

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5608099号
(P5608099)

(45) 発行日 平成26年10月15日 (2014. 10. 15)

(24) 登録日 平成26年9月5日 (2014. 9. 5)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 487/04 (2006. 01)

C O 7 D 487/04 1 4 3

A 6 1 K 31/519 (2006. 01)

C O 7 D 487/04 C S P

A 6 1 K 31/5377 (2006. 01)

A 6 1 K 31/519

A 6 1 K 31/541 (2006. 01)

A 6 1 K 31/5377

A 6 1 K 45/00 (2006. 01)

A 6 1 K 31/541

請求項の数 15 (全 98 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2010-545168 (P2010-545168)
 (86) (22) 出願日 平成21年1月29日 (2009. 1. 29)
 (65) 公表番号 特表2011-510995 (P2011-510995A)
 (43) 公表日 平成23年4月7日 (2011. 4. 7)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2009/032459
 (87) 国際公開番号 W02009/097446
 (87) 国際公開日 平成21年8月6日 (2009. 8. 6)
 審査請求日 平成24年1月30日 (2012. 1. 30)
 (31) 優先権主張番号 61/024, 813
 (32) 優先日 平成20年1月30日 (2008. 1. 30)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 509012625
 ジェネンテック, インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 サウ
 ス サンフランシスコ ディーエヌエー
 ウェイ 1
 (73) 特許権者 591003013
 エフ. ホフマン-ラ ロシュ アーゲー
 F. HOFFMANN-LA ROCH
 E AKTIENGESELLSCHAF
 T
 スイス・シーエイチ-4 O 7 O バーゼル・
 グレンツアーヘルストラツセ 1 2 4
 (74) 代理人 100092783
 弁理士 小林 浩

最終頁に続く

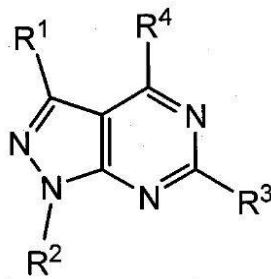
(54) 【発明の名称】 ピラゾロピリミジン P I 3 K 阻害剤化合物および使用方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物、

【化 4 7】



I

10

またはその立体異性体、幾何異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容される塩

[式中、

R¹ は、H および C₁ ~ C₁₂ アルキルから選択され；R² は、C₁ ~ C₁₂ アルキルであり；R³ は、1 H-インダゾール-4-イルであり；R⁴ は、F、Cl、Br、I、-CH₃、-CH₂OH、-CN、-CF₃、-CO₂H、-COCH₃、-CONH₂、-CONHCH₃、-CON(CH₃)₂、-NO₂

20

、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NHCOCH_3$ 、 $-NHS(O)_2CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-S(O)_2N(CH_3)_2$ 、 $-SCH_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、および $-S(O)_2CH_3$ から独立して選択される1個または複数の基で任意選択で置換されたピリミジン 5 イル、

F、Cl、Br、I、 $-CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-COCH_3$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHCH_3$ 、 $-CON(CH_3)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NHCOCH_3$ 、 $-NHS(O)_2CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-S(O)_2N(CH_3)_2$ 、 $-SCH_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、および $-S(O)_2CH_3$ から独立して選択される1個または複数の基で任意選択で置換されたフェニル、

$-OR^{10}$ (R^{10} は、F、Cl、Br、I、 $-CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-COCH_3$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHCH_3$ 、 $-CON(CH_3)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NHCOCH_3$ 、 $-NHS(O)_2CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-S(O)_2N(CH_3)_2$ 、 $-SCH_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、および $-S(O)_2CH_3$ から独立して選択される1個または複数の基で任意選択で置換されたフェニル、ピリジルもしくは $C_{11} \sim C_{12}$ アルキルである)、並びに、

$-NR^{10}R^{13}$ (R^{10} はH、 $C_{11} \sim C_{12}$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニルもしくは $C_2 \sim C_8$ アルキニルであり、かつ R^{13} はF、Cl、Br、I、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2C_6H_5$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHCH_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NHCOCH_3$ 、 $-NHS(O)_2CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-SCH_3$ 、 $-S(O)CH_3$ 、 $-OCH_2CH_2-N(CH_3)_2$ 、および $-S(O)_2CH_3$ から独立して選択される1個または複数の基で任意選択で置換されたフェニルであるか、あるいは、 R^{10} および R^{13} は、それらが結合している窒素原子と一緒に、モルホリニル、4-メチルピペラジン-1-イル、4-メチルスルホニルピペラジン-1-イルもしくは4-(2-ピリジル)ピペラジン-1-イルを形成する)

から選択されるものである。]。

【請求項2】

R^1 が、Hまたは CH_3 である、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R^2 が、 CH_3 である、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

R^4 が、任意選択で置換されたフェニルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項5】

4-(3,4-ジメトキシフェノキシ)-6-(1H-インダゾール-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン；

6-(1H-インダゾール-4-イル)-1-メチル-4-(4-(メチルスルホニル)フェノキシ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン；

N-(3-(6-(1H-インダゾール-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)フェニル)メタンスルホンアミド；

6-(1H-インダゾール-4-イル)-4-(3-(メトキシメチル)フェニル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン；

3-(6-(1H-インダゾール-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)ベンゾニトリル；

3-(6-(1H-インダゾール-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-N-メチルベンズアミド；

6-(1H-インダゾール-4-イル)-4-(3-メトキシフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン；

N-(3-(6-(1H-インダゾール-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)フェニル)アセトアミド；

6-(1H-インダゾール-4-イル)-1-メチル-4-(4-(メチルスルホニル

10

20

30

40

50

-) フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン ;
 6 - (1 H - インダゾール - 4 - イル) - 4 - (4 - メトキシフェニル) - 1 - メチル
 - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン ;
 4 - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 6 - (1 H - インダゾール - 4 - イル) - 1 -
 メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン ;
 6 - (1 H - インダゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - 4 - (ピリジン - 3 - イルオキ
 シ) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン ;
 6 - (1 H - インダゾール - 4 - イル) - 4 - (3 - メトキシフェノキシ) - 1 - メチ
 ル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン ;
 6 - (1 H - インダゾール - 4 - イル) - N - (3 - メトキシフェニル) - 1 - メチル 10
 - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン ;
 N 1 - (6 - (1 H - インダゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 ,
 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) - N 1 , N 2 , N 2 - トリメチルエタン - 1 , 2 - ジア
 ミン ;
 N - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 6 - (1 H - インダゾール - 4 - イル) - 1 -
 メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン ;
 6 - (1 H - インダゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - 4 - (2 - (ピリジン - 3 - イ
 ル) エトキシ) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン ;
 6 - (1 H - インダゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - 4 - (ピリジン - 3 - イルメト
 キシ) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン ; 20
 6 - (1 H - インダゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - 4 - (4 - (メチルスルホニル
) ベンジルオキシ) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン ;
 6 - (1 H - インダゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - 4 - (3 - (メチルスルホニル
) フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン ;
 4 - (6 - (1 H - インダゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4
 - d] ピリミジン - 4 - イル) - N , N - ジメチルベンズアミド ;
 4 - (6 - (1 H - インダゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4
 - d] ピリミジン - 4 - イル) - N , N - ジメチルベンゼンスルホンアミド ;
 4 - (ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - 6 - (1 H - インダゾール
 - 4 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン ; 30
 4 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 6 - (1 H - インダゾール - 4 - イル) - 1 - メ
 チル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン ;
 6 - (1 H - インダゾール - 4 - イル) - N - (3 - メトキシフェニル) - 1 , 3 - ジ
 メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン ;
 6 - (1 H - インダゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - N - (4 - (メチルスルホニル
) フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン ;
 6 - (1 H - インダゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - 4 - (3 - (トリフルオロメチ
 ル) フェネトキシ) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン ;
 6 - (1 H - インダゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - 4 - フェネトキシ - 1 H - ピラ
 ゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン ; 40
 1 - エチル - 6 - (1 H - インダゾール - 4 - イル) - N - (3 - メトキシフェニル)
 - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン ;
 6 - (1 H - インダゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - 4 - (4 - メチルピペラジン -
 1 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン ;
 6 - (1 H - インダゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - 4 - (4 - (メチルスルホニル
) ピペラジン - 1 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン ;
 4 - (6 - (1 H - インダゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4
 - d] ピリミジン - 4 - イル) - S - ジオキソチオモルホリン ;
 6 - (1 H - インダゾール - 4 - イル) - 4 - (2 - メトキシエトキシ) - 1 - メチル
 - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン ; 50

4 - (ベンジルオキシ) - 6 - (1H - インダゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - 1H -
 - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン ;

6 - (1H - インダゾール - 4 - イル) - 4 - (3 - メトキシベンジルオキシ) - 1 -
 メチル - 1H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン ;

N - (4 - (6 - (1H - インダゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾロ [3 , 4 - d]
 ピリミジン - 4 - イルアミノ) フェニル) アセトアミド ;

6 - (1H - インダゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - 4 - (3 - (ピリジン - 3 - イ
 ル) プロボキシ) - 1H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン ;

3 - (6 - (1H - インダゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾロ [3 , 4
 - d] ピリミジン - 4 - イル) - N , N - ジメチルベンズアミド ;

N - (4 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) フェニル) - 6 - (1H - インダゾー
 ル - 4 - イル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン ;

1 - (3 - (6 - (1H - インダゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾロ [3 , 4 - d]
 ピリミジン - 4 - イルアミノ) プロピル) ピロリジン - 2 - オン ;

4 - (2 - (1H - イミダゾール - 1 - イル) エトキシ) - 6 - (1H - インダゾール
 - 4 - イル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン ;

6 - (1H - インダゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - 4 - (ピリジン - 4 - イルメト
 キシ) - 1H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン ;

6 - (1H - インダゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - 4 - (3 - (ピリジン - 4 - イ
 ル) プロボキシ) - 1H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン ;

1 - (2 - (6 - (1H - インダゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾロ [3 , 4 - d]
 ピリミジン - 4 - イルオキシ) エチル) ピロリジン - 2 - オン ;

N1 - (6 - (1H - インダゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾロ [3 ,
 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) - N3 , N3 - ジメチルプロパン - 1 , 3 - ジアミン ;

6 - (1H - インダゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - 4 - (2 - (ピリジン - 2 - イ
 ル) エトキシ) - 1H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン ;

6 - (1H - インダゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - 4 - (ピリジン - 2 - イルメト
 キシ) - 1H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン ;

6 - (1H - インダゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - 4 - (2 - (ピリジン - 4 - イ
 ル) エトキシ) - 1H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン ;

1 - (4 - (6 - (1H - インダゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾロ [3 , 4 - d]
 ピリミジン - 4 - イルオキシ) ピペリジン - 1 - イル) エタノン ;

6 - (1H - インダゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - 4 - (4 - ((4 - メチルピペ
 ラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 1H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン ;

3 - (6 - (1H - インダゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾロ [3 , 4
 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 1 - (ピペラジン - 1 - イル) プロパン - 1 - オ
 ン ;

6 - (1H - インダゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - 4 - (2 - (4 - (メチルスル
 ホニル) ピペラジン - 1 - イル) エトキシ) - 1H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン
 ;

6 - (1H - インダゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - 4 - (3 - ((4 - (メチルス
 ルホニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 1H - ピラゾロ [3 , 4 - d]
 ピリミジン ;

6 - (1H - インダゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - 4 - (4 - ((4 - (メチルス
 ルホニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - 1H - ピラゾロ [3 , 4 - d]
 ピリミジン ;

6 - (1H - インダゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - 4 - (2 - (ピペラジン - 1 -
 イル) エトキシ) - 1H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン ;

6 - (1H - インダゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - 4 - (ピペリジン - 4 - イルオ
 キシ) - 1H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン ; および

10

20

30

40

50

4 - (2 - (6 - (1 H - インダゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) エチル) モルホリン

から選択される化合物またはその立体異性体、幾何異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容される塩。

【請求項 6】

請求項 1 または請求項 5 に記載の化合物またはその立体異性体、幾何異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体、流動促進剤、希釈剤、または賦形剤とからなる、医薬組成物。

【請求項 7】

化学療法剤、抗炎症剤、免疫調節剤、神経向性因子 (neurotropic factor)、心血管疾患治療用薬剤、肝疾患治療用薬剤、抗ウイルス剤、血液障害治療用薬剤、糖尿病治療用薬剤、および免疫不全障害治療用薬剤から選択されるさらなる治療剤をさらに含む、請求項 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

治療有効量の請求項 1 または請求項 5 に記載の化合物またはその立体異性体、幾何異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容される塩を含む、哺乳動物における高増殖性障害を治療するための組成物。

【請求項 9】

高増殖性障害が癌であり、癌が、乳癌、卵巣癌、子宮頸部癌、前立腺癌、睾丸癌、尿生殖路癌、食道癌、喉頭癌、膠芽腫、神経芽細胞腫、胃癌、皮膚癌、角化棘細胞腫、肺癌、類表皮癌、大細胞癌、非小細胞肺癌 (NSCLC)、小細胞癌、肺腺癌、骨癌、結腸癌、腺腫、脾臓癌、腺癌、甲状腺癌、濾胞腺癌、未分化癌、乳頭状癌、精上皮腫、黒色腫、肉腫、膀胱癌、肝臓癌および胆汁道癌、腎臓癌、脾臓癌、骨髄障害、リンパ腫、毛様細胞、口腔前庭癌、上咽頭癌、咽頭癌、口唇癌、舌癌、口腔癌、小腸癌、結腸直腸癌、大腸癌、直腸癌、脳および中枢神経系の癌、ホジキン病または白血病である、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 10】

請求項 1 または請求項 5 に記載の化合物またはその立体異性体、幾何異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容される塩と薬学的に許容される担体とを合わせるステップを含む、医薬組成物の作製方法。

【請求項 11】

癌の治療のための医薬の製造における、請求項 1 または請求項 5 に記載の化合物またはその立体異性体、幾何異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容される塩の使用。

【請求項 12】

阻害有効量の請求項 1 または請求項 5 に記載の化合物またはその立体異性体、幾何異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容される塩を含む、脂質キナーゼ活性を阻害または調整するための組成物。

【請求項 13】

脂質キナーゼが、PI3K である、請求項 12 に記載の組成物。

【請求項 14】

PI3K が、p110 サブユニットである、請求項 13 に記載の組成物。

【請求項 15】

a) 請求項 1 または請求項 5 に記載の化合物を含む第 1 の医薬組成物と、
b) 使用説明書と
を含む、PI3K が媒介する状態を治療するためのキット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、参照により全内容が組み込まれている 2008 年 1 月 30 日に出願された米国特許仮出願第 61 / 024 , 813 号の優先権を主張するものである。

10

20

30

40

50

【0002】

本発明は、全般的には抗癌活性を有する化合物に関し、さらに具体的にはPI3キナーゼ活性を阻害する化合物に関する。本発明はまた、哺乳動物細胞または関連する病的状態のインビトロ、インサイチュ、およびインビボ診断もしくは治療のための化合物の使用方法に関する。

【背景技術】

【0003】

ホスファチジルイノシトール（以下、「PI」と略す）は、細胞膜において見出されるいくつかのリン脂質の1つである。近年、PIが細胞内のシグナル伝達において重要な役割を果たしていることが明らかになった。3'-リン酸化ホスホイノシチドを介する細胞シグナル伝達は、種々の細胞過程、例えば、悪性転換、増殖因子情報伝達、炎症、および免疫において関連付けられてきた（Ramehら（1999）J. Biol. Chem. 274: 8347~8350）。これらのリン酸化情報伝達生成物の生成に参与する酵素であるホスファチジルイノシトール3-キナーゼ（PI3-キナーゼまたはPI3Kとも称される）は、ウイルス性腫瘍タンパク質、ならびにイノシトール環の3'-ヒドロキシルにおいてホスファチジルイノシトール（PI）およびそのリン酸化誘導体をリン酸化する増殖因子受容体チロシンキナーゼと関連する活性として当初同定された（Panayotouら（1992）Trends Cell Biol 2: 358~60）。

【0004】

ホスホイノシチド3-キナーゼ（PI3K）は、イノシトール環の3-ヒドロキシル残基において脂質をリン酸化する脂質キナーゼである（Whitmanら（1988）Nature, 332: 664）。PI3-キナーゼによって生成された3-リン酸化リン脂質（PIP3）は、（プレクストリン相同（PH）領域を含めた）脂質結合ドメインを有するキナーゼ（Aktおよびホスホイノシチド依存性キナーゼ-1（PDK1）など）を補充してセカンドメッセンジャーの機能を果たす。Aktの膜PIP3への結合は、形質膜へのAktのトランスロケーションをもたらし、これによってAktはPDK1と接触し、これはAktの活性化に参与している。腫瘍抑制物質ホスファターゼであるPTENは、PIP3を脱リン酸化し、したがってAkt活性化の負の調節因子の役目を務めている。PI3-キナーゼAktおよびPDK1は、細胞周期調節、増殖、生存、アポトーシスおよび運動性を含めた多くの細胞過程の調節において重要であり、癌、糖尿病および免疫性炎症などの疾患の分子機構の重要な要素である（Vivancoら（2002）Nature Rev. Cancer 2: 489; Phillipsら（1998）Cancer 83: 41）。

【0005】

癌における主要なPI3-キナーゼアイソフォームは、クラスIのPI3-キナーゼ、p110（アルファ）である（US 5824492; US 5846824; US 6274327）。他のアイソフォームが、心血管疾患および免疫性炎症性疾患において関連付けられている（Workman P（2004）Biochem Soc Trans 32: 393~396; Patelら（2004）米国癌研究学会の予稿集（抄録LB-247）第95回年次会議、3月27~31日、Orlando, Florida, USA; Ahmadi KおよびWaterfield MD（2004）Encyclopedia of Biological Chemistry（Lennarz W J、Lane M D編）Elsevier/Academic Press）。

【0006】

PI3キナーゼ/Akt/PTEN経路は、制癌剤の開発のための魅力的なターゲットである。なぜならこのような薬剤は、癌細胞の増殖を阻害し、アポトーシスの阻止を逆行させ、細胞傷害性剤への耐性を克服することが期待されているためである。PI3キナーゼ阻害剤について報告がされてきた（Yaguchiら（2006）Jour. of the Nat. Cancer Inst. 98（8）: 545~556; US 7173029; US 7037915; US 6608056; US 6608053; US 68384

10

20

30

40

50

57; US 6 770 641; US 6 653 320; US 6 403 588; US 6 703 414; WO 97/15658; WO 2006/046031; WO 2006/046035; WO 2006/046040; WO 2007/042806; WO 2007/042810; WO 2004/017950; US 2004/092561; WO 2004/007491; WO 2004/006916; WO 2003/037886; US 2003/149074; WO 2003/035618; WO 2003/034997; US 2003/158212; EP 1417976; US 2004/053946; JP 2001247477; JP 08175990; JP 08176070)。

【0007】

ある特定のチエノピリミジン化合物は、p110 結合、PI3キナーゼ阻害活性を有し、癌細胞の増殖を阻害する(WO 2006/046031; WO 2007/122410; WO 2007/127183; WO 2007/129161; 米国特許出願番号第11/951,189号、「PHOSPHOINOSITIDE 3-KINASE INHIBITOR COMPOUNDS AND METHODS OF USE」、Castanedoら、出願日2007年12月5日; 米国特許出願番号第11/951,203号、「PHOSPHOINOSITIDE 3-KINASE INHIBITOR COMPOUNDS AND METHODS OF USE」、Baylissら、出願日2007年12月5日)。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

本発明は、全般的には抗癌活性、さらに具体的にはPI3キナーゼ阻害活性を有する式Iのピラゾロ[3,4-d]ピリミジン化合物に関する。特定の高増殖性障害は、PI3キナーゼ機能の調節、例えばタンパク質の変異または過剰発現によって特徴付けられている。したがって、本発明の化合物は、癌などの高増殖性障害の治療において有用であり得る。化合物は、哺乳動物において腫瘍増殖を阻害し得、ヒト癌患者の治療のために有用であり得る。

【0009】

本発明はまた、哺乳動物細胞、生物、または関連する病的状態のインビトロ、インサイチュ、およびインビボ診断または治療のための式Iのピラゾロ[3,4-d]ピリミジン化合物の使用方法に関する。

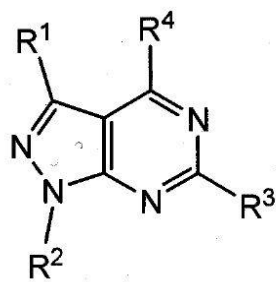
【課題を解決するための手段】

【0010】

式Iの化合物は、

【0011】

【化1】



I

ならびにその立体異性体、幾何異性体、互変異性体、または薬学的に許容される塩を含む。様々な置換基 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 は、本明細書に定義されている通りである。

【0012】

本発明の他の態様は、式Iのピラゾロ[3,4-d]ピリミジン化合物および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を提供する。医薬組成物は、1種または複数のさらなる治療剤をさらに含み得る。

【 0 0 1 3 】

本発明の他の態様は、P I 3 キナーゼを、有効阻害量の式 I の化合物、あるいはその立体異性体、幾何異性体、互変異性体、または薬学的に許容される塩と接触させるステップを含む、P I 3 キナーゼ活性の阻害方法を提供する。

【 0 0 1 4 】

本発明の他の態様は、このような治療を必要としている哺乳動物に、有効量の式 I の化合物、またはその立体異性体、幾何異性体、互変異性体、もしくは薬学的に許容される塩を投与するステップを含む、P I 3 キナーゼによって調節される高増殖性の疾患または障害を予防または治療する方法を提供する。そのような高増殖性の疾患または障害の例には、それだけに限らないが、癌が挙げられる。

10

【 0 0 1 5 】

本発明の他の態様は、単独で、または抗過剰増殖特性を有する 1 種もしくは複数のさらなる化合物と組み合わせて、このような治療を必要とする哺乳動物に、有効量の式 I の化合物、あるいはその立体異性体、幾何異性体、互変異性体、または薬学的に許容される塩を投与するステップを含む、高増殖性障害を予防または治療する方法を提供する。

【 0 0 1 6 】

さらなる態様において、本発明は、哺乳動物において P I 3 キナーゼによって調節される高増殖性の疾患または状態を治療するための本発明の化合物の使用方法を提供する。

【 0 0 1 7 】

本発明のさらなる態様は、哺乳動物において P I 3 キナーゼによって調節される疾患または状態の治療または予防のための医薬の調製における本発明の化合物の使用である。

20

【 0 0 1 8 】

本発明の他の態様には、式 I の化合物、あるいはその立体異性体、幾何異性体、互変異性体、溶媒和物、代謝物、または薬学的に許容される塩と、容器と、任意選択で治療を指示する添付文書またはラベルとを含むキットが含まれる。

【 0 0 1 9 】

本発明の他の態様には、式 I の化合物の調製方法、分離方法、および精製方法が含まれる。

【 0 0 2 0 】

本発明の他の態様には、式 I の化合物の調製に有用な新規中間体が含まれる。

30

【 0 0 2 1 】

本発明のさらなる利点および新規な特徴は、部分的には下記の説明に記載され、部分的には下記の明細書の検討によって当業者には明らかとなり、または本発明の実施によって知り得る。本発明の利点は、添付の特許請求に特に指摘されている手段、組合せ、組成物、および方法によって実現および達成し得る。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 2 2 】

ここで本発明の特定の実施形態について詳細に言及するが、それらの例は添付の構造および式において例示する。列挙した実施形態と関連して本発明を記載するが、本発明をそれらの実施形態に限定することを意図しないことは理解されるであろう。反対に、本発明は、特許請求の範囲によって定義される本発明の範囲内に含まれてもよい全ての代替物、修正物、および等価物を包含することを意図する。当業者であれば、本発明の実施において使用することができる、本明細書に記載されているものと同様または等しい多くの方法および材料を認識するであろう。本発明は、記載されている方法および材料には決して限定されない。それだけに限らないが、定義した用語、用語の用法、記載された技術、または同様のものを含めて、組み込まれている文献、特許、および同様の資料の 1 つまたは複数、本出願と異なるまたは矛盾する場合には、本出願が優先する。

40

【 0 0 2 3 】

定義

「アルキル」という用語は、本明細書において使用する場合、1 ~ 12 個の炭素原子 (

50

$C_1 \sim C_{12}$) の飽和直鎖または分岐鎖の一価炭化水素基を意味し、アルキル基は、下記の 1 個または複数の置換基で独立に任意選択で置換されていてもよい。他の実施形態において、アルキル基は、1 ~ 8 個の炭素原子 ($C_1 \sim C_8$)、または 1 ~ 6 個の炭素原子 ($C_1 \sim C_6$) である。アルキル基の例には、それだけに限らないが、メチル (Me 、 $-CH_3$)、エチル (Et 、 $-CH_2CH_3$)、1 - プロピル ($n-Pr$ 、 n - プロピル、 $-CH_2CH_2CH_3$)、2 - プロピル ($i-Pr$ 、 i - プロピル、 $-CH(CH_3)_2$)、1 - ブチル ($n-Bu$ 、 n - ブチル、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2 - メチル - 1 - プロピル ($i-Bu$ 、 i - ブチル、 $-CH_2CH(CH_3)_2$)、2 - ブチル ($s-Bu$ 、 s - ブチル、 $-CH(CH_3)CH_2CH_3$)、2 - メチル - 2 - プロピル ($t-Bu$ 、 t - ブチル、 $-C(CH_3)_3$)、1 - ペンチル (n - ペンチル、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2 - ペンチル ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$)、3 - ペンチル ($-CH(CH_2CH_3)_2$)、2 - メチル - 2 - ブチル ($-C(CH_3)_2CH_2CH_3$)、3 - メチル - 2 - ブチル ($-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$)、3 - メチル - 1 - ブチル ($-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$)、2 - メチル - 1 - ブチル ($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$)、1 - ヘキシル ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2 - ヘキシル ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$)、3 - ヘキシル ($-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$)、2 - メチル - 2 - ペンチル ($-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$)、3 - メチル - 2 - ペンチル ($-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$)、4 - メチル - 2 - ペンチル ($-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$)、3 - メチル - 3 - ペンチル ($-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$)、2 - メチル - 3 - ペンチル ($-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$)、2, 3 - ジメチル - 2 - ブチル ($-C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$)、3, 3 - ジメチル - 2 - ブチル ($-CH(CH_3)C(CH_3)_3$)、1 - ヘプチル、1 - オクチル等が挙げられる。

【0024】

「アルキレン」という用語は、本明細書において使用する場合、1 ~ 12 個の炭素原子 ($C_1 \sim C_{12}$) の飽和直鎖または分岐鎖の二価炭化水素基を意味し、アルキレン基は、下記の 1 個または複数の置換基で独立に任意選択で置換されていてもよい。他の実施形態において、アルキレン基は、1 ~ 8 個の炭素原子 ($C_1 \sim C_8$)、または 1 ~ 6 個の炭素原子 ($C_1 \sim C_6$) である。アルキレン基の例には、それだけに限らないが、メチレン ($-CH_2-$)、エチレン ($-CH_2CH_2-$)、プロピレン ($-CH_2CH_2CH_2-$) 等が挙げられる。

【0025】

「アルケニル」という用語は、少なくとも 1 つの部位の不飽和、すなわち、炭素 - 炭素 sp^2 二重結合を有する、2 ~ 8 個の炭素原子 ($C_2 \sim C_8$) の直鎖または分岐鎖の一価炭化水素基を意味し、アルケニル基は、任意選択で置換されていてもよく、「*cis*」および「*trans*」配向、または代わりに、「*E*」および「*Z*」配向を有する基が含まれる。その例には、それだけに限らないが、エチレニルまたはビニル ($-CH=CH_2$)、アリル ($-CH_2CH=CH_2$) などが挙げられる。

【0026】

「アルケニレン」という用語は、少なくとも 1 つの部位の不飽和、すなわち炭素 - 炭素 sp^2 二重結合を有する、2 ~ 8 個の炭素原子 ($C_2 \sim C_8$) の直鎖または分岐鎖の二価炭化水素基を意味し、アルケニル基は、任意選択で置換されていてもよく、「*cis*」および「*trans*」配向、または代わりに、「*E*」および「*Z*」配向を有する基を含む。その例には、それだけに限らないが、エチレニレンまたはビニレン ($-CH=CH-$)、アリル ($-CH_2CH=CH-$) 等が挙げられる。

【0027】

「アルキニル」という用語は、少なくとも 1 つの部位の不飽和、すなわち、炭素 - 炭素 sp 三重結合を有する、2 ~ 8 個の炭素原子 ($C_2 \sim C_8$) の直鎖状または分岐状の一価炭化水素基を意味し、アルキニル基は、任意選択で置換されていてもよい。その例には、それだけに限らないが、エチニル ($-C \equiv CH$)、プロピニル (プロパルギル、 $-CH_2$

10

20

30

40

50

C (CH) などが挙げられる。

【0028】

「アルキニレン」という用語は、少なくとも1つの部位の不飽和、すなわち炭素-炭素 sp 三重結合を有する、2～8個の炭素原子 (C₂～C₈) の直鎖または分岐鎖の二価炭化水素基を意味し、アルキニル基は、任意選択で置換されていてもよい。その例には、それだけに限らないが、エチニレン (-C≡C-)、プロピニレン (プロパルギレン、-CH₂C≡C-) 等が挙げられる。

【0029】

「炭素環」、「カルボシクリル」、「炭素環」および「シクロアルキル」という用語は、単環式環として3～12個の炭素原子 (C₃～C₁₂)、または二環式環として7～12個の炭素原子を有する、一価非芳香族の飽和または部分不飽和環を意味する。7～12個の原子を有する二環式炭素環は、例えば、ビスクロ [4, 5]、[5, 5]、[5, 6] または [6, 6] 系として用意することができ、9個または10個の環原子を有する二環式炭素環は、ビスクロ [5, 6] または [6, 6] 系として、あるいはビスクロ [2, 2, 1] ヘプタン、ビスクロ [2, 2, 2] オクタンおよびビスクロ [3, 2, 2] ノナンなどの架橋系として用意することができる。単環式炭素環の例には、それだけに限らないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、1-シクロペント-1-エニル、1-シクロペント-2-エニル、1-シクロペント-3-エニル、シクロヘキシル、1-シクロヘキサ-1-エニル、1-シクロヘキサ-2-エニル、1-シクロヘキサ-3-エニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシル、シクロウンデシル、シクロドデシルなどが挙げられる。

【0030】

「アリール」とは、親芳香環系の単一の炭素原子からの1個の水素原子の除去によって誘導される6～20個の炭素原子 (C₆～C₂₀) の一価芳香族炭化水素基を意味する。いくつかのアリール基は、例示的な構造中に「Ar」として表される。アリールには、飽和環、部分不飽和環に縮合している芳香環、または芳香族炭素環を含む、二環式基が含まれる。典型的なアリール基には、それだけに限らないが、ベンゼン (フェニル)、置換ベンゼン、ナフタレン、アントラセン、ピフェニル、インデニル、インダニル、1, 2-ジヒドロナフタレン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチルから誘導される基などが挙げられる。アリール基は、任意選択で置換されている。

【0031】

「アリーレン」とは、親芳香環系の2個の炭素原子からの2個の水素原子の除去によって誘導される6～20個の炭素原子 (C₆～C₂₀) の二価芳香族炭化水素基を意味する。いくつかのアリーレン基は、例示的な構造中に「Ar」として表される。アリーレンには、飽和環、部分不飽和環に縮合している芳香環、または芳香族炭素環を含む、二環式基が含まれる。典型的なアリーレン基には、それだけに限らないが、ベンゼン (フェニレン)、置換ベンゼン、ナフタレン、アントラセン、ピフェニレン、インデニレン、インダニレン、1, 2-ジヒドロナフタレン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチルから誘導される基等が挙げられる。アリーレン基は、任意選択で置換されている。

【0032】

「複素環」、「ヘテロシクリル」および「複素環」という用語は、本明細書において互換的に使用され、少なくとも1個の環原子は、窒素、酸素、リンおよび硫黄から選択されるヘテロ原子であり、残りの環原子はCであり、1個または複数の環原子が、例えば、オキソ (=O)、メルカプト、またはアミノなどで任意選択で置換されている、3～約20個の環原子の飽和または部分不飽和 (すなわち、環中に1つまたは複数の二重および/または三重結合を有する) 炭素環基を意味する。複素環は、3～7環員 (2～6個の炭素原子、ならびにN、O、P、およびSから選択される1～4個のヘテロ原子) を有する単環、または7～10環員 (4～9個の炭素原子、ならびにN、O、P、およびSから選択される1～6個のヘテロ原子) を有する二環、例えば、ビスクロ [4, 5]、[5, 5]、[5, 6]、または [6, 6] 系でよい。複素環は、Paquette、Leo A. ;

「Principles of Modern Heterocyclic Chemistry」(W. A. Benjamin, New York, 1968)、特に第1、3、4、6、7、および9章; 「The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs」(John Wiley & Sons, New York, 1950年から現在まで)、特に第13、14、16、19、および28巻; ならびにJ. Am. Chem. Soc. (1960) 82: 5566に記載されている。「ヘテロシクリル」はまた、複素環基が飽和環、部分不飽和環、または芳香族炭素環もしくは複素環と縮合している基を含む。複素環の例には、それだけに限らないが、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペリジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、チオキサニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ホモピペリジニル、オキセパニル、チエパニル、オキサゼピニル、ジアゼピニル、チアゼピニル、2 - ピロリニル、3 - ピロリニル、インドリニル、2 H - ピラニル、4 H - ピラニル、ジオキサニル、1, 3 - ジオキサニル、ピラゾリニル、ジチアニル、ジチオラニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロチエニル、ジヒドロフラニル、ピラゾリジニルイミダゾリニル、イミダゾリジニル、3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサニル、3 - アザビシクロ[4.1.0]ヘプタニル、アザビシクロ[2.2.2]ヘキサニル、3 H - インドリルキノリジニル1 H ベンゾ[d]イミダゾール - 2(3 H) - オン - 5 - イルおよびN - プリジル尿素が挙げられる。スピロ部分はまた、この定義の範囲内に含まれる。1個または複数のオキソ(=O)部分で置換されている複素環基の例は、ピリミジニルおよび1, 1 - ジオキソ - チオモルホリニルである。

【0033】

「ヘテロアリール」という用語は、5員、6員、または7員環の一価芳香族基を意味し、窒素、酸素、および硫黄から独立に選択される1個または複数のヘテロ原子を含有する、5～約20個の環原子の縮合環系(その少なくとも1個は芳香族である)が含まれる。ヘテロアリール基の例は、ピリジニル(例えば、2 - ヒドロキシピリジニルを含めた)、イミダゾリル、イミダゾピリジニル、ピリミジニル(例えば、4 - ヒドロキシピリミジニルを含めた)、ピラゾリル、トリアゾリル、ピラジニル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソオキサゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、キノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、インドリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、シンノリニル、インダゾリル、インドリジニル、フタラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、イソインドリル、プテリジニル、プリニル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、チアジアゾリル、フラザニル、ベンゾフラザニル、ベンゾチオフエニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、およびフロピリジニルである。ヘテロアリール基は、任意選択で置換されている。

【0034】

複素環またはヘテロアリール基は、そのようなことが可能であれば、炭素(炭素結合型)または窒素(窒素結合型)結合でよい。限定のためではなく例示として、炭素結合型複素環またはヘテロアリールは、ピリジンの2位、3位、4位、5位、または6位、ピリダジンの3位、4位、5位、または6位、ピリミジンの2位、4位、5位、または6位、ピラジンの2位、3位、5位、または6位、フラン、テトラヒドロフラン、チオフラン、チオフエン、ピロールまたはテトラヒドロピロールの2位、3位、4位、または5位、オキサゾール、イミダゾールまたはチアゾールの2位、4位、または5位、イソオキサゾール、ピラゾール、またはイソチアゾールの3位、4位、または5位、アジリジンの2位または3位、アゼチジンの2位、3位、または4位、キノリンの2位、3位、4位、5位、6位、7位、または8位、あるいはイソキノリンの1位、3位、4位、5位、6位、7位、または8位で結合している。

【0035】

限定のためではなく例示として、窒素結合型複素環またはヘテロアリールは、アジリジン、アゼチジン、ピロール、ピロリジン、2 - ピロリン、3 - ピロリン、イミダゾール、イミダゾリジン、2 - イミダゾリン、3 - イミダゾリン、ピラゾール、ピラゾリン、2 - ピラゾリン、3 - ピラゾリン、ピペリジン、ピペラジン、インドール、インドリン、1 H - インダゾールの1位、イソインドール、またはイソインドリンの2位、モルホリンの4位、およびカルバゾール、または - カルボリンの9位で結合している。

【0036】

「単環式ヘテロアリール」という用語は、N、OおよびSから独立に選択される1個、2個、3個または4個の環ヘテロ原子を含有する、5員または6員の非置換または置換単環式ヘテロアリール基を意味する。単環式ヘテロアリールは、単環式ヘテロアリールR³基の任意の炭素（炭素結合型）原子で、式Iによりピリミジン環のC - 4位およびC - 6位に結合してよい。単環式ヘテロアリール基には、それだけに限らないが、2 - ピリジル、3 - ピリジル、4 - ピリジル、3 - イソオキサゾリル、4 - イソオキサゾリル、5 - イソオキサゾリル、2 - イミダゾリル、4 - イミダゾリル、3 - ピラゾリル、4 - ピラゾリル、2 - ピロリル、3 - ピロリル、2 - チアゾリル、4 - チアゾリル、5 - チアゾリル、3 - プリダジニル、4 - プリダジニル、5 - プリダジニル、2 - プリミジニル、5 - プリミジニル、6 - プリミジニル、2 - プラジニル、2 - オキサゾリル、4 - オキサゾリル、5 - オキサゾリル、2 - フラニル、3 - フラニル、2 - チエニル、3 - チエニル、3 - トリアゾリル、1 - トリアゾリル、5 - テトラゾリル、1 - テトラゾリル、および2 - テトラゾリルが挙げられる。単環式ヘテロアリールは、任意選択で置換されている。

