にて30分間攪拌し、次いで冷蔵庫にて30分間冷却した。得られた固体を、吸引濾過、およびEtOHからの再結晶によって回収し、285mg (49%)のオフホワイト固体を得た。mp 258.0 - 258.2。

【0445】

1H NMR (DMSO- d_6) : 8.19 (s, 1H)、8.09 (s, 1H)、7.60 (m, 3H)、7.45 (m, 2H)、7.23 (m, 3H)、5.11 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H)、4.71 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H)、2.68 (s, 3H)、2.73 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H)、1.34 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)、1.13 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

【0446】

^{13}C NMR (DMSO- d_6) ppm: 161.9、156.2、152.8、151.6、150.1、148.4、146.1、142.2、140.8、134.3、133.7、130.6、130.0、129.0、127.7、127.6、125.8、119.2、118.4、44.8、28.3、24.4、23.3、22.9。MS (E

10

20

30

40

50

S) : m/z 426.4 (M+). 解析計算値 C₂₄H₂₃N₇O. C、67.75、H、5.45、N、23.04。実験値、C、67.60、H、5.45、N、22.82。

【0447】

化合物D-030

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

チオニルクロリド (2.2ml、30mmol) を、ベンゼン (50ml) 中の 2-アミノ-6-メチル安息香酸 (1.51 g、10mmol) の攪拌溶液に加え、この混合液を 18 時間、還流にて熱した。一旦冷却し、溶媒を *in vacuo* にて除去し、ベンゼン (25ml) で 2 回洗浄した。残余物を CHCl₃ (50ml) 中に再溶解し、*o*-トルイジン (2.13ml、20mmol) で処理した。次いでスラリーを 3 時間、還流にて熱した。TLC (50% EtOAc / ヘキサン) により、反応の完了点を調べた。室温まで冷却した後、反応混合液を、4 cm のシリカゲルのプラグの先に注ぎ、20% EtOAc / ヘキサンでフラッシュした。産物含有画分をあわせ、*in vacuo* にて濃縮した。残余物を HOAc (50ml) 中に再溶解し、クロロアセチルクロリド (1.6ml、20mmol) で処理し、混合物を 18 時間、還流で熱した。反応液を冷却し、*in vacuo* にて濃縮した。残った HOAc をトルエン (25ml) によって 3 回共沸することで除去した。残余物をトルエン (10ml) 中で再溶解し、4 cm のシリカゲルプラグに注ぎ、20% EtOAc / ヘキサンにてフラッシュした。産物含有画分を LCMS にて同定し (MS (ES) : m/z 299 (M+))、*in vacuo* にて濃縮して、476mg (16%) を白色泡として得た。この白色泡クロリド (470mg、1.57mmol) を DMF (10ml) 中で再溶解し、アデニン (423mg、3.14mmol) および K₂CO₃ (433mg、3.14mmol) にて処理し、混合液を室温にて一晩、攪拌した。次いで上清を 200ml の H₂O 内に注ぎ、室温にて 30 分間攪拌し、次いで冷蔵庫にて 30 分間冷却した。得られた固体を、吸引濾過および EtOH からの再結晶によって回収し、123mg (20%) のオフホワイト固体を得た。mp 281.5 - 282.7。

【0448】

¹H NMR (DMSO - d₆) : 8.07 (s, 1H)、8.05 (s, 1H)、7.61 (t, J = 7.8 Hz, 1H)、7.48 (m, 4H)、7.25 (m, 3H)、5.09 (d, J = 17.4 Hz, 1H)、4.76 (d, J = 17.4 Hz, 1H)、2.73 (s, 3H)、2.18 (s, 3H)。

【0449】

¹³C NMR (DMSO - d₆) ppm : 161.3、156.2、152.8、151.4、150.0、148.5、142.2、140.9、136.1、135.4、134.3、131.7、130.1、130.0、129.0、128.0、125.8、119.2、118.5、44.8、22.9、17.4。MS (ES) : m/z 398.2 (M+)。解析計算値 C₂₂H₁₉N₇O。C、66.49、H、4.82、N、24.67。実験値、C、66.29、H、4.78、N、24.72。

【0450】

化合物D-031

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

チオニルクロリド (2.2ml、30mmol) を、ベンゼン (50ml) 中の 2-アミノ-6-メチル安息香酸 (1.51 g、10mmol) の攪拌溶液に加え、この混合液を 18 時間、還流にて熱した。一旦冷却し、溶媒を *in vacuo* にて除去し、ベンゼン (25ml) で 2 回洗浄した。残余物を CHCl₃ (50ml) 中に再溶解し、2-フルオロアニリン (1.93ml、20mmol) で処理した。次いでスラリーを 3 時間、還流にて熱した。TLC (50% EtOAc / ヘキサン) により、反応の完了点を調べた。室温まで冷却した後、反応混合液を、4 cm のシリカゲルのプラグの先に注ぎ、20% EtOAc / ヘキサンでフラッシュした。産物含有画分をあわせ、*in vacuo* にて濃縮した。残余物を HOAc (50ml) 中に再溶解し、クロロアセチルクロリド (1.6ml、20mmol) で処理し、混合物を 18 時間、還流で熱した。反応液を冷却し、*in vacuo* にて濃縮した。残

ったHOAcをトルエン (25ml) によって3回共沸することで除去した。残余物をトルエン (10ml) 中で再溶解し、4 cmのシリカゲルプラグに注ぎ、20% EtOAc / ヘキサンにてフラッシュした。産物含有画分をLCMSにて同定し (MS (ES) : m/z 303 (M+))、in vacuoにて濃縮して、1.12 g (37%) を白色泡として得た。この白色泡クロリド (455mg、1.50mmol) をDMF (10ml) 中に再溶解し、6 -メルカプトプリン-水和物 (510mg、3.0mmol) およびK₂CO₃ (414mg、3.0mmol) にて処理し、混合液を室温にて一晩、攪拌した。次いで上清を200mlの水内に注ぎ、室温にて30分間攪拌し、次いで冷蔵庫にて30分間冷却した。得られた固体を、吸引濾過およびEtOHからの再結晶によって回収し、487mg (77%) のオフホワイト固体を得た。mp 151.9 - 152.2 。

【0451】

¹H NMR (DMSO - d₆) : 8.48 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.48 (m, 2H), 7.33 (m, 3H), 4.55 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.73 (s, 3H)。

【0452】

¹³C NMR (DMSO - d₆) ppm : 161.3, 157.8 (d, J = 249.1 Hz), 156.9, 152.8, 151.5, 149.6, 148.6, 143.6, 140.9, 134.7, 131.9 (d, J = 8.0 Hz), 131.4, 130.2, 125.6 (d, J = 3.6 Hz), 125.5, 124.4 (d, J = 13.5 Hz), 118.8, 116.6 (d, J = 19.6 Hz), 56.4, 22.9。MS (ES) : m/z 419.5 (M+)。解析計算値 C₂₁H₁₅FN₆O₅ · 0.15 C₂H₆O。C、60.14、H、3.77、F、4.47、N、19.76、S、7.54。実験値、C、59.89、H、3.88、F、4.42、N、19.42、S、7.23。

【0453】

化合物D-032

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

中間体2j (200mg、0.626mmol)、アデニン (93mg、0.689mmol)、K₂CO₃ (95mg、0.689mmol)、およびDMF (3 ml) を用いて手順Cにしたがって調製した。未精製産物をMeOH / CH₂Cl₂中でクロマトグラフィーにかけ、101mgのオフホワイト色固体 (39%) を得た。mp 262.0 - 266.5 。

【0454】

¹H NMR (DMSO - d₆) : 8.08 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.70 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 0.6, 7.9 Hz, 1H), 7.43 - 7.57 (m, 4H), 7.36 (dd, J = 0.7, 8.0 Hz, 1H), 7.26 (br s, 2H), 5.12 (d, J = 18 Hz, 1H), 4.78 (d, J = 18 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H)。

【0455】

¹³C NMR (DMSO - d₆) ppm : 158.7, 156.2, 152.9, 152.7, 150.0, 149.4, 142.1, 136.1, 135.1, 135.0, 133.2, 131.8, 130.3, 130.1, 128.9, 128.1, 127.2, 118.5, 117.9, 44.9, 17.4。MS (ES) : m/z 418.1 (M+)。解析計算値 C₂₁H₁₆ClN₇O · 0.1 H₂O · 0.05 KCl。C、59.57、H、3.86、Cl、8.79、N、23.16。実験値、C、56.65、H、3.80、Cl、8.70、N、22.80。

【0456】

化合物D-033

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

中間体2l (250mg、0.746mmol)、アデニン (111mg、0.821mmol)、K₂CO₃ (113mg、0.821m

10

20

30

40

50

mol)、およびDMF(4ml)を用いて手順Cにしたがって調製した。未精製産物をMeOH/CH₂Cl₂中でクロマトグラフィーにかけ、EtOHより再結晶して、124mgの褐色固体(38%)を得た。mp 257.0 - 257.1。

【0457】

¹H NMR (DMSO - d₆) : 8.06 (s, 1H)、8.01 (s, 1H)、7.71 (t, J = 8.0 Hz, 1H)、7.57 (dd, J = 0.9, 7.9 Hz, 1H)、7.52 - 7.59 (m, 1H)、7.50 (dd, J = 1.6, 7.8 Hz, 1H)、7.38 (dd, J = 1.1, 8.2 Hz, 1H)、7.27 (dd, J = 0.6, 8.3 Hz, 1H)、7.24 (br s, 2H)、7.17 (dt, J = 0.9, 7.6 Hz, 1H)、5.07 (d, J = 1.7 Hz, 1H)、4.97 (d, J = 1.7 Hz, 1H)、3.79 (s, 3H)。

10

【0458】

¹³C NMR (DMSO - d₆) ppm: 158.8、156.2、154.7、153.2、152.8、150.1、149.3、142.0、135.1、133.2、131.8、130.1、130.1、127.2、123.8、121.6、118.4、117.9、113.1、56.2、44.8。MS (ES): m/z 434.0 (M+)。解析計算値 C₂₁H₁₆ClN₇O₂ · 0.5 H₂O · 0.04 KCl。C、56.57、H、3.84、Cl、8.27、N、21.99。実験値、C、56.29、H、3.75、Cl、8.21、N、21.61。

20

【0459】

以下の化合物は、一般的には、上記した方法にしたがって調製し、本発明の化合物における特定の実施様態をさらに例示するために用いた。

【0460】

3 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 5 - メチル - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン (D-034)

3 - (2 - イソプロピルフェニル) - 5 - メチル - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン (D-035)

3 - (2 - メトキシフェニル) - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン (D-036)

3 - ベンジル - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン (D-037)

30

3 - ブチル - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン (D-038)

3 - モルフォリン - 4 - イル - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、酢酸塩 (D-039)

3 - (3 - メトキシフェニル) - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン (D-040)

3 - (3 - クロロフェニル) - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン (D-041)

2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3 - ピリジン - 4 - イル - 3H - キナゾリン - 4 - オン (D-042)

40

3 - ベンジル - 5 - フルオロ - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン (D-043)

3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン、酢酸塩 (D-044)

[5 - フルオロ - 4 - オキシ - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 4H - キナゾリン - 3 - イル] 酢酸エチルエステル (D-045)

3 - (2 - メトキシフェニル) - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン - 4 - オン (D-046)

3 - (2 - メトキシフェニル) - 5 - メチル - 2 - (9H - プリン - 6 - イルスルファニ

50

ルメチル) - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (D-047)

2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 3 - (2 - フルオロフェニル) - 5 - メチル - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (D-048)

2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 3 - ベンジル - 5 - フルオロ - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (D-049)

2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 3 - プチル - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (D-050)

2 - (6 - アミノプリン - 9 - イルメチル) - 3 - モルフォリン - 4 - イル - 3 H - キナゾリン - 4 - オン、酢酸塩 (D-051)

3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (9 H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (D-052)。 10

【0461】

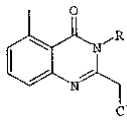
本発明のさらなる化合物を、以下の合成手順によって調製した。

【0462】

以下の中間体を、上記した手順 A によって調製した。

【0463】

【化67】



20

【0464】

3 a R = シクロプロピル

3 b R = シクロプロピルメチル

3 c R = フェネチル

3 d R = シクロペンチル

3 e R = 3 - (2 - クロロ) ピリジル

3 f R = 4 - (2 - メチル) 安息香酸

3 g R = 4 - ニトロベンジル

3 h R = シクロヘキシル

3 i R = E - (2 - フェニル) シクロプロピル

30

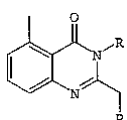
以下の骨格構造を有する本発明の他の化合物 (D-053 ~ D-070) を、以下の実施例に記載する。すべては、手順 C にしたがって調製した。

【0465】

骨格構造：

【0466】

【化68】



【0467】

40

【表1B】

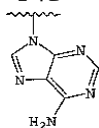
化合物番号	R	R'
D-053	シクロプロピル	C
D-054	シクロプロピルメチル	B
D-055	シクロプロピルメチル	A
D-056	シクロプロピルメチル	C
D-057	フェニチル	B
D-058	フェニチル	C
D-059	シクロペンチル	B
D-060	シクロペンチル	A
D-061	3-(2-クロロ)ピリジル	B
D-062	3-(2-クロロ)ピリジル	A
D-063	4-(2-メチル)安息香酸	B
D-064	シクロプロピル	B
D-065	シクロプロピル	A
D-066	4-ニトロベンジル	B
D-067	シクロヘキシル	B
D-068	シクロヘキシル	A
D-069	シク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

