

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5479346号
(P5479346)

(45) 発行日 平成26年4月23日 (2014. 4. 23)

(24) 登録日 平成26年2月21日 (2014. 2. 21)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 473/32 (2006. 01)**A 6 1 K 31/5377 (2006. 01)****A 6 1 P 43/00 (2006. 01)****A 6 1 P 35/00 (2006. 01)****A 6 1 P 35/02 (2006. 01)**

C O 7 D 473/32 C S P

A 6 1 K 31/5377

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02

請求項の数 15 (全 81 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2010-527915 (P2010-527915)
 (86) (22) 出願日 平成20年10月3日 (2008. 10. 3)
 (65) 公表番号 特表2010-540625 (P2010-540625A)
 (43) 公表日 平成22年12月24日 (2010. 12. 24)
 (86) 国際出願番号 PCT/SG2008/000379
 (87) 国際公開番号 W02009/045175
 (87) 国際公開日 平成21年4月9日 (2009. 4. 9)
 審査請求日 平成23年10月3日 (2011. 10. 3)
 (31) 優先権主張番号 60/977, 720
 (32) 優先日 平成19年10月5日 (2007. 10. 5)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 61/075, 532
 (32) 優先日 平成20年6月25日 (2008. 6. 25)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 513000780
 ベラステム・インコーポレーテッド
 Verastem, Inc.
 アメリカ合衆国、マサチューセッツ O2
 142、ケンブリッジ、ファースト・スト
 リート 215、スイート 440
 (74) 代理人 110001508
 特許業務法人 津国
 (74) 代理人 100078662
 弁理士 津国 肇
 (74) 代理人 100131808
 弁理士 柳橋 泰雄
 (74) 代理人 100119079
 弁理士 伊藤 佐保子

最終頁に続く

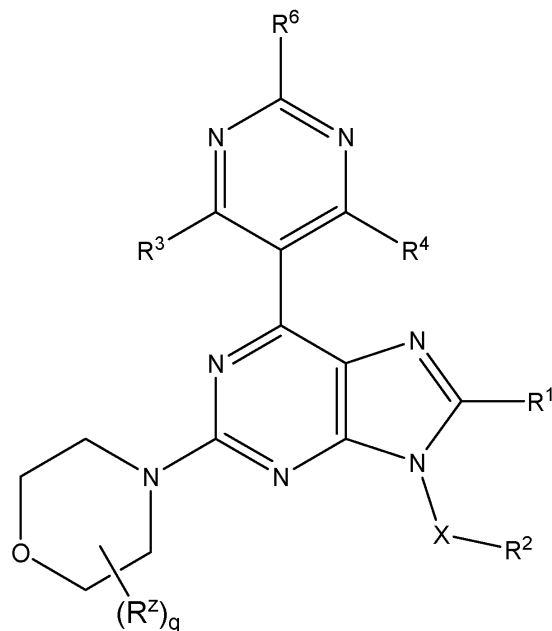
(54) 【発明の名称】 ピリミジン置換プリン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I)

【化 37】



式 (I)

[式中、

R^1 は、H、ハロゲン及び場合により置換されている $C_1 - C_6$ アルキルからなる群より選択され；

R^2 は、H、ハロゲン、OH、 NO_2 、CN、 NH_2 、場合により置換されている $C_1 - C_{12}$ アルキル、場合により置換されている $C_2 - C_{12}$ アルケニル、場合により置換されている $C_2 - C_{12}$ アルキニル、場合により置換されている $C_2 - C_{12}$ ヘテロアルキル、場合により置換されている $C_3 - C_{12}$ シクロアルキル、場合により置換されている $C_3 - C_{12}$ シクロアルケニル、場合により置換されている $C_2 - C_{12}$ ヘテロシクロアルキル、場合により置換されている $C_2 - C_{12}$ ヘテロシクロアルケニル、場合により置換されている $C_6 - C_{18}$ アリール、場合により置換されている $C_1 - C_{18}$ ヘテロアリール、場合により置換されている $C_1 - C_{12}$ アルコキシ、場合により置換されている $C_2 - C_{12}$ アルケニルオキシ、場合により置換されている $C_2 - C_{12}$ アルキニルオキシ、場合により置換されている $C_2 - C_{10}$ ヘテロアルコキシ、場合により置換されている $C_3 - C_{12}$ シクロアルコキシ、場合により置換されている $C_3 - C_{12}$ シクロアルケニルオキシ、場合により置換されている $C_2 - C_{12}$ ヘテロシクロアルコキシ、場合により置換されている $C_2 - C_{12}$ ヘテロシクロアルケニルオキシ、場合により置換されている $C_6 - C_{18}$ アリールオキシ、場合により置換されている $C_1 - C_{18}$ ヘテロアリールオキシ、場合により置換されている $C_1 - C_{12}$ アルキルアミノ、 SR^8 、 SO_3H 、 $SO_2NR^8R^9$ 、 SO_2R^8 、 $SONR^8R^9$ 、 SOR^8 、 COR^8 、 $COOH$ 、 $COOR^8$ 、 $CONR^8R^9$ 、 NR^8COR^9 、 NR^8COOR^9 、 $NR^8SO_2R^9$ 、 $NR^8CONR^8R^9$ 、 NR^8R^9 、及びアシルからなる群より選択され；

R^3 、及び R^4 は、それぞれ独立してH、F、Cl、Br、OH、場合により置換されている $C_1 - C_6$ アルキル、 OR^8 、 $OCOR^8$ 、 CH_2OH 、 NH_2 、 NR^8R^9 、 NR^8COR^9 、及び $NR^8SO_2R^9$ からなる群より選択され；

R^6 は、H、OH、 OR^8 、 $OCOR^8$ 、 CH_2OH 、 NH_2 、 NR^8R^9 、 NR^8COR^9 、及び $NR^8SO_2R^9$ からなる群より選択され；又は

R^8 及び R^9 は、それらが結合している原子と一緒に、場合により置換されている環状部分を形成し；

それぞれの R^8 及び R^9 は、独立して、H、場合により置換されている $C_1 - C_{12}$

アルキル、場合により置換されている $C_2 - C_{12}$ アルケニル、場合により置換されている $C_2 - C_{12}$ アルキニル、場合により置換されている $C_2 - C_{10}$ ヘテロアルキル、場合により置換されている $C_3 - C_{12}$ シクロアルキル、場合により置換されている $C_3 - C_{12}$ シクロアルケニル、場合により置換されている $C_2 - C_{12}$ ヘテロシクロアルキル、場合により置換されている $C_2 - C_{12}$ ヘテロシクロアルケニル、場合により置換されている $C_6 - C_{18}$ アリール、及び場合により置換されている $C_1 - C_{18}$ ヘテロアリールからなる群より選択され；

それぞれの R^2 は、独立して、 $C_1 - C_6$ アルキル、ハロ - $C_1 - C_6$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ $C_1 - C_6$ アルキル、シアノ $C_1 - C_6$ アルキル、アミノ $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルキルアミノ $C_1 - C_6$ アルキル、及びジ ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ $C_1 - C_6$ アルキルからなる群より選択され；

q は、0、1、2、3、及び4からなる群より選択される整数であり；

X は、式 $(CR^{10})_m$ の基であり；

それぞれの R^{10} は、独立して、H 及び場合により置換されている $C_1 - C_6$ アルキルからなる群より選択され；

m は、0、1、2、3、及び4からなる群より選択される整数である；

で示される化合物又はそれらの薬学的に許容される塩。

【請求項2】

q が0である、請求項1記載の化合物。

【請求項3】

R^3 がHである、請求項1～2のいずれか一項記載の化合物。

【請求項4】

R^4 がHである、請求項1～3のいずれか一項記載の化合物。

【請求項5】

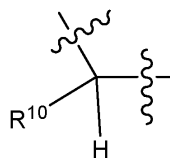
m が、0、1、及び2からなる群より選択される、請求項1～4のいずれか一項記載の化合物。

【請求項6】

m が1であり、一つの R^{10} が、Hであり、 X が、

式：

【化38】



(式中、 R^{10} は、請求項1に定義したとおりである)

で示される基である、請求項1～5のいずれか一項記載の化合物。

【請求項7】

R^{10} が、H、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、及びブチルからなる群より選択される、請求項1～6のいずれか一項記載の化合物。

【請求項8】

R^1 がHである、請求項1～7のいずれか一項記載の化合物。

【請求項9】

R^6 が NH_2 である、請求項1～8のいずれか一項記載の化合物。

【請求項10】

R^2 が、H、シアノ、場合により置換されている $C_1 - C_{12}$ アルキル、場合により置換されている $C_2 - C_{12}$ アルケニル、場合により置換されている $C_2 - C_{12}$ ヘテロアルキル、場合により置換されている $C_3 - C_{12}$ シクロアルキル、場合により置換されている $C_2 - C_{12}$ ヘテロシクロアルキル、場合により置換されている $C_6 - C_{18}$ アリー

10

20

30

40

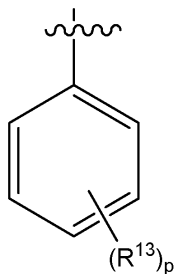
50

ル、及び場合により置換されている $C_1 - C_{18}$ ヘテロアリールからなる群より選択される、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 11】

場合により置換されている $C_6 - C_{18}$ アリールが、
式：

【化 40】



10

[式中、

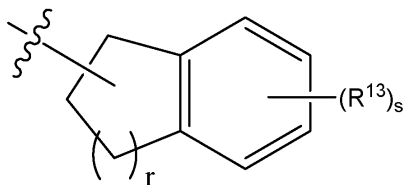
p は、0、1、2、3、4、及び 5 からなる群より選択される整数であり；

それぞれの R^{13} は、独立して、H、ハロゲン、OH、 NO_2 、CN、 NH_2 、場合により置換されている $C_1 - C_{12}$ アルキル、場合により置換されている $C_2 - C_{12}$ アルケニル、場合により置換されている $C_2 - C_{12}$ アルキニル、場合により置換されている $C_2 - C_{12}$ ヘテロアルキル、場合により置換されている $C_3 - C_{12}$ シクロアルキル、場合により置換されている $C_1 - C_{12}$ ヘテロシクロアルキル、場合により置換されている $C_2 - C_{12}$ ヘテロシクロアルケニル、場合により置換されている $C_6 - C_{18}$ アリール、場合により置換されている $C_1 - C_{18}$ ヘテロアリール、場合により置換されている $C_1 - C_{12}$ アルコキシ、場合により置換されている $C_2 - C_{12}$ アルケニルオキシ、場合により置換されている $C_2 - C_{12}$ アルキニルオキシ、場合により置換されている $C_2 - C_{10}$ ヘテロアルコキシ、場合により置換されている $C_3 - C_{12}$ シクロアルコキシ、場合により置換されている $C_3 - C_{12}$ シクロアルケニルオキシ、場合により置換されている $C_2 - C_{12}$ ヘテロシクロアルコキシ、場合により置換されている $C_2 - C_{12}$ ヘテロシクロアルケニルオキシ、場合により置換されている $C_6 - C_{18}$ アリールオキシ、場合により置換されている $C_1 - C_{18}$ ヘテロアリールオキシ、場合により置換されている $C_1 - C_{12}$ アルキルアミノ、 SR^8 、 SO_3H 、 SO_2NH_2 、 SO_2R^8 、 $SONH_2$ 、 SOR^8 、 COR^8 、 $COOH$ 、 $COOR^8$ 、 $CONR^8R^9$ 、 NR^8COR^9 、 NR^8COOR^9 、 $NR^8SO_2R^9$ 、 $NR^8CONR^8R^9$ 、 NR^8R^9 、及びアシルからなる群より選択され；

R^8 及び R^9 は、請求項 1 に定義したとおりである]

で示される基であるか、又は場合により置換されている $C_6 - C_{18}$ アリールが、
式：

【化 41】



40

[式中、

R^{13} は、上記で定義したとおりであり；

s は、0、1、2、3 及び 4 からなる群より選択される整数であり；

r は、0、1、2、及び 3 からなる群より選択される整数である]

50

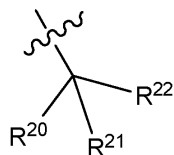
で示される基である、請求項 10 記載の化合物。

【請求項 12】

R^{20} が、

式：

【化 42】



10

(式中、 R^{20} 、 R^{21} 及び R^{22} は、それぞれ独立して、H、Cl、Br、F、OH、 NO_2 、CN、 NH_2 、場合により置換されている $C_1 - C_{12}$ アルキル、場合により置換されている $C_2 - C_{12}$ ヘテロアルキル、場合により置換されている $C_3 - C_{12}$ シクロアルキル、場合により置換されている $C_2 - C_{12}$ ヘテロシクロアルキル、場合により置換されている $C_6 - C_{18}$ アリール、及び場合により置換されている $C_1 - C_{18}$ ヘテロアリールからなる群より選択され；又は、 R^{20} 、 R^{21} 及び R^{22} の任意の 2 個以上の基は、それらが結合している原子と一緒に、環状部分を形成する)

で示される、場合により置換されている $C_1 - C_{12}$ アルキル基である、請求項 10 記載の化合物。

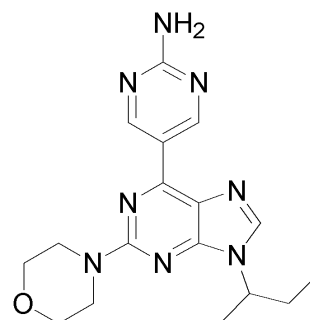
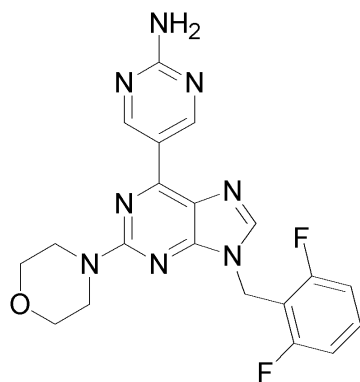
20

【請求項 13】

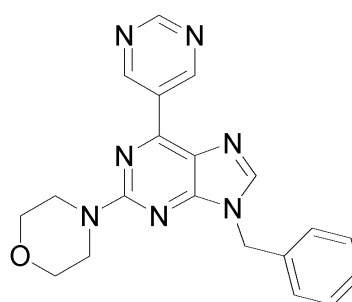
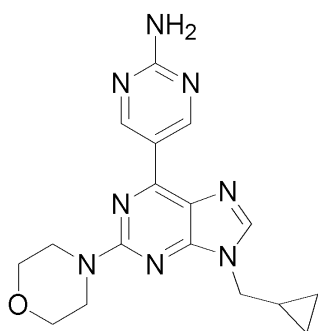
R^{20} が、メチル、エチル、イソプロピル、プロピル、3、3 - ジメチル - プロピル、シクロプロピル、シクロペンチル、3 - メチルシクロペンチル、シクロヘキシル、4 - メチルシクロヘキシル、ブチル、sec - ブチル、イソブチル、3、3 - ジメチル - ブチル、2 - エチル - ブチル、ペンチル、ペンタ - 4 - エニル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、シアノ、メトキシメチル、ブトキシメチル、t - ブトキシメチル、及びテトラヒドロフラン - 3 - イルからなる群より選択される、請求項 10 記載の化合物。

【請求項 14】

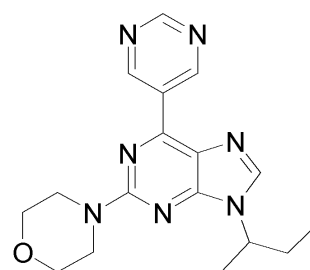
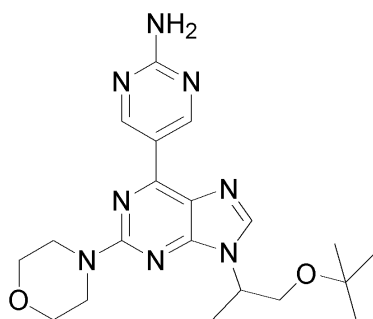
【化 4 3】



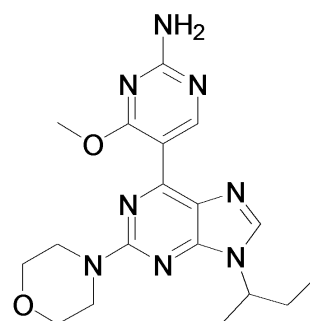
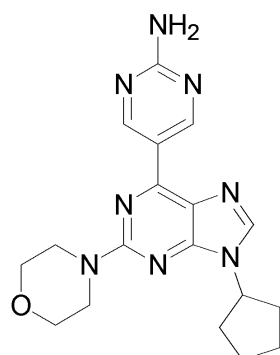
10



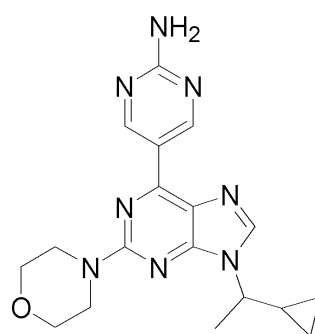
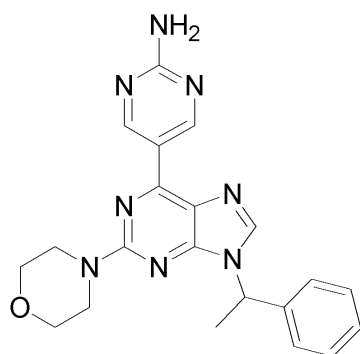
20



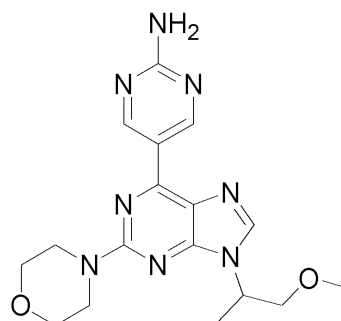
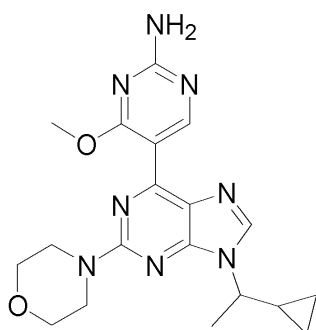
30



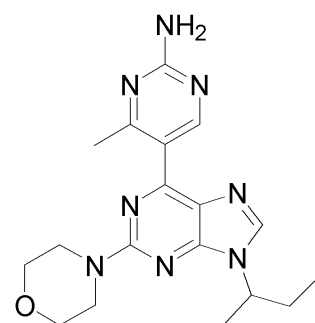
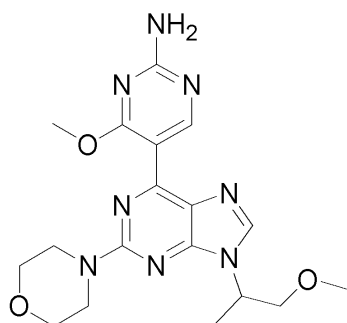
40



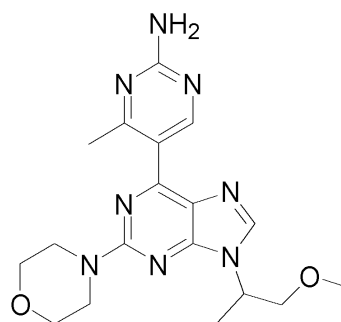
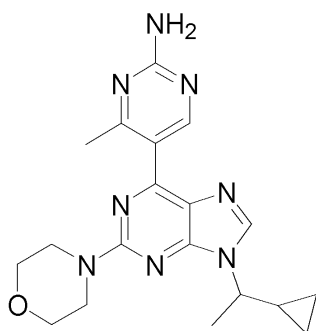
10



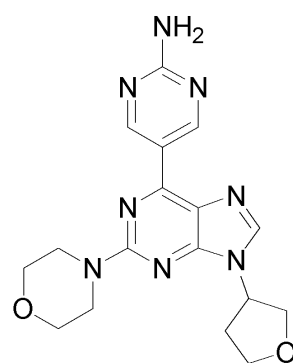
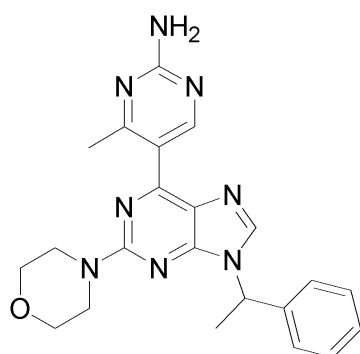
20

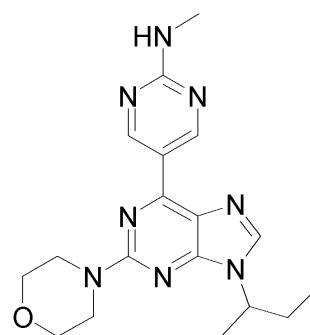
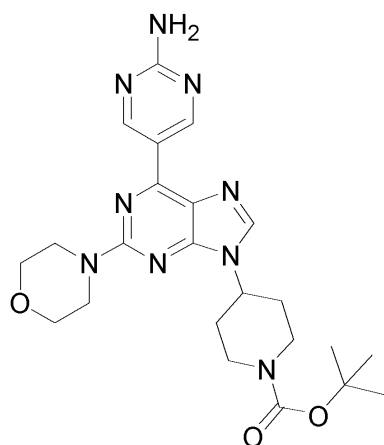


30

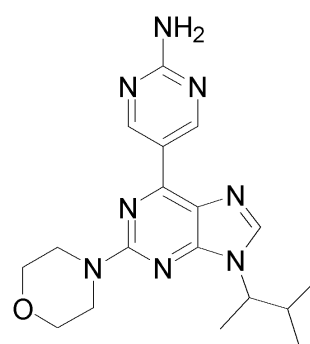
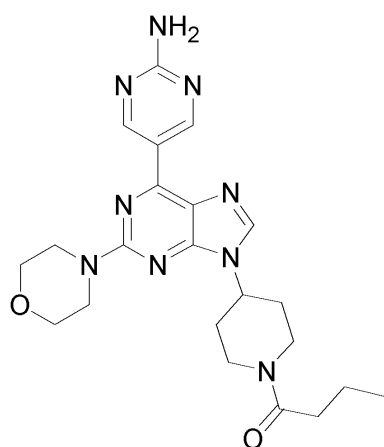


40

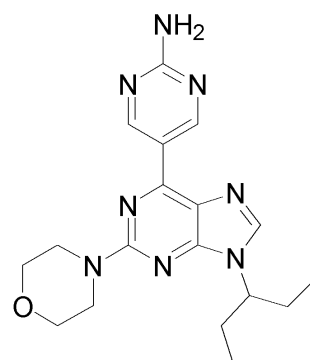
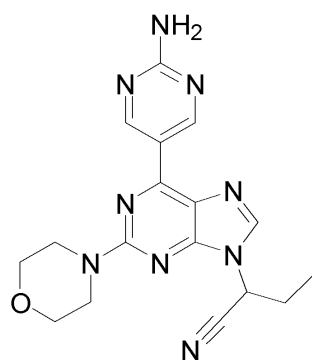




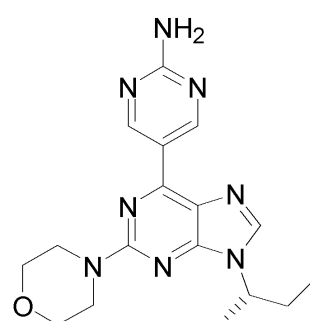
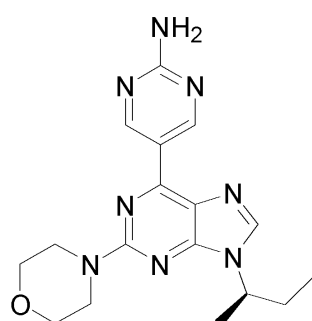
10



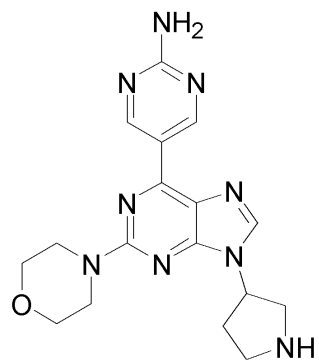
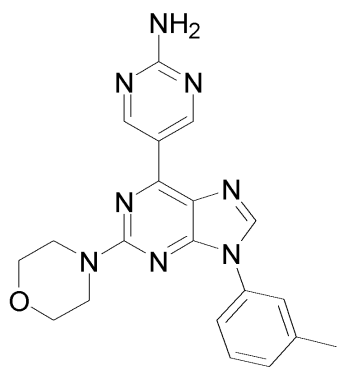
20



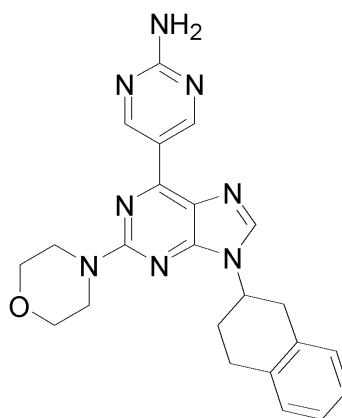
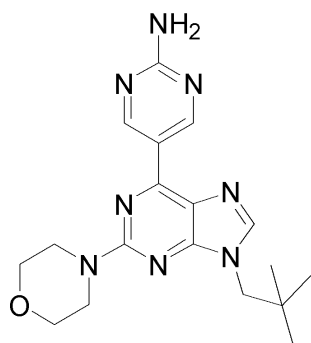
30



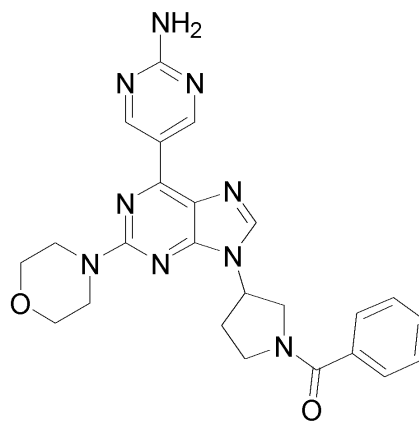
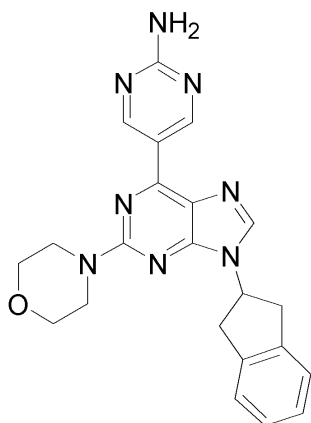
40



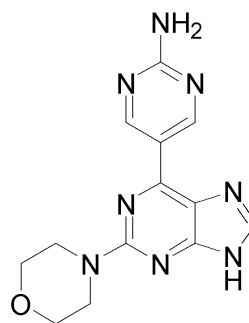
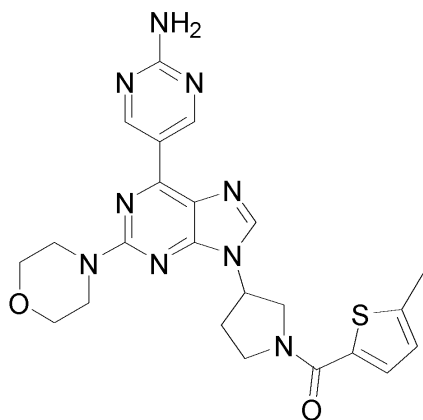
10



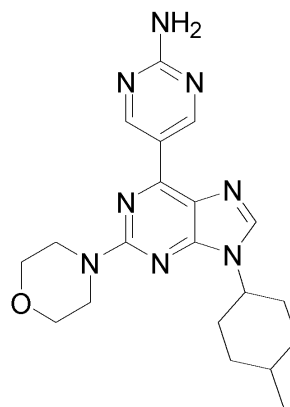
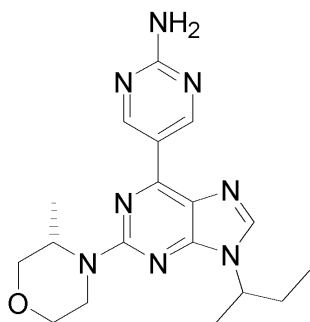
20



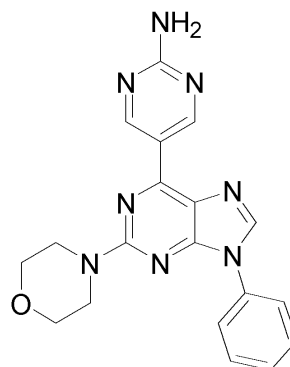
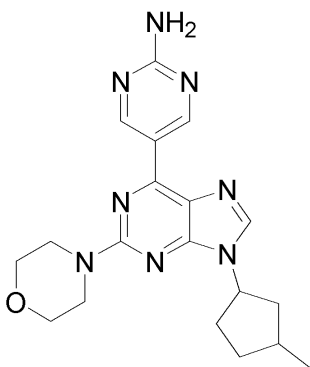
30



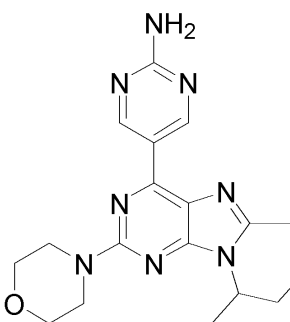
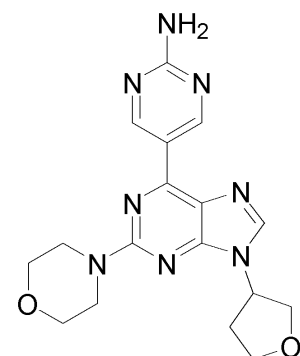
40



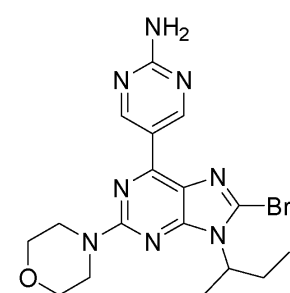
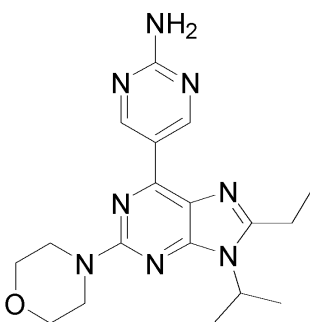
10



20



30



40

からなる群より選択される、請求項 1 記載の化合物あるいはそれらの薬学的に許容される塩。

【請求項 15】

1 個の請求項 1 ~ 14 のいずれか一項記載の化合物ならびに薬学的に許容される希釈剤、賦形剤又は担体を含む医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

50

本発明は、キナーゼ阻害剤として有用であるプリン化合物に関する。より詳細には、本発明は、2 - (モルホリン - 4 - イル)、6 - (ピリミジン - 5 - イル)置換プリン誘導体、それらの調製方法、これらの化合物を含有する医薬組成物及びある種のキナーゼ関連障害 / 疾患の処置におけるこれらの化合物の使用に関する

【背景技術】

【0002】

キナーゼ阻害剤に関する探究は、有用な薬学的活性物質の開発のための実り多い領域であることが判明している。ホスホトランスフェラーゼとしても知られているキナーゼは、リン酸化と呼ばれる過程で高エネルギー供与体分子 (例えば ATP) から特定の標的分子 (通常基質と呼ばれている) ヘリン酸基を転移させる酵素である。キナーゼの最も大きな群の1つは、特異的なタンパク質の活性に作用しそれを変更するタンパク質キナーゼである。

10

【0003】

この活性の結果、これらのキナーゼは、多数の細胞過程、例えばシグナル伝達に関与し、代謝における生化学的反応に対して細胞を刺激する。ある種の細胞シグナル伝達過程は、多数の医学的病状において重要であることとして関係づけ、それ故に、特定の細胞シグナル伝達過程の効果的な阻害は、進行するこれらの病状を抑える可能性を提供する。したがって、キナーゼは、キナーゼ阻害剤の提供が、制御されるべき特定のシグナル伝達過程を潜在的に可能にして、ある種の医学的病状の制御を導くために、医化学者のための魅力的な目標となる。

20

【0004】

身体における望ましくない医学的病状に係るキナーゼの1つのファミリーは、キナーゼのホスホイノシチド3 - キナーゼ (PI3) ファミリーであり、それらは、広い範囲の細胞的事象、例えば、細胞移動、細胞増殖、発癌性形質転換、細胞生存、情報変換及びタンパク質の細胞内移動に関与する。近頃、キナーゼのこのファミリーは、増殖性疾患 (例えば、癌、免疫及び炎症性疾患、過剰な新血管形成及び移植片拒絶反応により助長される疾患) のような一連の適応症の治療法の開発を目的とする多くの研究の焦点となっている。

【0005】

ホスホイノシチド3 - キナーゼ (PI3K) ファミリーは、ホスファチジルイノシトール、すなわち、「第二のメッセンジャー」を生成する一群の酵素である。これらの脂質は、続いて、広範囲の生理学的過程に関与する。哺乳類の細胞において、大きなPI3Kファミリーは、それぞれが分子構造及び基質特異性に関してそれ自身の特徴を有する、I、II、及びIIIと称される3つのクラスに分類されている。クラスI PI3Kの好ましいインピボ基質は、ホスファチジルイノシトール - 4, 5ビスリン酸であり、それは、リン酸化されて、ホスファチジルイノシトール - 3, 4, 5トリスリン酸を生成する。これらは、クラスIA及びIB PI3Ksにさらに細分される。クラスIA酵素は、「調節」サブユニット (p85、p85又はp55) のいずれか1個と複合体を形成する「触媒」サブユニット (p110、p110、又はp110) のいずれか1個からなる。唯一のクラスIB PI3K酵素が存在するが、これはp110触媒サブユニット及びp101調節サブユニットで構成されている。また、3つのクラスII PI3K (CII、CII、及びCII) 及び1つのクラスIII PI3K (Vps34) が存在する。クラスI PI3Kは、このファミリーの一番理解されている構成員であり、多くの成長因子によって開始されるいろいろなシグナルを統合する細胞間シグナル伝達の多重ネットワークの重要な存在である。クラスIA酵素は、チロシンキナーゼ (例えば、成長因子レセプター)、抗原レセプター、及びサイトカインレセプターにより活性化されるが、一方で、クラスIB酵素は、「Gタンパク質結合レセプター」(GPCRs) により活性化される。活性化に応じて、PI3Kは、個々の情報変換経路中の特異タンパク質に結合して活性化する脂質第二メッセンジャーを生成する。この情報変換経路は、ホスファターゼ酵素、特に癌遺伝子PTENがPI3K脂質第二メッセンジャーを脱リン酸化するまで活性で