【0037】

窒素、酸素、および硫黄から独立に選択される1個または複数のヘテロ原子を含有する「縮合二環式C₄ ~ C₂₀ヘテロシクリル」および「縮合二環式C₁ ~ C₂₀ヘテロアリール」は、それらの芳香族特性によってのみ異なり、共に縮合している2つの環を有し、すなわち共通の結合を共有している。縮合二環式ヘテロシクリルおよびヘテロアリール基は、式Iによって、縮合二環式C₃ ~ C₂₀ヘテロシクリルまたは縮合二環式C₁ ~ C₂₀ヘテロアリール基R³基の任意の炭素（炭素結合型）原子で、ピリミジン環のC - 4位およびC - 6位に結合してよい。縮合二環式ヘテロシクリルおよびヘテロアリール基には、それだけに限らないが、1 H - インダゾール、1 H - インドール、インドリン - 2 - オン、1 - (インドリン - 1 - イル)エタノン、1 H - ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール、1 H - ピラゾロ[3,4-b]ピリジン、1 H - ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン、1 H - ベンゾ[d]イミダゾール、1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 2(3H) - オン、1 H - ピラゾロ[3,4-c]ピリジン、1 H - ピロロ[2,3-c]ピリジン、3 H - イミダゾ[4,5-c]ピリジン、7 H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン、7 H - プリン、1 H - ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン、5 H - ピロロ[3,2-d]ピリミジン、2 - アミノ - 1 H - プリン - 6(9H) - オン、キノリン、キナゾリン、キノキサリン、イソキノリン、イソキノリン - 1(2H) - オン、3,4 - ジヒドロイソキノリン - 1(2H) - オン、3,4 - ジヒドロキノリン - 2(1H) - オン、キナゾリン - 2(1H) - オン、キノキサリン - 2(1H) - オン、1,8 - ナフチリジン、ピリド[3,4-d]ピリミジン、ピリド[3,2-b]ピラジン、ベンゾ[d][1,3]ジオキサール、および2,3 - ジヒドロベンゾ[d][1,4]ジオキシンが挙げられる。

【0038】

「治療する」および「治療」という用語は、治療的処置および防止的または予防的措置の両方を意味し、その目的は、癌の発達または拡散などの望ましくない生理的变化または障害の防止または減速（減少）である。本発明の目的のために、有益なまたは所望の臨床結果には、それだけに限らないが、検出可能であれ検出不能であれ、症状の軽減、疾患の程度の減少、病状の安定化（すなわち、悪化しない）、疾患の悪化の遅延または減速、病態の改善または緩和、および（部分的または完全な）寛解が挙げられる。「治療」はまた、治療を受けない場合に予想される生存時間と比較した生存時間の延長を意味することがで

10

20

30

40

50

きる。治療を必要としているものには、既にその状態または障害を有しているもの、および状態または障害を有しがちであるもの、または状態または障害が予防すべきであるものが含まれる。

【0039】

「治療有効量」という句は、(i) 特定の疾患、状態、または障害を治療または予防する、(ii) 特定の疾患、状態、または障害の1つもしくは複数の症状を弱め、改善し、または除去する、あるいは(iii) 本明細書に記載されている特定の疾患、状態、または障害の1つもしくは複数の症状の発症を防止または遅延させる、本発明の化合物の量を意味する。癌の場合、薬物の治療有効量は、癌細胞の数を減少させ；腫瘍の大きさを減少させ；末梢器官への癌細胞浸潤を阻害（すなわち、ある程度遅延、好ましくは停止）し；腫瘍転移を阻害（すなわち、ある程度減速、好ましくは停止）し；腫瘍増殖をある程度阻害し；かつ／または癌と関連する症状の1つもしくは複数にある程度軽減し得る。薬物が増殖を防止し、かつ／または存在する癌細胞を殺し得る範囲で、それは細胞増殖阻害性および／または細胞毒性でよい。癌治療のために、例えば、疾患の悪化までの時間(TTP)の評価および／または反応速度(RR)の決定によって、有効性を測定することができる。

10

【0040】

「癌」および「癌の」という用語は、未制御の細胞増殖によって典型的には特徴付けられる哺乳動物における生理条件を意味し、または説明する。「腫瘍」は、1個または複数の癌細胞を含む。癌の例には、それだけに限らないが、癌腫、リンパ腫、芽細胞腫、肉腫、および白血病またはリンパ性悪性腫瘍が挙げられる。このような癌のさらなる特定の例には、扁平上皮細胞癌（例えば、上皮性扁平細胞癌）；小細胞肺癌、非小細胞肺癌（「NSCLC」）、肺腺癌および肺扁平上皮癌を含めた肺癌；腹膜癌、肝細胞癌、消化管癌を含めた胃部または胃癌、膵癌、神経膠芽腫、子宮頸癌、卵巣癌、肝臓癌、膀胱癌、肝細胞腫、乳癌、結腸癌、直腸癌、結腸直腸癌、子宮内膜または子宮癌、唾液腺癌、腎臓癌または腎癌、前立腺癌、外陰癌、甲状腺癌、肝癌、肛門癌、陰茎癌、および頭頸部癌が挙げられる。

20

【0041】

「化学療法剤」は、作用機序とは無関係に、癌の治療に有用な化学的化合物である。化学療法剤のクラスには、それだけに限らないが、アルキル化剤、代謝拮抗物質、紡錘体毒植物性アルカロイド、細胞毒性／抗腫瘍抗生物質、トポイソメラーゼ阻害剤、抗体、光感作物質、およびキナーゼ阻害剤が挙げられる。化学療法剤には、「標的療法」および従来の化学療法に使用される化合物が含まれる。化学療法剤の例には、エルロチニブ(TARCEVA(登録商標)、Genentech/OSI Pharm.)、ドセタキセル(TAXOTERE(登録商標)、Sanofi-Aventis)、5-FU(フルオロウラシル、5-フルオロウラシル、CAS No. 51-21-8)、ゲムシタピン(GEMZAR(登録商標)、Lilly)、PD-0325901(CAS No. 391210-10-9、Pfizer)、シスプラチン(cis-ジアミン、ジクロロ白金(II)、CAS No. 15663-27-1)、カルボプラチン(CAS No. 41575-94-4)、パクリタキセル(TAXOL(登録商標)、Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.)、トラスツズマブ(HERCEPTIN(登録商標)、Genentech)、テモゾロマイド(4-メチル-5-オキソ-2,3,4,6,8-ペンタアザピシクロ[4.3.0]ノナ-2,7,9-トリエン-9-カルボキサミド、CAS No. 85622-93-1、TEMODAR(登録商標)、TEMODAL(登録商標)、Schering Plough)、タモキシフェン((Z)-2-[4-(1,2-ジフェニルブト-1-エニル)フェノキシ]-N,N-ジメチル-エタンアミン、NOLVADEX(登録商標)、ISTUBAL(登録商標)、VALODEX(登録商標))、およびドキソルビシン(ADRIAMYCIN(登録商標))、Akti-1/2、HPPD、ならびにラパマイシンが挙げられる。

30

40

50

【 0 0 4 2 】

化学療法剤のさらなる例には、オキサリプラチン (ELOXATIN (登録商標)、S
 anofi)、ボルテゾミブ (VELCADE (登録商標)、Millennium P
 harm.)、スーテント (SUNITINIB (登録商標)、SU11248、Pfizer)、レトロゾール (FEMARA (登録商標)、Novartis)、メシル酸イ
 マチニブ (GLEEVEC (登録商標)、Novartis)、XL-518 (Mek阻
 害剤、Exelixis、WO2007/044515)、ARRY-886 (Mek阻
 害剤、AZD6244、Array BioPharma、AstraZeneca)
 、SF-1126 (PI3K阻害剤、Semafore Pharmaceuticals)
 、BEZ-235 (PI3K阻害剤、Novartis)、XL-147 (PI3K
 阻害剤、Exelixis)、PTK787/ZK222584 (Novartis)、
 フルベストラント (FASLODEX (登録商標)、AstraZeneca)、ロイコ
 ボリン (フォリン酸)、ラパマイシン (シロリムス、RAPAMUNE (登録商標)、W
 yeth)、ラパチニブ (TYKERB (登録商標)、GSK572016、Glaxo
 Smith Kline)、ロナファルニブ (SARASAR (商標)、SCH 66
 336、Schering Plough)、ソラフェニブ (NEXAVAR (登録商標)
)、BAY43-9006、Bayer Labs)、ゲフィチニブ (IRESSA (登
 録商標)、AstraZeneca)、イリノテカン (CAMPTOSAR (登録商標)
 、CPT-11、Pfizer)、チピファルニブ (ZARNESTRA (商標)、Jo
 hnson & Johnson)、パクリタキセルのアルブミン加工ナノ粒子製剤であるA
 BRAXANE (商標) (クレモフォル非含有) (American Pharmac
 eutical Partners、Schamberger、Il)、バンデタニブ (r
 INN、ZD6474、ZACTIMA (登録商標)、AstraZeneca)、クロ
 ランプシル、AG1478、AG1571 (SU5271; Sugen)、テムシロリム
 ス (TORISEL (登録商標)、Wyeth)、パゾパニブ (GlaxoSmithK
 line)、カンフォスファミド (TELCYTA (登録商標)、Telik)、チオテ
 パおよびシクロホスファミド (cyclophosphamide) (CYTOXAN
 (登録商標)、NEOSAR (登録商標))；ブスルファン、インプロスルファンおよび
 ピボスルファンなどのスルホン酸アルキル；ベンゾドーパ、カルボコン、メツレドパ、お
 よびウレドパなどのアジリジン；アルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレン
 ホスホルアミド、トリエチレンチオホスホルアミドおよびトリメチロールメラミンを含め
 たエチレンイミンおよびメチルメラミン；アセトゲニン (特に、プラタシンおよびプラタ
 シノン)；カンプトテシン (合成類似化合物トポテカンを含めた)；プリオスタチン；カ
 リスタチン；CC-1065 (そのアドゼレシン、カルゼレシンおよびビゼレシン合成類
 似化合物を含めた)；クリプトフィシン (特に、クリプトフィシン1およびクリプトフィ
 シン8)；ドラスタチン；デュオカルマイシン (合成類似化合物、KW-2189および
 CB1-TM1を含めた)；エレウセロピン；パンクラチスタチン；サルコジクチン；
 スポンギスタチン；クロラムブシル、クロルナファジン、クロロホスファミド、エストラ
 ムスチン、イホスファミド、メクロレタミン、塩酸メクロレタミンオキシド、メルファラ
 ン、ノベンピチン、フェネステリン、プレドニムスチン、トロホスファミド、ウラシルマ
 スタードなどのナイトロジェンマスタード；カルムスチン、クロロゾトシン、フォテムス
 チン、ロムスチン、ニムスチン、およびラニムヌスチンなどのニトロソ尿素；エンジン
 抗生物質などの抗生物質 (例えば、カリケアマイシン、カリケアマイシンガンマ1I、カ
 リケアマイシンオメガI1 (Angew Chem. Int. Ed. Engl. (199
 4) 33: 183~186)；ジネマイシン、ジネマイシンA；クロドロネートなどのピ
 スホスホネート；エスペラマイシン；ならびにネオカルチノスタチン発色団および関連す
 る色素タンパクであるエンジン抗生物質発色団)、アクラシノマイシン、アクチノマイ
 シン、オースラマイシン、アザセリン、ブレオマイシン、カクチノマイシン、カラビシ
 ン、カルミノマイシン、カルジノフィリン、クロモマイシン、ダクチノマイシン、ダウノル
 ビシン、デトルビシン、6-ジアゾ-5-オキソ-L-ノルロイシン、モルホリノ-ドキ

10

20

30

40

50

ソルピシン、シアノモルホリノ - ドキソルピシン、2 - ピロリノ - ドキソルピシンおよび
 デオキシドキソルピシン)、エピルピシン、エソルピシン、イダルピシン、マルセロマイ
 シン、マイトマイシンCなどのマイトマイシン、ミコフェノール酸、ノガラマイシン、オ
 リボマイシン、ペプロマイシン、ポルフィロマイシン、ピューロマイシン、クエラマイシ
 ン、ロドルピシン、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ツベルシジン、ウベニメク
 ス、ジノスタチン、ゾルピシンなど;メトトレキサートおよび5 - フルオロウラシル(5
 - F U)などの代謝拮抗剤;デノブテリン、メトトレキサート、プテロブテリン、トリメ
 トレキサートなどの葉酸類似体;フルダラビン、6 -メルカプトプリン、チアミプリン、
 チオグアニンなどのプリン類似体;アンシタビン、アザシチジン、6 -アザウリジン、カ
 ルモフル、シタラビン、ジデオキシウリジン、ドキシフルリジン、エノシタビン、フロ
 クスウリジンなどのピリミジン類似体;カルステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、
 エピチオスタノール、メピチオスタン、テストラクトンなどのアンドロゲン;アミノグル
 テチミド、ミトタン、トリロスタンなどの抗副腎剤;フロリン酸などの葉酸補給剤;アセ
 グラトン;アルドホスファミドグリコシド;アミノレプリン酸;エニルウラシル;アムサ
 クリン;ベストラブシル;ピサントレン;エダトラキセート;デホファミン;デメコルシ
 ン;ジアジクォン;エフロルニチン;酢酸エリブチニウム;エボチロン;エトグルシド;
 硝酸ガリウム;ヒドロキシ尿素;レンチナン;ロニダイニン;メイタンシンおよびアンサ
 ミトシンなどのマイタンシノイド;ミトグアゾン;ミトキサントロン;モピダンモール;
 ニトラエリン;ペントスタチン;フェナメット;ピラルピシン;ロソキサントロン;ボド
 フィリン酸;2 - エチルヒドラジド;プロカルバジン;P S K(登録商標)多糖類複合体
 (J H S Natural Products, Eugene, OR);ラゾキサン;リ
 ゾキシン;シゾフィラン;スピロゲルマニウム;テヌアゾン酸;トリアジクォン;2, 2
 ', 2'' - トリクロロトリエチルアミン;トリコテセン(特に、T - 2毒素、ペラクリ
 ンA、ロリジンAおよびアングエイジン);ウレタン;ビンデシン;ダカルバジン;マンノ
 ムスチン;ミトプロニトール;ミトラクトール;ピボプロマン;ガシトシン;アラビノシ
 ド(「Ara - C」);シクロホスファミド;チオテパ;6 - チオグアニン;メルカプト
 プリン;メトトレキサート;シスプラチンおよびカルボプラチンなどの白金類似体;ピン
 プラスチン;エトポシド(V P - 16);イホスファミド;ミトキサントロン;ピンクリ
 スチン;ピノレルピン(N A V E L B I N E(登録商標));ノバントロン;テニポシド
 ;エダトレキサート;ダウノマイシン;アミノブテリン;カペシタビン(X E L O D A(登録
 商標)、R o c h e);イバンドロネート;C P T - 11;トボイソメラーゼ阻害剤
 R F S 2000;ジフルオロメチルオルニチン(D M F O);レチノイン酸などのレチノ
 イド;ならびに上記のいずれかの薬学的に許容される塩、酸および誘導体が挙げられる。
 【0043】

また「化学療法剤」の定義に含まれるのは、(i)腫瘍へのホルモン作用を調節または
 阻害する作用をする抗ホルモン剤(例えば、タモキシフェン(N O L V A D E X(登録商
 標);クエン酸タモキシフェンを含めた)、ラロキシフェン、ドロキシフェン、4 - ヒ
 ドロキシタモキシフェン、トリオキシフェン、ケオキシフェン、L Y 117018、オナ
 プリストン、およびF A R E S T O N(登録商標)(クエン酸トレミフェン)を含めた抗
 エストロゲン剤および選択的エストロゲン受容体モジュレーター(S E R M)など);(i
 i)副腎においてエストロゲン産生を調節する酵素アロマターゼを阻害するアロマター
 ゼ阻害剤(例えば、4(5) - イミダゾール、アミノグルテチミド、M E G A S E(登録
 商標)(酢酸メグストロール)、A R O M A S I N(登録商標)(エキセメスタン;P f
 i z e r)、フォルメスタン、ファドロゾール、R I V I S O R(登録商標)(ボロゾー
 ル)、F E M A R A(登録商標)(レトロゾール;N o v a r t i s)、およびA R I M
 I D E X(登録商標)(アナストロゾール;A s t r a Z e n e c a)など);(i i i)
 抗アンドロゲン剤(フルタミド、ニルタミド、ピカルタミド、ロイプロリド、およびゴ
 セレリン;ならびにトロキサシタビン(1, 3 - ジオキソランヌクレオシドシトシン類似
 体)など);(i v)タンパク質キナーゼ阻害剤(M E K阻害剤(W O 2007/044
 515)など);(v)脂質キナーゼ阻害剤;(v i)アンチセンスオリゴヌクレオチド

10

20

30

40

50

、特に、異常な細胞増殖に関与しているシグナル伝達経路における遺伝子（例えば、P K C - 、R a f および H - R a s ）の発現を阻害するもの（オブリメルセン（G E N A S E N S E（登録商標）、G e n t a I n c .）など）；（v i i）リボザイム（V E G F 発現阻害剤（例えば、A N G I O Z Y M E（登録商標））および H E R 2 発現阻害剤など）；（v i i i）遺伝子治療ワクチンなどのワクチン、例えば、A L L O V E C T I N（登録商標）、L E U V E C T I N（登録商標）、および V A X I D（登録商標）；P R O L E U K I N（登録商標）r I L - 2；トポイソメラーゼ1阻害剤（L U R T O T E C A N（登録商標）など）；A B A R E L I X（登録商標）r m R H；（i x）血管形成阻害剤（ベバシズマブ（A V A S T I N（登録商標）、G e n e n t e c h）など）；ならびに上記のいずれかの薬学的に許容される塩、酸および誘導体である。

10

【0044】

また「化学療法剤」の定義に含まれるのは、アレムツズマブ（C a m p a t h）、ベバシズマブ（A V A S T I N（登録商標）、G e n e n t e c h）；セツキシマブ（E R B I T U X（登録商標）、I m c l o n e）；パニツムマブ（V E C T I B I X（登録商標）、A m g e n）、リツキシマブ（R I T U X A N（登録商標）、G e n e n t e c h / B i o g e n I d e c）、ペルツズマブ（O M N I T A R G（商標）、2 C 4、G e n e n t e c h）、トラツズマブ（H E R C E P T I N（登録商標）、G e n e n t e c h）、トシツモマブ（B e x x a r、C o r i x i a）、および抗体薬物複合体、ゲムツズマブオゾガマイシン（M Y L O T A R G（登録商標）、W y e t h）等の治療抗体である。

【0045】

20

本発明の P I 3 K 阻害剤と組み合わせた化学治療剤として治療可能性を有するヒトモノクローナル抗体には、アレムツズマブ、アポリズマブ、アセリズマブ（a s e l i z u m a b）、アトリズマブ、パピネオズマブ、ベバシズマブ、ビバツズマブメルタンシン、カンツズマブメルタンシン、セデリズマブ（c e d e l i z u m a b）、セルトリズマブペゴール、シドフシツズマブ（c i d f u s i t u z u m a b）、シドツズマブ（c i d t u z u m a b）、ダクリズマブ、エクリズマブ、エファリズマブ、エブラツズマブ、エルリズマブ（e r l i z u m a b）、フェルビズマブ（f e l v i z u m a b）、フォントリズマブ、ゲムツズマブオゾガマイシン、イノツズマブオゾガマイシン、イピリムマブ、ラベツズマブ、リンツズマブ、マツズマブ、メボリズマブ、モタビズマブ、モトビズマブ（m o t o v i z u m a b）、ナタリズマブ、ニモツズマブ、ノロビズマブ（n o l o v i z u m a b）、ヌマビズマブ（n u m a v i z u m a b）、オクレリズマブ、オマリズマブ、パリビズマブ、パスコリズマブ（p a s c o l i z u m a b）、ペクフシツズマブ（p e c f u s i t u z u m a b）、ペクツズマブ（p e c t u z u m a b）、ペルツズマブ、パキセリズマブ、ラリビズマブ（r a l i v i z u m a b）、ラニビズマブ、レスリビズマブ（r e s l i v i z u m a b）、レスリズマブ、レシビズマブ（r e s y v i z u m a b）、ロベリズマブ（r o v e l i z u m a b）、ルブリズマブ（r u p l i z u m a b）、シブロッツズマブ、シプリズマブ、ソンツズマブ（s o n t u z u m a b）、タカツズマブテトラキセタン（t a c a t u z u m a b t e t r a x e t a n）、タドシズマブ（t a d o c i z u m a b）、タリズマブ、テフィバズマブ（t e f i b a z u m a b）、トシリズマブ、トラリズマブ（t o r a l i z u m a b）、トラスツズマブ、ツコツズマブセルモロイキン（t u c o t u z u m a b c e l m o l e u k i n）、ツクシツズマブ（t u c u s i t u z u m a b）、ウマビズマブ（u m a v i z u m a b）、ウルトキサズマブ、およびビジリズマブが含まれる。

30

40

【0046】

「代謝物」は、特定の化合物またはその塩の、体内で代謝によって生じる産物である。化合物の代謝物は、当技術分野で公知の通常の技術を使用して同定することができ、それらの活性は本明細書に記載されているものなどの試験を使用して決定し得る。このような産物は、例えば、投与した化合物の酸化、還元、加水分解、アミド化、脱アミド、エステル化、エステル分解、触媒的切断などから生じ得る。したがって、本発明には、その代謝産物を生じさせるのに十分な期間、本発明の化合物を哺乳動物と接触させるステップを含

50

む方法によって生じる化合物を含めた、本発明の化合物の代謝物が含まれる。

【0047】

「添付文書」という用語は、このような治療薬の使用に関する適応症、用法、投与量、投与、禁忌症および/または警告についての情報を含有する、治療薬の商業用パッケージ中に通常含まれる指示を意味するために使用される。

【0048】

「キラル」という用語は、鏡像パートナーの重ねることができない特性を有する分子を意味し、一方「アキラル」という用語は、それらの鏡像パートナー上に重ねることができる分子を意味する。

【0049】

「立体異性体」という用語は、同一の化学構造を有するが、空間における原子または基の配置に関して異なる化合物を意味する。

【0050】

「ジアステレオマー」とは、2つ以上のキラル中心を有し、その分子が互いの鏡像ではない立体異性体を意味する。ジアステレオマーは、異なる物理学的性質、例えば融点、沸点、分光特性、および反応性を有する。ジアステレオマーの混合物は、電気泳動およびクロマトグラフィーなどの高分解能分析手順によって分離し得る。

【0051】

「エナンチオマー」とは、互いに重ねることができない鏡像である化合物の2つの立体異性体を意味する。

【0052】

本明細書において使用されている立体化学的定義および取決めは一般に、S. P. Parker、編、McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company、New York; および Eliel, E. および Wilen, S., 「Stereochemistry of Organic Compounds」、John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994 に従う。本発明の化合物は、不斉中心またはキラル中心を含有し、したがって異なる立体異性体の形態で存在し得る。それだけに限らないが、ジアステレオマー、エナンチオマーおよびアトロブ異性体、ならびにラセミ混合物などのそれらの混合物を含めた、本発明の化合物の全ての立体異性体の形態は、本発明の部分を形成することが意図されている。多くの有機化合物は、光学活性な形態で存在し、すなわちそれらは平面偏光面を回転させる能力を有する。光学活性な化合物を説明する上で、接頭辞 D および L、または R および S は、そのキラル中心（複数可）の周りの分子の絶対配置を示すために使用される。接頭辞 d および l または (+) および (-) は、化合物による平面偏光の回転の徴候を示すために用いられ、(-) または l は、化合物が左旋性であることを意味する。(+) または d を接頭辞として付けた化合物は、右旋性である。所与の化学構造について、これらの立体異性体は、それらが互いの鏡像であることを除いて同一である。特定の立体異性体はまた、エナンチオマーと称してもよく、このような異性体の混合物は、エナンチオマー混合物と称されることが多い。エナンチオマーの 50:50 混合物は、ラセミ混合物またはラセミ体と称され、これは化学反応または化学過程において立体選択または立体特異性がない場合に起こり得る。「ラセミ混合物」および「ラセミ体」という用語は、光学活性を欠いている2種のエナンチオマー種の等モル混合物を意味する。

【0053】

「互変異性体」または「互変異性型」という用語は、低いエネルギー障壁によって相互転換可能な異なるエネルギーの構造異性体を意味する。例えば、プロトン互変異性体（プロトトロピック互変異性体としても知られている）には、ケトエノールおよびイミン-エナミン異性化などのプロトンの移動を介した相互変換が含まれる。原子価互変異性体には、結合電子のいくつかの再編成による相互変換が含まれる。

【0054】

「薬学的に許容される塩」という句は、本明細書において使用する場合、本発明の化合物の薬学的に許容される有機または無機塩を意味する。例示的な塩には、これらだけに限定されないが、硫酸塩、クエン酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、硝酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、酸性リン酸塩、イソニコチン酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、酸性クエン酸塩、酒石酸塩、オレイン酸塩、タンニン酸塩、パントテン酸塩、酒石酸水素塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、ゲンチシン酸塩 (gentisinate)、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、サッカリン酸塩、ギ酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸塩、メタンスルホン酸塩「メシル酸塩」、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、およびパモ酸塩（すなわち、1, 1'-メチレン-ビス-(2-ヒドロキシ-3-ナフトエ酸塩)）が挙げられる。薬学的に許容される塩は、酢酸イオン、コハク酸イオンまたは他の対イオンなどの他の分子の包含を伴ってもよい。対イオンは、親化合物上の電荷を安定化させる任意の有機または無機部分でよい。さらに、薬学的に許容される塩は、その構造中に複数の電荷を帯びた原子を有し得る。複数の電荷を帯びた原子が薬学的に許容される塩の部分である例は、複数の対イオンを有することができる。それ故、薬学的に許容される塩は、1つもしくは複数の電荷を帯びた原子および/または1つもしくは複数の対イオンを有することができる。

【0055】

本発明の化合物が塩基である場合、所望の薬学的に許容される塩は、当技術分野で利用可能な任意の適切な方法、例えば、遊離塩基の無機酸（塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、メタンスルホン酸、リン酸など）による処理、あるいは有機酸（酢酸、トリフルオロ酢酸、マレイン酸、コハク酸、マンデル酸、フマル酸、マロン酸、ピルビン酸、シュウ酸、グリコール酸、サリチル酸、ピラノシジル酸 (pyranosidyl acid)（グルクロン酸またはガラクトン酸など）、ヒドロキシ酸（クエン酸または酒石酸など）、アミノ酸（アスパラギン酸またはグルタミン酸など）、芳香族酸（安息香酸またはケイ皮酸など）、スルホン酸（p-トルエンスルホン酸またはエタンスルホン酸など）、あるいは同様のものなど）による処理によって調製し得る。

【0056】

本発明の化合物が酸である場合、所望の薬学的に許容される塩は、任意の適切な方法、例えば、遊離酸の無機または有機塩基（アミン（第一級、第二級もしくは第三級）、アルカリ金属水酸化物もしくはアルカリ土類金属水酸化物、または同様のものなど）による処理によって調製し得る。適切な塩の実例には、それだけに限らないが、アミノ酸に由来する有機塩（グリシンおよびアルギニンなど）、アンモニア、第一級、第二級、および第三級アミン、ならびに環状アミン（ピペリジン、モルホリンおよびピペラジンなど）、ならびにナトリウム、カルシウム、カリウム、マグネシウム、マンガン、鉄、銅、亜鉛、アルミニウムおよびリチウムに由来する無機塩が挙げられる。

【0057】

「薬学的に許容される」という句は、物質または組成物が、製剤を構成する他の成分、および/またはそれによって治療される哺乳動物と化学的および/または毒物学的に適合性でなくてはならないことを示す。

【0058】

「溶媒和物」とは、1種または複数の溶媒分子と本発明の化合物との会合体または錯体を意味する。溶媒和物を形成する溶媒の例には、それだけに限らないが、水、イソプロパノール、エタノール、メタノール、DMSO、酢酸エチル、酢酸、およびエタノールアミンが挙げられる。「水和物」という用語は、溶媒分子が水である場合の錯体を意味する。

【0059】

「保護基」という用語は、特定の官能基を遮断または保護しながら化合物上の他の官能基を反応させるために一般に使用される置換基を意味する。例えば、「アミノ保護基」とは、化合物中のアミノ官能基を遮断または保護する、アミノ基に結合している置換基である。適切なアミノ保護基には、アセチル、トリフルオロアセチル、t-ブトキシカルボニル (BOC)、ベンジルオキシカルボニル (CBZ) および9-フルオレニルメチレンオ

10

20

30

40

50

キシカルボニル (Fmoc) が挙げられる。同様に、「ヒドロキシ保護基」とは、ヒドロキシ官能基を遮断または保護する、ヒドロキシ基の置換基を意味する。適切な保護基には、アセチルおよびシリルが挙げられる。「カルボキシ保護基」とは、カルボキシ官能基を遮断または保護する、カルボキシ基の置換基を意味する。一般的なカルボキシ保護基には、フェニルスルホニルエチル、シアノエチル、2-(トリメチルシリル)エチル、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル、2-(p-トルエンスルホニル)エチル、2-(p-ニトロフェニルスルフェニル)エチル、2-(ジフェニルホスフィノ)-エチル、ニトロエチル等が挙げられる。保護基およびそれらの使用の概要については、T. W. Greene、Protective Groups in Organic Synthesis、John Wiley & Sons、New York、1991を参照されたい。

10

【0060】

「この発明の化合物」および「本発明の化合物」および「式Iの化合物」という用語には、式Iの化合物、ならびにその立体異性体、幾何異性体、互変異性体、溶媒和物、代謝物、および薬学的に許容される塩およびプロドラッグが含まれる。

【0061】

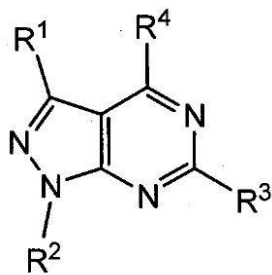
ピラゾロ[3,4-D]ピリミジン化合物

本発明は、PI3キナーゼによって調節される疾患、状態および/または障害の治療において強力に有用なピラゾロ[3,4-d]ピリミジン化合物、およびその医薬製剤を提供する。より具体的には、本発明は、式Iの化合物

【0062】

20

【化2】



I

ならびにその立体異性体、幾何異性体、互変異性体、または薬学的に許容される塩を提供し、式中、

30

R^1 は、H、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、 $-C(=O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{12}C(=O)R^{10}$ 、 $-NR^{12}C(=O)OR^{11}$ 、 $-NR^{12}C(=O)NR^{10}R^{11}$ 、および $C_1 \sim C_{20}$ ヘテロアリールから選択され、 $C_1 \sim C_{20}$ ヘテロアリールは、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル- $NR^{10}R^{11}$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル- OR^{10} 、 $C_6 \sim C_{20}$ アリール、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-C(=O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-NHCOR^{10}$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-S(O)_2NR^{10}R^{11}$ 、および $-S(O)_2R^{10}$ から独立して選択される1個または複数の基で任意選択で置換されており、

R^2 は、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキルであり、

40

R^3 は、炭素結合型 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロシクリルおよび炭素結合型 $C_1 \sim C_{20}$ ヘテロアリールから選択され、炭素結合型 $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロシクリルおよび炭素結合型 $C_1 \sim C_{20}$ ヘテロアリールは、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、 $C_6 \sim C_{20}$ アリール、F、Cl、Br、I、 $-CH_3$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CON(CH_3)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NHCOCH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-SH$ 、 $-NHC(=O)NHCH_3$ 、および $-S(O)_2CH_3$ から独立して選択される1個または複数の基で任意選択で置換されており、

R^4 は、 $-NR^{10}R^{13}$ 、 $-NR^{12}C(=O)R^{10}$ 、 $-NR^{10}(C_1 \sim C_{12} \text{ アルキル})NR^{10}R^{13}$ 、 $-NR^{10}(C_1 \sim C_{12} \text{ アルキル})OR^{10}$ 、 $-NR^{10}(C_1 \sim C_{12} \text{ アルキル})C(=O)NR^{10}R^{13}$ 、 $-NR^{10}(C_1 \sim C_{12} \text{ アルキル})$

50

ン) - (C₃ ~ C₁₂ カルボシクリル)、- NR¹⁰ (C₁ ~ C₁₂ アルキレン) - (C₂ ~ C₂₀ ヘテロシクリル)、- NR¹⁰ (C₁ ~ C₁₂ アルキレン) - (C₆ ~ C₂₀ アリール)、- NR¹⁰ (C₁ ~ C₁₂ アルキレン) - (C₁ ~ C₂₀ ヘテロアリール)、- OR¹⁰、- O (C₁ ~ C₁₂ アルキレン) - (C₃ ~ C₁₂ カルボシクリル)、- O (C₁ ~ C₁₂ アルキレン) - (C₂ ~ C₂₀ ヘテロシクリル)、- O (C₁ ~ C₁₂ アルキレン) - (C₆ ~ C₂₀ アリール)、- O (C₁ ~ C₁₂ アルキレン) - (C₁ ~ C₂₀ ヘテロアリール)、- (C₁ ~ C₁₂ アルキレン) NR¹⁰ R¹³、- (C₁ ~ C₁₂ アルキレン) - (C₃ ~ C₁₂ カルボシクリル)、- (C₁ ~ C₁₂ アルキレン) - (C₂ ~ C₂₀ ヘテロシクリル)、- (C₁ ~ C₁₂ アルキレン) - (C₆ ~ C₂₀ アリール)、- (C₁ ~ C₁₂ アルキレン) - (C₁ ~ C₂₀ ヘテロアリール)、- (C₂ ~ C₈ アルキニレン) NR¹⁰ R¹³、- (C₂ ~ C₈ アルキニレン) - (C₃ ~ C₁₂ カルボシクリル)、- (C₂ ~ C₈ アルキニレン) - (C₂ ~ C₂₀ ヘテロシクリル)、- (C₂ ~ C₈ アルキニレン) - (C₆ ~ C₂₀ アリール)、- (C₂ ~ C₈ アルキニレン) - (C₁ ~ C₂₀ ヘテロアリール)、- (C₁ ~ C₁₂ アルキレン) - (C₆ ~ C₂₀ アリール) - (C₂ ~ C₂₀ ヘテロシクリル)、- (C₆ ~ C₂₀ アリール) - (C₁ ~ C₁₂ アルキレン) - (C₂ ~ C₂₀ ヘテロシクリル)、- C(=O) NR¹⁰ R¹¹、C₁ ~ C₁₂ アルキル、C₂ ~ C₈ アルキニル、C₃ ~ C₁₂ カルボシクリル、C₂ ~ C₂₀ ヘテロシクリル、C₆ ~ C₂₀ アリール、および C₁ ~ C₂₀ ヘテロアリールから選択され、アルキル、アルキレン、アルキニル、アルキニレン、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは、F、Cl、Br、I、- CH₃、- CH₂OH、- CN、- CF₃、- CO₂H、- COCH₃、- CONH₂、- CONHCH₃、- CON(CH₃)₂、- NO₂、- NH₂、- NHCH₃、- NHCOCH₃、- NHS(O)₂CH₃、- OH、- OCH₃、- S(O)₂N(CH₃)₂、- SCH₃、- CH₂OCH₃、および - S(O)₂CH₃ から独立して選択される1個または複数の基で任意選択で置換されており、

R¹⁰、R¹¹ および R¹² は、H、C₁ ~ C₁₂ アルキル、C₂ ~ C₈ アルケニル、C₂ ~ C₈ アルキニル、C₃ ~ C₁₂ カルボシクリル、C₂ ~ C₂₀ ヘテロシクリル、C₆ ~ C₂₀ アリール、および C₁ ~ C₂₀ ヘテロアリールから独立して選択され、アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは、F、Cl、Br、I、- CH₂OH、- CH₂C₆H₅、- CN、- CF₃、- CO₂H、- CONH₂、- CONHCH₃、- NO₂、- N(CH₃)₂、- NHCOCH₃、- NHS(O)₂CH₃、- OH、- OCH₃、- OCH₂CH₃、- S(O)₂NH₂、- SCH₃、- S(O)CH₃、- CH₂OCH₃、- CH₃、および - S(O)₂CH₃ から独立して選択される1個または複数の基で任意選択で置換されており、

あるいは R¹⁰ および R¹¹ は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、C₂ ~ C₂₀ ヘテロシクリル環を形成し、

R¹³ は、C₁ ~ C₁₂ アルキル、C₂ ~ C₈ アルケニル、C₂ ~ C₈ アルキニル、C₃ ~ C₁₂ カルボシクリル、C₂ ~ C₂₀ ヘテロシクリル、C₆ ~ C₂₀ アリール、および C₁ ~ C₂₀ ヘテロアリールから選択され、アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは、F、Cl、Br、I、- CH₂OH、- CH₂C₆H₅、- CN、- CF₃、- CO₂H、- CONH₂、- CONHCH₃、- NO₂、- N(CH₃)₂、- NHCOCH₃、- NHS(O)₂CH₃、- OH、- OCH₃、- OCH₂CH₃、- S(O)₂NH₂、- SCH₃、- S(O)CH₃、- OCH₂CH₂-N(CH₃)₂、および - S(O)₂CH₃ から独立して選択される1個または複数の基で任意選択で置換されており、

あるいは R¹⁰ および R¹³ は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、C₂ ~ C₂₀ ヘテロシクリル環を形成する。

