

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成29年7月6日(2017.7.6)

【公表番号】特表2016-527238(P2016-527238A)

【公表日】平成28年9月8日(2016.9.8)

【年通号数】公開・登録公報2016-054

【出願番号】特願2016-528336(P2016-528336)

【国際特許分類】

C 0 7 D	401/14	(2006.01)
C 0 7 D	403/14	(2006.01)
A 6 1 K	31/517	(2006.01)
C 0 7 D	417/14	(2006.01)
C 0 7 D	473/32	(2006.01)
A 6 1 K	31/519	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 P	19/02	(2006.01)
A 6 1 P	17/00	(2006.01)
A 6 1 P	31/04	(2006.01)
A 6 1 P	7/04	(2006.01)
A 6 1 P	7/06	(2006.01)
A 6 1 P	37/00	(2006.01)
A 6 1 P	25/00	(2006.01)
A 6 1 P	21/04	(2006.01)
A 6 1 P	9/14	(2006.01)
A 6 1 P	9/10	(2006.01)
A 6 1 P	37/08	(2006.01)
A 6 1 P	17/04	(2006.01)
A 6 1 P	17/02	(2006.01)
A 6 1 P	11/02	(2006.01)
A 6 1 P	37/06	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	33/06	(2006.01)
A 6 1 P	33/02	(2006.01)
A 6 1 P	33/00	(2006.01)
C 0 7 B	61/00	(2006.01)

【F I】

C 0 7 D	401/14	
C 0 7 D	403/14	C S P
A 6 1 K	31/517	
C 0 7 D	417/14	
C 0 7 D	473/32	
A 6 1 K	31/519	
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	17/00	

A 6 1 P	31/04
A 6 1 P	7/04
A 6 1 P	7/06
A 6 1 P	37/00
A 6 1 P	25/00
A 6 1 P	21/04
A 6 1 P	9/14
A 6 1 P	9/10
A 6 1 P	37/08
A 6 1 P	17/04
A 6 1 P	17/02
A 6 1 P	11/02
A 6 1 P	37/06
A 6 1 P	35/00
A 6 1 P	33/06
A 6 1 P	33/02
A 6 1 P	33/00
C 0 7 B	61/00
	3 0 0

【手続補正書】

【提出日】平成29年5月22日(2017.5.22)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

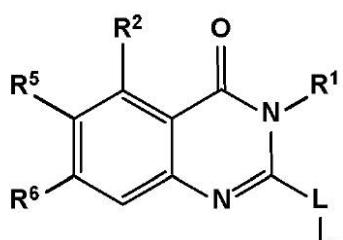
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)の化合物

【化1】



(I)

または薬学的に許容されるその塩

[式中、

R¹は、

非置換であるか、または

メチル、エチル、ジフルオロメチル、メトキシ、ジフルオロメトキシ、シクロプロピル、
クロロもしくはフルオロ

から独立に選択される1個、2個もしくは3個の置換基で置換されているフェニル；

非置換であるか、または

メチル、エチル、ジフルオロメチル、メトキシ、ジフルオロメトキシ、シクロプロピル、
クロロもしくはフルオロ

から独立に選択される 1 個、 2 個もしくは 3 個の置換基で置換されているピリジル；

1 - メチルピラゾール - 5 - イル；

2 - メチルチオフェン - 5 - イル；

非置換であるか、 または 1 位においてメチルで置換されている $C_3 \sim C_6$ - シクロアルキル；

テトラヒドロピラン - 4 - イル；

ピペリジン - 1 - イル；

モルホリン - 4 - イル；

非置換であるか、 または 1 位においてメトキシカルボニル、 メチルスルホニル、 メチルもしくはメチルカルボニルから選択される置換基で置換されているピロリジン - 3 - イル； あるいは

ジメチルアミン

から選択され、

R^2 は、

1 個の窒素原子、 および N、 O または S から独立に選択されるさらなる 0 個、 1 個、 2 個または 3 個のヘテロ原子を含有する $C_4 \sim C_7$ - ヘテロアリール ($C_4 \sim C_7$ - ヘテロアリールは、 非置換であるか、 あるいは

$C_1 \sim C_4$ - アルキル、

$C_1 \sim C_4$ - フルオロアルキル、

ヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、

ヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ - フルオロアルキル、

$C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、

$C_1 \sim C_4$ - フルオロアルコキシ、

非置換であるか、 またはメチル、 もしくはフルオロから独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されている $C_3 \sim C_6$ - シクロアルキル、

非置換であるか、 またはメチル、 もしくはフルオロから独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されている $C_3 \sim C_6$ - ヘテロシクロアルキル、

シアノ、

フルオロ、

アミノ、

$C_1 \sim C_4$ - アルキルアミノ、 あるいは

$C_1 \sim C_4$ - ジアルキルアミノ

から独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されている)；

あるいは

非置換であるか、 あるいは

$C_1 \sim C_4$ - フルオロアルキル、

非置換であるか、 またはメチル、 もしくはフルオロから独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されている $C_3 \sim C_6$ - シクロアルキル、

非置換であるか、 またはメチル、 もしくはフルオロから独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されている $C_3 \sim C_6$ - ヘテロシクロアルキル、

$C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、

$C_1 \sim C_4$ - フルオロアルコキシ、

ヒドロキシル、

シアノ、

フルオロ、

アミノ、

$C_1 \sim C_4$ - アルキルアミノ、 あるいは

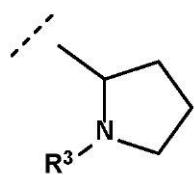
$C_1 \sim C_4$ - ジアルキルアミノ

から独立に選択される 1 ~ 2 個の置換基で置換されている $C_2 \sim C_5$ - アルキニル

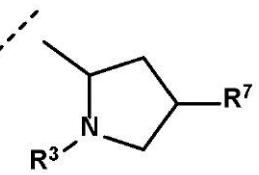
から選択され、

R⁵ および R⁶ は、水素、重水素またはフルオロから独立に選択され、
 - L - R³ は、

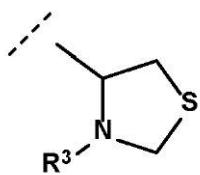
【化 2】



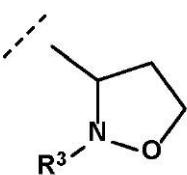
;



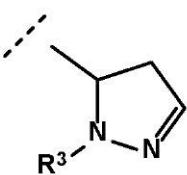
;



;



又は

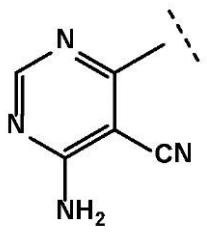


から選択され、
 式中、

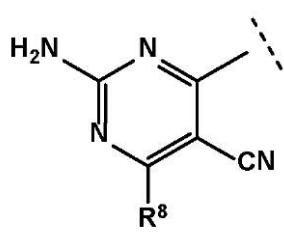
R⁷ は、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、ヒドロキシ、フルオロまたはメチルスルホニルアミンから選択され、

R³ は、

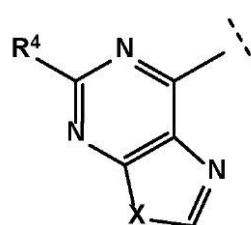
【化 3】



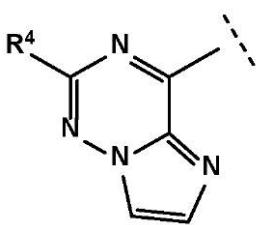
;



;



又は



から選択され、

式中、

R⁴ は、水素またはアミノから選択され、

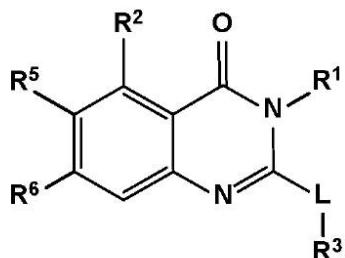
R⁸ は、水素、メチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリジュウテロメチルまたはアミノから選択され、

X は、N H、N M e または S から選択される]。

【請求項 2】

式(I')の請求項 1 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩

【化 4】



(I')

[式中、

R¹ は、

非置換であるか、または

メチル、エチル、ジフルオロメチル、メトキシ、ジフルオロメトキシ、シクロプロピル、クロロもしくはフルオロ

から独立に選択される 1 個、2 個もしくは 3 個の置換基で置換されているフェニル；

非置換であるか、または

メチル、エチル、ジフルオロメチル、メトキシ、ジフルオロメトキシ、シクロプロピル、クロロもしくはフルオロ

から独立に選択される 1 個、2 個もしくは 3 個の置換基で置換されているピリジル；

1 - メチルピラゾール - 5 - イル；

2 - メチルチオフェン - 5 - イル；

非置換であるか、または 1 位においてメチルで置換されている C₃ ~ C₆ - シクロアルキル；

テトラヒドロピラン - 4 - イル；

ピペリジン - 1 - イル；

モルホリン - 4 - イル；

非置換であるか、または 1 位においてメトキカルボニル、メチルスルホニル、メチルもしくはメチルカルボニルから選択される置換基で置換されているピロリジン - 3 - イル；あるいは

ジメチルアミン

から選択され、

R² は、

1 個の窒素原子、および N、O または S から独立に選択されるさらなる 0 個、1 個、2 個または 3 個のヘテロ原子を含有する C₄ ~ C₇ - ヘテロアリール (C₄ ~ C₇ - ヘテロアリールは、非置換であるか、あるいは

C₁ ~ C₄ - アルキル、

C₁ ~ C₄ - フルオロアルキル、

ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、

ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - フルオロアルキル、

C₁ ~ C₄ - アルコキシ、

$C_1 \sim C_4$ - フルオロアルコキシ、

非置換であるか、またはメチル、もしくはフルオロから独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されている $C_3 \sim C_6$ - シクロアルキル、

非置換であるか、またはメチル、もしくはフルオロから独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されている $C_3 \sim C_6$ - ヘテロシクロアルキル、

シアノ、

フルオロ、

アミノ、

$C_1 \sim C_4$ - アルキルアミノ、あるいは

$C_1 \sim C_4$ - ジアルキルアミノ

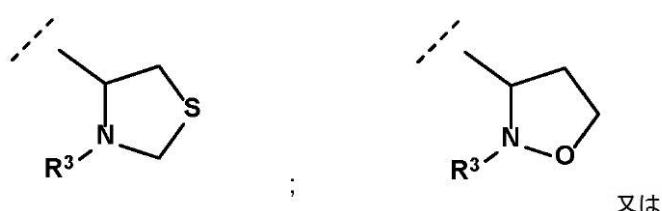
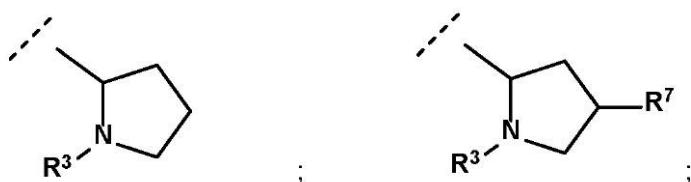
から独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されている) ;

であり、

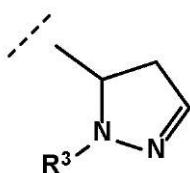
R^5 および R^6 は、水素、重水素またはフルオロから独立に選択され、

- L - R^3 は、

【化 5】



又は



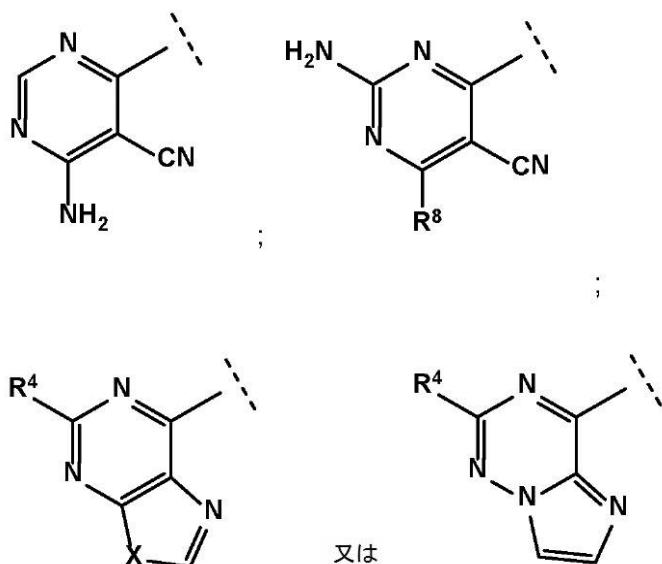
から選択され、

式中、

R^7 は、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、ヒドロキシ、フルオロまたはメチルスルホニルアミンから選択され、

R^3 は、

【化6】



から選択され、

式中、

R^4 は、水素またはアミノから選択され、

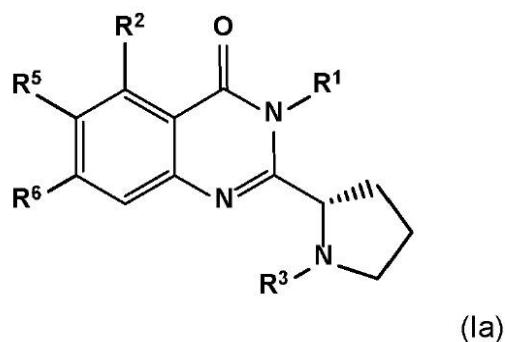
R^8 は、水素、メチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリジュウテロメチルまたはアミノから選択され、

