

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2011-515462

(P2011-515462A)

(43) 公表日 平成23年5月19日 (2011.5.19)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 251/48 (2006.01)	C 0 7 D 251/48 C S P	4 C 0 6 3
A 6 1 K 9/20 (2006.01)	A 6 1 K 9/20	4 C 0 7 6
A 6 1 K 9/48 (2006.01)	A 6 1 K 9/48	4 C 0 8 6
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 146 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2011-501736 (P2011-501736)	(71) 出願人	510255059
(86) (22) 出願日	平成21年3月26日 (2009.3.26)		アウクランド ウニセルビセス リミテッド
(85) 翻訳文提出日	平成22年11月22日 (2010.11.22)		ニュージーランド アウクランド 10
(86) 国際出願番号	PCT/NZ2009/000038		10 スイモンドス ストリート 70
(87) 国際公開番号	W02009/120094	(74) 代理人	100097456
(87) 国際公開日	平成21年10月1日 (2009.10.1)		弁理士 石川 徹
(31) 優先権主張番号	61/040,064	(72) 発明者	ゴルドン ウィルリアム レウカストレ
(32) 優先日	平成20年3月27日 (2008.3.27)		ニュージーランド アウクランド 10
(33) 優先権主張国	米国 (US)		71 グレンドウイエ エスペランセ ロード 72
		(72) 発明者	ペテル ロビン シェプヘルド
			ニュージーランド アウクランド 10
			50 レムエラ オラケイ ロード 169
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 置換されたピリミジン、及びトリアジン、並びに癌療法におけるこれらの使用

(57) 【要約】

二環式のピリミジン誘導体を含む置換されたピリミジン、及びトリアジン誘導体、これらの医薬組成物、これらの製剤、並びに単独で、又は放射線、及び/若しくはその他の抗癌剤と組み合わせた癌療法のための薬剤、又は薬物としてのこれらの使用が本明細書に提供される。一つの実施態様において、ピリミジン、及びトリアジン誘導体は、PI3Kのp110

アイソフォームの選択的な不可逆阻害剤であるモルホリノ-ピリミジン、モルホリノ-トリアジン、ピリジル-ピリミジン、及びピリジル-トリアジン誘導体である。

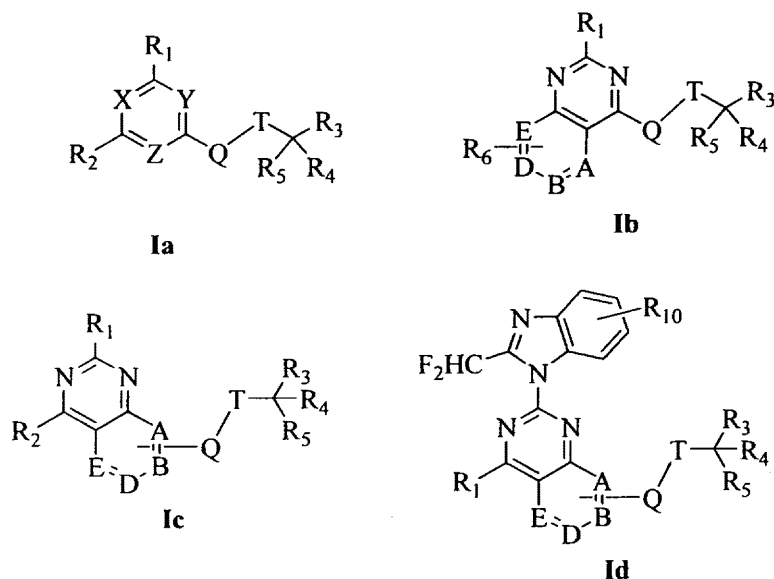
【選択図】 図 1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 Ia、Ib、Ic、又は Id の化合物：

【化 1】



10

20

30

40

50

又はそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、若しくは2つ以上のジアステレオマーの混合物；又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、若しくはプロドラッグ；

(式中：

それぞれの R_1 は、独立して C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであり；

それぞれの R_2 は、独立して C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであり；

それぞれの R_3 、及び R_4 は、独立して水素、低級アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、又は R_5 であり；

それぞれの R_5 は、独立してハロゲン、又は $-OSO_2R_7$ であり；

R_6 は、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであり；

R_7 は、低級アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであり；

R_{10} は、(a) 水素、アミノ、若しくはヒドロキシル；又は(b) 低級アルキル、低級アルキルアミノ、ジ(低級アルキル)アミノ、低級アルコキシ、若しくはカルボキシアミドであり；

それぞれのQは、独立して存在しないか、又はリンカー基であり；

それぞれのTは、独立して $-CO-$ 、 $-CS-$ 、又は $-SO_2-$ であり；

X、Y、及びZは、それぞれ独立して、窒素原子、又は CR_8 であり、ただしX、Y、及びZのうちの少なくとも2つが窒素原子であることを条件とし；式中、 R_8 は、水素、又は低級アルキルであり；並びに、

それぞれのA、B、D、及びEは、独立して(i) 直接の結合；(ii) 窒素、酸素、若しくは硫黄原子；又は(iii) CR_9 、式中 R_9 は、水素、ハロゲン、又は低級アルキルであり；式中、A、B、D、及びE間の結合は、飽和、又は不飽和であってもよく；ただしA、B、D、及びEの1つしか直接の結合でないことを条件とし；

式中、それぞれのアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシアミド、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロシクリルは、それぞれ独立して以下から選択される1つ以上の基で任意に置換さ

れ、(a)シアノ、ハロ、及びニトロ；(b)1つ以上の、一つの実施態様において、1、2、3、又は4つの置換基 Q^1 でそれぞれ任意に置換された C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、及びヘテロシクリル；並びに(c)-C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)NR^bR^c、-C(NR^a)NR^bR^c、-OR^a、-OC(O)R^a、-OC(O)OR^a、-OC(O)NR^bR^c、-OC(=NR^a)NR^bR^c、-OS(O)R^a、-OS(O)₂R^a、-OS(O)NR^bR^c、-OS(O)₂NR^bR^c、-NR^bR^c、-NR^aC(O)R^d、-NR^aC(O)OR^d、-NR^aC(O)NR^bR^c、-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c、-NR^aS(O)R^d、-NR^aS(O)₂R^d、-NR^aS(O)NR^bR^c、-NR^aS(O)₂NR^bR^c、-SR^a、-S(O)R^a、-S(O)₂R^a、-S(O)NR^bR^c、及び-S(O)₂NR^bR^c、式中それぞれのR^a、R^b、R^c、及びR^dは、独立して(i)水素；(ii)1つ以上の、一つの実施態様において、1、2、3、又は4つの置換基 Q^1 でそれぞれ任意に置換された C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、若しくはヘテロシクリル；又は(iii)R^b、及びR^cは、それらが付着されるN原子と共に、1つ以上の、一つの実施態様において、1、2、3、又は4つの置換基 Q^1 で任意に置換されたヘテロシクリルを形成する；

10

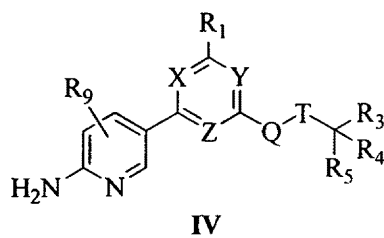
式中、それぞれの Q^1 は、独立して以下からなる群から選択される：(a)シアノ、ハロ、及びニトロ；(b) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、及びヘテロシクリル；並びに(c)-C(O)R^e、-C(O)OR^e、-C(O)NR^fR^g、-C(NR^e)NR^fR^g、-OR^e、-OC(O)R^e、-OC(O)OR^e、-OC(O)NR^fR^g、-OC(=NR^e)NR^fR^g、-OS(O)R^e、-OS(O)₂R^e、-OS(O)NR^fR^g、-OS(O)₂NR^fR^g、-NR^fR^g、-NR^eC(O)R^h、-NR^eC(O)OR^h、-NR^eC(O)NR^fR^g、-NR^eC(=NR^h)NR^fR^g、-NR^eS(O)R^h、-NR^eS(O)₂R^h、-NR^eS(O)NR^fR^g、-NR^eS(O)₂NR^fR^g、-SR^e、-S(O)R^e、-S(O)₂R^e、-S(O)NR^fR^g、及び-S(O)₂NR^fR^g；式中それぞれのR^e、R^f、R^g、及びR^hは、独立して(i)水素；(ii) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、若しくはヘテロシクリル；又は(iii)R^f、及びR^gは、これらが付着されるN原子と共にヘテロシクリルを形成する。)。

20

【請求項2】

式IVの構造を有する、請求項1記載の化合物：

【化2】



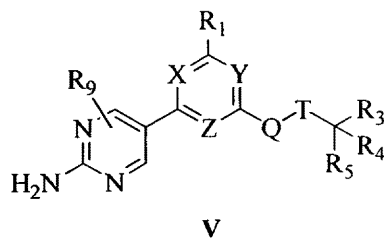
30

(式中、R₉は、水素、低級アルキル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、シアノ、アミノ、低級アルキルアミノ、ヒドロキシル、低級アルコキシ、又はハロゲンである。)。

【請求項3】

式Vの構造を有する、請求項1記載の化合物：

【化3】



40

(式中、R₉は、水素、低級アルキル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、シアノ、アミノ、低級アルキルアミノ、ヒドロキシル、低級アルコキシ、又は

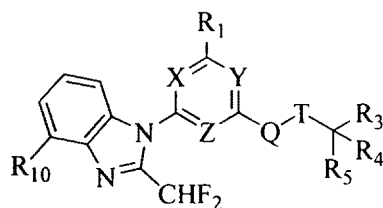
50

ハロゲンである。)。

【請求項 4】

式VIIの構造を有する、請求項1記載の化合物：

【化 4】



VII

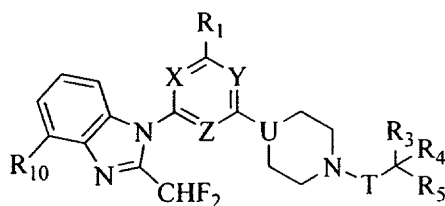
10

。

【請求項 5】

式VIIIの構造を有する、請求項1記載の化合物：

【化 5】



VIII

;

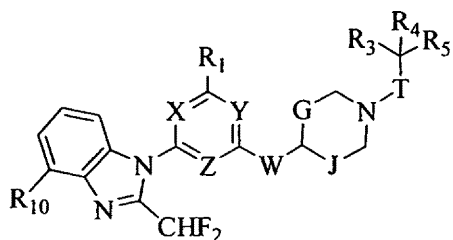
20

(式中、Uは、CH、又はNである。)。

【請求項 6】

式IXの構造を有する、請求項1記載の化合物：

【化 6】



IX

;

30

(式中：

G、及びJは、それぞれ独立して直接の結合、又は-CH₂-であり；かつ

Wは、直接の結合；又は酸素、硫黄、若しくはNR₁₁であり；式中R₁₁は、水素、又は置換若しくは非置換の低級アルキルである。)。

40

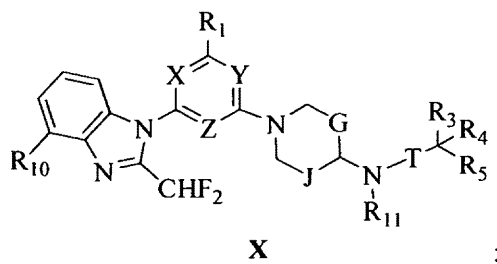
【請求項 7】

WがNR₁₁である、請求項6記載の化合物。

【請求項 8】

式Xの構造を有する、請求項1記載の化合物：

【化 7】



(式中 :

10

R_{11} は、水素、又は置換若しくは非置換の低級アルキルであり ; かつ、
G、及びJは、それぞれ独立して直接の結合、又は-CH₂-である。)。

【請求項 9】

Gが直接の結合である、請求項6~8のいずれか1項記載の化合物。

【請求項 10】

Gが-CH₂-である、請求項6~8のいずれか1項記載の化合物。

【請求項 11】

Jが直接の結合である、請求項6~10のいずれか1項記載の化合物。

【請求項 12】

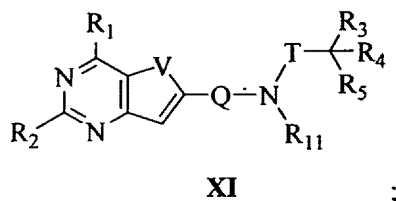
Jが-CH₂-である、請求項6~10のいずれか1項記載の化合物。

20

【請求項 13】

式XIの構造を有する、請求項1記載の化合物 :

【化 8】



30

(式中 :

R_{11} は、水素、又は置換若しくは非置換の低級アルキルであり ; かつ、
Vは、酸素、又は硫黄である。)。

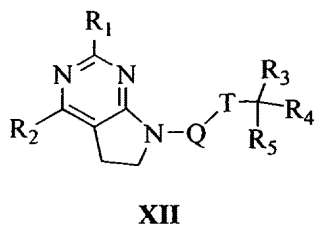
【請求項 14】

R_{11} が水素、又はメチルである、請求項6~13のいずれか1項記載の化合物。

【請求項 15】

式XIIの構造を有する、請求項1記載の化合物 :

【化 9】

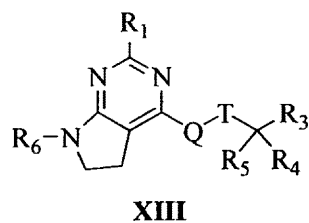


40

【請求項 16】

式XIIIの構造を有する、請求項1記載の化合物 :

【化 1 0】



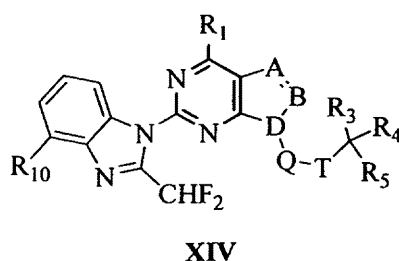
(式中、R₆は、置換若しくは非置換のアリール、又はヘテロアリールである。)。

【請求項 1 7】

10

式XIIIの構造を有する、請求項1記載の化合物

【化 1 1】



20

。

【請求項 1 8】

AがCHである、請求項17記載の化合物。

【請求項 1 9】

BがNである、請求項17、又は18記載の化合物。

【請求項 2 0】

DがNである、請求項17～19のいずれか1項記載の化合物。

【請求項 2 1】

R₂が置換若しくは非置換のアリール、又は置換されたヘテロアリールである、請求項1、及び13～15記載の化合物。

30

【請求項 2 2】

R₂がヒドロキシフェニル、ヒドロキシメチルフェニル、アミノピリジル、アミノピリミジル、インダゾリル、ジフルロメチル-1H-ベンズイミダゾリル、ジフルロメチル-ヒドロキシ-1H-ベンズイミダゾリル、ジフルロメチル-メトキシ-1H-ベンズイミダゾリル、ジフルロメチル-エトキシ-1H-ベンズイミダゾリル、又はジフルロメチル-((N,N-ジメチルアミノ) プロポキシ)-1H-ベンズイミダゾリルである、請求項21記載の化合物。

【請求項 2 3】

R₂が3-ヒドロキシフェニル、3-ヒドロキシメチルフェニル、2-アミノ-ピリド-5-イル、2-アミノ-ピリミド-5-イル、インダゾール-4-イル、2-ジフルロメチル-1H-ベンズイミダゾリル、2-ジフルロメチル-4-ヒドロキシ-1H-ベンズイミダゾリル、2-ジフルロメチル-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾリル、2-ジフルロメチル-4-エトキシ-1H-ベンズイミダゾリル、又は2-ジフルロメチル-4-(3-(N,N-ジメチルアミノ) プロポキシ)-1H-ベンズイミダゾリルである、請求項22記載の化合物。

40

【請求項 2 4】

R₁₀が水素、ヒドロキシ、又は置換若しくは非置換の低級アルコキシである、請求項1、4～12、及び17～20のいずれか1項記載の化合物。

【請求項 2 5】

R₁₀が水素、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、又は3-(N,N-ジメチルアミノ) プロポキシである、請求項24記載の化合物。

【請求項 2 6】

50

R₁が置換若しくは非置換のモルホリノ、又はピリジルである、請求項1～25のいずれか記載の化合物。

【請求項27】

R₁が置換若しくは非置換の4-モルホリノ、又は4-ピリジルである、請求項26記載の化合物。

【請求項28】

R₁が4-モルホリノ、又は4-ピリジルである、請求項26記載の化合物。

【請求項29】

R₃が水素、クロロ、又はメチルである、請求項1～28のいずれか1項記載の化合物。

【請求項30】

R₄が水素、クロロ、又はメチルである、請求項1～29のいずれか1項記載の化合物。

【請求項31】

R₅がクロロ、ブロモ、又は-OSO₂-メチルである、請求項1～30のいずれか1項記載の化合物。

【請求項32】

Qが置換若しくは非置換のヘテロシクリレンである、請求項1～4、及び13～31のいずれか1項記載の化合物。

【請求項33】

Qがアゼチジニレンアミノ、アゼチジニレン(メチルアミノ)、ピペリジレンオキシ、ピペラジニレン、ピペリジレン、ピペリジレンアミノ、ピペリジレン(メチルアミノ)、ピロリジニレンアミノ、ピロリジニレン(メチルアミノ)、及びピペリジレンチオからなる群から選択される二価のリンカーである、請求項32記載の化合物。

【請求項34】

Qがアゼチジニレン-4-アミノ、アゼチジニレン-4-メチルアミノ、ピペリジレン-4-オキシ、1,4-ピペラジニレン、1,4-ピペリジレン、ピペリジレン-3-アミノ、(R)-ピペリジレン-3-アミノ、(S)-ピペリジレン-3-アミノ、ピペリジレン-3-メチルアミノ、(R)-ピペリジレン-3-メチルアミノ、(S)-ピペリジレン-3-メチルアミノ、ピペリジレン-4-アミノ、ピペリジレン-4-メチルアミノ、ピロリジニレン-3-アミノ、(R)-ピロリジニレン-3-アミノ、(S)-ピロリジニレン-3-アミノ、ピロリジニレン-3-メチルアミノ、(R)-ピロリジニレン-3-メチルアミノ、(S)-ピロリジニレン-3-メチルアミノ、及びピペリジレン-4-チオからなる群から選択される二価のリンカーである、請求項33記載の化合物。

【請求項35】

Tが-CO-、又は-SO₂-である、請求項1～34のいずれか1項記載の化合物。

【請求項36】

XがN、又はCHである、請求項1～35のいずれか1項記載の化合物。

【請求項37】

YがN、又はCHである、請求項1～36のいずれか1項記載の化合物。

【請求項38】

ZがN、又はCHである、請求項1～37のいずれか1項記載の化合物。

【請求項39】

以下からなる群から選択される請求項1の化合物：

3-[4-[4-(クロロアセチル)-1-ピペラジニル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]フェノール；

1-[4-[4-(クロロアセチル)-1-ピペラジニル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-2-(ジフルオロメチル)-4-エトキシ-1H-ベンズイミダゾール；

1-[4-[4-(クロロアセチル)-1-ピペラジニル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール；

1-[4-[4-(クロロアセチル)-1-ピペラジニル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール；

1-[4-[4-(クロロアセチル)-1-ピペラジニル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-

10

20

30

40

50

- 2-イル]-2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-4-オール；
 1-[4-[4-(クロロアセチル)-1-ピペラジニル]-6-(4-ピリジニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール；
 1-[4-[4-(ジクロロアセチル)-1-ピペラジニル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール；
 2-(ジフルオロメチル)-1-{4-(4-モルホリニル)-6-[4-(トリクロロアセチル)-1-ピペラジニル]-1,3,5-トリアジン-2-イル}-1H-ベンズイミダゾール-4-イルメチルエーテル；
 2-{4-[4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-1-ピペラジニル}-2-オキソエチルメタンスルホナート；
 1-[4-[4-(2-クロロプロパノイル)-1-ピペラジニル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール；
 1-[4-{4-[(クロロメチル)スルホニル]-1-ピペラジニル}-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール；
 1-[4-{4-[(プロモメチル)スルホニル]-1-ピペラジニル}-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール；
 N-(3-{[1-[4-{4-[(クロロメチル)スルホニル]-1-ピペラジニル}-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-4-イル]オキシ}プロピル)-N,N-ジメチルアミン；
 1-[4-{4-[(クロロメチル)スルホニル]-1-ピペラジニル}-6-(4-モルホリニル)-2-ピリミジニル]-2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール；
 1-[6-{4-[(クロロメチル)スルホニル]-1-ピペラジニル}-2-(4-モルホリニル)-4-ピリミジニル]-2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール；
 1-[2-{4-[(クロロメチル)スルホニル]-1-ピペラジニル}-6-(4-モルホリニル)-4-ピリミジニル]-2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール；
 1-[4-[1-(クロロアセチル)-4-ピペリジニル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール；
 N-[1-(クロロアセチル)-4-ピペリジニル]-4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-アミン；
 N-[1-(クロロアセチル)-4-ピペリジニル]-4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-N-メチル-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-アミン；
 N-[1-(クロロアセチル)-4-ピペリジニル]-4-{2-(ジフルオロメチル)-4-[3-(ジメチルアミノ)プロポキシ]-1H-ベンズイミダゾール-1-イル}-N-メチル-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-アミン；
 N-{1-[(クロロメチル)スルホニル]-4-ピペリジニル}-4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-N-メチル-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-アミン；
 2-クロロ-N-{1-[4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-4-ピペリジニル}アセトアミド；
 2-クロロ-N-{1-[4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-4-ピペリジニル}-N-メチルアセトアミド；
 2-クロロ-N-{1-[4-{2-(ジフルオロメチル)-4-[3-(ジメチルアミノ)プロポキシ]-1H-ベンズイミダゾール-1-イル}-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-4-ピペリジニル}-N-メチルアセトアミド；
 2-クロロ-N-{(3R)-1-[4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]ピロリジニル}アセトアミド；
 2-クロロ-N-{(3S)-1-[4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-

10

20

30

40

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

N-[1-(クロロアセチル)-3-アゼチジニル]-4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-N-メチル-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-アミ

ン；

1-[4-{[1-(クロロアセチル)-4-ピペリジニル]オキシ}-6-(4-ホルホルニル)-1,3,5-
トリアジン-2-イル]-2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール；

3-{[1-[4-{[1-(クロロアセチル)-4-ピペリジニル]オキシ}-6-(4-ホルホルニル)-1,3,
5-トリアジン-2-イル]-2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-4-イル]オキシ
}-N,N-ジメチル-1-プロパンアミン；

3-{[1-[4-({1-[(クロロメチル)スルホニル]-4-ピペリジニル}オキシ)-6-(4-ホルホ
リニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-4-
イル]オキシ}-N,N-ジメチル-1-プロパンアミン；及び、

1-{1-[(クロロメチル)スルホニル]-4-ピペリジニル}-6-[2-(ジフルオロメチル)-4-
メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-4-(4-ホルホルニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピ
リミジン；

並びにそれらのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、又は2つ以上のジアステレ
オマーの混合物；並びにそれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、及びプロ
ドラッグ。

【請求項 40】

以下から選択される請求項1記載の化合物：

1-[4-[4-(クロロアセチル)-1-ピペラジニル]-6-(4-ピリジニル)-1,3,5-トリアジン-2-
イル]-2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール；

1-[4-[4-(クロロアセチル)-1-ピペラジニル]-6-(4-ピリジニル)-1,3,5-トリアジン-2-
イル]-2-(ジフルオロメチル)-4-エトキシ-1H-ベンズイミダゾール；

1-[4-[4-(クロロアセチル)-1-ピペラジニル]-6-(4-ピリジニル)-1,3,5-トリアジン-2-
イル]-2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-4-オール；

3-[4-[4-(クロロアセチル)-1-ピペラジニル]-6-(4-ピリジニル)-1,3,5-トリアジン-2-
イル]フェノール；

[3-[4-[4-(クロロアセチル)-1-ピペラジニル]-6-(4-ホルホルニル)-1,3,5-トリアジン
-2-イル]フェニル]メタノール；

[3-[4-[4-(クロロアセチル)-1-ピペラジニル]-6-(4-ピリジニル)-1,3,5-トリアジン-2
-イル]フェニル]メタノール；

5-[4-[4-(クロロアセチル)-1-ピペラジニル]-6-(4-ホルホルニル)-1,3,5-トリアジン-
2-イル]-2-ピリジンアミン；

5-[4-[4-(クロロアセチル)-1-ピペラジニル]-6-(4-ピリジニル)-1,3,5-トリアジン-2-
イル]-2-ピリジンアミン；

5-[4-[4-(クロロアセチル)-1-ピペラジニル]-6-(4-ホルホルニル)-1,3,5-トリアジン-
2-イル]-2-ピリミジンアミン；

5-[4-[4-(クロロアセチル)-1-ピペラジニル]-6-(4-ピリジニル)-1,3,5-トリアジン-2-
イル]-2-ピリミジンアミン；

4-[4-[4-(クロロアセチル)-1-ピペラジニル]-6-(4-ホルホルニル)-1,3,5-トリアジン-
2-イル]-1H-インダゾール；

4-[4-[4-(クロロアセチル)-1-ピペラジニル]-6-(4-ピリジニル)-1,3,5-トリアジン-2-
イル]-1H-インダゾール；

1-[4-[1-(クロロアセチル)-4-ピペリジニル]-6-(4-ホルホルニル)-1,3,5-トリアジン-
2-イル]-2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール；

1-[4-[1-(クロロアセチル)-4-ピペリジニル]-6-(4-ホルホルニル)-1,3,5-トリアジン-
2-イル]-2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-4-オール；

1-[4-[1-(クロロアセチル)-4-ピペリジニル]-6-(4-ホルホルニル)-1,3,5-トリアジン-
2-イル]-2-(ジフルオロメチル)-4-エトキシ-1H-ベンズイミダゾール；

N-[1-(クロロアセチル)-4-ピペリジニル]-4-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダ
ゾール-1-イル]-6-(4-ホルホルニル)-1,3,5-トリアジン-2-アミン；

1-[4-{[1-(クロロアセチル)-4-ピペリジニル]アミノ}-6-(4-ホルホルニル)-1,3,5-

10

20

30

40

50

トリアジン-2-イル]-2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-4-オール；

N-[1-(クロロアセチル)-4-ピペリジニル]-4-[2-(ジフルオロメチル)-4-エトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-アミン；

1-[4-{[1-(クロロアセチル)-4-ピペリジニル]オキシ}-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール；

1-[4-{[1-(クロロアセチル)-4-ピペリジニル]オキシ}-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-4-オール；

1-[4-{[1-(クロロアセチル)-4-ピペリジニル]オキシ}-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-2-(ジフルオロメチル)-4-エトキシ-1H-ベンズイミダゾール；

1-[4-{[1-(クロロアセチル)-4-ピペリジニル]スルファニル}-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール；

1-[4-{[1-(クロロアセチル)-4-ピペリジニル]スルファニル}-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-4-オール；

1-[4-{[1-(クロロアセチル)-4-ピペリジニル]スルファニル}-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール；

1-[4-{[1-(クロロアセチル)-4-ピペリジニル]スルファニル}-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-2-(ジフルオロメチル)-4-エトキシ-1H-ベンズイミダゾール；

2-クロロ-N-{1-[4-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-4-ピペリジニル}アセトアミド；

2-クロロ-N-{1-[4-[2-(ジフルオロメチル)-4-ヒドロキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-4-ピペリジニル}アセトアミド；及び、

2-クロロ-N-{1-[4-[2-(ジフルオロメチル)-4-エトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-4-ピペリジニル}アセトアミド；

並びにそれらのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、又は2つ以上のジアステレオマーの混合物；及びそれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、及びプロドラッグ。

【請求項 4 1】

請求項1～40のいずれか1項記載の化合物、又はそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、若しくは2つ以上のジアステレオマーの混合物；又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、若しくはプロドラッグを含む医薬組成物。

【請求項 4 2】

第2の治療薬を更に含む、請求項41記載の医薬組成物。

【請求項 4 3】

前記組成物が単一用量投与のために製剤化される、請求項41、又は42記載の医薬組成物。

【請求項 4 4】

前記組成物が経口、非経口、又は静脈内剤形として製剤化される、請求項43記載の医薬組成物。

【請求項 4 5】

前記経口剤形が錠剤、又はカプセルである、請求項44記載の医薬組成物。

【請求項 4 6】

対象におけるPI3Kを媒介した障害、疾患、若しくは状態の1つ以上の症候の治療、予防、又は寛解のための方法であって、請求項1～40のいずれか1項記載の化合物、又は請求項41～45のいずれか1項記載の医薬組成物の治療上有効な量を該対象に投与することを含む、前記方法。

【請求項 4 7】

請求項1～40のいずれか1項記載の化合物、又は請求項41～45のいずれか1項記載の医薬組成物の治療上有効な量を対象に投与することを含む、癌治療のための方法。

【請求項 4 8】

前記化合物、又は前記組成物が第2の治療薬と組み合わせて投与される、請求項46、又は47記載の方法。

【請求項 49】

PI3K酵素を請求項1～40のいずれか記載の化合物、又は請求項41～45のいずれか記載の医薬組成物と接触させることを含む、PI3K酵素活性を調整するための方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願の相互参照)

本出願は、2008年3月27日に提出した米国仮出願第61/040,064号の優先権の利益を主張し、その開示は、その全体が参照として本明細書に組み込まれる。

【0002】

(分野)

二環式のピリミジン誘導体を含む置換されたピリミジン、及びトリアジン誘導体、これらの医薬組成物、これらの製剤、並びに単独で、又は放射線、及び/若しくはその他の抗癌剤と組み合わせた癌療法のための薬剤、又は薬物としてのこれらの使用が本明細書に提供される。一つの実施態様において、置換されたピリミジン、及びトリアジン誘導体は、PI3Kのp110 アイソフォームの選択的な不可逆阻害剤であるモルホリノ-ピリミジン、モルホリノ-トリアジン、ピリジル-ピリミジン、及びピリジル-トリアジン誘導体である。

【背景技術】

【0003】

(背景)

ホスホイノシチド-3-キナーゼ (PI3K) は、ホスホイノシチドの3-ヒドロキシルをリン酸化する一群の脂質キナーゼである。これらは、3つのクラス (クラスI、II、及びIII) に分類されており、細胞シグナリングにおいて重要な役割を果たす (Stephenらの文献、Curr. Opin. Pharmacol. 2005、5、357)。クラスI酵素は、これらの活性化のメカニズムに基づいてクラスIa、及びIbに更に分類され；クラスIa PI3Kは、調節p85サブユニットとの複合体における触媒サブユニット (p110、p110、又はp110) からなるヘテロ二量体の構造であり、その一方で、クラス-Ib PI3K (p110) は、構造的に類似するが、p85調節サブユニットを欠いており、その代わりにヘテロ三量体のGタンパク質のサブユニットによって活性化される (Walkerらの文献、Mol. Cell. 2000、6、909)。p110 アイソフォームのヒトタンパク質配列は、Volinaらの文献、Genomics 1994、24、472；及びStirdivantらの文献、Bioorg. Med. Chem. 1997、5、65に記述されている。

【0004】

PI3Kは、通常の組織生理学において種々の役割を果たし (Foukas & Shepherdの文献、Biochem. Soc. Trans. 2004、32、330；Shepherdの文献、Acta Physiol. Scand. 2005、183、3)、p110 は、癌成長において、p110 は、インテグリン $\alpha_3\beta_1$ によって媒介される血栓形成において (Jacksonらの文献、Nat. Med. 2005、11、507)、並びにp110 は、炎症、リウマチ様関節炎 (Campsらの文献、Nat. Med. 2005、11、936)、及びその他の慢性炎症状態 (Barberらの文献、Nat. Med. 2005、11、933) において特異的な役割を有する。PI3K酵素は、対応する二リン酸エステル (PIP2) からホスホイノシチド3,4,5-三リン酸エステル (PIP3) を生じ、従って、そのプレクストリン相同性 (pH) ドメインを介してAKT (プロテインキナーゼB) を原形質膜に補充する。一旦結合したら、AKTは、リン酸化されて、その他の膜結合キナーゼによって活性化され、アポトーシスの阻害を引き起こすイベントのカスケードの中心となる (Berrieの文献、Exp. Opin. Invest. Drugs 2001、10、1085)。

【0005】

p110 アイソフォームは、多数の癌タイプにおいて選択的に増幅されて、活性化される (Stephenらの文献、Curr. Opin. Pharmacol. 2005、5、357；Staufferらの文献、Curr. Med. Chem. Anti-Cancer Agents 2005、5、449)。加えて、特異的部位において、主に結

10

20

30

40

50

腸、脳、乳房、及び胃を含むいくつかのヒト癌株化細胞のキナーゼにおけるC2ドメイン、並びに、又は活性化ループにおいて、高頻度の非ランダム突然変異がある (Samuelsらの文献、Science 2004、304、554)。これは、構成的に活性な酵素を生じ (Ikenoueらの文献、Cancer Res. 2005、65、4562; Kangらの文献、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2005、102、802)、ヒト腫瘍において見いだされる最も高度に変異した発癌遺伝子の1つであるp110を生じる。構造研究では、突然変異の多くがp110とp85との間、又はp110のキナーゼドメインと触媒サブユニット内のその他のドメインとの間の界面にて存在する残基にて生じることを示した (Miledらの文献、Science 2007、317、239; Huangらの文献、Science 2007、318、1744)。

【0006】

10

PI3Kアイソザイムは、多くの細胞プロセスにおいて重要な役割を果たすが、ヒト腫瘍異種移植をもつマウスにおける公開された実験研究は、全PI3K阻害剤LY294002は、耐容性がよく、PI3K経路を介したシグナリングを減少させて、腫瘍容積の減少を生じさせ、そして親の対照細胞よりもp110の変異形を過剰発現する株化細胞において活性である (Sembaらの文献、Clin. Cancer Res. 2002、8、1957; Huらの文献、Cancer Res. 2002、62、1087)。

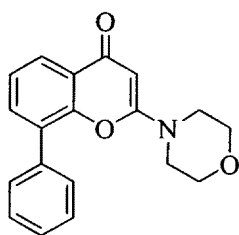
【0007】

従って、PI3K、特にp110アイソフォームは、薬物介入のための興味深い標的である。いくつかの化合物のクラス; 例えば、LY 294002 (非選択的) (Walkerらの文献、Mol. Cell. 2000、6、909)、PI103 (わずかに選択的) (Knightらの文献、Cell 2006、125、733; Hayakawaらの文献、Bioorg. Med. Chem. Lett. 2007、17、2438; Raynaudらの文献、Cancer Res. 2007、67、5840)、ZSTK474 (非選択的) (Yaguchiらの文献、J. Natl. Cancer Inst. 2006、98、545; Kongらの文献、Cancer Sci. 2007、98、1639)、TGX221 (選択的) (Jacksonらの文献、Nat. Med. 2005、11、507)、オキサジン (選択的) (Lanniらの文献、Bioorg. Med. Chem. Lett. 2007、17、756)、IC87114 (選択的) (Sadhuaらの文献、WO 2001/81346; Billottetらの文献、Oncogene 2006、25、6648)、AS605240 (選択的) (Campsらの文献、Nat. Med. 2005、11、936)、イミダゾ[1,2-*b*]ピリジン (選択的) (Hayakawaらの文献、Bioorg. Med. Chem. 2007、15、403; Hayakawaらの文献、Bioorg. Med. Chem. 2007、15、5837)、及びイミダゾ[4,5-*c*]キノリンNVP-BEZ235 (Garcia-Echeverriaらの文献、WO 2006/122806) は、可逆的阻害剤として同定された。

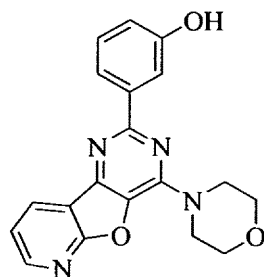
20

30

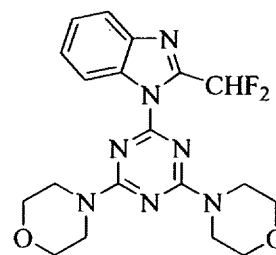
【化 1】



LY294002

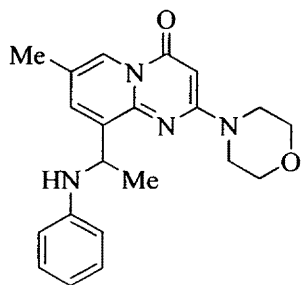


PI103

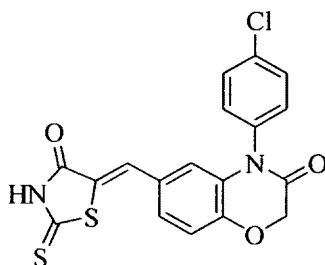


ZSTK474

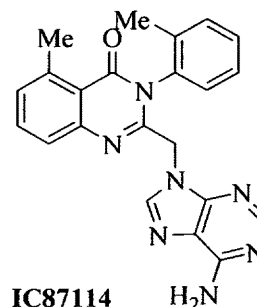
10



TGX221



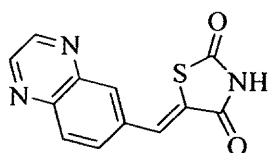
オキサジン



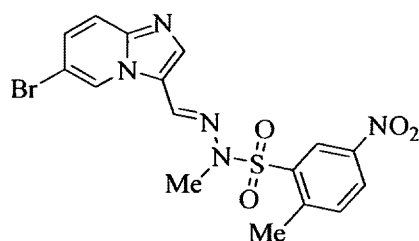
IC87114

H₂N

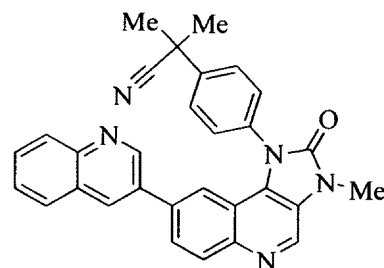
20



AS605240

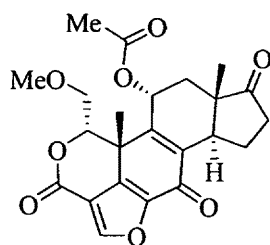


イミダゾ[1,2-a]ピリジン

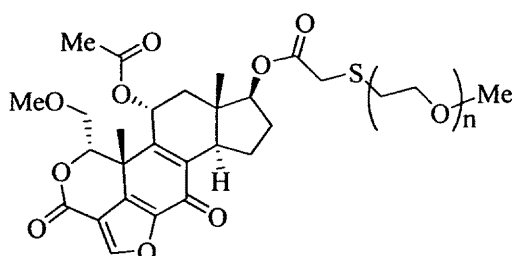


NVP-BEZ235

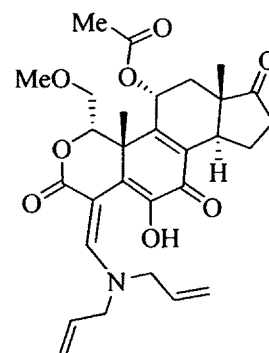
30



ワートマニン



PWT-458 n = 103-110



PX-866

40

【 0 0 0 8 】

上述した化合物の全てが、適切なPI3Kアイソフォームの可逆的阻害剤として機能する。不可逆的活性は、PWT-458 (Zhuらの文献、J. Med. Chem. 2006、49、1373)、及びPX-866 (Wipfらの文献、Org. Biomol. Chem. 2004、2、1911; Zaskらの文献、J. Med. Chem. 2008、57、1319)などの真菌代謝産物ワートマニン、及びその類似体によって示されるが、これらの化合物は、個々のPI3Kアイソフォームに対して選択的ではなく、保存されたりジンアミノ基(例えば、p110におけるLys-802、p110におけるLys-805、p110におけるLys-833、及びp110におけるLys-799)で反応を受ける。

50

【 0 0 0 9 】

PI3K阻害剤の開発における前進にもかかわらず、より強力で、かつより選択的であり、より優れた薬物動態学的な特性を示し、及び／又は既存のPI3K阻害剤よりも副作用を少しか生じないPI3K阻害剤に対して未だ満たされない需要がある。

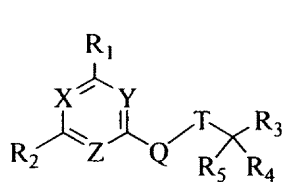
【 発明の概要 】

【 0 0 1 0 】

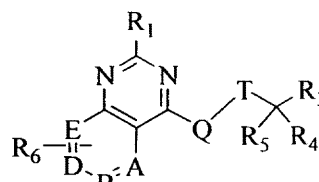
(開示の概要)

式 Ia、Ib、Ic、又は Id の化合物：

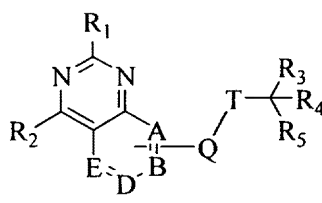
【 化 2 】



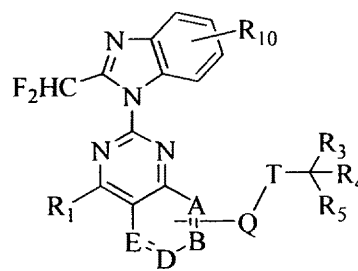
Ia



Ib



Ic



Id

10

20

又はそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、若しくは2つ以上のジアステレオマーの混合物；又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、若しくはプロドラッグが本明細書に提供され；

式中：

それぞれのR₁は、独立してC₆₋₁₄アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであり；

30

それぞれのR₂は、独立してC₆₋₁₄アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであり；

それぞれのR₃、及びR₄は、独立して水素、低級アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、又はR₅であり；

それぞれのR₅は、独立してハロゲン、又は-OSO₂R₇であり；

R₆は、C₃₋₇シクロアルキル、C₆₋₁₄アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであり；

R₇は、低級アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₇シクロアルキル、C₆₋₁₄アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであり；

40

R₁₀は、(a)水素、アミノ、若しくはヒドロキシル；又は(b)低級アルキル、低級アルキルアミノ、ジ(低級アルキル)アミノ、低級アルコキシ、若しくはカルボキシアミドであり；

それぞれのQは、独立して存在しないか、又はリンカー基であり；

それぞれのTは、独立して-CO-、-CS-、又は-SO₂-であり；

X、Y、及びZは、それぞれ独立して、窒素原子、又はCR₈であり、ただしX、Y、及びZのうちの少なくとも2つが窒素原子であることを条件とし；式中、R₈は、水素、又は低級アルキルであり；並びに、

それぞれのA、B、D、及びEは、独立して(i)直接の結合；(ii)窒素、酸素、若しくは硫黄原子；又は(iii)CR₉、式中R₉は、水素、ハロゲン、又は低級アルキルであり；式中、A

50

、B、D、及びE間の結合は、飽和、又は不飽和であってもよく；ただしA、B、D、及びEの1つしか直接の結合でないことを条件とし；

式中、それぞれのアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシアミド、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロシクリルは、それぞれ独立して以下から選択される1つ以上の基で任意に置換され、(a)シアノ、ハロ、及びニトロ；(b)1つ以上の、一つの実施態様において、1、2、3、又は4つの置換基 Q^1 でそれぞれ任意に置換された C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、及びヘテロシクリル；並びに(c) $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-C(NR^a)NR^bR^c$ 、 $-OR^a$ 、 $-O$
 $C(O)R^a$ 、 $-OC(O)OR^a$ 、 $-OC(O)NR^bR^c$ 、 $-OC(=NR^a)NR^bR^c$ 、 $-OS(O)R^a$ 、 $-OS(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)NR^bR^c$ 、 $-OS(O)_2NR^bR^c$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(O)R^d$ 、 $-NR^aC(O)OR^d$ 、 $-NR^aC(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)R^d$ 、 $-NR^aS(O)_2R^d$ 、 $-NR^aS(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-S(O)NR^bR^c$ 、及び $-S(O)_2NR^bR^c$ 、式中それぞれの R^a 、 R^b 、 R^c 、及び R^d は、独立して(i)
 水素；(ii)1つ以上の、一つの実施態様において、1、2、3、又は4つの置換基 Q^1 でそれぞれ任意に置換された C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、若しくはヘテロシクリル；又は
 (iii) R^b 、及び R^c は、それらが付着されるN原子と共に、1つ以上の、一つの実施態様において、1、2、3、又は4つの置換基 Q^1 で任意に置換されたヘテロシクリルを形成する；

式中、それぞれの Q^1 は、独立して以下からなる群から選択される：(a)シアノ、ハロ、及びニトロ；(b) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、及びヘテロシクリル；並びに(c) $-C(O)R^e$ 、 $-C(O)OR^e$ 、 $-C(O)NR^fR^g$ 、 $-C(NR^e)NR^fR^g$ 、 $-OR^e$ 、 $-OC(O)R^e$ 、 $-OC(O)OR^e$ 、 $-OC(O)NR^fR^g$ 、 $-OC(=NR^e)NR^fR^g$ 、 $-OS(O)R^e$ 、 $-OS(O)_2R^e$ 、 $-OS(O)NR^fR^g$ 、 $-OS(O)_2NR^fR^g$ 、 $-NR^fR^g$ 、 $-NR^eC(O)R^h$ 、 $-NR^eC(O)OR^h$ 、 $-NR^eC(O)NR^fR^g$ 、 $-NR^eC(=NR^h)NR^fR^g$ 、 $-NR^eS(O)R^h$ 、 $-NR^eS(O)_2R^h$ 、 $-NR^eS(O)NR^fR^g$ 、 $-NR^eS(O)_2NR^fR^g$ 、 $-SR^e$ 、 $-S(O)R^e$ 、 $-S(O)_2R^e$ 、 $-S(O)NR^fR^g$ 、及び $-S(O)_2NR^fR^g$ ；式中それぞれの R^e 、 R^f 、 R^g 、及び R^h は、独立して(i)水素；(ii) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、若しくはヘテロシクリル、又は(iii) R^f 、及び R^g は、これらが付着されるN原子と共にヘテロシクリルを形成する。

【0011】

また、本明細書に開示される化合物、例えば、エナンチオマー、エナンチオマーの混合物、若しくは2つ以上のジアステレオマーの混合物、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、若しくはプロドラッグを含む式Iの化合物を、1つ以上の医薬として許容し得る担体と組み合わせて含む医薬組成物が本明細書に提供される。

【0012】

加えて、本明細書に開示される化合物、例えば、式Iの化合物、エナンチオマー、エナンチオマーの混合物、若しくは2つ以上のジアステレオマーの混合物、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、若しくはプロドラッグの治療上有効な量を対象に投与することを含む、対象におけるPI3Kを媒介した障害、疾患、若しくは状態の1つ以上の症候を治療し、予防し、又は寛解させるための方法が本明細書に提供される。

【0013】

本明細書に開示される化合物、例えば、エナンチオマー、エナンチオマーの混合物、若しくは2つ以上のジアステレオマーの混合物、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、若しくはプロドラッグを含む式Iの化合物の治療上有効な量とPI3Kを接触させることを含む、PI3K活性を調整するための方法が本明細書に更に提供される。

【図面の簡単な説明】

【0014】

【図1】PI3Kに対する実施例4の化合物の不可逆的結合を示す。

【発明を実施するための形態】

【0015】

10

20

30

40

50

(詳細な説明)

本明細書に記載された開示の理解を容易にするために、多数の用語を下記に定義してある。

【 0 0 1 6 】

一般に、本明細書に使用される命名法、及び本明細書に記述される有機化学、医薬品化学、及び薬理学における検査法は、周知のものであり、当該技術分野において共通に使用される。他に定義されない限り、本明細書に使用される全ての専門的、及び科学的な用語は、一般にこの開示が属する当業者によって共通に理解されるものと同じ意味を有する。

【 0 0 1 7 】

用語「対象」は、霊長類（例えば、ヒト）、ウシ、ブタ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、又はマウスを含むが、限定されない動物をいう。用語「対象」、及び「患者」は、例えば、ヒト被験者、一つの実施態様においてヒトなどの哺乳動物対象に関して、本明細書において同義的に使用される。

10

【 0 0 1 8 】

用語「治療する」、「治療すること」、及び「治療」は、障害、疾患、若しくは状態、又は障害、疾患、若しくは状態と関連する症候の1つ以上を軽減し、又は無くすこと；又は障害、疾患、又は状態それ自体の原因を軽減し、又は根絶することを含むことが意味される

【 0 0 1 9 】

用語「予防する」、「予防すること」、及び「予防」は、障害、疾患、若しくは状態、及び/又はその付随する症候の発病を遅延させ、及び/又は妨げる方法；対象が障害、疾患、若しくは状態を得ることから除外すること；又は対象が障害、疾患、若しくは状態を得るリスクを減少させることを含むことが意味される。

20

【 0 0 2 0 】

用語「治療上有効な量」は、投与されたときに、治療される障害、疾患、若しくは状態の症候の1つ以上の発症を予防し、又はある程度まで緩和するために十分である化合物の量を含むことが意味される。また、用語「治療上有効な量」は、研究者、獣医師、医学博士、又は臨床医によって探求されている、生体分子（例えば、タンパク質、酵素、RNA、又はDNA）、細胞、組織、系、動物、若しくはヒトの生物学的、又は医学的反応を誘発するために十分である化合物の量をいう。

30

【 0 0 2 1 】

用語「医薬として許容し得る担体」、「医薬として許容し得る賦形剤」、「生理的に許容し得る担体」、又は「生理的に許容し得る賦形剤」は、液体、若しくは固体充填剤、希釈剤、溶媒、又は封入材料などの医薬として許容し得る材料、組成物、又は媒体をいう。一つの実施態様において、それぞれの成分は、適切な利益/危険率で釣り合っ、て、医薬品製剤のその他の成分に適合し、かつ過剰の毒性、刺激、アレルギー応答、免疫原性、又はその他の問題、若しくは合併症を伴わずにヒト、及び動物の組織、又は器官と接触して使用するために適しているという意味において、「医薬として許容し得る」。レミントン：薬学の科学、及び実務 (Remington: The science and practice of pharmacy)、第21版、Lippincott William、及びWilkins: Philadelphia, PA、2005；医薬賦形剤のハンドブック (Handbook of Pharmaceutical Excipients)、第5版、Roweら編、The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2005；及び医薬品添加物のハンドブック (Handbook of Pharmaceutical Additives)、第3版、Ash、及びAsh編、Gower Publishing Company: 2007；薬学的予備処方、及び製剤 (Pharmaceutical Preformulation and Formulation)、第2版、Gibson編、CRC Press LLC: Boca Raton, FL、2009を参照されたい。

40

【 0 0 2 2 】

用語「約」、又は「およそ」は、当業者によって定まる特定の値について許容し得る誤差を意味し、これは、部分的には値がどのように測定され、又は決定されるかに依存する。特定の実施態様において、用語「約」、又は「およそ」は、1、2、3、又は4標準偏差内

50

を意味する。特定の実施態様において、用語「約」、又は「およそ」は、任意の値、又は範囲の50%、20%、15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%、又は0.05%の範囲内を意味する。

【0023】

用語「活性成分」、及び「活性物質」は、状態、障害、若しくは疾患の1つ以上の症候を治療し、予防し、又は寛解させるために対象に対して単独で、又は1つ以上の医薬として許容し得る賦形剤と組み合わせて投与される化合物をいう。本明細書に使用される、「活性成分」、及び「活性物質」は、本明細書に記述される化合物の光学活性な異性体であってもよい。

【0024】

用語「薬物」、「治療薬」、及び「化学療法薬」は、状態、障害、若しくは疾患の1つ以上の症候を治療し、予防し、又は寛解させるために対象に投与される化合物、又はその医薬組成物をいう。

【0025】

用語「アルキル」は、直鎖状、又は分枝の飽和した一価の炭化水素ラジカルをいい、アルキレンは、本明細書に記述されたように任意に置換されてもよい。また、用語「アルキル」は、特に明記しない限り、直鎖状、及び分枝のアルキルを包含する。特定の実施態様において、アルキルは、1~20(C_{1-20})、1~15(C_{1-15})、1~10(C_{1-10})、又は1~6(C_{1-6})炭素原子を有する直鎖状の飽和した一価の炭化水素ラジカル、又は3~20(C_{3-20})、3~15(C_{3-15})、3~10(C_{3-10})、又は3~6(C_{3-6})炭素原子の分枝の飽和した一価の炭化水素ラジカルである。本明細書に使用される、直鎖状の C_{1-6} 、及び分枝の C_{3-6} アルキル基は、また「低級アルキル」ともいわれる。アルキル基の例は、メチル、エチル、プロピル(全ての異性体の形態を含む)、n-プロピル、イソプロピル、ブチル(全ての異性体の形態を含む)、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル、ペンチル(全ての異性体の形態を含む)、及びヘキシル(全ての異性体の形態を含む)を含むが、限定されない。例えば、 C_{1-6} アルキルは、1~6炭素原子の直鎖状の飽和した一価の炭化水素ラジカル、又は3~6炭素原子の分枝の飽和した一価の炭化水素ラジカルをいう。

【0026】

用語「アルキレン」は、直鎖状、又は分枝の飽和した二価の炭化水素ラジカルをいい、アルキレンは、本明細書に記述したように任意に置換されてもよい。用語「アルキレン」は、特に明記しない限り、直鎖状、及び分枝のアルキレンを包含する。特定の実施態様において、アルキレンは、1~20(C_{1-20})、1~15(C_{1-15})、1~10(C_{1-10})、又は1~6(C_{1-6})炭素原子を有する直鎖状の飽和した二価の炭化水素ラジカル、又は3~20(C_{3-20})、3~15(C_{3-15})、3~10(C_{3-10})、若しくは3~6(C_{3-6})炭素原子の分枝の飽和した二価の炭化水素ラジカルである。本明細書に使用される、直鎖状の C_{1-6} 、及び分枝の C_{3-6} アルキレン基は、また「低級アルキレン」ともいわれる。アルキレン基の例は、メチレン、エチレン、プロピレン(全ての異性体の形態を含む)、n-プロピレン、イソプロピレン、ブチレン(全ての異性体の形態を含む)、n-ブチレン、イソブチレン、t-ブチレン、ペンチレン(全ての異性体の形態を含む)、及びヘキシレン(全ての異性体の形態を含む)を含むが、限定されない。例えば、 C_{1-6} アルキレンは、1~6炭素原子の直鎖状の飽和した二価の炭化水素ラジカル、又は3~6炭素原子の分枝の飽和した二価の炭化水素ラジカルをいう。

【0027】

用語「アルケニル」は、1つ以上の、一つの実施態様において、1~5個の炭素-炭素二重結合を含む直鎖状、又は分枝の一価の炭化水素ラジカルをいう。アルケニルは、本明細書に記述したように任意に置換されてもよい。また、用語「アルケニル」は、当業者によって認識されるように、「シス」、及び「トランス」配置、又は代わりに、「Z」、及び「E」配置を有するラジカルを包含する。本明細書に使用される、用語「アルケニル」は、特に明記しない限り、直鎖状、及び分枝のアルケニルを包含する。例えば、 C_{2-6} アルケニルは、2~6炭素原子の直鎖状の不飽和の一価の炭化水素ラジカル、又は3~6炭素原子の分枝の不飽和の一価の炭化水素ラジカルをいう。特定の実施態様において、アルケニルは、2

10

20

30

40

50

～20(C_{2-20})、2～15(C_{2-15})、2～10(C_{2-10})、又は2～6(C_{2-6})炭素原子の直鎖状の一価の炭化水素ラジカル、又は3～20(C_{3-20})、3～15(C_{3-15})、3～10(C_{3-10})、又は3～6(C_{3-6})炭素原子の分枝の一価の炭化水素ラジカルである。アルケニル基の例は、エテニル、プロペン-1-イル、プロペン-2-イル、アリル、ブテニル、及び4-メチルブテニルを含むが、限定されない。

【0028】

用語「アルケニレン」は、1つ以上の、一つの実施態様において、1～5の炭素-炭素二重結合を含む直鎖状、又は分枝の二価の炭化水素ラジカルをいう。アルケニレンは、本明細書に記述したように任意に置換されてもよい。同様に、用語「アルケニレン」は、また、「シス」、及び「トランス」配置、又は代わりに、「E」、及び「Z」配置を有するラジカルを包含する。本明細書に使用される、用語「アルケニレン」は、特に明記しない限り、直鎖状、及び分枝のアルケニレンを包含する。例えば、 C_{2-6} アルケニレンは、2～6炭素原子の直鎖状の不飽和の二価の炭化水素ラジカル、又は3～6炭素原子の分枝の不飽和の二価の炭化水素ラジカルをいう。特定の実施態様において、アルケニレンは、2～20(C_{2-20})、2～15(C_{2-15})、2～10(C_{2-10})、又は2～6(C_{2-6})炭素原子の直鎖状の二価の炭化水素ラジカル、又は3～20(C_{3-20})、3～15(C_{3-15})、3～10(C_{3-10})、又は3～6(C_{3-6})炭素原子の分枝の二価の炭化水素ラジカルである。アルケニレン基の例は、エテニレン、アリレン、プロペニレン、ブテニレン、及び4-ブチルブテニレンを含むが、限定されない。

10

【0029】

用語「アルキニル」は、1つ以上の、一つの実施態様において、1～5炭素-炭素三重結合を含む直鎖状、又は分枝の一価の炭化水素ラジカルをいう。アルキニルは、本明細書に記述したように任意に置換されてもよい。また、用語「アルキニル」は、特に明記しない限り、直鎖状、及び分枝のアルキニルを包含する。特定の実施態様において、アルキニルは、2～20(C_{2-20})、2～15(C_{2-15})、2～10(C_{2-10})、又は2～6(C_{2-6})炭素原子の直鎖状の一価の炭化水素ラジカル、又は3～20(C_{3-20})、3～15(C_{3-15})、3～10(C_{3-10})、又は3～6(C_{3-6})炭素原子の分枝の一価の炭化水素ラジカルである。アルキニル基の例は、エチニル(-C≡CH)、及びプロパルギル(-CH₂C≡CH)を含むが、限定されない。例えば、 C_{2-6} アルキニルは、2～6炭素原子の直鎖状の不飽和の一価の炭化水素ラジカル、又は3～6炭素原子の分枝の不飽和の一価の炭化水素ラジカルをいう。

