

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2012-503655

(P2012-503655A)

(43) 公表日 平成24年2月9日(2012.2.9)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 487/04 (2006.01)	C O 7 D 487/04 1 4 3	4 C O 5 0
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	C O 7 D 487/04 C S P	4 C O 7 2
C 0 7 D 519/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/519	4 C O 8 4
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	C O 7 D 519/00 3 1 1	4 C O 8 6
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 188 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2011-529032 (P2011-529032)	(71) 出願人	510186720
(86) (22) 出願日	平成21年9月28日 (2009.9.28)		インテリカイン, インコーポレイテッド
(85) 翻訳文提出日	平成23年5月11日 (2011.5.11)		アメリカ合衆国 カリフォルニア 920
(86) 国際出願番号	PCT/US2009/005380		37, ラ ホヤ, ノース トーリー
(87) 国際公開番号	W02010/036380		パインズ ロード 10931, スイー
(87) 国際公開日	平成22年4月1日 (2010.4.1)		ト 103
(31) 優先権主張番号	61/194, 310	(74) 代理人	100078282
(32) 優先日	平成20年9月26日 (2008.9.26)		弁理士 山本 秀策
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100062409
			弁理士 安村 高明
		(74) 代理人	100113413
			弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 複素環キナーゼ阻害剤

(57) 【要約】

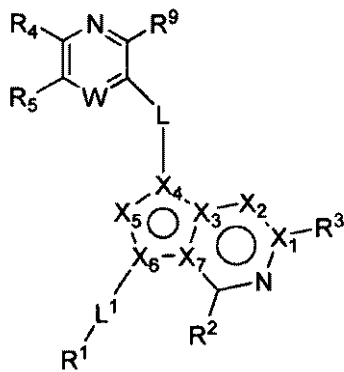
本発明は、キナーゼ阻害剤として、および他の用途で使用するための複素環化合物を提供する。P I 3 キナーゼ活性と関連する疾患および状態を処置する医薬組成物および方法も提供される。本発明の化合物によって処置され得る疾患としては、例えば、血液学的な悪性疾患、炎症、自己免疫疾患、関節リウマチ、全身性紅斑性狼瘡、喘息、心血管疾患、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、肥満細胞症、慢性リンパ性白血病、多発性骨髄腫および骨髄異形成症候群などが挙げられる。

【特許請求の範囲】

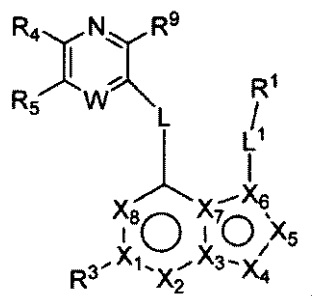
【請求項 1】

以下の式：

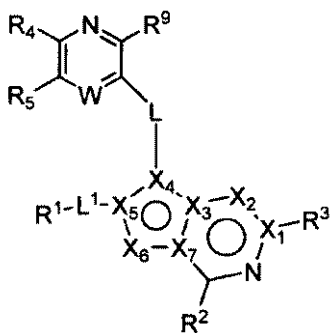
【化 48】



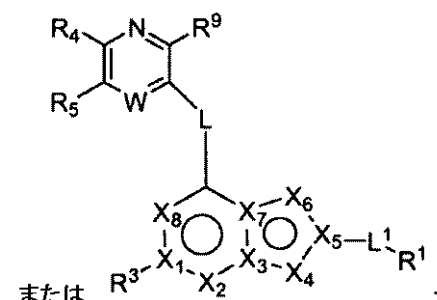
I-A



I-B



I-C



I-D

のうちの 1 つの構造を有する化合物または薬学的に受容可能なその塩であって、ここで、
 X_5 および X_6 は、 $C-R^6$ 、 N 、 $C-L^1-R^1$ または $N-L^1-R^1$ であり、こ
 こで、 X_5 および X_6 の 1 つは、 $C-L^1-R^1$ または $N-L^1-R^1$ であり、

X_1 は C または N であり、 X_2 および X_8 は、独立に、 N または $C-R^6$ であり、
 X_3 および X_7 は C または N であり、 X_3 および X_7 の少なくとも 1 つは C であり、
 式 I-A または I-C 中の X_4 は C または N であり、式 I-B または I-D 中の X_4 は
 $C-R^6$ 、 NH または N であり、

2 個以下の隣接する環原子は N または NH であり、

R^1 は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-S(O)_nR^{11}$ 、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、 n は 0 から 2 の整数であり、

L^1 は、結合、アルキレン、ヘテロアルキレン、アルケニレン、アルキニレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレンまたはヘテロアリーレンであり、

R^2 および R^3 は、独立に、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-S(O)_nR^{11}$ 、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、

R^4 および R^5 は、独立に、水素または R^6 であり、あるいは R^4 および R^5 は一緒になって、5、6 または 7 員環を形成し、ここで、前記 5、6 または 7 員環は、 $(R^6)_q$ で場合によって置換されており、

L は、 $-NH-CR^7R^8-$ 、 $-(CR^7R^8)_z-$ 、 $-C=O-$ または $-CR^7R^8$ ($C=O$)、 $-O-$ 、 $-SO-$ または $-SO_2-$ であり、

z は 0 から 10 の整数であり、

q は 0 から 5 の整数であり、

10

20

30

40

50

R^6 のそれぞれは、独立に、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-S(O)_n R^1$ 、 $-NR^{12} R^{13}$ 、 $-C(O) R^{14}$ 、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、

R^7 および R^8 のそれぞれは、独立に、水素、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキルであり、あるいは R^7 および R^8 は一緒になって、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキルまたはアリール環を形成し、

R^9 は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-S(O)_n R^{11}$ 、 $-NR^{12} R^{13}$ 、 $-C(O) R^{14}$ 、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、

10

各 R^{10} は、独立に、水素、 $-C(O) R^{15}$ 、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、

各 R^{11} は、独立に、 $-NR^{16} R^{17}$ 、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、

各 R^{12} は、独立に、水素、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、

各 R^{13} は、独立に、水素、 $-S(O)_n R^{18}$ 、 $-C(O) R^{19}$ 、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、

あるいは R^{12} および R^{13} は一緒になって、5、6、7または8員環を形成し、ここで、前記5、6、7または8員環は、 $-NR^{12} R^{13}$ の窒素原子に加えて、N、SまたはOから選択される0、1、2または3個の環ヘテロ原子を含有し、さらにここで、前記5、6、7または8員環は場合により置換されており、

20

各 R^{14} は、独立に、 $-NR^{20} R^{21}$ 、水素、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、

各 R^{15} は、独立に、 $-NR^{22} R^{23}$ 、水素、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、

R^{16} および R^{17} のそれぞれは、独立に、水素、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、あるいは R^{16} および R^{17} は一緒になって、5、6、7または8員環を形成し、ここで、前記5、6、7または8員環は、 $-NR^{16} R^{17}$ の窒素原子に加えて、N、SまたはOから選択される0、1、2または3個の環ヘテロ原子を含有し、さらにここで、前記5、6、7または8員環は場合により置換されており、

30

各 R^{18} は、独立に、水素、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、

各 R^{19} は、独立に、 $-NR^{24} R^{25}$ 、水素、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、

R^{20} および R^{21} のそれぞれは、独立に、水素、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、あるいは R^{20} および R^{21} は一緒になって、5、6、7または8員環を形成し、ここで、前記5、6、7または8員環は、 $-NR^{20} R^{21}$ の窒素原子に加えて、N、SまたはOから選択される0、1、2または3個の環ヘテロ原子を含有し、さらにここで、前記5、6、7または8員環は場合により置換されており、

40

各 R^{22} および R^{23} は、独立に、水素、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、あるいは R^{22} および R^{23} は一緒になって、5、6、7または8員環を形成し、ここで、前記5、6、7または8員環は、 $-NR^{22} R^{23}$ の窒素原子に加えて、N、SまたはOから選択される0、1、2または3個の環ヘテロ原子を含有し、さらにここで、前記5、6、7または8員環は場合により置換されており、

各 R^{24} および R^{25} は、独立に、水素、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル

50

、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、あるいは $R^{2,4}$ および $R^{2,5}$ は一緒になって、5、6、7または8員環を形成し、ここで、前記5、6、7または8員環は、 $-NR^{2,4}R^{2,5}$ の窒素原子に加えて、N、SまたはOから選択される0、1、2または3個の環ヘテロ原子を含有し、さらにここで、前記5、6、7または8員環は場合により置換されており、

Wは CR^6 またはNである、
化合物または薬学的に受容可能なその塩。

【請求項2】

Lが $-(CR^7R^8)_z-$ であり、zが1である場合、 R^1 は、アルキニル、アリールまたはヘテロアリールである、請求項1に記載の化合物。

10

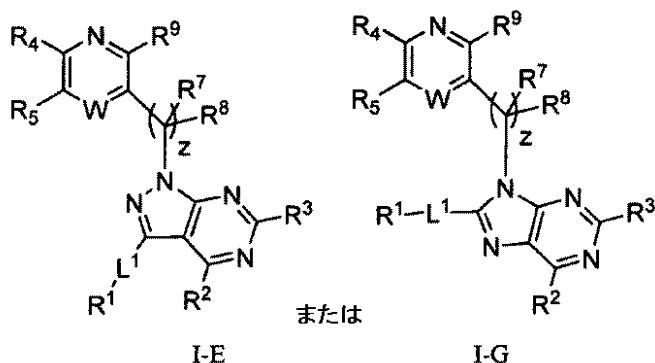
【請求項3】

Lが $-(CR^7R^8)_z-$ であり、zが1である場合、 L^1 は結合であり、 R^1 は、アルキニル、アリールまたはヘテロアリールである、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

式：

【化49】



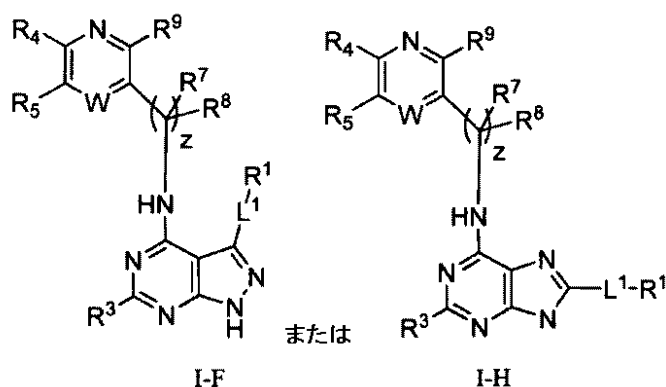
20

の構造を有する、請求項2または3に記載の化合物。

【請求項5】

式：

【化50】



40

の構造を有する、請求項2または3に記載の化合物。

【請求項6】

R^9 が、 $-OR^{1,0}$ 、 $-NR^{1,2}R^{1,3}$ 、 $-C(O)R^{1,4}$ 、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールである、請求項2または3に記載の化合物。

【請求項7】

R^9 がアリールである場合、 R^9 は、ハロゲン、アルキルまたはヘテロアルキルで置換されている、請求項6に記載の化合物。

【請求項8】

50

R^9 が $-NR^{12}R^{13}$ である場合、 R^{12} および R^{13} は一緒になって、5、6、7 または 8 員環を形成する、請求項 2 または 3 に記載の化合物。

【請求項 9】

R^1 が二環式ヘテロアリールである、請求項 2 または 3 に記載の化合物。

【請求項 10】

R^4 および R^5 が一緒になって、6 員環を形成する、請求項 2 または 3 に記載の化合物。

【請求項 11】

R^2 が $-NH_2$ である、請求項 2 または 3 に記載の化合物。

【請求項 12】

R^7 がアルキルである、請求項 2 または 3 に記載の化合物。

【請求項 13】

R^7 および R^8 が水素である、請求項 2 または 3 に記載の化合物。

【請求項 14】

W が CH である、請求項 2 または 3 に記載の化合物。

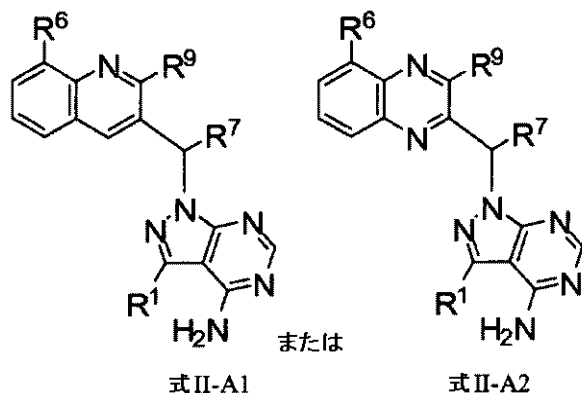
【請求項 15】

R^3 が水素である、請求項 2 または 3 に記載の化合物。

【請求項 16】

以下の式：

【化 5 1】

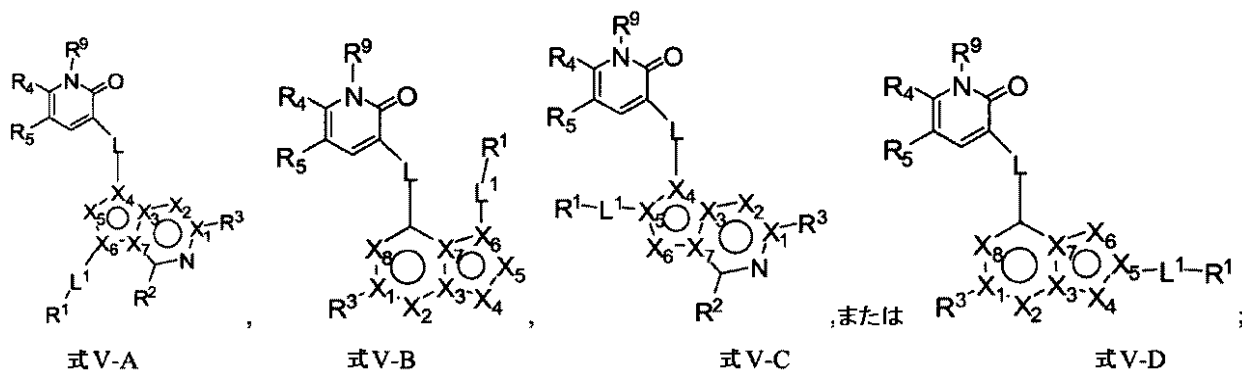


のうちの 1 つの構造を有する、請求項 2 または 3 に記載の化合物。

【請求項 17】

以下の式：

【化 5 2】



のうちの 1 つの構造を有する化合物または薬学的に受容可能なその塩であって、ここで、

X_5 および X_6 は、 $C-R^6$ 、N、 $C-L^1-R^1$ または $N-L^1-R^1$ であり、ここで、 X_5 および X_6 の 1 つおよび 1 つ以下は $C-L^1-R^1$ または $N-L^1-R^1$ であり、

X_1 は C または N であり、 X_2 および X_8 は、独立に、N または $C-R^6$ であり、

X_3 および X_7 は C または N であり、 X_3 および X_7 の少なくとも 1 つは C であり、
式 $V-A$ および式 $V-C$ 中の X_4 は C または N であり、式 $V-B$ および式 $V-D$ 中の X_4 は $C-R^6$ 、 NH または N であり、ここで、2 個以下の隣接する環原子は N または NH であり、

R^1 は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-S(O)_nR^{11}$ 、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、 n は 0 から 2 の整数であり、

L^1 は、結合、アルキレン、ヘテロアルキレン、アルケニレン、アルキニレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレンまたはヘテロアリーレンであり、

R^2 および R^3 のそれぞれは、独立に、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-S(O)_nR^{11}$ 、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、

R^4 および R^5 のそれぞれは、独立に、水素または R^6 であり、あるいは R^4 および R^5 は一緒になって、5、6 または 7 員環を形成し、ここで、前記 5、6 または 7 員環は、 $(R^6)_q$ で場合によって置換されており、

L は、 $-NH-CR^7R^8-$ 、 $-(CR^7R^8)_z-$ 、 $-C=O-$ または $-CR^7R^8$ ($C=O$)、 $-O-$ 、 $-SO-$ または $-SO_2-$ であり、

z は 0 から 10 の整数であり、

q は 0 から 5 の整数であり、

各 R^6 は、独立に、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-S(O)_nR^{11}$ 、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここで、 n は、独立に、0 から 2 の整数であり、

R^7 および R^8 のそれぞれは、独立に、水素、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキルであり、あるいは R^7 および R^8 は一緒になって、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキルまたはアリール環を形成し、

R^9 は、水素、 $-C(O)R^{14}$ 、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、

各 R^{10} は、独立に、水素、 $-C(O)R^{15}$ 、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、

各 R^{11} は、独立に、 $-NR^{16}R^{17}$ 、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、

各 R^{12} は、独立に、水素、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、

各 R^{13} は、独立に、水素、 $-S(O)_nR^{18}$ 、 $-C(O)R^{19}$ 、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、

あるいは R^{12} および R^{13} は一緒になって、5、6、7 または 8 員環を形成し、ここで、前記 5、6、7 または 8 員環は、 $-NR^{12}R^{13}$ の窒素原子に加えて、N、S または O から選択される 0、1、2 または 3 個の環ヘテロ原子を含有し、さらにここで、前記 5、6、7 または 8 員環は場合により置換されており、

各 R^{14} は、独立に、 $-NR^{20}R^{21}$ 、水素、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、

各 R^{15} は、独立に、 $-NR^{22}R^{23}$ 、水素、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、

R^{16} および R^{17} のそれぞれは、独立に、水素、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、あるいは R^{16} および R^{17} は一緒になって、5、6、7 または 8 員環を形成し、ここで、前記 5、6、7 または 8 員環は、 $-NR^{16}R^{17}$ の窒素原子に加えて、N、S または O から選択さ

10

20

30

40

50

れる0、1、2または3個の環ヘテロ原子を含有し、さらにここで、前記5、6、7または8員環は場合により置換されており、

各 R^{1-8} は、独立に、水素、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、

各 R^{1-9} は、独立に、 $-NR^{2-4}R^{2-5}$ 、水素、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、

R^{2-0} および R^{2-1} のそれぞれは、独立に、水素、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、あるいは R^{2-0} および R^{2-1} は一緒になって、5、6、7または8員環を形成し、ここで、前記5、6、7または8員環は、 $-NR^{2-0}R^{2-1}$ の窒素原子に加えて、N、SまたはOから選択される0、1、2または3個の環ヘテロ原子を含有し、さらにここで、前記5、6、7または8員環は場合により置換されており、

R^{2-2} および R^{2-3} のそれぞれは、独立に、水素、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、あるいは R^{2-2} および R^{2-3} は一緒になって、5、6、7または8員環を形成し、ここで、前記5、6、7または8員環は、 $-NR^{2-2}R^{2-3}$ の窒素原子に加えて、N、SまたはOから選択される0、1、2または3個の環ヘテロ原子を含有し、さらにここで、前記5、6、7または8員環は場合により置換されており、

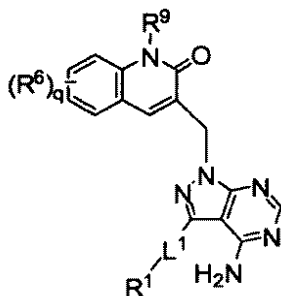
R^{2-4} および R^{2-5} のそれぞれは、独立に、水素、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、あるいは R^{2-4} および R^{2-5} は一緒になって、5、6、7または8員環を形成し、ここで、前記5、6、7または8員環は、 $-NR^{2-4}R^{2-5}$ の窒素原子に加えて、N、SまたはOから選択される0、1、2または3個の環ヘテロ原子を含有し、さらにここで、前記5、6、7または8員環は場合により置換されている、

化合物または薬学的に受容可能なその塩。

【請求項18】

式：

【化53】

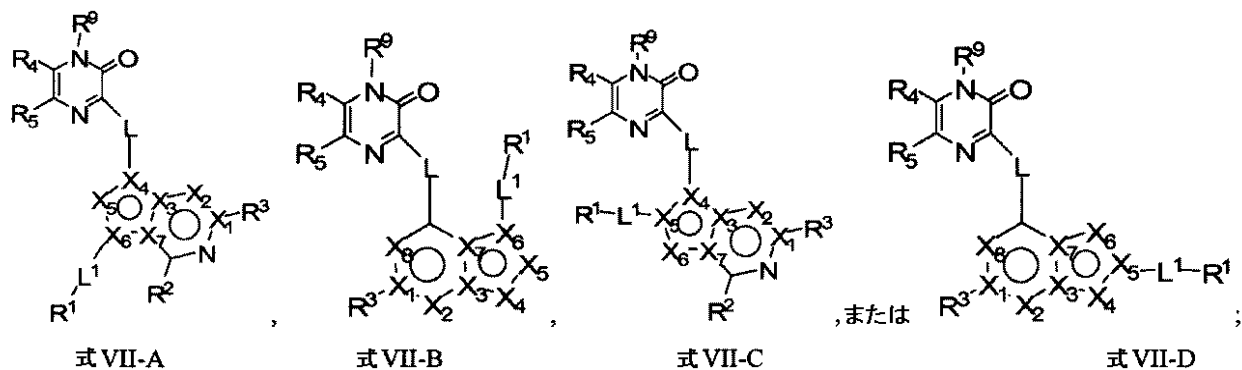


の構造を有する、請求項17に記載の化合物。

【請求項19】

以下の式：

【化54】



式VII-A

式VII-B

式VII-C

式VII-D

のうちの1つの構造を有する化合物または薬学的に受容可能なその塩であって、ここで、
 X_5 および X_6 は、 $C-R^6$ 、 N 、 $C-L^1-R^1$ または $N-L^1-R^1$ であり、こ
 で、 X_5 および X_6 の1つおよび1つ以下は $C-L^1-R^1$ または $N-L^1-R^1$ であり、

X_1 は C または N であり、 X_2 および X_8 は、独立に、 N または $C-R^6$ であり、
 X_3 および X_7 は C または N であり、 X_3 および X_7 の少なくとも1つは C であり、
 式 $VII-A$ および式 $VII-C$ 中の X_4 は C または N であり、式 $VII-B$ および式
 $VII-D$ 中の X_4 は $C-R^6$ 、 NH または N であり、ここで、2個以下の隣接する環原
 子は N または NH であり、

R^1 は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-S(O)_n R^{11}$ 、 $-NR^{12} R^{13}$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、シクロア
 ルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、 n は0から2の
 整数であり、

L^1 は、結合、アルキレン、ヘテロアルキレン、アルケニレン、アルキニレン、シクロ
 アルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレンまたはヘテロアリーレンであり、

R^2 および R^3 のそれぞれは、独立に、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-S(O)_n R^{11}$ 、 $-NR^{12} R^{13}$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、アルキル、ヘテロアルキル、シク
 ロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、

R^4 および R^5 のそれぞれは、独立に、水素または R^6 であり、あるいは R^4 および R^5
 R^5 は一緒になって、5、6または7員環を形成し、ここで、前記5、6、7または8員環
 は、 $(R^6)_q$ で場合によって置換されており、

L は、 $-NH-CR^7 R^8-$ 、 $-(CR^7 R^8)_z-$ 、 $-C=O-$ または $-CR^7 R^8$
 $(C=O)-$ 、 $-O-$ 、 $-SO-$ または $-SO_2-$ であり、

z は0から10の整数であり、

q は0から5の整数であり、

各 R^6 は、独立に、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-S(O)_n R^{11}$ 、 $-NR^{12} R^{13}$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル
 、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、こ
 こで、 n は、独立に、0から2の整数であり、

R^7 および R^8 のそれぞれは、独立に、水素、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアル
 キル、ヘテロシクロアルキルであり、あるいは R^7 および R^8 は一緒になって、シクロ
 アルキル、ヘテロシクロアルキルまたはアリール環を形成し、

R^9 は、水素、 $-C(O)R^{14}$ 、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキ
 ル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、

各 R^{10} は、独立に、水素、 $-C(O)R^{15}$ 、アルキル、ヘテロアルキル、シクロア
 ルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、

各 R^{11} は、独立に、 $-NR^{16} R^{17}$ 、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル
 、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、

各 R^{12} は、独立に、水素、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシク
 ロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、

各 R^{13} は、独立に、水素、 $-S(O)_n R^{18}$ 、 $-C(O)R^{19}$ 、アルキル、ヘテ
 ロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリール
 であり、

あるいは R^{12} および R^{13} は一緒になって、5、6、7または8員環を形成し、こ
 こで、前記5、6、7または8員環は、 $-NR^{12} R^{13}$ の窒素原子に加えて、 N 、 S また
 は O から選択される0、1、2または3個の環ヘテロ原子を含有し、さらにここで、前記
 5、6、7または8員環は場合により置換されており、

各 R^{14} は、独立に、 $-NR^{20} R^{21}$ 、水素、アルキル、ヘテロアルキル、シクロア
 ルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、

各 R^{15} は、独立に、 $-NR^{22} R^{23}$ 、水素、アルキル、ヘテロアルキル、シクロア

ルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、

R^{16} および R^{17} のそれぞれは、独立に、水素、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、あるいは R^{16} および R^{17} は一緒になって、5、6、7または8員環を形成し、ここで、前記5、6、7または8員環は、 $-NR^{16}R^{17}$ の窒素原子に加えて、N、SまたはOから選択される0、1、2または3個の追加の環ヘテロ原子を含有し、さらにここで、前記5、6、7または8員環は場合により置換されており、

各 R^{18} は、独立に、水素、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、

各 R^{19} は、独立に、 $-NR^{24}R^{25}$ 、水素、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、

R^{20} および R^{21} のそれぞれは、独立に、水素、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、あるいは R^{20} および R^{21} は一緒になって、5、6、7または8員環を形成し、ここで、前記5、6、7または8員環は、 $-NR^{20}R^{21}$ の窒素原子に加えて、N、SまたはOから選択される0、1、2または3個の追加の環ヘテロ原子を含有し、さらにここで、前記5、6、7または8員環は場合により置換されており、

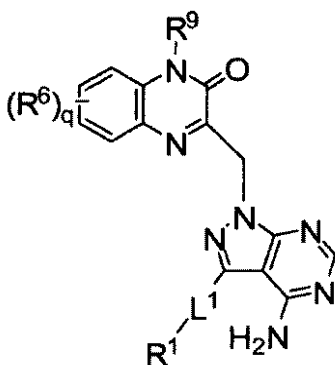
R^{22} および R^{23} のそれぞれは、独立に、水素、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、あるいは R^{22} および R^{23} は一緒になって、5、6、7または8員環を形成し、ここで、前記5、6、7または8員環は、 $-NR^{22}R^{23}$ の窒素原子に加えて、N、SまたはOから選択される0、1、2または3個の環ヘテロ原子を含有し、さらにここで、前記5、6、7または8員環は場合により置換されており、

R^{24} および R^{25} のそれぞれは、独立に、水素、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、あるいは R^{24} および R^{25} は一緒になって、5、6、7または8員環を形成し、ここで、前記5、6、7または8員環は、 $-NR^{24}R^{25}$ の窒素原子に加えて、N、SまたはOから選択される0、1、2または3個の環ヘテロ原子を含有し、ここで、前記5、6、7または8員環は、N、SまたはOから選択される0、1、2または3個の追加の環ヘテロ原子を含有し、さらにここで、前記5、6、7または8員環は場合により置換されている、

【請求項20】

式：

【化55】



式VII-A1

の構造を有する、請求項19に記載の化合物。

【請求項21】

前記請求項のいずれか一項に記載の化合物であって、前記化合物が、*in vitro* キナーゼアッセイで確認して、I型PI3-キナーゼの他のメンバーと比較してI型ホスファチジルイノシトール3-キナーゼ(PI3-キナーゼ)の1つまたは複数のメンバー

を選択的に阻害する、化合物。

【請求項 2 2】

P I 3 - キナーゼ β および P I 3 - キナーゼ α と比較して P I 3 - キナーゼ γ および P I 3 - キナーゼ δ を選択的に阻害する、請求項 2 1 に記載の化合物。

【請求項 2 3】

P I 3 - キナーゼ α および P I 3 - キナーゼ γ と比較して P I 3 - キナーゼ δ および P I 3 - キナーゼ β を選択的に阻害する、請求項 2 1 に記載の化合物。

【請求項 2 4】

請求項 1 から 2 0 のいずれか一項に記載の化合物または請求項 1 から 2 0 のいずれか一項に記載の化合物の薬学的に受容可能な塩および薬学的に受容可能な賦形剤を含む医薬組成物。

10

【請求項 2 5】

I 型 - P I 3 キナーゼが媒介する医学的な状態を処置する方法であって、処置を必要とする被験体に治療有効量の請求項 1 から 2 0 のいずれか一項に記載の化合物または請求項 1 から 2 0 のいずれか一項に記載の化合物の薬学的に受容可能な塩を投与することを含む方法。

【請求項 2 6】

前記医学的な状態が、血液学的な悪性疾患、炎症、自己免疫疾患、関節リウマチ、全身性紅斑性狼瘡、喘息および心血管疾患からなる群より選択される、請求項 2 5 に記載の方法。

20

【請求項 2 7】

前記医学的な状態が、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、肥満細胞症、慢性リンパ性白血病、多発性骨髄腫および骨髄異形成症候群からなる群より選択される、請求項 2 5 に記載の方法。

【請求項 2 8】

抗癌剤を投与することをさらに含む、請求項 2 5 に記載の方法。

【請求項 2 9】

細胞に存在するプロテインキナーゼおよび／または脂質キナーゼの活性を阻害する方法であって、前記細胞を有効量の請求項 1 から 2 0 のいずれか一項に記載の化合物または請求項 1 から 2 0 のいずれか一項に記載の化合物の薬学的に受容可能な塩と接触させることを含む方法。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

この出願は、2008年9月26日に提出された米国仮出願第61/194,310号（これは、全ての目的のために、その全体が参考として本明細書に援用される）の利益を主張する。

【背景技術】

【0002】

細胞の活性は、細胞内の事象を促進または阻害する外部シグナルによって調節することができる。促進性または阻害性シグナルを細胞におよび細胞内に送って細胞内応答を引き出すプロセスはシグナル変換と呼ばれる。過去数十年にわたって、シグナル変換事象のカスケードは解明され、種々の生物学的応答において中心的役割を果たしていることが分かっている。シグナル変換経路の種々の構成要素の欠陥は、癌、炎症性疾患、代謝障害、血管および神経疾患の多数の形態を含む数多くの疾患の原因であることが分かっている（非特許文献1）。

40

【0003】

キナーゼは、重要なシグナル伝達分子のあるクラスを表す。キナーゼは一般に、プロテインキナーゼと脂質キナーゼに分類することができ、一定のキナーゼは二重特異性を示す。プロテインキナーゼは、他のタンパク質をリン酸化する、および／またはそれ自体をリ

50

ン酸化する（すなわち、自己リン酸化）酵素である。プロテインキナーゼは一般に、それらの基質利用に基づいて以下の主な3つの群：主にチロシン残基上の基質をリン酸化するチロシンキナーゼ（例えば、*erb2*、*PDGF*受容体、*EGF*受容体、*VEGF*受容体、*src*、*abl*）、主にセリンおよび／またはトレオニン残基上の基質をリン酸化するセリン／トレオニンキナーゼ（例えば、*mTORC1*、*mTORC2*、*ATM*、*ATR*、*DNA-PK*、*Akt*）、およびチロシン、セリンおよび／またはトレオニン残基上の基質をリン酸化する二重特異性キナーゼに分類することができる。

【0004】

脂質キナーゼは、脂質のリン酸化を触媒する酵素である。これらの酵素および得られたリン酸化された脂質および脂質由来の生物学的に活性な有機分子は、細胞増殖、遊走、接着および分化を含む、多くの様々な生理学的プロセスで役割を果たす。一定の脂質キナーゼは膜に結合し、それらは、細胞膜に含まれるまたは細胞膜に結合した脂質のリン酸化を触媒する。そのような酵素としては、ホスホイノシチド（複数可）キナーゼ（例えば、*PI3*-キナーゼ、*PI4*-キナーゼ）、ジアシルグリセロールキナーゼおよびスフィンゴシンキナーゼがある。

【0005】

ホスホイノシチド3-キナーゼ（*PI3K*）シグナル伝達経路は、ヒトの癌において最も高度に変異した系の1つである。*PI3K*シグナル伝達も、ヒトの多くの他の疾患における重要な要因である。*PI3K*シグナル伝達は、アレルギー性接触皮膚炎、関節リウマチ、骨関節炎、炎症性腸疾患、慢性閉塞性肺疾患、乾癬、多発性硬化症、喘息、糖尿病性合併症に関連する障害、および急性冠症候群などの心臓血管系の炎症性合併症を含む多くの病態に関与する。

【0006】

*PI3K*は、ホスファチジルイノシトールまたはホスホイノシチド上の3'-OH基をリン酸化する細胞内脂質キナーゼの独特な保存されたファミリーのメンバーである。*PI3K*ファミリーは、独特な基質特異性、発現パターンおよび調節のモードを有する15種のキナーゼを含む（*Katsura*、2001年）。クラス1の*PI3K*（*p110α*、*p110β*、*p110δ*および*p110γ*）は典型的に、チロシンキナーゼまたはGタンパク質共役受容体によって活性化されて*PIP3*を生成し、これは*Akt*／*PKD*経路、*mTOR*、*Tec*ファミリーキナーゼおよび*Rho*ファミリーGTPアーゼ中のものなどの下流エフェクターを引き込む。クラスIIおよびIIIの*PI3K*は、*PI(3)P*および*PI(3,4)P2*の合成を通じた細胞内輸送で重要な役割を果たす。*PIKK*は、細胞増殖を制御する（*mTORC1*）またはゲノムの恒常性を監視する（*ATM*、*ATR*、*DNA-PK*および*hSmg-1*）プロテインキナーゼである。

【0007】

クラスIの*PI3K*のデルタ（ δ ）アイソフォームは、特に、多くの疾患および生物学的プロセスに関与している。*PI3Kδ*は、T細胞、樹状細胞、好中球、肥満細胞、B細胞およびマクロファージなどの白血球を含む造血細胞で主に発現される。*PI3Kδ*は、T細胞機能、B細胞活性化、肥満細胞活性化、樹状細胞機能、および好中球活性などの哺乳動物の免疫系機能に不可欠に関与する。免疫系機能でのその不可欠な役割のため、*PI3Kδ*はまた、アレルギー反応、炎症性疾患、炎症媒介血管形成、関節リウマチ、狼瘡などの自己免疫疾患、喘息、気腫および他の呼吸器疾患などの望ましくない免疫応答に関連する多くの疾患に関与する。免疫系機能に関与する他のクラスIの*PI3K*としては*PI3Kγ*があり、これは白血球シグナル伝達で役割を果たし、炎症、関節リウマチ、および狼瘡などの自己免疫疾患に関与している。

【0008】

*PI3K*シグナル変換経路の下流メディエーターとしては、*Akt*およびラパマイシンの哺乳動物標的（*mTOR*）がある。*Akt*は、*PIP3*に結合して、*Akt*キナーゼ活性化につながるプレクストリン相同（*PH*）ドメインを有する。*Akt*は多くの基質をリン酸化し、種々の細胞性応答のための*PI3K*の中心下流エフェクターである。*Akt*の

1つの重要な機能は、TSC2のリン酸化および他の機序を通してmTORの活性を強化することである。mTORは、PI3Kファミリーの脂質キナーゼに関連するセリントレオニンキナーゼである。mTORは、細胞成長、細胞増殖、細胞運動および生存を含む広範囲の生物学的プロセスに参与している。mTOR経路の脱調節は、種々のタイプの癌で報告されている。mTORは、成長因子と栄養シグナルを統合して、タンパク質翻訳、栄養取込み、自食作用およびミトコンドリア機能を調節する多機能キナーゼである。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0009】

【非特許文献1】Gaestelら、Current Medicinal Chemistry 10 (2007年) 14巻: 2214~2234頁

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

したがって、キナーゼ、特にPI3Kは薬物開発の主要な標的である。薬物開発に適切なPI3K阻害剤への必要性が依然として存在する。本発明はこの必要性に対処し、新たなクラスのキナーゼ阻害剤を提供することにより関連する利点も提供する。

【課題を解決するための手段】

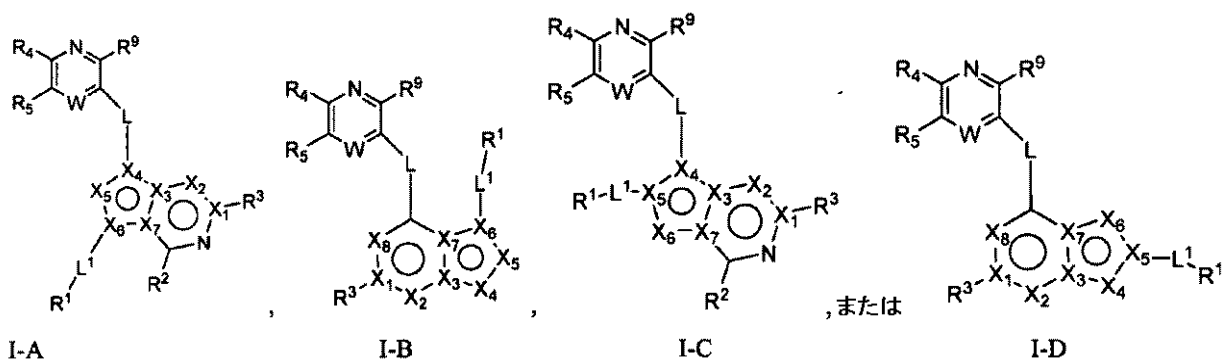
【0011】

本発明は、以下の式のうちの1つの構造を有する化合物

20

【0012】

【化1】



30

または薬学的に受容可能なその塩を提供する

【式中、

X_5 および X_6 は、 $C-R^6$ 、 N 、 $C-L^1-R^1$ または $N-L^1-R^1$ であり、ここで、 X_5 および X_6 の1つは、 $C-L^1-R^1$ または $N-L^1-R^1$ であり、 X_1 は C または N であり、 X_2 および X_8 は、独立に、 N または $C-R^6$ であり、 X_3 および X_7 は C または N であり、 X_3 および X_7 の少なくとも1つは C であり、

式 I-A または I-C 中の X_4 は C または N であり、式 I-B または I-D 中の X_4 は、 $C-R^6$ 、 NH または N であり、

40

ここで、2個以下の隣接する環原子は N または NH であり、

R^1 は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-S(O)_n R^{11}$ 、 $-NR^{12} R^{13}$ 、 $-C(O) R^{14}$ 、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、 n は0から2の整数であり、

L^1 は、結合、アルキレン、ヘテロアルキレン、アルケニレン、アルキニレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレンまたはヘテロアリーレンであり、

R^2 および R^3 は、独立に、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-S(O)_n R^{11}$ 、 $-NR^{12} R^{13}$ 、 $-C(O) R^{14}$ 、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、

50

R^4 および R^5 は、独立に、水素または R^6 であり、あるいは R^4 および R^5 は一緒になって、5、6または7員環を形成し、ここで、前記5、6または7員環は、 $(R^6)_q$ で場合によって置換されており、

L は、 $-NH-CR^7R^8-$ 、 $-(CR^7R^8)_z-$ 、 $-C=O-$ または $-CR^7R^8$ ($C=O$) $-$ 、 $-O-$ 、 $-SO-$ または $-SO_2-$ であり、

z は0から10の整数であり、

q は0から5の整数であり、

R^6 のそれぞれは、独立に、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-S(O)_nR^{11}$ 、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、

10

R^7 および R^8 のそれぞれは、独立に、水素、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリルアルキル (heterocyclialkyl) であり、あるいは R^7 および R^8 は一緒になって、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキルまたはアリール環を形成し、

R^9 は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-S(O)_nR^{11}$ 、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、

各 R^{10} は、独立に、水素、 $-C(O)R^{15}$ 、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、

20

各 R^{11} は、独立に、 $-NR^{16}R^{17}$ 、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、

各 R^{12} は、独立に、水素、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、

各 R^{13} は、独立に、水素、 $-S(O)_nR^{18}$ 、 $-C(O)R^{19}$ 、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、

あるいは R^{12} および R^{13} は一緒になって、5、6、7または8員環を形成し、ここで、前記5、6、7または8員環は、 $-NR^{12}R^{13}$ の窒素原子に加えて、N、SまたはOから選択される0、1、2または3個の環ヘテロ原子を含有し、さらにここで、前記5、6、7または8員環は場合により置換されており、

30

各 R^{14} は、独立に、 $-NR^{20}R^{21}$ 、水素、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、

各 R^{15} は、独立に、 $-NR^{22}R^{23}$ 、水素、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、

R^{16} および R^{17} のそれぞれは、独立に、水素、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、あるいは R^{16} および R^{17} は一緒になって、5、6、7または8員環を形成し、ここで、前記5、6、7または8員環は、 $-NR^{16}R^{17}$ の窒素原子に加えて、N、SまたはOから選択される0、1、2または3個の環ヘテロ原子を含有し、さらにここで、前記5、6、7または8員環は場合により置換されており、

40

各 R^{18} は、独立に、水素、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、

各 R^{19} は、独立に、 $-NR^{24}R^{25}$ 、水素、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、

R^{20} および R^{21} のそれぞれは、独立に、水素、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、あるいは R^{20} および R^{21} は一緒になって、5、6、7または8員環を形成し、ここで、前記5、6、7または8員環は、 $-NR^{20}R^{21}$ の窒素原子に加えて、N、SまたはOから選択される0、1、2または3個の環ヘテロ原子を含有し、さらにここで、前記5、6、7また

50

は 8 員環は場合により置換されており、

各 R^{22} および R^{23} は、独立に、水素、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、あるいは R^{22} および R^{23} は一緒になって、5、6、7または8員環を形成し、ここで、前記5、6、7または8員環は、 $-NR^{22}R^{23}$ の窒素原子に加えて、N、SまたはOから選択される0、1、2または3個の環ヘテロ原子を含有し、さらにここで、前記5、6、7または8員環は場合により置換されており、

各 R^{24} および R^{25} は、独立に、水素、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、あるいは R^{24} および R^{25} は一緒になって、5、6、7または8員環を形成し、ここで、前記5、6、7または8員環は、 $-NR^{24}R^{25}$ の窒素原子に加えて、N、SまたはOから選択される0、1、2または3個の環ヘテロ原子を含有し、さらにここで、前記5、6、7または8員環は場合により置換されており、

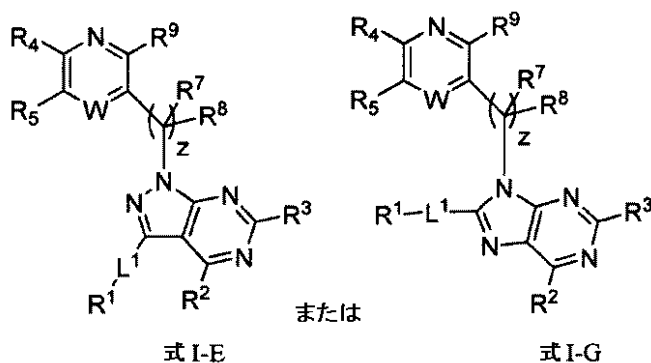
WはCR⁶またはNである」。

【0013】

いくつかの実施形態では、式 I-A または I-C の化合物は、以下の式のうちの1つの構造を有する化合物である。

【0014】

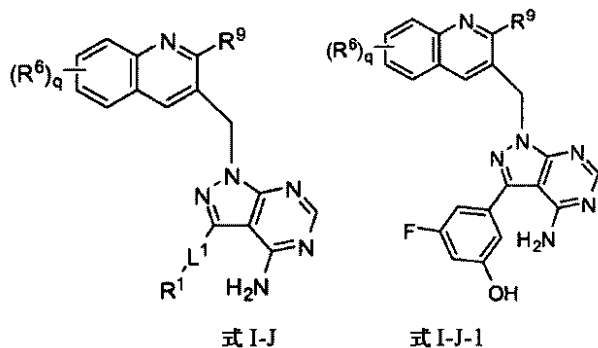
【化2】



いくつかの実施形態では、式 I-E の化合物は、式 I-J または I-J-1 の化合物である。

【0015】

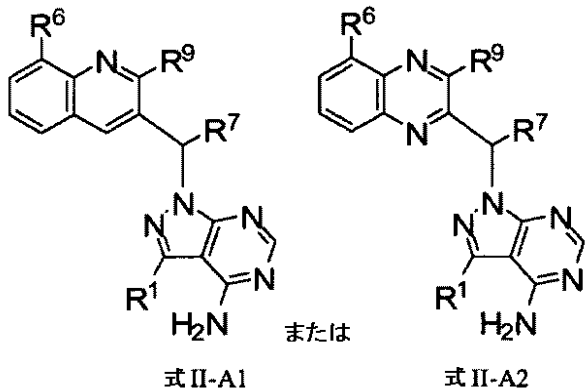
【化3】



いくつかの実施形態では、式 I-A の化合物は、以下の式のうちの1つの構造を有する化合物である。

【0016】

【化 4】

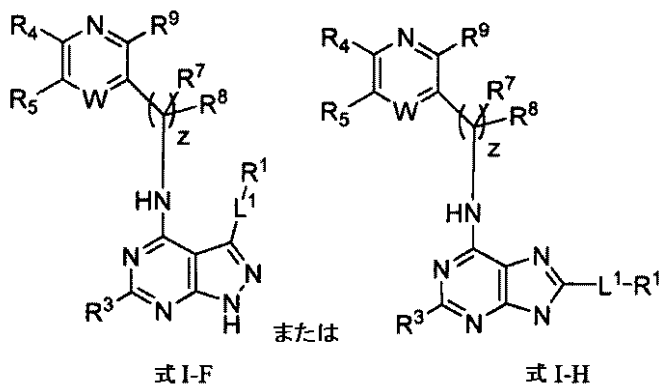


10

いくつかの実施形態では、式 I - B または I - D の化合物は、以下の式のうちの 1 つの構造を有する。

【0017】

【化 5】



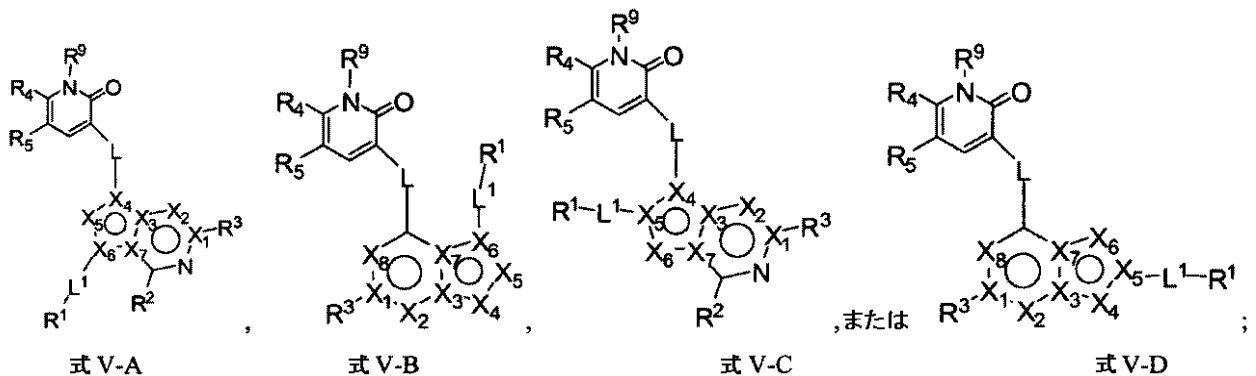
20

別の態様では、本発明は、式の構造を有する化合物

【0018】

【化 6】

30



40

または薬学的に受容可能なその塩を提供する

〔式中、

X_5 および X_6 は、 $C-R^6$ 、 N 、 $C-L^1-R^1$ または $N-L^1-R^1$ であり、ここで、 X_5 および X_6 の 1 つまたは 1 つ以下は $C-L^1-R^1$ または $N-L^1-R^1$ であり、

X_1 は C または N であり、 X_2 および X_8 は、独立に、 N または $C-R^6$ であり、

X_3 および X_7 は C または N であり、 X_3 および X_7 の少なくとも 1 つは C であり、

式 V - A および 式 V - C 中の X_4 は C または N であり、式 V - B および 式 V - D 中の X_4 は $C-R^6$ 、 NH または N であり、ここで、2 個以下の隣接する環原子は N または NH であり、

50

R^1 は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-S(O)_n R^{11}$ 、 $-NR^{12} R^{13}$ 、 $-C(O) R^{14}$ 、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、 n は 0 から 2 の整数であり、

L^1 は、結合、アルキレン、ヘテロアルキレン、アルケニレン、アルキニレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレンまたはヘテロアリーレンであり、

R^2 および R^3 のそれぞれは、独立に、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-S(O)_n R^{11}$ 、 $-NR^{12} R^{13}$ 、 $-C(O) R^{14}$ 、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、

R^4 および R^5 のそれぞれは、独立に、水素または R^6 であり、あるいは R^4 および R^5 は一緒になって、5、6 または 7 員環を形成し、ここで、前記 5、6 または 7 員環は、 $(R^6)_q$ で場合によって置換されており、

L は、 $-NH-CR^7 R^8-$ 、 $-(CR^7 R^8)_z-$ 、 $-C=O-$ または $-CR^7 R^8$ ($C=O$)、 $-O-$ 、 $-SO-$ または $-SO_2-$ であり、

z は 0 から 10 の整数であり、

q は 0 から 5 の整数であり、

各 R^6 は、独立に、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-S(O)_n R^{11}$ 、 $-NR^{12} R^{13}$ 、 $-C(O) R^{14}$ 、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここで、 n は、独立に、0 から 2 の整数であり、

R^7 および R^8 のそれぞれは、独立に、水素、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキルであり、あるいは R^7 および R^8 は一緒になって、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキルまたはアリール環を形成し、

R^9 は、水素、 $-C(O) R^{14}$ 、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、

各 R^{10} は、独立に、水素、 $-C(O) R^{15}$ 、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、

各 R^{11} は、独立に、 $-NR^{16} R^{17}$ 、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、

各 R^{12} は、独立に、水素、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、

各 R^{13} は、独立に、水素、 $-S(O)_n R^{18}$ 、 $-C(O) R^{19}$ 、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、

あるいは R^{12} および R^{13} は一緒になって、5、6、7 または 8 員環を形成し、ここで、前記 5、6、7 または 8 員環は、 $-NR^{12} R^{13}$ の窒素原子に加えて、N、S または O から選択される 0、1、2 または 3 個の環ヘテロ原子を含有し、さらにここで、前記 5、6、7 または 8 員環は場合により置換されており、

各 R^{14} は、独立に、 $-NR^{20} R^{21}$ 、水素、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、

各 R^{15} は、独立に、 $-NR^{22} R^{23}$ 、水素、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、

R^{16} および R^{17} のそれぞれは、独立に、水素、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、あるいは R^{16} および R^{17} は一緒になって、5、6、7 または 8 員環を形成し、ここで、前記 5、6、7 または 8 員環は、 $-NR^{16} R^{17}$ の窒素原子に加えて、N、S または O から選択される 0、1、2 または 3 個の環ヘテロ原子を含有し、さらにここで、前記 5、6、7 または 8 員環は場合により置換されており、

各 R^{18} は、独立に、水素、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、

各 R^{1-9} は、独立に、 $-NR^{2-4}R^{2-5}$ 、水素、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、

R^{2-0} および R^{2-1} のそれぞれは、独立に、水素、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、あるいは R^{2-0} および R^{2-1} は一緒になって、5、6、7または8員環を形成し、ここで、前記5、6、7または8員環は、 $-NR^{2-0}R^{2-1}$ の窒素原子に加えて、N、SまたはOから選択される0、1、2または3個の環ヘテロ原子を含有し、さらにここで、前記5、6、7または8員環は場合により置換されており、

R^{2-2} および R^{2-3} のそれぞれは、独立に、水素、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、あるいは R^{2-2} および R^{2-3} は一緒になって、5、6、7または8員環を形成し、ここで、前記5、6、7または8員環は、 $-NR^{2-2}R^{2-3}$ の窒素原子に加えて、N、SまたはOから選択される0、1、2または3個の環ヘテロ原子を含有し、さらにここで、前記5、6、7または8員環は場合により置換されており、

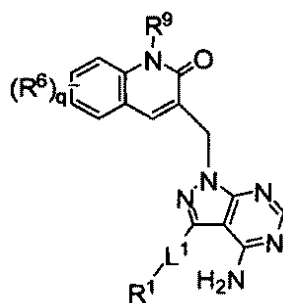
R^{2-4} および R^{2-5} のそれぞれは、独立に、水素、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、あるいは R^{2-4} および R^{2-5} は一緒になって、5、6、7または8員環を形成し、ここで、前記5、6、7または8員環は、 $-NR^{2-4}R^{2-5}$ の窒素原子に加えて、N、SまたはOから選択される0、1、2または3個の環ヘテロ原子を含有し、さらにここで、前記5、6、7または8員環は場合により置換されている」。

【0019】

いくつかの実施形態では、式V-Aの化合物は、式VI-A1の構造を有する化合物である。

【0020】

【化7】

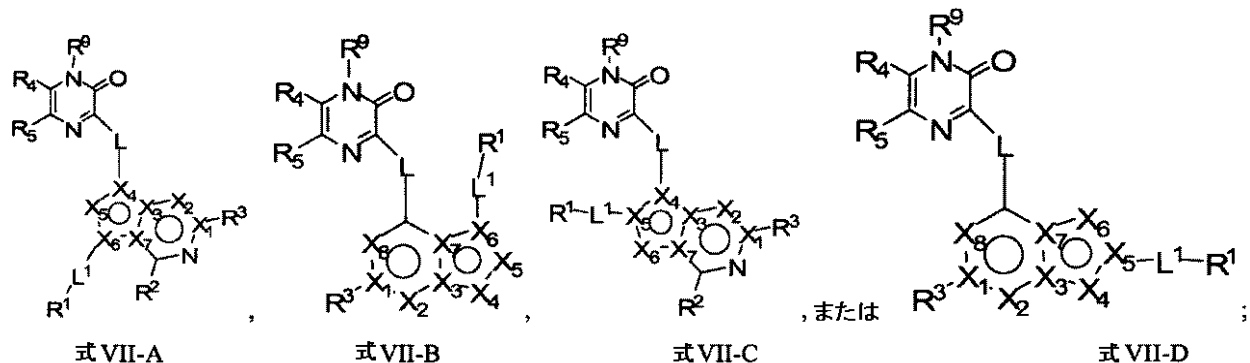


式VI-A1

別の態様では、本発明は以下の式のうちの1つの構造を有する化合物

【0021】

【化8】



または薬学的に受容可能なその塩を提供する

〔式中、

10

20

30

40

50

X_5 および X_6 は、 $C-R^6$ 、 N 、 $C-L^1-R^1$ または $N-L^1-R^1$ であり、ここで、 X_5 および X_6 の 1 つまたは 1 つ以下は $C-L^1-R^1$ または $N-L^1-R^1$ であり、

X_1 は C または N であり、 X_2 および X_8 は、独立に、 N または $C-R^6$ であり、

X_3 および X_7 は C または N であり、 X_3 および X_7 の少なくとも 1 つは C であり、

式 $VII-A$ および式 $VII-C$ 中の X_4 は C または N であり、式 $VII-B$ および式 $VII-D$ 中の X_4 は $C-R^6$ 、 NH または N であり、ここで、2 個以下の隣接する環原子は N または NH であり、

R^1 は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-S(O)_nR^{11}$ 、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、 n は 0 から 2 の整数であり、

L^1 は、結合、アルキレン、ヘテロアルキレン、アルケニレン、アルキニレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレンまたはヘテロアリーレンであり、

R^2 および R^3 のそれぞれは、独立に、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-S(O)_nR^{11}$ 、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、

R^4 および R^5 のそれぞれは、独立に、水素または R^6 であり、あるいは R^4 および R^5 は一緒になって、5、6 または 7 員環を形成し、ここで、前記 5、6、7 または 8 員環は、 $(R^6)_q$ で場合によって置換されており、

L は、 $-NH-CR^7R^8-$ 、 $-(CR^7R^8)_z-$ 、 $-C=O-$ または $-CR^7R^8$ ($C=O$)、 $-O-$ 、 $-SO-$ または $-SO_2-$ であり、

z は 0 から 10 の整数であり、

q は 0 から 5 の整数であり、

各 R^6 は、独立に、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-S(O)_nR^{11}$ 、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここで、 n は、独立に、0 から 2 の整数であり、

R^7 および R^8 のそれぞれは、独立に、水素、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキルであり、あるいは R^7 および R^8 は一緒になって、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキルまたはアリール環を形成し、

R^9 は、水素、 $-C(O)R^{14}$ 、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、

各 R^{10} は、独立に、水素、 $-C(O)R^{15}$ 、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、

各 R^{11} は、独立に、 $-NR^{16}R^{17}$ 、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、

各 R^{12} は、独立に、水素、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、

各 R^{13} は、独立に、水素、 $-S(O)_nR^{18}$ 、 $-C(O)R^{19}$ 、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、

あるいは R^{12} および R^{13} は一緒になって、5、6、7 または 8 員環を形成し、ここで、前記 5、6、7 または 8 員環は、 $-NR^{12}R^{13}$ の窒素原子に加えて、 N 、 S または O から選択される 0、1、2 または 3 個の環ヘテロ原子を含有し、さらにここで、前記 5、6、7 または 8 員環は場合により置換されており、

各 R^{14} は、独立に、 $-NR^{20}R^{21}$ 、水素、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、

各 R^{15} は、独立に、 $-NR^{22}R^{23}$ 、水素、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、

R^{16} および R^{17} のそれぞれは、独立に、水素、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、あるいは R^{16} および R^{17} は一緒になって、5、6、7または8員環を形成し、ここで、前記5、6、7または8員環は、 $-NR^{16}R^{17}$ の窒素原子に加えて、N、SまたはOから選択される0、1、2または3個の追加の環ヘテロ原子を含有し、さらにここで、前記5、6、7または8員環は場合により置換されており、

各 R^{18} は、独立に、水素、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、

各 R^{19} は、独立に、 $-NR^{24}R^{25}$ 、水素、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、

R^{20} および R^{21} のそれぞれは、独立に、水素、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、あるいは R^{20} および R^{21} は一緒になって、5、6、7または8員環を形成し、ここで、前記5、6、7または8員環は、 $-NR^{20}R^{21}$ の窒素原子に加えて、N、SまたはOから選択される0、1、2または3個の追加の環ヘテロ原子を含有し、さらにここで、前記5、6、7または8員環は場合により置換されており、

R^{22} および R^{23} のそれぞれは、独立に、水素、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、あるいは R^{22} および R^{23} は一緒になって、5、6、7または8員環を形成し、ここで、前記5、6、7または8員環は、 $-NR^{22}R^{23}$ の窒素原子に加えて、N、SまたはOから選択される0、1、2または3個の環ヘテロ原子を含有し、さらにここで、前記5、6、7または8員環は場合により置換されており、

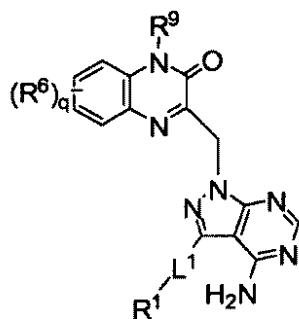
R^{24} および R^{25} のそれぞれは、独立に、水素、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、あるいは R^{24} および R^{25} は一緒になって、5、6、7または8員環を形成し、ここで、前記5、6、7または8員環は、 $-NR^{24}R^{25}$ の窒素原子に加えて、N、SまたはOから選択される0、1、2または3個の環ヘテロ原子を含有し、ここで、前記5、6、7または8員環は、N、SまたはOから選択される0、1、2または3個の追加の環ヘテロ原子を含有し、さらにここで、前記5、6、7または8員環は場合により置換されている」。

【0022】

いくつかの実施形態では、式VII-Aの化合物は、式VII-A1の構造を有する化合物である。

【0023】

【化9】



式VII-A1

式I-A、I-B、I-C、I-D、I-E、I-F、I-G、I-H、I-J、I-J-1、I-K、II-A、II-A1、II-A2、III-A、IV-A、V-A、V-A1、V-B、V-C、V-D、VI-A、VI-A1、VI-A2、VI-B、VI-C、VI-D、VII-A、VII-A1、VII-A2、VII-B、VII-C、またはVII-Dの化合物のいくつかの実施形態では、Lが $-(CR^7R^8)_z-$ であり、zが1である場合、 R^1 は、アルキニル、アリールまたはヘテロアリールである。い

くつかの他の実施形態では、Lが $(CR^7R^8)_z-$ であり、zが1である場合、 L^1 は結合であり、 R^1 は、アルキニル、アリールまたはヘテロアリールである。

【0024】

式I-A、I-B、I-C、I-D、I-E、I-F、I-G、I-H、I-J、I-J-1、I-K、II-A、II-A1、II-A2、III-A、IV-A、V-A、V-A1、V-B、V-C、V-D、VI-A、VI-A1、VI-A2、VI-B、VI-C、VI-D、VII-A、VII-A1、VII-A2、VII-B、VII-C、またはVII-Dの化合物のいくつかの実施形態では、 R^9 は、 $-OR^{10}$ 、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、 R^9 がアリールである場合、 R^9 は、ハロゲン、アルキルまたはヘテロアルキルで置換されている。他の実施形態では、 R^9 が $-NR^{12}R^{13}$ である場合、 R^{12} および R^{13} は一緒になって、5、6、7または8員環を形成する。

10

【0025】

式I-A、I-B、I-C、I-D、I-E、I-F、I-G、I-H、I-J、I-K、II-A、II-A1、II-A2、III-A、IV-A、V-A、V-A1、V-B、V-C、V-D、VI-A、VI-A1、VI-A2、VI-B、VI-C、VI-D、VII-A、VII-A1、VII-A2、VII-B、VII-C、またはVII-Dの化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 は二環式ヘテロアリールである。