10

20

【0468】

【化69】

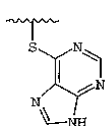


A

30

【0469】

【化70】

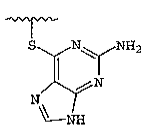


B

40

【0470】

【化71】



C

【0471】

50

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

3 a (100mg、0.4mmol)、2 - アミノ - 6 - メルカプトプリン (80mg、0.48mmol)、および K_2CO_3 (77mg、0.56mmol) を用いて、手順 C にしたがって調製した。産物に水を加えて摩砕して、精製を行った。

【 0 4 7 2 】

1H NMR (DMSO - d_6) : 7 . 8 9 (d、J = 0 . 9 Hz、1 H)、7 . 5 4 (t、J = 7 . 4 Hz、1 H)、7 . 3 4 (d、J = 8 . 1 Hz、1 H)、7 . 1 9 (d、J = 7 . 2 Hz、1 H)、6 . 2 8 (s、2 H)、4 . 9 4 (s、2 H)、2 . 7 0 (s、3 H)、1 . 2 4 (d、J = 6 . 5 Hz、2 H)、0 . 9 1 (s、2 H)。MS (ES) : m / z 3 8 0 . 0 (M + H)、1 9 0。

10

【 0 4 7 3 】

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

3b (300mg、1.14mmol)、6 - メルカプトプリン - 水和物 (214mg、1.26mmol)、および K_2CO_3 (189mg、1.37mmol) を用いて、手順 C にしたがって調製した。産物に水を加えて摩砕し、次いで、MeOHで再結晶して精製した。

【 0 4 7 4 】

1H NMR (DMSO - d_6) : 1 3 . 6 0 (b r s、1 H)、8 . 7 2 (s、1 H)、8 . 4 8 (s、1 H)、7 . 6 3 (t、J = 7 . 8 Hz、1 H)、7 . 4 2 (d、J = 8 . 0 Hz、1 H)、7 . 2 8 (d、J = 7 . 3 Hz、1 H)、5 . 0 1 (s、2 H)、4 . 1 1 (d、J = 6 . 8 Hz、2 H)、2 . 7 8 (s、3 H)、1 . 3 5 (q u i n t、J = 6 . 2 Hz、1 H)、0 . 4 4 - 0 . 5 9 (m、4 H)。MS (ES) : m / z 3 7 9 . 0 (M + H)、3 2 5。

20

【 0 4 7 5 】

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

3b (300mg、1.14mmol)、アデニン (170mg、1.26mmol)、および K_2CO_3 (189mg、1.37mmol) を用いて、手順 C にしたがって調製した。産物に水を加えて摩砕し、次いで、MeOHで再結晶して精製した。

30

【 0 4 7 6 】

1H NMR (DMSO - d_6) : 8 . 2 1 (s、1 H)、8 . 1 0 (s、1 H)、7 . 5 2 (t、J = 7 . 7 Hz、1 H)、7 . 1 8 - 7 . 3 1 (m、3 H)、7 . 0 6 (d、J = 8 . 1 Hz、1 H)、5 . 6 8 (s、2 H)、4 . 1 4 (d、J = 6 . 8 Hz、2 H)、2 . 7 7 (s、3 H)、1 . 3 4 (q u i n t、J = 6 . 4 Hz、1 H)、0 . 4 5 - 0 . 6 0 (m、4 H)

MS (ES) : m / z 3 6 2 (M + H)、3 0 8。

【 0 4 7 7 】

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

3b (280mg、1.1mmol)、2 - アミノ - 6 - メルカプトプリン (200mg、1.2mmol)、および K_2CO_3 (180mg、1.3mmol) を用いて、手順 C にしたがって調製した。

40

【 0 4 7 8 】

産物にMeOHを加えて摩砕して、精製した。

【 0 4 7 9 】

1H NMR (DMSO - d_6) : 1 2 . 7 0 (b r s、1 H)、7 . 9 5 (s、1 H)、7 . 6 4 (t、J = 7 . 8 Hz、1 H)、7 . 4 4 (t、J = 7 . 9 Hz、1 H)、7 . 2 8 (d、J = 7 . 4 Hz、1 H)、6 . 4 1 (s、2 H)、4 . 9 1 (s、2 H)、4 . 0 5 (d、J = 6 . 8 Hz、2 H)、2 . 7 8 (s、3 H)、1 . 2 6 - 1 . 4 3 (m、1 H) 0 . 3 6 - 0 . 5 6 (m、4 H)。MS (ES) : m / z 3 9 4 (M + H

50

)、340。

【0480】

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

3c (750mg、2.4mmol)、6 - メルカプトプリン-水和物 (442mg、2.6mmol)、および K_2CO_3 (398mg、2.9mmol) を用いて、手順 C にしたがって調製した。産物に水を加えて摩砕して、精製した。

【0481】

1H NMR (DMSO - d_6) : 13.61 (s、1H)、8.71 (s、1H)、8.48 (s、1H)、7.65 (t、 $J = 7.7$ Hz、1H)、7.44 (d、 $J = 7.9$ Hz、1H)、7.16 - 7.35 (m、6H)、4.89 (s、2H)、4.29 (br t、 $J = 7.9$ Hz、2H)、3.08 (br t、 $J = 7.8$ Hz、2H)、2.81 (s、3H)。MS (ES) : m/z 429 (M+H)、105。

10

【0482】

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

3c (750mg、2.4mmol)、2 - アミノ - 6 - メルカプトプリン (435mg、2.6mmol)、および K_2CO_3 (398mg、2.9mmol) を用いて、手順 C にしたがって調製した。

【0483】

産物に水を加えて摩砕して、精製した。

20

【0484】

1H NMR (DMSO - d_6) : 12.61 (s、1H)、7.95 (s、1H)、7.65 (t、 $J = 7.7$ Hz、1H)、7.45 (t、 $J = 7.9$ Hz、1H)、7.14 - 7.32 (m、6H)、6.44 (s、2H)、4.81 (s、2H)、4.24 (br t、 $J = 7.9$ Hz、2H)、3.04 (br t、 $J = 7.8$ Hz、2H)、2.81 (s、3H)。MS (ES) : m/z 444 (M+H)、340。

【0485】

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

3d (100mg、0.36mmol)、6 - メルカプトプリン-水和物 (73mg、0.43mmol)、および K_2CO_3 (100mg、0.72mmol) を用いて、手順 C にしたがって調製した。産物を、MeOHを用いた再結晶によって精製した。

30

【0486】

1H NMR (DMSO - d_6) : 13.62 (br s、1H)、8.77 (s、1H)、8.48 (s、1H)、7.62 (t、 $J = 7.7$ Hz、1H)、7.42 (d、 $J = 7.8$ Hz、2H)、7.26 (d、 $J = 7.4$ Hz、1H)、5.03 (s、2H)、4.80 (quint、 $J = 8.0$ Hz、1H)、2.76 (s、3H)、2.12 - 2.31 (m、2H)、1.79 - 2.04 (m、4H)、1.44 - 1.58 (m、2H)。MS (ES) : m/z 393 (M+H)、325。

【0487】

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

3d (100mg、0.36mmol)、アデニン (58mg、0.43mmol)、および K_2CO_3 (100mg、0.72mmol) を用いて、手順 C にしたがって調製した。産物を、MeOHを用いた再結晶によって精製した。

40

【0488】

1H NMR (DMSO - d_6) : 8.15 (s、1H)、8.11 (s、1H)、7.52 (t、 $J = 7.7$ Hz、1H)、7.16 - 7.31 (m、3H)、7.10 (d、 $J = 8.0$ Hz、2H)、5.68 (s、2H)、4.78 (quint、 $J = 8.3$ Hz、1H)、2.74 (s、3H)、2.09 - 2.32 (m、2H)、1.86 - 2.04 (m、

50

2 H)、1.68 - 1.86 (m, 2 H)、1.43 - 1.67 (m, 2 H)。MS (ES) : m/z 376 (M + H)、308、154。

【0489】

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

3e (500mg, 1.6mmol)、6 - メルカプトプリン-水和物 (289mg, 1.7mmol)、および K_2CO_3 (262mg, 1.9mmol) を用いて、手順 C にしたがって調製した。産物に水を加えて摩砕して、精製した。MS (ES) : m/z 436 (M + H)、200。

【0490】

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

3e (500mg, 1.6mmol)、アデニン (230mg, 1.7mmol)、および K_2CO_3 (262mg, 1.9mmol) を用いて、手順 C にしたがって調製した。産物に水を加えて摩砕して、精製した。

【0491】

1H NMR (DMSO - d_6) : 8.59 (dd, $J = 1.7, 4.8$ Hz, 1 H)、8.22 (dd, $J = 1.7, 7.8$ Hz, 1 H)、8.025 (s, 1 H)、8.017 (s, 1 H)、7.60 - 7.22 (m, 2 H)、7.35 (t, $J = 8.2$ Hz, 2 H)、7.22 (s, 2 H)、5.12 (d, $J = 17.0$ Hz, 1 H)、5.02 (d, $J = 17.0$ Hz, 1 H)、2.72 (s, 3 H)。MS (ES) : m/z 419 (M + H)。

【0492】

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

3f (400mg, 1.17mmol)、6 - メルカプトプリン-水和物 (219mg, 1.29mmol)、および K_2CO_3 (226mg, 1.64mmol) を用いて、手順 C にしたがって調製した。産物を、MeOHを用いた再結晶によって精製した。

【0493】

1H NMR (DMSO - d_6) : 13.54 (br s, 1 H)、8.44 (s, 1 H)、8.42 (s, 1 H)、7.80 (s, 2 H)、7.71 (t, $J = 7.7$ Hz, 1 H)、7.59 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H)、7.52 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H)、7.34 (d, $J = 7.4$ Hz, 1 H)、4.46 (d, $J = 15.4$ Hz, 1 H)、4.34 (d, $J = 15.7$ Hz, 1 H)、3.17 (d, $J = 4.4$ Hz, 1 H)、2.73 (s, 3 H)、2.17 (s, 3 H)。MS (ES) : m/z 459 (M + H)。

【0494】

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

3a (100mg, 0.40mmol)、6 - メルカプトプリン-水和物 (90mg, 0.53mmol)、および K_2CO_3 (97mg, 0.7mmol) を用いて、手順 C にしたがって調製した。産物に水を加えて摩砕して、精製した。

【0495】

1H NMR (DMSO - d_6) : 8.69 (d, $J = 0.8$ Hz, 1 H)、8.47 (s, 1 H)、7.57 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H)、7.37 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H)、7.23 (d, $J = 7.3$ Hz, 1 H)、5.08 (s, 2 H)、3.06 - 3.18 (m, 1 H)、2.74 (s, 3 H)、1.14 - 1.36 (m, 2 H)、0.92 - 1.06 (m, 2 H)。

【0496】

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

3a (100mg, 0.40mmol)、アデニン (94mg, 0.7mmol)、および K_2CO_3 (121mg, 0.88mmol)

を用いて、手順Cにしたがって調製した。産物に水を加えて摩砕して、精製した。

【0497】

^1H NMR (DMSO- d_6) : 8.19 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H)、8.09 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H)、7.48 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H)、7.13 - 7.29 (m, 3H)、7.04 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H)、5.74 (s, 2H)、3.00 - 3.13 (m, 1H)、2.73 (s, 3H)、1.18 - 1.38 (m, 2H)、0.94 - 1.09 (m, 2H)。

【0498】

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

3g (200mg, 0.58mmol)、6 - メルカプトプリン-水和物 (148mg, 0.87mmol)、および K_2CO_3 (160mg, 1.16mmol)を用いて、手順Cにしたがって調製した。産物にMeOHを加えて摩砕して、精製した。

【0499】

^1H NMR (DMSO- d_6) : 13.44 (br s, 1H)、8.50 (s, 1H)、8.31 (s, 1H)、8.03 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H)、7.58 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H)、7.37 (d, $J = 8.3$ Hz, 3H)、7.22 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H)、5.44 (s, 2H)、4.70 (s, 2H)、2.66 (s, 3H)。

MS (ES) : m/z 460 (M+H)。

【0500】

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

3h (150mg, 0.52mmol)、6 - メルカプトプリン-水和物 (97mg, 0.57mmol)、および K_2CO_3 (86mg, 0.62mmol)を用いて、手順Cにしたがって調製した。産物にMeOHを加えて摩砕して、精製した。

【0501】

^1H NMR (DMSO- d_6) : 13.66 (br s, 1H)、8.82 (s, 1H)、8.50 (s, 1H)、7.62 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H)、7.42 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H)、7.26 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H)、5.01 (s, 2H)、4.11 (br s, 1H)、2.75 (s, 3H)、2.38 - 2.65 (m, 2H)、1.58 - 1.90 (m, 4H)、1.37 - 1.57 (m, 1H)、0.71 - 1.26 (m, 3H)。

【0502】

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

3h (150mg, 0.52mmol)、アデニン (77mg, 0.57mmol)、および K_2CO_3 (86mg, 0.62mmol)を用いて、手順Cにしたがって調製した。産物にMeOHを加えて摩砕して、精製した。

