

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5889792号
(P5889792)

(45) 発行日 平成28年3月22日 (2016. 3. 22)

(24) 登録日 平成28年2月26日 (2016. 2. 26)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 487/04 (2006. 01)

C O 7 D 487/04 1 4 3

A 6 1 K 31/519 (2006. 01)

C O 7 D 487/04 C S P

A 6 1 K 31/5377 (2006. 01)

A 6 1 K 31/519

A 6 1 K 31/551 (2006. 01)

A 6 1 K 31/5377

A 6 1 P 11/00 (2006. 01)

A 6 1 K 31/551

請求項の数 26 (全 122 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2012-534671 (P2012-534671)
 (86) (22) 出願日 平成22年10月19日 (2010. 10. 19)
 (65) 公表番号 特表2013-508334 (P2013-508334A)
 (43) 公表日 平成25年3月7日 (2013. 3. 7)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2010/065746
 (87) 国際公開番号 W02011/048111
 (87) 国際公開日 平成23年4月28日 (2011. 4. 28)
 審査請求日 平成25年10月18日 (2013. 10. 18)
 (31) 優先権主張番号 0918249. 4
 (32) 優先日 平成21年10月19日 (2009. 10. 19)
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)

(73) 特許権者 511079148
 レスビパート・リミテッド
 イギリス・バツキングラムシャー エイチビ
 ー1 2 4 イージー・ハイワイクーム・ホ
 ルマーズファームウエイ5 0-1 0 0
 (74) 代理人 110000741
 特許業務法人小田島特許事務所
 (72) 発明者 キング・アンダーウッド, ジョン
 イギリス・ウスターシャー ジーエル1 9
 3 ビーダブリュー・ペンドック・スクー
 ルレーン・ムーレンドコテージ

最終頁に続く

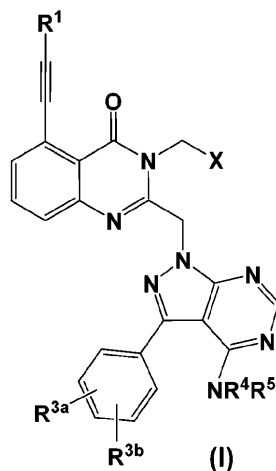
(54) 【発明の名称】 化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

その全ての立体異性体、互変異性体および同位体誘導体を包含する、式 (I)

【化 1】



10

[式中、

R¹はH、飽和もしくは不飽和、分枝もしくは非分枝 C₁ ~₁₅ アルキル鎖であり、ここで

20

、場合により 1 個もしくはそれ以上の炭素が、 CH_2 基が O でもしくは NH でもしくは S でもしくは SO_2 で置換されまたは鎖の末端のもしくは分枝上の -CH_3 基が OH でもしくは NH_2 で置換されるように、O、N、 $\text{S}(\text{O})_p$ から選択されるヘテロ原子で置換されており、ここで、該鎖は場合によりオキソ、ハロゲン、アリール基、ヘテロアリール基、カルボサイクリル基もしくはヘテロサイクリル基から独立して選択される 1 個もしくはそれ以上の基で置換されていてもよく、

各アリール、ヘテロアリール、カルボサイクリルもしくはヘテロサイクリル基は：ハロゲン、 -H ドロキシル、 $\text{-C}_{1\sim 6}$ アルキル、 $\text{-C}_{1\sim 6}$ アルコキシ、 $\text{-C}_{2\sim 3}$ アルキル $\text{OC}_{1\sim 3}$ アルキル、 $\text{-C}_{1\sim 3}$ ヒドロキシアルキル、 $\text{-C}_{1\sim 6}$ ハロアルキル、アミノ、 $\text{-C}_{1\sim 4}$ モノもしくは $\text{-C}_{2\sim 8}$ ジ-アルキルアミノ、 $\text{-C}_{1\sim 4}$ モノもしくは $\text{-C}_{2\sim 8}$ ジ-アシルアミノ、 $\text{-C}_{0\sim 6}$ アルキル $\text{S}(\text{O})_p\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、 $\text{-C}_{0\sim 6}$ アルキル $\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $\text{-C}_{0\sim 6}$ アルキル $\text{NR}^8\text{C}_{0\sim 6}$ アルキル $\text{S}(\text{O})_p\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、 $\text{-C}_{0\sim 6}$ アルキル $\text{C}(\text{O})\text{OC}_{0\sim 6}$ アルキル、 $\text{-NR}^8\text{C}_{0\sim 6}$ アルキル $\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $\text{-NR}^8\text{C}_{0\sim 6}$ アルキル $\text{C}(\text{O})\text{C}_{0\sim 6}$ アルキル、 $\text{-C}_{0\sim 6}$ アルキル $\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ および $\text{-C}_{0\sim 6}$ アルキル $\text{C}(\text{O})\text{C}_{1\sim 6}$ アルキルから選択される 0 ~ 3 個の置換基；ならびに / または 1 個のアリール、ヘテロサイクリルもしくはカルボサイクリルを保有し；

X は R^{2a} でそして R^{2b} で各々置換された $\text{C}_{6\sim 10}$ アリールもしくは $\text{C}_{5\sim 9}$ ヘテロアリールであり

ここで、 R^{2a} は水素、 $\text{-C}_{1\sim 3}$ アルキル、ハロ、ヒドロキシル、シアノ、 $\text{-C}_{1\sim 3}$ ハロアルキル、 $\text{-C}_{1\sim 3}$ アルコキシ、 $\text{-C}_{2\sim 3}$ アルキル $\text{OC}_{1\sim 3}$ アルキル、 $\text{-C}_{1\sim 3}$ ヒドロキシアルキル、 $\text{-C}_{0\sim 6}$ アルキル $\text{S}(\text{O})_q\text{C}_{1\sim 3}$ アルキル、 $\text{-C}_{0\sim 6}$ アルキル $\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $\text{-C}_{0\sim 6}$ アルキル $\text{NR}^8\text{C}_{0\sim 6}$ アルキル $\text{S}(\text{O})_p\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、 $\text{-C}_{0\sim 6}$ アルキル $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $\text{-C}_{0\sim 6}$ アルキル $\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1\sim 6}$ アルキル、 $\text{-NR}^8\text{C}_{0\sim 6}$ アルキル $\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $\text{-NR}^8\text{C}_{0\sim 6}$ アルキル $\text{C}(\text{O})\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、 $\text{-C}_{0\sim 6}$ アルキル $\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ および $\text{-C}_{0\sim 6}$ アルキル $\text{C}(\text{O})\text{C}_{1\sim 6}$ アルキルから選択され；そして

R^{2b} は水素、 $\text{C}_{1\sim 3}$ アルキル、ハロ、ヒドロキシル、シアノ、 $\text{-C}_{1\sim 3}$ ハロアルキル、 $\text{-C}_{1\sim 3}$ アルコキシおよび $\text{-C}_{0\sim 6}$ アルキル $\text{S}(\text{O})_q\text{C}_{1\sim 3}$ アルキルから選択され；

R^{3a} はヒドロキシルであり；

R^{3b} は水素、ヒドロキシル、ハロ、シアノ、 $\text{-C}_{1\sim 3}$ ハロアルキル、 $\text{-C}_{1\sim 3}$ ヒドロキシアルキル、 $\text{-C}_{1\sim 3}$ アルコキシおよび $\text{-S}(\text{O})_q\text{C}_{1\sim 3}$ アルキルから選択され；

R^4 は水素もしくは $\text{-C}_{1\sim 3}$ アルキルであり；

R^5 は水素もしくは $\text{-C}_{1\sim 3}$ アルキルであり；

R^6 は水素もしくは $\text{-C}_{1\sim 6}$ アルキルであり；

R^7 は水素もしくは $\text{-C}_{1\sim 6}$ アルキルであり；

R^8 は水素もしくは $\text{-C}_{1\sim 6}$ アルキルであり；

p は 0 または整数 1 もしくは 2 であり；

q は 0 または整数 1 もしくは 2 である]

の化合物 (但し、式 (I) の化合物は、6 - (2 - ((4 - アミノ - 3 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル)メチル) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 5 - イル) - N, N - ビス (2 - メトキシエチル) ヘキシ - 5 - インアミドではない) もしくはその製薬学的に許容しうる塩。

【請求項 2】

R^1 が H、飽和もしくは不飽和、分枝もしくは非分枝 $\text{C}_{1\sim 10}$ アルキル鎖であり、ここで、場合により 1 個もしくはそれ以上の炭素が O、N、 $\text{S}(\text{O})_p$ から選択されるヘテロ原子で置換されていてもよく、ここで、該鎖が場合によりオキソ、ハロゲン、アリール基、ヘテロアリール基、カルボサイクリル基もしくはヘテロサイクリル基から独立して選択される 1 個もしくはそれ以上の基で置換されていてもよく、

各アリール、ヘテロアリール、カルボサイクリルもしくはヘテロサイクリル基が：
ハロゲン、 $-C_1\sim_6$ アルキル、 $-C_1\sim_6$ アルコキシ、 $-C_1\sim_6$ ハロアルキル、アミノ、 $-C_1\sim_4$ モノもしくは $-C_2\sim_8$ ジ-アルキルアミノ、 $-C_1\sim_4$ モノもしくは $-C_2\sim_8$ ジ-アシルアミノ、 $-C_0\sim_6$ アルキル $S(O)_p$ $-C_1\sim_6$ アルキル、 $-C_0\sim_6$ アルキル $S(O)_p$ NR^6R^7 、 $-C_0\sim_6$ アルキル $NR^8C_0\sim_6$ アルキル $S(O)_p$ $-C_1\sim_6$ アルキル、 $-C_0\sim_6$ アルキル $C(O)OC_0\sim_6$ アルキル、 $-NC_0\sim_6$ アルキル $C(O)NR^6R^7$ 、 $-NC_0\sim_6$ アルキル $C(O)C_0\sim_6$ アルキル、 $-C_0\sim_6$ アルキル $C(O)NR^6R^7$ および $-C_0\sim_6$ アルキル $C(O)C_1\sim_6$ アルキルから選択される0～3個の置換基；ならびに／または1個のアリール、ヘテロサイクリルもしくはカルボサイクリルを保有し；

10

Xが R^{2a} でそして場合により R^{2b} で各々置換された $C_6\sim_{10}$ アリールもしくは $C_5\sim_9$ ヘテロアリールであり、

ここで、 R^{2a} が水素、 $-C_1\sim_3$ アルキル、ハロ、ヒドロキシル、シアノ、 $-C_1\sim_3$ ハロアルキル、 $-C_1\sim_3$ アルコキシ、 $-C_1\sim_3$ ヒドロキシアルキル、 $-C_0\sim_6$ アルキル $S(O)_q$ $-C_1\sim_3$ アルキル、 $-C_0\sim_6$ アルキル $S(O)_p$ NR^6R^7 、 $-C_0\sim_6$ アルキル $NR^8C_0\sim_6$ アルキル $S(O)_p$ $-C_1\sim_6$ アルキル、 $-C_0\sim_6$ アルキル $C(O)OH$ 、 $-C_0\sim_6$ アルキル $C(O)OC_1\sim_6$ アルキル、 $-NC_0\sim_6$ アルキル $C(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^8C_0\sim_6$ アルキル $C(O)C_1\sim_6$ アルキル、 $-C_0\sim_6$ アルキル $C(O)NR^6R^7$ および $-C_0\sim_6$ アルキル $C(O)C_1\sim_6$ アルキルから選択され；そして

R^{2b} が水素、 $C_1\sim_3$ アルキル、ハロ、シアノ、 $-C_1\sim_3$ ハロアルキル、 $-C_1\sim_3$ アルコキシおよび $-C_0\sim_6$ アルキル $S(O)_q$ $-C_1\sim_3$ アルキルから選択され；

20

R^{3a} がヒドロキシルであり；

R^{3b} が水素、ヒドロキシル、ハロ、シアノ、 $-C_1\sim_3$ ハロアルキル、 $-C_1\sim_3$ ヒドロキシアルキル、 $-C_1\sim_3$ アルコキシ、 $-S(O)_q$ $-C_1\sim_3$ アルキルであり；

R^4 が水素もしくは $-C_1\sim_3$ アルキルであり；

R^5 が水素もしくは $-C_1\sim_3$ アルキルであり；

R^6 が水素もしくは $-C_1\sim_6$ アルキルであり；

R^7 が水素もしくは $-C_1\sim_6$ アルキルであり；

R^8 が水素もしくは $-C_1\sim_6$ アルキルであり；

pが0または整数1もしくは2であり；

30

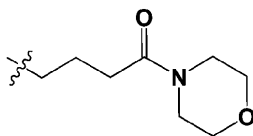
qが0または整数1もしくは2である

その全ての立体異性体、互変異性体および同位体誘導体を包含する、請求項1に記載の式(I)の化合物もしくはその製薬学的に許容しうる塩。

【請求項3】

R^1 が水素であるか、または、

【化2】



40

であるか、または、

$-CH_2CH_2CH_2C(O)OH$ である、請求項1もしくは2に記載の式(I)の化合物。

【請求項4】

R^1 が $-CH_2CH_2CH_2C(O)N(CH_2CH_2OCH_3)_2$ である請求項1もしくは2に記載の式(I)の化合物。

【請求項5】

R^1 が $-CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_3$ である請求項1もしくは2に記載の式(I)の化合物。

【請求項6】

50

R^{2a}がクロロ、フルオロ、シアノ、メトキシ、トリフルオロメチルおよびSO₂CH₃を含んでなる群から選択される請求項1～5のいずれか1項に記載の式(I)の化合物。

【請求項7】

R^{2a}がオルト位に位置する請求項1～6のいずれか1項に記載の式(I)の化合物。

【請求項8】

R⁴が水素である請求項1～7にのいずれか1項に記載の式(I)の化合物。

【請求項9】

R⁵が水素である請求項1～8のいずれか1項に記載の式(I)の化合物。

【請求項10】

R^{3a}がメタ位にある請求項1～9のいずれか1項に記載の式(I)の化合物。

10

【請求項11】

R^{3a}がパラ位にある請求項1～9のいずれか1項に記載の式(I)の化合物。

【請求項12】

カルボサイクリルがC₃～₁₀飽和もしくは部分的飽和炭素環式環系である請求項1～11のいずれか1項に記載の式(I)の化合物。

【請求項13】

ヘテロアリールが、O、NおよびSから独立して選択される1個もしくはそれ以上のヘテロ原子を含んでなるC₅～₉員の芳香族炭素環もしくは二環式環系である請求項1～12のいずれか1項に記載の式(I)の化合物。

【請求項14】

20

ヘテロサイクリルが、O、NおよびSから独立して選択される1個もしくはそれ以上のヘテロ原子を含んでなる飽和もしくは部分的に不飽和でありそして非芳香族である5～10員の環系をさすものとする請求項1～13のいずれか1項に記載の式(I)の化合物。

【請求項15】

アリールが、少なくとも1個の環が芳香族である1～3個の環を有するC₆～₁₄単もしくは多環式基である請求項1～14のいずれか1項に記載の式(I)の化合物。

【請求項16】

化合物が、その全ての立体異性体、互変異性体および同位体誘導体を包含する：

2 - ((4 - アミノ - 3 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d]
ピリミジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 5 - エチニルキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

30

2 - ((4 - アミノ - 3 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d]
ピリミジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 5 - (3 - (2 - (2 -
メトキシエトキシ) エトキシ) プロパ - 1 - イン - 1 - イル) キナゾリン - 4 (3 H)
- オン ;

2 - ((4 - アミノ - 3 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d]
ピリミジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 5 - (6 - モルホリノ
- 6 - オキソヘキシ - 1 - イン - 1 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

6 - (2 - ((4 - アミノ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4
- d] ピリミジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 4 - オキソ - 3
- 4 - ジヒドロキナゾリン - 5 - イル) ヘキシ - 5 - イン酸 ;

40

2 - ((4 - アミノ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d]
ピリミジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 5 - (6 - モルホリノ
- 6 - オキソヘキシ - 1 - イン - 1 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

3 - ((2 - ((4 - アミノ - 3 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 ,
4 - d] ピリミジン - 1 - イル) メチル) - 5 - (3 - (2 - (2 - ヒドロキシエトキシ)
エトキシ) プロパ - 1 - イン - 1 - イル) - 4 - オキソキナゾリン - 3 (4 H) - イル)
メチル) ベンゾニトリル ;

2 - ((4 - アミノ - 3 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d]
ピリミジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 5 - (5 - (シクロペ

50

ンチルアミノ) ペント - 1 - イニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
 2 - ((4 - アミノ - 3 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d]
 ピリミジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 5 - (3 - (2 - モル
 ホリノエトキシ) プロブ - 1 - イニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
 2 - ((4 - アミノ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d]
 ピリミジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 5 - エチニルキナゾリ
 ン - 4 (3 H) - オン ;
 2 - ((4 - アミノ - 3 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d]
 ピリミジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (3 - クロロベンジル) - 5 - エチニルキナゾリ
 ン - 4 (3 H) - オン ;
 2 - ((4 - アミノ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d]
 ピリミジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (3 - クロロベンジル) - 5 - エチニルキナゾリ
 ン - 4 (3 H) - オン ;
 2 - ((4 - アミノ - 3 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d]
 ピリミジン - 1 - イル) メチル) - 5 - エチニル - 3 - (2 - フルオロベンジル) キナゾ
 リン - 4 (3 H) - オン ;
 2 - ((4 - アミノ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d]
 ピリミジン - 1 - イル) メチル) - 5 - エチニル - 3 - (2 - フルオロベンジル) キナゾ
 リン - 4 (3 H) - オン ;
 2 - ((4 - アミノ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d]
 ピリミジン - 1 - イル) メチル) - 5 - エチニル - 3 - (3 - メトキシベンジル) キナゾ
 リン - 4 (3 H) - オン ;
 2 - ((4 - アミノ - 3 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d]
 ピリミジン - 1 - イル) メチル) - 5 - エチニル - 3 - (3 - メトキシベンジル) キナゾ
 リン - 4 (3 H) - オン ;
 2 - ((4 - アミノ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d]
 ピリミジン - 1 - イル) メチル) - 5 - エチニル - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) ベ
 ンジル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
 2 - ((4 - アミノ - 3 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d]
 ピリミジン - 1 - イル) メチル) - 5 - エチニル - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) ベ
 ンジル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
 2 - ((4 - アミノ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d]
 ピリミジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (4 - クロロベンジル) - 5 - エチニルキナゾリ
 ン - 4 (3 H) - オン ;
 2 - ((4 - アミノ - 3 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d]
 ピリミジン - 1 - イル) メチル) - 5 - エチニル - 3 - (4 - (メチルスルホニル) ベン
 ジル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
 2 - ((4 - アミノ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d]
 ピリミジン - 1 - イル) メチル) - 5 - エチニル - 3 - (4 - (メチルスルホニル) ベン
 ジル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
 2 - ((4 - アミノ - 3 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d]
 ピリミジン - 1 - イル) メチル) - 5 - エチニル - 3 - (4 - (トリフルオロメチル) ベ
 ンジル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
 3 - ((2 - ((4 - アミノ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 ,
 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) メチル) - 5 - エチニル - 4 - オキソキナゾリン - 3 (4
 H) - イル) メチル) ベンゾニトリル ;
 2 - ((4 - アミノ - 3 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d]
 ピリミジン - 1 - イル) メチル) - 5 - エチニル - 3 - (3 - (メチルスルホニル) ベン
 ジル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
 3 - ((2 - ((4 - アミノ - 3 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 ,

10

20

30

40

50

- 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) メチル) - 5 - エチニル - 4 - オキソキナゾリン - 3 (4 H) - イル) メチル) ベンゾニトリル ;
- 2 - ((4 - アミノ - 3 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (4 - クロロベンジル) - 5 - エチニルキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
- 2 - ((4 - アミノ - 3 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (4 - クロロベンジル) - 5 - (3 - メトキシプロップ - 1 - イニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
- 2 - ((4 - アミノ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (3 - メトキシベンジル) - 5 - (3 - メトキシプロップ - 1 - イニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
- 2 - ((4 - アミノ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 5 - (3 - メトキシプロップ - 1 - イニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
- 2 - ((4 - アミノ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) メチル) - 5 - エチニル - 3 - (4 - (トリフルオロメチル) ベンジル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
- 2 - ((4 - アミノ - 3 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 5 - (3 - (2 - メトキシエトキシ) プロップ - 1 - イニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
- 2 - ((4 - アミノ - 3 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) メチル) - 5 - エチニル - 3 - ((5 - メチルイソオキサゾール - 3 - イル) メチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
- 2 - ((4 - アミノ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) メチル) - 5 - エチニル - 3 - ((5 - メチルイソオキサゾール - 3 - イル) メチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
- 2 - ((4 - アミノ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンジル) - 5 - エチニルキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
- 2 - ((4 - アミノ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 5 - エチニルキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
- 2 - ((4 - アミノ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (4 - クロロ - 2 - フルオロベンジル) - 5 - エチニルキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
- 2 - ((4 - アミノ - 3 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 5 - エチニルキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
- 2 - ((4 - アミノ - 3 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) メチル) - 5 - (3 - メトキシプロップ - 1 - イニル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) ベンジル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
- 2 - ((4 - アミノ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) メチル) - 5 - エチニル - 3 - (4 - フルオロベンジル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
- 2 - ((4 - アミノ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 5 - (3 - シクロペンチルプロップ - 1 - イニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
- 2 - ((4 - アミノ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) メチル) - 5 - (3 - (ベンジルオキシ) プロップ - 1 - イニル) - 3 - (2 - クロロベンジル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

2 - ((4 - アミノ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d]
 プリミジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 5 - (5 - ヒドロキシ
 ペント - 1 - イニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

2 - ((4 - アミノ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d]
 プリミジン - 1 - イル) メチル) - 5 - エチニル - 3 - (2 - フルオロ - 5 - メトキシベン
 ジル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

2 - ((4 - アミノ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d]
 プリミジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 5 - エチニルキ
 ナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

2 - ((4 - アミノ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d]
 プリミジン - 1 - イル) メチル) - 3 - ベンジル - 5 - エチニルキナゾリン - 4 (3 H)
 - オン ;

10

2 - ((4 - アミノ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d]
 プリミジン - 1 - イル) メチル) - 5 - エチニル - 3 - (2 - トリフルオロメチルベンジ
 ル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

2 - ((4 - アミノ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d]
 プリミジン - 1 - イル) メチル) - 5 - エチニル - 3 - (4 - メトキシベンジル) キナゾ
 リン - 4 (3 H) - オン ;

4 - ((2 - ((4 - アミノ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 ,
 4 - d] プリミジン - 1 - イル) メチル) - 5 - エチニル - 4 - オキソキナゾリン - 3 (4
 H) - イル) メチル) ベンゾニトリル ;

20

2 - ((4 - アミノ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d]
 プリミジン - 1 - イル) メチル) - 5 - エチニル - 3 - (2 - フルオロ - 4 - メトキシベン
 ジル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

1 - (3 - (2 - ((4 - アミノ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 ,
 4 - d] プリミジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 4 - オキ
 ソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 5 - イル) プロプ - 2 - イニル) 尿素 ;

2 - ((4 - アミノ - 3 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d]
 プリミジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (2 - フルオロベンジル) - 5 - (3 - (2 - (2 -
 メトキシエトキシ) エトキシ) プロプ - 1 - イニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

30

2 - ((4 - アミノ - 3 - (4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ
 [3 , 4 - d] プリミジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 5 - エ
 チニルキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

2 - ((4 - アミノ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d]
 プリミジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 5 - (3 - フェノキシ
 プロプ - 1 - イニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

2 - ((4 - アミノ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d]
 プリミジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (2 - フルオロベンジル) - 5 - (6 - モルホリ
 ノ - 6 - オキソヘキシ - 1 - イン - 1 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

40

6 - (2 - ((4 - アミノ - 3 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4
 - d] プリミジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 4 - オキソ - 3
 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 5 - イル) - N - (2 - メトキシエチル) ヘキシ - 5 - イン
 アミド ;

2 - ((4 - アミノ - 3 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d]
 プリミジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 5 - (7 - モルホリノ
 - 7 - オキソヘプト - 1 - イン - 1 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

2 - ((4 - アミノ - 3 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d]
 プリミジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 5 - (5 - モルホリノ
 - 5 - オキソペント - 1 - イン - 1 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

50

2 - ((4 - アミノ - 3 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d]
 プリミジン - 1 - イル) メチル) - 3 - ((5 - メチルピラジン - 2 - イル) メチル) -
 5 - (6 - モルホリノ - 6 - オキソヘキシ - 1 - イン - 1 - イル) キナゾリン - 4 (3 H
) - オン ;

2 - ((4 - アミノ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d]
 プリミジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 5 - (6 - オキソ - 6
 - (ピペリジン - 1 - イル) ヘキシ - 1 - イン - 1 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オ
 ン ;

6 - (2 - ((4 - アミノ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4
 - d] プリミジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 4 - オキソ - 3
 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 5 - イル) - N , N - ジエチルヘキシ - 5 - インアミド ;

7 - (2 - ((4 - アミノ - 3 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4
 - d] プリミジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 4 - オキソ - 3
 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 5 - イル) ヘプト - 6 - イン酸 ;

2 - アセトアミド - N - (3 - (2 - ((4 - アミノ - 3 - (3 - ヒドロキシフェニル)
 - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] プリミジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (2 - クロロベ
 ンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 5 - イル) プロプ - 2 - イン - 1
 - イル) アセトアミド ;

2 - ((4 - アミノ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d]
 プリミジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (3 - メトキシ - 5 - (トリフルオロメチル) ベ
 ンジル) - 5 - (6 - モルホリノ - 6 - オキソヘキシ - 1 - イン - 1 - イル) キナゾリン
 - 4 (3 H) - オン ;

2 - ((4 - アミノ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d]
 プリミジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (ベンゾ [b] チオフェン - 2 - イルメチル) -
 5 - (6 - モルホリノ - 6 - オキソヘキシ - 1 - イン - 1 - イル) キナゾリン - 4 (3 H
) - オン ;

2 - ((4 - アミノ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d]
 プリミジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (2 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 5 -
 (6 - モルホリノ - 6 - オキソヘキシ - 1 - イン - 1 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) -
 オン ;

3 - ((2 - ((4 - アミノ - 3 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 ,
 4 - d] プリミジン - 1 - イル) メチル) - 5 - (6 - モルホリノ - 6 - オキソヘキシ -
 1 - イン - 1 - イル) - 4 - オキソキナゾリン - 3 (4 H) - イル) メチル) 安息香酸メ
 チル ;

2 - ((4 - アミノ - 3 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d]
 プリミジン - 1 - イル) メチル) - 3 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)
 メチル) - 5 - (6 - モルホリノ - 6 - オキソヘキシ - 1 - イン - 1 - イル) キナゾリン
 - 4 (3 H) - オン ;

2 - ((4 - アミノ - 3 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d]
 プリミジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (ベンゾフラン - 5 - イルメチル) - 5 - (6 -
 モルホリノ - 6 - オキソヘキシ - 1 - イン - 1 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

2 - ((4 - アミノ - 3 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d]
 プリミジン - 1 - イル) メチル) - 3 - ((2 - メチルチアゾール - 4 - イル) メチル)
 - 5 - (6 - モルホリノ - 6 - オキソヘキシ - 1 - イン - 1 - イル) キナゾリン - 4 (3
 H) - オン ;

2 - ((4 - アミノ - 3 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d]
 プリミジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 5 - (6 - (4 - メチ
 ルピペラジン - 1 - イル) - 6 - オキソヘキシ - 1 - イン - 1 - イル) キナゾリン - 4 (3
 H) - オン ;

2 - ((4 - アミノ - 3 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d]

10

20

30

40

50

ピリミジン - 1 - イル)メチル) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 5 - (6 - (4 - モル
ホリノピペリジン - 1 - イル) - 6 - オキソヘキシ - 1 - イン - 1 - イル)キナゾリン -
4 (3 H) - オン;

5 - (6 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - 6 - オキソヘキシ - 1 - イン - 1 -
イル) - 2 - ((4 - アミノ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 ,
4 - d]ピリミジン - 1 - イル)メチル) - 3 - (2 - クロロベンジル)キナゾリン - 4
(3 H) - オン;

N - (4 - (2 - ((4 - アミノ - 3 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 ,
4 - d]ピリミジン - 1 - イル)メチル) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 4 - オキ
ソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 5 - イル)プト - 3 - イン - 1 - イル)モルホリン -
4 - カルボキサミド;

10

2 - ((4 - アミノ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d]
ピリミジン - 1 - イル)メチル) - 5 - (5 - (ビス(2 - メトキシエチル)アミノ)ペ
ント - 1 - イニル) - 3 - (2 - クロロベンジル)キナゾリン - 4 (3 H) - オン;

6 - (2 - ((4 - アミノ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4
- d]ピリミジン - 1 - イル)メチル) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 4 - オキソ - 3
, 4 - ジヒドロキナゾリン - 5 - イル) - N - シクロペンチルヘキシ - 5 - インアミド;

6 - (2 - ((4 - アミノ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4
- d]ピリミジン - 1 - イル)メチル) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 4 - オキソ - 3
, 4 - ジヒドロキナゾリン - 5 - イル) - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル
)ヘキシ - 5 - インアミド;

20

6 - (2 - ((4 - アミノ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4
- d]ピリミジン - 1 - イル)メチル) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 4 - オキソ - 3
, 4 - ジヒドロキナゾリン - 5 - イル) - N - (2 - モルホリノエチル)ヘキシ - 5 - イン
アミド;

2 - ((4 - アミノ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d]
ピリミジン - 1 - イル)メチル) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 5 - (6 - (4 - (2
- メトキシエチル)ピペラジン - 1 - イル) - 6 - オキソヘキシ - 1 - イニル)キナゾリ
ン - 4 (3 H) - オン;

6 - (2 - ((4 - アミノ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4
- d]ピリミジン - 1 - イル)メチル) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 4 - オキソ - 3
, 4 - ジヒドロキナゾリン - 5 - イル) - N - (2 - (ジメチルアミノ)エチル)ヘキシ
- 5 - インアミド;

30

6 - (2 - ((4 - アミノ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4
- d]ピリミジン - 1 - イル)メチル) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 4 - オキソ - 3
, 4 - ジヒドロキナゾリン - 5 - イル) - N - (ピリジン - 4 - イル)ヘキシ - 5 - イン
アミド;

6 - (2 - ((4 - アミノ - 3 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4
- d]ピリミジン - 1 - イル)メチル) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 4 - オキソ - 3
, 4 - ジヒドロキナゾリン - 5 - イル) - N - (ピリジン - 4 - イル)ヘキシ - 5 - イン
アミド;

40

2 - ((4 - アミノ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d]
ピリミジン - 1 - イル)メチル) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 5 - (6 - (4 - (ジ
メチルアミノ)ピペリジン - 1 - イル) - 6 - オキソヘキシ - 1 - イニル)キナゾリン -
4 (3 H) - オン;

6 - (2 - ((4 - アミノ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4
- d]ピリミジン - 1 - イル)メチル) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 4 - オキソ - 3
, 4 - ジヒドロキナゾリン - 5 - イル) - N , N - ビス(2 - メトキシエチル)ヘキシ -
5 - インアミド;

6 - (2 - ((4 - アミノ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4

50

- d] ピリミジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 5 - イル) - N - (2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エチル) ヘキシ - 5 - インアミド ;

6 - (2 - ((4 - アミノ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 5 - イル) - N - メチル - N - (2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エチル) ヘキシ - 5 - インアミド ;

6 - (2 - ((4 - アミノ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 5 - イル) - N - イソプロピルヘキシ - 5 - インアミド ;

6 - (2 - ((4 - アミノ - 3 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 5 - イル) - N - イソプロピルヘキシ - 5 - インアミド ;

6 - (2 - ((4 - アミノ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 5 - イル) - N , N - ジメチルヘキシ - 5 - インアミド ;

2 - ((4 - アミノ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 5 - (6 - オキソ - 6 - (ピロリジン - 1 - イル) ヘキシ - 1 - イン - 1 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

6 - (2 - ((4 - アミノ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 5 - イル) - N - (ピロリジン - 3 - イル) ヘキシ - 5 - インアミド ;

2 - ((4 - アミノ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 5 - (6 - (3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル) - 6 - オキソヘキシ - 1 - イニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

2 - ((4 - アミノ - 3 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 5 - (6 - (3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル) - 6 - オキソヘキシ - 1 - イニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

2 - ((4 - アミノ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 5 - (6 - (4 - メチル - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル) - 6 - オキソヘキシ - 1 - イニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

2 - ((4 - アミノ - 3 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 5 - (6 - (4 - メチル - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル) - 6 - オキソヘキシ - 1 - イニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン、

2 - ((4 - アミノ - 3 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 5 - (6 - モルホリノ - 6 - オキソヘキシ - 1 - イニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

もしくはその製薬学的に許容しうる塩から選択される請求項 1 に記載の式 (I) の化合物。

【請求項 17】

1 つもしくはそれ以上の製薬学的に許容しうる希釈剤もしくは担体と組み合わせて、請求項 1 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の化合物を含んでなる製薬学的組成物。

【請求項 18】

COPD、喘息、小児喘息、嚢胞性線維症、サルコイドーシス、特発性肺線維症、アレ

10

20

30

40

50

アレルギー性鼻炎、鼻炎、副鼻腔炎、アレルギー性結膜炎、結膜炎、アレルギー性皮膚炎、接触皮膚炎、乾癬、潰瘍性大腸炎、関節リウマチもしくは変形性関節炎に続発する炎症関節、関節リウマチ、膵炎、悪液質、腫瘍の増殖および転移の抑制から選択される症状の処置もしくは予防用の薬剤の製造のための請求項 1 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物の使用。

【請求項 19】

腫瘍が、非小細胞肺癌、乳癌、胃癌、結腸直腸癌および悪性黒色腫から成る群から選択される、請求項 18 に記載の使用。

【請求項 20】

慢性気管支炎および肺気腫の処置もしくは予防用の薬剤の製造のための請求項 18 に記載の使用。

10

【請求項 21】

1 以上の他の有効成分との組み合わせで用いるための、請求項 1 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 22】

ステロイド、ベータアゴニスト、キサンチン、ムスカリン性アンタゴニストおよび p38 MAP キナーゼ阻害剤から選択される 1 つもしくはそれ以上の他の有効成分との組み合わせで呼吸器疾患を処置するための請求項 1 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の化合物、または抗ウイルス薬と組み合わせで用いられる請求項 1 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の化合物。

20

【請求項 23】

ステロイドが、ブデソニド、ニプロピオン酸ベクロメタゾン、プロピオン酸フルチカゾン、フロ酸モメタゾンまたはフロ酸フルチカゾンであり；

ベータアゴニストが、テルブタリン、サルブタモール、サルメテロール、ホルモテロールまたはインダカテロールであり；

キサンチンが、テオフィリンであり；

ムスカリン性アンタゴニストが、イプラトロピウム；そして

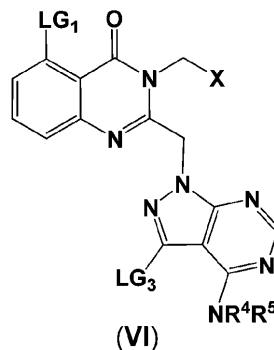
抗ウイルス薬が、アシクロビル、リン酸オセルタミビル、ザナミビルもしくはインターフェロンである、請求項 22 に記載の化合物。

30

【請求項 24】

式 (VI)：

【化 3】



40

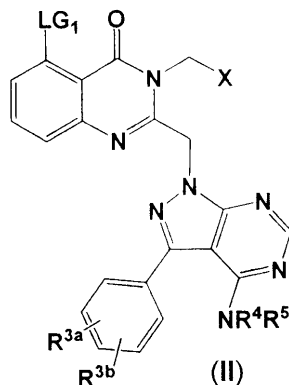
[式中、LG₁およびLG₃は独立してハロを表し、そしてX、R⁴およびR⁵は請求項 1 において定義した通りである]

の中間体。

【請求項 25】

式 (II)：

【化 4】



10

〔式中、 LG_1 はハロを表し、そして X 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 および R^5 は請求項 1 において定義した通りである〕
の中間体。

【請求項 26】

LG_1 が臭素である、請求項 23 または 24 に記載の中間体。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

20

本発明は、ホスホイノシチド 3 - キナーゼ (PI3 キナーゼ) の阻害剤である化合物に関する。特に、本発明は PI3 キナーゼデルタサブタイプならびに場合によりさらにそのガンマおよびアルファサブタイプを阻害する化合物、ならびに COPD および喘息のような、肺の炎症性疾患を包含する、特に炎症性疾患の処置における、製薬学的組み合わせにおいてを包含する、治療におけるそれらの使用に関する。本開示はまた、該化合物を製造する方法およびそれらを含んでなる製薬学的組成物にも及ぶ。

【背景技術】

【0002】

脂質キナーゼは脂質のリン酸化を触媒して細胞移動および接着を包含する広範囲の生理学的過程の調節に関与する種を生成する。PI3 キナーゼはこの酵素類に属し、そしてそれら自体が細胞膜と関連する脂質のリン酸化を触媒する膜結合タンパク質である。PI3 キナーゼデルタ () アイソザイム (PI3 キナーゼ) は、細胞シグナル伝達を媒介しそして炎症、成長因子シグナル伝達、悪性形質転換および免疫のような多数の細胞過程にかかわっている、様々な 3' - リン酸化ホスホイノシチドを生成することに関与する I 型 PI3 キナーゼの 4 つのアイソフォームの 1 つである (非特許文献 1 による総説を参照)。

30

【0003】

炎症を制御することにおける PI3 キナーゼの関与は、LY - 294002 およびワートマニンのような汎 PI3 キナーゼ阻害剤を用いていくつかのモデルにおいて確かめられている (非特許文献 2)。最近の研究は、選択的 PI3 キナーゼ阻害剤を用いるかもしくは特定の酵素アイソフォームを欠くノックアウトマウスにおいて行われている。これらの研究により、炎症において PI3 キナーゼ酵素により制御される経路の役割が示されている。PI3 キナーゼ 選択的阻害剤 IC - 87114 は、卵白アルブミンで感作し、卵白アルブミンで攻撃した (challenged) マウスにおいて気道過敏性、IgE 放出、炎症性サイトカイン発現、肺への炎症細胞蓄積および血管透過性を抑制することが見出された (非特許文献 3 および非特許文献 4)。さらに、IC - 87114 は、TNF により刺激される、マウスの肺における好中球蓄積および好中球機能を下げた (非特許文献 5)。PI3 キナーゼ アイソフォームは、インシュリンおよび他の成長因子、ならびに G タンパク質共役タンパク質シグナル伝達および炎症性サイトカインにより活性化される。最近、PI3 キナーゼ二重 / 阻害剤 TG100 - 115 は、エアロゾル化により投

40

50

与した場合に、マウスモデルにおいて肺好酸球増加、インターロイキン - 13 ならびにムチン蓄積および気道過敏性を抑制することが報告された。同著者はまた、LPS もしくはたばこの煙のいずれかにより誘発される肺好中球増加を該化合物が抑制できることも報告した [非特許文献 6]。

【 0 0 0 4 】

IP3 キナーゼ アイソフォームはまた酸化ストレスによっても活性化されるので、それは高レベルの酸化ストレスが関与している疾患における治療的介入の標的として関連する可能性が高い。PI3 キナーゼシグナル伝達経路の下流メディエーターには、Akt (セリン/トレオニンプロテインキナーゼ) およびラパマイシンの哺乳類標的、酵素mTOR が包含される。最近の研究により、Akt のリン酸化をもたらず、PI3 キナーゼ