【0026】

式I-A、I-B、I-C、I-D、I-E、I-F、I-G、I-H、I-J、I-J-1、I-K、II-A、II-A1、II-A2、V-A、V-A1、V-B、V-C、V-D、VI-A、VI-A1、VI-A2、VI-B、VI-C、VI-D、VII-A、VII-A1、VII-A2、VII-B、VII-C、またはVII-Dの化合物のいくつかの実施形態では、 R^4 および R^5 は一緒になって、6員環を形成する。

20

【0027】

式I-A、I-C、I-E、I-G、I-J、I-J-1、I-K、II-A、II-A1、II-A2、III-A、IV-A、V-A、V-A1、V-C、VI-A、VI-A1、VI-A2、VI-C、VII-A、VII-A1、VII-A2、またはVII-Cの化合物のいくつかの実施形態では、 R^2 は $-NH_2$ である。

30

【0028】

式I-A、I-B、I-C、I-D、I-E、I-F、I-G、I-H、II-A、II-A1、II-A2、III-A、IV-A、V-A、V-B、V-C、V-D、VI-A、VI-A1、VI-A2、VI-B、VI-C、VI-D、VII-A、VII-A1、VII-A2、VII-B、VII-C、またはVII-Dの化合物のいくつかの実施形態では、 R^7 はアルキルである。

【0029】

式I-A、I-B、I-C、I-D、I-E、I-F、I-G、I-H、I-J、I-J-1、I-K、II-A、II-A1、II-A2、III-A、IV-A、V-A、V-A1、V-B、V-C、V-D、VI-A、VI-B、VI-C、VI-D、VII-A、VII-B、VII-C、またはVII-Dの化合物のいくつかの実施形態では、 R^7 および R^8 は水素である。

40

【0030】

式I-A、I-B、I-C、I-D、I-E、I-F、I-G、I-H、I-J、I-J-1、I-K、II-A、II-A1、II-A2、III-A、IV-A、V-A、V-A1、V-B、V-C、V-D、VI-A、VI-A1、VI-A2、VI-B、VI-C、またはVI-Dの化合物のいくつかの実施形態では、WはCHである。

【0031】

式I-A、I-B、I-C、I-D、I-E、I-F、I-G、I-H、III-A、IV-A、V-A、V-A1、V-B、V-C、V-D、VII-A、VII-B、VI

50

I-C、またはV I I-Dの化合物のいくつかの実施形態では、WはNである。

【0032】

式I-A、I-B、I-C、I-D、I-E、I-F、I-G、I-H、I-J、I-J-1、I-K、I I-A、I I-A1、I I-A2、I I I-A、I V-A、V-A、V-A1、V-B、V-C、V-D、V I-A、V I-A1、V I-A2、V I-B、V I-C、V I-D、V I I-A、V I I-A1、V I I-A2、V I I-B、V I I-C、またはV I I-Dの化合物のいくつかの実施形態では、 R^3 は水素である。

【0033】

本発明のいくつかの実施形態では、式I-A、I-B、I-C、I-D、I-E、I-F、I-G、I-H、I-J、I-J-1、I-K、I I-A、I I-A1、I I-A2、I I I-A、I V-A、V-A、V-A1、V-B、V-C、V-D、V I-A、V I-A1、V I-A2、V I-B、V I-C、V I-D、V I I-A、V I I-A1、V I I-A2、V I I-B、V I I-C、またはV I I-Dの化合物が提供され、ここで、 R^9 は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-S(O)_n R^{11}$ 、 $-NR^{12} R^{13}$ 、 $-C(O) R^{14}$ 、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここで、nは、独立に、0から2の整数である。本発明のいくつかの実施形態では、式I-A、I-B、I-C、I-D、I-E、I-F、I-G、I-H、I-J、I-J-1、I-K、I I-A、I I-A1、I I-A2、I I I-A、I V-A、V-A、V-A1、V-B、V-C、V-D、V I-A、V I-A1、V I-A2、V I-B、V I-C、V I-D、V I I-A、V I I-A1、V I I-A2、V I I-B、V I I-C、またはV I I-Dの化合物が提供され、ここで、 R^9 は置換されていないヘテロシクロアルキルである。本発明のいくつかの実施形態では、式I-A、I-B、I-C、I-D、I-E、I-F、I-G、I-H、I-J、I-J-1、I-K、I I-A、I I-A1、I I-A2、I I I-A、I V-A、V-A、V-A1、V-B、V-C、V-D、V I-A、V I-A1、V I-A2、V I-B、V I-C、V I-D、V I I-A、V I I-A1、V I I-A2、V I I-B、V I I-C、またはV I I-Dの化合物が提供され、ここで、 R^9 は置換されたヘテロシクロアルキルである。本発明のいくつかの実施形態では、式I-A、I-B、I-C、I-D、I-E、I-F、I-G、I-H、I-J、I-J-1、I-K、I I-A、I I-A1、I I-A2、I I I-A、I V-A、V-A、V-A1、V-B、V-C、V-D、V I-A、V I-A1、V I-A2、V I-B、V I-C、V I-D、V I I-A、V I I-A1、V I I-A2、V I I-B、V I I-C、またはV I I-Dの化合物が提供され、ここで、 R^9 は置換されていないアリールまたは置換されたアリールである。いくつかの実施形態では、 R^9 は、ハロゲンで置換されたアリール、アルキルで置換されたアリールまたはヘテロアルキルで置換されたアリールである。本発明のいくつかの実施形態では、式I-A、I-B、I-C、I-D、I-E、I-F、I-G、I-H、I-J、I-J-1、I-K、I I-A、I I-A1、I I-A2、I I I-A、I V-A、V-A、V-A1、V-B、V-C、V-D、V I-A、V I-A1、V I-A2、V I-B、V I-C、V I-D、V I I-A、V I I-A1、V I I-A2、V I I-B、V I I-C、またはV I I-Dの化合物が提供され、ここで、 R^9 は $-NR^{12} R^{13}$ である。本発明のいくつかの実施形態では、式I-A、I-B、I-C、I-D、I-E、I-F、I-G、I-H、I-J、I-J-1、I-K、I I-A、I I-A1、I I-A2、I I I-A、I V-A、V-A、V-A1、V-B、V-C、V-D、V I-A、V I-A1、V I-A2、V I-B、V I-C、V I-D、V I I-A、V I I-A1、V I I-A2、V I I-B、V I I-C、またはV I I-Dの化合物が提供され、ここで、 R^{12} は-Hであり、 R^{13} は置換されていないアルキルまたはシクロアルキルである。別法として、 R^{12} および R^{13} は置換されていないアルキルまたはシクロアルキルである。本発明のいくつかの実施形態では、式I-A、I-B、I-C、I-D、I-E、I-F、I-G、I-H、I-J、I-J-1、I-K、I I-A、I I-A1、I I-A2、I I I-A、I V-A、V-A、V-A1、V-B、V-C、V-D、V I-A

10

20

30

40

50

、 $VI-A1$ 、 $VI-A2$ 、 $VI-B$ 、 $VI-C$ 、 $VI-D$ 、 $VII-A$ 、 $VII-A1$ 、 $VII-A2$ 、 $VII-B$ 、 $VII-C$ 、または $VII-DD$ の化合物が提供され、ここで、 L^1 は結合である。

【0034】

本発明のいくつかの実施形態では、式 $I-A$ 、 $I-B$ 、 $I-C$ 、 $I-D$ 、 $I-E$ 、 $I-F$ 、 $I-G$ 、 $I-H$ 、 $I-J$ 、 $I-J-1$ 、 $I-K$ 、 $II-A$ 、 $II-A1$ 、 $II-A2$ 、 $III-A$ 、 $IV-A$ 、 $V-A$ 、 $V-A1$ 、 $V-B$ 、 $V-C$ 、 $V-D$ 、 $VI-A$ 、 $VI-A1$ 、 $VI-A2$ 、 $VI-B$ 、 $VI-C$ 、 $VI-D$ 、 $VII-A$ 、 $VII-A1$ 、 $VII-A2$ 、 $VII-B$ 、 $VII-C$ 、または $VII-D$ の化合物が提供され、ここで、 R^1 は、単環式アリール、二環式アリール、単環式ヘテロアリールまたは二環式ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、 R^1 は置換されていないアリールまたは置換されたアリールである。いくつかの実施形態では、 R^1 はハロゲンまたはヒドロキシで置換されたアリールである。他の実施形態では、 R^1 はハロゲンおよびヒドロキシで置換されたアリールである。さらに他の実施形態では、 R^1 は置換されていないヘテロアリールまたは置換されたヘテロアリールである。別法として、 R^1 は置換されていないアルキニルまたは置換されたアルキニルである。いくつかの実施形態では、 R^1 はヒドロキシで置換されたアルキニルである。さらなる実施形態では、 R^1 は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{14}$ 、アルキルまたはアルケニルである。

10

【0035】

本発明のいくつかの実施形態では、式 $I-A$ 、 $I-B$ 、 $I-C$ 、 $I-D$ 、 $I-E$ 、 $I-F$ 、 $I-G$ 、 $I-H$ 、 $I-J$ 、 $I-J-1$ 、 $I-K$ 、 $II-A$ 、 $II-A1$ 、 $II-A2$ 、 $III-A$ 、 $IV-A$ 、 $V-A$ 、 $V-A1$ 、 $V-B$ 、 $V-C$ 、 $V-D$ 、 $VI-A$ 、 $VI-A1$ 、 $VI-A2$ 、 $VI-B$ 、 $VI-C$ 、 $VI-D$ 、 $VII-A$ 、 $VII-A1$ 、 $VII-A2$ 、 $VII-B$ 、 $VII-C$ 、または $VII-D$ の化合物が提供され、ここで、 R^4 および R^5 は一緒になって、6員環を形成する。この6員環は R^6 で置換されていることができる。いくつかの実施形態では、式 $I-A$ 、 $I-B$ 、 $I-C$ 、 $I-D$ 、 $I-E$ 、 $I-F$ 、 $I-G$ 、 $I-H$ 、 $I-J$ 、 $I-J-1$ 、 $I-K$ 、 $II-A$ 、 $II-A1$ 、 $II-A2$ 、 $III-A$ 、 $IV-A$ 、 $V-A$ 、 $V-A1$ 、 $V-B$ 、 $V-C$ 、 $V-D$ 、 $VI-A$ 、 $VI-A1$ 、 $VI-A2$ 、 $VI-B$ 、 $VI-C$ 、 $VI-D$ 、 $VII-A$ 、 $VII-A1$ 、 $VII-A2$ 、 $VII-B$ 、 $VII-C$ 、または $VII-D$ の化合物の R^6 はアルキルである。本発明のいくつかの実施形態では、式 $I-A$ 、 $I-B$ 、 $I-C$ 、 $I-D$ 、 $I-E$ 、 $I-F$ 、 $I-G$ 、 $I-H$ 、 $I-J$ 、 $I-J-1$ 、 $I-K$ 、 $II-A$ 、 $II-A1$ 、 $II-A2$ 、 $III-A$ 、 $IV-A$ 、 $V-A$ 、 $V-A1$ 、 $V-B$ 、 $V-C$ 、 $V-D$ 、 $VI-A$ 、 $VI-A1$ 、 $VI-A2$ 、 $VI-B$ 、 $VI-C$ 、 $VI-D$ 、 $VII-A$ 、 $VII-A1$ 、 $VII-A2$ 、 $VII-B$ 、 $VII-C$ 、または $VII-D$ の化合物の R^2 は $-NR^{12}R^{13}$ である。いくつかの実施形態では、式 $I-A$ 、 $I-B$ 、 $I-C$ 、 $I-D$ 、 $I-E$ 、 $I-F$ 、 $I-G$ 、 $I-H$ 、 $I-J$ 、 $I-J-1$ 、 $I-K$ 、 $II-A$ 、 $II-A1$ 、 $II-A2$ 、 $III-A$ 、 $IV-A$ 、 $V-A$ 、 $V-A1$ 、 $V-B$ 、 $V-C$ 、 $V-D$ 、 $VI-A$ 、 $VI-A1$ 、 $VI-A2$ 、 $VI-B$ 、 $VI-C$ 、 $VI-D$ 、 $VII-A$ 、 $VII-A1$ 、 $VII-A2$ 、 $VII-B$ 、 $VII-C$ 、または $VII-D$ の化合物の R^2 は $-NH_2$ である。本発明のいくつかの実施形態では、式 $I-A$ 、 $I-B$ 、 $I-C$ 、 $I-D$ 、 $I-E$ 、 $I-F$ 、 $I-G$ 、 $I-H$ 、 $I-J$ 、 $I-J-1$ 、 $I-K$ 、 $II-A$ 、 $II-A1$ 、 $II-A2$ 、 $III-A$ 、 $IV-A$ 、 $V-A$ 、 $V-A1$ 、 $V-B$ 、 $V-C$ 、 $V-D$ 、 $VI-A$ 、 $VI-A1$ 、 $VI-A2$ 、 $VI-B$ 、 $VI-C$ 、 $VI-D$ 、 $VII-A$ 、 $VII-A1$ 、 $VII-A2$ 、 $VII-B$ 、 $VII-C$ 、または $VII-D$ の化合物が提供され、ここで、 R^7 はアルキルである。本発明のいくつかの実施形態では、式 $I-A$ 、 $I-B$ 、 $I-C$ 、 $I-D$ 、 $I-E$ 、 $I-F$ 、 $I-G$ 、 $I-H$ 、 $I-J$ 、 $I-J-1$ 、 $I-K$ 、 $II-A$ 、 $II-A1$ 、 $II-A2$ 、 $III-A$ 、 $IV-A$ 、 $V-A$ 、 $V-A1$ 、 $V-B$ 、 $V-C$ 、 $V-D$ 、 $VI-A$ 、 $VI-A1$ 、 $VI-A2$ 、 $VI-B$ 、 $VI-C$ 、 $VI-D$ 、 $VII-A$ 、 $VII-A1$ 、 $VII-A2$ 、 $VII-B$ 、 $VII-C$ 、または $VII-D$ の化合物の

20

30

40

50

II-Dの化合物が提供され、ここで、 R^7 および R^8 は水素である。本発明のいくつかの実施形態では、式 I-A、I-B、I-C、I-D、I-E、I-F、I-G、I-H、I-J、I-J-1、I-K、II-A、II-A1、II-A2、III-A、IV-A、V-A、V-A1、V-B、V-C、V-D、VI-A、VI-A1、VI-A2、VI-B、VI-C、VI-D、VII-A、VII-A1、VII-A2、VII-B、VII-C、またはVII-Dの化合物が提供され、ここで、WはCHである。本発明のいくつかの実施形態では、式 I-A、I-B、I-C、I-D、I-E、I-F、I-G、I-H、I-J、I-J-1、I-K、II-A、II-A1、II-A2、III-A、IV-A、V-A、V-A1、V-B、V-C、V-D、VI-A、VI-A1、VI-A2、VI-B、VI-C、VI-D、VII-A、VII-A1、VII-A2、VII-B、VII-C、またはVII-Dの化合物が提供され、ここで、zは1である。本発明のいくつかの実施形態では、式 I-A、I-B、I-C、I-D、I-E、I-F、I-G、I-H、I-J、I-J-1、I-K、II-A、II-A1、II-A2、III-A、IV-A、V-A、V-A1、V-B、V-C、V-D、VI-A、VI-A1、VI-A2、VI-B、VI-C、VI-D、VII-A、VII-A1、VII-A2、VII-B、VII-C、またはVII-Dの化合物が提供され、ここで、 R^3 は水素である。

10

【0036】

式 I-A、I-B、I-C、I-D、I-E、I-F、I-G、I-H、I-J、I-J-1、I-K、II-A、II-A1、II-A2、III-A、IV-A、V-A、V-A1、V-B、V-C、V-D、VI-A、VI-A1、VI-A2、VI-B、VI-C、VI-D、VII-A、VII-A1、VII-A2、VII-B、VII-C、またはVII-Dの化合物のいくつかの実施形態では、化合物は、*in vitro* キナーゼアッセイで確認して、I型PI3-キナーゼの他のメンバーと比較してI型ホスファチジルイノシトール3-キナーゼ（PI3-キナーゼ）の1つまたは複数のメンバーを選択的に阻害する。いくつかの実施形態では、化合物は、PI3-キナーゼ β およびPI3-キナーゼ α と比較してPI3-キナーゼ γ およびPI3-キナーゼ δ を選択的に阻害する。他の実施形態では、化合物は、PI3-キナーゼ α およびPI3-キナーゼ γ と比較してPI3-キナーゼ δ およびPI3-キナーゼ β を選択的に阻害する。

20

【0037】

別の態様では、本発明は、式 I-A、I-B、I-C、I-D、I-E、I-F、I-G、I-H、I-J、I-J-1、I-K、II-A、II-A1、II-A2、III-A、IV-A、V-A、V-A1、V-B、V-C、V-D、VI-A、VI-A1、VI-A2、VI-B、VI-C、VI-D、VII-A、VII-A1、VII-A2、VII-B、VII-C、VII-Dの化合物または式 I-A、I-B、I-C、I-D、I-E、I-F、I-G、I-H、I-J、I-J-1、I-K、II-A、II-A1、II-A2、III-A、IV-A、V-A、V-A1、V-B、V-C、V-D、VI-A、VI-A1、VI-A2、VI-B、VI-C、VI-D、VII-A、VII-A1、VII-A2、VII-B、VII-C、またはVII-Dの化合物の薬学的に受容可能な塩および薬学的に受容可能な賦形剤を含む医薬組成物を提供する。

30

40

【0038】

本発明はまた、I型-PI3キナーゼが媒介する（例えば、p110 δ 、p110 γ 、p110 α またはp110 β キナーゼが媒介する）医学的な状態（medical condition）を治療する方法であって、それを必要とする被験体に治療有効量の式 I-A、I-B、I-C、I-D、I-E、I-F、I-G、I-H、I-J、I-J-1、I-K、II-A、II-A1、II-A2、III-A、IV-A、V-A、V-A1、V-B、V-C、V-D、VI-A、VI-A1、VI-A2、VI-B、VI-C、VI-D、VII-A、VII-A1、VII-A2、VII-B、VII-C、またはVII-Dの化合物または式 I-A、I-B、I-C、I-D、I-E、I-F、I-G、I-H、I-J、I-J-1、I-K、II-A、II-A1、II-A2、III-A、IV-A、

50

V-A、V-A1、V-B、V-C、V-D、VI-A、VI-A1、VI-A2、VI-B、VI-C、VI-D、VII-A、VII-A1、VII-A2、VII-B、VII-C、またはVII-Dの化合物の薬学的に受容可能な塩を投与することを含む方法を提供する。いくつかの実施形態では、医学的な状態は、血液学的な悪性疾患、炎症、自己免疫疾患、関節リウマチ、全身性紅斑性狼瘡、喘息および心血管疾患からなる群より選択される。他の実施形態では、医学的な状態は、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、肥満細胞症、慢性リンパ性白血病、多発性骨髄腫および骨髄異形成症候群からなる群より選択される。他の実施形態では、医学的な状態を処置する方法は、抗癌剤を投与することをさらに含む。

【0039】

本発明はまた、細胞に存在するプロテインキナーゼおよび／または脂質キナーゼの活性を阻害する方法であって、前記細胞を有効量の式I-A、I-B、I-C、I-D、I-E、I-F、I-G、I-H、I-J、I-J-1、I-K、II-A、II-A1、II-A2、III-A、IV-A、V-A、V-A1、V-B、V-C、V-D、VI-A、VI-A1、VI-A2、VI-B、VI-C、VI-D、VII-A、VII-A1、VII-A2、VII-B、VII-C、またはVII-Dの化合物または式I-A、I-B、I-C、I-D、I-E、I-F、I-G、I-H、I-J、I-J-1、I-K、II-A、II-A1、II-A2、III-A、IV-A、V-A、V-A1、V-B、V-C、V-D、VI-A、VI-A1、VI-A2、VI-B、VI-C、VI-D、VII-A、VII-A1、VII-A2、VII-B、VII-C、またはVII-Dの化合物の薬学的に受容可能な塩と接触させることを含む方法を提供する。

【0040】

参照による引用

本明細書に述べられたすべての公開、特許および特許出願は、それぞれ個々の公開、特許または特許出願が、具体的におよび個別に、参照により組み込まれているのと同程度に、参照により本明細書中に組み込まれている。

【発明を実施するための形態】

【0041】

I. 定義

特に明記されていない限り、本明細書中に表されている構造はまた、1つまたは複数の、同位体が豊富な原子が存在することが唯一異なる化合物を含むことを意図する。例えば、水素がジュウテリウムまたはトリチウムで置き換えられている、または炭素原子が¹³C-または¹⁴C豊富な炭素で置き換えられている、本発明の構造を有する化合物は、本発明の範囲内である。

【0042】

本発明の化合物はまた、このような化合物を構成する1つまたは複数の原子において、不自然な割合の原子の同位体を含有する。例えば、化合物は、放射性同位元素、例えば、トリチウム(³H)、ヨウ素-125(¹²⁵I)または炭素-14(¹⁴C)などで放射標識されていてもよい。本発明の化合物のすべての同位体変異物が、放射性であるかにかかわらず、本発明の範囲内に包含される。

【0043】

分子量などの物理的特性、または化学式などの化学的特性に対して、範囲が本明細書中使用されている場合、その中の範囲および具体的な実施形態のすべての組合せおよび下位の組合せが含まれることが意図される。「約」という用語は、これが数または数値的範囲を指す場合、この言及された数または数値的な範囲は、実験での可変の範囲内（または統計的実験誤差内）にある近似値であり、したがって、数または数値的範囲は、述べられた数または数値的範囲の、例えば、1%~15%の間で異なり得ることを意味する。「含む」（および関連用語、例えば、「含む（comprise）」または「含む（comprises）」または「有する」または「含めた」という用語は、これら実施形態、例えば、記載した特徴「からなる」または「から本質的になる」物質の任意の組成物、組成

10

20

30

40

50

物、方法または方法などの実施形態を含む。

【0044】

明細書および特許請求の範囲において使用される場合、単数の形態「a」、「an」および「the」は、別途文脈で明らかに定められていない限り、複数の言及を含む。

【0045】

本明細書で使用する場合、「薬剤」または「生理活性物質」は、生物学的、薬学的、または化学的物質または他の部分を指す。非限定的な例としては、単純または複雑な有機または無機分子、ペプチド、タンパク質、オリゴヌクレオチド、抗体、抗体誘導体、抗体フラグメント、ビタミン誘導体、炭水化物、トキシシンまたは化学療法化合物がある。例えば、小分子およびオリゴマー（例えば、オリゴペプチドおよびオリゴヌクレオチド）および種々のコア構造に基づく合成有機化合物など、種々の化合物が合成できる。加えて、植物または動物抽出物などの種々の天然資源が、スクリーニングに対して化合物を提供することができる。当業者であれば、本発明の薬剤の構造上の性質について制限のないことを容易に理解できよう。

【0046】

「アゴニスト」という用語は、本明細書で使用する場合、標的タンパク質の活性または発現を阻害するかどうかに関わらず、標的タンパク質の生物学的機能を開始または強化する能力を有する化合物を指す。したがって、「アゴニスト」という用語は、標的ポリペプチドの生物学的役割の文脈において定義される。本明細書中で好ましいアゴニストは、標的と特異的に相互作用する（例えば、結合する）が、標的ポリペプチドがそのメンバーとして属するシグナル変換経路の他のメンバーと相互作用することによって、標的ポリペプチドの生物活性を開始または強化する化合物もまた、この定義の中に具体的に含まれる。

【0047】

「アンタゴニスト」および「阻害剤」という用語は、交換可能に使用され、これらが標的タンパク質の活性または発現を阻害するかどうかに関わらず、標的タンパク質の生物学的機能を阻害する能力を有する化合物を指す。したがって、「アンタゴニスト」および「阻害剤」という用語は、標的タンパク質の生物学的役割の文脈で定義される。本明細書中で好ましいアンタゴニストは、標的と特異的に相互作用する（例えば、結合する）が、標的タンパク質がそのメンバーとして属するシグナル変換経路の他のメンバーと相互作用することによって、標的タンパク質の生物活性を阻害する化合物もまた、この定義の中に具体的に含まれる。アンタゴニストによって阻害される好ましい生物活性は、腫瘍の発生、増殖もしくは拡大、または自己免疫性疾患に現れるような、望まれない免疫応答に関連する。

【0048】

「抗癌剤」、「抗腫瘍剤」または「化学療法剤」は、腫瘍性の医学的な状態の治療に有用な任意の薬剤を指す。抗癌剤の1つの種類は、化学療法剤を含む。「化学療法」とは、静脈内、経口、筋肉内、腹腔内、小胞内、皮下、経皮、口腔もしくは吸入を含めた種々の方法で、または坐剤の形態で、癌患者に1つまたは複数の化学療法剤および／または他の薬剤を投与ことを意味する。

【0049】

「細胞増殖」という用語は、これにより、分割の結果として細胞数が変化する現象を指す。この用語はまた、増殖シグナルと一致するように、細胞形態が変化する（例えば、大きさが増加）胚幹細胞増殖も包含する。

【0050】

「有効量」または「治療有効量」という用語は、例えば、これらだけに限らないが、以下に定義される疾患治療を含めた、意図する適用を達成するのに十分な、本明細書中に記載されている化合物の量を指す。治療有効量は、意図された適用（インビトロまたはインビボ）、または治療している対象者および疾患状態、例えば、対象者の体重および年齢、疾患状態の重症度、投与方法などに応じて異なり得るが、当業者であれば容易に判定することができる。この用語はまた、標的細胞において、例えば、血小板接着および／また

は細胞遊走の減少など、ある特定の応答を誘発することになる用量にも適用される。具体的な用量は、選択された特定の化合物、従うべき投与計画、他の化合物と組み合わせて投与されるかどうか、投与のタイミング、それが投与される組織、およびそれを運ぶ身体のデリバリーシステムに応じて異なることになる。

【0051】

本明細書で使用する場合、「治療」または「治療する」または「緩和する」または「改善する」は、本明細書中で交換可能に使用される。これらの用語は、これらだけに限らないが治療上の利益および／または予防上の利益を含めた、有益な結果または所望する結果を得るための手段を指す。治療上の利益とは、治療している根本的な障害の根絶または回復を意味する。また、治療上の利益は、患者が根本的な障害に依然として苦しめられているにもかかわらず、患者に改善が観察されるよう、根本的な障害に伴う1つまたは複数の生理的症状の根絶または回復により達成される。予防上の利益のためには、ある特定の疾患を発症する危険性がある患者に、またはこの疾患の診断は出されていないこともあり得るが、疾患の1つまたは複数の生理的症状があると報告がなされている患者に、組成物を投与してもよい。

【0052】

「治療効果」とは、その用語を本明細書中で使用する場合、上に記載のような治療上の利益および／または予防上の利益を包含する。予防的効果としては、疾患もしくは医学的な状態の出現を遅らせるもしくは排除すること、疾患もしくは医学的な状態の症状の開始を遅らせるもしくは排除すること、疾患もしくは医学的な状態の進行を遅延、停止もしくは逆転させること、またはこれらの任意の組合せを含む。

【0053】

「薬学的に受容可能な塩」という用語は、当分野で周知の種々の有機および無機の対イオン由来の塩を指す。薬学的に許容される酸付加塩は、無機酸および有機酸を用いて形成することができる。塩の由来元となることのできる無機酸として、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などがある。塩の由来元となることのできる有機酸として、例えば、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、ケイヒ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸などがある。薬学的に受容可能な塩基付加塩は、無機塩基および有機塩基を用いて形成することができる。塩の由来元となることのできる無機塩基として、例えば、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、アルミニウムなどがある。塩の由来元となることのできる有機塩基として、例えば、第一級、第二級および三級アミン、自然発生の置換アミンを含めた置換アミン、環状アミン、塩基性イオン交換樹脂など、具体的には、例えば、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、およびエタノールアミンなどである。いくつかの実施形態では、薬学的に受容可能な塩基付加塩は、アンモニウム塩、カリウム塩、ナトリウム塩、カルシウム塩、およびマグネシウム塩から選択される。

【0054】

「薬学的に許容される担体」または「薬学的に許容される添加剤」として、任意のおよびすべての溶媒、分散媒、コーティング、抗菌剤および抗真菌剤、等張剤および吸収遅延剤などがある。薬学的有効物質に対するこのような媒体および薬剤の使用は、当分野で周知である。任意の従来の媒体または薬剤がその有効成分と不相容性である場合を除き、本発明の治療用組成物におけるその使用が想定される。補助有効成分もまた、組成物に取り込むことができる。

【0055】

「シグナル変換」は、促進性または阻害性シグナルを細胞におよび細胞内に送って細胞内応答を引き出すプロセスである。シグナル変換経路のモジュレーターとは、同じ特定のシグナル変換経路に位置づけられた1つまたは複数の細胞のタンパク質の活性を調節する化合物を指す。モジュレーターは、シグナリング分子の活性を増大（アゴニスト）または

抑制（アンタゴニスト）することができる。

【0056】

「放射線治療」とは、慣例の方法および医師に公知の組成物を用いて、放射体、例えば、 α 粒子を放射する放射性ヌクレオチド（例えば、アクチニウムおよびトリウム放射性核種）、低線エネルギー付与（LET）放射体（すなわち β 放射体）、転換電子放射体（例えば、ストロンチウム-89およびサマリウム-153-EDTMP、または、これに限らないが、X線、ガンマ光線および中性子を含めた、高エネルギー放射などに患者を曝露することを意味する。

【0057】

「プロドラッグ」とは、生理的な条件下または加溶媒分解により、本明細書中に記載されている生物活性化合物へと変換することができる化合物を示すことを意図する。したがって、「プロドラッグ」という用語は、薬学的に許容される生物活性化合物の前駆体を指す。プロドラッグは、対象者に投与された時点では不活性であり得るが、インビボで、例えば、加水分解により活性化合物へと変換される。プロドラッグ化合物は、哺乳動物生物において、溶解性、組織との相容性または遅延放出という利点を提供することが多い（例えば、Bundgaard, H., Design of Prodrugs (1985年)、7~9頁、21~24 (Elsevier, Amsterdam)) を参照されたい。プロドラッグについての考察は、そのどちらもが本明細書中に参照により完全に取り込まれている、Higuchi, T. ら、「Pro-drugs as Novel Delivery Systems,」 A. C. S. Symposium Series、14巻、およびBioreversible Carriers in Drug Design、Edward B. Roche編、American Pharmaceutical Association and Pergamon Press、1987年において提供されている。「プロドラッグ」という用語はまた、任意の共有結合により結合した担体を含むことを意図し、これらの担体は、そのようなプロドラッグが哺乳動物の被験体に投与された場合、インビボで活性化合物を放出する。本明細書中に記載されている活性化合物のプロドラッグは、活性化合物中に存在する官能基を改質することによって、この改質物が、慣例の操作またはインビボのいずれかで、親活性化合物に付着するように調製することができる。プロドラッグとして、ヒドロキシ、アミノまたはメルカプト基が、活性化合物のプロドラッグが哺乳動物の被験体に投与された場合、切断されて遊離ヒドロキシ、遊離アミノまたは遊離メルカプト基をそれぞれ形成する任意の基に結合している化合物がある。プロドラッグの例として、アルコールの酢酸誘導体、ギ酸誘導体および安息香酸塩誘導体、または活性化合物中のアミン官能基のアセトアミド誘導体、ホルムアミド誘導体およびベンズアミド誘導体などがあるが、これらに限らない。

【0058】

「アシル」は、 $-(C=O)R$ 基を指し、ここで、「R」は、アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアルキル、またはヘテロシクリルであり、これらは本明細書中に記載されている通りである。いくつかの実施形態では、アシルは、 $C_1 \sim C_{10}$ アシル基であり、これは、アシルオキシ基のアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル部分の鎖または環原子の総数に、アシルのカルボニル炭素をプラスしたもの、すなわち、3つの他の環または鎖原子とカルボニルを加えたものを指す。R基がヘテロアリールまたはヘテロシクリルの場合、ヘテロ環または鎖原子は、鎖または環原子の総数に加えられる。本明細書中に特に具体的に明記されていない限り、アシルオキシ基の「R」は、独立に、以下：アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、トリメチルシラニル、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)N(R^a)_2$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$ 、 $N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ （式中、t

は1または2である)、 $-S(O)_tOR^a$ (式中、 t は1または2である)、 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (式中、 t は1または2である)、または $PO_3(R^a)_2$ である1つまたは複数の置換基で場合によって置換されており、ここで、各 R^a は、独立に、水素、アルキル、フルオロアルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルである。

【0059】

「アシルオキシ」は、 $R(C=O)O-$ 基を指し、ここで、「 R 」は、アルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり、これらは、本明細書中に記載されている通りである。いくつかの実施形態では、アシルオキシは、 $C_1 \sim C_4$ アシルオキシ基であり、これは、アシルオキシ基のアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル部分の鎖または環原子の総数に、アシルのカルボニル炭素をプラスしたもの、すなわち、3つの他の環または鎖原子とカルボニルを加えたものを指す。 R 基がヘテロアリールまたはヘテロシクリルの場合、ヘテロ環または鎖原子は、鎖または環原子の総数に加えられる。本明細書中に特に具体的に明記されていない限り、アシルオキシ基の「 R 」は、以下の置換基：アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、トリメチルシラニル、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (式中、 t は1または2である)、 $-S(O)_tOR^a$ (式中、 t は1または2である)、 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (式中、 t は1または2である)、 $-OPO_3WY$ (式中、 W および Y は、水素、メチル、エチル、アルキル、リチウム、ナトリウムまたはカリウムである)または $-OPO_3Z$ (式中、 Z は、カルシウム、マグネシウムまたは鉄である)の1つまたは複数で場合によって置換されており、ここで、各 R^a は、独立に、水素、アルキル、フルオロアルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルである。

【0060】

「アラルキル」または「アリールアルキル」は、(アリール)アルキル基を指し、ここで、アリールおよびアルキルは、本明細書中に開示された通りであり、これらアリールおよびアルキルは、これらにそれぞれ適切な置換基として記載されている1つまたは複数の置換基で場合によって置換されている。

【0061】

「アルコキシ」は、(アルキル) $O-$ 基を指し、ここで、アルキルは、本明細書中に記載されている通りであり、1から10炭素を含有する(例えば、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル)。本明細書中に出現する場合にはいつでも、数値的な範囲、例えば、「1から10」などは、所与の範囲の各整数を指す。例えば、「1から10個の炭素原子」は、このアルキル基は、1個の炭素原子、2個の炭素原子、3個の炭素原子など、10を含めた10個までの炭素原子からなってもよいことを意味する。いくつかの実施形態では、アルコキシは、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基である。アルコキシの部分は、アルキル基に対して適切な置換基として記載された1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい。

【0062】

「アルキル」は、炭素および水素原子のみからなり、不飽和を含有せず、1から10個の炭素原子を有する(例えば、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル)直鎖または分枝の炭化水素鎖基を指す。本明細書中に出現する場合にはいつでも、数値的な範囲、例えば、「1から10」などは、所与の範囲の各整数を指す。例えば、「1から10個の炭素原子」は、このアルキル基は、1個の炭素原子、2個の炭素原子、3個の炭素原子など、10を含めた10個までの炭素原子からなってもよいことを意味する。ただし、本発明の定義は、数値的な範囲が指定されていない「アルキル」という用語の出現も対象とする。いくつかの実施形態

では、アルキルは、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基である。典型的なアルキル基として、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 sec -ブチル、イソブチル、第三級ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、セプチル ($septyl$)、オクチル、ノニル、デシルなどがあるが、決してこれらに限らない。アルキルは、分子の残りの部分に一重結合により結合しており、これらは、例えば、メチル (Me)、エチル (Et)、 n -プロピル、 1 -メチルエチル (イソプロピル)、 n -ブチル、 n -ペンチル、 $1, 1$ -ジメチルエチル (t -ブチル)、 3 -メチルヘキシル、 2 -メチルヘキシルなどである。本明細書中に特に具体的に明記されていない限り、アルキル基は、以下の置換基：アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、トリメチルシラニル、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (式中、 t は 1 または 2 である)、 $-S(O)_tOR^a$ (式中、 t は 1 または 2 である)、 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (式中、 t は 1 または 2 である)、 $-OPO_3WY$ (式中、 W および Y は、水素、メチル、エチル、アルキル、リチウム、ナトリウムまたはカリウムである) または $-OPO_3Z$ (式中、 Z は、カルシウム、マグネシウムまたは鉄である) の 1 つまたは複数で場合によって置換されており、ここで、各 R^a は、独立に、水素、アルキル、フルオロアルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルである。

10

20

【0063】

「アルケン」部分は、少なくとも 2 個の炭素原子および少なくとも 1 つの炭素炭素二重結合からなる基を指し、「アルキン」部分は、少なくとも 2 個の炭素原子および少なくとも 1 つの炭素炭素三重結合からなる基を指す。アルキル部分は、飽和または不飽和に関わらず、分枝、直鎖または環状であてよい。

【0064】

「アルケニル」は、炭素および水素原子のみからなり、少なくとも 1 つの二重結合を含有し、 2 から 10 個の炭素原子を有する (すなわち、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル)、直鎖または分枝の炭化水素鎖の基のグループを指す。本明細書中に出現する場合にはいつでも、数値的な範囲、例えば、「 2 から 10 」などは、所与の範囲の各整数を指す。例えば、「 2 から 10 個の炭素原子」は、このアルケニル基は、 2 個の炭素原子、 3 個の炭素原子など、 10 を含めた 10 個までの炭素原子からなってもよいことを意味する。特定の実施形態において、アルケニルは、 2 から 8 個の炭素原子を含む。他の実施形態では、アルケニルは、 2 から 5 個の炭素原子を含む (例えば、 $C_2 \sim C_5$ アルケニル)。アルケニルは、分子の残りの部分と一重結合により結合しており、これらは、例えば、エテニル (すなわち、ビニル)、プロパー 1 -エニル (すなわち、アリル)、 $but-1$ -エニル、ペンター 1 -エニル、ペンター $1, 4$ -ジエニルなどである。本明細書中に特に具体的に明記されていない限り、アルケニル基は、以下の置換基：アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、トリメチルシラニル、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (式中、 t は 1 または 2 である)、 $-S(O)_tOR^a$ (式中、 t は 1 または 2 である)、 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (式中、 t は 1 または 2 である)、 $-OPO_3WY$ (式中、 W および Y は、水素、メチル、エチル、アルキル、リチウム、ナトリウムまたはカリウムである) または $-OPO_3Z$ (式中、 Z は、カルシウム、マグネシウムまたは鉄である) の 1 つまたは複数で場合によって置換されており、ここで、各 R^a は、独立に、水素、アルキル、フルオロアルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテ

30

40

50

ロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルである。

【0065】

「アルキニル」は、炭素および水素原子のみからなり、少なくとも1つの三重結合を含有し、2から10個の炭素原子を有する（すなわち、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル）、直鎖または分枝の炭化水素鎖基のグループを指す。本明細書中出现する場合にはいつでも、数値的な範囲、例えば、「2から10」などは、所与の範囲の各整数を指す。例えば、「2から10個の炭素原子」は、このアルキニル基は、2個の炭素原子、3個の炭素原子など、10を含めた10個までの炭素原子からなってもよいことを意味する。特定の実施形態において、アルキニルは、2から8個の炭素原子を含む。他の実施形態では、アルキニルは、2から5炭素原子を有する（例えば、 $C_2 \sim C_5$ アルキニル）。アルキニルは、分子の残りの部分と一重結合により結合しており、これらは、例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニルなどである。本明細書中に特に具体的に明記されていない限り、アルキニル基は、以下の置換基：アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、トリメチルシラニル、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ （式中、 t は1または2である）、 $-S(O)_tOR^a$ （式中、 t は1または2である）、 $-S(O)_tN(R^a)_2$ （式中、 t は1または2である）、 $-OPO_3WY$ （式中、 W および Y は、水素、メチル、エチル、アルキル、リチウム、ナトリウムまたはカリウムである）または $-OPO_3Z$ （式中、 Z は、カルシウム、マグネシウムまたは鉄である）の1つまたは複数で場合によって置換されており、ここで、各 R^a は、独立に、水素、アルキル、フルオロアルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルである。

10

20

【0066】

「アミノ」または「アミン」は、 $-N(R^a)_2$ 基のグループを指し、ここで、各 R^a は、本明細書中に特に具体的に明記されていない限り、独立に、水素、アルキル、フルオロアルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルである。本明細書中に特に具体的に明記されていない限り、アミノ基は、独立に、以下：アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、トリメチルシラニル、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ （式中、 t は1または2である）、 $-S(O)_tOR^a$ （式中、 t は1または2である）、 $-S(O)_tN(R^a)_2$ （式中、 t は1または2である）、 $-OPO_3WY$ （式中、 W および Y は、水素、メチル、エチル、アルキル、リチウム、ナトリウムまたはカリウムである）または $-OPO_3Z$ （式中、 Z は、カルシウム、マグネシウムまたは鉄である）である1つまたは複数の置換基で場合によって置換されており、ここで、各 R^a は、独立に、水素、アルキル、フルオロアルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルである。

30

40

【0067】

「アミド (amide)」または「アミド (amido)」は、式 $-C(O)NHR$ または $-NHC(O)R$ を有する化学的部分を指し、ここで、 R は、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール（環炭素を介して結合）およびヘテロ脂環（環炭素を介

50

して結合) からなる群より選択される。いくつかの実施形態では、アミドは、 $C_1 \sim C_4$ アミドまたはアミド基であり、これは、基の中の炭素の総数の中にアミドカルボニルを含む。本明細書中に特に具体的に明記されていない限り、アミノ基は、独立に、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルに対して本明細書中に記載されている1つまたは複数の置換基で場合によって置換されている。アミドは、式(I)の化合物に結合し、それによってプロドラッグを形成する、アミノ酸またはペプチド分子であってよい。本明細書中に記載されている化合物上の任意のアミン、ヒドロキシまたはカルボキシル側鎖は、アミド化することができる。このようなアミドを作製するための手順および特定の基は、当業者には公知であり、その全体が本明細書に参照により組み込まれている、Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3. sup. rd Ed., John Wiley & Sons, New York, N. Y., 1999年などの参照元において容易に見出すことができる。

10

【0068】

「芳香族」または「アリール」は、6から10個の環原子(例えば、 $C_6 \sim C_{10}$ 芳香族または $C_6 \sim C_{10}$ アリール)を有する芳香族基を指し、これは、炭素環(例えば、フェニル、フルオレニル、およびナフチル)である共役した π 電子系を有する少なくとも1つの環を有する。本明細書中に出現する場合にはいつでも、数値的な範囲、例えば、「6から10」などは、所与の範囲の各整数を指す。例えば、「6から10個の環原子」は、このアリール基は、6個の環原子、7個の環原子など、10を含めた10個までの環原子からなってもよいことを意味する。この用語は、単環式または縮合した環の多環式(すなわち、隣接する対の環原子を共有している環)のグループを含む。明細書で特に具体的に明記されていない限り、アリール部分は、独立に、以下：アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、トリメチルシラニル、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (式中、 t は1または2である)、 $-S(O)_tOR^a$ (式中、 t は1または2である)、 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (式中、 t は1または2である)、 $-OPO_3WY$ (式中、 W および Y は、水素、メチル、エチル、アルキル、リチウム、ナトリウムまたはカリウム)または $-OPO_3Z$ (式中、 Z は、カルシウム、マグネシウムまたは鉄である)である1つまたは複数の置換基で場合によって置換されており、ここで各 R^a は、独立に、水素、アルキル、フルオロアルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、アリール、アラールキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルである。

20

30

【0069】

「カルボキサリデヒド」は、 $-(C=O)H$ 基を指す。

【0070】

「カルボキシル」は、 $-(C=O)OH$ 基を指す。

40

【0071】

「シアノ」は、 $-CN$ 基を指す。

【0072】

「シクロアルキル」は、炭素および水素のみ含有する、飽和または部分的に不飽和であってよい、単環式または多環式の基を指す。シクロアルキル基は、3から10個の環原子を有する基(すなわち $C_2 \sim C_{10}$ シクロアルキル)を含む。本明細書中に出現する場合にはいつでも、数値的な範囲、例えば、「3から10」などは、所与の範囲の各整数を指す。例えば、「3から10個の炭素原子」は、このシクロアルキル基は、3個の炭素原子など、10を含めた10個までの炭素原子からなってもよいことを意味する。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキル基である。シクロアルキル

50

基の例示的な例として、以下の部分があるが、これらに限らない：シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロセプチル (cycloheptyl)、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシル、ノルボルニルなど。本明細書中に特に具体的に明記されていない限り、シクロアルキル基は、独立に、以下：アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、トリメチルシラニル、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (式中、 t は 1 または 2 である)、 $-S(O)_tOR^a$ (式中、 t は 1 または 2 である)、 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (式中、 t は 1 または 2 である)、 $-OPO_3WY$ (式中、 W および Y は、水素、メチル、エチル、アルキル、リチウム、ナトリウムまたはカリウムである) または $-OPO_3Z$ (式中、 Z は、カルシウム、マグネシウムまたは鉄である) である 1 つまたは複数の置換基で場合によって置換されており、各 R^a は、独立に、水素、アルキル、フルオロアルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルである。

10

【0073】

「エステル」は、式 $-COOR$ の化学基を指し、ここで R は、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール (環炭素を介して結合) およびヘテロ脂環 (環炭素を介して結合) からなる群より選択される。本明細書中に記載されている化合物上の任意のアミン、ヒドロキシ、またはカルボキシル側鎖は、エステル化することができる。このようなエステルを作製する手順および特定の基は、当業者には公知であり、その全体が本明細書に参照により組み込まれている、Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3. sup. rd Ed., John Wiley & Sons, New York, N. Y., 1999 年などの参照元において容易に見出すことができる。本明細書中に特に具体的に明記されていない限り、エステル基は、独立に、以下：アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、トリメチルシラニル、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (式中、 t は 1 または 2 である)、 $-S(O)_tOR^a$ (式中、 t は 1 または 2 である)、 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (式中、 t は 1 または 2 である)、 $-OPO_3WY$ (式中、 W および Y は、水素、メチル、エチル、アルキル、リチウム、ナトリウムまたはカリウムである) または $-OPO_3Z$ (式中、 Z は、カルシウム、マグネシウムまたは鉄である) である 1 つまたは複数の置換基で場合によって置換されており、ここで、各 R^a は、独立に、水素、アルキル、フルオロアルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルである。

20

30

40

【0074】

「フルオロアルキル」は、上で定義されているように、1 つまたは複数のフルオロ基、例えば、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、1-フルオロメチル-2-フルオロエチルなどで置換されるアルキル基を指す。フルオロアルキル基のアルキル部分は、アルキル基に対して上で定義された通り、場合によって置換されていてもよい。

【0075】

「ハロ」、「ハライド」、または、代わりに「ハロゲン」は、フルオロ、クロロ、ブromoまたはヨードを意味する。「ハロアルキル」、「ハロアルケニル」、「ハロアルキニル

50

」および「ハロアルコキシ」という用語は、1つまたは複数のハロ基またはこれらの組合せで置換されたアルキル、アルケニル、アルキニルおよびアルコキシ構造を含む。例えば、「フルオロアルキル」および「フルオロアルコキシ」という用語は、ハロがフッ素である、ハロアルキルおよびハロアルコキシ基をそれぞれ含む。

【0076】

「ヘテロアルキル」「ヘテロアルケニル」および「ヘテロアルキニル」は、場合によって置換されているアルキル、アルケニルおよびアルキニル基を含み、これらは、炭素以外の原子、例えば、酸素、窒素、硫黄、リンまたはこれらの組合せから選択される1つまたは複数の骨格の鎖原子を有する。数値的な範囲は、例えば、 $C_1 \sim C_4$ ヘテロアルキルにより与えられ、これは、全鎖長を指し、この例では、4個の原子の長さである。例えば、 $-CH_2OCH_2CH_3$ 基は、「 C_4 」ヘテロアルキルと呼ばれ、原子の鎖長の記載においてヘテロ原子の中心を含む。分子の残りの部分との接続は、ヘテロアルキル鎖内のヘテロ原子または炭素のいずれかを介することができる。ヘテロアルキル基は、独立に以下：アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、トリメチルシラニル、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ （式中、 t は1または2である）、 $-S(O)_tOR^a$ （式中、 t は1または2である）、 $-S(O)_tN(R^a)_2$ （式中、 t は1または2である）、 $-OPO_3WY$ （式中、 W および Y は、水素、メチル、エチル、アルキル、リチウム、ナトリウムまたはカリウムである）または $-OPO_3Z$ （式中、 Z は、カルシウム、マグネシウムまたは鉄である）である、1つまたは複数の置換基で置換されていてもよく、各 R^a は、独立に、水素、アルキル、フルオロアルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、アリール、アラールキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルである。

【0077】

「ヘテロアリール」または、代わりに、「ヘテロ芳香族」は、窒素、酸素および硫黄から選択される1つまたは複数の環ヘテロ原子を含む、5から18員の芳香族基（例えば、 $C_5 \sim C_{13}$ ヘテロアリール）を指し、単環式、二環式、三環式または四環式の環系であってよい。本明細書中に出現する場合にはいつでも、数値的な範囲、例えば、「5から18」などは、所与の範囲の各整数を指す。例えば、「5から18個の環原子」は、5個の環原子、6個の環原子など、18を含めた18までの環原子からなってもよいヘテロアリール基を意味する。 N 含有の「ヘテロ芳香族」または「ヘテロアリール」部分は、環の骨格原子のうちの少なくとも1つが窒素原子である芳香族基を指す。多環式ヘテロアリール基は、縮合していても、縮合していなくてもよい。ヘテロアリール基の中のヘテロ原子（複数可）は、場合によって酸化している。1つまたは複数の窒素原子は、これが存在する場合、場合によって四級化されている。ヘテロアリールは、環（複数可）の任意の原子を介して、分子の残りの部分に結合している。ヘテロアリールの例として、アゼピニル、アクリジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾインドリル、1,3-ベンゾジオキサソリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾ[d]チアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾ[b][1,4]ジオキセピニル、ベンゾ[b][1,4]オキサジニル、1,4-ベンゾジオキサニル、ベンゾナフトフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾジオキサソリル、ベンゾジオキシニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾピラニル、ベンゾピラノニル、ベンゾフラニル、ベンゾフラノニル、ベンゾフラザニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチエニル（ベンゾチオフェニル）、ベンゾチエノ[3,2-d]ピリミジニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾ[4,6]イミダゾ[1,2-a]ピリジニル、カルバゾリル、シンノリニル、シクロペンタ[d]ピリミジニル、6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[4,5]チエノ[2,3-d]ピリミジニル、5,6-ジヒドロベンゾ[h]キナゾリニル、5,6-ジヒドロベンゾ[h]シンノリニル、6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[6,7]

シクロヘプタ〔1, 2-c〕ピリダジニル、ジベンゾフラニル、ジベンゾチオフェニル、フラニル、フラザニル、フラノニル、フロ〔3, 2-c〕ピリジニル、5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロシクロオクタ〔d〕ピリミジニル、5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロシクロオクタ〔d〕ピリダジニル、5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロシクロオクタ〔d〕ピリジニル、イソチアゾリル、イミダゾリル、インダゾリル、インドリル、インダゾリル、イソインドリル、インドリニル、イソインドリニル、イソキノリル、インドリジニル、イソオキサゾリル、5, 8-メタノー5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリニル、ナフチリジニル、1, 6-ナフチリジノニル、オキサジアゾリル、2-オキソアゼピニル、オキサゾリル、オキシラニル、5, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a-オクタヒドロベンゾ〔h〕キナゾリニル、1-フェニル-1H-ピロリル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、ピラニル、ピロリル、ピラゾリル、ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジニル、ピリジニル、ピリド〔3, 2-d〕ピリミジニル、ピリド〔3, 4-d〕ピリミジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピロリル、キナゾリニル、キノキサリニル、キノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリニル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロベンゾ〔4, 5〕チエノ〔2, 3-d〕ピリミジニル、6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ〔4, 5〕チエノ〔2, 3-d〕ピリミジニル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド〔4, 5-c〕ピリダジニル、チアゾリル、チアジアゾリル、チアピラニル、トリアゾリル、テトラゾリル、トリアジニル、チエノ〔2, 3-d〕ピリミジニル、チエノ〔3, 2-d〕ピリミジニル、チエノ〔2, 3-c〕プリジニルおよびチオフェニル（すなわちチエニル）があるが、これらに限らない。本明細書中に特に具体的に明記されていない限り、ヘテロアリール部分は、独立に、以下：アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、トリメチルシラニル、-OR^a、-SR^a、-OC(O)-R^a、-N(R^a)₂、-C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)N(R^a)₂、-N(R^a)C(O)OR^a、-N(R^a)C(O)R^a、-N(R^a)S(O)_tR^a（式中、tは1または2である）、-S(O)_tOR^a（式中、tは1または2である）、-S(O)_tN(R^a)₂（式中、tは1または2である）、-OPO₃WY（式中、WおよびYは、水素、メチル、エチル、アルキル、リチウム、ナトリウムまたはカリウムである）または-OPO₃Z（式中、Zは、カルシウム、マグネシウムまたは鉄である）である1つまたは複数の置換基で場合によって置換されており、ここで、各R^aは、独立に、水素、アルキル、フルオロアルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルである。

10

20

30

40

50

【0078】

「ヘテロアリールアルキル」または「ヘタリールアルキル(hetarylalkyl)」は、(ヘテロアリール)アルキル基を指し、ここで、ヘテロアリールおよびアルキルは、本明細書中に開示されている通りの基であり、アリールおよびアルキルは、これらに対してそれぞれ適切な置換基として記載されている1つまたは複数の置換基で場合によって置換されている。

【0079】

「ヘテロシクリル」または「ヘテロシクロアルキル」は、2から12個の炭素原子ならびに窒素、酸素および硫黄から選択される1から6個のヘテロ原子を含む、安定した3から18員の非芳香環（例えば、C₃~C₁₈ヘテロシクリル）の基を指す。本明細書中に出現する場合にはいつでも、数値的な範囲、例えば、「3から18」などは、所与の範囲内での整数を指す。例えば、「3から18個の環原子」は、このヘテロアリール基が、3個の環原子、4個の環原子など、18を含めた18個までの環原子からなってもよいことを意味する。いくつかの実施形態では、これは、C₅~C₁₀ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、これは、C₄~C₁₀ヘテロシクリルである。いくつかの実施形

態では、これは、 $C_3 \sim C_{10}$ ヘテロシクリルである。明細書中で特に具体的に明記されていない限り、ヘテロシクリル基は、単環式、二環式、三環式または四環式の環系であり、これは、縮合されたまたは架橋された環系を含み得る。ヘテロシクリル基の中のヘテロ原子は、場合によって酸化していてもよい。1つまたは複数の窒素原子は、これらが存在する場合、場合によって四級化されている。ヘテロシクリル基は、部分的または完全に飽和している。ヘテロシクリルは、環（複数可）の任意の原子を介して分子の残りの部分に結合していてもよい。このようなヘテロシクリル基の例として、6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン、ジオキサニル、チエニル[1, 3]ジチアニル、デカヒドロイソキノリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イソチアゾリジニル、イソオキサゾリジニル、モホリニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、2-オキソピペラジニル、2-オキソピペリジニル、2-オキソピロリジニル、オキサゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、4-ピペリドニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、キヌクリジニル、チアゾリジニル、テトラヒドロフリル、トリチアニル、テトラヒドロピラニル、チオモルホリニル、チアモルホリニル、1-オキソ-チオモルホリニル、および1, 1-ジオキソ-チオモルホリニルがあるが、これらに限らない。本明細書中に特に具体的に明記されていない限り、ヘテロシクリル部分は、独立に、以下：アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、トリメチルシラニル、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ （式中、 t は1または2である）、 $-S(O)_tOR^a$ （式中、 t は1または2である）、 $-S(O)_tN(R^a)_2$ （式中、 t は1または2である）、 $-OPO_3WY$ （式中、 W および Y は、水素、メチル、エチル、アルキル、リチウム、ナトリウムまたはカリウムである）または $-OPO_3Z$ （式中、 Z は、カルシウム、マグネシウムまたは鉄である）である1つまたは複数の置換基で場合によって置換されており、ここで、各 R^a は、独立に、水素、アルキル、フルオロアルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、アリール、アラールキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルである。

10

20

30

40

【0080】

「ヘテロ脂環」は、窒素、酸素および硫黄から選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含むシクロアルキル基を指す。この基は、アリールまたはヘテロアリールと縮合していてもよい。このヘテロ脂環という用語はまた、すべての環形態の炭水化物を含み、単糖、二糖およびオリゴ糖が含まれるが、これらだけに限らない。本明細書中に特に具体的に明記されていない限り、ヘテロ脂環基は、独立に、以下：アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、トリメチルシラニル、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ （式中、 t は1または2である）、 $-S(O)_tOR^a$ （式中、 t は1または2である）、 $-S(O)_tN(R^a)_2$ （式中、 t は1または2である）、 $-OPO_3WY$ （式中、 W および Y は、水素、メチル、エチル、アルキル、リチウム、ナトリウムまたはカリウムである）または $-OPO_3Z$ （式中、 Z は、カルシウム、マグネシウムまたは鉄である）である置換基の1つまたは複数で場合によって置換されており、ここで、各 R^a は、独立に、水素、アルキル、フルオロアルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、アリール、アラールキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルである。

【0081】

「イミノ」は、 $=N-H$ 基を指す。

50

【0082】

「イソシアナト」は、 $-NCO$ 基を指す。

【0083】

イソチオシアナトは、 $-NCS$ 基を指す。

【0084】

「メルカプチル」は、(アルキル) $S-$ または(H) $S-$ 基を指す。

【0085】

「部分」は、分子の特定のセグメントまたは官能基を指す。化学的部分は、分子に埋め込まれた、または付随した、認識された化学物質であることが多い。

【0086】

「ニトロ」は、 $-NO_2$ 基を指す。

【0087】

「オキサ」は、 $-O-$ 基を指す。

【0088】

「オキソ」は、 $=O$ 基を指す。

【0089】

「スルフィニル」は、 $-S(=O)-R$ 基を指し、ここで、Rは、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール(環炭素を介して結合)およびヘテロ脂環(環炭素を介して結合)からなる群より選択される。

【0090】

「スルホニル」は、 $-S(=O)_2-R$ 基を指し、ここで、Rは、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール(環炭素を介して結合)およびヘテロ脂環(環炭素を介して結合)からなる群より選択される。

【0091】

「スルホアミジル」または「スルホンアミド」は、 $-S(=O)_2-NRR$ 基を指し、ここで、各Rは、独立に、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール(環炭素を介して結合)およびヘテロ脂環(環炭素を介して結合)からなる群より選択される。いくつかの実施形態では、スルホンアミドは、 $C_1 \sim C_4$ スルホンアミドであり、ここで、スルホンアミド中の各Rは、全部で、1個の炭素、2個の炭素、3個の炭素、または4個の炭素を含有する。スルホンアミド基は、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールに対してそれぞれ記載された、1つまたは複数の置換基で場合によって置換されている。

【0092】

「スルホキシル」は、 $-S(=O)_2OH$ 基を指す。

【0093】

「スルホネート」は、 $-S(=O)_2-OR$ 基を指し、ここで、Rは、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール(環炭素を介して結合)およびヘテロ脂環(環炭素を介して結合)からなる群より選択される。スルホネート基は、R上で、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールに対してそれぞれ記載した1つまたは複数の置換基で場合によって置換されている。

【0094】

「チオシアナト」は、 $-CNS$ 基を指す。

【0095】

「チオキソ」は、 $=S$ 基を指す。

【0096】

「置換された」とは、言及された基が、アシル、アルキル、アルキルアリール、シクロアルキル、アラルキル、アリール、炭水化物、ヘテロアリール、複素環、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、メルカプト、アルキルチオ、アリールチオ、シアノ、ハロ、カルボニル、エステル、チオカルボニル、イソシアナト、チオシアナト、イソチオシアナト、ニトロ、パーハロアルキル、パーフルオロアルキル、ホスフェート、シリル、スルフ

10

20

30

40

50

ィニル、スルホニル、スルホンアミジル、スルホキシル、スルホネートおよびアミノから、個別におよび独立に選択される1つまたは複数の追加の基（複数可）で置換されているもよいことを意味し、これらには、一置換および二置換されたアミノ基、ならびに保護されたその誘導体が含まれる。置換基そのものは、例えば、シクロアルキル（cycloalkyl）などで置換されているもよく、置換基は、1つまたは複数の環炭素などにおいて置換されているハライドを有しているもよい。上記置換基の保護的誘導体を形成し得る保護基は、当業者には公知であり、例えば、上記のGreeneおよびWutsなどの参考文献中に見出すことができる。

【0097】

本明細書中に提示された化合物は、1つまたは複数のキラル中心を所有してもよく、各中心は、RまたはS配置の中に存在し得る。本明細書中に提示された化合物は、すべてのジアステレオ異性体、鏡像異性体、およびエピマー形態ならびにこれらの適切な混合物を含む。立体異性体は、必要に応じて、当分野で公知の方法、例えば、キラルクロマトグラフィーカラムによる立体異性体の分離などにより得ることができる。

