

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5555378号
(P5555378)

(45) 発行日 平成26年7月23日 (2014. 7. 23)

(24) 登録日 平成26年6月6日 (2014. 6. 6)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 473/16 (2006. 01)
 A 6 1 P 43/00 (2006. 01)
 A 6 1 P 37/02 (2006. 01)
 A 6 1 P 35/00 (2006. 01)
 A 6 1 P 9/00 (2006. 01)

C O 7 D 473/16 C S P
 A 6 1 P 43/00 1 2 1
 A 6 1 P 37/02
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 9/00

請求項の数 16 (全 100 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2013-519085 (P2013-519085)
 (86) (22) 出願日 平成23年7月13日 (2011. 7. 13)
 (65) 公表番号 特表2013-531022 (P2013-531022A)
 (43) 公表日 平成25年8月1日 (2013. 8. 1)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2011/061930
 (87) 国際公開番号 W02012/007493
 (87) 国際公開日 平成24年1月19日 (2012. 1. 19)
 審査請求日 平成25年3月13日 (2013. 3. 13)
 (31) 優先権主張番号 61/364, 324
 (32) 優先日 平成22年7月14日 (2010. 7. 14)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 591003013
 エフ. ホフマン-ラ ロシュ アーゲー
 F. HOFFMANN-LA ROCH
 E AKTIENGESELLSCHAFT
 スイス・シーエイチー４０７０バーゼル・
 グレンツアーヘルストラツセ１２４
 (74) 代理人 100140109
 弁理士 小野 新次郎
 (74) 代理人 100075270
 弁理士 小林 泰
 (74) 代理人 100096013
 弁理士 富田 博行
 (74) 代理人 100092967
 弁理士 星野 修

最終頁に続く

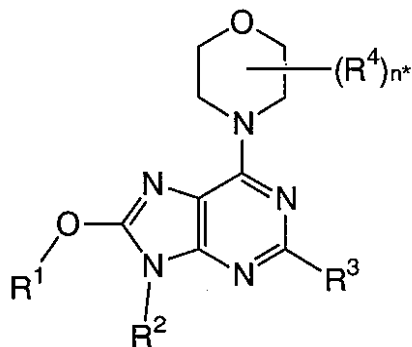
(54) 【発明の名称】 P I 3 K P 1 1 Oデルタに選択的なプリン化合物とその使用の方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 1】

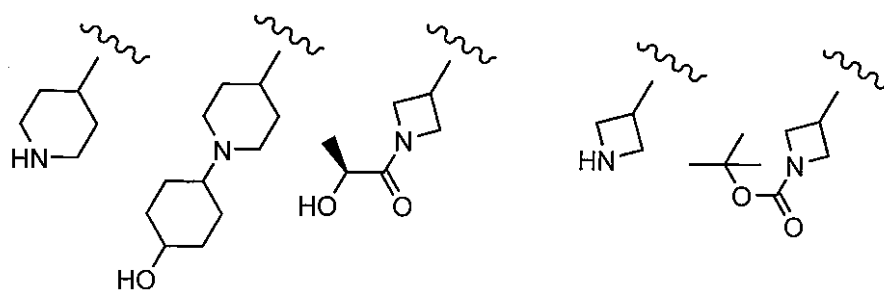
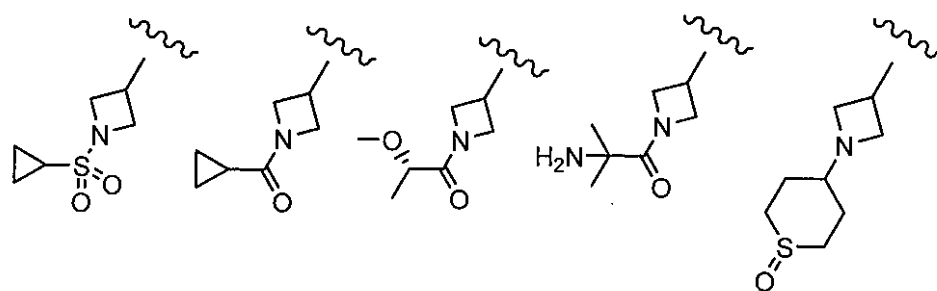
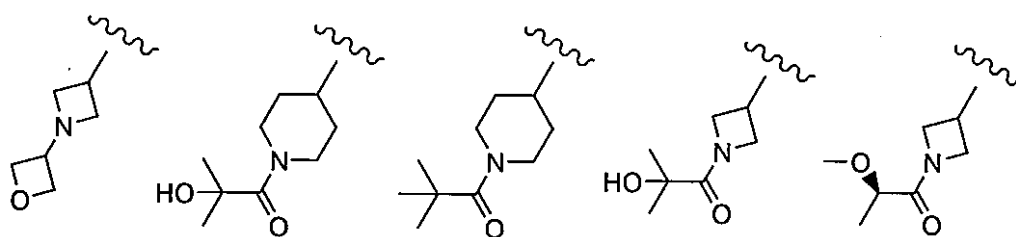
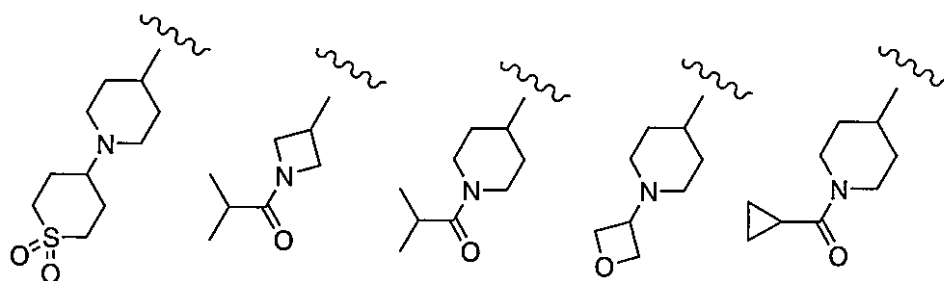
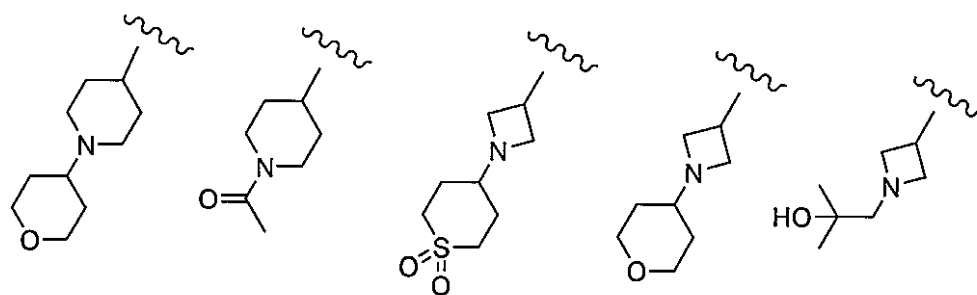


I

[式中:]

R¹ は:

【化 2 - 1】



10

20

30

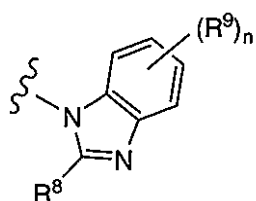
40

The image displays 15 chemical structures of substituted pyrrolidines, arranged in three rows. Each structure features a pyrrolidine ring with a wavy line attached to its nitrogen atom, indicating a point of attachment to a larger molecule. The substituents on the pyrrolidine ring are as follows:

- Row 1:**
 - 1. 1-(cyclopropylmethyl)pyrrolidine
 - 2. 1-(2-fluorocyclopropylmethyl)pyrrolidine
 - 3. 1-(2-fluoro-2-methylcyclopropylmethyl)pyrrolidine
 - 4. 1-(cyclopropylmethyl)pyrrolidine-2-one
 - 5. 1-(2-methylcyclopropylmethyl)pyrrolidine-2-one
- Row 2:**
 - 6. 1-(2-cyanocyclopropylmethyl)pyrrolidine
 - 7. 1-(2-hydroxymethylcyclopropylmethyl)pyrrolidine
 - 8. 1-(bicyclo[2.2.1]hept-5-ylmethyl)pyrrolidine
 - 9. 1-(bicyclo[2.2.1]hept-5-ylmethyl)pyrrolidine-2-one
- Row 3:**
 - 10. 1-(1-fluorocyclopropylmethyl)pyrrolidine
 - 11. 1-(1,1,1-trifluorocyclopropylmethyl)pyrrolidine
 - 12. 1-(1-methoxycyclopropylmethyl)pyrrolidine
 - 13. 1-(1-fluorocyclopropylmethyl)pyrrolidine-2-one
 - 14. 1-(2-methylpyrrolidin-1-yl)pyrrolidine

R² は、H、C₁-C₁₂ アルキル、C₂-C₈ アルケニル、C₂-C₈ アルキニル、
 - (C₁-C₁₂ アルキレン) - (C₃-C₁₂ カルボシクリル)、- (C₁-C₁₂ アルキレン) - (3~20 個の環原子があるヘテロシクリル)、- (C₁-C₁₂ アルキレン) - C(=O) - (3~20 個の環原子があるヘテロシクリル)、- (C₁-C₁₂ アルキレン) - (C₆-C₂₀ アリール)、及び - (C₁-C₁₂ アルキレン) - (5~20 個の環原子があるヘテロアリール) より選択され、ここで該アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、F、Cl、Br、I、-CH₃、-CH₂CH₃、-C(CH₃)₃、-CH₂OH、-CH₂CH₂OH、-C(CH₃)₂OH、-CH₂OCH₃、-CN、-CF₃、-CO₂H、-COCH₃、-COC(CH₃)₃、-CO₂CH₃、-CONH₂、-CONHCH₃、-CON(CH₃)₂、-C(CH₃)₂CONH₂、-NO₂、-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-NHCOCH₃、-NHS(O)₂CH₃、-N(CH₃)C(CH₃)₂CONH₂、-N(CH₃)CH₂CH₂S(O)₂CH₃、=O、-OH、-OCH₃、-S(O)₂N(CH₃)₂、-SCH₃、-S(O)₂CH₃、シクロプロピル、シクロブチル、オキセタニル、モルホリノ、及び1, 1-ジオキソ-チオピラン-4-イルより独立して選択される1以上の基で置換されていてもよく；

【化 3】



[ここで波線は、付加の位置を示し、そして式中、

R^8 は、水素、 C_1-C_{12} アルキル、 C_2-C_8 アルケニル、 C_2-C_8 アルキニル、 C_3-C_{12} カルボシクリル、3～20個の環原子があるヘテロシクリル、 C_6-C_{20} アリール、5～20個の環原子があるヘテロアリール、 $-(C_1-C_{12}$ アルキレン) $-(3\sim 20$ 個の環原子があるヘテロシクリル)、 $-NH-(C_1-C_{12}$ アルキレン) $-(3\sim 20$ 個の環原子があるヘテロシクリル)、 $-N(C_1-C_{12}$ アルキル) $-(C_1-C_{12}$ アルキレン) $-(3\sim 20$ 個の環原子があるヘテロシクリル)、 $-NH-(3\sim 20$ 個の環原子があるヘテロシクリル)、 $-O-(3\sim 20$ 個の環原子があるヘテロシクリル)、 $-NH-(C_3-C_{12}$ カルボシクリル)、 $-O-(C_3-C_{12}$ カルボシクリル)、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONH(C_1-C_{12}$ アルキル)、 $-CON(C_1-C_{12}$ アルキル) $_2$ 、 $-CO(C_1-C_{12}$ アルキル)、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_{12}$ アルキル)、 $-N(C_1-C_{12}$ アルキル) $_2$ 、 $-NHCO(C_1-C_{12}$ アルキル)、 $-NHS(O)_2(C_1-C_{12}$ アルキル)、 $-N(C_1-C_{12}$ アルキル) $S(O)_2(C_1-C_{12}$ アルキル)、 $-OH$ 、 $-O(C_1-C_{12}$ アルキル)、 $-NHC(=O)NH(C_1-C_{12}$ アルキル)、 $-SH$ 、 $-S(C_1-C_{12}$ アルキル)、 $-S(O)(C_1-C_{12}$ アルキル)、 $-S(O)_2(C_1-C_{12}$ アルキル)、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-S(O)_2NH(C_1-C_{12}$ アルキル)、及び $-S(O)_2N(C_1-C_{12}$ アルキル) $_2$ であり(ここで該アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-COCH_3$ 、 $-CO_2CH_3$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHCH_3$ 、 $-CON(CH_3)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NHCOCH_3$ 、 $-NHS(O)_2CH_3$ 、 $=O$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-S(O)_2N(CH_3)_2$ 、 $-SH$ 、 $-SCH_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、及び $-S(O)_2CH_3$ より独立して選択される1以上の基で置換されていてもよい) ;

10

20

R^9 は、F、Cl、Br、I、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-COCH_3$ 、 $-CO_2CH_3$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHCH_3$ 、 $-CON(CH_3)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NHCOCH_3$ 、 $-NHS(O)_2CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-S(O)_2N(CH_3)_2$ 、 $-SCH_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、及び $-S(O)_2CH_3$ より独立して選択され；そして
nは、0、1、2、3、又は4である] であり；

30

R^4 は、H、F、Cl、Br、I、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-C(CH_3)_2OH$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-COCH_3$ 、 $-CO_2CH_3$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHCH_3$ 、 $-CON(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_2CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NHCOCH_3$ 、 $-NHS(O)_2CH_3$ 、 $-N(CH_3)C(CH_3)_2CONH_2$ 、 $-N(CH_3)CH_2CH_2S(O)_2CH_3$ 、 $=O$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-S(O)_2N(CH_3)_2$ 、 $-SCH_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-S(O)_2CH_3$ より選択され；そして

n*は、0、1、2、3、又は4である] より選択される化合物、及びその立体異性体、互変異性体、又は医薬的に許容される塩。

40

【請求項2】

R^2 が、F、Cl、Br、I、 $-CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-COCH_3$ 、 $-CO_2CH_3$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHCH_3$ 、 $-CON(CH_3)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NHCOCH_3$ 、 $-NHS(O)_2CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-S(O)_2N(CH_3)_2$ 、 $-SCH_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、及び $-S(O)_2CH_3$ より独立して選択される1以上の基で置換されていてもよい C_1-C_{12} アルキルである、請求項1の化合物。

【請求項3】

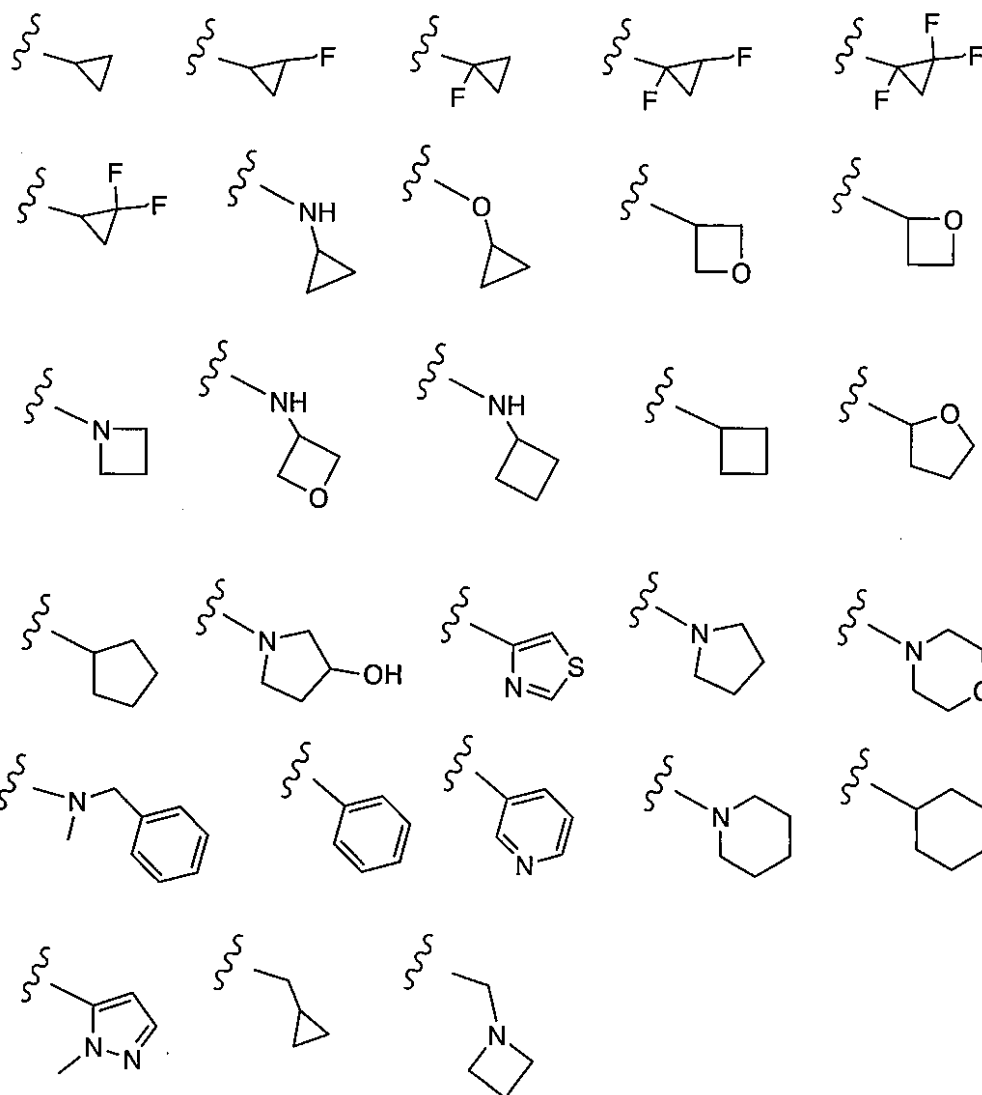
R^2 が CH_3 である、請求項2の化合物。

50

【請求項 4】

R^8 が、H、F、Cl、Br、I、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2OH$ 、 $-CH(CH_3)OH$ 、 $-CH(CH_2CH_3)OH$ 、 $-CH_2CH(OH)CH_3$ 、 $-CH_2CH(OCH_3)CH_3$ 、 $-C(CH_3)_2OH$ 、 $-C(CH_3)_2OCH_3$ 、 $-CH(CH_3)F$ 、 $-C(CH_3)F_2$ 、 $-CH(CH_2CH_3)F$ 、 $-C(CH_2CH_3)_2F$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CON(CH_2CH_3)_2$ 、 $-COCH_3$ 、 $-CON(CH_3)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NHCH_2CH_3$ 、 $-NHCH(CH_3)_2$ 、 $-NHCH_2CH_2OH$ 、 $-NHCH_2CH_2OCH_3$ 、 $-NHCOCH_3$ 、 $-NHCOCH_2CH_3$ 、 $-NHC(O)CH_2OH$ 、 $-NHS(O)_2CH_3$ 、 $-N(CH_3)S(O)_2CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、 $-SH$ 、 $-NHC(=O)NHC(H)_3$ 、 $-NHC(=O)NHCH_2CH_3$ 、 $-S(O)CH_3$ 、 $-S(O)CH_2CH_3$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-S(O)_2NHCH_3$ 、 $-S(O)_2N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2S(O)_2CH_3$ 、及び、

【化 4】



より選択される基より選択される、請求項 1 の化合物。

【請求項 5】

4-(2-(2-エチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-メチル-8-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-イルオキシ)

10

20

30

40

50

－ 9 H－プリン－ 6－イル）モルホリン；

1－（4－（2－（2－エチル－1 H－ベンゾ [d] イミダゾール－1－イル）－9－メチル－6－モルホリノ－9 H－プリン－8－イルオキシ）ピペリジン－1－イル）エタノン；

4－（2－（2－イソプロピル－1 H－ベンゾ [d] イミダゾール－1－イル）－9－メチル－8－（1－（1, 1－ジオキソ－テトラヒドロ－2 H－チオピラン－4－イル）アゼチジン－3－イルオキシ）－9 H－プリン－6－イル）モルホリン；

4－（2－（2－イソプロピル－1 H－ベンゾ [d] イミダゾール－1－イル）－9－メチル－8－（1－（テトラヒドロ－2 H－ピラン－4－イル）アゼチジン－3－イルオキシ）－9 H－プリン－6－イル）モルホリン；

10

1－（3－（2－（2－イソプロピル－1 H－ベンゾ [d] イミダゾール－1－イル）－9－メチル－6－モルホリノ－9 H－プリン－8－イルオキシ）アゼチジン－1－イル）－2－メチルプロパン－2－オール；

4－（2－（2－エチル－1 H－ベンゾ [d] イミダゾール－1－イル）－9－メチル－8－（1－（1, 1－ジオキソ－テトラヒドロ－2 H－チオピラン－4－イル）ピペリジン－4－イルオキシ）－9 H－プリン－6－イル）モルホリン；

1－（3－（2－（2－イソプロピル－1 H－ベンゾ [d] イミダゾール－1－イル）－9－メチル－6－モルホリノ－9 H－プリン－8－イルオキシ）アゼチジン－1－イル）－2－メチルプロパン－1－オン；

1－（4－（2－（2－エチル－1 H－ベンゾ [d] イミダゾール－1－イル）－9－メチル－6－モルホリノ－9 H－プリン－8－イルオキシ）ピペリジン－1－イル）－2－メチルプロパン－1－オン；

20

4－（2－（2－エチル－1 H－ベンゾ [d] イミダゾール－1－イル）－9－メチル－8－（1－（オキセタン－3－イル）ピペリジン－4－イルオキシ）－9 H－プリン－6－イル）モルホリン；

シクロプロピル（4－（2－（2－エチル－1 H－ベンゾ [d] イミダゾール－1－イル）－9－メチル－6－モルホリノ－9 H－プリン－8－イルオキシ）ピペリジン－1－イル）メタノン；

4－（2－（2－イソプロピル－1 H－ベンゾ [d] イミダゾール－1－イル）－9－メチル－8－（1－（オキセタン－3－イル）アゼチジン－3－イルオキシ）－9 H－プリン－6－イル）モルホリン；

30

1－（4－（2－（2－エチル－1 H－ベンゾ [d] イミダゾール－1－イル）－9－メチル－6－モルホリノ－9 H－プリン－8－イルオキシ）ピペリジン－1－イル）－2－ヒドロキシ－2－メチルプロパン－1－オン；

1－（4－（2－（2－エチル－1 H－ベンゾ [d] イミダゾール－1－イル）－9－メチル－6－モルホリノ－9 H－プリン－8－イルオキシ）ピペリジン－1－イル）－2, 2－ジメチルプロパン－1－オン；

4－（2－（2－エチル－1 H－ベンゾ [d] イミダゾール－1－イル）－9－メチル－8－（1－（1, 1－ジオキソ－テトラヒドロ－2 H－チオピラン－4－イル）アゼチジン－3－イルオキシ）－9 H－プリン－6－イル）モルホリン；

40

1－（3－（2－（2－エチル－1 H－ベンゾ [d] イミダゾール－1－イル）－9－メチル－6－モルホリノ－9 H－プリン－8－イルオキシ）アゼチジン－1－イル）－2－ヒドロキシ－2－メチルプロパン－1－オン；

4－（2－（2－エチル－1 H－ベンゾ [d] イミダゾール－1－イル）－9－メチル－8－（1－（テトラヒドロ－2 H－ピラン－4－イル）アゼチジン－3－イルオキシ）－9 H－プリン－6－イル）モルホリン；

（R）－1－（3－（2－（2－エチル－1 H－ベンゾ [d] イミダゾール－1－イル）－9－メチル－6－モルホリノ－9 H－プリン－8－イルオキシ）アゼチジン－1－イル）－2－メトキシプロパン－1－オン；

4－（8－（1－（シクロプロピルスルホニル）アゼチジン－3－イルオキシ）－2－

50

(2-エチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-メチル-9H-プリン-6-イル)モルホリン;

シクロプロピル(3-(2-(2-エチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-メチル-6-モルホリノ-9H-プリン-8-イルオキシ)アゼチジン-1-イル)メタノン;

(S)-1-(3-(2-(2-エチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-メチル-6-モルホリノ-9H-プリン-8-イルオキシ)アゼチジン-1-イル)-2-メトキシプロパン-1-オン;

2-アミノ-1-(3-(2-(2-エチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-メチル-6-モルホリノ-9H-プリン-8-イルオキシ)アゼチジン-1-イル)-2-メチルプロパン-1-オン;

1-(3-(2-(2-エチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-メチル-6-モルホリノ-9H-プリン-8-イルオキシ)アゼチジン-1-イル)-2-メチルプロパン-1-オン;

4-(2-(2-エチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-メチル-8-(1-(1-オキソ-テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アゼチジン-3-イルオキシ)-9H-プリン-6-イル)モルホリン;

4-(2-(2-エチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-メチル-8-(ピペリジン-4-イルオキシ)-9H-プリン-6-イル)モルホリン;

4-(9-メチル-2-(2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-8-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-イルオキシ)-9H-プリン-6-イル)モルホリン;

1-(3-(2-(2-エチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-6-モルホリノ-9H-プリン-8-イルオキシ)アゼチジン-1-イル)-2-メチルプロパン-1-オン;

(S)-1-(3-(2-(2-エチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-メチル-6-モルホリノ-9H-プリン-8-イルオキシ)アゼチジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロパン-1-オン;

4-(4-(2-(2-エチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-メチル-6-モルホリノ-9H-プリン-8-イルオキシ)ピペリジン-1-イル)シクロヘキサノール;

1-(3-(2-(2-(ジメチルアミノ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-メチル-6-モルホリノ-9H-プリン-8-イルオキシ)アゼチジン-1-イル)-2-メチルプロパン-1-オン;

1-(3-(2-(2-(1,1-ジフルオロエチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-メチル-6-モルホリノ-9H-プリン-8-イルオキシ)アゼチジン-1-イル)-2-メチルプロパン-1-オン;

4-(8-(アゼチジン-3-イルオキシ)-2-(2-エチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-メチル-9H-プリン-6-イル)モルホリン;

4-(2-(2-エチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-メチル-6-モルホリノ-9H-プリン-8-イルオキシ)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル;及び

4-(8-(アゼチジン-3-イルオキシ)-2-(2-イソプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-メチル-9H-プリン-6-イル)モルホリンより選択される、請求項1の化合物。

【請求項6】

2-(1-(9-メチル-6-モルホリノ-8-(1-(1,1-ジオキソ-テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アゼチジン-3-イルオキシ)-9H-プリン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エタノール;

N,N-ジメチル-1-(9-メチル-6-モルホリノ-8-(1-(1,1-ジオキ

10

20

30

40

50

ソーテトラヒドロ-2 H-チオピラン-4-イル) アゼチジン-3-イルオキシ)-9 H-プリン-2-イル)-1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-アミン;

1-(3-(2-(2-(2-ヒドロキシエチル)-1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル)-9-メチル-6-モルホリノ-9 H-プリン-8-イルオキシ) アゼチジン-1-イル)-2-メチルプロパン-1-オン;

4-(2-(2-(1, 1-ジフルオロエチル)-1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル)-9-メチル-8-(1-(1, 1-ジオキソ-テトラヒドロ-2 H-チオピラン-4-イル) アゼチジン-3-イルオキシ)-9 H-プリン-6-イル) モルホリン;

(R)-1-(3-(2-(2-(1-メトキシエチル)-1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル)-9-メチル-6-モルホリノ-9 H-プリン-8-イルオキシ) アゼチジン-1-イル)-2-メチルプロパン-1-オン;

10

(S)-1-(3-(2-(2-(1-メトキシエチル)-1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル)-9-メチル-6-モルホリノ-9 H-プリン-8-イルオキシ) アゼチジン-1-イル)-2-メチルプロパン-1-オン;

(R)-4-(2-(2-(1-メトキシエチル)-1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル)-9-メチル-8-(1-(1, 1-ジオキソ-テトラヒドロ-2 H-チオピラン-4-イル) アゼチジン-3-イルオキシ)-9 H-プリン-6-イル) モルホリン;

(S)-4-(2-(2-(1-メトキシエチル)-1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル)-9-メチル-8-(1-(1, 1-ジオキソ-テトラヒドロ-2 H-チオピラン-4-イル) アゼチジン-3-イルオキシ)-9 H-プリン-6-イル) モルホリン;

20

3-(2-(2-エチル-1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル)-9-メチル-6-モルホリノ-9 H-プリン-8-イルオキシ) アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル;

(3-(2-(2-エチル-1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル)-9-メチル-6-モルホリノ-9 H-プリン-8-イルオキシ) アゼチジン-1-イル) (1-メチルシクロプロピル) メタノン;

(3-(2-(2-エチル-1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル)-9-メチル-6-モルホリノ-9 H-プリン-8-イルオキシ) アゼチジン-1-イル) (1-フルオロシクロプロピル) メタノン;

30

1-(3-(2-(2-エチル-1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル)-9-メチル-6-モルホリノ-9 H-プリン-8-イルオキシ) アゼチジン-1-イル)-2-フルオロ-2-メチルプロパン-1-オン;

シクロプロピル (3-(2-(2-エチル-1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル)-9-メチル-6-モルホリノ-9 H-プリン-8-イルオキシ)-2-メチルアゼチジン-1-イル) メタノン;

1-(3-(2-(2-エチル-1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル)-9-メチル-6-モルホリノ-9 H-プリン-8-イルオキシ)-2-メチルアゼチジン-1-イル)-2-メチルプロパン-1-オン;

40

1-(3-(2-(2-エチル-1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル)-9-メチル-6-モルホリノ-9 H-プリン-8-イルオキシ) アゼチジン-1-カルボニル) シクロプロパンカルボニトリル;

1-(3-(2-(2-エチル-1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル)-9-メチル-6-モルホリノ-9 H-プリン-8-イルオキシ) アゼチジン-1-イル)-3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロパン-1-オン;

(S)-(3-(2-(2-エチル-1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル)-9-メチル-6-モルホリノ-9 H-プリン-8-イルオキシ) アゼチジン-1-イル) (スピロ [2. 3] ヘキサン-1-イル) メタノン;

50

(R) - (3 - (2 - (2 - エチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) - 9 - メチル - 6 - モルホリノ - 9 H - プリン - 8 - イルオキシ) アゼチジン - 1 - イル) (スピロ [2, 3] ヘキサ - 1 - イル) メタノン;

(3 - (2 - (2 - エチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) - 9 - メチル - 6 - モルホリノ - 9 H - プリン - 8 - イルオキシ) アゼチジン - 1 - イル) ((2 R) - 2 - フルオロシクロプロピル) メタノン;

(3 - (2 - (2 - エチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) - 9 - メチル - 6 - モルホリノ - 9 H - プリン - 8 - イルオキシ) アゼチジン - 1 - イル) (1 - (t r i フルオロメチル) シクロプロピル) メタノン;

(3 - (2 - (2 - エチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) - 9 - メチル - 6 - モルホリノ - 9 H - プリン - 8 - イルオキシ) アゼチジン - 1 - イル) (1 - (メトキシメチル) シクロプロピル) メタノン;

(3 - (2 - (2 - エチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) - 9 - メチル - 6 - モルホリノ - 9 H - プリン - 8 - イルオキシ) アゼチジン - 1 - イル) ((2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル) メタノン; 及び

4 - (2 - (2 - エチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) - 9 - メチル - 8 - (2 - メチルアゼチジン - 3 - イルオキシ) - 9 H - プリン - 6 - イル) モルホリンより選択される、請求項 1 の化合物。

【請求項 7】

請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項の化合物と医薬的に許容される担体、滑剤、希釈剤、又は賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項 8】

第二の治療薬剤をさらに含んでなる、請求項 7 の医薬組成物。

【請求項 9】

請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項の化合物を医薬的に許容される担体、滑剤、希釈剤、又は賦形剤と組み合わせることを含む、医薬組成物を作製するための方法。

【請求項 10】

免疫障害、癌、心臓血管系疾患、ウイルス感染症、炎症、代謝／内分泌機能障害、及び神経系障害より選択されて、P I 3 キナーゼの p 1 1 0 デルタ (δ) アイソフォームによって媒介される疾患又は障害を治療するための医薬品の製造における、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項の化合物の使用。

【請求項 11】

免疫障害が慢性関節リウマチである、請求項 10 の使用。

【請求項 12】

抗炎症剤、免疫調節剤、化学療法剤、神経栄養因子、心臓血管系疾患を治療するための薬剤、肝疾患を治療するための薬剤、抗ウイルス剤、血液障害を治療するための薬剤、糖尿病を治療するための薬剤、及び免疫不全障害を治療するための薬剤より選択される追加の治療薬剤を投与することをさらに含んでなる、請求項 10 の使用。

【請求項 13】

癌、免疫障害、心臓血管系疾患、ウイルス感染症、炎症、代謝／内分泌機能障害、及び神経系障害より選択されて、P I 3 キナーゼの p 1 1 0 デルタアイソフォームによって媒介される疾患又は障害を治療することにおける使用のための、ヒト又は動物の身体の治療の方法における使用のための、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項の化合物。

【請求項 14】

治療活性物質としての使用のための請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項の化合物。

【請求項 15】

癌、免疫障害、心臓血管系疾患、ウイルス感染症、炎症、代謝／内分泌機能障害、及び神経系障害より選択されて、P I 3 キナーゼの p 1 1 0 デルタアイソフォームによって媒介される疾患又は障害を治療することにおける使用のためのヒト又は動物の身体の治療のための、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項の化合物を含む医薬組成物。

【請求項 16】

癌、免疫障害、心臓血管系疾患、ウイルス感染症、炎症、代謝／内分泌機能障害、及び神経系障害より選択されて、P I 3 キナーゼの p 1 1 0 デルタアイソフォームによって媒介される疾患又は障害を治療することにおける使用のための、ヒト又は動物の身体の治療における使用のための、請求項 1～6 のいずれか 1 項の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、概して、脂質キナーゼによって媒介される、炎症、免疫疾患、及び癌のような障害を治療するための化合物に、そしてより具体的には、P I 3 キナーゼ活性を阻害する化合物に関する。本発明はまた、哺乳動物細胞又は関連する病理学的状態の *in vitro*、*in situ*、及び *in vivo* 診断又は治療に上記化合物を使用する方法に関する。

10

【背景技術】

【0002】

細胞膜に見出されるリン脂質であるホスファチジルイノシトール (P I) は、細胞内シグナル伝達に重要な役割を担う。3'-リン酸化ホスホイノシチドを介した細胞シグナル伝達は、多様な細胞プロセス、例えば、悪性腫瘍への転換、成長因子シグナル伝達、炎症、及び免疫での関与が示唆されてきた (Rameh et al (1999) J. Biol Chem, 274:8347-8350)。これらのリン酸化されたシグナル伝達産物を産生することの原因となる酵素、ホスファチジルイノシトール 3-キナーゼ (P I 3-キナーゼ又は P I 3 Kとも呼ばれる) は、初めは、ウイルスの腫瘍タンパク質やホスファチジルイノシトール (P I) とイノシトール環の 3'-ヒドロキシでのそのリン酸化誘導体をリン酸化する成長因子受容体チロシンキナーゼに関連した活性成分として同定された (Panayotou et al (1992) Trends Cell Biol 2:358-60)。

20

【0003】

ホスホイノシチド 3-キナーゼ (P I 3 K) は、ホスホイノシトールのイノシトール環の 3-ヒドロキシル残基で脂質をリン酸化する脂質キナーゼである (Whitman et al (1988) Nature, 332: 664)。http://www.piramed.com/science fig1.html。P I 3-キナーゼによって産生される 3'-リン酸化リン脂質 (P I P 3) は、A k t 及びホスホイノシチド依存性キナーゼ-1 (P D K 1) のような、脂質結合ドメイン (プレクストリン相同 (P H) 領域が含まれる) があるキナーゼを動員するセカンドメッセンジャーとして作用する。膜の P I P 3 への A k t の結合は、形質膜への A k t の転座を引き起こし、A k t を P D K 1 と接触させ、そのことが A k t を活性化させる原因となる。腫瘍抑制剤である P T E N は、P I P 3 を脱リン酸化するので、A k t 活性化の負の調節因子として作用する。P I 3-キナーゼの A k t 及び P D K 1 は、細胞周期調節、増殖、生存、アポトーシス、及び運動能が含まれる多くの細胞プロセスの調節において重要であり、癌、糖尿病、及び免疫炎症のような疾患の分子機序の重要な構成要素である (Vivanco et al (2002) Nature Rev. Cancer 2:489; Phillips et al (1998) Cancer 83:41)。

30

【0004】

P I 3 キナーゼは、p 8 5 及び p 1 1 0 のサブユニットからなるヘテロ二量体である (Otsu et al (1991) Cell 65:91-104; Hiles et al (1992) Cell 70:419-29)。P I 3 K α (アルファ)、 β (ベータ)、 δ (デルタ)、及び γ (ガンマ) と命名された 4 種の別個のクラス I P I 3 K が同定されて、それぞれ別個の 1 1 0 k D の触媒サブユニットと調節サブユニットからなる。より具体的には、この触媒サブユニットの 3 種、即ち、p 1 1 0 アルファ、p 1 1 0 ベータ、及び p 1 1 0 デルタは、いずれも同じ調節サブユニット、p 8 5 と相互作用する；一方、p 1 1 0 ガンマは、別個の調節サブユニット、p 1 0 1 と相互作用する。これら P I 3 K のそれぞれのヒトの細胞及び組織中での発現パターンも別個である。

40

【0005】

50

p 1 1 0 デルタアイソフォームは、B細胞受容体、T細胞受容体からのシグナル伝達、肥満細胞及び単球／マクロファージのFcRシグナル伝達、及び破骨細胞機能／RANKLシグナル伝達が含まれる、免疫－炎症性疾患に関連した生体機能における関与が示唆されてきた(Deane J and Fruman D A (2004) Annu. Rev. Immunol. 2004. 22:563-98; Janas et al. (2008) The Journal of Immunology, 180:739-746; Marone R et al. (2007) Biochim. Biophys. Acta, 1784:159-185)。PI3Kデルタ遺伝子の欠失、又はPI3Kデルタの触媒不活性変異体の選択的な導入は、B細胞増殖及びシグナル伝達のほぼ完全な除去だけでなく、T細胞を介したシグナル伝達の減失も引き起こす。

【先行技術文献】

【非特許文献】

10

【0006】

【非特許文献1】Rameh et al (1999) J. Biol Chem, 274:8347-8350

【非特許文献2】Panayotou et al (1992) Trends Cell Biol 2:358-60

【非特許文献3】Whitman et al (1988) Nature, 332: 664

【非特許文献4】Vivanco et al (2002) Nature Rev. Cancer 2:489

【非特許文献5】Phillips et al (1998) Cancer 83:41

【非特許文献6】Otsu et al (1991) Cell 65:91-104

【非特許文献7】Hiles et al (1992) Cell 70:419-29

【非特許文献8】Deane J and Fruman D A (2004) Annu. Rev. Immunol. 2004. 22:563-9

8

20

【非特許文献9】Janas et al. (2008) The Journal of Immunology, 180:739-746

【非特許文献10】Marone R et al. (2007) Biochim. Biophys. Acta, 1784:159-185

【発明の概要】

【0007】

本発明は、PI3キナーゼ阻害活性があつて、p 1 1 0 アルファアイソフォームへ結合することに比べて、p 1 1 0 デルタアイソフォームへ選択的に結合する、式Iの化合物に概して関する。式Iの化合物は、p 1 1 0 アルファアイソフォームへの結合に対して、p 1 1 0 デルタアイソフォームへの結合において少なくとも10倍選択的である。

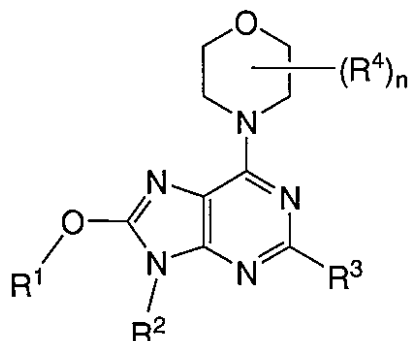
【0008】

式Iの化合物とその立体異性体、互変異性体、又は医薬的に許容される塩は、以下の構造：

30

【0009】

【化1】



40

【0010】

を有する。R¹、R²、R³、及びR⁴が含まれる様々な置換基は、本明細書に定義される通りである。

本発明の別の側面は、式Iの化合物と医薬的に許容される担体、滑剤、希釈剤、又は賦形剤を含んでなる医薬組成物を提供する。

【0011】

本発明の別の側面は、免疫障害、癌、心臓血管系疾患、ウイルス感染症、炎症、代謝／内分泌機能障害、及び神経系障害より選択されて、PI3キナーゼのp 1 1 0 デルタアイ

50

ソフォームによって媒介される疾患又は障害を治療するための医薬品の製造における、式 I の化合物の使用を提供する。

【0012】

本発明はまた、全身及び局所の炎症、慢性関節リウマチのような免疫－炎症疾患、免疫抑制、臓器移植拒絶、アレルギー、潰瘍性大腸炎、クローン病、皮膚炎、癌、喘息、全身性紅斑性狼瘡、シェーグレン症候群、多発性硬化症、強皮症／全身性硬化症、特発性紫斑性血小板減少症（ITP）、抗好中球細胞質抗体（ANCA）血管炎、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、乾癬といった哺乳動物細胞、生物体、又は関連する病理学的状態の *in vivo*、*in situ*、及び *in vivo* 診断又は治療に、並びに全般的な関節保護効果のために式 I の化合物を使用する方法に関する。

10

【0013】

本発明の別の側面は、癌、免疫障害、心臓血管系疾患、ウイルス感染症、炎症、代謝／内分泌機能障害、及び神経系障害より選択されて、PI3キナーゼの p110 デルタアイソフォームによって媒介される疾患又は障害のある患者へ式 I の化合物を投与することを含む、疾患又は障害を治療する方法を提供する。この方法は、抗炎症剤、免疫調節剤、化学療法剤、神経栄養因子、心臓血管系疾患を治療するための薬剤、肝疾患を治療するための薬剤、抗ウイルス剤、血液障害を治療するための薬剤、糖尿病を治療するための薬剤、及び免疫不全障害を治療するための薬剤より選択される追加の治療薬剤を投与することをさらに含んでよい。

【0014】

20

本発明の別の側面は、式 I の化合物を含んでなる第一の医薬組成物；並びにその使用説明書を含んでなる、PI3キナーゼの p110 デルタアイソフォームによって媒介される状態を治療するためのキットを提供する。

【0015】

本発明の別の側面は、疾患を予防する、治療する、又はその重症度を軽減することにおける式 I の化合物の使用を提供する。1つの態様において、疾患は、癌、免疫障害、心臓血管系疾患、ウイルス感染症、炎症、代謝／内分泌機能障害、及び神経系障害より選択されて、PI3キナーゼの p110 デルタアイソフォームによって媒介される。

【0016】

本発明の別の側面は、式 I の化合物を治療活性物質としての使用に提供する。

30

本発明の別の側面は、癌、免疫障害、心臓血管系疾患、ウイルス感染症、炎症、代謝／内分泌機能障害、及び神経系障害より選択されて、PI3キナーゼの p110 デルタアイソフォームによって媒介される疾患又は障害を治療するための式 I の化合物の使用を提供する。

【0017】

本発明の別の側面は、式 I の化合物を、癌、免疫障害、心臓血管系疾患、ウイルス感染症、炎症、代謝／内分泌機能障害、及び神経系障害より選択されて、PI3キナーゼの p110 デルタアイソフォームによって媒介される疾患又は障害を治療することにおける使用に提供する。

【0018】

40

本発明の別の側面は、癌、免疫障害、心臓血管系疾患、ウイルス感染症、炎症、代謝／内分泌機能障害、及び神経系障害より選択されて、PI3キナーゼの p110 デルタアイソフォームによって媒介される疾患又は障害のある患者へ式 I の化合物の治療有効量を投与することを含む、疾患又は障害を治療する方法を提供する。

【発明を実施するための形態】

【0019】

これから本発明のいくつかの態様について詳しく言及するが、その諸例は、付帯の構造及び式に例解される。この列挙される態様とともに本発明について記載するが、それらは、本発明をこれらの態様に限定することを企図するものではないと理解されたい。むしろ、本発明には、その特許請求項によって明確化されるような本発明の範囲内に含まれる可

50

能性があるすべての代替態様、変更態様、及び等価物が含まれると企図される。当業者は、本発明の実施において使用される可能性がある、本明細書に記載されるものと類似又は同等の多くの方法及び材料を認められよう。本発明は、本明細書に記載の方法及び材料に決して限定されない。本明細書に組み込まれる文献、特許、及び類似材料の1以上が、限定されないが、定義される用語、用語の使用法、記載の技術、等を含めて本出願と異なるか又はそれと矛盾する場合は、本出願が優先される