10

の活性化は、そうでなければコルチコステロイドに感受性の細胞においてコルチコステロイド耐性の状態を誘導できることが示唆されている [非特許文献 7]。これらの結果により、このシグナル伝達系は、COPD を患っている患者、ならびに喫煙しそれによって自分の肺を増加した酸化ストレスにさらす喘息患者の肺において認められる炎症のコルチコステロイド非感受性に関与する 1 つの機序であり得るという仮説がもたらされている。実際に、COPD および喘息の両方の処置において使用される化合物、テオフィリンは、PI3 キナーゼ により制御される経路との相互作用を伴う機序によってステロイド非感受性を覆すことが示唆されている [非特許文献 7]。

【 0 0 0 5 】

現在、喘息および COPD の両方の処置の中心は、臨床的に適切と判断される場合、コルチコステロイド、ムスカリンアンタゴニストおよび β_2 - アゴニストの組み合わせを使用する吸入療法である。COPD および喘息における満たされていない医学的必要性に対処する 1 つの方法は、単剤療法としてまたはこれら 3 つの薬理学的分類からの 1 つもしくはそれ以上の薬剤と組み合わせて使用する場合に大きな利益を与える潜在能力を有する、例えば吸入薬としての使用に適当な、新規治療薬を同定することである。従って、喘息、COPD および他の炎症性疾患において増大した治療効能を与える潜在能力を有するアイソフォーム選択的 PI3 キナーゼ阻害剤を同定しそして開発する必要性が依然としてある。

20

【 先行技術文献 】

【 非特許文献 】

30

【 0 0 0 6 】

【 非特許文献 1 】 Rameh , L . E . and Cantley , L . C . J . Biol . Chem . , 1999 , 274 : 8347 - 8350

【 非特許文献 2 】 Ito , K . et al . , J Pharmacol . Exp . Ther . , 2007 , 321 : 1 - 8

【 非特許文献 3 】 Lee , K . S . et al . , J . Allergy Clin . Immunol . , 2006 , 118 : 403 - 409

【 非特許文献 4 】 Lee , K . S . et al . , FASEB J . , 2006 , 20 : 455 - 65

【 非特許文献 5 】 Sadhu , C . et al . , Biochem . Biophys . Res . Commun . , 2003 , 308 : 764 - 9

40

【 非特許文献 6 】 Doukas , J . et al . , J Pharmacol . Exp . Ther . , 2009 , 328 : 758 - 765

【 非特許文献 7 】 To , Y . et al . , Am . J . Respir . Crit . Care Med . , 2010 , 182 : 897 - 904

【 発明の概要 】

【 0 0 0 7 】

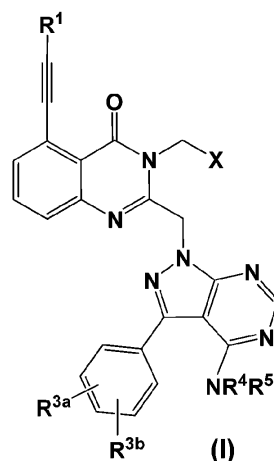
【 発明の要約 】

本発明によれば、その全ての立体異性体、互変異性体および同位体誘導体を包含する、式 (I) :

50

【 0 0 0 8 】

【 化 1 】



10

【 0 0 0 9 】

〔 式中、

R¹はH、飽和もしくは不飽和、分枝もしくは非分枝C₁～₁₅アルキル鎖であり、ここで、場合により1個もしくはそれ以上の炭素（例えば1、2もしくは3個の炭素、好適には1もしくは2個、特に1個）はO、N、S（O）_pから選択されるヘテロ原子で置換されており（例えばCH₂基はOもしくはNHもしくはSもしくはSO₂で置換され、または鎖の末端のもしくは分枝上の-CH₃基はOHもしくはNH₂で置換され）、ここで、該鎖は場合によりオキソ、ハロゲン、アリール基、ヘテロアリール基、カルボサイクリル基もしくはヘテロサイクリル基から独立して選択される1個もしくはそれ以上の基（例えば1～3個、例えば2個の基）で置換されていてもよく、

20

各アリール、ヘテロアリール、カルボサイクリルもしくはヘテロサイクリル基は：

ハロゲン、-ヒドロキシル、-C₁～₆アルキル、-C₁～₆アルコキシ、-C₂～₃アルコシOC₁～₃アルキル、-C₂～₃アルキルOC₁～₃アルキル、-C₁～₃ヒドロキシアルキル、-C₁～₆ハロアルキル、アミノ、-C₁～₄モノもしくは-C₂～₈ジ-アルキルアミノ、-C₁～₄モノもしくは-C₂～₈ジ-アシルアミノ、-C₀～₆アルキルS（O）_pC₁～₆アルキル、-C₀～₆アルキルS（O）_pNR⁶R⁷、-C₀～₆アルキルNR⁸C₀～₆アルキルS（O）_pC₁～₆アルキル、-C₀～₆アルキルC（O）OC₀～₆アルキル、-NR⁸C₀～₆アルキルC（O）NR⁶R⁷、-NR⁸C₀～₆アルキルC（O）C₀～₆アルキル、-C₀～₆アルキルC（O）NR⁶R⁷および-C₀～₆アルキルC（O）C₁～₆アルキルから選択される0～3個の置換基；ならびに/または1個のアリール、ヘテロサイクリルもしくはカルボサイクリル

30

を保有し；

Xは、R^{2a}でそしてR^{2b}で各々置換されたC₆～₁₀アリールもしくはC₅～₉ヘテロアリールであり、

ここで、R^{2a}は水素、-C₁～₃アルキル、ハロ、ヒドロキシル、シアノ、-C₁～₃ハロアルキル、-C₁～₃アルコキシ、-C₂～₃アルコシOC₁～₃アルキル、-C₂～₃アルキルOC₁～₃アルキル、-C₁～₃ヒドロキシアルキル、-C₀～₆アルキルS（O）_qC₁～₃アルキル、-C₀～₆アルキルS（O）_pNR⁶R⁷、-C₀～₆アルキルNR⁸C₀～₆アルキルS（O）_pC₁～₆アルキル、-C₀～₆アルキルC（O）OH、-C₀～₆アルキルC（O）OC₁～₆アルキル、-NR⁸C₀～₆アルキルC（O）NR⁶R⁷、-NR⁸C₀～₆アルキルC（O）C₁～₆アルキル、-C₀～₆アルキルC（O）NR⁶R⁷および-C₀～₆アルキルC（O）C₁～₆アルキルから選択され；そして

40

R^{2b}は水素、C₁～₃アルキル、ハロ、ヒドロキシル、シアノ、-C₁～₃ハロアルキル、-C₁～₃アルコキシおよび-C₀～₆アルキルS（O）_qC₁～₃アルキルから選択され；

R^{3a}はヒドロキシルであり；

50

R^{3b} は水素、ヒドロキシル、ハロ、シアノ、 $-C_{1\sim 3}$ ハロアルキル、 $-C_{1\sim 3}$ ヒドロキシアルキル、 $-C_{1\sim 3}$ アルコキシおよび $-S(O)_q C_{1\sim 3}$ アルキルから選択され；

R^4 は水素もしくは $-C_{1\sim 3}$ アルキルであり；

R^5 は水素もしくは $-C_{1\sim 3}$ アルキルであり；

R^6 は水素もしくは $-C_{1\sim 6}$ アルキルであり；

R^7 は水素もしくは $-C_{1\sim 6}$ アルキルであり；

R^8 は水素もしくは $-C_{1\sim 6}$ アルキルであり；

p は0または整数1もしくは2であり；

q は0または整数1もしくは2である]

の化合物もしくはその製薬学的に許容しうる塩が提供される。

10

【発明を実施するための形態】

【発明を実施するための形態】

【0010】

1つの態様において、 R^1 はH、飽和もしくは不飽和、分枝もしくは非分枝 $C_{1\sim 12}$ アルキル鎖であり、ここで、場合により1個もしくはそれ以上の炭素（例えば1、2もしくは3個の炭素、好適には1もしくは2個、特に1個）はO、N、 $S(O)_p$ から選択されるヘテロ原子で置換されていてよく（例えば CH_2 基はOもしくはNHもしくはSもしくは SO_2 で置換され、または鎖の末端のもしくは分枝上の $-CH_3$ 基はOHもしくは NH_2 で置換され）、ここで、該鎖は場合によりオキソ、ハロゲン、アリール基、ヘテロアリール基、カルボサイクリル基もしくはヘテロサイクリル基から独立して選択される1個もしくはそれ以上の基（例えば1～3個、例えば2個の基）で置換されていてよく、

20

各アリール、ヘテロアリール、カルボサイクリルもしくはヘテロサイクリル基は：

ハロゲン、ヒドロキシル、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-C_{1\sim 6}$ アルコキシ、 $-C_{2\sim 3}$ アルキル $OC_{1\sim 3}$ アルキル、 $-C_{2\sim 3}$ アルコキシ $OC_{1\sim 3}$ アルキル、 $-C_{1\sim 3}$ ヒドロキシアルキル、 $-C_{1\sim 6}$ ハロアルキル、アミノ、 $-C_{1\sim 4}$ モノもしくは $-C_{2\sim 8}$ ジ-アルキルアミノ、 $-C_{1\sim 4}$ モノもしくは $-C_{2\sim 8}$ ジ-アシルアミノ、 $-C_{0\sim 6}$ アルキル $S(O)_p C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-C_{0\sim 6}$ アルキル $S(O)_p NR^6 R^7$ 、 $-C_{0\sim 6}$ アルキル $NR^8 C_{0\sim 6}$ アルキル $S(O)_p C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-C_{0\sim 6}$ アルキル $C(O)OC_{0\sim 6}$ アルキル、 $-NR^8 C_{0\sim 6}$ アルキル $C(O)NR^6 R^7 - NR^8 C_{0\sim 6}$ アルキル $C(O)C_{0\sim 6}$ アルキル、 $-C_{0\sim 6}$ アルキル $C(O)NR^6 R^7$ および $-C_{0\sim 6}$ アルキル $C(O)C_{1\sim 6}$ アルキルから選択される0～3個の置換基；ならびに/または1個のアリール、ヘテロサイクリルもしくはカルボサイクリルを保有する。

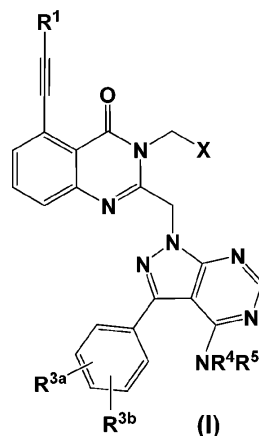
30

【0011】

1つの態様において、その全ての立体異性体、互変異性体および同位体誘導体を包含する、式(I)

【0012】

【化 2】



10

【0013】

[式中、

R^1 はH、飽和もしくは不飽和、分枝もしくは非分枝 $C_{1 \sim 10}$ アルキル鎖であり、ここで、場合により1個もしくはそれ以上の炭素（例えば1、2もしくは3個の炭素、好適には1もしくは2個、特に1個）はO、N、S(O)_p から選択されるヘテロ原子で置換されていてよく（例えばCH₂基はOでもしくはNHでもしくはSでもしくはSO₂で置換され、または鎖の末端のもしくは分枝上の-CH₃基はOHでもしくはNH₂で置換され）、ここで、該鎖は場合によりオキソ、ハロゲン、アリール基、ヘテロアリール基、カルボサイクリル基もしくはヘテロサイクリル基から独立して選択される1個もしくはそれ以上の基（例えば1～3個、例えば2個の基）で置換されていてよく、

20

各アリール、ヘテロアリール、カルボサイクリルもしくはヘテロサイクリル基は：

ハロゲン、- $C_{1 \sim 6}$ アルキル、- $C_{1 \sim 6}$ アルコキシ、- $C_{2 \sim 3}$ アルコキシOC_{1～3} アルキル、- $C_{1 \sim 6}$ ハロアルキル、アミノ、- $C_{1 \sim 4}$ モノもしくは- $C_{2 \sim 8}$ ジ-アルキルアミノ、- $C_{1 \sim 4}$ モノもしくは- $C_{2 \sim 8}$ ジ-アシルアミノ、- $C_{0 \sim 6}$ アルキルS(O)_p C_{1～6} アルキル、- $C_{0 \sim 6}$ アルキルS(O)_p NR⁶R⁷、- $C_{0 \sim 6}$ アルキルNR⁸ C_{0～6} アルキルS(O)_p C_{1～6} アルキル、- $C_{0 \sim 6}$ アルキルC(O)OC_{0～6} アルキル、-NC_{0～6} アルキルC(O)NR⁶R⁷-NC_{0～6} アルキルC(O)C_{0～6} アルキル、- $C_{0 \sim 6}$ アルキルC(O)NR⁶R⁷ および - $C_{0 \sim 6}$ アルキルC(O)C_{1～6} アルキルから選択される0～3個の置換基；ならびに/または1個のアリール、ヘテロサイクリルもしくはカルボサイクリルを保有し；

30

Xは、 R^{2a} でそして場合により R^{2b} で各々置換された $C_{6 \sim 10}$ アリールもしくは $C_{5 \sim 9}$ ヘテロアリールであり

ここで、 R^{2a} は水素、- $C_{1 \sim 3}$ アルキル、ハロ、ヒドロキシル、シアノ、- $C_{1 \sim 3}$ ハロアルキル、- $C_{1 \sim 3}$ アルコキシ、- $C_{2 \sim 3}$ アルコキシOC_{1～3} アルキル、- $C_{1 \sim 3}$ ヒドロキシアルキル、- $C_{0 \sim 6}$ アルキルS(O)_q C_{1～3} アルキル、- $C_{0 \sim 6}$ アルキルS(O)_p NR⁶R⁷、- $C_{0 \sim 6}$ アルキルNR⁸ C_{0～6} アルキルS(O)_p C_{1～6} アルキル、- $C_{0 \sim 6}$ アルキルC(O)OH、- $C_{0 \sim 6}$ アルキルC(O)OC_{1～6} アルキル、-NC_{0～6} アルキルC(O)NR⁶R⁷、-NR⁸ C_{0～6} アルキルC(O)C_{1～6} アルキル、- $C_{0 \sim 6}$ アルキルC(O)NR⁶R⁷ および - $C_{0 \sim 6}$ アルキルC(O)C_{1～6} アルキルであり；そして

40

R^{2b} は水素、 $C_{1 \sim 3}$ アルキル、ハロ、シアノ、- $C_{1 \sim 3}$ ハロアルキル、- $C_{1 \sim 3}$ アルコキシ、- $C_{0 \sim 6}$ アルキルS(O)_q C_{1～3} アルキルであり；

R^{3a} はヒドロキシルであり；

R^{3b} は水素、ヒドロキシル、ハロ、シアノ、- $C_{1 \sim 3}$ ハロアルキル、- $C_{1 \sim 3}$ ヒドロキシアルキル、- $C_{1 \sim 3}$ アルコキシ、-S(O)_q C_{1～3} アルキルであり；

50

R^4 は水素もしくは $-C_{1 \sim 3}$ アルキルであり；
 R^5 は水素もしくは $-C_{1 \sim 3}$ アルキルであり；
 R^6 は水素もしくは $-C_{1 \sim 6}$ アルキルであり；
 R^7 は水素もしくは $-C_{1 \sim 6}$ アルキルであり；
 R^8 は水素もしくは $-C_{1 \sim 6}$ アルキルであり；
 p は 0 または整数 1 もしくは 2 であり；
 q は 0 または整数 1 もしくは 2 である]

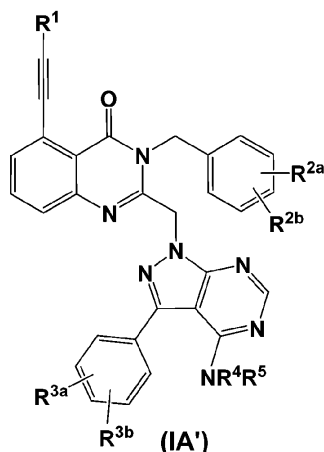
の化合物もしくはその製薬学的に許容しうる塩が提供される。

【 0 0 1 4 】

1 つの態様において、本開示は、その全ての立体異性体、互変異性体および同位体誘導体を包含する、式 (I A ') ；

【 0 0 1 5 】

【 化 3 】



【 0 0 1 6 】

R^1 は H、飽和もしくは不飽和、分枝もしくは非分枝 $C_{1 \sim 15}$ アルキル鎖であり、ここで、場合により 1 個もしくはそれ以上の炭素（例えば 1、2 もしくは 3 個の炭素、好適には 1 もしくは 2 個、特に 1 個）は O、N、S (O)_p から選択されるヘテロ原子で置換されていてもよく（例えば CH_2 基は O でもしくは NH でもしくは S でもしくは SO_2 で置換され、または鎖の末端のもしくは分枝上の $-CH_3$ 基は OH でもしくは NH_2 で置換され）、ここで、該鎖は場合によりオキソ、ハロゲン、アリール基、ヘテロアリール基、カルボサイクリル基もしくはヘテロサイクリル基から独立して選択される 1 個もしくはそれ以上の基（例えば 1 ~ 3 個、例えば 2 個の基）で置換されていてもよく、

各アリール、ヘテロアリール、カルボサイクリルもしくはヘテロサイクリル基は：

ハロゲン、-ヒドロキシル、 $-C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $-C_{1 \sim 6}$ アルコキシ、 $-C_{2 \sim 3}$ アルコキシ $OC_{1 \sim 3}$ アルキル、 $-C_{2 \sim 3}$ アルキル $OC_{1 \sim 3}$ アルキル、 $-C_{1 \sim 3}$ ヒドロキシアリール、 $-C_{1 \sim 6}$ ハロアルキル、アミノ、 $-C_{1 \sim 4}$ モノもしくは $-C_{2 \sim 8}$ ジ-アルキルアミノ、 $-C_{1 \sim 4}$ モノもしくは $-C_{2 \sim 8}$ ジ-アシルアミノ、 $-C_{0 \sim 6}$ アルキル S (O)_p $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $-C_{0 \sim 6}$ アルキル S (O)_p NR⁶R⁷、 $-C_{0 \sim 6}$ アルキル NR⁸ $C_{0 \sim 6}$ アルキル S (O)_p $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $-C_{0 \sim 6}$ アルキル C (O) OC_{0 ~ 6} アルキル、 $-NR^8$ $C_{0 \sim 6}$ アルキル C (O) NR⁶R⁷ - NR⁸ $C_{0 \sim 6}$ アルキル C (O) C_{0 ~ 6} アルキル、 $-C_{0 \sim 6}$ アルキル C (O) NR⁶R⁷ および $-C_{0 \sim 6}$ アルキル C (O) C_{1 ~ 6} アルキルから選択される 0 ~ 3 個の置換基；ならびに / または 1 個のアリール、ヘテロサイクリルもしくはカルボサイクリルを保有し；

R^{2a} は水素、 $-C_{1 \sim 3}$ アルキル、ハロ、ヒドロキシル、シアノ、 $-C_{1 \sim 3}$ ハロアルキル、 $-C_{1 \sim 3}$ アルコキシ、 $-C_{2 \sim 3}$ アルコキシ $OC_{1 \sim 3}$ アルキル、 $-C_{1 \sim 3}$ ヒドロキシアリール、 $-C_{0 \sim 6}$ アルキル S (O)_q $C_{1 \sim 3}$ アルキル、 $-C_{0 \sim 6}$ アル

キル $S(O)_p NR^6 R^7$ 、 $-C_{0-6}$ アルキル $NR^8 C_{0-6}$ アルキル $S(O)_p C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{0-6}$ アルキル $C(O)OH$ 、 $-C_{0-6}$ アルキル $C(O)OC_{1-6}$ アルキル、 $-NC_{0-6}$ アルキル $C(O)NR^6 R^7$ 、 $-NR^8 C_{0-6}$ アルキル $C(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{0-6}$ アルキル $C(O)NR^6 R^7$ および $-C_{0-6}$ アルキル $C(O)C_{1-6}$ アルキルであり；

R^{2b} は水素、 C_{1-3} アルキル、ハロ、シアノ、 C_{1-3} ハロアルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{0-6} アルキル $S(O)_q C_{1-3}$ アルキルであり；

R^{3a} はヒドロキシルであり；

R^{3b} は水素、ヒドロキシル、ハロ、シアノ、 C_{1-3} ハロアルキル、 C_{1-3} ヒドロキシアルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 $S(O)_q C_{1-3}$ アルキルであり；

R^4 は水素もしくは $-C_{1-3}$ アルキルであり；

R^5 は水素もしくは $-C_{1-3}$ アルキルであり；

R^6 は水素もしくは $-C_{1-6}$ アルキルであり；

R^7 は水素もしくは $-C_{1-6}$ アルキルであり；

R^8 は水素もしくは $-C_{1-6}$ アルキルであり；

p は 0 または整数 1 もしくは 2 であり；

q は 0 または整数 1 もしくは 2 である

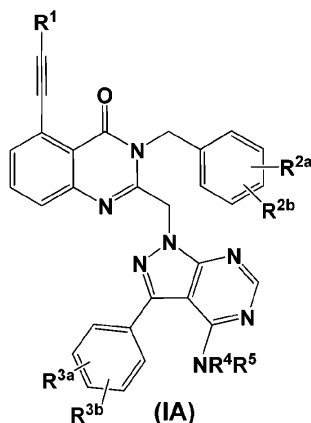
の化合物もしくはその製薬学的に許容しうる塩を提供する。

【0017】

1 つの態様において、本開示は、その全ての立体異性体、互変異性体および同位体誘導体を包含する、式 (IA)：

【0018】

【化 4】



【0019】

R^1 は H、飽和もしくは不飽和、分枝もしくは非分枝 C_{1-15} アルキル鎖 (C_{1-12} アルキル鎖もしくは C_{1-10} アルキル鎖のような) であり、ここで、場合により 1 個もしくはそれ以上の炭素 (例えば 1、2 もしくは 3 炭素、好適には 1 もしくは 2 個、特に 1 個) は O、N、 $S(O)_p$ から選択されるヘテロ原子で置換されていてもよく (例えば CH_2 基は O でもしくは NH でもしくは S でもしくは SO_2 で置換され、または鎖の末端のもしくは分枝上の $-CH_3$ 基は OH でもしくは NH_2 で置換され)、ここで、該鎖は場合によりオキソ、ハロゲン、アリール基、ヘテロアリール基、カルボサイクリル基もしくはヘテロサイクリル基から独立して選択される 1 個もしくはそれ以上の基で置換されていてもよく、

各アリール、ヘテロアリール、カルボサイクリルもしくはヘテロサイクリル基は：

ハロゲン、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルコキシ、 $-C_{2-3}$ アルコキシ OC_{1-3} アルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、アミノ、 $-C_{1-4}$ モノもしくは $-C_{2-8}$ ジ-アルキルアミノ、 $-C_{1-4}$ モノもしくは $-C_{2-8}$ ジ-アシルアミノ、 $-C_{0-6}$ アル

10

20

30

40

50

キル $S(O)_p C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{0-6}$ アルキル $S(O)_p NR^6 R^7$ 、 $-C_{0-6}$ アルキル $NR^8 C_{0-6}$ アルキル $S(O)_p C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{0-6}$ アルキル $C(O)OC_{0-6}$ アルキル、 $-NC_{0-6}$ アルキル $C(O)NR^6 R^7$ 、 $-NC_{0-6}$ アルキル $C(O)C_{0-6}$ アルキル、 $-C_{0-6}$ アルキル $C(O)NR^6 R^7$ および $-C_{0-6}$ アルキル $C(O)C_{1-6}$ アルキルから選択される 0 ~ 3 個の置換基；ならびに / または 1 個のアリール、ヘテロサイクリルもしくはカルボサイクリルを保有し；

R^{2a} は水素、 $-C_{1-3}$ アルキル、ハロ、ヒドロキシル、シアノ、 $-C_{1-3}$ ハロアルキル、 $-C_{1-3}$ アルコキシ、 $-C_{2-3}$ アルコキシ OC_{1-3} アルキル、 $-C_{1-3}$ ヒドロキシアルキル、 $-C_{0-6}$ アルキル $S(O)_q C_{1-3}$ アルキル、 $-C_{0-6}$ アルキル $S(O)_p NR^6 R^7$ 、 $-C_{0-6}$ アルキル $NR^8 C_{0-6}$ アルキル $S(O)_p C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{0-6}$ アルキル $C(O)OH$ 、 $-C_{0-6}$ アルキル $C(O)OC_{1-6}$ アルキル、 $-NC_{0-6}$ アルキル $C(O)NR^6 R^7$ 、 $-NR^8 C_{0-6}$ アルキル $C(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{0-6}$ アルキル $C(O)NR^6 R^7$ および $-C_{0-6}$ アルキル $C(O)C_{1-6}$ アルキルであり；

R^{2b} は水素、 C_{1-3} アルキル、ハロ、シアノ、 C_{1-3} ハロアルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{0-6} アルキル $S(O)_q C_{1-3}$ アルキルであり；

R^{3a} はヒドロキシルであり；

R^{3b} は水素、ヒドロキシル、ハロ、シアノ、 C_{1-3} ハロアルキル、 C_{1-3} ヒドロキシアルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 $S(O)_q C_{1-3}$ アルキルであり；

R^4 は水素もしくは $-C_{1-3}$ アルキルであり；

R^5 は水素もしくは $-C_{1-3}$ アルキルであり；

R^6 は水素もしくは $-C_{1-6}$ アルキルであり；

R^7 は水素もしくは $-C_{1-6}$ アルキルであり；

R^8 は水素もしくは $-C_{1-6}$ アルキルであり；

p は 0 または整数 1 もしくは 2 であり；

q は 0 または整数 1 もしくは 2 である

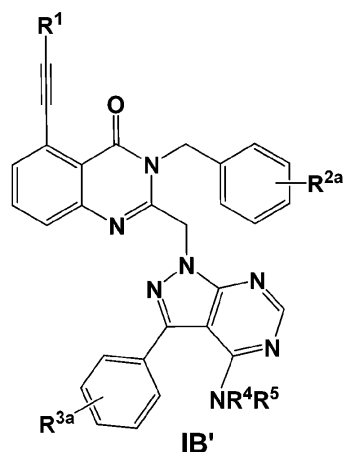
の化合物もしくはその製薬学的に許容しうる塩を提供する。

【0020】

本発明によれば、その全ての立体異性体、互変異性体および同位体誘導体を包含する、式 (IB')：

【0021】

【化5】



【0022】

[式中、

R^1 は H、飽和もしくは不飽和、分枝もしくは非分枝 C_{1-15} アルキル鎖であり、こ

ここで、場合により 1 個もしくはそれ以上の炭素（例えば 1、2 もしくは 3 個の炭素、好適には 1 もしくは 2 個、特に 1 個）は O、N、S（O）_p から選択されるヘテロ原子で置換され（例えば CH₂ 基は O でもしくは NH でもしくは S でもしくは SO₂ で置換され、または鎖の末端のもしくは分枝上の -CH₃ 基は OH でもしくは NH₂ で置換され）、ここで、該鎖は場合によりオキソ、ハロゲン、アリール基、ヘテロアリール基、カルボサイクリル基もしくはヘテロサイクリル基から独立して選択される 1 個もしくはそれ以上の基（例えば 1 ~ 3 個、例えば 2 個の基）で置換されていてもよく、

各アリール、ヘテロアリール、カルボサイクリルもしくはヘテロサイクリル基は：ハロゲン、-ヒドロキシル、-C₁ ~ 6 アルキル、-C₁ ~ 6 アルコキシ、-C₂ ~ 3 アルコキシ O C₁ ~ 3 アルキル、-C₂ ~ 3 アルキル O C₁ ~ 3 アルキル、-C₁ ~ 3 ヒドロキシアリール、-C₁ ~ 6 ハロアリール、アミノ、-C₁ ~ 4 モノもしくは -C₂ ~ 8 ジ-アルキルアミノ、-C₁ ~ 4 モノもしくは -C₂ ~ 8 ジ-アシルアミノ、-C₀ ~ 6 アルキル S（O）_p C₁ ~ 6 アルキル、-C₀ ~ 6 アルキル S（O）_p NR⁶ R⁷、-C₀ ~ 6 アルキル NR⁸ C₀ ~ 6 アルキル S（O）_p C₁ ~ 6 アルキル、-C₀ ~ 6 アルキル C（O）O C₀ ~ 6 アルキル、-NR⁸ C₀ ~ 6 アルキル C（O）NR⁶ R⁷ - NR⁸ C₀ ~ 6 アルキル C（O）C₀ ~ 6 アルキル、-C₀ ~ 6 アルキル C（O）NR⁶ R⁷ および -C₀ ~ 6 アルキル C（O）C₁ ~ 6 アルキルから選択される 0 ~ 3 個の置換基；ならびに / または 1 個のアリール、ヘテロサイクリルもしくはカルボサイクリルを保有し；

R^{2 a} は水素、-C₁ ~ 3 アルキル、ハロ、ヒドロキシル、シアノ、-C₁ ~ 3 ハロアリール、-C₁ ~ 3 アルコキシ、-C₂ ~ 3 アルコキシ O C₁ ~ 3 アルキル、-C₁ ~ 3 ヒドロキシアリール、-C₀ ~ 6 アルキル S（O）_q C₁ ~ 3 アルキル、-C₀ ~ 6 アルキル S（O）_p NR⁶ R⁷、-C₀ ~ 6 アルキル NR⁸ C₀ ~ 6 アルキル S（O）_p C₁ ~ 6 アルキル、-C₀ ~ 6 アルキル C（O）OH、-C₀ ~ 6 アルキル C（O）O C₁ ~ 6 アルキル、-NC₀ ~ 6 アルキル C（O）NR⁶ R⁷、-NR⁸ C₀ ~ 6 アルキル C（O）C₁ ~ 6 アルキル、-C₀ ~ 6 アルキル C（O）NR⁶ R⁷ および -C₀ ~ 6 アルキル C（O）C₁ ~ 6 アルキルであり；

R^{3 a} はヒドロキシルであり；

R⁴ は水素もしくは -C₁ ~ 3 アルキルであり；

R⁵ は水素もしくは -C₁ ~ 3 アルキルであり；

R⁶ は水素もしくは -C₁ ~ 6 アルキルであり；

R⁷ は水素もしくは -C₁ ~ 6 アルキルであり；

R⁸ は水素もしくは -C₁ ~ 6 アルキルであり；

p は 0 または整数 1 もしくは 2 であり；

q は 0 または整数 1 もしくは 2 である]

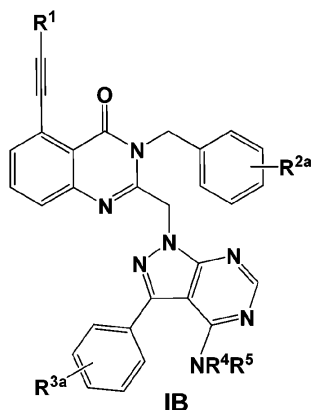
の化合物もしくはその製薬学的に許容しうる塩が提供される。

【 0 0 2 3 】

本発明によれば、その全ての立体異性体、互変異性体および同位体誘導体を包含する、式（IB）：

【 0 0 2 4 】

【化 6】



10

【 0 0 2 5 】

〔式中、

R¹ はH、飽和もしくは不飽和、分枝もしくは非分枝 C₁ ~ C₁₅ アルキル鎖 (C₁ ~ C₂ アルキル鎖もしくは C₁ ~ C₁₀ アルキル鎖のような) であり、ここで、場合により 1 個もしくはそれ以上の炭素 (例えば 1、2 もしくは 3 個の炭素、好適には 1 もしくは 2 個、特に 1 個) は O、N、S (O)_p から選択されるヘテロ原子で置換されていてもよく (例えば CH₂ 基は O でもしくは NH でもしくは S でもしくは SO₂ で置換され、または鎖の末端のもしくは分枝上の -CH₃ 基は OH でもしくは NH₂ で置換され)、ここで、該鎖は場合によりオキソ、ハロゲン、アリール基、ヘテロアリール基、カルボサイクリル基もしくはヘテロサイクリル基から独立して選択される 1 個もしくはそれ以上の基で置換されていてもよく、

20

各アリール、ヘテロアリール、カルボサイクリルもしくはヘテロサイクリル基は：

ハロゲン、-C₁ ~ C₆ アルキル、-C₁ ~ C₆ アルコキシ、-C₂ ~ C₃ アルコキシ OC₁ ~ C₃ アルキル、-C₁ ~ C₆ ハロアルキル、アミノ、-C₁ ~ C₄ モノもしくは -C₂ ~ C₈ ジアルキルアミノ、-C₁ ~ C₄ モノもしくは -C₂ ~ C₈ ジアシルアミノ、-C₀ ~ C₆ アルキル S (O)_p C₁ ~ C₆ アルキル、-C₀ ~ C₆ アルキル S (O)_p NR⁶ R⁷、-C₀ ~ C₆ アルキル NR⁸ C₀ ~ C₆ アルキル S (O)_p C₁ ~ C₆ アルキル、-C₀ ~ C₆ アルキル C (O) OC₀ ~ C₆ アルキル、-NC₀ ~ C₆ アルキル C (O) NR⁶ R⁷ - NC₀ ~ C₆ アルキル C (O) C₀ ~ C₆ アルキル、-C₀ ~ C₆ アルキル C (O) NR⁶ R⁷ および -C₀ ~ C₆ アルキル C (O) C₁ ~ C₆ アルキルから選択される 0 ~ 3 個の置換基；ならびに / または 1 個のアリール、ヘテロサイクリルもしくはカルボサイクリルを保有し；

30

R^{2a} は水素、-C₁ ~ C₃ アルキル、ハロ、ヒドロキシル、シアノ、-C₁ ~ C₃ ハロアルキル、-C₁ ~ C₃ アルコキシ、-C₂ ~ C₃ アルコキシ OC₁ ~ C₃ アルキル、-C₁ ~ C₃ ヒドロキシアルキル、-C₀ ~ C₆ アルキル S (O)_q C₁ ~ C₃ アルキル、-C₀ ~ C₆ アルキル S (O)_p NR⁶ R⁷、-C₀ ~ C₆ アルキル NR⁸ C₀ ~ C₆ アルキル S (O)_p C₁ ~ C₆ アルキル、-C₀ ~ C₆ アルキル C (O) OH、-C₀ ~ C₆ アルキル C (O) OC₁ ~ C₆ アルキル、-NC₀ ~ C₆ アルキル C (O) NR⁶ R⁷、-NR⁸ C₀ ~ C₆ アルキル C (O) C₁ ~ C₆ アルキル、-C₀ ~ C₆ アルキル C (O) NR⁶ R⁷ および -C₀ ~ C₆ アルキル C (O) C₁ ~ C₆ アルキルであり；

40

R^{3a} はヒドロキシルであり；

R⁴ は水素もしくは -C₁ ~ C₃ アルキルであり；

R⁵ は水素もしくは -C₁ ~ C₃ アルキルであり；

R⁶ は水素もしくは -C₁ ~ C₆ アルキルであり；

R⁷ は水素もしくは -C₁ ~ C₆ アルキルであり；

R⁸ は水素もしくは -C₁ ~ C₆ アルキルであり；

p は 0 または整数 1 もしくは 2 であり；

50

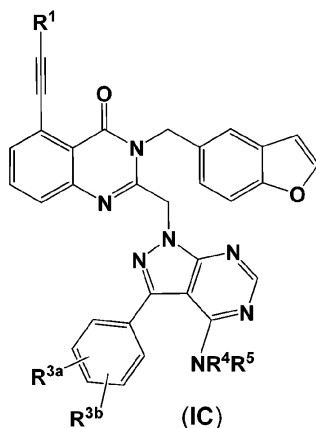
q は 0 または 整数 1 もしくは 2 である]
 の化合物もしくはその製薬学的に許容しうる塩が提供される。

【 0 0 2 6 】

1 つの態様において、式 (I C) :

【 0 0 2 7 】

【 化 7 】



10

【 0 0 2 8 】

[式中、R¹、R^{3a}、R^{3b}、R⁴およびR⁵は式 (I) の化合物について上記に定義した通りである]

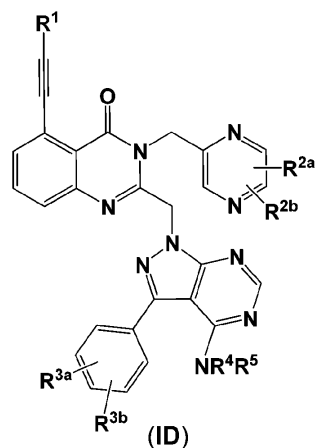
の化合物が提供される。

【 0 0 2 9 】

1 つの態様において、式 (I D) :

【 0 0 3 0 】

【 化 8 】



30

【 0 0 3 1 】

[式中、R¹、R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、R⁴およびR⁵は式 (I) の化合物について上記に定義した通りである]

の化合物が提供される。

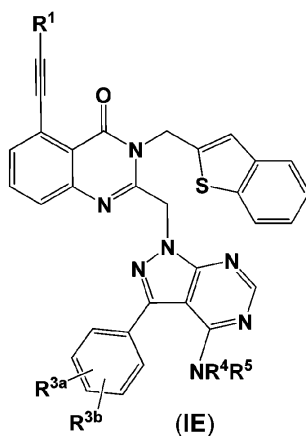
【 0 0 3 2 】

1 つの態様において、式 (I E) :

【 0 0 3 3 】

40

【化 9】



10

【 0 0 3 4 】

[式中、 R^1 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 および R^5 は式 (I) の化合物について上記に定義した通りである]

の化合物が提供される。

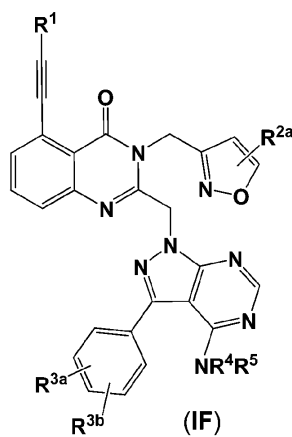
【 0 0 3 5 】

1 つの態様において、式 (I F) :

20

【 0 0 3 6 】

【化 1 0】



30

【 0 0 3 7 】

[式中、 R^1 、 R^{2a} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 および R^5 は式 (I) の化合物について上記に定義した通りである]

の化合物が提供される。

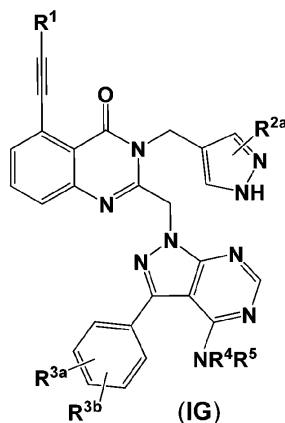
【 0 0 3 8 】

1 つの態様において、式 (I G) :

40

【 0 0 3 9 】

【化 1 1】



10

【0040】

[式中、 R^1 、 R^{2a} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 および R^5 は式(I)の化合物について上記に定義した通りである]
 の化合物が提供される。

【0041】

本開示の化合物は、少なくともPI3Kデルタ阻害剤である。本開示のある種の化合物は、PI3Kアルファおよびデルタ阻害剤であり得る。本開示のある種の化合物は、PI3Kデルタおよびガンマ阻害剤であり得る。ある化合物は、アルファおよびガンマアイソザイム阻害剤であり得る。ある化合物は、アルファ、デルタおよびガンマサブタイプ阻害剤であり得る。異なる生物学的プロフィールは、異なる疾患の経路を標的とすることにおいて有益であり得るこれらの異なる阻害プロフィールと関連し得ることが提示される。

20

【0042】

本明細書において用いる場合に阻害剤は、インビトロ酵素アッセイにおいて標的、例えばPI3Kデルタの生物学的活性を下げるか(例えば少なくとも50%)もしくは除く化合物をさすものとする。

【0043】

本開示の化合物は細胞に基づくスクリーニング系において活性があり、そしてそれによってそれらが細胞に入り込むために適当な特性を有することを示す。

30

【0044】

本明細書における式(I)の化合物への一般的言及には、文脈が他に示唆しない限り式(I A) ~ (I G)の化合物への言及が包含されるものとする。

【0045】

本明細書において用いる場合にアルキルは、メチル、エチル、プロピル、イソ-プロピル、ブチルおよびtert-ブチルのような、しかしこれらに限定されない、直鎖状もしくは分枝鎖状アルキルをさす。1つの態様において、アルキルは直鎖状アルキルをさす。

