

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2018-523689

(P2018-523689A)

(43) 公表日 平成30年8月23日 (2018. 8. 23)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/5386 (2006.01)	A 6 1 K 31/5386	4 C 0 8 4
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 6
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 47 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2018-508757 (P2018-508757)	(71) 出願人	511183940
(86) (22) 出願日	平成28年8月19日 (2016. 8. 19)		カルス セラピューティクス リミテッド
(85) 翻訳文提出日	平成30年4月10日 (2018. 4. 10)		イギリス国 オーエックス 1 1 〇エスジ
(86) 国際出願番号	PCT/GB2016/052575		ー オックスフォードシャー, ハーウェル
(87) 国際公開番号	W02017/029517		キャンパス, ライブラリー アベニュー
(87) 国際公開日	平成29年2月23日 (2017. 2. 23)		, ジェネシス ビルディング
(31) 優先権主張番号	1514760.6	(74) 代理人	100078282
(32) 優先日	平成27年8月19日 (2015. 8. 19)		弁理士 山本 秀策
(33) 優先権主張国	英国 (GB)	(74) 代理人	100113413
			弁理士 森下 夏樹
		(74) 代理人	100181674
			弁理士 飯田 貴敏
		(74) 代理人	100181641
			弁理士 石川 大輔
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 ホスホイノシチド 3-キナーゼ阻害剤および第二の抗増殖剤を含む組成物

(57) 【要約】

本発明は、式 (I) の化合物または薬学的に許容可能なその塩と、シグナル伝達経路阻害剤、腫瘍免疫療法薬、 B C L 2 ファミリーのタンパク質を阻害する作用物質、 M c l - 1 を阻害する作用物質、プロテアソーム阻害剤、ポリ (A D P - リボース) ポリメラーゼ (P A R P) 阻害剤、アロマターゼ阻害剤、従来の細胞傷害剤、またはアビラテロン、 A R N - 5 0 9 および M Y C 阻害剤から選択される種々の作用物質からなる群から選択される少なくとも 1 つの第 2 の作用物質との組合せを含む、医薬組成物に関する。

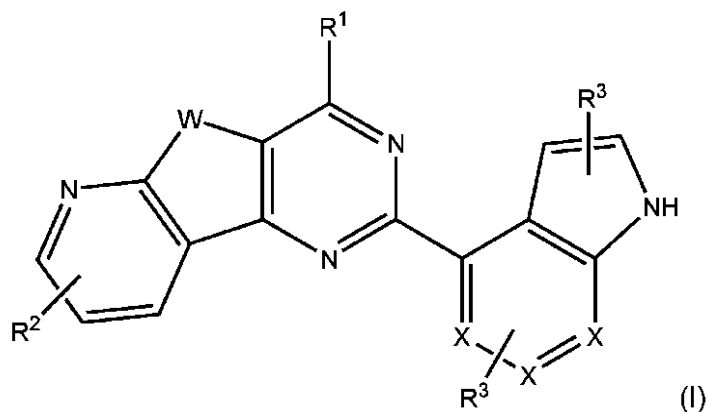
【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I)

【化 2 2】

式 (II)



10

または薬学的に許容可能なその塩

[式中、

Wは、O、N - H、N - (C₁ ~ C₁₀ アルキル) または S であり；

20

それぞれの X は、独立して、CH または N であり；

R¹ は、N または O から選択される少なくとも 1 つのヘテロ原子を含有する、5 ~ 7 員の飽和または不飽和の、必要に応じて置換された複素環であり；

R² は、LY であり；

それぞれの L は、直接結合、C₁ ~ C₁₀ アルキレン、C₂ ~ C₁₀ アルケニレンまたは C₂ ~ C₁₀ アルキニレンであり；

Y は、N または O から選択される 4 つまでのヘテロ原子を含有する、必要に応じて置換された、縮合された、架橋された、またはスピロ環状の非芳香族の 5 ~ 12 員の複素環であり；そして

それぞれの R³ は、独立して、H、C₁ ~ C₁₀ アルキル、ハロゲン、フルオロ C₁ ~ C₁₀ アルキル、O - C₁ ~ C₁₀ アルキル、NH - C₁ ~ C₁₀ アルキル、S - C₁ ~ C₁₀ アルキル、O - フルオロ C₁ ~ C₁₀ アルキル、NH - アシル、NH - C(O) - NH - C₁ ~ C₁₀ アルキル、C(O) - NH - C₁ ~ C₁₀ アルキル、アリアルまたはヘテロアリアルである]

30

の化合物または薬学的に許容可能なその塩と、シグナル伝達経路阻害剤、腫瘍免疫療法薬、BCL2 ファミリーのタンパク質を阻害する作用物質、Mcl-1 を阻害する作用物質、プロテアソーム阻害剤、ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼ(PARP)阻害剤、アロマターゼ阻害剤、従来の細胞傷害剤、またはアピラテロン、ARN-509 および MYC 阻害剤から選択される種々の作用物質からなる群から選択される少なくとも 1 つの第 2 の作用物質との組み合わせ物を含む、医薬組成物。

40

【請求項 2】

治療において同時に、逐次的に、または別個に使用するために組み合わせられた調製物として、式 I の少なくとも 1 つの化合物または薬学的に許容可能なその塩、ならびにシグナル伝達経路阻害剤、腫瘍免疫療法薬、BCL2 ファミリーのタンパク質を阻害する作用物質、Mcl-1 を阻害する作用物質、プロテアソーム阻害剤、ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼ(PARP)阻害剤、アロマターゼ阻害剤、従来の細胞傷害剤、またはアピラテロン、ARN-509 および MYC 阻害剤から選択される種々の作用物質からなる群から選択される少なくとも 1 つの作用物質を含む、キット。

【請求項 3】

患者の状態を処置または予防する方法であって、治療有効量の式 I の少なくとも 1 つの

50

化合物または薬学的に許容可能なその塩、ならびにシグナル伝達経路阻害剤、腫瘍免疫療法薬、BCL2ファミリーのタンパク質を阻害する作用物質、Mcl-1を阻害する作用物質、プロテアソーム阻害剤、ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼ(PARP)阻害剤、アロマターゼ阻害剤、従来の細胞傷害剤、またはアピラテロン、ARN-509およびMYC阻害剤から選択される種々の作用物質からなる群から選択される少なくとも1つの第2の作用物質を前記患者に投与するステップを含む方法。

【請求項4】

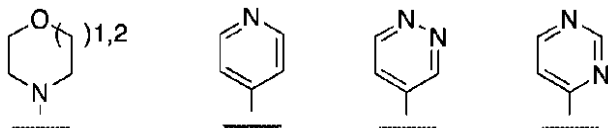
前記投与が、別個に、逐次的に、または同時である、請求項3に記載の方法。

【請求項5】

R¹が以下の構造：

10

【化23】



のうちのいずれかによって表される、請求項1に記載の組成物、キットまたは方法。

【請求項6】

R¹がモルホリンである、請求項1または2に記載の組成物、キットまたは方法。

【請求項7】

20

WがOまたはSである、前記請求項のいずれか一項に記載の組成物、キットまたは方法。

【請求項8】

WがOである、前記請求項のいずれか一項に記載の組成物、キットまたは方法。

【請求項9】

XがCHである、前記請求項のいずれか一項に記載の組成物、キットまたは方法。

【請求項10】

R³がHである、前記請求項のいずれか一項に記載の組成物、キットまたは方法。

【請求項11】

LがC₁～C₁₀アルキレン、好ましくはメチレンである、前記請求項のいずれか一項に記載の組成物、キットまたは方法。

30

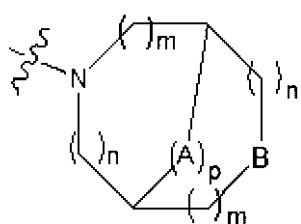
【請求項12】

Yが1つまたは2つのヘテロ原子、好ましくは2つのヘテロ原子を含有する、前記請求項のいずれか一項に記載の組成物、キットまたは方法。

【請求項13】

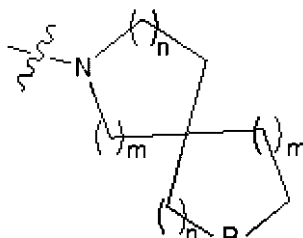
Yが、

【化24】



式 A

または



式 B

40

[式中、

Aは、O、S、NR⁴、または必要に応じて置換されたC₁～C₃アルキレン、C₂～C₃アルケニレンもしくはC₂～C₃アルキニレンから選択され；

50

B は、 NR^4 、O または CH_2 であり；

式中、 R^4 は、H、または必要に応じて置換された C_{10} アルキル、 C_{10} アルケニルもしくは C_{10} アルキニルであり；

p は、0 または 1 から選択され；

それぞれの m は、独立して、0、1 または 2 から選択され；

それぞれの n は、独立して、1、2 または 3 から選択される]

から選択される、前記請求項のいずれか一項に記載の組成物、キットまたは方法。

【請求項 14】

A が O または C_{10} アルキレン、好ましくはメチレンである、請求項 13 に記載の組成物、キットまたは方法。

10

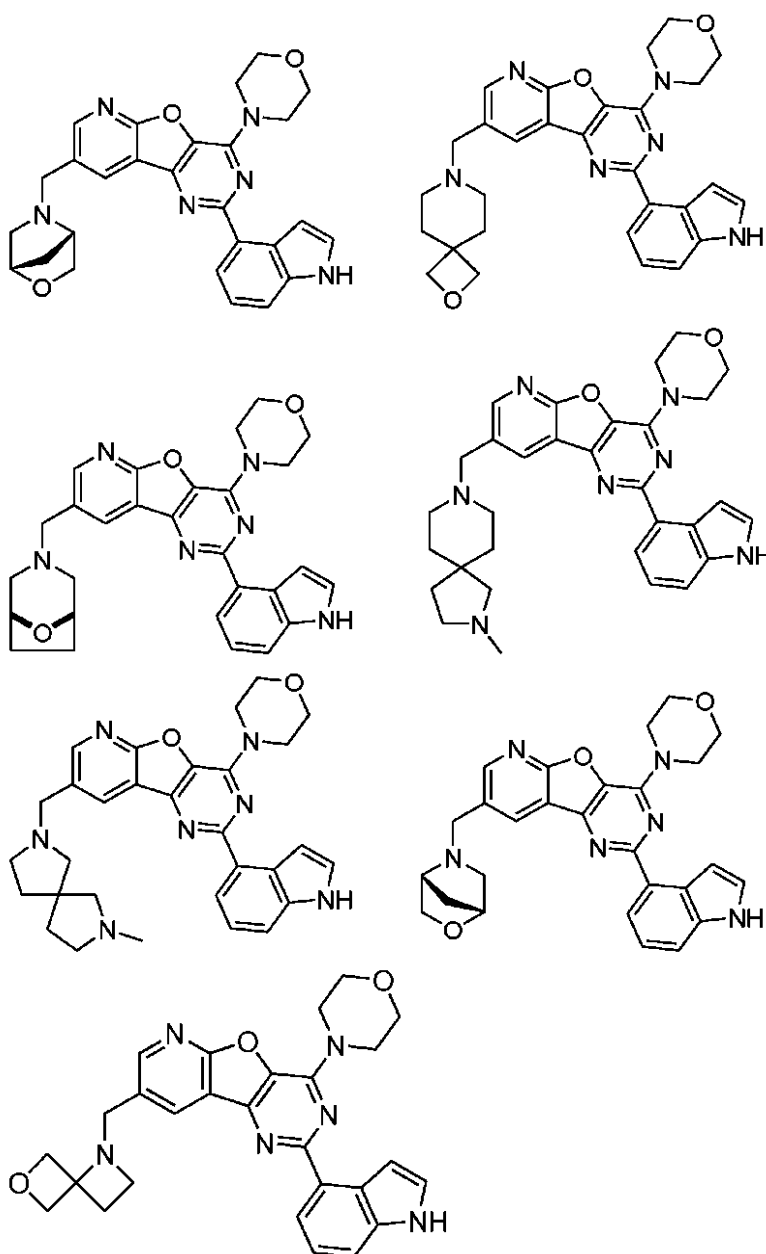
【請求項 15】

B が O または CH_2 、好ましくは O である、請求項 13 または 14 に記載の組成物、キットまたは方法。

【請求項 16】

前記式 (I) の化合物が、以下の構造：

【化 25】



20

30

40

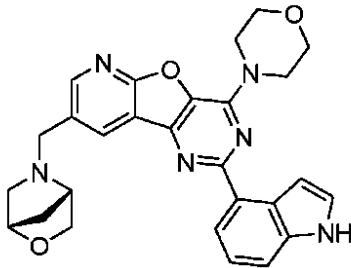
50

のうちのいずれか 1 つによって例示される、前記請求項のいずれかに記載の組成物、キットまたは方法。

【請求項 17】

前記式 (I) の化合物が、

【化 26】



10

または薬学的に許容可能なその塩である、請求項 16 に記載の組合せ。

【請求項 18】

前記第 2 の作用物質が、プロテアソーム阻害剤、p70S6K 阻害剤、BTK および Tec ファミリー阻害剤、ならびに MEK1 阻害剤から選択される、前記請求項のいずれかに記載の組成物、キットまたは方法。

【請求項 19】

前記第 2 の作用物質が、ボルテゾミブ、LY2584702、イブルチニブおよびセルメチニブから選択される、前記請求項のいずれかに記載の組成物、キットまたは方法。

20

【請求項 20】

前記請求項のいずれかにおいて規定される組成物、キットまたは方法、および薬学的に許容可能な賦形剤を含む、医薬組成物。

【請求項 21】

治療において使用するための、前記請求項のいずれかに記載の組成物またはキット。

【請求項 22】

前記治療が、がんの治療である、前記請求項のいずれかに記載の組成物、キットまたは方法。

30

【請求項 23】

前記がんが、固形腫瘍を含むか、または血液がんである、請求項 22 に記載の組成物、キットまたは方法。

【請求項 24】

前記がんが、白血病または PTEN 陰性固形腫瘍である、請求項 20 に記載の組成物、キットまたは方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の分野

40

本発明は、クラス I A のホスホイノシチド 3 - キナーゼ酵素、PI3K - p110 および PI3K - p110 の阻害剤として作用する化合物を、他の特異的な抗腫瘍化合物と組み合わせて含む、新規な組合せに関する。このような組合せは、がんの治療に有用である。

【背景技術】

【0002】

発明の背景

ホスホイノシチド 3 - キナーゼ (PI3K) は、様々な細胞プロセスを制御するシグナル伝達経路網の調節に関与する脂質キナーゼのファミリーを構成する。PI3K は、3 つの別個のサブファミリーに分類され、これらは、その基質特異性に基づいて、クラス I、

50

10

20

30

40

50

50

50

50

50

50

50

50

50



50

[式中、

Wは、O、N - H、N - (C₁ ~ C₁₀ アルキル) または S であり ;

それぞれの X が、出現するごとに、独立して C H、C R³、または N から選択され ;

R¹ は、N または O から選択される少なくとも 1 つのヘテロ原子を含有する、5 ~ 7 員の、飽和または不飽和の、必要に応じて置換された複素環であり ;

R² は、L - Y であり ;

それぞれの L は、直接結合、C₁ ~ C₁₀ アルキレン、C₂ ~ C₁₀ アルケニレンおよび C₂ ~ C₁₀ アルキニレンからなる群から選択され ;

Y は、N または O からそれぞれ独立して選択される 4 つまでのヘテロ原子 (例えば、1 つ、2 つ、3 つまたは 4 つのヘテロ原子) を含有し、合計 5 ~ 12 個の炭素原子またはヘテロ原子を含む、必要に応じて置換された、縮合された、架橋された、またはスピロ環状の非芳香族の複素環であり ; そして、

10

それぞれの R³ は、独立して、H、C₁ ~ C₁₀ アルキル、ハロゲン、フルオロ C₁ ~ C₁₀ アルキル、O - C₁ ~ C₁₀ アルキル、- NH - C₁ ~ C₁₀ アルキル、S - C₁ ~ C₁₀ アルキル、O - フルオロ C₁ ~ C₁₀ アルキル、NH - アシル、NH - C (O) - NH - C₁ ~ C₁₀ アルキル、C (O) - NH - C₁ ~ C₁₀ アルキル、アリールまたはヘテロアリールである]

を、シグナル伝達経路阻害剤、腫瘍免疫療法薬、BCL2 ファミリーのタンパク質を阻害する作用物質、Mcl-1 を阻害する作用物質、プロテアソーム阻害剤、ポリ (ADP - リボース) ポリメラーゼ (PARP) 阻害剤、アロマターゼ阻害剤、従来の細胞傷害剤、またはアピラテロン、ARN-509 および MYC 阻害剤から選択される種々の作用物質からなる群から選択される少なくとも 1 つの作用物質

20

と組み合わせて含む、医薬組成物である。

【発明を実施するための形態】

【0008】

好ましい実施形態の説明

定義

本明細書で使用される場合、「アルキル」は、直鎖または分岐鎖状であり得る C₁ ~ C₁₀ アルキル基を意味する。好ましくは、アルキルは、C₁ ~ C₆ アルキル部分である。より好ましくは、アルキルは、C₁ ~ C₄ アルキル部分である。その例として、メチル、エチル、n - プロピルおよび t - ブチルが挙げられる。アルキルは、二価、例えばプロピレンであってもよい。

30

【0009】

本明細書で使用される場合、「アルケニル」は、C₂ ~ C₁₀ アルケニル基を意味する。好ましくは、アルケニルは、C₂ ~ C₆ アルケニル基である。より好ましくは、アルケニルは、C₂ ~ C₄ アルケニル基である。アルケニル基 (radical) は、一飽和または二飽和、より好ましくは一飽和であり得る。その例として、ビニル、アリル、1 - プロペニル、イソプロペニルおよび 1 - ブテニルが挙げられる。アルケニルは、二価、例えばプロペニレンであってもよい。

40

【0010】

本明細書で使用される場合、「アルキニル」は、直鎖または分岐であり得る C₂ ~ C₁₀ アルキニル基である。好ましくは、アルキニルは、C₂ ~ C₄ アルキニル基または部分である。アルキニルは、二価であってもよい。

【0011】

C₁ ~ C₁₀ アルキル、C₂ ~ C₁₀ アルケニルおよび C₂ ~ C₁₀ アルキニル基のそれぞれは、必要に応じて互いに置換されていてもよく、すなわち C₂ ~ C₁₀ アルケニルで必要に応じて置換された C₁ ~ C₁₀ アルキルであり得る。それらはまた、アリール、シクロアルキル (好ましくは C₃ ~ C₁₀)、アリールまたはヘテロアリールで必要に応じて置換されていてもよい。それらはまた、ハロゲン (例えば F、Cl)、NH₂、NO₂ またはヒドロキシルで置換されていてもよい。それらは好ましくは、10 個までのハロ