本明細書に使用する「アルキル」という用語は、1～12個の炭素原子(C_1-C_{12})の飽和した直鎖又は分岐鎖で一価の炭化水素残基を意味し、ここで該アルキル残基は、下記に記載される1以上の置換基で独立して置換されていてもよい。別の態様において、アルキル残基は、1～8個の炭素原子(C_1-C_8)、又は1～6個の炭素原子(C_1-C_6)である。アルキル基の例には、限定されないが、メチル(Me、 $-CH_3$)、エチル(Et、 $-CH_2CH_3$)、1-プロピル(n-Pr、n-プロピル、 $-CH_2CH_2CH_3$)、2-プロピル(i-Pr、i-プロピル、 $-CH(CH_3)_2$)、1-ブチル(n-Bu、n-ブチル、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-メチル-1-プロピル(i-Bu、i-ブチル、 $-CH_2CH(CH_3)_2$)、2-ブチル(s-Bu、s-ブチル、 $-CH(CH_3)CH_2CH_3$)、2-メチル-2-プロピル(t-Bu、t-ブチル、 $-C(CH_3)_3$)、1-ペンチル(n-ペンチル、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-ペンチル($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$)、3-ペンチル($-CH(CH_2CH_3)_2$)、2-メチル-2-ブチル($-C(CH_3)_2CH_2CH_3$)、3-メチル-2-ブチル($-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$)、3-メチル-1-ブチル($-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$)、2-メチル-1-ブチル($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$)、1-ヘキシル($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-ヘキシル($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$)、3-ヘキシル($-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$)、2-メチル-2-ペンチル($-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$)、3-メチル-2-ペンチル($-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$)、4-メチル-2-ペンチル($-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$)、3-メチル-3-ペンチル($-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$)、2-メチル-3-ペンチル($-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$)、2,3-ジメチル-2-ブチル($-C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$)、3,3-ジメチル-2-ブチル($-CH(CH_3)C(CH_3)_3$)、1-ヘプチル、1-オクチル、等が含まれる。

【0020】

本明細書に使用する「アルキレン」という用語は、1～12個の炭素原子(C_1-C_{12})の飽和した直鎖又は分岐鎖で二価の炭化水素残基を意味し、ここで該アルキレン残基は、下記に記載される1以上の置換基で独立して置換されていてもよい。別の態様において、アルキレン残基は、1～8個の炭素原子(C_1-C_8)、又は1～6個の炭素原子(C_1-C_6)である。アルキレン基の例には、限定されないが、メチレン($-CH_2-$)、エチレン($-CH_2CH_2-$)、プロピレン($-CH_2CH_2CH_2-$)、等が含まれる。

【0021】

「アルケニル」という用語は、少なくとも1つの不飽和部位、即ち、炭素-炭素の sp^2 二重結合がある、2～8個の炭素原子(C_2-C_8)の直鎖又は分岐鎖で一価の炭化水素残基を意味し、ここで該アルケニル残基は、本明細書に記載される1以上の置換基で独立して置換されていてもよくて、「シス」及び「トランス」配置、あるいはまた「E」及び「Z」配置を有する残基が含まれる。例には、限定されないが、エチレニル又はビニル($-CH=CH_2$)、アリル($-CH_2CH=CH_2$)、等が含まれる。

【0022】

「アルケニレン」という用語は、少なくとも1つの不飽和部位、即ち、炭素-炭素の sp^2 二重結合がある、2～8個の炭素原子(C_2-C_8)の直鎖又は分岐鎖で二価の炭化水素残基を意味し、ここで該アルケニレン残基は、置換されていてもよくて、「シス」及び「トランス」配置、あるいはまた「E」及び「Z」配置を有する残基が含まれる。例に

は、限定されないが、エチレニレン又はビニレン ($-\text{CH}=\text{CH}-$)、アリル ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$)、等が含まれる。

【0023】

「アルキニル」という用語は、少なくとも1つの不飽和部位、即ち、炭素-炭素のsp三重結合がある、2～8個の炭素原子 (C_2-C_8) の直鎖又は分岐鎖で一価の炭化水素残基を意味し、ここで該アルキニル残基は、本明細書に記載される1以上の置換基で独立して置換されていてもよい。例には、限定されないが、エチニル ($-\text{C}\equiv\text{CH}$)、プロピニル (プロパルジル、 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$)、等が含まれる。

【0024】

「アルキニレン」という用語は、少なくとも1つの不飽和部位、即ち、炭素-炭素のsp三重結合がある、2～8個の炭素原子 (C_2-C_8) の直鎖又は分岐鎖で二価の炭化水素残基を意味し、ここで該アルキニル残基は、置換されていてもよい。例には、限定されないが、エチニレン ($-\text{C}\equiv\text{C}-$)、プロピニレン (プロパルジレン、 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$)、等が含まれる。

【0025】

「炭素環」、「カルボシクリル」、「炭素環式環」、及び「シクロアルキル」という用語は、単環式環としては3～12個の炭素原子 (C_3-C_{12}) 又は二環式環としては7～12個の炭素原子を有する、一価で非芳香族の飽和若しくは部分不飽和環を意味する。6～12個の原子を有する二環式炭素環は、例えば、ビスクロ [2, 3]、[4, 5]、[5, 5]、[5, 6] 又は [6, 6] 系として並べてよく、9若しくは10個の環原子を有する二環式炭素環は、ビスクロ [5, 6] 又は [6, 6] 系として、又はビスクロ [2. 2. 1] ヘプタン、ビスクロ [2. 2. 2] オクタン、及びビスクロ [3. 2. 2] ノナンのような架橋系として並べてよい。単環式炭素環の例には、限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、1-シクロペント-1-エニル、1-シクロペント-2-エニル、1-シクロペント-3-エニル、シクロヘキシル、1-シクロヘクス-1-エニル、1-シクロヘクス-2-エニル、1-シクロヘクス-3-エニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシル、シクロウンデシル、シクロドデシル、アダマンチル、等が含まれる。

【0026】

「アリール」は、元の芳香族環系の単一の炭素原子からの1個の水素原子の除去によって誘導される、6～20個の炭素原子 (C_6-C_{20}) の一価で芳香族の炭化水素残基を意味する。いくつかのアリール基は、例示の構造において、「Ar」として表される。アリールには、飽和環、部分飽和環、又は芳香族の炭素環式環へ縮合した芳香族環を含んでなる二環式残基が含まれる。典型的なアリール基には、限定されないが、ベンゼン (フェニル)、置換 (された) ベンゼン、ナフタレン、アントラセン、ビフェニル、インデニル、インダニル、1, 2-ジヒドロナフタレン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチル、等より誘導される残基が含まれる。アリール基は、本明細書に記載される1以上の置換基で独立して置換されていてもよい。

【0027】

「アリーレン」は、元の芳香族環系の2個の炭素原子からの2個の水素原子の除去によって誘導される、6～20個の炭素原子 (C_6-C_{20}) の二価で芳香族の炭化水素残基を意味する。いくつかのアリーレン基は、例示の構造において、「Ar」として表される。アリーレンには、飽和環、部分飽和環、又は芳香族の炭素環式環へ縮合した芳香族環を含んでなる二環式残基が含まれる。典型的なアリーレン基には、限定されないが、ベンゼン (フェニレン)、置換ベンゼン、ナフタレン、アントラセン、ビフェニレン、インデニレン、インダニレン、1, 2-ジヒドロナフタレン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチル、等より誘導される残基が含まれる。アリーレン基は、置換されていてもよい。

【0028】

「複素環」、「ヘテロシクリル」、及び「複素環式環」という用語は、本明細書において可換的に使用されて、3～約20個の環原子 (この中で、少なくとも1個の環原子は、

10

20

30

40

50

窒素、酸素、リン、及びイオウより選択されるヘテロ原子であって、残る環原子がCであり、ここで1以上の環原子は、独立して、下記に記載される1以上の置換基で置換されていてもよい)の飽和又は部分不飽和(即ち、1以上の二重及び/又は三重結合を環内に有する)の炭素環式残基を意味する。複素環は、3~7個の環員(2~6個の炭素原子とN、O、P、及びSより選択される1~4個のヘテロ原子)を有する単環であっても、7~10個の環員(4~9個の炭素原子とN、O、P、及びSより選択される1~6個のヘテロ原子)を有する二環、例えば:ビスクロ[4, 5]、[5, 5]、[5, 6]、又は[6, 6]系であってもよい。複素環については、Paquette, Leo A.; 「最新の複素環化学の原理(Principles of Modern Heterocyclic Chemistry)」(W. A. ベンジャミン、ニューヨーク、1968)、特に、1、3、4、6、7、及び9章; 「複素環式化合物の化学: 論文集(The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs)」(ジョン・ウィリー・アンド・サンズ、ニューヨーク、1950~現在まで)、特に13、14、16、19、及び28巻; 並びに、J. Am. Chem. Soc. (1960) 82: 5566 に記載されている。「ヘテロシクリル」には、複素環残基が飽和環、部分不飽和環、又は芳香族の炭素環式若しくは複素環式環と縮合している残基も含まれる。複素環式環の例には、限定されないが、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペリジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、チオキサニル、ペペラジニル、ホモペペラジニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ホモペペリジニル、オキセパニル、チエパニル、オキサゼピニル、ジアゼピニル、チアゼピニル、2-ピロリニル、3-ピロリニル、インドリニル、2H-ピラニル、4H-ピラニル、ジオキサニル、1, 3-ジオキソラニル、ピラゾリニル、ジチアニル、ジチオラニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロチエニル、ジヒドロフラニル、ジヒドロイソキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、2-オキサー-5-アザビスクロ[2. 2. 2]オクタン、3-オキサー-8-アザビスクロ[3. 2. 1]オクタン、8-オキサー-3-アザビスクロ[3. 2. 1]オクタン、6-オキサー-3-アザビスクロ[3. 1. 1]ヘプタン、2-オキサー-5-アザビスクロ[2. 2. 1]ヘプタン、3-アザビスクロ[3. 1. 0]ヘキサニル、3-アザビスクロ[4. 1. 0]ヘプタニル、アザビスクロ[2. 2. 2]ヘキサニル、3H-インドリルキノリジニル、及びN-ピリジル尿素が含まれる。この定義の範囲内には、スピロ部分も含まれる。2個の環炭素原子がオキソ(=O)部分で置換された複素環式基の例は、ピリミジノニル、1-オキソ-テトラヒドロチオピラニル、1, 1-ジオキソ-テトラヒドロチオピラニル、及び1, 1-ジオキソ-チオモルホリニルである。本明細書の複素環基は、独立して、本明細書に記載される1以上の置換基で置換されていてもよい。

【0029】

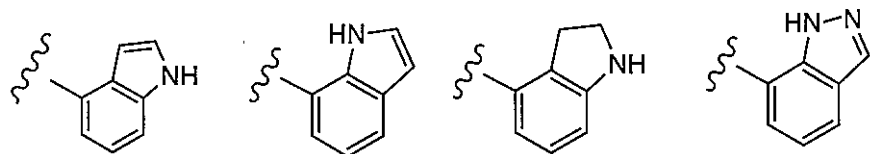
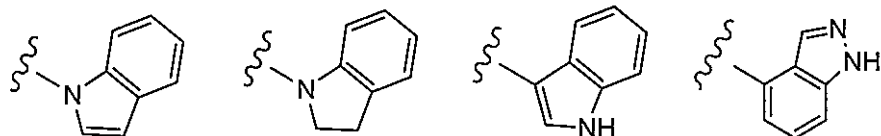
「ヘテロアリール」という用語は、5、6、又は7員環の一価芳香族残基を意味して、窒素、酸素、及びイオウより独立して選択される1以上のヘテロ原子を含有する、5~20個の原子、特に5~10個の原子の縮合環系(このうち少なくとも1つが芳香族である)が含まれる。ヘテロアリール基の例は、ピリジニル(例えば、2-ヒドロキシピリジニルが含まれる)、イミダゾリル、イミダゾピリジニル、ピリミジニル(例えば、4-ヒドロキシピリミジニルが含まれる)、ピラゾリル、トリアゾリル、ピラジニル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソオキサゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、キノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、インドリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、シンノリニル、インダゾリル、インドリジニル、フタラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、イソインドリル、プテリジニル、プリニル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、チアジアゾリル、フラザニル、ベンゾフラザニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、及びフロピリジニルである。ヘテロアリール基は、本明細書に記載される1以上の置換基で独立して置換されていてもよい。

【 0 0 3 0 】

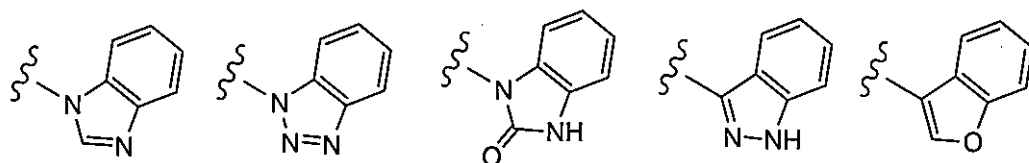
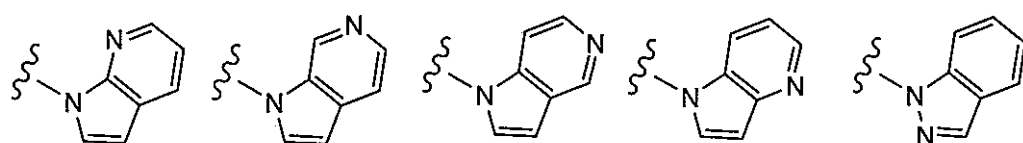
二環式ヘテロアリール基の例には、限定されないが：

【 0 0 3 1 】

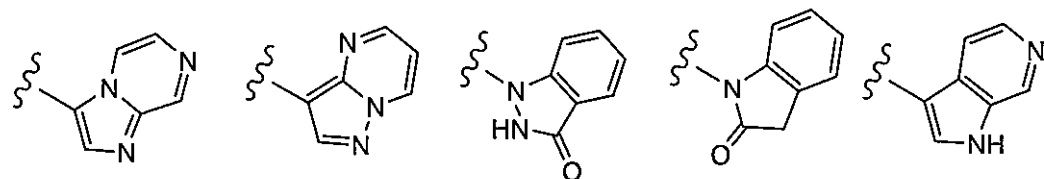
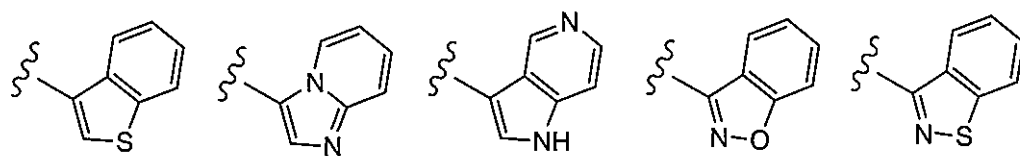
【 化 2 - 1 】



10



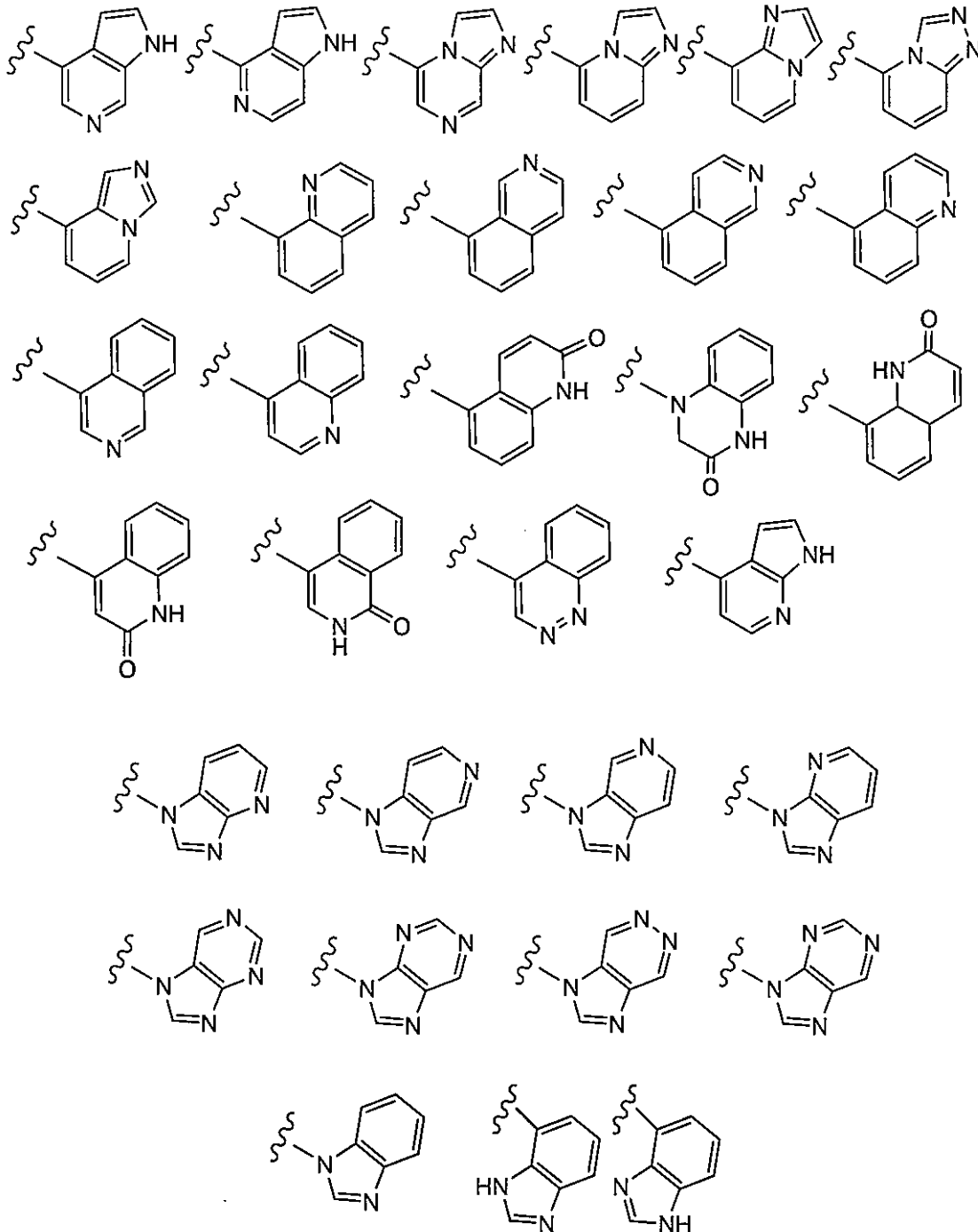
20



30

【 0 0 3 2 】

【化 2 - 2】



10

20

30

【0033】

が含まれる。

40

複素環又はヘテロアリール基は、そのようなことが可能である場合、炭素結合（炭素連結）であっても、窒素結合（窒素連結）であってもよい。例を挙げて、限定せずに言えば、炭素結合した複素環若しくはヘテロアリールは、ピリジンの2、3、4、5、又は6位、ピリダジンの3、4、5、又は6位、ピリミジンの2、4、5、又は6位、ピラジンの2、3、5、又は6位、フラン、テトラヒドロフラン、チオフラン、チオフエン、ピロール、又はテトラヒドロピロールの2、3、4、又は5位、オキサゾール、イミダゾール、又はチアゾールの2、4、又は5位、イソオキサゾール、ピラゾール、又はイソチアゾールの3、4、又は5位、アジリジンの2又は3位、アゼチジンの2、3、又は4位、キノリンの2、3、4、5、6、7、又は8位、又はイソキノリンの1、3、4、5、6、7、又は8位で結合する。複素環又はヘテロアリール基の環窒素原子は、酸素と結合してN

50

ーオキシドを形成してよい。

【0034】

例を挙げて、限定せずに言えば、窒素結合した複素環又はヘテロアリアルは、アジリジン、アゼチジン、ピロール、ピロリジン、2-ピロリン、3-ピロリン、イミダゾール、イミダゾリジン、2-イミダゾリン、3-イミダゾリン、ピラゾール、ピラゾリン、2-ピラゾリン、3-ピラゾリン、ピペリジン、ピペラジン、インドール、インドリン、1H-インダゾール、ベンゾイミダゾールの1位、イソインドール又はイソインドリンの2位、モルホリンの4位、及びカルバゾール又はβ-カルボリンの9位で結合する。

【0035】

「治療する」及び「治療」という用語は、療法的治療と予防的治療又は予防手段のいずれも意味し、ここでその目的は、癌の発症又は拡散のような、望まれない生理学的変化又は障害を妨げるか又は遅延（軽減）させることである。本発明の目的では、有益であるか又は望まれる臨床結果には、限定されないが、検出可能であっても検出不能であっても、症状の緩和、疾患の程度の減少、疾患の安定化（即ち、悪化しない）状態、疾患進行の遅延又は鈍化、病態の改善又は緩和、及び退縮（一部又は全部のいずれでも）が含まれる。

「治療」は、治療を受けない場合の期待寿命と比較した、寿命の延長も意味し得る。治療の必要な人々には、すでに病態又は障害がある人々だけでなく、病態又は障害を有する傾向がある人々、又は病態又は障害を予防すべき人々も含まれる。

【0036】

「治療有効量」という句は、（i）特別な疾患、状態、又は障害を治療するか又は予防する、（ii）特別な疾患、状態、又は障害の1以上の症状を緩和する、改善する、又は消失させる、又は（iii）本明細書に記載される特別な疾患、状態、又は障害の1以上の症状の発現を防ぐか又は遅らせる、本発明の化合物の量を意味する。癌の場合、該薬物の治療有効量は、癌細胞の数を減少させる；腫瘍サイズを縮小させる；癌細胞の末梢臓器への浸潤を阻害する（即ち、ある程度遅らせる、そして好ましくは、停止させる）；腫瘍転移を阻害する（即ち、ある程度遅らせる、そして好ましくは、停止させる）；腫瘍成長をある程度阻害する；及び／又は、癌に関連した症状の1以上をある程度軽減する場合がある。薬物が癌の成長を妨げる、及び／又は既存の癌細胞を殺し得る程度に応じて、それは、細胞増殖抑制性、及び／又は細胞傷害性であり得る。癌療法では、例えば、疾患進行への時間（TTP）を評価することによって、及び／又は応答率（RR）を決定することによって、効力を測定することができる。

【0037】

本明細書に使用する「炎症性障害」は、過度又は非制御の炎症応答が過度の炎症症状、宿主組織傷害、又は組織機能の損失をもたらすあらゆる疾患、障害、又は症候群を意味し得る。「炎症性障害」はまた、白血球の流入及び／又は好中球の走化性によって媒介される病態を意味する。

【0038】

本明細書に使用する「炎症」は、組織の損傷又は破壊によって誘発される局在化した保護反応を意味するが、これは、有害因子だけでなく損傷組織も破壊、希釈、又は遮断する（隔離する）のに役立つ。炎症は、注目すべきことに、白血球の流入及び／又は好中球の走化性に関連する。炎症は、病原性の生物及びウイルスでの感染より、そして外傷又は心筋梗塞若しくは卒中に続く再灌流、異種抗原に対する免疫反応、及び自己免疫反応のような非感染性的手段より生じる可能性がある。従って、式Iの化合物での治療を受けることが可能な炎症性障害には、特異的防御系の反応だけでなく、非特異的防御系の反応にも関連した障害が含まれる。

【0039】

「特異的防御系」は、特異抗原の存在に対して反応する免疫系の構成要素に関連する。特異的な防御系の応答より生じる炎症の例には、異種抗原に対する典型的な応答、自己免疫疾患、及びT細胞によって媒介される遅延型過敏反応が含まれる。慢性の炎症性疾患、固体の移植組織及び臓器の拒絶（例、腎移植と骨髄移植、及び移植片対宿主病（GVHD

10

20

30

40

50

)) は、特異的防御系の炎症反応のさらなる例である。

【0040】

本明細書に使用する「非特異的防御系」という用語は、免疫学的記憶が不可能である白血球（例、顆粒球及びマクロファージ）によって媒介される炎症性障害に関連する。少なくとも一部は非特異的防御系の反応より生じる炎症の例には、成人（急性）呼吸窮迫症候群（ARDS）又は多臓器損傷症候群のような病態に関連した炎症；再灌流損傷；急性糸球体腎炎；反応性関節炎；急性炎症の要素がある皮膚疾患；急性化膿性髄膜炎、又は卒中的ような他の中枢神経系の炎症性障害；炎症性腸疾患；顆粒球輸血関連症候群；及びサイトカイン誘発毒性が含まれる。

【0041】

本明細書に使用する「自己免疫疾患」は、身体自身の構成要素に対する体液性又は細胞媒介性の応答に組織損傷に関連している障害のあらゆる群に関連する。

本明細書に使用する「アレルギー疾患」は、アレルギーより生じるあらゆる症状、組織傷害、又は組織機能の損失に関連する。本明細書に使用する「関節炎疾患」は、多様な病因へ帰せられる関節の炎症性病巣を特徴とするあらゆる疾患を意味する。本明細書に使用する「皮膚炎」は、多様な病因へ帰せられる皮膚の炎症を特徴とする、皮膚疾患の大きなファミリーのいずれも意味する。

【0042】

本明細書に使用する「移植拒絶」は、臓器又は細胞（例、骨髄）のような移植された組織に対して向けられて、被移植組織及び周囲組織の機能の損失、疼痛、腫脹、白血球増加、及び血小板減少を特徴とする、あらゆる免疫反応を意味する。本発明の療法には、炎症性の細胞活性化に関連した障害の治療のための方法が含まれる。

【0043】

「炎症性の細胞活性化」は、刺激（限定されないが、サイトカイン、抗原、又は自己抗体が含まれる）による増殖性細胞応答の誘導、可溶性メディエーター（限定されないが、サイトカイン、酸素ラジカル、酵素、プロスタノイド、又は血管作用性アミンが含まれる）の産生、又は炎症性細胞（限定されないが、単球、マクロファージ、Tリンパ球、Bリンパ球、顆粒球（即ち、好中球、好塩基球、及び好酸球のような多形核白血球）、肥満細胞、樹状細胞、ランゲルハンス細胞、及び内皮細胞が含まれる）中の新たなメディエーター又は増加した数のメディエーター（限定されないが、主要組織適合性抗原又は細胞接着分子が含まれる）の細胞表面での発現に関連する。当業者には、上記細胞におけるこれら表現型の1つ又は組合せの活性化が炎症性障害の始動、永続、又は増悪に寄与する可能性があることが理解されよう。

【0044】

「NSAID」という用語は、「非ステロイド性抗炎症薬（non-steroidal anti-inflammatory drug）」の頭字語であって、鎮痛、解熱効果（上昇した体温を下げて、意識を損なわずに疼痛を軽減すること）と、より高い用量では、抗炎症効果（炎症を抑えること）がある治療薬剤である。「非ステロイド性」という用語は、類似のエイコサノイド抑圧性の抗炎症作用を（広範囲の他の効果の中でも）有するステロイド剤から上記薬物を区別するために使用される。鎮痛薬として、NSAIDは、それらが非麻薬性であるという点で独特である。NSAIDには、アスピリン、イブプロフェン、及びナプロキセンが含まれる。NSAIDは、通常、疼痛と炎症が存在する急性及び慢性の状態の治療に適用される。NSAIDは、一般的には、以下の状態の症状緩和に適用される：慢性関節リウマチ、骨関節炎、炎症性関節症（例、強直性脊椎炎）、乾癬性関節炎、ライター症候群、急性痛風、月経困難症、転移性骨疼痛、頭痛及び偏頭痛、術後疼痛、炎症及び組織損傷による軽度～中等度の疼痛、発熱、イレウス、及び腎仙痛。ほとんどのNSAIDは、シクロオキシゲナーゼ1（COX-1）とシクロオキシゲナーゼ2（COX-2）の両方のアイソザイムを阻害する、酵素シクロオキシゲナーゼの非選択阻害剤として作用する。シクロオキシゲナーゼは、アラキドン酸（それ自体は、細胞のリン脂質二重層よりホスホリパーゼA₂によって誘導される）からのプロスタグランジン及びトロンボキサンの生成を触媒

10

20

30

40

50

する。プロスタグランジンは、(数ある中でも)炎症のプロセスにおけるメッセンジャー分子として作用する。COX-2阻害剤には、セレコキシブ、エトリコキシブ、ルミラコキシブ、パレコキシブ、ロフェコキシブ、ロフェコキシブ、及びバルデコキシブが含まれる。

【0045】

「癌」という用語は、典型的には、非制御の細胞成長を特徴とする、哺乳動物中の生理学的状態に関連するか又はそれを記載する。「腫瘍」は、1以上の癌性細胞を含む。癌の例には、限定されないが、癌腫、リンパ腫、芽腫、肉腫、及び白血病又はリンパ系悪性腫瘍が含まれる。そのような癌のより特別な例には、扁平細胞癌(例、上皮の扁平細胞癌)、小細胞肺癌、非小細胞肺癌(「NSCLC」)、肺の腺癌、及び肺の扁平細胞癌が含まれる肺癌、腹膜の癌、肝細胞癌、胃腸癌が含まれる胃又は腹部の癌、膵臓癌、膠芽腫、子宮頸部癌、卵巣癌、肝癌、膀胱癌、肝腫瘍、乳癌、結腸癌、直腸癌、結直腸癌、子宮内膜癌又は子宮癌、唾液腺癌、腎臓癌又は腎癌、前立腺癌、外陰癌、甲状腺癌、肝臓癌、肛門癌、陰茎癌、並びに頭頸部癌が含まれる。

【0046】

「化学療法剤」は、作用機序に関わらず、癌の治療に有用な化学化合物である。化学療法剤の群には、限定されないが：アルキル化剤、代謝拮抗薬、紡錘体阻害剤の植物アルカロイド、細胞傷害性/抗腫瘍抗生物質、トポイソメラーゼ阻害剤、抗体薬剤、光増感剤、及びキナーゼ阻害剤が含まれる。化学療法剤には、「標的指向療法」と慣用の化学療法において使用される化合物が含まれる。化学療法剤の例には：エルロチニブ(TARCEVA(登録商標)、ジェネンテク/OSI Pharm.)、ドセタキセル(TAXOTERE(登録商標)、サノフィーアベンティス)、5-FU(フルオロウラシル、5-フルオロウラシル、CAS No. 51-21-8)、ゲンシタビン(GEMZAR(登録商標)、リリー)、PD-0325901(CAS No. 391210-10-9、ファイザー)、シスプラチン(シス-ジアミン、ジクロロ白金(II)、CAS No. 15663-27-1)、カルボプラチン(CAS No. 41575-94-4)、パクリタキセル(TAXOL(登録商標)、ブリストル-マイヤーズ・スクイブ・オンコロジー、ニュージャージー州プリンストン)、トラスツズマブ(HERCEPTIN(登録商標)、ジェネンテク)、テモゾロミド(4-メチル-5-オキソ-2, 3, 4, 6, 8-ペントアザビシクロ[4. 3. 0]ノナ-2, 7, 9-トリエン-9-カルボキサミド、CAS No. 85622-93-1、TEMODAR(登録商標)、TEMODAL(登録商標)、シェリングプラウ)、タモキシフェン((Z)-2-[4-(1, 2-ジフェニルブト-1-エニル)フェノキシ]-N, N-ジメチルエタンアミン、NOLVADEX(登録商標)、ISTUBAL(登録商標)、VALODEX(登録商標))、及びドキシソルビシン(ADRIAマイシン(登録商標))、Akti-1/2、HPPD、及びラパマイシンが含まれる。

【0047】

化学療法剤のさらなる例には：オキサリプラチン(ELOXATIN(登録商標)、サノフィ)、ボルテゾミブ(VELCADE(登録商標)、Millennium Pharm.)、ステント(SUNITINIB(登録商標)、SU11248、ファイザー)、レトロゾール(FEMARA(登録商標)、ノバルティス)、メシル酸イマチニブ(GLEEVEC(登録商標)、ノバルティス)、XL-518(Mek阻害剤、Exelixis, WO2007/044515)、ARRY-886(Mek阻害剤、AZD6244、Array BioPharma, アストラゼネカ)、SF-1126(PI3K阻害剤、Semafore Pharmaceuticals)、BEZ-235(PI3K阻害剤、ノバルティス)、XL-147(PI3K阻害剤、Exelixis)、PTK787/ZK222584(ノバルティス)、フルベストラント(FASLODEX(登録商標)、アストラゼネカ)、ロイコボリン(フォリン酸)、ラパマイシン(シロリムス、RAPAMUNE(登録商標)、ワイス)、ラパチニブ(TYKERB(登録商標)、GSK572016、グラクソスミスクライン)、ロナファルニブ(SARASARTM、SCH66336、シェリングプラウ)、ソラフェニブ(NEXAVA

10

20

30

40

50

R (登録商標)、BAY 43-9006、Bayer Labs)、ゲフィチニブ (IRESSA (登録商標)、アストラゼネカ)、イリノテカン (CAMPTOSAR (登録商標)、CPT-11、ファイザー)、チピファルニブ (ZARNESTRATM、ジョンソン・アンド・ジョンソン)、ABRAXANETM (クレモフォルフリー)、パクリタキセルのアルブミン安定化小粒子製剤 (American Pharmaceutical Partners, イリノイ州シャウムバーグ)、バンデタニブ (rINN, ZD6474, ZACTIMA (登録商標)、アストラゼネカ)、クロラムブシル、AG1478、AG1571 (SU5271; Sugen)、テムシロリムス (TORISEL (登録商標)、ワイス)、パゾパニブ (グラクソスミスクライン)、キャンフォスファミド (TELCYTA (登録商標)、Telik)、チオテパ及びシクロホスファミド (CYTOXAN (登録商標)、NEOSAR (登録商標)) ; ブスルファン、イムブスルファン、及びピボスルファンのようなスルホン酸アルキル類; ベンゾドーパ、カルボクオン、メツレドーパ、及びウレドーパのようなアジリジン類; アルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホラミド、トリエチレンチオホスホラミド、及びトリメチロメラミンが含まれるエチレンイミン類及びメチラメラミン類; アセトゲニン類 (特に、ブラタシン及びブラタシノン); カンプトテシン (合成類似体のトポテカンが含まれる); プリオスタチン; カリスタチン; CC-1065 (そのアドゼレシン、カルゼレシン、及びビゼレシン合成類似体が含まれる); クリプトフィシン類 (特に、クリプトフィシン1及びクリプトフィシン8); ドラスタチン; デュオカマイシン (合成類似体のKW-2189及びCB1-TM1が含まれる); エレウテロビン; パンクラチスタチン; サルコディクチン; スポンジスタチン; クロラムブシル、クロルナファジン、クロロホスファミド、エストラムスチン、イホスファミド、メクロレタミン、メクロレタミンオキシド塩酸塩、メルファラン、ノブエンキビン、フェネステリン、プレドニムスチン、トロホスファミド、ウラシルマスタードのようなナイトロジェンマスタード類; カルムスチン、クロロゾトシン、フォテムスチン、ロムスチン、ニムスチン、及びラニムスチンのようなニトロソ尿素類; エンジン抗生物質 (例、カリケアマイシン、カリケアマイシンγ1I、カリケアマイシンω1I (Angew Chem. Intl. Ed. Engl. (1994) 33: 183-186)); ダイネミシン、ダイネミイシンA; クロドロネートのようなビスホスホネート; エスペラマイシン; 並びにネオカルジノスタチンクロモフォアと関連のクロモタンパク質、エンジン抗生物質クロモフォア類)、アクラシノマイシン類、アクチノマイシン、アントラマイシン、アザセリン、ブレオマイシン類、カクチノマイシン、カラビシン、カルミノマイシン、カルジノフィリン、クロモマイシン類、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、デトルビシン、6-ジアゾ-5-オキソ-L-ノルロイシン、モルホリノードキソルビシン、シアノモルホリノードキソルビシン、2-ピロリノードキソルビシン及びデオキシドキソルビシン、エピルビシン、エソルビシン、イダルビシン、ネモルビシン、マルセロマイシン、マイトマイシンCのようなマイトマイシン類、ミコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン類、ペブレオマイシン、ポルフィロマイシン、ピューロマイシン、クエラマイシン、ロドルビシン、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ツベルシジン、ウベニメクス、ジノスタチン、ゾルビシンといった抗生物質群; メトトレキセート及び5-フルオロウラシル (5-FU); デノプテリン、メトトレキセート、プテロプテリン、トリメトトレキセートのような葉酸類似体; フルダラビン、6-メルカプトプリン、チアミプリン、チオグアニンのようなプリン類似体; アンシタラビン、アザシジン、6-アザウリジン、カルモフル、シタラビン、ジデオキシウリジン、ドキシフルリジン、エノシタビン、フロクスウリジンのようなピリミジン類似体といった代謝拮抗薬; カルステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、エピチオスタノール、メピチオスタン、テストラクトンのようなアンドロゲン類; アミノグルテチミド、ミトタン、トリロスタンのような抗副腎剤; フロリン酸のような葉酸補充物質; アセグラトン; アルドホスファミドグリコシド; アミノレブリン酸; エニルウラシル; アムサクリン; ベストラブシル; ビサントレン; エダトラキセート; デフォファミン; デメコルシン; ジアジクオン; エルフォルニチン; 酢酸エリブチニウム; エポチロン; エトグルシド; 硝酸ガリウム; ヒドロキシ尿素; レンチナン; ロニダイニン; メイタンシン及びアンサミトシン類のようなメ

10

20

30

40

50

イタンシノイド類；ミトグアゾン；ミトキサントロン；モピダンモール；ニトラエリン；ペントスタチン；フェナメット；ピラルピシン；ロソキサントロン；ポドフィリン酸；2-エチルヒドラジド；プロカルバジン；P S K（登録商標）多糖複合体（JHS Natural Products, オレゴン州ユージーン）；ラゾキサン；リゾキシシン；シゾフィラン；スピロゲルマニウム；テヌアゾン酸；トリアジクオン；2, 2', 2''-トリクロロトリエチルアミン；トリコテセン類（具体的には、T-2 毒素、ベラクリンA、ロリジンA、及びアンダイジン）；ウレタン；ビンデシン；デカルバジン；マンノムスチン；ミトブロニトール；ミトラクトール；ピポブロマン；ガシトシン；アラビノシド（「A r a - C」）；シクロホスファミド；チオテパ；6-チオグアニン；メルカプトプリン；メトトレキセート；シスプラチン及びカルボプラチンのような白金類似体；ビンブラスチン；エトポシド（V P - 1 6）；イホスファミド；ミトキサントロン；ピンクリスチン；ビノレルペン（N A V E L B I N E（登録商標））；ノバントロン；テニポシド；エダトレキセート；ダウノマイシン；アミノプテリン；カペシタビン（X E L O D A（登録商標）、ロシュ）；イバンドロネート；C P T - 1 1；トポイソメラーゼ阻害剤、R F S 2 0 0 0；ジフルオロメチルオルニチン（D M F O）；レチノール酸のようなレチノイド類；並びに、上記のいずれもの医薬的に許容される塩、酸、及び誘導体が含まれる。

【0048】

「化学療法剤」の定義にまた含まれるのは：（i）抗エストロゲン剤及び選択的エストロゲン受容体モジュレーター（S E R M）のような、腫瘍に対するホルモン作用を調節するか又は阻害するように作用する抗ホルモン剤〔例えば、タモキシフェン（N O L V A D E X（登録商標）；クエン酸タモキシフェンが含まれる）、ラロキシフェン、ドロロキシフェン、4-ヒドロキシタモキシフェン、トリオキシフェン、ケオキシフェン、L Y 1 1 7 0 1 8、オナプリストン、及びF A R E S T O N（登録商標）（クエン酸トレミフェン）〕；（i i）副腎におけるエストロゲン産生を調節する、酵素アロマターゼを阻害するアロマターゼ阻害剤〔例えば、4（5）-イミダゾール類、アミノグルテチミド、M E G A S E（登録商標）（酢酸メゲストロール）、A R O M A S I N（登録商標）（エキセメスタン；ファイザー）、フォルメスタン、ファドロゾール、R I V I S O R（登録商標）（ボロゾール）、F E M A R A（登録商標）（レトロゾール；ノバルティス）、及びA R I M I D E X（登録商標）（アナストロゾール；アストラゼネカ）のような〕；（i i i）フルタミド、ニルタミド、ピカルミド、リュープロリド、及びゴセレリン；並びにトロキサシタビン（1, 3-ジオキソランヌクレオシドシトシン類似体）のような抗アンドロゲン剤；（i v）M E K阻害剤（W O 2 0 0 7 / 0 4 4 5 1 5）のようなプロテインキナーゼ阻害剤；（v）脂質キナーゼ阻害剤；（v i）アンチセンスオリゴヌクレオチド（特に、オブリメルセン（G E N A S E N S E（登録商標）、Genta 社）のように、異常な細胞増殖に関連がある可能性があるシグナル伝達経路の遺伝子、例えば、P K C - α 、R a f、及びH - R a sの発現を阻害するもの）；（v i i）V E G F発現阻害剤（例、A N G I O Z Y M E（登録商標））及びH E R 2発現阻害剤のようなリボザイム；（v i i i）遺伝子治療ワクチンのようなワクチン、例えば、A L L O V E C T I N（登録商標）、L E U V E C T I N（登録商標）、及びV A X I D（登録商標）；P R O L E U K I N（登録商標）r I L - 2；L U R T O T E C A N（登録商標）のようなトポイソメラーゼ1阻害剤；A B A R E L I X（登録商標）r m R H；（i x）ベバシズマブ（A V A S T I N（登録商標）、ジェネンテク）のような抗血管新生剤；並びに、上記のいずれもの医薬的に許容される塩、酸、及び誘導体である。

【0049】

「化学療法剤」の定義にまた含まれるのは、アレムツズマブ（Campath）、ベバシズマブ（A V A S T I N（登録商標）、ジェネンテク）；セツキシマブ（E R B I T U X（登録商標）、Imclone）；パニツムマブ（V E C T I B I X（登録商標）、アムジェン）、リツキシマブ（R I T U X A N（登録商標）、ジェネンテク/Biogen Idec）、ペルツズマブ（O M N I T A R G ^{T M}、2 C 4、ジェネンテク）、トラスツズマブ（H E R C E P T I N（登録商標）、ジェネンテク）、トシツモマブ（B e x x a r, Corixia）、並び

10

20

30

40

50

に抗体薬物コンジュゲートのゲムツズマブ・オゾガマイシン（MYLOTARG（登録商標）、ワイス）のような治療用抗体である。

【0050】

本発明のPI3K阻害剤との組合せにおいて化学療法剤としての治療ポテンシャルがあるヒト化モノクローナル抗体には：アテムツズマブ、アポリズマブ、アセリズマブ、アトリズマブ、バピネオズマブ、ベバシズマブ、ビバツズマブ・メルタンシン、カンツズマブ・メルタンシン、セデリズマブ、セルトリズマブペゴール、シドフシツズマブ、シドツズマブ、ダクリズマブ、エクリズマブ、エファリズマブ、エブラツズマブ、エルリズマブ、フェルビズマブ、フォントリズマブ、ゲムツズマブ・オゾカマイシン、イノツズマブ・オゾカマイシン、イピリムマブ、ラベツズマブ、リンツズマブ、マツズマブ、メポリズマブ、モタビズマブ、モトビズマブ、ナタリズマブ、ニモツズマブ、ノロビズマブ、ヌマビズマブ、オクレリズマブ、オマリズマブ、パリビズマブ、パスコリズマブ、ペクフシツズマブ、ペクツズマブ、ペルツズマブ、ペクセリズマブ、ラリビズマブ、ラニビズマブ、レスリビズマブ、レスリズマブ、レシビズマブ、ロベリズマブ、ルプリズマブ、シブロッツズマブ、シプリズマブ、ソンツズマブ、タカツズマブ、テトラキセタン、タドシズマブ、タリズマブ、テフィバズマブ、トシリズマブ、トラリズマブ、トラスツズマブ、トコツズマブ・セルモロイキン、ツクシツズマブ、ウマビズマブ、ウルトキサズマブ、及びビシリズマブが含まれる。

10

【0051】

「代謝産物」は、特定化合物又はその塩の身体中での代謝を介して産生される産物である。化合物の代謝産物は、当該技術分野で知られた定型の技術を使用して同定し得て、それらの活性は、本明細書に記載されるような検査法を使用して定量し得る。このような産物は、例えば、投与された化合物の酸化、還元、加水分解、アミド化、脱アミド化、エステル化、脱エステル化、酵素的切断、等より生じる場合がある。従って、本発明には、本発明の化合物の代謝産物が含まれて、本発明の化合物を哺乳動物と、その代謝産物を産生するのに十分な時間帯の間接触させることを含んでなる方法によって産生される化合物が含まれる。

20

【0052】

「添付文書」という用語は、治療用製品の市販包装品に慣例上含まれる、そのような治療用製品の適応症、使用法、投与量、投与、禁忌、及び／又は使用に関わる警告についての情報を含有する説明書を意味するために使用される。

30

【0053】

「キラル」という用語が鏡像パートナーの重ね合わせ不能性の特性を有する分子に関連するのに対して、「アキラル」という用語は、その鏡像パートナーに重ね合わせ可能である分子に関連する。

【0054】

「立体異性体」という用語は、同一の化学構成を有するが、原子又は基の空間における配置に関して異なる化合物を意味する。立体異性体には、エナンチオマーとジアステレオマーが含まれる。

【0055】

「ジアステレオマー」は、2以上のキラル性の中心があって、その分子が互いの鏡像ではない立体異性体を意味する。ジアステレオマーは、異なる物理特性（例、融点、沸点、スペクトル特性、及び反応性）を有する。ジアステレオマーの混合物は、電気泳動やクロマトグラフィーのような高分解能の分析手技の下で分離され得る。ジアステレオマーには、幾何異性体、シス／トランス及びE／Z異性体、及びアトルプ異性体が含まれる。

