(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2012-508236
(P2012-508236A)
(43)公表日　平成24年4月5日(2012.4.5)

| (51)Int.Cl. | | F I | | テーマコード（参考） |
|---|---|---|---|---|
| ***C07D 487/04*** | ***(2006.01)*** | C07D 487/04 | 140 | 4C050 |
| ***A61K 31/5377*** | ***(2006.01)*** | C07D 487/04 | 143 | 4C072 |
| ***C07D 519/00*** | ***(2006.01)*** | C07D 487/04 | CSP | 4C086 |
| ***A61P 43/00*** | ***(2006.01)*** | A61K 31/5377 | | |
| ***A61P 35/00*** | ***(2006.01)*** | C07D 519/00 | 301 | |

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 75 頁）　最終頁に続く

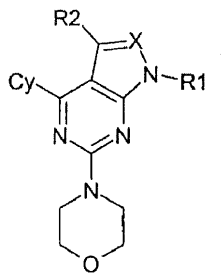
(21)出願番号　特願2011-535571 (P2011-535571)
(86)(22)出願日　平成21年11月11日 (2009.11.11)
(85)翻訳文提出日　平成23年6月24日 (2011.6.24)
(86)国際出願番号　PCT/US2009/006071
(87)国際公開番号　WO2010/056320
(87)国際公開日　平成22年5月20日 (2010.5.20)
(31)優先権主張番号　61/214,828
(32)優先日　平成21年4月28日 (2009.4.28)
(33)優先権主張国　米国 (US)
(31)優先権主張番号　61/199,019
(32)優先日　平成20年11月11日 (2008.11.11)
(33)優先権主張国　米国 (US)

(71)出願人　510333069
エックスカバリー　ホールディング　カンパニー　エルエルシー
アメリカ合衆国，フロリダ州　３３４０１，ウエスト　パーム　ビーチ，スイート　５０１，サウス　フラグラー　ドライブ　５０１
(74)代理人　100114775
弁理士　高岡　亮一
(74)代理人　100121511
弁理士　小田　直
(72)発明者　リャン，コンキン
アメリカ合衆国，フロリダ州　３３４１０，パーム　ビーチ　ガーデンズ，１０３７　ビントナー　ブルバード
最終頁に続く

(54)【発明の名称】ＰＩ３Ｋ／ｍＴＯＲキナーゼ阻害剤

(57)【要約】
６－モルホリン－４－イル－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジンおよび２－モルホリン－４－イル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン誘導体は、ＰＩ３および／またはｍＴＯＲキナーゼの阻害剤としての予期せぬ薬物特性を有し、癌、免疫異常、心血管疾患、ウイルス感染、炎症、代謝／内分泌異常および神経障害などの異常なＰＩ３Ｋ／ｍＴＯＲ活性に関連する疾患の治療に有用である。
【選択図】なし

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式ＩＩの化合物：
【化１】

II 

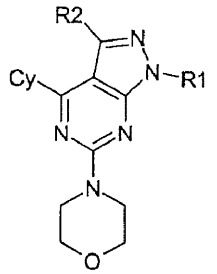

あるいはその塩、プロドラッグ、そのプロドラッグの塩、その水和物、溶媒和物または多形体（式中、ＸはＮまたはＣＲ’であり、Ｃｙは、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクロであって、それぞれが場合により$Z_1$、$Z_2$および$Z_3$で置換されており、$R_1$、$R_2$およびＲ’は独立して、水素、アルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクロであって、それぞれが場合により$Z_1$、$Z_2$および$Z_3$で置換されており、
$Z_1$、$Z_2$および$Z_3$はそれぞれ独立して、
（１）水素または$Z_6$（ここで、$Z_6$は（ｉ）アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアリールアルキル、アルキルアリール、シクロアルキルアリール、ヘテロシクロまたはヘテロシクロアルキル、（ｉｉ）アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアリールアルキル、アルキルアリール、シクロアルキルアリール、ヘテロシクロまたはヘテロシクロアルキルから選択される１つまたは複数の基で置換されている（ｉ）の基、あるいは（ｉｉｉ）以下の基（２）～（１２）のうちの１つまたは複数で置換されている（ｉ）または（ｉｉ）の基である）であり：
（２）－ＯＨまたは－$OZ_{16}$、
（３）－ＳＨまたは－$SZ_{16}$、
（４）－$C(O)_2H$、$C(O)_qZ_{16}$、－$C(O)NZ_{17}Z_{18}$、－$C(O)C(O)NZ_{17}Z_{18}$または－$O-C(O)_qZ_{16}$（式中、ｑは１または２である）、
（５）－$SO_3H$、－$S(O)_qZ_{16}$または－$S(O)_qNZ_{17}Z_{18}$、
（６）ハロ、
（７）シアノ、
（８）ニトロ、
（９）－$Z_4-NZ_{17}Z_{18}$、
（１０）－$Z_4-N(Z_{18})-Z_5-NZ_{19}Z_{20}$、
（１１）オキソ、
（１２）－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－$Z_{16}$、
（１３）$Z_1$、$Z_2$および$Z_3$のうちのいずれか２つは一緒になって、アルキレン、アルケニレン、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクロであってもよく、それらが結合する原子と一緒になって３～８員の飽和もしくは不飽和環を形成し、
$Z_4$および$Z_5$はそれぞれ独立して、
（１）単結合、
（２）－$Z_{11}-S(O)_q-Z_{12}$－、
（３）－$Z_{11}-C(O)-Z_{12}$－、
（４）－$Z_{11}-O-Z_{12}$－、

（５）－Ｚ$_{11}$－Ｓ－Ｚ$_{12}$－、
（６）－Ｚ$_{11}$－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－Ｚ$_{12}$－、または
（７）－Ｚ$_{11}$－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－Ｚ$_{12}$であり、
Ｚ$_{11}$およびＺ$_{12}$はそれぞれ独立して、
（１）単結合、
（２）アルキレン、
（３）アルケニレン、または
（４）アルキニレンであり、
各Ｚ$_{16}$は独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアリールアルキル、アルキルアリール、シクロアルキルアリール、ヘテロシクロまたはヘテロシクロアルキルであって、それぞれが場合により以下の基のうちの１つまたは複数で置換されており：
（１）水素、
（２）－ＯＨまたは－ＯＺ$_{21}$、
（３）－ＳＨまたは－ＳＺ$_{21}$、
（４）－Ｃ（Ｏ）$_{2}$Ｈ、Ｃ（Ｏ）$_{q}$Ｚ$_{21}$、－Ｃ（Ｏ）ＮＺ$_{17}$Ｚ$_{18}$、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）ＮＺ$_{17}$Ｚ$_{18}$または－Ｏ－Ｃ（Ｏ）$_{q}$Ｚ$_{21}$（式中、ｑは１または２である）、
（５）－ＳＯ$_{3}$Ｈ、－Ｓ（Ｏ）$_{q}$Ｚ$_{21}$または－Ｓ（Ｏ）$_{q}$ＮＺ$_{17}$Ｚ$_{18}$、
（６）ハロ、
（７）シアノ、
（８）ニトロ、
（９）－Ｚ$_{4}$－ＮＺ$_{17}$Ｚ$_{18}$、
（１０）－Ｚ$_{4}$－Ｎ（Ｚ$_{18}$）－Ｚ$_{5}$－ＮＺ$_{19}$Ｚ$_{20}$、
（１１）オキソ、
（１２）－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－Ｚ$_{21}$、
各Ｚ$_{17}$は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアリールアルキル、アルキルアリール、シクロアルキルアリール、ヘテロシクロまたはヘテロシクロアルキルであり、
各Ｚ$_{18}$は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアリールアルキル、アルキルアリール、シクロアルキルアリール、ヘテロシクロまたはヘテロシクロアルキルであり、
各Ｚ$_{19}$は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアリールアルキル、アルキルアリール、シクロアルキルアリール、ヘテロシクロまたはヘテロシクロアルキルであり、
各Ｚ$_{20}$は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアリールアルキル、アルキルアリール、シクロアルキルアリール、ヘテロシクロまたはヘテロシクロアルキルであり、
各Ｚ$_{21}$は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアリールアルキル、アルキルアリール、シクロアルキルアリール、ヘテロシクロまたはヘテロシクロアルキルであり、
各Ｚ$_{22}$は独立して、
（１）水素、
（２）－ＯＨまたは－ＯＺ$_{21}$、
（３）－ＳＨまたは－ＳＺ$_{21}$、

（４）－Ｃ（Ｏ）$_2$Ｈ、Ｃ（Ｏ）$_q$Ｚ$_{21}$、－Ｃ（Ｏ）ＮＺ$_{21}$Ｚ$_{21}$、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）ＮＺ$_{21}$Ｚ$_{21}$または－Ｏ－Ｃ（Ｏ）$_q$Ｚ$_{21}$（式中、ｑは１または２である）、
（５）－ＳＯ$_3$Ｈ、－Ｓ（Ｏ）$_q$Ｚ$_{21}$または－Ｓ（Ｏ）$_q$ＮＺ$_{21}$Ｚ$_{21}$、
（６）ハロ、
（７）シアノ、
（８）ニトロ、
（９）－Ｚ$_4$－ＮＺ$_{21}$Ｚ$_{21}$、
（１０）－Ｚ$_4$－Ｎ（Ｚ$_{21}$）－Ｚ$_5$－ＮＺ$_{21}$Ｚ$_{21}$、
（１１）オキソ、または
（１２）－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－Ｚ$_{21}$であり、
ここで、Ｚ$_{17}$、Ｚ$_{18}$、Ｚ$_{19}$またはＺ$_{20}$は、１、２または３つの独立したＺ$_{22}$で置換されていてもよく、
Ｚ$_{17}$およびＺ$_{18}$またはＺ$_{19}$およびＺ$_{20}$は、それらが結合する窒素原子と一緒になって複素環であってもよく、これは未置換であるか、１、２または３つの独立したＺ$_{22}$で置換されており、
Ｚ$_{18}$、Ｚ$_{19}$またはＺ$_{20}$のうちのいずれか２つは、それらが結合する窒素原子と一緒になって、３～１２員の飽和もしくは不飽和の単環、二環もしくは三環式の複素環であってもよく、これは未置換であるか、１、２または３つの独立したＺ$_{22}$で置換されている）。

【請求項２】
前記化合物が式ＩＩａの化合物である請求項１に記載の化合物：
【化２】

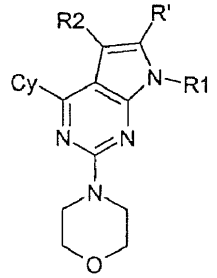
IIa




（式中、Ｃｙは、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクロであって、それぞれが場合によりＺ$_1$、Ｚ$_2$およびＺ$_3$で置換されており、Ｒ$_1$およびＲ$_2$は独立して、水素、アルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクロであって、それぞれが場合によりＺ$_1$、Ｚ$_2$およびＺ$_3$で置換されている）。

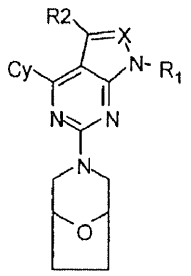
【請求項３】
前記化合物が式ＩＩｂの化合物である、請求項１に記載の化合物：
【化３】

IIb




（式中、Ｃｙは、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクロであって、それぞれが場合によりＺ$_1$、Ｚ$_2$およびＺ$_3$で置換されており、Ｒ$_1$、Ｒ$_2$およびＲ’は、水素、アルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクロであって

、それぞれが場合によりＺ$_1$、Ｚ$_2$およびＺ$_3$で置換されている）。
【請求項４】
式ＩＩＩの化合物：
【化４】

III 

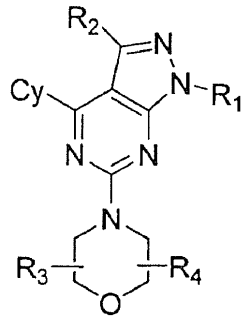

あるいはその塩、プロドラッグ、そのプロドラッグの塩、その水和物、溶媒和物または多形体（式中、ＸはＮまたはＣＲ’であり、Ｃｙは、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクロであって、それぞれが場合によりＺ$_1$、Ｚ$_2$およびＺ$_3$で置換されており、
Ｒ$_1$、Ｒ$_2$およびＲ’は独立して、水素、アルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクロであって、それぞれが場合によりＺ$_1$、Ｚ$_2$およびＺ$_3$で置換されており、
Ｚ$_1$、Ｚ$_2$およびＺ$_3$はそれぞれ独立して、
（１）水素またはＺ$_6$（ここで、Ｚ$_6$は（ｉ）アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアリールアルキル、アルキルアリール、シクロアルキルアリール、ヘテロシクロまたはヘテロシクロアルキル、（ｉｉ）アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアリールアルキル、アルキルアリール、シクロアルキルアリール、ヘテロシクロまたはヘテロシクロアルキルから選択される１つまたは複数の基で置換されている（ｉ）の基、あるいは（ｉｉｉ）以下の基（２）～（１２）のうちの１つまたは複数で置換されている（ｉ）または（ｉｉ）の基である）であり：
（２）－ＯＨまたは－ＯＺ$_{16}$、
（３）－ＳＨまたは－ＳＺ$_{16}$、
（４）－Ｃ（Ｏ）$_2$Ｈ、Ｃ（Ｏ）$_q$Ｚ$_{16}$、－Ｃ（Ｏ）ＮＺ$_{17}$Ｚ$_{18}$、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）ＮＺ$_{17}$Ｚ$_{18}$または－Ｏ－Ｃ（Ｏ）$_q$Ｚ$_{16}$（式中、ｑは１または２である）、
（５）－ＳＯ$_3$Ｈ、－Ｓ（Ｏ）$_q$Ｚ$_{16}$または－Ｓ（Ｏ）$_q$ＮＺ$_{17}$Ｚ$_{18}$、
（６）ハロ、
（７）シアノ、
（８）ニトロ、
（９）－Ｚ$_4$－ＮＺ$_{17}$Ｚ$_{18}$、
（１０）－Ｚ$_4$－Ｎ（Ｚ$_{18}$）－Ｚ$_5$－ＮＺ$_{19}$Ｚ$_{20}$、
（１１）オキソ、
（１２）－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－Ｚ$_{16}$、
（１３）Ｚ$_1$、Ｚ$_2$およびＺ$_3$のうちのいずれか２つは一緒になって、アルキレン、アルケニレン、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクロであってもよく、それらが結合する原子と一緒になって３～８員の飽和もしくは不飽和環を形成し、
Ｚ$_4$およびＺ$_5$はそれぞれ独立して、
（１）単結合、
（２）－Ｚ$_{11}$－Ｓ（Ｏ）$_q$－Ｚ$_{12}$－、
（３）－Ｚ$_{11}$－Ｃ（Ｏ）－Ｚ$_{12}$－、
（４）－Ｚ$_{11}$－Ｏ－Ｚ$_{12}$－、

（５）－Ｚ$_{11}$－Ｓ－Ｚ$_{12}$－、
（６）－Ｚ$_{11}$－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－Ｚ$_{12}$－、または
（７）－Ｚ$_{11}$－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－Ｚ$_{12}$であり、
Ｚ$_{11}$およびＺ$_{12}$はそれぞれ独立して、
（１）単結合、
（２）アルキレン、
（３）アルケニレン、または
（４）アルキニレンであり、
各Ｚ$_{16}$は独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアリールアルキル、アルキルアリール、シクロアルキルアリール、ヘテロシクロまたはヘテロシクロアルキルであって、それぞれが場合により以下の基のうちの１つまたは複数で置換されており：
（１）水素、
（２）－ＯＨまたは－ＯＺ$_{21}$、
（３）－ＳＨまたは－ＳＺ$_{21}$、
（４）－Ｃ（Ｏ）$_{2}$Ｈ、Ｃ（Ｏ）$_{q}$Ｚ$_{21}$、－Ｃ（Ｏ）ＮＺ$_{17}$Ｚ$_{18}$、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）ＮＺ$_{17}$Ｚ$_{18}$または－Ｏ－Ｃ（Ｏ）$_{q}$Ｚ$_{21}$（式中、ｑは１または２である）、
（５）－ＳＯ$_{3}$Ｈ、－Ｓ（Ｏ）$_{q}$Ｚ$_{21}$または－Ｓ（Ｏ）$_{q}$ＮＺ$_{17}$Ｚ$_{18}$、
（６）ハロ、
（７）シアノ、
（８）ニトロ、
（９）－Ｚ$_{4}$－ＮＺ$_{17}$Ｚ$_{18}$、
（１０）－Ｚ$_{4}$－Ｎ（Ｚ$_{18}$）－Ｚ$_{5}$－ＮＺ$_{19}$Ｚ$_{20}$、
（１１）オキソ、
（１２）－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－Ｚ$_{21}$、
各Ｚ$_{17}$は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアリールアルキル、アルキルアリール、シクロアルキルアリール、ヘテロシクロまたはヘテロシクロアルキルであり、
各Ｚ$_{18}$は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアリールアルキル、アルキルアリール、シクロアルキルアリール、ヘテロシクロまたはヘテロシクロアルキルであり、
各Ｚ$_{19}$は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアリールアルキル、アルキルアリール、シクロアルキルアリール、ヘテロシクロまたはヘテロシクロアルキルであり、
各Ｚ$_{20}$は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアリールアルキル、アルキルアリール、シクロアルキルアリール、ヘテロシクロまたはヘテロシクロアルキルであり、
各Ｚ$_{21}$は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアリールアルキル、アルキルアリール、シクロアルキルアリール、ヘテロシクロまたはヘテロシクロアルキルであり、
各Ｚ$_{22}$は独立して、
（１）水素、
（２）－ＯＨまたは－ＯＺ$_{21}$、
（３）－ＳＨまたは－ＳＺ$_{21}$、

（４）－Ｃ（Ｏ）$_2$Ｈ、Ｃ（Ｏ）$_q$Ｚ$_{21}$、－Ｃ（Ｏ）ＮＺ$_{21}$Ｚ$_{21}$、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）ＮＺ$_{21}$Ｚ$_{21}$または－Ｏ－Ｃ（Ｏ）$_q$Ｚ$_{21}$（式中、ｑは１または２である）、
（５）－ＳＯ$_3$Ｈ、－Ｓ（Ｏ）$_q$Ｚ$_{21}$または－Ｓ（Ｏ）$_q$ＮＺ$_{21}$Ｚ$_{21}$、
（６）ハロ、
（７）シアノ、
（８）ニトロ、
（９）－Ｚ$_4$－ＮＺ$_{21}$Ｚ$_{21}$、
（１０）－Ｚ$_4$－Ｎ（Ｚ$_{21}$）－Ｚ$_5$－ＮＺ$_{21}$Ｚ$_{21}$、
（１１）オキソ、または
（１２）－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－Ｚ$_{21}$であり、
ここで、Ｚ$_{17}$、Ｚ$_{18}$、Ｚ$_{19}$またはＺ$_{20}$は、１、２または３つの独立したＺ$_{22}$で置換されていてもよく、
Ｚ$_{17}$およびＺ$_{18}$またはＺ$_{19}$およびＺ$_{20}$は、それらが結合する窒素原子と一緒になって複素環であってもよく、これは未置換であるか、１、２または３つの独立したＺ$_{22}$で置換されており、
Ｚ$_{18}$、Ｚ$_{19}$またはＺ$_{20}$のうちのいずれか２つは、それらが結合する窒素原子と一緒になって、３～１２員の飽和もしくは不飽和の単環、二環もしくは三環式の複素環であってもよく、これは未置換であるか、１、２または３つの独立したＺ$_{22}$で置換されている）。

【請求項５】
式ＩＶの化合物：
【化５】

IV



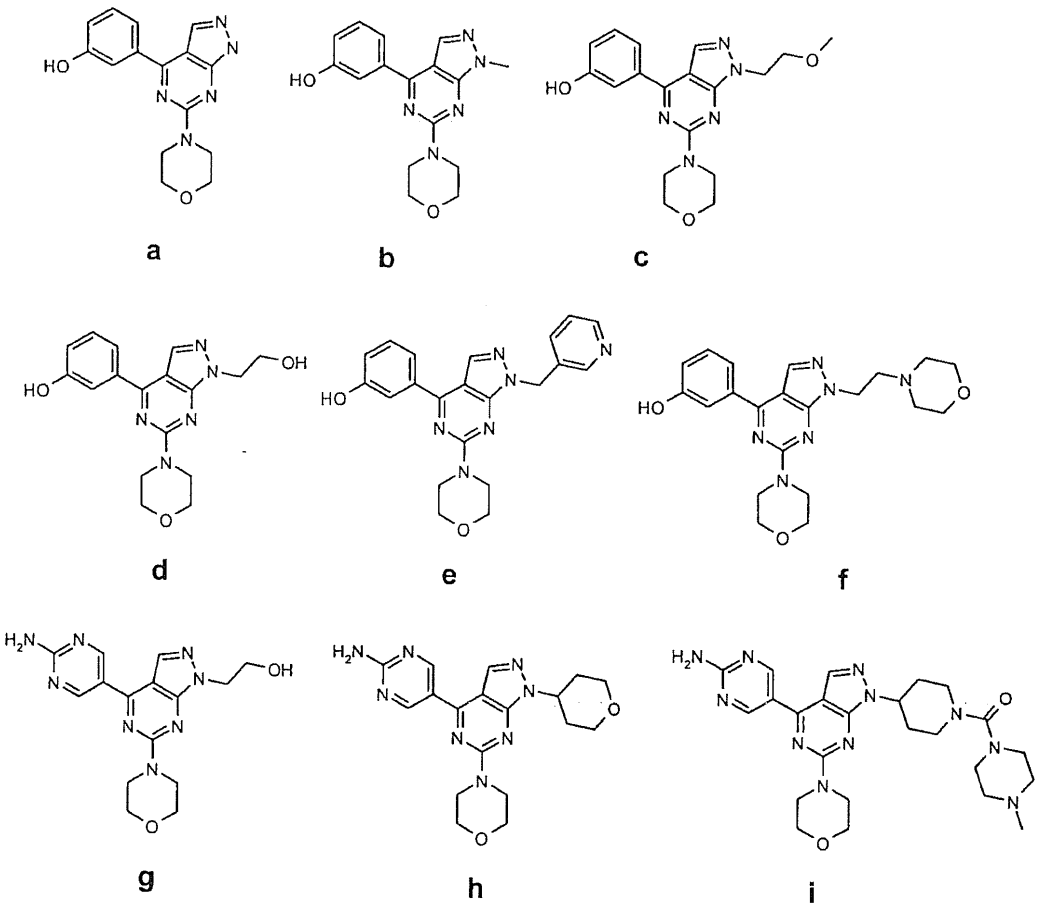

あるいはその塩、プロドラッグ、そのプロドラッグの塩、その水和物、溶媒和物または多形体（式中、Ｃｙは、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクロであって、それぞれが場合によりＺ$_1$、Ｚ$_2$およびＺ$_3$で置換されており、Ｒ$_1$およびＲ$_2$は独立して、水素、アルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクロであって、それぞれが場合によりＺ$_1$、Ｚ$_2$およびＺ$_3$で置換されており、
Ｚ$_1$、Ｚ$_2$およびＺ$_3$はそれぞれ独立して、
（１）水素またはＺ$_6$（ここで、Ｚ$_6$は（ｉ）アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアリールアルキル、アルキルアリール、シクロアルキルアリール、ヘテロシクロまたはヘテロシクロアルキル、（ｉｉ）アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアリールアルキル、アルキルアリール、シクロアルキルアリール、ヘテロシクロまたはヘテロシクロアルキルから選択される１つまたは複数の基で置換されている（ｉ）の基、あるいは（ｉｉｉ）以下の基（２）～（１２）のうちの１つまたは複数で置換されている（ｉ）または（ｉｉ）の基である）であり：
（２）－ＯＨまたは－ＯＺ$_{16}$、
（３）－ＳＨまたは－ＳＺ$_{16}$、

（４）－Ｃ（Ｏ）$_2$Ｈ、Ｃ（Ｏ）$_q$Ｚ$_{16}$、－Ｃ（Ｏ）ＮＺ$_{17}$Ｚ$_{18}$、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）ＮＺ$_{17}$Ｚ$_{18}$または－Ｏ－Ｃ（Ｏ）$_q$Ｚ$_{16}$（式中、ｑは１または２である）、
（５）－ＳＯ$_3$Ｈ、－Ｓ（Ｏ）$_q$Ｚ$_{16}$または－Ｓ（Ｏ）$_q$ＮＺ$_{17}$Ｚ$_{18}$、
（６）ハロ、
（７）シアノ、
（８）ニトロ、
（９）－Ｚ$_4$－ＮＺ$_{17}$Ｚ$_{18}$、
（１０）－Ｚ$_4$－Ｎ（Ｚ$_{18}$）－Ｚ$_5$－ＮＺ$_{19}$Ｚ$_{20}$、
（１１）オキソ、
（１２）－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－Ｚ$_{16}$、
（１３）Ｚ$_1$、Ｚ$_2$およびＺ$_3$のうちのいずれか２つは一緒になって、アルキレン、アルケニレン、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクロであってもよく、それらが結合する原子と一緒になって３～８員の飽和もしくは不飽和環を形成し、
Ｚ$_4$およびＺ$_5$はそれぞれ独立して、
（１）単結合、
（２）－Ｚ$_{11}$－Ｓ（Ｏ）$_q$－Ｚ$_{12}$－、
（３）－Ｚ$_{11}$－Ｃ（Ｏ）－Ｚ$_{12}$－、
（４）－Ｚ$_{11}$－Ｏ－Ｚ$_{12}$－、
（５）－Ｚ$_{11}$－Ｓ－Ｚ$_{12}$－、
（６）－Ｚ$_{11}$－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－Ｚ$_{12}$、または
（７）－Ｚ$_{11}$－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－Ｚ$_{12}$であり、
Ｚ$_{11}$およびＺ$_{12}$はそれぞれ独立して、
（１）単結合、
（２）アルキレン、
（３）アルケニレン、または
（４）アルキニレンであり、
各Ｚ$_{16}$は独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアリールアルキル、アルキルアリール、シクロアルキルアリール、ヘテロシクロまたはヘテロシクロアルキルであって、それぞれが場合により以下の基のうちの１つまたは複数で置換されており：
（１）水素、
（２）－ＯＨまたは－ＯＺ$_{21}$、
（３）－ＳＨまたは－ＳＺ$_{21}$、
（４）－Ｃ（Ｏ）$_2$Ｈ、Ｃ（Ｏ）$_q$Ｚ$_{21}$、－Ｃ（Ｏ）ＮＺ$_{17}$Ｚ$_{18}$、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）ＮＺ$_{17}$Ｚ$_{18}$または－Ｏ－Ｃ（Ｏ）$_q$Ｚ$_{21}$（式中、ｑは１または２である）、
（５）－ＳＯ$_3$Ｈ、－Ｓ（Ｏ）$_q$Ｚ$_{21}$または－Ｓ（Ｏ）$_q$ＮＺ$_{17}$Ｚ$_{18}$、
（６）ハロ、
（７）シアノ、
（８）ニトロ、
（９）－Ｚ$_4$－ＮＺ$_{17}$Ｚ$_{18}$、
（１０）－Ｚ$_4$－Ｎ（Ｚ$_{18}$）－Ｚ$_5$－ＮＺ$_{19}$Ｚ$_{20}$、
（１１）オキソ、
（１２）－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－Ｚ$_{21}$、
各Ｚ$_{17}$は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアリールアルキル、アルキルアリール、シクロアルキルアリール、ヘテロシクロまたはヘテロシクロアルキルであり、
各Ｚ$_{18}$は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、アリール、ヘテロ

アリール、アラルキル、ヘテロアリールアルキル、アルキルアリール、シクロアルキルアリール、ヘテロシクロまたはヘテロシクロアルキルであり、
各$Z_{19}$は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアリールアルキル、アルキルアリール、シクロアルキルアリール、ヘテロシクロまたはヘテロシクロアルキルであり、
各$Z_{20}$は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアリールアルキル、アルキルアリール、シクロアルキルアリール、ヘテロシクロまたはヘテロシクロアルキルであり、
各$Z_{21}$は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアリールアルキル、アルキルアリール、シクロアルキルアリール、ヘテロシクロまたはヘテロシクロアルキルであり、
各$Z_{22}$は独立して、
（１）水素、
（２）－ＯＨまたは－Ｏ$Z_{21}$、
（３）－ＳＨまたは－Ｓ$Z_{21}$、
（４）－Ｃ（Ｏ）$_2$Ｈ、Ｃ（Ｏ）$_q$$Z_{21}$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ$Z_{21}Z_{21}$、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｎ$Z_{21}Z_{21}$または－Ｏ－Ｃ（Ｏ）$_q$$Z_{21}$（式中、ｑは１または２である）、
（５）－Ｓ$Ｏ_3$Ｈ、－Ｓ（Ｏ）$_q$$Z_{21}$または－Ｓ（Ｏ）$_q$Ｎ$Z_{21}Z_{21}$、
（６）ハロ、
（７）シアノ、
（８）ニトロ、
（９）－$Z_4$－Ｎ$Z_{21}Z_{21}$、
（１０）－$Z_4$－Ｎ（$Z_{21}$）－$Z_5$－Ｎ$Z_{21}Z_{21}$、
（１１）オキソ、または
（１２）－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－$Z_{21}$であり、
ここで、$Z_{17}$、$Z_{18}$、$Z_{19}$または$Z_{20}$は、１、２または３つの独立した$Z_{22}$で置換されていてもよく、
$Z_{17}$および$Z_{18}$または$Z_{19}$および$Z_{20}$は、それらが結合する窒素原子と一緒になって複素環であってもよく、これは未置換であるか、１、２または３つの独立した$Z_{22}$で置換されており、
$Z_{18}$、$Z_{19}$または$Z_{20}$のうちのいずれか２つは、それらが結合する窒素原子と一緒になって、３～１２員の飽和もしくは不飽和の単環、二環もしくは三環式の複素環であってもよく、これは未置換であるか、１、２または３つの独立した$Z_{22}$で置換されており、
$R_3$、$R_4$は独立して、水素、アルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクロであって、それぞれが場合により$Z_1$、$Z_2$および$Z_3$で置換されている）。

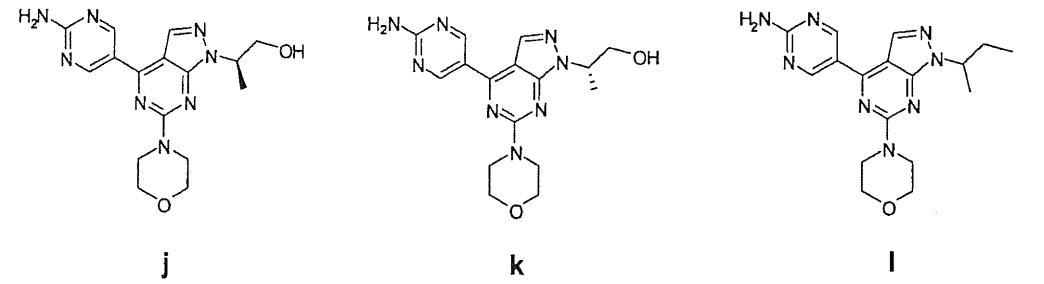
【請求項６】
前記化合物が以下の化合物のうちの１つである、請求項１に記載の化合物。