X は、 NH 、 NMe または S から選択される]。

【請求項3】

式(Ia)の請求項1もしくは2に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩

【化7】



[式中、

R^1 は、

非置換であるか、または

メチル、エチル、ジフルオロメチル、メトキシ、ジフルオロメトキシ、シクロプロピル、クロロもしくはフルオロ

から独立に選択される1個、2個もしくは3個の置換基で置換されているフェニル；

非置換であるか、または

メチル、エチル、ジフルオロメチル、メトキシ、ジフルオロメトキシ、シクロプロピル、クロロもしくはフルオロ

から独立に選択される1個、2個もしくは3個の置換基で置換されているピリジル；

1 - メチルピラゾール - 5 - イル ;
 2 - メチルチオフェン - 5 - イル ;

非置換であるか、または 1 位においてメチルで置換されている $C_3 \sim C_6$ - シクロアルキル；

テトラヒドロピラン - 4 - イル；
 ピペリジン - 1 - イル；
 モルホリン - 4 - イル；

非置換であるか、または 1 位においてメトキシカルボニル、メチルスルホニル、メチルもしくはメチルカルボニルから選択される置換基で置換されているピロリジン - 3 - イル；あるいは

ジメチルアミン
 から選択され、
 R^2 は、

1 個の窒素原子、および N、O または S から独立に選択されるさらなる 0 個、1 個、2 個または 3 個のヘテロ原子を含有する $C_4 \sim C_7$ - ヘテロアリール ($C_4 \sim C_7$ - ヘテロアリールは、非置換であるか、あるいは

$C_1 \sim C_4$ - アルキル、
 $C_1 \sim C_4$ - フルオロアルキル、
 ヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、
 ヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ - フルオロアルキル、
 $C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、
 $C_1 \sim C_4$ - フルオロアルコキシ、

非置換であるか、またはメチル、もしくはフルオロから独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されている $C_3 \sim C_6$ - シクロアルキル、

非置換であるか、またはメチル、もしくはフルオロから独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されている $C_3 \sim C_6$ - ヘテロシクロアルキル、

シアノ、
 フルオロ、
 アミノ、

$C_1 \sim C_4$ - アルキルアミノ、あるいは
 $C_1 \sim C_4$ - ジアルキルアミノ

から独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されている)；
 あるいは

非置換であるか、あるいは

$C_1 \sim C_4$ - フルオロアルキル、
 非置換であるか、またはメチル、もしくはフルオロから独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されている $C_3 \sim C_6$ - シクロアルキル、

非置換であるか、またはメチル、もしくはフルオロから独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されている $C_3 \sim C_6$ - ヘテロシクロアルキル、

$C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、
 $C_1 \sim C_4$ - フルオロアルコキシ、

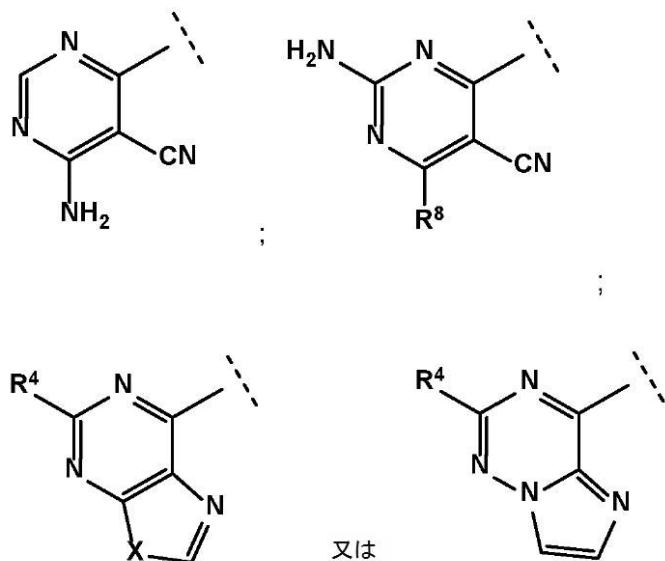
ヒドロキシ、
 シアノ、
 フルオロ、

アミノ、
 $C_1 \sim C_4$ - アルキルアミノ、あるいは
 $C_1 \sim C_4$ - ジアルキルアミノ

から独立に選択される 1 ~ 2 個の置換基で置換されている $C_2 \sim C_5$ - アルキニル
 から選択され、

R^5 および R^6 は、水素、重水素またはフルオロから独立に選択され、

R^3 は、
【化 8】



から選択され、
式中、

R^4 は、水素またはアミノから選択され、

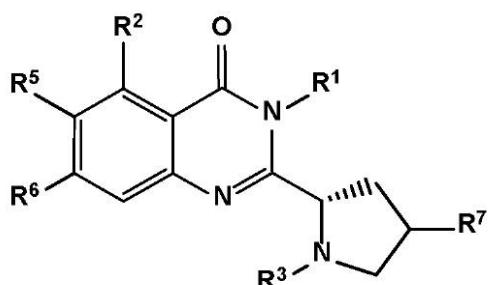
R^8 は、水素、メチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリジュウテロメチルまたはアミノから選択され、

X は、 NH 、 NMe または S から選択される]。

【請求項 4】

式(Ib)の請求項 1 または 2 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩

【化 9】



(Ib)

[式中、

R^1 は、

非置換であるか、または

メチル、エチル、ジフルオロメチル、メトキシ、ジフルオロメトキシ、シクロプロピル、クロロもしくはフルオロ

から独立に選択される 1 個、2 個もしくは 3 個の置換基で置換されているフェニル；

非置換であるか、または

メチル、エチル、ジフルオロメチル、メトキシ、ジフルオロメトキシ、シクロプロピル、クロロもしくはフルオロ

から独立に選択される 1 個、2 個もしくは 3 個の置換基で置換されているピリジル；

1-メチルピラゾール-5-イル；

2 - メチルチオフェン - 5 - イル ;

非置換であるか、または 1 位においてメチルで置換されている $C_3 \sim C_6$ - シクロアルキル；

テトラヒドロピラン - 4 - イル；

ピペリジン - 1 - イル；

モルホリン - 4 - イル；

非置換であるか、または 1 位においてメトキシカルボニル、メチルスルホニル、メチルもしくはメチルカルボニルから選択される置換基で置換されているピロリジン - 3 - イル；あるいは

ジメチルアミン

から選択され、

R^2 は、

1 個の窒素原子、および N、O または S から独立に選択されるさらなる 0 個、1 個、2 個または 3 個のヘテロ原子を含有する $C_4 \sim C_7$ - ヘテロアリール ($C_4 \sim C_7$ - ヘテロアリールは、非置換であるか、あるいは

$C_1 \sim C_4$ - アルキル、

$C_1 \sim C_4$ - フルオロアルキル、

ヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ - アルキル、

ヒドロキシ - $C_1 \sim C_4$ - フルオロアルキル、

$C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、

$C_1 \sim C_4$ - フルオロアルコキシ、

非置換であるか、またはメチル、もしくはフルオロから独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されている $C_3 \sim C_6$ - シクロアルキル、

非置換であるか、またはメチル、もしくはフルオロから独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されている $C_3 \sim C_6$ - ヘテロシクロアルキル、

シアノ、

フルオロ、

アミノ、

$C_1 \sim C_4$ - アルキルアミノ、あるいは

$C_1 \sim C_4$ - ジアルキルアミノ

から独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されている)；

あるいは

非置換であるか、あるいは

$C_1 \sim C_4$ - フルオロアルキル、

非置換であるか、またはメチル、もしくはフルオロから独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されている $C_3 \sim C_6$ - シクロアルキル、

非置換であるか、またはメチル、もしくはフルオロから独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されている $C_3 \sim C_6$ - ヘテロシクロアルキル、

$C_1 \sim C_4$ - アルコキシ、

$C_1 \sim C_4$ - フルオロアルコキシ、

ヒドロキシ、

シアノ、

フルオロ、

アミノ、

$C_1 \sim C_4$ - アルキルアミノ、あるいは

$C_1 \sim C_4$ - ジアルキルアミノ

から独立に選択される 1 ~ 2 個の置換基で置換されている $C_2 \sim C_5$ - アルキニル

から選択され、

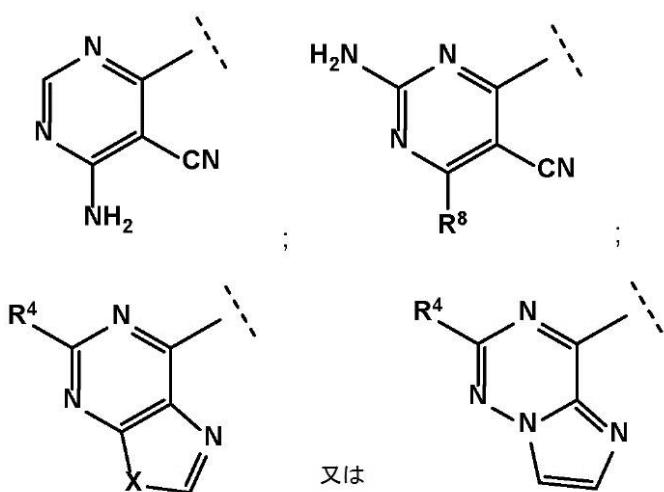
R^5 および R^6 は、水素、重水素またはフルオロから独立に選択され、

R^7 は、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、ヒドロキシ、フルオ

又またはメチルスルホニルアミンから選択され、

R^3 は、

【化 10】



から選択され、

式中、

R^4 は、水素またはアミノから選択され、

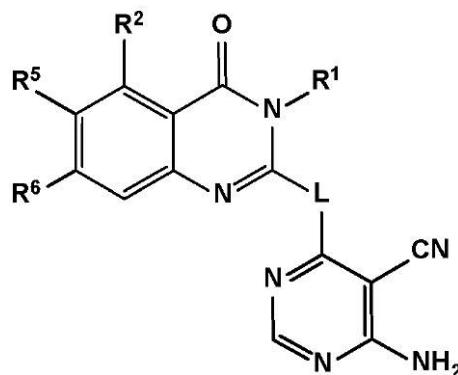
R^8 は、水素、メチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリジュウテロメチルまたはアミノから選択され、

X は、 NH 、 NMe または S から選択される]。

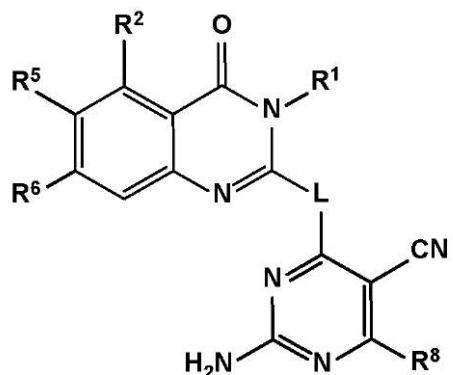
【請求項 5】

式 (I A)、(I B) または (I C) の化合物である、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

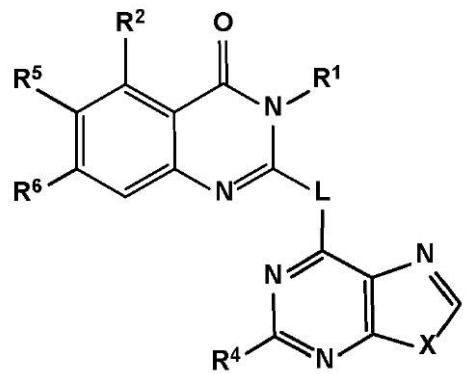
【化11】



(IA);



(IB); 又は

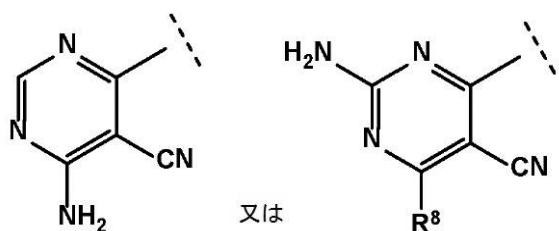


(IC)

【請求項6】

R³ が、

【化12】



又は

から選択され、

式中、

R⁸ は、メチルから選択される、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 7】

R² が、1 個の窒素原子、および N、O または S から独立に選択されるさらなる 0 個、1 個、2 個または 3 個のヘテロ原子を含有する C₅ ~ C₆ - ヘテロアリールであり、C₄ ~ C₇ - ヘテロアリールが、非置換であるか、あるいは

C₁ ~ C₄ - アルキル、

C₁ ~ C₄ - フルオロアルキル、

ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、

ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - フルオロアルキル、

C₁ ~ C₄ - アルコキシ、

C₁ ~ C₄ - フルオロアルコキシ、

非置換であるか、またはメチル、もしくはフルオロから独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されている C₃ ~ C₆ - シクロアルキル、

非置換であるか、またはメチル、もしくはフルオロから独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されている C₃ ~ C₆ - ヘテロシクロアルキル、あるいは

フルオロ

から独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されている、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 8】