40

【0056】

「エナンチオマー」は、重ね合わせ不能な互いの鏡像である、化合物の2つの立体異性体を意味する。

本明細書で使用する立体化学の定義及び慣例は、S. P. Parker（監修）「マクグローヒル化学用語辞典（McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms）」（1984）、マクグローヒ

50

ル・ブック・カンパニー、ニューヨーク；及び Eliel, E. and Wilen, S., 「有機化合物の立体化学 (Stereochemistry of Organic Compounds)」ジョン・ウィリー・アンド・サンズ社、ニューヨーク (1994) に概ね従う。本発明の化合物は、不斉中心又はキラル中心を含有する場合があるので、異なる立体異性型で存在し得る。本発明の化合物のすべての立体異性型は、限定されないが、ジアステレオマー、エナンチオマー、及びアトルブ異性体、並びにラセミ混合物のようなこれらの混合物を含めて、本発明の一部を形成すると企図される。多くの有機化合物が光学活性型で存在する、即ち、それらは、平面偏光の面を回転させる能力を有する。光学活性化合物について記載する場合、接頭辞の D 及び L、又は R 及び S は、そのキラル中心（複数）に関する分子の絶対配置を示すために使用される。接頭辞の d 及び l 又は (+) 及び (−) は、その化合物による平面偏光の回転の記号を明示するために利用されて、(−) 又は l は、その化合物が左旋性であることを意味する。(+) 又は d の接頭辞がある化合物は、右旋性である。所与の化学構造では、これらの立体異性体は、それらが互いの鏡像であること以外は、同一である。特定の立体異性体は、エナンチオマーと呼ばれる場合もあり、そのような異性体の混合物は、しばしば、エナンチオマー混合物と呼ばれる。エナンチオマーの 50 : 50 混合物は、ラセミ混合物又はラセミ体と呼ばれるが、これは、化学反応又は製法において立体選択性も立体特異性もなかった場合に起こり得る。「ラセミ混合物」及び「ラセミ体」という用語は、光学活性のない、2つのエナンチオマー分子種の等モル混合物を意味する。

10

【0057】

「互変異性体」又は「互変異性型」という用語は、低いエネルギー障壁を介して相互変換可能である、異なるエネルギーの構造異性体を意味する。例えば、プロトン互変異性体（プロトトロピック互変異性体としても知られる）には、ケト−エノール及びイミン−エナミン異性化のような、プロトンの移動による相互変換物が含まれる。原子価互変異性体には、結合電子のいくつかの再構成による相互変換物が含まれる。

20

【0058】

本明細書に使用される「医薬的に許容される塩」という句は、本発明の化合物の医薬的に許容される有機塩又は無機塩を意味する。例示の塩には、限定されないが、硫酸塩、クエン酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、硝酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、酸性リン酸塩、イソニコチン酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、酸性クエン酸塩、酒石酸塩、オレイン酸塩、タンニン酸塩、パントテン酸塩、重酒石酸塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、ゲンチジン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、サッカリン酸塩、ギ酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸塩、メタンスルホン酸塩「メシレート」、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p−トルエンスルホン酸塩、及びパモ酸塩（即ち、1, 1′−メチレン−ビス(2−ヒドロキシ−3−ナフト酸塩)）が含まれる。医薬的に許容される塩には、酢酸イオン、コハク酸イオン、又は他の対イオンのような、別の分子の包含を伴う場合がある。対イオンは、親化合物上の電荷を安定化させる、どの有機又は無機部分でもよい。さらに、医薬的に許容される塩は、その構造中に1より多い荷電原子を有する場合がある。多数の荷電原子が医薬的に許容される塩の一部である例は、多数の対イオンを有する可能性がある。従って、医薬的に許容される塩は、1以上の荷電原子及び／又は1以上の対イオンを有する可能性がある。

30

40

【0059】

本発明の化合物が塩基であるならば、所望される医薬的に許容される塩は、当該技術分野で利用可能などの好適な方法（例えば、その遊離塩基を、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、メタンスルホン酸、リン酸、等といった無機酸で、又は酢酸、トリフルオロ酢酸、マレイン酸、コハク酸、マンデル酸、フマル酸、マロン酸、ピルビン酸、シュウ酸、グリコール酸、サリチル酸、グルクロン酸又はガラクトロン酸のようなピラノシジル酸、クエン酸又は酒石酸のようなα−ヒドロキシ酸、アスパラギン酸又はグルタミン酸のようなアミノ酸、安息香酸又は桂皮酸のような芳香族酸、p−トルエンスルホン酸又はエタンスルホン酸のようなスルホン酸、等といった有機酸で処理すること）によっても製造してよい。

【0060】

50

本発明の化合物が酸であれば、所望される医薬的に許容される塩は、どの好適な方法（例えば、その遊離酸をアミン（一級、二級、又は三級）、アルカリ金属水酸化物、又はアルカリ土類金属水酸化物、等のような無機又は有機塩基で処理すること）によっても製造してよい。好適な塩の例示の例には、限定されないが、グリシン及びアルギニンのようなアミノ酸、アンモニア、一級、二級、及び三級アミン、並びに、ピペリジン、モルホリン、及びピペラジンのような環式アミンより導かれる有機塩と、ナトリウム、カルシウム、カリウム、マグネシウム、マンガン、鉄、銅、亜鉛、アルミニウム、及びリチウムより導かれる無機塩が含まれる。

【0061】

「医薬的に許容される塩」という句は、その物質又は組成物が、製剤を含んでなる他の成分と、及び／又はそれで治療される哺乳動物と化学的及び／又は毒性学的に適合可能でなければならないことを示す。

【0062】

「溶媒和物」は、1以上の溶媒分子と本発明の化合物の会合体又は複合体を意味する。溶媒和物を生成する溶媒の例には、限定されないが、水、イソプロパノール、エタノール、メタノール、DMSO、酢酸エチル、酢酸、及びエタノールアミンが含まれる。

【0063】

「本発明の化合物 (compounds of this invention)」及び「本発明の化合物 (compounds of the present invention)」という用語には、式Iの化合物とその立体異性体、互変異性体、溶媒和物、代謝産物、医薬的に許容される塩、及びプロドラッグが含まれる。

【0064】

式Iの化合物が含まれる、本明細書に示すあらゆる式又は構造は、そのような化合物の水和物、溶媒和物、及び多形とそれらの混合物も表すと企図される。

式Iの化合物が含まれる、本明細書に示すあらゆる式又は構造は、該化合物の非標識型だけでなく、同位体標識型も表すと企図される。同位体標識化合物は、1以上の原子が選択された原子量又は質量数を有する原子に置き換えられたこと以外は、本明細書に示す式によって図示される構造を有する。本発明の化合物の中へ取り込むことができる同位体の例には、限定されないが、 ^2H （重水素、D）、 ^3H （トリチウム）、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}F 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、及び ^{125}I のような水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素、及び塩素の同位体が含まれる。本発明の様々な同位体標識化合物は、例えば、 ^3H 、 ^{13}C 、及び ^{14}C のような放射活性同位体が含まれているものである。そのような同位体標識化合物は、薬物又は基質の組織分布アッセイが含まれる、陽電子放射断層撮影（PET）又は単一光子放射断層撮影（SPECT）のような、代謝試験、反応動態試験、検出又は造影技術において、又は患者の放射線治療において有用であり得る。重水素で標識又は置換された本発明の治療用化合物は、分布、代謝、及び排泄（ADME）に関する、改善されたDMPK（薬物代謝及び薬物動態）特性を有する場合がある。重水素のようなより重い同位体での置換は、より大きな代謝安定性より生じるある種の療法上の利点（例えば、in vivo 半減期の増加、又は薬物必要量の低減）をもたらす場合がある。 ^{18}F —標識化合物は、PET又はSPECT試験に有用であり得る。本発明の同位体標識化合物とそのプロドラッグは、一般に、下記に記載のスキーム又は実施例及び製法に開示される手順を、容易に入手可能な同位体標識試薬を非同位体標識試薬に代用することによって行うことによって製造することができる。さらに、より重い同位体、特に重水素（即ち、 ^2H 又はD）での置換は、より大きな代謝安定性より生じるある種の療法上の利点（例えば、in vivo 半減期の増加、又は薬物必要量の低減、又は治療指数の改善）をもたらす場合がある。この文脈での重水素は、式（I）の化合物中の置換基とみなされると理解される。そのようなより重い同位体（具体的には、重水素）の濃度は、同位体濃縮係数によって定義され得る。本発明の化合物では、特別な同位体として具体的には示されないどの原子も、その原子の安定同位体を表すものとする。他に述べなければ、ある位置が具体的に「H」又は「水素」として示される場合、その位置には、水素がその天然の同位体組成で存在すると理解される。従って、本発明の化合物に

10

20

30

40

50

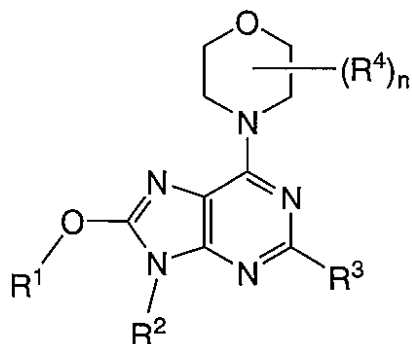
において、重水素（D）として具体的に示される原子は、重水素を表すものとする。

【0065】

式 I の化合物は、構造：

【0066】

【化 3】



10

【0067】

[式中：

R^1 は：

$C_1 - C_{12}$ アルキル、

$C_2 - C_8$ アルケニル、

$C_2 - C_8$ アルキニル、

$C_6 - C_{20}$ アリール、

$C_2 - C_{20}$ ヘテロシクリル、

$C_3 - C_{12}$ カルボシクリル、

$C_1 - C_{20}$ ヘテロアリール、

— ($C_1 - C_{12}$ アルキレン) — ($C_3 - C_{12}$ カルボシクリル)、

— ($C_1 - C_{12}$ アルキレン) — ($C_2 - C_{20}$ ヘテロシクリル)、

— ($C_1 - C_{12}$ アルキレン) — アリール、

— ($C_1 - C_{12}$ アルキレン) — ($C_1 - C_{20}$ ヘテロアリール) より選択され、

ここで前記アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、独立して、1以上の R^7 基で置換されていてもよく；

20

30

R^7 は、オキソ、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、— ($C_0 - C_3$ アルキレン) CN、— ($C_0 - C_3$ アルキレン) OR^{10} 、— ($C_0 - C_3$ アルキレン) SR^{10} 、— ($C_0 - C_3$ アルキレン) $NR^{10}R^{11}$ 、— ($C_0 - C_3$ アルキレン) OCF_3 、— ($C_0 - C_3$ アルキレン) CF_3 、— ($C_0 - C_3$ アルキレン) NO_2 、— ($C_0 - C_3$ アルキレン) $C(O)R^{10}$ 、— ($C_0 - C_3$ アルキレン) $C(O)OR^{10}$ 、— ($C_0 - C_3$ アルキレン) $NR^{10}C(O)OR^{11}$ 、— ($C_0 - C_3$ アルキレン) $NR^{10}C(O)NR^{11}$ 、— ($C_0 - C_3$ アルキレン) $OC(O)NR^{10}$ 、— ($C_0 - C_3$ アルキレン) $C(O)NR^{10}R^{11}$ 、— ($C_0 - C_3$ アルキレン) $NR^{10}C(O)R^{11}$ 、— ($C_0 - C_3$ アルキレン) $S(O)_{1-2}R^{10}$ 、— ($C_0 - C_3$ アルキレン) $NR^{10}S(O)_{1-2}R^{11}$ 、— ($C_0 - C_3$ アルキレン) $S(O)_{1-2}NR^{10}R^{11}$ 、— ($C_0 - C_3$ アルキレン) $NR^{10}S(O)_{1-2}NR^{10}R^{11}$ 、— ($C_0 - C_3$ アルキレン) ($C_3 - C_6$ シクロアルキル)、— ($C_0 - C_3$ アルキレン) ($C_3 - C_{10}$ ヘテロシクリル)、— ($C_0 - C_3$ アルキレン) ($C_1 - C_9$ ヘテロアリール)、又は— ($C_0 - C_3$ アルキレン) フェニルであり、ここで R^7 は、独立して、ハロゲン、オキソ、—CN、— OCF_3 、— CF_3 、— OR^{12} 、— SR^{12} 、— $NR^{12}R^{13}$ 、又は（ハロゲンによって置換されていてもよい） $C_1 - C_3$ アルキルによって置換されていてもよい；

40

R^2 と $R^{2'}$ は、独立して、H、 $C_1 - C_{12}$ アルキル、 $C_2 - C_8$ アルケニル、 $C_2 - C_8$ アルキニル、— ($C_1 - C_{12}$ アルキレン) — ($C_3 - C_{12}$ カルボシクリル)、

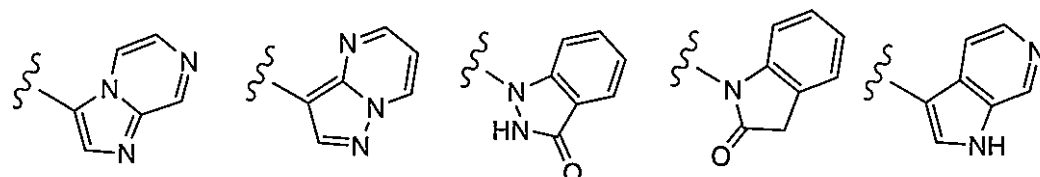
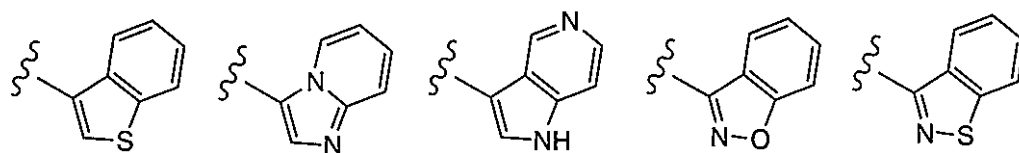
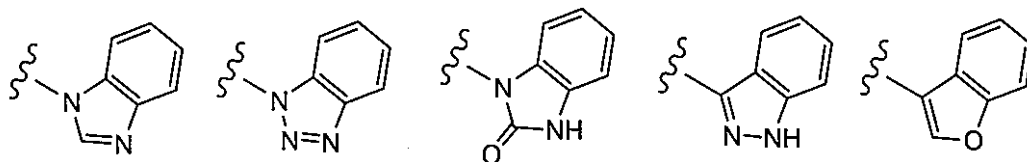
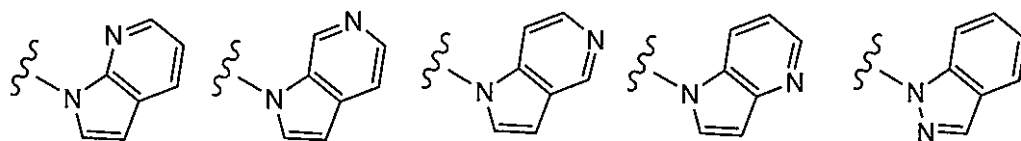
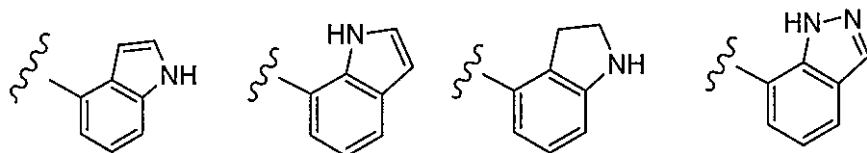
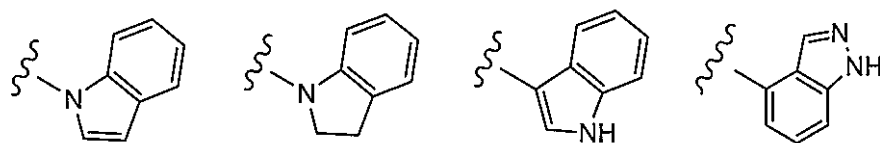
50

—(C₁—C₁₂アルキレン)—(C₂—C₂₀ヘテロシクリル)、—(C₁—C₁₂アルキレン)—C(=O)—(C₂—C₂₀ヘテロシクリル)、—(C₁—C₁₂アルキレン)—(C₆—C₂₀アリール)、及び—(C₁—C₁₂アルキレン)—(C₁—C₂₀ヘテロアリール)より選択され、ここで該アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、F、Cl、Br、I、—CH₃、—CH₂CH₃、—C(CH₃)₃、—CH₂OH、—CH₂CH₂OH、—C(CH₃)₂OH、—CH₂OCH₃、—CN、—CF₃、—CO₂H、—COCH₃、—COC(CH₃)₃、—CO₂CH₃、—CONH₂、—CONHCH₃、—CON(CH₃)₂、—C(CH₃)₂CONH₂、—NO₂、—NH₂、—NHCCH₃、—N(CH₃)₂、—NHCOCH₃、—NHS(O)₂CH₃、—N(CH₃)C(CH₃)₂CONH₂、—N(CH₃)CH₂CH₂S(O)₂CH₃、=O、—OH、—OCH₃、—S(O)₂N(CH₃)₂、—SCH₃、—S(O)₂CH₃、シクロプロピル、シクロブチル、オキセタニル、モルホリノ、及び1,1-ジオキソ-チオピラン-4-イルより独立して選択される1以上の基で置換されていてもよく；

R³は、

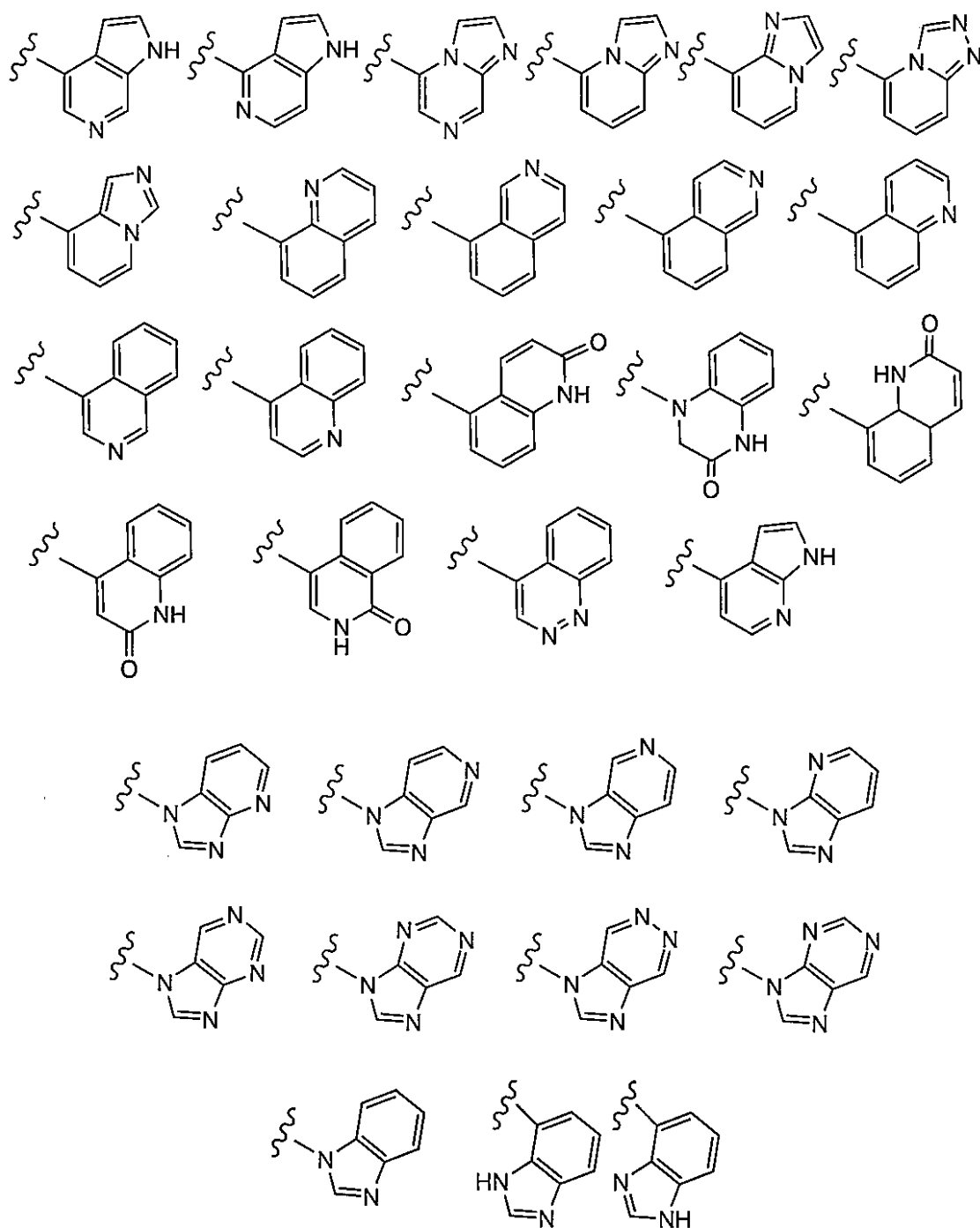
【0068】

【化4-1】



【0069】

【化 4 - 2】



10

20

30

【0070】

〔ここで波線は、付加の位置を示す〕より選択される二環式ヘテロアリアル基であって、
 ここで R^3 は、 C_1-C_{12} アルキル、 C_2-C_8 アルケニル、 C_2-C_8 アルキニル、
 C_3-C_{12} カルボシクリル、 C_2-C_{20} ヘテロシクリル、 C_6-C_{20} アリール、 C_1-C_{20} ヘテロアリアル、
 $-(C_1-C_{12}$ アルキレン)- $-(C_2-C_{20}$ ヘテロシクリル)、 $-NH-(C_1-C_{12}$ アルキレン)- $-(C_2-C_{20}$ ヘテロシクリル)、
 $-N(C_1-C_{12}$ アルキル)- $-(C_1-C_{12}$ アルキレン)- $-(C_2-C_{20}$ ヘテロシクリル)、
 $-NH-(C_2-C_{20}$ ヘテロシクリル)、 $-O-(C_2-C_{20}$ ヘテロシクリル)、
 $-NH-(C_3-C_{12}$ カルボシクリル)、 $-O-(C_3-C_{12}$ カルボシクリル)、
 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $-CN$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONH(C_1-C_{12}$ アルキル)、
 $-CON(C_1-C_{12}$ アルキル) $_2$ 、 $-CO(C_1-C_{12}$ アルキル)、
 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_{12}$ アルキル)、 $-N(C_1-C_{12}$ アルキル)

40

50

2 、 $-\text{NHCO}(\text{C}_1-\text{C}_{12}\text{アルキル})$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2(\text{C}_1-\text{C}_{12}\text{アルキル})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_{12}\text{アルキル})\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_1-\text{C}_{12}\text{アルキル})$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_{12}\text{アルキル})$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_{12}\text{アルキル})$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{S}(\text{C}_1-\text{C}_{12}\text{アルキル})$ 、 $-\text{S}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_{12}\text{アルキル})$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_1-\text{C}_{12}\text{アルキル})$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_{12}\text{アルキル})$ 、及び $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_{12}\text{アルキル})_2$ より独立して選択される1以上の基で置換されていてもよく〔ここで該アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、F、Cl、Br、I、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{COCH}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CONHCH}_3$ 、 $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{NHCOCH}_3$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $=\text{O}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{SCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、及び $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ より独立して選択される1以上の基で置換されていてもよい〕；

10

R^4 は、H、F、Cl、Br、I、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{COCH}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CONHCH}_3$ 、 $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NHCOCH}_3$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CONH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $=\text{O}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{SCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ より

20

選択され；
 R^{10} と R^{11} は、独立して、水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_3-C_{12} シクロアルキル、フェニル、 C_1-C_{10} ヘテロシクリル、又は C_1-C_{10} ヘテロアリールである（ここで前記 R^{10} 及び R^{11} は、独立して、ハロゲン、オキソ、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{14}$ 、 $-\text{SR}^{14}$ 、 $-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{14}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 、 $-\text{NR}^{14}\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{NR}^{14}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{14}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NR}^{14}\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{R}^{15}$ 、又は $-\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ によって置換されていてもよい）、又は

R^{10} と R^{11} は、それらが付く原子と一緒に、ハロゲン、オキソ、 $-\text{CF}_3$ 、又は（ハロゲンによって置換されていてもよい） C_1-C_3 アルキルによって置換されていてもよい C_1-C_{10} ヘテロシクリルを形成し；

30

R^{12} と R^{13} は、独立して、水素であるか又は（ハロゲンによって置換されていてもよい） C_1-C_3 アルキルである；又は

R^{12} と R^{13} は、それらが付く原子と一緒に、ハロゲン、オキソ、 $-\text{CF}_3$ 、又は（ハロゲンによって置換されていてもよい） C_1-C_3 アルキルによって置換されていてもよい C_1-C_{10} ヘテロシクリルを形成し；

R^{14} と R^{15} は、独立して、水素であるか又は（ハロゲンによって置換されていてもよい） C_1-C_3 アルキルである；又は

R^{14} と R^{15} は、それらが付く原子と一緒に、ハロゲン、オキソ、 $-\text{CF}_3$ 、又は（ハロゲンによって置換されていてもよい） C_1-C_3 アルキルによって置換されていてもよい C_1-C_{10} ヘテロシクリルを形成し；そして

40

n は、0、1、2、3、又は4である〕を有して、その立体異性体、互変異性体、又は医薬的に許容される塩が含まれる。

【0071】

さらに、本明細書に開示する特定の残基、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 に関するどの態様も、本明細書に開示する別の残基、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 に関する他のどの態様とも組み合わせてよいと理解されたい。

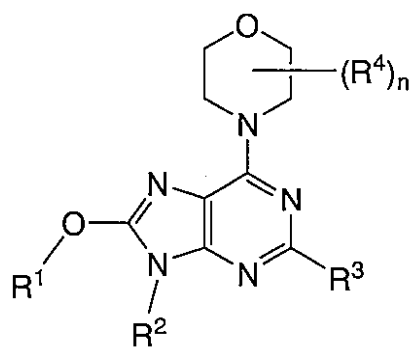
【0072】

式Iの化合物は、以下の構造：

50

【0073】

【化5】



I

10

【0074】

[式中:]

R¹は:C₁ - C₁₂ アルキル、C₂ - C₈ アルケニル、C₂ - C₈ アルキニル、C₆ - C₂₀ アリール、

3 ~ 20 個の環原子があるヘテロシクリル、

C₃ - C₁₂ カルボシクリル、

5 ~ 20 個の環原子があるヘテロアリール、

- (C₁ - C₁₂ アルキレン) - (C₃ - C₁₂ カルボシクリル)、- (C₁ - C₁₂ アルキレン) - (3 ~ 20 個の環原子があるヘテロシクリル)、- (C₁ - C₁₂ アルキレン) - (C₆ - C₂₀ アリール)、- (C₁ - C₁₂ アルキレン) - (5 ~ 20 個の環原子があるヘテロアリール) より選
択され、

20

ここで前記アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、独立して、1 以上の R⁷ 基で置換されていてもよく;

R⁷ は、オキソ、ハロゲン、C₁ - C₆ アルキル、C₂ - C₆ アルケニル、C₂ - C₆ アルキニル、- (C₀ - C₃ アルキレン) CN、- (C₀ - C₃ アルキレン) OR¹⁰、- (C₀ - C₃ アルキレン) SR¹⁰、- (C₀ - C₃ アルキレン) NR¹⁰R¹¹、- (C₀ - C₃ アルキレン) OCF₃、- (C₀ - C₃ アルキレン) CF₃、- (C₀ - C₃ アルキレン) NO₂、- (C₀ - C₃ アルキレン) C(O)R¹⁰、- (C₀ - C₃ アルキレン) C(O)OR¹⁰、- (C₀ - C₃ アルキレン) NR¹⁰C(O)OR¹¹、- (C₀ - C₃ アルキレン) NR¹⁰C(O)NR¹¹、- (C₀ - C₃ アルキレン) OC(O)NR¹⁰、- (C₀ - C₃ アルキレン) C(O)NR¹⁰R¹¹、- (C₀ - C₃ アルキレン) NR¹⁰C(O)R¹¹、- (C₀ - C₃ アルキレン) S(O)₁₋₂R¹⁰、- (C₀ - C₃ アルキレン) NR¹⁰S(O)₁₋₂R¹¹、- (C₀ - C₃ アルキレン) S(O)₁₋₂NR¹⁰R¹¹、- (C₀ - C₃ アルキレン) NR¹⁰S(O)₁₋₂NR¹⁰R¹¹、- (C₀ - C₃ アルキレン) (C₃ - C₆ シクロアルキル)、- (C₀ - C₃ アルキレン) (C₃ - C₁₀ ヘテロシクリル)、- (C₀ - C₃ アルキレン) (C₅ - C₁₀ ヘテロアリール)、又は - (C₀ - C₃ アルキレン) フェニルであり、ここで R⁷ は、独立して、ハロゲン、オキソ、-CN、-OCF₃、-CF₃、-OR¹²、-SR¹²、-NR¹²R¹³、又は (ハロゲンによって置換されていてもよい) C₁ - C₃ アルキルによって置換されていてもよい;

30

40

R² と R^{2'} は、独立して、H、C₁ - C₁₂ アルキル、C₂ - C₈ アルケニル、C₂ - C₈ アルキニル、- (C₁ - C₁₂ アルキレン) - (C₃ - C₁₂ カルボシクリル)、- (C₁ - C₁₂ アルキレン) - (3 ~ 20 個の環原子があるヘテロシクリル)、- (C₁ - C₁₂ アルキレン) - C(=O) - (3 ~ 20 個の環原子があるヘテロシクリル)、

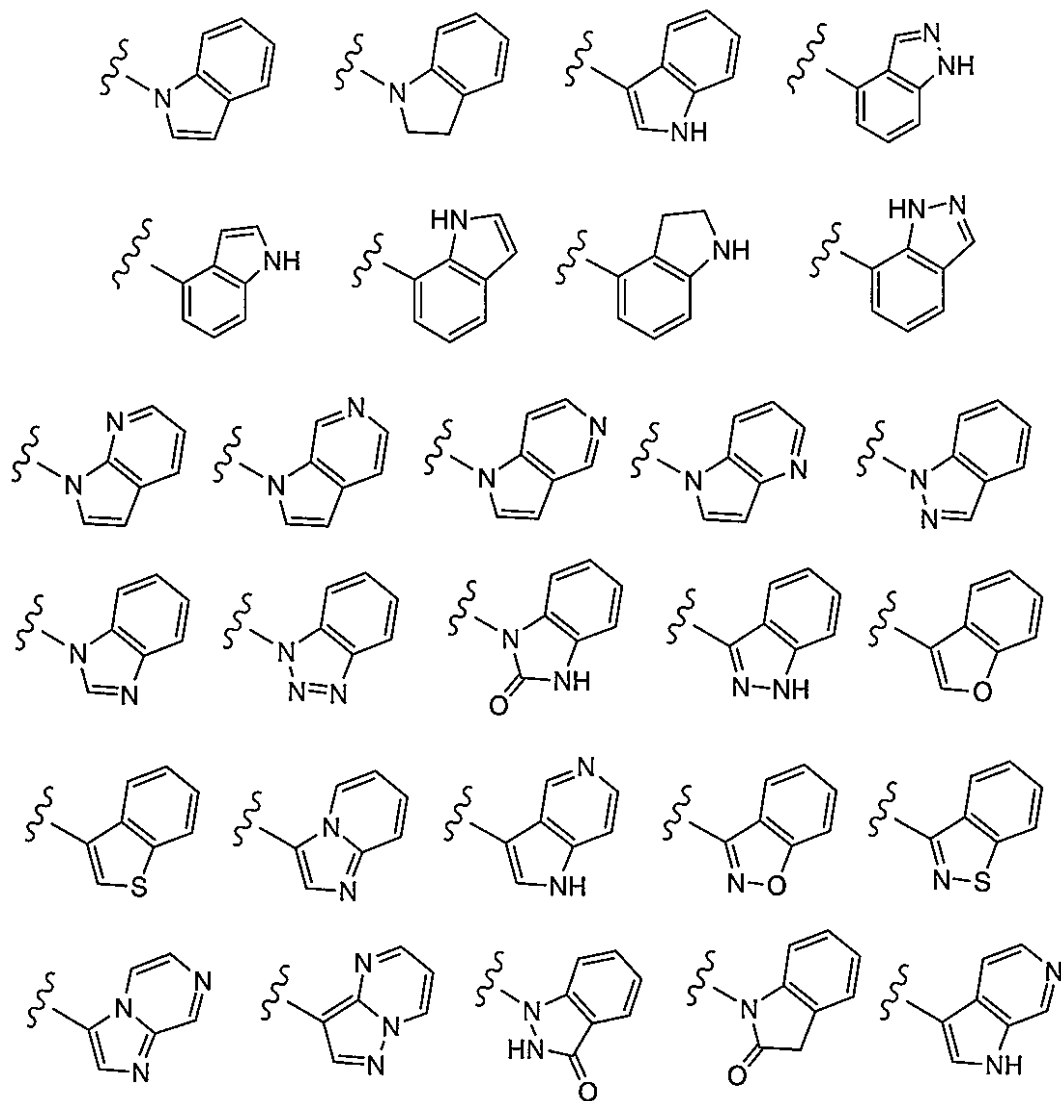
50

—(C₁—C₁₂アルキレン)—(C₆—C₂₀アリール)、及び—(C₁—C₁₂アルキレン)—(5～20個の環原子があるヘテロアリール)より選択され、ここで該アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、F、Cl、Br、I、—CH₃、—CH₂CH₃、—C(CH₃)₃、—CH₂OH、—CH₂CH₂OH、—C(CH₃)₂OH、—CH₂OCH₃、—CN、—CF₃、—CO₂H、—COCH₃、—COC(CH₃)₃、—CO₂CH₃、—CONH₂、—CONHCH₃、—CON(CH₃)₂、—C(CH₃)₂CONH₂、—NO₂、—NH₂、—NHCH₃、—N(CH₃)₂、—NHCOCH₃、—NHS(O)₂CH₃、—N(CH₃)C(CH₃)₂CONH₂、—N(CH₃)CH₂CH₂S(O)₂CH₃、=O、—OH、—OCH₃、—S(O)₂N(CH₃)₂、—SCH₃、—S(O)₂CH₃、シクロプロピル、シクロブチル、オキセタニル、モルホリノ、及び1,1-ジオキソ-4-ピラン-4-イルより独立して選択される1以上の基で置換されていてもよく；

R³は、

【0075】

【化6-1】



【0076】

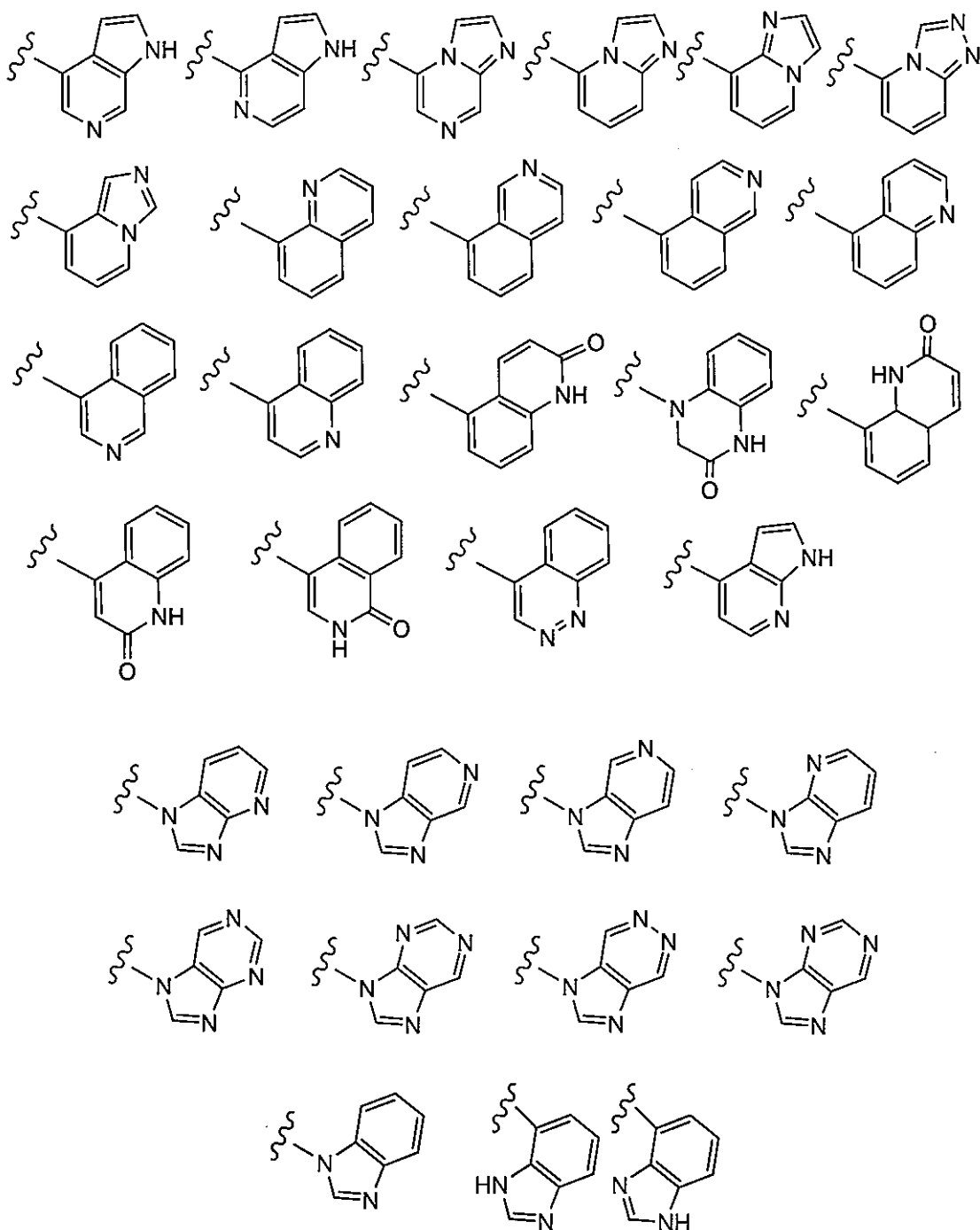
10

20

30

40

【化 6 - 2】



10

20

30

【0077】

[ここで波線は、付加の位置を示す] より選択される二環式ヘテロアリアル基であって、
 ここで R^3 は、 C_1-C_{12} アルキル、 C_2-C_8 アルケニル、 C_2-C_8 アルキニル、
 C_3-C_{12} カルボシクリル、3～20個の環原子があるヘテロシクリル、 C_6-C_{20}
 アリール、5～20個の環原子があるヘテロアリアル、 $-(C_1-C_{12}$ アルキレン)-
 (3～20個の環原子があるヘテロシクリル)、 $-NH-(C_1-C_{12}$ アルキレン)-
 (3～20個の環原子があるヘテロシクリル)、 $-N(C_1-C_{12}$ アルキル)- $(C_1-$
 C_{12} アルキレン)- (3～20個の環原子があるヘテロシクリル)、 $-NH-(3-$
 20個の環原子があるヘテロシクリル)、 $-O-(3-$ 20個の環原子があるヘテロシクリル)、
 $-NH-(C_3-C_{12}$ カルボシクリル)、 $-O-(C_3-C_{12}$ カルボシクリル)、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $-CN$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONH(C_1-C_{12}$ アルキル)、 $-CON(C_1-C_{12}$ アルキル) $_2$ 、 $-CO(C_1-C_{12}$ アルキル)、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_{12}$ アルキル)、 $-N(C_1-C_{12}$ アルキル)

40

50

ル)₂、 $\text{—NHCO}(C_1\text{—}C_{12}\text{アルキル})$ 、 $\text{—NHS}(\text{O})_2(C_1\text{—}C_{12}\text{アルキル})$ 、 $\text{—N}(C_1\text{—}C_{12}\text{アルキル})\text{S}(\text{O})_2(C_1\text{—}C_{12}\text{アルキル})$ 、 —OH 、 $\text{—O}(C_1\text{—}C_{12}\text{アルキル})$ 、 $\text{—NHC}(=\text{O})\text{NH}(C_1\text{—}C_{12}\text{アルキル})$ 、 —SH 、 $\text{—S}(C_1\text{—}C_{12}\text{アルキル})$ 、 $\text{—S}(\text{O})(C_1\text{—}C_{12}\text{アルキル})$ 、 $\text{—S}(\text{O})_2(C_1\text{—}C_{12}\text{アルキル})$ 、 $\text{—S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $\text{—S}(\text{O})_2\text{NH}(C_1\text{—}C_{12}\text{アルキル})$ 、及び $\text{—S}(\text{O})_2\text{N}(C_1\text{—}C_{12}\text{アルキル})_2$ より独立して選択される1以上の基で置換されていてもよく（ここで該アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、F、Cl、Br、I、 —CN 、 —CF_3 、 $\text{—CO}_2\text{H}$ 、 —COCH_3 、 $\text{—CO}_2\text{CH}_3$ 、 —CONH_2 、 —CONHCH_3 、 $\text{—CON}(\text{CH}_3)_2$ 、 —NO_2 、 —NH_2 、 —NHCH_3 、 —NHCOCH_3 、 $\text{—NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $=\text{O}$ 、 —OH 、 —OCH_3 、 $\text{—S}(\text{O})_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 —SH 、 —SCH_3 、 $\text{—CH}_2\text{OCH}_3$ 、及び $\text{—S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ より独立して選択される1以上の基で置換されていてもよい）；

10

R^4 は、H、F、Cl、Br、I、 —CH_3 、 $\text{—CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{—C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $\text{—CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{—C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 —CN 、 —CF_3 、 $\text{—CO}_2\text{H}$ 、 —COCH_3 、 $\text{—CO}_2\text{CH}_3$ 、 —CONH_2 、 —CONHCH_3 、 $\text{—CON}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{—C}(\text{CH}_3)_2\text{CONH}_2$ 、 —NO_2 、 —NH_2 、 —NHCH_3 、 $\text{—N}(\text{CH}_3)_2$ 、 —NHCOCH_3 、 $\text{—NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $\text{—N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CONH}_2$ 、 $\text{—N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $=\text{O}$ 、 —OH 、 —OCH_3 、 $\text{—S}(\text{O})_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 —SCH_3 、 $\text{—CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $\text{—S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ より

20

選択され；
 R^{10} と R^{11} は、独立して、水素、 $C_1\text{—}C_6$ アルキル、 $C_2\text{—}C_6$ アルケニル、 $C_2\text{—}C_6$ アルキニル、 $C_3\text{—}C_{12}$ シクロアルキル、フェニル、 $C_3\text{—}C_{10}$ ヘテロシクリル、又は $C_5\text{—}C_{10}$ ヘテロアリールである（ここで前記 R^{10} 及び R^{11} は、独立して、 —CH_3 、 $\text{—CH}_2\text{OCH}_3$ 、 —CF_3 、ハロゲン、オキソ、 —CN 、 —OR^{14} 、 —SR^{14} 、 $\text{—NR}^{14}\text{R}^{15}$ 、 $\text{—C}(\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $\text{—C}(\text{O})\text{OR}^{14}$ 、 $\text{—C}(\text{O})\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 、 $\text{—NR}^{14}\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $\text{—NR}^{14}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$ 、 $\text{—OC}(\text{O})\text{NR}^{14}$ 、 $\text{—S}(\text{O})_{1-2}\text{R}^{14}$ 、 $\text{—NR}^{14}\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{R}^{15}$ 、又は $\text{—S}(\text{O})_{1-2}\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ によって置換されていてもよい）、又は

R^{10} と R^{11} は、それらが付く原子と一緒に、ハロゲン、オキソ、 —CF_3 、又は（ハロゲンによって置換されていてもよい） $C_1\text{—}C_3$ アルキルによって置換されていてもよい $C_3\text{—}C_{10}$ ヘテロシクリルを形成し；

30

R^{12} と R^{13} は、独立して、水素であるか又は（ハロゲンによって置換されていてもよい） $C_1\text{—}C_3$ アルキルである；又は

R^{12} と R^{13} は、それらが付く原子と一緒に、ハロゲン、オキソ、 —CF_3 、又は（ハロゲンによって置換されていてもよい） $C_1\text{—}C_3$ アルキルによって置換されていてもよい $C_3\text{—}C_{10}$ ヘテロシクリルを形成し；

R^{14} と R^{15} は、独立して、水素であるか又は（ハロゲンによって置換されていてもよい） $C_1\text{—}C_3$ アルキルである；又は

R^{14} と R^{15} は、それらが付く原子と一緒に、ハロゲン、オキソ、 —CF_3 、又は（ハロゲンによって置換されていてもよい） $C_1\text{—}C_3$ アルキルによって置換されていてもよい $C_3\text{—}C_{10}$ ヘテロシクリルを形成し；そして