【化６】



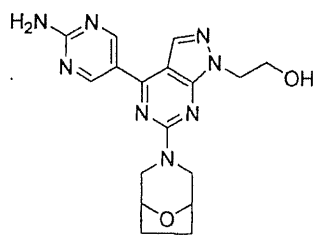

【請求項７】
前記化合物が以下の化合物のうちの１つである、請求項１に記載の化合物。

【化７】

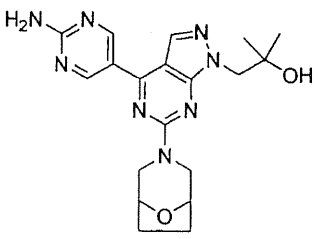



【請求項８】
前記化合物が以下の化合物のうちの１つである、請求項４に記載の化合物。

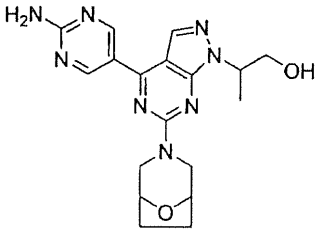
【化８】



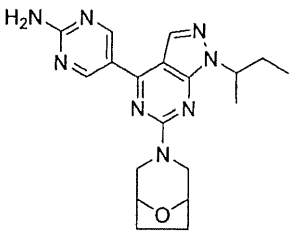
m



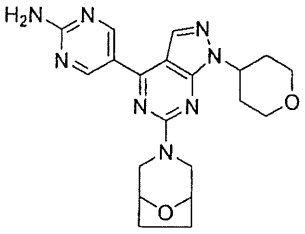
n



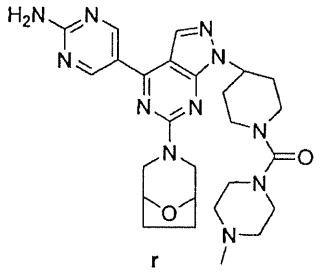
o



p



q

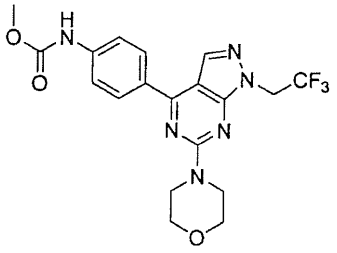


r

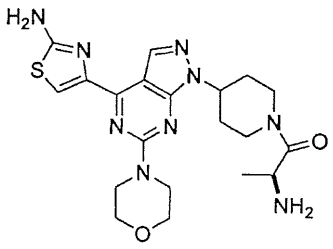
【請求項９】

前記化合物が以下の化合物のうちの１つである、請求項５に記載の化合物。

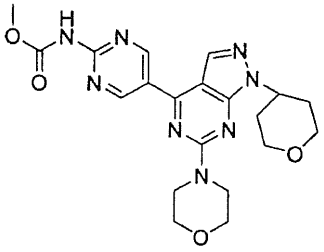
【化９】



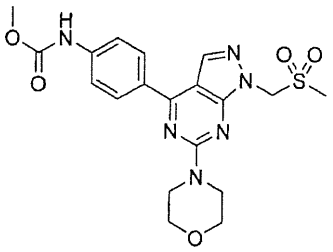
s



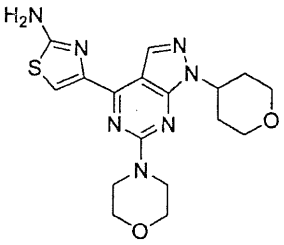
w



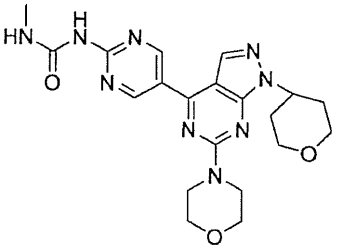
AB



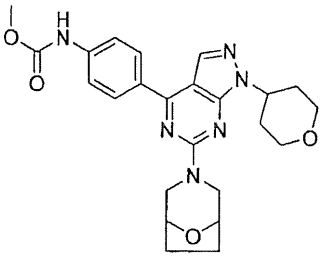
t



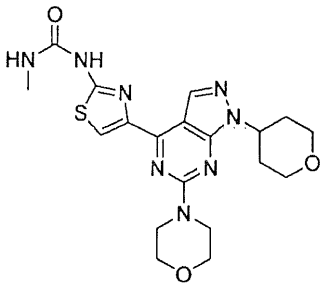
x



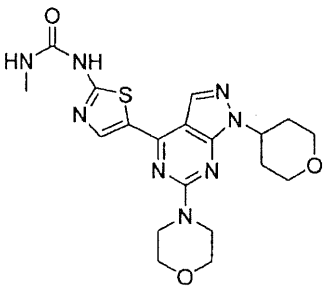
AC



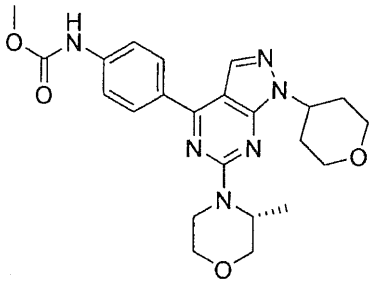
u



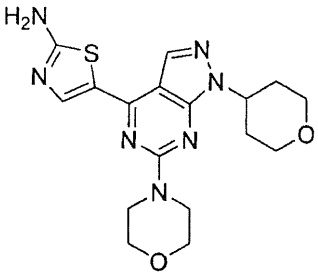
y



AA



v

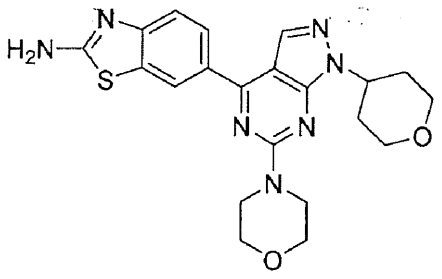


z

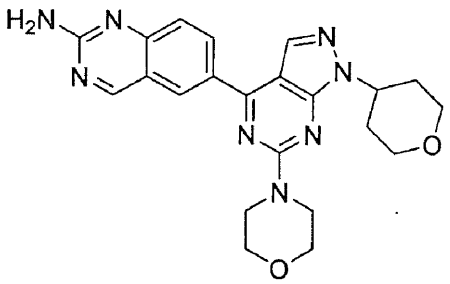
【請求項１０】

前記化合物が以下の化合物のうちの１つである、請求項５に記載の化合物。

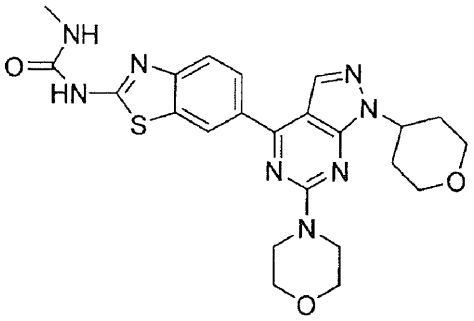
【化１０】



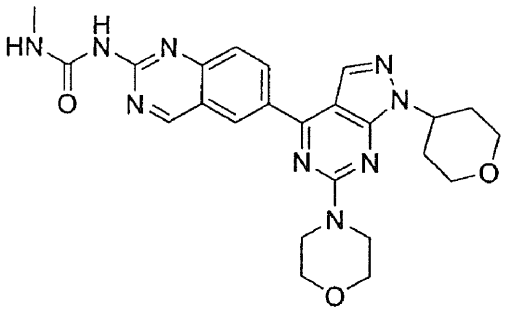
AD



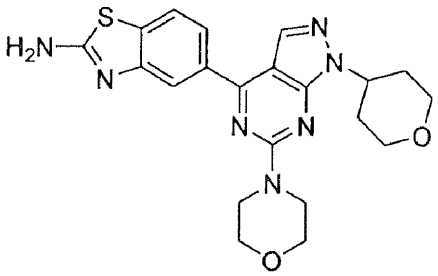
AH



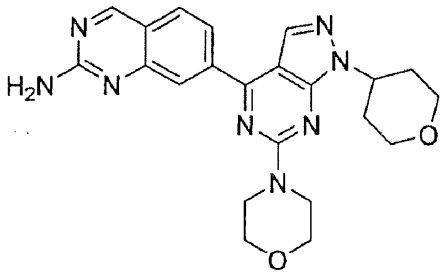
AE



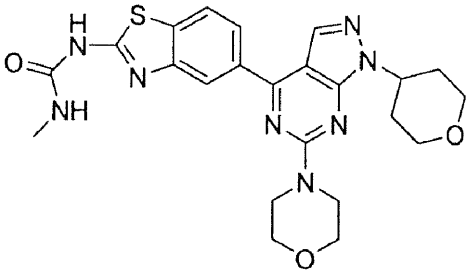
AI



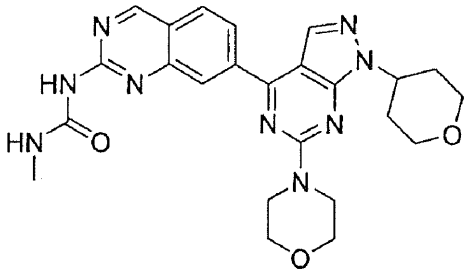
AF



AJ



AG



AK

【請求項１１】

前記化合物が以下の化合物のうちの１つである、請求項１に記載の化合物：

５－（１－（２Ｈ－３，４，５，６－テトラヒドロピラン－４－イル）－６－モルホリン－４－イルピラゾロ［４，５－ｅ］ピリミジン－４－イル）ピリミジン－２－イルアミン、

５－（１－（２Ｈ－３，４，５，６－テトラヒドロピラン－４－イル）－６－モルホリン－４－イルピラゾロ［４，５－ｅ］ピリミジン－４－イル）－４－メチルピリミジン－２

－イルアミン、
４－｛１－（２Ｈ－３，４，５，６－テトラヒドロピラン－４－イル）－４［２－（ジフルオロメチル）ベンズイミダゾリル］ピラゾロ［５，４－ｄ］ピリミジン－６－イル｝モルホリン、
４－［４－（２－アミノピリミジン－５－イル）－６－モルホリン－４－イルピラゾロ［５，４－ｄ］ピリミジニル］ピペリジル４－メチルピペラジニルケトン、
１－［４－（２－アミノピリミジン－５－イル）－６－モルホリン－４－イルピラゾロ［５，４－ｄ］ピリミジニル］－２－メチルプロパン－２－オール、
２－｛４－［２－（ジフルオロメチル）ベンズイミダゾリル］－６－モルホリン－４－イルピラゾロ［５，４－ｄ］ピリミジニル｝エタン－１－オール。

【請求項１２】
前記化合物が以下の化合物のうちの１つである、請求項５に記載の化合物：
５－（６－モルホリノ－１－ｓｅｃ－ブチル－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピリミジン－２－アミン、
２－［４－（２－アミノピリミジン－５－イル）－６－モルホリノ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－１－イル］プロパン－１－オール、
２－［４－（２－アミノピリミジン－５－イル）－６－（８－オキサ－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－１－イル］プロパン－１－オール、
Ｎ－｛４－［１－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）－６－モルホリン－４－イルピラゾロ［４，５－ｅ］ピリミジン－４－イル］フェニル｝メトキシカルボキサミド、
４－［４－（２－アミノピリミジン－５－イル）－６－モルホリン－４－イルピラゾロ［５，４－ｄ］ピリミジニル］ピペリジンカルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル、
４－［４－（２－アミノピリミジン－５－イル）－６－モルホリン－４－イルピラゾロ［５，４－ｄ］ピリミジニル］ピペリジル３－ピリジルケトン塩酸塩、
４－［４－（２－アミノピリミジン－５－イル）－６－モルホリン－４－イルピラゾロ［５，４－ｄ］ピリミジニル］ピペリジル４－ピリジルケトン塩酸塩、
４－［４－（２－アミノピリミジン－５－イル）－６－モルホリン－４－イルピラゾロ［５，４－ｄ］ピリミジニル］ピペリジル４－フルオロフェニルケトン塩酸塩、
メトキシ－Ｎ－［４－（１－｛１－［（４－メチルピペラジニル）カルボニル］（４－ピペリジル）｝－６－モルホリン－４－イルピラゾロ［４，５－ｅ］ピリミジン－４－イル）フェニル］カルボキサミド、
Ｎ－（４－｛１－［１－（（２Ｓ）－２－アミノプロパノイル）（４－ピペリジル）］－６－モルホリン－４－イルピラゾロ［４，５－ｅ］ピリミジン－４－イル｝フェニル）メトキシカルボキサミド塩酸塩、
Ｎ－［４－（１－（２Ｈ－３，４，５，６－テトラヒドロピラン－４－イル）－６－モルホリン－４－イルピラゾロ［４，５－ｅ］ピリミジン－４－イル）フェニル］メトキシカルボキサミド、
５－（６－モルホリン－４－イル－１－オキソラン－３－イルピラゾロ［４，５－ｅ］ピリミジン－４－イル）ピリミジン－２－イルアミン塩酸塩、
（エチルアミノ）－Ｎ－｛４－［１－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）－６－モルホリン－４－イルピラゾロ［４，５－ｅ］ピリミジン－４－イル］フェニル｝カルボキサミド、
１－｛４－［４－（２－アミノピリミジン－５－イル）－６－モルホリン－４－イルピラゾロ［５，４－ｄ］ピリミジニル］ピペリジル｝－２－（ジメチルアミノ）エタン－１－オン、
（２Ｒ）－２－アミノ－１－｛４－［４－（２－アミノピリミジン－５－イル）－６－モルホリン－４－イルピラゾロ［５，４－ｄ］ピリミジニル］ピペリジル｝プロパン－１－オン、
２－アミノ－１－｛４－［４－（２－アミノピリミジン－５－イル）－６－モルホリン－

４－イルピラゾロ［５，４－ｄ］ピリミジニル］ピペリジル｝－２－メチルプロパン－１－オン、または
アミノシクロプロピル４－［４－（２－アミノピリミジン－５－イル）－６－モルホリン－４－イルピラゾロ［５，４－ｄ］ピリミジニル］ピペリジルケトン。
【請求項１３】
前記化合物が以下の化合物のうちの１つである、請求項５に記載の化合物：
Ｎ－［４－［６－モルホリノ－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル］フェニル］カルバミン酸メチル、
Ｎ－［４－［１－（メチルスルホニルメチル）－６－モルホリノ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル］フェニル］カルバミン酸メチル、
Ｎ－［４－［６－（８－オキサ－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）－１－テトラヒドロピラン－４－イル－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル］フェニル］カルバミン酸メチル、
Ｎ－［４－［６－［（３Ｒ）－３－メチルモルホリン－４－イル］－１－テトラヒドロピラン－４－イル－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル］フェニル］カルバミン酸メチル、
（２Ｓ）－２－アミノ－１－［４－［４－（２－アミノチアゾール－４－イル）－６－モルホリン－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－１－イル］－１－ピペリジル］プロパン－１－オン、
４－（６－モルホリノ－１－テトラヒドロピラン－４－イル－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）チアゾール－２－アミン、
１－メチル－３－［４－（６－モルホリノ－１－テトラヒドロピラン－４－イル－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）チアゾール－２－イル］尿素、
５－（６－モルホリノ－１－テトラヒドロピラン－４－イル－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）チアゾール－２－アミン、
１－メチル－３－［５－（６－モルホリノ－１－テトラヒドロピラン－４－イル－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）チアゾール－２－イル］尿素、
Ｎ－［５－（６－モルホリノ－１－テトラヒドロピラン－４－イル－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピリミジン－２－イル］カルバミン酸メチル、
１－メチル－３－［５－（６－モルホリノ－１－テトラヒドロピラン－４－イル－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピリミジン－２－イル］尿素、
６－（６－モルホリノ－１－テトラヒドロピラン－４－イル－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－アミン、
１－メチル－３－［６－（６－モルホリノ－１－テトラヒドロピラン－４－イル－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル］尿素、
５－（６－モルホリノ－１－テトラヒドロピラン－４－イル－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－アミン、
１－メチル－３－［５－（６－モルホリノ－１－テトラヒドロピラン－４－イル－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル］尿素、
６－（６－モルホリノ－１－テトラヒドロピラン－４－イル－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）キナゾリン－２－アミン、
７－（６－モルホリノ－１－テトラヒドロピラン－４－イル－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）キナゾリン－２－アミン、
１－メチル－３－［７－（６－モルホリノ－１－テトラヒドロピラン－４－イル－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）キナゾリン－２－イル］尿素、または
１－メチル－３－［６－（６－モルホリノ－１－テトラヒドロピラン－４－イル－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）キナゾリン－２－イル］尿素。
【請求項１４】

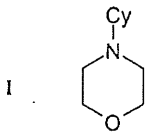
対象における疾患の治療方法であって、前記対象に請求項１～１３のいずれか１項に記載の化合物を投与することを含む方法。
【請求項１５】
対象における疾患の治療方法であって、前記対象に請求項１～１３のいずれか１項に記載の化合物を含む組成物を投与することを含む方法。
【請求項１６】
前記疾患がＰＩ－３キナーゼによって媒介される、請求項１５に記載の方法。
【請求項１７】
前記疾患がｍＴＯＲキナーゼによって媒介される、請求項１５に記載の方法。
【請求項１８】
前記疾患が、癌、免疫異常、心血管疾患、ウイルス感染、炎症、代謝／内分泌異常および神経障害である、請求項１５に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本願は、２００８年１１月１１日に出願された米国仮特許出願第６１／１９９，０１９号および２００９年４月２８日に出願された米国仮特許出願第６１／２１４，８２８号の優先権を主張するものである。各出願の内容は、参照により本明細書に組み込まれる。
【０００２】
本発明は、新規な６－モルホリン－４－イル－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジンおよび２－モルホリン－４－イル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン誘導体、それらの塩、それらの溶媒和物、水和物および多形体に関する。本発明は、本発明の化合物を含む組成物、ならびにキナーゼ調節、特にホスファチジルイノシトール－３－キナーゼ（ＰＩ３Ｋ）およびｍＴＯＲキナーゼに関連する疾患および病気の治療方法におけるそのような組成物の使用も提供する。
【背景技術】
【０００３】
ホスファチジルイノシトール（以後、「ＰＩ」と略す）は、細胞膜に存在する複数のリン脂質のうちの１つである。最近では、ＰＩは、細胞内シグナル伝達で重要な役割を担っていることが明らかとなっている。１９８０年代後半に、ＰＩ３キナーゼ（ＰＩ３Ｋ）は、ホスファチジルイノシトールのイノシトール環の３位をリン酸化する酵素であることが分かった(D. Whitman et al, 1988, Nature, 332, 664)。
【０００４】
ＰＩ３Ｋは、当初は単一の酵素であると考えられていたが、現在ではＰＩ３Ｋには複数のサブタイプが存在することが明らかとなっている。各サブタイプは、活性を調節するための独自の機構を有している。３つの主なクラスのＰＩ３Ｋが、それらのインビトロ基質特異性に基づいて同定されている(B. Vanhaesebroeck, 1997, Trend in Biol. Sci, 22, 267)。クラスＩのＰＩ３Ｋの基質は、ＰＩ、ＰＩ４－リン酸（ＰＩ４Ｐ）およびＰＩ４，５－二リン酸（ＰＩ（４，５）Ｐ２）である。クラスＩのＰＩ３Ｋは、それらの活性化機構の観点から、クラスＩａおよびクラスＩｂの２つのグループにさらに分類される。クラスＩａのＰＩ３Ｋとしては、チロシンキナーゼ共役受容体からの信号を伝達するＰＩ３Ｋｐ１１０α、ｐ１１０βおよびｐ１１０δサブタイプが挙げられる。クラスＩｂのＰＩ３Ｋとしては、Ｇタンパク質共役受容体によって活性化されるｐ１１０γサブタイプが挙げられる。ＰＩおよびＰＩ（４）Ｐは、クラスＩＩのＰＩ３Ｋの基質として知られている。クラスＩＩのＰＩ３Ｋとしては、Ｃ末端にＣ２ドメインを含むことを特徴とするＰＩ３ＫＣ２α、Ｃ２βおよびＣ２γサブタイプが挙げられる。クラスＩＩＩのＰＩ３Ｋの基質は、ＰＩのみである。
【０００５】
ＰＩ３Ｋのサブタイプでは、クラスＩａのサブタイプが今日まで最も幅広く研究されている。クラスＩａの３つのサブタイプは、１１０ｋＤａの触媒サブユニットおよび８５ｋ

ＤａまたはＳ５ｋＤａの調節サブユニットからなるヘテロ二量体である。この調節サブユニットは、ＳＨ２ドメインを含み、チロシンキナーゼ活性を有する成長因子受容体または癌遺伝子産物によってリン酸化されたチロシン残基に結合し、それにより、その脂質基質をリン酸化するｐ１１０触媒サブユニットのＰＩ３Ｋ活性を誘発する。従って、クラスＩａのサブタイプは、細胞増殖および発癌に関連していると考えられている。

【０００６】

下記式Ｉに示すモルホリノ誘導体がＰＩ３Ｋ阻害剤であるということは広く公表されている：

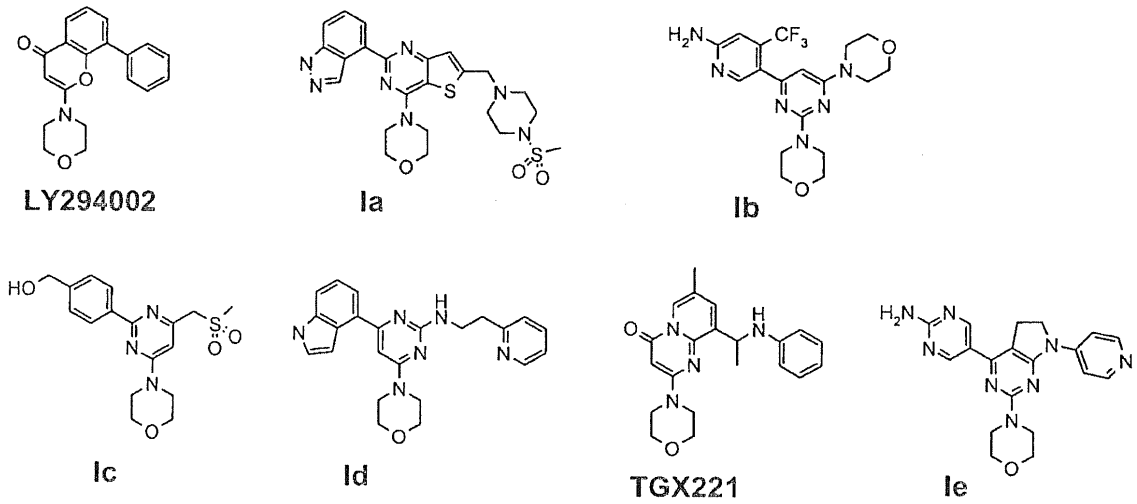
【化１】



【０００７】

式中、Ｃｙは、不飽和もしくは芳香族の単環または縮合環である。代表的な例のいくつかが、ＬＹ２９４００２(Vlahos et al. J. Biol. Chem. 1994, 269, 5241-5248)、Ｉａ（国際公開第２００７／１２９１６１号）、Ｉｂ（国際公開第２００７／０８４７８６号）、Ｉｃ（国際公開第２００７／０８０３８２号）、Ｉｄ（国際公開第２００７／０４２８１０号）、ＴＧＸ２２１（国際公開第２００４／０１６６０７号）およびＩｅ（国際公開第２００８／０１８４２６号）に記載されている。

【化２】




代表的なモルホリン系PI3K阻害剤

代表的なモルホリン系ＰＩ３Ｋ阻害剤

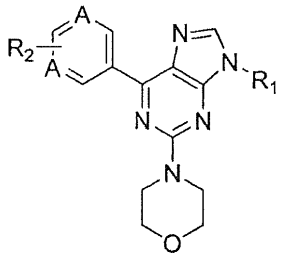
【０００８】

上記例では、モルホリン基は、ＰＩ３Ｋ阻害活性にとって必要不可欠であると考えられている。国際公開第２００７／１３２１７１号では、モルホリン基は、ヘテロアリール基で置換されていた。

【０００９】

最近になり、本発明者ら（米国仮特許出願第６１／１３４，１６３号）および他の発明者ら（国際公開第２００９／０４５１７４号、国際公開第２００９／０４５７５号）は、式Ｉｆの化合物も強力なＰＩ３Ｋ阻害剤であることを見出した。

【化３】



If

【００１０】

本発明では、本発明者らは、対応する６－モルホリン－４－イル－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジンが、特に薬物動態の点で、より良好な薬物特性を有することを発見した。

【発明の概要】

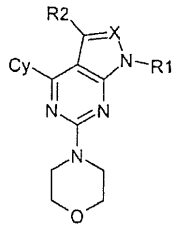
【００１１】

本発明は、６－モルホリン－４－イル－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジンおよび２－モルホリン－４－イル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン誘導体化合物、本化合物を含む組成物、ならびに本化合物および化合物組成物の使用方法に関する。本化合物およびそれを含む組成物は、ＰＩ３ＫおよびｍＴＯＲ活性によって媒介されるかそれらに関連づけられる疾患または病徴を含む、疾患または病徴を治療または予防するのに有用である。

【００１２】

本発明は、式ＩＩの化合物：

【化４】



II

あるいはその塩、プロドラッグ、そのプロドラッグの塩、その水和物、溶媒和物または多形体を提供し、式中、ＸはＮまたはＣＲ’であり、Ｃｙは、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクロであって、それぞれが場合により$Z_1$、$Z_2$および$Z_3$で置換されており、$R_1$、$R_2$およびＲ’は独立して、水素、アルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクロであって、それぞれが場合により$Z_1$、$Z_2$および$Z_3$で置換されており、

$Z_1$、$Z_2$および$Z_3$はそれぞれ独立して、

（１）水素または$Z_6$（ここで、$Z_6$は（ｉ）アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアリールアルキル、アルキルアリール、シクロアルキルアリール、ヘテロシクロまたはヘテロシクロアルキル、（ｉｉ）アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアリールアルキル、アルキルアリール、シクロアルキルアリール、ヘテロシクロまたはヘテロシクロアルキルから選択される１つまたは複数の基で置換されている（ｉ）の基、あるいは（ｉｉｉ）以下の基（２）～（１２）のうちの１つまたは複数で置換されている（ｉ）または（ｉｉ）の基である）であり：

（２）－ＯＨまたは－$OZ_{16}$、

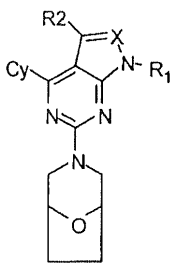
（３）－ＳＨまたは－$SZ_{16}$、

（４）－Ｃ（Ｏ）$_2$Ｈ、Ｃ（Ｏ）$_q$Ｚ$_{16}$、－Ｃ（Ｏ）ＮＺ$_{17}$Ｚ$_{18}$、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）ＮＺ$_{17}$Ｚ$_{18}$または－Ｏ－Ｃ（Ｏ）$_q$Ｚ$_{16}$（式中、ｑは１または２である）、
（５）－ＳＯ$_3$Ｈ、－Ｓ（Ｏ）$_q$Ｚ$_{16}$または－Ｓ（Ｏ）$_q$ＮＺ$_{17}$Ｚ$_{18}$、
（６）ハロ、
（７）シアノ、
（８）ニトロ、
（９）－Ｚ$_4$－ＮＺ$_{17}$Ｚ$_{18}$、
（１０）－Ｚ$_4$－Ｎ（Ｚ$_{18}$）－Ｚ$_5$－ＮＺ$_{19}$Ｚ$_{20}$、
（１１）オキソ、
（１２）－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－Ｚ$_{16}$、
（１３）Ｚ$_1$、Ｚ$_2$およびＺ$_3$のうちのいずれか２つは一緒になって、アルキレン、アルケニレン、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクロであってもよく、それらが結合する原子と一緒になって３～８員の飽和もしくは不飽和環を形成し、
Ｚ$_4$およびＺ$_5$はそれぞれ独立して、
（１）単結合、
（２）－Ｚ$_{11}$－Ｓ（Ｏ）$_q$－Ｚ$_{12}$－、
（３）－Ｚ$_{11}$－Ｃ（Ｏ）－Ｚ$_{12}$－、
（４）－Ｚ$_{11}$－Ｏ－Ｚ$_{12}$－、
（５）－Ｚ$_{11}$－Ｓ－Ｚ$_{12}$－、
（６）－Ｚ$_{11}$－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－Ｚ$_{12}$－、または
（７）－Ｚ$_{11}$－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－Ｚ$_{12}$であり、
Ｚ$_{11}$およびＺ$_{12}$はそれぞれ独立して、
（１）単結合、
（２）アルキレン、
（３）アルケニレン、または
（４）アルキニレンであり、
各Ｚ$_{16}$は独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアリールアルキル、アルキルアリール、シクロアルキルアリール、ヘテロシクロまたはヘテロシクロアルキルであって、それぞれが場合により以下の基のうちの１つまたは複数で置換されており：
（１）水素、
（２）－ＯＨまたは－ＯＺ$_{21}$、
（３）－ＳＨまたは－ＳＺ$_{21}$、
（４）－Ｃ（Ｏ）$_2$Ｈ、Ｃ（Ｏ）$_q$Ｚ$_{21}$、－Ｃ（Ｏ）ＮＺ$_{17}$Ｚ$_{18}$、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）ＮＺ$_{17}$Ｚ$_{18}$または－Ｏ－Ｃ（Ｏ）$_q$Ｚ$_{21}$（式中、ｑは１または２である）、
（５）－ＳＯ$_3$Ｈ、－Ｓ（Ｏ）$_q$Ｚ$_{21}$または－Ｓ（Ｏ）$_q$ＮＺ$_{17}$Ｚ$_{18}$、
（６）ハロ、
（７）シアノ、
（８）ニトロ、
（９）－Ｚ$_4$－ＮＺ$_{17}$Ｚ$_{18}$、
（１０）－Ｚ$_4$－Ｎ（Ｚ$_{18}$）－Ｚ$_5$－ＮＺ$_{19}$Ｚ$_{20}$、
（１１）オキソ、
（１２）－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－Ｚ$_{21}$、
各Ｚ$_{17}$は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアリールアルキル、アルキルアリール、シクロアルキルアリール、ヘテロシクロまたはヘテロシクロアルキルであり、
各Ｚ$_{18}$は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、アリール、ヘテロ

アリール、アラルキル、ヘテロアリールアルキル、アルキルアリール、シクロアルキルアリール、ヘテロシクロまたはヘテロシクロアルキルであり、
各$Z_{19}$は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアリールアルキル、アルキルアリール、シクロアルキルアリール、ヘテロシクロまたはヘテロシクロアルキルであり、
各$Z_{20}$は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアリールアルキル、アルキルアリール、シクロアルキルアリール、ヘテロシクロまたはヘテロシクロアルキルであり、
各$Z_{21}$は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアリールアルキル、アルキルアリール、シクロアルキルアリール、ヘテロシクロまたはヘテロシクロアルキルであり、
各$Z_{22}$は独立して、
（１）水素、
（２）－ＯＨまたは－Ｏ$Z_{21}$、
（３）－ＳＨまたは－Ｓ$Z_{21}$、
（４）－Ｃ（Ｏ）$_2$Ｈ、Ｃ（Ｏ）$_q$$Z_{21}$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ$Z_{21}Z_{21}$、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｎ$Z_{21}Z_{21}$または－Ｏ－Ｃ（Ｏ）$_q$$Z_{21}$（式中、ｑは１または２である）、
（５）－ＳＯ$_3$Ｈ、－Ｓ（Ｏ）$_q$$Z_{21}$または－Ｓ（Ｏ）$_q$Ｎ$Z_{21}Z_{21}$、
（６）ハロ、
（７）シアノ、
（８）ニトロ、
（９）－$Z_4$－Ｎ$Z_{21}Z_{21}$、
（１０）－$Z_4$－Ｎ（$Z_{21}$）－$Z_5$－Ｎ$Z_{21}Z_{21}$、
（１１）オキソ、または
（１２）－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－$Z_{21}$であり、
ここで、$Z_{17}$、$Z_{18}$、$Z_{19}$または$Z_{20}$は、１、２または３つの独立した$Z_{22}$で置換されていてもよく、
$Z_{17}$および$Z_{18}$または$Z_{19}$および$Z_{20}$は、それらが結合する窒素原子と一緒になって複素環であってもよく、これは未置換であるか、１、２または３つの独立した$Z_{22}$で置換されており、
$Z_{18}$、$Z_{19}$または$Z_{20}$のうちのいずれか２つは、それらが結合する窒素原子と一緒になって、３～１２員の飽和もしくは不飽和の単環、二環もしくは三環式の複素環であってもよく、これは未置換であるか、１、２または３つの独立した$Z_{22}$で置換されている。