R¹ が、非置換であるか、または

メチル、エチル、ジフルオロメチル、メトキシ、ジフルオロメトキシ、シクロプロピル、クロロもしくはフルオロ

から独立に選択される 1 個、2 個もしくは 3 個の置換基で置換されているフェニル；あるいは

非置換であるか、または

メチル、エチル、ジフルオロメチル、メトキシ、ジフルオロメトキシ、シクロプロピル、クロロもしくはフルオロ

から独立に選択される 1 個、2 個もしくは 3 個の置換基で置換されているピリジルである、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 9】

2 - アミノ - 4 - ((2S, 4S) - 2 - (6 - フルオロ - 5 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - オキソ - 3 - フェニル - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) - 6 - メチルピリミジン - 5 - カルボニトリル、

(S) - 4 - アミノ - 6 - (2 - (5 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - オキソ - 3 - フェニル - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - カルボニトリル、

(S) - 4 - アミノ - 6 - (2 - (5 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 4 - オキソ - 3 - フェニル - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - カルボニトリル、

(S) - 2 - アミノ - 4 - (2 - (5 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 4 - オキソ - 3 - フェニル - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 6 - メチルピリミジン - 5 - カルボニトリル、

(S) - 4 - アミノ - 6 - (2 - (6 - フルオロ - 5 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - オキソ - 3 - フェニル - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - カルボニトリル、

(S) - 2 - アミノ - 4 - (2 - (6 - フルオロ - 5 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - オキソ - 3 - フェニル - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 6 - メチルピリミジン - 5 - カルボニトリル、

2 - アミノ - 4 - ((2 S , 4 S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - (4 - オキソ - 3 - フェニル - 5 - (ピリジン - 3 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 6 - メチルピリミジン - 5 - カルボニトリル、
 2 - アミノ - 4 - ((2 S , 4 S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - (5 - (5 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 4 - オキソ - 3 - フェニル - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 6 - メチルピリミジン - 5 - カルボニトリル、
 2 - アミノ - 4 - ((2 S , 4 S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - (4 - オキソ - 3 - フェニル - 5 - (ピリミジン - 5 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 6 - メチルピリミジン - 5 - カルボニトリル、
 2 - アミノ - 4 - ((2 S , 4 S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - (5 - (4 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 4 - オキソ - 3 - フェニル - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 6 - メチルピリミジン - 5 - カルボニトリル、
 2 - アミノ - 4 - ((2 S , 4 S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - (5 - (1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - オキソ - 3 - フェニル - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 6 - メチルピリミジン - 5 - カルボニトリル、
 2 - アミノ - 4 - ((2 S , 4 S) - 2 - (5 - (2 - エトキシピリミジン - 5 - イル) - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 3 - フェニル - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) - 6 - メチルピリミジン - 5 - カルボニトリル、
 2 - アミノ - 4 - ((2 S , 4 S) - 4 - フルオロ - 2 - (5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - オキソ - 3 - フェニル - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 6 - メチルピリミジン - 5 - カルボニトリル、
 2 - アミノ - 4 - ((2 S , 4 S) - 2 - (6 - フルオロ - 5 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - 4 - オキソ - 3 - フェニル - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) - 6 - メチルピリミジン - 5 - カルボニトリル、
 (S) - 2 - アミノ - 4 - (2 - (5 - (2 - エトキシピリミジン - 5 - イル) - 4 - オキソ - 3 - フェニル - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 6 - メチルピリミジン - 5 - カルボニトリル、
 (S) - 4 - アミノ - 6 - (2 - (5 - (3 - ヒドロキシプロパ - 1 - イン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 3 - フェニル - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - カルボニトリル、または
 2 - アミノ - 4 - ((2 S , 4 S) - 4 - メトキシ - 2 - (5 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 4 - オキソ - 3 - フェニル - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 6 - メチルピリミジン - 5 - カルボニトリル、
 から選択される、請求項 1 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 1 0】

結晶形態の、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 1】

治療有効量の請求項 1 から 1 0 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩および 1 種または複数の薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。

【請求項 1 2】

治療有効量の請求項 1 から 1 0 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩および 1 種または複数の治療活性共薬剤を含む、組合せ医薬。

【請求項 1 3】

請求項 1 から 1 0 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む、クラス I P I 3 キナーゼの活性をモジュレートするための医薬組成物。

【請求項 1 4】

請求項 1 から 1 0 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩を含

む、関節リウマチ（R A）、尋常性天疱瘡（P V）、ブラジルの天疱瘡の固有の形態（ブラジル天疱瘡）、特発性血小板減少性紫斑病（I T P）、血栓性血小板減少性紫斑病（T T P）、自己免疫性溶血性貧血（A I H A）、後天性血友病A型（A H A）、全身性エリテマトーデス（S L E）、多発性硬化症（M S）、重症筋無力症（M G）、シェーグレン症候群（S S）（例えば、原発性シェーグレン症候群（p S S））、A N C A が関連する血管炎（例えば、ヴェゲナー病、顕微鏡的多発性血管炎またはチャーグ-ストラウス症候群）、寒冷グロブリン血症、虚血再灌流傷害、慢性自己免疫性じんま疹（C A U）、アレルギー（アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎、アレルギー性鼻炎）、グッドパスチャー症候群、移植片拒絶、造血起源のがん、重症および脳マラリア、トリパノソーマ症、リーシュマニア症、トキソプラズマ症および神経囊虫症から選択される障害または疾患を治療するための医薬組成物。

【請求項 1 5】

医薬として使用するための、請求項 1 から 1 0 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 1 6】

関節リウマチ（R A）、尋常性天疱瘡（P V）、ブラジルの天疱瘡の固有の形態（ブラジル天疱瘡）、特発性血小板減少性紫斑病（I T P）、血栓性血小板減少性紫斑病（T T P）、自己免疫性溶血性貧血（A I H A）、後天性血友病A型（A H A）、全身性エリテマトーデス（S L E）、多発性硬化症（M S）、重症筋無力症（M G）、シェーグレン症候群（S S）（例えば、原発性シェーグレン症候群（p S S））、A N C A が関連する血管炎（例えば、ヴェゲナー病、顕微鏡的多発性血管炎またはチャーグ-ストラウス症候群）、寒冷グロブリン血症、虚血再灌流傷害、慢性自己免疫性じんま疹（C A U）、アレルギー（アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、アレルギー性喘息、アレルギー性鼻炎と関連する喘息）、グッドパスチャー症候群、移植片拒絶、造血起源のがん、重症および脳マラリア、トリパノソーマ症、リーシュマニア症、トキソプラズマ症および神経囊虫症から選択される障害または疾患の治療における使用のための、請求項 1 から 1 0 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 1 7】

関節リウマチ（R A）、尋常性天疱瘡（P V）、ブラジルの天疱瘡の固有の形態（ブラジル天疱瘡）、特発性血小板減少性紫斑病（I T P）、血栓性血小板減少性紫斑病（T T P）、自己免疫性溶血性貧血（A I H A）、後天性血友病A型（A H A）、全身性エリテマトーデス（S L E）、多発性硬化症（M S）、重症筋無力症（M G）、シェーグレン症候群（S S）（例えば、原発性シェーグレン症候群（p S S））、A N C A が関連する血管炎（例えば、ヴェゲナー病、顕微鏡的多発性血管炎またはチャーグ-ストラウス症候群）、寒冷グロブリン血症、虚血再灌流傷害、慢性自己免疫性じんま疹（C A U）、アレルギー（アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、アレルギー性喘息、アレルギー性鼻炎と関連する喘息）、グッドパスチャー症候群、移植片拒絶、造血起源のがん、重症および脳マラリア、トリパノソーマ症、リーシュマニア症、トキソプラズマ症および神経囊虫症から選択される障害または疾患の治療のための医薬の製造における、請求項 1 から 1 0 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩の使用。

【請求項 1 8】

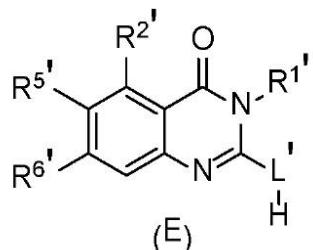
式（I）の請求項 1 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩の製造のためのプロセスまたは方法であって、

方法 A のステップ

[d 1] 加熱しながらアミン塩基の存在下で、または適切な P d 触媒 / リガンドの組合せならびに適切な塩基および有機溶媒を使用した通常のブッフルト - ハートウィッグ条件下で、

式（E）の化合物

【化13】



(式中、

R^1' は、請求項1において式(I)の化合物について定義されているような R^1 、または官能化ステップもしくは官能基調整ステップによって R^1 に移動することができる置換基であり、

R^2' は、請求項1において式(I)の化合物について定義されているような R^2 、または官能化ステップもしくは官能基調整ステップによって R^2 に移動することができる置換基であり、

R^5' は、請求項1において式(I)の化合物について定義されているような R^5 、または官能化ステップもしくは官能基調整ステップによって R^5 に移動することができる置換基であり、

R^6' は、請求項1において式(I)の化合物について定義されているような R^6 、または官能化ステップもしくは官能基調整ステップによって R^6 に移動することができる置換基であり、

L' は、請求項1において式(I)の化合物について定義されているような L 、または官能化ステップもしくは官能基調整ステップによって L に移動することができる置換基である)

と、

R^3' - Hal

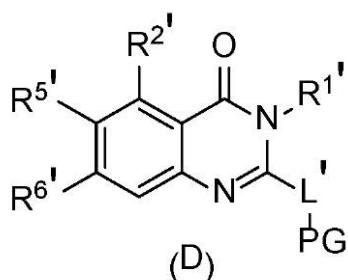
(式中、 R^3' は、請求項1において式(I)の化合物について定義されているような R^3 、または官能化ステップもしくは官能基調整ステップによって R^3 に移動することができる置換基であり、Halは、ハロゲンを表す)

とをカップリングさせるステップ、

任意選択でそれに続く官能化ステップまたは官能基調整ステップd1)を行い、前記式(E)の化合物は、

c1)式(D)の化合物

【化14】



(式中、PGは、適切な保護基を表し、他の置換基は、式(E)の化合物について定義した通りである)

からPGを脱保護するステップ、

任意選択でそれに続く官能化ステップまたは官能基調整ステップc1')

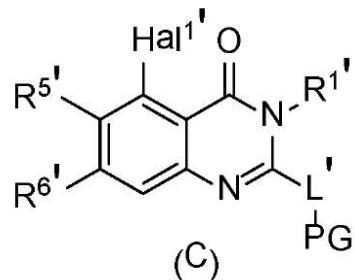
を含んで調製され、

前記式 (D) の化合物は、

b 1) 鈴木反応 (Y は、ボロン酸残基または環状もしくは非環状ボロネートエスチルである)、スタイル反応 (Y は、アルキルスタンニルである) あるいは菌頭カップリング (Y は、末端アルキンの H である) の通例の反応条件下で、

式 (C) の化合物

【化 15】



(式中、Hal¹ は、ハロゲンまたは擬ハロゲンを表し、他の置換基は、前記式 (D) の化合物について定義した通りである)

と、

R² , - Y

(- 式中、R² , - Y が、請求項 1 において式 (I) の化合物について R² について定義されているような C₄ ~ C₇ - ヘテロアリール、または官能化ステップもしくは官能基調整ステップによって C₄ ~ C₇ - ヘテロアリールに移動することができる置換基であるとき、

Y は、ボロン酸残基または環状もしくは非環状ボロラニル；またはアルキルスタンニルを表し、

あるいは

- 式中、R² , - Y が、請求項 1 において式 (I) の化合物について R² について定義されているような C₂ ~ C₅ - アルキニル、または官能化ステップもしくは官能基調整ステップによって C₂ ~ C₅ - アルキニルに移動することができる置換基であるとき、

Y は、H (末端アルキンについて) であるか、または Y は、アルキルスタンニル (非末端アルキン) を表す)

とをカップリングさせるステップ、

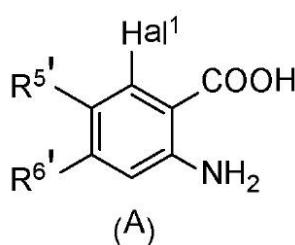
任意選択でそれに続く官能化ステップまたは官能基調整ステップ b 1')

を含んで調製され、

前記式 (C) の化合物は、

a) 式 (A) の化合物

【化 16】

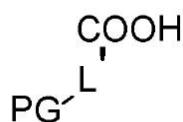


(式中、置換基は、前記式 (C) の化合物について定義した通りである)

と、

式 (B) の化合物

【化 1 7】



(B)

(式中、置換基は、前記式 (C) の化合物について定義した通りである)

とを反応させるステップ、

それに続く $\text{R}^1' \text{---} \text{NH}_2$ との反応

(式中、 R^1' は、式 (E) の化合物について定義した通りである)；

任意選択でそれに続く官能化ステップまたは官能基調整ステップ a')

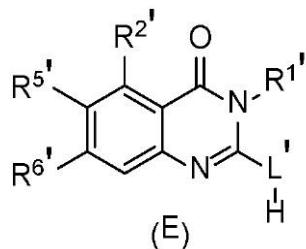
を含んで調製される] を含み、

あるいは代わりに、方法 B のステップ

[d 1) 加熱しながらアミン塩基の存在下で、または適切な Pd 触媒 / リガンドの組合せならびに適切な塩基および有機溶媒を使用した通常のブッファルト - ハートウィッギング条件下、