30

40

50

ある。

【0006】

P I 3 K シグナル変換経路は、細胞周期の進行、分化、転写、翻訳及びアポトーシスを
含む広範囲の生理学的過程の調節を介して細胞成長及び生存の多くの曲面に不可欠である
。P I 3 K 経路の本質的活性化は、多種多様の癌の原因及び進行の両方にかかわっており
、現在、P I 3 K シグナル伝達が、癌においてしばしば調節がきかなくなることを結論的
に実証する急速に蓄積されつつある一群の証拠がある。P I 3 K シグナル伝達の調節解除
は、2つの異なる機構（メカニズム）で起きると考えられる。第1のものは、活性化遺伝
子の突然変異、増幅、及びP I 3 K 又はP I 3 K を活性化する上流レセプターの過剰発現
をもたらすP I 3 K シグナル伝達の増加である。例えば、P I 3 K 触媒サブユニットは
、卵巣癌及び子宮頸癌中において増幅され、そして過剰発現される。同様に、P I 3 K を
活性化する上流レセプターであるチロシンキナーゼは、通常突然変異し、増幅され、過剰
発現（例えば、乳癌、卵巣癌及び肺癌中のE G F R）される。

10

【0007】

加えて、P I 3 K の下流にあるエフェクターの活性化はまた、P I 3 K 経路の調節解除
を助長することができ、例えば、A k t / P K B （タンパク質キナーゼB）は、なかでも
、乳癌、膵臓癌及び卵巣癌において過剰発現して、活性化される。また、P I 3 K 活性化
に関与するR a s ファミリーの構成員は、例えば、結腸直腸癌及び膵臓癌において頻繁に
突然変異する。P I 3 K 調節解除の第二のメカニズムは、多くの侵襲性の脳腫瘍、子宮内
膜癌及び乳癌、及び黒色腫において起きる腫瘍抑制因子であるホスファターゼP T E N の
喪失に関係している。

20

【0008】

キナーゼのP I 3 ファミリーにより媒介される1つの特異的細胞シグナル伝達経路は、
ホスファチジルイノシトール3 - キナーゼ（P I 3 K）/ A k t 経路である。この経路は
、細胞生存の媒介に決定的に関与しており、成長因子レセプターであるチロシンキナーゼ
（R T K s）の下流にある主要なシグナル伝達要素である。成長因子R T K は、p 8 5 調
節サブユニット及びp 1 1 0 触媒サブユニットで構成されたヘテロダイマーであるクラス
- I A P I 3 K にかかわっている。低分子量のG T P a s e R a s はまた、p 1 1 0 に
直接結合することによりP I 3 K を強化し活性化することができる。細胞膜において、P
I 3 K は、脂質第二メッセンジャーであるホスファチジルイノシトール - 3 , 4 , 5 - 三
リン酸塩（P I P 3）の生成を触媒する。その後、P I P 3 は、それらのプレクストリン
相同（P H）ドメインに結合することを介してその他の下流分子、特にセリン - トレオ
ニンキナーゼA k t 及びP D K 1 を生成する。膜において、A k t は、P D K 1 によるそ
の活性化ループにおけるトレオニン3 0 8 でのリン酸化を通じて部分的に活性化される。
A k t のC 末端におけるセリン4 7 3 でのさらなるリン酸化は、その完全活性化をもたら
す。A k t は、次に、広範囲の標的タンパク質を次々に調節し、その1つが、ラパマイシ
ンの哺乳類標的（m T O R として一般に知られている）である。細胞におけるP I P 3 の
レベルは、厳格に調節されて、いくつかの脂質ホスファターゼが、それを迅速に除去する
ように作用する。特に興味深いのは、P I P 3 をP I P 2 に戻す変換をし、したがって、
P I 3 K シグナル伝達を遮断するホスファターゼP T E N である。P I 3 K - A k t シグ
ナル伝達経路は、腫瘍形成に重要である細胞増殖、生存、成長、及び運動 - 過程を含む多
くの正常細胞過程を調節する。

30

40

【0009】

腫瘍形成におけるP I 3 K / A k t 経路の役割もまた鋭意研究されており、殆んどの経
路要素の突然変異すなわち変異発現は、多くの癌に広く関与している。p 1 1 0 の遺伝子
増幅は、ヒト卵巣癌のいくつかの症例において見られ、A k t の増幅は、卵巣癌、乳癌、
及び結腸癌において見られる。加えて、p 8 5 における突然変異の活性化は、卵巣癌及び
結腸癌において確認されている。最も重要なことには、P T E N は、ヒトにおいて主要な
腫瘍抑制因子として確認されており、P T E N 遺伝子における機能喪失突然変異は、散発
性膠芽細胞腫、黒色腫、前立腺癌、及び子宮内膜癌の間では極めて一般的であり、乳房の

50

腫瘍、肺癌、及びリンパ腫の有意な割合がまた、P T E N突然変異を伴っている。かくて、さまざまなメカニズムを経て、高い割合のヒトの癌は、活性化されたP I 3 Kシグナル伝達を有する。重要なことには、m T O Rが、P I 3 K及びA k tにより誘発される発癌性形質転換にとって重要であることが示されている。

【 0 0 1 0 】

上記に示される説得力のある相関データに加えて、癌における調節解除されたP I 3 Kシグナル伝達の関与の直接証明は、マウス遺伝子モデルによってもたらされる。例えば、P I 3 Kの構造的に活性化されたp 8 5調節サブユニットを有するマウスは、p 5 3 - ノックアウトマウスと交配した場合、悪性のリンパ腫に進行する。さらに、A k t及びR a sのレトロウイルス導入は、マウスにおいて膠芽細胞腫を引き起こした。これらを考え合わせると、これらデータのすべてが、P I 3 Kを標的とする新規抗癌戦略の開発のための強力な検証手段をもたらす。実際、P I 3 K阻害剤への最近の関心の高まりは、動物モデルにおける抗腫瘍活性を明示している現在開発中の多数の化合物に集中している。最も先端的な化合物は、現在、第I相臨床試験において評価中である。したがって、P I 3 K阻害剤である化合物は、P I 3 K / A k tシグナル伝達経路をブロックする可能性があるP I 3 K阻害剤として興味深い生物学的活性を示し、それによってこの経路の調節解除に関与している疾患の治療の基盤を形成することが期待されている。

10

【 0 0 1 1 】

加えて、P I 3 - キナーゼアイソフォームp 1 1 0 及びp 1 1 0 は、免疫及び炎症反応の種々の側面を調節する。したがって、一連の免疫及び炎症性疾患ならびに移植片拒絶反応におけるP I 3 - キナーゼのシグナル伝達の役割への大いなる関心が持たれている。

20

【 0 0 1 2 】

注目を受けている別の領域は、セリン/トレオニンキナーゼである。大きな関心を引きつけている1つのセリン/トレオニンキナーゼが、m T O Rである。

【 0 0 1 3 】

m T O Rは、2 8 9 k D aのセリン/トレオニンキナーゼであり、細胞成長及び分裂に対して増殖刺激及び養分状態に結び付くP I 3 K - 様キナーゼである。m T O Rは、ラパマイシンの作用機序を理解するために行われた研究中に発見された。細胞に入ったとたん、ラパマイシンは、その細胞内標的F K B P 1 2に結合して、次に、この複合体はm T O Rに結合して、それを特異的に阻害する。それ故に、m T O Rはまた、F K B P - R A P結合タンパク質(F R A P)、R A P F K B P 1 2標的(R A F T 1)及びR A P標的(R A P T 1)とも命名された。臓器拒絶に関与する細胞は、m T O Rにより調整される同化作用シグナルを阻害するラパマイシンの能力によって成長が停止される。細胞成長の阻害剤は、癌を処置するための有効な標的となるので、m T O Rを阻害する新薬をデザインすることは、治療的価値を潜在的に有するであろう。

30

【 0 0 1 4 】

ヒトにおいて、m T O Rは、2ソース、すなわち、細胞に入り、成長因子レセプターを活性化する栄養物から同化作用シグナルを媒介する。それは、少なくとも2個のはっきりと異なる複合体で存在する：アクセサリータンパク質レセプター(m T O Rの調節関連タンパク質)との相互作用によって定義されるm T O R複合体1(m T O R C 1)と称されるラパマイシン - 感受性複合体である。m T O Rの正常な活性化は、タンパク質翻訳における増加をもたらし、なぜなら、m T O R C 1は、翻訳調節因子、真核性開始因子4 E - 結合タンパク質1及びリボソームp 7 0 S 6キナーゼをリン酸化して、活性化する。それ故に、m T O Rを阻害することにより、ラパマイシンは、これらのエフェクターのリン酸化反応減少及びタンパク質合成減少を引き起こし、m T O Rの成長促進作用を効果的に阻害する。

40

【 0 0 1 5 】

第二の複合体、m T O R複合体2(m T O R C 2)は、ラパマイシン - 非感受性であり、r i c t o r(m T O Rのラパマイシン - 非感受性の仲間)とのその相互作用により定

50

義される。mTORC2は、S473上でリン酸化することにより生存助長キナーゼAkt/PKBの調節に関与する。PDK1によるT308のリン酸化反応と共に、S473リン酸化が、完全なAkt活性化に必要である。最近の報告では、いくつかの細胞におけるラパマイシンによる長期処置はまた、TORC2の会合及び機能を抑え、その結果、Aktを阻害し、そして、ラパマイシンのこの特性は、薬物の抗アポトーシス効果に貢献していることを示している。mTORはまた、ホスファチジルイノシトール3-キナーゼ(PI3K)/Akt経路における下流エフェクターの1つであり、それ故に、mTORの阻害剤は、少なくとも一部分において、PI3K/Akt経路を阻害するためのさらなる機会を提供する。

【0016】

10

腎細胞癌において特に重要であると思われるmTORに影響される追加の経路は、低酸素誘導因子(HIF)に関与する。明細胞腎細胞癌に一般に見られるヒッペル-リンドウ(VHL)遺伝子機能の喪失に伴って、酸素-感受性転写因子HIF-1及びHIF-2の蓄積がある。これらの因子の蓄積は、血管内皮成長因子(VEGF)、血小板由来成長因子、及び形質転換成長因子の刺激の増加をもたらす。この効果は、タンパク質安定化機能及びタンパク質翻訳機能の両方を刺激し、したがって、HIF-1活性を増加するmTORの活性化により増大する。

【0017】

結節硬化症複合体遺伝子生成物、TSC1及びTSC2が相互に機能しあって、mTOR-媒介下流シグナル伝達を阻害することもまた決定されている。これらの遺伝子突然変異は、結節硬化症を引き起こして、それらの機能の喪失は、mTORの活性の増加を導いて、VEGF産出を誘導するさらに別の経路が得られる。TSC2はまた、HIFを調節する。したがって、TSC1及びTSC2突然変異の影響を評価する研究は、増加したVEGFと血管形成に対する活性化したmTOR経路の関連を実証している。

20

【0018】

今までのところ、4つのmTORが臨床試験において試験されている：プロトタイプラパマイシン及び3つのラパマイシン誘導体、すなわち、CCI-779(*temsirolimus*)、RAD001(*everolimus*)及びAP23573である。シロリムスとも命名されたラパマイシンは、*Streptomyces hygroscopicus*により生成された天然抗生物質である。最初に、それは、*Candida albicans*、*Cryptococcus neoformans*、及び*Aspergillus fumigatus*に対する抗真菌薬として開発された。後に、ラパマイシンは、免疫抑制剤として開発されて、これらの研究は、この薬剤の作用機序を理解することにおいて役立った。ラパマイシンは、抗癌剤として、細胞培養及び異種移植モデルの両方において、濃度依存的にさまざまなマウス及びヒト癌細胞系の成長を阻害することが示された。米国国立癌研究所でスクリーニングされた60個の腫瘍細胞系において、薬物に対する一般感受性が、2000ng/ml下の用量で見られ、白血病、卵巣、胸部、中枢神経系及び小細胞肺癌細胞系においてより明瞭に認められた。加えて、ラパマイシンは、PI3K又はAktのいずれかにより誘導されるヒト細胞の発癌性形質転換を阻害して、インビボマウスモデルにおいて転移性腫瘍成長阻害及び抗血管新生効果を示している。これらの前臨床結果に基づいて、抗癌薬としてラパマイシンを用いる臨床試験を実施して、より有益な薬剤学的特性を有するラパマイシン類似物を開発した。CCI-779、すなわち、ラパマイシンのより水溶性であるエステル誘導体が、腫瘍細胞増殖を遅らせる非細胞毒性剤としてWyeth Ayerstで研究者により見出された。さまざまな非毒性用量で、CCI-779は、抗腫瘍活性を、種々のヒト癌モデル、例えば、グリオーマ、横紋筋肉腫、未分化神経外胚葉性腫瘍(例えば、髄芽腫)及び頭部及び頸部、前立腺、膵臓及び乳癌細胞において、単独又は細胞毒性剤と組み合わせで示す。CCI-779でのマウスの処置が、p70S6K活性を阻害して、新生増殖を減らす。ラパマイシンを用いた場合、PTEN欠損ヒト腫瘍は、PTEN発現細胞よりCCI-779-介在成長阻害に対してより感受性がある。特に、8個のヒト乳癌細胞系のパネルにおけるインビトロ試験は、8個のうち6個の癌株試験が、低ナノモル範囲においてIC₅₀を有するCCI-779により阻害された。しかしなが

30

40

50

ら、2個の株は、 $IC_{50} > 1 \mu M$ で耐性があることが分かった。感受性細胞系は、エストロゲン受容体ポジティブ又は高発現HER-2/Neuであるか、又は、腫瘍抑制因子遺伝子生成物PTENを喪失していた。CCI-779の主な毒性は、皮膚毒性及び軽度の骨髄抑制（主に血小板血症）を含んでいる。

【0019】

RAD001、すなわち、40-O-(2-ヒドロキシエチル)-ラパマイシンは、経口で投与することができるラパマイシンのもう一つの類縁体である。その抗腫瘍性活性は、種々のインビトロのヒト癌細胞系及びインビボの異種移植モデルにおいて評価されたが、 IC_{50} は5~1800nMの範囲であった。p70S6K阻害及び抗腫瘍効果は、これらのモデルで示されているが、最適な効果は、黒色腫、肺、膵臓及び結腸癌において2.5mg/kg/日で達成された。同様に、RAD001は、間欠投薬スケジュールを用いて同系ラット膵臓癌モデルにおいて濃度依存性抗腫瘍活性を示した。RAD001はまた、抗血管新生活性を示して、ヒト血管内皮細胞(HUVEC)増殖を阻害する。RAD001に関して報告された毒性は、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、軽度の白血球減少症及び血小板減少症を含む。進行癌を伴う患者で実施された第I相試験において、RAD001は、一週間で最大30mgまで軽度~中等度の皮膚及び粘液毒性を伴う良好な安全性プロファイルを示した。予備有効性結果は、非小細胞肺癌を伴う患者で客観的反応を示した。

【0020】

AP23573は、臨床開発で報告されている最新のラパマイシン類縁体である。それは、計算機モデル化研究の助力を受けて合成されたリン含有化合物である。AP23573は、有機溶媒中、種々のpHでの水溶液中ならびにインビトロ及びインビボの両方で血漿及び全血において安定していることが分かり、単独又は細胞毒性剤又は標的剤と組合せて、インビトロでの、そして、ヌードマウスに移植された異種移植片としてのさまざまなヒト腫瘍細胞系の強力な阻害を示した。第I相試験において、AP23573を、2週間毎5日間、毎日静脈内投与した。用量制限毒性は、初回のサイクルの間に生じる重度のグレード3の口腔粘膜炎である。その他の副作用は、軽~中程度であるようであり、粘膜炎、倦怠感、悪心、発疹、貧血、好中球減少症、下痢、脂質異常症及び血小板減少症の軽~中等度のエピソードを含む。予備的抗腫瘍活性は、すべての用量レベルで観察される。

【0021】

したがって、mTOR阻害剤が癌患者の生存を改善することができることを示す過剰の研究がある。しかしながら、ラパマイシン及びその類縁体は、初期臨床試験において万能の抗腫瘍活性を示していない。奏功率は、膠芽細胞腫及び進行性腎細胞癌を伴う患者で10%未満の低さから、マントル細胞リンパ腫を伴う患者で約40%の高さで、癌タイプの間で変化する。PTEN及びPI3K/Akt/mTOR-リンク経路のステータスの知識は、mTOR阻害物質に反応するであろう腫瘍タイプの選択に有用であり得る。その上に、多くの腫瘍タイプがまだラパマイシン誘導体を用いる単剤治療に反応しないので、mTOR阻害物質に対して耐性又は感受性を予測する因子の探索を続けることは重要である。特に興味深いのは、mTORキナーゼ活性を直接阻害する分子で、仮定が、mTORC1及びmTORC2の両方を阻害するであろうそのような分子であることである。そのような阻害剤は、高められたAktのリン酸化を伴った腫瘍を処置するために有益であって、Akt活性化と関連する成長、増殖及び生存効果を下方調節するかもしれない。mTOR-riectorが、Akt-依存性生存過程の極めて重要な活性剤である場合、そのような薬物は、Akt-依存性調節機序に適応している腫瘍細胞におけるアポトーシスを促進するかもしれない。

【0022】

加えて、mTOR阻害物質は、免疫応答上の効果を通じて移植後、臓器拒絶を予防することにおいて非常に有効であることが示されて、自己免疫及び炎症性疾患ならびに癌の処置の可能性を示す。

【0023】

10

20

30

40

50

血管新生成長因子、例えば、VEGF、FGF及びPDGFならびに血管新生サイトカインの下流シグナル伝達経路の主要な要素としてPI3Kアイソフォームの役割を通じて、そして血管内皮成長因子(VEGF)の調節におけるmTORの役割のために、PI3K及びmTOR阻害物質もまた、病理学的新血管形成により助長された疾患を処置する可能性を有する。これは、腫瘍形成、炎症性疾患、例えば、関節リウマチ、及び眼球血管新生疾患、例えば、加齢性黄斑変性症(AMD)、網膜血管疾患(静脈閉塞及び糖尿病性網膜症)及びその他の可能性がある増殖性血管障害の間で発生する。

【0024】

mTOR及びPI3は、多数の障害に関与するタンパク質キナーゼとして同定され、1個以上のこれらのキナーゼを標的にする化合物は、有用な生物学的活性を示すはずである。したがって、mTOR及び/又はPI3K阻害物質である化合物は、増殖性障害、例えば、癌、免疫及び炎症性疾患、過剰な新血管形成及び臓器移植拒否反応により助長される疾患の処置において、有益で、改善された薬剤的特性を有するであろうさらに生物学的に活性な化合物を提供する可能性がある。

【0025】

これらの化合物が、PI3K/Akt/mTOR経路において多数のポイントで作用するので、mTOR及びPI3Kの両方を同時に阻害する化合物は、強力な抗増殖性、抗血管新生及び抗腫瘍活性を提供することを期待し得る。現在、このタイプの多数の阻害物質は、初めて臨床試験で検討されている(例えば、BEZ235、XL765、GDC0941、PX866、SF1126)。

【0026】

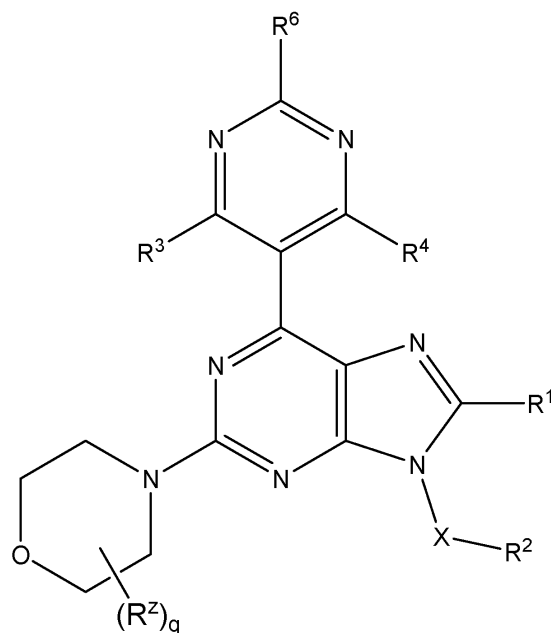
要約

【0027】

本発明は、
式(I)：

【0028】

【化1】



式(I)

【0029】

[式中、

R¹は、H、ハロゲン及び場合により置換されているC₁-C₆アルキルからなる群より選択され：

R^2 は、H、ハロゲン、OH、 NO_2 、CN、 NH_2 、場合により置換されている $C_1 - C_{12}$ アルキル、場合により置換されている $C_2 - C_{12}$ アルケニル、場合により置換されている $C_2 - C_{12}$ アルキニル、場合により置換されている $C_2 - C_{12}$ ヘテロアルキル、場合により置換されている $C_3 - C_{12}$ シクロアルキル、場合により置換されている $C_3 - C_{12}$ シクロアルケニル、場合により置換されている $C_2 - C_{12}$ ヘテロシクロアルキル、場合により置換されている $C_2 - C_{12}$ ヘテロシクロアルケニル、場合により置換されている $C_6 - C_{18}$ アリール、場合により置換されている $C_1 - C_{18}$ ヘテロアリール、場合により置換されている $C_1 - C_{12}$ アルキルオキシ、場合により置換されている $C_2 - C_{12}$ アルケニルオキシ、場合により置換されている $C_2 - C_{12}$ アルキニルオキシ、場合により置換されている $C_2 - C_{10}$ ヘテロアルキルオキシ、場合により置換されている $C_3 - C_{12}$ シクロアルキルオキシ、場合により置換されている $C_3 - C_{12}$ シクロアルケニルオキシ、場合により置換されている $C_2 - C_{12}$ ヘテロシクロアルキルオキシ、場合により置換されている $C_2 - C_{12}$ ヘテロシクロアルケニルオキシ、場合により置換されている $C_6 - C_{18}$ アリールオキシ、場合により置換されている $C_1 - C_{18}$ ヘテロアリールオキシ、場合により置換されている $C_1 - C_{12}$ アルキルアミノ、 SR^8 、 SO_3H 、 $SO_2NR^8R^9$ 、 SO_2R^8 、 $SONR^8R^9$ 、 SOR^8 、 COR^8 、 $COOH$ 、 $COOR^8$ 、 $CONR^8R^9$ 、 NR^8COR^9 、 NR^8COOR^9 、 $NR^8SO_2R^9$ 、 $NR^8CONR^8R^9$ 、 NR^8R^9 、及びアシルからなる群より選択され；

R^3 、及び R^4 は、それぞれ独立して H、F、Cl、Br、OH、場合により置換されている $C_1 - C_6$ アルキル、 OR^8 、 $OCOR^8$ 、 CH_2OH 、 NH_2 、 NR^8R^9 、 NR^8COR^9 、及び $NR^8SO_2R^9$ からなる群より選択され；

R^6 は、H、OH、 OR^8 、 OP_g^O 、 $OCOR^8$ 、 CH_2OH 、 NH_2 、 NR^8R^9 、 $NR^8P_g^N$ 、 $N(P_g^N)_2$ 、 NR^8COR^9 、及び $NR^8SO_2R^9$ からなる群より選択され；

それぞれの R^8 及び R^9 は、独立して、H、場合により置換されている $C_1 - C_{12}$ アルキル、場合により置換されている $C_2 - C_{12}$ アルケニル、場合により置換されている $C_2 - C_{12}$ アルキニル、場合により置換されている $C_2 - C_{10}$ ヘテロアルキル、場合により置換されている $C_3 - C_{12}$ シクロアルキル、場合により置換されている $C_3 - C_{12}$ シクロアルケニル、場合により置換されている $C_2 - C_{12}$ ヘテロシクロアルキル、場合により置換されている $C_2 - C_{12}$ ヘテロシクロアルケニル、場合により置換されている $C_6 - C_{18}$ アリール、及び場合により置換されている $C_1 - C_{18}$ ヘテロアリールからなる群より選択されるか；又は、 R^8 及び R^9 は、それらが結合している原子と一緒にあって、場合により置換されている環状基を形成し；

P_g^O は、酸素のための保護基であり；

それぞれの P_g^N は、独立して、窒素のための保護基であり；

それぞれの R^2 は、独立して、 $C_1 - C_6$ アルキル、ハロ - $C_1 - C_6$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルキルオキシ $C_1 - C_6$ アルキル、シアノ $C_1 - C_6$ アルキル、アミノ $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルキルアミノ $C_1 - C_6$ アルキル、及びジ ($C_1 - C_6$ アルキル) アミノ $C_1 - C_6$ アルキルからなる群より選択され；

q は、0、1、2、3、及び 4 からなる群より選択される整数であり；

X は、式 $(CR^{10}_2)_m$ の基であり；

それぞれの R^{10} は、独立して、H 及び場合により置換されている $C_1 - C_6$ アルキルからなる群より選択され；

m は、0、1、2、3、及び 4 からなる群より選択される整数である；

で示される化合物又は薬学的に許容される塩、N - オキシド、又はそれらのプロドラッグを提供する。

【0030】

特定の有用性を有する構造的に関連した化合物のいかなる群についてもそうであるように、式 (I) の化合物中の変数について特定の実施態様が、それらを最終用途に適用する

10

20

30

40

50

に当って特に有用である。

【 0 0 3 1 】

さまざまな実施態様において、 q は、0、1、2、3、及び4からなる群より選択される整数である。いくつかの実施態様において、 q は4である。いくつかの実施態様において、 q は3である。いくつかの実施態様において、 q は2である。いくつかの実施態様において、 q は1である。いくつかの実施態様において、 q は0である。

【 0 0 3 2 】

q が0以外であるいくつかの実施態様において、各 R^z は、F、Cl、Br、メチル、トリフルオロメチル、及びエチルからなる群より選択することができる。置換基 R^z は、モルホリン環の2、3、5又は6位に結合してもよいが、複数の置換基 R^z がある状況において、複数の置換基 R^z がある場合、置換基 R^z の2つがモルホリン環上の同じ炭素上に位置してもよいが、又は各置換基が異なる炭素上に位置してもよいというように、置換基 R^z は他のものとは独立に位置している。

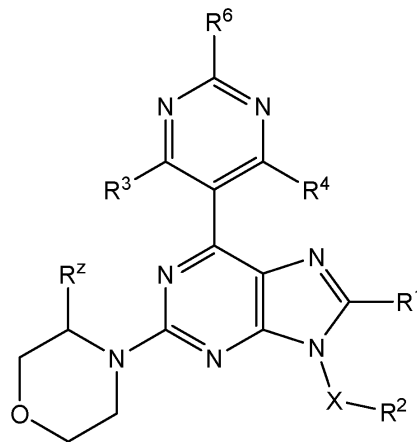
【 0 0 3 3 】

いくつかの実施態様において、 q は1であり、そして置換基 R^z は、モルホリン環の3位に位置している。この場合、

式 (Ia) :

【 0 0 3 4 】

【 化 2 】



式 (Ia)

で示される化合物又は薬学的に許容される塩又はそれらのプロドラッグが提供されるが、ここで、式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^z 及び X は、上記で定義したとおりである。

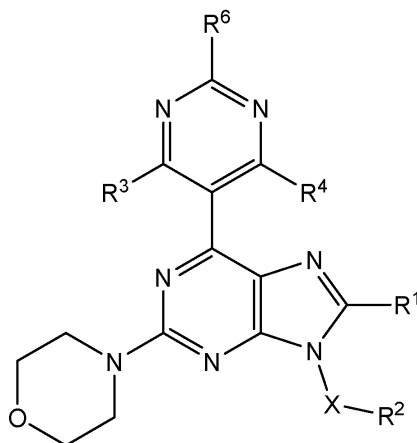
【 0 0 3 5 】

本発明の化合物のいくつかの実施態様において、 q は0である。この場合、

式 (Ib) :

【 0 0 3 6 】

【化 3】



式 (Ib)

10

で示される化合物又は薬学的に許容される塩又はそれらのプロドラッグが提供されるが、ここで、式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 及び X は、上記で定義したとおりである。

【0037】

いくつかの実施態様において、 R^3 は、 H 、 OR^8 、及び場合により置換されている $C_1 - C_6$ アルキルからなる群より選択される。

20

【0038】

いくつかの実施態様において、 R^3 は、 OR^8 （ここで、 R^8 は、場合により置換されている $C_1 - C_6$ アルキルである）である。このタイプの R^3 基の例は、メトキシ、トリフルオロ-メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、プロポキシ、及びブトキシを含む。いくつかの実施態様において、 R^3 は、メトキシである。

【0039】

いくつかの実施態様において、 R^3 は、場合により置換されている $C_1 - C_6$ アルキルである。このタイプの R^3 基の例は、メチル、トリフルオロメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、及びブチルを含む。いくつかの実施態様において、 R^3 は、メチルである。

30

【0040】

いくつかの実施態様において、 R^3 は、 H 、メトキシ及びメチルからなる群より選択される。いくつかの実施態様において、 R^3 は H である。

【0041】

いくつかの実施態様において、 R^4 は、 H 、 F 、 Cl 、 Br 、 OH 及び NH_2 からなる群より選択される。いくつかの実施態様において、 R^4 は H である。

【0042】

化合物、そして特に式 (I)、(Ia) 及び (Ib) の化合物のいくつかの実施態様において、 R^3 及び R^4 は、両方とも H である。

40

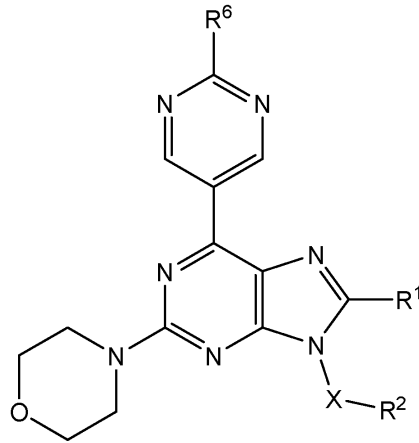
【0043】

本発明のいくつかの実施態様において、 $q = 0$ 、 R^3 は H であり、 R^4 は H である。この場合、

式 (Ic) :

【0044】

【化 4】



式 (Ic)

10

で示される化合物又は薬学的に許容される塩又はそれらのプロドラッグが提供されるが、ここで、式中、R¹、R²、R⁶及びXは、上記で定義したとおりである。

【0045】

基R⁸を含有する化合物のいくつかの実施態様において、R⁸は、H及びC₁-C₆アルキルから選択される。いくつかの実施態様において、R⁸はメチルである。いくつかの実施態様において、R⁸はHである。

20

【0046】

基R⁹を含有する化合物のいくつかの実施態様において、R⁹は、H及びC₁-C₆アルキルから選択される。いくつかの実施態様において、R⁹はメチルである。いくつかの実施態様において、R⁹はHである。

【0047】

前述のように、Xは、式(CR¹⁰)₂の基である。式(I)、(Ia)、(Ib)及び(Ic)の化合物のいくつかの実施態様において、mは、0、1、及び2からなる群より選択される。いくつかの実施態様において、mは、0又は1である。いくつかの実施態様において、mは0である。いくつかの実施態様において、mは1である。

30

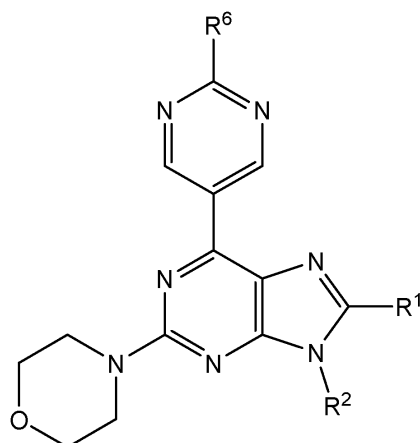
【0048】

いくつかの実施態様において、q = 0、R³はHであり、R⁴はHであり、mは0である。これは、

式(II)：

【0049】

【化 5】



式 (II)

10

で示される化合物又は薬学的に許容される塩又はそれらのプロドラッグが提供されるが、ここで、式中、 R^1 、 R^2 、及び R^6 は、上記で定義したとおりである。

【0050】

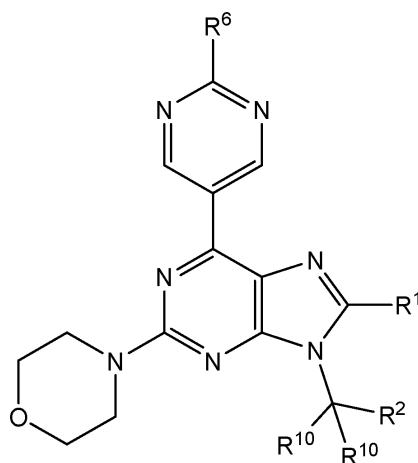
いくつかの実施態様において、 $q = 0$ 、 R^3 はHであり、 R^4 はHであり、 m は1である。この場合、

20

式 (III) :

【0051】

【化 6】



式 (III)

30

で示される化合物又は薬学的に許容される塩又はそれらのプロドラッグが提供されるが、ここで、式中、 R^1 、 R^2 、 R^6 及び R^{10} は、上記で定義したとおりである。