【００１３】
また、本発明は、式ＩＩＩの化合物：
【化５】

III




あるいはその塩、プロドラッグ、そのプロドラッグの塩、その水和物、溶媒和物または多形体を提供し、式中、ＸはＮまたはＣＲ’であり、Ｃｙは、シクロアルキル、シクロアル

ケニル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクロであって、それぞれが場合により$Z_1$、$Z_2$および$Z_3$で置換されており、$R_1$、$R_2$および$R'$は独立して、水素、アルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクロであって、それぞれが場合により$Z_1$、$Z_2$および$Z_3$で置換されており、
$Z_1$、$Z_2$および$Z_3$はそれぞれ独立して、
（１）水素または$Z_6$（ここで、$Z_6$は（ｉ）アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアリールアルキル、アルキルアリール、シクロアルキルアリール、ヘテロシクロまたはヘテロシクロアルキル、（ｉｉ）アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアリールアルキル、アルキルアリール、シクロアルキルアリール、ヘテロシクロまたはヘテロシクロアルキルから選択される１つまたは複数の基で置換されている（ｉ）の基、あるいは（ｉｉｉ）以下の基（２）～（１２）のうちの１つまたは複数で置換されている（ｉ）または（ｉｉ）の基である）であり：
（２）－ＯＨまたは－ＯＺ$_{16}$、
（３）－ＳＨまたは－ＳＺ$_{16}$、
（４）－Ｃ（Ｏ）$_2$Ｈ、Ｃ（Ｏ）$_q$Ｚ$_{16}$、－Ｃ（Ｏ）ＮＺ$_{17}$Ｚ$_{18}$、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）ＮＺ$_{17}$Ｚ$_{18}$または－Ｏ－Ｃ（Ｏ）$_q$Ｚ$_{16}$（式中、ｑは１または２である）、
（５）－ＳＯ$_3$Ｈ、－Ｓ（Ｏ）$_q$Ｚ$_{16}$または－Ｓ（Ｏ）$_q$ＮＺ$_{17}$Ｚ$_{18}$、
（６）ハロ、
（７）シアノ、
（８）ニトロ、
（９）－Ｚ$_4$－ＮＺ$_{17}$Ｚ$_{18}$、
（１０）－Ｚ$_4$－Ｎ（Ｚ$_{18}$）－Ｚ$_5$－ＮＺ$_{19}$Ｚ$_{20}$、
（１１）オキソ、
（１２）－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－Ｚ$_{16}$、
（１３）$Z_1$、$Z_2$および$Z_3$のうちのいずれか２つは一緒になって、アルキレン、アルケニレン、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクロであってもよく、それらが結合する原子と一緒になって３～８員の飽和もしくは不飽和環を形成し、
$Z_4$および$Z_5$はそれぞれ独立して、
（１）単結合、
（２）－Ｚ$_{11}$－Ｓ（Ｏ）$_q$－Ｚ$_{12}$－、
（３）－Ｚ$_{11}$－Ｃ（Ｏ）－Ｚ$_{12}$－、
（４）－Ｚ$_{11}$－Ｏ－Ｚ$_{12}$－、
（５）－Ｚ$_{11}$－Ｓ－Ｚ$_{12}$－、
（６）－Ｚ$_{11}$－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－Ｚ$_{12}$－、または
（７）－Ｚ$_{11}$－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－Ｚ$_{12}$であり、
$Z_{11}$および$Z_{12}$はそれぞれ独立して、
（１）単結合、
（２）アルキレン、
（３）アルケニレン、または
（４）アルキニレンであり、
各$Z_{16}$は独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアリールアルキル、アルキルアリール、シクロアルキルアリール、ヘテロシクロまたはヘテロシクロアルキルであって、それぞれが場合により以下の基のうちの１つまたは複数で置換されており：
（１）水素、
（２）－ＯＨまたは－ＯＺ$_{21}$、

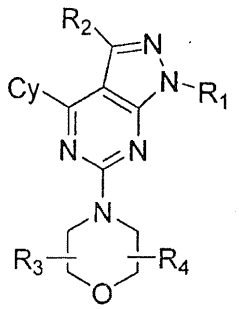
（３）－ＳＨまたは－ＳＺ$_{21}$、
（４）－Ｃ（Ｏ）$_{2}$Ｈ、Ｃ（Ｏ）$_{q}$Ｚ$_{21}$、－Ｃ（Ｏ）ＮＺ$_{17}$Ｚ$_{18}$、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）ＮＺ$_{17}$Ｚ$_{18}$または－Ｏ－Ｃ（Ｏ）$_{q}$Ｚ$_{21}$（式中、ｑは１または２である）、
（５）－ＳＯ$_{3}$Ｈ、－Ｓ（Ｏ）$_{q}$Ｚ$_{21}$または－Ｓ（Ｏ）$_{q}$ＮＺ$_{17}$Ｚ$_{18}$、
（６）ハロ、
（７）シアノ、
（８）ニトロ、
（９）－Ｚ$_{4}$－ＮＺ$_{17}$Ｚ$_{18}$、
（１０）－Ｚ$_{4}$－Ｎ（Ｚ$_{18}$）－Ｚ$_{5}$－ＮＺ$_{19}$Ｚ$_{20}$、
（１１）オキソ、
（１２）－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－Ｚ$_{21}$、
各Ｚ$_{17}$は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアリールアルキル、アルキルアリール、シクロアルキルアリール、ヘテロシクロまたはヘテロシクロアルキルであり、
各Ｚ$_{18}$は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアリールアルキル、アルキルアリール、シクロアルキルアリール、ヘテロシクロまたはヘテロシクロアルキルであり、
各Ｚ$_{19}$は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアリールアルキル、アルキルアリール、シクロアルキルアリール、ヘテロシクロまたはヘテロシクロアルキルであり、
各Ｚ$_{20}$は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアリールアルキル、アルキルアリール、シクロアルキルアリール、ヘテロシクロまたはヘテロシクロアルキルであり、
各Ｚ$_{21}$は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアリールアルキル、アルキルアリール、シクロアルキルアリール、ヘテロシクロまたはヘテロシクロアルキルであり、
各Ｚ$_{22}$は独立して、
（１）水素、
（２）－ＯＨまたは－ＯＺ$_{21}$、
（３）－ＳＨまたは－ＳＺ$_{21}$、
（４）－Ｃ（Ｏ）$_{2}$Ｈ、Ｃ（Ｏ）$_{q}$Ｚ$_{21}$、－Ｃ（Ｏ）ＮＺ$_{21}$Ｚ$_{21}$、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）ＮＺ$_{21}$Ｚ$_{21}$または－Ｏ－Ｃ（Ｏ）$_{q}$Ｚ$_{21}$（式中、ｑは１または２である）、
（５）－ＳＯ$_{3}$Ｈ、－Ｓ（Ｏ）$_{q}$Ｚ$_{21}$または－Ｓ（Ｏ）$_{q}$ＮＺ$_{21}$Ｚ$_{21}$、
（６）ハロ、
（７）シアノ、
（８）ニトロ、
（９）－Ｚ$_{4}$－ＮＺ$_{21}$Ｚ$_{21}$、
（１０）－Ｚ$_{4}$－Ｎ（Ｚ$_{21}$）－Ｚ$_{5}$－ＮＺ$_{21}$Ｚ$_{21}$、
（１１）オキソ、または
（１２）－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－Ｚ$_{21}$であり、
ここで、Ｚ$_{17}$、Ｚ$_{18}$、Ｚ$_{19}$またはＺ$_{20}$は、１、２または３つの独立したＺ$_{22}$で置換されていてもよく、
Ｚ$_{17}$およびＺ$_{18}$またはＺ$_{19}$およびＺ$_{20}$は、それらが結合する窒素原子と一緒になって複素環であってもよく、これは未置換であるか、１、２または３つの独立したＺ$_{22}$で置換されており、

$Z_{18}$、$Z_{19}$または$Z_{20}$のうちのいずれか２つは、それらが結合する窒素原子と一緒になって、３～１２員の飽和もしくは不飽和の単環、二環もしくは三環式の複素環であってもよく、これは未置換であるか、１、２または３つの独立した$Z_{22}$で置換されている。

【００１４】

さらに、本発明は、式ＩＶの化合物：

【化６】

IV 

あるいはその塩、プロドラッグ、そのプロドラッグの塩、その水和物、溶媒和物または多形体を提供し、式中、Ｃｙは、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクロであって、それぞれが場合により$Z_1$、$Z_2$および$Z_3$で置換されており、

$R_1$および$R_2$は独立して、水素、アルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクロであって、それぞれが場合により$Z_1$、$Z_2$および$Z_3$で置換されており、

$Z_1$、$Z_2$および$Z_3$はそれぞれ独立して、

（１）水素または$Z_6$（ここで、$Z_6$は（ｉ）アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアリールアルキル、アルキルアリール、シクロアルキルアリール、ヘテロシクロまたはヘテロシクロアルキル、（ｉｉ）アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアリールアルキル、アルキルアリール、シクロアルキルアリール、ヘテロシクロまたはヘテロシクロアルキルから選択される１つまたは複数の基で置換されている（ｉ）の基、あるいは（ｉｉｉ）以下の基（２）～（１２）のうちの１つまたは複数で置換されている（ｉ）または（ｉｉ）の基である）であり：

（２）－ＯＨまたは－$OZ_{16}$、

（３）－ＳＨまたは－$SZ_{16}$、

（４）－Ｃ（Ｏ）$_2$Ｈ、Ｃ（Ｏ）$_q$$Z_{16}$、－Ｃ（Ｏ）$NZ_{17}Z_{18}$、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）$NZ_{17}Z_{18}$または－Ｏ－Ｃ（Ｏ）$_q$$Z_{16}$（式中、ｑは１または２である）、

（５）－$SO_3$Ｈ、－Ｓ（Ｏ）$_q$$Z_{16}$または－Ｓ（Ｏ）$_q$$NZ_{17}Z_{18}$、

（６）ハロ、

（７）シアノ、

（８）ニトロ、

（９）－$Z_4$－$NZ_{17}Z_{18}$、

（１０）－$Z_4$－Ｎ（$Z_{18}$）－$Z_5$－$NZ_{19}Z_{20}$、

（１１）オキソ、

（１２）－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－$Z_{16}$、

（１３）$Z_1$、$Z_2$および$Z_3$のうちのいずれか２つは一緒になって、アルキレン、アルケニレン、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクロであってもよく、それらが結合する原子と一緒になって３～８員の飽和もしくは不飽和環を形成し、

$Z_4$および$Z_5$はそれぞれ独立して、

（１）単結合、

（２）－Ｚ$_{11}$－Ｓ（Ｏ）$_{q}$－Ｚ$_{12}$－、
（３）－Ｚ$_{11}$－Ｃ（Ｏ）－Ｚ$_{12}$－、
（４）－Ｚ$_{11}$－Ｏ－Ｚ$_{12}$－、
（５）－Ｚ$_{11}$－Ｓ－Ｚ$_{12}$－、
（６）－Ｚ$_{11}$－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－Ｚ$_{12}$－、または
（７）－Ｚ$_{11}$－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－Ｚ$_{12}$であり、
Ｚ$_{11}$およびＺ$_{12}$はそれぞれ独立して、
（１）単結合、
（２）アルキレン、
（３）アルケニレン、または
（４）アルキニレンであり、
各Ｚ$_{16}$は独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアリールアルキル、アルキルアリール、シクロアルキルアリール、ヘテロシクロまたはヘテロシクロアルキルであって、それぞれが場合により以下の基のうちの１つまたは複数で置換されており：
（１）水素、
（２）－ＯＨまたは－ＯＺ$_{21}$、
（３）－ＳＨまたは－ＳＺ$_{21}$、
（４）－Ｃ（Ｏ）$_{2}$Ｈ、Ｃ（Ｏ）$_{q}$Ｚ$_{21}$、－Ｃ（Ｏ）ＮＺ$_{17}$Ｚ$_{18}$、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）ＮＺ$_{17}$Ｚ$_{18}$または－Ｏ－Ｃ（Ｏ）$_{q}$Ｚ$_{21}$（式中、ｑは１または２である）、
（５）－ＳＯ$_{3}$Ｈ、－Ｓ（Ｏ）$_{q}$Ｚ$_{21}$または－Ｓ（Ｏ）$_{q}$ＮＺ$_{17}$Ｚ$_{18}$、
（６）ハロ、
（７）シアノ、
（８）ニトロ、
（９）－Ｚ$_{4}$－ＮＺ$_{17}$Ｚ$_{18}$、
（１０）－Ｚ$_{4}$－Ｎ（Ｚ$_{18}$）－Ｚ$_{5}$－ＮＺ$_{19}$Ｚ$_{20}$、
（１１）オキソ、
（１２）－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－Ｚ$_{21}$、
各Ｚ$_{17}$は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアリールアルキル、アルキルアリール、シクロアルキルアリール、ヘテロシクロまたはヘテロシクロアルキルであり、
各Ｚ$_{18}$は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアリールアルキル、アルキルアリール、シクロアルキルアリール、ヘテロシクロまたはヘテロシクロアルキルであり、
各Ｚ$_{19}$は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアリールアルキル、アルキルアリール、シクロアルキルアリール、ヘテロシクロまたはヘテロシクロアルキルであり、
各Ｚ$_{20}$は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアリールアルキル、アルキルアリール、シクロアルキルアリール、ヘテロシクロまたはヘテロシクロアルキルであり、
各Ｚ$_{21}$は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアリールアルキル、アルキルアリール、シクロアルキルアリール、ヘテロシクロまたはヘテロシクロアルキルであり、
各Ｚ$_{22}$は独立して、

（１）水素、
（２）－ＯＨまたは－ＯＺ$_{21}$、
（３）－ＳＨまたは－ＳＺ$_{21}$
（４）－Ｃ（Ｏ）$_{2}$Ｈ、Ｃ（Ｏ）$_{q}$Ｚ$_{21}$、－Ｃ（Ｏ）ＮＺ$_{21}$Ｚ$_{21}$、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）ＮＺ$_{21}$Ｚ$_{21}$または－Ｏ－Ｃ（Ｏ）$_{q}$Ｚ$_{21}$（式中、ｑは１または２である）、
（５）－ＳＯ$_{3}$Ｈ、－Ｓ（Ｏ）$_{q}$Ｚ$_{21}$または－Ｓ（Ｏ）$_{q}$ＮＺ$_{21}$Ｚ$_{21}$、
（６）ハロ、
（７）シアノ、
（８）ニトロ、
（９）－Ｚ$_{4}$－ＮＺ$_{21}$Ｚ$_{21}$、
（１０）－Ｚ$_{4}$－Ｎ（Ｚ$_{21}$）－Ｚ$_{5}$－ＮＺ$_{21}$Ｚ$_{21}$、
（１１）オキソ、または
（１２）－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－Ｚ$_{21}$であり、
ここで、Ｚ$_{17}$、Ｚ$_{18}$、Ｚ$_{19}$またはＺ$_{20}$は、１、２または３つの独立したＺ$_{22}$で置換されていてもよく、
Ｚ$_{17}$およびＺ$_{18}$またはＺ$_{19}$およびＺ$_{20}$は、それらが結合する窒素原子と一緒になって複素環であってもよく、これは未置換であるか、１、２または３つの独立したＺ$_{22}$で置換されており、
Ｚ$_{18}$、Ｚ$_{19}$またはＺ$_{20}$のうちのいずれか２つは、それらが結合する窒素原子と一緒になって、３～１２員の飽和もしくは不飽和の単環、二環もしくは三環式の複素環であってもよく、これは未置換であるか、１、２または３つの独立したＺ$_{22}$で置換されており、
Ｒ$_{3}$、Ｒ$_{4}$は独立して、水素、アルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクロであって、それぞれが場合によりＺ$_{1}$、Ｚ$_{2}$およびＺ$_{3}$で置換されている。

【００１５】

本発明の化合物およびそれを含む組成物は、ＰＩ３Ｋ／ｍＴＯＲによって調節される疾患、障害またはその症状を治療するかその重症度を低下させるのに有用である。

【００１６】

別の態様では、本発明は、治療を必要としている対象における疾患または病徴の治療方法であって、有効量の本明細書中の任意の式の化合物、あるいはその医薬用塩、溶媒和物または水和物（あるいはその組成物）を対象に投与することを含む方法に関する。この疾患または病徴は、ＰＩ３Ｋ／ｍＴＯＲによって調節される任意の疾患または病徴であってもよい。この疾患または病徴は、例えば、癌、炎症または心血管疾患もしくは障害であってもよい。

【発明を実施するための形態】

【００１７】

定義

【００１８】

「寛解させる」および「治療する」という用語は同義で用いられ、どちらも、疾患（例えば、本明細書に詳述されている疾患または障害）の発症または進行を低下、抑制、軽減、減少、停止または安定化させることを意味する。

【００１９】

「疾患」とは、細胞、組織または器官の正常な機能を損傷または妨害する任意の病気または障害を意味する。

【００２０】

「マーカー」とは、疾患または障害に関連づけられる任意の変化を意味する。例えば、疾患または障害に関連づけられる発現レベルまたは活性が変化する任意のタンパク質またはポリヌクレオチドである。

【００２１】

本開示では、「含む(comprises)」「含んでいる(comprising)」「含有している(contai

ning)」および「有している(having)」などは、米国特許法に基づく意味を有することができ、「含む(include)」、「含んでいる(including)」などを意味し得、「本質的に～からなる(consisting
essentially of)」または「本質的に～なる(consist essentially)」も同様に米国特許法に基づく意味を有し、その用語は非限定的であり、列挙されているその基本的または新規な特性が、列挙されていないものの存在によって変更されることはないが、先行技術の実施形態を除外する限り、列挙されていないものの存在を認めるものである。

【００２２】

また、本明細書で使用される「化合物」という用語は、本明細書中の式の化合物の塩、プロドラッグおよびプロドラッグ塩を含むことが意図されている。この用語は、上記のいずれかの任意の溶媒和物、水和物および多形体も含む。本願に記載されている本発明の特定の態様における「プロドラッグ」「プロドラッグ塩」「溶媒和物」「水和物」または「多形体」の具体的な列挙は、「化合物」という用語がこれらの他の形態を列挙せずに使用されている場合は、本発明の他の態様におけるこれらの形態を含めないことが意図されているものと解釈されるべきでない。

【００２３】

本発明の化合物の塩は、酸とアミノ官能基などの本化合物の塩基性基、あるいは塩基とカルボキシル官能基などの本化合物の酸性基とから形成される。別の好ましい実施形態によれば、本化合物は、薬学的に許容される酸付加塩である。

【００２４】

特に明記しない限り、本明細書で使用される「プロドラッグ」という用語は、生物学的条件下(インビトロまたはインビボ)で加水分解または酸化されるか、あるいは他の方法で反応させて本発明の化合物を生じさせることができる化合物の誘導体を意味する。プロドラッグは、生物学的条件下でのそのような反応によってのみ活性となるものであってもよいし、それらの未反応形態において活性を有するものであってもよい。本発明で想定されるプロドラッグの例としては、アミド、エステル、カルバミン酸エステル、炭酸エステルおよびリン酸エステル類似体などの生加水分解性成分などの本明細書に開示されている式のいずれか１つの化合物の類似体または誘導体が挙げられるが、これらに限定されない。プロドラッグは、Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery (1995) 172-178, 949-982
(Manfred E. Wolff ed., 5th ed)に記載されている方法などの周知の方法を用いて通常調製することができ、Goodman and Gilman's, The Pharmacological basis of Therapeutics, 8th
ed., McGraw-Hill, Int. Ed. 1992, "Biotransformation of Drugs"も参照されたい。

【００２５】

特に明記しない限り、本明細書で使用される「生加水分解性成分」という用語は、１）本化合物の生物学的活性を破壊せず、かつその化合物にインビボで、取込み、作用時間または作用の開始などの有利な特性を付与するか、あるいは２）それ自体は生物学的に不活性だが、インビボで生物学的に活性な化合物に変換される官能基（例えば、アミド、エステル、カルバミン酸エステル、炭酸エステルまたはリン酸エステル）類似体を意味する。

【００２６】

プロドラッグ塩は、酸とアミノ官能基などのプロドラッグの塩基性基、あるいは塩基とカルボキシル官能基などのプロドラッグの酸性基とから形成される化合物である。一実施形態では、当該プロドラッグ塩は薬学的に許容される塩である。

【００２７】

特に好ましいプロドラッグおよびプロドラッグ塩は、本発明の化合物が哺乳類に投与される場合に、（例えば、経口投与される化合物をより容易に血液に吸収させることができるようにすることによって）そのような化合物の生物学的利用能を上昇させるか、親化学種と比較して、親化合物の生物学的区画（例えば、脳または中枢神経系）への送達を向上させるものである。好ましいプロドラッグとしては、水溶解度、または消化管の細胞膜(g

ut membrane)を介する能動輸送を向上させる基が本明細書に記載されている式の構造に付加されている誘導体が挙げられる。例えば、Alexander, J. et al. Journal of Medicinal Chemistry 1988, 31, 318-322; Bundgaard, H. Design of Prodrugs; Elsevier: Amsterdam, 1985; pp 1-92; Bundgaard, H.; Nielsen, N. M. Journal of Medicinal Chemistry 1987, 30, 451-454; Bundgaard, H. A Textbook of Drug Design and Development; Harwood Academic Publ.: Switzerland, 1991; pp 113-191; Digenis, G. A. et al. Handbook of Experimental Pharmacology 1975, 28, 86-112; Friis, G. J.; Bundgaard, H. A Textbook of Drug Design and Development; 2 ed.; Overseas Publ.: Amsterdam, 1996; pp 351-385; Pitman, I. H. Medicinal Research Reviews 1981, 1, 189-214を参照されたい。

【００２８】

本明細書で使用される「薬学的に許容される」という用語は、適切な医学的判断によれば、過度な毒性、刺激、アレルギー反応などを生じさせることなく、ヒトおよび他の哺乳類の組織に接触させて使用するのに適し、かつ妥当なベネフィット／リスク比に見合った成分を指す。「薬学的に許容される塩」とは、レシピエントに投与されると、本発明の化合物または化合物のプロドラッグを直接または間接的に提供することができる任意の非毒性塩を意味する。

【００２９】

薬学的に許容される塩を形成するために一般に用いられる酸としては、二硫化水素、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸およびリン酸などの無機酸、ならびにパラトルエンスルホン酸、サリチル酸、酒石酸、重酒石酸、アスコルビン酸、マレイン酸、ベシル酸、フマル酸、グルコン酸、グルクロン酸、ギ酸、グルタミン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、乳酸、シュウ酸、パラブロモフェニルスルホン酸、炭酸、コハク酸、クエン酸、安息香酸および酢酸などの有機酸、および関連の無機および有機酸が挙げられる。従って、そのような薬学的に許容される塩としては、硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、亜硫酸水素塩、リン酸塩、リン酸一水素塩、リン酸二水素塩、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、酢酸塩、プロピオン酸塩、デカン酸塩、カプリル酸塩、アクリル酸塩、ギ酸塩、イソ酪酸塩、カプリン酸塩、ヘプタン酸塩、プロピオール酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、ブチン－１，４－二酸塩、ヘキシン－１，６－二酸塩、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、メトキシ安息香酸塩、フタル酸塩、テレフタル酸塩、スルホン酸塩、キシレンスルホン酸塩、フェニル酢酸塩、フェニルプロピオン酸塩、フェニル酪酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、β－ヒドロキシ酪酸塩、グリコール酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、プロパンスルホン酸塩、ナフタレン－１－スルホン酸塩、ナフタレン－２－スルホン酸塩、マンデル酸塩および同様の塩が挙げられる。好ましい薬学的に許容される酸付加塩としては、塩酸および臭化水素酸などの鉱酸と共に形成される酸付加塩、および特にマレイン酸などの有機酸と共に形成される酸付加塩が挙げられる。

【００３０】

本発明のプロドラッグの酸性官能基と共に薬学的に許容される塩を形成するのに適した塩基としては、ナトリウム、カリウムおよびリチウムなどのアルカリ金属の水酸化物、カルシウムおよびマグネシウムなどのアルカリ土類金属の水酸化物、アルミニウムおよび亜鉛などの他の金属の水酸化物、アンモニアおよび有機アミン類、例えば、未置換またはヒドロキシで置換されたモノ、ジもしくはトリアルキルアミン、ジシクロヘキシルアミン、トリブチルアミン、ピリジン、Ｎ－メチル，Ｎ－エチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、モノ－、ビス－またはトリス－（２－ヒドロキシ－低級アルキルアミン類）（例えば、モノ－、ビス－もしくはトリス－（２－ヒドロキシエチル）アミン、２－ヒドロキシ－ｔｅｒｔ－ブチルアミンまたはトリス－（ヒドロキシメチル）メチルアミン）、Ｎ，Ｎ，－ジ低級アルキル－Ｎ－（ヒドロキシ低級アルキル）－アミン類（例えば、Ｎ，

Ｎ－ジメチル－Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）アミンまたはトリ－（２－ヒドロキシエチル）アミン）、Ｎ－メチル－Ｄ－グルカミン、およびアルギニン、リジンなどのアミノ酸が挙げられるが、これらに限定されない。

【００３１】

本明細書で使用される「水和物」という用語は、非共有分子間力によって結合された化学量論または非化学量論量の水をさらに含む化合物を意味する。

【００３２】

本明細書で使用される「溶媒和物」という用語は、非共有分子間力によって結合された化学量論または非化学量論量の水、アセトン、エタノール、メタノール、ジクロロメタン、２－プロパノールなどの溶媒をさらに含む化合物を意味する。

【００３３】

本明細書で使用される「多形体」という用語は、例えば、Ｘ線粉末回折図形または赤外分光法などの物理的手段によって特徴付けられ得る化合物またはその複合体の固体結晶形を意味する。同じ化合物の異なる多形体は、異なる物理的、化学的および／または分光学的特性を示すことができる。異なる物理的特性としては、安定性（例えば、熱、光または水分に対する安定性）、圧縮率および密度（製剤および製品の製造において重要）、吸湿性、溶解度および溶解速度（生物学的利用能に影響を与えることができる）が挙げられるが、これらに限定されない。安定性の差異は、化学的反応性（例えば、別の多形体からなる場合よりも１つの多形体からなる場合に剤形がより急速に変色するような酸化差）または機械的特性（例えば、動力学的に好ましい多形体が熱力学的により安定な多形体に変換するにつれて貯蔵中の錠剤が砕ける）あるいは両方（例えば、１つの多形体からなる錠剤は、高湿度でより損傷しやすくなる）における変化から生じ得る。多形体の異なる物理的特性は、それらの加工に影響を与えることができる。例えば、１つの多形体は、溶媒和物を形成しやすい傾向があったり、例えば、その粒子の形状または粒径分布が原因で、別のものよりも濾過または洗浄して不純物をなくすことが困難であったりする場合がある。

【００３４】

本明細書で使用される「他の立体異性体を実質的に含まない」という用語は、２５％未満の他の立体異性体、好ましくは１０％未満の他の立体異性体、より好ましくは５％未満の他の立体異性体、最も好ましくは２％未満の他の立体異性体、あるいは「Ｘ」％未満（ここで、Ｘは０～１００の数である）の他の立体異性体が存在することを意味する。ジアステレオマーを得るまたは合成する方法は当該技術分野でよく知られており、実用的なものとして最終化合物または出発物質もしくは中間体に応用することができる。他の実施形態では、本化合物は単離された化合物である。本明細書で使用される「少なくともＸ％鏡像異性的に富化された」という用語は、本化合物の少なくともＸ％（ここで、Ｘは０～１００の数である）が単一の鏡像異性体の形態であることを意味する。

【００３５】

本明細書で使用される「安定な化合物」という用語は、製造を可能にするのに十分な安定性を有し、かつ本明細書に詳述されている目的（例えば、治療薬、治療用化合物の製造時に使用される中間体、単離可能または貯蔵可能な中間体化合物に製剤化して、治療薬に応答する疾患または病気を治療すること）にとって有用である程に十分な期間にわたって本化合物の完全性を維持する化合物を指す。

【００３６】

「立体異性体」とは、鏡像異性体およびジアステレオマーの両方を指す。

【００３７】

本明細書で使用される「ハロ」または「ハロゲン」という用語は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素のうちのいずれかのラジカルを指す。

【００３８】

「ａｌｋ」または「アルキル」という用語は、１～１２個の炭素原子、好ましくは１～８個の炭素原子を有する直鎖状または分岐鎖状炭化水素基を指す。「低級アルキル」という表現は、炭素原子数１～４のアルキル基を指す。「アリールアルキル」という用語は、

アルキルの水素原子がアリール基で置換されている部分を指す。「アルケニル」という用語は、少なくとも１つの二重結合を有する、炭素原子数２～１０、好ましくは２～４の直鎖状または分岐鎖状炭化水素基を指す。アルケニル基が窒素原子に結合されている場合、そのような基は二重結合の炭素を介して直接結合されていないことが好ましい。

【００３９】

「アルコキシ」という用語は、－Ｏ－アルキルラジカルを指す。「アルキレンジオキソ」という用語は、－Ｏ－Ｒ－Ｏ－（式中、Ｒはアルキレンを表わす）の構造を有する二価種を指す。

【００４０】

「アルキニル」という用語は、少なくとも１つの三重結合を有する、炭素原子数２～１０、好ましくは２～４の直鎖状または分岐鎖状炭化水素基を指す。アルキニル基が窒素原子に結合されている場合、そのような基は三重結合の炭素を介して直接結合されていないことが好ましい。

【００４１】

「アルキレン」という用語は、単結合によって結合される、炭素原子数１～５の二価の直鎖架橋基(straight chain bridge)、例えば、－（$CH_2$）$_X$－（式中、ｘは１～５である）を指し、これは１～３個の低級アルキル基で置換されていてもよい。

【００４２】

「アルケニレン」という用語は、単結合によって結合される、１つまたは２つの二重結合を有する炭素原子数２～５の直鎖架橋基を指し、これは、１～３個の低級アルキル基で置換されていてもよい。典型的なアルケニレン基は、－ＣＨ＝ＣＨ－ＣＨ＝ＣＨ－、－$CH_2$－ＣＨ＝ＣＨ－、－$CH_2$－ＣＨ＝ＣＨ－$CH_2$－、－Ｃ（$CH_3$）$_2$ＣＨ＝ＣＨ－および－ＣＨ（$C_2H_5$）－ＣＨ＝ＣＨ－である。

【００４３】

「アルキニレン」という用語は、単結合で結合される、その中に三重結合を有する炭素原子数２～５の直鎖架橋基を指し、これは、１～３個の低級アルキル基で置換されていてもよい。典型的なアルキニレン基は、－Ｃ≡Ｃ－、－$CH_2$－Ｃ≡Ｃ－、－ＣＨ（$CH_3$）－Ｃ≡Ｃ－および－Ｃ≡Ｃ－ＣＨ（$C_2H_5$）$CH_2$－である。

【００４４】

本明細書で用いられる「シクロアルキル」および「シクロアルケニル」という用語はそれぞれ、３～１２個の炭素、好ましくは３～８個の炭素、より好ましくは３～６個の炭素を有する飽和および部分不飽和環式炭化水素基を含む。

【００４５】

「Ａｒ」または「アリール」という用語は、６～１４個の炭素原子を含む、芳香族の環式基（例えば、６員の単環、１０員の二環または１４員の三環系）を指す。典型的なアリール基としては、フェニル、ナフチル、ビフェニルおよびアントラセンが挙げられる。

【００４６】

ヘテロアリールとは、Ｎ、ＯまたはＳから選択される１、２、３または４つの環ヘテロ原子を含む５～１２個の環原子を有し、残りの環原子はＣであり、さらに完全共役π電子系を有する、単環または縮合環（すなわち、隣接する一対の原子を共有する環）基を指し、ここで、各環の０、１、２、３または４つの原子は置換基で置換されていてもよい。ヘテロアリール基の例は、ピロール、フラン、チオフェン、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、ピラゾール、ピリジン、ピリミジン、キノリン、キナゾリン、イソキノリン、プリンおよびカルバゾールであるが、これらに限定されない。

【００４７】

「複素環」「複素環式」または「ヘテロシクロ」という用語は、少なくとも１つの環に少なくとも１つのヘテロ原子を有する、完全飽和もしくは部分不飽和の環式基、例えば、３～７員の単環、７～１２員の二環または１０～１５員の三環系を指し、ここで、各環の０、１、２または３つの原子は置換基で置換されていてもよい。ヘテロ原子を含む複素環式基の各環は、窒素原子、酸素原子および／または硫黄原子から選択される１、２、３ま