【0098】

本明細書中に記載されている方法および製剤は、式（I）の構造を有する化合物のN-オキシド、結晶形態（多形体としても公知）、または薬学的に受容可能な塩、ならびに同じ種類の活性を有するこれら化合物の活性代謝物の使用を含む。加えて、本明細書中に記載されている化合物は、溶媒和されていない形態で、ならびに薬学的に許容される溶媒、例えば、水、エタノールなどを用いて溶媒和した形態でも存在し得る。本明細書中に提示されている化合物の溶媒和した形態はまた、本明細書中に開示されると見なされる。

【0099】

「選択的阻害」または「選択的に阻害する」という用語は、生理活性物質について言及された場合、標的を外したシグナル変換活性と比較して、標的との直接または相互作用する相互作用を介して、標的とするシグナル変換活性を優先的に減少させる薬剤の能力を指す。

【0100】

記載されている化合物は、1つまたは複数の不斉中心を含有することができ、したがってジアステレオマーおよび光学異性体を生じることができる。本発明は、すべてのこのような可能なジアステレオマーおよびこれらのラセミ混合物、これらの実質的に純粋な分解した鏡像異性体、すべて可能な幾何異性体、ならびにこれらの薬学的に受容可能な塩を含む。本明細書で開示されたすべての式は、特定の位置での決定的な立体化学なしに示されている。本発明は、示された式のすべての立体異性体および薬学的に受容可能なその塩を含む。さらに、立体異性体および単離した特定の立体異性体の混合物も含まれる。このような化合物を調製するために使用される合成法の過程において、または当業者に公知のラセミ化またはエピマー化手順の使用において、このような手順の生成物は、立体異性体の混合物であってよい。

【0101】

「異性体」は、同じ分子式を有する、異なる化合物である。「立体異性体」は、原子が空間にどのように並べられているかが唯一異なる異性体、すなわち異なる立体化学的配置を有する異性体である。「鏡像異性体」は、互いに重ね合わせることができないミラーイメージの、一对の立体異性体である。一对の鏡像異性体の1：1混合物は、「ラセミ」混合物である。「（±）」という用語は、必要に応じて、ラセミ混合物を表すために使用される。「ジアステレオ異性体」は、少なくとも2個の不斉の原子を有するが、互いにミラーイメージではない立体異性体である。絶対立体化学は、Cahn-Ingold-Prelog R-Sシステムに従い特定される。化合物が純粋な鏡像異性体の場合、各キラル炭素における立体化学は、RまたはSのいずれかで特定することができる。その絶対配置が不明な、分解された化合物は、ナトリウムD線の波長においてこれらが平面偏光を回転させる方向（右旋性または左旋性の）に応じて、（+）または（-）を明示することができる。本明細書中に記載されている化合物のいくつかは、1つまたは複数の不斉中心を含

10

20

30

40

50

有し、したがって、絶対立体化学の点から (R) –または (S) –と定義することができる、鏡像異性体、ジアステレオマー、および他の立体異性の形態を生じることができる。本発明の化学物質、医薬組成物および方法は、ラセミ混合物、光学的に純粋な形態および中間体混合物を含めた、すべてのこのような可能な異性体を含むことを意図する。光学活性な (R) および (S) 異性体は、キラルシントンまたはキラル試薬を用いて調製することができるか、または従来の技法を用いて分解することができる。本明細書中に記載されている化合物が、オレフィン二重結合または他の幾何学的な不斉中心を含有する場合、および特に指定のない限り、この化合物は、E および Z 幾何異性体の両方を含むことが意図されている。

【0102】

10

「部分」は、分子の特定のセグメントまたは官能基を指す。化学的部分は、分子に埋め込まれた、または付随した、認識された化学物質であることが多い。

【0103】

「脱離基または脱離原子」は、反応条件下で、出発物質から切断され、これにより特定された部位での反応を促進する任意の基または原子である。このような基の適切な例は、特に指定されない限り、ハロゲン原子、メシルオキシ、p-ニトロベンズエンスルホニルオキシおよびトシルオキシ基である。

【0104】

「保護基」は、有機合成において、従来からこれに伴う意味、すなわち、別の無保護の反応部位上で選択的に化学反応が行われるよう、選択性の反応が完了した後、この基を容易に除去できるよう、多官能化合物における1つまたは複数の反応部位を選択的に遮断する基という意味を有する。種々の保護基が、例えば、T. H. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第3版、John Wiley & Sons, New York (1999年)で開示されている。例えば、ヒドロキシ保護の形態は、化合物中に存在するヒドロキシ基の少なくとも1つが、ヒドロキシ保護基で保護されている場合である。同じ様に、アミンおよび他の反応性の基が、同様に保護されていてもよい。

20

【0105】

「治療効果」は、この用語が本明細書中で使用される場合、上に記載の治療上の利益および／または予防上の利益を包含する。予防上の効果は、疾患もしくは医学的な状態の出現を遅らせるもしくは排除すること、疾患もしくは医学的な状態の兆候の開始を遅らせるもしくは排除すること、疾患もしくは医学的な状態の進行を遅延、停止もしくは逆転すること、またはこれらの任意の組合せを含む。

30

【0106】

「共投与」「組み合わせて投与する」という用語、およびこれらの文法的相当語句は、本明細書で使用する場合、両方の薬剤および／またはこれらの代謝物が、同じ時間に動物内に存在するように2つ以上薬剤を動物に投与することを包含する。共投与は、別個の組成物の同時投与、別個の組成物の異なる時点での投与、または両薬剤が存在する組成物の投与を含む。

【0107】

40

「インビボ」という用語は、被験体の体内で起こる事象を指す。

【0108】

「インビトロ」という用語は、被験体の体の外で起こる事象を指す。例えば、インビトロアッセイは、対象のアッセイの外で実行された任意のアッセイを包含する。インビトロアッセイは、生きたまたは死んだ細胞が使用される細胞系アッセイを包含する。インビトロアッセイはまた、そのままの細胞は使用されない、無細胞のアッセイも包含する。

【0109】

「被験体」、「個人」または「患者」は、本明細書中で交換可能に用いられ、脊椎動物、好ましくは哺乳動物、より好ましくはヒトを指す。哺乳動物として、マウス、サル、ヒト、家畜、運動動物、およびペットがあるが、これらに限らない。インビトロで得た、ま

50

たはインビトロで培養した生物学的実体の組織、細胞およびこれらの子孫もまた包含される。

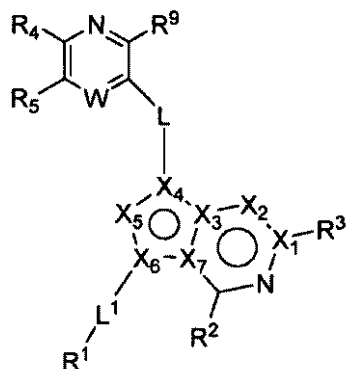
【0110】

II. 組成物

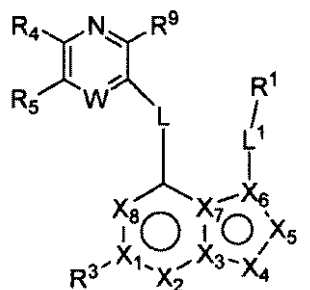
一態様では、本発明は、式の化合物

【0111】

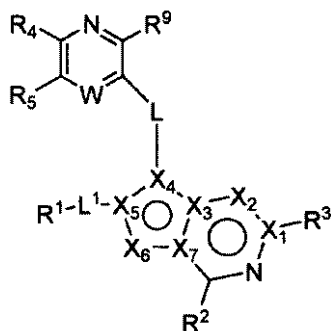
【化10】



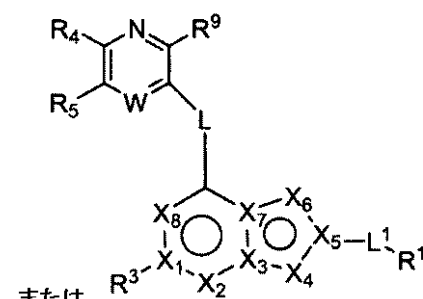
I-A



I-B



I-C



I-D

または薬学的に受容可能なその塩を提供する

[式中、

X_5 および X_6 は、 $C-R^6$ 、 N 、 $C-L^1-R^1$ または $N-L^1-R^1$ であり、ここで、 X_5 および X_6 の1つは、 $C-L^1-R^1$ または $N-L^1-R^1$ であり、 X_1 は C または N であり、 X_2 および X_8 は、独立に、 N または $C-R^6$ であり、

X_3 および X_7 は C または N であり、 X_3 および X_7 の少なくとも1つは C であり、

式 I-A または I-C 中の X_4 は C または N であり、式 I-B または I-D 中の X_4 は、 $C-R^6$ 、 NH または N であり、2個以下の隣接する環原子は N または NH であり、

R^1 は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-S(O)_n R^{11}$ 、 $-NR^{12} R^{13}$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、 n は0から2の整数であり、

L^1 は、結合、アルキレン、ヘテロアルキレン、アルケニレン、アルキニレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレンまたはヘテロアリーレンであり、

R^2 および R^3 は、独立に、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-S(O)_n R^{11}$ 、 $-NR^{12} R^{13}$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、

R^4 および R^5 は、独立に、水素または R^6 であり、あるいは R^4 および R^5 は一緒になって、5、6または7員環を形成し、ここで、前記5、6または7員環は、 $(R^6)_q$ で場合によって置換されており、

L は、 $-NH-CR^7 R^8-$ 、 $-(CR^7 R^8)_z-$ 、 $-C=O-$ または $-CR^7 R^8$

(C=O)－、－O－、－SO－または－SO₂－であり、

zは0から10の整数であり、

qは0から5の整数であり、

R⁶のそれぞれは、独立に、水素、ハロゲン、－CN、－OR¹⁰、－S(O)_nR¹¹、－NR¹²R¹³、－C(O)R¹⁴、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、

R⁷およびR⁸のそれぞれは、独立に、水素、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキルであり、あるいはR⁷およびR⁸は一緒になって、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキルまたはアリール環を形成し、

10

R⁹は、水素、ハロゲン、－CN、－OR¹⁰、－S(O)_nR¹¹、－NR¹²R¹³、－C(O)R¹⁴、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、

各R¹⁰は、独立に、水素、－C(O)R¹⁵、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、

各R¹¹は、独立に、－NR¹⁶R¹⁷、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、

各R¹²は、独立に、水素、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、

各R¹³は、独立に、水素、－S(O)_nR¹⁸、－C(O)R¹⁹、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、

20

あるいはR¹²およびR¹³は一緒になって、5、6または7員環を形成し、ここで、前記5、6、7または8員環は、－NR¹²R¹³の窒素原子に加えて、N、SまたはOから選択される0、1、2または3個の環ヘテロ原子を含有し、さらにここで、前記5、6、7または8員環は場合により置換されており、

各R¹⁴は、独立に、－NR²⁰R²¹、水素、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、

各R¹⁵は、独立に、－NR²²R²³、水素、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、

30

R¹⁶およびR¹⁷のそれぞれは、独立に、水素、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、

あるいはR¹⁶およびR¹⁷は一緒になって、5、6または7員環を形成し、ここで、前記5、6、7または8員環は、－NR¹⁶R¹⁷の窒素原子に加えて、N、SまたはOから選択される0、1、2または3個の環ヘテロ原子を含有し、さらにここで、前記5、6、7または8員環は場合により置換されており、

各R¹⁸は、独立に、水素、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、

各R¹⁹は、独立に、－NR²⁴R²⁵、水素、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、

40

R²⁰およびR²¹のそれぞれは、独立に、水素、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、あるいはR²⁰およびR²¹は一緒になって、5、6または7員環を形成し、ここで、前記5、6、7または8員環は、－NR²⁰R²¹の窒素原子に加えて、N、SまたはOから選択される0、1、2または3個の環ヘテロ原子を含有し、さらにここで、前記5、6、7または8員環は場合により置換されており、

R²²およびR²³のそれぞれは、独立に、水素、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、あるいはR²²およびR²³は一緒になって、5、6または7員環を形成し、ここで、前記5、6、7または8員環は、－NR²²R²³の窒素原子に加えて、N、SまたはOから選択される

50

0、1、2または3個の環ヘテロ原子を含有し、さらにここで、前記5、6、7または8員環は場合により置換されており、

R^{24} および R^{25} のそれぞれは、独立に、水素、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、あるいは R^{24} および R^{25} は一緒になって、5、6または7員環を形成し、ここで、前記5、6、7または8員環は、 $-NR^{24}R^{25}$ の窒素原子に加えて、N、SまたはOから選択される0、1、2または3個の環ヘテロ原子を含有し、さらにここで、前記5、6、7または8員環は場合により置換されており、

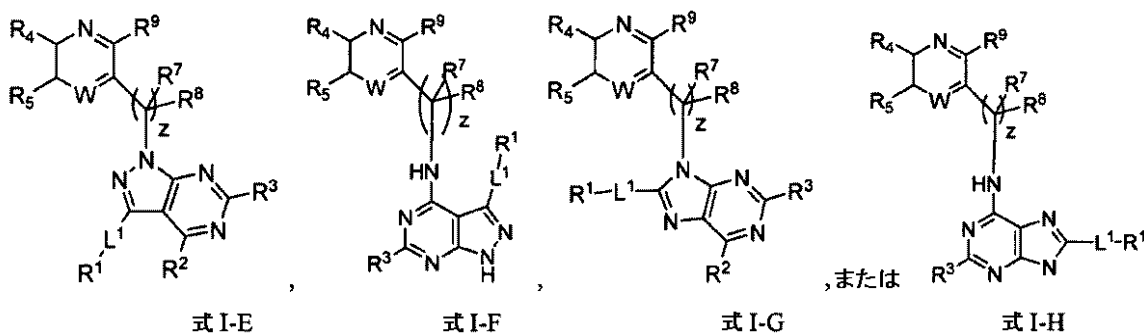
WはC- R^6 またはNである]。

【0112】

いくつかの実施形態では、式I-A、I-B、I-CまたはI-Dの1つの化合物は、以下の式のうちの1つの構造を有する。

【0113】

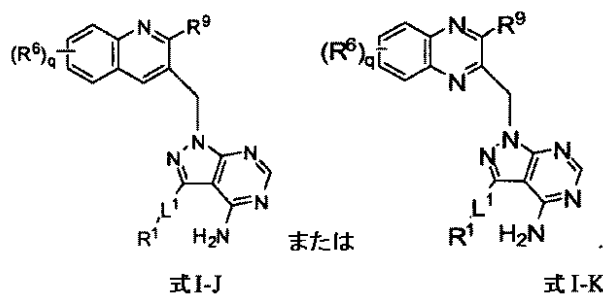
【化11】



本発明のいくつかの実施形態では、式I-Eの化合物は、式I-Jまたは式I-Kの構造を有する。

【0114】

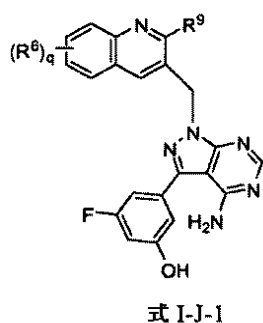
【化12】



いくつかの実施形態では、式I-Jの化合物は、式I-J-1の化合物である。

【0115】

【化13】



いくつかの実施形態では、式I-Eの化合物は、式II-A、式II-A1または式II-A2の化合物である。

【0116】

10

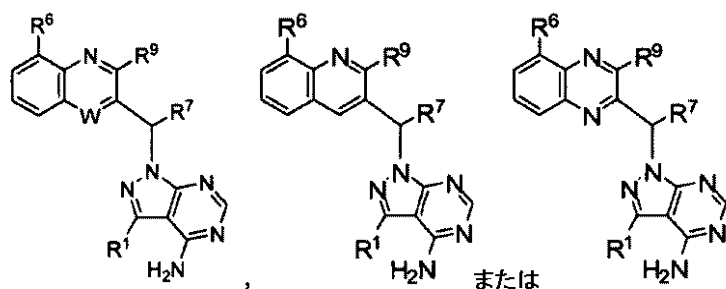
20

30

40

50

【化 1 4】



式 II-A

式 II-A1

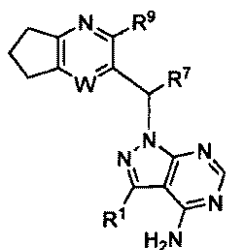
式 II-A2

10

他の実施形態では、式 I - E の化合物は、式 I I I - A の構造を有する。

【0 1 1 7】

【化 1 5】



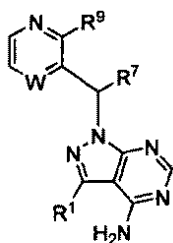
式 III-A

20

他の実施形態では、式 I - E の化合物は、式 I V - A の構造を有する。

【0 1 1 8】

【化 1 6】



式 IV-A

30

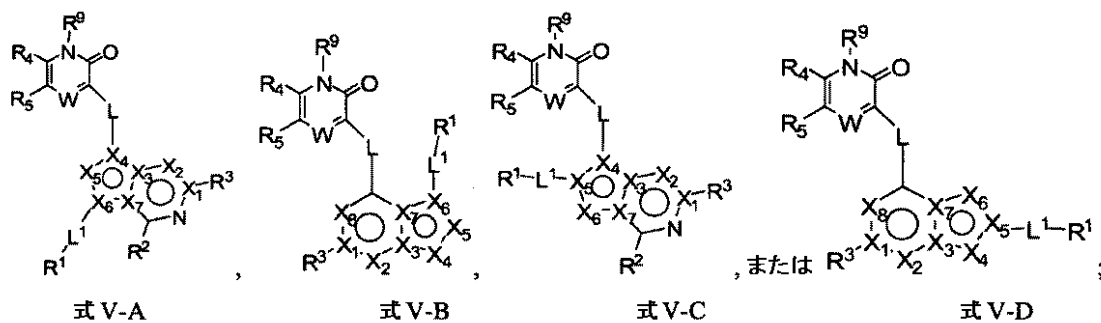
いくつかの実施形態では、Wは、C - R⁶である。他の実施形態では、Wは、CHである。さらに他の実施形態では、Wは、Nである。

【0 1 1 9】

別の態様では、本発明の化合物は、以下の式のうちの 1 つの構造

【0 1 2 0】

【化 1 7】



式 V-A

式 V-B

式 V-C

式 V-D

40

または薬学的に受容可能なその塩を有する

〔式中、

WはC R⁶またはNであり、

50

X_5 および X_6 は、 $C-R^6$ 、 N 、 $C-L^1-R^1$ または $N-L^1-R^1$ であり、ここで、 X_5 および X_6 の 1 つまたは 1 つ以下は $C-L^1-R^1$ または $N-L^1-R^1$ であり、

X_1 は C または N であり、 X_2 および X_8 は、独立に、 N または $C-R^6$ であり、

X_3 および X_7 は C または N であり、 X_3 および X_7 の少なくとも 1 つは C であり、

式 $V-A$ および 式 $V-C$ 中の X_4 は C または N であり、式 $V-B$ および 式 $V-D$ 中の X_4 は $C-R^6$ 、 NH または N であり、ここで、2 個以下の隣接する環原子は N または NH であり、

R^1 は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-S(O)_nR^{11}$ 、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、 n は 0 から 2 の整数であり、

L^1 は、結合、アルキレン、ヘテロアルキレン、アルケニレン、アルキニレン、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレンまたはヘテロアリーレンであり、

R^2 および R^3 のそれぞれは、独立に、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-S(O)_nR^{11}$ 、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、

R^4 および R^5 のそれぞれは、独立に、水素または R^6 であり、あるいは R^4 および R^5 は一緒になって、5、6 または 7 員環を形成し、ここで、前記 5、6 または 7 員環は、 $(R^6)_q$ で場合によって置換されており、

L は、 $-NH-CR^7R^8-$ 、 $-(CR^7R^8)_z-$ 、 $-C=O-$ または $-CR^7R^8$ ($C=O$)、 $-O-$ 、 $-SO-$ または $-SO_2-$ であり、

z は 0 から 10 の整数であり、

q は 0 から 5 の整数であり、

各 R^6 は、独立に、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-S(O)_nR^{11}$ 、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここで、 n は、独立に、0 から 2 の整数であり、

R^7 および R^8 のそれぞれは、独立に、水素、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキルであり、あるいは R^7 および R^8 は一緒になって、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキルまたはアリール環を形成し、

R^9 は、水素、 $-C(O)R^{14}$ 、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、

各 R^{10} は、独立に、水素、 $-C(O)R^{15}$ 、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、

各 R^{11} は、独立に、 $-NR^{16}R^{17}$ 、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、

各 R^{12} は、独立に、水素、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、

各 R^{13} は、独立に、水素、 $-S(O)_nR^{18}$ 、 $-C(O)R^{19}$ 、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、

あるいは R^{12} および R^{13} は一緒になって、5、6、7 または 8 員環を形成し、ここで、前記 5、6、7 または 8 員環は、 $-NR^{12}R^{13}$ の窒素原子に加えて、 N 、 S または O から選択される 0、1、2 または 3 個の環ヘテロ原子を含有し、さらにここで、前記 5、6、7 または 8 員環は場合により置換されており、

各 R^{14} は、独立に、 $-NR^{20}R^{21}$ 、水素、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、

各 R^{15} は、独立に、 $-NR^{22}R^{23}$ 、水素、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、

R^{16} および R^{17} のそれぞれは、独立に、水素、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、あるいは R^{16} および R^{17} は一緒になって、5、6、7または8員環を形成し、ここで、前記5、6、7または8員環は、 $-NR^{16}R^{17}$ の窒素原子に加えて、N、SまたはOから選択される0、1、2または3個の環ヘテロ原子を含有し、さらにここで、前記5、6、7または8員環は場合により置換されており、

各 R^{18} は、独立に、水素、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、

各 R^{19} は、独立に、 $-NR^{24}R^{25}$ 、水素、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、

R^{20} および R^{21} のそれぞれは、独立に、水素、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、あるいは R^{20} および R^{21} は一緒になって、5、6、7または8員環を形成し、ここで、前記5、6、7または8員環は、 $-NR^{20}R^{21}$ の窒素原子に加えて、N、SまたはOから選択される0、1、2または3個の環ヘテロ原子を含有し、さらにここで、前記5、6、7または8員環は場合により置換されており、

R^{22} および R^{23} のそれぞれは、独立に、水素、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、あるいは R^{22} および R^{23} は一緒になって、5、6、7または8員環を形成し、ここで、前記5、6、7または8員環は、 $-NR^{22}R^{23}$ の窒素原子に加えて、N、SまたはOから選択される0、1、2または3個の環ヘテロ原子を含有し、さらにここで、前記5、6、7または8員環は場合により置換されており、

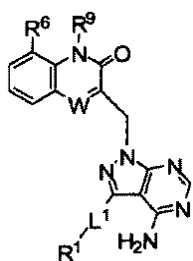
R^{24} および R^{25} のそれぞれは、独立に、水素、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、あるいは R^{24} および R^{25} は一緒になって、5、6、7または8員環を形成し、ここで、前記5、6、7または8員環は、 $-NR^{24}R^{25}$ の窒素原子に加えて、N、SまたはOから選択される0、1、2または3個の環ヘテロ原子を含有し、さらにここで、前記5、6、7または8員環は場合により置換されている]。

【0121】

いくつかの実施形態では、式V-Aの化合物は、式V-A1の構造を有する化合物である。

【0122】

【化18】



式V-A1

いくつかの実施形態では、式V-A、式V-B、式V-Cまたは式V-Dの化合物は、以下の式のうちの1つの構造を有する化合物である。

【0123】

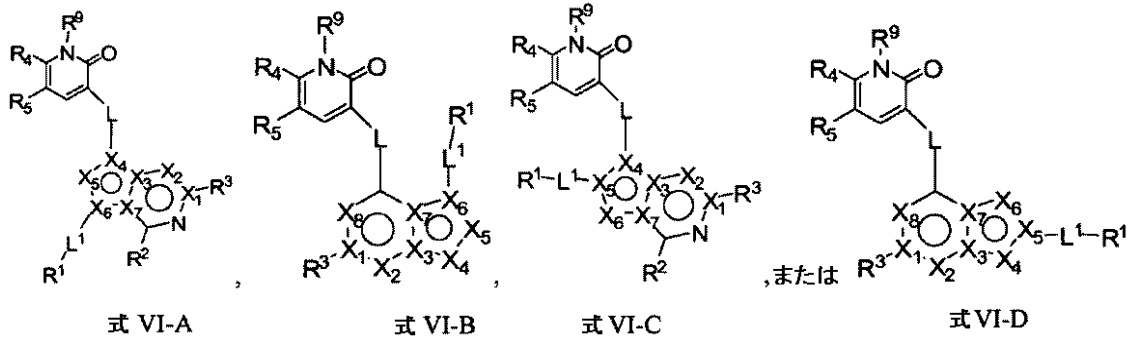
10

20

30

40

【化 1 9】

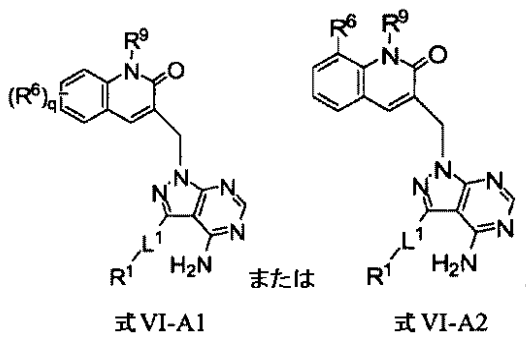


10

いくつかの実施形態では、式 VI-A の化合物は、式 VI-A 1 または式 VI-A 2 の構造を有する化合物である。

【0124】

【化 2 0】

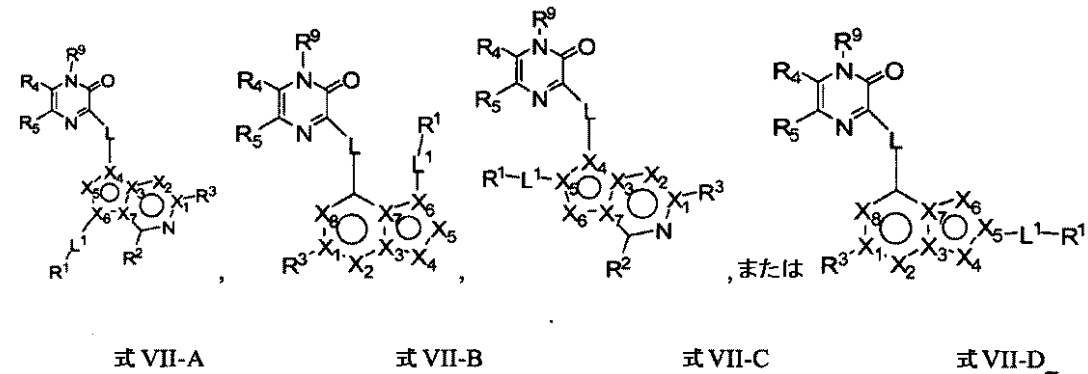


20

いくつかの他の実施形態では、式 V-A、式 V-B、式 V-C または式 V-D の化合物は、以下の式のうちの 1 つの構造を有する。

【0125】

【化 2 1】



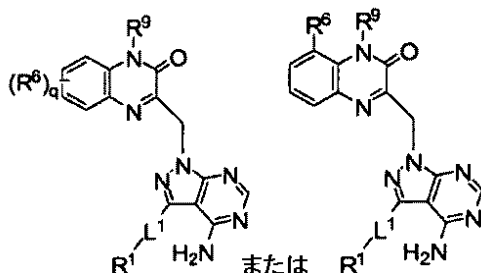
30

いくつかの実施形態では、式 VI-A の化合物は、式 VI-A 1 または式 VI-A 2 の構造を有する。

【0126】

40

【化 2 2】



式 VII-A1

式 VII-A2

10

式 I-A、I-B、I-C、I-D、I-E、I-F、I-G、I-H、I-J、I-J-1、I-K、II-A、II-A1、II-A2、III-A、IV-A、V-A、V-A1、V-B、V-C、V-D、VI-A、VI-A1、VI-A2、VI-B、VI-C、VI-D、VII-A、VII-A1、VII-A2、VII-B、VII-C、または VII-D の化合物のいくつかの実施形態では、L は、式 $-(CR^7R^8)_z-$ の基であり、ここで、z は、0～10 の整数である。いくつかの実施形態では、z は、1、2 または 3 である。例えば、z は、1 であってよい。各 R^7 および R^8 は、独立に、水素、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル (heterocyclallyl)、または R^7 および R^8 が一緒になって、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキルまたはアリール環を形成する。いくつかの実施形態では、L は、メチレンまたはエチレンである。他の実施形態では、L は、追加のアルキル基、例えば、メチル、エチルまたはイソプロピルなどで置換されたメチレンまたはエチレンである。

20

【0127】

式 I-A、I-B、I-C、I-D、I-E、I-F、I-G、I-H、I-J、I-J-1、I-K、II-A、II-A1、II-A2、III-A、IV-A、V-A、V-A1、V-B、V-C、V-D、VI-A、VI-A1、VI-A2、VI-B、VI-C、VI-D、VII-A、VII-A1、VII-A2、VII-B、VII-C、または VII-D の化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-S(O)_nR^{11}$ 、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここで、n は、独立に、0 から 2 の整数である。例えば、 R^1 は、置換されていることができるもしくは置換されていない単環式アリール基；置換されていることができるもしくは置換されていない二環式アリール基；置換されていることができるもしくは置換されていない単環式ヘテロアリール基；または、置換されていることができるもしくは置換されていない二環式ヘテロアリール基であってよい。他の実施形態では、 R^1 は、置換されていることができるもしくは置換されていない単環式ヘテロシクロアルキル基；置換されていることができるもしくは置換されていない二環式ヘテロシクロアルキル基；置換されていることができるもしくは置換されていないヘテロアルキル基、または置換されていることができるもしくは置換されていないアルキル基であってよい。いくつかの実施形態では、 R^1 は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-S(O)_nR^{11}$ 、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールで置換されている。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 $-C(O)R^{14}$ で置換されたアリール基である。他の実施形態では、 R^1 は、ハロゲンまたは $-NR^{12}R^{13}$ で置換されたヘテロアリール基である。 R^1 が単環式芳香族またはヘテロアリール基である場合、 R^1 上での置換は、例えば、オルト、メタおよび／またはパラ位において達成することができる。いくつかの実施形態では、 R^1 は、単環式アリールである。他の実施形態では、 R^1 は、二環式アリールである。

30

40

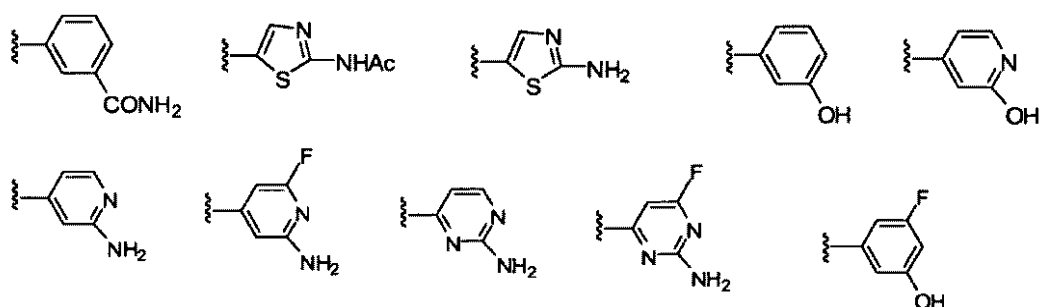
【0128】

R^1 基の追加の例を、以下に図示する。

50

【0129】

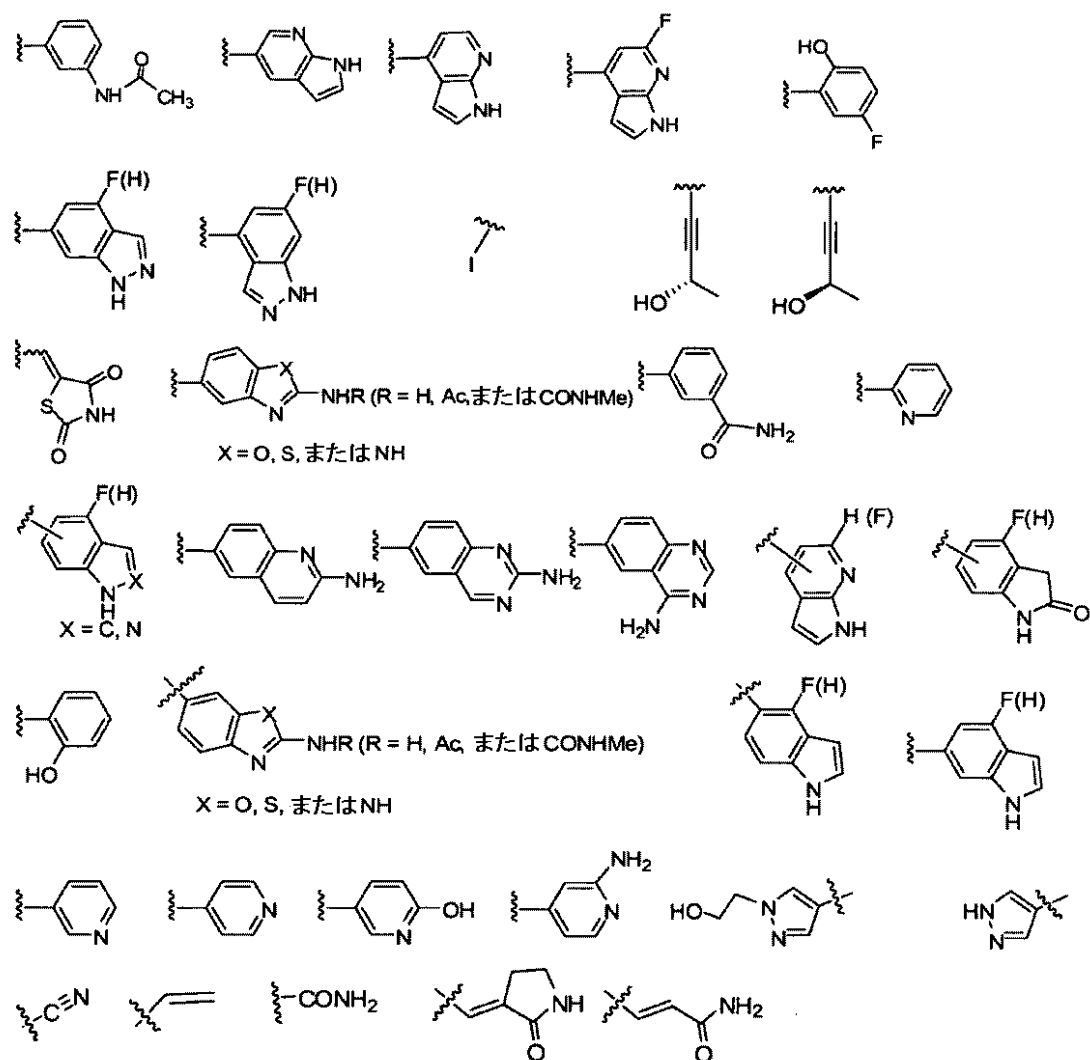
【化23】



10

【0130】

【化24】



20

30

40

式 I-A、I-B、I-C、I-D、I-E、I-F、I-G、I-H、I-J、I-J-1、I-K、II-A、II-A1、II-A2、III-A、IV-A、V-A、V-A1、V-B、V-C、V-D、VI-A、VI-A1、VI-A2、VI-B、VI-C、VI-D、VII-A、VII-A1、VII-A2、VII-B、VII-C、またはVII-Dの化合物のいくつかの実施形態では、 L^1 は、 R^1 を本発明の化合物の複素環の部分に接続している結合またはリンカーであってよい。いくつかの実施形態では、 L^1 は、結合である。他の実施形態では、 L^1 は、アルキレン基である。

【0131】

式 I-A、I-B、I-C、I-D、I-E、I-F、I-G、I-H、I-J、I-J-1、I-K、II-A、II-A1、II-A2、III-A、IV-A、V-A、

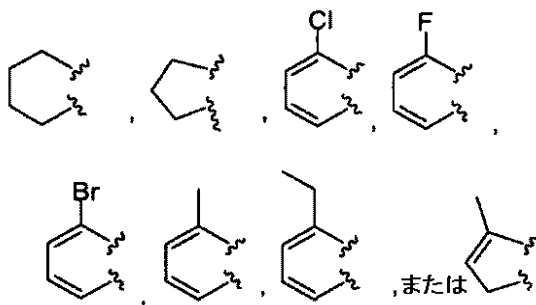
50

V-A1、V-B、V-C、V-D、VI-A、VI-A1、VI-A2、VI-B、VI-C、VI-D、VII-A、VII-A1、VII-A2、VII-B、VII-C、またはVII-Dの化合物のいくつかの実施形態では、 R^4 および R^5 は、独立に水素である。あるいは、 R^4 および R^5 は、一緒になって、置換されていない、または $(R^6)_q$ で置換されている、5、6または7員の環を形成する。いくつかの実施形態では、 R^4 および R^5 は、一緒になって、置換されていない、または $(R^6)_q$ で置換されている、5または6員を形成する。環は、飽和していても、飽和していなくても、または部分的に飽和していなくてもよく、芳香族であっても、または芳香族でなくてもよい。いくつかの実施形態では、環は、芳香族であり、 R^6 で置換されている。いくつかの実施形態では、 R^4 および R^5 は、一緒になって、以下の式のうちの1つの構造を有する基を形成する。

10

【0132】

【化25】



20

式I-A、I-B、I-C、I-D、I-E、I-F、I-G、I-H、I-J、I-K、II-A、II-A1、II-A2、III-A、IV-A、V-A、V-A1、V-B、V-C、V-D、VI-A、VI-A1、VI-A2、VI-B、VI-C、VI-D、VII-A、VII-A1、VII-A2、VII-B、VII-C、またはVII-Dの化合物のいくつかの実施形態では、 R^6 は、任意の置換基、例えば、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-S(O)_n R^{11}$ 、 $-NR^{12} R^{13}$ 、 $-C(O) R^{14}$ 、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールなどであってよく、ここで、 n は、独立に、0から2の整数である。いくつかの実施形態では、 R^6 は、ハロゲンである。あるいは、 R^6 は、メチルなどのアルキル基である。さらなる実施形態では、 R^6 は、 CF_3 などの置換されたアルキル基である。

30

【0133】

式I-A、I-B、I-C、I-D、I-E、I-F、I-G、I-H、I-J、I-K、II-A、II-A1、II-A2、III-A、IV-A、V-A、V-A1、V-B、V-C、V-D、VI-A、VI-A1、VI-A2、VI-B、VI-C、VI-D、VII-A、VII-A1、VII-A2、VII-B、VII-C、またはVII-Dの化合物のいくつかの実施形態では、 R^9 は、任意の環状、直鎖または分枝の置換基であってよい。いくつかの実施形態では、 R^9 は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-S(O)_n R^{11}$ 、 $-NR^{12} R^{13}$ 、 $-C(O) R^{14}$ 、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで、 n は、独立に0から2の整数である。例えば、 R^9 は、置換されたまたは置換されていない単環式のアリール基；置換されたまたは置換されていない二環式アリール基；置換されたまたは置換されていない単環式ヘテロアリール基；置換されたまたは置換されていない二環式ヘテロアリール基；置換されたまたは置換されていない単環式ヘテロシクロアルキル基；置換されたまたは置換されていない二環式ヘテロシクロアルキル基；置換されたまたは置換されていないヘテロアルキル基；置換されたまたは置換されていないアルキル基であってよい。いくつかの実施形態では、 R^9 は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-S(O)_n R^{11}$ 、 $-NR^{12} R^{13}$ 、 $-C(O) R^{14}$ 、

40

50

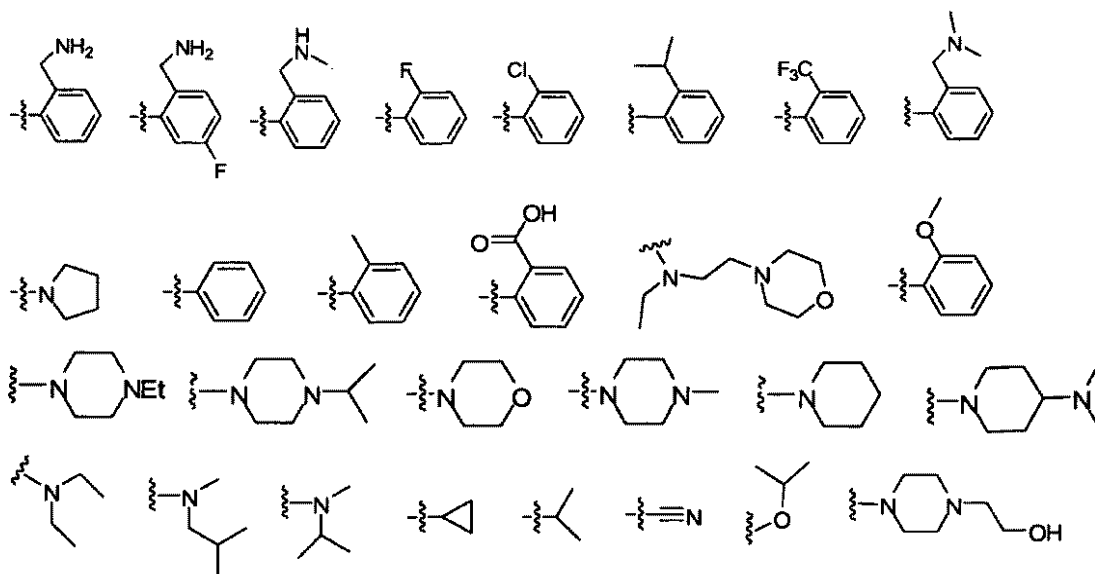
アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールで置換されている。

【0134】

いくつかの実施形態では、 R^9 は、以下に示された基のいずれかである。

【0135】

【化26】



10

20

【0136】

Chemical structures of various amine derivatives used in the synthesis of 1,4-bis(arylamino)benzene derivatives:

- Isopropylamine
- Cyclopropylamine
- Cyclobutylamine
- Cyclopentylamine
- (2-(2-methoxyethyl)amino)ethanol
- (2-(2-methoxyethyl)amino)ethylamine
- 4-methoxyphenylamine
- 3-pyridylamine
- 2-methyl-3-pyridylamine
- 1-(2-(methylsulfonyl)ethyl)piperazine
- N-acetylamine
- N-(methylsulfonyl)amine
- 3-pyridylamine
- 2-methyl-3-pyridylamine
- 2-methyl-3-pyridylamine
- 2-methyl-3-pyridylamine

30

40

50

10

いくつかの実施形態では、 $-NR^{12}R^{13}$ 中の R^{12} および R^{13} 、 $-NR^{16}R^{17}$ 中の R^{16} および R^{17} 、 $-NR^{20}R^{21}$ 中の R^{20} および R^{21} 、 $-NR^{22}R^{23}$ 中の R^{22} および R^{23} 、または $-NR^{24}R^{25}$ 中の R^{24} および R^{25} は、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、次式の1つの部分を形成する。

【化 2 8】



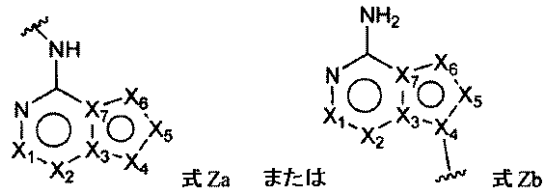
30

【化 2 9】

40

【 0 1 4 0 】

【表 1】



コア	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	X ₅	X ₆	X ₇
Z-1	C	C	C	C	C	C	C
Z-2	C	C	C	N	C	C	C
Z-3	C	C	C	C	C	N	C
Z-4	C	C	C	C	N	C	C
Z-5	C	C	N	C	C	C	C
Z-6	C	C	C	C	C	C	N
Z-7	C	N	C	N	C	C	C
Z-8	C	N	C	C	C	N	C
Z-9	C	N	C	C	N	C	C
Z-10	C	N	N	C	C	C	C
Z-11	C	N	C	C	C	C	N
Z-12	N	C	C	N	C	C	C
Z-13	N	C	C	C	C	N	C
Z-14	N	C	C	C	N	C	C
Z-15	N	C	N	C	C	C	C
Z-16	N	C	C	C	C	C	N
Z-17	C	C	C	C	N	N	C
Z-18	C	C	C	N	N	C	C
Z-19	C	N	C	C	N	N	C
Z-20	C	N	C	N	N	C	C
Z-21	N	C	C	C	N	N	C
Z-22	N	C	C	N	N	C	C
Z-23	N	C	C	C	N	C	N
Z-24	C	N	C	C	N	C	N
Z-25	C	C	C	C	N	C	N
Z-26	C	C	N	C	N	C	C
Z-27	N	C	N	C	N	C	C
Z-28	C	C	N	N	C	C	C

表1. 本発明の化合物の複素環のサブユニット。「C」は、 $-\text{CH}=\text{}$ または $>\text{C}=\text{}$ を表し、「N」は、適切な原子価に対して必要とされる、 $-\text{N}=\text{}$ 、 $-\text{N}<\text{}$ または $-\text{NH}-$ を表す。任意の図示されたサブユニットZは、本発明の化合物を設計するために、R¹~R⁹、LおよびWに対して開示された実施形態と組み合わせてもよい。

本発明の化合物の非限定的な例を、以下の表2~5により詳細に記載する。

【0141】

【表 2 - 1】

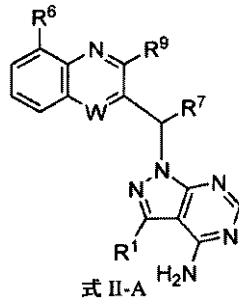


表2. 式II-Aの代表的化合物(式中、Xは、Cl、BrまたはFを表す)。

No	R ¹			R ⁶			W		R ⁷			R ⁹			
				H	Me	X	C	N	H	Me	Et				
2-1	X			X			X	X				X			
2-2	X			X			X	X					X		
2-3	X			X			X	X					X		
2-4	X			X			X	X	X					X	
2-5	X			X			X	X	X						X
2-6	X			X			X			X		X			
2-7	X			X			X			X			X		
2-8	X			X			X			X			X		
2-9	X			X			X			X				X	
2-10	X			X			X			X					X
2-11	X			X			X				X	X			
2-12	X			X			X				X		X		
2-13	X			X			X				X		X		
2-14	X			X			X				X			X	
2-15	X			X			X				X				X
2-16	X			X				X	X			X			
2-17	X			X				X	X				X		
2-18	X			X				X	X				X		
2-19	X			X				X	X					X	
2-20	X			X				X	X						X
2-21	X			X				X		X		X			
2-22	X			X				X		X			X		
2-23	X			X				X		X			X		
2-24	X			X				X		X				X	
2-25	X			X				X		X					X
2-26	X			X				X			X	X			
2-27	X			X				X			X		X		
2-28	X			X				X			X		X		
2-29	X			X				X			X			X	
2-30	X			X				X			X				X
2-31	X				X		X		X			X			
2-32	X				X		X		X				X		
2-33	X				X		X		X				X		
2-34	X				X		X		X					X	
2-35	X				X		X		X						X
2-36	X				X		X			X		X			
2-37	X				X		X			X			X		
2-38	X				X		X			X			X		
2-39	X				X		X			X				X	
2-40	X				X		X			X					X
2-41	X				X		X				X	X			
2-42	X				X		X				X		X		
2-43	X				X		X				X		X		
2-44	X				X		X				X			X	

【表 2 - 2】

No	R ¹			R ⁶			W		R ⁷			R ⁹				
				H	Me	X	C	N	H	Me	Et					
2-45	X					X		X			X					X
2-46	X					X		X	X			X				
2-47	X					X		X	X				X			
2-48	X					X		X	X					X		
2-49	X					X		X	X						X	
2-50	X					X		X	X							X
2-51	X					X		X	X		X					
2-52	X					X		X	X				X			
2-53	X					X		X	X					X		
2-54	X					X		X	X						X	
2-55	X					X		X	X							X
2-56	X					X		X		X	X					
2-57	X					X		X		X			X			
2-58	X					X		X		X				X		
2-59	X					X		X		X					X	
2-60	X					X		X		X						X
2-61	X						X	X	X			X				
2-62	X						X	X	X				X			
2-63	X						X	X	X					X		
2-64	X						X	X	X						X	
2-65	X						X	X	X							X
2-66	X						X	X		X	X					
2-67	X						X	X		X			X			
2-68	X						X	X		X				X		
2-69	X						X	X		X					X	
2-70	X						X	X		X						X
2-71	X						X	X			X	X				
2-72	X						X	X			X		X			
2-73	X						X	X			X			X		
2-74	X						X	X			X				X	
2-75	X						X	X			X					X
2-76	X						X	X	X			X				
2-77	X						X	X	X				X			
2-78	X						X	X	X					X		
2-79	X						X	X	X						X	
2-80	X						X	X	X							X
2-81	X						X	X		X	X					
2-82	X						X	X		X			X			
2-83	X						X	X		X				X		
2-84	X						X	X		X					X	
2-85	X						X	X		X						X
2-86	X						X	X			X	X				
2-87	X						X	X			X		X			
2-88	X						X	X			X			X		
2-89	X						X	X			X				X	
2-90	X						X	X			X					X

【 0 1 4 3 】

【表 2 - 3】

No	R ¹			R ⁶			W		R ⁷			R ⁹				
				H	Me	X	C	N	H	Me	Et					
2-91	X			X			X	X				X				
2-92	X			X			X	X					X			
2-93	X			X			X	X					X			
2-94	X			X			X	X						X		
2-95	X			X			X	X								X
2-96	X			X			X		X			X				
2-97	X			X			X		X				X			
2-98	X			X			X		X				X			
2-99	X			X			X		X					X		
2-100	X			X			X		X							X
2-101	X			X			X				X	X				
2-102	X			X			X				X		X			
2-103	X			X			X				X		X			
2-104	X			X			X		X		X			X		
2-105	X			X			X				X					X
2-106	X			X				X	X			X				
2-107	X			X				X	X				X			
2-108	X			X				X	X				X			
2-109	X			X				X	X					X		
2-110	X			X				X	X							X
2-111	X			X				X	X			X				
2-112	X			X				X	X				X			
2-113	X			X				X	X				X			
2-114	X			X				X	X					X		
2-115	X			X				X	X							X
2-116	X			X				X		X	X	X				
2-117	X			X				X		X			X			
2-118	X			X				X		X			X			
2-119	X			X				X		X				X		
2-120	X			X				X		X						X
2-121	X				X		X	X				X				
2-122	X				X		X	X					X			
2-123	X				X		X	X					X			
2-124	X				X		X	X						X		
2-125	X				X		X	X								X
2-126	X				X		X		X			X				
2-127	X				X		X		X				X			
2-128	X				X		X		X				X			
2-129	X				X		X		X					X		
2-130	X				X		X		X							X
2-131	X				X		X			X	X					
2-132	X				X		X			X			X			
2-133	X				X		X			X			X			
2-134	X				X		X			X				X		
2-135	X				X		X			X						X
2-136	X				X			X	X			X				

【 0 1 4 4 】

【表 2 - 4】

No	R ¹	R ⁶	W	R ⁷	R ⁹
2-137	X	X	X	X	X
2-138	X	X	X	X	X
2-139	X	X	X	X	X
2-140	X	X	X	X	X
2-141	X	X	X	X	X
2-142	X	X	X	X	X
2-143	X	X	X	X	X
2-144	X	X	X	X	X
2-145	X	X	X	X	X
2-146	X	X	X	X	X
2-147	X	X	X	X	X
2-148	X	X	X	X	X
2-149	X	X	X	X	X
2-150	X	X	X	X	X
2-151	X	X	X	X	X
2-152	X	X	X	X	X
2-153	X	X	X	X	X
2-154	X	X	X	X	X
2-155	X	X	X	X	X
2-156	X	X	X	X	X
2-157	X	X	X	X	X
2-158	X	X	X	X	X
2-159	X	X	X	X	X
2-160	X	X	X	X	X
2-161	X	X	X	X	X
2-162	X	X	X	X	X
2-163	X	X	X	X	X
2-164	X	X	X	X	X
2-165	X	X	X	X	X
2-166	X	X	X	X	X
2-167	X	X	X	X	X
2-168	X	X	X	X	X
2-169	X	X	X	X	X
2-170	X	X	X	X	X
2-171	X	X	X	X	X
2-172	X	X	X	X	X
2-173	X	X	X	X	X
2-174	X	X	X	X	X
2-175	X	X	X	X	X
2-176	X	X	X	X	X
2-177	X	X	X	X	X
2-178	X	X	X	X	X
2-179	X	X	X	X	X
2-180	X	X	X	X	X
2-181	X	X	X	X	X
2-182	X	X	X	X	X

【 0 1 4 5 】

【表 2 - 5】

No	R ¹			R ⁶			W		R ⁷			R ⁹			
				H	Me	X	C	N	H	Me	Et				
2-183		X	X				X	X					X		
2-184		X	X				X	X						X	
2-185		X	X				X	X							X
2-186		X	X				X		X		X				
2-187		X	X				X		X			X			
2-188		X	X				X		X				X		
2-189		X	X				X		X					X	
2-190		X	X				X		X						X
2-191		X	X				X			X	X				
2-192		X	X				X			X		X			
2-193		X	X				X			X			X		
2-194		X	X				X			X				X	
2-195		X	X				X			X					X
2-196		X	X					X	X			X			
2-197		X	X					X	X				X		
2-198		X	X					X	X				X		
2-199		X	X					X	X					X	
2-200		X	X					X	X						X
2-201		X	X					X		X		X			
2-202		X	X					X		X			X		
2-203		X	X					X		X			X		
2-204		X	X					X		X				X	
2-205		X	X					X		X					X
2-206		X	X					X			X	X			
2-207		X	X					X			X		X		
2-208		X	X					X		X			X		
2-209		X	X					X		X				X	
2-210		X	X					X		X					X
2-211		X		X			X	X				X			
2-212		X		X			X	X					X		
2-213		X		X			X	X					X		
2-214		X		X			X	X						X	
2-215		X		X			X	X							X
2-216		X		X			X		X		X				
2-217		X		X			X		X			X			
2-218		X		X			X		X				X		
2-219		X		X			X		X					X	
2-220		X		X			X		X						X
2-221		X		X			X			X	X				
2-222		X		X			X			X		X			
2-223		X		X			X			X			X		
2-224		X		X			X			X				X	
2-225		X		X			X			X					X
2-226		X		X				X	X			X			
2-227		X		X				X	X				X		
2-228		X		X				X	X				X		

【 0 1 4 6 】

【表 2 - 6】

No	R ¹			R ⁶			W		R ⁷			R ⁹				
				H	Me	X	C	N	H	Me	Et					
2-229			X		X			X	X					X		
2-230			X		X			X	X							X
2-231			X		X			X		X		X				
2-232			X		X			X	X				X			
2-233			X		X			X	X				X			
2-234			X		X			X	X					X		
2-235			X		X			X	X							X
2-236			X		X			X			X	X				
2-237			X		X			X			X		X			
2-238			X		X			X			X		X			
2-239			X		X			X			X			X		
2-240			X		X			X			X					X
2-241			X			X	X		X			X				
2-242			X			X	X		X				X			
2-243			X			X	X		X				X			
2-244			X			X	X		X					X		
2-245			X			X	X		X							X
2-246			X			X	X			X		X				
2-247			X			X	X			X			X			
2-248			X			X	X			X			X			
2-249			X			X	X			X				X		
2-250			X			X	X			X						X
2-251			X			X	X				X	X				
2-252			X			X	X				X		X			
2-253			X			X	X				X		X			
2-254			X			X	X				X			X		
2-255			X			X	X				X					X
2-256			X			X		X	X			X				
2-257			X			X		X	X				X			
2-258			X			X		X	X				X			
2-259			X			X		X	X					X		
2-260			X			X		X	X							X
2-261			X			X		X		X		X				
2-262			X			X		X		X			X			
2-263			X			X		X		X			X			
2-264			X			X		X		X				X		
2-265			X			X		X		X						X
2-266			X			X		X			X	X				
2-267			X			X		X			X		X			
2-268			X			X		X			X		X			
2-269			X			X		X			X			X		
2-270			X			X		X			X					X

【 0 1 4 7 】

【表 2 - 7】

No	R ¹			R ⁶			W		R ⁷			R ⁹				
				H	Me	X	C	N	H	Me	Et					
2-271	X			X			X	X				X				
2-272	X			X			X	X					X			
2-273	X			X			X	X						X		
2-274	X			X			X	X							X	
2-275	X			X			X	X								X
2-276	X			X			X		X			X				
2-277	X			X			X		X				X			
2-278	X			X			X		X					X		
2-279	X			X			X		X						X	
2-280	X			X			X		X							X
2-281	X			X			X			X		X				
2-282	X			X			X				X		X			
2-283	X			X			X				X			X		
2-284	X			X			X			X					X	
2-285	X			X			X				X					X
2-286	X			X				X	X			X				
2-287	X			X				X	X				X			
2-288	X			X				X	X					X		
2-289	X			X				X	X						X	
2-290	X			X				X	X							X
2-291	X			X				X		X		X				
2-292	X			X				X		X			X			
2-293	X			X				X		X				X		
2-294	X			X				X		X					X	
2-295	X			X				X		X						X
2-296	X			X				X			X	X				
2-297	X			X				X			X		X			
2-298	X			X				X			X			X		
2-299	X			X				X			X				X	
2-300	X			X				X			X					X
2-301	X				X		X		X			X				
2-302	X				X		X		X				X			
2-303	X				X		X		X					X		
2-304	X				X		X		X						X	
2-305	X				X		X		X							X
2-306	X				X		X			X		X				
2-307	X				X		X			X			X			
2-308	X				X		X			X				X		
2-309	X				X		X			X					X	
2-310	X				X		X			X						X
2-311	X				X		X				X	X				
2-312	X				X		X				X		X			
2-313	X				X		X				X			X		
2-314	X				X		X				X				X	
2-315	X				X		X				X					X
2-316	X				X			X	X			X				
2-317	X				X			X	X				X			
2-318	X				X			X	X					X		

【 0 1 4 8 】

【表 2 - 8】

No	R ¹			R ⁶			W		R ⁷			R ⁹				
				H	Me	X	C	N	H	Me	Et					
2-319	X				X			X	X						X	
2-320	X				X			X	X							X
2-321	X				X			X	X			X				
2-322	X				X			X	X				X			
2-323	X				X			X	X					X		
2-324	X				X			X	X						X	
2-325	X				X			X	X							X
2-326	X				X			X		X		X				
2-327	X				X			X		X			X			
2-328	X				X			X		X				X		
2-329	X				X			X		X					X	
2-330	X				X			X		X						X
2-331	X					X	X		X			X				
2-332	X					X	X		X				X			
2-333	X					X	X		X					X		
2-334	X					X	X		X						X	
2-335	X					X	X		X							X
2-336	X					X	X			X		X				
2-337	X					X	X			X			X			
2-338	X					X	X			X				X		
2-339	X					X	X			X					X	
2-340	X					X	X			X						X
2-341	X					X	X				X	X				
2-342	X					X	X				X		X			
2-343	X					X	X				X			X		
2-344	X					X	X				X				X	
2-345	X					X	X				X					X
2-346	X					X		X	X			X				
2-347	X					X		X	X				X			
2-348	X					X		X	X					X		
2-349	X					X		X	X						X	
2-350	X					X		X	X							X
2-351	X					X		X		X		X				
2-352	X					X		X		X			X			
2-353	X					X		X		X				X		
2-354	X					X		X		X					X	
2-355	X					X		X		X						X
2-356	X					X		X			X	X				
2-357	X					X		X			X		X			
2-358	X					X		X			X			X		
2-359	X					X		X			X				X	
2-360	X					X		X			X					X
2-361		X		X			X		X			X				
2-362		X		X			X		X				X			
2-363		X		X			X		X					X		
2-364		X		X			X		X						X	
2-365		X		X			X		X							X

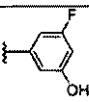
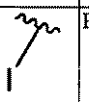
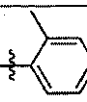
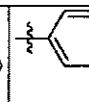
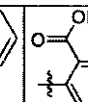
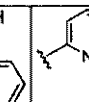
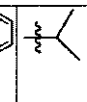
【 0 1 4 9 】

【表 2 - 9】

No	R ¹			R ⁶			W		R ⁷			R ⁸				
				H	Me	X	C	N	H	Me	Et					
2-366	X			X			X		X			X				
2-367	X			X			X		X				X			
2-368	X			X			X		X					X		
2-369	X			X			X		X						X	
2-370	X			X			X		X							X
2-371	X			X			X			X		X				
2-372	X			X			X			X			X			
2-373	X			X			X			X				X		
2-374	X			X			X			X					X	
2-375	X			X			X			X						X
2-376	X			X				X	X			X				
2-377	X			X				X	X				X			
2-378	X			X				X	X					X		
2-379	X			X				X	X						X	
2-380	X			X				X	X							X
2-381	X			X				X		X		X				
2-382	X			X				X		X			X			
2-383	X			X				X		X				X		
2-384	X			X				X		X					X	
2-385	X			X				X		X						X
2-386	X			X				X			X	X				
2-387	X			X				X			X		X			
2-388	X			X				X			X			X		
2-389	X			X				X			X				X	
2-390	X			X				X			X					X
2-391	X				X		X		X			X				
2-392	X				X		X		X				X			
2-393	X				X		X		X					X		
2-394	X				X		X		X						X	
2-395	X				X		X		X							X
2-396	X				X		X			X		X				
2-397	X				X		X			X			X			
2-398	X				X		X			X				X		
2-399	X				X		X			X					X	
2-400	X				X		X			X						X
2-401	X				X		X				X	X				
2-402	X				X		X				X		X			
2-403	X				X		X				X			X		
2-404	X				X		X				X				X	
2-405	X				X		X				X					X
2-406	X				X			X	X			X				
2-407	X				X			X	X				X			
2-408	X				X			X	X					X		
2-409	X				X			X	X						X	
2-410	X				X			X	X							X
2-411	X				X			X		X		X				
2-412	X				X			X		X			X			