40

【0052】

式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) 及び (III) の化合物のいくつかの実施態様において、各 R^{10} はHである。いくつかの実施態様において、各 R^{10} は、独立して、場合により置換されている $C_1 - C_6$ アルキルである。いくつかの実施態様において、一つの R^{10} はHであり、他方は CH_3 である。いくつかの実施態様において、一つの R^{10} はHであり、そして他方の R^{10} はH又は場合により置換されている $C_1 - C_6$ アルキルである。

【0053】

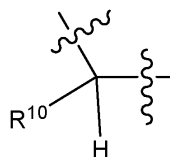
式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) 及び (III) の化合物のいくつかの実施態様におい

50

て、 m は1であり、一つの R^{10} はHであり、 X は、
式：

【0054】

【化7】



10

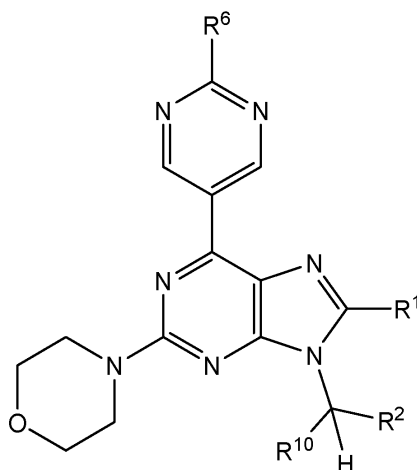
で示される基である。

【0055】

本発明のいくつかの実施態様において、 R^3 及び R^4 はHであり、 m は1であり、 q は0であり、そして一つの R^{10} はHである。この場合、
式(IV)：

【0056】

【化8】



20

式 (IV)

30

【0057】

で示される化合物又は薬学的に許容される塩又はそれらのプロドラッグが提供されるが、
上記式中、 R^1 、 R^2 、 R^6 及び R^{10} は、上記で定義したとおりである。

【0058】

基 R^{10} を含有する化合物、そして特に式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)及び(IV)の化合物のいくつかの実施態様において、 R^{10} は、H、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ ヒドロキシアルキル及び $C_1 - C_6$ アルキルからなる群より選択される。いくつかの実施態様において、 R^{10} は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、及びブチルからなる群より選択される。いくつかの実施態様において、 R^{10} は、H、メチル及びエチルからなる群より選択される。

40

【0059】

本発明の化合物、そして特に式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(III)及び(V)の化合物のいくつかの実施態様において、 R^1 は、H、Br、メチル、エチル、イソプロピル、プロピル、3,3-ジメチル-プロピル、ブチル、イソブチル、3,3-ジメチル-ブチル、2-エチル-ブチル、ペンチル、及びヘキシルからなる群より選択される。いくつかの実施態様において、 R^1 は、H、メチル及びエチルからなる群より選択される。いくつかの実施態様において、 R^1 はHである。いくつかの実施態様において、 R^1 はメチルである。いくつかの実施態様において、 R^1 はエチルである。いくつかの実施態

50

様において、 R^1 は Br である。

【0060】

本発明の化合物、そして特に式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(III) 及び (IV) の化合物のいくつかの実施態様において、 R^6 は、H、 NH_2 及び $NR^8 R^9$ (ここで、 R^8 及び R^9 は、上記に定義したとおりである) からなる群より選択される。いくつかの実施態様において、 R^6 は NH_2 である。

【0061】

本発明の化合物、そして特に式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(III) 及び (IV) の化合物のいくつかの実施態様において、 R^2 は、H、シアノ、場合により置換されている $C_1 - C_{12}$ アルキル、場合により置換されている $C_2 - C_{12}$ アルケニル、場合により置換されている $C_2 - C_{12}$ ヘテロアルキル、場合により置換されている $C_3 - C_{12}$ シクロアルキル、場合により置換されている $C_2 - C_{12}$ ヘテロシクロアルキル、場合により置換されている $C_6 - C_{18}$ アリール、及び場合により置換されている $C_1 - C_{18}$ ヘテロアリールからなる群より選択される。

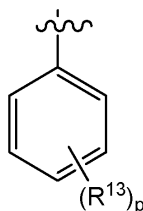
【0062】

いくつかの実施態様において、 R^2 は、場合により置換されている $C_6 - C_{18}$ アリールである。 R^2 のいくつかの実施態様において、場合により置換されている $C_6 - C_{18}$ アリールは、

式：

【0063】

【化9】



(式中、

p は、0、1、2、3、4、及び5からなる群より選択される整数であり；

各 R^{13} は、独立して、H、ハロゲン、OH、 NO_2 、CN、 NH_2 、場合により置換されている $C_1 - C_{12}$ アルキル、場合により置換されている $C_2 - C_{12}$ アルケニル、場合により置換されている $C_2 - C_{12}$ アルキニル、場合により置換されている $C_2 - C_{12}$ ヘテロアルキル、場合により置換されている $C_3 - C_{12}$ シクロアルキル、場合により置換されている $C_2 - C_{12}$ ヘテロシクロアルキル、場合により置換されている $C_2 - C_{12}$ ヘテロシクロアルケニル、場合により置換されている $C_6 - C_{18}$ アリール、場合により置換されている $C_1 - C_{18}$ ヘテロアリール、場合により置換されている $C_1 - C_{12}$ アルコキシ、場合により置換されている $C_2 - C_{12}$ アルケニルオキシ、場合により置換されている $C_2 - C_{12}$ アルキニルオキシ、場合により置換されている $C_2 - C_{10}$ ヘテロアルコキシ、場合により置換されている $C_3 - C_{12}$ シクロアルコキシ、場合により置換されている $C_3 - C_{12}$ シクロアルケニルオキシ、場合により置換されている $C_2 - C_{12}$ ヘテロシクロアルコキシ、場合により置換されている $C_2 - C_{12}$ ヘテロシクロアルケニルオキシ、場合により置換されている $C_6 - C_{18}$ アリールオキシ、場合により置換されている $C_1 - C_{18}$ ヘテロアリールオキシ、場合により置換されている $C_1 - C_{12}$ アルキルアミノ、 SR^8 、 SO_3H 、 SO_2NH_2 、 SO_2R^8 、 $SONH_2$ 、 SOR^8 、 COR^8 、 $COOH$ 、 $COOR^8$ 、 $CONR^8 R^9$ 、 $NR^8 COR^9$ 、 $NR^8 COOR^9$ 、 $NR^8 SO_2 R^9$ 、 $NR^8 CONR^8 R^9$ 、 $NR^8 R^9$ 、及びアシルからなる群より選択され；

R^8 及び R^9 は、上記に定義したとおりである)

で示される基である。

【 0 0 6 4 】

フェニル基は、非置換であっても、又は 1 個以上の適切な置換基で場合により置換されてもよい。フェニル基が置換されている場合、その時は 1、2、3、4 又は 5 個の置換基があってもよい。いくつかの実施態様において、 p は、0、1 又は 2 である。いくつかの実施態様において、 p は 1 である。いくつかの実施態様において、 p は 2 である。

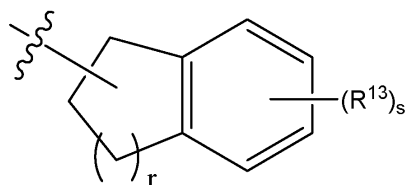
【 0 0 6 5 】

R^2 のいくつかの実施態様において、場合により置換されている $C_6 - C_{18}$ アリールは、

式：

【 0 0 6 6 】

【 化 1 0 】



10

(式中、

R^{13} は、上記に定義したとおりであり；

s は、0、1、2、3 及び 4 からなる群より選択される整数であり；

r は、1、2、及び 3 からなる群より選択される整数である)

で示される基である。

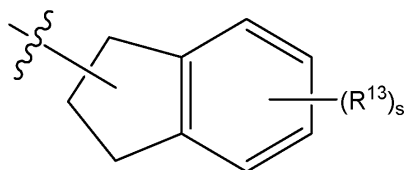
【 0 0 6 7 】

いくつかの実施態様において、 r は 1 であり、場合により置換されている $C_6 - C_{18}$ アリールは、

式：

【 0 0 6 8 】

【 化 1 1 】



20

30

(式中、 R^{13} 及び s は、上記で定義したとおりである。)

で示される基である。

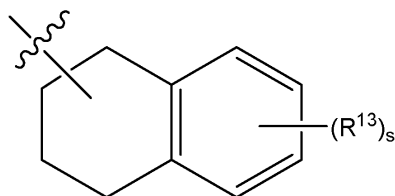
【 0 0 6 9 】

いくつかの実施態様において、 r は 2 であり、場合により置換されている $C_6 - C_{18}$ アリールは、式：

【 0 0 7 0 】

40

【化 1 2】



(式中、 R^{13} 及び s は、上記で定義したとおりである。)

10

で示される基である。

【0071】

いくつかの実施態様において、 s は、0、1、及び2からなる群より選択される。いくつかの実施態様において、 s は0である。いくつかの実施態様において、 s は1である。いくつかの実施態様において、 s は2である。

【0072】

各 R^{13} 置換基は、任意の適切な置換基から選択されてもよい。いくつかの実施態様において、各 R^{13} は、独立して、H、F、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 OCH_3 、CN、 OCF_3 、 CO_2CH_3 、 NO_2 、 NH_2 、 $NHCOCH_3$ 、 $NHSO_2CH_3$ 、 $NHCH_2CH_3$ 、及び CF_3 からなる群より選択される。

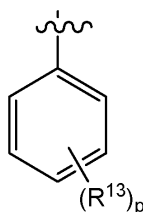
20

【0073】

いくつかの実施態様において、 R^1 はHであり、 R^3 はHであり、 R^4 はHであり、 R^6 は NH_2 であり、 X は $(CH_2)_m$ (ここで、 m は0である) であり、そして R^2 は式

【0074】

【化 1 3】



30

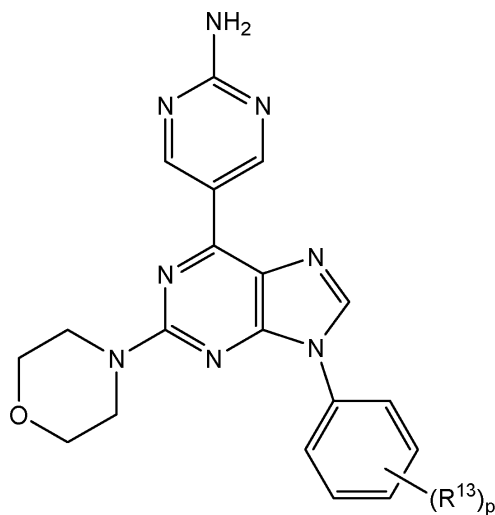
で示される基である。

この場合、

式(V)：

【0075】

【化 1 4】



式 (V)

で示される化合物又は薬学的に許容される塩又はそれらのプロドラッグが提供されるが、
上記式中、 R^{1-3} 及び p は、上記で定義したとおりである。

【0076】

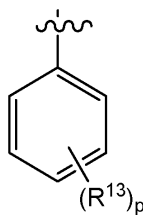
いくつかの実施態様において、

R^1 は H であり、 R^3 は H であり、 R^4 は H であり、 R^6 は NH_2 であり、 X は $(CH_2)_m$ (ここで、 m が 1 である) であり、そして R^2 は

式：

【0077】

【化 1 5】



で示される基である。

この場合、

式 (Va)：

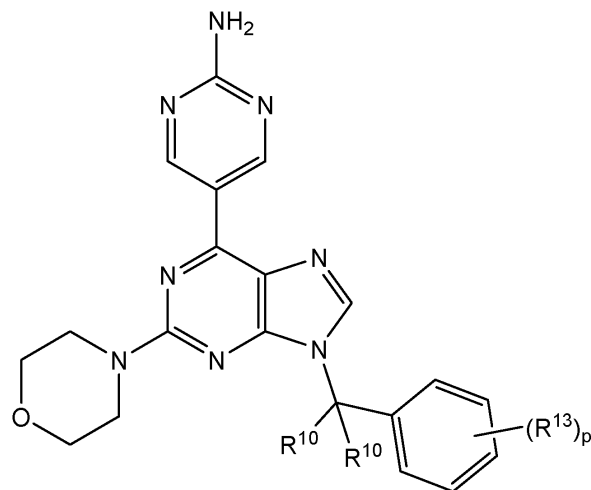
【0078】

10

20

30

【化 16】



式 (Va)

で示される化合物又は薬学的に許容される塩又はそれらのプロドラッグが提供されるが、上記式中、 R^{13} 、 R^{10} 及び p は、上記で定義したとおりである。

【0079】

式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(III) 及び (IV) の化合物のいくつかの実施態様において、 R^2 は、シアノ、場合により置換されている $C_1 - C_{12}$ アルキル、及び場合により置換されている $C_2 - C_{12}$ ヘテロアルキルからなる群より選択される。

【0080】

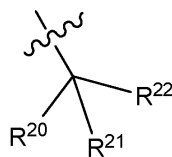
式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(III) 及び (IV) の化合物のいくつかの実施態様において、 R^2 は、メチル、エチル、イソプロピル、プロピル、3,3-ジメチル-プロピル、ブチル、sec-ブチル、イソブチル、3,3-ジメチル-ブチル、2-エチル-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、及びオクチルからなる群より選択される。

【0081】

式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(II)、(III) 及び (IV) の化合物のいくつかの実施態様において、 R^2 は、
式：

【0082】

【化 17】



(式中、

R^{20} 、 R^{21} 及び R^{22} は、それぞれ独立して、H、Cl、Br、F、OH、 NO_2 、CN、 NH_2 、場合により置換されている $C_1 - C_{12}$ アルキル、場合により置換されている $C_2 - C_{12}$ ヘテロアルキル、場合により置換されている $C_3 - C_{12}$ シクロアルキル、場合により置換されている $C_2 - C_{12}$ ヘテロシクロアルキル、場合により置換されている $C_6 - C_{18}$ アリール、及び場合により置換されている $C_1 - C_{18}$ ヘテロアリールからなる群より選択され；又は、 R^{20} 、 R^{21} 及び R^{22} の任意の2個以上の基は、それらが結合している炭素原子と一緒に、環状基を形成する)

で示される場合により置換されているメチル基である。

【0083】

いくつかの実施態様において、各 R^{20} 、 R^{21} 及び R^{22} は、それぞれ独立して、H、Cl、Br、F、OH、 NO_2 、CN、 NH_2 、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ペンチル、メトキシメチル、2-メトキシエチル、3-メトキシプロピル、2-エトキシエチル、3-エトキシプロピル、アミノメチル、2-アミノエチル、3-アミノプロピル、4-アミノブチル、5-アミノペンチル、メチルアミノメチル、2-メチルアミノエチル、3-メチルアミノプロピル、4-メチルアミノブチル、5-メチルアミノペンチル、エチルアミノメチル、2-エチルアミノエチル、3-エチルアミノプロピル、4-エチルアミノブチル、5-エチルアミノペンチル、ジメチルアミノメチル、2-ジメチルアミノエチル、3-ジメチルアミノプロピル、4-ジメチルアミノブチル、5-ジメチルアミノペンチル、ジエチルアミノメチル、2-ジエチルアミノエチル、3-ジエチルアミノプロピル、4-ジエチルアミノブチル及び5-ジエチルアミノペンチルからなる群より選択される。

10

【0084】

いくつかの実施態様において、 R^2 は、場合により置換されている $C_3 - C_{12}$ シクロアルキルである。いくつかの実施態様において、 R^2 は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル及びシクロヘキシルからなる群より選択される。いくつかの実施態様において、 R^2 は、シクロプロピルである。

20

【0085】

いくつかの実施態様において、 R^2 は、場合により置換されている $C_2 - C_{12}$ ヘテロシクロアルキルである。

【0086】

いくつかの実施態様において、 R^2 は、場合により置換されているピロリジン-1-イル、場合により置換されているピロリジン-2-イル、場合により置換されているピロリジン-3-イル、場合により置換されているジオキソラン-2-イル、場合により置換されているジオキソラン-3-イル、場合により置換されているテトラヒドロフラン-2-イル、場合により置換されているテトラヒドロフラン-3-イル、場合により置換されているピペリジン-1-イル、場合により置換されているピペリジン-2-イル、場合により置換されているピペリジン-3-イル、場合により置換されているピペリジン-4-イル、場合により置換されているモルホリン-2-イル、場合により置換されているモルホリン-3-イル、場合により置換されている1,4-ジオキソラン-2-イル、場合により置換されているチオモルホリン-2-イル、場合により置換されているチオモルホリン-3-イル、場合により置換されているチオモルホリン-4-イル、場合により置換されているピペラジン-1-イル及び場合により置換されているピペラジン-2-イルからなる群より選択される。

30

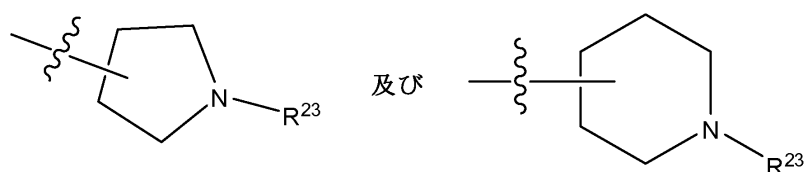
【0087】

いくつかの実施態様において、場合により置換されている $C_2 - C_{12}$ ヘテロシクロアルキル基は、

【0088】

40

【化18】



(式中、

R^{23} は、独立してH、場合により置換されている $C_1 - C_{12}$ アルキル、場合により

50

置換されている $C_2 - C_{12}$ アルケニル、場合により置換されている $C_2 - C_{12}$ アルキニル、場合により置換されている $C_2 - C_{12}$ ヘテロアルキル、場合により置換されている $C_3 - C_{12}$ シクロアルキル、場合により置換されている $C_3 - C_{12}$ シクロアルケニル、場合により置換されている $C_2 - C_{12}$ ヘテロシクロアルキル、場合により置換されている $C_2 - C_{12}$ ヘテロシクロアルケニル、場合により置換されている $C_6 - C_{18}$ アリール、場合により置換されている $C_1 - C_{18}$ ヘテロアリール、場合により置換されている $C_1 - C_{12}$ アルコキシ、場合により置換されている $C_2 - C_{12}$ アルケニルオキシ、場合により置換されている $C_2 - C_{12}$ アルキニルオキシ、場合により置換されている $C_2 - C_{10}$ ヘテロアルコキシ、場合により置換されている $C_3 - C_{12}$ シクロアルコキシ、場合により置換されている $C_3 - C_{12}$ シクロアルケニルオキシ、場合により置換されている $C_2 - C_{12}$ ヘテロシクロアルコキシ、場合により置換されている $C_2 - C_{12}$ ヘテロシクロアルケニルオキシ、場合により置換されている $C_6 - C_{18}$ アリールオキシ、場合により置換されている $C_1 - C_{18}$ ヘテロアリールオキシ、場合により置換されている $C_1 - C_{12}$ アルキルアミノ、 $SO_2NR^{24}R^{25}$ 、 SOR^{24} 、 SO_2R^{24} 、 $SONR^{24}R^{25}$ 、 SOR^{24} 、 COR^{24} 、 $COOH$ 、 $COOR^{24}$ 、及び $CONR^{24}R^{25}$ からなる群より選択され；

R^{24} 及び R^{25} は、それぞれ独立して、H、場合により置換されている $C_1 - C_{12}$ アルキル、場合により置換されている $C_2 - C_{12}$ アルケニル、場合により置換されている $C_2 - C_{12}$ アルキニル、場合により置換されている $C_2 - C_{10}$ ヘテロアルキル、場合により置換されている $C_3 - C_{12}$ シクロアルキル、場合により置換されている $C_3 - C_{12}$ シクロアルケニル、場合により置換されている $C_2 - C_{12}$ ヘテロシクロアルキル、場合により置換されている $C_2 - C_{12}$ ヘテロシクロアルケニル、場合により置換されている $C_6 - C_{18}$ アリール、及び場合により置換されている $C_1 - C_{18}$ ヘテロアリールからなる群より選択される)

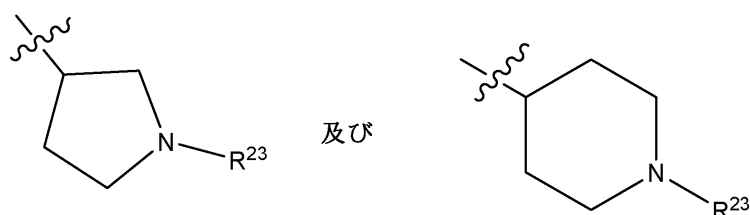
からなる群より選択される。

【0089】

いくつかの実施態様において、場合により置換されている $C_2 - C_{12}$ ヘテロシクロアルキル基は、

【0090】

【化19】



(式中、 R^{23} は上記で定義したとおりである) からなる群より選択される。

【0091】

いくつかの実施態様において、 R^{23} は、H、 COR^{24} 、及び $COOR^{24}$ からなる群より選択される。

【0092】

いくつかの実施態様において、 R^{24} は、H、場合により置換されている $C_1 - C_{12}$ アルキル、場合により置換されている $C_6 - C_{18}$ アリール、及び場合により置換されている $C_1 - C_{18}$ ヘテロアリールからなる群より選択される。いくつかの実施態様において、 R^{24} は、 $C_1 - C_6$ アルキルである。

【0093】

いくつかの実施態様において、 R^{24} は、場合により置換されている $C_2 - C_{12}$ ヘテロ

アルキル基である。いくつかの実施態様において、 $C_2 - C_{12}$ ヘテロアルキル基は、ヒドロキシ $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ $C_1 - C_6$ アルキル、アミノ $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルキルアミノ $C_1 - C_6$ アルキル、及びジ($C_1 - C_6$ アルキル)アミノ $C_1 - C_6$ アルキルからなる群より選択される。 $C_2 - C_{12}$ ヘテロアルキルとしての R^2 の可能な例は、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、ヒドロキシブチル、ヒドロキシペンチル、メトキシメチル、2-メトキシエチル、3-メトキシプロピル、2-エトキシエチル、3-エトキシプロピル、アミノメチル、2-アミノエチル、3-アミノプロピル、4-アミノブチル、5-アミノペンチル、メチルアミノメチル、2-メチルアミノエチル、3-メチルアミノプロピル、4-メチルアミノブチル、5-メチルアミノペンチル、エチルアミノメチル、2-エチルアミノエチル、3-エチルアミノプロピル、4-エチルアミノブチル、5-エチルアミノペンチル、ジメチルアミノメチル、2-ジメチルアミノエチル、3-ジメチルアミノプロピル、4-ジメチルアミノブチル、5-ジメチルアミノペンチル、ジエチルアミノメチル、2-ジエチルアミノエチル、3-ジエチルアミノプロピル、4-ジエチルアミノブチル及び5-ジエチルアミノペンチルを含む。

【0094】

いくつかの実施態様において、 R^2 は、 $COOR^8$ （ここで、 R^8 は上記で定義したとおりである）である。いくつかの実施態様において、 R^2 は、 $COOR^8$ であり、 R^8 は、 $C_1 - C_{12}$ アルキルである。このタイプの基の例は、 $COOCH_3$ 、 $COOCH_2CH_3$ 等を含む。

【0095】

いくつかの実施態様において、 R^2 は、 $CONR^8R^9$ （ここで、 R^8 及び R^9 は、それぞれ独立して、H、場合により置換されている $C_1 - C_{12}$ アルキル、場合により置換されている $C_2 - C_{12}$ アルケニル、場合により置換されている $C_2 - C_{12}$ アルキニル、場合により置換されている $C_2 - C_{10}$ ヘテロアルキル、場合により置換されている $C_3 - C_{12}$ シクロアルキル、場合により置換されている $C_3 - C_{12}$ シクロアルケニル、場合により置換されている $C_2 - C_{12}$ ヘテロシクロアルキル、場合により置換されている $C_2 - C_{12}$ ヘテロシクロアルケニル、場合により置換されている $C_6 - C_{18}$ アリール、及び場合により置換されている $C_1 - C_{18}$ ヘテロアリールからなる群より選択されるか、又は

R^8 及び R^9 は、それらが結合している原子と一緒にあって、場合により置換されている環状基を形成する）であり；

【0096】

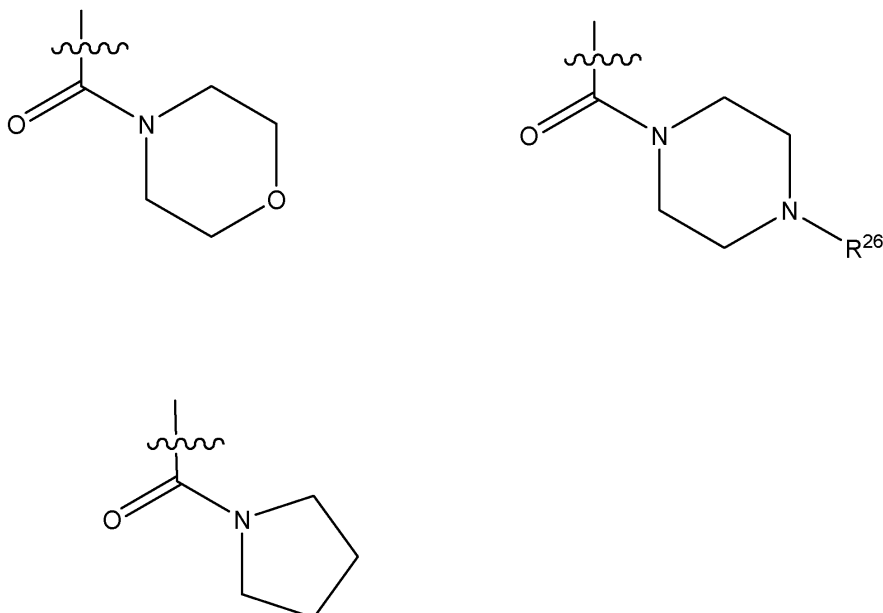
いくつかの実施態様において、 R^2 が $CONR^8R^9$ である場合、 R^8 及び R^9 は、それぞれ独立して、H、 $C_1 - C_{12}$ アルキル、 $C_3 - C_{12}$ シクロアルキル及び $C_1 - C_{18}$ アリールからなる群より選択される。このタイプの R^2 基の例は、 $CONHCH(CH_3)_2$ 、 $CONH$ シクロプロピル、及び $CONH$ フェニルを含む。

【0097】

いくつかの実施態様において、 R^2 が $CONR^8R^9$ である場合、 R^8 及び R^9 は、それらが結合している原子と一緒にあって、場合により置換されている環状基を形成する。このタイプの R^2 基の例は：

【0098】

【化 20】



10

(式中、

20

R^{26} は、独立して、H、場合により置換されている $C_1 - C_{12}$ アルキル、場合により置換されている $C_2 - C_{12}$ アルケニル、場合により置換されている $C_2 - C_{12}$ アルキニル、場合により置換されている $C_2 - C_{12}$ ヘテロアルキル、場合により置換されている $C_3 - C_{12}$ シクロアルキル、場合により置換されている $C_3 - C_{12}$ シクロアルケニル、場合により置換されている $C_2 - C_{12}$ ヘテロシクロアルキル、場合により置換されている $C_2 - C_{12}$ ヘテロシクロアルケニル、場合により置換されている $C_6 - C_{18}$ アリール、場合により置換されている $C_1 - C_{18}$ ヘテロアリール、場合により置換されている $C_1 - C_{12}$ アルコキシ、場合により置換されている $C_2 - C_{12}$ アルケニルオキシ、場合により置換されている $C_2 - C_{12}$ アルキニルオキシ、場合により置換されている $C_2 - C_{10}$ ヘテロアルコキシ、場合により置換されている $C_3 - C_{12}$ シクロアルコキシ、場合により置換されている $C_3 - C_{12}$ シクロアルケニルオキシ、場合により置換されている $C_2 - C_{12}$ ヘテロシクロアルコキシ、場合により置換されている $C_2 - C_{12}$ ヘテロシクロアルケニルオキシ、場合により置換されている $C_6 - C_{18}$ アリールオキシ、場合により置換されている $C_1 - C_{18}$ ヘテロアリールオキシ、場合により置換されている $C_1 - C_{12}$ アルキルアミノ、H、 $SO_2NR^{27}R^{28}$ 、 SO_2R^{27} 、 $SONR^{27}R^{28}$ 、 SOR^{27} 、 COR^{27} 、 $COOH$ 、 $COOR^{27}$ 、及び $CONR^{27}R^{28}$ からなる群より選択され；

30

R^{27} 及び R^{28} は、それぞれ独立して、H、場合により置換されている $C_1 - C_{12}$ アルキル、場合により置換されている $C_2 - C_{12}$ アルケニル、場合により置換されている $C_2 - C_{12}$ アルキニル、場合により置換されている $C_2 - C_{10}$ ヘテロアルキル、場合により置換されている $C_3 - C_{12}$ シクロアルキル、場合により置換されている $C_3 - C_{12}$ シクロアルケニル、場合により置換されている $C_2 - C_{12}$ ヘテロシクロアルキル、場合により置換されている $C_2 - C_{12}$ ヘテロシクロアルケニル、場合により置換されている $C_6 - C_{18}$ アリール、及び場合により置換されている $C_1 - C_{18}$ ヘテロアリールからなる群より選択される)を含む。

40

【0099】

いくつかの実施態様において、 R^2 が、メチル、エチル、イソプロピル、プロピル、3,3-ジメチル-プロピル、シクロプロピル、シクロペンチル、3-メチルシクロペンチル、シクロヘキシル、4-メチルシクロヘキシル、ブチル、sec-ブチル、イソブチル、

50

3, 3 - ジメチル - ブチル、2 - エチル - ブチル、ペンチル、ペント - 4 - エニル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、シアノ、メトキシメチル、ブトキシメチル、t - ブトキシメチル及びテトラヒドロフラン - 3 - イルからなる群より選択される。

【0100】

前述される種々の例のすべてではないが、多くは、場合により置換されていてもよい。種々の基が場合により置換されている場合、その時、いくつかの実施態様において、それぞれ任意の置換基は、独立して、ハロゲン、= O、= S、- CN、- NO₂、- CF₃、- OCF₃、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキル、シクロアルキルアルケニル、ヘテロシクロアルキルアルケニル、アリールアルケニル、ヘテロアリールアルケニル、シクロアルキルヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキルヘテロアルキル、アリールヘテロアルキル、ヘテロアリールヘテロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルキルオキシ、アルキルオキシアルキル、アルキルオキシシクロアルキル、アルキルオキシヘテロシクロアルキル、アルキルオキシアリール、アルキルオキシヘテロアリール、アルキルオキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、シクロアルキルオキシ、シクロアルケニルオキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、ヘテロシクロアルケニルオキシ、アリールオキシ、フェノキシ、ベンジルオキシ、ヘテロアリールオキシ、アリールアルキルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、アミノアルキル、アリールアミノ、スルホニルアミノ、スルフィニルアミノ、スルホニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アミノスルホニル、スルフィニル、アルキルスルフィニル、アリールスルフィニル、アミノスルフィニルアミノアルキル、- C(=O)OH、- C(=O)R^a、- C(=O)OR^a、C(=O)NR^aR^b、C(=NOH)R^a、C(=NR^a)NR^bR^c、NR^aR^b、NR^aC(=O)R^b、NR^aC(=O)OR^b、NR^aC(=O)NR^bR^c、NR^aC(=NR^b)NR^cR^d、NR^aSO₂R^b、- SR^a、SO₂NR^aR^b、- OR^a、OC(=O)NR^aR^b、OC(=O)R^a及びアシルからなる群より選択され、

ここで、R^a、R^b、R^c及びR^dは、それぞれ独立して、H、C₁ - C₁₂アルキル、C₁ - C₁₂ハロアルキル、C₂ - C₁₂アルケニル、C₂ - C₁₂アルキニル、C₁ - C₁₀ヘテロアルキル、C₃ - C₁₂シクロアルキル、C₃ - C₁₂シクロアルケニル、C₁ - C₁₂ヘテロシクロアルキル、C₁ - C₁₂ヘテロシクロアルケニル、C₆ - C₁₈アリール、C₁ - C₁₈ヘテロアリール、及びアシルからなる群より選択されるか、又はR^a、R^b、R^c及びR^dの任意の2個以上の基が、それらが結合している原子と一緒にあって、3 ~ 12個の環原子を有する複素環系を形成する。

【0101】

あるいは、2個の隣接した任意の置換基は、それらが結合している原子と一緒にあって、環状基（例えば、場合により置換されているC₃ - C₁₂シクロアルキル基又は場合により置換されているC₂ - C₁₂ヘテロシクロアルキル基）を形成する。

【0102】

いくつかの実施態様において、任意の置換基が、それぞれ独立して、F、Cl、Br、= O、= S、- CN、- NO₂、アルキル、アルケニル、ヘテロアルキル、ハロアルキル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルキルアミノ、アミノアルキル、アシルアミノ、フェノキシ、アルコキシアルキル、ベンジルオキシ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アミノスルホニル、- C(O)OR^a、COOH、SH、及びアシルからなる群より選択される。

【0103】

いくつかの実施態様において、それぞれの任意の置換基が、独立して、F、Br、Cl、= O、= S、- CN、メチル、トリフルオロ - メチル、エチル、2, 2, 2 - トリフル

10

20

30

40

50

オロエチル、イソプロピル、プロピル、2 - エチル - プロピル、3 , 3 - ジメチル - プロピル、ブチル、イソブチル、3 , 3 - ジメチル - ブチル、2 - エチル - ブチル、ペンチル、2 - メチル - ペンチル、ペント - 4 - エニル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、フェニル、 NH_2 、 $-\text{NO}_2$ 、フェノキシ、ヒドロキシ、メトキシ、トリフルオロ - メトキシ、エトキシ、及びメチレンジオキシからなる群より選択される。