【0503】

^1H NMR (DMSO- d_6) : 8.15 (s, 2H)、7.54 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H)、7.06 - 7.35 (m, 4H)、5.65 (s, 2H)、4.09 (br s, 1H)、2.73 (s, 3H)、1.41 - 1.90 (m, 6H)、0.99 - 1.34 (m, 4H)。

【0504】

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

3h (150mg, 0.52mmol)、2 - アミノ - 6 - メルカプトプリン (95mg, 0.57mmol)、および K_2CO_3 (86mg, 0.62mmol)を用いて、手順Cにしたがって調製した。

【0505】

産物を、逆相HPLC (C18 Lunaカラム、4.6×250mm、4.7ml/分、15分間かけて10~75%アセトニトリル/水、18分で100%アセトニトリル、220にて検出)によって精製した。MS

10

20

30

40

50

(ES) : m/z 422 (M+H)、340、170。

【0506】

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

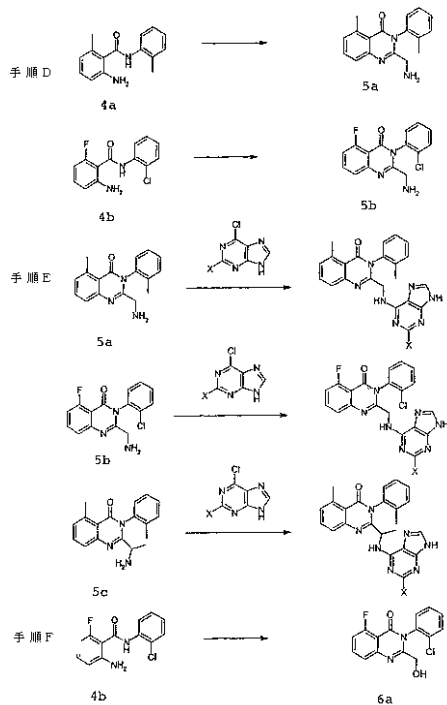
3iおよび6 -メルカプトプリン-水和物を用いて、手順Cにしたがって調製した。産物を、逆相HPLC (C18 Lunaカラム、4.6×250mm、4.7ml / 分、15分間かけて10~75%アセトニトリル / 水、18分で100%アセトニトリル、220にて検出) によって精製した。MS (ES) : m/z 441 (M+H) 。

【0507】

本発明のその他の化合物D-071~D-118は、以下の合成経路に従った。

【0508】

【化72】



【0509】

手順 D : アミド4aまたは4b、Fmoc - グリシル - クロリド、および氷酢酸の混合物を1~4時間、120にて熱した。得られた混合物を、in vacuoにて濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーにて精製して、保護された、環化アミンを得た。

【0510】

この物質を、THF中の10当量のオクタンエチオールおよび触媒量のDBUと合わせ、LCMSによって開始物質の消費が示されるまで、室温にて攪拌した。本反応物を直接 (CH₂Cl₂にて平衡化した) フラッシュカラムにのせ、0~5%のMeOH / CH₂Cl₂にて溶出して、遊離アミン5aまたは5bを得た。化合物5cは、Fmoc - グリシルクロリドの代わりに、(±) Fmoc - アラニル - クロリドを用いて、類似の様式で調製した。

【0511】

手順 E : 等モル量の5aまたは5b、好ましい6 - クロロプリン、およびDIEAを、小バイアル中で、EtOHとあわせ、80まで熱した。反応を、LCMSにて定期的にモニタし、記述したように精製した。

【0512】

手順 F : アミド4b、アセトキシアセチルクロリド、および氷酢酸の混合物を120まで熱し、2時間攪拌した。反応液を冷却し、ろ過し、固体をCH₂Cl₂にて洗浄して、白色固体として、環状化酢酸を得た。本物質を、水性メタノール中のK₂CO₃とあわせ、1時間攪拌し、ついでin vacuoにて濃縮した。得られた固体に水を加えて摩砕し、白色固体とし

10

20

30

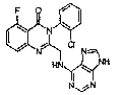
40

50

て6aを得た。

【0513】

【化73】



【0514】

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

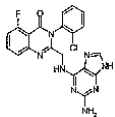
1mlのEtOH中の5b(50mg、0.165mmol)および6-クロロプリン(26mg、0.165mmol)を用いて手順Eにしたがって調製した。5日後、HPLC(C18 Lunaカラム、4.6×250mm、4.7ml/分、15分間かけて10~75%アセトニトリル/水、18分で100%アセトニトリル、220にて検出)によって精製した。 10

【0515】

¹H NMR(DMSO-d₆) : 12.99(br s, 1H)、8.14(br s, 1H)、8.12(s, 1H)、7.85(dt, J=5.7、8.1Hz, 1H)、7.68-7.79(m, 3H)、7.57(t, J=6.2Hz, 1H)、7.57(d, J=7.7Hz, 1H)、7.50(d, J=8.1Hz, 1H)、7.35(dd, J=8.4、10.7Hz, 1H)、4.15-4.55(m, 2H)。MS(ES): m/z 422(M+H)、211。 20

【0516】

【化74】



【0517】

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

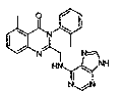
1ml EtOH中の5b(50mg、0.165mmol)および2-アミノ-6-クロロプリン(28mg、0.165mmol)を用いて手順Eにしたがって調製した。5日後、反応液をHPLC(C18 Lunaカラム、4.6×250mm、4.7ml/分、15分間かけて10~75%アセトニトリル/水、18分で100%アセトニトリル、220にて検出)にて精製した。 30

【0518】

¹H NMR(DMSO-d₆) : 12.13(br s, 1H)、7.86(dt, J=5.6、8.2Hz, 1H)、7.76-7.83(m, 2H)、7.68(br s, 1H)、7.61(t, J=5.7Hz, 1H)、7.61(d, J=7.2Hz, 1H)、7.53(d, J=8.2Hz, 1H)、7.35(dd, J=8.2、10.9Hz, 1H)、5.66(br s, 2H)、4.16-4.50(m, 1H)、4.09(q, J=5.3Hz, 2H)。MS(ES): m/z 437(M+H)、219。 40

【0519】

【化75】



【0520】

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

6-クロロプリン(11mg、0.072mmol)および5a(20mg、0.072mmol)を用いて手順Eにしたがって調製した。5日後、反応を水で急冷し、得られた懸濁液を濾過した。固体を、HPLC(C18 Lunaカラム、4.6×250mm、4.7ml/分、15分間かけて10~75%アセトニトリル 50

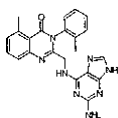
ル / 水、18分で100%アセトニトリル、220 にて検出) にて精製した。

【0521】

^1H NMR (DMSO- d_6) : 12.98 (br s, 1H)、8.14 (br s, 1H)、8.10 (s, 1H)、7.58 - 7.79 (m, 2H)、7.37 - 7.48 (m, 4H)、7.26 - 7.36 (m, 2H)、3.93 - 4.39 (m, 2H)、2.75 (s, 3H)、2.18 (s, 3H)。 MS (ES) : m/z 398 (M+H)、199。

【0522】

【化76】



10

【0523】

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

3 ml EtOH中の5a (189mg、0.677mmol) および 2 - アミノ - 6 - クロロプリン (115mg、0.677mmol) を用いて手順Eにしたがって調製した。3日後、反応液を濾過して過剰なプリンを取り除き、濾液をHPLC (C18 Lunaカラム、4.6 x 250mm、4.7ml / 分、15分間かけて10~75%アセトニトリル / 水、18分で100%アセトニトリル、220 にて検出) にて精製し、7mgの産物をTFA塩として得た。

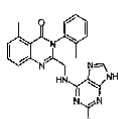
20

【0524】

^1H NMR (DMSO- d_6) : 8.88 (br s, 1H)、8.21 (s, 1H)、7.71 (t, J = 7.7 Hz, 1H)、7.45 - 7.56 (m, 2H)、7.38 - 7.44 (m, 3H)、7.35 (d, J = 7.5 Hz, 1H)、7.30 (br s, 1H)、4.40 (dd, J = 4.5, 17.5 Hz, 1H)、4.27 (dd, J = 5.3, 17.4 Hz, 1H)、2.75 (s, 3H)、2.09 (s, 3H)。 MS (ES) : m/z 413 (M+H)、207、163。

【0525】

【化77】



30

【0526】

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

1 ml EtOH中の5a (20mg、0.072mmol) および 2 - フルオロ - 6 - クロロプリン (16mg、0.094mmol) を用いて手順Eにしたがって調製した。18時間後、反応液をHPLC (C18 Lunaカラム、4.6 x 250mm、4.7ml / 分、15分間かけて10~75%アセトニトリル / 水、18分で100%アセトニトリル、220 にて検出) にて精製し、続いてEtOHより再結晶し、黄色固体として14mgの産物を得た。

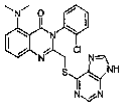
40

【0527】

^1H NMR (DMSO- d_6) : 13.12 (br s, 1H)、8.40 (br s, 1H)、8.15 (s, 1H)、7.66 (t, J = 7.7 Hz, 1H)、7.35 - 7.49 (m, 4H)、7.31 (d, J = 7.2 Hz, 1H)、4.00 - 4.22 (m, 2H)、3.17 (s, 1H)、2.74 (s, 3H)、2.18 (s, 3H)。 MS (ES) : m/z 416 (M+H)、208。

【0528】

【化78】



【0529】

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

D-015 (100mg, 0.228mmol) を、DMF (2ml) 中の水酸化アンモニウム (28~30%、1ml) とあわせ、80℃まで熱した。2日後、反応液をHPLC (C18 Lunaカラム、4.6×250mm、4.7ml/分、15分間かけて10~75%アセトニトリル/水、18分で100%アセトニトリル、220℃にて検出) にて精製し、黄色固体として、~2mgの産物を得た。

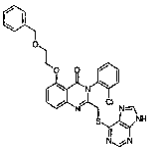
10

【0530】

¹H NMR (DMSO-d₆) : 13.52 (br s, 1H)、8.46 (s, 1H)、8.42 (s, 1H)、7.69 (dd, J = 2.1, 7.3 Hz, 1H)、7.62 (dd, J = 1.6, 7.6 Hz, 1H)、7.61 (t, J = 8.0 Hz, 1H)、7.37 - 7.48 (m, 2H)、7.05 (d, J = 7.9 Hz, 1H)、6.96 (d, J = 7.8 Hz, 1H)、4.32 - 4.45 (m, 2H)、2.80 (s, 6H)。MS (ES) : m/z 464 (M+H)、232。

【0531】

【化79】



20

【0532】

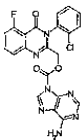
5-(2-ベンジルオキシエトキシ)-3-(2-クロロフェニル)-2-(9H-プリン-6-イルスルファニルメチル)-3H-キナゾリン-4-オン(D-078)

DMF (1.0ml) 中の2-ベンジルオキシエタノール (0.3ml) の溶液に、NaH (50mg, 2.08mmol) を加えた。5分間攪拌した後、0.5mlを、無水DMF (0.75ml) 中のIC-87185 (50mg, 0.114mmol) の溶液に加えた。反応液を50℃まで熱し、3日間攪拌した。HPLC (C18 Lunaカラム、4.6×250mm、4.7ml/分、15分間かけて10~75%アセトニトリル/水、18分で100%アセトニトリル、220℃にて検出) による精製によって、不均一な固体として、150μgの産物を得た。MS (ES) m/z 571 (M+H)、481。

30

【0533】

【化80】



【0534】

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

0.1M、CH₂Cl₂ (500μl) 中の3b (20mg, 0.066mmol) の溶液に、ホスジーン (2M/トルエン、36μl, 0.072mmol)、続いてアニリン (10mg, 0.072mmol)、およびDIEA (25μl, 0.145mmol) を加えた。反応液を室温に維持し、8日間攪拌した。HPLC (C18 Lunaカラム、4.6×250mm、4.7ml/分、15分間かけて10~75%アセトニトリル/水、18分で100%アセトニトリル、220℃にて検出) による精製で、混合物として産物を得た。

40

【0535】

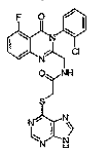
¹H NMR (DMSO-d₆) : 11.04 (br s, 1H)、8.61 (s, 1H)、8.40 (s, 1H)、7.85 - 7.95 (m, 1H)、7.76 (dd, J = 5.4, 9.6 Hz, 1H)、7.70 - 7.78 (m, 1H)、7.52 - 7.63 (m, 1H)

50

3 H)、7.38 (dt, J = 8.3, 10.6 Hz, 1 H)、4.76 - 4.89 (m, 2 H)。MS (ES): m/z 466 (M+H)、331、305。

【0536】

【化81】



【0537】

N-[3-(2-クロロフェニル)-5-フルオロ-4-オキシ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イルメチル]-2-(9H-プリン-6-イルスルファニル)アセタミド (D-077) 10

