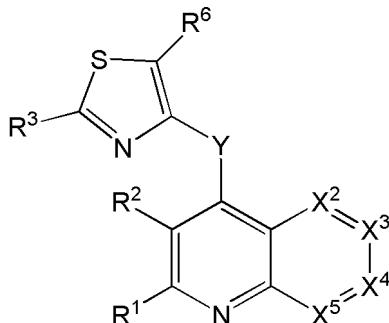
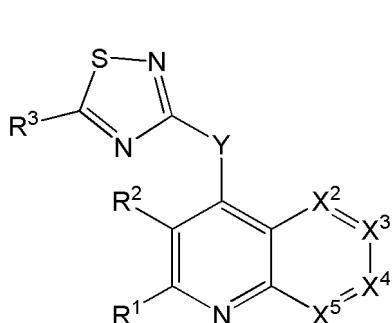


【特許請求の範囲】

【請求項1】

【化 1 】



10

20

40

50

の構造の化合物もしくは任意の医薬上許容可能なその塩であって、式中：

X^2 は $C(R^4)$ もしくは N であり；

X^3 は $C(R^5)$ もしくは N であり；

X^4 は $C(R^5)$ もしくは N であり；

X^5 は $C(R^4)$ もしくは N であり；前記 X^2 、 X^3 、 X^4 および X^5 のうち 2 つより多くが N であることはなく；

Y は $N R^7$ 、 $C R^a R^a$ 、 S もしくは O であり；

n は 0、1、2 もしくは 3 であり；

R¹ は、H、ハロ、C₁ ~ ₆ アルキル、C₁ ~ ₄ ハロアルキル、シアノ、ニトロ、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^a、-C(=O)NR^aR^a、-C(=NR^a)NR^aR^a、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)NR^aR^a、-OC(=O)NR^aR^a、-OC(=O)NR^aR^a、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^aR^a、-S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^a、-S(=O)₂N(R^a)C(=O)OR^a、-S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a、-NR^aR^a、-N(R^a)C(=O)NR^aR^a、-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a、-N(R^a)S(=O)₂R^a、-N(R^a)S(=O)₂

$\text{N}^{\text{a}}\text{R}^{\text{a}}$ 、 $\text{-NR}^{\text{a}}\text{C}_2\text{-}_6$ アルキル $\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{a}}$ 、 $\text{-NR}^{\text{a}}\text{C}_2\text{-}_6$ アルキル OR^{a} 、 $\text{-NR}^{\text{a}}\text{C}_2\text{-}_6$ アルキル $\text{CO}_2\text{R}^{\text{a}}$ 、 $\text{-NR}^{\text{a}}\text{C}_2\text{-}_6$ アルキル $\text{SO}_2\text{R}^{\text{b}}$ 、 $\text{-CH}_2\text{C}(\text{=O})\text{R}^{\text{a}}$ 、 $\text{-CH}_2\text{C}(\text{=O})\text{OR}^{\text{a}}$ 、 $\text{-CH}_2\text{C}(\text{=O})\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{a}}$ 、 $\text{-CH}_2\text{C}(\text{=NR}^{\text{a}})\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{a}}$ 、 $\text{-CH}_2\text{OR}^{\text{a}}$ 、 $\text{-CH}_2\text{OC}(\text{=O})\text{R}^{\text{a}}$ 、 $\text{-CH}_2\text{OC}(\text{=O})\text{N}(\text{R}^{\text{a}})\text{S}(\text{=O})_2\text{R}^{\text{a}}$ 、 $\text{-CH}_2\text{OC}_2\text{-}_6$ アルキル $\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{a}}$ 、 $\text{-CH}_2\text{OC}_2\text{-}_6$ アルキル OR^{a} 、 $\text{-CH}_2\text{SR}^{\text{a}}$ 、 $\text{-CH}_2\text{S}(\text{=O})\text{R}^{\text{a}}$ 、 $\text{-CH}_2\text{S}(\text{=O})_2\text{R}^{\text{b}}$ 、 $\text{-CH}_2\text{S}(\text{=O})_2\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{a}}$ 、 $\text{-CH}_2\text{S}(\text{=O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{a}})\text{C}(\text{=O})\text{R}^{\text{a}}$ 、 $\text{-CH}_2\text{S}(\text{=O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{a}})\text{C}(\text{=O})\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{a}}$ 、 $\text{-CH}_2\text{N}(\text{R}^{\text{a}})\text{C}(\text{=O})\text{R}^{\text{a}}$ 、 $\text{-CH}_2\text{N}(\text{R}^{\text{a}})\text{C}(\text{=O})\text{OR}^{\text{a}}$ 、 $\text{-CH}_2\text{N}(\text{R}^{\text{a}})\text{C}(\text{=O})\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{a}}$ 、 $\text{-CH}_2\text{N}(\text{R}^{\text{a}})\text{C}(\text{=O})\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{a}}$ 、 $\text{-CH}_2\text{N}(\text{R}^{\text{a}})\text{S}(\text{=O})_2\text{R}^{\text{a}}$ 、 $\text{-CH}_2\text{N}(\text{R}^{\text{a}})\text{S}(\text{=O})_2\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{a}}$ 、 $\text{-CH}_2\text{NR}^{\text{a}}\text{C}_2\text{-}_6$ アルキル $\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{a}}$ 、 $\text{-CH}_2\text{NR}^{\text{a}}\text{C}_2\text{-}_6$ アルキル OR^{a} 、 $\text{-CH}_2\text{NR}^{\text{a}}\text{C}_2\text{-}_6$ アルキル $\text{CO}_2\text{R}^{\text{a}}$ および $\text{-CH}_2\text{NR}^{\text{a}}\text{C}_2\text{-}_6$ アルキル $\text{SO}_2\text{R}^{\text{b}}$

O) NR^aR^a、-OC(=O)N(R^a)S(=O)R^a、-OC_{2~6}アルキルNR^aR^a、-OC_{2~6}アルキルOR^a、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)R^a、-S(=O)NR^aR^a、-S(=O)N(R^a)C(=O)R^a、-S(=O)N(R^a)C(=O)OR^a、-S(=O)N(R^a)C(=O)NR^aR^a、-NR^aR^a、-N(R^a)C(=O)R^a、-N(R^a)C(=O)OR^a、-N(R^a)C(=O)NR^aR^a、-N(R^a)C(=N(R^a))NR^aR^a、-N(R^a)S(=O)R^a、-N(R^a)S(=O)NR^aR^a、-NR^aC_{2~6}アルキルNR^aR^aおよび-NR^aC_{2~6}アルキルOR^aから独立して選択される0、1、2もしくは3個の置換基により置換され、前記環の利用可能な炭素原子は、追加的に0、1もしくは2個のオキソもしくはチオキソ基により置換され、前記環は、追加的にフェニル、ピリジル、ピリミジル、モルホリノ、ピペラジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、シクロペンチル、シクロヘキシルから選択される0もしくは1個の直接結合、SO₂結合、C(=O)結合またはCH₂結合基により置換され、これらはすべて、さらにハロ、C_{1~6}アルキル、C_{1~4}ハロアルキル、シアノ、ニトロ、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^a、-C(=O)NR^aR^a、-C(=N(R^a))NR^aR^a、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)NR^aR^a、-OC(=O)N(R^a)S(=O)R^a、-OC_{2~6}アルキルNR^aR^a、-OC_{2~6}アルキルOR^a、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)R^a、-S(=O)NR^aR^a、-NR^aR^a、および-N(R^a)C(=O)R^aから選択される0、1、2もしくは3基により置換され；

R²は、ハロ、C_{1~6}アルキル、C_{1~4}ハロアルキル、シアノ、ニトロ、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^a、-C(=O)NR^aR^a、-C(=N(R^a))NR^aR^a、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)NR^aR^a、-OC(=O)N(R^a)S(=O)R^a、-OC_{2~6}アルキルNR^aR^a、-OC_{2~6}アルキルOR^a、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)R^a、-S(=O)NR^aR^a、-S(=O)N(R^a)C(=O)R^a、-S(=O)N(R^a)C(=O)NR^aR^a、-NR^aR^a、-N(R^a)C(=O)R^a、-N(R^a)C(=O)NR^aR^a、-N(R^a)C(=N(R^a))NR^aR^a、-N(R^a)S(=O)R^a、-N(R^a)S(=O)NR^aR^a、-NR^aC_{2~6}アルキルNR^aR^aおよび-NR^aC_{2~6}アルキルOR^aから選択され；

R³は、N、OおよびSから選択される0、1、2、3もしくは4個の原子を含むが、OもしくはSは1個より多く含むことはない、飽和、部分飽和もしくは不飽和5、6もしくは7員単環または8、9、10もしくは11員二環から選択され、前記環の利用可能な炭素原子は、0、1もしくは2個のオキソもしくはチオキソ基により置換され、前記環は、0もしくは1個のR²置換基により置換され、環は、ハロ、C_{1~6}アルキル、C_{1~4}ハロアルキル、シアノ、ニトロ、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^a、-C(=O)NR^aR^a、-C(=N(R^a))NR^aR^a、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)NR^aR^a、-OC(=O)N(R^a)S(=O)R^a、-OC_{2~6}アルキルNR^aR^a、-OC_{2~6}アルキルOR^a、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)R^a、-S(=O)NR^aR^a、-S(=O)N(R^a)C(=O)R^a、-S(=O)N(R^a)C(=O)NR^aR^a、-S(=O)N(R^a)C(=N(R^a))NR^aR^a、-S(=O)N(R^a)S(=O)R^a、-S(=O)N(R^a)S(=O)NR^aR^a、-NR^aR^a、-N(R^a)C(=O)R^a、-N(R^a)C(=O)OR^a、-N(R^a)C(=O)NR^aR^a、-N(R^a)C(=N(R^a))NR^aR^a、-N(R^a)S(=O)R^a、-N(R^a)S(=O)NR^aR^a、-NR^aC_{2~6}アルキルNR^aR^aおよび-NR^aC_{2~6}アルキルOR^aから独立して選択される0、1、2もしくは3個の置換基によりさらに置換されるか；またはR³は、ハロ、C_{1~6}アルキル、C_{1~4}ハロアルキル、シアノ、ニトロ、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^a、-C(=O)NR^aR^a、-C(=N(R^a))NR^aR^a、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)NR^aR^a、-OC(=O)N(R^a)S(=O)R^a、-OC_{2~6}アルキルNR^aR^a、-OC_{2~6}アルキルOR^a、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)R^a、-S(=O)NR^aR^a、-S(=O)N(R^a)C(=O)R^a、-

10

20

30

40

50

$S(=O)_2N(R^a)C(=O)OR^a$ 、 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^a$
 R^a 、 $-NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=O)R^a$ 、 $-N(R^a)C(=O)OR^a$ 、 $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2R^a$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-NR^aC_{2-6}$ アルキル
 NR^aR^a および $-NR^aC_{2-6}$ アルキル OR^a から選択され；

R^4 は、各場合において、独立して、 H 、 $ハロ$ 、 $ニトロ$ 、 $シアノ$ 、 C_{1-4} アルキル、 OC_{1-4} アルキル、 OC_{1-4} ハロアルキル、 NHC_{1-4} アルキル、 $N(C_{1-4})アルキル$ 、 $C(=O)NHC_{1-4}$ アルキル、 $C(=O)N(C_{1-4})アルキル$ 、 $C(=O)NH_2$ 、 $C(=O)NHC_{1-4}$ アルキル、 $C(=O)N(C_{1-4})アルキル$ 、 $N(H)C(=O)C_{1-4}$ アルキル、 $N(C_{1-4})アルキル$ 、 $C(=O)C_{1-4}$ アルキル、 $N(C_{1-4})C(=O)C_{1-4}$ アルキル、 C_{1-4} ハロアルキルであり、または N 、 O および S から選択される 0 、 1 、 2 、 3 もしくは 4 個の原子を含むが、 O もしくは S は 1 個より多く含むことはない、不飽和 5 、 6 もしくは 7 員單環であり、 $ハロ$ 、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 $-OC_{1-4}$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-4}$ アルキル、 $-N(C_{1-4})アルキル$ 、 $C(=O)C_{1-4}$ アルキルから選択される 0 、 1 、 2 もしくは 3 個の置換基により置換され；

R^5 は、各場合において、独立して、 H 、 $ハロ$ 、 $ニトロ$ 、 $シアノ$ 、 C_{1-4} アルキル、 OC_{1-4} アルキル、 OC_{1-4} ハロアルキル、 NHC_{1-4} アルキル、 $N(C_{1-4})アルキル$ 、 $C(=O)C_{1-4}$ アルキルもしくは C_{1-4} ハロアルキルであり；

R^6 は、 N 、 O および S から選択される 0 、 1 、 2 、 3 もしくは 4 個の原子を含むが、 O もしくは S は 1 個より多く含むことはない、飽和、部分飽和もしくは不飽和 5 、 6 もしくは 7 員單環または 8 、 9 、 10 もしくは 11 員二環から選択され、前記環の利用可能な炭素原子は、 0 、 1 もしくは 2 個のオキソもしくはチオキソ基により置換され、前記環は、 0 もしくは 1 個の R^2 置換基により置換され、環は、 $ハロ$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 $シアノ$ 、 $ニトロ$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)NR^aR^a$ 、 $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^a$ 、 $-OC_{2-6}$ アルキル NR^aR^a 、 $-OC_{2-6}$ アルキル OR^a 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)N(R^a)OR^a$ 、 $-S(=O)N(R^a)C(=O)R^a$ 、 $-S(=O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=O)R^a$ 、 $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2R^a$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-NR^aC_{2-6}$ アルキル NR^aR^a および $-NR^aC_{2-6}$ アルキル OR^a から独立して選択される 0 、 1 、 2 もしくは 3 個の置換基によりさらに置換されるか；または R^6 は、 H 、 $ハロ$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 $シアノ$ 、 $ニトロ$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=NR^a)NR^aR^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)NR^aR^a$ 、 $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^a$ 、 $-OC_{2-6}$ アルキル NR^aR^a 、 $-OC_{2-6}$ アルキル OR^a 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)N(R^a)OR^a$ 、 $-S(=O)N(R^a)C(=O)R^a$ 、 $-S(=O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=O)R^a$ 、 $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2R^a$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-NR^aC_{2-6}$ アルキル NR^aR^a および $-NR^aC_{2-6}$ アルキル OR^a から選択され；

R^7 は、 H 、 C_{1-6} アルキル、 $-C(=O)N(R^a)R^a$ 、 $-C(=O)R^b$ もしくは C_{1-4} ハロアルキルであり；

R^a は、各場合で、独立して、 H もしくは R^b であり；ならびに

R^b は、各場合で、独立して、フェニル、ベンジルもしくは C_{1-6} アルキルであり、フェニル、ベンジルおよび C_{1-6} アルキルは、 $ハロ$ 、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 $-OC_{1-4}$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-4}$ アルキル、 $-N(C_{1-4})$

10

20

30

40

50

アルキル)C₁~₄アルキルから選択される0、1、2もしくは3個の置換基により置換されている、化合物もしくは任意の医薬上許容可能なその塩。

【請求項2】

請求項1による化合物を投与するステップを含む、関節リウマチ、強直性脊椎炎、骨関節炎、乾癬性関節炎、乾癬、炎症疾患および自己免疫疾患、炎症腸障害、炎症眼障害、炎症もしくは不安定膀胱障害、炎症成分を伴う皮膚病、慢性炎症状態、自己免疫疾患、全身性紅斑性狼瘡(SLE)、重症筋無力症、関節リウマチ、急性播種性脳脊髄炎、特発性血小板減少性紫斑病、多発性硬化症、シェーグレン症候群および自己免疫溶血性貧血、アレルギー性状態ならびに過敏症の治療方法。

10

【請求項3】

請求項1による化合物を投与するステップを含む、p110活性が媒介する、p110活性に依存するまたはp110活性に関連する癌の治療方法。

【請求項4】

請求項1による化合物ならびに医薬上許容可能な希釈液もしくは担体を含む医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本願は、2010年6月30日に出願された米国仮特許出願第61/360,262号に優先権を主張し、これらは、参考することにより本明細書に組み込まれる。

20

【0002】

本発明は、概して、ホスファチジルイノシトール3-キナーゼ(PI3K)酵素に関し、より具体的には、PI3K活性の選択的阻害剤およびかかる物質の使用方法に関する。

【背景技術】

【0003】

3'-ホスフェート化ホスホイノシチドを介する細胞シグナル伝達が様々な細胞プロセス、例えば、悪性腫瘍形質転換、成長因子シグナル伝達、炎症、および免疫において示唆されている(総説については、Rameh et al., J. Biol. Chem., 274:8347-8350(1999)を参照されたい)。これらのリン酸化シグナル伝達生成物の產生に関する酵素であるホスファチジルイノシトール3-キナーゼ(PI3キナーゼ; PI3K)は、ウイルス腫瘍タンパク質、ホスファチジルイノシトール(PI)をリン酸化する成長因子受容体チロシンキナーゼおよびイノシトール環の3'-ヒドロキシル位のそのリン酸化誘導体に関する活性として元々特定された(Panayotou et al., Trends Cell Biol. 2:358-60(1992))。

30

【0004】

PI3キナーゼ活性化の主要生成物であるホスファチジルイノシトール-3,4,5-トリホスフェート(PIP3)レベルは、各種刺激で細胞を処理すると増大する。これは、大部分の成長因子および多くの炎症刺激、ホルモン、神経伝達物質および抗原の受容体を介したシグナル伝達を含み、したがって、PI3Kの活性化は、最高頻度ではないとしても、哺乳類細胞表面受容体活性化に関するシグナル形質導入事象を代表する(Cantley, Science 296:1655-1657(2002); Vanhaesebroeck et al. Annu. Rev. Biochem., 70:535-602(2001))。したがって、PI3キナーゼ活性化は、細胞成長、移動、分化、およびアポトーシスなどの広範囲の細胞応答に関与している(Parker et al., Current Biology, 5:577-99(1995); Yao et al., Science, 267:2003-05(1995))。PI3キナーゼ活性化後に生成されたリン酸脂質の下流標的については十分に特徴付けられていないが、プレクストリン相同(PH)ドメインおよびFYVEフィンガードメ

40

50

イン含有タンパク質が、様々なホスファチジルイノシトール脂質への結合時に活性化することが知られている (Sternmark et al., J Cell Sci, 112: 4175-83 (1999); Lemmon et al., Trends Cell Biol, 7: 237-42 (1997))。PHドメインを含む2つの群のPI3Kエフェクターが、免疫細胞シグナル伝達の文脈において研究されており、それらはチロシンキナーゼTECファミリーメンバおよびAGCファミリーのセリン/トレオニンキナーゼである。PtdIns(3,4,5)P₃に対して明らかな選択性を有する、PHドメインを含むTecファミリーメンバとしては、Tec、Btk、ItkおよびAktが挙げられる。PHのPIP₃への結合は、Tecファミリーメンバのチロシンキナーゼ活性において重要である (Schaeffer and Schwartzberg, Curr. Opin. Immunol. 12: 282-288 (2000))。PI3Kにより調節されるAGCファミリーメンバとしては、ホスホイノシチド依存性キナーゼ(PDK1)、AKT(PKBとも呼ばれる)および特定のイソ型のタンパク質キナーゼC(CK2)およびS6キナーゼが挙げられる。AKTには3つのイソ型があり、AKTの活性化は、PI3K依存性増殖および生存シグナルに密接に関係する。AKTの活性化は、PDK1によるリン酸化反応に依存し、PDK1は3-ホスホイノシチド選択性PHドメインも有して、AKTと相互作用する場である膜にそれを動員する。他の重要なPDK1基質は、CK2およびS6キナーゼである (Deane and Fruman, Annu. Rev. Immunol. 22: 563-598 (2004))。インビトロにおいて、タンパク質キナーゼC(CK2)の一部イソ型は、PIP₃により直接活性化する。(Burgering et al., Nature, 376: 599-602 (1995))。