【0104】

式(I)の化合物に加えて、開示された実施態様はまた、そのような化合物の薬学的に許容される塩、薬学的に許容されるN - オキシド、薬学的に許容されるプロドラッグ、及び薬学的に活性のある代謝産物、ならびにそのような代謝産物の薬学的に許容される塩を対象にする。

10

【0105】

また、本発明は、薬学的に許容される担体、希釈剤又は賦形剤と共に本発明の化合物を含む医薬組成物に関する。

【0106】

さらなる態様において、本発明は、セリン/トレオニンタンパク質キナーゼ又はそのフラグメント又は複合体又はその機能的同等物ならびにPI3キナーゼ又はそのフラグメント又は複合体又はその機能的同等物からなる群より選択されるタンパク質キナーゼを阻害する方法、本発明の化合物の有効量に対して、タンパク質キナーゼ又はそのフラグメント又は複合体又はその機能的同等物及び/又はその補因子を暴露することを含む方法を提供する。

20

【0107】

本明細書中に開示された化合物は、直接かつ唯一、キナーゼ分子又はその複合体又はフラグメントに作用して、生物活性を阻害し得る。しかしながら、化合物はまた、少なくとも部分的にリン酸化工程に関与する補因子上にも作用し得ることがわかっている。公知のキナーゼ補因子は、イオン種(例えば、亜鉛及びカルシウム)、脂質(例えば、ホスファチジルセリン)、及びジアシルグリセロールを含む。

【0108】

いくつかの実施態様において、タンパク質キナーゼは、セリン/トレオニンタンパク質キナーゼ又はそのフラグメント又は複合体又はその機能的同等物である。いくつかの実施態様において、セリン/トレオニンタンパク質キナーゼ又はそのフラグメント又は複合体又はその機能的同等物は、mTORタンパク質キナーゼ又はそのフラグメント、又はその複合体又はその機能的同等物である。いくつかの実施態様において、セリン/トレオニンタンパク質キナーゼは、mTORタンパク質キナーゼ又はそのフラグメント又はその複合体又はその機能的同等物である。

30

【0109】

いくつかの実施態様において、タンパク質キナーゼは、PI3キナーゼ又はそのフラグメント又はその複合体又はその機能的同等物である。いくつかの実施態様において、PI3キナーゼ又はそのフラグメント又はその複合体又はその機能的同等物は、クラスI PI3K又はそのフラグメント又はその複合体又はその機能的同等物である。

【0110】

方法の1つの実施態様において、化合物に対して1個以上のタンパク質キナーゼを暴露することは、1個以上のタンパク質キナーゼを含有する哺乳類に対して化合物を投与することを含む。

40

【0111】

その上さらなる態様において、本発明は、セリン/トレオニンタンパク質キナーゼ又はそのフラグメント又はその複合体又はその機能的同等物ならびにPI3キナーゼ又はそのフラグメント又はその複合体又はその機能的同等物からなる群より選択される1個以上のタンパク質キナーゼを阻害するための本発明の化合物の使用を提供する。

【0112】

いくつかの実施態様において、タンパク質キナーゼは、セリン/トレオニンタンパク質

50

キナーゼ又はそのフラグメント又はその複合体又はその機能的同等物である。いくつかの実施態様において、セリン/トレオニンタンパク質キナーゼ又はそのフラグメント又はその複合体は、mTORタンパク質キナーゼ又はそのフラグメント、又はその複合体又はその機能的同等物である。いくつかの実施態様において、セリン/トレオニンタンパク質キナーゼは、mTORC1又はそのフラグメント又はその複合体又はその機能的同等物である。

【0113】

いくつかの実施態様において、タンパク質キナーゼは、PI3キナーゼ又はそのフラグメント又はその複合体又はその機能的同等物である。いくつかの実施態様において、PI3キナーゼ又はそのフラグメント又はその複合体又はその機能的同等物は、クラスI PI3K又はそのフラグメント又はその複合体又はその機能的同等物である。

10

【0114】

その上さらなる態様において、本発明は、セリン/トレオニンタンパク質キナーゼ又はフラグメント又はその複合体又はその機能的同等物ならびにPI3キナーゼ又はフラグメント又はその複合体又はその機能的同等物からなる群より選択される1個以上のタンパク質キナーゼの阻害が、病気の病理もしくは症状を予防し、阻害し、又は改善する、哺乳類における病気を治療又は予防する方法であって、該方法が本発明の化合物の治療的有効量の投与を含む方法を提供する。

【0115】

いくつかの実施態様において、タンパク質キナーゼは、セリン/トレオニンタンパク質キナーゼ又はそのフラグメント又はその複合体又はその機能的同等物である。いくつかの実施態様において、セリン/トレオニンタンパク質キナーゼ又はそのフラグメント又はその複合体が、mTORタンパク質キナーゼ又はそのフラグメント、又はその複合体又はその機能的同等物である。いくつかの実施態様において、セリン/トレオニンタンパク質キナーゼは、mTORC1又はそのフラグメント又はその複合体又はその機能的同等物である。

20

【0116】

いくつかの実施態様において、タンパク質キナーゼは、PI3キナーゼ又はそのフラグメント又はその複合体又はその機能的同等物である。いくつかの実施態様において、PI3キナーゼ又はそのフラグメント又はその複合体又はその機能的同等物は、クラスI PI3K又はそのフラグメント又はその複合体又はその機能的同等物である。

30

【0117】

いくつかの実施態様において、病気は癌である。いくつかの実施態様において、癌は、血液癌、例えば、骨髄増殖疾患（特発性骨髄線維症、真性赤血球増加症、本態性血小板血症、慢性骨髄性白血病）、骨髄様化生症、慢性骨髄単球性白血病、急性リンパ性白血病、急性赤芽球性白血病、ホジキン及び非ホジキン病、B細胞リンパ腫、急性T細胞白血病、骨髄異型成症候群、形質細胞疾患、有毛細胞白血病、カポジ肉腫、リンパ腫、ならびに過剰増殖性病状、例えば、乾癬及び再狭窄；婦人科癌、例えば、乳癌、卵巣癌、子宮頸癌、膣及び外陰癌、子宮内膜増殖症；消化管癌、例えば、結腸直腸癌、ポリープ、肝癌、胃癌、膵臓癌、胆嚢癌；尿路癌、例えば、前立腺癌、腎臓及び腎癌；膀胱癌、尿道癌、陰茎癌；皮膚癌、例えば、黒色腫；脳腫瘍、例えば、膠芽細胞腫、神経芽細胞腫、星状細胞腫、上衣腫、脳幹グリオーマ、髄芽腫、髄膜腫、星状細胞腫、希突起膠腫；頭部及び頸部癌、例えば、鼻咽頭癌、喉頭癌；呼吸器癌、例えば、肺癌（NSCLC及びSCLC）、中皮腫；眼疾患、例えば、網膜芽細胞腫；筋腱膜骨格疾患、例えば、骨肉腫、筋腱膜骨格腫瘍；扁平上皮細胞癌及び類線維腫からなる群より選択される。他の実施態様において、この発明の化合物は、前癌状態又は家族性腺腫性ポリポーシス、大腸腺腫性ポリープ、骨髄異型成症、子宮内膜異型成症、異型を伴う子宮内膜増殖症、子宮頸部異形成、膣上皮内腫瘍、良性前立腺過形成、咽頭の乳頭腫、光線性及び日光性角化症、脂漏性角化症及び角化棘細胞腫を含む過形成を処置するために使用することができる。

40

【0118】

50

いくつかの実施態様において、病気は、自己免疫性又は炎症性疾患あるいは過度の新血管形成により助長される疾患である。ある程度の自己免疫の病因に起因すると考えられるか、又は病理学的炎症性及び新血管形成の応答に関与する疾患は、下記：すなわち、急性播種性脳脊髄炎、アジソン病、無ガンマグロブリン血症、無顆粒球症、アレルギー性ぜんそく、アレルギー性脳脊髄炎、アレルギー性鼻炎、円形脱毛症、老人性脱毛症、赤血球形成不全、強直性脊椎炎、抗リン脂質抗体症候群、大動脈炎症候群、再生不良性貧血、アトピー性皮膚炎、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性肝炎、自己免疫性卵巣炎、バロ病、バセドー氏病、ベーチェット病、気管支ぜんそく、キャッスルマン症候群、セリアック病、シャーガス病、慢性炎症性脱髄性多発性神経障害、チャージ-ストラウス症候群、コーガン症候群、コーニカル角膜潰瘍症、コーニカル白斑、コクサッキー心筋炎、CREST疾患、クローン病、皮膚好酸球増多症、皮膚T細胞リンパ腫、多形成紅斑皮膚炎、皮膚筋炎、糖尿病性網膜症、ドレスラー症候群、角膜上皮ジストロフィ、湿疹様皮膚炎、好酸球性筋膜炎、好酸球性胃腸炎、表皮水疱症、エバンス症候群、線維化性肺炎、妊娠性類天疱瘡、糸球体腎炎、グッドパスチャー症候群、移植片対宿主病、グレーブス病、ギラン-バレー症候群、橋本病、溶血性尿毒症症候群、ヘルペス性角膜炎、尋常性魚鱗癬、特発性間質性肺炎、特発性血小板減少性紫斑病、炎症性腸疾患、川崎病、角膜炎、角結膜炎、ランバート-イートン症候群、尋常性白斑、扁平苔癬、硬化性苔癬、ライム病、直鎖状IgA疾患、黄斑変性症、巨赤芽球性貧血、メニエール病、モーレン潰瘍、ムッハ-ハーベルマン病、多発性筋炎、多発性硬化症、重症筋無力症、壊死性腸炎、視神経脊髄炎、眼天疱瘡、オプソクロノス・ミオクロノス症候群、オード甲状腺炎、発作性夜間ヘモグロビン尿症、パーソネージ-ターナー症候群、天疱瘡、歯周炎、悪性貧血、花粉症、多腺性自己免疫症候群、後部ブドウ膜炎、原発性胆汁性肝硬変、直腸炎、偽膜性大腸炎、乾癬、肺気腫、膿皮症、ライター症候群、可逆的閉塞性気道疾患、リウマチ熱、関節リウマチ、サルコイドーシス、強膜炎、セザリー症候群、シェーグレン症候群、亜急性細菌性心内膜炎、全身性エリテマトーデス、高安動脈炎、側頭動脈炎、トロアザ-ハント症候群、I型糖尿病、潰瘍性大腸炎、蕁麻疹、春季カタル、白斑、フォークト-小柳-原田症候群及びウェゲナー肉芽腫症を含む。

【0119】

その上さらなる態様において、本発明は、セリン/トレオニンタンパク質キナーゼ又はそのフラグメント又はその複合体又はその機能的同等物ならびにPI3キナーゼ又はそのフラグメント又はその複合体又はその機能的同等物からなる群より選択される1個以上のタンパク質キナーゼの阻害が、病気の病理もしくは症状を予防し、阻害し、又は改善する、病気を処置するための医薬の調製における本発明の化合物の使用を提供する。

【0120】

別の態様において、本発明は、セリン/トレオニンタンパク質キナーゼ又はそのフラグメント又はその複合体又はその機能的同等物ならびにPI3キナーゼ又はそのフラグメント又はその複合体又はその機能的同等物からなる群より選択される1個以上のタンパク質キナーゼの阻害が、病気の病理もしくは症状を予防し、阻害し、又は改善する、病気の処置における、本発明の化合物、あるいは、その薬学的に許容される塩、N-オキシド又はプロドラッグの使用を提供する。

【0121】

いくつかの実施態様において、タンパク質キナーゼは、セリン/トレオニンタンパク質キナーゼ又はそのフラグメント又はその複合体又はその機能的同等物である。いくつかの実施態様において、セリン/トレオニンタンパク質キナーゼ又はそのフラグメント又はその複合体は、mTORタンパク質キナーゼ又はそのフラグメント、又はその複合体又はその機能的同等物である。いくつかの実施態様において、セリン/トレオニンタンパク質キナーゼは、mTORC1又はそのフラグメント又はその複合体又はその機能的同等物である。

【0122】

10

20

30

40

50

いくつかの実施態様において、タンパク質キナーゼは、P I 3 キナーゼ又はそのフラグメント又はその複合体又はその機能的同等物である。いくつかの実施態様において、P I 3 キナーゼ又はそのフラグメント又はその複合体又はその機能的同等物は、クラス I P I 3 K 又はそのフラグメント又はその複合体又はその機能的同等物である。

【 0 1 2 3 】

別の態様において、本発明は、対象における増殖状態の予防又は処置の方法であって、本発明の化合物の治療的有効量の投与を含む方法を提供する。

【 0 1 2 4 】

いくつかの実施態様において、病気は癌である。いくつかの実施態様において、癌は、血液癌、例えば、骨髄増殖疾患（特発性骨髄線維症、真性赤血球増加症、本態性血小板血 10 症、慢性骨髄性白血病）、骨髄様化生症、慢性骨髄単球性白血病、急性リンパ性白血病、急性赤芽球性白血病、ホジキン及び非ホジキン病、B細胞リンパ腫、急性T細胞白血病、骨髄異型成症候群、形質細胞疾患、有毛細胞白血病、カポジ肉腫、リンパ腫；婦人科癌、例えば、乳癌、卵巣癌、子宮頸癌、膣及び外陰癌、子宮内膜増殖症；消化管癌、例えば、結腸直腸癌、ポリープ、肝癌、胃癌、膵臓癌、胆嚢癌；尿路癌、例えば、前立腺癌、腎臓及び腎癌；膀胱癌、尿道癌、陰茎癌；皮膚癌、例えば、黒色腫；脳腫瘍、例えば、膠芽細胞腫、神経芽細胞腫、星状細胞腫、上衣腫、脳幹グリオーマ、髄芽腫、髄膜腫、星状細胞腫、希突起膠腫；頭部及び頸部癌、例えば、鼻咽頭癌、喉頭癌；呼吸器癌、例えば、肺癌（NSCLC及びSCLC）、中皮腫；眼疾患、例えば、網膜芽細胞腫；筋腱膜骨格疾患、例えば、骨肉腫、筋腱膜骨格腫瘍；扁平上皮細胞癌及び類線維腫からなる群より選択さ 20 れる。

【 0 1 2 5 】

これら及び本教示の他の特徴は、本明細書において説明する。

【 0 1 2 6 】

詳細な記載

【 0 1 2 7 】

この明細書において、多くの用語は、当業受信者に周知であるものが使用されている。それにもかかわらず、明確化の目的のために、多くの用語が、定義されるであろう。

【 0 1 2 8 】

本明細書において使用されるとおり、用語「非置換の」は、置換基がないか、唯一の置換基が水素であることを意味する。 30

【 0 1 2 9 】

明細書を通して使用されている用語「場合により置換されている」は、基が、水素でない置換でさらに置換されていてもいなくても、又は縮合していても（その結果、縮合した多環系を形成する）いなくてもよいことを示す。特定の実施態様において、置換基は、独立して、ハロゲン、=O、=S、-CN、-NO₂、-CF₃、-OCF₃、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキル、シクロアルキルアルケニル、ヘテロシクロアルキルアルケニル、アリールアルケニル、ヘテロアリールアルケニル、シクロアルキルヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキルヘテロアルキル、アリールヘテロアルキル、ヘテロアリールヘテロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアリール、アルキルオキシ、アルキルオキシアルキル、アルキルオキシシクロアルキル、アルキルオキシヘテロシクロアルキル、アルキルオキシアリール、アルキルオキシヘテロアリール、アルキルオキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、シクロアルキルオキシ、シクロアルケニルオキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、ヘテロシクロアルケニルオキシ、アリールオキシ、フェノキシ、ベンジルオキシ、ヘテロアリールオキシ、アリールアルキルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、アミノアルキル、アリールアミノ、スルホニルアミノ、スルフィニルアミノ、スルホニル、アルキルスルホ 40 50

ニル、アリールスルホニル、アミノスルホニル、スルフィニル、アルキルスルフィニル、アリールスルフィニル、アミノスルフィニルアミノアルキル、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $C(=O)NR^aR^b$ 、 $C(=NOH)R^a$ 、 $C(=NR^a)NR^bR^c$ 、 NR^aR^b 、 $NR^aC(=O)R^b$ 、 $NR^aC(=O)OR^b$ 、 $NR^aC(=O)NR^bR^c$ 、 $NR^aC(=NR^b)NR^cR^d$ 、 $NR^aSO_2R^b$ 、 $-SR^a$ 、 $SO_2NR^aR^b$ 、 $-OR^a$ 、 $OC(=O)NR^aR^b$ 、 $OC(=O)R^a$ 及びアシルからなる群より選択され、

ここで、 R^a 、 R^b 、 R^c 及び R^d は、それぞれ独立して、 H 、 $C_1 - C_{12}$ アルキル、 $C_1 - C_{12}$ ハロアルキル、 $C_2 - C_{12}$ アルケニル、 $C_2 - C_{12}$ アルキニル、 $C_2 - C_{10}$ ヘテロアルキル、 $C_3 - C_{12}$ シクロアルキル、 $C_3 - C_{12}$ シクロアルケニル、 $C_2 - C_{12}$ ヘテロシクロアルキル、 $C_2 - C_{12}$ ヘテロシクロアルケニル、 $C_6 - C_{18}$ アリール、 $C_1 - C_{18}$ ヘテロアリール、及びアシルからなる群より選択されるか、又は任意の 2 個以上の R^a 、 R^b 、 R^c 及び R^d の任意の 2 個以上の基が、それらが結合している原子と一緒にあって、3 ~ 12 個の環原子を有する複素環系を形成する。

【0130】

いくつかの実施態様において、任意の置換基は、それぞれ独立して、ハロゲン、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルキルオキシ、アルキルオキシアルキル、アルキルオキシアリール、アルキルオキシヘテロアリール、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、シクロアルキルオキシ、シクロアルケニルオキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、ヘテロシクロアルケニルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、アミノアルキル、アリールアミノ、スルホニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アミノスルホニル、アミノアルキル、 $-COOH$ 、 $-SH$ 、及びアシルからなる群より選択される。

【0131】

特に適切な任意の置換基の例は、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 OH 、 OCH_3 、 CF_3 、 OCF_3 、 NO_2 、 NH_2 、及び CN を含む。

【0132】

下記の多くの置換基の定義において、「基は、末端基又は架橋基であってもよい」と述べられている。このことは、この用語の使用が、基が、分子の 2 つの別の部分間の結合基（リンカー）である場合、ならびに、それが末端部分である場合を包含することを示すことを意図している。例として用語「アルキル」を使用する場合、いくつかの公表文献は、架橋基に関して用語「アルキレン」をよく使用し、それ故に、これらのその他の公表文献において、用語「アルキル」（末端基）および「アルキレン」（架橋基）の間の区別がある。本願において、そのような区別はなく、そこで大抵の基は、架橋基又は末端基のいずれかであってもよい。

【0133】

「アシル」は、 $R - C(=O) -$ 基（ここで、 R は、本明細書中に定義したとおり、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリール基であってもよい）を意味する。アシルの例は、アセチル及びベンゾイルを含む。この基は、末端基又は架橋基であってもよい。基が末端基である場合、カルボニル炭素を介して分子の残基に結合する。

【0134】

「アシルアミノ」は、 $R - C(=O) - NH -$ 基（ここで、 R は、本明細書中に定義したとおり、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであってもよい）を意味する。この基は、末端基又は架橋基であってもよい。この基が末端基である場合、窒素原子を介して分子の残基に結合する。

【0135】

基又は基の一部としての「アルケニル」は、少なくとも1個の炭素-炭素二重結合を含有する脂肪族炭化水素基であって、それは、直鎖中に、好ましくは2～12個の炭素原子、より好ましくは2～10個の炭素原子、最も好ましくは2～6個の炭素原子を有する直鎖又は分岐した基であることを意味する。この基は、直鎖中に複数の二重結合を含み、それぞれのまわりの配置が独立してE又はZである。アルケニル基の例は、エテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル及びノネニルを含むが、これに限定されない。基は、末端基又は架橋基であってもよい。

【0136】

「アルケニルオキシ」は、アルケニルが本明細書中に定義したとおりであるアルケニル-O-基を指す。好ましいアルケニルオキシ基は、 $C_1 - C_6$ アルケニルオキシ基である。基は、末端基又は架橋基であってもよい。基が末端基である場合、酸素原子を介して分子の残基に結合する。

10

【0137】

基又は基の一部としての「アルキル」は、直鎖又は分岐した脂肪族炭化水素基であり、特にことわりがない限り、好ましくは $C_1 - C_{12}$ アルキル、より好ましくは $C_1 - C_{10}$ アルキル、最も好ましくは $C_1 - C_6$ を指す。適切な直鎖及び分岐した $C_1 - C_6$ アルキル置換基の例は、メチル、エチル、*n*-プロピル、2-プロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、*t*-ブチル、ヘキシル等を含む。この基は、末端基又は架橋基であってもよい。

【0138】

20

「アルキルアミノ」は、特定されない限り、モノ-アルキルアミノ及びジアルキルアミノを含む。「モノ-アルキルアミノ」は、アルキルが本明細書中に定義したとおりである、アルキル-NH-基を意味する。「ジアルキルアミノ」は、それぞれのアルキルが同じであるか、異なってもよく、アルキルに関してそれぞれ本明細書中に定義したとおりである、 $(\text{アルキル})_2\text{N}$ -基を意味する。好ましくは、このアルキル基は、 $C_1 - C_6$ アルキル基である。この基は、末端基又は架橋基であってもよい。この基が末端基である場合、それは、窒素原子を介して分子の残基に結合する。

【0139】

「アルキルアミノカルボニル」は、式 $(\text{アルキル})_x(\text{H})_y\text{NC}(=\text{O})-$ の基（アルキルが本明細書中に定義したとおりであり、 x が1又は2であり、 $x+y$ の合計=2である）を指す。この基は、末端基又は架橋基であってもよい。この基が末端基である場合、カルボニル炭素を介して分子の残基に結合する。

30

【0140】

「アルキルオキシ」は、アルキルが本明細書中に定義したとおりであるアルキル-O-基を指す。好ましくは、アルキルオキシは、 $C_1 - C_6$ アルキルオキシである。例は、メトキシ及びエトキシを含むが、これに限定されない。基は、末端基又は架橋基であってもよい。

【0141】

「アルキルオキシアルキル」は、アルキルオキシ及びアルキル部分が本明細書中に定義したとおりであるアルキルオキシ-アルキル-基を指す。この基は、末端基又は架橋基であってもよい。この基が末端基である場合、アルキル基を介して分子の残基に結合する。

40

【0142】

「アルキルオキシアリール」は、アルキルオキシ及びアリール部分が本明細書中に定義したとおりであるアルキルオキシ-アリール-基を指す。この基は、末端基又は架橋基であってもよい。この基が末端基である場合、アリール基を介して分子の残基に結合する。

【0143】

「アルキルオキシカルボニル」は、アルキルが本明細書中に定義したとおりであるアルキル-O-C(=O)-基を指す。好ましくは、アルキル基が、 $C_1 - C_6$ アルキル基である。例は、メトキシカルボニル及びエトキシカルボニルを含むが、これに限定されない。この基は、末端基又は架橋基であってもよい。この基が末端基である場合、カルボニル

50

炭素を介して分子の残基に結合する。

【0144】

「アルキルオキシシクロアルキル」は、アルキルオキシ及びシクロアルキル部分が本明細書中に定義したとおりであるアルキルオキシ - シクロアルキル - 基を指す。この基は、末端基又は架橋基であってもよい。この基が末端基である場合、シクロアルキル基を介して分子の残基に結合する。

【0145】

「アルキルオキシヘテロアリール」は、アルキルオキシ及びヘテロアリール部分が本明細書中に定義したとおりであるアルキルオキシ - ヘテロアリール - 基を指す。この基は、末端基又は架橋基であってもよい。この基が末端基である場合、ヘテロアリール基を介して分子の残基に結合する。

10

【0146】

「アルキルオキシヘテロシクロアルキル」は、アルキルオキシ及びヘテロシクロアルキル部分が本明細書中に定義したとおりであるアルキルオキシ - ヘテロシクロアルキル - 基を指す。この基は、末端基又は架橋基であってもよい。この基が末端基である場合、ヘテロシクロアルキル基を介して分子の残基に結合する。

【0147】

「アルキルスルフィニル」は、アルキルが本明細書中に定義したとおりであるアルキル - S - (= O) - 基を意味する。好ましくは、アルキル基が、C₁ - C₆アルキル基である。典型的なアルキルスルフィニル基は、メチルスルフィニル及びエチルスルフィニルを含むが、これに限定されない。この基は、末端基又は架橋基であってもよい。この基が末端基である場合、硫黄原子を介して分子の残基に結合する。

20

【0148】

「アルキルスルホニル」は、アルキルが上記に定義したとおりであるアルキル - S (= O)₂ - 基を指す。好ましくは、アルキル基が、C₁ - C₆アルキル基である。この基は、末端基又は架橋基であってもよい。例は、メチルスルホニル及びエチルスルホニルを含むが、これに限定されない。この基が末端基である場合、硫黄原子を介して分子の残基に結合する。

【0149】

基又は基の一部としての「アルキニル」は、1個の炭素 - 炭素三重結合を含有する脂肪族炭化水素基を意味し、それは、直鎖であっても分岐していてもよいが、基の直鎖中に、好ましくは2 ~ 12個の炭素原子、より好ましくは2 ~ 10個の炭素原子、最も好ましくは2 ~ 6個の炭素原子を有する。典型的な構造は、エチニル及びプロピニルを含むが、これに限定されない。この基は、末端基又は架橋基であってもよい。

30

【0150】

「アルキニルオキシ」は、アルキニルが本明細書中に定義したとおりであるアルキニル - O - 基を指す。好ましいアルキニルオキシ基は、C₁ - C₆アルキニルオキシ基である。この基は、末端基又は架橋基であってもよい。この基が末端基である場合、酸素原子を介して分子の残基に結合する。

【0151】

「アミノアルキル」は、アルキル基が本明細書中に定義したとおりであるNH₂ - アルキル - 基を意味する。この基は、末端基又は架橋基であってもよい。この基が末端基である場合、アルキル基を介して分子の残基に結合する。

40

【0152】

「アミノスルホニル」は、NH₂ - S (= O)₂ - 基を意味する。この基は、末端基又は架橋基であってもよい。この基が末端基である場合、硫黄原子を介して分子の残基に結合する。

【0153】

基又は基の一部としての「アリール」は、(i) 好ましくは環につき5 ~ 12個の原子を有する、場合により置換されている単環、又は縮合多環、芳香族炭素環 (すべて炭素で

50

ある環原子を有する環構造)。アリール基の例は、フェニル、ナフチル等を含む；(i i) フェニル及び C_{5-7} シクロアルキル又は C_{5-7} シクロアルケニル基が、一緒に縮合して、環構造を例えば、テトラヒドロナフチル、インデニル又はインダニルを形成する、場合により置換されている部分的に飽和の二環の芳香族炭素環基。この基は、末端基又は架橋基であってもよい。典型的には、アリール基は、 C_6-C_{18} アリール基である。

【0154】

「アリールアルケニル」は、アリール及びアルケニルが本明細書中に定義したとおりであるアリール-アルケニル-基を意味する。アリールアルケニル基の例は、フェニルアリルを含む。この基は、末端基又は架橋基であってもよい。この基が末端基である場合、アルケニル基を介して分子の残基に結合する。

10

【0155】

「アリールアルキル」は、アリール及びアルキル部分が本明細書中に定義したとおりであるアリール-アルキル-基を意味する。好ましいアリールアルキル基は、 C_{1-5} アルキル部分を含む。典型的なアリールアルキル基は、ベンジル、フェネチル、1-ナフタレンメチル及び2-ナフタレンメチルを含む。この基は、末端基又は架橋基であってもよい。この基が末端基である場合、アルキル基を介して分子の残基に結合する。

【0156】

「アリールアルキルオキシ」は、アルキル及びアリールが本明細書中に定義したとおりであるアリール-アルキル-O-基を指す。この基は、末端基又は架橋基であってもよい。この基が末端基である場合、酸素原子を介して分子の残基に結合する。

20

【0157】

「アリールアミノ」は、特定されない限り、モノ-アリールアミノ及びジ-アリールアミノを含む。「モノ-アリールアミノ」は、アリールが本明細書中に定義したとおりである、式アリールNH-の基を意味する。「ジ-アリールアミノ」は、それぞれのアリールが同じであるか、異なってもよく、アリールに関してそれぞれ本明細書中に定義したとおりである、式(アリール)₂N-基を意味する。この基は、末端基又は架橋基であってもよい。基は、末端基又は架橋基であってもよい。この基が末端基である場合、窒素原子を介して分子の残基に結合する。

【0158】

「アリールヘテロアルキル」は、アリール及びヘテロアルキル部分が本明細書中に定義したとおりであるアリール-ヘテロアルキル-基を意味する。この基は、末端基又は架橋基であってもよい。この基が末端基である場合、ヘテロアルキル基を介して分子の残基に結合する。

30

【0159】

「アリールオキシ」は、アリールが本明細書中に定義したとおりであるアリール-O-基を指す。好ましくは、アリールオキシは C_6-C_{18} アリールオキシであり、より好ましくは、 C_6-C_{10} アリールオキシである。この基は、末端基又は架橋基であってもよい。この基が末端基である場合、酸素原子を介して分子の残基に結合する。

【0160】

「アリールスルホニル」は、アリール基が本明細書中に定義したとおりであるアリール-S(=O)₂-基を意味する。この基は、末端基又は架橋基であってもよい。この基が末端基である場合、硫黄原子を介して分子の残基に結合する。

40

【0161】

「結合」は、化合物又は分子中の原子間の連結鎖である。結合は、単結合、二重結合、又は三重結合であってもよい。

【0162】

「シクロアルケニル」は、少なくとも1個の炭素-炭素二重結合を含有する非芳香族単環又は多環の環系を意味し、環につき好ましくは5~10個の炭素原子を有する。典型的な単環シクロアルケニル環は、シクロペンテニル、シクロヘキセニル又はシクロヘプテニルを含む。シクロアルケニル基は、1個以上の置換基により置換されていてもよい。シク

50

ロアルケニル基は、典型的には、 $C_3 - C_{12}$ アルケニル基である。この基は、末端基又は架橋基であってもよい。

【0163】

「シクロアルキル」は、特にことわりがない限り、環につき好ましくは3～9個の炭素を含有する飽和単環又は縮合多環もしくはスピロ多環、炭素環、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等を指す。それは、単環系（例えば、シクロプロピル及びシクロヘキシル）、二環系（例えば、デカリン）、及び多環系（例えば、アダマンタン）を含む。シクロアルキル基は、典型的には、 $C_3 - C_{12}$ アルキル基である。この基は、末端基又は架橋基であってもよい。

【0164】

「シクロアルキルアルキル」は、シクロアルキル及びアルキル部分が本明細書中に定義したとおりであるシクロアルキル-アルキル-基を意味する。典型的なモノシクロアルキルアルキル基は、シクロプロピルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル及びシクロヘプチルメチルを含む。この基は、末端基又は架橋基であってもよい。この基が末端基である場合、アルキル基を介して分子の残基に結合する。

【0165】

「シクロアルキルアルケニル」は、シクロアルキル及びアルケニル部分が本明細書中に定義したとおりであるシクロアルキル-アルケニル-基を意味する。この基は、末端基又は架橋基であってもよい。この基が末端基である場合、アルケニル基を介して分子の残基に結合する。

【0166】

「シクロアルキルヘテロアルキル」は、シクロアルキル及びヘテロアルキル部分が本明細書中に定義したとおりであるシクロアルキル-ヘテロアルキル-基を意味する。この基は、末端基又は架橋基であってもよい。この基が末端基である場合、ヘテロアルキル基を介して分子の残基に結合する。

【0167】

「シクロアルキルオキシ」は、シクロアルキルが本明細書中に定義したとおりであるシクロアルキル-O-基を指す。好ましくは、シクロアルキルオキシは、 $C_3 - C_6$ シクロアルキルオキシである。例は、シクロプロパンオキシ及びシクロブタンオキシを含むが、これに限定されない。この基は、末端基又は架橋基であってもよい。この基が末端基である場合、酸素原子を介して分子の残基に結合する。

【0168】

「シクロアルケニルオキシ」は、シクロアルケニルが本明細書中に定義したとおりであるシクロアルケニル-O-基を指す。好ましくは、シクロアルケニルオキシは、 $C_3 - C_6$ シクロアルケニルオキシである。この基は、末端基又は架橋基であってもよい。この基が末端基である場合、酸素原子を介して分子の残基に結合する。

【0169】

「ハロアルキル」は、水素原子の1個以上が、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素からなる群より選択されるハロゲン原子に置き換えられている、本明細書中に定義したとおりのアルキル基を指す。典型的には、ハロアルキル基は、式 $C_n H_{(2n+1-m)} X_m$ （ここで、各Xは、独立して、F、Cl、Br及びIからなる群より選択される）を有する。このタイプの基において、nは、典型的には、1～10、より好ましくは1～6、最も好ましくは1～3である。mは、1～6、典型的には、より好ましくは1～3である。ハロアルキルの例は、フルオロメチル、ジフルオロメチル及びトリフルオロメチルを含む。

【0170】

「ハロアルケニル」は、水素原子の1個以上が、独立して、F、Cl、Br及びIからなる群より選択されるハロゲン原子に置き換えられている、本明細書中に定義したとおりのアルケニル基を指す。