たは４つのヘテロ原子を有していてもよく、ここで、窒素および硫黄ヘテロ原子は場合により酸化されていてもよく、窒素ヘテロ原子は場合により四級化されていてもよい。複素環式基は、環もしくは環系の任意のヘテロ原子または炭素原子に結合されていてもよい。

【００４８】

「置換基」という用語は、本明細書に詳述されている任意の官能基上の「置換されている」基、例えば、その基の任意の原子にあるアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリール基を指す。いくつかの態様では、本明細書に詳述されている官能基、例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールは、置換基（例えば、以下に記載されている基）で置換することができる。好適な置換基としては、ハロゲン、ＣＮ、$NO_2$、$OR^{15}$、$SR^{15}$、$S(O)_2OR^{15}$、$NR^{15}R^{16}$、$C_1$～$C_2$パーフルオロアルキル、$C_1$～$C_2$パーフルオロアルコキシ、１，２－メチレンジオキシ、$C(O)OR^{15}$、$C(O)NR^{15}R^{16}$、$OC(O)NR^{15}R^{16}$、$NR^{15}C(O)NR^{15}R^{16}$、$C(NR^{16})NR^{15}R^{16}$、$NR^{15}C(NR^{16})NR^{15}R^{16}$、$S(O)_2NR^{15}R^{16}$、$R^{17}$、$C(O)R^{17}$、$NR^{15}C(O)R^{17}$、$S(O)R^{17}$、$S(O)_2R^{17}$、$R^{16}$、オキソ、$C(O)R^{16}$、$C(O)(CH_2)_nOH$、$(CH_2)_nOR^{15}$、$(CH_2)_nC(O)NR^{15}R^{16}$、$NR^{15}S(O)_2R^{17}$（式中、ｎは独立して０～６である）が挙げられるが、これらに限定されない。各$R^{15}$は独立して、水素、$C_1$～$C_4$アルキルまたは$C_3$～$C_6$シクロアルキルである。各$R^{16}$は独立して、水素、アルケニル、アルキニル、$C_3$～$C_6$シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、$C_1$～$C_4$アルキル、あるいは$C_3$～$C_6$シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールで置換された$C_1$～$C_4$アルキルである。各$R^{17}$は独立して、$C_3$～$C_6$シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、$C_1$～$C_4$アルキル、あるいは$C_3$～$C_6$シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールで置換された$C_1$～$C_4$アルキルである。各$R^{15}$、$R^{16}$および$R^{17}$中の各$C_3$～$C_6$シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリールおよび$C_1$～$C_4$アルキルは、ハロゲン、ＣＮ、$C_1$～$C_4$アルキル、ＯＨ、$C_1$～$C_4$アルコキシ、$NH_2$、$C_1$～$C_4$アルキルアミノ、$C_1$～$C_4$ジアルキルアミノ、$C_1$～$C_2$パーフルオロアルキル、$C_1$～$C_2$パーフルオロアルコキシまたは１，２－メチレンジオキシで場合により置換されていてもよい。

【００４９】

「オキソ」という用語は、炭素に結合されている場合にはカルボニルを形成し、窒素に結合されている場合には窒素酸化物を形成し、硫黄に結合されている場合にはスルホキシドまたはスルホンを形成する酸素原子を指す。

【００５０】

「アシル」という用語は、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロシクリルカルボニルまたはヘテロアリールカルボニル置換基を指し、これらはいずれも置換基でさらに置換されていてもよい。

【００５１】

本明細書中の可変部分に関する任意の定義における化学基の列挙の記載は、任意の単一基または列挙された基の組み合わせとしてのその可変部分の定義を含む。本明細書中の可変部分に関する実施形態の記載は、任意の単一の実施形態として、あるいは任意の他の実施形態またはその部分との組み合わせでのその実施形態を含む。

【００５２】

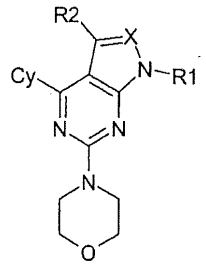
本発明の化合物は、１つまたは複数の不斉中心を含んでいてもよく、従って、ラセミ体およびラセミ混合物、単一の鏡像異性体、個々のジアステレオマーおよびジアステレオマー混合物として生じる場合がある。これらの化合物の全てのそのような異性体は、明示的に本発明に含まれる。本発明の化合物は、複数の互変異性型でも表わされ得、そのような場合には、本発明は、明示的に本明細書に記載されている化合物の全ての互変異性型を含

む。そのような化合物の全てのそのような異性体は、明示的に本発明に含まれる。本明細書に記載されている化合物の全ての結晶形は、明示的に本発明に含まれる。

【００５３】

本発明は、式ＩＩの化合物：

【化７】

II 


あるいはその塩、プロドラッグ、そのプロドラッグの塩、その水和物、溶媒和物または多形体を提供し、式中、ＸはＮまたはＣＲ’であり、Ｃｙは、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクロであって、それぞれが場合により$Z_1$、$Z_2$および$Z_3$で置換されており、$R_1$、$R_2$およびＲ’は独立して、水素、アルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクロであって、それぞれが場合により$Z_1$、$Z_2$および$Z_3$で置換されており、

$Z_1$、$Z_2$および$Z_3$はそれぞれ独立して、

（１）水素または$Z_6$（ここで、$Z_6$は（ｉ）アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアリールアルキル、アルキルアリール、シクロアルキルアリール、ヘテロシクロまたはヘテロシクロアルキル、（ｉｉ）アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアリールアルキル、アルキルアリール、シクロアルキルアリール、ヘテロシクロまたはヘテロシクロアルキルから選択される１つまたは複数の基で置換されている（ｉ）の基、あるいは（ｉｉｉ）以下の基（２）～（１２）のうちの１つまたは複数で置換されている（ｉ）または（ｉｉ）の基である）であり：

（２）－ＯＨまたは－$OZ_{16}$、

（３）－ＳＨまたは－$SZ_{16}$、

（４）－Ｃ（Ｏ）$_2$Ｈ、$C(O)_qZ_{16}$、－Ｃ（Ｏ）$NZ_{17}Z_{18}$、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）$NZ_{17}Z_{18}$または－Ｏ－$C(O)_qZ_{16}$（式中、ｑは１または２である）、

（５）－$SO_3H$、－$S(O)_qZ_{16}$または－$S(O)_qNZ_{17}Z_{18}$、

（６）ハロ、

（７）シアノ、

（８）ニトロ、

（９）－$Z_4$－$NZ_{17}Z_{18}$、

（１０）－$Z_4$－Ｎ（$Z_{18}$）－$Z_5$－$NZ_{19}Z_{20}$、

（１１）オキソ、

（１２）－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－$Z_{16}$、

（１３）$Z_1$、$Z_2$および$Z_3$のうちのいずれか２つは一緒になって、アルキレン、アルケニレン、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクロであってもよく、それらが結合する原子と一緒になって３～８員の飽和もしくは不飽和環を形成し、

$Z_4$および$Z_5$はそれぞれ独立して、

（１）単結合、

（２）－$Z_{11}$－$S(O)_q$－$Z_{12}$－、

（３）－$Z_{11}$－Ｃ（Ｏ）－$Z_{12}$－、

（４）－$Z_{11}$－Ｏ－$Z_{12}$－、

（５）－Ｚ$_{11}$－Ｓ－Ｚ$_{12}$－、
（６）－Ｚ$_{11}$－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－Ｚ$_{12}$－、または
（７）－Ｚ$_{11}$－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－Ｚ$_{12}$であり、
Ｚ$_{11}$およびＺ$_{12}$はそれぞれ独立して、
（１）単結合、
（２）アルキレン、
（３）アルケニレン、または
（４）アルキニレンであり、
各Ｚ$_{16}$は独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアリールアルキル、アルキルアリール、シクロアルキルアリール、ヘテロシクロまたはヘテロシクロアルキルであって、それぞれが場合により以下の基のうちの１つまたは複数で置換されており：
（１）水素、
（２）－ＯＨまたは－ＯＺ$_{21}$、
（３）－ＳＨまたは－ＳＺ$_{21}$、
（４）－Ｃ（Ｏ）$_{2}$Ｈ、Ｃ（Ｏ）$_{q}$Ｚ$_{21}$、－Ｃ（Ｏ）ＮＺ$_{17}$Ｚ$_{18}$、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）ＮＺ$_{17}$Ｚ$_{18}$または－Ｏ－Ｃ（Ｏ）$_{q}$Ｚ$_{21}$（式中、ｑは１または２である）、
（５）－ＳＯ$_{3}$Ｈ、－Ｓ（Ｏ）$_{q}$Ｚ$_{21}$または－Ｓ（Ｏ）$_{q}$ＮＺ$_{17}$Ｚ$_{18}$、
（６）ハロ、
（７）シアノ、
（８）ニトロ、
（９）－Ｚ$_{4}$－ＮＺ$_{17}$Ｚ$_{18}$、
（１０）－Ｚ$_{4}$－Ｎ（Ｚ$_{18}$）－Ｚ$_{5}$－ＮＺ$_{19}$Ｚ$_{20}$、
（１１）オキソ、
（１２）－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－Ｚ$_{21}$、
各Ｚ$_{17}$は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアリールアルキル、アルキルアリール、シクロアルキルアリール、ヘテロシクロまたはヘテロシクロアルキルであり、
各Ｚ$_{18}$は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアリールアルキル、アルキルアリール、シクロアルキルアリール、ヘテロシクロまたはヘテロシクロアルキルであり、
各Ｚ$_{19}$は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアリールアルキル、アルキルアリール、シクロアルキルアリール、ヘテロシクロまたはヘテロシクロアルキルであり、
各Ｚ$_{20}$は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアリールアルキル、アルキルアリール、シクロアルキルアリール、ヘテロシクロまたはヘテロシクロアルキルであり、
各Ｚ$_{21}$は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアリールアルキル、アルキルアリール、シクロアルキルアリール、ヘテロシクロまたはヘテロシクロアルキルであり、
各Ｚ$_{22}$は独立して、
（１）水素、
（２）－ＯＨまたは－ＯＺ$_{21}$、
（３）－ＳＨまたは－ＳＺ$_{21}$、

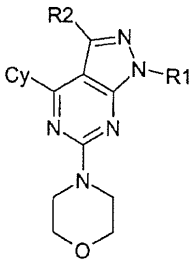
（４）－Ｃ（Ｏ）$_2$Ｈ、Ｃ（Ｏ）$_q$Ｚ$_{21}$、－Ｃ（Ｏ）ＮＺ$_{21}$Ｚ$_{21}$、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）ＮＺ$_{21}$Ｚ$_{21}$または－Ｏ－Ｃ（Ｏ）$_q$Ｚ$_{21}$（式中、ｑは１または２である）、
（５）－ＳＯ$_3$Ｈ、－Ｓ（Ｏ）$_q$Ｚ$_{21}$または－Ｓ（Ｏ）$_q$ＮＺ$_{21}$Ｚ$_{21}$、
（６）ハロ、
（７）シアノ、
（８）ニトロ、
（９）－Ｚ$_4$－ＮＺ$_{21}$Ｚ$_{21}$、
（１０）－Ｚ$_4$－Ｎ（Ｚ$_{21}$）－Ｚ$_5$－ＮＺ$_{21}$Ｚ$_{21}$、
（１１）オキソ、または
（１２）－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－Ｚ$_{21}$であり、
ここで、Ｚ$_{17}$、Ｚ$_{18}$、Ｚ$_{19}$またはＺ$_{20}$は、１、２または３つの独立したＺ$_{22}$で置換されていてもよく、
Ｚ$_{17}$およびＺ$_{18}$またはＺ$_{19}$およびＺ$_{20}$は、それらが結合する窒素原子と一緒になって複素環であってもよく、これは未置換であるか、１、２または３つの独立したＺ$_{22}$で置換されており、
Ｚ$_{18}$、Ｚ$_{19}$またはＺ$_{20}$のうちのいずれか２つは、それらが結合する窒素原子と一緒になって、３～１２員の飽和もしくは不飽和の単環、二環もしくは三環式の複素環であってもよく、これは未置換であるか、１、２または３つの独立したＺ$_{22}$で置換されている。

【００５４】

一態様では、本化合物は、式ＩＩａの任意の化合物であり：

【化８】

IIa



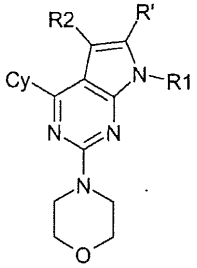

式中、Ｃｙ、Ｒ$_1$およびＲ$_2$は、式ＩＩについて定義されているとおりである。

【００５５】

一態様では、本化合物は、式ＩＩｂの任意の化合物であり：

【化９】

IIb

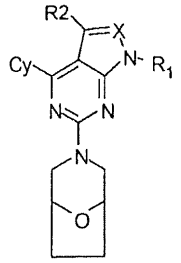



式中、Ｃｙ、Ｒ$_1$、Ｒ$_2$およびＲ’は、式ＩＩについて定義されているとおりである。

【００５６】

別の態様では、本化合物は、式ＩＩＩの任意の化合物であり：

【化１０】

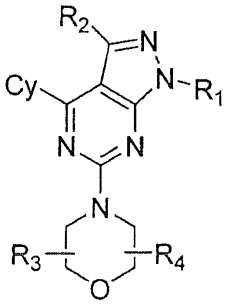
III 

式中、ＸはＮまたはＣＲ’であり、Ｃｙは、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクロであって、それぞれが場合によりＺ$_1$、Ｚ$_2$およびＺ$_3$で置換されており、
Ｒ$_1$、Ｒ$_2$およびＲ’は独立して、水素、アルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクロ、であって、それぞれが場合によりＺ$_1$、Ｚ$_2$およびＺ$_3$で置換されており、
Ｚ$_1$、Ｚ$_2$およびＺ$_3$はそれぞれ独立して、
（１）水素またはＺ$_6$（ここで、Ｚ$_6$は（ｉ）アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアリールアルキル、アルキルアリール、シクロアルキルアリール、ヘテロシクロまたはヘテロシクロアルキル、（ｉｉ）アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアリールアルキル、アルキルアリール、シクロアルキルアリール、ヘテロシクロまたはヘテロシクロアルキルから選択される１つまたは複数の基で置換されている（ｉ）の基、あるいは（ｉｉｉ）以下の基（２）～（１２）のうちの１つまたは複数で置換されている（ｉ）または（ｉｉ）の基である）であり：
（２）－ＯＨまたは－ＯＺ$_{16}$、
（３）－ＳＨまたは－ＳＺ$_{16}$、
（４）－Ｃ（Ｏ）$_2$Ｈ、Ｃ（Ｏ）$_q$Ｚ$_{16}$、－Ｃ（Ｏ）ＮＺ$_{17}$Ｚ$_{18}$、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）ＮＺ$_{17}$Ｚ$_{18}$または－Ｏ－Ｃ（Ｏ）$_q$Ｚ$_{16}$（式中、ｑは１または２である）、
（５）－ＳＯ$_3$Ｈ、－Ｓ（Ｏ）$_q$Ｚ$_{16}$または－Ｓ（Ｏ）$_q$ＮＺ$_{17}$Ｚ$_{18}$、
（６）ハロ、
（７）シアノ、
（８）ニトロ、
（９）－Ｚ$_4$－ＮＺ$_{17}$Ｚ$_{18}$、
（１０）－Ｚ$_4$－Ｎ（Ｚ$_{18}$）－Ｚ$_5$－ＮＺ$_{19}$Ｚ$_{20}$、
（１１）オキソ、
（１２）－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－Ｚ$_{16}$、
（１３）Ｚ$_1$、Ｚ$_2$およびＺ$_3$のうちのいずれか２つは一緒になって、アルキレン、アルケニレン、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクロであってもよく、それらが結合する原子と一緒になって３～８員の飽和もしくは不飽和環を形成し、
Ｚ$_4$およびＺ$_5$はそれぞれ独立して、
（１）単結合、
（２）－Ｚ$_{11}$－Ｓ（Ｏ）$_q$－Ｚ$_{12}$－、
（３）－Ｚ$_{11}$－Ｃ（Ｏ）－Ｚ$_{12}$－、
（４）－Ｚ$_{11}$－Ｏ－Ｚ$_{12}$－、
（５）－Ｚ$_{11}$－Ｓ－Ｚ$_{12}$－、
（６）－Ｚ$_{11}$－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－Ｚ$_{12}$－、または
（７）－Ｚ$_{11}$－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－Ｚ$_{12}$であり、
Ｚ$_{11}$およびＺ$_{12}$はそれぞれ独立して、

（１）単結合、
（２）アルキレン、
（３）アルケニレン、または
（４）アルキニレンであり、
各$Z_{16}$は独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアリールアルキル、アルキルアリール、シクロアルキルアリール、ヘテロシクロまたはヘテロシクロアルキルであって、それぞれが場合により以下の基のうちの１つまたは複数で置換されており：
（１）水素、
（２）－ＯＨまたは－ＯＺ$_{21}$、
（３）－ＳＨまたは－ＳＺ$_{21}$、
（４）－Ｃ（Ｏ）$_2$Ｈ、Ｃ（Ｏ）$_q$Ｚ$_{21}$、－Ｃ（Ｏ）ＮＺ$_{17}$Ｚ$_{18}$、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）ＮＺ$_{17}$Ｚ$_{18}$または－Ｏ－Ｃ（Ｏ）$_q$Ｚ$_{21}$（式中、ｑは１または２である）、
（５）－ＳＯ$_3$Ｈ、－Ｓ（Ｏ）$_q$Ｚ$_{21}$または－Ｓ（Ｏ）$_q$ＮＺ$_{17}$Ｚ$_{18}$、
（６）ハロ、
（７）シアノ、
（８）ニトロ、
（９）－Ｚ$_4$－ＮＺ$_{17}$Ｚ$_{18}$、
（１０）－Ｚ$_4$－Ｎ（Ｚ$_{18}$）－Ｚ$_5$－ＮＺ$_{19}$Ｚ$_{20}$、
（１１）オキソ、
（１２）－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－Ｚ$_{21}$、
各$Z_{17}$は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアリールアルキル、アルキルアリール、シクロアルキルアリール、ヘテロシクロまたはヘテロシクロアルキルであり、
各$Z_{18}$は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアリールアルキル、アルキルアリール、シクロアルキルアリール、ヘテロシクロまたはヘテロシクロアルキルであり、
各$Z_{19}$は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアリールアルキル、アルキルアリール、シクロアルキルアリール、ヘテロシクロまたはヘテロシクロアルキルであり、
各$Z_{20}$は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアリールアルキル、アルキルアリール、シクロアルキルアリール、ヘテロシクロまたはヘテロシクロアルキルであり、
各$Z_{21}$は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアリールアルキル、アルキルアリール、シクロアルキルアリール、ヘテロシクロまたはヘテロシクロアルキルであり、
各$Z_{22}$は独立して、
（１）水素、
（２）－ＯＨまたは－ＯＺ$_{21}$、
（３）－ＳＨまたは－ＳＺ$_{21}$、
（４）－Ｃ（Ｏ）$_2$Ｈ、Ｃ（Ｏ）$_q$Ｚ$_{21}$、－Ｃ（Ｏ）ＮＺ$_{21}$Ｚ$_{21}$、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）ＮＺ$_{21}$Ｚ$_{21}$または－Ｏ－Ｃ（Ｏ）$_q$Ｚ$_{21}$（式中、ｑは１または２である）、
（５）－ＳＯ$_3$Ｈ、－Ｓ（Ｏ）$_q$Ｚ$_{21}$または－Ｓ（Ｏ）$_q$ＮＺ$_{21}$Ｚ$_{21}$、
（６）ハロ、

（７）シアノ、
（８）ニトロ、
（９）－$Z_4$－N$Z_{21}Z_{21}$、
（１０）－$Z_4$－N（$Z_{21}$）－$Z_5$－N$Z_{21}Z_{21}$、
（１１）オキソ、または
（１２）－O－C（O）－$Z_{21}$であり、
ここで、$Z_{17}$、$Z_{18}$、$Z_{19}$または$Z_{20}$は、１、２または３つの独立した$Z_{22}$で置換されていてもよく、
$Z_{17}$および$Z_{18}$または$Z_{19}$および$Z_{20}$は、それらが結合する窒素原子と一緒になって複素環であってもよく、これは未置換であるか、１、２または３つの独立した$Z_{22}$で置換されており、
$Z_{18}$、$Z_{19}$または$Z_{20}$のうちのいずれか２つは、それらが結合する窒素原子と一緒になって、３～１２員の飽和もしくは不飽和の単環、二環もしくは三環式の複素環であってもよく、これは未置換であるか、１、２または３つの独立した$Z_{22}$で置換されている。

【００５７】
さらに別の態様では、本化合物は、式ＩＶの化合物：
【化１１】

IV 

あるいはその塩、プロドラッグ、そのプロドラッグの塩、その水和物、溶媒和物または多形体であり、式中、Ｃｙは、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクロであって、それぞれが場合により$Z_1$、$Z_2$および$Z_3$で置換されており、
$R_1$、$R_2$は独立して、水素、アルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクロであって、それぞれが場合により$Z_1$、$Z_2$および$Z_3$で置換されており、
$Z_1$、$Z_2$および$Z_3$はそれぞれ独立して、
（１）水素または$Z_6$（ここで、$Z_6$は（ｉ）アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアリールアルキル、アルキルアリール、シクロアルキルアリール、ヘテロシクロまたはヘテロシクロアルキル、（ｉｉ）アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアリールアルキル、アルキルアリール、シクロアルキルアリール、ヘテロシクロまたはヘテロシクロアルキルから選択される１つまたは複数の基で置換されている（ｉ）の基、あるいは（ｉｉｉ）以下の基（２）～（１２）のうちの１つまたは複数で置換されている（ｉ）または（ｉｉ）の基である）であり：
（２）－ＯＨまたは－O$Z_{16}$、
（３）－ＳＨまたは－S$Z_{16}$、
（４）－C（O）$_2$H、C（O）$_q$$Z_{16}$、－C（O）N$Z_{17}Z_{18}$、－C（O）C（O）N$Z_{17}Z_{18}$または－O－C（O）$_q$$Z_{16}$（式中、ｑは１または２である）、
（５）－S$O_3$H、－S（O）$_q$$Z_{16}$または－S（O）$_q$N$Z_{17}Z_{18}$、
（６）ハロ、

（７）シアノ、
（８）ニトロ、
（９）－$Z_4$－N$Z_{17}Z_{18}$、
（１０）－$Z_4$－N（$Z_{18}$）－$Z_5$－N$Z_{19}Z_{20}$、
（１１）オキソ、
（１２）－O－C（O）－$Z_{16}$、
（１３）$Z_1$、$Z_2$および$Z_3$のうちのいずれか２つは一緒になって、アルキレン、アルケニレン、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクロであってもよく、それらが結合する原子と一緒になって３～８員の飽和もしくは不飽和環を形成し、
$Z_4$および$Z_5$はそれぞれ独立して、
（１）単結合、
（２）－$Z_{11}$－S（O）$_q$－$Z_{12}$－、
（３）－$Z_{11}$－C（O）－$Z_{12}$－、
（４）－$Z_{11}$－O－$Z_{12}$－、
（５）－$Z_{11}$－S－$Z_{12}$－、
（６）－$Z_{11}$－O－C（O）－$Z_{12}$－、または
（７）－$Z_{11}$－C（O）－O－$Z_{12}$であり、
$Z_{11}$および$Z_{12}$はそれぞれ独立して、
（１）単結合、
（２）アルキレン、
（３）アルケニレン、または
（４）アルキニレンであり、
各$Z_{16}$は独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアリールアルキル、アルキルアリール、シクロアルキルアリール、ヘテロシクロまたはヘテロシクロアルキルであって、それぞれが場合により以下の基のうちの１つまたは複数で置換されており：
（１）水素、
（２）－ＯＨまたは－Ｏ$Z_{21}$、
（３）－ＳＨまたは－Ｓ$Z_{21}$、
（４）－C（O）$_2$H、C（O）$_q$$Z_{21}$、－C（O）N$Z_{17}Z_{18}$、－C（O）C（O）N$Z_{17}Z_{18}$または－O－C（O）$_q$$Z_{21}$（式中、ｑは１または２である）、
（５）－S$O_3$H、－S（O）$_q$$Z_{21}$または－S（O）$_q$N$Z_{17}Z_{18}$、
（６）ハロ、
（７）シアノ、
（８）ニトロ、
（９）－$Z_4$－N$Z_{17}Z_{18}$、
（１０）－$Z_4$－N（$Z_{18}$）－$Z_5$－N$Z_{19}Z_{20}$、
（１１）オキソ、
（１２）－O－C（O）－$Z_{21}$、
各$Z_{17}$は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアリールアルキル、アルキルアリール、シクロアルキルアリール、ヘテロシクロまたはヘテロシクロアルキルであり、
各$Z_{18}$は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアリールアルキル、アルキルアリール、シクロアルキルアリール、ヘテロシクロまたはヘテロシクロアルキルであり、
各$Z_{19}$は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、アリール、ヘテロ

アリール、アラルキル、ヘテロアリールアルキル、アルキルアリール、シクロアルキルアリール、ヘテロシクロまたはヘテロシクロアルキルであり、
各$Z_{20}$は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアリールアルキル、アルキルアリール、シクロアルキルアリール、ヘテロシクロまたはヘテロシクロアルキルであり、
各$Z_{21}$は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアリールアルキル、アルキルアリール、シクロアルキルアリール、ヘテロシクロまたはヘテロシクロアルキルであり、
各$Z_{22}$は独立して、
（１）水素、
（２）－ＯＨまたは－Ｏ$Z_{21}$、
（３）－ＳＨまたは－Ｓ$Z_{21}$、
（４）－Ｃ（Ｏ）$_2$Ｈ、Ｃ（Ｏ）$_q$$Z_{21}$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ$Z_{21}Z_{21}$、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｎ$Z_{21}Z_{21}$または－Ｏ－Ｃ（Ｏ）$_q$$Z_{21}$（式中、ｑは１または２である）、
（５）－Ｓ$Ｏ_3$Ｈ、－Ｓ（Ｏ）$_q$$Z_{21}$または－Ｓ（Ｏ）$_q$Ｎ$Z_{21}Z_{21}$、
（６）ハロ、
（７）シアノ、
（８）ニトロ、
（９）－$Z_4$－Ｎ$Z_{21}Z_{21}$、
（１０）－$Z_4$－Ｎ（$Z_{21}$）－$Z_5$－Ｎ$Z_{21}Z_{21}$、
（１１）オキソ、または
（１２）－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－$Z_{21}$であり、
ここで、$Z_{17}$、$Z_{18}$、$Z_{19}$または$Z_{20}$は、１、２または３つの独立した$Z_{22}$で置換されていてもよく、
$Z_{17}$および$Z_{18}$または$Z_{19}$および$Z_{20}$は、それらが結合する窒素原子と一緒になって複素環であってもよく、これは未置換であるか、１、２または３つの独立した$Z_{22}$で置換されており、
$Z_{18}$、$Z_{19}$または$Z_{20}$のうちのいずれか２つは、それらが結合する窒素原子と一緒になって、３～１２員の飽和もしくは不飽和の単環、二環もしくは三環式の複素環であってもよく、これは未置換であるか、１、２または３つの独立した$Z_{22}$で置換されており、
$R_3$、$R_4$は独立して、水素、アルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクロであって、それぞれが場合により$Z_1$、$Z_2$および$Z_3$で置換されている。

【００５８】
一態様では、本化合物は、ＸがＣＨである式（ＩＩ）または（ＩＩＩ）の化合物である。

【００５９】
一態様では、本化合物は、ＸがＮである式（ＩＩ）または（ＩＩＩ）の化合物である。

【００６０】
一態様では、本化合物は、Ｃｙが場合により$Z_1$、$Z_2$および$Z_3$で置換されたピリミジニルである式（ＩＩ）、（ＩＩＩ）または（ＩＶ）の化合物である。

【００６１】
一態様では、本化合物は、Ｃｙが場合により$Z_1$、$Z_2$および$Z_3$で置換された２－アミノピリミジニルである式（ＩＩ）、（ＩＩＩ）または（ＩＶ）の化合物である。

【００６２】
一態様では、本化合物は、Ｃｙが場合により$Z_1$、$Z_2$および$Z_3$で置換されたフェニルである式（ＩＩ）、（ＩＩＩ）または（ＩＶ）の化合物である。

【００６３】

一態様では、本化合物は、場合により$Z_1$、$Z_2$および$Z_3$で置換された４－アミノフェニルである式（ＩＩ）、（ＩＩＩ）または（ＩＶ）の化合物である。

【００６４】

一態様では、本化合物は、Ｒが場合により置換されたアルキルである式（ＩＩ）、（ＩＩ）または（ＩＶ）の化合物である。

【００６５】

一態様では、本化合物は、Ｒが、ヒドロキシ、アルコキシ、オキソ、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールで置換されたアルキルである式（ＩＩ）、（ＩＩＩ）または（ＩＶ）の化合物である。

【００６６】

一態様では、本化合物は、Ｃｙがヒドロキシ置換アリールである式（ＩＩ）、（ＩＩＩ）または（ＩＶ）の化合物である。

【００６７】

一態様では、本化合物は、Ｃｙが場合により$Z_1$、$Z_2$および$Z_3$で置換されたアリールである式（ＩＩ）、（ＩＩＩ）または（ＩＶ）の化合物である。

【００６８】

一態様では、本化合物は、Ｃｙが場合により$Z_1$、$Z_2$および$Z_3$で置換されたヘテロアリールである式（ＩＩ）、（ＩＩＩ）または（ＩＶ）の化合物である。

【００６９】

一態様では、本化合物は、Ｃｙが場合により$Z_1$、$Z_2$および$Z_3$で置換されたビシクロヘテロアリールである式（ＩＩ）、（ＩＩＩ）または（ＩＶ）の化合物である。

【００７０】

一態様では、本化合物は、表１の化合物である。

【００７１】

別の態様では、本化合物は、表２の化合物である。

【００７２】

さらに別の態様では、本化合物は、表３の化合物である。

【００７３】

さらに別の態様では、本化合物は、表４の化合物である。

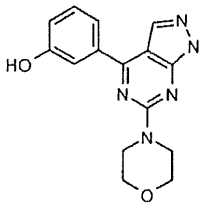
【００７４】

さらに別の態様では、本化合物は、表５の化合物である。

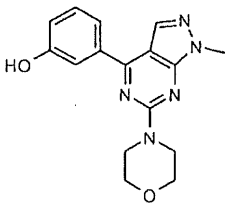
【００７５】

本発明の代表的な化合物を表１～５に示す。表１～５中の構造およびその中のスキームは、特定の－ＮＨ－、－$NH_2$（アミノ）および－ＯＨ（ヒドロキシル）基を含み、ここで、対応する水素原子（１つまたは複数）は明示されていないが、場合によっては、それらは－ＮＨ－、－$NH_2$または－ＯＨとして解釈されるべきである。