【0063】

例示的な実施形態には、R¹ がHまたはCH₃であるものが含まれる。

【 0 0 6 4 】

例示的な実施形態には、 R^2 が CH_3 であるものが含まれる。

【 0 0 6 5 】

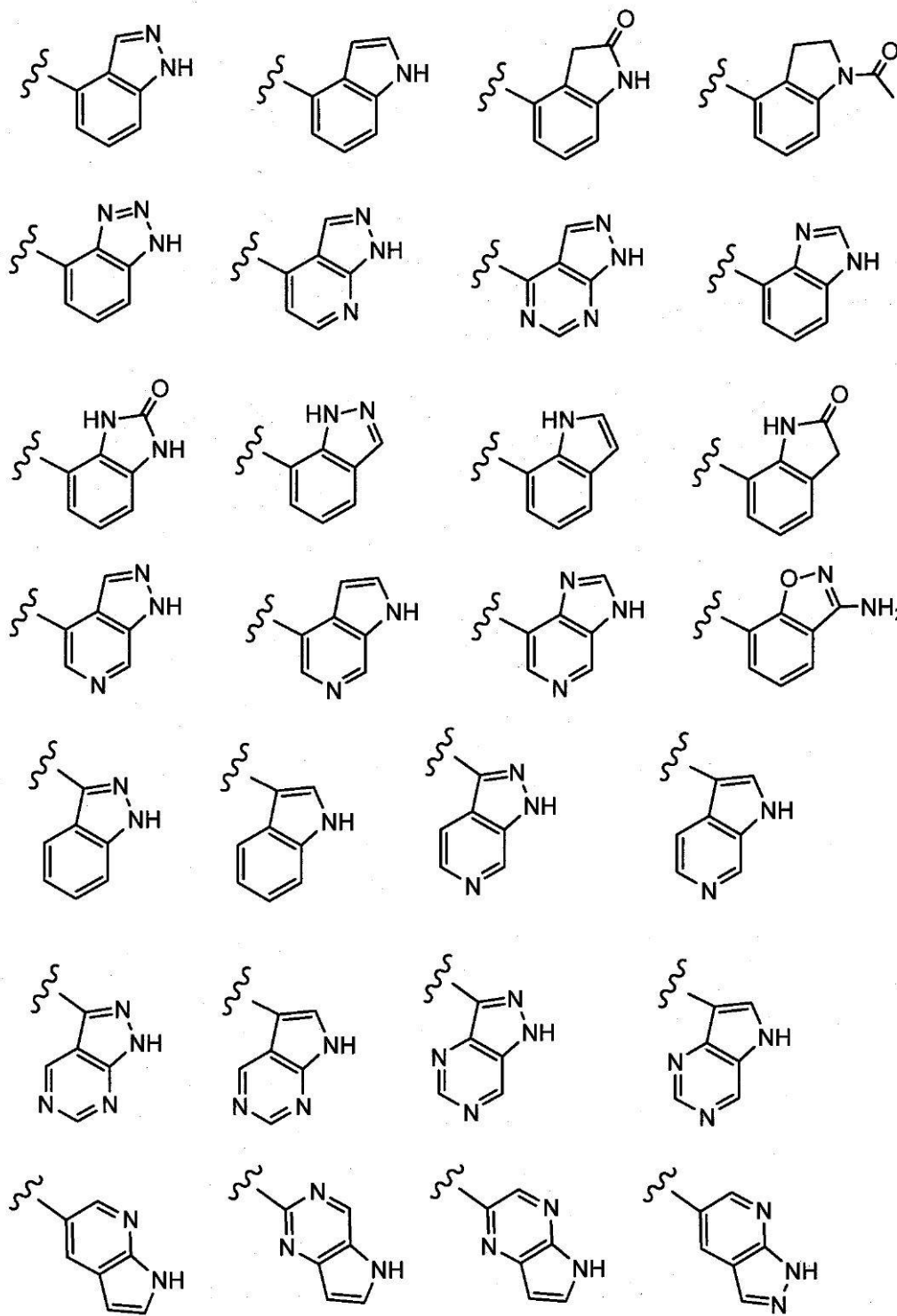
例示的な実施形態には、 R^3 が、ピリジル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピロリル、チアゾリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、フラニル、チエニル、トリアゾリル、およびテトラゾリルから選択される単環式ヘテロアリアルであるものが含まれる。

【 0 0 6 6 】

例示的な実施形態には、 R^3 が、

【 0 0 6 7 】

【化 3】

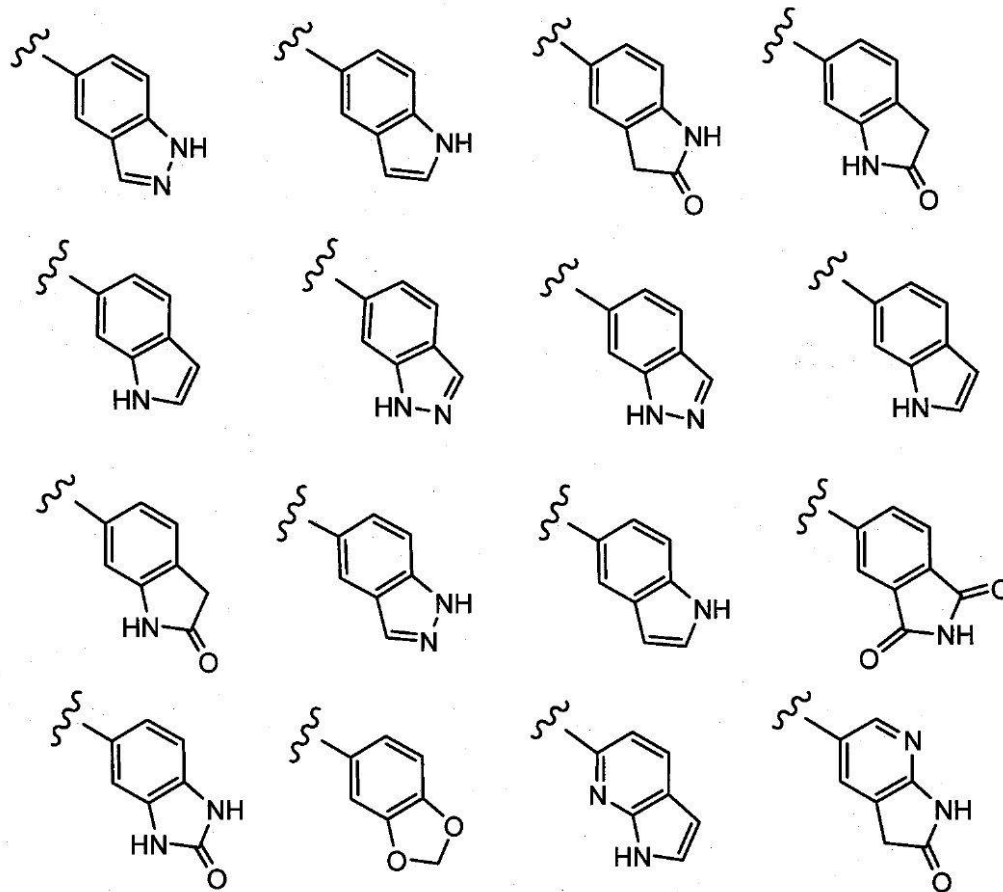


10

20

30

40



10

20

(式中、波線は結合部位を示す) から選択される縮合二環式 $C_4 \sim C_{20}$ ヘテロシクリルまたは $C_1 \sim C_{20}$ ヘテロアリアルであるものが含まれる。

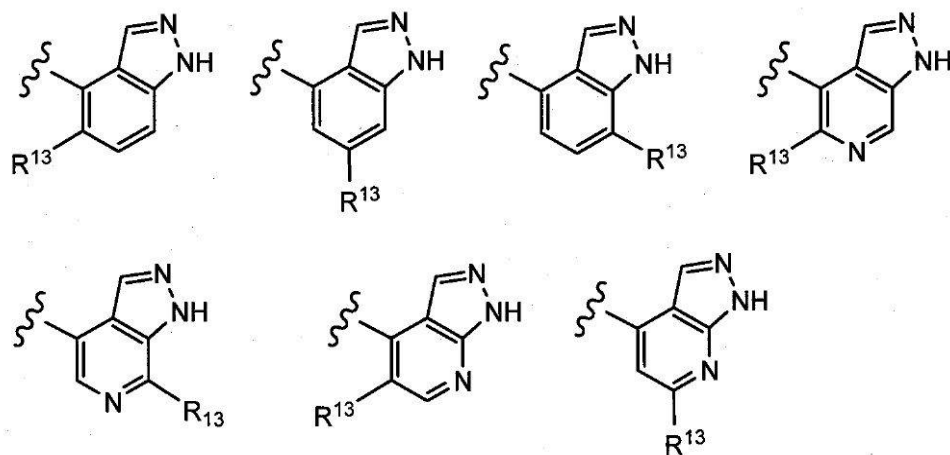
【0068】

例示的な実施形態には、 R^3 が、

【0069】

【化4】

30



40

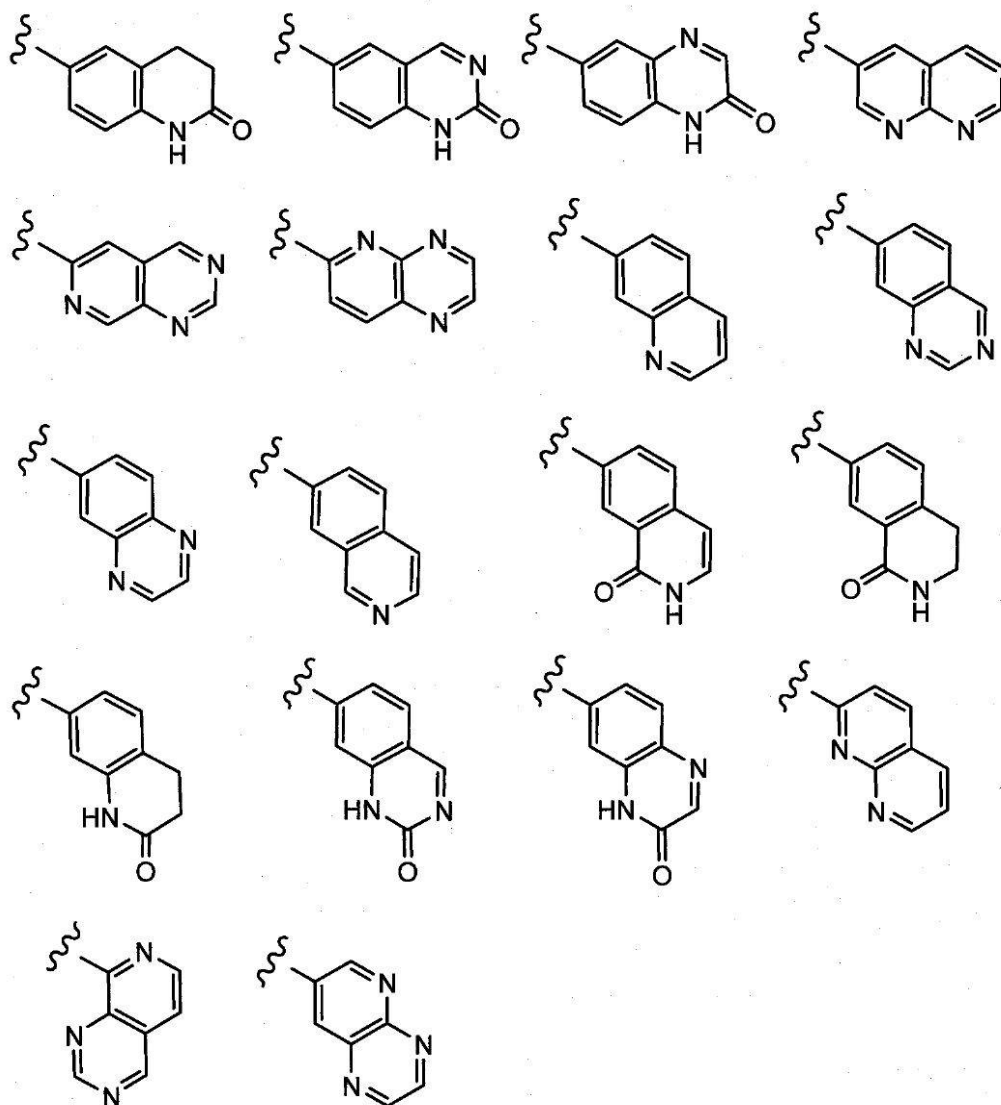
(式中、波線は結合部位を示す) から選択されるものが含まれる。

【0070】

例示的な実施形態には、 R^3 が、

【0071】

【化 5】



10

20

30

(式中、波線は結合部位を示す) から選択される縮合二環式 $C_4 \sim C_{20}$ ヘテロシクリルまたは $C_1 \sim C_{20}$ ヘテロアリールであるものが含まれる。

【0072】

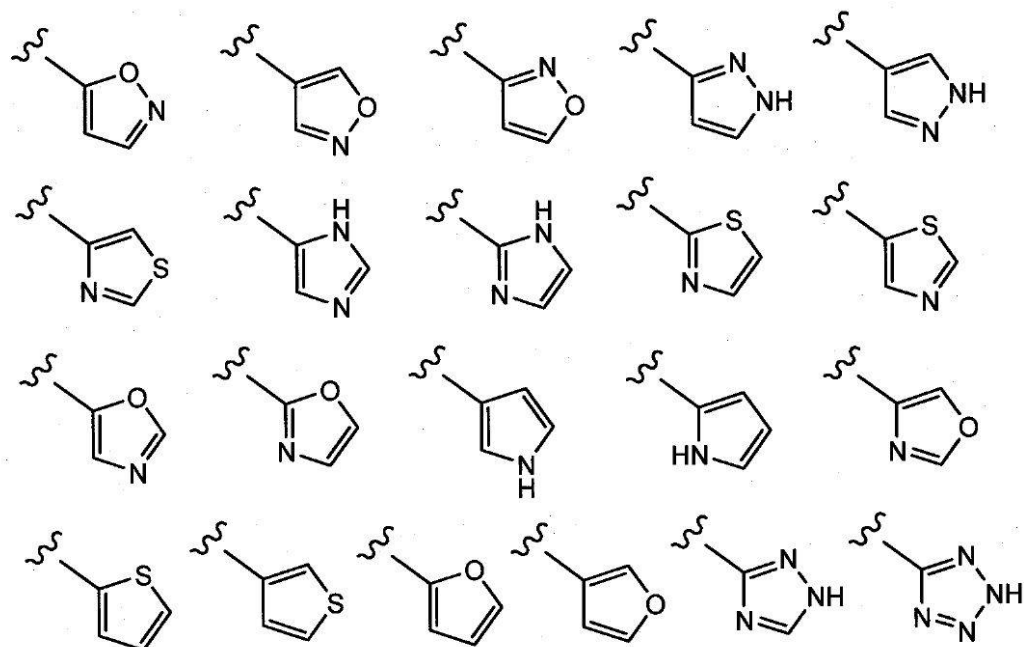
例示的な実施形態には、 R^3 が、1H-インダゾール-4-イルまたは1H-インドール-4-イルであるものが含まれる。

【0073】

例示的な実施形態には、 R^3 が、構造

【0074】

【化 6】



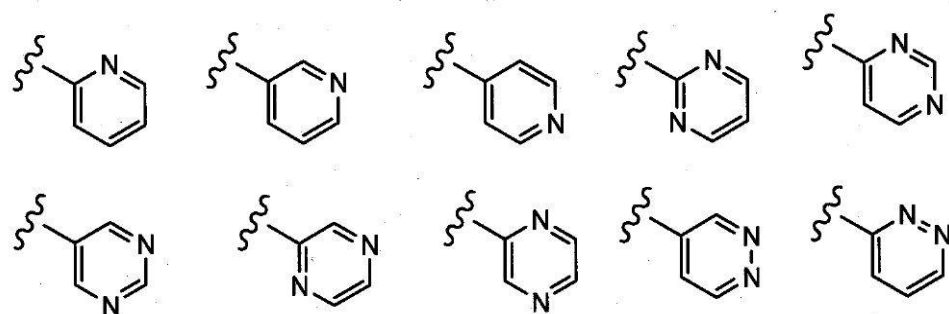
(式中、波線は結合部位を示す)から選択される単環式ヘテロアリアルが含まれる。

【 0 0 7 5 】

例示的な実施形態には、 R^3 が、構造

【 0 0 7 6 】

【化 7】



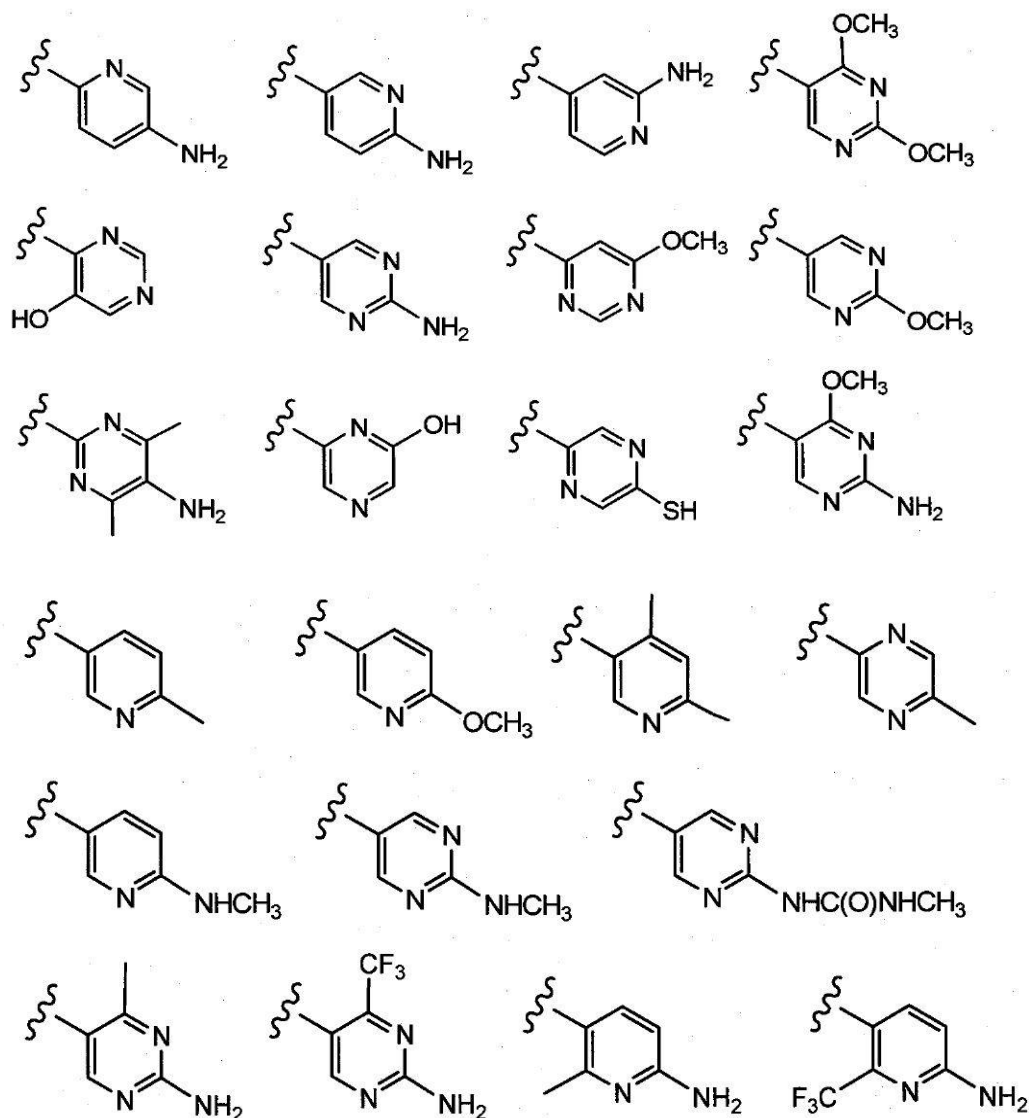
(式中、波線は結合部位を示す) から選択される単環式ヘテロアリールが含まれる。

【 0 0 7 7 】

例示的な実施形態には、 R^3 が、構造

【 0 0 7 8 】

【化 8】



(式中、波線は結合部位を示す) から選択される単環式ヘテロアリールであるものが含まれる。

【0079】

例示的な実施形態には、 R^3 が、F、 $-CF_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-NHC(O)CH_3$ 、 $-N(C(O)CH_3)_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CHO$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-C(=O)NHCH_3$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、および $-CH_3$ から選択される 1 個または複数の基で置換されている $C_1 \sim C_{20}$ ヘテロアリールであるものが含まれる。

【0080】

例示的な実施形態には、 R^4 が、任意選択で置換されているピリミジン-5-イル、任意選択で置換されている $C_6 \sim C_{20}$ アリール、または任意選択で置換されているフェニルであるものが含まれる。

【0081】

例示的な実施形態には、 R^4 が、 $-OR^{10}$ (式中、 R^{10} は、任意選択で置換されているフェニルである) であるものが含まれる。

【0082】

例示的な実施形態には、フェニルが、 $-OCH_3$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHCH_2CH_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHCH_3$ 、 $-NHC(=O)CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-CH_3$ 、および $-Cl$ から独

10

20

30

40

50

立して選択される 1 個または複数の基で置換されているものが含まれる。

【0083】

例示的な実施形態には、 R^4 が、 $-OR^{10}$ (式中、 R^{10} は、任意選択で置換されているピリジルまたは任意選択で置換されている $C_1 \sim C_{12}$ アルキルである) であるものが含まれる。

【0084】

例示的な実施形態には、 R^4 が、 $-O(C_1 \sim C_{12}$ アルキレン) - ($C_2 \sim C_{20}$ ヘテロシクリル)、 $-O(C_1 \sim C_{12}$ アルキレン) - ($C_6 \sim C_{20}$ アリール)、または $-O(C_1 \sim C_{12}$ アルキレン) - ($C_1 \sim C_{20}$ ヘテロアリール) であるものが含まれる。

10

【0085】

例示的な実施形態には、 R^4 が、 $-NR^{10}R^{13}$ (式中、 R^{10} は、 H 、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、または $C_2 \sim C_8$ アルキニルである) であり、 R^{13} が、任意選択で置換されているフェニル、インダゾール - 6 - イルまたはインダゾール - 4 - イルであるものが含まれる。

【0086】

例示的な実施形態には、 R^4 が、 $-NR^{10}(C_1 \sim C_{12}$ アルキル) $NR^{10}R^{13}$ 、 $-NR^{10}(C_1 \sim C_{12}$ アルキル) OR^{10} 、または $-NR^{10}(C_1 \sim C_{12}$ アルキル) $C(=O)NR^{10}R^{13}$ であるものが含まれる。

【0087】

例示的な実施形態には、 R^4 が、 $-NR^{10}R^{13}$ (式中、 R^{10} および R^{13} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、モルホリニル、4 - メチルピペラジン - 1 - イル、4 - メチルスルホニルピペラジン - 1 - イル、または 4 - (2 - ピリジル)ピペラジン - 1 - イルを形成する) であるものが含まれる。

20

【0088】

本発明の式 I の化合物は、不斉中心またはキラル中心を含有してもよく、したがって異なる立体異性体の形態で存在し得る。それだけに限らないが、ジアステレオマー、エナンチオマーおよびアトロプ異性体、ならびにラセミ混合物などのそれらの混合物を含めた、本発明の化合物の全ての立体異性体形態は、本発明の部分を形成することが意図される。

【0089】

さらに、本発明は、全ての幾何異性体および位置異性体を包含する。例えば、式 I の化合物が二重結合または縮合環を含む場合、*cis* - および *trans* - 形態、ならびにその混合物は、本発明の範囲内に包含される。単一の位置異性体および位置異性体の混合物の両方もまた、本発明の範囲内である。

30

【0090】

任意の特定のキラル原子の立体化学が特定されていない、本明細書において示されている構造において、全ての立体異性体が、本発明の化合物として意図され、含まれる。立体化学が特定の立体配置を表す実線のくさびまたは点線によって特定されている場合、その立体異性体はこのように特定および定義される。

【0091】

本発明の化合物は、非溶媒和形態、および水、エタノールなどの薬学的に許容される溶媒との溶媒和形態で存在してもよく、本発明は溶媒和および非溶媒和形態の両方を包含することを意図する。

40

【0092】

本発明の化合物はまた、異なる互変異性型で存在してもよく、全てのこのような形態は、本発明の範囲内に包含される。「互変異性体」または「互変異性型」という用語は、低いエネルギー障壁によって相互転換可能な異なるエネルギーの構造異性体を意味する。例えば、プロトン互変異性体 (プロトトロピック互変異性体としても知られている) には、ケトエノールおよびイミン - エナミン異性化などのプロトンの移動を介した相互変換が含まれる。原子価互変異性体には、結合電子のいくつかの再編成による相互変換が含まれる

50

。

【0093】

本発明はまた、本明細書に記載されたものと同一の同位体標識された本発明の化合物を包含するが、1個または複数の原子が、天然に通常見出される原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する原子によって置き換えられている。規定されているような任意の特定の原子または元素の全ての同位体は、本発明の化合物、およびそれらの使用の範囲内に企図される。本発明の化合物に組み込むことができる例示的な同位体には、 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{32}P 、 ^{33}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{123}I および ^{125}I などの、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、塩素およびヨウ素の同位体が挙げられる。特定の同位体標識された本発明の化合物（例えば、 ^3H および ^{14}C で標識されたもの）は、化合物および/または基質組織分布アッセイにおいて有用である。トリチウム化した（ ^3H ）および炭素14（ ^{14}C ）同位体は、それらの調製の容易性および検出性のために有用である。さらに、重水素（すなわち、 ^2H ）などのより重い同位体による置換は、より高い代謝安定性（例えば、インビボ半減期の増加または投与必要量の減少）からもたらされる特定の治療上の利益をもたらすことができ、それ故にいくつかの状況下では好ましいであろう。 ^{15}O 、 ^{13}N 、 ^{11}C および ^{18}F などのポジトロン放出同位体は、基質受容体占有率を調べるポジトロン放出断層撮影（PET）研究のために有用である。同位体標識された本発明の化合物は、本明細書における下記のスキームおよび/または実施例に開示されているものと類似した手順に従うことによって、同位体標識されていない試薬を同位体標識された試薬で置換することによって一般に調製することができる。

10

20

【0094】

式Iの化合物の調製

式Iのピラゾロ[3,4-d]ピリミジン化合物は、特に本明細書において含有されている記載に照らして、化学の技術分野において周知のものと類似した方法を含む合成経路によって合成し得る。出発物質は一般に、Aldrich Chemicals (Milwaukee, WI)などの商業的供給源から入手可能であり、または当業者には周知の方法を使用して容易に調製される（例えば、Louis F. FieserおよびMary Fieser, Reagents for Organic Synthesis, 第1~23巻、Wiley, N.Y. (1967~2006編)、またはBeilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl., Springer-Verlag, Berlin、追補を含む（Beilsteinオンラインデータベースによっても入手可能である））に一般に記載されている方法によって調製される。

30

【0095】

特定の実施形態では、式Iの化合物は、ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン (Southwickら (1975)、J. of Heterocyclic Chem. 12 (6): 1199~1205; Chernら (2004) Bioorganic & Med. Chem. Letters 14 (10): 2519~2525; Wuら (2003) Organic Letters 5 (20): 3587~3590; Quintelaら (2003) Bioorganic & Med. Chem. 11 (6): 863~868; Braendvangら (2007) Tetrahedron Letters 48 (17): 3057~3059; Katiyarら (2006) Synthetic Communications 36 (20): 2963~2973; Hollaら (2006) Bioorganic & Medicinal Chemistry 14 (6): 2040~2047; Kimら (2003) European Journal of Medicinal Chemistry 38 (5)、pp 525~532; Quintelaら (2001) European Journal of Medicinal Chemistry 36 (4)、pp 321~332; US 4001230; US 4044130; US 6921763; US 6660744; US 7217710

40

50

; US 2006/0128729; US 2007/0155716; WO 2005/117909); ならびに、Comprehensive Heterocyclic Chemistry II、Katritzky および Rees 編集、Elsevier、1997、例えば第3巻; Liebigs Annalen der Chemie、(9): 1910~16、(1985); Helvetica Chimica Acta、41: 1052~60、(1958); Arzneimittel-Forschung、40(12): 1328~31、(1990) に記載の他の複素環を調製する周知の手順を使用して容易に調製され得る。

【0096】

式 I の化合物は、単一で、あるいは少なくとも2種、例えば5種~1,000種の化合物、または10種~100種の化合物を含む化合物ライブラリーとして調製し得る。式 I の化合物のライブラリーは、組合せの「スプリットおよびミックス」アプローチによって、または液相もしくは固相化学反応を使用した複数の平行合成によって、当業者には公知の手順によって調製し得る。したがって、本発明のさらなる態様によれば、少なくとも2種の化合物、または薬学的に許容されるその塩を含む化合物ライブラリーを提供する。

【0097】

例示の目的のために、スキーム1~3は、式 I の化合物、ならびに重要中間体を調製する一般法を示す。個々の反応段階のより詳細な記載については、下記の実施例の項を参照されたい。他の合成経路は本発明の化合物を合成するために使用し得ることを当業者なら理解するであろう。特定の出発物質および試薬がスキームにおいて示され、下記で議論されているが、他の出発物質および試薬で容易に置換し、種々の誘導体および/または反応条件を提供することができる。さらに、下記に記載されている方法によって調製された化合物の多くは、当業者には周知の従来の化学反応を使用してこの開示に照らしてさらに修飾することができる。

【0098】

式 I の化合物の調製において、中間体の遠隔官能基（例えば、第一級または第二級アミン）の保護は必要であり得る。このような保護の必要性は、遠隔官能基の性質および調製方法の条件によって変わるであろう。適切なアミノ保護基には、アセチル、トリフルオロアセチル、t-ブトキシカルボニル (BOC)、ベンジルオキシカルボニル (CBz) および9-フルオレニルメチレンオキシカルボニル (Fmoc) が挙げられる。このような保護の必要性は、当業者によって容易に決定される。保護基およびそれらの使用の概要については、T. W. Greene、Protective Groups in Organic Synthesis、John Wiley & Sons、New York、1991を参照されたい。

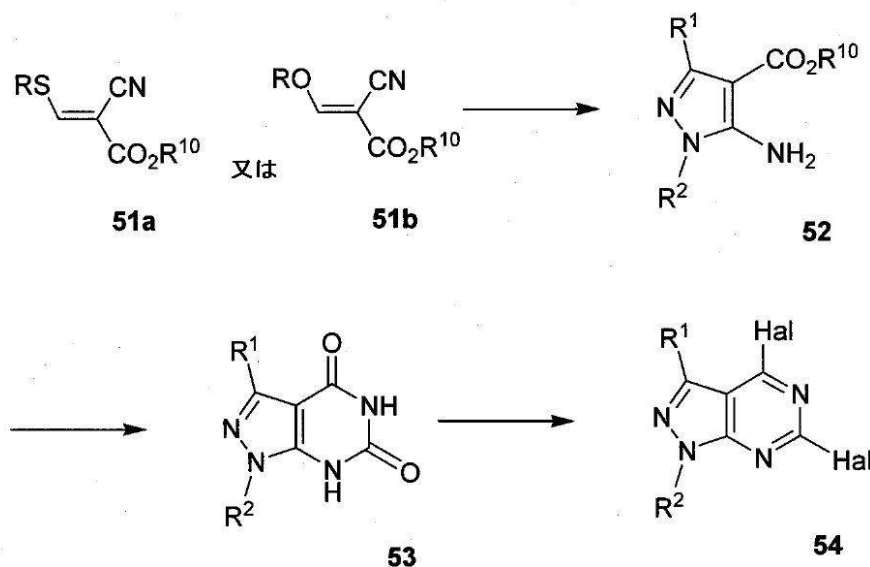
【0099】

10

20

30

【化 9】



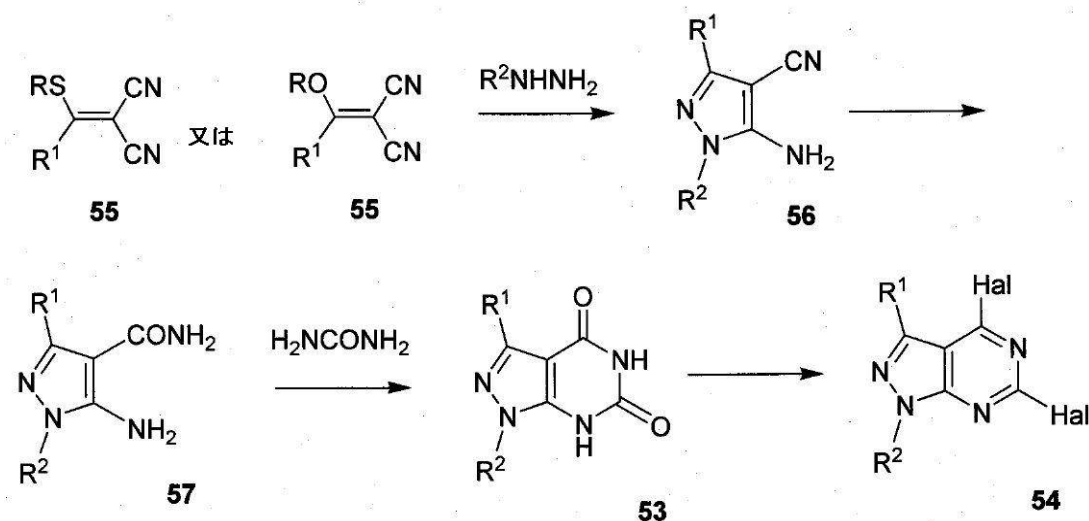
スキーム 1

【 0 1 0 0 】

スキーム 1 は、エトキシシリデンニトリルエステル 5 1 から出発するジハロピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン中間体 5 4 (式中、Hal は、独立に F、Cl、Br、または I である) の調製のための一般法を示す。メチルヒドラジン等の式 $R^2 \text{NHNH}_2$ のアルキルヒドラジンによる 5 1 a または 5 1 b の環化により、化合物 5 2 が得られる。高温での尿素による化合物 5 2 の処理により、化合物 5 3 が得られる。塩化ホスホリル等の試薬 POHal_3 による化合物 5 3 の処理により、化合物 5 4 が得られる。

【 0 1 0 1 】

【化 1 0】



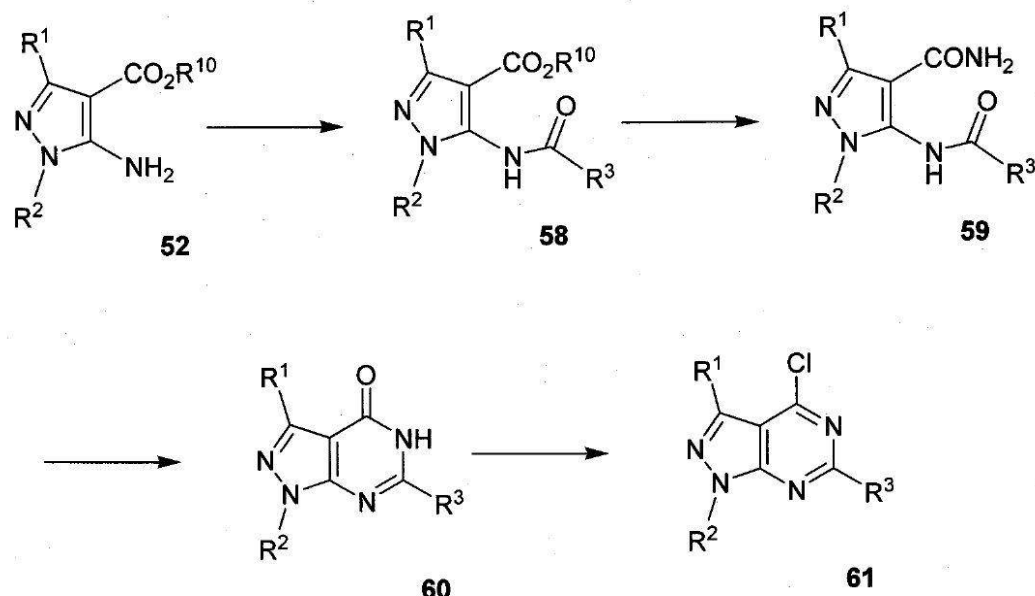
スキーム 2

【 0 1 0 2 】

スキーム 2 は、化合物 5 6 が得られる、メチルヒドラジン等のアルキルヒドラジン $R^2 \text{NHNH}_2$ による化合物 5 5 a または 5 5 b の処理を示す。硫酸または過酸化水素および水酸化ナトリウムのいずれかを使用したニトリル基の加水分解により、化合物 5 7 が生成する。高温での尿素による化合物 5 7 の処理により、化合物 5 3 が得られる。塩化ホスホリル等の試薬 POHal_3 および五塩化リン等の試薬 PHal_5 による化合物 5 3 の処理により、化合物 5 4 が得られる。

【 0 1 0 3 】

【化 1 1】



スキーム 3

【0104】

スキーム 3 は、アミド 58 を形成し R^3 置換基を導入するための、アシル化剤による化合物 52 の処理を示す。エステル 58 の 1 級アミド 59 への変換により、60 への環化が可能となる。4 位および 6 位でのハロゲン化により、4, 6 ジクロロピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン 61 が生成する。

【0105】

分離方法

本発明の化合物の調製方法において、反応生成物を互いにおよび / または出発物質から分離することは有利であり得る。各ステップまたは一連のステップの所望の生成物を、当技術分野で一般の技術によって所望の程度の均質性まで分離および / または精製（以下、分離）する。典型的には、このような分離は、多相抽出、溶媒もしくは溶媒混合物からの結晶化、蒸留、昇華、またはクロマトグラフィーを伴う。クロマトグラフィーは、例えば、逆相および順相クロマトグラフィー；サイズ排除クロマトグラフィー；イオン交換クロマトグラフィー；高、中および低圧液体クロマトグラフィー法および装置；小規模分析クロマトグラフィー；疑似移動床（SMB）クロマトグラフィーおよび分取薄層または厚層クロマトグラフィー、ならびに小規模薄層およびフラッシュクロマトグラフィーの技術を含めて任意の数の方法を伴うことができる。

【0106】

他のクラスの分離方法は、所望の生成物、未反応出発物質、反応副生物、または同様のものに結合するかそうでなければ分離することができるようにするために選択した試薬による混合物の処理を伴う。このような試薬には、活性炭、分子篩、イオン交換媒体、または同様のものなどの、吸着剤または吸収剤が挙げられる。代わりに、試薬は、酸（塩基性材料の場合）、塩基（酸性材料の場合）、結合試薬（抗体など）、結合タンパク質、選択性キレート剤（クラウンエーテルなど）、液体 / 液体イオン抽出試薬（LIX）、または同様のものでよい。

【0107】

適切な分離方法の選択は、関連する材料の性質に依存する。例えば、蒸留および昇華における沸点および分子量、クロマトグラフィーにおける極性官能基の有無、多相抽出における酸性および塩基性媒体中の材料の安定性などである。当業者であれば、所望の分離を最も達成しそうな技術を適用するであろう。

【0108】

ジアステレオマー混合物は、クロマトグラフィーおよび/または分別結晶などの当業者には周知の方法によるそれらの物理的・化学的差異に基づいて、それらの個々のジアステレオマーに分離することができる。エナンチオマーは、適切な光学活性な化合物（例えば、キラルアルコールなどのキラル補助基、またはモッシャーの酸塩化物）との反応によってエナンチオマー混合物をジアステレオマー混合物に変換し、ジアステレオマーを分離し、個々のジアステレオマーを相当する純粋なエナンチオマーに変換（例えば、加水分解）することによって分離することができる。また、本発明の化合物のいくつかは、アトロブ異性体（例えば、置換されているピアリール）でよく、本発明の一部として考えられる。エナンチオマーはまた、キラルHPLCカラムの使用によって分離することができる。