40

n は、0、1、2、3、又は4である]を有して、その立体異性体、互変異性体、又は医薬的に許容される塩が含まれる。

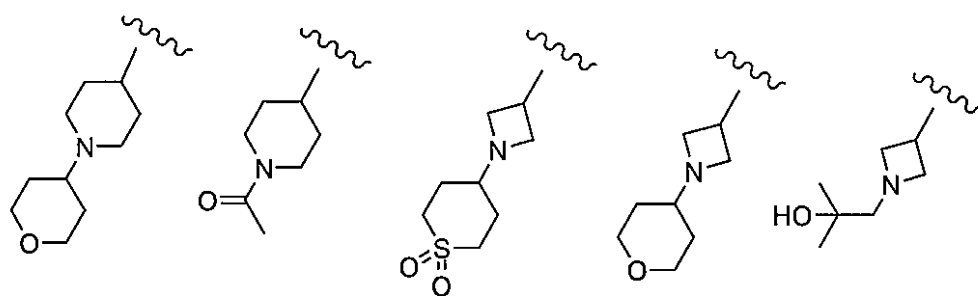
【0078】

R^1 の例示の態様には、本明細書に定義されるように置換される、3～20個の環原子があるヘテロシクリルが含まれる。

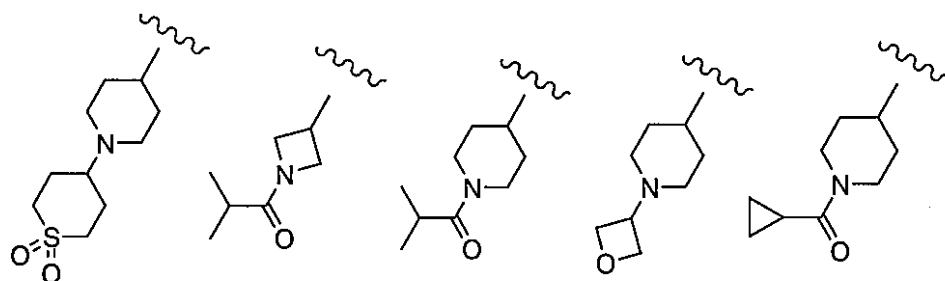
R^1 の例示の態様には、以下の基：

【0079】

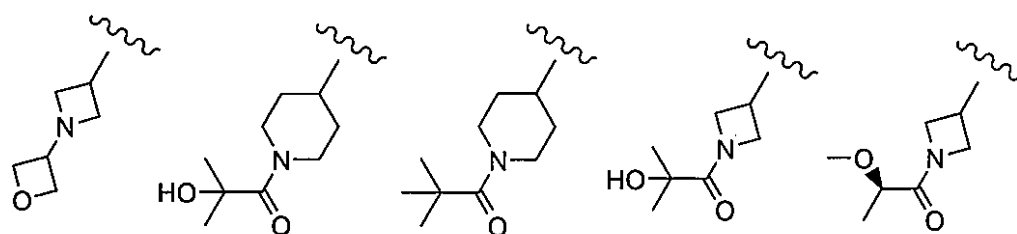
【化 7 - 1】



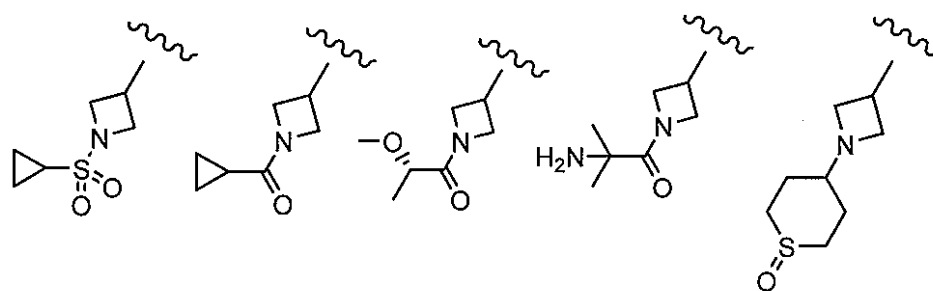
10



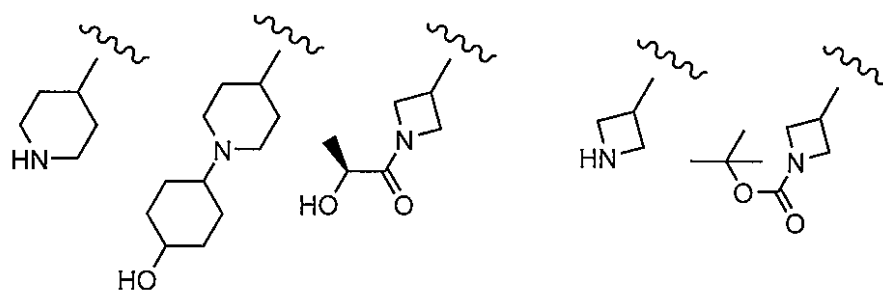
20



30

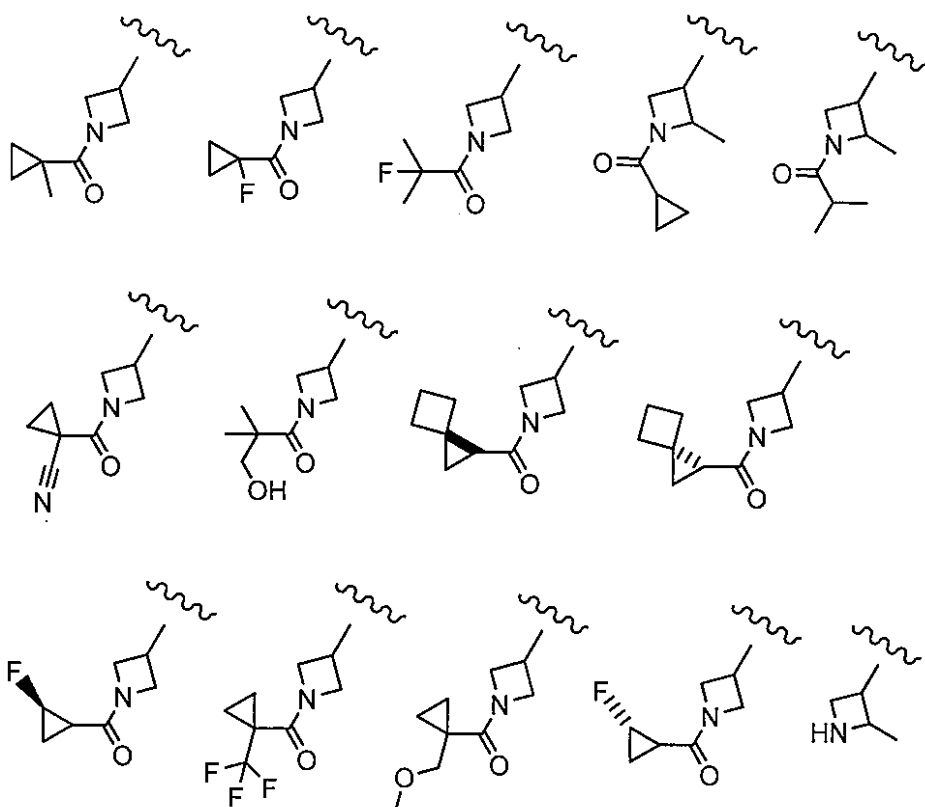


40



【 0 0 8 0 】

【化 7 - 2】



10

20

【0081】

[ここで波線は、付加の位置を示す] が含まれる。

R^2 の例示の態様には、F、Cl、Br、I、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{COCH}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CONHCH}_3$ 、 $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{NHCOCH}_3$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{SCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、及び $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ より独立して選択される1以上の基で置換されていてもよい $\text{C}_1 - \text{C}_{12}$ アルキルが含まれる。

30

【0082】

R^2 の例示の態様には、 CH_3 が含まれる。

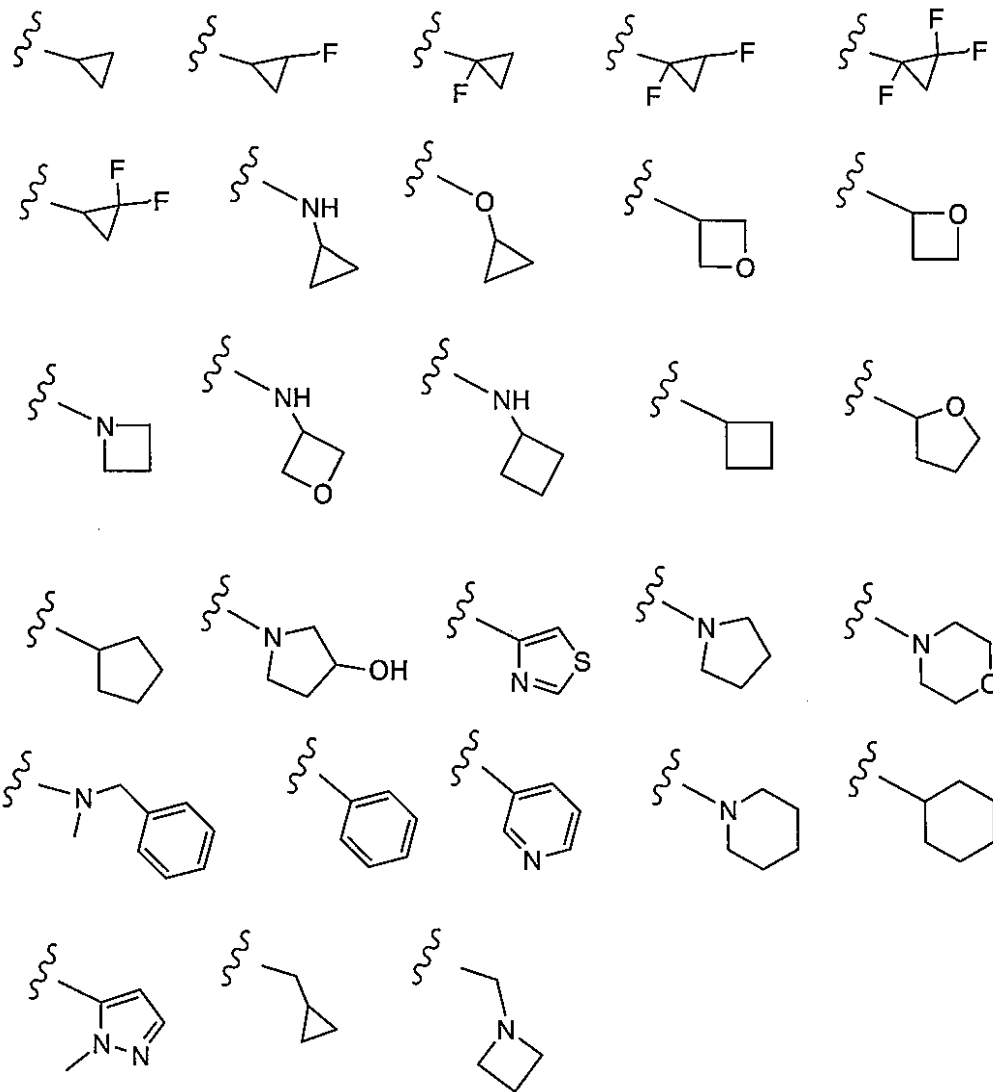
R^3 の二環式ヘテロアリールの例示の態様は、F、Cl、Br、I、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OCH}_3)\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{F}$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{F}$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2\text{F}$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{F}_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{COCH}_3$ 、 $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{NHCOCH}_3$ 、 $-\text{NHCOCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHCOCH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $=\text{O}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ より独立して選択される1以上の基、及び

40

50

【0083】

【化8】



10

20

30

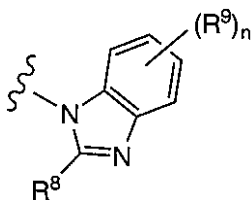
【0084】

[ここで波線は、付加の位置を示す] より選択される基で置換される。

R³ の例示の態様には：

【0085】

【化9】



40

【0086】

[ここで波線は、付加の位置を示し、そしてここでR⁸は、水素、C₁-C₁₂アルキル、C₂-C₈アルケニル、C₂-C₈アルキニル、C₃-C₁₂カルボシクリル、3~20個の環原子があるヘテロシクリル、C₆-C₂₀アリール、5~20個の環原子があるヘテロアリール、-(C₁-C₁₂アルキレン)-(3~20個の環原子があるヘテロシクリル)、-NH-(C₁-C₁₂アルキレン)-(3~20個の環原子があるヘテロシクリル)、-N(C₁-C₁₂アルキル)-(C₁-C₁₂アルキレン)-(3~20個の環原子があるヘテロシクリル)、-NH-(3~20個の環原子があるヘテロシクリル)

50

)、 $-O-$ (3~20個の環原子があるヘテロシクリル)、 $-NH-$ (C_3-C_{12} カルボシクリル)、 $-O-$ (C_3-C_{12} カルボシクリル)、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONH$ (C_1-C_{12} アルキル)、 $-CON$ (C_1-C_{12} アルキル)₂、 $-CO$ (C_1-C_{12} アルキル)、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH$ (C_1-C_{12} アルキル)、 $-N$ (C_1-C_{12} アルキル)₂、 $-NHCO$ (C_1-C_{12} アルキル)、 $-NHS$ (O)₂ (C_1-C_{12} アルキル)、 $-N$ (C_1-C_{12} アルキル) S (O)₂ (C_1-C_{12} アルキル)、 $-OH$ 、 $-O$ (C_1-C_{12} アルキル)、 $-NHC$ ($=O$) NH (C_1-C_{12} アルキル)、 $-SH$ 、 $-S$ (C_1-C_{12} アルキル)、 $-S$ (O) (C_1-C_{12} アルキル)、 $-S$ (O)₂ (C_1-C_{12} アルキル)、 $-S$ (O)₂ NH_2 、 $-S$ (O)₂ NH (C_1-C_{12} アルキル)、及び $-S$ (O)₂ N (C_1-C_{12} アルキル)₂であり、ここで該アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-COCH_3$ 、 $-CO_2CH_3$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHCH_3$ 、 $-CON$ (CH_3)₂、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NHC$ OCH_3 、 $-NHS$ (O)₂ CH_3 、 $=O$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-S$ (O)₂ N (CH_3)₂、 $-SH$ 、 $-SCH_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、及び $-S$ (O)₂ CH_3 より独立して選択される1以上の基で置換されていてもよく；

10

R^9 は、F、Cl、Br、I、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH$ (CH_3)₂、 $-CH_2CH$ (CH_3)₂、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-COCH_3$ 、 $-CO_2CH_3$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHCH_3$ 、 $-CON$ (CH_3)₂、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NHC$ OCH_3 、 $-NHS$ (O)₂ CH_3 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-S$ (O)₂ N (CH_3)₂、 $-SCH_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、及び $-S$ (O)₂ CH_3 より独立して選択され；そして

20

n は、0、1、2、3、又は4である]が含まれる。

【0087】

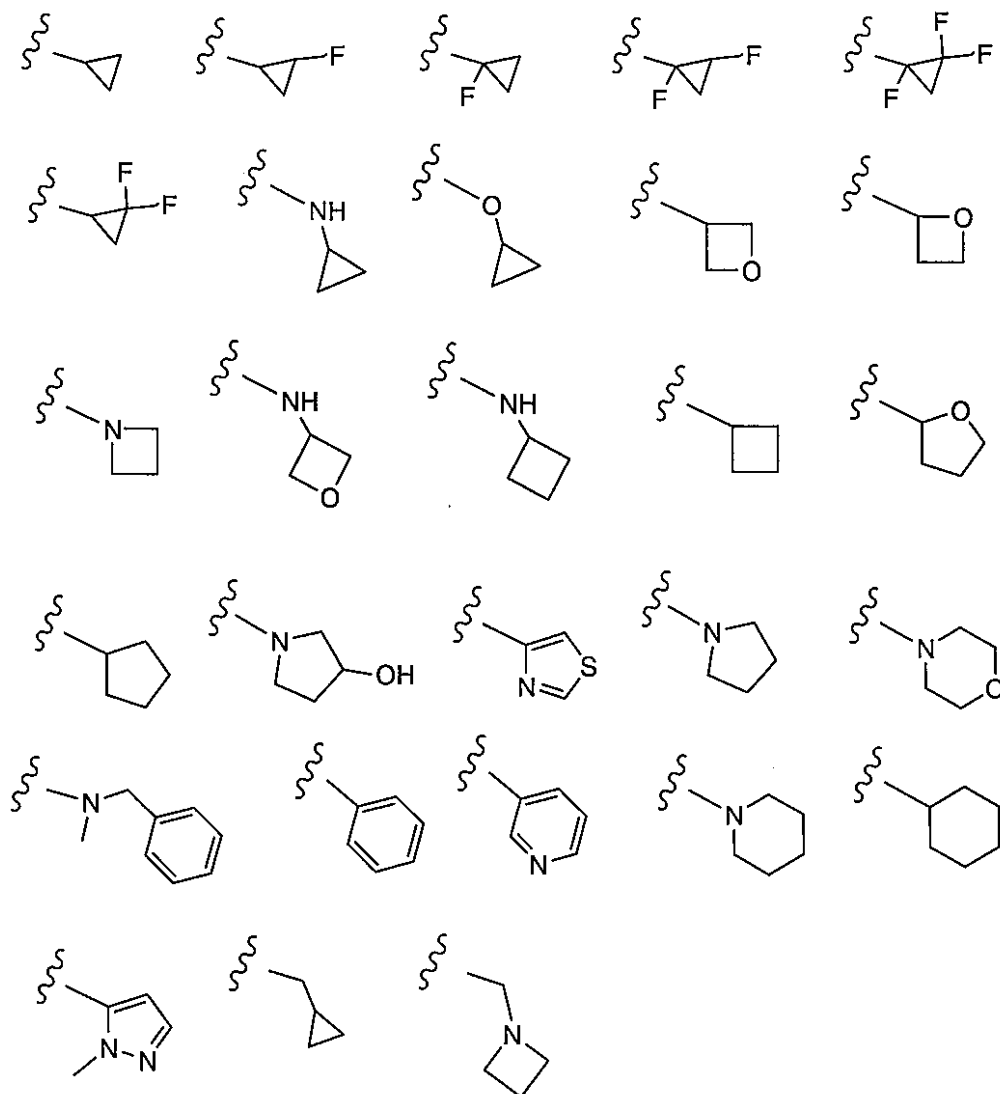
ある態様では、 R^8 が、H、F、Cl、Br、I、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH$ (CH_3)₂、 $-C$ (CH_3)₃、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2C$ (CH_3)₂ OH 、 $-CH$ (CH_3) OH 、 $-CH$ (CH_2CH_3) OH 、 $-CH_2CH$ (OH) CH_3 、 $-CH_2CH$ (OCH_3) CH_3 、 $-C$ (CH_3)₂ OH 、 $-C$ (CH_3)₂ OCH_3 、 $-CH$ (CH_3) F 、 $-C$ (CH_3) F_2 、 $-CH$ (CH_2CH_3) F 、 $-C$ (CH_2CH_3)₂ F 、 $-CO_2H$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CON$ (CH_2CH_3)₂、 $-COCH_3$ 、 $-CON$ (CH_3)₂、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N$ (CH_3)₂、 $-NHCH_2CH_3$ 、 $-NHCH$ (CH_3)₂、 $-NHC$ H_2CH_2OH 、 $-NHCH_2CH_2OCH_3$ 、 $-NHC$ OCH_3 、 $-NHC$ OCH_2CH_3 、 $-NHC$ OCH_2OH 、 $-NHS$ (O)₂ CH_3 、 $-N$ (CH_3) S (O)₂ CH_3 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH$ (CH_3)₂、 $-SH$ 、 $-NHC$ ($=O$) $NHCH_3$ 、 $-NHC$ ($=O$) $NHCH_2CH_3$ 、 $-S$ (O) CH_3 、 $-S$ (O) CH_2CH_3 、 $-S$ (O)₂ CH_3 、 $-S$ (O)₂ NH_2 、 $-S$ (O)₂ $NHCH_3$ 、 $-S$ (O)₂ N (CH_3)₂、 $-CH_2S$ (O)₂ CH_3 、及び

30

40

【0088】

【化 10】



10

20

30

【0089】

〔ここで波線は、付加の位置を示す〕より選択される基より選択される。

ある態様では、 R^7 が、F、Cl、Br、I、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{COCH}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{COCH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{COC}(\text{OH})(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{COCH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CONHCH}_3$ 、 $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NHCOCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{COCH}_3$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CONH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $=\text{O}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{SCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})$ —シクロプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、オキセタニル、及びモルホリノである。

40

【0090】

ある態様では、 n が0である。

本発明の式 I の化合物は、不斉中心又はキラル中心を含有する場合があるので、異なる立体異性型で存在し得る。本発明の化合物のすべての立体異性型は、限定されないが、ジ

50

アステレオマー、エナンチオマー、及びアトルプ異性体、並びにラセミ混合物のようなこれらの混合物を含めて、本発明の一部を形成する。

【0091】

加えて、本発明には、すべての幾何異性体及び位置異性体が含まれる。例えば、式 I の化合物が二重結合又は縮合環を取り込むならば、そのシス及びトランス型、並びにその混合物が本発明の範囲内に含まれる。単一の位置異性体と位置異性体の混合物も本発明の範囲内にある。

【0092】

本明細書に示す構造において、特別なキラル原子の立体化学が特定されない場合、すべての立体異性体が考慮されて、本発明の化合物として含まれる。特別の配置を表す楔線又は破線によって立体化学が特定される場合、その立体異性体は、そのように特定されて明確化される。

10

【0093】

本発明の化合物は、非溶媒和型だけでなく、水、エタノール、等のような医薬的に許容される溶媒との溶媒和型でも存在し得て、本発明には、溶媒和型と非溶媒和型の両方が含まれると企図される。

【0094】

本発明の化合物は、異なる互変異性型でも存在し得て、すべてのそのような形態が本発明の範囲内に含まれる。「互変異性体」又は「互変異性型」という用語は、低いエネルギー障壁を介して相互変換可能である、異なるエネルギーの構造異性体を意味する。例えば、プロトン互変異性体（プロトトロピック互変異性体としても知られる）には、ケト-エノール及びイミン-エナミン異性化のような、プロトンの移動による相互変換物が含まれる。原子価互変異性体には、結合電子のいくつかの再構成による相互変換物が含まれる。

20

【0095】

本発明には、天然で通常見出される原子量又は質量数とは異なる原子量又は質量数を有する原子によって1以上の原子が置き換えられていること以外は本明細書に引用するものと同一である、本発明の同位体標識化合物も含まれる。特定されるような特別な原子又は元素のすべての同位体とそれらの使用が本発明の化合物の範囲内にあると考慮される。本発明の化合物の中へ取り込むことができる例示の同位体には、 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{32}P 、 ^{33}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{123}I 、及び ^{125}I のような、水素、炭素、窒素、酸素、リン、イオウ、フッ素、塩素、及びヨウ素の同位体が含まれる。本発明のある同位体標識化合物（例えば、 ^3H 及び ^{14}C で標識されたもの）は、化合物及び／又は基質の組織分布アッセイに有用である。トリチウム化（ ^3H ）及び炭素-14（ ^{14}C ）の同位体は、その製造の容易さと検出可能性のために有用である。さらに、重水素（即ち、 ^2H ）のようなより重い同位体での置換は、より大きな代謝安定性より生じるある種の療法上の利点（例えば、*in vivo* 半減期の増加、又は薬物必要量の低減）をもたらす場合があるので、ある状況において好ましい場合がある。 ^{15}O 、 ^{13}N 、 ^{11}C 、及び ^{18}F のような陽電子放射同位体は、基質の受容体占有度を試験する陽電子放射断層撮影（PET）試験に有用である。本発明の同位体標識化合物は、一般に、同位体標識試薬を非同位体標識試薬に代用することによって、下記に記載の「スキーム」及び／又は「実施例」に開示されるのに類似した手順に従うことによって製造することができる。

30

40

【0096】

式 I の化合物の酵素活性（又は他の生理活性）の阻害剤としての相対的な効力は、各化合物がその活性を既定義の程度まで阻害する濃度を決定してからその結果を比較することによって確定することができる。典型的には、その好ましい決定は、ある生化学アッセイにおいてその活性の50%を阻害する濃度、即ち、50%阻害濃度又は「 IC_{50} 」である。 IC_{50} 値の決定は、当該技術分野で知られた慣用の技術を使用して達成することができる。一般には、 IC_{50} は、研究下にある阻害剤のある範囲の濃度の存在下に所与の酵素の活性を測定することによって、決定することができる。次いで、この実験的に得ら

50

れた酵素活性の数値を、使用した阻害剤濃度に対してプロットする。(あらゆる阻害剤の非存在下での活性と比較して) 50%酵素活性を示す阻害剤の濃度を IC_{50} 値とみなす。同様に、活性の適正な定量を介して、他の阻害濃度を明確にすることができる。例えば、ある設定では、90%阻害濃度(即ち、 IC_{90})等を確定することが望ましい場合がある。

【0097】

従って、「選択的PI3Kデルタ阻害剤」は、PI3Kデルタに対して、ありとあらゆる他のクラスI PI3Kファミリーメンバーに対する IC_{50} より少なくとも10倍低い50%阻害濃度(IC_{50})を示す化合物を意味すると理解することができる。

【0098】

式Iの化合物のPI3キナーゼ活性の活性の定量は、いくつかの直接的及び間接的な検出法によって可能である。本明細書に記載のある例示化合物について、PI3Kアルファ、ベータ、ガンマ、及びデルタのアイソフォームを阻害するそれらの能力をアッセイした(実施例901)。

PI3Kデルタの阻害についての IC_{50} 値の範囲は、1nM(ナノモル濃度)〜約10 μ M(マイクロモル濃度)未満であった。本発明のある例示化合物は、10nM未満のPI3Kデルタ阻害 IC_{50} 値を有した。該化合物は、他のクラスIa PI3キナーゼに優って、クラスIa PI3キナーゼであるp110 δ (デルタ)アイソフォームに選択的であるので、p110 α (アルファ)アイソフォームとp110 β (ベータ)アイソフォームの両方に優って、p110 δ アイソフォームに選択的である。特に、それらは、p110 α (アルファ)に優って、p110 δ (デルタ)に選択的である。該化合物はまた、クラスIbキナーゼであるp110 γ (ガンマ)に優ってp110 δ アイソフォームに選択的である。本発明の式Iの化合物によって示される、PI3キナーゼのp110 α (アルファ)アイソフォームに優るp110 δ (デルタ)への選択性は、生化学的 IC_{50} 値の比によって例示される(実施例901)ように、少なくとも10倍である。

【0099】

ある式Iの化合物は、癌のような過剰増殖性障害を治療するための抗増殖活性を有し得る。式Iの化合物は、哺乳動物において腫瘍成長を阻害し得るので、ヒト癌患者を治療するのに有用であり得る。式Iの化合物について、参照により本明細書に組み込まれる、WO2006/046031; US2008/0039459; US2008/0076768; US2008/0076758; WO2008/070740; WO2008/073785中の方法に従って、in vitro 細胞増殖活性と in vivo 腫瘍増殖阻害を試験することができる。

【0100】

本発明の化合物による薬物誘発性免疫抑制の評価は、誘発関節炎の齧歯動物モデルのような in vivo 機能検査と、疾患スコア、T細胞依存性抗体応答(TDAR)、及び遅延型過敏症(DTH)を評価する療法的又は予防的治療を使用して実施することができる。感染症又は腫瘍抵抗性に対する宿主防御のマウスモデルが含まれる他の in vivo 系(Burleson GR, Dean JH, and Munson AE. 「免疫毒性学の方法(Methods in Immunotoxicology)」第1巻、Wiley-Liss, ニューヨーク、1995)も、観測される免疫抑制の本質又は機序を解明するために考慮される場合がある。この in vivo 試験系は、免疫能力の評価についての十分に確立された in vitro 又は ex vivo 機能アッセイによって補完することができる。これらのアッセイは、マイトジェン又は特異抗原に応答したB細胞又はT細胞の増殖、B若しくはT細胞又は不死化B若しくはT細胞系におけるPI3K経路を介したシグナル伝達の測定、B若しくはT細胞シグナル伝達に応答した細胞表面マーカー、ナチュラルキラー(NK)細胞活性、肥満細胞活性、肥満細胞脱顆粒化、マクロファージの食作用又は殺傷活性、及び好中球の酸化的バースト及び/又は走化性の測定を含む場合がある。上記試験のそれぞれでは、特別なエファクター細胞(例、リンパ球、NK、単球/マクロファージ、好中球)によるサイトカイン産生の定量を含めてよい。この in vitro 及び ex vivo アッセイは、リンパ系組織及び/又は末梢血液を使用する前臨床試験と臨床試験の

いずれにも適用することができる (House RV. 「免疫毒性学におけるサイトカイン測定の理論と実践 (Theory and practice of cytokine assessment in immunotoxicology)」 (1999) Methods 19: 17-27; Hubbard AK. 「マクロファージ機能に対する生体異物の効果: 生体外での評価 (Effects of xenobiotics on macrophage function: evaluation in vitro)」 (1999) Methods; 19: 8-16; LebrechH, et al (2001) Toxicology 158: 25-29)。

【0101】

ヒト関節炎を模倣する自己免疫機序のラット及びマウスモデルを使用するコラーゲン誘発関節炎 (CIA) 6週詳細試験 (実施例902)。コラーゲン誘発関節炎 (CIA) は、ヒトの慢性関節リウマチ (RA) の最も普通に使用される動物モデルの1つである。CIAのある動物において進展する関節の炎症は、RAのある患者で観察される炎症に酷似している。腫瘍壊死因子 (TNF) を遮断することは、それがRA患者の治療においてきわめて有効な療法であるのと同様に、CIAの有効な治療法である。CIAは、T細胞と抗体 (B細胞) の両方によって媒介される。マクロファージは、疾患進展の間の組織傷害に媒介するのに重要な役割を担うと考えられている。CIAは、完全フロイントアジュバント (CFA) に乳化したコラーゲンで動物を免疫化することによって誘導される。それは、最も一般的にはDBA/1マウス系統において誘発されるが、その疾患は、ルイスラットにおいても誘発することができる。

【0102】

自己免疫及び/又は炎症性疾患の病理発生にB細胞が重要な役割を担うとする十分な証拠がある。B細胞を除去する、リツキサン (Rituxan) のようなタンパク質ベースの治療薬は、慢性関節リウマチのような自己抗体促進性の炎症性疾患に対して有効である (Rastetter et al. (2004) Annu Rev Med 55:477)。CD69は、T細胞、胸腺細胞、B細胞、NK細胞、好中球、及び好酸球が含まれる白血球中の初期活性化マーカーである。CD69ヒト全血アッセイ (実施例903) は、表面IgMをヤギF(ab')₂抗ヒトIgMと架橋連結させることによって活性化される、ヒト全血中のBリンパ球によるCD69の産生を阻害する化合物の能力を定量する。

【0103】

T細胞依存性抗体応答 (TDAR) は、化合物の潜在的な免疫毒性効果を試験する必要がある場合の、免疫機能検査の予測アッセイである。ヒツジ赤血球 (SRBC) を抗原として使用する、IgM-プラーク形成細胞 (PFC) アッセイは、現在、広く受け入れられて検証された標準試験法である。TDARは、米国立毒性プログラム (NTP) データベースに基づいた、マウスにおける成人曝露免疫毒性検出のきわめて予測可能なアッセイであることが証明された (M.I. Luster et al (1992) Fundam. Appl. Toxicol. 18:200-210)。このアッセイの有用性は、それが免疫応答のいくつかの重要な成分に関連する包括的な測定であるという事実に由来する。TDARは、以下の細胞コンパートメントの諸機能に依存する: (1) マクロファージ又は樹状細胞のような、抗原提示細胞; (2) その応答の発生において、並びにアイソタイプスイッチングにおいて不可欠の参画因子 (players) であるヘルパーT細胞; 及び (3) 最終的なエフェクター細胞であって、抗体産生の主因となるB細胞。化学品誘発性の変化は、どの1つのコンパートメントでも、全体のTDARにおいて有意な変化を引き起こす可能性がある (G.R. Burleson, J.H. Dean and A.E. Munson (監修) 「免疫毒性学の最新手法 (Modern Methods in Immunotoxicology)」第1巻、Wiley-Liss Publishers, ニューヨーク州ニューヨーク (1995) 71-108 頁中 M. P. Holsapple)。通常、このアッセイは、抗原特異的抗体を分泌する形質細胞を検出するために、可溶性抗体の測定用のELISA (R. J. Smialowicz et al (2001) Toxicol. Sci. 61: 164-175) として、又はプラーク (又は抗体) 形成細胞アッセイ (L. Guo et al (2002) Toxicol. Appl. Pharmacol. 181: 219-227) のいずれかとして実施される。選択される抗原は、全細胞 (例、ヒツジ赤血球) 又は可溶性タンパク質抗原 (T. Miller et al (1998) Toxicol. Sci. 42: 129-135) のいずれかである。

【0104】

表1及び表2中の例示の式Iの化合物は、本発明の方法に従って作製し、特性決定して

10

20

30

40

50

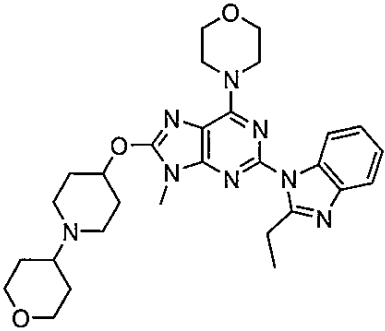
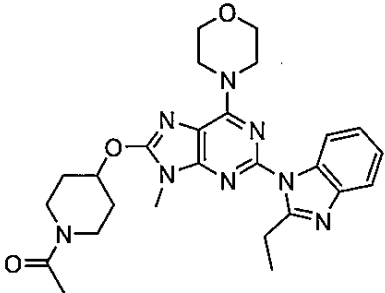
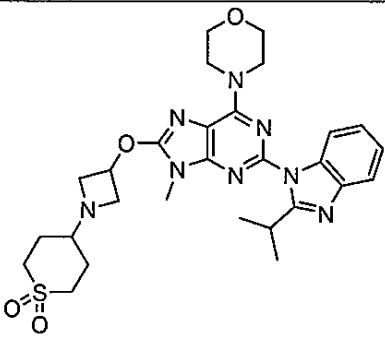
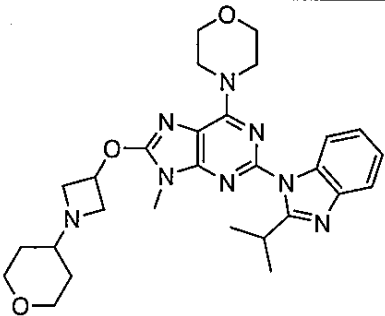
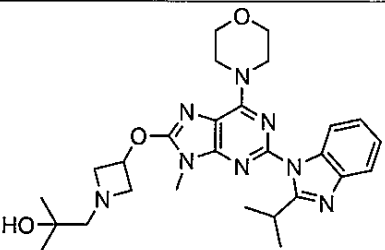
、P I 3 Kデルタの阻害と選択性を試験して、以下の構造と対応する名称を有する（Chem Draw Ultra, バージョン 9.0.1, CambridgeSoft Corp., マサチューセッツ州ケンブリッジ）。

【0105】

表1

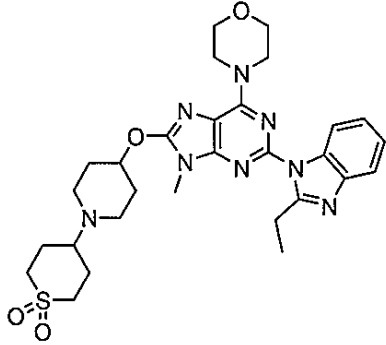
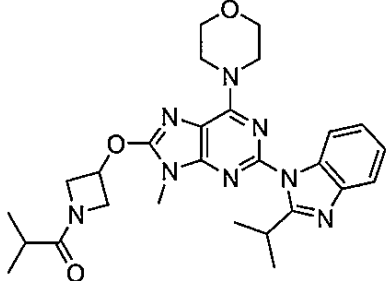
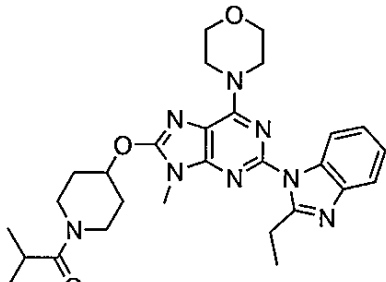
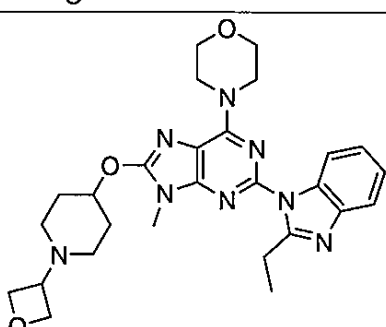
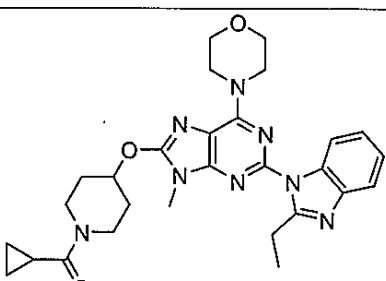
【0106】

【表 1 - 1】

番号	構造	名称
101		4-(2-(2-エチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-メチル-8-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-イルオキシ)-9H-プリン-6-イル)モルホリン
102		1-(4-(2-(2-エチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-メチル-6-モルホリノ-9H-プリン-8-イルオキシ)ピペリジン-1-イル)エタノン
103		4-(2-(2-イソプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-メチル-8-(1-(1,1-ジオキソ-テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アゼチジン-3-イルオキシ)-9H-プリン-6-イル)モルホリン
104		4-(2-(2-イソプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-メチル-8-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アゼチジン-3-イルオキシ)-9H-プリン-6-イル)モルホリン
105		1-(3-(2-(2-イソプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-メチル-6-モルホリノ-9H-プリン-8-イルオキシ)アゼチジン-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール

【0107】

【表 1 - 2】

106		4-(2-(2-エチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-メチル-8-(1-(1,1-ジオキソ-テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル) ピペリジン-4-イルオキシ)-9H-プリン-6-イル) モルホリン
107		1-(3-(2-(2-イソプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-メチル-6-モルホリノ-9H-プリン-8-イルオキシ) アゼチジン-1-イル)-2-メチルプロパン-1-オン
108		1-(4-(2-(2-エチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-メチル-6-モルホリノ-9H-プリン-8-イルオキシ) ピペリジン-1-イル)-2-メチルプロパン-1-オン
109		4-(2-(2-エチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-メチル-8-(1-(オキセタン-3-イル) ピペリジン-4-イルオキシ)-9H-プリン-6-イル) モルホリン
110		シクロプロピル(4-(2-(2-エチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-メチル-6-モルホリノ-9H-プリン-8-イルオキシ) ピペリジン-1-イル) メタノン

【 0 1 0 8 】

【表 1 - 3】

111		4-(2-(2-イソプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-メチル-8-(1-(オキセタン-3-イル)アゼチジン-3-イルオキシ)-9H-プリン-6-イル)モルホリン
112		1-(4-(2-(2-エチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-メチル-6-モルホリノ-9H-プリン-8-イルオキシ)ピペリジン-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-1-オン
113		1-(4-(2-(2-エチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-メチル-6-モルホリノ-9H-プリン-8-イルオキシ)ピペリジン-1-イル)-2,2-ジメチルプロパン-1-オン
114		4-(2-(2-エチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-メチル-8-(1-(1,1-ジオキソテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アゼチジン-3-イルオキシ)-9H-プリン-6-イル)モルホリン
115		1-(3-(2-(2-エチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-メチル-6-モルホリノ-9H-プリン-8-イルオキシ)アゼチジン-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-1-オン

10

20

30

40

【表 1 - 4】

116		4-(2-(2-エチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-メチル-8-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アゼチジン-3-イルオキシ)-9H-プリン-6-イル)モルホリン
117		(R)-1-(3-(2-(2-エチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-メチル-6-モルホリノ-9H-プリン-8-イルオキシ)アゼチジン-1-イル)-2-メトキシプロパン-1-オン
118		4-(8-(1-(シクロプロピルスルホニル)アゼチジン-3-イルオキシ)-2-(2-エチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-メチル-9H-プリン-6-イル)モルホリン
119		シクロプロピル(3-(2-(2-エチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-メチル-6-モルホリノ-9H-プリン-8-イルオキシ)アゼチジン-1-イル)メタノン
120		(S)-1-(3-(2-(2-エチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-メチル-6-モルホリノ-9H-プリン-8-イルオキシ)アゼチジン-1-イル)-2-メトキシプロパン-1-オン

10

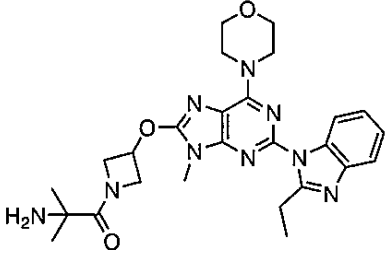
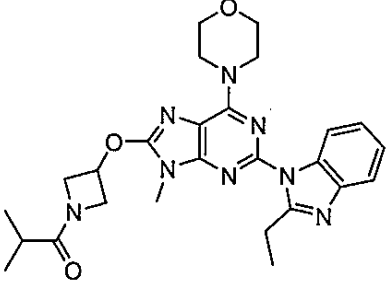
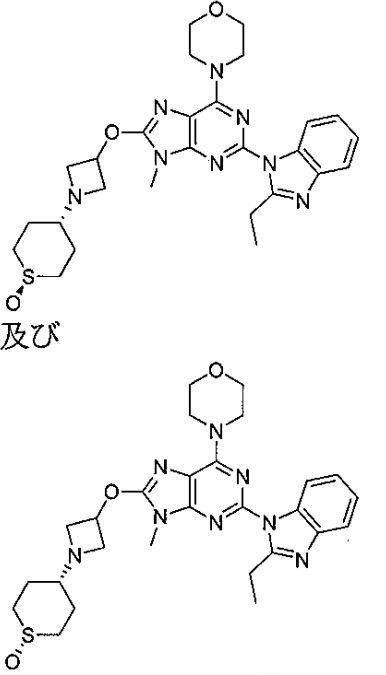
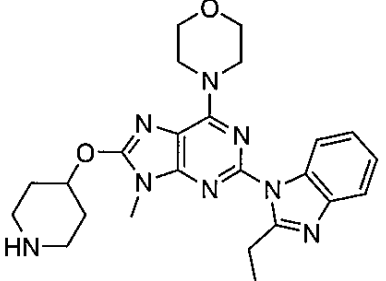
20

30

40

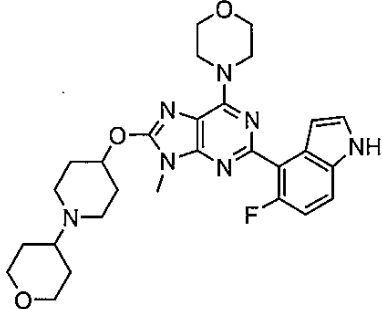
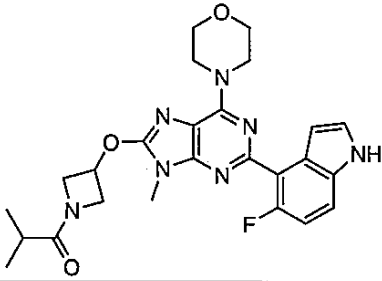
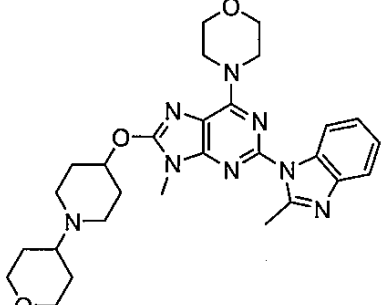
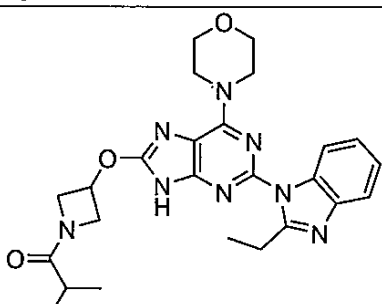
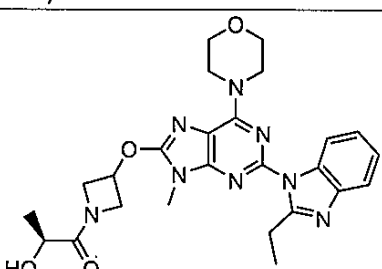
【 0 1 1 0 】

【表 1 - 5】

121		2-アミノ-1-(3-(2-(2-エチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-メチル-6-モルホリノ-9H-プリン-8-イルオキシ)アゼチジン-1-イル)-2-メチルプロパン-1-オン
122		1-(3-(2-(2-エチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-メチル-6-モルホリノ-9H-プリン-8-イルオキシ)アゼチジン-1-イル)-2-メチルプロパン-1-オン
123		4-(2-(2-エチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-メチル-8-(1-(1-オキソ-テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アゼチジン-3-イルオキシ)-9H-プリン-6-イル)モルホリン
124		4-(2-(2-エチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-メチル-8-(ピペリジン-4-イルオキシ)-9H-プリン-6-イル)モルホリン