【0046】

本明細書において用いる場合にアルコキシは、直鎖状もしくは分枝鎖状アルコキシ、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシをさす。本明細書において用いる場合にアルコキシはまた、酸素原子がアルキル鎖内に位置する態様、例えば $-(CH_2)_nOC H_3$ にも及ぶ。1つの態様において、アルコキシは分子の残りの部分に酸素を介して連結される。1つの態様において、アルコキシは分子の残りの部分に炭素を介して連結される。1つの態様において、本開示は直鎖状アルコキシに関する。

40

【0047】

本明細書において用いる場合に $-C_2 \sim 3$ アルコキシ $OC_1 \sim 3$ アルキルは、酸素-アルキレン-酸素-アルキルを生成せしめるように酸素を介して分子の残りの部分に連結された $-C_2 \sim 3$ アルコキシをさすものとする。

50

【 0 0 4 8 】

本明細書において用いる場合にカルボサイクリルは、 $C_3 \sim 10$ 飽和もしくは部分的飽和炭素環式環系、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルをさすものとする。

【 0 0 4 9 】

ヘテロアリールは、O、NおよびSから独立して選択される1個もしくはそれ以上（例えば1、2、3もしくは4個）のヘテロ原子を含んでなる $C_5 \sim 9$ 員の芳香族炭素環もしくは二環式環系である。ヘテロアリールの例には：ピロール、オキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、ピラゾール、イソオキサゾール、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、ベンゾチオフェン、ベンゾフランもしくは1, 2, 3および1, 2, 4 10
トリアゾールが包含される。二環式環系において、ヘテロアリールの定義は、少なくとも1個の環がヘテロ原子を含有しそして少なくとも1個の環が芳香族である場合に満たされる。ヘテロアリールは、炭素環もしくはヘテロ原子を含んでなる環を介して分子の残りの部分に連結され得る。

【 0 0 5 0 】

二環式系において、芳香族の定義は系における少なくとも1個の環の芳香族特性により満たされる。

【 0 0 5 1 】

本明細書において用いる場合に複素環式基は、O、NおよびSから独立して選択される1個もしくはそれ以上（例えば1、2もしくは3個、特に1もしくは2個）のヘテロ原子 20
を含んでなる、飽和もしくは部分的不飽和でありそして非芳香族である5～10員の環系、例えばピロリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、1, 4 - ジオキサン、ピロリジンおよびオキソイミダゾリジンを包含する5もしくは6もしくは7員環、例えばピロリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリンおよび1, 4 - ジオキサン、そして特にピペリジン、ピペラジンおよびモルホリンをさすものとする。飽和した7員の複素環式環の例は1, 4 - ジアゼパン環であり、そして部分的に不飽和の7員環の例は2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1, 4 - オキサゼピンである。

【 0 0 5 2 】

複素環式基は、炭素もしくはNのような適当なヘテロ原子を介して例えばアルキル鎖に 30
連結されることができる。

【 0 0 5 3 】

本明細書において用いる場合にオキソは基 = Oをさし、そして例えばC = Oを生成せしめるように炭素原子にまたは例えばS = OもしくはS O₂を生成せしめるようにヘテロ原子に結合することができる。

【 0 0 5 4 】

本明細書において用いる場合にハロアルキルは、1～6個のハロ原子、例えば1～5個のハロ原子を有する基をさすものとする。1つの態様において、ハロアルキルはベルハロアルキル、例えばペルフルオロアルキル、例えばC F₂ C F₃およびC F₃である。

【 0 0 5 5 】

ハロはブロモ、クロロもしくはフルオロを表す。

【 0 0 5 6 】

C₁～4モノもしくはC₂～8ジアシルは、それぞれ-C(O)C₁～4アルキルおよび-(COC₁～4アルキル)₂をさすものとする。

【 0 0 5 7 】

本明細書において用いる場合にアリールは、例えば、フェニルおよびナフチルのような、フェニル、ナフチル、アントラセニル、5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフチルなどを包含する少なくとも1個の環が芳香族である1～3個の環を有するC₆～14単もしくは多環式基（C₆～10単もしくは二環式基のような）をさす。

【 0 0 5 8 】

10

20

30

40

50

1つの態様において、Xはフェニルである。

【0059】

1つの態様において、XはC₅ - 9員のヘテロアリールである。

【0060】

1つの態様において、Xはピラジニル、例えばピラジン - 2 - イル、特にメチルピラジン - 2 - イル、さらに特に5 - メチルピラジン - 2 - イルである。

【0061】

1つの態様において、Xはベンゾチオフェニル、例えばベンゾチオフェン - 2 - イルである。

【0062】

1つの態様において、Xはベンゾフラニル、例えばベンゾフラ - 5 - イルである。

【0063】

1つの態様において、Xはチアゾリル、例えばチアゾール - 4 - イルである。

【0064】

1つの態様において、Xはイソオキサゾリル、例えばイソオキサゾール - 3 - イル、例えば5 - メチルイソオキサゾール - 3 - イルである。

【0065】

R¹において適当なヘテロ原子は、連結炭素、分枝炭素もしくは末端炭素を包含する任意の炭素を置換することができ、そして水素(1つもしくは複数)は必要に応じて残りの価数を埋めることができる。

【0066】

1つの態様において、R¹はHである。

【0067】

別の態様において、R¹は、少なくとも1個の炭素(例えば1、2もしくは3個の炭素)が酸素で置換される、分枝もしくは非分枝C₁ - 10アルキル鎖、例えば-CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₃のような1、2もしくは3個の酸素原子を含んでなるC₉アルキルである。

【0068】

1つの態様において、R¹は-CH₂OCH₃である。

【0069】

1つの態様において、R¹は-CH₂CH₂CH₂OHである。

【0070】

1つの態様において、R¹は-CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂OHである。

【0071】

1つの態様において、R¹は少なくとも1個のオキソ置換基を保有する。

【0072】

1つの態様において、R¹は-CH₂NHCONH₂である。

【0073】

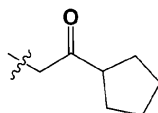
1つの態様において、R¹は置換基として少なくとも1個の炭素環式基を保有する。

【0074】

1つの態様において、R¹は少なくとも1個のオキソ置換基および炭素環式基置換基、例えば、フラグメント：

【0075】

【化12】



【0076】

のような、オキソ置換基を保有する炭素に連結されたシクロペンチルもしくはシクロヘキ

10

20

30

40

50

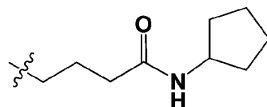
シルを保有する。

【 0 0 7 7 】

1つの態様において、 R^1 は：

【 0 0 7 8 】

【 化 1 3 】



【 0 0 7 9 】

10

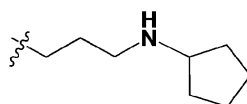
を含んでなる。

【 0 0 8 0 】

1つの態様において、 R^1 は：

【 0 0 8 1 】

【 化 1 4 】



【 0 0 8 2 】

20

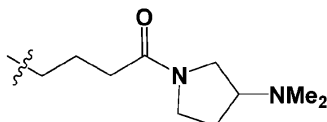
を含んでなる。

【 0 0 8 3 】

1つの態様において、 R^1 は：

【 0 0 8 4 】

【 化 1 5 】



30

【 0 0 8 5 】

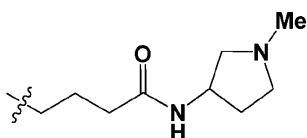
を含んでなる。

【 0 0 8 6 】

1つの態様において、 R^1 は：

【 0 0 8 7 】

【 化 1 6 】



40

【 0 0 8 8 】

を含んでなる。

【 0 0 8 9 】

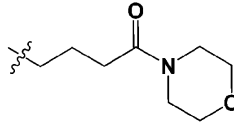
1つの態様において、 R^1 は少なくとも1個の複素環式基置換基を保有する。

【 0 0 9 0 】

1つの態様において、モルホリニルがNを介して連結され得る-C(O)-モルホリニル、特にフラグメント：

【 0 0 9 1 】

【化 17】

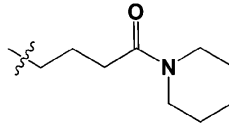


【0092】

もしくはフラグメント：

【0093】

【化 18】



【0094】

のような -C(O) ピペリジニルを含んでなる R^1 のように、 R^1 は 1 個のオキソ置換基および 1 個の複素環式基置換基を保有し、例えば複素環式基はオキソ置換基を保有する炭素に連結される。

【0095】

1 つの態様において、ピペリジニルが N を介して連結され得る -C(O) ピペリジニル C_{1-6} アルキルもしくは -C(O) ピペリジニル C(O) C_{1-6} アルキル、特にフラグメント：

【0096】

【化 19】



【0097】

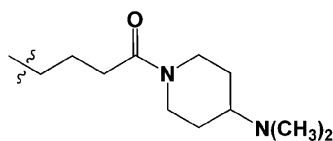
を含んでなる R^1 のように、 R^1 は 1 個のオキソ置換基および 1 個の複素環式基置換基を保有し、例えば複素環式基はオキソ置換基を保有する炭素に連結され、ここで、該複素環式基自体は C_{1-6} アルキルもしくは -C(O) C_{1-6} アルキル置換基を保有する。

【0098】

1 つの態様において、 R^1 は：

【0099】

【化 20】



【0100】

を表す。

【0101】

1 つの態様において、 R^1 は：

【0102】

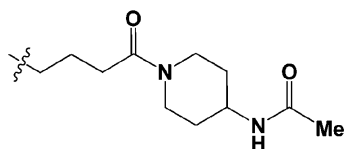
10

20

30

40

【化 2 1】



【 0 1 0 3 】

を表す。

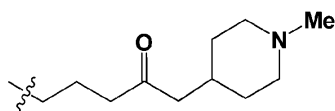
【 0 1 0 4 】

1つの態様において、 R^1 は：

10

【 0 1 0 5 】

【化 2 2】



【 0 1 0 6 】

を表す。

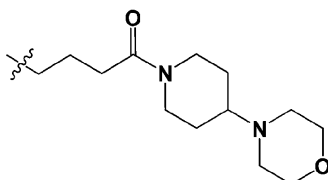
【 0 1 0 7 】

20

1つの態様において、モルホリニルがNを介して連結され得る-C(O)ピペリジニル
モルホリニル、特にフラグメント：

【 0 1 0 8 】

【化 2 3】



30

【 0 1 0 9 】

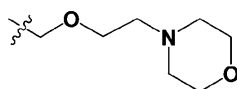
を含んでなる R^1 のように、 R^1 は1個のオキソ置換基および1個の複素環式基置換基を
保有し、例えば複素環式基はオキソ置換基を保有する炭素に連結され、ここで、該複素環
式基自体はその上の置換基として複素環式基を保有する。

【 0 1 1 0 】

1つの態様において、 R^1 は：

【 0 1 1 1 】

【化 2 4】



40

【 0 1 1 2 】

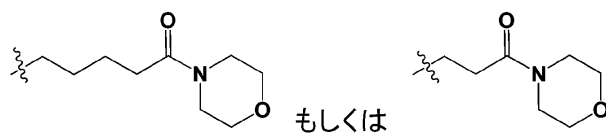
を含んでなる。

【 0 1 1 3 】

1つの態様において、 R^1 は：

【 0 1 1 4 】

【化 2 5】



【 0 1 1 5】

を含んでなる。

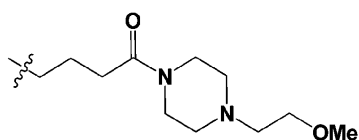
【 0 1 1 6】

1つの態様において、 R^1 は

10

【 0 1 1 7】

【化 2 6】



【 0 1 1 8】

を含んでなる。

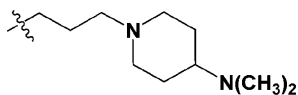
【 0 1 1 9】

20

1つの態様において、 R^1 は：

【 0 1 2 0】

【化 2 7】



【 0 1 2 1】

を表す。

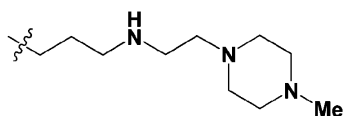
【 0 1 2 2】

30

1つの態様において、 R^1 は：

【 0 1 2 3】

【化 2 8】



【 0 1 2 4】

を表す。

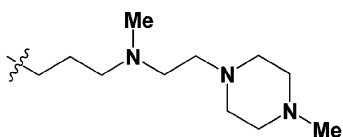
【 0 1 2 5】

40

1つの態様において、 R^1 は：

【 0 1 2 6】

【化 2 9】



【 0 1 2 7】

を表す。

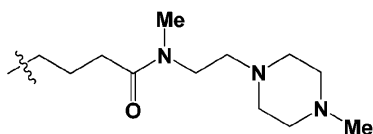
50

【 0 1 2 8 】

1つの態様において、 R^1 は：

【 0 1 2 9 】

【 化 3 0 】



【 0 1 3 0 】

10

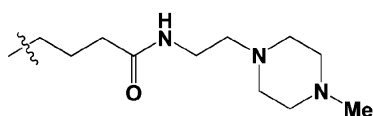
を表す。

【 0 1 3 1 】

1つの態様において、 R^1 は：

【 0 1 3 2 】

【 化 3 1 】



【 0 1 3 3 】

20

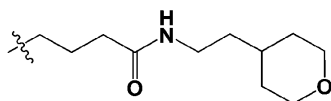
を表す。

【 0 1 3 4 】

1つの態様において、 R^1 は：

【 0 1 3 5 】

【 化 3 2 】



【 0 1 3 6 】

30

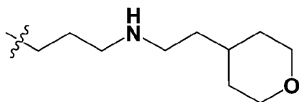
を表す。

【 0 1 3 7 】

1つの態様において、 R^1 は：

【 0 1 3 8 】

【 化 3 3 】



【 0 1 3 9 】

40

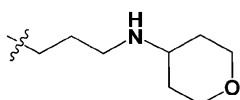
を表す。

【 0 1 4 0 】

1つの態様において、 R^1 は：

【 0 1 4 1 】

【 化 3 4 】



【 0 1 4 2 】

50

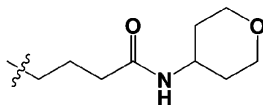
を表す。

【 0 1 4 3 】

1つの態様において、 R^1 は：

【 0 1 4 4 】

【 化 3 5 】



【 0 1 4 5 】

10

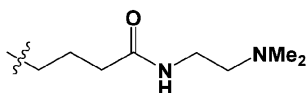
を表す。

【 0 1 4 6 】

1つの態様において、 R^1 は：

【 0 1 4 7 】

【 化 3 6 】



【 0 1 4 8 】

20

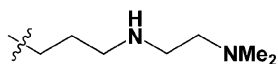
を表す。

【 0 1 4 9 】

1つの態様において、 R^1 は：

【 0 1 5 0 】

【 化 3 7 】



【 0 1 5 1 】

を表す。

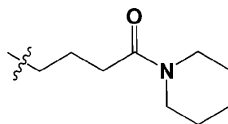
30

【 0 1 5 2 】

1つの態様において、 R^1 は：

【 0 1 5 3 】

【 化 3 8 】



【 0 1 5 4 】

40

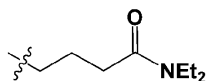
を表す。

【 0 1 5 5 】

1つの態様において、 R^1 は：

【 0 1 5 6 】

【 化 3 9 】



【 0 1 5 7 】

50

を表す。

【0158】

1つの態様において、 R^1 はカルボン酸、例えば $C_{1\sim3}$ アルキレン CO_2H 、例えばフラグメント- $CH_2CH_2CH_2CO_2H$ 、あるいはまた- $CH_2CH_2CH_2CH_2CO_2H$ を含んでなる。

【0159】

1つの態様において、 R^1 は- $CH_2CH_2CH_2C(O)NHCH(CH_3)_2$ を表す。

【0160】

1つの態様において、 R^1 は- $CH_2CH_2CH_2C(O)(CH_3)_2$ を表す。

10

【0161】

1つの態様において、 R^1 は- $CH_2CH_2CH_2NHCH_2CH_2OCH_3$ を表す。

【0162】

1つの態様において、 R^1 は- $CH_2CH_2CH_2N(CH_2CH_2OCH_3)_2$ を表す。

【0163】

1つの態様において、 R^1 は- $CH_2CH_2CH_2C(O)N(CH_2CH_2OCH_3)_2$ を表す。

【0164】

1つの態様において、 R^1 は- $CH_2NHC(O)CH_2NHC(O)CH_3$ を表す。

20

【0165】

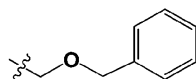
1つの態様において、 R^1 は- $CH_2CH_2CH_2C(O)NHCH_2CH_2OCH_3$ を表す。

【0166】

1つの態様において、 R^1 は：

【0167】

【化40】



30

【0168】

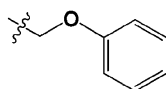
を含んでなる。

【0169】

1つの態様において、 R^1 は：

【0170】

【化41】



40

【0171】

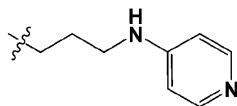
を含んでなる。

【0172】

1つの態様において、 R^1 は：

【0173】

【化 4 2】



【 0 1 7 4 】

を表す。

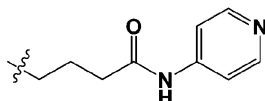
【 0 1 7 5 】

1つの態様において、 R^1 は：

【 0 1 7 6 】

10

【化 4 3】



【 0 1 7 7 】

を表す。

【 0 1 7 8 】

1つの態様において、 R^{2a} はオルト位に位置する。

【 0 1 7 9 】

20

1つの態様において、 R^{2a} はメタ位に位置する。

【 0 1 8 0 】

1つの態様において、 R^{2a} はパラ位に位置する。

【 0 1 8 1 】

1つの態様において、 R^{2a} は C_{1-3} アルキル、ハロ、シアノ、 C_{1-3} ハロアルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 $S(O)_q C_{1-3}$ アルキル、 $-C(O)OC_{1-6}$ アルキル、 $-NC(O)NC_{1-6}$ アルキル、 $-NC(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)NC_{1-6}$ アルキルおよび $-C(O)C_{1-6}$ アルキルである。

【 0 1 8 2 】

1つの態様において、 R^{2a} はメチル、クロロ、フルオロ、シアノ、メトキシ、トリフルオロメチルおよび SO_2CH_3 を含んでなる群から選択される。

30

【 0 1 8 3 】

1つの態様において、 R^{2a} はクロロである。

【 0 1 8 4 】

1つの態様において、 R^{2a} はフルオロである。

【 0 1 8 5 】

1つの態様において、 R^{2a} はシアノである1つの態様において、 R^{2a} はメトキシである。

【 0 1 8 6 】

1つの態様において、 R^{2a} はメチルである。

40

【 0 1 8 7 】

1つの態様において、 R^{2a} は SO_2CH_3 である。

【 0 1 8 8 】

1つの態様において、 R^{2a} は $-C(O)OCH_3$ である。

【 0 1 8 9 】

1つの態様において、 R^{2a} は CF_3 である。

【 0 1 9 0 】

1つの態様において、 R^{2b} は水素である。

【 0 1 9 1 】

1つの態様において、 R^{2b} はクロロである。

50

【 0 1 9 2 】

1つの態様において、 R^{2b} は $-OCH_3$ である。

【 0 1 9 3 】

1つの態様において、 R^{2a} および R^{2b} はそれぞれ2, 3もしくは2, 4もしくは3, 4もしくは3, 5位にある。

【 0 1 9 4 】

1つの態様において、 R^{2a} は CF_3 であり、そして R^{2b} はメトキシである。

【 0 1 9 5 】

R^{3a} は好適にはオルト、メタもしくはパラ位、例えばオルトもしくはパラ位にある。

【 0 1 9 6 】

1つの態様において、 R^{3b} は水素である。

10

【 0 1 9 7 】

1つの態様において、 R^{3b} は、例えば4位における、フルオロもしくはクロロである。

【 0 1 9 8 】

1つの態様において、 R^{3a} および R^{3b} はそれぞれ3, 4位にある。

【 0 1 9 9 】

1つの態様において、 R^4 はHである。

【 0 2 0 0 】

1つの態様において、 R^5 はHである。

20

【 0 2 0 1 】

1つの態様において、 p は2である。

【 0 2 0 2 】

1つの態様において、 q は2である。

【 0 2 0 3 】

1つの態様において、式(I)の化合物の製薬学的に許容しうる酸付加塩が提供される。

【 0 2 0 4 】

上記のような製薬学的に許容しうる酸付加塩は、式(I)の化合物が形成することのできる治療的に有効な無毒の酸付加塩形態を含んでなるものとする。これらの製薬学的に許容しうる酸付加塩は、塩基形態をそのような適切な酸で処理することにより都合よく得ることができる。適切な酸は、例えば、ハロゲン化水素酸、例えば塩酸もしくは臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などのような無機酸；または例えば、酢酸、プロパン酸、ヒドロキシ酢酸、乳酸、ピルビン酸、シュウ酸（すなわち、エタン二酸）、マロン酸、コハク酸（すなわち、ブタン二酸）、マレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、 p -トルエンスルホン酸、シクラミン酸、サリチル酸、 p -アミノサリチル酸、パモン酸などのような有機酸を含んでなる。

30

【 0 2 0 5 】

化合物(I)の塩の例には、 HCl および HBr 塩のような鉱酸の酸付加塩およびメタンスルホン酸塩のような有機酸の付加塩のような、しかしこれらに限定されるものではない全ての製薬学的に許容しうる塩が包含される。

40

【 0 2 0 6 】

本開示はまた、本明細書の化合物の溶媒和物にも及ぶ。溶媒和物の例には水和物が包含される。

【 0 2 0 7 】

本開示の化合物には、特定される原子が天然に存在するかもしくは天然に存在しない同位体であるものが包含される。1つの態様において、同位体は安定な同位体である。従って、本開示の化合物には、例えば水素原子の代わりに1個もしくはそれ以上の重水素原子を含有するものなどが包含される。

50

【 0 2 0 8 】

本明細書に記述される化合物は1個もしくはそれ以上のキラル中心を含む可能性があり、そして本開示はラセミ化合物、鏡像異性体（例えば各々他の鏡像異性体を実質的に含まない）およびそれに起因する全ての立体異性体の両方を含むことに及ぶ。1つの態様において、1つの鏡像異性体は、対応する鏡像異性体を実質的に含まない精製された形で存在する。

【 0 2 0 9 】

本開示はまた、本明細書において定義される化合物の全ての多形にも及ぶ。

【 0 2 1 0 】

1つの態様において、式（I）の化合物は、その全ての立体異性体、互変異性体および同位体誘導体を包含する：

2 - ((4 - アミノ - 3 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d]
ピリミジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 5 - エチニルキナゾリ
ン - 4 (3 H) - オン ;

2 - ((4 - アミノ - 3 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d]
ピリミジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 5 - (3 - (2 - (2
- メトキシエトキシ) エトキシ) プロプ - 1 - イン - 1 - イル) キナゾリン - 4 (3 H)
- オン ;

2 - ((4 - アミノ - 3 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d]
ピリミジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 5 - (6 - モルホリノ
- 6 - オキソヘキシ - 1 - イン - 1 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

6 - (2 - ((4 - アミノ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4
- d] ピリミジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 4 - オキソ - 3
, 4 - ジヒドロキナゾリン - 5 - イル) ヘキシ - 5 - イン酸 (y n o i c a c i d) ;

2 - ((4 - アミノ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d]
ピリミジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 5 - (6 - モルホリノ
- 6 - オキソヘキシ - 1 - イン - 1 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

3 - ((2 - ((4 - アミノ - 3 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 ,
4 - d] ピリミジン - 1 - イル) メチル) - 5 - (3 - (2 - (2 - ヒドロキシエトキシ
) エトキシ) プロプ - 1 - イン - 1 - イル) - 4 - オキソキナゾリン - 3 (4 H) - イル
) メチル) ベンゾニトリル ;

2 - ((4 - アミノ - 3 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d]
ピリミジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 5 - (3 - (2 - モル
ホリノエトキシ) プロプ - 1 - イニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

2 - ((4 - アミノ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d]
ピリミジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 5 - エチニルキナゾリ
ン - 4 (3 H) - オン ;

2 - ((4 - アミノ - 3 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d]
ピリミジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (3 - クロロベンジル) - 5 - エチニルキナゾリ
ン - 4 (3 H) - オン ;

2 - ((4 - アミノ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d]
ピリミジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (3 - クロロベンジル) - 5 - エチニルキナゾリ
ン - 4 (3 H) - オン ;

2 - ((4 - アミノ - 3 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d]
ピリミジン - 1 - イル) メチル) - 5 - エチニル - 3 - (2 - フルオロベンジル) キナゾ
リン - 4 (3 H) - オン ;

2 - ((4 - アミノ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d]
ピリミジン - 1 - イル) メチル) - 5 - エチニル - 3 - (2 - フルオロベンジル) キナゾ
リン - 4 (3 H) - オン ;

2 - ((4 - アミノ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d]

10

20

30

40

50

2 - ((4 - アミノ - 3 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d]
ピリミジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 5 - (3 - (2 - メト
キシエトキシ) プロパ - 1 - イニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

50

- 2 - ((4 - アミノ - 3 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d]
 プリミジン - 1 - イル) メチル) - 5 - エチニル - 3 - ((5 - メチルイソオキサゾール
 - 3 - イル) メチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
- 2 - ((4 - アミノ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d]
 プリミジン - 1 - イル) メチル) - 5 - エチニル - 3 - ((5 - メチルイソオキサゾール
 - 3 - イル) メチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
- 2 - ((4 - アミノ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d]
 プリミジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンジル) - 5 - エ
 チニルキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
- 2 - ((4 - アミノ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] 10
 プリミジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 5 - エチニル
 キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
- 2 - ((4 - アミノ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d]
 プリミジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (4 - クロロ - 2 - フルオロベンジル) - 5 - エ
 チニルキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
- 2 - ((4 - アミノ - 3 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ
 [3 , 4 - d] プリミジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 5 - エ
 チニルキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
- 2 - ((4 - アミノ - 3 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d]
 プリミジン - 1 - イル) メチル) - 5 - (3 - メトキシプロブ - 1 - イニル) - 3 - (3 20
 - (トリフルオロメチル) ベンジル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
- 2 - ((4 - アミノ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d]
 プリミジン - 1 - イル) メチル) - 5 - エチニル - 3 - (4 - フルオロベンジル) キナゾ
 リン - 4 (3 H) - オン ;
- 2 - ((4 - アミノ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d]
 プリミジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 5 - (3 - シクロベン
 チルプロブ - 1 - イニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
- 2 - ((4 - アミノ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d]
 プリミジン - 1 - イル) メチル) - 5 - (3 - (ベンジルオキシ) プロブ - 1 - イニル)
 - 3 - (2 - クロロベンジル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ; 30
- 2 - ((4 - アミノ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d]
 プリミジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 5 - (5 - ヒドロキシ
 ペント - 1 - イニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
- 2 - ((4 - アミノ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d]
 プリミジン - 1 - イル) メチル) - 5 - エチニル - 3 - (2 - フルオロ - 5 - メトキシベ
 ンジル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
- 2 - ((4 - アミノ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d]
 プリミジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 5 - エチニルキ
 ナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
- 2 - ((4 - アミノ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] 40
 プリミジン - 1 - イル) メチル) - 3 - ベンジル - 5 - エチニルキナゾリン - 4 (3 H)
 - オン ;
- 2 - ((4 - アミノ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d]
 プリミジン - 1 - イル) メチル) - 5 - エチニル - 3 - (2 - トリフルオロメチルベンジ
 ル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
- 2 - ((4 - アミノ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d]
 プリミジン - 1 - イル) メチル) - 5 - エチニル - 3 - (4 - メトキシベンジル) キナゾ
 リン - 4 (3 H) - オン ;
- 4 - ((2 - ((4 - アミノ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 ,
 4 - d] プリミジン - 1 - イル) メチル) - 5 - エチニル - 4 - オキソキナゾリン - 3 (50

- 4 H) - イル) メチル) ベンゾニトリル ;
- 2 - ((4 - アミノ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d]
 ピリミジン - 1 - イル) メチル) - 5 - エチニル - 3 - (2 - フルオロ - 4 - メトキシベン
 ズル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
- 1 - (3 - (2 - ((4 - アミノ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d]
 ピリミジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 4 - オキ
 ソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 5 - イル) プロブ - 2 - イニル) 尿素 ;
- 2 - ((4 - アミノ - 3 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d]
 ピリミジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (2 - フルオロベンジル) - 5 - (3 - (2 - (2 -
 メトキシエトキシ) エトキシ) プロブ - 1 - イニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
- 2 - ((4 - アミノ - 3 - (4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ
 [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 5 - エ
 チニルキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
- 2 - ((4 - アミノ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d]
 ピリミジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 5 - (3 - フェノキシ
 プロブ - 1 - イニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
- 2 - ((4 - アミノ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d]
 ピリミジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (2 - フルオロベンジル) - 5 - (6 - モルホリ
 ノ - 6 - オキソヘキシ - 1 - イン - 1 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
- 6 - (2 - ((4 - アミノ - 3 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4
 - d] ピリミジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 4 - オキソ - 3
 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 5 - イル) - N - (2 - メトキシエチル) ヘキシ - 5 - イン
 アミド ;
- 2 - ((4 - アミノ - 3 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d]
 ピリミジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 5 - (7 - モルホリノ
 - 7 - オキソヘプト - 1 - イン - 1 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
- 2 - ((4 - アミノ - 3 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d]
 ピリミジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 5 - (5 - モルホリノ
 - 5 - オキソペント - 1 - イン - 1 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
- 2 - ((4 - アミノ - 3 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d]
 ピリミジン - 1 - イル) メチル) - 3 - ((5 - メチルピラジン - 2 - イル) メチル) -
 5 - (6 - モルホリノ - 6 - オキソヘキシ - 1 - イン - 1 - イル) キナゾリン - 4 (3 H
) - オン ;
- 2 - ((4 - アミノ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d]
 ピリミジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 5 - (6 - オキソ - 6
 - (ピペリジン - 1 - イル) ヘキシ - 1 - イン - 1 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;
- 6 - (2 - ((4 - アミノ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4
 - d] ピリミジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 4 - オキソ - 3
 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 5 - イル) - N , N - ジエチルヘキシ - 5 - インアミド ;
- 7 - (2 - ((4 - アミノ - 3 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4
 - d] ピリミジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 4 - オキソ - 3
 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 5 - イル) ヘプト - 6 - イン酸 ;
- 2 - アセトアミド - N - (3 - (2 - ((4 - アミノ - 3 - (3 - ヒドロキシフェニル)
 - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (2 - クロロベン
 ズル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 5 - イル) プロブ - 2 - イン - 1
 - イル) アセトアミド ;
- 2 - ((4 - アミノ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d]
 ピリミジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (3 - メトキシ - 5 - (トリフルオロメチル) ベ

ンジル) - 5 - (6 - モルホリノ - 6 - オキソヘキシ - 1 - イン - 1 - イル) キナゾリン
- 4 (3 H) - オン ;

2 - ((4 - アミノ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d]
ピリミジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (2 - メトキシフェネチル) - 5 - (6 - モルホ
リノ - 6 - オキソヘキシ - 1 - イン - 1 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

2 - ((4 - アミノ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d]
ピリミジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (ベンゾ [b] チオフェン - 2 - イルメチル) -
5 - (6 - モルホリノ - 6 - オキソヘキシ - 1 - イン - 1 - イル) キナゾリン - 4 (3 H
) - オン ;

2 - ((4 - アミノ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d]
ピリミジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (2 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) - 5 -
(6 - モルホリノ - 6 - オキソヘキシ - 1 - イン - 1 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) -
オン ;

3 - ((2 - ((4 - アミノ - 3 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 ,
4 - d] ピリミジン - 1 - イル) メチル) - 5 - (6 - モルホリノ - 6 - オキソヘキシ -
1 - イン - 1 - イル) - 4 - オキソキナゾリン - 3 (4 H) - イル) メチル) 安息香酸メ
チル ;

2 - ((4 - アミノ - 3 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d]
ピリミジン - 1 - イル) メチル) - 3 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)
メチル) - 5 - (6 - モルホリノ - 6 - オキソヘキシ - 1 - イン - 1 - イル) キナゾリン
- 4 (3 H) - オン ;

2 - ((4 - アミノ - 3 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d]
ピリミジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (ベンゾフラン - 5 - イルメチル) - 5 - (6 -
モルホリノ - 6 - オキソヘキシ - 1 - イン - 1 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

2 - ((4 - アミノ - 3 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d]
ピリミジン - 1 - イル) メチル) - 3 - ((2 - メチルチアゾール - 4 - イル) メチル)
- 5 - (6 - モルホリノ - 6 - オキソヘキシ - 1 - イン - 1 - イル) キナゾリン - 4 (3
H) - オン ;

2 - ((4 - アミノ - 3 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d]
ピリミジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 5 - (6 - (4 - メチ
ルピペラジン - 1 - イル) - 6 - オキソヘキシ - 1 - イン - 1 - イル) キナゾリン - 4 (3
H) - オン ;

2 - ((4 - アミノ - 3 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d]
ピリミジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 5 - (6 - (4 - モル
ホリノピペラジン - 1 - イル) - 6 - オキソヘキシ - 1 - イン - 1 - イル) キナゾリン -
4 (3 H) - オン ;

5 - (6 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - 6 - オキソヘキシ - 1 - イン - 1 -
イル) - 2 - ((4 - アミノ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 ,
4 - d] ピリミジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (2 - クロロベンジル) キナゾリン - 4
(3 H) - オン ;

N - (4 - (2 - ((4 - アミノ - 3 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 ,
4 - d] ピリミジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 4 - オキ
ソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 5 - イル) ブト - 3 - イン - 1 - イル) モルホリン -
4 - カルボキサミド ;

5 - (6 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - 6 - オキソヘキシ - 1 - イン - 1 -
イル) - 2 - ((4 - アミノ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 ,
4 - d] ピリミジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (2 - クロロベンジル) キナゾリン - 4
(3 H) - オン ;

N - (4 - (2 - ((4 - アミノ - 3 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 ,
4 - d] ピリミジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 4 - オキ

10

20

30

40

50

ソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 5 - イル) ブト - 3 - イン - 1 - イル) モルホリン - 4 - カルボキサミド ;

2 - ((4 - アミノ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d]
ピリミジン - 1 - イル) メチル) - 5 - (5 - (ビス (2 - メトキシエチル) アミノ) ペ
ント - 1 - イニル) - 3 - (2 - クロロベンジル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

6 - (2 - ((4 - アミノ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4
- d] ピリミジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 4 - オキソ - 3
, 4 - ジヒドロキナゾリン - 5 - イル) - N - シクロペンチルヘキシ - 5 - インアミド ;

6 - (2 - ((4 - アミノ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4
- d] ピリミジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 4 - オキソ - 3
, 4 - ジヒドロキナゾリン - 5 - イル) - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル
) ヘキシ - 5 - インアミド ;

6 - (2 - ((4 - アミノ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4
- d] ピリミジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 4 - オキソ - 3
, 4 - ジヒドロキナゾリン - 5 - イル) - N - (2 - モルホリノエチル) ヘキシ - 5 - イン
アミド ;

2 - ((4 - アミノ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d]
ピリミジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 5 - (6 - (4 - (2
- メトキシエチル) ピペラジン - 1 - イル) - 6 - オキソヘキシ - 1 - イニル) キナゾリ
ン - 4 (3 H) - オン ;

6 - (2 - ((4 - アミノ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4
- d] ピリミジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 4 - オキソ - 3
, 4 - ジヒドロキナゾリン - 5 - イル) - N - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) ヘキシ
- 5 - インアミド ;

6 - (2 - ((4 - アミノ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4
- d] ピリミジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 4 - オキソ - 3
, 4 - ジヒドロキナゾリン - 5 - イル) - N - (ピリジン - 4 - イル) ヘキシ - 5 - イン
アミド ;

6 - (2 - ((4 - アミノ - 3 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4
- d] ピリミジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 4 - オキソ - 3
, 4 - ジヒドロキナゾリン - 5 - イル) - N - (ピリジン - 4 - イル) ヘキシ - 5 - イン
アミド ;

2 - ((4 - アミノ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d]
ピリミジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 5 - (6 - (4 - (ジ
メチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル) - 6 - オキソヘキシ - 1 - イニル) キナゾリン -
4 (3 H) - オン ;

6 - (2 - ((4 - アミノ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4
- d] ピリミジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 4 - オキソ - 3
, 4 - ジヒドロキナゾリン - 5 - イル) - N , N - ビス (2 - メトキシエチル) ヘキシ -
5 - インアミド ;

6 - (2 - ((4 - アミノ - 3 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4
- d] ピリミジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 4 - オキソ - 3
, 4 - ジヒドロキナゾリン - 5 - イル) - N , N - ビス (2 - メトキシエチル) ヘキシ -
5 - インアミド ;

6 - (2 - ((4 - アミノ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4
- d] ピリミジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 4 - オキソ - 3
, 4 - ジヒドロキナゾリン - 5 - イル) - N - (2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル
) エチル) ヘキシ - 5 - インアミド ;

6 - (2 - ((4 - アミノ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4
- d] ピリミジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 4 - オキソ - 3

10

20

30

40

50

, 4 - ジヒドロキナゾリン - 5 - イル) - N - メチル - N - (2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エチル) ヘキシ - 5 - インアミド;

6 - (2 - ((4 - アミノ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 5 - イル) - N - イソプロピルヘキシ - 5 - インアミド;

6 - (2 - ((4 - アミノ - 3 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 5 - イル) - N - イソプロピルヘキシ - 5 - インアミド;

6 - (2 - ((4 - アミノ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 5 - イル) - N , N - ジメチルヘキシ - 5 - インアミド;

2 - ((4 - アミノ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 5 - (6 - オキソ - 6 - (ピロリジン - 1 - イル) ヘキシ - 1 - イン - 1 - イル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン;

6 - (2 - ((4 - アミノ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 5 - イル) - N - (ピロリジン - 3 - イル) ヘキシ - 5 - インアミド;

2 - ((4 - アミノ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 5 - (6 - (3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル) - 6 - オキソヘキシ - 1 - イニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン;

2 - ((4 - アミノ - 3 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 5 - (6 - (3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル) - 6 - オキソヘキシ - 1 - イニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン;

2 - ((4 - アミノ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 5 - (6 - (4 - メチル - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル) - 6 - オキソヘキシ - 1 - イニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン、

2 - ((4 - アミノ - 3 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 5 - (6 - (4 - メチル - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル) - 6 - オキソヘキシ - 1 - イニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン、

2 - ((4 - アミノ - 3 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 5 - (6 - モルホリノ - 6 - オキソヘキシ - 1 - イニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン

もしくはその製薬学的に許容しうる塩である。

【 0 2 1 1 】

式 (I) の化合物は、式 (I I) :

【 0 2 1 2 】

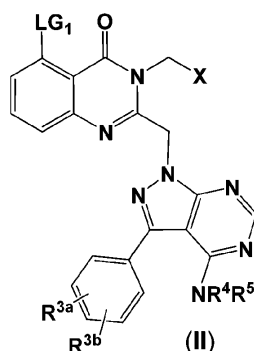
10

20

30

40

【化 4 4】



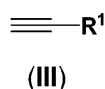
10

【0 2 1 3】

〔式中、X、R^{3a}、R^{3b}、R⁴およびR⁵は式(I)の化合物について上記に定義した通りであり、そしてLG₁はハロゲンのような脱離基、特にブロモを表す〕
 の化合物もしくはその保護された誘導体を式(III)：