【 0 1 5 0 】

【表 2 - 1 0】

No	R ¹			R ⁶			W		R ⁷			R ⁹				
				H	Me	X	C	N	H	Me	Et					
2-413	X			X			X	X	X					X		
2-414	X			X			X	X	X						X	
2-415	X			X			X	X	X							X
2-416	X			X			X	X		X		X				
2-417	X			X			X	X		X			X			
2-418	X			X			X	X		X				X		
2-419	X			X			X	X		X					X	
2-420	X			X			X	X		X						X
2-421	X					X	X		X			X				
2-422	X					X	X		X				X			
2-423	X					X	X		X					X		
2-424	X					X	X		X						X	
2-425	X					X	X		X							X
2-426	X					X	X			X		X				
2-427	X					X	X		X				X			
2-428	X					X	X		X					X		
2-429	X					X	X		X						X	
2-430	X					X	X		X							X
2-431	X					X	X			X		X				
2-432	X					X	X			X			X			
2-433	X					X	X			X				X		
2-434	X					X	X			X					X	
2-435	X					X	X			X						X
2-436	X					X		X	X			X				
2-437	X					X		X	X				X			
2-438	X					X		X	X					X		
2-439	X					X		X	X						X	
2-440	X					X		X	X							X
2-441	X					X		X		X		X				
2-442	X					X		X		X			X			
2-443	X					X		X		X				X		
2-444	X					X		X		X					X	
2-445	X					X		X		X						X
2-446	X					X		X			X	X				
2-447	X					X		X			X		X			
2-448	X					X		X			X			X		
2-449	X					X		X			X				X	
2-450	X					X		X			X					X
2-451		X	X				X		X			X				
2-452		X	X				X		X				X			
2-453		X	X				X		X					X		
2-454		X	X				X		X						X	
2-455		X	X				X		X							X
2-456		X	X				X			X		X				
2-457		X	X				X			X			X			
2-458		X	X				X			X				X		
2-459		X	X				X			X					X	

【 0 1 5 1】

【表 2 - 1 1】

No	R ¹			R ⁶			W		R ⁷			R ⁹				
				H	Me	X	C	N	H	Me	Et					
2-460			X	X			X		X							X
2-461			X	X			X			X		X				
2-462			X	X			X			X			X			
2-463			X	X			X			X				X		
2-464			X	X			X			X					X	
2-465			X	X			X			X						X
2-466			X	X				X	X			X				
2-467			X	X				X	X				X			
2-468			X	X				X	X					X		
2-469			X	X				X	X						X	
2-470			X	X				X	X							X
2-471			X	X				X		X		X				
2-472			X	X				X		X			X			
2-473			X	X				X		X				X		
2-474			X	X				X		X					X	
2-475			X	X				X		X						X
2-476			X	X				X			X	X				
2-477			X	X				X			X		X			
2-478			X	X				X			X			X		
2-479			X	X				X			X				X	
2-480			X	X				X			X					X
2-481			X		X		X		X			X				
2-482			X		X		X		X				X			
2-483			X		X		X		X					X		
2-484			X		X		X		X						X	
2-485			X		X		X		X							X
2-486			X		X		X			X		X				
2-487			X		X		X			X			X			
2-488			X		X		X			X				X		
2-489			X		X		X			X					X	
2-490			X		X		X			X						X
2-491			X		X		X				X	X				
2-492			X		X		X				X		X			
2-493			X		X		X				X			X		
2-494			X		X		X				X				X	
2-495			X		X		X				X					X
2-496			X		X			X	X			X				
2-497			X		X			X	X				X			
2-498			X		X			X	X					X		
2-499			X		X			X	X						X	
2-500			X		X			X	X							X
2-501			X		X			X		X		X				
2-502			X		X			X		X			X			
2-503			X		X			X		X				X		
2-504			X		X			X		X					X	
2-505			X		X			X		X						X
2-506			X		X			X			X	X				

【 0 1 5 2 】

【表 2 - 1 2】

No	R ¹			R ⁶			W		R ⁷			R ⁹				
				H	Me	X	C	N	H	Me	Et					
2-507			X		X			X			X		X			
2-508			X		X			X			X			X		
2-509			X		X			X			X				X	
2-510			X		X			X			X					X
2-511			X			X	X		X			X				
2-512			X			X	X		X				X			
2-513			X			X	X		X					X		
2-514			X			X	X		X						X	
2-515			X			X	X		X							X
2-516			X			X	X			X		X				
2-517			X			X	X			X			X			
2-518			X			X	X			X				X		
2-519			X			X	X			X					X	
2-520			X			X	X			X						X
2-521			X			X	X				X	X				
2-522			X			X	X				X		X			
2-523			X			X	X				X			X		
2-524			X			X	X				X				X	
2-525			X			X	X				X					X
2-526			X			X		X	X			X				
2-527			X			X		X	X				X			
2-528			X			X		X	X					X		
2-529			X			X		X	X						X	
2-530			X			X		X	X							X
2-531			X			X		X		X		X				
2-532			X			X		X		X			X			
2-533			X			X		X		X				X		
2-534			X			X		X		X					X	
2-535			X			X		X		X						X
2-536			X			X		X			X	X				
2-537			X			X		X			X		X			
2-538			X			X		X			X			X		
2-539			X			X		X			X				X	
2-540			X			X		X			X					X

10

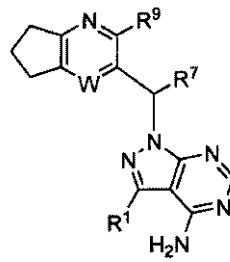
20

30

【 0 1 5 3 】

【表 3 - 1】

表3. 本発明の式III-Aの代表的化合物(式中、Xは、ハロ基(Cl、Br、IまたはF)を表す)。



式 III-A

No	R ¹			W		R ⁷			R ⁹				
				C	N	H	Me	Et					
3-1	X			X		X			X				
3-2	X			X		X				X			
3-3	X			X		X					X		
3-4	X			X		X						X	
3-5	X			X		X							X
3-6	X			X			X		X				
3-7	X			X			X			X			
3-8	X			X			X				X		
3-9	X			X			X					X	
3-10	X			X			X						X
3-11	X			X				X	X				
3-12	X			X				X		X			
3-13	X			X				X			X		
3-14	X			X				X				X	
3-15	X			X				X					X
3-16	X				X	X			X				
3-17	X				X	X				X			
3-18	X				X	X					X		
3-19	X				X	X						X	
3-20	X				X	X							X
3-21	X				X		X		X				
3-22	X				X		X			X			
3-23	X				X		X				X		
3-24	X				X		X					X	
3-25	X				X		X						X
3-26	X				X			X	X				
3-27	X				X			X		X			
3-28	X				X			X			X		
3-29	X				X			X				X	
3-30	X				X			X					X
3-31	X			X		X			X				
3-32	X			X		X				X			
3-33	X			X		X					X		
3-34	X			X		X						X	
3-35	X			X		X							X
3-36	X			X			X		X				
3-37	X			X			X			X			
3-38	X			X			X				X		
3-39	X			X			X					X	
3-40	X			X			X						X
3-41	X			X				X	X				
3-42	X			X				X		X			
3-43	X			X				X			X		
3-44	X			X				X				X	

【表 3 - 2】

No	R ¹			W		R ⁷					R ⁹				
				C	N	H	Me	Et							
3-45	X			X				X							X
3-46	X				X	X			X						
3-47	X				X	X				X					
3-48	X				X	X					X				
3-49	X				X	X						X			
3-50	X				X	X									X
3-51	X				X		X		X						
3-52	X				X		X			X					
3-53	X				X		X				X				
3-54	X				X		X					X			
3-55	X				X		X								X
3-56	X				X			X	X						
3-57	X				X			X		X					
3-58	X				X			X			X				
3-59	X				X			X				X			
3-60	X				X			X							X
3-61	X			X		X			X						
3-62	X			X		X				X					
3-63	X			X		X					X				
3-64	X			X		X						X			
3-65	X			X		X									X
3-66	X			X			X		X						
3-67	X			X			X			X					
3-68	X			X			X				X				
3-69	X			X			X					X			
3-70	X			X			X								X
3-71	X			X				X	X						
3-72	X			X				X		X					
3-73	X			X				X			X				
3-74	X			X				X				X			
3-75	X			X				X							X
3-76	X				X	X			X						
3-77	X				X	X				X					
3-78	X				X	X					X				
3-79	X				X	X						X			
3-80	X				X	X									X
3-81	X				X		X		X						
3-82	X				X		X			X					
3-83	X				X		X				X				
3-84	X				X		X					X			
3-85	X				X		X								X
3-86	X				X			X	X						
3-87	X				X			X		X					
3-88	X				X			X			X				
3-89	X				X			X				X			
3-90	X				X			X							X
3-91		X		X		X			X						

【 0 1 5 5 】

【表 3 - 3】

No	R ¹			W		R ²			R ³				
				C	N	H	Me	Et					
3-92	X			X		X				X			
3-93	X			X		X				X			
3-94	X			X		X					X		
3-95	X			X		X							X
3-96	X			X			X		X				
3-97	X			X			X			X			
3-98	X			X			X			X			
3-99	X			X			X				X		
3-100	X			X			X						X
3-101	X			X				X	X				
3-102	X			X				X		X			
3-103	X			X				X		X			
3-104	X			X				X			X		
3-105	X			X				X					X
3-106	X				X	X			X				
3-107	X				X	X				X			
3-108	X				X	X				X			
3-109	X				X	X					X		
3-110	X				X	X							X
3-111	X				X		X		X				
3-112	X				X		X			X			
3-113	X				X		X			X			
3-114	X				X		X				X		
3-115	X				X		X						X
3-116	X				X			X	X				
3-117	X				X			X		X			
3-118	X				X			X		X			
3-119	X				X			X			X		
3-120	X				X			X					X
3-121	X			X		X			X				
3-122	X			X		X				X			
3-123	X			X		X				X			
3-124	X			X		X					X		
3-125	X			X		X							X
3-126	X			X			X		X				
3-127	X			X			X			X			
3-128	X			X			X			X			
3-129	X			X			X				X		
3-130	X			X			X						X
3-131	X			X				X	X				
3-132	X			X				X		X			
3-133	X			X				X		X			
3-134	X			X				X			X		
3-135	X			X				X					X
3-136	X				X	X			X				
3-137	X				X	X				X			
3-138	X				X	X				X			

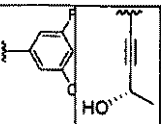
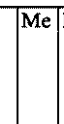
【 0 1 5 6 】

【表 3 - 4】

No	R ¹	W	R ²	R ³
3-139	X	X	X	X
3-140	X	X	X	X
3-141	X	X	X	X
3-142	X	X	X	X
3-143	X	X	X	X
3-144	X	X	X	X
3-145	X	X	X	X
3-146	X	X	X	X
3-147	X	X	X	X
3-148	X	X	X	X
3-149	X	X	X	X
3-150	X	X	X	X
3-151	X	X	X	X
3-152	X	X	X	X
3-153	X	X	X	X
3-154	X	X	X	X
3-155	X	X	X	X
3-156	X	X	X	X
3-157	X	X	X	X
3-158	X	X	X	X
3-159	X	X	X	X
3-160	X	X	X	X
3-161	X	X	X	X
3-162	X	X	X	X
3-163	X	X	X	X
3-164	X	X	X	X
3-165	X	X	X	X
3-166	X	X	X	X
3-167	X	X	X	X
3-168	X	X	X	X
3-169	X	X	X	X
3-170	X	X	X	X
3-171	X	X	X	X
3-172	X	X	X	X
3-173	X	X	X	X
3-174	X	X	X	X
3-175	X	X	X	X
3-176	X	X	X	X
3-177	X	X	X	X
3-178	X	X	X	X
3-179	X	X	X	X
3-180	X	X	X	X
3-181	X	X	X	X
3-182	X	X	X	X
3-183	X	X	X	X
3-184	X	X	X	X
3-185	X	X	X	X

【 0 1 5 7 】

【表 3 - 5】

No	R ¹	W	R ²	R ³
				
3-186		X	X	X
3-187		X	X	X
3-188		X	X	X
3-189		X	X	X
3-190		X	X	X
3-191		X	X	X
3-192		X	X	X
3-193		X	X	X
3-194		X	X	X
3-195		X	X	X
3-196		X	X	X
3-197		X	X	X
3-198		X	X	X
3-199		X	X	X
3-200		X	X	X
3-201		X	X	X
3-202		X	X	X
3-203		X	X	X
3-204		X	X	X
3-205		X	X	X
3-206		X	X	X
3-207		X	X	X
3-208		X	X	X
3-209		X	X	X
3-210		X	X	X
3-211		X	X	X
3-212		X	X	X
3-213		X	X	X
3-214		X	X	X
3-215		X	X	X
3-216		X	X	X
3-217		X	X	X
3-218		X	X	X
3-219		X	X	X
3-220		X	X	X
3-221		X	X	X
3-222		X	X	X
3-223		X	X	X
3-224		X	X	X
3-225		X	X	X
3-226		X	X	X
3-227		X	X	X
3-228		X	X	X
3-229		X	X	X
3-230		X	X	X
3-231		X	X	X
3-232		X	X	X

【 0 1 5 8 】

【表 3 - 6】

No	R ¹			W		R ⁷			R ⁹				
				C	N	H	Me	Et					
3-233			X		X		X			X			
3-234			X		X		X				X		
3-235			X		X		X					X	
3-236			X		X			X	X				
3-237			X		X			X		X			
3-238			X		X			X		X			
3-239			X		X			X			X		
3-240			X		X			X				X	
3-241			X	X		X			X				
3-242			X	X		X				X			
3-243			X	X		X				X			
3-244			X	X		X					X		
3-245			X	X		X						X	
3-246			X	X			X		X				
3-247			X	X			X			X			
3-248			X	X			X			X			
3-249			X	X			X				X		
3-250			X	X			X					X	
3-251			X	X				X	X				
3-252			X	X				X		X			
3-253			X	X				X		X			
3-254			X	X				X			X		
3-255			X	X				X				X	
3-256			X		X	X			X				
3-257			X		X	X				X			
3-258			X		X	X				X			
3-259			X		X	X					X		
3-260			X		X	X						X	
3-261			X		X		X		X				
3-262			X		X		X			X			
3-263			X		X		X			X			
3-264			X		X		X				X		
3-265			X		X		X					X	
3-266			X		X			X	X				
3-267			X		X			X		X			
3-268			X		X			X		X			
3-269			X		X			X			X		
3-270			X		X			X				X	

No	R ¹			W		R ⁷			R ⁹				
				C	N	H	Me	Et					
3-271	X			X		X			X				
3-272	X			X		X				X			

【 0 1 5 9 】

【表 3 - 7】

No	R ¹			W		R ²			R ³				
				C	N	H	Me	Et					
3-273	X			X		X					X		
3-274	X			X		X						X	
3-275	X			X		X							X
3-276	X			X			X		X				
3-277	X			X			X			X			
3-278	X			X			X				X		
3-279	X			X			X					X	
3-280	X			X			X						X
3-281	X			X				X	X				
3-282	X			X				X		X			
3-283	X			X				X			X		
3-284	X			X				X				X	
3-285	X			X				X					X
3-286	X				X	X			X				
3-287	X				X	X				X			
3-288	X				X	X					X		
3-289	X				X	X						X	
3-290	X				X	X							X
3-291	X				X		X		X				
3-292	X				X		X			X			
3-293	X				X		X				X		
3-294	X				X		X					X	
3-295	X				X		X						X
3-296	X				X			X	X				
3-297	X				X			X		X			
3-298	X				X			X			X		
3-299	X				X			X				X	
3-300	X				X			X					X
3-301	X			X		X			X				
3-302	X			X		X				X			
3-303	X			X		X					X		
3-304	X			X		X						X	
3-305	X			X		X							X
3-306	X			X			X		X				
3-307	X			X			X			X			
3-308	X			X			X				X		
3-309	X			X			X					X	
3-310	X			X			X						X
3-311	X			X				X	X				
3-312	X			X				X		X			
3-313	X			X				X			X		
3-314	X			X				X				X	
3-315	X			X				X					X
3-316	X				X	X			X				
3-317	X				X	X				X			
3-318	X				X	X					X		
3-319	X				X	X						X	

【 0 1 6 0 】

【表 3 - 8】

No	R ¹			W		R'			R ²				
				C	N	H	Me	Et					
3-320	X				X	X							X
3-321	X				X		X		X				
3-322	X				X		X			X			
3-323	X				X		X				X		
3-324	X				X		X					X	
3-325	X				X		X						X
3-326	X				X			X	X				
3-327	X				X			X		X			
3-328	X				X			X			X		
3-329	X				X			X				X	
3-330	X				X			X					X
3-331	X			X		X			X				
3-332	X			X		X				X			
3-333	X			X		X					X		
3-334	X			X		X						X	
3-335	X			X		X							X
3-336	X			X			X		X				
3-337	X			X			X			X			
3-338	X			X			X				X		
3-339	X			X			X					X	
3-340	X			X			X						X
3-341	X			X				X	X				
3-342	X			X				X		X			
3-343	X			X				X			X		
3-344	X			X				X				X	
3-345	X			X				X					X
3-346	X				X	X			X				
3-347	X				X	X				X			
3-348	X				X	X					X		
3-349	X				X	X						X	
3-350	X				X	X							X
3-351	X				X		X		X				
3-352	X				X		X			X			
3-353	X				X		X				X		
3-354	X				X		X					X	
3-355	X				X		X						X
3-356	X				X			X	X				
3-357	X				X			X		X			
3-358	X				X			X			X		
3-359	X				X			X				X	
3-360	X				X			X					X
3-361		X		X		X			X				
3-362		X		X		X				X			
3-363		X		X		X					X		
3-364		X		X		X						X	
3-365		X		X		X							X
3-366		X		X			X		X				

10

20

30

40

【 0 1 6 1】

【表 3 - 9】

No	R ¹			W		R ²			R ³				
				C	N	H	Me	Et					
3-367	X			X			X			X			
3-368	X			X			X				X		
3-369	X			X			X					X	
3-370	X			X			X						X
3-371	X			X				X	X				
3-372	X			X				X		X			
3-373	X			X				X			X		
3-374	X			X				X				X	
3-375	X			X				X					X
3-376	X				X	X			X				
3-377	X				X	X				X			
3-378	X				X	X					X		
3-379	X				X	X						X	
3-380	X				X	X							X
3-381	X				X		X		X				
3-382	X				X		X			X			
3-383	X				X		X				X		
3-384	X				X		X					X	
3-385	X				X		X						X
3-386	X				X			X	X				
3-387	X				X			X		X			
3-388	X				X			X			X		
3-389	X				X			X				X	
3-390	X				X			X					X
3-391	X			X		X			X				
3-392	X			X		X				X			
3-393	X			X		X					X		
3-394	X			X		X						X	
3-395	X			X		X							X
3-396	X			X			X		X				
3-397	X			X			X			X			
3-398	X			X			X				X		
3-399	X			X			X					X	
3-400	X			X			X						X
3-401	X			X				X	X				
3-402	X			X				X		X			
3-403	X			X				X			X		
3-404	X			X				X				X	
3-405	X			X				X					X
3-406	X				X	X			X				
3-407	X				X	X				X			
3-408	X				X	X					X		
3-409	X				X	X						X	
3-410	X				X	X							X
3-411	X				X		X		X				
3-412	X				X		X			X			
3-413	X				X		X				X		

10

20

30

40

【 0 1 6 2 】

【表 3 - 1 0】

No	R ¹			W		R ²			R ³				
				C	N	H	Me	Et					
3-414	X			X			X					X	
3-415	X			X			X						X
3-416	X			X				X	X				
3-417	X			X				X		X			
3-418	X			X				X			X		
3-419	X			X				X				X	
3-420	X			X				X					X
3-421	X			X		X			X				
3-422	X			X		X				X			
3-423	X			X		X					X		
3-424	X			X		X						X	
3-425	X			X		X							X
3-426	X			X			X		X				
3-427	X			X			X			X			
3-428	X			X			X				X		
3-429	X			X			X					X	
3-430	X			X			X						X
3-431	X			X				X	X				
3-432	X			X				X		X			
3-433	X			X				X			X		
3-434	X			X				X				X	
3-435	X			X				X					X
3-436	X				X	X			X				
3-437	X				X	X				X			
3-438	X				X	X					X		
3-439	X				X	X						X	
3-440	X				X	X							X
3-441	X				X		X		X				
3-442	X				X		X			X			
3-443	X				X		X				X		
3-444	X				X		X					X	
3-445	X				X		X						X
3-446	X				X			X	X				
3-447	X				X			X		X			
3-448	X				X			X			X		
3-449	X				X			X				X	
3-450	X				X			X					X
3-451		X	X		X	X			X				
3-452		X	X		X	X				X			
3-453		X	X		X	X					X		
3-454		X	X		X	X						X	
3-455		X	X		X	X							X
3-456		X	X			X			X				
3-457		X	X			X				X			
3-458		X	X			X					X		
3-459		X	X			X						X	
3-460		X	X			X							X

【 0 1 6 3 】

【表 3 - 1 1】

No	R ¹	W	R ²	R ³
3-461		X	X	X
3-462		X	X	X
3-463		X	X	X
3-464		X	X	X
3-465		X	X	X
3-466		X	X	X
3-467		X	X	X
3-468		X	X	X
3-469		X	X	X
3-470		X	X	X
3-471		X	X	X
3-472		X	X	X
3-473		X	X	X
3-474		X	X	X
3-475		X	X	X
3-476		X	X	X
3-477		X	X	X
3-478		X	X	X
3-479		X	X	X
3-480		X	X	X
3-481		X	X	X
3-482		X	X	X
3-483		X	X	X
3-484		X	X	X
3-485		X	X	X
3-486		X	X	X
3-487		X	X	X
3-488		X	X	X
3-489		X	X	X
3-490		X	X	X
3-491		X	X	X
3-492		X	X	X
3-493		X	X	X
3-494		X	X	X
3-495		X	X	X
3-496		X	X	X
3-497		X	X	X
3-498		X	X	X
3-499		X	X	X
3-500		X	X	X
3-501		X	X	X
3-502		X	X	X
3-503		X	X	X
3-504		X	X	X
3-505		X	X	X
3-506		X	X	X
3-507		X	X	X

【 0 1 6 4 】

【表 3 - 1 2】

No	R ¹			W		R ²			R ³				
				C	N	H	Me	Et					
3-508			X		X			X			X		
3-509			X		X			X				X	
3-510			X		X			X					X
3-511			X	X		X			X				
3-512			X	X		X				X			
3-513			X	X		X					X		
3-514			X	X		X						X	
3-515			X	X		X							X
3-516			X	X			X		X				
3-517			X	X			X			X			
3-518			X	X			X				X		
3-519			X	X			X					X	
3-520			X	X			X						X
3-521			X	X				X	X				
3-522			X	X				X		X			
3-523			X	X				X			X		
3-524			X	X				X				X	
3-525			X	X				X					X
3-526			X		X	X			X				
3-527			X		X	X				X			
3-528			X		X	X					X		
3-529			X		X	X						X	
3-530			X		X	X							X
3-531			X		X		X		X				
3-532			X		X		X			X			
3-533			X		X		X				X		
3-534			X		X		X					X	
3-535			X		X		X						X
3-536			X		X			X	X				
3-537			X		X			X		X			
3-538			X		X			X			X		
3-539			X		X			X				X	
3-540			X		X			X					X

【 0 1 6 5 】

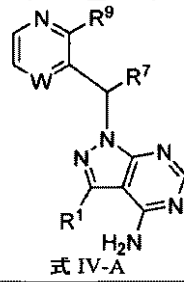
10

20

30

【表 4 - 1】

表4. 本発明の式IV-Aの代表的化合物(Xは、ハロ基(Cl、Br、IまたはF)を表す)。



No	R ¹			W		R ⁷			R ⁹				
				C	N	H	Me	Et					
4-1	X			X		X			X				
4-2	X			X		X				X			
4-3	X			X		X					X		
4-4	X			X		X						X	
4-5	X			X		X							X
4-6	X			X			X		X				
4-7	X			X			X			X			
4-8	X			X			X				X		
4-9	X			X			X					X	
4-10	X			X			X						X
4-11	X			X				X	X				
4-12	X			X				X		X			
4-13	X			X				X			X		
4-14	X			X				X				X	
4-15	X			X				X					X
4-16	X				X	X			X				
4-17	X				X	X				X			
4-18	X				X	X					X		
4-19	X				X	X						X	
4-20	X				X	X							X
4-21	X				X		X		X				
4-22	X				X		X			X			
4-23	X				X		X				X		
4-24	X				X		X					X	
4-25	X				X		X						X
4-26	X				X			X	X				
4-27	X				X			X		X			
4-28	X				X			X			X		
4-29	X				X			X				X	
4-30	X				X			X					X
4-31	X			X		X			X				
4-32	X			X		X				X			
4-33	X			X		X					X		
4-34	X			X		X						X	
4-35	X			X		X							X
4-36	X			X			X		X				
4-37	X			X			X			X			
4-38	X			X			X				X		
4-39	X			X			X					X	
4-40	X			X			X						X
4-41	X			X				X	X				
4-42	X			X				X		X			
4-43	X			X				X			X		
4-44	X			X				X				X	
4-45	X			X				X					X
4-46	X				X	X			X				

【表 4 - 2】

No	R ¹			W		R ⁷				R ⁹				
				C	N	H	Me	Et						
4-47	X				X	X				X				
4-48	X				X	X					X			
4-49	X				X	X						X		
4-50	X				X	X							X	
4-51	X				X		X		X					
4-52	X				X		X			X				
4-53	X				X		X				X			
4-54	X				X		X					X		
4-55	X				X		X						X	
4-56	X				X			X	X					
4-57	X				X			X		X				
4-58	X				X			X			X			
4-59	X				X			X				X		
4-60	X				X			X					X	
4-61	X			X		X			X					
4-62	X			X		X				X				
4-63	X			X		X					X			
4-64	X			X		X						X		
4-65	X			X		X							X	
4-66	X			X			X		X					
4-67	X			X			X			X				
4-68	X			X			X				X			
4-69	X			X			X					X		
4-70	X			X			X						X	
4-71	X			X				X	X					
4-72	X			X				X		X				
4-73	X			X				X			X			
4-74	X			X				X				X		
4-75	X			X				X					X	
4-76	X				X	X			X					
4-77	X				X	X				X				
4-78	X				X	X					X			
4-79	X				X	X						X		
4-80	X				X	X							X	
4-81	X				X		X		X					
4-82	X				X		X			X				
4-83	X				X		X				X			
4-84	X				X		X					X		
4-85	X				X		X						X	
4-86	X				X			X	X					
4-87	X				X			X		X				
4-88	X				X			X			X			
4-89	X				X			X				X		
4-90	X				X			X					X	
4-91		X		X		X			X					
4-92		X		X		X				X				
4-93		X		X		X					X			

【 0 1 6 7 】

【表 4 - 3】

No	R ¹			W		R ⁷			R ⁹				
				C	N	H	Me	Et					
4-94	X			X		X						X	
4-95	X			X		X							X
4-96	X			X			X		X				
4-97	X			X			X			X			
4-98	X			X			X				X		
4-99	X			X			X					X	
4-100	X			X			X						X
4-101	X			X				X	X				
4-102	X			X				X		X			
4-103	X			X				X			X		
4-104	X			X				X				X	
4-105	X			X				X					X
4-106	X				X	X			X				
4-107	X				X	X				X			
4-108	X				X	X					X		
4-109	X				X	X						X	
4-110	X				X	X							X
4-111	X				X		X		X				
4-112	X				X		X			X			
4-113	X				X		X				X		
4-114	X				X		X					X	
4-115	X				X		X						X
4-116	X				X			X	X				
4-117	X				X			X		X			
4-118	X				X			X			X		
4-119	X				X			X				X	
4-120	X				X			X					X
4-121	X			X		X			X				
4-122	X			X		X				X			
4-123	X			X		X					X		
4-124	X			X		X						X	
4-125	X			X		X							X
4-126	X			X			X		X				
4-127	X			X			X			X			
4-128	X			X			X				X		
4-129	X			X			X					X	
4-130	X			X			X						X
4-131	X			X				X	X				
4-132	X			X				X		X			
4-133	X			X				X			X		
4-134	X			X				X				X	
4-135	X			X				X					X
4-136	X				X	X			X				
4-137	X				X	X				X			
4-138	X				X	X					X		
4-139	X				X	X						X	
4-140	X				X	X							X

【 0 1 6 8 】

【表 4 - 4】

No	R ¹			W		R ²			R ³				
				C	N	H	Me	Et					
4-141	X				X		X		X				
4-142	X				X		X			X			
4-143	X				X		X				X		
4-144	X				X		X					X	
4-145	X				X		X						X
4-146	X				X			X	X				
4-147	X				X			X		X			
4-148	X				X			X			X		
4-149	X				X			X				X	
4-150	X				X			X					X
4-151	X			X		X			X				
4-152	X			X		X				X			
4-153	X			X		X					X		
4-154	X			X		X						X	
4-155	X			X		X							X
4-156	X			X			X		X				
4-157	X			X			X			X			
4-158	X			X			X				X		
4-159	X			X			X					X	
4-160	X			X			X						X
4-161	X			X				X	X				
4-162	X			X				X		X			
4-163	X			X				X			X		
4-164	X			X				X				X	
4-165	X			X				X					X
4-166	X				X	X			X				
4-167	X				X	X				X			
4-168	X				X	X					X		
4-169	X				X	X						X	
4-170	X				X	X							X
4-171	X				X		X		X				
4-172	X				X		X			X			
4-173	X				X		X				X		
4-174	X				X		X					X	
4-175	X				X		X						X
4-176	X				X			X	X				
4-177	X				X			X		X			
4-178	X				X			X			X		
4-179	X				X			X				X	
4-180	X				X			X					X
4-181		X		X		X			X				
4-182		X		X		X				X			
4-183		X		X		X					X		
4-184		X		X		X						X	
4-185		X		X		X							X
4-186		X		X			X		X				
4-187		X		X			X			X			

【 0 1 6 9 】

【表 4 - 5】

No	R ¹			W		R ⁷			R ⁹				
				C	N	H	Me	Et					
4-188			X	X			X				X		
4-189			X	X			X					X	
4-190			X	X			X						X
4-191			X	X				X	X				
4-192			X	X				X		X			
4-193			X	X				X			X		
4-194			X	X				X				X	
4-195			X	X				X					X
4-196			X		X	X			X				
4-197			X		X	X				X			
4-198			X		X	X					X		
4-199			X		X	X						X	
4-200			X		X	X							X
4-201			X		X		X		X				
4-202			X		X		X			X			
4-203			X		X		X				X		
4-204			X		X		X					X	
4-205			X		X		X						X
4-206			X		X			X	X				
4-207			X		X			X		X			
4-208			X		X			X			X		
4-209			X		X			X				X	
4-210			X		X			X					X
4-211			X	X		X			X				
4-212			X	X		X				X			
4-213			X	X		X					X		
4-214			X	X		X						X	
4-215			X	X		X							X
4-216			X	X			X		X				
4-217			X	X			X			X			
4-218			X	X			X				X		
4-219			X	X			X					X	
4-220			X	X			X						X
4-221			X	X				X	X				
4-222			X	X				X		X			
4-223			X	X				X			X		
4-224			X	X				X				X	
4-225			X	X				X					X
4-226			X		X	X			X				
4-227			X		X	X				X			
4-228			X		X	X					X		
4-229			X		X	X						X	
4-230			X		X	X							X
4-231			X		X		X		X				
4-232			X		X		X			X			
4-233			X		X		X				X		
4-234			X		X		X					X	

10

20

30

40

【表 4 - 6】

No	R ¹			W		R ⁷			R ⁹				
				C	N	H	Me	Et					
4-235			X		X		X						X
4-236			X		X			X	X				
4-237			X		X			X		X			
4-238			X		X			X			X		
4-239			X		X			X				X	
4-240			X		X			X					X
4-241			X	X		X			X				
4-242			X	X		X				X			
4-243			X	X		X				X			
4-244			X	X		X					X		
4-245			X	X		X							X
4-246			X	X			X		X				
4-247			X	X			X			X			
4-248			X	X			X			X			
4-249			X	X			X				X		
4-250			X	X			X						X
4-251			X	X				X	X				
4-252			X	X				X		X			
4-253			X	X				X		X			
4-254			X	X				X			X		
4-255			X	X				X					X
4-256			X		X	X			X				
4-257			X		X	X				X			
4-258			X		X	X				X			
4-259			X		X	X					X		
4-260			X		X	X							X
4-261			X		X		X		X				
4-262			X		X		X			X			
4-263			X		X		X			X			
4-264			X		X		X				X		
4-265			X		X		X						X
4-266			X		X			X	X				
4-267			X		X			X		X			
4-268			X		X			X		X			
4-269			X		X			X			X		
4-270			X		X			X					X

No	R ¹			W		R ⁷			R ⁹				
				C	N	H	Me	Et					
4-271	X			X		X			X				
4-272	X			X		X				X			
4-273	X			X		X					X		

【 0 1 7 1 】

【表 4 - 7】

No	R ¹			W		R ²			R ³				
				C	N	H	Me	Et					
4-274	X			X		X						X	
4-275	X			X		X							X
4-276	X			X			X		X				
4-277	X			X			X			X			
4-278	X			X			X				X		
4-279	X			X			X					X	
4-280	X			X			X						X
4-281	X			X				X	X				
4-282	X			X				X		X			
4-283	X			X				X			X		
4-284	X			X				X				X	
4-285	X			X				X					X
4-286	X				X	X			X				
4-287	X				X	X				X			
4-288	X				X	X					X		
4-289	X				X	X						X	
4-290	X				X	X							X
4-291	X				X		X		X				
4-292	X				X		X			X			
4-293	X				X		X				X		
4-294	X				X		X					X	
4-295	X				X		X						X
4-296	X				X			X	X				
4-297	X				X			X		X			
4-298	X				X			X			X		
4-299	X				X			X				X	
4-300	X				X			X					X
4-301	X			X		X			X				
4-302	X			X		X				X			
4-303	X			X		X					X		
4-304	X			X		X						X	
4-305	X			X		X							X
4-306	X			X			X		X				
4-307	X			X			X			X			
4-308	X			X			X				X		
4-309	X			X			X					X	
4-310	X			X			X						X
4-311	X			X				X	X				
4-312	X			X				X		X			
4-313	X			X				X			X		
4-314	X			X				X				X	
4-315	X			X				X					X
4-316	X				X	X			X				
4-317	X				X	X				X			
4-318	X				X	X					X		
4-319	X				X	X						X	

【 0 1 7 2 】

【表 4 - 8】

No	R ¹			W		R ²			R ³				
				C	N	H	Me	Et					
4-320	X				X	X							X
4-321	X				X		X		X				
4-322	X				X		X			X			
4-323	X				X		X				X		
4-324	X				X		X					X	
4-325	X				X		X						X
4-326	X				X			X	X				
4-327	X				X			X		X			
4-328	X				X			X			X		
4-329	X				X			X				X	
4-330	X				X			X					X
4-331	X			X		X			X				
4-332	X			X		X				X			
4-333	X			X		X					X		
4-334	X			X		X						X	
4-335	X			X		X							X
4-336	X			X			X		X				
4-337	X			X			X			X			
4-338	X			X			X				X		
4-339	X			X			X					X	
4-340	X			X				X					X
4-341	X			X				X	X				
4-342	X			X				X		X			
4-343	X			X				X			X		
4-344	X			X				X				X	
4-345	X			X				X					X
4-346	X				X	X			X				
4-347	X				X	X				X			
4-348	X				X	X					X		
4-349	X				X	X						X	
4-350	X				X	X							X
4-351	X				X		X		X				
4-352	X				X		X			X			
4-353	X				X		X				X		
4-354	X				X		X					X	
4-355	X				X		X						X
4-356	X				X			X	X				
4-357	X				X			X		X			
4-358	X				X			X			X		
4-359	X				X			X				X	
4-360	X				X			X					X
4-361		X		X		X			X				
4-362		X		X		X				X			
4-363		X		X		X					X		
4-364		X		X		X						X	
4-365		X		X		X							X

【 0 1 7 3 】

【表 4 - 9】

No	R ¹			W		R ²					R ³				
				C	N	H	Me	Et							
4-366	X			X			X		X						
4-367	X			X			X			X					
4-368	X			X			X				X				
4-369	X			X			X					X			
4-370	X			X			X							X	
4-371	X			X				X	X						
4-372	X			X				X		X					
4-373	X			X				X			X				
4-374	X			X				X				X			
4-375	X			X				X						X	
4-376	X				X	X			X						
4-377	X				X	X				X					
4-378	X				X	X					X				
4-379	X				X	X						X			
4-380	X				X	X								X	
4-381	X				X		X		X						
4-382	X				X		X			X					
4-383	X				X		X				X				
4-384	X				X		X					X			
4-385	X				X		X							X	
4-386	X				X			X	X						
4-387	X				X			X		X					
4-388	X				X			X			X				
4-389	X				X			X				X			
4-390	X				X			X						X	
4-391	X			X		X			X						
4-392	X			X		X				X					
4-393	X			X		X					X				
4-394	X			X		X						X			
4-395	X			X		X								X	
4-396	X			X			X		X						
4-397	X			X			X			X					
4-398	X			X			X				X				
4-399	X			X			X					X			
4-400	X			X			X							X	
4-401	X			X				X	X						
4-402	X			X				X		X					
4-403	X			X				X			X				
4-404	X			X				X				X			
4-405	X			X				X						X	
4-406	X				X	X			X						
4-407	X				X	X				X					
4-408	X				X	X					X				
4-409	X				X	X						X			
4-410	X				X	X								X	
4-411	X				X		X		X						

【 0 1 7 4 】

【表 4 - 1 0】

No	R ¹			W		R ²					R ³				
				C	N	H	Me	Et							
4-412	X				X		X			X					
4-413	X				X		X				X				
4-414	X				X		X					X			
4-415	X				X		X						X		
4-416	X				X			X	X						X
4-417	X				X			X		X					
4-418	X				X			X			X				
4-419	X				X			X				X			
4-420	X				X			X							X
4-421	X			X		X			X						
4-422	X			X		X				X					
4-423	X			X		X					X				
4-424	X			X		X						X			
4-425	X			X		X									X
4-426	X			X			X		X						
4-427	X			X			X			X					
4-428	X			X			X				X				
4-429	X			X			X					X			
4-430	X			X			X								X
4-431	X			X				X	X						
4-432	X			X				X		X					
4-433	X			X				X			X				
4-434	X			X				X				X			
4-435	X			X				X							X
4-436	X				X	X			X						
4-437	X				X	X				X					
4-438	X				X	X					X				
4-439	X				X	X						X			
4-440	X				X	X									X
4-441	X				X		X		X						
4-442	X				X		X			X					
4-443	X				X		X				X				
4-444	X				X		X					X			
4-445	X				X		X								X
4-446	X				X			X	X						
4-447	X				X			X		X					
4-448	X				X			X			X				
4-449	X				X			X				X			
4-450	X				X			X							X
4-451		X	X			X			X						
4-452		X	X			X				X					
4-453		X	X			X					X				
4-454		X	X			X						X			
4-455		X	X			X									X
4-456		X	X				X		X						
4-457		X	X				X			X					

【 0 1 7 5】

【表 4 - 1 1】

No	R ¹			W		R ²			R ³				
				C	N	H	Me	Et					
4-458			X	X			X				X		
4-459			X	X			X					X	
4-460			X	X			X						X
4-461			X	X				X	X				
4-462			X	X				X		X			
4-463			X	X				X			X		
4-464			X	X				X				X	
4-465			X	X				X					X
4-466			X		X	X			X				
4-467			X		X	X				X			
4-468			X		X	X					X		
4-469			X		X	X						X	
4-470			X		X	X							X
4-471			X		X		X		X				
4-472			X		X		X			X			
4-473			X		X		X				X		
4-474			X		X		X					X	
4-475			X		X		X						X
4-476			X		X			X	X				
4-477			X		X			X		X			
4-478			X		X			X			X		
4-479			X		X			X				X	
4-480			X		X			X					X
4-481			X	X		X			X				
4-482			X	X		X				X			
4-483			X	X		X					X		
4-484			X	X		X						X	
4-485			X	X		X							X
4-486			X	X			X		X				
4-487			X	X			X			X			
4-488			X	X			X				X		
4-489			X	X			X					X	
4-490			X	X			X						X
4-491			X	X				X	X				
4-492			X	X				X		X			
4-493			X	X				X			X		
4-494			X	X				X				X	
4-495			X	X				X					X
4-496			X		X	X			X				
4-497			X		X	X				X			
4-498			X		X	X					X		
4-499			X		X	X						X	
4-500			X		X	X							X
4-501			X		X		X		X				
4-502			X		X		X			X			
4-503			X		X		X				X		

10

20

30

40

【表 4 - 1 2】

No	R ¹			W		R ²			R ³				
				C	N	H	Me	Et					
4-504			X		X		X					X	
4-505			X		X		X						X
4-506			X		X			X	X				
4-507			X		X			X		X			
4-508			X		X			X			X		
4-509			X		X			X				X	
4-510			X		X			X					X
4-511			X	X		X			X				
4-512			X	X		X				X			
4-513			X	X		X					X		
4-514			X	X		X						X	
4-515			X	X		X							X
4-516			X	X			X		X				
4-517			X	X			X			X			
4-518			X	X			X				X		
4-519			X	X			X					X	
4-520			X	X			X						X
4-521			X	X				X	X				
4-522			X	X				X		X			
4-523			X	X				X			X		
4-524			X	X				X				X	
4-525			X	X				X					X
4-526			X		X	X			X				
4-527			X		X	X				X			
4-528			X		X	X					X		
4-529			X		X	X						X	
4-530			X		X	X							X
4-531			X		X		X		X				
4-532			X		X		X			X			
4-533			X		X		X				X		
4-534			X		X		X					X	
4-535			X		X		X						X
4-536			X		X			X	X				
4-537			X		X			X		X			
4-538			X		X			X			X		
4-539			X		X			X				X	
4-540			X		X			X					X

【 0 1 7 7 】

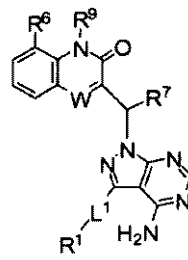
10

20

30

【表 5 - 1】

表5. 本発明の式V-AIの代表的な化合物(Xは、ハロ基(Cl、Br、またはF)を表す)。

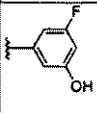
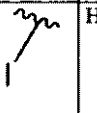


式 V-AI

No	R ¹			R ⁶			W		R ⁷			R ⁹			
				H	Me	X	C	N	H	Me	Et	H	Me	Et	i-Pr
5-1	X			X			X		X			X			
5-2	X			X			X		X				X		
5-3	X			X			X		X					X	
5-4	X			X			X		X						X
5-5	X			X			X		X						
5-6	X			X			X			X		X			
5-7	X			X			X			X			X		
5-8	X			X			X			X				X	
5-9	X			X			X			X					X
5-10	X			X			X			X					
5-11	X			X			X				X	X			
5-12	X			X			X				X		X		
5-13	X			X			X				X			X	
5-14	X			X			X				X				X
5-15	X			X			X				X				
5-16	X			X				X	X			X			
5-17	X			X				X	X				X		
5-18	X			X				X	X					X	
5-19	X			X				X	X						X
5-20	X			X				X	X						
5-21	X			X				X		X		X			
5-22	X			X				X		X			X		
5-23	X			X				X		X				X	
5-24	X			X				X		X					X
5-25	X			X				X		X					
5-26	X			X				X			X	X			
5-27	X			X				X			X		X		
5-28	X			X				X			X			X	
5-29	X			X				X			X				X
5-30	X			X				X			X				
5-31	X				X		X		X			X			
5-32	X				X		X		X				X		
5-33	X				X		X		X					X	
5-34	X				X		X		X						X
5-35	X				X		X		X						
5-36	X				X		X			X		X			

【 0 1 7 8 】

【表 5 - 2】

No	R ¹			R ⁶			W		R ⁷			R ⁸			
				H	Me	X	C	N	H	Me	Et	H	Me	Et	i-Pr
5-37	X				X	X			X				X		
5-38	X				X	X			X					X	
5-39	X				X	X			X						X
5-40	X				X	X			X						
5-41	X				X	X				X	X				
5-42	X				X	X				X		X			
5-43	X				X	X				X				X	
5-44	X				X	X				X					X
5-45	X				X	X				X					
5-46	X				X		X	X				X			
5-47	X				X		X	X					X		
5-48	X				X		X	X						X	
5-49	X				X		X	X							X
5-50	X				X		X	X							
5-51	X				X		X		X		X				
5-52	X				X		X		X			X			
5-53	X				X		X		X					X	
5-54	X				X		X		X						X
5-55	X				X		X		X						
5-56	X				X		X			X	X				
5-57	X				X		X			X		X			
5-58	X				X		X			X				X	
5-59	X				X		X			X					X
5-60	X				X		X			X					
5-61	X					X	X		X			X			
5-62	X					X	X		X				X		
5-63	X					X	X		X					X	
5-64	X					X	X		X						X
5-65	X					X	X		X						
5-66	X					X	X			X		X			
5-67	X					X	X			X			X		
5-68	X					X	X			X				X	
5-69	X					X	X			X					X
5-70	X					X	X			X					
5-71	X					X	X				X	X			
5-72	X					X	X				X		X		
5-73	X					X	X				X			X	
5-74	X					X	X				X				X
5-75	X					X	X				X				
5-76	X					X		X	X			X			
5-77	X					X		X	X				X		
5-78	X					X		X	X					X	
5-79	X					X		X	X						X
5-80	X					X		X	X						
5-81	X					X		X		X		X			
5-82	X					X		X		X			X		
5-83	X					X		X		X				X	

【 0 1 7 9 】

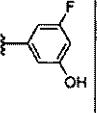
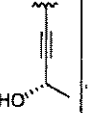
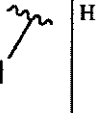
10

20

30

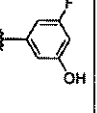
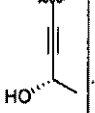
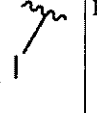
40

【表 5 - 3】

No	R ¹			R ⁶			W		R ⁷			R ⁹			
				H	Me	X	C	N	H	Me	Et	H	Me	Et	i-Pr
5-84	X					X	X		X						X
5-85	X					X	X		X						
5-86	X					X	X			X	X				
5-87	X					X	X			X		X			
5-88	X					X	X			X			X		
5-89	X					X	X			X					X
5-90	X					X	X			X					
5-91		X		X			X	X				X			
5-92		X		X			X	X					X		
5-93		X		X			X	X						X	
5-94		X		X			X	X							X
5-95		X		X			X	X							
5-96		X		X			X		X		X				
5-97		X		X			X		X			X			
5-98		X		X			X		X				X		
5-99		X		X			X		X						X
5-100		X		X			X		X						
5-101		X		X			X			X	X				
5-102		X		X			X			X		X			
5-103		X		X			X			X			X		
5-104		X		X			X			X					X
5-105		X		X			X			X					
5-106		X		X				X	X			X			
5-107		X		X				X	X				X		
5-108		X		X				X	X					X	
5-109		X		X				X	X						X
5-110		X		X				X	X						
5-111		X		X				X		X		X			
5-112		X		X				X		X			X		
5-113		X		X				X		X				X	
5-114		X		X				X		X					X
5-115		X		X				X		X					
5-116		X		X				X			X	X			
5-117		X		X				X		X			X		
5-118		X		X				X		X				X	
5-119		X		X				X		X					X
5-120		X		X				X		X					
5-121		X			X		X		X			X			
5-122		X			X		X		X				X		
5-123		X			X		X		X					X	
5-124		X			X		X		X						X
5-125		X			X		X		X						
5-126		X			X		X			X		X			
5-127		X			X		X			X			X		
5-128		X			X		X		X					X	
5-129		X			X		X		X						X
5-130		X			X		X		X						

【 0 1 8 0 】

【表 5 - 4】

No	R ¹			R ⁶			W		R ⁷			R ⁹			
				H	Me	X	C	N	H	Me	Et	H	Me	Et	i-Pr
5-131	X			X		X				X		X			
5-132	X			X		X				X			X		
5-133	X			X		X				X				X	
5-134	X			X		X				X					X
5-135	X			X		X				X					
5-136	X			X			X	X				X			
5-137	X			X			X	X					X		
5-138	X			X			X	X						X	
5-139	X			X			X	X							X
5-140	X			X			X	X							
5-141	X			X			X		X			X			
5-142	X			X			X		X				X		
5-143	X			X			X		X					X	
5-144	X			X			X		X						X
5-145	X			X			X		X						
5-146	X			X			X			X	X				
5-147	X			X			X			X			X		
5-148	X			X			X			X				X	
5-149	X			X			X			X					X
5-150	X			X			X			X					
5-151	X				X	X		X				X			
5-152	X				X	X		X					X		
5-153	X				X	X		X						X	
5-154	X				X	X		X							X
5-155	X				X	X		X							
5-156	X				X	X			X			X			
5-157	X				X	X			X				X		
5-158	X				X	X			X					X	
5-159	X				X	X			X						X
5-160	X				X	X			X						
5-161	X				X	X				X	X				
5-162	X				X	X				X			X		
5-163	X				X	X				X				X	
5-164	X				X	X				X					X
5-165	X				X	X				X					
5-166	X				X		X	X				X			
5-167	X				X		X	X					X		
5-168	X				X		X	X						X	
5-169	X				X		X	X							X
5-170	X				X		X	X							
5-171	X				X		X		X			X			
5-172	X				X		X		X				X		
5-173	X				X		X		X					X	
5-174	X				X		X		X						X
5-175	X				X		X		X						
5-176	X				X		X			X	X				
5-177	X				X		X			X			X		

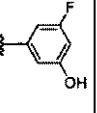
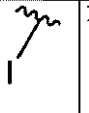
【 0 1 8 1 】

【表 5 - 5】

No	R ¹			R ⁶			W		R ⁷			R ⁸			
				H	Me	X	C	N	H	Me	Et	H	Me	Et	i-Pr
5-178		X				X	X			X				X	
5-179		X				X	X			X					X
5-180		X				X	X			X					
5-181			X	X			X	X				X			
5-182			X	X			X	X					X		
5-183			X	X			X	X						X	
5-184			X	X			X	X							X
5-185			X	X			X	X							
5-186			X	X			X			X		X			
5-187			X	X			X			X			X		
5-188			X	X			X			X				X	
5-189			X	X			X			X					X
5-190			X	X			X			X					
5-191			X	X			X				X	X			
5-192			X	X			X				X		X		
5-193			X	X			X				X			X	
5-194			X	X			X				X				X
5-195			X	X			X				X				
5-196			X	X			X	X				X			
5-197			X	X			X	X					X		
5-198			X	X			X	X						X	
5-199			X	X			X	X							X
5-200			X	X			X	X							
5-201			X	X			X			X		X			
5-202			X	X			X			X			X		
5-203			X	X			X			X				X	
5-204			X	X			X			X					X
5-205			X	X			X			X					
5-206			X	X			X				X	X			
5-207			X	X			X				X		X		
5-208			X	X			X				X			X	
5-209			X	X			X				X				X
5-210			X	X			X				X				
5-211			X		X		X					X			
5-212			X		X		X						X		
5-213			X		X		X							X	
5-214			X		X		X								X
5-215			X		X		X								
5-216			X		X		X			X		X			
5-217			X		X		X			X			X		
5-218			X		X		X			X				X	
5-219			X		X		X			X					X
5-220			X		X		X			X					
5-221			X		X		X				X	X			
5-222			X		X		X				X		X		
5-223			X		X		X				X			X	
5-224			X		X		X				X				X

【 0 1 8 2 】

【表 5 - 6】

No	R ¹			R ⁶			W		R ⁷			R ⁹			
				H	Me	X	C	N	H	Me	Et	H	Me	Et	<i>i</i> -Pr
5-225			X		X	X					X				
5-226			X		X			X	X			X			
5-227			X		X			X	X				X		
5-228			X		X			X	X					X	
5-229			X		X			X	X						X
5-230			X		X			X	X						
5-231			X		X			X		X		X			
5-232			X		X			X	X				X		
5-233			X		X			X	X					X	
5-234			X		X			X	X						X
5-235			X		X			X	X						
5-236			X		X			X		X	X				
5-237			X		X			X		X			X		
5-238			X		X			X		X				X	
5-239			X		X			X		X					X
5-240			X		X			X		X					
5-241			X			X	X		X			X			
5-242			X			X	X		X				X		
5-243			X			X	X		X					X	
5-244			X			X	X		X						X
5-245			X			X	X		X						
5-246			X			X	X			X		X			
5-247			X			X	X			X			X		
5-248			X			X	X			X				X	
5-249			X			X	X			X					X
5-250			X			X	X			X					
5-251			X			X	X				X	X			
5-252			X			X	X				X		X		
5-253			X			X	X				X			X	
5-254			X			X	X				X				X
5-255			X			X	X				X				
5-256			X			X		X	X			X			
5-257			X			X		X	X				X		
5-258			X			X		X	X					X	
5-259			X			X		X	X						X
5-260			X			X		X	X						
5-261			X			X		X		X		X			
5-262			X			X		X		X			X		
5-263			X			X		X		X				X	
5-264			X			X		X		X					X
5-265			X			X		X		X					
5-266			X			X		X			X	X			
5-267			X			X		X			X		X		
5-268			X			X		X			X			X	
5-269			X			X		X			X				X
5-270			X			X		X			X				

10

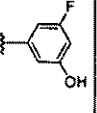
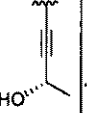
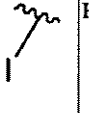
20

30

40

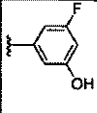
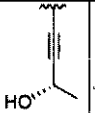
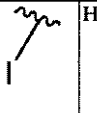
【 0 1 8 3 】

【表 5 - 7】

No	R ¹			R ⁶			W		R ⁷			R ⁹			
				H	Me	X	C	N	H	Me	Et	H	Me	Et	i-Pr
5-271	X			X			X		X			X			
5-272	X			X			X		X				X		
5-273	X			X			X		X					X	
5-274	X			X			X		X						X
5-275	X			X			X		X						
5-276	X			X			X			X		X			
5-277	X			X			X		X				X		
5-278	X			X			X		X					X	
5-279	X			X			X		X						X
5-280	X			X			X		X						
5-281	X			X			X			X	X				
5-282	X			X			X			X			X		
5-283	X			X			X			X				X	
5-284	X			X			X			X					X
5-285	X			X			X			X					
5-286	X			X				X	X			X			
5-287	X			X				X	X				X		
5-288	X			X				X	X					X	
5-289	X			X				X	X						X
5-290	X			X				X	X						
5-291	X			X				X		X		X			
5-292	X			X				X		X			X		
5-293	X			X				X		X				X	
5-294	X			X				X		X					X
5-295	X			X				X		X					
5-296	X			X				X			X	X			
5-297	X			X				X			X		X		
5-298	X			X				X			X			X	
5-299	X			X				X			X				X
5-300	X			X				X			X				
5-301	X				X		X		X			X			
5-302	X				X		X		X				X		
5-303	X				X		X		X					X	
5-304	X				X		X		X						X
5-305	X				X		X		X						
5-306	X				X		X			X		X			
5-307	X				X		X			X			X		
5-308	X				X		X			X				X	
5-309	X				X		X			X					X
5-310	X				X		X			X					
5-311	X				X		X				X	X			
5-312	X				X		X				X		X		
5-313	X				X		X				X			X	
5-314	X				X		X				X				X
5-315	X				X		X				X				
5-316	X				X			X	X			X			
5-317	X				X			X	X				X		

【 0 1 8 4 】

【表 5 - 8】

No	R ¹			R ⁶			W		R ⁷			R ⁸			
				H	Me	X	C	N	H	Me	Et	H	Me	Et	i-Pr
5-318	X				X			X	X					X	
5-319	X				X			X	X						X
5-320	X				X			X	X						
5-321	X				X			X		X		X			
5-322	X				X			X	X				X		
5-323	X				X			X	X					X	
5-324	X				X			X	X						X
5-325	X				X			X	X						
5-326	X				X			X			X	X			
5-327	X				X			X			X		X		
5-328	X				X			X			X			X	
5-329	X				X			X			X				X
5-330	X				X			X			X				
5-331	X					X	X		X			X			
5-332	X					X	X		X				X		
5-333	X					X	X		X					X	
5-334	X					X	X		X						X
5-335	X					X	X		X						
5-336	X					X	X			X		X			
5-337	X					X	X			X			X		
5-338	X					X	X			X				X	
5-339	X					X	X			X					X
5-340	X					X	X			X					
5-341	X					X	X				X	X			
5-342	X					X	X				X		X		
5-343	X					X	X				X			X	
5-344	X					X	X				X				X
5-345	X					X	X				X				
5-346	X					X		X	X			X			
5-347	X					X		X	X				X		
5-348	X					X		X	X					X	
5-349	X					X		X	X						X
5-350	X					X		X	X						
5-351	X					X		X		X		X			
5-352	X					X		X		X			X		
5-353	X					X		X		X				X	
5-354	X					X		X		X					X
5-355	X					X		X		X					
5-356	X					X		X			X	X			
5-357	X					X		X			X		X		
5-358	X					X		X			X			X	
5-359	X					X		X			X				X
5-360	X					X		X			X				
5-361		X		X			X		X			X			
5-362		X		X			X		X				X		
5-363		X		X			X		X					X	
5-364		X		X			X		X						X

【 0 1 8 5 】

10

20

30

40

【表 5 - 9】

No	R ¹			R ⁶			W		R ⁷			R ⁹			
				H	Me	X	C	N	H	Me	Et	H	Me	Et	i-Pr
5-365	X			X			X		X						
5-366	X			X			X		X			X			
5-367	X			X			X		X				X		
5-368	X			X			X		X					X	
5-369	X			X			X		X						X
5-370	X			X			X		X						
5-371	X			X			X				X	X			
5-372	X			X			X				X		X		
5-373	X			X			X				X			X	
5-374	X			X			X				X				X
5-375	X			X			X				X				
5-376	X			X				X	X			X			
5-377	X			X				X	X				X		
5-378	X			X				X	X					X	
5-379	X			X				X	X						X
5-380	X			X				X	X						
5-381	X			X				X		X		X			
5-382	X			X				X		X			X		
5-383	X			X				X		X				X	
5-384	X			X				X		X					X
5-385	X			X				X		X					
5-386	X			X				X			X	X			
5-387	X			X				X			X		X		
5-388	X			X				X			X			X	
5-389	X			X				X			X				X
5-390	X			X				X			X				
5-391	X				X		X		X			X			
5-392	X				X		X		X				X		
5-393	X				X		X		X					X	
5-394	X				X		X		X						X
5-395	X				X		X		X						
5-396	X				X		X			X		X			
5-397	X				X		X			X			X		
5-398	X				X		X			X				X	
5-399	X				X		X			X					X
5-400	X				X		X			X					
5-401	X				X		X				X	X			
5-402	X				X		X				X		X		
5-403	X				X		X				X			X	
5-404	X				X		X				X				X
5-405	X				X		X				X				
5-406	X				X			X	X			X			
5-407	X				X			X	X				X		
5-408	X				X			X	X					X	
5-409	X				X			X	X						X
5-410	X				X			X	X						
5-411	X				X			X		X		X			

【 0 1 8 6 】

【表 5 - 1 0】

No	R ¹			R ⁶			W		R ⁷			R ⁹			
				H	Me	X	C	N	H	Me	Et	H	Me	Et	i-Pr
5-412		X			X			X	X				X		
5-413		X			X			X	X					X	
5-414		X			X			X	X						X
5-415		X			X			X	X						
5-416		X			X			X		X	X				
5-417		X			X			X		X			X		
5-418		X			X			X		X				X	
5-419		X			X			X		X					X
5-420		X			X			X		X					
5-421		X				X	X		X			X			
5-422		X				X	X		X				X		
5-423		X				X	X		X					X	
5-424		X				X	X		X						X
5-425		X				X	X		X						
5-426		X				X	X			X		X			
5-427		X				X	X			X			X		
5-428		X				X	X			X				X	
5-429		X				X	X			X					X
5-430		X				X	X			X					
5-431		X				X	X				X	X			
5-432		X				X	X				X		X		
5-433		X				X	X				X			X	
5-434		X				X	X				X				X
5-435		X				X	X				X				
5-436		X				X		X	X			X			
5-437		X				X		X	X				X		
5-438		X				X		X	X					X	
5-439		X				X		X	X						X
5-440		X				X		X	X						
5-441		X				X		X		X		X			
5-442		X				X		X		X			X		
5-443		X				X		X		X				X	
5-444		X				X		X		X					X
5-445		X				X		X		X					
5-446		X				X		X			X	X			
5-447		X				X		X			X		X		
5-448		X				X		X			X			X	
5-449		X				X		X			X				X
5-450		X				X		X			X				
5-451			X	X			X		X			X			
5-452			X	X			X		X				X		
5-453			X	X			X		X					X	
5-454			X	X			X		X						X
5-455			X	X			X		X						
5-456			X	X			X			X		X			
5-457			X	X			X			X			X		
5-458			X	X			X			X				X	

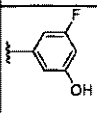
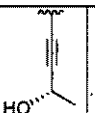
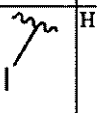
【 0 1 8 7 】