20

【0030】

用語「アルキニレン」は、1つ以上の、一つの実施態様において、1～5炭素-炭素三重結合を含む直鎖状、又は分枝の二価の炭化水素ラジカルをいう。アルキニレンは、本明細書に記述したように任意に置換されてもよい。また、用語「アルキニレン」は、特に明記しない限り、直鎖状、及び分枝のアルキニレンを包含する。特定の実施態様において、アルキニレンは、2～20(C_{2-20})、2～15(C_{2-15})、2～10(C_{2-10})、又は2～6(C_{2-6})炭素原子の直鎖状の二価の炭化水素ラジカル、又は3～20(C_{3-20})、3～15(C_{3-15})、3～10(C_{3-10})、又は3～6(C_{3-6})炭素原子の分枝の二価の炭化水素ラジカルである。アルキニレン基の例は、エチニレン(-C≡C-)、及びプロパルギレン(-CH₂C≡C-)を含むが、限定されない。例えば、 C_{2-6} アルキニレンは、2～6炭素原子の直鎖状の不飽和の二価の炭化水素ラジカル、又は3～6炭素原子の分枝の不飽和の二価の炭化水素ラジカルをいう。

30

40

【0031】

用語「シクロアルキル」は、環状の飽和した架橋された、及び/又は架橋されない一価の炭化水素ラジカルをいい、これは、本明細書に記述したように任意に置換されてもよい。特定の実施態様において、シクロアルキルは、3～20(C_{3-20})、3～15(C_{3-15})、3～10(C_{3-10})、又は3～7(C_{3-7})炭素原子を有する。シクロアルキル基の例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、ビスシクロ[2.1.1]ヘキシル、ビスシクロ[2.2.1]ヘプチル、デカリニル、及びアダマンチルを含むが、限定されない。

【0032】

用語「シクロアルキレン」は、環状の飽和した架橋された、及び/又は架橋されてい

50

い二価の炭化水素ラジカルをいい、これは、本明細書に記述したように任意に置換されてもよい。特定の実施態様において、シクロアルキレンは、3~20(C_{3-20})、3~15(C_{3-15})、3~10(C_{3-10})、又は3~7(C_{3-7})炭素原子を有する。シクロアルキレン基の例は、シクロプロピレン(例えば、1,1-シクロプロピレン、及び1,2-シクロプロピレン)、シクロブチレン(例えば、1,1-シクロブチレン、1,2-シクロブチレン、又は1,3-シクロブチレン)、シクロペンチレン(例えば、1,1-シクロペンチレン、1,2-シクロペンチレン、又は1,3-シクロペンチレン)、シクロヘキシレン(例えば、1,1-シクロヘキシレン、1,2-シクロヘキシレン、1,3-シクロヘキシレン、又は1,4-シクロヘキシレン)、シクロヘプチレン(例えば、1,1-シクロヘプチレン、1,2-シクロヘプチレン、1,3-シクロヘプチレン、又は1,4-シクロヘプチレン)、デカリニレン、及びアダマンチレンを含むが、限定されない。

10

【0033】

用語「アリール」は、少なくとも1つ芳香族炭化水素環を含む単環式の芳香族基、及び/又は多環式の一価の芳香族基をいう。特定の実施態様において、アリールは、6~20(C_{6-20})、6~15(C_{6-15})、又は6~10(C_{6-10})環原子を有する。アリール基の例は、フェニル、ナフチル、フルオレニル、アズレニル、アントリル、フェナントリル、ピレニル、ピフェニル、及びテルフェニルを含むが、限定されない。また、アリールは、環の1つのが、芳香族であり、かつその他が飽和され、部分的に不飽和され、若しくは芳香族であってもよい二環式、又は三環式の炭素環、例えばジヒドロナフチル、インデニル、インダニル、又はテトラヒドロナフチル(テトラリニル)をいう。特定の実施態様において、アリールは、

20

【0034】

用語「アリーレン」は、少なくとも1つ芳香族炭化水素環を含む単環式、及び/又は多環式の二価の芳香族基をいう。特定の実施態様において、アリーレンは、6~20(C_{6-20})、6~15(C_{6-15})、又は6~10(C_{6-10})環原子を有する。アリーレン基の例は、フェニレン、ナフチレン、フルオレニレン、アズレニレン、アントリレン、フェナントリレン、ピレニレン、ピフェニレン、及びテルフェニレンを含むが、限定されない。また、アリーレンは、環の1つのが、芳香族であり、かつその他が飽和され、部分的に不飽和され、若しくは芳香族であってもよい二環式、又は三環式の炭素環、例えばジヒドロナフチレン、インデニレン、インダニレン、テトラヒドロナフチレン(テトラリニル)をいう。特定の実施態様において、アリーレンは、また本明細書に記述したように任意に置換されてもよい。

30

【0035】

用語「アラルキル」、又は「アリールアルキル」は、アリールで置換された一価のアルキル基をいう。特定の実施態様において、アルキル、及びアリール部分は、本明細書に記述したように任意に置換される。

【0036】

用語「ヘテロアリール」は、少なくとも1つ芳香環が独立してO、S、及びNから選択される1つ以上のヘテロ原子を含む、少なくとも1つ芳香環を含む単環式の芳香族基、及び/又は多環式の芳香族基をいう。ヘテロアリール基のそれぞれの環は、1つ、又は2つのO原子、1つ、又は2つのSの原子、及び/又は1~4つのN原子を含むことができ、ただしそれぞれの環におけるヘテロ原子の合計数は、4以下であり、かつそれぞれの環は、少なくとも1つ炭素原子を含むことを条件とする。特定の実施態様において、ヘテロアリールは、5~20、5~15、又は5~10環原子を有する。単環式のヘテロアリール基の例は、フラニル、イミダゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリジリル、ピリミジニル、ピロリル、チアジアゾリル、チアゾリル、チエニル、テトラゾリル、トリアジニル、及びトリアゾリルを含むが、限定されない。二環式のヘテロアリール基の例は、ベンゾフラニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾピラニル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾチオフエニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾオキサゾリル、フロピリジリル、イミダゾピリジニル、イミダゾチアゾリル、インドリジニル、インドリル、インダゾリル、イソベンゾフラニル、イソベンゾチエニル、イソイン

40

50

ドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、ナフチリジニル、オキサゾロピリジニル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、ピリドピリジニル、ピロロピリジニル、キノリニル、キノキサリニル、キナゾリニル、チアジアゾロピリミジニル、及びチエノピリジニルを含むが、限定されない。三環式のヘテロアリール基の例は、アクリジニル、ベンズインドリル、カルバゾリル、ジベンゾフラニル、ペリミジニル、フェナントロリニル、フェナントリジニル、フェナルサジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、及びキサンテニルを含むが、限定されない。特定の実施態様において、ヘテロアリールは、また本明細書に記述したように任意に置換されてもよい。

【0037】

用語「ヘテロアリーレン」は、少なくとも1つ芳香環が独立してO、S、及びNから選択される1つ以上のヘテロ原子を含む、少なくとも1つ芳香環を含む二価の芳香族基、及び/又は多環式の芳香族基をいう。ヘテロアリーレンのそれぞれの環は、1つ、又は2つのO原子、1つ、又は2つのS原子、及び/又は1~4つのN原子を含むことができ、ただしそれぞれの環におけるヘテロ原子の合計数は、4以下であり、かつそれぞれの環は、少なくとも1つ炭素原子を含むことを条件とする。特定の実施態様において、ヘテロアリーレンは、5~20、5~15、又は5~10環原子を有する。単環式のヘテロアリーレン基の例は、フラニレン、イミダゾリレン、イソチアゾリレン、イソキサゾリレン、オキサジアゾリレン、オキサジアゾリレン、オキサゾリレン、ピラジニレン、ピラゾリレン、ピリダジニレン、ピリジレン、ピリミジニレン、ピロリレン、チアジアゾリレン、チアゾリレン、チエニレン、テトラゾリレン、チアジニレン、及びトリアゾリレンを含むが、限定されない。二環式のヘテロアリーレン基の例は、ベンゾフラニレン、ベンズイミダゾリレン、ベンゾイソキサゾリレン、ベンゾピラニレン、ベンゾチアジアゾリレン、ベンゾチアゾリレン、ベンゾチエニレン、ベンゾチオフェニレン、ベンゾトリアゾリレン、ベンゾキサゾリレン、フロピリジレン、イミダゾピリジニレン、イミダゾチアゾリレン、インドリジニレン、インドリレン、インダゾリレン、イソベンゾフラニレン、イソベンゾチエニレン、イソインドリレン、イソキノリニレン、イソチアゾリレン、ナフチリジニレン、オキサゾロピリジニレン、フタラジニレン、プテリジニレン、プリニレン、ピリドピリジニレン、ピロロピリジニレン、キノリニレン、キノキサリニレン、キナゾリニレン、チアジアゾロピリミジニレン、及びチエノピリジニレンを含むが、限定されない。三環式のヘテロアリール基の例は、アクリジニレン、ベンズインドリレン、カルバゾリレン、ジベンゾフラニレン、ペリミジニレン、フェナントリニレン、フェナントリジニレン、フェナラサジニレン、フェナジニレン、フェノチアジニレン、フェノキサジニレン、及びキサンテニレンを含むが、限定されない。特定の実施態様において、ヘテロアリールは、また本明細書に記述したように任意に置換されてもよい。

【0038】

用語「ヘテロシクリル」、又は「複素環式」は、少なくとも1つ非芳香族環を含む単環式の非芳香環系、及び/又は多環式の環系であって、非芳香環原子の1つ以上が、独立してO、S、又はNから選択されるヘテロ原子であり；かつ残りの環原子が、炭素原子である、環系をいう。特定の実施態様において、ヘテロシクリル、又は複素環基は、3~20、3~15、3~10、3~8、4~7、又は5~6環原子を有する。特定の実施態様において、ヘテロシクリルは、単環式、二環式、三環式、又は四環式の環系であり、縮合された、又は架橋された環系を含んでいてもよく、かつその中で、窒素、又は硫黄原子は、任意に酸化されていてもよく、窒素原子は、任意に四級化されてもよく、かついくつかの環が部分的に、若しくは完全に飽和しても、又は芳香族でもよい。ヘテロシクリルは、安定化合物の生成を生じる任意のヘテロ原子、又は炭素原子における主要構造に付着してもよい。このような複素環式ラジカルは、アゼピニル、ベンゾジオキサニル、ベンゾジオキソリル、ベンゾフラノニル、ベンゾピラノニル、ベンゾピラニル、ベンゾテトラヒドロフラニル、ベンゾテトラヒドロチエニル、ベンゾチオピラニル、ベンゾキサジニル、-カルボリニル、クロマニル、クロモニル、シンノリニル、クマリニル、デカヒドロイソキノリニル、ジヒドロベンズイソチアジニル、ジヒドロベンズイソキサジニル、ジヒドロフリル、ジヒドロ

10

20

30

40

50

イソインドリル、ジヒドロピラニル、ジヒドロピラゾリル、ジヒドロピラジニル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロピリミジニル、ジヒドロピロリル、ジオキサニル、1,4-ジチアニル、フラノニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、インドリニル、イソベンゾテトラヒドロフラニル、イソベンゾテトラヒドロチエニル、イソクロマニル、イソクマリニル、イソインドリニル、イソチアゾリジニル、イソキサゾリジニル、モルホリニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、オキサゾリジノニル、オキサゾリジニル、オキシラニル、ピペラジニル、ピペリジニル、4-ピペリドニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピロリジニル、ピロリニル、キヌクリジニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチエニル、チアモルホリニル、チアゾリジニル、テトラヒドロキノリニル、及び1,3,5-トリチアニルを含むが、限定されない。特定の実施態様において、複素環式は、また本明細書に記述したように任意に置換されてもよい。

10

【0039】

用語「ヘテロシクリレン」は、少なくとも1つ非芳香族環を含む二価の非芳香環系、及び/又は多環式の環系であって、非芳香環原子の1つ以上が、独立してO、S、又はNから選択されるヘテロ原子であり；かつ残りの環原子が、炭素原子である環系をいう。特定の実施態様において、ヘテロシクリレン基は、3~20、3~15、3~10、3~8、4~7、又は5~6環原子を有する。特定の実施態様において、ヘテロシクリレンは、単環式、二環式、三環式、又は四環式の環系であり、縮合された、又は架橋された環系を含んでもよく、かつその中で窒素、又は硫黄原子は、任意に酸化されていてもよく、窒素原子は、任意に四級化されていてもよく、かついくつもの環が部分的に、若しくは完全に飽和しても、又は芳香族でもよい。ヘテロシクリレンは、安定化合物の生成を生じる任意のヘテロ原子、又は炭素原子における主要構造に付着してもよい。このようなヘテロシクリレン基の例は、アゼピニレン、ベンゾジオキサニレン、ベンゾジオキサソリレン、ベンゾフラノニレン、ベンゾピラノニレン、ベンゾピラニレン、ベンゾテトラヒドロフラニレン、ベンゾテトラヒドロチエニレン、ベンゾチオピラニレン、ベンゾキサジニレン、 α -カルボリニレン、クロマニレン、クロモニレン、シンノリニレン、クマリニレン、デカヒドロイソキノリニレン、ジヒドロベンズイソチアジニレン、ジヒドロベンズイソキサジニレン、ジヒドロフリレン、ジヒドロイソインドリレン、ジヒドロピラニレン、ジヒドロピラゾリレン、ジヒドロピラジニレン、ジヒドロピリジニレン、ジヒドロピリミジニレン、ジヒドロピロリレン、ジオキサニレン、1,4-ジチアニレン、フラノニレン、イミダゾリジニレン、イミダゾリニレン、インドリニレン、イソベンゾテトラヒドロフラニレン、イソベンゾテトラヒドロチエニレン、イソクロマニレン、イソクマリニレン、イソインドリニレン、イソチアゾリジニレン、イソキサゾリジニレン、モルホリニレン、オクタヒドロインドリレン、オクタヒドロイソインドリレン、オキサゾリジノニレン、オキサゾリジニレン、オキシラニレン、ピペラジニレン、ピペリジニレン、4-ピペリドニレン、ピラゾリジニレン、ピラゾリニレン、ピロリジニレン、ピロリニレン、キヌクリジニレン、テトラヒドロフリレン、テトラヒドロイソキノリニレン、テトラヒドロピラニレン、テトラヒドロチエニレン、チアモルホリニレン、チアゾリジニレン、テトラヒドロキノリニレン、及び1,3,5-トリチアニレンを含むが、限定されない。特定の実施態様において、複素環式は、また本明細書に記述したように任意に置換されてもよい。

20

30

40

【0040】

用語「ハロゲン」、「ハライド」、又は「ハロ」は、フッ素、塩素、臭素、及び/又はヨウ素をいう。

【0041】

用語「任意に置換された」は、アルキル、アルキレン、アルケニル、アルケニレン、アルキニル、アルキニレン、アルコキシ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシアミド、シクロアルキル、シクロアルキレン、アリール、アリーレン、ヘテロアリール、ヘテロアリーレン、ヘテロシクリル、又はヘテロシクリレンなどの基が、例えば独立して以下から選択される1つ以上の置換基で置換されてもよいことを意味することが意図され

50

る：(a)1つ以上の、一つの実施態様において、1、2、3、又は4つの置換基 Q^1 でそれぞれ任意に置換された C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、及びヘテロシクリル；並びに(b)ハロ、シアノ(-CN)、ニトロ(-NO₂)、-C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)NR^bR^c、-C(NR^a)NR^bR^c、-OR^a、-OC(O)R^a、-OC(O)OR^a、-OC(O)NR^bR^c、-OC(=NR^a)NR^bR^c、-OS(O)R^a、-OS(O)₂R^a、-OS(O)NR^bR^c、-OS(O)₂NR^bR^c、-NR^bR^c、-NR^aC(O)R^d、-NR^aC(O)OR^d、-NR^aC(O)NR^bR^c、-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c、-NR^aS(O)R^d、-NR^aS(O)₂R^d、-NR^aS(O)NR^bR^c、-NR^aS(O)₂NR^bR^c、-SR^a、-S(O)R^a、-S(O)₂R^a、-S(O)NR^bR^c、及び-S(O)₂NR^bR^c、式中それぞれのR^a、R^b、R^c、及びR^dは、独立して(i)水素；(ii)1つ以上の、一つの実施態様において、1、2、3、又は4つの置換基 Q^1 でそれぞれ任意に置換された C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、若しくはヘテロシクリル；又は(iii)R^b、及びR^cは、それらが付着されるN原子と共に、1つ以上の、一つの実施態様において、1、2、3、又は4つの置換基 Q^1 で任意に置換されたヘテロアリール若しくはヘテロシクリルを形成する。本明細書に使用される置換することができる全ての基は、特に明記しない限り、「任意に置換される」。

10

【0042】

一つの実施態様において、それぞれの Q^1 は、独立して以下からなる基から選択される(a)シアノ、ハロ、及びニトロ；並びに(b) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、及びヘテロシクリル；並びに(c)-C(O)R^e、-C(O)OR^e、-C(O)NR^fR^g、-C(NR^e)NR^fR^g、-OR^e、-OC(O)R^e、-OC(O)OR^e、-OC(O)NR^fR^g、-OC(=NR^e)NR^fR^g、-OS(O)R^e、-OS(O)₂R^e、-OS(O)NR^fR^g、-OS(O)₂NR^fR^g、-NR^fR^g、-NR^eC(O)R^h、-NR^eC(O)OR^h、-NR^eC(O)NR^fR^g、-NR^eC(=NR^h)NR^fR^g、-NR^eS(O)R^h、-NR^eS(O)₂R^h、-NR^eS(O)NR^fR^g、-NR^eS(O)₂NR^fR^g、-SR^e、-S(O)R^e、-S(O)₂R^e、-S(O)NR^fR^g、及び-S(O)₂NR^fR^g；式中それぞれのR^e、R^f、R^g、及びR^hは、独立して(i)水素；(ii) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、若しくはヘテロシクリル、又は(iii)R^f、及びR^gは、これらが付着されるN原子と共にヘテロアリール若しくはヘテロシクリルを形成する。

20

【0043】

特定の実施態様において、「光学活性」、及び「エナンチオマー活性」とは、約50%以上、約70%以上、約80%以上、約90%以上、約91%以上、約92%以上、約93%以上、約94%以上、約95%以上、約96%以上、約97%以上、約98%以上、約99%以上、約99.5%以上、又は約99.8%以上のエナンチオマー過剰率を有する一まとまりの分子をいう。特定の実施態様において、化合物は、ラセミ体の総重量に基づいて約95%以上の所望のエナンチオマー、及び約5%以下のより好ましくないエナンチオマーを含む。

30

【0044】

光学活性な化合物を記述する際に、R、及びSは、そのキラル中心(群)の周りの分子の絶対配置を示すために使用される。(+)、及び(-)は、化合物の旋光、すなわち偏光の面が光学活性な化合物によって回転する方向を示すために使用される。(-)接頭辞は、化合物が左旋性である、すなわち、化合物が左に、又は反時計回りに偏光の面を回転させることを示す。(+)接頭辞は、化合物が右旋性である、すなわち、化合物が右に、又は時計回りに偏光の面を回転させることを示す。しかし、旋光の記号、(+)、及び(-)は、分子の絶対配置R、及びSに関連がない。

40

【0045】

用語「溶媒和物」は、非共有結合性の分子間力によって結合された溶媒の化学量論、若しくは非化学量論量を更に含む、本明細書に提供される化合物、又はその塩をいう。溶媒が水である場合、溶媒和物は、水和物である。

【0046】

(化合物)

PI3Kに対して活性を有することが示された化合物は、WO2004/048365 (Chiron)、WO2007/066099、及び2007/066103 (AstraZeneca)、WO2007/084786 (Novartis)、WO2006/0959

50

06 (Zenyaku Kogyo Kabushiki Kaisha)、WO2007/127183 (Genentech / Piramed)、WO2008/018426 (Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha)、並びにWO2008/0322028、WO2008/0322033、WO2008/0322036、WO2008/0322041、WO2008/0322060、WO2008/0322064、WO2008/0322072、WO2008/0322089、WO2008/0322091 (AstraZeneca)、WO2008/115974、及びWO2008/116129 (Wyeth) に開示される。

【0047】

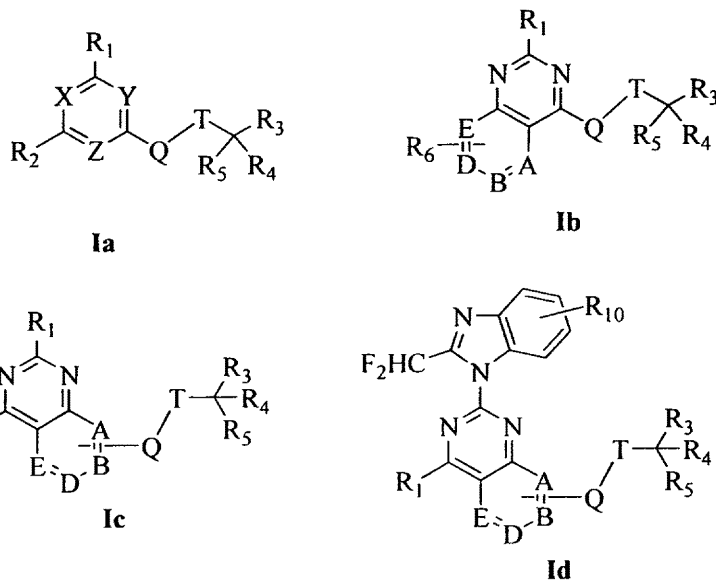
本開示は、癌療法のための薬剤、又は薬物としての使用のための化合物のクラスに広く関連する。特定の実施態様において、本開示は、PI3K阻害剤として用いることができる化合物のクラスに関連する。PI3K阻害剤は、一つの実施態様において、抗腫瘍剤として、細胞増殖障害の治療のために価値があると考えられる。

10

【0048】

一つの実施態様において、式Ia、Ib、Ic、又はIdの化合物：

【化3】



20

又はそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、若しくは2つ以上のジアステレオマーの混合物；又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、若しくはプロドラッグが本明細書に提供され；

30

式中：

それぞれのR₁は、独立してC₆₋₁₄アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであり；

それぞれのR₂は、独立してC₆₋₁₄アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであり；

それぞれのR₃、及びR₄は、独立して水素、低級アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、又はR₅であり；

それぞれのR₅は、独立してハロゲン、又は-OSO₂R₇であり；

40

R₆は、C₃₋₇シクロアルキル、C₆₋₁₄アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであり；

R₇は、低級アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₇シクロアルキル、C₆₋₁₄アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであり；

R₁₀は、(a)水素、アミノ、若しくはヒドロキシル；又は(b)低級アルキル、低級アルキルアミノ、ジ(低級アルキル)アミノ、低級アルコキシ、若しくはカルボキシアミドであり；

それぞれのQは、独立して存在しないか、又はリンカー基であり；

それぞれのTは、独立して-CO-、-CS-、又は-SO₂-であり；

X、Y、及びZは、それぞれ独立して、窒素原子、又はCR₈であり、ただしX、Y、及びZの

50

うちの少なくとも2つが窒素原子であることを条件とし；式中、 R_8 は、水素、又は低級アルキルであり；並びに、

それぞれのA、B、D、及びEは、独立して(i)直接の結合；(ii)窒素、酸素、若しくは硫黄原子；又は(iii) CR_9 、式中 R_9 は、水素、ハロゲン、又は低級アルキルであり；式中、A、B、D、及びE間の結合は、飽和、又は不飽和であってもよく；ただしA、B、D、及びEの1つしか直接の結合でないことを条件とし；

式中、それぞれのアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシアミド、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロシクリルは、それぞれ独立して以下から選択される1つ以上の基で任意に置換され、(a)シアノ、ハロ、及びニトロ；(b)1つ以上の、一つの実施態様において、1、2、3、又は4つの置換基 Q^1 でそれぞれ任意に置換された C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、及びヘテロシクリル；並びに(c) $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-C(NR^a)NR^bR^c$ 、 $-OR^a$ 、 $-O$
 $C(O)R^a$ 、 $-OC(O)OR^a$ 、 $-OC(O)NR^bR^c$ 、 $-OC(=NR^a)NR^bR^c$ 、 $-OS(O)R^a$ 、 $-OS(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)NR^bR^c$ 、 $-OS(O)_2NR^bR^c$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(O)R^d$ 、 $-NR^aC(O)OR^d$ 、 $-NR^aC(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)R^d$ 、 $-NR^aS(O)_2R^d$ 、 $-NR^aS(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-S(O)NR^bR^c$ 、及び $-S(O)_2NR^bR^c$ 、式中それぞれの R^a 、 R^b 、 R^c 、及び R^d は、独立して(i)
 水素；(ii)1つ以上の、一つの実施態様において、1、2、3、又は4つの置換基 Q^1 でそれぞれ任意に置換された C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、若しくはヘテロシクリル；又は
 (iii) R^b 、及び R^c は、それらが付着されるN原子と共に、1つ以上の、一つの実施態様において、1、2、3、又は4つの置換基 Q^1 で任意に置換されたヘテロシクリルを形成する；

式中、それぞれの Q^1 は、独立して以下からなる群から選択される：(a)シアノ、ハロ、及びニトロ；(b) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、及びヘテロシクリル；並びに(c) $-C(O)R^e$ 、 $-C(O)OR^e$ 、 $-C(O)NR^fR^g$ 、 $-C(NR^e)NR^fR^g$ 、 $-OR^e$ 、 $-OC(O)R^e$ 、 $-OC(O)OR^e$ 、 $-OC(O)NR^fR^g$ 、 $-OC(=NR^e)NR^fR^g$ 、 $-OS(O)R^e$ 、 $-OS(O)_2R^e$ 、 $-OS(O)NR^fR^g$ 、 $-OS(O)_2NR^fR^g$ 、 $-NR^fR^g$ 、 $-NR^eC(O)R^h$ 、 $-NR^eC(O)OR^h$ 、 $-NR^eC(O)NR^fR^g$ 、 $-NR^eC(=NR^h)NR^fR^g$ 、 $-NR^eS(O)R^h$ 、 $-NR^eS(O)_2R^h$ 、 $-NR^eS(O)NR^fR^g$ 、 $-NR^eS(O)_2NR^fR^g$ 、 $-SR^e$ 、 $-S(O)R^e$ 、 $-S(O)_2R^e$ 、 $-S(O)NR^fR^g$ 、及び $-S(O)_2NR^fR^g$ ；式中それぞれの R^e 、 R^f 、 R^g 、及び R^h は、独立して(i)水素；(ii) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、若しくはヘテロシクリル、又は(iii) R^f 、及び R^g は、これらが付着されるN原子と共にヘテロシクリルを形成する。

【0049】

一つの実施態様において、式Ia、Ib、Ic、又はIdにおいて；

それぞれの R_1 は、独立して置換若しくは非置換のヘテロアリール、又はヘテロシクリルであり；

それぞれの R_2 は、独立して置換若しくは非置換の C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであり；

それぞれの R_3 、及び R_4 は、独立して水素、低級アルキル、又は R_5 であり；

それぞれの R_5 は、独立してハロゲン、又は $-OSO_2R_7$ であり；

R_6 は、置換若しくは非置換の C_{6-14} アリール、又はヘテロアリールであり；

R_7 は、置換若しくは非置換の低級アルキル、又は C_{6-14} アリールであり；

R_{10} は、(a)水素、アミノ、若しくはヒドロキシル；又は(b)置換若しくは非置換の低級アルキル、低級アルキルアミノ、ジ(低級アルキル)アミノ、低級アルコキシ、若しくはカルボキシアミドであり；

それぞれのQは、存在しないか、又は独立してリンカー基であり；

それぞれのTは、独立して $-CO-$ 、 $-CS-$ 、又は $-SO_2-$ であり；

X、Y、及びZは、それぞれ独立して、窒素原子、又は CR_8 であり、ただしX、Y、及びZのうちの少なくとも2つが窒素原子であることを条件とし；式中、 R_8 は、水素、又は低級ア

ルキルであり；並びに、

それぞれのA、B、D、及びEは、独立して(i)直接の結合；(ii)窒素、酸素、若しくは硫黄原子；又は(iii)CR₉であり、式中R₉は、水素、低級アルキル、又はハロゲンであり；式中、A、B、D、及びEの間の結合は、飽和していても、又は不飽和でもよい。

【0050】

別の実施態様において、式Ia、Ib、Ic、又はIdにおいて；

それぞれのR₁は、独立して置換若しくは非置換のモルホリノ、又はピリジルであり；

それぞれのRは、独立して置換若しくは非置換のアリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであり；

それぞれのR₃、及びR₄は、独立して水素、低級アルキル、又はR₅であり；

10

それぞれのR₅は、独立してハロゲン、又は-OSO₂R₇であり；

R₆は、置換若しくは非置換のアリール、又はヘテロアリールであり；

R₇は、置換若しくは非置換の低級アルキル、又はアリールであり；

R₁₀は、(a)水素、アミノ、ヒドロキシル、若しくはヒドロキシメチル；又は(b)置換若しくは非置換の低級アルキルアミノ、ジ(低級アルキル)アミノ、低級アルコキシ、又はカルボキシアミドであり；

それぞれのQは、存在しないか、又は独立してリンカー基であり；

それぞれのTは、独立して-CO-、-CS-、又は-SO₂-であり；

X、Y、及びZは、それぞれ独立して、窒素原子、又はCR₈であり、ただしX、Y、及びZのうちの少なくとも2つは、窒素原子であることを条件とし；式中R₈は、水素、又は低級アルキルであり；並びに、

20

それぞれのA、B、D、及びEは、独立して(i)直接の結合；(ii)窒素、酸素、若しくは硫黄原子；又は(iii)CR₉であり、式中R₉は、水素、低級アルキル、又はハロゲンであり；式中、A、B、D、及びEの間の結合は、飽和していてもよい、又は不飽和でもよい。

【0051】

更にもう一つ実施態様において、式Ia、Ib、Ic、又はIdにおいて；

それぞれのR₁は、独立して置換若しくは非置換の4-モルホリノ、又は4-ピリジルであり；

それぞれのR₂は、独立して置換若しくは非置換のアリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであり；

30

それぞれのR₃、及びR₄は、独立して水素、低級アルキル、又はR₅であり；

それぞれのR₅は、独立してハロゲン、又は-OSO₂R₇であり；

R₆は、置換若しくは非置換のアリール、又はヘテロアリールであり；

R₇は、置換若しくは非置換の低級アルキル、又はアリールであり；

R₁₀は、水素、アミノ、低級アルキルアミノ、置換された低級アルキルアミノ、ヒドロキシ、低級アルコキシ、置換された低級アルコキシ、ヒドロキシメチル、カルボキシアミド、又は置換されたカルボキシアミドであり；

それぞれのQは、存在しないか、又は独立してリンカー基であり；

それぞれのTは、独立して-CO-、-CS-、又は-SO₂-であり；

X、Y、及びZは、それぞれ独立して窒素原子、又はCR₈であり、ただしX、Y、及びZのうちの少なくとも2つは、窒素原子であることを条件とし；式中R₈は、水素、又は低級アルキルであり；並びに、

40

それぞれのA、B、D、及びEは、独立して(i)直接の結合；(ii)窒素、酸素、若しくは硫黄原子；又は(iii)CR₉であり、式中R₉は、水素、低級アルキル、又はハロゲンであり；式中、A、B、D、及びEの間の結合は、飽和していてもよい、又は不飽和でもよい。

【0052】

一つの実施態様において、式Iaにおいて；

R₁は、置換若しくは非置換のモルホリノ、又はピリジルであり；

R₂は、ヒドロキシフェニル、ヒドロキシメチルフェニル、アミノピリジル、アミノピリミジル、インダゾリル、ジフルロメチル-1H-ベンズイミダゾリル、ジフルロメチル-ヒド

50

ロキシ-1H-ベンズイミダゾリル、ジフルロメチル-メトキシ-1H-ベンズイミダゾリル、ジフルロメチル-エトキシ-1H-ベンズイミダゾリル、又はジフルロメチル-((N,N-ジメチルアミノ)プロポキシ)-1H-ベンズイミダゾリルであり；

R₃、及びR₄は、それぞれ独立して水素、クロロ、又はメチルであり；

R₅は、クロロ、ブロモ、又は-OSO₂-メチルであり；

Qは、アゼチジニレンアミノ、アゼチジニレン(メチルアミノ)、ピペリジレンオキシ、ピペラジニレン、ピペリジレン、ピペリジレンアミノ、ピペリジレン(メチルアミノ)、ピロリジニレンアミノ、ピロリジニレン(メチルアミノ)、及びピペリジレンチオからなる群から選択される二価のリンカーであり；

Tは、-CO-、-CS-、又は-SO₂-であり；並びに、

X、Y、及びZは、それぞれ独立して窒素原子、又はCHであり、ただしX、Y、及びZのうちの少なくとも2つは、窒素原子であることを条件とする。

10

【0053】

別の実施態様において、式1aにおいて；

R₁は、置換若しくは非置換の4-モルホリノ、又は4-ピリジルであり；

R₂は、3-ヒドロキシフェニル、3-ヒドロキシメチルフェニル、2-アミノ-ピリド-5-イル、2-アミノ-ピリミド-5-イル、インダゾール-4-イル、2-ジフルロメチル-1H-ベンズイミダゾリル、2-ジフルロメチル-4-ヒドロキシ-1H-ベンズイミダゾリル、2-ジフルロメチル-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾリル、2-ジフルロメチル-4-エトキシ-1H-ベンズイミダゾリル、又は2-ジフルロメチル-4-(3-(N,N-ジメチルアミノ)プロポキシ)-1H-ベンズイミダゾリルであり；

20

R₃、及びR₄は、それぞれ独立して水素、クロロ、又はメチルであり；

R₅は、クロロ、ブロモ、又は-OSO₂-メチルであり；

Qは、アゼチジニレン-4-アミノ、アゼチジニレン-4-メチルアミノ、ピペリジレン-4-オキシ、1,4-ピペラジニレン、1,4-ピペリジレン、ピペリジレン-3-アミノ、(R)-ピペリジレン-3-アミノ、(S)-ピペリジレン-3-アミノ、ピペリジレン-3-メチルアミノ、(R)-ピペリジレン-3-メチルアミノ、(S)-ピペリジレン-3-メチルアミノ、ピペリジレン-4-アミノ、ピペリジレン-4-メチルアミノ、ピロリジニレン-3-アミノ、(R)-ピロリジニレン-3-アミノ、(S)-ピロリジニレン-3-アミノ、ピロリジニレン-3-メチルアミノ、(R)-ピロリジニレン-3-メチルアミノ、(S)-ピロリジニレン-3-メチルアミノ、及びピペリジレン-4-チオからなる群から選択される二価のリンカーであり；

30

Tは、-CO-、-CS-、又は-SO₂-であり；並びに、

X、Y、及びZは、それぞれ独立して、窒素原子、又はCHであり、ただしX、Y、及びZのうちの少なくとも2つは、窒素原子であることを条件とする。

【0054】

Qによって定義されるリンカー基の例は、以下を含んでいてもよいが、限定されない：アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、シクロアルキレン、シクロアルケニレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、ヘテロシクリレン、テトラヒドロピリジニレン、二価のアミノ(-NH-)、アルキレンアミノ、置換されたアルキレンアミノ、アルケニレンアミノ、シクロアルキレンアミノ、シクロアルケニレンアミノ、アリーレンアミノ、ヘテロアリーレンアミノ、ヘテロシクリレンアミノ、二価のアミノアリアルアミノ、二価のアミノヘテロアリアルアミノ、二価のアミノヘテロシクリルアミノ、テトラヒドロピリジニレンアミノ、アゼチジニレン、ピロリジニレン、ピペリジニレン、ピペラジニレン、アゼチジニレンアミノ、ピロリジニレンアミノ、ピペリジニレンアミノ、ピペラジニレンアミノ、アゼチジニレンカルボニルアミノ、ピロリジニレンカルボニルアミノ、ピペリジニレンカルボニルアミノ、ピペラジニレンカルボニルアミノ、アルキレンオキシ、アルケニレンオキシ、アルキニレンオキシ、シクロアルキレンオキシ、シクロアルケニレンオキシ、アリーレンオキシ、ヘテロアリーレンオキシ、ヘテロシクリレンオキシ、二価のアミノアルコキシ、二価のアミノアルケニルオキシ、二価のアミノアルキニルオキシ、二価のアミノシクロアルキルオキシ、二価のアミノシクロアルケニルオキシ、二価のアミノアリアルオキシ、二

40

50

価のアミノヘテロアリーールオキシ、アゼチジニレンオキシ、ピロリジニレンオキシ、ピペリジニレンオキシ、ピペラジニレンオキシ、アルキレンチオ、アルケニレンチオ、アルキニレンチオ、シクロアルキレンチオ、シクロアルケニレンチオ、アリーレンチオ、ヘテロアリーレンチオ、ヘテロシクリレンチオ、二価のアミノアルキルチオ、二価のアミノアルケニルチオ、二価のアミノアルキニルチオ、二価のアミノシクロアルキルチオ、二価のアミノシクロアルケニルチオ、二価のアミノアリーールチオ、二価のアミノヘテロアリーールチオ、及び二価のアミノヘテロシクリルチオ。

【 0 0 5 5 】

R₂の例は、以下を含んでもよいが、限定されない：3-ヒドロキシフェニル、3-(ヒドロキシメチル)フェニル、3-ピリジニル、4-ピリジニル、3-ピリジニルアミノ、4-ピリジニルアミノ、4-インダゾリル、4-インダゾリルアミノ、5-インダゾリルアミノ、6-インダゾリルアミノ、7-インダゾリルアミノ、1-ベンズイミダゾリル、2-メチル-1-ベンズイミダゾリル、2-フルオロメチル-1-ベンズイミダゾリル、2-ジフルオロメチル-1-ベンズイミダゾリル、2-トリフルオロメチル-1-ベンズイミダゾリル、2-ジフルオロメチル-4-ヒドロキシ-1-ベンズイミダゾリル、4-アルコキシ-2-ジフルオロメチル-1-ベンズイミダゾリル、4-アミノ-2-ジフルオロメチル-1-ベンズイミダゾリル、4-アルキルアミノ-2-ジフルオロメチル-1-ベンズイミダゾリル、2-アミノ-5-ピリジニル、2-アミノ-4-クロロ-5-ピリジニル、2-アミノ-4-メチル-5-ピリジニル、2-アミノ-4-トリフルオロメチル-5-ピリジニル、2-アミノ-4-シアノ-5-ピリジニル、2-アミノ-4-メトキシ-5-ピリジニル、2-アミノ-5-ピリミジニル、2,4-ジアミノ-5-ピリミジニル、2-アミノ-4-メチル-5-ピリミジニル、2-アミノ-4-トリフルオロメチル-5-ピリミジニル、2-アミノ-4-クロロ-5-ピリミジニル、2-アミノ-4-シアノ-5-ピリミジニル、2-アミノ-4-メトキシ-5-ピリミジニル、及び2-アミノ-4-オキソ-5-ピリミジニル。

10

20

【 0 0 5 6 】

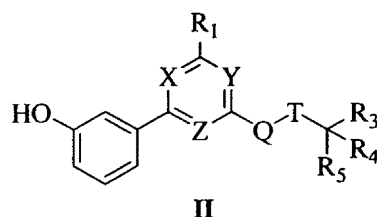
R₆の例は、以下を含んでもよいが、限定されない：3-ヒドロキシフェニル、3-(ヒドロキシメチル)フェニル、3-ピリジニル、4-ピリジニル、4-インダゾリル、5-インダゾリル、6-インダゾリル、7-インダゾリル、2-アミノ-5-ピリジニル、2-アミノ-4-クロロ-5-ピリジニル、2-アミノ-4-メチル-5-ピリジニル、2-アミノ-4-トリフルオロメチル-5-ピリジニル、2-アミノ-4-シアノ-5-ピリジニル、2-アミノ-4-メトキシ-5-ピリジニル、2-アミノ-5-ピリミジニル、2,4-ジアミノ-5-ピリミジニル、2-アミノ-4-メチル-5-ピリミジニル、2-アミノ-4-トリフルオロメチル-5-ピリミジニル、2-アミノ-4-クロロ-5-ピリミジニル、2-アミノ-4-シアノ-5-ピリミジニル、2-アミノ-4-メトキシ-5-ピリミジニル、2-アミノ-4-オキソ-5-ピリミジニル。

30

【 0 0 5 7 】

一つの実施態様において、式Iaの化合物は、式IIの構造、又はそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、若しくは2つ以上のジアステレオマーの混合物；又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、若しくはプロドラッグを有する：

【化4】



40

式中、R₁、R₃、R₄、R₅、Q、T、X、Y、及びZは、それぞれ本明細書に定義したとおりである。

【 0 0 5 8 】

一つの実施態様において、式IIにおいて、

R₁は、置換若しくは非置換の4-モルホリノ、又は4-ピリジルであり；

50

R_3 、及び R_4 は、水素、低級アルキル、置換された低級アルキル、又は R_5 であり；

R_5 は、ハロゲン、又は $-\text{OSO}_2R_7$ であり；

R_7 は、置換若しくは非置換の低級アルキル、又はアリールであり；

Qは、本明細書で定義したとおりのリンカー基であり；

Tは、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CS}-$ 、又は $-\text{SO}_2-$ であり；並びに、

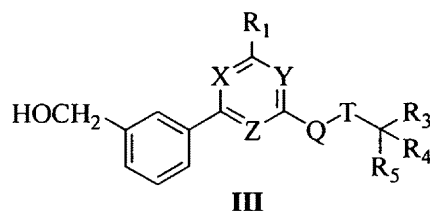
X、Y、及びZは、窒素原子、又は CR_8 であるが、X、Y、及びZのうちの少なくとも2つが窒素原子である場合を除き；式中、 R_8 は、水素、又は低級アルキルである。

【0059】

別の実施態様において、式Iaの化合物は、式IIIの構造、又はそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、若しくは2つ以上のジアステレオマーの混合物；又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、若しくはプロドラッグを有する；

10

【化5】



式中、 R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、Q、T、X、Y、及びZは、それぞれ本明細書に定義したとおりである。

20

【0060】

一つの実施態様において、式IIIにおいて、

R_1 は、置換若しくは非置換の4-モルホリノ、又は4-ピリジルであり；

R_3 、及び R_4 は、水素、低級アルキル、置換された低級アルキル、又は R_5 であり；

R_5 は、ハロゲン、又は $-\text{OSO}_2R_7$ であり；

R_7 は、置換若しくは非置換の低級アルキル、又はアリールであり；

Qは、本明細書で定義したとおりのリンカー基であり；

Tは、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CS}-$ 、又は $-\text{SO}_2-$ であり；並びに、

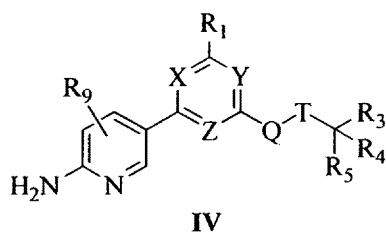
X、Y、及びZは、窒素原子、又は CR_8 であるが、X、Y、及びZのうちの少なくとも2つが窒素原子である場合を除き；式中 R_8 は、水素、又は低級アルキルである。

30

【0061】

更に別の実施態様において、式Iaの化合物は、式IVの構造、又はそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、若しくは2つ以上のジアステレオマーの混合物；又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、若しくはプロドラッグを有する；

【化6】



40

式中：

R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、Q、T、X、Y、及びZは、それぞれ本明細書で定義したとおりであり；並びに、

R_9 は、水素、低級アルキル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、シアノ、アミノ、低級アルキルアミノ、ヒドロキシル、低級アルコキシ、又はハロゲンである。

50

【 0 0 6 2 】

一つの実施態様において、式IVにおいて、

R_1 は、置換若しくは非置換の4-モルホリノ、又は4-ピリジルであり；

R_3 、及び R_4 は、水素、低級アルキル、置換された低級アルキル、又は R_5 であり；

R_5 は、ハロゲン、又は $-\text{OSO}_2R_7$ であり；

R_7 は、置換若しくは非置換の低級アルキル、又はアリールであり；

Qは、本明細書で定義したとおりのリンカー基であり；

Tは、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CS}-$ 、又は $-\text{SO}_2-$ であり；

X、Y、及びZは窒素原子、又は CR_8 であるが、X、Y、及びZのうちの少なくとも2つが窒素原子である場合を除き；式中、 R_8 は、水素、又は低級アルキルであり；並びに、

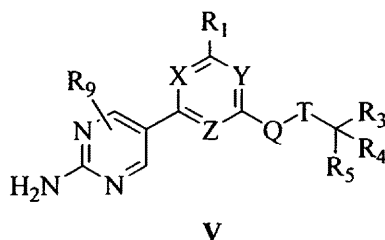
R_9 は、水素、低級アルキル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、シアノ、アミノ、低級アルキルアミノ、ヒドロキシル、低級アルコキシ、又はハロゲンである。

10

【 0 0 6 3 】

更に別の実施態様において、式Iaの化合物は、式Vの構造、又はそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、若しくは2つ以上のジアステレオマーの混合物；又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、若しくはプロドラッグを有する；

【化7】



20

式中： R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、Q、T、X、Y、及びZは、それぞれ本明細書で定義したとおりであり；並びに、

R_9 は、水素、低級アルキル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、シアノ、アミノ、低級アルキルアミノ、ヒドロキシル、低級アルコキシ、又はハロゲンである。

30

【 0 0 6 4 】

一つの実施態様において、式Vにおいて、

R_1 は、置換若しくは非置換の4-モルホリノ、又は4-ピリジルであり；

R_3 、及び R_4 は、水素、低級アルキル、置換された低級アルキル、又は R_5 であり；

R_5 は、ハロゲン、又は $-\text{OSO}_2R_7$ であり；

R_7 は、置換若しくは非置換の低級アルキル、又はアリールであり；

Qは、本明細書で定義したとおりのリンカー基であり；

Tは、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CS}-$ 、又は $-\text{SO}_2-$ であり；

X、Y、及びZは窒素原子、又は CR_8 であるが、X、Y、及びZのうちの少なくとも2つが窒素原子である場合を除き；式中、 R_8 は、水素、又は低級アルキルであり；並びに、

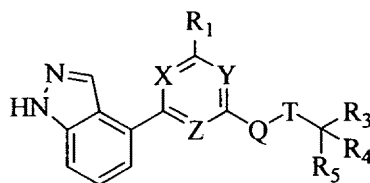
R_9 は、水素、低級アルキル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、シアノ、アミノ、低級アルキルアミノ、ヒドロキシル、低級アルコキシ、又はハロゲンである。

40

【 0 0 6 5 】

更に別の実施態様において、式Iaの化合物は、式VIの構造、又はそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、若しくは2つ以上のジアステレオマーの混合物；又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、若しくはプロドラッグを有する；

【化 8】



VI

式中、 R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 Q 、 T 、 X 、 Y 、及び Z は、それぞれ本明細書に定義したとおりである。 10

【0066】

一つの実施態様において、式VIにおいて、

R_1 は、置換若しくは非置換の4-モルホリノ、又は4-ピリジルであり；

R_3 、及び R_4 は、水素、低級アルキル、置換された低級アルキル、又は R_5 であり；

R_5 は、ハロゲン、又は $-\text{OSO}_2\text{R}_7$ であり；

R_7 は、置換若しくは非置換の低級アルキル、又はアリールであり；

Q は、本明細書で定義したとおりのリンカー基であり；

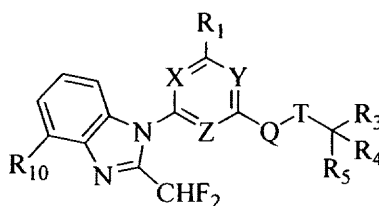
T は、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CS}-$ 、又は $-\text{SO}_2-$ であり；並びに、

X 、 Y 、及び Z は窒素原子、又は CR_8 であるが、 X 、 Y 、及び Z のうちの少なくとも2つが窒素原子である場合を除き；式中、 R_8 は、水素、又は低級アルキルである。 20

【0067】

更に別の実施態様において、式Iaの化合物は、式VIIの構造、又はそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、若しくは2つ以上のジアステレオマーの混合物；又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、若しくはプロドラッグを有する；

【化 9】



VII

式中、 R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_{10} 、 Q 、 T 、 X 、 Y 、及び Z は、それぞれ本明細書に定義したとおりである。

【0068】

一つの実施態様において、式VIIにおいて、

R_1 は、置換若しくは非置換の4-モルホリノ、又は4-ピリジルであり； 40

R_3 、及び R_4 は、水素、低級アルキル、置換された低級アルキル、又は R_5 であり；

R_5 は、ハロゲン、又は $-\text{OSO}_2\text{R}_7$ であり；

R_7 は、置換若しくは非置換の低級アルキル、又はアリールであり；

Q は、本明細書で定義したとおりのリンカー基であり；

T は、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CS}-$ 、又は $-\text{SO}_2-$ であり；

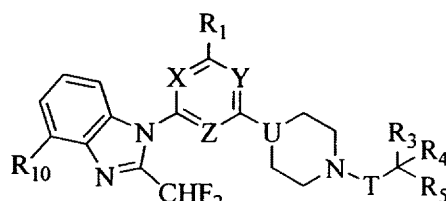
X 、 Y 、及び Z は窒素原子、又は CR_8 であるが、 X 、 Y 、及び Z のうちの少なくとも2つが窒素原子である場合を除き；式中、 R_8 は、水素、又は低級アルキルであり；並びに、

R_{10} は、水素、アミノ、低級アルキルアミノ、置換された低級アルキルアミノ、ヒドロキシ、低級アルコキシ、置換された低級アルコキシ、ヒドロキシメチル、カルボキシアミド、又は置換されたカルボキシアミドである。 50

【 0 0 6 9 】

更に別の実施態様において、式Iaの化合物は、式VIIIの構造、又はそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、若しくは2つ以上のジアステレオマーの混合物；又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、若しくはプロドラッグを有する：

【化 1 0】



VIII

10

式中、 R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_{10} 、 T 、 X 、 Y 、及び Z は、それぞれ本明細書で定義したとおりであり；並びに、

U は、 CH 、又は N である。

【 0 0 7 0 】

一つの実施態様において、式VIIIにおいて、

R_1 は、置換若しくは非置換の4-モルホリノ、又は4-ピリジルであり；

R_3 、及び R_4 は、水素、低級アルキル、置換された低級アルキル、又は R_5 であり；

R_5 は、ハロゲン、又は $-OSO_2R_7$ であり；

R_7 は、置換若しくは非置換の低級アルキル、又はアリールであり；

T は、 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、又は $-SO_2-$ であり；

X 、 Y 、及び Z は窒素原子、又は CR_8 であるが、 X 、 Y 、及び Z のうちの少なくとも2つが窒素原子である場合を除き；式中、 R_8 は、水素、又は低級アルキルであり；

U は、 CH 、又は N であり；並びに、

R_{10} は、水素、アミノ、低級アルキルアミノ、置換された低級アルキルアミノ、ヒドロキシ、低級アルコキシ、置換された低級アルコキシ、ヒドロキシメチル、カルボキシアミド、又は置換されたカルボキシアミドである。

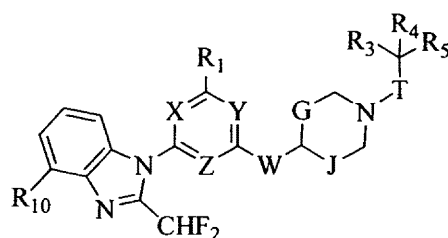
20

【 0 0 7 1 】

30

更に別の実施態様において、式Iaの化合物は、式IXの構造、又はそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、若しくは2つ以上のジアステレオマーの混合物；又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、若しくはプロドラッグを有する：

【化 1 1】



IX

40

式中：

R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_{10} 、 T 、 X 、 Y 、及び Z は、それぞれ本明細書で定義したとおりであり；

G 、及び J は、それぞれ独立して直接の結合、又は $-CH_2-$ であり；並びに、

W は、直接の結合；又は酸素、硫黄、若しくは NR_{11} であり；式中、 R_{11} は、水素、又は置換若しくは非置換の低級アルキルである。

【 0 0 7 2 】

50

一つの実施態様において、式IXにおいて、

R_1 は、置換若しくは非置換の4-モルホリノ、又は4-ピリジルであり；

R_3 、及び R_4 は、水素、低級アルキル、置換された低級アルキル、又は R_5 であり；

R_5 は、ハロゲン、又は $-\text{OSO}_2R_7$ であり；

R_7 は、置換若しくは非置換の低級アルキル、又はアリールであり；

Tは、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CS}-$ 、又は $-\text{SO}_2-$ であり；

X、Y、及びZは窒素原子、又は CR_8 であるが、X、Y、及びZのうちの少なくとも2つが窒素原子である場合を除き；式中、 R_8 は、水素、又は低級アルキルであり；

R_{10} は、水素、アミノ、低級アルキルアミノ、置換された低級アルキルアミノ、ヒドロキシ、低級アルコキシ、置換された低級アルコキシ、ヒドロキシメチル、カルボキシアミド、又は置換されたカルボキシアミドであり；

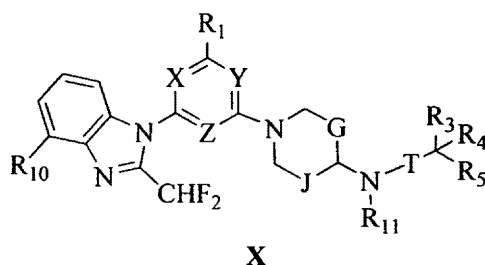
G、及びJは、それぞれ独立して直接の結合、又は $-\text{CH}_2-$ であり；並びに、

Wは、直接の結合；又は酸素、硫黄、若しくは NR_{11} であり；式中、 R_{11} は、水素、又は置換若しくは非置換の低級アルキルである。

【0073】

更に別の実施態様において、式Iaの化合物は、式Xの構造、又はそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、若しくは2つ以上のジアステレオマーの混合物；又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、若しくはプロドラッグを有する；

【化12】



式中：

R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_{10} 、T、X、Y、及びZは、それぞれ本明細書で定義したとおりであり

；

R_{11} は、水素、又は置換若しくは非置換の低級アルキルであり；並びに、

G、及びJは、それぞれ独立して直接の結合、又は $-\text{CH}_2-$ である。

【0074】

一つの実施態様において、式Xにおいて、

R_1 は、置換若しくは非置換の4-モルホリノ、又は4-ピリジルであり；

R_3 、及び R_4 は、水素、低級アルキル、置換された低級アルキル、又は R_5 であり；

R_5 は、ハロゲン、又は $-\text{OSO}_2R_7$ であり；

R_7 は、置換若しくは非置換の低級アルキル、又はアリールであり；

Tは、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CS}-$ 、又は $-\text{SO}_2-$ であり；

X、Y、及びZは窒素原子、又は CR_9 であるが、X、Y、及びZのうちの少なくとも2つが窒素原子である場合を除き；式中、 R_9 は、水素、又は低級アルキルであり；

R_{10} は、水素、アミノ、低級アルキルアミノ、置換された低級アルキルアミノ、ヒドロキシ、低級アルコキシ、置換された低級アルコキシ、ヒドロキシメチル、カルボキシアミド、又は置換されたカルボキシアミドであり；

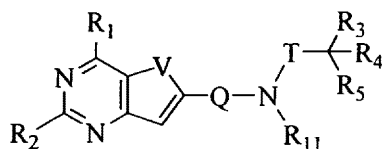
R_{11} は、水素、又は置換若しくは非置換の低級アルキルであり；並びに、

G、及びJは、それぞれ独立して直接の結合、又は $-\text{CH}_2-$ である。

【0075】

更に別の実施態様において、式Icの化合物は、式XIの構造、又はそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、若しくは2つ以上のジアステレオマーの混合物；又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、若しくはプロドラッグを有する；

【化 1 3】



XI

式中：

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 Q 、及び T は、それぞれ本明細書で定義したとおりであり；

10

R_{11} は、水素、又は置換若しくは非置換の低級アルキルであり；並びに、

V は、酸素、又は硫黄である。

【0076】

一つの実施態様において、式XIにおいて、

R_1 は、置換若しくは非置換の4-モルホリノ、又は4-ピリジルであり；

R_2 は、置換若しくは非置換のアリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであり；

R_3 、及び R_4 は、それぞれ独立して水素、低級アルキル、置換された低級アルキル、又は R_5 であり；

R_5 は、ハロゲン、又は $-\text{OSO}_2\text{R}_7$ であり；

R_7 は、置換若しくは非置換の低級アルキル、又はアリールであり；

20

Q は、本明細書で定義したとおりのリンカー基であり；

T は、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CS}-$ 、又は $-\text{SO}_2-$ であり；

R_{11} は、水素、又は置換若しくは非置換の低級アルキルであり；並びに、

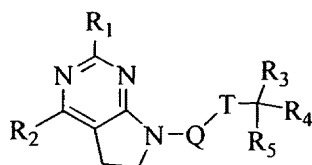
V は、酸素、又は硫黄である。

【0077】

更に別の実施態様において、式Icの化合物は、式XIIの構造、又はそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、若しくは2つ以上のジアステレオマーの混合物；又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、若しくはプロドラッグを有する；

【化 1 4】

30



XII

式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 Q 、及び T は、それぞれ本明細書に定義したとおりである。

【0078】

一つの実施態様において、式XIIにおいて、

40

R_1 は、置換若しくは非置換の4-モルホリノ、又は4-ピリジルであり；

R_2 は、置換若しくは非置換のアリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであり；

R_3 、及び R_4 は、それぞれ独立して水素、低級アルキル、置換された低級アルキル、又は R_5 であり；

R_5 は、ハロゲン、又は $-\text{OSO}_2\text{R}_7$ であり；

R_7 は、置換若しくは非置換の低級アルキル、又はアリールであり；

Q は、本明細書で定義したとおりのリンカー基であり；並びに、

T は、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CS}-$ 、又は $-\text{SO}_2-$ である。

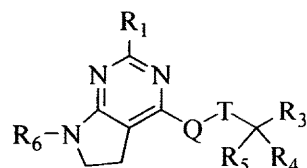
【0079】

更に別の実施態様において、式Icの化合物は、式XIIIの構造、又はそのエナンチオマー

50

、エナンチオマーの混合物、若しくは2つ以上のジアステレオマーの混合物；又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、若しくはプロドラッグを有する：