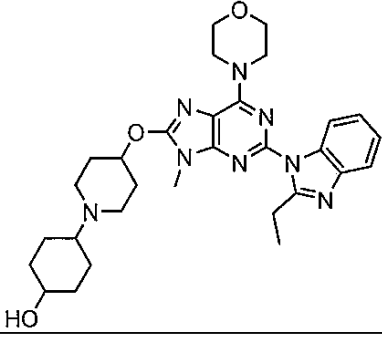
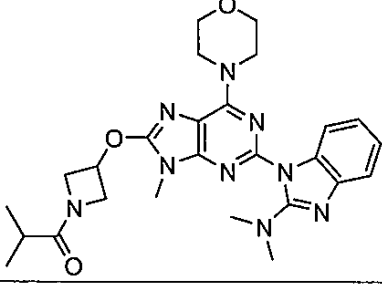
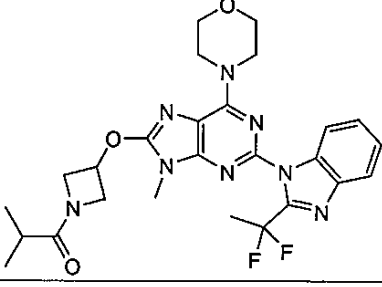
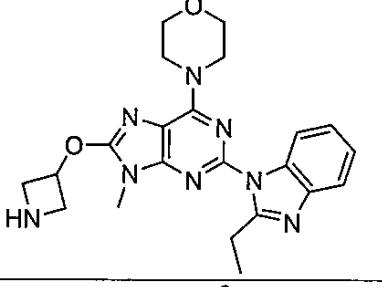
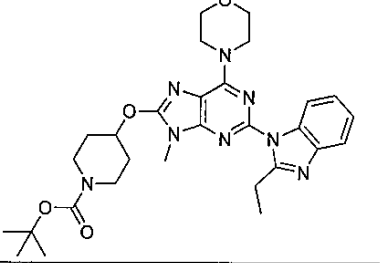
【 0 1 1 1 】

【表 1 - 6】

125		4-(2-(5-フルオロ-1H-インドール-4-イル)-9-メチル-8-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) ピペリジン-4-イルオキシ)-9H-プリン-6-イル) モルホリン	
126		1-(3-(2-(5-フルオロ-1H-インドール-4-イル)-9-メチル-6-モルホリノ-9H-プリン-8-イルオキシ) アゼチジン-1-イル)-2-メチルプロパン-1-オン	10
127		4-(9-メチル-2-(2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-8-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) ピペリジン-4-イルオキシ)-9H-プリン-6-イル) モルホリン	20
128		1-(3-(2-(2-エチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-6-モルホリノ-9H-プリン-8-イルオキシ) アゼチジン-1-イル)-2-メチルプロパン-1-オン	30
129		(S)-1-(3-(2-(2-エチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-メチル-6-モルホリノ-9H-プリン-8-イルオキシ) アゼチジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロパン-1-オン	40

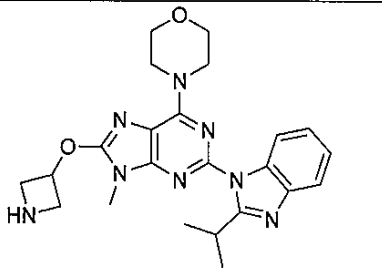
【 0 1 1 2 】

【表 1 - 7】

130		4-(4-(2-(2-エチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-メチル-6-モルホリノ-9H-プリン-8-イルオキシ)ピペリジン-1-イル)シクロヘキサノール	10
131		1-(3-(2-(2-(ジメチルアミノ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-メチル-6-モルホリノ-9H-プリン-8-イルオキシ)アゼチジン-1-イル)-2-メチルプロパン-1-オン	20
132		1-(3-(2-(2-(1,1-ジフルオロエチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-メチル-6-モルホリノ-9H-プリン-8-イルオキシ)アゼチジン-1-イル)-2-メチルプロパン-1-オン	30
133		4-(8-(アゼチジン-3-イルオキシ)-2-(2-エチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-メチル-9H-プリン-6-イル)モルホリン	40
134		4-(2-(2-エチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-メチル-6-モルホリノ-9H-プリン-8-イルオキシ)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル	

【 0 1 1 3 】

【表 1 - 8】

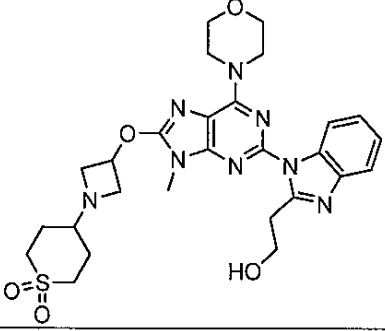
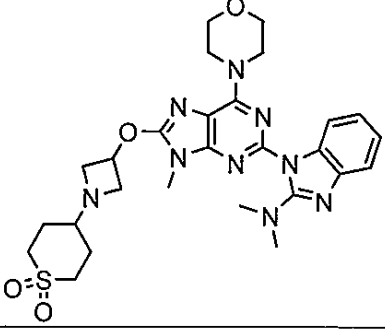
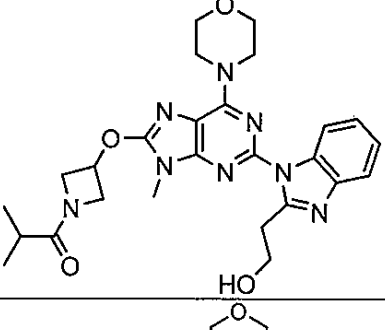
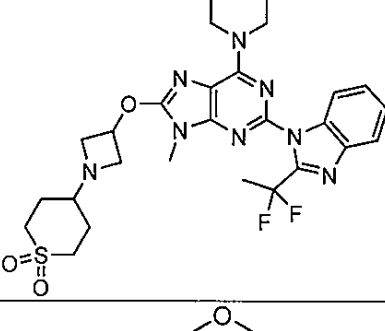
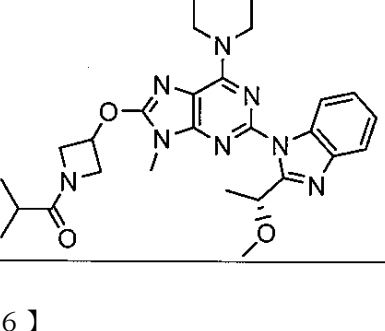
135		4-(8-(アゼチジン-3-イルオキシ)-2-(2-イソプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-メチル-9H-プリン-6-イル)モルホリン	50
-----	---	--	----

【 0 1 1 4 】

表 2

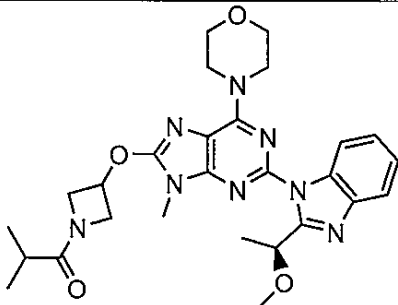
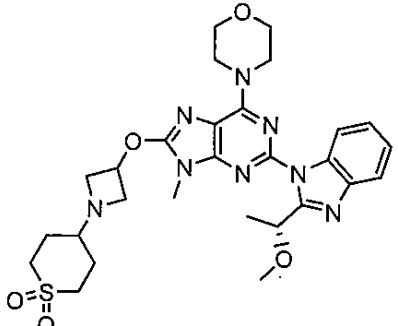
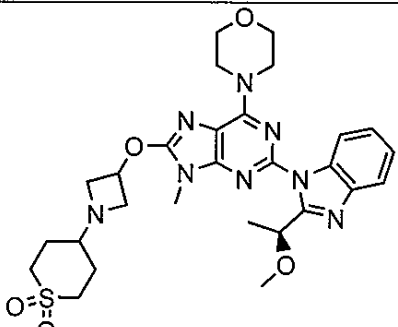
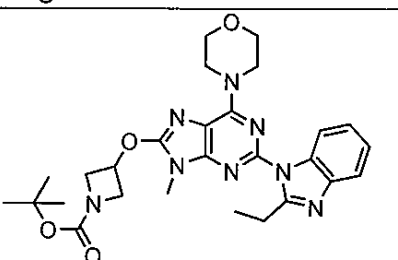
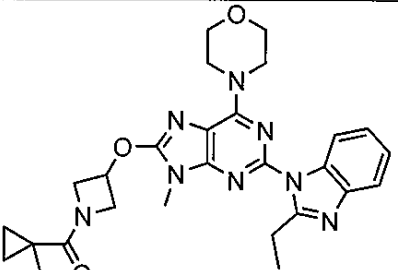
【 0 1 1 5 】

【 表 2 - 1 】

136		2-((1-(9-メチル-6-モルホリノ-8-(1-(1,1-ジオキソ-テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アゼチジン-3-イルオキシ)-9H-プリン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エタノール	10
137		N,N-ジメチル-1-(9-メチル-6-モルホリノ-8-(1-(1,1-ジオキソ-テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アゼチジン-3-イルオキシ)-9H-プリン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン	20
138		1-(3-(2-(2-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-メチル-6-モルホリノ-9H-プリン-8-イルオキシ)アゼチジン-1-イル)-2-メチルプロパン-1-オン	30
139		4-(2-(2-(1,1-ジフルオロエチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-メチル-8-(1-(1,1-ジオキソ-テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アゼチジン-3-イルオキシ)-9H-プリン-6-イル)モルホリン	40
140		(R)-1-(3-(2-(2-(1-メトキシエチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-メチル-6-モルホリノ-9H-プリン-8-イルオキシ)アゼチジン-1-イル)-2-メチルプロパン-1-オン	40

【 0 1 1 6 】

【表 2 - 2】

141		(S)-1-(3-(2-(2-(1-メトキシエチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-メチル-6-モルホリノ-9H-プリン-8-イルオキシ)アゼチジン-1-イル)-2-メチルプロパン-1-オン
142		(R)-4-(2-(2-(1-メトキシエチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-メチル-8-(1-(1,1-ジオキソ-テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アゼチジン-3-イルオキシ)-9H-プリン-6-イル)モルホリン
143		(S)-4-(2-(2-(1-メトキシエチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-メチル-8-(1-(1,1-ジオキソ-テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アゼチジン-3-イルオキシ)-9H-プリン-6-イル)モルホリン
144		3-(2-(2-エチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-メチル-6-モルホリノ-9H-プリン-8-イルオキシ)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル
145		(3-(2-(2-エチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-メチル-6-モルホリノ-9H-プリン-8-イルオキシ)アゼチジン-1-イル)(1-メチルシクロプロピル)メタノン

10

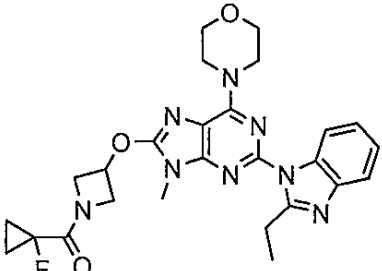
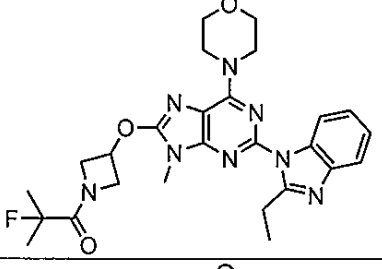
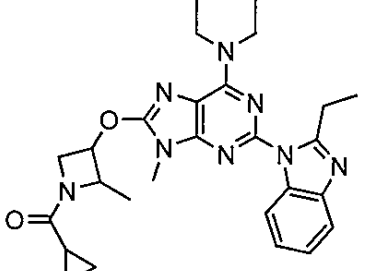
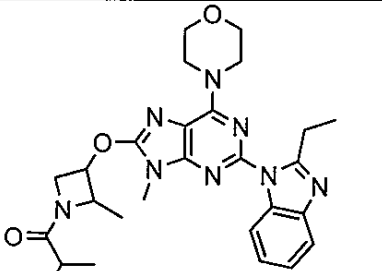
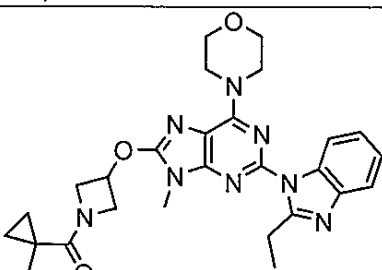
20

30

40

【 0 1 1 7 】

【表 2 - 3】

146		(3-(2-(2-エチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-メチル-6-モルホリノ-9H-プリン-8-イルオキシ)アゼチジン-1-イル)(1-フルオロシクロプロピル)メタノン
147		1-(3-(2-(2-エチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-メチル-6-モルホリノ-9H-プリン-8-イルオキシ)アゼチジン-1-イル)-2-フルオロ-2-メチルプロパン-1-オン
148		シクロプロピル(3-(2-(2-エチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-メチル-6-モルホリノ-9H-プリン-8-イルオキシ)-2-メチルアゼチジン-1-イル)メタノン
149		1-(3-(2-(2-エチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-メチル-6-モルホリノ-9H-プリン-8-イルオキシ)-2-メチルアゼチジン-1-イル)-2-メチルプロパン-1-オン
150		1-(3-(2-(2-エチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-メチル-6-モルホリノ-9H-プリン-8-イルオキシ)アゼチジン-1-カルボニル)シクロプロパンカルボニトリル

10

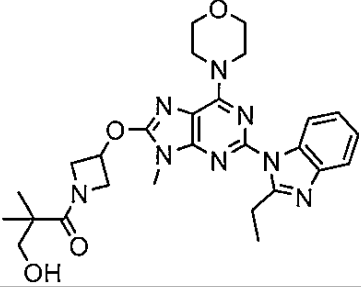
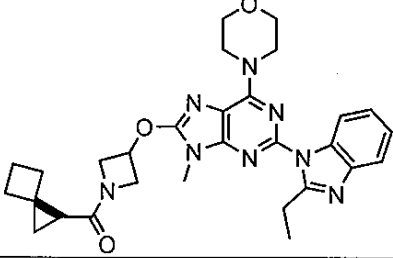
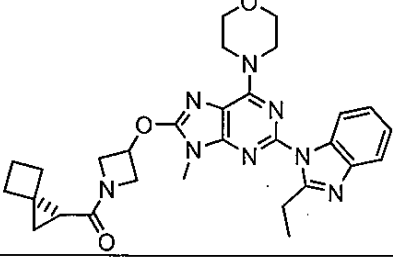
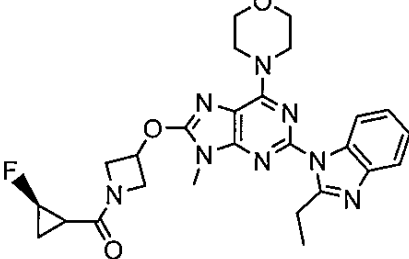
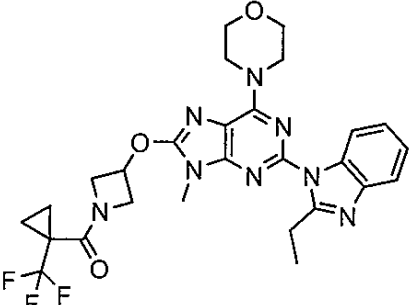
20

30

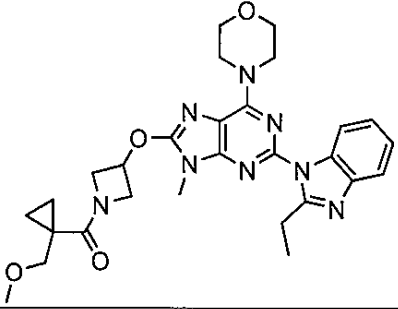
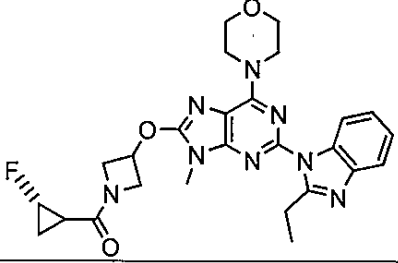
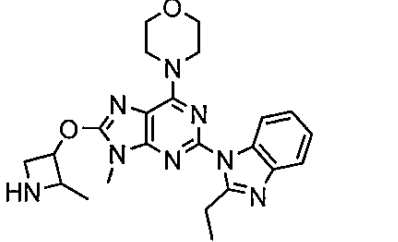
40

【 0 1 1 8 】

【表 2 - 4】

151		1-(3-(2-(2-エチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-メチル-6-モルホリノ-9H-プリン-8-イルオキシ)アゼチジン-1-イル)-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロパン-1-オン
152		(S)-(3-(2-(2-エチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-メチル-6-モルホリノ-9H-プリン-8-イルオキシ)アゼチジン-1-イル)(スピロ[2.3]ヘキサン-1-イル)メタノン
153		(R)-(3-(2-(2-エチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-メチル-6-モルホリノ-9H-プリン-8-イルオキシ)アゼチジン-1-イル)(スピロ[2.3]ヘキサン-1-イル)メタノン
154		(3-(2-(2-エチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-メチル-6-モルホリノ-9H-プリン-8-イルオキシ)アゼチジン-1-イル)((2R)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン
155		(3-(2-(2-エチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-メチル-6-モルホリノ-9H-プリン-8-イルオキシ)アゼチジン-1-イル)(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)メタノン

【表 2 - 5】

156		(3-(2-(2-エチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-メチル-6-モルホリノ-9H-プリン-8-イルオキシ)アゼチジン-1-イル) (1-(メトキシメチル)シクロプロピル)メタノン
157		(3-(2-(2-エチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-メチル-6-モルホリノ-9H-プリン-8-イルオキシ)アゼチジン-1-イル) ((2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン
158		4-(2-(2-エチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-メチル-8-(2-メチルアゼチジン-3-イルオキシ)-9H-プリン-6-イル)モルホリン

10

20

【0120】

本発明の式 I の化合物は、治療される状態に適正な経路によって投与してよい。好適な経路には、経口、非経口（皮下、筋肉内、静脈内、動脈内、皮内、鞣内、及び硬膜外が含まれる）、経皮、直腸、経鼻、局所（頬内及び舌下が含まれる）、腔、腹腔内、肺内、及び鼻腔内が含まれる。局所の免疫抑制治療では、移植片を移植前に阻害剤と灌流させるか又は他のやり方で接触させることが含まれる、病巣内投与によって該化合物を投与してよい。好ましい経路は、例えば、レシピエントの状態に応じて変化し得ると理解されよう。該化合物が経口で投与される場合、それは、医薬的に許容される担体又は賦形剤との丸剤、カプセル剤、錠剤、等として製剤化され得る。該化合物が非経口的に投与される場合、それは、下記に詳述されるように、医薬的に許容される非経口担体とともに、そして単位投与量の注射可能形態で製剤化され得る。

30

【0121】

ヒト患者を治療するための用量は、式 I の化合物の約 10 mg ～ 約 1000 mg の範囲に及ぶ場合がある。典型的な用量は、該化合物の約 100 mg ～ 約 300 mg であり得る。用量は、特別な化合物の吸収、分布、代謝、及び排泄が含まれる、薬物動態及び薬力学の諸特性に依存して、1 日 1 回（Q I D）、1 日 2 回（B I D）、又はより頻繁に投与してよい。加えて、毒性の諸要因も、投与量や投与レジメンに影響を及ぼす場合がある。経口投与される場合、丸剤、カプセル剤、又は錠剤は、特定の時間帯の間、毎日又はより低頻度で服用され得る。このレジメンは、いくつかの治療サイクルの間繰り返してよい。

40

【0122】

本発明の式 I の化合物は、P I 3 キナーゼ、特に P I 3 キナーゼの p 1 1 0 δ（デルタ）アイソフォームに関連した異常な細胞成長、機能、又は挙動より生じる、免疫障害、心臓血管系疾患、ウイルス感染症、炎症、代謝／内分泌障害、又は神経系障害のような疾患又は障害に罹患しているヒト又は動物の患者を治療するのに有用であるので、上記に定義されるような本発明の化合物のそれらへの投与を含んでなる方法によって治療される可能性がある。癌に罹患しているヒト又は動物の患者も、上記に定義されるような本発明の化

50

合物のそれらへの投与を含んでなる方法によって治療される可能性がある。患者の状態は、それによって向上又は改善する可能性がある。

【0123】

本発明の別の側面は、疾患を予防すること、治療すること、その重症度を軽減させることにおける式 I の化合物の使用を提供する。1つの態様において、疾患は、癌、免疫障害、心臓血管系疾患、ウイルス感染症、炎症、代謝／内分泌機能障害、及び神経系障害より選択されて、P I 3 キナーゼの p 1 1 0 デルタアイソフォームによって媒介される。

【0124】

本発明の別の側面は、疾患の治療用医薬品の製造における式 I の化合物の使用を提供する。1つの態様において、疾患は、癌、免疫障害、心臓血管系疾患、ウイルス感染症、炎症、代謝／内分泌機能障害、及び神経系障害より選択されて、P I 3 キナーゼの p 1 1 0 デルタアイソフォームによって媒介される。

【0125】

式 I の化合物は、全身及び局所の炎症、慢性関節リウマチのような免疫－炎症疾患、免疫抑制、臓器移植拒絶、アレルギー、潰瘍性大腸炎、クローン病、皮膚炎、喘息、全身性紅斑性狼瘡、シェーグレン症候群、多発性硬化症、強皮症／全身性硬化症、特発性紫斑性血小板減少症（I T P）、抗好中球細胞質抗体（A N C A）血管炎、慢性閉塞性肺疾患（C O P D）、乾癬といった哺乳動物細胞、生物体、又は関連する病理学的状態の *in vivo*、*in situ*、及び *in vivo* 診断又は治療に、並びに全般的な関節保護効果のために有用であり得る。

【0126】

本発明の方法には、慢性関節リウマチ、単関節炎、骨関節炎、痛風性関節炎、脊椎炎のような関節炎疾患；ベーチェット病；敗血症、敗血症ショック、エンドトキシンショック、グラム陰性菌敗血症、グラム陽性菌敗血症、及び毒素性ショック症候群；敗血症、外傷、又は出血に続発する多臓器損傷症候群；アレルギー性結膜炎、春季結膜炎、ブドウ膜炎、及び甲状腺関連眼疾患のような眼科系障害；好酸球性肉芽腫；喘息、慢性気管支炎、アレルギー性鼻炎、A R D S、慢性肺炎症性疾患（例、慢性閉塞性肺疾患）、珪肺症、肺サルコイドーシス、肋膜炎、肺炎、肺気腫、肺炎、気管支拡張症、及び肺酸素中毒のような肺又は気道の障害；心筋、脳、又は四肢の再灌流損傷；嚢胞性線維症のような線維症；ケロイド形成又は癒痕組織形成；アテローム性動脈硬化症；全身性紅斑性狼瘡（S L E）、自己免疫甲状腺炎、多発性硬化症、ある形態の糖尿病、及びレイノー症候群のような自己免疫疾患；並びに G V H D 及び同種移植片拒絶のような移植拒絶障害；慢性糸球体腎炎；慢性炎症性腸疾患（C I B D）、クローン病、潰瘍性大腸炎、及び壊死性腸炎のような炎症性腸疾患；接触皮膚炎、アトピー性皮膚炎、乾癬、又は蕁麻疹のような炎症性皮膚炎；感染による発熱及び筋痛；髄膜炎、脳炎、及び軽度外傷による脳又は脊髄の損傷のような、中枢若しくは末梢神経系の炎症性障害；シェーグレン症候群；白血球の管外漏出が関与する疾患；アルコール性肝炎；細菌性肺炎；抗原－抗体複合体媒介疾患；血液量減少性ショック；I 型糖尿病；急性及び遅延型過敏症；白血球の異混和性及び転移による病態；熱傷；顆粒球輸血関連症候群；及びサイトカイン誘発性中毒といった疾患を治療することが含まれる。

【0127】

本発明の方法は、再灌流損傷、即ち、組織又は臓器が再灌流に続く虚血の時間を受ける状況より生じる損傷を被っているか又は被る可能性がある被検者を治療することに有用であり得る。「虚血」という用語は、動脈血の流入の閉塞による、局在化された組織貧血を意味する。一過性の虚血に再灌流が続くと、特徴的に、好中球の活性化と罹患領域中の血管の内皮を通過するその移動をもたらす。次いで、活性化好中球が蓄積すると、反応性酸素代謝産物の産生をもたらして、それが関与する組織又は臓器の成分を傷害する。この「再灌流損傷」という現象は、通常、血管発作（全身及び局所の虚血が含まれる）、出血性ショック、心筋虚血又は梗塞、臓器移植、及び脳血管攣縮のような病態と関連している。例を挙げると、再灌流損傷が生じるのは、心臓バイパス手術の終了時、又は心停止の間で

あって、このとき心臓は、血液を受けることが妨げられるとすぐに、再灌流し始める。P I 3 Kデルタ活性の阻害は、そのような状況時の再灌流損傷の量の低下をもたらす可能性がある。

【0128】

式 I の化合物をヒトが含まれる哺乳動物の療法的治療（予防的治療が含まれる）に使用するために、それは、通常は、標準的な調剤実務に従って、医薬組成物として製剤化される。本発明のこの側面により、本発明の化合物を医薬的に許容される希釈剤又は担体とともに含んでなる医薬組成物を提供する。

【0129】

典型的な製剤は、本発明の化合物と担体、希釈剤、又は賦形剤を混合することによって調製される。好適な担体、希釈剤、及び賦形剤は当業者によく知られていて、炭水化物、ワックス、水溶性及び／又は膨潤性ポリマー、親水性又は疎水性材料、ゼラチン、油剤、溶媒剤、水、等のような材料が含まれる。使用される特別な担体、希釈剤、又は賦形剤は、本発明の化合物が適用される手段及び目的に依存する。溶媒剤は、一般に、哺乳動物へ投与されることが安全であると当業者に認められている（G R A S）溶媒に基づいて選択される。一般に、安全な溶媒は、水や、水に溶けるか又は混和する他の無害な溶媒のような、無害な水性溶媒である。好適な水性溶媒には、水、エタノール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール類（例、P E G 4 0 0、P E G 3 0 0）等と、これらの混合物が含まれる。製剤には、1以上の緩衝液、安定化剤、界面活性剤、湿潤剤、滑沢剤、乳化剤、懸濁剤、保存剤、抗酸化剤、不透明化剤、滑剤、加工補助剤、着色剤、甘味剤、芳香剤、香味剤、及び薬物（即ち、本発明の化合物又はその医薬組成物）の洗練された外観を提供するための他の既知の添加剤、又は医薬製品（即ち、医薬品）の製造における補助剤も含めてよい。

【0130】

製剤は、慣用の溶解及び混合の手順を使用して調製してよい。例えば、バルクの医薬物質（即ち、本発明の化合物又は該化合物の安定化形態（例、シクロデキストリン誘導体又は他の既知の包接化剤との複合体））を上記に記載の賦形剤の1以上の存在下に好適な溶媒に溶かす。本発明の化合物は、典型的には、容易に調整可能な薬物の投与量を提供して、処方レジメンとの患者コンプライアンスを可能にするために、医薬品の剤形へ製剤化される。

【0131】

適用のための医薬組成物（又は製剤）は、薬物を投与するために使用される方法に依って、多様なやり方で包装してよい。一般に、流通品には、その中に医薬組成物が適正な形態で配置される容器が含まれる。好適な容器が当業者によく知られていて、ボトル（プラスチック及びガラス）、薬袋、アンプル、プラスチックバッグ、金属シリンダー、等のような材料が含まれる。容器には、パッケージの中身への軽率なアクセスを防ぐために、勝手に開封し得ない部品も含めてよい。加えて、容器には、その表面に、容器の中身について記載するラベルが配置される。そのラベルには、適正な警告も含めてよい。

【0132】

本発明の化合物の医薬製剤は、様々な投与の経路及び種類のために調製してよい。例えば、所望される度合いの純度を有する式 I の化合物を、医薬的に許容される希釈剤、担体、賦形剤、又は安定化剤（「レミントン製薬科学（Remington's Pharmaceutical Science）」（1980）第16版、Osol, A 監修）とともに、凍結乾燥製剤、粉碎散剤、又は水溶液剤の形態で混合してもよい。製剤化は、周囲温度で、適正な pH で、そして所望される純度の度合いで、生理学的に許容される担体、即ち、利用される投与量及び濃度でレシピエント対して無害である担体と混合することによってなし得る。製剤の pH は、特別な使用と化合物の濃度に主に依存するが、約 3 ～ 約 8 の範囲に及んでよい。pH 5 の酢酸塩緩衝液中の製剤が好適な態様である。

【0133】

該化合物は、通常、固体組成物、凍結乾燥製剤として、又は水溶液剤として保存するこ

10

20

30

40

50

とができる。

本発明の医薬組成物は、良好な医療行為に一致した形式（即ち、投与の量、濃度、スケジュール、クール、担体、及び経路）で製剤化され、投薬されて、投与される。この文脈で考慮すべき要因には、治療される特別な障害、治療される特別な哺乳動物、個々の患者の臨床状態、障害の原因、薬剤の送達部位、投与の方法、投与の計画、及び医療従事者に知られた他の要因が含まれる。投与すべき化合物の「治療有効量」は、そのような考慮によって支配されて、過剰増殖性障害を予防、改善、又は治療するのに必要な最少量である。

【0134】

一般的な提案として、非経口投与される阻害剤の投薬あたりの初回の医薬有効量は、1日につき約0.01～100mg/kg（患者体重）、即ち、約0.1～20mg/kgであり、使用される化合物の典型的な初回範囲は、0.3～15mg/kg/日であろう。

【0135】

受容される希釈剤、担体、賦形剤、及び安定化剤は、利用される投与量及び濃度でレシピエントに対して無害であって、リン酸塩、クエン酸塩、及び他の有機酸のような緩衝液；アスコルビン酸及びメチオニンが含まれる抗酸化剤；保存剤（塩化オクタデシルジメチルベンジルアンモニウム；塩化ヘキサメトニウム；塩化ベンザルコニウム；塩化ベンゼトニウム；フェノール、ブチル又はベンジルアルコール；メチルパラベン又はプロピルパラベンのようなアルキルパラベン；カテコール；レゾルシノール；シクロヘキサノール；3-ペンタノール；及びm-クレゾールのような）；低分子量（約10未満の残基）ポリペプチド；血清アルブミン、ゼラチン、又は免疫グロブリンのようなタンパク質；ポリビニルピロリドンのような親水性ポリマー；グリシン、グルタミン、アスパラギン、ヒスチジン、アルギニン、又はリジンのようなアミノ酸；ブドウ糖、マンノース、又はデキストリンが含まれる、単糖類、二糖類、及び他の炭水化物；EDTAのようなキレート形成剤；ショ糖、マンニトール、トレハロース、又はソルビトールのような糖類；ナトリウムのような塩形成性の対イオン；金属錯体（例、Zn-タンパク質錯体）；及び／又はTWEEN0、PLURONICS0、又は他のポリエチレングリコール（PEG）のような非イオン性界面活性剤が含まれる。有効な医薬成分はまた、例えば、コアセルベーション技術によるか又は界面重合によって調製されるマイクロカプセル剤（例えば、それぞれ、ヒドロキシメチルセルロース又はゼラチンマイクロカプセル剤とポリ（メチルメタクリレート）マイクロカプセル剤）に、コロイド状薬物送達系（例えば、リポソーム剤、アルブミンマイクロスフェア剤、ミクロ乳剤、ナノ粒子剤、及びナノカプセル剤）に、又はマクロ乳剤に捕捉させてよい。そのような技術は、「レミントン製薬科学（Remington's Pharmaceutical Sciences）」（1980）第16版、Osol, A 監修に開示されている。

【0136】

式Iの化合物の持続放出調製物を調製してよい。持続放出調製物の好適な例には、式Iの化合物を含有する固体疎水性ポリマーの半透性マトリックスが含まれて、このマトリックスは、造形品の形態、例えば、フィルム、又はマイクロカプセル中にある。持続放出マトリックスの例には、ポリエステル、ヒドロゲル（例えば、ポリ（2-ヒドロキシエチルメタクリレート）、又はポリ（ビニルアルコール））、ポリラクチド（US3773919）、L-グルタミン酸及びγ-エチル-L-グルタメートの共重合体、非分解性エチレン-酢酸ビニル、LUPRON DEPTO（乳酸-グリコール酸共重合体と酢酸リユープロリドより構成される注射可能なマイクロスフェア剤）のような分解性の乳酸-グリコール酸共重合体、及びポリ-D-（-）-3-ヒドロキシ酪酸が含まれる。

【0137】

製剤には、本明細書に詳述する投与経路に適したものが含まれる。該製剤は、簡便には、単位剤形で提示されてよく、調剤の技術分野でよく知られた方法のいずれによっても調製してよい。技術と製剤については、「レミントン製薬科学（Remington's Pharmaceutical Sciences）」（マック・パブリッシング社、ペンシルヴェニア州イーストン）に概し

10

20

30

40

50

て見出せる。このような方法には、1以上の付属成分を構成する担体と有効成分を会合させる工程が含まれる。一般に、製剤は、有効成分を液体担体又は粉碎した固体担体、又はその両方と均質かつ緊密に会合させてから、必要であれば、その産物を成型することによって調製される。

【0138】

経口投与に適した式Iの化合物の製剤は、式Iの化合物の所定量をそれぞれ含有する、丸剤、カプセル剤、カシェ剤、又は錠剤のような離散単位として調製し得る。圧縮錠剤は、好適な機械において、粉末又は顆粒のような自由浮遊型の有効成分を、結合剤、滑沢剤、不活性希釈剤、保存剤、界面活性剤、又は分散剤と任意選択的に混合して圧縮することによって調製し得る。湿製錠剤は、好適な機械において、不活性の液体希釈剤で湿らせた粉末化有効成分の混合物を成型することによって作製し得る。錠剤は、被覆しても割線を入れてもよく、有効成分のそこからの遅延又は制御放出をもたらすように製剤化してもよい。経口使用には、錠剤、トローチ剤、口内錠剤、水性又は油性懸濁液剤、分散性の散剤又は顆粒剤、乳剤、硬若しくは軟カプセル剤（例、ゼラチンカプセル剤）、シロップ剤、又はエリキシル剤を調製し得る。経口使用に企図された式Iの化合物の製剤は、医薬組成物の製造について当該技術分野で知られたどの方法に従って調製してもよくて、そのような組成物は、口当たりのよい調製物を提供するために、甘味剤、香味剤、着色剤、及び保存剤が含まれる1以上の薬剤を含有してよい。錠剤の製造に適している無害な医薬的に許容される賦形剤と混合して有効成分を含有する錠剤が受容される。これらの賦形剤は、例えば、不活性希釈剤（炭酸カルシウム又はナトリウム、乳糖、リン酸カルシウム又はナトリウムのような）；造粒剤及び崩壊剤（トウモロコシデンプン、又はアルギン酸のような）；結合剤（デンプン、ゼラチン、又はアカシアのような）；及び滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、又はタルクのような）であり得る。錠剤は、被覆しなくても、胃腸管中での崩壊及び吸収を遅らせて、それによってより長い時間帯にわたる持続作用をもたらすために、マクロカプセル化が含まれる既知の技術によって被覆してもよい。例えば、グリセリルモノステアレート又はグリセリルジステアレート単独又はワックスとの合剤のような時間遅延材料を利用してよい。

【0139】

眼や他の外部組織（例、口腔及び皮膚）の治療には、有効成分（複数）を例えば、0.075～20%（w/w）の量で含有する局所軟膏剤又はクリーム剤として適用してよい。軟膏剤で製剤化される場合、有効成分は、パラフィン性又は水混和性の軟膏基剤とともに利用してよい。あるいは、有効成分は、クリーム剤において、水中油型のクリーム基剤とともに製剤化してよい。所望されるならば、クリーム基剤の水相には、多価アルコール（即ち、プロピレングリコール、ブタン1,3-ジオール、マンニトール、ソルビトール、グリセロール、及びポリエチレングリコール（PEG400が含まれる）のような、2以上のヒドロキシル基を有するアルコール）、及びこれらの混合物を含めてよい。局所製剤には、望ましくは、皮膚又は他の罹患部位を通した有効成分の吸収又は浸透を高める化合物を含めてよい。そのような皮膚浸透エンハンサーの例には、ジメチルスルホキシドと関連の類似体が含まれる。本発明の乳剤の油相は、既知の成分より既知のやり方で構成されてよく、少なくとも1つの乳化剤の脂肪又はオイル、又は脂肪とオイルの両方との混合物が含まれる。脂溶性乳化剤と一緒に含まれる親水性乳化剤は、安定化剤として作用する。乳化剤（複数）は、安定化剤（複数）と一緒にあってもなくても、いわゆる乳化ワックスを構成して、このワックスは、オイル及び脂肪と一緒に、クリーム製剤の油性分散相を形成する、いわゆる乳化軟膏基剤を構成する。本発明の製剤における使用に適した乳化剤及び乳化安定剤には、Tween（登録商標）60、Span（登録商標）80、セトステアリルアルコール、ベンジルアルコール、ミリスチルアルコール、グリセリルモノステアレート、及びラウリル硫酸ナトリウムが含まれる。

【0140】

式Iの化合物の水性懸濁液剤は、水性懸濁液剤の製造に適した賦形剤と混合して活性材料を含有する。このような賦形剤には、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、クロス

カルメロース、ポビドン、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、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントゴム、及びアカシアゴムのような懸濁剤と、天然に存在するホスファチド（例、レシチン）、脂肪酸と酸化アルキレンの縮合生成物（例、ポリオキシエチレンステアレート）、長鎖脂肪族アルコールと酸化エチレンの縮合生成物（例、ヘプタデカエチレンオキシセタノール）、脂肪酸及び無水ヘキシトールより誘導される部分エステルと酸化エチレンの縮合生成物（例、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート）のような分散剤又は湿潤剤が含まれる。水性懸濁液剤はまた、p-ヒドロキシ安息香酸エチル若しくはn-プロピルのような1以上の保存剤、1以上の着色剤、1以上の香味剤、及びショ糖又はサッカリンのような1以上の甘味剤を含有してよい。

10

【0141】

式Iの化合物の医薬組成物は、無菌の注射可能な水性又は油性懸濁液剤のような無菌注射用調製物の形態であってよい。この懸濁液剤は、上記に言及した好適な分散又は湿潤剤及び懸濁剤を使用して、既知の技術に従って製剤化してよい。無菌注射用調製物はまた、1, 3-ブタンジオール中の溶液剤のような、無害な非経口的に許容される希釈剤又は溶媒中の無菌で注射可能な溶液剤又は懸濁液剤であっても、凍結乾燥散剤として調製してもよい。利用され得る、許容される担体及び溶媒には、水、リンゲル液、及び等張塩化ナトリウム溶液がある。加えて、無菌の不揮発性油を溶媒又は懸濁媒体として慣用的に利用してよい。この目的のためには、合成のモノ若しくはジグリセリドが含まれる、どの無刺激の不揮発性油も利用してよい。加えて、オレイン酸のような脂肪酸も、注射剤の調製に同様に使用してよい。

20

【0142】

単一の剤形を製造するために担体材料と組み合わせ得る有効成分の量は、治療される宿主と特別な投与形式に依存して変化するものである。例えば、ヒトへの経口投与に企図される時間放出製剤は、組成物全体の約5～約95%（重量：重量）で変動し得る、適正で簡便な量の担体材料と複合されて、ほぼ1～1000mgの活性材料を含有してよい。医薬組成物は、容易に測定可能な投与量を提供するように調製することができる。例えば、静脈内注入に企図される水溶液剤は、好適な量の注入が約30mL/時間の速度で生じ得るように、1ミリリットルの溶液につき約3～500μgの有効成分を含有し得る。

【0143】

非経口投与に適した製剤には、抗酸化剤、緩衝液、静菌剤、及び製剤を企図されるレシピエントの血液と等張にさせる溶質を含有し得る水性及び非水性の無菌注射溶液剤；並びに、懸濁剤と濃化剤が含まれ得る水性及び非水性の無菌懸濁液剤が含まれる。

30

【0144】

眼への局所投与に適した製剤には、好適な担体に、特に有効成分用の水性溶媒に有効成分が溶けているか又は懸濁している点眼剤も含まれる。有効成分は、好ましくは、そのような製剤中に、約0.5～20%（w/w）、例えば約0.5～10%（w/w）、例えば約1.5%（w/w）の濃度で存在する。

【0145】

口腔中の局所投与に適した製剤には、有効成分を香味基剤、通常は、ショ糖及びアカシア又はトラガカントに含んでなる口内錠；有効成分をゼラチン及びグリセリン又はショ糖及びアカシアのような不活性基剤に含んでなる香錠；並びに、有効成分を好適な液体担体に含んでなる洗口剤が含まれる。

40

【0146】

直腸投与用の製剤は、例えば、ココア脂又はサリチル酸エステルを含んでなる好適な基剤との坐剤として提示してよい。

肺内又は経鼻投与に適した製剤は、例えば、0.1～500ミクロンの範囲の粒径（0.1及び500ミクロンの間の範囲でミクロン数が増加する、0.5、1、30ミクロン、35ミクロン、等のような粒径が含まれる）を有して、これは、鼻腔を通過する急速な吸入によるか又は口腔を通過する吸入によって、肺胞嚢へ達するように投与される。好適

50

な製剤には、有効成分の水性又は油性の溶液剤が含まれる。エアゾール又は乾燥粉末での投与に適した製剤は、慣用法に従って調製してよく、下記に記載するような障害の治療又は予防においてこれまで使用された化合物のような他の治療薬剤とともに送達され得る。

【0147】

腔投与に適した製剤は、有効成分に加えて、当該技術分野において適正であることが知られているような担体を含有する、ペッサリー剤、タンポン剤、クリーム剤、ゲル剤、ペースト剤、フォーム剤、又はスプレー製剤として提示され得る。

【0148】

製剤は、単用量又は多用量の容器、例えば、密封アンプル及びバイアルに包装してよく、使用の直前に、注射用の無菌液体担体（例えば、水）の添加だけを必要とする凍結－乾燥（凍結乾燥）状態で保存してよい。即時注射の溶液剤及び懸濁液剤は、先に記載した種類の無菌の散剤、顆粒剤、及び錠剤より調製される。好ましい単位投与量製剤は、上記に引用したような、有効成分の1日用量又は単位1日サブ用量、又はその適正な分量を含有するものである。

【0149】

故に、さらに本発明は、上記に規定されるような少なくとも1つの有効成分を獣医学用製剤の担体と一緒に含んでなる、獣医学用組成物を提供する。獣医学用製剤の担体は、該組成物を投与する目的のために有用な材料であって、他の点では不活性であるか又は獣医学の技術分野で許容されて、有効成分と適合可能である、固体、液体、又は気体の材料であり得る。これら獣医学用組成物は、非経口的に、経口的に、又は他の所望される経路によって投与されてよい。

【0150】

式Iの化合物は、単独で、又は、炎症又は過剰増殖性障害（例、癌）のような、本明細書に記載の疾患又は障害の治療用の他の治療薬剤と組み合わせて利用することができる。ある態様では、式Iの化合物を、抗炎症又は抗過剰増殖特性を有するか又は炎症、免疫応答障害、又は過剰増殖性障害（例、癌）を治療するのに有用である第二の治療用化合物との医薬複合製剤、又は複合療法（combination therapy）としての投薬レジメンにおいて組み合わせる。第二の治療薬剤は、NSAID抗炎症剤であり得る。第二の治療薬剤は、化学療法剤であり得る。医薬複合製剤又は投薬レジメンの第二の化合物は、好ましくは、式Iの化合物に対して、それらが互いに悪影響を及ぼさないように、補完的な活性を有する。そのような化合物は、好適には、企図される目的に有用である量の組合せにおいて存在する。1つの態様において、本発明の組成物は、式Iの化合物、又はその立体異性体、互変異性体、又は医薬的に許容される塩、又はプロドラッグをNSAIDのような治療薬剤と組み合わせて含む。

【0151】

複合療法薬は、同時レジメン又は連続レジメンとして投与してよい。連続的に投与される場合、この組合せは、2回以上の投与で投与してよい。組み合わせた投与には、別々の製剤又は単一の医薬製剤を使用する同時投与と任意の順序の連続投与（ここでは、好ましくは、両方の（又はすべての）活性薬剤がその生理活性を同時に発揮する間に、ある時間帯が存在する）が含まれる。

【0152】

上記の同時投与される薬剤のいずれにも適した投与量は、現行で使用されているものであって、新たに同定された薬剤と他の治療薬剤又は治療法の複合作用（シナジー）により低くしてよい。

【0153】

複合療法は、「シナジー」を提供して、「相乗的である」（即ち、有効成分が一緒に使用されるときに達成される効果が該化合物を別々に使用することより生じる効果の合計より大きい）ことが証明される場合がある。相乗効果は、有効成分が：（1）組み合わせられた単位投与量製剤において同時に製剤化及び投与されるか又は同時に送達されるときに；（2）別々の製剤として交替して、又は並行して送達されるときに；又は（3）ある他の

レジメンによって達成される場合がある。交替療法において送達される場合、相乗効果は、該化合物が連続的に（例えば、別々のシリンジ中の異なる注射剤、別々の丸剤又はカプセル剤、又は別々の注入剤によって）投与又は送達されるときに達成される場合がある。一般に、複合療法では、2以上の有効成分の有効な投与量が一緒に投与されるに対し、交替療法の間は、各有効成分の有効な投与量が連続的に（即ち、一続きに）投与される。