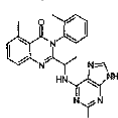
(9H-プリン-6-イルスルファニル)-酢酸 (63mg, 0.296mmol)、5b (108mg, 0.355mmol)、EDC (68mg, 0.355mmol)、HOBT (48mg, 0.355mmol)、DIEA (62 μl, 0.355mmol)、およびDMF (1ml)をフラスコ内で混合し、室温で1時間攪拌した。反応液をEtOAc (20ml)にて希釈し、希釈食塩水 (2 × 13ml)にて洗浄した。有機相をin vacuoにて濃縮し、5% MeOH/CH₂Cl₂中でクロマトグラフィーにかけ、粘性の、桃色泡として91mgの産物を得た。

【0538】

¹H NMR (DMSO-d₆) : 12.88 (br s, 1 H)、8.72 (s, 1 H) 20
、8.62 (t, J = 5.0 Hz, 1 H)、8.49 (s, 1 H)、7.88 (dt, J = 5.6, 8.2 Hz, 1 H)、7.73 - 7.78 (m, 1 H)、7.67 - 7.72 (m, 1 H)、7.57 - 7.65 (m, 2 H)、7.38 (d, J = 8.1 Hz, 1 H)、7.36 (dd, J = 8.3, 11.1 Hz, 1 H)、4.11 - 4.24 (m, 2 H)、3.96 (dd, J = 5.0, 17.4 Hz, 1 H)、3.78 (dd, J = 5.2, 17.4 Hz, 1 H)。MS (ES): m/z 496 (M+H)、248。

【0539】

【化82】



【0540】

2-[1-(2-フルオロ-9H-プリン-6-イルアミノ)エチル]-5-メチル-3-*o*-トリル-3H-キナゾリン-4-オン (D-080) 30
1.2ml EtOH中の5c (50mg, 0.17mmol)および2-フルオロ-6-クロロプリン (35mg, 0.204mmol)を用いて手順Eにしたがって調製した。HPLC (C18 Lunaカラム、4.6 × 250mm、4.7ml/分、15分間かけて10~75%アセトニトリル/水、18分で100%アセトニトリル、220にて検出)による精製によって、白色固体として、2つのアトロピソマーを得た。

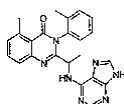
これらのうちの1つに関するデータを、以下に示した。

【0541】

¹H NMR (DMSO-d₆) : 8.48 (br d, J = 6.4 Hz, 1 H)、8.17 (s, 1 H)、7.69 (t, J = 7.8 Hz, 1 H)、7.53 (d, J = 7.8 Hz, 1 H)、7.44 (d, J = 7.8 Hz, 2 H)、7.33 (d, J = 7.2 Hz, 2 H)、7.07 (br t, J = 7.2 Hz, 1 H)、4.80 (br t, J = 6.8 Hz, 1 H)、2.74 (s, 3 H)、2.09 (s, 3 H)、1.38 (d, J = 6.7 Hz, 3 H)。MS (ES): m/z 430 (M+H)、215。 40

【0542】

【化83】



【0543】

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

1.2ml EtOH中の5c (50mg, 0.17mmol) および 6 - クロロプリン (32mg, 0.204mmol) を用いて、手順Eにしたがって調製した。 HPLC (C18 Lunaカラム、4.6 × 250mm、4.7ml / 分、15分間かけて10 ~ 75% アセトニトリル / 水、18分で100% アセトニトリル、220 にて検出) による精製によって、黄色固体として、2つのアトロピソマーを得た。 これらのうちの1つに関するデータを、以下に示した。

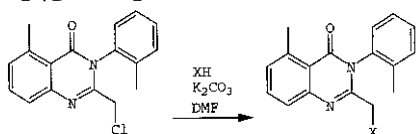
10

【0544】

¹H NMR (DMSO - d₆) : 8 . 3 9 (br s、1 H)、8 . 3 4 (s、1 H)、8 . 1 8 (s、1 H)、7 . 7 1 (t、J = 7 . 7 H z、1 H)、7 . 5 6 (d、J = 7 . 9 H z、1 H)、7 . 4 9 (d、J = 6 . 9 H z、1 H)、7 . 2 8 - 7 . 4 3 (m、3 H)、7 . 2 0 (br s、1 H)、5 . 0 6 (br s、1 H)、2 . 7 3 (s、3 H)、2.04 (s、3 H)、1 . 5 1 (d、J = 6 . 6 H z、3 H)。 MS (ES) : m / z 412 (M + H)、206。

【0545】

【化84】



20

【0546】

本発明の以下の化合物 (D-082 ~ D-109) を、DMF (0.25ml) 中の 2 - クロロメチル - 5 - メチル - 3 - o - トリル - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (10mg)、適切な求核剤XH (20mg、過剰)、および炭酸カリウム (10mg) を用いて、手順Cで概略したように調製した。反応混合液を16時間室温にて攪拌し、水で急冷し、未精製固体産物を濾過によって回収し、風乾した。未精製物質を0.5mlのDMSO中に溶解し、逆相HPLC (C18 Lunaカラム、4.6 × 250mm、4.7ml / 分、15分間かけて10 ~ 75% アセトニトリル / 水、18分で100% アセトニトリル、220 にて検出) にて精製した。適切な画分をin vacuoにて濃縮し、最終産物を得た。

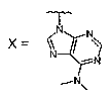
30

【0547】

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

【0548】

【化85】



40

【0549】

収量 : 8.1mg

¹H NMR (300 MHz、d₆ - DMSO) : 8 . 1 3 (s、1 H)、8 . 1 1 (s、1 H)、7 . 6 0 (t、J = 7 . 8 H z、1 H)、7 . 5 4 - 7 . 3 8 (m、4 H)、7 . 3 0 (d、J = 7 . 4 H z、1 H)、7 . 2 0 (d、J = 8 . 1 H z、1 H)、5 . 1 1 (d、J = 1 7 . 4 H z、1 H)、4 . 7 6 (d、J = 1 7 . 4 H z、1 H)、3 . 3 3 (s、6 H)、2 . 7 3 (s、3 H)、2 . 2 0 (s、3 H)。

【0550】

LRMS (ES pos.) m / z = 426 (M + 1)。

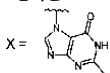
50

【0551】

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

【0552】

【化86】



【0553】

収量 : 3.3mg

^1H NMR (300 MHz, d_6 - DMSO) : 12.06 (s, 1 H)、8.12 (s, 1 H)、7.60 (t, $J = 7.8$ Hz, 1 H)、7.55 - 7.38 (m, 4 H)、7.30 (d, $J = 7.4$ Hz, 1 H)、7.15 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H)、5.26 (d, $J = 17.4$ Hz, 1 H)、4.94 (d, $J = 17.4$ Hz, 1 H)、2.73 (s, 3 H)、2.32 (s, 3 H)、2.24 (s, 3 H)。プリン N7 でのアルキル化が、カルボニル基によるメチレンプロトンのダウンフィールドシフトに任意に基づいて割り当てられた。

10

【0554】

LRMS (ES pos.) $m/z = 413$ ($M + 1$)。

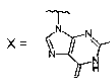
【0555】

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

20

【0556】

【化87】



【0557】

D-083 と同一の反応混合物より精製。 収量 : 3.6mg。

【0558】

^1H NMR (300 MHz, d_6 - DMSO) : 12.17 (s, 1 H)、7.96 (s, 1 H)、7.63 (t, $J = 7.8$ Hz, 1 H)、7.57 - 7.39 (m, 4 H)、7.32 (d, $J = 7.4$ Hz, 1 H)、7.26 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H)、5.08 (d, $J = 17.2$ Hz, 1 H)、4.70 (d, $J = 17.2$ Hz, 1 H)、2.73 (s, 3 H)、2.27 (s, 3 H)、2.17 (s, 3 H)。

30

【0559】

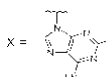
LRMS (ES pos.) $m/z = 413$ ($M + 1$)。

【0560】

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

【0561】

【化88】



【0562】

収率 : 6.7mg

^1H NMR (300 MHz, d_6 - DMSO) : 7.66 (s, 1 H)、7.61 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H)、7.55 - 7.40 (m, 4 H)、7.32 - 7.26 (m, 2 H)、6.74 (s, 2 H)、4.94 (d, $J = 17.2$ Hz, 1 H)、4.63 (d, $J = 17.2$ Hz, 1 H)、4.63 (d, $J = 17.2$ Hz, 1 H)、2.97 (s, 6 H)、2.73 (s, 3 H)、2.17 (s, 3 H)、2.08 (s, 3 H)。

40

【0563】

50

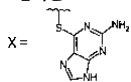
LRMS (ES pos.) $m/z = 441 (M+1)$ 。

【0564】

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

【0565】

【化89】



【0566】

収量 : 9.5mg

^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) : 12.54 (s, 1H)、7.89 (s, 1H)、7.69 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H)、7.51 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H)、7.51 (d, $J = 8.0$ Hz), 1H)、7.43 (t, $J = 3.9$ Hz, 1H)、7.34 - 7.26 (m, 4H)、6.16 (s, 2H)、4.32 (AB quartet, $J_{AB} = 14.8$ Hz, $n = 23.7$)、2.74 (s, 3H)、2.09 (s, 3H)。

【0567】

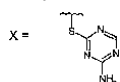
LRMS (ES pos.) $m/z = 430 (M+1)$ 。

【0568】

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

【0569】

【化90】



【0570】

収量 : 5.8mg

^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) : 8.10 (s, 1H)、7.70 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H)、7.58 (s, 1H)、7.52 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H)、7.48 - 7.26 (m, 6H)、4.08 (s, 2H)、2.73 (s, 3H)、2.09 (s, 3H)。

【0571】

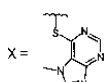
LRMS (ES pos.) $m/z = 391 (M+1)$ 。

【0572】

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

【0573】

【化91】



【0574】

収量 : 3.1mg

^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) : 8.52 (s, 1H)、8.49 (s, 1H)、7.70 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H)、7.50 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H)、7.45 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H)、7.35 - 7.20 (m, 4H)、4.41 (AB quartet, $J_{AB} = 15.3$ Hz, $n = 19.2$ Hz)、4.08 (s, 3H)、2.73 (s, 3H)、2.12 (s, 3H)。

【0575】

LRMS (ES pos.) $m/z = 406 (M+1)$ 。

【0576】

10

20

30

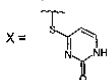
40

50

5 - メチル - 2 - (2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリミジン - 4 - イルスルファニル
メチル) - 3 - o - トリル - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (D-089)

【 0 5 7 7 】

【 化 9 2 】



【 0 5 7 8 】

収量 : 2.4mg

^1H NMR (3 0 0 M H z , d_6 - DMSO) : 1 1 . 4 9 (s , 1 H) , 7 . 7 0 (t , $J = 7 . 8$ H z , 1 H) , 7 . 6 0 (b r t , $J = 6 . 0$ H z , 1 H) , 7 . 5 3 - 7 . 4 8 (m , 2 H) , 7 . 4 6 - 7 . 2 8 (m , 4 H) , 6 . 3 1 (d , $J = 6 . 7$ H z , 1 H) , 4 . 0 5 (s , 2 H) , 2 . 7 3 (s , 3 H) , 2 . 1 2 (s , 3 H) 。

10

【 0 5 7 9 】

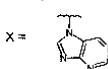
L R M S (E S p o s .) $m / z = 3 9 1 (M + 1)$ 。

【 0 5 8 0 】

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

【 0 5 8 1 】

【 化 9 3 】



20

【 0 5 8 2 】

^1H NMR (3 0 0 M H z , d_6 - DMSO) : 9 . 0 4 (s , 1 H) , 8 . 9 7 (s , 1 H) , 8 . 4 8 (s , 1 H) , 7 . 6 5 - 7 . 5 4 (m , 2 H) , 7 . 5 3 - 7 . 3 9 (m , 3 H) , 7 . 3 1 (d , $J = 7 . 4$ H z , 1 H) , 7 . 1 3 (d , $J = 8 . 0$ H z , 1 H) , 5 . 3 1 (d , $J = 1 7 . 6$ H z , 1 H) , 5 . 1 6 (d , $J = 1 7 . 6$ H z , 1 H) , 2 . 7 3 (s , 3 H) , 2 . 0 9 (s , 3 H) 。

プリンとキナゾリノン基の間のリンカー上のメチレンプロトンと、プリン6 - 位のプロトン間でのNOE増幅によって、プリンN7でのアルキル化が確認された。

【 0 5 8 3 】

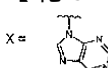
L R M S (E S p o s .) $m / z = 3 8 3 (M + 1)$ 。

【 0 5 8 4 】

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

【 0 5 8 5 】

【 化 9 4 】



【 0 5 8 6 】

D-090を産生したのと同じの反応。

40

【 0 5 8 7 】

^1H NMR (3 0 0 M H z , d_6 - DMSO) : 9 . 1 7 (s , 1 H) , 8 . 8 6 (s , 1 H) , 8 . 5 5 (s , 1 H) , 7 . 5 9 (t , $J = 7 . 8$ H z , 1 H) , 7 . 5 5 - 7 . 4 2 (m , 4 H) , 7 . 3 0 (d , $J = 7 . 4$ H z , 1 H) , 7 . 1 3 (d , $J = 8 . 0$ H z , 1 H) , 5 . 2 6 (d , $J = 1 7 . 5$ H z , 1 H) , 4 . 9 2 (d , $J = 1 7 . 5$ H z , 1 H) , 2 . 7 3 (s , 3 H) , 2 . 1 9 (s , 3 H) 。