【0171】

「ハロアルキニル」は、水素原子の1個以上が、独立して、F、Cl、Br及びIから

10

20

30

40

50

なる群より選択されるハロゲン原子に置き換えられている、本明細書中に定義したとおりのアルキニル基を指す。

【0172】

「ハロゲン」は、塩素、フッ素、臭素又はヨウ素を表す。

【0173】

「ヘテロアルキル」は、炭素原子（及び任意の結合している水素原子）の1個以上が、それぞれ独立してS、O、P及びNR'（ここで、R'は、H、場合により置換されているC₁-C₁₂アルキル、場合により置換されているC₃-C₁₂シクロアルキル、場合により置換されているC₆-C₁₈アリール、及び場合により置換されているC₁-C₁₈ヘテロアリールからなる群より選択される）から選択されるヘテロ原子基に置き換えられる、直鎖中に、好ましくは2～12個の炭素、より好ましくは2～6個の炭素を有する直鎖又は分岐鎖のアルキル基を指す。典型的なヘテロアルキルは、アルキルエーテル、第二及び第三アルキルアミン、アミド、アルキル硫化物（スルフィド）等を含む。また、ヘテロアルキルの例は、ヒドロキシC₁-C₆アルキル、C₁-C₆アルキルオキシC₁-C₆アルキル、アミノC₁-C₆アルキル、C₁-C₆アルキルアミノC₁-C₆アルキル、及びジ（C₁-C₆アルキル）アミノC₁-C₆アルキルも含む。この基は、末端基又は架橋基であってもよい。

10

【0174】

「ヘテロアルキルオキシ」は、ヘテロアルキルが本明細書中に定義したとおりであるヘテロアルキル-O-基を指す。好ましくは、ヘテロアルキルオキシは、C₂-C₆ヘテロアルキルオキシである。この基は、末端基又は架橋基であってもよい。

20

【0175】

「ヘテロアリール」は、単独で、又は基の一部のいずれかが、環原子の残りの原子が炭素原子である芳香族環の環原子として1個以上のヘテロ原子を有する芳香族環（好ましくは、5又は6員芳香族環）を含有する基を指す。適切なヘテロ原子は、窒素、酸素及び硫黄を含む。ヘテロアリールの例は、チオフエン、ベンゾチオフエン、ベンゾフラン、ベンゾイミダゾール、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイソチアゾール、ナフト[2,3-b]チオフエン、フラン、イソインドリジン、キサントレン、フェノキサチン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、テトラゾール、インドール、イソインドール、1H-インダゾール、プリン、キノリン、イソキノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、シンノリン、カルバゾール、フェナントリジン、アクリジン、フェナジン、チアゾール、イソチアゾール、フェノチアジン、オキサゾール、イソオキサゾール、フラザン、フェノキサジン、2-、3-又は4-ピリジル、2-、3-、4-、5-、又は8-キノリル、1-、3-、4-、又は5-イソキノリニル、1-、2-、又は3-インドリル、及び2-、又は3-チエニルを含む。一般的に、ヘテロアリール基は、C₁-C₁₈ヘテロアリール基である。この基は、末端基又は架橋基であってもよい。

30

【0176】

「ヘテロアリールアルキル」は、ヘテロアリール及びアルキル部分が本明細書中に定義したとおりであるヘテロアリール-アルキル-基を意味する。好ましいヘテロアリールアルキル基は、低級アルキル部分を含有する。典型的なヘテロアリールアルキル基は、ピリジルメチルを含む。この基は、末端基又は架橋基であってもよい。この基が末端基である場合、アルキル基を介して分子の残基に結合する。

40

【0177】

「ヘテロアリールアルケニル」は、ヘテロアリール及びアルケニル部分が本明細書中に定義したとおりであるヘテロアリール-アルケニル-基を意味する。この基は、末端基又は架橋基であってもよい。この基が末端基である場合、アルケニル基を介して分子の残基に結合する。

【0178】

「ヘテロアリールヘテロアルキル」は、ヘテロアリール及びヘテロアルキル部分が本明

50

細書中に定義したとおりであるヘテロアリール - ヘテロアルキル - 基を意味する。この基は、末端基又は架橋基であってもよい。この基が末端基である場合、ヘテロアルキル基を介して分子の残基に結合する。

【0179】

「ヘテロアリールオキシ」は、ヘテロアリールが本明細書中に定義したとおりであるヘテロアリール - O - 基を指す。好ましくは、ヘテロアリールオキシは、 $C_1 - C_{18}$ ヘテロアリールオキシである。この基は、末端基又は架橋基であってもよい。この基が末端基である場合、酸素原子を介して分子の残基に結合する。

【0180】

「複素環」は、環原子として窒素、硫黄及び酸素からなる群より選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含有する飽和、部分的に不飽和又は完全に不飽和の単環、二環又は多環の環系を指す。複素環部分(基)の例は、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル及びヘテロアリールを含む。

10

【0181】

「ヘテロシクロアルケニル」は、本明細書中に定義したとおりであるが、少なくとも1個の二重結合を含有するヘテロシクロアルキル基を指す。典型的には、ヘテロシクロアルケニル基は、 $C_2 - C_{12}$ ヘテロシクロアルケニル基である。この基は、末端基又は架橋基であってもよい。

【0182】

「ヘテロシクロアルキル」は、少なくとも1個の環中に、窒素、硫黄、酸素から選択される少なくとも1個のヘテロ原子、好ましくは1~3個のヘテロ原子を含有する飽和の単環、二環、又は多環の環を指す。それぞれの環は、好ましくは3~10員環、より好ましくは4~7員環である。適切なヘテロシクロアルキル置換基の例は、ピロリジル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロチオフラニル、ピペリジル、ピペラジル、テトラヒドロピラニル、モルフィリノ、1,3-ジアザパン、1,4-ジアザパン、1,4-オキサゼパン、及び1,4-オキサチアパンを含む。典型的には、ヘテロシクロアルキル基は、 $C_2 - C_{12}$ ヘテロシクロアルキル基である。この基は、末端基又は架橋基であってもよい。

20

【0183】

「ヘテロシクロアルキルアルキル」は、ヘテロシクロアルキル及びアルキル部分が本明細書中に定義したとおりであるヘテロシクロアルキル - アルキル - 基を指す。典型的なヘテロシクロアルキルアルキル基は、(2-テトラヒドロフリル)メチル、(2-テトラヒドロチオフラニル)メチルを含む。この基は、末端基又は架橋基であってもよい。この基が末端基である場合、アルキル基を介して分子の残基に結合する。

30

【0184】

「ヘテロシクロアルキルアルケニル」は、ヘテロシクロアルキル及びアルケニル部分が本明細書中に定義したとおりであるヘテロシクロアルキル - アルケニル - 基を指す。この基は、末端基又は架橋基であってもよい。この基が末端基である場合、アルケニル基を介して分子の残基に結合する。

【0185】

「ヘテロシクロアルキルヘテロアルキル」は、ヘテロシクロアルキル及びヘテロアルキル部分が本明細書中に定義したとおりであるヘテロシクロアルキル - ヘテロアルキル - 基を意味する。この基は、末端基又は架橋基であってもよい。この基が末端基である場合、ヘテロアルキル基を介して分子の残基に結合する。

40

【0186】

「ヘテロシクロアルキルオキシ」は、ヘテロシクロアルキルが本明細書中に定義したとおりであるヘテロシクロアルキル - O - 基を指す。好ましくは、ヘテロシクロアルキルオキシは、 $C_1 - C_6$ ヘテロシクロアルキルオキシである。この基は、末端基又は架橋基であってもよい。この基が末端基である場合、酸素原子を介して分子の残基に結合する。

【0187】

「ヘテロシクロアルケニルオキシ」は、ヘテロシクロアルケニルが本明細書中に定義し

50

たとおりであるヘテロシクロアルケニル - O - 基を指す。好ましくは、ヘテロシクロアルケニルオキシは、 $C_1 - C_6$ ヘテロシクロアルケニルオキシである。この基は、末端基又は架橋基であってもよい。この基が末端基である場合、酸素原子を介して分子の残基に結合する。

【0188】

「ヒドロキシアルキル」は、水素原子の1個以上がOH基に置き換えられている、本明細書中に定義したとおりのアルキル基を指す。ヒドロキシアルキル基は、典型的には、式 $C_n H_{(2n+1-x)} (OH)_x$ を有する。このタイプの基において、 n は、典型的には、1 ~ 10、より好ましくは1 ~ 6、最も好ましくは1 ~ 3である。 x は、典型的には、1 ~ 6、より好ましくは1 ~ 3である。

10

【0189】

基としての「低級アルキル」は、特にことわりがない限り、直鎖中に1 ~ 6個の炭素原子を有する直鎖又は分岐であってもよい脂肪族炭化水素基を意味し、より好ましくは、1 ~ 4個の炭素、例えば、メチル、エチル、プロピル (n - プロピルもしくはイソプロピル) 又はブチル (n - ブチル、イソブチルもしくは第三級ブチル) である。この基は、末端基又は架橋基であってもよい。

【0190】

「スルフィニル」は、R基が、本明細書中に定義したとおりOH、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリール基であってもよいR - S (= O) - 基を意味する。この基は、末端基又は架橋基であってもよい。この基が末端基である場合、硫黄原子を介して分子の残基に結合する。

20

【0191】

「スルフィニルアミノ」は、R基が、本明細書中に定義したとおりOH、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリール基であってもよいR - S (= O) - NH - 基を意味する。この基は、末端基又は架橋基であってもよい。この基が末端基である場合、窒素原子を介して分子の残基に結合する。

【0192】

「スルホニル」は、R基が、本明細書中に定義したとおりOH、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリール基であってもよいR - S (= O)₂ - 基を意味する。この基は、末端基又は架橋基であってもよい。この基が末端基である場合、硫黄原子を介して分子の残基に結合する。

30

【0193】

「スルホニルアミノ」は、R - S (= O)₂ - NH - 基を意味する。この基は、末端基又は架橋基であってもよい。この基が末端基である場合、窒素原子を介して分子の残基に結合する。

【0194】

式(I)で示される化合物のファミリーに含まれているものが、ジアステレオ異性体、鏡像異性体、互変異性体、及び「E」又は「Z」立体配置異性体における幾何異性体又はE及びZ異性体の混合物を含む異性体であることが理解される。また、いくつかの異性体、例えば、ジアステレオ異性体、鏡像異性体、及び幾何異性体は、物理的方法及び/又は化学的方法により、及び当業者により分離できることが理解される。

40

【0195】

開示された実施態様の化合物のいくつかは、単独の立体異性体、ラセミ体 (racemates)、及び/又は鏡像異性体及び/又はジアステレオマーの混合物として存在してもよい。そのような単独の立体異性体、ラセミ体、及びそれらの混合物のすべては、記載及び請求された主題の範囲内であることをが意図される。

【0196】

さらに、式(I)は、適宜、化合物の溶媒和ならびに非溶媒和の形態に及ぶことが意図される。したがって、それぞれの式は、水和ならびに非水和の形態を含む、表示された構造を有する化合物を含む。

50

【 0 1 9 7 】

用語「薬学的に許容される塩」は、上記した化合物の所望の生物活性を保持し、薬学的に許容される酸付加塩及び塩基付加塩を含む塩を指す。式（I）で示される化合物の適切な薬学的に許容される酸付加塩は、無機酸から、又は有機酸から調製してもよい。そのような無機酸の例は、塩酸、硫酸及びリン酸である。適した有機酸は、脂肪族、脂環族、芳香族、複素環カルボン酸及びスルホン酸クラスの有機酸から選択されてもよく、その例は、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、グルコン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸、アルキルスルホン酸、アリールスルホン酸である。薬学的に許容される塩における追加の情報は、Remington's Pharmaceutical Sciences, 19th Edition, Mack Publishing Co., Easton, PA 1995に見出すことができる。固体である作用因子の場合、本発明の化合物、作用因子及び塩が、異なる結晶又は多形の形態で存在してもよいことが当業者により理解され、それらのすべてが、本発明及び特定の式の範囲内であることが意図されている。

10

【 0 1 9 8 】

「プロドラッグ」は、通常、代謝手段により（例えば、加水分解、還元又は酸化により）、生物学系の範囲内で式（I）で示される化合物への変換を受ける化合物を意味する。例えば、ヒドロキシ基を含有する式（I）で示される化合物のエステルプロドラッグは、加水分解によりインビボで親分子に変換可能であってもよい。ヒドロキシ基を含有する式（I）で示される化合物の適切なエステルは、例えば、酢酸エステル、クエン酸エステル、乳酸エステル、酒石酸エステル、マロン酸エステル、シュウ酸エステル、サリチル酸エステル、プロピオン酸エステル、コハク酸エステル、フマル酸エステル、マレイン酸エステル、メチレン - ビス - ヒドロキシナフトエ酸エステル、ゲスチジン酸エステル（gestisates）、イセチオン酸、ジ - p - トルオイル酒石酸エステル、メタンスルホン酸エステル、エタンスルホン酸エステル、ベンゼンスルホン酸エステル、p - トルエンスルホン酸エステル、シクロヘキシルスルファミン酸エステル及びキナ酸エステルである。別の例として、カルボキシ基を含有する式（I）で示される化合物のエステルプロドラッグは、加水分解によりインビボで親分子に変換可能であってもよい（エステルプロドラッグの例は、F.J. Leinweber, Drug Metab. Res., 18:379, 1987に記載されているものである）。同様に、アミノ基を含有する式（I）で示される化合物のアシルプロドラッグは、加水分解によりインビボで親分子に変換可能であってもよい（アミンを含むこれら及びその他の官能基に対するプロドラッグの多くの例は、Prodrugs: Challenges and Rewards (Parts 1 and 2); Ed V. Stella, R. Borchardt, M. Hageman, R.Oliyay, H. Maag and J Tilley; Springer, 2007に記載されている）。

20

30

【 0 1 9 9 】

用語「酸素保護基」は、保護された化合物のさらなる誘導体化の間に酸素部分が反応することを防ぐことができ、かつ、所望の場合、容易に除去することができる基を意味する。ある実施態様において、保護基が、自然代謝過程により生理状態において除去可能である。酸素保護基の例は、アシル基（例えば、アセチル）、エーテル（例えば、メトキシメチルエーテル（MOM）、メトキシエトキシメチルエーテル（MEM）、p - メトキシベンジルエーテル（PMB）、メチルチオメチルエーテル、ピバロイル（Piv）、テトラヒドロピラン（THP）、及びシリルエーテル（例えば、トリメチルシリル（TMS）tert - ブチルジメチルシリル（TBDMS）及びトリイソプロピルシリル（TIPS））を含む。

40

【 0 2 0 0 】

用語「窒素保護基」は、保護された化合物のさらなる誘導体化の間に窒素部分が反応することを防ぐことができ、かつ、所望の場合、容易に除去することができる基を意味する。ある実施態様において、保護基が、自然代謝過程により生理状態において除去可能である。使用されてもよい適切な窒素保護基の例は、ホルミル、トリチル、フタルイミド、アセチル、トリクロロアセチル、クロロアセチル、プロモアセチル、ヨードアセチル；ウレタン - タイプ保護基、例えば、ベンジルオキシカルボニル（「CBz」）、4 - フェニル

50

ベンジルオキシカルボニル、2 - メチルベンジルオキシカルボニル、4 - メトキシベンジルオキシカルボニル、4 - フルオロベンジルオキシカルボニル、4 - クロロベンジルオキシカルボニル、3 - クロロベンジルオキシカルボニル、2 - クロロベンジルオキシカルボニル、2 , 4 - ジクロロベンジルオキシカルボニル、4 - プロモベンジルオキシカルボニル、3 - プロモベンジルオキシカルボニル、4 - ニトロベンジルオキシカルボニル、4 - シアノベンジルオキシカルボニル、t - ブトキシカルボニル (「t B o c」)、2 - (4 - キセニル) - イソプロポキシカルボニル、1 , 1 - ジフェニルエチ - 1 - イルオキシカルボニル、1 , 1 - ジフェニルプロパ - 1 - イルオキシカルボニル、2 - フェニルプロパ - 2 - イルオキシカルボニル、2 - (p - トルイル) - プロパ - 2 - イルオキシカルボニル、シクロペンタニルオキシ - カルボニル、1 - メチルシクロペンタニルオキシカルボニル、シクロヘキサニルオキシカルボニル、1 - メチルシクロヘキサニルオキシカルボニル、2 - メチルシクロヘキサニルオキシカルボニル、2 - (4 - トルイルスルホノ) - エトキシカルボニル、2 - (メチルスルホノ) エトキシカルボニル、2 - (トリフェニルホスフィノ) - エトキシカルボニル、フルオレニルメトキシカルボニル (「F M O C」)、2 - (トリメチルシリル) エトキシカルボニル、アリルオキシカルボニル、1 - (トリメチルシリルメチル) プロパ - 1 - エニルオキシカルボニル、5 - ベンゾイソオキサリルメトキシカルボニル、4 - アセトキシベンジルオキシカルボニル、2 , 2 , 2 - トリクロロエトキシカルボニル、2 - エチニル - 2 - プロポキシカルボニル、シクロプロピルメトキシカルボニル、4 - (デシクロキシ) ベンジルオキシカルボニル、イソボルニルオキシカルボニル、1 - ピペリジルオキシカルボニル等 ; ベンゾイルメチルスルホノ基、2 - ニトロフェニルスルフェニル、ジフェニルホスフィンオキシド等を含む。誘導体化室素基は、続いて起きる反応の条件に対して安定であって、要求に応じ、任意のその他の室素保護基を含む分子の残基を著しく分裂させないで、選択的に除去することができる限りは、用いられる実際の室素保護基は、決定的ではない。これらの基のさらなる例は : Greene, T. W. and Wuts, P. G. M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, Second edition; Wiley-Interscience: 1991; Chapter 7; McOmie, J. F. W. (ed.), *Protective Groups in Organic Chemistry*, Plenum Press, 1973; 及びKocienski, P. J., *Protecting Groups*, Second Edition, Theime Medical Pub., 2000に見られる。

【 0 2 0 1 】

用語「治療的有效量」又は「有効量」は、有益な又は所望の臨床的結果をもたらすのに十分な量である。有効量は、1 回以上の投与において投与することができる。一般的に、有効量は、病状の進行を、緩和し、改善し、安定させ、逆転し、ゆっくりさせるか、又は遅らせるのに十分である。

【 0 2 0 2 】

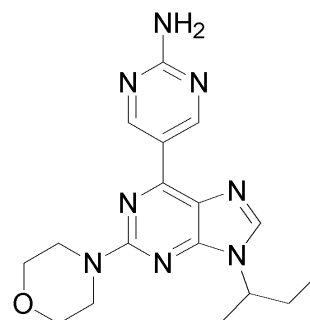
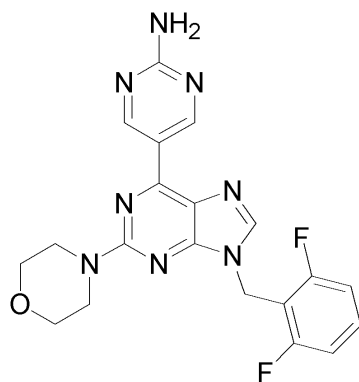
用語「機能的同等物」は、本明細書において記載されている特定のタンパク質キナーゼ種の変異体を含むことを意図する。キナーゼは、与えられたキナーゼアイソフォームの第1、第2、第3又は第4構造が、原型的キナーゼと異なると同時に、分子が、タンパク質キナーゼとして生物活性を維持するアイソフォームを有してもよいことが理解されるであろう。アイソフォームは、集団の範囲内で正常対立遺伝子変化から発生し、突然変異、例えば、アミノ酸置換、欠失、付加、切断、又は重複を含んでもよい。また、用語「機能的同等物」の範囲内で含むものは、転写のレベルで生成された変異体である。多くのキナーゼ (J A K 2 及び C D K 2 を含む) は、転写変異から発生するアイソフォームを有する。また、F L T 3 が、エクソンスキッピングの結果であるアイソフォームを有することも知られている。その他の機能的同等物は、変化した翻訳後修飾、例えば、グリコシル化を有するキナーゼを含む。

【 0 2 0 3 】

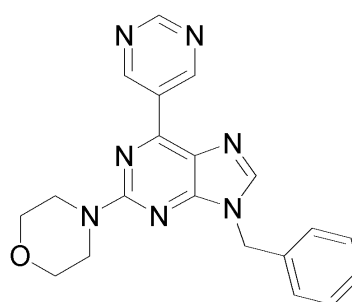
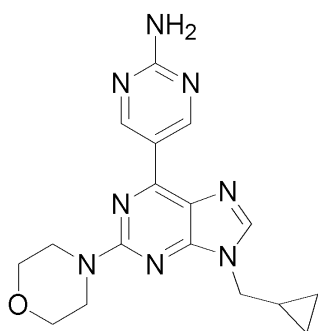
本発明の特定の化合物は、以下 :

【 0 2 0 4 】

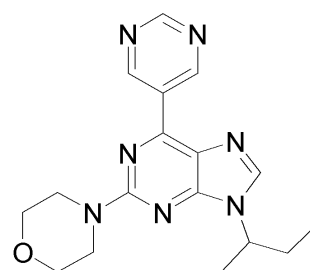
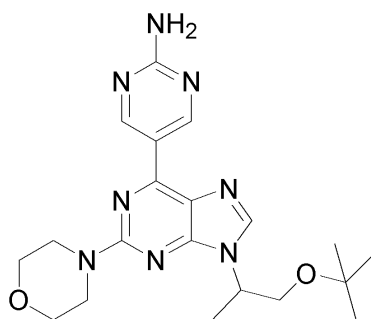
【化 2 1】



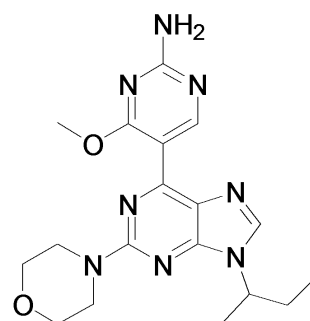
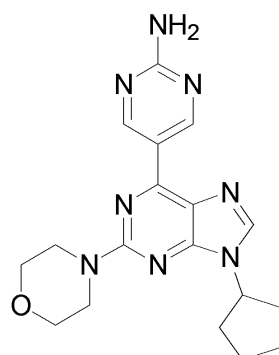
10



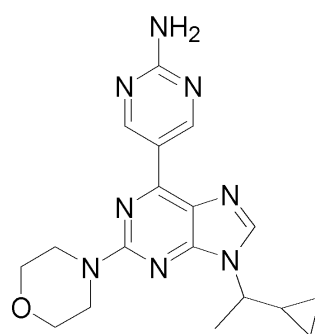
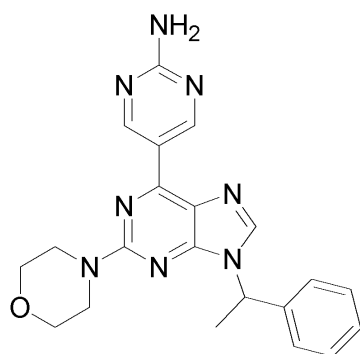
20



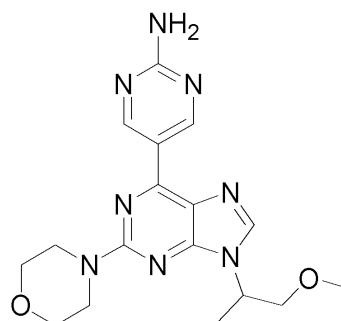
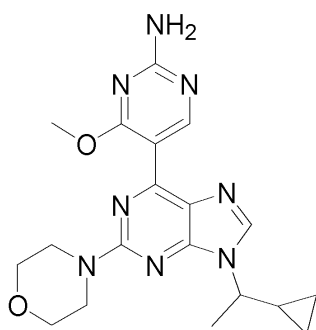
30



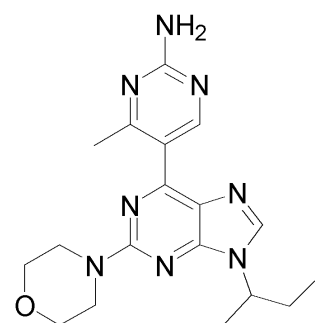
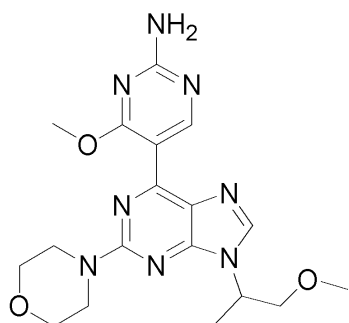
40



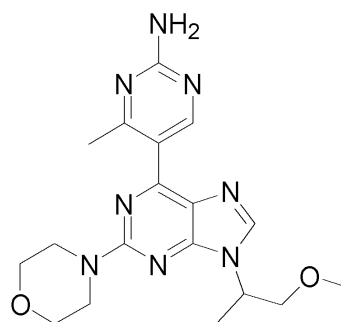
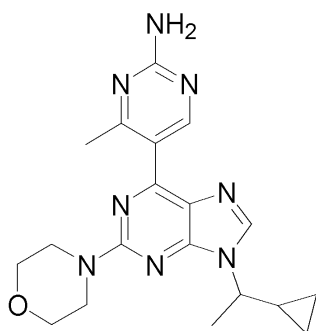
10



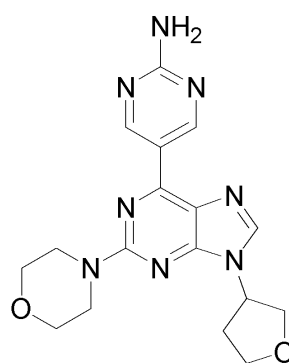
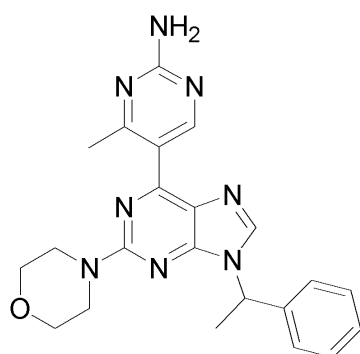
20

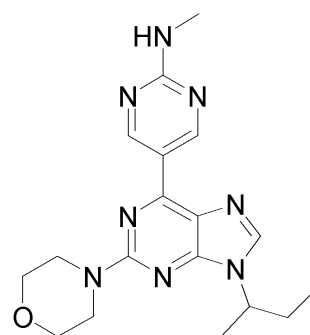
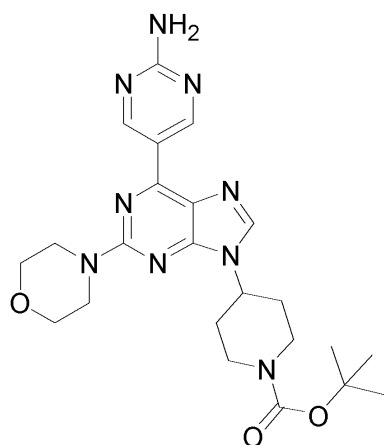


30

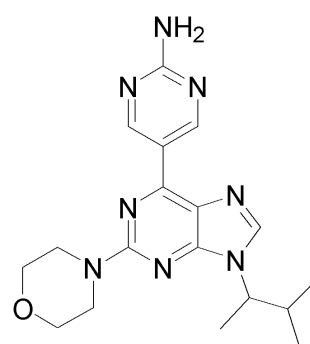
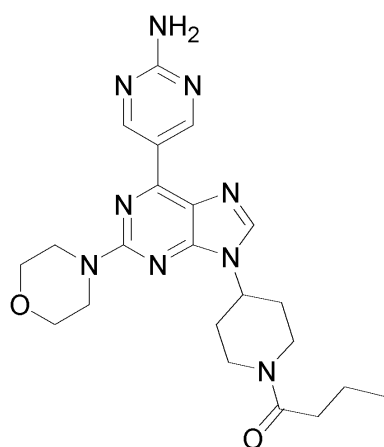


40

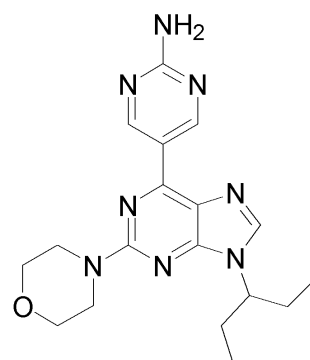
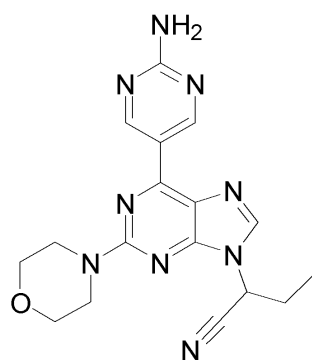




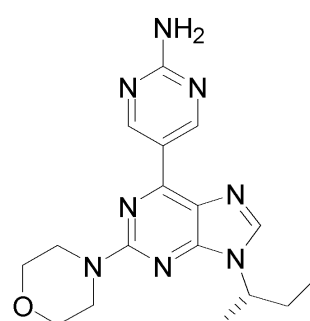
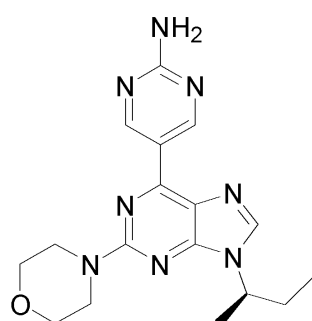
10



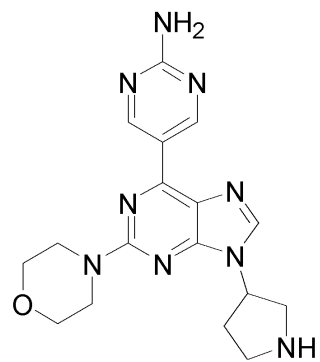
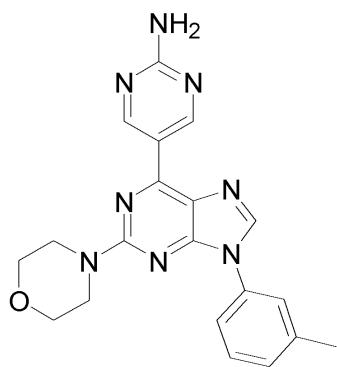
20



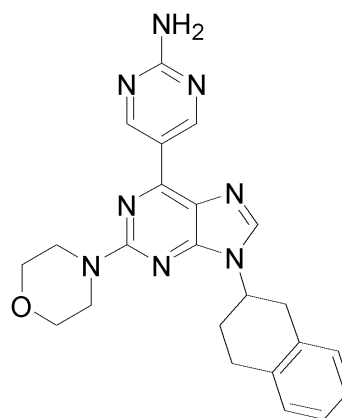
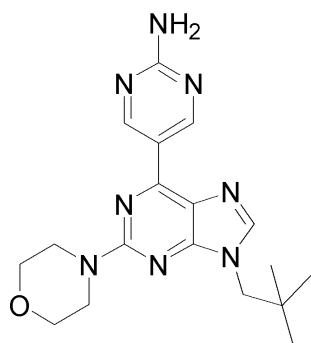
30



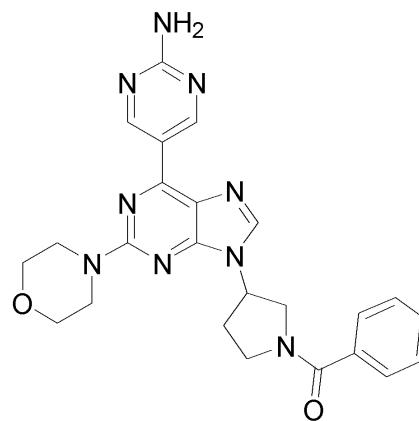
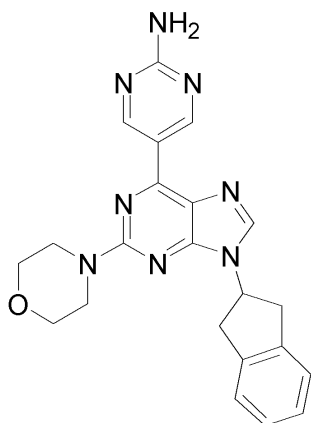
40



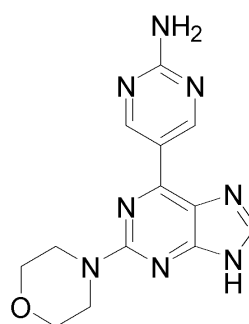
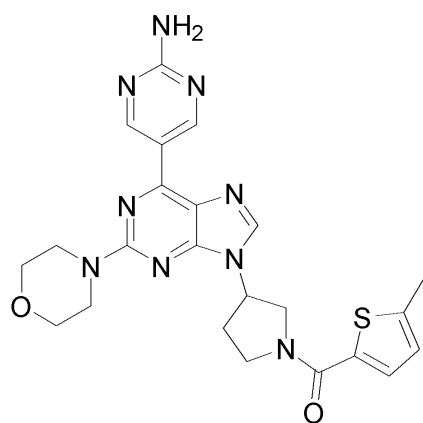
10



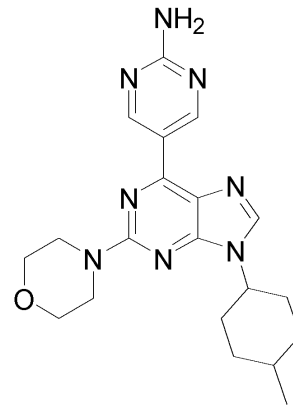
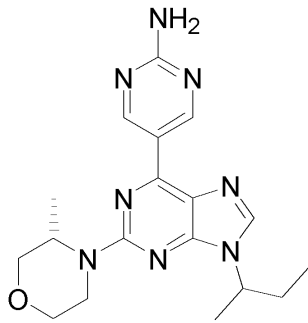
20



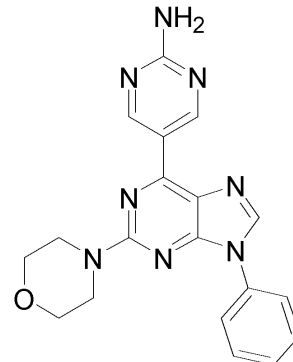
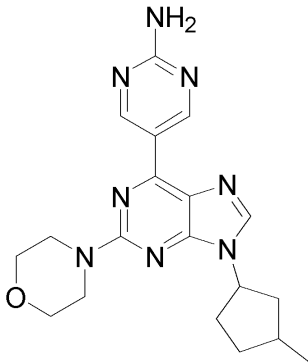
30