50

ゲン原子またはより好ましくは5個までのハロゲンで置換されていてもよい。例えば、それらは、1、2、3、4または5個のハロゲン原子によって置換されていてもよい。好ましくは、ハロゲンは、フッ素である。例えば、それらは、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2CF_3 、 CH_2CHF_2 または CF_2CF_3 で置換されていてもよい。

【0012】

本明細書で使用される場合、用語「フルオロ $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキル」は、1つまたは複数のフッ素原子、好ましくは、1つ、2つ、3つ、4つまたは5個のフッ素原子で置換された $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキルを意味する。「フルオロ $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキル」の例は、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 CH_2CF_3 、 CH_2CHF_2 または CF_2CF_3 である。

【0013】

本明細書で使用される場合、「アリール」は、単環式、二環式または三環式の、一価のまたは二価の（適宜）芳香族基、例えばフェニル、ビフェニル、ナフチル、アントラセニルを意味し、それらは、好ましくは $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、ヒドロキシ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ ヒドロキシアルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルコキシ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ ハロアルコキシ、アミノ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ モノアルキルアミノ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ ビスアルキルアミノ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アシルアミノ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アミノアルキル、モノ（ $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキル）アミノ $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキル、ビス（ $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキル）アミノ $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ -アシルアミノ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキルスルホニルアミノ、ハロ、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボキシ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、モノ $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキルアミノカルボニル、ビス $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキルアミノカルボニル、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキルスルホニル、アミノスルホニル、モノ $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキルアミノスルホニルおよびビス $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ -アルキルアミノスルホニルの群から選択される5個までの置換基で必要に応じて置換されていてもよい。

【0014】

本明細書で使用される場合、「ヘテロアリール」は、チアゾリル、イソチアゾリル、テトラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チエニル、ピラゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、インドリル、キノリル、イソキノリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリルなどの、酸素、窒素および硫黄から選択される4つまでのヘテロ原子を含有する、単環式、二環式または三環式の一価または二価の（適宜）芳香族基を意味し、前記ラジカルは、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、ヒドロキシ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ ヒドロキシアルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルコキシ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ ハロアルコキシ、アミノ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ モノアルキルアミノ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ ビスアルキルアミノ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アシルアミノ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アミノアルキル、モノ（ $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキル）アミノ $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキル、ビス（ $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキル）アミノ $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ -アシルアミノ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキルスルホニルアミノ、ハロ、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボキシ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、モノ $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキルアミノカルボニル、ビス $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキルアミノカルボニル、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキルスルホニル、アミノスルホニル、モノ $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキルアミノスルホニルおよびビス $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ -アルキルアミノスルホニルの群から好ましくは選択される3つまでの置換基で必要に応じて置換されている。

【0015】

本明細書で使用される場合、用語「複素環」または「ヘテロシクロアルキル」は、酸素、窒素および硫黄から選択される4つまでのヘテロ原子を含有する、一価または二価の炭素環式基である。好ましくは、複素環またはヘテロシクロアルキルは、1つまたは2つのヘテロ原子を含有する。好ましくは、ヘテロ原子の少なくとも1つは、窒素である。複素環またはヘテロシクロアルキルは、単環式または二環式であり得る。複素環またはヘテロシクロアルキルは、好ましくは飽和している。複素環の例は、ピペリジン、ピペラジン、チオモルホリン、モルホリン、アゼチジンまたはオキセタンである。より好ましくは、複素環は、モルホリンである。

【0016】

10

20

30

40

50

複素環は、一不飽和または二不飽和であり得る。この基は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_3$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルコキシ、アミノ、 $C_1 \sim C_3$ モノアルキルアミノ、 $C_1 \sim C_3$ ビスアルキルアミノ、 $C_1 \sim C_3$ アシルアミノ、 $C_1 \sim C_3$ アミノアルキル、モノ($C_1 \sim C_3$ アルキル)アミノ $C_1 \sim C_3$ アルキル、ビス($C_1 \sim C_3$ アルキル)アミノ $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ -アシルアミノ、 $C_1 \sim C_3$ アルキルスルホニルアミノ、ハロ(例えばF)、ニトロ、シアノ、カルボキシ、 $C_1 \sim C_3$ -ハロアルキル(例えば CF_3)、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、モノ $C_1 \sim C_3$ アルキルアミノカルボニル、ビス $C_1 \sim C_3$ アルキルアミノカルボニル、 $-SO_3H$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルキルスルホニル、アミノスルホニル、モノ $C_1 \sim C_3$ アルキルアミノスルホニルおよびビス $C_1 \sim C_3$ -アルキルアミノスルホニルから独立して選択された3つまでの置換基で必要に応じて置換されていてもよい。

10

【0017】

つまり、先に定義の基のそれぞれ、すなわち、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、複素環、ヘテロシクロアルキルは、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_3$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルコキシ、アミノ、 $C_1 \sim C_3$ モノアルキルアミノ、 $C_1 \sim C_3$ ビスアルキルアミノ、 $C_1 \sim C_3$ アシルアミノ、 $C_1 \sim C_3$ アミノアルキル、モノ($C_1 \sim C_3$ アルキル)アミノ $C_1 \sim C_3$ アルキル、ビス($C_1 \sim C_3$ アルキル)アミノ $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ -アシルアミノ、 $C_1 \sim C_3$ アルキルスルホニルアミノ、アシル、ハロ(例えばフルオロ)、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボキシ、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、モノ $C_1 \sim C_3$ アルキルアミノカルボニル、ビス $C_1 \sim C_3$ アルキルアミノカルボニル、 $-SO_3H$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルキルスルホニル、アミノスルホニル、モノ $C_1 \sim C_3$ アルキルアミノスルホニルおよびビス $C_1 \sim C_3$ -アルキルアミノスルホニルの群から好ましくは選択される3つまでの置換基で必要に応じて置換されていてもよい。

20

【0018】

また、 $-NH-C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 NH -アシル、 $NH-C(O)-NH-C_1 \sim C_{10}$ アルキルおよび $C(O)-NH-C_1 \sim C_{10}$ アルキルは、 $-N-C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 N -アシル、 $N-C(O)-N-C_1 \sim C_{10}$ アルキルおよび $C(O)-N-C_1 \sim C_{10}$ アルキルと記載され得ることに留意されたい。

30

【0019】

本明細書で使用される場合、先の基には、接尾辞であるエンが後続する場合がある。このことは、その基が二価、すなわちリンカー基であることを意味する。

【0020】

本明細書で使用される場合、用語「縮合された」は、有機化学分野に含まれるその通常の意味を有するものとする。縮合された系、例えば縮合された二環式系は、2つの環が、2つの原子を共有しているもの、および2つだけの原子を共有しているものである。

【0021】

本明細書で使用される場合、用語「架橋された」は、有機化学分野に含まれるその通常の意味を有するものとする。架橋された化合物は、連結している環を含有している化合物である。本発明によれば、橋頭を形成する架橋された非芳香族基の原子は、第3級炭素原子(残りの原子が水素である場合)または第4級炭素原子(残りの原子が水素ではない場合)のいずれかである。架橋は、2つの橋頭をつなぐ原子鎖(例えば、アルキル)または単一原子(例えば、O、S、N、C)であるとみなすことができる。

40

【0022】

本明細書で使用される場合、用語「スピロ環状の」は、有機化学分野に含まれるその通常の意味を有するものとする。例えば、スピロ環状の化合物は、2つの環が、ただ1つの原子(スピロ原子として公知)を介して結合している二環式(bicyclic)である。環は、大きさが異なってもよく、または同じサイズであってもよい。好ましくは、本

50

発明によれば、同じ原子を介して結合している２つの環は、非芳香族複素環、好ましくはヘテロシクロアルキルである。例えば、式Ⅰのスピロ環状の非芳香族基は、両方の環がヘテロシクロアルキルであり、同じ原子、好ましくは炭素原子を介して結合している二環式であり得る。

【００２３】

不斉原子または回転制限が存在することにより１つまたは複数の立体異性形態で存在し得る、本発明が関係している化合物は、それぞれのキラル中心においてＲもしくはＳ立体化学を有するいくつかの立体異性体として、またはそれぞれのキラル軸においてＲもしくはＳ立体化学を有するアトロプ異性体として存在し得る。本発明は、このようなすべてのエナンチオマーおよびジアステレオ異性体、ならびにこれらの混合物を含む。

10

【００２４】

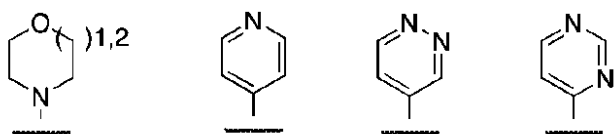
本発明の好ましい基 - 式（Ⅰ）の化合物

好ましくは、本発明の化合物は、請求項１に定義されている通りであるが、さらに、少なくとも１つの R^3 が NH_2 である化合物であってもよい。

【００２５】

好ましくは、 R^1 は、以下の構造：

【化２】



20

のうちのいずれかによって表される。

【００２６】

最も好ましくは、 R^1 はモルホリンである。

【００２７】

本発明の好ましい一実施形態では、 W は、酸素または硫黄、好ましくは酸素である。

【００２８】

好ましくは、 X は CH である。

【００２９】

好ましくは、 R^3 は、 H 、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、ハロゲンまたはフルオロ $C_1 \sim C_{10}$ アルキルである。より好ましくは、 R^3 は H である。

30

【００３０】

好ましくは、式Ⅰの 6, 5 - 環系は、インドールである。換言すれば、 R^3 は水素であり、 X は CH である。

【００３１】

R^2 は、一般式Ⅰに図示されている通り、アリール基上の任意の適切な原子に結合していてもよい。しかし、 R^2 は、ピリジン環のメタ位に結合していることが好ましい。例えば、ピリジンの窒素原子が、原子数 1 と表示される場合、 R^2 は、3 位に結合している。

【００３２】

R^2 は、 LY である。好ましくは、 L は、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキレン、好ましくはメチレンである。

40

【００３３】

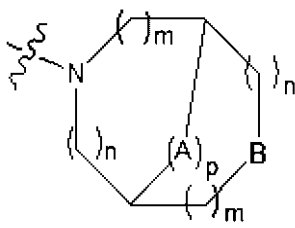
好ましくは、 Y は、 N または O から選択される４つまでのヘテロ原子を含有し、合計 5 ~ 12 個の原子を含む、必要に応じて置換された、架橋された、またはスピロ環状のヘテロシクロアルキル基である。

【００３４】

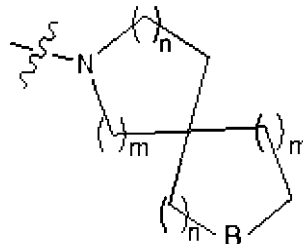
好ましくは、 Y は、１つまたは２つのヘテロ原子、好ましくは２つのヘテロ原子を含有する。より好ましくは、ヘテロ原子の少なくとも１つは、窒素であり、 Y は、以下の好ましい Y 基に図示されている通り、窒素原子を介して L に結合している。

50

【化 3】



式 A



式 B

または

10

(式中、

Aは、O、S、 NR^4 、必要に応じて置換された $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキレン、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_3$ アルケニレンおよび $\text{C}_2 \sim \text{C}_3$ アルキニレンからなる群から選択され；

Bは、 NR^4 、Oおよび CH_2 からなる群から選択され；

(式中、 R^4 は、H、必要に応じて置換された $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_{10}$ アルケニル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_{10}$ アルキニルおよび $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ ハロフルオロアルキルからなる群から選択される)；

pは、0、1または2から選択され；

それぞれのmは、0、1または2から独立して選択され；そして

それぞれのnは、1、2または3から独立して選択される。)

20

【0035】

好ましくは、Aは、Oまたは $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキレン、最も好ましくはメチレンである。

【0036】

好ましくは、Bは、Oまたは CH_2 、最も好ましくはOである。

【0037】

R^4 が存在する場合、 R^4 は、好ましくは、H、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキルまたは $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ ハロフルオロアルキルである。より好ましくは、 R^4 はHである。

【0038】

好ましくは、それぞれのmおよびnは、5員、6員または7員の窒素含有ヘテロシクロアルキル基を形成するように選択される。好ましくは、pは1である。特に、AがO、Sまたは NR^4 である場合、pは1である。

30

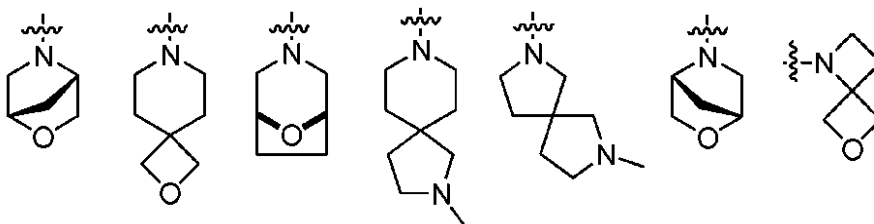
【0039】

Yは、好ましくは二環式、より好ましくは架橋された、二環式またはスピロ環状の二環式である。

【0040】

さらにより好ましくは、Yは、以下の基の1つから選択される。

【化 4】

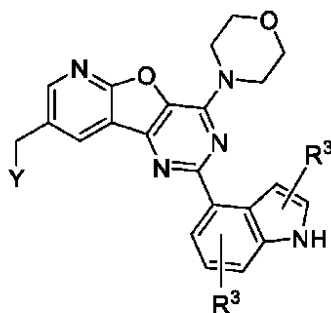


40

【0041】

ある特定の実施形態では、本明細書では、

【化 5】



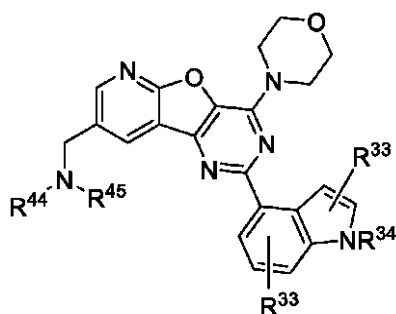
10

によって表される化合物であって、Yおよび R^3 は、先に定義されている化合物が提供される。

【0042】

別の実施形態では、本明細書では、

【化 6】



20

によって表される化合物、および薬学的に許容可能なその塩であって、式中、

R_{33} は、独立して、出現するごとに、H、ハロゲン、 $NH-C_{1-3}$ アルキル、 NH_2 、 C_{1-6} アルキルおよび $-O-C_{1-6}$ アルキル（式中、 C_{1-6} アルキルは、出現するごとに、ハロゲンおよびヒドロキシルから選択される1つ、2つまたは3つの置換基によって、必要に応じて置換されている）からなる群から選択され；

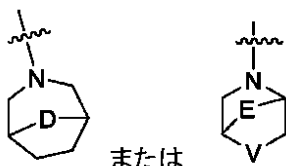
R_{34} は、Hまたは C_{1-3} アルキルから選択され；

30

R_{44} および R_{45} は、それらが結合する窒素と一緒にする場合、O、Sまたは NR^5 から選択される追加のヘテロ原子をそれぞれ有する、7～10員の、二環式スピロ環または架橋された複素環を形成し、 R_{55} は、Hまたは C_{1-3} アルキルである化合物、および薬学的に許容可能なその塩が提供される。

例えば、 R_{44} および R_{45} は、それらが結合する窒素と一緒にする場合、

【化 7】



40

によって表される、7～8員の、二環式の架橋された複素環を形成することができ、式中、Dは、O、Sまたは NR^5 であり；Eは、Oまたは $(CH_2)_r$ であり、rは、1または2であり、Vは、Oまたは NR^5 であり、 R_{55} は、Hまたは C_{1-3} アルキルである。

【0043】

別の例示的な実施形態では、 R_{44} および R_{45} は、それらが結合する窒素と一緒にする場合、Oまたは NR^5 から選択される1つの追加のヘテロ原子を有する、7～10員のスピロ環を形成し、 R_{55} は、Hまたは C_{1-3} アルキルである。あるいは、 R_{44} および R_{45} は、それらが結合する窒素と一緒にする場合、前述のY置換基であってもよい

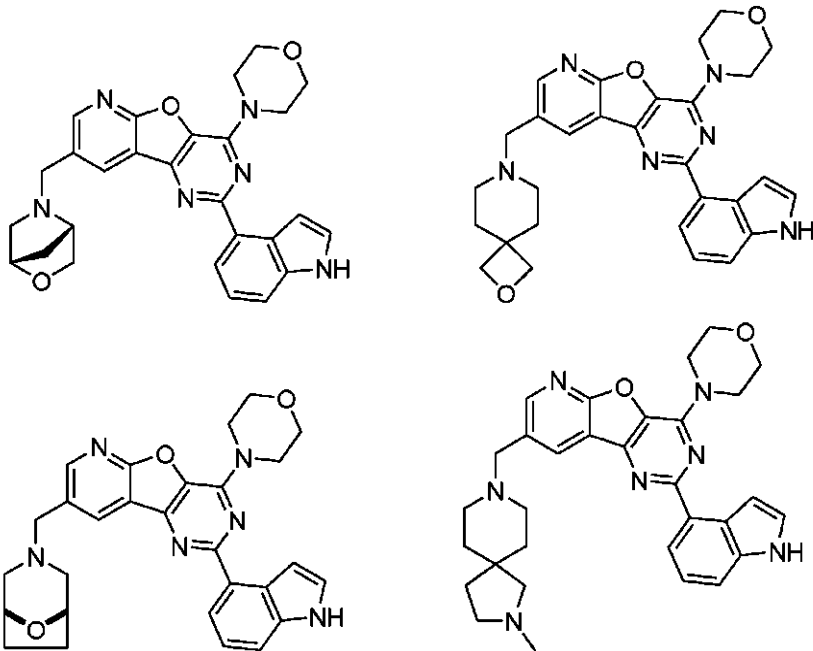
50

。

【 0 0 4 4 】

本発明を具体化する構造の例は、

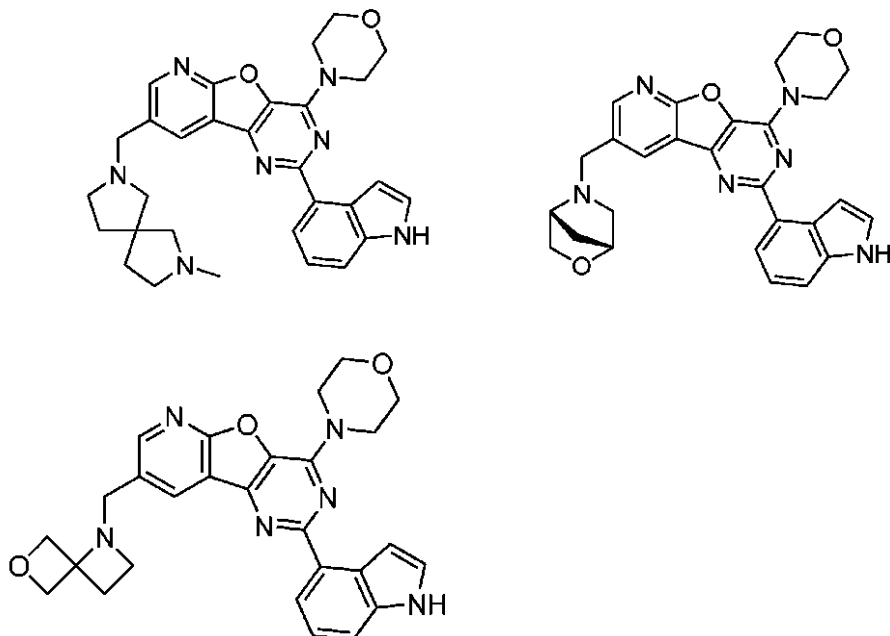
【 化 8 】



10

20

【 化 9 】



30

40

である。

【 0 0 4 5 】

本発明の好ましい組合せ作用物質

式 (I) の P I 3 K 阻害剤は、シグナル伝達経路阻害剤と組み合わせることができる。

【 0 0 4 6 】

一部の実施形態では、シグナル伝達経路阻害剤は、以下の一覧から選択される。

a . ブルトン型チロシンキナーゼ (B T K) 阻害剤 (例えば、イブルチニブ、 C C - 2 9 2、C N X - 7 7 4、C G I 1 7 4 6、L F M - A 1 3、R N 4 8 6) ;