【0005】

現在、PI3キナーゼ酵素ファミリーは、基質特異性に基づき3クラスに分類されている。クラスI PI3Kは、ホスファチジルイノシトール(PI)、ホスファチジルイノシトール-4-ホスフェート、およびホスファチジル-イノシトール-4,5-ビホスフェート(PIP2)をリン酸化して、それぞれホスファチジルイノシトール-3-ホスフェート(PIP)、ホスファチジルイノシトール-3,4-ビホスフェート、およびホスファチジルイノシトール-3,4,5-トリホスフェートを産生することができる。クラスIIのPI3KはPIおよびホスファチジル-イノシトール-4-ホスフェートをリン酸化するのに対し、クラスIIIのPI3KはPIのみリン酸化することができる。

【0006】

PI3キナーゼの最初の精製および分子クローニングにより、PI3キナーゼはp85およびp110サブユニットからなるヘテロ二量体であったことが示された (Otsu et al., Cell, 65: 91-104 (1991); Hilles et al., Cell, 70: 419-29 (1992))。以来、それぞれ異なる110kDa触媒サブユニットおよび調節サブユニットからなる4つの異なるクラスI PI3Kが同定され、PI3K₁、₂、₃、₄および₅と命名されている。より具体的には、3つの触媒サブユニット、すなわち、p110₁、p110₂およびp110₃は、それぞれ同一の調節サブユニットp85と相互作用するのに対し、p110₄は異なる調節サブユニットp101と相互作用する。下記のとおり、ヒト細胞および組織内のこれらPI3Kの各発現パターンもそれぞれ異なる。PI3キナーゼの一般的な細胞機能に対する豊富な情報が最近までに蓄積されているが、個々のイソ型の果たす役割については十分に理解されていない。

【0007】

ウシp110₁のクローニングについて説明されている。このタンパク質はサッカロマイセス・セレヴィシエタンパク質：空胞性タンパク質プロセスに関与するタンパク質であるVps34pに関連すると特定された。組換えp110₁生成物は、p85₁と関連し、トランスフェクトCOS-1細胞内のPI3K活性を生じることも示された。Hilles et al., Cell, 70, 419-29 (1992)を参照されたい

10

20

30

40

50

。

【0008】

p110 と命名された第2のヒトp110イソ型のクローニングについて、Huet al., Mol Cell Biol, 13:7677-88 (1993) に記載されている。このイソ型は細胞内p85に関連し、p110 mRNAが幾多のヒトおよびマウス組織内ならびにヒト臍静脈内皮細胞、Jurkatヒト白血病性T細胞、293ヒト胎児腎細胞、マウス3T3線維芽細胞、HeLa細胞、およびNBT2ラット膀胱癌細胞内に見出されていることから、遍在的に発現すると言われている。かかる広範囲の発現により、このイソ型はシグナル伝達経路において広義に重要であることが示唆される。

10

【0009】

PI3キナーゼのp110イソ型の特定については、Chantry et al., J Biol Chem, 272:19236-41 (1997) に記載されている。ヒトp110イソ型は、組織に限定された形式で発現することが観察された。ヒトp110イソ型は、リンパ球およびリンパ様組織内で高レベルで発現し、免疫系のPI3キナーゼ媒介性シグナル伝達において重要な役割を果たすことが示唆されている (Alwan et al., JI 178: 2328-2335 (2007); Okkenhaug et al., JI, 177: 5122-5128 (2006); Lee et al., PNAS, 103: 1289-1294 (2006))。P110 は、より低レベルで、乳房細胞、メラニン細胞および内皮細胞内で発現することも示されており (Vogt et al., Virology, 344: 131-138 (2006))、以来、乳癌細胞への選択的移動特性を付与することが示唆されている (Sawyer et al., Cancer Res., 63: 1667-1675 (2003))。P110イソ型に関する詳細については、米国特許出願第5,858,753号；同第5,822,910号；および同第5,985,589号にも見ることができる。Vanhaesebroeck et al., Proc Natl. Acad. Sci. USA, 94:4330-5 (1997)、および国際刊行物WO97/46688号も参照されたい。

20

【0010】

PI3K 、 、 および サブタイプのそれぞれにおいて、p85サブユニットは、そのSH2ドメインと標的タンパク質における（適切な配列関係において存在する）リン酸化チロシン残基との相互作用により、PI3キナーゼを血漿膜に局在化させるように作用する (Rameh et al., Cell, 83:821-30 (1995))。3つの遺伝子によりコードされたp85の5つのイソ型が同定されている (p85、p85、p55、p55 およびp50)。Pik3r1遺伝子の代替転写物は、p85、p55 およびp50 タンパク質をコードする (Deane and Fruiman, Annu. Rev. Immunol., 22: 563-598 (2004))。p85 は遍在的に発現するのに対し、p85 は主に脳およびリンパ様組織内に見出される (Violinia et al., Oncogene, 7:789-93 (1992))。p85サブユニットのPI3キナーゼp110 、 、 または 触媒サブユニットに対する関係は、これら酵素の触媒活性および安定性に必要であると思われる。加えて、Rasタンパク質結合もPI3キナーゼ活性を上方制御する。

30

【0011】

p110 クローニングにより、酵素のPI3Kファミリー内のさらなる複雑性が示された (Stoyanov et al., Science, 269:690-93 (1995))。p110イソ型は、p110 およびp110 に密接な関係がある（触媒ドメインの45~48%同一である）が、記載のように、標的サブユニットとしてp85を利用しない。代わりに、p110 は、ヘテロ三量体Gタンパク質の サブユニットにも結合するp101調節サブユニットに結合する。PI3K のp101調節サブユニットは元々ブタでクローナ化され、続いてヒト相同分子種が同定された (Krug

40

50

mann et al., *J Biol Chem*, 274: 17152-8 (1999)。p101のN末端領域とp110のN末端領域間の相互作用は、Gを介してPI3Kを活性化することが知られている。最近、p101相同物、p110に結合するp84またはp87^{PIKAP}(87kDaのPI3Kアダプタータンパク質)が同定された(Voigt et al. *JBC*, 281: 9977-9986 (2006), Suire et al. *Curr. Biol.* 15: 566-570 (2005))。p87^{PIKAP}は、p110およびGに結合する領域内でp101と相同であり、Gタンパク質結合受容体のp110下流の活性化も媒介する。p101とは異なり、p87^{PIKAP}は心臓で高発現し、PI3K心機能において重要であり得る。

10

【0012】

構成的に活性なPI3Kポリペプチドについては、国際刊行物WO96/25488号に記載されている。この刊行物には、インター-SH2(iSH2)領域として知られているp85の102残基断片がマウスp110のN末端へのリンカー領域を介して融合するキメラ融合タンパク質の調製について開示されている。p85iSH2ドメインは、明らかに、インタクトp85に同等の様式でPI3K活性を活性化できる(Klippel et al., *Mol Cell Biol*, 14: 2675-85 (1994))。

20

【0013】

したがって、PI3キナーゼは、それらのアミノ酸同一性により、またはそれらの活性により定義することができる。この増大する遺伝子ファミリーの追加メンバとしては、遠縁種間脂質およびタンパク質キナーゼ(サッカロマイセス・セレヴィイシエのVps34TOR1、およびTOR2など)(ならびにFRAPおよびmTORなどのそれらの哺乳類ホモログ)、毛細血管拡張性運動失調症遺伝子生成物(ATR)およびDNA依存性タンパク質キナーゼ(DNA-PK)の触媒サブユニットが挙げられる。一般に、Hunter, *Cell*, 83: 1-4 (1995)を参照されたい。

20

【0014】

PI3キナーゼは、白血球活性化のいくつかの側面にも関与する。p85関連PI3キナーゼ活性は、抗原反応におけるT細胞の活性化において重要な共刺激分子であるCD28の細胞質ドメインに物理的に関連することが示されている(Pages et al., *Nature*, 369: 327-29 (1994); Rudd, *Immunity*, 4: 527-34 (1996))。CD28を介したT細胞の活性化は、抗原による活性化閾値を低減し、増殖反応の規模および期間を増大する。これらの効果は、重要なT細胞成長因子であるインターロイキン-2(IL2)を含むいくつかの遺伝子転写の増大に関連する(Fraser et al., *Science*, 251: 313-16 (1991))。PI3キナーゼともはや相互作用できないようにするCD28の変異によりIL2生成開始が不成功に終わることから、T細胞活性化におけるPI3キナーゼの重要な役割が示唆される。

30

【0015】

酵素ファミリー各メンバの特異的阻害剤は、各酵素機能の解読のための貴重な手段を提供する。LY294002およびワートマニンの2つの化合物はPI3キナーゼ阻害剤として広く使用されている。しかしながら、これらの化合物は、クラスI PI3キナーゼの4メンバを区別しないため、非特異的PI3K阻害剤である。例えば、各種クラスI PI3キナーゼのそれぞれに対するワートマニンのIC₅₀値は、1~10nMの範囲である。同様に、これらPI3キナーゼのそれぞれに対するLY294002のIC₅₀値は、約1μMである(Fruman et al., *Ann Rev Biochem*, 67: 481-507 (1998))。それゆえ、各クラスI PI3キナーゼの役割の研究におけるこれら化合物の用途は制限される。

40

【0016】

ワートマニンを使用した研究に基づき、PI3キナーゼ機能はまた、Gタンパク質結合

50

受容体を介する白血球シグナル伝達の一部態様にも必要とされる証拠がある (Theilen et al., Proc Natl Acad Sci USA, 91:4960-64 (1994))。さらに、ワートマニンおよびLY294002は好中球移動およびスーパーOKシド放出を妨げることが示されている。しかしながら、これらの化合物はPI3Kの各種イソ型を区別しないため、どの特定のPI3Kイソ型（1つまたは複数）がこれらの現象に関与し、異なるクラスI PI3K酵素のどの機能が一般的に正常組織と疾患組織の両方で働くかについては、これらの研究からは不明瞭のままである。ほとんどの組織内のいくつかのPI3Kイソ型の共発現は、最近まで、各酵素活性を区別する試みを混乱させている。

【0017】

10

最近、イソ型特異性ノックアウトマウスおよびキナーゼ死ノックインマウス試験が可能な遺伝子操作マウスの開発ならびに一部の異なるイソ型により選択的な阻害剤の開発と共に、様々なPI3Kアイソザイム活性の区別が進んでいる。P110およびp110ノックアウトマウスが生成されているが、いずれも胎児死亡率が高く、これらのマウスから得ることができるp110およびの発現ならびに機能に関する情報はほとんどない (Biel et al. Mamm. Genome, 13:169-172 (2002))；Biel et al. J. Biol. Chem. 274:10963-10968 (1999))。より最近では、キナーゼ活性を損なうが、変異体p110キナーゼ発現を保持する、ATP結合ポケットのDFGモチーフにおける単一点変異を伴うp110キナーゼ死ノックインマウス (p110 D⁹³³A) が生成された。ノックアウトマウスと比較して、ノックインアプローチはシグナル伝達複合体化学量論、足場機能を保持し、ノックアウトマウスより現実的に小分子アプローチを模倣する。p110KOマウスに類似して、p110 D⁹³³A 同種接合マウスの胎児死亡率は高い。しかしながら、異型接合マウスは生存でき繁殖力があるが、インスリン受容体基質 (IRS) タンパク質、インスリンの主要メディエーター、インスリン様成長因子1およびレプチン作用を介した激しいシグナル伝達鈍化が示される。これらのホルモンへの不全な応答性により、高インスリン血症、グルコース不耐性、過食症、脂肪過多症増大および全体の異型接合体増殖低下が引き起こされる (Foukas, et al. Nature, 441: 366-370 (2006))。これらの研究により、確定した、他のイソ型により代用されることのないIGF-1、インスリンおよびレプチンシグナル伝達における中間体としてのp110の非冗長役割が示された。我々は、このイソ型機能についてさらに理解するために、p110キナーゼ死ノックインマウスの詳細を待たなければならないであろう（マウスは作製されているが未公開；Vanhaesebroeck）。

20

30

40

【0018】

P110ノックアウトマウスおよびキナーゼ死ノックインマウスが共に生成されており、全般的に、先天性免疫系の細胞移動およびT細胞のチミン発現欠陥における主要欠陥を伴う類似および軽度の表現型を示す (Li et al. Science, 287: 1046-1049 (2000), Sasaki et al. Science, 287: 1040-1046 (2000), Patrucco et al. Cell, 118: 375-387 (2004))。

【0019】

p110に類似して、PI3Kノックアウトマウスおよびキナーゼ死ノックインマウスが作製されており、軽度および同様の表現型で生存できる。p110 D⁹¹⁰A 変異体ノックインマウスは、境界域B細胞およびCD5+B1細胞がほぼ検出不能のB細胞内の発現および機能、B細胞およびT細胞抗原受容体シグナル伝達における重要な役割を示した (Clayton et al. J. Exp. Med. 196:753-763 (2002)；Okkenhaug et al. Science, 297: 1031-1034 (2002))。p110 D⁹¹⁰Aマウスは、広く研究されており、が免疫系において果たす様々な役割について解明されている。T細胞依存性およびT細胞非依存性の免疫反応は、p110 D⁹¹⁰Aにおいて大幅に軽減し、TH

50

1 (INF-) および TH2 サイトカイン (IL-4、IL-5) 分泌が損なわれている (Okkenhaug et al. J. Immunol. 177: 5122-5128 (2006))。p110 変異を有するヒト患者について、最近、説明されている。今まで原因不明であった主要 B 細胞免疫不全および低ガンマグロブリン血症を呈する台湾人男児は、p110 のエクソン 24 のコドン 1021 位の m. 3256 G から A への単一の塩基対置換を呈していた。この変異は、p110 タンパク質の高度保存性触媒ドメインに位置するコドン 1021 位にミスセンスアミノ酸置換 (E から K) を引き起こした。研究された範囲では、本患者において他の変異は特定されておらず、本患者の表現型はマウスにおける p110 欠乏と一致する (Jou et al. Int. J. Immunogenet. 33: 361-369 (2006))。 10

【0020】

イソ型選択的小分子化合物が開発されており、全てのクラス I PI3 キナーゼイソ型において様々な成功が認められている (Ito et al. J. Pharm. Exp. Therapeut., 321: 1-8 (2007))。p110 変異が、いくつかの固体腫瘍において特定されているため、阻害剤が所望され；例えば、の増幅変異は、卵巣、頸部、肺および乳癌の 50% に関し、活性化変異は、腸 50% 超および乳癌 25% に認められている (Hennessy et al. Nature Rev. 4: 988-1004 (2005))。Yamanouchi は、および を同等の効力で阻害し、および に対してそれぞれ 8 倍および 28 倍選択的である化合物 YM-024 を開発した (Ito et al. J. Pharm. Exp. Therapeut., 321: 1-8 (2007))。 20

【0021】

p110 は、血栓形成に関与し (Jackson et al. Nature Med. 11: 507-514 (2005))、このイソ型に特異の小分子阻害剤は、後日、凝固障害関連の適応向けに考慮された (TGX-221: 上 0.007 μM; に対して 14 倍選択的、ならびに および に対して 500 倍超選択的) (Ito et al. J. Pharm. Exp. Therapeut., 321: 1-8 (2007))。 30

【0022】

p110 選択性の化合物が自己免疫疾患向け免疫抑制剤としていくつかのグループにより開発されている (Rueckle et al. Nature Rev. 5: 903-918 (2006))。注目すべきは、AS605240 は、関節リウマチマウスモデルにおいて有効であり (Camps et al. Nature Medicine, 11: 936-943 (2005))、全身性紅斑性狼瘡モデルにおいて疾患開始を遅延化する (Barber et al. Nature Medicine, 11: 933-935 (2005)) ことが示されている。 30

【0023】

選択的阻害剤についても、最近説明されている。最も選択性の化合物としては、キナザリンプリン阻害剤 (PIK39 および IC87114) が挙げられる。IC87114 は、高ナノモル範囲 (三桁) で p110 を阻害し、p110 に比して選択性が 100 倍高く、p110 に比して選択性が 52 倍高いが、p110 との選択性に欠けている (約 8 倍)。これにより、試験したいずれのタンパク質キナーゼに対しても活性がないことが示される (Knight et al. Cell, 125: 733-747 (2006))。選択性の化合物または遺伝子操作マウス (p110^{D910A}) を使用して、B 細胞および T 細胞活性化において重要な役割を果たすことに加えて、は、好中球移動および初回抗原刺激を受けた好中球呼吸バーストにも部分的に関与して、抗原-IgE 媒介性肥満細胞脱顆粒の部分的なブロックを引き起こすことが示された (Condliffe et al. Blood, 106: 1432-1440 (2005)); Ali et al. Nature, 431: 1007-1011 (2002))。したがって p110 は、異常炎症状態 (自己免疫疾患およびアレルギー) が挙 40

げられるが、これらに限定されない)に関わることも知られている多くの主要炎症反応の重要なメディエーターであることが明らかになりつつある。この概念を支持するため、遺伝的手段と薬理剤の双方を使用した複数の研究から導き出された多数の p110 標的検証データが増えつつある。したがって、選択的化合物 IC 87114 および p110 D910A マウスを使用して、Ali et al. (Nature, 431: 1007-1011 (2002)) は、がアレルギー性疾患マウスモデルにおいて重要な役割を果たすことを示した。機能するの不在下において、受身皮膚アナフィラキシー (PCA) が著しく低下し、アレルゲン IgE 誘発性肥満細胞活性化および脱顆粒の低減に寄与する可能性がある。加えて、IC 87114 を用いたの阻害は、オボアルブミン誘発性気道炎症を使用した喘息マウスモデルにおける炎症および疾患を著しく緩和することが示されている (Lee et al. FASEB, 20: 455-465 (2006))。化合物を利用したこれらのデータは、異なるグループによる同一アレルギー性気道炎症モデルを使用した p110 D910A 変異マウスにおいて裏付けられた (Nashed et al. Eur. J. Immunol. 37: 416-424 (2007))。

【0024】

炎症および自己免疫環境における PI3K 機能のさらなる特徴付けが必要である。さらに、PI3K を理解するには、p110 の、その調節サブユニットと、細胞内の他のタンパク質との構造的相互作用に関するさらなる詳細が必要である。アイソザイム p110 (インスリンシグナル伝達) および (血小板活性化) 活性に関連する潜在的毒性を回避するために、PI3K のより強力で選択的または特異的な阻害剤も依然として必要である。特に、このアイソザイムのさらなる役割探究およびアイソザイム活性を調節するより優れた医薬品の開発のために、PI3K の選択的または特異的な阻害剤が所望される。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0025】

【特許文献 1】米国特許第 5,858,753 号明細書

【特許文献 2】米国特許第 5,822,910 号明細書

【特許文献 3】米国特許第 5,985,589 号明細書

【特許文献 4】国際公開第 97/46688 号

【特許文献 5】国際公開第 96/25488 号

【非特許文献】

【0026】

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

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

【非特許文献 3】Cantley, Science 296: 1655-1657 (2002)

【非特許文献 4】Vanhaesebroeck et al. Annu. Rev. Biochem., 70: 535-602 (2001)

【非特許文献 5】Parker et al., Current Biology, 5: 577-99 (1995)

【非特許文献 6】Yao et al., Science, 267: 2003-05 (1995)

【非特許文献 7】Sternmark et al., J. Cell Sci., 112: 4175-83 (1999)

【非特許文献 8】Lemmon et al., Trends Cell Biol., 7: 237-42 (1997)