【0154】

特別な療法の態様において、式Iの化合物、又はその立体異性体、互変異性体、又は医薬的に許容される塩、又はプロドラッグは、本明細書に記載のような他の治療薬剤、ホルモン剤、又は抗体薬剤と組み合わせてよいだけでなく、外科療法及び放射線療法と組み合わせてよい。このように、本発明による複合療法は、少なくとも1つの式Iの化合物、又はその立体異性体、互変異性体、又は医薬的に許容される塩、又はプロドラッグの投与と、少なくとも1つの他の癌治療法の使用を含む。式Iの化合物（複数）と他の医薬的に有効な化学療法剤（複数）の量とその投与の相対的な時機は、所望される複合治療の効果を達成するように選択される。

【0155】

本発明の範囲内にまた含まれるのは、本明細書に記載の式Iの *in vivo* 代謝産物である。このような産物は、例えば、投与された化合物の酸化、還元、加水分解、アミド化、脱アミノ化、エステル化、脱エステル化、酵素的切断、等より生じる場合がある。従って、本発明には、本発明の化合物をその代謝産物を生じるのに十分な時間帯の間哺乳動物と接触させることを含んでなる方法によって産生される化合物を含めて、式Iの化合物の代謝産物が含まれる。

【0156】

代謝産物は、典型的には、本発明の化合物の放射標識（例、 ^{14}C 又は ^3H ）同位体を製造すること、それを検出可能な用量（例、約 0.5 mg/kg より多い）でラット、マウス、モルモット、サルのような動物又はヒトへ非経口的に投与すること、代謝が生じるのに十分な時間（典型的には、約30秒～30時間）をとること、及びその変換産物を尿、血液、又は他の生体試料より単離することによって同定される。これらの産物は、それらが標識されているので、容易に単離される（代謝産物中に存続するエピトープへ結合することが可能な抗体の使用によって単離される産物もある）。代謝産物の構造は、慣用のやり方で（例、MS、LC/MS、又はNMR分析によって）決定される。一般に、代謝産物の分析は、当業者によく知られた慣用の薬物代謝試験と同じやり方で行う。代謝産物は、それらが他のやり方では *in vivo* に見出されないもので、本発明の化合物の療法的投薬の診断アッセイにおいて有用である。

【0157】

本発明の別の態様において、上記に記載の疾患及び障害の治療に有用な材料を含有する、製造物品又は「キット」を提供する。1つの態様において、キットは、式Iの化合物を含んでなる容器を含む。さらにキットは、ラベル又は添付文書を容器の上に、又はそれに付随して含み得る。「添付文書」という用語は、治療用製品の市販包装品に慣例的に含まれて、そのような治療用製品の使用に関する適応症、使用法、投与量、投与、禁忌、及び／又は警告に関する情報を含有する説明書を意味するために使用される。好適な容器には、例えば、ボトル、バイアル、シリンジ、ブリストアパック、等が含まれる。容器は、ガラス又はプラスチックのような、多様な材料より成型してよい。容器には、上記の状態を治療するのに有効である式Iの化合物又はその製剤を保持して、無菌のアクセスポートを有してよい（例えば、容器は、皮下注射針によって穿刺可能な栓を有する、静脈内溶液剤のバッグ又はバイアルであってよい）。組成物中の少なくとも1つの活性薬剤は、式Iの化合物である。このラベル又は添付文書は、その組成物が癌のような第一優先の状態を治療するために使用されることを示す。加えて、ラベル又は添付文書は、治療される患者が、過剰増殖性障害、神経変性、心肥大、疼痛、偏頭痛、又は神経外傷性の疾患又はイベントのような障害を有する患者であることを示す場合がある。1つの態様において、ラベル又は添付文書は、式Iの化合物を含んでなる組成物が異常な細胞成長より生じる障害を治

療するために使用し得ることを示す。ラベル又は添付文書はまた、該組成物が他の障害を治療するために使用し得ることを示す。あるいは、又は追加的に、製造物品は、注射用静菌性水（BWF I）、リン酸緩衝化生理食塩水、リンゲル液、及びデキストロース溶液のような医薬的に許容される緩衝液を含んでなる第二の容器をさらに含んでよい。さらにそれには、他の緩衝液、希釈剤、フィルター、針、及びシリンジを含めて、商業上及び使用者の視点より望まれる他の材料を含めてよい。

【0158】

キットは、式 I の化合物と、もしあれば第二の医薬製剤の投与への指示書（directions）をさらに含んでよい。例えば、キットが、式 I の化合物を含んでなる第一の組成物と第二の医薬製剤を含むならば、キットは、第一及び第二の医薬組成物の、その必要な患者への同時、連続、又は分離投与への指示書をさらに含んでよい。

10

【0159】

別の態様において、キットは、錠剤又はカプセル剤のような、式 I の化合物の固体の経口形態の送達に適している。そのようなキットには、好ましくは、いくつかの単位投与量が含まれる。そのようなキットには、投与量がその企図される使用の順に配置されたカードを含めることができる。そのようなキットの例は、「ブリストアパック」である。ブリストアパックは、包装業界でよく知られていて、医薬品の単位投与量の諸形態を包装するのに広く使用されている。所望されるならば、例えば、数字、文字、又は他の印の形態で、又はカレンダーインサートを用いて、その投与量が投与され得る治療スケジュール中の日にちを表記するメモリーエイドを提供することができる。

20

【0160】

1つの態様によれば、キットは、（a）式 I の化合物がその中に含まれる第一容器と、任意選択的に、（b）第二の医薬製剤がその中に含まれる第二容器を含んでよく、ここで第二の医薬製剤は、抗過剰増殖活性がある第二の化合物を含む。あるいは、又は追加的に、キットは、注射用静菌性水（BWF I）、リン酸緩衝化生理食塩水、リンゲル液、及びデキストロース溶液のような医薬的に許容される緩衝液を含んでなる第三の容器をさらに含んでよい。さらにそれには、他の緩衝液、希釈剤、フィルター、針、及びシリンジを含めて、商業上及び使用者の視点より望まれる他の材料を含めてよい。

【0161】

キットが式 I の組成物と第二の治療薬剤を含む、ある他の態様において、キットは、分割されたボトル又は分割されたホイルパッケージのような別々の組成物を含有するための容器を含んでよいが、この別々の組成物はまた、単一で非分割の容器内に含まれてよい。典型的には、キットは、この別々の成分の投与についての指示書を含む。このキットの形態は、別々の成分が好ましくは異なる剤形で投与される（例、経口と非経口）、異なる投与間隔で投与されるときに、又はその組合せの個別成分の増減が処方医により望まれるときに特に有利である。

30

【0162】

式 I の化合物の製造

式 I の化合物は、特に本明細書に含まれる記載に照らして、化学技術の分野でよく知られた方法に類似した方法と、そのそれぞれが参照により本明細書に組み込まれる、「複素環式化学総説（Comprehensive Heterocyclic Chemistry）II, Katritzky and Rees（監修）、エルセヴィエ（1997）、例えば 第3巻；Liebigs Annalen der Chemie, (9):1910-16, (1985); Helvetica Chimica Acta, 41:1052-60, (1958); Arzneimittel-Forschung, 40(12):1328-31, (1990) に記載される、他の複素環についての方法が含まれる合成経路によって合成することができる。出発材料は、一般に、アルドリッチ・ケミカルズ（ウィスコンシン州ミルウォーキー）のような市販供給元より概して入手可能であるか、又は当業者によく知られた方法を使用して容易に製造される（例えば、Louis F. Fieser and Mary Fieser「有機合成用試薬（Reagents for Organic Synthesis）」1-23巻、ウィリー、ニューヨーク（1967-2006 版）又は「有機化学のバイルシュタイン・ハンドブック（Beilsteins Handbuch der organischen Chemie）」4巻、Aufl.（監修）、Springer-Verlag、ベル

40

50

リン（補遺が含まれる、バイルシュタイン（Beilstein）オンラインデータベースからも利用可能である）に一般的に記載される方法によって製造される）。

【0163】

式 I のプリン化合物は、プリン類を製造するためのよく知られた手順を使用して容易に製造することができる (Hammarstrom et al (2007) Tetrahedron Lett. 48(16):2823-2827; Cerna et al (2006) Organic Letters 8(23):5389-5392; Chang et al (2006) J. Med. Chem. 49(10):2861-2867; Yang et al (2005) J. Comb. Chem. 7:474-482; Liu et al (2005) J. Comb. Chem. 7:627-636; Hocek et al (2004) Synthesis 17:2869-2876; Hammarstrom et al (2003) Tetrahedron Lett. 44:8361-8363; Hammarstrom et al (2002) Tetrahedron Lett. 43:8071-8073; Booth et al (1987) J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1: Organic and Bio-Organic Chem. 7:1521-1526; Booth et al (1981) J. Chem. Soc., Chemical Communications 15:788-789; Yoneda et al (1976) J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1: Organic and Bio-Organic Chem. 14:1547-1550; Taylor et al (1971) J. Org. Chem. 36(21):3211-3217; Lister, J. H.; Fenn, M. D. 「プリン化合物、補遺 1 (The Purines, Supplementary 1)」、ジョン・ウィリー・アンド・サンズ (1996)、第54巻；「複素環式化合物の化学 (The Chemistry of Heterocyclic Compounds)」監修者: Weissberger, A.; Taylor E. C., ウィリー・インターサイエンス (1971)、第24巻；Legraverend, M.; Grierson, D. S. (2006) Bioorg. Med. Chem. 14:3987-4006; Hocek, M. (2003) Eur. J. Org. Chem. 245-254; US 7 1 2 2 6 6 5; US 6 7 4 3 9 1 9; US 5 3 3 2 7 4 4; US 4 7 2 8 6 4 4; US 3 0 1 6 3 7 8; US 2 0 0 8 / 0 0 5 8 2 9 7; US 2 0 0 3 / 0 1 3 9 4 2 7; WO 2 0 0 8 / 0 4 3 0 3 1)。

【0164】

式 I の化合物と必要な試薬及び中間体を合成するのに有用な合成化学の変換及び保護基の方法論（保護化と脱保護化）は、当該技術分野で知られていて、例えば、R. Larock 「有機変換総説 (Comprehensive Organic Transformations)」 VCH パブリッシャーズ (1989); T. W. Greene and P. G. M. Wuts 「有機合成の保護基 (Protective Groups in Organic Synthesis)」 第3版、ジョン・ウィリー・アンド・サンズ (1999); 及び L. Paquette (監修) 「有機合成用試薬事典 (Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis)」 ジョン・ウィリー・アンド・サンズ (1995) とその後継版に記載されるものが含まれる。

【0165】

式 I の化合物は、単一的に製造しても、少なくとも2個、例えば5～1,000個の化合物、又は10～100個の化合物を含んでなる化合物ライブラリーとして製造してもよい。式 I の化合物のライブラリーは、液相又は固相のいずれかの化学を使用するコンビナトリアル「分割及び混合 (split and mix)」アプローチによるか又は多重並行合成によって、当業者に知られた手順によって製造することができる。このように、本発明のさらなる側面により、少なくとも2個の化合物又はその医薬的に許容される塩を含んでなる化合物ライブラリーを提供する。

【0166】

プリン化合物は、2, 4, 8-トリクロロプリンを出発材料として使用することによって製造することができる。この3つのクロロ基は、様々な置換基によって置き換えることができる。より具体的には、最も反応性のあるクロロ基（即ち、4位のクロロ）をモルホリノ基で置換して、モルホリノプリンを生成する。

【0167】

例解の目的のために、スキーム1～5は、式 I のプリン化合物、並びに重要な中間体を製造するための一般的な方法を示す。当業者には、本発明の化合物を合成するのに、他の合成経路を使用し得ることが理解されよう。「一般法」、「実施例」、「スキーム」には、特定の出発材料及び試薬が図示されて考察されるが、多様な誘導体及び／又は反応条件を提供するのに、他の出発材料及び試薬を代用してよい。加えて、記載の方法によって製造される例示化合物の多くは、当業者に知られた化学を使用して、本開示に照らしてさら

に修飾することができる。

【0168】

式 I の化合物を製造するときには、中間体の離れた官能基（例、一級又は二級アミン）の保護化が必要であり得る。そのような保護化の必要性は、離れた官能基の性質と製造法の条件に依存して変化するものである。好適なアミノ保護基には、アセチル、トリフルオロアセチル、*t*-ブトキシカルボニル（BOC）、ベンジルオキシカルボニル（CBZ）、及び 9-フルオレニルメチレンオキシカルボニル（Fmoc）が含まれる。そのような保護化の必要性は、当業者によって容易に決定される。保護基とそれらの使用についての一般的な記載については、T. W. Greene, 「有機合成の保護基 (Protective Groups in Organic Synthesis)」ジョン・ウィリー・アンド・サンズ、ニューヨーク (1991) を参照

10

【0169】

式 I の化合物を製造する方法では、反応生成物を互いから、及び／又は出発材料から分離させることが有利であり得る。各工程又は一連の工程の所望される生成物は、当該技術分野で通常の技術によって、所望される度合いの均質性まで分離及び／又は精製される。典型的には、そのような分離には、多相抽出、溶媒又は溶媒混合物からの結晶化、蒸留、昇華、又はクロマトグラフィーを伴う。クロマトグラフィーには、例えば、逆相及び順相；サイズ排除；イオン交換；高速、中速、及び低速液体クロマトグラフィーの方法及び装置；微量分析；擬似移動床（SMB）及び分取用薄層又は厚層クロマトグラフィー、並びに微量薄層及びフラッシュクロマトグラフィーの技術が含まれる、任意数の方法を伴う可

20

【0170】

別のクラスの分離法は、所望の生成物、未反応の出発材料、反応の副生成物、等へ結合するか又は他のやり方でそれらを分離可能にするように選択される試薬での混合物の処理を伴う。そのような試薬には、活性炭、分子篩い、イオン交換媒体、等のような吸着剤及び吸収剤が含まれる。あるいは、その試薬は、塩基性材料の場合の酸、酸性材料の場合の塩基、抗体のような結合試薬、結合タンパク質、クラウンエーテルのような選択的キレート剤、液体／液体イオン抽出試薬（LIX）、等であり得る。適正な分離法の選択は、関与する材料の性質（蒸留時の沸点と昇華時の分子量、クロマトグラフィーにおける極性官能基の存在又は非存在、多相抽出時の酸性及び塩基性媒体中での材料の安定性、等のような）に依存する。

30

【0171】

ジアステレオマー混合物は、それらの物理化学的な相違に基づいて、クロマトグラフィー及び／又は分別晶出のような、当業者によく知られた方法によって、その個別のジアステレオマーへ分離させることができる。エナンチオマーは、適正な光学活性化合物（例、キラルアルコール又はモーシェル酸クロリドのようなキラル補助剤）との反応によってエナンチオマー混合物をジアステレオマー混合物へ変換すること、このジアステレオマーを分離させて、個々のジアステレオ異性体に対応する純粋なエナンチオマーへ変換する（例えば、加水分解する）ことによって、分離することができる。また、本発明の化合物のいくつかは、アトルプ異性体（例、置換されたビアリール）であり得て、本発明の一部とみなされる。エナンチオマーはまた、キラル HPLC カラムの使用によって分離させることができる。

40

【0172】

その立体異性体を実質的にない、単一の立体異性体（例、エナンチオマー）は、光学活性の分割剤を使用するジアステレオマーの生成のような方法を使用する、ラセミ混合物の分割によって入手することができる (Eliel, E. and Wilen, S. 「有機化合物の立体化学 (Stereochemistry of Organic Compounds)」ジョン・ウィリー・アンド・サンズ社、ニューヨーク (1994) ; Lochmuller, C. H., (1975) J. Chromatogr., 113(3):283-302)。本発明のキラル化合物のラセミ混合物は、(1) キラル化合物とのイオン性ジアステレオマー塩の生成と、分別晶出又は他の方法による分離、(2) キラル誘導化試薬とのジアス

50

テレオマー化合物の生成、そのジアステレオマーの分離、及び純粋な立体異性体への変換、並びに（３）実質的に純粋であるか又は濃縮された立体異性体をキラル条件下で直接分離することが含まれる、どの好適な方法によっても分離及び単離することができる。「薬物の立体化学、分析法、及び薬理学（Drug Stereochemistry, Analytical Methods and Pharmacology）」Irving W. Wainer（監修）、マーセル・デッカー社、ニューヨーク（1993）を参照のこと。

【0173】

方法（１）では、カルボン酸及びスルホン酸のような酸性官能基を担う不斉化合物とブルシン、キニーネ、エフェドリン、ストリキニーネ、 α -メチル- β -フェニルエチルアミン（アンフェタミン）、等のような、鏡像異性的に純粋なキラル塩基の反応によって、ジアステレオマー塩を生成することができる。このジアステレオマー塩は、分別晶出又はイオンクロマトグラフィーによって分離するように誘導してよい。アミノ化合物の光学異性体の分離では、カンファースルホン酸、酒石酸、マンデル酸、又は乳酸のようなキラルのカルボン酸又はスルホン酸の付加により、ジアステレオマー塩の生成をもたらすことができる。

【0174】

あるいは、方法（２）によって、分割すべき基質をキラル化合物の１つのエナンチオマーと反応させて、ジアステレオマーの対を生成する（E. and Wilen, S. 「有機化合物の立体化学（Stereochemistry of Organic Compounds）」ジョン・ウィリー・アンド・サンズ（1994）322 頁）。メンチル誘導体のような鏡像異性的に純粋なキラル誘導化試薬と不斉化合物を反応させることによってジアステレオマー化合物を生成して、このジアステレオマーの分離と加水分解を続けて、純粋であるか又は濃縮されたエナンチオマーを得ることができる。光学純度を決定する方法は、塩基又はモッシャーエステル、 α -メトキシ- α -(トリフルオロメチル)フェニルアセテート（Jacob III. J. Org. Chem. (1982) 47:165）の存在下に、そのラセミ混合物のメンチルエステル（例、（-）クロロギ酸メンチル）のようなキラルエステルを作製して、この２つのアトルプ異性のエナンチオマー又はジアステレオマーの存在下で ^1H NMR スペクトルを分析することを伴う。順相及び逆相のクロマトグラフィーに続くアトルプ異性のナフチル-イソキノリンの分離の方法（WO 96/15111）によって、アトルプ異性化合物の安定したジアステレオマーを分離して単離することができる。方法（３）によって、キラル定常相を使用するクロマトグラフィーによって、２つのエナンチオマーのラセミ混合物を分離させることができる（「キラル液体クロマトグラフィー（Chiral Liquid Chromatography）」（1989）W. J. Lough（監修）、チャップマン・アンド・ホール、ニューヨーク；Okamoto, J. Chromatogr., (1990) 513:375-378）。不斉炭素原子がある他のキラル分子を識別するために使用される、旋光性又は円二色性のような方法によって、濃縮又は精製されたエナンチオマーを識別することができる。

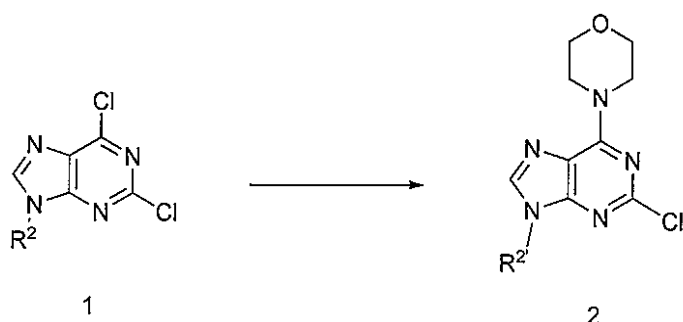
【0175】

一般的な製造手順

スキーム 1

【0176】

【化 11】



10

20

30

40

50

【0177】

スキーム1は、クロロプリン中間体(2)〔式中、 R^2 は、式Iに関して本明細書に定義される〕の製法を示す。2,6-ジクロロプリン中間体(1)(1当量)(例えば、 R^2 がメチルである、市販のクロロプリン)をエタノールのような溶媒中で、トリエチルアミン(1.5当量)のような非求核性塩基の存在下に、モルホリンのようなアミン(1.1当量)と反応させることができる。あるいは、アセトニトリルを溶媒として使用し得て、炭酸カリウムを塩基として使用してよい。この反応混合物を室温で約1時間又は一晩攪拌し、揮発物質を真空で除去し得て、残渣をDCMと塩水の間に分画し得る。この混合物が不溶性であれば、それを音波処理してよくて、固体の生成物を濾過によって採取してよい。硫酸マグネシウムでの乾燥と溶媒の蒸発によって、2-クロロ-4-モルホリニルプリン(2)を得る。

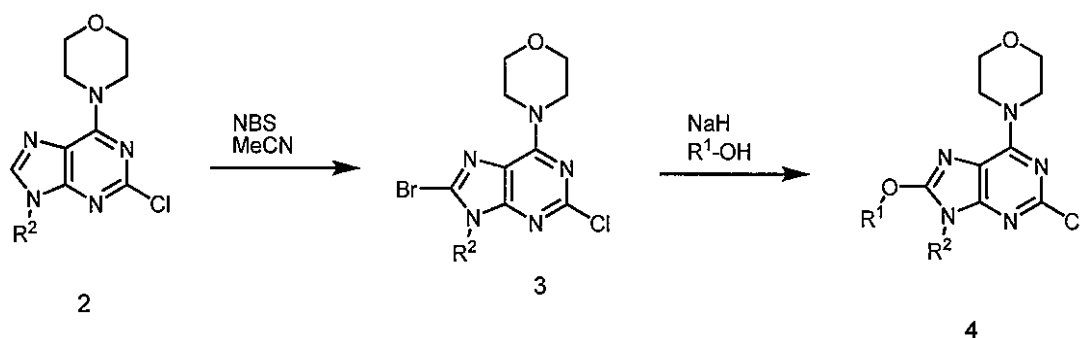
10

【0178】

スキーム2

【0179】

【化12】



20

【0180】

スキーム2は、式Iの化合物を製造するための中間体(4)の製造のための一般法を示す。N-ブロモスクシンイミド(NBS)をアセトニトリルのような好適な溶媒中で使用して塩素化プリン(2)を臭素化して、ブロモクロロプリン(3)を得ることができる。NaHのような塩基を使用する、ブロモ基の R^1 O-基での求核置換によってブロモクロロプリンを誘導化して、クロロプリン(4)を生成することができる。このクロロプリン(4)は、本明細書に記載のような様々な条件下に、クロロ位置でさらに誘導化することができる。

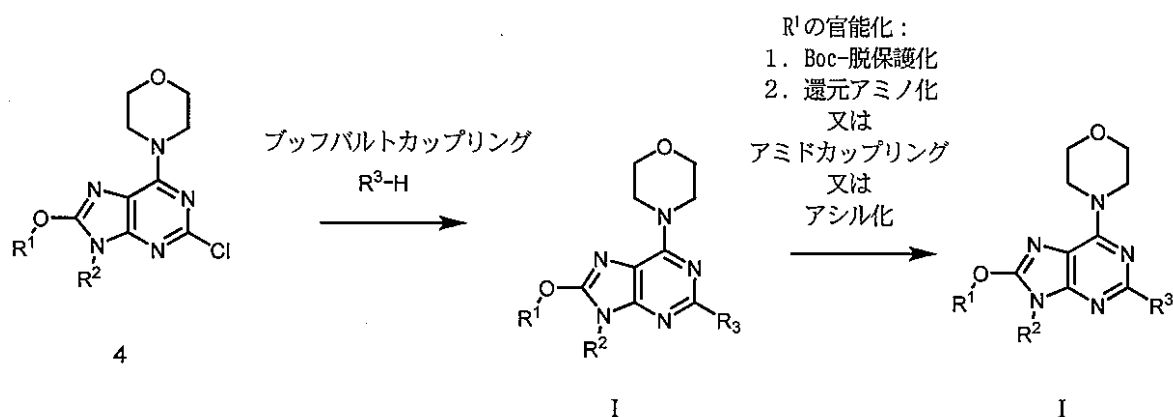
30

【0181】

スキーム3

【0182】

【化13】



40

【0183】

スキーム3は、式Iの化合物を生成する方法を例示する。クロロプリン(4)(1ミリ

50

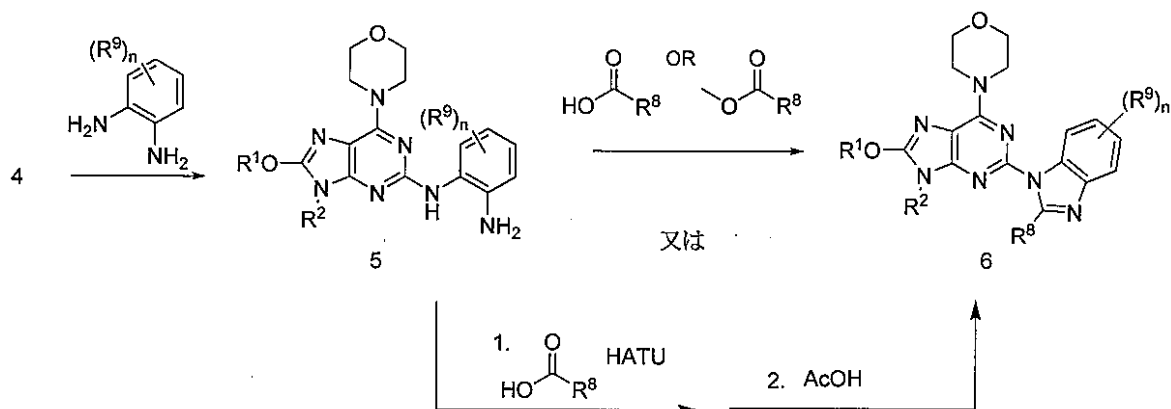
モル)を R^3-H (例えば、ここで R^3 は、ベンゾイミダゾール-1-イルである)(1.03~1.30ミリモル)とブッフバルト条件[例えば、DMF(7~10mL)中のトリス(ジベンジリデンアセトン)-ジパラジウム(0)(0.02~0.05ミリモル)、XPhos(0.10~0.20ミリモル)、炭酸セシウム(2ミリモル)をマイクロ波の下に140~150℃で30分間加熱しながら]下にカップリングして、式Iのプリンを生成することができる。式Iのプリンは、EtOAcで希釈すること、反応の内容物を濾過すること、フラッシュクロマトグラフィー又は逆相HPLCで濃縮して精製することによって、さらに精製することができる。式Iのプリンは、例えば、あらゆる保護官能基を脱保護化すること(例えば、BOC保護化アミン基を脱保護化すること)に続く、還元アミノ化、アミドカップリング又はアシル化のような追加の工程によって R^1 を官能化した後続の変換においてさらに誘導化して、式Iの追加の化合物を生成することができる。

【0184】

スキーム4

【0185】

【化14】



【0186】

スキーム4は、ベンゾイミダゾリルプリン(6)(式中、 R^1 、 R^2 、 R^8 、 R^9 、及び n は、式Iに定義される)を作製する例示の方法を示す。ブッフバルトカップリング条件(例えば、スキーム3中の条件)を使用して、クロロプリン(4)を置換されていてもよいジアミノベンゼンと反応させて、プリン(5)を生成することができる。プリン(5)は、2つの可能な経路の1つを介して、ベンゾイミダゾリルプリン(6)へ変換することができる。上の経路では、プリン(5)を、 R^8 官能基がある酸(又はエステル)のいずれかに直接溶かして一晩還流させて、プリン(6)へ環化することができる。下の経路は、ベンゾイミダゾール生成の段階的アプローチを含む; 中間体(5)と R^8 官能基がある酸(1.5当量)、並びにHATU(1.5当量)をDMF(100~200当量)に溶かすことができ、ここでN,N-ジイソプロピルエチルアミン(3~5当量)を加える。この反応物を室温で一晩攪拌してから、濃縮乾固させる。生成物を酢酸(100~200当量)に溶かして、90℃で18時間加熱して、環化したベンゾイミダゾリルプリン(6)を得る。最終生成物は、逆相HPLCより精製して、引き続き、エナンチオマーが存在して分離を必要とすれば、キラルSFCによって精製してよい。

【0187】

スキーム5

【0188】

【0193】

アミドカップリング：アミン（1ミリモル）、カルボン酸（1～1.2ミリモル）、及びヒューニツヒ塩基（1～1.5ミリモル）のDCM又はDMF（5～10mL）中の混合物へHBTU又はHATUを加えた。この混合物を室温で1～16時間撹拌した。この内容物をDCMと水の間に分配した。有機層を分離させた。水層をDCMで抽出した。合わせた有機溶液を乾燥（ Na_2SO_4 ）させた。この粗製物は、クロマトグラフィー又は逆相HPLCによって精製したか、又は後続の変換のために十分に純粋であれば、直接使用した。

【実施例】

【0194】

10

「実施例」に記載の化学反応は、本発明の数多くの他のPI3K阻害剤を製造するのに容易に適用することができて、本発明の化合物を製造する代わりに方法も本発明の範囲内にあるとみなされる。例えば、本発明による、例示しない化合物の合成は、当業者に明らかな変更法によって、例えば、反応性官能基を適正に保護化することによって、記載のものの以外の当該技術分野で知られた他の好適な試薬を利用することによって、及び／又は反応条件の定型的な変更を行うことによって、成功裡に実施することができる。あるいは、本明細書に開示されるか又は当該技術分野で知られた他の反応にも、本発明の他の化合物を製造するための適用可能性があるものと認められよう。

【0195】

エナンチオマーを分離させるには、キラルSFC（超臨界流体クロマトグラフィー）を使用してよい（Liu et al (2003) Chromatographia 58 (11/12):775-779）。

20

^1H NMRスペクトルは、三重共鳴5mmプローブ付き Varian Unity Inova（400MHz）分光計が含まれるNMR分光計を使用して、周囲温度で記録した。化学シフトは、トリメチルシランに対するppmで表記する。以下の略語を使用した：br＝ブロードシグナル、s＝一重項、d＝二重項、dd＝二重二重項、t＝三重項、q＝四重項、m＝多重項。

【0196】

保持時間（ R_T ）と関連の質量イオンを決定するための高速液体クロマトグラフィー質量分光法（LCMS）実験を実施することができる。分光計は、陽イオン形式と陰イオン形式で作動するエレクトロスプレー源を有する場合がある。蒸発光散乱検出器を使用して、追加の検出を行う。

30

【0197】

単一モード共鳴器及び動的場チューニング（このいずれにも再現性と制御性がある）を使用する、CEM Explorer、Smith Synthesizer、又は Biotage InitiatorTMを使用して、マイクロ波実験を行った。40～250℃の温度を達成することができて、20バールまでの圧力に達することができる。

【0198】

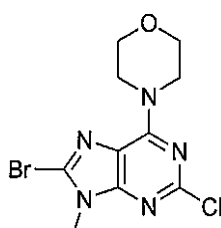
他に述べなければ、すべての反応は不活性（即ち、アルゴン又は窒素）雰囲気の下で実施した。

実施例 1 4-（8-ブロモ-2-クロロ-9-メチル-9H-プリン-6-イル）モルホリン

40

【0199】

【化16】



【0200】

50

4-(2-クロロ-9-メチル-9H-プリン-6-イル)モルホリン(5.08 g, 20.0ミリモル)のアセトニトリル(100 mL)懸濁液へN-ブロモスクシンイミド(5.34 g, 30.0ミリモル)を加えた。この混合物を60℃で4時間加熱した。室温へ冷やし、その内容物をロータリーエバポレータで濃縮した。残るスラリーをDCMで希釈して、希釈 Na_2CO_3 及び NaHSO_3 の混合物(2x)で洗浄し、乾燥(Na_2SO_4)させ、濾過して濃縮した。この淡橙色の固形物を温アセトニトリル(約70 mL)で摩砕した。室温(rt)へ冷却後、固形物を濾過で採取して、アセトニトリルで洗浄した。濾液を(約30 mLまで)濃縮して、第二の収穫物を得た。この生成物を空气中で、次いで真空中に乾燥させて、4-(8-ブロモ-2-クロロ-9-メチル-9H-プリン-6-イル)モルホリン(5.67 g, 85%)を得た。LCMS: $\text{M}+\text{H}^+=332.0, 334.0$ 。

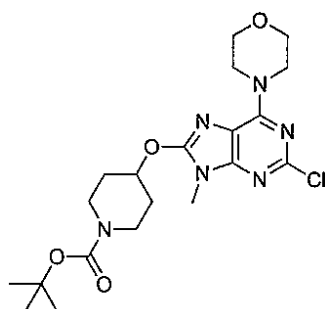
10

【0201】

実施例2 4-(2-クロロ-9-メチル-6-モルホリノ-9H-プリン-8-イルオキシ)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

【0202】

【化17】



20

【0203】

水素化ナトリウム(0.327 g, 8.18ミリモル)のDMF(31 mL)懸濁液へ0℃で1-tert-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシピペリジン(1.266 g, 6.29ミリモル)を加えた。10分後、4-(8-ブロモ-2-クロロ-9-メチル-9H-プリン-6-イル)モルホリン(2.09 g, 6.29ミリモル)を加えた。この混合物を室温で3時間攪拌した。EtOAcで希釈し、この混合物を1/2塩水(2x)、塩水で洗浄して、乾燥(Na_2SO_4)させた。この粗製物(3.075 g)をさらなる変換のために直接使用した。LCMS: $\text{M}+\text{H}^+=453.4$ 。

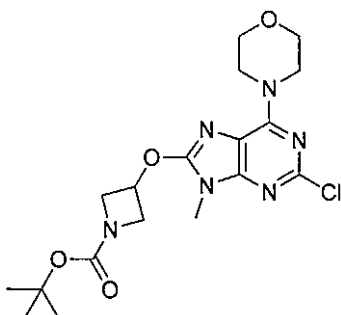
30

【0204】

実施例3 3-(2-クロロ-9-メチル-6-モルホリノ-9H-プリン-8-イルオキシ)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル

【0205】

【化18】



40

【0206】

該化合物は、4-(8-ブロモ-2-クロロ-9-メチル-9H-プリン-6-イル)モルホリンより、4-(2-クロロ-9-メチル-6-モルホリノ-9H-プリン-8-イルオキシ)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルと同様のやり方で製造した。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.40 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 4.34 (dd, $J = 10.3, 6.7$ Hz,

50

2H), 4.22-3.98 (m, 6H), 3.85-3.72 (m, 4H), 3.56 (s, 3H), 1.46 (s, 9H). LCMS: M+H⁺ = 425.2。

【0207】

実施例101 4-(2-(2-エチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-メチル-8-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-イルオキシ)-9H-プリン-6-イル)モルホリン(101)

該化合物は、4-(2-(2-エチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-メチル-8-(ピペリジン-4-イルオキシ)-9H-プリン-6-イル)モルホリンより還元アミノ化の一般手順に従って製造した：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.95 (dd, J = 6.1, 3.0 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 5.9, 2.9 Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.23 (s, 4H), 4.06 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 3.93-3.78 (m, 4H), 3.59 (s, 3H), 3.40 (t, J = 1.3 Hz, 2H), 3.32 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.86 (s, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.15 (s, 2H), 1.97 (s, 2H), 1.79 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.63 (d, J = 16.4 Hz, 2H), 1.43 (t, J = 7.5 Hz, 3H). LCMS: M+H⁺ = 547.3。

【0208】

実施例102 1-(4-(2-(2-エチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-メチル-6-モルホリノ-9H-プリン-8-イルオキシ)ピペリジン-1-イル)エタノン(102)

該化合物は、4-(2-(2-エチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-メチル-8-(ピペリジン-4-イルオキシ)-9H-プリン-6-イル)モルホリンよりアミドカップリングの一般手順に従って製造した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.96 (dd, J = 6.1, 3.0 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 6.1, 2.9 Hz, 1H), 5.39-5.28 (m, 1H), 4.23 (s, 4H), 3.95-3.80 (m, 5H), 3.80-3.57 (m, 5H), 3.56-3.43 (m, 1H), 3.32 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.21-2.04 (m, 5H), 2.04-1.87 (m, 2H), 1.43 (t, J = 7.5 Hz, 3H). LCMS: M+H⁺ = 505.2。

【0209】

実施例103 4-(2-(2-イソプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-メチル-8-(1-(1,1-ジオキソ-テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アゼチジン-3-イルオキシ)-9H-プリン-6-イル)モルホリン(103)

該化合物は、4-(8-(アゼチジン-3-イルオキシ)-2-(2-イソプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-メチル-9H-プリン-6-イル)モルホリンより還元アミノ化の一般手順に従って製造した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.83 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.25-7.20 (m, 2H), 5.38 (dd, J = 11.5, 5.8 Hz, 1H), 4.22 (s, 4H), 3.92 (dt, J = 13.8, 6.9 Hz, 1H), 3.85 (d, J = 5.2 Hz, 6H), 3.62 (s, 3H), 3.32 (t, J = 12.8 Hz, 2H), 3.27-3.19 (m, 2H), 2.84 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 2.56 (s, 1H), 2.18 (t, J = 13.2 Hz, 2H), 2.05 (d, J = 10.6 Hz, 2H), 1.45 (d, J = 6.8 Hz, 6H). LCMS: M+H⁺ = 581.2。

【0210】

実施例104 4-(2-(2-イソプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-メチル-8-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アゼチジン-3-イルオキシ)-9H-プリン-6-イル)モルホリン(104)

該化合物は、4-(8-(アゼチジン-3-イルオキシ)-2-(2-イソプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-メチル-9H-プリン-6-イル)モルホリンより還元アミノ化の一般手順に従って製造した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.83 (dd, J = 6.9, 2.0 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 6.8, 1.9 Hz, 1H), 7.25-7.19 (m, 2H), 5.41 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.22 (s, 4H), 4.05-3.76 (m, 9H), 3.61 (s, 3H), 3.41 (td, J = 11.3, 2.1 Hz, 2H), 3.29-3.15 (m, 2H), 2.42-2.28 (m, 1H), 1.71 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 1.50-1.33 (m, 8H). LCMS: M+H⁺ = 533.3。

【0211】

実施例 105 1-(3-(2-(2-イソプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-メチル-6-モルホリノ-9H-プリン-8-イルオキシ)アゼチジン-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール (105)

4-(8-(アゼチジン-3-イルオキシ)-2-(2-イソプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-メチル-9H-プリン-6-イル)モルホリン (46.3 mg)、イソブチレンオキシド (0.0183 mL)、DMF (0.75 mL)、及び水 (0.25 mL) の混合物を 60 °C で 3 時間加熱した。その内容物を濃縮した。希釈 Na₂CO₃ 水溶液を加えた。この混合物を DCM (2 x) で抽出した。この DCM 抽出物を Na₂SO₄ で乾燥させた。この粗製物を HPLC で精製して、生成物 (17.2 mg) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.83 (dd, J = 6.9, 2.0 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 6.8, 1.9 Hz, 1H), 7.25-7.20 (m, 2H), 5.41 (p, J = 5.8 Hz, 1H), 4.21 (s, 4H), 3.95 (ddd, J = 20.5, 14.5, 7.9 Hz, 3H), 3.87-3.79 (m, 4H), 3.61 (s, 3H), 3.48-3.37 (m, 2H), 2.56 (s, 2H), 1.44 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.17 (s, 6H). LCMS: M+H⁺ = 521.3。

10

【0212】

実施例 106 4-(2-(2-エチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-メチル-8-(1,1-ジオキソ-1-(テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)ピペリジン-4-イルオキシ)-9H-プリン-6-イル)モルホリン (106)

該化合物は、4-(2-(2-エチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-メチル-8-(ピペリジン-4-イルオキシ)-9H-プリン-6-イル)モルホリンより還元アミノ化の一般手順に従って製造した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.95 (dd, J = 6.2, 2.7 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 6.2, 2.7 Hz, 1H), 5.12 (dt, J = 7.7, 3.7 Hz, 1H), 4.22 (s, 4H), 3.91-3.80 (m, 4H), 3.59 (d, J = 3.1 Hz, 3H), 3.32 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 3.19 (t, J = 10.5 Hz, 2H), 2.96 (t, J = 11.7 Hz, 2H), 2.82 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 2.57 (dt, J = 16.3, 8.4 Hz, 3H), 2.30 (dd, J = 20.1, 9.8 Hz, 2H), 2.16 (s, 4H), 1.97 (dd, J = 10.7, 6.2 Hz, 2H), 1.43 (t, J = 7.5 Hz, 3H). LCMS: M+H⁺ = 595.3。

20

【0213】

実施例 107 1-(3-(2-(2-イソプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-メチル-6-モルホリノ-9H-プリン-8-イルオキシ)アゼチジン-1-イル)-2-メチルプロパン-1-オン (107)

該化合物は、4-(8-(アゼチジン-3-イルオキシ)-2-(2-イソプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-メチル-9H-プリン-6-イル)モルホリンよりアミドカップリングの一般手順に従って製造した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.83 (dd, J = 8.5, 6.8 Hz, 1H), 7.81-7.74 (m, 1H), 5.60-5.48 (m, 1H), 4.67-4.56 (m, 1H), 4.48 (dd, J = 11.0, 7.0 Hz, 1H), 4.31 (dd, J = 9.8, 3.4 Hz, 1H), 4.19 (d, J = 11.6 Hz, 5H), 3.94 (dq, J = 13.7, 6.8 Hz, 1H), 3.88-3.79 (m, 4H), 3.64 (s, 3H), 2.50 (hept, J = 6.9 Hz, 1H), 1.45 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.15 (d, J = 6.8 Hz, 6H). LCMS: M+H⁺ = 519.2。

30

40

【0214】

実施例 108 1-(4-(2-(2-エチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-メチル-6-モルホリノ-9H-プリン-8-イルオキシ)ピペリジン-1-イル)-2-メチルプロパン-1-オン (108)

該化合物は、4-(2-(2-エチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-メチル-8-(ピペリジン-4-イルオキシ)-9H-プリン-6-イル)モルホリンよりアミドカップリングの一般手順に従って製造した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.96 (dd, J = 6.1, 2.7 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 6.1, 2.8 Hz, 1H), 5.33 (dt, J = 7.3, 3.6 Hz, 1H), 4.23 (s, 4H), 4.01-3.72 (m, 7H), 3.57 (d, J = 24.6 Hz, 6H), 3.32 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.92-2.78 (m, 1H), 2.12 (s, 2H), 1.94 (s, 2H), 1.43 (t, J

50

= 7.5 Hz, 3H), 1.17 (d, J = 6.7 Hz, 7H). LCMS: M+H⁺ = 533.3。

【0215】

実施例109 4-(2-(2-エチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-メチル-8-(1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イルオキシ)-9H-プリン-6-イル)モルホリン(109)

該化合物は、4-(2-(2-エチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-メチル-8-(ピペリジン-4-イルオキシ)-9H-プリン-6-イル)モルホリンより還元アミノ化の一般手順に従って製造した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.95 (dd, J = 6.1, 2.9 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 6.1, 2.8 Hz, 1H), 5.22-5.10 (m, 1H), 4.67 (dt, J = 18.8, 6.3 Hz, 4H), 4.22 (s, 4H), 3.91-3.79 (m, 4H), 3.62-3.50 (m, 4H), 3.32 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.57 (s, 2H), 2.31 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 2.23-2.10 (m, 2H), 2.07-1.92 (m, 2H), 1.43 (t, J = 7.5 Hz, 3H). LCMS: M+H⁺ = 519.3。

10

【0216】

実施例110 シクロプロピル(4-(2-(2-エチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-メチル-6-モルホリノ-9H-プリン-8-イルオキシ)ピペリジン-1-イル)メタノン(110)

該化合物は、4-(2-(2-エチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-メチル-8-(ピペリジン-4-イルオキシ)-9H-プリン-6-イル)モルホリンよりアミドカップリングの一般手順に従って製造した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.96 (dt, J = 6.7, 2.8 Hz, 1H), 7.79-7.70 (m, 1H), 5.35 (tt, J = 7.1, 3.6 Hz, 1H), 4.23 (s, 4H), 3.94 (s, 2H), 3.89-3.80 (m, 4H), 3.68 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.32 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.15 (d, J = 10.6 Hz, 2H), 1.97 (s, 2H), 1.84-1.73 (m, 1H), 1.43 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.06-0.97 (m, 2H), 0.84-0.75 (m, 2H). LCMS: M+H⁺ = 531.3。

20

【0217】

実施例111 4-(2-(2-イソプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-メチル-8-(1-(オキセタン-3-イル)アゼチジン-3-イルオキシ)-9H-プリン-6-イル)モルホリン(111)

該化合物は、4-(8-(アゼチジン-3-イルオキシ)-2-(2-イソプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-メチル-9H-プリン-6-イル)モルホリンより還元アミノ化の一般手順に従って製造した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.87-7.80 (m, 1H), 7.80-7.73 (m, 1H), 7.22 (dd, J = 7.1, 5.7 Hz, 2H), 5.44 (p, J = 5.7 Hz, 1H), 4.75 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 4.62-4.54 (m, 2H), 4.21 (s, 4H), 3.96-3.86 (m, 4H), 3.85-3.80 (m, 4H), 3.61 (s, 3H), 3.45-3.37 (m, 2H), 1.45 (d, J = 6.8 Hz, 6H). LCMS: M+H⁺ = 505.2。