50

b. 脾臓チロシンキナーゼ (SYK) 阻害剤 (例えば、R788 (ホスタマチニブ (Fostamatinib))、R406、GS-9973、ピセアタンノール (Piceatannol)、PR T062607) ;

c. BMX 非受容体チロシンキナーゼ阻害剤 ; BMX は、Tec ファミリーのキナーゼの一員である。阻害剤には、BMX-IN-1 が含まれる ;

d. 未分化リンパ腫キナーゼ (ALK) 阻害剤 (例えば、セリチニブ、クリゾチニブ、TAE684、AP26113、アレクチニブ、PF-06463922、GSK1838705A、AZD3463、ASP3016) ;

e. 成長因子受容体チロシンキナーゼを含むチロシンキナーゼの小分子阻害剤および上記チロシンキナーゼを標的とする生物学的作用物質、例えば、

i. 上皮成長因子受容体 (EGFR) (例えば、トラスツズマブ、セツキシマブ (Cetuximab)、パニツムマブ、ザルツムマブ、ニモツズマブ、マツズマブ、ゲフィチニブ、エルロチニブ、ラパチニブ、AP26113) ;

ii. 血小板由来成長因子受容体 (PDGFR) (例えば、ソラフェニブ、スニチニブ、カボザンチニブ、アキシチニブ、AZD2932、ドビチニブ (Dovitinib)、LY2874455、ホレチニブ (Foretinib)、パンデタニブ、SKLB1002、BMS-794833、Ki8751、アパチニブ (Apatinib)、AEE788、チボザニブ (Tivozanib)、ブリバニブ (Brivanib)、ENMD-2076、レンバチニブ、OSI-930、パゾパニブ、RAF265、CYC116、PD173074、PD173074、KRN633、カボザンチニブ、ZM306416、ゴルバチニブ、ZM323881、セマキサニブ、SAR131675、MGC-265、オランチニブ (Orantinib)、パンタナリブ (Vantanalib)、セジラニブ (Cediranib)、レゴラフェニブ) ;

iii. 線維芽細胞成長因子受容体 (FGFR) (例えば、ボナチニブ、BGJ398、ニンテダニブ、PD173074、CH5183284、LY2874455、AZD4547、ダヌセルチブ (Danusertib)、チルホスチン (Tyrphostin)、SSR128129E、MK-2461、ブリバニブ、TSU-68) ;

iv. 血管内皮成長因子受容体 (VEGFR) (例えば、カボザンチニブ、PD153035) ;

f. 血管内皮成長因子 (VEGF) 阻害剤 (例えば、ベバシズマブ、ラニビズマブ) ;

g. リボソームタンパク質S6キナーゼ、p-70S6Kの小分子阻害剤 (例えば、LY2584702、BI-D1870、PF-4708671、AT7867、AT13148) ;

h. ラパマイシンの哺乳動物標的 (mTOR) の阻害剤 (例えば、シロリムス、エベロリムス、AZD8055、テムシロリムス、MHY1485、ゾタロリムス、KU-0063794、ETO-46464、GDC-0349、XL388、WYE-354、WYE-125132、WAY-600、WYE-687、PP121、AZD2014、INK128、ボクスタリシブ (Voxtalisis)、リダフォロリムス (Ridaforolimus)、トルキニブ (Torkinib)、OSI-027、パロミド529 (Palomid 529)) ;

i. RAFキナーゼ阻害剤 (例えば、ベムラフェニブ、ダブラフェニブ、ソラフェニブ、PLX-4720、LY3009120、RAF265、AZ638、エンコラフェニブ、GDC-0879、CEP-32496、TAK-632、ZM-336372、NVP-BHG712、SB590885、GW5074) ;

j. マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ (MEK) 阻害剤 (例えば、トラメチニブ、セルメチニブ (Selumetinib)、PD0325901、U0126、PD184352、GDC-0623、BI-847325、コビメチニブ、PD98059、BIX-02189、ピニメチニブ (Binimetinib)、ピマセルチブ (Pimasertib)、CL-327、AZD8330、TAK-733、PD318088、レダメチニブ (Redametinib)) ;

k. BCR-ABL阻害剤 (例えば、イマチニブ、ダサチニブ、サラカチニブ (Saracatinib)、ニロチニブ、ボナチニブ、PD173955、ダヌセルチブ (Danusertib)、

10

20

30

40

50

A T 9 2 8 3、G N F - 5、G Z D 8 2 4、K W - 2 4 4 9、D C C - 2 0 3 6、N V P - B H G 7 1 2、G N F - 2、パフェリニブ (Baferinib)、デグラシン (Degrasyn)) ;

l . 細胞外シグナル調節キナーゼ (E R K) 阻害剤 (例えば、S C H 7 7 2 9 8 4、X M D 8 - 9 2、F R - 1 8 0 2 0 4、G D C - 0 9 9 4、E R K 5 - I N - 1、ウリキセルチニブ (Ulixertinib)) ;

m . J A K - S T A Tシグナル伝達阻害剤 (例えば、バクリチニブ、トファシチニブ、A Z D 1 4 8 0、ルキソリチニブ、フェドラチニブ (Fedratinib)、A T 9 2 8 3、セルズラチニブ (Cerdulatinib)、フィルゴチニック (Filgotinic)、G o 6 9 7 6、A G - 4 9 0、モメロチニブ (Mometotinib)、G L P G 0 6 3 4、Z M 0 3 9 9 2 3、Z L 0 1 9、クルクモール (Curcumol)、C E P - 3 3 7 7 9、A Z - 9 6 0、T G 1 0 1 1 2 0 9、N V P - B S K 8 0 5、バリシチニブ、A P 1 0 6 6、W H I - P 1 5 4、ガンドチニブ (Gandotinib)) ;

n . N F - B 誘導キナーゼ (N I K) 阻害剤。

【 0 0 4 7 】

式 (I) の化合物は、腫瘍免疫療法薬と組み合わせることができる。

【 0 0 4 8 】

一部の実施形態では、腫瘍免疫療法薬は、以下の一覧から選択される。

・小分子

a . H D A C 6 阻害剤 ;

b . インドールアミン - 2 , 3 - ジオキシゲナーゼ (I D O) 阻害剤 (例えば、N L G 9 1 9、I N C B 0 2 4 3 6 0、インドキシモド (Indoximod)) ;

c . 免疫モジュレーター (I M i D) (例えば、レナリドミド、ボマリドミド、サリドマイド) ;

・生物学的作用物質

a . 抗 P D - 1 剤 (例えば、ペンブロリズマブ、ニボルマブ、ピディリズマブ (Pidilizumab)、A M P - 2 2 4) ;

b . 抗 P D - L 1 剤 (例えば、M S B 0 0 1 0 7 1 8 C、アテゾリズマブ、M E D I 4 7 3 6、M P D L 3 2 8 0 A) ;

c . C T L A - 4 標的剤 (例えば、イピリムマブ)。

【 0 0 4 9 】

式 (I) の化合物は、B C L 2 ファミリーのタンパク質 (例えば、B C L - 2、B C L - x L、B C L - w) を阻害する作用物質と組み合わせることができる。その例として、A B T - 7 3 7、A B T - 2 6 3、オバトクラックス (Obatoclax)、ベネトクラックス、サブトクラックス (Sabutoclax)、A T 1 0 1、H A 1 4 - 1、B A M 7 が挙げられる。

【 0 0 5 0 】

式 (I) の化合物は、M c l - 1 を阻害する作用物質 (例えば、U M I - 7 7) と組み合わせることができる。

【 0 0 5 1 】

式 (I) の化合物は、プロテアソーム阻害剤 (例えば、カルフィルゾミブ、ノボルテゾミブ、M G - 1 3 2、M L N 9 7 0 8、イキサゾミブ、O N X - 0 9 1 4、オプロゾミブ (Oprozomib)、P I - 1 8 4 0、C E P - 1 8 7 7 0、セラストロール (Celastrol)) と組み合わせることができる。

【 0 0 5 2 】

式 (I) の化合物は、ポリ (A D P - リボース) ポリメラーゼ (P A R P) 阻害剤 (例えば、オラパリブ、ベリパリブ、ルカパリブ (Rucaparib)、イニパリブ (Inipararib)、タラゾパリブ (Talazoparib)、G 0 0 7 - L K、N U 1 0 2 5、A G - 1 4 3 6 1、I N O - 1 0 0 1、U P F - 1 0 6 9、A Z D - 2 4 6 1、P J 3 4、M E 0 3 2 8、A - 9 6 6 4 9 2) と組み合わせることができる。

10

20

30

40

50

【0053】

式(I)の化合物は、アロマターゼ阻害剤(例えば、レトロゾール、アナストロゾール(Anastrozole))と組み合わせることができる。

【0054】

式(I)の化合物は、白金錯体、例えばシスプラチンおよびカルボプラチン；ミトキサントロン；ビンカルカロイド、例えばビンクリスチンおよびビンブラスチン；アントラサイクリン抗生物質、例えばダウノルビシンおよびドキソルビシン；アルキル化剤、例えばクロラムブシルおよびメルファラン；タキサン、例えばパクリタキセル；葉酸代謝拮抗薬、例えばメトトレキセートおよびトミュデックス；エピポドフィロトキシン、例えばエトポシド；カンプトテシン、例えばイリノテカンおよびその活性な代謝産物SN38；DNAメチル化阻害剤、例えば、国際公開第02/085400号に開示されているDNAメチル化阻害剤を含む、従来の細胞傷害剤と組み合わせることができる。

10

【0055】

式(I)の化合物は、アピラテロン、ARN-509、MYC阻害剤から選択される種々の作用物質と組み合わせることができる。

【0056】

概要 - 組成物(組合せ)

本発明の医薬組成物は、先に定義される化合物/組合せ、および薬学的に許容可能な担体または希釈剤を含む。本発明の医薬組成物は、典型的に、本発明の化合物を85wt%まで含有する。より典型的には、本発明の医薬組成物は、本発明の化合物を50wt%まで含有する。好ましい医薬組成物は、無菌であり、発熱物質を含まない。さらに、本発明によって提供される医薬組成物は、典型的に、実質的に純粋な光学異性体である本発明の化合物を含有する。好ましくは、医薬組成物は、本発明の化合物の薬学的に許容可能な塩形態を含む。例えば、本明細書では、開示の化合物および薬学的に許容可能な賦形剤を含む、薬学的に許容可能な組成物が企図される。

20

【0057】

本明細書で使用される場合、薬学的に許容可能な塩は、薬学的に許容可能な酸または塩基による塩である。薬学的に許容可能な酸には、無機酸(例えば塩酸、硫酸、リン酸、二リン酸、臭化水素酸または硝酸)と、有機酸(例えばクエン酸、フマル酸、マレイン酸、リンゴ酸、アスコルビン酸、コハク酸、酒石酸、安息香酸、酢酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、サリチル酸、ステアリン酸、ベンゼンスルホン酸またはp-トルエンスルホン酸)との両方が含まれる。薬学的に許容可能な塩基には、アルカリ金属(例えばナトリウムまたはカリウム)およびアルカリ土類金属(例えばカルシウムまたはマグネシウム)水酸化物ならびに有機塩基(例えばアルキルアミン、アリールアミンまたは複素環式アミン)が含まれる。

30

【0058】

誤解を避けるために、本発明はまた、*in vivo*で反応して、本発明の化合物をもたらすプロドラッグを包含する。

【0059】

本発明の化合物は、例えば実施例に基づいて当業者に明らかとなる合成経路によって調製することができる。

40

【0060】

本発明の化合物およびそれらを含む組成物は、様々な剤形で投与することができる。一実施形態では、本発明の化合物を含む医薬組成物は、経口、直腸、非経口、鼻腔内投与または経皮投与または吸入投与または坐剤による投与に適した形式に製剤化され得る。投与の典型的な経路は、非経口、鼻腔内投与または経皮投与または吸入投与である。

【0061】

本発明の化合物は、例えば錠剤、トローチ剤、ロゼンジ剤、水性もしくは油性懸濁剤、分散性散剤または顆粒剤として経口投与することができる。本発明の好ましい医薬組成物は、経口投与に適した組成物、例えば錠剤およびカプセル剤である。一部の実施形態では

50

、開示の化合物は、例えば先の R² において、非スピロ環または架橋されていない複素環式部分を有する化合物と比較して、著しく高い経口バイオアベイラビリティを有し得る。

【0062】

また、本発明の化合物は、皮下投与、静脈内投与、筋肉内投与、胸骨内 (intrasternally) 投与、経皮投与または注入技術のいずれであろうと、非経口投与することができる。化合物は、坐剤として投与することもできる。

【0063】

本発明の化合物は、吸入によって投与することもできる。吸入型の医薬品の利点は、経口経路で摂取される多くの医薬品と比較して、豊富な血液供給領域に医薬品を直接送達できることである。したがって、その吸収は、肺泡が膨大な表面積および豊富な血液供給を有し、初回通過代謝が回避されるので、非常に急速である。さらなる利点は、吸入によって薬物を送達することによって、処置を必要とする細胞の近傍に薬物を送達するように、肺系疾患を処置できることである。

10

【0064】

本発明はまた、このような医薬組成物を含有する吸入デバイスを提供する。典型的に、前記デバイスは、計量式吸入器 (MDI) であり、これは、医薬品を吸入器から押し出すための薬学的に許容可能な化学的噴霧剤を含有する。

【0065】

また本発明の化合物は、鼻腔内投与によって投与することができる。透過性が高い鼻腔組織は、医薬品を非常に受容し易く、錠剤形態の薬物よりも急速に、効率的に医薬品を吸収する。薬物の経鼻送達は、注射よりも痛みがなく、侵襲的ではなく、患者の不安を生じさせにくい。この方法によって、吸収は、非常に急速になり、初回通過代謝は、通常回避され、したがって患者間変動が低減する。さらに、本発明はまた、このような医薬組成物を含有する鼻腔内デバイスを提供する。

20

【0066】

また、本発明の化合物は、経皮投与によって投与することができる。したがって、本発明はまた、本発明の化合物を含有する経皮パッチを提供する。

【0067】

また、本発明の化合物は、舌下投与によって投与することができる。したがって、本発明はまた、本発明の化合物を含む舌下錠を提供する。

30

【0068】

また、本発明の化合物は、患者の正常な代謝以外のプロセスによって物質の分解を低減する作用物質、例えば抗菌剤、あるいは患者内に、または患者の表面もしくは患者内部に生息している共生 (commensural) 生物もしくは寄生生物内に存在している場合があり、化合物を分解することができるプロテアーゼ酵素の阻害剤と共に製剤化することができる。

【0069】

経口投与のための液体分散剤は、シロップ、エマルジョンおよび懸濁剤であり得る。

【0070】

懸濁剤およびエマルジョンは、担体として、例えば天然ガム、寒天、アルギン酸ナトリウム、ペクチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、またはポリビニルアルコールを含有することができる。筋肉内注射のための懸濁剤または液剤は、活性化化合物と一緒に、薬学的に許容可能な担体、例えば滅菌水、オリーブ油、オレイン酸エチル、グリコール、例えばプロピレングリコール、および所望に応じて、適量の塩酸リドカインを含有することができる。

40

【0071】

注射または注入のための溶液は、担体として、例えば滅菌水を含有することができ、または好ましくはそれらの溶液は、無菌の等張生理食塩水の形態であってもよい。

【0072】

本発明のキットおよび / または方法が、一つより多い薬物の投与を提供する場合、それ

50

らの薬物は、同時に、逐次的にまたは別個に投与され得る。それらの薬物は、一緒に包装される必要はない（しかしこれは、本発明の一実施形態である）。またそれらの薬物は、同時に投与される必要はなく、または同じ剤型である必要はない。本明細書で使用される場合、「別個に」投与するとは、薬物が、同じ投与レジメン全体の一部として投与されるが（数日を含み得る）、好ましくは同日に投与されることを意味する。本明細書で使用される場合、「同時に」は、薬物が、一緒に摂取されるか、または単一組成物として製剤化されるべきであることを意味する。本明細書で使用される場合、「逐次的」は、薬物が、およそ同じ時間に、好ましくは互いに約 1 時間以内に投与されることを意味する。

【0073】

一部の実施形態では、開示の P I 3 K 阻害剤は、ある特定の投与量（例えば、単剤治療よりも少ない投与量）で投与され得るが、本明細書に開示のものなどのある特定の抗腫瘍化合物と組み合わせられると、治療上有効となり得る。例えば、式 I の P I 3 K 阻害剤と本明細書に開示されるある特定の抗腫瘍化合物との組合せは、それを必要とする対象の処置において相乗効果を達成することができ、その組合せは、化合物の一方または両方が単独で投与される場合には有効になり得ないが、組み合わせられた量では有効となる投与量で投与される。