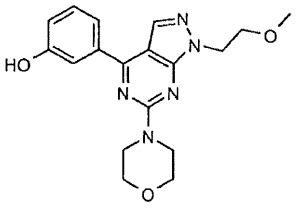
【表１】



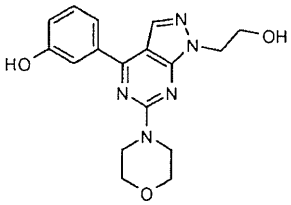
a



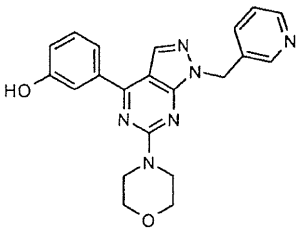
b



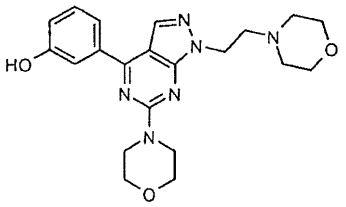
c



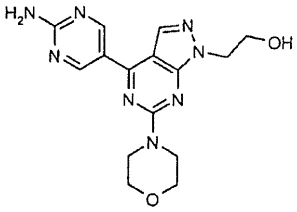
d



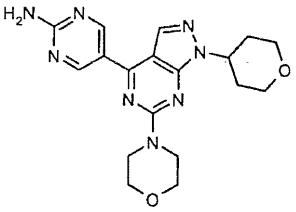
e



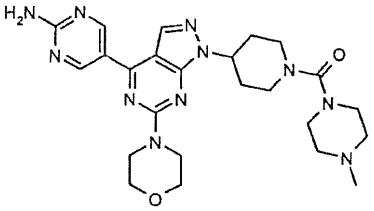
f



g

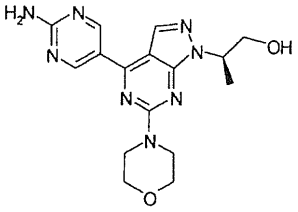


h

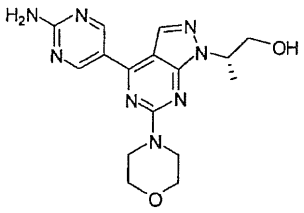


i

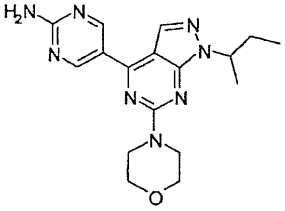
【表２】



j

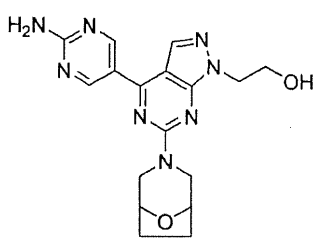


k

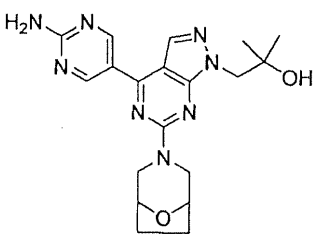


l

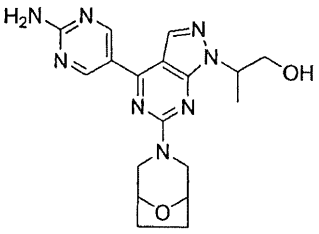
【表３】



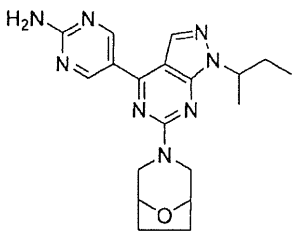
m



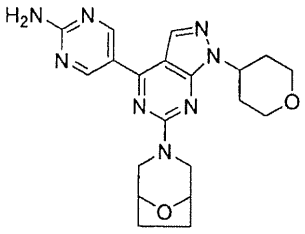
n



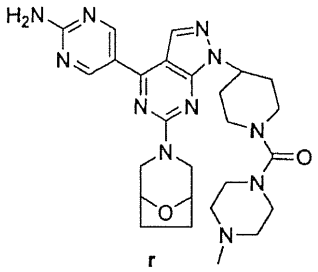
o



p

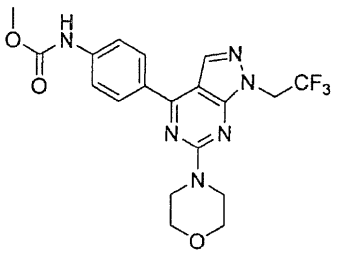


q

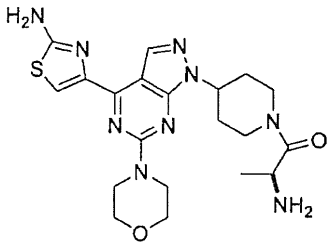


r

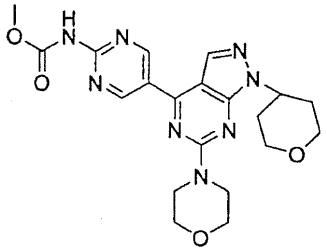
【表４】



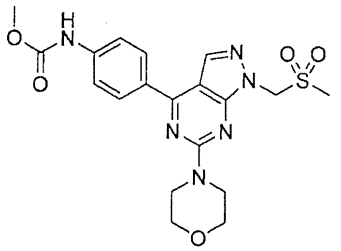
s



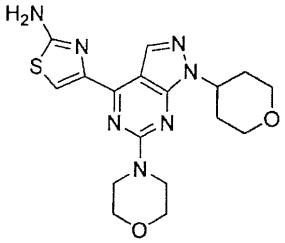
w



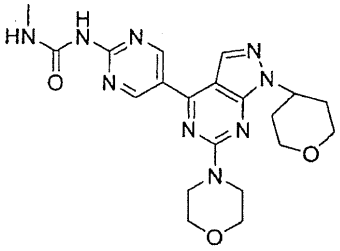
AB



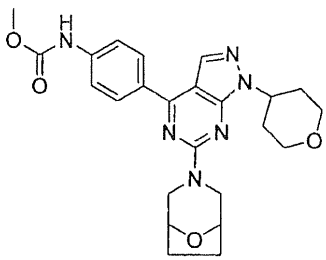
t



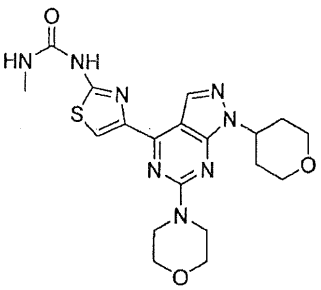
x



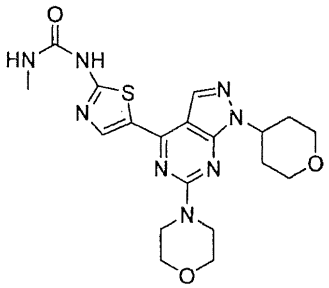
AC



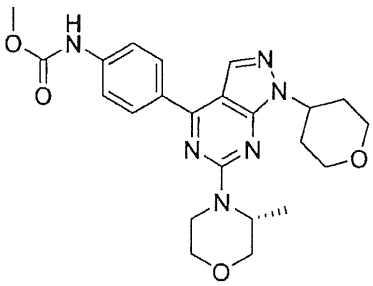
u



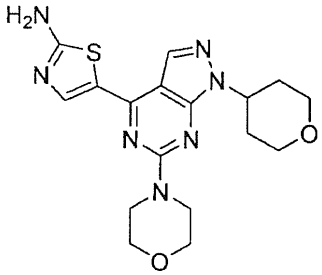
y



AA

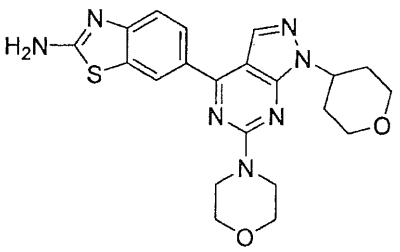


v

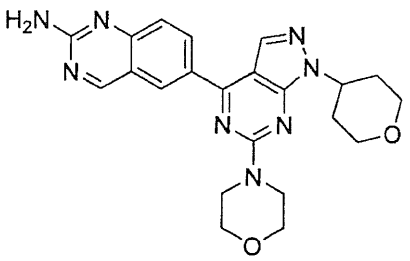


z

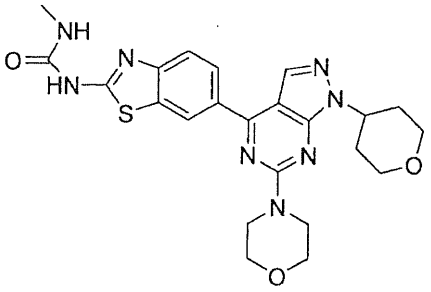
【表５】



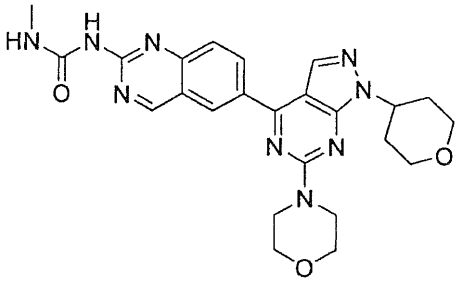
AD



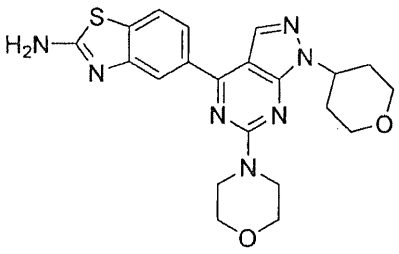
AH



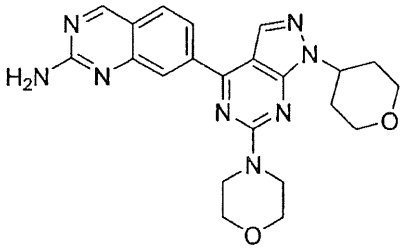
AE



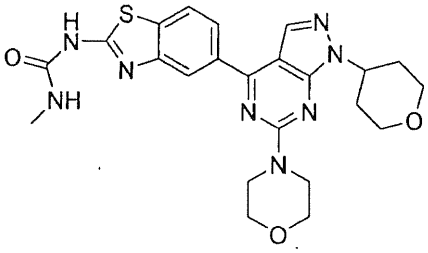
AI



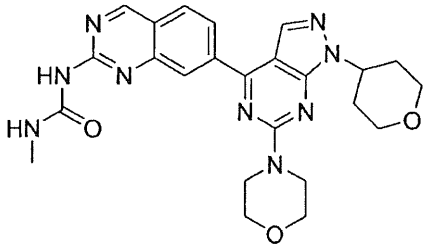
AF



AJ



AG



AK

【００７６】

一態様では、本化合物は以下の化合物のうちの１つである：

５－（１－（２Ｈ－３，４，５，６－テトラヒドロピラン－４－イル）－６－モルホリン－４－イルピラゾロ［４，５－ｅ］ピリミジン－４－イル）ピリミジン－２－イルアミン、

５－（１－（２Ｈ－３，４，５，６－テトラヒドロピラン－４－イル）－６－モルホリン－４－イルピラゾロ［４，５－ｅ］ピリミジン－４－イル）－４－メチルピリミジン－２－イルアミン、

４－｛１－（２Ｈ－３，４，５，６－テトラヒドロピラン－４－イル）－４［２－（ジフルオロメチル）ベンズイミダゾリル］ピラゾロ［５，４－ｄ］ピリミジン－６－イル｝モルホリン、

４－［４－（２－アミノピリミジン－５－イル）－６－モルホリン－４－イルピラゾロ［５，４－ｄ］ピリミジニル］ピペリジル４－メチルピペラジニルケトン、
１－［４－（２－アミノピリミジン－５－イル）－６－モルホリン－４－イルピラゾロ［５，４－ｄ］ピリミジニル］－２－メチルプロパン－２－オール、または
２－｛４－［２－（ジフルオロメチル）ベンズイミダゾリル］－６－モルホリン－４－イルピラゾロ［５，４－ｄ］ピリミジニル｝エタン－１－オール。
【００７７】
一態様では、本化合物は以下の化合物のうちの１つである：
５－（６－モルホリノ－１－ｓｅｃ－ブチル－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピリミジン－２－アミン、
２－［４－（２－アミノピリミジン－５－イル）－６－モルホリノ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－１－イル］プロパン－１－オール、
２－［４－（２－アミノピリミジン－５－イル）－６－（８－オキサ－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－１－イル］プロパン－１－オール、
Ｎ－｛４－［１－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）－６－モルホリン－４－イルピラゾロ［４，５－ｅ］ピリミジン－４－イル］フェニル｝メトキシカルボキサミド、
４－［４－（２－アミノピリミジン－５－イル）－６－モルホリン－４－イルピラゾロ［５，４－ｄ］ピリミジニル］ピペリジンカルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル、
４－［４－（２－アミノピリミジン－５－イル）－６－モルホリン－４－イルピラゾロ［５，４－ｄ］ピリミジニル］ピペリジル３－ピリジルケトン塩酸塩、
４－［４－（２－アミノピリミジン－５－イル）－６－モルホリン－４－イルピラゾロ［５，４－ｄ］ピリミジニル］ピペリジル４－ピリジルケトン塩酸塩、
４－［４－（２－アミノピリミジン－５－イル）－６－モルホリン－４－イルピラゾロ［５，４－ｄ］ピリミジニル］ピペリジル４－フルオロフェニルケトン塩酸塩、
メトキシ－Ｎ－［４－（１－｛１－［（４－メチルピペラジニル）カルボニル］（４－ピペリジル）｝－６－モルホリン－４－イルピラゾロ［４，５－ｅ］ピリミジン－４－イル）フェニル］カルボキサミド、
Ｎ－（４－｛１－［１－（（２Ｓ）－２－アミノプロパノイル）（４－ピペリジル）］－６－モルホリン－４－イルピラゾロ［４，５－ｅ］ピリミジン－４－イル｝フェニル）メトキシカルボキサミド塩酸塩、
Ｎ－［４－（１－（２Ｈ－３，４，５，６－テトラヒドロピラン－４－イル）－６－モルホリン－４－イルピラゾロ［４，５－ｅ］ピリミジン－４－イル）フェニル］メトキシカルボキサミド、
５－（６－モルホリン－４－イル－１－オキソラン－３－イルピラゾロ［４，５－ｅ］ピリミジン－４－イル）ピリミジン－２－イルアミン塩酸塩、
（エチルアミノ）－Ｎ－｛４－［１－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）－６－モルホリン－４－イルピラゾロ［４，５－ｅ］ピリミジン－４－イル］フェニル｝カルボキサミド、
１－｛４－［４－（２－アミノピリミジン－５－イル）－６－モルホリン－４－イルピラゾロ［５，４－ｄ］ピリミジニル］ピペリジル｝－２－（ジメチルアミノ）エタン－１－オン、
（２Ｒ）－２－アミノ－１－｛４－［４－（２－アミノピリミジン－５－イル）－６－モルホリン－４－イルピラゾロ［５，４－ｄ］ピリミジニル］ピペリジル｝プロパン－１－オン、
２－アミノ－１－｛４－［４－（２－アミノピリミジン－５－イル）－６－モルホリン－４－イルピラゾロ［５，４－ｄ］ピリミジニル］ピペリジル｝－２－メチルプロパン－１－オン、または
アミノシクロプロピル４－［４－（２－アミノピリミジン－５－イル）－６－モルホリン－４－イルピラゾロ［５，４－ｄ］ピリミジニル］ピペリジルケトン。

【００７８】
一態様では、本化合物は以下の化合物のうちの１つである：
Ｎ－［４－［６－モルホリノ－１－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル］フェニル］カルバミン酸メチル、
Ｎ－［４－［１－（メチルスルホニルメチル）－６－モルホリノ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル］フェニル］カルバミン酸メチル、
Ｎ－［４－［６－（８－オキサ－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）－１－テトラヒドロピラン－４－イル－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル］フェニル］カルバミン酸メチル、
Ｎ－［４－［６－［（３Ｒ）－３－メチルモルホリン－４－イル］－１－テトラヒドロピラン－４－イル－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル］フェニル］カルバミン酸メチル、
（２Ｓ）－２－アミノ－１－［４－［４－（２－アミノチアゾール－４－イル）－６－モルホリノ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－１－イル］－１－ピペリジル］プロパン－１－オン、
４－（６－モルホリノ－１－テトラヒドロピラン－４－イル－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）チアゾール－２－アミン、
１－メチル－３－［４－（６－モルホリノ－１－テトラヒドロピラン－４－イル－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）チアゾール－２－イル］尿素、
５－（６－モルホリノ－１－テトラヒドロピラン－４－イル－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）チアゾール－２－アミン、
１－メチル－３－［５－（６－モルホリノ－１－テトラヒドロピラン－４－イル－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）チアゾール－２－イル］尿素、
Ｎ－［５－（６－モルホリノ－１－テトラヒドロピラン－４－イル－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピリミジン－２－イル］カルバミン酸メチル、
１－メチル－３－［５－（６－モルホリノ－１－テトラヒドロピラン－４－イル－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピリミジン－２－イル］尿素、
６－（６－モルホリノ－１－テトラヒドロピラン－４－イル－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－アミン、
１－メチル－３－［６－（６－モルホリノ－１－テトラヒドロピラン－４－イル－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル］尿素、
５－（６－モルホリノ－１－テトラヒドロピラン－４－イル－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－アミン、
１－メチル－３－［５－（６－モルホリノ－１－テトラヒドロピラン－４－イル－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，３－ベンゾチアゾール－２－イル］尿素、
６－（６－モルホリノ－１－テトラヒドロピラン－４－イル－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）キナゾリン－２－アミン、
７－（６－モルホリノ－１－テトラヒドロピラン－４－イル－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）キナゾリン－２－アミン、
１－メチル－３－［７－（６－モルホリノ－１－テトラヒドロピラン－４－イル－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）キナゾリン－２－イル］尿素、または
１－メチル－３－［６－（６－モルホリノ－１－テトラヒドロピラン－４－イル－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）キナゾリン－２－イル］尿素。
【００７９】
本明細書中の式（例えば、式ＩＩ、ＩＩＩおよびＩＶ）の化合物の合成は、通常の技術を有する合成化学者であれば容易に行うことができる。関連手順および中間体は、例えば、本明細書に開示されている。本明細書で参照されている特許、特許出願および公開公報はそれぞれ、従来の定期刊行物に記載されているもの、またはインターネットを介しての

み入手可能なものであるかに関わらず、その内容全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【００８０】

本明細書中の式（例えば、式ＩＩ、ＩＩＩおよびＩＶ）の化合物を合成するために本明細書で引用されている参考文献に記載の他の手法を容易に適応させることができる。これらの手順の変形およびそれらの最適化は通常の実施者の技術の範囲内である。

【００８１】

上に示した具体的な手法および化合物は、限定することを意図するものではない。本明細書中のスキームの化学構造は、同じ可変部分名（例えば、$R^1$、$R^2$、Ｒ、Ｒ’、Ｘなど）によって特定されるか否かに関わらず、本明細書中の化合物の式における対応する位置の化学基の定義（部分、原子など）に対応させて本明細書によって定義されている可変部分を示す。別の化合物構造の合成で使用される化合物構造中の化学基の適合性は、当業者の知識の範囲内である。本明細書中の式（例えば、式ＩＩ、ＩＩＩおよびＩＶ）の化合物のさらなる合成方法、および本明細書中のスキームに明示されていない経路内の合成前駆体を含むそれらの合成前駆体は、当該技術分野における通常の技術を有する化学者の手段の範囲内である。反応条件を最適化し、必要であれば競合する副生成物を最小にする方法が当該技術分野で知られている。また、本明細書に記載されている方法は、最終的に本明細書中の化合物の合成を可能にするために、本明細書に具体的に記載されている工程の前または後のいずれかに好適な保護基を付加または除去するための工程をさらに含んでもよい。さらに、様々な合成工程を別の順序または順番で行なって所望の化合物を得てもよい。応用可能な化合物の合成に有用な合成化学変換および保護基手法（保護および脱保護）が当該技術分野で知られており、例えば、R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989); T.W. Greene and P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley and Sons (1999); L. Fieser and M. Fieser, Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994)およびL. Paquette, ed., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995)ならびにこれらの改訂版に記載されているものが挙げられる。

【００８２】

また、本明細書に記載されている合成方法は、最終的に本明細書に記載されている式の化合物の合成を可能にするために、いずれかのスキームに記載されているいずれかの工程の前または後に好適な保護基を付加または除去するための工程をさらに含んでもよい。本明細書に詳述されている方法は、１つの式の化合物を別の式の化合物に変換することも意図している。変換のプロセスは、そのまま、あるいは中間体化合物の単離と共に行うことができる１つまたは複数の化学的変換を指す。この変換は、本明細書で引用されている参考文献に記載されている技術およびプロトコルを含む、当該技術分野で知られている技術およびプロトコルを用いて、出発化合物または中間体をさらなる試薬と反応させることを含むことができる。中間体は、精製して（例えば、濾過、蒸留、昇華、結晶化、粉砕、固相抽出およびクロマトグラフィー）、あるいは精製せずに使用することができる。

【００８３】

本発明によって想定される置換基および可変部分の組み合わせは、結果的に安定な化合物が生成される組み合わせのみである。

【００８４】

また、本発明は、本明細書中の任意の式（例えば、式ＩＩ、ＩＩＩおよびＩＶ）の有効量の化合物、あるいは該当すれば、前記化合物の薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、多形体またはプロドラッグと、許容される担体とを含む組成物も提供する。好ましくは、本発明の組成物は、医薬用途（「医薬組成物」）のために製剤化され、ここで担体は薬学的に許容される担体である。担体（１種または複数）は、製剤の他の成分と適合可能であるという意味で「許容される」ものでなければならず、薬学的に許容される担体の場合、薬剤で典型的に使用される量において、そのレシピエントに有害なものであってはな

らない。

【００８５】

本発明の医薬組成物に使用され得る薬学的に許容される担体、補助剤および賦形剤としては、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、ヒトの血清アルブミンなどの血清タンパク質、リン酸塩などの緩衝物質、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、植物性飽和脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩または電解質（例えば、硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩）、コロイド状シリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロース系物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリル酸塩、ワックス、ポリエチレン－ポリオキシプロピレン－ブロックポリマー、ポリエチレングリコールおよび羊毛脂が挙げられるが、これらに限定されない。

【００８６】

本発明の医薬組成物としては、経口、直腸、経鼻、局所（口腔および舌下など）、膣内または非経口（皮下、筋肉内、静脈内および皮内など）投与に適した医薬組成物が挙げられる。特定の実施形態では、本明細書中の式の化合物は、経皮的に（例えば、経皮パッチを用いて）投与される。他の製剤は、好都合なことに単位剤形、例えば、錠剤および徐放性カプセル、およびリポソームに封入して提供され得、薬学分野でよく知られている任意の方法で調製され得る。例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Philadelphia, PA (17th ed. 1985)を参照されたい。

【００８７】

そのような調製方法は、１つまたは複数の副成分を構成する担体などの成分を、投与される分子と混合する工程を含む。一般に、本組成物は、活性成分を均一かつ密接に液体担体、リポソームまたは微粉化固体担体あるいは両方と混合し、次いで、必要であればその生成物を成形することによって調製される。

【００８８】

特定の好ましい実施形態では、本化合物は経口投与される。経口投与に適した本発明の組成物は、それぞれが所定量の活性成分を含有するカプセル、小袋または錠剤などの分離単位として、粉末または顆粒として、水性液体または非水性液体の溶液または懸濁液として、水中油型液体エマルジョンまたは油中水型液体エマルジョンとして、あるいは、リポソームに封入して、かつ巨丸剤として提供され得る。ソフトゼラチンカプセルは、そのような懸濁液を入れるのに有用になり得、化合物の吸収率を有利に上昇させ得る。

【００８９】

錠剤は、場合により１つまたは複数の副成分と共に、圧縮または成型によって製造され得る。圧縮錠は、場合により、結合剤、滑沢剤、不活性希釈剤、防腐剤、表面活性剤または分散剤と混合した粉末または顆粒などの易流動性形態の活性成分を好適な機械で圧縮して調製され得る。湿製錠は、不活性液体希釈剤で湿らせた粉末状化合物の混合物を好適な機械で成型して製造され得る。湿製錠は、場合によりコーティングしたり刻み目を入れたりしてもよく、その中の活性成分を徐放または制御放出するように製剤化してもよい。薬学的に活性な成分のそのような徐放または制御放出組成物、例えば、本明細書に記載されているような組成物および当該技術分野で知られている他の化合物の製剤化方法が当該技術分野で知られており、いくつかの取得済米国特許に記載されている。そのうちのいくつかとしては、米国特許第４，３６９，１７２号および第４，８４２，８６６号、ならびにその中で引用されている参考文献が挙げられるが、これらに限定されない。コーティングは、化合物を腸に送達するために使用することができる（例えば、米国特許第６，６３８，５３４号、第５，２１７，７２０号、および第６，５６９，４５７号、第６，４６１，６３１号、第６，５２８，０８０号、第６，８００，６６３号、ならびにその中で引用されている参考文献を参照）。本発明の化合物にとって有用な製剤は、その腸溶性層が酢酸／コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む腸溶性ペレットの形態である。

【００９０】

経口用錠剤の場合、通常使用される担体としてはラクトースおよびコーンスターチが挙げられる。ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤も通常添加される。カプセル形態での経口投与にとって有用な希釈剤としては、ラクトースおよび乾燥コーンスターチが挙げられる。水性懸濁液が経口投与される場合、活性成分は乳化剤および懸濁化剤と組み合わせられる。所望であれば、特定の甘味料および／または着香料および／または着色料を添加してもよい。

【００９１】

局所投与に適した組成物としては、着香された主成分中に成分（通常は、ショ糖およびアカシアまたはトラガント）を含むトローチ剤、ならびにゼラチンおよびグリセリンまたはショ糖およびアカシアなどの不活性主成分中に活性成分を含む香錠が挙げられる。

【００９２】

非経口投与に適した組成物としては、抗酸化剤、緩衝剤、静菌剤、および製剤を対象とするレシピエントの血液と等張させる溶質を含有し得る水性および非水性滅菌注射溶液、ならびに懸濁化剤および増粘剤を含み得る水性および非水性無菌懸濁液が挙げられる。当該製剤は、単位投与または複数回投与容器（例えば、密閉アンプルおよびバイアル）で提供され得、使用直前に注射のために無菌液体担体（例えば、水）の添加のみを必要とするフリーズドライ（凍結乾燥）条件下に貯蔵してもよい。即席の注射溶液および懸濁液を無菌粉末、顆粒および錠剤から調製してもよい。

【００９３】

そのような注射溶液は、例えば、注射可能な水性または油性無菌懸濁液の形態であってもよい。この懸濁液は、好適な分散剤または湿潤剤（例えば、Ｔｗｅｅｎ８０など）および懸濁化剤を用いて、当該技術分野で知られている技術に従って製剤化してもよい。注射可能な無菌製剤は、例えば１，３－ブタンジオール溶液のような、非経口的に許容される非毒性希釈剤または溶媒中の注射可能な無菌溶液または懸濁液であってもよい。用いられ得る許容可能な賦形剤および溶媒は、マンニトール、水、リンガー液および等張の塩化ナトリウム溶液である。さらに、無菌固定油は、好都合なことに溶媒または懸濁媒体として用いられる。この目的のために、合成モノもしくはジグリセリドなどの任意の無菌固定油を用いてもよい。オレイン酸およびそのグリセリド誘導体などの脂肪酸は注射液の調製に有用であり、天然の薬学的に許容される油、例えば、オリーブ油またはヒマシ油、特にそれらのポリオキシエチル化された形態も有用である。また、これらの油溶液または懸濁液は、長鎖アルコール希釈剤または分散剤を含んでもよい。

【００９４】

本発明の医薬組成物は、直腸投与用坐剤の形態で投与してもよい。これらの組成物は、本発明の化合物を、室温では固体だが直腸温度では液体となるため、直腸で溶けて活性成分を放出する好適な非刺激性賦形剤と混合して調製することができる。そのような材料としては、ココアバター、蜜蝋およびポリエチレングリコールが挙げられるが、これらに限定されない。

【００９５】

本発明の医薬組成物は、経鼻エアロゾルまたは吸入によって投与してもよい。そのような組成物は、医薬製剤の分野でよく知られている技術に従って調製され、ベンジルアルコールまたは他の好適な防腐剤、生物学的利用能を向上させるための吸収促進剤、フルオロカーボンおよび／または当該技術分野で知られている他の可溶化剤または分散剤を用いて、生理食塩水として調製してもよい。

【００９６】

本発明の医薬組成物の局所投与は、所望の治療が局所塗布によって容易にアクセス可能な領域または器官に関わる場合に、特に有用である。皮膚への局所塗布のために、本医薬組成物は、担体に懸濁または溶解した活性成分を含有する好適な軟膏と共に製剤化しなければならない。本発明の化合物の局所投与用担体としては、鉱油、液体石油、白色石油、プロピレングリコール、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレン化合物、乳化ワックスおよび水が挙げられるが、これらに限定されない。あるいは、本医薬組成物は、担体に懸

濁または溶解した活性化合物を含有する好適なローションまたはクリームと共に製剤化することができる。好適な担体としては、鉱油、モノステアリン酸ソルビタン、ポリソルベート６０、セチルエステルワックス、セテアリルアルコール、２－オクチルドデカノール、ベンジルアルコールおよび水が挙げられるが、これらに限定されない。また、本発明の医薬組成物は、直腸坐薬製剤によって、あるいは好適な浣腸製剤の形態で下部腸管に局所塗布してもよい。局所経皮パッチおよびイオン導入投与も本発明に含まれる。

【００９７】

特に好ましい誘導体およびプロドラッグは、本発明の化合物が哺乳類に投与される場合に、（例えば、経口投与される化合物を血液により容易に吸収させることができるようにすることによって）そのような化合物の生物学的利用能を上昇させるか、あるいは親化学種と比較して、親化合物の生物学的区画（例えば、脳または中枢神経系）への送達を向上させるものである。好ましいプロドラッグとしては、水溶解度または消化管の細胞膜を介する能動輸送を向上させる基が本明細書に記載されている式の構造に付加されている誘導体が挙げられる。例えば、Alexander, J. et al. Journal of Medicinal Chemistry 1988, 31, 318-322; Bundgaard, H. Design of Prodrugs; Elsevier: Amsterdam, 1985; pp 1-92; Bundgaard, H.; Nielsen, N. M. Journal of Medicinal Chemistry 1987, 30, 451-454; Bundgaard, H. A Textbook of Drug Design and Development; Harwood Academic Publ.: Switzerland, 1991; pp 113-191; Digenis, G. A. et al. Handbook of Experimental Pharmacology 1975, 28, 86-112; Friis, G. J.; Bundgaard, H. A Textbook of Drug Design and Development; 2 ed.; Overseas Publ.: Amsterdam, 1996; pp 351-385; Pitman, I. H. Medicinal Research Reviews 1981, 1, 189-214を参照されたい。

【００９８】

主題治療薬(therapeutics)が目的部位に投与されるように、主題治療薬の塗布は局所的であってもよい。主題組成物を目的の部位に投与するために、注射、カテーテル、外套針、噴出装置(projectile)、プルロニックゲル、ステント、持続的薬物放出ポリマーまたは内部アクセスを提供する他の装置の使用などの様々な技術を使用することができる。

【００９９】

別の実施形態によれば、本発明は、埋め込み型薬物放出装置を含浸させる方法であって、前記薬物放出装置を本発明の化合物または組成物と接触させる工程を含む方法を提供する。埋め込み型薬物放出装置としては、生分解性ポリマーカプセルまたは薬包、非分解性拡散性ポリマーカプセルおよび生分解性ポリマーウェーハが挙げられるが、これらに限定されない。

【０１００】

別の実施形態によれば、本発明は、本発明の化合物が治療的に活性となるように前記化合物または前記化合物を含む組成物でコーティグされた埋め込み型医療装置を提供する。

【０１０１】

別の実施形態では、本発明の組成物は、第２の治療薬をさらに含む。第２の治療薬としては、単独で、あるいは本明細書中の任意の式の化合物と併用して投与されると有利な特性を有するか有利な特性を示すことで知られている任意の化合物または治療薬が挙げられる。これらの化合物と有用に組み合わせることができる薬物としては、他のキナーゼ阻害剤および／または上述した疾患および障害を治療するための他の化学療法剤が挙げられる。

【０１０２】

そのような薬剤は当該技術誌に詳細に記載されている。好ましくは、第２の治療薬は、癌から選択される疾患または病気の治療または予防に有用な薬剤である。

【０１０３】

さらにより好ましくは、本発明の化合物と同時に製剤化される第２の治療薬は、癌、免疫異常、心血管疾患、ウイルス感染、炎症、代謝／内分泌異常および神経障害などのＰＩ

３Ｋ媒介疾患／障害の治療に有用な薬剤である。

【０１０４】

別の実施形態では、本発明は、互いに関連づけられた本発明の化合物および第２の治療薬の別個の剤形を提供する。本明細書で使用される「互いに関連づけられた」という用語は、別個の剤形が一緒に販売されかつ一緒に（連続的または同時に互いの２４時間未満以内に）投与されることが意図されていることが容易に明らかになるように、別個の剤形が一緒に梱包されているか、他の方法で互いに取り付けられていることを意味する。