30

【0218】

実施例112 1-(4-(2-(2-エチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-メチル-6-モルホリノ-9H-プリン-8-イルオキシ)ピペリジン-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-1-オン(112)

該化合物は、4-(2-(2-エチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-メチル-8-(ピペリジン-4-イルオキシ)-9H-プリン-6-イル)モルホリンよりアミドカップリングの一般手順に従って製造した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.96 (dd, J = 6.2, 2.9 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 6.0, 2.9 Hz, 1H), 5.42-5.31 (m, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.20 (d, J = 24.0 Hz, 4H), 4.00-3.91 (m, 2H), 3.89-3.81 (m, 4H), 3.78-3.67 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.32 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.22-2.09 (m, 2H), 2.07-1.93 (m, 2H), 1.54 (s, 6H), 1.43 (t, J = 7.5 Hz, 3H). LCMS: M+H⁺ = 549.3。

40

【0219】

実施例113 1-(4-(2-(2-エチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-メチル-6-モルホリノ-9H-プリン-8-イルオキシ)ピペリジン-1-イル)-2,2-ジメチルプロパン-1-オン(113)

50

該化合物は、4-(2-(2-エチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-メチル-8-(ピペリジン-4-イルオキシ)-9H-プリン-6-イル)モルホリンよりアミドカップリングの一般手順に従って製造した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.96 (dd, J = 6.1, 3.0 Hz, 1H), 7.79-7.71 (m, 1H), 5.33 (dt, J = 7.3, 3.6 Hz, 1H), 4.20 (d, J = 24.3 Hz, 4H), 4.0-3.89 (m, 2H), 3.89-3.80 (m, 4H), 3.61 (s, 5H), 3.32 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.21-2.06 (m, 2H), 1.93 (ddd, J = 11.3, 7.5, 3.4 Hz, 2H), 1.43 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.32 (s, 9H). LCMS: M+H⁺ = 547.3。

【0220】

実施例 114 4-(2-(2-エチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-メチル-8-(1-(1,1-ジオキソテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アゼチジン-3-イルオキシ)-9H-プリン-6-イル)モルホリン (114)

10

該化合物は、4-(8-(アゼチジン-3-イルオキシ)-2-(2-エチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-メチル-9H-プリン-6-イル)モルホリンより還元アミノ化の一般手順に従って製造した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.96 (dd, J = 6.3, 2.7 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 6.3, 2.7 Hz, 1H), 5.38 (p, J = 5.7 Hz, 1H), 4.22 (s, 4H), 3.84 (dd, J = 10.7, 5.8 Hz, 6H), 3.63 (s, 3H), 3.33 (dt, J = 14.8, 5.3 Hz, 4H), 3.27-3.19 (m, 2H), 2.84 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 2.56 (s, 1H), 2.18 (t, J = 13.3 Hz, 2H), 2.04 (dd, J = 18.4, 7.2 Hz, 2H), 1.43 (t, J = 7.5 Hz, 3H). LCMS: M+H⁺ = 567.3。

20

【0221】

実施例 115 1-(3-(2-(2-エチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-メチル-6-モルホリノ-9H-プリン-8-イルオキシ)アゼチジン-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-1-オン (115)

該化合物は、4-(8-(アゼチジン-3-イルオキシ)-2-(2-エチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-メチル-9H-プリン-6-イル)モルホリンよりアミドカップリングの一般手順に従って製造した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.01-7.93 (m, 1H), 7.75 (dd, J = 6.2, 2.8 Hz, 1H), 5.60-5.49 (m, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.21 (s, 5H), 3.90-3.80 (m, 4H), 3.65 (s, 3H), 3.32 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 3.14 (s, 1H), 1.47 (s, 9H). LCMS: M+H⁺ = 521.3。

30

【0222】

実施例 116 4-(2-(2-エチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-メチル-8-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アゼチジン-3-イルオキシ)-9H-プリン-6-イル)モルホリン (116)

該化合物は、4-(8-(アゼチジン-3-イルオキシ)-2-(2-エチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-メチル-9H-プリン-6-イル)モルホリンより還元アミノ化の一般手順に従って製造した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.96 (dd, J = 6.1, 2.9 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 6.0, 2.8 Hz, 1H), 5.41 (p, J = 5.7 Hz, 1H), 4.22 (s, 4H), 3.99 (dt, J = 11.5, 3.6 Hz, 2H), 3.91-3.78 (m, 6H), 3.62 (s, 3H), 3.48 - 3.36 (m, 2H), 3.32 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 3.26-3.17 (m, 2H), 2.41-2.28 (m, 1H), 1.71 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 1.40 (dt, J = 14.2, 5.9 Hz, 5H). LCMS: M+H⁺ = 519.3。

40

【0223】

実施例 117 (R)-1-(3-(2-(2-エチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-メチル-6-モルホリノ-9H-プリン-8-イルオキシ)アゼチジン-1-イル)-2-メトキシプロパン-1-オン (117)

該化合物は、4-(8-(アゼチジン-3-イルオキシ)-2-(2-エチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-メチル-9H-プリン-6-イル)モルホリンよりアミドカップリングの一般手順に従って製造した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.98 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.40 (p, J = 7.2 Hz, 2H), 5

50

.56 (s, 1H), 4.87-4.70 (m, 1H), 4.65-4.38 (m, 2H), 4.24 (d, J = 21.2 Hz, 5H), 3.93 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.88-3.77 (m, 4H), 3.66 (s, 3H), 3.48-3.34 (m, 5H), 1.48 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.42 (d, J = 6.8 Hz, 3H). LCMS: $M+H^+$ = 521.3。

【0224】

実施例118 4-(8-(1-(シクロプロピルスルホニル)アゼチジン-3-イルオキシ)-2-(2-エチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-メチル-9H-プリン-6-イル)モルホリン(118)

該化合物は、4-(8-(アゼチジン-3-イルオキシ)-2-(2-エチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-メチル-9H-プリン-6-イル)モルホリンより、塩化アシルでのアシル化の一般手順に従って製造した。¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.00-7.92 (m, 1H), 7.79-7.70 (m, 1H), 7.25 (dd, J = 6.6, 4.6 Hz, 2H), 5.56-5.45 (m, 1H), 4.37 (dd, J = 8.9, 7.6 Hz, 2H), 4.22 (dd, J = 9.8, 5.0 Hz, 6H), 3.91-3.79 (m, 4H), 3.65 (s, 3H), 3.32 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.42 (qd, J = 8.0, 4.9 Hz, 1H), 1.43 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.25-1.16 (m, 2H), 1.12-1.01 (m, 2H). LCMS: $M+H^+$ = 539.2。

10

【0225】

実施例119 シクロプロピル(3-(2-(2-エチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-メチル-6-モルホリノ-9H-プリン-8-イルオキシ)アゼチジン-1-イル)メタノン(119)

該化合物は、4-(8-(アゼチジン-3-イルオキシ)-2-(2-エチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-メチル-9H-プリン-6-イル)モルホリンよりアミドカップリングの一般手順に従って製造した。¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.97 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.56 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.46 (d, J = 19.8 Hz, 2H), 4.22 (s, 5H), 3.85 (d, J = 4.1 Hz, 4H), 3.65 (s, 3H), 3.32 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.43 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 1.02 (s, 2H), 0.87-0.74 (m, 2H). LCMS: $M+H^+$ = 503.2。

20

【0226】

実施例120 (S)-1-(3-(2-(2-エチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-メチル-6-モルホリノ-9H-プリン-8-イルオキシ)アゼチジン-1-イル)-2-メトキシプロパン-1-オン(120)

該化合物は、4-(8-(アゼチジン-3-イルオキシ)-2-(2-エチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-メチル-9H-プリン-6-イル)モルホリンよりアミドカップリングの一般手順に従って製造した。¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.97 (dd, J = 6.1, 3.0 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 6.2, 2.8 Hz, 1H), 5.55 (s, 1H), 4.77 (ddd, J = 17.2, 11.1, 6.2 Hz, 1H), 4.62-4.37 (m, 2H), 4.31-4.12 (m, 5H), 3.92 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 3.88-3.78 (m, 4H), 3.66 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.32 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.48-1.36 (m, 6H). LCMS: $M+H^+$ = 521.3。

30

【0227】

実施例121 2-アミノ-1-(3-(2-(2-エチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-メチル-6-モルホリノ-9H-プリン-8-イルオキシ)アゼチジン-1-イル)-2-メチルプロパン-1-オン(121)

該化合物は、4-(8-(アゼチジン-3-イルオキシ)-2-(2-エチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-メチル-9H-プリン-6-イル)モルホリンよりアミドカップリングの一般手順に従って製造した。¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.96 (dd, J = 6.2, 2.9 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 6.0, 2.9 Hz, 1H), 5.58-5.45 (m, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.22 (s, 5H), 3.90-3.79 (m, 4H), 3.65 (s, 3H), 3.32 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.43 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.38 (s, 6H). LCMS: $M+H^+$ = 520.3。

40

【0228】

実施例122 1-(3-(2-(2-エチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1

50

－イル)－9－メチル－6－モルホリノ－9H－プリン－8－イルオキシ)アゼチジン－1－イル)－2－メチルプロパン－1－オン(122)

該化合物は、4－(8－(アゼチジン－3－イルオキシ)－2－(2－エチル－1H－ベンゾ[d]イミダゾール－1－イル)－9－メチル－9H－プリン－6－イル)モルホリンよりアミドカップリングの一般手順に従って製造した。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.99-7.94 (m, 1H), 7.80 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 5.54 (td, J = 6.6, 3.3 Hz, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.47 (s, 1H), 4.27 (d, J = 54.7 Hz, 6H), 3.89-3.80 (m, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.37 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.49 (dt, J = 13.6, 6.8 Hz, 1H), 1.45 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 1.25 (s, 1H), 1.15 (d, J = 6.8 Hz, 3H). LCMS: M+H⁺ = 505.2。

10

【0229】

実施例123 4－(2－(2－エチル－1H－ベンゾ[d]イミダゾール－1－イル)－9－メチル－8－(1－(1－オキソ－テトラヒドロ－2H－チオピラン－4－イル)アゼチジン－3－イルオキシ)－9H－プリン－6－イル)モルホリン(123)

該化合物は、4－(8－(アゼチジン－3－イルオキシ)－2－(2－エチル－1H－ベンゾ[d]イミダゾール－1－イル)－9－メチル－9H－プリン－6－イル)モルホリンより還元アミノ化の一般手順に従って製造した。2つのジアステレオマーをフラッシュクロマトグラフィーで分離させた。立体化学を特定しなかった。異性体1：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.00-7.91 (m, 1H), 7.79-7.71 (m, 0H), 5.37 (p, J = 5.6 Hz, 1H), 4.22 (s, 4H), 3.84 (t, J = 4.8 Hz, 6H), 3.62 (s, 3H), 3.41-3.27 (m, 3H), 3.23-1.63 (m, 2H), 3.04 - 2.80 (m, 2H), 2.68 (d, J = 14.1 Hz, 2H), 2.60-2.37 (m, 3H), 1.63 (s, 0H), 1.43 (t, J = 7.5 Hz, 3H). LCMS: M+H⁺ = 551.2。異性体2：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.00-7.91 (m, 1H), 7.78-7.71 (m, 1H), 5.39 (p, J = 5.7 Hz, 1H), 4.22 (s, 4H), 3.91-3.81 (m, 6H), 3.62 (s, 3H), 3.32 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 3.26-3.18 (m, 2H), 3.17-3.06 (m, 2H), 2.67 (t, J = 11.1 Hz, 2H), 2.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.16-2.05 (m, 2H), 1.84-1.71 (m, 2H), 1.43 (t, J = 7.5 Hz, 3H). LCMS: M+H⁺ = 551.2。

20

【0230】

実施例124 4－(2－(2－エチル－1H－ベンゾ[d]イミダゾール－1－イル)－9－メチル－8－(ピペリジン－4－イルオキシ)－9H－プリン－6－イル)モルホリン(124)

該化合物は、4－(2－(2－エチル－1H－ベンゾ[d]イミダゾール－1－イル)－9－メチル－6－モルホリノ－9H－プリン－8－イルオキシ)ピペリジン－1－カルボン酸tert-ブチルよりBoc-脱保護化の一般手順に従って製造した。遊離塩基：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.96 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.17 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 4.23 (s, 4H), 3.91-3.79 (m, 5H), 3.60 (s, 3H), 3.32 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 3.24-3.10 (m, 2H), 2.83 (t, J = 10.7 Hz, 2H), 2.14 (s, 2H), 1.89-1.73 (m, 2H), 1.43 (t, J = 7.5 Hz, 4H). LCMS: M+H⁺ = 463.2。

30

【0231】

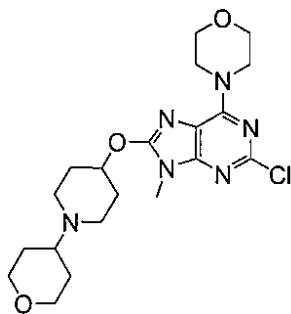
実施例125 4－(2－(5－フルオロ－1H－インドール－4－イル)－9－メチル－8－(1－(テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イル)ピペリジン－4－イルオキシ)－9H－プリン－6－イル)モルホリン(125)

工程1：4－(2－クロロ－9－メチル－8－(1－(テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イル)ピペリジン－4－イルオキシ)－9H－プリン－6－イル)モルホリン

40

【0232】

【化 19】



【0233】

10

該化合物は、4-(2-クロロ-9-メチル-6-モルホリノ-9H-プリン-8-イルオキシ) ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルより Boc-脱保護化とジヒドロ-2H-ピラン-4(3H)-オンでの還元アミノ化の一般手順に従って製造した。

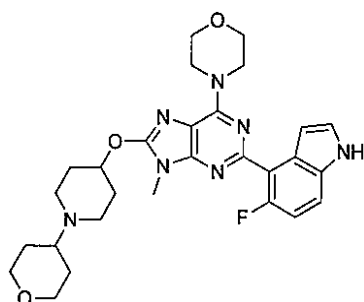
【0234】

工程2: 4-(2-(5-フルオロ-1H-インドール-4-イル)-9-メチル-8-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) ピペリジン-4-イルオキシ)-9H-プリン-6-イル) モルホリン

【0235】

【化 20】

20



【0236】

該化合物は、4-(2-クロロ-9-メチル-8-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) ピペリジン-4-イルオキシ)-9H-プリン-6-イル) モルホリンより Suzuki カップリングの一般手順に従って製造した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.18 (s, 1H), 7.33 (dd, J = 8.7, 3.6 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 18.1, 8.3 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.24 (s, 4H), 4.05 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 3.90-3.78 (m, 4H), 3.61 (s, 3H), 3.40 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 2.84 (s, 2H), 2.62-2.46 (m, 3H), 2.14 (s, 2H), 1.97 (t, J = 13.0 Hz, 2H), 1.79 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 1.64 (dt, J = 10.9, 7.4 Hz, 2H). LCMS: M+H⁺ = 536.3。

30

【0237】

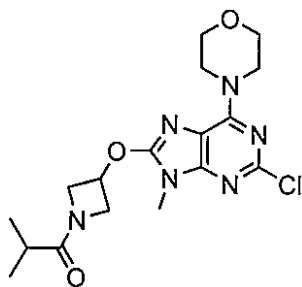
実施例 126 1-(3-(2-(5-フルオロ-1H-インドール-4-イル)-9-メチル-6-モルホリノ-9H-プリン-8-イルオキシ) アゼチジン-1-イル)-2-メチルプロパン-1-オン (126)

40

工程1: 1-(3-(2-クロロ-9-メチル-6-モルホリノ-9H-プリン-8-イルオキシ) アゼチジン-1-イル)-2-メチルプロパン-1-オン

【0238】

【化 2 1】



【0 2 3 9】

該化合物は、4-(2-クロロ-9-メチル-6-モルホリノ-9H-プリン-8-イルオキシ)ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルより Boc-脱保護化と塩化アシルでのアシル化の一般手順に従って製造した。

【0 2 4 0】

工程 2: 化合物 1 2 6 は、1-(3-(2-クロロ-9-メチル-6-モルホリノ-9H-プリン-8-イルオキシ)アゼチジン-1-イル)-2-メチルプロパン-1-オンより Suzuki カップリングの一般手順に従って製造した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.20 (s, 1H), 7.35 (dd, J = 8.7, 3.8 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 18.3, 9.3 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 4.67-4.54 (m, 1H), 4.53-4.41 (m, 1H), 4.35-4.13 (m, 6H), 3.90-3.76 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 2.57-2.42 (m, 1H), 1.14 (d, J = 6.8 Hz, 6H). LCMS: M+H⁺ = 494.2。

【0 2 4 1】

実施例 1 2 7 4-(9-メチル-2-(2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-8-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-イルオキシ)-9H-プリン-6-イル)モルホリン (1 2 7)

該化合物は、4-(2-クロロ-9-メチル-8-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-イルオキシ)-9H-プリン-6-イル)モルホリンより還元アミノ化の一般手順に従って製造した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.09-7.98 (m, 1H), 7.77-7.65 (m, 1H), 5.11 (dt, J = 7.6, 3.8 Hz, 1H), 4.23 (s, 4H), 4.05 (dd, J = 11.0, 3.7 Hz, 2H), 3.92-3.79 (m, 4H), 3.60 (s, 3H), 3.40 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 2.97-2.77 (m, 5H), 2.54 (dd, J = 16.0, 10.0 Hz, 3H), 2.14 (s, 2H), 1.96 (dd, J = 10.8, 6.3 Hz, 2H), 1.79 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 1.71-1.61 (m, 2H). LCMS: M+H⁺ = 533.3。

【0 2 4 2】

実施例 1 2 8 1-(3-(2-(2-エチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-6-モルホリノ-9H-プリン-8-イルオキシ)アゼチジン-1-イル)-2-メチルプロパン-1-オン (1 2 8)

該化合物は、3-(2-クロロ-6-モルホリノ-9-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-9H-プリン-8-イルオキシ)アゼチジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルより、Boc-脱保護化及びアミドカップリングの一般手順に従って、1-(3-(2-(2-エチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-メチル-6-モルホリノ-9H-プリン-8-イルオキシ)アゼチジン-1-イル)-2-メチルプロパン-1-オン (1 2 2) に類似したやり方で製造した。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.10 (s, 1H), 7.94-7.84 (m, 1H), 7.67-7.57 (m, 1H), 7.29-7.16 (m, 2H), 5.47 (s, 1H), 4.70-4.55 (m, 1H), 4.28 (dd, J = 15.8, 9.3 Hz, 2H), 4.11 (s, 4H), 3.91 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.81-3.69 (m, 4H), 3.35 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 3.21 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.30 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.99 (d, J = 6.6 Hz, 6H). LCMS: M+H⁺ = 491.2。

【0 2 4 3】

実施例 1 2 9 (S)-1-(3-(2-(2-エチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-メチル-6-モルホリノ-9H-プリン-8-イルオキシ)アゼ

チジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロパン-1-オン (129)

該化合物は、4-(8-(アゼチジン-3-イルオキシ)-2-(2-エチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-メチル-9H-プリン-6-イル)モルホリンよりアミドカップリングの一般手順に従って製造した。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.02-7.93 (m, 1H), 7.68-7.58 (m, 1H), 7.30-7.18 (m, 2H), 5.51 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.82-4.67 (m, 1H), 4.47-4.29 (m, 2H), 4.14 (s, 5H), 4.07-3.97 (m, 1H), 3.82-3.71 (m, 4H), 3.59 (s, 3H), 3.24 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.32 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.23 (s, 1H), 1.21 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 0.85 (t, J = 6.8 Hz, 1H). LCMS: M+H⁺ = 507.2. LCMS: M+H⁺ = 507.2.

【0244】

実施例 130 4-(4-(2-(2-エチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-メチル-6-モルホリノ-9H-プリン-8-イルオキシ)ピペリジン-1-イル)シクロヘキサノール (130)

該化合物は、4-(8-(アゼチジン-3-イルオキシ)-2-(2-エチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-メチル-9H-プリン-6-イル)モルホリンより還元アミノ化の一般手順に従って製造した。2つのジアステレオマーをHPLCで分離させた。立体化学を特定しなかった。異性体1: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.85 (ddd, J = 8.6, 6.6, 3.3 Hz, 1H), 7.35-7.12 (m, 10H), 5.08 (d, J = 3.8 Hz, 0H), 4.22 (s, 2H), 3.90-3.78 (m, 2H), 3.59 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.31 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 2.84 (s, 1H), 2.54 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 2.37 (s, 0H), 2.14 (s, 1H), 2.05 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 1.93 (d, J = 9.9 Hz, 2H), 1.42 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.35 (d, J = 10.5 Hz, 1H). LCMS: M+H⁺ = 561.3. 異性体2: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.95 (dd, J = 6.2, 2.9 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 5.7, 3.1 Hz, 1H), 5.15-5.02 (m, 1H), 4.23 (s, 4H), 4.00 (s, 1H), 3.89-3.80 (m, 4H), 3.58 (s, 3H), 3.32 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.87 (s, 2H), 2.55 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 2.38 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 2.14 (s, 2H), 1.83 (ddd, J = 35.8, 25.4, 9.5 Hz, 6H), 1.69-1.58 (m, 3H), 1.42 (t, J = 7.5 Hz, 4H). LCMS: M+H⁺ = 561.3.

【0245】

実施例 131 1-(3-(2-(2-(ジメチルアミノ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-メチル-6-モルホリノ-9H-プリン-8-イルオキシ)アゼチジン-1-イル)-2-メチルプロパン-1-オン (131)

該化合物は、1-(3-(2-クロロ-9-メチル-6-モルホリノ-9H-プリン-8-イルオキシ)アゼチジン-1-イル)-2-メチルプロパン-1-オンとN,N-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミンよりスキーム3に示すブッフバルトカップリングの一般手順に従って製造した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.29 (s, 0H), 7.58 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 11.0, 4.3 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 10.1, 4.2 Hz, 1H), 5.58-5.45 (m, 1H), 4.60 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 4.53-4.39 (m, 2H), 4.31 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.19 (s, 5H), 3.88-3.74 (m, 4H), 3.65 (s, 2H), 3.60 (s, 1H), 3.17 (s, 1H), 2.98 (s, 4H), 2.56-2.42 (m, 1H), 1.14 (d, J = 6.8 Hz, 5H). LCMS: M+H⁺ = 520.2.

【0246】

実施例 132 1-(3-(2-(2-(1,1-ジフルオロエチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-メチル-6-モルホリノ-9H-プリン-8-イルオキシ)アゼチジン-1-イル)-2-メチルプロパン-1-オン (132)

該化合物は、1-(3-(2-クロロ-9-メチル-6-モルホリノ-9H-プリン-8-イルオキシ)アゼチジン-1-イル)-2-メチルプロパン-1-オンより多工程ベンゾイミダゾール生成の一般手順に従って製造した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.89-7.80 (m, 1H), 7.73-7.64 (m, 1H), 7.39-7.31 (m, 2H), 5.54 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 4.67-4.56 (m, 1H), 4.53-4.42 (m, 1H), 4.31 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.21 (s, 5H), 3.86-3.76 (m, 4H), 3.63 (s, 3H), 2.49 (dt, J = 13.6, 6.8 Hz, 1H), 2.30 (t, J = 18.6 Hz

10

20

30

40

50

, 3H), 1.15 (d, J = 6.8 Hz, 6H). LCMS: M+H⁺ = 541.2.

【0247】

実施例133 4-(8-(アゼチジン-3-イルオキシ)-2-(2-エチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-メチル-9H-プリン-6-イル)モルホリン(133)

該化合物は、3-(2-クロロ-9-メチル-6-モルホリノ-9H-プリン-8-イルオキシ)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチルより、スキーム3に示すブッフバルトカップリングとBoc-脱保護化の一般手順に従って、4-(2-(2-エチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-メチル-8-(ピペリジン-4-イルオキシ)-9H-プリン-6-イル)モルホリンと同様のやり方で製造した。該化合物は、未知当量のトリフルオロ酢酸を含む混合物として、又は塩基水溶液での処理後の遊離塩基としてのいずれかで使用した：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.96 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.66-5.54 (m, 1H), 4.22 (s, 4H), 4.08-3.99 (m, 2H), 3.94-3.79 (m, 6H), 3.63 (s, 3H), 3.40-3.25 (m, 3H), 1.43 (t, J = 7.5 Hz, 3H). LCMS: M+H⁺ = 435.2.

10

【0248】

実施例134 4-(2-(2-エチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-メチル-6-モルホリノ-9H-プリン-8-イルオキシ)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(134)

該化合物は、4-(2-クロロ-9-メチル-6-モルホリノ-9H-プリン-8-イルオキシ)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルよりスキーム3に示すブッフバルトカップリングの一般手順に従って製造した。LCMS: M+H⁺ = 563.6.

20

【0249】

実施例135 4-(8-(アゼチジン-3-イルオキシ)-2-(2-イソプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-メチル-9H-プリン-6-イル)モルホリン(135)

該化合物は、3-(2-クロロ-9-メチル-6-モルホリノ-9H-プリン-8-イルオキシ)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチルより、スキーム3に示すブッフバルトカップリングとBoc-脱保護化の一般手順に従って、4-(2-(2-エチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-メチル-8-(ピペリジン-4-イルオキシ)-9H-プリン-6-イル)モルホリンと同様のやり方で製造した。該化合物は、未知当量のトリフルオロ酢酸を含む混合物として、又は塩基水溶液での処理後の遊離塩基としてのいずれかで使用した。LCMS: M+H⁺ = 449.4.

30

【0250】

実施例136～158

化合物136～158は、本明細書の「実施例」と「一般手順」の方法によって製造した。

【0251】

136: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.01 (m, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.27 (m, 2H), 5.38 (m, 1H), 4.68 (s, br, 1H), 4.20 (m, 6H), 3.82 (m, 6H), 3.62 (s, 3H), 3.45 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 2.65 (m, 2H), 2.55 (s, 1H), 2.14 (m, 2H), 2.05 (m, 2H). LCMS (Agilent 1200/G614 システムで10分のCAD勾配、0.7 ml/分): 純度100%, 保持時間 = 3.1分、MS 583.2 (M+1).

40

【0252】

137: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.56 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 5.37 (s, 1H), 4.20 (s, 4H), 3.82 (s, 6H), 3.63 (s, 3H), 3.32 (t, J = 12.4 Hz, 2H), 3.24 (s, 2H), 2.98 (s, 6H), 2.84 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 2.56 (s, 1H), 2.18 (t, J = 13.1 Hz, 2H), 2.04 (d, J = 11.8 Hz, 2H). LCMS (Agilent 1200/G614 システムで10分のCAD勾配、0.7 ml/分): 純度100%, 保持時間 = 3.1分、MS 582.3 (M+1).

50

【0253】

139 : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.85 (dd, $J = 6.2, 2.9$ Hz, 1H), 7.68 (dd, $J = 6.4, 3.0$ Hz, 1H), 7.36 (dt, $J = 5.2, 3.6$ Hz, 2H), 5.40 (s, 1H), 4.18 (d, $J = 26.3$ Hz, 4H), 3.94-3.77 (m, 5H), 3.61 (s, 3H), 3.35 (dd, $J = 34.9, 20.8$ Hz, 1H), 2.88 (t, $J = 16.4$ Hz, 1H), 2.74-2.73 (m, 0H), 2.58 (s, 0H), 2.26 (dt, $J = 27.3, 14.2$ Hz, 2H), 2.10 (s, 1H). LCMS (Agilent 1200/G614 システムで10分のCAD勾配、0.7 ml / 分) : 純度90%, 保持時間 = 3.1分、MS 603.2 (M+1)。

【0254】

140 : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.92 (dd, $J = 5.5, 3.7$ Hz, 1H), 7.83 (dd, $J = 5.9, 3.2$ Hz, 1H), 7.33-7.27 (m, 2H), 5.58-5.49 (m, 1H), 5.43 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.60 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.53-4.42 (m, 1H), 4.22 (s, 6H), 3.84 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 3.64 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 2.49 (dt, $J = 13.6, 6.8$ Hz, 1H), 1.75 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.15 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H). LCMS (Agilent 1200/G614 システムで10分のCAD勾配、0.7 ml / 分) : 純度100%, 保持時間 = 4.2分、MS 535.2 (M+1)。

10

【0255】

141 : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.92 (dd, $J = 5.9, 3.2$ Hz, 1H), 7.83 (dd, $J = 5.8, 3.2$ Hz, 1H), 7.32-7.27 (m, 2H), 5.58-5.48 (m, 1H), 5.42 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.60 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.54-4.41 (m, 1H), 4.22 (s, 6H), 3.84 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 3.64 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 2.49 (dt, $J = 13.6, 6.8$ Hz, 1H), 1.75 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.15 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H). LCMS (Agilent 1200/G614 システムで10分のCAD勾配、0.7 ml / 分) : 純度100%, 保持時間 = 4.2分、MS 535.2 (M+1)。

20

【0256】

142 : MS 597.2 (M+1)。

143 : MS 597.2 (M+1)。

144 : MS 535.2 (M+1)。

【0257】

145 : MS 517.2 (M+1)。

146 : MS 521.2 (M+1)。

147 : MS 523.2 (M+1)。

30

【0258】

148 : MS 517.2 (M+1)。

149 : MS 519.2 (M+1)。

150 : MS 528.2 (M+1)。

【0259】

151 : MS 535.2 (M+1)。

152 : MS 543.2 (M+1)。

153 : MS 543.2 (M+1)。

【0260】

154 : MS 521.2 (M+1)。

155 : MS 571.2 (M+1)。

156 : MS 547.2 (M+1)。

40

【0261】

157 : MS 521.2 (M+1)。

158 : MS 449.2 (M+1)。

実施例901 P I 3 Kアイソフォーム阻害アッセイ (p110アルファ、ベータ、ガンマ、デルタ : α 、 β 、 γ 、 δ)

基質 : 4, 5-ホスファチジルイノシトール4, 5-リン酸 (P I P 2) より生成される産物 : ホスファチジルイノシトール3, 4, 5-リン酸 (P I P 3) の量を、蛍光偏光

50

置換アッセイを使用して測定することによって、P I 3 K 酵素活性をアッセイした。蛍光性 P I P₃ プローブの蛍光偏光の減少を、それが P I P₃ - 結合性タンパク質、G R P - 1 検出体より P I 3 K 触媒化産物によって置換されるときに測定する。384 ウェルの黒い Proxiplates において、10 mM トリス (pH 7.5)、50 mM NaCl、4 mM MgCl₂、5% グリセロール、25 μM ATP、10 μM P I P₂ (Echelon Biosciences)、0.05% 3-[(3-クロロアミドプロピル)ジメチルアンモニオ]-1-プロパルスホネート、1 mM ジチオスレイトール、2% DMSO の存在下でアッセイを行った。このキナーゼ反応は、40 ng/mL p110α/p85α、300 ng/mL p110β/p85α、40 ng/mL p110γ、又は 40 ng/mL p110δ/p85α (Upstate Group, ミリポア; ダンディー、イギリス) と 10 μM P I P₂ (Echelon Biosciences) のウェルへの添加によって開始させた。初速条件に一致する、蛍光偏光の一定の変化をもたらす時点 (典型的には、30 分) で、12.5 mM EDTA、100 nM G R P - 1 検出体、及び 5 nM テトラメチルローダミン標識化 P I P₃ (TAMRA-P I P₃; Echelon Biosciences) の添加によって、この反応を停止させた。標識化及び非標識化 P I P₃ 結合の平衡を可能にする、室温で 60 分のインキュベーションの後で、各試料からの蛍光発光の並列成分と垂直成分を、ローダミンフィルター付きの Envision 蛍光プレート (PerkinElmer Life and Analytical Sciences; マサチューセッツ州ウェルズリー) を使用して、530 nm の励起波長と 590 nm の発光波長で測定した。このアッセイは、0.1~2.0 μM の P I P₃ 産物を検出することが可能である。用量依存性阻害データを強結合性の競合阻害剤についてのモリソン式へ適合させることによって、見かけの K_i 値を入手した。参考文献: R.A. Copeland, 「酵素 - 構造、機序、及びデータ解析の実践的入門 (Enzymes. A Practical Introduction to Structure, Mechanism and Data Analysis)」Wiley-VCH, ニューヨーク (2000) 310-313 頁。

【0262】

あるいは、P I 3 K の阻害は、精製された組換え酵素と 1 μM 濃度の ATP を使用する放射測定アッセイにおいて定量した。式 I の化合物を 100% DMSO で連続的に希釈した。このキナーゼ反応物を室温で 1 時間インキュベートして、この反応を P B S の添加によって終結させた。引き続き、S 字状の用量 - 応答曲線適合 (可変勾配) を使用して、I C₅₀ 値を決定した。

【0263】

同じプロトコールを使用して、p110α (アルファ) P I 3 K 結合の K_i 値を確定することができる。

US 2008/0275067 に従って、BAC-T-O-BAC, RTM, HT バキュロウイルス発現系 (GIBCO/BRL) を使用して過剰発現させた、p110 触媒サブユニットと p85 調節サブユニットからなる組換え P I 3 K ヘテロ二量体複合体より、組換え P I 3 K p110 アイソフォームのアルファ、ベータ、及びデルタを調製して精製してから、生化学アッセイにおける使用のために精製することができる。4 種のクラス I P I 3 - キナーゼは、以下のようにバキュロウイルスベクターへクローニングする:

p110 デルタ: 標準組換え DNA 技術を使用して、ヒト p110. デルタ (Chantry et al., J. Biol. Chem. (1997) 272:19236-41) の FLAGTM タグ付き (イーストマシコダック社、US 4703004; US 4782137; US 4851341) バージョンを、昆虫細胞発現ベクターの pFastbac HTb (Life Technologies, メリランド州ゲイザースバーグ) の BamHI-XbaI 部位の中へそのクローンがベクターの His タグと正しいフレームになるようにサブクローニングする。

【0264】

p110 アルファ: 上記に記載した、p110 デルタで使用方法と同様に、p110 アルファの FLAGTM タグ付きバージョン (Volinia et al (1994) Genomics, 24(3):427-77) を pFastbac HTb (Life Technologies) の BamHI-HindIII 部位の中へそのクローンがベクターの His タグと正しいフレームになるようにサ

10

20

30

40

50

ブクローニングした。

【0265】

p110 ベータ：特定のプライマーを使用する製造業者のプロトコールに従って、ヒトの MARATHONTM Ready 脾臓 cDNA ライブラリー (Clontech, カリフォルニア州パロアルト) より p110 ベータ (Hu et al (1993) Mol. Cell. Biol., 13:7677-88 を参照のこと) クローンを増幅した。

【0266】

表1及び表2より選択した化合物の p110 デルタ結合 K_i 値とデルタ／アルファ選択性を表2'に示す。

表2'

【0267】

【表 3 - 1】

化合物番号	p110 デルタ K_i (マイクロモル濃度)	K_i p110 アルファ/ K_i p110 デルタ
101	0.00184	78
102	0.00102	81
103	0.000464	256
104	0.000651	202
105	0.00203	93
106	0.000441	73
107	0.00038	173
108	0.000494	177
109	0.00115	32.2
110	0.00105	98
111	0.00164	102
112	0.0014	122
113	0.000879	178
114	0.00126	163
115	0.00222	70
116	0.00128	118
117	0.000503	132
118	0.000539	76
119	0.00060	115
120	0.00124	93
121	0.00129	51
122	0.000576	175
123	0.000657	178
124	0.00091	188
125	0.00098	485
126	0.0010	88
127	0.000252	105
128	0.000629	141
129	0.00142	87
130	0.000594	151
131	0.00365	180
132	0.000929	31
133	0.00853	27
136	0.00494	90
137	0.00473	121
138	0.00391	68
139	0.00142	59

【 0 2 6 8 】

10

20

30

40

【表 3 - 2】

140	0.00153	64
141	0.000834	54
142	0.00161	96
143	0.00159	50
145	0.000826	100
146	0.00446	41
147	0.00233	72
148	0.00034	259
149	0.000444	277
150	0.00286	30
151	0.00060	126
152	0.000701	107
153	0.000734	159
154	0.000573	102
155	0.000321	91
156	0.000539	76
157	0.00046	104

10

20

【0269】

実施例 902 コラーゲン誘発関節炎への効力試験

コラーゲン誘発関節炎の誘発及び／又は進行を阻害する、P I 3 Kデルタの阻害剤である式 I の化合物の効力についてマウスで試験した。DBA 1/J 雄性マウス (Jackson Labs; 5~6 週齢) を 1 週間馴化させてから、0.1 ml のウシ I I 型コラーゲン (100 mg) の乳剤と等量の完全フロイントアジュバント (200 mg 結核菌) を尾の基底部に皮内注射する。3 週間後、マウスに追加免疫のために 0.1 ml のウシ I I 型コラーゲン (100 mg) の乳剤と等量の完全フロイントアジュバントを尾の基底部に皮内注射する。一般に、投薬は、動物が関節炎症の徴候又は 1~2 の臨床スコアを示したらすぐに開始する。

30

【0270】

すべてのマウスについて、巨視的なスコアリングシステムを各足に使用して、関節炎を週 2~3 回評価する。実験の最後に臨床スコアを入手して、4 本の足における浮腫の強度を評価する。それぞれの足に 0~4 のスコアを割り当てる。小関節 (指節間、中手指節、中足趾節) 又は大関節 (手首/手根、足首/足根) のいずれにも炎症の徴候 (腫脹及び発赤) が観察されないときに動物をスコア 0 とする。ごく軽微~軽微な炎症 (足又は 1 本の指の腫脹及び／又は発赤) が観察されたときに動物をスコア 1 として、中等度の浮腫 (2 以上の関節における腫脹) をスコア 2、重篤な浮腫 (2 より多い関節が関与する足の全体的な腫脹) をスコア 3、そしてごく重篤な浮腫 (足及び指全体の重篤な関節炎) が存在するときにスコア 4 とする。個々の足の 4 つのスコアを加えることによって、各マウスの関節炎スコアを評価する (最高スコアは 16 である)。投薬後 1 時間 (眼窩出血) と投薬後 24 時間 (心臓穿刺) に血漿及び血清の試料を採取する。試料は、分析するまで、-20℃に保存する。最後に、足根関節のすぐ近傍にある遠位脛骨で後足を横に切断する。この左右の後足を組織学カセットの中にそれぞれ入れて、10%ホルマリンに固定する。これらの足は、さらなる処理のために組織学部門へ送られる。

40

【0271】

材料: ウシ I I 型コラーゲン、免疫化グレード、0.05 M 酢酸 (溶液) 中 2 mg/ml (5 ml/バイアル)、-20℃で保存する。製造元: Chondrex, LLC (ワシントン州シアトル)。完全アジュバント、H37Ra (6 x 10 ml/ボックス) は、1 mg/ml

50

1の結核菌を含有する（動物の免疫学的試験における使用のために、実験室での使用では、+4℃で保存する。製造元：Difco Laboratories（ミシガン州デトロイト）48232-7058，アメリカ。不完全アジュバント、H37Ra（6x10ml／ボックス）：動物の免疫学的試験における使用のために、実験室での使用では、+4℃で保存する。製造元：Difco Laboratories。

【0272】

実施例903 CD69全血アッセイ

以下の制限のある健常ボランティアよりヒト血液を入手する：薬物を1週間服用していない非喫煙者。ヘパリンナトリウム入りの Vacutainer 試験管の中へ静脈穿刺によって血液（8つの化合物を検査するのにほぼ20ml）を採取する。

10

【0273】

LATグループの厚意により、化学品の投薬にこれまで曝露されていないか又はそれからのウォッシュアウト期間後のカニクイザルよりサル血液を入手する。薬物動態試験又は毒性試験の経過の間に、追加のカニクイザル血液吸引物を採取してよい。ヘパリンナトリウム入りの Vacutainer 試験管の中へ静脈穿刺によって血液（無処置のサルでは25～30ml、又は反復吸引を必要とする試験用のサルからは3～4ml）を採取する。

【0274】

9点の用量応答曲線のために、式Iの化合物のPBS（20x）中1000又は2000μMの溶液をPBS中10% DMSOでの3倍連続希釈によって希釈する。2mlの96ウェルプレートへ各化合物の5.5μlのアリコートを同一2検体で加え；5.5μlのPBS中10% DMSOを対照ウェル及び非刺激ウェルとして加える。各ウェルへヒト全血-HWB（100μl）を加える。混合後、このプレートを37℃、5% CO₂、100%湿度で30分間インキュベートする。各ウェル（非刺激ウェルを除く）へヤギF(ab')₂抗ヒトIgM（500μg/ml溶液の10μl、最終濃度：50μg/ml）を混合しながら加えて、このプレートをさらに20時間インキュベートする。20時間のインキュベーションの最後に、試料を蛍光標識化抗体とともに37℃、5% CO₂、100%湿度で30分間インキュベートする。補正調整と初期電圧設定のために、誘発対照、非染色、及び単染色の試料を含める。次いで、製造業者の使用説明書に従って、試料を Pharmingen LyseTMで溶血させる。次いで、BD Calibur FACs 機器のAMS96ウェルシステムで操作するのに適した96ウェルプレートへ試料を移す。データを獲得して、Cell Quest Software を使用して、平均蛍光強度の数値を入手した。初めに、FACS分析ソフトウェア（Flow Jo）によって結果を解析する。IC50値は、XlfitTMバージョン3、等式201を使用して、ActivityBaseTMによって計算する。

20

30

【0275】

表1より選択した化合物のCD69全血アッセイにおけるIC50値を表3に示す。

表3

【0276】

【表4】

化合物番号	IC50(ナノモル濃度)
101	35.4
103	3.0
105	28.1
107	8.3
122	5.2
128	15.9
131	14.6
133	10.8

40

【0277】

50

上記の記載は、本発明の諸原理を例解するにすぎないとみなされる。さらに、当業者には、数多くの修飾及び変更が容易に明らかであるので、上記の記載のように示された正確な構造及び方法へ本発明を限定することは、所望されない。従って、以下に続く特許請求項によって明確化されるような本発明の範囲には、すべての好適な変更態様及び等価物が含まれるとみなしてよい。

【0278】

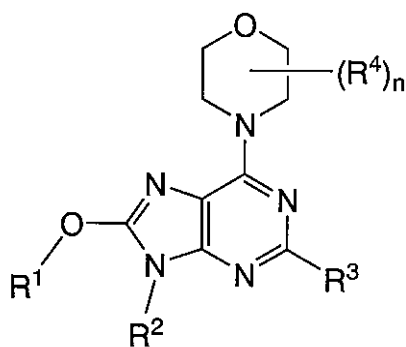
「～を含む」、「～を含んでなる」、「～が含まれる」、「～を含めて」、及び「～が含まれる（3人称単数）」という単語は、本明細書において、そして以下の特許請求項において使用されるとき、陳述される特徴、整数、成分、又は工程の存在を特定することを企図するが、それらは、1以上の他の特徴、整数、成分、工程、又はこれらの群の存在又は追加を排除するものではない。

10

これに限定されるものではないが、本発明は以下の態様の発明を包含する。

[1] 式 I :

【化22】



20

I

[式中:]

R¹ は:

C₁ - C₁₂ アルキル、

C₂ - C₈ アルケニル、

C₂ - C₈ アルキニル、

C₆ - C₂₀ アリール、

30

3 ~ 20 個の環原子があるヘテロシクリル、

C₃ - C₁₂ カルボシクリル、

5 ~ 20 個の環原子があるヘテロアリール、

— (C₁ - C₁₂ アルキレン) — (C₃ - C₁₂ カルボシクリル)、

— (C₁ - C₁₂ アルキレン) — (3 ~ 20 個の環原子があるヘテロシクリル)、

— (C₁ - C₁₂ アルキレン) — (C₆ - C₂₀ アリール)、

— (C₁ - C₁₂ アルキレン) — (5 ~ 20 個の環原子があるヘテロアリール) より選

択され、

ここで前記アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、独立して、1以上のR⁷基で置換されていてもよく;

40

R⁷ は、オキソ、ハロゲン、C₁ - C₆ アルキル、C₂ - C₆ アルケニル、C₂ - C₆ アルキニル、— (C₀ - C₃ アルキレン) CN、— (C₀ - C₃ アルキレン) OR¹⁰、— (C₀ - C₃ アルキレン) SR¹⁰、— (C₀ - C₃ アルキレン) NR¹⁰R¹¹、— (C₀ - C₃ アルキレン) OCF₃、— (C₀ - C₃ アルキレン) CF₃、— (C₀ - C₃ アルキレン) NO₂、— (C₀ - C₃ アルキレン) C(O)R¹⁰、— (C₀ - C₃ アルキレン) C(O)OR¹⁰、— (C₀ - C₃ アルキレン) NR¹⁰C(O)OR¹¹、— (C₀ - C₃ アルキレン) NR¹⁰C(O)NR¹¹、— (C₀ - C₃ アルキレン) OC(O)NR¹⁰、— (C₀ - C₃ アルキレン) C(O)NR¹⁰R¹¹、— (C₀ - C₃ アルキレン) NR¹⁰C(O)R¹¹、— (C₀ - C₃ アルキレン) S(O)₁₋₂R