プリン6 - 位のプロトンとリンカーメチレンプロトン間でのNOE増幅の欠如によって、プリンN9でのアルキル化が示唆された。

【 0 5 8 8 】

L R M S (E S p o s .) $m / z = 3 8 3 (M + 1)$ 。

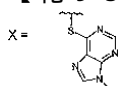
50

【0589】

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

【0590】

【化95】



【0591】

^1H NMR (300 MHz, d_6 - DMSO) : 8.52 (s, 1 H)、8.42 (s, 1 H)、7.69 (t, $J = 7.7$ Hz, 1 H)、7.50 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H)、7.44 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H)、7.36 - 7.27 (m, 4 H)、4.38 (AB quartet, $J_{AB} = 15.5$ Hz, $J = 21.0$ Hz)、3.80 (s, 3 H)、2.73 (s, 3 H)、2.12 (s, 3 H)。

10

【0592】

LRMS (ES pos.) $m/z = 429$ ($M + 1$)。

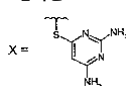
【0593】

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

【0594】

20

【化96】



【0595】

^1H NMR (300 MHz, d_6 - DMSO) : 7.70 (t, $J = 7.7$ Hz, 1 H)、7.54 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H)、7.45 - 7.27 (m, 5 H)、6.22 (br s, 1 H)、5.80 (br s, 1 H)、3.99 (AB quartet, $J_{AB} = 14.6$ Hz, $J = 26.9$ Hz, 2 H)、2.73 (s, 3 H)、2.08 (s, 3 H)。

【0596】

30

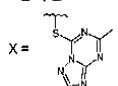
LRMS (ES pos.) $m/z = 405$ ($M + 1$)。

【0597】

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

【0598】

【化97】



【0599】

40

^1H NMR (300 MHz, d_6 - DMSO) : 8.57 (s, 1 H)、7.73 (t, $J = 7.8$ Hz, 1 H)、7.55 - 7.35 (m, 4 H)、7.18 (s, 1 H)、4.27 (s, 2 H)、2.74 (s, 3 H)、2.55 (s, 3 H)、2.08 (s, 3 H)。

【0600】

LRMS (ES pos.) $m/z = 429$ ($M + 1$)。

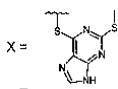
【0601】

5 - メチル - 2 - (2 - メチルスルファニル - 9 H - プリン - 6 - イルスルファニルメチル) - 3 - o - トリル - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (D-095)

【0602】

50

【化98】



【0603】

^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) : 13.30 (s, 1H)、8.29 (s、1H)、7.72 (t、 $J = 7.8$ Hz、1H)、7.54 (d、 $J = 7.8$ Hz、1H)、7.47 (d、 $J = 6.3$ Hz、1H)、7.38 - 7.26 (m、4H)、4.34 (AB quartet、 $J_{AB} = 16.1$ Hz、 $\nu = 23.6$ Hz、2H)、2.74 (s、3H)、2.32 (s、3H)、2.10 (s、3H)。

【0604】

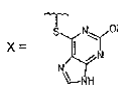
LRMS (ES pos.) $m/z = 461$ (M+1)。

【0605】

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

【0606】

【化99】



【0607】

^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) : 8.08 (s、1H)、7.69 (t、 $J = 7.8$ Hz、1H)、7.50 (brd、 $J = 7.8$ Hz、2H)、7.33 - 7.50 (m、4H)、4.28 (AB quartet、 $J_{AB} = 15.5$ Hz、 $\nu = 21.3$ Hz、2H)、2.74 (s、3H)、2.12 (s、3H)。

【0608】

LRMS (ES pos.) $m/z = 431$ (M+1)。

【0609】

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

【0610】

【化100】



【0611】

^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) : 7.69 (t、 $J = 7.8$ Hz、1H)、7.46 - 7.37 (m、5H)、7.32 (d、 $J = 7.3$ Hz、1H)、7.20 (d、 $J = 1.0$ Hz、1H)、6.48 (d、 $J = 1.0$ Hz)、3.83 (AB quartet、 $J_{AB} = 15.0$ Hz、 $\nu = 18.8$ Hz、1H)、3.55 (s、3H)、2.73 (s、3H)、2.09 (s、3H)。

【0612】

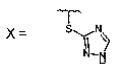
LRMS (ES pos.) $m/z = 364$ (M+1)。

【0613】

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

【0614】

【化101】



【0615】

^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) : 13.98 (s、1H)、8.47 (s、1H)、7.70 (t、 $J = 7.8$ Hz、1H)、7.49 (d、 $J = 7.9$ Hz、1

10

20

30

40

50

H)、7.44 - 7.31 (m、5H)、4.04 (AB quartet、 $J_{AB} = 15.5$ Hz、 $\nu = 19.1$ Hz、1H)、2.74 (s、3H)、2.10 (s、3H)。

【0616】

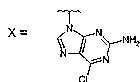
LRMS (ES pos.) $m/z = 364 (M+1)$ 。

【0617】

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

【0618】

【化102】



10

【0619】

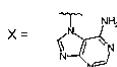
LRMS (ES pos.) $m/z = 432 (M+1)$ 。

【0620】

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

【0621】

【化103】



20

【0622】

^1H NMR (300 MHz、 d_6 -DMSO) : 8.19 (s、3H)、7.66 (t、 $J = 7.8$ Hz、1H)、7.59 - 7.43 (m、5H)、7.34 (d、 $J = 7.4$ Hz、1H)、7.23 (d、 $J = 8.0$ Hz、1H)、6.90 (s、2H)、5.21 (AB quartet、 $J_{AB} = 17.4$ Hz、 $\nu = 22.1$ Hz、2H)、2.72 (s、3H)、1.93 (s、3H)。

【0623】

以下の、1) 環外アミンおよびメチレンプロトン、2) 環外アミンおよびトルイルメチルプロトン間のNOE増幅によって、プリンN7でのアルキル化が確認された。

【0624】

30

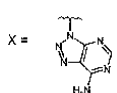
LRMS (ES pos.) $m/z = 398 (M+1)$ 。

【0625】

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

【0626】

【化104】



40

【0627】

^1H NMR (300 MHz、 d_6 -DMSO) : 8.43 (br s、1H)、8.19 (s、1H)、8.10 (br s、1H)、7.62 (t、 $J = 7.8$ Hz、1H)、7.49 - 7.28 (m、5H)、7.22 (d、 $J = 8.1$ Hz、1H)、5.49 (d、 $J = 17.0$ Hz、1H)、5.19 (d、 $J = 17$ Hz、1H)、2.73 (s、3H)、2.11 (s、3H)。D-030のnmrスペクトルとの類似性より、プリンN7にてアルキル化されていると決定した。

【0628】

LRMS (ES pos.) $m/z = 399 (M+1)$ 。

【0629】

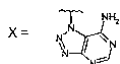
2 - (7 - アミノ - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 - d] ピリミジン - 1 - イルメチル

50

) - 5 - メチル - 3 - o - トリル - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (D-102)

【0630】

【化105】



【0631】

D-101と同様の反応混合物より。

【0632】

^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) : 8.27 (s, 1H)、8.20 (br s, 1H)、8.05 (br s, 1H)、7.70 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H)、7.47 - 7.26 (m, 6H)、5.61 (AB quartet, $J_{AB} = 16.0$ Hz、 $J = 20.7$ Hz, 2H)、2.75 (s, 3H)、1.98 (s, 3H)。 D-100のnmrスペクトルとの同一性よりプリンN7にてアルキル化されていると決定した。

【0633】

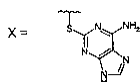
LRMS (ES pos.) $m/z = 399$ (M+1)。

【0634】

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

【0635】

【化106】



【0636】

^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) : 12.62 (s, 1H)、7.93 (s, 1H)、7.69 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H)、7.51 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H)、7.42 (dd, $J = 7.6$ 、 1.7 Hz, 1H)、7.35 - 7.15 (m, 6H)、4.12 (AB quartet, $J_{AB} = 14.5$ Hz、 $J = 18.2$ Hz, 2H)、2.73 (s, 3H)、2.10 (s, 3H)。

【0637】

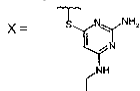
LRMS (ES pos.) $m/z = 430$ (M+1)。

【0638】

2 - (2 - アミノ - 6 - エチルアミノ - ピリミジン - 4 - イルスルファニルメチル) - 5 - メチル - 3 - o - トリル - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (D-104)

【0639】

【化107】



【0640】

^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) : 7.70 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H)、7.53 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H)、7.44 - 7.31 (m, 5H)、6.69 (br s, 1H)、5.83 (br s, 2H)、5.61 (s, 1H)、4.03 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H)、3.95 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H)、3.22 - 3.11 (m, 2H)、2.73 (s, 3H)、2.08 (s, 3H)、1.06 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)。

【0641】

LRMS (ES pos.) $m/z = 433$ (M+1)。

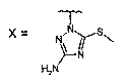
【0642】

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

50

【0643】

【化108】



【0644】

収量：5.0mg

^1H NMR (300 MHz, d_4 -MeOH) : 7.67 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H)、7.55 - 7.37 (m, 4H)、7.35 - 7.27 (m, 2H)、4.77 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H)、4.60 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H)、2.80 (s, 3H)、2.43 (s, 3H)、2.14 (s, 3H)。

10

【0645】

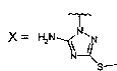
LRMS (ES pos.) $m/z = 393$ (M+1)。

【0646】

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

【0647】

【化109】



【0648】

収量：0.6mg。

【0649】

D-105と同一の反応混合物より精製。

【0650】

^1H NMR (300 MHz, d_4 -MeOH) : 7.67 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H)、7.50 - 7.24 (m, 6H)、4.83 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H)、4.70 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H)、2.79 (s, 3H)、2.47 (s, 3H)、2.14 (s, 3H)。

【0651】

LRMS (ES pos.) $m/z = 393$ (M+1)。

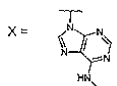
30

【0652】

5 - メチル - 2 - (6 - メチルアミノプリン - 9 - イルメチル) - 3 - o - トリル - 3 H - キナゾリン - 4 - オン (D-107)

【0653】

【化110】



【0654】

収量：5.0mg。

【0655】

^1H NMR (300 MHz, d_4 -MeOH) : 8.17 (s, 1H)、8.03 (s, 1H)、7.54 - 7.43 (m, 4H)、7.31 - 7.23 (m, 2H)、5.14 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H)、4.90 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H)、3.14 (br s, 3H)、2.79 (s, 3H)、2.22 (s, 3H)。

【0656】

LRMS (ES pos.) $m/z = 412$ (M+1)。

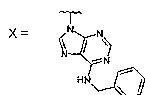
【0657】

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

50

【0658】

【化111】



【0659】

収量：6.7mg。

【0660】

^1H NMR (300 MHz, d_4 -MeOH) : 8.13 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.58 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.51 - 7.21 (m, 11H), 5.15 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 4.91 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 4.83 (s, 2H, H_2O ピーク下), 2.79 (s, 3H), 2.22 (s, 3H)

10

【0661】

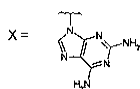
LRMS (ES pos.) $m/z = 488$ ($M + 1$)。

【0662】

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

【0663】

【化112】



20

【0664】

すべての反応物量を2倍にした。 収量：14mg。

【0665】

^1H NMR (300 MHz, d_4 -MeOH) : 8.53 (br s, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.64 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.53 - 7.40 (m, 4H), 7.33 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.27 (9d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.96 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 4.64 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.17 (s, 3H)。

30

【0666】

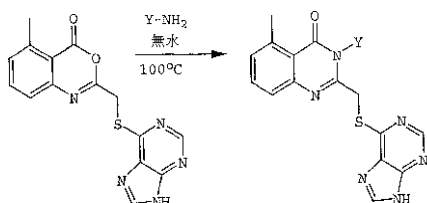
LRMS (ES pos.) $m/z = 413$ ($M + 1$)。

【0667】

以下の一般式の化合物D-110~D-115は、以下の中間体E-1~E-3より調製した。

【0668】

【化113】



40

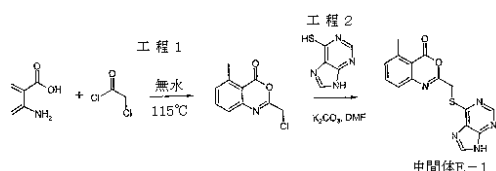
【0669】

中間体 E - 1

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

【0670】

【化114】



【0671】

工程1：クロロアセチルクロリド（12ml、大過剰）中の6 - メチルアントラニル酸（2 g、13.2mmol）の懸濁液を、密封バイアル中で30分間、115℃にて攪拌した。得られた溶液を室温まで冷却し、エーテル（～5 ml）で処理した。4℃にて一晩冷却した後、得られた黄褐色沈殿物を濾過して回収し、エーテルで洗浄し、in vacuoにて乾燥させて、クロロ口中間体（1.39 g、50%）を得た。

10

【0672】

$^1\text{H NMR}$ （300 MHz、 CDCl_3 ）：7.67（t、 $J = 7.8\text{ Hz}$ 、1 H）、7.46（d、 $J = 7.9\text{ Hz}$ 、1 H）、7.35（d、 $J = 7.6\text{ Hz}$ 、1 H）、4.39（s、2 H）、2.81（s、3 H）。