【０１０５】

本発明の医薬組成物では、本発明の化合物は有効量で存在する。本明細書で使用される「有効量」という用語は、適切な投与計画で投与される場合、治療中の疾患の重症度、持続または進行を低下または寛解させるか、治療中の疾患の進行を防止するか、治療中の疾患の寛解を引き起こすか、あるいは、別の治療の予防または治療効果を向上または改善させるのに十分である量を指す。

【０１０６】

動物およびヒトに関する投与量の相互関係（体表のミリグラム／平方メートルに基づく）は、Freireich et al., (1966) Cancer Chemother Rep 50: 219に記載されている。体表面積は、患者の身長および体重から概算してもよい。例えば、Scientific Tables, Geigy Pharmaceuticals, Ardley, N.Y., 1970, 537を参照されたい。有効量の本発明の化合物は、約０．００１ｍｇ／ｋｇ～約５００ｍｇ／ｋｇ、より好ましくは０．０１ｍｇ／ｋｇ～約５０ｍｇ／ｋｇ、より好ましくは０．１ｍｇ／ｋｇ～約２．５ｍｇ／ｋｇの範囲とすることができる。有効な投与量は、当業者によって認識されているように、治療される疾患、疾患の重症度、投与経路、患者の性別、年齢および全体的な健康状態、賦形剤の使用、他の薬剤の使用などの他の治療法の同時使用の可能性、ならびに治療している医師の判断に応じて異なるであろう。

【０１０７】

第２の治療薬を含む医薬組成物では、有効量の第２の治療薬は、その薬剤のみを使用する単剤療法計画で通常利用される投与量の約２０％～１００％である。好ましくは、有効量は、通常の単剤療法の投与量の約７０％～１００％である。これらの第２の治療薬の通常の単剤療法の投与量は、当該技術分野でよく知られている。例えば、Wells et al., eds., Pharmacotherapy Handbook, 2nd Edition, Appleton and Lange, Stamford, Conn. (2000); PDR Pharmacopoeia, Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000, Deluxe Edition, Tarascon Publishing, Loma Linda, Calif. (2000)を参照されたく、それらの各参考文献の内容全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【０１０８】

上で参照した第２の治療薬のいくつかは、本発明の化合物と相乗的に作用すると予想される。相乗作用が生じる場合、第２の治療薬および／または本発明の化合物の有効な投与量を単剤療法で必要とされる投与量よりも減少させることができる。これは、第２の治療薬または本発明の化合物のいずれか一方の有毒な副作用を最小にし、有効性を相乗的に向上させ、投与または使用の容易性を向上させ、かつ／または化合物の調製または製剤化の総費用を低下させるという利点を有する。

【０１０９】

（治療方法）

別の実施形態によれば、本発明は、疾患または障害あるいはその症状（例えば、本明細書に詳述されている疾患または障害あるいはその症状）に罹患しているか罹患しやすい対象の治療方法であって、前記対象に有効量の本発明の化合物または組成物を投与する工程を含む方法を提供する。そのような疾患は当該技術分野でよく知られており、本明細書にも開示されている。

【０１１０】

一態様では、本治療方法は、ＰＩ３Ｋのうちの１つまたは多くによって媒介される疾患（例えば、ＰＩ３Ｋδ；ＰＩ３Ｋα、δ、γによって媒介される疾患）の治療を含む。好

ましい実施形態では、本発明の方法は、Drees et al in Expert Opin. Ther. Patents (2004) 14(5):703-732で論じられているような疾患または病気に罹患しているか罹患しやすい対象を治療するために使用される。そのような疾患または病気としては、癌、免疫異常、心血管疾患、ウイルス感染、炎症、代謝／内分泌異常および神経障害が挙げられる。代謝／内分泌異常の例としては、糖尿病および肥満症が挙げられる。

【０１１１】

本化合物を使用して治療することができる癌の例としては、白血病、脳腫瘍、腎臓癌、胃癌ならびに皮膚癌、膀胱癌、乳癌、子宮癌、肺癌、結腸癌、前立腺癌、卵巣癌および膵臓癌が挙げられる。従って、免疫異常、癌、心血管疾患、ウイルス感染、炎症、代謝／内分泌異常または神経障害に罹患しているヒトまたは動物の患者は、上に定義した本発明の化合物の患者への投与を含む方法で治療され得る。当該患者の病気は、それによって改善または寛解され得る。

【０１１２】

本発明の方法に従って治療可能な疾患および病気としては、患者における、癌、発作、糖尿病、肝腫、心血管疾患、アルツハイマー病、嚢胞性線維症、ウイルス性疾患、自己免疫疾患、アテローム性動脈硬化症、再狭窄、乾癬、アレルギー性疾患、炎症、神経障害、ホルモン関連疾患、臓器移植に関連する病気、免疫不全疾患、破壊性骨障害、増殖性疾患、感染性疾患、細胞死に関連する病気、トロンビンによる血小板凝集、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、肝臓疾患、Ｔ細胞活性化を伴う病的免疫状態、および中枢神経系（ＣＮＳ）障害が挙げられるが、これらに限定されない。

【０１１３】

本発明の方法に従って治療することができる癌としては、乳癌、卵巣癌、子宮頚癌、前立腺癌、精巣癌、泌尿生殖器癌、食道癌、喉頭癌、神経膠芽腫、神経芽細胞腫、胃癌、皮膚癌、角化棘細胞腫、肺癌、類表皮癌、大細胞癌、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、小細胞癌、肺腺癌、骨肉腫、結腸癌、腺腫内癌、膵臓癌、腺癌、甲状腺癌、濾胞腺癌、未分化癌、乳頭癌、精上皮腫、黒色腫、肉腫、膀胱癌、肝臓癌および胆道癌、腎臓癌、骨髄障害、リンパ障害、毛様細胞、口腔(buccal cavity)および咽頭(口腔(oral))癌、口唇癌、舌癌、口腔(mouth)癌、咽頭癌、小腸癌、結腸直腸(colonrectum)癌、大腸癌、直腸癌、脳腫瘍および中枢神経系癌、ホジキン病および白血病が挙げられるが、これらに限定されない。

【０１１４】

本発明の方法に従って治療することができる心血管疾患としては、再狭窄、心肥大、アテローム性動脈硬化症、心筋梗塞および鬱血性心不全が挙げられるが、これらに限定されない。

【０１１５】

本発明の方法に従って治療することができる神経変性疾患としては、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン病、脳虚血、外傷によって生じた神経変性疾患、グルタミン酸神経毒性および低酸素症が挙げられるが、これらに限定されない。

【０１１６】

本発明の方法に従って治療することができる炎症性疾患としては、関節リウマチ、乾癬、接触皮膚炎および遅延型過敏反応が挙げられるが、これらに限定されない。

【０１１７】

一態様では、本治療方法は、ｍＴＯＲキナーゼによって媒介される疾患の治療を含む。

【０１１８】

本明細書に詳述されている方法は、当該対象を特に定められた治療を必要としているものとして特定する方法を含む。そのような治療を必要としている対象を特定することは、対象または医療の専門家の判断であってもよく、主観的（例えば、所見）または客観的（例えば、試験または診断法によって測定可能）であってもよい。

【０１１９】

別の実施形態では、本発明は、細胞におけるＰＩ３Ｋの活性を調節する方法であって、細胞を本明細書中の任意の式の１つまたは複数の化合物と接触させることを含む方法を提供する。

【０１２０】

別の実施形態では、上記治療方法は、前記患者に１種または複数の第２の治療薬を同時投与するさらなる工程を含む。第２の治療薬は、本明細書中の兆候にとって有用であることが知られている任意の第２の治療薬から選択してもよい。

【０１２１】

本明細書で使用される「同時投与」という用語は、第２の治療薬を、単一の剤形（本発明の化合物および上記第２の治療薬を含む本発明の組成物）の一部として、あるいは別個の複数の剤形として、本発明の化合物と一緒に投与し得ることを意味する。あるいは、さらなる薬剤を、本発明の化合物の投与前、その投与と連続的に、あるいはその投与後に投与してもよい。そのような併用療法では、本発明の化合物および第２の治療薬（１種または複数）の両方が従来の方法で投与される。本発明の化合物および第２の治療薬の両方を含む本発明の組成物の対象への投与は、治療過程中の別の時間に同じ治療薬、任意の他の第２の治療薬または本発明の任意の化合物を前記対象に別々に投与することを除外するものではない。

【０１２２】

有効量のこれらの第２の治療薬は当業者によく知られており、投与のための手引きは、本明細書で参照されている特許および公開特許出願、ならびにWells et al., eds., Pharmacotherapy Handbook, 2nd Edition, Appleton and Lange, Stamford, Conn. (2000); PDR Pharmacopoeia, Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000, Deluxe Edition, Tarascon Publishing, Loma Linda, Calif. (2000)、および他の医学書から入手し得る。但し、第２の治療薬の最適な有効量の範囲を決定することは当業者の範囲に十分に含まれている。

【０１２３】

第２の治療薬が対象に投与される本発明の一実施形態では、本発明の化合物の有効量は、第２の治療薬が投与されない場合の有効量よりも少ない。別の実施形態では、第２の治療薬の有効量は、本発明の化合物が投与されない場合の有効量よりも少ない。このようにして、どちらか一方の薬剤の高投与量に関連する望ましくない副作用は最小となり得る。他の潜在的利点（投与計画の改善および／または薬剤費の低下が挙げられるが、これらに限定されない）は当業者には明らかであろう。

【０１２４】

さらに別の態様では、本発明は、薬剤の製造において、対象における上記疾患、障害または症状の治療または予防のために、単一の組成物または別個の剤形として、本明細書中の任意の式（例えば、式ＩＩ、ＩＩＩおよびＩＶ）の化合物の単独での使用あるいは１種または複数の上記第２の治療薬との併用を提供する。本発明の別の態様は、対象における本明細書に詳述されている疾患、障害またはその症状の治療または予防に使用される本明細書中の式の化合物である。

【０１２５】

他の態様では、本明細書中の方法は、治療投与に対する対象の応答を監視することをさらに含む方法を含む。そのような監視は、治療計画のマーカーまたは指標として、対象の組織、体液、試験片、細胞、タンパク質、化学マーカー、遺伝物質などを周期的にサンプリングすることを含んでもよい。他の方法では、そのような治療に対する適合性の関連マーカーまたは指標を評価することによって、当該対象をそのような治療を必要としているものとして事前に選別または特定する。

【０１２６】

一実施形態では、本発明は、治療の進行を監視する方法を提供する。本方法は、本明細書に詳述されている疾患またはその症状に罹患しているか罹患しやすい対象における、診断マーカー（マーカー）（例えば、本明細書中の化合物によって調節される本明細書に詳

述されている任意の標的または細胞型）のレベルまたは診断測定値（例えば、スクリーニング、アッセイ）を測定する工程を含み、ここでは、当該対象が疾患またはその症状を治療するのに十分な治療量の本明細書中の化合物が投与されている。本方法で測定されたマーカーレベルを健康な正常な対照または他の罹患患者におけるマーカーの公知のレベルと比較して当該対象の病態を確定することができる。好ましい実施形態では、当該対象におけるマーカーの第２のレベルを、第１のレベルの決定後のある時点で測定し、その２つのレベルを比較して疾患の経過または当該治療の有効性を監視する。特定の好ましい態様では、本発明に係る治療の開始前に、当該対象におけるマーカーの治療前レベルを測定する。次いで、このマーカーの治療前レベルを、治療開始後に当該対象のマーカーレベルと比較して当該治療の有効性を決定することができる。

【０１２７】

特定の方法の実施形態では、対象におけるマーカーレベルまたはマーカー活性を、少なくとも１回測定する。例えば、同じ患者、別の患者または正常な対象から事前または事後に得られたマーカーレベルの別の測定値とのマーカーレベルの比較は、本発明に係る治療が所望の効果を有しているか否かを決定するのに有用となり得、それにより、適宜、投与量を調整することができる。マーカーレベルは、当該技術分野で知られているか本明細書に記載されている任意の好適なサンプリング／発現アッセイ法を用いて測定してもよい。好ましくは、最初に組織または体液試料を対象から採取する。好適な試料の例としては、血液、尿、組織、口または頬の細胞、および根を含む毛髪試料が挙げられる。他の好適な試料は当業者に知られているであろう。当該試料中のタンパク質レベルおよび／またはｍＲＮＡレベル（例えば、マーカーレベル）は、酵素免疫測定法、ＥＬＩＳＡ、放射標識／アッセイ法、ブロット／化学発光法、リアルタイムＰＣＲなどを含むこれらに限定されない当該技術分野で知られている任意の好適な技術を用いて測定することができる。

【０１２８】

本発明は、本明細書に詳述されている疾患、障害またはその症状を含む、疾患、障害またはその症状を治療するために使用されるキットも提供する。これらのキットは、ａ）本明細書中の任意の式（例えば、式ＩＩ、ＩＩＩおよびＩＶ）の化合物あるいはその塩、プロドラッグ、そのプロドラッグの塩、その水和物、溶媒和物または多形体を含む医薬組成物（ここで、前記医薬組成物は容器に入れられている）と、ｂ）本明細書に詳述されている疾患、障害またはその症状を含む、疾患、障害またはその症状を治療するための医薬組成物の使用方法を記載した説明書とを含む。

【０１２９】

当該容器は、前記医薬組成物を保持することができる任意の容器または他の密閉されたまたは密閉可能な器であってもよい。例としては、瓶、分割されたか複数のチャンバーを有する保持容器(holders bottles)（ここで、各区画またはチャンバーは、単回投与量の前記組成物を含む）、分割されたホイルパケット（ここで、各区画は、単回投与量の前記組成物を含む）、または単回投与量の前記組成物を分注するディスペンサーが挙げられる。当該容器は、薬学的に許容される材料、例えば、紙または段ボール箱で作製された当該技術分野で知られているような任意の従来の形状または形態、ガラス製もしくはプラスチック製瓶または広口瓶、（例えば、異なる容器に移すために錠剤の「リフィル」を保持するための）再密閉可能な袋、あるいは治療スケジュールに従ってパックを押し出すための個々の投与量を含むブリスターパックとすることができる。用いられる容器は、収容される正確な剤形によって決定することができ、例えば、従来の段ボール箱は、液体懸濁液を保持するために一般に使用されることはない。単回投与製剤を市販するために、１つの梱包に２つ以上の容器を一緒に入れて使用することも可能である。例えば、錠剤を、瓶に収容し、次いでこれを箱の中に入れてもよい。好ましくは、当該容器は、ブリスターパックである。

【０１３０】

当該キットは、医師、薬剤師または対象のための情報および／または説明書をさらに含んでもよい。そのような記憶を補助するものとしては、投与計画の日数に対応する、投与

量を含む各チャンバーまたは区画上に印刷された数（そのように指定された錠剤またはカプセルを摂取しなければならない）、各チャンバーまたは区画上に印刷された一週間の曜日、あるいは同じ種類の情報を含むカードが挙げられる。

【０１３１】

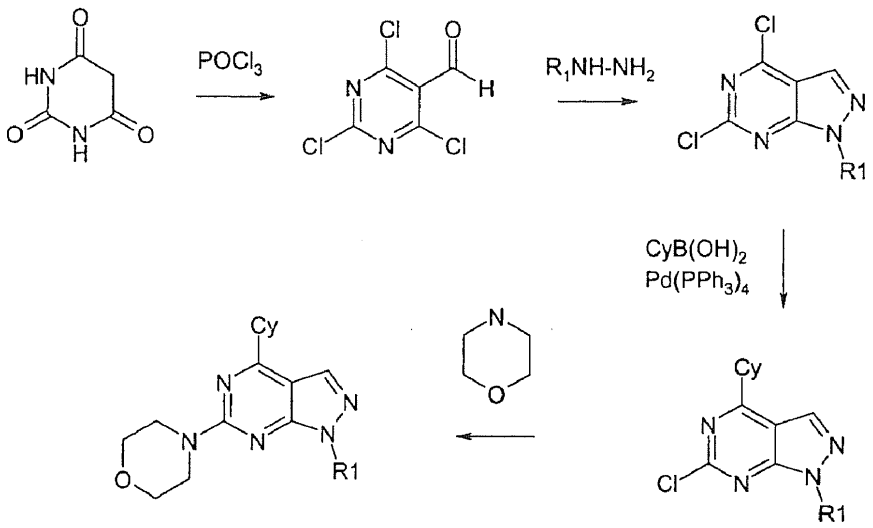
本明細書で引用される全て参考文献は、印刷物、電子媒体、コンピュータ可読記憶媒体または他の形態のいずれであるかに関わらず、その内容全体が参照により明示的に本明細書に組み込まれ、例としては、要約書、記事、定期刊行物、出版物、教材、論文、技術データシート、インターネットウェブサイト、データベース、特許、特許出願および特許公開公表が挙げられるが、これらに限定されない。

【実施例】

【０１３２】

代表的な合成スキーム：

【化１２】

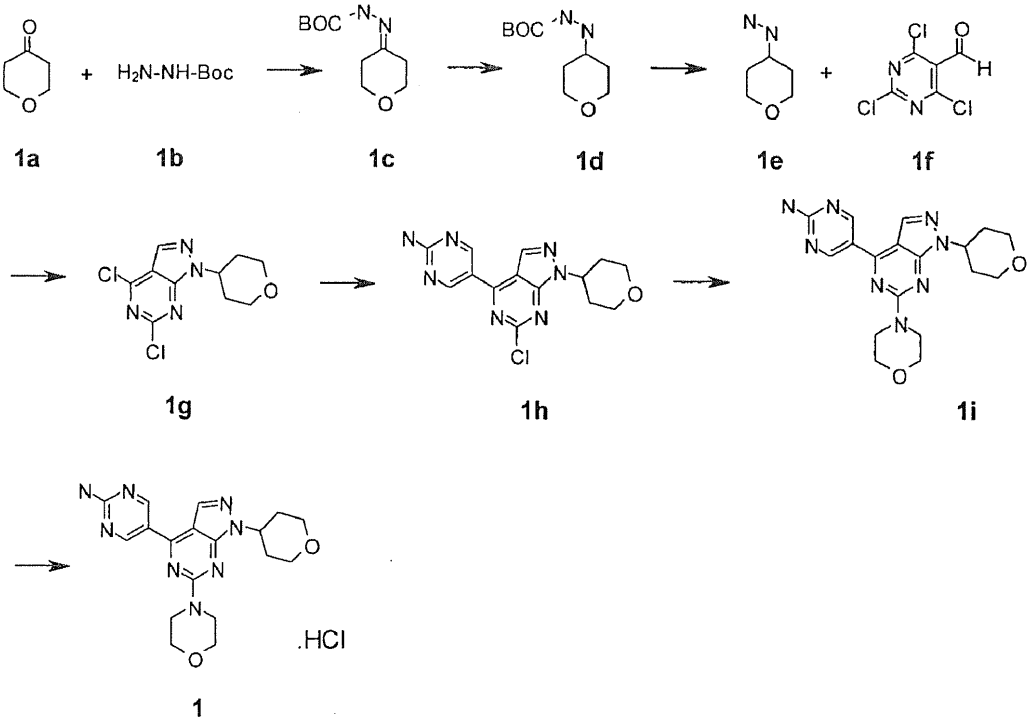



式中、CyおよびR1は、式IIについて定義されているとおりである。

【０１３３】

実施形態１：５－（１－（２Ｈ－３，４，５，６－テトラヒドロピラン－４－イル）－６－モルホリン－４－イルピラゾロ［４，５－ｅ］ピリミジン－４－イル）ピリミジン－２－イルアミン塩酸塩

【化１３】




工程１：１ａ（２ｇ、２０ｍｍｏｌ）および１ｂ（２．６４ｇ、２０ｍｍｏｌ）のメタノール（７５ｍＬ）溶液を、室温で１．５時間撹拌した。溶媒を蒸発させて１ｃを得、これを次の工程で直接使用した。

工程２：ＮａＢＨ$_3$ＣＮ（１．２６ｇ、２０ｍｍｏｌ）を、上で得られた１ｃの５０％酢酸（７０ｍＬ）溶液にゆっくりと添加した。この混合物を室温で１．５時間撹拌し、１ＮのＮａＯＨで中和し、ＤＣＭで抽出した。抽出物を飽和ＮａＨＣＯ$_3$で洗浄し、乾燥し、蒸発させて、１ｄ（４．３ｇ、約１００％）を白色の固体として得た。ＴＦＡ（２３ｇ、０．２ｍｏｌ）を１ｄのＤＣＭ（３０ｍＬ）溶液に添加した。反応混合物を、室温で２時間撹拌し、蒸発乾固して、１ｅ（６．８ｇ）を得、これを次の工程で直接使用した。

工程３：１ｆ（１．５ｇ、７．１ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（５０ｍＬ）溶液に、１ｅ（６．８ｇ、２０ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（３０ｍＬ）溶液、次いでＴＥＡ（４．４６ｍＬ、３２ｍｍｏｌ）を－７８℃で滴下した。得られた混合物を－７８℃で３０分間撹拌し、０℃まで３０分間温めた後、３ＮのＨＣｌでｐＨを５～６に調整した。固体を濾過によって回収し、水および冷たいエタノールで洗浄し、乾燥して、１ｇ（１．０４ｇ、６０％）を得た。

工程４：１ｇおよびピリミジン－２－イルアミンのアセトニトリル（５０ｍＬ）／水（５０ｍＬ）混合溶媒溶液に、Ｎａ$_2$ＣＯ$_3$およびＰｄ（Ｐｈ$_3$Ｐ）$_4$（８７０ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を窒素で３回脱気した後、６０℃で一晩加熱した。溶媒を蒸発させ、残渣をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＣＨ$_3$ＯＨ＝６：１）で精製して、１ｈを得た。

工程５：１ｈのモルホリン（１０ｍＬ）溶液を８０℃で１時間加熱し、真空蒸発させて粗製１ｉを得、これを、さらに精製することなく次の工程で使用した（４９６ｍｇ、３４％）。

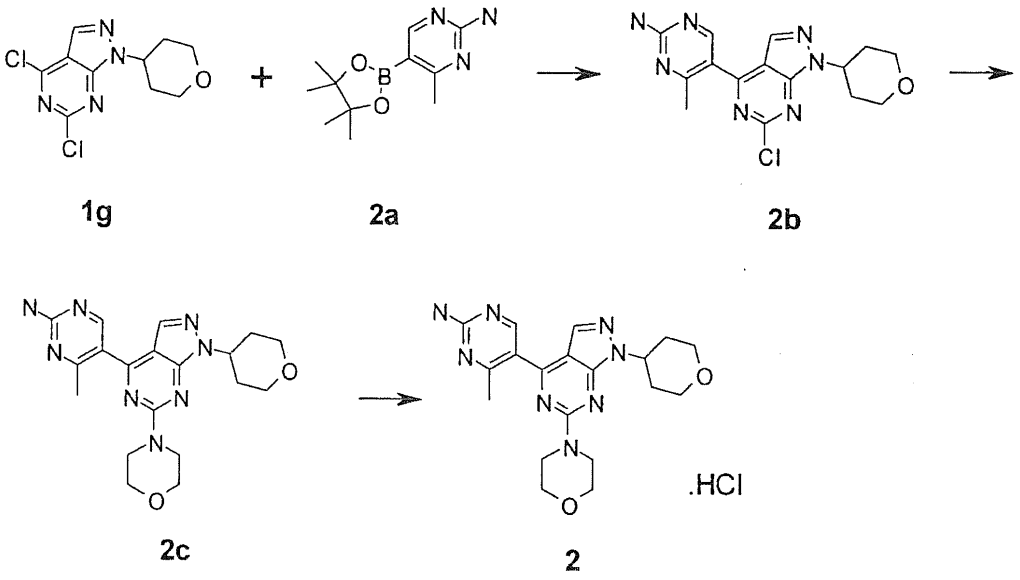
工程６：１ｉのメタノール（２ｍＬ）懸濁液に、ＨＣｌ／Ｅｔ$_2$Ｏ（１０ｍＬ）溶液を添加した。この混合物を５時間撹拌した後、蒸発させて１（５９０ｍｇ）を得た。$^1$H-NMR (300MHz, DMSO-($d_6$): δ=1.80-1.85 (m, 2H), 2.07-2.21 (m, 2H), 3.52 (t, 2H), 3.69-3.85 (m, 8H), 3.94-4.00 (m, 2H), 4.76-4.84 (m, 1H),

8.41 (s, 1H), 9.12 (s, 2H). LC-MS $[M+H]^+$:
383.2.

【０１３４】

実施形態２：５－（１－（２Ｈ－３，４，５，６－テトラヒドロピラン－４－イル）－６－モルホリン－４－イルピラゾロ［４，５－ｅ］ピリミジン－４－イル）－４－メチルピリミジン－２－イルアミン塩酸塩

【化１４】

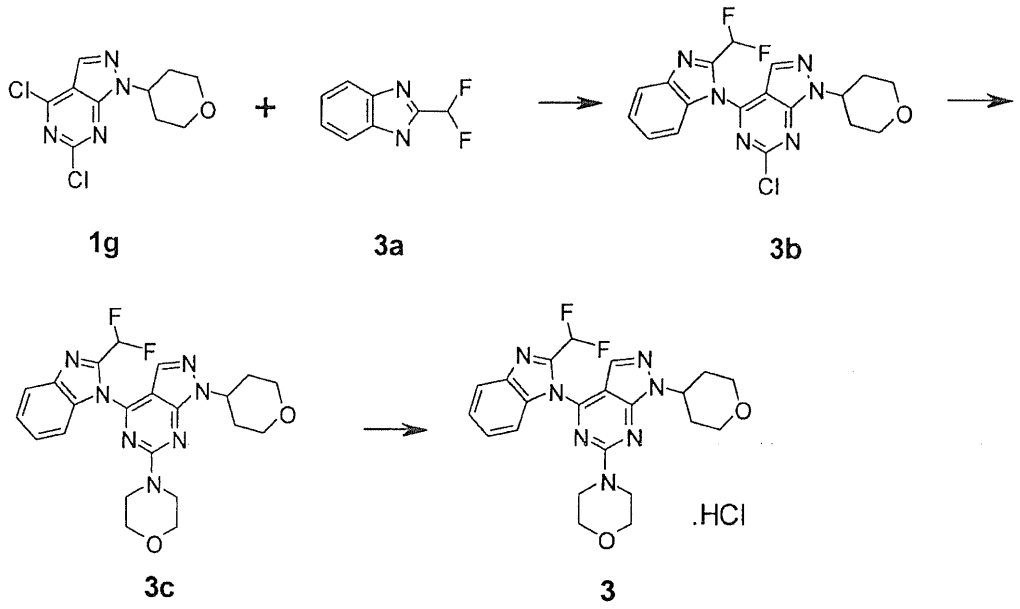



実施例１の手順に従って、化合物２（６５０ｍｇ）を調製した：$^1$H-NMR (300MHz, DMSO-$d_6$): δ=1.83-1.86
(m, 2H), 2.14-2.19 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 3.54 (t, 2H), 3.69-3.84 (m, 8H),
3.99-4.01 (m, 2H), 4.78-4.84 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.79 (s, 1H). LC-MS $[M+H]^+$:
397.1.

【０１３５】

実施形態３：４－｛１－（２Ｈ－３，４，５，６－テトラヒドロピラン－４－イル）－４［２－（ジフルオロメチル）ベンズイミダゾリル］ピラゾロ［５，４－ｄ］ピリミジン－６－イル｝モルホリン塩酸塩

【化１５】



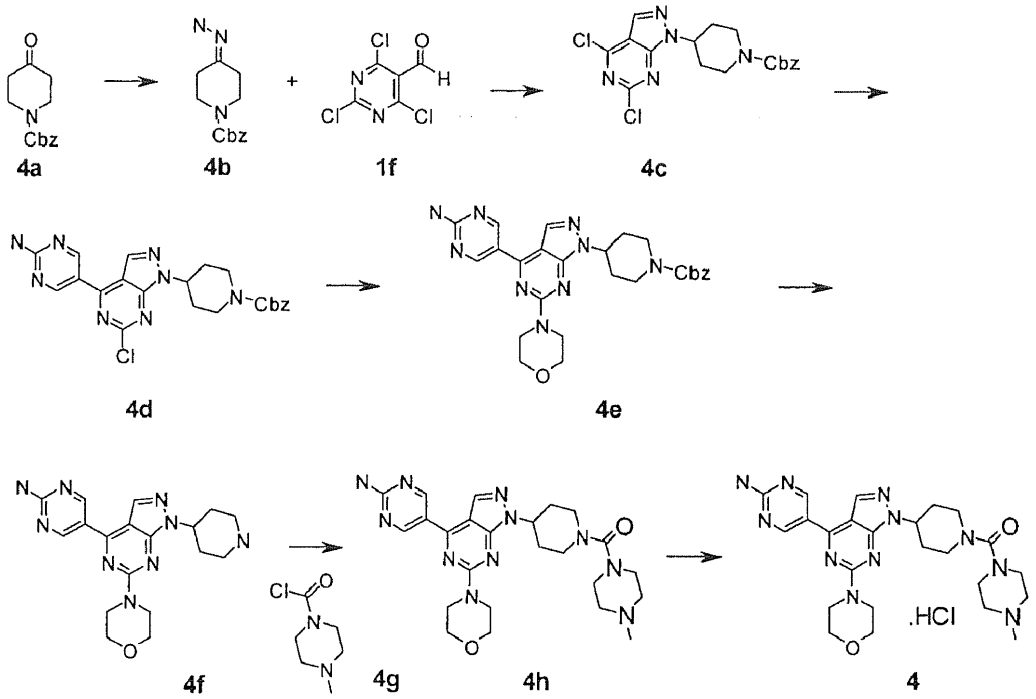

工程１：３ａのＤＭＦ溶液に、氷浴下でＮａＨを添加した。得られた混合物を０～５℃で１５分間撹拌し、１ｇを添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌し、蒸発させてＤＭＦを除去した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝１：２）で精製して、３ｂを得た。

工程２：３ｂ～３の手順は、実施例１の手順と同様であった（６３０ｍｇ）。$^{1}$H-NMR (300MHz, DMSO-$d_6$): δ=1.89-1.94 (m, 2H), 2.12-2.24 (m, 2H), 3.57 (t, 2H), 3.70-3.87 (m, 8H), 3.99-4.04 (m, 2H), 4.86-4.94 (m, 1H), 7.33-7.67 (m, 4H), 7.92-7.94 (m, 2H). LC-MS $[M+H]^+$: 456.1.

【０１３６】

実施形態４：４－［４－（２－アミノピリミジン－５－イル）－６－モルホリン－４－イルピラゾロ［５，４－ｄ］ピリミジニル］ピペリジル４－メチルピペラジニルケトン塩酸塩

【化１６】

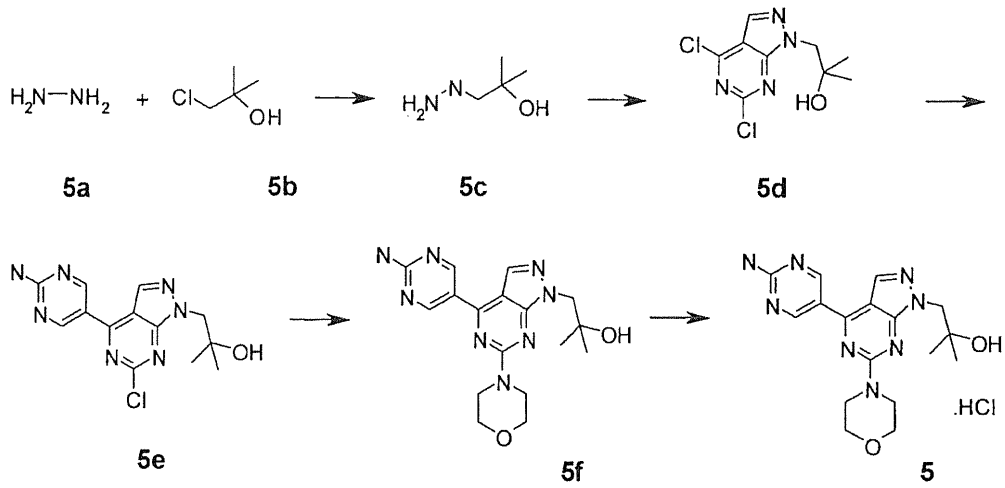



工程１：４ａ～４ｅの手順は、実施例１の手順と同様であった（１．０８ｇ、４ｃから４４％）。
工程２：４ｅのメタノール（２００ｍＬ）およびＤＣＭ（１００ｍＬ）溶液に、８００ｍｇの１０％Ｐｄ／Ｃを添加した。この混合物を窒素で３回脱気し、水素雰囲気下で一晩水素化した。濾過によってＰｄ／Ｃを除去した後、反応物を蒸発させ、乾燥して、４ｆを得た。４ｆのＤＭＦ（１０ｍＬ）懸濁液に、ＴＥＡ（８０ｍｇ、０．６２ｍｍｏｌ）、次いで４ｇを添加した。得られた混合物を室温で一晩撹拌し、蒸発させた。残渣をメタノールで粉砕し、濾過して、４ｈを得た。４ｈ～４の手順は、実施例１の手順と同様であった（６６０ｍｇ、４ｅから４８％）。$^{1}$H-NMR (300MHz, DMSO-$d_6$): δ=1.87-1.90 (m, 2H), 2.04-2.12
(m, 2H), 2.76 (d, 3H), 2.97-3.06 (m, 4H), 3.21-3.38 (m, 4H), 3.65-3.87 (m, 12H), 4.78-4.80 (m, 1H), 8.43 (s, 1H), 9.15 (s, 2H), 10.95 (brs, 1H). LC-MS $[M+H]^+$: 508.2.