式 (E) の化合物

【化 1 8】



(式中、

R^1' は、請求項 1 において式 (I) の化合物について定義されているような R^1 、または官能化ステップもしくは官能基調整ステップによって R^1 に移動することができる置換基；

R^2' は、請求項 1 において式 (I) の化合物について定義されているような R^2 、または官能化ステップもしくは官能基調整ステップによって R^2 に移動することができる置換基であり、

R^5' は、請求項 1 において式 (I) の化合物について定義されているような R^5 、または官能化ステップもしくは官能基調整ステップによって R^5 に移動することができる置換基であり、

R^6' は、請求項 1 において式 (I) の化合物について定義されているような R^6 、または官能化ステップもしくは官能基調整ステップによって R^6 に移動することができる置換基であり、

L' は、請求項 1 において式 (I) の化合物について定義されているような L 、または官能化ステップもしくは官能基調整ステップによって L に移動することができる置換基である)

と、

$\text{R}^3' \text{---} \text{H a l}$

(式中、 R^3' は、請求項 1 において式 (I) の化合物について定義されているような R

³、または官能化ステップもしくは官能基調整ステップによって R³ に移動することができる置換基であり、H a l は、ハロゲンを表す)

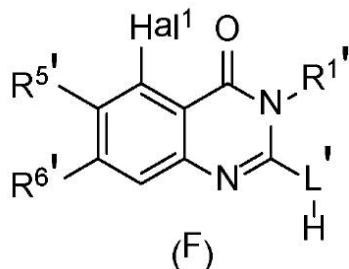
とをカップリングさせるステップ、

任意選択でそれに続く官能化ステップまたは官能基調整ステップ d 1) を行い、前記式 (E) の化合物は、

c 2) 鈴木反応 (Y は、ボロン酸残基または環状もしくは非環状ボロラニルである)、スティル反応 (Y は、アルキルスタンニルである) あるいは薦頭カップリング (Y は、末端アルキンの H である) の通例の反応条件下で、

式 (F) の化合物

【化 1 9】



(式中、H a l¹ は、ハロゲン、または擬ハロゲンを表し、他の置換基は、前記式 (E) の化合物について定義した通りである)

と、

R² , - Y

(- 式中、R² , が、請求項 1 において式 (I) の化合物について R² について定義されているような C₄ ~ C₇ - ヘテロアリール、または官能化ステップもしくは官能基調整ステップによって C₄ ~ C₇ - ヘテロアリールに移動することができる置換基であるとき、

Y は、ボロン酸残基または環状もしくは非環状ボロラニル；またはアルキルスタンニルを表し、

- 式中、R² , が、請求項 1 において式 (I) の化合物について R² について定義されているような C₂ ~ C₅ - アルキニル、または官能化ステップもしくは官能基調整ステップによって C₂ ~ C₅ - アルキニルに移動することができる置換基であるとき、

Y は、H (末端アルキンについて) であるか、または Y は、アルキルスタンニル (非末端アルキン) を表す)

とをカップリングさせるステップ、

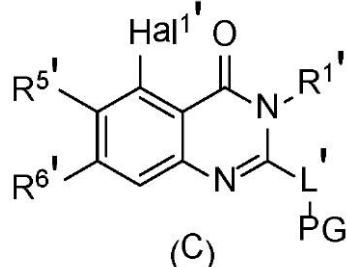
任意選択でそれに続く官能化ステップまたは官能基調整ステップ c 2 ')

を含んで調製され、

前記式 (F) の化合物は、

b 2) 式 (C) の化合物

【化 2 0】



(式中、PGは、適切な保護基を表し、他の置換基は、前記式(F)の化合物について定義した通りである)

からPGを脱保護するステップ、

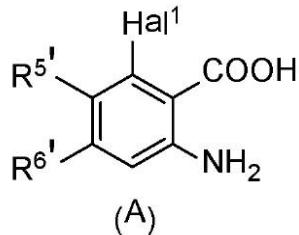
任意選択でそれに続く官能化ステップまたは官能基調整ステップb2')

を含んで調製され、

前記式(C)の化合物は、

a) 式(A)の化合物

【化21】

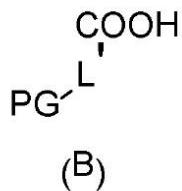


(式中、置換基は、前記式(C)の化合物について定義した通りである)

と、

式(B)の化合物

【化22】



(式中、置換基は、前記式(C)の化合物について定義した通りである)

とを反応させるステップ、

それに続くR1'-NH2との反応

(式中、R1'は、式(E)の化合物について定義した通りである)；

任意選択でそれに続く官能化ステップまたは官能基調整ステップa')

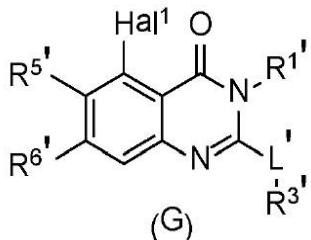
を含んで調製される]を含み、

あるいは代わりに、方法Cのステップ

[d2) 鈴木反応(Yは、ボロン酸残基または環状もしくは非環状ボロラニルである)、
スティル反応(Yは、アルキルスタンニルである)あるいは蘭頭カップリング(Yは、末端アルキンのHである)の通例の反応条件下で、

式(G)の化合物

【化23】



(式中、

Hal^1 は、ハロゲンまたは擬ハロゲンを表し、

R^1' は、請求項 1において式 (I) の化合物について定義されているような R^1 、または官能化ステップもしくは官能基調整ステップによって R^1 に移動することができる置換基であり、

R^5' は、請求項 1において式 (I) の化合物について定義されているような R^5 、または官能化ステップもしくは官能基調整ステップによって R^5 に移動することができる置換基であり、

R^6' は、請求項 1において式 (I) の化合物について定義されているような R^6 、または官能化ステップもしくは官能基調整ステップによって R^6 に移動することができる置換基であり、

L' は、請求項 1において式 (I) の化合物について定義されているような L 、または官能化ステップもしくは官能基調整ステップによって L に移動することができる置換基である)

と、

$\text{R}^2' - \text{Y}$

(- 式中、 R^2' が、請求項 1において式 (I) の化合物について R^2 について定義されているような $\text{C}_4 \sim \text{C}_7$ - ヘテロアリール、または官能化ステップもしくは官能基調整ステップによって $\text{C}_4 \sim \text{C}_7$ - ヘテロアリールに移動することができる置換基であるとき、

Y は、ボロン酸残基または環状もしくは非環状ボロラニル；またはアルキルスタンニルを表し、

- 式中、 R^2' が、請求項 1において式 (I) の化合物について R^2 について定義されているような $\text{C}_2 \sim \text{C}_5$ - アルキニル、または官能化ステップもしくは官能基調整ステップによって $\text{C}_2 \sim \text{C}_5$ - アルキニルに移動することができる置換基であるとき、

Y は、 H (末端アルキンについて) であるか、または Y は、アルキルスタンニル (非末端アルキン) を表す)

とをカップリングさせるステップ、

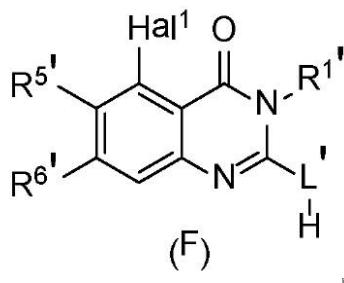
任意選択でそれに続く官能化ステップまたは官能基調整ステップ $\text{d}2'$) を行い、

前記式 (G) の化合物は、

c 3) 加熱しながらアミン塩基の存在下で、または適切な Pd 触媒 / リガンドの組合せならびに適切な塩基および有機溶媒を使用した通常のブッファルト - ハートウィッギング条件下で、

式 (F) の化合物

【化 24】



(式中、置換基は、式 (G) の化合物について定義した通りである)

と、

$\text{R}^3' - \text{Hal}$

(式中、

$R^{3'}$ は、請求項 1において式 (I) の化合物について定義されているような R^3 、または官能化ステップもしくは官能基調整ステップによって R^3 に移動することができる置換基であり、 Hal^1 は、ハロゲンを表す)

とをカップリングさせるステップ；

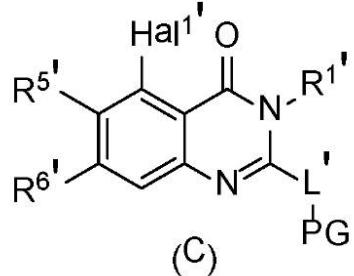
任意選択でそれに続く官能化ステップまたは官能基調整ステップ c 3')

を含んで調製され、

前記式 (F) の化合物は、

b 2) 式 (C) の化合物

【化 2 5】



(式中、 PG は、適切な保護基を表し、他の置換基は、式 (F) の化合物について定義した通りである)

から PG を脱保護するステップ；

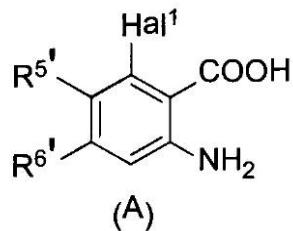
任意選択でそれに続く官能化ステップまたは官能基調整ステップ b 2')

を含んで調製され、

前記式 (C) の化合物は、

a) 式 (A) の化合物

【化 2 6】

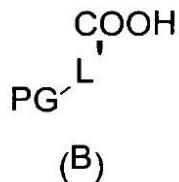


(式中、置換基は、式 (C) の化合物について定義した通りである)

と、

式 (B) の化合物

【化 2 7】



(式中、置換基は、式 (C) の化合物について定義した通りである)

とを反応させるステップ、

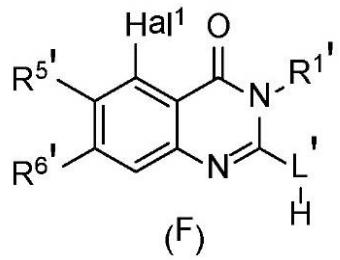
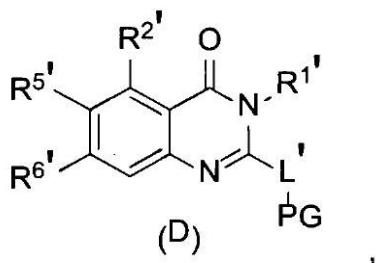
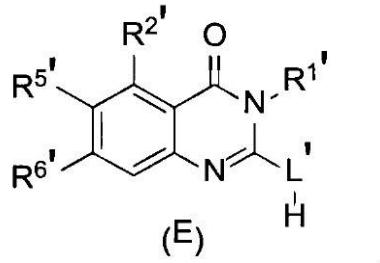
それに続く $R^1 - NH_2$ との反応

(式中、R¹、は、式(C)の化合物について定義した通りである)；任意選択でそれに続く官能化ステップまたは官能基調整ステップa'を含んで調製される]を含む、プロセスまたは方法。

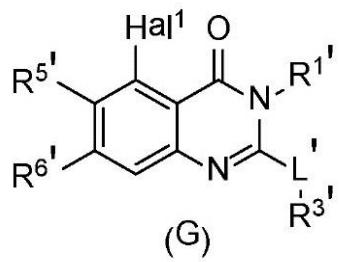
【請求項 19】

式の化合物から選択される中間体

【化 2 8】



,又は



(式中、

R^1' は、請求項 1において式 (I) の化合物について定義されているような R^1 、または官能化ステップもしくは官能基調整ステップによって R^1 に移動することができる置換基であり、

R^2' は、請求項 1において式 (I) の化合物について定義されているような R^2 、または官能化ステップもしくは官能基調整ステップによって R^2 に移動することができる置換基であり、

R⁵、は、請求項1において式(Ⅰ)の化合物について定義されているようなR⁵、ま

たは官能化ステップもしくは官能基調整ステップによって R⁵ に移動することができる置換基であり、

R⁶’ は、請求項 1において式 (I) の化合物について定義されているような R⁶、または官能化ステップもしくは官能基調整ステップによって R⁶ に移動することができる置換基であり、

L’ は、請求項 1において式 (I) の化合物について定義されているような L、または官能化ステップもしくは官能基調整ステップによって L に移動することができる置換基であり、

P G は、適切な保護基を表し、

H a l¹ は、ハロゲンを表す)。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0475

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0475】

【表11】

細胞アッセイ

実施例ID	細胞 P I 3 Kアルファ I C 5 0 [μ mol l-1]	細胞 P I 3 Kデルタ I C 5 0 [μ mol l-1]	細胞 P I 3 Kガンマ I C 5 0 [μ mol l-1]
1	2.2	0.003	0.032
2	1.3	0.003	n.d.
3	6.8	0.011	0.43
4	2.8	< 0.003	0.040
5	3.0	0.007	0.22
6	1.4	0.005	0.041
7	4.7	0.009	0.025
8	3.2	0.006	0.029
9	0.67	< 0.003	0.056
10	3.9	0.060	0.038
11	> 10	0.66	0.34
12	5.9	0.028	0.12
13	1.1	0.012	n.d.
14	3.3	0.008	0.21
15*	> 10	5.4	> 10
16	2.7	0.008	0.055
17	5.8	< 0.003	0.29
18	0.42	< 0.003	0.016
19	5.4	< 0.003	0.22
20	1.5	< 0.003	0.27
21	2.5	0.013	1.1
22	> 10	0.007	0.018
23	> 10	0.013	0.011
24	5.0	< 0.003	0.009
25	1.9	0.004	0.049
26	> 6.5	0.007	0.17
27	1.3	0.006	0.063
28	> 10	0.090	0.12
29	2.7	0.006	0.038