【表 5 - 1 1】

No	R ¹			R ⁶			W		R ⁷			R ⁹				
				H	Me	X	C	N	H	Me	Et	H	Me	Et	i-Pr	
5-459			X	X			X			X						X
5-460			X	X			X			X						
5-461			X	X			X				X	X				
5-462			X	X			X				X		X			
5-463			X	X			X				X			X		
5-464			X	X			X				X				X	
5-465			X	X			X				X					
5-466			X	X				X	X			X				
5-467			X	X				X	X				X			
5-468			X	X				X	X					X		
5-469			X	X				X	X						X	
5-470			X	X				X	X							
5-471			X	X				X		X		X				
5-472			X	X				X		X			X			
5-473			X	X				X		X				X		
5-474			X	X				X		X					X	
5-475			X	X				X		X						
5-476			X	X				X			X	X				
5-477			X	X				X			X		X			
5-478			X	X				X			X			X		
5-479			X	X				X			X				X	
5-480			X	X				X			X					
5-481			X		X		X		X			X				
5-482			X		X		X		X				X			
5-483			X		X		X		X					X		
5-484			X		X		X		X						X	
5-485			X		X		X		X							
5-486			X		X		X			X		X				
5-487			X		X		X			X			X			
5-488			X		X		X			X				X		
5-489			X		X		X			X					X	
5-490			X		X		X			X						
5-491			X		X		X				X	X				
5-492			X		X		X				X		X			
5-493			X		X		X				X			X		
5-494			X		X		X				X				X	
5-495			X		X		X				X					
5-496			X		X			X	X			X				
5-497			X		X			X	X				X			
5-498			X		X			X	X					X		
5-499			X		X			X	X						X	
5-500			X		X			X	X							
5-501			X		X			X		X		X				
5-502			X		X			X		X			X			
5-503			X		X			X		X				X		
5-504			X		X			X		X					X	
5-505			X		X			X		X						

【 0 1 8 8 】

【表 5 - 1 2】

No	R ¹			R ⁶			W		R ⁷			R ⁹			
				H	Me	X	C	N	H	Me	Et	H	Me	Et	i-Pr
5-506			X		X			X			X	X			
5-507			X		X			X			X		X		
5-508			X		X			X			X			X	
5-509			X		X			X			X				X
5-510			X		X			X			X				
5-511			X			X	X		X			X			
5-512			X			X	X		X				X		
5-513			X			X	X		X					X	
5-514			X			X	X		X						X
5-515			X			X	X		X						
5-516			X			X	X			X		X			
5-517			X			X	X			X			X		
5-518			X			X	X			X				X	
5-519			X			X	X			X					X
5-520			X			X	X			X					
5-521			X			X	X				X	X			
5-522			X			X	X				X		X		
5-523			X			X	X				X			X	
5-524			X			X	X				X				X
5-525			X			X	X				X				
5-526			X			X		X	X			X			
5-527			X			X		X	X				X		
5-528			X			X		X	X					X	
5-529			X			X		X	X						X
5-530			X			X		X	X						
5-531			X			X		X		X		X			
5-532			X			X		X		X			X		
5-533			X			X		X		X				X	
5-534			X			X		X		X					X
5-535			X			X		X		X					
5-536			X			X		X			X	X			
5-537			X			X		X			X		X		
5-538			X			X		X			X			X	
5-539			X			X		X			X				X
5-540			X			X		X			X				

10

20

30

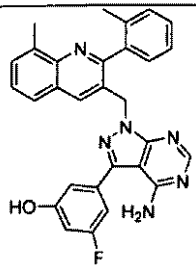
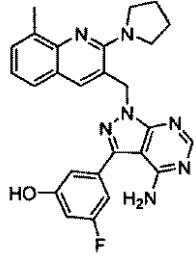
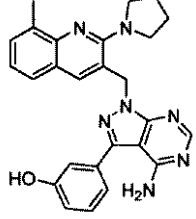
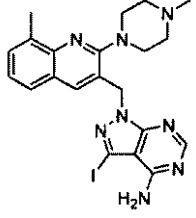
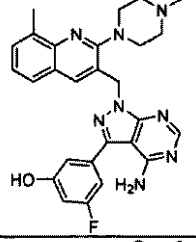
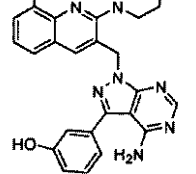
本発明の化合物の追加の非限定的な例を、いくつかの生物学的特性と共に、表 6 に記載する。

【 0 1 8 9 】

【表 6 - 1】

No.	化合物	PI3K δ IC ₅₀	PI3K γ IC ₅₀	PI3K α IC ₅₀	PI3K β IC ₅₀	B細胞 増殖 EC ₅₀
1		+++	+++	+	+	++
2		+++	+++	+	++	+++
3		+++	++	+	+	++
4		+++	+++	+	+	+++
5		+++	++	+	+	++
6		+++	+	+	+	++
7		+++	+++	+	+	++

【表 6 - 2】

8		+++	+++	+	+	+++
9		+++		+	+	+++
10		+++		+	+	++
11		+++				+++
12		+++				+++
13		+++				+++

10

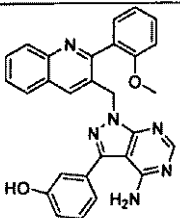
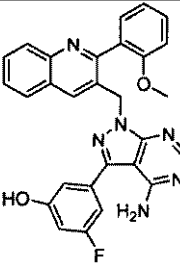
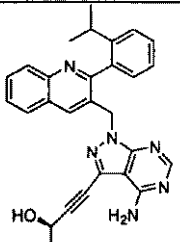
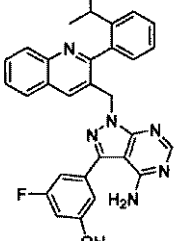
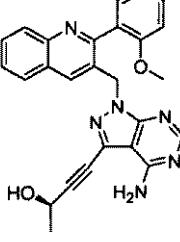
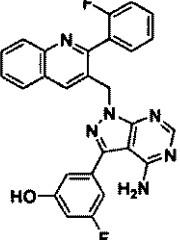
20

30

40

【 0 1 9 1 】

【表 6 - 3】

14		++				
15		+++				+++
16		+++				++
17		+++	+++	++	++	+++
18		+				
19		+++				+++

10

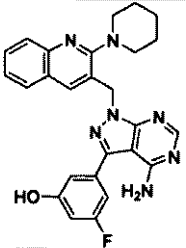
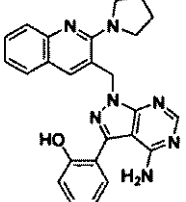
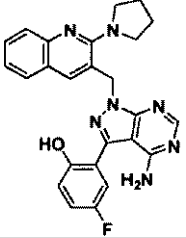
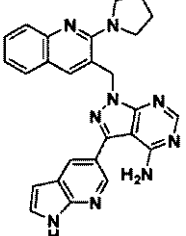
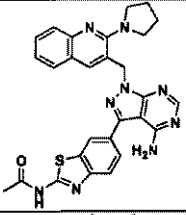
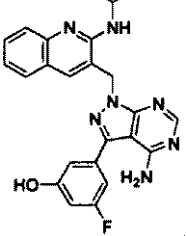
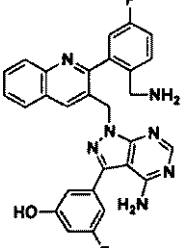
20

30

40

【 0 1 9 2 】

【表 6 - 4】

20		+++				+++
21		+				
22		+				
23		+++				+++
24		+++	+++	++	+	+++
25		++	+			+
26		+++	+			+++

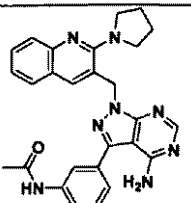
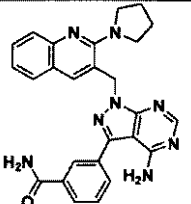
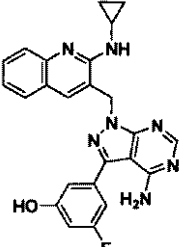
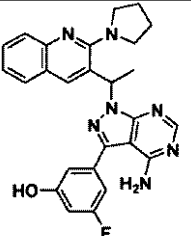
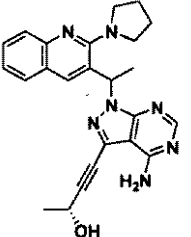
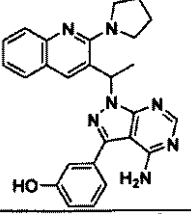
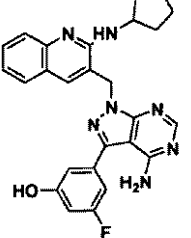
10

20

30

40

【表 6 - 5】

27		+				
28		+				
29		++	+	+	+	
30		+++	+++			+++
31		+++	+			++
32		+++	++			+++
33		++				

【 0 1 9 4 】

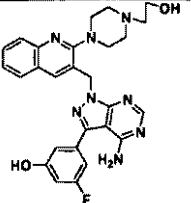
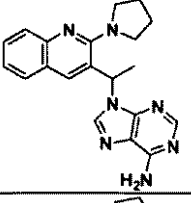
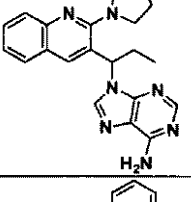
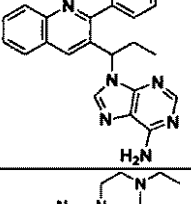
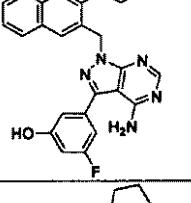
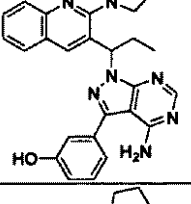
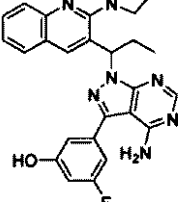
10

20

30

40

【表 6 - 6】

34		+++	++			+++
35		+	+			
36		+	+			
37		+	+			
38		+++	+	+	+++	+++
39		+++	+	+	+	+++
40		+++	++	+	+	+++

10

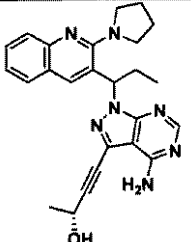
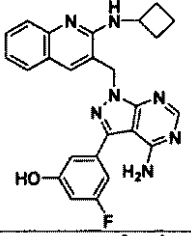
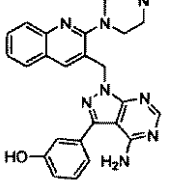
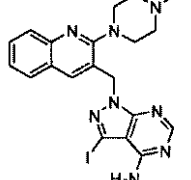
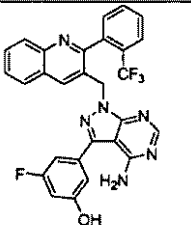
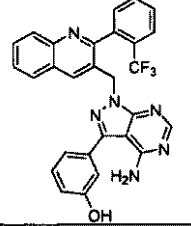
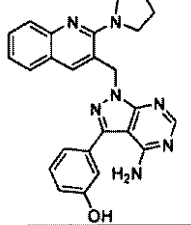
20

30

40

【 0 1 9 5 】

【表 6 - 7】

41		+++				++
42		+++				+++
43		+++	+	+	++	++
44		++	+			
45		+++	++			+++
46		+++	++			++
47		+++	+++			+++

【 0 1 9 6 】

10

20

30

40

【表 6 - 8】

48		++	+			++
49		++	+			++
50		+++	+	+	+++	+++
51		+				
52		+++	++	++	++	+++
53		++	+			
54		+++	++	+	+	+++

10

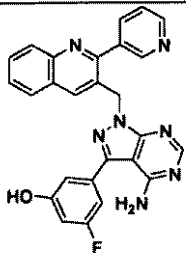
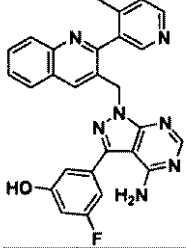
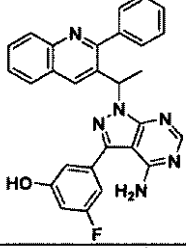
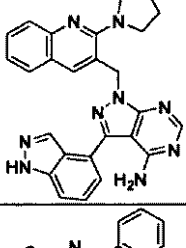
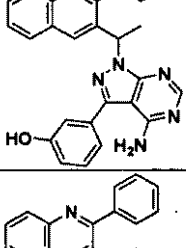
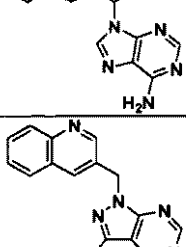
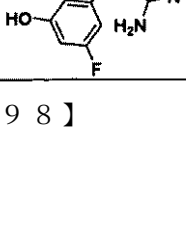
20

30

40

【 0 1 9 7 】

【表 6 - 9】

55		+++	++	+	+	+++
56		+++	+++	+	+	+++
57		+++	+++	++	++	+++
58		++	++			
59		+++	++	+	+	+++
60		+	+			+
61		+++	+++			+++

【 0 1 9 8 】

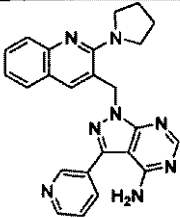
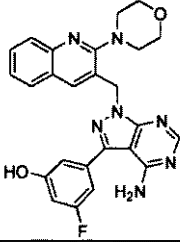
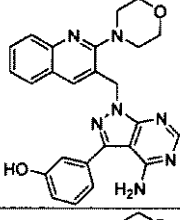
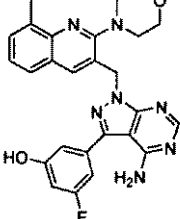
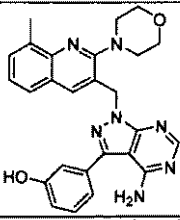
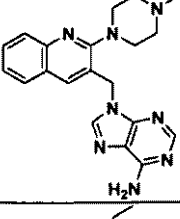
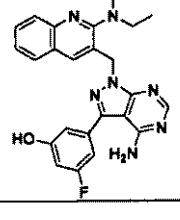
10

20

30

40

【表 6 - 1 0】

62		++	++			
63		+++	++	+	+	+++
64		+++	++	+	+	+++
65		+++	+++	++	++	
66		+++	+++	+	++	
67		+	+	+	+	
68		+++	++	+	++	+++

10

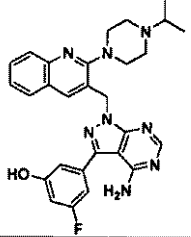
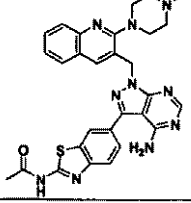
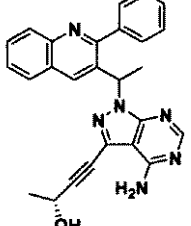
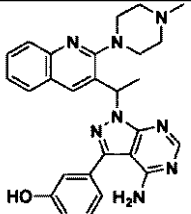
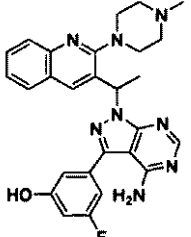
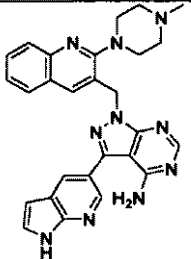
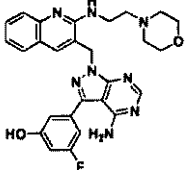
20

30

40

【 0 1 9 9 】

【表 6 - 1 1】

69		+++	+	+	+	+++
70		+++	++	++	+++	+++
71		+++	+	+	+	++
72		+++	+	+	++	+++
73		+++	+	+	+++	+++
74		+++	+	+	++	+++
75		+++	+	+	+	+++

10

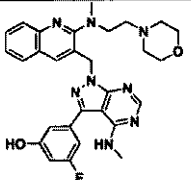
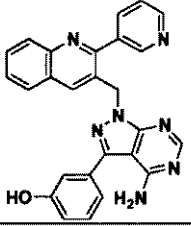
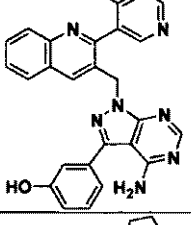
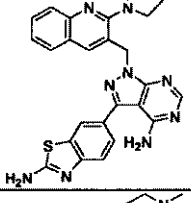
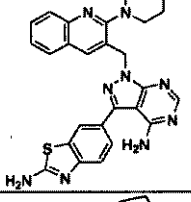
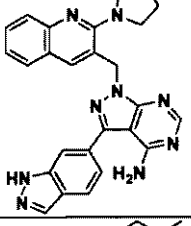
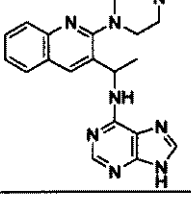
20

30

40

【 0 2 0 0 】

【表 6 - 1 2】

76		+	+	+	+	
77		+++	+	+	+	+++
78		+++	+	+	+	++
79		+++	+++	+++	+	+++
80		+++	+++	+++	+++	+++
81		+++	+	+	+	++
82		+++	+	+	+	+++

10

20

30

40

【 0 2 0 1】

【表 6 - 1 3】

83		+++	+++	+	+	+++
84		+++	+++	+	+	+++
85		+++	+++	++	+	+++
86		+++	+++	+	+	++
87		+	+	+	+	
88		++	+	+	+	
89		++	+	+	+	

【 0 2 0 2 】

10

20

30

40

【表 6 - 1 4】

90		++	+	+	+	
91		++	++	+	+	
92		+++	+++	+	+	+++
93		+++	++	+	+	
94		+++	+++	+	+	++
95		+++	+	+	+	
96		+++	++	+	+	
97		+++	++	+	++	

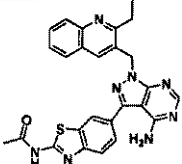
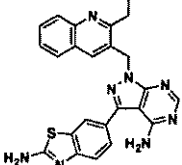
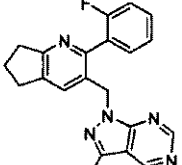
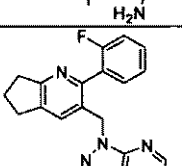
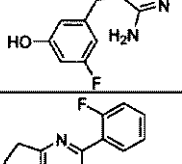
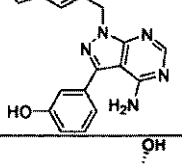
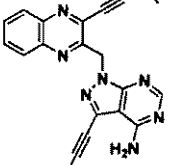
10

20

30

40

【表 6 - 1 5】

98		+++	+++	+	+	
99		+++	+++	++	++	
100		+				
01		++	+	+	+	++
02		+				
103		+	+			
104		+++	++	+	+	+++

10

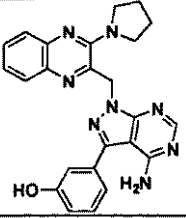
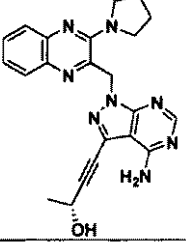
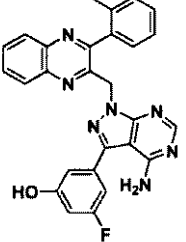
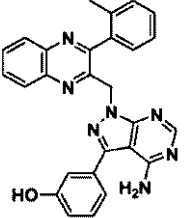
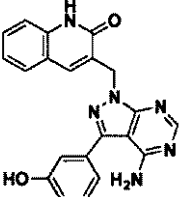
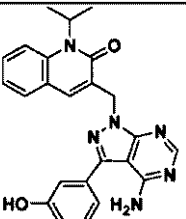
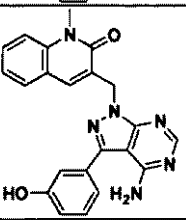
20

30

40

【 0 2 0 4 】

【表 6 - 1 6】

105		+++	++	+	+	++
106		++	+			
107		+++	+	+	+	+++
108		++	+	+	+	
109		++	+	+	+	
110		++	+	+	+	
111		++	+	+	+	

10

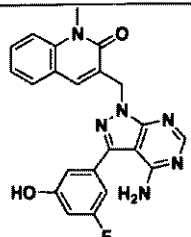
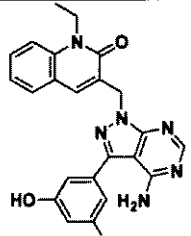
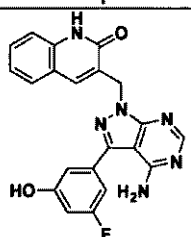
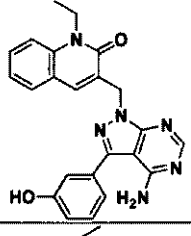
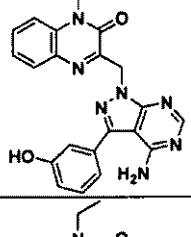
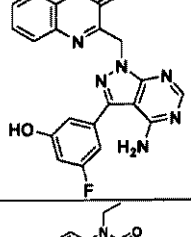
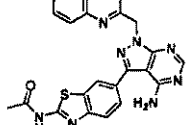
20

30

40

【 0 2 0 5 】

【表 6 - 1 7】

112		+++	++	+	+	
113		+++	+	+	+	
114		+++	+	+	+	
115		++	+	+	+	
116		++	+	+	+	
117		+++	+	+	+	
118		+++	++	+	+	

10

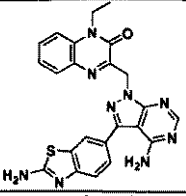
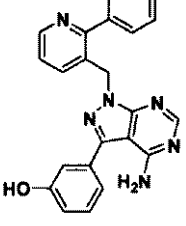
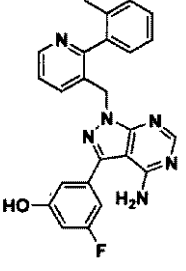
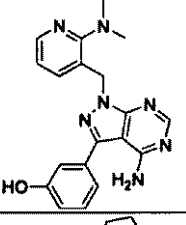
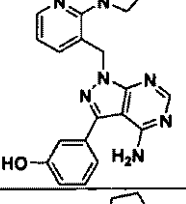
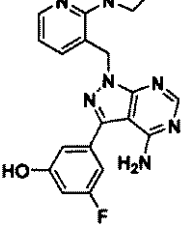
20

30

40

【 0 2 0 6 】

【表 6 - 1 8】

119		+++	+++	++	+	
120		+				
121		+				
122		+				
123		+				
124		+				

10

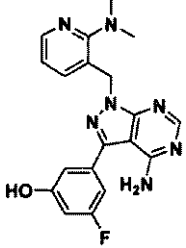
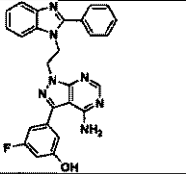
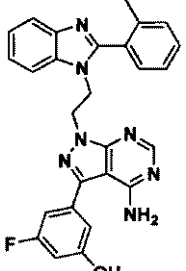
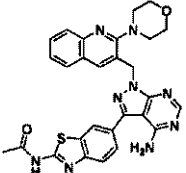
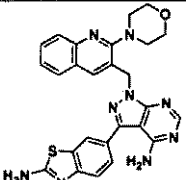
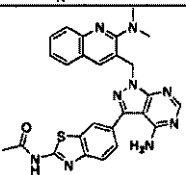
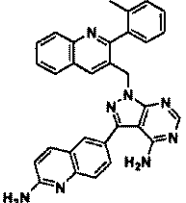
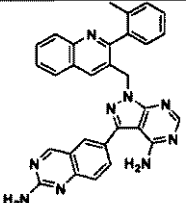
20

30

40

【 0 2 0 7 】

【表 6 - 1 9】

125		+				
126		+				
127		+++	+			++
128		+++	+++	+++		+++
129		+++	+++	+++	++	+++
130		+++	+++	+++	+++	+++
131		+++	+++	++	+	++
132		+++	+++	+++	++	+++

【 0 2 0 8 】

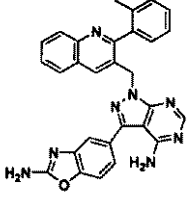
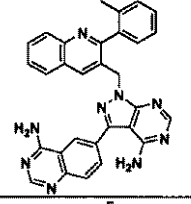
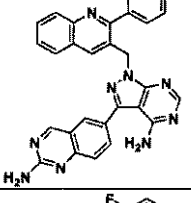
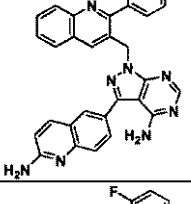
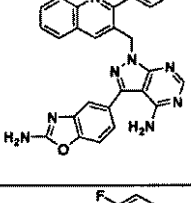
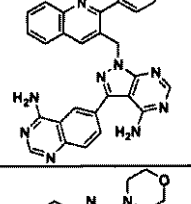
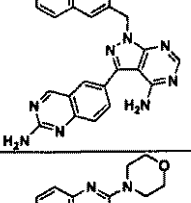
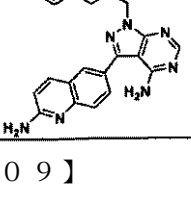
10

20

30

40

【表 6 - 2 0】

133		+++	+++	+	+	++
134		+++	+++	+	+	++
135		+++	+++	++	+	+++
136		+++	+++	+	+	++
137		+++	+++	+	+	++
138		+++	+++	+	+	++
139		+++	+++	+++	+++	+++
140		+++	+++	+++	++	+++

【 0 2 0 9】

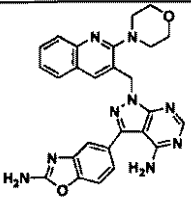
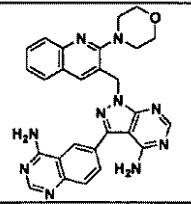
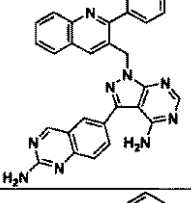
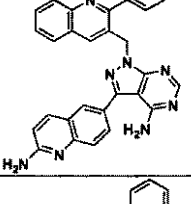
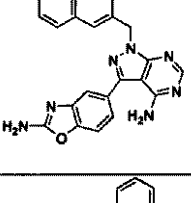
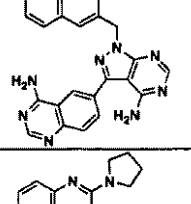
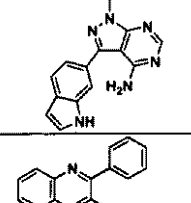
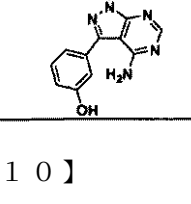
10

20

30

40

【表 6 - 2 1】

141		+++	+++	++	+	+++
142		+++	+++	++	+	+++
143		+++	+++	++	+	+++
144		+++	+++	++	+	+++
145		+++	+++	+	+	+++
146		+++	+++	+	+	++
147		+++	+++	++		++
148		+++	+++		+	+++

【 0 2 1 0 】

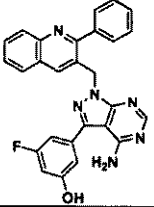
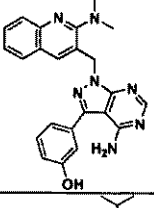
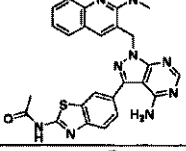
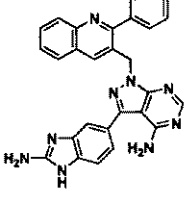
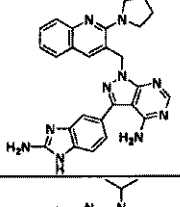
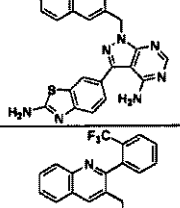
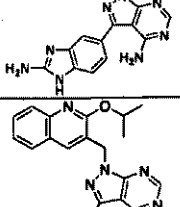
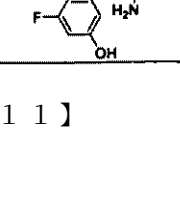
10

20

30

40

【表 6 - 2 2】

149		+++	+++		+	+++
150		+++	+++		+	+++
151		+++	+++		++	+++
152		+++	+++	++	+	++
153		+++	+++	+++	++	++
154		+++	++	+++		+++
155		+++	+	+		++
156		+++	++	+	+	++

【 0 2 1 1 】

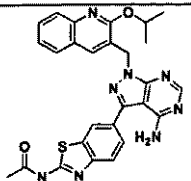
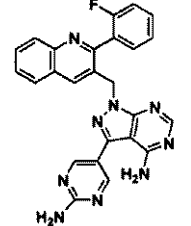
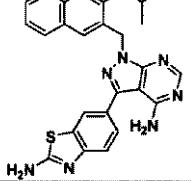
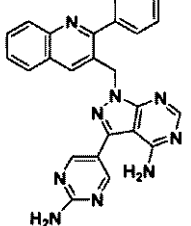
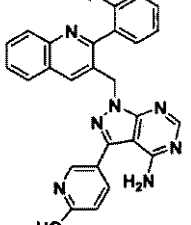
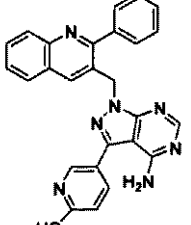
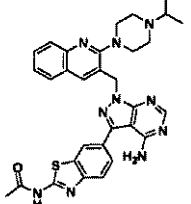
10

20

30

40

【表 6 - 2 3】

157		++	+	+	+	+
158		+	+	+	+	+
159		+++	+++	++	+	+
160		++		+	+	
161				+	+	
162				+	+	
163				++	+++	

10

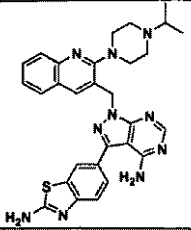
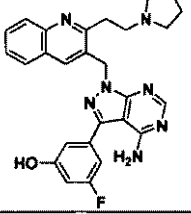
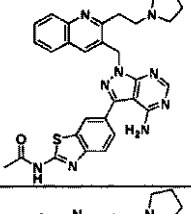
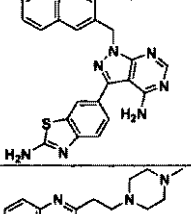
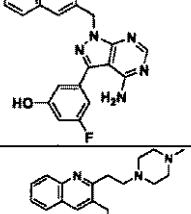
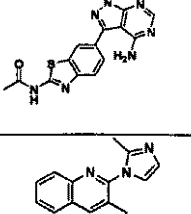
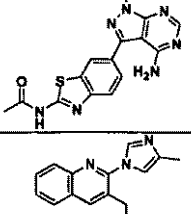
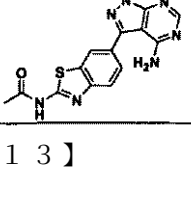
20

30

40

【 0 2 1 2 】

【表 6 - 2 4】

164				+++	+++	
165		+++	+	+	++	+++
166		+++	++	++	+	+++
167		+++	+++	+++	++	+++
168		+++	+	+	++	+++
169		+++	++	++	++	+++
170		+++	++	+	+	
171		+++	+++	++	+	+++

【 0 2 1 3 】

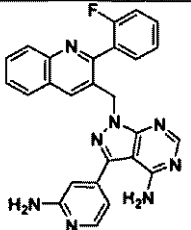
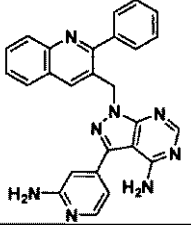
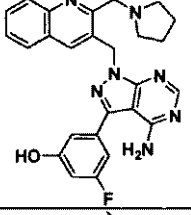
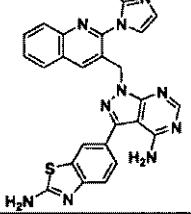
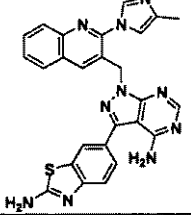
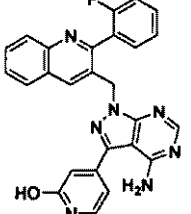
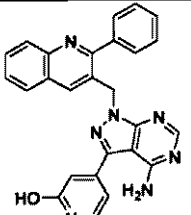
10

20

30

40

【表 6 - 2 5】

172		+		+	+	
173		+		+	+	
174		+++		+	+++	+++
175		+++		++	+	+++
176		+++		++	+	+++
177		+		+	+	
178		+		+	+	

【 0 2 1 4 】

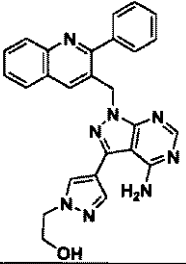
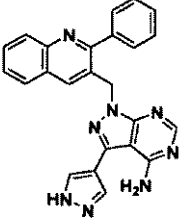
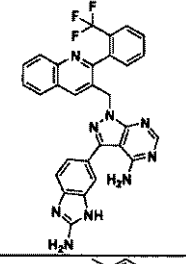
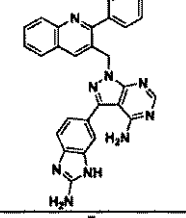
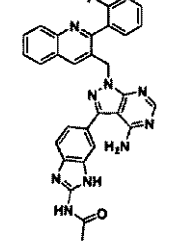
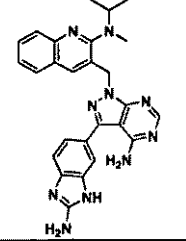
10

20

30

40

【表 6 - 2 6】

179		++	+	+	+	++
180		+++	++	+	+	++
181		+++	+++	+	+	++
182		+++	+++	+		++
183		++	++	+		
184		+++	+++	+	+	++

10

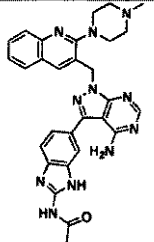
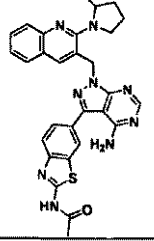
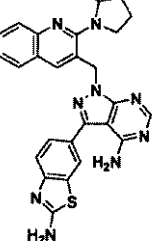
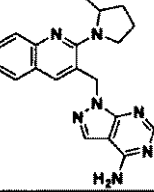
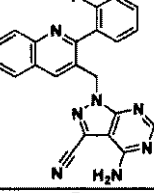
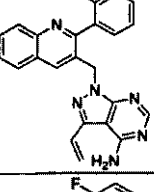
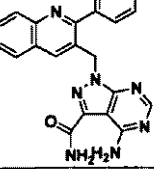
20

30

40

【 0 2 1 5 】

【表 6 - 2 7】

185		+++	+	+	++	+++
186		+++		++	+	+++
187		+++		+++	++	+++
188		+		+	+	
189		+		+	+	
190		+	+	+	+	
191		++	+	+	+	

10

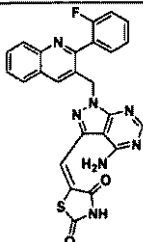
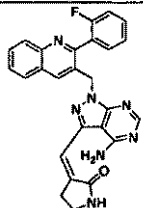
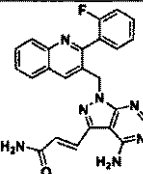
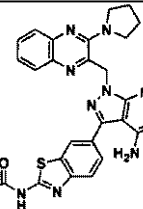
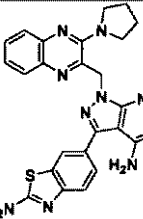
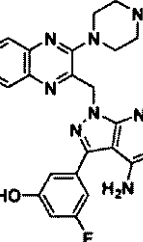
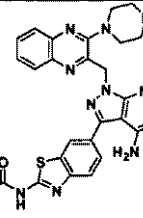
20

30

40

【 0 2 1 6 】

【表 6 - 2 8】

192		+++	+++	+	+	++
193		+	+	+	+	
194		++	+	+	+	
195		+++	+++	+++	+	+++
196		+++	+++	++	+	++
197		+++	+	+	++	+++
198		+++	++	++	+++	+++

10

20

30

40

【 0 2 1 7 】

【表 6 - 2 9】

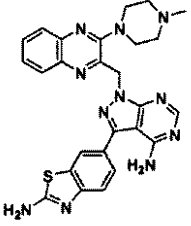
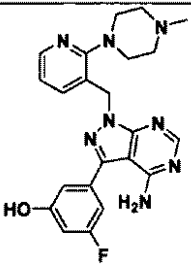
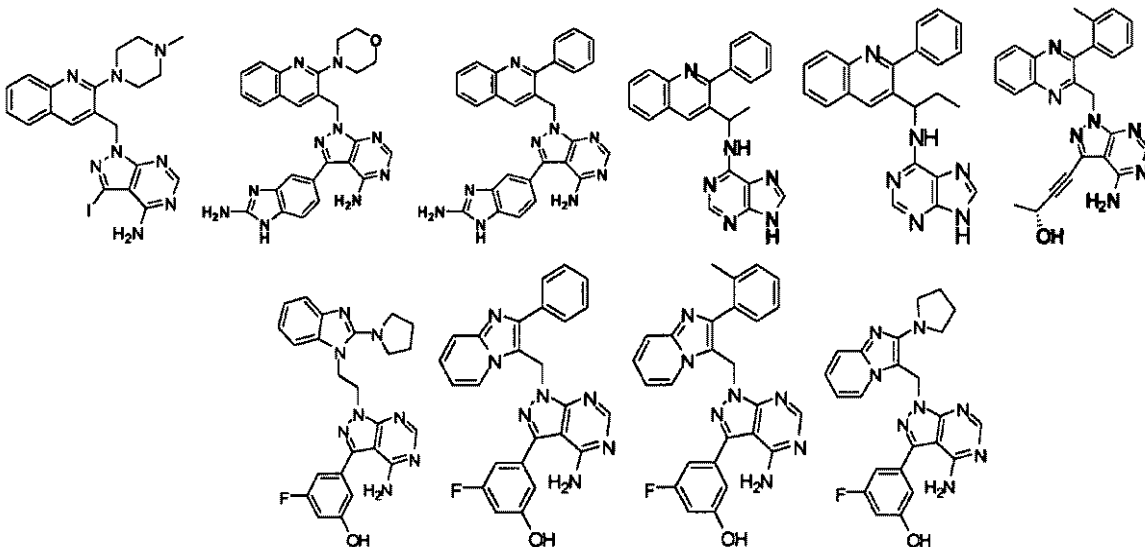
199		+++	+++	++	+++	+++
200		+++	+	+		++

表6. 本発明の代表的な化合物の生物学的特性。本発明の化合物の測定された活性 (EC50またはIC50)は、100nM以下の場合「+++」で表し、100nMを超えるが、1 μ M以下である場合は「++」で表し、1 μ Mを超える場合は「+」で表す。

本発明の追加の化合物を以下に記載する。

【0218】

【化30】



本発明の化合物の調製

本発明の化合物は、以下に図示されている一般合成スキーム1および2により合成することができる。一般合成スキーム1では、2つの反応性基、XおよびYを含む芳香族基が、反応性基Xを介して、最初にR⁹基にカップリングする。リンカーLおよびヘテロ芳香族部分Zの導入をその後のステップで実施する。一般スキーム2では、リンカーLおよびヘテロ芳香族部分Zが、2つの反応性基XおよびYを含む芳香族基に最初にカップリングする。R⁹部分を導入するカップリングステップを続いて実施する。

【0219】

種々の試薬を使用して、R⁹、LおよびZ部分を導入するために必要なカップリング反応を実施することができる。XおよびYは、R⁹およびLまたはZ部分の前駆体と反応することができる反応性基である。あるいは、XおよびYは、カップリング反応中または前に反応性基へと変換される、隠れたまたは保護された反応の基である。種々のカップリング反応が、この目的に適していてもよい。芳香環化合物を含むことができるいくつかの公

知の種類のカップリング反応として、H e c k 反応および S u z u k i 反応がある。このような反応は、例えば、N. M i y a u r a および A. S u z u k i、Chem. Rev. 1995年、95巻、2457～2483頁に記載されている。

【0220】

例えば、Xは、ハロゲン原子であってよい。R⁹が、第一級または第二級のアミノ基を含む場合、Xは、アミノ化反応を介してアリール基に結合してもよい。このような反応は、塩基および／または触媒、例えば、パラジウム触媒などの存在下で実施することができる。他の実施形態では、Xは、ハロゲン原子であり、R⁹は、アリール基である。カップリングは、Xと、R⁹の前駆体化合物、例えば、ボロン酸（S u z u k i カップリング）またはスタンナン前駆体（スティルカップリング）などの間で達成することができる。

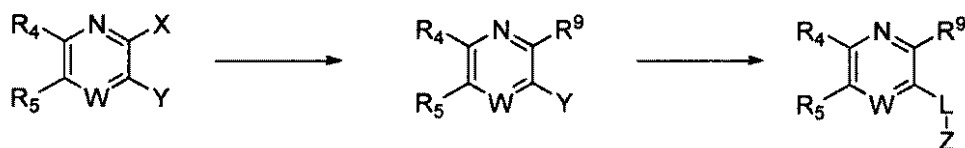
10

【0221】

一般スキーム 1

【0222】

【化31】

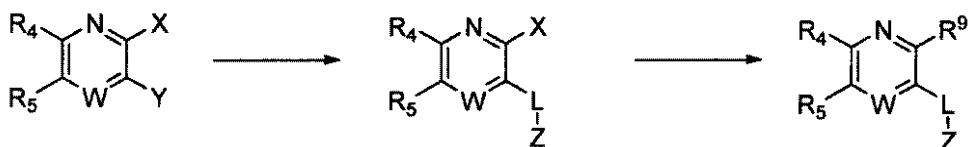


一般スキーム 2

20

【0223】

【化32】



いくつかの本発明の化合物の合成を、合成スキーム 3～15で図示する。これらスキームで使用されている一般合成の方式は、本発明の化合物を合成するために広く応用できると考えられ、記載された特定の化合物および試薬は、その本明細書中に開示された一般合成のやり方を単に例証するだけのものである。スキーム 3は、ステップ 1で、開始アルデヒド 3 a のアルコールへの還元による本発明の化合物の調製を示している。例えば、メタノール中でヒドリドホウ酸ナトリウムを還元することにより、このような反応を実施することができる。ステップ 2において、1, 4-ジオキサンなどの溶媒の存在下、化合物 3 b をピロリジンにカップリングする。ステップ 3において、ジクロロメタンなどの溶媒中、C B r₄ / P P h₃ などの試薬との反応によって、アルコール 3 c を反応性ハライドへと変換する。ピラゾロピリミド（例えば、3-ヨード-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-アミン）などの複素環部分を、ハライド 3 d にカップリングすることによって（例えば、炭酸カリウムなどの塩基中、およびジメチルホルムアミドなどの溶媒中）、ステップ 4で化合物 3 e を形成する。ステップ 5において、S u z u k i カップリングなどの反応を介して（例えば、触媒として P d (P P h₃)₄ を用いて）、ピラゾロピリミジンサブユニットをさらに誘導体化することによって、化合物 3 f を生成する。

30

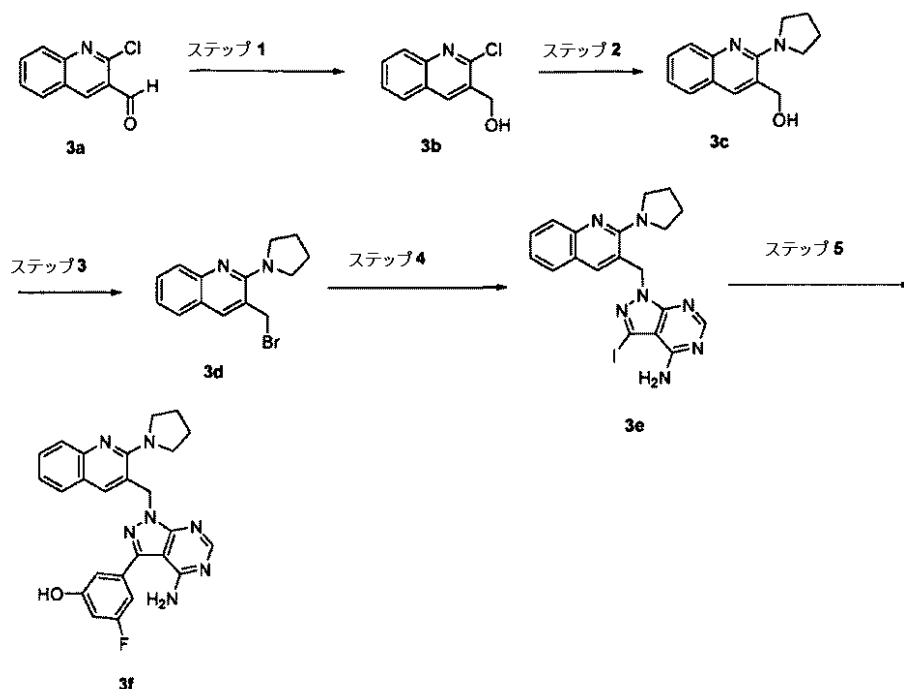
40

【0224】

スキーム 3：3-（4-アミノ-1-（（2-（ピロリジン-1-イル）キノリン-3-イル）メチル）-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-3-イル）-5-フルオロフェノール（3 f）の合成

【0225】

【化 3 3】



10

20

スキーム 4 は、化合物 3 f の代替の合成を示している。ステップ 1 において、開始アルデヒド 3 a をアルコールに還元する。このような反応は、メタノール中、例えば、ヒドリドホウ酸ナトリウム還元により実施することができる。ステップ 2 において、ジクロロメタンなどの溶媒中、 $\text{CBr}_4 / \text{PPh}_3$ などの試薬と反応させることにより、化合物 3 b を反応性ハライド 4 a に変換する。ステップ 3 において、炭酸カリウムなどの塩基中およびジメチルホルムアミドなどの溶媒中、ピラゾロピリミド（例えば、3-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン）などの複素環部分へのカップリングを実施することによって、化合物 4 b を生成する。次いで、ステップ 4 において、1,4-ジオキサンなどの溶媒の存在下、化合物 4 b をピロリジンとカップリングすることによって、化合物 3 e を生成する。ステップ 5 において、Suzuki カップリングなどの反応を介して（例えば、触媒として $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ を用いて）、化合物 3 e をさらに誘導体化することによって、化合物 3 f を生成する。

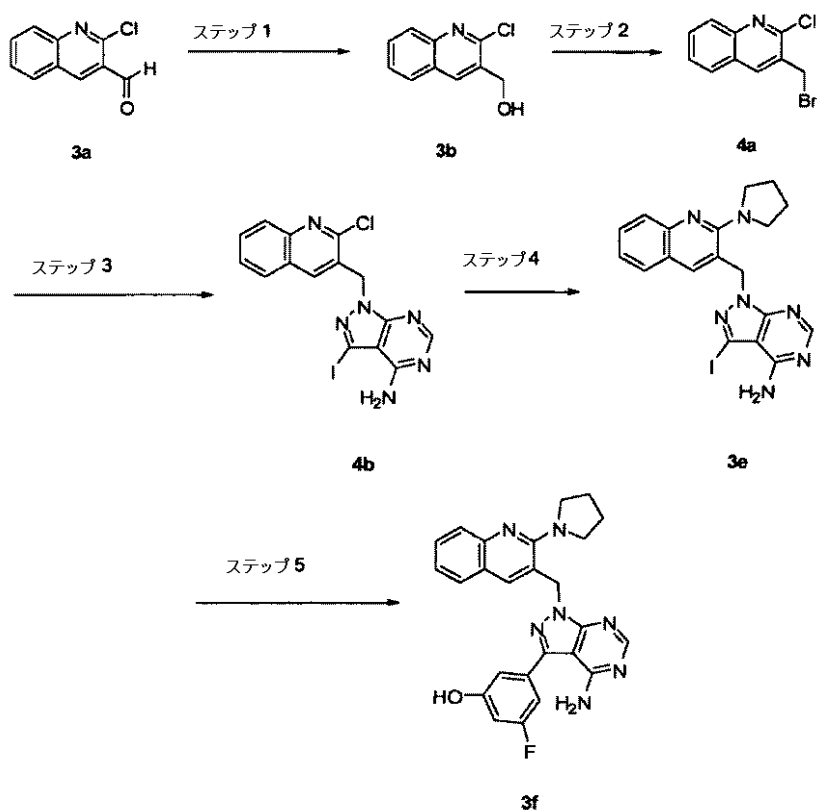
30

【0226】

スキーム 4：3-（4-アミノ-1-（（2-（ピロリジン-1-イル）キノリン-3-イル）メチル）-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル）-5-フルオロフェノール（3 f）の合成

【0227】

【化 3 4】



10

20

スキーム 5 は、化合物 3 f の追加の代替の合成を示している。ステップ 1 では、開始アルデヒド 3 a をアルコールに還元する。このような反応は、メタノール中、例えば、ヒドリドホウ酸ナトリウム還元により実施することができる。ステップ 2 において、ジクロロメタンなどの溶媒中、化合物 3 b を $\text{CBr}_4 / \text{PPh}_3$ などの試薬と反応させることにより、反応性ハライド 4 b へと変換する。ステップ 3 において、例えば、カリウムトートキシドなどの塩基中およびジメチルホルムアミドなどの溶媒中、誘導体化されたピラゾロピリミド（例えば、3-（3-フルオロ-5-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）などの複素環部分とのカップリングを実施することによって、化合物 5 a を生成する。必要に応じて、ジクロロメタン中で、例えば、 BBr_3 などの試薬によりメトキシ基を除去することによって、この生成した化合物 5 a を脱保護する。次いで、1, 4-ジオキサンなどの溶媒の存在下、生成した化合物 5 b をピロリジンにカップリングすることによって、化合物 3 f を生成する。

30

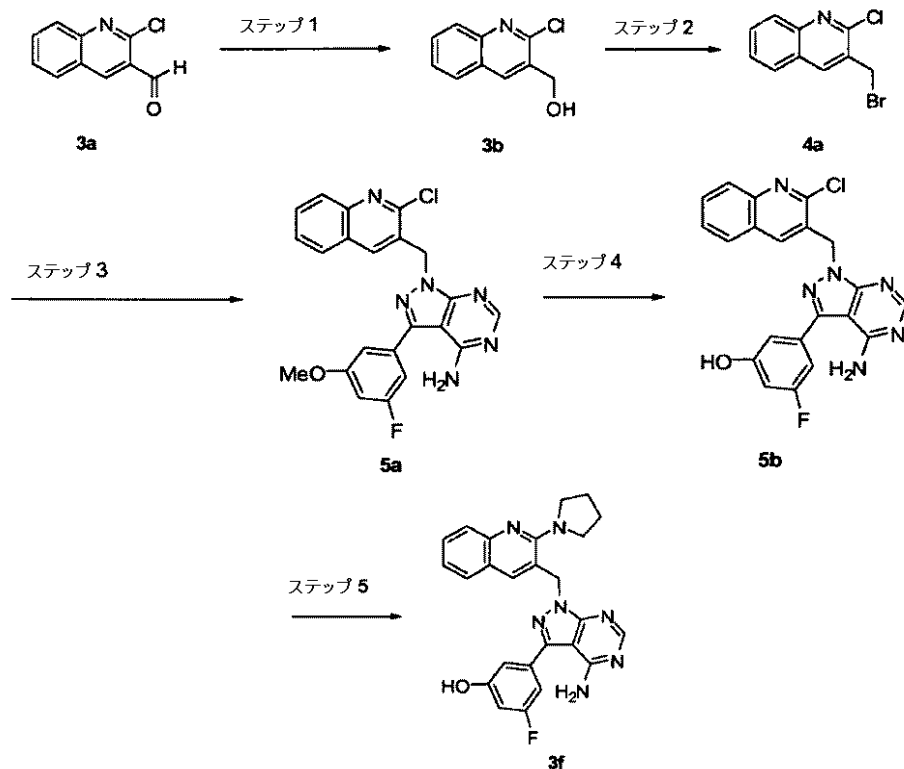
【0 2 2 8】

スキーム 5：3-（4-アミノ-1-（（2-（ピロリジン-1-イル）キノリン-3-イル）メチル）-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-3-イル）-5-フルオロフェノール（3 f）の合成

【0 2 2 9】

40

【化 3 5】



10

20

30

スキーム 6 は、ステップ 1 で、開始アルデヒド 6 a のアルコールへの還元による本発明の化合物の調製を示している。このような反応は、メタノール中で、例えば、ヒドリドホウ酸ナトリウム還元により実施することができる。ステップ 2 において、例えば、Suzuki カップリングを介して、化合物 6 b をアリール基にカップリングする。示されている例では、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ と、 Na_2CO_3 などの塩基と、DMF などの溶媒の存在下、 o -トリルボロン酸を 6 b と反応させる。ステップ 3 において、ジクロロメタンなどの溶媒中、生成したアルコール 6 c を $\text{CBr}_4 / \text{PPh}_3$ などの試薬と反応させることによって、反応性ハライドへと変換する。ステップ 4 において、ピラゾロピリミド（例えば、3-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン）などの複素環部分をハライド 6 d とカップリングさせることによって（例えば、炭酸カリウムなどの塩基中およびジメチルホルムアミドなどの溶媒中で）、化合物 6 e を形成することができる。ステップ 5 において、Suzuki カップリングなどの反応を介して（例えば、触媒として $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ を用いて）、このピラゾロピリミジンサブユニットをさらに誘導体化することによって、化合物 6 f を生成する。

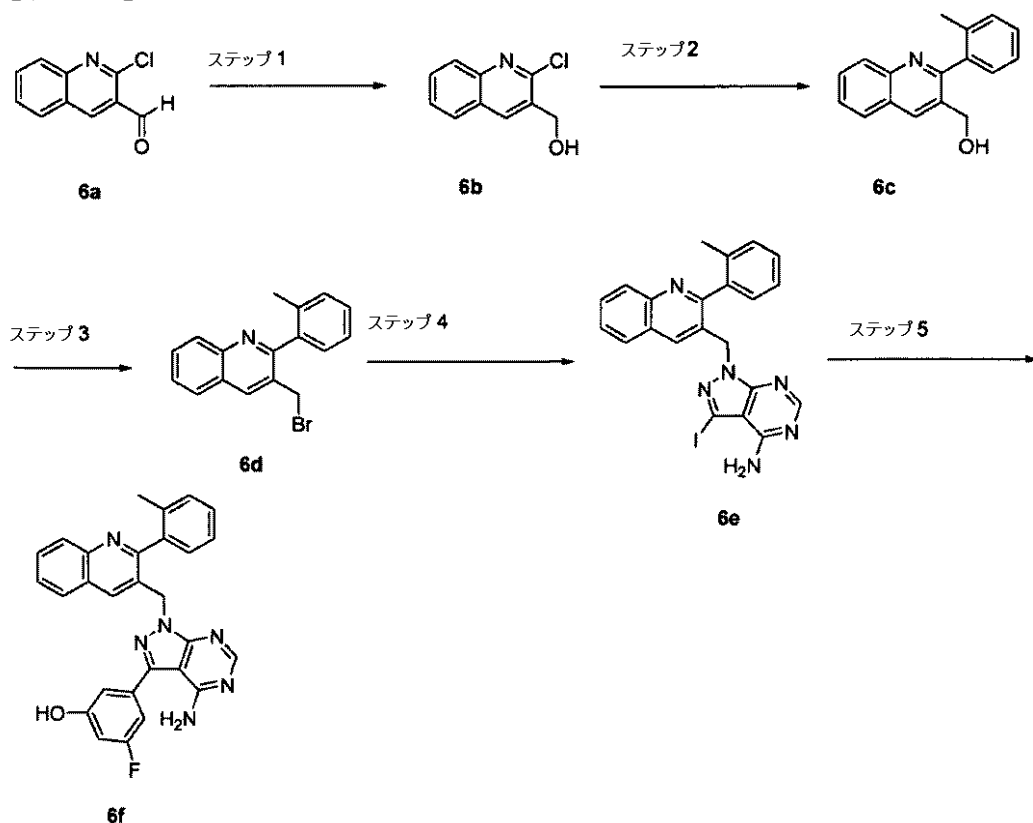
【0230】

スキーム 6：3-（4-アミノ-1-（（2- o -トリルキノリン-3-イル）メチル）-1H-ピラゾロ（3,4-d）ピリミジン-3-イル）-5-フルオロフェノール（6 f）の合成

【0231】

40

【化 3 6】



10

20

30

40

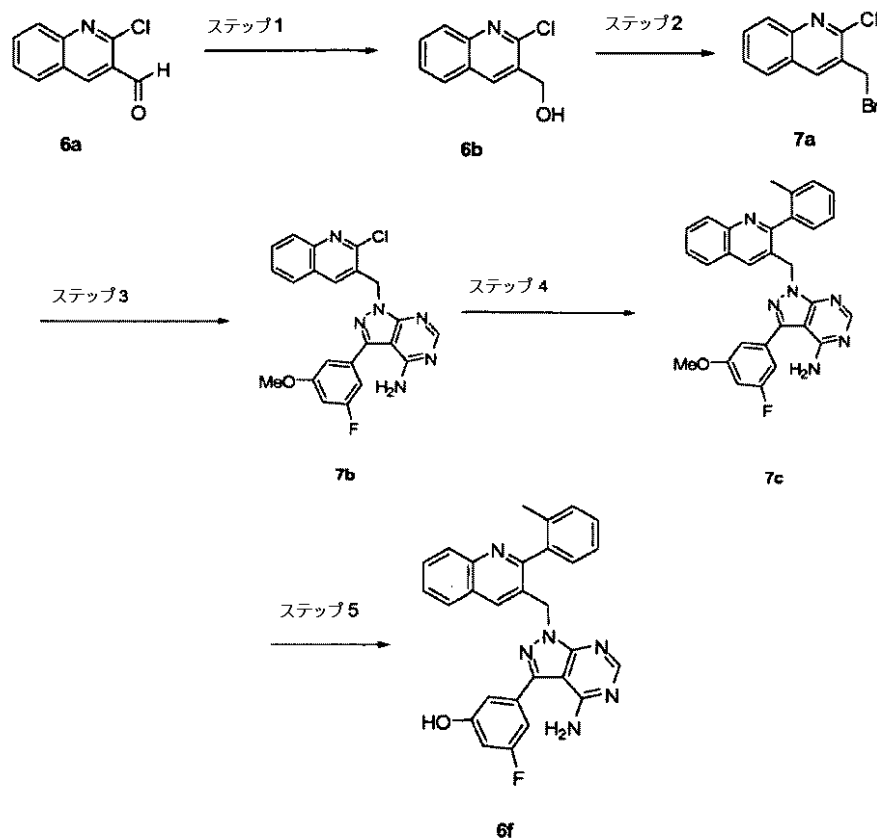
スキーム 7 は、化合物 6 f の代替の合成を示している。ステップ 1 において、開始アルデヒド 6 a をアルコールに還元する。このような反応は、メタノール中、例えば、ヒドリドホウ酸ナトリウム還元により実施することができる。ステップ 2 において、ジクロロメタンなどの溶媒中、 $\text{CBr}_4 / \text{PPh}_3$ などの試薬と反応させることによって、化合物 6 b を反応性ハライド 7 a へと変換する。ステップ 3 において、例えば、カリウムトートキシドなどの塩基中およびジメチルホルムアミドなどの溶媒中、誘導体化されたピラゾロピリミド（例えば、3-（3-フルオロ-5-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）などの複素環部分へのカップリングを実施する。次いで、例えば、Suzuki カップリングを介して、生成した化合物 7 b をアリール基にカップリングする。示されている例の中で、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ と、 Na_2CO_3 などの塩基と、DMF などの溶媒の存在下、o-トリルボロン酸を 7 b と反応させる。必要であれば、ジクロロメタン中、例えば、 BBr_3 などの試薬により、メトキシ基を除去することによって、生成した化合物 7 c を脱保護することによって、化合物 6 f を生成する。

【0232】

スキーム 7：3-（4-アミノ-1-（（2-o-トリルキノリン-3-イル）メチル）-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-3-イル）-5-フルオロフェノール（6 f）の合成

【0233】

【化 3 7】



10

20

30

40

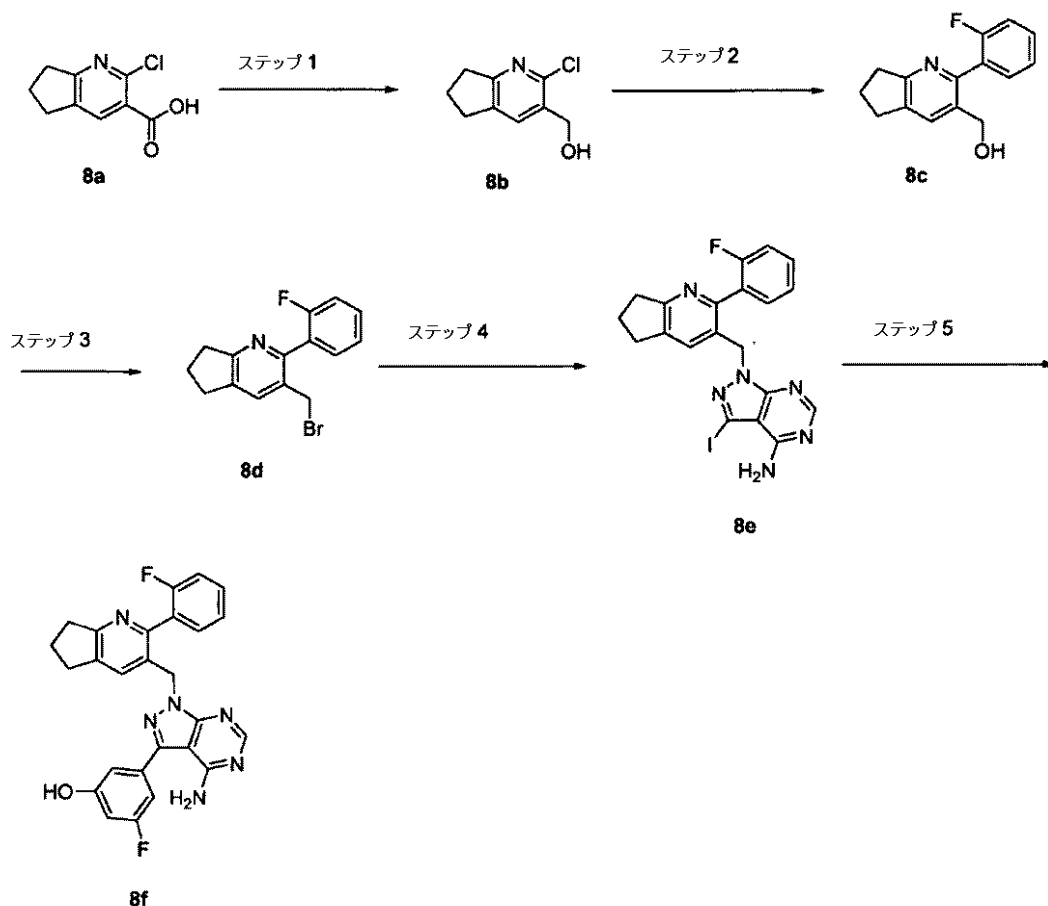
スキーム 8 は、ステップ 1 で、開始酸 8 a のアルコールへの還元による本発明の化合物の調製を示している。このような反応は、メタノール中、例えば、 LiAlH_4 還元により実施することができる。ステップ 2 において、化合物 8 b は、例えば、Suzuki カップリングを介して、アリール基にカップリングしている。示されている例では、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ と、 Na_2CO_3 などの塩基と、DME-水などの溶媒の存在下、2-フルオロフェニルボロン酸を 8 b と反応させる。ステップ 3 において、ジクロロメタンなどの溶媒中、 $\text{CBr}_4/\text{PPh}_3$ などの試薬と反応させることによって、生成したアルコール 8 c を反応性ハライドへと変換する。ステップ 4 において、ピラゾロピリミド（例えば、3-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン）などの複素環部分を、ハライド 8 d とカップリングすることによって（例えば、炭酸カリウムなどの塩基中およびジメチルホルムアミドなどの溶媒中で）、化合物 8 e を形成する。ステップ 5 において、Suzuki カップリングなどの反応を介して（例えば、触媒として $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ を用いて）、ピラゾロピリミジンサブユニットをさらに誘導体化することによって、化合物 8 f を生成する。