【0074】

一般的開示 - 使用方法

本発明の組成物は、がんの処置および予防の両方に使用することができ、本発明の併用療法またはさらなる組合せで使用することができる。さらなる併用療法で使用される場合、本発明の化合物は、典型的に、白金錯体、代謝拮抗物質、DNA トポイソメラーゼ阻害剤、放射線、抗体ベースの治療剤（例えばハーセプチンおよびリツキシマブ）、抗がんワクチン接種、遺伝子治療剤、細胞治療剤、ホルモン治療剤またはサイトカイン治療剤などの小化合物と一緒に使用される。

【0075】

本発明の一実施形態では、本発明の組成物は、がんの処置において、別の化学療法剤または抗悪性腫瘍剤とさらに組み合わせ使用される。このような他の化学療法剤または抗悪性腫瘍剤の例として、シスプラチンおよびカルボプラチンを含む白金錯体、ミトキサントロン、ピンカアルカロイド、例えばピンクリスチンおよびビンブラスチン、アントラサイクリン抗生物質、例えばダウノルビシンおよびドキソルビシン、アルキル化剤、例えばクロラムブシルおよびメルファラン、タキサン、例えばバクリタキセル、葉酸代謝拮抗剤、例えばメトトレキサートおよびトミュデックス（tomudex）、エピドフィロトキシン、例えばエトポシド、カンプトテシン、例えばイリノテカンおよびその活性な代謝産物 SN 38、ならびに DNA メチル化阻害剤、例えば国際公開第 02 / 085400 号に開示の DNA メチル化阻害剤が挙げられる。

【0076】

したがって、本発明によれば、がんを軽減するのに同時に、別個にまたは逐次的に使用するために組み合わせられた調製物として、本発明の組成物および別の化学療法剤または抗悪性腫瘍剤を含有する製品が提供される。また、本発明によれば、別の化学療法剤または抗悪性腫瘍剤との併用投与によってがんを軽減するのに使用するための医薬の製造における、本発明の化合物の使用が提供される。本発明の化合物および前記他の作用物質は、任意の順序で投与することができる。これらのいずれの場合でも、本発明の化合物およびその他の作用物質は、一緒に投与することができ、または別個の場合には医師によって投与される任意の順序で投与することができる。

【0077】

本発明の組み合わせ物は、また、ヒト患者における手術中の身体組織への侵襲に起因する、異常な細胞増殖を処置するために使用することができる。これらの侵襲は、関節の手術、腸の手術、およびケロイド（keloid）瘢痕化などの様々な手術の手順の結果として生じ得る。本発明の組み合わせ物を使用して処置することができる線維化組織をもたらず疾患には、肺気腫が含まれる。本発明を使用して処置することができる反復運動障

10

20

30

40

50

害には、手根管症候群が含まれる。本発明を使用して処置することができる細胞増殖性障害の一例は、骨腫瘍である。

【0078】

本発明の組み合わせ物を使用して処置することができる臓器移植に関連する増殖応答には、潜在的な臓器拒絶反応または関連する合併症に起因する増殖応答が含まれる。具体的には、これらの増殖応答は、心臓、肺、肝臓、腎臓、および他の身体の臓器または臓器系の移植中に生じ得る。

【0079】

本発明を使用して処置することができる異常な血管新生には、関節リウマチを伴う異常な血管新生、虚血 - 再灌流に係る脳浮腫および脳損傷、皮質虚血、卵巣過形成 (ovarian hyperplasia) および血管過剰、多嚢胞性卵巣症候群、子宮内膜症、乾癬、糖尿病性網膜症、および眼の他の血管新生疾患、例えば未熟児網膜症 (後水晶体線維増殖症 (retrolental fibroplastic))、黄斑変性、角膜移植片拒絶、神経筋 (neurovascular) 緑内障、ならびにオスラー・ウェーバー・ランデュ (Osler Weber - Rendu) 症候群が含まれる。

【0080】

本発明に従って処置することができる制御されない血管新生と関連する疾患の例として、網膜 / 脈絡膜血管新生および角膜血管新生が挙げられるが、それらに限定されない。網膜 / 脈絡膜血管新生のいくつかの構成成分を含む疾患の例として、ベスト病、近視、視神経乳頭小窩 (optic pit)、シュタルガルト (Stargardt) 病、パジェット病、静脈閉塞、動脈閉塞、鎌状赤血球貧血、サルコイド、梅毒、弾性線維性仮性黄色腫、頸動脈閉塞性疾患 (carotid atherosclerotic diseases)、慢性ぶどう膜炎 / 硝子体炎、マイコプラズマ感染症、ライム病、全身性エリテマトーデス、未熟児網膜症、イールズ病、糖尿病性網膜症、黄斑変性、ベーチェット (Behcet) 病、網膜炎または脈絡膜炎 (choroiditis) を引き起こす感染症、推定眼ヒストプラズマ症、扁平部炎 (pars planitis)、慢性網膜剥離、過粘稠度症候群、トキシプラズマ症、外傷およびレーザー後の合併症、ルベオシス (rubeosis) (と関連する疾患 (隅角血管新生 (neovascularization of the angle))、ならびに増殖性硝子体網膜症のあらゆる形態を含む、線維血管組織または線維組織の異常な増殖によって引き起こされる疾患が挙げられるが、それらに限定されない。角膜血管新生の例として、流行性角結膜炎、ビタミン A 欠乏症、コンタクトレンズの過度の装着、アトピー性角膜炎、上輪部角結膜炎 (superior limbic keratitis)、翼状片乾性角膜炎 (pterygium keratitis sicca)、シェーグレン症候群 (Sjogrens)、酒さ性座瘡、フリクテン性結膜炎 (phlyctenulosis)、糖尿病性網膜症、未熟児網膜症、角膜移植片拒絶、モーレン潰瘍、テリエン周辺角膜変性 (Terrien's marginal degeneration)、辺縁表皮剥離 (marginal keratolysis)、多発性動脈炎、ウェゲナーサルコイドーシス、強膜炎、類天疱瘡 (periphthroid) 放射状角膜切開、新生血管緑内障および後水晶体線維増殖症、梅毒、マイコプラズマ感染症、脂質変性、化学熱傷、細菌性潰瘍、真菌性潰瘍、単純ヘルペス感染症、帯状疱疹感染症、原虫感染症およびカボジ肉腫が挙げられるが、それらに限定されない。

【0081】

また、制御されない血管新生と関連する慢性炎症性疾患は、本発明の組み合わせ物を使用して処置することができる。慢性炎症は、炎症細胞の流入を維持する毛細血管芽 (capillary sprout) の連続形成に応じて生じる。炎症細胞の流入および存在によって、肉芽腫が生じ、したがって慢性炎症状態が維持される。PI3K 阻害剤を、単独でまたは他の抗炎症剤と組み合わせて使用して血管新生を阻害することにより、肉芽腫 (granulomas) の形成が防止され、したがって疾患が軽減され得る。慢性炎症性疾患の例として、炎症性腸疾患、例えばクローン病および潰瘍性大腸炎、乾癬、サル

10

20

30

40

50

コイドーシス、および関節リウマチが挙げられるが、それらに限定されない。

【0082】

炎症性腸疾患、例えばクローン病および潰瘍性大腸炎は、消化管の様々な部位における慢性炎症および血管新生によって特徴付けられる。例えば、クローン病は、慢性貫壁性炎症性疾患として生じ、これは、最も一般的には回腸遠位部および結腸に影響を及ぼすが、口から肛門および肛門領域までの消化管のいずれの部分でも生じるおそれがある。クローン病を有する患者は、一般に、腹痛に関連する慢性下痢症、発熱、食欲不振、体重減少および腹部膨潤を有する。また、潰瘍性大腸炎は、結腸粘膜で生じる慢性の非特異的な炎症性および潰瘍性疾患であり、血性下痢の存在によって特徴付けられる。これらの炎症性腸疾患は、一般に、円筒状の炎症細胞によって取り囲まれている新しい毛細血管芽を伴う、消化管にわたる慢性肉芽腫性炎症によって引き起こされる。これらの阻害剤による血管新生の阻害は、芽の形成を阻害し、肉芽腫の形成を防止するはずである。また、炎症性腸疾患は、皮膚病変などの腸管外徴候を呈する。このような病変は、炎症および血管新生によって特徴付けられ、消化管以外の多くの部位で生じるおそれがある。本発明による組み合わせ物による血管新生の阻害によって、炎症細胞の流入を低減し、病変形成を防止することができる。

10

【0083】

別の慢性炎症性疾患であるサルコイドーシスは、多臓器肉芽腫性障害として特徴付けられる。この疾患の肉芽腫は、身体のいかなる場所でも形成され得る。したがってその症状は、肉芽腫の部位、およびその疾患が活動性であるかどうかに応じて決まる。肉芽腫は、炎症細胞の恒常的な供給を提供する新生毛細血管芽 (a n g i o g e n i c c a p i l l a r y s p r o u t) により生成される。血管新生を阻害するために本発明による組み合わせ物を使用することによって、このような肉芽腫形成を阻害することができる。乾癬は、慢性かつ再発性の炎症性疾患でもあり、様々な大きさの丘疹および斑によって特徴付けられる。これらの阻害剤を、単独でまたは他の抗炎症剤と組み合わせて使用して処置することにより、特徴的な病変を維持するのに必要な新血管の形成が防止され、その症状から患者が開放されるはずである。

20

【0084】

また、関節リウマチ (R A) は、末梢関節の非特異的炎症によって特徴付けられる慢性炎症性疾患である。関節の滑膜表層における血管に、血管新生が生じるものと考えられる。新しい血管網の形成に加えて、内皮細胞は、パンヌス成長および軟骨破壊をもたらす因子および活性酸素種を放出する。血管新生に関与する因子は、関節リウマチの慢性的な炎症状態に能動的に寄与し、それを維持する一助になり得る。本発明による組み合わせ物を、単独でまたは他の抗 R A 剤と組み合わせて使用して処置することにより、慢性炎症を維持するのに必要な新血管の形成が防止され得る。

30

【0085】

好ましくは、状態は、がん、特に慢性骨髄性白血病および急性骨髄性白血病を含む白血病、リンパ腫、固形腫瘍、ならびに P T E N 陰性の血液がん、乳がん、肺がん、子宮内膜がん、皮膚がん、脳腫瘍および前立腺がんを含む P T E N 陰性および / または P T E N 欠損腫瘍である (ここで P T E N は、「染色体 10 上で欠失しているホスファターゼ (p h o s p h a t i s e) およびテンシンホモログ」を指す)。より好ましくは、有効量の開示の化合物を投与することによって、処置を必要としている患者において処置される状態は、関節リウマチ、喘息、慢性閉塞性肺疾患 (C O P D)、多発性硬化症、乾癬および他の炎症性皮膚障害、全身性エリテマトーデス、炎症性腸疾患、ならびに臓器移植拒絶反応から選択される障害である。例えば本明細書では、有効量の開示の化合物を投与するステップを含む、白血病 (例えば、慢性骨髄性白血病および急性骨髄性白血病を含む)、リンパ腫、固形腫瘍がん、例えば乳がん、肺がんまたは前立腺がん、P T E N 陰性の血液がん、乳がん、肺がん、子宮内膜がん、皮膚がん、脳腫瘍および前立腺がんを含む P T E N 陰性腫瘍 (ここで P T E N は「染色体 10 上で欠失しているホスファターゼおよびテンシンホモログ」を指す) からなる群から選択される障害に罹患している患者を処置する方法が

40

50

提供される。

【0086】

H D A C は、いくつかの異なる疾患の病理および / または症候学の一因となり、したがって、H D A C の阻害による対象における H D A C 活性の低下は、これらの病状に治療的に対処するために使用できると考えられる。本発明の組合せを使用して処置することができる様々な疾患の例は、本明細書に記載されている。

【0087】

本発明の組合せが、処置のために使用され得る一組の適応症は、望ましくないまたは制御されない細胞増殖を伴うものである。このような適応症には、良性腫瘍、様々な種類のがん、例えば原発腫瘍および腫瘍転移、再狭窄（例えば冠状動脈、頸動脈、および大脳の病変）、内皮細胞の刺激異常（アテローム性動脈硬化症）、手術に起因する身体組織への侵襲、創傷治癒の異常、血管新生の異常、組織の線維症をもたらす疾患、反復運動障害、高度には血管化されていない組織の障害、ならびに臓器移植と関連する増殖応答が含まれる。組合せのためのより具体的な適応症には、前立腺がん、肺がん、急性白血病、多発性骨髄腫、膀胱癌、腎癌、乳房癌、結腸直腸癌、神経芽細胞腫および黒色腫が含まれるが、それらに限定されない。

10

【0088】

一実施形態では、望ましくない制御されない細胞増殖と関連する疾患を処置するための方法が提供される。この方法は、制御されない細胞増殖に罹患している対象に、前記制御されない細胞増殖が低減されるように、治療有効量の本発明による H D A C 阻害剤を投与するステップを含む。使用される阻害剤の特定の投与量は、病状の重症度、投与経路、および担当医によって決定され得る関連因子に応じて決まる。一般に、許容可能な有効な 1 日用量は、制御されない細胞増殖を有効に緩和するか、または排除するのに十分な量である。

20

【0089】

また、本発明による組合せは、望ましくない制御されない細胞増殖を阻害するための他の作用物質と併用することができる。本発明の組合せと併用できる他の抗細胞増殖剤の例として、レチノイド酸 (retinoid acid) およびその誘導体、2 - メトキシエストラジオール、Angiostatin (商標) タンパク質、Endostatin (商標) タンパク質、スラミン、スクアラミン、メタロプロテイナーゼ - I の組織阻害剤、メタロプロテイナーゼ - 2 の組織阻害剤、プラスミノゲン活性化因子阻害剤 - 1、プラスミノゲン活性化因子阻害剤 - 2、軟骨由来阻害剤、パクリタキセル、血小板因子 4、硫酸プロタミン (クルペイン)、硫酸化キチン誘導体 (ズワイガニ (queen crab) の殻から調製した)、硫酸化多糖ペプチドグリカン複合体 (s p - p g)、スタウロスポリン、基質代謝のモジュレーター (例えば、プロリン類似体 (1 - アゼチジン - 2 - カルボン酸 (L A C A)、cis ヒドロキシプロリン、d, l - 3, 4 - デヒドロプロリン、チアプロリン)、フマル酸ベータ - アミノプロピオニトリル、4 - プロピル - 5 - (4 - ピリジニル) - 2 (3 H) - オキサゾロンを含む) ; メトトレキセート、ミトキサントロン、ヘパリン、インターフェロン、2 マクログロブリン血清、chimp - 3、キモスタチン、ベータ - シクロデキストリンテトラデカサルフェート、エボネマイシン; フマギリン、金チオリンゴ酸ナトリウム、d - ペニシラミン (C D P T)、ベータ - 1 - 抗コラゲナーゼ血清、アルファ - 2 - 抗プラスミン、ビスアントレン、ロベンザリット二ナトリウム、n - (2 - カルボキシフェニル - 4 - クロロアントラニル酸 (chloroanthronilic acid) 二ナトリウム、すなわち「C C A」、サリドマイド; 血管新生抑制性ステロイド、カルボキシアミノイミダゾール; メタロプロテイナーゼ阻害剤、例えば B B 9 4 が挙げられるが、それらに限定されない。使用され得る他の抗血管新生剤には、以下の血管新生成長因子: b F G F、a F G F、F G F - 5、V E G F イソ型、V E G F - C、H G F / S F および Ang - 1 / Ang - 2 に対する抗体、好ましくはモノクローナル抗体が含まれる。Ferrara N. および Alitalo, K. 「Clinical application of angiogenic growth factors and their inhibitors」 (1999 年) Nature Medicine 5 巻: 1359 ~ 1364 頁。

30

40

50

【0090】

一般に、良性腫瘍の細胞は、それらの分化した特徴を保持しており、完全に制御されない方式では分裂しない。良性腫瘍は、通常、局所性であり、非転移性である。本発明の組合せを使用して処置することができる良性腫瘍の具体的な種類には、血管腫、肝細胞腺腫、海綿状血管腫、限局性結節性過形成、聴神経腫瘍、神経線維腫、胆管腺腫、胆管嚢胞腺腫 (cystanoma)、線維腫、脂肪腫、平滑筋腫、中皮腫、奇形腫、粘液腫、結節性再生性過形成、トラコーマおよび化膿性肉芽腫が含まれる。

【0091】

悪性腫瘍の場合、細胞は、未分化であり、身体の成長制御シグナルに応答せず、制御されない方式で増殖する。悪性腫瘍は、侵襲性であり、遠位部位に拡大 (転移) することができる。悪性腫瘍は、一般に、原発性および続発性の2つの分類に分けられる。原発腫瘍は、それらが見出される組織から直接的に生じる。続発性腫瘍、または転移は、体内のその他の場所で生じたが、現在は遠位臓器に拡大している腫瘍である。転移の一般的経路は、隣接構造内に直接的に成長し、血管またはリンパ系を介して拡大し、組織平面および体内空間 (腹膜流体、脳脊髄液等) に沿って進む。

10

【0092】

本発明の組合せを使用して処置することができる原発性または続発性のいずれかのがんまたは悪性腫瘍の具体的な種類には、白血病、乳がん、皮膚がん、骨がん、前立腺がん、肝臓がん、肺がん、脳がん、喉頭がん、胆嚢がん、膵臓がん、直腸がん、副甲状腺がん、甲状腺がん、副腎がん、神経組織がん、頭頸部がん、結腸がん、胃がん、気管支がん、腎臓がん、基底細胞癌、潰瘍型および乳頭型の両方の扁平上皮癌、転移性皮膚癌、骨肉腫、ユーイング肉腫、細網 (reticulum) 細胞肉腫、骨髄腫、巨細胞腫、小細胞肺腫瘍、胆石、島細胞腫、原発性脳腫瘍、急性および慢性のリンパ球性および顆粒球性腫瘍、毛様細胞腫、腺腫、過形成、髄質癌、褐色細胞腫、粘膜神経腫、腸管神経節神経腫 (ganglioneuroma)、過形成性角膜神経腫、マルファン体型腫瘍 (marfanoid habitus tumour)、ウィルムス腫瘍、精上皮腫、卵巣腫瘍、平滑筋腫 (leiomyomater) 腫瘍、頸部異形成および上皮内癌腫、神経芽細胞腫、網膜芽細胞腫、軟組織肉腫、悪性カルチノイド、局所皮膚病変、菌状息肉症、横紋筋肉腫、カポジ肉腫、骨原性および他の肉腫、悪性高カルシウム血症、腎細胞腫、真性多血症 (polycythemia)、腺癌、多形神経膠芽腫、白血病、リンパ腫、悪性黒色腫、類表皮癌、ならびに他の癌腫および肉腫が含まれるが、それらに限定されない。