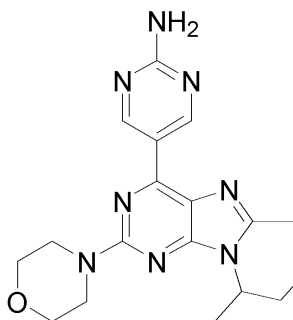
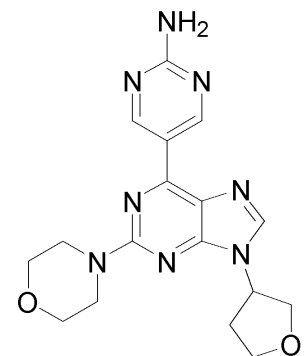
40



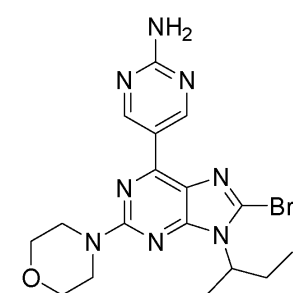
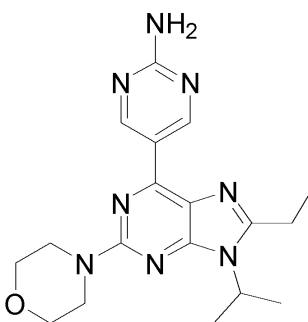
10



20



30



40

【 0 2 0 5 】

又は薬学的に許容される塩又はそのプロドラッグを含む。

【 0 2 0 6 】

本発明の化合物は、ある種のタンパク質キナーゼの活性を阻害する能力を有する。キナーゼ活性を阻害する能力は、直接かつ単に生物活性を阻害するためのキナーゼ分子に作用する本発明の化合物の結果であってもよい。しかしながら、本化合物はまた、リン酸化反応過程に関与する問題になっているキナーゼの補因子に少なくとも部分的に作用してもよいことが理解されている。

【 0 2 0 7 】

50

本化合物は、P I 3 タンパク質キナーゼ又はそのフラグメント又は複合体又はその機能的同等物に対して活性を有してもよい。

【0208】

本化合物は、特定のセリン/トレオニンキナーゼ、例えば、m T O R 又はフラグメント又はその複合体又はその機能的同等物に対して活性を有してもよい。

【0209】

タンパク質キナーゼの阻害は、当技術分野における任意の多くの周知の方法において実施してもよい。例えば、インビトロのタンパク質キナーゼの阻害が所望である場合、本発明の化合物の適量を、キナーゼを含有する溶液に加えてもよい。哺乳類におけるキナーゼの活性を阻害することが望ましい状況においては、一般的に、キナーゼの阻害は、キナーゼを有する哺乳類に対する化合物を投与することに関与する。

10

【0210】

したがって、本発明の化合物は、上述のタイプのタンパク質キナーゼを阻害するそれらの能力が利用される多様な多くの用途を発見し得る。例えば、本化合物は、セリン/トレオニンタンパク質キナーゼを阻害するために使用してもよい。本化合物はまた、タンパク質キナーゼ及び/又はその補因子の阻害が、病気の病理もしくは症状を予防し、阻害し、又は改善する、哺乳類における病気を治療又は予防することに使用し得る。

【0211】

開示された化合物は、増殖性障害の処置において使用される能力を有する。そのような障害の例は癌である。化合物は、固形及び液性腫瘍の両方を治療するための能力を有するものであると予想される。いくつかの実施態様において、本発明の化合物により治療し得る腫瘍は、固形腫瘍及び血液癌を含む。

20

【0212】

本明細書において使用されるとおり、用語「癌」は、細胞のコントロール不良の異常成長を特徴とする膨大な数の病気を包含することを意図する一般用語である。本発明の化合物は、骨肉腫、脳及びC N S 腫瘍、乳癌、結腸直腸癌、内分泌癌（副腎皮質癌、膵臓癌、下垂体癌、甲状腺癌、副甲状腺癌、胸腺癌、消化管癌、肝癌、肝外胆管癌、消化管カルチノイド腫瘍、胆嚢癌、泌尿生殖器癌、婦人科癌、頭部及び頸部癌、白血病、骨髓腫、血液学的異常、肺癌、リンパ腫、眼癌、皮膚癌、軟部組織肉腫、成人軟部組織肉腫、カボジ肉腫、泌尿器系癌を含む）を含むが、これらに限定されないさまざまな癌を処置することにより有用であると予想される。

30

【0213】

この発明の化合物により処置し得る例となる癌は、血液癌、例えば、骨髓増殖疾患（特発性骨髓線維症、真性赤血球増加症、本態性血小板血症、慢性骨髓性白血病）、骨髓様化生症、慢性骨髓単球性白血病、急性リンパ性白血病、急性赤芽球性白血病、ホジキン及び非ホジキン病、B細胞リンパ腫、急性T細胞白血病、骨髓異型成症候群、形質細胞疾患、有毛細胞白血病、カボジ肉腫、リンパ腫、ならびに過剰増殖性病状、例えば、乾癬及び再狭窄；婦人科癌、例えば、乳癌、卵巣癌、子宮頸癌、膣及び外陰癌、子宮内膜増殖症；消化管癌、例えば、結腸直腸癌、ポリープ、肝癌、胃癌、膵臓癌、胆嚢癌；尿路癌、例えば、前立腺癌、腎臓及び腎癌；膀胱癌、尿道癌、陰茎癌；皮膚癌、例えば、黒色腫；脳腫瘍、例えば、膠芽細胞腫、神経芽細胞腫、星状細胞腫、上衣腫、脳幹グリオーマ、髄芽腫、髄膜腫、星状細胞腫、希突起膠腫；頭部及び頸部癌、例えば、鼻咽頭癌、喉頭癌；呼吸器癌、例えば、肺癌（N S C L C 及びS C L C）、中皮腫；眼疾患、例えば、網膜芽細胞腫；筋腱膜骨格疾患、例えば、骨肉腫、筋腱膜骨格腫瘍；扁平上皮細胞癌及び類線維腫を含む。この発明の化合物はまた、前癌状態又は過形成（家族性腺腫性ポリポーシス、大腸腺腫性ポリープ、骨髓異型成症、子宮内膜異型成症、異型を伴う子宮内膜増殖症、子宮頸部異形成、膣上皮内腫瘍、良性前立腺過形成、咽頭の乳頭腫、光線性及び日光性角化症、脂漏性角化症及び角化棘細胞腫を含む）を処置するために使用し得る。

40

【0214】

また、本発明の化合物は、自己免疫性又は炎症性疾患あるいは過度の新血管形成により

50

助長される疾患を処置することに有用であるとも予想される。ある程度の自己免疫の病因に起因すると考えられるか、又は病理学的炎症性及び新血管形成の応答に関与する疾患は、下記：すなわち、急性播種性脳脊髄炎、アジソン病、無ガンマグロブリン血症、無顆粒球症、アレルギー性ぜんそく、アレルギー性脳脊髄炎、アレルギー性鼻炎、円形脱毛症、老人性脱毛症、赤血球形成不全、強直性脊椎炎、抗リン脂質抗体症候群、大動脈炎症候群、再生不良性貧血、アトピー性皮膚炎、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性肝炎、自己免疫性卵巣炎、バ口病、パセドー氏病、ベーチェット病、気管支ぜんそく、キャッスルマン症候群、セリアック病、シャーガス病、慢性炎症性脱髄性多発性神経障害、チャーク-スト劳斯症候群、コーガン症候群、コーニカル角膜潰瘍症、コーニカル白斑、コクサッキー心筋炎、CREST疾患、クローン病、皮膚好酸球増多症、皮膚T細胞リンパ腫、多形成紅斑皮膚炎、皮膚筋炎、糖尿病性網膜症、ドレスラー症候群、角膜上皮ジストロフィ、湿疹様皮膚炎、好酸球性筋膜炎、好酸球性胃腸炎、表皮水疱症、エバンズ症候群、線維化性肺炎、妊娠性類天疱瘡、糸球体腎炎、グッドパスチャー症候群、移植片対宿主病、グレーブス病、ギラン-バレー症候群、橋本病、溶血性尿毒症症候群、ヘルペス性角膜炎、尋常性魚鱗癬、特発性間質性肺炎、特発性血小板減少性紫斑病、炎症性腸疾患、川崎病、角膜炎、角結膜炎、ランパート-イトン症候群、尋常性白斑、扁平苔癬、硬化性苔癬、ライム病、直鎖状IgA疾患、黄斑変性症、巨赤芽球性貧血、メニエール病、モーレン潰瘍、ムッハ-ハーベルマン病、多発性筋炎、多発性硬化症、重症筋無力症、壊死性腸炎、視神経脊髄炎、眼天疱瘡、オブソクローヌス・ミオクローヌス症候群、オード甲状腺炎、発作性夜間ヘモグロビン尿症、パーソネージ-ターナー症候群、天疱瘡、歯周炎、悪性貧血、花粉症、多腺性自己免疫症候群、後部ブドウ膜炎、原発性胆汁性肝硬変、直腸炎、偽膜性大腸炎、乾癬、肺気腫、膿皮症、ライター症候群、可逆的閉塞性気道疾患、リウマチ熱、関節リウマチ、サルコイドーシス、強膜炎、セザリー症候群、シェーグレン症候群、亜急性細菌性心内膜炎、全身性エリテマトーデス、高安動脈炎、側頭動脈炎、トロアザ-ハント症候群、I型糖尿病、潰瘍性大腸炎、蕁麻疹、春季カタル、白斑、フォークト-小柳-原田症候群及びウェゲナー肉芽腫症を含むが、これらに限定されない

【0215】

本発明の化合物はまた、タンパク質キナーゼの阻害が、病気の病理もしくは症状を予防し、阻害し、又は改善する、哺乳類における病気を処置するための医薬の調製において使用し得る。本発明の化合物はまた、キナーゼ関連障害の処置又は予防のための医薬の調製

【0216】

ヒトに対する式(I)の範囲内の化合物の投与は、腸内投与(例えば、経口又は直腸)又は非経口投与(例えば、皮下、筋肉内、静脈内及び皮内経路)による認められた方法のいずれかにより行うことができる。注射は、ボラス(bolus)投与であるか、又は持続的注入もしくは間欠的注入を介して行うことができる。一般的に、活性化合物は、薬学的に許容される担体又は希釈剤ならびに患者に対して供給するために十分である治療的有効な投薬量を含む。さまざまな実施態様において、阻害化合物は、急速増殖細胞(例えば、癌性腫瘍)に対して選択的毒性があるか、又は正常細胞に対するより強い毒性があってもよい。

【0217】

本発明の化合物を使用する場合、それらが、本化合物を生物学的に利用可能にする任意の形態又は方法で投与することができる。製剤を製造する当業者は、選択された化合物の独特の特性、処置される病気、処置される病気のステージ及びその他関連のある状況により、適切な形態及び投与方法を容易に選択することができる。読者に、さらなる情報のためにRemingtons Pharmaceutical Sciences, 19th edition, Mack Publishing Co. (1995)を参照してもらいたい。

【0218】

本発明の化合物は、単独で、又は薬学的に許容される担体、希釈剤又は賦形剤と組合せた医薬組成物の形態で投与することができる。本発明の化合物は、それ自体で有効である

が、通常、それらの薬学的に許容される塩の形態で製剤化されて投与される。なぜなら、これらの形態は、一般的により安定であり、より容易に結晶化して、より大きな溶解性を有する。

【0219】

しかしながら、これらの化合物は、通常、所望の投与方法にしたがって製剤化された医薬組成物の形態で使用される。いくつかの実施態様において、そのようなものとして、本発明は、式(I)の化合物及び薬学的に許容される担体、希釈剤又は賦形剤を含む医薬組成物を提供する。本組成物は、当技術分野で周知である方法において調製される。

【0220】

本発明は、その他の実施態様において、1個以上の本発明の医薬組成物の成分が充填されている1個以上の容器を含む医薬パック又はキットを供給する。そのようなパック又はキットにおいて、薬剤の単位用量を有する容器を見出すことができる。キットは、バイアルが1個以上の用量を含んでもよい場合に、使用前にさらに希釈可能な濃縮物(凍結乾燥させた組成物を含む)として、又はそれらが使用の濃度で提供することができるもののいずれかの有効な薬剤からなる組成物を含むことができる。好都合に、キットにおいて、単回用量は、バイアルが薬剤の所望の量及び濃度を有する場合、医師が直接バイアルを用いることができるように滅菌バイアル中に供給することができる。そのような容器と関連して、さまざまな書かれている資料、例えば、使用のための指示書、又は医薬品又は生物学的製品の製造、使用、販売を調整する行政機関により規定された形態の通知がありうるが、これらの通知はヒトへの投与のための製造、使用もしくは販売についての当局による承認を反映する。

【0221】

本発明の化合物は、上述した障害/疾患の処置のために、1個以上の追加の薬物と組み合わせ使用又は投与してもよい。複数の成分は、同じ製剤又は別個の製剤で投与することができる。別個の製剤で投与した場合、本発明の化合物は、その他の薬物と、連続して又は同時に投与してもよい。

【0222】

1個以上の追加の薬物と組み合わせ使用することが可能なことに加えて、本発明の化合物は、併用治療で使用してもよい。これを行った場合、一般的に、化合物は、互いに組み合わせ投与する。したがって、本発明の1個以上の化合物は、所望の効果に達するために、同時に(併用製剤として)又は連続のいずれかで投与してもよい。特に、これは、2個の薬物の併用効果が、改善した治療的結果を与えるようなそれぞれの化合物の治療的プロファイルが異なる場合に望ましい。

【0223】

注射剤のためのこの発明の医薬組成物は、滅菌水溶液又は非水溶液、分散体、懸濁液、又は乳剤ならびに使用の直前に滅菌注射剤又は分散体に再構成するための滅菌粉末からなる。適切な水性及び非水性担体、希釈剤、溶媒又はビヒクルの例は、水、エタノール、ポリオール(例えば、グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール等)、及びそれらの適切な混合物、植物油(例えば、オリーブ油)、及び注入可能な有機エステル、例えば、オレイン酸エチルを含む。適切な流動性は、例えば、コーティング物質(例えば、レシチン)の使用により、分散体の場合に必要である粒径の維持により、そして界面活性剤の使用により維持することができる。

【0224】

これらの組成物はまた、補助剤、例えば、保存料、湿潤剤、乳化剤、及び分散剤を含有してもよい。微生物の作用の予防は、さまざまな抗菌剤及び抗真菌剤の含有物(例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノールソルビン酸)により確保されてもよい。それはまた、等張剤(例えば、糖分、塩化ナトリウム)を含むことが望ましくてもよい。注入可能な医薬品形態の持続的吸収は、吸収を遅らせる薬剤(例えば、モノステアリン酸アルミニウム及びゼラチン)を含ませることによりもたらされてもよい。

【0225】

所望ならば、そしてより有効な分布・分配のために、本化合物は、徐放性又は標的送達システム（例えば、ポリマーマトリックス、リポソーム、及びマイクロスフェア）に組み込むことができる。

【0226】

注射製剤は、細菌保持フィルターを介する濾過によるか、又は滅菌水又は使用直前にその他の滅菌注入可能な媒体に溶解又は分散することができる滅菌固体の形態の滅菌剤を組み込むことにより滅菌することが出来る。経口投与のための固体投薬形態は、カプセル剤、錠剤、ピル、粉末、及び顆粒を含む。そのような固体投薬形態において、活性化化合物を、少なくとも1個の不活性の、薬学的に許容される賦形剤又は担体、例えば、クエン酸ナトリウム又は第二リン酸カルシウム及び/又はa) 充填剤又は増量剤、例えば、でんぷん、ラクトース、ショ糖、ブドウ糖、マンニトール、及びケイ酸、b) 結合剤、例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、ショ糖、及びアカシア、c) 保湿剤、例えば、グリセロール、d) 崩壊剤、例えば、寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモ又はタピオカでんぷん、アルギン酸、ある種のケイ酸塩、及び炭酸ナトリウム、e) 溶液遅延剤、例えば、パラフィン、f) 吸収促進剤、例えば、第4級アンモニウム化合物、g) 湿潤剤、例えば、セチルアルコール及びグリセロールモノステアレート、h) 吸収剤、例えば、カオリン及びベントナイト粘土、ならびにi) 滑剤、例えば、タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、及びそれらの混合物と混合する。カプセル剤、錠剤及びピルの場合、投薬形態はまた、緩衝剤を含んでもよい。

10

20

【0227】

同様のタイプの固体組成物はまた、ラクトース又は乳糖ならびに高分子量ポリエチレングリコール等としてそのような賦形剤を使用する軟及び硬ゼラチンカプセル中の充填剤と共に用いてもよい。

【0228】

錠剤、糖衣錠、カプセル剤、ピル、及び顆粒の固体投薬形態は、コーティング及び外皮、例えば、腸溶コーティング及び医薬製剤分野において周知のその他コーティングを用いて製造することができる。それらは、場合により乳白剤を含み、また、それらが場合により遅発性方法で腸管の特定部分に有効成分だけ又は優先的に放出する組成物であることもできる。使用することができる包埋組成物の例は、重合物質及びロウを含む。

30

【0229】

活性化化合物はまた、適切な場合、1個以上の上述の賦形剤を有するマイクロカプセル化形態であることができる。

【0230】

経口投与のための液体投薬形態は、薬学的に許容される乳剤、液剤、懸濁剤、シロップ剤及びエリキシル剤を含む。活性化化合物に加えて、液体投薬形態は、例えば、水又はその他の溶媒、可溶化剤及び乳化剤、例えば、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油（特に、綿実、ピーナッツ、とうもろこし、胚芽、オリーブ、キャスター及びゴマの油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコール及びソルビタンの脂肪酸エステル、及びそれらの混合物のような技術的に一般に使用される不活性の希釈剤を含んでもよい。

40

【0231】

不活性の希釈剤に加えて、経口組成物はまた、補助剤、例えば、湿潤剤、乳化剤及び懸濁化剤、甘味料、香味剤、及び着香剤を含むことができる。

【0232】

活性化化合物に加えて懸濁液は、懸濁化剤、例えば、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトール及びソルビタンエステル、微晶質セルロース、メタ水酸化アルミニウム、ベントナイト、寒天、及びトラガカント、ならびにそれらの混合物

50

を含有してもよい。

【0233】

直腸又は腔投与のための組成物は、望ましくは適切な非刺激性賦形剤又は担体、例えば、ココアバター、ポリエチレングリコール又は坐薬ロウ（室温で固体であるが、体温で液体である）とこの発明の化合物を混合することにより調製することができる坐薬であり、そしてそれ故に、直腸又は腔腔中で溶けて、活性化化合物を放出する。

【0234】

この発明の化合物の局所投与のための投薬形態は、粉末、パッチ、スプレー、軟膏及び吸入剤を含む。活性化化合物を、滅菌状態で、薬学的に許容される担体及び、必要であれば任意の必要とされる保存剤、緩衝剤、又は噴霧剤と混合する。

10

【0235】

投与された化合物の量は、望ましくは処置をして、病気を回復するか、又は緩和するであろう。治療的有効量は、従来型技術の使用及び類似した状況下で得られた結果を観察することにより主治診断医により迅速に決定することができる。治療的有効量を決定するに当っては、考慮されるべき多くの因子は、動物種、その大きさ、年齢及び総合的な健康、関与する特定の病気、病気の重症度、処置に対する患者の反応、投与された特有の化合物、投与方法、投与された製剤のバイオアベイラビリティ、選択された用法、その他の薬物の使用及びその他の関連のある状況を含むが、これらに限定されるものではない。

【0236】

好ましい用量は、1日当たり体重1kg当たり約0.01～300mgの範囲であろう。より好ましい用量は、1日当たり体重1kg当たり約0.1～100mg、より好ましいのは1日当たり体重1kg当たり約0.2～80mg、さらにより好ましくは1日当たり体重1kg当たり0.2～50mgの範囲内であろう。適切な用量は、1日当たり複数回サブドーズ（sub-doses）で投与することができる。

20

【0237】

本発明の化合物の合成

【0238】

さまざまな実施態様の薬剤は、容易に入手可能な出発物質を使用する従来技術を用い、下記の反応経路及び合成スキームを使用して調製することができる。実施態様の具体的化合物の調製は、以下の実施例に詳細に記載されているが、当業者は、記載された化学反応が、さまざまな実施態様の多くのその他の薬剤を製造することに容易に適合することを認識するであろう。例えば、例示していない化合物の合成は、当業者にとって明白な変更、例えば、妨害基を適切に保護することにより、当技術分野で公知であるその他の適切な試薬に変換することによるか、又は、反応条件の所定の変更をすることによりうまく実施し得る。有機合成における適切な保護基のリストは、T.W. Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition, John Wiley & Sons, 1991に見出すことができる。あるいは、明細書において開示されているか、又は当技術分野で公知であるその他の反応は、さまざまな実施態様のその他の化合物を製造するための適用性を有するものとして認識されるであろう。

30

【0239】

化合物を合成するために有用である試薬は、当技術分野で公知である技術にしたがって得られるか、又は調製してもよい。

40

【0240】

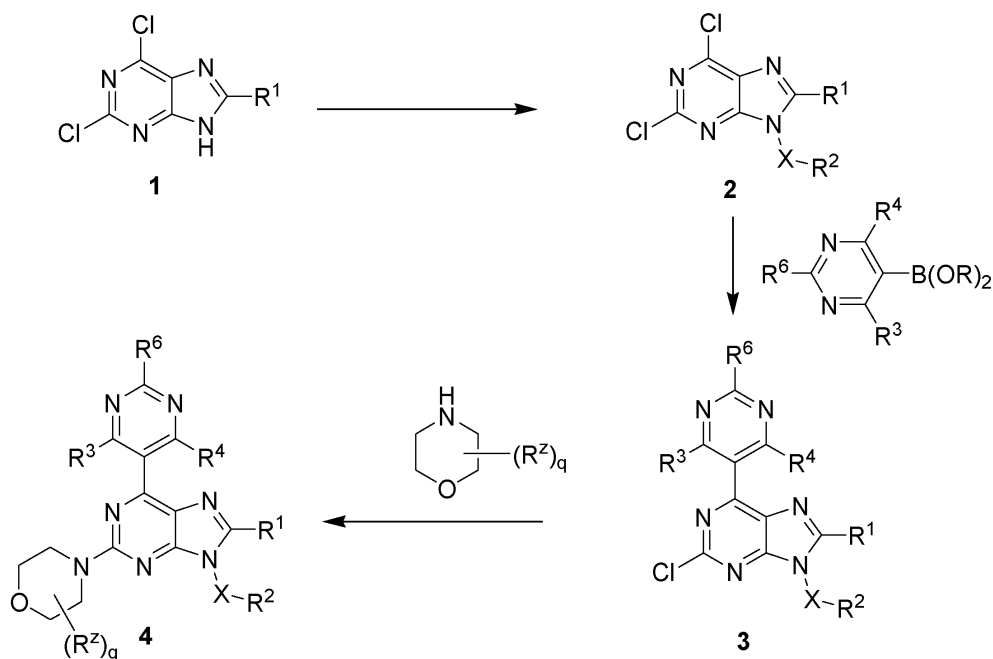
一般合成スキーム

三置換体プリンの広い範囲は、多くの供給源から市販されているか、又は例えば、塩化ホスホリルを使用してプリン自身から調製し得る2, 6-ジクロロプリンから出発する容易な3工程手順で製造することができる。一般の代表的となる手順を、スキーム1に示す。

【0241】

【化 2 2】

スキーム 1



10

20

【 0 2 4 2 】

ここに示すとおり、アルキルハライドと 2, 6 - ジクロロプリン又はその 8 誘導体との初期反応は、主に 9 位でのアルキル化をもたらす (Tetrahedron Letters 1995, 36, 11, 1945)。典型的な手順は、適切な塩基、例えば、炭酸カリウムの存在下、臭化アルキルを使用する。あるいは、アルコールを、同様のアルキル化を達成するために、ホスフィン及び活性化剤、例えば、アゾジカルボン酸ジエチルの存在下、2, 6 - ジクロロプリンと反応させてもよい。N - アリール化はまた、ジクロロプリンの 9 位で実施してもよい。このタイプの銅触媒によるカップリングは、Gundersenらにより、Tetrahedron Letters 2003, 44, 3359-3362に記載されている。次に、適切なアリールボロン酸又はエステルと、2の続くパラジウム触媒によるカップリングは、中間体 3 を供給する (Collect. Czech. Chem. Commun. 2002, 67, 325)。次に、モルホリンの付加は、高温で、適切な溶媒、例えば、DMA、DMF 又は THF 中で実施して、所望の三置換体プリンを得ることができる。置換モルホリン基が付加される場合、反応は、マイクロ波照射の使用により促進されることが示されている。R¹ 置換基は、出発物質として 8 - 置換ジクロロプリンを使用することによるか (スキーム 1)、又は合成順序において後に導入することができる (スキーム 2) かのいずれかで変化してもよい。例えば、化学反応は、上記のスキーム 1 に例示した順序の完了後、8 位上で実施してもよい。例えば、4 の 8 位は、5 を得るために臭素化してもよい。次に、この臭化物は、6 における様に R¹ を導入するために、例えば、有機金属反応剤 (例えば、有機亜鉛) により置換してもよい。

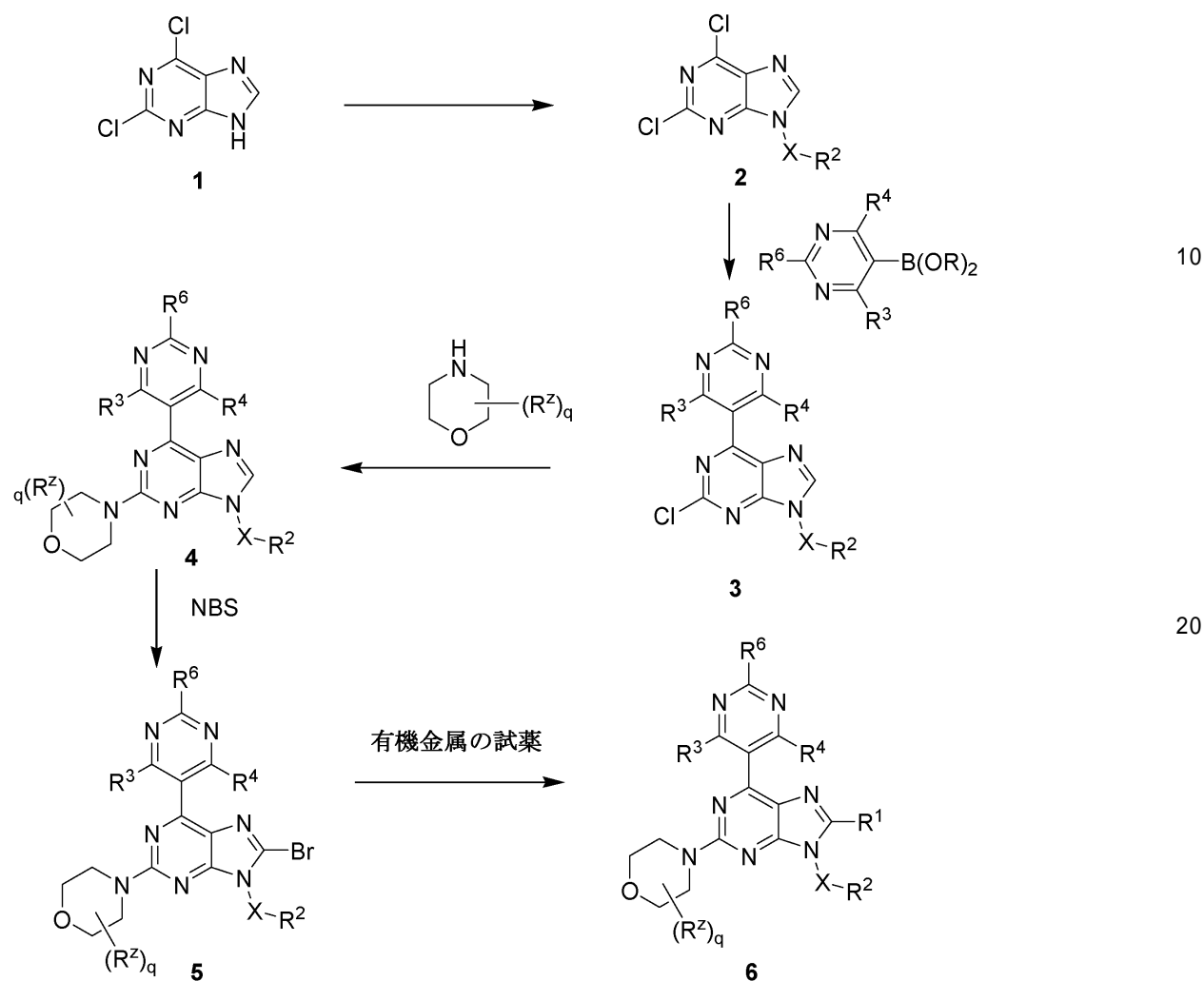
30

40

【 0 2 4 3 】

【化 2 3】

スキーム 2



【 0 2 4 4 】

実施例

下記に記載された実施例において、特にことわりがない限り、以下の詳細におけるすべての温度は、摂氏温度であり、特にことわりがない限り、すべての部及びパーセントは、重量による。

【 0 2 4 5 】

さまざまな出発物質及びその他の試薬を、特にことわりがない限り、商業供給者、例えば、Aldrich Chemical Company又はLancaster Synthesis Ltd.,から購入して、さらに精製することなく使用した。テトラヒドロフラン (THF) 及びN,N-ジメチルホルムアミド (DMF) を、Sure SealボトルでAldrichから購入して、受け取って直ぐ使用した。すべての溶媒は、特にことわりがない限り、従来の標準方法を使用することにより精製した。

【 0 2 4 6 】

下記で説明された反応は、窒素、アルゴンの加圧下、又は乾燥管を用いて、周囲温度で (特にことわりがない限り)、無水溶媒中で行って、反応フラスコは、シリンジを介して基質及び試薬の導入のためにゴム隔膜を装備している。ガラス製品を、オープン乾燥及び/又は加熱乾燥した。分析用薄層クロマトグラフィーを、ガラス背面のシリカゲル 60 F 254プレート (E メルク (0.25 mm)) 上で行って、適した溶媒比 (v/v) で溶出した。反応を、TLCにより分析して、出発物質の消費によって判断して終了した。

【 0 2 4 7 】

10

20

30

40

50

TLCプレートを、UV吸収によるか、又はp - アニスアルデヒド噴霧試薬もしくはリンモリブデン酸試薬 (Aldrich Chemical、エタノール中20wt%) (加熱を用いるか、又はヨウ素チャンバー中で染色することにより活性化する) で視覚化した。

【0248】

一般的に、仕上げは、反応溶媒又は抽出溶媒で反応容量を倍にし、次に、抽出容量の25%容量を使用する示された水溶液 (特にことわりがない限り) で洗浄することにより行った。生成物溶液は、濾過前に、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、溶媒の蒸発を、ロータリーエバポレーター上で減圧下で行って、減圧下で除去した溶媒として見られた。

【0249】

フラッシュカラムクロマトグラフィー [Still et al, J. Org. Chem., 43, 2923 (1978)] を、E メルク - グレードフラッシュシリカゲル (47 ~ 61mm) を使用して行った: 特にことわりがない限り、シリカゲル: 粗物質の比が約20:1 ~ 50:1で行った。水素化分解を、示された圧力又は周囲圧力で行った。

【0250】

¹H NMRスペクトルを、Bruker instrumentを用い400MHzで運転して記録し、¹³C - NMRを、100MHzで運転して記録した。NMRスペクトルは、標準品としてクロロホルム (7.27ppm及び77.00ppm) 又はCD₃OD (3.4及び4.8ppm及び49.3ppm)、又は、適切な場合、内部標準テトラメチルシラン (0.00ppm) を使用して、CDCl₃ 溶液 (ppmで記録された) として得られた。その他のNMR溶媒は、必要に応じ使用した。ピーク多様性が記録された場合、以下の略語を使用する: s = 一重項、d = 二重項、t = 三重項、m = 多重項、br = 広がった、dd = 二重項の二重項、dt = 三重項の二重項。得られた場合の結合定数は、ヘルツで記録される。質量スペクトルは、ESI又はAPCIにおけるいずれかでLC/MSを使用して得られた。すべての融点は、修正されていない。すべての最終生成物は、90%以上の純度を有する (220nm及び254nmの波長でのHPLCによる)。

【0251】

以下の実施例は、開示された実施態様を例示することを意図しており、それらに限定すると解釈されるべきではない。下記に記載されているもの以外のさらなる化合物は、以下に記載された反応スキーム、又はそれらの適切な変形例又は修正例を使用して調製してもよい。

【0252】

スキーム3は、異なる条件をプリン骨格の9位で種々の置換基を導入するために最初の工程で使用する3工程手順上の3つの変形例を示す。しかしながら、原則として、熟練した対象者は、スキーム1に示した一般反応スキームを変更することができ、プリンの9位で窒素部分が、反応中に適切な脱離基を含有する部分 (例えば、ハロゲン化物) と反応させてもよい場合、それにより、窒素が、脱離基を置換して、次に、9位の窒素が部分で官能基を有する化合物を形成する。そのような反応において窒素により置換することができるこのタイプの反応に使用するための適切な脱離基は、当技術分野で公知であり、一般に、反応のこれらのタイプにおいて使用するためのこのタイプの脱離基を含有する部分の合成はまた、当業者に周知である。