10

20

30

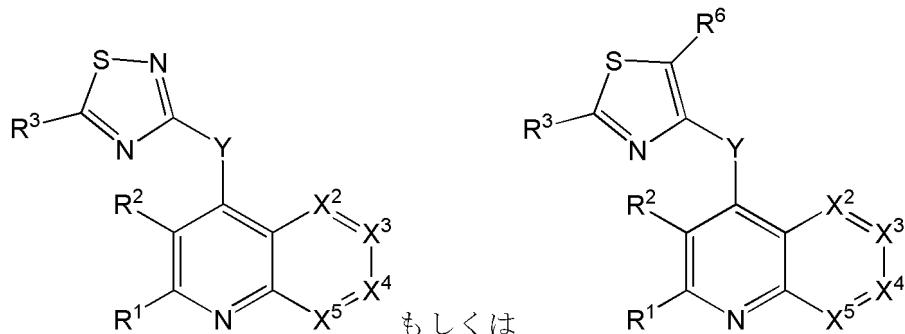
40

50

- 【非特許文献9】Schaeffer and Schwartzberg, *Curr. Opin. Immunol.* 12: 282-288 (2000)
- 【非特許文献10】Deane and Fruman, *Annu. Rev. Immunol.* 22: 563-598 (2004)
- 【非特許文献11】Burgering et al., *Nature*, 376: 599-602 (1995)
- 【非特許文献12】Otsu et al., *Cell*, 65: 91-104 (1991)
- 【非特許文献13】Hiles et al., *Cell*, 70: 419-29 (1992) 10
- 【非特許文献14】Hu et al., *Mol Cell Biol*, 13: 7677-88 (1993)
- 【非特許文献15】Chantry et al., *J Biol Chem*, 272: 19236-41 (1997)
- 【非特許文献16】Al-Alwan et al., *JI* 178: 2328-2335 (2007)
- 【非特許文献17】Okkenhaug et al., *J. Immunol.* 177: 5122-5128 (2006)
- 【非特許文献18】Lee et al., *PNAS*, 103: 1289-1294 (2006) 20
- 【非特許文献19】Vogt et al., *Virology*, 344: 131-138 (2006)
- 【非特許文献20】Sawyer et al., *Cancer Res.* 63: 1667-1675 (2003)
- 【非特許文献21】Vanhaesebroeck et al., *Proc Natl Acad Sci USA*, 94: 4330-5 (1997)
- 【非特許文献22】Rameh et al., *Cell*, 83: 821-30 (1995)
- 【非特許文献23】Volinia et al., *Oncogene*, 7: 789-93 (1992) 30
- 【非特許文献24】Stoyanov et al., *Science*, 269: 690-93 (1995)
- 【非特許文献25】Kruggmann et al., *J Biol Chem*, 274: 17152-8 (1999)
- 【非特許文献26】Voigt et al., *JBC*, 281: 9977-9986 (2006)
- 【非特許文献27】Suire et al., *Curr. Biol.* 15: 566-570 (2005)
- 【非特許文献28】Klippel et al., *Mol Cell Biol*, 14: 2675-85 (1994) 40
- 【非特許文献29】Hunter, *Cell*, 83: 1-4 (1995)
- 【非特許文献30】Pages et al., *Nature*, 369: 327-29 (1994)
- 【非特許文献31】Rudd, *Immunity*, 4: 527-34 (1996)
- 【非特許文献32】Fraser et al., *Science*, 251: 313-16 (1991)
- 【非特許文献33】Fruman et al., *Ann Rev Biochem*, 67: 481-507 (1998)
- 【非特許文献34】Theelen et al., *Proc Natl Acad Sci USA*, 91: 4960-64 (1994) 50

- 【非特許文献35】Bi et al. *Mamm. Genome*, 13:169-172 (2002)
- 【非特許文献36】Bi et al. *J. Biol. Chem.* 274:10963-10968 (1999)
- 【非特許文献37】Foukas, et al. *Nature*, 441:366-370 (2006)
- 【非特許文献38】Li et al. *Science*, 287:1046-1049 (2000)
- 【非特許文献39】Sasaki et al. *Science*, 287:1040-1046 (2000) 10
- 【非特許文献40】Patrucco et al. *Cell*, 118:375-387 (2004)
- 【非特許文献41】Clayton et al. *J. Exp. Med.* 196:753-763 (2002)
- 【非特許文献42】Okkenhaug et al. *Science*, 297:1031-1034 (2002)
- 【非特許文献43】Jou et al. *Int. J. Immunogenet.* 33: 361-369 (2006)
- 【非特許文献44】Ito et al. *J. Pharm. Exp. Therap.*, 321:1-8 (2007) 20
- 【非特許文献45】Hennessy et al. *Nature Reviews*, 4: 988-1004 (2005)
- 【非特許文献46】Jackson et al. *Nature Med.* 11: 507-514 (2005)
- 【非特許文献47】Rueckle et al. *Nature Reviews*, 5: 903-918 (2006)
- 【非特許文献48】Camps et al. *Nature Medicine*, 11: 936-943 (2005) 20
- 【非特許文献49】Barber et al. *Nature Medicine*, 11: 933-935 (2005) 30
- 【非特許文献50】Knight et al. *Cell*, 125: 733-747 (2006)
- 【非特許文献51】Condiffe et al. *Blood*, 106: 1432-1440 (2005)
- 【非特許文献52】Ali et al. *Nature*, 431: 1007-1011 (2002)
- 【非特許文献53】Lee et al. *FASEB*, 20: 455-465 (2006)
- 【非特許文献54】Nashed et al. *Eur. J. Immunol.* 37: 416-424 (2007) 40
- 【発明の概要】
- 【0027】
本発明は、ヒトPI3K の生体活性を阻害する上で有用である一般式
- 【0028】

【化 1】



10

の化合物の新規クラスを含む。本発明の別の態様は、PI3Kを選択的に阻害しつつ他のPI3Kイソ型に対して相対的に低い阻害能を有する化合物を提供することである。本発明の別の態様は、ヒトPI3K機能を特徴付ける方法を提供することである。本発明の別の態様は、ヒトPI3K活性を選択的に調節し、それにより、PI3K機能障害に媒介される疾患の医学的治療を促進する方法を提供することである。本発明の他の態様および利点は、当業者に容易に明らかであろう。

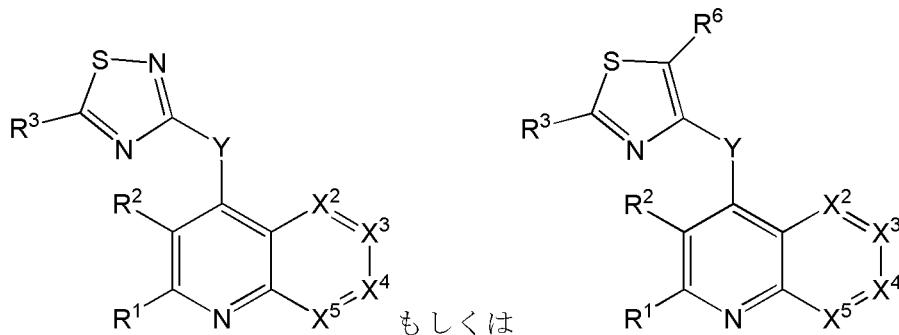
【発明を実施するための形態】

【 0 0 2 9 】

本発明の1つの態様は、

[0 0 3 0]

【化 2】



20

30

の構造の化合物もしくはその任意の医薬上許容可能な塩に關し、式中：

χ^2 は $C(R^4)$ もしくは N であり；

X^3 は $C(R^5)$ もしくは N であり；

X^4 は $C(R^5)$ もしくは N であり；

X^5 は $C(R^4)$ もしくは N であり；ここで前記 X^2 、 X^3 、 X^4 および X^5 のうち 2 つより多くが N であることはなく：

YはNB⁷・CB^aB^a・SもしくはOであり：

ηは0、1、2もしくは3であり：

R¹ は、H、ハロ、C_{1～6}アルキル、C_{1～4}ハロアルキル、シアノ、ニトロ、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^a、-C(=O)NR^aR^a、-C(=NR^a)NR^aR^a、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)NR^aR^a、-OC(=O)NR^aR^a、-OC(=O)NR^aR^a、-OC(=O)R^a、-OC_{2～6}アルキルNR^aR^a、-OC_{2～6}アルキルOR^a、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-S(=O)NR^aR^a、-S(=O)NR^aR^a、-S(=O)₂N(R^a)C(=O)R^a、-S(=O)₂N(R^a)C(=O)OR^a、-S(=O)₂N(R^a)C(=O)NR^aR^a、-NR^aR^a、-N(R^a)C(=O)R^a、-N(R^a)C(=O)OR^a、-N(R^a)C(=O)NR^aR^a、-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a、-N(R^a)S(=O)₂R^a、-N(R^a)S(=O)₂N(R^a)R^a、-N(R^a)C_{2～6}アルキルNR^aR^a、-N(R^a)C_{2～6}アルキルOR^a、-NR^aC_{2～6}アルキルCO₂R^a、-NR^aC_{2～6}アルキルSO₂R^b、-CH₂C(=O)R^a、-CH₂C(=O)OR^a、-CH₂C(=O)NR^aR^a、-C

40

50

$\text{H}_2\text{C}(\text{=NR}^a)\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{CH}_2\text{OR}^a$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{=O})\text{R}^a$ 、 $-\text{CH}_2$
 $\text{OC}(\text{=O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{=O})\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{=O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{CH}_2$
 $\text{OC}_2\sim_6\text{アルキルNR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}_2\sim_6\text{アルキルOR}^a$ 、 $-\text{CH}_2\text{SR}^a$ 、
 $-\text{CH}_2\text{S}(\text{=O})\text{R}^a$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}(\text{=O})_2\text{R}^b$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}(\text{=O})_2\text{NR}^a\text{R}^a$ 、
 $-\text{CH}_2\text{S}(\text{=O})_2\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{=O})\text{R}^a$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}(\text{=O})_2\text{N}(\text{R}^a)\text{C}$
 $(\text{=O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}(\text{=O})_2\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{=O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{CH}_2\text{NR}^a$
 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{=O})\text{R}^a$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{=O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{=O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、
 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{=O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{=O})_2\text{NR}^a\text{R}^a$ 、
 $-\text{CH}_2\text{NR}^a\text{C}_2\sim_6\text{アルキルNR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{CH}_2\text{NR}^a\text{C}_2\sim_6\text{アルキルOR}^a$ 、
 $-\text{CH}_2\text{NR}^a\text{C}_2\sim_6\text{アルキルCO}_2\text{R}^a$ および $-\text{CH}_2\text{NR}^a\text{C}_2\sim_6\text{アルキルSO}_2\text{R}^b$ から選択されるか；または R^1 は、 N 、 O および S から選択される 0 、 1 、 2 、 3 もしくは 4 個の原子を含むが、 O もしくは S 原子は 1 個より多く含むことはない、直接結合、 $\text{C}_{1\sim 4}$ アルキル結合、 $\text{OC}_{1\sim 2}$ アルキル結合、 $\text{C}_{1\sim 2}$ アルキル O 結合、 $\text{N}(\text{R}^a)$ 結合もしくは O 結合した飽和、部分飽和もしくは不飽和 3 、 4 、 5 、 6 もしくは 7 員單環または 8 、 9 、 10 もしくは 11 員二環であり、ハロ、 $\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、 $\text{C}_{1\sim 4}$ ハロアルキル、シアノ、ニトロ、 $-\text{C}(\text{=O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{=O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}(\text{=O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{=NR}^a)\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{=O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{=O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{=O})\text{S}(\text{=O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}_2\sim_6\text{アルキルNR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}_2\sim_6\text{アルキルOR}^a$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{S}(\text{=O})\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(\text{=O})_2$
 R^a 、 $-\text{S}(\text{=O})_2\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(\text{=O})_2\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{=O})\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(\text{=O})_2\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{=O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{S}(\text{=O})_2\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{=O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{=O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{=O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{=O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{=O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{=O})_2\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{=O})\text{NR}^a\text{R}^a$ および $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{=O})\text{R}^a$ から独立して選択される 0 、 1 、 2 もしくは 3 個の置換基により置換され、前記環の利用可能な炭素原子は、追加的に 0 、 1 もしくは 2 個のオキソもしくはチオキソ基により置換され、前記環は、追加的にフェニル、ピリジル、ピリミジル、モルホリノ、ピペラジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、シクロペンチル、シクロヘキシルから選択される 0 もしくは 1 個の直接結合、 SO_2 結合、 $\text{C}(\text{=O})$ 結合または CH_2 結合基により置換され、これらはすべて、さらにハロ、 $\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、 $\text{C}_{1\sim 4}$ ハロアルキル、シアノ、ニトロ、 $-\text{C}(\text{=O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{=O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}(\text{=O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{=NR}^a)\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{=O})\text{R}^a$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{S}(\text{=O})\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(\text{=O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(\text{=O})_2\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{R}^a$ 、および $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{=O})\text{R}^a$ から選択される 0 、 1 、 2 もしくは 3 基により置換され；
 R^2 は、ハロ、 $\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、 $\text{C}_{1\sim 4}$ ハロアルキル、シアノ、ニトロ、 $-\text{C}(\text{=O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{=O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}(\text{=O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{=NR}^a)\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{=O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{=O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{=O})\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{=O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}_2\sim_6\text{アルキルNR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}_2\sim_6\text{アルキルOR}^a$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{S}(\text{=O})\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(\text{=O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(\text{=O})_2\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(\text{=O})_2\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{=O})\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(\text{=O})_2\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{=O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{S}(\text{=O})_2\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{=O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{=O})\text{R}^a$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{=O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{=O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{=NR}^a)\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{=O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{=O})_2\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{=O})\text{NR}^a\text{R}^a$ および $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{=O})\text{R}^a$ から選択され；
 R^3 は、 N 、 O および S から選択される 0 、 1 、 2 、 3 もしくは 4 個の原子を含むが、 O もしくは S は 1 個より多く含むことはない、飽和、部分飽和もしくは不飽和 5 、 6 もしくは 7 員單環または 8 、 9 、 10 もしくは 11 員二環から選択され、前記環の利用可能な

10

20

30

40

50

炭素原子は、0、1もしくは2個のオキソもしくはチオキソ基により置換され、前記環は、0もしくは1個のR²置換基により置換され、環は、ハロ、C_{1~6}アルキル、C_{1~4}ハロアルキル、シアノ、ニトロ、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^a、-C(=O)NR^aR^a、-C(=NR^a)NR^aR^a、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)NR^aR^a、-OC(=O)N(R^a)S(=O)₂R^a、-OC_{2~6}アルキルNR^aR^a、-OC_{2~6}アルキルOR^a、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)R^a、-S(=O)NR^aR^a、-S(=O)N(R^a)C(=O)R^a、-S(=O)N(R^a)C(=O)NR^aR^a、-NR^aR^a、-N(R^a)C(=O)R^a、-N(R^a)C(=O)OR^a、-N(R^a)C(=O)NR^aR^a、-N(R^a)C(=O)NR^aR^a、-N(R^a)S(=O)NR^aR^a、-NR^aC_{2~6}アルキルNR^aR^aおよび-NR^aC_{2~6}アルキルOR^aから独立して選択される0、1、2もしくは3個の置換基によりさらに置換されるか；またはR³は、ハロ、C_{1~6}アルキル、C_{1~4}ハロアルキル、シアノ、ニトロ、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^a、-C(=O)NR^aR^a、-C(=NR^a)NR^aR^a、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)NR^aR^a、-OC(=O)N(R^a)S(=O)₂R^a、-OC_{2~6}アルキルNR^aR^a、-OC_{2~6}アルキルOR^a、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)R^a、-S(=O)NR^aR^a、-S(=O)N(R^a)C(=O)R^a、-S(=O)N(R^a)C(=O)NR^aR^a、-NR^aR^a、-N(R^a)C(=O)R^a、-N(R^a)C(=O)OR^a、-N(R^a)C(=O)NR^aR^a、-N(R^a)S(=O)NR^aR^a、-N(R^a)S(=O)NR^aR^a、-NR^aC_{2~6}アルキルNR^aR^aおよび-NR^aC_{2~6}アルキルOR^aから選択され；

R⁴は、各場合において、独立して、H、ハロ、ニトロ、シアノ、C_{1~4}アルキル、OC_{1~4}アルキル、OC_{1~4}ハロアルキル、NHC_{1~4}アルキル、N(C_{1~4}アルキル)C_{1~4}アルキル、C(=O)NH₂、C(=O)NHC_{1~4}アルキル、C(=O)N(C_{1~4}アルキル)C_{1~4}アルキル、N(H)C(=O)C_{1~4}アルキル、N(C_{1~4}アルキル)C(=O)C_{1~4}アルキル、C_{1~4}ハロアルキル、もしくはN、OおよびSから選択される0、1、2、3もしくは4個の原子を含むが、OもしくはSは1個より多く含むことはない、不飽和5、6もしくは7員單環であり、ハロ、C_{1~4}アルキル、C_{1~3}ハロアルキル、-OC_{1~4}アルキル、-NH₂、-NHC_{1~4}アルキル、-N(C_{1~4}アルキル)C_{1~4}アルキルから選択される0、1、2もしくは3個の置換基により置換され；

R⁵は、各場合において、独立して、H、ハロ、ニトロ、シアノ、C_{1~4}アルキル、OC_{1~4}アルキル、OC_{1~4}ハロアルキル、NHC_{1~4}アルキル、N(C_{1~4}アルキル)C_{1~4}アルキルもしくはC_{1~4}ハロアルキルであり；

R⁶は、N、OおよびSから選択される0、1、2、3もしくは4個の原子を含むが、OもしくはSは1個より多く含むことはない、飽和、部分飽和もしくは不飽和5、6もしくは7員單環または8、9、10もしくは11員二環から選択され、前記環の利用可能な炭素原子は、0、1もしくは2個のオキソもしくはチオキソ基により置換され、前記環は、0もしくは1個のR²置換基により置換され、環は、ハロ、C_{1~6}アルキル、C_{1~4}ハロアルキル、シアノ、ニトロ、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^a、-C(=O)NR^aR^a、-C(=NR^a)NR^aR^a、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)NR^aR^a、-OC(=O)N(R^a)S(=O)₂R^a、-OC_{2~6}アルキルNR^aR^a、-OC_{2~6}アルキルOR^a、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)R^a、-S(=O)NR^aR^a、-S(=O)N(R^a)C(=O)R^a、-S(=O)N(R^a)C(=O)NR^aR^a、-NR^aR^a、-N(R^a)C(=O)R^a、-N(R^a)C(=O)OR^a、-N(R^a)C(=O)NR^aR^a、-N(R^a)S(=O)NR^aR^a、-N(R^a)S(=O)NR^aR^a、-NR^aC_{2~6}アルキルNR^aR^aおよび-NR^aC_{2~6}アルキルOR^aから選択され；

^a R ^a および - N R ^a C ₂ ~ ₆ アルキル OR ^a から独立して選択される 0、1、2 もしくは 3 個の置換基によりさらに置換されるか；または R ⁶ は、H、ハロ、C ₁ ~ ₆ アルキル、C ₁ ~ ₄ ハロアルキル、シアノ、ニトロ、- C (= O) R ^a、- C (= O) OR ^a、- C (= O) NR ^a R ^a、- C (= NR ^a) NR ^a R ^a、- OR ^a、- OC (= O) R ^a、- OC (= O) NR ^a R ^a、- OC (= O) N (R ^a) S (= O) ₂ R ^a、- OC ₂ ~ ₆ アルキル NR ^a R ^a、- OC ₂ ~ ₆ アルキル OR ^a、- SR ^a、- S (= O) R ^a、- S (= O) ₂ R ^a、- S (= O) ₂ NR ^a R ^a、- S (= O) ₂ N (R ^a) C (= O) R ^a、- S (= O) ₂ N (R ^a) C (= O) OR ^a、- NR ^a R ^a、- N (R ^a) C (= O) R ^a、- N (R ^a) C (= O) OR ^a、- N (R ^a) C (= O) NR ^a R ^a、- N (R ^a) C (= NR ^a) NR ^a R ^a、- N (R ^a) S (= O) ₂ R ^a、- N (R ^a) S (= O) ₂ NR ^a R ^a、- NR ^a C ₂ ~ ₆ アルキル NR ^a R ^a および - NR ^a C ₂ ~ ₆ アルキル OR ^a から選択され；

R ⁷ は、H、C ₁ ~ ₆ アルキル、- C (= O) N (R ^a) R ^a、- C (= O) R ^b もしくは C ₁ ~ ₄ ハロアルキルであり；

R ^a は、各場合で、独立して、H もしくは R ^b であり；ならびに

R ^b は、各場合で、独立して、フェニル、ベンジルもしくは C ₁ ~ ₆ アルキルであり、フェニル、ベンジルおよび C ₁ ~ ₆ アルキルは、ハロ、C ₁ ~ ₄ アルキル、C ₁ ~ ₃ ハロアルキル、- OC ₁ ~ ₄ アルキル、- NH ₂、- NH C ₁ ~ ₄ アルキル、- N (C ₁ ~ ₄ アルキル) C ₁ ~ ₄ アルキルから選択される 0、1、2 もしくは 3 個の置換基により置換されている。