【0109】

単一の立体異性体、例えば、その立体異性体が実質的にないエナンチオマーは、光学活性な分割剤を使用したジアステレオマーの形成などの方法を使用して、ラセミ混合物の分割によって得ることができる（Eliel, E. および Wilen, S. 「Stereochemistry of Organic Compounds」、John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994; Lochmuller, C. H., (1975) J. Chromatogr., 113(3): 283~302）。本発明のキラル化合物のラセミ混合物は、(1) キラル化合物とのイオン性ジアステレオマー塩の形成、および分別結晶または他の方法による分離、(2) キラル誘導体化試薬とのジアステレオマー化合物の形成、ジアステレオマーの分離、および純粋な立体異性体への変換、ならびに(3) 直接のキラル条件下での実質的に純粋または濃縮された立体異性体の分離を含めた任意の適切な方法によって分離および単離することができる。「Drug Stereochemistry, Analytical Methods and Pharmacology」、Irving W. Wainer、編、Marcel Dekker, Inc., New York (1993) を参照されたい。

【0110】

方法(1)では、ジアステレオマー塩は、鏡像異性的に純粋なキラル塩基（ブルシン、キニーネ、エフェドリン、ストリキニーネ、 α -メチル- β -フェニルエチルアミン（アンフェタミン）など）と酸性官能基を担持する不斉化合物（カルボン酸およびスルホン酸など）との反応によって形成することができる。分別結晶またはイオンクロマトグラフィーによって分離するために、ジアステレオマー塩を誘導してもよい。アミノ化合物の光学異性体の分離のために、キラルなカルボン酸またはスルホン酸（カンファースルホン酸など）、酒石酸、マンデル酸、または乳酸の添加によって、ジアステレオマー塩の形成をもたらすことができる。

【0111】

代わりに、方法(2)によって、分割すべき基質をキラル化合物の1種のエナンチオマーと反応させて、ジアステレオマー対を形成する（E. および Wilen, S. 「Stereochemistry of Organic Compounds」、John Wiley & Sons, Inc., 1994, 322ページ）。ジアステレオマー化合物は、不斉化合物と鏡像異性的に純粋なキラル誘導体化試薬（メンチル誘導体など）との反応、それに続くジアステレオマーの分離および加水分解によって形成させることができ、純粋なまたは濃縮されたエナンチオマーが生じる。光学純度を決定する方法は、ラセミ混合物のキラルエステル、例えば、メンチルエステル、例えば、塩基の存在下での(-)-メンチルクロロホルメート、またはモッシャーエステル、 α -メトキシ- β -(トリフルオロメチル)フェニルアセテート（Jacob III, J. Org. Chem. (1982) 47: 4165）を作製し、2種のアトロブ異性エナンチオマーまたはジアステレオマーの存在について ^1H NMRスペクトルを分析することを伴う。アトロブ異性化合物の安定的なジアステレオマーは、アトロブ異性ナフチル-イソキノリンの分離方法（WO 96/15111）に従って順相および逆相クロマトグラフィーによって分離および単離することができる。方法(3)によって、2種のエナンチオマーのラセミ混合物は、キラル固定相を使用してクロマトグラフィーによって分離することができる（「Chi

ral Liquid Chromatography」(1989)W. J. Lough、編、Chapman and Hall、New York; Okamoto, J. Chromatogr.、(1990)513:375~378)。濃縮または精製されたエナンチオマーは、旋光性および円二色性など不斉炭素原子を有する他のキラル分子を識別するために使用される方法によって識別することができる。

【0112】

生物学的評価

式Iの化合物のPI3キナーゼ活性の活性の決定は、いくつかの直接的および間接的検出方法によって可能である。本明細書に記載されている特定の例示的な化合物を、それらのPI3K結合活性(実施例83)ならびに腫瘍細胞に対するインビトロ活性(実施例84)についてアッセイした。PI3K結合活性の範囲は、1 nM(ナノモル)未満から約10 μM(マイクロモル)であった。特定の例示的な本発明の化合物は、10 nM未満のPI3K結合活性IC₅₀値を有した。特定の発明の化合物は、100 nM未満の腫瘍細胞をベースとする活性のIC₅₀値を有した。

【0113】

式Iの例示的な化合物の細胞毒性または細胞分裂抑制作用は、細胞培養培地中で増殖性哺乳動物腫瘍細胞株を確立し、式Iの化合物を加え、約6時間から約5日の期間、細胞を培養し;細胞生存率を測定するによって測定した(実施例84)。セルベースインビトロアッセイを使用して、生存率、すなわち、増殖(IC₅₀)、細胞傷害性(EC₅₀)、およびアポトーシスの誘導(カスパーゼ活性化)を測定した。

【0114】

式Iの例示的な化合物のインビトロ効力を、Promega Corp.、Madison、WIから市販されている細胞増殖アッセイCell Titer - Glo(登録商標)発光細胞生存率アッセイによって測定した(実施例84)。この均一系アッセイ法は、甲虫類ルシフェラーゼの組換え発現に基づき(US5583024; US5674713; US5700670)、代謝的に活性な細胞の指標である存在するATPの定量化に基づいて培養物中の生細胞の数を決定する(Crouchら(1993)J. Immunol. Meth. 160:81~88; US6602677)。Cell Titer - Glo(登録商標)アッセイを、96または384ウェルフォーマットで行い、自動ハイスループットスクリーニング(HTS)を容易にできるようにした(Creeら(1995)Anticancer Drugs 6:398~404)。均一系アッセイの手順は、単一の試薬(Cell Titer - Glo(登録商標)試薬)を、血清補足培地で培養した細胞に直接添加することを伴う。細胞洗浄、培地の除去および多数のピペット操作ステップは必要ない。このシステムは、試薬を加え混合した後10分で、384ウェルフォーマットにおいて僅か15個の細胞/ウェルを検出する。

【0115】

均一な「添加 - 混合 - 測定」フォーマットは、細胞溶解、および存在するATPの量に比例する発光シグナルの生成をもたらす。ATPの量は、培養物中に存在する細胞数と直接比例する。Cell Titer - Glo(登録商標)アッセイによって、ルシフェラーゼ反応によって生成する「グロー型」発光シグナルが生じ、これは使用する細胞型および培地によって一般に5時間超の半減期を有する。生細胞は、相対発光量(RLU)で示される。基質のカプトムシルシフェリンは、組換えホタルルシフェラーゼによって酸化的に脱カルボキシル化され、ATPがAMPに同時に変換され、光子が発生する。半減期の延長によって、試薬注入器を使用する必要性がなくなり、多数プレートの連続またはバッチ式処理のための柔軟性を実現する。この細胞増殖アッセイは、様々なマルチウェルフォーマット、例えば96または384ウェルフォーマットで 사용할 ことができる。データは、照度計またはCCDカメラ撮像装置によって記録することができる。発光出力は、時間と共に測定した相対発光量(RLU)として示される。

【0116】

式Iの例示的な化合物の抗増殖効果は、PC3、Detroit 562、およびMDAM

10

20

30

40

50

B 3 6 1 . 1 を含めたいくつかの腫瘍細胞系に対する C e l l T i t e r - G l o (登録商標) アッセイ (実施例 8 4) により測定した。試験した化合物について E C ₅₀ 値を確立した。インビトロの細胞効力活性の範囲は、約 1 0 0 n M ~ 約 1 0 μ M であった。

【 0 1 1 7 】

特定の A D M E 特性を、C a c o - 2 透過性 (実施例 8 5) 、肝細胞クリアランス (実施例 8 6) 、シトクロム P 4 5 0 阻害 (実施例 8 7) 、シトクロム P 4 5 0 誘導 (実施例 8 8) 、血漿タンパク質結合 (実施例 8 9) 、および h E R G チャネル遮断 (実施例 9 0) を含めたアッセイによって、特定の例示的な化合物について測定した。

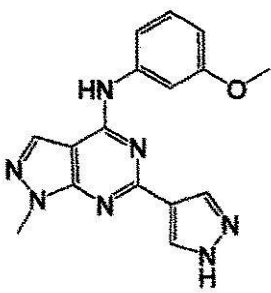
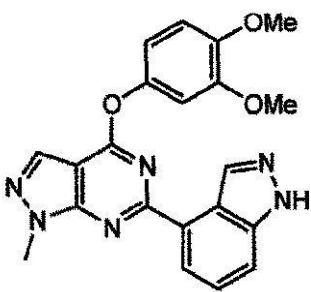
【 0 1 1 8 】

本発明の方法に従い、表 1 の例示的な式 I の化合物番号 1 0 1 ~ 1 8 9 を作製し、特性決定し、P I 3 K 活性について試験したが、これらは以下の構造および対応する名称 (C h e m D r a w U l t r a , V e r s i o n 9 . 0 . 1 , C a m b r i d g e S o f t C o r p . , C a m b r i d g e M A) を有する。

【 0 1 1 9 】

【 表 1 】

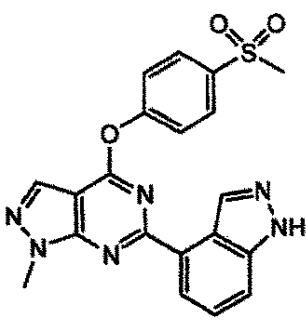
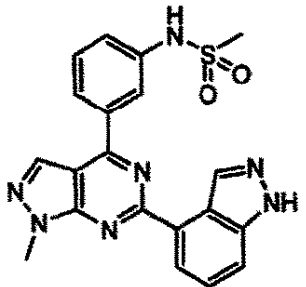
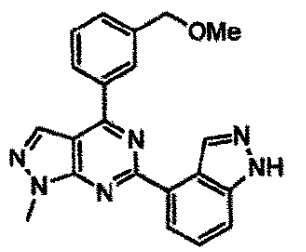
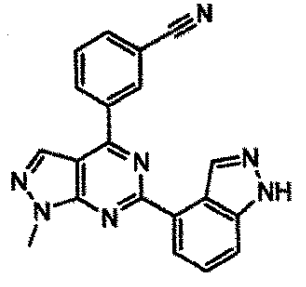
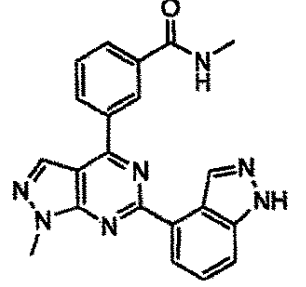
表 1.

番号	構造	名称
101		N-(3-メトキシフェニル)-1-メチル-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン
102		4-(3,4-ジメトキシフェノキシ)-6-(1H-インダゾール-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン

10

20

30

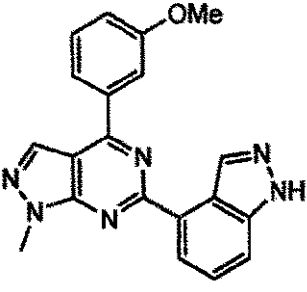
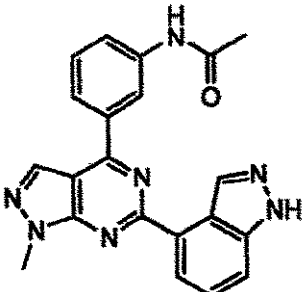
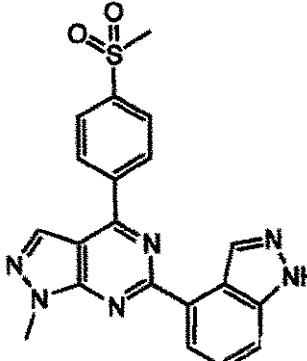
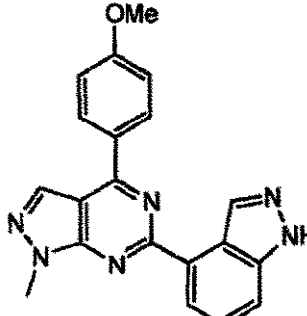
103		6-(1H-インダゾール-4-イル)-1-メチル-4-(4-(メチルスルホニル)フェノキシ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン
104		N-(3-(6-(1H-インダゾール-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)フェニル)メタンサルホンアミド
105		6-(1H-インダゾール-4-イル)-4-(3-(メトキシメチル)フェニル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン
106		3-(6-(1H-インダゾール-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)ベンズニトリル
107		3-(6-(1H-インダゾール-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-N-メチルベンズアミド

10

20

30

40

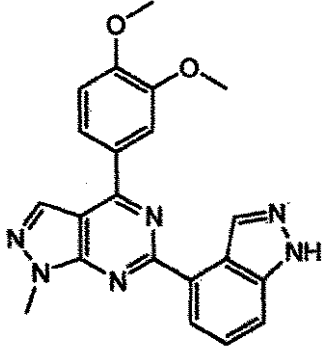
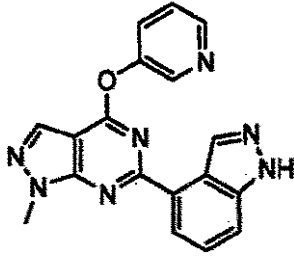
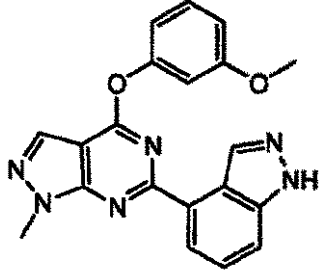
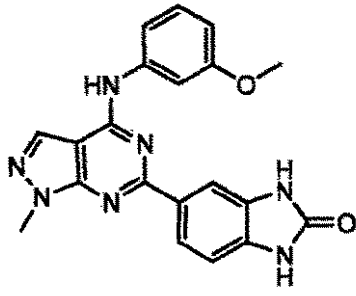
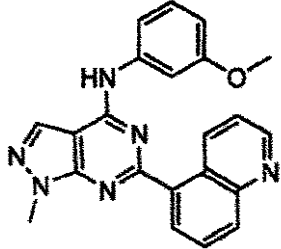
108		6-(1H-インダゾール-4-イル)-4-(3-メトキシフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン
109		N-(3-(6-(1H-インダゾール-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)フェニル)アセトアミド
110		6-(1H-インダゾール-4-イル)-1-メチル-4-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン
111		6-(1H-インダゾール-4-イル)-4-(4-メトキシフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン

10

20

30

40

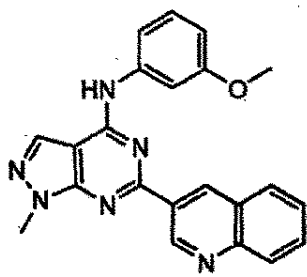
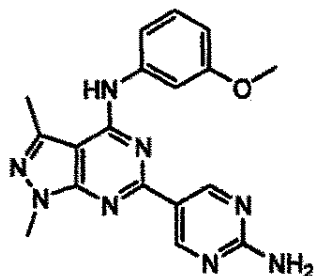
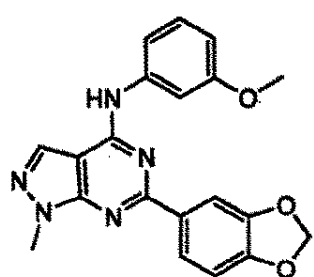
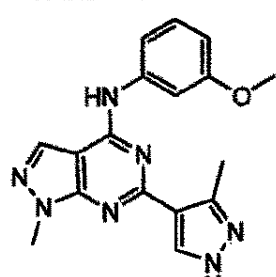
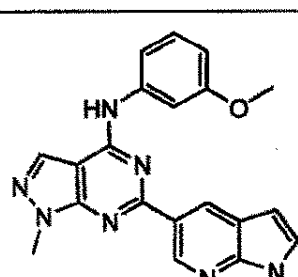
112		4-(3,4-ジメトキシフェニル)-6-(1H-インダゾール-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン
113		6-(1H-インダゾール-4-イル)-1-メチル-4-(ピリジン-3-イルオキシ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン
114		6-(1H-インダゾール-4-イル)-4-(3-メトキシフェノキシ)-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン
115		5-(4-(3-メトキシフェニルアミノ)-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オン
116		N-(3-メトキシフェニル)-1-メチル-6-(キノリン-5-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン

10

20

30

40

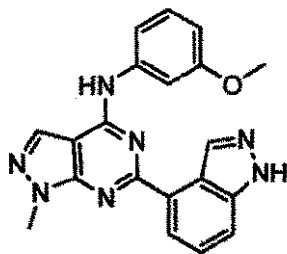
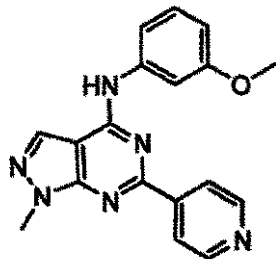
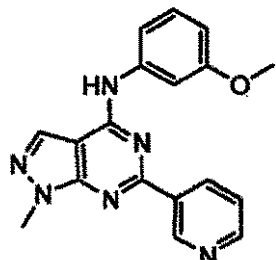
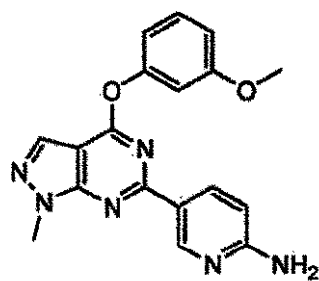
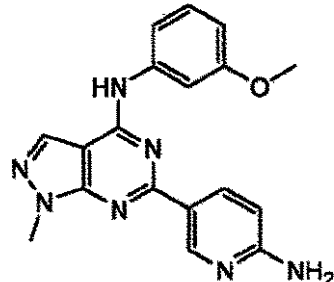
117		N-(3-メトキシフェニル)-1-メチル-6-(キノリン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン
118		6-(2-アミノピリミジン-5-イル)-N-(3-メトキシフェニル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン
119		6-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-N-(3-メトキシフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン
120		N-(3-メトキシフェニル)-1-メチル-6-(3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン
121		N-(3-メトキシフェニル)-1-メチル-6-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン

10

20

30

40

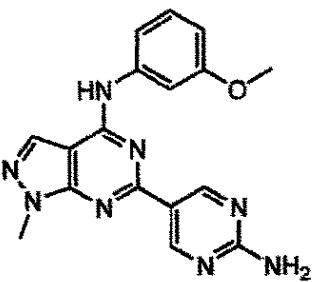
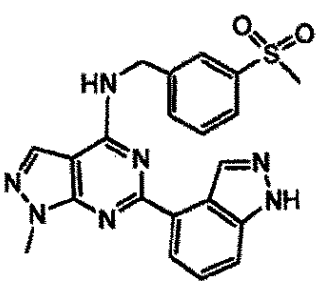
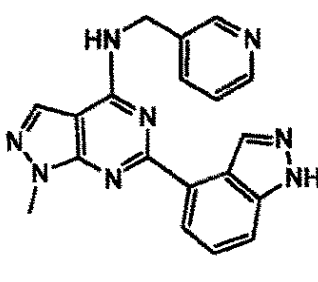
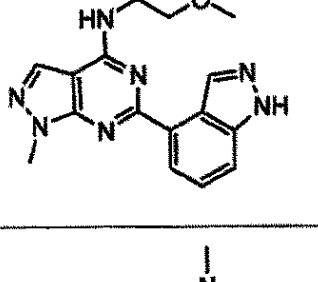
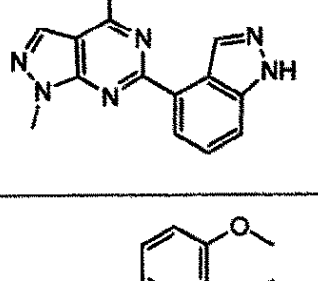
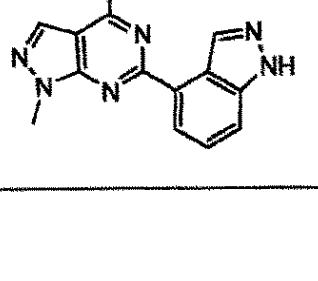
122		6-(1H-インダゾール-4-イル)-N-(3-メトキシフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン
123		N-(3-メトキシフェニル)-1-メチル-6-(ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン
124		N-(3-メトキシフェニル)-1-メチル-6-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン
125		5-(4-(3-メトキシフェノキシ)-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)ピリジン-2-アミン
126		6-(6-アミノピリジン-3-イル)-N-(3-メトキシフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン

10

20

30

40

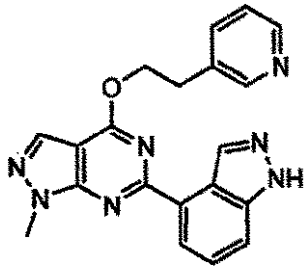
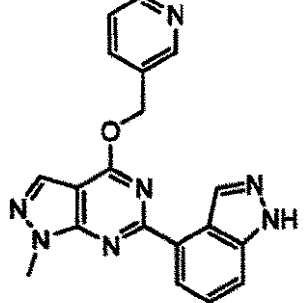
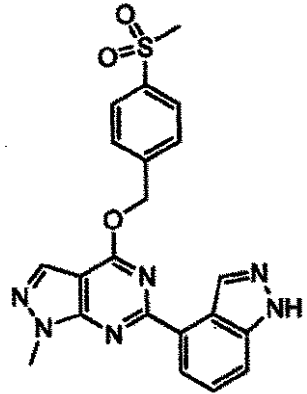
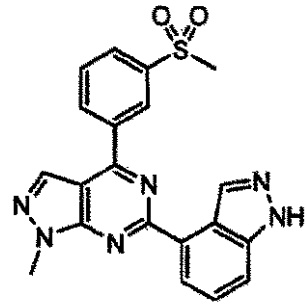
127		6-(2-アミノピリミジン-5-イル)-N-(3-メトキシフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン
128		6-(1H-インダゾール-4-イル)-1-メチル-N-(3-(メチルスルホニル)ベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン
129		6-(1H-インダゾール-4-イル)-1-メチル-N-(ピリジン-3-イルメチル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン
130		6-(1H-インダゾール-4-イル)-1-メチル-N-(2-メトキシエチル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン
131		N1-(6-(1H-インダゾール-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-N1,N2,N2-トリメチルエタン-1,2-ジアミン
132		N-(3,4-ジメトキシフェニル)-6-(1H-インダゾール-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン

10

20

30

40

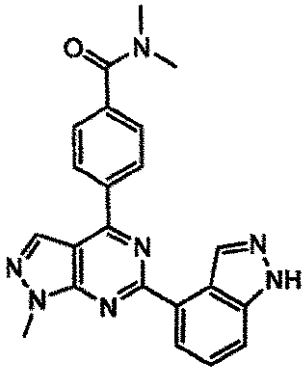
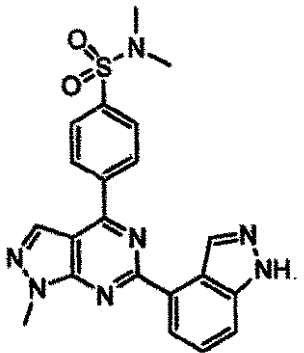
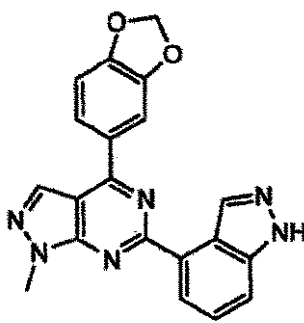
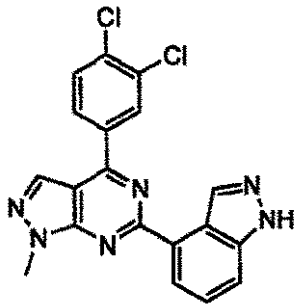
133		6-(1H-インダゾール-4-イル)-1-メチル-4-(2-(ピリジン-3-イル)エトキシ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン
134		6-(1H-インダゾール-4-イル)-1-メチル-4-(ピリジン-3-イルメトキシ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン
135		6-(1H-インダゾール-4-イル)-1-メチル-4-(4-(メチルスルホニル)ベンジルオキシ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン
136		6-(1H-インダゾール-4-イル)-1-メチル-4-(3-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン

10

20

30

40

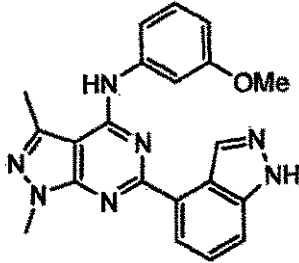
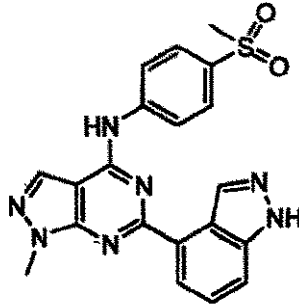
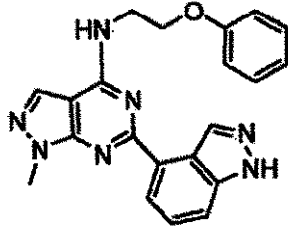
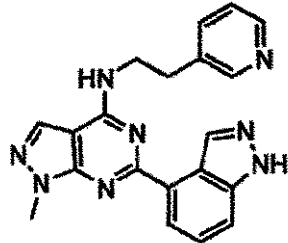
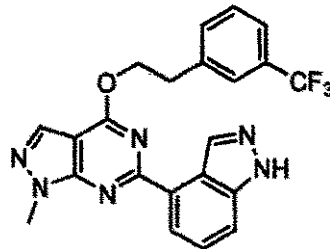
137		4-(6-(1H-インダゾール-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド
138		4-(6-(1H-インダゾール-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド
139		4-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)-6-(1H-インダゾール-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン
140		4-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(1H-インダゾール-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン

10

20

30

40

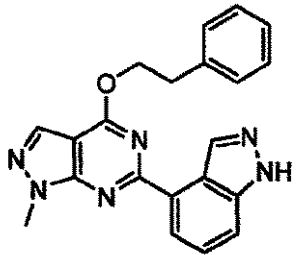
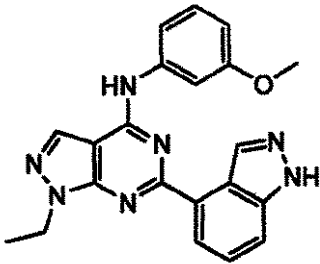
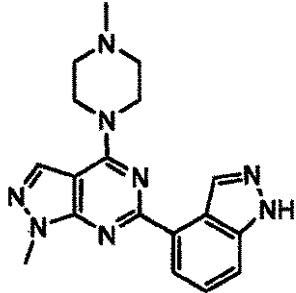
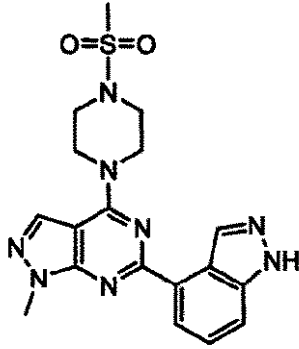
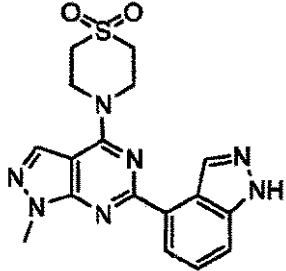
141		6-(1H-インダゾール-4-イル)-N-(3-メトキシフェニル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン
142		6-(1H-インダゾール-4-イル)-1-メチル-N-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン
143		6-(1H-インダゾール-4-イル)-1-メチル-N-(2-フェノキシエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン
144		6-(1H-インダゾール-4-イル)-1-メチル-N-(2-(ピリジン-3-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン
145		6-(1H-インダゾール-4-イル)-1-メチル-4-(3-(トリフルオロメチル)フェネトキシ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン

10

20

30

40

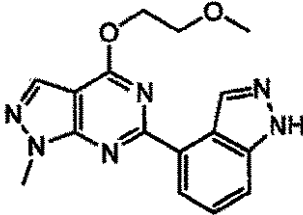
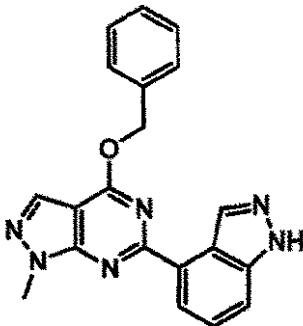
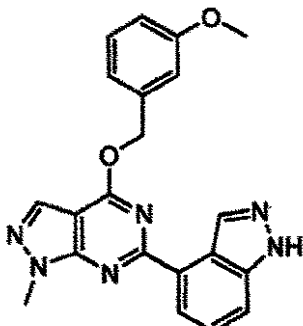
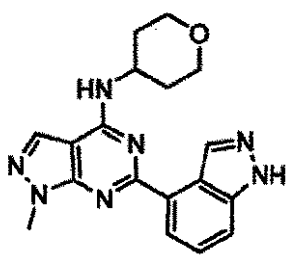
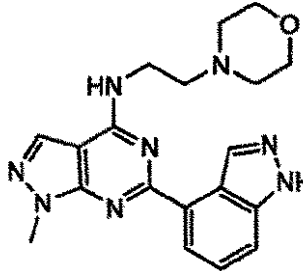
146		6-(1H-インダゾール-4-イル)-1-メチル-4-フェネトキシ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン
147		1-エチル-6-(1H-インダゾール-4-イル)-N-(3-メトキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン
148		6-(1H-インダゾール-4-イル)-1-メチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン
149		6-(1H-インダゾール-4-イル)-1-メチル-4-(4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン
150		4-(6-(1H-インダゾール-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-S-ジオキソチオモルホリン

10

20

30

40

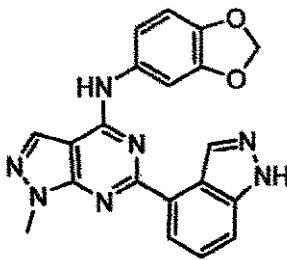
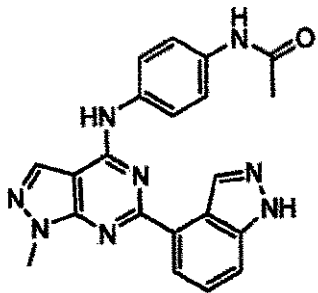
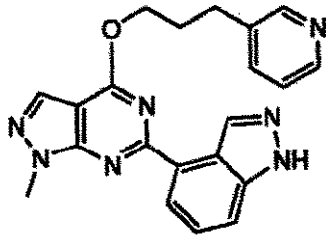
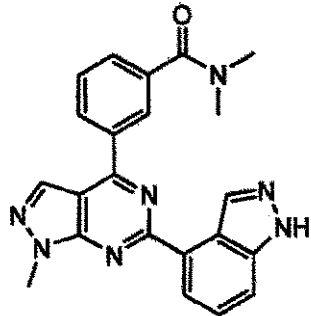
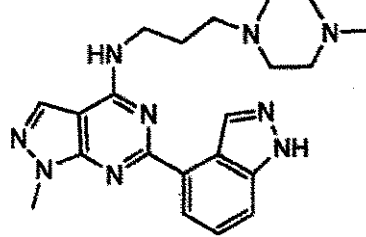
151		6-(1H-インダゾール-4-イル)-4-(2-メトキシエトキシ)-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン
152		4-(ベンジルオキシ)-6-(1H-インダゾール-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン
153		6-(1H-インダゾール-4-イル)-4-(3-メトキシベンジルオキシ)-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン
154		6-(1H-インダゾール-4-イル)-1-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン
155		6-(1H-インダゾール-4-イル)-1-メチル-N-(2-モルホリノエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン

10

20

30

40

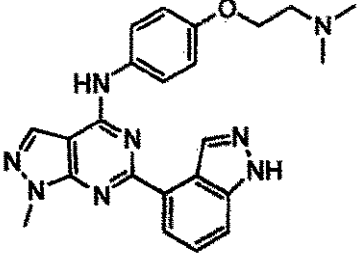
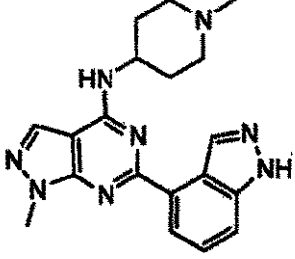
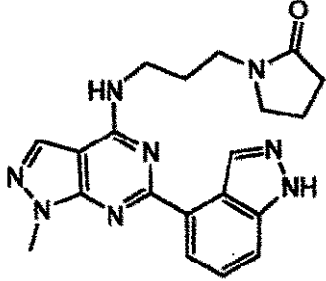
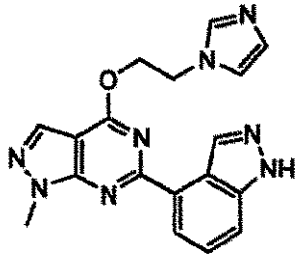
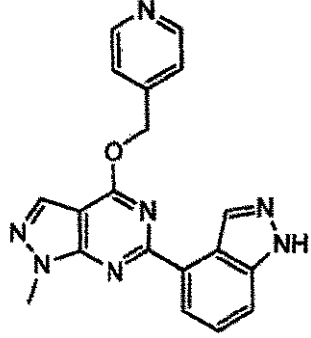
156		N-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)-6-(1H-インダゾール-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン
157		N-(4-(6-(1H-インダゾール-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)アセトアミド
158		6-(1H-インダゾール-4-イル)-1-メチル-4-(3-(ピリジン-3-イル)プロポキシ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン
159		3-(6-(1H-インダゾール-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド
160		6-(1H-インダゾール-4-イル)-1-メチル-N-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン

10

20

30

40

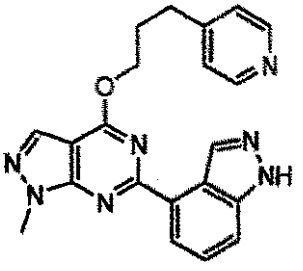
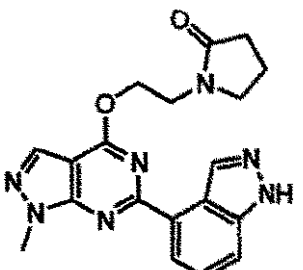
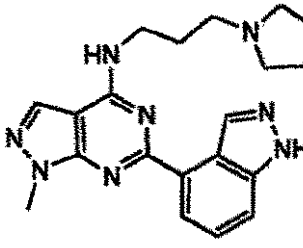
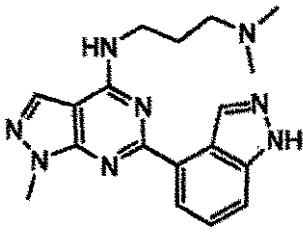
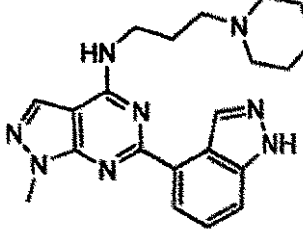
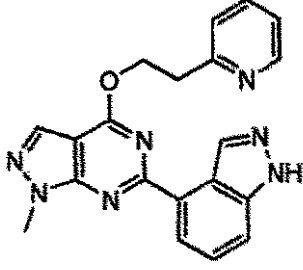
161		N-(4-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)フェニル)-6-(1H-インダゾール-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン
162		6-(1H-インダゾール-4-イル)-1-メチル-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン
163		1-(3-(6-(1H-インダゾール-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イルアミノ)プロピル)ピロリジン-2-オン
164		4-(2-(1H-イミダゾール-1-イル)エトキシ)-6-(1H-インダゾール-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン
165		6-(1H-インダゾール-4-イル)-1-メチル-4-(ピリジン-4-イルメトキシ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン

10

20

30

40

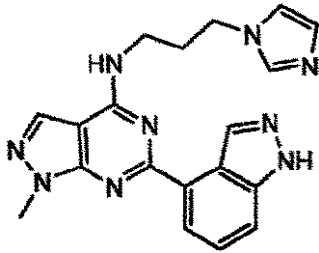
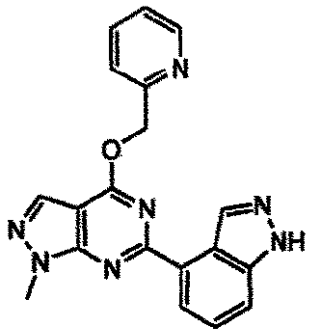
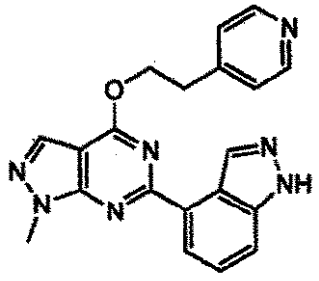
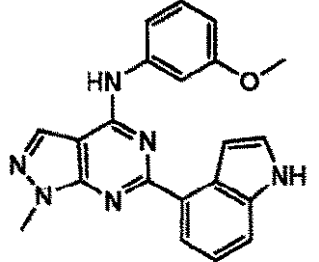
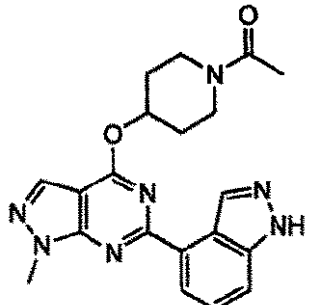
166		6-(1H-インダゾール-4-イル)-1-メチル-4-(3-(ピリジン-4-イル)プロポキシ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン
167		1-(2-(6-(1H-インダゾール-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イルオキシ)エチル)ピロリジン-2-オン
168		6-(1H-インダゾール-4-イル)-1-メチル-N-(3-(ピロリジン-1-イル)プロピル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン
169		N1-(6-(1H-インダゾール-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-N3,N3-ジメチルプロパン-1,3-ジアミン
170		6-(1H-インダゾール-4-イル)-1-メチル-N-(3-モルホリノプロピル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン
171		6-(1H-インダゾール-4-イル)-1-メチル-4-(2-(ピリジン-2-イル)エトキシ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン

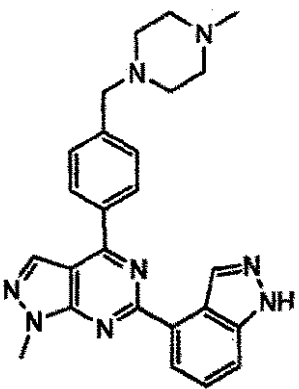
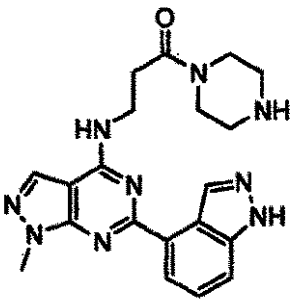
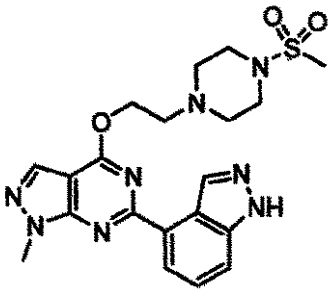
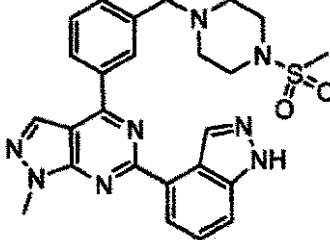
10