【0234】

スキーム 8：3-（4-アミノ-1-（（2-（2-フルオロフェニル）-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-イル）メチル）-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル）-5-フルオロフェノール（8 f）の合成

【0235】

【化 3 8】



10

20

30

40

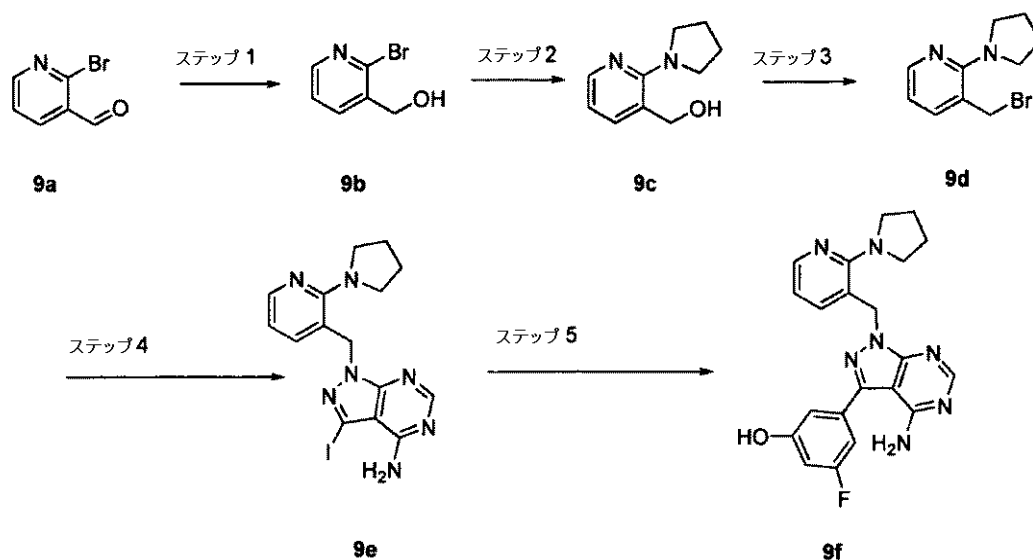
スキーム 9 は、ステップ 1 で、開始アルデヒド 9 a のアルコールへの還元による本発明の化合物の調製を示している。このような反応は、メタノール中で、例えば、ヒドリドホウ酸ナトリウム還元により実施することができる。ステップ 2 において、1, 4-ジオキサンなどの溶媒の存在下、化合物 9 b をピロリジンにカップリングする。ステップ 3 において、アセトニトリルなどの溶媒中、 $\text{CBr}_4 / \text{PPh}_3$ などの試薬と反応させることによって、生成したアルコール 9 c を、反応性ハライドへと変換する。ステップ 4 において、ピラゾロピリミド（例えば、3-ヨード-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-アミン）などの複素環部分を、ハライド 9 d とカップリングすることによって（例えば、炭酸カリウムなどの塩基中およびジメチルホルムアミドなどの溶媒中で）、化合物 9 e を形成することができる。ステップ 5 において、3-フルオロ-5-ヒドロキシフェニルボロン酸を用いた、Suzuki カップリングなどの反応を介して（例えば、触媒として $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ を用いて）、ピラゾロピリミジンサブユニットをさらに誘導体化することによって、化合物 9 f を生成する。

【0236】

スキーム 9：3-（4-アミノ-1-（（2-（ピロリジン-1-イル）ピリジン-3-イル）メチル）-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-3-イル）-5-フルオロフェノール（9 f）の合成

【0237】

【化 3 9】



10

20

30

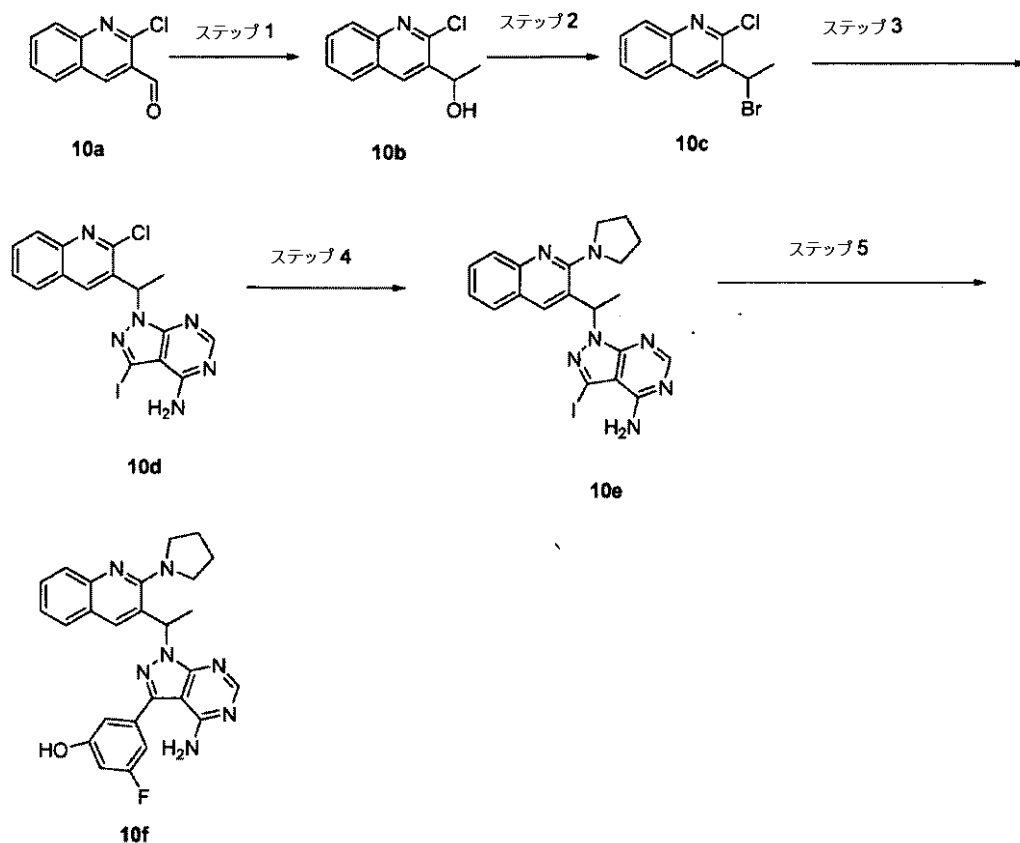
スキーム 10 は、化合物 10 f の合成を図示している。ステップ 1 において、例えば、アルキルマグネシウムハライド試薬の Grignard 添加により、開始アルデヒド 10 a をアルコールへと変換する。ステップ 2 において、アセトニトリルなどの溶媒中、 $\text{CBr}_4 / \text{PPh}_3$ などの試薬と反応させることによって、化合物 10 b を反応性のハライドへと変換する。ステップ 3 において、例えば、カリウムトートキシドなどの塩基中およびジメチルホルムアミドなどの溶媒中、ピラゾロピリミド（例えば、3-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン）などの複素環部分へのカップリングを実施する。次いで、1,4-ジオキサンなどの溶媒の存在下、生成した化合物 10 d をピロリジンにカップリングする。ステップ 5 において、Suzuki カップリングなどの反応を介して（例えば、触媒として $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ を用いて）、ピラゾロピリミジンサブユニットをさらに誘導体化することによって、化合物 10 f を生成する。

【0238】

スキーム 10：3-（4-アミノ-1-（1-（2-（ピロリジン-1-イル）キノリン-3-イル）エチル）-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル）-5-フルオロフェノール（10 f）の合成

【0239】

【化 4 0】



10

20

30

40

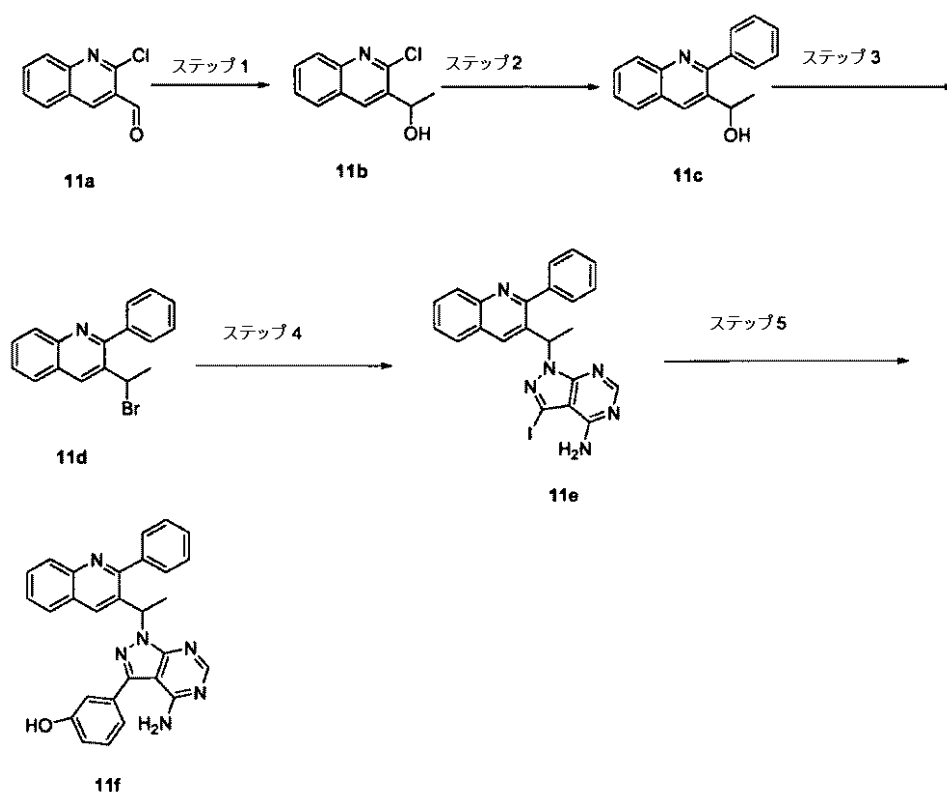
スキーム 11 は、化合物 11 f の合成を例示している。ステップ 1 において、例えば、アルキルマグネシウムハライド試薬の Grignard 添加により、開始アルデヒド 11 a をアルコールへと変換する。ステップ 2 において、例えば、Suzuki カップリングを介して、Pd(OAc)₂、Na₂CO₃ などの塩基およびエタノール／DMF／水などの溶媒の存在下、フェニルボロン酸を用いて、化合物 11 b をアリール基にカップリングする。アセトニトリルなどの溶媒中、CBr₄／PPh₃ などの試薬と反応させることによって、生成した化合物 11 c を反応性ハライドへと変換する。ステップ 3 において、例えば、カリウム t-ブトキシドなどの塩基中およびジメチルホルムアミドなどの溶媒中、ピラゾロピリミド（例えば、3-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン）などの複素環部分へのカップリングを実施する。ステップ 5 において、例えば、Suzuki カップリングを介して（例えば、触媒として Pd(PPh₃)₄ を用いて）、生成した化合物 11 d をさらに誘導体化することによって、化合物 11 f を生成する。

【0240】

スキーム 11：3-（4-アミノ-1-（1-（2-フェニルキノリン-3-イル）エチル）-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル）フェノールの（11 f）合成

【0241】

【化 4 1】



10

20

30

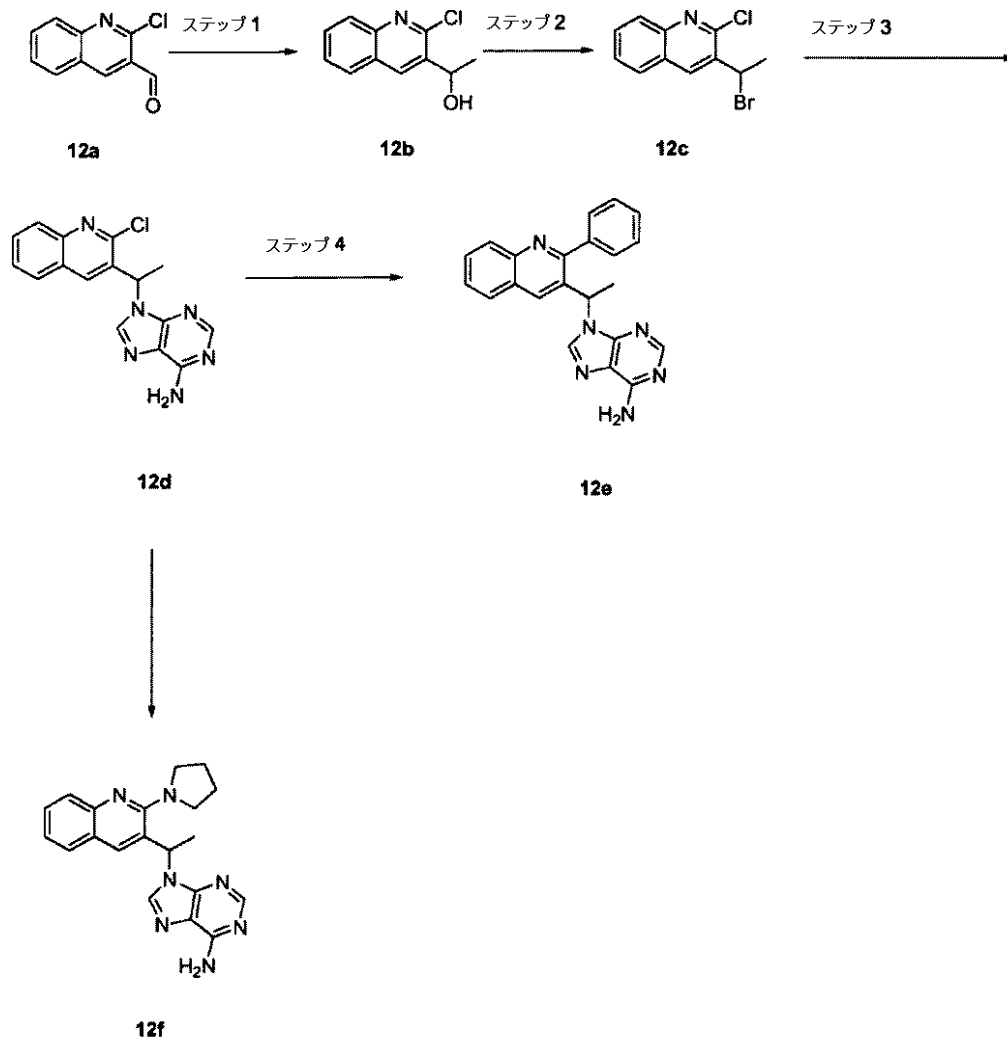
スキーム 12 は、化合物 12 e の合成を示している。ステップ 1 において、例えば、アルキルマグネシウムハライド試薬の Grignard 添加により、開始アルデヒド 12 a をアルコールへと変換する。ステップ 2 において、アセトニトリルなどの溶媒中、 $\text{CBr}_4 / \text{PPh}_3$ などの試薬と反応させることによって、化合物 12 b を、反応性ハライドへと変換する。9H-プリン-6-アミンなどの複素環化合物とのその後の反応が、中間体 12 d の生成をもたらす。次いで例えば、Suzuki カップリングを介して、フェニルボロン酸を用いて、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ と、 Na_2CO_3 などの塩基と、エタノール / DMF / 水などの溶媒の存在下、この中間体をアリール基とカップリングする。あるいは、例えば、1,4-ジオキサンなどの溶媒の存在下、化合物 12 d をピロリジンと反応させることによって、生成物 12 f を生成する。

【0242】

スキーム 12：9-（1-（2-フェニルキノリン-3-イル）エチル）-9H-プリン-6-アミン（12 e）および 9-（1-（2-（ピロリジン-1-イル）キノリン-3-イル）エチル）-9H-プリン-6-アミン（12 f）の合成

【0243】

【化 4 2】



10

20

30

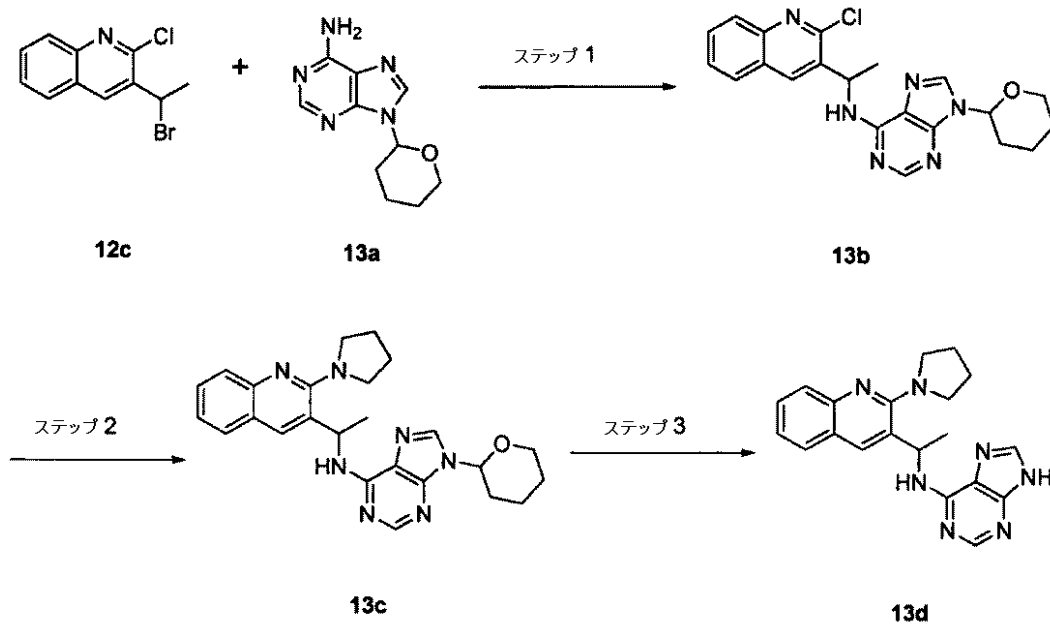
スキーム 13 は、ヘテロ芳香族残留物を含む追加の化合物の合成を記載している。出発物質は、上に記載の通り調製した中間体 12c である。誘導体化された二環式ヘテロ芳香族残留物とのカップリング（示されている例では、9-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）-9H-プリン-6-アミン）により、化合物 13b が生じ、これをピロリジンなどの基（示されている）とさらに反応させることによって、化合物 13c を生成する。HCl/エタノールのプリン部分の脱保護によって、化合物 13d が生じる。

【0244】

スキーム 13：N-（1-（2-（ピロリジン-1-イル）キノリン-3-イル）エチル）-9H-プリン-6-アミン（13d）の合成

【0245】

【化 4 3】



10

本発明のキノキサリン化合物の合成経路をスキーム 14 に図示する。エチル 3-ブロモ-2-オキソプロパノエートなどの試薬を用いた、化合物 14a の環化によりキノキサリン 14b を調製する。オキシ塩化リンなどの試薬または同様の試薬を用いて、ハライド 14c への変換を実施する。ステップ 3、4 および 5 は、スキーム 10 での相当するステップに従い、化合物 14f を生成する。

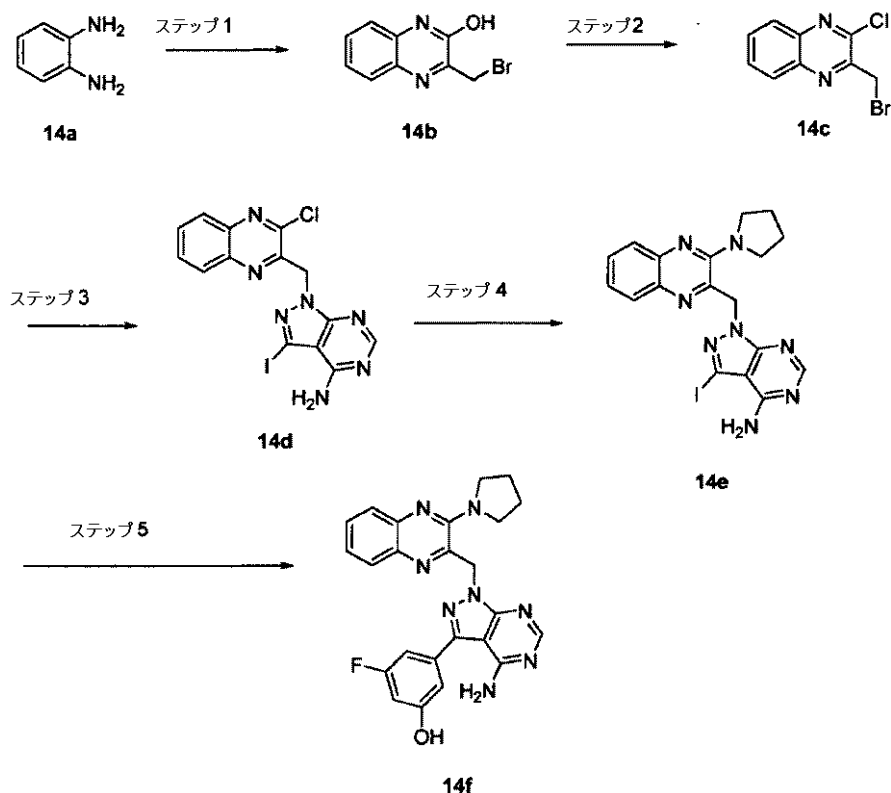
20

【0246】

スキーム 14：3-(4-アミノ-1-((3-(ピロリジン-1-イル)キノキサリン-2-イル)メチル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-5-フルオロフェノール (14f) の合成

【0247】

【化 4 4】



10

20

スキーム 15 は、15 g などの化合物の合成を記載している。化合物 4 b に対して、記載通りに中間体 15 d を調製する。1, 4-ジオキサンなどの溶媒中、NaOH での 80 C での処理により 15 e を生成し、これを、カリウム t-ブトキシド / DMF 中、ヨウ化メチルなどの試薬を用いて、さらにアルキル化し、15 f を生成する。上に記載のように Suzuki カップリングに従い、化合物 15 g を得る。

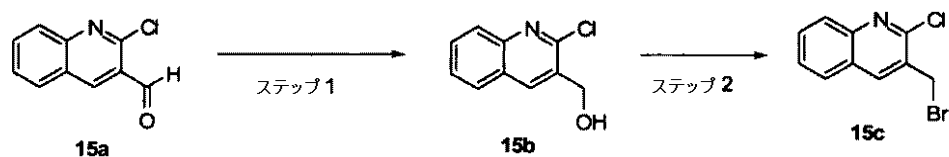
【0248】

スキーム 15 : 3-((4-アミノ-3-(3-フルオロ-5-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-1-メチルキノリン-2(1H)-オン (15 g) の合成

30

【0249】

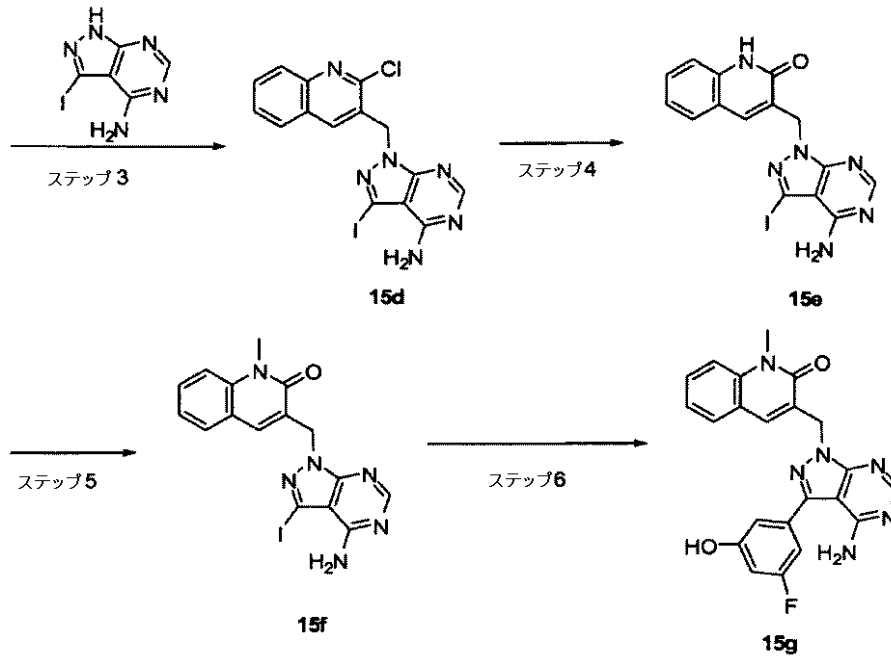
【化 4 5】



【0250】

40

【化 4 6】



10

スキーム 16 において、本発明の追加のキノキサリン化合物の合成経路を図示する。エタノール中、エチル 3-ブロモ-2-オキソプロパノエートなどの試薬を用いた化合物 16 a の環化により、キノキサリン 16 b を調製する。DMA P / CH₂Cl₂ 中の B o c 無水物との反応が、保護された中間体 16 c をもたらす。ステップ 3 において、ピラゾロピリミドなどの複素環部分とのカップリングを実施する。例えば、ヨウ化メチルを用いた、脱保護およびアルキル化により、化合物 16 g が生じる。

20

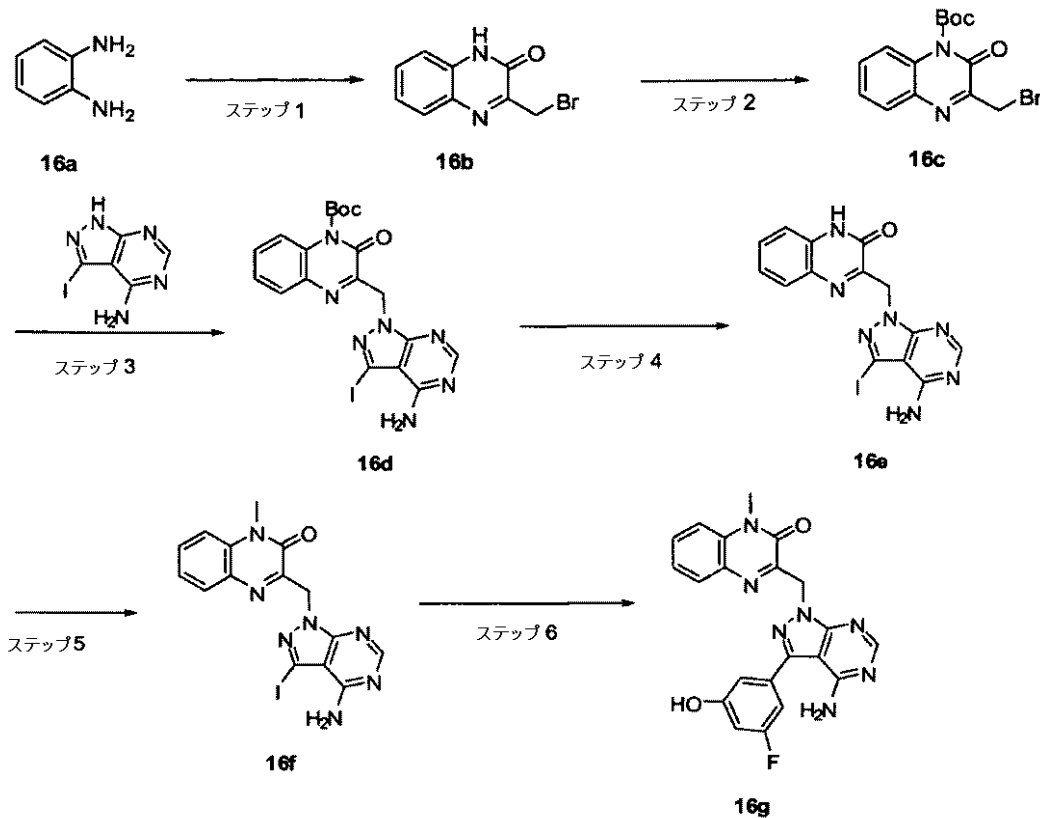
【0251】

スキーム 16 : 3 - ((4 - アミノ - 3 - (3 - フルオロ - 5 - ヒドロキシフェニル) - 1 H - ピラゾール [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) メチル) - 1 - メチルキノキサリン - 2 (1 H) - オンの合成

【0252】

30

【化 4 7】



10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、1つまたは複数の対象化合物が、以下からなる群より選択されるPI3キナーゼまたはプロテインキナーゼに特異的に結合する：mTor、DNA依存性プロテインキナーゼDNA依存性プロテインキナーゼ（パブメドプロテイン受託番号（PPAN）AAA79184）、Ablチロシンキナーゼ（CAA52387）、Bcr-Abl、造血性細胞キナーゼ（PPANCAI19695）、Src（PPANCAA24495）、血管内皮増殖因子受容体2（PPANABB82619）、血管内皮増殖因子受容体-2（PPANABB82619）、上皮成長因子受容体（PPANAG43241）、EPH受容体B4（PPANEAL23820）、幹細胞因子受容体（PPANA AF22141）、チロシン-プロテインキナーゼ受容体TIE-2（PPANQ02858）、fms関連チロシンキナーゼ3（PPANNP__004110）、血小板由来成長因子受容体α（PPANNP__990080）、RET（PPANCAA73131）および付随する表および図に列挙されている任意の他のプロテインキナーゼ、ならびにその任意の機能変異体。いくつかの実施形態では、p110α、p110β、p110γ、またはp110δに対する対象化合物のIC50は、約1μM未満、約100nM未満、約50nM未満、約10nM未満、1nM未満またはさらに約0.5nM未満である。いくつかの実施形態では、mTorに対する対象化合物のIC50は、約1μM未満、約100nM未満、約50nM未満、約10nM未満、1nM未満またはさらに約0.5nM未満である。いくつかの他の実施形態では、1つまたは複数の対象化合物は、二重結合特異性を示し、PI3キナーゼ（例えば、クラスI、PI3キナーゼ）ならびに約1μM未満、約100nM未満、約50nM未満、約10nM未満、1nM未満またはさらに約0.5nM未満のIC50値を有するプロテインキナーゼ（例えば、mTor）を阻害することが可能である。1つまたは複数の対象化合物が、例えば、DNA依存性プロテインキナーゼDNA依存性プロテインキナーゼ（パブメドプロテイン受託番号（PPAN）AAA79184）、Ablチロシンキナーゼ（CAA52387）、Bcr-Abl、造血性細胞キナーゼ（PPANCAI19695）、Src（PPANCAA24495）、血管内皮増殖因子受容体2（PPANABB82619）、血管内皮増殖因子受容体-2（PPANABB82619）、上皮成長因子受容体（PPANAG43241）

、EPH受容体B4 (PPANEAL23820)、幹細胞因子受容体 (PPANAAF22141)、チロシンプロテインキナーゼ受容体TIE-2 (PPANQ02858)、fms関連チロシンキナーゼ3 (PPANNP__004110)、血小板由来成長因子受容体 α (PPANNP__990080)、RET (PPANCAA73131)およびこれらの機能性変異を含めたチロシンキナーゼを阻害することが可能である。いくつかの実施形態では、チロシンキナーゼは、Ab1、Bcr-Ab1、EGFRまたはFlt-3、および本明細書中の表に列挙された任意の他のキナーゼである。

【0253】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、本明細書中に開示されている1つまたは複数の機能的な特徴を示す。例えば、1つまたは複数の対象化合物は、PI3キナーゼに特異的に結合する。いくつかの実施形態では、p110 α 、p110 β 、p110 γ 、またはp110 δ に対する対象化合物のIC50は、約1 μ M未満、約100nM未満、約50nM未満、約10nM未満、約1nM未満、約0.5nM未満、約100pM未満、または約50pM未満である。

【0254】

いくつかの実施形態では、1つまたは複数の対象化合物は、インビトロのキナーゼアッセイで測定した場合約100nM、50nM、10nM、5nM、100pM、10pMまたは1pM、またはこれよりも低いIC50値を有する、I型またはクラスIのホスファチジルイノシトール3キナーゼ (PI3キナーゼ) の1つまたは複数のメンバーを、選択的に阻害することができる。

【0255】

いくつかの実施形態では、1つまたは複数の対象化合物は、PI3キナーゼ α 、PI3キナーゼ β 、PI3キナーゼ γ 、およびPI3キナーゼ δ からなるI型またはクラスIのホスファチジルイノシトール3キナーゼ (PI3キナーゼ) の1または2つのメンバーを選択的に阻害することができる。いくつかの態様では、対象化合物のいくつかは、他のすべてのI型PI3キナーゼと比較して、PI3キナーゼ δ を選択的に阻害する。他の態様では、対象化合物のいくつかは、残りのI型PI3キナーゼと比較して、PI3キナーゼ δ およびPI3キナーゼ γ を選択的に阻害する。さらに他の態様では、対象化合物のいくつかは、残りのI型PI3キナーゼと比較して、PI3キナーゼ α およびPI3キナーゼ β を選択的に阻害する。さらなるいくつかの他の態様では、対象化合物にいくつかは、残りのI型PI3キナーゼと比較して、PI3キナーゼ δ およびPI3キナーゼ α を選択的に阻害する。さらなるいくつかの他の態様では、対象化合物のいくつかは、残りのI型PI3キナーゼと比較して、PI3キナーゼ δ およびPI3キナーゼ β を選択的に阻害するか、または残りのI型PI3キナーゼと比較して、PI3キナーゼ δ およびPI3キナーゼ α を選択的に阻害するか、または残りのI型PI3キナーゼと比較して、PI3キナーゼ α およびPI3キナーゼ γ を選択的に阻害するか、または残りのI型PI3キナーゼと比較して、PI3キナーゼ γ およびPI3キナーゼ β を選択的に阻害する。

【0256】

さらに別の態様では、I型PI3キナーゼの1つまたは複数のメンバーを選択的に阻害する阻害剤、または1つまたは複数のI型PI3キナーゼで媒介されたシグナル変換経路を選択的に阻害する阻害剤は、代わりに、所与のI型PI3キナーゼに対して、もう一方の残りのI型PI3キナーゼに対する阻害剤のIC50よりも、少なくとも10倍、少なくとも20倍、少なくとも50倍、少なくとも100倍、少なくとも1000倍、少なくとも10、100倍低い50%抑制濃度 (IC50)を示す化合物を指すと理解することができる。

【0257】

本発明は、1つまたは複数の本発明の化合物を含む医薬組成物を提供する。いくつかの実施形態では、本発明は、哺乳動物において、望ましくない、過剰活性の、有害または不利な免疫応答に関連した疾患または医学的な状態を処置するための医薬組成物を提供する

10

20

30

40

50

。このような望ましくない免疫応答は、例えば、喘息、肺気腫、気管支炎、乾癬、アレルギー、アナフィラキシー、自己免疫疾患、関節リウマチ、移植片対宿主病、およびエリテマトーデスに伴うか、または結果としてこれらになる可能性がある。本発明の医薬組成物は、これだけに限らないが、肺葉、胸膜腔、気管支、気管、上気道、または呼吸のための神経および筋肉に影響する疾患を含めた、他の呼吸器疾患を治療するために使用することができる。

【0258】

いくつかの実施形態では、本発明は、過剰増殖性障害などの障害、例えば、これだけに限らないが、癌を含めたもの、例えば、急性骨髄性白血病、胸腺、脳、肺、扁平細胞、皮膚、眼、網膜芽細胞腫、眼内メラノーマ、口腔および口咽頭、膀胱、胃（g a s t r i c）、胃（s t o m a c h）、膵臓、膀胱、乳房、頸部、頭部、頸部、腎臓（r e n a l）、腎臓（k i d n e y）、肝臓、卵巣、前立腺、結腸直腸、食道、睾丸、婦人科系、甲状腺、C N S、P N S、A I D S 関連、A I D S 関連の（例えば、リンパ腫およびカポジ肉腫）またはウイルス誘発性の癌などの治療のための医薬組成物を提供する。いくつかの実施形態では、前記医薬組成物は、非癌性の過剰増殖性障害、例えば、皮膚の良性増生（例えば、乾癬）など、再狭窄、または前立腺（例えば、良性前立腺肥大（B P H））の治療を目的とする。

【0259】

本発明はまた、哺乳動物での肝疾患（糖尿病を含む）、膵炎または腎疾患（増殖性糸球体腎炎および糖尿病誘発性腎疾患を含む）または疼痛の治療のための組成物を提供する。

【0260】

本発明はさらに、哺乳動物での芽細胞転移の予防のための組成物を提供する。

【0261】

本発明また、哺乳動物における、腫瘍血管新生、慢性的炎症性疾患、例えば、関節リウマチ、炎症性腸疾患、アテローム性動脈硬化症など、皮膚疾患、例えば、乾癬、湿疹、および強皮症など、糖尿病、糖尿病性網膜症、未熟児網膜症、加齢黄斑変性、血管腫、神経膠腫、メラノーマ、カポジ肉腫ならびに卵巣、乳房、肺、膵臓、前立腺、大腸および類表皮の癌として現れる可能性のある、脈管形成または血管形成に関連した疾患を治療するための組成物に関する。

【0262】

対象医薬組成物は通常、治療有効量の本発明の化合物、または薬学的に受容可能なその塩、エステル、プロドラッグ、溶媒和物、水和物もしくは誘導体を有効成分として提供するように配合される。所望する場合には、医薬組成物は、薬学的に受容可能なその塩および／または配位錯体、ならびに1つまたは複数の薬学的に許容される添加剤、不活性な固体の賦形剤および増量剤を含めた担体、無菌水溶液および種々の有機溶媒を含めた賦形剤、透過促進剤、可溶化剤およびアジュバントを含有する。

【0263】

対象医薬組成物は、単独でまたは1つもしくは複数の他の薬剤と組み合わせて投与することができ、これらはまた通常、医薬組成物の形態でも投与される。所望する場合、対象化合物および他の薬剤（複数可）は、製剤に混合してもよく、または両方の成分を、分離した製剤に配合することによって、これらを別々にまたは同じ時間に組み合わせて使用することができる。

【0264】

いくつかの実施形態では、本発明の医薬組成物内に提供される1つまたは複数の化合物の濃度は、100%、90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.1%、0.09%、0.08%、0.07%、0.06%、0.05%、0.04%、0.03%、0.02%、0.01%、0.009%、0.008%、0.007%、0.006%、0.005%、0.004%、0.003%、0.0

0.2%、0.001%、0.0009%、0.0008%、0.0007%、0.0006%、0.0005%、0.0004%、0.0003%、0.0002%、または0.0001% w/w、w/v または v/v 未満である。

【0265】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物の1つまたは複数の濃度は、90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、19.75%、19.50%、19.25%、19%、18.75%、18.50%、18.25%、18%、17.75%、17.50%、17.25%、17%、16.75%、16.50%、16.25%、16%、15.75%、15.50%、15.25%、15%、14.75%、14.50%、14.25%、14%、13.75%、13.50%、13.25%、13%、12.75%、12.50%、12.25%、12%、11.75%、11.50%、11.25%、11%、10.75%、10.50%、10.25%、10%、9.75%、9.50%、9.25%、9%、8.75%、8.50%、8.25%、8%、7.75%、7.50%、7.25%、7%、6.75%、6.50%、6.25%、6%、5.75%、5.50%、5.25%、5%、4.75%、4.50%、4.25%、4%、3.75%、3.50%、3.25%、3%、2.75%、2.50%、2.25%、2%、1.75%、1.50%、1.25%、1%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.1%、0.09%、0.08%、0.07%、0.06%、0.05%、0.04%、0.03%、0.02%、0.01%、0.009%、0.008%、0.007%、0.006%、0.005%、0.004%、0.003%、0.002%、0.001%、0.0009%、0.0008%、0.0007%、0.0006%、0.0005%、0.0004%、0.0003%、0.0002%、または0.0001% w/w、w/v または v/v を超える。

10

20

【0266】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物の1つまたは複数の濃度は、約0.0001%から約50%、約0.001%から約40%、約0.01%から約30%、約0.02%から約29%、約0.03%から約28%、約0.04%から約27%、約0.05%から約26%、約0.06%から約25%、約0.07%から約24%、約0.08%から約23%、約0.09%から約22%、約0.1%から約21%、約0.2%から約20%、約0.3%から約19%、約0.4%から約18%、約0.5%から約17%、約0.6%から約16%、約0.7%から約15%、約0.8%から約14%、約0.9%から約12%、約1%から約10% w/w、w/v または v/v の範囲である。

30

【0267】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物の1つまたは複数の濃度は、約0.001%から約10%、約0.01%から約5%、約0.02%から約4.5%、約0.03%から約4%、約0.04%から約3.5%、約0.05%から約3%、約0.06%から約2.5%、約0.07%から約2%、約0.08%から約1.5%、約0.09%から約1%、約0.1%から約0.9% w/w、w/v または v/v の範囲である。

【0268】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物1つまたは複数の量は、10g、9.5g、9.0g、8.5g、8.0g、7.5g、7.0g、6.5g、6.0g、5.5g、5.0g、4.5g、4.0g、3.5g、3.0g、2.5g、2.0g、1.5g、1.0g、0.95g、0.9g、0.85g、0.8g、0.75g、0.7g、0.65g、0.6g、0.55g、0.5g、0.45g、0.4g、0.35g、0.3g、0.25g、0.2g、0.15g、0.1g、0.09g、0.08g、0.07g、0.06g、0.05g、0.04g、0.03g、0.02g、0.01g、0.009g、0.008g、0.007g、0.006g、0.005g、0.004g、0.003g、0.002g、0.001g、0.0009g、0.0008g、0.0007g、0.0006g、0.0005g、0.0004g、0.0003g、0.0002g、または0.0001g以下である。

40

50

【0269】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物の1つまたは複数の量は、0.0001g、0.0002g、0.0003g、0.0004g、0.0005g、0.0006g、0.0007g、0.0008g、0.0009g、0.001g、0.0015g、0.002g、0.0025g、0.003g、0.0035g、0.004g、0.0045g、0.005g、0.0055g、0.006g、0.0065g、0.007g、0.0075g、0.008g、0.0085g、0.009g、0.0095g、0.01g、0.015g、0.02g、0.025g、0.03g、0.035g、0.04g、0.045g、0.05g、0.055g、0.06g、0.065g、0.07g、0.075g、0.08g、0.085g、0.09g、0.095g、0.1g、0.15g、0.2g、0.25g、0.3g、0.35g、0.4g、0.45g、0.5g、0.55g、0.6g、0.65g、0.7g、0.75g、0.8g、0.85g、0.9g、0.95g、1g、1.5g、2g、2.5g、3g、3.5g、4g、4.5g、5g、5.5g、6g、6.5g、7g、7.5g、8g、8.5g、9g、9.5g、または10gを超える。

10

【0270】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物1つまたは複数の量は、0.0001～10g、0.0005～9g、0.001～8g、0.005～7g、0.01～6g、0.05～5g、0.1～4g、0.5～4g、または1～3gの範囲である。

【0271】

20

本発明による化合物は、広い用量範囲にわたり有効である。例えば、成人ヒトの治療において、一日あたり、0.01～1000mg、0.5～100mg、1～50mg、および一日あたり5～40mgの用量が、使用し得る用量の例である。代表的な用量は、一日あたり10～30mgである。正確な用量は、投与経路、化合物が投与される形態、治療する被験体、治療する被験体の体重、および担当医の選択および経験に依存することになる。

【0272】

以下に記載のものは、非限定的な代表的医薬組成物およびこれを調製するための方法である。

【0273】

30

経口投与のための医薬組成物：いくつかの実施形態では、本発明は、本発明の化合物、および経口投与に適した薬学的添加剤を含有する経口投与用の医薬組成物を提供する。

【0274】

いくつかの実施形態では、本発明は、(i)有効量の本発明の化合物、場合によって(ii)有効量の第2の薬剤、および(iii)経口投与に適した薬学的添加剤を含有する、経口投与用の固体医薬組成物を提供する。いくつかの実施形態では、組成物は、(iv)有効量の第3の薬剤をさらに含有する。

【0275】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、経口での消費に適した液体の医薬組成物であってよい。経口投与に適した本発明の医薬組成物は、例えば、カプセル剤、カシェ剤、もしくは錠剤、または液剤、またはエアゾールスプレー剤など、別個の剤形として提示されてもよく、これらはそれぞれ、所定の量の有効成分を粉末として、または顆粒剤、溶液剤、または水性もしくは非水性の液体中の懸濁剤、水中油型乳剤、または油中水型の液体乳剤中に含有する。このような剤形は、調剤の任意の方法により調製することができるが、すべての方法は、有効成分を、1つまたは複数の必要な成分を構成する担体と結合させるステップを含む。一般的に組成物は、有効成分を液体担体、微細に分割した固体担体、またはこの両方と、均一におよび密接して混和することにより、次いで、必要に応じて、生成物を所望の提示物へと成形することにより調製される。例えば、錠剤は、場合によって1つまたは複数の副成分と共に、加圧または成型することにより調製できる。圧縮された錠剤は、適切な機械内で、粉末または顆粒剤などの自由に流れる形態の有効成分を、場合

40

50

によって、添加剤、例えば、これだけに限らないが、結合剤、滑沢剤、不活性賦形剤、および／または表面活性剤もしくは分散剤などと混合して、加圧することによって調製できる。成型した錠剤は、適切な機械内で、不活性な液体賦形剤で湿らせた粉末化した化合物の混合物を成型することによって作製できる。

【0276】

水は、ある化合物の分解を促進する可能性があるので、本発明は、有効成分を含む無水の医薬組成物および剤形をさらに包含する。例えば、水は、貯蔵寿命または時間経過での製剤の安定性などの特徴を判定するための、長時間の保存をシミュレートする方法として医薬品に加えることができる（例えば、5%）。本発明の無水医薬組成物および剤形は、無水または水分量の低い成分および低水分または低湿度の条件を用いて調製することができる。ラクトースを含有する本発明の医薬組成物および剤形は、製造、パッケージング、および／または貯蔵の間、相当な量の水分および／または湿度との接触が予想される場合、無水にすることができる。無水の医薬組成物は、無水の性質を維持するように調製および貯蔵することができる。したがって、無水組成物は、これらを適切な処方キットに入れることができるよう、水への曝露を防止することが公知である物質を用いて包装することができる。適切な包装の例として、密封されたホイル、プラスチックなど、剤形容器、ブリスター包装およびストリップバックがあるが、これらに限らない。

【0277】

有効成分は、薬学的担体と、従来の薬学的混合技法に従い密な混和物中で合わせることができる。担体は、投与に対して所望される調製物の形態に応じて、多種多様な形態を取ることができる。経口用剤形のための組成物を調製する際には、任意の一般的薬学的媒体のいずれかを担体として使用することができ、例えば、経口用の液体調製物の場合（例えば、懸濁剤、溶液、およびエリキシル剤）またはエアゾール剤の場合には、水、グリコール、油、アルコール、香味剤、保存剤、着色剤などを使用することができ、経口用の固形調製物の場合には、デンプン、糖、微結晶性セルロース、賦形剤、造粒剤、滑沢剤、結合剤および崩壊剤などの担体を使用することができ、いくつかの実施形態では、ラクトースの使用を利用しない。例えば、適切な担体として、固形の経口の調製物を有する散剤、カプセル剤、および錠剤がある。所望する場合、錠剤は、標準的な水性または非水性の技法によりコーティングすることができる。

【0278】

医薬組成物および剤形における使用に適した結合剤として、コーンスターチ、ジャガイモデンプン、または他のデンプン、ゼラチン、天然ゴムおよび合成ゴム、例えば、アカシア、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸、他のアルギン酸塩、粉末化したトラガカント、グァーゴム、セルロースおよびその誘導体（例えば、エチルセルロース、酢酸セルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム）、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、 α 化デンプン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、微結晶性セルロース、およびこれらの混合物があるが、これらに限らない。

【0279】

本明細書中に開示されている医薬組成物および剤形での使用に適した増量剤の例として、タルク、炭酸カルシウム（例えば、顆粒剤または散剤）、微結晶性セルロース、粉末化セルロース、デキストレート、カオリン、マンニトール、ケイ酸、ソルビトール、デンプン、 α 化デンプン、およびこれらの混合物があるが、これらに限らない。

【0280】

崩壊剤は、水性の環境に曝露した場合崩壊する錠剤を提供するため、本発明の組成物に使用することができる。崩壊剤は、多量すぎると、ビン内で崩壊し得る錠剤を生成し得る。またわずかすぎると、分解を生じるには不十分であり、したがって、剤形からの有効成分（複数可）の放出の速度および程度を変える可能性もある。したがって、有効成分（複数可）の放出に悪影響をもたらすような過剰または過少な量ではない、十分な量の崩壊剤を、本明細書中に開示されている化合物の剤形を形成するために使用することができる。使用する崩壊剤の量は、製剤の種類および投与の形態に基づき異なってもよく、当業者で

あれば容易に識別可能であってよい。約 0.5 から約 15 重量パーセントの崩壊剤、または約 1 から約 5 重量パーセントの崩壊剤を医薬組成物に使用することができる。本発明の医薬組成物および剤形を形成するために使用することができる崩壊剤として、寒天、アルギン酸、炭酸カルシウム、微結晶性セルロース、クロスカルメロースナトリウム、クロスボビドン、ポラクリリンカリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、ジャガイモデンプンまたはタピオカデンプン、他のデンプン、 α 化デンプン、他のデンプン、粘土、他のアルギン、他のセルロース、ゴムまたはこれらの混合物があるが、これらに限らない。

【0281】

本発明の医薬組成物および剤形を形成するために使用することができる滑沢剤として、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、鉱油、軽鉱油、グリセリン、ソルビトール、マンニトール、ポリエチレングリコール、他のグリコール、ステアリン酸、ラウリル硫酸ナトリウム、タルク、水素添加された植物油（例えば、ピーナッツ油、綿実油、ヒマワリ油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油、およびダイズ油）、ステアリン酸亜鉛、オレイン酸エチル、ラウリン酸エチル（ethyl laurate）、寒天、または混合物があるが、これらに限らない。追加の滑沢剤として、例えば、シロイドシリカゲル、合成シリカの凝固エアゾールまたはこれらの混合物がある。滑沢剤は、場合によって、医薬組成物の約 1 重量パーセント未満の量で加えることができる。

【0282】

水性懸濁剤および／またはエリキシル剤が経口投与に対して所望する場合、この中の主要有効成分は、種々の甘味剤または香味剤、着色剤または染料と、さらに所望する場合、乳化剤および／または懸濁剤を、このような賦形剤として水、エタノール、プロピレングリコール、グリセリンおよびこれらの種々の組合せと一緒に、組合せることができる。

【0283】

錠剤は、コーティングされていなくてもよいが、または消化管における分解および吸収を遅らせ、これにより、長い期間にわたり持続する作用を提供するための公知の技法によりコーティングされていてもよい。例えば、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などの時間遅延物質を使用することができる。経口の使用のための製剤は、有効成分がその中で不活性な固体賦形剤と混合されている硬ゼラチンカプセルとして提示することもでき、この例として、炭酸カルシウム、リン酸カルシウムもしくはカオリンがあり、または有効成分がその中で水もしくは油媒体と混合されている軟ゼラチンカプセルとして提示することもでき、この例として、ピーナッツ油、流動パラフィンまたはオリーブ油がある。

【0284】

本発明の医薬組成物および剤形を形成するために使用することができ界面活性剤として、親水性界面活性剤、親油性界面活性剤およびこれらの混合物があるが、これらに限らない。すなわち、親水性の界面活性剤の混合物を使用してもよく、親油性の界面活性剤の混合物を使用してもよく、または少なくとも 1 つの親水性の界面活性剤および少なくとも 1 つの親油性の界面活性剤の混合物を使用してもよい。

【0285】

適切な親水性の界面活性剤は、少なくとも 10 の HLB 値を一般的に有していてもよいが、適切な親油性界面活性剤は、約 10 未満の HLB 値を一般的に有していてもよい。非イオン性の両親媒性の化合物の相対的な親水性および疎水性を特徴づけるために使用される実験に基づいたパラメータは、その親水性—親油性のバランスである（「HLB」値）。低い HLB 値を有する界面活性剤ほど、親油性または疎水性が高く、油中での溶解度が高い一方、高い HLB 値を有する界面活性剤ほど、親水性が高く、水溶液中での溶解度が高い。約 10 を超える HLB 値を有するような化合物、ならびに HLB スケールが一般的に適用できないアニオン性、カチオン性、または双性イオンの化合物も、親水性の界面活性剤であると一般的に考えられている。同様に、親油性（すなわち、疎水性の）界面活性剤は、約 10 以下の HLB 値を有する化合物である。しかし、界面活性剤の HLB 値は、産業用、医薬用および化粧品用の乳剤の配合を可能にするために一般的に使用される、単

10

20

30

40

50

に大まかな指針でしかない。

【0286】

親水性の界面活性剤は、イオン性または非イオン性のいずれかのであってよい。適切なイオン性界面活性剤として、アルキルアンモニウム塩；フシジン酸塩；アミノ酸、オリゴペプチド、およびポリペプチドの脂肪酸誘導体；アミノ酸、オリゴペプチド、およびポリペプチドのグリセリド誘導体；レシチンおよび水素添加されたレシチン；リゾレシチンおよび水素添加されたリゾレシチン；リン脂質およびその誘導体；リゾホスホリピドおよびその誘導体；カルニチン脂肪酸エステル塩；アルキル硫酸塩；脂肪酸塩；ドキュセートナトリウム、アシルラクチレート、モノーおよびジグリセリドのモノーおよびジアセチル化酒石酸エステル；コハク酸化モノーおよびジグリセリド；モノーおよびジグリセリドのクエン酸エステル、およびこれらの混合物があるが、これらに限らない。

10

【0287】

上述の群の中で、イオン性界面活性剤の例として、レシチン、リゾレシチン、リン脂質、リゾホスホリピドおよびその誘導体；カルニチン脂肪酸エステル塩；アルキル硫酸塩；脂肪酸塩、ナトリウムドキュセート；アシルラクチレート；モノーおよびジグリセリドのモノーおよびジアセチル化酒石酸エステル；コハク酸化モノーおよびジグリセリド；モノーおよびジグリセリドのクエン酸エステル、およびこれらの混合物がある。

【0288】

イオン性界面活性剤は、電離型のレシチン、リゾレシチン、ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジン酸、ホスファチジルセリン、リゾホスファチジルコリン、リゾホスファチジルエタノールアミン、リゾホスファチジルグリセロール、リゾホスファチジン酸、リゾホスファチジルセリン、PEG-ホスファチジルエタノールアミン、PVP-ホスファチジルエタノールアミン、脂肪酸のラクチルエステル、ステアロイル-2-ラクチレート、ステアロイルラクチレート、サクシニル化モノグリセリド、モノ/ジグリセリドのモノ/ジアセチル化酒石酸エステル、モノ/ジグリセリドのクエン酸エステル、コリルザルコシン、カプロエート、カプリレート、カプレート、ラウレート、ミリステート、パルミテート、オレエート、リシノレエート、リノレエート、リノレネート、ステアレート、ラウリルスルフェート、テラセシルスルフェート、ドキュセート、ラウロイルカルニチン、パルミトイルカルニチン、ミリストイルカルニチン、ならびにこれらの塩および混合物であってよい。

20

30

【0289】

親水性の非イオン性界面活性剤として、アルキルグルコシド、アルキルマルトシド；アルキルチオグルコシド；ラウリルマクロゴルグリセリド；ポリエチレングリコールアルキルエーテルなどのポリオキシアルキレンアルキルエーテル；ポリエチレングリコールアルキルフェノールなどのポリオキシアルキレンアルキルフェノール；例えば、ポリエチレングリコール脂肪酸モノエステルおよびポリエチレングリコール脂肪酸ジエステルなどのポリオキシアルキレンアルキルフェノール脂肪酸エステル；ポリエチレングリコールグリセロール脂肪酸エステル；ポリグリセリン脂肪酸エステル；ポリエチレングリコールソルビタン脂肪酸エステルなどのポリオキシアルキレンソルビタン脂肪酸エステル；ポリオールと、グリセリド、植物油、水素添加植物油、脂肪酸、およびステロールからなる群の少なくとも1つのメンバーとの親水性エステル交換生成物；ポリオキシエチレンステロール、その誘導体、および類似物；ポリオキシエチレン化ビタミンおよびその誘導体；ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンブロックコポリマーおよびその混合物；ポリエチレングリコールソルビタン脂肪酸エステルならびにポリオールと、トリグリセリド、植物油、および水素添加植物油からなる群の少なくとも1つのメンバーとの親水性のエステル交換生成物であってよいが、これらだけに限らない。ポリオールは、グリセロール、エチレングリコール、ポリエチレングリコール、ソルビトール、プロピレングリコール、ペンタエリスリトール、またはサッカライドであってよい。

40

【0290】

他の親水性の非イオン性界面活性剤として、PEG-10ラウレート、PEG-12ラ

50

ウレート、PEG-20ラウレート、PEG-32ラウレート、PEG-32ジラウレート、PEG-12オレエート、PEG-15オレエート、PEG-20オレエート、PEG-20ジオレエート、PEG-32オレエート、PEG-200オレエート、PEG-400オレエート、PEG-15ステアレート、PEG-32ジステアレート、PEG-40ステアレート、PEG-100ステアレート、PEG-20ジラウレート、PEG-25グリセリルトリオレエート、PEG-32ジオレエート、PEG-20グリセリルラウレート、PEG-30グリセリルラウレート、PEG-20グリセリルジステアレート、PEG-20グリセリルオレエート、PEG-30グリセリルオレエート、PEG-30グリセリルラウレート、PEG-40グリセリルラウレート、PEG-40ヤシカーネル油、PEG-50水素添加ヒマシ油、PEG-40ヒマシ油、PEG-35ヒマシ油、PEG-60ヒマシ油、PEG-40水素添加ヒマシ油、PEG-60水素添加ヒマシ油、PEG-60トウモロコシ油、PEG-6カプリレート／カプリレートグリセリド、PEG-8カプリレート／カプリレートグリセリド、ポリグリセリル-10ラウレート、PEG-30コレステロール、PEG-25フィトステロール、PEG-30ソヤステロール、PEG-20トリオレエート、PEG-40ソルビタンオレエート、PEG-80ソルビタンラウレート、ポリソルベート20、ポリソルベート80、POE-9ラウリルエーテル、POE-23ラウリルエーテル、POE-10オレイルエーテル、POE-20オレイルエーテル、POE-20ステアリルエーテル、トコフェリルPEG-100サクシネート、PEG-24コレステロール、ポリグリセリル-10オレエート、Tween 40、Tween 60、スクロースモノステアレート、スクロースモノラウレート、スクロースモノパルミテート、PEG 10-100ノニルフェノールシリーズ、PEG 15-100オクチルフェノールシリーズ、およびポロキサマーがあるが、これらに限らない。

10

20

【0291】

適切な親油性の界面活性剤は、ほんの一例として、脂肪族アルコール；グリセロール脂肪酸エステル；アセチル化グリセロール脂肪酸エステル；低級アルコール脂肪酸エステル；プロピレングリコール脂肪酸エステル；ソルビタン脂肪酸エステル；ポリエチレングリコールソルビタン脂肪酸エステル；ステロールおよびステロール誘導体；ポリオキシエチル化ステロールおよびステロール誘導体；ポリエチレングリコールアルキルエーテル；糖エステル；糖エーテル；モノーおよびジグリセリドの乳酸誘導体；ポリオールと、グリセリド、植物油、水素添加植物油、脂肪酸およびステロールからなる群の少なくとも1つのメンバーとの疎水性エステル交換生成物；油に可溶性のビタミン／ビタミン誘導体、およびこれらの混合物がある。このグループの中で、好ましい親油性の界面活性剤として挙げられるのは、グリセロール脂肪酸エステル、プロピレングリコール脂肪酸エステルおよびこれらの混合物であるか、またはポリオールと、植物油、水素添加植物油、およびトリグリセリドからなる群の少なくとも1つのメンバーとの疎水性エステル交換生成物である。