LRMS（ES pos.） $m/z = 210$ （ $M + 1$ ）。

【0673】

工程2：乾燥DMF（0.5ml）中のクロロ口中間体（50mg、0.25mmol）、6 - メルカプトプリン水和物（43mg、0.25mmol）、および炭酸カリウム（25mg、0.25mmol）を室温にて30分間攪拌した。混合液を酢酸エチル（20ml）中に注ぎ、すべての不溶物質を濾過し、取り除いた。濾液をin vacuoにて濃縮し、すべての酢酸エチルを除去し、残余物をエーテルにて処理し、結果として明オレンジ色沈殿を得た。沈殿物を濾過して回収し、エーテルで洗浄し、in vacuoにて乾燥させて、中間体E-1（41mg、51%）を得た。

20

【0674】

$^1\text{H NMR}$ （300 MHz、 d_6 -DMSO）：8.64（s、1 H）、8.39（s、1 H）、7.73（t、 $J = 7.8\text{ Hz}$ 、1 H）、7.44 - 7.37（m、2 H）、4.69（s、2 H）、2.69（s、3 H）。

LRMS（ES pos.） $m/z = 326$ （ $M + 1$ ）。

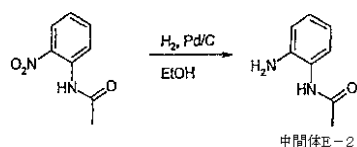
【0675】

中間体 E - 2

30

【0676】

【化115】



【0677】

EtOH中の2 - ニトロアセトアニリド（1.0 g、5.6mmol）の溶液を、窒素で浄化し、 $\text{Pd}(\text{OH})_2$ （炭素ベースで20重量%、200mg、cat.）で処理し、水素下（20psi）で2時間揺らした。触媒を0.22 μm 酢酸セルロース膜（コーニング）を通して濾過して除去し、濾液をin vacuoにて濃縮して、白色結晶性固体産物（800mg、96%）を得た。

40

【0678】

$^1\text{H NMR}$ （300 MHz、 d_6 -DMSO）：9.12（s、1 H）、7.14（dd、 $J = 7.8$ 、1.3 Hz、1 H）、6.88（dt、 $J = 7.6$ 、1.5 Hz、1 H）、6.70（dd、 $J = 8.0$ 、1.3 Hz、1 H）、6.52（dt、 $J = 7.5$ 、1.4 Hz、1 H）、4.85（br s、2 H）、2.03（s、3 H）。

【0679】

LRMS（ES pos.） $m/z = 151$ （ $M + 1$ ）。

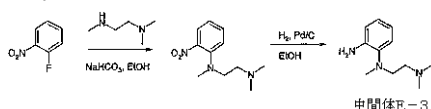
【0680】

中間体 E - 3

50

【0681】

【化116】



【0682】

EtOH (20ml) 中の 2 - フルオロ - ニトロベンゼン (1.41 g、10mmol) および NaHCO₃ の混合液を、(N,N,N' - トリメチル) - 1,2 - ジアミノエタン (1.1 g、11mmol) で処理し、80 にて16時間攪拌した。溶媒を in vacuo にて除去し、残余物を 0.1M NaOH (120ml) で処理し、この混合液を酢酸エチル (2 × 50ml) で抽出した。有機層をあわせ、20ml の水 (1 × 10

【0683】

この中間体を、EtOH 中に溶解し、この溶液を窒素で浄化し、Pd(OH)₂ (炭素ベースで20重量%、180mg、cat.) で処理し、水素下 (50psi) で2時間揺らした。触媒を 0.22 μm 酢酸セルロース膜 (コーニング) を通して濾過して除去し、濾液を in vacuo にて濃縮して、赤色液体産物 E-3 (1.8 g、95%) を得た。

【0684】

¹H NMR (300 MHz、CDCl₃) : 8.64 (s、1H)、7.03 (dd、J = 8.3、1.4 Hz、1H)、6.91 (ddd、J = 7.6、7.2、1.4 Hz、1H)、6.73 - 6.67 (m、2H)、4.20 (br s、2H)、2.95 (t、J = 6.7 Hz、2H)、2.68 (s、3H)、2.41 (t、J = 6.7 Hz、1H)、2.26 (s、6H)。

【0685】

LRMS (ES pos.) m/z = 194 (M + 1)。

【0686】

化合物 D-110 ~ D-115 を、以下のように調製した。

【0687】

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

【0688】

【化117】



【0689】

中間体 E-1 (40mg) および o - トルイジン (0.3ml、大過剰) の混合液を、密封バイアル中で16時間、100 にて暖めた。この反応混合液を冷却し、1N HCl (2ml) およびエーテル (2ml) で処理し、得られた灰色沈殿物を濾過して回収し、エーテルで洗浄して、風乾させた (19mg、未精製)。この未精製固体を、0.5ml DMSO 中に溶解し、HPLC (C18 Luna カラム、4.6 × 250mm、4.7ml / 分、15分間かけて10 ~ 75% アセトニトリル / 水、18分で100% アセトニトリル、220にて検出) によって精製した。好ましい画分を in vacuo にて濃縮し、白色固体 (4 mg) として最終産物を得た。

【0690】

¹H NMR (300 MHz、d₆ - DMSO) : 13.52 (s、1H)、8.47 (s、1H)、8.43 (s、1H)、7.69 (t、J = 7.8 Hz、1H)、7.50 (d、J = 7.9 Hz、1H)、7.46 - 7.43 (m、1H)、7.37 - 7.25 (m、4H)、4.37 (AB quartet、J_{AB} = 15.4 Hz、= 22.4 Hz、2H)、2.74 (s、3H)、2.12 (s、3H)。

【0691】

LRMS (ES pos.) m/z = 415 (M + 1)。

【0692】

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

【0693】

【化118】



【0694】

中間体E-1 (40mg) およびイソブチルアミン (0.4ml、大過剰量) の混合物を、密閉バイアル中で120 にて16時間加熱した。余剰のイソブチルアミンを蒸発させ、残余物を 1ml のDMSOに溶解し、HPLCにより2つの部分に精製した (C18 Lunaカラム、4.6 × 250mm、4.7ml / 分、15分間かけて10 ~ 75% アセトニトリル / 水、18分で100% アセトニトリル、220 にて検出)。適切なフラクションを in vacuoにて濃縮し、最終産物を白色固体として得た (4mg)。

10

【0695】

¹H NMR (300 MHz、d₆-DMSO) : 13.75 (br s、1H)、8.73 (s、1H)、8.50 (s、1H)、7.63 (t、J = 7.7 Hz、1H)、7.42 (d、J = 8.0 Hz、1H)、7.28 (d、J = 7.3 Hz、1H)、4.96 (s、2H)、4.00 (d、J = 7.5 Hz、2H)、2.77 (s、3H)、2.30 - 2.15 (m、1H)、0.98 (d、J = 6.7 Hz、1H)。

【0696】

LRMS (ES pos.) m / z = 381 (M + 1)。

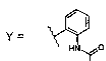
20

【0697】

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

【0698】

【化119】



【0699】

中間体E-1 (80mg、0.25mmol) および中間体E-2 (75mg、0.5mmol、2当量) を、密閉バイアル中で、熱線銃を用いて溶けるまで加熱した。この反応混合物をエーテルで粉砕し、固体を濾過により集めた。この未精製物を 1ml のDMSO中に溶解し、HPLCにより2つの部分に精製した (C18 Lunaカラム、4.6 × 250mm、4.7ml / 分、15分間かけて10 ~ 75% アセトニトリル / 水、18分で100% アセトニトリル、220 にて検出)。適切なフラクションを in vacuo濃縮し、最終産物を白色固体として得た。

30

【0700】

¹H NMR (300 MHz、d₆-DMSO) : 13.52 (s、1H)、9.52 (s、1H)、8.48 (s、3H)、8.42 (s、3H)、8.02 (d、J = 8.0 Hz、1H)、7.69 (t、J = 7.8 Hz、1H)、7.51 (d、J = 7.9 Hz、1H)、7.45 - 7.37 (m、2H)、7.31 (d、J = 7.3 Hz、1H)、7.19 (t、J = 7.5 Hz、1H)、4.38 (s、2H)、2.74 (s、3H)、1.93 (s、3H)。

40

【0701】

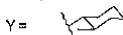
LRMS (ES pos.) m / z = 458 (M + 1)。

【0702】

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

【0703】

【化120】



50

【0704】

中間体E-1 (80mg、0.25mmol) およびトランス-2-メチル-1-アミノシクロヘキサン (0.25ml、大過剰量) の混合物を、密閉状態で100℃にて16時間暖めた。この反応混合物をエーテルで粉碎し、濾過により固体を集めた。この未精製物を0.5mlのDMSO中に溶解し、HPLCにより精製した (C18 Lunaカラム、4.6×250mm、4.7ml/分、15分間かけて10~75%アセトニトリル/水、18分で100%アセトニトリル、220℃にて検出)。適切なフラクションをin vacuoにて濃縮し、最終産物を白色固体として得た (1.5mg)。

【0705】

¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) : 13.5 (br s, 1H)、8.82 (s, 1H)、8.51 (s, 1H)、7.63 (t, J = 7.7 Hz, 1H)、7.43 (d, J = 7.9 Hz, 1H)、7.27 (d, J = 7.4 Hz, 1H)、5.11 (d, J = 14.5 Hz, 1H)、3.78 - 3.69 (m, 1H)、2.73 (s, 3H)、2.55 - 2.40 (m, 3H)、1.88 - 1.46 (m, 4H)、1.31 - 1.11 (m, 1H)、0.90 - 0.65 (m, 1H)、0.74 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。

10

【0706】

LRMS (ESI pos.) m/z = 421 (M+1)。

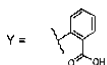
【0707】

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

20

【0708】

【化121】



【0709】

中間体E-1 (80mg、0.25mmol) およびアントラニル酸メチル (0.25ml、大過剰量) の混合物を、密閉バイアル中で100℃にて16時間加熱した。この反応混合物をエーテルで粉碎し、濾過により固体を集めた。この未精製物を0.5mlのDMSO中に溶解し、HPLCにより精製した (C18 Lunaカラム、4.6×250mm、4.7ml/分、15分間かけて10~75%アセトニトリル/水、18分で100%アセトニトリル、220℃にて検出)。適切なフラクションをin vacuoにて濃縮し、最終産物を白色固体として得た (8mg)。

30

【0710】

¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) : 13.51 (s, 1H)、8.51 (s, 1H)、8.42 (s, 1H)、8.11 (dd, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H)、7.88 (dt, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H)、7.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H)、7.57 (t, J = 7.2 Hz, 1H)、7.49 - 7.35 (m, 3H)、4.58 (d, J = 15.5 Hz, 1H)、4.35 (d, J = 15.5 Hz, 1H)、2.44 (s, 3H)。

LRMS (ESI pos.) m/z = 445 (M+1)。

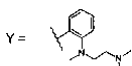
【0711】

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

40

【0712】

【化122】



【0713】

中間体E-1 (40mg、0.25mmol) および中間体E-3 (0.2ml、大過剰量) の混合物を、密閉バイアル中で100℃にて16時間加熱した。この反応混合物をエーテルで粉碎し、濾過によ

50

り固体を集めた。この未精製物を1 mlのDMSO中に溶解し、HPLCにより2つの部分に精製した(C18 Lunaカラム、4.6×250mm、4.7ml/分、15分間かけて10~75%アセトニトリル/水、18分で100%アセトニトリル、220 にて検出)。適切なフラクションをin vacuoにて濃縮し、最終産物をTFA塩として得た(11mg)。

【0714】

^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) : 13.4 (br s, 1H)、9.27 (s, 1H)、8.52 (s, 1H)、8.44 (s, 1H)、7.72 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H)、7.53 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H)、7.40 - 7.33 (m, 4H)、7.10 - 7.04 (m, 1H)、4.42 (s, 3H)、3.5 (m, 2H)、3.23 - 3.03 (m, 3H)、2.75 (s, 3H)、2.68 - 2.56 (m, 8H)

10

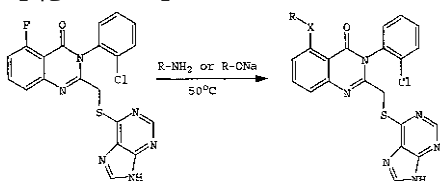
LRMS (ESI pos.) $m/z = 501$ ($M + 1$)。

【0715】

化合物D-116~D-118を、以下のように調製した。

【0716】

【化123】



20

【0717】

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

($R = \text{Me}$, $X = \text{O}$)

0.5M NaOMe (MeOH中2 ml、大過剰量)中のD-015 (25mg)の混合液を、密閉バイアル中で50 にて16時間攪拌した。この反応混合液を室温まで冷却し、水(5 ml)で処理し、得られた沈殿物を濾過により集め、水で洗浄し、風乾した。この未精製物を0.5mlのDMSO中に溶解し、HPLCにより精製した(C18 Lunaカラム、4.6×250mm、4.7ml/分、15分間かけて10~75%アセトニトリル/水、18分で100%アセトニトリル、220 にて検出)。適切な画分をin vacuoにて濃縮し、最終産物を白色固体として得た(5.3mg)。