【化 1 5】



XIII

10

式中：R₁、R₃、R₄、R₅、Q、及びTは、それぞれ本明細書で定義したとおりであり；並びに、

R₆は、置換若しくは非置換のアリール、又はヘテロアリールである。

【0080】

一つの実施態様において、式XIIIにおいて、R₁は、置換若しくは非置換の4-モルホリノ、又は4-ピリジルであり；

R₃、及びR₄は、独立してachである水素、低級アルキル、置換された低級アルキル、又はR₅；R₅は、ハロゲン、又は-OSO₂R₇であり；

R₆は、置換若しくは非置換のアリール、又はヘテロアリールであり；

R₇は、置換若しくは非置換の低級アルキル、又はアリールであり；

20

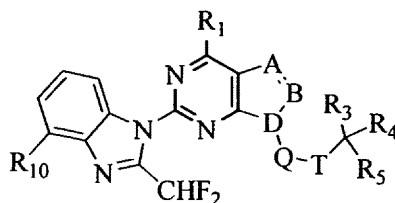
Qは、本明細書で定義したとおりのリンカー基であり；並びに、

Tは、-CO-、-CS-、又は-SO₂-である。

【0081】

更に別の実施態様において、式Icの化合物は、式XIVの構造、又はそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、若しくは2つ以上のジアステレオマーの混合物；又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、若しくはプロドラッグを有する：

【化 1 6】



XIV

30

式中、R₁、R₃、R₄、R₅、R₁₀、Q、T、A、B、及びDは、それぞれ本明細書に定義したとおりである。

【0082】

一つの実施態様において、式XIVにおいて、

R₁は、置換若しくは非置換の4-モルホリノ、又は4-ピリジルであり；

40

R₃、及びR₄は、水素、低級アルキル、置換された低級アルキル、又はR₅であり；

R₅は、ハロゲン、又は-OSO₂R₇であり；

R₇は、置換若しくは非置換の低級アルキル、又はアリールであり；

Qは、本明細書で定義したとおりのリンカー基であり；

Tは、-CO-、-CS-、又は-SO₂-であり、

A、B、及びDは、それぞれ独立して窒素、又は-CR₉であり；

R₉は、水素、又は低級アルキルであり；並びに、

R₁₀は、水素、アミノ、低級アルキルアミノ、置換された低級アルキルアミノ、ヒドロキシ、低級アルコキシ、置換された低級アルコキシ、ヒドロキシメチル、カルボキシアミド、又は置換されたカルボキシアミドである。

50

【0083】

式I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、XIII、又はXIVにおける基、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、A、B、D、E、G、J、Q、T、U、V、W、X、Y、及びZは、本明細書に記述した実施態様において更に定義される。このような基について本明細書に提供される実施態様の全ての組み合わせが、本開示の範囲内である。

【0084】

特定の実施態様において、それぞれの R_1 は、独立して、任意に本明細書に記述したとおりに置換された、 C_{6-14} アリールである。特定の実施態様において、それぞれの R_1 は、独立して、任意に本明細書に記述したとおりに置換された、ヘテロアリールである。特定の実施態様において、それぞれの R_1 は、独立して、任意に本明細書に記述したとおりに置換された、ピリジルである。特定の実施態様において、それぞれの R_1 は、独立して、任意に本明細書に記述したとおりに置換された、4-ピリジルである。特定の実施態様において、それぞれの R_1 は、独立して、任意に本明細書に記述したとおりに置換された、ヘテロシクリルである。特定の実施態様において、それぞれの R_1 は、独立して、任意に本明細書に記述したとおりに置換された、モルホリノである。特定の実施態様において、それぞれの R_1 は、独立して、任意に本明細書に記述したとおりに置換された、4-モルホリノである。特定の実施態様において、それぞれの R_1 は、独立して4-モルホリノ、又は4-ピリジルである。

10

【0085】

特定の実施態様において、それぞれの R_2 は、独立して、任意に本明細書に記述したとおりに置換された、 C_{6-14} アリールである。特定の実施態様において、それぞれの R_2 は、独立して任意に、それぞれ独立してヒドロキシル、及びヒドロキシメチルから選択される1つ以上の置換基、一つの実施態様において、1つ、又は2つの置換基で置換された、 C_{6-14} アリールである。特定の実施態様において、それぞれの R_2 は、独立して、任意に本明細書に記述したとおりに置換された、フェニルである。特定の実施態様において、それぞれの R_2 は、独立してヒドロキシフェニル（例えば、2-ヒドロキシフェニル、3-ヒドロキシフェニル、又は4-ヒドロキシフェニル）、又はヒドロキシメチルフェニル（例えば、2-ヒドロキシメチルフェニル、3-ヒドロキシメチルフェニル、又は4-ヒドロキシメチルフェニル）である。特定の実施態様において、それぞれの R_2 は、独立して、任意に本明細書に記述したとおりに置換された、ヘテロアリールである。特定の実施態様において、それぞれの R_2 は、それぞれ独立して、それぞれのアミノ、ジフルオロメチル、ヒドロキシル、メトキシ、エトキシ、N,N-ジメチルアミノプロポキシ（例えば、3-(N,N-ジメチルアミノ)プロポキシ）からなる群から選択される1つ以上の置換基、一つの実施態様において、1つ、又は2つの置換基で置換された、ヘテロアリールである。特定の実施態様において、それぞれの R_2 は、独立して、任意に本明細書に記述したとおりに置換された、ヘテロシクリルである。特定の実施態様において、それぞれの R_2 は、独立してヒドロキシフェニル、ヒドロキシメチルフェニル、アミノピリジル、アミノピリミジル、インダゾリル、ジフルロメチル-1H-ベンズイミダゾリル、ジフルロメチル-ヒドロキシ-1H-ベンズイミダゾリル、ジフルロメチル-メトキシ-1H-ベンズイミダゾリル、ジフルロメチル-エトキシ-1H-ベンズイミダゾリル、又はジフルロメチル-((N,N-ジメチルアミノ)プロポキシ)-1H-ベンズイミダゾリルである。特定の実施態様において、それぞれの R_2 は、独立して3-ヒドロキシフェニル、3-ヒドロキシメチルフェニル、2-アミノ-ピリド-5-イル、2-アミノ-ピリミド-5-イル、インダゾール-4-イル、2-ジフルロメチル-1H-ベンズイミダゾリル、2-ジフルロメチル-4-ヒドロキシ-1H-ベンズイミダゾリル、2-ジフルロメチル-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾリル、2-ジフルロメチル-4-エトキシ-1H-ベンズイミダゾリル、又は2-ジフルロメチル-4-(3-(N,N-ジメチルアミノ)プロポキシ)-1H-ベンズイミダゾリルである。

20

30

40

【0086】

特定の実施態様において、それぞれの R_3 は、独立して水素、又は低級アルキル(C_{1-6})である。特定の実施態様において、それぞれの R_3 は、独立して水素、又はメチルである。特定の実施態様において、それぞれの R_3 は、独立してハロゲンである。特定の実施態様にお

50

いて、それぞれの R_3 は、独立してクロロである。特定の実施態様において、それぞれの R_3 は、独立して $-OSO_2R_7$ である。特定の実施態様において、それぞれの R_3 は、独立して水素、クロロ、又はメチルである。

【0087】

特定の実施態様において、それぞれの R_4 は、独立して水素、又は低級アルキル(C_{1-6})である。特定の実施態様において、それぞれの R_4 は、独立して水素、又はメチルである。特定の実施態様において、それぞれの R_4 は、独立してハロゲンである。特定の実施態様において、それぞれの R_4 は、独立してクロロである。特定の実施態様において、それぞれの R_4 は、独立して $-OSO_2R_7$ である。特定の実施態様において、それぞれの R_4 は、独立して水素、クロロ、又はメチルである。

10

【0088】

特定の実施態様において、それぞれの R_5 は、独立してハロゲンである。特定の実施態様において、それぞれの R_5 は、独立してクロロ、又はプロモである。特定の実施態様において、それぞれの R_5 は、独立して $-OSO_2R_7$ である。特定の実施態様において、それぞれの R_5 は、独立してクロロ、プロモ、又は $-OSO_2$ -メチルである。

【0089】

特定の実施態様において、 R_6 は、任意に本明細書に記述したとおりに置換された、 C_{3-7} シクロアルキルである。特定の実施態様において、 R_6 は、任意に本明細書に記述したとおりに置換された、 C_{6-14} アリールである。特定の実施態様において、 R_6 は、任意に、それぞれ独立してヒドロキシル、及びヒドロキシメチルから選択される1つ以上の置換基、一つの実施態様において、1つ、又は2つの置換基で置換された C_{6-14} アリールである。特定の実施態様において、 R_6 は、任意に本明細書に記述したとおりに置換された、フェニルである。特定の実施態様において、 R_6 は、ヒドロキシフェニル（例えば、2-ヒドロキシフェニル、3-ヒドロキシフェニル、又は4-ヒドロキシフェニル）、又はヒドロキシメチルフェニル（例えば、2-ヒドロキシメチルフェニル、3-ヒドロキシメチルフェニル、又は4-ヒドロキシメチルフェニル）である。特定の実施態様において、 R_6 は、任意に本明細書に記述したとおりに置換された、ヘテロアリールである。特定の実施態様において、 R_6 は、任意に、それぞれ独立してアミノ、ジフルオロメチル、ヒドロキシル、メトキシ、エトキシ、 N,N -ジメチルアミノプロポキシ（例えば、3-(N,N -ジメチルアミノ)プロポキシ)からなる群から選択される1つ以上の置換基、一つの実施態様において、1つ、又は2つの置換基で置換された、ヘテロアリールである。特定の実施態様において、 R_6 は、任意に本明細書に記述したとおりに置換された、ヘテロシクリルである。特定の実施態様において、 R_6 は、ヒドロキシフェニル、ヒドロキシメチルフェニル、アミノピリジル、アミノピリミジル、インダゾリル、ジフルロメチル-1H-ベンズイミダゾリル、ジフルロメチル-ヒドロキシ-1H-ベンズイミダゾリル、ジフルロメチル-メトキシ-1H-ベンズイミダゾリル、ジフルロメチル-エトキシ-1H-ベンズイミダゾリル、又はジフルロメチル-((N,N -ジメチルアミノ)プロポキシ)-1H-ベンズイミダゾリルである。特定の実施態様において、 R_6 は、3-ヒドロキシフェニル、3-ヒドロキシメチルフェニル、2-アミノ-ピリド-5-イル、2-アミノ-ピリミド-5-イル、インダゾール-4-イル、2-ジフルロメチル-1H-ベンズイミダゾリル、2-ジフルロメチル-4-ヒドロキシ-1H-ベンズイミダゾリル、2-ジフルロメチル-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾリル、2-ジフルロメチル-4-エトキシ-1H-ベンズイミダゾリル、又は2-ジフルロメチル-4-(3-(N,N -ジメチルアミノ)プロポキシ)-1H-ベンズイミダゾリルである。

20

30

40

【0090】

特定の実施態様において、 R_7 は、任意に本明細書に記述したとおりに置換された、低級アルキル(C_{1-6})である。特定の実施態様において、 R_7 は、メチル、フルオロメチル、ジフルオルメチル、又はトリフルオロメチルである。特定の実施態様において、 R_7 は、任意に本明細書に記述したとおりに置換された、 C_{2-6} アルケニルである。特定の実施態様において、 R_7 は、任意に本明細書に記述したとおりに置換された、 C_{2-6} アルキニルである。特定の実施態様において、 R_7 は、任意に本明細書に記述したとおりに置換された、 C_{3-7} シクロアルキルである。特定の実施態様において、 R_7 は、任意に本明細書に記述したとおりに置

50

換された、 C_{6-14} アリールである。特定の実施態様において、 R_7 は、任意に本明細書に記述したとおりに置換された、フェニルである。特定の実施態様において、 R_7 は、任意に本明細書に記述したとおりに置換された、ヘテロアリールである。特定の実施態様において、 R_7 は、任意に本明細書に記述したとおりに置換された、ヘテロシクリルである。

【0091】

特定の実施態様において、 R_8 は、水素、又は低級アルキル(C_{1-6})である。

【0092】

特定の実施態様において、 R_9 は、水素、ハロゲン、シアノ、アミノ、又はヒドロキシルである。特定の実施態様において、 R_9 は、任意に本明細書に記述したとおりに置換された低級アルキル(C_{1-6})である。特定の実施態様において、 R_9 は、フルオロメチル、ジフルオロメチル、又はトリフルオロメチルである。特定の実施態様において、 R_9 は、それぞれ任意に本明細書に記述したとおりに置換された低級アルキルアミノ、又は低級アルコキシである。

10

【0093】

特定の実施態様において、 R_{10} は、水素、アミノ、又はヒドロキシルである。特定の実施態様において、 R_{10} は、それぞれ任意に本明細書に記述したとおりに置換された低級アルキル(C_{1-6})、低級アルキルアミノ、(ジ(低級アルキル)アミノ、低級アルコキシ、又はカルボキシアミドである。特定の実施態様において、 R_{10} は、水素、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、又は3-(N,N-ジメチルアミノ)プロポキシである。

【0094】

特定の実施態様において、Gは、直接の結合である。特定の実施態様において、Gは、 $-CH_2-$ である。

20

【0095】

特定の実施態様において、Jは、直接の結合である。特定の実施態様において、Jは、 $-CH_2-$ である。

【0096】

特定の実施態様において、Qは、存在しない。特定の実施態様において、Qは、置換若しくは非置換のヘテロシクリレンである。特定の実施態様において、Qは、以下からなる群から選択される二価のリンカーである：アゼチジニレンアミノ（例えば、アゼチジニレン-2-アミノ、(R)-アゼチジニレン-2-アミノ、(S)-アゼチジニレン-2-アミノ、アゼチジニレン-3-アミノ、(R)-アゼチジニレン-3-アミノ、及び(S)-アゼチジニレン-3-アミノ）、アゼチジニレン(メチルアミノ)（例えば、アゼチジニレン-2-メチルアミノ、(R)-アゼチジニレン-2-メチルアミノ、(S)-アゼチジニレン-2-メチルアミノ、アゼチジニレン-3-メチルアミノ、(R)-アゼチジニレン-3-メチルアミノ、及び(S)-アゼチジニレン-3-メチルアミノ）、ピペリジレンオキシ（例えば、2-ピペリジレンオキシ、2(R)-ピペリジレンオキシ、2(S)-ピペリジレンオキシ、3-ピペリジレンオキシ、3(R)-ピペリジレンオキシ、3(S)-ピペリジレンオキシ、及び4-ピペリジレンオキシ）、ピペラジニレン（例えば、1,2-ピペラジニレン、1,3-ピペラジニレン、及び1,4-ピペラジニレン）、ピペリジレン(1,2-ピペリジレン、1,3-ピペリジレン、及び1,4-ピペリジレン)、ピペリジレンアミノ（例えば、ピペリジレン-2-アミノ、(R)-ピペリジレン-2-アミノ、(S)-ピペリジレン-2-アミノ、ピペリジレン-3-アミノ、(R)-ピペリジレン-3-アミノ、(S)-ピペリジレン-3-アミノ、及びピペリジレン-4-アミノ）、ピペリジレン(メチルアミノ)（例えば、ピペリジレン-2-メチルアミノ、(R)-ピペリジレン-2-メチルアミノ、(S)-ピペリジレン-2-メチルアミノ、ピペリジレン-3-メチルアミノ、(R)-ピペリジレン-3-メチルアミノ、(S)-ピペリジレン-3-メチルアミノ、及びピペリジレン-4-メチルアミノ）、ピロリジニレンアミノ（例えば、ピロリジニレン-2-アミノ、(R)-ピロリジニレン-2-アミノ、(S)-ピロリジニレン-2-アミノ、ピロリジニレン-3-アミノ、(R)-ピロリジニレン-3-アミノ、及び(S)-ピロリジニレン-3-アミノ）、ピロリジニレン(メチルアミノ)（例えば、ピロリジニレン-2-メチルアミノ、(R)-ピロリジニレン-2-メチルアミノ、(S)-ピロリジニレン-2-メチルアミノ、ピロリジニレン-3-メチルアミノ、(R)-ピロリジニレン-3-メチルアミノ、及び(S)-ピロリジニレン-3

30

40

50

-メチルアミノ)、及びピペリジルチオ(例えば、2-ピペリジレンチオ、2(R)-ピペリジレンチオ、2(S)-ピペリジレンチオ、3-ピペリジレンチオ、3(R)-ピペリジレンチオ、3(S)-ピペリジレンチオ、及び4-ピペリジレンチオ)。特定の実施態様において、Qは、アゼチジニレン-4-アミノ、アゼチジニレン-4-メチルアミノ、ピペリジレン-4-オキシ、1,4-ピペラジニレン、1,4-ピペリジレン、ピペリジレン-3-アミノ、(R)-ピペリジレン-3-アミノ、(S)-ピペリジレン-3-アミノ、ピペリジレン-3-メチルアミノ、(R)-ピペリジレン-3-メチルアミノ、(S)-ピペリジレン-3-メチルアミノ、ピペリジレン-4-アミノ、ピペリジレン-4-メチルアミノ、ピロリジニレン-3-アミノ、(R)-ピロリジニレン-3-アミノ、(S)-ピロリジニレン-3-アミノ、ピロリジニレン-3-メチルアミノ、(R)-ピロリジニレン-3-メチルアミノ、(S)-ピロリジニレン-3-メチルアミノ、及びピペリジレン-4-チオからなる群から選択される二価のリンカーである。

10

【0097】

特定の実施態様において、Tは、-CO-である。特定の実施態様において、Tは、-CS-である。特定の実施態様において、Tは、-SO₂-である。

【0098】

特定の実施態様において、Uは、Nである。特定の実施態様において、Uは、CHである。

【0099】

特定の実施態様において、Vは、酸素である。特定の実施態様において、Vは、硫黄である。

【0100】

20

特定の実施態様において、Wは、直接の結合、酸素、又は硫黄である。特定の実施態様において、Wは、NR₁₁であり；式中R₁₁は、本明細書で定義したとおりである。

【0101】

特定の実施態様において、Xは、窒素、又はCR₈である。特定の実施態様において、Xは、窒素、又はCHである。特定の実施態様において、Yは、窒素、又はCR₈である。特定の実施態様において、Yは、窒素、又はCHである。特定の実施態様において、Zは、窒素、又はCR₈である。特定の実施態様において、Zは、窒素、又はCHである。

【0102】

特定の実施態様において、X、Y、及びZは、窒素である。特定の実施態様において、X、及びYは、窒素であり、かつZは、CHである。特定の実施態様において、X、及びZは、窒素であり、かつYは、CHである。特定の実施態様において、Y、及びZは、窒素であり、かつXは、CHである。

30

【0103】

特定の実施態様において、それぞれのAは、独立して直接の結合である。特定の実施態様において、それぞれのAは、独立して窒素、酸素、又は硫黄原子である。特定の実施態様において、それぞれのAは、独立してCR₉であり、式中R₉は、本明細書に定義したとおりである。特定の実施態様において、それぞれのAは、独立してCR₉であり、式中R₉は、水素、低級アルキル、又はハロゲンである。

【0104】

特定の実施態様において、それぞれのBは、独立して直接の結合である。特定の実施態様において、それぞれのBは、独立して窒素、酸素、又は硫黄原子である。特定の実施態様において、それぞれのBは、独立してCR₉である、式中R₉は、本明細書に定義したとおりである。特定の実施態様において、それぞれのBは、独立してCR₉であり、式中、R₉は、水素、低級アルキル、又はハロゲンである。

40

【0105】

特定の実施態様において、それぞれのDは、独立して直接の結合である。特定の実施態様において、それぞれのDは、独立して窒素、酸素、又は硫黄原子である。特定の実施態様において、それぞれのDは、独立してCR₉であり、式中、R₉は、本明細書に定義したとおりである。特定の実施態様において、それぞれのDは、独立してCR₉であり、式中、R₉は、水素、低級アルキル、又はハロゲンである。

50

【 0 1 0 6 】

特定の実施態様において、それぞれのEは、独立して直接の結合である。特定の実施態様において、それぞれのEは、独立して窒素、酸素、又は硫黄原子である。特定の実施態様において、それぞれのEは、独立してCR₉であり、式中、R₉は、本明細書に定義したとおりである。特定の実施態様において、それぞれのEは、独立してCR₉であり、式中、R₉は、水素、低級アルキル、又はハロゲンである。

【 0 1 0 7 】

一つの実施態様において、以下から選択される化合物が本明細書に提供される：

3-[4-[4-(クロロアセチル)-1-ピペラジニル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]フェノール；

10

1-[4-[4-(クロロアセチル)-1-ピペラジニル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-2-(ジフルオロメチル)-4-エトキシ-1H-ベンズイミダゾール；

1-[4-[4-(クロロアセチル)-1-ピペラジニル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール；

1-[4-[4-(クロロアセチル)-1-ピペラジニル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール；

1-[4-[4-(クロロアセチル)-1-ピペラジニル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-4-オール；

1-[4-[4-(クロロアセチル)-1-ピペラジニル]-6-(4-ピリジニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール；

20

1-[4-[4-(ジクロロアセチル)-1-ピペラジニル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール；

2-(ジフルオロメチル)-1-{4-(4-モルホリニル)-6-[4-(トリクロロアセチル)-1-ピペラジニル]-1,3,5-トリアジン-2-イル}-1H-ベンズイミダゾール-4-イルメチルエーテル；

2-{4-[4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-1-ピペラジニル}-2-オキソエチルメタンスルホナート；

1-[4-[4-(2-クロロプロパノイル)-1-ピペラジニル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール；

1-[4-{4-[(クロロメチル)スルホニル]-1-ピペラジニル}-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール；

30

1-[4-{4-[(プロモメチル)スルホニル]-1-ピペラジニル}-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール；

N-(3-{[1-[4-{4-[(クロロメチル)スルホニル]-1-ピペラジニル}-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-4-イル]オキシ}プロピル)-N,N-ジメチルアミン；

1-[4-{4-[(クロロメチル)スルホニル]-1-ピペラジニル}-6-(4-モルホリニル)-2-ピリミジニル]-2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール；

1-[6-{4-[(クロロメチル)スルホニル]-1-ピペラジニル}-2-(4-モルホリニル)-4-ピリミジニル]-2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール；

40

1-[2-{4-[(クロロメチル)スルホニル]-1-ピペラジニル}-6-(4-モルホリニル)-4-ピリミジニル]-2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール；

1-[4-[1-(クロロアセチル)-4-ピペリジニル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール；

N-[1-(クロロアセチル)-4-ピペリジニル]-4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-アミン；

N-[1-(クロロアセチル)-4-ピペリジニル]-4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-N-メチル-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-アミン；

N-[1-(クロロアセチル)-4-ピペリジニル]-4-{2-(ジフルオロメチル)-4-[3-(ジメチル

50

アミノ)プロポキシ]-1H-ベンズイミダゾール-1-イル}-N-メチル-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-アミン;

N-{1-[(クロロメチル)スルホニル]-4-ピペリジニル}-4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-N-メチル-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-アミン;

2-クロロ-N-{1-[4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-4-ピペリジニル}アセトアミド;

2-クロロ-N-{1-[4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-4-ピペリジニル}-N-メチルアセトアミド;

2-クロロ-N-{1-[4-{2-(ジフルオロメチル)-4-[3-(ジメチルアミノ)プロポキシ]-1H-ベンズイミダゾール-1-イル}-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-4-ピペリジニル}-N-メチルアセトアミド;

2-クロロ-N-{(3R)-1-[4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]ピロリジニル}アセトアミド;

2-クロロ-N-{(3S)-1-[4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]ピロリジニル}アセトアミド;

2-クロロ-N-{(3R)-1-[4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]ピロリジニル}-N-メチルアセトアミド;

2-クロロ-N-{(3S)-1-[4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]ピロリジニル}-N-メチルアセトアミド;

N-[(3R)-1-(クロロアセチル)ピロリジニル]-4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-アミン;

N-[(3S)-1-(クロロアセチル)ピロリジニル]-4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-アミン;

N-[(3R)-1-(クロロアセチル)ピロリジニル]-4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-N-メチル-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-アミン;

N-[(3S)-1-(クロロアセチル)ピロリジニル]-4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-N-メチル-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-アミン;

2-クロロ-N-{(3R)-1-[4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]ピペリジニル}アセトアミド;

2-クロロ-N-{(3S)-1-[4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]ピペリジニル}アセトアミド;

2-クロロ-N-{(3R)-1-[4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]ピペリジニル}-N-メチルアセトアミド;

2-クロロ-N-{(3S)-1-[4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]ピペリジニル}-N-メチルアセトアミド;

N-[(3R)-1-(クロロアセチル)ピペリジニル]-4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-N-メチル-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-アミン;

10

20

30

40

50

N-[(3S)-1-(クロロアセチル)ピペリジニル] -4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル] -6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-アミン ;

N-[(3R)-1-(クロロアセチル)ピペリジニル] -4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル] -N-メチル-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-アミン ;

N-[(3S)-1-(クロロアセチル)ピペリジニル] -4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル] -N-メチル-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-アミン ;

2-クロロ-N- { 1-[4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル] -6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル] -3-アゼチジニル } アセトアミド ;

2-クロロ-N- { 1-[4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル] -6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル] -3-アゼチジニル } -N-メチルアセトアミド ;

N-[1-(クロロアセチル)-3-アゼチジニル] -4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル] -6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-アミン ;

N-[1-(クロロアセチル)-3-アゼチジニル] -4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル] -N-メチル-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-アミン ;

1-[4- { [1-(クロロアセチル)-4-ピペリジニル] オキシ } -6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル] -2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール ;

3- { [1-[4- { [1-(クロロアセチル)-4-ピペリジニル] オキシ } -6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル] -2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-4-イル] オキシ } -N,N-ジメチル-1-プロパンアミン ;

3- { [1-[4- ({ 1-[(クロロメチル)スルホニル] -4-ピペリジニル } オキシ)-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル] -2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-4-イル] オキシ } -N,N-ジメチル-1-プロパンアミン ; 及び 1- { 1-[(クロロメチル)スルホニル] -4-ピペリジニル } -6-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル] -4-(4-モルホリニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン ;

並びにそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、又は2つ以上のジアステレオマーの混合物 ; 並びにその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、及びプロドラッグ。

【 0 1 0 8 】

別の実施態様において、下から選択される化合物が本明細書に提供される :

1-[4-[4-(クロロアセチル)-1-ピペラジニル] -6-(4-ピリジニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル] -2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール ;

1-[4-[4-(クロロアセチル)-1-ピペラジニル] -6-(4-ピリジニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル] -2-(ジフルオロメチル)-4-エトキシ-1H-ベンズイミダゾール ;

1-[4-[4-(クロロアセチル)-1-ピペラジニル] -6-(4-ピリジニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル] -2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-4-オール ;

3-[4-[4-(クロロアセチル)-1-ピペラジニル] -6-(4-ピリジニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル] フェノール ;

[3-[4-[4-(クロロアセチル)-1-ピペラジニル] -6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル] フェニル] メタノール ;

[3-[4-[4-(クロロアセチル)-1-ピペラジニル] -6-(4-ピリジニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル] フェニル] メタノール ;

5-[4-[4-(クロロアセチル)-1-ピペラジニル] -6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル] -2-ピリジンアミン ;

5-[4-[4-(クロロアセチル)-1-ピペラジニル] -6-(4-ピリジニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル] -2-ピリジンアミン ;

5-[4-[4-(クロロアセチル)-1-ピペラジニル] -6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-

2-イル]-2-ピリミジンアミン；

5-[4-[4-(クロロアセチル)-1-ピペラジニル]-6-(4-ピリジニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-2-ピリミジンアミン；

4-[4-[4-(クロロアセチル)-1-ピペラジニル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-1H-インダゾール；

4-[4-[4-(クロロアセチル)-1-ピペラジニル]-6-(4-ピリジニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-1H-インダゾール；

1-[4-[1-(クロロアセチル)-4-ピペリジニル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール；

1-[4-[1-(クロロアセチル)-4-ピペリジニル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-4-オール；

1-[4-[1-(クロロアセチル)-4-ピペリジニル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-2-(ジフルオロメチル)-4-エトキシ-1H-ベンズイミダゾール；

N-[1-(クロロアセチル)-4-ピペリジニル]-4-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-アミン；

1-[4-{[1-(クロロアセチル)-4-ピペリジニル]アミノ}-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-4-オール；

N-[1-(クロロアセチル)-4-ピペリジニル]-4-[2-(ジフルオロメチル)-4-エトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-アミン；

1-[4-{[1-(クロロアセチル)-4-ピペリジニル]オキシ}-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール；

1-[4-{[1-(クロロアセチル)-4-ピペリジニル]オキシ}-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-4-オール；

1-[4-{[1-(クロロアセチル)-4-ピペリジニル]オキシ}-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-2-(ジフルオロメチル)-4-エトキシ-1H-ベンズイミダゾール；

1-[4-{[1-(クロロアセチル)-4-ピペリジニル]スルファニル}-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール；

1-[4-{[1-(クロロアセチル)-4-ピペリジニル]スルファニル}-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-4-オール；

1-[4-{[1-(クロロアセチル)-4-ピペリジニル]スルファニル}-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール；

1-[4-{[1-(クロロアセチル)-4-ピペリジニル]スルファニル}-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-2-(ジフルオロメチル)-4-エトキシ-1H-ベンズイミダゾール；

2-クロロ-N-{1-[4-[2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-4-ピペリジニル}アセトアミド；

2-クロロ-N-{1-[4-[2-(ジフルオロメチル)-4-ヒドロキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-4-ピペリジニル}アセトアミド；及び、

2-クロロ-N-{1-[4-[2-(ジフルオロメチル)-4-エトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-4-ピペリジニル}アセトアミド；

並びにそれらのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、又は2つ以上のジアステレオマーの混合物；並びにそれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、及びプロドラッグ。

【0109】

特定の立体化学が特定されていない限り、本明細書に提供される化合物は、全ての可能な立体異性体を包含することが意図される。本明細書に提供される化合物がアルケニル、又はアルケニレン基を含む場合、化合物は、幾何学的なシス/トランス（又はZ/E）異性体の1つ、又は混合物として存在してもよい。構造異性体が相互転換性である場合、化合物は、単一の互変異性体、又は互変異性体の混合物として存在してもよい。これは、例えば、イミノ、ケト、又はオキシム基を含む化合物のプロトン互変異性；又は芳香族部分を

10

20

30

40

50

含む化合物のいわゆる原子価互変異性の形をとることができる。単一化合物が異性の一つ以上の型を示してもよいことになる。

【0110】

本明細書に提供される化合物は、単一のエナンチオマー、若しくは単一のジアステレオマーなどの、エナンチオマー的に純粋であってもよく、又はエナンチオマーの混合物、例えば、2つのエナンチオマーのラセミ混合物などの立体異性の混合物；若しくは2つ以上のジアステレオマーの混合物であってもよい。従って、当業者であれば、その(R)形態の化合物の投与は、インビボでエピマー化を受ける化合物について、その(S)形態の化合物の投与と同じであることを認識するだろう。個々のエナンチオマーの調製/単離のための従来の技術は、適切な光学的に純粋な前駆体からの合成、アキラルな出発材料からの不斉合成、又は鏡像異性混合物の分割、例えばキラルクロマトグラフィー、再結晶、分割、ジアステレオ異性塩形成、又はジアステレオ異性付加物への誘導体化、続く分離を含む。

10

【0111】

本明細書に提供される化合物が酸、又は塩基部分を含むとき、それはまた、医薬として許容し得る塩として提供してもよい(Bergeらの文献、J. Pharm. Sci. 1977、66、1-19；及び「医薬品の塩、プロパティ、及び使用のハンドブック(Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, and Use)」、Stahl、及びWermuth編；Wiley-VCH、及びVHCA、Zurich、2002を参照されたい)。

【0112】

医薬として許容し得る塩の調製に使用するための適切な酸は、酢酸、2,2-ジクロロ酢酸、アシル化されたアミノ酸、アジピン酸、アルギン酸、アスコルビン酸、L-アスパラギン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、4-アセトアミド安息香酸、ホウ酸、(+)-樟脳酸、カンファースルホン酸、(+)-(1S)-カンファー-10-スルホン酸、カプリン酸、カプロン酸、カプリル酸、ケイ皮酸、クエン酸、シクラミン酸、シクロヘキサンスルファミン酸、ドデシル硫酸、エタン-1,2-ジスルホン酸、エタンスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ギ酸、フマル酸、ガラクトール酸、ゲンチシン酸、グルコヘプトン酸、D-グルコン酸、D-グルクロン酸、L-グルタミン酸、-オキシグルタル酸、グリコール酸、馬尿酸、臭化水素酸、塩酸、ヨウ化水素酸、(+)-L-乳酸、(±)-DL-乳酸、ラクトビオン酸、ラウリン酸、マレイン酸、(-)-L-リンゴ酸、マロン酸、(±)-DL-マンデル酸、メタンスルホン酸、ナフタレン-2-スルホン酸、ナフタレン-1,5-ジスルホン酸、1-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸、ニコチン酸、硝酸、オレイン酸、オロト酸、シュウ酸、バルミチン酸、パモ酸、過塩素酸、リン酸、L-ピログルタミン酸、糖酸、サリチル酸、4-アミノ-サリチル酸、セバシン酸、ステアリン酸、コハク酸、硫酸、タンニン酸、(+)-L-酒石酸、チオシアン酸、p-トルエンスルホン酸、ウンデシレン酸、及び吉草酸を含むが、限定されない。

20

30

【0113】

医薬として許容し得る塩の調製に使用するために適した塩基は、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム、水酸化カリウム、水酸化亜鉛、又は水酸化ナトリウムなどの無機塩基；並びに、L-アルギニン、ベネタミン、ベンザチン、コリン、デアノール、ジエタノールアミン、ジエチルアミン、ジメチルアミン、ジプロピルアミン、ジイソプロピルアミン、2-(ジエチルアミノ)-エタノール、エタノールアミン、エチルアミン、エチレンジアミン、イソプロピルアミン、N-メチルグルカミン、ヒドラバミン、1H-イミダゾール、L-リジン、モルホリン、4-(2-ヒドロキシエチル)-モルホリン、メチルアミン、ピペリジン、ピペラジン、プロピルアミン、ピロリジン、1-(2-ヒドロキシエチル)-ピロリジン、ピリジン、キニクリジン、キノリン、イソキノリン、二級アミン、トリエタノールアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、N-メチル-D-グルカミン、2-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)-1,3-プロパンジオール、及びトロメタミンを含む1級、2級、3級、及び4級の脂肪族、及び芳香族アミンなどの有機塩基を含むが、限定されない。

40

【0114】

特定の実施態様において、本明細書に提供される化合物は、塩酸、硫酸、リン酸、酢酸、クエン酸、シュウ酸、マロン酸、サリチル酸、リンゴ酸、フマル酸、コハク酸、アスコ

50

ルビン酸、マレイン酸、メタン硫酸、及びイソエトン酸の1つ以上との；又は炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、又は水酸化カリウム、アンモニア、トリエチルアミン、及びトリエタノールアミンの1つ以上との化合物の薬理学的に許容し得る塩である。

【0115】

本明細書に提供される化合物は、また例えば式Iの化合物の機能的誘導体であり、かつインビボで親化合物に容易に変えられるプロドラッグとして提供してもよい。いくつかの状況において、プロドラッグは、親化合物よりも投与するのが容易であろうため、これらは、たいてい有用である。これらは、例えば経口投与によって生物が利用可能であろうが、親化合物はそうではない。プロドラッグは、また親化合物を上回った医薬組成物における増強された溶解度を有してもよい。プロドラッグは、酵素、及び代謝加水分解を含む種々のメカニズムによって親薬物に変換してもよい。以下を参照されたい：Harperの文献、Progress in Drug Research 1962, 4, 221-294;Morozowichらの文献の「プロドラッグ、及び類似体を介した生物薬剤の特性のデザイン」(Design of Biopharmaceutical Properties through Prodrugs and Analogs)、Roche編、APHA Acad. Pharm. Sci. 1977;「ドラッグデザイン、理論、及び適用における薬物のバイオリバーシブル担体」(Bioreversible Carriers in Drug in Drug Design, Theory and Application)、Roche編、APHA Acad. Pharm. Sci. 1987;「プロドラッグのデザイン」(Design of Prodrugs)、Bundgaard, E Isevier, 1985;Wangらの文献、Curr. Pharm. Design 1999, 5, 265-287;Paulettilらの文献、Adv. Drug. Delivery Rev. 1997, 27, 235-256;Mizenらの文献、Pharm. Biotech.1998, 11, 345-365;Gagnaultらの文献、Pract. Med. Chem. 1996, 671-696;Asghamejadの文献の「医薬システムにおける輸送プロセス」(Transport Processes in Pharmaceutical Systems)、Amidonらの文献、編、Marcell Dekker, 185- 218, 2000;Balantらの文献、Eur. J. Drug Metab.Pharmacokinet.1990, 15, 143-53;Balimane、及びSinkoの文献、Adv. Drug Delivery Rev. 1999, 39, 183-209;Browneの文献、Clin. Neuropharmacol.1997, 20, 1-12;Bundgaardの文献、Arch. Pharm. Chem. 1979, 86, 1-39;Bundgaardの文献、Controlled Drug Delivery 1987, 17, 179-96;Bundgaardの文献、Adv. Drug Delivery Rev. 1992, , 1-38;Fleisherらの文献、Adv. Drug Delivery Rev. 1996, 19, 115-130;Fleisherらの文献、Methods Enzymol. 1985, 112, 360-381;Farquharらの文献、J. Pharm. Sci. 1983, 72, 324-325;Freemanらの文献、J. Chem. Soc, Chem. Commun. 1991, 875-877;Friis、及びBundgaardの文献、Eur. J. Pharm. Sci. 1996, 4, 49-59;Gangwarらの文献、Des. Biopharm. Prop. Prodrugs Analogs, 1977, 409-421;Nathwani、及びWoodの文献、Drugs 1993, 45, 866-94;Sinhababu、及びThakkerの文献、Adv. Drug Delivery Rev. 1996, 19, 241-273;Stellaらの文献、Drugs 1985, 29, 455-73;Tanらの文献、Adv. Drug Delivery Rev. 1999, 39, 117-151;Taylorの文献、Adv. Drug Delivery Rev. 1996, 19, 131-148;Valentino、及びBorchardtの文献、Drug Discovery Today 1997, 2, 148-155;Wiebe、及びKnausの文献、Adv. Drug Delivery Rev. 1999, 39, 63- 80 ;並びにWallerらの文献、Br. J. Clin. Pharmac.1989, 28, 497-507。

【0116】

特定の実施態様において、化合物のホスフェート、カルボン酸、アミノ酸エステルプロドラッグが本明細書に提供される。

【0117】

特定の実施態様において、PI3Kの可逆的阻害剤である化合物が本明細書に提供される。特定の実施態様において、PI3Kの不可逆阻害剤である化合物が本明細書に提供される。特定の実施態様において、PI3Kアイソフォームの選択的な可逆的阻害剤である化合物が本明細書に提供される。特定の実施態様において、PI3Kアイソフォームの選択的な不可逆阻害剤である化合物が本明細書に提供される。

【0118】

特定の実施態様において、p110 の可逆的阻害剤である化合物が本明細書に提供される。特定の実施態様において、p110 の不可逆阻害剤である化合物が本明細書に提供される。特定の実施態様において、p110 の選択的な可逆的阻害剤である化合物が本明細書に提

供される。特定の実施態様において、p110 の選択的な不可逆阻害剤である化合物が本明細書に提供される。

【0119】

任意の理論に拘束されずに、特定の実施態様において、本明細書に提供される化合物は、p110 に独特であるHis-855と相互作用すると考えられる。任意の理論に拘束されずに、特定の実施態様において、本明細書に提供される化合物は、p110 に独特であるHis-855と反応すると考えられる。任意の理論に拘束されずに、特定の実施態様において、本明細書に提供される化合物は、p110 に独特であるHis-855をアルキル化すると考えられる。

【0120】

任意の理論に拘束されずに、特定の実施態様において、本明細書に提供される化合物は、PI3Kのp110 アイソフォームを不可逆的に阻害するために適応され则认为られる。任意の理論に拘束されずに、特定の実施態様において、本明細書に提供される化合物は、PI3Kのp110 アイソフォームのATP結合ポケットの一部を形成すると考えられるHis-855基をターゲットするために適応されるが、その他のアイソフォームでは適応されないと考えられる。任意の理論に拘束されずに、特定の実施態様において、p110 のHis-855をターゲットすることにより、本明細書に提供される化合物は、このPI3Kアイソフォームを選択的に、及び不可逆的に阻害すると考えられる。

【0121】

酵素標的の不可逆阻害は、多数の有望な利点を有する：例えば、(a) ATPの可逆的な競合的な遮断によってATP部位をシャットダウンするキナーゼ阻害剤は、ATPレベルが高いので、ATP結合と競合するために、酵素に非常に堅固に結合し、及び/又は長期間細胞における高血漿レベルを維持しなければならず；(b) 酵素は、永久にシャットダウンされて、かつ経路は、酵素の再合成によって再活性化されるだけであり、これは、いくらか時間を要するであろう；(c) これは、より達成可能な投薬療法のために、用量の間をより長時間にできる；(d) これは、一つの実施態様において、酵素の異なるアイソフォーム間の選択性についてのさらなるメカニズムを提供する。

【0122】

(合成の方法)

一つの実施態様において、本明細書で定義したとおりの式Ia、Ib、Ic、又はIdの化合物を作製する方法であって、置換されたピリミジン、又はトリアジン中間体をアルキルハライド、又はアルキルスルホナートを含む適切な種とカップリングする工程を含む方法が、本明細書に提供される。

【0123】

特定の実施態様において、本明細書で定義したとおりの式Ia、Ib、Ic、又はIdの化合物を作製する方法であって、置換されたピリミジン、又はトリアジン中間体を適切な種とカップリングする工程を含む方法が、本明細書に提供される。一つの実施態様において、適切な種は、PI3Kのp110 サブユニットのHis-855を選択的にアルキル化することができるアルキルハライド、又はアルキルスルホナートを含む。

【0124】

特定の実施態様において、式Iの化合物のリンカー基QがNH基を含むときに、本方法は、ピリミジン、又はトリアジン中間体を適切なアシル化する種と反応する工程を含む。特定の実施態様において、本方法は、ハロ置換されたピリミジン、又はトリアジン中間体を適切なアシル化された種と反応する工程を含む。

【0125】

本明細書に提供される化合物は、多数の異なる方法によって調製することができ、以下の実施例は代表例であり、その他の関連した手順を除外しない。

【0126】

一つの実施態様において、リンカー基Qがアミノ置換基を含むときに、式Ia、Ib、Ic、又はIdの化合物は、カップリング試薬の存在下においてアシル化種(例えば、アシルハラ

10

20

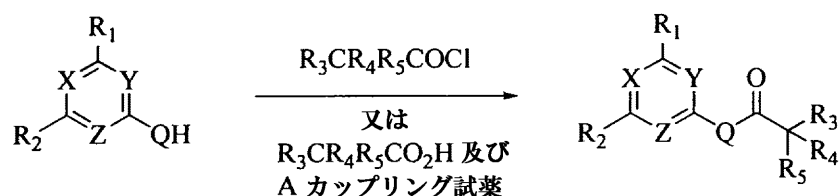
30

40

50

イド)、又は酸同等物との反応によって調製される(方法A):

【化17】



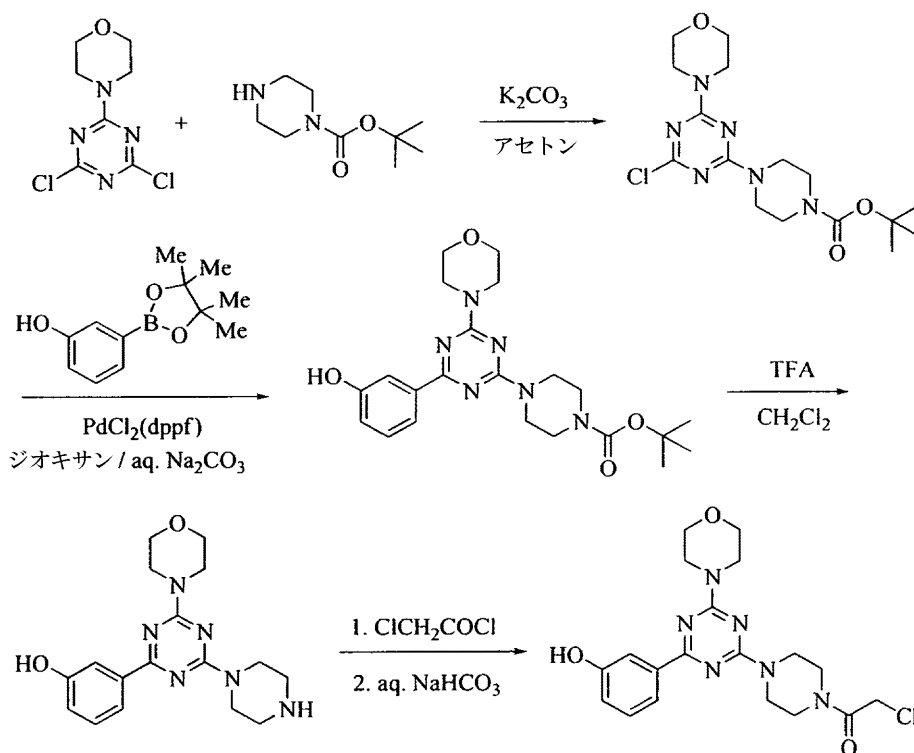
式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 Q 、 X 、 Y 、及び Z は、それぞれ本明細書に定義したとおりである。

10

【0127】

スキーム1に示した例は、方法Aの例証として提供される。

【化18】



20

30

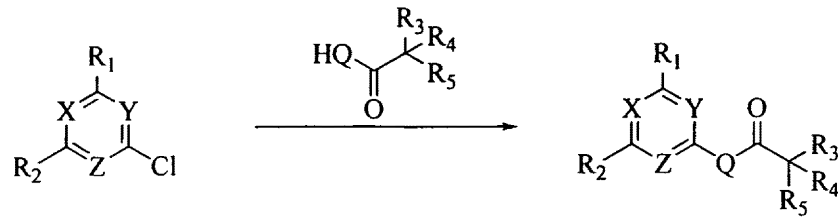
スキーム1. 3-[4-[4-(クロロアセチル)-1-ピペラジニル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]フェノールの合成

40

【0128】

別の実施態様において、式1a、1b、1c、又は1dの化合物は、以前にアシル化された種による、2-、又は4-ハロピリミジン、又は2-ハロ-1,3,5-トリアジン誘導体上のハロゲン置換反応によって調製される(方法B):

【化 1 9】

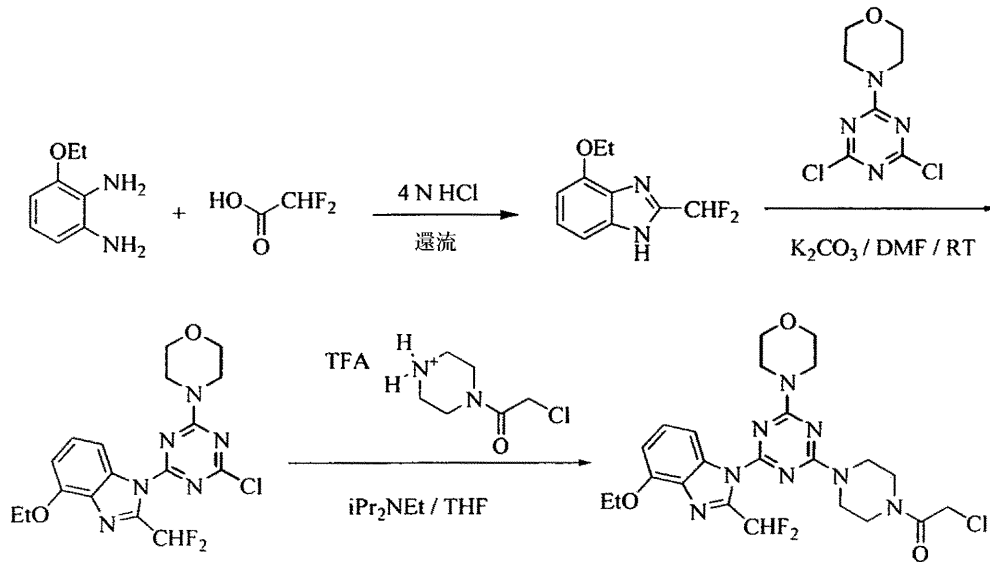


【 0 1 2 9】

10

スキーム2に示した例は、方法Bの例証として提供される。

【化 2 0】



20

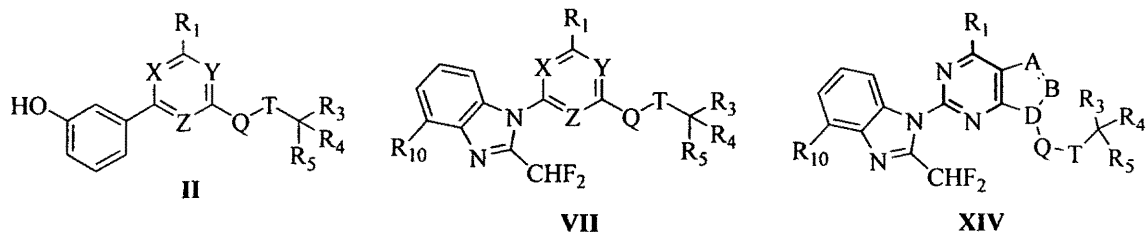
スキーム 2. 1-[4-[4-(クロロアセチル)-1-ピペラジニル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-2-(ジフルオロメチル)-4-エトキシ-1H-ベンズイミダゾールの合成

30

【 0 1 3 0】

表1は、本明細書に提供され、及びスキーム1、及び2に概説される方法によって調製される、代表的な化合物の詳細を示す。

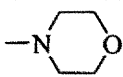
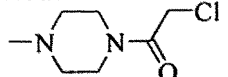
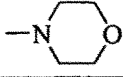
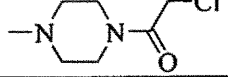
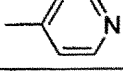
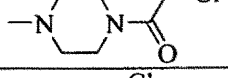
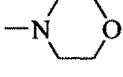
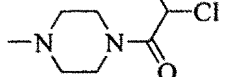
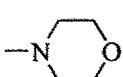
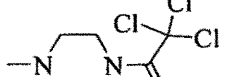
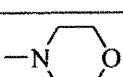
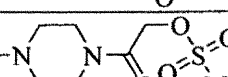
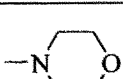
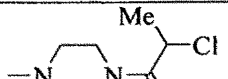
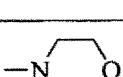
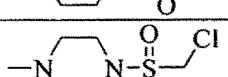
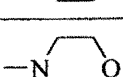
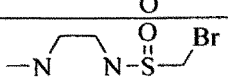
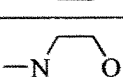
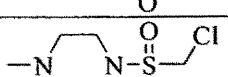
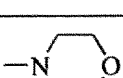
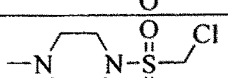
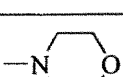
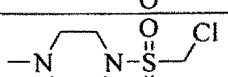
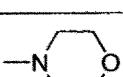
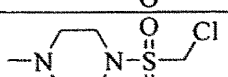
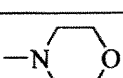
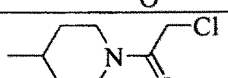
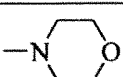
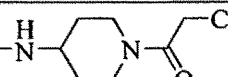
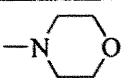
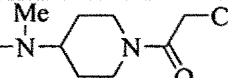
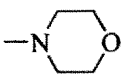
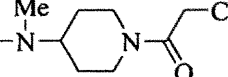
【表 1】

表 1. 本明細書に提供される代表的な化合物の例^a

実施例	タイプ	X	Y	Z	R ₁	Q-T-CR ₃ R ₄ R ₅	R ₁₀	MW
1	II	N	N	N			--	418.89
2	VII	N	N	N			OEt	536.97
3	VII	N	N	N			H	492.92

10

20

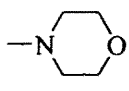
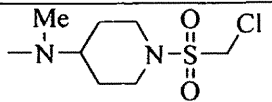
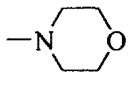
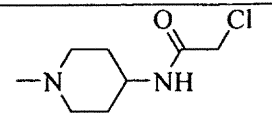
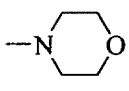
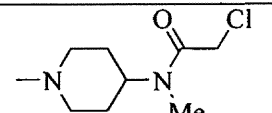
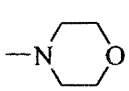
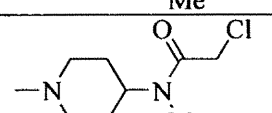
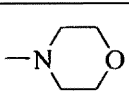
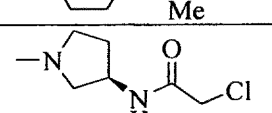
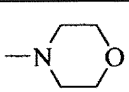
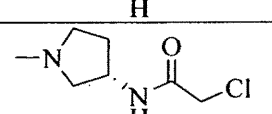
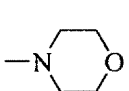
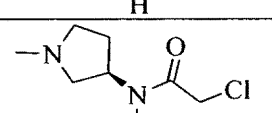
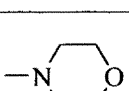
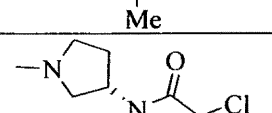
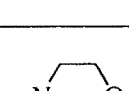
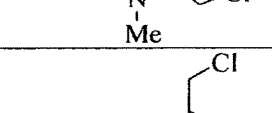
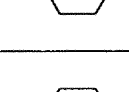
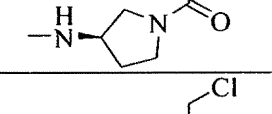
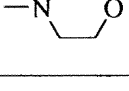
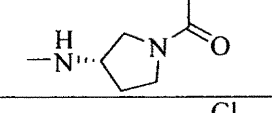
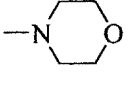
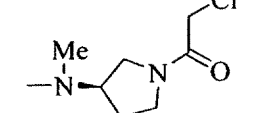
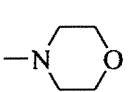
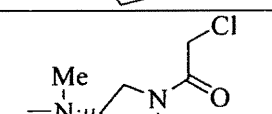
4	VII	N	N	N			OMe	522.95
5	VII	N	N	N			OH	508.92
6	VII	N	N	N			OMe	514.92
7	VII	N	N	N			OMe	557.38
8	VII	N	N	N			OMe	591.83
9	VII	N	N	N			OMe	582.58
10	VII	N	N	N			OMe	536.96
11	VII	N	N	N			OMe	558.99
12	VII	N	N	N			OMe	603.44
13	VII	N	N	N			O(CH ₂) ₃ NMe ₂	630.11
14	VII	N	CH	N			OMe	558.00
15	VII	N	N	CH			OMe	558.00
16	VII	CH	N	N			OMe	558.00
17	VII	N	N	N			OMe	521.95
18	VII	N	N	N			OMe	536.96
19	VII	N	N	N			OMe	550.99
20	VII	N	N	N			O(CH ₂) ₃ NMe ₂	622.11

10

20

30

40

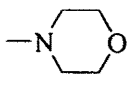
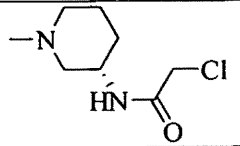
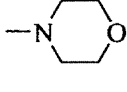
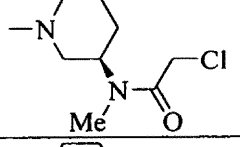
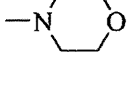
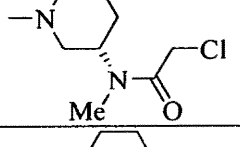
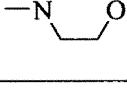
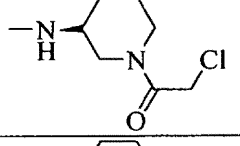
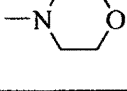
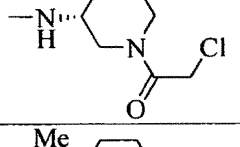
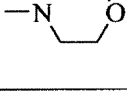
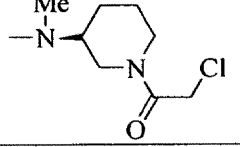
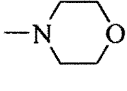
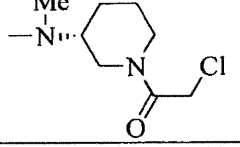
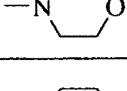
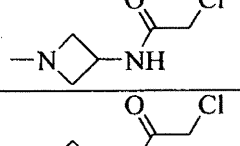
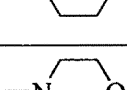
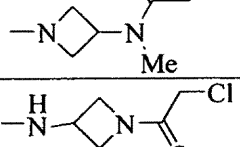
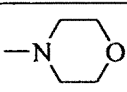
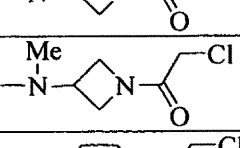
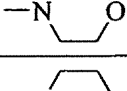
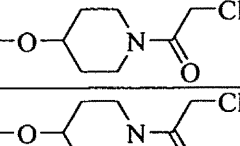
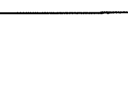
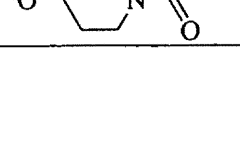


21	VII	N	N	N			OMe	587.04
22	VII	N	N	N			OMe	536.96
23	VII	N	N	N			OMe	550.99
24	VII	N	N	N			O(CH ₂) ₃ NMe ₂	622.11
25	VII	N	N	N			OMe	522.94
26	VII	N	N	N			OMe	522.94
27	VII	N	N	N			OMe	536.96
28	VII	N	N	N			OMe	536.96
29	VII	N	N	N			OMe	522.94
30	VII	N	N	N			OMe	522.94
31	VII	N	N	N			OMe	536.96
32	VII	N	N	N			OMe	536.96
33	VII	N	N	N			OMe	536.96