30

【0292】

一実施形態では、組成物は、本発明の化合物の可溶化性および／または溶解性の良さを確実にし、本発明の化合物の沈殿を最小化するために可溶化剤を含んでもよい。これは、非経口の使用のための組成物に対して、例えば、注射用の組成物に対して特に重要となり得る。可溶化剤はまた、親水性薬剤および／または他の成分、例えば、界面活性剤の溶解度を増加するため、または組成物を安定した、または均質な溶液もしくは分散液として維持するために加えることもできる。

40

【0293】

適切な可溶化剤の例として、以下があるが、これらに限らない：アルコールおよびポリオール、例えば、エタノール、イソプロパノール、ブタノール、ベンジルアルコール、エチレングリコール、プロピレングリコール、ブタンジオールおよびその異性体、グリセロール、ペンタエリスリトール、ソルビトール、マンニトール、トランスカトール、ジメチルイソソルビド、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよび他のセルロース誘導体、シクロデキ

50

ストリンおよびシクロデキストリン誘導体；約200から約6000の平均分子量を有するポリエチレングリコールのエーテル、例えば、テトラヒドロフルフリルアルコールPEGエーテル（グリコフロール）またはメトキシPEG；アミド、および他の窒素含有化合物、例えば、2-ピロリドン、2-ピペリドン、ε-カプロラクタム、N-アルキルピロリドン、N-ヒドロキシアルキルピロリドン、N-アルキルピペリドン、N-アルキルカプロラクタム、ジメチルアセトアミドおよびポリビニルピロリドンなど；エステル、例えば、プロピオン酸エチル、トリブチルクエン酸エステル、アセチルトリエチルクエン酸エステル、アセチルトリブチルクエン酸エステル、トリエチルクエン酸エステル、オレイン酸エチル、カプリル酸エチル、酪酸エチル、トリアセチン、プロピレングリコールモノアセテート、プロピレングリコールジアセテート、ε-カプロラクトンおよびその異性体、δ-バレロラクトンおよびその異性体、β-ブチロラクトンおよびその異性体、ならびに当分野で公知の他の可溶化剤、例えば、ジメチルアセトアミド、ジメチルイソソルビド、N-メチルピロリドン、モノオクタノイン、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、および水。

【0294】

可溶化剤の混合物もまた使用できる。例として、トリアセチン、トリエチルクエン酸塩、オレイン酸エチル、エチルカプリル酸、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、N-ヒドロキシエチルピロリドン、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルシクロデキストリン、エタノール、ポリエチレングリコール200-100、グリコフロール、トランスカトール、プロピレングリコール、およびジメチルイソソルビドがあるが、これらに限らない。特に好ましい可溶化剤として、ソルビトール、グリセロール、トリアセチン、エチルアルコール、PEG-400、グリコフロールおよびプロピレングリコールがある。

【0295】

含むことができる可溶化剤の量は、特に限定されない。所与の可溶化剤の量は、当業者により容易に決定され得る生体許容量に限定されることもある。ある状況では、例えば、薬剤の濃度を最大するために、生体許容量よりはるか過剰な量で可溶化剤を含ませ、患者に組成物を提供する前に、蒸留または蒸発など従来の技法を用いて、過剰な可溶化剤を除去することが有利なこともある。したがって、可溶化剤は、存在する場合、薬剤、および他の添加剤を合わせた重量に対して、重量の10%、25%、50%、100%、または約200%までの重量割合で存在することができ、所望する場合、非常に少量、例えば、重量の5%、2%、1%またはさらに少ない量の可溶化剤も使用できる。通常、可溶化剤は、約1%から約100%の量、さらに通常は重量の約5%から約25%で存在し得る。

【0296】

組成物は、1つまたは複数の薬学的に許容される添加物および添加剤をさらに含むことができる。このような添加物および添加剤として、制限なしで、粘着防止剤、消泡剤、緩衝剤、ポリマー、抗酸化剤、保存剤、キレート剤、粘度調節剤、等張剤、着香剤、着色剤、着臭剤、乳白剤、懸濁剤、結合剤、増量剤、可塑剤、滑沢剤、およびこれらの混合物がある。

【0297】

加えて、加工を促進するため、安定性を強化するため、または他の理由で、酸または塩基が組成物中に取り込まれていてもよい。薬学的に受容可能な塩基の例として、アミノ酸、アミノ酸エステル、水酸化アンモニウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化アルミニウム、炭酸カルシウム、水酸化マグネシウム、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、合成のケイ酸アルミニウム、合成のヒドロ方解石、マグネシウム水酸化アルミニウム、ジイソプロピルエチルアミン、エタノールアミン、エチレンジアミン、トリエタノールアミン、トリエチルアミン、トリイソプロパノールアミン、トリメチルアミン、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン（トリス）などがある。同様に適しているのは、薬学的に許容される酸の塩である塩基であり、例えば、酢酸、アクリル酸、アジピン酸、アルギン酸、アルカンスルホン酸、アミノ酸、アスコルビン酸、安息香酸、

ホウ酸、酪酸、炭酸、クエン酸、脂肪酸、ギ酸、フマル酸、グルコン酸、ヒドロキノンスルホン酸、イソアスコルビン酸、乳酸、マレイン酸、シュウ酸、パラブプロモフェニルスルホン酸、プロピオン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸、ステアリン酸、コハク酸、タンニン酸、酒石酸、チオグリコール酸、トルエンスルホン酸、尿酸などがある。多塩基の塩、例えば、リン酸ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、およびリン酸二水素ナトリウムも使用できる。塩基が塩の場合、カチオンは、任意の便利なおよび薬学的に許容されるカチオン、例えば、アンモニウム、アルカリ金属、アルカリ土類金属などであってよい。例として、ナトリウム、カリウム、リチウム、マグネシウム、カルシウムおよびアンモニウムなどがあるが、これだけに限らない。

【0298】

適切な酸は、薬学的に許容される有機または無機の酸である。適切な無機酸の例として、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、ホウ酸、リン酸などがある。適切な有機酸の例として、酢酸、アクリル酸、アジピン酸、アルギン酸、アルカンスルホン酸、アミノ酸、アスコルビン酸、安息香酸、ホウ酸、酪酸、炭酸、クエン酸、脂肪酸、ギ酸、フマル酸、グルコン酸、ヒドロキノンスルホン酸、イソアスコルビン酸、乳酸、マレイン酸、メタンスルホン酸、シュウ酸、パラブプロモフェニルスルホン酸、プロピオン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸、ステアリン酸、コハク酸、タンニン酸、酒石酸、チオグリコール酸、トルエンスルホン酸、尿酸などがある。

【0299】

注射のための医薬組成物：いくつかの実施形態では、本発明は、注射に適した本発明の化合物および薬学的添加剤を含有する、注射のための医薬組成物を提供する。組成物中の薬剤の成分および量は、本明細書中に記載されている通りである。本発明の新規な組成物を注射による投与のために取り込むことができる形態は、ゴマ油、トウモロコシ油、綿実油、またはピーナッツ油と一緒にした、水性もしくは油性の懸濁剤、または乳剤、ならびにエリキシル剤、マンニトール、ブドウ糖、または無菌水溶液、および同様の薬学的ビヒクルなどである。

【0300】

生理食塩水中の水溶液はまた、従来より注射に使用されている。エタノール、グリセロール、プロピレングリコール、液体ポリエチレングリコールなど（およびその適切な混合物）、シクロデキストリン誘導体および植物油も使用することができる。例えば、分散液の場合には必要な粒度の維持のためのレシチンなどのコーティングの使用により、および界面活性剤の使用により、適切な流動性を維持することができる。微生物の作用の予防は、種々の抗菌剤および抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、チメロサルなどによりもたらしすることができる。

【0301】

無菌注射液剤は、本発明の化合物を、適切な溶媒中、上に列挙されている種々の他の成分を、必要に応じて必要な量で組み込むことにより、続いて濾過殺菌することにより調製される。一般的に、分散液は、種々の滅菌された有効成分を、塩基性の分散媒と、上に列挙されている他の必要成分とを含有する無菌のビヒクル中へと組み込むことによって、調製される。無菌注射液剤の調製のための無菌の散剤の場合、ある望ましい調製方法は、真空乾燥および凍結乾燥の技法であり、これによって、有効成分の散剤に、事前に無菌濾過しておいた溶液からの任意の追加の所望の成分を加えた散剤を生成する。

【0302】

局所的（例えば、経皮の）送達のための医薬組成物：いくつかの実施形態では、本発明は、本発明の化合物および経皮の送達に適した薬学的添加剤を含有する経皮送達のための医薬組成物を提供する。

【0303】

本発明の組成物は、固体、半固体、または液体の形態で調製物中に、局部または局所の投与に適した、例えば、ゲル、水溶性のゼリー、クリーム、ローション、懸濁剤、泡、粉末、スラリー、軟膏剤、溶液、油、ペースト、坐薬、スプレー剤、乳剤、生理食塩水溶液

10

20

30

40

50

、ジメチルスルホキシド（DMSO）系溶液などに配合することができる、一般的に、より高い密度を有する担体は、有効成分への曝露が延長された部位をもたらすことが可能である。対照的に、溶液の製剤は、選択された部位への有効成分のより即時の曝露をもたらし得る。

【0304】

医薬組成物はまた、適切な固体またはゲル相の担体または添加剤を含むことができ、これらは、皮膚の角質層透過性バリアを通過して、治療分子をより深く浸透させる、または治療分子の送達を援助する化合物である。局所用製剤の分野の当業者に公知のこれら透過強化分子は、多く存在する。このような担体および添加剤の例は、湿潤剤（例えば、ウレア）、グリコール（例えば、プロピレングリコール）、アルコール（例えば、エタノール）、脂肪酸（例えば、オレイン酸）、界面活性剤（例えば、ミリスチン酸イソプロピルおよびラウリル硫酸ナトリウム）、ピロリドン、グリセロールモノラウリン酸エステル、スルホキシド、テルペン（例えば、メントール）、アミン、アミド、アルカン、アルカノール、水、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、種々の糖、デンプン、セルロース誘導体、ゼラチンおよびポリマー、例えば、ポリエチレングリコールなどであるが、これらに限らない。

【0305】

本発明の方法における使用のための別の代表的な製剤は、経皮送達デバイス（「パッチ」）を使用する。このような経皮のパッチを使用することによって、別の薬剤の有無にかかわらず、制御された量での、本発明の化合物の連続的または不連続的な持続注入を提供することができる。

【0306】

医薬品送達のための経皮パッチの構成および使用は、当分野で周知である。例えば、米国特許番号第5,023,252号、第4,992,445号および第5,001,139号を参照されたい。このようなパッチは、医薬品の連続的送達、パルス送達、またはオンデマンド送達用に作ることができる。

【0307】

吸入用医薬組成物：吸入または吹送法のための組成物として、薬学的に許容される、水性または有機溶媒、またはこれらの混合物中の溶液および懸濁剤、および散剤がある。液体または固体組成物は、上に記載の適切な薬学的に許容される添加剤を含有する。組成物は、局所的または全身作用のため、経口または経鼻の呼吸器経路により投与されるのが好ましい。好ましくは薬学的に許容される溶媒中の組成物は、不活性ガスの使用により噴霧することができる。噴霧された溶液は、噴霧装置から直接吸入されるか、または、噴霧装置をフェイスマスクテント、または間欠的陽圧呼吸機に取り付けてもよい。溶液、懸濁剤、または粉末組成物は、好ましくは経口的または経鼻により、適切な方法で製剤を送達する装置から投与されてもよい。

【0308】

他の医薬組成物：医薬組成物はまた、本明細書中に記載されている組成物および舌下、口腔、直腸、骨内、眼内、鼻腔内、硬膜外、または脊髄内の投与に適した1つまたは複数の薬学的に許容される添加剤から調製することもできる。このような医薬組成物のための調製物は、当分野で周知である。例えば、そのすべてが参照により本明細書中に全体が取り込まれている、Anderson、Philip O.、Knoben、James E.、Troutman、William G編、Handbook of Clinical Drug Data、第10版、McGraw-Hill、2002年、Pratt and Taylor編、Principles of Drug Action、第3版、Churchill Livingstone、New York、1990年、Katzung編、Basic and Clinical Pharmacology、第9版、McGraw Hill、20037ybg、Goodman and Gilman編、The Pharmacological Basis of Therapeutics、第10版、McGraw Hill、2001年、Remington

ns Pharmaceutical Sciences、第20編、Lippincott Williams & Wilkins、2000年、Martindale、The Extra Pharmacopoeia、第32版(The Pharmaceutical Press、London、1999年)、を参照されたい。

【0309】

本発明の化合物または医薬組成物の投与は、化合物の作用部位への送達を可能にする任意の方法により達成することができる。これらの方法は、カテーテルまたはステントにより局所的送達を介した、または吸入を介した、経口経路、十二指腸内経路、非経口注射（静脈内、動脈内、皮下、筋肉内、血管内、腹腔内または点滴を含む）、局所的（例えば、経皮塗布）、直腸への投与である。化合物はまた、脂肪内またはくも膜下腔内に投与することもできる。

10

【0310】

投与する化合物の量は、治療している哺乳動物、障害または医学的な状態の重症度、投与の速度、化合物の性質および処方医師の判断に応じて異なることになる。しかし、有効用量は、単回または分割した投与で、一日あたり体重1kgにつき約0.001から約100mg、好ましくは約1から約35mg/kg/日の範囲である。70kgのヒトであれば、有効用量は、約0.05から7g/日、好ましくは約0.05から約2.5g/日になる。場合によっては、上述の範囲の下限より低い用量のレベルが、十分であってもよく、また他方では、任意の有害な副作用なしで、さらに高い用量を使用することもでき、例えばこれは、このようなより高用量をいくつかの小用量に分けて、その日を通して投与することにより行う。

20

【0311】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、単回用量で投与される。通常、このような投与は、薬剤を急速に導入するために、注射、例えば、静脈内投与により行う。しかし、必要に応じて、他の経路を使用してもよい。本発明の化合物の単一用量は、急性の医学的な状態の治療に対しても使用することができる。

【0312】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、複数回投与で投与される。投薬は、1日あたり、約1回、2回、3回、4回、5回、6回、6回以上であってよい。投薬は、月に約1回、2週間ごとに1回、隔週に1回、または1日おきに1回であってよい。別の実施形態では、本発明の化合物および別の薬剤は、1日約1回から、1日約6回、一緒に投与する。別の実施形態では、本発明の化合物および薬剤の投与は、約7日未満継続する。さらに別の実施形態では、投与は、約6、10、14、28日、2カ月、6カ月、または1年を超えて継続する。連続投薬は、必要である限り、達成および維持されることもある。

30

【0313】

本発明の薬剤の投与は、必要な限り継続されてもよい。いくつかの実施形態では、本発明の薬剤は、1、2、3、4、5、6、7、14、または28日を超えて投与される。いくつかの実施形態では、本発明の薬剤は、28、14、7、6、5、4、3、2、または1日未満の間投与される。いくつかの実施形態では、本発明の薬剤は、慢性的に、基本的には継続するものとして、例えば、慢性的作用の治療のために投与される。

40

【0314】

本発明の化合物の有効量は、単回または複数回投与のいずれにより、直腸、口腔、鼻腔内および経皮の経路を含めた、同様の効用を有する許容される薬剤の投与方式のいずれかにより、動脈内注射、静脈内、腹腔内、非経口、筋肉内、皮下、経口、局所的に、または吸入剤として投与することができる。

【0315】

本発明の組成物はまた、例えばステントなどの含浸またはコーティングされたデバイス、または動脈挿入用円筒状ポリマーを介して送達することもできる。このような投与の方法は、例えば、バルーン血管形成術などの処置の後の、再狭窄の予防または回復を補助する。理論に拘束されることなく、本発明の化合物は、再狭窄につながる動脈壁の平滑筋細

50

胞の遊走および増殖を遅延させる、または阻害することができる。本発明の化合物は、例えば、ステントの支柱から、ステントグラフトから、グラフトから、またはステントのカバーもしくは外筒から、局所的送達により投与することができる。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、マトリックスと混和される。このようなマトリックスは、ポリマーマトリックスであってよく、化合物をステントに結合させるのに利用することができる。このような使用に適したポリマーマトリックスとして、例えば、ラクトン系ポリエステルまたはコポリエステル、例えば、ポリ乳酸、ポリカプロラクトングリコリド、ポリオルトエステル、ポリ酸無水物、ポリアミノ酸、多糖、ポリホスファゼン、ポリ（エーテルエステル）コポリマー（例えば、PEO-PLLA）、ポリジメチルシロキサン、ポリ（エチレン酢酸ビニル）、アクリレート系ポリマーまたはコポリマー（例えば、ポリヒドロキシエチルメチルメタクリレート、ポリビニルピロリジノン）、フッ化ポリマー、例えば、ポリテトラフルオロエチレンおよびセルロースエステルなどがある。適切なマトリックスは、時間の経過とともに分解しないか、または、化合物または複数の化合物を放出しながら分解してもよい。本発明の化合物は、種々の方法、例えば、浸漬／スピンコーティング、スプレー剤コーティング、浸漬コーティング、および／またはブラシコーティングなどによりステントの表面へ塗布することができる。化合物は、溶媒中で塗布してもよく、この溶媒が、蒸発することによって、ステント上に化合物の層を形成するか、あるいは、この化合物は、例えば、マイクロチャンネルまたはマイクロポアの中で、ステントまたはグラフト本体に配置させてもよい。移植された場合、化合物は、ステント本体から拡散することによって、動脈壁に接触する。このようなステントは、このようなマイクロポアまたはマイクロチャンネルを含有するように製造されたステントを、適切な溶媒中の本発明の化合物の溶液に浸漬させ、続いて溶媒を蒸発させることによって調製することができる。ステントの表面上の過剰の薬剤は、追加の簡単な溶媒洗浄を介して除去することができる。さらに他の実施形態では、本発明の化合物は、ステントまたはグラフトに共有結合により結合することができる。共有結合のリンカーは、インビボで分解するので、これを使用することによって、本発明の化合物の放出が生じる。任意の生物学的に不安定な結合、例えば、エステル、アミドまたは無水物結合をこのような目的に使用することができる。本発明の化合物は、血管形成の間使用されるバルーンから血管内にさらに投与することができる。ペリカード（pericard）を介した化合物の血管外投与または外膜を介した本発明の製剤の適用も再狭窄を減少させるために実施することができる。

10

20

30

【0316】

記載の通り使用することができる、種々のステント装置は、例えば、これらすべてが参照により本明細書に組み込まれる、以下の参考文献で開示されている：米国特許第5451233号、米国特許第5040548号、米国特許第5061273号、米国特許第5496346号、米国特許第5292331号、米国特許第5674278号、米国特許第3657744号、米国特許第4739762号、米国特許第5195984号、米国特許第5292331号、米国特許第5674278号、米国特許第5879382号、米国特許第6344053号。

【0317】

本発明の化合物は、用量により投与することができる。化合物薬動学における患者間の可変性により、投与計画の個別化が最適な治療のために必要であることは、当分野で公知である。本発明の化合物のための投薬は、本開示を考慮に入れて、慣例の実験法により見出すことができる。

40

【0318】

本発明の化合物が1つまたは複数の薬剤を含む組成物中で投与される場合、この薬剤が本発明の化合物より短い半減期を有する場合、この薬剤および本発明の化合物の単位剤形の形態を適宜調整することができる。

【0319】

対象医薬組成物は、例えば、錠剤、カプセル剤、丸剤、粉末、徐放製剤、溶液、懸濁剤として経口投与に適した形態、無菌溶液、懸濁剤または乳剤として非経口の注射に適した

50

形態、軟膏剤またはクリーム剤として局所的投与に適した形態で、または坐剤として直腸への投与に適した形態であってよい。医薬組成物は、正確な用量の単回投与に適した単位剤形であってよい。医薬組成物は、従来の薬学的担体または添加剤および本発明による化合物を有効成分として含むことになり、加えて、医薬組成物は、他の薬剤または医薬品、担体、アジュバントなどを含み得る。

【0320】

代表的な非経口投与形態は、無菌の水溶液、例えば、水性プロピレングリコールまたはブドウ糖溶液中などの中に、活性化合物の溶液剤または懸濁剤を含む。このような剤形は、所望する場合、適切に緩衝させることができる。

【0321】

本発明の化合物の活性は、以下の手順、ならびに以下の実施例に記載の手順により決定することができる。E. coliにおいて発現させ、キナーゼの存在下従来の方法で精製する、 γ - ^{33}P -ATPからN-末端のHisタグをつけた基質への γ - ^{33}P -リン酸塩の取込みを測定することによってキナーゼ活性を評価する。アッセイは、96-ウェルポリプロピレンプレート内で行う。このインキュベーション混合物(100 μL)は、25 mM HEPES、pH 7.4、10 mM MgCl_2 、5 mM β -グリセロールリン酸塩、100 μM Na-オルトバナデート、5 mM DTT、5 nM キナーゼ、および1 μM 基質を含む。阻害剤をDMSO中に懸濁させ、対照を含めたすべて反応を最終濃度、1% DMSOで実施する。反応を、10 μM ATP (0.5 μCi γ - ^{33}P -ATP/ウェルと共に)の添加で開始し、周辺温度で45分間インキュベートする。同量の25% TCAを加えることによって反応を停止し、タンパク質を沈殿させる。沈殿したタンパク質をガラスファイバーB濾過プレートで捕捉し、Tomtec MACH IIハーベスターを用いて、過剰の標識したATPを洗い流す。プレートを空気乾燥させ、30 μL /ウェルのPackard Microscint 20を加え、Packard TopCountを用いて、プレートをカウントする。

【0322】

本発明はまた、キットを提供する。キットは、適切な包装物に入れた、本明細書中に記載されている本発明の化合物または複数の化合物と、使用のための説明書、臨床研究の考察、副作用のリストなどを含み得る資料とを含む。このようなキットはまた、科学的な参考文献、添付文書、治験結果、および/またはこれらの概要などの情報を含んでいてもよく、これらは、組成物の活性および/もしくは利点を指摘または確証し、ならびに/または、投薬、投与、副作用、薬物相互作用、または医療提供者に有用な他の情報を記載している。このような情報は、インビボモデルを含む実験動物を用いた研究およびヒトの治験に基づく研究など、種々の研究の結果に基づくことができる。キットは、別の薬剤をさらに含有することができる。いくつかの実施形態では、本発明の化合物および薬剤は、キット内の別個の容器内の、別個の組成物として提供される。いくつかの実施形態では、本発明の化合物および薬剤は、キットの容器内の単一の組成物として提供される。適切な包装および使用のための追加の物品(例えば、液体調製物のための計量カップ、空気への曝露を最小にするホイルラッピングなど)が当分野で公知であり、キット内に含まれていてもよい。本明細書中に記載されているキットは、医師、ナース、薬剤師、処方担当者などを含めた保健提供者に提供、販売、および/または販売促進することができる。キットはまた、いくつかの実施形態では、消費者に直接販売することもできる。

【0323】

本発明はまた、これらだけに限らないが、1つまたは複数の種類のPI3キナーゼの機能不全に伴う疾患を含めた疾患状態を処置するため、本発明の化合物または医薬組成物を使用する方法を提供する。p110 δ キナーゼ活性に媒介された医学的な状態および障害の詳細な記載が、すべて目的において、本明細書に参照により全体が組み込まれている、SaduらのWO 01/81346に示されている。

【0324】

本明細書中に提供されている治療方法は、本発明の化合物の治療有効量を被験体に投与

10

20

30

40

50

するステップを含む。一実施形態では、本発明は、哺乳動物における自己免疫性疾患を含めた炎症障害を治療する方法を提供する。本方法は、前記哺乳動物に、本発明の化合物または薬学的に受容可能なその塩、エステル、プロドラッグ、溶媒和物、水和物もしくは誘導体の治療有効量を投与するステップを含む。自己免疫性疾患の例として、急性散在性脳脊髄炎（A D E M）、アジソン病、抗リン脂質抗体症候群（A P S）、再生不良性貧血、自己免疫性肝炎、腹腔疾患、クローン病、糖尿病（I 型）、グッドパスチャー症候群、グレーブス病、ギランバレー症候群（G B S）、橋本病、エリテマトーデス、多発性硬化症、重症筋無力症、眼球クローンスミオクローンス症候群（O M S）、視神経炎、O r d 甲状腺炎、天疱瘡（o e m p h i g u s）、多発性関節炎、原発性胆汁性肝硬変、乾癬、関節リウマチ、ライター症候群、高安動脈炎、側頭動脈炎（「巨細胞動脈炎」としても公知）、温式自己免疫性溶血性貧血、ウェゲナー肉芽腫症、全身性脱毛症、シャーガス病、慢性疲労症候群、自律神経障害、子宮内膜症、化膿性汗腺、間質性膀胱炎、神経性筋強直、サルコイドーシス、強皮症、潰瘍性大腸炎、白斑症、および外陰部痛などがあるが、これらに限らない。他の障害として、骨再吸収障害および脳血栓症がある。

10

【0325】

いくつかの実施形態では、炎症性または自己免疫性疾患を治療する方法は、すべての他の I 型 P I 3 キナーゼと比較して、P I 3 K- δ および／または P I 3 K- γ を選択的に阻害する 1 つまたは複数の本発明の化合物の治療有効量を、被験体（例えば、哺乳動物）に投与するステップを含む。P I 3 K- δ および／または P I 3 K- γ のこのような選択性の阻害は、本明細書中に記載されている疾患または医学的な状態のいずれかを治療するために有利となり得る。例えば、P I 3 K- δ の選択性の阻害は、炎症性疾患、自己免疫性疾患、または望ましくない免疫応答に関連する疾患に伴う炎症反応を阻害することができ、これらの疾患として、喘息、肺気腫、アレルギー、皮膚炎、関節リウマチ（r h u e m a t o i d）、乾癬、エリテマトーデス、または移植片対宿主病があるが、これらだけに限らない。P I 3 K- δ の選択性の阻害は、細菌、ウイルスおよび／または真菌感染を減少させる能力を同時に減少させることなく、炎症性または望ましくない免疫応答を減少させるためにさらに提供することができる。P I 3 K- δ および P I 3 K- γ の両方を選択的に阻害することは、P I 3 K- δ または P I 3 K- γ を単独で選択的に阻害する阻害剤から得られるであろう阻害に比べて程度が大きく、対象の炎症反応を阻害するために有利であり得る。一態様では、1 つまたは複数の対象の方法は、インビボでの抗原特異的な抗体産生を約 2 倍、3 倍、4 倍、5 倍、7.5 倍、10 倍、25 倍、50 倍、100 倍、250 倍、500 倍、750 倍、または約 1000 倍以上削減するのに有効である。別の態様では、対象の方法の 1 つまたは複数のは、抗原特異的な I g G 3 および／または I g G M のインビボでの産生を、約 2 倍、3 倍、4 倍、5 倍、7.5 倍、10 倍、25 倍、50 倍、100 倍、250 倍、500 倍、750 倍、または約 1000 倍以上削減するのに有効である。

20

30

【0326】

一態様では、対象の方法の 1 つまたは複数のは、関節リウマチに伴う兆候を回復させるのに有効であり、これには、関節の膨張の低下、血清の抗コラーゲン濃度の低下、および／または関節病態、例えば、骨吸収、軟骨損傷、パンヌス、および／または炎症などの減少があるが、これらだけに限らない。別の態様では、対象の方法は、足首炎症を、少なくとも約 2 %、5 %、10 %、15 %、20 %、25 %、30 %、50 %、60 %、または約 75 % から 90 % 減少させるのに有効である。別の態様では、対象の方法は、膝炎症を、少なくとも約 2 %、5 %、10 %、15 %、20 %、25 %、30 %、50 %、60 %、または約 75 % から 90 % 以上減少させるのに有効である。さらなる別の態様、対象の方法は、血清の抗 I I 型コラーゲン濃度を、少なくとも約 10 %、12 %、15 %、20 %、24 %、25 %、30 %、35 %、50 %、60 %、75 %、80 %、86 %、87 %、または約 90 % 以上減少させるのに有効である。別の態様では、対象の方法は、足首の病理組織診断スコアを、約 5 %、10 %、15 %、20 %、25 %、30 %、40 %、50 %、60 %、75 %、80 %、90 % 以上減少させるのに有効である。さらなる別の態

40

50

様では、対象の方法は、膝の病理組織診断スコアを、約 5 %、10 %、15 %、20 %、25 %、30 %、40 %、50 %、60 %、75 %、80 %、90 % 以上減少させるのに有効である。

【0327】

他の実施形態では、本発明は、呼吸器疾患を治療するための化合物または医薬組成物を使用する方法を提供し、これら疾患として、肺葉、胸膜腔、気管支、気管、上気道、または呼吸のための神経および筋肉に影響を与える疾患があるが、これらに限らない。例えば、閉塞性肺疾患を治療するための方法が提供される。慢性閉塞性肺疾患（COPD）は、気流の閉塞または制限を特徴とする、呼吸器疾患のグループに対する包括的用語である。この包括的用語に含まれている医学的な状態は、慢性気管支炎、肺気腫、および気管支拡張である。

10

【0328】

別の実施形態では、本明細書中に記載されている化合物は、喘息の治療に使用される。また、本明細書中に記載されている化合物または医薬組成物は、内毒血症および敗血症の治療にも使用できる。一実施形態では、本明細書中に記載されている化合物または医薬組成物は、関節リウマチ（RA）の治療に使用される。さらに別の実施形態では、本明細書中に記載されている化合物または医薬組成物は、接触性またはアトピー性皮膚炎の治療に使用される。接触性皮膚炎として、刺激性皮膚炎、光毒性皮膚炎、アレルギー性皮膚炎、光アレルギー性皮膚炎、接触性蕁麻疹、全身接触型皮膚炎などがある。刺激性的皮膚炎は、皮膚がある物質に敏感な間に、その皮膚上で過剰な量の物質を使用した場合に起こり得る。アトピー性皮膚炎は、湿疹と呼ばれることもあり、皮膚炎、アトピー性皮膚疾患の一種である。

20

【0329】

本発明はまた、哺乳動物の過剰増殖性の障害を治療する方法であって、前記哺乳動物に、本発明の化合物、またはその薬学的に受容可能なその塩、エステル、プロドラッグ、溶媒和物、水和物もしくは誘導体の治療有効量を投与するステップを含む方法に関する。いくつかの実施形態では、前記方法は、癌の治療に関し、これらは、例えば、急性骨髄性白血病、胸腺、脳、肺、扁平細胞、皮膚、眼、網膜芽細胞腫、眼内メラノーマ、口腔および口咽頭、膀胱、胃（gast ric）、胃（stomach）、膵臓、膀胱、乳房、頸部、頭部、頸部、腎臓（renal）、腎臓（kidney）、肝臓、卵巣、前立腺、直腸結腸、食道、睾丸、婦人科系、甲状腺、CNS、PNS、AIDS 関連（例えば、リンパ腫およびカポジ肉腫）またはウイルス誘発性の癌である。いくつかの実施形態では、前記方法は、非癌性の過剰増殖性障害に関し、これらは、例えば、皮膚の良性増生（例えば、乾癬）、再狭窄、または前立腺（例えば、良性前立腺肥大（BPH））である。

30

【0330】

本発明はまた、哺乳動物の脈管形成または血管形成に関連する疾患を治療する方法であって、前記哺乳動物に、本発明の化合物、または薬学的に受容可能なその塩、エステル、プロドラッグ、溶媒和物、水和物もしくは誘導体の治療有効量を投与するステップを含む方法に関する。いくつかの実施形態では、前記方法は、腫瘍血管新生、慢性炎症性疾患、例えば、関節リウマチ、アテローム性動脈硬化症、炎症性腸疾患など、乾癬、湿疹、および強皮症などの皮膚疾患、糖尿病、糖尿病性網膜症、未熟児網膜症、加齢黄斑病変、血管腫、神経膠腫、メラノーマ、カポジ肉腫、ならびに卵巣、乳房、肺、膵臓、前立腺、大腸および類表皮の癌からなる群より選択される疾患を治療するためのものである。

40

【0331】

本発明の方法に従い、本発明の化合物、または前記化合物の薬学的に受容可能なその塩、エステル、プロドラッグ、溶媒和物、水和物もしくは誘導体を用いて治療することができる患者は、例えば、以下を有すると診断された患者である：乾癬；再狭窄；アテローム性動脈硬化症；BPH；乳腺の導管組織の乳管癌、髄様癌、コロイド癌、管状癌、および炎症性乳癌などの乳癌；上皮卵巣腫瘍を含めた卵巣癌、例えば、卵巣内の腺癌および卵巣から腹腔へと転移した腺癌など；子宮癌；子宮頸癌、例えば、扁平上皮癌および腺癌を含

50

めた子宮頸部上皮腺癌など；前立腺癌、例えば、腺癌（adenocarcinoma）または骨から転移した腺癌（adenocarcinoma）から選択される前立腺癌など；膵管組織内の類上皮性癌および膵管内の腺癌などの膵癌；膀胱内の移行上皮癌、尿路上皮癌（移行上皮癌）、膀胱を裏打ちする尿路上皮細胞の腫瘍、扁平上皮癌、腺癌、および小細胞癌などの膀胱癌；急性骨髄性白血病（AML）、急性リンパ性白血病、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄性白血病、ヘアリーセル白血病、骨髄異形成症候群、骨髄増殖性疾患、急性骨髄性白血病（AML）、慢性骨髄性白血病（CML）、肥満細胞症、慢性リンパ球性白血病（CLL）、多発性骨髄腫（MM）、および骨髄異形成症候群（MDS）などの白血病；骨癌；扁平上皮癌、腺癌、および大細胞未分化癌へと分類される非小細胞肺癌（NSCLC）、および小細胞性肺癌などの肺癌；基底細胞癌、メラノーマ、扁平上皮癌および扁平上皮癌へと変わることもある皮膚状態である光線性角化症などの皮膚癌；眼の網膜芽細胞腫；皮膚または眼内の（眼）メラノーマ；原発性肝癌（肝臓で始まる癌）；腎癌；乳頭、卵胞、延髄および未分化の甲状腺癌；びまん性大細胞リンパ腫、免疫芽球型Bリンパ腫および小型非切れ込み核細胞性リンパ腫などのAIDS関連悪性リンパ腫；カポジ肉腫；B型肝炎ウイルス（HBV）、C型肝炎ウイルス（HCV）、および肝細胞癌などのウイルス誘発性癌；ヒトリンパ向性ウイルス－I型（HTLV－I）および成人T細胞白血病／リンパ腫；ならびにヒトパピローマウイルス（HPV）および子宮頸癌；神経膠腫（星状腫、未分化星状細胞腫、または多形神経膠芽腫）を含めた原発性脳腫瘍、乏突起細胞腫、上衣細胞腫、髄膜腫、リンパ腫、シュワン細胞腫、および髄芽腫などの中枢神経系癌（CNS）；聴神経腫、ならびに神経線維腫およびシュワン細胞腫を含めた悪性末梢神経腫瘍（MPNST）、悪性線維性細胞腫、悪性線維性組織球腫、悪性髄膜腫、悪性中皮腫、および悪性混合ミューラー腫瘍などの末梢神経系（PNS）癌；下咽頭癌、喉頭癌、上咽頭癌、および中咽頭癌などの口腔および中咽頭癌；リンパ腫、胃消化管間質腫瘍、およびカルチノイド腫瘍などの胃癌；精上皮腫および非精上皮腫を含めた生殖細胞腫瘍（GCT）、およびライディッヒ細胞腫およびセルトリ細胞腫を含めた性腺ストローマ腫瘍などの睾丸癌；胸腺腫、胸腺癌（thymic carcinomas）、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫カルチノイドまたはカルチノイド腫瘍などの胸腺癌（thymus cancer）；直腸癌、および大腸癌。

【0332】

本発明はまた、哺乳動物の糖尿病を治療する方法であって、前記哺乳動物に、本発明の化合物、または薬学的に受容可能なその塩、エステル、プロドラッグ、溶媒和物、水和物もしくは誘導体の治療有効量を投与方法に関する。

【0333】

加えて、本明細書中に記載されている化合物は、ざ瘡を治療するために使用してもよい。

【0334】

加えて、本明細書中に記載されている化合物は、アテローム性動脈硬化症を含めた動脈硬化を治療するために使用してもよい。動脈硬化は、中間または大きな動脈の任意の硬化を表現する一般用語である。アテローム性動脈硬化症は、具体的にアテローム性プラークが原因による動脈硬化である。

【0335】

さらに、本明細書中に記載されている化合物は、糸球体腎炎を治療するために使用してもよい。糸球体腎炎は、糸球体の炎症を特徴とする一次または二次自己免疫性腎疾患である。糸球体腎炎は、無症候性であるか、または血尿および／またはタンパク質尿と共に生じる。認識されている種類は多く、急性、亜急性のまたは慢性の糸球体腎炎に分類される。原因は、伝染性（細菌、ウイルスまたは寄生した病原）、自己免疫性または腫瘍随伴性である。

【0336】

さらに、本明細書中に記載されている化合物は、以下の治療に使用してもよい：滑液包炎、ループス、急性散在性脳脊髄炎（ADEM）、アジソン病、抗リン脂質抗体症候群（

10

20

30

40

50

A P S)、再生不良性貧血、自己免疫性肝炎、腹腔疾患、クローン病、糖尿病 (I 型)、グッドパスチャー症候群、グレーブス病、ギランバレー症候群 (G B S)、橋本病、炎症性腸疾患、エリテマトーデス、重症筋無力症、眼球クローヌスミオクローヌス症候群 (O M S)、視神経炎、O r d 甲状腺炎、骨関節炎、ぶどう膜網膜炎、天疱瘡、多発性関節炎、原発性胆汁性肝硬変、ライター症候群、高安動脈炎、側頭動脈炎、温式自己免疫性溶血性貧血、ウェゲナー肉芽腫症、全身性脱毛症、シャーガス病、慢性疲労症候群、自律神経障害、子宮内膜症、化膿性汗腺炎、間質性膀胱炎、神経性筋強直、サルコイドーシス、強皮症、潰瘍性大腸炎、白斑症、外陰部痛、虫垂炎、動脈炎、関節炎、眼瞼炎、細気管支炎、気管支炎、子宮頸炎、胆管炎、胆嚢炎、絨毛羊膜炎、大腸炎、結膜炎、膀胱炎、涙腺炎、皮膚筋炎、心内膜炎、子宮内膜炎、腸炎、全腸炎、上顎炎、副睾丸炎、筋膜炎、結合組織炎、胃炎、胃腸炎、歯肉炎、肝炎、汗腺炎、回腸炎、虹彩炎、喉頭炎、乳腺炎、髄膜炎、脊髄炎、心筋炎、筋炎、腎炎、臍炎、卵巣炎、睾丸炎、骨炎、耳炎、腭炎、耳下腺炎、心外膜炎、腹膜炎、咽頭炎、胸膜炎の、静脈炎、肺臓炎、直腸炎、前立腺炎、腎盂腎炎、鼻炎、卵管炎、副鼻腔炎、口内炎、滑膜炎、腱炎、扁桃炎、ぶどう膜炎、膣炎、尿管炎、または外陰炎。

10

【0337】

本発明また、哺乳動物の循環器疾患を治療するための方法であって、前記哺乳動物に、本発明の化合物、または薬学的に受容可能なその塩、エステル、プロドラッグ、溶媒和物、水和物もしくは誘導体の治療有効量を、投与するステップを含む方法に関する。循環器の医学的な状態の例として、アテローム性動脈硬化症、再狭窄、血管閉塞および頸動脈閉塞性疾患があるが、これらに限らない。

20

【0338】

別の態様では、本発明は、白血球の機能を阻止する、または破骨細胞の機能を阻止する方法を提供する。本方法は、白血球または破骨細胞を、機能阻止量の本発明の化合物と接触させることを含む。

【0339】

本発明の別の態様では、1つまたは複数の対象化合物または医薬組成物を、被験体の眼に投与することによって、眼の疾患を治療するための方法を提供する。

【0340】

点眼、眼内注射、硝子体内注射を介して、局所的に、または薬剤溶出デバイス、マイクロカプセル、移植、または微少溶液デバイスの使用を介して、本発明の化合物を投与する方法をさらに提供する。場合によっては、本発明の化合物は、化合物の眼内浸透度を上げる担体または添加剤と共に、例えば、界面の薄膜に包囲された油のコアを有するコロイド粒子を油および水の乳剤と共に投与する。

30

【0341】

場合によっては、コロイド粒子は、少なくとも1つのカチオン性の薬剤および少なくとも1つの非イオン性界面活性剤、例えば、ポロキサマー、チロキサポール、ポリソルベート、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体、ソルビタンエステル、またはポリオキシステアレートなどを含む。場合によっては、カチオン性薬剤は、アルキルアミン、第3級アルキルアミン、第4級アンモニウム化合物、カチオン性リピド、アミノアルコール、ビグアニジン塩、カチオン性化合物またはこれらの混合物である。場合によってはカチオン性薬剤は、ビグアニジン塩、例えば、クロルヘキシジン、ポリアミノプロピルビグアニジン、フェンホルミン、アルキルビグアニジン、またはこれらの混合物である。場合によっては、第4級アンモニウム化合物は、ベンザルコニウムハライド、ラウラルコニウムハライド、セトリミド、ヘキサデシルトリメチルアンモニウムハライド、テトラデシルトリメチルアンモニウムハライド、ドデシルトリメチルアンモニウムハライド、セトリモニウムハライド、ベンゼトニウムハライド、ベヘナルコニウムハライド、セタルコニウムハライド、セテチルジモニウムハライド、セチルピリジニウムハライド、ベンゾデシニウムハライド、クロラルルメテナミンハライド、ミリスチルアルコニウムハライド、ステアラルコニウムハライドまたはこれらの2つ以上の混合物である。場合によっては、カチオン性薬剤は、

40

50

ベンザルコニウムクロリド、ラウラルコニウムクロリド、ベンゾドデシニウムブロミド、ベンズベンゼトニウム (benzethenium) クロリド、ヘキサデシルトリメチルアンモニウムブロミド、テトラデシルトリメチルアンモニウムブロミド、ドデシルトリメチルアンモニウムブロミドまたはこれら2以上の混合物である。場合によっては、油相は、鉱油および軽鉱油、中間鎖トリグリセリド (MCT)、やし油；水素添加綿実油、水素添加パーム油、水素付加ヒマシ油または水素添加ダイズ油を含めた水素添加油；ポリオキシシル (polyoxyl) - 40 水素添加ヒマシ油、ポリオキシシル 60 水素添加ヒマシ油またはポリオキシシル - 100 水素添加ヒマシ油を含めたポリオキシエチレン水素添加ヒマシ油誘導体である。

【0342】

本発明は、キナーゼ活性を調節するのに十分な量の本発明の化合物と、キナーゼを接触させることによって、キナーゼ活性を調節する方法をさらに提供する。調節とは、キナーゼ活性を阻害または活性化できることである。いくつかの実施形態では、本発明は、キナーゼ活性を阻害するのに十分な量の本発明の化合物と、キナーゼを接触させることによって、キナーゼ活性を阻害する方法を提供する。いくつかの実施形態では、本発明は、溶液中のキナーゼ活性を阻害するのに十分な量の本発明の化合物と、前記溶液を接触させることによって、キナーゼ活性を前記溶液中で阻害する方法を提供する。いくつかの実施形態では、本発明は、細胞中のキナーゼ活性を阻害するのに十分な量の本発明の化合物と、前記細胞を接触させることによって、キナーゼ活性を前記細胞中で阻害する方法を提供する。いくつかの実施形態では、本発明は、組織中のキナーゼ活性を阻害するのに十分な量の本発明の化合物と、前記組織を接触させることによって、キナーゼ活性を前記組織中で阻害する方法を提供する。いくつかの実施形態では、本発明は、生物中のキナーゼ活性を阻害するのに十分な量の本発明の化合物と、前記生物を接触させることによって、キナーゼ活性を前記生物中で阻害する方法を提供する。いくつかの実施形態では、本発明は、動物中のキナーゼ活性を阻害するのに十分な量の本発明の化合物と、前記動物を接触させることによって、キナーゼ活性を前記動物中で阻害する方法を提供する。いくつかの実施形態では、本発明は、哺乳動物中のキナーゼ活性を阻害するのに十分な量の本発明の化合物と、前記哺乳動物を接触させることによって、キナーゼ活性を前記哺乳動物中で阻害する方法を提供する。いくつかの実施形態では、本発明は、ヒト中のキナーゼ活性を阻害するのに十分な量の本発明の化合物と、前記ヒトを接触させることによって、キナーゼ活性を前記ヒト中で阻害する方法を提供する。いくつかの実施形態では、本発明の化合物のキナーゼと接触させた後のキナーゼ活性の%は、前記接触ステップなしのキナーゼ活性の1、5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、95、または99%未満である。

【0343】

いくつかの実施形態では、キナーゼは、リピドキナーゼまたはプロテインキナーゼである。いくつかの実施形態では、キナーゼは、以下の異なるアイソフォームを含めたPI3キナーゼからなる群より選択される：PI3キナーゼ α 、PI3キナーゼ β 、PI3キナーゼ γ 、PI3キナーゼ δ 、DNA-PK、mTOR、Akt、VEGFR、エフリン受容体B4 (EphB4)、TEK受容体チロシンキナーゼ (TIE2)、FMS-関連チロシンキナーゼ3 (FLT-3)、血小板由来の増殖因子受容体 (PDGFR)、RET、ATM、ATR、hSmg-1、Hck、Src、上皮成長因子受容体 (EGFR)、KIT、Inulsin受容体 (IR) およびIGFR。

【0344】

本発明は、PI3キナーゼ活性を調節するのに十分な量の本発明の化合物と、PI3キナーゼを接触させることによって、PI3キナーゼ活性を調節する方法をさらに提供する。調節とは、PI3キナーゼ活性を阻害または活性化できることである。いくつかの実施形態では、本発明は、PI3キナーゼ活性を阻害するのに十分な量の本発明の化合物と、PI3キナーゼを接触させることによってPI3キナーゼ活性を阻害する方法を提供する。いくつかの実施形態では、本発明は、PI3キナーゼ活性を阻害する方法を提供する。

このような阻害は、溶液中で、1つもしくは複数のP I 3キナーゼを発現する細胞中で、1つもしくは複数のP I 3キナーゼを発現する細胞を含む組織中で、または1つもしくは複数のP I 3キナーゼを発現する生物中で起こり得る。いくつかの実施形態では、本発明は、動物（ヒトなどの哺乳動物を含む）中のP I 3キナーゼ活性を阻害するのに十分な量の本発明の化合物と、前記動物を接触させることによって、前記動物中のP I 3キナーゼ活性を阻害する方法を提供する。

【0345】

本発明はまた、併用療法のための方法であって、他の経路を調節することが公知な薬剤、または同じ経路の他の成分、またはさらに標的酵素の重複するセットまでもが、本発明の化合物、または薬学的に受容可能なその塩、エステル、プロドラッグ、溶媒和物、水和物または誘導体と組み合わせて使用される方法を提供する。一態様では、このような治療として、相乗的または追加的治療効果を得るための、対象化合物と、化学療法剤、治療抗体、および照射治療との組合せがあるが、これらに限らない。

10

【0346】

一態様では、本発明の化合物または医薬組成物は、I g E産生または活性を阻害する薬剤と組み合わせて投与される場合、相乗的または追加的効力を提示し得る。このような効果が生じる場合、こうした組合せによって、1つまたは複数のP I 3 K δ 阻害剤の使用に伴う高レベルのI g Eの望まれない効果を低下させることができる。これは、自己免疫性および関節リウマチなどの炎症性障害（A I I D）の治療に特に有用である。さらに、本発明のP I 3 K δ またはP I 3 K δ / γ 阻害剤をm T O R阻害剤と組み合わせて投与することにより、P I 3 K経路の阻害の強化を介しての相乗作用も現れ得る。

20

【0347】

別の、しかし関連した態様では、本発明は、P I 3 K δ に伴う疾患の併用治療であって、P I 3 K δ 阻害剤とI g E産生または活性を阻害する薬剤とを投与するステップを含む併用治療を提供する。他の代表的なP I 3 K δ 阻害剤が適用可能であり、これらは、例えば、米国特許第6, 800, 620号に記載されている。このような併用治療は、これだけに限らないが関節リウマチを含めた、自己免疫性のおよび炎症性疾患（A I I D）を治療するのに特に有用である。

【0348】

I g E産生を阻害する薬剤は、当分野で公知であり、このような薬剤とは、1つまたは複数のT E I - 9874、2 - (4 - (6 - シクロヘキシルオキシ - 2 - ナフチルオキシ) フェニルアセトアミド) 安息香酸、ラパマイシン、ラパマイシン類似体（すなわちラパログ）、T O R C 1阻害剤、T O R C 2阻害剤、およびm T O R C 1およびm T O R C 2を阻害する任意の他の化合物であるが、これらに限らない。I g E活性を阻害する薬剤とは、例えば抗 - I g E抗体、例えば、オマリズマブおよびT N X - 901などである。

30

【0349】

自己免疫性疾患の治療のために、対象化合物または医薬組成物は、一般に処方されている薬剤と組み合わせて使用することができるが、これらの薬剤として、Enbrel（登録商標）、Remicade（登録商標）、Humira（登録商標）、Avonex（登録商標）、およびRebif（登録商標）などがあるが、これらに限らない。呼吸器疾患の治療のために、対象化合物または医薬組成物は、一般に処方されている薬剤と組み合わせて使用することができるが、これらの薬剤として、Xolair（登録商標）、Advair（登録商標）、Singulair（登録商標）、およびSpiriva（登録商標）などがあるが、これらに限らない。

40

【0350】

本発明の化合物は、脳脊髄炎、喘息などの炎症性の医学的な状態、および本明細書中に記載されている他の疾患の症状を軽減するために作用する他の薬剤と一緒に配合または投与してもよい。これらの薬剤として、非ステロイド系抗炎症剤（N S A I D）、例えば、アセチルサリチル酸、イブプロフェン、ナプロキセン、インドメタシン、ナブメトン、トルメチン、などがある。コルチコステロイドを使用することによって、炎症を軽減し、免

50

疫系の活性を抑制する。最も一般に処方されるこの種の薬剤は、プレドニゾンである。クロロキン（A r a l e n）またはヒドロキシクロロキン（P l a q u e n i l）もまた、ループスを有する個人には非常に有用となり得る。これらは、ループスの皮膚および関節の症状に対して処方されることが最も多い。アザチオプリン（I m u r a n）およびシクロホスファミド（C y t o x a n）は、炎症を抑制し、免疫系を抑制する傾向にある。他の薬剤、例えば、メトトレキサートおよびシクロスポリンを使用することによって、ループスの症状を調整する。抗凝血薬を使用することによって、血液が急速に凝固するのを防止する。これら薬剤の範囲は、血小板が固着するのを防止する非常に低用量のアスピリンから、ヘパリン／クマジンまで至る。

【0351】

別の一態様では、本発明はまた、哺乳動物における異常な細胞増殖を阻害するための医薬組成物であって、本発明の化合物、または薬学的に受容可能なその塩、エステル、プロドラッグ、溶媒和物、水和物もしくは誘導体のある量を、抗癌剤（例えば、化学療法剤）のある量と組み合わせて含む医薬組成物に関する。多くの化学療法剤が、現在当分野で公知であり、本発明の化合物と組み合わせて使用することができる。

【0352】

いくつかの実施形態では、化学療法剤は、以下からなる群より選択される：有糸分裂阻害剤、アルキル化剤、代謝拮抗剤、介入性抗生剤、増殖因子阻害剤、細胞周期阻害剤、酵素、トポイソメラーゼ阻害剤、生物学的応答調節物質、抗ホルモン剤、血管形成阻害剤、および抗アンドロゲン。非限定的な例は、化学療法剤、細胞毒性剤、および非ペプチド小分子であり、例えば、G l e e v e c（イマチニブメシレート）、V e l c a d e（ボルテゾミブ）、G a s o d e x（ビカルタミド）、I r e s s a（ゲフィチニブ）、およびアドリアマイシンならびに化学療法剤の宿主である。化学療法剤の非限定的な例として、チオテパおよびシクロホスファミド（C Y T O X A N（商標））などのアルキル化剤；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アルキルスルホネート；ベンゾドパ、カルボキオン、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ラミド、トリエチレンチオホスホラミド、およびトリメチルオロメラミンを含めたエチレンイミンおよびメチルアメラミン；クロランブシル、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、ノブエンピチン、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、ホテムスチン、ロムスチン、ニムスチン、ラニムスチンなどのニトロソ尿素；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、カリチアマイシン、カラビシン、カルミノマイシン、カルジノフィリン、C a s o d e x（商標）、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-1-ノルロイシン、ドキシルビシン、エピルビシン、エソルビシン、イダルビシン、マルセロマイシン、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、ポトフィロマイシン、ピューロマイシン、クエラマイシン、ロドルビシン、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、ゾルビシンなどの抗生剤；メトトレキサートおよび5-フルオロウラシル（5-FU）などの代謝拮抗剤；デノプテリン、メトトレキサート、プテロプテリン、トリメト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、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などのピリミジン類似体；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；フォリン酸などの葉酸補充剤；アセグラトン；アルドホスファミドグルコシド；アミノレプリン酸；アムサクリン；ベストラブシル；ピサントレン；エダトラキサート；デフォファミン；デメコルチン；ジアジクオン；エフ

10

20

30

40

50

ロールニチン；酢酸エリブチニウム；エトグルシド；硝酸ガリウム；ヒドロキシ尿素；レンチナン；ロニダミン；ミトグアゾン；ミトキサントロン；モピダモール；ニトラクリン；ペントスタチン；フェナメット；ピラルビシン；ポドフィリン酸；2-エチルヒドラジド；プロカルバジン；P S K. R（商標）；ラゾキサン；シゾフィラン；スピログエルマニウム；テヌアゾン酸；トリアジクオン；2, 2', 2''-トリクロロトリエチルアミン；ウレタン；ビンデシン；ダカルバジン；マンノムスチン；ミトブロニトール；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；パクリタキセル（TAXOL（商標）、Bristol-Myers Squibb Oncology、Princeton、N. J.）およびドセタキセル（TAXOTERE（商標）Rhône-Poulenc Rorer、Antony、France）などのタキサン；レチノイン酸；エスペラマイシン；キャペシタビン、および上記のいずれかの薬学的に受容可能なその塩、酸または誘導体。同様に適切な化学療法の細胞調整剤として含まれるのは、腫瘍へのホルモン作用を調節または阻害するために作用する抗ホルモン剤であり、これは、例えば、タモキシフェン（Nolvadex（商標））、ラロキシフェン、アロマターゼ阻害性4（5）-イミダゾール、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、LY117018、オナプリストン、およびトレミフェン（Fareston）を含めた抗エストロゲン；およびフルタミド、ニルタミド、ビカルタミド、ロイプロリド、およびゴセレリンなどの抗アンドロゲン；クロランブシル；ゲムシタビン；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；ビンブラスチン；白金；エトポシド（VP-16）；イホスファミド；マイトマイシンC；ミトキサントロン；ビンクリスチン；ビノレルビン；ナベルビン、ノバントロン、テニポシド、ダウノマイシン、アミノプテリン、ゼローダ、イバンドロネート、カンプトセシン-11（CPT-11）、トポイソメラーゼ阻害剤RFS2000、ジフルオロメチルオルニチン（DMFO）などである。所望する場合、本発明の化合物または医薬組成物は、一般で処方される抗癌剤、例えば、Herceptin（登録商標）、Avastin（登録商標）、Erbixux（登録商標）、Rituxan（登録商標）、Taxol（登録商標）、Arimidex（登録商標）、Taxotere（登録商標）、およびVelcade（登録商標）などと組み合わせて使用することができる。

【0353】

本発明は、哺乳動物における異常な細胞増殖を阻害し、過剰増殖性障害を治療することにおいて、化合物または医薬組成物を放射線治療と組み合わせて使用するための方法にさらに関する。放射線治療を施す技法は、当分野で公知であり、これらの技法は、本明細書中に記載されている併用療法で使用することができる。この併用療法における本発明の化合物の投与は、本明細書中に記載されている通りに決定することができる。

【0354】

放射線治療は、いくつかの方法の1つ、または方法の組合せを介して施すことができる、放射線治療として、制限なしで、外部照射治療、内部放射線治療、組織内照射療法、定位的放射線手術、全身放射線治療、放射線治療および永久的または一時的な組織内近接照射療法などがある。「近接照射療法」という用語は、本明細書で使用する場合、身体または腫瘍付近に、または他の増殖性組織の疾患部位に挿入される、空間的に制限された放射性物質により送達される放射線治療を指す。この用語は、制限なしで、放射性同位元素（例えば、At-211、I-131、I-125、Y-90、Re-186、Re-188、Sm-153、Bi-212、P-32、および放射性同位元素のLu）への曝露を含むことを意図する。本発明の細胞調整剤として使用するのに適した照射源は、固体および液体の両方を含む。非限定的な例として、照射源は、放射性核種であってよく、例えば、固体の照射源としては、I-125、I-131、Yb-169、Ir-192、固体の照射源またはフォトンを放射する他の放射性核種としては、I-125、 β 粒子、ガンマ照射、または他の治療用光線であってよい。放射性物質はまた、放射性核種（複数可）の任意の溶液から作製した液体、例えば、I-125またはI-131の溶液であってよ

く、または放射性の液体は、固体放射性核種の小さい粒子を含有する適切な液体のスラリー、例えば、Au-198、Y-90などを用いて、精製することもできる。さらに、この放射性核種（複数可）は、ゲルまたは放射性マイクロスフェア中に含まれることができる。

【0355】

任意の理論に拘束されることなく、本発明の化合物は、このような細胞の増殖を死滅および／または阻害する目的とする照射を用いて、異常な細胞を治療により感受性を持たせることができる。したがって、本発明は、哺乳動物において、照射を用いた治療に異常細胞を感作させる方法であって、本発明の化合物または薬学的に受容可能なその塩、エステル、プロドラッグ、溶媒和物、水和物または誘導体のある量を哺乳動物に投与するステップを含み、この量が、異常細胞を、照射を用いた治療に感作させるのに有効な量である方法にさらに関する。本方法における化合物、塩、または溶媒和物の量は、本明細書中に記載されている化合物の有効量を確認するための手段に従い決定することができる。

10

【0356】

本発明の化合物または医薬組成物は、抗血管形成剤、シグナル変換阻害剤、および抗増殖性剤から選択される、1つまたは複数の物質のある量と組み合わせて使用することができる。

【0357】

抗血管形成剤、例えば、MMP-2（マトリックスメタロプロテアーゼ（metalloproteinase）2）阻害剤、MMP-9（マトリックスメタロプロテアーゼ9）阻害剤、およびCOX-11（シクロオキシゲナーゼ11）阻害剤を、本明細書中に記載されている本発明の化合物および医薬組成物と一緒に使用することができる。有用なCOX-II阻害剤の例として、CELEBREX（商標）（アレコキシブ）、バルデコキシブ、およびロフェコキシブがある。有用なマトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤の例は、これらすべてが、本明細書中に参照により全体が組み込まれている、WO96/33172（1996年10月24日公開）、WO96/27583（1996年3月7日公開）、欧州特許出願第97304971.1号（1997年7月8日出願）、欧州特許出願第99308617.2号（1999年10月29日出願）、WO98/07697（1998年2月26日公開）、WO98/03516（1998年1月29日公開）、WO98/34918（1998年8月13日公開）、WO98/34915（1998年8月13日公開）、WO98/33768（1998年8月6日公開）、WO98/30566（1998年7月16日公開）、欧州特許公開第606,046号（1994年7月13日公開）、欧州特許公開第931,788号（1999年7月28日公開）、WO90/05719（1990年5月31日公開）、WO99/52910（1999年10月21日公開）、WO99/52889（1999年10月21日公開）、WO99/29667（1999年6月17日公開）、PCT国際出願第PCT/IB98/01113号（1998年7月21日出願）、欧州特許出願第99302232.1号（1999年3月25日出願）、英国特許出願第9912961.1号（1999年6月3日出願）、米国仮特許出願第60/148,464号（1999年8月12日出願）、米国特許第5,863,949号（1999年1月26日発行）、米国特許第5,861,510号（1999年1月19日発行）、および欧州特許公開第780,386号（1997年6月25日公開）に記載されている。好ましいMMP-2およびMMP-9阻害剤は、MMP-1を阻害する活性をわずかに有しているか、または有していないものである。他のマトリックスメタロプロテアーゼ（すなわち、MAP-1、MMP-3、MMP-4、MMP-5、MMP-6、MMP-7、MMP-8、MMP-10、MMP-11、MMP-12、およびMMP-13）と比較して、MMP-2および／またはAMP-9を選択的に阻害するものがより好ましい。本発明に有用なMMP阻害剤のいくつかの特定の例は、AG-3340、RO32-3555、およびRS13-0830である。

20

30

40

【0358】

本発明はまた、哺乳動物において、循環器疾患を治療する方法および医薬組成物であっ

50

て、この医薬組成物に、ある量の本発明の化合物、または薬学的に受容可能なその塩、エステル、プロドラッグ、溶媒和物、水和物もしくは誘導体もしくは同位体標識した誘導体と、循環器疾患の治療のために使用される、ある量の1つまたは複数の治療薬とが含まれる、方法および医薬組成物に関する。

【0359】

循環器疾患の適用における使用の例は、抗血栓剤、例えば、プロスタサイクリンおよびサリチル酸など、血小板溶解剤、例えば、ストレプトキナーゼ、ウロキナーゼ、組織プラスミノゲンアクチベーター（TPA）およびアニソイル化プラスミノゲンストレプトキナーゼ活性化剤錯体（APSA C）など、抗血小板剤、例えば、アセチルサリチル酸（ASA）およびクロピドグレルなど、血管拡張性剤、例えば、硝酸塩、カルシウムチャネル遮断剤など、抗増殖性剤、例えば、コルヒチンおよびアルキル化剤など、挿入剤、増殖調節要素、例えば、インターロイキン、変換増殖因子- β 、血小板由来増殖因子の同属種、増殖因子に対抗するモノクローナル抗体、ステロイド性と非ステロイド性の両方の抗炎症剤、ならびに血管緊張、機能、動脈硬化、および診療後の血管または器官の傷害に対する治癒反応を調節できる他の薬剤などである。抗生剤も、本発明に含まれる組合せまたはコーティングに含有させることができる。さらに、コーティングを使用して、血管壁内で局所的に治療のための送達を達成することができる。膨潤可能なポリマーに活性薬剤を組み込むことによって、活性薬剤は、ポリマー膨張により放出することになる。