20

30

40

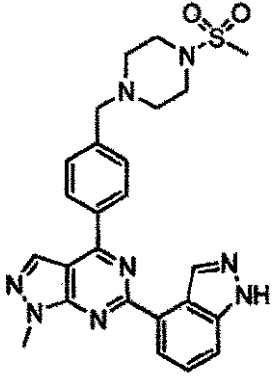
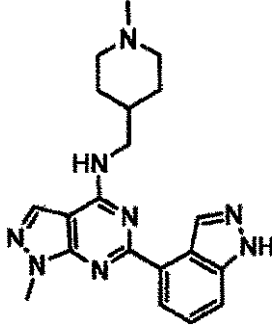
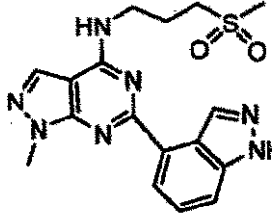
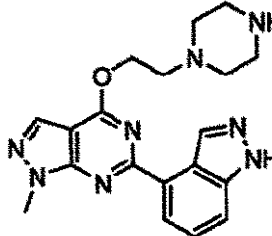
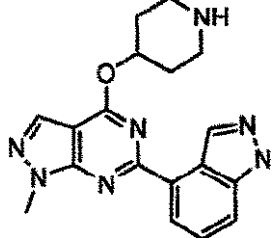
172		N-(3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロピル)-6-(1H-インダゾール-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン	
173		6-(1H-インダゾール-4-イル)-1-メチル-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン	10
174		6-(1H-インダゾール-4-イル)-1-メチル-4-(2-(ピリジン-4-イル)エトキシ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン	20
175		6-(1H-インドール-4-イル)-N-(3-メトキシフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン	30
176		1-(4-(6-(1H-インダゾール-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イルオキシ)ピペリジン-1-イル)エタノン	40

177		6-(1H-インダゾール-4-イル)-1-メチル-4-(4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン
178		3-(6-(1H-インダゾール-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イルアミノ)-1-(ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン
179		6-(1H-インダゾール-4-イル)-1-メチル-4-(2-(4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)エトキシ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン
180		6-(1H-インダゾール-4-イル)-1-メチル-4-(3-((4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン

10

20

30

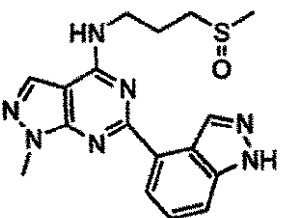
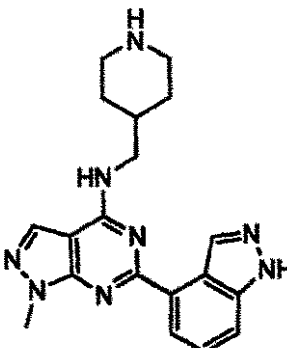
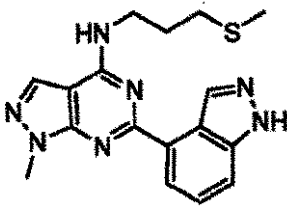
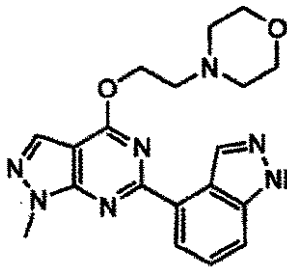
181		6-(1H-インダゾール-4-イル)-1-メチル-4-(4-((4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン
182		6-(1H-インダゾール-4-イル)-1-メチル-N-((1-メチルピペリジン-4-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン
183		6-(1H-インダゾール-4-イル)-1-メチル-N-(3-(メチルスルホニル)プロピル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン
184		6-(1H-インダゾール-4-イル)-1-メチル-4-(2-(ピペラジン-1-イル)エトキシ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン
185		6-(1H-インダゾール-4-イル)-1-メチル-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン

10

20

30

40

186		6-(1H-インダゾール-4-イル)-1-メチル-N-(3-(メチルスルフィニル)プロピル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン
187		6-(1H-インダゾール-4-イル)-1-メチル-N-(ピペリジン-4-イルメチル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン
188		6-(1H-インダゾール-4-イル)-1-メチル-N-(3-(メチルチオ)プロピル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン
189		4-(2-(6-(1H-インダゾール-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イルオキシ)エチル)モルホリン

【0120】

式Iの化合物の投与

本発明の化合物は、治療される状態に適した任意の経路によって投与し得る。適切な経路には、経口、非経口（皮下、筋内、静脈内、動脈内、皮内、くも膜下腔内および硬膜外を含めた）、経皮、直腸、経鼻、局所（口腔および舌下を含めた）、腔、腹腔内、肺内および鼻腔内が挙げられる。局所免疫抑制治療のために、化合物は、灌流またはさもなければ移植前に移植片を阻害剤と接触させることを含めて、病巣内投与によって投与し得る。好ましい経路は、例えばレシピエントの状態によって変化し得ることを理解されたい。化合物を経口投与する場合、薬学的に許容される担体または賦形剤と共に、丸剤、カプセル剤、錠剤などとして製剤し得る。化合物を非経口的に投与する場合、下記で詳述するように、薬学的に許容される非経口ビヒクルと共に、および単位用量の注射剤形中で製剤し得る。

【0121】

ヒト患者を治療する用量は、式Iの化合物約10mg～約1000mgの範囲であり得る。典型的な用量は、化合物約100mg～約300mgであり得る。用量は、特定化合物の吸収、分布、代謝、および排泄を含めた薬物動態および薬力学的特性によって、1日

10

20

30

40

50

1回(QD)、1日2回(BID)、またはさらに頻繁に投与し得る。さらに毒性要因は、投与量および投与計画に影響を与え得る。経口投与する場合、丸剤、カプセル剤、または錠剤は、特定の期間に、1日1回またはより少なく摂取してもよい。投与計画は、数サイクルの治療で繰り返してもよい。

【0122】

式Iの化合物による治療方法

本発明の化合物は、それだけに限らないが、脂質キナーゼ、例えば、PI3キナーゼの過剰発現によって特徴付けられるものを含めた高増殖性の疾患、状態および/または障害の治療に有用である。したがって、本発明の他の態様は、PI3を含めた脂質キナーゼを阻害することによって治療または予防することができる疾患または状態の治療または予防方法を含む。一実施形態では、この方法は、それを必要としている哺乳動物に治療有効量の式Iの化合物、またはその立体異性体、幾何異性体、互変異性体、もしくは薬学的に許容される塩を投与するステップを含む。一実施形態では、ヒト患者は、式Iの化合物、および薬学的に許容される担体、補助剤、またはビヒクルで治療され、前記式Iの化合物は、PI3キナーゼ活性を検出可能な程度に阻害する量で存在する。

【0123】

本発明の方法によって治療することができる癌には、それだけに限らないが、乳房癌、卵巣癌、子宮頸部癌、前立腺癌、睾丸癌、尿生殖路癌、食道癌、喉頭癌、神経膠芽腫、神経芽細胞腫、胃癌、皮膚癌、角化棘細胞腫、肺癌、扁平上皮癌、大細胞癌、非小細胞肺癌(NSCLC)、小細胞癌、肺腺癌、骨癌、結腸癌、腺腫、膵臓癌、腺癌、甲状腺癌、濾胞腺癌、未分化癌、乳頭状癌、精上皮腫、黒色腫、肉腫、膀胱癌、肝癌および胆汁道癌、腎臓癌、骨髓障害、リンパ障害、毛様細胞、口腔および咽頭(口部)の癌、唇癌、舌癌、口腔癌、咽頭癌、小腸癌、結腸-直腸癌、大腸癌、直腸癌、脳腫瘍および中枢神経系癌、ホジキン病および白血病が挙げられる。

【0124】

本発明の他の態様は、本明細書に記載されている疾患または状態に罹患している哺乳動物、例えば、ヒトにおいて、このような疾患または状態の治療に使用するための本発明の化合物を提供する。このような障害に罹患している哺乳動物、例えばヒトなどの温血動物において、本明細書に記載されている疾患および状態を治療するための医薬の調製における本発明の化合物の使用もまた提供する。

【0125】

医薬製剤

ヒトを含めた哺乳動物の(予防的治療を含めた)治療上の処置のために本発明の化合物を使用するために、それは通常、標準的な薬務に従って医薬組成物として製剤される。本発明のこの態様によると、薬学的に許容される希釈剤または担体と合わせて本発明の化合物を含む医薬組成物を提供する。

【0126】

典型的な製剤は、本発明の化合物と、担体、希釈剤または賦形剤とを混合することによって調製される。適切な担体、希釈剤および賦形剤は当業者には周知であり、炭水化物、ワックス、水溶性および/または膨潤性ポリマー、親水性または疎水性材料、ゼラチン、油、溶媒、水などの材料が挙げられる。使用される特定の担体、希釈剤または賦形剤は、本発明の化合物が適用される手段および目的によって決まる。溶媒は、哺乳動物に投与するのに、当業者に安全と認められる(GRAS)溶媒に基づいて一般に選択される。一般に、安全な溶媒は、水中で可溶性または混和性の、水および他の無毒性溶媒などの無毒性水性溶媒である。適切な水性溶媒には、水、エタノール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール(例えば、PEG400、PEG300)など、およびこれらの混合物が挙げられる。製剤にはまた、薬物(すなわち、本発明の化合物またはその医薬組成物)の洗練された提示または医薬品(すなわち、医薬)の製造における補助を提供するために、1種または複数の緩衝液、安定化剤、界面活性剤、湿潤剤、滑沢剤、乳化剤、懸濁化剤、保存剤、抗酸化剤、不透明化剤、流動促進剤、加工助剤、着色剤、甘味料、香料剤、香

味剤および他の公知の添加剤を含み得る。

【0127】

製剤は、従来の溶解および混合手順を使用して調製し得る。例えば、原薬（すなわち、本発明の化合物または化合物の安定化した形態（例えば、シクロデキストリン誘導体との複合体または他の公知の複合体形成剤）は、上記の賦形剤の1種または複数の存在下で適切な溶媒に溶解する。本発明の化合物は典型的には、医薬品剤形に製剤され、薬物の容易に制御可能な投与量を実現し、処方された投与計画による患者の薬剤服用順守を可能にする。

【0128】

使用のための医薬組成物（または製剤）は、薬物投与のために使用される方法によって、種々の方法で包装し得る。一般に、分配のための物品には、その中に適切な形態の医薬製剤が入られる容器が含まれる。適切な容器は当業者には周知であり、ビン（プラスチックおよびガラス）、小容器、アンプル、プラスチック袋、金属円筒などの材料が含まれる。容器はまた、パッケージの内容への不注意なアクセスを防止するためのいたずら防止の集合体を含み得る。さらに、容器は、その上に容器の内容を記載するラベルを有する。ラベルはまた、適切な警告を含んでもよい。

【0129】

本発明の化合物の医薬製剤は、投与の様々な経路およびタイプのために調製し得る。例えば、所望の程度の純度を有する式I化合物は、凍結乾燥した製剤、粉碎した粉末、または水溶液の形態で、薬学的に許容される希釈剤、担体、賦形剤または安定剤と任意選択で混合し得る（Remington's Pharmaceutical Science（1980）、第16版、Osol, A.編）。製剤は、周囲温度にて適切なpHで所望の程度の純度で、生理学的に許容できる担体、すなわち、用いられる投与量および濃度でレシピエントにとって無毒性の担体と混合することによって行い得る。製剤のpHは、主として化合物の特定の使用および濃度に依存するが、約3から約8の範囲となり得る。pH5でのアセテート緩衝液中での製剤が、適切な実施形態である。

【0130】

本明細書における使用のための本発明の化合物は、好ましくは無菌である。特に、インビボ投与のために使用される製剤は、無菌でなくてはならない。このような滅菌は、滅菌濾過膜を通す濾過によって容易に達成される。

【0131】

化合物は、通常、固体組成物、凍結乾燥した製剤として、または水溶液として保存することができる。

【0132】

本発明の医薬組成物は、適切な医療行為と一致した様式で、すなわち量、濃度、計画、治療単位、ピヒクルおよび投与経路で、製剤化、服用および投与される。これに関連した考慮の因子としては、治療されている特定の障害、治療されている特定の哺乳動物、患者一人一人の病態、障害の原因、薬剤送達部位、投与方法、投与計画、および医師に公知のその他の因子が挙げられる。投与される化合物の「治療有効量」は、そのような考慮点により左右され、凝固因子媒介障害を予防、改善、または治療するための必要最小量である。そのような量は、好ましくは、宿主に対し毒性を有する、または宿主をより出血を起こしやすくする量より低い。

【0133】

一般の提案として、非経口で投与する阻害剤の当初の服用量当たりの医薬有効量は、約0.01~1000mg/kgの範囲、すなわち1日当たり患者の体重1kg当たり約0.1~20mg、使用する化合物の典型的な当初の範囲は0.3~15mg/kg/日であろう。

【0134】

許容される希釈剤、担体、賦形剤および安定剤は、用いる投与量および濃度でレシピエントにとって無毒性であり、（リン酸、クエン酸および他の有機酸などの）緩衝液；アス

10

20

30

40

50

コルビン酸およびメチオニンを含めた抗酸化剤；保存剤（塩化オクタデシルジメチルベンジルアンモニウム；塩化ヘキサメトニウム；塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム；フェノール、ブチルまたはベンジルアルコール；アルキルパラベン（メチルまたはプロピルパラベンなど）；カテコール；レソルシノール；シクロヘキサノール；3-ペンタノール；およびm-クレゾールなど）；低分子量（約10残基未満）ポリペプチド；タンパク質（血清アルブミン、ゼラチン、または免疫グロブリンなど）；親水性ポリマー（ポリビニルピロリドンなど）；アミノ酸（グリシン、グルタミン、アスパラギン、ヒスチジン、アルギニン、またはリシンなど）；グルコース、マンノース、またはデキストリンを含めた単糖類、二糖類および他の炭水化物；キレート剤（EDTAなど）；糖類（スクロース、マンニトール、トレハロースまたはソルビトールなど）；塩形成対イオン（ナトリウムなど）；金属錯体（例えば、Zn-タンパク質複合体）；および/または非イオン性界面活性剤（TWEEN（商標）、PLURONICS（商標）またはポリエチレングリコール（PEG）など）が挙げられる。活性医薬成分はまた、例えば、コアセルベーション技術によって、または界面重合によって調製したマイクロカプセル、例えば、各々、コロイド薬物送達システム（例えば、リポソーム、アルブミンミクロスフィア、マイクロエマルジョン、ナノ粒子およびナノカプセル）中、またはマクロエマルジョン中のヒドロキシメチルセルロースまたはゼラチンマイクロカプセルおよびポリ-（メチルメタクリレート）マイクロカプセル中に封入し得る。このような技術は、Remington's Pharmaceutical Sciences、第16版、Osol, A. 編（1980）に開示されている。

10

20

【0135】

式Iの化合物の持続放出調製品を調製してもよい。持続放出調製品の適切な例には、式Iの化合物を含有する固体疎水性ポリマーの半透性マトリックスが含まれ、マトリックスは、造形物品の形態、例えば、フィルム、またはマイクロカプセルである。持続放出マトリックスの例には、ポリエステル、ヒドロゲル（例えば、ポリ（2-ヒドロキシエチルメタクリレート）、またはポリ（ビニルアルコール））、ポリラクチド（米国特許第3773919号）、L-グルタミン酸と-D-エチル-L-グルタメートとのコポリマー、非分解性エチレン-酢酸ビニル、LUPRON DEPOT（商標）などの分解性乳酸-グリコール酸コポリマー（乳酸-グリコール酸コポリマーおよび酢酸ロイプロリドからなる注射用ミクロスフィア）、およびポリ-D（-）3-ヒドロキシ酪酸が含まれる。

30

【0136】

製剤は、本明細書に詳述される投与経路に適したものを含む。製剤は、好都合にも単位投薬形態であってもよく、また製薬分野において周知の方法のいずれかによって調製され得る。技術および製剤は、一般に、Remington's Pharmaceutical Sciences（Mack Publishing Co., Easton, PA）に見出される。そのような方法は、活性成分を、1種または複数の副成分を構成する担体と会合させるステップを含む。一般に、製剤は、活性成分を、液体担体もしくは微粉化固体担体またはその両方と均一かつ密に会合させ、次いで、必要に応じて生成物を成形することによって調製される。

40

【0137】

経口投与に適した式Iの化合物の製剤は、各々所定の量の式Iの化合物を含有する丸剤、カプセル剤、カシェ剤または錠剤などの個別単位として調製し得る。

【0138】

圧縮錠剤は、適切な機械中で粉末または顆粒などの易流動性形態の活性成分を圧縮し、結合剤、滑沢剤、不活性希釈剤、保存剤、表面活性剤または分散剤と任意選択で混合することによって調製し得る。成形錠剤は、適切な機械中で不活性な液体希釈剤で湿らせた粉末の活性成分の混合物を成形することによって作製し得る。錠剤は、任意選択でコーティングまたは刻み目を付けてもよく、活性成分のそこからの持続放出または制御放出を実現するために任意選択で製剤される。

【0139】

50

錠剤、トローチ剤、ロゼンジ、水性もしくは油懸濁液、分散性散剤もしくは顆粒剤、乳剤、硬質もしくは軟質カプセル剤、例えば、ゼラチンカプセル剤、シロップ剤、またはエリキシル剤を、経口使用のために調製してもよい。経口用である式Ⅰの化合物の製剤は、医薬組成物のメーカーの技術分野で公知の方法によって調製してもよく、このような組成物は、口当たりがよい調製品を調製するための甘味剤、香味剤、着色剤および保存料を含めた１種または複数の薬剤を含有してもよい。錠剤の製造に適した無毒性の薬学的に許容される賦形剤と混合した活性成分を含有する錠剤が許容される。これらの賦形剤は、例えば、不活性希釈剤（炭酸カルシウムもしくは炭酸ナトリウム、ラクトース、カルシウムまたはリン酸ナトリウムなど）；造粒剤および崩壊剤（トウモロコシデンプン、またはアルギン酸など）；結合剤（デンプン、ゼラチンまたはアカシアなど）；および滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸またはタルクなど）でよい。錠剤はコーティングされていなくてもよく、またはマイクロカプセル化を含めた公知の技術によってコーティングされて、消化管内での崩壊および吸着を遅らせ、それによってより長期間に亘る持続性の作用を実現してもよい。例えば、時間遅延材料（モノステアリン酸グリセリルまたはジステアリン酸グリセリル単独またはワックスと合わせたものなど）を用いてもよい。

10

【 0 1 4 0 】

目または他の外部組織、例えば、口および皮膚の治療のために、製剤は好ましくは、活性成分（複数可）を例えば 0 . 0 7 5 ~ 2 0 % w / w の量で含有する局所軟膏またはクリーム剤として施用される。軟膏に製剤された場合、活性成分はパラフィン性または水混和性の軟膏基剤と共に用いてもよい。代わりに、活性成分は、水中油型クリーム基剤と共に

20

【 0 1 4 1 】

所望ならば、クリーム基剤の水相は、多価アルコール、すなわち、２個以上のヒドロキシル基を有するアルコール（プロピレングリコール、ブタン 1 , 3 - ジオール、マンニトール、ソルビトール、グリセロールおよびポリエチレングリコール（ P E G 4 0 0 を含めた）、ならびにこれらの混合物など）を含み得る。局所製剤は、皮膚または他の患部領域を通る活性成分の吸収または浸透を増強する化合物を望ましくは含み得る。このような皮膚浸透増強剤の例には、ジメチルスルホキシドおよび関連する類似体が挙げられる。

【 0 1 4 2 】

本発明の乳剤の油性相は、公知の成分から公知の態様で構成し得る。この相は乳化剤のみを含み得るが、それは望ましくは、脂肪もしくは油と、または脂肪および油の両方と少なくとも１種の乳化剤の混合物を含む。好ましくは、親水性乳化剤は、安定剤として作用する親油性乳化剤と一緒に含まれる。油および脂肪の両方を含めることもまた好ましい。一緒になって、安定剤（複数可）を有するまたは有さない乳化剤（複数可）は、いわゆる乳化ワックスを構成し、ワックスは油脂と一緒に、クリーム製剤の油性分散相を形成するいわゆる乳化軟膏基剤を構成する。本発明の製剤における使用に適した乳化剤および乳化安定剤には、T w e e n（登録商標）6 0、S p a n（登録商標）8 0、セトステアリルアルコール、ベンジルアルコール、ミリスチルアルコール、モノステアリン酸グリセリルおよび라우リル硫酸ナトリウムが挙げられる。

30

【 0 1 4 3 】

式Ⅰの化合物の水性懸濁液は、水性懸濁液の製造に適した賦形剤と混合した活性材料を含有する。このような賦形剤には、懸濁化剤（カルボキシメチルセルロースナトリウム、クロスカルメロース、ポビドン、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントガムおよびアラビアゴムなど）、ならびに分散剤または湿潤剤（天然リン脂質（例えば、レシチン）、アルキレンオキシドと脂肪酸との縮合生成物（例えば、ステアリン酸ポリオキシエチレン）、エチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールとの縮合生成物（例えば、ヘプタデカエチレンオキシセタノール）、エチレンオキシドと脂肪酸および無水ヘキシトール由来の部分エステルとの縮合生成物（例えば、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン）など）が挙げられる。水性懸濁液はまた、１種または複数の保存剤（エチルまたは n - プロピル p - ヒ

40

50

ドロキシベンゾエートなど)、1種または複数の着色剤、1種または複数の香味剤、および1種または複数の甘味剤(スクロースまたはサッカリンなど)を含有し得る。

【0144】

式Iの化合物の医薬組成物は、無菌注射用水性または油性懸濁剤などの無菌注射用調製品の形態でよい。この懸濁剤は、上記のそれらの適切な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤を使用して公知の技術によって製剤し得る。無菌注射用調製品はまた、1,3-ブタンジオール中の溶液などの無毒性の非経口的に許容される希釈剤もしくは溶媒中の、または凍結乾燥した粉末として調製した無菌注射用溶液剤または懸濁剤でよい。用いてもよい許容されるビヒクルおよび溶媒の中に、水、リンゲル液および等張食塩液がある。さらに、無菌不揮発性油は、溶媒または懸濁媒として通常用いてもよい。この目的のために、合成モノまたはジグリセリドを含めて任意の無菌性不揮発性油を用いてもよい。さらに、オレイン酸などの脂肪酸は同様に、注射剤の調製において使用し得る。

10

【0145】

単一の剤形を生じさせるために担体材料と合わせ得る活性成分の量は、治療されるホストおよび特定の投与方法によって変化するであろう。例えば、ヒトへの経口投与用の持続放出製剤は、全組成物の約5~約95%(重量:重量)で変化し得る適切で好都合な量の担体材料と配合された約1~1000mgの活性材料を含有し得る。医薬組成物は、投与のために容易に測定可能な量を提供するために調製することができる。例えば、静脈内注入用の水溶液は、約30mL/時間の速度の適切な容量の注入が起こり得るように、溶液1ミリリットル毎に約3~500μgの活性成分を含有し得る。

20

【0146】

非経口投与に適切な製剤には、水性および非水性の無菌注射液(抗酸化剤、緩衝液、制菌剤および製剤を意図するレシピエントの血液と等張にさせる溶質を含有し得る);ならびに水性および非水性の無菌懸濁剤(懸濁化剤および増粘剤を含み得る)が挙げられる。

【0147】

目への局所投与に適した製剤にはまた、活性成分が、適切な担体、特に活性成分のための水性溶媒に溶解または懸濁した、点眼薬が含まれる。活性成分は、好ましくはこのような製剤中に約0.5~20%w/w、例えば約0.5~10%w/w、例えば約1.5%w/wの濃度で存在する。

【0148】

30

口腔内の局所投与に適した製剤には、香味を付けた基剤、通常スクロースおよびアカシアまたはトラガカント中に活性成分を含むロゼンジ;ゼラチンおよびグリセリン、またはスクロースおよびアカシアなどの不活性な基剤中に活性成分を含む香錠;ならびに適切な液体担体中に活性成分を含む口内洗浄剤が含まれる。

【0149】

直腸投与のための製剤は、例えば、カカオバターまたはサリチレートを含む適切な基材を有する坐薬として提示し得る。

【0150】

肺内または経鼻投与に適した製剤は、例えば0.1~500ミクロンの範囲の粒径(0.5ミクロン、1ミクロン、30ミクロン、35ミクロンなどのミクロン単位で、0.1ミクロン~500ミクロンの範囲の粒径を含めた)を有し、肺胞嚢に達するように鼻腔を通る急速な吸入によってまたは口を通る吸入によって投与する。適切な製剤には、活性成分の水性または油性溶液が含まれる。エアロゾルまたは乾燥粉末による投与に適した製剤は、従来の方法に従って調製してもよく、下記で説明するような障害の治療または予防においてこれまで使用された化合物などの他の治療剤と共に送達してもよい。

40

【0151】

膣投与に適した製剤は、活性成分に加えて当技術分野において適切であるとして公知のものなどの担体を含有する、ペッサリー、タンポン、クリーム剤、ゲル剤、ペースト剤、フォーム剤またはスプレー製剤として提示し得る。

【0152】

50

製剤は、単位用量または複数用量の容器、例えば密封したアンプルおよびバイアルに詰めてもよく、注射のために使用の直前に無菌液体担体、例えば水を添加することのみを必要とするフリーズドライ（凍結乾燥）した状態で保存してもよい。即時調合注射液および懸濁液は、上記のものなどの無菌粉末、顆粒および錠剤から調製される。好ましい単位製剤は、活性成分の、本明細書における上記のような１日用量もしくは単位１日部分用量、またはその適切な画分を含有するものである。

【 0 1 5 3 】

本発明は、したがって獣医学的担体と一緒に、上記で定義したような少なくとも１種の活性成分を含む獣医学的組成物をさらに提供する。獣医学的担体は、組成物を投与する目的のために有用な材料であり、その他の場合は不活性もしくは獣医学的技術分野において許容される固体、液体または気体材料でよく、活性成分と適合する。これらの獣医学的組成物は、非経口、経口でまたは任意の他の所望の経路によって投与し得る。

【 0 1 5 4 】

併用療法

式Ⅰの化合物は、単独で、または高増殖性障害（例えば、癌）などの本明細書に記載されている疾患または障害を治療するための他の治療剤と組み合わせて用いてもよい。特定の実施形態では、式Ⅰの化合物を、医薬品の組合せ製剤、または併用療法としての投与計画において、抗過剰増殖特性を有し、または高増殖性障害（例えば、癌）の治療に有用な第２の化合物と合わせる。医薬品の組合せ製剤または投与計画の第２の化合物は、それらが互いに悪影響を与えないように、好ましくは式Ⅰの化合物への相補的活性を有する。このような化合物は、意図した目的のために、組合せにおいて有効な量で適切に存在する。一実施形態では、本発明の組成物は、本明細書に記載されているものなどの化学療法剤と組み合わせた、式Ⅰの化合物、あるいはその立体異性体、幾何異性体、互変異性体、溶媒和物、代謝物、または薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグを含む。

【 0 1 5 5 】

併用療法は、同時または順次の投与計画として投与し得る。順次に投与する場合、組合せは、２つ以上の投与で投与し得る。合わせた投与には、別々の製剤または単一の医薬製剤を使用した同時投与、およびいずれかの順序の連続投与が含まれ、両方（または全て）の活性剤がそれらの生物活性を同時に及ぼす期間があることが好ましい。

【 0 1 5 6 】

上記の同時投与した薬剤のいずれかについての適切な用量は、現在使用されているものであり、新規に同定された薬剤および他の化学療法剤または治療の合わせた作用（相乗作用）によって低下し得る。

【 0 1 5 7 】

併用療法は、「相乗作用」を実現し、「相乗的」であること、すなわち活性成分が共に使用される場合に達成される作用が、化合物を別々に使用することからもたらされる作用の合計より大きいことを証明し得る。活性成分を、（１）同時製剤および投与する、または合わせた単位製剤において同時に送達するとき；（２）別々の製剤として交互にまたは並行して送達するとき；あるいは（３）いくつかの他の投与計画によるときに、相乗効果を達成し得る。交互の治療において送達する場合、化合物が順次に、例えば、別々のシリンジ中の異なる注射剤、別々の丸薬もしくはカプセル剤、または別々の注入剤によって投与または送達するときに、相乗効果を達成し得る。一般に、交互の治療の間、有効量の各活性成分は順次に、すなわち連続的に投与し、一方、併用療法において、有効量の２種以上の活性成分が共に投与する。

【 0 1 5 8 】

抗癌治療の特定の実施形態において、式Ⅰの化合物、あるいはその立体異性体、幾何異性体、互変異性体、溶媒和物、代謝物、または薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグは、本明細書に記載されているものなどの他の化学療法剤、ホルモン剤または抗体剤と合わせてもよく、外科療法および放射線療法と合わせてもよい。したがって、本発明による併用療法は、少なくとも１種の式Ⅰの化合物、あるいはその立体異性体、幾何異性体、

互変異性体、溶媒和物、代謝物、または薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグの投与、および少なくとも１種の他の癌治療法の使用を含む。式Ⅰの化合物（複数可）および他の薬学的に活性な化学療法剤（複数可）の量、ならびに投与の相対的タイミングは、所望の組み合わせた治療効果を達成するために選択される。

【 0 1 5 9 】

式Ⅰの化合物の代謝物

また本発明の範囲内に入るのは、本明細書に記載されている式Ⅰのインビボ代謝産物である。このような産物は、例えば、投与した化合物の酸化、還元、加水分解、アミド化、脱アミド、エステル化、エステル分解、触媒的切断などからもたらし得る。したがって、本発明には、その代謝産物を生じさせるのに十分な期間、本発明の化合物を哺乳動物に接

10

【 0 1 6 0 】

代謝産物は典型的には、本発明の化合物の放射標識された同位体（例えば、 ^{14}C または ^3H ）を調製し、それをラット、マウス、モルモット、サルなどの動物またはヒトに、検出可能な用量（例えば、約 0.5 mg/kg 超）で非経口的に投与し、代謝が起こるのに十分な時間を取り（典型的には、約 30 秒から 30 時間）、その変換産物を尿、血液または他の生体試料から単離することにより同定される。これらの産物は、それらが標識化されているため容易に単離される（他は代謝物中に残存しているエピトープに結合することができる抗体を使用することにより単離される）。代謝物の構造は、従来の態様で、例

20

【 0 1 6 1 】

製造品

本発明の他の実施形態において、上記の疾患および障害の治療に有用な材料を含有する製造品、または「キット」を提供する。一実施形態では、キットは、式Ⅰの化合物、あるいはその立体異性体、幾何異性体、互変異性体、溶媒和物、代謝物、または薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグを含む容器を含む。キットは、容器上または容器に付随したラベルまたは添付文書をさらに含み得る。「添付文書」という用語は、このような治療薬の使用に関する適応症、用法、投与量、投与、禁忌症および／または警告についての情報を含む、治療薬の商業用パッケージ中に通常含まれる指示を意味するために使用される。適切な容器には、例えば、ビン、バイアル、シリンジ、プリスターパックなどが挙げられる。容器は、ガラスまたはプラスチックなどの種々の材料から形成し得る。容器は、状態の治療のために有効な式Ⅰの化合物またはその製剤を保持することができ、無菌アクセスポートを有し得る（例えば、容器は、皮下注射針によって穴を開けることが可能なストッパーを有する静脈注射用溶液のバッグまたはバイアルであり得る）。組成物中の少なくとも１種の活性剤は、式Ⅰの化合物である。ラベルまたは添付文書は、組成物が癌などの選択した状態の治療に使用されることを示す。さらに、ラベルまたは添付文書は、治療

30

40

【 0 1 6 2 】

50

キットは、式Ⅰの化合物、および存在する場合は第２の医薬製剤の投与のための指示をさらに含み得る。例えば、キットが、式Ⅰの化合物を含む第１の組成物と第２の医薬製剤とを含む場合、そのキットは、それを必要としている患者への第１および第２の医薬組成物の同時、順次または別々の投与のための指示をさらに含み得る。

【０１６３】

他の実施形態では、キットは、錠剤またはカプセル剤などの式Ⅰの化合物の固体経口剤形の送達のために適切である。このようなキットは、多数の単位用量を好ましくは含む。このようなキットは、それらの意図した使用の順番に配置した投与量を有するカードを含むことができる。このようなキットの一例は、「プリスターパック」である。プリスターパックは、包装産業において周知であり、医薬の単位剤形を包装するために広範に使用されている。必要に応じて、例えば数字、文字、または他のマークの形態の、または適量を投与することができる治療スケジュールにおける日を指定するカレンダーの折り込みを有する、記憶補助を提供することができる。

10

【０１６４】

一実施形態によれば、キットは、（ａ）その中に含まれている式Ⅰの化合物を有する第１の容器と；任意選択で（ｂ）その中に含まれている第２の医薬製剤を有する第２の容器（第２の医薬製剤は、抗過剰増殖活性を有する第２の化合物を含む）とを含み得る。代わりに、またはさらに、キットは、注射用静菌水（ＢＷＦⅠ）、リン酸緩衝生理食塩水、リンゲル液およびデキストロス溶液などの薬学的に許容される緩衝液を含む第３の容器をさらに含み得る。それは、他の緩衝液、希釈剤、フィルター、針、およびシリンジを含めて、商業的および使用者の観点から望ましい他の材料をさらに含み得る。

20

【０１６５】

キットが式Ⅰの組成物と第２の治療剤とを含む、特定の他の実施形態では、キットは、別々の組成物を含有するための容器（分割されたビンまたは分割されたホイルパッケージなど）を含んでもよいが、別々の組成物はまた、単一の分割されていない容器中に含有されてもよい。典型的には、キットは、別々の成分の投与のための指示を含む。別々の成分が異なる剤形（例えば、経口および非経口）で好ましくは投与するとき、異なる投与間隔で投与するとき、または組合せの個々の成分を用量設定することが処方する医師の所望であるときに、キット形態は特に有利である。

【０１６６】

30

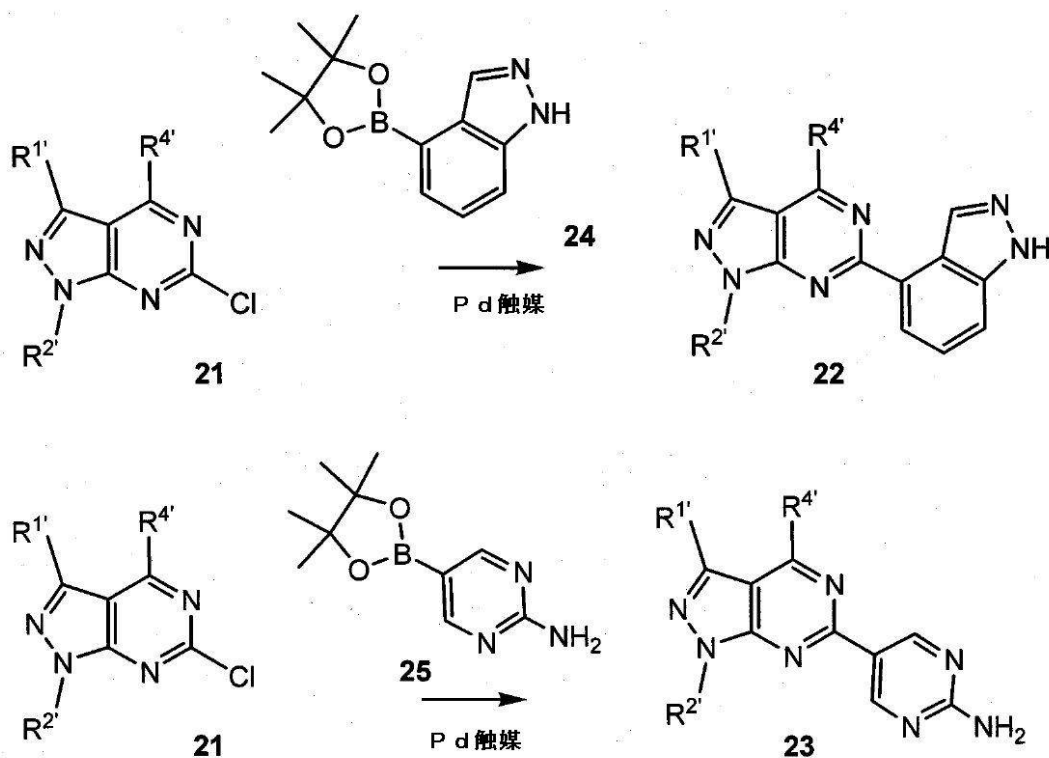
一般の調製手順

一般手順 A

鈴木カップリング：

【０１６７】

【化 12】



【0168】

鈴木型カップリング反応は、単環式ヘテロアリール、縮合二環式複素環、縮合二環式ヘテロアリール、またはフェニルを、6-クロロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン21のピリミジン環の6位に結合させるのに有用である(スキーム4を参照されたい)。例えば、21は、1.5当量の4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)1H-インダゾール24と合わせ、水中の1モル溶液として3当量の炭酸ナトリウムおよび同容量のアセトニトリルに溶解し得る。ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリドなどの触媒量以上の低原子価パラジウム試薬を加える。種々のボロン酸またはボロン酸エステルを、示したインダゾールボロン酸エステルの代わりに使用することができる。また代わりに、インダゾールの窒素は保護し得る(例えば、N-THP保護化合物41)。ある場合には、酢酸カリウムを炭酸ナトリウムの代わりに使用して、水層のpHを調節した。次いで、反応物をマイクロ波反応器(Biotage Optimizer(Biotage, Inc.))中で約140~150に加圧下で10~30分間加熱する。内容物を酢酸エチルまたは他の有機溶媒で抽出する。有機層の蒸発後、鈴木カップリング生成物である1,3,4-置換6-(1H-インダゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン22、または1,3,4-置換5-(1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)ピリミジン-2-アミン23は、シリカ上または逆相HPLCによって精製し得る。置換基R^{1'}、R^{2'}、R^{4'}は、定義されたようなR¹、R²、R⁴、またはそれらの保護された形態もしくは前駆体であってもよい。

【0169】

ボロン酸エステル(または酸)(1.5当量)24または25、およびビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド等のパラジウム触媒(0.05当量)を、アセトニトリル中のクロロ中間体(1当量)21と1Mの炭酸ナトリウム水溶液(アセトニトリルと等容量)との混合物中に添加する。反応混合物をマイクロ波中で150に15分間加熱する。LC/MSは、反応が完了する時間を示す。混合物に水を加え、沈殿した生成物を濾過し、HPLCで精製し、生成物22または23を得る。置換基R^{1'}、R^{2'}、R^{4'}は、定義されたようなR¹、R²、R⁴、またはそれらの保護された形態も