【0 2 1 4】

【化 4 5】



20

【0 2 1 5】

〔式中、R¹は式(I)の化合物について上記に定義した通りである〕
 の化合物もしくはその保護された誘導体と、適当な触媒、有機塩基および極性非プロトン性溶媒の存在下で、不活性雰囲気下で反応させること；そして場合により式(I)の化合物を現すために脱保護すること；そして場合により標準的な官能基転化により式(I)のある化合物を式(I)の別の化合物に転化することを含んでなる方法により製造することができる。

【0 2 1 6】

適当な触媒には、ヨウ化銅の存在下で、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリドのようなパラジウム触媒が包含される。

30

【0 2 1 7】

適当な極性非プロトン性溶媒はDMFである。

【0 2 1 8】

適当な不活性雰囲気は窒素である。

【0 2 1 9】

反応は照射を用いて、例えば120 および200Wの出力設定でマイクロ波照射を用いて行うことができる。

【0 2 2 0】

例えばR¹がHでありそして保護基がシリル基である式(I)の化合物を現すための脱保護は、DMFのような極性非プロトン性溶媒の存在下でテトラブチルアンモニウムクロリドのような試薬での処理によりもたすことができる。該反応は、約0 のような低下した温度で行うことができる。

40

【0 2 2 1】

R¹がカルボン酸部分を含んでなる式(I)の化合物は、通常の技術、例えばアミドカップリングにより式(I)の他の化合物に転化することができる。

【0 2 2 2】

式(I)の化合物を式(I)の他の化合物に転化するさらなる例は、R¹が第一級アルコールを含んでなる式(I)の化合物により提供される。そのような化合物は、R¹が第一級アルキルハロゲン化物を含んでなる式(I)の化合物に、そして次に第一級もしくは

50

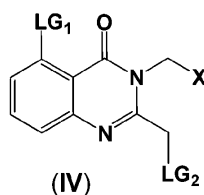
第二級アミンとの後続反応により、 R^1 がアルキルアミンを含んでなる式 (I) の化合物に転化することができる。

【0223】

式 (II) の化合物は、式 (IV) :

【0224】

【化46】



10

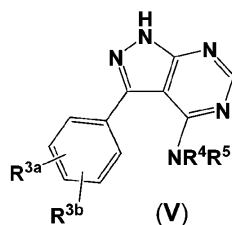
【0225】

[式中、 LG_1 および X は式 (II) の化合物について上記に定義した通りであり、そして LG_2 は脱離基、例えばクロロのようなハロである]

の化合物もしくはその保護された誘導体を式 (V) :

【0226】

【化47】



20

【0227】

[式中、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 および R^5 は式 (I) の化合物について上記に定義した通りである]

の化合物もしくはその保護された誘導体と、塩基の存在下で、極性非プロトン性溶媒中で

30

反応させることにより製造することができる。

【0228】

R^{3a} がヒドロキシルである式 (V) の化合物の適当な保護基には、tertブチルジメチルシリルエーテルが包含される。

【0229】

適当な塩基には炭酸カリウムが包含される。

【0230】

適当な極性非プロトン性溶媒はDMFである。

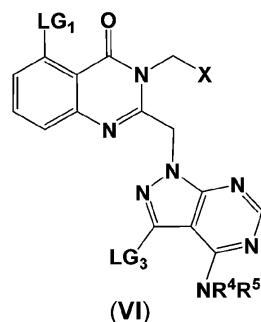
【0231】

あるいはまた式 (II) の化合物は、式 (VI) :

40

【0232】

【化 4 8】



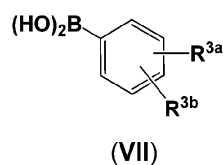
10

【0 2 3 3】

[式中、 LG_1 、 X 、 R^4 および R^5 は式 (I I) の化合物について上記に定義した通りであり、そして LG_3 はハロのような脱離基、特にヨードを表す]
 の化合物もしくはその保護された誘導体を式 (V I I) :

【0 2 3 4】

【化 4 9】



20

【0 2 3 5】

[式中、 R^{3a} および R^{3b} は式 (I) の化合物について定義通りである]
 の化合物もしくはその保護された誘導体と、適当な貴金属触媒、無機塩基および極性プロトン性溶媒の存在下で、不活性雰囲気下で反応させ ; 続いて必要に応じて基 R^{3a} および / もしくは R^{3b} 、ならびに / または X を脱保護することにより製造することができる。

【0 2 3 6】

適当な触媒はテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) である。

30

【0 2 3 7】

適当な無機塩基は炭酸ナトリウムである。

【0 2 3 8】

適当な極性プロトン性溶媒はエタノールである。

【0 2 3 9】

反応は、 RT に冷却する前に上昇した温度で、例えば $85^\circ C$ で数日、例えば 3 日間行うことができる。

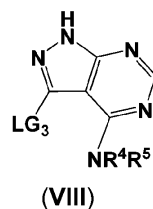
【0 2 4 0】

式 (V I) の化合物は、 LG_1 、 LG_2 および X が上記に定義した通りである式 (I V) の化合物もしくはその保護された誘導体を式 (V I I I) :

40

【0 2 4 1】

【化 5 0】



【0 2 4 2】

50

〔式中、 R^4 および R^5 は式 (I) の化合物について上記に定義した通りであり、そして LG_3 は脱離基、例えばハロゲン原子、特にヨード置換基である〕
 の化合物もしくはその保護された誘導体と反応させることにより製造することができる。
 反応は、極性非プロトン性溶媒中でそして無機塩基の存在下で RT のような周囲温度でそして暗所において都合良く行われる。

【0243】

適当な無機塩基は炭酸ナトリウムである。

【0244】

適当な極性非プロトン性溶媒は DMF である。

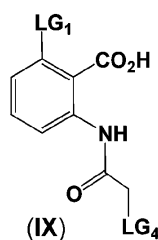
【0245】

R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 および R^5 が上記に定義した通りである式 (V) の化合物は、 LG_3 、 R^4 および R^5 が上記に定義した通りである式 (VII) の化合物を、 R^{3a} および R^{3b} が式 (I) の化合物について上記に定義した通りである式 (VII) の化合物もしくはその保護された誘導体と反応させることにより製造することができる：

式 (IV) の化合物は、式 (IX)：

【0246】

【化51】

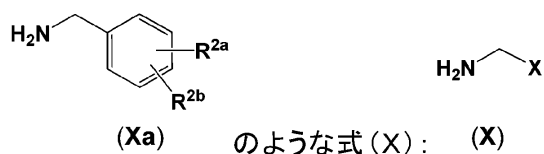


【0247】

〔式中、 LG_1 は式 (II) の化合物について上記に定義した通りであり、そして LG_4 は脱離基、例えばクロロのようなハロ、もしくはヒドロキシである〕
 の化合物もしくはその保護された誘導体を

【0248】

【化52】



【0249】

〔式中、 X 、 R^{2a} および R^{2b} は式 (II) の化合物について上記に定義した通りである〕

の化合物もしくはその保護された誘導体と、三ハロゲン化リン、有機塩基および非極性溶媒のような適当な試薬の存在下で反応させることにより製造することができる。

【0250】

適当な三ハロゲン化リンは三塩化リンである。

【0251】

適当な非極性溶媒はトルエンである。

【0252】

適当な有機塩基はトリエチルアミンである。

【0253】

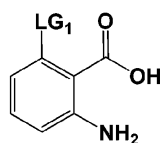
ヒドロキシルの保護は、例えば、イミダゾールのような適当な塩基の存在下で適当な溶媒、例えば DMF 中で $TBDMSCl$ を用いてもたらしすることができる。

【 0 2 5 4 】

式 (I X) の化合物は、式 (X I) :

【 0 2 5 5 】

【 化 5 3 】



(XI)

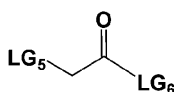
10

【 0 2 5 6 】

[式中、 LG_1 は式 (I I) の化合物について上記に定義した通りである]
 の化合物もしくはその保護された誘導体を式 (X I I) :

【 0 2 5 7 】

【 化 5 4 】



(XII)

20

【 0 2 5 8 】

[式中、 LG_5 および LG_6 は脱離基、例えばクロロのようなハロゲンである]
 の化合物と適当な溶媒および適当な塩基の存在下で反応させることにより製造することができる。

【 0 2 5 9 】

適当な溶媒はトルエンであり、そして適当な塩基はピリジンである。

【 0 2 6 0 】

製造過程が効率的であることを保証するために、上記の反応の 1 つもしくはそれ以上の間に化学的に感受性の基を保護するために保護基が必要とされ得る。従って、所望もしくは必要に応じて、中間化合物は通常の保護基を用いて保護することができる。保護基およびそれらの除去手段は、John Wiley & Sons Inc. により出版された、Theodora W. Greene および Peter G. M. Wuts による、「Protective Groups in Organic Synthesis」; 4th Rev Ed., 2006, ISBN - 10 : 0 4 7 1 6 9 7 5 4 0 に記述される。

30

【 0 2 6 1 】

新規中間体は本発明の態様として請求される。

【 0 2 6 2 】

上記に定義した通りの式 (I I I)、(V I I)、(V I I I)、(X) および (X I) および (X I I) の化合物は、市販されているかもしくは通常の公開された技術を用いて市販されている出発物質から容易に製造することができる (例えば表 1 を参照)。

40

【 0 2 6 3 】

本明細書に開示される式 (I) の化合物の選択は、別名アトロプ異性体として知られている、非相互変換回転異性体の存在についてキラル固定相 HPLC により選別されている。アトロプ異性は単結合の周りの束縛回転に起因し、ここで、自由回転へのねじれエネルギー障壁は十分に高くして重ね合わせることができない配座異性体の相互変換を有意に遅くする。以下に開示される分析および調製方法は、多数の公開された P I 3 K 阻害剤の別々のアトロプ異性体を分割するために用いられており、それらが生理的条件下で非常に長い半減期 (数ヶ月もしくは数年) を有する立体異性体の混合物として通常は存在することを示す。別々の立体異性体はラセミ化合物のような混合物より通常は非常に好ましいので、

50

アトロブ異性の存在は、治療薬としてのそのような化合物の開発への複雑さのさらなる負荷を意味する。本明細書に開示されるクロマトグラフィー方法を用いる選択実施例の分析は、式(Ⅰ)の化合物がアトロブ異性を示すという証拠を示していない。立体異性体を生じさせることが周知であるさらなる特徴、例えばステレオジェン中心がない場合、本開示は単一の別個の分子存在として都合良く存在する化合物を提供する。従って、本開示の化合物は、製薬学的組成物におけるそして処置における治療的に有効な薬剤として特に有用である。

【0264】

1つの態様において、これらの化合物は処置、例えばCOPDおよび/もしくは喘息において有用である。

10

【0265】

これまでに開発されたPI3K化合物は、典型的に経口投与を目的としている。典型的にこの戦略は、適当な作用時間を得るために化合物の薬物動態プロファイルの最適化を伴う。このようにして十分に高い薬剤濃度が達成されそして投与間で維持されて持続的な臨床利益を与える。この方法の不可避のそして高頻度で望ましくない結果は、非標的化生体組織、特に肝臓および胃が薬剤の薬理学的有効濃度にさらされる可能性が高いことである。

【0266】

代替戦略は、薬剤が炎症臓器に直接投与される処方計画を考案することである(例えば局所治療)。この方法は全ての慢性炎症症状を処置するために適しているとは限らないが、肺疾患(喘息、COPD)、皮膚損傷(アトピー性皮膚炎および乾癬)、鼻疾患(アレルギー性鼻炎)および胃腸疾患(潰瘍性大腸炎)を処置することにおいて広く利用されている。

20

【0267】

局所治療において、薬剤が持続した作用時間を有しそして標的臓器において主に保持され、それにより全身毒性の危険を最小限に抑えることを保証することにより所望の効能を得ることができることもある。あるいはまた、次に所望の効果を維持するために利用できる活性薬剤の「リザーバー」を生成せしめる適切な製剤を用いることができる。第1の方法は、COPDの処置として肺に局所的に投与される抗コリン作用薬臭化チオトロピウム(Spiriva HandiHaler(登録商標))の使用において例示される。この化合物はその標的受容体に対する非常に高い親和性を有し、非常に遅いオフ速度(解離速度)および結果として起こる持続した作用時間をもたらす。

30

【0268】

例えば肺に局所的に投与される、PI3キナーゼ阻害剤としての製剤の化合物の使用が本開示の1つの態様に従って提供される。

【0269】

本開示の1つの態様において、本明細書の化合物は肺への局所送達のような局所送達のために、特にCOPDの処置のために特に適している。

【0270】

従って、1つの態様において、吸入、すなわち肺への局所投与によるCOPDおよび/もしくは喘息、特にCOPDもしくは重度の喘息の処置のための式(Ⅰ)の化合物の使用が提供される。都合良く、肺への投与は、患者に対して、副作用を最小限に抑えながら化合物の有益な効果を実現させる。

40

【0271】

1つの態様において、化合物はコルチコステロイドでの処置に対して患者を感受性にするために適している。

【0272】

本明細書の化合物はまた、関節リウマチの処置にも有用であり得る。

【0273】

さらに、本発明は場合により1つもしくはそれ以上の製薬学的に許容しうる希釈剤もし

50

くは担体と組み合わせて本開示の化合物を含んでなる製薬学的組成物を提供する。

【0274】

希釈剤および担体は非経口、経口、局所、粘膜および直腸投与に適当なものを包含することができ、そして投与の経路により異なり得る。

【0275】

1つの態様において、組成物は、例えば非経口、皮下、筋肉内、静脈内、関節内もしくは関節周囲投与用に、特に液状液剤もしくは懸濁剤の形態において；経口投与用に、特に錠剤もしくはカプセル剤の形態において；特に散剤、点鼻薬もしくはエアロゾルの形態において、局所、例えば肺もしくは鼻腔内投与、および経皮投与用に；例えば口腔、舌下もしくは腔粘膜への粘膜投与用に、そして直腸投与用に、例えば座薬の形態において製造することができる。

10

【0276】

これらの組成物は単位投与形態物において都合良く投与することができ、そして製薬学的分野において周知である方法のいずれかにより、例えばRemington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA., (1985)に記載の通り製造することができる。

【0277】

非経口投与用の製剤は、賦形剤として滅菌水もしくは食塩水、プロピレングリコールのようなアルキレングリコール、ポリエチレングリコールのようなポリアルキレングリコール、植物由来の油、水素化ナフタレンなどを含有することができる。

20

【0278】

鼻腔内投与用の製剤は固体であることができ、そして賦形剤、例えばラクトースもしくはデキストランを含有することができ、または点鼻薬もしくは定量スプレーの形態において使用する水性もしくは油性液剤であることができる。口腔投与用に典型的な賦形剤には糖、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、アルファ化澱粉などが含まれる。

【0279】

経口投与に適当な組成物は1つもしくはそれ以上の生理学的に適合する担体および/もしくは賦形剤を含んでなることができ、そして固体もしくは液体形態であることができる。錠剤およびカプセル剤は結合剤、例えばシロップ、アカシア、ゼラチン、ソルビトール、トラガカントもしくはポリビニルピロリドン；増量剤、例えばラクトース、ショ糖、コーンスターチ、リン酸カルシウム、ソルビトールもしくはグリシン；潤滑剤、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコールもしくはシリカ；および界面活性剤、例えばラウリル硫酸ナトリウムで製造することができる。液状組成物は、懸濁化剤、例えばソルビトールシロップ、メチルセルロース、シュガーシロップ、ゼラチン、カルボキシメチルセルロースもしくは食用脂；乳化剤、例えばレシチンもしくはアカシア；植物油、例えば扁桃油、ヤシ油、タラ肝油もしくはラッカセイ油；防腐剤、例えばブチル化ヒドロキシアニソール(BHA)およびブチル化ヒドロキシトルエン(BHT)のような通常の添加剤を含有することができる。液状組成物は、単位投与形態物を提供するために例えばゼラチンにカプセル封入することができる。

30

40

【0280】

固形経口投与形態物には、錠剤、ツーピースハードシェルカプセル剤およびソフト弾性ゼラチン(SEG)カプセル剤が含まれる。

【0281】

ドライシェル(dry shell)製剤は、約40%~60%濃度のゼラチン、約20%~30%濃度の可塑剤(例えばグリセリン、ソルビトールもしくはプロピレングリコール)および約30%~40%濃度の水を典型的に含んでなる。防腐剤、色素、乳白剤および香料のような他の物質もまた存在し得る。液状充填物質は、溶解されるか、可溶化されるかもしくは分散されている(蜜ロウ、水素化ヒマシ油もしくはポリエチレングリコー

50

ル 4 0 0 0 のような懸濁化剤で) 固形薬剤または鉱油、植物油、トリグリセリド、グリコール、ポリオールおよび界面活性剤のような賦形剤もしくは賦形剤の組み合わせ中の液状薬剤を含んでなる。

【 0 2 8 2 】

好適には、式 (I) の化合物は肺に局所投与される。従って、1つの態様において、場合により1つもしくはそれ以上の局所的に許容しうる希釈剤もしくは担体と組み合わせて本開示の化合物を含んでなる製薬学的組成物が提供される。肺への局所投与は、エアロゾル製剤の使用により成し遂げることができる。エアロゾル製剤は、クロロフルオロカーボン (C F C) もしくはヒドロフルオロカーボン (H F C) のような適当なエアロゾル噴射剤に懸濁するかもしくは溶解した有効成分を典型的に含んでなる。適当な C F C 噴射剤には、トリクロロモノフルオロメタン (噴射剤 1 1) 、ジクロロテトラフルオロメタン (噴射剤 1 1 4) およびジクロロジフルオロメタン (噴射剤 1 2) が包含される。適当な H F C 噴射剤には、テトラフルオロエタン (H F C - 1 3 4 a) およびヘプタフルオロプロパン (H F C - 2 2 7) が包含される。噴射剤は、総吸入組成物の 4 0 % ~ 9 9 . 5 重量 % 、例えば 4 0 % ~ 9 0 重量 % を典型的に含んでなる。製剤は、共溶媒 (例えばエタノール) および界面活性剤 (例えば、レシチン、三オレイン酸ソルピタンなど) を包含する賦形剤を含んでなることができる。エアロゾル製剤はキャニスターに包装され、そして適当な用量は絞り弁を用いて送達される (例えば、 B e s p a k 、 V a l o i s もしくは 3 M により供給されるような) 。

【 0 2 8 3 】

肺への局所投与はまた、水性液剤もしくは懸濁剤のような非加圧製剤の使用により成し遂げることもできる。これは、ネブライザーを用いて投与することができる。肺への局所投与はまた、乾燥粉末製剤を用いて成し遂げることもできる。乾燥粉末製剤は、典型的に 1 ~ 1 0 μ m の質量平均直径 (M M A D) を有する、微粉化形態における本開示の化合物を含有する。製剤は、通常は大きい粒径、例えば 1 0 0 μ m もしくはそれ以上の質量平均直径 (M M A D) の、ラクトースのような局所的に許容しうる希釈剤を典型的に含有する。典型的な乾燥粉末送達系には、 S P I N H A L E R 、 D I S K H A L E R 、 T U R B O H A L E R 、 D I S K U S 、 S K Y E H A L E R 、 A C C U H A L E R および C L I C K H A L E R が包含される。

【 0 2 8 4 】

1つの態様において、本発明の化合物は、 D I S K U S のような装置に充填された、例えば適当な等級のラクトースを含んでなる、微粉化乾燥粉末製剤として提供される。

【 0 2 8 5 】

本開示の化合物は、治療活性を有するものとする。さらなる態様において、本発明は薬剤としての使用のための本開示の化合物を提供する。

【 0 2 8 6 】

本開示の化合物はまた、 C O P D (慢性気管支炎および肺気腫を包含する) 、喘息、小児喘息、嚢胞性線維症、サルコイドーシス、特発性肺線維症、アレルギー性鼻炎、鼻炎、副鼻腔炎を包含する呼吸器疾患、特に喘息、慢性気管支炎および C O P D の処置において有用であることもできる。

【 0 2 8 7 】

本開示の化合物はまた、患者の症状がコルチコステロイドに耐性になっている場合に、それでの処置に患者の症状を再感受性にすることもできる。

【 0 2 8 8 】

本開示の 1 つもしくはそれ以上の化合物は抗ウイルス活性を示し、そして喘息および / もしくは C O P D のウイルス増悪の処置において有用であると判明し得る。

【 0 2 8 9 】

本開示の化合物は、インフルエンザウイルス、ライノウイルスおよび / もしくは呼吸器合胞体ウイルスの予防、処置もしくは改善においても有用であり得る。

【 0 2 9 0 】

本開示の化合物はまた、アレルギー性結膜炎、結膜炎、アレルギー性皮膚炎、接触皮膚炎、乾癬、潰瘍性大腸炎、関節リウマチもしくは変形性関節炎に続発する炎症関節を包含する局所 (topical) もしくは局所 (local) 療法により処置することができるある種の症状の処置においても有用であると期待される。

【0291】

1つの態様において、式(I)の化合物は、適切な経路により投与される場合、C型肝炎および/もしくはHIVの処置において有用であると考えられる。適切な投与経路には、経口、静脈内注射もしくは注入を包含することができる。

【0292】

1つの態様において、C型肝炎の処置のための式(I)の化合物は肝臓への血液プレエントリー (pre-entry) に送達される。

10

【0293】

本開示の化合物はまた、関節リウマチ、肺炎、悪液質、非小細胞肺癌、乳癌、胃癌、結腸直腸癌および悪性黒色腫を包含する腫瘍の増殖および転移の抑制を包含するある種の他の症状の処置においても有用であると期待される。

【0294】

従って、さらなる態様において、本発明は上記の症状の1つもしくはそれ以上の処置における使用のための本明細書に記載の通りの化合物を提供する。

【0295】

さらなる態様において、本発明は上記の症状の1つもしくはそれ以上の処置用の薬剤の製造のための本明細書に記載の通りの化合物の使用を提供する。

20

【0296】

さらなる態様において、本発明は本開示の化合物もしくはその製薬学的組成物の有効量を患者に投与することを含んでなる上記の症状の処置の方法を提供する。

【0297】

本明細書に記載の化合物はまた、上記に同定される疾患の1つもしくはそれ以上の処置用の薬剤の製造において用いることもできる。

【0298】

「処置」という用語は、予防ならびに治療的処置を包含するものとする。

【0299】

30

本開示の化合物はまた、1つもしくはそれ以上の他の有効成分、例えば上記の症状を処置するために適当な有効成分と組み合わせて投与することもできる。例えば呼吸器疾患の処置のための可能な組み合わせには、ステロイド (例えばブデソニド、ニプロピオン酸ベクロメタゾン、プロピオン酸フルチカゾン、フロ酸モメタゾン、フロ酸フルチカゾン)、ベータアゴニスト (例えば、テルブタリン、サルブタモール、サルメテロール、ホルモテロール、インダカテロール) および/もしくはキサンチン (例えばテオフィリン)、ムスカリン性アンタゴニスト (例えばイプラトロピウム) および/もしくは p38MAPキナーゼ阻害剤との組み合わせが包含される。

【0300】

1つの態様において、本開示の化合物は抗ウイルス薬、例えばアシクロビル、タミフル、リレンザもしくはインターフェロンと組み合わせて投与される。

40

【0301】

1つの態様において、有効成分の組み合わせは共調合される。

【0302】

1つの態様において、有効成分の組み合わせは単に共投与される。

【0303】

実験項

略語

本明細書において用いる略語は、以下の表に定義される意味を有する。定義されていない本文に記載される任意の略語は、それらの一般に認められている意味を含むものとする

50

。

【 0 3 0 4 】

A c O H	氷酢酸	
A q	水性	
A c	アセチル	
A T P	アデノシン - 5 ' - 3 リン酸	
B A L F	気管支肺胞洗浄液	
B o c	t e r t - ブトキシカルボニル	
B r	ブロードな	
B S A	ウシ血清アルブミン	10
C D I	1 , 1 - カルボニル - ジイミダゾール	
C O P D	慢性閉塞性肺疾患	
D	ダブレット	
D C M	ジクロロメタン	
D I A D	アゾジカルボン酸 (a z a d i c a r b o x y l a t e) ジ イソプロピル	
D I B A L - H	水素化ジイソブチルアルミニウム	
D I P E A	N , N - ジイソプロピルエチルアミン	
D M F	N , N - ジメチルホルムアミド	
D M S O	ジメチルスルホキシド	20
d p p f	1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン	
E D C	1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジ イミド	
(E S ⁺)	エレクトロスプレーイオン化、ポジティブモード	
E t	エチル	
E t ₂ O	ジエチルエーテル	
E t ₃ N	トリエチルアミン	
E t O H	エタノール	
E t O A c	酢酸エチル	
F A C S	蛍光活性化細胞分類	30
F C S	ウシ胎仔血清	
G	グラム	
H O B t	1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール	
H P L C	高速液体クロマトグラフィー	
H P L C - M S	高速液体クロマトグラフィー質量分析	
H r	時間	
H R P	西洋ワサビペルオキシダーゼ	
i - n	鼻腔内	
i - t	気管内	
K H M D S	カリウムヘキサメチルジシラザン	40
μ L	マイクロリットル	
L P S	リポ多糖	
μ M	マイクロモル濃度	
m	マイクロメートル	
M	モル濃度	
(M + H) ⁺	プロトン化分子イオン	
M e	メチル	
M e O H	メタノール	
M e O D	重水素化メタノール	
M g	ミリグラム	50

M H z	メガヘルツ	
M i n	分	
m L	ミリリットル	
m M	ミリモル濃度	
M m	ミリメートル	
m m o l	ミリモル	
M T T	3 - (4 , 5 - ジメチルチアゾール - 2 - イル) - 2 , 5 - ジフェニルテトラゾリウムブロミド	
m / z	質量電荷比	
N g	ナノグラム	10
N m	ナノモル濃度	
N m	ナノメートル	
N M P	1 - メチルピロリジン - 2 - オン (N - メチル - 2 - ピロリドン)	
N M R	核磁気共鳴 (分光法)	
P B S	リン酸緩衝食塩水	
P d ₂ (d b a) ₃	トリス (ジベンジリデンアセトン) ジバラジウム (0)	
P h	フェニル	
P I P 2	ホスファチジルイノシトール 4 , 5 - 2 リン酸	
P I P 3	ホスファチジルイノシトール 3 , 4 , 5 - 3 リン酸	20
P M A	ホルボールミリスチン酸アセテート	
P o	経口投与による	
P P h ₃	トリフェニルホスフィン	
P y B O P (登録商標)	(ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシ) トリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロリン酸	
Q	カルテット	
Q u i n	クインテット	
R ^t	保持時間	
R T	室温	
R P H P L C	逆相高速液体クロマトグラフィー	30
S	シングレット	
S C X	固体担持陽イオン交換 (樹脂)	
S D S	ドデシル硫酸ナトリウム	
T	トリプレット	
T B A F	フッ化テトラブチルアンモニウム	
T B D M S C l	塩化 t e r t - ブチルジメチルシリル	
T F A	トリフルオロ酢酸	
T H F	テトラヒドロフラン	
T L C	薄層クロマトグラフィー	
T M B	3 , 3 ' , 5 , 5 ' - テトラメチルベンジジン	40
T N F	腫瘍壊死因子アルファ	
T R - F R E T	時間分解蛍光共鳴エネルギー移動	
V o l	体積	
V T	可変温度	
W	ワット	

【 0 3 0 5 】

一般的方法

商業的供給源から入手できない中間体および特注の化学構成要素は、本明細書に開示される方法に従ってもしくは引用文献方法を用いて製造した。全ての他の出発物質および溶媒 (H P L C 等級) は商業的供給源から入手し、そしてさらに精製せずに使用した。示さ

れる場合、反応物はそれらに窒素流を少なくとも10min通すことにより脱気した。マイクロ波反応は、CEM DiscoverもしくはExplorer集束(focused)マイクロ波装置を用いて実施した。有機溶液は、硫酸マグネシウムもしくは硫酸ナトリウムを用いて乾燥させた。フラッシュカラムクロマトグラフィーは、Silicycle Siliash Flash(登録商標) P60(230~400メッシュ)もしくはFlash Si IIをあらかじめ充填したBiotage Isolute SPEカラムで最低20質量当量のシリカを用いて行った。

【0306】

分析方法

薄層クロマトグラフィー(TLC)分析は、蛍光インジケータUV₂₅₄プレートでKieselgel 60で行い、そしてUV光を用いて視覚化するかまたは標準的なTLC浸漬もしくはヨウ素で染色した。

【0307】

逆相分析高速液体クロマトグラフィー - 質量分析:

全てのサンプルは、下記の装置および条件を用いてHPLC-MSにより通常は分析した。他に記載されない限り、最終化合物は方法Bを用いて分析に供し、そして中間体は方法Aを利用して分析した。

【0308】

方法Aは、逆相Atlantis dC18カラム(5μm、2.1×50mm)、3minにわたって勾配5~100%B(A=水/0.1%ギ酸、B=アセトニトリル/0.1%ギ酸)、注入容量3μL、流速=1.0mL/minを用いてAgilent HP1100およびShimadzu 2010システム上で行った。UVスペクトルは、Waters 2487二波長UV検出器もしくはShimadzu 2010システムを用いて215nmで記録した。質量スペクトルは、Waters ZMDを用いて毎秒2スキャンのサンプリング速度で範囲m/z 150~850にわたってもしくはShimadzu 2010 LC-MSシステムにより、エレクトロスプレーイオン化を用いて2Hzのサンプリング速度でm/z 100~1000にわたって得られた。

【0309】

方法Bは、逆相Water Atlantis dC18カラム(3μm、2.1×100mm)、7minにわたって勾配5~100%B(A=水/0.1%ギ酸、B=アセトニトリル/0.1%ギ酸)、注入容量3μL、流速=0.6mL/minを用いてAgilent HP1100およびShimadzu 2010システム上で行った。UVスペクトルは、215nmでWaters 2996光ダイオードアレイを用いてもしくはShimadzu 2010システム上で記録した。質量スペクトルは、Waters ZQを用いて毎秒2スキャンのサンプリング速度で範囲m/z 150~850にわたってもしくはShimadzu 2010 LC-MSシステムにより、エレクトロスプレーイオン化を用いて2Hzのサンプリング速度でm/z 100~1000にわたって得られた。

【0310】

方法Cは、逆相Phenomenex Gemini dC18カラム(3μm、2.0×50mm)、3.5minにわたって勾配1~100%B(A=2mM重炭酸アンモニウム pH10、B=アセトニトリル)、注入容量3μL、流速=1.0mL/minを用いてAgilent HP1100システム上で行った。UVスペクトルは、215nmでWaters 2487二波長UV検出器もしくはWaters 2996光ダイオードアレイを用いて記録した。質量スペクトルは、Waters ZMDもしくはWaters ZQを用いて毎秒2スキャンのサンプリング速度で範囲m/z 150~850にわたって得られた。

【0311】

方法Dは、4minにわたって0.1%v/vギ酸を含有するH₂O-MeCN勾配で溶出して、40 および2.5~4.5mL min⁻¹の流速でAgilent Ex

10

20

30

40

50

tend C18カラム(1.8 μm 、4.6 \times 30 mm)用いてAgilent HP 1200システム上で行った。勾配情報：0～3.00 min、95% H_2O - 5% MeCNから5% H_2O - 95% MeCNまで傾斜をつける；3.00～3.01 min、5% H_2O - 95% MeCNで保持する、流速を4.5 $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$ まで上げる；3.01～3.50 min、5% H_2O - 95% MeCNで保持する；3.50～3.60 min、95% H_2O - 5% MeCNに戻す；流速を3.50 $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$ まで下げる；3.60～3.90 min、95% H_2O - 5% MeCNで保持する；3.90～4.00 min、95% H_2O - 5% MeCNで保持する、流速を2.5 $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$ まで下げる。UV検出は、254 nmでAgilent G1314B可変波長検出器を用いて行った。質量スペクトルは、Agilent G1956Bを用いて1.6 sec / サイクルのサンプリング速度で範囲 m/z 60～2000にわたって得られた。

10

【0312】

キラル固定相分析HPLCは、以下の固定相：Chiralpak AD-H、Chiralcel OD-H、Chiralcel OJ-HおよびChiralpak AS-Hの1つを含有するDaicelカラム(5 $\mu\text{m} \times 5 \text{ cm} \times 4.6 \text{ mm}$)を用いて行った。以下の移動相：70：30 ヘプタン：IPA(v/v)、85：15 ヘプタン：EtOH(v/v)、50：50 MeOH：EtOH(v/v)、およびアセトニトリルの1つで；254 nmでのUV検出を用いて、6～20 minにわたってイソクラチック条件下で溶出して、1 mL / min の流速を用いた。これらの移動相の各々は、上記に言及されるカラム充填剤と適合し、16の異なる溶媒および固定相順列(permutations)を提供する。分割を向上するためにトリエチルアミン(0.1%)、ギ酸(0.1%)のようなモディファイア(modifiers)を加えることができる。

20

【0313】

半分取キラル固定相LC-UVは、1.0 mL の注入容量を用いて70：20 ヘプタン：IPAおよび0.1%トリエチルアミンを使用して20 minにわたってイソクラチック法で溶出してDaicel Chiralpak ADセミ-プレップカラム(10 mm、20 \times 250 mm)および18 mL / min の流速を用いてGilson分取モジュールシステム上で行った。UVスペクトルを記録し、そして215 nmでGilson 119 UV検出器で画分を収集用に分析した。

【0314】

データは、OpenLynxおよびOpenLynx Browserソフトウェアを用いてもしくはShimadzu PsiPortソフトウェアを用いて統合しそして報告した。

30

【0315】

^1H NMR分光法：スペクトルは、内部標準として重水素化溶媒の剰余(residual)プロトン化共鳴を用いてBruker DPX 250 MHz、Bruker Avance III 400 MHzもしくはBruker DRX 500 MHz分光計のいずれか上で得られた。

【0316】

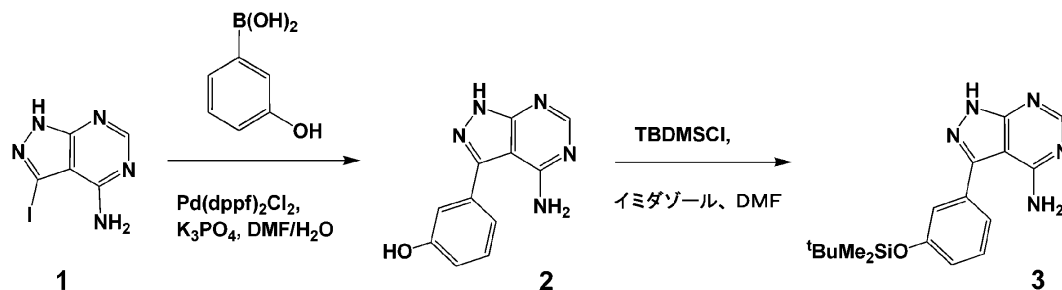
非商業的中間体の製造

40

3-(3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(3)

【0317】

【化 5 5】



10

【0318】

脱気したDMF / 水 (3 : 2、140 mL) 中の3 - ヨード - 1H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン (1) (8.22 g、31.5 mmol)、3 - フェノールボロン酸 (13.0 g、94.5 mmol) およびリン酸カリウム (10.0 g、47.3 mmol) の攪拌懸濁液に [dppf] パラジウム (II) ジクロリド (13.0 g、15.7 mmol) を加えた。反応混合物を窒素でフラッシュし、120 で2 hr 加熱し、そして次にRTまで冷却させた。反応混合物をEtOAc (500 mL) および水性塩酸 (2 M、500 mL) で希釈し、そして得られる懸濁液を濾過した。濾液を水性塩酸 (2 M、2 x 500 mL) で抽出した。合わせた水性抽出物を炭酸ナトリウムの飽和水溶液でpH 10に塩基性化した。生じた沈殿物を濾過し、そして濾液をEtOAc (3 x 1 L) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ、濾過し、そして溶媒を真空中で除いて灰色の固体を生成せしめた。後処理 (work up) 過程に生成した全ての固形物を合わせ、そしてDCMで研和して3 - (4 - アミノ - 1H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 3 - イル) フェノール (2) (6.04 g、84%) を灰色の固体として生成せしめた：m/z 228 (M + H)⁺ (ES⁺)。

20

【0319】

乾式DMF (100 mL) 中の化合物 (2) (4.69 g、20.66 mmol) およびイミダゾール (2.10 g、30.99 mmol) の攪拌溶液にTBDMSCl (4.70 g、30.99 mmol) を加えた。16 hr 後に、イミダゾール (2.10 g、30.99 mmol) およびTBDMSCl (4.70 g、30.99 mmol) のさらなるアリコートを加え、そして混合物を48 hr 攪拌した。反応混合物を水 (120 mL) で希釈し、そしてDCM (2 x 200 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を水 (2 x 200 mL) で洗浄し、乾燥させ、濾過し、そして真空中での蒸発により容量を約100 mLまで減らした。得られるスラリーを濾過し、そして固体をヘプタン (50 mL) で洗浄して表題化合物 (3) (6.05 g、85%) を黄色がかった白色の固体として生成せしめた：m/z 343 (M + H)⁺ (ES⁺)。

30

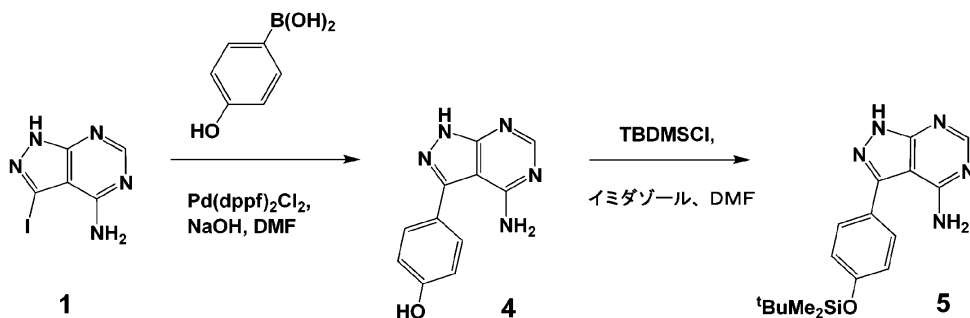
【0320】

3 - (4 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) フェニル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン (5)

【0321】

40

【化56】



10

【0322】

DMF (90 mL) 中の 3-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン (1) (10.0 g、38.4 mmol)、[dppf]パラジウム(II)ジクロリド (1.37 g、1.92 mmol) および 4-フェノールボロン酸 (15.8 g、115.2 mmol) の攪拌懸濁液に aq 水酸化ナトリウム (1 M、76.0 mL、76.8 mmol) を加えた。反応物を窒素でフラッシュし、そして 120 ° で 18 hr 加熱した。反応混合物を RT まで冷却させ、そして水 (200 mL) で希釈した。得られる沈殿物を濾過により集め、濾液が無色になるまで、水 (200 mL) そして次に DCM で洗

20

【0323】

乾式 DMF (70 mL) 中の化合物 (4) (5.25 g、23.1 mmol) および イミダゾール (3.85 g、57.8 mmol) の攪拌溶液に TBDMSCl (4.19 g、27.7 mmol) を加えた。16 hr 後に、イミダゾール (1.93 g、28.9 mmol) および TBDMSCl (2.10 g、13.9 mmol) のさらなるアリコートを加え、そして混合物を 4 hr 攪拌した。反応混合物を水 (200 mL) で希釈し、そして得られる沈殿物を濾過により集め、水 (200 mL) およびヘプタン (300 mL) で洗淨して表題化合物 (5) (7.31 g、93%) を褐色の固体として生成せしめた：m/z 344 (M+H)⁺ (ES⁺)。