10

20

30

40

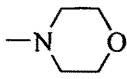
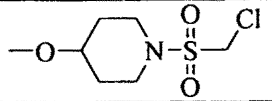
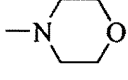
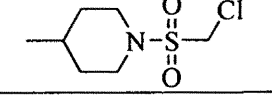
34	VII	N	N	N			OMe	536.96
35	VII	N	N	N			OMe	550.99
36	VII	N	N	N			OMe	550.99
37	VII	N	N	N			OMe	536.96
38	VII	N	N	N			OMe	536.96
39	VII	N	N	N			OMe	550.99
40	VII	N	N	N			OMe	550.99
41	VII	N	N	N			OMe	508.91
42	VII	N	N	N			OMe	522.94
43	VII	N	N	N			OMe	508.91
44	VII	N	N	N			OMe	522.94
45	VII	N	N	N			OMe	537.95
46	VII	N	N	N			O(CH ₂) ₃ NMe ₂	609.07

10

20

30

40

47	VII	N	N	N			$\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{NMe}_2$	645.12
48	XIV	CH	N	N			OMe	597.04

a. 全ての化合物は、 ^1H NMR、及びLCMS (APCI⁺) によって分析し、C、H、及びNについて良好な燃焼分析であった。

10

【0131】

(医薬組成物)

一つの実施態様において、本明細書に定義したとおりの式Ia、Ib、Ic、又はIdの化合物、及び医薬として許容し得る賦形剤、アジュバント、担体、緩衝剤、又は安定剤を含む医薬組成物が本明細書に提供される。

【0132】

一つの実施態様において、医薬として許容し得る賦形剤、アジュバント、担体、緩衝剤、又は安定剤は、毒性を示さず、活性成分の有効性を妨げない。担体、又はその他の材料の正確な性質は、投与経路に依存し、経口、又は皮膚、皮下、静脈内注射などの注射によるものであってもよい。

20

【0133】

一つの実施態様において、医薬組成物は、本明細書に提供される化合物、及び一つ以上の医薬として許容し得る賦形剤、又は担体を含む経口投与用剤形として提供される。経口投与用に製剤化される本明細書に提供される医薬組成物は、錠剤、カプセル、粉末、又は液体状態であってもよい。錠剤は、固体担体、又はアジュバントを含んでもよい。液体医薬組成物は、一般に、水、石油、動物、又は植物油、若しくは鉱油、又は合成油などの液体担体を含むことができる。生理食塩水、デキストロース、又はその他の糖溶液、又はエチレングリコール、プロピレングリコール、若しくはポリエチレングリコールなどのグリコールが含まれてもよい。カプセルは、ゼラチンなどの固体担体を含んでもよい。

30

【0134】

別の実施態様において、医薬組成物は、非経口投与用剤形、及び一つ以上の医薬として許容し得る賦形剤、又は担体で提供される。医薬組成物が静脈内、皮膚、又は皮下注射用に製剤化される場合、活性成分は、発熱性物質を含まず、かつ適切なpH、等張性、及び安定性を有する非経口的に許容し得る水溶液の形態であるだろう。当業者は、例えば、塩化ナトリウム注射液、リンゲル液、又は乳酸添加リンゲル液などの等張性媒体を使用する適切な溶液を十分に調製することができる。防腐剤、安定剤、緩衝液、抗酸化剤、及び/又はその他の添加物が必要に応じて含まれてもよい。

【0135】

更に別の実施態様において、医薬組成物は、本明細書に提供される化合物、及び一つ以上の医薬として許容し得る賦形剤、又は担体を含む、局所投与用剤形として提供される。

40

【0136】

また、医薬組成物は、遅延、延長、長期、持続、パルス、制御、加速、及び高速、標的化、プログラム化放出、並びに胃保持剤形を含む、修飾された放出剤形として製剤化することができる。これらの剤形は、当業者に公知の従来の方法、及び技術に従って調製することができる(レミントン:薬学の科学、及び実務(Remington:The science and practice of pharmacy)、上記;修飾放出ドラッグデリバリー技術(Modified-Release Drug Delivery Technology)、第2版、Rathboneらの文献、編 Marcel Dekker, Inc.: New York, NY, 2008を参照されたい)。

【0137】

50

本明細書に提供される医薬組成物は、単位剤形、又は複数剤形として提供することができる。本明細書に使用される単位剤形は、ヒト、及び動物対象に対する投与に適した物理的に分離した単位をいい、当該技術分野において公知のように個別に包装される。それぞれの単位用量は、所要の薬学的担体、又は賦形剤を伴って、所望の治療効果を発揮するのに十分な所定の量の活性成分（類）を含む。単位剤形の例は、アンプル、シリンジ、並びに個々に包装された錠剤、及びカプセルを含む。単位剤形は、その一部、又は複数で投与してもよい。複数剤形は、分離した単位剤形で投与される単一の容器に包装された複数の同一の単位剤形である。複数剤形の例は、バイアル、錠剤、若しくはカプセルの瓶、又はポイント、若しくはガロンの瓶を含む。

【0138】

本明細書に提供される医薬組成物は、一度に投与することができ、又は間隔をおいて複数回投与することができる。正確な治療の投薬量、及び期間は、治療を受ける患者の年齢、体重、及び状態により変えてもよく、公知の試験プロトコルを使用して、又はインビボ、若しくはインビトロ試験、若しくは診断データからの推定によって実験的に決定し得ることが理解される。任意の特定個人については、具体的な投与計画が、個々の必要性、及び投与する、又は製剤の投与を監督する人の専門的判断に従って経時的に調整されるべきであることが更に理解される。

【0139】

別の実施態様において、本明細書に提供される医薬組成物は、本明細書で定義したとおりの1つ以上の化学療法剤を更に含む。

【0140】

更に別の実施態様において、癌の治療のための医薬の製造における式Ia、Ib、Ic、又はIdの化合物の使用が本明細書に提供される。特定の実施態様において、医薬は、錠剤、カプセル、粉末、又は液体形態である。特定の実施態様において、医薬は、本明細書に記述したように製剤化される。

【0141】

A. 経口投与

経口投与用に本明細書に提供される医薬組成物は、経口投与用の固体、半固体、又は液体剤形で提供することができる。本明細書に使用される経口投与は、また、頬側、舌、及び舌下投与を含む。適切な経口剤形は、錠剤、速溶剤、咀嚼錠、カプセル、丸剤、ストリップ、トローチ、ロゼンジ、香錠、カシェ剤、ペレット、医薬用チューインガム、原末、発泡性、若しくは非発泡性粉末、又は顆粒、経口ミスト、溶液、乳剤、懸濁液、ウエハ、スプリングル、エリキシル、及びシロップを含むが、限定されない。活性成分（類）に加えて、医薬組成物は、結合剤、充填剤、希釈剤、崩壊剤、湿潤剤、潤滑剤、流動促進剤、着色剤、色流れ阻害剤、甘味剤、香料、乳化剤、懸濁、及び分散剤、防腐剤、溶媒、非水性液体、有機酸、及び二酸化炭素源を含むが、限定されない、1つ以上の医薬として許容し得る担体、又は賦形剤を含むことができる。

【0142】

結合剤、又は造粒剤は、圧縮後の錠剤を無傷に確保するための凝集性を錠剤に与える。適切な結合剤、又は造粒剤は、コーンスターチ、ジャガイモデンプン、及びアルファ化デンプン（例えば、STARCH 1500）などのデンプン；ゼラチン；スクロース、グルコース、デキストロース、糖蜜、及び乳糖などの糖；アカシア、アルギン酸、アルギナート、アイリッシュモスの抽出物、パンワー（panwar）ゴム、ガッチ（ghatti）ゴム、イサブゴル（isabgol）外皮の粘液、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン（PVP）、ビーゴム、カラマツアラボガラクトン（larch arabogalactan）、トラガント末、及びグアーガムなどの天然、並びに合成のゴム；エチルセルロース、酢酸セルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース（HEC）、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）などのセルロース；AVICEL-PH-101、AVICEL-PH-103、AVICEL RC-581、AVICEL-PH-105（FMC Corp., Marcus Hook

10

20

30

40

50

、PA)などの微結晶性セルロース；並びにこれらの混合物を含むが、限定されない。適切な充填剤は、タルク、炭酸カルシウム、微結晶性セルロース、粉末セルロース、デキストラート (dextrates)、カオリン、マンニトール、ケイ酸、ソルビトール、デンプン、アルファ化デンプン、及びこれらの混合物を含むが、限定されない。本明細書に提供される医薬組成物における結合剤、又は充填剤の量は、製剤の型に応じて変化し、当業者には容易に認識できる。結合剤、又は充填剤は、本明細書に提供される医薬組成物の約50～約99重量%で存在することができる。

【0143】

適切な希釈剤は、リン酸二カルシウム、硫酸カルシウム、乳糖、ソルビトール、スクロース、イノシトール、セルロース、カオリン、マンニトール、塩化ナトリウム、乾燥デンプン、及び粉糖を含むが、限定されない。十分な量で存在するとき、マンニトール、乳糖、ソルビトール、スクロース、及びイノシトールなどの特定の希釈剤は、咀嚼による口内崩壊を可能にする特性を圧縮錠剤に与えることができる。このような圧縮錠剤は、咀嚼錠として使用することができる。本明細書に提供される医薬組成物における希釈剤の量は、製剤の型に応じて変化し、当業者には容易に認識できる。

10

【0144】

適切な崩壊剤は、寒天；ベントナイト；メチルセルロース、及びカルボキシメチルセルロースなどのセルロース；木材製品；天然海綿；カチオン交換樹脂；アルギン酸；グアーゴム、及びビーゴムHVなどのゴム；柑橘類パルプ；クロスカルメロースなどの架橋セルロース；クロスポビドンなどの架橋重合体；架橋デンプン；炭酸カルシウム；デンプングリコール酸ナトリウムなどの微結晶性セルロース；ポラクリリン (polacrilin) カリウム；コーンスターチ、ジャガイモデンプン、タピオカデンプン、及びアルファ化デンプンなどのデンプン；粘土；アライン (aligns)；並びにこれらの混合物を含むが、限定されない。本明細書に提供される医薬組成物における崩壊剤の量は、製剤の型に応じて変化し、当業者には容易に認識できる。本明細書に提供される医薬組成物における崩壊剤の量は、製剤の型に応じて変化し、及び当業者には容易に認識できる。本明細書に提供される医薬組成物は、約0.5～約15重量%、又は約1～約5重量%の崩壊剤を含んでいてもよい。

20

【0145】

適切な潤滑剤は、ステアリン酸カルシウム；ステアリン酸マグネシウム；鉱油；軽油；グリセリン；ソルビトール；マンニトール；ベヘン酸グリセロール、及びポリエチレングリコール (PEG) などのグリコール；ステアリン酸；ドデシル硫酸ナトリウム；タルク；落花生油、綿実油、ひまわり油、ゴマ油、オリーブ油、コム油、及びダイズ油を含む水素添加植物油；ステアリン酸亜鉛；オレイン酸エチル；ラウリル酸エチル；寒天；デンプン；リコポジウム；AEROSIL (登録商標) 200 (W.R. Grace Co., Baltimore, MD)、及びCAB-O-SIL (登録商標) (Cabot Co. of Boston, MA) などのシリカ、又はシリカゲル、及びこれらの混合物を含むが、限定されない。本明細書に提供される医薬組成物は、約0.1～約5重量%の潤滑剤を含んでいてもよい。

30

【0146】

適切な流動促進剤は、コロイド状二酸化ケイ素、CAB-O-SIL (登録商標)、及びアスベストフリータルクを含むが、限定されない。適切な着色剤は、任意の承認された、公認の、水溶性FD&C色素、及びアルミナ水和物で懸濁される水不溶性FD&C色素、及びレーキ顔料、並びにこれらの混合物を含むが、限定されない。レーキ顔料は、重金属の水和酸化物に対する水溶性色素の吸着による組み合わせであり、色素の不溶性形態を生じる。適切な香料は、果実などの植物から抽出される天然香料、及びペパーミント、並びにサリチル酸メチルなどの心地よい味覚を生ずる化合物の合成混合物を含むが、限定されない。適切な甘味剤は、スクロース、乳糖、マンニトール、シロップ、グリセリン、並びにサッカリン、及びアスパルテムなどの人工甘味剤を含むが、限定されない。適切な乳化剤は、ゼラチン、アカシア、トラガカンタ、ベントナイト、及びポリオキシエチレンソルビタンモノオレアート (TWEEN (登録商標) 20)、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレアート80 (TWEEN (登録商標) 80)、トリエタノールアミンオレアートなどの界面活性剤を含むが、限

40

50

定されない。適切な懸濁、及び分散剤は、カルボキシルメチルセルロースナトリウム、ペクチン、トラガカンタ、ビーガム、アカシア、カルボメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、及びポリビニルピロリドンを含むが、限定されない。適切な保存剤は、グリセリン、メチル、及びプロピルパラベン、安息香酸 (benzoic add)、安息香酸ナトリウム、及びアルコールを含むが、限定されない。適切な湿潤剤は、プロピレングリコールモノステアレート、ソルビタンモノオレアート、ジエチレングリコールモノラウレート、及びポリオキシエチレンラウリルエーテルを含む。適切な溶媒は、グリセリン、ソルビトール、エチルアルコール、及びシロップを含むが、限定されない。乳剤において利用される適切な非水溶液体は、鉱油、及び綿実油を含むが、限定されない。適切な有機酸は、クエン酸、及び酒石酸を含むが、限定されない。適切な二酸化炭素源は、炭酸水素ナトリウム、及び炭酸ナトリウムを含むが、限定されない。

10

【 0 1 4 7 】

多くの担体、及び賦形剤は、同一製剤中でも、複数の機能を果たし得ることを理解すべきである。

【 0 1 4 8 】

経口投与用に本明細書に提供される医薬組成物は、圧縮錠剤、粉薬錠剤、咀嚼可能ロゼンジ、迅速溶解錠剤、多重圧縮錠剤、若しくは腸溶コーティング錠、糖衣錠、又はフィルムコート錠として提供することができる。腸溶性錠剤は、胃酸の作用には抵抗するが小腸で溶解、又は崩壊する物質で被覆されている圧縮錠剤であり、従って、活性成分を胃の酸性環境から保護する。腸溶コーティングは、脂肪酸、脂肪、サリチル酸フェニル、ろう、シェラック、アンモニア処理したシェラック、及び酢酸フタル酸セルロースを含むが、限定されない。糖衣錠は、糖衣に囲まれた圧縮錠剤であり、これは、不愉快な味、又は香りを隠し、錠剤を酸化から保護するのに役立つだろう。フィルムコーティング錠は、水溶性材料の薄層、又はフィルムでコートされた圧縮錠剤である。フィルムコーティングは、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシルメチルセルロースナトリウム、ポリエチレングリコール4000、及び酢酸フタル酸セルロースを含むが、限定されない。フィルムコーティングは、糖衣と同一の一般的特性を与える。多重圧縮錠剤は、層状錠剤、及び押圧被覆、又は乾燥被覆錠剤を含む、一つ以上の圧縮サイクルによって作製される圧縮錠剤である。

20

【 0 1 4 9 】

錠剤剤形は、単独で、又は結合剤、崩壊剤、制御放出重合体、潤滑剤、希釈剤、及び/若しくは着色剤を含む本明細書に記述される1つ以上の担体、又は賦形剤と組み合わせて、粉末状、結晶状、又は粒状の形態の活性成分から調製することができる。香料、及び甘味剤は、特に咀嚼錠、及びロゼンジの形成において有用である。

30

【 0 1 5 0 】

経口投与用に本明細書に提供される医薬組成物は、ゼラチン、メチルセルロース、デンプン、又はアルギン酸カルシウムから作製される軟、又は硬カプセルとして提供することができる。硬ゼラチンカプセルは、乾燥充填 (dry-filled) カプセル (DFC) としても知られ、一方が他方の上を滑る2つの部分からなり、従って、完全に活性成分を封入する。軟カプセル剤 (SEC) は、グリセリン、ソルビトール、又は同様のポリオールの添加によって可塑化される、軟らかい、ゼラチンシェルなどの球状シェルである。軟ゼラチンシェルは、微生物の増殖を防止するために、保存剤を含んでもよい。適切な保存剤は、本明細書に記載したとおりのものであり、メチルパラベン、及びプロピルパラベン、並びにソルビン酸を含む。本明細書に提供される液体、半固体、及び固体の剤形は、カプセルに封入してもよい。適切な液体、及び半固体剤形は、炭酸プロピレン、植物油、又はトリグリセリドの溶液、及び懸濁液を含む。このような溶液を含むカプセルは、米国特許第4,328,245号；第4,409,239号；及び第4,410,545号に記載されているように調製することができる。また、カプセルは、活性成分の溶解を修飾、又は持続するために当業者に知られているように、被覆してもよい。

40

【 0 1 5 1 】

経口投与用に本明細書に提供される医薬組成物は、乳剤、溶液、懸濁液、エリキシル、

50

及びシロップを含む液体、並びに半固体剤形で提供することができる。乳剤は、一方の液体が他方の液体全体にわたって小さな小球の形態で分散する二相系であり、水中油型、又は油中水型であることができる。乳剤は、医薬として許容し得る非水性液体、又は溶媒、乳化剤、及び保存剤を含んでいてもよい。懸濁液は、医薬として許容し得る懸濁剤、及び保存剤を含んでいてもよい。水性アルコール溶液は、低級アルキルアルデヒドのジ（低級アルキル）アセタール；例えば、アセトアルデヒドジエチルアセタールなどのアセタール、並びにプロピレングリコール、及びエタノールなどの１つ、又は複数のヒドロキシル基を有する水混和性溶媒を含んでいてもよい。エリキシルは、透明で甘い含水アルコール溶液である。シロップは、糖、例えばスクロースの濃縮された水溶液であり、保存剤をまた含んでいてもよい。液体剤形については、例えば、ポリエチレングリコールの溶液を十分な量の医薬として許容し得る液体担体、例えば水で希釈して、投与のために都合よく測定してもよい。

10

【 0 1 5 2 】

その他の有用な液体、及び半固体剤形は、限定されないが、本明細書に提供した活性成分（類）、及び1,2-ジメトキシメタン、ダイグライム、トリグライム、テトラグライム、ポリエチレングリコール-350-ジメチルエーテル、ポリエチレングリコール-550-ジメチルエーテル、ポリエチレングリコール-750-ジメチルエーテルを含むジアルキル化モノ -、又はポリ - アルキレングリコールを含むものであり、350、550、750は、ポリエチレングリコールのおよその平均分子量をいう。これらの製剤は、ブチルヒドロキシトルエン（BHT）、ブチルヒドロキシアニソール（BHA）、没食子酸プロピル、ビタミンE、ヒドロキノ

20

【 0 1 5 3 】

また、経口投与用に本明細書に提供される医薬組成物は、リボソーム、ミセル、マイクロスフェア、又はナノシステムの形態として提供することができる。ミセルの剤型は、米国特許第6,350,458号に記載されているように調製することができる。

【 0 1 5 4 】

経口投与用に本明細書に提供される医薬組成物は、非発泡性、又は発泡性の、液体剤形に再構成される顆粒、及び粉末として提供することができる。非発泡性顆粒、又は粉末において使用される医薬として許容し得る担体、及び賦形剤は、希釈剤、甘味料、及び湿潤剤を含んでいてもよい。発泡性顆粒、又は粉末において使用される医薬として許容し得る担体、及び賦形剤は、有機酸、及び二酸化炭素源を含んでいてもよい。

30

【 0 1 5 5 】

着色料、及び香料は、上記剤形すべてにおいて使用することができる。

【 0 1 5 6 】

経口投与用に本明細書に提供される医薬組成物は、遅延、持続、パルス、制御、標的化、及びプログラム化放出剤形を含む即時、又は修飾放出剤形として製剤化することができる。

40

【 0 1 5 7 】

B. 非経口投与

本明細書に提供される医薬組成物は、局所、又は全身性投与のために、注射、注入、又は移植によって非経口的に投与することができる。本明細書に使用される非経口投与は、静脈内、動脈内、腹膜内、クモ膜下腔内、心室内、尿道内、胸骨内、頭蓋内、筋肉内、滑液包内、膀胱内、及び皮下投与を含む。

【 0 1 5 8 】

非経口投与用に本明細書に提供される医薬組成物は、溶液、懸濁液、乳剤、ミセル、リボソーム、マイクロスフェア、ナノシステム、及び注射前に液体中の溶液、又は懸濁液のために適した固体形態を含む非経口投与のために適した任意の剤形に製剤化することがで

50

きる。このような剤形は、医薬品科学の当業者に公知の従来法に従って調製することができる（レミントン：薬学の科学、及び実務（Remington:The science and practice of pharmacy）、上記を参照されたい）。

【0159】

また、非経口投与用に意図される医薬組成物は、水性媒体、水混和性媒体、非水性媒体、微生物の増殖に対する抗菌剤、又は防腐剤、安定剤、溶解性増強剤、等張剤、緩衝剤、抗酸化剤、局所麻酔薬、懸濁、又は分散剤、湿潤、又は乳化剤、錯化剤、封鎖、又はキレート剤、抗凍結剤、溶解保護剤、増粘剤、pH調整剤、及び不活性ガスを含むが、限定されない1つ以上の医薬として許容し得る担体、並びに賦形剤を含むことができる。

【0160】

適切な水性媒体は、水、食塩水、生理食塩水、又はリン酸緩衝食塩水（PBS）、塩化ナトリウム注射液、リンゲル液、等張性デキストロース注射液、滅菌水注射液、デキストロース、及び乳酸添加リンゲル液を含むが、限定されない。適切な非水性媒体は、植物由来の固定油、ヒマシ油、とうもろこし油、綿実油、オリーブ油、落花生油、ハッカ油、サフラワー油、ゴマ油、ダイズ油、水素添加植物油、水素添加ダイズ油、及びココナッツ油の中鎖トリグリセリド、並びにヤシ種油を含むが、限定されない。適切な水混和性媒体は、エタノール、1,3-ブタンジオール、液体ポリエチレングリコール（例えば、ポリエチレングリコール300、及びポリエチレングリコール400）、プロピレングリコール、グリセリン、N-メチル-2-ピロリドン、N,N-ジメチルアセトアミド、及びジメチルスルホキシドを含むが、限定されない。

【0161】

適切な抗菌剤、又は保存剤は、フェノール、クレゾール、水銀剤、ベンジルアルコール、クロロブタノール、メチル、及びプロピルp-ヒドロキシベンゾエート、チメロサル、塩化ベンザルコニウム（例えば、塩化ベンゼトニウム）、メチル-、及びプロピル-パラベン、並びにソルビン酸を含むが、限定されない。適切な等張剤は、塩化ナトリウム、グリセリン、及びデキストロースを含むが、限定されない。適切な緩衝剤は、リン酸、及びクエン酸を含むが、限定されない。適切な抗酸化剤は、亜硫酸水素塩、及びメタ重亜硫酸ナトリウムを含む本明細書に記述したようなものである。適切な局所麻酔薬は、塩酸プロカインを含むが、限定されない。適切な懸濁、及び分散剤は、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、及びポリビニルピロリドンを含む本明細書に記述したようなものである。適切な乳化剤は、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレアート80、及びトリエタノールアミンオレアートを含む本明細書に記述したものである。適切な封鎖、又はキレート剤は、EDTAを含むが、限定されない。適切なpH調整剤は、水酸化ナトリウム、塩酸、クエン酸、及び乳酸を含むが、限定されない。適切な錯化剤は、 α -シクロデキストリン、 β -シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリン、スルホブチルエーテル- β -シクロデキストリン、及びスルホブチルエーテル7- β -シクロデキストリン（CAPTISOL（登録商標）、CyDex、Lenexa、KS）を含むシクロデキストリンを含むが、限定されない。

【0162】

本明細書に提供される医薬組成物が複数用量投与用に製剤化される場合、複数用量非経口的製剤は、静菌、又は静真菌濃度にて抗菌薬を含まなければならない。すべての非経口製剤は、当該技術分野において知られ、及び実施されるように、無菌でなければならない。

【0163】

一つの実施態様において、非経口投与用の医薬組成物は、すぐ使用できる無菌液として提供される。別の実施態様において、医薬組成物は、凍結乾燥粉末、及び皮下注射用錠剤を含む無菌の乾燥可溶製品として提供され、使用前に媒体で再構成される。更に別の実施態様において、医薬組成物は、すぐ使用できる無菌の懸濁液として提供される。更に別の実施態様において、医薬組成物は、無菌の乾燥不溶製品として提供され、使用前に媒体で再構成される。更に別の実施態様において、医薬組成物は、すぐ使用できる無菌の乳剤と

して提供される。

【0164】

非経口投与用に本明細書に提供される医薬組成物は、遅延、持続、パルス、制御、標的化、及びプログラム化放出形態を含む、即時、又は修飾放出剤形として製剤化することができる。

【0165】

非経口投与用に本明細書に提供される医薬組成物は、移植デポーとしての投与のための、懸濁液、固体、半固体、又はチキソトロピック液体として製剤化することができる。一つの実施態様において、本明細書に提供される医薬組成物は、体液には不溶性であるが医薬組成物中の活性成分を、それを介して拡散させる外側高分子膜に囲まれている固体の内側マトリックスに分散されている。

10

【0166】

適切な内側マトリックスは、ポリメチルメタクリレート、ポリブチルメタクリレート、可塑化、又は非可塑化ポリビニルクロライド、可塑化ナイロン、可塑化ポリエチレンテレフタレート、天然ゴム、ポリイソプレン、ポリイソブチレン、ポリブタジエン、ポリエチレン、エチレン-ビニルアセテート共重合体、シリコンゴム、ポリジメチルシロキサン、シリコンカルボナート共重合体、アクリル酸、及びメタクリル酸のエステルのヒドロゲルなどの親水性重合体、コラーゲン、架橋ポリビニルアルコール、及び架橋部分加水分解ポリビニルアセテートを含むが、限定されない。

【0167】

適切な外側高分子膜は、限定されないが、ポリエチレン、ポリプロピレン、エチレン/プロピレン共重合体、エチレン/アクリル酸エチル共重合体、エチレン/ビニルアセテート共重合体、シリコンゴム、ポリジメチルシロキサン、ネオプレンゴム、塩素化ポリエチレン、ポリビニルクロライド、ビニルアセテート、塩化ビニリデン、エチレン、及びプロピレンとビニルクロライドの共重合体、イオノマーポリエチレンテレフタレート、ブチルゴムエピクロロヒドリンゴム、エチレン/ビニルアルコール共重合体、エチレン/ビニルアセテート/ビニルアルコールターポリマー、及びエチレン/ビニルオキシエタノール共重合体を含む。

20

【0168】

C. 局所投与

本明細書に提供される医薬組成物は、皮膚、開口部、又は粘膜に局所的に投与することができる。本明細書に使用される局所投与は、皮膚（内）、結膜、角膜内、眼内、眼、耳介内、経皮、経鼻、経膈、尿道、呼吸器、及び直腸の投与を含む。

30

【0169】

本明細書に提供される医薬組成物は、乳剤、溶液、懸濁液、クリーム、ゲル、ヒドロゲル、軟膏、散布剤、包帯剤、エリキシル、ローション、懸濁液、チンキ、ペースト、泡、フィルム、エアロゾル、灌注、スプレー、坐薬、包帯、及び皮膚用パッチを含む、局所、又は全身性作用のための局所的投与のために適している任意の剤形として製剤化することができる。また、本明細書に提供される医薬組成物の局所製剤は、リボソーム、ミセル、マイクロスフェア、ナノシステム、及びこれらの混合物を含むことができる。

40

【0170】

本明細書に提供される局所製剤に使用するための適切な医薬として許容し得る担体、及び賦形剤は、限定されないが、水性媒体、水混和性媒体、非水性媒体、微生物の増殖に対抗する抗菌剤、又は防腐剤、安定剤、溶解性増強剤、等張剤、緩衝剤、抗酸化剤、局所麻酔薬、懸濁、及び分散剤、湿潤、又は乳化剤、錯化剤、封鎖、又はキレート剤、浸透増強剤、抗凍結剤、溶解保護剤、増粘剤、及び不活性ガスを含む。

【0171】

また、医薬組成物は、エレクトロポレーション、イントフォレシス、フォノフォレシス、ソノフォレシス、又はマイクロニードル、若しくはPOWDERJECT（商標）（Chiron Corp., Emeryville, CA）、及びBIOJECT（商標）（Bioject Medical Technologies Inc., Tual

50

atin, OR)などの無針注射により局所的に投与することができる。

【0172】

本明細書に提供される医薬組成物は、軟膏、クリーム、及びゲルの形態で提供することができる。適切な軟膏媒体は、ラード、安息香酸化ラード、オリーブ油、綿実油、及びその他の油、白色ワセリンを含む油性、又は炭化水素媒体；親水ワセリン、硫酸ヒドロキシステアリン、及び脱水ラノリンなどの乳化可能、又は吸収媒体；親水軟膏などの水除去可能な媒体；様々な分子量のポリエチレングリコールを含む水溶性軟膏媒体；セチルアルコール、グリセリルモノステアラート、ラノリン、及びステアリン酸を含む油中水型(W/O)乳剤、又は水中油型(O/W)乳剤のいずれかの乳剤媒体を含む(レミントン：薬学の科学、及び実務(Remington:The science and practice of pharmacy)、上記を参照されたい)。これらの媒体は、軟化剤であるが、一般に抗酸化剤、及び防腐剤の添加を必要とする。

10

【0173】

適切なクリーム基剤は、水中油型、又は油中水型であることができる。適切なクリーム媒体は、水洗性でもよく、油相、乳化剤、及び水相を含む。また、油相は、一般的にワセリン、及びセチル、又はステアリルアルコールなどの脂肪族アルコールからなる「内部」相と呼ばれる。水相は、通常必ずしも必要ではないが、容積で油相を上回り、一般的に湿潤剤を含む。クリーム製剤における乳化剤は、非イオン性、陰イオン性、陽イオン性、又は両性界面活性剤でもよい。

【0174】

ゲルは、半固体、懸濁型の系である。単相ゲルは、液体担体の全体にわたって実質的に均一に分布する有機巨大分子を含む。適切なゲル化剤は、カルボマー、カルボキシポリアルキレン、及びCARBOPOL(登録商標)などの架橋アクリル酸重合体；ポリエチレンオキシド、ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレン共重合体、及びポリビニルアルコールなどの親水性重合体；ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、及びメチルセルロースなどのセルロース重合体；トラガカンタ、及びキサンタンゴムなどのゴム；アルギン酸ナトリウム；並びにゼラチンを含むが、限定されない。均一なゲルを調製するために、アルコール、又はグリセリンなどの分散剤を添加することができ、又はゲル化剤を倍散、機械混合、及び/又は攪拌によって分散することができる。

20

30

【0175】

本明細書に提供される医薬組成物は、坐薬、ペッサリー、ブジー、湿布、又はパップ剤、ペースト、粉末、包帯剤、クリーム、硬膏剤、避妊剤、軟膏、溶液、乳剤、懸濁液、タンポン、ゲル、泡、スプレー、又は浣腸剤の形態で経直腸、経尿道、経膣、又は経膣周囲に投与することができる。これらの剤形は、レミントン：薬学の科学、及び実務(Remington:The science and practice of pharmacy)、上記に記載されているように従来の方法を使用して製造することができる。

【0176】

直腸、尿道、及び膣の坐薬は、常温では固体であるが体温で溶解、又は軟化して活性成分を開口部の内部に放出する、体開口部への挿入のための固体である。直腸、及び膣の坐薬において利用される医薬として許容し得る担体は、本明細書に提供される医薬組成物を提供する際に、体温付近の融点を生じる硬化剤；及び亜硫酸水素塩、及びメタ亜硫酸ナトリウムを含む本明細書に記述したような抗酸化剤などの基剤、又は媒体を含む。適切な媒体は、ココアバター(カカオ油)、グリセリン-ゼラチン、カルボワックス(ポリオキシエチレングリコール)、鯨ろう、パラフィン、白、及び黄ろう、並びに脂肪酸のモノ、ジ、及びトリグリセリドの適切な混合物、並びにポリビニルアルコール、ヒドロキシエチルメタクリレート、及びポリアクリル酸などのヒドロゲルを含むが、限定されない。種々の媒体の組み合わせを、また使用することができる。直腸、及び膣の坐薬は、圧縮、又は成形によって調製してもよい。直腸、及び膣の坐薬の典型的な重量は、約2~約3gである。

40

50

【0177】

本明細書に提供される医薬組成物は、溶液、懸濁液、軟膏、乳剤、ゲル形成溶液、溶液用粉末、ゲル、眼球挿入物、及びインプラントの形態として、眼に投与することができる。

【0178】

本明細書に提供される医薬組成物は、鼻腔内に、又は吸入によって気道に投与することができる。医薬組成物は、加圧容器、ポンプ、スプレー、微細なミストを生じる電気流体力学を使用するアトマイザーなどのアトマイザー、又はネブライザーを単独で、又は1,1,1,2-テトラフルオロエタン、又は1,1,1,2,3,3,3-ヘプタフルオロプロパンなどの適切な噴射剤と組み合わせて使用して送達するためのエアロゾル、又は溶液の形態で提供することができる。また、医薬組成物は、単独で、又は乳糖、又はリン脂質などの不活性担体と組み合わせて、吹き入れ法のための乾燥粉末、及び点鼻剤として提供することができる。鼻腔内の使用のためには、粉末は、キトサン、又はシクロデキストリンを含む生体付着剤を含むことができる。

10

【0179】

加圧容器、ポンプ、スプレー、アトマイザー、又はネブライザー中に使用するための溶液、又は懸濁液は、エタノール、エタノール水溶液、又は本明細書に提供される活性成分の分散、溶解、若しくは持続放出のために適した代替剤；溶媒としての噴霧剤；及び／又はソルビタンロチオレアート、オレイン酸、若しくはオリゴ乳酸などの界面活性剤を含むように製剤化することができる。

20

【0180】

本明細書に提供される医薬組成物は、約50マイクロメートル以下、又は約10マイクロメートル以下などの吸入による送達のために適したサイズに微粒子化することができる。このようなサイズの粒子は、スパイラルジェット粉碎、流動床ジェット粉碎、ナノ粒子を形成するための超臨界流体処理、高圧ホモジナイゼーション、又は噴霧乾燥などの当業者に公知の粉碎法を使用して調製することができる。

【0181】

吸入器（inhaler）、又は吹き付け器（insufflator）に使用するためのカプセル、ブリスター、及びカートリッジは、本明細書に提供される医薬組成物、乳糖、又はデンプンなどの適切な粉末基剤、及びl-ロイシン、マンニトール、又はステアリン酸マグネシウムなどの性能修飾剤の粉末混合物を含むように製剤化することができる。乳糖は、無水物、又は一水和物の形態であってもよい。その他の適切な賦形剤、又は担体は、デキストラン、グルコース、マルトース、ソルビトール、キシリトール、フルクトース、スクロース、及びトレハロースを含むが、限定されない。吸入／鼻腔内投与用に本明細書に提供される医薬組成物は、メントール、及びレボメントールなどの適切な香料、並びに／又はサッカリン、及びサッカリンナトリウムなどの甘味料を更を含むことができる。

30

【0182】

局所投与用に本明細書に提供される医薬組成物は、遅延、持続、パルス、制御、標的化、プログラム放出を含む即時放出、又は修飾放出として製剤化することができる

40

【0183】

D. 修飾放出

本明細書に提供される医薬組成物は、修飾された放出剤形として製剤化することができる。本明細書に使用される、用語「修飾された放出」は、活性成分（類）の放出の割合、又は部位が、同一経路で投与された場合の即時剤形のものと異なる剤形をいう。修飾された放出剤形は、遅延、延長、長期、持続、パルス、制御、加速、及び高速、標的化、プログラム化放出、並びに胃保持剤形を含むが、限定されない。修飾された放出剤形の医薬組成物は、マトリックス制御放出装置、浸透圧制御放出装置、多粒子制御放出装置、イオン交換樹脂、腸溶コーティング、多層コーティング、マイクロスフェア、リボソーム、及びこれらの組み合わせを含むが、限定されない、当業者に公知の様々な修飾された放出装置、及び方法を使用して調製することができる。また、活性成分（類）の放出速度は、活性

50

成分（類）の粒径、及び多形（polymorphism）を変化させることによって修飾することができる。

【0184】

修飾された放出の例は、米国特許第3,845,770号；第3,916,899号；第3,536,809号；第3,598,123号；第4,008,719号；第5,674,533号；第5,059,595号；第5,591,767号；第5,120,548号；第5,073,543号；第5,639,476号；第5,354,556号；第5,639,480号；第5,733,566号；第5,739,108号；第5,891,474号；第5,922,356号；第5,972,891号；第5,980,945号；第5,993,855号；第6,045,830号；第6,087,324号；第6,113,943号；第6,197,350号；第6,248,363号；第6,264,970号；第6,267,981号；第6,376,461号；第6,419,961号；第6,589,548号；第6,613,358号及び第6,699,500号に記述されたものを含むが、限定されない。

10

【0185】

1. マトリックス制御放出装置

修飾放出剤形として本明細書に提供される医薬組成物は、当業者に公知のマトリックス制御放出装置を使用して製造することができる(Takadaらの文献、制御された薬物送達の百科事典(Encyclopedia of Controlled Drug Delivery)、第2巻、Mathiowitz 編、Wiley, 1999)。

【0186】

特定の実施態様において、修飾放出剤形として本明細書に提供される医薬組成物は、多糖、及びタンパク質などの合成重合体、並びに天然に存在する重合体、及び誘導体を含むが、限定されない、水膨潤性、侵食性、又は溶解性重合体である浸食マトリックス装置を使用して製剤化される。

20

【0187】

浸食マトリックスを形成するための有用な材料は、限定されないが、キチン、キトサン、デキストラン、及びプルラン；ゴム寒天、アラビアゴム、ゴムカラヤゴム、ローカストビーンゴム、トラガカントゴム、カラゲナン、ガッチゴム、グアーガム、キサンタンゴム、及びスクレログルカン；デキストリン、及びマルトデキストリンなどのデンプン；ペクチンなどの親水コロイド；レシチンなどのホスファチド；アルギナート；アルギン酸プロピレングリコール；ゼラチン；コラーゲン；エチルセルロース(EC)、メチルエチルセルロース(MEC)、カルボキシメチルセルロース(CMC)、CMEC、ヒドロキシエチルセルロース(HEC)、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)、酢酸セルロース(CA)、プロピオン酸セルロース(CP)、酪酸セルロース(CB)、酢酸酪酸セルロース(CAB)、CAP、CAT、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、HPMCP、HPMCAS、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートトリメリット酸(HPMCAT)、及びエチルヒドロキシエチルセルロース(EHEC)などのセルロース誘導体；ポリビニルピロリドン；ポリビニルアルコール；ポリビニルアセテート；グリセロール脂肪酸エステル；ポリアクリルアミド；ポリアクリル酸；エタクリル酸、又はメタクリル酸の共重合体(EUDRAGIT(登録商標)、Rohm America, Inc., Piscataway, NJ)；ポリ(2-ヒドロキシエチルメタクリラート)；ポリ乳酸；L-グルタミン酸、及びエチル-L-グルタミン酸の共重合体；分解性乳酸-グリコール酸共重合体；ポリD-(-)-3-ヒドロキシ酪酸；並びにブチルメタクリラート、メチルメタクリラート、エチルメタクリラート、エチルアクリラート、(2-ジメチルアミノエチル)メタクリラート、及び(トリメチルアミノエチル)メタクリラートクロライドのホモポリマー、及び共重合体などのその他のアクリル酸誘導体を含む。

30

40

【0188】

特定の実施態様において、本明細書に提供される医薬組成物は、非浸食性マトリックス装置で製剤化される。活性成分（類）は、内側マトリックスに溶解、又は分散され、投与されるとすぐに主に内側マトリックスを介する拡散により放出される。非浸食性マトリックス装置として使用するために適した材料は、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリイソブレン、ポリイソブチレン、ポリブタジエン、ポリメチルメタクリラート、ポリブチルメタクリラート、ポリエチレンクロライド、ポリビニルクロライド、アメチルアクリラート-メチルメタクリラート共重合体、エチレン-ビニルアセテート共重合体、エチレン/プロ

50

ピレン共重合体、エチレン/エチルアクリレート共重合体、ビニルアセテートとのビニルクロライド共重合体、塩化ビニリデン、エチレン、及びプロピレンの共重合体、イオノマー、ポリエチレンテレフタレート、ブチルゴム、エピクロロヒドリンゴム、エチレン/ビニルアルコール共重合体、エチレン/ビニルアセテート/ビニルアルコールターポリマー、エチレン/ビニルオキシエタノール共重合体、ポリビニルクロライド、可塑化ナイロン、可塑化ポリエチレンテレフタレート、天然ゴム、シリコンゴム、ポリジメチルシロキサンとシリコンカルボナートの共重合体などの不溶性プラスチック；エチルセルロース、酢酸セルロース、クロスポビドン、及び架橋部分加水分解ポリビニルアセテートなどの親水性重合体；並びにカルナウバろう、ミクロクリスタリンワックス、及びトリグリセリドなどの脂肪族化合物を含むが、限定されない。

10

【0189】

マトリックス制御放出系において、所望の放出動態は、例えば、採用する重合体タイプ、重合体の粘性、重合体、及び/又は活性成分(類)の粒径、活性成分(類)対重合体の割合、並びに組成物中のその他の賦形剤、又は担体によって制御することができる。

【0190】

修飾された放出剤形として本明細書に提供される医薬組成物は、直接圧縮、乾式、又は湿式造粒後の圧縮、及び溶融造粒後の圧縮を含む、当業者に公知の方法によって調製することができる。

【0191】

2. 浸透性制御放出装置

20

修飾放出剤形の本明細書に提供される医薬組成物は、1チャンバー系、2チャンバー系、非対称膜技術(AMT)、及び押出コアシステム(ECS)を含むが、限定されない浸透性制御放出装置を用いて製造することができる。一般に、このような装置は、少なくとも2つの要素：(a)活性成分を含むコア；及び(b)コアをカプセル化する少なくとも1つの送出ポートを備えた半透膜を有する。半透膜は、水性の使用環境からコアへの水の流入を制御して、送出ポート(群)を介する押し出しによって薬物の放出を生じる。

【0192】

活性成分に加えて、浸透圧性装置のコアは任意に、使用環境から装置のコアに水を輸送するための推進力を作り出す浸透圧剤を含む。浸透圧剤の1つのクラスは、「浸透圧重合体」、及び「ヒドロゲル」とも呼ばれる、水膨潤性親水性重合体である。浸透圧剤として適切な水膨潤性親水性重合体は、親水性ビニル、及びアクリル重合体、アルギン酸カルシウムなどの多糖類、ポリエチレンオキシド(PEO)、ポリエチレングリコール(PEG)、ポリプロピレングリコール(PPG)、ポリ(2-ヒドロキシエチルメタクリレート)、ポリアクリル酸、ポリメタクリル酸、ポリビニルピロリドン(PVP)、架橋PVP、ポリビニルアルコール(PVA)、PVA/PVP共重合体、PVA/PVPとメチルメタクリレート、及びビニルアセテートなどの疎水性モノマーとの共重合体、大きなPEOブロックを含む親水性ポリウレタン、クロスカルメロースナトリウム、カラゲナン、ヒドロキシエチルセルロース(HEC)、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、カルボキシメチルセルロース(CMC)、及びカルボキシエチルセルロース(CEC)、アルギン酸ナトリウム、ポリカーボフィル、ゼラチン、キサンタンゴム、及びデンプングリコール酸ナトリウムを含むが、限定されない。

30

40

【0193】

浸透圧剤のその他のクラスは、水を吸収して、コーティング周囲のバリアを超えて浸透圧勾配に影響を及ぼすことができるオスモゲンである。適切なオスモゲンは、硫酸マグネシウム、塩化マグネシウム、塩化カルシウム、塩化ナトリウム、塩化リチウム、硫酸カリウム、リン酸カリウム、炭酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、硫酸リチウム、塩化カリウム、及び硫酸ナトリウムなどの無機塩；デキストロース、フルクトース、グルコース、イノシトール、乳糖、マルトース、マンニトール、ラフィノース、ソルビトール、スクロース、トレハロース、及びキシリトールなどの糖；アスコルビン酸、安息香酸、フマル酸、クエン酸、マレイン酸、セバシン酸、ソルビン酸、アジピン酸、エデト酸、グルタミン酸

50

、p-トルエンスルホン酸、コハク酸、及び酒石酸などの有機酸；尿素；並びにこれらの混合物を含むが、限定されない。

【0194】

異なる溶出速度の浸透圧剤は、剤形から最初に活性成分がどのくらい迅速に送達されるかに影響を及ぼすために用いることができる。例えば、MANNOGEM（商標）EZ（SPI Pharma、Lewes、DE）など非晶質の糖を使用して、最初の2～3時間の間により早い送達を提供して所望の治療効果を迅速に生み出し、残量を徐々に、及び持続的に放出して、長期間にわたって所望のレベルの治療、又は予防の効果を維持することができる。この場合には、活性成分（類）は、代謝、及び排出される活性成分の量を置換するような割合にて放出される。

10

【0195】

コアはまた、剤形のパフォーマンスを増強し、又は安定性、若しくは処理を促進するために、本明細書に記述したような多種多様の他の賦形剤、及び担体を含むことができる。

【0196】

半透膜の形成において有用な材料は、生理的に適切なpHにおいて水透過性、及び水不溶性である、又は架橋などの化学変化によって水不溶性となりやすい、種々の等級のアクリル、ビニル、エーテル、ポリアミド、ポリエステル、及びセルロース誘導体を含む。コーティング形成において有用な適切な重合体の例は、可塑化、非可塑化、強化された酢酸セルロース（CA）、二酢酸セルロース、三酢酸セルロース、CAプロピオナート、ニトロセルロース、酢酸酪酸セルロース（CAB）、CAエチルカルバマート、CAP、CAメチルカルバマート、CAスクシナート、セルロースアセートトリメリテート（CAT）、CAジメチルアミノアセート、CAエチルカルボナート、CAクロロアセート、CAエチルオキサレート、CAメチルスルホナート、CAブチルスルホナート、CA p-トルエンスルホナート、寒天アセート、アミローストリアセート、グルカンアセート、グルカントリアセート、アセトアルデヒドジメチルアセート、ローカストビーンガムのトリアセート、ヒドロキシ化エチレン-ビニルアセート、EC、PEG、PPG、PEG / PPG共重合体、PVP、HEC、HPC、CMC、CMC、HPMC、HPMCP、HPMCAS、HPMCAT、ポリ（アクリル）酸、及びエステル、並びにポリ（メタクリル）酸、及びエステル、並びにそれらの共重合体、デンプン、デキストラン、デキストリン、キトサン、コラーゲン、ゼラチン、ポリアルケン、ポリエーテル、ポリスルホン、ポリエーテルスルホン、ポリスチレン、ポリビニルハライド、ポリビニルエステル、及びエーテル、天然ろう、並びに合成ろうを含む。

20

30

【0197】

また、半透膜は、米国特許第5,798,119号にて開示されるように、孔が気体で実質的に満たされ、水性媒体によって濡れないが水蒸気を透過する、疎水性の微細孔膜であることができる。このような疎水性であるが水蒸気透過性の膜は、典型的には、ポリアルケン、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリテトラフルオロエチレン、ポリアクリル酸誘導体、ポリエーテル、ポリスルホン、ポリエーテルサルホン、ポリスチレン、ポリビニルハライド、ポリフッ化ビニリデン、ポリビニルエステル、及びエーテルなどの疎水性重合体、天然ろう、及び合成ろうからなる。

【0198】

半透膜上の送出ポート（群）は、コーティング後に、機械的、又はレーザー穿孔によって形成することができる。送出ポート（群）はまた、水溶性材料プラグの侵食によって、又はコアのくぼみ上の膜のより薄い部分の破裂によって、インサイチュに形成することができる。加えて、米国特許第5,612,059号、及び第5,698,220号に開示されるタイプの非対称膜コーティングの場合のように、送出ポートは、コーティング過程の間に形成することができる。

40

【0199】

放出される活性成分（類）の総量、及び放出速度は、半透膜の厚み、及び多孔性、コアの組成、並びに送出ポートの数、大きさ、及び位置によって実質的に調整することができる。

50

【0200】

浸透圧性制御放出投与剤形の医薬組成物は、製剤のパフォーマンス、又はプロセッシングを促進するために、本明細書に記述されるようなさらなる従来の賦形剤、又は担体を更に含むことができる。

【0201】

浸透圧制御放出剤形は、当業者に知られている従来法、及び技術に従って調製することができる（レミントン：薬学の科学、及び実務（Remington: The science and practice of pharmacy）、上記；Santus、及びBakerの文献、J. Controlled Release 1995, 35, 1-21；Vermaらの文献、Drug Development and Industrial Pharmacy 2000, 26, 695-708；Vermaらの文献、J. Controlled Release 2002, 79, 1-21を参照されたい）。

10

【0202】

特定の実施態様において、本明細書に提供される医薬組成物は、活性成分（類）、及びその他の医薬として許容し得る賦形剤、又は担体を含むコアを覆う非対称浸透圧性膜を含む、AMT制御放出剤形として製剤化される。米国特許第5,612,059号、及びWO 2002/17918を参照されたい。AMT制御放出剤形は、直接圧縮、乾式造粒、湿式造粒、及び浸漬被覆法を含む、当業者に知られている従来法、及び技術に従って調製することができる。

【0203】

特定の実施態様において、本明細書に提供される医薬組成物は、活性成分（類）を含むコアを覆う浸透性膜、ヒドロキシエチルセルロース、及びその他の医薬として許容し得る賦形剤、又は担体を含む、ESC制御放出剤形として製剤化される。

20

【0204】

3. 多粒子制御放出装置

修飾された放出剤形において本明細書に提供される医薬組成物は、直径約10 μm ~ 約3mm、約50 μm ~ 約2.5mm、又は約100 μm ~ 約1mmの範囲の、多様な粒子、顆粒、又はペレットを含む、多粒子制御放出装置として製造することができる。このような多粒子は、湿式、及び乾式造粒、押出し/球形化、ローラー圧縮、溶融-凝固、及びシードコアをスプレーコーティングすることによるものを含む、当業者に公知の過程によって作製することができる。例えば、多粒子経口ドラッグデリバリー（Multiparticulate Oral Drug Delivery）；Marcel Dekker：1994；及び医薬造粒技術（Pharmaceutical Pelletization Technology）；Marcel Dekker：1989を参照されたい。

30

【0205】

本明細書に記述されるその他の賦形剤、又は担体は、多粒子の加工、及び形成の助けとなるように医薬組成物と混合することができる。生じる粒子は、それ自体多粒子装置を構成することができる、又は腸溶性重合体、水膨潤性、及び水溶解性重合体などのフィルム形成材料により被覆することができる。多粒子は、カプセル、又は錠剤として更に処理することができる。

【0206】

4. 標的化送達

本明細書に提供される医薬組成物は、リボソーム、再封入赤血球、及び抗体による送達系を含む、特定組織、受容体、又は対象の体のその他の部位に標的化するために製剤化することができる。例は、米国特許第6,316,652；6,274,552；6,271,359；6,253,872；6,139,865；6,131,570；6,120,751；6,071,495；6,060,082；6,048,736；6,039,975；6,004,534；5,985,307；5,972,366；5,900,252；5,840,674；5,759,542；及び5,709,874号に開示されたものを含むが、限定されない。

40

【0207】

（使用方法）

一つの実施態様において、本明細書に提供される化合物はPI3Kのp110 アイソフォームを不可逆的に阻害するようにデザインされ、一つの実施態様において、その他のアイソフォームではなく、PI3Kのp110 アイソフォームのATP結合ポケットの一部を形成すると考えられるHis-855基を標的とするようにデザインされる。p110 のHis-855基の標的化に

50

において、化合物は、一つの実施態様において、選択的、かつ不可逆的にこのPI3Kアイソフォームを阻害する。

【0208】

一つの実施態様において、PI3Kを不可逆的に阻害する方法が本明細書に提供される。特定の実施態様において、本明細書に提供される化合物は、p110 のサブユニットのHis-85 5部位を選択的に標的化し、従って、PI3Kのp110 アイソフォームを選択的不可逆的に阻害する。

【0209】

一つの実施態様において、本明細書に定義したとおりの式Ia、Ib、Ic、又はIdの化合物を、それを必要とする対象に投与することを含む、癌予防の、又は癌治療のための処置の方法が本明細書に提供される。

10

【0210】

別の実施態様において、1) 本明細書に提供される化合物でPI3Kのp110 サブユニットを選択的に標的化する工程；及び2) 化合物によるPI3Kのp110 サブユニットをアルキル化する工程を含む、癌予防方法、又は癌治療する療法が提供される。特定の実施態様において、本明細書に提供される化合物は、PI3Kのp110 サブユニットを選択的に標的化する。

【0211】

更に別の実施態様において、1) 本明細書に提供される化合物でPI3Kのp110 サブユニットを選択的に標的化する工程；及び2) 化合物でのPI3Kのp110 サブユニットをアルキル化する工程を含む、選択的に不可逆的にPI3Kの アイソフォームを阻害する方法が提供される。特定の実施態様において、本明細書に提供される化合物は、PI3Kのp110 サブユニットを選択的に標的化する。

20

【0212】

一つの実施態様において、対象におけるPI3K活性に関連する障害、疾患、若しくは状態の1つ以上の症状を治療、予防、又は寛解する方法であって、そのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、若しくは2つ以上のジアステレオマーの混合物；又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、若しくはプロドラッグを含む、本明細書に提供される化合物、例えば式Ia、Ib、Ic、又はIdの化合物の治療的有効量を対象に投与することを含む、前記方法が提供される。

30

【0213】

更に別の実施態様において、対象におけるPI3K活性の調節に反応する障害、疾患、若しくは症状の1つ以上の症状を治療、予防、又は寛解する方法であって、そのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、若しくは2つ以上のジアステレオマーの混合物；又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、若しくはプロドラッグを含む、本明細書に提供される化合物、例えば式Ia、Ib、Ic、又はIdの化合物の治療的有効量を対象に投与することを含む、前記方法が提供される。

【0214】

更に別の実施態様において、対象におけるPI3K活性によって媒介される障害、疾患、若しくは状態の1つ以上の症状を治療、予防、又は寛解する方法であって、そのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、若しくは2つ以上のジアステレオマーの混合物；又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、若しくはプロドラッグを含む、本明細書に提供される化合物、例えば式Ia、Ib、Ic、又はIdの化合物の治療的有効量を対象に投与することを含む、前記方法が提供される。

40

【0215】

更に別の実施態様において、対象における癌の1つ以上の症状を治療、予防、又は軽減する方法であって、そのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、若しくは2つ以上のジアステレオマーの混合物；又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、若しくはプロドラッグを含む、本明細書に提供される化合物、例えば式Ia、Ib、Ic、又はIdの化合物の治療的有効量を対象に投与することを含む、前記方法が提供される。

50

【0216】

更に別の実施態様において、癌治療のための医薬の製造における、そのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、若しくは2つ以上のジアステレオマーの混合物；又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、若しくはプロドラッグを含む、本明細書に提供される化合物、例えば式1a、1b、1c、又は1dの化合物の使用が提供される。特定の実施態様において、化合物は、PI3Kのp110 サブユニットを選択的に標的化する。特定の実施態様において、化合物は、そのp110 サブユニットとの相互作用を介してPI3Kを選択的に阻害する。特定の実施態様において、化合物は、PI3Kのp110 サブユニットを選択的にアルキル化する。

【0217】

一つの実施態様において、対象は哺乳類である。別の実施態様において、対象は、ヒトである。更に別の実施態様において、対象は、ヒト以外の霊長類、ウシなどの家畜、スポーツ動物、又はウマ、イヌ、若しくはネコなどのペットである。

【0218】

本明細書に提供される化合物で治療可能な障害、疾患、又は状態は、(1) 全身アナフィラキシー、及び過敏性疾患、アトピー性皮膚炎、じんま疹、薬物アレルギー、昆虫刺針アレルギー、食事アレルギー（セリアック病等を含む）、並びに肥満細胞症を含む炎症、又はアレルギー疾患；(2) クローン病、潰瘍性大腸炎、回腸炎、及び腸炎を含む炎症性腸疾患；(3) 血管炎、及びベーチェット症候群；(4) 皮膚炎、湿疹、アトピー性皮膚炎、アレルギー性接触皮膚炎、じんま疹、ヒト乳頭腫ウイルス、HIV、又はRLV感染由来のものを含むウイルス性皮膚病変、細菌、真菌、及びその他の寄生性皮膚病変、及び皮膚エリテマトーデスを含む乾癬、並びに炎症性皮膚疾患；(5) アレルギー喘息、運動誘発喘息、アレルギー性鼻炎、中耳炎、アレルギー性結膜炎、過敏性肺疾患、並びに慢性閉塞性肺疾患を含む喘息、及び呼吸器アレルギー疾患；(6) 関節炎（リウマトイド、及び乾癬を含む）、全身性エリテマトーデス、1型糖尿病、重症筋無力症、多発性硬化症、グレーブス病、及び糸球体腎炎を含む自己免疫疾患；(7) 移植片拒絶（同種異系移植片拒絶反応、及び移植片対宿主疾患を含む）、例えば皮膚移植片拒絶、実質性器官移植拒絶反応、骨髓移植拒絶反応；(8) 熱；(9) 急性心不全、低血圧、高血圧症、狭心症、心筋梗塞、心筋症、鬱血性心不全、アテローム性動脈硬化症、冠状動脈疾患、再狭窄、及び血管狭窄を含む心血管障害；(10) 外傷性脳外傷、脳卒中、虚血再灌流傷害、及び動脈瘤を含む脳血管障害；(11) 乳、皮膚、前立腺、頸部、子宮、卵巣、精巣、膀胱、肺、肝臓、喉頭、口腔、結腸、及び胃腸管（例えば、食道、胃、脾臓）、脳、甲状腺、血液、及びリンパ系の癌；(12) 線維症、結合組織病、及びサルコイドーシス、(13) 勃起不全を含む生殖器、及び生殖の状態；(14) 胃炎、潰瘍、悪心、脾炎、及び嘔吐を含む胃腸障害；(15) アルツハイマー病を含む神経障害；(16) 不眠症、ナルコレプシー、睡眠時無呼吸症候群、及びピックウィック症候群を含む睡眠障害；(17) 疼痛；(18) 腎臓障害；(19) 緑内障を含む眼障害；及び(20) HIVを含む感染症を含むが、限定されない。