30	2.3	< 0.010	0.011
31	> 10	0.12	0.24
32	2.4	< 0.003	0.72
33	6.5	0.014	0.12

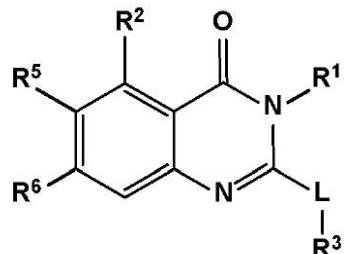
*酵素および細胞アッセイにおける実施例 15 についての生物学的データは、人工産物であると考えられる。

本発明は以下の態様を含む。

[1]

式 (I) の化合物

【化 8 3】



(I)

または薬学的に許容されるその塩

[式中、

R¹ は、

非置換であるか、または

メチル、エチル、ジフルオロメチル、メトキシ、ジフルオロメトキシ、シクロプロピル、
クロロもしくはフルオロ

から独立に選択される 1 個、 2 個もしくは 3 個の置換基で置換されているフェニル；

非置換であるか、または

メチル、エチル、ジフルオロメチル、メトキシ、ジフルオロメトキシ、シクロプロピル、
クロロもしくはフルオロ

から独立に選択される 1 個、 2 個もしくは 3 個の置換基で置換されているピリジル；

1 - メチルピラゾール - 5 - イル；

2 - メチルチオフェン - 5 - イル；

非置換であるか、または 1 位においてメチルで置換されている C₃ ~ C₆ - シクロアルキル；

テトラヒドロピラン - 4 - イル；

ピペリジン - 1 - イル；

モルホリン - 4 - イル；

非置換であるか、または 1 位においてメトキシカルボニル、メチルスルホニル、メチルもしくはメチルカルボニルから選択される置換基で置換されているピロリジン - 3 - イル；

あるいは

ジメチルアミン

から選択され、

R² は、

1 個の窒素原子、および N、O または S から独立に選択されるさらなる 0 個、1 個、2 個または 3 個のヘテロ原子を含有する C₄ ~ C₇ - ヘテロアリール (C₄ ~ C₇ - ヘテロアリールは、非置換であるか、あるいは

C₁ ~ C₄ - アルキル、

C₁ ~ C₄ - フルオロアルキル、

ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、

ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - フルオロアルキル、

C₁ ~ C₄ - アルコキシ、

C₁ ~ C₄ - フルオロアルコキシ、

非置換であるか、またはメチル、もしくはフルオロから独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されている C₃ ~ C₆ - シクロアルキル、

非置換であるか、またはメチル、もしくはフルオロから独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されている C₃ ~ C₆ - ヘテロシクロアルキル、

シアノ、

フルオロ、

アミノ、

C₁ ~ C₄ - アルキルアミノ、あるいは

C₁ ~ C₄ - ジアルキルアミノ

から独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されている) ;

あるいは

非置換であるか、あるいは

C₁ ~ C₄ - フルオロアルキル、

非置換であるか、またはメチル、もしくはフルオロから独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されている C₃ ~ C₆ - シクロアルキル、

非置換であるか、またはメチル、もしくはフルオロから独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されている C₃ ~ C₆ - ヘテロシクロアルキル、

C₁ ~ C₄ - アルコキシ、

C₁ ~ C₄ - フルオロアルコキシ、

ヒドロキシル、

シアノ、

フルオロ、

アミノ、

C₁ ~ C₄ - アルキルアミノ、あるいは

C₁ ~ C₄ - ジアルキルアミノ

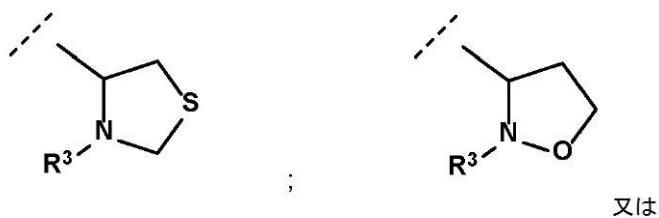
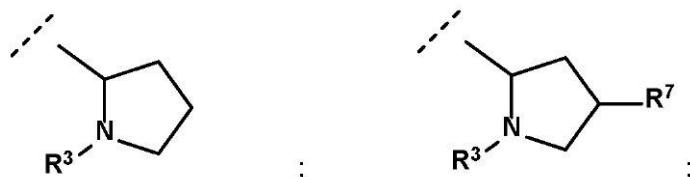
から独立に選択される 1 ~ 2 個の置換基で置換されている C₂ ~ C₅ - アルキニル

から選択され、

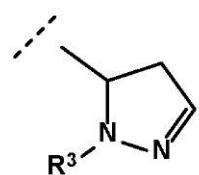
R⁵ および R⁶ は、水素、重水素またはフルオロから独立に選択され、

- L - R³ は、

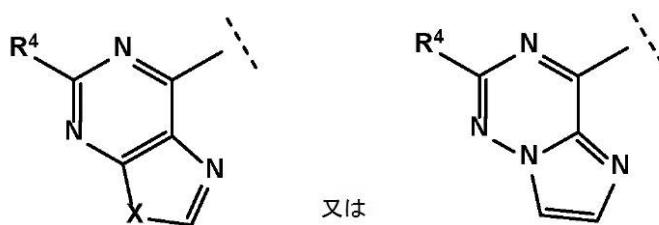
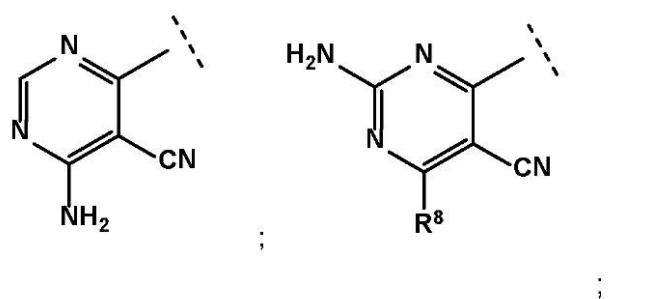
【化 8 4】



又は

から選択され、式中、R⁷ は、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、ヒドロキシ、フルオロまたはメチルスルホニルアミンから選択され、R³ は、

【化 8 5】



又は

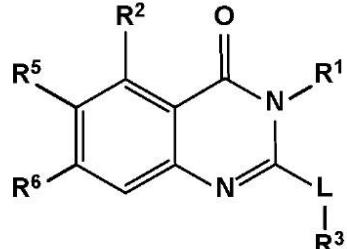
から選択され、式中、R⁴ は、水素またはアミノから選択され、

R⁸ は、水素、メチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリジュウテロメチルまたはアミノから選択され、

X は、N H、N M e または S から選択される】。

[2]

式 (I') の [1] に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩
【化 8 6】



(I')

[式中、

R¹ は、

非置換であるか、または

メチル、エチル、ジフルオロメチル、メトキシ、ジフルオロメトキシ、シクロプロピル、
クロロもしくはフルオロ

から独立に選択される 1 個、2 個もしくは 3 個の置換基で置換されているフェニル；

非置換であるか、または

メチル、エチル、ジフルオロメチル、メトキシ、ジフルオロメトキシ、シクロプロピル、
クロロもしくはフルオロ

から独立に選択される 1 個、2 個もしくは 3 個の置換基で置換されているピリジル；

1 - メチルピラゾール - 5 - イル；

2 - メチルチオフェン - 5 - イル；

非置換であるか、または 1 位においてメチルで置換されている C₃ ~ C₆ - シクロアルキル；

テトラヒドロピラン - 4 - イル；

ピペリジン - 1 - イル；

モルホリン - 4 - イル；

非置換であるか、または 1 位においてメトキシカルボニル、メチルスルホニル、メチルもしくはメチルカルボニルから選択される置換基で置換されているピロリジン - 3 - イル；

あるいは

ジメチルアミン

から選択され、

R² は、

1 個の窒素原子、および N、O または S から独立に選択されるさらなる 0 個、1 個、2 個または 3 個のヘテロ原子を含有する C₄ ~ C₇ - ヘテロアリール (C₄ ~ C₇ - ヘテロア

リールは、非置換であるか、あるいは

C₁ ~ C₄ - アルキル、

C₁ ~ C₄ - フルオロアルキル、

ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、

ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - フルオロアルキル、

C₁ ~ C₄ - アルコキシ、

C₁ ~ C₄ - フルオロアルコキシ、

非置換であるか、またはメチル、もしくはフルオロから独立に選択される 1 ~ 3 個の置換

基で置換されている C₃ ~ C₆ - シクロアルキル、

非置換であるか、またはメチル、もしくはフルオロから独立に選択される 1 ~ 3 個の置換

基で置換されている C₃ ~ C₆ - ヘテロシクロアルキル、

シアノ、

フルオロ、

アミノ、

C₁ ~ C₄ - アルキルアミノ、あるいは

C₁ ~ C₄ - ジアルキルアミノ

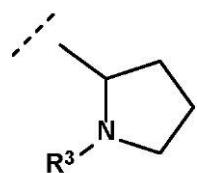
から独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されている) ;

であり、

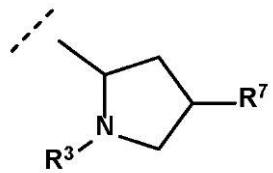
R⁵ および R⁶ は、水素、重水素またはフルオロから独立に選択され、

- L - R³ は、

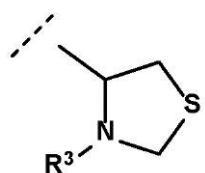
【化 8 7】



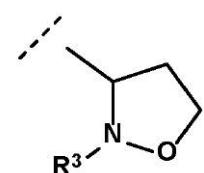
;



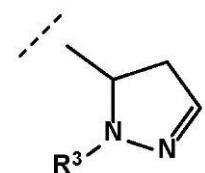
;



;



又は



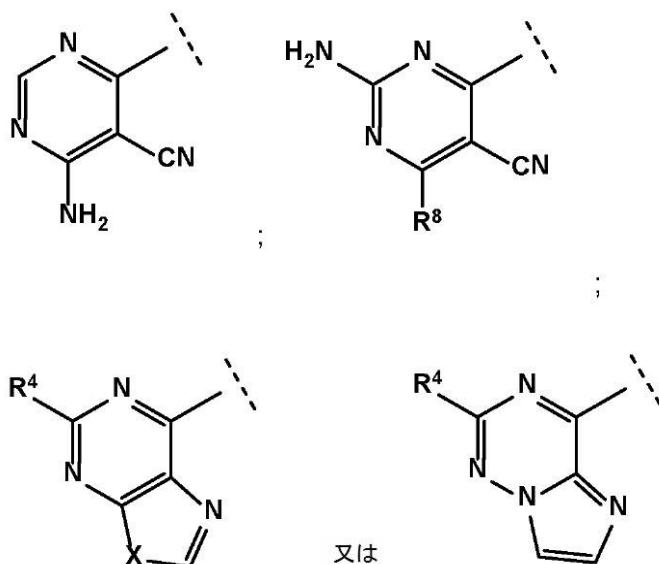
から選択され、

式中、

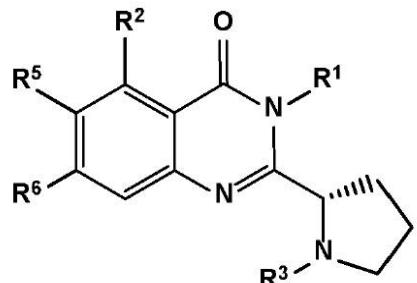
R⁷ は、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、ヒドロキシ、フルオロまたはメチルスルホニルアミンから選択され、

R³ は、

【化88】

から選択され、式中、R⁴ は、水素またはアミノから選択され、R⁸ は、水素、メチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリジュウテロメチルまたはアミノから選択され、X は、N H、N M e または S から選択される】。

[3]

式(Ia)の[1]もしくは[2]に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩
【化89】

(Ia)

[式中、

R¹ は、非置換であるか、またはメチル、エチル、ジフルオロメチル、メトキシ、ジフルオロメトキシ、シクロプロピル、
クロロもしくはフルオロから独立に選択される1個、2個もしくは3個の置換基で置換されているフェニル；非置換であるか、またはメチル、エチル、ジフルオロメチル、メトキシ、ジフルオロメトキシ、シクロプロピル、
クロロもしくはフルオロから独立に選択される1個、2個もしくは3個の置換基で置換されているピリジル；

1 - メチルピラゾール - 5 - イル；

2 - メチルチオフェン - 5 - イル；

非置換であるか、または 1 位においてメチルで置換されている C₃ ~ C₆ - シクロアルキル；

テトラヒドロピラン - 4 - イル；

ペペリジン - 1 - イル；

モルホリン - 4 - イル；

非置換であるか、または 1 位においてメトキシカルボニル、メチルスルホニル、メチルもしくはメチルカルボニルから選択される置換基で置換されているピロリジン - 3 - イル；あるいは