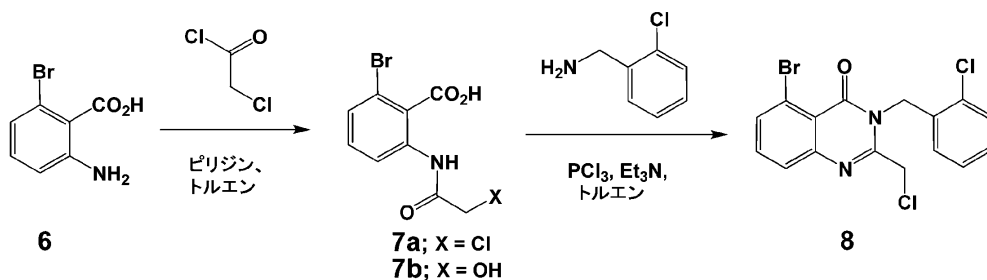
30

【0324】

5-プロモ-3-(2-クロロベンジル)-2-(クロロメチル)キナゾリン-4(3H)-オン (8)

【0325】

【化57】



40

【0326】

氷浴中で 0 ° に冷却したトルエン (75 mL) 中の 2-アミノ-6-プロモ-安息香酸 (6) (3.06 g、14.2 mmol) の攪拌溶液にピリジン (0.60 mL、7.10 mmol)、続いてトルエン (75 mL) 中のクロロアセチルクロリド (2.26 mL、28.4 mmol) の溶液を 1 hr にわたって滴下して加えた。反応混合物を RT まで温めておき、そして 115 ° で 3 hr 加熱し、そして次に RT まで冷却させた。溶媒容量

50

を真空中での蒸発により半分減らした。一晚静置すると、生成物が沈殿し、そして濾過により集めて2 - ブロモ - 6 - (2 - クロロアセトアミド) 安息香酸 (7 a) (1 . 4 4 g) を白色の固体として生成せしめた : m/z 290 / 292 ($M+H$) $^{+}$ (ES^{+}) 。濾液を真空中で濃縮し、そして残留物をエタノール / ヘプタンで研和して2 - ブロモ - 6 - (2 - ヒドロキシアセトアミド) 安息香酸 (7 b) (1 . 0 2 g 、合わせた収率、59 %) を生成せしめた : m/z 274 / 276 ($M+H$) $^{+}$ (ES^{+}) 。7 a および 7 b は両方とも次の段階においてさらに精製せずに使用することができる。

【 0 3 2 7 】

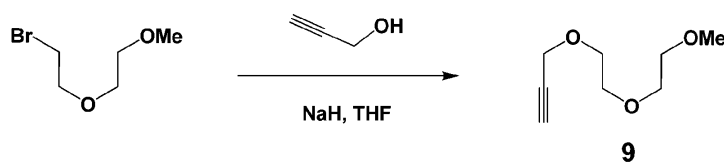
トルエン (2 5 0 m L) 中の化合物 (7 a) (7 . 5 0 g 、 2 7 . 4 m m o l) 、 2 - クロロベンジルアミン (5 . 0 0 m L 、 4 1 . 0 5 m m o l) およびトリエチルアミン (5 . 7 0 m L 、 4 1 . 1 m m o l) の攪拌混合物にトルエン (2 5 0 m L) 中の三塩化リン (2 . 6 0 m L 、 3 0 . 1 m m o l) の溶液を1 hr にわたって滴下して加えた。反応混合物を110 に24 hr 加熱し、すぐに (where upon) 熱溶液をデカンテーションし、そして真空中で濃縮した。残留物をプロパン - 2 - オール (5 0 m L) で研和して表題化合物 (8) (6 . 4 1 g 、 5 9 %) を黄色の固体として生成せしめた : m/z 397 / 399 ($M+H$) $^{+}$ (ES^{+}) 。

【 0 3 2 8 】

3 - (2 - (2 - メトキシエトキシ) エトキシ) プロパ - 1 - イン (9)

【 0 3 2 9 】

【 化 5 8 】



【 0 3 3 0 】

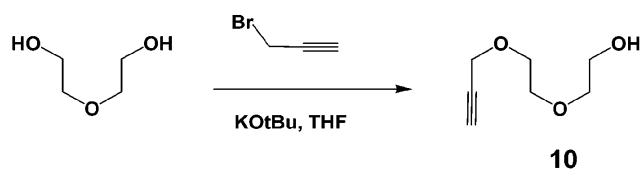
氷浴中で5 に冷却したTHF (1 0 0 m L) 中の水素化ナトリウム (3 . 1 2 g 、 7 8 . 0 m m o l) の攪拌懸濁液にTHF (2 0 m L) 中のプロパルギルアルコール (4 . 6 0 g 、 7 8 . 0 m m o l) の溶液を滴下して加えた。混合物を5 で30分間攪拌し、そして次にRTまで温めておき、そして1 - ブロモ - 2 - (2 - メトキシエトキシ) エタン (7 . 0 0 m L 、 5 2 . 0 m m o l) で滴下して処理した。反応混合物をRTで16 hr 攪拌し、そして次に水 (1 0 0 m L) で希釈し、そしてジエチルエーテル (2 x 1 0 0 m L) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ、濾過し、そして真空中で蒸発させた。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、ヘプタン中30 % の EtOAc で溶出して、表題化合物 (9) (2 5 0 m g 、 9 %) を無色の油として生成せしめた : 1H NMR (5 0 0 M H z 、 MeOD) : 4 . 1 8 (2 H 、 d) 、 3 . 6 6 - 3 . 6 9 (2 H 、 m) 、 3 . 6 0 - 3 . 6 6 (4 H 、 m) 、 3 . 5 2 - 3 . 5 6 (2 H 、 m) 、 3 . 3 6 (3 H 、 s) 、 2 . 8 4 (1 H 、 t) 。

【 0 3 3 1 】

2 - (2 - (プロパ - 2 - イニルオキシ) エトキシ) エタノール (1 0)

【 0 3 3 2 】

【 化 5 9 】



【 0 3 3 3 】

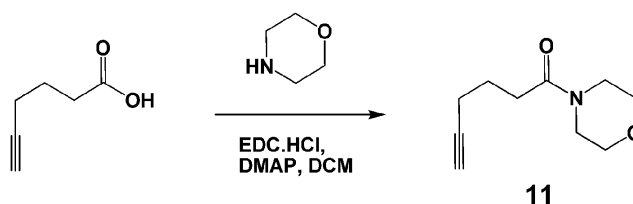
氷浴中で 0℃ に冷却した THF (300 mL) 中のカリウム *tert*-ブトキシド (1.06 g、9.42 mmol) の攪拌懸濁液に THF (10 mL) 中の 2,2'-オキシジエタノール (4.60 g、78.0 mmol) の溶液を加えた。混合物を 0℃ で 30 min 攪拌し、そして次に RT まで温めておき、そして臭化プロパルギル (1.68 mL のトルエン中 80% 溶液、11.30 mmol) で滴下して処理した。反応混合物を RT で 16 hr 攪拌し、そしてブラインおよび水 (5:1、50 mL) で希釈し、そして EtOAc (3 × 500 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ、濾過し、そして真空中で蒸発させた。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、ヘプタン中 25~60% の EtOAc で溶出して、表題化合物 (10) (410 mg、30%) を黄色の油として生成せしめた: ¹H NMR (250 MHz、CDCl₃) : 2.22 (1H、s)、2.45 (1H、t)、3.58 - 3.66 (2H、m)、3.67 - 3.79 (6H、m)、4.22 (2H、d)。

【0334】

1-モルホリノヘキシ-5-イン-1-オン (11)

【0335】

【化60】



【0336】

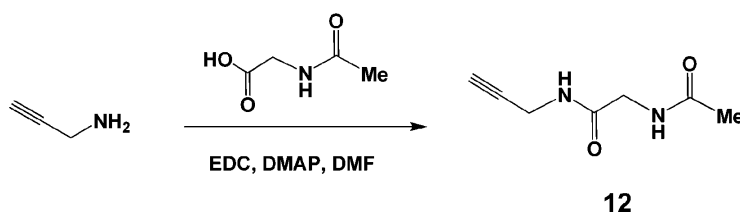
DCM (10 mL) 中のヘキシ-5-イン酸 (500 mg、4.46 mmol)、DMAP (27 mg、0.23 mmol) および EDC 塩酸塩 (940 mg、4.90 mmol) の溶液にモルホリン (391 μL、4.46 mmol) を加えた。反応物を RT で一晩攪拌し、そして次に DCM (50 mL) で希釈した。得られる溶液を水 (3 × 10 mL)、ブライン (10 mL) および aq 塩酸 (2 M、2 × 20 mL) で洗浄し、そして次に乾燥させ、濾過し、そして真空中で蒸発させて表題化合物 (11) (808 mg、100%) を黄色の油として生成せしめた: ¹H NMR (500 MHz、CDCl₃) : 3.65 - 3.71 (4H、m)、3.63 (2H、d)、3.45 - 3.54 (2H、m)、2.46 (2H、t)、2.26 - 2.33 (2H、m)、1.98 (1H、t)、1.88 (2H、quin)。

【0337】

2-アセトアミド-N-(プロプ-2-イニル)アセトアミド (12)

【0338】

【化61】



【0339】

DCM (10 mL) 中の N-アセチルグリシン (200 mg、1.71 mmol)、DMAP (11 mg、0.09 mmol) および EDC 塩酸塩 (360 mg、1.88 mmol) の溶液にプロパルギルアミン (109 μL、1.71 mmol) を加えた。反応混合物を RT で一晩攪拌し、そして次に真空中で蒸発させた。残留物をフラッシュカラムク

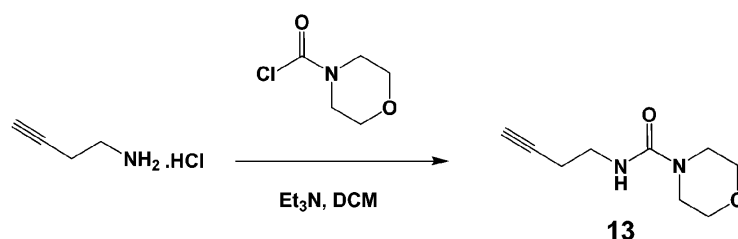
ロマトグラフィーにより精製し、DCM中0～5%のメタノールで溶出して、表題化合物(12)(218mg、83%)を白色の固体として生成せしめた：¹H NMR(500MHz、CDCl₃)：2.07(3H、s)、2.25(1H、t)、3.95(2H、d)、4.07(2H、dd)、6.34(1H、br s)、6.49(1H、bs)。

【0340】

N-(ブト-3-イニル)モルホリン-4-カルボキサミド(13)

【0341】

【化62】



【0342】

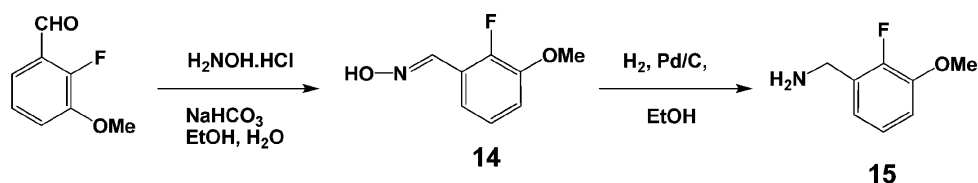
DCM(60mL)中のブト-3-イン-1-アミン塩酸塩(200mg、1.89mmol)およびトリエチルアミン(425μL、3.78mmol)の懸濁液にモルホリン-4-カルボニルクロリド(218μL、1.89mmol)を加えた。反応物をRTで一晩攪拌し、そして次にaq塩酸(2M、2×20mL)、飽和aq重炭酸ナトリウム(2×20mL)で洗浄し、乾燥させ、濾過し、そして真空中で蒸発させた。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、ヘプタン中0～100%の酢酸エチルで溶出して、表題化合物(13)(164mg、48%)を白色の固体として生成せしめた。¹H NMR(500MHz、DMSO-d₆)：2.28(2H、td)、2.82(1H、t)、3.09-3.18(2H、m)、3.20-3.27(4H、m)、3.48-3.57(4H、m)、6.74(1H、t)。

【0343】

(2-フルオロ-3-メトキシフェニル)メタンアミン(15)

【0344】

【化63】



【0345】

水(50mL)中の炭酸水素ナトリウム(2.73g、32.5mmol)の攪拌溶液にヒドロキシルアミン塩酸塩(2.30g、33.2mmol)を30minにわたって少しずつ加えた。得られる溶液をエタノール(45mL)中の2-フルオロ-3-メトキシベンズアルデヒド(5.00g、32.5mmol)の強く攪拌した懸濁液に加え、そして反応混合物をRTで16hr攪拌した。得られる沈殿物を濾過により除き、そして水(3×100mL)で洗浄し、そして次に空气中で乾燥させて2-フルオロ-3-メトキシベンズアルデヒドオキシム(14)(4.69g、85%)を白色の結晶性固体として生成せしめた：m/z 170(M+H)⁺(ES⁺)。

【0346】

窒素下でエタノール(70mL)中のオキシム(14)(1.50g、8.86mmol)の攪拌溶液に炭素上10%パラジウム(100mg)を加えた。反応混合物を水素雰

10

20

30

40

50

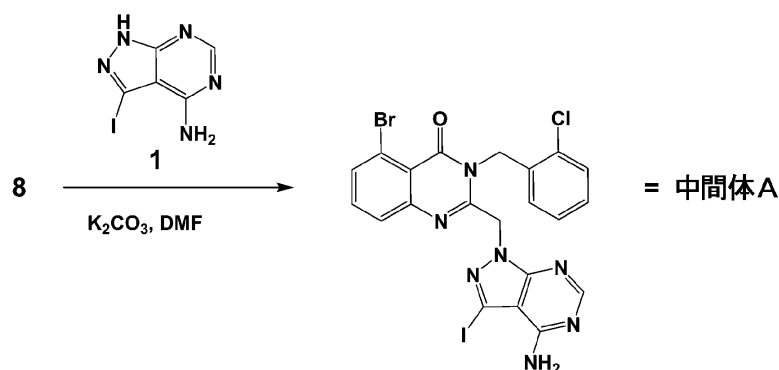
雰囲気下に置き、そしてRTで2hr攪拌した。CelliteTMを通して反応混合物を濾過し、そして次に真空中で蒸発させてエタノールを除いた。得られる粗残留物を酢酸エチル(50mL)とaq塩酸(2M、50mL)の間で分配した。水層を分離し、そして飽和炭酸水素ナトリウム溶液で中和し、そして次に酢酸エチル(70mL)、続いて2-プロパノールとクロロホルムの混合物(1:1、2x70mL)で再抽出した。プロパノール/クロロホルム抽出物を乾燥させ、濾過し、そして真空中で別個に蒸発させて表題化合物(15)を2つのバッチにおいて(バッチ1:346mg、25%;バッチ2:370mg、27%)白色の固体として生成せしめた: m/z 156 ($M+H$)⁺ (ES^+) (方法C)。

【0347】

2-((4-アミノ-3-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-5-ブromo-3-(2-クロロベンジル)キナゾリン-4(3H)-オン: 中間体A

【0348】

【化64】



【0349】

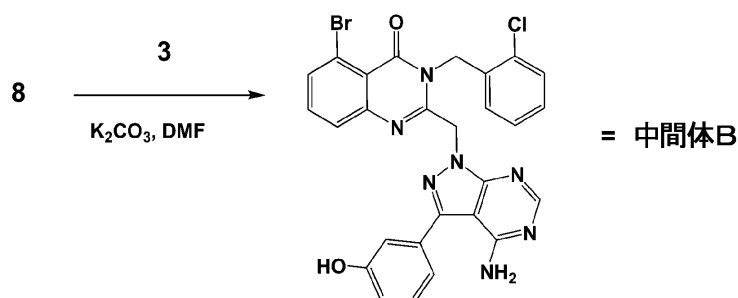
DMF(300mL)中の5-ブromo-3-(2-クロロベンジル)-2-(クロロメチル)キナゾリン-4(3H)-オン、(8)、(13.6g、30.7mmol)および3-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン(1)(8.09g、30.7mmol)の攪拌混合物に炭酸カリウム(6.36g、46.0mmol)を加え、そして反応物を暗所でRTで24h維持した。混合物を水(4.0L)上に注ぎ、そして得られる懸濁液をRTで1hr攪拌した。沈殿物を濾過により単離し、そして真空中で乾燥させて表題化合物、中間体Aを無色の固体として生成せしめた(18.0g、94%); m/z 622/624 [$M+H$]⁺ (ES^+)。

【0350】

2-((4-アミノ-3-(3-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-5-ブromo-3-(2-クロロベンジル)キナゾリン-4(3H)-オン: 中間体B

【0351】

【化65】



10

20

30

40

50

【0352】

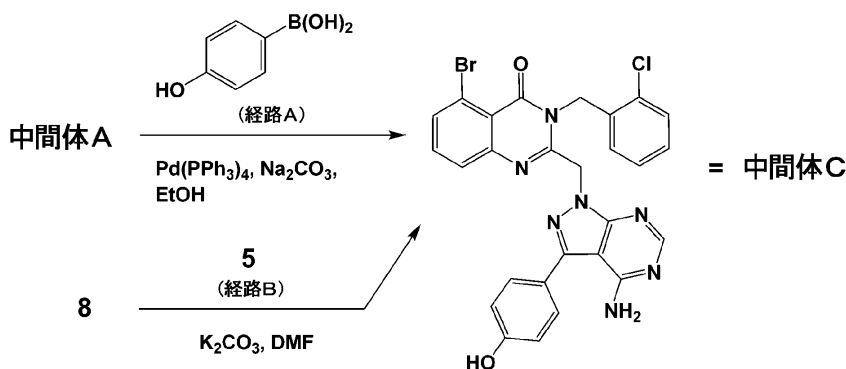
DMF (2.5 mL) 中の化合物 (8) (100 mg、0.25 mmol) および炭酸カリウム (42 mg、0.30 mmol) の攪拌混合物に DMF (2.5 mL) 中の化合物 (3) (94 mg、0.28 mmol) の溶液を加え、そして反応混合物を RT で 18 hr 攪拌した。炭酸カリウム (3 × 35 mg、0.75 mmol) を 30 hr にわたって 3 つに分けて加えた。溶媒を真空中で除き、そして粗物質をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、DCM 中 4.5 % のメタノールで溶出して、表題化合物 (中間体 B) (94 mg、64 %) を黄色がかった白色の固体として生成せしめた：m/z 588 / 590 (M + H)⁺ (ES⁺) (方法 B)。

【0353】

2 - ((4 - アミノ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル)メチル) - 5 - ブロモ - 3 - (2 - クロロベンジル) キナゾリン - 4 (3H) - オン：中間体 C

【0354】

【化66】



【0355】

経路 A：

EtOH (300 mL) 中の中間体 A (10.0 g、15.3 mmol)、Na₂CO₃ · 10H₂O (9.60 g、33.6 mmol)、4 - ヒドロキシフェニルボロン酸 (4.21 g、30.5 mmol) および Pd(PPh₃)₄ (1.32 g、1.14 mmol) の完全に粉碎した混合物を窒素でパージし、そして次に 85 ° で 3 日間攪拌した。混合物を RT まで冷却し、そして沈殿物を濾過により単離し、そして EtOH (100 mL) で洗浄した。固体を水 (100 mL) に再懸濁し、そしてさらに 30 min 攪拌し、次に濾過により単離し、EtOH (50 mL) で洗浄し、そして真空中で乾燥させて表題化合物、中間体 C を黄色がかった白色の固体として生成せしめた (4.86 g、51 %)；m/z 588 / 590 (M + H)⁺ (ES⁺)。

【0356】

経路 B：

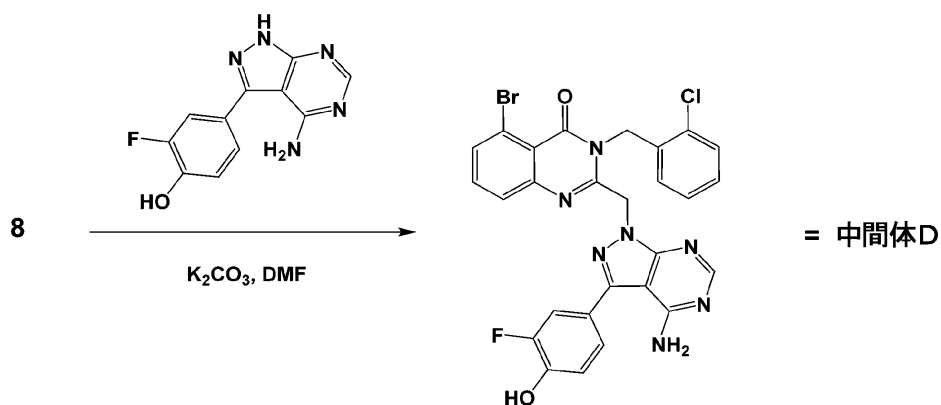
DMF (2.5 mL) 中の化合物 (8) (100 mg、0.25 mmol) および炭酸カリウム (42 mg、0.30 mmol) の攪拌混合物に DMF (2.5 mL) 中の化合物 (5) (94 mg、0.28 mmol) の溶液を加え、そして反応混合物を RT で 18 hr 攪拌した。溶媒を真空中で除き、そして粗物質をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、DCM 中 4.5 % のメタノールで溶出して、表題化合物、中間体 C (82 mg、55 %) をクリーム色の固体として生成せしめた：m/z 588 / 590 (M + H)⁺ (ES⁺) (方法 B)。

【0357】

2 - ((4 - アミノ - 3 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル)メチル) - 5 - ブロモ - 3 - (2 - クロロベンジル) キナゾリン - 4 (3H) - オン：中間体 D。

【 0 3 5 8 】

【 化 6 7 】



10

【 0 3 5 9 】

DMF (2.0 mL) 中の化合物 (8) (200 mg、0.502 mmol) および炭酸カリウム (83 mg、0.60 mmol) の攪拌混合物に DMF (2.0 mL) 中の 4-(4-アミノ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-2-フルオロフェノール (以下の表1を参照) (148 mg、0.602 mmol) の溶液を加え、そして反応混合物を RT で 18 hr 攪拌した。溶媒を真空中で除き、そして粗物質をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、DCM 中 5 % のメタノールで溶出して、表題化合物、中間体 D (81 mg、27 %) を黄色がかった白色の固体として生成せしめた：m/z 606 / 608 (M + H)⁺ (ES⁺) (方法 B)。

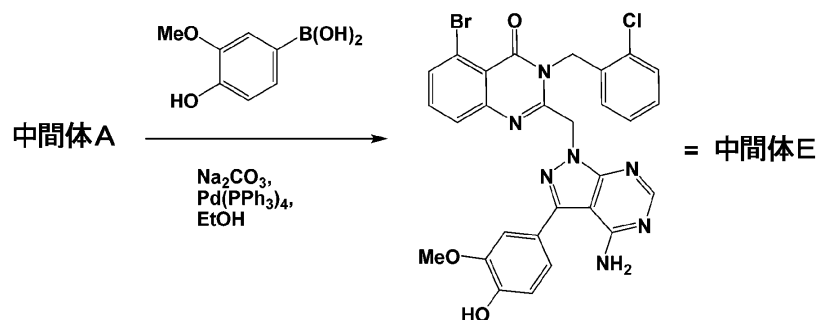
20

【 0 3 6 0 】

2-(4-アミノ-3-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-5-ブromo-3-(2-クロロベンジル)キナゾリン-4(3H)-オン：中間体 E。

【 0 3 6 1 】

【 化 6 8 】



30

【 0 3 6 2 】

EtOH (12 mL) 中の中間体 A (400 mg、0.630 mmol)、2-メトキシ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノール (189 mg、0.755 mmol)、Na₂CO₃ · 10H₂O (396 mg、1.39 mmol) および Pd(PPh₃)₄ (55 mg、0.047 mmol) の混合物を窒素でパージし、そして次に 85 ° で 24 hr 攪拌した。混合物を冷却し、真空中で蒸発させ、そして残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂、80 g、CH₂Cl₂ 中の MeOH、0 ~ 10 %、勾配溶出) により精製して表題化合物、中間体 E を淡褐色の固体として生成せしめた (225 mg、56 %)；m/z 618 / 620 (M + H)⁺ (ES⁺)。

40

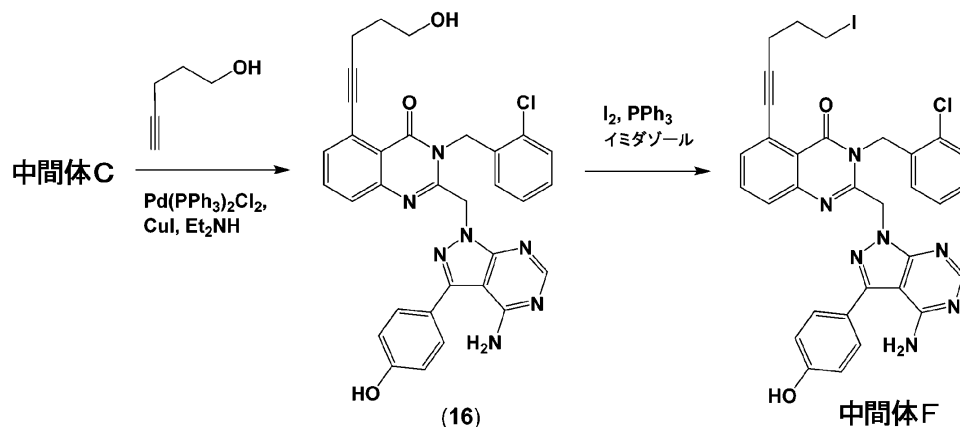
【 0 3 6 3 】

50

2 - ((4 - アミノ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d]
ピリミジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 5 - (5 - ヨードペン
ト - 1 - イニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン : 中間体 F .

【 0 3 6 4 】

【 化 6 9 】



10

【 0 3 6 5 】

ジエチルアミン (3 . 2 m L 、 3 1 m m o l) 中の中間体 C (5 0 3 m g 、 0 . 8 5 4
m m o l) 、ヨウ化銅 (I) (1 7 m g 、 0 . 0 8 9 m m o l) およびビス (トリフェニ
ルホスフィン) パラジウム (II) ジクロリド (6 4 m g 、 0 . 0 8 9 m m o l) の混合
物にペント - 4 - イン - 1 - オール (1 5 7 μ L 、 1 . 7 0 m m o l) を加えた。反応混
合物を N_2 で脱気し、そして 6 0 で 2 . 5 h r 加熱し、そして次に R T まで冷却した。
得られる混合物を真空中で蒸発させ、そして残留物を E t O A c (5 . 0 m L) で研和し
、そして真空中で乾燥させて 2 - ((4 - アミノ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1
H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) メチル) - 3 - (2 - クロロベンジ
ル) - 5 - (5 - ヒドロキシペン - 1 - イニル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン (1 6
) を褐色の固体として生成せしめた (4 8 8 m g 、 9 2 % 純粋、 8 9 %) ; m/z 5 9
0 / 5 9 2 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ (E S $^+$) (方法 D) 。

20

30

【 0 3 6 6 】

D C M (8 . 0 m L) 中のアルコール (1 6) (1 6 2 m g 、 9 2 % 純粋、 0 . 2 5 2
m m o l) の攪拌懸濁液にヨウ素 (1 2 1 m g 、 0 . 4 7 7 m m o l) 、トリフェニルホ
スフィン (1 1 5 m g 、 0 . 4 3 8 m m o l) およびイミダゾール (3 5 m g 、 0 . 5 1
m m o l) を加え、そして混合物を R T で 2 h r 維持した。反応混合物を真空中で蒸発さ
せ、そして残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、 4 0 g 、 D C M 中
の M e O H 、 0 ~ 1 0 % 、勾配溶出) により精製して中間体 F (1 0 9 m g 、 7 3 % 純粋
、 4 5 . 0 %) を黄色の固体として生成せしめ (m/z 7 0 2 / 7 0 4 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ (E S $^+$) (方法 D) 、それを次の転化においてさらに精製せずに使用した。

【 0 3 6 7 】

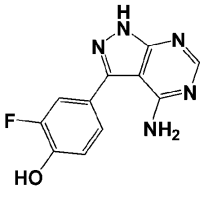
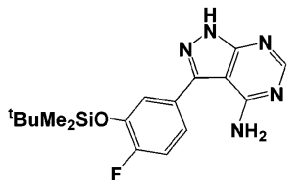
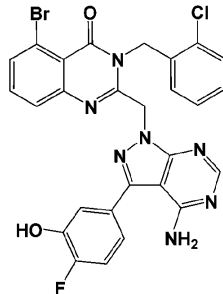
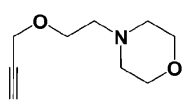
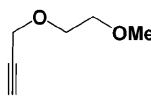
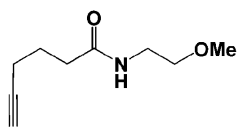
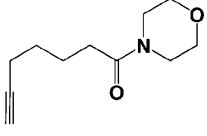
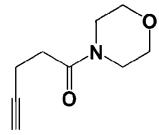
40

以下の反応スキームに記載されるさらなる中間体および非商業的構成要素は、同様の誘
導体についての上記の方法を用いてもしくは引用文献資料に記述される方法により製造し
た (表 1) 。

【 0 3 6 8 】

【表 1 - 1】

表 1: 非商業的化合物

構造	化合物名	文献引用もしくは同様の方法
	4-(4-アミノ-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-3-イル)-2-フルオロフェノール	3-フルオロ-4-フェノールボロン酸から出発して(1)→(4)の方法を用いて製造した
	3-(3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-アミン	4-フルオロ-3-フェノールボロン酸から出発して(1)→(2)→(3)の方法論を用いて製造した
	2-((4-アミノ-3-(4-フルオロ-3-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-5-ブromo-3-(2-クロロベンジル)キナゾリン-4(3H)-オン	3-(3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-アミンから出発して(中間体D)の方法論を用いて製造した
	4-(2-(プロップ-2-イン-1-イルオキシ)エチル)モルホリン	Gautier et al., Annales Pharmaceutiques Francaises, 1971, 29, 39-50
	3-(2-メトキシエトキシ)プロップ-1-イン	2-ブromoエチルメチルエーテルから出発して化合物(9)の方法を用いて製造した
	N-(2-メトキシエチル)ヘキシ-5-インアミド	2-メトキシエタンアミンを代用して(substituting)化合物(11)の方法を用いて製造した
	1-モルホリノヘプト-6-イン-1-オン	ヘプト-6-イン酸から化合物(11)の方法を用いて製造した
	1-モルホリノペント-4-イン-1-オン	ペント-4-イン酸から化合物(11)の方法を用いて製造した

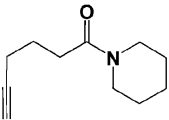
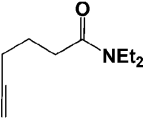
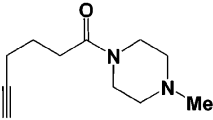
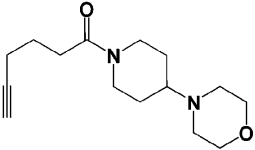
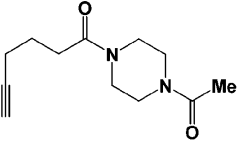
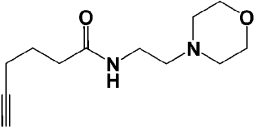
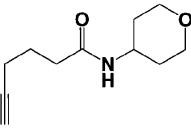
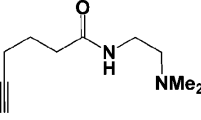
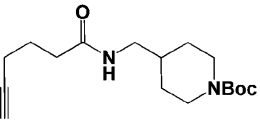
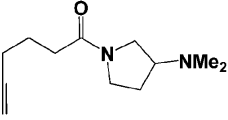
10

20

30

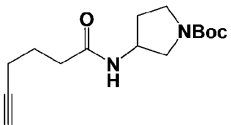
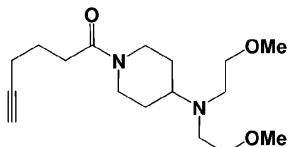
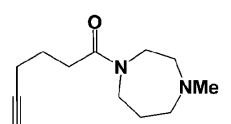
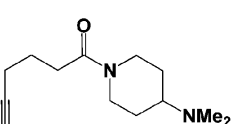
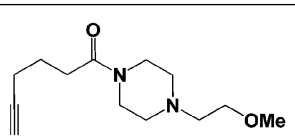
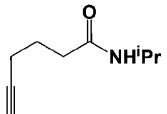
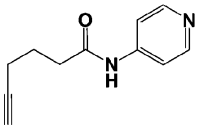
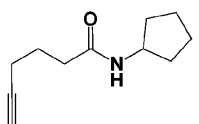
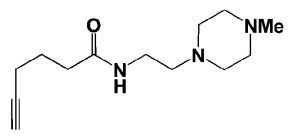
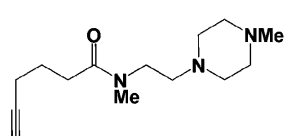
40

【表 1 - 2】

	1-(ピペリジン-1-イル) ヘキシ-5-イン-1-オン	ピペリジンを代用して 化合物(11)の方法を 用いて製造した	10
	N, N-ジエチルヘキシ-5- インアミド	ジエチルアミンを代用して 化合物(11)の方法を 用いて製造した	
	1-(4-メチルピペラジン-1- イル)ヘキシ-5-エン-1-オン	4-メチルピペラジンを 代用して化合物(11)の 方法を用いて製造した	
	1-(4-モルホリノピペリジン- 1-イル)ヘキシ-5-イン-1- オン	4-モルホリノピペリジンを 代用して化合物(11)の 方法を用いて製造した	20
	1-(4-アセチルピペラジン- 1-イル)ヘキシ-5-イン-1- オン	4-アセチルピペラジンを 代用して化合物(11)の 方法を用いて製造した	
	N-(2-モルホリノエチル) ヘキシ-5-インアミド	2-モルホリノエタンアミン を代用して化合物(11)の 方法を用いて製造した	
	N-(テトラヒドロ-2H-ピラン- 4-イル)ヘキシ-5-インアミド	テトラヒドロ-2H-ピラン- 4-アミンを代用して 化合物(11)の方法を 用いて製造した	30
	N-(2-(ジメチルアミノ) エチル)ヘキシ-5-インアミド	N', N'-ジメチルエタン- 1, 2-ジアミンを代用して 化合物(11)の方法を 用いて製造した	
	4-(ヘキシ-5-インアミド メチル)ピペリジン-1- カルボン酸tert-ブチル	4-(アミノメチル)ピペリ ジン-1-カルボン酸tert- ブチルを代用して化合物 (11)の方法を用いて 製造した	
	(R)-1-(3-(ジメチルアミノ) ピロリジン-1-イル)ヘキシ- 5-イン-1-オン	(R)-N, N-ジメチルピロリ ジン-3-アミンを代用して 化合物(11)の方法を 用いて製造した	40

【 0 3 7 0 】

【表 1 - 3】

	3-(ヘキシ-5-インアミド) ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル	3-アミノピロリジン-1- カルボン酸tert-ブチルを 代用して化合物(11)の 方法を用いて製造した
	1-(4-(ビス(2-メトキシ エチル)アミノ)ピペリジン-1- イル)ヘキシ-5-イン-1-オン	ビス(2-メトキシエチル) アミンを代用して化合物 (11)の方法を用いて 製造した
	1-(4-メチル-1, 4-ジアゼ パン-1-イル)ヘキシ-5-イン- 1-オン	1-メチル-1, 4-ジアゼ パンを代用して化合物 (11)の方法を用いて 製造した
	1-(4-(ジメチルアミノ) ピペリジン-1-イル)ヘキシ- 5-イン-1-オン	4-ジメチルアミノ ピペリジンを代用して 化合物(11)の方法を 用いて製造した
	1-(4-(2-メトキシエチル) ピペラジン-1-イル)ヘキシ- 5-イン-1-オン	1-(2-メトキシエチル) ピペラジンを代用して 化合物(11)の方法を 用いて製造した
	N-イソプロピルヘキシ-5- インアミド	プロパン-2-アミンを 代用して化合物(11)の 方法を用いて製造した
	N-(ピリジン-4-イル)ヘキシ- 5-インアミド	ピリジン-4-アミンを代用 して化合物(11)の方法 を用いて製造した
	N-シクロペンチルヘキシ-5- インアミド	シクロペンタンアミンを 代用して化合物(11)の 方法を用いて製造した
	N-(2-(4-メチルピペラジン- 1-イル)エチル)ヘキシ-5- インアミド	2-(4-メチルピペラジン- 1-イル)エタンアミンを 代用して化合物(11)の 方法を用いて製造した
	N-メチル-N-(2-(4-メチル ピペラジン-1-イル)エチル) ヘキシ-5-インアミド	N-メチル-2-(4-メチル ピペラジン-1-イル)エタン アミンを代用して化合物 (11)の方法を用いて 製造した

10

20

30

40

【 0 3 7 1 】

【表 1 - 4】

	3-((5-ブロモ-2-(クロロメチル)-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)メチル)ベンゾニトリル、化合物(17)	第2段階において3-シアノベンジルアミン塩酸塩を代用して化合物(8)を生成せしめるために用いた方法論を使用して製造した
	3-((2-((4-アミノ-3-(3-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-5-ブロモ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)メチル)ベンゾニトリル；化合物(18)	

10

【0372】

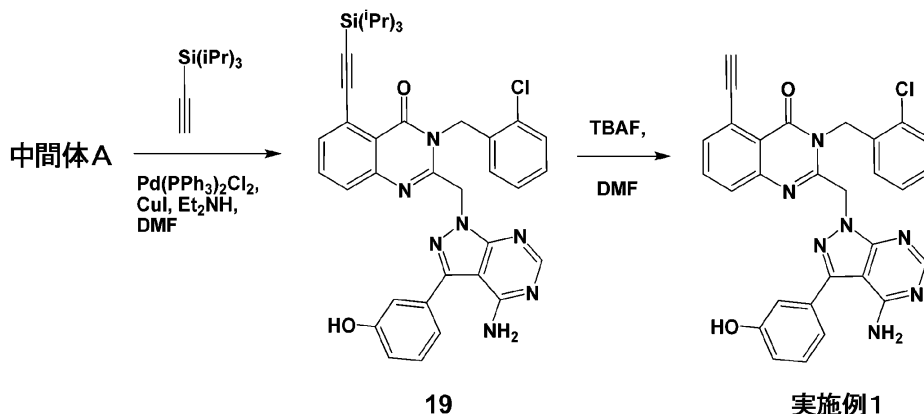
化合物実施例

実施例1： 2-((4-アミノ-3-(3-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-3-(2-クロロベンジル)-5-エチニルキナゾリン-4(3H)-オン。

20

【0373】

【化70】



30

【0374】

脱気したDMF(2.0mL)中の中間体A(91mg、0.15mmol)、(トリイソプロピルシリル)アセチレン(87μL、0.39mmol)、ヨウ化銅(I)(1.8mg、0.01mmol)およびジエチルアミン(242μL、2.31mmol)の混合物にビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(6.5mg、0.01mmol)を加えた。反応混合物を窒素でパージし、密封し、そして次にマイクロ波照射下(120℃、200W、CEM:Discoverマイクロ波)で20min加熱した。混合物をRTまで冷却し、EtOAc(3mL)で希釈し、そして水(1mL)で洗浄した。水相をEtOAc(1.0mL)で逆抽出し、そして合わせた有機抽出物を水(1.0mL)で洗浄した。水相をEtOAc(1.0mL)で逆抽出し、そして合わせた有機抽出物を水(1.0mL)で洗浄した。水相をEtOAc(1.0mL)で逆抽出し、そして合わせた有機抽出物をaq塩化アンモニウムの飽和溶液(2×2.0mL)で洗浄し、そして次に乾燥させ、濾過し、そして真空中で蒸発させた。粗物質をメタノール(1.0mL)で研和し、そして得られる固体をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、DCM中0~50%のメタノールで溶出して、2-((4-アミノ-

40

50

3 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン - 1 - イル)メチル) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 5 - ((トリイソプロピルシリル)エチニル)キナゾリン - 4(3H) - オン(19)(107mg、100%)を白色の固体として生成せしめた： m/z 690/692 ($M+H$)⁺ (ES^+)。