【0219】

特定の実施態様において、本明細書に提供される方法で治療可能な癌は、(1) 骨髓芽球性、前骨髓芽球性、骨髓単球性、単球性、赤白血病性白血病、及び脊髄形成異常性症候群、又はその症候（貧血、血小板減少症、好中球減少、双血球減少症、又は汎血球減少症など）などの急性白血病、急性リンパ球性白血病、急性骨髓細胞性白血病、不応性貧血（RA）、環状鉄芽球を伴うRA（RARS）、過剰芽球を伴うRA（RAEB）、形質転換におけるRAEB（RAEB-T）、前白血病、及び慢性骨髓単球性白血病（CMML）を含むが、限定されない白血病；(2) 慢性骨髓球性（顆粒球性）白血病、慢性リンパ球性白血病、及び毛様細胞性白血病を含むが、限定されない慢性白血病；(3) 真性赤血球増加症；(4) ホジキン病、及び非ホジキン病を含むが、限定されないリンパ腫；(5) くすぶり型多発性骨髓腫、非分泌性骨髓腫、骨硬化性骨髓腫、形質細胞性白血病、孤立性形質細胞腫、及び髓外形質細胞腫を含むが、限定されない多発性骨髓腫；(6) ヴァルデンストレームマクログロブリン血症；(7) 意義不明のモノクローナル高ガンマグロブリン血症；(8) 良性モノクローナル

免疫グロブリン血症；(9)重鎖病；(10)骨の肉腫、骨肉腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性巨細胞腫、骨の繊維肉腫、脊索腫、骨膜肉腫、軟部組織肉腫、血管肉腫(血管内皮腫)、線維肉腫、カボジ肉腫、平滑筋肉腫、脂肪肉腫、リンパ管肉腫、転移癌、神経鞘腫、横紋筋肉腫、及び滑膜肉腫を含むが、限定されない骨、並びに結合組織の肉腫；(11)神経膠腫、星状細胞腫、脳幹神経膠腫、上衣細胞腫、乏突起細胞腫、非神経膠腫瘍、聴神経鞘腫、頭蓋咽頭腫、髓芽腫、髓膜腫、松果体細胞腫、松果体芽腫、及び原発性脳リンパ腫を含むが、限定されない脳腫瘍；(12)腺癌、小葉(小細胞)癌、腺管内癌、髄質乳癌、粘液性乳癌、管状腺乳癌、乳頭乳癌、原発癌、パジェット病、及び炎症性乳癌を含むが、限定されない乳癌；(13)褐色細胞腫、及び副腎皮質癌を含むが、限定されない副腎癌；(14)乳頭状、又は濾胞性の甲状腺癌、髄質甲状腺癌、及び未分化甲状腺癌を含むが、限定されない甲状腺癌；(15)インスリノーマ、ガストリノーマ、グルカゴノーマ、ピポーマ、ソマトスタチン分泌腫瘍、及びカルチノイド、又は島細胞腫を含むが、限定されない膵癌；(16)限定されるが、クッシング病、プロラクチン分泌腫瘍、末端肥大症、及び尿崩症を含む下垂体癌；(17)虹彩メラノーマ、脈絡叢メラノーマ、及び毛様体メラノーマなどの眼のメラノーマ、及び網膜芽細胞腫を含むが、限定されない眼癌；(18)扁平上皮癌、腺癌、及びメラノーマを含むが、限定されない腔癌；(19)扁平上皮癌、メラノーマ、腺癌、基底細胞癌、肉腫、及びパジェット病を含むが、限定されない外陰部癌；(20)¥扁平上皮癌、及び腺癌を含むが、限定されない子宮頸癌；(21)子宮内膜癌、及び子宮肉腫を含むが、限定されない子宮癌；(22)卵巢上皮癌、境界型腫瘍、胚細胞腫瘍、及び間質性腫瘍を含むが、限定されない卵巢癌；(23)扁平上皮癌、腺癌、腺様嚢胞癌、粘膜表皮癌、腺扁平上皮癌、肉腫、メラノーマ、形質細胞腫、疣状癌、及び燕麦細胞(小細胞)癌を含むが、限定されない食道癌；(24)腺癌、菌状(ポリポイド)、潰瘍性、表在拡大性、散在拡大性、悪性リンパ腫、脂肪肉腫、線維肉腫、及び癌肉腫を含むが、限定されない胃癌；(25)大腸癌；(26)直腸癌；(27)肝細胞癌、及び肝芽腫を含むが、限定されない肝臓癌；(28)腺癌を含むが、限定されない胆嚢癌；(29)乳頭状、結節状、及び散在性を含むが、限定されない胆管癌；(30)非小細胞肺癌、扁平上皮癌(類表皮癌)、腺癌、大細胞癌、及び小細胞肺癌を含むが、限定されない肺癌；(31)生殖細胞癌、精上皮腫、未分化、古典的(典型的)、精母細胞性、非精上皮腫、胎生期癌、奇形腫瘍、及び絨毛癌(卵黄嚢腫瘍)を含むが、限定されない精巢癌；(32)腺癌、平滑筋肉腫、及び横紋筋肉腫を含むが、限定されない前立腺癌；(33)ペナル(penal)癌；(34)扁平上皮癌を含むが、限定されない口腔癌；(35)基底癌；(36)腺癌、粘膜表皮癌、及び腺様嚢胞癌を含むが、限定されない唾液腺癌；(37)扁平細胞癌、及び疣状を含むが、限定されない咽頭癌；(38)基底細胞癌、扁平上皮癌、及びメラノーマ(表在拡大性メラノーマ、結節性メラノーマ、黒子悪性メラノーマ、及び末端黒子性メラノーマ)を含むが、限定されない皮膚癌；(39)腎細胞癌、腺癌、副腎腫、線維肉腫、及び移行上皮癌(腎盂、及び/又は子宮(uterer))を含むが、限定されない腎臓癌；(40)ウィルムス腫瘍；(41)移行上皮癌、扁平細胞癌、腺癌、及び癌肉腫を含むが、限定されない膀胱癌；並びに、粘液肉腫、骨肉腫、内皮肉腫、リンパ管-内皮肉腫、中皮腫、滑膜腫、血管芽腫、上皮癌、嚢胞腺癌、気管支癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳頭癌、及び乳頭腺癌を含むが、限定されないその他の癌(Fishmanらの文献、1985、医薬(Medicine)、第2版、J.B. Lippincott Co., Philadelphia及びMurphyらの文献、1997、インフォームドディシジョン：癌診断、治療および回復の完全本(Informed Decisions: The Complete Book of Cancer Diagnosis, Treatment, and Recovery)、Viking Penguin、Penguin Books U.S.A., Inc., United States of Americaを参照されたい)を含むが、限定されない。

【0220】

治療される障害、疾患、又は状態、及び対象の状態に応じて、本明細書に提供される化合物、又は医薬組成物は、経口、非経口(例えば、筋肉内、腹腔内、静脈内、ICV、大槽内注射、又は輸液、皮下注射、又は移植)、吸入、経鼻、腔、直腸、舌下、又は局所的(例えば、経皮、又は局部)投与経路によって投与することができ、単独で、又は適切な用量単位の各投与経路に適した医薬として許容し得る賦形剤、担体、アジュバント、及び媒

体とともに製剤化することができる。また、活性成分が所定期間にわたって放出される、デポー製剤での本明細書に提供される化合物、又は医薬組成物の投与が提供される。

【0221】

本明細書に記述される障害、疾患、若しくは状態の1つ以上の症候の治療、予防、又は寛解において、適切な用量レベルは、一般に1日あたりの対象の体重1kgにつき約0.001~100mg (1日あたりmg/kg)、約0.01~約75mg/kg/日、約0.1~約50mg/kg/日、約0.5~25mg/kg/日、又は約1~20mg/kg/日の範囲である。この範囲の中で、用量は、1日あたり約0.005~約0.05、約0.05~約0.5、約0.5~約5.0、約1~約15、約1~約20、又は約1~約50mg/kgの範囲にあるだろうし、単一、又は複数用量で投与することができる、。

【0222】

経口投与について、本明細書に提供される医薬組成物は、治療される患者に対する用量の症候調節のために、約1.0~約1,000mgの活性成分、一つの実施態様において、約1、約5、約10、約15、約20、約25、約50、約75、約100、約150、約200、約250、約300、約400、約500、約600、約750、約800、約900、約1,000mgの活性成分を含む錠剤の形態として製剤化することができる。医薬組成物は、1日あたり1回、2回、3回、及び4回を含む、1日あたり1~4回の処方計画で投与することができる。

【0223】

しかし、任意の特定の患者のための投薬量の具体的な服用レベル、及び頻度は、変更することができる、使用される特定の化合物の活性、その化合物の代謝安定性、及び作用時間、年齢、体重、総体的な健康、性別、食餌、投与方法、及び時間、排泄の割合、混合薬、特定の状態の重症度、並びに治療を受ける宿主を含む様々な要因に依存するだろう。

【0224】

また、PI3K活性を調節する方法であって、そのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、若しくは2つ以上のジアステレオマーの混合物；又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、若しくはプロドラッグを含む、本明細書に提供される化合物、例えば式Ia、Ib、Ic、又はIdの化合物とPIK3酵素を接触させることを含む、前記方法が本明細書に提供される。一つの実施態様において、PIK3酵素は、細胞の内部にある。

【0225】

そのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、若しくは2つ以上のジアステレオマーの混合物；又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、若しくはプロドラッグを含む、本明細書に提供される化合物、例えば式Ia、Ib、Ic、又はIdの化合物は、喘息、アレルギー性鼻炎、湿疹、乾癬、アトピー性皮膚炎、熱、敗血症、全身性エリテマトーデス、糖尿病、関節リウマチ、多発性硬化症、アテローム性動脈硬化症、移植拒絶反応、炎症性腸疾患、癌、感染症、及び本明細書に述べた病変を含む、本明細書に提供された化合物が有用な障害、疾患、若しくは状態の1つ以上の症状の治療、予防、又は寛解に有用なその他の薬剤、若しくは治療と組み合わせること、又は組み合わせて使用することができる。

【0226】

適切なその他の治療薬は、(1) アドレナリン作動薬；(2) 抗不整脈薬；(3) ACAT阻害剤などの抗アテローム性動脈硬化剤；(4) アントラサイクリン、ブレオマイシン、マイトマイシン、ダクチノマイシン、及びプリカマイシンなどの抗生物質；(5) 抗癌剤、及び細胞障害性剤、例えばナイトロジェンマスタード、アルキルスルホナート、ニトロソ尿素、エチレンイミン、及びトリアゼンなどのアルキル化剤；(6) アセノクマロール、アルガトロバン、ビパリルジン、レピルジン、フォンダパリヌクス、ヘパリン、フェニンジオン、ワルファリン、及びキシメラガトランなどの抗凝血剤；(7) ビグアナイド (例えば、メトホルミン)、グルコシダーゼ阻害剤 (例えば、アカルボース)、インスリン、メグリチニド (例えば、レパグリニド)、スルホニル尿素 (例えば、グリメピリド、グリブリド、及びグリピジド)、チオゾリジンジオン (例えば、トログリタゾン、ロシグリタゾン、及びピオグリタゾン)、及びPPAR- アゴニストなどの抗糖尿病剤；(8) アモロルフィン、アムホテリシンB、アニデュラファンギン (anidulafungin)、ピフォナゾール

10

20

30

40

50

、ブテナフィン、ブトコナゾール、カスポファンギン、シクロピロックス、クロトリマゾール、エコナゾール、フェンチコナゾール、フィリピン、フルコナゾール、イソコナゾール、イトラコナゾール、ケトコナゾール、ミカファンギン、ミコナゾール、ナフチフィン、ナタマイシン、ニスタチン、オキシコナゾール、ラブコナゾール、ボサコナゾール、リモシジン、セルタコナゾール、スルコナゾール、テルビナフィン、テルコナゾール、チオコナゾール、及びボリコナゾールなどの抗真菌薬；（９）抗炎症剤、例えば、アセロフェナク、アセメタシン、アモキシブリン、アスピリン、アザプロバゾン、ベノリラート、プロムフェナク、カルプロフェン、セレコキシブ、コリンサリチル酸マグネシウム、ジクロフェナク、ジフルニサル、エトドラク、エトリコキシブ、ファイスラミン、フェンブフェン、フェノプロフェン、フルルビプロフェン、イブプロフェン、インドメタシン、ケトプロフェン、ケトロラク、ロルノキシカム、ロキソプロフェン、ルミラコキシブ、メクロフェナム酸、メフェナム酸、メロキシカム、メタミゾール、サリチル酸メチル、サリチル酸マグネシウム、ナブメトン、ナプロキセン、ニメスリド、オキシフェンブタゾン、パレコキシブ、フェニルブタゾン、ピロキシカム、サリチルサリチル酸、スリンダク、スルフィンピラゾン、スプロフェン、テノキシカム、チアプロフェン酸、及びトルメチンなどの非ステロイド系抗炎症剤；（１０）葉酸アンタゴニスト、プリン類似体、及びピリミジン類似体などの抗代謝剤；（１１）GP b/IIIa遮断薬（例えば、アブシキシマブ、エプチフィバチド、及びチロフィバン）、P2Y（AC）アンタゴニスト（例えば、クロピドグレル、チクロピジン、及びCS-747）、シロスタゾール、ジピリダモール、及びアスピリンなどの抗血小板剤；（１２）メトトレキセート、FK506（タクロリムス）、及びミコフェノール酸モフェチルなどの抗増殖剤；（１３）エタネルセプト、ラパマイシン、及びレフルニミドなどの抗TNF抗体、又は可溶性TNF受容体；（１４）aP2阻害剤；（１５）カルベジロール、及びメトプロロールなどのベータアドレナリン作動薬；（１６）クエストランなどの胆汁酸捕捉剤；（１７）ベシル酸アムロジピンなどのカルシウムチャンネル遮断薬；（１８）化学療法剤；（１９）セレコキシブ、及びロフェコキシブなどのシクロオキシゲナーゼ-2（COX-2）阻害剤；（２０）シクロスポリン；（２１）アザチオプリン、及びシクロホスファミドなどの細胞毒性薬；（２２）クロロチアジド、ヒドロクロロチアジド、フルメサイアザイド、ヒドロフルメチアジド、ベンドロフルメサイアザイド、メチルクロロチアジド、トリクロロメチアジド、ポリチアジド、ベンゾチアジド、エタクリン酸、チクリナフェン、クロロサリドン、フロセニド、ムゾリミン、ブメタニド、トリウムテレン、アミロライド、及びスピロノラクトンなどの利尿剤；（２３）ホスホラミドンなどのエンドセリン変換酵素（ECE）阻害剤；（２４）L-アスパラギナーゼなどの酵素；（２５）第VIIa因子阻害剤、及び第Xa因子阻害剤；（２６）ファルネシル-タンパク質トランスフェラーゼ阻害剤；（２７）フィブラート；（２８）PDGF活性モジュレーターなどの成長因子阻害剤；（２９）成長ホルモン分泌促進剤；（３０）プラバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、シンバスタチン、NK-104（別名イタバスタチン、ニスバスタチン（nisvastatin、又はnisbastatin）、及びZD-4522（ロスバスタチン、アタバスタチン、又はビスバスタチンとしても知られる）などのHMG CoAレダクターゼ阻害剤；中性エンドペプチダーゼ（NEP）阻害剤；（３１）糖質コルチコイド（例えば、コルチゾン）、エストロゲン/抗エストロゲン、アンドロゲン/抗アンドロゲン、プロゲステロン、及び黄体形成ホルモン放出ホルモンアンタゴニスト、並びにオクトレオチドアセテートなどのホルモン剤；（３２）免疫抑制剤；（３３）スピロノラクトン、及びエブレノンなどの鉱質コルチコイド受容体アンタゴニスト；（３４）エクテイナシジンなどの微小管破壊剤；（３５）パシタキセル（パクリタキセル？）、ドセタキセル、及びエボシロンA-Fなどの微小管安定化剤；（３６）MTP阻害剤；（３７）ナイアシン；（３８）PDE III阻害剤（例えば、シロスタゾール）、及びPDE V阻害剤（例えば、シルденаフィル、タダラフィル、及びバルデナフィル）などのホスホジエステラーゼ阻害剤；（３９）ピンカアルカロイド、エピボドフィロトキシン、及びタキサンなどの植物由来生成物；（４０）血小板活性化因子（PAF）アンタゴニスト；（４１）シスプラチン、サトラプラチン、及びカルボプラチンなどの白金配位錯体；（４２）カリウムチャンネル開口薬；（４３）プレニル-タンパク質トランスフェラーゼ阻害剤；（４４）タンパク質チロシンキナーゼ阻害剤；（４５）レニン

阻害剤；(46)スクアレン合成酵素阻害剤；(47)アルドステロン、ベクロメタゾン、ベタメタゾン、酢酸デオキシコルチコステロン、フルドロコルチゾン、ヒドロコルチゾン（コルチゾール）、プレドニゾロン、プレドニゾン、メチルプレドニゾロン、デキサメサゾン、及びトリアムシノロンなどのステロイド；(48)テニダップなどのTNF-阻害剤；(49)ヒルジンなどのトロンビン阻害剤；(50)アニストレプラゼ、レテプラゼ、テネクテプラゼ、組織プラスミノゲンアクチベータ（tPA）、組換えtPA、ストレプトキナーゼ、ウロキナーゼ、プロウロキナーゼ、及びアニソイル化プラスミノゲンストレプトキナーゼアクティベータ複合体（APSAC）などの血小板溶解剤；(51)イフェトロバンなどのトロンボキサン受容体アンタゴニスト；(52)トポイソメラーゼ阻害剤；(53)オマパトリラト、及びゲモパトリラトなどの血管ペプチダーゼ阻害剤（二重NEP-ACE阻害剤）；並びに(54)ヒドロキシ尿素、プロカルバジン、ミトタン、ヘキサメチルメラミン、及び金化合物などのその他の種々の薬剤を含むが、限定されない。

10

【0227】

特定の実施態様において、本明細書に提供される化合物と組み合わせて使用してもよいその他の療法は、外科手術、内分泌療法、生物学的応答モジュレーター（例えば、インターフェロン、インターロイキン、及び腫瘍壊死因子（TNF））、温熱療法、及び寒冷療法、並びに任意の有害作用を減弱する薬剤（例えば、制吐薬）を含むが、限定されない。

【0228】

特定の実施態様において、本明細書に提供される化合物と組み合わせて使用してもよいその他の治療薬は、アルキル化剤（メクロレタミン、クロランブシル、シクロホスファミド、メルファラン、及びイホスファミド）、抗代謝剤（シタラビン（シトシンアラビノシド、又はAra-Cとしても知られる）、HDAC（高用量シタラビン）、及びメトトレキセート）、プリンアンタゴニスト、及びピリミジンアンタゴニスト（6-メルカプトプリン、5-フルオロウラシル、シタルビン、及びゲムシタビン）、紡錘体毒（ビンブラスチン、ビンクリスチン、及びビノレルビン）、ポドフィロトキシン（エトポシド、イリノテカン、及びトポテカン）、抗生物質（ダウノルビシン、ドキソルビシン、ブレオマイシン、及びマイトマイシン）、ニトロソ尿素（カルムスチン、及びロムスチン）、酵素（アスパラギナーゼ）、及びホルモン（タモキシフェン、ロイプロリド、フルタミド、及びメゲストロール）、イマチニブ、アドリアマイシン、デキサメサゾン、並びにシクロホスファミドを含むが、限定されない。最新の癌療法のより包括的な考察については；その内容の全体が参照として本明細書に組み込まれる、<http://www.nci.nih.gov/>、<http://www.fda.gov/cder/cancer/druglistframe.htm>のFDAが承認した腫瘍薬の一覧、及びメルクマニュアル（The Merck Manual）、第17版、1999を参照されたい。

20

30

【0229】

別の実施態様において、本明細書に提供される方法は、アルキル化剤（例えば、シスプラチン、カルボプラチン）；抗代謝剤（例えば、メトトレキセート、及び5-FU）；抗腫瘍性抗生物質（例えば、アドリアマイシン、及びブレオマイシン）；抗腫瘍性植物性アルカロイド（例えば、タキソール、及びエトポシド）；抗腫瘍性ホルモン（例えば、デキサメサゾン、及びタモキシフェン）；抗腫瘍性免疫学的薬剤（例えば、インターフェロン、及び ）；放射線療法；及び外科手術から選択される1つ以上の化学療法剤、及び/又は療法の投与と共に、式Ia、Ib、Ic、又はIdの化合物を投与することを含む。特定の実施態様において、1つ以上の化学療法剤、及び/又は療法は、本明細書に定義されたとおりの式Ia、Ib、Ic、又はIdの化合物の投与の前、間、又は後に対象に投与される。

40

【0230】

このようなその他の薬剤、又は薬物は、そのために一般的に使用される経路、及び量で、同時に、又は連続して、そのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、若しくは2つ以上のジアステレオマーの混合物；又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、若しくはプロドラッグを含む、本明細書に提供される化合物、例えば式Ia、Ib、Ic、又はIdの化合物と共に投与することができる。本明細書に提供される化合物が1つ以上の他の薬物と同時に使用される場合、本明細書に提供される化合物に加えてこのような他の薬

50

物を含む医薬組成物を利用することができるが、必須ではない。従って、本明細書に提供される医薬組成物は、また、本明細書に提供される化合物に加えて、1つ以上のその他の活性成分、又は治療薬を含むものを含む。

【0231】

本明細書に提供される化合物の第2の活性成分に対する重量比は、変更することができ、各成分の有効用量によるだろう。一般に、それぞれの有効用量が使用されるだろう。従って、例えば、本明細書に提供される化合物がNSAIDと組み合わせられる場合は、化合物のNSAIDに対する重量比は、約1,000:1~約1:1,000、又は約200:1~約1:200の範囲であるだろう。本明細書に提供される化合物とその他の活性成分との組み合わせは、また、一般に上述した範囲内にあるだろうが、いずれの場合において、それぞれの活性成分の有効用量が使用されるべきである。

10

【0232】

また、本明細書に提供される化合物は、当業者に周知の包装材料を使用して製品として提供することができる。例えば、米国特許第5,323,907号；第5,052,558号；及び第5,033,252号を参照されたい。医薬品包装材料の例は、プリスター包装、瓶、チューブ、吸入器、ポンプ、バッグ、バイアル、容器、注射器、並びに選択された製剤、及び意図された投与、及び治療の様式に適した任意の包装材料を含むが、限定されない。

【0233】

また、開業医によって使用される場合に、対象への適切な量の活性成分の投与を簡単にするキットが本明細書に提供される。特定の実施態様において、本明細書に提供されるキットは、容器と、その単一のエナンチオマー、若しくはジアステレオマーの混合物；又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグを含む本明細書に提供される化合物の剤形とを含む。

20

【0234】

特定の実施態様において、キットは、本明細書に記述した1つ以上のその他の治療薬（類）を含む容器に、その単一のエナンチオマー、若しくはジアステレオマーの混合物；又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグを含む本明細書に提供される化合物の剤形を含む容器を含む。

【0235】

本明細書に提供されるキットは、活性成分を投与するために使用される装置を更に含むことができる。このような装置の例は、注射器、無針注射器ドリッパバッグ、パッチ、及び吸入器を含むが、限定されない。本明細書に提供されるキットはまた、活性成分の投与のために、コンドームを含むことができる。

30

【0236】

本明細書に提供されるキットは、1つ以上の活性成分を投与するために使用することができる医薬として許容し得る媒体を更に含むことができる。例えば、活性成分が非経口投与のために再構成されなければならない固体形態で提供される場合、キットは、活性成分が溶解して非経口投与のために適した微粒子を含まない無菌溶液を形成することができる適切な媒体の密封容器を含むことができる。医薬として許容し得る媒体の例は、USP注射用水、塩化ナトリウム注射液、リンゲル液、デキストロース注射液、デキストロース、及び塩化ナトリウム注射液、及び乳酸添加リンゲル液を含むが限定されない、水性媒体；エチルアルコール、ポリエチレングリコール、及びポリプロピレングリコールを含むが、限定されない、水混和性媒体；並びに、トウモロコシ油、綿実油、落花生油、ゴマ油、オレイン酸エチル、イソプロピルミリスレート、及び安息香酸ベンジルを含むが、限定されない非水性媒体を含むが、限定されない。

40

【0237】

開示は、以下の非限定的な実施例によって更に理解されるだろう。

【実施例】

【0238】

本明細書に使用される、これらの工程、スキームおよび実施例において使用されるシン

50

ボルおよび慣例は、特定の略語が具体的に定義されるかに関係なく、現代の科学文献、たとえばアメリカ化学会誌または生物化学の学術誌に使用されるものに一致する。具体的には、限定されないが、以下の略語が、実施例において、および明細書の全体にわたって使用されるであろう：g（グラム）；mg（ミリグラム）；mL（ミリリットル）； μ L（マイクロリットル）；M（モル濃度）；mM（ミリモル濃度）； μ M（マイクロモル濃度）；eq.（当量）；Hz（ヘルツ）；MHz（メガヘルツ）；mmol（ミリモル）；hrまたはhrs（時間）；min（分）；conc.（濃）；mp（融点）；MS（質量分析）；ESI（電気スプレー電離）；TLC（薄層クロマトグラフィー）；DMF（ジメチルホルムアミド）；DMSO（ジメチルスルホキシド）；DMSO- d_6 （重水素化ジメチルスルホキシド）；EtOH（エタノール）；EtOAc（酢酸エチル）；i-PrOH（イソプロパノール）；MeOH（メタノール）；THF（テトラヒドロフラン）；DIPEA（N,N-ジイソプロピルエチルアミン）；TFA（トリエチル酢酸）；TBDMSCl（tert-ブチルクロロジメチルシラン）；TBAF（テトラ-n-ブチルアンモニウムフルオライド）；PdCl₂（dppf）、（（1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン）ジクロロパラジウム（II））；EDTA（エチレンジアミン四酢酸）；Me（メチル）；Et（エチル）；tBu（tert-ブチル）；およびBoc（tert-ブトキシカルボニル）。

10

【0239】

以下の実施例の全てについて、当業者に公知の標準的なワークアップおよび精製方法を利用することができる。特に明記しない限り、全ての温度は、（摂氏度）で表してある。全ての反応は、他に断らない限り室温で行った。本明細書に図示した合成方法論は、具体例を用いることにより適用できる化学を例証することが意図され、開示の範囲を示していない。

20

【0240】

（一般的な実験情報）

以下の実施例は、開示を代表しており、中間化合物の調製を含む開示の化合物を調製するための詳細な方法を提供する。これらの実施例において、元素分析（燃焼分析）は、Microchemical Laboratory, University of Otago, Dunedin, NZにおいて実施した。融点は、Electrothermal 9100 Melting Point Apparatusで決定した。NMRスペクトルは、TMS（Si（CH₃）₄）に参照してBruker Avance-400分光計で¹Hについては400MHzおよび¹³Cスペクトルについては100MHzにて得た。質量スペクトルは、1000の名目分解能にて、70eVのイオン化ポテンシャルを使用してVG-70SE質量分析計で決定した。高分解能スペクトルは、適宜、3000、5000または10000の名目分解能にて得た。全てのスペクトルは、特に明記しない限り、参照としてパーフルオロケロセン（PFK）を使用して電子衝撃（EI）として得た。カラムクロマトグラフィーは、特に明記しない限り、シリカゲル（Merck 230-400メッシュ）で実施した。

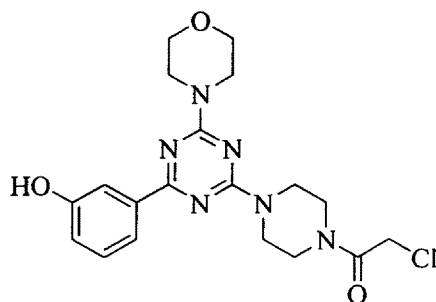
30

【0241】

（実施例1）

3-[4-[4-(クロロアセチル)-1-ピペラジニル]-6-(4-ホルホルニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]フェノールの合成

【化21】



40

化合物は、方法Aを使用してスキーム1に従って調製した。

【0242】

50

2.35g (10mmol) の2,4-ジクロロ-6-(4-ホルホルニル)-1,3,5-トリアジン、1.93g (10.5mmol) のtert-ブチル1-ピペラジンカルボキシレート (1-Boc-ピペラジン)、及び1.38g (10mmol) の粉末状 K_2CO_3 の20mLのアセトン中の混合物を室温で30分間攪拌した後、水で希釈して、3.70g (96%、収率) のtert-ブチル4-[4-クロロ-6-(4-ホルホルニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-1-ピペラジンカルボキシレートを白色固体として得た：

【化22】

mp ($CH_2Cl_2/MeOH$) 178-180 °C; 1H NMR ($CDCl_3$) δ 3.78 (m, 8H), 3.71 (m, 4H), 3.46 (m, 4H), 1.48 (s, 9H); MS (APCI $^+$) 385.8 (MH $^+$); Anal. Calcd. for $C_{16}H_{25}ClN_6O_3$: C, 49.9; H, 6.55; N, 21.8; Found: C, 50.15; H, 6.5; N, 22.1%

10

【0243】

0.385g (1mmol) のtert-ブチル4-[4-クロロ-6-(4-ホルホルニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-1-ピペラジンカルボキシレート、0.33g (1.5mmol) の3-(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、8mLの2M Na_2CO_3 、及び56mg (0.08mmol) のP dCl $_2$ (dppf) の40mLのジオキサン中の混合物を窒素の雰囲気下で3時間還流した。冷却後、ジオキサンを真空下で除去して、残渣を CH_2Cl_2 で抽出した。乾燥後、溶媒を除去して、生成物を CH_2Cl_2 / EtOAc (4:1) で溶出するシリカゲルでのクロマトグラフィーによって精製して、0.39g (88%、収率) のtert-ブチル4-[4-(3-ヒドロキシフェニル)-6-(4-ホルホルニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボキシレートを得た：

20

【化23】

mp (MeOH)

180-182 °C; 1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.95 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.30 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.96 (dd, $J = 8.0, 2.7$ Hz, 1H), 5.36 (m, exchangeable with D_2O , 1H), 3.90 (m, 8H), 3.76 (m, 4H), 3.59 (m, 4H), 1.50 (s, 9H); MS (APCI $^+$) 444.1 (MH $^+$); Anal. Calcd. for $C_{22}H_{30}N_6O_4$: C, 59.71; H, 6.83; N, 18.99; Found: C, 59.6; H, 7.0; N, 19.0%

【0244】

0.32g (0.723mmol) のtert-ブチル 4-[4-(3-ヒドロキシフェニル)-6-(4-ホルホルニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボキシレート、及び0.41g (3.6mmol) のトリフルオロ酢酸の5mLの CH_2Cl_2 中の混合物を1時間室温で攪拌し、その後に、溶液を更に CH_2Cl_2 で希釈して、2Mのアンモニア水で洗浄した。次いで、有機層を乾燥させて、真空下で除去して、0.246g (99%、収率) の3-[4-(4-ホルホルニル)-6-(1-ピペラジニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]フェノールを得た：

30

【化24】

mp (MeOH/*i*-PrOH) 273-277

°C; 1H NMR ($DMSO-d_6$) δ 9.47 (s, exchangeable with D_2O , 1H), 7.76 (m, 2H), 7.25 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.90 (m, 1H), 3.79 (m, 8H), 3.65 (m, 4H), 2.73 (m, 4H); MS (APCI $^+$) 343.7 (MH $^+$); Anal. Calcd. For $C_{17}H_{22}N_6O_2$: C, 59.6; H, 6.5; N, 24.5; Found: C, 59.6; H, 6.4; N, 24.65%

40

【0245】

103mg (0.3mmol) の3-[4-(4-ホルホルニル)-6-(1-ピペラジニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]フェノール、及び120mg (0.9mmol) のN-エチル-N,N-ジイソプロピルアミンの100mLの CH_2Cl_2 中の攪拌混合物を0 °Cまで冷却して、85mg (0.7mmol) の2-クロロアセチルクロライドで滴状に処理した。混合物を室温に温めて、次いで希釈した酢酸水溶液、及び $NaHCO_3$ 水溶液で連続して洗浄した。有機溶媒を真空下で除去して、残渣をアセトン、及び $NaHCO_3$

50

水溶液の混合物に溶解した。TLCが初めに形成された0-(2-クロロアセテート)の完全加水分解を示した後、アセトン真空下で除去して、残渣をCH₂Cl₂で抽出した。乾燥後、溶媒を除去して、100mg (80%、収率)の3-[4-[4-(クロロアセチル)-1-ピペラジニル]-6-(4-ホルホルニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]フェノールを得た：

【化25】

mp (MeOH) 242-245 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ

9.51 (s, exchangeable with D₂O, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.26 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.92 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.82 (m, 8H), 3.38 (m, 4H), 3.57 (m, 4H); MS (APCI⁺) 419.9 (MH⁺); Anal.

Calcd. for C₁₉H₂₃ClN₆O₃: C, 54.5; H, 5.5; N, 20.1; Found: C, 54.4; H, 5.6; N, 19.8%

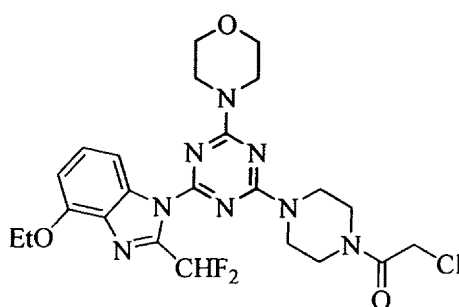
10

【0246】

(実施例2)

1-[4-[4-(クロロアセチル)-1-ピペラジニル]-6-(4-ホルホルニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-2-(ジフルオロメチル)-4-エトキシ-1H-ベンズイミダゾールの合成

【化26】



20

本化合物は、方法Bを使用してスキーム2に従って調製した。

【0247】

CH₂Cl₂中の過剰なトリフルオロ酢酸でのtert-ブチル4-(クロロアセチル)ピペラジン-1-カルボキシレート (Anらの文献、Tetrahedron、1998、54、3999)の室温における処理、続く真空下での溶媒の除去により、粗製4-(クロロアセチル)-1-ピペラジニウムトリフル

30

【化27】

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.94 (br s, exchangeable with D₂O,

2H), 4.44 (s, 2H), 3.66 (m, 4H), 3.13 (m, 4H), MS (APCI⁺) 163.5 (MH⁺)

【0248】

1.64g (9mmol)の2-エトキシ-6-ニトロアニリンのメタノール中の溶液を、炭素上のパラジウム上で水素付加した。セライトを通して濾過後、溶液を濃HClで酸性化して、乾燥まで蒸発させた。残渣を10mLの4M HCl中の1.73g (18mmol)のジフルオロ酢酸と合わせて、溶液を還流下で4時間加熱した。水で希釈し、木炭で脱色し、及びセライトを通して濾過後、冷却した溶液を濃アンモニア水で塩基性にして、1.29g (68%、収率)の2-(ジフル

40

【化 2 8】

mp (MeOH/H₂O) 185-187 °C; ¹H

NMR (DMSO-*d*₆) (互変異性の混合物) δ 13.30 (m, exchangeable with D₂O, 1H), 7.20 (t, *J*_{HF} = 53.3 Hz, 1H), 7.19 (m, 2 H), 6.78 (br d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.24 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.41 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H); MS (APCI⁺) 213.3 (MH⁺); Anal. Calcd. for C₁₀H₁₀F₂N₂O: C, 56.6; H, 4.75; N, 13.2; Found: C, 56.9; H, 4.8; N, 13.4%

【 0 2 4 9】

10

0.85g (4mmol) の2-(ジフルオロメチル)-4-エトキシ-1H-ベンズイミダゾール、0.94g (4mmol) の2,4-ジクロロ-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン、及び4.4g (32mmol) の粉末状K₂CO₃の25mL DMF中の混合物を室温で一晩撹拌した。混合物を水で希釈して、沈殿物を収集して、水、及び冷却エタノールで連続して洗浄し、1.48g (90%、収率) の1-[4-クロロ-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-2-(ジフルオロメチル)-4-エトキシ-1H-ベンズイミダゾールを得た：

【化 2 9】

mp (EtOH)

272-275 °C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.47 (t, *J*_{HF} = 53.4 Hz, 1H), 7.38 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.33 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.96 (m, 4H), 3.81 (m, 4H), 1.56 (s, 3H); MS (APCI⁺) 411.7/413.7 (MH⁺); Anal. Calcd. for C₁₇H₁₇ClF₂N₆O₂: C, 49.7; H, 4.2; N, 20.5; Found: C, 49.8; H, 4.4; N, 20.6%

20

【 0 2 5 0】

103mg (0.25mmol) の1-[4-クロロ-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-2-(ジフルオロメチル)-4-エトキシ-1H-ベンズイミダゾール、及び200mg (0.75mmol) の4-(クロロアセチル)-1-ピペラジニウムトリフルオロアセテートの20mLのTHF中の懸濁液を0.16g (1.25mmol) のN-エチル-N,N-ジイソプロピルアミンで処理して、混合物を室温で3時間撹拌した。生じる透明溶液を水で希釈して、127mg (94%、収率) の1-{4-[4-(クロロアセチル)-1-ピペラジニル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-2-(ジフルオロメチル)-4-エトキシ-1H-ベンズイミダゾールを得た：

30

【化 3 0】

mp (CH₂Cl₂/EtOH) 217-219 °C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.86 (d, *J*

= 8.4 Hz, 1H), 7.44 (t, *J*_{HF} = 53.5 Hz, 1H), 7.33 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.33 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.99 (m, 2H), 3.89 (m, 6H), 3.79 (m, 4H), 3.74 (m, 2H), 3.64 (m, 2H), 1.56 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H); MS (APCI⁺) 538.3/540.3 (MH⁺); Anal. Calcd. for C₂₃H₂₇ClF₂N₈O₃: C, 51.45; H, 5.1; N, 20.9; Found: C, 51.75; H, 5.3; N, 21.0%

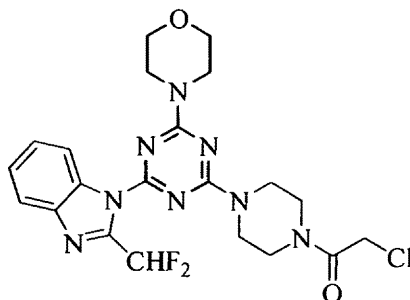
40

【 0 2 5 1】

(実施例3)

1-[4-[4-(クロロアセチル)-1-ピペラジニル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾールの合成

【化 3 1】



10

本化合物は、方法Bを使用してスキーム2に従って調製した。

【 0 2 5 2】

実施例2と同様に2,4-ジクロロ-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジンと2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾールの反応により、1-[4-クロロ-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール(米国特許出願番号2007/244110)を得た：

【化 3 2】

mp(CHCl₃/EtOH) 249-252 °C; ¹H NMR(CDCl₃) δ 8.42 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.57 (t, *J*_{HF} = 53.5 Hz, 1H), 7.50 (m, 2H), 3.98 (m, 4H), 3.83 (m, 4H); MS (APCI⁺) 367.2/369.2 (MH⁺); Anal. Calcd. for C₁₅H₁₃ClF₂N₆O: C, 49.1; H, 3.6; N, 22.9; Found: C, 49.3; H, 3.5; N, 22.9%

20

【 0 2 5 3】

実施例2と同様に4-(クロロアセチル)-1-ピペラジニウムトリフルオロアセテートと1-[4-クロロ-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾールの反応により、1-[4-[4-(クロロアセチル)-1-ピペラジニル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾールを得た：

30

【化 3 3】

mp (*i*-PrOH) 189-191 °C; ¹H NMR(DMSO-*d*₆) δ 8.35 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.75 (t, *J*_{HF} = 52.7 Hz, 1H), 7.51 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.89 (m, 2H), 3.83 (m, 6H), 3.70 (m, 4H), 3.61 (m, 4H); MS (APCI⁺) 493.8/495.8 (MH⁺); Anal. Calcd. for C₂₁H₂₄Cl₂F₂N₈O₂: C, 51.2; H, 4.7; N, 22.7; Cl, 7.2; Found: C, 51.1; H, 4.65; N, 22.4; Cl, 7.5%

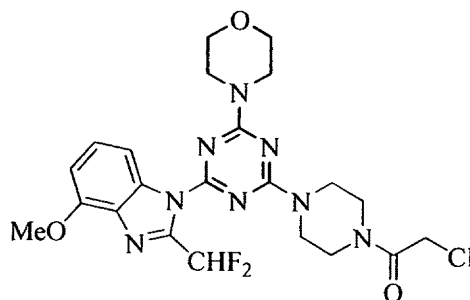
【 0 2 5 4】

40

(実施例4)

1-[4-[4-(クロロアセチル)-1-ピペラジニル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾールの合成

【化 3 4】



10

本化合物は、方法Bを使用してスキーム2に従って調製した。

【 0 2 5 5】

実施例2と同様に2,4-ジクロロ-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジンと2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾールの反応により、1-[4-クロロ-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾールを得た：

【化 3 5】

mp (CHCl₃/EtOH) 263-266 °C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.99 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.48 (t, *J*_{HF} = 53.4 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.96 (m, 4H), 3.82 (m, 4H); MS (APCI⁺) 397.8/399.8 (MH⁺); Anal. Calcd. for C₁₆H₁₅ClF₂N₆O₂: C, 48.4; H, 3.8; N, 21.2; Found: C, 48.3; H, 3.8; N, 21.1%

20

【 0 2 5 6】

実施例2と同様に4-(クロロアセチル)-1-ピペラジニウムトリフルオロアセテートと1-[4-クロロ-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾールの反応により、1-[4-[4-(クロロアセチル)-1-ピペラジニル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾールを得た：

【化 3 6】

mp (MeOH) 241-243 °C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.45 (t, *J*_{HF} = 53.5 Hz, 1H), 7.36 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.13 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.99 (m, 2H), 3.89 (m, 6H), 3.79 (m, 4H), 3.74 (m, 2H), 3.65 (m, 2H); MS (APCI⁺) 524.0/526.0 (MH⁺); Anal. Calcd. for C₂₂H₂₅ClF₂N₈O₃: C, 50.5; H, 4.8; N, 21.4; Cl, 6.8; Found: C, 50.7; H, 4.8; N, 21.4; Cl, 6.9%

30

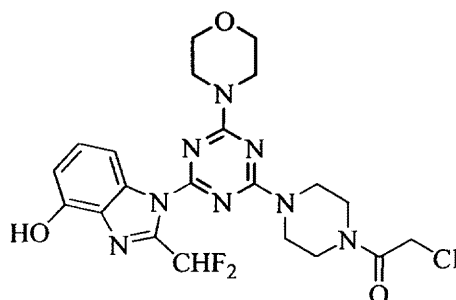
【 0 2 5 7】

(実施例5)

1-[4-[4-(クロロアセチル)-1-ピペラジニル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-4-オール合成

40

【化 3 7】



10

本化合物は、方法Aを使用してスキーム1に従って調製した。

【 0 2 5 8】

実施例2と同様に2,4-ジクロロ-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジンと4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾールの反応、しかし、溶媒としてアセトンを使用して、続いてシリカゲル(CH₂Cl₂/ヘキサン(3:1)で溶出する)でのクロマトグラフィーにより、4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-1-[4-クロロ-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾールを得た：

【化 3 8】

20

mp (ヘキサン) 143-145 °C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.99

(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.46 (t, *J*_{HF} = 53.5 Hz, 1H), 7.32 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.96 (m, 3.5H), 3.88 (m, 0.5H), 3.81 (m, 3.5H), 3.75 (m, 0.5H), 1.05 (s, 9H), 0.29 (s, 6H); MS (APCI⁺) 497.9/499.9 (MH⁺); Anal. Calcd. for C₂₁H₂₇ClF₂N₆O₂Si: C, 50.75; H, 5.5; N, 16.9; Found: C, 50.7; H, 5.6; N, 17.0%

【 0 2 5 9】

30

THF中の2.2当量のtert-ブチル1-ピペラジンカルボキシラートと4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-1-[4-クロロ-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾールの室温での反応により、油として、定量的収率のtert-ブチル4-[4-[4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボキシラートを得た：

【化 3 9】

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.91

(d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.45 (t, *J*_{HF} = 53.6 Hz, 1H), 7.26 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.85 (m, 8H), 3.77 (m, 4H), 3.53 (m, 4H), 1.50 (s, 9H), 1.05 (s, 9H), 0.30 (s, 6H); MS (APCI⁺) 648.7 (MH⁺)

40

【 0 2 6 0】

0 にてTHF中のフッ化テトラブチルアンモニウムと粗製tert-ブチル4-[4-[4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボキシラートの反応により、定量的収率のtert-ブチル4-[4-[2-(ジフルオロメチル)-4-ヒドロキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボキシラートを得た：

50

【化 4 0】

mp (MeOH) 228-230 °C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.81 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.55 (t, $J_{\text{HF}} = 53.6$ Hz, 1H), 7.32 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.88 (m, 8H), 3.79 (m, 4H), 3.53 (m, 4H), 1.50 (s, 9H); MS (APCI $^+$) 534.1 (MH $^+$);Anal. Calcd. for $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{F}_2\text{N}_8\text{O}_4$: C, 54.1; H, 5.7; N, 21.0; Found: C, 54.15; H, 5.8; N, 21.3%

【 0 2 6 1】

CH_2Cl_2 中の5当量のトリフルオロ酢酸と tert-ブチル4-[4-[2-(ジフルオロメチル)-4-ヒドロキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボキシラートの室温での反応により、86%の収率で2-(ジフルオロメチル)-1-[4-(4-モルホリニル)-6-(1-ピペラジニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-4-オールを得た：

10

【化 4 1】

mp (MeOH) 269-271 °C; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.73 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.69 (t, $J_{\text{HF}} = 52.9$ Hz, 1H), 7.25 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.74 (m, 12H), 2.76 (m, 4H); MS(APCI $^+$) 433.9 (MH $^+$); Anal. Calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_8\text{O}_2$: C, 52.8; H, 5.1; N, 25.9; Found: C,

52.7; H, 5.2; N, 25.85%

20

【 0 2 6 2】

0.25g (2.5mmol) のトリエチルアミンを含む200mL CH_2Cl_2 中の0.22g (0.5mmol) の2-(ジフルオロメチル)-1-[4-(4-モルホリニル)-6-(1-ピペラジニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-4-オールの懸濁液を0 に冷却し、0.23g (2mmol) のクロロアセチルクロライドを滴状に添加した。混合物を室温に2時間温めた後、水でクエンチした。希釈した酢酸水溶液、及び NaHCO_3 溶液で連続して洗浄した後、 CH_2Cl_2 を真空下で除去して、残渣をアセトン、及び2Mの NaHCO_3 水溶液の混合物に溶解した。4時間後、アセトンを真空下で除去して、残渣を CH_2Cl_2 中に抽出した。 CH_2Cl_2 / EtOAc (3 : 2) で溶出するシリカゲルでのクロマトグラフィーにより、145mg (53%、収率) の1-[4-[4-(クロロアセチル)-1-ピペラジニル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-4-オールを得た：

30

【化 4 2】

mp ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) 267-270 °C; ^1H NMR ($\text{DMSO}-$ d_6) δ 10.21 (br s, exchangeable with D_2O , 1H), 7.75 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.71 (t, $J_{\text{HF}} = 52.9$ Hz, 1H), 7.27 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.86 (m, 2H), 3.82(m, 6H), 3.69 (m, 4H), 3.61 (m, 4H); MS (APCI $^+$) 510.1 (MH $^+$); Anal. Calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{ClF}_2\text{N}_8\text{O}_3$: C, 49.6; H, 4.6; N, 22.0; Found: C, 49.35; H, 4.75; N, 22.0%

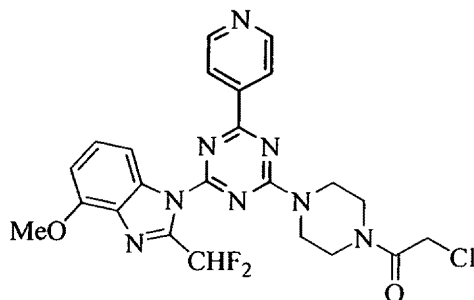
40

【 0 2 6 3】

(実施例6)

1-[4-[4-(クロロアセチル)-1-ピペラジニル]-6-(4-ピリジニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾールの合成

【化 4 3】



10

本化合物は、方法Aを使用してスキーム1に従って調製した。

【 0 2 6 4】

0.99g (50mmol) の2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール、2.0gの tert-ブチル4-(4,6-ジクロロ-1,3,5-トリアジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシラートの (Lowikらの文献、Eur. J.Org.Chem., 2001、2825)、及び3.5g (250mmol) の粉末状K₂CO₃の40mL DMF中の混合物を室温で1時間撹拌した。水を添加して、生成物を濾過によって収集して、水、及び冷却エタノールで洗浄し、2.14g (86%、収率) のtert-ブチル4-(4-クロロ-6-(2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-1,3,5-トリアジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシラートを得た：

20

【化 4 4】

mp (CH₂Cl₂/EtOH) > 300 °C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.99 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.48 (t, J_{HF} = 53.4 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.95 (m, 4H), 3.58 (m, 4H), 1.50 (s, 9H); MS (APCI⁺) 497.1/499.1 (MH⁺); Anal. Calcd. for C₂₁H₂₄ClF₂N₇O₃: C, 50.9; H, 4.9; N, 19.8; Found: C, 51.1; H, 4.9; N, 19.95%

【 0 2 6 5】

0.496g (1mmol) のtert-ブチル4-(4-クロロ-6-(2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-1,3,5-トリアジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシラート、0.18g (1.5mmol) の4-ピリジルボロン酸、8mLの4MのNa₂CO₃溶液、及び56mgのPdCl₂ (dp pf) の40mLジオキサン中の混合物を、1時間窒素雰囲気下で、還流下で加熱した。ジオキサンを真空下で除去して、生成物を収集して、水で洗浄した。CH₂Cl₂ / EtOAc (95 : 5) で溶出するアルミナでのクロマトグラフィーにより、0.152g (28%、収率) のtert-ブチル4-(4-(2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-6-(4-ピリジニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシラートを得た：

30

【化 4 5】

mp (CH₂Cl₂/MeOH) 242-245 °C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.86 (dd, J = 4.5, 1.5 Hz, 2H), 8.27 (dd, J = 4.5, 1.6 Hz, 2H), 8.07 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.52 (t, J_{HF} = 53.4 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.13 (m, 2H), 4.08 (s, 3H) 4.00 (m, 2H), 3.63 (m, 4H), 1.52 (s, 9H); MS (APCI⁺) 540.4 (MH⁺); Anal. Calcd. for C₂₆H₂₈F₂N₈O₃: C, 58.0; H, 5.2; N, 20.8; Found: C, 57.9; H, 5.2; N, 21.0%

40

【 0 2 6 6】

0.12g (0.22mmol) のtert-ブチル4-(4-(2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-6-(4-ピリジニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシラートの溶液をCH₂Cl₂中の過剰のトリフルオロ酢酸で処理して、粗製2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1-[4-(ピペラジン-1-イル)-6-(4-ピリジニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-1H-ベンズイミダゾールを得た：

50

【化 4 6】

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8.87 (dd, $J = 4.4, 1.6$ Hz, 2H), 8.30 (dd, $J = 4.5, 1.6$ Hz, 2H), 8.06 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.81 (t, $J_{\text{HF}} = 52.7$ Hz, 1H), 7.49 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.20 (br m, exchangeable with D_2O , 1H), 4.10 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.95 (m, 2H), 3.01 (m, 4H); MS (APCI^+) 440.0 (MH^+)

【 0 2 6 7】

CH_2Cl_2 中の粗製 2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1-[4-(ピペラジン-1-イル)-6-(4-ピリジニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-1H-ベンズイミダゾール、及びジイソプロピルエチルアミンの溶液を、0 にてクロロアセチルクロライドで処理した。30分後、溶液を希釈した酢酸水溶液、及び NaHCO_3 溶液で連続して洗浄して、乾燥させた。溶液をアルミナのショートカラムを通して溶出させ、メタノール中の HCl を添加した。溶媒を除去して、残渣をメタノールから再結晶させて、1-[4-[4-(クロロアセチル)-1-ピペラジニル]-6-(4-ピリジニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾールハイドロクロライドを得た：

10

【化 4 7】

$\text{mp} > 300\text{ }^\circ\text{C}$; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8.91 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 8.37 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 8.09 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.84 (t, $J_{\text{HF}} = 52.6$ Hz, 1H), 7.51 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.16 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.98 (m, 2H), 3.71 (m, 4H); MS (APCI^+) 516.2/518.2 (MH^+); Anal. Calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_8\text{O}_2$: C, 50.1; H, 4.0; N, 20.3; Found: C, 49.9; H, 4.1; N, 20.2%

20

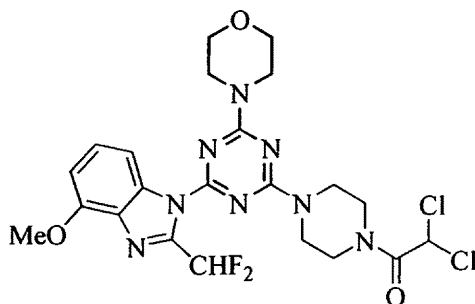
【 0 2 6 8】

(実施例7)

1-[4-[4-(ジクロロアセチル)-1-ピペラジニル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾールの合成

【化 4 8】

30



1.98g (5mmol) の 1-[4-クロロ-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール、1.16g (6.25mmol) の *tert*-ブチル 1-ピペラジニカルボキシレート、及び 1.29g (10mmol) の DIPEA の 100mL の THF 中の混合物を室温で 1 時間攪拌して、溶液を真空下で濃縮した。残渣を 1mL の酢酸を含む水で希釈して、生じる沈殿物を収集して、水で洗浄して、乾燥させ、2.71g (99%、収率) の *tert*-ブチル 4-[4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-1-ピペラジニカルボキシレートを得た：

40

【化 4 9】

mp (MeOH) 221-223 °C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.88 (dd, $J = 8.4, 0.6$ Hz, 1H), 7.47 (t, $J_{\text{HF}} = 53.5$ Hz, 1H), 7.35 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.87 (m, 8H), 3.78 (m, 4H), 3.53 (m, 4H), 1.50 (s, 9H); Anal. Calcd. for $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{F}_2\text{N}_8\text{O}_4$: C, 54.9; H, 5.9; N, 20.5; Found: C, 54.9; H, 5.9; N, 20.5%

【 0 2 6 9 】

CH_2Cl_2 中の過剰の TFA (10mL) と上記のカルバマートの室温での2時間の反応、続いて NH_3 水溶液で処理することにより、100%の収率で2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1-[4-(4-モルホリニル)-6-(1-ピペラジニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-1H-ベンズイミダゾールを得た：

10

【化 5 0】

mp (EtOH) 228-231 °C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.90 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.50 (t, $J_{\text{HF}} = 53.5$ Hz, 1H), 7.34 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.87 (m, 8H), 3.78 (m, 4H), 2.95 (m, 4H); Anal. Calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_8\text{O}_2$: C, 53.8; H, 5.4; N, 25.1; Found: C, 53.8; H, 5.6; N, 25.3%

【 0 2 7 0 】

20

CH_2Cl_2 中のジクロロアセチルクロライドと上記のアミンの反応により、97%の収率で1-[4-(4-(ジクロロアセチル)-1-ピペラジニル)-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾールを得た：

【化 5 1】

mp ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) 275-278 °C; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.90 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.70 (t, $J_{\text{HF}} = 52.8$ Hz, 1H), 7.41 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.96 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.89-3.88 (m, 8H), 3.70 (m, 8H); Anal. Calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_8\text{O}_3 \cdot 0.15\text{CH}_2\text{Cl}_2$: C, 46.7; H, 4.3; N, 19.7; Found: C, 46.8, H, 4.3; N, 19.6%

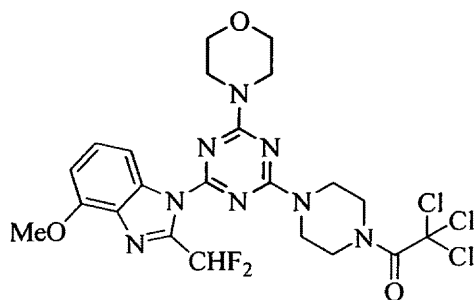
30

【 0 2 7 1 】

(実施例8)

2-(ジフルオロメチル)-1-{4-(4-モルホリニル)-6-[4-(トリクロロアセチル)-1-ピペラジニル]-1,3,5-トリアジン-2-イル}-1H-ベンズイミダゾール-4-イルメチルエーテルの合成

【化 5 2】



40

CH_2Cl_2 中のトリクロロアセチルクロライドと2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1-[4-(4-モルホリニル)-6-(1-ピペラジニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-1H-ベンズイミダゾールの反応により、87%の収率中で2-(ジフルオロメチル)-1-{4-(4-モルホリニル)-6-[4-(

50

トリクロロアセチル)-1-ピペラジニル]-1,3,5-トリアジン-2-イル}-1H-ベンズイミダゾール-4-イルメチルエーテルを得た：

【化 5 3】

mp (CH₂Cl₂/MeOH) 252 °C

(dec); ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 7.90 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.71 (t, *J*_{HF} = 52.8 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.96-3.70 (m, 16H); Anal. Calcd. for C₂₂H₂₃Cl₃F₂N₈: C, 44.7; H, 3.9; N, 18.9; Found: C, 44.9; H, 3.9; N, 19.0%

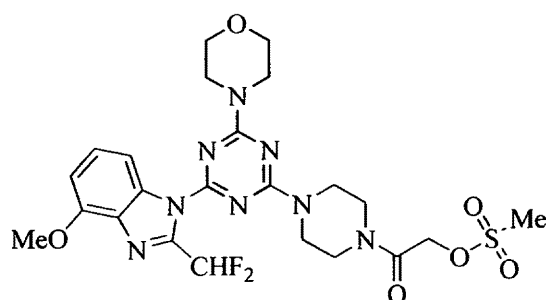
10

【 0 2 7 2 】

(実施例 9)