ジメチルアミン

から選択され、

R² は、

1 個の窒素原子、および N、O または S から独立に選択されるさらなる 0 個、1 個、2 個または 3 個のヘテロ原子を含有する C₄ ~ C₇ - ヘテロアリール (C₄ ~ C₇ - ヘテロアリールは、非置換であるか、あるいは

C₁ ~ C₄ - アルキル、

C₁ ~ C₄ - フルオロアルキル、

ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、

ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - フルオロアルキル、

C₁ ~ C₄ - アルコキシ、

C₁ ~ C₄ - フルオロアルコキシ、

非置換であるか、またはメチル、もしくはフルオロから独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されている C₃ ~ C₆ - シクロアルキル、

非置換であるか、またはメチル、もしくはフルオロから独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されている C₃ ~ C₆ - ヘテロシクロアルキル、

シアノ、

フルオロ、

アミノ、

C₁ ~ C₄ - アルキルアミノ、あるいは

C₁ ~ C₄ - ジアルキルアミノ

から独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されている)；

あるいは

非置換であるか、あるいは

C₁ ~ C₄ - フルオロアルキル、

非置換であるか、またはメチル、もしくはフルオロから独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されている C₃ ~ C₆ - シクロアルキル、

非置換であるか、またはメチル、もしくはフルオロから独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されている C₃ ~ C₆ - ヘテロシクロアルキル、

C₁ ~ C₄ - アルコキシ、

C₁ ~ C₄ - フルオロアルコキシ、

ヒドロキシ、

シアノ、

フルオロ、

アミノ、

C₁ ~ C₄ - アルキルアミノ、あるいは

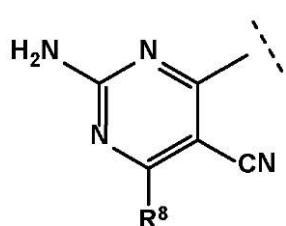
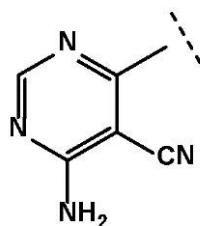
C₁ ~ C₄ - ジアルキルアミノ

から独立に選択される 1 ~ 2 個の置換基で置換されている C₂ ~ C₅ - アルキニル

から選択され、

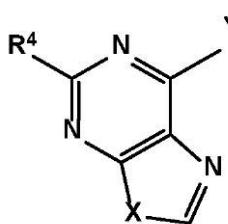
R⁵ および R⁶ は、水素、重水素またはフルオロから独立に選択され、

R³ は、
【化 9 0】

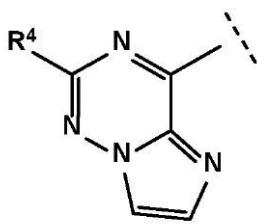


;

;



又は



から選択され、
式中、

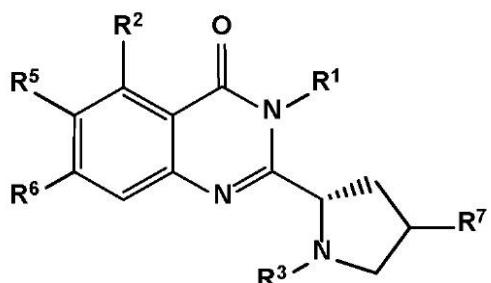
R⁴ は、水素またはアミノから選択され、

R⁸ は、水素、メチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリジュウテロメチルまたはアミノから選択され、

X は、N H、N M e または S から選択される】。

【4】

式(Ib)の[1]または[2]に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩
【化 9 1】



(Ib)

【式中、

R¹ は、

非置換であるか、または

メチル、エチル、ジフルオロメチル、メトキシ、ジフルオロメトキシ、シクロプロピル、
クロロもしくはフルオロ

から独立に選択される 1 個、2 個もしくは 3 個の置換基で置換されているフェニル；

非置換であるか、または

メチル、エチル、ジフルオロメチル、メトキシ、ジフルオロメトキシ、シクロプロピル、
クロロもしくはフルオロ

から独立に選択される 1 個、2 個もしくは 3 個の置換基で置換されているピリジル；

1 - メチルピラゾール - 5 - イル；

2 - メチルチオフェン - 5 - イル；

非置換であるか、または 1 位においてメチルで置換されている C₃ ~ C₆ - シクロアルキル；

テトラヒドロピラン - 4 - イル；

ペペリジン - 1 - イル；

モルホリン - 4 - イル；

非置換であるか、または 1 位においてメトキシカルボニル、メチルスルホニル、メチルもしくはメチルカルボニルから選択される置換基で置換されているピロリジン - 3 - イル；あるいは

ジメチルアミン

から選択され、

R² は、

1 個の窒素原子、および N、O または S から独立に選択されるさらなる 0 個、1 個、2 個または 3 個のヘテロ原子を含有する C₄ ~ C₇ - ヘテロアリール (C₄ ~ C₇ - ヘテロアリールは、非置換であるか、あるいは

C₁ ~ C₄ - アルキル、

C₁ ~ C₄ - フルオロアルキル、

ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、

ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - フルオロアルキル、

C₁ ~ C₄ - アルコキシ、

C₁ ~ C₄ - フルオロアルコキシ、

非置換であるか、またはメチル、もしくはフルオロから独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されている C₃ ~ C₆ - シクロアルキル、

非置換であるか、またはメチル、もしくはフルオロから独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されている C₃ ~ C₆ - ヘテロシクロアルキル、

シアノ、

フルオロ、

アミノ、

C₁ ~ C₄ - アルキルアミノ、あるいは

C₁ ~ C₄ - ジアルキルアミノ

から独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されている)；

あるいは

非置換であるか、あるいは

C₁ ~ C₄ - フルオロアルキル、

非置換であるか、またはメチル、もしくはフルオロから独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されている C₃ ~ C₆ - シクロアルキル、

非置換であるか、またはメチル、もしくはフルオロから独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されている C₃ ~ C₆ - ヘテロシクロアルキル、

C₁ ~ C₄ - アルコキシ、

C₁ ~ C₄ - フルオロアルコキシ、

ヒドロキシ、

シアノ、

フルオロ、

アミノ、

C₁ ~ C₄ - アルキルアミノ、あるいは

C₁ ~ C₄ - ジアルキルアミノ

から独立に選択される 1 ~ 2 個の置換基で置換されている C₂ ~ C₅ - アルキニル

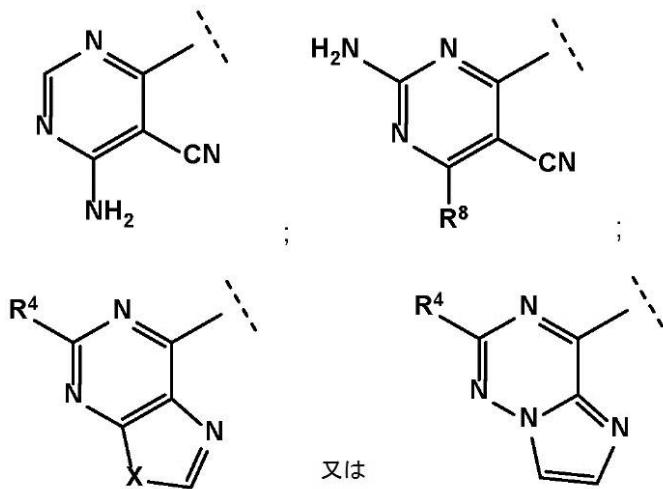
から選択され、

R⁵ および R⁶ は、水素、重水素またはフルオロから独立に選択され、

R⁷ は、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、ヒドロキシ、フルオロまたはメチルスルホニルアミンから選択され、

R³ は、

【化 9 2】



から選択され、

式中、

R⁴ は、水素またはアミノから選択され、

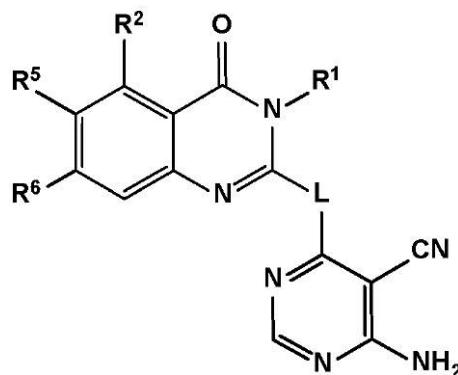
R⁸ は、水素、メチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリジュウテロメチルまたはアミノから選択され、

X は、N H、N M e または S から選択される]。

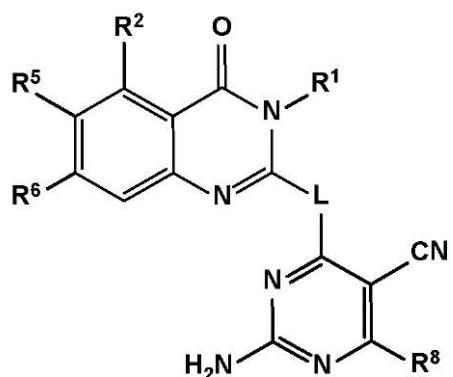
【 5 】

式 (I A)、(I B) または (I C) の化合物である、[1] から [4] のいずれかに記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

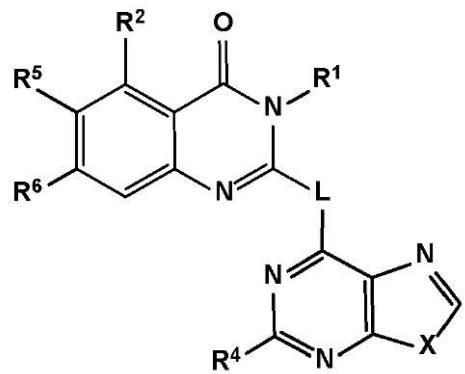
【化93】



(IA);



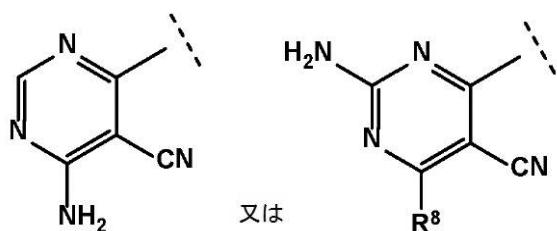
(IB); 又は



(IC)

[6]
 $\frac{R^3}{R^3}$ が、

【化94】

から選択され、

式中、

R⁸ は、メチルから選択される、[4] に記載の化合物。

[7]

R² が、1 個の窒素原子、および N、O または S から独立に選択されるさらなる 0 個、1 個、2 個または 3 個のヘテロ原子を含有する C₅ ~ C₆ - ヘテロアリールであり、C₄ ~ C₇ - ヘテロアリールが、非置換であるか、あるいは

C₁ ~ C₄ - アルキル、

C₁ ~ C₄ - フルオロアルキル、

ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - アルキル、

ヒドロキシ - C₁ ~ C₄ - フルオロアルキル、

C₁ ~ C₄ - アルコキシ、

C₁ ~ C₄ - フルオロアルコキシ、

非置換であるか、またはメチル、もしくはフルオロから独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されている C₃ ~ C₆ - シクロアルキル、

非置換であるか、またはメチル、もしくはフルオロから独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されている C₃ ~ C₆ - ヘテロシクロアルキル、あるいは

フルオロ

から独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されている、[1] から [5] のいずれかに記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

[8]

R¹ が、非置換であるか、または

メチル、エチル、ジフルオロメチル、メトキシ、ジフルオロメトキシ、シクロプロピル、
クロロもしくはフルオロ

から独立に選択される 1 個、2 個もしくは 3 個の置換基で置換されているフェニル；あるいは

非置換であるか、または

メチル、エチル、ジフルオロメチル、メトキシ、ジフルオロメトキシ、シクロプロピル、
クロロもしくはフルオロ

から独立に選択される 1 個、2 個もしくは 3 個の置換基で置換されているピリジルである
、[1] から [6] のいずれかに記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

[9]

2 - アミノ - 4 - ((2 S , 4 S) - 2 - (6 - フルオロ - 5 - (1 - メチル - 1 H -
ピラゾール - 4 - イル) - 4 - オキソ - 3 - フェニル - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2
- イル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) - 6 - メチルピリミジン - 5 - カルボ
ニトリル、

(S) - 4 - アミノ - 6 - (2 - (5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) -
4 - オキソ - 3 - フェニル - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) ピロリジン - 1 -
イル) ピリミジン - 5 - カルボニトリル、

(S) - 4 - アミノ - 6 - (2 - (5 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 4 - オ
キソ - 3 - フェニル - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル)
ピリミジン - 5 - カルボニトリル、

(S) - 2 - アミノ - 4 - (2 - (5 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 4 - オ
キソ - 3 - フェニル - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル)
- 6 - メチルピリミジン - 5 - カルボニトリル、

(S) - 4 - アミノ - 6 - (2 - (6 - フルオロ - 5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール
- 4 - イル) - 4 - オキソ - 3 - フェニル - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) ピ
ロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - カルボニトリル、

(S) - 2 - アミノ - 4 - (2 - (6 - フルオロ - 5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール
- 4 - イル) - 4 - オキソ - 3 - フェニル - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) ピ
ロリジン - 1 - イル) - 6 - メチルピリミジン - 5 - カルボニトリル、