【0375】

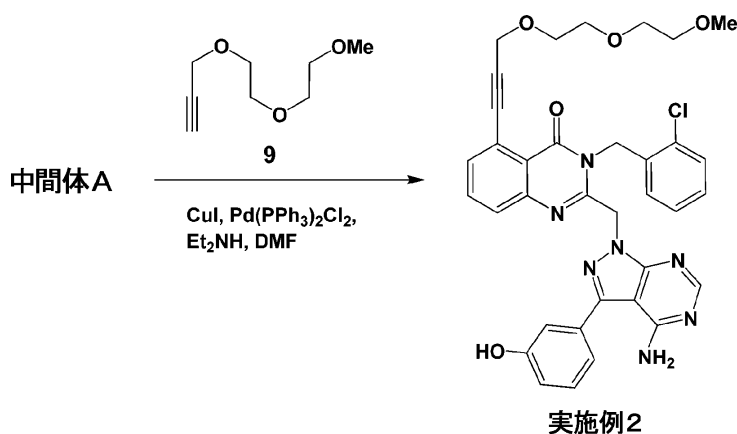
DMF(0.50mL)中の化合物(19)(107mg、0.15mmol)の攪拌溶液にフッ化テトラブチルアンモニウム(190μLのTHF中1.0M溶液、0.19mmol)を加えた。10min後に、反応混合物を水(3.0mL)で希釈し、そして0に30min冷却した。得られる固体を濾過により集め、そしてフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、DCM中4.5%のメタノールで溶出して、表題化合物、実施例1(70mg、85%)を白色の固体として生成せしめた： m/z 534/536 ($M+H$)⁺ (ES^+)； R^t 3.73min；¹H NMR(500MHz、DMSO - d₆)：4.42(1H、s)、5.30(2H、s)、5.77(2H、s)、6.16(1H、d)、6.79(1H、t)、6.84(1H、dd)、6.89 - 6.96(2H、m)、7.04(1H、t)、7.14(1H、d)、7.30(1H、t)、7.70(1H、d)、7.75(1H、d)、7.80 - 7.87(1H、m)、8.18(1H、s)、9.67(1H、s)。

【0376】

実施例2：2 - ((4 - アミノ - 3 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン - 1 - イル)メチル) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 5 - (3 - (2 - (2 - メトキシエトキシ)エトキシ)プロプ - 1 - イン - 1 - イル)キナゾリン - 4(3H) - オン。

【0377】

【化71】



【0378】

脱気したDMF(1.0mL)中の中間体A(50mg、84.9μmol)、アセチレン(9)(20mg、0.13mmol)、ヨウ化銅(1.0mg、5.09μmol)およびジエチルアミン(133μL、1.27mmol)の混合物にビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(3.6mg、5.09μmol)を加えた。反応混合物を窒素でパージし、密封し、そして次にマイクロ波照射下(120、200W、CEM: Discoverマイクロ波)で20min加熱した。混合物をRTまで冷却し、そして水(10mL)で希釈し、そしてEtOAc(2×20mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ、濾過し、そして真空中で蒸発させた。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、DCM中0~8%のMeOHで溶出して、表題化合物、実施例2、(21mg、36%)を橙色の固体として生成せしめた： m/z 667 ($M+H$)⁺ (ES^+)； R^t 3.68min；¹H NMR(500MHz、DMSO - d₆)：3.19(3H、s)、3.37(2H、dd)、3.46(2

H、dd)、3.48-3.52(2H、m)、3.59-3.64(2H、m)、4.38(2H、s)、5.30(2H、s)、5.76(2H、s)、6.16(1H、d)、6.76-6.81(1H、m)、6.84(1H、dd)、6.89-6.95(2H、m)、7.01-7.07(1H、m)、7.13(1H、d)、7.30(1H、t)、7.67(1H、d)、7.73(1H、d)、7.84(1H、t)、8.17(1H、s)、9.66(1H、s)。

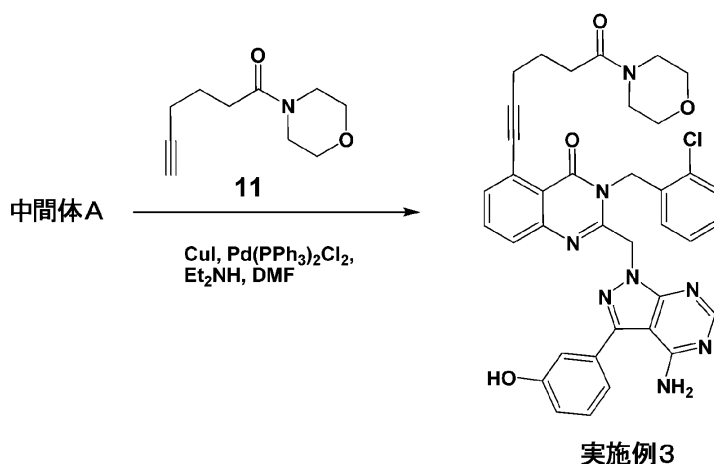
【0379】

実施例3： 2-((4-アミノ-3-(3-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-3-(2-クロロベンジル)-5-(6-モルホリノ-6-オキソヘキシ-1-イン-1-イル)キナゾリン-4(3H)-オン

10

【0380】

【化72】



20

【0381】

脱気したDMF(2.0mL)中の中間体A(50mg、85μmol)、化合物(11)(38mg、212μmol)、ヨウ化銅(1.0mg、5.1μmol)およびジエチルアミン(133μL、1.27mmol)の混合物にビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(4.0mg、5.1μmol)を加えた。反応混合物を窒素でパージし、密封し、そして次にマイクロ波照射下(120℃、200W、CEM:Discoverマイクロ波)で20min加熱した。反応混合物を濃縮し、そして残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、DCM中0~50%のメタノールで溶出して、表題化合物、実施例3(31mg、53%)を白色の固体として生成せしめた： m/z 689/691($M+H$)⁺(ES^+)、 R^t 3.63min；¹H NMR(500MHz、DMSO- d_6)：1.66-1.76(2H、m)、2.45-2.55(4H、m)、3.19-3.26(2H、m)、3.28-3.36(4H、m)、3.41-3.47(2H、m)、5.29(2H、s)、5.75(2H、s)、6.14(1H、d)、6.78(1H、t)、6.84(1H、d)、6.89-6.94(2H、m)、7.03(1H、t)、7.11(1H、d)、7.26-7.33(1H、m)、7.60(1H、d)、7.68(1H、d)、7.77-7.83(1H、m)、8.18(1H、s)、9.68(1H、s)。

30

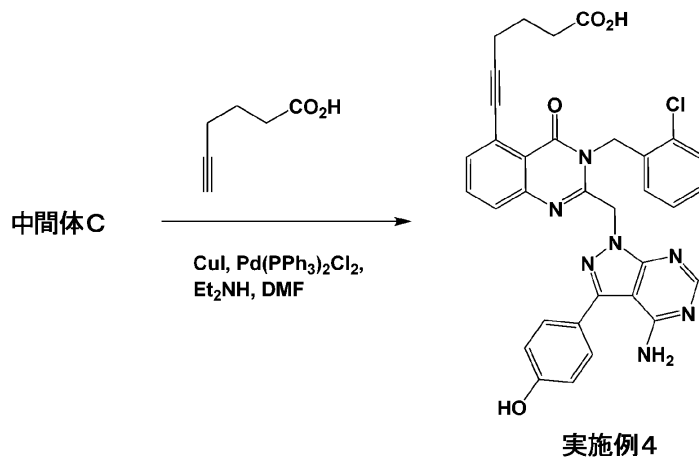
40

【0382】

実施例4： 6-(2-((4-アミノ-3-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-3-(2-クロロベンジル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-5-イル)ヘキシ-5-イン酸。

【0383】

【化 7 3】



10

【0384】

脱気したDMF (1.5 mL) 中の中間体C (150 mg、0.25 mmol)、ヘキシ-5-イン酸 (69 μ L、0.63 mmol)、ヨウ化銅 (3.0 mg、0.02 mmol) およびジエチルアミン (400 μ L、3.75 mmol) の混合物にビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (11.0 mg、0.02 mmol) を加えた。反応混合物を窒素でパージし、密封し、そして次にマイクロ波照射下 (120、200 W、CEM: Discover マイクロ波) で20 min加熱した。混合物をRTまで冷却し、水 (2.0 mL) およびEtOAc (2.0 mL) で希釈し、そして1 M aq 塩酸でpH 7に中和した。懸濁液を濃縮し、そしてフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、DCM中0~50%のメタノールで溶出して表題化合物、実施例4 (22 mg、14%) を黄色の固体として生成せしめた: m/z 620/622 ($M+H$)⁺ (ES⁺); R^t 3.47 min; ¹H NMR (500 MHz、DMSO- d_6): 1.68-1.78 (2H、m)、2.29-2.41 (2H、m)、2.42-2.47 (2H、m)、5.29 (2H、s)、5.72 (2H、s)、6.19 (1H、d)、6.79 (1H、t)、6.88 (2H、d)、7.03 (1H、t)、7.12 (1H、d)、7.32 (2H、d)、7.60 (1H、d)、7.66 (1H、d)、7.78 (1H、t)、8.16 (1H、s)、9.73 (1H、s)、12.04 (1H、s)。

20

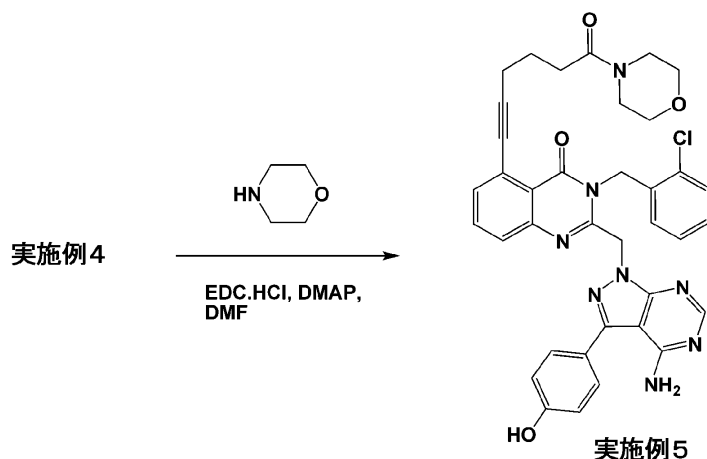
30

【0385】

実施例5: 2-((4-アミノ-3-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-3-(2-クロロベンジル)-5-(6-ホルホリノ-6-オキソヘキシ-1-イン-1-イル)キナゾリン-4(3H)-オン

【0386】

【化 7 4】



10

【0387】

DMF (0.5 mL) 中の実施例 4 (16.0 mg、26 μmol)、4 - ジメチルアミノピリジン (0.6 mg、5.2 μmol) および EDC 塩酸塩 (5.3 mg、28 μmol) の溶液にモルホリン (2.3 μL 、26 μmol) を加えた。反応混合物を RT で一晩攪拌し、そして次に水 (5.0 mL) で希釈した。得られる固体を濾過により集め、そしてフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、DCM 中 0 ~ 7 % のメタノールで溶出して表題化合物、実施例 5 (7.0 mg、57 %) を黄色の固体として生成せしめた： m/z 689 / 691 ($M+H$)⁺ (ES^+)； R^t 3.54 min；¹H NMR (500 MHz、DMSO- d_6)：1.71 (2H、quin)、2.43 - 2.49 (2H、m)、2.52 - 2.55 (2H、m)、3.20 - 3.26 (2H、m)、3.28 - 3.33 (4H、m)、3.44 (2H、t)、5.28 (2H、s)、5.72 (2H、s)、6.17 (1H、d)、6.78 (1H、t)、6.87 (2H、d)、7.02 (1H、t)、7.10 (1H、d)、7.32 (2H、d)、7.60 (1H、d)、7.67 (1H、d)、7.79 (1H、t)、8.16 (1H、s)、9.75 (1H、s)。

20

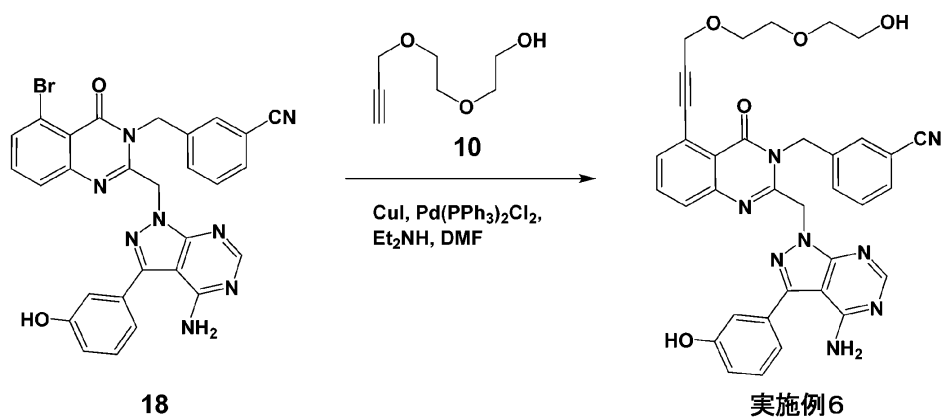
【0388】

実施例 6：3 - ((2 - ((4 - アミノ - 3 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 1H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン - 1 - イル)メチル) - 5 - (3 - (2 - (2 - ヒドロキシエトキシ)エトキシ)プロパ - 1 - イン - 1 - イル) - 4 - オキソキナゾリン - 3 (4H) - イル)メチル)ベンゾニトリル。

30

【0389】

【化 7 5】



40

【0390】

50

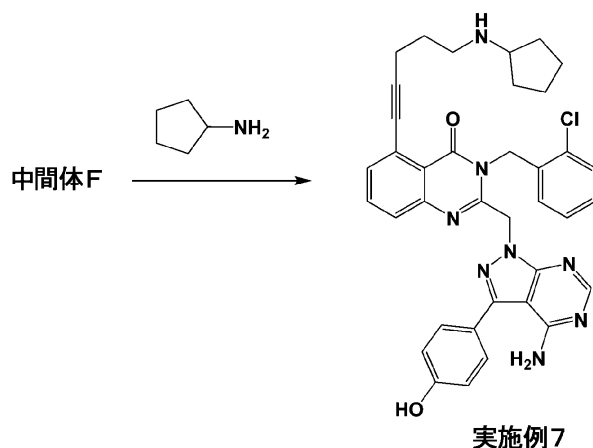
脱気したDMF (1.0 mL) 中の臭化アリール (18)、(上記の表1を参照) (50 mg、86 μ mol)、アセチレン (10) (31 mg、216 μ mol)、ヨウ化銅 (1.0 mg、5.1 μ mol) およびジエチルアミン (135 μ L、1.29 mmol) の混合物にビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) ジクロリド (3.6 mg、5.2 μ mol) を加えた。反応混合物を窒素でパージし、密封し、そして次にマイクロ波照射下 (120 °C、200 W、CEM: Discover マイクロ波) で 20 min 加熱した。反応混合物を濃縮し、そして残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、DCM 中 5.5% のメタノールで溶出して、表題化合物、実施例 6 (21 mg、38%) を白色の固体として生成せしめた: m/z 643 ($M+H$)⁺ (ES⁺)、 R_t (min) 3.22; ¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) : 3.37 - 3.40 (2H、m)、3.41 - 3.47 (2H、m)、3.49 - 3.55 (2H、m)、3.62 - 3.67 (2H、m)、4.40 (2H、s)、4.59 (1H、t)、5.37 (2H、s)、5.74 (2H、s)、6.81 - 6.86 (1H、m)、6.89 - 6.97 (3H、m)、7.18 (1H、t)、7.22 (1H、s)、7.29 (1H、t)、7.51 (1H、d)、7.63 - 7.68 (2H、m)、7.77 - 7.83 (1H、m)、8.27 (1H、br s)、9.68 (1H、s)。

【0391】

実施例 7: 2 - ((4 - アミノ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 1H - ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン - 1 - イル)メチル) - 3 - (2 - クロロベンジル) - 5 - ((シクロペンチルアミノ)ペンタ - 1 - イニル)キナゾリン - 4 (3H) - オン。

【0392】

【化76】



【0393】

RTでDCM (10 mL) 中の中間体 F (100 mg、73% 純粋、0.142 mmol) の懸濁液にシクロペンタンアミン (0.100 mL、1.01 mmol) を加えた。懸濁液は速やかに溶解し、そして得られる溶液を RT で 3 日間攪拌し、次に真空中で蒸発させた。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂、12 g、EtOAc 中の MeOH、0 ~ 100%、勾配溶出) により精製し、そしてそのようにして得られた粗生成物を MeCN で研和して実施例 7 を黄色の固体として生成せしめた (16 mg、17%); R_t 1.39 min; m/z 659 / 661 ($M+H$)⁺ (ES⁺) (方法 D); ¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : 1.22 (2H、m)、1.38 (2H、m)、1.50 - 1.64 (6H、オーバーラップする m)、2.46 (2H、t)、2.60 (2H、t)、2.89 (1H、quin)、5.29 (2H、s)、5.73 (2H、s)、6.15 (1H、d)、6.77 (1H、td)、6.87 (2H、d)、7.02 (1H、m)、7.11 (1H、dd)、7.32 (2H、d)、7.58 (1H、dd)、7.67 (1H、dd)、7.78 (1H、m)、8.16 (1H、s)、9.77 (1H、br s)。

【 0 3 9 4 】

以下（表 2）に提示する追加の実施例は、上記に開示したものと同一合成方法論を利用して製造した。

【 0 3 9 5 】

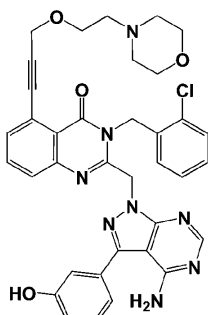
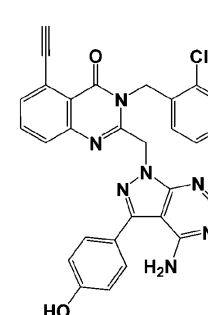
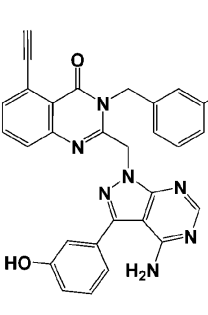
【 表 2 - 1 】

表 2

実施例
No.

構造

名称および分析データ

8		<p>2-((4-アミノ-3-(3-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-3-(2-クロロベンジル)-5-(3-(2-モルホリノエトキシ)プロプ-1-イニル)キナゾリン-4(3H)-オン.</p> <p>R^t2. 89min; m/z 677 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ : 2. 31 (4H, br s), 2. 43 (2H, br s), 3. 45 (4H, t), 3. 63 (2H, t), 4. 37 (2H, s), 5. 29 (2H, s), 5. 76 (2H, s), 6. 15 (1H, d), 6. 78 (1H, t), 6. 81-6. 87 (1H, m), 6. 89-6. 95 (2H, m), 7. 03 (1H, t), 7. 12 (1H, d), 7. 30 (1H, t), 7. 65 (1H, d), 7. 70-7. 77 (1H, m), 7. 80-7. 89 (1H, m), 8. 18 (1H, s), 9. 67 (1H, s).</p>	10
9		<p>2-((4-アミノ-3-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-3-(2-クロロベンジル)-5-エチニルキナゾリン-4(3H)-オン.</p> <p>R^t3. 64min; m/z 534/536 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ : 4. 41 (1H, s), 5. 28 (2H, s), 5. 74 (2H, s), 6. 16 (1H, d), 6. 77 (1H, t), 6. 87 (2H, d), 6. 99-7. 06 (1H, m), 7. 12 (1H, d), 7. 32 (2H, d), 7. 70 (1H, d), 7. 75 (1H, dd), 7. 80-7. 87 (1H, m), 8. 15 (1H, s), 9. 76 (1H, s).</p>	30
10		<p>2-((4-アミノ-3-(3-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-3-(3-クロロベンジル)-5-エチニルキナゾリン-4(3H)-オン.</p> <p>R^t3. 73min; m/z 534/536 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ : 4. 45 (1H, s), 5. 36 (2H, s), 5. 75 (2H, s), 6. 70 (1H, d), 6. 81-6. 87 (2H, m), 6. 92-6. 98 (2H, m), 7. 07 (1H, t), 7. 11-7. 19 (1H, m), 7. 30 (1H, t), 7. 61 (1H, d), 7. 66-7. 70 (1H, m), 7. 75-7. 81 (1H, m), 8. 23 (1H, s), 9. 66 (1H, s).</p>	40

【 0 3 9 6 】

【表 2 - 2】

11		<p>2-((4-アミノ-3-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-3-(3-クロロベンジル)-5-エチニルキナゾリン-4(3H)-オン.</p> <p>R^t3. 65min; m/z 534/536($M+H$)⁺(ES⁺);</p> <p>¹H NMR(500MHz, DMSO-d_6) δ: 4. 44(1H, s)、5. 35(2H, s)、5. 71(2H, s)、6. 69(1H, d)、6. 82(1H, s)、6. 87(2H, d)、7. 06(1H, t)、7. 11-7. 17(1H, m)、7. 33(2H, d)、7. 58-7. 64(1H, m)、7. 68(1H, d)、7. 75-7. 82(1H, m)、8. 21(1H, s)、9. 80(1H, br s).</p>	10
12		<p>2-((4-アミノ-3-(3-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-5-エチニル-3-(2-フルオロベンジル)キナゾリン-4(3H)-オン.</p> <p>R^t3. 63min; m/z 518($M+H$)⁺(ES⁺);</p> <p>¹H NMR(500MHz, DMSO-d_6) δ: 4. 42(1H, s)、5. 35(2H, s)、5. 78(2H, s)、6. 35(1H, t)、6. 74(1H, t)、6. 81-6. 87(1H, m)、6. 87-6. 97(3H, m)、7. 10(1H, q)、7. 21-7. 36(1H, m)、7. 62-7. 73(2H, m)、7. 76-7. 85(1H, m)、8. 19(1H, s)、9. 67(1H, s).</p>	20
13		<p>2-((4-アミノ-3-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-5-エチニル-3-(2-フルオロベンジル)キナゾリン-4(3H)-オン.</p> <p>R^t3. 54min; m/z 518($M+H$)⁺(ES⁺);</p> <p>¹H NMR(500MHz, DMSO-d_6) δ: 4. 42(1H, s)、5. 34(2H, s)、5. 76(2H, s)、6. 35(1H, t)、6. 72(1H, t)、6. 84-6. 93(3H, m)、7. 09(1H, q)、7. 33(2H, d)、7. 64-7. 74(2H, m)、7. 76-7. 85(1H, m)、8. 17(1H, s)、9. 76(1H, s).</p>	30

【表 2 - 3】

14		<p>2-((4-アミノ-3-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-5-エチニル-3-(3-メトキシベンジル)キナゾリン-4(3H)-オン.</p> <p>R^t3. 37min; m/z 530($M+H$)⁺(ES^+); 1H NMR(500MHz, DMSO-d_6) δ: 3. 60(3H, s)、4. 44(1H, s)、5. 35(2H, s)、5. 70(2H, s)、6. 34(1H, d)、6. 40(1H, s)、6. 84-6. 91(1H, m)、6. 88(2H, m)、7. 00(1H, t)、7. 31-7. 38(2H, m)、7. 55(1H, d)、7. 66(1H, d)、7. 75(1H, t)、8. 20(1H, s)、9. 75(1H, s).</p>	10
15		<p>2-((4-アミノ-3-(3-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-5-エチニル-3-(3-メトキシベンジル)キナゾリン-4(3H)-オン.</p> <p>R^t3. 48min; m/z 530($M+H$)⁺(ES^+); 1H NMR(500MHz, DMSO-d_6) δ: 3. 61(3H, s)、4. 44(1H, s)、5. 36(2H, s)、5. 73(2H, s)、6. 34(1H, d)、6. 40(1H, s)、6. 68(1H, dd)、6. 82-6. 86(1H, m)、6. 93-6. 97(2H, m)、7. 00(1H, t)、7. 31(1H, t)、7. 55(1H, d)、7. 67(1H, d)、7. 76(1H, t)、8. 22(1H, s)、9. 67(1H, s).</p>	20
16		<p>2-((4-アミノ-3-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-5-エチニル-3-(3-(トリフルオロメチル)ベンジル)キナゾリン-4(3H)-オン.</p> <p>R^t3. 67min; m/z 568($M+H$)⁺(ES^+); 1H NMR(500MHz, DMSO-d_6) δ: 4. 43(1H, s)、5. 44(2H, s)、5. 72(2H, s)、6. 82-6. 94(3H, m)、7. 18-7. 27(2H, m)、7. 30(2H, d)、7. 43(1H, d)、7. 64(1H, d)、7. 67-7. 71(1H, m)、7. 75-7. 84(1H, m)、8. 17(1H, s)、9. 75(1H, s).</p>	30

【表 2 - 4】

17		<p>2-((4-アミノ-3-(3-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-5-エチニル-3-(3-(トリフルオロメチル)ベンジル)キナゾリン-4(3H)-オン.</p> <p>R^t3. 76min; m/z 568 ($M+H$)⁺ (ES^+); 1H NMR(500MHz, DMSO-d_6) δ: 4. 44 (1H, s)、5. 45(2H, s)、5. 75(2H, s)、6. 82-6. 86(1H, m)、6. 89-6. 94(3H, m)、7. 22-7. 27(2H, m)、7. 30(1H, t)、7. 44(1H, d)、7. 63(1H, d)、7. 68(1H, d)、7. 79(1H, t)、8. 20(1H, s)、9. 67 (1H, s).</p>	10
18		<p>2-((4-アミノ-3-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-3-(4-クロロベンジル)-5-エチニルキナゾリン-4(3H)-オン.</p> <p>R^t3. 56min; m/z 534/536 ($M+H$)⁺ (ES^+); 1H NMR(500MHz, DMSO-d_6) δ: 4. 44 (1H, s)、5. 32(2H, s)、5. 70(2H, s)、6. 73(2H, d)、6. 88(2H, d)、7. 05(2H, d)、7. 33(2H, d)、7. 62(1H, d)、7. 68 (1H, d)、7. 75-7. 84(1H, m)、8. 21(1H, s)、9. 78(1H, br s).</p>	20
19		<p>2-((4-アミノ-3-(3-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-5-エチニル-3-(4-(メチルスルホニル)ベンジル)キナゾリン-4(3H)-オン.</p> <p>R^t3. 27min; m/z 578 ($M+H$)⁺ (ES^+); 1H NMR(500MHz, DMSO-d_6) δ: 2. 99 (3H, s)、4. 43(1H, s)、5. 43(2H, s)、5. 76(2H, s)、6. 84(1H, d)、6. 89-6. 99 (4H, m)、7. 29(1H, t)、7. 56(2H, d)、7. 64-7. 72(2H, m)、7. 77-7. 85(1H, m)、8. 23(1H, s)、9. 66(1H, s).</p>	30

【 0 4 0 0 】

20		<p>2-((4-アミノ-3-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-5-エチニル-3-(4-(メチルスルホニル)ベンジル)キナゾリン-4(3H)-オン.</p> <p>R^t3. 46min; m/z 578(M+H)⁺(ES⁺); ¹H NMR(500MHz、DMSO-d₆) δ : 2. 99 (3H、s)、4. 42(1H、s)、5. 41(2H、s)、5. 74(2H、s)、6. 81-6. 92(4H、m)、7. 30(2H、d)、7. 52(2H、d)、7. 69(2H、d)、7. 78-7. 85(1H、m)、8. 22(1H、s)、9. 77(1H、br s).</p>
21		<p>2-((4-アミノ-3-(3-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-5-エチニル-3-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)キナゾリン-4(3H)-オン.</p> <p>R^t3. 67min; m/z 568(M+H)⁺(ES⁺); ¹H NMR(500MHz、DMSO-d₆) δ : 4. 44 (1H、s)、5. 42(2H、s)、5. 75(2H、s)、6. 81-6. 86(1H、m)、6. 86-6. 90(3H、m)、6. 91(1H、s)、7. 29(1H、t)、7. 32 (2H、d)、7. 68(2H、dd)、7. 78-7. 85(1H、m)、8. 23(1H、s)、9. 65(1H、s).</p>
22		<p>3-((2-((4-アミノ-3-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-5-エチニル-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)メチル)ベンズナイトリル.</p> <p>R^t3. 30min; m/z 525(M+H)⁺(ES⁺); ¹H NMR(500MHz、DMSO-d₆) δ : 4. 43 (1H、s)、5. 35(2H、s)、5. 72(2H、s)、6. 87(2H、d)、6. 95(1H、d)、7. 16(1H、t)、7. 19(1H、s)、7. 32(2H、d)、7. 49 (1H、d)、7. 64-7. 72(2H、m)、7. 77-7. 84(1H、m)、8. 22(1H、s)、9. 76(1H、br s).</p>

30

【表 2 - 6】

23		<p>2-((4-アミノ-3-(3-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-5-エチニル-3-(3-(メチルスルホニル)ベンジル)キナゾリン-4(3H)-オン.</p> <p>R^t3. 2min; m/z 578 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ : 3. 16 (3H, s)、4. 43(1H, s)、5. 47(2H, s)、5. 75(2H, s)、6. 81-6. 88(2H, m)、6. 91-6. 97(2H, m)、7. 25(1H, t)、7. 30(1H, t)、7. 51(1H, s)、7. 62-7. 67(2H, m)、7. 69(1H, d)、7. 77-7. 85(1H, m)、8. 21(1H, s)、9. 68(1H, s).</p>	10
24		<p>3-((2-((4-アミノ-3-(3-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-5-エチニル-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)メチル)ベンゾニトリル.</p> <p>R^t3. 57min; m/z 525 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ : 4. 43 (1H, s)、5. 37(2H, s)、5. 74(2H, s)、6. 84(1H, dd)、6. 89-6. 94(2H, m)、6. 97(1H, d)、7. 19(1H, t)、7. 23(1H, s)、7. 29(1H, t)、7. 52(1H, d)、7. 66(1H, d)、7. 69(1H, d)、7. 77-7. 83(1H, m)、8. 24(1H, s)、9. 67(1H, br s).</p>	20
25		<p>2-((4-アミノ-3-(3-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-3-(4-クロロベンジル)-5-エチニルキナゾリン-4(3H)-オン.</p> <p>R^t3. 81min; m/z 534/536 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ : 4. 44 (1H, s)、5. 34(2H, s)、5. 73(2H, s)、6. 78(2H, d)、6. 85(1H, dd)、6. 90-6. 97(2H, m)、7. 08(2H, d)、7. 31(1H, t)、7. 60(1H, d)、7. 65-7. 70(1H, m)、7. 75-7. 80(1H, m)、8. 22(1H, s)、9. 65(1H, br s).</p>	30

【表 2 - 7】

26		<p>2-((4-アミノ-3-(3-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-3-(4-クロロベンジル)-5-(3-メトキシプロプ-1-イニル)キナゾリン-4(3H)-オン.</p> <p>R^t 3. 78min; m/z 578/580 ($M+H$)⁺ (ES^+); 1H NMR(500MHz, DMSO-d_6) δ: 3. 34 (3H, s)、4. 34 (2H, s)、5. 35 (2H, s)、5. 73 (2H, s)、6. 76 (2H, d)、6. 85 (1H, dd)、6. 90-6. 98 (2H, m)、7. 07 (2H, d)、7. 31 (1H, t)、7. 59 (1H, d)、7. 64 (1H, d)、7. 73-7. 82 (1H, m)、8. 30 (1H, br s)、9. 67 (1H, s).</p>	10
27		<p>2-((4-アミノ-3-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-3-(3-メトキシベンジル)-5-(3-メトキシプロプ-1-イニル)キナゾリン-4(3H)-オン.</p> <p>R^t 3. 50min; m/z 574 ($M+H$)⁺ (ES^+); 1H NMR(500MHz, DMSO-d_6) δ: 3. 60 (3H, s)、4. 34 (2H, s)、5. 36 (2H, s)、5. 70 (2H, s)、6. 32 (1H, d)、6. 39 (1H, s)、6. 67 (1H, dd)、6. 88 (2H, d)、6. 99 (1H, t)、7. 34 (2H, d)、7. 54 (1H, d)、7. 63 (1H, d)、7. 76 (1H, t)、8. 26 (1H, br s)、9. 75 (1H, s).</p>	20
28		<p>2-((4-アミノ-3-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-3-(2-クロロベンジル)-5-(3-メトキシプロプ-1-イニル)キナゾリン-4(3H)-オン.</p> <p>R^t 3. 63min; m/z 578/580 ($M+H$)⁺ (ES^+); 1H NMR(500MHz, DMSO-d_6) δ: 3. 30 (3H, s)、4. 30 (2H, s)、5. 29 (2H, s)、5. 74 (2H, s)、6. 17 (1H, d)、6. 77 (1H, t)、6. 87 (2H, d)、7. 02 (1H, t)、7. 11 (1H, d)、7. 32 (2H, d)、7. 67 (1H, d)、7. 71-7. 75 (1H, m)、7. 80-7. 86 (1H, m)、8. 16 (1H, br s)、9. 76 (1H, s).</p>	30

【表 2 - 8】

29		<p>2-((4-アミノ-3-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-5-エチニル-3-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)キナゾリン-4(3H)-オン.</p> <p>R^t3. 70min; m/z 568((M+H)⁺(ES⁺); ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ: 4. 42 (1H, s)、5. 40(2H, s)、5. 73(2H, s)、6. 79-6. 90(4H, m)、7. 29(2H, d)、7. 27 (2H, d)、7. 67-7. 72(2H, m)、7. 82(1H, t)、8. 22(1H, s)、9. 76(1H, s).</p>	10
30		<p>2-((4-アミノ-3-(3-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-3-(2-クロロベンジル)-5-(3-(2-メトキシエトキシ)プロプ-1-イニル)キナゾリン-4(3H)-オン.</p> <p>R^t3. 64min; m/z 623/625(M+H)⁺(ES⁺); ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ: 3. 18 (3H, s)、3. 42(2H, dd)、3. 62(2H, dd)、4. 37(2H, s)、5. 29(2H, s)、5. 74(2H, s)、6. 16(1H, d)、6. 74-6. 80(1H, m)、6. 87(2H, d)、7. 02(1H, t)、7. 12(1H, d)、7. 32(2H, d)、7. 66(1H, dd)、7. 73 (1H, dd)、7. 83(1H, t)、8. 16(1H, br s)、9. 75(1H, s).</p>	20
31		<p>2-((4-アミノ-3-(3-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-5-エチニル-3-((5-メチルイソオキサゾール-3-イル)メチル)キナゾリン-4(3H)-オン.</p> <p>R^t3. 33min; m/z 505(M+H)⁺(ES⁺); ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ: 2. 26 (3H, s)、4. 46(1H, s)、5. 37(2H, s)、5. 83(2H, s)、5. 92(1H, s)、6. 86(1H, dd)、6. 98-7. 07(2H, m)、7. 33(1H, t)、7. 50(1H, d)、7. 61-7. 68(1H, m)、7. 74 (1H, t)、8. 25(1H, s)、9. 69(1H, s).</p>	30

【表 2 - 9】

32		<p>2-((4-アミノ-3-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-5-エチニル-3-((5-メチルイソオキサゾール-3-イル)メチル)キナゾリン-4(3H)-オン. R^t3. 25min; m/z 505($M+H$)⁺(ES⁺); ¹H NMR(500MHz, DMSO-d_6) δ: 2. 25(3H, s)、4. 45(1H, s)、5. 37(2H, s)、5. 80(2H, s)、5. 92(1H, s)、6. 90(2H, d)、7. 41(2H, d)、7. 50(1H, d)、7. 62-7. 68(1H, m)、7. 70-7. 80(1H, m)、8. 22(1H, s)、9. 77(1H, br s).</p>	10
33		<p>2-((4-アミノ-3-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-3-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-5-エチニルキナゾリン-4(3H)-オン. R^t3. 60min; m/z 552/554($M+H$)⁺(ES⁺); ¹H NMR(500MHz, DMSO-d_6) δ: 4. 42(1H, s)、5. 34(2H, s)、5. 76(2H, s)、6. 24(1H, t)、6. 61-6. 74(1H, m)、6. 87(2H, d)、7. 22(1H, t)、7. 32(2H, d)、7. 66-7. 75(2H, m)、7. 81-7. 89(1H, m)、8. 19(1H, s)、9. 76(1H, br s).</p>	20
34		<p>2-((4-アミノ-3-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-3-(2, 6-ジフルオロベンジル)-5-エチニルキナゾリン-4(3H)-オン. R^t3. 52min; m/z 536($M+H$)⁺(ES⁺); ¹H NMR(500MHz, DMSO-d_6) δ: 4. 42(1H, s)、5. 41(2H, s)、5. 86(2H, s)、6. 84-6. 92(4H, m)、7. 20-7. 31(1H, m)、7. 39(2H, d)、7. 49(1H, d)、7. 63(1H, d)、7. 72(1H, t)、8. 21(1H, s)、9. 79(1H, br s).</p>	30

【表 2 - 10】

35		<p>2-((4-アミノ-3-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-3-(4-クロロ-2-フルオロベンジル)-5-エチニルキナゾリン-4(3H)-オン.</p> <p>R^t3. 59min; m/z 552/554 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ : 4. 44 (1H, s)、5. 32(2H, s)、5. 77(2H, s)、6. 33-6. 39(1H, m)、6. 87(2H, d)、6. 97(1H, t)、7. 11-7. 19(1H, m)、7. 35(2H, d)、7. 67-7. 73(2H, m)、7. 82(1H, t)、8. 18(1H, s)、9. 77(1H, br s).</p>	10
36		<p>2-((4-アミノ-3-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-3-(2-クロロベンジル)-5-エチニルキナゾリン-4(3H)-オン.</p> <p>R^t3. 72min; m/z 552/554 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ : 4. 46 (1H, s)、5. 35(2H, s)、5. 42(2H, s)、6. 88(1H, d)、7. 20(1H, t)、7. 31(1H, t)、7. 35-7. 43(3H, m)、7. 51(1H, d)、7. 73(1H, d)、7. 77(1H, d)、7. 85(1H, t)、8. 21(1H, s)、13. 57(1H, br s).</p>	20
37		<p>2-((4-アミノ-3-(3-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-5-(3-メトキシプロプ-1-イニル)-3-(3-(トリフルオロメチル)ベンジル)キナゾリン-4(3H)-オン.</p> <p>R^t4. 22min; m/z 612 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ : 3. 32 (3H, s)、4. 33(2H, s)、5. 45(2H, s)、5. 75(2H, s)、6. 81-6. 86(1H, m)、6. 87-6. 94(3H, m)、7. 21-7. 26(2H, m)、7. 29(1H, t)、7. 43(1H, d)、7. 64(2H, t)、7. 79(1H, t)、8. 24(1H, br s)、9. 68(1H, s).</p>	30
38		<p>2-((4-アミノ-3-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-5-エチニル-3-(4-フルオロベンジル)キナゾリン-4(3H)-オン.</p> <p>R^t3. 47min; m/z 518 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ : 4. 45 (1H, s)、5. 34(2H, s)、5. 71(2H, s)、6. 80-6. 90(6H, m)、7. 34(2H, d)、7. 55-7. 62(1H, m)、7. 67(1H, dd)、7. 77(1H, t)、8. 21(1H, s)、9. 79(1H, s).</p>	40

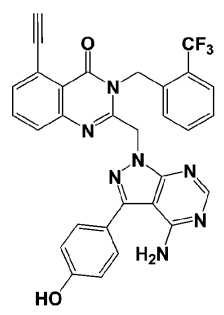
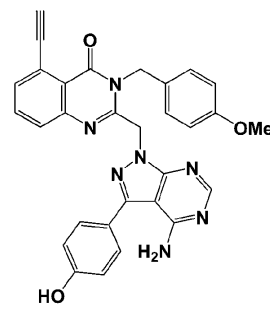
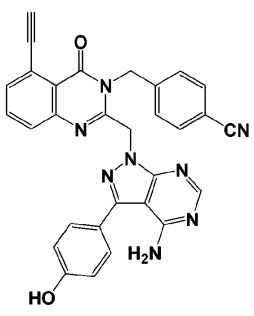
【表 2 - 1 1】