20

30

【0093】

また本発明の組合せは、手術中の身体組織への侵襲に起因する、異常な細胞増殖を処置するために使用することができる。これらの侵襲は、関節の手術、腸の手術、およびケロイド (keloid) 瘢痕化などの様々な手術の手順の結果として生じ得る。本発明の組合せを使用して処置することができる線維化組織をもたらす疾患には、肺気腫が含まれる。本発明を使用して処置することができる反復運動障害には、手根管症候群が含まれる。本発明を使用して処置することができる細胞増殖性障害の一例は、骨腫瘍である。

【0094】

本発明の組合せを使用して処置することができる臓器移植と関連する増殖応答には、潜在的な臓器拒絶反応または関連する合併症の一因となる増殖応答が含まれる。具体的には、これらの増殖応答は、心臓、肺、肝臓、腎臓、および他の身体の臓器または臓器系の移植中に生じ得る。

40

【0095】

別の慢性炎症性疾患であるサルコイドーシスは、多臓器肉芽腫性障害として特徴付けられる。この疾患の肉芽腫は、身体のいかなる場所でも形成され得る。したがってその症状は、肉芽腫の部位、およびその疾患が活動性であるかどうかに応じて決まる。肉芽腫は、炎症細胞の恒常的な供給を提供する新生毛細血管芽 (angiogenic capillary sprout) により生成される。血管新生を阻害するために本発明による組合せを使用することによって、このような肉芽腫形成を阻害することができる。乾癬は、

50

慢性かつ再発性の炎症性疾患でもあり、様々な大きさの丘疹および斑によって特徴付けられる。これらの阻害剤を、単独でまたは他の抗炎症剤と組み合わせて使用して処置することにより、特徴的な病変を維持するのに必要な新血管の形成が防止され、その症状から患者が開放されるはずである。

【0096】

また、関節リウマチ（RA）は、末梢関節の非特異的炎症によって特徴付けられる慢性炎症性疾患である。関節の滑膜表層における血管に、血管新生が生じるものと考えられる。新しい血管網の形成に加えて、内皮細胞は、パンヌス成長および軟骨破壊をもたらす因子および活性酸素種を放出する。血管新生に関与する因子は、関節リウマチの慢性的な炎症状態に能動的に寄与し、それを維持する一助になり得る。本発明による組合せを、単独でまたは他の抗RA剤と組み合わせて使用して処置することにより、慢性炎症を維持するのに必要な新血管の形成が防止され得る。

10

【0097】

本発明の化合物は、肥大、高血圧、心筋梗塞、再灌流、虚血性心疾患、アンギナ、不整脈、高コレステロール血症、アテローム性動脈硬化症および脳卒中などの心臓/脈管構造疾患の処置にさらに使用することができる。この化合物は、さらに、脳卒中、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症およびアルツハイマー病を含む急性および慢性神経学的疾患などの神経変性障害/CNS障害を処置するために使用することができる。

【0098】

本発明の化合物は、抗微生物剤、例えば抗菌剤として使用することもできる。したがって、本発明はまた、細菌感染症の処置において使用するための化合物を提供する。本発明の化合物は、ウイルス、細菌、真菌および寄生虫の感染症に対する、感染症予防化合物として使用することができる。感染症の例として、寄生原虫の感染症（*plasmodium*、*cryptosporidium parvum*、*toxoplasma gondii*、*sarcocystis neurona*および*Eimeria* sp.を含む）が挙げられる。

20

【0099】

本発明の化合物は、特に、望ましくないまたは制御されない細胞増殖の処置、好ましくは良性腫瘍/過形成および悪性腫瘍の処置、より好ましくは悪性腫瘍の処置、最も好ましくは慢性リンパ球性白血病（CLL）、乳がん、前立腺がん、卵巣がん、中皮腫、T細胞リンパ腫の処置に適している。

30

【0100】

本発明の好ましい一実施形態では、本発明の化合物は、がん、心肥大、慢性心不全、炎症状態、心血管疾患、ヘモグロビン異常症、サラセミア、鎌状赤血球病、CNS障害、自己免疫疾患、臓器移植拒絶反応、糖尿病、骨粗鬆症、MDS、良性前立腺肥大症、口腔白板症、遺伝的に（genetically）関係する代謝障害、感染症、Rubens-Taybi、脆弱X症候群もしくはアルファ-1アンチトリプシン欠損を軽減し、または創傷治癒を促進し、毛包を保護するために、あるいは免疫抑制薬として使用される。

【0101】

典型的に、前記炎症状態は、皮膚炎症状態（例えば、乾癬、座瘡および湿疹）、喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、関節リウマチ（RA）、炎症性腸疾患（IBD）、クローン病または大腸炎である。

40

【0102】

典型的に、前記がんは、慢性リンパ球性白血病、乳がん、前立腺がん、卵巣がん、中皮腫またはT細胞リンパ腫である。

【0103】

典型的に、前記心血管疾患は、高血圧、心筋梗塞（MI）、虚血性心疾患（IHD）（再灌流）、狭心症、不整脈、高コレステロール血症、高脂血症、アテローム性動脈硬化症、脳卒中、心筋炎、うっ血性心不全、原発性および続発性、すなわち拡張型（うっ血性）心筋症、肥大型心筋症、拘束型心筋症、末梢血管疾患、頻脈、高血圧または血栓症である

50

。

【0104】

典型的に、前記遺伝的に関係する代謝障害は、嚢胞性線維症（CF）、ペルオキシソーム生合成障害または副腎白質ジストロフィーである。

【0105】

典型的に、本発明の化合物は、臓器移植後の免疫抑制薬として使用される。

【0106】

典型的に、前記感染症は、ウイルス、細菌、真菌または寄生虫の感染症、特に *S aureus*、*P acne*、*candida* または *aspergillus* による感染症である。

10

【0107】

典型的に、前記 CNS 障害は、ハンチントン（Huntingdon's）病、アルツハイマー病、多発性硬化症または筋萎縮性側索硬化症である。

【0108】

この実施形態では、本発明の化合物は、がん、心肥大、慢性心不全、炎症状態、心血管疾患、ヘモグロビン異常症、サラセミア、鎌状赤血球病、CNS 障害、自己免疫疾患、糖尿病もしくは骨粗鬆症を軽減するために使用することができ、または免疫抑制薬として使用される。

【0109】

本発明の化合物は、また、慢性リンパ球性白血病（CLL）、乳がん、前立腺がん、卵巣がん、中皮腫、T細胞リンパ腫、心肥大、慢性心不全または皮膚炎症状態、特に乾癬、座瘡または湿疹を軽減するために使用することができる。

20

【0110】

本発明の化合物は、動物の処置、好ましくは哺乳動物の処置、より好ましくはヒトの処置において使用することができる。

【0111】

本発明の化合物は、適切な場合には、このような状態の発生率を低減するために予防的に使用することができる。

【0112】

使用の際、治療有効量の本発明の化合物が、患者に投与される。典型的な用量は、具体的な化合物の活性、処置される対象の年齢、体重および状態、疾患の種類および重症度、ならびに投与の頻度および経路に従って、体重 1 kg 当たり約 0.001 ~ 50 mg となる。

30

【0113】

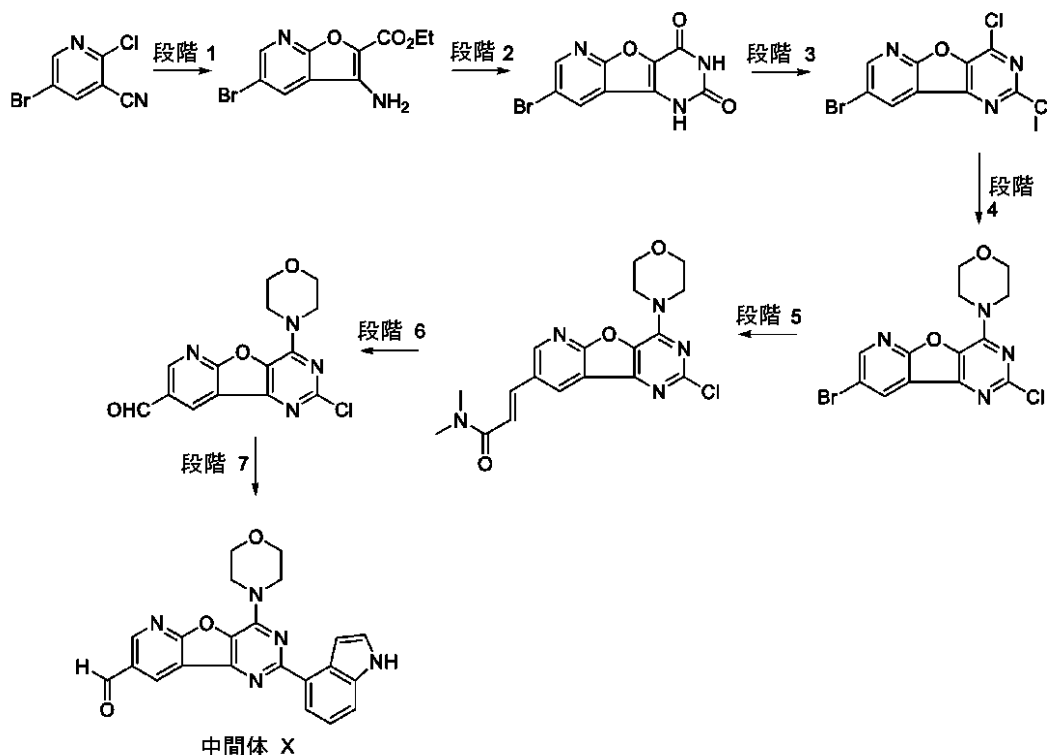
ここで、本発明を、以下の実施例によって例証する。

【実施例】

【0114】

中間体 X（式 I の化合物の前駆体）の合成

【化 10】



10

20

30

40

50

試薬および条件：1) K_2CO_3 、グリコール酸エチル、DMF、115；2) (i) イソシアン酸クロロスルホニル、 CH_2Cl_2 、0～10、次に室温、(ii) 水、75、(iii) NaOH、最大温度40；3) $POCl_3$ 、N,N-ジメチルアクリン、107；4) モルホリン、MeOH、室温；5) N,N-ジメチルアクリルアミド、 $PdCl_2(PPh_3)_2$ 、NaOAc、DMF、110；6) $NaIO_4$ 、 OsO_4 、THF、水、室温；7) インドール-4-ボロン酸ピナコールエステル、 $PdCl_2(PPh_3)_2$ 、炭酸ナトリウム、ジオキサン、水、102。

【0115】

i. エチル-3-アミノ-5-ブロモフロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキシレート

10 L のフラスコに、 $N_2(g)$ の下で、5-ブロモ-2-クロロピリジン-3-カルボニトリル (435 g、2.0 mol、1 当量)、DMF (2790 mL) および炭酸カリウム (553 g、4.0 mol、2 当量) を添加した。この後、グリコール酸エチル (208.2 mL、2.2 mol、1.1 当量) を添加した。反応混合物を 115 で一晩加熱した。完了したら、反応混合物を室温に冷却し、水 (13.1 L) を添加し、これによって沈殿物が形成された。混合物を 20 分間攪拌し、次に濾過した。得られた褐色固体を、50 で乾燥させ、 Et_2O ：ヘプタン (9：1、2.8 L) 中でスラリー化させ、濾過して、405.6 g を得た。ソックスレー抽出を介して TBME (4.5 L) を使用してさらに精製すると、生成物が黄色固体として得られた (186 g、34%)。この手順を 2 回反復した。

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.53 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.00 (br. s., 2H), 4.44 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.44 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

MS (ES⁺) 309 (100%, $[M + Na]^+$)、307 (100%, $[M + Na]^+$)。

【0116】

ii. 12-ブロモ-8-オキサ-3,5,10-トリアザトリシクロ[7.4.0]

0²・⁷]トリデカ-1(9), 2(7), 10, 12-テトラエン-4, 6-ジオン
 CH₂Cl₂(5.5 L)に溶解させたエチル-3-アミノ-5-ブロモフロ[2, 3
 -b]ピリジン-2-カルボキシレート(239.0 g、0.84 mol、1当量)に、
 イソシアン酸クロロスルホニル(87.6 mL、1.0 mol、1.2当量)を0~10
 で滴下添加した。得られた反応物を30分間攪拌し、乾燥するまでストリッピングし、
 得られた固体を微粉に粉碎した。水(5.5 L)を固体に添加し、懸濁物を75 で1時
 間加熱した。室温に冷却した後、固体NaOH(335 g、8.4 mol、10当量)を
 添加して、反応物を発熱させた(最大温度40)。反応物を0~10 に冷却し、5 M
 のHCl(約1 L)を使用して、pHを5~6に調整した。反応物を30分間攪拌し、次
 に濾過した。固体を水(2.3 L)で洗浄し、吸引乾燥した。真空中オープン中で40
 においてさらに乾燥させると、生成物が褐色固体として得られた(193 g、76%)。
 この手順を2回反復した。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 12.01 (br. s., 1H), 11.58 (br. s., 1H), 8.72 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 2.0 Hz, 1H).
 MS (ES⁻) 282 (100%, [M+H]⁺).

【0117】

iii. 12-ブロモ-4, 6-ジクロロ-8-オキサ-3, 5, 10-トリアザトリ
 シクロ[7.4.0.0²・⁷]トリデカ-1(9), 2(7), 3, 5, 10, 12-
 ヘキサエン

12-ブロモ-8-オキサ-3, 5, 10-トリアザトリシクロ[7.4.0.0²・⁷]
 トリデカ-1(9), 2(7), 10, 12-テトラエン-4, 6-ジオン(387
 g、1.27 mol、1当量)に、POCl₃(6070 mL)およびN,N-ジメチル
 アニリン(348 mL、2.8 mol、2.2当量)を添加した。混合物を107 で1
 0時間加熱した。室温に冷却したら、溶媒を真空中で除去し、トルエン(3×3.9 L)
 と共沸させた。得られた残留物を、CH₂Cl₂(12.76 L)と水(3.9 L)に分
 配し、相を分離した。有機相を水(2×3.9 L)で洗浄した。合わせた水溶液を、CH
 2Cl₂(7.7 L)で逆抽出し、合わせた有機物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、ス
 トリッピングし、生成物を褐色固体として得た(429 g、ほぼ定量的)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.78 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.72 (d, J = 2.5 Hz, 1H).

【0118】

iv. 12-ブロモ-4-クロロ-6-(モルホリン-4-イル)-8-オキサ-3,
 5, 10-トリアザトリシクロ[7.4.0.0²・⁷]トリデカ-1(9), 2(7)
 , 3, 5, 10, 12-ヘキサエン

MeOH(8588 mL)中、12-ブロモ-4, 6-ジクロロ-8-オキサ-3, 5
 , 10-トリアザトリシクロ[7.4.0.0²・⁷]トリデカ-1(9), 2(7),
 3, 5, 10, 12-ヘキサエン(419.3 g、1.32 mol、1当量)に、モルホ
 リン(259 mL、2.90 mol、2.2当量)を室温で添加した。2時間攪拌した後
 、水(0.8 L)を添加した。次に、それを0~5 に冷却し、さらに30分間攪拌した
 。得られた固体を濾過し、水(5.2 L)で洗浄し、吸引乾燥した。シリカゲルカラムク
 ロマトグラフィーによって、CH₂Cl₂/EtOAc(1:0~9:1)を用いてさら
 に精製すると、所望の生成物が得られた(419 g、84%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.66 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.07-4.21 (m, 4H), 3.85-3.91 (m, 4H).

MS (ES⁺) 393 (100%, [M+Na]⁺), 391 (80%, [M+Na]⁺).

【0119】

v. (2E)-3-[4-クロロ-6-(モルホリン-4-イル)-8-オキサ-3,

5, 10 - トリアザトリシクロ [7 . 4 . 0 . 0 ² , ⁷] トリデカ - 1 (9) , 2 (7) , 3 , 5 , 10 , 12 - ヘキサエン - 12 - イル] - N , N - ジメチルプロパ - 2 - エナミド

DMF (1 . 2 L) 中、12 - ブロモ - 4 - クロロ - 6 - (モルホリン - 4 - イル) - 8 - オキサ - 3 , 5 , 10 - トリアザトリシクロ [7 . 4 . 0 . 0 ² , ⁷] トリデカ - 1 (9) , 2 (7) , 3 , 5 , 10 , 12 - ヘキサエン (60 g、0 . 15 mol、1 当量) に、N , N - ジメチルアクリルアミド (16 . 7 mL、0 . 15 mol、1 当量)、PdCl₂ (PPh₃)₂ (3 . 4 g、4 . 5 mmol、0 . 03 当量) および NaOAc (40 g、0 . 45 mol、3 当量) を添加した。反応物を 110 で 7 時間加熱した。このプロセスを 3 回反復し、バッチを合わせた。室温に冷却したら、溶媒を真空中で除去し、得られた残留物を、CH₂Cl₂ (6 . 5 L) と水 (5 . 5 L) に分けた。相を分離し、水相を CH₂Cl₂ (2 × 4 L) で抽出した。合わせた有機物を、ブライン (2 × 4 L) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、ストリッピングした。得られた固体を、EtOAc / ヘプタン (1 : 1、0 . 8 L) 中で 30 分間かけてスラリー化させ、濾過し、洗浄し、EtOAc / ヘプタン (1 : 1、2 × 450 mL) で洗浄した。真空オープン中で 40 においてさらに乾燥させて、所望の生成物をオレンジ色の固体として得た (203 . 0 g、86 %)。

10

¹H NMR (400 MHz , CDCl₃)
_H : 8 . 70 (s , 2 H) , 7 . 82 (d , J = 15 . 6 Hz , 1 H) , 7 . 07 (d , J = 15 . 6 Hz , 1 H) , 4 . 11 - 4 . 19 (m , 4 H) , 3 . 85 - 3 . 93 (m , 4 H) , 3 . 22 (s , 3 H) , 3 . 11 (s , 3 H) .
 MS (ES⁺) 388 (100 %、[M + H]⁺)。

20

【 0120 】

vi . 4 - クロロ - 6 - (モルホリン - 4 - イル) - 8 - オキサ - 3 , 5 , 10 - トリアザトリシクロ [7 . 4 . 0 . 0 ² , ⁷] トリデカ - 1 (9) , 2 (7) , 3 , 5 , 10 , 12 - ヘキサエン - 12 - カルバルデヒド