2 - アミノ - 4 - ((2 S , 4 S) - 2 - (6 - フルオロ - 5 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 4 - オキソ - 3 - フェニル - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) - 6 - メチルピリミジン - 5 - カルボニトリル

4 - アミノ - 6 - ((2 S , 4 S) - 2 - (6 - フルオロ - 5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - オキソ - 3 - フェニル - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - カルボニトリル、
2 - アミノ - 4 - ((2 S , 4 S) - 2 - (6 - フルオロ - 5 - (2 - メトキシチアゾール - 5 - イル) - 4 - オキソ - 3 - フェニル - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) - 6 - メチルピリミジン - 5 - カルボニトリル

2 - アミノ - 4 - ((2 S , 4 S) - 4 - メトキシ - 2 - (5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - オキソ - 3 - フェニル - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 6 - メチルピリミジン - 5 - カルボニトリル、
2 - ((2 S , 4 S) - 1 - (2 - アミノ - 9 H - プリン - 6 - イル) - 4 - メトキシピロリジン - 2 - イル) - 5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 - フェニルキナゾリン - 4 (3 H) - オン、
(S) - 2 - アミノ - 4 - メチル - 6 - (2 - (5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - オキソ - 3 - フェニル - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - カルボニトリル、

(S) - 4 - アミノ - 6 - (2 - (5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - オキソ - 3 - (o - トリル) - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - カルボニトリル、

(S) - 4 - アミノ - 6 - (2 - (5 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - 4 - オキソ - 3 - フェニル - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - カルボニトリル、

2 - アミノ - 4 - ((2 S , 4 S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - (5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - オキソ - 3 - フェニル - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 6 - メチルピリミジン - 5 - カルボニトリル、

(S) - 2 - アミノ - 4 - メチル - 6 - (2 - (4 - オキソ - 3 - フェニル - 5 - (ピリミジン - 5 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - カルボニトリル、

(S) - 2 - アミノ - 4 - (2 - (5 - (5 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 4 - オキソ - 3 - フェニル - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 6 - メチルピリミジン - 5 - カルボニトリル、

(S) - 2 - アミノ - 4 - メチル - 6 - (2 - (5 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) - 4 - オキソ - 3 - フェニル - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - カルボニトリル、

(S) - 2 - アミノ - 4 - メチル - 6 - (2 - (4 - オキソ - 3 - フェニル - 5 - (ピリミジン - 3 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - カルボニトリル、

(S) - 2 - アミノ - 4 - (2 - (5 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 4 - オキソ - 3 - フェニル - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 6 - メチルピリミジン - 5 - カルボニトリル、

2 - アミノ - 4 - ((2 S , 4 S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - (5 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 4 - オキソ - 3 - フェニル - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 6 - メチルピリミジン - 5 - カルボニトリル、

2 - アミノ - 4 - ((2 S , 4 S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - (5 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) - 4 - オキソ - 3 - フェニル - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 6 - メチルピリミジン - 5 - カルボニトリル、

2 - アミノ - 4 - ((2 S , 4 S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - (4 - オキソ - 3 - フェニル - 5 - (ピリジン - 3 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 6 - メチルピリミジン - 5 - カルボニトリル、
 2 - アミノ - 4 - ((2 S , 4 S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - (5 - (5 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 4 - オキソ - 3 - フェニル - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 6 - メチルピリミジン - 5 - カルボニトリル、
 2 - アミノ - 4 - ((2 S , 4 S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - (4 - オキソ - 3 - フェニル - 5 - (ピリミジン - 5 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 6 - メチルピリミジン - 5 - カルボニトリル、
 2 - アミノ - 4 - ((2 S , 4 S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - (5 - (4 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 4 - オキソ - 3 - フェニル - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 6 - メチルピリミジン - 5 - カルボニトリル、
 2 - アミノ - 4 - ((2 S , 4 S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - (5 - (1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - オキソ - 3 - フェニル - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 6 - メチルピリミジン - 5 - カルボニトリル、
 2 - アミノ - 4 - ((2 S , 4 S) - 2 - (5 - (2 - エトキシピリミジン - 5 - イル) - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 3 - フェニル - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) - 6 - メチルピリミジン - 5 - カルボニトリル、
 2 - アミノ - 4 - ((2 S , 4 S) - 4 - フルオロ - 2 - (5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - オキソ - 3 - フェニル - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 6 - メチルピリミジン - 5 - カルボニトリル、
 2 - アミノ - 4 - ((2 S , 4 S) - 2 - (6 - フルオロ - 5 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - 4 - オキソ - 3 - フェニル - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) - 6 - メチルピリミジン - 5 - カルボニトリル、
 (S) - 2 - アミノ - 4 - (2 - (5 - (2 - エトキシピリミジン - 5 - イル) - 4 - オキソ - 3 - フェニル - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 6 - メチルピリミジン - 5 - カルボニトリル、
 (S) - 4 - アミノ - 6 - (2 - (5 - (3 - ヒドロキシプロパ - 1 - イン - 1 - イル) - 4 - オキソ - 3 - フェニル - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - カルボニトリル、または
 2 - アミノ - 4 - ((2 S , 4 S) - 4 - メトキシ - 2 - (5 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 4 - オキソ - 3 - フェニル - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 6 - メチルピリミジン - 5 - カルボニトリル、
 から選択される、[1] に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

[10]

結晶形態の、[1] に記載の化合物。

[11]

治療有効量の[1] から[10] のいずれかに記載の化合物または薬学的に許容されるその塩および 1 種または複数の薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。

[12]

治療有効量の[1] から[10] のいずれかに記載の化合物または薬学的に許容されるその塩および 1 種または複数の治療活性共薬剤を含む、組合せ医薬。

[13]

対象に治療有効量の[1] から[10] のいずれかに記載の化合物または薬学的に許容されるその塩を投与することを含む、前記対象においてクラス I P I 3 キナーゼの活性をモジュレートする方法。

[14]

対象に治療有効量の[1]から[10]のいずれかに記載の化合物または薬学的に許容されるその塩を投与することを含む、関節リウマチ(RA)、尋常性天疱瘡(PV)、ブラジルの天疱瘡の固有の形態(ブラジル天疱瘡)、特発性血小板減少性紫斑病(ITP)、血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)、自己免疫性溶血性貧血(AIHA)、後天性血友病A型(AHA)、全身性エリテマトーデス(SEL)、多発性硬化症(MS)、重症筋無力症(MG)、シェーグレン症候群(SS)(例えば、原発性シェーグレン症候群(pSS))、ANCAが関連する血管炎(例えば、韦格ナー病、顕微鏡的多発性血管炎またはチャーグ-ストラウス症候群)、寒冷グロブリン血症、虚血再灌流傷害、慢性自己免疫性じんま疹(CAU)、アレルギー(アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎、アレルギー性鼻炎)、グッドパスチャー症候群、移植片拒絶、造血起源のがん、重症および脳マラリア、トリパノソーマ症、リーシュマニア症、トキソプラズマ症および神経囊虫症から選択される障害または疾患を治療する方法。

[15]

医薬として使用するための、[1]から[10]のいずれかに記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

[16]

関節リウマチ(RA)、尋常性天疱瘡(PV)、ブラジルの天疱瘡の固有の形態(ブラジル天疱瘡)、特発性血小板減少性紫斑病(ITP)、血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)、自己免疫性溶血性貧血(AIHA)、後天性血友病A型(AHA)、全身性エリテマトーデス(SEL)、多発性硬化症(MS)、重症筋無力症(MG)、シェーグレン症候群(SS)(例えば、原発性シェーグレン症候群(pSS))、ANCAが関連する血管炎(例えば、韦格ナー病、顕微鏡的多発性血管炎またはチャーグ-ストラウス症候群)、寒冷グロブリン血症、虚血再灌流傷害、慢性自己免疫性じんま疹(CAU)、アレルギー(アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、アレルギー性喘息、アレルギー性鼻炎と関連する喘息)、グッドパスチャー症候群、移植片拒絶、造血起源のがん、重症および脳マラリア、トリパノソーマ症、リーシュマニア症、トキソプラズマ症および神経囊虫症から選択される障害または疾患の治療における使用のための、[1]から[10]のいずれかに記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

[17]

関節リウマチ(RA)、尋常性天疱瘡(PV)、ブラジルの天疱瘡の固有の形態(ブラジル天疱瘡)、特発性血小板減少性紫斑病(ITP)、血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)、自己免疫性溶血性貧血(AIHA)、後天性血友病A型(AHA)、全身性エリテマトーデス(SEL)、多発性硬化症(MS)、重症筋無力症(MG)、シェーグレン症候群(SS)(例えば、原発性シェーグレン症候群(pSS))、ANCAが関連する血管炎(例えば、韦格ナー病、顕微鏡的多発性血管炎またはチャーグ-ストラウス症候群)、寒冷グロブリン血症、虚血再灌流傷害、慢性自己免疫性じんま疹(CAU)、アレルギー(アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、アレルギー性喘息、アレルギー性鼻炎と関連する喘息)、グッドパスチャー症候群、移植片拒絶、造血起源のがん、重症および脳マラリア、トリパノソーマ症、リーシュマニア症、トキソプラズマ症および神経囊虫症から選択される障害または疾患の治療のための医薬の製造における、[1]から[10]のいずれかに記載の化合物または薬学的に許容されるその塩の使用。

[18]

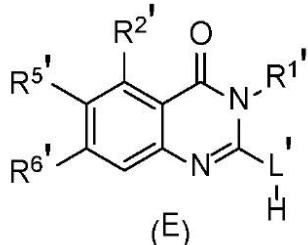
式(I)の[1]に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩の製造のためのプロセスまたは方法であって、

方法Aのステップ

[d1] 加熱しながらアミン塩基の存在下で、または適切なPd触媒/リガンドの組合せならびに適切な塩基および有機溶媒を使用した通常のブッフルト-ハートウィッジ条件下、

式(E)の化合物

【化95】



(式中、

R¹’は、[1]において式(I)の化合物について定義されているようなR¹、または官能化ステップもしくは官能基調整ステップによってR¹に移動することができる置換基であり、

R²’は、[1]において式(I)の化合物について定義されているようなR²、または官能化ステップもしくは官能基調整ステップによってR²に移動することができる置換基であり、

R⁵’は、[1]において式(I)の化合物について定義されているようなR⁵、または官能化ステップもしくは官能基調整ステップによってR⁵に移動することができる置換基であり、

R⁶’は、[1]において式(I)の化合物について定義されているようなR⁶、または官能化ステップもしくは官能基調整ステップによってR⁶に移動することができる置換基であり、

L’は、[1]において式(I)の化合物について定義されているようなL、または官能化ステップもしくは官能基調整ステップによってLに移動することができる置換基である)

と、

R³’ - Hal

(式中、R³’は、[1]において式(I)の化合物について定義されているようなR³、または官能化ステップもしくは官能基調整ステップによってR³に移動することができる置換基であり、Halは、ハロゲンを表す)

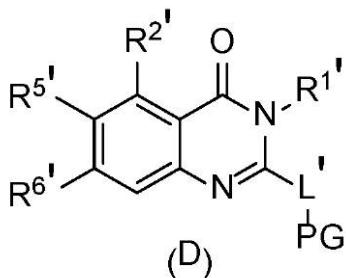
とをカップリングさせるステップ、

任意選択でそれに続く官能化ステップまたは官能基調整ステップd1)を行い、

前記式(E)の化合物は、

c1)式(D)の化合物

【化96】



(式中、PGは、適切な保護基を表し、他の置換基は、式(E)の化合物について定義した通りである)

からPGを脱保護するステップ、

任意選択でそれに続く官能化ステップまたは官能基調整ステップc1')

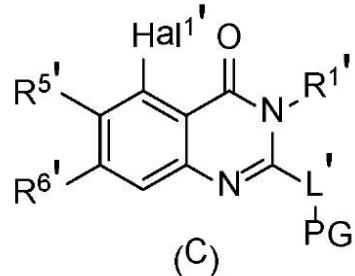
を含んで調製され、

前記式 (D) の化合物は、

b 1) 鈴木反応 (Yは、ボロン酸残基または環状もしくは非環状ボロネートエステルである)、スティル反応 (Yは、アルキルスタンニルである) あるいは菌頭カップリング (Yは、末端アルキンのHである) の通例の反応条件下で、

式 (C) の化合物

【化97】



(式中、Hal¹は、ハロゲンまたは擬ハロゲンを表し、他の置換基は、前記式 (D) の化合物について定義した通りである)

と、

R² , - Y

(- 式中、R² , が、[1]において式 (I) の化合物についてR²について定義されているようなC₄ ~ C₇ - ヘテロアリール、または官能化ステップもしくは官能基調整ステップによってC₄ ~ C₇ - ヘテロアリールに移動することができる置換基であるとき、

Yは、ボロン酸残基または環状もしくは非環状ボロラニル；またはアルキルスタンニルを表し、

あるいは

- 式中、R² , が、[1]において式 (I) の化合物についてR²について定義されているようなC₂ ~ C₅ - アルキニル、または官能化ステップもしくは官能基調整ステップによってC₂ ~ C₅ - アルキニルに移動することができる置換基であるとき、