39		<p>2-((4-アミノ-3-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-3-(2-クロロベンジル)-5-(3-シクロペンチルプロプ-1-イニル)キナゾリン-4(3H)-オン. R^t4. 66min; m/z 616/618 ($M+H$)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ: 1. 21-1. 34 (2H, m), 1. 41-1. 50 (2H, m), 1. 51-1. 61 (2H, m), 1. 68-1. 77 (2H, m), 1. 99-2. 10 (1H, m), 2. 41 (2H, d), 5. 27 (2H, s), 5. 73 (2H, s), 6. 15 (1H, d), 6. 77 (1H, t), 6. 87 (2H, d), 6. 99-7. 05 (1H, m), 7. 11 (1H, d), 7. 32 (2H, d), 7. 58 (1H, d), 7. 64-7. 70 (1H, m), 7. 75-7. 82 (1H, m), 8. 16 (1H, br s), 9. 77 (1H, s).</p>	10
40		<p>2-((4-アミノ-3-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-5-(3-(ベンジルオキシ)プロプ-1-イニル)-3-(2-クロロベンジル)キナゾリン-4(3H)-オン. R^t4. 25min; m/z 654/656 ($M+H$)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ: 4. 41 (2H, s), 4. 60 (2H, s), 5. 31 (2H, s), 5. 76 (2H, s), 6. 17 (1H, d), 6. 76 (1H, t), 6. 87 (2H, d), 6. 99-7. 05 (1H, m), 7. 13 (1H, d), 7. 25 (5H, s), 7. 32 (2H, d), 7. 67 (1H, d), 7. 75 (1H, d), 7. 81-7. 87 (1H, m), 8. 16 (1H, s), 9. 77 (1H, s).</p>	20
41		<p>2-((4-アミノ-3-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-3-(2-クロロベンジル)-5-(5-ヒドロキシペント-1-イニル)キナゾリン-4(3H)-オン. R^t3. 37min; m/z 592/594 ($M+H$)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ: 1. 65 (2H, quin), 2. 44 (2H, t), 3. 48 (2H, q), 4. 48 (1H, t), 5. 28 (2H, s), 5. 72 (2H, s), 6. 14 (1H, d), 6. 77 (1H, t), 6. 87 (2H, d), 7. 02 (1H, t), 7. 11 (1H, d), 7. 32 (2H, d), 7. 59 (1H, d), 7. 64-7. 69 (1H, m), 7. 79 (1H, t), 8. 16 (1H, s), 9. 77 (1H, s).</p>	40

【表 2 - 1 2】

42		<p>2-((4-アミノ-3-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-5-エチニル-3-(2-フルオロ-5-メトキシベンジル)キナゾリン-4(3H)-オン.</p> <p>R^t3. 47min; m/z 548($M+H$)⁺(ES^+); 1H NMR(500MHz, DMSO-d_6) δ: 3. 38 (3H, s)、4. 44(1H, s)、5. 31(2H, s)、5. 76(2H, s)、5. 78(1H, dd)、6. 59-6. 64 (1H, m)、6. 83(1H, t)、6. 87(2H, d)、7. 31(2H, m)、7. 65-7. 71(2H, m)、7. 77-7. 84(1H, m)、8. 17(1H, s)、9. 77 (1H, s).</p>	10
43		<p>2-((4-アミノ-3-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-3-(3, 4-ジクロロベンジル)-5-エチニルキナゾリン-4(3H)-オン.</p> <p>R^t3. 73min; m/z 568/570($M+H$)⁺(ES^+); 1H NMR(500MHz, DMSO-d_6) δ: 4. 45 (1H, s)、5. 30(2H, s)、5. 72(2H, s)、6. 61(1H, dd)、6. 87(2H, d)、6. 90-6. 95 (1H, m)、7. 19(1H, d)、7. 30(2H, d)、7. 65-7. 72(2H, m)、7. 77-7. 84(1H, m)、8. 23(1H, s)、9. 78(1H, br s).</p>	20
44		<p>2-((4-アミノ-3-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-3-ベンジル-5-エチニルキナゾリン-4(3H)-オン.</p> <p>R^t3. 39min; m/z 500($M+H$)⁺(ES^+); 1H NMR(500MHz, DMSO-d_6) δ: 4. 45 (1H, s)、5. 38(2H, s)、5. 70(2H, s)、6. 83(2H, d)、6. 88(2H, d)、7. 06-7. 14 (3H, m)、7. 34(2H, d)、7. 55(1H, d)、7. 64-7. 68(1H, m)、7. 73-7. 79(1H, m)、8. 19(1H, s)、9. 77(1H, s).</p>	30

【表 2 - 1 3】

<p>45</p> 	<p>2-((4-アミノ-3-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-5-エチニル-3-(2-トリフルオロメチルベンジル)キナゾリン-4(3H)-オン.</p> <p>R^t3. 74min; m/z 568($M+H$)⁺(ES^+); 1H NMR(500MHz, DMSO-d_6) δ: 4. 42(1H, s)、5. 47(2H, s)、5. 74(2H, s)、6. 37(1H, d)、6. 88(2H, d)、7. 11(1H, t)、7. 25(1H, t)、7. 34(2H, d)、7. 50(1H, d)、7. 69(1H, d)、7. 71-7. 75(1H, m)、7. 83(1H, t)、8. 09(1H, s)、9. 80(1H, br s).</p>
<p>46</p> 	<p>2-((4-アミノ-3-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-5-エチニル-3-(4-メトキシベンジル)キナゾリン-4(3H)-オン.</p> <p>R^t3. 39min; m/z 530($M+H$)⁺(ES^+); 1H NMR(500MHz, DMSO-d_6) δ: 3. 65(3H, s)、4. 46(1H, s)、5. 31(2H, s)、5. 71(2H, s)、6. 68(2H, d)、6. 81(2H, d)、6. 88(2H, d)、7. 35(2H, d)、7. 48-7. 55(1H, m)、7. 63-7. 68(1H, m)、7. 71-7. 78(1H, m)、8. 21(1H, s)、9. 78(1H, s).</p>
<p>47</p> 	<p>4-((2-((4-アミノ-3-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-5-エチニル-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)メチル)ベンゾニトリル.</p> <p>R^t3. 37min; m/z 525($M+H$)⁺(ES^+); 1H NMR(500MHz, DMSO-d_6) δ: 4. 44(1H, s)、5. 38(2H, s)、5. 71(2H, s)、6. 79(2H, d)、6. 87(2H, d)、7. 30(2H, d)、7. 37(2H, d)、7. 64-7. 75(2H, m)、7. 78-7. 88(1H, m)、8. 21(1H, s)、9. 80(1H, br s).</p>

【表 2 - 1 4】

48		<p>2-((4-アミノ-3-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-5-エチニル-3-(2-フルオロ-4-メトキシベンジル)キナゾリン-4(3H)-オン.</p> <p>R^t3. 50min; m/z 548 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ : 3. 62 (3H, s) 4. 44 (1H, s) 5. 25 (2H, s) 5. 75 (2H, s) 6. 27-6. 35 (2H, m) 6. 49-6. 56 (1H, m) 6. 88 (2H, d) 7. 33 (2H, d) 7. 60-7. 70 (2H, m) 7. 75-7. 83 (1H, m) 8. 19 (1H, s) 9. 80 (1H, br s).</p>	10
49		<p>1-(3-(2-((4-アミノ-3-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-3-(2-クロロベンジル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-5-イル)プロップ-2-イニル)尿素.</p> <p>R^t3. 02min; m/z 606/608 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ : 4. 02 (2H, d), 5. 28 (2H, s), 5. 58 (2H, s), 5. 74 (2H, br s), 6. 13 (1H, d), 6. 27-6. 33 (1H, m), 6. 72-6. 79 (1H, m), 6. 87 (2H, d), 6. 99-7. 05 (1H, m), 7. 08-7. 13 (1H, m), 7. 31 (2H, d), 7. 59-7. 64 (1H, m), 7. 72 (1H, d), 7. 82 (1H, t), 8. 16 (1H, br s), 9. 77 (1H, s).</p>	20
50		<p>2-((4-アミノ-3-(3-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-3-(2-フルオロベンジル)-5-(3-(2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ)プロップ-1-イニル)キナゾリン-4(3H)-オン.</p> <p>R^t3. 58min; m/z 650 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ : 3. 19 (3H, s), 3. 37-3. 39 (2H, m), 3. 46 (2H, dd), 3. 51 (2H, dd), 3. 63 (2H, dd), 4. 39 (2H, s), 5. 35 (2H, s), 5. 78 (2H, s), 6. 29-6. 36 (1H, m), 6. 69-6. 75 (1H, m), 6. 82-6. 86 (1H, m), 6. 86-6. 95 (3H, m), 7. 05-7. 12 (1H, m), 7. 30 (1H, t), 7. 64-7. 69 (2H, m), 7. 78-7. 83 (1H, m), 8. 20 (1H, s), 9. 68 (1H, s).</p>	30

【表 2 - 15】

51		<p>2-((4-アミノ-3-(4-フルオロ-3-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-3-(2-クロロベンジル)-5-エチニルキナゾリン-4(3H)-オン.</p> <p>R^t3. 79min; m/z 552/554 ($M+H$)⁺ (ES⁺);</p> <p>¹H NMR(500MHz, DMSO-d_6) δ: 4. 46 (1H, s)、5. 35(2H, s)、5. 38(2H, s)、6. 89(1H, d)、7. 13-7. 35(4H, m)、7. 45-7. 53(2H, m)、7. 67-7. 73(2H, d)、7. 78-7. 85(1H, m、)8. 21(1H, s)、13. 59(1H, s).</p>	10
52		<p>2-((4-アミノ-3-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-3-(2-クロロベンジル)-5-(3-フェノキシプロプ-1-イニル)キナゾリン-4(3H)-オン.</p> <p>R^t4. 25min; m/z 640/642 ($M+H$)⁺ (ES⁺);</p> <p>¹H NMR(500MHz, DMSO-d_6) δ: 5. 00 (2H, s)、5. 30(2H, s)、5. 75(2H, s)、6. 15(1H, d)、6. 76(1H, t)、6. 87(2H, d)、6. 92(1H, t)、7. 00-7. 06(3H, m)、7. 12(1H, d)、7. 21-7. 27(2H, m)、7. 32(2H, d)、7. 62(1H, d)、7. 71-7. 78(1H, m)、7. 83(1H, t)、8. 15(1H, s)、9. 78 (1H, br s).</p>	20
53		<p>2-((4-アミノ-3-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-3-(2-フルオロベンジル)-5-(6-モルホリノ-6-オキソヘキシ-1-イン-1-イル)キナゾリン-4(3H)-オン</p> <p>R^t3. 60min; m/z 673 ($M+H$)⁺ (ES⁺);</p> <p>¹H NMR(500MHz, DMSO-d_6) δ: 1. 68-1. 76(2H, m)、2. 45-2. 48(2H, m)、2. 53-2. 58(2H, m)、3. 27(2H, d)、3. 30-3. 33(4H, m)、3. 41-3. 49(2H, m)、5. 34(2H, s)、5. 74(2H, s)、6. 30(1H, t)、6. 70(1H, t)、6. 82-6. 91(3H, m)、7. 07(1H, q)、7. 32(2H, d)、7. 62(1H, d)、7. 59(1H, d)、7. 74-7. 81(1H, m)、8. 18(1H, s)、9. 76(1H, s).</p>	30

【表 2 - 1 6】

54		<p>6-(2-((4-アミノ-3-(3-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-3-(2-クロロベンジル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-5-イル)-N-(2-メトキシエチル)ヘキシ-5-インアミド.</p> <p>R^t3. 59min; m/z 677/679 ($M+H$)⁺ (ES⁺);</p> <p>¹H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ : 1. 71 (2H, quin), 2. 21 (2H, t), 2. 39 (2H, t), 3. 13 (2H, q), 3. 18 (3H, s), 3. 23-3. 27 (2H, m), 5. 29 (2H, s), 5. 75 (2H, s), 6. 14 (1H, d), 6. 78 (1H, t), 6. 81-6. 86 (1H, m), 6. 89-6. 94 (2H, m), 7. 03 (1H, t), 7. 12 (1H, d), 7. 26-7. 33 (1H, m), 7. 62 (1H, d), 7. 68 (1H, d), 7. 76-7. 86 (2H, m), 8. 18 (1H, br s), 9. 69 (1H, s).</p>	10
55		<p>2-((4-アミノ-3-(3-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-3-(2-クロロベンジル)-5-(7-モルホリノ-7-オキソヘプト-1-イン-1-イル)キナゾリン-4(3H)-オン.</p> <p>R^t3. 75min; m/z 703/705 ($M+H$)⁺ (ES⁺);</p> <p>¹H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ : 1. 49-1. 56 (2H, m), 1. 56-1. 65 (2H, m), 2. 29 (2H, t), 2. 42 (2H, t), 3. 37-3. 43 (4H, m), 3. 45-3. 53 (4H, m), 5. 28 (2H, s), 5. 75 (2H, br s), 6. 13 (1H, d), 6. 78 (1H, t), 6. 81-6. 87 (1H, m), 6. 89-6. 95 (2H, m), 7. 03 (1H, t), 7. 12 (1H, d), 7. 30 (1H, t), 7. 58 (1H, d), 7. 67 (1H, d), 7. 79 (1H, t), 8. 21 (1H, br s), 9. 68 (1H, s).</p>	20

【表 2 - 1 7】

56		<p>2-((4-アミノ-3-(3-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-3-(2-クロロベンジル)-5-(5-モルホリノ-5-オキソペント-1-イン-1-イル)キナゾリン-4(3H)-オン. R^t3. 54min; m/z 675/677 ($M+H$)⁺ (ES⁺); ¹H NMR(500MHz, DMSO-d_6) δ・2. 56-2. 67(4H, m)、3. 37-3. 41(4H, m)、3. 43-3. 50(4H, m)、5. 28(2H, s)、5. 75(2H, s)、6. 12(1H, d)、6. 77(1H, t)、6. 81-6. 86(1H, m)、6. 89-6. 95(2H, m)、7. 03(1H, t)、7. 12(1H, d)、7. 30(1H, t)、7. 57(1H, d)、7. 68(1H, d)、7. 80(1H, t)、8. 18(1H, br s)、9. 68(1H, s).</p>	10
57		<p>2-((4-アミノ-3-(3-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-3-((5-メチルピラジン-2-イル)メチル)-5-(6-モルホリノ-6-オキソヘキシ-1-イン-1-イル)キナゾリン-4(3H)-オン. R^t3. 31min; m/z 671 ($M+H$)⁺ (ES⁺); ¹H NMR(500MHz, DMSO-d_6) δ・1. 72(2H, quin)、2. 35(3H, s)、2. 45-2. 48(2H, m)、2. 54(2H, br s)、3. 25-3. 29(2H, m)、3. 31-3. 36(4H, m)、3. 43-3. 49(2H, m)、5. 46(2H, s)、5. 81(2H, s)、6. 86(1H, dd)、6. 91-6. 98(2H, m)、7. 32(1H, t)、7. 53-7. 57(2H, m)、7. 69-7. 77(1H, m)、8. 08(1H, s)、8. 11(1H, s)、8. 23(1H, br s)、9. 71(1H, s).</p>	20

【表 2 - 1 8】

58		<p>2-((4-アミノ-3-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-3-(2-クロロベンジル)-5-(6-オキソ-6-(ピペリジン-1-イル)ヘキシ-1-イン-1-イル)キナゾリン-4(3H)-オン.</p> <p>R^t 4. 08min; m/z 687/689 ($M+H$)⁺ (ES⁺);</p> <p>¹H NMR(500MHz, DMSO-d_6) δ 1. 14-1. 23(2H, m)、1. 25-1. 34(2H, m)、1. 37-1. 46(2H, m)、1. 67(2H, quin)、2. 43-2. 47(2H, m)、2. 52-2. 55(2H, m)、3. 07-3. 15(2H, m)、3. 24-3. 30(2H, m)、5. 27(2H, s)、5. 72(2H, s)、6. 14(1H, d)、6. 76(1H, t)、6. 86(2H, d)、7. 01(1H, t)、7. 09(1H, d)、7. 31(2H, d)、7. 59(1H, d)、7. 68(1H, d)、7. 79(1H, t)、8. 16(1H, s)、9. 76(1H, s).</p>	10
59		<p>6-(2-((4-アミノ-3-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-3-(2-クロロベンジル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-5-イル)-N, N-ジエチルヘキシ-5-インアミド.</p> <p>R^t 4. 01min; m/z 675/677 ($M+H$)⁺ (ES⁺);</p> <p>¹H NMR(500MHz, DMSO-d_6) δ 0. 85(3H, t)、0. 89(3H, t)、1. 69(2H, quin)、2. 44-2. 48(2H, m)、2. 52-2. 53(2H, m)、3. 04(2H, q)、3. 14(2H, q)、5. 27(2H, s)、5. 73(2H, s)、6. 14(1H, d)、6. 75(1H, t)、6. 87(2H, d)、7. 01(1H, t)、7. 09(1H, d)、7. 31(2H, d)、7. 60(1H, d)、7. 68(1H, d)、7. 80(1H, t)、8. 15(1H, s)、9. 77(1H, br s).</p>	20

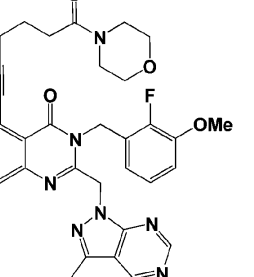
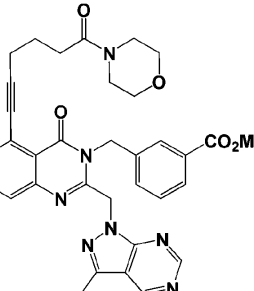
【表 2 - 1 9】

60		<p>7-(2-((4-アミノ-3-(3-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-3-(2-クロロベンジル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-5-イル)ヘプト-6-イン酸.</p> <p>$R^1$3. 80min; m/z 634/636 ($M+H$)⁺ (ES⁺);</p> <p>1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ : 1. 47-1. 56 (2H, m), 1. 60 (2H, quin), 2. 20 (2H, t), 2. 41 (2H, t), 5. 28 (2H, s), 5. 75 (2H, s), 6. 13 (1H, d), 6. 78 (1H, t), 6. 83 (1H, dd), 6. 90-6. 94 (2H, m), 7. 03 (1H, t), 7. 12 (1H, d), 7. 30 (1H, t), 7. 59 (1H, d), 7. 64-7. 69 (1H, m), 7. 76-7. 82 (1H, m), 8. 17 (1H, s).</p>	10
61		<p>2-アセトアミド-N-(3-(2-((4-アミノ-3-(3-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-3-(2-クロロベンジル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-5-イル)プロプ-2-イン-1-イル)アセトアミド.</p> <p>$R^1$3. 25min; m/z 663/665 ($M+H$)⁺ (ES⁺);</p> <p>1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ : 1. 82 (3H, s), 3. 65 (2H, d), 4. 11 (2H, d), 5. 29 (2H, s), 5. 76 (2H, s), 6. 12 (1H, d), 6. 77 (1H, t), 6. 81-6. 86 (1H, m), 6. 89-6. 94 (2H, m), 7. 03 (1H, t), 7. 12 (1H, d), 7. 26-7. 32 (1H, m), 7. 62 (1H, d), 7. 72 (1H, d), 7. 83 (1H, t), 8. 11 (1H, t), 8. 17 (1H, s), 8. 37 (1H, t), 9. 69 (1H, br s).</p>	20

【表 2 - 2 0】

62		<p>2-((4-アミノ-3-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-3-(3-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)-5-(6-モルホリノ-6-オキソヘキシ-1-イン-1-イル)キナゾリン-4(3H)-オン.</p> <p>R^t3. 74min; m/z 753/755 ($M+H$)⁺ (ES⁺);</p> <p>¹H NMR(500MHz, DMSO-d_6) δ・1. 73 (2H, quin)、2. 47-2. 49(2H, m)、2. 53-2. 56(2H, m)、3. 22-3. 28(2H, m)、3. 28-3. 31(2H, m)、3. 33-3. 34(2H, m)、3. 41-3. 46(2H, m)、3. 58(3H, s)、5. 39(2H, br s)、5. 71(2H, br s)、6. 36(1H, s)、6. 68(1H, s)、6. 86(2H, d)、6. 91(1H, s)、7. 27(2H, d)、7. 59(2H, d)、7. 72-7. 82(1H, m)、8. 21(1H, br s)、9. 77(1H, s).</p>	10
63		<p>2-((4-アミノ-3-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-3-(ベンゾ[b]チオフェン-2-イルメチル)-5-(6-モルホリノ-6-オキソヘキシ-1-イン-1-イル)キナゾリン-4(3H)-オン.</p> <p>R^t3. 68min; m/z 711 ($M+H$)⁺ (ES⁺);</p> <p>¹H NMR(500MHz, DMSO-d_6) δ・1. 78 (2H, quin)、2. 54-2. 56(2H, m)、2. 60-2. 63(2H, m)、3. 43-3. 59(8H, m)、5. 62(2H, s)、5. 83(2H, s)、6. 82(2H, d)、7. 05(1H, s)、7. 20(2H, d)、7. 27-7. 32(2H, m)、7. 41(1H, d)、7. 57(1H, d)、7. 61-7. 66(1H, m)、7. 67-7. 73(1H, m)、7. 80-7. 86(1H, m)、8. 24(1H, br s)、9. 76(1H, s).</p>	20

【 0 4 1 6 】

64		<p>2-((4-アミノ-3-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-3-(2-フルオロ-3-メトキシベンジル)-5-(6-モルホリノ-6-オキソヘキシ-1-イン-1-イル)キナゾリン-4(3H)-オン.</p> <p>R^t 3. 47min; m/z 703 ($M+H$)⁺ (ES^+); ¹H NMR(500MHz, DMSO-d_6) δ • 1. 71 (2H, quin), 2. 44-2. 49(2H, m), 2. 54 (2H, t), 3. 20-3. 35(6H, m), 3. 42-3. 46 (2H, m), 3. 73(3H, s), 5. 33(2H, br s), 5. 69-5. 76(2H, m), 5. 80(1H, t), 6. 61 (1H, t), 6. 82(1H, t), 6. 87(2H, d), 7. 33(2H, d), 7. 61(1H, d), 7. 58(1H, d), 7. 71-7. 81(1H, m), 8. 26(1H, br s), 9. 78(1H, s).</p>
65		<p>3-((2-((4-アミノ-3-(3-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-5-(6-モルホリノ-6-オキソヘキシ-1-イン-1-イル)-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)メチル)安息香酸メチル.</p> <p>R^t 4. 44min; m/z 713 ($M+H$)⁺ (ES^+); ¹H NMR(500MHz, DMSO-d_6) δ • 1. 73 (2H, quin), 2. 44-2. 59(4H, m), 3. 25 (4H, s), 3. 30-3. 34(2H, m), 3. 40-3. 43(2H, m), 3. 69(3H, s), 5. 39(2H, br s), 5. 73(2H, br s), 6. 79-6. 86(3H, m), 6. 90(1H, d), 7. 11(1H, t), 7. 19 (1H, s), 7. 26(1H, t), 7. 57-7. 66(3H, m), 7. 75-7. 82(1H, m), 8. 22(1H, br s), 9. 67(1H, s).</p>

【表 2 - 2 2】

66		<p>2-((4-アミノ-3-(3-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-3-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-5-(6-モルホリノ-6-オキソヘキシ-1-イン-1-イル)キナゾリン-4(3H)-オン.</p> <p>R^t 4.47min; m/z 659 ($M+H$)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 1.80 (2H, quin), 2.54-2.57 (2H, m), 2.65-2.68 (2H, m), 3.38-3.43 (4H, m), 3.47-3.55 (4H, m), 3.71 (3H, s), 5.18 (2H, s), 5.81 (2H, s), 6.86 (1H, dd), 7.00-7.07 (2H, m), 7.24 (1H, s), 7.29-7.36 (2H, m), 7.49-7.54 (2H, m), 7.61-7.67 (1H, m), 8.26 (1H, s), 9.70 (1H, s).</p>	10
67		<p>2-((4-アミノ-3-(3-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-3-(ベンゾフラン-5-イルメチル)-5-(6-モルホリノ-6-オキソヘキシ-1-イン-1-イル)キナゾリン-4(3H)-オン.</p> <p>R^t 4.46min; m/z 695 ($M+H$)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (500MHz DMSO-d_6) δ 1.75 (2H, quin), 2.51-2.55 (2H, m), 2.58 (2H, t), 3.29 (4H, dd), 3.40-3.58 (4H, m), 5.49 (2H, br s), 5.73 (2H, s), 6.74-6.78 (1H, m), 6.80-6.87 (2H, m), 6.87-6.95 (2H, m), 7.11 (1H, s), 7.27 (1H, t), 7.37 (1H, d), 7.44 (1H, d), 7.57 (1H, d), 7.68-7.74 (1H, m), 7.89 (1H, d), 8.21 (1H, s), 9.68 (1H, br s).</p>	20
68		<p>2-((4-アミノ-3-(3-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-3-((2-メチルチアゾール-4-イル)メチル)-5-(6-モルホリノ-6-オキソヘキシ-1-イン-1-イル)キナゾリン-4(3H)-オン.</p> <p>R^t 4.42min; m/z 676 ($M+H$)⁺ (ES⁺); ¹H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 1.75 (2H, quin), 2.46 (3H, s), 2.57-2.62 (4H, m), 3.37-3.60 (8H, m), 5.36 (2H, s), 5.87 (2H, s), 6.80 (1H, s), 6.82-6.87 (1H, m), 6.98-7.04 (2H, m), 7.28-7.34 (1H, m), 7.48 (1H, d), 7.53-7.57 (1H, m), 7.68-7.73 (1H, m), 8.26 (1H, br s), 9.69 (1H, s).</p>	30

【表 2 - 2 3】

69		<p>2-((4-アミノ-3-(3-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-3-(2-クロロベンジル)-5-(6-(4-メチルピペラジン-1-イル)-6-オキソヘキシ-1-イン-1-イル)キナゾリン-4(3H)-オン.</p> <p>R^t 4. 38min; m/z 702/704 ($M+H$)⁺ (ES⁺);</p> <p>¹H NMR(500MHz, DMSO-d_6) δ・1. 71 (2H, quin)、1. 91-2. 34(7H, m)、2. 44-2. 48(2H, m)、2. 48-2. 49(2H, m)、3. 22-3. 30(2H, m)、3. 32-3. 34(2H, m)、5. 30(2H, s)、5. 75(2H, s)、6. 17 (1H, d)、6. 80(1H, t)、6. 84(1H, dd)、6. 90-6. 95(2H, m)、7. 05(1H, t)、7. 12 (1H, d)、7. 30(1H, t)、7. 61(1H, d)、7. 68(1H, d)、7. 80(1H, t)、8. 18(1H, s)、9. 68(1H, s).</p>	10
70		<p>2-((4-アミノ-3-(3-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-3-(2-クロロベンジル)-5-(6-(4-モルホリノピペリジン-1-イル)-6-オキソヘキシ-1-イン-1-イル)キナゾリン-4(3H)-オン.</p> <p>R^t 4. 43min; m/z 772/774 ($M+H$)⁺ (ES⁺);</p> <p>¹H NMR(500MHz, DMSO-d_6) δ・1. 13 (2H, br s)、1. 52(1H, br s)、1. 63-1. 76 (3H, m)、2. 04-2. 80(11H, m)、3. 56 (4H, br s)、3. 79(1H, d)、4. 33(1H, d)、5. 29(2H, s)、5. 76(2H, br s)、6. 16 (1H, d)、6. 79(1H, t)、6. 82-6. 87(1H, m)、6. 89-6. 94(2H, m)、7. 05(1H, t)、7. 13(1H, d)、7. 30(1H, t)、7. 60(1H, d)、7. 69(1H, d)、7. 80(1H, t)、8. 21 (1H, br s)、9. 69(1H, s).</p>	20

【表 2 - 2 4】

71		<p>5-(6-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-オキソヘキシ-1-イン-1-イル)-2-((4-アミノ-3-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-3-(2-クロロベンジル)キナゾリン-4(3H)-オン.</p> <p>R^4 4. 32min; m/z 730/732 ($M+H$)⁺ (ES⁺);</p> <p>¹H NMR(500MHz, DMSO-d_6) δ 1. 72 (2H, t), 1. 99(3H, d), 2. 53-2. 54(2H, m), 2. 55-2. 59(2H, m), 3. 16-3. 33 (8H, m), 5. 28(2H, d), 5. 73(2H, br s), 6. 09-6. 21(1H, m), 6. 77(1H, dt), 6. 87(2H, d), 6. 96-7. 05(1H, m), 7. 06-7. 12(1H, m), 7. 32(2H, d), 7. 61(1H, d), 7. 69(1H, d), 7. 77-7. 85(1H, m), 8. 18(1H, br s), 9. 78(1H, s).</p>	10
72		<p>N-(4-(2-((4-アミノ-3-(3-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-3-(2-クロロベンジル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-5-イル)ブト-3-イン-1-イル)モルホリン-4-カルボキサミド.</p> <p>R^4 4. 92min; m/z 690/692 ($M+H$)⁺ (ES⁺);</p> <p>¹H NMR(500MHz, DMSO-d_6) δ 2. 52-2. 56(2H, m), 3. 09-3. 19(4H, m), 3. 21-3. 28(2H, m), 3. 40-3. 45(4H, m), 5. 30(2H, s), 5. 76(2H, br s), 6. 16(1H, d), 6. 60(1H, t), 6. 79(1H, t), 6. 84(1H, dd), 6. 90-6. 95(2H, m), 7. 05(1H, t), 7. 13(1H, d), 7. 30(1H, t), 7. 63(1H, d), 7. 69(1H, d), 7. 82(1H, t), 8. 18(1H, s), 9. 69(1H, s).</p>	20

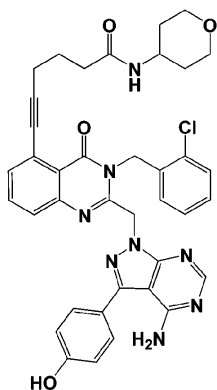
30

【表 2 - 2 5】

73		<p>2-((4-アミノ-3-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-5-(5-(ビス(2-メトキシエチル)アミノ)ペント-1-イニル)-3-(2-クロロベンジル)キナゾリン-4(3H)-オン.</p> <p>R^t 1. 42min; m/z 707/709 ($M+H$)⁺ (ES⁺) (方法D);</p> <p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ: 1. 59 (2H, quin)、2. 42(2H, t)、2. 53-2. 59 (6H, オーバーラップするm)、3. 15(6H, s)、3. 30(4H, m)、5. 29(2H, s)、5. 73(2H, s)、6. 17(1H, d)、6. 78(1H, m)、6. 88 (2H, d)、7. 03(1H, m)、7. 12(1H, dd)、7. 33(2H, d)、7. 56(1H, dd)、7. 66(1H, dd)、7. 79(1H, m)、8. 16(1H, s)、9. 78 (1H, s).</p>	10
74		<p>6-(2-((4-アミノ-3-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-3-(2-クロロベンジル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-5-イル)-N-シクロペンチルヘキシ-5-インアミド.</p> <p>R^t 1. 99min; m/z 687/689 ($M+H$)⁺ (ES⁺) (方法D);</p> <p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ: 1. 25 (2H, m)、1. 44(2H, m)、1. 53(2H, m)、1. 69-1. 76(4H, オーバーラップするm)、2. 17(2H, t)、2. 39(2H, t)、3. 93(1H, m)、5. 29(2H, s)、5. 74(2H, s)、6. 15 (1H, d)、6. 78(1H, t)、6. 88(2H, d)、7. 03(1H, t)、7. 12(1H, dd)、7. 32(2H, d)、7. 62(1H, dd)、7. 67-7. 70(2H, オーバーラップするm)、7. 81(1H, t)、8. 16 (1H, s)、9. 78(1H, br s).</p>	20

【表 2 - 2 6】

75



6-(2-((4-アミノ-3-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-3-(2-クロロベンジル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-5-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ヘキシ-5-インアミド.

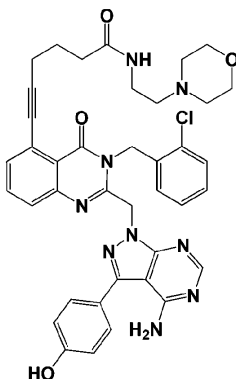
R^t 1.76min; m/z 703/705 ($M+H$)⁺ (ES⁺) (方法D);

¹H NMR (400MHz, DMSO) δ : 1.22-1.32 (2H, オーバーラップするm)、1.58-1.62 (2H, オーバーラップするm)、1.73 (2H, quin)、2.19 (2H, t)、2.40 (2H, t)、3.24-3.28 (2H, オーバーラップするm)、3.66-3.77 (3H, オーバーラップするm)、5.29 (2H, s)、5.73 (2H, s)、6.17 (1H, d)、6.78 (1H, t)、6.87 (2H, d)、7.02 (1H, t)、7.11 (1H, dd)、7.33 (2H, d)、7.69 (1H, dd)、7.67-7.70 (2H, オーバーラップするm)、7.80 (1H, t)、8.15 (1H, s)、9.74 (1H, s).

10

20

76



6-(2-((4-アミノ-3-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-3-(2-クロロベンジル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-5-イル)-N-(2-モルホリノエチル)ヘキシ-5-インアミド.

R^t 1.45min; m/z 732/734 ($M+H$)⁺ (ES⁺) (方法D);

¹H NMR (400MHz, DMSO) δ : 1.72 (2H, m)、2.18-2.24 (4H, オーバーラップするm)、2.29 (4H, m)、2.42 (2H, t)、3.08 (2H, q)、3.49 (4H, t)、5.28 (2H, s)、5.73 (2H, s)、6.15 (1H, d)、6.76 (1H, t)、6.87 (2H, d)、7.02 (1H, t)、7.11 (1H, d)、7.32 (2H, d)、7.61 (1H, dd)、7.65-7.69 (2H, オーバーラップするm)、7.80 (1H, t)、8.15 (1H, s)、9.77 (1H, s).

30

【表 2 - 2 7】

77		<p>2-((4-アミノ-3-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-3-(2-クロロベンジル)-5-(6-(4-(2-メトキシエチル)ピペラジン-1-イル)-6-オキソヘキシ-1-イニル)キナゾリン-4(3H)-オン.</p> <p>R^t1. 33min; m/z 746/748 ($M+H$)⁺ (ES⁺) (方法D);</p> <p>¹H NMR(400MHz, DMSO) δ: 1. 78(2H, quin)、2. 31(4H, m)、2. 45-2. 50(6H, m)、3. 26(3H, s)、3. 36(4H, m)、3. 43(2H, t)、5. 41(2H, s)、5. 67(2H, s)、6. 27(2H, br s)、6. 48(1H, d)、6. 90-6. 97(3H, オーバーラップするm)、7. 12(1H, m)、7. 24(1H, dd)、7. 37(2H, d)、7. 54-7. 57(2H, オーバーラップするm)、7. 73(1H, t)、8. 17(1H, s)、9. 37(1H, s).</p>	10
78		<p>6-(2-((4-アミノ-3-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-3-(2-クロロベンジル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-5-イル)-N-(2-(ジメチルアミノ)エチル)ヘキシ-5-インアミド.</p> <p>R^t1. 37min; m/z 690/692 ($M+H$)⁺ (ES⁺) (方法D);</p> <p>¹H NMR(400MHz, DMSO) δ: 1. 70(2H, quin)、2. 07(6H, s)、2. 16-2. 21(4H, オーバーラップするm)、2. 39(2H, t)、3. 05(2H, q)、5. 28(2H, s)、5. 73(2H, s)、6. 15(1H, d)、6. 77(1H, t)、6. 87(2H, d)、7. 01(1H, t)、7. 11(1H, m)、7. 31(2H, d)、7. 60-7. 69(3H, オーバーラップするm)、7. 79(1H, t)、8. 15(1H, s)、9. 79(1H, s).</p>	20

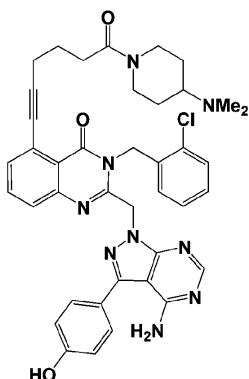
30

【表 2 - 2 8】

79		<p>6-(2-((4-アミノ-3-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-3-(2-クロロベンジル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-5-イル)-N-(ピリジン-4-イル)ヘキシ-5-インアミド.</p> <p>R^t 1. 40min; m/z 696/698 ($M+H$)⁺ (ES⁺) (方法D);</p> <p>¹H NMR (400MHz, DMSO) δ: 1. 83 (2H, m)、2. 50-2. 53 (4H, オーバーラップするm)、5. 29 (2H, s)、5. 73 (2H, s)、6. 17 (1H, d)、6. 77 (1H, t)、6. 87 (2H, d)、7. 00 (1H, t)、7. 10 (1H, d)、7. 32 (2H, d)、7. 51 (2H, br s)、7. 60 (1H, dd)、7. 67 (1H, dd)、7. 77 (1H, t)、8. 15 (1H, s)、8. 37 (2H, br s)、9. 75 (1H, s)、10. 22 (1H, s).</p>	10
80		<p>6-(2-((4-アミノ-3-(3-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-3-(2-クロロベンジル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-5-イル)-N-(ピリジン-4-イル)ヘキシ-5-インアミド.</p> <p>R^t 1. 42min; m/z 696/698 ($M+H$)⁺ (ES⁺) (方法D);</p> <p>¹H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 1. 84 (2H, クインテット)、5. 31 (2H, s)、5. 76 (2H, s)、6. 17 (1H, d)、6. 79 (2H, dt)、6. 85 (1H ddd)、6. 92-6. 94 (2H, オーバーラップするm)、7. 03 (1H, td)、7. 12 (1H, dd)、7. 31 (1H, t)、7. 51 (2H, dd)、7. 62 (1H, dd)、7. 67 (1H, dd)、7. 78 (1H dd)、8. 18 (1H, br s)、8. 37 (2H dd)、9. 66 (1H, br s)、10. 22 (1H, br s).</p>	20

【表 2 - 2 9】

81



2-((4-アミノ-3-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-3-(2-クロロベンジル)-5-(6-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-6-オキソヘキシ-1-イニル)キナゾリン-4(3H)-オン.

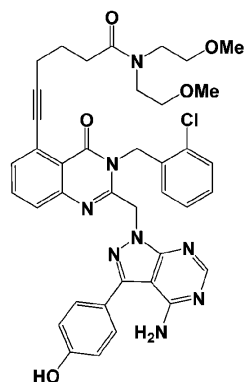
R^t 1. 34min; m/z 730/732 ($M+H$)⁺ (ES⁺) (方法D);

¹H NMR (400MHz, DMSO) δ : 1. 01-1. 09 (2H, オーバーラップするm), 1. 14-1. 24 (3H, オーバーラップするm), 1. 61-1. 66 (2H, オーバーラップするm), 1. 78 (2H, quin), 2. 15 (6H, s), 2. 17-2. 25 (2H, オーバーラップするm), 2. 48-2. 55 (4H, オーバーラップするm), 5. 41 (2H, s), 5. 67 (2H, s), 6. 27 (2H, br s), 6. 48 (1H, d), 6. 90-6. 97 (3H, オーバーラップするm), 7. 12 (1H, m), 7. 24 (1H, d), 7. 37 (2H, d), 7. 54-7. 57 (2H, オーバーラップするm), 7. 73 (1H, t), 8. 17 (1H, s), 9. 37 (1H, br s).

10

20

82



6-(2-((4-アミノ-3-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-3-(2-クロロベンジル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-5-イル)-N, N-ビス(2-メトキシエチル)ヘキシ-5-インアミド.