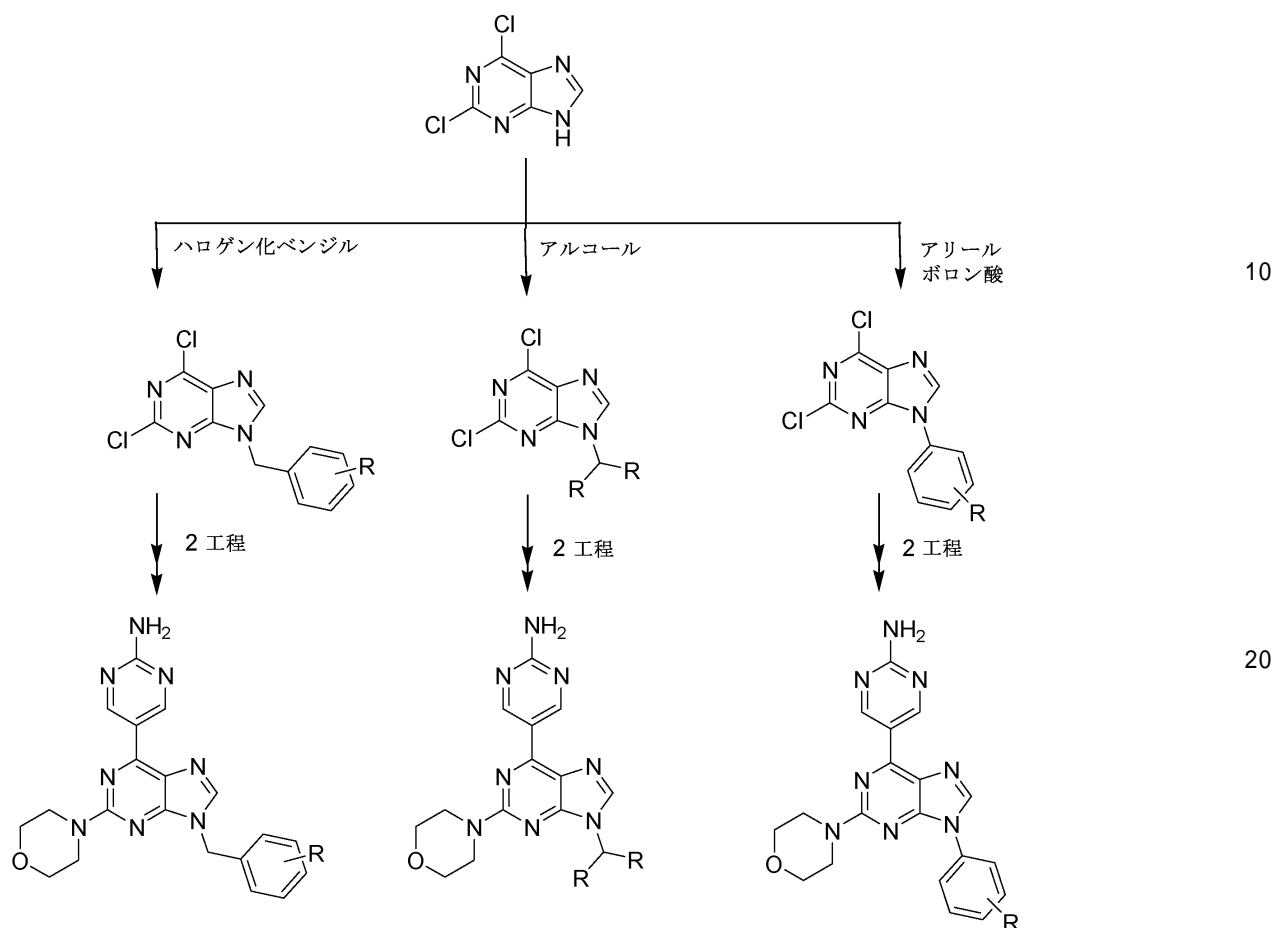
【0253】

スキーム3に示したとおり、本発明の化合物に対する3つの最も簡単な経路は、アリールアルキルハライド (例えば、ハロゲン化ベンジル) 又はヘテロアリールアルキルハライドのいずれかとジクロロプリンの反応と関与して、9位でアリール又はヘテロアリール置換メチル基、アルコール (9位で二置換メチル基を導入するため) あるいはアリール又はヘテロアリールボロン酸 (直接、アリール又はヘテロアリール基を導入するため) を導入する。

【0254】

【化 2 4】

スキーム 3



【 0 2 5 5】

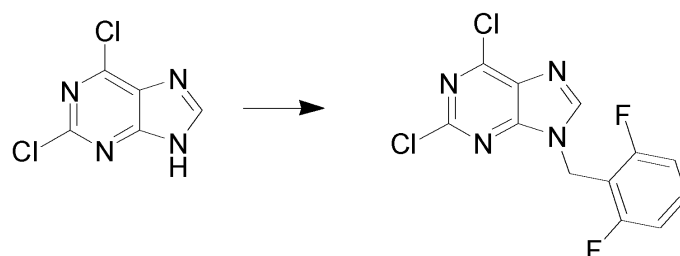
実施例 1 (化合物 1)

2, 6 - ジクロロ - 9 - (2 , 6 - ジフルオロ - ベンジル) - 9 H - プリンの合成

30

【 0 2 5 6】

【化 2 5】



40

【 0 2 5 7】

室温で、無水 DMSO 10 ml 中の 2, 6 - ジクロロプリン (5 . 3 mmol) の攪拌した溶液に、無水炭酸カリウム (6 . 3 4 mmol) 及び 2 , 6 - ジフルオロベンジルプロミド (6 . 3 4 mmol) を加えた。反応混合物を、この温度で 2 0 時間保持した。反応を、TLC 又は LC / MS のいずれかを使用してモニターすることができた。反応混合物を、氷 - 冷水を含むビーカーに注いだ。水層を、pH 5 ~ 6 に酸性化した。酢酸エチル 3 x 7 5 ml の分割量を使用して、水層の抽出を行って、粗生成物が得られた。これを、シリカゲルカラム上で精製して (石油エーテル中 1 0 ~ 7 0 % 酢酸エチル、段階 - 勾配)、収率 6 1 % で所望の化合物を得た。

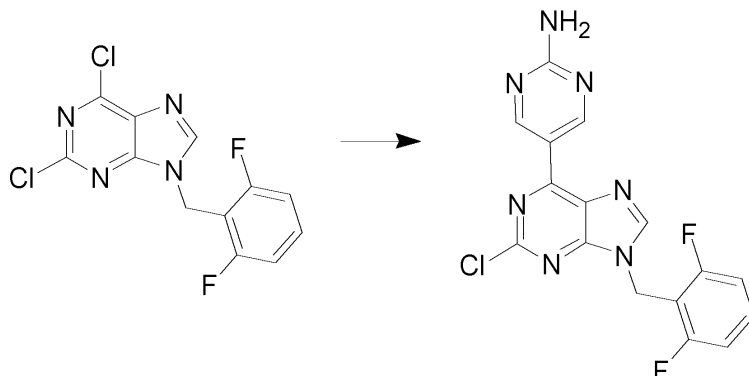
【 0 2 5 8】

50

5 - [2 - クロロ - (2 , 6 - ジフルオロ - ベンジル) - 9 H - プリン - 6 - イル] - ピリミジン - 2 - イルアミンの合成

【 0 2 5 9 】

【 化 2 6 】



10

【 0 2 6 0 】

2 , 6 - ジクロロ - 9 - (2 , 6 - ジフルオロ - ベンジル) - 9 H - プリン (1 . 5 9 mmol)、5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イルアミン (1 . 5 9 mmol) 及びジクロロメタンと錯体を形成した 1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセンパラジウム (II) クロリド (0 . 1 5 mmol) の溶液を、過酸化水素を含まないジオキサン (4 0 ml) とこれに炭酸ナトリウムの 2 M 水溶液 (6 . 4 mmol) を加えた混合物に溶かした。反応混合物を脱気して、窒素でパージした。次に、この反応混合物を、65℃に維持した油浴上で、3時間撹拌した。反応を、原料プリン

20

【 0 2 6 1 】

の消失を LC / MS によりモニターした。反応混合物を室温に冷まして、溶媒を減圧下で除去した。残留物を、酢酸エチル及び水に溶かした。有機相を分離して、水層をさらに酢酸エチル 3 × 1 0 0 ml 分割量で抽出した。合わせた酢酸エチル層を、ブライン溶液 (2 5 ml) で 1 回洗浄した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去して、60%の収率で 5 - [2 - クロロ - (2 , 6 - ジフルオロ - ベンジル) - 9 H - プリン - 6 - イル] - ピリミジン - 2 - イルアミンを得た。

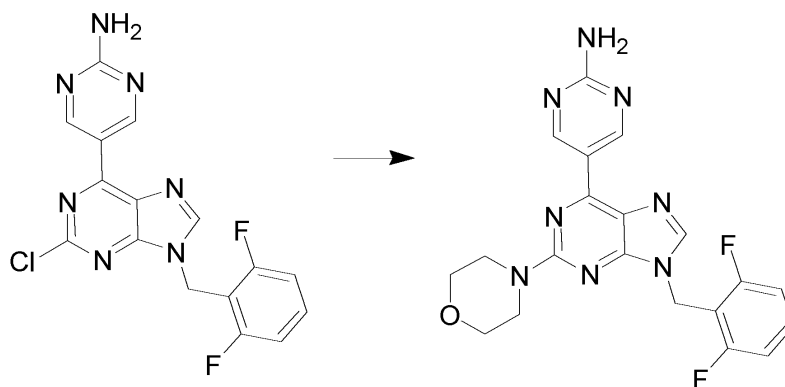
30

【 0 2 6 2 】

5 - [2 - クロロ - (2 , 6 - ジフルオロ - ベンジル) - 2 - モルホリン - 4 - イル - 9 H - プリン - 6 - イル] - ピリミジン - 2 - イルアミンの合成

【 0 2 6 3 】

【 化 2 7 】



40

【 0 2 6 4 】

ジメチルアセトアミド (1 8 ml) 中の 5 - [2 - クロロ - (2 , 6 - ジフルオロ - ベンジル) - 9 H - プリン - 6 - イル] - ピリミジン - 2 - イルアミン (1 . 1 2 mmol) の溶

50

液に、モルホリン（3.5 mmol）を加えた。この反応混合物を、94 に維持した油浴上で、12時間加熱した。反応を、5-[2-クロロ-(2,6-ジフルオロ-ベンジル)-9H-プリン-6-イル]-ピリミジン-2-イルアミンの非存在について、LC-MSによりモニターした。粗物質を、分取HPLCカラム上に直接装填し、クロマトグラフィーにより精製して、収率70%で標記化合物を得た。¹H NMR、DMSO: 9.48 (s, 2H); 8.29 (s, 1H); 7.45 (m, 2H); 7.31 (s, 2H); 7.14 (t, 1H); 5.42 (s, 2H); 3.75 (m, 4H); 3.67 (m, 4H)。m/z: 425.27 [MH]⁺。

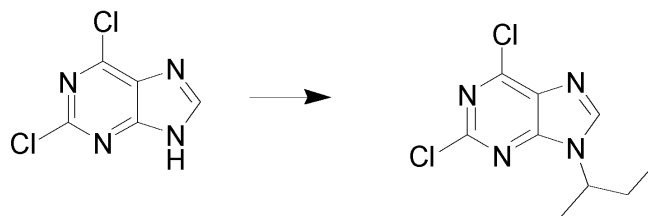
【0265】

実施例2（化合物2）

9-sec-ブチル-2,6-ジクロロ-9H-プリンの合成

【0266】

【化28】



【0267】

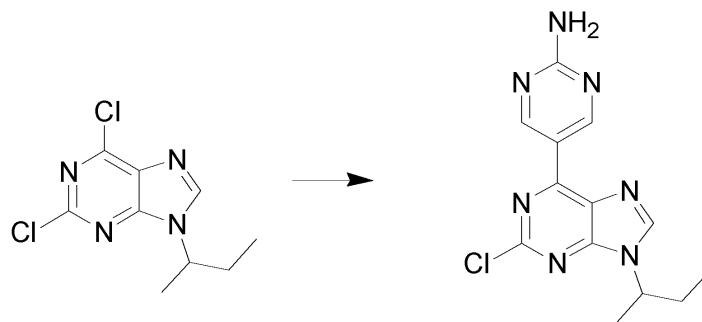
無水テトラヒドロフラン40ml中の2,6-ジクロロプリン（5.3 mmol）、2-ブタノール（9.01 mmol）、トリフェニルホスフィン（7.95 mmol）に、室温で、30分かけて、ジイソプロピルアジドジカルボキシレート（7.95 mmol）を滴下した。反応混合物を、室温で24時間撹拌した。反応を、TLC又はLC/MSによりモニターした。反応混合物を、氷-冷水を含むピーカーに注いだ。酢酸エチル3×100mlの分割量を使用して、水層の抽出を行って、粗生成物が得られた。これを、シリカゲルカラム上で精製して（石油エーテル中10～80%酢酸エチル、勾配溶離）、収率50%で所望の化合物を得た。

【0268】

5-(9-sec-ブチル-2-クロロ-9H-プリン-6-イル)-ピリミジン-2-イルアミンの合成

【0269】

【化29】



【0270】

9-sec-ブチル-2,6-ジクロロ-9H-プリン（1.59 mmol）、5-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イルアミン（1.59 mmol）及びジクロロメタンと錯体を形成した1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンパラジウム（II）クロリド（0.15 mmol）の溶液を、過酸化水素を含まないジオキサン（40ml）と、これに炭酸ナトリウムの2M水溶液（6.4 mmol）を加えた混合物に溶かした。反応混合物を脱気して、窒素でパージした。次に、この反応混合物を、80

10

20

30

40

50

に維持した油浴上で、3時間撹拌した。反応を、原料プリンの消失についてLC/MSによりモニターした。

【0271】

反応混合物を室温に冷まして、溶媒を減圧下で除去した。残留物を、酢酸エチル及び水に溶かした。有機相を分離して、水層をさらに酢酸エチル3×100ml分割量で抽出した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去して、60%の収率で5-(9-sec-ブチル-2-クロロ-9H-プリン-6-イル)-ピリミジン-2-イルアミンを得た。

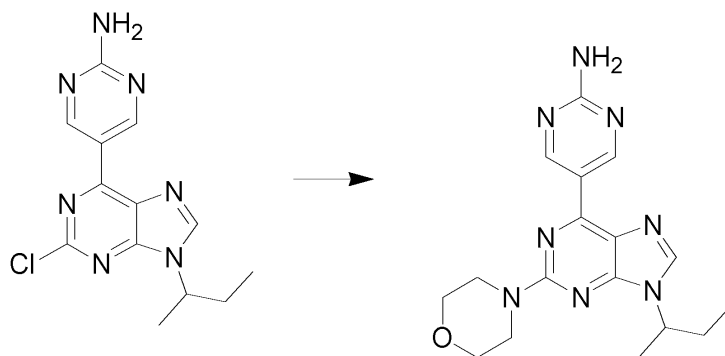
【0272】

5-(9-sec-ブチル-2-ホルホルリン-4-イル-9H-プリン-6-イル)-ピリミジン-2-イルアミンの合成

10

【0273】

【化30】



20

【0274】

ジメチルアセトアミド(18ml)中の5-(9-sec-ブチル-2-クロロ-9H-プリン-6-イル)-ピリミジン-2-イルアミン(1.12mmol)の溶液に、ホルホルリン(3.5mmol)を加えた。この反応混合物を、94に維持した油浴上で、12時間加熱した。反応を、5-(9-sec-ブチル-2-クロロ-9H-プリン-6-イル)-ピリミジン-2-イルアミンの非存在について、LC-MSによりモニターした。粗物質を、分取HPLCカラム上に直接装填し、クロマトグラフィーにより精製して、収率70%で標記化合物を得た。¹H NMR、DMSO-d₆: 9.52(s, 2H); 8.27(s, 1H); 7.28(s, 2H); 4.5(m, 2H); 3.8(m, 4H); 3.70(m, 4H); 2.0(m, 1H); 1.9(m, 1H); 1.6(d, 3H); 0.79(t, 3H)。m/z: 355.45[MH]⁺。

30

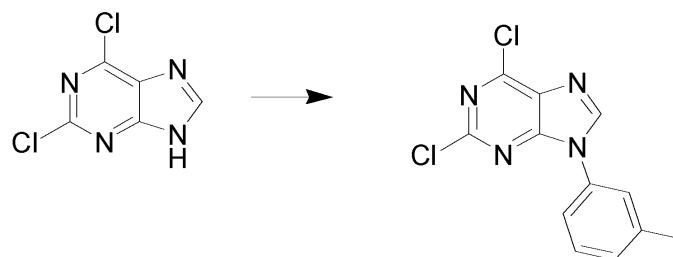
【0275】

実施例3(化合物27)

2,6-ジクロロ-9-m-トリル-9H-プリンの合成

【0276】

【化31】



40

【0277】

無水ジクロロメタン25ml中の2,6-ジクロロプリン(1.3mmol)、m-トリルボロン酸(4.0mmol)、無水酢酸銅(1.32mmol)、4モレキュラーシーブ(1g)

50

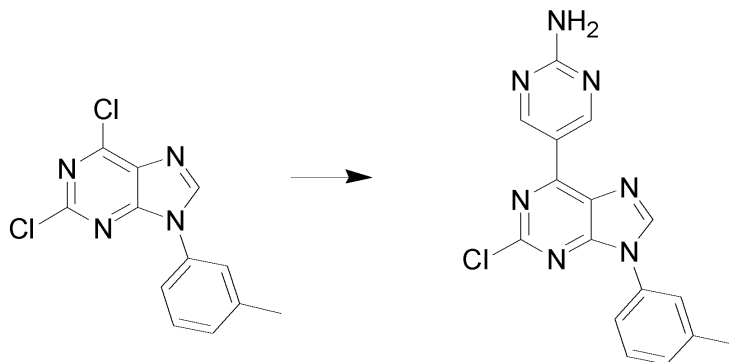
【 1 , 1 0 】 - フェナントリン (2 . 6 4 mmol) を、丸底フラスコ中、室温で撹拌した。反応混合物を、室温で撹拌して、TLC、LC-MSによりモニターした。反応を24時間後に完了した。モレキュラーシーブ及び無機物質を、セライトベッドを通して濾過することにより除去した。ベッドを、メタノールで完全に洗浄した。合わせた有機物を、フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物を固体として50%得た。 $m/z : 279.02 [MH]^+$ 。

【 0 2 7 8 】

5 - (2 - クロロ - 9 - m - トリル - 9 H - プリン - 6 - イル) - ピリミジン - 2 - イルアミンの合成

【 0 2 7 9 】

【 化 3 2 】



【 0 2 8 0 】

2 , 6 - ジクロロ 9 - m - トリル - 9 H - プリン (0 . 1 8 2 mmol)、5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イルアミン (0 . 1 8 2 mmol) 及びジクロロメタンと錯体を形成した、1 , 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセンパラジウム (II) クロリド (0 . 0 1 8 mmol) を、過酸化物を含まないジオキサン (4 0 ml) と、これに炭酸ナトリウムの2M水溶液 (0 . 7 3 0 mmol) を加えた混合物に溶かした。反応混合物を脱気して、窒素でパージした。次に、この反応混合物を、40℃に維持した油浴上で、2時間撹拌した。反応を、原料プリン消失についてLC/MSによりモニターした。反応混合物を室温に冷まして、溶媒を減圧下で除去した。残留物を、酢酸エチル及び水に溶かした。有機相を分離して、水層をさらに酢酸エチル3×100ml分割量で抽出した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去して、5 - (2 - クロロ - 9 - m - トリル - 9 H - プリン - 6 - イル) - ピリミジン - 2 - イルアミンを得た。この粗物質を、さらに精製しないで次の工程に使用した。

【 0 2 8 1 】

5 - (2 - モルホリン - 4 - イル - 9 - m - トリル - 9 H - プリン - 6 - イル) - ピリミジン - 2 - イルアミンの合成

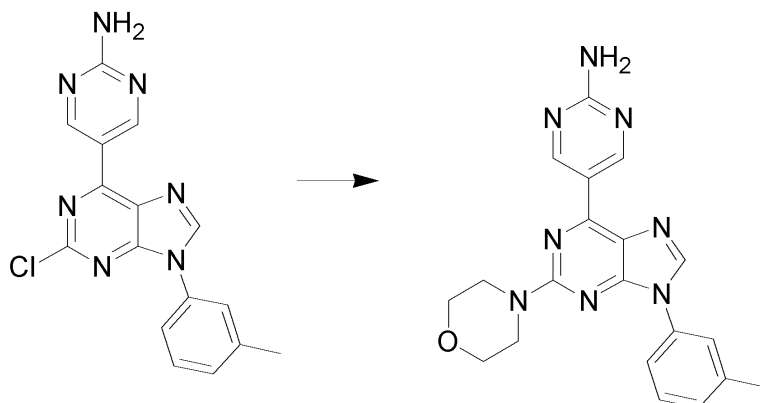
【 0 2 8 2 】

10

20

30

【化 3 3】



10

【0283】

ジメチルアセトアミド (4 ml) 中の 5 - (2 - クロロ - 9 - m - トリル - 9 H - プリン - 6 - イル) - ピリミジン - 2 - イルアミン (0 . 1 8 2 mmol) の溶液に、モルホリン (0 . 4 mmol) を加えた。反応混合物を、94 に維持した油浴上で、12 時間加熱した。反応を、5 - (2 - クロロ - 9 - m - トリル - 9 H - プリン - 6 - イル) - ピリミジン - 2 - イルアミンの非存在について、LC - MS によりモニターした。粗物質を、分取 HPLC カラム上に直接装填し、クロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を得た。

20

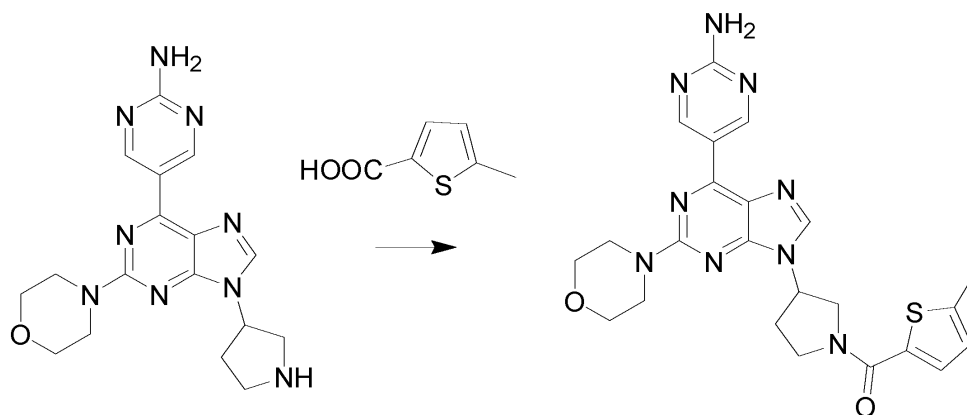
【0284】

実施例 4 (化合物 3 3)

{ 3 - [6 - (2 - アミノ - ピリミジン - 5 - イル) - 2 - モルホリン - 4 - イル - プリン - 9 - イル] - ピロリジン - 1 - イル } - (5 - メチル - チオフエン - 2 - イル) - メタノンの合成

【0285】

【化 3 4】



30

40

【0286】

{ 3 - [6 - (2 - アミノ - ピリミジン - 5 - イル) - 2 - モルホリン - 4 - イル - プリン - 9 - イル] - ピロリジン - 1 - イル } - (5 - メチル - チオフエン - 2 - イル) - メタノンを、標準脱保護手順を使用して対応している Boc 保護された化合物 (3 - [6 - (2 - アミノ - ピリミジン - 5 - イル) - 2 - モルホリン - 4 - イル - プリン - 9 - イル] - ピロリジン - カルボン酸 tert - ブチルエステル) から調製した。この中間体を、市販である Boc 保護されたアミノアルコール 3 - ヒドロキシ - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルから出発している 5 - (9 - sec - ブチル - 2 - モルホリン - 4 - イル - 9 H - プリン - 6 - イル) - ピリミジン - 2 - イルアミン (化合物 2) の合成において用いられる同じ 3 つの工程手順を使用して、同様に調製した。

50

【 0 2 8 7 】

D M F 中の 5 - (2 - モルホリン - 4 - イル - 9 - ピロリジン - 3 - イル - 9 H - プリン - 6 - イル) - ピリミジン - 2 - イルアミン (3 7 mg、0 . 0 8 mmol) の溶液に、5 - メチル - チオフェン - 2 - カルボン酸 (1 5 mg、0 . 1 0 4 mmol、1 . 3 当量)、E D C (2 0 mg、0 . 1 0 4 mmol、1 . 3 当量)、H O B t (1 4 mg、0 . 1 0 4 mmol、1 . 3 当量) 及びジイソプロピルエチルアミン (3 2 μ L、0 . 1 8 4 mmol、2 . 3 当量) を加えた。混合物を、5 0 で 1 6 時間撹拌した。次に、N a H C O ₃ を加えて、混合物を酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機層を、N a ₂ S O ₄ 上で乾燥する前に、ブラインでさらに洗浄した。粗生成物を、クロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を黄色の固体 (1 4 . 4 mg) として得た。¹ H N M R、C D C l ₃ : 9 . 7 4 (2 H、s)、7 . 8 0 (1 H、s)、7 . 3 9 (3 H、s)、6 . 7 7 (1 H、d、J = 3 . 3)、5 . 1 9 - 5 . 1 3 (1 H、m)、4 . 3 3 (1 H、b s)、4 . 2 4 - 4 . 1 9 (1 H、m)、4 . 0 9 - 4 . 0 4 (1 H、m)、4 . 0 0 (1 H、b s)、3 . 8 7 - 3 . 7 9 (8 H、m)、2 . 6 1 - 2 . 5 6 (2 H、m)、2 . 5 2 (3 H、s)。m / z : 4 9 2 [M H] ⁺。

10

【 0 2 8 8 】

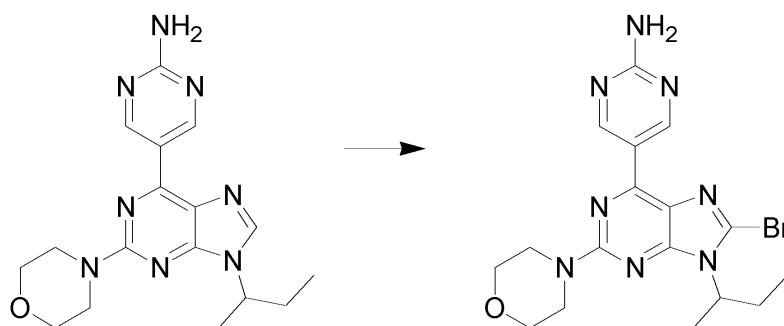
実施例 5 (化合物 4 0)

5 - (8 - プロモ - 9 - sec - ブチル - 2 - モルホリン - 4 - イル - 9 H - プリン - 6 - イル) - ピリミジン - 2 - イルアミンの合成

【 0 2 8 9 】

20

【 化 3 5 】



30

【 0 2 9 0 】

クロロホルム 1 5 ml 中の 5 - (9 - sec - ブチル - 2 - モルホリン - 4 - イル - 9 H - プリン - 6 - イル) - ピリミジン - 2 - イルアミン、(2 0 0 mg、0 . 5 7 mmol) の溶液に、温度 5 で N B S (1 2 0 mg、0 . 6 8 mmol) をゆっくり加えた。反応を、この温度で 2 時間続けた。簡単な後処理を行った後、生成物 5 - (8 - プロモ - 9 - sec - ブチル - 2 - モルホリン - 4 - イル - 9 H - プリン - 6 - イル) - ピリミジン - 2 - イルアミンを、フラッシュカラムにより精製して (溶媒系 : ヘキサン中 5 0 % 酢酸エチル)、所望の化合物を収率 4 9 % (1 2 0 mg) で得た。

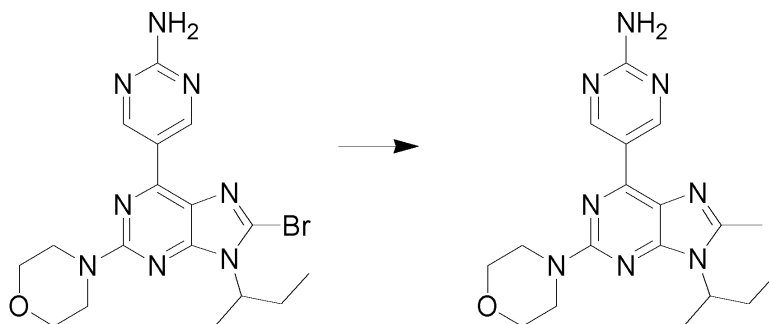
【 0 2 9 1 】

40

5 - (9 - sec - ブチル - 8 - メチル - 2 - モルホリン - 4 - イル - 9 H - プリン - 6 - イル) - ピリミジン - 2 - イルアミンの合成

【 0 2 9 2 】

【化 3 6】



10

【0293】

無水ジオキササン 3 ml 中の 5 - (8 - ブロモ - 9 - sec - ブチル - 2 - モルホリン - 4 - イル - 9 H - プリン - 6 - イル) - ピリミジン - 2 - イルアミン、(20 mg、0.046 mmol)、Pd (dppf) Cl₂、(3 mg、8 %mmol) の溶液に、ジメチル亜鉛 (230 μl、ヘプタン溶液中 1.0 M) をゆっくり加えた。混合物を、密閉管中で、約 65 に加熱した。MeOH を滴下して、溶媒を減圧下で除去した。EtOAc を残留物に加え、得られた溶液を 1M HCl、水、ブラインで洗浄して、次に、Na₂SO₄ 上で乾燥させた。溶媒を除去し、粗混合物をフラッシュクロマトグラフィーに付して、5 - (9 - sec - ブチル - 8 - メチル - 2 - モルホリン - 4 - イル - 9 H - プリン - 6 - イル) - ピリミジン - 2 - イルアミン 8 mg が、収率 47 % で得られた。¹H NMR、MeOD : 9.45 (s、2 H) ; 4.55 (m、1 H) ; 3.87 (m、4 H) ; 3.80 (s、4 H) ; 2.69 (s、3 H) ; 2.43 (m、1 H) ; 2.02 (m、1 H) ; 1.71 (d、3 H) ; 0.86 (t、3 H)。m/z : 369.22 [MH]⁺。

20

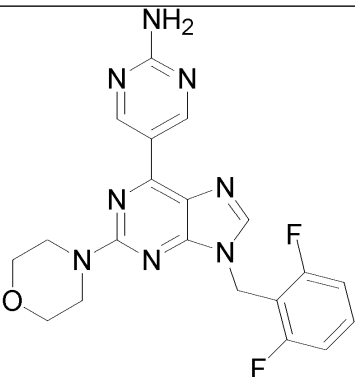
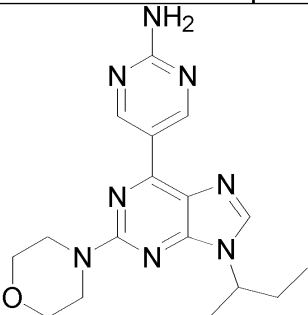
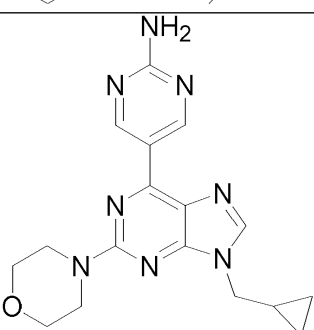
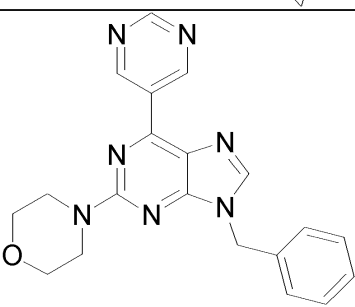
【0294】

表 1 に概説した化合物を、上記に概説された手順か、又は使用された出発物質の変化による通常のそれらの変化にしたがって合成した。

【0295】

【表 1】

表 1 合成された化合物

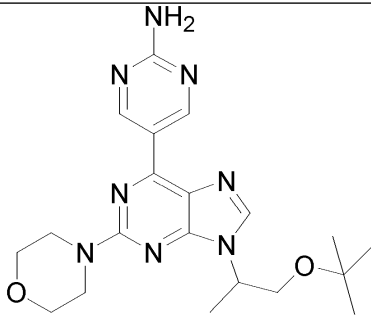
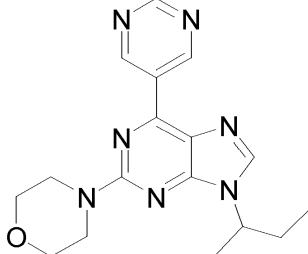
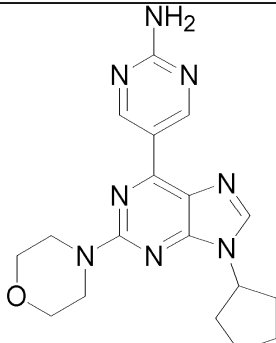
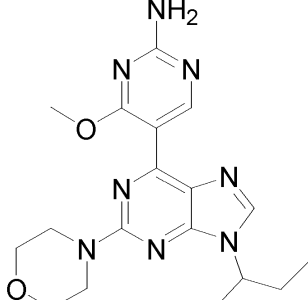
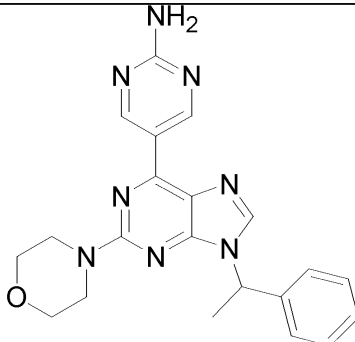
化合物 番号	構造	¹ H-NMR	MS (M+1)
1		(DMSO-d6) δ 9.48 (s, 2H); 8.29 (s, 1H); 7.45 (m, 2H); 7.31 (s, 2H); 7.14 (t, 1H); 5.42 (s, 2H); 3.75 (m, 4H); 3.67 (m, 4H).	425.27
2		(DMSO-d6) δ 9.52 (s, 2H); 8.27 (s, 1H); 7.28 (s, 2H); 4.5 (m, 2H); 3.8 (m, 4H); 3.70 (m, 4H); 2.0 (m, 1H); 1.9 (m, 1H); 1.6 (d, 3H); 0.79 (t, 3H).	355.45
3		(DMSO-d6) δ 9.52 (s, 2H); 8.27 (s, 1H); 7.28 (s, 2H); 4.01 (m, 2H); 3.8 (m, 4H); 3.70 (m, 4H), 1.3 (m, 1H); 0.54 (m, 2H); 0.52 (m, 2H).	353.40
4		(CDCl3) δ 10.0 (s, 2H); 9.4 (s, 1H); 7.9 (s, 1H); 7.45-7.35 (m, 5H); 5.4 (s, 2H); 3.9 (m, 4H); 3.8 (m, 4H).	374.32