2-{4-[4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-1-ピペラジニル}-2-オキソエチルメタンスルホナートの合成

【化 5 4】



20

2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1-[4-(4-モルホリニル)-6-(1-ピペラジニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-1H-ベンズイミダゾール (403mg、0.9mmol)、及びDIPEA (1mL) のCH₂Cl₂ (25mL) 中の混合物を、0 にアセトキシアセチルクロライド (1mL) で処理した。反応混合物を室温に温めて、4時間攪拌した後に、これを水 (30mL) で希釈した。有機層を分離して、乾燥させ (Na₂SO₄)、蒸発して粗生成物を得て、これをCH₂Cl₂ / EtOAc (4 : 1) で溶出するシリカでクロマトグラフして、85%の収率で2-{4-[4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-1-ピペラジニル}-2-オキソエチルアセテートを得た：

30

【化 5 5】

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 7.90 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.70 (t, *J*_{HF} = 52.8 Hz, 1H), 7.41 (t, *J* = 8.2 Hz), 6.96 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.87-3.89 (m, 8H), 3.87-3.81 (m, 8H), 3.71-3.70 (m, 4H), 3.56 (m, 4H), 2.03 (s, 3H)

【 0 2 7 3 】

40

上記のアセテート (387mg、0.71mmol) をTHF (10mL)、及びH₂O (4mL) の混合物に溶解して、Cs₂CO₃ (829mg、7.1mmol) を添加した。反応混合物を48時間還流して、20 °Cまで冷却して、水で希釈した。生じる沈殿物を濾過して、水で洗浄して、最初にCH₂Cl₂ / EtOAc (7 : 3)、次いでCH₂Cl₂ / MeOH (49 : 1) で溶出するシリカでクロマトグラフして、85%の収率で2-{4-[4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-1-ピペラジニル}-2-オキソエタノールを得た：

【化 5 6】

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.90 (d, $J = 8.36$ Hz, 1H) 7.70 (t, $J_{\text{HF}} = 52.8$ Hz, 1H), 7.41 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.63 (t, $J = 5.2$ Hz, exchangeable with D_2O , 1H), 4.15 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.84-3.81 (m, 8H), 3.71-3.70 (m, 4H), 3.60-3.49 (m, 4H)

【 0 2 7 4】

上記のアルコール (158mg、0.31mmol)、及び Et_3N (0.16mL) を乾燥 CH_2Cl_2 (10mL) に溶解して、氷浴中で冷却した。メタンスルホニルクロライド (0.05mL) を添加して、混合物を2時間にわたって攪拌しながら室温に温めた。反応混合物を水 (10mL) で希釈して、有機層を分離して、乾燥させ (Na_2SO_4)、蒸発させて、白色固体として92%の収率で2-[4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-1-ピペラジニル}-2-オキシエチルメタンスルホナートを得た：

10

【化 5 7】

mp (CH_2Cl_2 /ヘキサン) 176-180 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.90 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.70 (t, $J_{\text{HF}} = 52.8$ Hz, 1H), 7.41 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.88-3.82 (m, 8H), 3.70 (m, 4H), 3.59-3.40 (m, 2H), 3.28 (s, 3H); Anal. Calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_8\text{O}_6\text{S H}_2\text{O}$: C, 46.0; H, 5.0; N, 18.7; Found: C, 46.2; H, 5.1; N, 17.9%

20

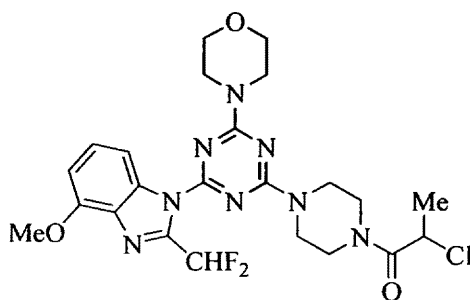
【 0 2 7 5】

(実施例10)

1-[4-[4-(2-クロロプロパノイル)-1-ピペラジニル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾールの合成

【化 5 8】

30



上のようにな CH_2Cl_2 中の2-クロロプロピオニルクロライドと2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1-[4-(4-モルホリニル)-6-(1-ピペラジニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-1H-ベンズイミダゾールの反応により、89%の収率で1-[4-[4-(2-クロロプロパノイル)-1-ピペラジニル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾールを得た：

40

【化 5 9】

¹H NMR (DMSO-*d*₆)

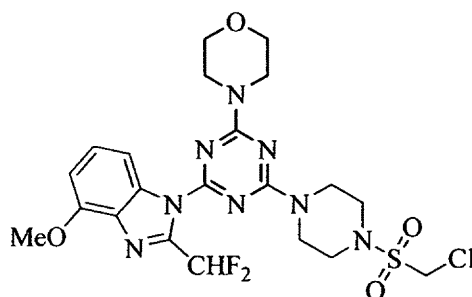
δ7.90 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.70 (t, *J*_{HF} = 52.8 Hz, 1H), 7.41 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.12 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.88-3.82 (m, 8H), 3.71-3.63 (m, 8H), 1.55 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H); Anal. Calcd. for C₂₃H₂₇ClF₂N₈O₃: C, 51.45; H, 5.1; N, 20.9; Found: C, 51.6; H, 5.2; N, 21.0%

【 0 2 7 6 】

10

(実施例11)

1-[4-{4-[(クロロメチル)スルホニル]-1-ピペラジニル}-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾールの合成
【化 6 0】



20

本化合物は、方法Aを使用してスキーム1に従って調製した。

【 0 2 7 7 】

10mLのピリジン中の224mg (0.5mmol) の2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1-[4-(4-モルホリニル)-6-(1-ピペラジニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-1H-ベンズイミダゾールの溶液を0℃に冷却して、0.112g (0.75mmol) のクロロメタンスルホニルクロライドを5分にわたって添加した。混合物を室温に温めた。1時間後、これを水で希釈して沈殿物を得て、これを収集して、乾燥させた。CH₂Cl₂ / EtOAc (4 : 1) で溶出するシリカでのクロマトグラフィーにより、100mg (36%、収率) の1-[4-{4-[(クロロメチル)スルホニル]-1-ピペラジニル}-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾールを得た：

30

【化 6 1】

mp (MeOH) 261-263 °C; ¹H NMR (CDCl₃)

δ 7.85 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.43 (t, *J*_{HF} = 53.5 Hz, 1H), 7.35 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.00 (m, 4H), 3.88 (m, 4H), 3.79 (m, 4H), 3.57 (m, 4H); Anal. Calcd. for C₂₁H₂₅ClF₂N₈O₄S: C, 45.1; H, 4.5; N, 20.05; Found: C, 45.3; H, 4.5; N, 20.2%

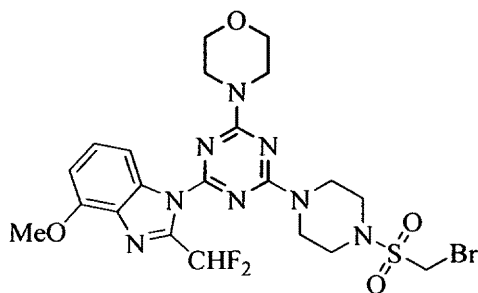
40

【 0 2 7 8 】

(実施例12)

1-[4-{4-(ブロメチル)スルホニル]-1-ピペラジニル}-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾールの合成

【化 6 2】



10

本化合物は、方法Aを使用してスキーム1に従って調製した。

【 0 2 7 9】

0.5g (1.1mmol) の2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1-[4-(4-モルホリニル)-6-(1-ピペラジニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-1H-ベンズイミダゾールの溶液、及び0.8gの粉末状 K_2CO_3 の CH_2Cl_2 (50mL) 中の懸濁液を0 に冷却し、0.8g (3.3mmol) のブロモメチルスルホニルプロミド (Block及びAslamの文献、Org. Synth. Coll. Vol. 1987、8、212) を添加した。攪拌混合物を一晩室温に温めて、水、及び NH_3 水溶液で希釈した。乾燥 (Na_2SO_4)、及び溶媒の除去後、白色固体を CH_2Cl_2 / EtOAc (9 : 1) で溶出するシリカでクロマトグラフして、335mg (50%、収率) の1-[4-{4-[(ブロモメチル)スルホニル] -1-ピペラジニル} -6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-2-(ジフルオロメチル)-4-メ

20

【化 6 3】

mp (MeOH) 259-262 °C; 1H NMR

($CDCl_3$) δ 7.86 (dd, $J = 8.4, 0.6$ Hz, 1H), 7.44 (t, $J_{HF} = 53.5$ Hz, 1H), 7.36 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.01 (m, 4H), 3.89 (m, 4H), 3.79 (m, 4H), 3.58 (m, 4H); Anal. Calcd. for $C_{21}H_{25}BrF_2N_8O_4S$: C, 41.8; H, 4.2; N, 18.6; Found: C, 41.8; H, 4.4; N, 18.6%

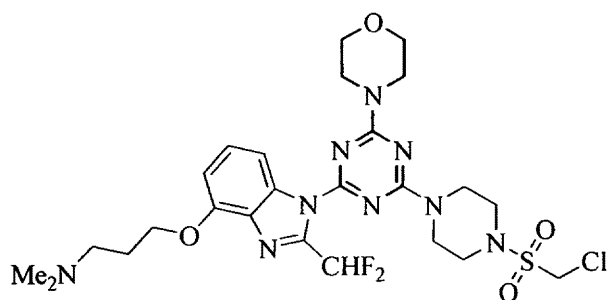
30

【 0 2 8 0】

(実施例13)

N-(3-{[1-[4-{4-[(クロロメチル)スルホニル]-1-ピペラジニル} -6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-4-イル]オキシ}プロピル)-N,N-ジメチルアミンの合成

【化 6 4】



40

本化合物は、方法Aを使用してスキーム1に従って調製した。

【 0 2 8 1】

0.60g (1.1mmol) のtert-ブチル4-[4-[2-(ジフルオロメチル)-4-ヒドロキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]ピペラジン-1-

50

カルボキシラート（実施例5）、0.47g（3.3mmol）の3-ブromo-1-プロパノール）、及び0.80g（5.5mmol）の粉末状 K_2CO_3 の20mL乾燥DMF中の混合物を室温で8時間撹拌した。水での希釈により、0.66g（99%、収率）のtert-ブチル4-[4-[2-(ジフルオロメチル)-4-(3-ヒドロキシプロポキシ)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-1-ピペラジンカルボキシラートを得た：

【化65】

1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.94 (dd, $J = 8.4, 0.7$ Hz, 1H), 7.49 (t, $J_{HF} = 53.4$ Hz, 1H), 7.34 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.92 (dd, $J = 8.0, 0.6$ Hz, 1H), 4.47 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.98 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.87 (m, 8H), 3.79 (m, 4H), 3.54 (m, 4H), 3.30 (m, exchangeable with D_2O , 1H), 2.14 (pentet, $J = 5.8$ Hz, 2H), 1.50 (s, 9H)

10

【0282】

上記のアルコール、及び0.34g（3.3mmol）の Et_3N の20mLのTHF中の混合物を0℃まで冷却して、0.32g（2.8mmol）のメタンスルホニルクロライドを滴状に添加した。1時間後、6gの40%の Me_2NH 水溶液を添加して、生じる混合物を室温で36時間撹拌した。THFを真空下で除去して、残渣を水で希釈して、 CH_2Cl_2 中に抽出した。溶媒の乾燥、及び除去により、油としてtert-ブチル4-[4-{2-(ジフルオロメチル)-4-[3-(ジメチルアミノ)プロポキシ]-1H-ベンズイミダゾール-1-イル}-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-1-ピペラジンカルボキシラートを得た：

20

【化66】

1H NMR ($CDCl_3$) δ

7.87 (dd, $J = 8.4, 0.6$ Hz, 1H), 7.48 (t, $J_{HF} = 53.5$ Hz, 1H), 7.33 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.31 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.87 (m, 8H), 3.79 (m, 4H), 3.53 (m, 4H), 2.51 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.26 (s, 6H), 2.13 (pentet, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.50 (s, 9H)

【0283】

CH_2Cl_2 中のTFAでの上記の粗製カルバマートの処理により、固体としてN-[3-({2-(ジフルオロメチル)-1-[4-(4-モルホリニル)-6-(1-ピペラジニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-1H-ベンズイミダゾール-4-イル}オキシ)プロピル]-N,N-ジメチルアミンを得た：

30

【化67】

1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.89 (dd,

$J = 8.4, 0.7$ Hz, 1H), 7.50 (t, $J_{HF} = 53.5$ Hz, 1H), 7.31 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.32 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.86 (m, 8H), 3.78 (m, 4H), 2.95 (m, 4H), 2.53 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.27 (s, 6H), 2.13 (pentet, $J = 6.9$ Hz, 2H)

【0284】

0.42g（0.81mmol）の上記のアミンの、及び1gの粉末状 K_2CO_3 の CH_2Cl_2 中の混合物を0℃まで冷却して、0.36g（2.4mmol）のクロロメタンスルホニルクロライドを滴状に添加した。混合物を室温に温めて、1時間後、水を添加した。溶媒を乾燥させて、溶液をアルミナのカラムに吸収した。非極性不純物を CH_2Cl_2 / $EtOAc$ 9 : 1での溶出によって除去して、生成物を含む画分を CH_2Cl_2 / $EtOAc$ 1 : 1でのその後の溶出によって得た。溶液を $MeOH$ （1.25M）中の HCl で酸性化して、溶媒を真空下で除去した。生じる固体を $EtOH$ / $EtOAc$ から再結晶し、N-(3-{[1-[4-{4-[(クロロメチル)スルホニル]-1-ピペラジニル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-4-イル}オキシ}プロピル)-N,N-ジメチルアミンハイドロクロライドを得た：

40

【化 6 8】

mp(EtOH/EtOAc) 243-247 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10.26 (m, exchangeable with D_2O , 1H), 7.92 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.70 (t, $J_{\text{HF}} = 52.8$ Hz, 1H), 7.42 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.33 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.94 (m, 4H), 3.82 (m, 4H), 3.70 (m, 4H), 3.29 (m, 2H), 3.22 (m, 4H), 2.91 (s, 3H), 2.81 (s, 6H), 2.25 (m, 2H); Anal. Calcd. for $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_9\text{O}_4\text{S}\cdot\text{H}_2\text{O}$: C, 43.9; H, 5.45; Cl, 10.4, N, 18.4; Found: C, 43.5; H, 5.5; Cl, 10.0; N, 18.3%

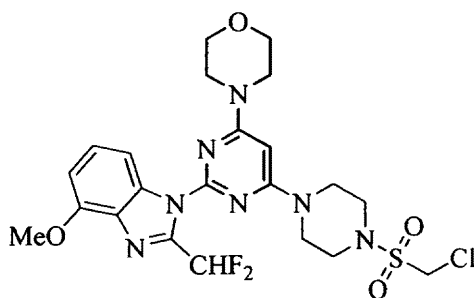
10

【 0 2 8 5】

(実施例 14)

1-[4-{4-[(クロロメチル)スルホニル]-1-ピペラジニル}-6-(4-モルホリニル)-2-ピリミジニル]-2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾールの合成

【化 6 9】



20

本化合物は、方法Aを使用してスキーム1に従って調製した。

【 0 2 8 6】

0.223g (0.5mmol) の2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1-[4-(4-モルホリニル)-6-(1-ピペラジニル)-2-ピリミジニル]-1H-ベンズイミダゾール (W02008/032064)、及び0.10g (1mmol) の Et_3N の20mL CH_2Cl_2 中の溶液を0 °Cまで冷却して、0.112g (0.75mmol) のクロロメタンスルホニルクロライドを滴状に添加した。反応混合物を室温に温めて、1時間後、水を添加した。有機層を分離して、酢酸水溶液、及びアンモニア水で連続して洗浄して、乾燥させた。極性の不純物を CH_2Cl_2 でのアルミナのカラムを通す溶出によって除去して、次いで溶媒を除去して、0.197g (71%、収率) の1-[4-{4-[(クロロメチル)スルホニル]-1-ピペラジニル}-6-(4-モルホリニル)-2-ピリミジニル]-2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾールを得た：

30

【化 7 0】

mp(MeOH) 229-232 °C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.74 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.37 (t, $J_{\text{HF}} = 53.5$ Hz, 1H), 7.32 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.79 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.82 (m, 4H), 3.78 (m, 4H), 3.64 (m, 4H), 3.59 (m, 4H); Anal. Calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{ClF}_2\text{N}_7\text{O}_4\text{S}$: C, 47.35; H, 4.7; N, 17.6; Found: C, 47.5; H, 4.8; N, 17.5%

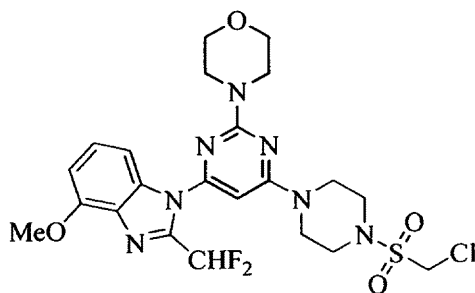
40

【 0 2 8 7】

(実施例 15)

1-[6-{4-[(クロロメチル)スルホニル]-1-ピペラジニル}-2-(4-モルホリニル)-4-ピリミジニル]-2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾールの合成

【化 7 1】



10

本化合物は、方法Aを使用してスキーム1に従って調製した。

【0 2 8 8】

7.72g (0.04mol) の4,6-ジクロロ-2-(メチルスルファニル)ピリミジン、7.93g (0.04mol) の2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール、及び22g (0.26mol) の粉末状 K_2CO_3 の100mL DMSO中の混合物を3日間室温で撹拌して、水で希釈した。固体を収集して、水で洗浄して、乾燥させた。 CH_2Cl_2 / EtOAc (95 : 5) で溶出するシリカでのクロマトグラフィーにより、5.91g (41%、収率) の1-[6-クロロ-2-(メチルスルファニル)-4-ピリミジニル]-2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾールを得た：

【化 7 2】

20

mp (*i*-

Pr_2O /ヘキサン) 120-121 °C; 1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.40 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.26 (dd, $J = 8.4, 0.7$ Hz, 1H), 7.18 (t, $J_{HF} = 53.3$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 2.62 (s, 3H); MS (APCI+) m/z 357.6 (MH^+); Anal. Calcd. for $C_{14}H_{11}ClF_2N_4OS$: C, 47.1; H, 3.1; N, 15.7; Found C, 47.3; H, 3.4; N, 15.7%

CH_2Cl_2 / EtOAc (9 : 1) でのさらなる溶出により、4.16g (20%、収率) のビス添加副生成物の2-(ジフルオロメチル)-1-[6-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-2-(メチルスルファニル)-4-ピリミジニル]-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾールを得た：

30

【化 7 3】

1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.64 (s, 1H), 7.45-7.38 (m, 4H), 7.26 (t, $J_{HF} = 53.3$ Hz, 2H), 6.87 (dd, $J = 6.9, 2.0$ Hz, 2H), 4.07 (s, 6H), 2.62 (s, 3H)

【0 2 8 9】

2g (5.6mmol) の1-[6-クロロ-2-(メチルスルファニル)-4-ピリミジニル]-2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール、及び2.6g (14mmol) のtert-ブチル1-ピペラジンカルボキシラートの50mLのTHF中の混合物を室温で2時間撹拌後、1mLの酢酸を含む水で希釈した。沈殿物を収集して、乾燥させ (Na_2SO_4)、 CH_2Cl_2 / EtOAc (95 : 5) で溶出するシリカでクロマトグラフして、2.72g (96%、収率) のtert-ブチル4-[6-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-2-(メチルスルファニル)-4-ピリミジニル]-1-ピペラジンカルボキシラートを得た：

40

【化 7 4】

mp (MeOH)

160-161 °C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.32 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J = 8.4, 0.7$ Hz, 1H), 7.18 (t, $J_{\text{HF}} = 53.4$ Hz, 1H), 6.79 (dd, $J = 7.9, 0.5$ Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.72 (m, 4H), 3.57 (m, 4H), 2.54 (s, 3H), 1.49 (s, 9H); Anal. Calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$: C, 54.5; H, 5.6; N, 16.6; Found: C, 54.6; H, 5.5; N, 16.6%

【 0 2 9 0 】

10

500mLのアセトン、及び50mLの酢酸の混合物中の2.53g (50mmol) の上記の化合物の溶液を、5分にわたって部分的に水 (100mL) 中の5gの KMnO_4 の溶液で処理した。生じる混合物を室温で3時間攪拌し、 Na_2SO_3 水溶液で脱色して、水で希釈して、乾燥させ、白色固体を得て、これを CH_2Cl_2 で抽出して、水で洗浄して、1.80g (67%、収率) のtert-ブチル4-[6-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-2-(メチルスルホニル)-4-ピリミジニル]-1-ピペラジニカルボキシラートを得た：

【化 7 5】

mp (MeOH) 199 °C (dec.); ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.38

(t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.13 (t, $J_{\text{HF}} = 53.2$ Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.84 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.80 (m, 4H), 3.62 (m, 4H), 3.31 (s, 3H), 1.50 (s, 9H); Anal. Calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_5\text{S}$: C, 51.3; H, 5.2; N, 15.6; Found: C, 51.4; H, 5.3; N, 15.5%

20

【 0 2 9 1 】

1.077g (2mmol) の上記のスルホン、及び0.87g (10mmol) のモルホリンの50mLのTHF中の溶液を一晩還流下で加熱して、冷却後、水を添加して、1.09g (100%、収率) のtert-ブチル4-[6-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-2-(4-モルホリニル)-4-ピリミジニル]-1-ピペラジニカルボキシラートを得た：

【化 7 6】

mp (MeOH)

30

177-179 °C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.31 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J = 8.3, 0.7$ Hz, 1H), 7.15 (t, $J_{\text{HF}} = 53.4$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.81-3.74 (m, 8H), 3.67 (m, 4H), 3.56 (m, 4H), 1.49 (s, 9H); Anal. Calcd. for $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{F}_2\text{N}_7\text{O}_4$: C, 57.2; H, 6.1; N, 18.0; Found: 57.3; H, 6.2; N, 18.0%

【 0 2 9 2 】

CH_2Cl_2 中のTFAでの上記のカルバマートの処理により、2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1-[2-(4-モルホリニル)-6-(1-ピペラジニル)-4-ピリミジニル]-1H-ベンズイミダゾールを得て、これを上記の様にクロロメタンスルホニルクロライドで処理した。 CH_2Cl_2 / EtOAc (9 : 1) で溶出するシリカでのクロマトグラフィーにより、72%の収率で1-[6-{4-[(クロロメチル)スルホニル]-1-ピペラジニル}-2-(4-モルホリニル)-4-ピリミジニル]-2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾールを得た：

40

【化 7 7】

mp (MeOH) 220-222 °C; ¹H

NMR (CDCl₃) δ 7.31 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.14 (t, *J*_{HF} = 53.3 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.81-3.74 (m, 12H), 3.58 (m, 4H); Anal. Calcd. for C₂₂H₂₆ClF₂N₇O₄S: C, 47.35; H, 4.7; N, 17.6; Found: C, 47.5; H, 4.7; N, 17.8%

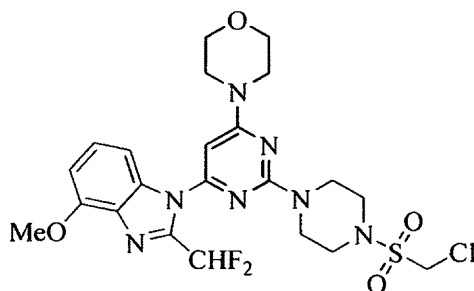
【 0 2 9 3】

10

(実施例 16)

1-[2-{4-[(クロロメチル)スルホニル]-1-ピペラジニル}-6-(4-モルホリニル)-4-ピリミジニル]-2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾールの合成

【化 7 8】



20

本化合物は、方法Aを使用してスキーム1に従って調製した。

【 0 2 9 4】

3.57g (10mmol) の1-[6-クロロ-2-(メチルスルファニル)-4-ピリミジニル]-2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール (以前の実施例を参照されたい)、及び 2.18g (25mmol) のモルホリンの50mL THF中の混合物を室温で30分間攪拌して、水で希釈して、3.85g (94%、収率) の2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1-[2-(メチルスルファニル)-6-(4-モルホリニル)-4-ピリミジニル]-1H-ベンズイミダゾールを得た：

30

【化 7 9】

mp (MeOH) 169-171

°C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.32 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.22 (dd, *J* = 8.4, 0.7 Hz, 1H), 7.18 (t, *J*_{HF} = 53.4 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.82 (m, 4H), 3.71 (m, 4H), 2.54 (s, 3H); Anal. Calcd. for C₁₈H₁₉F₂N₅O₂S: C, 53.1; H, 4.7; N, 17.2; Found: C, 53.1; H, 4.7; N, 17.3%

【 0 2 9 5】

40

500mLのアセトン、及び50mLの酢酸の混合物中の2.04g (5mmol) の上記のスルフィドの溶液を100mLの水中の5gのKMnO₄の溶液と合わせて、生じる混合物を室温で1時間攪拌した。水での希釈、及びNaHSO₃での脱色により、白色固体として1.80g (82%、収率) の2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1-[2-(メチルスルホニル)-6-(4-モルホリニル)-4-ピリミジニル]-1H-ベンズイミダゾールを得た：

【化 8 0】

mp (MeOH) 190-191 °C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.38 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.26 (dd, $J = 8.4, 0.7$ Hz, 1H), 7.13 (t, $J_{\text{HF}} = 53.2$ Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.83 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.07 (s, 6H), 3.85 (m, 4H), 3.31 (s, 3H); Anal. Calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$: C, 49.2; H, 4.4; N, 15.9; Found: C, 49.4; H, 4.25; N, 15.9%

【 0 2 9 6】

1.099g (2.5mmol) の上記のスルホン、及び1.16g (6.25mmol) のtert-ブチル1-ピペラジンカルボキシラートの50mLのTHF中の混合物を一晩還流させながら加熱後、1mLの酢酸を含む水で希釈した。生成物を CH_2Cl_2 中に抽出して、 NH_3 水溶液で洗浄して、乾燥させた。 CH_2Cl_2 / EtOAc (9 : 1) で溶出するシリカでのクロマトグラフィーにより、1.23g (90%、収率) のtert-ブチル 4-[4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(4-モルホリニル)-2-ピリミジニル]-1-ピペラジンカルボキシラートを得た：

10

【化 8 1】

mp (ヘキサン) 149-152 °C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.30 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J = 8.3, 0.6$ Hz, 1H), 7.14 (t, $J_{\text{HF}} = 53.4$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.80 (m, 8H), 3.64 (m, 4H), 3.50 (m, 4H), 1.48 (s, 9H); Anal. Calcd. for $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{F}_2\text{N}_7\text{O}_4$: C, 57.2; H, 6.1; N, 18.0; Found: 57.4; H, 6.1; N, 17.9%

20

【 0 2 9 7】

CH_2Cl_2 中のTFAでの上記のカルバマートの処理により、2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1-[6-(4-モルホリニル)-2-(1-ピペラジニル)-4-ピリミジニル]-1H-ベンズイミダゾールを得て、上記の様に、クロロメタンスルホニルクロライドで処理した。 CH_2Cl_2 / EtOAc (9 : 1) で溶出するシリカでのクロマトグラフィーにより、(88%、収率) の1-[2-{4-[(クロロメチル)スルホニル]-1-ピペラジニル}-6-(4-モルホリニル)-4-ピリミジニル]-2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾールを得た：

30

【化 8 2】

mp (MeOH) 215-218 °C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.31 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.10 (t, $J_{\text{HF}} = 53.3$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.93 (m, 4H), 3.81 (m, 4H), 3.65 (m, 4H), 3.53 (m, 4H); Anal. Calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{ClF}_2\text{N}_7\text{O}_4\text{S}$: C, 47.35; H, 4.7; N, 17.6; Found: C, 47.6; H, 4.7; N, 17.9%

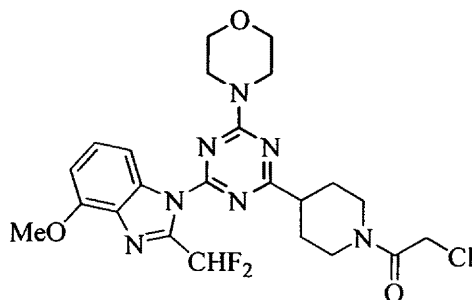
【 0 2 9 8】

(実施例17)

40

1-[4-[1-(クロロアセチル)-4-ピペリジニル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾールの合成

【化 8 3】



10

本化合物は、方法Aを使用してスキーム1に従って調製した。

【0 2 9 9】

0.397g (1mmol) の1-[4-クロロ-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール、0.464g (1.5mmol) のtert-ブチル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)-3,6-ジヒドロ-1(2H)-ピリジンカルボキシレート、56mgのPdCl₂(dppf)₂、及び8mLの2MのNa₂CO₃水溶液の40mLのジオキサン中の混合物を窒素下で、還流下で2時間加熱した。ジオキサンを真空下で除去して、残渣をCH₂Cl₂中に抽出した。CH₂Cl₂/EtOAc(95:5)で溶出するシリカでのクロマトグラフィーにより、0.51g(94%、収率)のtert-ブチル4-[4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-3,6-ジヒドロ-1(2H)-ピリジンカルボキシレートを得た：

20

【化 8 4】

mp (MeOH)

223-225 °C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.00 (dd, *J* = 8.4, 0.6 Hz, 1H), 7.56 (t, *J*_{HF} = 53.5 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.38 (m, 1H), 6.85 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.23 (br d, *J* = 3.0 Hz, 2H), 4.06 (s, 3H), 4.01 (m, 2H), 3.95 (m, 2H), 3.82 (m, 4H), 3.65 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 2.69 (m, 2H), 1.54-1.45 (m, 2H), 1.50 (s, 9H); Anal. Calcd. for C₂₆H₃₁F₂N₇O₄: C, 57.45; H, 5.75; N, 18.0; Found: C, 57.4; H, 5.9; N, 18.15%

30

【0 3 0 0】

MeOH、及びTHF(100mL)の1:1混合物中の上記の化合物の溶液を100mgの炭素上の5%のPd上で水素付加した。水素の除去後、混合物を空気中において還流下で2時間加熱した。C上のPdを、セライトを通して濾過によって除去して、溶媒を真空下で除去した。メタノールからの残渣の再結晶により、tert-ブチル4-[4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-1-ピペリジンカルボキシレートを得た：

【化 8 5】

mp (MeOH) 177-179 °C; ¹H

NMR (CDCl₃) δ 8.01 (dd, *J* = 8.4, 0.7 Hz, 1H), 7.58 (t, *J*_{HF} = 53.6 Hz, 1H), 7.38 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.22 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.99 (m, 2H), 3.94 (m, 2H), 3.81 (m, 4H), 2.94-2.78 (m, 3H), 2.05 (dd, *J* = 13.0, 1.9 Hz, 2H), 1.81 (qd, *J* = 12.7, 4.4 Hz, 2H), 1.49 (s, 9H); Anal. Calcd. for C₂₆H₃₃F₂N₇O₄: C, 57.2; H, 6.1; N, 18.0; Found: C, 57.4; H, 6.15; N, 18.1%

40

【0 3 0 1】

CH₂Cl₂(10mL)中のTFA(5mL)と0.13g(0.24mmol)の上記のカルバマートの反応によ

50

り、2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1-[4-(4-モルホリニル)-6-(4-ピペリジニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-1H-ベンズイミダゾールを得て、これを前の通りにクロロアセチルクロライドで処理して、反応生成物を得て、これをCH₂Cl₂/EtOAc(4:1)で溶出するアルミナでのクロマトグラフィーによって精製し、73mg(48%、収率)の1-[4-[1-(クロロアセチル)-4-ピペリジニル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾールを得た：

【化86】

mp (MeOH) 241-243 °C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.99 (dd, *J* = 8.4, 0.4 Hz, 1H), 7.55 (t, *J*_{HF} = 53.6 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.64 (br d, *J* = 13.6 Hz, 2H), 4.12 (d, *J* = 4.2 Hz, 2H), 4.06 (s, 3H), 4.01-3.92 (m, 5H), 3.82 (m, 4H), 3.31 (br t, *J* = 11.8 Hz, 1H), 2.99 – 2.84 (m, 3H), 2.17 (br t, *J* = 13.3 Hz, 2H), 2.01 – 1.82 (m, 2H); Anal. Calcd. for C₂₃H₂₆ClF₂N₇O₃: C, 52.9; H, 5.0; Cl, 6.8; N, 18.8; Found: C, 52.85; H, 5.0; Cl, 6.8; N, 18.7%

10

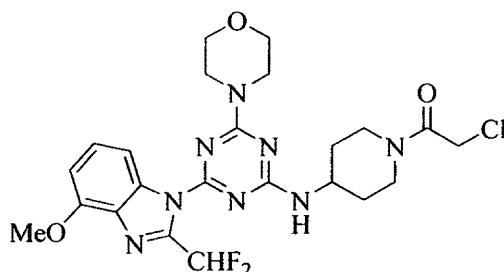
【0302】

(実施例18)

N-[1-(クロロアセチル)-4-ピペリジニル]-4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-アミンの合成

20

【化87】



30

本化合物は、方法Bを使用してスキーム2に従って調製した。

【0303】

1g(5mmol)のtert-ブチル4-ピペリジニルカルバマート、及び1.3g(10mmol)のDIPEAの25mLのCH₂Cl₂中の攪拌混合物を0℃まで冷却して、0.85g(7.5mmol)のクロロアセチルクロライドを添加した。溶液を一晚室温に温めた後、水でクエンチして、酢酸水溶液、及びNaHCO₃で連続して洗浄して、乾燥させた。CH₂Cl₂でのアルミナのショートカラムを通す溶出により、0.89g(64%、収率)のtert-ブチル1-(クロロアセチル)-4-ピペリジニルカルバマートを得た：

【化88】

mp (CH₂Cl₂/ヘキサン) 102-

40

103 °C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 4.44 (br d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 4.06 (q, *J* = 12.1 Hz, 2H), 3.82 (br d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.20 (br t, *J* = 13.1 Hz, 1H), 2.82 (br t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.09-1.94 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.44-1.28 (m, 2H); Anal. Calcd. for C₁₂H₂₁ClN₂O₃: C, 52.1; H, 7.65; N, 10.1; Found: C, 52.0; H, 7.85; N, 10.2%

【0304】

0.55g(2mmol)のtert-ブチル1-(クロロアセチル)-4-ピペリジニルカルバマート、及び5gのTFAの20mL CH₂Cl₂中の混合物を一晚室温で攪拌して、生じる溶液を乾燥まで蒸発して

50

、油として1-(クロロアセチル)-4-ピペリジニアミントリフルオロアセテートを得た：
【化 8 9】

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.50 (m, exchangeable with D_2O , 3H), 4.41-4.28 (m, 3H), 3.86 (br d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 3.28 (m, 1H), 3.12 (t, $J = 12.3$ Hz, 1H), 2.71 (t, $J = 12.1$ Hz, 1H), 1.92 (br d, $J = 12.1$ Hz, 2H), 1.52-1.44 (m, 1H), 1.39-1.27 (m, 1H)

【 0 3 0 5 】

水を添加したときに、上記の粗製トリフルオロアセテート、0.397g (1mmol) の1-[4-クロロ-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール、及び0.52g (4mmol) のDIPEAの50mLのTHF中の混合物を室温で5日間撹拌した。沈殿物を収集して、乾燥させて、 CH_2Cl_2 / EtOAc (1 : 1) で溶出するシリカでクロマトグラフして、0.28g (52%、収率) のN-[1-(クロロアセチル)-4-ピペリジニル]-4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-アミンを得た：

【化 9 0】

mp (EtOH) 270-273 °C; ^1H NMR (CDCl_3)

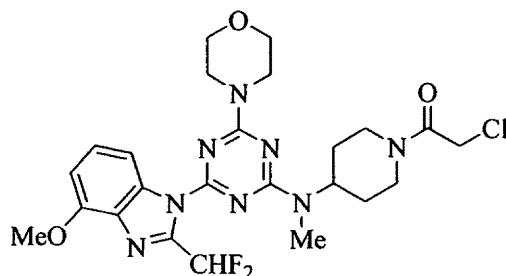
(回転異性体; 比率 ca. 3:2) δ 7.94 (dd, $J = 8.4, 0.6$ Hz, 1H), 7.53 及び 7.50 (2t, $J_{\text{HF}} = 53.6$ Hz, 1H), 7.35 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.82 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.22 及び 5.17 (2d, $J = 7.5$ Hz, exchangeable with D_2O , 1H), 4.56 (m, 1H), 4.23-4.07 (m, 3H), 4.05 (s, 3H), 3.91-3.70 (m, 9H), 3.31 (t, $J = 11.5$ Hz, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.35-2.00 (m, 2H), 1.34 – 1.25 (m, 2H); Anal. Calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{ClF}_2\text{N}_8\text{O}_3 \cdot 0.2 \text{ H}_2\text{O}$: C, 51.1; H, 5.1; N, 20.7; Found: C, 51.3; H, 5.1; N, 20.4%

【 0 3 0 6 】

(実施例 19)

N-[1-(クロロアセチル)-4-ピペリジニル]-4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-N-メチル-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-アミンの合成

【化 9 1】



本化合物は、方法Aを使用してスキーム1に従って調製した。

【 0 3 0 7 】

0.397g (1mmol) の1-[4-クロロ-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール、0.24g (1.2mmol) のtert-ブチル4-アミノ-1-ピペリジンカルボキシラート、及び0.194g (1.5mmol) のDIPEAの25mLのTHF中の混合物を一晩室温で撹拌した。水での希釈、及び CH_2Cl_2 での抽出、続いて CH_2Cl_2 / EtOAc (4 : 1) で溶出するシリカでのクロマトグラフィーにより、0.51g (91%、収率) のtert-ブチル4-〔[4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]アミノ〕-1-ピペリジンカルボキシラート

を得た：

【化 9 2】

mp (ヘキサン/CH₂Cl₂) 142-

145 °C; ¹H NMR (CDCl₃) (回転異性体混合物; 比率 ca. 3:2) δ 7.96 及び 7.95 (2d, *J* = 8.3 及び 7.9 Hz, 1H), 7.54 及び 7.52 (2t, *J*_{HF} = 53.6 Hz, 1H), 7.34 (br t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.81 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.22 及び 5.17 (2d, *J* = 7.4 及び 7.6 Hz, exchangeable with D₂O, 1H), 4.10 (m, 3H), 4.05 (s, 3H), 3.87 (m, 4H), 3.78 (m, 4H), 2.93 (t, *J* = 12.1 Hz, 2H) 2.06 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.43 (m, 2H); Anal. Calcd. for C₂₆H₃₄F₂N₈O₄: C, 55.7; H, 6.1; N, 20.0; Found: C, 55.6; H, 6.2; N, 20.0%

10

【 0 3 0 8 】

0.30g (5.4mmol) の上記の化合物の10mLのDMF中の溶液を室温にて2時間、過剰NaH、及びヨードメタンで連続して処理した。水での希釈、及びCH₂Cl₂中でのワークアップ、続いてCH₂Cl₂ / EtOAc (4 : 1) で溶出するシリカでのクロマトグラフィーにより、0.286g (93%、収率) の tert-ブチル4-[[4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル](メチル)アミノ]-1-ピペリジンカルボキシラートを得た：

【化 9 3】

20

mp (MeOH/CH₂Cl₂) 200-202 °C; ¹H NMR (CDCl₃) (回転異性体混合物;

比率 ca. 3:2) δ 7.98 及び 7.91 (2d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.57 及び 7.47 (2t, *J*_{HF} = 53.5 Hz, 1H), 7.34 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.82 及び 4.70 (2m, 1H), 4.29 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.88 (m, 4H), 3.79 (m, 4H), 3.10 及び 3.05 (2s, 3H), 2.84 (m, 2H), 1.73 (m, 4H), 1.49 (s, 9H); Anal. Calcd. for C₂₇H₃₆F₂N₈O₄: C, 56.4; H, 6.3; N, 19.5; Found: C, 56.6; H, 6.4; N, 19.6%

【 0 3 0 9 】

CH₂Cl₂ (10mL) 中のTFA (5mL) での0.173g (0.3mmol) の上記のカルバマートの室温での処理により、0.143g (100%、収率) の粗製4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-N-メチル-6-(4-モルホリニル)-N-(4-ピペリジニル)-1,3,5-トリアジン-2-アミンを得た：

【化 9 4】

30

¹H NMR (CDCl₃) (回転異性体; 比率 ca. 3:2) δ 7.99 及び 7.94

(2d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.59 及び 7.52 (2t, *J*_{HF} = 53.6 Hz, 1H), 7.34 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.80-4.63 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.88 (m, 4H), 3.79 (m, 4H), 3.25 (m, 2H), 3.13 及び 3.09 (2s, 3H), 2.88-2.73 (m, 2H), 1.98-1.72 (m, 4H), 1.49 (s, 9H)

40

【 0 3 1 0 】

0.143g (0.3mmol) の上記のアミン、及び0.12g (0.9mmol) のDEPEAの20mL CH₂Cl₂中の攪拌混合物を0 °Cまで冷却して、51mg (0.45mmol) のクロロアセチルクロライドで処理した。混合物を室温に温めて、2時間後に水でクエンチした。酢酸水溶液、及びNaHCO₃溶液で連続して洗浄した後で、溶媒を乾燥させて、除去した。CH₂Cl₂ / EtOAc (7 : 3) で溶出するシリカでのクロマトグラフィーにより、0.146g (88%、収率) のN-[1-(クロロアセチル)-4-ピペリジニル]-4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-N-メチル-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-アミンを得た：

【化 9 5】

mp (MeOH) 211-213 °C; ^1H NMR (CDCl_3) (回転異性体;
比率 ca. 3:2) δ 7.97 及び 7.89 (2d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.56 及び 7.44 (2t, $J_{\text{HF}} = 53.5$ Hz, 1H), 7.34
(t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.95 及び 4.78 (2m, 2H), 4.17 – 3.99 (m, 3H),
4.05 (s, 3H), 3.89 (m, 4H), 3.79 (m, 4H), 3.28 (m, 1H), 3.12 及び 3.05 (2s, 3H), 2.75 (m, 1H),
1.82 (m, 4H); Anal. Calcd. for $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{ClF}_2\text{N}_8\text{O}_3$: C, 52.3; H, 5.3; N, 20.3; Found: C, 52.3; H,
5.2; N, 20.5%

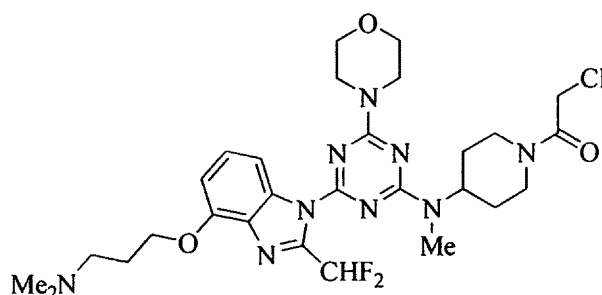
10

【 0 3 1 1】

(実施例 20)

N-[1-(クロロアセチル)-4-ピペリジニル-4-{2-(ジフルオロメチル)-4-[3-(ジメチルア
ミノ)プロポキシ]-1H-ベンズイミダゾール-1-イル}-N-メチル-6-(4-モルホリニル)-1,3,
5-トリアジン-2-アミンの合成

【化 9 6】



20

本化合物は、方法Aを使用してスキーム1に従って調製した。

【 0 3 1 2】

4-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-1-[4-クロロ-6-(4-モルホリニル)-1,3,
5-トリアジン-2-イル]-2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール (実施例5を参照
されたい) (783mg、1.58mmol)、tert-ブチル4-(メチルアミノ)-1-ピペリジincarボキ
シラート (337mg、1.58mmol)、及びDIPEA (過剰) のTHF (12mL) 中の混合物を室温で20
時間攪拌した。反応混合物を水で希釈して、 CH_2Cl_2 中に抽出して、乾燥させ (Na_2SO_4)、
溶媒を除去した。生じる残渣を CH_2Cl_2 / EtOAc (9:1) で溶出するシリカでクロマトグラ
フして、白色固体として tert-ブチル4-[[4-[4-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキ
シ}-2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,
5-トリアジン-2-イル](メチル)アミノ]-1-ピペリジincarボキシラート (892mg、84%
) を得た：

30

【化 9 7】

 ^1H NMR

(DMSO- d_6) (回転異性体) δ 7.99 及び 7.93 (2d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.74 及び 7.70 (2t, $J_{\text{HF}} = 53.0$
Hz, 1H), 7.38-7.32 (m, 1H), 6.86 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.74-4.63 (m, 1H), 4.16-4.07 (m, 2H),
3.80 (m, 4H), 3.69 (m, 4H), 3.06 及び 3.03 (2s, 3H), 2.84 (m, 2H), 1.67 (m, 4H), 1.42 (s, 9H),
1.02 (s, 9H), 0.26 (s, 6H)

40

【 0 3 1 3】

THF (15mL) 中の上記の化合物 (850mg、1.26mmol) の溶液にTBAF (5mL、THF中の1Mの溶
液) を添加して、反応混合物を30分間20 にて攪拌した。反応溶液を20 にて真空下で濃
縮して、残渣を水で希釈した。生じる沈殿物を濾過して、水で洗浄して、乾燥させ、白色

50

固体として tert-ブチル4-[[4-[2-(ジフルオロメチル)-4-ヒドロキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル](メチル)アミノ]-1-ピペリジんカルボキシラート (620mg、88%) を得た：

【化 9 8】

^1H NMR (DMSO- d_6) (回転異性体) δ 10.24 (br s, exchangeable with D_2O , 1H), 7.81

及び 7.75 (2d, $J = 8.3, 8.2$ Hz, 1H), 7.75 及び 7.71 (2t, $J_{\text{HF}} = 53.0$ Hz, 1H), 7.29-7.23 (m, 1H), 6.76 (dd, $J = 7.9, 0.6$ Hz, 1H), 4.76-4.60 (m, 1H), 4.15-4.08 (m, 2H), 3.80 (m, 4H), 3.70 (m, 4H), 3.06 及び 3.03 (2s, 3H), 2.82 (m, 2H), 1.67 (m, 4H), 1.42 (s, 9H)

10

【0 3 1 4】

上記のフェノール (531mg、0.95mmol)、及び K_2CO_3 (2g) の DMF (6mL) 中の混合物に、3-プロモ-1-プロパノール (0.4mL、4.75mmol) を添加した。反応混合物を 20 にて 20 時間撹拌した。反応混合物を水で希釈して、生じる沈殿物を濾過して、水で洗浄して、乾燥させた。 CH_2Cl_2 / ヘキサンからの再結晶により、白色固体として tert-ブチル4-[[4-[2-(ジフルオロメチル)-4-(3-ヒドロキシプロポキシ)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル](メチル)アミノ]-1-ピペリジんカルボキシラート (537mg、91%) を得た：

【化 9 9】

^1H NMR (DMSO- d_6) (回転異性体) δ

7.96 及び 7.89 (2d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.74 及び 7.70 (2t, $J_{\text{HF}} = 53.3, 52.9$ Hz, 1H), 7.42-7.36 (m, 1H), 6.95 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.73-4.63 (m, 1H), 4.56 (t, $J = 5.1$ Hz, exchangeable with D_2O , 1H), 4.29 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 4.14-4.07 (m, 2H), 3.81 (m, 4H), 3.69 (m, 4H) 3.65-3.61 (m, 2H), 3.06 及び 3.03 (2s, 3H), 2.82 (m, 2H), 2.01-1.94 (m, 2H), 1.67 (m, 4H), 1.42 (s, 9H)

20

【0 3 1 5】

上記のアルコール (503mg ; 0.81 mmol)、及び Et_3N (0.5mL、過剰) の THF (10mL) 中の冷却した (氷 / 塩) 混合物に、メタンスルホニルクロライド (0.5mL) を添加して、生じる混合物を 30 分間この温度にて撹拌した。40% のジメチルアミン水溶液 (5mL) の溶液を添加して、反応混合物を室温に温めた。20 時間後、混合物を水で希釈して、生じる沈殿物を収集して、乾燥させた。 CH_2Cl_2 / MeOH (49 : 1) で溶出する中性アルミナでのクロマトグラフィーにより、粘着性固体として、523mg (100%、収率) の tert-ブチル4-[[4-{2-(ジフルオロメチル)-4-[3-(ジメチルアミノ)プロポキシ]-1H-ベンズイミダゾール-1-イル}-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル](メチル)アミノ]-1-ピペリジんカルボキシラートを得た：

30

【化 1 0 0】

^1H NMR (DMSO- d_6) (回転異性体)

δ 7.95 及び 7.89 (2d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.70 及び 7.67 (2t, $J_{\text{HF}} = 52.9$ Hz, 1H), 7.42-7.35 (m, 1H), 6.93 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.73-4.63 (m, 1H), 4.25 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 4.15-4.07 (m, 2H), 3.80 (m, 4H), 3.70 (m, 4H), 3.06 及び 3.03 (2 s, 3H), 2.83 (s, 2H), 2.42 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.16 (s, 6H), 1.20-1.92 (m, 2H), 1.62 (m, 4H), 1.42 (s, 9H)

40

【0 3 1 6】

上記のカルバマート (530mg、0.82mmol) の CH_2Cl_2 (10mL) 中の溶液に、TFA (10mL) を添加して、反応混合物を 20 にて 1 時間撹拌した。溶媒を 20 にて真空下で除去して、残渣を水 (100mL) で希釈して、 NH_3 水溶液で塩基性化した。生じる沈殿物を、濾過して、水

50

で洗浄して、乾燥させ、白色固体として390mg (87%、収率) の4- { 2-(ジフルオロメチル)-4-[3-(ジメチルアミノ)プロポキシ]-1H-ベンズイミダゾール-1-イル } -N-メチル-6-(4-モルホリニル)-N-(4-ピペリジニル)-1,3,5-トリアジン-2-アミンを得た：

【化 1 0 1】

^1H NMR (DMSO- d_6) (回転異性体) δ 7.96 及び 7.88 (2d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.72 及び 7.59 (2t, $J_{\text{HF}} = 53.0, 52.8$ Hz, 1H), 7.41-7.36 (m, 1H), 6.95 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.81-4.70 (m, 1H), 4.26 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.82 (m, 4H), 3.70 (m, 4H), 3.08 及び 4.04 (2s, 3H), 3.28 (m, 2H), 3.06-2.87 (m, 2H), 2.55-2.51 (m, 2H), 2.26 (s, 6H), 2.03-1.79 (m, 6H)

10

【 0 3 1 7 】

上記のアミン (254mg、0.46mmol)、及び粉末状 K_2CO_3 (3g) の CH_2Cl_2 (5mL) 中の懸濁液に0 にてクロロアセチルクロライド (1mL) を添加して、反応混合物を室温に温めた。1時間後、混合物を H_2O (50mL) で希釈して、有機層を分離して、乾燥させた (Na_2SO_4)。溶液を中性アルミナのカラムに吸収して、次いでカラムを CH_2Cl_2 / MeOH (49 : 1) で溶出した。合わせた生成物を含む画分をMeOH (2mL) 中の1.25MのHClで酸性化して、溶液を乾燥まで蒸発した。 CH_2Cl_2 / EtOAc / ヘキサンからの残渣の再結晶により、白色固体として85mg (28%、収率) のN-[1-(クロロアセチル)-4-ピペリジニル]-4-{ 2-(ジフルオロメチル)-4-[3-(ジメチルアミノ)プロポキシ]-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル } -N-メチル-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-アミンハイドロクロライドを得た：

20

【化 1 0 2】

mp 128 °C (dec); ^1H NMR (DMSO- d_6) (回転異性体) δ 10.08 (br s, exchangeable with D_2O , 1H), 8.00 及び 7.94 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.75 及び 7.73 (2t, $J_{\text{HF}} = 52.9$ Hz, 1H), 7.45-7.39 (m, 1H), 6.99 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.81-4.72 (m, 1H), 4.56-4.48 (m, 1H), 4.42 (br s, 2H), 4.34 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.01-3.95 (m, 1H), 3.81 (m, 4H), 3.70 (m, 4H), 3.28 (m, 2H), 3.22-3.11 (m, 1H), 3.06 及び 3.03 (2s, 3H), 2.82 (s, 6H), 2.82-2.66 (m, 1H), 2.28-2.21 (m, 2H), 1.89-1.66 (m, 4H); Anal. Calcd. for $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_9\text{O}_3 \cdot 1.2 \text{ H}_2\text{O}$: C, 49.4; H, 6.1; Cl, 10.4; N, 18.5; Found: C, 49.8; H, 6.1; Cl, 10.2; N, 18.0%

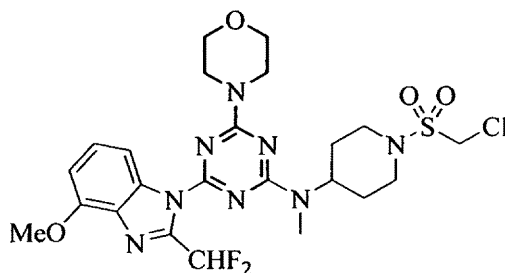
30

【 0 3 1 8 】

(実施例21)

N-{1-[(クロロメチル)スルホニル]-4-ピペリジニル}-4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-N-メチル-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-アミンの合成

【化 1 0 3】



40

クロロメタンスルホニルクロライド、及び CH_2Cl_2 中の粉末状 K_2CO_3 と4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-N-メチル-6-(4-モルホリニル)-N-(4-ピペリジニル)-1,3,5-トリアジン-2-アミン (実施例19) の反応により、19%の収率でN

50

-{1-[(クロロメチル)スルホニル] -4- ピペリジニル } -4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル] -N-メチル-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-アミンを得た：

【化 1 0 4】

mp (CH₂Cl₂/MeOH)

212-215 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) (回転異性体) δ 7.97 及び 7.90 (2d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.74 及び 7.70 (2t, *J*_{HF} = 52.9, 52.8 Hz, 1H), 7.44-7.39 (m, 1H), 7.44-7.39 (m, 1H), 6.96 (d, *J* = 8.1 Hz 1H), 5.15 及び 5.11 (2s, 2H), 4.73-4.66 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.91-3.81 (m, 6H), 3.70 (m, 4H) 3.18-3.05 (m, 2H), 3.09 及び 3.05 (2s, 3H), 1.90-1.78 (m, 4H), Anal. Calcd. for C₂₃H₂₉ClF₂N₈O₄S: C, 47.1, H, 5.0, N, 19.1; Found: C, 47.2; H, 5.3; N, 19.2%

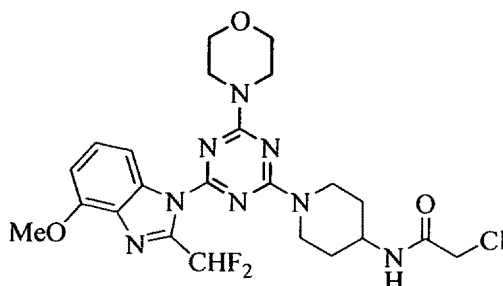
10

【 0 3 1 9】

(実施例 22)

2-クロロ-N- { 1-[4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-4-ピペリジニル } アセトアミドの合成

【化 1 0 5】



20

化合物は、方法Aを使用してスキーム1に従って調製した。

【 0 3 2 0】

30

0.992g (2.5mmol) の1-[4-クロロ-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル] -2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール、1.00g (5mmol) のtert-ブチル4-ピペリジニルカルバマート、及び0.65g (5mmol) のDIPEAの100mLのTHF中の混合物を室温で30分間攪拌した。その後、溶液を濃縮して、1mLの酢酸を含む水で希釈した。生じる固体を収集して、水で洗浄して、乾燥させ、1.38g (98%) のtert-ブチル1-[4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル] -6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル] -4-ピペリジニルカルバマートを得た：

【化 1 0 6】

mp (MeOH) 208-209 °C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.88 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.48 (t, *J*_{HF} = 53.6 Hz, 1H), 7.34 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.66 (br d, *J* = 13.4 Hz, 2H), 4.46 (m, exchangeable with D₂O, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.87 (m, 4H), 3.78 (m, 5H), 3.12 (m, 2H), 2.07 (br d, *J* = 14.0 Hz, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.45-1.33 (m, 2H); Anal. Calcd. for C₂₆H₃₄F₂N₈O₄: C, 55.7; H, 6.1; N, 20.0; Found: C, 55.85; H, 6.1; N, 20.1%

40

【 0 3 2 1】

CH₂Cl₂ (10mL) 中のTFA (5mL) での0.28g (0.5mmol) の上記のカルバマートの処理により、定量的収率の粗製1-[4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル] -6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル] -4-ピペリジンアミンを得た：

50

【化 1 0 7】

¹H NMR

(CDCl₃) δ 7.90 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.51 (t, *J*_{HF} = 53.6 Hz, 1H), 7.34 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.66 (br d, *J* = 13.1 Hz, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.88 (m, 4H), 3.78 (m, 4H), 3.15 – 2.96 (m, 3H), 1.94 (m, 2H), 1.39-1.25 (m, 2H)

【 0 3 2 2】

前の通りのクロロアセチルクロライドでの前述のアミンの処理により、粗生成物を得て、これをメタノールから再結晶させて0.165g (61%、収率) の (2-クロロ-N- { 1-[4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-4-ピペリジニル} アセトアミドを得た：

10

【化 1 0 8】

mp 252-254 °C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.88 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.48 (t, *J*_{HF} = 53.6 Hz, 1H), 7.35 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.47 (d, *J* = 7.9 Hz, exchangeable with D₂O, 1H), 4.72 (br d, *J* = 13.6 Hz, 2H), 4.13 (m, 1H), 4.06 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.88 (m, 4H), 3.78 (m, 4H), 3.15 (m, 2H), 2.09 (br dd, *J* = 12.6, 2.7 Hz, 2H), 1.56-1.44 (m, 2H); Anal. Calcd. for C₂₃H₂₇ClF₂N₈O₃: C, 51.45; H, 5.1; N, 20.9; Found: C, 51.45; H, 5.0; N, 20.9%