10

20

20

【0031】

別の実施形態では、任意の上記または下記の実施形態に関連して、

X ² は C (R ⁴) であり；

X ³ は C (R ⁵) であり；

X ⁴ は C (R ⁵) であり；および

X ⁵ は C (R ⁴) である。

【0032】

別の実施形態では、任意の上記または下記の実施形態に関連して、

X ² は N であり；

X ³ は C (R ⁵) であり；

30

X ⁴ は C (R ⁵) であり；および

X ⁵ は C (R ⁴) である。

【0033】

別の実施形態では、任意の上記または下記の実施形態に関連して、

X ² は C (R ⁴) であり；

X ³ は N であり；

X ⁴ は C (R ⁵) であり；および

X ⁵ は C (R ⁴) である。

【0034】

別の実施形態では、任意の上記または下記の実施形態に関連して、

40

X ² は C (R ⁴) であり；

X ³ は C (R ⁵) であり；

X ⁴ は N であり；および

X ⁵ は C (R ⁴) である。

【0035】

別の実施形態では、任意の上記または下記の実施形態に関連して、

X ² は C (R ⁴) であり；

X ³ は C (R ⁵) であり；

X ⁴ は C (R ⁵) であり；および

X ⁵ は N である。

50

【0036】

別の実施形態では、任意の上記または下記の実施形態に関連して、R¹はC₁～₆アルキルおよびC₁～₄ハロアルキルから選択される。

【0037】

別の実施形態では、任意の上記または下記の実施形態に関連して、R¹は、N、OおよびSから選択される0、1、2、3もしくは4個の原子を含むが、OもしくはS原子は1個より多く含むことはない、直接結合した不飽和5、6もしくは7員単環または8、9、10もしくは11員二環であり、ハロ、C₁～₆アルキル、C₁～₄ハロアルキル、シアノ、ニトロ、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^a、-C(=O)NR^aR^a、-C(=N)NR^a)NR^aR^a、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)NR^aR^a、-OC(=O)N(R^a)S(=O)R^a、-OC₂～₆アルキルNR^aR^a、-OC₂～₆アルキルOR^a、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)R^a、-S(=O)R^a、-S(=O)N(R^a)C(=O)R^a、-S(=O)NR^aR^a、-NR^aR^a、-N(R^a)C(=O)R^a、-N(R^a)C(=O)OR^a、-N(R^a)C(=O)NR^a、-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a、-N(R^a)S(=O)R^a、-NR^aC₂～₆アルキルNR^aR^aおよび-NR^aC₂～₆アルキルOR^aから独立して選択される0、1、2もしくは3個の置換基により置換され、前記環の利用可能な炭素原子は、追加的に0、1もしくは2個のオキソもしくはチオキソ基により置換されている。10

【0038】

別の実施形態では、任意の上記または下記の実施形態に関連して、R¹は、N、OおよびSから選択される0、1、2、3もしくは4個の原子を含むが、OもしくはS原子は1個より多く含むことはない、直接結合した不飽和5、6もしくは7員単環であり、ハロ、C₁～₆アルキル、C₁～₄ハロアルキル、シアノ、ニトロ、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^a、-C(=O)NR^aR^a、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)NR^aR^a、-OC(=O)N(R^a)S(=O)R^a、-OC₂～₆アルキルNR^aR^a、-OC₂～₆アルキルOR^a、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)R^a、-S(=O)R^a、-S(=O)R^a、-S(=O)N(R^a)C(=O)OR^a、-S(=O)NR^aR^a、-NR^aR^a、-N(R^a)C(=O)R^a、-N(R^a)C(=O)OR^a、-N(R^a)C(=O)NR^a、-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a、-N(R^a)S(=O)R^a、-N(R^a)S(=O)NR^aR^a、-NR^aC₂～₆アルキルNR^aR^aおよび-NR^aC₂～₆アルキルOR^aから独立して選択される0、1、2もしくは3個の置換基により置換され、前記環の利用可能な炭素原子は、追加的に0、1もしくは2個のオキソもしくはチオキソ基により置換されている。30

【0039】

別の実施形態では、任意の上記または下記の実施形態に関連して、R¹はフェニルまたはピリジンであり、これらはいずれも、ハロ、C₁～₆アルキルおよびC₁～₄ハロアルキルから独立して選択される0、1、2もしくは3個の置換基により置換されている。40

【0040】

別の実施形態では、任意の上記または下記の実施形態に関連して、R¹は、N、OおよびSから選択される0、1、2、3もしくは4個の原子を含むが、OもしくはS原子は1個より多く含むことはない、メチレン結合した飽和、部分飽和もしくは不飽和5、6もしくは7員単環または8、9、10もしくは11員二環であり、ハロ、C₁～₆アルキル、C₁～₄ハロアルキル、シアノ、ニトロ、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^a、-C(=O)NR^aR^a、-C(=O)NR^aR^a、-OC(=O)NR^aR^a、-OC(=O)N(R^a)S(=O)R^a、-OC₂～₆アルキルNR^aR^a、-OC₂～₆アルキルOR^a、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)R^a、-S(=O)R^a、-S(=O)R^a、-S(=O)N(R^a)C(=O)R^a、50

- S (= O) ₂ N (R ^a) C (= O) OR ^a、 - S (= O) ₂ N (R ^a) C (= O) NR ^a R ^a、 - NR ^a R ^a、 - N (R ^a) C (= O) R ^a、 - N (R ^a) C (= O) OR ^a、 - N (R ^a) C (= O) NR ^a R ^a、 - N (R ^a) S (= O) ₂ R ^a、 - N (R ^a) S (= O) ₂ NR ^a R ^a、 - NR ^a C ₂ ~ ₆ アルキル NR ^a R ^a および - NR ^a C ₂ ~ ₆ アルキル OR ^a から独立して選択される 0、1、2 もしくは 3 個の置換基により置換され、前記環の利用可能な炭素原子は、追加的に 0、1 もしくは 2 個のオキソもしくはチオキソ基により置換されている。

【0041】

別の実施形態では、任意の上記または下記の実施形態に関連して、R ¹ は、N、O および S から選択される 0、1、2、3 もしくは 4 個の原子を含むが、O もしくは S 原子は 1 個より多く含むことはない、エチレン結合した飽和、部分飽和もしくは不飽和 5、6 もしくは 7 員単環または 8、9、10 もしくは 11 員二環であり、ハロ、C ₁ ~ ₆ アルキル、C ₁ ~ ₄ ハロアルキル、シアノ、ニトロ、- C (= O) R ^a、- C (= O) OR ^a、- C (= O) NR ^a R ^a、- C (= NR ^a) NR ^a R ^a、- OR ^a、- OC (= O) R ^a、- OC (= O) NR ^a R ^a、- OC (= O) N (R ^a) S (= O) ₂ R ^a、- OC ₂ ~ ₆ アルキル NR ^a R ^a、- OC ₂ ~ ₆ アルキル OR ^a、- SR ^a、- S (= O) R ^a、- S (= O) ₂ R ^a、- S (= O) ₂ NR ^a R ^a、- S (= O) ₂ N (R ^a) C (= O) R ^a、- S (= O) ₂ N (R ^a) C (= O) OR ^a、- S (= O) ₂ N (R ^a) C (= O) NR ^a R ^a、- NR ^a R ^a、- N (R ^a) C (= O) R ^a、- N (R ^a) C (= O) OR ^a、- N (R ^a) C (= O) NR ^a R ^a、- N (R ^a) C (= NR ^a) NR ^a R ^a、- N (R ^a) S (= O) ₂ R ^a、- N (R ^a) S (= O) ₂ NR ^a R ^a、- NR ^a C ₂ ~ ₆ アルキル NR ^a R ^a および - NR ^a C ₂ ~ ₆ アルキル OR ^a から独立して選択される 0、1、2 もしくは 3 個の置換基により置換され、前記環の利用可能な炭素原子は、追加的に 0、1 もしくは 2 個のオキソもしくはチオキソ基により置換されている。

【0042】

別の実施形態では、任意の上記または下記の実施形態に関連して、R ² は、ハロ、C ₁ ~ ₆ アルキル、C ₁ ~ ₄ ハロアルキル、シアノ、ニトロ、- C (= O) R ^a、- C (= O) OR ^a、- C (= O) NR ^a R ^a、- C (= NR ^a) NR ^a R ^a、- OR ^a、- OC (= O) R ^a、- OC (= O) NR ^a R ^a、- OC (= O) N (R ^a) S (= O) ₂ R ^a、- OC ₂ ~ ₆ アルキル NR ^a R ^a、- OC ₂ ~ ₆ アルキル OR ^a、- SR ^a、- S (= O) R ^a、- S (= O) ₂ R ^a、- S (= O) ₂ NR ^a R ^a、- S (= O) ₂ N (R ^a) C (= O) R ^a、- S (= O) ₂ N (R ^a) C (= O) OR ^a、- S (= O) ₂ N (R ^a) C (= O) NR ^a R ^a、- NR ^a R ^a、- N (R ^a) C (= O) NR ^a R ^a、- N (R ^a) C (= NR ^a) NR ^a R ^a、- N (R ^a) S (= O) ₂ R ^a、- N (R ^a) S (= O) ₂ NR ^a R ^a、- NR ^a C ₂ ~ ₆ アルキル NR ^a R ^a および - NR ^a C ₂ ~ ₆ アルキル OR ^a から選択される。

【0043】

別の実施形態では、任意の上記または下記の実施形態に関連して、R ² はハロ、C ₁ ~ ₆ アルキルおよび C ₁ ~ ₄ ハロアルキルから選択される。

【0044】

別の実施形態では、任意の上記または下記の実施形態に関連して、R ² は H である。

【0045】

別の実施形態では、任意の上記または下記の実施形態に関連して、R ¹ および R ² は一緒になって、ハロ、シアノ、OH、OC ₁ ~ ₄ アルキル、C ₁ ~ ₄ アルキル、C ₁ ~ ₃ ハロアルキル、OC ₁ ~ ₄ アルキル、NH ₂、NHC ₁ ~ ₄ アルキルおよび N (C ₁ ~ ₄ アルキル) C ₁ ~ ₄ アルキルから選択される 0、1、2 もしくは 3 個の置換基により置換される飽和もしくは部分飽和 2、3、4 もしくは 5 個の炭素架橋を形成する。

【0046】

別の実施形態では、任意の上記または下記の実施形態に関連して、R ³ は、N、O および S から選択される 0、1、2、3 もしくは 4 個の原子を含むが、O もしくは S は 1 個よ

10

20

30

40

50

り多く含むことはない、飽和、部分飽和もしくは不飽和5、6もしくは7員単環から選択され、前記環の利用可能な炭素原子は、0、1もしくは2個のオキソもしくはチオキソ基により置換され、前記環は、ハロ、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{1\sim 4}$ ハロアルキル、シアノ、ニトロ、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^a、-C(=O)NR^aR^a、-C(=N R^a)NR^aR^a、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)NR^aR^a、-OC(=O)N(R^a)S(=O)R^a、-OC_{2~6}アルキルNR^aR^a、-OC_{2~6}アルキルOR^a、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)R^a、-S(=O)R^a、-S(=O)N(R^a)C(=O)OR^a、-S(=O)N(R^a)C(=O)NR^aR^a、-NR^aR^a、-N(R^a)C(=O)R^a、-N(R^a)C(=O)OR^a、-N(R^a)C(=O)NR^aR^a、-N(R^a)S(=O)NR^aR^a、-NR^aC_{2~6}アルキルNR^aR^aおよび-NR^aC_{2~6}アルキルOR^aから独立して選択される0、1、2もしくは3個の置換基によりさらに置換されている。
10

【0047】

別の実施形態では、任意の上記または下記の実施形態に関連して、R³は、N、OおよびSから選択される1、2、3もしくは4個の原子を含むが、OもしくはSは1個より多く含むことはない、飽和5、6もしくは7員単環から選択され、前記環の利用可能な炭素原子は、0、1もしくは2個のオキソもしくはチオキソ基により置換され、前記環は、ハロ、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{1\sim 4}$ ハロアルキル、シアノ、ニトロ、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^a、-C(=O)NR^aR^a、-NR^aR^a、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)NR^aR^a、-OC(=O)N(R^a)S(=O)R^a、-OC_{2~6}アルキルNR^aR^a、-OC_{2~6}アルキルOR^a、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)R^a、-S(=O)NR^aR^a、-S(=O)N(R^a)C(=O)R^a、-S(=O)N(R^a)C(=O)OR^a、-S(=O)N(R^a)C(=O)NR^aR^a、-N(R^a)C(=O)OR^a、-N(R^a)C(=O)NR^aR^a、-N(R^a)C(=N R^a)NR^aR^a、-N(R^a)S(=O)R^a、-N(R^a)S(=O)NR^aR^a、-NR^aC_{2~6}アルキルNR^aR^aおよび-NR^aC_{2~6}アルキルOR^aから独立して選択される0、1、2もしくは3個の置換基によりさらに置換されている。
20

【0048】

別の実施形態では、任意の上記または下記の実施形態に関連して、R³は、N、OおよびSから選択される1、2、3または4個の原子を含むが、OまたはSは1個より多く含むことはない、飽和5、6または7員単環から選択され、環は、ハロ、 $C_{1\sim 6}$ アルキルおよび $C_{1\sim 4}$ ハロアルキルから独立して選択される0、1、2または3個の置換基により置換されている。
30

【0049】

別の実施形態では、任意の上記または下記の実施形態に関連して、R³は、N、OおよびSから選択される1個または2個の原子を含むが、OまたはSは1個より多く含むことはない、飽和6員単環から選択され、前記環は、ハロ、 $C_{1\sim 6}$ アルキルおよび $C_{1\sim 4}$ ハロアルキルから独立して選択される0、1、2または3個の置換基により置換されている。
40

【0050】

別の実施形態では、任意の上記または下記の実施形態に関連して、R³は、N、OおよびSから選択される1個または2個の原子を含むが、OまたはSは1個より多く含むことはない、飽和6員単環から選択される。

【0051】

別の実施形態では、任意の上記または下記の実施形態に関連して、R³は、ハロ、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{1\sim 4}$ ハロアルキル、シアノ、ニトロ、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^a、-C(=O)NR^aR^a、-OR^a、-OC(=O)

$=O)R^a$ 、 $-OC(=O)NR^aR^a$ 、 $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^a$ 、
 $-OC_{2~6}阿尔基尔NR^aR^a$ 、 $-OC_{2~6}阿尔基尔OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、
 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$ 、
 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=O)OR^a$ 、 $-N(R^a)C(=O)OR^a$ 、
 $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、
 $-N(R^a)S(=O)_2R^a$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-NR^aC_{2~6}阿尔基尔NR^aR^a$ および $-NR^aC_{2~6}阿尔基尔OR^a$ から選択される。

【0052】

別の実施形態では、任意の上記または下記の実施形態に関連して、 R^6 は、 N 、 O および S から選択される0、1、2、3もしくは4個の原子を含むが、 O もしくは S は1個より多く含むことはない、飽和、部分飽和もしくは不飽和5、6もしくは7員单環または8、9、10もしくは11員二環から選択され、前記環の利用可能な炭素原子は、0、1もしくは2個のオキソもしくはチオキソ基により置換され、前記環は、0もしくは1個の R^2 置換基により置換され、環は、ハロ、 $C_{1~6}$ アルキル、 $C_{1~4}$ ハロアルキル、シアノ、ニトロ、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=N)NR^aR^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)NR^aR^a$ 、 $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^a$ 、 $-OC_{2~6}阿尔基尔NR^aR^a$ 、 $-OC_{2~6}阿尔基尔OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=O)R^a$ 、 $-N(R^a)C(=O)OR^a$ 、 $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=N)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2R^a$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-NR^aC_{2~6}阿尔基尔NR^aR^a$ および $-NR^aC_{2~6}阿尔基尔OR^a$ から独立して選択される0、1、2もしくは3個の置換基によりさらに置換されている。

【0053】

別の実施形態では、任意の上記または下記の実施形態に関連して、 R^6 は、 N 、 O および S から選択される0、1、2、3もしくは4個の原子を含むが、 O もしくは S は1個より多く含むことはない、飽和、部分飽和もしくは不飽和5、6もしくは7員单環から選択され、前記環の利用可能な炭素原子は、0、1もしくは2個のオキソもしくはチオキソ基により置換され、前記環は、ハロ、 $C_{1~6}$ アルキル、 $C_{1~4}$ ハロアルキル、シアノ、ニトロ、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 、 $-C(=N)NR^aR^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)NR^aR^a$ 、 $-OC(=O)N(R^a)S(=O)_2R^a$ 、 $-OC_{2~6}阿尔基尔NR^aR^a$ 、 $-OC_{2~6}阿尔基尔OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=O)R^a$ 、 $-N(R^a)C(=O)OR^a$ 、 $-N(R^a)C(=O)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)C(=N)NR^aR^a$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2R^a$ 、 $-N(R^a)S(=O)_2NR^aR^a$ 、 $-NR^aC_{2~6}阿尔基尔NR^aR^a$ および $-NR^aC_{2~6}阿尔基尔OR^a$ から独立して選択される0、1、2または3個の置換基により置換されている。

【0054】

別の実施形態では、任意の上記または下記の実施形態に関連して、 R^6 は、 N 、 O および S から選択される1個または2個の原子を含むが、 O または S は1個より多く含むことはない、飽和5、6または7員单環から選択され、前記環は、ハロ、 $C_{1~6}$ アルキルおよび $C_{1~4}$ ハロアルキルから独立して選択される0、1、2または3個の置換基により置換されている。

【0055】

10

20

30

40

50

別の実施形態では、任意の上記または下記の実施形態に関連して、R⁶は、ハロ、C₁~₆アルキル、C₁~₄ハロアルキル、シアノ、ニトロ、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^a、-C(=O)NR^aR^a、-C(=NR^a)NR^aR^a、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)NR^aR^a、-OC(=O)N(R^a)S(=O)R^a、-OC₂~₆アルキルNR^aR^a、-OC₂~₆アルキルOR^a、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)R^a、-S(=O)NR^aR^a、-S(=O)N(R^a)C(=O)OR^a、-S(=O)N(R^a)C(=O)NR^aR^a、-N(R^a)C(=O)NR^aR^a、-N(R^a)C(=NR^a)NR^aR^a、-N(R^a)S(=O)R^a、-N(R^a)S(=O)NR^aR^a、-NR^aC₂~₆アルキルNR^aR^aおよび-NR^aC₂~₆アルキルOR^aから選択される。
10

【0056】

別の実施形態では、任意の上記または下記の実施形態に関連して、R⁶はシアノである。
。

【0057】

本発明の別の態様は、PI3K媒介性の状態または障害の治療方法に関する。

【0058】

ある実施形態では、PI3K媒介性の状態または障害は、関節リウマチ、強直性脊椎炎、骨関節炎、乾癬性関節炎、乾癬、炎症疾患、および自己免疫疾患から選択される。他の実施形態では、PI3K媒介性の状態または障害は、心血管疾患、アテローム性動脈硬化症、高血圧、深部静脈血栓症、脳卒中、心筋梗塞、不安定アンギナ、血栓塞栓症、肺塞栓症、血栓溶解疾患、急性動脈虚血、末梢血栓性閉塞、および冠動脈疾患から選択される。さらに他の実施形態では、PI3K媒介性の状態または障害は、癌、結腸癌、神経膠芽腫、子宮内膜癌、肝細胞癌、肺癌、メラノーマ、腎細胞癌、甲状腺癌、細胞リンパ腫、リンパ増殖症候群、小細胞肺癌、扁平上皮細胞肺癌、神経膠腫、乳癌、前立腺癌、卵巣癌、頸癌、および白血病から選択される。さらに別の実施形態では、PI3K媒介性の状態または障害はII型糖尿病から選択される。さらに他の実施形態では、PI3K媒介性の状態または障害は、呼吸疾患、気管支炎、喘息、および慢性閉塞性肺疾患から選択される。ある実施形態では、対象はヒトである。
20

【0059】

本発明の別の態様は、任意の上記の実施形態による化合物を投与するステップを含む、関節リウマチ、強直性脊椎炎、骨関節炎、乾癬性関節炎、乾癬、炎症疾患または自己免疫疾患の治療に関する。