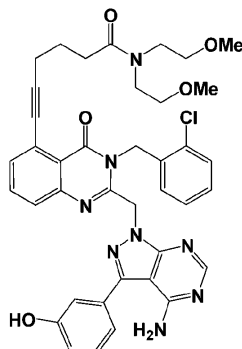
R^t 1. 89min; m/z 735/737 ($M+H$)⁺ (ES⁺) (方法D);

¹H NMR (400MHz, DMSO) δ : 1. 70 (2H, quin), 2. 45 (2H, t), 2. 55 (2H, t), 3. 11 (3H, s), 3. 18 (3H, s), 3. 24-3. 35 (8H, オーバーラップするm), 5. 28 (2H, s), 5. 73 (2H, s), 6. 20 (1H, d), 6. 79 (1H, t), 6. 88 (2H, d), 7. 03 (1H, t), 7. 13 (1H, d), 7. 33 (2H, d), 7. 60 (1H, d), 7. 67 (1H, d), 7. 80 (1H, t), 8. 19 (1H, s), 9. 75 (1H, s).

30

【表 2 - 3 0】

83



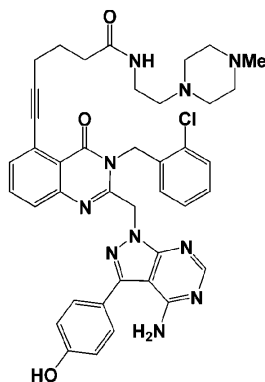
6-(2-((4-アミノ-3-(3-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-3-(2-クロロベンジル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-5-イル)-N,N-ビス(2-メトキシエチル)ヘキシ-5-インアミド.

R^t1.92min; m/z 735/737 (M+H)⁺ (ES⁺) (方法D);

¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) δ: 1.70 (2H, quin)、2.46(2H, t)、2.55(2H, t)、3.12(3H, s)、3.19(3H, s)、3.26(2H, オーバーラップするm)、3.31(4H, m、HOD ピークにより部分的に隠される)、3.35(2H, q)、5.30(2H, s)、5.76(2H, s)、6.18 (1H, dd)、6.80(1H, dt)、6.85(1H ddd)、6.92-6.94(2H, オーバーラップする m)、7.05(1H, td)、7.13(1H, dd)、7.31 (1H, t)、7.61(1H, dd)、7.68(1H, dd)、7.81(1H, dd)、8.18(1H, br s)、9.65 (1H, br s).

10

84



6-(2-((4-アミノ-3-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-3-(2-クロロベンジル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-5-イル)-N-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル)ヘキシ-5-インアミド.

R^t1.34min; m/z 745/747 (M+H)⁺ (ES⁺) (方法D);

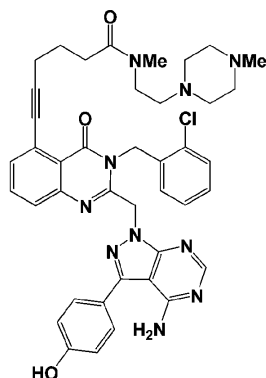
¹H VT NMR(400MHz、100°C、DMSO-d₆) δ: 1.79(2H, quin)、2.12(3H, s)、2.22-2.35(10H, オーバーラップするm)、2.44-2.50(4H, オーバーラップするm)、3.12(2H, q)、5.42(2H, s)、5.68(2H, s)、6.28 (2H, s)、6.49(1H, d)、6.90-6.97(3H, オーバーラップするm)、7.13(1H, m)、7.18 (1H, br s)、7.24(1H, d)、7.37(2H, d)、7.55-7.58(2H, オーバーラップするm)、7.74(1H, t)、8.17(1H, s)、9.37(1H, br s).

20

30

【表 2 - 3 1】

85

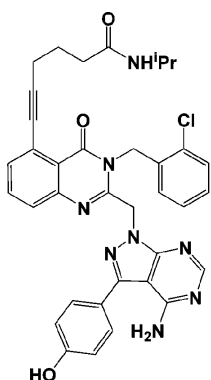


6-(2-((4-アミノ-3-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-3-(2-クロロベンジル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-5-イル)-N-メチル-N-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル)ヘキシ-5-インアミド.
R^t1. 40min; m/z 759/761 (M+H)⁺ (ES⁺) (方法D);

¹H VT NMR(400MHz、100°C、DMSO-d₆) δ: 1. 79(2H, quin)、2. 12(3H, s)、2. 25(4H, bs)、2. 33-2. 36(6H, オーバーラップするm)、2. 79(3H, s)、3. 29(2H, t)、5. 41(2H, s)、5. 68(2H, s)、6. 27(2H, s)、6. 46(1H, d)、6. 89-6. 96(3H, オーバーラップするm)、7. 02(1H, m)、7. 11(1H, t)、7. 24(1H, dd)、7. 37(2H, d)、7. 56(2H, d)、7. 73(1H, t)、8. 17(1H, s).

10

86



6-(2-((4-アミノ-3-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-3-(2-クロロベンジル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-5-イル)-N-イソプロピルヘキシ-5-インアミド.

R^t1. 87min; m/z 661/663 (M+H)⁺ (ES⁺) (方法D);

¹H NMR(400MHz、DMSO) δ: 0. 94-0. 95(6H, d)、1. 72(2H, m)、2. 16(2H, t)、2. 39(2H, t)、3. 78(1H, m)、5. 29(2H, s)、5. 73(2H, s)、6. 17(1H, d)、6. 78(1H, t)、6. 87(2H, d)、7. 02(1H, t)、7. 11(1H, d)、7. 32(2H, d)、7. 55(1H, d)、7. 61(1H, dd)、7. 67(1H, dd)、7. 80(1H, t)、8. 15(1H, s).

20

30

【 0 4 2 6 】

【表 2 - 3 2】

87		<p>6-(2-((4-アミノ-3-(3-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-3-(2-クロロベンジル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-5-イル)-N-イソプロピルヘキシ-5-インアミド.</p> <p>R^1 1. 91min; m/z 661/663 ($M+H$)⁺ (ES⁺) (方法D);</p> <p>¹H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 0. 96 (6H, d), 1. 72 (2H, quin), 2. 17 (2H, t), 2. 40 (2H, t), 3. 79 (1H, セプタプレット (sept uplet)), 5. 31 (2H, s), 5. 76 (2H, s), 6. 17 (1H, d), 6. 80 (1H, dt), 6. 83 (1H ddd), 6. 92-6. 94 (2H, m), 7. 04 (1H, td), 7. 14 (1H, dd), 7. 31 (1H, t), 7. 55 (1H, d), 7. 63 (1H, dd), 7. 69 (1H, dd), 7. 81 (1H dd), 8. 18 (1H, br s), 9. 66 (1 H, br s).</p>	10
88		<p>6-(2-((4-アミノ-3-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-3-(2-クロロベンジル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-5-イル)-N, N-ジメチルヘキシ-5-インアミド.</p> <p>R^1 1. 80min; m/z 647/649 ($M+H$)⁺ (ES⁺) (方法D);</p> <p>¹H NMR (400MHz, DMSO) δ: 1. 75 (2H, quin), 2. 47-2. 50 (4H, オーバーラップする m), 2. 75 (6H, br s), 5. 36 (2H, s), 5. 71 (2H, s), 6. 33-6. 37 (3H, オーバーラップする m), 6. 86-6. 92 (3H, オーバーラップする m), 7. 08 (1H, t), 7. 20 (1H, d), 7. 36 (2H, d), 7. 57-7. 62 (2H, オーバーラップする m), 7. 77 (1H, t), 8. 17 (1H, s), 9. 53 (1H, s).</p>	20

【 0 4 2 7 】

【表 2 - 3 3】

89		<p>2-((4-アミノ-3-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-3-(2-クロロベンジル)-5-(6-オキソ-6-(ピロリジン-1-イル)ヘキシ-1-イン-1-イル)キナゾリン-4(3H)-オン.</p> <p>R^t 1. 86min; m/z 673/675 ($M+H$)⁺ (ES⁺) (方法D);</p> <p>¹H NMR(400MHz, DMSO) δ: 1. 70-1. 79(6H, オーバーラップするm)、2. 43-2. 50(4H, m, DMSOピークにより部分的に隠される)、3. 23-3. 4(4H, m, HODピークにより部分的に隠される)、5. 37(2H, s)、5. 71(2H, s)、6. 38(1H, m)、6. 55(2H, br s)、6. 90-6. 92(3H, オーバーラップするm)、7. 09(1H, t)、7. 21(1H, d)、7. 36(2H, d)、7. 59(2H, t)、7. 76(1H, t)、8. 20(1H, s).</p>	10
90		<p>6-(2-((4-アミノ-3-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-3-(2-クロロベンジル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-5-イル)-N-(ピロリジン-3-イル)ヘキシ-5-インアミド.</p> <p>R^t 1. 28min; m/z 688/690 ($M+H$)⁺ (ES⁺) (方法D);</p> <p>¹H NMR(400MHz, DMSO) δ: 1. 41(1H, m)、1. 72(2H, quin)、1. 83(1H, m)、1. 94(1H, m)、2. 16-2. 20(2H, オーバーラップするm)、2. 38-2. 50(4H, オーバーラップするm)、2. 69-2. 88(2H, オーバーラップするm)、4. 02(1H, m)、5. 29(2H, s)、5. 73(2H, s)、6. 17(1H, d)、6. 78(1H, m)、6. 87(2H, d)、7. 02(1H, m)、7. 12(1H, m)、7. 32(2H, d)、7. 61(1H, d)、7. 67(1H, dd)、7. 76-7. 81(2H, オーバーラップするm)、8. 15(1H, s).</p>	20

【表 2 - 3 4】

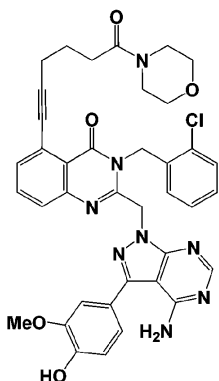
91		<p>2-((4-アミノ-3-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-3-(2-クロロベンジル)-5-(6-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-6-オキソヘキシ-1-イニル)キナゾリン-4(3H)-オン.</p> <p>R^t1. 41min; m/z 716/718(M+H)⁺(ES⁺)(方法D);</p> <p>¹H NMR(400MHz, DMSO) δ: 1. 72(2H, quin)、2. 11(6H, d)、2. 37-2. 47(4H, オーバーラップするm)、2. 86-2. 96(2H, オーバーラップするm)、3. 11-3. 17(2H, オーバーラップするm)、3. 41-3. 58(3H, オーバーラップするm)、5. 30(2H, s)、5. 71(2H, s)、6. 24(1H, m)、6. 82(1H, m)、6. 88(2H, d)、7. 04(1H, m)、7. 14(1H, m)、7. 33(2H, d)、7. 52(2H, オーバーラップするm)、7. 78(1H, m)、8. 16(1H, s)、9. 69(1H, s).</p>	10
92		<p>2-((4-アミノ-3-(3-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-3-(2-クロロベンジル)-5-(6-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-6-オキソヘキシ-1-イニル)キナゾリン-4(3H)-オン.</p> <p>R^t1. 34min; m/z 716/718(M+H)⁺(ES⁺)(方法D);</p> <p>¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ: 1. 55(2H, br m)、1. 72(2H, m)、1. 82(1H, br m)、1. 93(1H, br m)、2. 13(6H, br s)、2. 19(1H, br s)、2. 93(2H, q)、3. 15(2H, m)、3. 43(1H, m)、3. 55(1H, m)、5. 31(2H, d)、5. 75(2H, s)、6. 19(1H, dd)、6. 81(1H, br t)、6. 85(1H, m)、6. 92-6. 95(2H, オーバーラップするm)、7. 05(1H, td)、7. 13(1H, dd)、7. 31(1H, t)、7. 62(1H, m)、7. 67(1H, m)、7. 80(1H, dt)、8. 18(1H, s)、9. 66(1H, br s).</p>	20

【表 2 - 3 5】

93		<p>2-((4-アミノ-3-(4-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-3-(2-クロロベンジル)-5-(6-(4-メチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル)-6-オキソヘキシ-1-イニル)キナゾリン-4(3H)-オン.</p> <p>R^t 1. 35min; m/z 716/718 ($M+H$)⁺ (ES⁺) (方法D);</p> <p>¹H NMR (400MHz, DMSO) δ: 1. 66 (2H, br s), 1. 80 (2H, quin), 2. 21 (3H, s), 2. 42-2. 53 (8H, オーバーラップするm), 3. 41 (4H, br s), 5. 41 (2H, s), 5. 67 (2H, s), 6. 26 (2H, br s), 6. 47 (1H, d), 6. 90-6. 97 (3H, オーバーラップするm), 7. 11 (1H, m), 7. 24 (1H, dd), 7. 37 (2H, d), 7. 55-7. 57 (2H, オーバーラップするm), 7. 73 (1H, t), 8. 17 (1H, s), 9. 37 (1H, br s).</p>	10
94		<p>2-((4-アミノ-3-(3-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-3-(2-クロロベンジル)-5-(6-(4-メチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル)-6-オキソヘキシ-1-イニル)キナゾリン-4(3H)-オン.</p> <p>R^t 1. 36min; m/z 716/718 ($M+H$)⁺ (ES⁺) (方法D);</p> <p>¹H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 1. 57 (1H, m), 1. 61-1. 75 (3H, オーバーラップするm), 2. 15 (3H, d), 2. 27-2. 45 (5H, オーバーラップするm), 3. 26 (2H, m), 3. 37 (2H, m), 5. 29 (2H, s), 5. 75 (2H, s), 6. 15 (1H, d), 6. 79 (1H, dt), 6. 83 (1H ddd), 6. 92-6. 93 (2H, オーバーラップするm), 7. 04 (1H, td), 7. 12 (1H, dd), 7. 30 (1H, t), 7. 62 (1H, dd), 7. 68 (1H, dd), 7. 81 (1H dd), 8. 18 (1H, br s), 9. 69 (1H, br s).</p>	20

【表 2 - 3 6】

95



2-((4-アミノ-3-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-3-(2-クロロベンジル)-5-(6-モルホリノ-6-オキソヘキシ-1-イニル)キナゾリン-4(3H)-オン.

R^t 1. 78min; m/z 719/721 ($M+H$)⁺ (ES⁺) (方法D);

¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ : 1. 71 (2H, quin), 2. 46-2. 55 (4H, オーバーラップするm, DMSOシグナルにより部分的に隠される), 3. 23 (2H, m), 3. 33 (4H, m, HODシグナルにより部分的に隠される), 3. 45 (2H, m), 3. 82 (3H, s), 5. 30 (2H, s), 5. 74 (2H, s), 6. 18 (1H, dd), 6. 81 (1H, td), 6. 86-6. 92 (2H, オーバーラップするm), 6. 97 (1H, d), 7. 05 (1H, td), 7. 14 (1H, dd), 7. 61 (1H, dd), 7. 68 (1H, dd), 7. 81 (1H, dd), 8. 17 (1H, br s), 9. 35 (1H, br s).

10

20

【0431】

キラル固定相 HPLC による化合物実施例の立体化学分析

強力な P I 3 K 阻害剤として以前に報告されている多数のキナゾリノンに基づく化合物により共有される共通の構造的特徴は、二環系の N - 3 に直接結合する芳香核の存在である (例えば WO 2001/081346 および WO 2008/127226 を参照)。アリール置換基の厳密な性質により、このモチーフは立体的に圧縮されたピアリールを生じさせることができ、ここで、C - アリール単結合に対する N - 3 の周りの回転自由度は劇的に減少される。オルト置換されたベンゼン環を含む化合物の場合に、結合回転は非常に妨げられるので別々の配座異性体を生じさせることができるという有力な証拠が得られている。例えば、P I K 294 (WO 2008/127226 からの実施例「S3」) のキラル固定相 HPLC 分析により、該化合物は容易に分離可能な重ね合わせることができない立体異性体として、すなわち、鏡像異性のアトロプ異性体の 1 : 1 混合物として存在することが示される (図 1)。

30

【0432】

この指定は、キラル固定相分取 HPLC を用いた P I K 294 のサンプルのその別々のアトロプ異性体への分離により確かめられた (図 2)。予想通り、これらの鏡像異性体化合物は同一のプロトン NMR スペクトルを示し (データは示されない)、そして周囲および上昇した温度の両方で、数日にわたって相互変換の検出可能な兆候を示さず、別々の回転異性体が生理的条件下で無制限に長い半減期を有することを示す。安定なアトロプ異性体の存在はまた、2 個のさらなる N - 3 アリールキナゾリノン:メルカプトプリン誘導体 20 (WO 2001/081346 からの実施例 D - 026) および第 2 のピラゾロピリミジン、アナログ 21 についても示され、これはこの化学型の一般的な構造的特徴であることを示す (図 3)。

40

【0433】

対照的に、上記に開示される例示構造から選択される 20 を越える化合物 (実施例 1、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、31、32、33、34 および 38) は、キラル固定相 HPLC (16 の異なる条件) を用いて選別され、そしてアトロプ異性の証拠は認められなかった。アトロプ異性の立体化学的意味は、最近、「無視される場合に製薬学的研究および開発の

50

費用を著しく増加する可能性を有する潜在的脅威」として記述されている (Claydon, J. et al., Angew. Chem. Int. Ed., 2009, 48, 6398-6401)。

【0434】

アトロブ異性に起因する薬剤開発のさらなる複雑性および結果は、ステレオジェン中心の存在のような分子異性の他の起源から生じるものと同様である。この性質は20および21(図3)のような分子を両方ともキラルそして分割されない場合にはラセミ混合物にし;その成分は異なる薬理学的および毒物学的プロファイルを保有し得る。この特徴はそのような分子の下流開発費用を著しく増加すると思われ、従って、本明細書に開示される化合物におけるアトロブ異性の欠如は非常に望ましくそして有益な性質である。

10

【0435】

酵素阻害アッセイ

PI3キナーゼは、ATPおよび Mg^{2+} イオンの存在下でホスファチジルイノシトール3,4,5-3リン酸(PIP3)へのホスファチジルイノシトール4,5-2リン酸(PIP2)のリン酸化を触媒する。PIP3生成物は、時間分解蛍光共鳴エネルギー移動(TR-FRET)(HTRF(登録商標)PI3K酵素アッセイ、Millipore)によりユーロピウム標識した抗GSTモノクローナル抗体、GSTタグを付けたプレクストリン相同(PH)ドメイン、ビオチニル化PIP3およびストレプトアビジン-アロフィコシアニン(APC)からなるエネルギー移動複合体からのビオチン-PIP3の置き換えにより検出することができる。複合体中のユーロピウムの励起(330nm)は、ユーロピウム自体はその特有の620nmで発光するがAPCへのエネルギー移動および665nmでの蛍光発光をもたらす。PI3K活性により生じるPIP3生成物は複合体からビオチン-PIP3を置き換え、そしてエネルギー移動の減少をもたらす(シグナルを減少する)。

20

【0436】

PIP2基質および組換えPI3キナーゼ、もしくは酵素(Millipore)の混合物に、所望の最終濃度で、試験する化合物を加え、そして混合物をRTで2hインキュベーションした。このインキュベーション期間の後に、ATP(20 μ M)を酵素/化合物/PIP2基質混合物に加え、そして得られる混合物をRTで30minインキュベーションした。ビオチニル化PIP3を含有する停止溶液およびGSTタグを付けたGRP1プレクストリン相同(PH)ドメインおよびフルオロフォアを含有する検出ミックスを次に加え、そして混合物をRTで15~18hインキュベーションし、その後で蛍光マイクロプレートリーダーにおいて検出した(Varioskan(登録商標)Flash、ThermoFisher Scientific)。

30

【0437】

式: APCシグナル(665nmでの発光)/ユーロピウムシグナル(620nmでの発光) $\times 10^4$ に従って結果を計算した。各反応の阻害パーセンテージはDMSO処理したコントロールに対して計算し、そして次に濃度-反応曲線から50%阻害濃度(IC₅₀値)を計算した(表3および表4)。

【0438】

PI3K 細胞に基づくアッセイ

刺激に応答したPI3K活性化を評価する手段として、PI3Kシグナル伝達の下流生成物、タンパク質Aktのリン酸化状態を決定した。

40

【0439】

ヒト単球細胞(U937細胞)をホルボールミリスチン酸アセテート(PMA; 100ng/mL)との48~72hrのインキュベーションによりマクロファージ型細胞に分化させた。次に細胞を試験化合物もしくは賦形剤のいずれかと2hrプレインキュベーションし、そして次にH₂O₂(10mM; 5~7min)にさらすことにより短時間刺激し、そして4%ホルムアルデヒド溶液で培地を置換することにより反応を停止させた。クエンチングバッファー(0.1%Triton X-100を有するPBS中0.1%ア

50

ジ化ナトリウム、1% H_2O_2)と20 min インキュベーションすることにより内因性ペルオキシダーゼ活性およびホルムアルデヒドを不活性化した。細胞をバッファー(0.1% Triton X-100を含有するPBS)で洗浄し、そしてブロッキング溶液(PBS中1% BSA)と1 hr インキュベーションし、そして次にバッファーで再洗浄し、そして抗pAkt抗体もしくは抗汎Akt抗体(両方ともCell Signaling Technologyから)のいずれかと一晩インキュベーションした。バッファー(0.1% Triton X-100を含有するPBS)で洗浄した後に、細胞をHRP結合二次抗体(Dako)とインキュベーションし、そして得られるシグナルをTMB基質(R&D Systems, Inc.により供給される基質試薬パック)を用いて比色分析によって決定した(OD: 655 nmの参照波長で450 nm)。

10

【0440】

この反応は、100 μ Lの1N H_2SO_4 溶液の添加により停止させた。次に細胞をバッファー(0.1% Triton X-100を含有するPBS)で洗浄し、そして100 μ Lの5%クリスタルバイオレット溶液を30 min 適用した。バッファー(0.1% Triton X-100を含有するPBS)で洗浄した後に、100 μ Lの1% SDSを各ウェルに加え、そしてプレートを1 hr 軽く振盪させ、その後で595 nmの吸光度を測定した(Varioskan(登録商標) Flash, Thermo-Fisher Scientific)。OD_{450~655}をOD₅₉₅の読み取りで割ることにより測定したOD_{450~655}の読み取りを細胞数に関して補正した。総Aktシグナルに対するpAktシグナルの比率を用いてPI3K 活性化の程度を定量した。各ウェルの阻害パーセンテージは、0%阻害としての H_2O_2 のみのコントロールに対して100%阻害に設定した10 μ g/mL標準コントロール(LY294002)と比較して計算した。試験化合物の連続希釈物により生成される濃度反応曲線からIC₅₀値を計算した(表3および表4)。

20

【0441】

MTTアッセイ

PMAで分化させたU937細胞を5% FCS中で4 hr もしくは10% FCS中で24 hr 化合物とプレインキュベーションした。上清を200 μ Lの新しい培地で置換し、そして10 μ LのMTTストック溶液(5 mg/mL)を各ウェルに加えた。1 hr のインキュベーション後に、培地を除き、200 μ LのDMSOを各ウェルに加え、そしてプレートを1 hr 軽く振盪させ、その後で550 nmの吸光度を読み取った。細胞生存の減少パーセンテージを賦形剤(0.5% DMSO)処理に対して各ウェルについて計算した(表3)。

30

【0442】

【表 3 - 1】

表3: インビトロ スクリーニングデータ: 例示化合物のキナーゼアイソザイムおよび細胞活性範囲

試験 化合物	PI3キナーゼ阻害 記載アイソザイムでのIC ₅₀ 値 ^a			細胞活性 IC ₅₀ 値(H ₂ O ₂ 誘導pAkt ^b	細胞生存 D-U937細胞に おけるMTTアッセイ ^c	
	実施例	δ	γ	α	D-U937細胞	4hrで 24hrで
	1	++	+	+	++	- -
	2	++	+	-	++	- -
	3	++	++	++	++	- -
	4	++	++	++	++	- -
	5	++	++	++	++	- -
	6	++	+	+	++	- -
	7	++	+	+	++	- -
	8	++	+	+	++	- -
	9	++	+	+	++	- -
	10	++	+	+	++	- -
	11	++	+	+	++	- -
	12	++	+	+	++	+ -
	13	++	+	+	++	- -
	14	++	+	+	++	- -
	15	++	+	-	++	- -
	16	++	+	+	++	- -
	17	++	-	+	++	- -

10

20

30

40

【 0 4 4 3 】

【表 3 - 2】

18	++	+	+	++	-	-	10
19	++	+	+	++	-	-	
20	++	+	+	++	-	-	
21	++	+	+	++	-	-	
22	++	+	+	++	-	-	
23	++	+	+	++	-	-	20
24	++	+	+	++	-	-	
25	++	+	+	++	-	-	
26	++	+	+	++	-	-	
27	++	+	+	++	-	-	
28	++	+	+	++	-	-	30
29	++	+	+	++	-	-	
30	++	+	+	++	-	-	
31	++	+	+	++	-	-	
32	++	+	+	++	-	-	
33	++	+	+	++	-	-	40
34	++	+	+	++	-	-	
35	++	+	+	++	-	-	
36	++	-	+	++	-	-	
37	++	-	+	++	-	-	
38	++	+	+	++	-	-	40
39	++	+	++	++	-	-	
40	++	+	+	++	-	-	

【 0 4 4 4 】

【表 3 - 3】

41	++	+	+	++	-	-	10
42	++	+	+	++	-	-	
43	++	+	+	++	-	-	
44	++	+	-	++	-	-	
45	++	+	+	++	-	-	
46	++	+	+	++	-	-	20
47	++	+	+	++	-	-	
48	++	+	+	++	-	-	
49	++	+	+	++	-	-	
50	++	+	+	++	-	-	
51	++	+	+	++	-	-	30
52	++	++	+	++	-	-	
53	++	++	++	++	-	-	
54	++	++	++	++	-	-	
55	++	++	+	++-	-		
56	++	++	++	++	-	-	40
57	++	++	+	++	-	-	
58	++	++	+	++	-	-	
59	++	++	+	++	-	-	
60	++	++	+	++	-	-	
61	++	++	+	++	-	-	40
62	++	++	+	++	-	-	
63	++	++	+	++	-	-	

【 0 4 4 5 】

【表 3 - 4】

64	++	++	+	++	-	-	10
65	++	++	+	++	-	-	
66	++	++	+	++	-	+	
67	++	++	+	++	-	-	
68	++	++	+	++	-	-	
69	++	++	+	++	+	-	20
70	++	++	+	++	-	-	
71	++	++	+	++	-	-	
72	++	++	+	++	-	-	
73	++	++	+	++	-	-	
74	++	ND	ND	ND	-	-	30
75	++	++	+	++	-	-	
76	++	++	+	++	-	-	
77	++	++	+	++	-	-	
78	++	++	+	++	-	-	
79	++	+	+	++	-	-	40
80	++	ND	ND	+	-	-	
81	++	+	+	++	-	-	
82	++	++	+	++	-	-	
83	++	ND	ND	++	-	-	
84	++	ND	ND	++	-	-	40
85	++	ND	ND	++	-	-	
86	++	++	++	++	-	-	

【 0 4 4 6 】

【表 3 - 5】

87	++	ND	ND	++	-	-
88	++	++	+	++	-	-
89	++	++	-	++	-	-
90	++	++	+	++	-	-
91	++	++	+	++	-	-
92	++	ND	ND	+	-	-
93	++	++	+	++	-	-
94	+	ND	ND	+	-	-
95	++	++	+	++	-	-

10

a) ++IC₅₀<50nM、+IC₅₀<1000nM、->1000nM. b) ++IC₅₀<10nM;
+IC₅₀<1000nM; c) -<30%; +>30%. ND:行われない

20

【 0 4 4 7 】

【表 4】

表4: インビトロ スクリーニングデータ:選択した例示化合物のキナーゼアイソ
ザイムおよび細胞活性値

PI3キナーゼ阻害				
試験	記載アイソザイムでの			細胞活性
化合物	IC ₅₀ 値 (nM)			IC ₅₀ 値 (H ₂ O ₂ 誘導pAkt (nM)
実施例	δ	γ	α	D-U937細胞
1	7	234	199	1.1
4	12	20	17	1.8
5	20	16	20	0.58
15	4	289	1966	0.57
37	12	1613	474	0.33
86	36	22	27	0.41
89	3	47	1486	0.2

30

40

【 0 4 4 8 】

マウスにおける L P S 誘導好中球増加：効果及び作用時間の決定

50

L P S 処置の開始に対して示される時間点で非絶食マウスに賦形剤もしくは試験物質のいずれかを気管内経路により投与した（「プレ投与」）。T = 0 で、マウスを暴露室に入れ、そしてL P S にさらした。L P S 攻撃後8 h r で、動物に麻酔をかけ、気管にカニユーレを挿入し、そして気管カテーテルを介して1 m L のP B S を肺に注入しそして抜き取ることによりB A L F を抽出した。B A L F サンプル中の総および差分白血球数をN e u b a u r 血球計を用いて測定した。R T で2 0 0 r p m で5 m i n の遠心分離によりB A L F サンプルのサイトスピンスマアを調製し、そしてD i f f Q u i k 染色システム（D a d e B e h r i n g ）を用いて染色した。油浸顕微鏡検査を用いて細胞を計数した。
【0 4 4 9】

実施例1の化合物の結果を図4に示す。上のパネルは、L P S 攻撃の2 h r 前に化合物を投与した場合の実施例1の投与後のB A L 好中球数への効果を示す。下のパネルは、化合物を内毒素攻撃の前の異なる時間点で投与する場合の実施例1によるB A L 好中球増加の抑制への時間経過実験の結果を示す。好中球数のデータは、B A L F のm L 当たりの細胞の総および差分数（賦形剤に対する試験物質）、平均± S . E . M . （n = 8 ）として報告される。

【0 4 5 0】

2つのさらなる化合物：カルボン酸誘導体、実施例4およびモルホリンアミド、実施例5のプロフィールを肺炎症のこのモデルにおいて決定した。内毒素での攻撃の2 h r 前の試験化合物での動物の処置は、肺への好中球流入の測定により決定した場合に誘発される炎症反応の同程度のそして用量依存的な抑制をもたらした（表5）。

【0 4 5 1】

【表5】

表5: マウス肺におけるLPS誘導好中球増加の抑制への化合物実施例4および実施例5の上昇する用量の効果

試験化合物 実施例No.	示される用量でのBAL中の好中球の抑制% (mg/mL)		
	(0.05)	(0.2)	(1.0)
4	3.2	47.2	64.6
5	4.8	37.7	58.5

【0 4 5 2】

しかしながら、薬剤処置とその後のL P S 攻撃との間の期間を2 から8 h r に増やすことにより、同じ用量で投与した場合に2つの化合物の作用時間の差を区別することが可能であった。これらの試験条件下で化合物実施例5の抗炎症活性のレベルは、8 h r の時間点で、薬剤処置後2 h r で決定した場合の、その最初の値のまだ半分以上であった（表6）。対照的に、同じ条件下で、化合物実施例4の残存抗炎症効果はわずかなレベル（< 5 % 抑制）まで9 0 % 減少し、その薬理活性がそれほど持続されないことを示す。

【0 4 5 3】

【表 6】

表6: 投与後2および8hrでのマウス肺における誘発(LPS)炎症反応を抑制する
化合物実施例4および実施例5の活性の比較

試験化合物 実施例No.	示される時間で0. 2mg/mL 用量での抑制%(hr)		2hrと比較して 8hrでの抑制の 減少%
	(2)	(8)	
4	47. 2	12. 9	73
5	37. 7	21. 2	44

10

【0454】

たばこの煙モデル

小動物用のたばこの煙吸入実験系(モデルSIS-CS; Sibata Scientific Technology, Tokyo, Japan)を用いてA/Jマウス(オス、5週齢)をたばこの煙(圧縮空気希釈した、4%のたばこの煙)に30min/日にわたって11日間さらした。最後のたばこの煙暴露後に試験物質を3日間毎日2回鼻腔内に(35μLの50%DMSO/PBS中溶液)そして治療的に与えた。最後の投与後24hrで、動物に麻酔をかけ、気管にカニューレを挿入し、そして気管支肺胞洗浄液(BALF)を集めた。抗マウスMOMA2抗体(マクロファージ)もしくは抗マウス7/4抗体(好中球)を用いてFACS分析(EPICS(登録商標) ALTRA II, Beckman Coulter, Inc., Fullerton, CA, USA)により肺胞マクロファージおよび好中球の数を決定した。

20

【0455】

実施例1の化合物の結果を好中球について(上のパネル)そして活性化肺胞マクロファージについて(下のパネル)図5に示す。この研究に使用したたばこの煙モデルはコルチコステロイド不応性系であると報告され[To, Y. et al., Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2010, 182: 897-904; Medicherla, S. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 2008, 324: 921-9]、そしてデータはデキサメタゾン(0.3~10mg/kg、p.o.)が不活性であったことを示す。実施例1について得られる結果は、該化合物が単剤療法として投与した場合に抗炎症活性を保有することを示す。さらに、単剤療法として効果を欠く用量で、プロピオン酸フルチカゾンと実施例1を共投与した場合に、抗炎症活性の顕著な増強が検出された。細胞数のデータは、平均±SEMとして示す。

30

【0456】

明細書および以下の請求項の全体にわたって、文脈が他に必要としない限り、「含んでなる」という用語、ならびに「含んでなる(comprises)」および「含んでなる(comprising)」のようなバリエーションは、記載の整数、段階、整数の群もしくは段階の群の包含を意味するが任意の他の整数、段階、整数の群もしくは段階の群を排除しないと理解される。

40

【0457】

本明細書に引用される全ての特許および特許出願は、引用することによりそれらの全部が組み込まれる。

【0458】

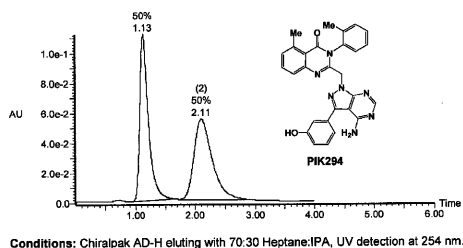
本記述および請求項がその一部をなす出願は、任意の後願に関する優先権の根拠として用いることができる。そのような後願の請求の範囲は、本明細書に記述される任意の特徴

50

もしくは特徴の組み合わせに関してであることができる。それらは生成物、組成物、方法もしくは使用の請求の範囲の形態をとることができ、例としてそして限定せずにそれらの請求の範囲を含むことができる。

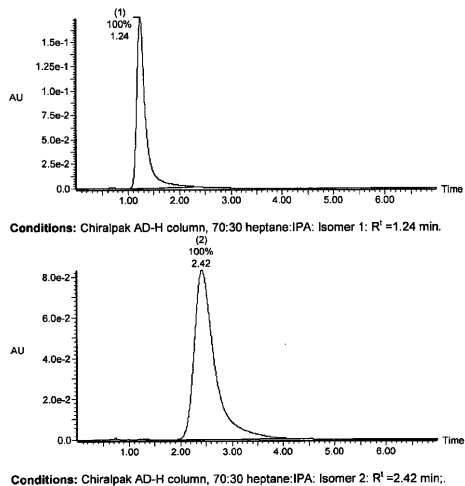
【図 1】

Figure 1: Chiral Stationary Phase HPLC Analysis of PIK294:



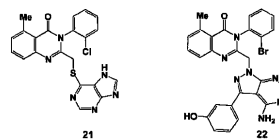
【図 2】

Figure 2: Preparative Chiral HPLC Separation of the Atropisomers of PIK294



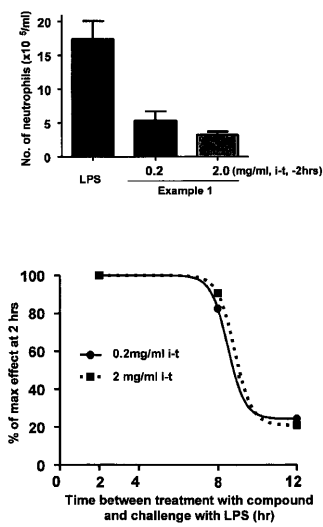
【図 3】

Figure 3: N-3 Aryl Quinazolinones Separated into Atropisomers by Chiral HPLC



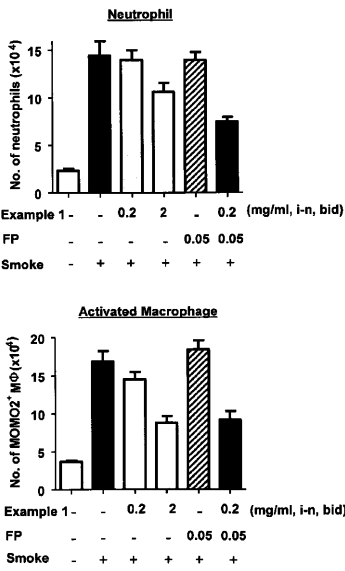
【 4 】

Figure 4: Inhibition of LPS-induced neutrophilia in the mouse by the compound of Example 1



【 5 】

Figure 5: Inhibition by the compound of Example 1 of cigarette smoke-induced pulmonary macrophage and neutrophil influx in the mouse



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P 11/06 (2006.01)		A 6 1 P 11/00
A 6 1 P 37/08 (2006.01)		A 6 1 P 11/06
A 6 1 P 11/02 (2006.01)		A 6 1 P 37/08
A 6 1 P 29/00 (2006.01)		A 6 1 P 11/02
A 6 1 P 27/02 (2006.01)		A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 17/00 (2006.01)		A 6 1 P 27/02
A 6 1 P 17/06 (2006.01)		A 6 1 P 17/00
A 6 1 P 1/04 (2006.01)		A 6 1 P 17/06
A 6 1 P 19/02 (2006.01)		A 6 1 P 1/04
A 6 1 P 1/18 (2006.01)		A 6 1 P 19/02
A 6 1 P 35/00 (2006.01)		A 6 1 P 1/18
A 6 1 P 35/04 (2006.01)		A 6 1 P 35/00
		A 6 1 P 35/04

- (72)発明者 伊藤 一洋
イギリス・ロンドン エスダブリュー7 2エイゼット・インペリアルカレッジ・ベセマービルディング・レベル1・インペリアルカレッジバイオインキュベーター・レスピバート・リミテッド内
- (72)発明者 マレイ, ピーター・ジョン
イギリス・ロンドン エスダブリュー7 2エイゼット・インペリアルカレッジ・ベセマービルディング・レベル1・インペリアルカレッジバイオインキュベーター・レスピバート・リミテッド内
- (72)発明者 ハーディ, ジョージ
イギリス・イーストサセックス ティーエヌ3 2 5 イーJエイ・ロバーツブリッジ・ブライトリングロード・サニーバンク
- (72)発明者 ブルツクフィールド, フレデリク・アーサー
イギリス・オックスフォードシャー オーエツクス1 4 4 エスエイ・アピンドン・ミルトンパーク1 1 4・エボテク(ユーケイ)リミテッド内
- (72)発明者 ブラウン, クリストファー・ジョン
イギリス・オックスフォードシャー オーエツクス1 4 4 エスエイ・アピンドン・ミルトンパーク1 1 4・エボテク(ユーケイ)リミテッド内

審査官 瀬下 浩一

- (56)参考文献 国際公開第2 0 0 7 / 1 1 4 9 2 6 (WO, A 1)
国際公開第2 0 0 5 / 1 1 3 5 5 6 (WO, A 1)
国際公開第2 0 0 8 / 1 2 7 2 2 6 (WO, A 1)
特表2 0 0 5 - 5 0 9 6 3 5 (JP, A)
国際公開第2 0 0 9 / 0 8 8 9 8 6 (WO, A 1)
特許第5 4 2 2 7 8 3 (JP, B 2)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D 4 8 7 / 0 4
A 6 1 K 3 1 / 5 1 9
A 6 1 K 3 1 / 5 3 7 7
A 6 1 K 3 1 / 5 5 1
A 6 1 P 1 / 0 4
A 6 1 P 1 / 1 8
A 6 1 P 1 1 / 0 0

A 6 1 P 1 1 / 0 2

A 6 1 P 1 1 / 0 6

A 6 1 P 1 7 / 0 0

A 6 1 P 1 7 / 0 6

A 6 1 P 1 9 / 0 2

A 6 1 P 2 7 / 0 2

A 6 1 P 2 9 / 0 0

A 6 1 P 3 5 / 0 0

A 6 1 P 3 5 / 0 4

A 6 1 P 3 7 / 0 8

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)