20

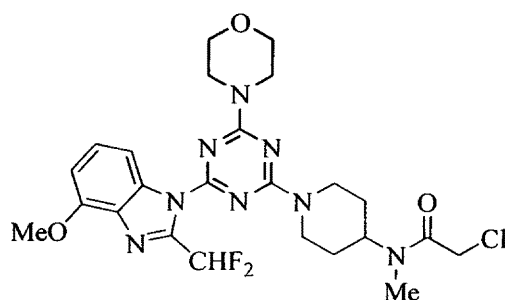
【 0 3 2 3】

(実施例23)

2-クロロ-N- { 1-[4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-4-ピペリジニル} -N-メチルアセトアミドの合成

【化 1 0 9】

30



本化合物は、方法Aを使用してスキーム1に従って調製した。

【 0 3 2 4】

40

油中の3当量の60%のNaH分散液 (27.5mg、16.5mmol)、及びDMF (35mL) 中のヨードメタンでの0.31g (5.5mmol) の tert-ブチル1-[4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-4-ピペリジニルカルバマート (実施例22) のメチル化により、0.31g (98%、収率) の tert-ブチル1-[4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-4-ピペリジニル (メチル) カルバマートを得た：

【化 1 1 0】

mp (MeOH) 182-183 °C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.50 (t, J_{HF} = 52.8 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.90 (br d, J = 12.2 Hz, 2H), 4.27 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.88 (m, 4H), 3.78 (m, 4H), 2.96 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 1.78 (m, 2H), 1.71-1.59 (m, 2H), 1.48 (s, 9H); Anal. Calcd. for $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{F}_2\text{N}_8\text{O}_4$: C, 56.4; H, 6.3; N, 19.5; Found: C, 56.4; H, 6.2; N, 19.6%

【 0 3 2 5】

10

CH_2Cl_2 (10mL) 中の TFA (5mL) での 0.173g (0.3mmol) の上記のカルバマートの処理により、定量的収率の 1-[4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-N-メチル-4-ピペリジニアミンを得た:

【化 1 1 1】

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.90 (dd, J = 8.4, 0.7 Hz, 1H), 7.51 (t, J_{HF} = 53.6 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.63 (br d, J = 13.2 Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.88 (m, 4H), 3.78 (m, 4H), 3.12 (m, 2H), 2.70 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.03 (m, 2H), 1.41-1.30 (m, 2H)

20

【 0 3 2 6】

前の通りのクロロアセチルクロライドでの上記のアミンの処理、続いて CH_2Cl_2 / EtOAc (7:3) で溶出するシリカでのクロマトグラフィーにより、0.20g (81%、収率) の 2-クロロ-N-{1-[4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-4-ピペリジニル}-N-メチルアセトアミドを得た:

【化 1 1 2】

mp (MeOH) 206-208 °C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.49 (t, J_{HF} = 53.6 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.94 (m, 2H), 4.74 (m, 1H), 4.09 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.88 (m, 4H), 3.78 (m, 4H), 3.07-2.83 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 1.93-1.57 (m, 4 H); Anal. Calcd. for $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{ClF}_2\text{N}_8\text{O}_3$: C, 52.3; H, 5.3; N, 20.3; Found: C, 52.4; H, 5.3; N, 20.3%

30

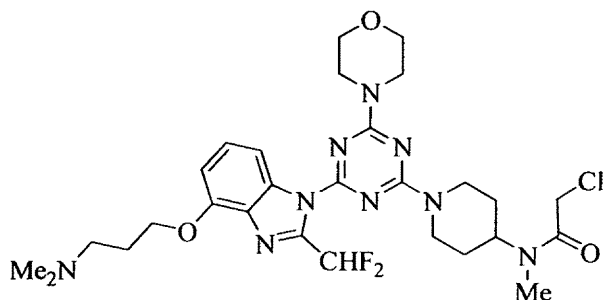
【 0 3 2 7】

(実施例 24)

2-クロロ-N-{1-[4-{2-(ジフルオロメチル)-4-[3-(ジメチルアミノ)プロポキシ]-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-4-ピペリジニル}-N-メチルアセトアミドの合成

40

【化 1 1 3】



10

本化合物は、方法Aを使用してスキーム1に従って調製した。

【 0 3 2 8 】

1.11g (2.2mmol) の4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-1-[4-クロロ-6-(4-ホルホルニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール (実施例5)、0.48g (2.3mmol) のtert-ブチルメチル(4-ピペリジニル)カルバマート、及び0.6gのDIDPEAの20mLのTHF中の混合物を室温で1時間撹拌した。1mLの酢酸を含む水での希釈後、生成物をEtOAc中に抽出して、水、及びNaHCO₃水溶液で連続して洗浄して、乾燥させた。CH₂Cl₂ / ヘキサン (19 : 1) で溶出するシリカでのクロマトグラフィーにより、油として1.20g (81%、収率) の1-[4-[4-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(4-ホルホルニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-4-ピペリジニル(メチル)カルバマートを得た：

20

【化 1 1 4】

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.90 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.47 (t, *J*_{HF} = 53.6 Hz, 1H), 7.26 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.89 (m, 2H), 4.27 (m, 1H), 3.87 (m, 4H), 3.78 (m, 4H), 2.95 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 1.70-1.59 (m, 4H), 1.48 (s, 9H), 1.05 (s, 9H), 0.30 (s, 6H)

【 0 3 2 9 】

THF中の1MのTBAF（3.65mL、2当量）での20mLのTHF中の上記のシリルエーテルの反応、続いて水でのクエンチング、及びMeOH水溶液からの再結晶により、0.79g（79%、収率）のtert-ブチル1-[4-[2-(ジフルオロメチル)-4-ヒドロキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-4-ピペリジニル（メチル）カルバマートを得た；

30

【化 1 1 5】

mp 220-222 °C;

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 10.20 (s, exchangeable with D₂O, 1H), 7.74 (dd, *J* = 8.3, 0.6 Hz, 1H), 7.70 (t, *J*_{HF} = 53.0 Hz, 1H), 7.26 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.76 (dd, *J* = 7.9, 0.7 Hz, 1H), 4.78 (m, 2H), 4.10 (m, 1H), 3.80 (m, 4H), 3.69 (m, 4H), 2.99 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 1.67 (m, 4H), 1.41 (s, 9H); Anal. Calcd. for C₂₆H₃₄IF₂N₈O₄: C, 55.7; H, 6.1; N, 20.0; Found: C, 55.9; H, 6.0; N, 20.0%

40

【 0 3 3 0 】

0.448g (0.8mmol) の上記のフェノール、0.34g (2.4mmol) の3-ブromo-1-プロパノール、及び138mg (1.0mmol) の K_2CO_3 のDMF (20mL) 中の混合物を、一晚室温で撹拌した。水での希釈により、油状固体を得て、これを CH_2Cl_2 で抽出して、乾燥させた。 CH_2Cl_2 / EtOAc (1:1) で溶出するシリカでのクロマトグラフィーにより、0.484g (98%、収率) のtert-ブチル1-[4-[2-(ジフルオロメチル)-4-(3-ヒドロキシプロポキシ)-1H-ベンズイミダゾー

50

ル-1-イル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-4-ピペリジニル(メチル)カルバマートを得た:

【化116】

¹H NMR

(DMSO-*d*₆) δ 7.88 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.69 (t, *J*_{HF} = 52.9 Hz, 1H), 7.38 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.82-4.73 (m, 2H), 4.56 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.28 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.09 (m, 1H), 3.80 (m, 4H), 3.69 (m, 4H), 3.63 (dd, *J* = 11.5, 6.1 Hz, 2H), 3.00 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 1.97 (pentet, *J* = 6.3 Hz, 2H), 1.67 (m, 4H), 1.41 (s, 9H)

10

【0331】

上記のアルコールを0 にてTHF中の0.23g (2mmol) のメタンスルホニルクロライド、及び0.2g (2mmol) のEt₃Nと合わせて、1時間後、混合物を5mLの40%のMe₂NH水溶液で希釈した。生じる混合物を室温で24時間攪拌して、溶媒を除去した。残渣を水で希釈して、CH₂Cl₂で抽出した。CH₂Cl₂/EtOAc (9:1) で溶出するアルミナでのクロマトグラフィーにより、0.51g (100%、収率) のtert-ブチル1-[4-{2-(ジフルオロメチル)-4-[3-(ジメチルアミノ)プロポキシ]-1H-ベンズイミダゾール-1-イル}-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-4-ピペリジニル(メチル)カルバマートを得た:

【化117】

20

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.88 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.49 (t, *J*_{HF} = 53.6 Hz, 1H), 7.32 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.90 (m, 2H), 4.32 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.28 (m, 1H), 3.88 (m, 4H), 3.78 (m, 4H), 2.96 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.51 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.26 (s, 6H), 2.12 (pentet, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.48 (s, 9H)

【0332】

CH₂Cl₂ (10mL) 中のTFA (5mL) での上記のカルバマートの処理により、0.42g (98%、収率) の1-[4-{2-(ジフルオロメチル)-4-[3-(ジメチルアミノ)プロポキシ]-1H-ベンズイミダゾール-1-イル}-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-N-メチル-4-ピペリジンアミンを得た:

30

【化118】

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.89 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.51 (t, *J*_{HF} = 53.6 Hz, 1H), 7.31 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.63 (m, 2H), 4.32 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.87 (m, 4H), 3.78 (m, 4H), 3.13 (m, 2H), 2.69 (m, 1H), 2.52 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.27 (s, 6H), 2.12 (pentet, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.00 (m, 2H), 1.35 (dt, *J* = 14.0, 4.1 Hz, 2H)

【0333】

40

上記のアミンを0 にてCH₂Cl₂中のクロロアセチルクロライド、及びK₂CO₃と反応して、生成物をEtOAc/MeOH (99:1) で溶出するアルミナでのクロマトグラフィーによって精製した。合わせた生成物を含む画分をMeOH中のHCl (1.25M) で酸性化して、溶媒を真空下で除去した。EtOH/EtOAcからの残渣の再結晶により、0.33g (65%、収率) の2-クロロ-N-{1-[4-{2-(ジフルオロメチル)-4-[3-(ジメチルアミノ)プロポキシ]-1H-ベンズイミダゾール-1-イル}-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-4-ピペリジニル}-N-メチルアセトアミドハイドロクロライドを得た: mp245 dec;

【化 1 1 9】

¹H NMR (DMSO-*d*₆)

δ 10.18 (m, exchangeable with D₂O, 1 H), 7.92 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.71 (t, *J*_{HF} = 52.8 Hz, 1H), 7.41 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.85 - 4.72 (m, 2H), 4.57 (m, 0.5H), 4.50 及び 4.38 (2s, 2H), 4.33 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 4.00 (m, 0.5H), 3.81 (m, 4H), 3.69 (m, 4H), 3.28 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 2.84 及び 2.70 (2s, 3H), 2.81 (s, 6H), 2.24 (dt, *J* = 12.3, 6.1 Hz, 2H), 1.80-1.60 (m, 2H); Anal. Calcd. for C₂₈H₃₉Cl₂F₂N₉O₃ H₂O: C, 49.7; H, 6.1; Cl, 10.5; N, 18.6; Found: 49.95; H, 6.0; Cl, 10.6; N, 18.6%

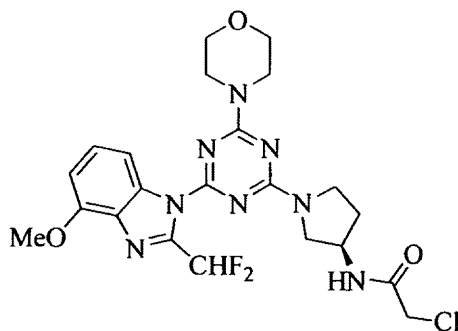
10

【 0 3 3 4】

(実施例 25)

2-クロロ-N-{(3R)-1-[4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]ピロリジニル}アセトアミドの合成

【化 1 2 0】



20

本化合物は、方法Aを使用してスキーム1に従って調製した。

【 0 3 3 5】

1-[4-クロロ-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール (420mg、1.06mmol)、*tert*-ブチル(3R)-ピロリジニルカルバマート (0.24g、1.27mmol)、及びDIPEA (0.3mL、1.6mmol) のTHF (25mL) 中の混合物を20℃にて20時間攪拌した。反応混合物を水 (100mL) で希釈して、生じる沈殿物を濾過して、水で洗浄して、CH₂Cl₂ / ヘキサンから再結晶して、554mg (96%、収率) の *tert*-ブチル(3R)-1-[4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]ピロリジニルカルバマートを得た：

30

【化 1 2 1】

mp 151-153 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.01 及び 7.98 (2d, *J* = 8.3, 8.9 Hz, 1H), 7.77 及び 7.74 (2t, *J*_{HF} = 53.0 Hz, 1 H) 7.40 及び 7.39 (2t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.20 (br s, exchangeable with D₂O, 1H), 6.94 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.13 (br, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.79 (m, 4H), 3.78-3.37 (m, 2H), 3.68 (m, 4H), 3.28 (m, 2 H), 2.20-2.08 及び 1.95-1.84 (2m, 2H), 1.40 (s, 9H)

40

【 0 3 3 6】

CH₂Cl₂ (10mL) 中の *tert*-ブチル(3R)-1-[4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]ピロリジニルカルバマート (200mg、0.36mmol) の溶液をTFA (5mL) で処理して、3時間攪拌した。溶媒、及び過剰TFAを真空下で20℃にて蒸発させて、生じる残渣をH₂O (50mL) で希釈して、NH₃水溶液で塩基性化した。生じる沈殿物を濾過して、水で洗浄して、乾燥させて、143mg

50

(89%、収率)の(3R)-1-[4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-3-ピロリジンアミンを得た。アミンを粉末状 K_2CO_3 (3g)の懸濁液を含む CH_2Cl_2 (10mL)に溶解して、クロロアセチルクロライド (1mL)を0 にて添加した。20 にて3時間撹拌した後、反応混合物を水 (20mL)で希釈して、有機層を分離して、乾燥させた。1%の NH_3 水溶液を含む CH_2Cl_2 / MeOH (47 : 3)で溶出するシリカでのクロマトグラフィーにより、白色固体として129mg (77%、収率)の2-クロロ-N-{(3R)-1-[4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]ピロリジニル}アセトアミドを得た：

【化122】

10

mp (CH_2Cl_2 /MeOH) 270-275 °C; 1H NMR ($DMSO-d_6$) (回転異性体) δ 8.54 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 8.02 及び 7.99 (2d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.78 及び 7.75 (2t, $J_{HF} = 53.0$ Hz, 1H), 7.41 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.44-4.35 (m, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.97 (s, 3), 3.87-3.63 (m, 10H), 3.55 及び 3.46 (2dd, $J = 11.6, 4.1$, 及び 12.0, 4.2 Hz, 2H), 2.26-2.14 及び 2.01-1.88 (2m, 2H); Anal. Calcd. for $C_{22}H_{25}ClF_2N_8O_3$: C, 50.5; H, 4.8; N, 21.4; Found: C, 50.7; H, 5.0; N, 21.2%

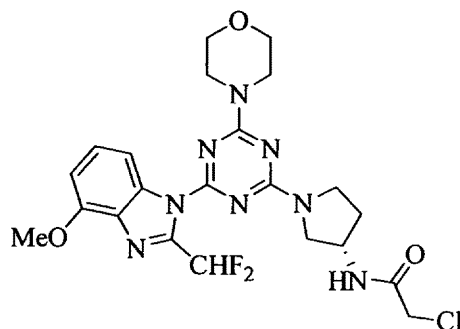
【0337】

20

(実施例26)

2-クロロ-N-{(3S)-1-[4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]ピロリジニル}アセトアミドの合成

【化123】



30

本化合物は、方法Aを使用してスキーム1に従って調製した。

【0338】

同様に、実施例25と同様の、tert-ブチル(3S)-ピロリジニルカルバマートと1-[4-クロロ-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾールの反応により、白色固体として91%の収率でtert-ブチル(3S)-1-[4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]ピロリジニルカルバマートを得た：

40

【化124】

mp (CH_2Cl_2 /MeOH) 292 °C dec.; 1H NMR ($DMSO-d_6$) δ 8.01 及び 7.98 (2d, $J = 8.2, 8.4$ Hz, 1H), 7.77 及び 7.75 (2t, $J_{HF} = 53.0$ Hz, 1H), 7.40 (2t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.21 (br, exchangeable with D_2O , 1H), 6.95 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.15-4.11 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.79-3.37 (m, 12H), 3.00-2.08 及び 1.95-1.05 (2m, 2H), 1.40 (s, 9H)

50

【 0 3 3 9 】

CH₂Cl₂中のTFAでのカルバマーの脱保護により、95%の収率で(3S)-1-[4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-3-ピロリジンアミンを得た。実施例25と同様のクロロアセチルクロライドでのアミンの反応により、95%の収率で2-クロロ-N-{(3S)-1-[4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]ピロリジニル}アセトアミドを得た：

【 化 1 2 5 】

¹H NMR

10

(DMSO-*d*₆) (回転異性体) δ 8.54 (d, *J* = 6.4 Hz, exchangeable with D₂O, 1H), 8.02 及び 7.99 (2d, *J* = 8.1, 8.3 Hz, 1H), 7.78 及び 7.75 (2t, *J*_{HF} = 53.1 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.44-4.33 (m, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.87-3.44 (m, 12H), 2.26-2.14 及び 2.01-1.88 (2m, 2H); Anal. Calcd. for C₂₂H₂₅ClF₂N₈O₃: C, 50.5; H, 4.8; N, 21.4; Found: C, 50.5, H, 4.9, N, 21.4%

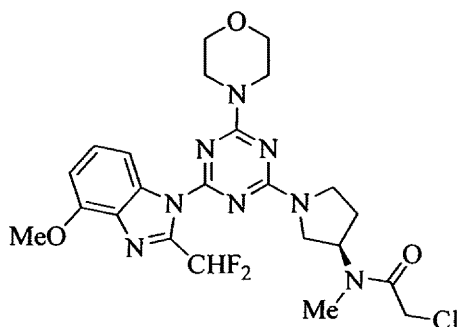
【 0 3 4 0 】

(実施例 27)

2-クロロ-N-{(3R)-1-[4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]ピロリジニル}-N-メチルアセトアミドの合成

20

【 化 1 2 6 】



30

本化合物は、方法Aを使用してスキーム1に従って調製した。

【 0 3 4 1 】

0 にて322mg (0.59mmol) のtert-ブチル(3R)-1-[4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]ピロリジニルカルバマー (実施例25) の乾燥DMF (5mL) 中の溶液に、NaH (42mg、1.77mmol) を添加した。反応混合物をこの温度にて30分間攪拌し、次いで、MeI (1mL) を添加した。生じる混合物を、3時間にわたって20 に温めて、次いで水で慎重に希釈した。沈殿物を濾過して、水で洗浄して、乾燥させた。CH₂Cl₂ / ヘキサンからの再結晶により、290mg (88%、収率) のtert-ブチル(3R)-1-[4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]ピロリジニル(メチル)カルバマーを得た：

40

【化 1 2 7】

mp 180-182 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.00 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.77 (t, $J_{\text{HF}} = 53.0$ Hz, 1H), 7.40 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.76-4.66 (m, 1 H), 3.98 (s, 3H), 3.87-3.75 (m, 6H), 3.69 (m, 4H), 3.62-3.38 (m, 2H), 2.77 (d, $J = 3.5$ Hz, 3H), 2.16-2.07 (m, 2H), 1.43 (s, 9H)

【 0 3 4 2】

上記のカルバマートを CH_2Cl_2 中のTFAで脱保護して、100%の収率で(3R)-1-[4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-N-メチル-3-ピロリジンアミンを得た：

10

【化 1 2 8】

^1H NMR (DMSO- d_6) (回転異性体) δ 8.02 及び 8.00 (2d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.77 (t, $J_{\text{HF}} = 53.0$ Hz, 1H), 7.40 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.81-3.80 (m, 4H), 3.79-3.38 (m, 8H), 2.39 (s, 3H), 1.19-2.08 及び 1.96-1.86 (2m, 2H)

【 0 3 4 3】

20

以前の実施例と同様の様式で、クロロアセチルクロライドでのアミンの反応により、89%の収率で2-クロロ-N-{(3R)-1-[4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]ピロリジニル}-N-メチルアセトアミドを得た：

【化 1 2 9】

mp (CH_2Cl_2 /ヘキサン) 231-233 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6) (回転異性体) δ 8.02 及び 7.98 (2d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.78 (br t, $J_{\text{HF}} = 53.0$ Hz, 1H), 7.40 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.14-5.03 及び 4.71-4.52 (2m, 1H), 4.54-4.52 及び 4.44-4.42 (2m, 2H), 3.98 及び 3.97 (2s, 3H), 3.90-3.42 (m, 12H), 2.95 及び 2.82 (2s, 3H), 2.23-2.09 (m, 2H); Anal. Calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{ClF}_2\text{N}_8\text{O}_3$: 51.5; H, 5.1; N, 20.9; Found: C, 51.3; H, 5.1; N, 20.8%

30

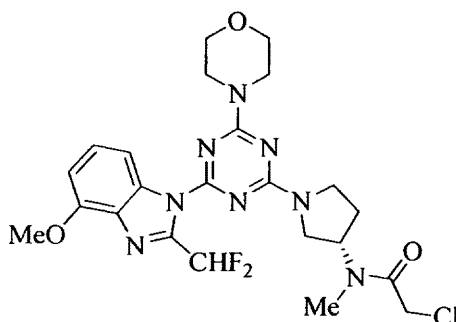
【 0 3 4 4】

(実施例28)

2-クロロ-N-{(3S)-1-[4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]ピロリジニル}-N-メチルアセトアミドの合成

【化 1 3 0】

40



本化合物は、方法Aを使用してスキーム1に従って調製した。

50

【 0 3 4 5 】

実施例27と同様に、tert-ブチル(3S)-1-[4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]ピロリジニル(メチル)カルバマートを、tert-ブチル(3S)-1-[4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]ピロリジニルカルバマート(実施例26)のメチル化によって88%の収率で調製した：

【 化 1 3 1 】

mp (CH₂Cl₂/ヘキサン) 182-185 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) (回転異性体) δ 8.00 及び

7.99 (2d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.61 及び 7.60 (2t, *J*_{HF} = 53.6 Hz, 1H), 7.35 及び 7.34 (2t, *J* = 8.1, 8.2 Hz, 1H), 5.56 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.87 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.95-3.82 (m, 10H), 3.64-3.43 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.23-2.06 (m, 2H), 1.49 (s, 9H)

10

【 0 3 4 6 】

CH₂Cl₂ 中のTFAでの上記のカルバマートの脱保護により、100%の収率で(3S)-1-[4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-N-メチル-3-ピロリジンアミンを得た：

【 化 1 3 2 】

¹H NMR (DMSO-*d*₆) (回転異性体) δ 8.08 (br,

20

exchangeable with D₂O, 1H), 8.01 及び 7.99 (2d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.77 (t, *J*_{HF} = 53.0 Hz, 1H), 7.41 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.96-3.56 (m, 13H), 3.64 (s, 3H), 2.40-2.29 及び 2.21-2.10 (2m, 2H)

【 0 3 4 7 】

クロロアセチルクロライドでのアミンの反応により、83%の収率で2-クロロ-N-{(3S)-1-[4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]ピロリジニル}-N-メチルアセトアミドを得た：

【 化 1 3 3 】

mp (CH₂Cl₂/ヘキサン) 230-232 °C; ¹H

30

NMR (DMSO-*d*₆) (回転異性体) δ 8.02 及び 7.98 (2d, *J* = 8.3, 8.1 Hz, 1H), 7.78 (br t, *J*_{HF} = 53.0 Hz, 1H), 7.41 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.18-4.99 及び 4.71-4.66 (2m, 1H), 4.53-4.51 及び 4.44-4.42 (2m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.91-3.39 (m, 12H), 2.95 及び 2.82 (2s, 3H), 2.23-2.11 (m, 2H); Anal. Calcd. for C₂₃H₂₇ClF₂N₈O₃: 51.5; H, 5.1; N, 20.9; Found: C, 51.2; H, 5.1; N, 20.6%

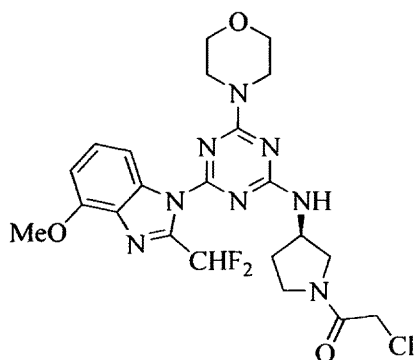
【 0 3 4 8 】

(実施例29)

40

N-[(3R)-1-(クロロアセチル)ピロリジニル]-4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-アミンの合成

【化 1 3 4】



10

本化合物は、方法Aを使用してスキーム1に従って調製した。

【0 3 4 9】

以前の実施例と同様に、tert-ブチル(3R)-3-アミノ-1-ピロリジンカルボキシレートと1-[4-クロロ-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾールの反応により、93%の収率でtert-ブチル(3R)-3-{[4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]アミノ}-1-ピロリジンカルボキシレートを得た：

20

【化 1 3 5】

mp (CH₂Cl₂/ヘキサン) 224-226 °C; ¹H

NMR (DMSO-*d*₆) (回転異性体) δ 8.16 (d, *J* = 6.12 Hz, exchangeable with D₂O, 1H), 8.11 及び 7.95 (dd, *J* = 8.2, 8.4 Hz, 1H), 7.87 (t, *J*_{HF} = 53.3 Hz, 1H), 7.42-7.35 (m, 1H), 6.95 及び 6.94 (2d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.49 (m, 1H), 3.97 (2s, 3H), 3.78 (m, 4H), 3.70 (m, 4H), 3.65-3.22 (m, 4H), 2.17-2.13 及び 1.99-1.92 (2m, 2H), 1.42 (br s, 9H)

【0 3 5 0】

CH₂Cl₂ 中のTFAでの上記のカルバマートの脱保護により、4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(4-モルホリニル)-N-[(3S)-ピロリジニル]-1,3,5-トリアジン-2-アミンを得て、これをクロロアセチルクロライドと反応させて、33%の収率でN-[(3R)-1-(クロロアセチル)ピロリジニル]-4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-アミンを得た：

30

【化 1 3 6】

mp (CH₂Cl₂/ヘキサン) 208-210 °C; ¹H NMR

(DMSO-*d*₆) (回転異性体) δ 8.20, 8.18, 及び 8.15 (3d, *J* = 6.7, 6.5, 6.7 Hz, exchangeable with D₂O, 1H), 8.10 及び 7.96 (2d, *J* = 8.3, 8.5 Hz, 1H), 7.86, 7.75 及び 7.74 (3t, *J*_{HF} = 53.0 Hz, 1H), 7.43-7.36 (m, 1H), 6.97-6.93 (m, 1H), 4.59-4.46 (m, 1H), 4.36-4.22 (m, 2H), 3.97 (br s, 3H), 3.88-3.39 (m, 12H), 2.29-1.93 (m, 2H); Anal. Calcd. for C₂₂H₂₅ClF₂N₈O₃: C, 50.5; H, 4.8; N, 21.4; Found: C, 50.9; H, 5.0; N, 20.9%

40

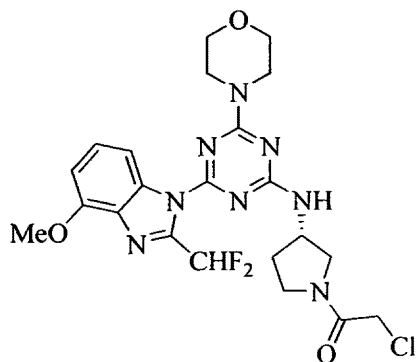
【0 3 5 1】

(実施例30)

N-[(3S)-1-(クロロアセチル)ピロリジニル]-4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-アミンの合成

50

【化 1 3 7】



10

本化合物は、方法Aを使用して、スキーム1に従って調製した。

【 0 3 5 2】

実施例29と同様に、tert-ブチル(3S)-3-アミノ-1-ピロリジンカルボキシレートと1-[4-クロロ-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾールの反応により、91%の収率でtert-ブチル(3S)-3-[[4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル](メチル)アミノ]-1-ピロリジンカルボキシレートを得た：

20

【化 1 3 8】

mp (CH₂Cl₂/ヘキサン) 225-228 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) (回転異性体) δ 8.16 (d, *J* = 6.2 Hz, exchangeable with D₂O, 1H), 8.11 及び 7.96 (2d, *J* = 8.2, 8.4 Hz, 1H), 7.87 (t, *J*_{HF} = 53.3 Hz, 1H), 7.42-7.36 (m, 1H), 6.96 及び 6.94 (2d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.60-4.46 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.79 (m, 4H), 3.70 (m, 4H), 3.62-3.55 及び 4.36-3.40 (2m, 2H), 3.34-3.23 (m, 2H), 2.19-2.11 及び 1.98-1.91 (2m, 2H), 1.41 (s, 9H)

【 0 3 5 3】

上記のカルバマートをCH₂Cl₂中のTFAで脱保護して、72%の収率で4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-N-メチル-6-(4-モルホリニル)-N-[(3S)-ピロリジニル]-1,3,5-トリアジン-2-アミンを得た。前の通りのクロロアセチルクロライドとのアミンの反応により、51%の収率でN-[(3S)-1-(クロロアセチル)ピロリジニル]-4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-N-メチル-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-アミンを得た：

30

【化 1 3 9】

mp (CH₂Cl₂/MeOH) 208-211 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) (回転異性体) δ 8.20, 8.18, 及び 8.15 (3d, *J* = 6.6, 6.5, 6.7 Hz, exchangeable with D₂O, 1H), 8.10 及び 8.00 (2d, *J* = 8.4 Hz, 1H) 7.86, 7.75 及び 7.74 (3t, *J*_{HF} = 53.0 Hz, 1H), 7.43-7.36 (m, 1H), 6.97-6.93 (m, 1H), 4.60-4.66 (m, 1H) 4.33-4.29 (m, 2H), 3.97 (2s, 3H), 3.78 (m, 4H), 3.69 (m, 4H), 3.65-3.37 (m, 2H), 2.29-2.20, 2.18-2.11, 及び 2.09-1.95 (3m, 2H); Anal. Calcd. for C₂₂H₂₅ClF₂N₈O₃: C, 50.5; H, 4.8; N, 21.4; Found: C, 50.55; H, 5.0; N, 21.2%

40

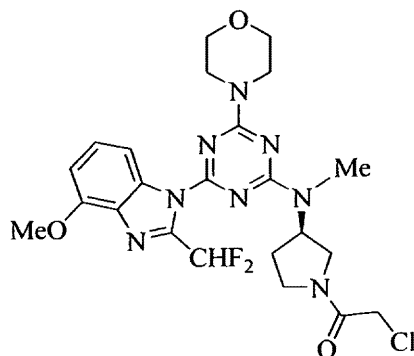
【 0 3 5 4】

(実施例31)

N-[(3R)-1-(クロロアセチル)ピロリジニル]-4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-N-メチル-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-アミンの合成

50

【化 1 4 0】



10

本化合物は、方法Aを使用してスキーム1に従って調製した。

【0 3 5 5】

前の通りのDMF中のNaH、及びMeIでのtert-ブチル(3R)-3-〔4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル〕アミノ}-1-ピロリジンカルボキシラート（実施例29）のメチル化により、96%の収率でtert-ブチル(3R)-3-〔4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル〕（メチル）アミノ}-1-ピロリジンカルボキシラートを得た：

20

【化 1 4 1】

 $^1\text{H NMR (DMSO-}d_6) \delta$ 7.97-7.58

(m, 2H), 7.40 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.34-5.25 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 3.81 (m, 4H), 3.71-3.70 (m, 4H), 3.55-3.45 (m, 2H), 3.28 (m, 2H), 3.11-3.08 (m, 3H), 2.14-2.08 (m, 2H), 1.42 (s, 9H)

【0 3 5 6】

CH_2Cl_2 中のTFAでのカルバマーの脱保護により、100%の収率で4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-N-メチル-6-(4-モルホリニル)-N-[(3R)-1-(クロロアセチル)ピロリジニル]-1,3,5-トリアジン-2-アミンを得た：

30

【化 1 4 2】

 $^1\text{H NMR (DMSO-}d_6) \delta$ 7.97-7.58 (m, 2H),

7.41 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.33-5.31 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.81-3.10 (m, 4H), 3.71-3.70 (m, 4H), 3.43-3.07 (m, 5H), 2.97-2.89 (m, 2H), 2.10-1.97 and 1.88-1.79 (2m, 2H)

【0 3 5 7】

40

前の通りにクロロアセチルクロライドとのアミンの反応により、85%の収率でN-[(3R)-1-(クロロアセチル)ピロリジニル]-4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-N-メチル-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-アミンを得た：

【化 1 4 3】

mp (CH₂Cl₂/ヘキサン) 219-221

°C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) (回転異性体) δ 7.97-7.59 (m, 2H), 7.43-7.39 (m, 1H), 6.95 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.44-5.37 及び 5.33-5.30 (2m, 1H), 4.39-4.32 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.82 (m, 4H), 3.77-3.26 (m, 8H), 3.13-3.10 (m, 3H), 2.24-2.18 及び 2.15-2.09 (2m, 2H); Anal. Calcd. for C₂₃H₂₇ClF₂N₈O₃: C, 51.5, H, 5.1; N, 20.9; Found: C, 51.7; H, 5.1; 21.0%

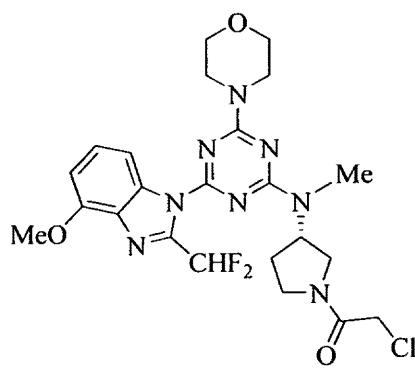
【 0 3 5 8】

10

(実施例32)

N-[(3S)-1-(クロロアセチル)ピロリジニル]-4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-N-メチル-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-アミンの合成

【化 1 4 4】



20

本化合物は、方法Aを使用してスキーム1に従って調製した。

【 0 3 5 9】

tert-ブチル(3S)-3-[[4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル](メチル)アミノ]-1-ピロリジンカルボキシラート(実施例30)の同様のメチル化により、94%の収率でtert-ブチル(3S)-3-[[4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル](メチル)アミノ]-1-ピロリジンカルボキシラートを得た：

30

【化 1 4 5】

¹H NMR (DMSO-*d*₆) (回転異性体) δ 7.97-7.58 (m, 2H),7.40 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.34-5.28 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.82 (m,

4H), 3.71-3.70 (m, 4H), 3.55-3.45 (m, 2H), 3.28 (m, 2H), 3.11-3.08 (m, 3H), 3.14-2.08 (m, 2H)

40

【 0 3 6 0】

CH₂Cl₂中のTFAでの上記のカルバマーの脱保護により、100%の収率で4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-N-メチル-6-(4-モルホリニル)-N-[(3S)-ピロリジニル]-1,3,5-トリアジン-2-アミンを得た：

【化 1 4 6】

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.04-7.55 (m, 2H),7.40 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.29 (br, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.81 (m, 4H),

3.70 (m, 4H), 4.00-2.99 (m, 5H), 2.89-2.81 (m, 2H), 2.06-1.98 及び 1.82-1.73 (2m, 2H)

50

【 0 3 6 1 】

クロロアセチルクロライドでのアミンの反応により、93%の収率でN-[(3S)-1-(クロロアセチル)ピロリジニル]-4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-N-メチル-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-アミンを得た：

【 化 1 4 7 】

mp (CH₂Cl₂/ヘキサン) 219-221

°C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 7.97-7.58 (m, 2H), 7.41 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.44-5.37 及び 5.33-5.29 (2m, 1H), 4.9, 4.35, 4.34 及び 4.32 (4s, 2H), 3.81-3.34 (m, 12H), 3.18-3.11 (m, 3H), 2.24-2.18 及び 2.15-2.09 (2m, 2H); Anal. Calcd. for C, 51.4; H, 5.1; N, 20.9; Found: C, 51.6; H, 5.2; N, 20.9%

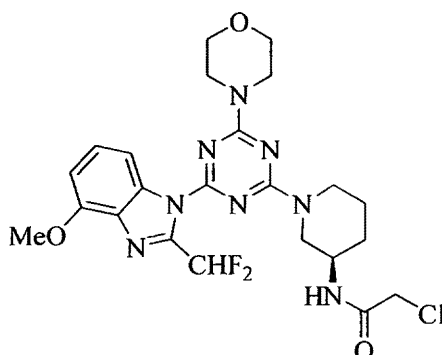
10

【 0 3 6 2 】

(実施例33)

2-クロロ-N-{(3R)-1-[4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]ピペリジニル}アセトアミドの合成

【 化 1 4 8 】



20

本化合物は、方法Aを使用してスキーム1に従って調製した。

【 0 3 6 3 】

tert-ブチル(3R)-ピペリジニルカルバマートとの1-[4-クロロ-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾールの反応により、94%の収率でtert-ブチル(3R)-1-[4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]ピペリジニルカルバマートを得た：

【 化 1 4 9 】

mp (CH₂Cl₂/ヘキサン)

115-118 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) (回転異性体) δ 8.00 及び 7.89 (2d, *J* = 8.1, 8.4 Hz, 1H), 7.72 及び 7.69 (t, *J*_{HF} = 52.6, 52.7 Hz, 1H), 7.43-7.36 (m, 1H), 6.95 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.95 (br, exchangeable with D₂O, 1H), 4.53-4.43, 4.37-4.31 及び 4.21-4.13 (3m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.79 (m, 4H), 3.69 (m, 4H), 3.42-3.36 (m, 2H), 3.16-3.10 及び 3.02-2.96 (2m, 2H) 1.88-1.79 (m, 2H), 1.55-1.40 (m, 2H), 1.40 及び 1.38 (2s, 9H)

40

【 0 3 6 4 】

CH₂Cl₂ 中のTFAでの上記のカルバマートの脱保護により、96%の収率で(3R)-1-[4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(4-モルホリニル)-1,3

50

, 5-トリアジン-2-イル]-3-ピペリジニアミンを得た：

【化 1 5 0】

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.88 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.72 及び 7.68 (t, $J_{\text{HF}} = 53.4, 53.0$ Hz, 1H), 7.41 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.41 (br, exchangeable with D_2O , 2H), 6.96 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.49-4.38 (m, 1H), 4.22-4.14 及び 3.90 (2m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.81 (m, 4H), 3.70 (m, 4H), 3.94-3.40 (m, 2H), 2.03-2.00 及び 1.81 (2m, 2H), 1.66-1.54 (m, 2H)

【 0 3 6 5 】

10

クロロアセチルクロライドとの粗製アミンの反応により、63%の収率で2-クロロ-N- { (3R)-1-[4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]ピペリジニル} アセトアミドを得た：

【化 1 5 1】

mp (CH_2Cl_2 /ヘキサン) 231-233 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6) (回転異性体) δ 8.26 及び 8.17 (2d, $J = 7.2, 7.1$ Hz, exchangeable with D_2O , 1H), 7.94 (2, $J = 8.3, 8.4$ Hz, 1H), 7.69 (t, $J_{\text{HF}} = 52.9$ Hz, 1H), 7.43-7.37 (m, 1H), 6.94 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.27-4.24 及び 4.12-4.07 (2m, 2H), 4.12-4.05, 4.01 (ABq, $J = 12.8$ Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.79-3.69 (m, 9H), 3.48-3.34 (m, 2H), 1.93-1.88 及び 1.82-1.80 (2m, 2H) 1.64-1.53 (m, 2H); Anal. Calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{ClF}_2\text{N}_8\text{O}_3$: C, 51.5; H, 5.1; N, 20.9; Found: C, 51.7; H, 5.1; N, 20.8%

20

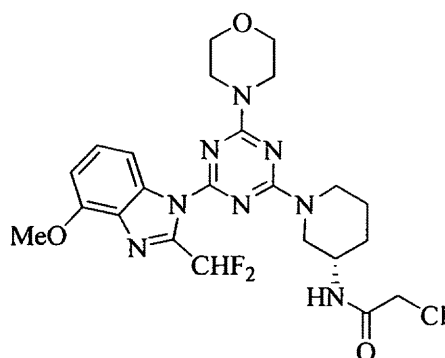
【 0 3 6 6 】

(実施例 34)

2-クロロ-N- { (3S)-1-[4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]ピペリジニル} アセトアミドの合成

【化 1 5 2】

30



40

本化合物は、方法Aを使用してスキーム1に従って調製した。

【 0 3 6 7 】

同様に、1-[4-クロロ-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール、及びtert-ブチル(3S)-ピペリジニルカルバマートの反応により、100%の収率でtert-ブチル(3S)-1-[4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]ピペリジニルカルバマートを得た：

【化 1 5 3】

mp (CH₂Cl₂/ヘキサン)

119-122 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) (回転異性体) δ 8.00 及び 7.89 (2d, *J* = 8.4, 8.3 Hz, 1H), 7.72 及び 7.69 (2t, *J*_{HF} = 52.9 Hz, 1H), 7.43-7.36 (m, 1H), 6.95 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.96 (br, exchangeable with D₂O, 1H), 4.51-4.80, 4.37-4.34, 及び 4.21-4.14 (3m, 1H), 3.97 (s, H), 3.79 (m, 4H), 3.69 (m, 4H), 3.42-3.39 及び 3.28 (2m, 2H), 3.17-3.10 及び 3.02-2.96 (2m, 2H), 1.88-1.74 (m, 2H), 1.53-1.44 (m, 2H), 1.40 及び 1.38 (2s, 9H)

10

【 0 3 6 8】

CH₂Cl₂ 中の TFA での上記のカルバマートの脱保護により、100%の収率で (3S)-1-[4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-3-ピペリジニアミンを得た:

【化 1 5 4】

¹H NMR (DMSO-*d*₆) (回転異性体) δ 7.88 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.72 及び 7.68 (2t, *J*_{HF} = 53.0 Hz, 1H), 7.41 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.71 (br, exchangeable with D₂O, 2H), 4.52-4.35 (m, 1H), 4.25-4.16 及び 3.10 (2m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.81 (m, 4H), 3.70 (m, 4H), 3.28 (m, 2H), 1.99 及び 1.81 (2m, 2H), 1.55 (m, 2H)

20

【 0 3 6 9】

前の通りのクロロアセチルクロライドとのアミンの反応により、80%の収率で 2-クロロ-N-{(3S)-1-[4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]ピペリジニル}アセトアミドを得た;

【化 1 5 5】

mp (CH₂Cl₂/ヘキサン) 227-229 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) (回転異性体) δ 8.26 及び 8.17 (2d, *J* = 7.3, 7.1 Hz, exchangeable with D₂O, 1H), 7.94 及び 7.90 (2d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.69 (t, *J*_{HF} = 52.9 Hz, 1H), 7.43-7.37 (m, 1H), 6.94 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.27-4.24 及び 4.12-4.00 (2m, 2H), 4.05 及び 4.01 (ABq, *J* = 12.8, 12.9 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.79-3.69 (m, 9H), 3.48-3.37 (m, 2H), 1.92-1.88 及び 1.83-1.80 (2m, 2H), 1.64-1.53 (m, 2H); Anal. Calcd. for C₂₃H₂₇ClF₂N₈O₃: C, 51.5; H, 5.1; N, 20.9; Found: C, 51.5; H, 5.1; N, 20.8%

30

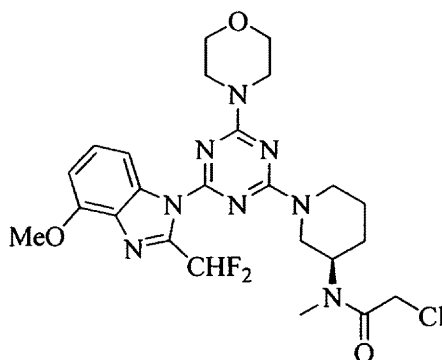
【 0 3 7 0】

(実施例 35)

2-クロロ-N-{(3R)-1-[4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]ピペリジニル}-N-メチルアセトアミドの合成

40

【化 1 5 6】



10

本化合物は、方法Aを使用してスキーム1に従って調製した。

【 0 3 7 1】

DMF中のNaH、及びMeIでのtert-ブチル(3R)-1-[4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]ピペリジニルカルバマート(実施例33)のメチル化により、72%の収率でtert-ブチル(3R)-1-[4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]ピペリジニル(メチル)カルバマートを得た：

【化 1 5 7】

20

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) (回転異性体) δ 7.89 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.69及び7.66 (2t, $J_{\text{HF}} = 52.9, 52.8$ Hz, 1H), 7.43-7.34 (m, 1H), 6.94 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.71及び4.56 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.80-3.69 (m, 9H), 3.07-2.83 (m, 2H), 2.79及び2.78 (2s, 3H), 1.88-1.80 (m, 3H), 1.52-1.25 (m, 1H), 1.41 (s, 9H); Anal. Calcd. for $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{F}_2\text{N}_8\text{O}_4$: C, 56.7; H, 6.3; N, 19.5; Found: C, 56.7; H, 6.4; N, 19.7%

【 0 3 7 2】

30

CH_2Cl_2 中のTFAでの上記のカルバマートの脱保護により、(3S)-1-[4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-N-メチル-3-ピペリジンアミンを得た。

【化 1 5 8】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) (回転異性体) δ 7.94及び7.89 (2d, $J = 8.3, 8.4$ Hz, 1H), 7.71及び7.68 (2t, $J_{\text{HF}} = 52.9$ Hz, 1H), 7.42-7.36 (m, 1H), 6.94 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.52-4.49, 4.34-4.30及び4.15-4.10 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.79 (m, 4H), 3.69 (m, 4H), 3.43-3.17及び2.99-2.94 (2m, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.94-1.90及び1.76-1.74 (2m, 2H), 1.46-1.36 (m, 2H)

40

【 0 3 7 3】

クロロアセチルクロライドと上記の粗製アミンの反応により、95%の収率で2-クロロ-N-{(3R)-1-[4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]ピペリジニル}-N-メチルアセトアミドを得た：

【化 1 5 9】

mp (CH₂Cl₂/ヘキサン) 201-

203 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) (回転異性体) δ 7.90 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.69 及び 7.65 (2t, *J*_{HF} = 53.0 Hz, 1H), 6.95 及び 6.94 (2d, *J* = 8.0, 7.9 Hz, 1H), 4.74-4.20 (m, 4 H), 3.98 (2s, 3H), 3.80 (m, 4H), 3.69 (m, 4H), 3.22-3.01 (m, 1H), 2.98-2.85 (m, 5H), 1.96-1.51 (m, 4H); Anal. Calcd. for C₂₄H₂₉ClF₂N₈O₃: C, 52.3; H, 5.3; N, 20.3; Found: C, 52.2; H, 5.4; N, 20.6%

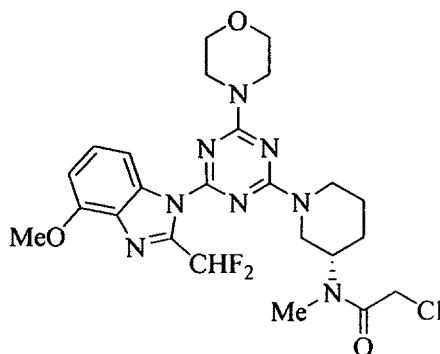
【 0 3 7 4 】

10

(実施例 36)

2-クロロ-N-{(3S)-1-[4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]ピペリジニル}-N-メチルアセトアミドの合成

【化 1 6 0】



20

本化合物は、方法Aを使用してスキーム1に従って調製した。

【 0 3 7 5 】

30

NaH、及びMeIでのtert-ブチル(3S)-1-[4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]ピペリジニルカルバマート(実施例34)の同様のメチル化により、83%の収率でtert-ブチル(3S)-1-[4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]ピペリジニル(メチル)カルバマートを得た：

【化 1 6 1】

¹H NMR (DMSO-*d*₆) (回転異性体) δ 7.89 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.69 及び 7.66 (2t, *J*_{HF} = 52.9, 52.8 Hz, 1H), 7.43-7.34 (m, 1H), 6.94 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.71-4.56 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.80-3.69 (m, 9H), 3.07-2.78 (m, 5H), 1.88-1.79 (m, 3H), 1.50-1.25 (m, 1H), 1.41 (s, 9H); Anal. Calcd. for C₂₇H₃₆F₂N₈O₄: C, 56.4; H, 6.3; N, 19.5; Found: C, 56.5; H, 6.3; N, 19.5%

40

【 0 3 7 6 】

CH₂Cl₂中のTFAでの上記のカルバマートの脱保護により、100%の収率で(3S)-1-[4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-N-メチル-3-ピペリジンアミンを得た：

【化 1 6 2】

^1H NMR (DMSO- d_6) (回転異性体) δ 8.42 (br, exchangeable with D_2O , 1H), 7.89 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.72 及び 7.69 (2t, $J_{\text{HF}} = 52.5, 53.1$ Hz, 1H), 7.42 (t, $J = 8.2$, 1H), 6.96 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.40-4.30, 4.16-4.09 及び 3.97-3.92 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.82-3.49 (m, 10H), 3.22-3.17 (m, 1H), 2.64 及び 2.60 (2s, 3H), 2.11-2.06 (m, 1H), 1.81-1.72 (m, 2H), 1.56-1.55 (m, 1H)

【 0 3 7 7 】

10

前の通りのクロロアセチルクロライドと粗製アミンの反応により、77%の収率で2-クロロ-N- { (3S)-1-[4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]ピペリジニル}-N-メチルアセトアミドを得た:

【化 1 6 3】

 ^1H NMR

(DMSO- d_6) (回転異性体) δ 7.90 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.69 及び 7.65 2 (2t, $J_{\text{HF}} = 53.0, 52.6$ Hz, 1H), 7.43-7.33 (m, 1H), 6.95 及び 6.94 (2d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.74-4.49 及び 4.33-4.21 (2m, 3H), 4.44 及び 4.41 (ABq, $J = 13.6, 13.0$ Hz, 2H), 3.98 及び 3.97 (2s, 3H), 3.80 (m, 4H), 3.69 (m, 4H), 3.20-3.05 (m, 1H), 2.98 及び 2.96 (2s, 3H), 2.93-2.85 (m, 1H), 1.96-1.52 (m, 4H);
Anal. Calcd. for $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{ClF}_2\text{N}_8\text{O}_3$: C, 52.3; H, 5.3, N, 20.3; Found C, 52.3, H, 5.6; N, 20.6%

20

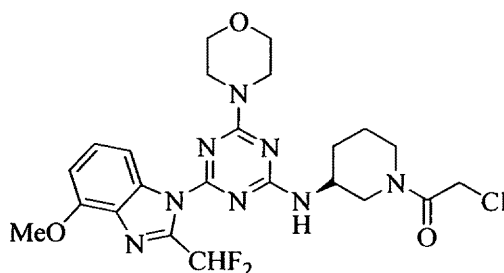
【 0 3 7 8 】

(実施例37)

N-[(3R)-1-(クロロアセチル)ピペリジニル]-4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-N-メチル-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-アミンの合成

【化 1 6 4】

30



同様に、tert-ブチル(3R)-3-アミノ-1-ピペリジンカルボキシレートでの1-[4-クロロ-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾールの反応により、88%の収率でtert-ブチル(3R)-3-{[4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]アミノ}-1-ピペリジンカルボキシレートを得た:

40

【化 1 6 5】

^1H NMR (DMSO- d_6) (回転異性体) δ 8.11 及び 8.00 (2d, $J = 8.1, 8.2$ Hz, 1H), 7.89 及び 7.71 (2t, $J_{\text{HF}} = 53.1$ Hz, 1H), 7.38 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.95 及び 6.94 (2d, $J = 8.0, 7.8$ Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.79-3.69 (m, 10H), 3.02-2.80 (m, 2H), 1.97-1.93 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.59-1.20 (m, 2H), 1.35 (s, 9H); Anal. Calcd. for $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{F}_2\text{N}_8\text{O}_4$: C, 55.7; H, 6.1; N, 20.0; Found: C, 55.9; H, 6.1; N, 20.1%

【 0 3 7 9 】

10

CH_2Cl_2 中の TFA での上記のカルバマートの脱保護により、98%の収率で4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(4-モルホリニル)-N-[(3R)-ピペリジニル]-1,3,5-トリアジン-2-アミンを得た:

【化 1 6 6】

^1H NMR (DMSO- d_6) (回転異性体) δ 8.10 及び 7.93 (2d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.88 及び 7.73 (2t, $J_{\text{HF}} = 53.0$ Hz, 1H), 7.84 及び 7.91 (2d, $J = 7.7, 7.9$ Hz, 1H), 7.43-7.36 (m, 1H), 6.95 及び 6.94 (2d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.98 及び 3.97 (2s, 3H), 3.93-3.91 (m, 1H), 3.79 (m, 4H), 3.69 (m, 4H), 3.18-3.09 (m, 1H), 2.93-2.89 (m, 1H), 2.60-2.52 (m, 2H), 1.96-1.94 及び 1.73-1.70 (2m, 2H), 1.56-1.42 (m, 2H)

20

【 0 3 8 0 】

前の通りのクロロアセチルクロライドと粗製アミンの反応により、96%の収率でN-[(3R)-1-(クロロアセチル)ピペリジニル]-4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-アミンを得た:

【化 1 6 7】

mp (CH_2Cl_2 /ヘキサン) 190-192 °C; ^1H

NMR (DMSO- d_6) (回転異性体) δ 8.11-7.56 (m, 3H), 7.38 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.59-4.25 (m, 3H), 4.09-3.69 (m, 1H), 3.17-3.03 (m, 1H), 2.88-2.79 及び 2.60-2.59 (2m, 1H), 2.0-1.99 (m, 1H), 1.80-1.77 (m, 1H), 1.67-1.41 (m, 2H); Anal. Calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{ClF}_2\text{N}_8\text{O}_3$: C, 51.5; H, 5.1; N, 20.9; Found: C, 51.5; H, 5.2; N, 20.6%

30

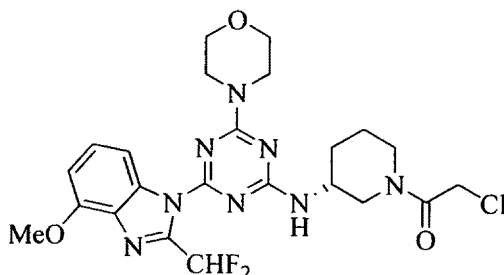
【 0 3 8 1 】

(実施例38)

N-[(3S)-1-(クロロアセチル)ピペリジニル]-4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-アミンの合成

【化 1 6 8】

40



同様に、tert-ブチル(3S)-3-アミノ-1-ピペリジンカルボキシレートと1-[4-クロロ-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベ

50

ンズイミダゾールの反応により、90%の収率でtert-ブチル(3S)-3- { [4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル] -6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル] アミノ } -1-ピペリジンカルボキシラートを得た：

【化 1 6 9】

^1H NMR (DMSO- d_6) (回転異性体) δ 8.12-7.58 (m, 3H), 7.38 及び 7.38 (2t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.95 及び 6.94 (2d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.78-3.69 (m, 10H), 2.99-2.94 及び 2.85-2.83 (2m, 2H), 1.97-1.93 及び 1.78-1.76 (2m, 2H), 1.58-1.19 (m, 11H)

【 0 3 8 2 】

CH_2Cl_2 中のTFAでのカルバマーの脱保護により、100%の収率で4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル] -6-(4-モルホリニル)-N-[(3S)-ピペリジニル] -1,3,5-トリアジン-2-アミンを得た：

【化 1 7 0】

^1H NMR (DMSO- d_6) (回転異性体) δ 8.78 (m, 2H), 8.11-7.59 (m, 3H), 7.43-7.37 (m, 1H), 6.98-6.94 (m, 1H), 4.20-4.15 (m, 1H), 3.99 及び 3.97 (2s, 3H), 3.80 (m, 4H), 3.70 (m, 4H), 3.44-3.22 (m, 2H), 2.90-2.76 (m, 2H), 2.04-1.91 (m, 2H), 1.77-1.53 (m, 2H)

10

20

【 0 3 8 3 】

前の通りのクロロアセチルクロライドと粗製アミンの反応により、83%の収率でN-[(3S)-1-(クロロアセチル)ピペリジニル] -4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル] -6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-アミンを得た：

【化 1 7 1】

mp (CH_2Cl_2 /ヘキサン) 191-192 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6) (回転異性体) δ 8.11-7.56 (m, 3H), 7.38 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.59-4.25 (m, 3H), 4.09-3.69 (m, 10H), 3.97 (s, 3H), 3.16-3.02, 2.88-2.79 及び 2.64-2.58 (3m, 2H), 2.01-1.98 及び 1.80-1.77 (2m, 2H), 1.68-1.41 (m, 2H); Anal. Calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{F}_2\text{N}_8\text{O}_3$: C, 51.5; H, 5.1; N, 20.9; Found C, 51.4; H, 5.0; N, 20.4%

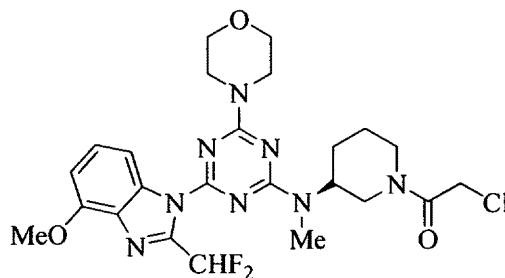
30

【 0 3 8 4 】

(実施例39)

N-[(3R)-1-(クロロアセチル)ピペリジニル]-4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-N-メチル-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-アミンの合成

【化 1 7 2】



40

DMF中のNaH、及びMeIでのtert-ブチル(3R)-3- { [4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル] -6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル] アミ

50

ノ } -1- ピペリジンカルボキシレート (実施例37) のメチル化により、89%の収率で tert-ブチル(3R)-3-{[4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]}(メチル)アミノ}-1-ピペリジンカルボキシレートを得た:

【化 1 7 3】

mp (CH₂Cl₂/ヘキサン) 201-203 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆)