(2E) - 3 - [4 - クロロ - 6 - (モルホリン - 4 - イル) - 8 - オキサ - 3 , 5 , 10 - トリアザトリシクロ [7 . 4 . 0 . 0 ² , ⁷] トリデカ - 1 (9) , 2 (7) , 3 , 5 , 10 , 12 - ヘキサエン - 12 - イル] - N , N - ジメチルプロパ - 2 - エナミド (124 . 0 g、0 . 39 mol、1 当量) を、THF (12 . 4 L) に 65 で溶解させた。35 に冷却したら、水 (4 . 1 L)、NaIO₄ (205 . 4 g、1 . 17 mol、3 当量) および OsO₄ (^tBuOH 中 2 . 5 wt %、80 . 3 mL、2 %) を添加した。反応物を室温で 60 時間攪拌した。反応物を 0 ~ 5 に冷却し、30 分間攪拌し、次に濾過した。固体を水 (545 mL) で洗浄し、吸引乾燥した。粗製生成物を、2 つのさらなるバッチ (2 × 118 . 3 g 尺度) と合わせ、水 (6 . 3 L) 中で 30 分間かけて室温においてスラリー化させた。固体を濾過し、水 (1 . 6 L) で洗浄し、吸引乾燥した。真空オープン中でさらに乾燥させると、所望の生成物が桃色固体として得られた (260 g、88 %)
¹H NMR (400 MHz , CDCl₃ : MeOD , 9 : 1)

30

_H : 10 . 13 (s , 1 H) , 9 . 04 (d , J = 2 . 0 Hz , 1 H) , 8 . 91 (d , J = 2 . 0 Hz , 1 H) , 3 . 99 - 4 . 13 (m , 4 H) , 3 . 73 - 3 . 84 (m , 4 H) .
 MS (ES⁺) 351 (100 %、[M + MeOH + H]⁺)。

40

【 0121 】

vii . 4 - (1H - インドール - 4 - イル) - 6 - (モルホリン - 4 - イル) - 8 - オキサ - 3 , 5 , 10 - トリアザトリシクロ [7 . 4 . 0 . 0 ² , ⁷] トリデカ - 1 (9) , 2 , 4 , 6 , 10 , 12 - ヘキサエン - 12 - カルバルデヒド

ジオキサン (16 . 4 L) / 水 (5 . 8 L) 中の 4 - クロロ - 6 - (モルホリン - 4 - イル) - 8 - オキサ - 3 , 5 , 10 - トリアザトリシクロ [7 . 4 . 0 . 0 ² , ⁷] トリデカ - 1 (9) , 2 (7) , 3 , 5 , 10 , 12 - ヘキサエン - 12 - カルバルデヒド (164 . 4 g、0 . 52 mol、1 当量) に、インドール - 4 - ボロン酸ピナコールエス

50

テル (376.0 g、1.55 mol、3 当量)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (72.0 g、0.10 mol、2 当量) および炭酸ナトリウム (110.2 g、1.04 mol、2 当量) を添加した。反応混合物を 1 時間還流した。次に、それを 60 ~ 70 に冷却した。水 (9.8 L)、ブライン (4.9 L) および EtOAc (9.5 L) を添加した。相を分離し、水相を EtOAc (3 × 9.5 L) で 60 ~ 65 において抽出した。合わせた有機物を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、ストリッピングした。得られた固体を、 CH_2Cl_2 (4.75 L) 中で 30 分間かけてスラリー化させ、濾過し、 CH_2Cl_2 (3 × 238 mL) で洗浄し、吸引乾燥した。真空オープン中で 40 においてさらに乾燥させると、中間体 X が黄色固体として得られた (135.7 g、66%)。

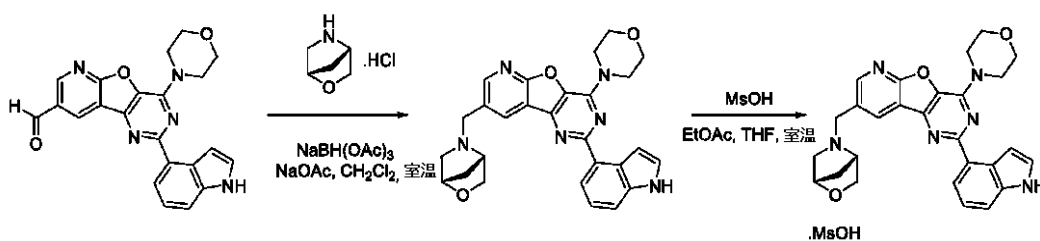
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 11.27 (br. s, 1H), 10.26 (s, 1H), 9.16 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 9.11 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.58 - 7.67 (m, 2H), 7.49 (t, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.23 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.08 - 4.16 (m, 4H), 3.83 - 3.90 (m, 4H).
MS (ES^+) 432.0 (100%, [$\text{M} + \text{MeOH} + \text{H}$] $^+$)。

【 0122 】

本発明の実施例の合成

実施例 A :

4 - (1H-インドール - 4 - イル) - 6 - (モルホリン - 4 - イル) - 12 - [(1S, 4S) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 5 - イルメチル] - 8 - オキサ - 3, 5, 10 - トリアザトリシクロ [7.4.0.0^{2,7}] トリデカ - 1 (13), 2 (7), 3, 5, 9, 11 - ヘキサエン
【 化 11 】



A

無水 CH_2Cl_2 (150 mL) 中の中間体 X (7.00 g、17.53 mmol、1 当量)、(1S, 4S) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン塩酸塩 (7.13 g、52.58 mmol、3 当量) および $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (7.43 g、35.06 mmol、2 当量) を添加した。反応混合物を、一晚室温で撹拌した。次にそれを、1 N の NaOH (100 mL) を用いて分配し、 CH_2Cl_2 (3 × 200 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を、ブライン (50 mL) で洗浄し、次に MgSO_4 で乾燥させ、溶媒を真空中で除去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって、 $\text{EtOAc} / \text{MeOH}$ (1 : 0 ~ 7 : 1) を用いて精製すると、生成物 A が白色固体として得られた (6.02 g、71%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.65 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.58 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.37 (br. s, 1H), 8.24 (dd, $J = 7.5, 0.9$ Hz, 1H), 7.62 (td, $J = 2.6, 0.8$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.37 - 7.41 (m, 1H), 7.31 - 7.37 (m, 1H), 4.47 (s, 1H), 4.22 - 4.30 (m, 4H), 4.18 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.98 (d

, $J = 2.3$ Hz, 2H), 3.91 - 3.97 (m, 4H), 3.70 (dd, $J = 7.9$, 1.7 Hz, 1H), 3.53 (s, 1H), 2.94 (dd, $J = 10.0$, 1.5 Hz, 1H), 2.64 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 1.97 (dd, $J = 9.8$, 1.9 Hz, 1H), 1.80 (dt, $J = 9.8$, 1.1 Hz, 1H).
MS (ES⁺) 483.1 (100%, [M + H]⁺).

【0123】

4 - (1H - インドール - 4 - イル) - 6 - (モルホリン - 4 - イル) - 12 - [(1S, 4S) - 2 - オキサ - 5 - アザピシクロ[2.2.1]ヘプタン - 5 - イルメチル] - 8 - オキサ - 3, 5, 10 - トリアザトリシクロ[7.4.0.0^{2,7}]トリデカ - 1 (13), 2(7), 3, 5, 9, 11 - ヘキサエン; メタンスルホン酸

10

A (5.98 g、12.38 mmol、1当量)を、温めたEtOAc (1 L)およびTHF (200 mL)に溶解させた。室温に冷却したら、MsOH (884 μ L、13.6 mmol、1.1当量)のEtOAc (5 mL)溶液を、ゆっくり添加した。黄色沈殿物がすぐに形成された。懸濁液を10秒間激しく振とうし、次に室温で一晩静置した。固体が沈殿したら、過剰の上清をデカントで除去し(200 mL)、次にEtOAcを添加した(200 mL)。懸濁液を再び振とうし、1時間静置した。この操作を2回反復し、次に溶媒を真空中で除去した。Aの塩形態を、黄色固体として得た(6.50 g、91%)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) δ : 11.33 (br. s., 1H), 9.69 - 10.24 (m, 1H), 9.05 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.79 - 8.93 (m, 1H), 8.19 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.54 - 7.62 (m, 2H), 7.50 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.24 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.64 - 4.89 (m, 2H), 4.47 - 4.61 (m, 2H), 4.14 (m, 4H), 3.94 - 4.00 (m, 2H), 3.83 - 3.91 (m, 4H), 3.72 - 3.83 (m, 1H), 3.29 - 3.46 (m, 2H), 2.33 (s, 4H), 2.02 - 2.15 (m, 1H)。

20

MS (ES⁺) 483.1 (100%, [M - MsOH + H]⁺)。

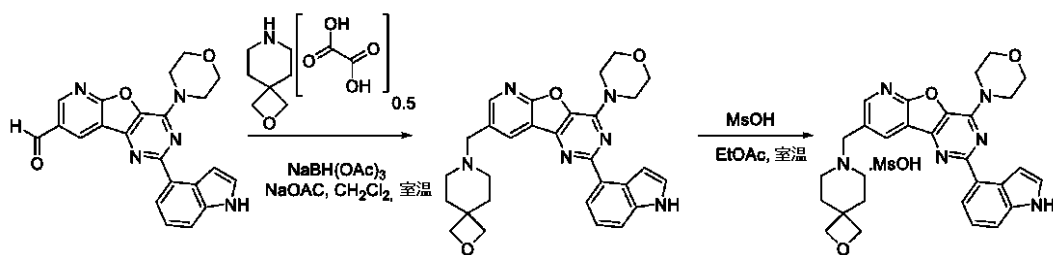
30

【0124】

実施例 B:

4 - (1H - インドール - 4 - イル) - 6 - (モルホリン - 4 - イル) - 12 - {2 - オキサ - 7 - アザスピロ[3.5]ノナン - 7 - イルメチル} - 8 - オキサ - 3, 5, 10 - トリアザトリシクロ[7.4.0.0^{2,7}]トリデカ - 1 (13), 2(7), 3, 5, 9, 11 - ヘキサエン

【化12】



40

B

無水CH₂Cl₂ (280 mL)中の中間体X (3.108 g、7.78 mmol、1当量)、2 - オキサ - 7 - アザスピロ[3.5]ノナンヘミオキサレート (4.02 g、23.3 mmol、3当量)およびNaOAc (1.91 g、23.3 mmol、3当量)の懸濁液に、NaBH(OAc)₃ (3.30 g、15.6 mmol、2当量)を添加

50

した。反応混合物を、一晚室温で撹拌した。次にそれを、1 NのNaOH (150 mL) を用いて分配し、CH₂Cl₂ (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を、50%ブライン (100 mL) で洗浄し、次にMgSO₄で乾燥させ、溶媒を真空中で除去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって、EtOAc / MeOH (1 : 0 ~ 8 : 1) を用いて精製すると、生成物Bが濁った白色の固体として得られた (3.154 g、79%)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 8.59 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.41 (br. s., 1H), 8.24 (dd, J = 7.4, 0.8 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.37 - 7.41 (m, 1H), 7.34 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 4.43 (s, 4H), 4.22 - 4.30 (m, 4H), 3.86 - 4.00 (m, 4H), 3.68 (s, 2H), 2.23 - 2.59 (m, 4H), 1.83 - 2.00 (m, 4H).
MS (ES⁺) 511.1 (100%, [M + H]⁺)。 10

【0125】

4 - (1H - インドール - 4 - イル) - 6 - (モルホリン - 4 - イル) - 12 - {2 - オキサ - 7 - アザスピロ [3.5] ノナン - 7 - イルメチル} - 8 - オキサ - 3, 5, 10 - トリアザトリシクロ [7.4.0.0^{2,7}] トリデカ - 1 (13), 2 (7), 3, 5, 9, 11 - ヘキサエン; メタンスルホン酸 20

B (2.987 g、5.854 mmol、1当量) のEtOAc (1.2 L、70 にして5分間加熱させて溶解させた) 溶液に、室温で、MsOH (590 μL、6.14 mmol、1.05当量) のEtOAc (16 mL) 溶液を添加した。黄色沈殿物がすぐに形成された。懸濁液を激しく20秒間振とうし、次に室温で一晩静置した。過剰の上清をデカントで除去し (600 mL)、次にEtOAcを添加した (500 mL)。懸濁液を、再び振とうし、1時間静置した後、別の500 mLの過剰の上清をデカントで除去した。溶媒を真空中で除去して、Fの塩形態を黄色固体として得た (3.230 g、91%)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) δ : 11.33 (br. s., 1H), 9.45 (br. s., 1H), 8.90 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.72 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.41 - 7.69 (m, 3H), 7.23 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 3.8 Hz, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.03 - 4.22 (m, 4H), 3.81 - 3.97 (m, 4H), 3.40 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 2.88 - 3.13 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.26 (d, J = 13.9 Hz, 2H), 1.69 - 1.91 (m, 2H). 30

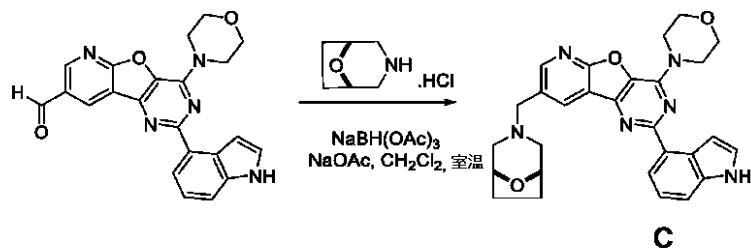
MS (ES⁺) 511.1 (100%, [M - MsOH + H]⁺)。

【0126】

実施例 C :

4 - (1H - インドール - 4 - イル) - 6 - (モルホリン - 4 - イル) - 12 - {8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 3 - イルメチル} - 8 - オキサ - 3, 5, 10 - トリアザトリシクロ [7.4.0.0^{2,7}] トリデカ - 1 (13), 2 (7), 3, 5, 9, 11 - ヘキサエン 40

【化 1 3】



無水 CH_2Cl_2 (10 mL) 中の中間体 X (100 mg、0.25 mmol、1 当量)、8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン塩酸塩 (112 mg、0.75 mmol、3 当量) および NaOAc (62 mg、0.75 mmol、3 当量) の懸濁液に、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (106 mg、0.50 mmol、2 当量) を添加した。反応混合物を、一晚室温で撹拌した。次にそれを、1 N の NaOH (10 mL) を用いて分配し、 CH_2Cl_2 (3 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を、ブライン (10 mL) で洗浄し、次に MgSO_4 で乾燥させ、溶媒を真空中で除去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって、EtOAc / MeOH (1 : 0 ~ 49 : 1) を用いて精製すると、生成物 C が濁った白色の固体として得られた (116 mg、93%)。

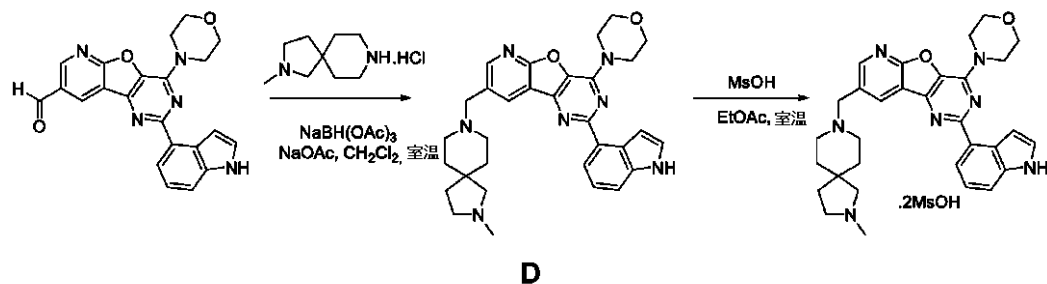
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.56 (d, $J = 3.6$ Hz, 2H), 8.35 (br. s., 1H), 8.24 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.58 - 7.66 (m, 1H), 7.51 - 7.57 (m, 1H), 7.31 - 7.44 (m, 2H), 4.30 - 4.38 (m, 2H), 4.23 - 4.30 (m, 4H), 3.89 - 4.01 (m, 4H), 3.68 (s, 2H), 2.61 (d, $J = 10.7$ Hz, 2H), 2.40 - 2.52 (m, 2H), 1.96 - 2.09 (m, 2H), 1.83 - 1.95 (m, 2H).
 $\text{MS} (\text{ES}^+)$ 497.1 (100%, $[\text{M} + \text{H}]^+$).

【0127】

実施例 D :

4 - (1 H - インドール - 4 - イル) - 12 - ({ 2 - メチル - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル } メチル) - 6 - (モルホリン - 4 - イル) - 8 - オキサ - 3 , 5 , 10 - トリアザトリシクロ [7 . 4 . 0 . 0^{2,7}] トリデカ - 1 (13) , 2 (7) , 3 , 5 , 9 , 11 - ヘキサエン

【化 1 4】



無水 CH_2Cl_2 (100 mL) 中の中間体 X (1.02 g、2.55 mmol、1 当量)、2 - メチル - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン塩酸塩 (1.46 g、7.66 mmol、3 当量) および NaOAc (628 mg、7.66 mmol、3 当量) の懸濁液に、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1.08 g、5.1 mmol、2 当量) を添加した。反応混合物を、一晚室温で撹拌した。次にそれを、1 N の NaOH (30 mL) を用いて分配し、 CH_2Cl_2 (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を、ブライン (10 mL) で洗浄し、次に MgSO_4 で乾燥させ、溶媒を真空中で除去した。シリカゲルカ

ラムクロマトグラフィーによって、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (0 : 1 ~ 4 : 1) を用いて精製すると、生成物 D が白色固体として得られた (890 mg、65%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.60 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.54 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.39 (br. s., 1H), 8.24 (dd, $J = 7.4, 0.8$ Hz, 1H), 7.62 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.38 (t, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.30 - 7.37 (m, 1H), 4.21 - 4.31 (m, 4H), 3.89 - 3.99 (m, 4H), 3.69 (s, 2H), 2.59 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.38 - 2.50 (m, 5H), 2.35 (s, 3H), 1.54 - 1.73 (m, 7H).
MS (ESI⁺) 538.2 (100%, $[\text{M} + \text{H}]^+$).