Yは、H (末端アルキンについて)であるか、またはYは、アルキルスタンニル (非末端アルキン)を表す)

とをカップリングさせるステップ、

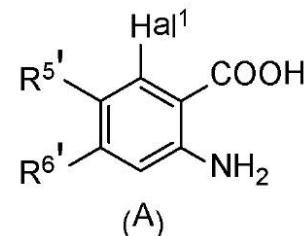
任意選択でそれに続く官能化ステップまたは官能基調整ステップ b 1')

を含んで調製され、

前記式 (C) の化合物は、

a) 式 (A) の化合物

【化98】

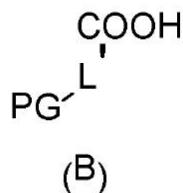


(式中、置換基は、前記式 (C) の化合物について定義した通りである)

と、

式 (B) の化合物

【化99】



(式中、置換基は、前記式(C)の化合物について定義した通りである)

とを反応させるステップ、

それに続く R^1 - NH_2 との反応(式中、 R^1 は、式(E)の化合物について定義した通りである)；任意選択でそれに続く官能化ステップまたは官能基調整ステップ a')

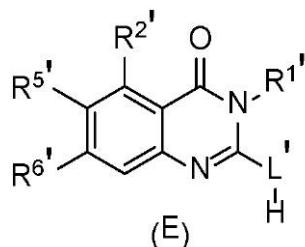
を含んで調製される]を含み、

あるいは代わりに、方法Bのステップ

[d1) 加熱しながらアミン塩基の存在下で、または適切なPd触媒/リガンドの組合せならびに適切な塩基および有機溶媒を使用した通例のブッファルト-ハートウィッギング条件下、

式(E)の化合物

【化100】



(式中、

 R^1 は、[1]において式(I)の化合物について定義されているような R^1 、または官能化ステップもしくは官能基調整ステップによって R^1 に移動することができる置換基； R^2 は、[1]において式(I)の化合物について定義されているような R^2 、または官能化ステップもしくは官能基調整ステップによって R^2 に移動することができる置換基であり、 R^5 は、[1]において式(I)の化合物について定義されているような R^5 、または官能化ステップもしくは官能基調整ステップによって R^5 に移動することができる置換基であり、 R^6 は、[1]において式(I)の化合物について定義されているような R^6 、または官能化ステップもしくは官能基調整ステップによって R^6 に移動することができる置換基であり、 L' は、[1]において式(I)の化合物について定義されているような L' 、または官能化ステップもしくは官能基調整ステップによって L' に移動することができる置換基である)

と、

 R^3 - Hal (式中、 R^3 は、[1]において式(I)の化合物について定義されているような R^3 、または官能化ステップもしくは官能基調整ステップによって R^3 に移動することができ

る置換基であり、H a 1 は、ハロゲンを表す)

とをカップリングさせるステップ、

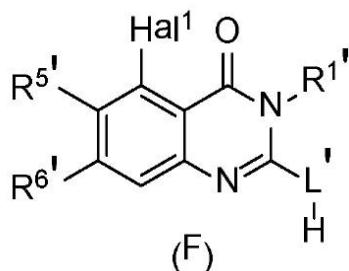
任意選択でそれに続く官能化ステップまたは官能基調整ステップ d 1) を行い、

前記式 (E) の化合物は、

c 2) 鈴木反応 (Y は、ボロン酸残基または環状もしくは非環状ボロラニルである) 、スティル反応 (Y は、アルキルスタンニルである) あるいは菌頭カップリング (Y は、末端アルキンの H である) の通例の反応条件下で、

式 (F) の化合物

【化 101】



(式中、H a 1 ' は、ハロゲン、または擬ハロゲンを表し、他の置換基は、前記式 (E) の化合物について定義した通りである)

と、

R 2 ' - Y

(- 式中、R 2 ' が、[1] において式 (I) の化合物について R 2 について定義されているような C 4 ~ C 7 - ヘテロアリール、または官能化ステップもしくは官能基調整ステップによって C 4 ~ C 7 - ヘテロアリールに移動することができる置換基であるとき、

Y は、ボロン酸残基または環状もしくは非環状ボロラニル；またはアルキルスタンニルを表し、

- 式中、R 2 ' が、[1] において式 (I) の化合物について R 2 について定義されているような C 2 ~ C 5 - アルキニル、または官能化ステップもしくは官能基調整ステップによって C 2 ~ C 5 - アルキニルに移動することができる置換基であるとき、

Y は、H (末端アルキンについて) であるか、または Y は、アルキルスタンニル (非末端アルキン) を表す)

とをカップリングさせるステップ、

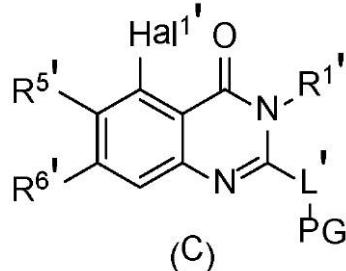
任意選択でそれに続く官能化ステップまたは官能基調整ステップ c 2 ')

を含んで調製され、

前記式 (F) の化合物は、

b 2) 式 (C) の化合物

【化 102】



(式中、PG は、適切な保護基を表し、他の置換基は、前記式 (F) の化合物について定

義した通りである)

からPGを脱保護するステップ、

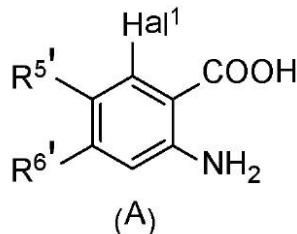
任意選択でそれに続く官能化ステップまたは官能基調整ステップb2')

を含んで調製される、

前記式(C)の化合物は、

a)式(A)の化合物

【化103】

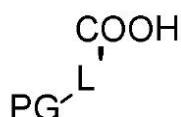


(式中、置換基は、前記式(C)の化合物について定義した通りである)

と、

式(B)の化合物

【化104】



(B)

(式中、置換基は、前記式(C)の化合物について定義した通りである)

とを反応させるステップ、

それに続くR^{1'}-NH₂との反応

(式中、R^{1'}は、式(E)の化合物について定義した通りである)；

任意選択でそれに続く官能化ステップまたは官能基調整ステップa')

を含んで調製される]を含み、

あるいは代わりに、方法Cのステップ

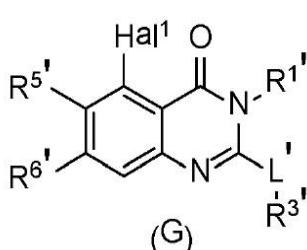
[d2)鈴木反応(Yは、ボロン酸残基または環状もしくは非環状ボロラニルである)、

スティル反応(Yは、アルキルスタンニルである)あるいは蘭頭カップリング(Yは、未

端アルキンのHである)の通例の反応条件下で、

式(G)の化合物

【化105】



(式中、

H a l¹ は、ハロゲンまたは擬ハロゲンを表し、

R¹' は、[1]において式(I)の化合物について定義されているような R¹、または官能化ステップもしくは官能基調整ステップによって R¹ に移動することができる置換基であり、

R⁵' は、[1]において式(I)の化合物について定義されているような R⁵、または官能化ステップもしくは官能基調整ステップによって R⁵ に移動することができる置換基であり、

R⁶' は、[1]において式(I)の化合物について定義されているような R⁶、または官能化ステップもしくは官能基調整ステップによって R⁶ に移動することができる置換基であり、

L' は、[1]において式(I)の化合物について定義されているような L、または官能化ステップもしくは官能基調整ステップによって L に移動することができる置換基である)

と、

R²' - Y

(- 式中、R²' が、[1]において式(I)の化合物について R² について定義されているような C₄ ~ C₇ - ヘテロアリール、または官能化ステップもしくは官能基調整ステップによって C₄ ~ C₇ - ヘテロアリールに移動することができる置換基であるとき、

Y は、ボロン酸残基または環状もしくは非環状ボロラニル；またはアルキルスタンニルを表し、

- 式中、R²' が、[1]において式(I)の化合物について R² について定義されているような C₂ ~ C₅ - アルキニル、または官能化ステップもしくは官能基調整ステップによって C₂ ~ C₅ - アルキニルに移動することができる置換基であるとき、

Y は、H (末端アルキンについて) であるか、または Y は、アルキルスタンニル (非末端アルキン) を表す)

とをカップリングさせるステップ、

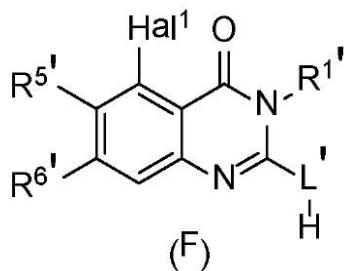
任意選択でそれに続く官能化ステップまたは官能基調整ステップ d₂') を行い、

前記式(G)の化合物は、

c₃) 加熱しながらアミン塩基の存在下で、または適切な Pd 触媒 / リガンドの組合せならびに適切な塩基および有機溶媒を使用した通常のバッフルバルト - ハートウィッギング条件下で、

式(F)の化合物

【化 106】



(式中、置換基は、式(G)の化合物について定義した通りである)

と、

R³' - H a l

(式中、

R³' は、[1]において式(I)の化合物について定義されているような R³、または官能化ステップもしくは官能基調整ステップによって R³ に移動することができる置換基であり、H a l は、ハロゲンを表す)

とをカップリングさせるステップ；

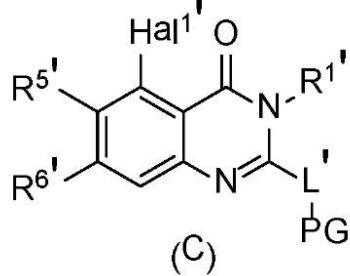
任意選択でそれに続く官能化ステップまたは官能基調整ステップ c 3')

を含んで調製され、

前記式 (F) の化合物は、

b 2) 式 (C) の化合物

【化 1 0 7】



(式中、PGは、適切な保護基を表し、他の置換基は、式(F)の化合物について定義した通りである)

からPGを脱保護するステップ；

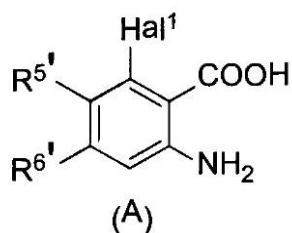
任意選択でそれに続く官能化ステップまたは官能基調整ステップ b 2')

を含んで調製され、

前記式 (C) の化合物は、

a) 式 (A) の化合物

【化 1 0 8】

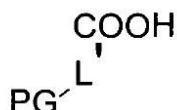


(式中、置換基は、式(C)の化合物について定義した通りである)

と、

式 (B) の化合物

【化 1 0 9】



(B)

(式中、置換基は、式(C)の化合物について定義した通りである)

とを反応させるステップ、

それに続く R¹' - NH₂ との反応

(式中、R¹' は、式(C)の化合物について定義した通りである)；

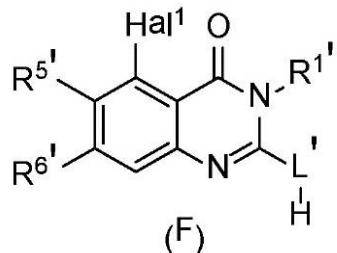
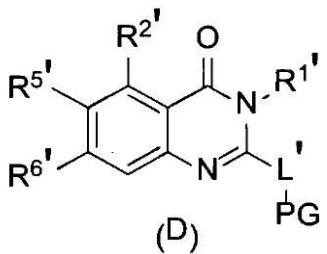
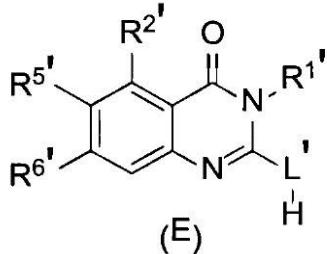
任意選択でそれに続く官能化ステップまたは官能基調整ステップ a')

を含んで調製される]を含む、プロセスまたは方法。

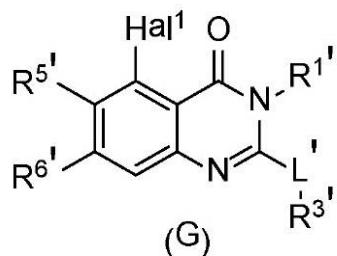
[19]

式の化合物から選択される中間体

【化110】



,又は



(式中、

R^1' は、[1]において式(I)の化合物について定義されているような R^1 、または官能化ステップもしくは官能基調整ステップによって R^1 に移動することができる置換基であり、

R^2' は、[1]において式(I)の化合物について定義されているような R^2 、または官能化ステップもしくは官能基調整ステップによって R^2 に移動することができる置換基であり、

R^5' は、[1]において式(I)の化合物について定義されているような R^5 、または官能化ステップもしくは官能基調整ステップによって R^5 に移動することができる置換基であり、

R^6' は、[1]において式(I)の化合物について定義されているような R^6 、また

は官能化ステップもしくは官能基調整ステップによって R⁶ に移動することができる置換基であり、

L' は、[1]において式(I)の化合物について定義されているような L、または官能化ステップもしくは官能基調整ステップによって L に移動することができる置換基であり、

P G は、適切な保護基を表し、

H a l¹ は、ハロゲンを表す)。