30

【0718】

^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) : 13.52 (s, 1H)、8.48 (s, 1H)、8.44 (br s, 1H)、7.77 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H)、7.71 - 7.60 (m, 2H)、7.51 - 7.34 (m, 2H)、7.23 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H)、7.10 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H)、4.39 (AB quartet, $J_{AB} = 5.2$ Hz, $J = 23.2$ Hz, 2H)、3.85 (s, 3H)。

【0719】

LRMS (ESI 陽性) $m/z = 451$ ($M + 1$)。

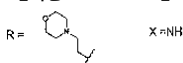
【0720】

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

40

【0721】

【化124】



【0722】

D-015 (25mg) および 4-(アミノエチ-2-イル)-モルフォリン (650mg、大過剰量)の混合物を、50 にて16時間攪拌した。この未精製反応混合物をHPLCにより精製した(

50

C 18 Lunaカラム、4.6×250mm、4.7ml / 分、15分間かけて10~75%アセトニトリル / 水、18分で100%アセトニトリル、220 にて検出)。適切な画分をin vacuoにて濃縮し、最終産物を得た。

【0723】

¹H NMR (300 MHz, d₆-アセトン) : 8.57 (br s, 1H)、8.47 (s, 1H)、8.37 (s, 1H)、7.72 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H)、7.65 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H)、7.57 (t, J = 8.1 Hz, 1H)、7.49 (dt, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H)、7.40 (dt, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H)、6.86 (d, J = 7.4 Hz, 1H)、6.82 (d, J = 8.3 Hz, 1H)、4.55 (d, J = 15.0 Hz, 1H)、4.42 (d, J = 15.1 Hz, 1H)、4.05 - 3.90 (m, 4H)、3.90 (t, J = 6.9 Hz, 2H)、3.75 - 3.4 (m, 4H)、3.54 (t, J = 6.9 Hz, 2H)。

10

【0724】

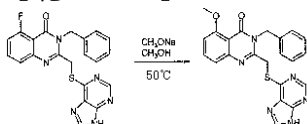
LRMS (ES 陽性) m/z = 549 (M + 1)。

【0725】

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

【0726】

【化125】



20

【0727】

0.5MのNaOMe (MeOH中2ml、大過剰量)中のD-043 (25mg)の混合液を、密閉バイアル中で50 にて16時間攪拌した。この反応混合液を1N HCl (1ml)で処理し、この溶液の一部(それぞれ0.5ml)をHPLCにより精製した(C 18 Lunaカラム、4.6×250mm、4.7ml / 分、15分間かけて10~75%アセトニトリル / 水、18分で100%アセトニトリル、220 にて検出)。適切な画分をin vacuoにて濃縮し、最終産物を白色固体として得た(6.6mg)。

30

【0728】

¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) : 13.57 (s, 1H)、8.60 (s, 1H)、8.45 (s, 1H)、7.72 (t, J = 8.1 Hz, 1H)、7.42 - 7.30 (m, 2H)、7.30 - 7.19 (m, 3H)、7.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H)、7.06 (d, J = 8.3 Hz, 1H)、5.43 (s, 2H)、4.80 (s, 2H)、3.87 (s, 3H)。

LRMS (ES positive) m/z = 431 (M + 1)。

【0729】

化合物D-999 (比較例)

3 - (2 - クロロフェニル) - 2 - (1H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン4 - オン

類似化合物である、3 - (2 - クロロフェニル) - 2 - (1H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イルスルファニルメチル) - 3H - キナゾリン4 - オンもまた、通常、最終工程においてメルカプトプリンに代わって4 - メルカプト - 1H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジンを用いた以外は、記載した方法にしたがって合成した。

40

【0730】

実施例11: PI3K の効力および選択性の生物化学アッセイ

A. 20 μm ATPを用いた生物化学アッセイ

実施例2に記載の方法を用いて、本発明の化合物のPI3K に対する阻害活性および効力、

50

ならびにPI3K とその他の I 型PI3Kアイソザイムに対する選択性を試験した。 図 2 において、PI3K (「アルファ」)、PI3K (「ベータ」)、PI3K (「ガンマ」)、およびPI3K (「デルタ」) についての IC_{50} 値 (μm) を示す。 本発明の化合物の選択性を例示するために、PI3K、PI3K、およびPI3K それぞれのPI3K に対する IC_{50} 値の比を求め、「アルファ/デルタ比」、「ベータ/デルタ比」、「ガンマ/デルタ比」とした。

【0731】

最初の選択性アッセイは、放射線標識を検出するために100 μl のEcoscintを用いた以外は、実施例 2 の選択性アッセイプロトコールと同様に行なった。 次の選択性アッセイは、0.05mCi/ml [^{32}P]ATP、および3mM PIP₂を含む以外は同一の3 \times 基質ストックを用いて、同様に行なった。 続く選択性アッセイもまた、同じ3 \times 酵素ストックを用いたが、任意の対象PI3Kアイソフォームを3 nM含めた。

【0732】

すべての選択性アッセイにおいて、試験化合物を計量し、(それぞれの溶解性次第で)100% DMSO中の10~50mM ストックに溶解し、-20 で保存した。 化合物を(室温、または37 まで)暖め、水中で3倍希釈系列を作製し、300 μm まで希釈した。 この希釈液から20 μl を、酵素(陽性)対照、および酵素を含まない(バックグラウンド)対照として用いる水ブランクとともにアッセイウェル中に添加した。 アッセイの残りの部分は、本質的に実施例 2 のアッセイプロトコールにしたがって行なった。

【0733】

アッセイに最大濃度、すなわち100 μm を用いる場合では、少なくとも50%までで酵素活性を阻害せず、表にその濃度における(すなわち、100 μm における)活性維持割合を示す。 これらの場合、必要な IC_{50} 値がひとつ得られないので、化合物の真の活性比は計れない。 しかしながら、これらの化合物の特徴から推察すると、得られなかった値の変わりに100 μm を用いて、仮定的な活性比を計算できる。 そのような場合においては、事実、選択性比は実際には仮定値よりも大きく、これをより大きい(>)記号を用いて示す。

【0734】

【表 2 A】

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

10

20

30

40

50

【 0 7 3 5 】

【表 2 B】

表 2							
化合物	別々IC ₅₀	ベタIC ₅₀	テ勝IC ₅₀	ガズIC ₅₀	別々/テ勝比	ベタ/テ勝比	ガズ/テ勝比
D-017	89%	108%	12		>8	>8	
D-018	88%	93%	4.2		>24	>24	
D-019	67	105	7		10	15	
D-020	69%	69%	1.9		>53	>53	
D-021	100	110	1.6		62	68	
D-022	81%	110	0.8	40	>125	137.50	50
D-023	83%	91%	26		>4	>3.9	
D-024	100	76%	2.6		38	>38	
D-025	73%	61%	0.11	1.5	>909	>909	14
D-026	68%	54%	0.08	1.7	>1,250	>1,250	21
D-027	59%	58	0.6		>169	97	
D-028	67%	13	0.18		>556	69	
D-029	49	3.0	0.06		882	54	
D-030	50	5	0.07		758	70	
D-031	74	10	0.12		>833	83	
D-034	19	11	0.15		131	74	
D-035	9	3	0.05		199	65	

10

20

【 0 7 3 6 】

【表 2 C】

30

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

10

20

【0737】

【表2D】

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

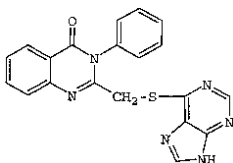
30

【0738】

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

【0739】

【化126】



40

【0740】

B. 200 μm ATPを用いた生物化学アッセイ

上記Aにおいては、本発明の化合物について、20 μm ATPを用いてPI3Kのアルファ、ベータ、デルタ、およびガンマアイソフォームの阻害に対するIC₅₀値を求めるための試験を行った。10倍の強度で、細胞内のATPの正常な生理的濃度にかかなり近い最終濃度である200 μm ATPにおける、4つのPI3Kアイソフォームの阻害に対するIC₅₀値を求めるために、

50

さらなるスクリーンを行なった。この選択性プロトコールは、3×ストックのATP濃度が600 μmであった以外は上記のものと同様である。このアッセイにより得られたデータを下記の表3に示す。ATP濃度に対する感受性の観察結果から、これらのPI3K阻害剤化合物がATP拮抗剤として働くことが示唆される。

【0741】

【表3A】

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

10

20

30

【0742】

【表3B】

化合物	アルファIC ₅₀	ベータIC ₅₀	デルタIC ₅₀	ガンマIC ₅₀	アルファ/デルタ比	ベータ/デルタ比	ガンマ/デルタ比
D-030	95±11%	80±14	0.53±0.05	31±10	362	152	59
D-031	87±10%	137±23	0.2±0.01	155±60	903	707	802
D-034	92±11%	103±4	1.2±0.3	34±1	153	85	28
D-035	95±6	34±6	0.49±0.1	6.8±1	193	69	14
D-036	99%	73%	4.1	72	48	36	18
D-037	112%	58%	3.5	45	64	33	13
D-038	69%	74%	1.8	55	77	82	31
D-039	85%	65%	2.6	57%	65	50	44
D-047	81%	30	0.2	4.5	810	150	23
D-048	90±57	95±7	1.4±0.9	123±40	67	70	91
D-121	71%	62%	0.9	61%	158	138	136
D-999	62%	71%	75	90	2	2	1
LY 294002	23±5	3.7±2	2.1±1.5	29±13	11	2	13

10

20

【0743】

実施例12：PI3K 活性の阻害剤に関する細胞に基づくアッセイのデータ

実施例3～5に記載した方法を用いて、刺激BおよびT細胞増殖、好中球（PMN）遊走、および好中球（PMN）のエラスターゼ放出のアッセイにて、本発明の化合物の阻害活性、および抗力を試験した。これらのアッセイで得られたデータを、下記の表4に示す。表4においては、数値は、化合物の効果濃度である（EC₅₀；μm）。数値が示されていない部分は、アッセイを行っていない。

【0744】

【表4A】

表 4				
化合物	マウスBCR刺激 (EC ₅₀)	マウスTCE刺激 (EC ₅₀)	ヒトPMNエラストラーゼ (EC ₅₀)	ヒトPMN遊走 (EC ₅₀)
D-000	0.9±0.4	5.5±4	2.2±2	1-5
D-003	3.9	5.7		
D-005	0.7±0.1	3.9	4.3±1	
D-006	0.2±0.1	5.3	0.3±0.1	
D-007	0.3±0.1	4.2	0.4	
D-008	1.0			
D-009	0.3±0.2		10.5	
D-010	0.2±0.1		0.3±0.3	
D-011	0.3±0.1		0.9±0.7	
D-012	0.3±0.2		0.3	
D-013	1.4			
D-014	0.2±0.1	4.3		
D-015	1.2±0.2	1.8	1.3±0.4	2.0
D-019	0.9±0.01	0.9		
D-021	1.8	3.5		
D-022	1.8	2.3		
D-024			2.9	
D-025	0.3±0.1	4.4±0.6	0.3±0.2	0.3±0.3
D-026	0.3±0.1	3.5	0.2±0.2	0.3±0.3
D-027	>2		2	
D-028	0.4±0.2		1	
D-029	0.1±0.03	3.4±2	0.5±0.6	0.3
D-030	0.1±0.1	6	0.4±0.5	0.2
D-031	0.2±0.1		0.7±0.1	
D-034	0.6±0.4			
D-035	0.2±0.1	2.9±0.7	0.3±0.1	
D-036	0.9±0.04	4.1	5.5±5	0.2
D-037	1.2±0.4		1.3±0.4	2.0
D-038	1.4±0.1	2.9	5	

10

20

30

40

【 0 7 4 5 】

【 表 4 B 】

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

10

【0746】

実施例13：癌細胞におけるPI3K 活性阻害剤アッセイ

20

本発明の化合物の癌細胞増殖に対する効果を、KU812、RWLeu 4、K562およびMEG-01を含む慢性骨髄性白血病（CML）細胞株のパネルに対して、化合物の一つを試験することにより評価した。

【0747】

本発明の化合物（D-000、DMSOに溶解）の阻害活性は、以下のように決定した。試験化合物を、一連の濃縮物（0.001 μm ~ 20 μm）で、細胞を入れた（1000 ~ 5000細胞 / ウェル）96ウェル マイクロタイタープレートに添加した。プレートを、試験化合物を添加していない対照培養物が少なくとも2回の細胞分裂周期を繰り返す間、37 °Cにて5日間インキュベートした。3日目、4日目、5日目において添加後18時間の [³H] - チミジンの取り込みから細胞成長を計測した。細胞をフィルターに移し、洗浄し、Matrix 96ベータ計数器（パッカード）を用いて放射能計測を行なった。細胞成長の割合を以下のように計算した。

30

【0748】

$\% \text{細胞成長} = 100 \times \left(\frac{\text{所定の阻害剤濃度でインキュベートした細胞の平均数}}{\text{阻害剤無添加細胞の平均数}} \right)$

これらの実験におけるEC₅₀値を、放射活性が阻害剤無添加である対照で得られたものよりも50%低くなった試験化合物濃度によって決定した。D-000化合物は、KU812およびRWLeu 4株に対しておよそ2 μmのEC₅₀で阻害活性を示した。この化合物によるK562およびMEG-01株への影響はみられなかった。