50

R^{10} 、 $-(C_0-C_3 \text{ アルキレン})NR^{10}S(O)_{1-2}R^{11}$ 、 $-(C_0-C_3 \text{ アルキレン})S(O)_{1-2}NR^{10}R^{11}$ 、 $-(C_0-C_3 \text{ アルキレン})NR^{10}S(O)_{1-2}NR^{10}R^{11}$ 、 $-(C_0-C_3 \text{ アルキレン})(C_3-C_6 \text{ シクロアルキル})$ 、 $-(C_0-C_3 \text{ アルキレン})(C_3-C_{10} \text{ ヘテロシクリル})$ 、 $-(C_0-C_3 \text{ アルキレン})(C_5-C_{10} \text{ ヘテロアリール})$ 、又は $-(C_0-C_3 \text{ アルキレン})$ フェニルであり、ここで R^7 は、独立して、ハロゲン、オキソ、 $-CN$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OR^{12}$ 、 $-SR^{12}$ 、 $-NR^{12}R^{13}$ 、又は(ハロゲンによって置換されていてもよい) C_1-C_3 アルキルによって置換されていてもよい；

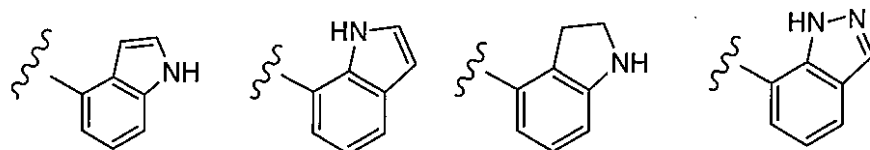
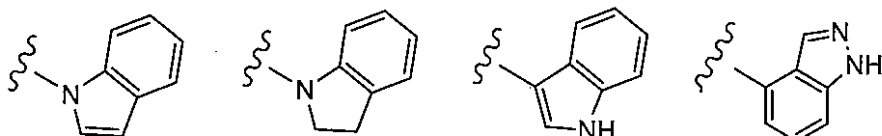
R^2 と $R^{2'}$ は、独立して、 H 、 C_1-C_{12} アルキル、 C_2-C_8 アルケニル、 C_2-C_8 アルキニル、 $-(C_1-C_{12} \text{ アルキレン})-(C_3-C_{12} \text{ カルボシクリル})$ 、 $-(C_1-C_{12} \text{ アルキレン})-(3\sim 20 \text{ 個の環原子があるヘテロシクリル})$ 、 $-(C_1-C_{12} \text{ アルキレン})-C(=O)-(3\sim 20 \text{ 個の環原子があるヘテロシクリル})$ 、 $-(C_1-C_{12} \text{ アルキレン})-(C_6-C_{20} \text{ アリール})$ 、及び $-(C_1-C_{12} \text{ アルキレン})-(5\sim 20 \text{ 個の環原子があるヘテロアリール})$ より選択され、ここで該アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-C(CH_3)_2OH$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-COCH_3$ 、 $-COC(CH_3)_3$ 、 $-CO_2CH_3$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHCH_3$ 、 $-CON(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_2CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NHCOCH_3$ 、 $-NHS(O)_2CH_3$ 、 $-N(CH_3)C(CH_3)_2CONH_2$ 、 $-N(CH_3)CH_2CH_2S(O)_2CH_3$ 、 $=O$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-S(O)_2N(CH_3)_2$ 、 $-SCH_3$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、シクロプロピル、シクロブチル、オキセタニル、モルホリノ、及び1, 1-ジオキソ-チオピラン-4-イルより独立して選択される1以上の基で置換されていてもよく；

R^3 は、

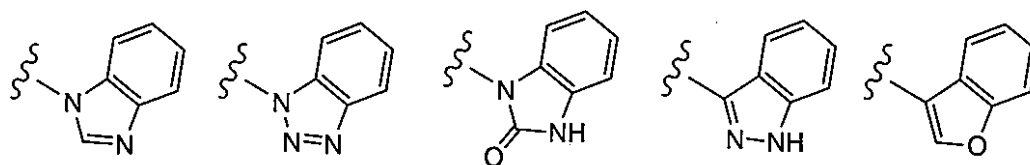
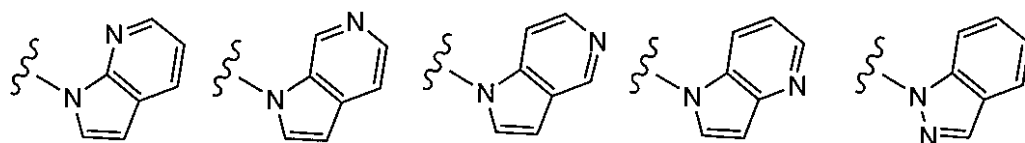
10

20

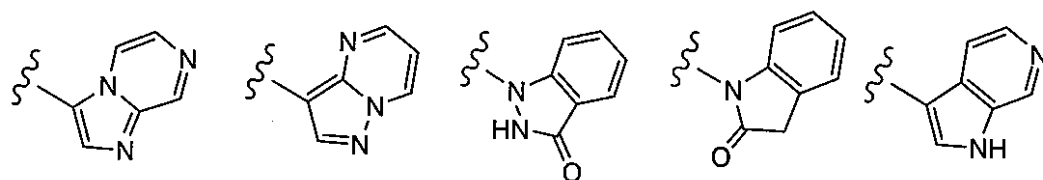
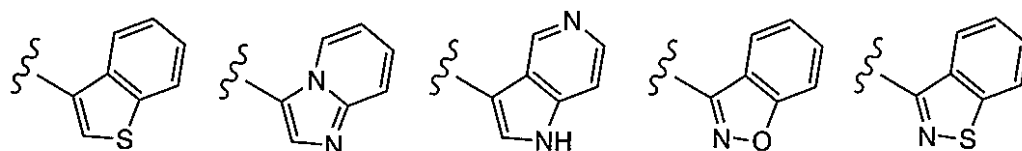
【化 2 3 - 1】



10

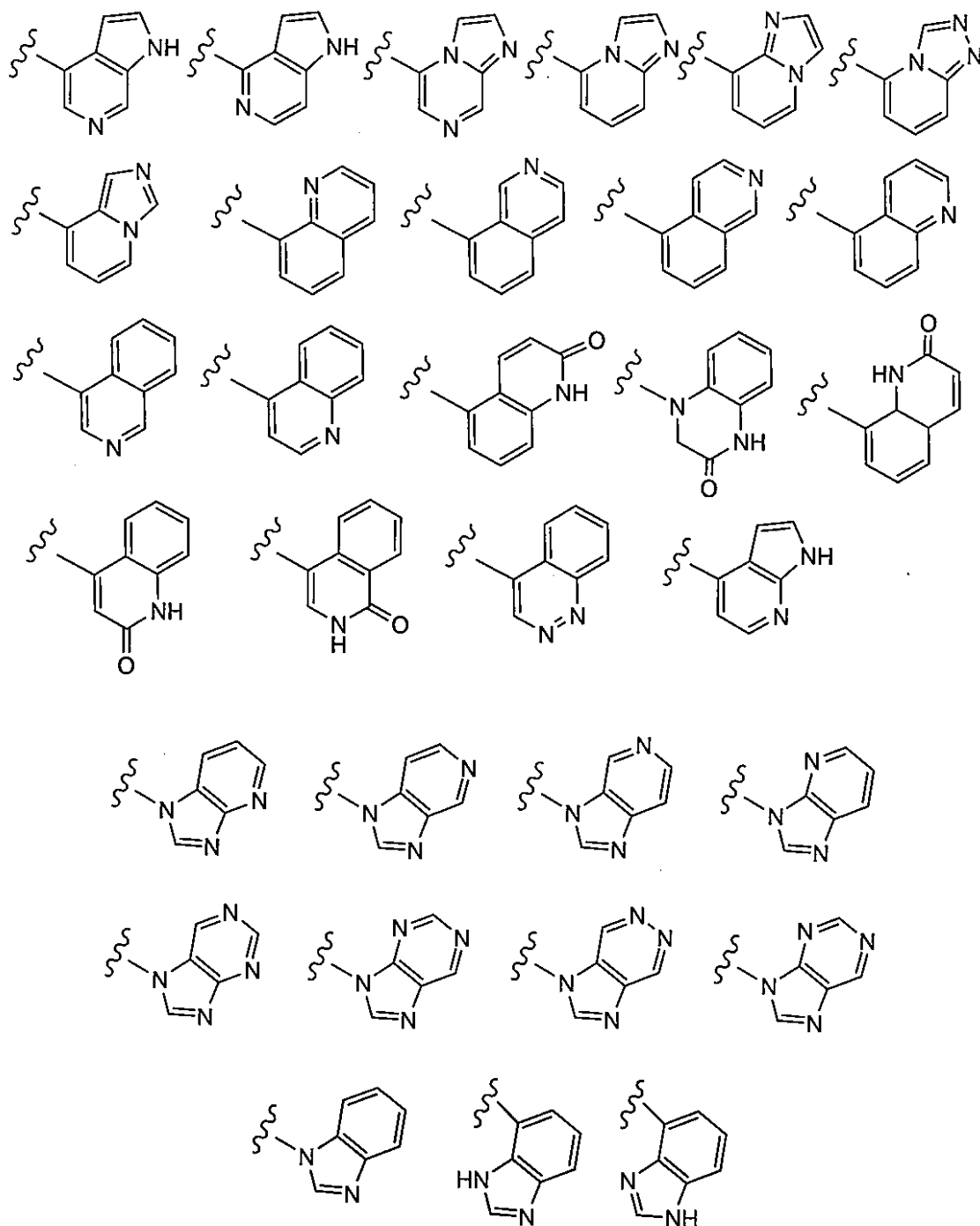


20



30

【化 2 3 - 2】



10

20

30

[ここで波線は、付加の位置を示す] より選択される、 C_1-C_{12} アルキル、 C_2-C_8 アルケニル、 C_2-C_8 アルキニル、 C_3-C_{12} カルボシクリル、3~20個の環原子があるヘテロシクリル、 C_6-C_{20} アリール、5~20個の環原子があるヘテロアリール、 $-(C_1-C_{12}$ アルキレン) $-(3\sim 20$ 個の環原子があるヘテロシクリル)、 $-NH-(C_1-C_{12}$ アルキレン) $-(3\sim 20$ 個の環原子があるヘテロシクリル)、 $-N(C_1-C_{12}$ アルキル) $-(C_1-C_{12}$ アルキレン) $-(3\sim 20$ 個の環原子があるヘテロシクリル)、 $-NH-(3\sim 20$ 個の環原子があるヘテロシクリル)、 $-O-(3\sim 20$ 個の環原子があるヘテロシクリル)、 $-NH-(C_3-C_{12}$ カルボシクリル)、 $-O-(C_3-C_{12}$ カルボシクリル)、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONH(C_1-C_{12}$ アルキル)、 $-CON(C_1-C_{12}$ アルキル) $_2$ 、 $-CO(C_1-C_{12}$ アルキル)、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_{12}$ アルキル)、 $-N(C_1-C_{12}$ アルキル) $_2$ 、 $-NHCO(C_1-C_{12}$ アルキル)、

40

50

$-\text{NHS}(\text{O})_2(\text{C}_1-\text{C}_{12}\text{アルキル})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_{12}\text{アルキル})\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_1-\text{C}_{12}\text{アルキル})$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_{12}\text{アルキル})$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_{12}\text{アルキル})$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{S}(\text{C}_1-\text{C}_{12}\text{アルキル})$ 、 $-\text{S}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_{12}\text{アルキル})$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_1-\text{C}_{12}\text{アルキル})$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_{12}\text{アルキル})$ 、及び $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_{12}\text{アルキル})_2$ より独立して選択される1以上の基で置換されていてもよい、二環式ヘテロアリール基であり[ここで該アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、F、Cl、Br、I、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{COCH}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CONHCH}_3$ 、 $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{NHCOCH}_3$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $=\text{O}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、及び $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ より独立して選択される1以上の基で置換されていてもよい]；

10

R^4 は、H、F、Cl、Br、I、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{COCH}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CONHCH}_3$ 、 $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NHCOCH}_3$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CONH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $=\text{O}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{SCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ より

20

R^{10} と R^{11} は、独立して、水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_3-C_{12} シクロアルキル、フェニル、 C_3-C_{10} ヘテロシクリル、又は C_5-C_{10} ヘテロアリールである(ここで前記 R^{10} 及び R^{11} は、独立して、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、ハロゲン、オキソ、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{14}$ 、 $-\text{SR}^{14}$ 、 $-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{14}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 、 $-\text{NR}^{14}\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{NR}^{14}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{14}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NR}^{14}\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{R}^{15}$ 、又は $-\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ によって置換されていてもよい)、又は

R^{10} と R^{11} は、それらが付く原子と一緒に、ハロゲン、オキソ、 $-\text{CF}_3$ 、又は(ハロゲンによって置換されていてもよい) C_1-C_3 アルキルによって置換されていてもよい C_3-C_{10} ヘテロシクリルを形成し；

30

R^{12} と R^{13} は、独立して、水素であるか又は(ハロゲンによって置換されていてもよい) C_1-C_3 アルキルである；又は

R^{12} と R^{13} は、それらが付く原子と一緒に、ハロゲン、オキソ、 $-\text{CF}_3$ 、又は(ハロゲンによって置換されていてもよい) C_1-C_3 アルキルによって置換されていてもよい C_3-C_{10} ヘテロシクリルを形成し；

R^{14} と R^{15} は、独立して、水素であるか又は(ハロゲンによって置換されていてもよい) C_1-C_3 アルキルである；又は

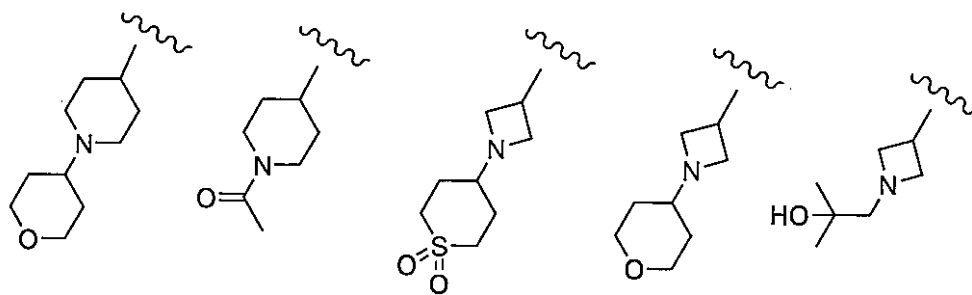
R^{14} と R^{15} は、それらが付く原子と一緒に、ハロゲン、オキソ、 $-\text{CF}_3$ 、又は(ハロゲンによって置換されていてもよい) C_1-C_3 アルキルによって置換されていてもよい C_3-C_{10} ヘテロシクリルを形成し；そして

40

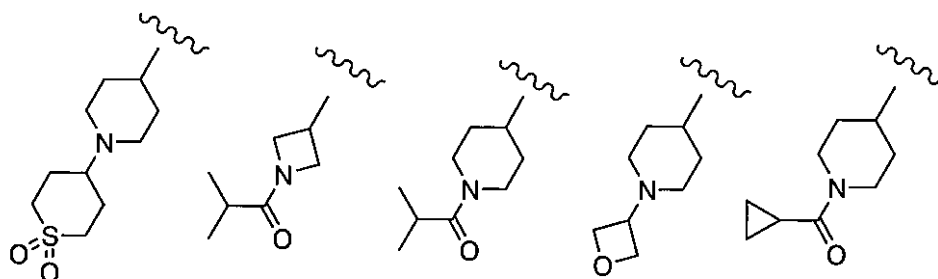
n は、0、1、2、3、又は4である]より選択される化合物、及びその立体異性体、互変異性体、又は医薬的に許容される塩。

[2] R^1 が：

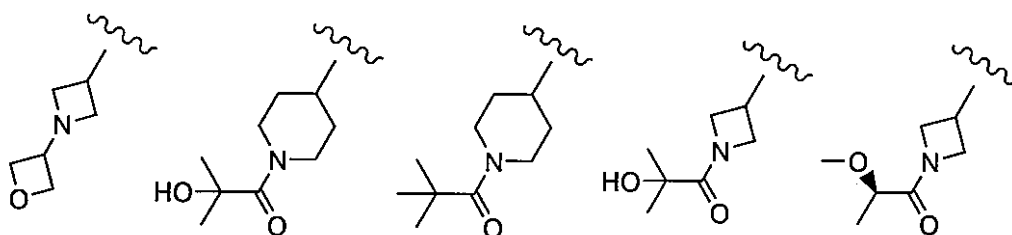
【化 2 4 - 1】



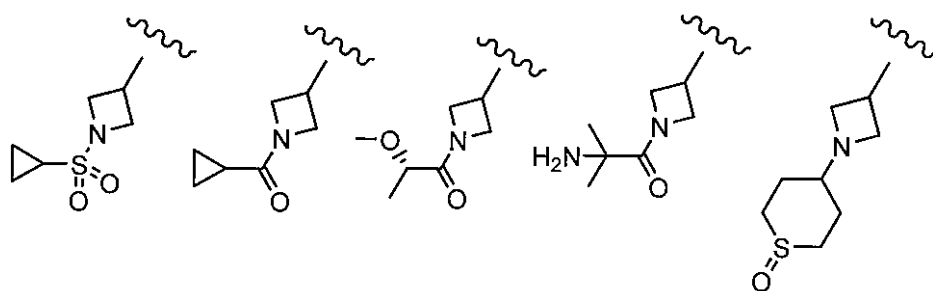
10



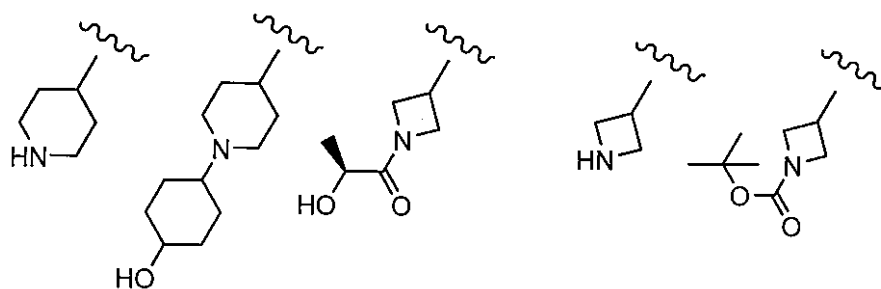
20



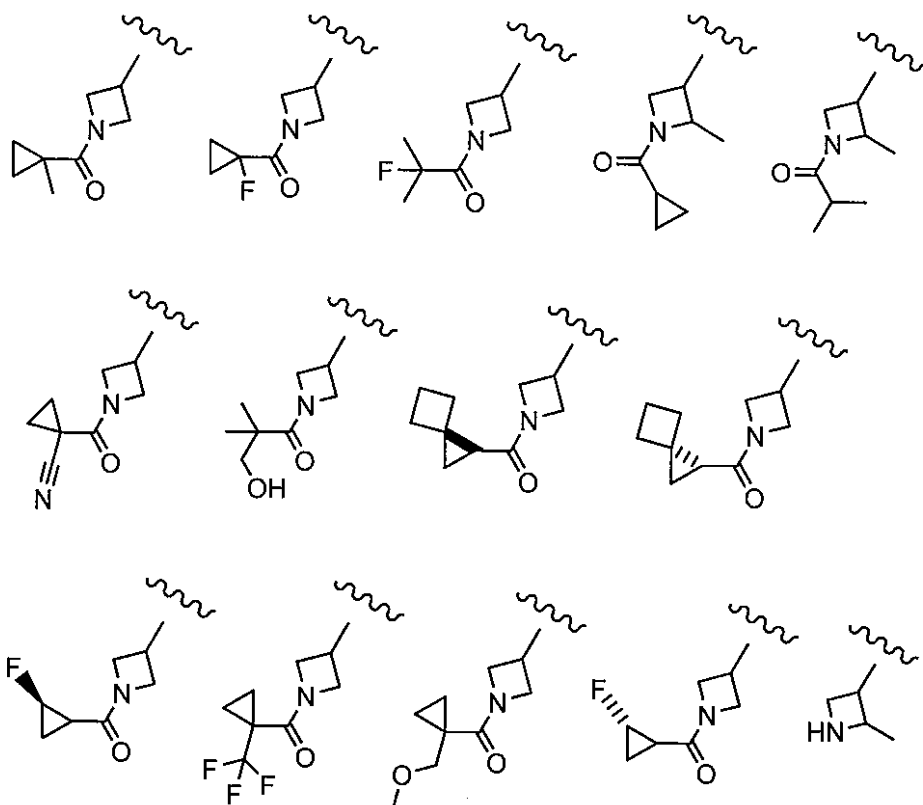
30



40



【化 2 4 - 2】



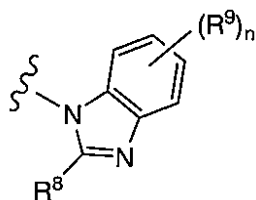
[ここで波線は、付加の位置を示す] より選択される、[1] の化合物。

[3] R^2 が、F、Cl、Br、I、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{COCH}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CONHCH}_3$ 、 $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{NHCOCH}_3$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{SCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、及び $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ より独立して選択される1以上の基で置換されていてもよい C_1-C_{12} アルキルである、[1] の化合物。

[4] R^2 が CH_3 である、[3] の化合物。

[5] R^3 が：

【化 2 5】



[ここで波線は、付加の位置を示す] であり、そしてここで、

R^8 は、水素、 C_1-C_{12} アルキル、 C_2-C_8 アルケニル、 C_2-C_8 アルキニル、 C_3-C_{12} カルボシクリル、3~20個の環原子があるヘテロシクリル、 C_6-C_{20} アリール、5~20個の環原子があるヘテロアリール、 $-(\text{C}_1-\text{C}_{12}$ アルキレン) $-(3\sim 20$ 個の環原子があるヘテロシクリル)、 $-\text{NH}-(\text{C}_1-\text{C}_{12}$ アルキレン) $-(3\sim 20$ 個の環原子があるヘテロシクリル)、 $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_{12}$ アルキル) $-(\text{C}_1-\text{C}_{12}$ アルキレン) $-(3\sim 20$ 個の環原子があるヘテロシクリル)、 $-\text{NH}-(3\sim 20$ 個の環原子があるヘテロシクリル)、 $-\text{O}-(3\sim 20$ 個の環原子があるヘテロシクリル)、 $-\text{NH}-(\text{C}_3-\text{C}_{12}$ カルボシクリル)、 $-\text{O}-(\text{C}_3-\text{C}_{12}$ カルボシクリル)、F、Cl、Br、I、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CONH}(\text{C}_1-\text{C}_{12}$ アルキル)、 $-\text{CON}(\text{C}_1-\text{C}_{12}$ アルキル) $_2$ 、 $-\text{CO}(\text{C}_1-\text{C}_{12}$ アルキル)、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_{12}$ アルキル)、 $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_{12}$ アル

10

20

30

40

50

キル)₂、 $-\text{NHCO}(\text{C}_1-\text{C}_{12}\text{アルキル})$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2(\text{C}_1-\text{C}_{12}\text{アルキル})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_{12}\text{アルキル})\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_1-\text{C}_{12}\text{アルキル})$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_{12}\text{アルキル})$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_{12}\text{アルキル})$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{S}(\text{C}_1-\text{C}_{12}\text{アルキル})$ 、 $-\text{S}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_{12}\text{アルキル})$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_1-\text{C}_{12}\text{アルキル})$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_{12}\text{アルキル})$ 、及び $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_{12}\text{アルキル})_2$ であり、ここで該アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、F、Cl、Br、I、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{COCH}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CONHCH}_3$ 、 $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{NHCOCH}_3$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $=\text{O}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、及び $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ より独立して選択される1以上の基で置換されていてもよい；

R^9 は、F、Cl、Br、I、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{COCH}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CONHCH}_3$ 、 $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{NHCOCH}_3$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{SCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、及び $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ より独立して選択され；そして

n は、0、1、2、3、又は4である、[1]の化合物。

[6] R^8 が、H、F、Cl、Br、I、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OCH}_3)\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{F}$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{F}$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2\text{F}$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{COCH}_3$ 、 $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{NHCOCH}_3$ 、 $-\text{NHCOCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHCOCH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、及び、

10

20

30

The image displays a 5x5 grid of 25 chemical structures, each featuring a wavy line representing a substituent group. The structures are as follows:

- Row 1:
 - 1. Cyclopropane ring with a wavy line at position 1.
 - 2. 1-fluorocyclopropane (wavy line at C1, F at C2).
 - 3. 1,1-difluorocyclopropane (wavy line at C1, F at C2 and C3).
 - 4. 1,2-difluorocyclopropane (wavy line at C1, F at C2 and C3).
 - 5. 1,1,2-trifluorocyclopropane (wavy line at C1, F at C2 and C3).
- Row 2:
 - 1. 1,1-difluoro-2-methylcyclopropane (wavy line at C2, F at C1 and C3).
 - 2. Cyclopropylamine (wavy line at C1, NH2 at C2).
 - 3. Cyclopropyl ether (wavy line at C1, O at C2).
 - 4. Oxetane ring with a wavy line at position 3.
 - 5. Morpholine ring with a wavy line at position 3.
- Row 3:
 - 1. Azetidine ring with a wavy line at position 1.
 - 2. 3-azetidine (wavy line at C1, NH at C2, O at C4).
 - 3. 3-azetidine (wavy line at C1, NH at C2, O at C4).
 - 4. Cyclobutane ring with a wavy line at position 1.
 - 5. Tetrahydrofuran ring with a wavy line at position 2.
- Row 4:
 - 1. Cyclopentane ring with a wavy line at position 1.
 - 2. 2-hydroxy-1-methylpyrrolidine (wavy line at C1, N at C2, OH at C3, CH3 at C4).
 - 3. 2-methylthiazole ring with a wavy line at position 2.
 - 4. Pyrrolidine ring with a wavy line at position 1.
 - 5. Morpholine ring with a wavy line at position 1.
- Row 5:
 - 1. N-methyl-N-phenylmethanamine (wavy line at N, CH3 at N, CH2 at N, phenyl at CH2).
 - 2. Phenyl ring with a wavy line at position 1.
 - 3. Pyridine ring with a wavy line at position 2.
 - 4. Piperidine ring with a wavy line at position 1.
 - 5. Cyclohexane ring with a wavy line at position 1.
- Row 6:
 - 1. Imidazole ring with a wavy line at position 2.
 - 2. Cyclopropylmethane (wavy line at C1, CH2 at C2).
 - 3. Azetidine ring with a wavy line at position 1.

[7] 4-(2-(2-エチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-メチル-8-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-イルオキシ)-9H-プリン-6-イル)モルホリン；

1- (4- (2- (2-エチル-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) -9-メチル-6-モルホリノ-9H-プリン-8-イルオキシ) ピペリジン-1-イル) エタノール；

4-(2-(2-イソプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-メチル-8-(1-(1,1-ジオキソ-テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アゼチジン-3-イルオキシ)-9H-プリン-6-イル)モルホリン；

4-((2-(2-イソプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-メチル-8-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アゼチジン-3-イルオキシ))-9H-プリン-6-イル)モルホリン；

1-(3-(2-(2-イソプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-メチル-6-モルホリノ-9H-プリン-8-イルオキシ)アゼチジン-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール；

4-((2-(2-エチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-メチル-8-(1-(1,1-ジオキソ-テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)ピペリジン-4-イルオキシ)-9H-プリン-6-イル)モルホリン;

1 - (3 - (2 - (2 - イソプロピル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル)

－ 9－メチル－ 6－モルホリノ－ 9 H－プリン－ 8－イルオキシ）アゼチジン－ 1－イル）－ 2－メチルプロパン－ 1－オン；

1－（ 4－（ 2－（ 2－エチル－ 1 H－ベンゾ [d] イミダゾール－ 1－イル）－ 9－メチル－ 6－モルホリノ－ 9 H－プリン－ 8－イルオキシ）ピペリジン－ 1－イル）－ 2－メチルプロパン－ 1－オン；

4－（ 2－（ 2－エチル－ 1 H－ベンゾ [d] イミダゾール－ 1－イル）－ 9－メチル－ 8－（ 1－（オキセタン－ 3－イル）ピペリジン－ 4－イルオキシ）－ 9 H－プリン－ 6－イル）モルホリン；

シクロプロピル（ 4－（ 2－（ 2－エチル－ 1 H－ベンゾ [d] イミダゾール－ 1－イル）－ 9－メチル－ 6－モルホリノ－ 9 H－プリン－ 8－イルオキシ）ピペリジン－ 1－イル）メタノン；

10

4－（ 2－（ 2－イソプロピル－ 1 H－ベンゾ [d] イミダゾール－ 1－イル）－ 9－メチル－ 8－（ 1－（オキセタン－ 3－イル）アゼチジン－ 3－イルオキシ）－ 9 H－プリン－ 6－イル）モルホリン；

1－（ 4－（ 2－（ 2－エチル－ 1 H－ベンゾ [d] イミダゾール－ 1－イル）－ 9－メチル－ 6－モルホリノ－ 9 H－プリン－ 8－イルオキシ）ピペリジン－ 1－イル）－ 2－ヒドロキシ－ 2－メチルプロパン－ 1－オン；

1－（ 4－（ 2－（ 2－エチル－ 1 H－ベンゾ [d] イミダゾール－ 1－イル）－ 9－メチル－ 6－モルホリノ－ 9 H－プリン－ 8－イルオキシ）ピペリジン－ 1－イル）－ 2， 2－ジメチルプロパン－ 1－オン；

20

4－（ 2－（ 2－エチル－ 1 H－ベンゾ [d] イミダゾール－ 1－イル）－ 9－メチル－ 8－（ 1－（ 1， 1－ジオキソ－テトラヒドロ－ 2 H－チオピラン－ 4－イル）アゼチジン－ 3－イルオキシ）－ 9 H－プリン－ 6－イル）モルホリン；

1－（ 3－（ 2－（ 2－エチル－ 1 H－ベンゾ [d] イミダゾール－ 1－イル）－ 9－メチル－ 6－モルホリノ－ 9 H－プリン－ 8－イルオキシ）アゼチジン－ 1－イル）－ 2－ヒドロキシ－ 2－メチルプロパン－ 1－オン；

4－（ 2－（ 2－エチル－ 1 H－ベンゾ [d] イミダゾール－ 1－イル）－ 9－メチル－ 8－（ 1－（テトラヒドロ－ 2 H－ピラン－ 4－イル）アゼチジン－ 3－イルオキシ）－ 9 H－プリン－ 6－イル）モルホリン；

（ R）－ 1－（ 3－（ 2－（ 2－エチル－ 1 H－ベンゾ [d] イミダゾール－ 1－イル）－ 9－メチル－ 6－モルホリノ－ 9 H－プリン－ 8－イルオキシ）アゼチジン－ 1－イル）－ 2－メトキシプロパン－ 1－オン；

30

4－（ 8－（ 1－（シクロプロピルスルホニル）アゼチジン－ 3－イルオキシ）－ 2－（ 2－エチル－ 1 H－ベンゾ [d] イミダゾール－ 1－イル）－ 9－メチル－ 9 H－プリン－ 6－イル）モルホリン；

シクロプロピル（ 3－（ 2－（ 2－エチル－ 1 H－ベンゾ [d] イミダゾール－ 1－イル）－ 9－メチル－ 6－モルホリノ－ 9 H－プリン－ 8－イルオキシ）アゼチジン－ 1－イル）メタノン；

（ S）－ 1－（ 3－（ 2－（ 2－エチル－ 1 H－ベンゾ [d] イミダゾール－ 1－イル）－ 9－メチル－ 6－モルホリノ－ 9 H－プリン－ 8－イルオキシ）アゼチジン－ 1－イル）－ 2－メトキシプロパン－ 1－オン；

40

2－アミノ－ 1－（ 3－（ 2－（ 2－エチル－ 1 H－ベンゾ [d] イミダゾール－ 1－イル）－ 9－メチル－ 6－モルホリノ－ 9 H－プリン－ 8－イルオキシ）アゼチジン－ 1－イル）－ 2－メチルプロパン－ 1－オン；

1－（ 3－（ 2－（ 2－エチル－ 1 H－ベンゾ [d] イミダゾール－ 1－イル）－ 9－メチル－ 6－モルホリノ－ 9 H－プリン－ 8－イルオキシ）アゼチジン－ 1－イル）－ 2－メチルプロパン－ 1－オン；

4－（ 2－（ 2－エチル－ 1 H－ベンゾ [d] イミダゾール－ 1－イル）－ 9－メチル－ 8－（ 1－（ 1－オキソ－テトラヒドロ－ 2 H－チオピラン－ 4－イル）アゼチジン－ 3－イルオキシ）－ 9 H－プリン－ 6－イル）モルホリン；

50

4 - (2 - (2 - エチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) - 9 - メチル - 8 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) - 9 H - プリン - 6 - イル) モルホリン;

4 - (2 - (5 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 9 - メチル - 8 - (1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イルオキシ) - 9 H - プリン - 6 - イル) モルホリン;

1 - (3 - (2 - (5 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 9 - メチル - 6 - モルホリノ - 9 H - プリン - 8 - イルオキシ) アゼチジン - 1 - イル) - 2 - メチルプロパン - 1 - オン;

4 - (9 - メチル - 2 - (2 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) - 8 - (1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イルオキシ) - 9 H - プリン - 6 - イル) モルホリン;

10

1 - (3 - (2 - (2 - エチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) - 6 - モルホリノ - 9 H - プリン - 8 - イルオキシ) アゼチジン - 1 - イル) - 2 - メチルプロパン - 1 - オン;

(S) - 1 - (3 - (2 - (2 - エチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) - 9 - メチル - 6 - モルホリノ - 9 H - プリン - 8 - イルオキシ) アゼチジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシプロパン - 1 - オン;

4 - (4 - (2 - (2 - エチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) - 9 - メチル - 6 - モルホリノ - 9 H - プリン - 8 - イルオキシ) ピペリジン - 1 - イル) シクロヘキサノール;

20

1 - (3 - (2 - (2 - (ジメチルアミノ) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) - 9 - メチル - 6 - モルホリノ - 9 H - プリン - 8 - イルオキシ) アゼチジン - 1 - イル) - 2 - メチルプロパン - 1 - オン;

1 - (3 - (2 - (2 - (1, 1 - ジフルオロエチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) - 9 - メチル - 6 - モルホリノ - 9 H - プリン - 8 - イルオキシ) アゼチジン - 1 - イル) - 2 - メチルプロパン - 1 - オン;

4 - (8 - (アゼチジン - 3 - イルオキシ) - 2 - (2 - エチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) - 9 - メチル - 9 H - プリン - 6 - イル) モルホリン;

4 - (2 - (2 - エチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) - 9 - メチル - 6 - モルホリノ - 9 H - プリン - 8 - イルオキシ) ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチル; 及び

30

4 - (8 - (アゼチジン - 3 - イルオキシ) - 2 - (2 - イソプロピル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) - 9 - メチル - 9 H - プリン - 6 - イル) モルホリンより選択される、[1] の化合物。

[8] 2 - (1 - (9 - メチル - 6 - モルホリノ - 8 - (1 - (1, 1 - ジオキソテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル) アゼチジン - 3 - イルオキシ) - 9 H - プリン - 2 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) エタノール;

N, N - ジメチル - 1 - (9 - メチル - 6 - モルホリノ - 8 - (1 - (1, 1 - ジオキソテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル) アゼチジン - 3 - イルオキシ) - 9 H - プリン - 2 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - アミン;

40

1 - (3 - (2 - (2 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) - 9 - メチル - 6 - モルホリノ - 9 H - プリン - 8 - イルオキシ) アゼチジン - 1 - イル) - 2 - メチルプロパン - 1 - オン;

4 - (2 - (2 - (1, 1 - ジフルオロエチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) - 9 - メチル - 8 - (1 - (1, 1 - ジオキソテトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル) アゼチジン - 3 - イルオキシ) - 9 H - プリン - 6 - イル) モルホリン;

(R) - 1 - (3 - (2 - (2 - (1 - メトキシエチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) - 9 - メチル - 6 - モルホリノ - 9 H - プリン - 8 - イルオキシ) アゼチジン - 1 - イル) - 2 - メチルプロパン - 1 - オン;

50

(S) - 1 - (3 - (2 - (2 - (1 - メトキシエチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) - 9 - メチル - 6 - モルホリノ - 9 H - プリン - 8 - イルオキシ) アゼチジン - 1 - イル) - 2 - メチルプロパン - 1 - オン;

(R) - 4 - (2 - (2 - (1 - メトキシエチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) - 9 - メチル - 8 - (1 - (1, 1 - ジオキソ - テトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル) アゼチジン - 3 - イルオキシ) - 9 H - プリン - 6 - イル) モルホリン;

(S) - 4 - (2 - (2 - (1 - メトキシエチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) - 9 - メチル - 8 - (1 - (1, 1 - ジオキソ - テトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル) アゼチジン - 3 - イルオキシ) - 9 H - プリン - 6 - イル) モルホリン;

10

3 - (2 - (2 - エチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) - 9 - メチル - 6 - モルホリノ - 9 H - プリン - 8 - イルオキシ) アゼチジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル;

(3 - (2 - (2 - エチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) - 9 - メチル - 6 - モルホリノ - 9 H - プリン - 8 - イルオキシ) アゼチジン - 1 - イル) (1 - メチルシクロプロピル) メタノン;

(3 - (2 - (2 - エチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) - 9 - メチル - 6 - モルホリノ - 9 H - プリン - 8 - イルオキシ) アゼチジン - 1 - イル) (1 - フルオロシクロプロピル) メタノン;

20

1 - (3 - (2 - (2 - エチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) - 9 - メチル - 6 - モルホリノ - 9 H - プリン - 8 - イルオキシ) アゼチジン - 1 - イル) - 2 - フルオロ - 2 - メチルプロパン - 1 - オン;

シクロプロピル (3 - (2 - (2 - エチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) - 9 - メチル - 6 - モルホリノ - 9 H - プリン - 8 - イルオキシ) - 2 - メチルアゼチジン - 1 - イル) メタノン;

1 - (3 - (2 - (2 - エチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) - 9 - メチル - 6 - モルホリノ - 9 H - プリン - 8 - イルオキシ) - 2 - メチルアゼチジン - 1 - イル) - 2 - メチルプロパン - 1 - オン;

1 - (3 - (2 - (2 - エチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) - 9 - メチル - 6 - モルホリノ - 9 H - プリン - 8 - イルオキシ) アゼチジン - 1 - カルボニル) シクロプロパンカルボニトリル;

30

1 - (3 - (2 - (2 - エチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) - 9 - メチル - 6 - モルホリノ - 9 H - プリン - 8 - イルオキシ) アゼチジン - 1 - イル) - 3 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジメチルプロパン - 1 - オン;

(S) - (3 - (2 - (2 - エチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) - 9 - メチル - 6 - モルホリノ - 9 H - プリン - 8 - イルオキシ) アゼチジン - 1 - イル) (スピロ [2. 3] ヘキサ - 1 - イル) メタノン;

(R) - (3 - (2 - (2 - エチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) - 9 - メチル - 6 - モルホリノ - 9 H - プリン - 8 - イルオキシ) アゼチジン - 1 - イル) (スピロ [2. 3] ヘキサ - 1 - イル) メタノン;

40

(3 - (2 - (2 - エチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) - 9 - メチル - 6 - モルホリノ - 9 H - プリン - 8 - イルオキシ) アゼチジン - 1 - イル) ((2 R) - 2 - フルオロシクロプロピル) メタノン;

(3 - (2 - (2 - エチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) - 9 - メチル - 6 - モルホリノ - 9 H - プリン - 8 - イルオキシ) アゼチジン - 1 - イル) (1 - (t r i フルオロメチル) シクロプロピル) メタノン;

(3 - (2 - (2 - エチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) - 9 - メチル - 6 - モルホリノ - 9 H - プリン - 8 - イルオキシ) アゼチジン - 1 - イル) (1 - (メトキシメチル) シクロプロピル) メタノン;

50

(3-(2-(2-エチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-メチル-6-モルホリノ-9H-プリン-8-イルオキシ)アゼチジン-1-イル)((2S)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン;及び

4-(2-(2-エチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-9-メチル-8-(2-メチルアゼチジン-3-イルオキシ)-9H-プリン-6-イル)モルホリンより選択される、[1]の化合物。

[9][1]～[8]のいずれか1つの化合物と医薬的に許容される担体、滑剤、希釈剤、又は賦形剤を含む医薬組成物。

[10]第二の治療薬剤をさらに含んでなる、[9]の医薬組成物。

[11][1]～[8]のいずれか1つの化合物を医薬的に許容される担体、滑剤、希釈剤、又は賦形剤と組み合わせることを含む、医薬組成物を作製するための方法。

[12]免疫障害、癌、心臓血管系疾患、ウイルス感染症、炎症、代謝／内分泌機能障害、及び神経系障害より選択されて、PI3キナーゼのp110デルタ(δ)アイソフォームによって媒介される疾患又は障害を治療するための医薬品の製造における、[1]～[8]のいずれか1つの化合物の使用。

[13]免疫障害が慢性関節リウマチである、[12]の使用。

[14]抗炎症剤、免疫調節剤、化学療法剤、神経栄養因子、心臓血管系疾患を治療するための薬剤、肝疾患を治療するための薬剤、抗ウイルス剤、血液障害を治療するための薬剤、糖尿病を治療するための薬剤、及び免疫不全障害を治療するための薬剤より選択される追加の治療薬剤を投与することをさらに含んでなる、[12]の使用。

[15]癌、免疫障害、心臓血管系疾患、ウイルス感染症、炎症、代謝／内分泌機能障害、及び神経系障害より選択されて、PI3キナーゼのp110デルタアイソフォームによって媒介される疾患又は障害を治療することにおける使用のための、ヒト又は動物の身体の治療の方法における使用のための、[1]～[8]のいずれか1つの化合物。

[16]治療活性物質としての使用のための[1]～[8]のいずれか1つの化合物。

[17]癌、免疫障害、心臓血管系疾患、ウイルス感染症、炎症、代謝／内分泌機能障害、及び神経系障害より選択されて、PI3キナーゼのp110デルタアイソフォームによって媒介される疾患又は障害を治療することにおける使用のための、ヒト又は動物の身体の治療のための、[1]～[8]のいずれか1つの化合物の使用。

[18]癌、免疫障害、心臓血管系疾患、ウイルス感染症、炎症、代謝／内分泌機能障害、及び神経系障害より選択されて、PI3キナーゼのp110デルタアイソフォームによって媒介される疾患又は障害を治療することにおける使用のための、ヒト又は動物の身体の治療における使用のための、[1]～[8]のいずれか1つの化合物。

[19]癌、免疫障害、心臓血管系疾患、ウイルス感染症、炎症、代謝／内分泌機能障害、及び神経系障害より選択されて、PI3キナーゼのp110デルタアイソフォームによって媒介される疾患又は障害のある患者へ[1]～[8]のいずれか1つの化合物の有効量を投与することを含む、疾患又は障害を治療する方法。

[20]上記に記載のような本発明。

10

20

30

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P 31/12	(2006.01)	A 6 1 P 31/12	
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 3/00	(2006.01)	A 6 1 P 3/00	
A 6 1 P 5/00	(2006.01)	A 6 1 P 5/00	
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 19/02	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 K 45/00	(2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 K 31/5377	(2006.01)	A 6 1 K 45/00	
		A 6 1 K 31/5377	

(74)代理人 100122644

弁理士 寺地 拓己

(74)代理人 100173635

弁理士 吉田 樹里

(72)発明者 リー, ジュン

アメリカ合衆国カリフォルニア州94080, サウス・サンフランシスコ, ディーエヌエイ・ウェイ 1, ジェネンテック, インコーポレーテッド

(72)発明者 サフィナ, ブライアン

アメリカ合衆国カリフォルニア州94080, サウス・サンフランシスコ, ディーエヌエイ・ウェイ 1, ジェネンテック, インコーポレーテッド

(72)発明者 サザーリン, ダニエル・ピー

アメリカ合衆国カリフォルニア州94080, サウス・サンフランシスコ, ディーエヌエイ・ウェイ 1, ジェネンテック, インコーポレーテッド

(72)発明者 スウィーニー, ザカリー

アメリカ合衆国カリフォルニア州94080, サウス・サンフランシスコ, ディーエヌエイ・ウェイ 1, ジェネンテック, インコーポレーテッド

審査官 上村 直子

(56)参考文献 特表2012-521983 (JP, A)

国際公開第2009/146406 (WO, A1)

国際公開第2009/053716 (WO, A1)

特表2010-522209 (JP, A)

国際公開第2009/042607 (WO, A1)

国際公開第2009/097446 (WO, A1)

国際公開第2010/005558 (WO, A2)

国際公開第2010/138589 (WO, A1)

国際公開第2011/005119 (WO, A1)

国際公開第2009/045174 (WO, A1)

特表2006-507273 (JP, A)

国際公開第2008/152390 (WO, A1)

特表2009-534461 (JP, A)

特表2008-517892 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C A p l u s (STN)

R E G I S T R Y (STN)