【0060】

本発明の別の態様は、任意の上記または下記の実施形態による化合物を投与するステップを含む、関節リウマチ、強直性脊椎炎、骨関節炎、乾癬性関節炎、乾癬、炎症疾患および自己免疫疾患、炎症腸障害、炎症眼障害、炎症または不安定膀胱障害、炎症成分を伴う皮膚病、慢性炎症状態、自己免疫疾患、全身性紅斑性狼瘡(SLE)、重症筋無力症、関節リウマチ、急性播種性脳脊髄炎、特発性血小板減少性紫斑病、多発性硬化症、シェーグレン症候群および自己免疫溶血性貧血、アレルギー性状態および過敏症の治療に関する。
40

【0061】

本発明の別の態様は、任意の上記または下記の実施形態によって化合物を投与するステップを含む、p110活性媒介性、依存性または関連癌の治療に関する。

【0062】

本発明の別の態様は、任意の上記または下記の実施形態による化合物を投与するステップを含む、急性骨髓性白血病、骨髓異形成症候群、骨髓増殖疾患、慢性骨髓性白血病、T細胞急性リンパ球性白血病、B細胞急性リンパ球性白血病、非ホジキンリンパ腫、B細胞リンパ腫、 固形腫瘍および乳癌から選択される癌の治療に関する。

【0063】

本発明の別の態様は、任意の上記の実施形態による化合物ならびに医薬上許容可能な希

10

20

30

40

50

釀液もしくは担体を含む医薬組成物に関する。

【0064】

本発明の別の態様は、任意の上記の実施形態による化合物の薬品としての使用に関する。

【0065】

本発明の別の態様は、任意の上記の実施形態による化合物の、関節リウマチ、強直性脊椎炎、骨関節炎、乾癬性関節炎、乾癬、炎症疾患、および自己免疫疾患治療のための薬品製造における使用に関する。

【0066】

本発明の化合物は、一般にいくつかの不斉中心を有し得、典型的にはラセミ混合物の形で示される。本発明は、ラセミ混合物、部分ラセミ混合物、個々の鏡像異性体およびジアステレオマーを包含することを意図する。

【0067】

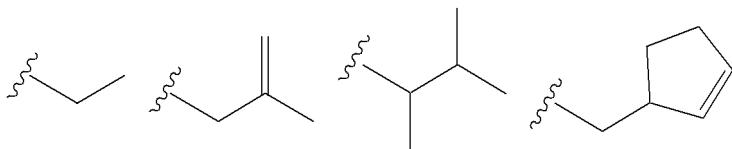
別段の記載がない限り、以下の定義を、本明細書および特許請求の範囲中の用語に適用する。

【0068】

「C₁ ~ ₆アルキル」は、分岐、環状もしくは直鎖関係またはこれら3つの任意の組み合わせの、最小値と最大値の炭素原子を含むアルキル基を意味し、およびは整数を表す。本項に記載するアルキル基は、1個または2個の二重結合または三重結合も含み得る。C₁ ~ ₆アルキルの例としては、以下：

【0069】

【化3】



が挙げられるが、これらに限定されない。

【0070】

「ベンゾ基」は、単独または組み合わせて、二価ラジカルC₄H₄=を意味し、そのひとつの中は-C≡H=C≡H-C≡H-C≡H-であり、別の環に近接結合時にベンゼン様環、例えばテトラヒドロナフチレン、インドールなどを形成する。

【0071】

「オキソ」および「チオキソ」という用語は、それぞれ=O基(カルボニル内のような)および=S基(チオカルボニル内のような)を表す。

【0072】

「ハロ」または「ハロゲン」は、F、Cl、BrおよびIから選択されるハロゲン原子を意味する。

【0073】

「C_v ~ _wハロアルキル」は、アルキル鎖に結合する任意の数、少なくとも1つの水素原子が、F、Cl、BrまたはIにより置換されている上記のアルキル基を意味する。

【0074】

「複素環」は、炭素原子を少なくとも1つおよびN、OおよびSから選択される他原子を少なくとも1つ含む環を意味する。特許請求の範囲に見出し得る複素環の例としては、下記が挙げられるが、これらに限定されない：

【0075】

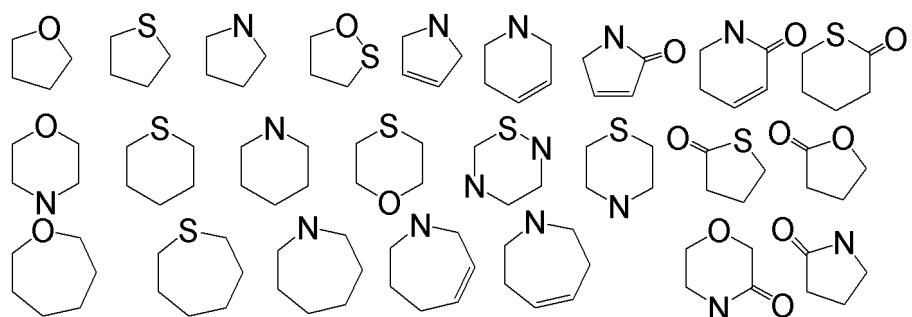
10

20

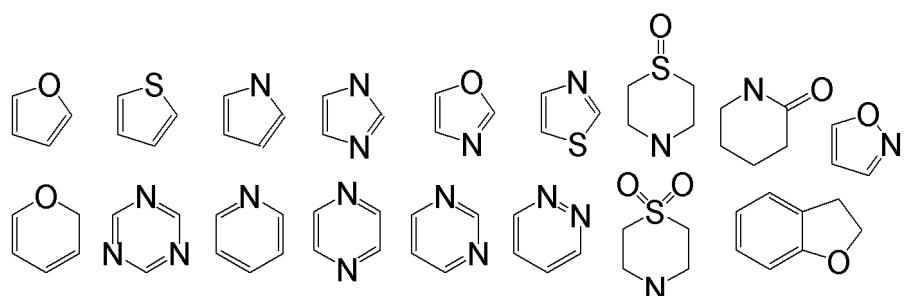
30

40

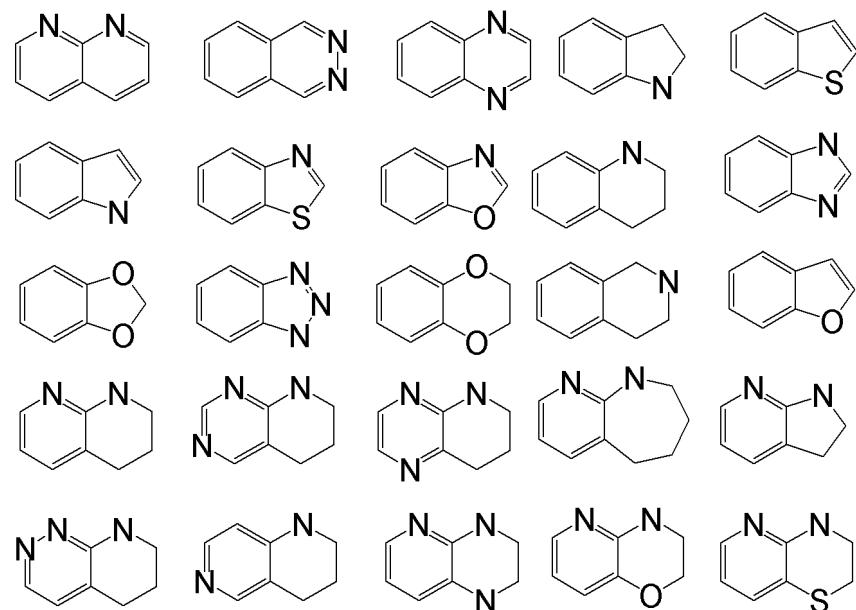
【化4】



10



20



30



および

40

【0076】

「利用可能な窒素原子」は、例えば、HまたはCH₃による置換に利用可能な外部結合を残す、2つの単結合により結合した複素環（例えばピペリジン）の一部である窒素原子である。

【0077】

「医薬上許容可能な塩」は、当業者に周知である従来の手段により調製される塩を意味する。「医薬上許容可能な塩」としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、リンゴ酸、酢酸、シュウ酸、酒石酸、クエン酸、乳酸、マル酸、コハク酸、マレイン酸、サリチル酸、安息香酸、フェニル酢酸、マンデル酸などが挙げられるが、これらに限定されない無機酸および有機酸の塩が挙げられる。本発明の化合物がカルボキシ基などの酸性官能基を含む場合は、カルボキシ基の適切な医薬上許容可能な陽イオン対は、当業者に周知であり、アルカリ、アルカリ土類、アンモニウム、第4

50

級アンモニウム陽イオンなどが挙げられる。「医薬上許容可能な塩」の追加の例については、以下およびBerge et al., J. Pharm. Sci. 66: 1 (1977)を参照されたい。

【0078】

「飽和、部分飽和もしくは不飽和」は、水素の飽和置換基、水素の完全な不飽和置換基および水素の部分飽和置換基を含む。

【0079】

「脱離基」は、一般に、アミン、チオール、アルコール求核基などの求核基で容易に置換可能な基を指す。かかる脱離基は当該技術分野において周知である。かかる脱離基の例としては、N-ヒドロキシスクシンイミド、N-ヒドロキシベンゾトリアゾール、ハロゲン化物、トリフラーート、トシラートなどが挙げられるが、これらに限定されない。好ましい脱離基を必要に応じて本明細書に示す。

10

【0080】

「保護基」は、一般に、カルボキシ、アミノ、ヒドロキシ、メルカプトなどの選択した反応基を、求核、求電子、酸化、還元などの望ましくない反応から保護するために使用される、当該技術分野において周知の基を指す。好ましい保護基を必要に応じて本明細書に示す。アミノ保護基の例としては、アラルキル、置換アラルキル、シクロアルケニルアルキルおよび置換シクロアルケニルアルキル、アリル、置換アリル、アシル、アルコキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、シリルなどが挙げられるが、これらに限定されない。アラルキルの例としては、任意選択的にハロゲン、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、ニトロ、アシルアミノ、アシルなどで置換できる、ベンジル、オルト-メチルベンジル、トリチルおよびベンズヒドリル、ならびにホスホニウム、アンモニウム塩などの塩が挙げられるが、これらに限定されない。アリール基の例としては、フェニル、ナフチル、インダニル、アントラセニル、9-(9-フェニルフルオレニル)、フェナントレニル、ズレニルなどが挙げられる。シクロアルケニルアルキルまたは置換シクロアルキレニルアルキル基の例は、好ましくは6~10個の炭素原子を有し、シクロヘキセニルメチルなどが挙げられるが、これらに限定されない。適切なアシル、アルコキシカルボニルおよびアラルコキシカルボニル基としては、ベンジルオキシカルボニル、t-ブトキシカルボニル、イソ-ブトキシカルボニル、ベンゾイル、置換ベンゾイル、ブチリル、アセチル、トリフルオロアセチル、トリクロロアセチル、フタロイルなどが挙げられる。保護基の混合物を使用して、同じアミノ基を保護することができる。例えば、第1級アミノ基をアラルキル基とアラルコキシカルボニル基の両方で保護することができる。アミノ保護基は、アミノ保護基が結合している窒素と一緒にになって、複素環、例えば、1,2-ビス(メチレン)ベンゼン、フタルイミジル、スクシンイミジル、マレイミジルなどを形成することもできる。これらの複素環状基は、隣接アリールおよびシクロアルキル環をさらに含むことができる。加えて、複素環状基は、ニトロフタルイミジルなど、二または三置換することができる。アミノ基は、塩酸塩、トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸などの付加塩を形成することによって、酸化などの望ましくない反応に対して保護し得る。アミノ保護基の多くは、カルボキシ、ヒドロキシおよびメルカプト基の保護にも適している。例えば、アラルキル基である。tert-ブチルなどのアルキル基も、ヒドロキシおよびメルカプト基を保護するのに適した基である。

20

【0081】

シリル保護基は、1つまたは複数のアルキル、アリールおよびアラルキル基により任意選択的に置換されているケイ素原子である。適切なシリル保護基としては、トリメチルシリル、トリエチルシリル、トリイソプロピルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、ジメチルフェニルシリル、1,2-ビス(ジメチルシリル)ベンゼン、1,2-ビス(ジメチルシリル)エタンおよびジフェニルメチルシリルが挙げられるが、これらに限定されない。アミノ基をシリル化すると、モノまたはジシリルアミノ基が得られる。アミノアルコール化合物をシリル化すると、N,N,O-トリシリル誘導体を生成することができる。シリルエーテル官能基からのシリル官能基の除去は、例えば、金属水酸化物またはフッ

30

40

50

化アンモニウム試薬を用いて、別々の反応ステップとして処理することによって、またはアルコール基との反応中にその場で処理することによって、容易に実施される。適切なシリル化剤は、例えば、塩化トリメチルシリル、塩化tert-ブチルジメチルシリル、塩化フェニルジメチルシリル、塩化ジフェニルメチルシリルまたはこれらとイミダゾールもしくはDMFとの組み合わせ生成物である。アミンのシリル化方法およびシリル保護基の除去方法は、当業者に周知である。これらのアミン誘導体を対応するアミノ酸、アミノ酸アミドまたはアミノ酸エステルから調製する方法も、アミノ酸／アミノ酸エステルまたはアミノアルコール化学反応を含めて、有機化学の当業者に周知である。

【0082】

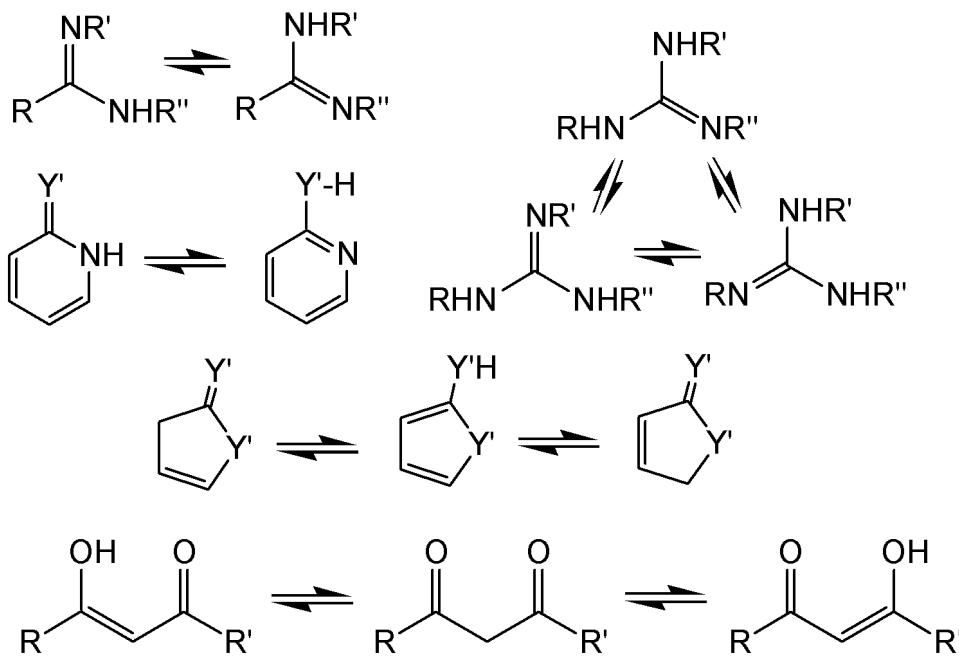
保護基は、分子の残りの部分に影響を及ぼさない条件下で除去される。これらの方法は、当該技術分野において周知であり、酸加水分解、水素化分解などが挙げられる。好ましい方法は、アルコール、酢酸、これらの混合物など適切な溶媒系中の炭素担持パラジウムを利用した水素化分解によるベンジルオキシカルボニル基の除去などの保護基の除去を含む。tert-ブトキシカルボニル保護基は、ジオキサンまたは塩化メチレンなどの適切な溶媒系中で、HClまたはトリフルオロ酢酸などの無機酸または有機酸を利用して除去することができる。生成したアミノ塩を中和して遊離アミンを容易に得ることができる。メチル、エチル、ベンジル、tert-ブチル、4-メトキシフェニルメチルなどのカルボキシ保護基は、当業者に周知の加水分解および水素化分解条件下で除去することができる。

【0083】

本発明の化合物は、以下の例

【0084】

【化5】



で示す、環状および非環状のアミンおよびグアニジン基、ヘテロ原子置換ヘテロアリール基 (Y' = O、S、NR) などの互変異性型として存在し得る基を含み得ることに留意されたく、本明細書において1つの型の名称を挙げ、説明し、表示し、および／または請求しているが、全ての互変異性型が、かかる名称、説明、表示および／または特許請求の範囲に本質的に含まれるものであることに留意されたい。

【0085】

本発明の化合物のプロドラッグも本発明によって企図される。プロドラッグは、患者に投与後に、加水分解、代謝などのインビボでの生理作用によって、本発明の化合物に化学的に変化される、活性化合物または不活性化合物である。プロドラッグの製造および使用に必要な適合性および技術は、当業者に周知である。エステルを含むプロドラッグの一般

10

20

30

40

50

的な考察については、Svensson and Tunek Drug Metabolism Reviews 165 (1988) およびBundgaard Design of Prodrugs, Elsevier (1985) を参照されたい。マスクされたカルボキシラート陰イオンの例としては、アルキル(例えば、メチル、エチル)、シクロアルキル(例えば、シクロヘキシル)、アラルキル(例えば、ベンジル、p-メトキシベンジル)、アルキルカルボニルオキシアルキル(例えば、ピバロイルオキシメチル)などの様々なエステルが挙げられる。アミンは、アリールカルボニルオキシメチル置換誘導体としてマスクされている。アリールカルボニルオキシメチル置換誘導体は、エステラーゼによってインビボで切断されて、遊離薬物とホルムアルデヒドを放出する(Bundgaard J. Med. Chem. 2503 (1989))。また、イミダゾール、イミド、インドールなどの酸性NH基を含む薬物は、N-アシリルオキシメチル基でマスクされている(Bundgaard Design of Prodrugs, Elsevier (1985))。ヒドロキシ基は、エステルおよびエーテルとしてマスクされている。欧州特許第039,051号(Sloan and Little, 4/11/81)には、マンニッヒ塩基ヒドロキサム酸プロドラッグ、それらの調製および使用について開示されている。

10

20

30

40

50

【0086】

本明細書および特許請求の範囲は、「...および...から選択される」および「は、...または...である」という表現(マーカッシュグループと呼ばれることがある)を用いる一連の種を含む。この表現を本願において使用するときには、別段の記載のない限り、グループ全体、その任意の単一の構成要素、またはその任意のサブグループを含むものとする。この言葉の使用は単なる略記目的に過ぎず、個々の要素またはサブグループを必要に応じて除外することを制限するものでは決してない。

【実施例】

【0087】

以下の略語を使用する:

a q. - 水性、水溶液

B I N A P - 2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)1,1'-ビナフチル

c o n c d - 濃縮

D C M - ジクロロメタン

D M F - N,N-ジメチルホルムアミド

D M S O - ジメチルスルホキシド

E t₂O - ジエチルエーテル

E t O A c - 酢酸エチル

E t O H - エチルアルコール

h - 時間

m i n - 分

M e O H - メチルアルコール

N M P - 1-メチル-2-ピロリジノン

r t - 室温

s a t d - 飽和

T F A - トリフルオロ酢酸

T H F - テトラヒドロフラン

X - P h o s - 2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリ-イソプロピル-1,1'-ビフェニル

【0088】

概要

以下に使用される試薬および溶媒は、市販供給源から得ることができる。¹H-NMRスペクトルをBruker 400MHzおよび500MHz NMR分光計上で記録した。著しいピークを表に以下の順にまとめる: プロトン数、多重度(s、一重線; d、二重

線；t、三重線；q、四重線；m、多重線；b r s、プロードな一重線）、およびヘルツ（Hz）の結合定数（1つまたは複数）。質量分析結果は、電荷に対する質量比、続いて、各イオンの相対存在量（丸括弧）として報告する。電気スプレイイオン化（ESI）質量分析をAgilent 1100シリーズLC/MSD電気スプレイ質量分析計上で実施した。

【0089】

送達溶媒として0.1%ギ酸を用いたアセトニトリル：水を使用した陽性ESIモードで、すべての化合物を分析可能であった。逆相分析的HPLCを、Agilent 1200シリーズAgilent Eclipse XDB-C18 5 μmカラム（4.6×150 mm）を固定相として使用し、0.1%TFAと共にアセトニトリル：H₂Oで溶出して実施した。半分取逆相HPLCを、Agilent 1100シリーズPhenomenex Gemini（登録商標）10 μm C18カラム（250×21.20 mm）を固定相として使用し、0.1%TFAと共にアセトニトリル：H₂Oで溶出して実施した。