しくは前駆体であってもよい。

【0170】

様々なパラジウム触媒を鈴木カップリングステップ中に使用して、例示的实施形態22および23を含む化合物を形成することができる。鈴木カップリングは、21等のハロゲン化アリールと24または25等のボロン酸とのパラジウム媒介クロスカップリング反応である。PdCl₂(PPh₃)₂、Pd(t-Bu)₃、PdCl₂dppf、CH₂Cl₂、Pd(PPh₃)₄、Pd(OAc)/PPh₃、Cl₂Pd[(Pet₃)]₂、Pd(DIPHOS)₂、Cl₂Pd(Bipy)、[PdCl(Ph₂PCH₂PPh₂)]₂、Cl₂Pd[P(o-tol)₃]₂、Pd₂(dba)₃/P(o-tol)₃、Pd₂(dba)/P(フリル)₃、Cl₂Pd[P(フリル)₃]₂、Cl₂Pd(PMePh₂)₂、Cl₂Pd[P(4-F-Ph)₃]₂、Cl₂Pd[P(C₆F₆)₃]₂、Cl₂Pd[P(2-COOH-Ph)(Ph)₂]₂、Cl₂Pd[P(4-COOH-Ph)(Ph)₂]₂、ならびにカプセル化触媒Pd EnCat(商標)30、Pd EnCat(商標)TPP30、およびPd(II)EnCat(商標)BINAP30(US2004/0254066)を含む低原子価Pd(II)およびPd(0)触媒が、鈴木カップリング反応において使用されてもよい。

10

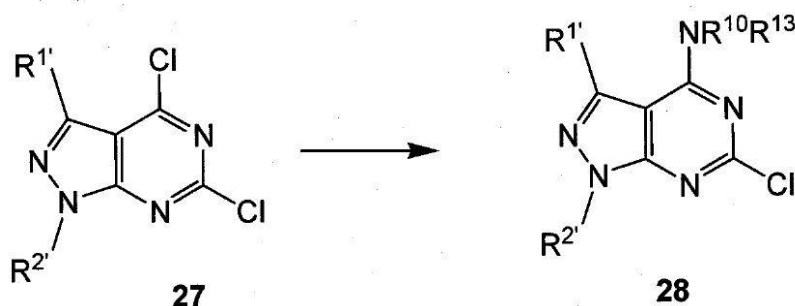
【0171】

一般手順B

【0172】

【化13】

20



30

【0173】

エタノール等の溶媒中の4,6-ジクロロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン中間体27に、1級または2級アミン(R¹⁰R¹³NH、1.1当量)およびトリエチルアミン(NEt₃、1.5当量、63μl)等の非求核塩基を加える。代わりに、アセトニトリルを溶媒として使用してもよく、炭酸カリウムを塩基として使用してもよい。反応混合物を室温で約1時間または一晩攪拌し、揮発成分を真空中で除去し、残渣をDCMおよびブラインに分配する。混合物が不溶性である場合は超音波処理してもよく、固体生成物を濾過により集めた。硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を蒸発させると、多くの場合結晶性固体として、または磨砕により、N'-(6-クロロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-アミン置換中間体28が得られる。置換基R^{1'}およびR^{2'}は、定義されたようなR¹およびR²、またはそれらの保護された形態もしくは前駆体であってもよい。

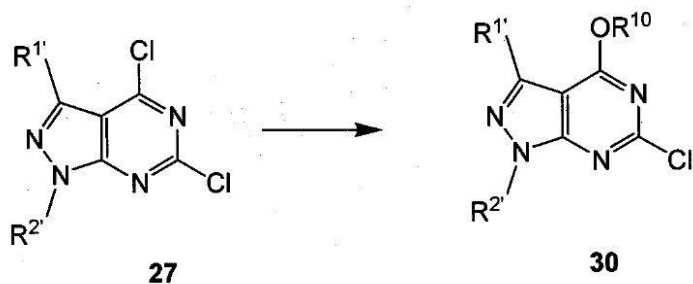
40

【0174】

一般手順D

【0175】

【化 1 4】



10

【 0 1 7 6】

4, 6 - ジクロロピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン中間体 2 7 を、乾燥 T H F 中のアルコール $R^{10}OH$ (1 . 1 当量) および水素化ナトリウム (例えば鉍物油中 6 0 重量 % 懸濁液、 1 . 4 当量) の攪拌中の冷たい (0) 溶液に加える。反応混合物を一晩室温に温め、次いで水でクエンチする。続く D C M / ブライン抽出およびカラムクロマトグラフィーによる精製によって、6 - クロロピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) アルコール置換中間体 3 0 が得られる。置換基 $R^{1'}$ および $R^{2'}$ は、定義されたような R^1 および R^2 、またはそれらの保護された形態もしくは前駆体であってもよい。

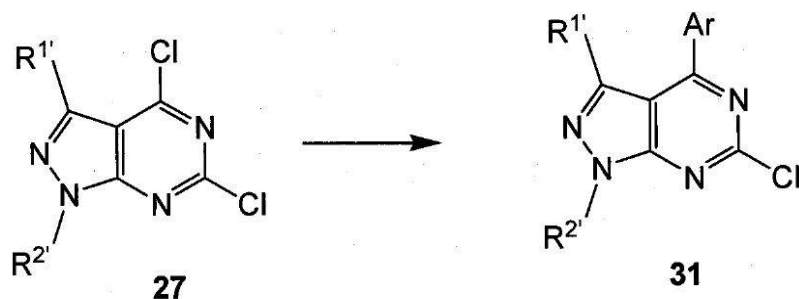
【 0 1 7 7】

一般手順 E 4 - クロロでの鈴木カップリング

20

【 0 1 7 8】

【化 1 5】



30

【 0 1 7 9】

4, 6 - ジクロロピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン中間体 2 7 およびアリールボロン酸またはピナコールエステル (1 当量) を、アセトニトリル中、および炭酸ナトリウム (3 当量、 8 0 m g) の水溶液中に懸濁させる。ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (I I) クロリド (0 . 0 5 当量) を加える。反応混合物をマイクロ波中で約 8 0 で約 5 分間加熱する。混合物に水を加え、沈殿した生成物を濾過し、カラムクロマトグラフィーで精製し、4 - アリール, 6 - クロロピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン生成物 3 1 を得る。置換基 $R^{1'}$ および $R^{2'}$ は、定義されたような R^1 および R^2 、またはそれらの保護された形態もしくは前駆体であってもよい。

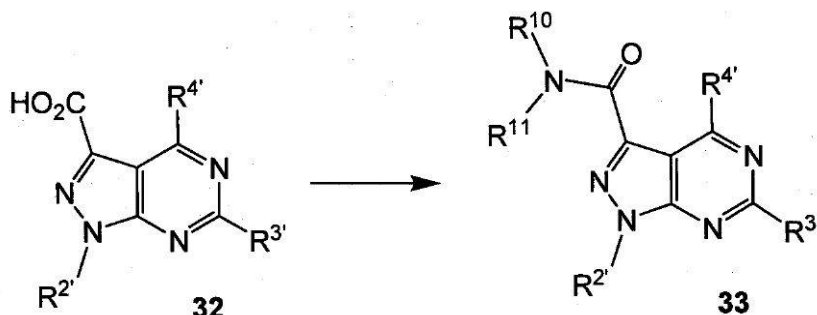
40

【 0 1 8 0】

一般手順 F アミドカップリング

【 0 1 8 1】

【化 16】



10

【0182】

1, 4, 6 - 置換 1H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 3 - カルボン酸 32 を、ジメチルホルムアミド (DMF) 中の 1 . 5 当量の HATU、3 当量のアルキルアミン ($R^{10} R^{11} NH$) および 3 当量のジイソプロピルエチルアミン (DIPEA) で約 0 . 1 M 濃度まで処理する。反応物を完全に攪拌し、酢酸エチル中で飽和重炭酸塩溶液にて抽出する。有機層を乾燥させ、濾過し、濃縮し、粗中間体を得る。この中間体を逆相 HPLC によって精製し、 R^1 が $-C(=O)NR^{10}R^{11}$ である生成物 33 を得る。置換基 $R^{2'}$ 、 $R^{3'}$ 、 $R^{4'}$ は、定義されたような R^2 、 R^3 、 R^4 、またはそれらの保護された形態もしくは前駆体であってもよい。

20

【実施例】

【0183】

実施例に記載されている化学反応を容易に順応させて、本発明のいくつかの他の PI3K 阻害剤を調製してもよく、本発明の化合物を調製するための代替法は本発明の範囲内とみなされる。例えば、例示されていない本発明による化合物の合成は、当業者には明らかな修正によって、例えば、介在基を適切に保護することによって、記載したもの以外の当技術分野において公知の他の適切な試薬を利用することによって、かつ / または反応条件の通常の修正を行うことによって首尾よく行い得る。代わりに、本明細書において開示されている、または当技術分野において公知の他の反応は、本発明の他の化合物を調製するために適応性を有するものとして認識される。

30

【0184】

以下の実施例において、他に明記しない限り、全ての温度は摂氏温度で示す。試薬は、他に明記しない限り、Sigma Aldrich Chemical Company、Lancaster、TCI または Maybridge 等の商業的供給者から購入し、それ以上精製することなく使用した。下記の反応は一般に、窒素もしくはアルゴンの陽圧下にて、または無水溶媒中、乾燥管 (特に明記しない限り) を用い、反応フラスコには典型的には、シリンジによる基質および試薬の導入のためにゴム製セプタムを取り付けた。ガラス器をオープン乾燥および / または熱乾燥させた。カラムクロマトグラフィーは、シリカゲルカラムを有する Biotage システム (メーカー : Dyax Corporation) またはシリカ SEP PAK (登録商標) カートリッジ (Waters) で行った。クロロホルムを参照標準 (7 . 25 ppm) として使用して、重水素化された $CDCl_3$ 、 d_6 - DMSO、 CH_3OD または d_6 - アセトン溶液 (ppm で報告) 中の 1H NMR スペクトルを、400 MHz で得た。ピーク多重度を報告する場合、下記の略語を使用する。s (一重項)、d (二重項)、t (三重項)、m (多重項)、br (ブロード)、dd (二重項の二重項)、dt (三重項の二重項)。結合定数は、それが示されている場合、ヘルツ (Hz) で報告する。

40

【実施例 1】

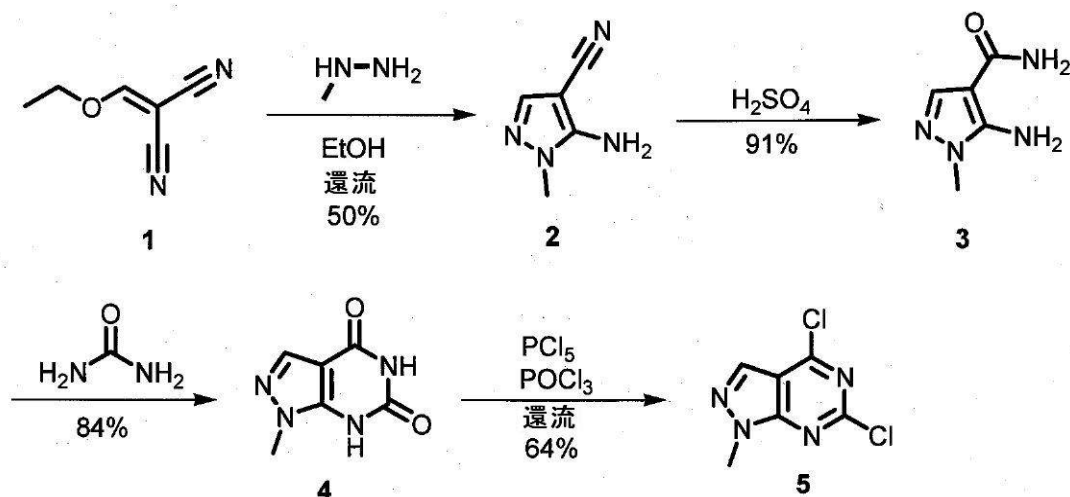
【0185】

4, 6 - ジクロロ - 1 - メチル - 1H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン

【0186】

50

【化 17】



10

【0187】

エトキシメチリデンマロニトリル 1 (26.5 g、0.217 mol) を、エタノール中の N-メチルヒドラジン (10 g、0.217 mol) の混合物に、混合物が沸騰するまで加熱される速度で一部ずつ添加した。次いで混合物を 1 時間還流し、室温に冷却した。沈殿した生成物を濾過し、エタノールで洗浄し、純粋な 5-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾロ 4-カルボニトリル 2 (13 g、50%) を得た。

20

【0188】

濃硫酸 (30 mL、0.6 mol) 中の 5-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾロ 4-カルボニトリル 2 (13 g、0.11 mol) の混合物を、室温で 1 時間撹拌した。混合物を氷に注ぎ、得られた混合物を氷浴中で 50% 水酸化アンモニア水溶液で pH = 8 に塩基性化した。沈殿した生成物を濾過し、水で洗浄し、5-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾロ 4-カルボン酸アミド 3 (13.5 g、91%) を得た。

【0189】

代わりに、5-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾロ 4-カルボニトリル 2 (3.00 g、24.59 mmol)、1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (1.1 当量、27 mL) および約 30% 過酸化水素水 (5 当量、14 mL) の混合物を、メタノール (30 mL) 中、室温で一晩撹拌した。反応混合物の体積を真空中で減少させ、沈殿物を濾過し、乾燥させ、5-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾロ 4-カルボン酸アミド 3 (2.99 g、87%) を得た。

30

【0190】

5-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾロ 4-カルボン酸アミド 3 (13.5 g、0.096 mol) および尿素 (28.9 g、0.482 mol) の混合物を 180 °C に 2 時間加熱した。反応物を冷却し、固体を熱 KOH 水溶液 (50%、約 400 mL) 中に溶解させた。得られた混合物を酢酸で中和した。沈殿した生成物を濾過し、水で洗浄し、1-メチル-1,7-ジヒドロ-ピラゾロ [3,4-d] ピリミジン - 4,6-ジオン 4 (13.5 g、84%) を得た。

40

【0191】

代わりに、乾燥トルエン (20 mL) 中の 5-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾロ 4-カルボン酸アミド 3 (700 mg、5.00 mmol) および塩化オキサリル (1.2 当量、0.5 mL) の混合物を、一晩還流した。反応混合物を冷却し、沈殿物を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄し、乾燥させ、1-メチル-1,7-ジヒドロ-ピラゾロ [3,4-d] ピリミジン - 4,6-ジオン 4 (765 mg、92%) を得た。

【0192】

五塩化リン (15 g、0.072 mol) を、オキシ塩化リン (10 mL、0.12 mol) 中の 1-メチル-1,7-ジヒドロ-ピラゾロ [3,4-d] ピリミジン - 4,6

50

- ジオン 4 (6 g、0.04 mol) の混合物に加えた。反応混合物を 18 時間加熱還流した。過剰のオキシ塩化リンを減圧下で留去した。残渣を氷に注いだ。得られた混合物を DCM で抽出した (3 回)。合わせた有機層を水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、蒸発させ、4, 6 - ジクロロ - 1 - メチル - 1H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン 5 (4.7 g、64%) を得た。

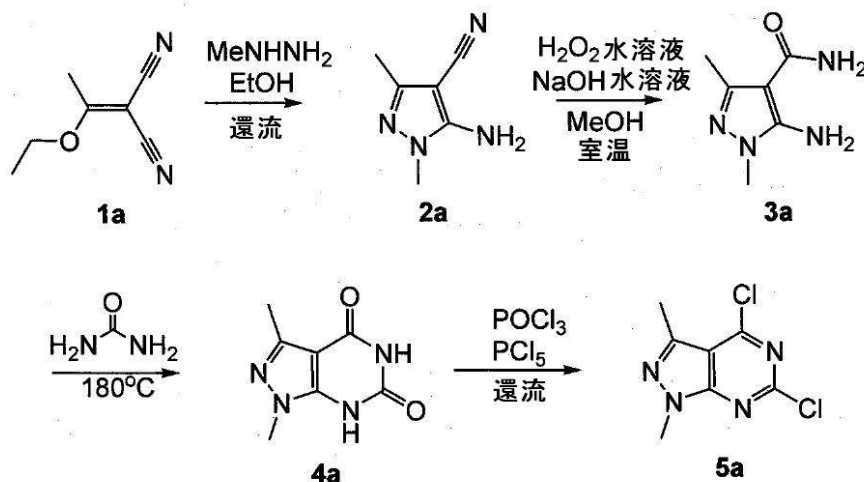
【実施例 2】

【0193】

4, 6 - ジクロロ - 1, 3 - ジメチル - 1H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン 5a

【0194】

【化 18】



【0195】

2 - (1 - エトキシ - エチリデン) - マロノニトリル 1a (10 g、73.45 mmol) を、エタノール (50 ml) 中の N - メチルヒドラジン (1 当量、3.88 ml) の混合物に一部ずつ添加し、反応混合物を 1 時間還流し、室温に冷却し、沈殿物を濾過し、エタノールで洗浄し、乾燥させ、5 - アミノ - 1, 3 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 4 - カルボニトリル 2a を白色結晶固体として得た (9.85 g、68%)。

【0196】

5 - アミノ - 1, 3 - ジメチル - 1H - ピラゾール 4 - カルボニトリル 2a (3.08 g、22.63 mmol)、1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (1.1 当量、55 ml) および約 30% 過酸化水素水 (5 当量、14 ml) の混合物を、メタノール (30 ml) 中、室温で 3 時間撹拌した。反応混合物の体積を真空中で減少させ、沈殿物を濾過し、乾燥させ、5 - アミノ - 1, 3 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸アミド 3a (3.34 g、95%) を得た。

【0197】

5 - アミノ - 1, 3 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸アミド 3a (3.33 g、21.61 mmol) および尿素 (6.5 g、5 当量) の混合物を 180 に 4 時間加熱した。反応物を冷却し、固体を熱 KOH 水溶液 (50%、約 200 ml) 中に溶解させた。得られた混合物を 2 M 塩酸で中和した。沈殿した生成物を濾過し、水で洗浄し、1, 3 - ジメチル - 1, 7 - ジヒドロ - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4, 6 - ジオン 4a (3.06 g) を得た。

【0198】

五塩化リン (3.47 g、3 当量) を、オキシ塩化リン (20 ml) 中の 1, 3 - ジメチル - 1, 7 - ジヒドロ - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4, 6 - ジオン 4a (1 g、5.56 mmol) の混合物に添加した。反応混合物を 18 時間加熱還流した。過剰のオキシ塩化リンを減圧下で留去した。残渣を氷に注いだ。DCM への抽出 (3 回) およびカラムクロマトグラフィーによる精製によって、4, 6 - ジクロロ - 1, 3 - ジメチル

10

20

30

40

50

- 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン 5 a (6 8 0 m g 、 6 3 %) がベージュ色の固体として得られた。

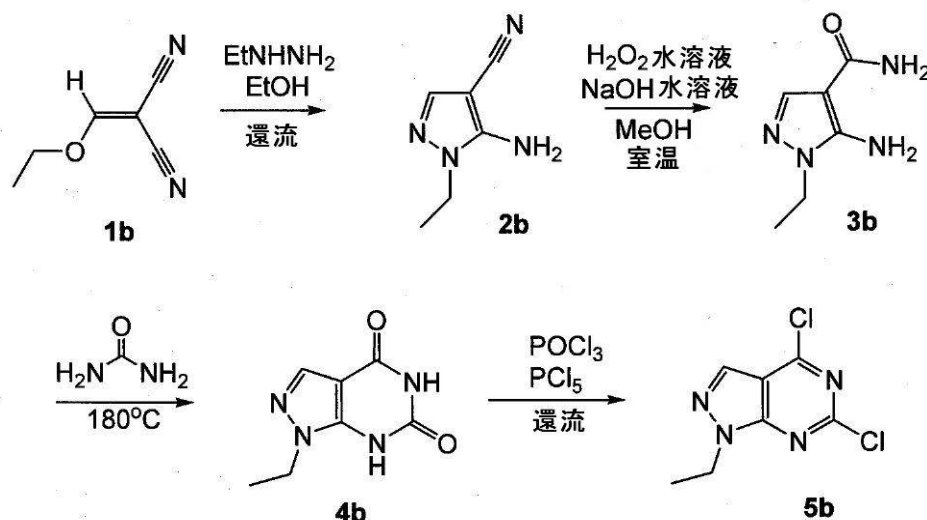
【実施例 3】

【 0 1 9 9 】

4 , 6 - ジクロロ - 1 - エチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン 5 b

【 0 2 0 0 】

【化 1 9】



【 0 2 0 1 】

エトキシ - メチリデンマロノニトリル 1 b (1 . 7 3 g 、 1 4 . 1 7 m m o l) を、エタノール (2 0 m l) 中の N - エチルヒドラジノキサレート (1 当量、 2 . 1 3 m l) およびトリエチルアミン (2 . 1 当量、 4 . 1 7 m l) の混合物に一部ずつ添加し、反応混合物を 1 時間還流し、室温に冷却し、沈殿物を濾過し、エタノールで洗浄し、乾燥させ、5 - アミノ - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニトリル 2 b を白色結晶固体として得た (1 . 0 2 g 、 5 3 %) 。

【 0 2 0 2 】

5 - アミノ - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール 4 - カルボニトリル 2 b (6 3 0 m g 、 4 . 6 5 m m o l) 、 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (1 . 1 当量、 5 . 1 2 m l) および約 3 0 % 過酸化水素水 (5 当量、 2 . 7 2 m l) の混合物を、メタノール (3 0 m l) 中、室温で 3 時間撹拌した。反応混合物の体積を真空中で減少させ、沈殿物を濾過し、乾燥させ、5 - アミノ - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸アミド 3 b (6 3 9 g 、 7 8 %) を得た。

【 0 2 0 3 】

5 - アミノ - 1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸アミド 3 b (7 8 2 m g 、 5 . 0 7 m m o l) および尿素 (1 . 5 3 g 、 5 当量) の混合物を 1 8 0 に 2 時間加熱した。反応物を冷却し、固体を熱 KOH 水溶液 (5 0 % 、 約 2 0 0 m l) 中に溶解させた。得られた混合物を 2 M 塩酸で中和した。沈殿した生成物を濾過し、水で洗浄し、1 - エチル - 1 , 7 - ジヒドロ - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 , 6 - ジオン 4 b (6 9 0 m g) を得た。

【 0 2 0 4 】

五塩化リン (3 . 7 8 g 、 3 当量) を、オキシ塩化リン (1 5 m l) 中の 1 - エチル - 1 , 7 - ジヒドロ - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 , 6 - ジオン 4 b (1 . 0 9 g 、 6 . 0 6 m m o l) の混合物に加えた。反応混合物を 3 6 時間加熱還流した。過剰のオキシ塩化リンを減圧下で留去した。残渣を氷に注いだ。DCM への抽出 (3 回) およびカラムクロマトグラフィーによる精製によって、4 , 6 - ジクロロ - 1 - エチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン 5 b (5 7 6 m g) が白色固体として得られた。

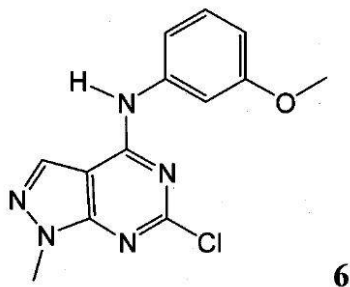
【実施例 4】

【0205】

6 - クロロ - N (3 - メトキシフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d]
] ピリミジン - 4 - アミン 6

【0206】

【化20】



10

【0207】

m - アニシジン (1 . 1 当量) を、4 , 6 - ジクロロ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン 5 (1 当量) およびトリエチルアミン (NEt₃、1 . 5 当量) のエタノール溶液に加えた。混合物を室温で2時間攪拌し、次いでエーテルを加えた。固体を濾過し、濾液を真空中で濃縮し、6 - クロロ - N - (3 - メトキシフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン 6 を得た。

20

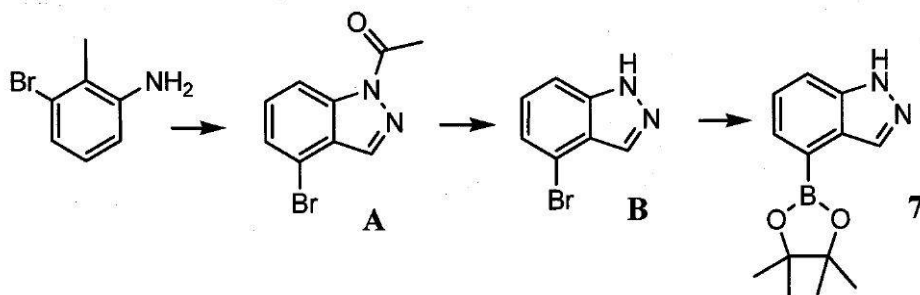
【実施例 5】

【0208】

4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル)
- 1 H - インダゾール 24 - 経路 1

【0209】

【化21】



30

【0210】

3 - ブロモ - 2 - メチルアニリン (5 . 0 g、26 . 9 mmol) のクロロホルム (50 mL) 溶液に、酢酸カリウム (1 . 05 当量、28 . 2 mmol、2 . 77 g) を加えた。無水酢酸 (2 . 0 当量、53 . 7 mmol、5 . 07 mL) を、同時に氷水中で冷却しながら加えた。次いで、混合物を室温で10分間攪拌し、その後白色のゼラチン状固体が形成された。18 - クラウン - 6 (0 . 2 当量、5 . 37 mmol、1 . 42 g)、続いて亜硝酸イソアミル (2 . 2 当量、59 . 1 mmol、7 . 94 mL) を加え、混合物を18時間加熱還流した。反応混合物を冷却し、クロロホルム (3 × 100 mL) および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 mL) に分配した。合わせた有機抽出物をブライン (100 mL) で洗浄し、分離し、乾燥させた (MgSO₄)。

40

【0211】

粗生成物をシリカ上で蒸発させ、20%から40%のEtOAc - 石油エーテルで溶出するクロマトグラフィーによって精製し、1 - (4 - ブロモ - インダゾール - 1 - イル) - エタノン A (3 . 14 g、49%) をオレンジ色の固体として、および4 - ブロモ - 1 H - インダゾール B (2 . 13 g、40%) を淡いオレンジ色の固体として得た。¹H NMR

50

(400MHz, CDCl_3) 2.80 (3H, s), 7.41 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.50 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 8.15 (1H, s), 8.40 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$). B: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 7.25 (1H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 7.33 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.46 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 8.11 (1H, s), 10.20 (1H, br s).

【0212】

1 - (4 - ブロモ - インダゾール - 1 - イル) - エタノン A (3.09 g、12.9 mmol) の MeOH (50 mL) 溶液に、6N HCl 水溶液 (30 mL) を加え、混合物を室温で7時間撹拌した。MeOHを蒸発させ、混合物を EtOAc (2 × 50 mL) および水 (50 mL) に分配した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、分離し、乾燥させた (MgSO_4)。溶媒を減圧下で蒸発によって除去し、4 - ブロモ - 1 H - インダゾール B (2.36 g、93%) を得た。

【0213】

4 - ブロモ - 1 H - インダゾール B (500 mg、2.54 mmol) およびビス (ピナコラト) ニホウ素 (1.5 当量、3.81 mmol) の DMSO (20 mL) 溶液に、酢酸カリウム (3.0 当量、7.61 mmol、747 mg; 乾燥ピストル中で乾燥) および $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$ (3 mol%, 0.076 mmol、62 mg) を加えた。混合物をアルゴンで脱気し、80 で40時間加熱した。反応混合物を冷却し、水 (50 mL) およびエーテル (3 × 50 mL) に分配した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、分離し、乾燥させた (MgSO_4)。粗材料を、30%から40%の EtOAc - 石油エーテルで溶出するクロマトグラフィーによって精製し、黄色のガムとして単離する 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール 24 (369 mg、60%) およびインダゾール (60 mg、20%) の分離不能な 3 : 1 混合物を得て、それは静置すると凝固し、オフホワイトの固体として得た。 ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) 1.41 (12H, s), 7.40 (1H, dd, $J=8.4\text{Hz}$, 6.9Hz), 7.59 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.67 (1H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 10.00 (1H, br s), 8.45 (1H, s), およびイミダゾール: 7.40 (1H, t), 7.18 (1H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 7.50 (1H, d, $J=9.1\text{Hz}$), 7.77 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 8.09 (1H, s); 不純物: 1.25。

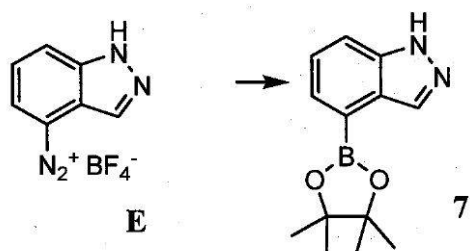
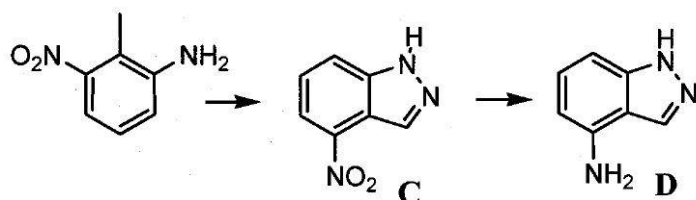
【実施例6】

【0214】

4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール 24 - 経路 2

【0215】

【化22】



【0216】

2 - メチル - 3 - ニトロアニリン (2.27 g、14.91 mmol) の酢酸 (60 mL) 溶液に、亜硝酸ナトリウム (1.13 g、1.1 当量) の水 (5 mL) 溶液を加えた

。2時間後、深紅の溶液を氷／水に注ぎ、得られた沈殿物を濾過によって集め、4 - ニトロ - 1 H - インダゾール C (1 . 9 8 g、8 1 %) を得た。

【 0 2 1 7 】

4 - ニトロ - 1 H - インダゾール C (7 6 0 m g、4 . 6 8 m m o l)、活性炭に担持させたパラジウム (1 0 %、触媒) およびエタノール (3 0 m L) の混合物を、水素のバルーン下で4時間攪拌した。次いで、反応混合物をセライトで濾過し、溶媒を真空中で除去し、1 H - インダゾール - 4 - イルアミン D (6 3 1 m g、1 0 0 %) を得た。

【 0 2 1 8 】

水 (2 m L) 中の亜硝酸ナトリウム (3 3 7 m g、4 . 8 9 m m o l) の水溶液を、1 H - インダゾール - 4 - イルアミン D (6 3 1 m g、4 . 7 4 m m o l) の 6 M 塩酸 (7 . 2 m L) 懸濁液に 0 未満にて滴下で添加した。3 0 分間攪拌した後、テトラフルオロホウ酸ナトリウム (7 2 4 m g) を、反応混合物に加えた。粘稠溶液が得られ、それを濾過し、水ですばやく洗浄し、1 H - インダゾール - 4 - ジアゾニウムテトラフルオロホウ酸塩 E (2 1 8 m g、2 0 %) を深紅の固体として得た。

【 0 2 1 9 】

乾燥メタノール (4 m L) を、5 分間アルゴンでパージした。これに、1 H - インダゾール - 4 - ジアゾニウムテトラフルオロホウ酸塩 (2 1 8 m g、0 . 9 4 m m o l)、ビス - ピナコラトニホウ素 (2 3 9 m g、1 . 0 当量) および [1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (I I) クロリド (2 0 m g) を加えた。反応混合物を5時間攪拌し、次いでセライトで濾過した。フラッシュクロマトグラフィーを使用して残渣を精製し、4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール 2 4 (1 1 7 m g) を得た。

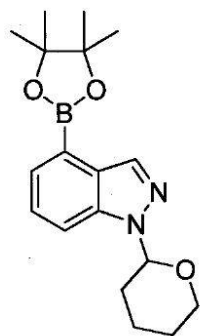
【実施例 7】

【 0 2 2 0 】

1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール 4 1 (経路 A)

【 0 2 2 1 】

【化 2 3】



41

【 0 2 2 2 】

ステップ A : 4 - クロロ - 1 H - インダゾールの調製 : 攪拌棒を有する 2 5 0 m l のフラスコに、2 - メチル - 3 - クロロアニリン (8 . 4 m l、9 . 9 5 g、7 0 . 6 m m o l)、酢酸カリウム (8 . 3 g、8 4 . 7 m m o l) およびクロロホルム (1 2 0 m l) を加えた。この混合物を攪拌しながら 0 に冷却した。冷却した混合物に、無水酢酸 (2 0 . 0 m l、2 1 2 m m o l) を 2 分に亘り滴下で添加した。反応混合物を 2 5 に温め、1 時間攪拌した。この時点で、反応物を 6 0 に加熱した。亜硝酸イソアミル (1 8 . 9 m l、1 4 1 m m o l) を加え、反応物を 6 0 で一晩攪拌した。完了したら、水 (7 5 m l) および T H F (1 5 0 m l) を加え、反応物を 0 に冷却した。L i O H (2 0 . 7 g、4 9 4 m m o l) を加え、反応物を 0 で 3 時間攪拌した。水 (2 0 0 m l) を加え、生成物を E t O A c (3 0 0 m l、1 0 0 m l) で抽出した。有機層を合わせ、M g S O ₄ で乾燥させ、真空中で濃縮し、1 1 . 0 7 g (1 0 0 %) の 4 - クロロ - 1 H -

インダゾールをオレンジ色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.18 (d, J=1 Hz, 1H), 7.33 (d, J=8 Hz 1H), 7.31 (t, J=7 Hz, 1H), 7.17 (dd, J=7 Hz, 1 Hz 1H). LCMS (ESI 陽イオン) m/e 153 (M+1).

【0223】

ステップB: 4-クロロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾールの調製: 機械式攪拌機を有する1Lのフラスコに、4-クロロ-1H-インダゾール(75.0g、0.492mol)、ピリジニウムp-トルエンスルホネート(1.24g、4.92mmol)、CH₂Cl₂(500ml)および3,4-ジヒドロ-2H-ピラン(98.6ml、1.08mol)を加えた。攪拌しながら、この混合物を45℃に16時間加熱した。反応混合物の分析は、生成物の両方の異性体の生成を示す。反応物を25℃に冷却し、CH₂Cl₂(200ml)を加えた。溶液を水(300ml)および飽和NaHCO₃(250ml)で洗浄した。有機物をMgSO₄で乾燥し、濃縮乾燥した。EtOAc/ヘキサン(4:6、1L)に溶解し、SiO₂(1.2L)を加えることによって粗生成物を精製した。混合物を濾過し、ケーキをEtOAc/ヘキサン(4:6、2L)で洗浄した。有機物を真空中で濃縮し、110.2g(95%)の4-クロロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾールをオレンジ色の固体として得た。

10

異性体1: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.10 (d, J=1 Hz, 1H), 7.50 (dd, J=9 Hz, 1 Hz 1H), 7.29 (dd, J=9 Hz, 8 Hz 1H), 7.15 (dd, J=8 Hz, 1 Hz 1H) 5.71 (dd, J=9 Hz, 3 Hz 1H) 4.02 (m, 1H) 3.55 (m, 1H) 2.51 (m, 1H) 2.02 (m, 2H) 1.55 (m, 3H). LCMS (ESI 陽イオン) m/e 237 (M+1);

20

異性体2: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.25 (d, J=1 Hz, 1H), 7.62 (dd, J=9 Hz, 1 Hz 1H), 7.20 (dd, J=9 Hz, 8 Hz 1H), 7.06 (dd, J=8 Hz, 1 Hz 1H) 5.69 (dd, J=9 Hz, 3 Hz 1H) 4.15 (m, 1H) 3.80 (m, 1H) 2.22 (m, 2H) 2.05 (m, 1H) 1.75 (m, 3H). LCMS (ESI 陽イオン) m/e 237 (M+1).

【0224】

ステップC: 1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インダゾール41の調製: 攪拌棒を有する500mlのフラスコに、4-クロロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール(10.0g、42.2mmol)、DM SO(176ml)、PdCl₂(PPh₃)₂(6.2g、8.86mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン(0.47g、1.69mmol)、ビス(ピナコラト)ニホウ素(16.1g、63.4mmol)および酢酸カリウム(12.4g、0.127mol)を加えた。攪拌しながら、混合物を130℃に16時間加熱した。反応物を25℃に冷却し、EtOAc(600ml)を加え、水(2×250ml)で洗浄した。有機物をMgSO₄で乾燥させ、真空中で濃縮乾燥した。粗生成物を、10% EtOAc/ヘキサン(1L)および30% EtOAc/ヘキサン(1L)で溶出するSiO₂プラグ(120g)によって精製した。濾液を真空中で濃縮し、13.9g(100%)の生成物41を酢酸エチル中の20%(wt/wt)溶液として得た。¹H NMRは、約20%(wt/wt)のビス(ピナコラト)ニホウ素の存在を示す。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.37 (s, 1H), 7.62 (dd, J=14 Hz, 2 Hz 1H), 7.60 (dd, J=7 Hz, 1 Hz 1H), 7.31 (dd, J=8 Hz, 7 Hz 1H) 5.65 (dd, J=9 Hz, 3 Hz 1H) 4.05 (m, 1H) 3.75 (m, 1H) 2.59 (m, 1H) 2.15 (m, 1H) 2.05 (m, 1H) 1.75 (m, 3H) 1.34 (s, 12H). LCMS (ESI 陽イオン) m/e 245 (M+1).