10

20

30

40

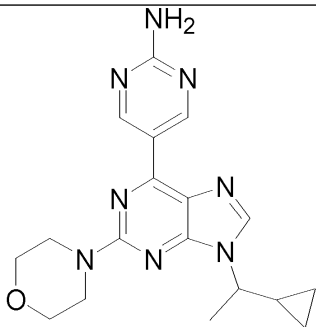
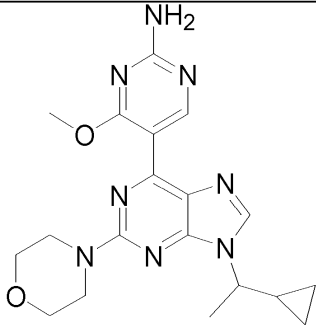
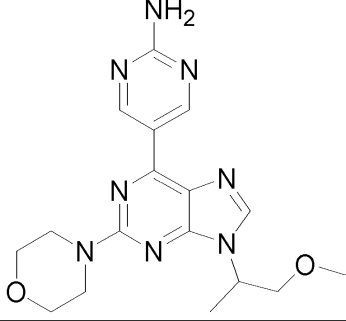
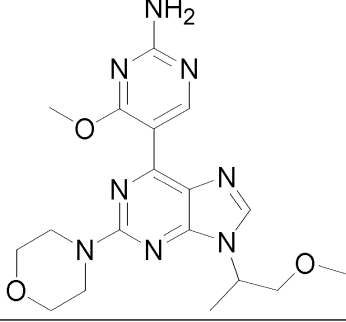
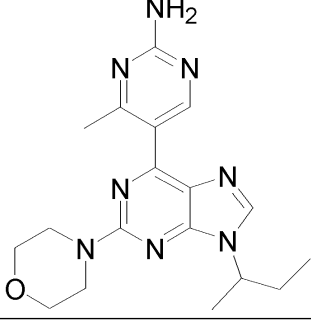
化合物 番号	構造	¹ H-NMR	MS (M+1)
5		(DMSO-d ₆) δ 9.54 (s, 2 H); 8.27 (s, 1H); 7.28 (s, 2H); 4.6 (m, 2H); 3.8 (m, 4H); 3.70 (m, 4H); 3.65 (m, 2H); 1.55 (d, 3H); 0.9 (s, 9H).	413.41
6		(DMSO-d ₆) δ 9.97 (s, 2H); 9.34 (s, 1H); 8.50 (s, 1H); 4.5 (m, 1H); 3.9 (m, 4H); 3.8 (m, 4H); 2.0 (m, 1H); 1.9(m, 1H); 1.6 (d, 3H); 0.79 (t, 3H).	340.50
7		(MeOD) δ 9.28 (s, 2H), 8.08 (s, 1H), 5.03 (m, 1H), 4.34 (m, 4H), 3.85 (m, 4H), 2.30 (m, 2H), 2.03 (m, 4H), 1.85 (m, 2H).	367
8		(DMSO-d ₆) δ 8.74 (s, 1H); 8.4 (s, 1H); 7.6 (bs, 2H); 4.5 (m, 1H); 4.0 (s, 3H); 3.8 (m, 4H); 3.7 (m, 4H); 2.0 (m, 1H); 1.9 (m, 1H); 1.6 (d, 3H); 0.79 (t, 3H).	385.46
9		(DMSO-d ₆) δ 9.54 (s, 2H); 8.45 (s, 1H); 7.42-7.22 (m, 5H); 5.8 (m, 1H); 3.8 (m, 4H); 3.7 (m, 4H); 2.0 (d, 3H).	403.39

10

20

30

40

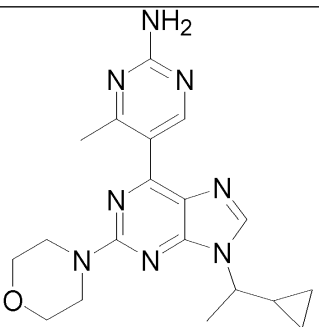
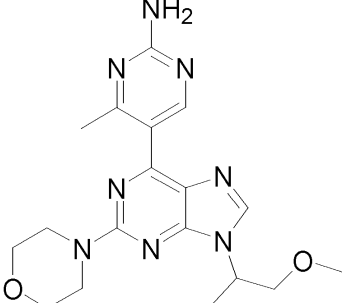
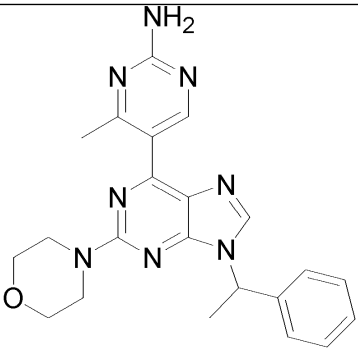
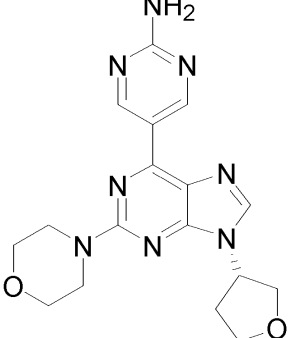
化合物 番号	構造	¹ H-NMR	MS (M+1)
10		(DMSO-d ₆) δ 9.53 (s, 2H); 8.35 (s, 1H); 7.28 (s, 2H); 3.86 (m, 1H); 3.78 (m, 4H); 3.72 (m, 4H); 1.62 (d, 3H); 1.5 (m, 1H); 0.7 (m, 1H); 0.5 (m, 2H); 0.4 (m, 1H).	367.46
11		(DMSO-d ₆) δ 8.73 (s, 1H); 8.5 (s, 1H); 7.28 (s, 2H); 4.0 (s, 3H); 3.86 (m, 1H); 3.78 (m, 4H); 3.72 (m, 4H); 1.62 (d, 3H); 1.5 (m, 1H); 0.7 (m, 1H); 0.5 (m, 2H); 0.4 (m, 1H).	397.41
12		(DMSO-d ₆) δ 9.53 (s, 2H), 8.26 (s, 1H), 4.81 (m, 1H), 3.84 (m, 4H), 3.71 (m, 4H), 3.62 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 1.50 (d, 3H).	371
13		(DMSO-d ₆) δ 8.72 (s, 1H); 8.34 (s, 1H); 7.66 (bs, 2H); 4.8 (m, 1H); 4.0 (s, 3H); 3.9 (m, 1H); 3.8-3.7 (m, 8H); 3.6 (m, 1H); 3.3 (s, 3H); 1.5 (d, 3H).	401.41
14		(CDCl ₃) δ 9.16 (s, 1H); 7.84 (s, 1H); 4.6 (m, 1H); 3.86 (m, 8H); 2.88 (s, 3H); 2.0 (m, 2H); 1.65 (d, 3H); 0.94 (t, 3H).	369.31

10

20

30

40

化合物 番号	構造	¹ H-NMR	MS (M+1)
15		(CDCl ₃) δ 9.16 (s, 1H); 7.84 (s, 1H); 3.86 (m, 8H); 2.88 (s, 3H); 1.65 (d, 3H); 1.4 (m, 2H); 0.81 (m, 1H); 0.6 (m, 1H); 0.46 (m, 2H);	381.29
16		(CDCl ₃) δ 9.13 (s, 1H); 7.99 (s, 1H); 7.6 (bs, 2H); 4.75 (m, 1H); 3.9 (m, 1H); 3.8-3.7 (m, 8H); 3.6 (m, 1H); 3.4 (s, 3H); 2.8 (s, 3H); 1.6 (d, 3H).	385.3
17		(CDCl ₃) δ 9.16 (s, 1H); 7.84 (s, 1H); 7.4 (m, 5H); 5.9 (m, 1H); 3.86 (m, 8H); 2.88 (s, 3H); 2.0 (d, 3H).	417.31
18		(DMSO-d ₆) δ 9.52 (s, 2H); 8.2 (s, 1H); 7.3 (s, 2H); 5.2 (m, 1H); 4.2 (m, 1H); 4.1 (m, 2H); 3.9 (m, 1H); 3.8 (m, 4H); 3.7 (m, 4H); 2.4 (m, 2H).	369.24

10

20

30

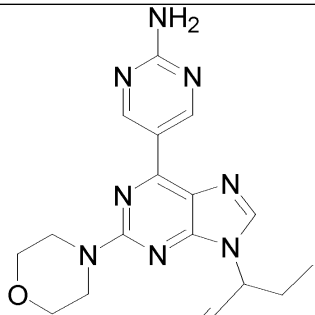
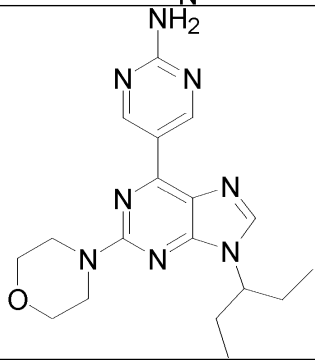
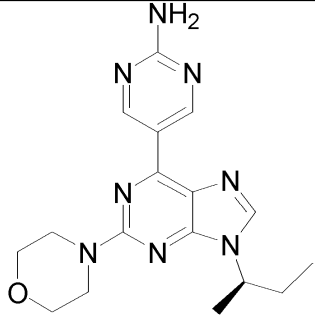
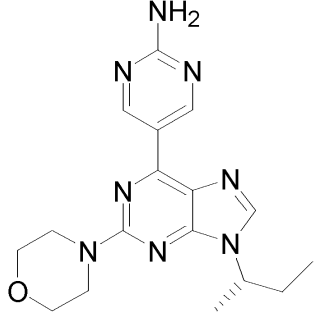
化合物 番号	構造	¹ H-NMR	MS (M+1)
19		(MeOD) δ 9.68 (s, 2H), 8.27 (s, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.28 (m, 2H), 3.91 (m, 4H), 3.80 (m, 4H), 3.01 (m, 2H), 2.23 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 1.51 (s, 9H).	482
20		(CDCl ₃) δ 10.4 (bs, 1H); 9.9 (s, 1H); 9.6 (s, 1H); 7.9 (s, 1H); 4.6 (m, 1H); 3.9 (m, 4H); 3.8 (m, 4H); 3.3 (d, 3H); 2.0 (m, 2H); 1.6 (d, 3H); 1.0 (t, 3H).	369.30
21		(MeOD) δ 9.46 (s, 2H), 8.07 (s, 1H), 4.74 (m, 2H), 4.01 (m, 1H), 3.77 (m, 4H), 3.68 (m, 4H), 2.75 (m, 1H), 2.34 (m, 2H), 2.10 (m, 5H), 1.57 (m, 2H), 0.91 (m, 3H).	452
22		(DMSO-d ₆) δ 9.53 (s, 2H); 8.3 (s, 1H); 7.33 (bs, 2H); 4.31 (m, 1H); 3.77 (m, 4H); 3.72 (m, 4H); 2.4 (m, 1H); 1.5 (d, 3H); 1.0 (m, 3H); 0.7 (m, 3H).	369.28

10

20

30

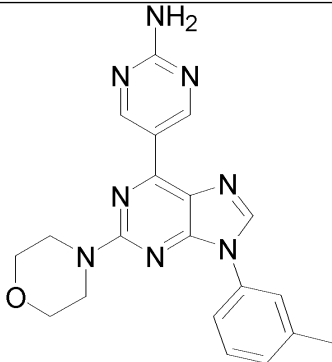
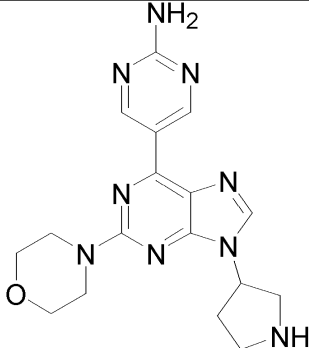
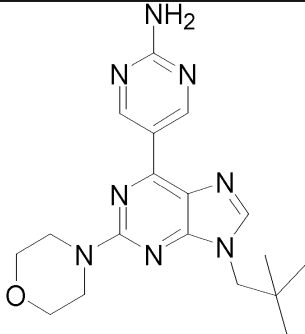
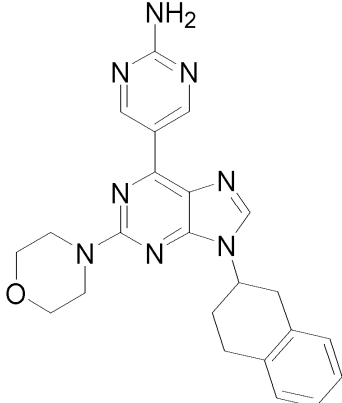
40

化合物 番号	構造	¹ H-NMR	MS (M+1)
23		(DMSO-d ₆) δ 9.56 (s, 2H); 8.35 (s, 1H); 7.40 (bs, 2H); 5.81 (t, 1H); 3.9 (m, 4H); 3.8 (m, 4H); 2.4 (m, 2H); 0.9 (t, 3H).	366.18
24		(DMSO-d ₆) δ 9.54 (s, 2H); 8.28 (s, 1H); 7.37 (bs, 2H); 4.3 (m, 1H); 3.8 (m, 4H); 3.7 (m, 4H); 2.0 (m, 4H); 0.7 (t, 6H).	369.21
25		(DMSO-d ₆) δ 9.52 (s, 2H); 8.27 (s, 1H); 7.28 (s, 2H); 4.5 (m, 2H); 3.8 (m, 4H); 3.70 (m, 4H); 2.0 (m, 1H); 1.9 (m, 1H); 1.6 (d, 3H); 0.79 (t, 3H).	355.45
26		(DMSO-d ₆) δ 9.52 (s, 2H); 8.27 (s, 1H); 7.28 (s, 2H); 4.5 (m, 2H); 3.8 (m, 4H); 3.70 (m, 4H); 2.0 (m, 1H); 1.9 (m, 1H); 1.6 (d, 3H); 0.79 (t, 3H).	355.45

10

20

30

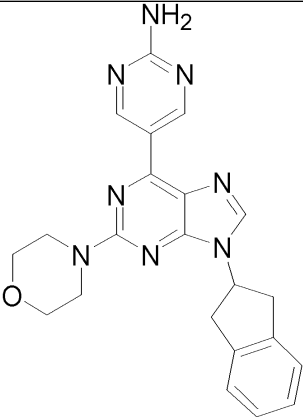
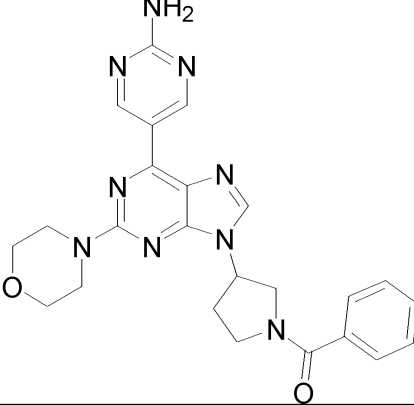
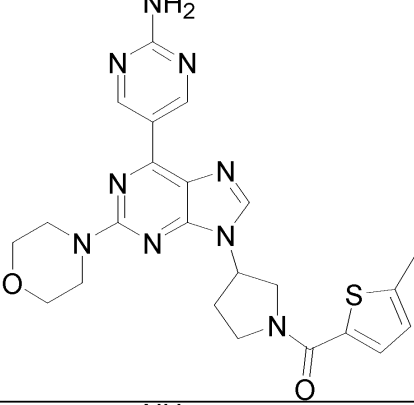
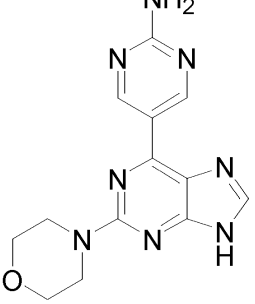
化合物 番号	構造	¹ H-NMR	MS (M+1)
27		(DMSO-d6) δ 9.56 (s, 2H); 8.64 (s, 1H); 7.73 (m, 2H); 7.50 (t, 1H); 7.36 (s, 2H); 7.28 (m, 1H); 3.78 (m, 4H); 3.73 (m, 4H); 2.38 (s, 3H).	389.14
28		(DMSO-d6) δ 9.46 (2 H, s); 8.25 (1 H, s); 7.35 (2H, br s); 5.21 – 5.14 (1H, m); 3.73 – 3.60 (10H, m); 3.58 – 3.50 (1H, m); 3.39 – 3.30 (1H, m); 2.46 (2H, 重複).	368.17
29		(DMSO-d6) δ 9.54 (s, 2H); 8.18 (s, 1H); 3.66 (s, 2H); 3.78 (m, 4H); 3.73 (m, 4H).	369.15
30		(DMSO-d6) δ 9.54 (s, 2H); 8.32 (s, 1H); 7.34 (bs, 2H); 7.16 (m, 4H); 4.82 (m, 1H); 3.78 (m, 4H); 3.43 (m, 4H); 3.21-3.0 (m, 6H).	429.19

10

20

30

40

化合物 番号	構造	¹ H-NMR	MS (M+1)
31		(DMSO-d ₆) δ 9.52 (s, 2H); 8.21 (s, 1H); 7.33 (bs, 2H); 7.24 (m, 4H); 5.35 (m, 1H); 3.78 (m, 4H); 3.63 (m, 4H); 3.58-3.40 (m, 4H).	415.15
32		na	472.18
33		(CDCl ₃) δ 9.74 (2 H, s); 7.80 (1 H, s); 7.39 (3H, s); 6.77 (1H, d); 5.19 – 5.13 (1H, m); 4.33 (1H, b s); 4.24 – 4.19 (1H, m); 4.09 – 4.04 (1H, m); 4.00 (1H, b s); 3.87 – 3.79 (8H, m); 2.61 – 2.56 (2H, m); 2.52 (3H, s).	492.19
34		(DMSO-d ₆): δ 12.83 (1H, bs, D ₂ O 変換性プロトン); 9.51 (2H, s); 8.15 (1H, s); 7.25 (2H, s, D ₂ O 変換性プロトン); 3.73-3.74 (4H, d); 3.69-3.70 (4H, d).	299.00

10

20

30

40

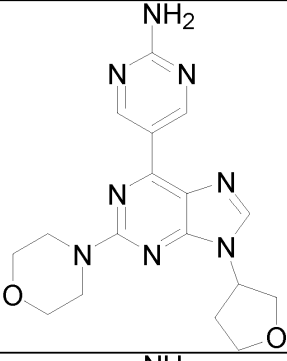
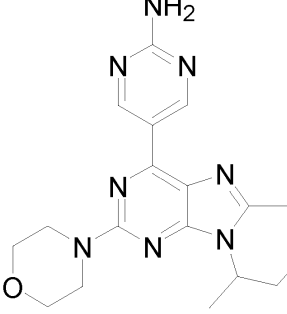
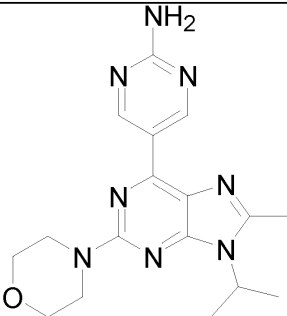
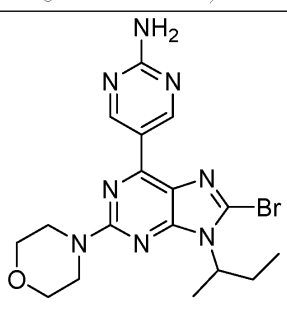
化合物 番号	構造	¹ H-NMR	MS (M+1)
35		(DMSO-d ₆): δ 9.51 (2H, s); 8.27-8.25 (1H, d); 7.25 (2H, s, D ₂ O変換性プロトン); 4.72-4.70 (1H, d); 4.51-4.46 (1H, m); 4.37-4.35 (1H, d); 3.96-3.95 (1H, d), 3.77-3.74 (1H, d); 3.65-3.63 (1H, d); 3.51-3.48 (1H, t); 3.23-3.19 (1H, m); 2.05-1.85 (2H, m); 1.54-1.52 (3H, q); 1.22-1.20 (3H, q); 0.78-0.74 (3H, q).	369.10
36		(DMSO-d ₆) δ 9.53 (2 H, s); 8.35 (1 H, s); 7.37 (2H, b s); 4.37 – 4.31 (1H, m); 3.77 (4H, m); 3.72 (4H, m); 2.31 – 2.21 (2H, m); 1.99 – 1.91 (1H, m); 1.78 – 1.65 (4H, m); 1.57 – 1.52 (2H, m); 1.07 (3H, d, J = 7.1).	295.21
37		ジアステレオマーの混合物 (2:1): (DMSO-d ₆): δ 9.50 (2H, s), 9.50 (2H, s); 8.26 (1H, s), 8.28 (1H, s); 7.26 (2H, s), 7.26 (2H, s); 4.95-4.92 (1H, m), 4.83-4.80 (1H, m); 3.77 (4H, s), 3.77 (4H, s); 3.71-3.69 (4H, t), 3.71-3.69 (4H, t); 2.40-2.35 (1H, m), 2.40-2.35 (1H, m); 2.30-2.13 (2H, m), 2.30-2.13 (2H, m); 2.08-2.02 (3H, m), 1.89-1.88 (1H, m), 1.77-1.70 (2H, m); 1.55-1.53 (1H, m), 1.32-1.21 (1H, m); 1.10-1.08 (3H, d), 1.04-1.02 (3H, d).	381.20
38		(DMSO-d ₆) δ 9.53 (s, 2H); 8.55 (s, 1H); 8.20 (s, 2H); 7.90 (d, 2H); 7.56 (t, 2H); 7.40 (t, 1H); 3.77 (m, 4H); 3.70 (m, 4H).	375.15

10

20

30

40

化合物 番号	構造	¹ H-NMR	MS (M+1)
39		(DMSO-d ₆) δ 9.52 (s, 2H); 8.20 (s, 1H); 7.29 (s, 2H); 5.18 (m, 1H); 4.16 (m, 1H); 3.96 (m, 2H); 3.86 (m, 1H); 3.79 (m, 4H); 3.68 (m, 4H); 2.43 (m, 2H).	369.10
40		(MeOD) δ 9.45 (s, 2H), 4.55 (m, 1H), 3.87 (m, 4H), 3.80 (m, 4H), 2.69 (s, 3H), 2.43 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.71 (d, 3H), 0.86 (t, 3H).	369.22
41		(MeOD) δ 9.44 (s, 2H), 4.64 (m, 1H), 3.77 (m, 4H), 3.69 (m, 4H), 2.89 (m, 2H), 1.61 (d, 6H), 1.21 (t, 3H).	369.21
42		(MeOD) δ 9.58 (s, 2H), 4.64 (m, 1H), 3.87 (m, 4H), 3.80 (m, 4H), 2.46 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.71 (d, 3H), 0.82 (t, 3H).	434

【 0 2 9 6 】

生物学的実験

mTORアッセイ

短縮mTORキナーゼ及びHisタグ4eBP1を、社内で製造した。[³³P]-ATPを、Amersham (GE Healthcare) から購入した。特にことわりがない限り、すべての化学品を、Sigma-Aldrichから購入した。

【 0 2 9 7 】

最初に、リン酸化アッセイを、384ウェルポリプロピレンプレート (Greiner) 中の最終容量20 μLで行った。通常、化合物を、100 μM ~ 0.006 μMの範囲にわたって、8段階に希釈し、2重で試験を行った。2X酵素基質溶液の10 μL/ウェル (mTOR 1.5 μg/ml、4eBP1 40 μg/ml 1Xアッセイ緩衝液: Hepes pH 7.5 10 mM、NaCl 50 mM及びMnCl₂ 10 mM) を、最初に、そのままのDMSO中の試験化合物1 μL/ウェルを含有する試料プレートに加えた。反応を、20 μM A

10

20

30

40

50

ATP 溶液の 10 μ L / ウェル (最終アッセイ濃度 10 μ M ATP 及び [^{33}P] - ATP 0.4 μ Ci / ウェル) を加えることにより開始した。室温で 1 時間インキュベーション後、反応を、20 mM EDTA / 1 mM ATP 溶液の 40 μ L / ウェルで終了した。

【0298】

次に、停止した反応混合物 50 μ L / ウェルを、1% リン酸 50 μ L / ウェルを予め添加した 384 - ウェル Multi Screen HTS - PH フィルタープレート (Millipore) に移した。プレートを、減圧濾過を介して 0.5% リン酸 120 μ L / ウェルで 4 回洗浄した。最終的に、Optiphase (商標) SuperMix 液体シンチレーションカクテル (Perkin Elmer) 10 μ L / ウェルを加えた。最低 1 時間のインキュベーション後、計数を、クロストーク補正を用いる同時計数モードを使用して Wallac MicroBeta TriLux シンチレーションカウンターで行った。IC₅₀ を、キナーゼ酵素活性の 50% 阻害に必要な化合物の濃度として定義した。IC₅₀ データを、下記の表 2 に示した。

10

【0299】

PI3K アッセイ

組み換え PI3K p110a / p85 を、社内で調製した。ホスファチジルイノシトール (PtdIns)、ホスファチジルセリン (PtdSer) 及びその他すべての不特定化学物質を、Sigma-Aldrich から購入した。[^{33}P] ATP 及び Optiphase scintillant を、Perkin Elmer から得た。

【0300】

アッセイを、384 - ウェル Maxisorp プレート (Nunc) 中、最終アッセイ容量 25 μ L で行った。化合物を、一般に 10 μ M から出発して、3 回連続希釈法で 8 段階濃度で試験した。Maxisorp プレートを、PtdIns 及び PtdSer の 1 : 1 混合物 [クロロホルム : エタノール (3 : 7)] に溶解した各 0.1 mg / ml] 20 μ L / ウェルでコートして、一晩、ドラフト中、室温 (RT) で放置して、乾燥した。酵素反応物を、化合物 5 μ L / ウェル (2.5% DMSO 中)、酵素 10 μ L / ウェル (0.5 μ g / ml p110a + 1 μ g / ml p85)、及びアッセイ緩衝液中の 5 μ Ci / ml [^{33}P] ATP を有する 5 μ M ATP 10 μ L / ウェル (最終濃度 : 1 X アッセイ緩衝液中の 0.2 μ g / ml p110a、2 μ M ATP、0.05 μ Ci / ウェル [^{33}P] ATP : トリス - HCl pH 7.0 100 mM、NaCl 200 mM、MgCl₂ 8 mM) をピペットで取ることにより作り出した。反応物を、1 時間、室温でインキュベートして、50 mM EDTA 溶液 30 μ L / ウェルで終了した。次に、プレートを TBS で 2 回洗浄し、乾燥して、それを MicroBeta Trilux 中でカウントする前に、scintillant を 30 μ L / ウェルで加えた。IC₅₀ を、キナーゼ酵素活性の 50% 阻害に必要な化合物の濃度として定義した。IC₅₀ データを、下記の表 2 に示した。

20

30

【0301】

【表 2】

表 2 - インビトロの mTOR 及び PI3K 阻害活性アッセイ IC₅₀ データ

化合物番号	IC ₅₀ (mTOR)*	IC ₅₀ (PI3Kα)*	化合物番号	IC ₅₀ (mTOR)*	IC ₅₀ (PI3Kα)*
1	++	+++	22	+++	+++
2	+++	+++	23	+++	+++
3	+++	+++	24	+++	+++
4	+	+++	25	+++	+++
5	++	+++	26	+++	+++
6	++	+++	27	+++	+++
7	+++	+++	28	++	na
8	+++	+++	29	+++	+++
9	++	+++	30	+++	+++
10	+++	+++	31	+++	+++
11	++	+++	32	+++	+++
12	+++	+++	33	+++	+++
13	++	+++	34	++	+++
14	+	+++	35	+++	+++
15	+	+++	36	+++	+++
16	+	+++	37	+++	+++
17	+	+++	38	+++	+++
18	+++	+++			
19	+++	+++			
20	+++	+++			
21	+++	+++			

*+++ <1μM
 ++ 1μM~5μM
 + >5μM
 na 利用不可

【 0 3 0 2 】

細胞に基づいた増殖アッセイ

本発明の生物学的有効性を、以下のアッセイにより明示した。ヒト癌細胞系 P C 3 及び D U 1 4 5 (ヒト前立腺癌細胞系) を、A T C C から入手した。それらを、A T C C 作業指針にしたがった培地中で培養した。P C 3 及び D U 1 4 5 細胞を、それぞれ 9 6 ウェルプレート中の 1 , 0 0 0 細胞 / ウェルで播種した。プレートを、3 7 °C で、5 % C O₂、2 4 時間インキュベートした。細胞を、さまざまな濃度の化合物で 9 6 時間処理した。次に、細胞増殖を、Promega (Madison Wisconsin) から購入した Celltiter96 Aqueous One Solution Cell Proliferation Assay を使用して、定量化した。用量反応曲線をプロットして、X L - f i t (ID Business Solution, Emeryville, CA) を使用して化合物に対する I C₅₀ 値を測定した。I C₅₀ を、細胞増殖の 5 0 % 阻害に必要な化合物の濃度として定義した。この発明の化合物は、下記の表 3 に示すように、細胞増殖を阻害した。データは、この発明の化合物が癌細胞増殖の阻害活性があることを示した。I C₅₀ のデータを、下記の表 3 に示した。

【 0 3 0 3 】

【表 3】

表 3－細胞に基づいた増殖アッセイ IC₅₀ データ

化合物番号	PC3	DU145
2	+++	NT
3	NT	++
10	+++	NT
18	+++	NT
19	+++	NT
21	+++	NT
22	+++	NT
23	+++	NT
25	+++	NT
26	+++	NT
29	+++	NT
35	+++	NT
37	+++	NT
42	+++	NT

NT = 試験しなかった

IC₅₀<1μM +++1μM<IC₅₀<5μM ++IC₅₀>5μM +

【 0 3 0 4 】

インビボの抗腫瘍（又は抗癌）効果：

次に、本発明の化合物の有効性は、インビボ動物異種移植試験を使用して決定することができる。動物異種移植モデルは、最も一般に使用されるインビボ癌モデルの1つである。

【 0 3 0 5 】

これらの試験では、12～14週齢のメス胸腺欠損ヌードマウスに、50%マトリゲル中のPC-3ヒト前立腺癌細胞系 5×10^6 細胞（BD Biosciences）を側腹部に皮下移植した。腫瘍が100mm³のサイズに達した場合、異種移植ヌードマウスを対応対（paired-match）で種々の処理群にした。選択したキナーゼ阻害剤を、適切なビヒクルで溶解し、異種移植ヌードマウスに28日間毎日、腹腔内に投与した。投与量は、0.01ml/g体重である。癌体積は、式：体積（mm³）=（w² × l）/ 2（式中、MV4-11癌におけるw = 幅及びl = 長さ（mm））を使用して注入後週2回計算する。試験されたこの発明の化合物は、ビヒクルのみで処理した対照に対して癌体積の著しい減少を示す。それ故に、結果は、この発明の化合物が癌のような増殖性疾患の処置に有効であることを示している。

【 0 3 0 6 】

この発明中に記載された具体的な実施態様の詳細は、限定として解釈されるべきではない。種々の均等物及び修飾物が、この発明の本質及び範囲から逸脱することなくなされ得て、そのような均等の態様がこの発明の一部であることが理解される。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P 37/06	(2006.01)	A 6 1 P 37/06
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00

(74)代理人 100135873
弁理士 小澤 圭子

(74)代理人 100116528
弁理士 三宅 俊男

(74)代理人 100122736
弁理士 小國 泰弘

(74)代理人 100122747
弁理士 田中 洋子

(74)代理人 100132540
弁理士 生川 芳徳

(74)代理人 100146031
弁理士 柴田 明夫

(72)発明者 ナガラジ, ハリシュ・クマー・マイソール
シンガポール国、シンガポール 1 2 7 0 5 6、ホン・リョン・ガーデン・ショッピング・センタ
ー、ウェスト・コースト・ウェイ 1 1 8 ビー

(72)発明者 ウィリアムズ, メレディス
シンガポール国、シンガポール 5 9 4 0 0 1、パイン・グローブ 1 イー、ナンバー 0 1 - 1 8

審査官 早川 裕之

(56)参考文献 特表 2 0 0 5 - 1 2 0 1 0 2 (J P , A)
特表 2 0 0 6 - 5 1 4 1 1 8 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)
C 0 7 D 4 7 3 / 3 2
A 6 1 K 3 1 / 5 3 7 7
A 6 1 P 2 9 / 0 0
A 6 1 P 3 5 / 0 0 ~ 0 4
A 6 1 P 3 7 / 0 0 ~ 0 8
A 6 1 P 4 3 / 0 0
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)