【0090】

方法A

【0091】

【化6】



置換アニリン（1等量）のピリジン（2等量）中の混合物をマロン酸ジエチルアルキル（1.5等量）で処理し、攪拌した混合物を130℃で24時間加熱した。その後、反応物をマロン酸ジエチルアキル（0.5等量）で処理し、130℃でさらに12時間加熱した。その後、反応物を室温に冷却して、減圧蒸発させた。粗生成物をDCM中に取り込み、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄して、分離した有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧蒸発させた。粗生成物をベンゼンに溶解し、減圧蒸発させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによりシリカ上で精製し（ヘキサン：EtOAc、1:0~3:1勾配を溶離剤として使用）、エチル置換フェニルアミノ-オキソプロパノエートを得た。

【0092】

方法B

【0093】

【化7】



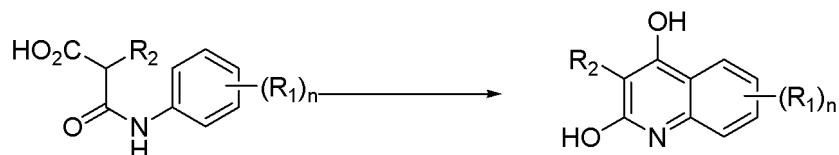
エチル置換フェニルアミノ-オキソプロパノエート（1等量）のTHF、水（THF：水4:1、0.878M）中の混合物を水酸化ナトリウム（1.2等量）で処理して、室温で1時間攪拌した。その後、反応物を濃HClでpH2に酸性化してから、EtOAcで抽出した。分離した有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧蒸発させて、置換フェニルアミノ-オキソプロパン酸を得た。

【0094】

方法C

【0095】

【化 8】



フェニルアミノ - オキソプロパン酸のポリリン酸溶液 (0.6 M) 中の混合物を 130 で 2 時間攪拌した。その後、反応物を室温に冷却して、沈殿物が形成されるまで 2 M 水酸化ナトリウム水溶液で処理した。沈殿物を濾過し、1 M 水酸化ナトリウム水溶液で洗浄して、真空乾燥させて、置換キノリンジオールを得た。

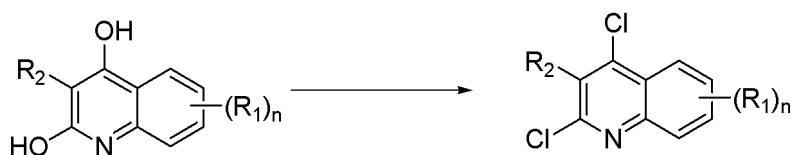
10

【0096】

方法 D

【0097】

【化 9】



キノリンジオール (1 等量) およびオキシ塩化リン (10 等量) の混合物を 100 で 2 時間加熱した。その後、反応物を室温に冷却して、減圧蒸発させた。生成した褐色残基を DCM 中に取り込み、水で洗浄した。分離した有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧蒸発させた。次いで、生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製し (ヘキサンおよび EtOAc の 9 対 1 混合物を溶離剤として使用)、置換ジクロロキノリンを得た。

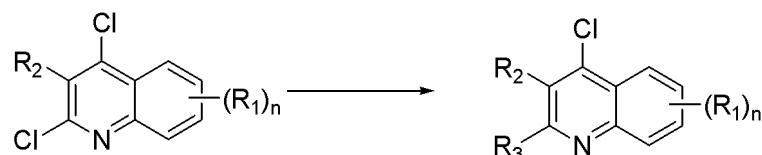
20

【0098】

方法 E

【0099】

【化 10】



置換ジクロロキノリン (1 等量)、スチル試薬 (1 等量) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0.1 等量) のトルエン (0.21 M) 中の混合物を還流で一晩加熱した。その後、反応物を室温に冷却して、EtOAc および水で処理した。分離した有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空蒸発させた。カラムクロマトグラフィーにより、置換 4 - クロロキノリンを得た。

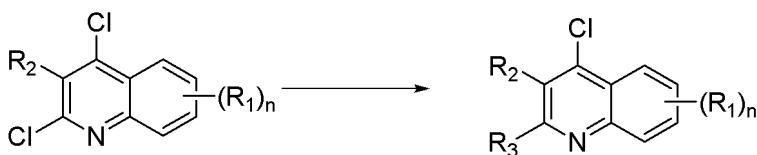
30

【0100】

方法 F

【0101】

【化 11】



置換ジクロロキノリン (1 等量)、ボロン酸 (1 等量)、炭酸ナトリウム (2 等量) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0.1 等量) のトルエン、水 (

40

50

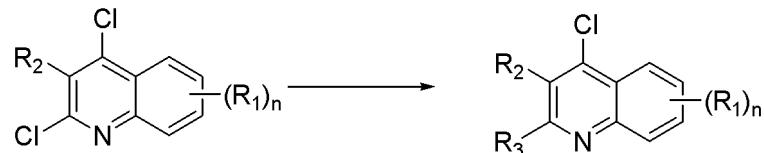
トルエン：水 5 : 2、0.15M) 中の混合物を還流で一晩加熱した。その後、反応物を室温に冷却して、EtOAc および水で処理した。分離した有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、真空蒸発させた。カラムクロマトグラフィーにより、置換 4-クロロキノリンを得た。

【0102】

方法 G

【0103】

【化12】



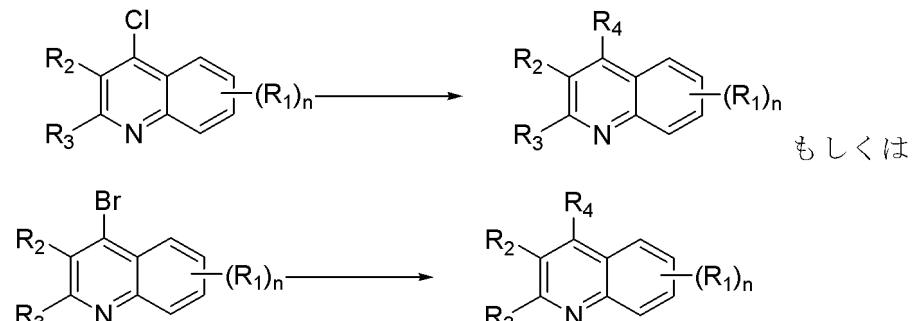
置換ジクロロキノリン(1等量)およびアミン(R_3 -H、1等量)のイソプロパノール(0.4M)中の混合物を密封試験管内で85°で一晩加熱した。反応物を室温に冷却して、減圧下濃縮、乾燥させた。次いで、残基を中圧クロマトグラフィーにより精製し、対応する置換4-クロロキノリンを得た。

【0104】

方法 H

【0105】

【化13】



置換4-クロロキノリンまたは4-ブロモキノリン(1等量)およびアミン(R_4 -H、1.1等量)、ナトリウムtert-ブトキシド(2.5等量)、X-Phos(0.16等量)およびトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(0.04等量)の適切な溶媒(0.5M)中の混合物を油浴またはマイクロ波反応装置で110°で45分間加熱した。反応物を室温に冷却して、水で希釈した。混合物をEtOAc、DCMまたは10%MeOH:DCM混合物で抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させて、濾過した。ろ液を減圧濃縮してから、残基を中圧クロマトグラフィーにより精製し、対応する置換キノリンを得た。

【0106】

方法 I

【0107】

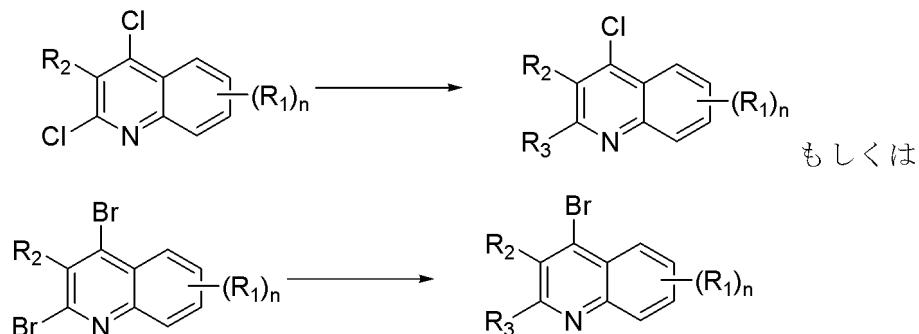
10

20

30

40

【化14】



10

置換 4 - クロロキノリンまたは 4 - ブロモキノリン (1 等量)、他の窒素含有試薬 (R₃ - H、1 . 1 等量)、炭酸カリウム (2 . 5 等量)、ジ - t e r t - ブチル (2 ' , 4 ' , 6 ' - トリイソプロピル - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラメチルビフェニル - 2 - イル) ホスフィン (0 . 05 等量)、活性化 3 オングストローム分子篩およびトリス (ジベンジルイデネアセトン) ジパラジウム (0) (0 . 02 等量) の適切な溶媒 (0 . 5 M) 中の混合物を油浴またはマイクロ波反応装置で 110 °C で 3 時間加熱した。反応物を室温に冷却して、濾過した。ろ液に水を添加して、混合物を EtOAc、DCM または 10 % MeOH : DCM 混合物で抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させて、濾過した。ろ液を減圧濃縮してから、残基を中圧クロマトグラフィーにより精製し、対応する置換キノリンを得た。

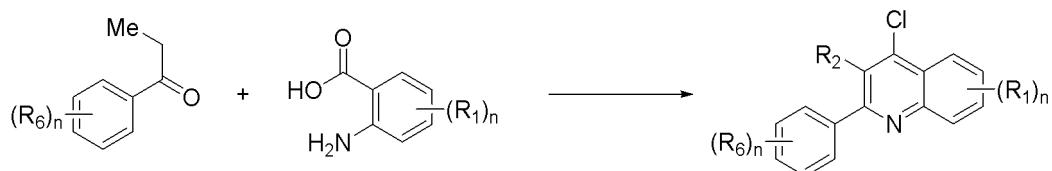
20

【0108】

方法 J

【0109】

【化15】



30

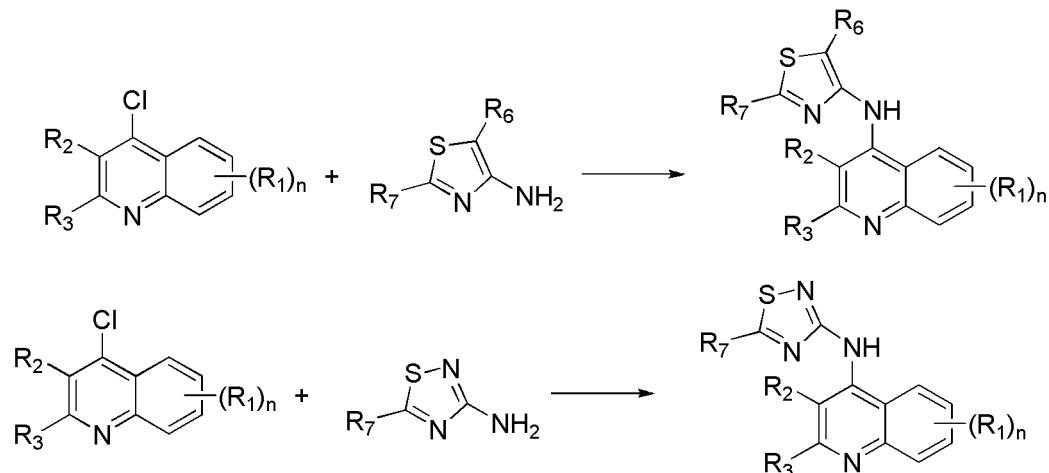
アミノ安息香酸 (1 . 3 等量) およびアリールプロパノン (1 . 0 等量) のオキシ塩化リン (0 . 5 M) 中の混合物を 90 °C に 2 時間加熱してから、減圧濃縮した。濃縮物を DCM と飽和重炭酸ナトリウム水溶液間に分配して、1 時間激しく攪拌した。有機抽出物を水、次いでブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で攪拌し、濾過し、ろ液を減圧濃縮した。生成物をカラムクロマトグラフィーによりシリカゲル上で単離し、ヘキサン中 EtOAc 勾配で溶出した。

【0110】

方法 K

【0111】

【化16】



方法1：

置換キノリン(1.0等量)、置換アニリン(1.0等量)および1,4-ジオキサン(1.0等量)中の4.0N塩酸溶液の、MeOH(0.4M)中の混合物をマイクロ波で150で2時間加熱した。反応物をDCMと飽和重炭酸ナトリウム水溶液間に分配した。有機分離物を無水硫酸マグネシウム上で搅拌し、濾過し、ろ液を減圧濃縮して生成物を得、これをカラムクロマトグラフィーによりシリカゲル上で単離した。

10

20

方法2：

置換キノリン(2.0等量)、置換アニリン(1.0等量)および1,4-ジオキサン(0.1等量)中の4N塩酸の、1-メチル-2-ピロリジノン溶液(0.8M)中の混合物をマイクロ波で150で4時間加熱した。反応物をEtOAcと飽和重炭酸ナトリウム水溶液間に分配した。有機分離物を水、次いでブライントで洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で搅拌し、濾過し、ろ液を減圧濃縮して生成物を得、これをクロマトグラフィーによりシリカゲル上で単離した。

30

【0112】

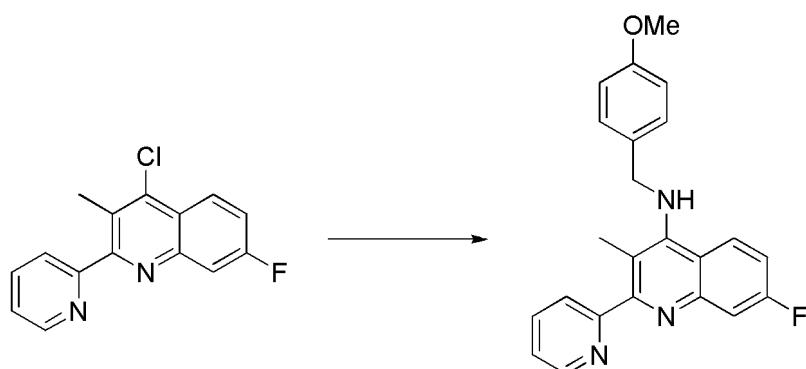
[実施例1]

N-(7-フルオロ-3-メチル-2-(ピリジン-2-イル)キノリン-4-イル)5-モルホリノ-1,2,4-チアジアゾール-3-アミンの調製
7-フルオロ-N-(4-メトキシベンジル)3-メチル-2-(ピリジン-2-イル)キノリン-4-アミン

30

【0113】

【化17】



40

2-(ジシクロヘキシリルホスフィノ)-2',4',6'-トリイソプロピル-ビフェニル(175mg、0.37mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(168mg、0.183mmol)、4-クロロ-7-フルオロ-3-メチル-2-(ピリジン-2-イル)キノリン(0.50g、1.83mmol)および4-メ

50

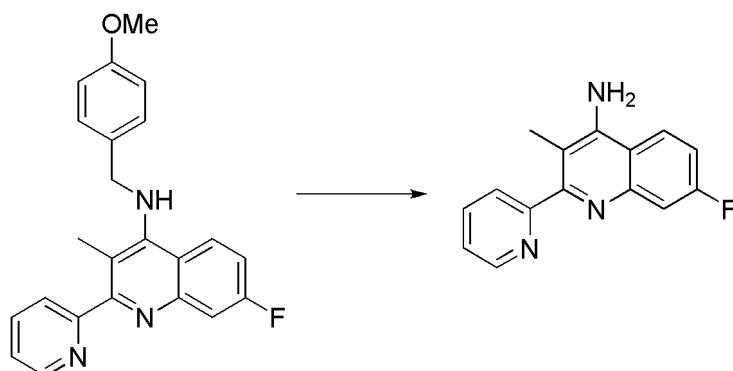
トキシベンジルアミン (238 μ L、1.83 mmol) の搅拌したトルエン (6112 μ L、1.83 mmol) 中の溶液にナトリウム *tert*-ブトキシド (352 mg、3.67 mmol) を添加した。反応混合物を100℃に加熱して、30分間搅拌した。その後、粗反応混合物をアルミナプラグを介して濾過し、酢酸エチルで溶出して、ろ液を真空濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによりアルミナ上で精製し(ヘキサン中0~50%酢酸エチル)、所望の生成物7-フルオロ-*N*-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-2-(ピリジン-2-イル)キノリン-4-アミンを得た。質量スペクトル(ESI) m/e = 374.1 (M+1)。

【0114】

7-フルオロ-3-メチル-2-(ピリジン-2-イル)キノリン-4-アミン 10

【0115】

【化18】



20

7-フルオロ-*N*-(4-メトキシベンジル)-3-メチル-2-(ピリジン-2-イル)キノリン-4-アミン (0.486 g、1.30 mmol) の搅拌したジクロロメタン (13.0 mL) 中の溶液に TFA (0.5 mL、6.49 mmol) を添加した。搅拌を23℃で26時間継続した。その後、反応物を真空濃縮し、酢酸エチルに溶解させ、飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄した。合わせた有機層を真空濃縮して、シリカゲル上で精製し、0~10%メタノールのジクロロメタン溶液で溶出し、所望の生成物7-フルオロ-3-メチル-2-(ピリジン-2-イル)キノリン-4-アミンを得た。質量スペクトル(ESI) m/e = 254.1 (M+1)。

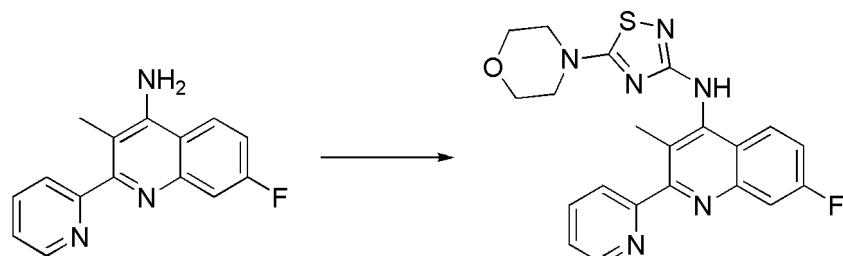
30

【0116】

N-(7-フルオロ-3-メチル-2-(ピリジン-2-イル)キノリン-4-イル)-5-モルホリノ-1,2,4-チアジアゾール-3-アミン

【0117】

【化19】



40

ジシクロヘキシル(2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル-2-イル)ホスフィン (0.018 g、0.038 mmol)、4-(3-ブロモ-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)モルフォリン (0.059 g、0.24 mmol)、7-フルオロ-3-メチル-2-(ピリジン-2-イル)キノリン-4-アミン (0.06 g、0.24 mmol) および Pd₂dba₃ (0.009 g、9.48 μ mol) の搅拌したトルエン (2.4 mL) 中の溶液にナトリウム *tert*-ブトキシド (0.057 g、0.592 mmol) を添加した。反応混合物を100℃に加熱して、1時間搅拌した。粗反応混合物をアルミナプラグを介して濾過し、(ジクロロメタン/メタノール；3/1) で溶

50

出し、ろ液を濃縮真空した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによりアルミナ上で精製し(0~60%酢酸エチル/ヘキサン)、所望の生成物を得た。所望の生成物をさらにHPLCで精製した(0.1%TFA水溶液中0.1%TFAアセトニトリル溶液10~90%)。所望の画分を濃縮してから、酢酸エチルで希釈した。飽和重炭酸ナトリウム水溶液で2回洗浄後、溶媒を減圧除去して、純粋な生成物N-(7-フルオロ-3-メチル-2-(ピリジン-2-イル)キノリン-4-イル)-5-モルホリノ-1,2,4-チアジアゾール-3-アミンを得た。1H NMR(400MHz, CD₂C₁₂) p p m 8.65(1H, d, J=3.9Hz)、8.03(1H, dd, J=9.2, 5.9Hz)、7.94(1H, td, J=7.7, 1.8Hz)、7.74(1H, d, J=7.8Hz)、7.67(1H, dd, J=10.0, 2.7Hz)、7.39~7.49(1H, m)、7.32(1H, ddd, J=9.3, 8.2, 2.4Hz)、3.71~3.83(4H, m)、3.37~3.50(4H, m)、2.28(3H, s)。質量スペクトル(ESI)m/e=423.2(M+1)。