(回転異性体) δ 7.97 及び 7.89 (2d, *J* = 8.3, 8.1 Hz, 1H), 7.74 及び 7.63 (2t, *J*_{HF} = 52.6, 52.9 Hz, 1H), 7.43-7.34 (m, 1H), 6.95 及び 6.94 (2d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.55-4.40 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.82-3.70 (m, 9H), 3.11 及び 3.07 (2s, 3H), 2.98-2.81 及び 2.71-2.66 (2m, 2H), 1.87-1.76 (3H), 1.45-1.24 (m, 1H), 1.40 (s, 9H); Anal. Calcd. for C₂₇H₃₆F₂N₈O₃: C, 56.4; H, 6.4; N, 19.5; Found: C, 56.9; H, 6.3; N, 19.4%

10

【 0 3 8 5】

CH₂Cl₂ 中の TFA でのカルバマートの脱保護により、93%の収率で 4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-N-メチル-6-(4-モルホリニル)-N-[(3R)-ピペリジニル]-1,3,5-トリアジン-2-アミンを得た:

【化 1 7 4】

¹H NMR (DMSO-*d*₆) (回転異性体) δ 7.97 及び

20

7.93 (2d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.74 及び 7.71 (2t, *J*_{HF} = 52.9, 53.1 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.53-4.46 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.80(m, 4H), 3.70-3.69 (m, 4H), 3.08 及び 3.05 (2s, 3H), 2.93-2.88 (m, 2H), 2.72-2.63 (m, 1H), 2.43-2.37 (m, 1H), 1.80-1.65 (m, 3H), 1.56-1.47 (m, 1H)

【 0 3 8 6】

前の通りのクロロアセチルクロライドと粗製アミンの反応により、97%の収率で N-[(3R)-1-(クロロアセチル)ピペリジニル]-4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-N-メチル-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-アミンを得た:

30

【化 1 7 5】

mp (CH₂Cl₂/ヘキサン) 194-

197 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) (回転異性体) δ 8.00 及び 7.86 (2d *J* = 8.2, 8.8 Hz, 1H), 7.74 及び 7.68 (2t, *J*_{HF} = 51.5, 52.3 Hz, 1H), 7.43-7.35 (m, 1H), 6.95-6.94 (m, 1H), 4.65-4.24 (m, 4H), 3.98 及び 3.97 (2s, 3H), 3.81 (m, 4H), 3.70 (m, 4H), 3.14 及び 3.10 (2s, 3H), 3.10-3.02, 2.93-2.87, 2.83-2.78 及び 2.63-2.53 (4m, 2H), 1.93-1.84 (m, 3H), 1.67-1.39 (m, 1H); Anal. Calcd. for C₂₂H₂₈F₂N₈O₂: C, 52.3, H, 5.31, N, 20.3; Found C, 52.8; H, 5.5, 20.1%

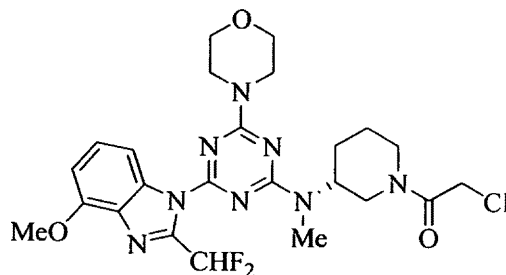
40

【 0 3 8 7】

(実施例40)

N-[(3S)-1-(クロロアセチル)ピペリジニル]-4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-N-メチル-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-アミンの合成

【化 1 7 6】



同様に、DMF中のNaH、及びMeIでのtert-ブチル(3S)-3- { [4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル] -6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル] アミノ } -1-ピペリジincarボキシラート (実施例38) のメチル化により、tert-ブチル(3S)-3- [[4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル] -6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル] (メチル)アミノ] -1-ピペリジincarボキシラートを得た：

【化 1 7 7】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) (回転異性体) δ 7.97 及び 7.88

(2d, $J = 8.3, 8.1$ Hz, 1H), 7.74 及び 7.63 (2t, $J_{\text{HF}} = 52.5, 52.9$ Hz, 1H), 7.43-7.34 (m, 1H), 6.95 及び 6.95 (2d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.57-4.40 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.94-3.67 (m, 10 H), 3.12 及び 3.07 (2s, 3H), 2.98-2.94 (m, 1H), 2.74-2.66 (m, 1H), 1.82-1.76 (m, 3H), 1.40 (s, 9H), 1.45-1.24 (m, 1H); Anal. Calcd. for $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{F}_2\text{N}_8\text{O}_3$: C, 56.4; H, 6.3; N, 19.5; Found C, 56.3, 6.5; N, 19.4%

【 0 3 8 8】

CH_2Cl_2 中のTFAでの上記のカルバマートの脱保護により、99%の収率で4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル] -N-メチル-6-(4-モルホリニル)-N-[(3S)-ピペリジニル] -1,3,5-トリアジン-2-アミンを得た：

【化 1 7 8】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) (回転異性体) δ 7.96 及び

7.92 (2d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.74 及び 7.71 (2t, $J_{\text{HF}} = 52.9, 53.1$ Hz, 1H), 7.40 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.61-4.55 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.80 (m, 4H), 3.70 (m, 4H), 3.09 及び 3.05 (2s, 3H), 2.97-2.95 (s, 2H), 2.78-2.67 及び 2.52-2.43 (2m, 2H), 1.79-1.52 (m, 4H)

【 0 3 8 9】

前の通りのクロロアセチルクロライドと粗製アミンの反応により、83%の収率でN-[(3S)-1-(クロロアセチル)ピペリジニル] -4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル] -N-メチル-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-アミンを得た：

【化 1 7 9】

¹H NMR (DMSO-*d*₆)

(回転異性体) δ 7.97 及び 7.86 (2d, $J = 8.4, 8.8$ Hz, 1H), 7.74 及び 7.68 (2t, $J_{\text{HF}} = 50.8, 52.9$ Hz, 1H), 7.43-7.35 (m, 1H), 6.96-6.92 (m, 1H), 4.66-4.79 (m, 4H), 3.98 及び 3.99 (2s, 3H), 3.81(m, 4H), 3.70 (m, 4H), 3.40-3.20 及び 3.10-3.02 (2m, 1H), 3.14 及び 3.10 (2s, 3H), 3.95-2.78 (m, 1H), 2.63-2.45 (m, 1H), 1.96-1.78 (m, 3H), 1.53-1.40 (m, 1H); Anal. Calcd. for C₂₂H₂₉F₂N₈O₂: C, 52.3; H, 5.3; N, 20.3; Found: C, 52.5; H, 5.3; N, 20.3 %

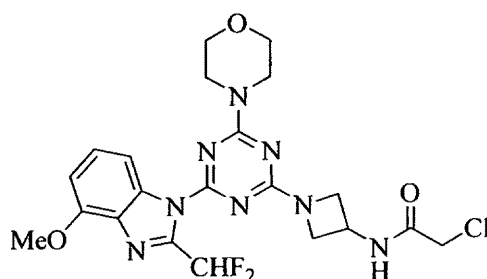
10

【 0 3 9 0】

(実施例 41)

2-クロロ-N- { 1-[4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-3-アゼチジニル } アセトアミドの合成

【化 1 8 0】



20

1-[4-クロロ-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール、及びtert-ブチル3-アゼチジニルカルバマートの反応により、90%の収率でtert-ブチル1-[4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-3-アゼチジニルカルバマートを得た：

30

【化 1 8 1】

mp (CH₂Cl₂/ヘキサン) 217-220 °C; ¹H

NMR (DMSO-*d*₆) δ 7.98 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.73 (t, $J_{\text{HF}} = 53.0$ Hz, 1H), 8.24 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.42 及び 4.36-4.32 (2m, 3H), 4.01-3.98 (m, 2H), 3.79-3.77 (m, 4H), 3.68 (m, 4H), 1.40 (s, 9 H); Anal. Calcd. for C₂₄H₃₀F₂N₈O₄: C, 54.1; H, 5.7; N, 21.0; Found C, 54.4; H, 5.8; N, 21.2%

【 0 3 9 1】

40

CH₂Cl₂ 中のTFAでの上記のカルバマートの脱保護により、100%の収率で1-[4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-3-アゼチジニアミンを得た：

【化 1 8 2】

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 7.99 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.74 (t, $J_{\text{HF}} = 53.1$ Hz, 1H), 7.40 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.35-4.32 及び 4.27-4.23 (2m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.87-3.68 (m, 10H), 2.21 (br, exchangeable with D₂O, 2H)

【 0 3 9 2】

50

前の通りのクロロアセチルクロライドと粗製アミンの反応により、95%の収率で2-クロロ-N- {1-[4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-3-アゼチジニル} アセトアミドを得た：
【化 1 8 3】

mp (CH₂Cl₂/ヘキサン) 272-275 °C;

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 7.99 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.74 (t, *J*_{HF} = 53.0 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.67-4.59 (m, 1H), 4.49-4.45 及び 4.40-4.36 (2m, 2H), 4.10 (s, 2H), 4.10-3.98 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.80-3.78 (m, 4H), 3.68 (m, 4H); Anal. Calcd. for C₂₁H₂₃ClF₂N₈O₃: C, 49.6; H, 4.6; N, 22.0; Found C, 49.8; H, 4.7; N, 21.9%

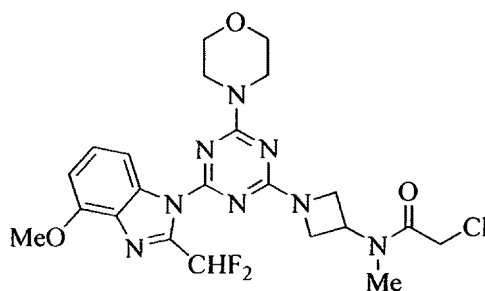
10

【 0 3 9 3 】

(実施例 42)

2-クロロ-N- {1-[4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-3-アゼチジニル} -N-メチルアセトアミドの合成

【化 1 8 4】



20

DMF中のNaH、及びMeIでのtert-ブチル1-[4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-3-アゼチジニルカルバマート (実施例41) のメチル化により、90%の収率でtert-ブチル1-[4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-3-アゼチジニル (メチル)カルバマートを得た：

30

【化 1 8 5】

mp (CH₂Cl₂/ヘキサン) 174-177 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.00 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.75 (t, *J*_{HF} = 53.0 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.88 (br, 1H), 4.40-4.15 (m, 4H), 3.97 (s, 3H), 3.80-3.78 (m, 4H), 3.69 (m, 4H), 2.89 (s, 3H); Anal. Calcd. for C₂₅H₃₂F₂N₈O₄: C, 54.9, H, 5.9, N, 20.5; Found: C, 55.2; H, 6.0; N, 20.6%

40

【 0 3 9 4 】

CH₂Cl₂中のTFAでの上記のカルバマートの脱保護により、94%の収率で1-[4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-N-メチル-3-アゼチジンアミンを得た：

【化 1 8 6】

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.98 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.74 (t, $J_{\text{HF}} = 53.0$ Hz, 1H), 7.41 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.17 (br, exchangeable with D_2O , 1H), 6.96 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.46-4.43 (m, 2H), 4.22-4.06 (m, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.82-3.79 (m, 4H), 3.69 (m, 4H), 2.59 (s, 3H)

【 0 3 9 5】

前の通りのクロロアセチルクロライドと粗製アミンの反応により、85%の収率で2-クロロ-N- { 1-[4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-3-アゼチジニル } -N-メチルアセトアミドを得た：

10

【化 1 8 7】

mp (CH_2Cl_2 /ヘキサン) 233-236 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.00 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.75 (t, $J_{\text{HF}} = 53.0$ Hz, 1H), 7.40 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.26-5.20 及び 5.08-5.01 (2m, 1H), 4.48 及び 4.45 (2s, 2H), 4.43-4.14 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.80-3.78 (m, 4H), 3.69 (m, 4H) 3.09 及び 2.99 (2s, 3H); Anal. Calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{ClF}_2\text{N}_8\text{O}_3$: C, 50.5; H, 4.8; N, 21.4; Found: C, 51.2, H, 5.0; N, 21.4%

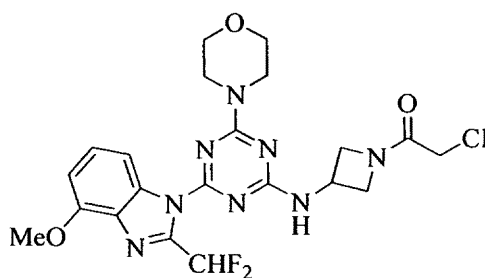
20

【 0 3 9 6】

(実施例 43)

N-[1-(クロロアセチル)-3-アゼチジニル]-4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-アミンの合成

【化 1 8 8】



30

tert-ブチル3-アミノ-1-アゼチジンカルボキシラートと1-[4-クロロ-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾールの反応により、86%の収率でtert-ブチル 3- { [4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル] アミノ } -1-アゼチジンカルボキシラートを得た：

40

【化 1 8 9】

mp (CH₂Cl₂/ヘキサン) 201-203 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) (回転異性体) δ 8.50 及び 8.45 (2d, *J* = 6.3, 6.5 Hz, 1H), 8.01 及び 7.93 (2d, *J* = 8.2, 8.3 Hz, 1H), 7.83 及び 7.44 (2t, *J*_{HF} = 53.1, 52.9 Hz, 1H), 7.44-7.37 (m, 1H), 6.96 及び 6.95 (2d, *J* = 8.1, 8.0 Hz, 1H), 4.73-4.58 (m, 1H), 4.78 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.87- 3.82 (m, 2H), 3.78 (m, 4H), 3.69, (m, 4H), 1.40 及び 1.39 (2 s, 9H); Anal. Calcd. for C₂₄H₃₀F₂N₈O₄: C, 54.1; H, 5.7; N, 21.0; Found: C, 54.0; 5.8; N, 21.0%

10

【 0 3 9 7】

CH₂Cl₂ 中の TFA と上記のカルバマートの脱保護により、100%の収率で N-(3-アゼチジニル)-4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-アミンを得た:

【化 1 9 0】

¹H NMR (DMSO-*d*₆) (回転異性体) δ 8.58 及び 8.54 (2d, *J* = 5.9, 6.6 Hz, 1H), 8.07 及び 7.91 (2d, *J* = 8.4, 8.3 Hz, 1H), 7.82 及び 7.70 (2t, *J*_{HF} = 51.3 及び 52.9 Hz, 1H), 7.44-7.38 (m, 1H), 6.97 及び 6.96 (2d, *J* = 7.9, 8.0 Hz, 1H), 4.98-4.88 及び 4.88-4.80 (2m, 1H), 4.23-4.16 (m, 2H), 4.06-3.98 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.80-3.78 (m, 4H), 3.70 (m, 4H)

20

【 0 3 9 8】

前の通りのクロロアセチルクロライドと粗製アミンの反応により、95%の収率で N-[1-(クロロアセチル)-3-アゼチジニル]-4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-アミンを得た:

【化 1 9 1】

mp (CH₂Cl₂/ヘキサン) 219-221 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) (回転異性体) δ 8.57 及び 8.53 (2d, *J* = 5.9, 6.4 Hz, 1H), 8.09 及び 7.95 (2d *J* = 8.3, 7.1 Hz, 1 H) 7.82 及び 7.71 (2t, *J*_{HF} = 41.6, 52.9 Hz, 1H), 7.45-7.37 (m, 1H), 6.96 及び 6.95 (2d, *J* = 7.9, 8.0 Hz, 1H), 4.82-4.70 及び 4.72-4.53 (2m, 1H), 4.58-4.52 (m, 1H), 4.28-4.11 (m, 4H), 3.98 (s, 3H), 3.79 (m, 4H), 3.69 (m, 4H); Anal. Calcd. for C₂₁H₂₃ClF₂N₈O₃: C, 49.6; H, 4.6; N, 22.0; Found: C, 49.5; H, 4.5; N, 21.7%

30

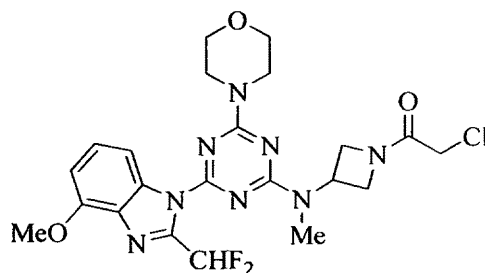
【 0 3 9 9】

(実施例 44)

N-[1-(クロロアセチル)-3-アゼチジニル]-4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-N-メチル-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-アミンの合成

40

【化 1 9 2】



DMF中のNaH、及びMeIでのN-(3-アゼチジニル)-4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-アミン（実施例43）のメチル化により、91%の収率でtert-ブチル3-[[4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]（メチル）アミノ]-1-アゼチジンカルボキシラートを得た：

10

【化 1 9 3】

mp (CH₂Cl₂/ヘキサン) 221-223 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 7.97-7.95 (m, 2H), 7.42 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.52-5.48 及び 5.36-5.34 (2m, 1H), 4.16-4.06 (m, 4H), 3.98 (s, 3H), 3.81 (m, 4H), 3.70-3.69 (m, 4H), 3.23 (s, 3H), 1.41 (s, 9H); Anal. Calcd. for C₂₅H₃₂F₂N₈O₄: C, 54.9; H, 5.9; N, 20.5; Found: C, 55.0; H, 6.0; N, 20.4%

20

【0 4 0 0】

CH₂Cl₂中のTFAと上記のカルバマートの脱保護により、96%の収率でN-(3-アゼチジニル)-4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-N-メチル-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-アミンを得た：

【化 1 9 4】

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 7.95-7.56 (m, 2H), 7.42 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.60 及び 5.38 (2 m, 1H), 4.27-4.22 (m, 2H), 4.17-4.12 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.81 (m, 4H), 3.71 (m, 4H), 3.24 (s, 3H)

30

【0 4 0 1】

前の通りのクロロアセチルクロライドと粗製アミンの反応により、52%の収率でN-[1-(クロロアセチル)-3-アゼチジニル]-4-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-N-メチル-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-アミンを得た：

【化 1 9 5】

mp (CH₂Cl₂/ヘキサン) 220-222 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) (回転異性体) δ 7.96 及び 7.87 (2d, *J* = 8.2, 7.7 Hz, 1H), 7.73 及び 7.71 (2t, *J*_{HF} = 52.7, 53.6 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.64-5.61 及び 5.46-5.38 (2m, 1H), 4.54-4.35 (m, 2H), 4.26-4.12 (m, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.80 (m, 4H), 3.69 (m, 4H), 3.24 (s, 3H); Anal. Calcd. for C₂₂H₂₅ClF₂N₈O₃: C, 50.5; H, 4.8; N, 21.4; Found C, 50.3, H, 4.8; N, 21.1%

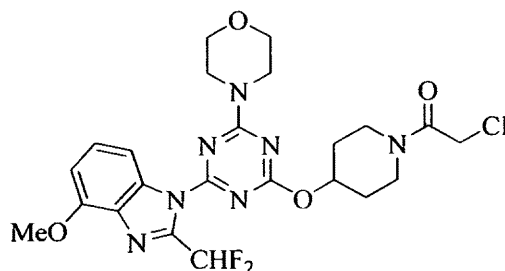
40

【0 4 0 2】

（実施例45）

50

1-[4- { [1-(クロロアセチル)-4-ピペリジニル]オキシ } -6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾールの合成
【化196】



10

本化合物は、方法Aを使用してスキーム1に従って調製した。

【0403】

0.47g (2mmol) の2,4-ジクロロ-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン、0.40gのtert-ブチル4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキシレート (2mmol)、及び小過剰のNaHの20mLのTHF中の混合物を一晩室温で撹拌した後、水でクエンチして、EtOAcにおいてワークアップした。CH₂Cl₂ / EtOAc (9:1) で溶出するシリカでのクロマトグラフィーにより、白色固体として、0.65g (81%、収率) のtert-ブチル4-(4-クロロ-6-モルホリノ-1,3,5-トリアジン-2-イルオキシ)ピペリジン-1-カルボキシレートを得た：

20

mp (*i*-Pr₂O) 150-152 °C; ¹H NMR (CDCl₃)

δ 5.18 (tt, *J* = 7.7, 3.8 Hz, 1H), 3.87 (m, 2H), 3.83 (m, 2H), 3.78 – 3.71 (m, 6H), 3.30 (ddd, *J* = 13.5, 8.3, 3.8 Hz, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.46 (s, 9H); Anal. Calcd. for

C₁₇H₂₆ClN₅O₄: C, 51.06; H, 6.55; N, 17.51; Found: C, 51.21; H, 6.28; N, 17.4%

【0404】

175mg (0.44mmol) の上記のクロロ化合物、100mg (0.505mmol) の2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール、及び0.28g (2mmol) の粉末状K₂CO₃の10mL DMSO中の混合物を3日間室温で撹拌して、水で希釈した。生じる沈殿物を収集して、水で洗浄して、乾燥させた。CH₂Cl₂ / EtOAc (4:1) で溶出するシリカでのクロマトグラフィーにより、200mg (81%、収率) のtert-ブチル4-(4-(2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-6-モルホリノ-1,3,5-トリアジン-2-イルオキシ)ピペリジン-1-カルボキシレートを得た：

30

【化198】

mp (CH₂Cl₂-MeOH) 191-193 °C; ¹H NMR

(CDCl₃) δ 7.96 (dd, *J* = 8.4, 0.5 Hz, 1H), 7.49 (t, *J*_{HF} = 53.5 Hz, 1H), 7.38 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.25 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.96-3.78 (m, 10H), 3.28 (m, 2H), 2.50

40

(m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.48 (s, 9H); Anal. Calcd. for C₂₆H₃₃F₂N₇O₅: C, 55.61; H, 5.92; N, 17.46; Found: C, 55.77; H, 5.92; N, 17.40%

【0405】

CH₂Cl₂ (10mL) 中のTFA (5mL) での112mg (0.2mmol) の上記のカルバマートの処理、続いてNH₃水溶液でのクエンチングにより、2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1-(4-モルホリニル)-6-(4-ピペリジニルオキシ)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-1H-ベンズイミダゾールを得た：

【化 1 9 9】

¹H NMR

(DMSO-*d*₆) δ 7.96 (dd, *J* = 8.4, 0.5 Hz, 1H), 7.71 (t, *J*_{HF} = 52.8 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.11 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.83 (m, 4H), 3.71 (m, 4H), 3.00 (m, 2H), 2.62 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 1.58 (m, 2H)

【 0 4 0 6】

前の通りのクロロアセチルクロライドでの粗製アミンの処理、続いてCH₂Cl₂ / EtOAc (4 : 1) で溶出するシリカでのクロマトグラフィーにより、61mg (57%、収率) の1-[4- { [1-(クロロアセチル)-4-ピペリジニル] オキシ } -6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル] -2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾールを得た：

10

【化 2 0 0】

mp (aq. MeOH) 170-172 °C; ¹H NMR

(CDCl₃) δ 7.95 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.47 (t, *J*_{HF} = 53.5 Hz, 1H), 7.38 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.37 (tt, *J* = 7.1, 3.6 Hz, 1H), 4.11 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.94 (m, 5H), 3.80 (m, 5H), 3.65 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 2.18-1.92 (m, 4H); Anal. Calcd. for C₂₃H₂₆ClF₂N₇O₄: C, 51.35; H, 4.87; N, 18.23; Found: C, 51.62; H, 4.88; N, 17.99%

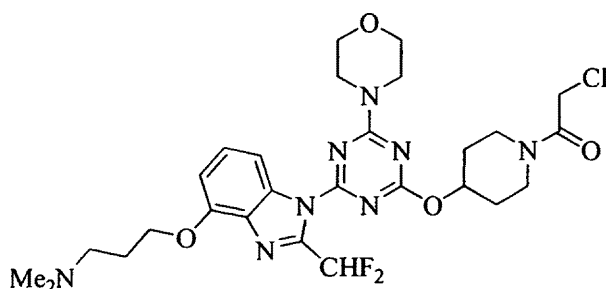
20

【 0 4 0 7】

(実施例46)

3-{ [1-[4-{ [1-(クロロアセチル)-4-ピペリジニル] オキシ } -6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル] -2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-4-イル] オキシ } -N, N-ジメチル-1-プロパンアミンの合成

【化 2 0 1】



30

本化合物は、方法Aを使用してスキーム1に従って調製した。

【 0 4 0 8】

7.2g (46.7mmol) の2-アミノ-3-ニトロフェノール、6.6g (70mmol) の3-クロロ-1-プロパノール、及び19.3g (0.14mol) の乾燥粉末状K₂CO₃の50mLのアセトン中の混合物を加熱して還流下で20時間攪拌した。溶媒を真空下で除去して、残渣を水で希釈して、酢酸エチル中に抽出して、乾燥させた (Na₂SO₄)。溶媒の除去、及びCH₂Cl₂ / EtOAc (4 : 1) で溶出するシリカでの残渣のクロマトグラフィーにより、黄色い固体として10.0g (100%、収率) の2-(2-アミノ-3-ニトロフェノキシ) エタノールを得た：

40

【化 2 0 2】

mp (CH₂Cl₂/ヘキサン) 72-74 °C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.71 (dd, *J* = 8.9, 1.2 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.60 (dd, *J* = 8.9, 7.8 Hz, 1H), 6.42 (s, exchangeable with D₂O, 2H), 4.20 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.89 (q, *J* = 5.7 Hz, 2H), 2.12 (pentet, *J* = 6.1 Hz, 2H), 1.48 (t, *J* = 5.0 Hz, exchangeable with D₂O, 1H); Anal. Calcd. for C₉H₁₂N₂O₄: C, 50.9; H, 5.7; N, 13.3; Found: C, 51.0; H, 5.7; N, 13.3%

【 0 4 0 9】

4.3g (20.26mmol) の上記のアルコールの50mL MeOH中の溶液をC上の10%のPd上で水素付加し、次いで5mLのMeOH中の濃HCl溶液に濾過した。溶媒の除去後、残渣を60mLの4M HCl、及び5mLのジフルオロ酢酸の混合物に溶解して、生じる混合物を6時間還流下で加熱した。20 まで冷却後、混合物を100mLの水で希釈して、NH₃水溶液で中和して、EtOAc中に抽出して、乾燥させた (Na₂SO₄)。溶媒の蒸発により、粗製2- { [2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-4-イル] オキシ } エタノールを得て、15mLピリジン中の6.1g (40mmol) のTBDMSClと合わせた。混合物を20 にて3時間撹拌した後、水に注いでEtOAcで抽出した。乾燥 (Na₂SO₄)、及び溶媒の蒸発の後、残渣をCH₂Cl₂ / EtOAc (9 : 1) で溶出するシリカでのクロマトグラフィーによって精製し、5.79g (84%、収率) の4-(2-{ [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } エトキシ) -2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾールを得た：

10

20

【化 2 0 3】

mp (CH₂Cl₂/ヘキサン) 133-135 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆)

(互変異性体) δ 13.40 及び 13.23 (s, exchangeable with D₂O, 1H), 7.36-7.05 (m, 3H), 6.86 及び 6.75 (2d, *J* = 7.8 Hz 及び 7.4 Hz, 1H), 4.27 及び 4.22 (2 t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.87 及び 3.81 (2t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 2.05-1.95 (m, 2H), 0.85 及び 0.84 (2s, 9H), 0.02 及び 0.01 (2s, 6H)

【 0 4 1 0】

942mg (2.64mmol) の上記のベンズイミダゾール、148mg (0.37mmol) のtert-ブチル 4- { [4-クロロ-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル] オキシ } -1-ピペリジんカルボキシラート (実施例45)、及び1.09g (7.92mmol) のK₂CO₃の乾燥DMSO (2mL) 中の混合物を2時間130 にて加熱した後、冷却して、水で希釈した。生じる沈殿物を濾過して、水で洗浄して、乾燥させた。CH₂Cl₂ / ヘキサンからの再結晶により、白色固体として1.47g (85%、収率) のtert-ブチル4- { [4-[4-(3- { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } プロキシ) -2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル] -6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル] オキシ } -1-ピペリジんカルボキシラートを得た：

30

【化 2 0 4】

¹H NMR

(CDCl₃) δ 7.95 (d, *J* = 8.1 Hz, exchangeable with D₂O, 1H), 7.48 (t, *J*_{HF} = 53.5 Hz, 1H), 7.35 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.29-5.23 (m, 1H), 4.37 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.93-3.91 (m, 4H), 3.86 (d, *J* = 5.9 Hz, 4H), 3.81-3.76 (m, 4H), 3.31-3.25 (m, 2H), 2.15 (q, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.07-2.03 (m, 2H), 1.88-1.80 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 0.89 (s, 9H) 0.05 (s, 6H)

40

【 0 4 1 1】

0 にてCH₃CN (15mL) 中の上記のシリルエーテル (1.20g、1.67mmol) の懸濁液に、BF₃・OEt₂ (3.5mL) を添加した。反応を15分間撹拌して、水で希釈した。生じる沈殿物を濾過によって収集して、水で洗浄して、乾燥させ、白色固体として3-({2-(ジフルオロメチル)-1-[4-(4-モルホリニル)-6-(4-ピペリジニルオキシ)-1,3,5-トリアジン-2-イル] -1H-

50

ベンズイミダゾール-4-イル } オキシ) -1- プロパノールを得た :

【化 2 0 5】

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.29

(br s, 1 H, exchangeable with D₂O), 7.95 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.72 (t, J_{HF} = 52.8 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.33-5.28 (m, 1H), 4.56 (t, J = 5.1 Hz, exchangeable with D₂O, 1H), 4.29 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.85 (m, 4H), 3.74-3.71 (m, 4H), 3.65-3.61 (m, 2H), 3.28 (m, 2H), 3.17-3.11 (m, 2H), 2.21-2.16 (m, 2H), 2.01-1.89 (m, 4H)

10

【 0 4 1 2 】

THF (15mL) 、 及び H₂O (5mL) 中の上記のアミノアルコール (885mg、1.75mmol) 、 及び K₂CO₃ (483mg、3.50mmol) の混合物に、Boc₂O (458mg、2.1mmol) を添加した。反応混合物を 20 にて3時間攪拌し、次いで水で希釈した。生じる沈殿物を濾過によって収集して、水で洗浄して、乾燥させ、白色固体として853mg (80%、収率) の tert-ブチル4- { [4- [2- (ジフルオロメチル)-4- (3-ヒドロキシプロポキシ)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル] -6- (4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル] オキシ } -1-ピペリジんカルボキシラートを得た :

【化 2 0 6】

20

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.95 (d, J = 8.37 Hz, 1H), 7.71 (t, J_{HF} = 52.8 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.56 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.29 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.84 (m, 4H), 3.73-3.60 (m, 6H), 3.64-3.60 (m, 2H), 3.24-3.18 (m, 2H), 2.04-1.92 (m, 4H), 1.69-1.61 (m, 2H), 1.42 (s, 9H)

【 0 4 1 3 】

メタンスルホニルクロライド (4.2mmol) を 0 にてTHF (10mL) 中の上記のアルコール (850mg、1.4mmol) の、及び Et₃N (0.4mL、2.8mmol) の溶液に添加して、生じる混合物を 0 にて2時間攪拌した。次いで、ジメチルアミン (2mL) の40%の水溶液を添加して、混合物を 20 にて20時間攪拌した。溶媒を真空下で除去して、残渣を水で希釈して、沈殿物を得て、これを濾過によって収集して、水で洗浄して、乾燥させ、白色固体として834mg (94%、収率) の tert-ブチル4- { [4- { 2- (ジフルオロメチル)-4- [3- (ジメチルアミノ) プロポキシ] -1H-ベンズイミダゾール-1-イル } -6- (4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル] オキシ } -1-ピペリジんカルボキシラートを得た :

30

【化 2 0 7】

^1H NMR

(DMSO- d_6) δ 7.95 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.72 (t, J_{HF} = 52.8 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.26-5.21 (m, 1H), 4.26 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.84 (m, 4H), 3.74-3.70 (m, 6H), 2.26-3.18 (m, 4H), 2.23 (s, 6H), 2.04-1.94 (m, 4H), 1.69-1.57 (m, 2H), 1.42 (s, 9H)

40

【 0 4 1 4 】

前のものと同様の様式で、CH₂Cl₂中のTFAでの上記のカルバマートの脱保護により、97%の収率で白色固体としてN- [3- ({2- (ジフルオロメチル)-1- [4- (4-モルホリニル)-6- (4-ピペリジニルオキシ)-1,3,5-トリアジン-2-イル] -1H-ベンズイミダゾール-4-イル } オキシ) プロピル] -N,N-ジメチルアミンを得た :

【化 2 0 8】

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.95 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.71 (t, $J = 52.8$ Hz, 1H), 7.41 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.37 (br s, exchangeable with D_2O , 1H), 6.97 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.14-5.07 (m, 1H), 4.25 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.83 (m, 4H), 3.83-3.70 (m, 4H), 3.01-2.96 (m, 2H), 2.62-2.56 (m, 2H), 2.41 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.16 (s, 6H), 2.02-1.92 (m, 4H), 1.61-1.52 (m, 2H)

【 0 4 1 5】

前のものと同様の方法で、 CH_2Cl_2 中のクロロアセチルクロライド、及び K_2CO_3 と上記のアミンの反応により、49%の収率で白色固体として、3- { [1-[4- { [1-(クロロアセチル)-4-ピペリジニル] オキシ } -6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル] -2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-4-イル] オキシ } -N,N-ジメチル-1-プロパンアミンハイドロクロライドを得た：

10

【化 2 0 9】

mp($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{ヘキサン}/\text{EtOAc}$) 194-197 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.99 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.73 (t, $J_{\text{HF}} = 52.7$ Hz, 1H), 7.45 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.35-5.29 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.33 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.85 (m, 4H), 3.73-3.71 (m, 4H), 3.45-3.34 (m, 2H), 3.28 (m, 2H), 2.82 (s, 6H), 2.28-2.21 (m, 2H), 2.19-1.19 (m, 2H), 1.86-1.67 (m, 2H); Anal. Calcd. for $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_8\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 48.9; H, 5.7; Cl, 10.7; N, 16.9; Found: C, 49.2; H, 5.7; Cl, 10.8; N, 16.9%

20

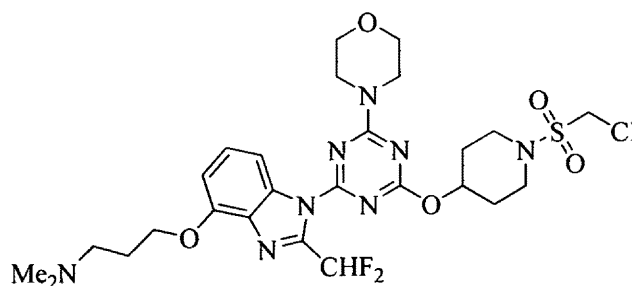
【 0 4 1 6】

(実施例47)

3- { [1-[4-({1-[(クロロメチル)スルホニル]-4-ピペリジニル} オキシ)-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル] -2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-4-イル] オキシ } -N,N-ジメチル-1-プロパンアミンの合成

【化 2 1 0】

30



本化合物は、方法Aを使用してスキーム1に調製した。

【 0 4 1 7】

40

クロロメタンスルホニルクロライドとN-[3-({2-(ジフルオロメチル)-1-[4-(4-モルホリニル)-6-(4-ピペリジニルオキシ)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-1H-ベンズイミダゾール-4-イル} オキシ) プロピル]-N,N-ジメチルアミン(実施例46)の反応により、16%の収率で3- { [1-[4-({1-(クロロメチル)スルホニル]-4-ピペリジニル} オキシ)-6-(4-モルホリニル)-1,3,5-トリアジン-2-イル] -2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-4-イル] オキシ } -N,N-ジメチル-1-プロパンアミンを得た：

【化 2 1 1】

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.95 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.72 (t, $J_{\text{HF}} = 52.8$ Hz, 1H), 7.42 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.25 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.84 (m, 4H), 3.73-3.70 (m, 4H), 3.63-3.58 (m, 4H), 3.63-3.58 (m, 2H), 3.41-3.34 (m, 2H), 2.41 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.16 (s, 6H), 2.12-2.07 (m, 2H), 1.99-1.92 (m, 2H), 1.89-1.80 (m, 2H); Anal. Calcd. for $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{ClF}_2\text{N}_8\text{O}_5\text{S} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$: C, 47.7; H, 5.55; N, 17.1; Found: C, 47.8; H, 5.5; N, 17.1%

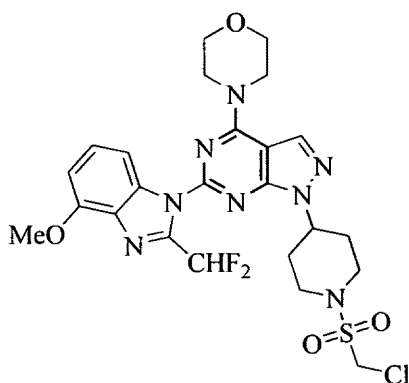
【 0 4 1 8 】

10

(実施例 48)

1-{1-[(クロロメチル) スルホニル] -4- ピペリジニル } -6-[2-(ジフルオロメチル) -4- メトキシ -1H- ベンズイミダゾール -1- イル] -4-(4- モルホリニル) -1H- ピラゾロ [3,4- d] ピリミジンの合成

【化 2 1 2】



20

本化合物は、方法Aを使用してスキーム1に従って調製した。

【 0 4 1 9 】

30

0.44g (2.2mmol) の 2-(ジフルオロメチル) -4- メトキシ -1H- ベンズイミダゾール、0.47g (1.1mmol) の tert- ブチル 4-[6- クロロ -4-(4- モルホリニル) -1H- ピラゾロ [3,4- d] ピリミジン -1- イル] -1- ピペリジンカルボキシレート (WO2008/115974)、及び 0.61g (4.4mmol) の粉末状 K_2CO_3 の 10mL の DMSO 中の攪拌混合物を 160 にて 20 時間加熱した。冷却後、混合物を水で希釈して、沈殿物を濾過によって収集して、水で洗浄して、乾燥させた。 CH_2Cl_2 / EtOAc (17 : 3) で溶出するシリカでのクロマトグラフィーにより、0.20g (31%、収率) の tert- ブチル 4-[6-[2-(ジフルオロメチル) -4- メトキシ -1H- ベンズイミダゾール -1- イル] -4-(4- モルホリニル) -1H- ピラゾロ [3,4- d] ピリミジン -1- イル] -1- ピペリジンカルボキシレートを得た：

【化 2 1 3】

40

mp (MeOH) 245-247 °C; ^1H NMR (CDCl $_3$) δ 7.99 (s, 1H), 7.84 (dd, $J = 8.4, 0.6$ Hz, 1H), 7.47 (t, $J_{\text{HF}} = 53.6$ Hz, 1H), 7.37 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.87 (tt, $J = 11.4, 4.1$ Hz, 1H), 4.32 (m, 2H), 4.07 (s, 3H), 4.06 (m, 4H), 3.91 (m, 4H), 2.99 (m, 2H), 2.23 (dq, $J = 12.3, 4.5$ Hz, 2H), 2.02 (m, 2H), 1.49 (s, 9H); Anal. Calcd. for $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{F}_2\text{N}_8\text{O}_4$: C, 57.5; H, 5.9; N, 19.2; Found: C, 57.2; H, 6.0; N, 19.0%

【 0 4 2 0 】

50

前の通りの CH_2Cl_2 中の TFA での上記のカルバマーの処理により、97% の収率で 6-[2-(ジフルオロメチル) -4- メトキシ -1H- ベンズイミダゾール -1- イル] -4-(4- モルホリニル) -1-(

4-ピペリジニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを得た：

【化 2 1 4】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.00 (s, 1H), 7.86 (dd, $J = 8.4$, 0.6 Hz, 1H), 7.51 (t, $J_{\text{HF}} = 53.6$ Hz, 1H), 7.38 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.83 (tt, $J = 11.6$, 4.1 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.06 (m, 4H), 3.91 (m, 4H), 3.31 (m, 2H), 2.87 (dt, $J = 12.7$, 2.5 Hz, 2H), 2.21 (dq, $J = 12.3$, 4.2 Hz, 2H), 2.04 (m, 2H)

【 0 4 2 1】

CH_2Cl_2 中の 85mg (175mmol) の上記のアミン、及び 73mg (525mmol) の粉末状 K_2CO_3 の混合物を 0℃ まで冷却して、78mg (525mmol) のクロロメタンスルホニルクロライドを添加した。混合物を室温に温めて、3時間後、これを水で希釈して、 NH_3 水溶液で洗浄した。有機層を乾燥させて、真空下で除去して、残渣を MeOH から再結晶させて、76mg (73%、収率) の 1-{1-[(クロロメチル)スルホニル]-4-ピペリジニル}-6-[2-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]-4-(4-モルホリニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを得た：

10

【化 2 1 5】

mp 250-253 °C; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.01 (s, 1H), 7.82 (dd, $J = 8.4$, 0.6 Hz, 1H), 7.45 (t, $J_{\text{HF}} = 53.6$ Hz, 1H), 7.39 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.90 (tt, $J = 11.1$, 4.1 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.06 (m, 4H), 3.92 (m, 4H), 3.32 (dt, $J = 12.5$, 2.6 Hz, 2H), 2.42 (dq, $J = 12.4$, 4.3 Hz, 2H), 2.15 (m, 2H); Anal. Calcd. for $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{ClF}_2\text{N}_8\text{O}_4\text{S}$: C, 48.3; H, 4.6; N, 18.8; Found: C, 48.1; H, 4.6; N, 18.6%

20

【 0 4 2 2】

(実施例 49)

生物学的活性の決定

A. 単離された酵素の可逆的阻害

化合物を、クラス I PI 3-キナーゼ酵素 p110 / p85、及び p110 / p85 を阻害するこれらの能力について評価した。対照として DMSO のみ、又は DMSO 中の試験化合物を含む (最終的な DMSO 濃度は、1% である) 0.1 μg の組換え酵素、10 μg の L- -ホスファチジルイノシトール、及び 2X 脂質キナーゼ緩衝液 (40mM トリス-HCl、pH 7.4、200mM NaCl、1mM EDTA) を含む反応混合物を ATP 混合物 (5mM MgCl_2 、100 μM ATP、及び 0.1 μL [^{33}P] ATP) の添加によって活性化した。反応を室温で 1 時間インキュベートして、次いで、1M HCl の添加によって停止した。次いで、脂質を、2 工程手順を使用して抽出した。最初に、200 μL のクロロホルム/メタノール (1:1) を添加し、二相性の反応を混合して、短時間遠心して、無機相を除去して、廃棄した。これに続いて、80 μL のメタノール:HCl (1:1) を添加して、同じ手順を行った。次いで、有機相 (70 μL) を清潔な 1.6mL チューブへ移して、反応を、Speedvac を使用して加熱することなく 30 分間乾燥させた。反応を TLC プレート (Merck Ltd) 上にスポットして、プロパノール-1:2M の酢酸 (13:7) 中で 1 時間展開させた。次いで、TLC プレートを室温で乾燥させて、ホスホイメジャー (StormImager, Amersham) を使用して定量化した。9 つの化合物濃度をそれぞれの試験化合物について使用して、その IC_{50} 値を決定した。それぞれの実験は、2 回行われ、平均 IC_{50} 値を本明細書に使用する。結果は、表 2 に要約してある。

30

40

【 0 4 2 3】

B. p110 アイソフォームの不可逆的、及び選択的阻害

化合物を、単離された酵素、及び細胞培養アッセイの両方において PI3K の p110 アイソフォームを不可逆的に阻害するこれらの能力について評価した。

【 0 4 2 4】

50

a. 単離された酵素アッセイ :

組換えPI3K (p110/p85) を最初に免疫沈降に供した。プロテインA-セファロースビーズを溶解緩衝液 (20mM トリス-HCl、138mM NaCl、2.7mM KCl、1mM MgCl₂、1mM CaCl₂、5% (v/v) のグリセロール、1% (v/v) のノニデットP-40 (NP40)、5mM EDTA、20 μMロイペプチン、18 μMペプスタチン、1mM AEBSF、4 μg/mLアプロチニン、2mM Na₃VO₄、20mM NaF、1mM DTT (pH7.4)) で2回洗浄して、次いでp85 のN-SH2ドメインに特異的なポリクローナル抗体 (Shephardらの文献、J. Biol. Chem. 1997、272、19000) と4 にて30分間ブレインキュベートした。次いで、組換えPI3K (p110/p85) を、4 にて一晩さらなるインキュベーションのために添加した。次の日、免疫複合体を溶解緩衝液で2回洗浄し、同じ緩衝液に再懸濁して、分注した。試験化合物 (1 μM、室温にて30分) とインキュベーションの後、次いで免疫複合体を、1) 脂質キナーゼ活性について直接試験したか、又は2) 溶解緩衝液で3回洗浄して、次いで脂質キナーゼ活性について試験した (単離された酵素の可逆阻害に関するものと同じプロトコル)。それぞれ、ワートマニン (100nM)、及びLY 294002 (5 μM) を正、及び負の対照として使用した。

10

【0425】

b. 細胞アッセイ :

完全に分化した3T3L1脂肪細胞を血清なしで一晩欠乏させた。次の日、細胞を正の対照としてのワートマニン (100nM)、負の対照としてのLY 294002 (5 μM)、試験化合物 (1 μM)、又はDMSOと60分間インキュベートした。

20

【0426】

不可逆性についての試験をするために、次いで細胞を：1) 温かい培地で3回リンスして、30分間阻害剤なしでインキュベートしたか；又は2) 阻害剤を含む同じ培地において維持した。

【0427】

その後、細胞をインスリン (100nM、10分) で刺激したか又はしなかった。最後に、細胞を氷冷生理食塩水 (PBS) (140mM NaCl、3mM KCl、6mM Na₂HPO₄、1mM KH₂PO₄ (pH 7.4)) で2回洗浄して、溶解緩衝液 (20mM トリス-HCl、138mM NaCl、2.7mM KCl、1mM MgCl₂、1mM CaCl₂、5% (v/v) のグリセロール、1% (v/v) のノニデットP-40 (NP40)、5mM EDTA、20 μMロイペプチン、18 μMペプスタチン、1mM AEBSF、4 μg/mLアプロチニン、2mM Na₃VO₄、20mM NaF、1mM DTT (pH7.4)) で可溶化した。可溶化液を氷上に20分間保持して、不溶性材料を10分間の14,000gでの遠心分離によって除去した。タンパク質濃度は、比色アッセイ法 (BCA、Pierce) によって決定した。

30

【0428】

タンパク質をSDS-PAGEによって分離して、ポリフッ化ビニリデン (PVDF) 膜 (Pall Corporation、USA) に移した。膜を3% (w/v) のBSA (ICP Bio、Auckland、ニュージーランド)、又は脱脂乳を含むブロッキング緩衝液 (20mM トリス (pH 7.4)、137mM NaCl、0.5% (v/v) のTween 20) 中で1時間インキュベートして、次いで特異的抗体 (ホスホSer473 PKB、及び総PKB) を含むブロッキング緩衝液中で一晩インキュベートした。免疫反応性のタンパク質を、製造業者 (GE Healthcare、Inc.) の説明書に従って、セイヨウワサビペルオキシダーゼ抱合二次抗体 (Dako)、及び増強された化学発光 (ECL) を使用して検出した。シグナルを解析して、FujiLAS-3000ホスホイメジャー、及びFuji Image Gaugeソフトウェアを使用して定量化した。

40

【0429】

一例として、化合物実施例4についての結果を図1に示してある。一晩欠乏させた3T3L1脂肪細胞を1 μM (レーン7~12) にて実施例4の化合物と60分間インキュベートした。次いで、レーン10~12の細胞を温かい細胞培養培地で3回リンスして、化合物なしで30分間インキュベートしたが、実施例4の化合物は、他剤に曝露された細胞上に持続して残した (レーン7~9)。次いで、細胞をインスリン (100nM、10分) で刺激して (レーン4~12)、又は刺激せずに (レーン1~3)、次いで溶解した。次いで、細胞全体の可溶化液を、それがリン酸化されたときのみにPKBの残基473を特異的に認識する抗体 (ホスホSer⁴⁷³ PKB)

50

、又はPKBの全ての形態を認識する抗体（総PKB）でのいずれかを使用して、ウエスタンブロット法によって解析した。結果は、インスリンがこれらの細胞におけるPKBのリン酸化を刺激すること（レーン4～6）、及び結合していない化合物4がインスリンに対する細胞の曝露より前に洗い流したときでも（レーン10～12）、これは、化合物4によって減弱される（レーン7～12）ことを証明する。これは、化合物4が細胞中に不可逆的に結合したPI 3-キナーゼを有することを示す。

【0430】

C. 細胞の増殖阻害

化合物を、2つの初期継代ヒト株化細胞NZB5、及びNZOV9に対して評価した（Marshallらの文献、Oncol. Res. 2004、14、297）。細胞をITS培地（インスリン、トランスフェリン、セレナイト、及び5%のウシ胎児血清を補充した - 修正最小基本培地）中で培養し、5%のO₂、5%のCO₂、及び90%のN₂の雰囲気下で、96ウェル組織培養プレートで培養した。個々のウェルは、150 µLの容積中に500～1,000細胞を含んだ（増殖速度次第である）。化合物は、20 µMの最大まで10倍の濃縮段階にて添加して、プレートを5日間インキュベートし、³H-チミジン最後の6時間にわたって添加した。細胞を収集して、取り込んだ放射線能を測定した。複製試料を複数の対照試料と共にそれぞれの化合物用量について解析した。データは、最小二乗法によって式 $y = y_0 + ae^{-bx}$ の指数関数にフィットさせ、式中yは、放射線であり（バックグラウンドに対して修正して、対照の100%に対して規準化した）、xは、放射線量（及びy₀）であり、かつy₀、a、及びbは、変数であり、かつIC₅₀値は、50%まで³H-チミジンレベルを減少させる化合物濃度として定義した。結果は、表2に要約してある。

表2. 生物学的活性

【表2】

表2. 生物学的活性

実施例	酵素 IC ₅₀ [*]			細胞 IC ₅₀ [*]	
	p110α	p110β	p110δ	NZB5	NZOV9
1	A	A	A	B	B
2	A	B	A	B	B
3	A	A	A	B	B
4	A	B	A	B	B
5	A	A	A	B	A
6	C	C	C	C	B
7	A		A	A	A

10

20

30

8	A				
9	A	A	A		
10	A	B	A		
11	A	C	A	B	A
12	A		A		
13	C	C	B	B	B
14	A	B	A	A	A
15	B	B	B	B	B
16	A	B	A	A	A
17	A	B	A	A	A
18	A	B	A	B	B
19	A	A	A	B	A
20	B	C	A	B	A
21	A	B	A	A	A
22	A	B	B	B	A
23	A	B	B	B	A
24	B	B	B	B	A
25	A	A	A	B	A
26	A	B	A	B	A
27	A	B	A	B	A
28	A	B	A	B	A
29	A	B	A	B	A
30	A	A	A	B	A
31	A	B	A	B	A
32	A	A	A	B	A
33	A	B	A	B	A
34	A	A	A	B	A
35	A	A	A	B	A
36	A	A	A	C	A
37	A	B	A	B	A
38	A	B	A	B	A
39	A	A	A	B	A
40	A	A	A	B	A
41	A	B	A	B	A
42	A	B	A	B	A
43	A	A	A	B	A
44	A	B	A	B	B

10

20

30

40

45	A	B	A	B	A
46	B	C	A	C	B
47				B	B
48	A	C	A		

*A. < 0.1 μ M; B. 0.1-1.0 μ M; C. > 1.0 μ M

【 0 4 3 1 】

化合物は、PI3Kのp110 アイソフォームの可逆的、及び不可逆的阻害の両方を示すのに対して、可逆的活性だけが、p110 、及びp110 アイソフォームに対して示されることに留意されたい。

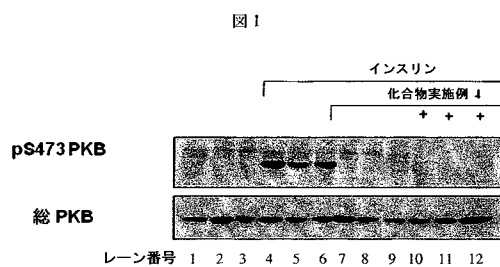
10

【 0 4 3 2 】

記載した実施例は、当業者に請求された実施態様を製作し、及び使用するための方法の完全な開示、及び記述を示すために提供されており、本明細書に開示されたものの範囲を限定することは意図されない。当業者に明らかである改変も以下の特許請求の範囲の範囲内であることが意図される。この明細書において引用される全ての刊行物、特許、及び特許出願は、それぞれのこのような刊行物、特許、又は特許出願が参照により本明細書に組み込まれることが具体的かつ個々に示されているかのように、参照により本明細書に組み込まれる。

20

【 図 1 】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/NZ2009/000038

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D251/48 C07D401/12 C07D403/12 C07D487/04 C07D251/18
A61K31/53 A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2007/084786 A (NOVARTIS AG [CH]; BURGER MATTHEW [US]; NI ZHI-JIE [US]; PECCHI SABINA) 26 July 2007 (2007-07-26) pages 20,21,38; claim 1 page 204; compound 358	1-49
X	WO 2007/127175 A (PIRAMED LTD [GB]; GENENTECH INC [US]; GOLDSMITH RICHARD [US]; FOLKES A) 8 November 2007 (2007-11-08) page 2; claim 1 page 38; compound 9	1-49
X	WO 2005/028467 A (ANADYS PHARMACEUTICALS INC [US]; ZHOU YUEFEN [US]; VOURLOUMIS DIONISIO) 31 March 2005 (2005-03-31) pages 194,199	1, 32, 35-38, 41
	----- -/-- -----	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 July 2009

Date of mailing of the international search report

09/12/2009

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2
NL - 2260 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer:

Grassi, Damian

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International application No
 PCT/NZ2009/000038

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 750 292 A (SATO MORIMASA [JP] ET AL) 12 May 1998 (1998-05-12) column 3; claim 1; compound 4 -----	1,21, 29-32, 35-38,41
X	EP 0 711 804 A (CIBA GEIGY AG [CH]) 15 May 1996 (1996-05-15) page 39; claim 1; compound A10 -----	1,21,32, 35-38,41
X	JP 11 174638 A (KONISHIROKU PHOTO IND) 2 July 1999 (1999-07-02) page 36; compound C12 -----	1,21, 29-31, 35-38,41
X	DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 19 August 2004 (2004-08-19), XP002536229 retrieved from STN Database accession no. 728884-84-2 abstract; compounds 728884-84-2 -----	1,26-31, 35-38
X	DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 18 August 2004 (2004-08-18), XP002536230 retrieved from STN Database accession no. 728001-43-2 abstract; compounds 728001-43-2 -----	1,26-31, 35-38
X	DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 5 June 2003 (2003-06-05), XP002536231 retrieved from STN Database accession no. 525570-79-0 abstract; compounds 525570-79-0 -----	1,26-31, 35-38
X,P	WO 2008/072850 A (AMOREPACIFIC CORP [KR]; CRYSTALGENOMICS INC [KR]; IND ACADEMIC COOP [K] 19 June 2008 (2008-06-19) page 9, lines 27-29 -----	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/NZ2009/000038**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

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

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

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

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

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

see annex

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/NZ2009 /000038

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCTASA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims:

1-12(part),14(part),21-23(part),
26-39(part),40,41-49(part)

Compounds according to claim 1 of Formula Ia in which X, Y
and Z are nitrogen (cf. [00102]).

2. claims: 1-12,14,21-23,26-39,41-49(all part)

Compounds according to claim 1 of Formula Ia in which two of
X, Y and Z are nitrogen.

3. claims: 1(part),16,26-38(part),41-49(part)

Compounds according to claim 1 of Formula Ib.

4. claims:

1(part),13,14(part),15,17-20,
21-23(part),24,25,26-38(part),41-49(pa
rt)

Compounds according to claim 1 of Formula Ic or Id.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/NZ2009/000038

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007084786	A	26-07-2007	AR 059087 A1	12-03-2008
			AU 2007206048 A1	26-07-2007
			CA 2636993 A1	26-07-2007
			CN 101389622 A	18-03-2009
			EA 200801680 A1	30-12-2008
			EC SP088630 A	29-08-2008
			EP 1984350 A1	29-10-2008
			JP 2009527464 T	30-07-2009
			KR 20080096776 A	03-11-2008
WO 2007127175	A	08-11-2007	AR 060633 A1	02-07-2008
			AU 2007243457 A1	08-11-2007
			CA 2650290 A1	08-11-2007
			CN 101479274 A	08-07-2009
			EP 2041139 A2	01-04-2009
			KR 20090014283 A	09-02-2009
			US 2008076758 A1	27-03-2008
WO 2005028467	A	31-03-2005	US 2005239827 A1	27-10-2005
US 5750292	A	12-05-1998	JP 3512911 B2	31-03-2004
			JP 9025360 A	28-01-1997
EP 0711804	A	15-05-1996	BR 9505169 A	21-10-1997
			CA 2162645 A1	15-05-1996
			JP 3893569 B2	14-03-2007
			JP 8225679 A	03-09-1996
			US 5597854 A	28-01-1997
JP 11174638	A	02-07-1999	NONE	
WO 2008072850	A	19-06-2008	NONE	

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
C 0 7 D 403/04 (2006.01)	C 0 7 D 403/04	
C 0 7 D 401/14 (2006.01)	C 0 7 D 401/14	
A 6 1 K 31/53 (2006.01)	A 6 1 K 31/53	

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

(72)発明者 クライレ チャウスサデ
 ニューゼーランド アウクランド 0 6 0 4 ライングホルム ビクトリ ロード 1 6 7
 (72)発明者 ウィルリアム アレクサンデル デンセイ
 ニューゼーランド アウクランド 2 0 1 0 パ克蘭ガ ゴスサメル ドライブ 1 6 5
 (72)発明者 スワルナラトハ アクラトイア ガマゲ
 ニューゼーランド アウクランド 1 0 4 1 ムト . ロスキルル オアクダレ ロード 1 1 4
 ビー

F ターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB01 BB02 BB09 CC43 DD02 DD03 DD10 DD12
 DD26 DD34 EE01
 4C076 AA36 AA53 BB01 BB13 CC27
 4C086 AA01 AA02 AA03 BC73 GA07 GA08 GA12 MA01 MA04 MA35
 MA37 MA52 MA55 MA65 NA14 ZB26 ZC20