【0128】

4 - (1H - インドール - 4 - イル) - 12 - ({ 2 - メチル - 2, 8 - ジアザスピロ [4.5] デカン - 8 - イル } メチル) - 6 - (モルホリン - 4 - イル) - 8 - オキサ - 3, 5, 10 - トリアザトリシクロ [7.4.0.0^{2,7}] トリデカ - 1 (13), 2 (7), 3, 5, 9, 11 - ヘキサエン; ビス (メタンスルホン酸)

化合物 D (821 mg、1.52 mmol、1 当量) を、温めた EtOAc (400 mL) に溶解させた。室温に冷却したら、MsOH (218 μL 、3.36 mmol、2.2 当量) の EtOAc (5 mL) 溶液をゆっくり添加した。黄色沈殿物がすぐに形成された。懸濁液を 10 秒間激しく振とうし、次に室温で一晩静置した。固体が沈殿したら、過剰の上清をデカントで除去し (200 mL)、次に EtOAc を添加した (200 mL)。懸濁液を再び振とうし、1 時間静置した。この操作を 2 回反復し、次に溶媒を真空中で除去した。D の塩形態を、黄色固体として得た (1.037 g、93%)。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 11.32 (br. s., 1H), 9.46 - 10.03 (m, 2H), 8.93 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.76 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.19 (dd, $J = 7.4, 0.7$ Hz, 1H), 7.53 - 7.60 (m, 2H), 7.50 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.24 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.63 (br. s., 2H), 4.10 - 4.20 (m, 4H), 3.82 - 3.91 (m, 5H), 3.54 - 3.77 (m, 2H), 3.36 - 3.51 (m, 2H), 3.05 - 3.25 (m, 3H), 2.89 - 3.03 (m, 1H), 2.80 - 2.89 (m, 3H), 2.36 (s, 6H), 2.02 - 2.17 (m, 1H), 1.65 - 1.95 (m, 4H).

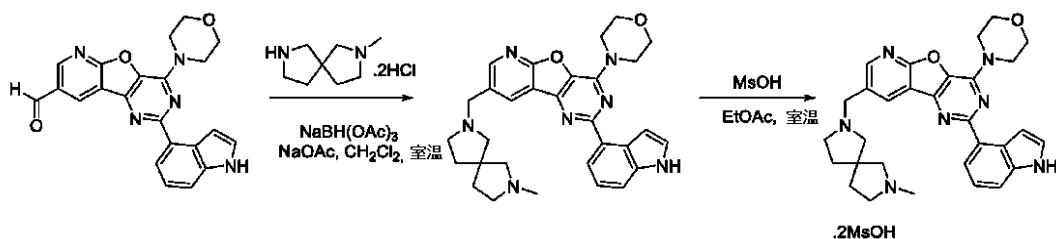
MS (ESI⁺) 538.2 (100%, $[\text{M} - 2\text{MsOH} + \text{H}]^+$).

【0129】

実施例 E :

4 - (1H - インドール - 4 - イル) - 12 - ({ 7 - メチル - 2, 7 - ジアザスピロ [4.4] ノナン - 2 - イル } メチル) - 6 - (モルホリン - 4 - イル) - 8 - オキサ - 3, 5, 10 - トリアザトリシクロ [7.4.0.0^{2,7}] トリデカ - 1 (13), 2 (7), 3, 5, 9, 11 - ヘキサエン

【化 15】



E

無水 CH_2Cl_2 (20 mL) 中の中間体 X (250 mg、0.63 mmol、1 当量)、2-メチル-2,7-ジアザスピロ[4,4]ノナンジヒドロクロリド (400 mg、1.87 mmol、3 当量) および NaOAc (305 mg、3.70 mmol、6 当量) の懸濁液に、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (265 mg、1.25 mmol、2 当量) を添加した。反応混合物を、一晚室温で撹拌した。次にそれを、1 N の NaOH (10 mL) を用いて分配し、 CH_2Cl_2 (3 × 10 mL) および EtOAc (10 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を、ブライン (10 mL) で洗浄し、次に MgSO_4 で乾燥させ、溶媒を真空中で除去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって、 CH_2Cl_2 / MeOH (0 : 1 ~ 4 : 1) を用いて精製すると、生成物 E が白色固体として得られた (169 mg、52%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.58 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.53 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.48 (br. s., 1H), 8.23 (dd, $J = 7.4, 0.8$ Hz, 1H), 7.63 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.39 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.29 - 7.36 (m, 1H), 4.21 - 4.30 (m, 4H), 3.89 - 3.99 (m, 4H), 3.72 - 3.85 (m, 2H), 2.49 - 2.83 (m, 8H), 2.45 (s, 3H), 1.81 - 2.06 (m, 4H)。

MS (ES^+) 524.1 (100%、 $[\text{M} + \text{H}]^+$)。

【0130】

4-(1H-インドール-4-イル)-12-(7-メチル-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-イル)メチル)-6-(モルホリン-4-イル)-8-オキサ-3,5,10-トリアザトリシクロ[7.4.0.0^{2,7}]トリデカ-1(13),2(7),3,5,9,11-ヘキサエン;ビス(メタンスルホン酸)

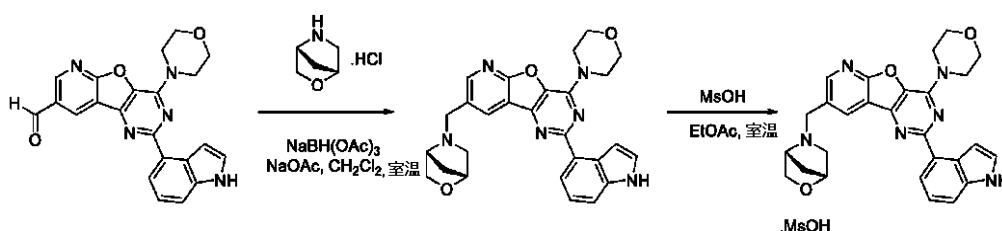
化合物 E (129 mg、0.25 mmol、1 当量) を、温めた EtOAc (50 mL) に溶解させた。室温に冷却したら、 MsOH (35 μL 、0.54 mmol、2.2 当量) の EtOAc (2 mL) 溶液をゆっくり添加した。黄色沈殿物がすぐに形成された。懸濁液を 10 秒間激しく振とうし、次に室温で一晩静置した。固体が沈殿したら、過剰の上清をデカントで除去し (20 mL)、次に EtOAc を添加した (20 mL)。懸濁液を再び振とうし、1 時間静置した。この操作を 2 回反復し、次に溶媒を真空中で除去した。E の塩形態を、黄色固体として得た (173 mg、98%)。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 11.33 (br. s., 1H), 10.39 (br. s., 1H), 9.72 - 10.12 (m, 1H), 8.73 - 9.09 (m, 2H), 8.19 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.41 - 7.63 (m, 3H), 7.24 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.53 - 4.87 (m, 2H), 4.10 - 4.22 (m, 4H), 3.79 - 3.93 (m, 4H), 3.32 - 3.77 (m, 6H), 2.99 - 3.29 (m, 2H), 2.78 - 2.89 (m, 3H), 2.36 (s, 6H), 1.87 - 2.22 (m, 3H)。

MS (ES^+) 524.5 (100%、 $[\text{M} - 2\text{MsOH} + \text{H}]^+$)。

【0131】

実施例 F :

4 - (1H - インドール - 4 - イル) - 6 - (モルホリン - 4 - イル) - 12 - [(1R , 4R) - 2 - オキサ - 5 - アザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 5 - イルメチル] - 8 - オキサ - 3 , 5 , 10 - トリアザトリシクロ [7 . 4 . 0 . 0 ² , ⁷] トリデカ - 1 (13) , 2 (7) , 3 , 5 , 9 , 11 - ヘキサエン
【化 16】



F

10

無水 CH_2Cl_2 (10 mL) 中の中間体 X (200 mg、0 . 50 mmol、1 当量)、(1R , 4R) - 2 - オキサ - 5 - アザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン塩酸塩 (204 mg、1 . 50 mmol、3 当量) および NaOAc (123 mg、1 . 5 mmol、3 当量) の懸濁液に、 NaBH(OAc)_3 (160 mg、0 . 76 mmol、2 当量) を添加した。反応混合物を、一晚室温で撹拌した。次にそれを、1 N の NaOH (20 mL) を用いて分配し、 CH_2Cl_2 (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を、相分離器を通過させ、溶媒を真空中で除去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって、 $\text{EtOAc} / \text{MeOH}$ (1 : 0 ~ 9 : 1) を用いて精製すると、生成物 F が白色固体として得られた (141 . 1 mg、59 %)。

20

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz , CDCl_3) H : 8 . 64 (d , $J = 2 . 1$ Hz , 1 H) , 8 . 57 (d , $J = 2 . 1$ Hz , 1 H) , 8 . 35 (br . s . , 1 H) , 8 . 23 (dd , $J = 7 . 5$, 0 . 9 Hz , 1 H) , 7 . 62 (m , 1 H) , 7 . 53 (d , $J = 8 . 1$ Hz , 1 H) , 7 . 36 - 7 . 39 (m , 1 H) , 7 . 31 - 7 . 36 (m , 1 H) , 4 . 46 (s , 1 H) , 4 . 25 (m , 4 H) , 4 . 18 (d , $J = 8 . 1$ Hz , 1 H) , 3 . 97 (d , $J = 2 . 3$ Hz , 2 H) , 3 . 93 - 3 . 97 (m , 4 H) , 3 . 68 (dd , $J = 7 . 9$, 1 . 7 Hz , 1 H) , 3 . 53 (s , 1 H) , 2 . 93 (dd , $J = 10 . 0$, 1 . 5 Hz , 1 H) , 2 . 62 (d , $J = 10 . 2$ Hz , 1 H) , 1 . 95 (dd , $J = 9 . 8$, 1 . 9 Hz , 1 H) , 1 . 79 (dt , $J = 9 . 8$, 1 . 1 Hz , 1 H) .

30

$\text{MS (ES}^+)$ 483 . 1 (100 %、 $[\text{M} + \text{H}]^+$)。

【0132】

4 - (1H - インドール - 4 - イル) - 6 - (モルホリン - 4 - イル) - 12 - [(1R , 4R) - 2 - オキサ - 5 - アザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 5 - イルメチル] - 8 - オキサ - 3 , 5 , 10 - トリアザトリシクロ [7 . 4 . 0 . 0 ² , ⁷] トリデカ - 1 (13) , 2 (7) , 3 , 5 , 9 , 11 - ヘキサエン ; メタンスルホン酸

40

化合物 F (141 mg、0 . 29 mmol、1 当量) を、温めた EtOAc (100 mL) に溶解させ、次に EtOAc 中 0 . 308 M の MsOH 溶液 0 . 87 mL で、激しくかき回しながら処理した。混合物を一晚置いた。過剰の上清をデカントし (小型パストゥールピペットを使用する)、さらなる EtOAc (50 mL) を添加した。懸濁液を、もう 1 回激しく振とうし、次に室温で一晩静置した。過剰の上清を、さらに 1 回デカントし、溶媒を真空中で除去した。得られた固体を、真空オーブン中で 40 °C において乾燥させた。F の塩形態を、黄色固体として得た (160 mg、95 %)。

50

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz , $\text{DMSO}-d_6$) H : 11 . 33 (br . s . , 1 H) , 8 . 64 (d , $J = 2 . 1$ Hz , 1 H) , 8 . 57 (d , $J = 2 . 1$ Hz , 1 H) , 8 . 35 (br . s . , 1 H) , 8 . 23 (dd , $J = 7 . 5$, 0 . 9 Hz , 1 H) , 7 . 62 (m , 1 H) , 7 . 53 (d , $J = 8 . 1$ Hz , 1 H) , 7 . 36 - 7 . 39 (m , 1 H) , 7 . 31 - 7 . 36 (m , 1 H) , 4 . 46 (s , 1 H) , 4 . 25 (m , 4 H) , 4 . 18 (d , $J = 8 . 1$ Hz , 1 H) , 3 . 97 (d , $J = 2 . 3$ Hz , 2 H) , 3 . 93 - 3 . 97 (m , 4 H) , 3 . 68 (dd , $J = 7 . 9$, 1 . 7 Hz , 1 H) , 3 . 53 (s , 1 H) , 2 . 93 (dd , $J = 10 . 0$, 1 . 5 Hz , 1 H) , 2 . 62 (d , $J = 10 . 2$ Hz , 1 H) , 1 . 95 (dd , $J = 9 . 8$, 1 . 9 Hz , 1 H) , 1 . 79 (dt , $J = 9 . 8$, 1 . 1 Hz , 1 H) .

s, 1H), 9.65 - 10.16 (m, 1H), 9.05 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.83 - 8.90 (m, 1H), 8.20 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.58 - 7.61 (m, 1H), 7.56 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 4.82 (dd, J = 13.1, 4.5 Hz, 1H), 4.65 - 4.76 (m, 1H), 4.50 - 4.59 (m, 2H), 4.11 - 4.19 (m, 4H), 3.99 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.88 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 3.78 (dd, J = 9.5, 1.4 Hz, 1H), 3.31 - 3.38 (m, 2H), 2.52 - 2.57 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.02 - 2.18 (m, 1H).
MS (ES⁺) 483.2 (100%, [M - MsOH + H]⁺).

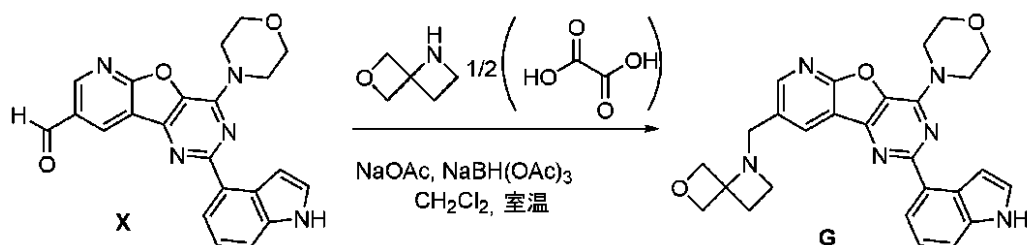
10

【0133】

実施例 G

4 - (1H - インドール - 4 - イル) - 6 - (モルホリン - 4 - イル) - 12 - {6 - オキサ - 1 - アザスピロ[3.3]ヘプタン - 1 - イルメチル} - 8 - オキサ - 3, 5, 10 - トリアザトリシクロ[7.4.0.0^{2,7}]トリデカ - 1(13), 2(7), 3, 5, 9, 11 - ヘキサエン
【化17】

20



中間体 X (125 mg、0.31 mmol)、6 - オキサ - 1 - アザスピロ[3.3]ヘプタンヘミオキサレート (134 mg、0.93 mmol、3 当量) および NaOAc (76 mg、0.93 mmol、3 当量) を、CH₂Cl₂ (16 mL) に室温で懸濁させた。混合物を 15 分間攪拌し、次に NaBH(OAc)₃ (131 mg、0.62 mmol、2 当量) を添加した。得られた懸濁液を、一晚室温で攪拌した。次に反応混合物を、0.5 N の NaOH (8 mL) を用いて分配し、CH₂Cl₂ (2 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機物を、50% ブライン (5 mL) で洗浄し、次に MgSO₄ で乾燥させ、溶媒を真空中で除去した。残留物を、DMSO (2 mL) に溶解させ、基本的な分取 LCMS によって精製して、G を白色固体として得た (48 mg、32%)。

30

¹H NMR (DMSO - d₆)
H: 11.30 (br s, 1H), 8.62 (s, 2H), 8.18 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.51 - 7.58 (m, 2H), 7.46 - 7.51 (m, 1H), 7.22 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 4.89 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 4.55 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 4.08 - 4.17 (m, 4H), 4.03 (s, 2H), 3.81 - 3.91 (m, 4H), 3.03 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.32 (t, J = 6.7 Hz, 2H).

40

MS (ES⁺) 483.3 (100%, [M + H]⁺).

【0134】

生物学的データ

Reaction Biology Corp. で行われた HTRF 生化学アッセイを使用して決定される通り、クラス I PI3K アイソフォームに対する選択性阻害データの倍数形態を、以下の

50

一覧にする。

【表 1】

実施例	IC ₅₀ (倍)			
	p110β/p110α	p110β/p110γ	p110δ/p110α	p110δ/p110γ
A	*	**	*	**
B	**	**	**	**
C	*	**	**	**
D	**	**	**	**
E	**	**	**	**
F	*	*	**	**
G	*	**	**	**

凡例：* = $\geq 10x \geq 50x$; ** = $> 50x$

【0135】

げっ歯類の薬物動態比較データ

開示の化合物は、高いバイオアベイラビリティおよび/または低いクリアランスを有している（以下、マウスのデータ）。

【0136】

（実施例 A）

以下のプロトコールを使用して、経口バイオアベイラビリティおよびクリアランスを決定し、その結果を以下に示す：

- ・種 = 雄性マウス；
- ・系統 = C D 1；
- ・1 経路当たり各時点で $n = 3$ の雄性マウス；
- ・8 つの時点（5 分、10 分、0.5 時間、1 時間、3 時間、6 時間、8 時間および 24 時間）において末端採血；
- ・血漿収集、生物分析、および薬物動態パラメーターの記録。

製剤：10% DMSO、90% 生理食塩水

用量：P.O. では 10 mg / kg および I.V. では 5 mg / kg

血漿 PK の概要：

【表 2】

パラメーター-IV、5mg/kg	値-メシル酸塩
$t_{1/2}$ (時間)	1.3
T_{max} (時間)	0.08
C_{max} (ng/mL)	2640
AUC_{last} (時間*ng/mL)	3905
AUC_{all} (時間*ng/mL)	3905
AUC_{inf} (時間*ng/mL)	3946
クリアランス(mL/時間/Kg)	1267
Vd (mL/Kg)	2441

10

パラメーター-PO、10mg/kg	値-メシル酸塩
$t_{1/2}$ (時間)	1.3
T_{max} (時間)	1.00
C_{max} (ng/mL)	1973
AUC_{last} (時間*ng/mL)	5625
AUC_{all} (時間*ng/mL)	5625
AUC_{inf} (時間*ng/mL)	5822
F	73.77%

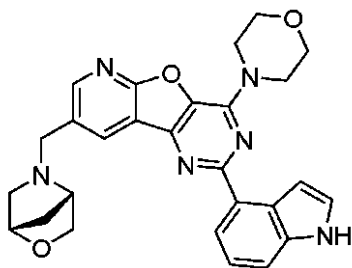
20

【0137】

実施例 A

30

【化18】



40

経口バイオアベイラビリティ (F) = 74%

クリアランス = 21 mL / 分 / kg

【0138】

(実施例 B)

以下のプロトコルを使用して、経口バイオアベイラビリティおよびクリアランスを決定し、その結果を以下に示す：

- ・種 = 雄性マウス；
- ・株 = B a l b / c ；
- ・18匹の雄性マウスを、各群が9匹のマウスを含む2群、グループ1 (3 mg / kg ; I . V .)、グループ2 (10 mg / kg ; P . O .) に分割した；