【0749】

本発明のPI3K 阻害剤がCML細胞成長を阻害することが明らかであり、したがって、良性または悪性の腫瘍の治療に有用であり得る。PI3K 発現は、これまでほとんどが造血細胞で示されている。しかしながら、より広い種類の増殖細胞に存在し得る。従って、本発明の化合物は、白血病と固体腫瘍の両方、または非腫瘍性増殖における腫瘍の退縮を誘導し、腫瘍の転移を防ぐのに使用可能である。さらに、この化合物は単独でも、その他の薬学的活性を持つ化合物との組み合わせ、または増感剤としての放射能物質との組み合わせでも用いてよい。

40

【0750】

実施例14：マウスのエアポーチ洗浄におけるエラスターゼエキソサイトーシスの測定

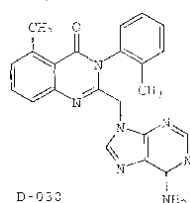
動物モデルにおいて、白血球流入および好中球エラスターゼエキソサイトーシスに対する

50

D-030の影響を試験した。関節滑膜に、組織学的に厳密に似ている6日齢のエアポーチモデルをin vivo炎症モデルとした。組織化した単核細胞の内層および繊維芽細胞は、骨液腔に厳密に似た発達をする。このモデルは、慢性疾患(例えば、慢性関節リウマチ)の「急性」モデルである。このモデルにより、炎症性刺激の影響を受けているエアポーチ中への細胞性流入を阻止するための薬剤をin vivoで評価できる。

【0751】

【化127】



10

【0752】

試験は以下のように行なった：0日目に、ラットグループの毛を剃り、それぞれの背中に10mlの空気を皮下注入し、ポーチを形成させた。3日目に、10mlの空気を再注入した。

6日目のTNFチャレンジに先立って、ラットの1つのグループ(n=6)にD-030(賦形剤PEG400中で、100mg/kg)を経口で与え、他のグループ(n=12)には賦形剤のみを経口で与えた。投与6時間後に、両方のグループのエアポーチに2.5ngのTNFを投与した。

投与12時間後に、ポーチを塩水で洗浄し、洗浄流体を白血球計測および好中球エラスターゼ活性の分析に用いた。さらに、循環におけるD-030濃度を決定するために血液を採取した。結果は以下の通りである：12時間D-030を与えたラットは、循環中に平均8.7μmの化合物を含み、賦形剤対照グループに比べ洗浄流体中の全白血球が82%減少していた。

20

特定の白血球数減少は以下の通りである。好中球(90%)、好酸球(66%)、およびリンパ球(70%)。好中球エラスターゼの定量により、エラスターゼ濃度がD-030処理したラットで、賦形剤対照グループに対しいくらか減少した(15%)ことが示された。

【0753】

別の試験においては、マウスの背中的一部分をバリカンで剃り、3mlの空気を皮下注入することでエアポーチを形成させた。3日目に空気注入を繰り返した。6日目に、D-030(32mg/kg LABRAFIL(登録商標))か、LABRAFIL(登録商標)のみのどちらかを、TNF-(1mlのPBS中0.5ng)、またはPBSのみのチャレンジの1時間前、および2時間後に投与した。PBSは、リン酸緩衝食塩水である。TNFチャレンジの4時間後、動物に麻酔をかけ、ポーチを2mMのEDTAとともに0.9%の塩水2mlで洗浄した。洗浄物を微小遠心分離機で14,000rpmにて遠心した。上清50μlを、上記の手順にしたがったエラスターゼエキソサイトーシス測定に用いた。

30

【0754】

図9に示したように、TNFチャレンジにより、PBSチャレンジした動物に比べ高濃度のエラスターゼエキソサイトーシスが誘導された。しかしながら、TNFチャレンジした動物をD-030で処理すると、エアポーチ洗浄物におけるエラスターゼ活性の有意な増加が見られた。

40

【0755】

本明細書で引用した全ての刊行物および特許公報は、すべてが開示されているものとして、本明細書に参考までに組み入れられている。

【0756】

本発明を明確に理解する目的で、特定の好ましい実施様態に関して記載しているが、当業者からすれば、ここに添付した特許請求の範囲の欄に記載の発明に、さらに変化および変更が加えられることは自明のことであろう。従って、特許請求の範囲の欄に記載した以外の限定を、本発明に付加すべきではない。

【図面の簡単な説明】

【図1】 本発明の選択的PI3K 阻害剤の3つのPI3Kアイソフォームによる活性の効果を

50

示している。

【図2】 本発明の選択的PI3K 阻害剤によるTNFまたはIgGの存在下でのヒト好中球によるスーパーオキシド産生に対する効果を示している。

【図3】 本発明の選択的PI3K 阻害剤によるTNFまたはfMLPの存在下でのヒト好中球によるスーパーオキシド産生に対する効果を示している。

【図4】 本発明の選択的PI3K 阻害剤によるfMLPの存在下でのヒト好中球によるエラスターゼエキソサイトーシスに対する効果を示している。

【図5】 本発明の選択的PI3K 阻害剤によるヒト好中球でのfMLP誘導化学走化に対する効果を示している。

【図6】 本発明の選択的PI3K 阻害剤による好中球による黄色ブドウ球菌の貪食作用および殺傷作用に対する効果を示している。

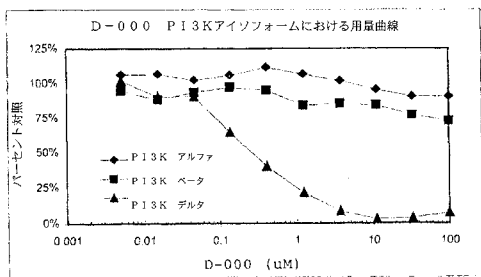
10

【図7】 本発明の選択的PI3K 阻害剤によるヒトBリンパ球の増殖およびヒトBリンパ球の抗体産生に対する効果を示している。

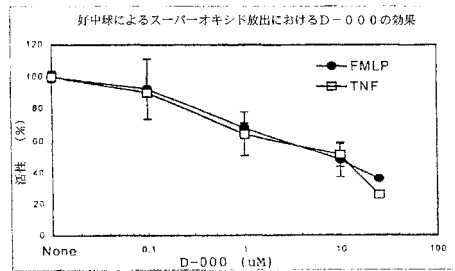
【図8】 本発明の選択的PI3K 阻害剤による抗IgG刺激マウス脾臓Bリンパ球増殖に対する効果を示している。

【図9】 本発明の選択的PI3K 阻害剤による動物モデルでのエラスターゼエキソサイトーシスに対する効果を示している。

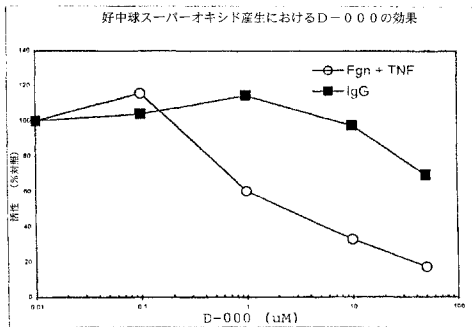
【図1】



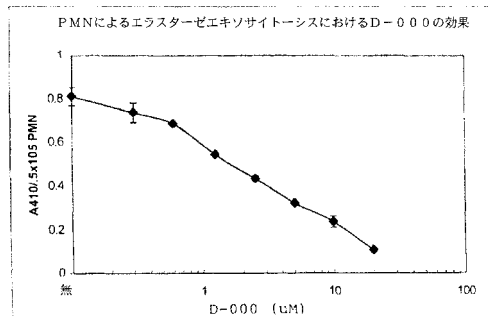
【図3】



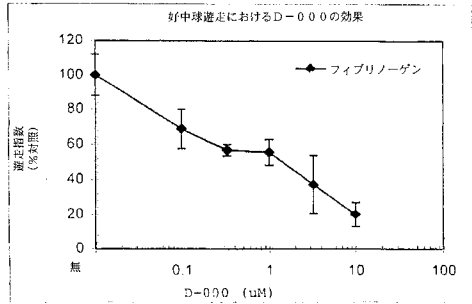
【図2】



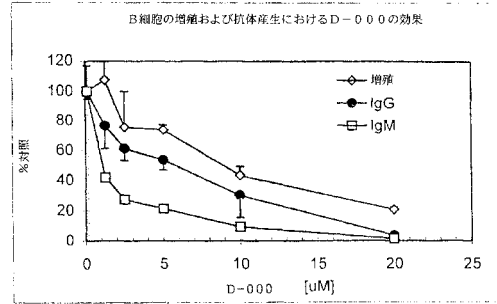
【図4】



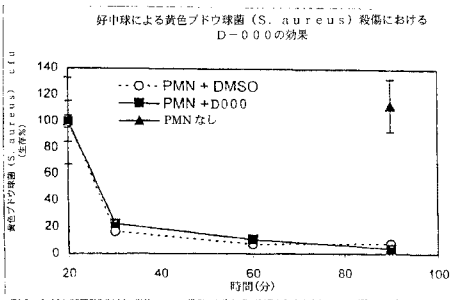
【図5】



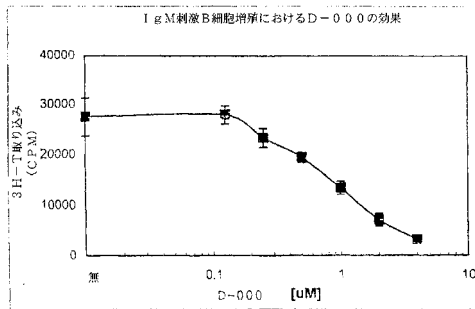
【図7】



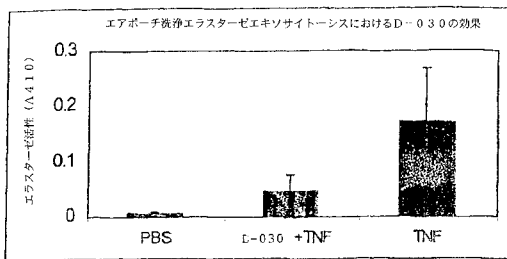
【図6】



【図8】



【図9】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P	3/10 (2006.01)	A 6 1 P	3/10
A 6 1 P	5/14 (2006.01)	A 6 1 P	5/14
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/00
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P	9/10
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 P	11/00
A 6 1 P	11/06 (2006.01)	A 6 1 P	11/06
A 6 1 P	13/12 (2006.01)	A 6 1 P	13/12
A 6 1 P	17/00 (2006.01)	A 6 1 P	17/00
A 6 1 P	17/02 (2006.01)	A 6 1 P	17/02
A 6 1 P	17/06 (2006.01)	A 6 1 P	17/06
A 6 1 P	19/02 (2006.01)	A 6 1 P	19/02
A 6 1 P	21/00 (2006.01)	A 6 1 P	21/00
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/00
A 6 1 P	25/02 (2006.01)	A 6 1 P	25/02
A 6 1 P	27/02 (2006.01)	A 6 1 P	27/02
A 6 1 P	31/04 (2006.01)	A 6 1 P	31/04
A 6 1 P	37/00 (2006.01)	A 6 1 P	37/00
A 6 1 P	37/06 (2006.01)	A 6 1 P	37/06
A 6 1 P	37/08 (2006.01)	A 6 1 P	37/08
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 1 1
C 0 7 D	473/20 (2006.01)	C 0 7 D	473/20
C 0 7 D	473/22 (2006.01)	C 0 7 D	473/22
C 0 7 D	473/24 (2006.01)	C 0 7 D	473/24
C 0 7 D	473/30 (2006.01)	C 0 7 D	473/30
C 0 7 D	473/34 (2006.01)	C 0 7 D	473/34 3 2 1
C 0 7 D	473/38 (2006.01)	C 0 7 D	473/34 3 6 1
C 0 7 D	487/04 (2006.01)	C 0 7 D	473/38
		C 0 7 D	487/04 1 4 6

- (72)発明者 サドゥフ, チャンチャル
アメリカ合衆国 9 8 0 1 2 ワシントン ボウゼル エスイー 2 2 3 番 ストリート 9 0 3
- (72)発明者 ディック, ケン
アメリカ合衆国 9 8 0 2 1 - 8 3 2 1 ワシントン ボウゼル ウエスト 第1 プレイス 2
2 5 1 7
- (72)発明者 トレイバーク, ジェニファー
アメリカ合衆国 9 8 0 1 2 ワシントン ボウゼル グラニス ロード 1 9 4 1 1
- (72)発明者 ソウェル, シー. グレゴリー
アメリカ合衆国 9 8 2 7 5 ワシントン マキルテオ ダブリュ. 6 1 番 アベニュー 9 4
2 3
- (72)発明者 ケシクキ, エドワード エイ.
アメリカ合衆国 9 8 0 2 1 ワシントン ボウゼル エスイー 第2 0 8 プレイス 2 5 0 4
- (72)発明者 オリバー, アミー
アメリカ合衆国 9 8 0 2 1 ワシントン ボウゼル エス.イー. 1 5 番 アベニュー 2 3
1 2 3

(56)参考文献 特表2001-511776(JP, A)

AGER I R, JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 米国, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, 1977年
3月, V20N3, P379-386

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/33-33/44

C07D 473/00-473/40

CA/REGISTRY(STN)