30

40

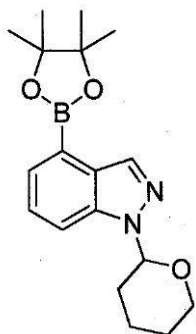
【実施例8】

【0225】

1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インダゾール41(経路B)

【0226】

【化 2 4】



10

【0227】

ステップA：4 - ニトロ - 1 H - インダゾールの調製：2 - メチル - 3 - ニトロアニリン（200 g、1.315モル）、酢酸（8000 ml）の混合物を、15 ~ 20 に冷却し、亜硝酸ナトリウム（90.6 g、1.315モル）の水（200 ml）溶液を、30分に亘りゆっくり加えた。添加の後、反応温度を25 ~ 30 に上げ、反応物をこの温度で2 ~ 3時間撹拌した。反応進行をTLCによってモニターし、反応の完了後で生成物を濾過し、残渣を酢酸（1000 ml）で洗浄した。酢酸を80 未満で真空下（550 mmのHg）で蒸留し、水（8000 ml）を加え、25 ~ 30 に冷却し、30分間撹拌した。スラリーを濾過し、水（1000 ml）で洗浄した。粗生成物を加熱下70 ~ 80 で2時間乾燥させ、次いで5%酢酸エチル/n - ヘキサン（100 : 2000 ml）溶液中に入れ、周囲温度で1 ~ 1.5時間撹拌した。懸濁液を濾過し、5%酢酸エチル/n - ヘキサン混合物（25 : 475 ml）で洗浄した。得られた生成物を、80 未満で真空下にて10 ~ 12時間乾燥させ、4 - ニトロ - 1 H - インダゾールを茶色の固体（150 g、70%）として得た。：mp：200 ~ 203 ；¹H NMR（200 MHz, CDCl₃）13.4 (br, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.2-7.95 (dd, 2H), 7.4 (m, 1H). ESMS m/z 164 (M+1). 純度：95% (HPLC)

20

【0228】

ステップB：4 - アミノ - 1 H - インダゾールの調製：EtOH（3000 ml）中の4 - ニトロ - 1 H - インダゾール（200 g、1.22モル）および10%パラジウム炭素（20.0 g）の混合物を、周囲温度で水素化した（反応は発熱的であり、温度は50 に上がった）。反応の完了後、触媒を濾過によって除去した。溶媒を真空下にて80 未満で蒸発させ、室温に冷却し、n - ヘキサン（1000 ml）を残渣に加え、30分間撹拌した。単離した固体を濾過し、n - ヘキサン（200 ml）で洗浄した。生成物を真空下にて70 ~ 80 で10 ~ 12時間乾燥させ、4 - アミノ - 1 H - インダゾールを茶色の固体（114 g、70%）として得た。m.p.：136 ~ 143 。¹H NMR（200 MHz, CDCl₃）12 (br, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.1-7.0 (dd, 2H), 6.5 (d, 1H), 3.9 (m, 2H). ESMS m/z 134 (M+1). 純度：90-95% (HPLC)

30

【0229】

ステップC：4 - ヨード - 1 H - インダゾールの調製：水（100 ml）中の4 - アミノ - 1 H - インダゾール（50.0 g、0.375モル）および濃塩酸（182 ml）の混合物を、-10 に冷却した。これに、亜硝酸ナトリウム（51.7 g、0.75モル）の水（75 ml）溶液を、約30 ~ 60分で-10 にて滴下で添加した（添加の間、泡立ちが観察された）。他のフラスコ中で、水（3000 ml）中のヨウ化カリウム（311 g、1.87モル）の混合物を室温で調製し、これに上記の冷却したジアゾニウム塩を30 ~ 40 にて約30 ~ 40分で加えた。反応物を30 に1時間保持し、反応の完了後、酢酸エチル（500 ml）を加え、反応混合物をセライトで濾過した。層を分離し、水層を酢酸エチル（2 x 500 ml）で抽出した。合わせた有機層を5%チオ硫酸ナトリウム溶液（2 x 500 ml）、ブライン（500 ml）で洗浄し、乾燥させ（Na₂SO₄）、濃縮した。粗生成物を、クロマトグラフィー（シリカゲル、ヘキサン、15 ~ 2

40

50

0%酢酸エチル/ヘキサン)によって精製し、4-ヨード-1H-インダゾールをオレンジ色の固体(23.0g、25%)として得た。m.p.: 151~177°C: ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) 12.4 (br, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.6 (dd, 2H), 7.1 (d, 1H). ESMS m/z 245 (M+1). 純度: 95-98% (HPLC).

【0230】

ステップD: 4-ヨード-1-(2-テトラヒドロピラニル)インダゾールの調製: CH_2Cl_2 (1250ml)中の4-アミノ-1H-インダゾール(250.0g、1.024mol)、3,4-ジヒドロ-2H-ピラン(126.0g、1.5mol)およびPPTS(2.57g、0.01mol)の混合物を、50℃に2時間加熱した。反応物を室温に冷却し、水(625ml)に注ぎ、層を分離し、水層を CH_2Cl_2 (250ml)で抽出した。合わせた有機層を水(625ml)で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、濃縮した。粗残渣をクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン、5~10%酢酸エチル/ヘキサン)によって精製し、4-ヨード-1-(2-テトラヒドロピラニル)インダゾールを油(807.0g、60%)として得た。 ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) 8.5 (s, 1H), 7.8 (m, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.25 (m, 1H), 5.7 (dd, 1H), 4.2-3.8 (dd, 1H), 2.2-2.0 (m, 4H) 2.0-1.8 (m, 4H). ESMS m/z 329 (M+1).

【0231】

ステップE: 1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インダゾール41の調製: DMSO (500ml)中の4-ヨード-1-(2-テトラヒドロピラニル)インダゾール(100g、0.304mol)、ビスピナコラトニホウ素(96.4g、0.381mol)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (8.91g、0.012mol)および酢酸カリウム(85.97g、0.905mol)の混合物を、80℃に2~3時間加熱した。完了後、反応を室温に冷却し、水(1500ml)を加えた。反応塊を酢酸エチル(3×200ml)に抽出し、合わせた有機層を蒸発させ、乾燥させ(Na_2SO_4)、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン、5~10%酢酸エチル/ヘキサン)によって精製し、41を粘稠性の茶色の油(70.0g、70%)として得た。 ^1H NMR (CDCl_3) 8.5 (s, 1H), 7.8 (m, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.25 (m, 1H), 5.7 (dd, 1H), 4.2-3.8 (dd, 1H), 2.2-2.0 (m, 4H) 2.0-1.8 (m, 4H) 1.4-1.2 (s, 12H). ESMS m/z 329 (M+1)

【実施例9】

【0232】

N-(3-メトキシフェニル)-1-メチル-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン101

一般手順Aを使用して、6-クロロ-N-(3-メトキシフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン6を、ピラゾール-4-ボロン酸ピナコールエステルと反応させた。水および CH_2Cl_2 を反応物に加えた後、超音波処理および濾過を行い、101を得た。NMR: (CDCl_3): 3.87 (s, 3H, CH₃), 4.07 (s, 3H, CH₃), 6.87 (dd, H, ArH, J=2.4, 8.37), 7.13 (d, H, ArH, J=7.85), 7.29 (m, H, ArH), 7.37 (t, H, ArH, J=8.13), 7.43 (s, H, ArH), 8.37 (s, 2H, 2×ArH). MS: (ESI+) M H+=322.23

【実施例10】

【0233】

4-(3,4-ジメトキシフェノキシ)-6-(1H-インダゾール-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン102

一般手順Dおよび一般手順Aによって、102を得た。NMR (CDCl_3): 3.89 (3H, s), 4.01 (3H, s), 4.26 (3H, s), 6.93-6.96 (2H, m), 7.03 (1H, d), 7.49 (1H, t), 7.63 (1H, d), 7.82 (1H, s), 8.37 (1H, d), 8.82 (1H, s), 10.09 (1H, br). MS: MH+ 403

【実施例11】

【0234】

10

20

30

40

50

6 - (1 H - インダゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - 4 - (4 - (メチルスルホニル) フェノキシ) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン 1 0 3

一般手順 D および一般手順 A によって、1 0 3 を得た。NMR (DMSO): 3.38 (3H, s), 4.20 (3H, s), 7.45 (1H, t), 7.68 (1H, d), 7.77 (2H, d), 8.04 (1H, s), 8.17 (2H, d), 8.20 (1H, d), 8.41 (1H, s), 13.20 (1H, br). MS: MH+ 421.17 (85%)

【実施例 1 2】

【0 2 3 5】

N - (3 - (6 - (1 H - インダゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) フェニル) メタンスルホンアミド 1 0 4

一般手順 E および一般手順 A によって、1 0 4 を得た。NMR (DMSO-d6): 3.11 (3H, s), 4.25 (3H, s), 7.54 (1H, d), 7.61 (1H, t), 7.67 (1H; t), 7.81 (1H, d), 8.20 (1H, d), 8.35 (1H, s), 8.57 (1H, d), 8.67 (1H, s), 9.11 (1H, s), 10.15 (1H, br), 13.33 (1H, br). MS: MH+ 420.17 (45%)

【実施例 1 3】

【0 2 3 6】

6 - (1 H - インダゾール - 4 - イル) - 4 - (3 - (メトキシメチル) フェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン 1 0 5

一般手順 E および一般手順 A によって、1 0 5 を得た。NMR (CDCl3): 3.52 (3H, s), 4.32 (3H, s), 4.68 (2H, s), 7.60-7.71 (4H, m), 8.31 (1H, d), 8.35 (1H, s), 8.41 (1H, s), 8.69 (1H, d), 9.30 (1H, s), 10.20 (1H, br). MS: MH+ 371.24 (20%), MH+ MeCN 412.24 (100%)

【実施例 1 4】

【0 2 3 7】

3 - (6 - (1 H - インダゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) ベンゾニトリル 1 0 6

一般手順 E および一般手順 A によって、1 0 6 を得た。NMR (CDCl3): 4.35 (3H, s), 7.63 (1H, m), 7.73 (1H, d), 7.81 (1H, t), 7.93 (1H, d), 8.40 (1H, s), 8.61 (1H, d), 8.68-8.70 (2H, m), 9.26 (1H, s), 10.20 (1H, br). MS: (MH+MeCN) 393.18 (100%)

【実施例 1 5】

【0 2 3 8】

3 - (6 - (1 H - インダゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) - N - メチルベンズアミド 1 0 7

一般手順 E および一般手順 A によって、1 0 7 を得た。NMR (CDCl3): 3.13 (3H, d), 4.33 (3H, s), 6.30 (1H, br), 7.62 (1H, t), 7.70-7.76 (2H, m), 8.02 (1H, d), 8.43 (1H, s), 8.51 (1H, d), 8.68 (1H, d), 8.78 (1H, s), 9.27 (1H, s), 10.15 (1H, br). MS: MH+ 384.22 (100%)

【実施例 1 6】

【0 2 3 9】

6 - (1 H - インダゾール - 4 - イル) - 4 - (3 - メトキシフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン 1 0 8

一般手順 E および一般手順 A によって、1 0 8 を得た。NMR (CDCl3): 4.00 (3H, s), 4.32 (3H, s), 7.19 (1H, dd), 7.56-7.69 (2H, m), 7.70 (1H, d), 7.94-7.96 (2H, m), 8.41 (1H, s), 8.69 (1H, d), 9.31 (1H, s), 10.10 (1H, br). MS: MH+ 357.20 (20%), MH+ MeCN 398.21 (100%)

【実施例 1 7】

【0 2 4 0】

N - (3 - (6 - (1 H - インダゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) フェニル) アセトアミド 1 0 9

一般手順 E および一般手順 A によって、1 0 9 を得た。NMR (CDCl3): 2.30 (3H, s), 4.32 (3H, s), 7.39 (1H, s), 7.60-7.64 (2H, m), 7.70 (1H, d), 7.80 (1H, d), 8.15 (

1H, d), 8.49 (1H, s), 8.59 (1H, s), 8.68 (1H, d), 9.30 (1H, s), 10.10 (1H, br).
MS: MH+ 384.19 (100%)

【実施例 18】

【0241】

6 - (1H - インダゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - 4 - (4 - (メチルスルホニル)フェニル) - 1H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン 110

一般手順 E および一般手順 A によって、110 を得た。NMR (DMSO): 3.36 (3H, s), 4.26 (3H, s), 7.60 (1H, t), 7.81 (1H, d), 8.23 (2H, d), 8.58 (1H, d), 8.70 (2H, d), 8.78 (1H, s), 9.10 (1H, s). MS: MH+ 405.29 (3%), MH+AcN 446.19 (70%)

【実施例 19】

【0242】

6 - (1H - インダゾール - 4 - イル) - 4 - (4 - メトキシフェニル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン 111

一般手順 E および一般手順 A によって、111 を得た。NMR (CDCl₃): 3.97 (3H, s), 4.30 (3H, s), 7.18 (2H, d), 7.61 (1H, t), 7.69 (1H, d), 8.40 (1H, s), 8.41 (2H, d), 8.67 (1H, d), 9.30 (1H, s), 10.15 (1H, br). MS: MH+ 357.22 (85%)

【実施例 20】

【0243】

4 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 6 - (1H - インダゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン 112

一般手順 E および一般手順 A によって、112 を得た。NMR (CDCl₃): 3.95 (3H, s), 4.01 (3H, s), 4.21 (3H, s), 7.04 (1H, d), 7.52 (1H, t), 7.60 (1H, d), 7.90 (1H, d), 7.96 (1H, s), 8.30 (1H, s), 8.55 (1H, d), 9.20 (1H, s), 10.10 (1H, br). MS: MH+ 387.23 (60%)

【実施例 21】

【0244】

6 - (1H - インダゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - 4 - (ピリジン - 3 - イルオキシ) - 1H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン 113

一般手順 D および一般手順 A によって、113 を得た。NMR (CDCl₃): 4.29. (3H, s), 7.44-7.47 (1H, m), 7.51-7.54 (1H, m), 7.57 (1H, d), 7.62 (1H, d), 8.16 (1H, s), 8.25 (1H, d), 8.67-8.70 (2H, m), 8.76 (1H, s), 10.15 (1H, br). MS: MH+ 344.23 (15%)

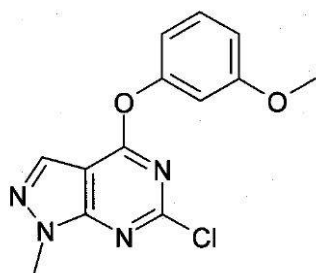
【実施例 22】

【0245】

6 - (1H - インダゾール - 4 - イル) - 4 - (3 - メトキシフェノキシ) - 1 - メチル - 1H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン 114

【0246】

【化 25】



【0247】

N₂ 下の乾燥 THF (3 mL) 中の 3 - メトキシフェノール (70 μL) および NaH (37 mg) の混合物を、30 分間撹拌した。4, 6 - ジクロロ - 1 - メチル - 1H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン 5 を加えた。18 時間後、反応混合物を冷却し、水で希

10

20

30

40

50

釈し、EtOAcで抽出し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、真空中で濃縮し、次いでフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、6-クロロ-4-(3-メトキシ-フェノキシ)-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンおよび3-メトキシフェノールの2:1混合物を得た。

【0248】

一般手順Aにおいて、6-クロロ-4-(3-メトキシ-フェノキシ)-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを、インダゾールボロン酸ピナコールエステルと反応させた。水を添加すると固体が得られ、これを調製HPLCによって精製して114を得た。NMR: (CDCl₃): 3.81 (s, 3H, CH₃), 4.18 (s, 3H, CH₃), 7.02-7.04 (m, 2H, 2×ArH), 7.09 (m, H, ArH), 7.44-7.52 (m, 2H, 2×ArH), 7.70 (d, H, ArH, J=9Hz), 8.16 (s, H, ArH), 8.22 (d, H, ArH, J=6.9Hz), 8.34 (s, H, ArH), 13.17 (sbr, H, NH). MS: (ESI+) MH⁺=373.24

10

【実施例23】

【0249】

5-(4-(3-メトキシフェニルアミノ)-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オン115
一般手順Aを使用して、6-クロロ-N-(3-メトキシフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン6を、2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-ボロン酸ピナコールエステルと反応させた。シリカで精製すると115が得られた。NMR: (CDCl₃): 3.84 (s, CH₃), 4.01 (s, CH₃), 6.72 (dd, H, ArH, J=2.1, 8.28), 7.04 (d, H, ArH, J=8.2), 7.35 (t, H, ArH, J=8), 7.47 (d, H, ArH, J=8), 7.72 (s, H, NH), 8.06 (s, H, NH), 8.18 (dd, H, ArH, J=1.4, 8.3), 8.25 (s, H, NH), 10.03 (s, H, ArH), 10.81 (s, H, ArH), 10.86 (s, H, ArH). MS: (ESI+) MH⁺=388.21

20

【実施例24】

【0250】

N-(3-メトキシフェニル)-1-メチル-6-(キノリン-5-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン116
一般手順Aを使用して、6-クロロ-N-(3-メトキシフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン6を、5-キノリンボロン酸と反応させた。シリカで精製すると116が得られた。NMR: (CDCl₃): 3.80 (s, CH₃), 4.13 (s, CH₃), 6.88 (dd, H, ArH, J=2.3, 8.3), 7.07 (d, H, ArH, J=6.18), 7.22 (s, H, NH), 7.35 (t, H, ArH, J=8.1), 7.44-7.51 (m, 3H, 3×ArH), 7.85 (t; H, ArH, J=8.4), 8.25 (d, H, ArH, J=8.4), 8.29 (dd, H, ArH, J=1.1, 8.3), 8.98 (dd, H, ArH, J=1.7, 4.1), 9.26 (d, H, ArH, J=8.6). MS: (ESI+) MH⁺=383.21

30

【実施例25】

【0251】

N-(3-メトキシフェニル)-1-メチル-6-(キノリン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン117
一般手順Aを使用して、6-クロロ-N-(3-メトキシフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン6を、キノリン-3-ボロン酸と反応させた。シリカで精製すると117が得られた。NMR: (CDCl₃): 3.90 (s, 3H, CH₃), 4.17 (s, 3H, CH₃), 6.90 (dd, H, ArH, J=2.4, 8.32), 7.20 (d, H, ArH, J=7.92), 7.35 (d, H, ArH, J=11.36), 7.41 (t, H, ArH, J=8.11), 7.51 (s, H, NH), 7.62 (t, H, ArH, J=7.51), 7.79 (t, H, ArH, J=6.970, 8.00 (d, H, ArH, J=8.12), 8.20 (d, H, ArH, J=8.43), 9.30 (d, H, ArH, J=1.8), 10.07 (d, H, ArH, J=2.09). MS: (ESI+) MH⁺=383.23

40

【実施例26】

【0252】

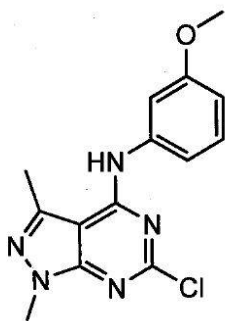
6-(2-アミノピリミジン-5-イル)-N-(3-メトキシフェニル)-1,3-ジ

50

メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン 1 1 8

【 0 2 5 3 】

【 化 2 6 】



10

【 0 2 5 4 】

一般手順 A を使用して、(6 - クロロ - 1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) - (3 - メトキシ - フェニル) - アミンを、2 - アミノ - ピリミジンボロン酸ピナコールエステルと反応させ、1 1 8 を得た。NMR (CDCl₃): 2.74 (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.04 (3H, s), 5.28 (2H, br), 6.76 (1H, d), 6.99 (1H, br), 7.35 (1H, d), 7.34 (1H, t), 7.55 (1H, s), 9.38 (2H, s). MS: MH⁺ 363.22 (25%)

【 実施例 2 7 】

【 0 2 5 5 】

6 - (ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - N - (3 - メトキシフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン 1 1 9

一般手順 A を使用して、6 - クロロ - N - (3 - メトキシフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン 6 を、3 , 4 - メチレンジオキシフェニルボロン酸ピナコールエステルと反応させた。シリカで精製すると 1 1 9 が得られた。NMR: (CDCl₃): 3.88 (s, 3H, CH₃), 4.10 (s, 3H, CH₃), 6.07 (s, 2H, CH₂), 6.86 (d, H, ArH, J=1.81, 8.3), 6.93 (d, H, ArH, J=8.2), 7.13 (m, 2H, 2×ArH), 7.33 (s, H, NH), 7.38 (t, H, ArH, J=8.11), 7.47 (s, H, ArH), 8.06 (d, H, ArH, J=1.54), 8.17 (dd, H, ArH, J=1.63, 8.21). MS: (ESI⁺)MH⁺=376.18.

【 実施例 2 8 】

【 0 2 5 6 】

N - (3 - メトキシフェニル) - 1 - メチル - 6 - (3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン 1 2 0

一般手順 A を使用して、6 - クロロ - N - (3 - メトキシフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン 6 を、3 - メチルピラゾール - 4 - ボロン酸ピナコールエステルと反応させた。シリカで精製すると 1 2 0 が得られた。NMR: (CDCl₃): 2.80 (s, 3H, CH₃), 3.87 (s, 3H, CH₃), 4.06 (s, 3H, CH₃), 6.86 (dd, H, ArH, J=1.7, 8.29), 7.14 (dd, H, ArH, J=1.2, 7.89), 7.25 (s, H, ArH), 7.36 (t, H, ArH, J=8.11), 7.44 (s, H, ArH), 8.32 (s, H, ArH). MS: (ESI⁺) MH⁺=336.24

【 実施例 2 9 】

【 0 2 5 7 】

N - (3 - メトキシフェニル) - 1 - メチル - 6 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン 1 2 1

一般手順 A を使用して、6 - クロロ - N - (3 - メトキシフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン 6 を、7 - アザインドール - 5 - ボロン酸ピナコールエステルと反応させた。シリカで精製すると 1 2 1 が得られた。NMR: (CDCl₃): 3.91 (s, 3H, CH₃), 4.15 (s, 3H, CH₃), 6.66 (m, H, ArH), 6.89 (m, H, ArH), 7.17 (m, H, ArH), 7.24 (s, H, ArH), 7.38-7.42 (m, 3H, 3×ArH), 7.51 (s, H, ArH), 9.04 (sbr, H, NH), 9.13 (m, H, ArH), 9.56 (m, H, ArH). MS: (ESI⁺) MH⁺=372.25

【 実施例 3 0 】

50

【 0 2 5 8 】

6 - (1 H - インダゾール - 4 - イル) - N - (3 - メトキシフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン 1 2 2

一般手順 A を使用して、6 - クロロ - N - (3 - メトキシフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン 6 を、インダゾールボロン酸ピナコールエステルと反応させた。シリカで精製すると 1 2 2 が得られた。NMR: (CDCl₃): 3.88 (s, 3H, CH₃), 4.19 (s, 3H, CH₃), 6.88-6.91 (m, H, ArH), 7.16-7.18 (m, H, ArH), 7.31 (sbr, H, NH), 7.40 (t, H, ArH, J=8.1Hz), 7.50 (s, H, ArH), 7.55 (t, H, ArH, J=4Hz), 7.65 (d, H, ArH, J=8.3Hz), 8.45 (d, H, ArH, J=7.49Hz), 9.17 (s, H, ArH) 10.2 (sbr, H, NH). MS: (ESI+) MH⁺=372.25

10

【実施例 3 1】

【 0 2 5 9 】

N - (3 - メトキシフェニル) - 1 - メチル - 6 - (ピリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン 1 2 3

一般手順 A を使用して、6 - クロロ - N - (3 - メトキシフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン 6 を、ピリジン - 4 - ボロン酸ピナコールエステルと反応させた。シリカで精製すると 1 2 3 が得られた。NMR: (CDCl₃): 3.89 (s, 3H, CH₃), 4.14 (s, 3H, CH₃), 6.89-6.92 (m, H, ArH), 7.16 (m, H, ArH), 7.25 (s, H, ArH), 7.41 (t, H, ArH, J=8.1 Hz), 7.49 (sbr, H, NH), 8.39 (dd, 2H, 2 × ArH, J=1.5Hz, 4.5Hz), 8.80 (dd, 2H, 2 × ArH, J=1.5Hz, 4.5Hz). MS: (ESI+) MH⁺=333.24

20

【実施例 3 2】

【 0 2 6 0 】

N - (3 - メトキシフェニル) - 1 - メチル - 6 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン 1 2 4

一般手順 A を使用して、実施例 4 からの 6 - クロロ - N - (3 - メトキシフェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン 6 を、ピリジン - 3 - ボロン酸と反応させた。シリカで精製すると 1 2 4 が得られた。NMR: (CDCl₃): 3.88 (s, 3H, CH₃), 4.13 (s, 3H, CH₃), 6.88-6.90 (m, H, ArH), 7.16 (m, H, ArH), 7.30 (s, H, ArH), 7.38-7.46 (m, 2H, 2 × ArH), 7.50 (sbr, H, NH), 8.72 (m, H, ArH), 8.79-8.82 (m, H, ArH) 9.76 (m, H, ArH). MS: (ESI+) MH⁺=333.24

30

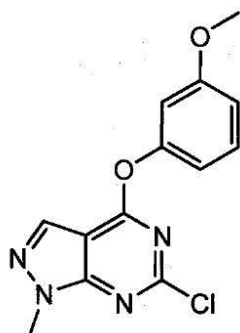
【実施例 3 3】

【 0 2 6 1 】

5 - (4 - (3 - メトキシフェノキシ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) ピリジン - 2 - アミン 1 2 5

【 0 2 6 2 】

【化 2 7】



40

【 0 2 6 3 】

一般手順 A によって、6 - クロロ - 4 - (3 - メトキシ - フェノキシ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン (80 mg) を、2 - アミノピリジン - 5 - ボロン酸ピナコールエステルにカップリングした。生成物を逆相 HPLC によって精製し、

50

47.3 mg の 125 を得た。MS (Q1) 349.2 (M)⁺

【実施例 34】

【0264】

6 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - (3 - メトキシフェニル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン 126

一般手順 A によって、6 - クロロ - 1 - メチル - 1H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) - (3 - メトキシ - フェニル) - アミン (80 mg) を、2 - アミノピリジン - 5 - ボロン酸ピナコールエステルとカップリングし、逆相 HPLC によって精製し、45 mg の 126 を得た。MS (Q1) 348.2 (M)⁺。

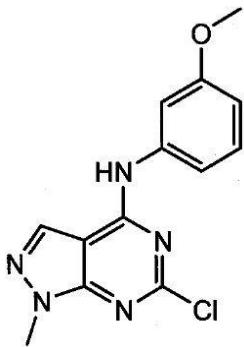
【実施例 35】

【0265】

6 - (2 - アミノピリミジン - 5 - イル) - N - (3 - メトキシフェニル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン 127

【0266】

【化 28】



【0267】

一般手順 A によって、6 - クロロ - 1 - メチル - 1H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) - (3 - メトキシフェニル) - アミン (80 mg) を、2 - アミノピリミジン - 5 - ボロン酸ピナコールエステルにカップリングした。生成物を逆相 HPLC によって精製し、8.9 mg の 127 を得た。MS (Q1) 349.2 (M)⁺。

【実施例 36】

【0268】

6 - (1H - インダゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - N - (3 - (メチルスルホニル)ベンジル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン 128

一般手順 B による 3 - (メチルスルホニル)ベンジルアミンと 4, 6 - ジクロロ - 1 - メチル - 1H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン 5 との反応によって、(6 - クロロ - 1 - メチル - 1H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) - (3 - メタンズルホニル - ベンジル) - アミンを得た。

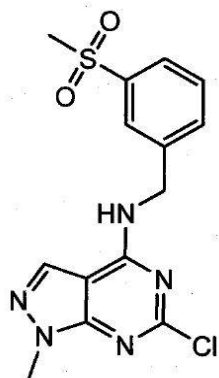
【0269】

10

20

30

【化 29】



10

【0270】

一般手順 A において、(6-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-(3-メタンスルホニル-ベンジル)-アミンを、インダゾールボロン酸ピナコールエステルと反応させた。シリカで精製すると128が得られた。NMR (CDCl₃) 3.03 (s, 3H, CH₃), 4.20 (s, 3H, CH₃), 5.13 (d, H, ArH, J=5.95Hz), 5.84 (sbr, H, NH), 7.51-7.65 (m, 3H, 3×ArH), 7.79 (d, H, ArH, J=7.72Hz), 7.91 (d, H, ArH, J=7.77Hz), 7.93 (s, H, ArH), 8.09 (s, H, ArH), 8.39 (d, H, ArH, J=7.28Hz), 9.04 (s, H, ArH), 10.13 (sbr, H, NH). MS: (ESI+) MH⁺=434.10

20

【実施例 37】

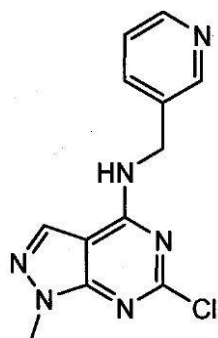
【0271】

6-(1H-インダゾール-4-イル)-1-メチル-N-(ピリジン-3-イルメチル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン 129

一般手順 B による 3-アミノメチルピリジンと 4,6-ジクロロ-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン 5 との反応によって、(6-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-ピリジン-3-イルメチル-アミンを得た。

【0272】

【化 30】



30

【0273】

一般手順 A において、6-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-ピリジン-3-イルメチル-アミンを、インダゾールボロン酸ピナコールエステルと反応させた。シリカで精製すると129が得られた。NMR (CDCl₃) 4.10 (s, 3H, CH₃), 4.98 (d, 2H, CH₂, J=5.81Hz), 5.60 (sbr, H, NH), 7.21-7.24 (m, H, ArH), 7.42-7.46 (m, H, ArH), 7.55 (d, H, ArH, J=8.29Hz), 7.73 (d, H, ArH, J=7.90Hz), 7.82 (s, H, ArH), 8.33 (d, H, ArH, J=7.27Hz), 8.51 (m, H, ArH), 8.67 (m, H, ArH), 9.05 (s, H, ArH), 10.05 (sbr, H, NH). MS: (ESI+) MH⁺=357.14

40

【実施例 38】

【0274】

6-(1H-インダゾール-4-イル)-N-(2-メトキシエチル)-1-メチル-1

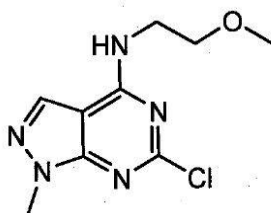
50

H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン 1 3 0

一般手順 B による 2 - メトキシエチルアミンと 4 , 6 - ジクロロ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン 5 との反応によって、(6 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン 4 - イル) - (2 - メトキシ - エチル) - アミンを得た。

【 0 2 7 5 】

【 化 3 1 】



10

【 0 2 7 6 】

一般手順 A において、(6 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) - (2 - メトキシ - エチル) - アミンを、インダゾールボロン酸ピナコールエステルと反応させた。シリカで精製すると 1 3 0 が得られた。NMR: (CDCl₃): 3.48 (s, 3H, CH₃), 3.77 (t, H, ArH, J=5.13Hz), 4.04 (m, 2H, CH₂), 4.18 (s, 3H, CH₃), 5.80 (sbr, H, NH), 7.53 (t, H, ArH, J=7.29Hz), 7.63 (d, H, ArH, J=8.29Hz), 7.95 (s, H, ArH), 8.43 (d, H, ArH, J=7.24Hz), 9.17 (s, H, ArH), 10.2 (sbr, H, NH). MS: (ESI+) MH⁺=324.14

20

【 実施例 3 9 】

【 0 2 7 7 】

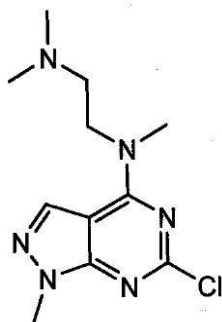
N 1 - (6 - (1 H - インダゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) - N 1 , N 2 , N 2 - トリメチルエタン - 1 , 2 - ジアミン 1 3 1

一般手順 B による N , N , N ' - トリメチルエチレンジアミンと 4 , 6 - ジクロロ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン 5 との反応によって、N - (6 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) - N , N ' , N ' - トリメチル - エタン - 1 , 2 - ジアミンを得た。

30

【 0 2 7 8 】

【 化 3 2 】



40

【 0 2 7 9 】

一般手順 A において、N - (6 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) - N , N ' , N ' - トリメチル - エタン - 1 , 2 - ジアミンを、インダゾールボロン酸ピナコールエステルと反応させた。シリカで精製すると 1 3 1 が得られた。NMR: (CDCl₃): 2.38 (s, 6H, 2×CH₃), 2.73 (t, 2H, CH₂, J=7.17Hz), 3.54 (s, 3H, CH₃), 4.08 (m, 2H, CH₂), 4.17 (s, 3H, CH₃), 7.52 (t, H, ArH, J=7.77Hz), 7.60 (d, H, ArH, J=8.27Hz), 8.01 (s, H, ArH), 8.42 (d, H, ArH, J=7.23Hz), 9.19 (s, H, ArH), 10.35 (sbr, H, NH). MS: (ESI+) MH⁺=351.18

50

【実施例 40】

【0280】

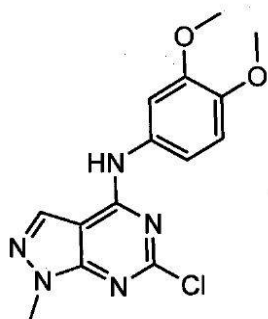
N - (3 , 4 - ジメトキシフェニル) - 6 - (1 H - インダゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン 132

一般手順 B による 4 - アミノベラトロールと 4 , 6 - ジクロロ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン 5 との反応によって、(6 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) - (3 , 4 - ジメトキシ - フェニル) - アミンを得た。

【0281】

【化 33】

10



【0282】

20

一般手順 A において、(6 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) - (3 , 4 - ジメトキシ - フェニル) - アミンを、インダゾールボロン酸ピナコールエステルと反応させた。水を添加すると固体を得、これを調製 H P L C によって精製して 132 を得た。NMR: (CDCl₃): 3.81 (s, 3H, CH₃), 3.89 (s, H, ArH), 4.07 (s, 3H, CH₃), 6.88 (d, H, ArH, J=8.52Hz), 7.00 (dd, H, ArH, J=2.41Hz, 8.46Hz), 7.15-7.18 (m, 2H, 2×ArH), 7.43-7.47 (m, H, ArH), 7.54-7.56 (m, H, ArH), 8.33 (d, H, ArH, J=7.26Hz), 9.08 (s, H, ArH), 10.1 (sbr, H, NH). MS: (ESI+) MH⁺=402.14

【実施例 41】

【0283】

30

6 - (1 H - インダゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - 4 - (2 - (ピリジン - 3 - イル) エトキシ) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン 133

一般手順 D および一般手順 A によって、133 を得た。NMR (CDCl₃): 3.30 (2H, t), 4.23 (3H, s), 4.99 (2H, t), 7.26-7.31 (1H, m), 7.56 (1H, t), 7.66-7.72 (2H, m), 8.05 (1H, s), 8.47 (1H, d), 8.54 (1H, d), 8.67 (1H, s), 9.18 (1H, s), 10.20 (1H; br). MS: MH⁺ 372.16 (100%)

【実施例 42】

【0284】

6 - (1 H - インダゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - 4 - (ピリジン - 3 - イルメトキシ) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン 134

40

一般手順 D および一般手順 A によって、134 を得た。NMR (DMSO): 4.17 (3H, s), 5.89 (2H, s), 7.45-7.48 (1H, m), 7.55 (1H, t), 7.77 (1H, d), 8.04 (1H, d), 8.29 (1H, s), 8.45 (1H, d), 8.60 (1H, d), 8.85 (1H, s), 9.03 (1H, s), 13.30 (1H, br). MS: MH⁺ 358.11 (65%).