【0118】

生物学的アッセイ

PI3Kの組換え発現

ポリヒスチジンタグでN末端標識したPI3K、およびの完全長p110サブユニットを、sf9昆虫細胞内でバキュロウイルス発現ベクターを用いてp85と共に発現させた。P110/p85ヘテロ二量体を逐次Ni-NTA、Q-HP、Superdex-100クロマトグラフィーにより精製した。精製した、およびアイソザイムを20mMトリス、pH8、0.2MNaCl、50%グリセロール、5mMDTT、2mMコール酸ナトリウム中、-20で保存した。ポリヒスチジンタグで標識したN末端短縮化PI3K、残基114~1102位をHi5昆虫細胞中バキュロウイルスで発現させた。アイソザイムを、逐次Ni-NTA、Superdex-200、Q-HPクロマトグラフィーにより精製した。アイソザイムを、NaH₂PO₄、pH8、0.2MNaCl、1%エチレングリコール、2mM-メルカプトエタノール内で-80で凍結保存した。

【0119】

【表1】

	α	β	δ	γ
50mMトリス	pH8	pH7.5	pH7.5	pH8
MgCl ₂	1.5mM	1.0mM	1.0mM	1.5mM
コール酸ナトリウム	2mM	1mM	0.5mM	2mM
DTT	2mM	1mM	1mM	2mM
ATP	1μM	0.5μM	0.5μM	1μM
PIP2	なし	2.5μM	2.5μM	なし
時間	1時間	2時間	2時間	1時間
[酵素]	1.5nM	4.0nM	1.5nM	5.0nM

30

40

【0120】

インビトロPI3K酵素アッセイ

PI3Kアルファスクリーン(商標)アッセイ(PerkinElmer, Waltham, MA)を使用して、PI3K、PI3K、PI3K、およびPI3Kの4つのホスホイノシチド3-キナーゼのパネルの活性を測定した。酵素反応緩衝液を、滅菌水(Baxter, Deerfield, IL)および50mMトリスHCl pH 7、14mM MgCl₂、2mMコール酸ナトリウム、および100mM NaClを使用して調製した。実験日に2mM新規DTTを添加した。滅菌水および10mMトリス

50

HCl pH 7.5、150 mM NaCl、0.10% Tween 20、および30 mM EDTAを使用して、アルファスクリーン緩衝液を作製した。実験日に1 mM新規DTTを添加した。このアッセイに使用した化合物供給源プレートは、5 mMおよび22濃度にわたって1:2希釈した試験化合物を含む384ウェルGreiner透明ポリプロピレンプレートであった。カラム23および24はそれぞれ陽性対照および陰性対照を含んだため、これらのウェルにはDMSOのみが含まれた。0.5 µL/ウェルを384ウェルOptiplates(PerkinElmer, Waltham, MA)内に移すことにより、元のプレートを複製した。

【0121】

各PI3Kイソ型を酵素反応緩衝液で2倍作業ストックに希釈した。PI3Kを1.6 nMに希釈し、PI3Kを0.8 nMに希釈し、PI3Kを15 nMに希釈し、PI3Kを1.6 nMに希釈した。PI(4,5)P2(Echelon Biosciences, Salt Lake City, UT)を10 µMに希釈し、ATPを20 µMに希釈した。この2倍ストックをPI3KおよびPI3Kのアッセイに使用した。PI3KおよびPI3Kアッセイ用に、PI(4,5)P2を10 µMに希釈し、ATPを8 µMに希釈して、類似の2倍作業ストックを調製した。抗GSTアルファスクリーンキット(PerkinElmer, Waltham, MA)からのビーズを使用してアルファスクリーン反応溶液を作製した。アルファスクリーン試薬の2つの4倍作業ストックをアルファスクリーン反応緩衝液中で作製した。第1のストックにおいて、ビオチン化PIP₄(Echelon Biosciences, Salt Lake City, UT)を40 nMに希釈し、ストレプトアビシン-ドナービーズを80 µg/mLに希釈した。第2のストックにおいて、PIP₃結合タンパク質(Echelon Biosciences, Salt Lake City, UT)を40 nMに希釈し、抗GST-アクセプタービーズを80 µg/mLに希釈した。陰性対照として、濃度>>Ki(40 µM)の参照阻害剤を陰性(100%阻害)対照としてカラム24に含めた。

【0122】

384ウェル分岐(Titertek, Huntsville, AL)を使用して、各イソ型用に2倍酵素ストック10 µL/ウェルをアッセイプレートのカラム1~24に添加した。10 µL/ウェルの適切な基質2倍ストック(PI3Kおよびアッセイ用に20 µM ATPを含み、PI3Kおよびアッセイ用に8 µM ATPを含む)を次いで全プレートのカラム1~24に添加した。次いで、プレートを室温で20分間インキュベートした。暗所で、10 µL/ウェルのドナービーズ溶液をプレートのカラム1~24に添加して、酵素反応をクエンチした。プレートを室温で30分間インキュベートした。依然として暗所で、10 µL/ウェルのアクセプタービーズ溶液をプレートのカラム1~24に添加した。次いで、プレートを暗所で1時間半インキュベートした。680 nm励起フィルターおよび520~620 nm放出フィルターを使用して、プレートをEnvisionマルチモードプレートリーダー(PerkinElmer, Waltham, MA)上で読み取った。

【0123】

代替インビトロ酵素アッセイ。

アッセイを、白色ポリプロピレンプレート(コスター3355)中、上記最終濃度の成分を含む25 µL中で実施した。ホスファチジルイノシトールホスホアクセプター、PtdIns(4,5)P2 P4508は、Echelon Biosciences製であった。およびアイソザイムのATPase活性はこれらの条件下でPtdIns(4,5)P2により大きく刺激されなかったため、これらのアイソザイムアッセイから省いた。試験化合物をジメチルスルホキシドに溶解し、3倍連続希釈で希釈した。DMSO(1 µL)中の化合物を試験各ウェルに添加し、化合物を含まない反応と比較した阻害を、酵素を用いておよび用いずに決定した。室温でアッセイをインキュベーションした後、反応を停止して、残留ATPを市販ATPバイオ発光キット(Perkin Elmer

10

20

30

40

50

E a s y L i t e) を製造業者の説明書に従って等量を添加することにより決定し、A n a l y s t G T 照度計を使用して検出した。

【 0 1 2 4 】

抗 I g M によるヒト B 細胞増殖刺激

ヒト B 細胞の単離 :

L e u k o p a c からまたはヒト新鮮血から P B M C を単離する。ミルテニープロトコールおよび B 細胞単離キット I I を使用してヒト B 細胞を単離する。ヒト B 細胞を A u t o M a c s (登録商標) カラムを使用して精製した。

ヒト B 細胞の活性化

9 6 ウエル平底プレートを用い、B 細胞増殖培地 (D M E M + 5 % F C S 、 1 0 m M H e p e s 、 5 0 μ M 2 - メルカプトエタノール) 中の精製した B 細胞を 5 0 0 0 0 / ウエルで培養する ; 1 5 0 μ L 培地は 2 5 0 n g / m L C D 4 0 L - L Z 組換えタンパク質 (A m g e n) および 2 μ g / m L 抗ヒト I g M 抗体 (J a c k s o n I m m u n o R e s e a r c h L a b . # 1 0 9 ~ 0 0 6 - 1 2 9) を含み、P I 3 K 阻害剤を含む 5 0 μ L B 細胞培地と混合し、インキュベーターで 3 7 で 7 2 時間インキュベートする。7 2 時間後、0 . 5 ~ 1 u C i / ウエル 3 H チミジンで B 細胞を一晩から 1 8 時間パルス標識化し、T O M 採取器を使用して細胞を回収する。

【 0 1 2 5 】

I L - 4 によるヒト B 細胞増殖刺激 :

ヒト B 細胞の単離 :

L e u k o p a c からまたはヒト新鮮血からヒト P B M C を単離する。ミルテニープロトコール - B 細胞単離キットを使用してヒト B 細胞を単離する。ヒト B 細胞を A u t o M a c s カラムにより精製した。

ヒト B 細胞の活性化

9 6 ウエル平底プレートを用いて、B 細胞増殖培地 (D M E M + 5 % F C S 、 5 0 μ M 2 - メルカプトエタノール、1 0 m M H e p e s) 中の精製した B 細胞を 5 0 0 0 0 / ウエルで培養する ; 培地 (1 5 0 μ L) は 2 5 0 n g / m L C D 4 0 L - L Z 組換えタンパク質 (A m g e n) および 1 0 n g / m L I L - 4 (R & D s y s t e m # 2 0 4 - I L - 0 2 5) を含み、化合物を含む 5 0 1 5 0 μ L B 細胞培地と混合し、インキュベーターで 3 7 で 7 2 時間インキュベートする。7 2 時間後、0 . 5 ~ 1 u C i / ウエル 3 H チミジンで B 細胞を一晩、約 1 8 時間パルス標識化し、T O M 採取器を使用して細胞を回収する。

【 0 1 2 6 】

特異的 T 抗原 (破傷風毒素) 誘発性ヒト P B M C 増殖アッセイ

ヒト P B M C を、凍結ストックから調製するか、それらは、F i c o l l 勾配を使用して、ヒト新鮮血から精製する。9 6 ウエル丸底プレートを使用して、2 × 1 0 5 P B M C / ウエルで、培養培地 (R P M I 1 6 4 0 + 1 0 % F C S 、 5 0 μ M 2 - メルカプトエタノール、1 0 m M H e p e s) とともに培養する。I C ₅ ₀ 決定のために、P I 3 K 阻害剤を 1 0 μ M ~ 0 . 0 0 1 μ M で、半ログ増分で 3 重試験した。破傷風毒素、T 細胞特異性抗原 (U n i v e r s i t y o f M a s s a c h u s e t t s L a b) を 1 μ g / m L で添加して、インキュベーターで 3 7 で 6 日間インキュベートした。I L 2 E L I S A アッセイ用に上清を 6 日後に回収してから、細胞を 3 H - チミジンで、約 1 8 時間パルスして、増殖を測定する。

【 0 1 2 7 】

クラス I a およびクラス I I I の P I 3 K 阻害検出のための G F P アッセイ

A K T 1 (P K B a) は、マイトジエン因子 (I G F - 1 、 P D G F 、 インスリン、トロンビン、N G F など) により活性化されるクラス I a の P I 3 K 活性化により調節される。マイトジエン刺激に応答して、A K T 1 は細胞質ゾルから血漿膜に移行する。

フォークヘッド (F K H R L 1) は、A K T 1 の基質である。それは A K T によりリン酸化される時 (生存 / 増殖) 、細胞質性である。A K T の阻害 (還血 / アポトーシス) は

10

20

30

40

50

フォークヘッドの核への転位をもたらす。

F Y V E ドメインは、P I (3) P に結合する。大部分は、P I 3 K クラス I I I の構成性活性化により生成される

【0128】

A K T 膜の波打ち現象アッセイ (C H O - I R - A K T 1 - E G F P 細胞 / G E H e a l t h c a r e)

アッセイ緩衝液で細胞を洗浄する。アッセイ緩衝液中で化合物を1時間処理する。10 ng / mL インスリンを添加する。10分後、室温で固定し、造影する。

【0129】

フォークヘッド移行アッセイ (M D A M B 4 6 8 フォークヘッド D i v e r s a G F P 細胞)

増殖培地中化合物で細胞を1時間処理する。固定および造影する。

【0130】

クラス I I I の P I (3) P アッセイ (U 2 O S E G F P - 2 X F Y V E 細胞 / G E H e a l t h c a r e)

アッセイ緩衝液で細胞を洗浄する。アッセイ緩衝液で化合物を1時間処理する。固定および造影する。

3つの全てのアッセイのための対照は、10 μM ワートマニンである：

A K T は細胞質性である

フォークヘッドは核性である

P I (3) P をエンドソームから枯渇させる

【0131】

生物指標アッセイ：C D 6 9 または B 7 . 2 (C D 8 6) 発現の B 細胞受容体刺激ヘパリン化ヒト全血を10 μg / mL 抗 I g D (S outhern B iotech , # 9 0 3 0 - 0 1) で刺激した。次いで、刺激した血液90 μL を96ウェルプレートの各ウェルにアリコートし、I M D M + 10 % F B S (G ibco) で希釈した各種濃度のブロッキング化合物 (1 0 ~ 0 . 0 0 0 3 μM) 10 μL で処理した。試料を共に37度4時間 (C D 6 9 発現用) ~ 6時間 (B 7 . 2 発現用) インキュベートした。処理された血液 (5 0 μL) を、C D 4 5 - P e r C P (B D B i o s c i e n c e s , # 3 4 7 4 6 4) 、C D 1 9 - F I T C (B D B i o s c i e n c e s , # 3 4 0 7 1 9) 、および C D 6 9 - P E (B D B i o s c i e n c e s , # 3 4 1 6 5 2) 各10 μL と共に抗体染色用96ウェル、深ウェルプレート (Nunc) に移した。第2の処理された血液50 μL を、C D 1 9 - F I T C (B D B i o s c i e n c e s , # 3 4 0 7 1 9) および C D 8 6 - P e C y 5 (B D B i o s c i e n c e s , # 5 5 5 6 6 6) 各10 μL と共に抗体染色用の第2の96ウェル、深ウェルプレートに移した。すべての染色液を暗所で室温で15~30分間実施した。次いで、血液を溶解し、450 μL F A C S 溶解液 (B D B i o s c i e n c e s , # 3 4 9 2 0 2) を使用して室温で15分間固定した。次いで、F A C S 分析前に試料をP B S + 2 % F B S で2回洗浄した。C D 6 9 染色用 C D 4 5 / C D 1 9 二重陽性細胞、または C D 8 6 染色用 C D 1 9 陽性細胞のいずれか上で試料を誘導した。

【0132】

ガンマカウンタースクリーン：リン酸化 A K T 発現のためのヒト単球刺激

ヒト単球細胞系である T H P - 1 を R P M I + 10 % F B S (G ibco) 中で維持した。刺激前日、トリパンブルー排除を使用して血球計算板上で細胞を計測し、1 × 1 0 ⁶ 細胞 / mL 培地濃度で懸濁した。次いで、100 μL 細胞 + 培地 (1 × 1 0 ⁵ 細胞) を4~96ウェル、深ウェルディッシュ (Nunc) の各ウェルにアリコートし、8つの異なる化合物を試験した。各種濃度 (1 0 ~ 0 . 0 0 0 3 μM) のブロッキング化合物による処理前に細胞を一晩静置した。培地 (1 2 μL) 中で希釈した化合物を、細胞に37度10分間添加した。ヒト M C P - 1 (1 2 μL 、 R & D D i a g n o s t i c s , # 2 7 9 - M C) を培地中で希釈して、各ウェルに添加して、最終濃度50 ng / mL とし

10

20

30

40

50

た。刺激を室温で2分間継続した。前加温したF A C S Phosflow溶解/固定緩衝液(1mL、37℃)(BD Biosciences, #558049)を各ウェルに添加した。次いで、プレートを37℃でさらに10~15分間インキュベートした。プレートを1500rpmで10分間回転させて、上清を吸引して除去し、1mLの氷冷90%MeOHを激しく攪拌しながら各ウェルに添加した。次いで、プレートを、抗体染色前に、-70℃で一晩または氷上で30分間のいずれかでインキュベートした。プレートを回転させて、PBS+2%FBS(Gibco)で2回洗浄した。洗浄物を吸引して、残っている緩衝液中で細胞を懸濁した。ウサギpAkt(50μL、Cell Signaling, #4058L)を1:100で、攪拌しながら各試料に室温で1時間添加した。細胞を洗浄して、1500rpmで10分間回転させた。上清を吸引して、残っている緩衝液中で細胞を懸濁した。二次抗体、ヤギ抗ウサギAllexa647(50μL、Invitrogen, #A21245)1:500を、攪拌しながら室温で30分間添加した。次いで、FACS分析用に、細胞を緩衝液で1回洗浄して、150μL緩衝液に懸濁した。細胞は、フローサイトメトリー上に流す前に、ピペットで取ることにより十分良好に分散させる必要がある。細胞をLSR II(Becton Dickinson)上に流し、前方へ誘導させ、側散布させて単球集団内pAkt発現レベルを決定した。

【0133】

ガンマカウンタースクリーン：マウス骨髄内リン酸化Akt発現のための単球刺激

5匹の雌BALB/cマウス(Charles River Labs.)からマウス大腿骨を切開し、RPMI+10%FBS培地(Gibco)内に回収した。25標準規格注射針を使用して1mL培地をフラッシングすることにより大腿骨末端を切断してマウス骨髄を除去した。次いで、21標準規格注射針を使用して骨髄を培地内に分散させた。培地容量を20mLに增量して、トリパンブルー排除を使用して血球計算板上で細胞を計測した。次いで、細胞懸濁液を培地 7.5×10^6 細胞/1mLに增量し、100μL(7.5×10^5 細胞)を4~96ウェル、深ウェルディッシュ(Nunc)の各ウェルにアリコートし、8つの異なる化合物を試験した。各種濃度(10~0.0003μM)のプロッキング化合物による処理前に細胞を37℃で2時間静置した。培地(12μL)で希釈した化合物を、骨髄細胞に37℃で10分間添加した。マウスMCP-1(12μL、R&D Diagnostics, #279-MC)を培地で希釈して、各ウェルに添加して、最終濃度50ng/mLとした。刺激を室温で2分間継続した。37℃の前加温したFACS Phosflow溶解/固定緩衝液(BD Biosciences, #558049)1mLを各ウェルに添加した。次いで、プレートを37℃でさらに10~15分間インキュベートした。プレートを1500rpmで10分間回転させた。上清を吸引除去して、1mLの氷冷90%MeOHを激しく攪拌しながら各ウェルに添加した。次いで、プレートを、抗体染色前に、-70℃で一晩または氷上で30分間のいずれかでインキュベートした。プレートを回転させて、PBS+2%FBS(Gibco)で2回洗浄した。洗浄物を吸引して、残っている緩衝液中で細胞を懸濁した。次いで、Fcブロック(2μL、BD Pharmingen, #553140)を各ウェルに室温で10分間添加した。ブロック後、緩衝液；CD11b-Allexa488(BD Biosciences, #557672)1:50、CD64-PE(BD Biosciences, #558455)1:50で50μLの一次抗体を希釈し、ウサギpAkt(Cell Signaling, #4058L)1:100を攪拌しながら各試料に室温で1時間添加した。洗浄緩衝液を細胞に添加して、1500rpmで10分間回転させた。上清を吸引して、残っている緩衝液中で細胞を懸濁した。二次抗体；ヤギ抗ウサギAllexa647(50μL、Invitrogen, #A21245)1:500を、攪拌しながら室温で30分間添加した。次いで、FACS分析用に、細胞を緩衝液で1回洗浄して、100μL緩衝液に懸濁した。細胞をLSR II(Becton Dickinson)上に流し、CD11b/CD64二重陽性細胞上へ誘導させ、単球集団内pAkt発現レベルを決定した。

10

20

30

40

50

【0134】

pAKTインビオアッセイ

マウス(トランスジェニック系3751雌10~12週齢Amgen Inc, Thousand Oaks, CA)に抗IgM FITC(50 µg/マウス)(Jackson Immuno Research, West Grove, PA)静注(0.2 mL)する15分前に、ビヒクルおよび化合物を胃管(Oral Gavage Needles Popper & Sons, New Hyde Park, NY)により強制経口投与(0.2 mL)する。45分後、マウスをCO₂チャンバー内で安樂死させる。心穿刺(0.3 mL)(1cc 25 g注射器、Sherwood, St. Louis, MO)により採血して、15 mL円錐バイアル(Nalge/Nunc International, Denmark)内に移す。血液は、6.0 mLのBD Phosflow溶解/固定緩衝液(BD Bioscience, San Jose, CA)で直ちに固定し、3回反転させて、37の水浴中に置く。脾臓の半分を除去して、0.5 mLのPBS(Invitrogen Corp, Grand Island, NY)を含むエッペンドルフ管に移す。組織粉碎機(Pellet Pestle, Kimble/Kontes, Vineland, NJ)を使用して脾臓を破碎し、6.0 mLのBD Phosflow溶解/固定緩衝液で直ちに固定し、3回反転させて、37の水浴中に置く。組織を回収後、マウスを頸部脱臼して、死体を処分する。15分後、15 mL円錐バイアルを37の水浴から除去し、組織をさらに処理するまで氷上に置く。破碎した脾臓を、70 µm細胞濾過器(BD Bioscience, Bedford, MA)を介して別の15 mL円錐バイアル内に濾過し、9 mLのPBSで洗浄する。脾細胞および血液を2,000 rpmで10分間回転させ(冷却)、緩衝液を吸引する。細胞を、2.0 mLの冷却(-20)90%MeOH(Mallinckrodt Chemicals, Phillipsburg, NJ)に再懸濁する。円錐バイアルを迅速にボルテックスしつつ、MeOHをゆっくりと添加する。次いで、FACS分析用に細胞を染色できるまで、組織を-20で保存する。