50

- ・血液試料（およそ60 μ L）を、試料が、投与前、0.08時間後、0.25時間後、0.5時間後、1時間後、2時間後、4時間後、8時間後および24時間後（I.V.）、ならびに投与前、0.25時間後、0.5時間後、1時間後、2時間後、4時間後、6時間後、8時間後および24時間後（P.O.）に得られるように、軽いイソフルラン麻酔剤の下で眼窩後神経叢（retro orbital plexus）から収集した；
- ・血液試料を、抗凝固剤としてK2EDTAを含有している、ラベルを付したマイクロ遠心管に、各時点、1組3匹のマウスから収集した；
- ・血漿試料を、全血の遠心分離によって分離し、生物分析まで-70 未満で保存した；
- ・すべての試料を、アセトニトリル（ACN）を使用するタンパク質沈殿による分析のために処理し、LC/MS/MS方法の目的のためにフィットを用いて分析した（LLOQ：2.02 ng/mL）；
- ・薬物動態パラメーターを、Phoenix WinNonlin（バージョン6.3）の非コンパートメント分析ツールを使用して算出した。

10

【0139】

製剤：

グループ1の動物に、20%プロピレングリコール、50%のPEG 400および30%の（水中20%HP CD）中の実施例Bの溶液製剤を、尾静脈を介して用量3 mg/kgで静脈内投与した。

グループ2の動物に、20%プロピレングリコール、50%のPEG 400および30%の（水中20%HP CD）中の実施例Bの経口溶液製剤を、用量10 mg/kgで投与した。

20

用量：P.O.では10 mg/kgおよびI.V.では3 mg/kg

血漿PKの概要：

【表3】

パラメーター-IV、3mg/kg	値-メシル酸塩
$t_{1/2}$ (時間)	1.23
C_{max} (ng/mL)	621.42
AUC_{last} (時間*ng/mL)	1512.20
AUC_{inf} (時間*ng/mL)	1512.20
クリアランス(mL/時間/Kg)	1983.6
V_{ss} (L/Kg)	5.51

30

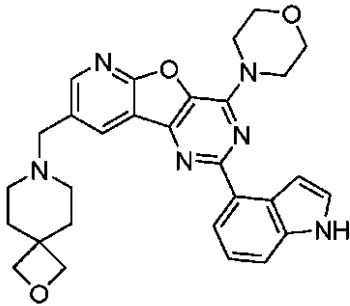
パラメーター-PO、10mg/kg	値-メシル酸塩
T_{max} (時間)	1.00
C_{max} (ng/mL)	779.58
AUC_{last} (時間*ng/mL)	3725.56
AUC_{inf} (時間*ng/mL)	4103.86
F	74%

40

【0140】

実施例B

【化 19】



10

経口バイオアベイラビリティ (F) = 74 %

クリアランス = 33 mL / 分 / kg

(実施例 G)

以下のプロトコルを使用して、経口バイオアベイラビリティおよびクリアランスを決定し、その結果を以下に示す：

- ・種 = 雄性マウス；
- ・系統 = B a l b / c ；
- ・18匹の雄性マウスを、各群が9匹のマウスを含む2群、グループ1 (3 mg / kg ; I . V .)、グループ2 (10 mg / kg ; P . O .) に分割した；
- ・血液試料 (およそ 60 μ L) を、試料が、投与前、0 . 08 時間後、0 . 25 時間後、0 . 5 時間後、1 時間後、2 時間後、4 時間後、8 時間後および 24 時間後 (I . V .) および投与前、0 . 25 時間後、0 . 5 時間後、1 時間後、2 時間後、4 時間後、6 時間後、8 時間後および 24 時間後 (P . O .) に得られるように、軽いイソフルラン麻酔剤の下で眼窩後神経叢から収集した；
- ・血液試料を、抗凝固剤として K 2 E D T A を含有している、ラベルを付したマイクロ遠心管に、各時点、1 組 3 匹のマウスから収集した；
- ・血漿試料を、全血の遠心分離によって分離し、生物分析まで - 70 未満で保存した；
- ・すべての試料を、アセトニトリル (A C N) を使用するタンパク質沈殿による分析のために処理し、L C / M S / M S 方法の目的のためにフィットを用いて分析した (L L O Q : 2 . 47 ng / mL) ；
- ・薬物動態パラメーターを、P h o e n i x W i n N o n l i n (バージョン 6 . 3) の非コンパートメント分析ツールを使用して算出した。

30

【0141】

製剤：

グループ1の動物に、90 % H P C D 溶液 (R O 水中 20 % H P C D) 中 5 % N M P、5 % s o l u t o l H S - 15 中の実施例 G の溶液製剤を、用量 3 mg / kg で静脈内投与した。

グループ2の動物に、90 % H P C D 溶液 (R O 水中 20 % H P C D) 中 5 % N M P、5 % s o l u t o l H S - 15 中の 10 mg / kg の実施例 G の溶液製剤を経口投与した。

40

用量：P . O . では 10 mg / kg および I . V . では 3 mg / kg

血漿 P K の概要：

【表 4】

パラメーター-IV、3mg/kg	値-メシル酸塩
$t_{1/2}$ (時間)	0.59
C_{max} (ng/mL)	2205.80
AUC_{last} (時間*ng/mL)	1918.37
AUC_{inf} (時間*ng/mL)	1935.24
クリアランス(mL/時間/Kg)	1550.4
V_{ss} (L/Kg)	1.25

10

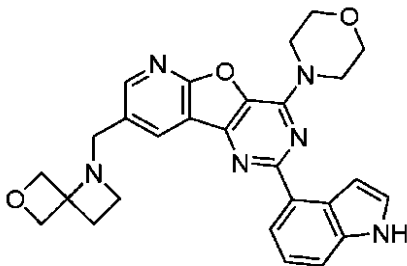
パラメーター-PO、10mg/kg	値-メシル酸塩
T_{max} (時間)	0.25
C_{max} (ng/mL)	833.35
AUC_{last} (時間*ng/mL)	1892.53
AUC_{inf} (時間*ng/mL)	2144.97
F	30%

20

【0142】

実施例 G

【化20】



30

経口バイオアベイラビリティ (F) = 30%

クリアランス = 26 mL / 分 / kg

【0143】

比較実施例 (国際公開第2011/021038号の実施例 I)

以下のプロトコルを使用して、経口バイオアベイラビリティおよびクリアランスを決定し、その結果を以下に示す：

- ・種 = 雄性マウス；
- ・株 = CD1；
- ・1経路当たり各時点で $n = 3$ の雄性マウス；
- ・8つの時点 (5分、10分、0.5時間、1時間、3時間、6時間、8時間および24時間) において末端採血；
- ・血漿収集、生物分析、および薬物動態パラメーターの記録。

40

製剤：10% DMSO、90% 生理食塩水

用量：P.O. では 10 mg / kg および I.V. では 5 mg / kg

血漿 PK の概要：

【表 5】

パラメーター-IV、5mg/kg	値-メシル酸塩	値-HCl塩
$t_{1/2}$ (時間)	1.6	7.6
T_{max} (時間)	0.08	0.08
C_{max} (ng/mL)	1618	1712
AUC_{last} (時間*ng/mL)	1245	1479
AUC_{all} (時間*ng/mL)	1245	1479
AUC_{inf} (時間*ng/mL)	1261	1515
クリアランス(mL/時間/Kg)	3966	3300
Vd (mL/Kg)	4601	10063

10

パラメーター-PO、10mg/kg	値-メシル酸塩	値-HCl塩
$t_{1/2}$ (時間)	1.9	1.8
T_{max} (時間)	1.0	1.0
C_{max} (ng/mL)	212	322
AUC_{last} (時間*ng/mL)	657	849
AUC_{all} (時間*ng/mL)	657	849
AUC_{inf} (時間*ng/mL)	700	896
F	27.8%	29.6%

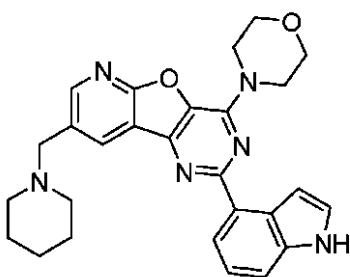
20

【 0 1 4 4 】

国際公開第 2 0 1 1 / 0 2 1 0 3 8 号の実施例 I (比較) - メシル酸塩形態

30

【化 2 1】



40

経口バイオアベイラビリティ (F) = 2 8 %

クリアランス = 6 6 m L / 分 / k g

【 0 1 4 5 】

概要

【表 6】

化合物	経口バイオアベイラビリティ(F)	クリアランス(mL/分/kg)
実施例 A	74	21
実施例 B	74	33
実施例 G	30	26
国際公開第 2011/021038 号の実施例 I(比較)	28	66

10

【0146】

組合せのデータ

導入

in vitro 組合せ研究のデータを、以下に提示する。

【0147】

本明細書に開示される実施例 A である PI3K - p110 / 阻害剤（この実験セクションでは「化合物 A」と呼ぶ）の、がん細胞株パネルの成長に対する効果を、単独または以下の作用物質と組み合わせて試験した。

i . PS - 341（ボルテゾミブ）、プロテアソーム阻害剤

20

ii . LY2584702、p70S6K 阻害剤

iii . PCI - 32765（イブルチニブ）、BTK および Tec ファミリー阻害剤

iv . AZD6244（セルメチニブ）、MEK1 阻害剤

【0148】

材料および方法

増殖アッセイ

22RV1、786O、A375、DLD1、DU145、EJ28、GRANTA - 519、KASUMI - 1、L - 363、MDA - MB - 231、MDA - MB - 468、MINO、PANC1、PC - 3、SF268、SK - MEL - 28、SU - DHL - 6、U87MG、UMUC3、UO31 および WSU - NHL の 21 種の細胞株を、並行して試験した。細胞成長および処理は、CELLSTAR（登録商標）96 ウェルマイクロタイタープレート（Greiner Bio - One、Germany）で実施した。細胞を、トリプシン処理によって対数期培養物から回収し、最適な播種密度で、培地 190 μ L に蒔いた。48 時間後に、細胞を、20 倍濃縮した化合物 10 μ L（最終的な DMSO 濃度が 0.1% となる）を含有する培地で処理した。細胞を、37 で 72 時間成長させた。さらに、細胞を含む対照プレートを、48 時間後に分析した（ゼロ時点における、すなわち処理前の T_z ）。細胞生存率を、スルホローダミン B（SRB）全タンパク質染色アッセイを使用して決定した。簡潔には、処理後に培地を吸引し、細胞を、10% TCA を添加することによって表面に固定した。4 で 1 時間インキュベートした後、プレートを脱イオン水 400 μ L で 2 回洗浄し、乾燥させた。次に、細胞を 0.04% w t / v の SRB 100 μ L で染色した。プレートを、室温で少なくとも 30 分間インキュベートし、1% 酢酸で 6 回洗浄して、非結合染料を除去した。プレートを室温で乾燥させ、結合した SRB を、10 mM トリス塩基 100 μ L で可溶化した。光学密度の測定を、Victor - 2 プレートリーダー（Perkin Elmer）を使用することによって、492 nm、520 nm、および 560 nm で実施した。

30

40

【0149】

データ分析

平均バックグラウンド（細胞を含まない培地を含有するプレートおよびウェルから導出した）光学密度を、適切な対照値（細胞を含有するが薬物は添加しない）から、作用物質で処理した細胞を表す値から、および細胞を含有するウェルのゼロ時点における値から差

50

し引いた。非線形曲線フィッティングの算出を、Oncol leadで開発されたアルゴリズムおよび可視化ツールを使用して実施した。この算出には、最良近似線を有する用量応答曲線、50%効果 (IC₅₀) に関する95%信頼区間、ならびに50%のT/C%値または50%成長阻害 (IC₅₀)、および10%のT/C%値または90%成長阻害 (IC₉₀) をもたらず試験作用物質の濃度が含まれていた。IC₅₀、IC₉₀、GI₅₀、GI₉₀ およびTGI値を、自動的にコンピューター処理した。すべての値を、データベース分析ツールとして統合された、Oncol leadで開発された専売ソフトウェアを使用して実施したzスコア分析のためにlog₁₀変換した。CI、Blissおよび最高単剤 (HSA) 指数化を使用して、潜在的に相乗効果のある組合せを同定するためのスクリーニングを設計した。データを、Loewe相加性アイソボログラムまたはBliss非依存算出としてプロットする。

10

【0150】

結果

化合物A - ボルテゾミブの組合せ

がん細胞の成長に対するPI3K - p110 / 阻害化合物Aの効果を、単独でまたはプロテアソーム阻害剤ボルテゾミブと組み合わせて、マトリックス用量応答研究により21種のがん細胞株のパネルで試験した。平均Bliss非依存値 (試験したすべての濃度にわたる) によって、試験した細胞株において、相乗作用または潜在的な拮抗作用がほとんどまたは全く明らかにならなかったことが示唆された。

20

【0151】

化合物A - LY2584702の組合せ

がん細胞の成長に対するPI3K - p110 / 阻害化合物Aの効果を、単独でまたはp70S6K阻害剤LY2584702と組み合わせて、マトリックス用量応答研究により21種のがん細胞株のパネルで試験した。平均Bliss非依存値 (試験したすべての濃度にわたる) によって、化合物AおよびLY2584702を組み合わせたとき、MINO、U87MG、UO31およびSK-MEL-28細胞の成長阻害に対して限定的な相乗効果があったことが示唆された。試験したその他の細胞株では、相乗作用または潜在的な拮抗作用は、観測されなかった。

【0152】

化合物A - イブルチニブの組合せ

がん細胞の成長に対するPI3K - p110 / 阻害化合物Aの効果を、単独でまたはBTK阻害剤イブルチニブと組み合わせて、マトリックス用量応答研究により21種のがん細胞株のパネルで試験した。平均Bliss非依存値 (試験したすべての濃度にわたる) によって、化合物Aおよびイブルチニブを組み合わせたとき、MINO、SU-DHL-6およびWSU-NHL血液学的細胞株の成長阻害に対して相乗効果があり、さらに、786-O、DU-145、MDA-MB-468、およびDL1固形腫瘍細胞の成長阻害に対して相乗効果があったことが示唆された。試験したその他の細胞株では、相乗作用または潜在的な拮抗作用は、観測されなかった。

30

【0153】

化合物A - セルメチニブの組合せ

がん細胞の成長に対するPI3K - p110 / 阻害化合物Aの効果を、単独でまたはMEK阻害剤セルメチニブと組み合わせて、マトリックス用量応答研究により21種のがん細胞株のパネルで試験した。平均Bliss非依存値 (試験したすべての濃度にわたる) によって、化合物Aおよびセルメチニブを組み合わせたとき、EJ28、DU-145、UO31、SK-MEL-28、786-O、WSU-NHL、MDA-MB-231およびPANC1細胞の成長阻害に対して相乗効果があったことが示唆された。試験したその他の細胞株では、相乗作用または潜在的な拮抗作用は、観測されなかった。

40

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2016/052575

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/4184 A61K31/519 A61K31/5386 A61K31/69 A61P35/00
ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K

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

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

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	WO 2015/121657 A1 (KARUS THERAPEUTICS LTD [GB]) 20 August 2015 (2015-08-20) claims page 12, line 26 - page 13, line 22 -----	1-24
A	WO 2011/021038 A1 (KARUS THERAPEUTICS LTD [GB]; SHUTTLEWORTH STEPHEN JOSEPH [GB]; CECIL A) 24 February 2011 (2011-02-24) cited in the application page 11, line 20 - page 12, line 6 ----- -/--	1-24

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

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

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

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

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 October 2016

Date of mailing of the international search report

09/11/2016

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Kollmannsberger, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/GB2016/052575

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>LEHANG LIN ET AL: "Dual targeting of glioblastoma multiforme with a proteasome inhibitor (Velcade) and a phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor (ZSTK474)", INTERNATIONAL JOURNAL OF ONCOLOGY, vol. 44, 2 December 2013 (2013-12-02), pages 557-562, XP055313636, GR ISSN: 1019-6439, DOI: 10.3892/ijo.2013.2205 the whole document</p> <p>-----</p>	1,18,19
A	<p>ANTOINE HOLLEBECQUE ET AL: "A phase Ib trial of LY2584702 tosylate, a p70 S6 inhibitor, in combination with erlotinib or everolimus in patients with solid tumours", EUROPEAN JOURNAL OF CANCER, vol. 50, no. 5, 20 January 2014 (2014-01-20), pages 876-884, XP055313714, AMSTERDAM, NL ISSN: 0959-8049, DOI: 10.1016/j.ejca.2013.12.006 the whole document</p> <p>-----</p>	1,18,19
A	<p>JIANGCHUAN TAO: "Combined treatment of BTK and PI3K inhibitors synergistically disrupts BCR-signaling, overcomes microenvironment-mediated survival and drug resistance in mantle cell lymphoma", AACR ANNUAL MEETING 2013, 10 April 2013 (2013-04-10), pages 1-2, XP055129363, abstract</p> <p>-----</p>	1,18,19
A	<p>HUA ZHONG ET AL: "Synergistic Effects of Concurrent Blockade of PI3K and MEK Pathways in Pancreatic Cancer Preclinical Models", PLOS ONE, vol. 8, no. 10, 9 October 2013 (2013-10-09), page e77243, XP055313720, DOI: 10.1371/journal.pone.0077243 the whole document</p> <p>-----</p>	1,18,19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2016/052575

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2015121657 A1	20-08-2015	AU 2015216702 A1 CA 2939045 A1 SG 11201606576U A WO 2015121657 A1	01-09-2016 20-08-2015 29-09-2016 20-08-2015
WO 2011021038 A1	24-02-2011	AU 2010286168 A1 CA 2771594 A1 CN 102498115 A EP 2467387 A1 ES 2534326 T3 JP 5746172 B2 JP 2013502404 A NZ 597983 A US 2012178737 A1 US 2016108057 A1 WO 2011021038 A1 ZA 201200910 B	08-03-2012 24-02-2011 13-06-2012 27-06-2012 21-04-2015 08-07-2015 24-01-2013 30-05-2014 12-07-2012 21-04-2016 24-02-2011 29-05-2013

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 K 31/58 (2006.01)	A 6 1 K 31/58	
A 6 1 K 31/69 (2006.01)	A 6 1 K 31/69	
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	A 6 1 K 31/519	
A 6 1 K 31/4184 (2006.01)	A 6 1 K 31/4184	

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

(74) 代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72) 発明者 シャトルワース, スティーブン ジョセフ

イギリス国 オーエックス 1 1 0 エスジー オックスフォードシャー, ハーウェル キャンパス, ライブラリー アベニュー, ジェネシス ビルディング, カルス セラピューティクス リミテッド 気付

(72) 発明者 ホエール, アンドリュー デイビッド

イギリス国 オーエックス 1 1 0 エスジー オックスフォードシャー, ハーウェル キャンパス, ライブラリー アベニュー, ジェネシス ビルディング, カルス セラピューティクス リミテッド 気付

F ターム(参考) 4C084 AA19 NA05 NA06 ZB261 ZB262 ZC201 ZC202

4C086 AA01 AA02 BC38 BC39 CB06 CB22 DA12 GA07 GA08 MA02

MA04 NA05 NA06 ZB26 ZC20