【０１３７】

実施形態５：１－［４－（２－アミノピリミジン－５－イル）－６－モルホリン－４－イルピラゾロ［５，４－ｄ］ピリミジニル］－２－メチルプロパン－２－オール塩酸塩

【化１７】



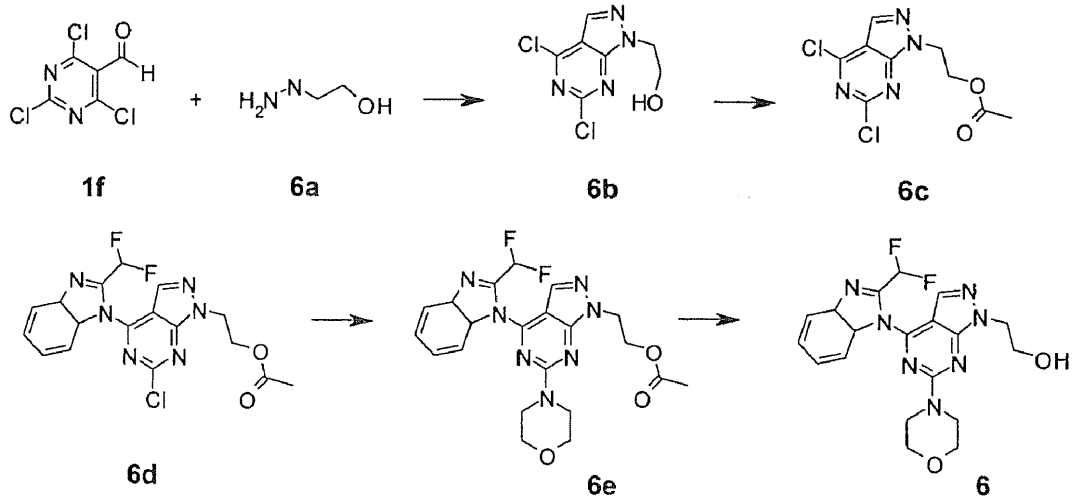

工程１：５ｂおよび５ａのエタノール（５０ｍＬ）混合溶液を一晩還流し、高真空下で蒸発させた。残渣をエタノールに再溶解し、得られた沈殿物を濾別した。濾液を濃縮し、乾燥して、粗製５ｃを得た。５ｃ～５ｄの手順は、実施例１の手順と同様であった（１．８４ｇ、５ａから６１％）。

工程２：５ｄ～５の手順は、実施例１の手順と同様であった（５２０ｍｇ）。$^{1}$H-NMR (300MHz, DMSO-$d_6$): δ=1.12 (s, 6H), 3.69-3.86 (m, 8H), 4.18 (s, 2H), 8.44 (s, 1H), 9.23 (s, 2H). LC-MS $[M+H]^+$: 371.1.

【０１３８】

実施形態６：２－｛４－［２－（ジフルオロメチル）ベンズイミダゾリル］－６－モルホリン－４－イルピラゾロ［５，４－ｄ］ピリミジニル｝エタン－１－オール

【化１８】




工程１：１ｆ～６ｂの手順は、実施例１の手順と同様であった（２．５ｇ、１ｆから６５％）。

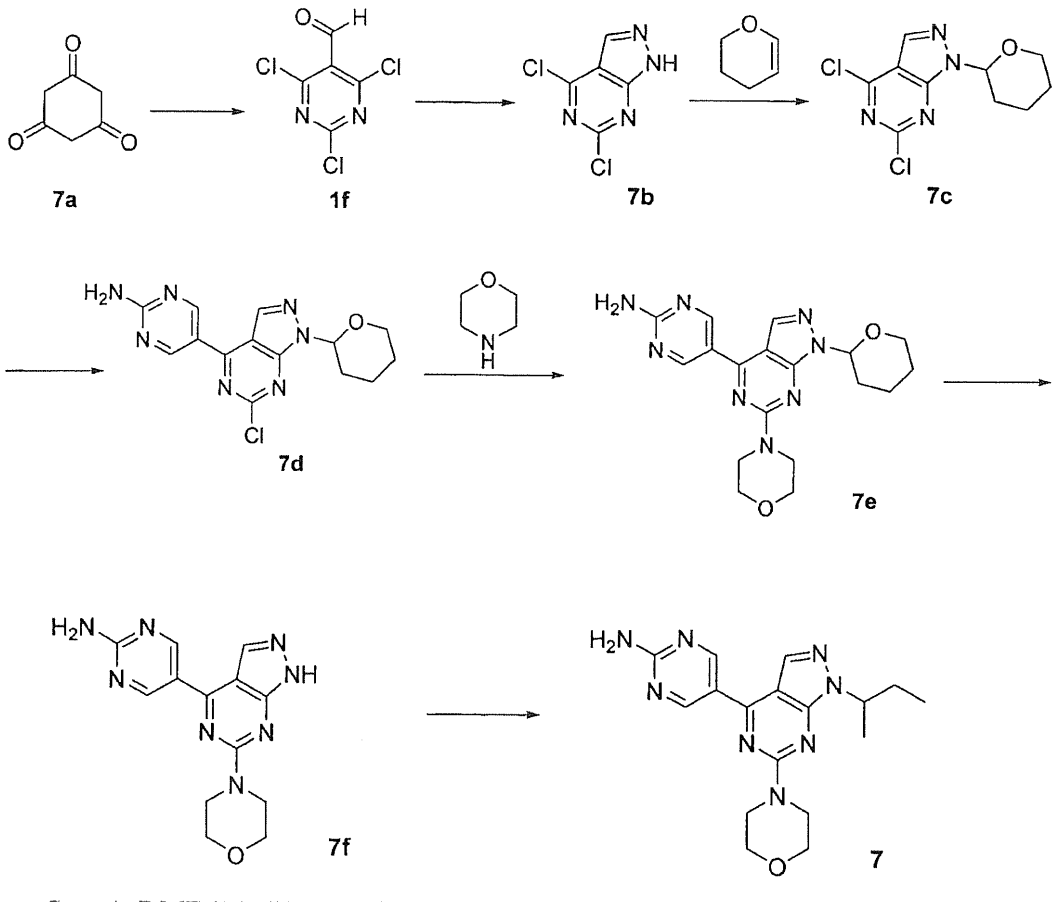
工程２：６ｂおよびＥｔ$_3$Ｎ（２．０２ｇ、２０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（３０ｍＬ）懸濁液に、Ａｃ$_2$Ｏ（１．５３ｇ、１５ｍｍｏｌ）を０℃で滴下した。得られた混合物を室温で３時間撹拌した後、ｐＨが８～９になるまで飽和ＮａＨＣＯ$_3$を添加した。有機相を分離し、水相をＤＣＭで２回抽出した。合わせた有機層を無水ＭｇＳＯ$_4$で乾燥し、濃縮して

、粗製６ｃ（１．９２ｇ、６ｂから６５％）を得た。
工程３：１：６ｃ（１．９２ｇ、６．９８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２０ｍＬ）溶液に、ＮａＨ（３０７ｍｇ、７．６８ｍｍｏｌ）を氷浴下で添加した。得られた混合物を０～５℃で３０分間撹拌し、３ａ（１．１７ｇ、６．９８ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で２．５時間撹拌し、蒸発させた。残渣をモルホリン（３０ｍＬ）に溶解し、８０℃で２時間加熱した。室温まで冷却した後、この混合物に、１ＮのＮａＯＨ（２８ｍＬ）を添加した。得られた混合物を室温で２時間撹拌し、蒸発させた。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝１：１）で精製して、６（６６０ｍｇ、６ｃからの収率２３％）を得た。$^{1}$H-NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ=3.45 (t, 1H), 3.78-3.94 (m, 8H), 4.12-4.17 (m, 2H), 4.52-4.56 (m, 2H), 7.18 (t, 1H), 7.42-7.56 (m, 3H), 7.78 (s, 1H), 7.95-7.98 (m, 1H). LC-MS $[M+H]^+$: 416.0.

【０１３９】

実施形態７：５－（６－モルホリノ－１－ｓｅｃ－ブチル－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピリミジン－２－アミンの合成

【化１９】




工程１：ＤＭＦ（２４ｍＬ）を０℃未満の温度で$POCl_3$（１５０ｍＬ、１．６１ｍｏｌ、６．９当量）に滴下し、この混合物に、バルビツール酸（３０．０ｇ、２３４ｍｍｏｌ、１当量）を数回に分けて添加した。この混合物を１２０℃で１６時間撹拌した。過剰量の$POCl_3$を真空除去し、得られた残渣を氷水に少しずつ入れた。この混合物をＤＣＭ（１００ｍＬ）で３回抽出し、有機層を$NaHCO_3$飽和溶液で洗浄し、乾燥し、濃縮して、１ｆ（３８．０ｇ、収率：７７．２％）を黄色の固体として得た。$^{1}$H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz, ppm): δ=10.41 (s, 1H).

工程２：１ｆ（３８．０ｇ、０．１８ｍｏｌ、１当量）のメタノール（７００ｍＬ）溶液

に、ヒドラジン一水和物（９．２ｍＬ）のメタノール（１８０ｍＬ）溶液を－１０℃で滴下し、そこに、トリエチルアミン（２５．５ｍＬ）のメタノール（１８０ｍＬ）溶液を－１０℃で滴下した。この混合物を同じ温度で３０分間撹拌し、溶媒を除去し、残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して、７ｂ（２２．７ｇ、収率：６６．８％）を淡黄色の固体として得た。$^{1}$H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz, ppm): δ=11.25(s, 1H), 8.23(s, 1H).

工程３：７ｂ（５．６ｇ、２６．７ｍｍｏｌ、１当量）およびＴｓＯＨ（１６２ｍｇ、０．８５ｍｍｏｌ）に、２Ｈ－３，４－ジヒドロピラン（６．６ｍＬ、７２ｍｍｏｌ、２．７当量）の酢酸エチル溶液を添加し、この混合物を５０℃まで２時間加熱した。この混合物を濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製して、７ｃ（７．２ｇ、収率：９５％）を白色の固体として得た。ES-MS m/z: 273($M+H^+$)

工程４：７ｃ（７．２ｇ、２６．３ｍｍｏｌ、１当量）、２－アミノピリミジン－５－ボロン酸ピナコールエステル（５．１ｇ、２２．９ｍｍｏｌ、０．９当量）、$NaCO_3$（５．６ｇ、５２．８ｍｍｏｌ、２当量）、$PdCl_2$ｄｐｐｆ（１．０８ｇ、１．３ｍｍｏｌ、０．５当量）の$CH_3CN$（９０ｍＬ）および$H_2O$（９０ｍＬ）混合溶液を窒素下６０℃で２時間撹拌し、冷却後、この混合溶液を濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製して、７ｄ（４．５ｇ、収率：５１．４％）を得た。ES-MS m/z: 332($M+H^+$)

工程５：７ｄ（８２４ｍｇ、２．４９ｍｍｏｌ、１当量）、モルホリン（４７７ｍｇ、５．４８ｍｍｏｌ、２．２当量）のＤＭＦ（２０ｍＬ）混合溶液を８０℃で３．５時間加熱し、冷却後、この混合溶液を濾過し、固体を$H_2O$で洗浄し、乾燥して、７ｅ（８２６ｍｇ、収率：８７％）を白色の固体として得た。ES-MS m/z: 383($M+H^+$)

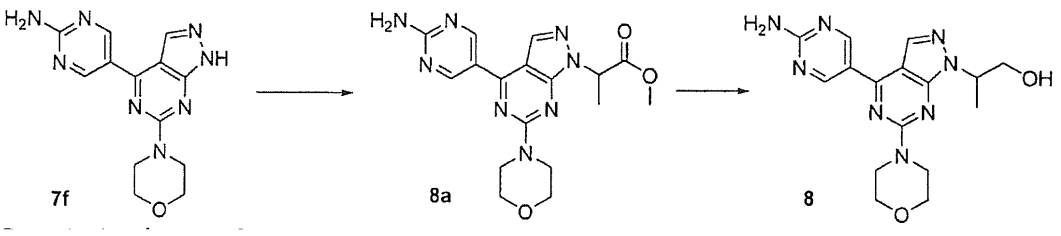
工程６：７ｅ（８３６ｍｇ、２．１９ｍｍｏｌ）のＨＣｌ／ＤＣＭ（２００ｍＬ）溶液を室温で一晩撹拌した。溶媒を除去し、残渣をＰＥ／ＤＣＭ＝３／１で粉砕し、濾過し、固体を回収し、$NaHCO_3$飽和溶液で洗浄し、乾燥して、７ｆ（７３０ｍｇ、収率：定量的）を白色の固体として得た。$^{1}$H-NMR (DMSO-$d_6$, 300MHz, ppm): δ=9.08(s, 2H), 8.35(s,1H), 7.31(s, 2H), 3.76(m, 4H), 3.69(m, 4H).

工程７：７ｆ（６３０ｍｇ、２．１１ｍｍｏｌ、１当量）、２－ブロモブタン（２７５ｍｇ、２ｍｍｏｌ、０．９５当量）および$Cs_2CO_3$（２．０５ｇ、６．３ｍｍｏｌ、３当量）のＤＭＦ（７ｍＬ）混合溶液を室温で一晩撹拌し、これを氷水に入れ、固体を濾過し、ＦＣＣで精製して、化合物７（２７２ｍｇ、収率：３６％）を白色の固体として得た。$^{1}$H-NMR (DMSO-$d_6$, 300MHz, ppm): δ=9.08(s, 2H), 8.39(s, 1H), 7.35(s, 2H), 4.71 (m, 1H), 3.82(m, 4H), 3.70(m, 4H), 1.76(m, 2H), 1.41(d, 3H), 0.65(t, 3H). ES-MS m/z: 355($M+H^+$)

【０１４０】

実施形態８：２－［４－（２－アミノピリミジン－５－イル）－６－モルホリノ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－１－イル］プロパン－１－オールの合成

【化２０】




工程１：７ｆ（３８０ｍｇ、１．２７ｍｍｏｌ、１当量）、２－ブロモプロピオン酸メチル（３２０ｍｇ、１．９０ｍｍｏｌ、１．５当量）および$K_2CO_3$（５３０ｍｇ、３．８１ｍｍｏｌ、３当量）のＤＭＦ（１５ｍＬ）混合溶液を６０℃で２時間撹拌した。この

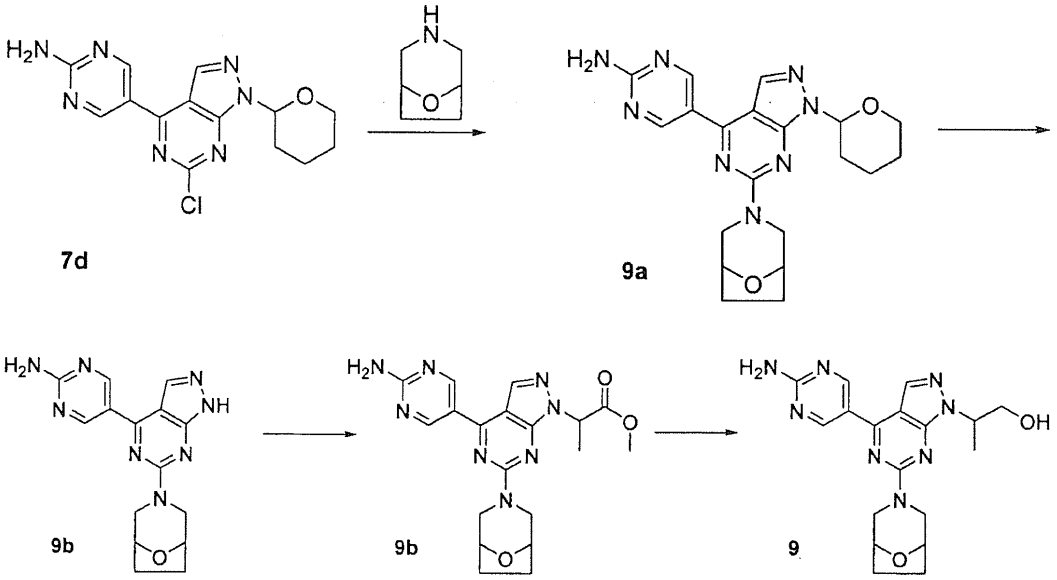
混合溶液を冷却し、水（２０ｍＬ）および酢酸エチル（３０ｍＬ）を添加し、有機層を分離し、水層をＥＡで２回抽出した。合わせた有機層を無水$Na_2SO_4$で乾燥し、濃縮し、濾過し、カラムクロマトグラフィーで精製して、化合物８ａ（１７０ｍｇ、収率：３５％）を黄色の固体として得た。ES-MS m/z: 385($M+H^+$)

工程２：$LiAlH_4$（３６ｍｇ、０．９５ｍｍｏｌ、３当量）を、８ａ（１２０ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ、１当量）のＴＨＦ（３０ｍＬ）懸濁液に０℃で１時間にわたり数回に分けて添加し、この混合物を０～５℃で５時間撹拌した。ＮａＣｌ飽和水溶液をゆっくりと添加し、有機層を分離し、水層をＴＨＦで２回抽出した。合わせた有機層を無水Ｎａ２ＳＯ４で乾燥し、濃縮し、濾過し、カラムクロマトグラフィーで精製して、化合物８（５１ｍｇ、収率：４６％）を淡黄色の固体として得た。$^1$H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz, ppm): δ=9.05(s, 2H), 8.01(s, 1H), 5.49(s, 2H), 4.93(m, 1H), 4.05(m, 2H), 3.91(m, 4H), 3.77(m, 4H), 1.54(d, 3H). ES-MS m/z: 357($M+H^+$)

【０１４１】

実施形態９：２－［４－（２－アミノピリミジン－５－イル）－６－（８－オキサ－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－１－イル］プロパン－１－オールの合成

【化２１】




工程１：７ｄ（３．６３ｇ、１０．９ｍｍｏｌ、１当量）、８－オキサ－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン．ＨＣｌ（１．９６ｇ、１３．０８ｍｍｏｌ、１．２当量）および$Cs_2CO_3$（１０．６９ｇ、３２．８ｍｍｏｌ、３当量）のＤＭＦ（４０ｍＬ）混合溶液を８０℃で３時間撹拌した。この混合溶液を氷水に入れ、得られた固体を濾過によって回収し、水で洗浄して、化合物９ａ（２．４ｇ、収率：５４％）を白色の固体として得た。ES-MS m/z: 409($M+H^+$)

工程２：９ａ（２．４ｇ、５．９ｍｍｏｌ、１．０当量）のＨＣｌ／ＥＡ（３０ｍＬ）混合溶液を０℃で３０分間撹拌した。$NaHCO_3$水溶液でこの混合溶液のｐＨを８～９に調整し、酢酸エチルで３回抽出した。合わせた有機層を乾燥し、濾過し、濃縮して、９ｂ（１．８ｇ、収率：９５％）を得た。ES-MS m/z: 325($M+H^+$)

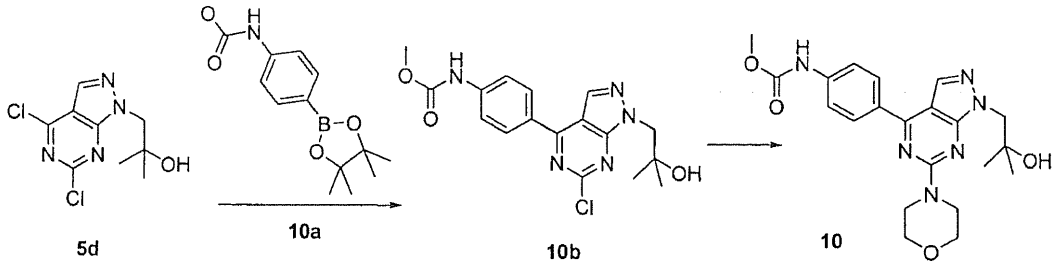
工程３：９ｂ（１．８ｇ、５．５ｍｍｏｌ、１当量）、２－ブロモプロピオン酸メチル（１．１１ｇ、６．６ｍｍｏｌ、１．２当量）および$K_2CO_3$（２．３ｇ、１６．７ｍｍｏｌ、３当量）のＤＭＦ（２０ｍＬ）混合溶液を８０℃で４時間撹拌した。この混合溶液を冷却し、水（２０ｍＬ）および酢酸エチル（３０ｍＬ）を添加し、有機層を分離し、水層を酢酸エチルで２回抽出した。合わせた有機層を無水$Na_2SO_4$で乾燥し、濃縮し、濾過し、カラムクロマトグラフィーで精製して、化合物９ｃ（１．１２ｇ、収率：４９％

）を黄色の固体として得た。ES-MS m/z: 411($M+H^+$)
工程４：ＬｉＡｌＨ$_4$（１０３ｍｇ、２．７ｍｍｏｌ、１当量）を、９ｃ（１．１２ｇ、２．７ｍｍｏｌ、１当量）の乾燥ＴＨＦ（１１０ｍＬ）懸濁液に０℃で添加し、この混合物を０℃で０．５時間撹拌した後、別のバッチのＬｉＡｌＨ$_4$（１０３ｍｇ、２．７ｍｍｏｌ、１当量）を添加し、この混合物を０℃で１時間撹拌した。ＮａＣｌ飽和水溶液をゆっくりと添加し、有機層を分離し、水層をＴＨＦで２回抽出した。合わせた有機層を無水$Na_2SO_4$で乾燥し、濃縮し、濾過し、カラムクロマトグラフィーで精製して、化合物９（３３０ｍｇ、収率：３２％）を淡黄色の固体として得た。$^1$H-NMR (DMSO-$d_6$, 300MHz, ppm): δ=9.06(s, 2H), 8.35(s, 1H), 7.33(s, 2H), 4.82-4.74(m, 2H), 4.22-4.37(m, 4H), 3.79-3.63(m, 2H), 3.16-3.11(m, 2H), 1.82-1.67(m, 4H) ,1.38-1.36(d, 3H). ES-MS m/z: 383($M+H^+$)

【０１４２】

実施形態１０：Ｎ－｛４－［１－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）－６－モルホリン－４－イルピラゾロ［４，５－ｅ］ピリミジン－４－イル］フェニル｝メトキシカルボキサミドの調製

【化２２】

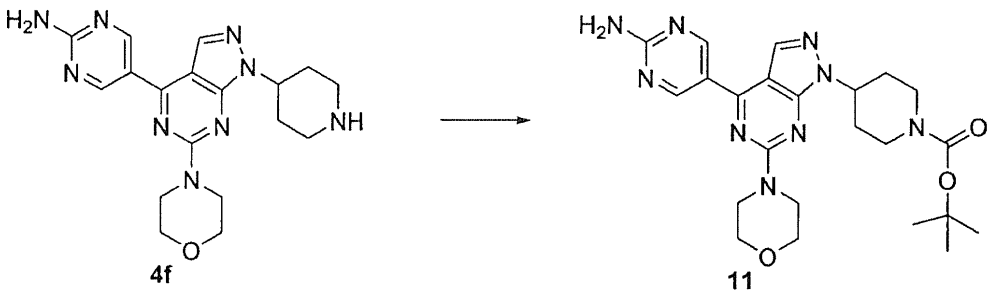



５ｄ～１０の手順は、１ｇ～１の手順と同様であり、これにより、１０（７３４ｍｇ、５ｄから５７．６％）を得た。$^1$H-NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ=1.22 (s, 6H), 3.81 (s, 3H), 3.79-3.83 (m, 4H), 3.93-3.96 (m, 4H), 4.37 (s, 2H), 5.00 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.58 (d, 2H), 8.10-8.14 (m, 3H). LC-MS $[M+H]^+$:427.2.

【０１４３】

実施形態１１：４－［４－（２－アミノピリミジン－５－イル）－６－モルホリン－４－イルピラゾロ［５，４－ｄ］ピリミジニル］ピペリジンカルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製

【化２３】



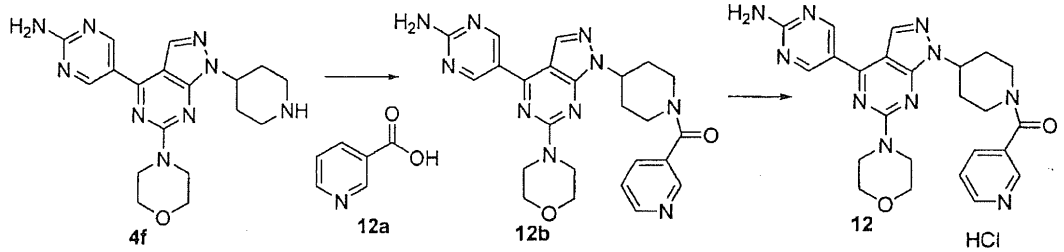

４ｆ（８０ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（５４ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５ｍＬ）溶液に、氷浴下で（ＢＯｃ）$_2$Ｏ（４６ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を氷浴下で５時間撹拌した後、蒸発させた。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して、１１（７０ｍｇ、７０％）を得た。$^1$H-NMR (300MHz, DMSO-$d_6$): δ=1.43 (s, 9H), 1.85-1.97 (m,

4H), 2.92-3.01 (m, 2H), 3.70-3.85 (m, 8H), 4.04-4.09 (m, 2H), 4.76-4.79 (m, 1H), 7.38 (s, 2H), 8.40 (s, 1H), 9.09 (s, 2H). LC-MS $[M+H]^+$:481.9.

【０１４４】

実施形態１２：４－［４－（２－アミノピリミジン－５－イル）－６－モルホリン－４－イルピラゾロ［５，４－ｄ］ピリミジニル］ピペリジル３－ピリジルケトン塩酸塩の調製

【化２４】

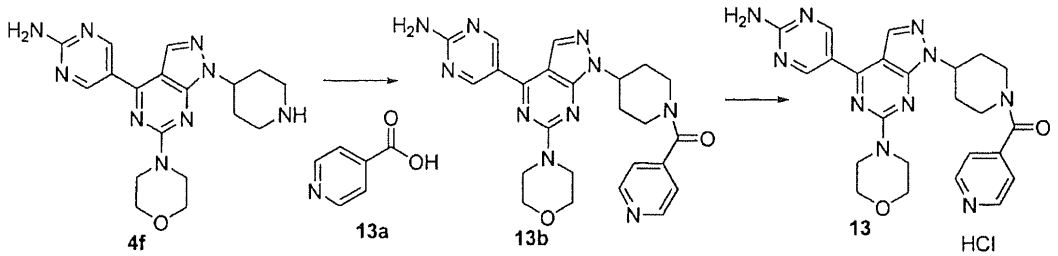



４ｆ～１２の手順は、４ｆ～４の手順と同様であり、これにより、１２（９５ｍｇ）を得た。$^1$H-NMR (300MHz, DMSO-$d_6$): δ=1.88-2.17 (m, 4H), 3.10-3.18 (m, 1H), 3.35-3.45 (m, 1H), 3.69-3.86 (m, 9H), 4.53-4.59 (m, 1H), 4.87-4.95(m, 1H), 7.95 (t, 1H), 8.43-8.45 (m, 2H), 8.88 (d, 1H), 8.99 (s, 1H), 9.20 (s, 2H). LC-MS $[M+H]^+$:487.2.

【０１４５】

実施形態１３：４－［４－（２－アミノピリミジン－５－イル）－６－モルホリン－４－イルピラゾロ［５，４－ｄ］ピリミジニル］ピペリジル４－ピリジルケトン塩酸塩の調製

【化２５】

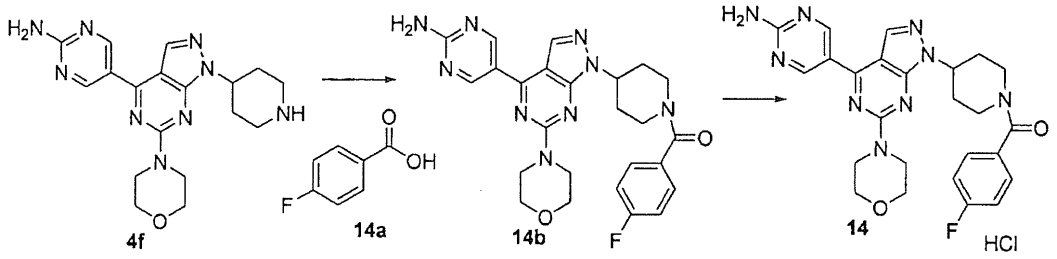



１３の合成は、１２の手順と同様であり、これにより、１３（９３．４ｍｇ、８２．３％）を得た。$^1$H-NMR (300MHz, DMSO-$d_6$): δ=1.85-2.15 (m, 4H), 3.13-3.22 (m, 1H), 3.32-3.45 (m, 1H), 3.52-3.58 (m, 1H), 3.71-3.87 (m, 8H), 4.55-4.60 (m, 1H), 4.89-4.98 (m, 1H), 8.01 (d, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.96 (d, 2H), 9.18 (s, 2H). LC-MS $[M+H]^+$:486.9.

【０１４６】

実施形態１４：４－［４－（２－アミノピリミジン－５－イル）－６－モルホリン－４－イルピラゾロ［５，４－ｄ］ピリミジニル］ピペリジル４－フルオロフェニルケトン塩酸塩の調製

【化２６】

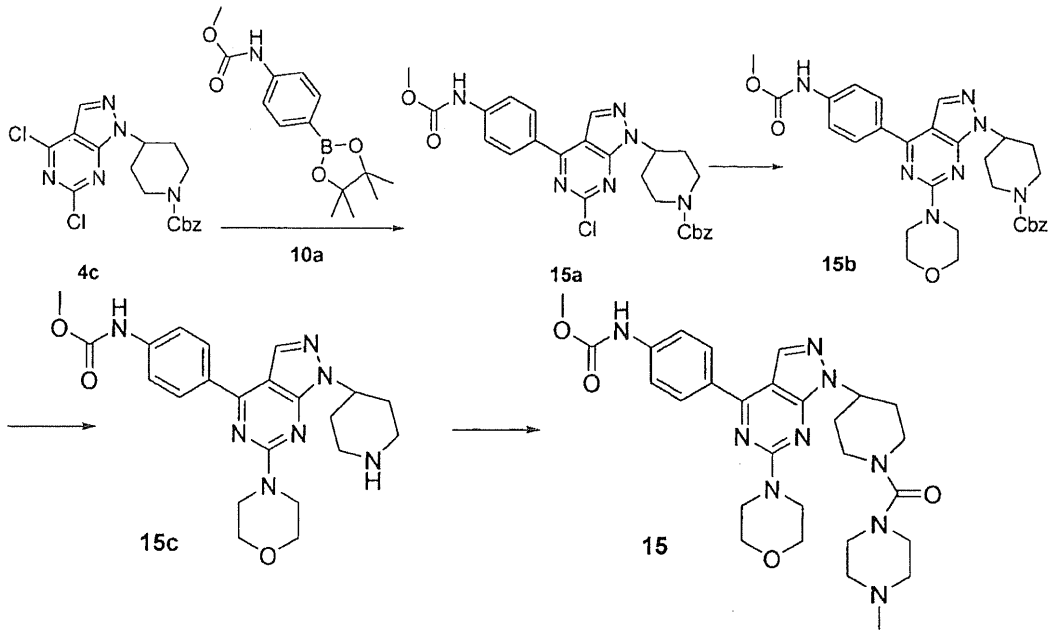



１４の合成は、１２の手順と同様であり、これにより、１４（７７．４ｍｇ、７０．６％）を得た。$^{1}$H-NMR (300MHz, DMSO-$d_6$): δ=1.91-2.13 (m, 4H), 3.03-3.40 (m, 2H), 3.71-3.87 (m, 8H), 4.48-4.67 (m, 2H), 4.86-4.95 (m, 1H), 7.29 (t, 2H), 7.51 (q, 2H), 8.44 (s, 1H), 9.14 (s, 2H). LC-MS $[M+H]^+$:503.9.