【0135】

複数投与TNP免疫化

免疫化前0日目、7~8週齢BALB/c雌マウス(Charles River Labs.)を後眼窩で眼出血させて採血した。血液を30分間凝固させて、血清微量試験管(Becton Dickinson)で10,000 rpmで10分間回転させた。血清を収集し、マトリックス試験管(Matrix Tech. Corp.)内でアリコートし、ELISA実施時まで-70で保存した。免疫化前および分子生命に基づく後続期間に、マウスに化合物を経口投与した。次いで、50 µg TNP-LPS(Bioscience Tech., #T-5065)、50 µg TNP-Ficoll(Bioscience Tech., #F-1300)、または100 µg TNP-KLH(Bioscience Tech., #T-5060)+1%ミョウバン(Brenntag, #3501)のPBS溶液のいずれかを用いてマウスを免疫化した。免疫化前、混合物を1時間、10分ごとに3~5回穏やかに反転することによりTNP-KLH+ミョウバン溶液を調製した。最終処理後5日目、マウスをCO₂で安樂死させて心穿刺した。血液を30分間凝固させて、血清微量試験管で10,000 rpmで10分間回転させた。血清を収集し、マトリックス試験管でアリコートし、さらなる分析実施時まで-70で保存した。次いで、ELISAを介して、TNP特異性IgG1、IgG2a、IgG3およびIgMの血清レベルを測定した。TNP-BSA(Bioscience Tech., #T-5050)を使用して、TNP特異性抗体を捕捉した。TNP-BSA(10 µg/mL)を使用して、384ウェルELISAプレート(Corning Costar)を一晩コーティングした。次いで、プレートを洗浄して、10%BSA ELISAブロック溶液(KPL)を使用して1時間ブロックした。ブロッキング後、ELISAプレートを洗浄して、血清試料/標準を連続希釈して、プレートに1時間結合させた。プレートを洗浄して、Ig-HRP抱合した二次抗体(ヤギ抗マウスIgG1、

10

20

20

30

40

50

Southern Biotech #1070~05、ヤギ抗マウスIgG2a、Southern Biotech #1080~05、ヤギ抗マウスIgM、Southern Biotech #1020~05、ヤギ抗マウスIgG3、Southern Biotech #1100~05)を1:5000希釈し、プレート上で1時間インキュベートした。TMBペルオキシダーゼ溶液(SureBlue Reserve TMB、KPL製)を使用して、抗体を視覚化した。プレートを洗浄し、Ig分析に応じて約5~20分間、TMB溶液中で試料を発現させた。反応を2M硫酸で停止し、プレートをOD450nmで読み込んだ。

【0136】

PI3K 媒介性疾患(関節リウマチ、強直性脊椎炎、骨関節炎、乾癬性関節炎、乾癬、炎症疾患、および自己免疫疾患など)の治療のために、本発明の化合物は、経口、非経口(吸入スプレー、直腸内、または局所投与により)で、従来の医薬上許容可能な担体、アジュvant、およびビヒクルを含む投与単位製剤で投与し得る。本明細書で使用する非経口という用語は、皮下、静脈内、筋肉内、胸骨内、注入技術または腹腔内を含む。

【0137】

本明細書における疾患および障害の治療は、予防処置を必要としていると考えられる、例えば、関節リウマチ、強直性脊椎炎、骨関節炎、乾癬性関節炎、乾癬、炎症疾患、および自己免疫疾患などの対象(すなわち、動物、好ましくは哺乳類、最も好ましくはヒト)に本発明の化合物、その医薬塩、またはいずれかの医薬組成物を予防投与することも含むことが意図される。

【0138】

本発明の化合物および/または本発明の組成物を用いたPI3K 媒介性疾患、癌、および/または高血糖治療のための投与レジメンは、様々な要因(疾患の種類、患者の年齢、体重、性別、医学的状態、状態の重症度、投与経路、および使用する特定の化合物など)に基づく。したがって、投与レジメンは広範囲に変化し得るが、標準的方法を使用して日常的に決定することができる。本明細書に開示されたすべての方法の使用において、約0.01mg~30mg/キログラム体重/日、好ましくは約0.1mg~10mg/kg、より好ましくは約0.25mg~1mg/kg程度の投与量レベルが有用である。

【0139】

製薬的に活性な本発明の化合物は、製薬学における従来の方法に従って加工し、患者(ヒトおよび他の哺乳類など)への投与用の医薬品を产生することができる。

【0140】

経口投与用の医薬組成物は、例えば、カプセル、錠剤、懸濁液、または液体形態であり得る。医薬組成物は、好ましくは活性成分の所定量を含む投与単位形態で作製される。例えば、これらは約1~2000mg、好ましくは約1~500mg、より好ましくは約5~150mgの活性成分量を含み得る。ヒトまたは他の哺乳類に適した1日用量は、患者の状態および他の要因に応じて広範囲に変化し得るが、ここでも通例の方法を使用して決定することができる。

【0141】

活性成分はまた、適切な担体(生理食塩水、デキストロース、または水など)と共に組成物として注射により投与し得る。1日非経口投与レジメンは、約0.1~約30mg/kg総体重、好ましくは約0.1~約10mg/kg、およびより好ましくは約0.25mg~1mg/kgである。

【0142】

注射用調製物(滅菌注射用の水性または疎水性懸濁液など)は、適切な分散剤もしくは湿潤剤ならびに懸濁化剤を使用して既知のものに従い製法し得る。滅菌注射用調製物はまた、例えば1,3-ブタンジオール中の溶液として、非毒性、非経口で許容可能な希釈液または溶媒中の滅菌注射液または懸濁液もあり得る。使用し得る許容可能なビヒクルおよび溶媒には、特に水、リンガー溶液、および等張塩化ナトリウム溶液が挙げられる。加えて、滅菌、固定油が、溶媒または懸濁培地として従来的に使用される。この目的のため

10

20

30

40

50

、合成モノまたはジグリセリドを含む任意の無菌性固定油を使用し得る。加えて、脂肪酸（オレイン酸など）は、注射用調製物における用途が見出されている。

【0143】

薬剤の直腸投与用坐剤は、常温では固体であるが直腸温では液体であるために直腸内で融解して薬剤を放出する適切な非刺激性賦形剤（カカオ脂およびポリエチレングリコールなど）と薬剤を混合することにより調製できる。

【0144】

本発明の化合物の活性成分の適切な局所用用量は、0.1mg～150mgを1日1～4回、好ましくは1回または2回投与する。局所投与用の活性成分は、0.001%～10%w/w、例えば、製剤1%～2%重量を含み得、10%w/wもの量を含み得るが、好ましくは5%w/w以下、より好ましくは製剤0.1%～1%を含み得る。

10

【0145】

局所投与に適した製剤としては、皮膚浸透に適した液体または半液体調製物（例えば、塗布薬、ローション、軟膏、クリーム、または泥膏）ならびに眼、耳、もしくは鼻投与に適した点滴剤が挙げられる。

【0146】

投与用の本発明の化合物は、元々、指定の投与経路に適した1つまたは複数のアジュバントと併用される。化合物は、乳糖、ショ糖、デンプン散剤、アルカン酸のセルロースエステル、ステアリン酸、タルク、ステアリン酸マグネシウム、酸化マグネシウム、リン酸および硫酸のナトリウムおよびカルシウム塩、アカシア、ゼラチン、アルギン酸ナトリウム、ポリビニル-ピロリジン、および/もしくはポリビニルアルコールと混合してもよいし、従来の投与用に錠剤化またはカプセル化してもよい。あるいは、本発明の化合物は、生理食塩水、水、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、エタノール、トウモロコシ油、落花生油、綿実油、ゴマ油、トラガカントゴム、および/または様々な緩衝液に溶解し得る。他のアジュバントおよび投与形態は、医薬分野において周知である。担体または希釈液は、単独もしくはワックスと併用した時間遅延物質（グリセリルモノステアレートまたはグリセリルジステアリン酸など）または当該技術分野において周知の他の物質を挙げ得る。

20

【0147】

医薬組成物は、固体形態（顆粒剤、散剤または坐剤など）で作製してもよいし、液体形態（例えば、溶液、懸濁液、または乳濁液）で作製してもよい。医薬組成物は従来の医薬操作（滅菌など）に供することができ、および/または従来のアジュバント（防腐剤、安定剤、湿潤剤、乳化剤、緩衝液など）を含み得る。

30

【0148】

経口投与用の固体投与形態としては、カプセル、錠剤、丸剤、散剤、および顆粒剤を挙げ得る。かかる固体投与形態では、活性化合物は不活性希釈剤（ショ糖、乳糖、またはデンプンなど）の少なくとも1つと混合し得る。かかる投与形態は、通常の実践として、不活性希釈剤以外の追加物質、例えば、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウムなど）も含むことができる。カプセル、錠剤、および丸剤の場合、投与形態は、緩衝剤も含むことができる。錠剤および丸剤は、さらに腸溶コーティングとともに調製することができる。

40

【0149】

経口投与用の液体投与形態としては、一般に当該技術分野に使用される不活性希釈液（水など）を含む医薬上許容可能な乳濁液、溶液、懸濁液、シロップ、およびエリキシル剤を挙げ得る。かかる組成物は、アジュバント（湿潤剤、甘味剤、香味料、および香料剤など）も含み得る。

【0150】

本発明の化合物は、1つまたは複数の非対称炭素原子を有することができ、したがって、光学的異性体の形態ならびにそれらのラセミ体もしくは非ラセミ体の混合物形態で存在可能である。光学的異性体は、従来の過程に従い、例えば、ジアステレオ異性体の塩形成により、光学的に活性な酸もしくは塩基による処理により、ラセミ混合物を分解して得る

50

ことができる。適切な酸の例は、酒石酸、ジアセチル酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、ジトルオイル酒石酸、およびカンファースルホン酸であり、次いで、結晶化によりジアステレオ異性体の混合物を分離してから、これらの塩から光学的に活性な塩基を遊離する。光学的異性体の異なる分離プロセスは、鏡像異性体の分離を最大化するために最適に選択されるキラルクロマトグラフィーカラムの使用が含まれられる。さらに別の利用可能な方法には、活性化形態の光学的に純粋な酸または光学的に純粋なイソシアン酸塩と本発明の化合物を反応させることによる、共有結合ジアステレオ異性体分子合成が含まれる。合成されたジアステレオ異性体は、従来の手段（クロマトグラフィー、蒸留、結晶化または昇華など）により分離してから、加水分解して鏡像異性体的に純粋な化合物を送達することができる。光学的に活性な本発明の化合物は、活性出発物質を使用することにより、同様に得ることができる。これらの異性体は、遊離酸、遊離塩基、エステルまたは塩形態であり得る。

10

【0151】

同様に、本発明の化合物は、分子式は同一であるが原子配列が互いに異なる化合物である異性体として存在し得る。特に、本発明の化合物のアルキレン置換基は、正常かつ好ましく配列し、左から右へ読まれるこれら各基の定義に示されるように分子内に挿入される。しかしながら、場合によって、これら置換基が分子内の他の原子に対して逆配向である本発明の化合物を調製可能であることを当業者は理解するであろう。すなわち、挿入する置換基は、分子に逆配向に挿入されている点を除いて上記と同一であり得る。本発明の化合物のこれら異性体型は、本発明の範囲内に包含されることが企図されることを当業者は理解するであろう。

20

【0152】

本発明の化合物は、無機または有機酸から誘導される塩形態で使用できる。塩は以下を含むが、それらに限定されない：酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、クエン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルfonyl酸塩、二硫酸塩、酪酸塩、ショウノウ酸塩、カンファースルfonyl酸塩、ジグルコン酸塩、シクロペニタンプロピオン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルfonyl酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、フマル酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルfonyl酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、2-ナフタレンスルfonyl酸塩、シュウ酸塩、パモ酸、ペクチン酸塩、過硫酸塩、2-フェニルプロピオン酸塩、ピクリン酸塩、ピバリン酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トシリ酸塩、メシル酸塩、およびウンデカン酸塩。また、塩基性窒素含有基は、低級アルキルハロゲン化合物剤（メチル、エチル、プロピル、およびブチルの塩化物、臭化物およびヨウ化物など）；硫酸ジアルキル（ジメチル、ジエチル、ジブチル、およびジアミル硫酸塩など）、長鎖ハロゲン化合物（デシル、ラウリル、ミリスチルおよびステアリールの塩化物、臭化物およびヨウ化物など）、アラルキルハロゲン化合物（ベンジルおよびフェネチル臭化物など）と第4級化できる。それにより、水性もしくは油性または分散生成物が得られる。

30

【0153】

医薬上許容可能な酸付加塩の形成に使用し得る酸の例としては、無機酸（塩酸、硫酸およびリン酸など）および有機酸（シュウ酸、マレイン酸、コハク酸およびクエン酸など）が挙げられる。他の例としては、アルカリ金属塩もしくはアルカリ土類金属（ナトリウム、カリウム、カルシウムまたはマグネシウムなど）塩または有機塩基塩が挙げられる。

40

【0154】

本発明の化合物の代謝的に不安定なエステルまたはプロドラッグ形態を含む、カルボン酸またはヒドロキシル含有基の医薬上許容可能なエステルも本発明の範囲に包含される。代謝的に不安定なエステルは、例えば、化合物の対応する非エステル化形態の血中レベルを増大し、有効性を延長し得るものである。プロドラッグ形態は、投与時には分子の活性形態ではないが、一部のインビボ活性または生体内変換（代謝作用など）、例えば、酵素または加水分解切断後に治療的に活性化されるものである。エステルが関与するプロドラ

50

ッグの一般的な考察については、Svensson and Tunek Drug Metabolism Reviews 165 (1988) およびBundgaard Design of Prodrugs, Elsevier (1985) を参照されたい。マスクされたカルボキシラート陰イオンの例としては、アルキル(例えば、メチル、エチル)、シクロアルキル(例えば、シクロヘキシリル)、アラルキル(例えば、ベンジル、p-メトキシベンジル)、アルキルカルボニルオキシアルキル(例えば、ピバロイルオキシメチル)などの様々なエステルが挙げられる。アミンは、アリールカルボニルオキシメチル置換誘導体としてマスクされている。アリールカルボニルオキシメチル置換誘導体は、エステラーゼによってインピボで切断されて、遊離薬物とホルムアルデヒドを放出する(Bundgaard J. Med. Chem. 2503 (1989))。また、イミダゾール、イミド、インドールなどの酸性NH基を含む薬物は、N-アシルオキシメチル基でマスクされている(Bundgaard Design of Prodrugs, Elsevier (1985))。ヒドロキシ基は、エステルおよびエーテルとしてマスクされる。欧州特許第039,051号(Sloan and Little, 4/11/81)には、マンニッヒ塩基ヒドロキサム酸プロドラッグ、それらの調製および使用について開示されている。本発明の化合物のエステルとしては、例えば、メチル、エチル、プロピル、およびブチルエステル、ならびに酸性部分とヒドロキシリ含有部分の間に形成される他の適切なエステルを挙げ得る。代謝的不安定エステルとしては、例えば、メトキシメチル、エトキシメチル、イソ-プロポキシメチル、-メトキシエチル、-((C₁~C₄)アルキルオキシ)エチルなどの基、例えば、メトキシエチル、エトキシエチル、プロポキシエチル、イソ-プロポキシエチルなど；2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イルメチル基(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イルメチルなど)；C₁~C₃アルキルチオメチル基、例えば、メチルチオメチル、エチルチオメチル、イソプロピルチオメチルなど；アシルオキシメチル基、例えば、ピバロイルオキシメチル、-アセトキシメチルなど；エトキシカルボニル-1-メチル；または-アシルオキシ-置換メチル基、例えば-アセトキシエチルを挙げ得る。

【0155】

さらに、本発明の化合物は、一般的な溶媒(エタノール、N,N-ジメチル-ホルムアミド、水など)から結晶化することができる結晶固体として存在し得る。したがって、本発明の化合物の結晶形態は、親化合物の多形体、溶媒和化合物および/もしくは水和物またはそれらの医薬上許容可能な塩として存在し得る。かかる形態は、すべて、同様に、本発明の範囲内として企図される。

【0156】

本発明の化合物は、単独の活性医薬剤としても投与できる一方、1つまたは複数の本発明の化合物または他の薬剤と組み合わせても使用できる。併用投与時、治療薬は、同一時点または異なる時点に投与する別々の組成物として製法することもでき、治療薬を单一組成物として投与することもできる。

【0157】

前述は、本発明の単なる例証説明であり、開示された化合物に本発明を限定することは意図しない。当業者に明らかである変形および変更は、添付の特許請求の範囲に定義する本発明の範囲および本質内であることが意図される。

【0158】

前述の詳細から、当業者は、本発明の本質的な特徴を容易に確認することができ、その真意および範囲から逸脱することなく、様々な用途および条件に適応するように本発明の様々な変更および修飾を行うことができる。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2011/042531

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D417/14 A61P31/18 A61K31/4706
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	SMALLEY ET AL: "Synthesis of novel anilinoquinolines as c-fms inhibitors", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, ELSEVIER SCIENCE, GB, vol. 17, no. 22, 12 October 2007 (2007-10-12), pages 6257-6260, XP022297138, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/J.BMCL.2007.09.009 compound 7q ----- US 3 808 216 A (CEREDE J ET AL) 30 April 1974 (1974-04-30) abstract -----	1-4
A	----- -/-	1-4

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

18 August 2011

26/08/2011

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Skulj, Primoz

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2011/042531

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	AMANCIO CARNERO: "Novel inhibitors of the PI3K family", EXPERT OPINIÓN ON INVESTIGATIONAL DRUGS, vol. 18, no. 9, 1 September 2009 (2009-09-01), pages 1265-1277, XP55004998, ISSN: 1354-3784, DOI: 10.1517/13543780903066798 the whole document -----	1-4
A	WO 2010/036380 A1 (INTELLIKINE INC [US]; REN PINGDA [US]; LIU YI [US]; LI LIANSHENG [US];) 1 April 2010 (2010-04-01) claim 1 -----	1-4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2011/042531

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
US 3808216	A 30-04-1974	AT 317216	B	26-08-1974
		BE 781741	A1	06-10-1972
		CA 956633	A1	22-10-1974
		CH 552619	A	15-08-1974
		CH 552620	A	15-08-1974
		DD 97211	A5	20-04-1973
		DE 2216212	A1	19-10-1972
		DK 136038	B	01-08-1977
		ES 401541	A1	16-02-1975
		FR 2132545	A1	24-11-1972
		GB 1387595	A	19-03-1975
		HU 167367	B	27-09-1975
		IE 36270	B1	29-09-1976
		IL 39081	A	25-11-1975
		JP 55008985	B	07-03-1980
		NL 7204621	A	10-10-1972
		SE 372944	B	20-01-1975
		SU 440835	A3	25-08-1974
		ZA 7202298	A	27-06-1973
WO 2010036380	A1 01-04-2010	CA 2738429	A1	01-04-2010
		EP 2346508	A1	27-07-2011

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 21/04 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 7/06 (2006.01)	A 6 1 P 21/04	
A 6 1 P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P 7/06	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
	A 6 1 K 31/5377	

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

F ターム(参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 BC86 GA07 GA08 GA09 GA10 MA01 MA04
 NA14 ZA01 ZA33 ZA68 ZA81 ZA89 ZA94 ZA96 ZB07 ZB11
 ZB13 ZB15 ZB26