【実施例 43】

【0285】

6 - (1 H - インダゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - 4 - (4 - (メチルスルホニル) ベンジルオキシ) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン 135

一般手順 D および一般手順 A によって、135 を得た。NMR (CDCl₃): 3.08 (3H, s), 4.26 (3H, s), 5.92 (2H, s), 7.57 (1H, t), 7.69 (1H, d), 7.79 (2H, d), 8.02 (2H, d

50

), 8.12 (1H, s), 8.45 (1H, d), 9.12 (1H, s), 10.20 (1H, br). MS: MH+ 435.08 (100%)

【実施例 4 4】

【0 2 8 6】

6 - (1 H - インダゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - 4 - (3 - (メチルスルホニル) フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン 1 3 6

一般手順 E および一般手順 A によって、1 3 6 を得た。NMR (CDCl₃): 3.21 (3H, s), 4.35 (3H, s), 7.63 (1H, t), 7.73 (1H, d), 7.91 (1H, t), 8.22 (1H, d), 8.43 (1H, s), 8.67-8.71 (2H, m), 8.96 (1H, s), 9.26 (1H, s), 10.20 (1H, br). MS: MH+ 404.17 (5%), MH+AcN 446.10 (100%)

10

【実施例 4 5】

【0 2 8 7】

4 - (6 - (1 H - インダゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) - N , N - ジメチルベンズアミド 1 3 7

一般手順 E および一般手順 A によって、1 3 7 を得た。NMR (CDCl₃): 3.10 (3H, br), 3.21 (3H, br), 4.33 (3H, s), 7.62 (1H, t), 7.71 (2H, d), 8.40 (1H, s), 8.42 (2H, d), 8.68 (1H, d), 9.29 (1H, s), 10.20 (1H, br). MS: MH+ 398.18 (5%), MH+AcN 439.19 (100%)

【実施例 4 6】

【0 2 8 8】

4 - (6 - (1 H - インダゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) - N , N - ジメチルベンゼンスルホンアミド 1 3 8

一般手順 E および一般手順 A によって、1 3 8 を得た。NMR (CDCl₃): 2.85 (6H, s), 4.35 (3H, s), 7.63 (1H, t), 7.73 (1H, d), 8.08 (2H, d), 8.41 (1H, s), 8.54 (2H, d), 8.69 (1H, d), 9.28 (1H, s), 10.20 (1H, br). MS: MH+ 434.18 (5%), MH+AcN 475.11 (100%)

20

【実施例 4 7】

【0 2 8 9】

4 - (ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - 6 - (1 H - インダゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン 1 3 9

一般手順 E および一般手順 A によって、1 3 9 を得た。NMR (CDCl₃): 4.30 (3H, s), 6.14 (2H, s), 7.08 (1H, d), 7.60 (1H, t), 7.69 (1H, d), 7.92 (1H, s), 7.95 (1H, d), 8.37 (1H, s), 8.66 (1H, d), 9.28 (1H, s), 10.20 (1H, br). MS: MH+ 371.26 (30%)

30

【実施例 4 8】

【0 2 9 0】

4 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 6 - (1 H - インダゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン 1 4 0

一般手順 E および一般手順 A によって、1 4 0 を得た。NMR (CDCl₃): 4.33 (3H, s), 7.63 (1H, t), 7.71-7.76 (2H, m), 8.22 (1H, dd), 8.38 (1H, s), 8.49 (1H, s), 8.67 (1H, d), 9.25 (1H, s), 10.20 (1H, br). MS: MH+AcN 436.11 (100%)

40

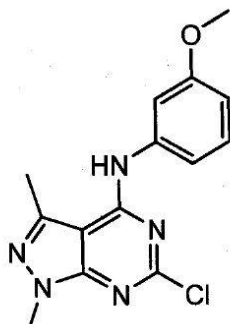
【実施例 4 9】

【0 2 9 1】

6 - (1 H - インダゾール - 4 - イル) - N - (3 - メトキシフェニル) - 1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン 1 4 1

【0 2 9 2】

【化 3 4】



10

【0293】

一般手順 A を使用して、(6-クロロ-1,3-ジメチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-(3-メトキシフェニル)-アミンを、インダゾールボロン酸ピナコールエステルと反応させ、141を得た。NMR (CDCl₃): 2.78 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.14 (3H, s), 6.79 (1H, dd), 7.02 (1H, br. s), 7.25 (1H, m), 7.37 (1H, t), 7.54. (1H, t), 7.63-7.68 (2H, m), 8.45 (1H, d), 9.10 (1H, s), 10.11 (1H, br). MS: MH⁺ 386.20 (100%)

【実施例 50】

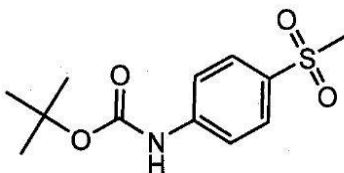
【0294】

6-(1H-インダゾール-4-イル)-1-メチル-N-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン 142

20

【0295】

【化 3 5】



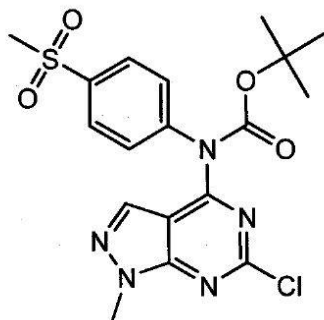
【0296】

無水 DCM (5 ml) 中の 4-(メチルスルホニル)アニリン (500 mg、2.93 mmol) に、ジ-tert-ブチルジカーボネート (1.2 当量、768 mg) および DMAc (触媒) を加えた。反応混合物を室温で一晩撹拌した。DCM/ブライン抽出およびカラムクロマトグラフィーによって、(4-メタンスルホニル-フェニル)カルバミン酸 tert-ブチルエステルを白色固体 (280 mg) として得た。

30

【0297】

【化 3 6】



40

【0298】

乾燥 THF (3 ml) 中の (4-メタンスルホニル-フェニル)カルバミン酸 tert-ブチルエステル (280 mg) に、水素化ナトリウム (鉱物油中 60 重量% 懸濁液、1.4 当量、33.3 mg) を 0 で加えた。発泡が止んだ後、4,6-ジクロロ-1-メ

50

チル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン 5 (1 1 3 m g) を加え、反応混合物を一晩室温に温めた。DCM / ブライン抽出によって粗 (6 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) - (4 - メタンスルホニル - フェニル) カルバミン酸 t e r t - ブチルエステルを得、これを一般手順 A においてインダゾールボロン酸ピナコールエステルと反応させ、142 をベージュ色の固体 (1 1 8 m g) として得た。NMR (d6-DMSO): 3.24 (3H, s), 4.15 (3H, s), 7.56 (1H, t), 7.74 (1H, d), 8.01 (2H, d), 8.28 (2H, d), 8.32 (1H, d), 8.41 (1H, s), 8.99 (1H, s), 10.54 (1H, br), 13.25 (1H, br). MS: MH+ 420.13

【実施例 5 1】

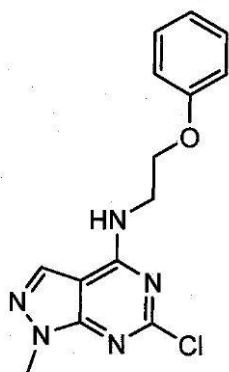
【0299】

6 - (1 H - インダゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - N - (2 - フェノキシエチル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン 143

一般手順 B による 2 - フェノキシエチルアミンと 4 , 6 - ジクロロ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン 5 との反応によって、(6 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) - (2 - フェノキシ - エチル) - アミンを得た。

【0300】

【化 3 7】



【0301】

一般手順 A において、(6 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) - (2 - フェノキシ - エチル) - アミンを、インダゾールボロン酸ピナコールエステルと反応させた。調製 H P L C による精製によって、143 を得た。NMR (CDCl₃) 4.19 (s, 3H, CH₃), 4.27 (m, 2H, CH₂), 4.36 (m, 2H, CH₃), 5.83 (sbr, H, NH), 7.00 (m, 3H, 3 × ArH), 7.32 (m, 2H, 2 × ArH), 7.55 (m, H, ArH), 7.64 (m, H, ArH), 7.96 (s, H, ArH), 8.45 (d, H, ArH, J=7.23Hz), 9.18 (s, H, ArH), 10.16 (sbr, H, NH). MS: (ESI+) MH+=386.19

【実施例 5 2】

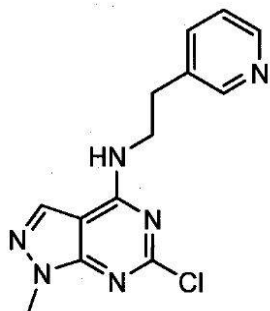
【0302】

6 - (1 H - インダゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - N - (2 - (ピリジン - 3 - イル) エチル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン 144

一般手順 B による 3 - (2 - アミノエチル) ピリジンと 4 , 6 - ジクロロ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン 5 との反応によって、(6 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) - (2 - ピリジン - 3 - イル - エチル) - アミンを得た。

【0303】

【化 3 8】



10

【 0 3 0 4】

一般手順 A において、(6-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-(2-ピリジン-3-イル-エチル)-アミンを、インダゾールボロン酸ピナコールエステルと反応させた。調製 HPLC による精製によって、144 を得た。NMR (CDCl₃) 3.08 (t, H, CH₂, J=7.06Hz), 4.01 (m, 2H, CH₂), 4.09 (s, 3H, CH₃), 5.4 (sbr, H, NH), 7.20 (m, H, ArH), 7.46 (m, H, ArH), 7.55 (m, 2H, 2×ArH), 7.84 (s, H, ArH), 8.35 (d, H, ArH, J=7.21Hz), 8.45 (m, H, ArH), 8.50 (s, H, ArH), 10.13 (sbr, H, NH). MS: (ESI+) MH⁺=371.15

【実施例 5 3】

【 0 3 0 5】

20

6-(1H-インダゾール-4-イル)-1-メチル-4-(3-(トリフルオロメチル)フェネトキシ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン 145

一般手順 D および一般手順 A によって、145 を得た。NMR (CDCl₃): 3.35 (2H, t), 4.23 (3H, s), 5.00 (2H, t), 7.45-7.50 (1H, m), 7.54-7.59 (3H, m), 7.67-7.70 (2H, m), 8.04 (1H, s), 8.47 (1H, d), 9.18 (1H, s), 10.15 (1H, br). MS: MH⁺ 439.12 (35%), MH+AcN 480.19 (100%)

【実施例 5 4】

【 0 3 0 6】

6-(1H-インダゾール-4-イル)-1-メチル-4-フェネトキシ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン 146

30

一般手順 D および一般手順 A によって、146 を得た。NMR (CDCl₃): 3.30 (2H, t), 4.23 (3H, s), 4.98 (2H, t), 7.27-7.31 (1H, m), 7.35-7.40 (4H, m), 7.55 (1H, t), 7.67 (1H, d), 8.06 (1H, s), 8.49 (1H, d), 9.19 (1H, s), 10.10 (1H, br). MS: MH⁺ 371.13 (50%), MH+AcN 412.12 (100%)

【実施例 5 5】

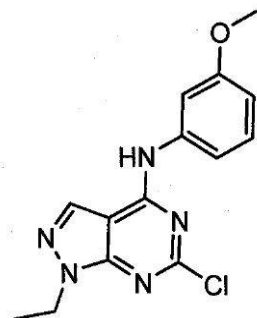
【 0 3 0 7】

1-エチル-6-(1H-インダゾール-4-イル)-N-(3-メトキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン 147

【 0 3 0 8】

【化 3 9】

40



【 0 3 0 9】

50

一般手順 B を使用して、4,6-ジクロロ-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン 5b を、m-アニシジンと反応させ、(6-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-(3-メトキシ-フェニル)-アミンを得、これを一般手順 A を使用してインダゾールボロン酸ピナコールエステルと反応させ、147 を得た。NMR (CDCl₃): 1.62 (3H, t), 3.88 (3H, s), 4.62 (2H, q), 6.89 (1H, d), 7.17 (1H, d), 7.32 (1H, s), 7.40 (1H, t), 7.51 (1H, s), 7.55 (1H, t), 7.64 (1H, d), 8.45 (1H, d), 9.16 (1H, s), 10.20 (1H, br). MS: MH⁺ 386.19 (100%)

【実施例 56】

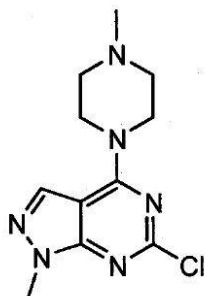
【0310】

6-(1H-インダゾール-4-イル)-1-メチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン 148 10

一般手順 B による N-メチルピペラジンと 4,6-ジクロロ-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン 5 との反応によって、6-クロロ-1-メチル-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを得た。

【0311】

【化 40】



20

【0312】

一般手順 A を使用して、6-クロロ-1-メチル-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを、インダゾールボロン酸ピナコールエステルと反応させた。シリカで精製すると 148 が得られた。NMR (CDCl₃): 2.41 (3H, s), 2.60-2.66 (4H, m), 4.15-4.19 (7H, m), 7.50-7.53 (1H, m), 7.61 (1H, d), 8.00 (1H, s), 8.41 (1H, d), 9.13 (1H, s). MS: (ESI⁺) MH⁺=349 30

【実施例 57】

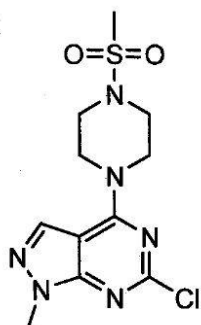
【0313】

6-(1H-インダゾール-4-イル)-1-メチル-4-(4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン 149

一般手順 B による 1-メタンサルホニル-ピペラジンと 4,6-ジクロロ-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン 5 との反応によって、6-クロロ-4-(4-メタンサルホニルピペラジン-1-イル)-1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンを得た。

【0314】

【化 41】



40

50

【 0 3 1 5 】

一般手順 A を使用して、6 - クロロ - 4 - (4 - メタンスルホニル - ピペラジン - 1 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン を、インダゾールボロン酸ピナコールエステルと反応させた。シリカで精製すると 1 4 9 が得られた。NMR: (DMSO) 2.98 (3H, s), 3.35-3.40 (4H, m), 4.11 (3H, s), 4.18-4.22 (4H, m), 7.48-7.51 (1H, m), 7.70 (1H, d), 8.30 (1H, d), 8.42 (1H, s), 8.95 (1H, s). 13.20 (1H, s). MS: (ESI+) MH+=413

【 実施例 5 8 】

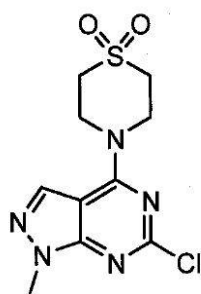
【 0 3 1 6 】

4 - (6 - (1 H - インダゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) - S - ジオキソチオモルホリン 1 5 0 10

一般手順 B によるチオモルホリン - 1 , 1 - ジオキシドと 4 , 6 - ジクロロ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン 5 との反応によって、6 - クロロ - 4 - (1 , 1 - ジオキソ - チオモルホリン - 4 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジンを得た。

【 0 3 1 7 】

【 化 4 2 】



20

【 0 3 1 8 】

一般手順 A を使用して、6 - クロロ - 4 - (1 , 1 - ジオキソ - チオモルホリン - 4 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン を、インダゾールボロン酸ピナコールエステルと反応させた。シリカで精製すると 1 5 0 が得られた。NMR: (DMSO) 3.45-3.50 (4H, m), 4.11 (3H, s), 4.45-4.50 (4H, m), 7.48-7.51 (1H, m), 7.70 (1H, d), 8.30 (1H, d), 8.38 (1H, s), 8.95 (1H, s). 13.20 (1H, s). MS: (ESI+) MH+=425 30

【 実施例 5 9 】

【 0 3 1 9 】

6 - (1 H - インダゾール - 4 - イル) - 4 - (2 - メトキシエトキシ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン 1 5 1

一般手順 D および一般手順 A によって、1 5 1 を得た。NMR (CDCl₃): 3.52 (3H, s), 3.94 (2H, t), 4.23 (3H, s), 4.94 (2H, t), 7.56 (1H, t), 7.67 (1H, d), 8.12 (1H, s), 8.49 (1H, d), 9.18 (1H, s), 10.15 (1H, br). MS: MH+ 325.12 (20%), 366.15 (100%) 40

【 実施例 6 0 】

【 0 3 2 0 】

4 - (ベンジルオキシ) - 6 - (1 H - インダゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン 1 5 2

一般手順 D および一般手順 A によって、1 5 2 を得た。NMR (CDCl₃): 4.24 (3H, s), 5.84 (2H, s), 7.38-7.47 (3H, m), 7.56-7.60 (3H, m), 7.68 (1H, d), 8.09 (1H, s), 8.52 (1H, d), 9.18 (1H, s), 10.15 (1H, br). MS: MH+ 357.12 (35%), MH+ AcN 398.15 (100%)

【 実施例 6 1 】

【 0 3 2 1 】

50

6 - (1 H - インダゾール - 4 - イル) - 4 - (3 - メトキシベンジルオキシ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン 1 5 3

一般手順 D および一般手順 A によって、1 5 3 を得た。NMR (CDCl₃): 3.84 (3H, s), 4.24 (3H, s), 5.81 (2H, s), 6.93 (1H, dd), 7.15-7.19 (2H, m), 7.36 (1H, t), 7.57 (1H, t), 7.67 (1H, d), 8.10 (1H, s), 8.52 (1H, d), 9.19 (1H, s), 10.15 (1H, br). MS: MH⁺ 387.14 (100%)

【実施例 6 2】

【0 3 2 2】

6 - (1 H - インダゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン 1 5 4

10

一般手順 B によって、4 - アミノテトラヒドロピランと 4 , 6 - ジクロロ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン 5 との反応物を、(6 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) - アミンに変換した。

【0 3 2 3】

【化 4 3】



20

【0 3 2 4】

一般手順 A において、(6 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - アミンを、インダゾールボロン酸ピナコールエステルと反応させた。シリカで精製すると 1 5 4 が得られた。NMR (CDCl₃) 1.70-1.80 (m, 2H, CH₂), 2.24-2.27 (m, 2H, CH₂), 3.67-3.73 (m, 2H, CH₂), 4.11-4.14 (m, 2H, CH₂), 4.18 (s, 3H, CH₃), 4.55 (m, H, CH), 5.32 (sbr, H, NH), 7.55 (t, H, ArH, J=7.76Hz), 7.63 (d, H, ArH, J=8.27Hz), 7.92 (s, H, ArH), 8.40 (d, H, ArH, J=7.23Hz), 9.16 (s, H, ArH), 10.22 (sbr, H, NH). MS: (ESI⁺) MH⁺=350.16

30

【実施例 6 3】

【0 3 2 5】

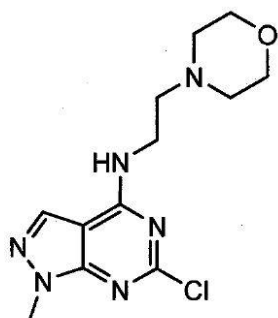
6 - (1 H - インダゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - N - (2 - モルホリノエチル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン 1 5 5

一般手順 B により、4 - (2 - アミノエチル) モルホリンと 4 , 6 - ジクロロ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン 5 との反応物を、(6 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) - (2 - モルホリン - 4 - イル - エチル) - アミンに変換した。

40

【0 3 2 6】

【化 4 4】



10

【 0 3 2 7 】

一般手順 A において、(6 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) - (2 - モルホリン - 4 - イル - エチル) - アミンを、インダゾールボロン酸ピナコールエステルと反応させた。シリカで精製すると 1 5 5 が得られた。NMR (CDCl₃) 2.50 (m, 4H, 2×CH₂), 2.70 (t, 2H, CH₂, J=5.95Hz), 3.71 (m, 4H, 2×CH₂), 3.80 (m, 2H, CH₂), 4.08 (s, 3H, CH₃), 3.05 (sbr, H, NH), 7.44 (t, H, ArH, J=7.3 2Hz), 7.54 (d, H, ArH, J=XXHz), 7.87 (s, H, ArH), 8.35 (m, H, ArH), 9.08 (s, H, NH). MS: (ESI+) MH⁺=379.17

【実施例 6 4】

【 0 3 2 8 】

20

N - (ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル) - 6 - (1 H - インダゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン 1 5 6
一般手順 B によって、3 , 4 - (メチレンジオキシ) アニリンと 4 , 6 - ジクロロ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン 5 との反応物を、ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル - (6 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) - アミンに変換した。

【 0 3 2 9 】

【化 4 5】



30

【 0 3 3 0 】

一般手順 A において、ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル - (6 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) - アミンを、インダゾールボロン酸ピナコールエステルと反応させた。水を加えると固体を得、これを調製 HPLC および磨砕によって精製して 1 5 6 を得た。NMR: (CDCl₃): 3.52 (s, 3H, CH₃), 4.17 (s, 3H, CH₃), 6.10 (s, 2H, CH₂), 6.92 (d, H, ArH, J=8.16Hz), 7.00 (d, H, ArH, J=8.16Hz), 7.10 (s, H, ArH), 7.16 (sbr, H, NH), 7.23 (s, H, ArH), 7.55 (t, H, ArH, J=8.17Hz), 7.64 (d, H, ArH, J=8.31Hz), 8.41 (d, H, ArH, J=7.26Hz), 9.16 (s, H, ArH), 10.20 (sbr, H, NH). MS: (ESI+) MH⁺=386.04

40

【実施例 6 5】

【 0 3 3 1 】

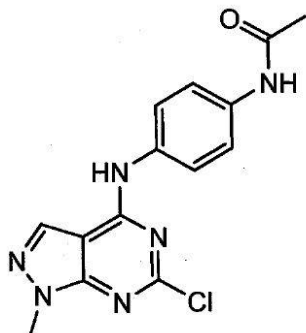
N - (4 - (6 - (1 H - インダゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ) フェニル) アセトアミド 1 5 7

50

一般手順 B によって、4 - アミノアセトアニリドと 4 , 6 - ジクロロ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン 5 との反応物を、N - [4 - (6 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ) - フェニル] - アセトアミドに変換した。

【 0 3 3 2 】

【 化 4 6 】



10

【 0 3 3 3 】

一般手順 A において、N - [4 - (6 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ) - フェニル] - アセトアミドを、インダゾールボロン酸ピナコールエステルと反応させた。シリカで精製し磨砕すると 1 5 7 が得られた。NMR (CDCl₃): 2.08 (s, 3H, CH₃), 4.17 (s, 3H, CH₃), 7.51 (t, H, ArH, J=7.77Hz), 7.69 (m, 3H, 3×ArH), 7.78 (m, 2H, 2×ArH), 8.28 (d, H, ArH, J=7.26Hz), 8.17 (sbr, H, NH), 8.93 (s, H, ArH), 9.98 (s, H, ArH), 10.07 (s, H, ArH), 13.18 (s, H, ArH). MS: (ESI+) MH⁺=399.13

20

【 実施例 6 6 】

【 0 3 3 4 】

6 - (1 H - インダゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - 4 - (3 - (ピリジン - 3 - イル) プロポキシ) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン 1 5 8

一般手順 D および一般手順 A によって、1 5 8 を得た。NMR (CDCl₃): 2.23 (2H, 五重線), 2.84 (2H, t), 4.14 (3H, s), 4.72 (2H, t), 7.14-7.26 (1H, m), 7.45 (1H, t), 7.51 (1H, d), 7.58 (1H, d), 7.97 (1H, s), 8.35 (1H, d), 8.40 (1H, d), 8.48 (1H, s), 9.07 (1H, s), 10.20 (1H, br). MS: MH⁺ 386.11 (100%)

30

【 実施例 6 7 】

【 0 3 3 5 】

3 - (6 - (1 H - インダゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) - N , N - ジメチルベンズアミド 1 5 9

一般手順 E および一般手順 A によって、1 5 9 を得た。NMR (CDCl₃): 3.14 (3H, br), 3.22 (3H, br), 4.33 (3H, s), 7.61 (1H, t), 7.69-7.74 (3H, m), 8.40-8.45 (3H, m), 8.68 (1H, d), 9.27 (1H, s), 10.20 (1H, br). MS: MH⁺ 398.16 (100%).

【 実施例 6 8 】

【 0 3 3 6 】

6 - (1 H - インダゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - N - (3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロピル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン 1 6 0

40

一般手順 B および一般手順 A によって、4 , 6 - ジクロロ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン 5 を変換し、1 6 0 を得た。

【 実施例 6 9 】

【 0 3 3 7 】

N - (4 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) フェニル) - 6 - (1 H - インダゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン 1 6 1

1

50

一般手順 B および一般手順 A によって、4, 6 - ジクロロ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン 5 を変換し、1 6 1 を得た。

【実施例 7 0】

【0 3 3 8】

6 - (1 H - インダゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - N - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン 1 6 2

一般手順 B および一般手順 A によって、4, 6 - ジクロロ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン 5 を変換し、1 6 2 を得た。

【実施例 7 1】

【0 3 3 9】

1 - (3 - (6 - (1 H - インダゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ) プロピル) ピロリジン - 2 - オン 1 6 3

一般手順 B および一般手順 A によって、4, 6 - ジクロロ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン 5 を変換し、1 6 3 を得た。

【実施例 7 2】

【0 3 4 0】

4 - (2 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) エトキシ) - 6 - (1 H - インダゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン 1 6 4

一般手順 B および一般手順 A によって、4, 6 - ジクロロ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン 5 を変換し、1 6 4 を得た。

【実施例 7 3】

【0 3 4 1】

6 - (1 H - インダゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - 4 - (ピリジン - 4 - イルメトキシ) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン 1 6 5

一般手順 B および一般手順 A によって、4, 6 - ジクロロ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン 5 を変換し、1 6 5 を得た。

【実施例 7 4】

【0 3 4 2】

6 - (1 H - インダゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - 4 - (3 - (ピリジン - 4 - イル) プロポキシ) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン 1 6 6

一般手順 B および一般手順 A によって、4, 6 - ジクロロ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン 5 を変換し、1 6 6 を得た。

【実施例 7 5】

【0 3 4 3】

1 - (2 - (6 - (1 H - インダゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) エチル) ピロリジン - 2 - オン 1 6 7

一般手順 B および一般手順 A によって、4, 6 - ジクロロ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン 5 を変換し、1 6 7 を得た。

【実施例 7 6】

【0 3 4 4】

6 - (1 H - インダゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - N - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロピル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン 1 6 8

一般手順 B および一般手順 A によって、4, 6 - ジクロロ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン 5 を変換し、1 6 8 を得た。

【実施例 7 7】

【0 3 4 5】

N 1 - (6 - (1 H - インダゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) - N 3 , N 3 - ジメチルプロパン - 1 , 3 - ジアミン 1 6 9

9

一般手順 B および一般手順 A によって、4, 6 - ジクロロ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾ

10

20

30

40

50

口 [3 , 4 - d] ピリミジン 5 を変換し、 1 6 9 を得た。

【実施例 7 8】

【 0 3 4 6 】

6 - (1 H - インダゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - N - (3 - モルホリノプロピル)
- 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン 1 7 0

一般手順 B および一般手順 A によって、 4 , 6 - ジクロロ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾ
口 [3 , 4 - d] ピリミジン 5 を変換し、 1 7 0 を得た。

【実施例 7 9】

【 0 3 4 7 】

6 - (1 H - インダゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - 4 - (2 - (ピリジン - 2 - イル
) エトキシ) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン 1 7 1

一般手順 D および一般手順 A によって、 4 , 6 - ジクロロ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾ
口 [3 , 4 - d] ピリミジン 5 を変換し、 1 7 1 を得た。

【実施例 8 0】

【 0 3 4 8 】

N - (3 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) プロピル) - 6 - (1 H - インダゾール -
4 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン 1 7 2

一般手順 B および一般手順 A によって、 4 , 6 - ジクロロ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾ
口 [3 , 4 - d] ピリミジン 5 を変換し、 1 7 2 を得た。

【実施例 8 1】

【 0 3 4 9 】

6 - (1 H - インダゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - 4 - (ピリジン - 2 - イルメトキ
シ) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン 1 7 3

一般手順 B および一般手順 A によって、 4 , 6 - ジクロロ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾ
口 [3 , 4 - d] ピリミジン 5 を変換し、 1 7 3 を得た。

【実施例 8 2】

【 0 3 5 0 】

6 - (1 H - インダゾール - 4 - イル) - 1 - メチル - 4 - (2 - (ピリジン - 4 - イル
) エトキシ) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン 1 7 4

一般手順 D および一般手順 A によって、 4 , 6 - ジクロロ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾ
口 [3 , 4 - d] ピリミジン 5 を変換し、 1 7 4 を得た。

【実施例 8 3】

【 0 3 5 1 】

p 1 1 0 (アルファ) P I 3 K 結合アッセイ

結合アッセイ: 最初の偏光実験を、Analys t H T 9 6 - 3 8 4 (M o l e c u l a r
D e v i c e s C o r p . , S u n n y v a l e , C A .) で行った。蛍光偏
光親和性測定のための試料を、偏光緩衝液 (1 0 m M の T r i s (p H 7 . 5) 、 5 0 m
M の N a C l 、 4 m M の M g C l ₂ 、 0 . 0 5 % C h a p s 、 および 1 m M の D T T) 中
の 2 0 μ g / m L の最終濃度で開始する p 1 1 0 P I 3 K の 1 : 3 段階希釈物 (U p s
t a t e C e l l S i g n a l i n g S o l u t i o n s , C h a r l o t t e s
v i l l e , V A) を、 1 0 m M 最終濃度の P I P ₂ (E c h e l o n - I n c , S a l t
L a k e C i t y , U T .) に加えることによって調製した。室温での 3 0 分のイ
ンキュベーション時間後、各々 1 0 0 n M および 5 n M の最終濃度の G R P - 1 および P
I P 3 - T A M R A プローブ (E c h e l o n - I n c , S a l t L a k e C i t y
、 U T .) を加えることによって反応を止めた。3 8 4 ウェルブラック低容量 P r o x i
p l a t e s (P e r k i n E l m e r , W e l l e s l e y , M A) 中のローダミンフ
ルオロフォア (e x = 5 3 0 n m ; e m = 5 9 0 n m) について標準的なカットフィル
ターで読み取る。蛍光偏光値をタンパク質濃度の関数としてプロットし、K a l e i d
a G r a p h ソフトウェア (S y n e r g y s o f t w a r e , R e a d i n g , P A
) を使用してデータを 4 パラメータ式にフィットさせることによって E C ₅₀ 値を得た。

10

20

30

40

50

この実験はまた、阻害剤によるそれに続く競争実験において使用する適切なタンパク質濃度を確立する。

【0352】

PIP₂ (10 mMの最終濃度) と合わせた0.04 mg/mLのp110 PI3K (最終濃度) を、偏光緩衝液中の25 mMの最終濃度のATP (Cell Signaling Technology、Inc.、Danvers、MA) 中のアンタゴニストの1:3段階希釈物を含有するウェルに加えることによって、阻害剤のIC₅₀値を決定した。室温での30分のインキュベーション時間後、各々100 nMおよび5 nMの最終濃度のGRP-1およびPIP3-TAMRAプローブ (Echelon-Inc、Salt Lake City、UT) を加えることによって反応を止めた。384ウェルブラック低容量proxiplates (PerkinElmer、Wellesley、MA) 中のローダミンフルオロフォア (ex = 530 nm; em = 590 nm) について標準的なカットフィルターで読み取る。蛍光偏光値をアンタゴニスト濃度の関数としてプロットし、Assay Explorerソフトウェア (MDL、San Ramon、CA) でデータを4パラメータ式にフィットすることによってIC₅₀値を得た。

10

【0353】

代わりに、精製した組換え酵素およびATPを1 μMの濃度で使用した放射測定アッセイにおいてPI3Kの阻害を決定した。式Iの化合物を100% DMSOで段階希釈した。キナーゼ反応物を室温で1時間インキュベートし、PBSを添加することによって反応を終わらせた。シグモイド用量反応曲線の当てはめ (可変勾配) を使用して、IC₅₀値をそれに続いて決定した。

20

【実施例84】

【0354】

インビトロ細胞増殖アッセイ

式Iの化合物の有効性を、下記のプロトコルを用いる細胞増殖アッセイによって測定した (Promega Corp. Technical Bulletin TB288; Mendozaら (2002) Cancer Res. 62: 5485~5488):

1. 培地中に約10⁴個の細胞 (PC3、Detroit 562、またはMDMB361.1) を含有する100 μl分量の細胞培養物を、384ウェルの不透明な壁のプレート

30

の各ウェルに入れた。

2. 培地を含有し細胞を有さない対照ウェルを調製した。

3. 化合物を実験ウェルに加え、3~5日間インキュベートした。

4. プレートを室温に約30分間平衡化した。

5. 各ウェル中にある細胞培養培地の容量と等しい容量のCell Titer-Glo試薬を加えた。

6. 内容物をオービタルシェーカー上で2分間混合し、細胞溶解を誘発した。

7. プレートを室温で10分間インキュベートし、発光シグナルを安定化させた。

8. 発光を記録し、RLU = 相対発光量としてグラフで報告した。

【0355】

40

代わりに、細胞を96ウェルプレートに最適な密度で播き、試験化合物の存在下で4日間インキュベートした。それに続いて、Alamar Blue (商標) をアッセイ培地に加え、細胞を6時間インキュベートし、その後544 nmの励起、590 nmの発光で読み取った。シグモイド用量反応曲線の当てはめを使用してEC₅₀値を計算した。

【実施例85】

【0356】

Caco-2透過性

Caco-2細胞を、1×10⁵細胞/cm²でMillipore Multiscreeenプレート上に播き、20日間培養する。化合物透過性の評価を続ける。化合物を細胞単層の頂端膜側 (A) に付着させ、基底外側 (B) コンパートメントへの化合物

50

の透過を測定した。これを反対方向 (B - A) で行い、能動輸送を調べる。膜を通る化合物の透過速度の測定値である各化合物についての透過係数値 P_{app} を計算する。化合物は、確立されたヒト吸収を有する対照化合物との比較に基づいた低い ($P_{app} < / = 1.0 \times 10^{-6} \text{ cm/s}$) または高い ($P_{app} > / = 1.0 \times 10^{-6} \text{ cm/s}$) 吸着電位に分類する。

【0357】

化合物の能動拡散を生じる能力を評価するために、頂端膜側 (A) から基底外側 (B) への輸送と比較した B から A への輸送の比率を決定した。 $B - A / A - B > / = 1.0$ の値は、能動細胞拡散の発生を示している。

【実施例 86】

【0358】

肝細胞クリアランス

凍結保存したヒト肝細胞の懸濁液を使用する。 0.5×10^6 個の生細胞 / mL の細胞密度にて 1 mM または 3 μM の化合物濃度でインキュベーションを行う。インキュベーション中の DMSO の最終濃度は、約 0.25 % である。対照インキュベーションもまた細胞の非存在下で行い、非酵素分解を明らかにする。2 連の試料 (50 μL) を、0 分、5 分、10 分、20 分、40 分および 60 分 (対照試料は 60 分のみ) でインキュベーション混合物から取り出し、MeOH 含有内部標準 (100 μL) に加え、反応を終了させる。トルブタミド、7 - ヒドロキシクマリン、およびテストステロンを、対照化合物として使用してもよい。試料を遠心分離し、各時点での上清を LC - MS/MS による分析のためにプールする。時間に対する \ln ピーク面積比 (親化合物ピーク面積 / 内部標準ピーク面積) のプロットから、固有クリアランス (CL_{int}) を下記のように計算する。 $CL_{int} (\mu\text{L}/\text{分}/\text{百万個の細胞}) = V \times k$ (式中、 k は、時間に対してプロットした \ln 濃度のグラジエントから得た排出速度定数であり、 V は、インキュベーション容量から算出される容量用語であり、 $\mu\text{L} \times 10^6 \text{ 細胞}^{-1}$ として表される)。

【実施例 87】

【0359】

シトクロム P450 阻害

式 I の化合物は、約 10 種の濃度で 2 連で CYP450 標的 (1A2、2C9、2C19、2D6、3A4) に対してスクリーニングしてもよく、最高濃度は約 100 μM である。標準的阻害剤 (フラフィリン、スルファフェナゾール、トラニルシプロミン、キニジン、ケトコナゾール) を、対照として使用してもよい。蛍光モードの BMG Lab Technologies PolarStar を使用してプレートを読み取ってもよい。

【実施例 88】

【0360】

シトクロム P450 誘導

単一のドナーから単離したばかりのヒト肝細胞は、3 つの濃度の式 I の化合物の添加の前に約 48 時間培養してもよく、72 時間インキュベートする。CYP3A4 および CYP1A2 のためのプローブ基質を、インキュベーション終了の前に 30 分間および 1 時間加える。72 時間で、細胞および培地を取り出し、各プローブ基質の代謝の程度を LC - MS/MS によって定量化する。実験は、1 つの濃度で 3 連でインキュベートした個々の P450 の誘導物質を使用することによって調節する。

【実施例 89】

【0361】

血漿タンパク質結合

式 I の化合物の溶液 (5 μM 、0.5 % DMSO 最終濃度) を、緩衝液および 10 % 血漿 (緩衝液中の v/v) 中で調製する。96 ウェル HT 透析プレートは、半透性セルロース膜によって各ウェルを 2 つに分割するように構成する。緩衝液を膜の 1 つの側に加え、血漿溶液を他の側に加える。次いで、37 °C で 2 時間に亘り 3 連でインキュベーションを行う。続いて、細胞を出し、化合物の各バッチの溶液を 2 つの群 (血漿非含有および血漿

10

20

30

40

50

含有)に合わせ、次いで血漿非含有(6つのポイント)および血漿含有溶液(7つのポイント)についての2セットの較正標準を使用してLC-MSMSによって分析する。化合物についての遊離画分値を計算する。

【実施例90】

【0362】

hERGチャネル遮断

式Iの化合物は、確立したフラックス法を使用して、hERGカリウムチャネルを安定的に発現しているHEK-293細胞からのルビジウムフラックスを調節する能力について評価する。RbClを含有する培地中で細胞を調製し、96ウェルプレートに播き、一晚増殖させて、単層を形成させる。培地を吸引し、各ウェルを $3 \times 100 \mu\text{L}$ のプレインキュベーション緩衝液(低 $[\text{K}^+]$ を含有)で室温にて洗浄することによってフラックス実験を開始する。最後の吸引後、 $50 \mu\text{L}$ の操作用ストック($2 \times$)化合物を各ウェルに加え、室温で10分間インキュベートする。次いで、 $50 \mu\text{L}$ の刺激緩衝液(高 $[\text{K}^+]$ を含有)を各ウェルに加え、最終試験化合物濃度とする。次いで、細胞プレートを室温でさらに10分間インキュベートする。次いで、各ウェルからの $80 \mu\text{L}$ の上清を96ウェルプレートの同等のウェルに移し、原子発光分析によって分析する。化合物を、 $100 \mu\text{M}$ の最高濃度からの10ポイント2連の IC_{50} 曲線($n=2$)としてスクリーニングする。

【0363】

上記の説明は、本発明の原理の例示としてのみ考慮される。さらに、多くの修正および変更が当業者にとって容易に明らかであるため、本発明を上記に示したような正確な構成および方法に限定することは望ましくない。したがって、全ての適切な修正および均等物は、下記の特許請求の範囲によって定義されているように、本発明の範囲内にあると考えてよい。

【0364】

「含む(comprise)」、「含めた(comprising)」、「含む(include)」、「含めた(including)」および「含む(includes)」という語は、本明細書および添付の特許請求の範囲において使用される場合、表示された特徴、整数、成分、またはステップの存在を特定することを意図するが、1つまたは複数の他の特徴、整数、成分、ステップ、またはその群の存在または添加を除外しない。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 1 0 5

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02

A 6 1 P 43/00 1 1 1

(74)代理人 100095360

弁理士 片山 英二

(74)代理人 100120134

弁理士 大森 規雄

(74)代理人 100104282

弁理士 鈴木 康仁

(72)発明者 ドットソン, ジェナファー

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 4 0 8 0, サウス サン フランシスコ, ワン デイエヌ
エイ ウェイ

(72)発明者 ヘフロン, ティム

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 4 0 8 0, サウス サン フランシスコ, ワン デイエヌ
エイ ウェイ

(72)発明者 オリベロ, アラン

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 4 0 8 0, サウス サン フランシスコ, ワン デイエヌ
エイ ウェイ

(72)発明者 スザーリン, ダニエル ピイ.

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 4 0 8 0, サウス サン フランシスコ, ワン デイエヌ
エイ ウェイ

(72)発明者 ワング, シュメイ

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 4 0 8 0, サウス サン フランシスコ, ワン デイエヌ
エイ ウェイ

(72)発明者 チュ, ピング - ヤン

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 4 0 8 0, サウス サン フランシスコ, ワン デイエヌ
エイ ウェイ

(72)発明者 チュコウリー, イリナ

スイス・シーエイチー 4 0 7 0 パーゼル・グレンツアーヘルストラツセ 1 2 4

(72)発明者 フォルクス, アドリアン

スイス・シーエイチー 4 0 7 0 パーゼル・グレンツアーヘルストラツセ 1 2 4

(72)発明者 ワン, ナン チ

スイス・シーエイチー 4 0 7 0 パーゼル・グレンツアーヘルストラツセ 1 2 4

審査官 東 裕子

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

特開 2 0 0 6 - 0 5 6 8 8 3 (J P , A)

特開 2 0 0 7 - 2 1 7 4 0 8 (J P , A)

国際公開第 2 0 0 6 / 0 0 9 2 4 5 (W O , A 1)

国際公開第 2 0 0 7 / 0 6 2 8 0 5 (W O , A 1)

国際公開第 2 0 0 8 / 1 1 5 9 7 4 (W O , A 1)

特表 2 0 1 0 - 5 2 2 1 9 5 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

C 0 7 D 4 8 7 / 0 4

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)