【０１４７】

実施形態１５：メトキシ－Ｎ－［４－（１－｛１－［（４－メチルピペラジニル）カルボニル］（４－ピペリジル）｝－６－モルホリン－４－イルピラゾロ［４，５－ｅ］ピリミジン－４－イル）フェニル］カルボキサミドの調製

【化２７】

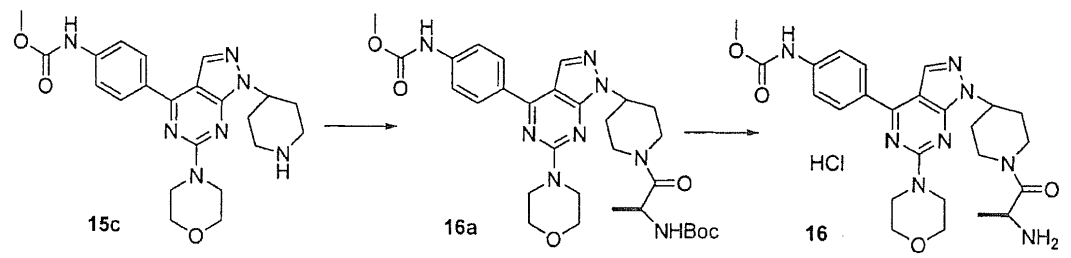



４ｃ～１５の手順は、４ｃ～４ｈの手順と同様であり、これにより、１５（３１８ｍｇ）を得た。$^{1}$H-NMR (300MHz, DMSO-$d_6$): δ=1.86-1.92 (m, 2H), 2.04-2.15 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.99-3.07 (m, 6H), 3.32-3.48 (m, 4H), 3.71 (s, 3H), 3.71-3.88 (m, 10H), 4.75-4.85 (m, 1H), 7.68 (d, 2H), 8.22 (d, 2H), 8.39 (s, 1H), 10.03 (s, 1H). LC-MS $[M+H]^+$:564.3.

【０１４８】

実施形態１６：Ｎ－（４－｛１－［１－（（２Ｓ）－２－アミノプロパノイル）（４－ピペリジル）］－６－モルホリン－４－イルピラゾロ［４，５－ｅ］ピリミジン－４－イル｝フェニル）メトキシカルボキサミド塩酸塩の調製

【化２８】

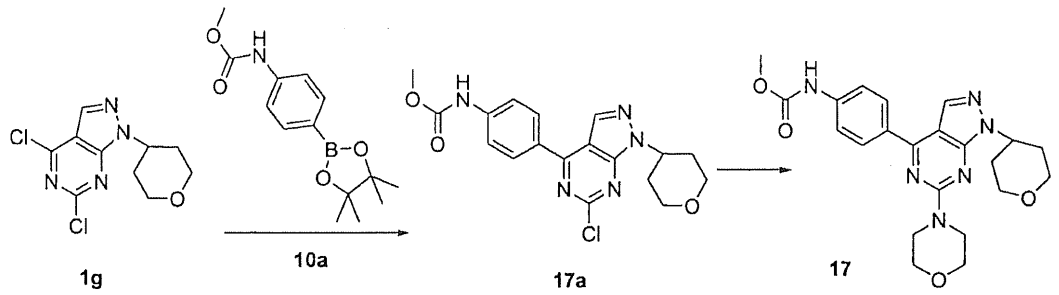



この手順は、実施例４の手順と同様であり、これにより、１６（２７１ｍｇ、８６ｃから７６％）を得た。$^{1}$H-NMR (300MHz, DMSO-$d_6$): δ=1.33-1.39 (m, 3H), 1.97-2.07 (m, 4H), 2.95-3.05 (m, 1H), 3.34-3.44 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.71-3.88 (m, 8H), 3.99-4.03 (m, 1H), 4.44-4.47 (m, 2H), 4.90-4.96 (m, 1H), 7.69 (d, 2H), 8.21 (d, 2H), 8.41 (s, 1H), 10.05 (s, 1H). LC-MS $[M+H]^+$:508.9.

【０１４９】

実施形態１７：Ｎ－［４－（１－（２Ｈ－３，４，５，６－テトラヒドロピラン－４－イル）－６－モルホリン－４－イルピラゾロ［４，５－ｅ］ピリミジン－４－イル）フェニル］メトキシカルボキサミドの調製

【化２９】

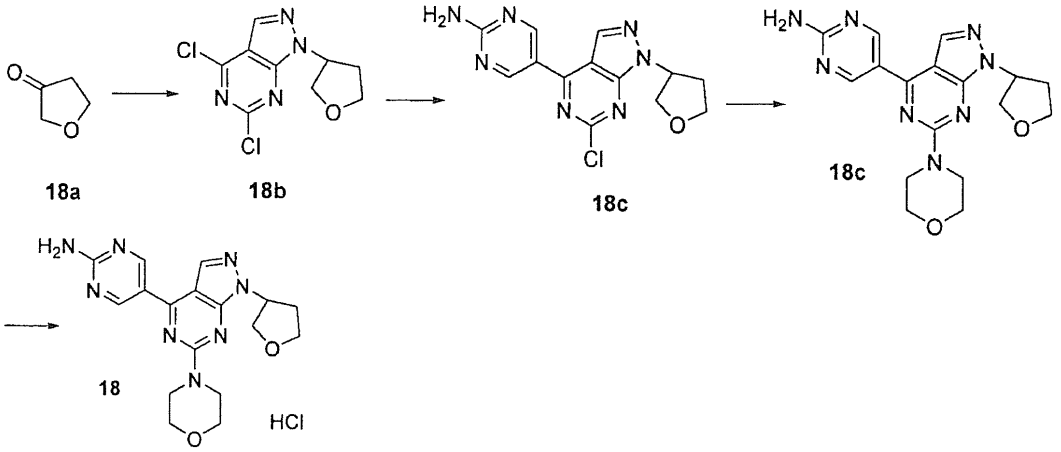



この手順は、実施例４の手順と同様であり、これにより、１７（３４０ｍｇ、６７ｇから７０．５％）を得た。$^{1}$H-NMR (300MHz, DMSO-$d_6$): δ=1.83-1.88 (m, 2H), 2.10-2.22 (m, 2H), 3.49-3.54 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.71-3.88 (m, 8H), 3.97-4.02 (m, 2H), 4.78-4.86 (m, 1H), 7.68 (d, 2H), 8.21 (d, 2H), 8.39 (s, 1H), 10.02 (s, 1H). LC-MS
$[M+H]^+$:438.2.

【０１５０】

実施形態１８：５－（６－モルホリン－４－イル－１－オキソラン－３－イルピラゾロ［４，５－ｅ］ピリミジン－４－イル）ピリミジン－２－イルアミン塩酸塩の調製

【化３０】

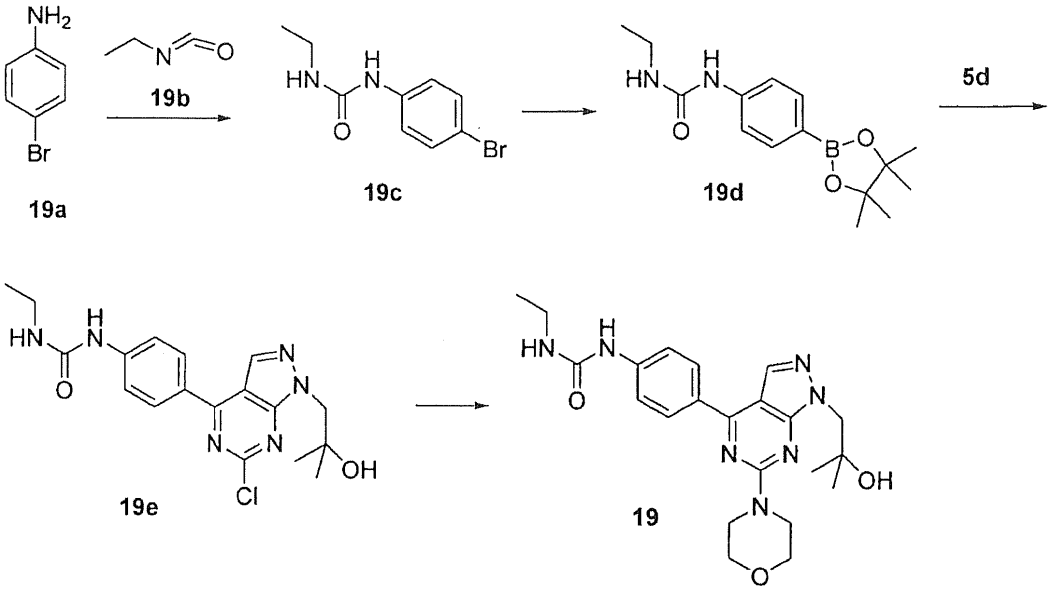



この手順は、実施例１の手順と同様であり、これにより、１８（３９０ｍｇ）を得た。$^{1}$H-NMR (300MHz, DMSO-$d_6$): δ=2.27-2.42 (m, 2H), 3.70-3.92 (m, 10H), 4.03-4.11 (m, 2H), 5.34-5.42 (m, 1H), 8.45 (s, 1H), 9.22 (s, 2H). LC-MS $[M+H]^+$:368.9.

【０１５１】

実施形態１９：（エチルアミノ）－Ｎ－｛４－［１－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）－６－モルホリン－４－イルピラゾロ［４，５－ｅ］ピリミジン－４－イル］フェニル｝カルボキサミドの調製

【化３１】




工程１：１９ａ（１０．０ｇ、５８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１００ｍＬ）溶液に、ＤＭＡＰ（７．１ｇ、５８ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（１５ｇ、１１６ｍｍｏｌ）、次いで、１９ｂ（８．２５ｇ、１１６ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を室温で３時間撹拌した後、蒸発させた。残渣をＥｔＯＡｃ／メタノール（１００：１）で粉砕し、濾過して、１９ｃ（４ｇ、２８．４％）を得た。

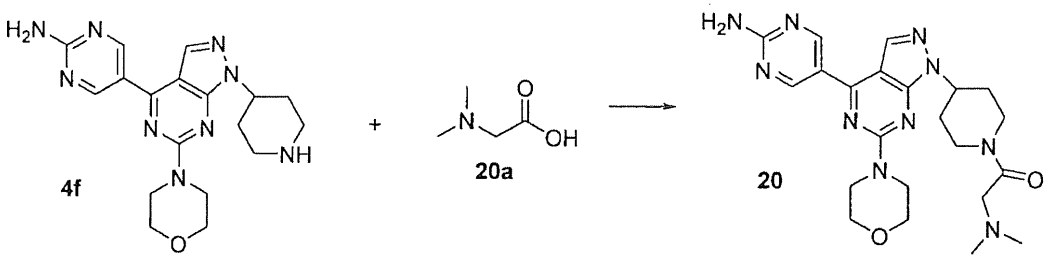
工程２：１９ｃ（２．０ｇ、８．３ｍｍｏｌ）、４，４，５，５－テトラメチル－２－（４，４，５，５－テトラメチル（１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル））－１，３，２－ジオキサボロラン（３．１ｇ、１２．２ｍｍｏｌ）およびＫＯＡｃ（３．２６ｇ、３３．２ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（４０ｍＬ）／ジオキサン（８ｍＬ）混合溶媒混合溶液を窒素で１０分間パージした後、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）$_2$Ｃｌ$_2$．ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（４０７ｍｇ、

０．５ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を還流下で一晩撹拌し、蒸発させた。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して、１９ｄ（１．２ｇ、５０％）を得た。
工程３：１９ｄ（０．５８ｇ、２ｍｍｏｌ）および５ｄ（０．５２ｇ、２ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（１５ｍＬ）／水（１５ｍＬ）混合溶媒溶液に、$Na_2CO_3$（０．４６ｇ、４ｍｍｏｌ）および$Pd(Ph_3P)_4$（１１５ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）を添加した。この混合物を窒素で３回脱気した後、５０℃で一晩加熱した。溶媒を蒸発させ、残渣をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：$CH_3OH$＝２０：１）で精製して、１９ｅ（０．２５ｇ、収率：３２％）を得た。
工程４：１９ｅ（７４ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）をモルホリン（２ｍＬ）に溶解し、８０℃まで加熱し、２時間撹拌した。この混合物を蒸発させ、残渣をエタノールで粉砕し、濾過して、１９（６４ｍｇ、収率：７７％）を得た。$^1$H-NMR (300MHz, DMSO-$d_6$): δ=1.06 (t, 3H), 1.11 (s, 6H), 3.07-3.16 (m, 2H), 3.69 (t, 4H), 3.86 (t, 4H), 4.17 (s, 2H), 4.72 (s, 1H), 6.20 (t, 1H), 7.59-7.60 (m, 2H), 8.15-8.19 (m, 2H), 8.36 (s, 1H), 8.81 (s, 1H). LC-MS $[M+H]^+$: 440.2.

【０１５２】

実施形態２０：１－｛４－［４－（２－アミノピリミジン－５－イル）－６－モルホリン－４－イルピラゾロ［５，４－ｄ］ピリミジニル］ピペリジル｝－２－（ジメチルアミノ）エタン－１－オンの調製

【化３２】

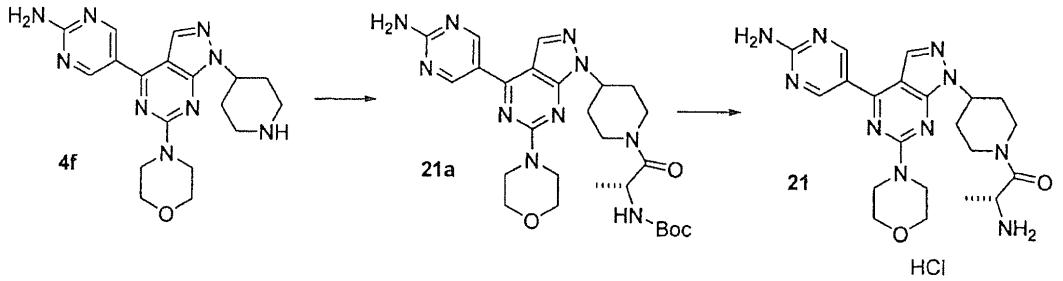



４ｆ（５３．７ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（７９ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（３６ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５ｍＬ）混合溶液を室温で０．５時間撹拌した後、２０ａ（１７．５ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を室温で２時間撹拌し、蒸発させた。残渣をメタノールで粉砕し、濾過して、２０（５３ｍｇ、収率：８１％）を得た。$^1$H-NMR (300MHz, DMSO-$d_6$): δ=1.95-1.97 (m, 3H), 2.07-2.19 (m, 1H), 2.78 (s, 6H), 2.87-2.93 (m, 1H), 3.70-3.86 (m, 10H), 4.24 (q, 2H), 4.44-4.49 (m, 1H), 4.87-4.95 (m,1H), 7.36 (s, 2H), 8.41 (s, 1H), 9.08 (s, 2H). LC-MS $[M+H]^+$:467.2.

【０１５３】

実施形態２１：（２Ｒ）－２－アミノ－１－｛４－［４－（２－アミノピリミジン－５－イル）－６－モルホリン－４－イルピラゾロ［５，４－ｄ］ピリミジニル］ピペリジル｝プロパン－１－オン塩酸塩の調製

【化３３】



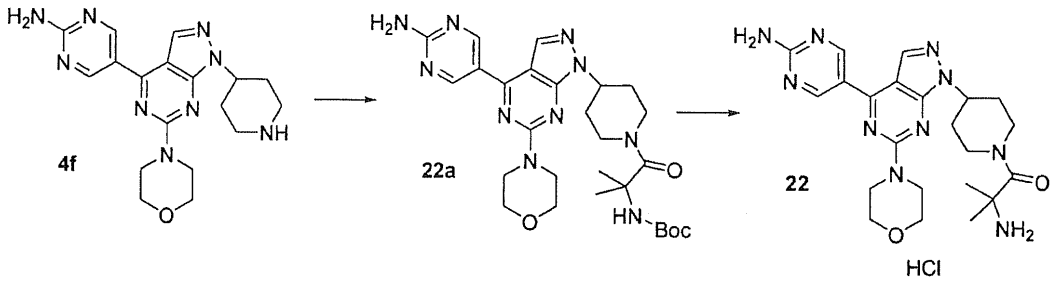

工程１：４ｆ～２１ａの手順は、４ｆ～２０の手順と同様であり、これにより、２１ａ（

８９ｍｇ、７６％）を得た。
工程２：２１ａ（８９ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５ｍＬ）溶液に、ＨＣｌ／Ｅｔ$_2$Ｏ（２．５Ｎ、１０ｍＬ）溶液を添加した。この混合物を室温で数時間撹拌した後、蒸発させて２１（９６ｍｇ）を得た。$^1$H-NMR (300MHz, DMSO-$d_6$): δ=1.21-1.39 (m, 5H), 1.90-2.11
(m, 4H), 2.91-3.01 (m, 1H), 3.70(t, 4H), 3.86 (t, 4H), 4.12-4.20 (m, 2H), 4.39-4.49 (m, 2H), 4.89-4.95 (m, 1H), 7.52 (brs, 1H), 8.16 (s, 3H), 8.42 (s, 1H), 9.11 (s, 2H). LC-MS $[M+H]^+$:453.2.

【０１５４】

実施形態２２：２－アミノ－１－｛４－［４－（２－アミノピリミジン－５－イル）－６－モルホリン－４－イルピラゾロ［５，４－ｄ］ピリミジニル］ピペリジル｝－２－メチルプロパン－１－オン塩酸塩の調製

【化３４】

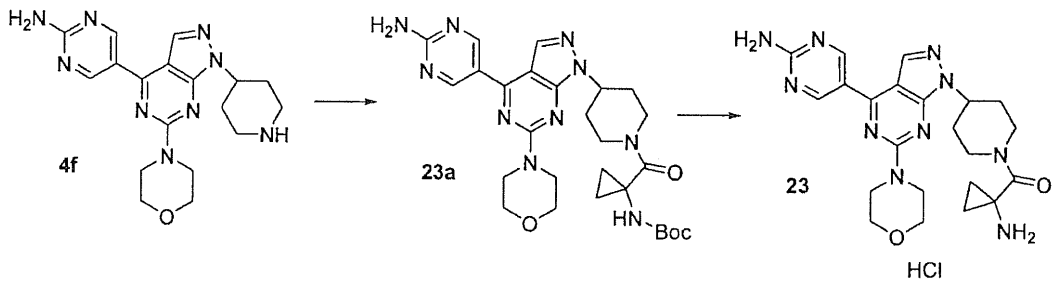



この合成は、実施例２１の合成と同様であり、これにより、２２（７１ｍｇ、７１ｃから７３％）を得た。$^1$H-NMR (300MHz, DMSO-$d_6$): δ=1.21 (s, 2H), 1.59 (s, 6H), 1.96-2.03 (m, 4H), 3.15-3.26 (m, 2H), 3.70(t, 4H), 3.85 (t, 4H), 4.29-4.36 (m, 2H),
4.86-4.97 (m, 1H), 7.48 (brs, 1H), 8.22 (s, 2H), 8.41 (s, 1H), 9.10 (s, 2H). LC-MS $[M+H]^+$:467.2.

【０１５５】

実施形態２３：アミノシクロプロピル４－［４－（２－アミノピリミジン－５－イル）－６－モルホリン－４－イルピラゾロ［５，４－ｄ］ピリミジニル］ピペリジルケトン塩酸塩の調製

【化３５】




この合成は、実施例２１の合成と同様であり、これにより、２３（５３．７ｍｇ、７１ｃから７４％）を得た。$^1$H-NMR (300MHz, DMSO-$d_6$): δ=1.03 (t, 1H), 1.17-1.21 (m, 2H), 1.33 (s, 2H), 1.94-2.10 (m, 4H), 3.14-3.22 (m, 2H), 3.40(q, 1H), 3.69-3.85 (m, 8H), 4.28-4.32 (m, 2H), 4.85-4.92 (m, 1H), 8.43 (s, 1H), 9.09 (s, 2H), 9.16 (s, 2H). LC-MS $[M+H]^+$:465.2.

【０１５６】

生化学アッセイ（例）

【０１５７】

Fabian et al.
(2005) Nature Biotechnology, vol. 23, p.329およびKaraman et al. (2008) Nature Biotechnology, vol. 26, p.127に記載されている方法でアッセイを行なう。

【０１５８】

キナーゼアッセイ。大部分のアッセイでは、キナーゼタグをつけたＴ７ファージ株を、ＢＬ２１株由来のＥ．ｃｏｌｉ宿主中で、２４ウェルブロックで同時に培養する。Ｅ．ｃｏｌｉを対数期まで培養し、凍結ストックからのＴ７ファージに感染させ（感染多重度：約０．１）、溶菌するまで（約９０分）、３２℃で振盪しながらインキュベートする。溶菌液を遠心分離し（６，０００×ｇ）、濾過して（０．２ｍｍ）、細胞残屑を除去する。残留したキナーゼをＨＥＫ－２９３細胞中で産生し、次いで、ｑＰＣＲ検出のためにＤＮＡタグをつける。ストレプトアビジンでコーティングした電磁ビーズを、室温で３０分間ビオチン化小分子リガンドで処理して、キナーゼアッセイのための親和性樹脂を生成する。結合したビーズを過剰なビオチンでブロックし、ブロッキング緩衝液（ＳｅａＢｌｏｃｋ（Ｐｉｅｒｃｅ社製）、１％ＢＳＡ、０．０５％Ｔｗｅｅｎ２０、１ｍＭのＤＴＴ）で洗浄して未結合リガンドを除去し、非特異的ファージ結合を減少させる。キナーゼ、結合した親和性ビーズおよび試験化合物を１倍の結合緩衝液（２０％ＳｅａＢｌｏｃｋ、０．１７倍のＰＢＳ、０．０５％Ｔｗｅｅｎ２０、６ｍＭのＤＴＴ）中で一緒にすることによって結合反応を組み立てる。試験化合物を１００％ＤＭＳＯ中の４０倍のストックとして調製し、直接希釈してアッセイ試料にする。全ての反応を０．０４ｍｌの最終体積で、ポリプロピレン製３８４ウェルプレートで行う。アッセイプレートを室温で１時間振盪しながらインキュベートし、親和性ビーズを洗浄緩衝液（１倍のＰＢＳ、０．０５％Ｔｗｅｅｎ２０）で洗浄する。次いで、このビーズを溶出緩衝液（１倍のＰＢＳ、０．０５％Ｔｗｅｅｎ２０、０．５ｍＭの非ビオチン化親和性リガンド）に再懸濁し、室温で３０分間振盪しながらインキュベートする。溶出液中のキナーゼ濃度をｑＰＣＲで測定する。

【０１５９】

Ambit Biosciences社（米国カリフォルニア州サンディエゴ）において、上記アッセイを用いて化合物を試験した。実施例１、４、５の化合物のＰＩ３Ｋα、β、δ、γに対する$IC_{50}$は１μＭ未満であった。

【０１６０】

ｐ１１０α、ｐ１１０β、ｐ１１０γおよびＰＩ３ＫＣ２βに対するシンチレーション近接アッセイ（ＳＰＡ）

【０１６１】

ＧＳＴタグを付けたウシｐ１１０α、ＧＳＴタグを付けたヒトｐ１１０β、Ｈｉｓタグを付けたｐ１１０γ、およびＧｌｕタグを付けたＰＩ３ＫＣ２βをＳｆ９／バキュロウイルス系で発現させ、融合タンパク質として精製した。試験化合物をＤＭＳＯ（０．５μＬ）に溶解し、各酵素を２５μＬの緩衝液（ｐ１１０α、β、γアッセイ：２０ｍＭのＴｒｉｓ－ＨＣｌ（ｐＨ７．４）、１６０ｍＭのＮａＣｌ、２ｍＭのジチオスレイトール、３０ｍＭの$MgCl_2$、０．４ｍＭのＥＤＴＡ、０．４ｍＭのＥＧＴＡ、ＰＩ３ＫＣ２βアッセイ：２０ｍＭのＴｒｉｓ－ＨＣｌ（ｐＨ７．４）、１６０ｍＭのＮａＣｌ、２ｍＭのジチオスレイトール、５ｍＭの$MgCl_2$、１５ｍＭの$CaCl_2$、０．４ｍＭのＥＤＴＡ）中で混合した。次いで、この混合物に、１μｇのＰＩ（Ｓｉｇｍａ社製）、０．１２５μＣｉ［γ－$^{33}$Ｐ］ＡＴＰ（Amersham Pharmacia社製）、および２μＭの放射標識していないＡＴＰ（Ｓｉｇｍａ社製）を加えた５ｍＭのＴｒｉｓ－ＨＣｌ（２５μＬ）を添加して反応を開始した。反応を室温で１２０分間進行させた後、１５０μＬのＰＢＳに入れた０．２ｍｇのコムギ胚芽凝集素でコーティングしたＳＰＡビーズ（Ａｍｅｒｓｈａｍ社製）を添加した。この混合物を５分間放置した後、３００ｇで２分間遠心分離した。ＴｏｐＣｏｕｎｔ（Ｐａｃｋａｒｄ社製）を用いて放射能を測定する。

【０１６２】

ｍＴＯＲに対するＺ’－ＬＹＴＥ（登録商標）生化学アッセイ

ｍＴＯＲキナーゼ活性をInvitrogen Corp社（米国ウィスコンシン州マディソン）のＺ’－ＬＹＴＥ（登録商標）生化学アッセイによって評価した。化合物１、４、５のＩＣ$_{50}$は１μＭ未満であった。

【０１６３】

細胞アッセイ：

【０１６４】

増殖アッセイ

【０１６５】

細胞（Ｕ８７－ＭＧ、Ａ３７５、ＨｅＬａ、Ａ５４９、ＭＣＦ７およびMCF7 ADR-res）を１０％ウシ胎仔血清およびストレプトマイシン／ペニシリンを含むＤＭＥＭ中で培養する。試験化合物の溶液（１μＬ）を９６ウェル培養皿に滴下し、次いで、細胞（１×１０$^{4}$）／１００μＬを添加する。４６時間のインキュベーション後、１０μＬのアラマーブルー試薬を各ウェルに添加した。２時間後、Ｆｌｕｏｓｔａｒを用いて５４４／５９０ｎｍの励起／蛍光波長を測定する。

【国際調査報告】

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.
**PCT/US2009/006071**

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

***C07D 413/04(2006.01)i, C07D 413/02(2006.01)i, C07D 487/04(2006.01)i, C07D 487/02(2006.01)i, C07D 265/30(2006.01)i, C07D 407/14(2006.01)i, C07D 403/14(2006.01)i, A61K 31/5375(2006.01)i, A61K 31/519(2006.01)i, A61P 35/00(2006.01)i***

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 413/04; A61K 31/5377; A61P 9/00; C07D 265/04; C07D 413/14; C07D 487/04

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

Korean utility models and applications for utility models
Japanese utility models and applications for utility models

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

eKOMPASS(KIPO internal), STN(Registry, CA), Google

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| Y | US 2008-0234262 A1 (ZASK ARIE et al.) 25 September 2008<br>See | 1-13 |
| A | US 2008-0039459 A1 (SLOUGH A.F., et al.) 14 February 2008<br>See the abstract and tables | 1-13 |
| A | US 5502187 A1 (AYER; DONALD E. et al.) 26 March 1996<br>See example 40 at column 38 | 1-13 |
| Y | KNIGHT,Z.A., et al.,`Chemically targeting the PI3K family`,Biochemical Society Transaction, 2007, Vol.35, Part2, pages 245-249<br>See the Figure 1 at page 247 | 1-13 |

☐ 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 application or patent 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 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 |
|---|---|
| 07 JULY 2010 (07.07.2010) | **09 JULY 2010 (09.07.2010)** |

| Name and mailing address of the ISA/KR | Authorized officer |
|---|---|
| Korean Intellectual Property Office<br>Government Complex-Daejeon, 139 Seonsa-ro, Seo-gu, Daejeon 302-701, Republic of Korea<br>Facsimile No. 82-42-472-7140 | KIM, Hee Jin<br>Telephone No. 82-42-481-8162 |

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2009)

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.
**PCT/US2009/006071**

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 14~18
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 14~18 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Search Authority is not required, under Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required addtional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**
Information on patent family members

International application No.
**PCT/US2009/006071**

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---|---|---|
| US 2008-0234262 A1 | 25.09.2008 | AR065812A1 | 01.07.2009 |
| | | AU 2008-228964 A1 | 25.09.2008 |
| | | CA 2681501-A1 | 25.09.2008 |
| | | CL8152008A1 | 30.05.2008 |
| | | EP 2078021 A2 | 15.07.2009 |
| | | WO 2008-115974 A2 | 25.09.2008 |
| | | WO 2008-115974 A2 | 25.09.2008 |
| | | WO 2008-115974 A3 | 18.12.2008 |
| US 2008-0039459 A1 | 14.02.2008 | AR060632A1 | 02.07.2008 |
| | | AU 2007-243466 A1 | 08.11.2007 |
| | | CA 2650295-A1 | 08.11.2007 |
| | | CN 101511840 A | 19.08.2009 |
| | | EP 2046799 A1 | 15.04.2009 |
| | | JP 2009-535335 T | 01.10.2009 |
| | | KR20090024682A | 09.03.2009 |
| | | MX2008013583A | 31.10.2008 |
| | | NO20084927A | 23.01.2009 |
| | | US 2008-039459 A1 | 14.02.2008 |
| | | WO 2007-127183 A1 | 08.11.2007 |
| | | WO 2007-127183 A1 | 08.11.2007 |
| | | ZA200810023A | 26.08.2009 |
| US 5502187 A1 | 26.03.1996 | EP 0633886 A1 | 10.09.1997 |
| | | EP 0633886 B1 | 18.10.2000 |
| | | JP 08-502721 A | 26.03.1996 |
| | | KR 10-0284473 B1 | 02.04.2001 |
| | | WO 93-20078 A1 | 14.10.1993 |

フロントページの続き

| (51)Int.Cl. | | F I | | テーマコード（参考） |
|---|---|---|---|---|
| *Ａ６１Ｐ　9/00* | *(2006.01)* | Ａ６１Ｐ | 43/00　１１１ | |
| *Ａ６１Ｐ　31/12* | *(2006.01)* | Ａ６１Ｐ | 35/00 | |
| *Ａ６１Ｐ　29/00* | *(2006.01)* | Ａ６１Ｐ | 9/00 | |
| *Ａ６１Ｐ　25/00* | *(2006.01)* | Ａ６１Ｐ | 31/12 | |
| *Ａ６１Ｐ　3/00* | *(2006.01)* | Ａ６１Ｐ | 29/00 | |
| | | Ａ６１Ｐ | 25/00 | |
| | | Ａ６１Ｐ | 3/00 | |

(81)指定国　AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,SE,SI,SK,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,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(72)発明者　リー，ジーガン
中華人民共和国，２０１２０３，シャンハイ，３３２　エジソン　ロード

Ｆターム(参考) 4C050 AA01 BB04 BB05 CC08 EE03 EE04 FF05 GG01 HH04
4C072 MM10 UU01
4C086 AA01 AA02 AA03 CB05 CB06 CB22 MA01 MA04 NA14 ZA02
ZA36 ZB07 ZB11 ZB26 ZB33 ZC21