【0360】

本明細書中に記載の化合物は、滑沢剤としても公知である液体または固体の組織関門と一緒に配合または投与してもよい。組織関門の例として、多糖、ポリグリカン、セブラフィルム、インターシードおよびヒアルロン酸があるが、これらに限らない。

【0361】

本明細書中に記載されている化合物と一緒に投与することができる薬物は、吸入により有用に送達される任意の適切な薬剤を含む。例えば、コデイン、ジヒドロモルヒネ、エルゴタミン、フェンタニルまたはモルヒネなどの鎮痛剤；アンギナ製剤、例えば、ジルチアゼムなど；抗アレルギー剤、例えば、クロモグリク酸、ケトチフェンまたはネドクロミルなど；抗感染剤、例えば、セファロスポリン、ペニシリン、ストレプトマイシン、スルホンアミド、テトラサイクリンまたはペンタミジンなど；抗ヒスタミン剤、例えば、メタピリレンなど；抗炎症剤、例えば、ベクロメタゾン、フルニソリド、ブデソニド、チプレダ

ン、トリアムシノロンアセトニドまたはフルチカゾンなど；鎮咳剤、例えば、ノスカピンなど；気管支拡張剤、例えば、エフェドリン、アドレナリン、フェノテロール、フォルモテロール、イソプレナリン、メタプロテレノール、フェニレフリン、フェニルプロパノールアミン、ピルブテロール、レプロテロール、リミテロール、サルブタモール、サルメテロール、テルブタリン、イソエタリン、ツロブテロール、オルシプレナリンまたは（一）-4-アミノ-3, 5-ジクロロ- α -[[[6-[2-(2-ピリジニル)エトキシ]ヘキシル]-アミノ]メチル]ベンゼンメタノールなど；利尿剤、例えば、アミロライドなど；抗コリン作用剤、例えば、イプラトロピウム、アトロピンまたはオキシトロピウムなど；ホルモン、例えば、コルチゾン、ヒドロコルチゾンまたはプレドニゾンなど；キサンチン、例えば、アミノフィリン、コリンテオフィリネート、リジンテオフィリネートまたはテオフィリンなど、および治療のタンパク質およびペプチド、例えば、インスリンまたはグルカゴンなどである。当業者であれば、必要に応じて、これら薬物を塩の形態で（例えば、アルカリ金属またはアミン塩または酸付加塩として）またはエステルとして（例えば、低級アルキルエステル）または溶媒和物として（例えば、水和物）使用することによって、薬物の活性および／または安定性を最適化することができることは明白であろう。

【0362】

併用療法に有用な他の代表的な治療薬として、上述のような薬剤、放射線治療剤、ホルモンアンタゴニスト、ホルモンおよびその放出因子、甲状腺および抗甲状腺薬、エストロゲンおよびプロゲスチン、アンドロゲン、副腎皮質刺激ホルモン；副腎皮質性ステロイド

10

20

30

40

50

およびその合成類似体；副腎皮質性ホルモンの合成および作用の阻害剤；インスリン、経口の血糖降下剤、およびその膵内分泌部の薬理、カルシウム沈着および骨代謝に影響を与える薬剤：カルシウム、リン酸塩、副甲状腺ホルモン、ビタミンD、カルシトニン、ビタミン、例えば、水溶性ビタミン、ビタミンB群、アスコルビン酸、脂溶性ビタミン、ビタミンA、K、およびE、増殖因子、サイトカイン、ケモカイン、ムスカリニック受容体アゴニストおよびアンタゴニスト；抗コリンエステラーゼ剤；神経筋接合部および／または自律性神経節に作用する薬剤；カテコラミン；交感神経様作用剤、およびアドレナリン受容体アゴニストまたはアンタゴニスト、ならびに5-ヒドロキシトリプタミン（5-HT、セロトニン）受容体アゴニストおよびアンタゴニストがあるが、これらに限らない。

【0363】

治療薬は、疼痛および炎症のための薬剤、例えば、ヒスタミンおよびヒスタミンアンタゴニスト、ブラジキニンおよびブラジキニンアンタゴニスト、5-ヒドロキシトリプタミン（セロトニン）、膜リン脂質の選択的加水分解の生成物の生体内変換により生成する脂質物質、エイコサノイド、プロスタグランジン、トロンボキサン、ロイコトリエン、アスピリン、非ステロイド性抗炎症剤、鎮痛解熱剤、プロスタグランジンおよびトロンボキサンの合成を阻害する薬剤、誘導性シクロオキシゲナーゼの選択的阻害剤、誘導性シクロオキシゲナーゼ2の選択的阻害剤、オータコイド、傍分泌ホルモン、ソマトスタチン、ガストリン、体液性免疫応答および細胞の免疫応答に関与する相互作用を媒介するサイトカイン、脂質由来のオータコイド、エイコサノイド、 β -アドレナリン作用剤、イブラトロピウム、グルココルチコイド、メチルキサンチン、ナトリウムチャンネル遮断剤、オピオイド受容体アゴニスト、カルシウムチャンネル遮断剤、膜安定剤およびロイコトリエン阻害剤も含むことができる。

【0364】

本明細書中で想定される追加の治療薬は、利尿剤、バソプレッシン、腎臓の水の保存に影響を与える薬剤、レンニン、アンジオテンシン、心筋虚血の治療に有用な薬剤、抗高血圧剤、アンジオテンシン変換酵素阻害剤、 β -アドレナリン受容体アンタゴニスト、高コレステロール血症の治療のための薬剤、および異脂肪血症の治療のための薬剤を含む。

【0365】

想定される他の治療薬として、胃酸を調整するために使用される薬剤、消化性潰瘍の治療のための薬剤、胃食道逆流症の治療のための薬剤、運動促進剤、制吐剤、過敏性腸症候群に使用される薬剤、下痢に使用される薬剤、便秘に使用される薬剤、炎症性腸疾患に使用される薬剤、胆汁疾患に使用される薬剤、膵疾患に使用される薬剤、原虫感染に使用される治療薬、マラリア、アメーバ症、ジアルジア症、トリコモナス症、トリパノソーマ症、および／またはリーシュマニア症を治療するために使用される薬剤、および／または薬剤蠕虫病の化学療法に使用される薬剤がある。他の治療薬として、抗菌剤、スルホンアミド、トリメトプリムスルファメトキサゾールキノロン、および尿路感染のための薬剤、ペニシリン、セファロスポリン、および他の β -ラクタム抗生剤、アミノグリコシドを含む薬剤、タンパク質合成阻害剤、結核、非定型抗酸菌複合体疾患、およびハンセン病の化学療法に使用される薬剤、抗真菌剤、非レトロウイルスの薬剤および抗レトロウイルス剤を含めた抗ウイルス剤などがある。

【0366】

対象化合物と組み合わせることができる治療用抗体の例として、抗受容体チロシンキナーゼ抗体（セツキシマブ、パニツムマブ、トラスツズマブ）、抗CD20抗体（リツキシマブ、トシツモマブ）、および他の抗体、例えば、アレムツズマブ、ベバシズマブ、およびゲムツズマブなどであるが、これらに限らない。

【0367】

さらに、免疫調節のために使用される治療薬、例えば、免疫調節物質、免疫抑制剤、寛容原、および免疫賦活薬が本明細書中の方法で想定されている。加えて、血液および造血器官に作用する治療用薬剤、造血剤、増殖因子、鉱物、およびビタミン、抗凝血薬、血栓溶解、および抗血小板薬などがある。

10

20

30

40

50

【0368】

さらに、対象化合物と組み合わせることができる治療薬は、このどちらもが、本明細書に参照により全体が組み込まれている、Goodman and Gilman's「The Pharmacological Basis of Therapeutics」、第10版、Hardman編、Limbird and Gilman or the Physician's Desk Referenceに見出すことができる。

【0369】

本明細書中に記載されている化合物は、治療している医学的な状態に応じて、本明細書中に開示されている薬剤または他の適切な薬剤と組み合わせて使用することができる、よって、いくつかの実施形態では本発明の化合物は、上に記載の他の薬剤と共に共投与されることになる。併用療法で使用される場合、本明細書中に記載されている化合物は、第2の薬剤と同時にまたは別々に投与されてもよい。この組合せによる投与として、同じ剤形中の2つの薬剤の同時投与、別個の剤形での同時投与、および別個の投与を挙げることができる。すなわち、本明細書中に記載されている化合物および上に記載の薬剤のいずれかは、一緒に同じ剤形の中に配合することができ、同時に投与することができる。あるいは、本発明の化合物および上に記載の薬剤のいずれかは、同時に投与することができ、この場合、両方の薬剤は、別個の製剤中に存在する。別の方法では、本発明の化合物を投与した直後、上に記載の薬剤のいずれかを投与することができ、逆もまた同じである。別個の投与プロトコルでは、本発明の化合物および上に記載の薬剤のいずれかは、数分離して、または数時間離して、または数日離して、投与してもよい。

【0370】

以下に提供される実施例および調製物は、本発明の化合物およびそのような化合物を調製する方法をさらに図示および例証している。本発明の範囲は、以下の実施例および調製物の範囲により決して制限されるものではないことを理解されたい。以下の実施例において、単一のキラル中心を有する分子は、他に断りのない限り、ラセミ混合物として存在する。2つ以上のキラル中心を有する分子は、他に断りのない限り、ジアステレオマーのラセミ混合物として存在する。単一の鏡像異性体／ジアステレオマーは、当業者に公知の方法で得ることができる。

【0371】

本発明の化合物の投与は、化合物の作用部位への送達を可能にする任意の方法により達成できる。これらの方法として、経口経路、十二指腸内経路、非経口の注射（静脈内、動脈内、皮下、筋肉内、血管内、腹腔内または点滴を含む）、局所（例えば、経皮の適用）、直腸の投与、カテーテルまたはステントによる局所的送達を介した方法がある。化合物は、脂肪内またはくも膜下腔内に投与することもできる。

【0372】

投与する化合物の量は、治療している哺乳動物、障害または医学的な状態の重症度、投与速度、化合物の性質および医師の判断に応じて異なることになる。しかし、有効用量は、単回または分割した投与で、一日あたり体重1 kgにつき約0.001から約100 mg、好ましくは約1から約35 mg/kg/日の範囲である。70 kgのヒトであれば、有効用量は、約0.05から7 g/日、好ましくは約0.05から約2.5 g/日になる。場合によっては、上述の範囲の下限より低い用量のレベルが、十分であってもよく、また他方では、任意の有害な副作用なしで、さらに高い用量を使用することもでき、例えばこれは、このようなより高い用量をいくつかの小用量に分けて、その日を通して投与することにより行う。

【0373】

化合物は、単独での治療として適用してもよいし、または例えば、以下から選択される1つまたは複数の他の抗腫瘍物質を含んでもよい：ビンブラスチン、アルキル化剤などの有糸分裂阻害剤、例えば、シスプラチン、カルボプラチンおよびシクロホスファミドなど、代謝拮抗剤、例えば、5-フルオロウラシル、シトシンアラビノシドおよびヒドロキシウレア、または、例えば、欧州特許出願第239362に開示された好ましい代謝拮抗剤

の1つ、例えば、N-（5-[N-（3、4-ジヒドロ-2-メチル-4-オキシキナゾリン-6-イルメチル（y h n e t h y l））-N-メチルアミノ]-2-テノイル）-L-グルタミン酸、増殖因子阻害剤、細胞周期阻害剤、介入性抗生剤、例えば、アドリアマイシンおよびブレオマイシンなど、酵素、例えば、インターフェロンなど、および抗ホルモン剤、例えば、抗エストロゲン、例えば、No l v a d e x（商標）（タモキシフェン）または、例えば、抗アンドロゲン、例えば、C a s o d e x（商標）（4'-シアノ-3-（4-フルオロフェニルスルホニル）-2-ヒドロキシ-2-メチル-3'-（トリフルオロメチル）プロピオンアニリド）など。このような結合させた治療は、治療の個々の成分の同時、逐次または別個の投薬により成し遂げることができる。

【0374】

10

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、単一用量で投与される。通常、このような投与は、薬剤を迅速に導入させるため、注射、例えば、静脈内投与で行われることになる。しかし、他の経路も必要に応じて使用することができる。本発明の化合物の単一用量はまた、急性の医学的な状態の治療に対して使用することもできる。

【0375】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、複数回投与で投与される。投薬は、一日あたり、約1回、2回、3回、4回、5回、6回、6回以上であってよい。投薬は、月に約1回、2週間に1回、1週間に1回、または1日おきに1回であってよい。別の実施形態では、本発明の化合物および別の薬剤は、1日約1回から、1日約6回、一緒に投与する。別の実施形態では、本発明の化合物および薬剤の投与は、約7日未満継続する。さらに別の実施形態では、投与は、約6、10、14、28日、2カ月、6カ月、または1年を超えて継続する。連続投薬は、必要である限り、達成および維持されることもある。

20

【0376】

本発明の薬剤の投与は、必要な限り継続されてもよい。いくつかの実施形態では、本発明の薬剤は、1、2、3、4、5、6、7、14、または28日を超えて投与される。いくつかの実施形態では、本発明の薬剤は、28、14、7、6、5、4、3、2、または1日未満の間投与される。いくつかの実施形態では、本発明の薬剤は、慢性的に、基本的には継続するものとして、例えば、慢性的作用の治療のために投与される。

【0377】

本発明の化合物の有効量は、単回または複数回投与のいずれにより、直腸、口腔、鼻腔内および経皮の経路を含めた、同様の効用を有する許容される薬剤の投与方式のいずれかにより、動脈内注射、静脈内、腹腔内、非経口、筋肉内、皮下、経口、局所的に、または吸入剤として投与することができる。

30

【0378】

本発明の組成物はまた、例えばステントなどの含浸またはコーティングされたデバイス、または動脈挿入用円筒状ポリマーを介して送達することもできる。このような投与の方法は、例えば、バルーン血管形成術などの処置の後の、再狭窄の予防または回復を補助する。理論に拘束されることなく、本発明の化合物は、再狭窄につながる動脈壁の平滑筋細胞の遊走および増殖を遅延させる、または阻害することができる。本発明の化合物は、例えば、ステントの支柱から、ステントグラフトから、グラフトから、またはステントのカバーもしくは外筒から、局所的送達により投与することができる。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、マトリックスと混和される。このようなマトリックスは、ポリマーマトリックスであってよく、化合物をステントに結合させるのに利用することができる。このような使用に適したポリマーマトリックスとして、例えば、ラクトン系ポリエステルまたはコポリエステル、例えば、ポリ乳酸、ポリカプロラクトングリコリド、ポリオルトエステル、ポリ酸無水物、ポリアミノ酸、多糖、ポリホスファゼン、ポリ（エーテルエステル）コポリマー（例えば、PEO-PLLA）、ポリジメチルシロキサン、ポリ（エチレン酢酸ビニル）、アクリレート系ポリマーまたはコポリマー（例えば、ポリヒドロキシエチルメチルメタクリレート、ポリビニルピロリジノン）、フッ化ポリマー、例えば、ポリテトラフルオロエチレンおよびセルロースエステルなどがある。適切なマトリク

40

50

スは、時間の経過とともに分解しないか、または、化合物または複数の化合物を放出しながら分解してもよい。本発明の化合物は、種々の方法、例えば、浸漬／スピンコーティング、スプレー剤コーティング、浸漬コーティング、および／またはブラシコーティングなどによりステントの表面へ塗布することができる。化合物は、溶媒中で塗布してもよく、この溶媒が、蒸発することによって、ステント上に化合物の層を形成するか、あるいは、この化合物は、例えば、マイクロチャネルまたはマイクロポアの中で、ステントまたはグラフト本体に配置させてもよい。移植された場合、化合物は、ステント本体から拡散することによって、動脈壁に接触する。このようなステントは、このようなマイクロポアまたはマイクロチャネルを含有するように製造されたステントを、適切な溶媒中の本発明の化合物の溶液に浸漬させ、続いて溶媒を蒸発させることによって調製することができる。ステントの表面上の過剰の薬剤は、追加の簡単な溶媒洗浄を介して除去することができる。さらに他の実施形態では、本発明の化合物は、ステントまたはグラフトに共有結合により結合することができる。共有結合のリンカーは、インビボで分解するので、これを使用することによって、本発明の化合物の放出が生じる。任意の生物学的に不安定な結合、例えば、エステル、アミドまたは無水物結合をこのような目的に使用することができる。本発明の化合物は、血管形成の間使用されるバルーンから血管内にさらに投与することができる。ペリカードを介した化合物の血管外投与または外膜を介した本発明の薬剤の適用も再狭窄を減少させるために実施することができる。

10

【0379】

記載の通り使用できる種々のステントデバイスが、すべてが参照により本明細書に組み込まれている、例えば、以下の参考文献で開示されている：

20

【0380】

【数 1】

U.S. Pat. No. 5451233; U.S. Pat. No. 5040548;
U.S. Pat. No. 5061273; U.S. Pat. No. 5496346; U.S. Pat. No. 5292331; U.S. Pat. No. 5674278; U.S. Pat. No.
3657744; U.S. Pat. No. 4739762; U.S. Pat. No. 5195984; U.S. Pat. No. 5292331; U.S. Pat. No. 5674278; U.S.
Pat. No. 5879382; U.S. Pat. No. 6344053; U.S. Pat. No. 4762129; U.S. Pat. No. 6152946; U.S. Pat. No.
6663652; U.S. Pat. No. 6027520 6676682; U.S. Pat. No. 6663652; U.S. Pat. No. 6872216; U.S. Pat. No.
6027520; U.S. Pat. No. 6114653; U.S. Pat. No. 5852277; U.S. Pat. No. 5843120; U.S. Pat. No. 5643312; U.S.
Pat. No. 5733303 ; U.S. Pat. No. 5597378; U.S. Pat. No. 5653727; U.S. Pat. No. 4762129; U.S. Pat. No.
5922021; U.S. Pat. No. 3657744; U.S. Pat. No. 4739762; U.S. Pat. No. 5195984; U.S. Pat. No. 5451233; U.S.
Pat. No. 3657744; U.S. Pat. No. 4739762; U.S. Pat. No. 5195984; U.S. Pat. No. 4739762; U.S. Pat. No.
3657744; U.S. Pat. No. 4739762; U.S. Pat. No. 5195984; U.S. Pat. No. 5292331; U.S. Pat. No. 5674278; U.S.
Pat. No. 5643312; U.S. Pat. No. 5879370; U.S. Pat. No. 5421955; U.S. Pat. No. 5514154; U.S. Pat. No.
5603721; U.S. Pat. No. 5421955; U.S. Pat. No. 5514154; U.S. Pat. No. 5603721; U.S. Pat. No. 5292331; U.S.
Pat. No. 5674278; U.S. Pat. No. 5879382; U.S. Pat. No. 6344053; U.S. Pat. No. 5728067; U.S. Pat. No.
5980486; U.S. Pat. No. 6129708; U.S. Pat. No. 5733303; U.S. Pat. No. 5843120; U.S. Pat. No. 5972018; U.S.
Pat. No. 5972018; U.S. Pat. No. 5733303; U.S. Pat. No. 5843120; U.S. Pat. No. 4739762; U.S. Pat. No.
5195984; U.S. Pat. No. 5902332; U.S. Pat. No. 5156594; U.S. Pat. No. 5395334; U.S. Pat. No. 6090083; U.S.
Pat. No. 5639278; U.S. Pat. No. 6051020; U.S. Pat. No. 6117167; U.S. Pat. No. 5632772; U.S. Pat. No.
6165213; U.S. Pat. No. 4762129; U.S. Pat. No. 5156594; U.S. Pat. No. 5217482; U.S. Pat. No. 5395334; U.S.
Pat. No. 4641653; U.S. Pat. No. 4739762; U.S. Pat. No. 5922021; U.S. Pat. No. 5895406; U.S. Pat. No.
6251920; U.S. Pat. No. 6120536; U.S. Pat. No. 5292331; U.S. Pat. No. 5674278; U.S. Pat. No. 5879382; U.S.
Pat. No. 6344053; U.S. Pat. No. 5609627; U.S. Pat. No. 6251920; U.S. Pat. No. 5733303; U.S. Pat. No.
5843120; U.S. Pat. No. 5972018; U.S. Pat. No. 6344053; U.S. Pat. No. 5292331; U.S. Pat. No. 5674278; U.S.
Pat. No. 5879382; U.S. Pat. No. 5653760; U.S. Pat. No. 6190358; U.S. Pat. No. 6210364; U.S. Pat. No.
6283939; U.S. Pat. No. 6605057; U.S. Pat. No. 5292331; U.S. Pat. No. 5674278; U.S. Pat. No. 5879382; U.S.
Pat. No. 6344053; U.S. Pat. No. 5423851; U.S. Pat. No. 6007575; U.S. Pat. No. 5501759; U.S. Pat. No.
5674208; U.S. Pat. No. 5843032; U.S. Pat. No. 5961765; U.S. Pat. No. 6027477; U.S. Pat. No. 6319228; U.S.
Pat. No. 6471673; U.S. Pat. No. 6190358; U.S. Pat. No. 6605057; U.S. Pat. No. 6858037; U.S. Pat. No.
7001358; U.S. Pat. No. 5156594; U.S. Pat. No. 5217482; U.S. Pat. No. 5395334; U.S. Pat. No. 5702439; U.S.
Pat. No. 5501759; U.S. Pat. No. 5674208; U.S. Pat. No. 5843032; U.S. Pat. No. 5961765; U.S. Pat. No.
6027477; U.S. Pat. No. 6319228; U.S. Pat. No. 6471673; U.S. Pat. No. 5759192; U.S. Pat. No. 6527789; U.S.
Pat. No. 5147302; U.S. Pat. No. 5342307; U.S. Pat. No. 6290485; U.S. Pat. No. 6352551; U.S. Pat. No.
6402778; U.S. Pat. No. 6488694; U.S. Pat. No. 6511505; U.S. Pat. No. 6613073; U.S. Pat. No. 6582458; U.S.
Pat. No. 5820594; U.S. Pat. No. 5824173; U.S. Pat. No. 5538510; U.S. Pat. No. 4323071; U.S. Pat. No.
4762129; U.S. Pat. No. 4846186; U.S. Pat. No. 5156594; U.S. Pat. No. 5217482; U.S. Pat. No. 5395334; U.S.
Pat. No. 5156594; U.S. Pat. No. 4323071; U.S. Pat. No. 5040548; U.S. Pat. No. 5061273; U.S. Pat. No.
5451233; U.S. Pat. No. 5496346; U.S. Pat. No. 5496275; U.S. Pat. No. 5496346; U.S. Pat. No. 5040548; U.S.
Pat. No. 5061273; U.S. Pat. No. 5451233; U.S. Pat. No. 5496346; U.S. Pat. No. 4596563; U.S. Pat. No.
5040548; U.S. Pat. No. 5061273; U.S. Pat. No. 5350395; U.S. Pat. No. 5451233; U.S. Pat. No. 5445625; U.S.
Pat. No. 6083213 ; U.S. Pat. No. 6475195; U.S. Pat. No. 5421955; U.S. Pat. No. 5514154; U.S. Pat. No.
5603721; U.S. Pat. No. 5292331; U.S. Pat. No. 5674278; U.S. Pat. No. 5879382; U.S. Pat. No. 6344053; U.S.
Pat. No. 6238415; U.S. Pat. No. 5421955; U.S. Pat. No. 5514154; および U.S. Pat. No. 5603721.

本発明の化合物は、本明細書中に記載されている用量で投与することができる（例えば、組成物を参照されたい）。化合物薬動学における患者間の可変性により、投与計画の個

10

20

30

40

50

別化が最適な治療のために必要であることは、当分野で公知である。本発明の化合物のための投薬は慣例の実験法により見出すことができる。

【0381】

本発明の化合物が、1つまたは複数の薬剤を含む組成物中で投与される場合、この薬剤が、本発明の化合物より短い半減期を有する場合、この薬剤および本発明の化合物の剤形の形態を適宜調整することができる。例えば、組成物 (Compositions) を参照されたい。

【0382】

対象医薬組成物は、例えば、錠剤、カプセル剤、丸剤、粉末、徐放製剤、溶液、懸濁剤として経口投与に適した形態、無菌溶液、懸濁剤または乳剤として非経口の注射に適した形態、軟膏剤またはクリーム剤として局所的投与に適した形態、または坐剤として直腸への投与に適した形態であってよい。医薬組成物は、正確な用量の単回投与に適した単位剤形であってよい。医薬組成物は、従来の薬学的担体または添加剤および本発明による化合物を有効成分として含むことになり、加えて、医薬組成物は、他の薬剤または医薬品、担体、アジュバントなどを含み得る。

【0383】

代表的な非経口投与形態は、無菌の水溶液、例えば、水性プロピレングリコールまたはブドウ糖溶液中などの中に、活性化化合物の溶液剤または懸濁剤を含む。このような剤形は、所望する場合、適切に緩衝されていることができる。

【0384】

本発明の化合物の活性は、以下の手順、ならびに以下の実施例に記載の手順により決定することができる。N-末端の6His-タグをつけた、常時活性型キナーゼをE. coliに発現させ、タンパク質を従来の方法で精製する (Ahnら、Science、1994年、265巻、966~970頁)。E. coliにおいて発現し、キナーゼの存在下従来の方法で精製される、 γ - ^{33}P -ATPからN-末端のHisタグをつけた基質への γ - ^{33}P -リン酸塩を測定することによってキナーゼ活性を評価する。アッセイは、96-ウェルポリプロピレンプレート内で行う。このインキュベーション混合物 (100 μL) は、25mM Hepes、pH 7.4、10mM MgCl_2 、5mM β -グリセロールリン酸塩、100 μM Na-オルトバナデート、5mM DTT、5nM キナーゼ、および1 μM 基質を含む。阻害剤をDMSO中に懸濁させ、対照を含めたすべて反応を最終濃度、1% DMSOで実施する。反応を、10 μM ATP (0.5 μCi γ - ^{33}P -ATP/ウェルと共に) の添加で開始し、周辺温度で45分間インキュベートする。同量の25% TCAを加えることによって反応を停止し、タンパク質を沈殿させる。沈殿したタンパク質をガラスファイバーB濾過プレートで捕捉し、Tomtec MACH II Iハーベスターを用いて、過剰の標識したATPを洗い流す。プレートを空気乾燥させ、30 μL /ウェルのPackard Microscint 20を加え、Packard TopCountを用いて、プレートをカウントする。

【0385】

以下に提供される実施例および調製物は、本発明の化合物およびそのような化合物を調製する方法をさらに図示および例証している。本発明の範囲は、以下の実施例および調製物の範囲により決して制限されるものではないことを理解されたい。以下の実施例において、単一のキラル中心を有する分子は、他に断りのない限り、ラセミ混合物として存在する。2つ以上のキラル中心を有する分子は、他に断りのない限り、ジアステレオマーのラセミ混合物として存在する。単一の鏡像異性体/ジアステレオマーは、当業者に公知の方法で得ることができる。

【実施例】

【0386】

(実施例1)

p110 α /p85 α 、p110 β /p85 α 、p110 δ /p85 α 、およびp110 γ の発現および阻害アッセイ

クラス I の P I 3-K は、購入するか (p 1 1 0 α / p 8 5 α、p 1 1 0 β / p 8 5 α、p 1 1 0 δ / p 8 5 α (U p s t a t e から)、p 1 1 0 γ (S i g m a から)) または以前に述べたように発現させることができる (K n i g h t ら、2 0 0 4 年)。I C 5 0 値は、リピドキナーゼ活性に対する標準的 T L C アッセイ (以下に記載) またはスルーブットの高い膜捕獲アッセイのいずれかを用いて測定する。キナーゼ、阻害剤 (2 % D M S O 最終濃度)、緩衝液 (2 5 m M H E P E S、p H 7. 4、1 0 m M M g C l₂) および超音波処理したばかりのホスファチジルイノシトール (1 0 0 μ g / m l) を含有する反応混合物を調製することによってキナーゼ反応を実施する。1 0 μ C i の γ-3 2 P-A T P を含有する A T P の添加により反応を開始し、最終濃度 1 0 または 1 0 0 μ M まで、5 分間室温で進行させる。次いで T L C 分析のために、1 0 5 μ l 1 N H C l の添加、続いて 1 6 0 μ l の C H C l₃ : M e O H (1 : 1) の添加により反応を終了する。この二相性混合物を渦攪拌し、短時間遠心し、先端部を C H C l₃ で予めコーティングしたゲル充填ピペットを用いて、有機相を新しいチューブに移動する。この抽出物を T L C プレート上にスポットし、n-プロパノール : 1 M 酢酸の 6 5 : 3 5 溶液中で 3 ~ 4 時間展開させる。次いで T L C プレートを乾燥させ、ホスフォイメージャースクリーン (S t o r m、A m e r s h a m) に曝露し、定量化する。各化合物について、試験した最高濃度から 2 倍の希釈を表す (通常は、2 0 0 μ M)、1 0 ~ 1 2 の阻害剤濃度でキナーゼ活性を測定する。有意な活性を示す化合物に対して、I C 5 0 測定を 2 から 4 回繰り返し、報告された値は、これらの個々の測定の平均である。

10

【0387】

20

P I 3-K 活性をアッセイするための他の市販のキットまたはシステムが市販されている。この市販のキットまたはシステムを使用して、これだけに限らないが P I 3-キナーゼ α、β、δ、および γ を含めた、P I 3-K の阻害剤および / またはアゴニストをスクリーニングすることができる。代表的なシステムは、U p s t a t e からの P I 3-キナーゼ (ヒトの) H T R F (商標) A s s a y である。このアッセイは、製造者が推奨する手順で行うことができる。簡単に述べると、このアッセイは、P I 3-K の活性により形成された P I P 3 生成物を間接的に測定する時間分解 F R E T アッセイである。このキナーゼ反応をマイクロタイタープレート (例えば、3 8 4 ウェルマイクロタイタープレート) 上で実施する。総反応量は、1 つのウェルにつき約 2 0 μ l である。第一段階では、各ウェルに 2 0 % ジメチルスルホキシド中の 2 μ l の試験化合物を、最終濃度 2 % D M S O になるように入れる。次に、約 1 4. 5 μ l のキナーゼ / P I P 2 混合物 (1 × 反応緩衝液で希釈) を、1 ウェルにつき最終濃度 0. 2 5 ~ 0. 3 μ g / m l キナーゼおよび 1 0 μ M P I P 2 になるように加える。プレートを密閉し、室温で 1 5 分間インキュベートする。反応を開始するため、3. 5 μ l の A T P (1 × 反応緩衝液で希釈) を、1 ウェルにつき最終濃度 1 0 μ M A T P になるように加える。プレートを密閉し、室温で 1 時間インキュベートする。1 ウェルにつき 5 μ l の S t o p S o l u t i o n を加えることによって反応を停止し、次いで、1 ウェルにつき 5 μ l の D e t e c t i o n M i x を加える。プレートを密閉し、室温で 1 時間インキュベートし、次いで適切なプレートリーダーで読む。データを分析し、G r a p h P a d P r i s m 5 を用いて I C 5 0 を生成する。

30

40

【0388】

(実施例 2)

A b l の発現および阻害アッセイ

本明細書中に記載されている化合物は、2 5 m M H E P E S、p H 7. 4、1 0 m M M g C l₂、2 0 0 μ M A T P (2. 5 μ C i の γ-3 2 P-A T P)、および 0. 5 m g / m L B S A を含有するアッセイにおいて、組換え型全長 A b l または A b l (T 3 1 5 I) (U p s t a t e) に対して 3 通りアッセイできる。この最適化された A b l ペプチド基質 E A I Y A A P F A K K K をホスホアクセプター (2 0 0 μ M) として使用する。ホスホセルロースシート上にスポットすることによって反応を終了させ、これを 0. 5 % リン酸で洗浄する (約 6 回、それぞれ 5 ~ 1 0 分間)。シートを乾燥させ、移動し

50

た放射能をリン光体イメージングで定量化する。

【0389】

(実施例3)

Hckの発現および阻害アッセイ

本明細書中に記載されている化合物は、25mM HEPES、pH7.4、10mM MgCl₂、200μM ATP (2.5μCiのγ-32P-ATP)、および0.5mg/mL BSAを含有するアッセイにおいて、組換え型の全長のHckに対して3通りアッセイできる。最適化されたSrcファミリーキナーゼペプチド基質EYGEFKKKをホスホアクセプター (200μM) として使用する。ホスホセルロースシート上にスポットすることによって反応を終了させ、これを0.5%リン酸 (約6回、それぞれ5～10分間) で洗浄する。シートを乾燥させ、移動した放射能をリン光体イメージングで定量化する。

10

【0390】

(実施例4)

Inulin受容体 (IR) の発現および阻害アッセイ

本明細書中に記載されている化合物は、25mM HEPES、pH7.4、10mM MgCl₂、10mM MnCl₂、200μM ATP (2.5μCiのγ-32P-ATP)、および0.5mg/mL BSAを含有するアッセイにおいて、組換え型インスリン受容体キナーゼドメイン (Upstate) に対して3通りアッセイできる。Poly E-Y (Sigma、2mg/mL) を基質として使用する。ニトロセルロースシート上にスポットすることによって反応を終了させ、これを1M NaCl / 1%リン酸 (約6回、それぞれ5～10分間) で洗浄する。シートを乾燥させ、移動した放射能をリン光体イメージングで定量化する。

20

【0391】

(実施例5)

Srcの発現および阻害アッセイ

本明細書中に記載されている化合物は、25mM HEPES、pH7.4、10mM MgCl₂、200μM ATP (2.5μCiのγ-32P-ATP)、および0.5mg/mL BSAを含有するアッセイにおいて、組換え型全長SrcまたはSrc (T338I) に対して3通りアッセイできる。最適化されたSrcファミリーキナーゼペプチド基質EYGEFKKKをホスホアクセプター (200μM) として使用する。ホスホセルロースシート上にスポットすることによって反応を終了させ、これを0.5%リン酸で洗浄する (約6回、それぞれ5～10分間)。シートを乾燥させ、移動した放射能をリン光体イメージングで定量化する。

30

【0392】

(実施例6)

DNA-PK (DNAK) の発現および阻害アッセイ

DNA-PKは、Promegaから購入でき、DNA-PKアッセイ系 (Promega) を用いて、製造者の指示書に従いアッセイできる。

40

【0393】

(実施例7)

mTORの発現および阻害アッセイ

本明細書中に記載されている化合物は、50mM HEPES、pH7.5、1mM EGTA、10mM MgCl₂、2.5mM、0.01% Tween、10μM ATP (2.5μCiのμ-32P-ATP)、および3μg/mL BSAを含有するアッセイにおいて、組換え型mTOR (Invitrogen) に対して試験できる。ラット組換え型PHAS-1 / 4EBP1 (Calbiochem、2mg/mL) を基質として使用し、ニトロセルロースにスポットすることによって反応を終了させ、これを1M NaCl / 1%リン酸で洗浄する (約6回、それぞれ5～10分間)。シートを乾燥させ、移動した放射能をリン光体イメージングで定量化する。

50

【0394】

mTOR活性をアッセイする他のキットまたはシステムが市販されている。例えば、InvitrogenのLanthaScreen（商標）Kinaseアッセイを使用して、本明細書中に開示されているmTOR阻害剤を試験することができる。このアッセイは、mTORキナーゼによる、GFP標識した4EBP1のリン酸化を測定する時間分解FRETプラットフォームである。このキナーゼ反応を白色384ウェルマイクロタイタープレート上で実施する。総反応量は、1ウェルにつき20 μ lであり、反応緩衝液組成物は、50mM HEPES pH7.5、0.01%ポリソルベート20、1mM EGTA、10mM MnCl₂、および2mM DTTである。第一段階では、各ウェルに、20%ジメチルスルホキシド中の2 μ lの試験化合物を、最終濃度2%DMSOになるように入れる。次に、反応緩衝液中で希釈した8 μ lのmTORを1ウェルにつき最終濃度60ng/mlになるように加える。反応を開始するため、10 μ lのATP/GFP-4EBP1混合物（反応緩衝液中で希釈）を、1ウェルにつき10 μ M ATPおよび0.5 μ M GFP-4EBP1の最終濃度になるよう加える。このプレートを密閉し、室温で1時間インキュベートする。1ウェルにつき10 μ lのTb-antipT464EBP1抗体/EDTA混合物（TR-FRET緩衝液中で希釈）を、1.3nM抗体および6.7mMEDTAの最終濃度になるように加えることによって、反応を停止する。プレートを密閉し、室温で1時間インキュベートし、次いでLanthaScreen（商標）TR-FRETに設定したプレートリーダーを読む。データを分析し、GraphPad Prism5を用いてIC50を生成する。

10

20

【0395】

（実施例8）

血管内皮の増殖受容体の発現および阻害アッセイ

本明細書中に記載されている化合物は、25mM HEPES、pH7.4、10mM MgCl₂、0.1%BME、10 μ M ATP（2.5 μ Ciの μ -32P-ATP）、および3 μ g/mL BSAを含有するアッセイにおいて、組換え型のKDR受容体キナーゼドメイン（Invitrogen）に対して試験できる。Poly E-Y（Sigma、2mg/mL）を基質として使用する。ニトロセルロース上にスポットすることによって反応を終了させ、これを1M NaCl/1%リン酸で洗浄する（約6回、それぞれ5～10分間）。シートを乾燥させ、移動した放射能をリン光体イメージングで定量化する。

30

【0396】

（実施例9）

エフリン受容体B4（EphB4）の発現および阻害アッセイ

本明細書中に記載されている化合物は、25mM HEPES、pH7.4、10mM MgCl₂、0.1%BME、10 μ M ATP（2.5 μ Ciの μ -32P-ATP）、および3 μ g/mL BSAを含有するアッセイにおいて、組換え型のエフリン受容体B4キナーゼドメイン（Invitrogen）に対して試験できる。Poly E-Y（Sigma、2mg/mL）を基質として使用する。ニトロセルロース上にスポットすることによって反応を終了させ、これを1M NaCl/1%リン酸で洗浄する（約6回、それぞれ5～10分間）。シートを乾燥させ、移動した放射能をリン光体イメージングで定量化する。

40

【0397】

（実施例10）

上皮成長因子受容体（EGFR）の発現および阻害アッセイ

本明細書中に記載されている化合物は、25mM HEPES、pH7.4、10mM MgCl₂、0.1%BME、10 μ M ATP（2.5 μ Ciの μ -32P-ATP）、および3 μ g/mL BSAを含有するアッセイにおいて、組換え型EGF受容体キナーゼドメイン（Invitrogen）に対して試験できる。Poly E-Y（Sigma、2mg/mL）を基質として使用する。ニトロセルロース上にスポットすること

50

によって反応を終了させ、これを1M NaCl / 1%リン酸で洗浄する（約6回、それぞれ5～10分間）。シートを乾燥させ、移動した放射能をリン光体イメージングで定量化する。

【0398】

（実施例11）

キットアッセイの発現および阻害アッセイ

本明細書中に記載されている化合物は、25mM HEPES、pH7.4、10mM MgCl₂、1mM DTT、10mM MnCl₂、10μM ATP（2.5μCiのμ-32P-ATP）、および3μg/mL BSAを含有するアッセイにおいて、組換え型キナーゼドメイン（Invitrogen）に対して試験できる。Poly E-Y（Sigma、2mg/mL）を基質として使用する。ニトロセルロース上にスポットすることによって反応を終了させ、これを1M NaCl / 1%リン酸で洗浄する（約6回、それぞれ5～10分間）。シートを乾燥させ、移動した放射能をリン光体イメージングで定量化する。

10

【0399】

（実施例12）

RETの発現および阻害アッセイ

本明細書中に記載されている化合物は、25mM HEPES、pH7.4、10mM MgCl₂、2.5mM DTT、10μM ATP（2.5μCiのμ-32P-ATP）、および31μg/mL BSAを含有するアッセイにおいて、組換え型RETキナーゼドメイン（Invitrogen）に対して試験できる。最適化されたAb1ペプチド基質EAIYAAPFAKKKをホスホアクセプター（200μM）として使用する。ホスホセルロースシート上にスポットすることによって反応を終了させ、これを0.5%リン酸で洗浄する（約6回、それぞれ5～10分間）。シートを乾燥させ、移動した放射能をリン光体イメージングで定量化する。

20

【0400】

（実施例13）

血小板由来の増殖因子受容体（PDGFR）の発現および阻害アッセイ

本明細書中に記載されている化合物は、25mM HEPES、pH7.4、10mM MgCl₂、2.5mM DTT、10μM ATP（2.5μCiのμ-32P-ATP）、および3μg/mL BSAを含有するアッセイにおいて、組換え型PDG受容体キナーゼドメイン（Invitrogen）に対して試験できる。最適化されたAb1ペプチド基質EAIYAAPFAKKKをホスホアクセプター（200μM）として使用する。ホスホセルロースシート上にスポットすることによって反応を終了させ、これを0.5%リン酸で洗浄する（約6回、それぞれ5～10分間）。シートを乾燥させ、移動した放射能をリン光体イメージングで定量化する。

30

【0401】

（実施例14）

FMS関連チロシンキナーゼ3（FLT-3）発現および阻害アッセイ

本明細書中に記載されている化合物は、25mM HEPES、pH7.4、10mM MgCl₂、2.5mM DTT、10μM ATP（2.5μCiのμ-32P-ATP）、および3μg/mL BSAを含有するアッセイにおいて、組換え型FLT-3キナーゼドメイン（Invitrogen）に対して試験できる。最適化されたAb1ペプチド基質EAIYAAPFAKKKをホスホアクセプター（200μM）として使用する。ホスホセルロースシート上にスポットすることによって反応を終了させ、これを0.5%リン酸で洗浄する（約6回、それぞれ5～10分間）。シートを乾燥させ、移動した放射能をリン光体イメージングで定量化する。

40

【0402】

（実施例15）

TEK受容体チロシンキナーゼ（TIE2）の発現および阻害アッセイ

50

本明細書中に記載されている化合物は、25 mM HEPES、pH 7.4、10 mM $MgCl_2$ 、2 mM DTT、10 mM $MnCl_2$ 、10 μ M ATP (2.5 μ Ci の μ -32P-ATP)、および3 μ g/mL BSAを含有するアッセイにおいて、組換え型TIE2キナーゼドメイン (Invitrogen) に対して試験できる。Poly E-Y (Sigma、2 mg/mL) を基質として使用する。ニトロセルロース上にスポットすることによって反応を終了させ、これを1 M NaCl / 1 %リン酸で洗浄する (約6回、それぞれ5~10分間)。シートを乾燥させ、移動した放射能をリン光体イメージングで定量化する。

【0403】

(実施例16)

B細胞活性化および増殖アッセイ

1つまたは複数の対象化合物がB細胞活性および増殖を阻害する能力を、当分野で公知の標準的手順により決定する。例えば、生細胞の代謝活性を測定するインビトロ細胞増殖アッセイが、確立されている。96ウェルマイクロタイタープレート中でAlamar Blue還元を用いて、アッセイを実施する。Balb/c脾臓B細胞をFicoll-Paque (商標) PLUS勾配上で精製し、続いて、MACS B細胞単離キット (Miltenyi) を用いて、磁気細胞分離を行う。B細胞培地 (RPMI + 10 % FBS + Penn/Strep + 50 μ M bME + 5 mM HEPES) 中に、50,000細胞/ウェル、90 μ lで細胞をプレーティングする。本明細書中に開示されている化合物をB Cell Media中で希釈し、10 μ lの量で加える。プレートを37°Cおよび5 % CO_2 で30minインキュベートする (0.2 % DMSO最終濃度)。次いで、B Cell Media中で、10 μ g/mL LPSまたは5 μ g/mLのF(ab')₂ Donkey anti-mouse IgMプラス2 ng/mL組換え型マウスIL4を含有する50 μ lのB細胞刺激反応混液を加える。プレートを37°Cでおよび5 % CO_2 で72時間インキュベートする。15 μ Lの量のAlamar Blue試薬を各ウェルに加え、プレートを37°Cおよび5 % CO_2 で5時間インキュベートする。Alamar Blue蛍光を560Ex / 590Emで読み、GraphPad Prism5を用いてIC50またはEC50値を計算する。

【0404】

(実施例17)

癌化細胞株増殖アッセイ

1つまたは複数の対象化合物が癌化細胞株増殖を阻害する能力を、当分野で公知の標準的手順により決定する。例えば、インビトロの細胞増殖アッセイを実施して、生細胞の代謝活性を測定することができる。96ウェルマイクロタイタープレート中で、Alamar Blue還元を用いて、アッセイを実施する。ヒトの癌化細胞株をATCC (例えば、MCF7、U-87MG、MDA-MB-468、PC-3) から取得し、T75フラスコ内で培養密度まで成長させ、0.25 %トリプシンでトリプシン処理し、Tumor Cell Media (DMEM + 10 % FBS) で1回洗浄し、50,000細胞/ウェル、90 μ lでTumor Cell Media中にプレーティングする。本明細書中に開示されている化合物をTumor Cell Media中で希釈し、10 μ lの量で加える。プレートを、72時間37°Cおよび5 % CO_2 でインキュベートする。10 μ Lの量のAlamar Blue試薬を各ウェルに加え、プレートを37°Cおよび5 % CO_2 で3時間インキュベートする。Alamar Blue蛍光を560Ex / 590Emで読み、GraphPad Prism5を用いてIC50値を計算する。

【0405】

(実施例18)

インビボの抗腫瘍作用

本明細書中に記載されている化合物は、ヒトおよびマウスの腫瘍モデルのパネルで評価できる。

【0406】

パクリタキセルー不応性の腫瘍モデル

1. 臨床由来の卵巢癌モデル

この腫瘍モデルは、卵巢癌患者の腫瘍生検から確立される。腫瘍生検を患者から取る。

【0407】

2日ごと×5のスケジュールを用いて、進行した腫瘍を保有するヌードマウスに、本明細書中に記載されている化合物を投与する。

【0408】

2. A2780 Tax ヒト卵巢癌異種移植（変異したチューブリン）

A2780 Tax は、パクリタキセル耐性ヒト卵巢癌モデルである。これは、細胞とパクリタキセルおよびベラパミルとの共インキュベートによる、感受性親 A2780 系統由来の、MDR 逆転剤である。その抵抗機序は、非MDR 関連であることであり、 β -チューブリンタンパク質をコードする遺伝子の変異に帰することが示されている。

【0409】

本明細書中に記載されている化合物は、すべての2日ごと×5スケジュールで、進行した腫瘍を保有するマウスに投与することができる。

【0410】

3. HCT116 / VM46 ヒトの大腸癌異種移植（多剤耐性）

HCT116 / VM46 は感受性 HCT116 親系統から発生したMDR 耐性大腸癌である。インビボで、ヌードマウス内で成長させている HCT116 / VM46 は、パクリタキセルに対する高い耐性を一貫して示した。

【0411】

本明細書中に記載されている化合物は、すべての2日ごと×5スケジュールで、進行した腫瘍を保有するマウスに投与することができる。

【0412】

5. M5076 マウスの肉腫モデル

M5076 は、インビボでパクリタキセルに本質的に不応なマウス線維肉腫である。

【0413】

本明細書中に記載されている化合物は、すべての2日ごと×5スケジュールで、進行した腫瘍を保有するマウスに投与することができる。

【0414】

1つまたは複数の本発明の化合物は、多種薬剤に耐性のあるヒト大腸癌異種移植 HCT / VM46 または本明細書中に記載されているものを含めた当分野で公知の任意の他のモデルにおいて、他の治療薬と組み合わせて、インビボで使用する事ができる。

【0415】

（実施例19）

マイクロソーム安定性アッセイ

1つまたは複数の対象化合物の安定性を、当分野で公知の標準的な手順で決定する。例えば、1つまたは複数の対象化合物の安定性をインビトロアッセイで確立する。特に、インビトロマイクロソーム安定性アッセイは、肝臓からのマウス、ラットまたはヒトのマイクロソームと反応させる場合、1つまたは複数の対象化合物の安定性を測定するものとして確立されている。化合物とのマイクロソーム反応を、1. 5 mL Eppendorf チューブ内で実施する。各チューブは、0. 1 μ L の 10. 0 mg / mL NADPH、75 μ L の 20. 0 mg / mL マウス、ラットまたはヒトの肝マイクロソーム、0. 4 μ L の 0. 2 M リン酸塩緩衝液、および 425 μ L の ddH₂O を含有する。ネガティブコントロール（NADPH なし）チューブは、75 μ L の 20. 0 mg / mL マウス、ラットまたはヒトの肝マイクロソーム、0. 4 μ L の 0. 2 M リン酸塩緩衝液、および 525 μ L の ddH₂O を含有する。反応を 1. 0 μ L の 10. 0 mM 試験化合物を添加することによって開始する。この反応チューブを 37℃ でインキュベートする。300 μ L 冷メタノールを含有する新しい Eppendorf チューブ内で、0、5、10、15、30 および 60 分間の反応の時点で 100 μ L の試料を収集する。試料を 15, 000 rpm で遠心し、

10

20

30

40

50

タンパク質を除去する。遠心した試料の上清を、新しいチューブに移動する。マイクロソームとの反応後の上清中の安定した化合物の濃度を、液体クロマトグラフィー／マススペクトル法（LC-MS）で測定する。

【0416】

（実施例20）

血漿安定性アッセイ

血漿中の1つまたは複数の対象化合物の安定性を、当分野で公知の標準的手順で決定する。例えば、Rapid Commun. Mass Spectrom、10巻：1019～1026頁を参照されたい。以下の手順は、ヒト血漿を用いたHPLC-MS/MSアッセイであるが、サル、イヌ、ラット、およびマウスを含めた他の種もまた利用できる。凍結した、ヘパリン処置したヒトの血漿を冷水槽で解凍し、使用前に、4℃で10分間、2000rpmで回転させる。対象化合物を、400μM保存液から、予め温めた血漿のアリコートに加えることによって、5μM試験化合物および0.5%DMSOを含有する最終アッセイ量400μL（または半減期測定に対しては800μL）を得る。反応物は、37℃で0分間および60分間、または半減期測定に対しては、37℃で0、15、30、45および60分間振盪しながらインキュベートする。50μLのインキュベーション混合物を200μLの氷冷のアセトニトリルに移すことによって反応を停止させ、振盪により5分間混合する。この試料を4℃で15分間、6000×gで遠心し、120μLの上清を洗浄したチューブへ取り出す。次いでこの試料を蒸発乾燥させ、HPLC-MS/MSによる分析に出す。

【0417】

所望する場合、1つまたは複数の対照または参照化合物（5μM）を、試験化合物と同時に試験する：1つの化合物、プロポキシカイン、血漿安定性は低い、および別の化合物、プロパンセリン、血漿安定性は中程度。

【0418】

試料をアセトニトリル／メタノール／水（1／1／2、v／v／v）中で再構成し、選択した反応モニター（SRM）を用いて、（RP）HPLC-MS/MSを介して分析する。HPLC条件は、オートサンプラー付きの二成分LCポンプと、混合モード、C12、2×20mmカラム、および勾配プログラムからなる。分析物に相当するピーク領域をHPLC-MS/MSで記録する。60分間後に残存する親化合物の割合を、時間ゼロで残存する量と比較し、パーセントで表現したものを、血漿安定性として報告する。半減期測定の場合、一次速度式を仮定して、残存する化合物（%）対時間の対数曲線の最初の直線範囲の勾配から半減期を推定する。

【0419】

（実施例21）

化学的安定性

1つまたは複数の対象化合物の化学的な安定性を、当分野で公知の標準的手順により決定する。以下の詳細は、対象化合物の化学的安定性を確認するための代表的な手順である。化学的な安定性アッセイに使用するデフォルトの緩衝液は、pH7.4のリン酸緩衝食塩水（PBS）であるが、他の適切な緩衝液を使用することもできる。対象化合物を100μM保存液からアリコートのPBS（繰り返し）に加えることによって、5μM試験化合物および1%DMSO（半減期測定に対しては、試料総量700μLを調製する）を含有する最終アッセイ量400μLを得る。反応物は、37℃で0分間および24時間、振盪しながらインキュベートし、半減期測定に対しては、0、2、4、6、および24時間、試料をインキュベートする。100μLのインキュベーション混合物に100μLのアセトニトリルを直ちに添加することによって反応を停止させ、5分間渦攪拌する。次いでこの試料をHPLC-MS/MSによる分析まで、-20℃で保存する。所望する場合、24時間経過すると、この化合物は大部分が加水分解されるので、対照化合物または参照化合物、例えば、クロランブシル（5μM）などを目的の対象化合物と同時に試験する。選択した反応モニター（SRM）を用いて、（RP）HPLC-MS/MSを介して試料

を分析する。H P L C 条件は、オートサンプラー付きの二成分 L C ポンプ、混合モード、C 1 2、2 × 2 0 mm カラム、および勾配プログラムからなる。分析物に相当するピーク領域を H P L C - M S / M S で記録する。2 4 時間後に残存する親化合物の割合を、時間ゼロで残存する量と比較し、パーセントで表現したものを、化学的安定性として報告する。半減期測定の場合、一次速度式を仮定して、残存する化合物（%）対時間の対数曲線の最初の直線範囲の勾配から半減期を推定する。

【0 4 2 0】

（実施例 2 2）

A k t キナーゼアッセイ

これらだけに限らないが、L 6 筋原細胞、B - A L L 細胞、B 細胞、T 細胞、白血病細胞、骨髄球、p 1 9 0 形質導入細胞、フィラデルフィア染色体陽性細胞（P h +）、およびマウス胎児由来線維芽細胞を含む、A k t / m T O R 経路の成分を含む細胞を通常、細胞増殖培地、例えば、ウシ胎児血清および／または抗生剤を補充した D M E M 内で成長させ、培養密度まで成長させる。

10

【0 4 2 1】

A k t 活性化について、本明細書中に開示されている 1 つまたは複数の化合物の効果を比較するため、前記細胞を、一終夜血清欠乏させ、本明細書中に開示されている 1 つまたは複数の化合物または約 0 . 1 % D M S O と共に、インスリン刺激の約 1 時間前に約 1 分から約 1 時間インキュベートする（例えば、1 0 0 n M）。ドデシル硫酸ナトリウムなどの清浄剤およびプロテアーゼ阻害剤（例えば、P M S F）を含有する氷冷した溶解緩衝液に、擦過により細胞を溶解する。細胞を溶解緩衝液と接触させた後、この溶液を短時間で超音波処理し、遠心分離で清澄し、S D S - P A G E で分解し、ニトロセルロースまたは P V D F へと移し、抗体を用いて、ホスホ-A k t S 4 7 3、ホスホ-A k t T 3 0 8、A k t、および β -アクチン（C e l l S i g n a l i n g T e c h n o l o g i e s）へとイムノブロットする。

20

【0 4 2 2】

これらの結果は、本開示の 1 つまたは複数の化合物は、インスリン刺激された A k t の S 4 7 3 でのリン酸化を阻害することを実証している。あるいは、本明細書中に開示されているいくつかの化合物は、インスリン刺激された A k t の T 3 0 8 でのリン酸化を阻害する。このような種類の化合物は、ラパマイシンよりも A k t をより効果的に阻害することができ、m T O R C 2 阻害剤または P I 3 K または A k t などの上流キナーゼの阻害剤を示唆している可能性がある。

30

【0 4 2 3】

（実施例 2 3）

血中のキナーゼシグナル変換

p h o s f l o w 方法（M e t h o d s E n z y m o l、2 0 0 7 年、4 3 4 巻：1 3 1 ~ 5 4 頁）を用いて、血中の細胞内の P I 3 K / A k t / m T o r シグナル変換を測定する。この方法の利点は、本質的に単細胞アッセイであるため、集団平均ではなく、細胞の不均一性を検出することができることである。これにより、他のマーカーで定義された異なる集団でのシグナル変換状態の同時識別が可能となる。P h o s f l o w はまた、極めて定量的である。本明細書中に開示されている 1 つまたは複数の化合物の効果を試験するため、分画されていない脾細胞、または末梢血単核球を、抗-C D 3 で刺激することによって、T 細胞受容体シグナル変換を開始させる。次いでこの細胞を固定し、表面マーカーおよび細胞内のリンタンパク質に対して染色する。本明細書中に開示されている阻害剤は、S 6 のおよび A k t - S 4 7 3 の抗-C D 3 媒介リン酸化を阻害する一方で、ラパマイシンは、試験条件下で S 6 リン酸化を阻害し、A k t リン酸化を強化することが予想される。

40

【0 4 2 4】

同様に、全血のアリコートにビヒクルまたはキナーゼ阻害剤と共に種々の濃度（例えば、0 . 1 % D M S O）で、1 5 分間インキュベートし、抗- κ 軽鎖抗体（F a b ' 2 フラ

50

グメント)を用いてT細胞受容体(TCR)(二次抗体を有する抗-CD3)またはそのB細胞受容体(BCR)を架橋結合させるために刺激を加える。約5および15分間後、試料を固定し(例えば、冷4%パラホルムアルデヒドと共に)、phosflowに使用する。当分野で公知の細胞表面マーカーの対象である抗体を用いて、TとB細胞を区別するために表面染色を使用する。次いでリン酸化したこれらのタンパク質のアイソフォームに特異的に標識した抗体と共に、固定された細胞をインキュベートすることによって、AktおよびS6などのキナーゼ基質のリン酸化のレベルを測定する。次いで、細胞の集団をフローサイトメトリーで分析する。

【0425】

(実施例24)

コロニー形成アッセイ

p190 BCR-Ablレトロウイルスにより変換したばかりのマウスの骨髓球(本明細書中、p190形質導入細胞と呼ぶ)を、種々の合剤の存在下、M3630メチルセルロース培地内で、約30%血清中の組換え型ヒトIL-7と共に約7日間プレートし、顕微鏡下で、視覚審査により、形成されたいくつかのコロニーをカウントする。

【0426】

あるいは、最初の診断または再発時にフィラデルフィア染色体正(Ph+)および負(Ph-)患者から、ヒト末梢血単核球を得る。生細胞を単離し、CD19+CD34+B細胞前駆体を豊富にする。液体の培養を一終夜行った後、サイトカイン(IL-3、IL-6、IL-7、G-CSF、GM-CSF、CF、Flt3配位子、およびエリスロポエチン)および種々の濃度の公知の化学療法剤を、本開示のいずれかの化合物と組み合わせてを補充した、methocult GF+H4435(Stem Cell Technologies)に細胞をプレATINGする。12~14日後、コロニーを光学顕微鏡でカウントする。この方法を使用して、添加剤または相乗的活性の証拠を試験することができる。

【0427】

(実施例25)

白血病の細胞上のキナーゼ阻害剤のインビボ効果

メスのレピシエントマウスに、約4時間空けて、 γ 源から2回の放射でそれぞれ約5 Gyの致死照射を行う。2回目の放射から約1時間後、約 1×10^6 白血病細胞(例えば、Ph+ヒトまたはネズミ細胞、またはp190形質導入骨髓球)をマウスにi.v.注射する。これらの細胞と一緒に、週齢3~5週のドナーマウスからの放射線防護の約 5×10^6 正常骨髓球を投与する。レシピエントには、水に入れた抗生剤を与え、毎日監視する。約14日後に病気になるマウスは、安楽死させ、リンパ系器官を分析用に収集する。キナーゼ阻害剤による治療は、白血病細胞注入から約10日後に開始し、マウスが病気になるか、または移植から最長約35日後まで、毎日継続する。阻害剤は、経口洗浄により与える。

【0428】

およそ治療から10日前に末梢血細胞を収集し、安楽死させ(ポスト治療)、標識した抗-hCD4抗体と接触させ、フローサイトメトリーでカウントする。試験条件下で公知の化学療法剤(例えば、Gleevec)を単独で用いた治療と比較して、この方法を使用して、本明細書中に開示されている1つまたは複数の化合物を、公知の化学療法剤と組み合わせることによる相乗効果により、白血病の血球数が有意に減少することを実証することができる。

【0429】

(実施例26)

ループス疾患モデルマウスの治療

B細胞のPI3Kシグナル変換に対抗する抑制性の受容体FcγRIIbを欠いたマウスは、ループスを高い浸透率で発症する。ループス患者は、FcγRIIbの発現抑制または機能抑制を示すので、FcγRIIbノックアウトマウス(R2KO、Jackson

10

20

30

40

50

n Labs) は、ヒト疾患の妥当なモデルと考えられる (S. Bolland and J. V. Ravtech、2000年、Immunity 12巻: 277~285頁)。

【0430】

抗核抗体、糸球体腎炎およびタンパク質ウレアで、月齢約4~6カ月以内のR2KOマウスは、ループス様疾患を発症する。これらの実験のため、ラパマイシン類似物RAD001 (LC Laboratoriesから市販) をベンチマーク化合物として使用し、経口投与する。この化合物は、B6.Sle1z.Sle3zモデルにおいて、ループス症状を回復させることを示した。(T. Wuら、J. Clin Invest.、117巻: 2186~2196頁)。

10

【0431】

ループス疾患モデルマウス、例えば、R2KO、BXSbまたはMLR/lprを、月齢約2カ月で、約2カ月の間治療する。マウスに以下を投与する: ビヒクル、RAD001、約10mg/kg、または本明細書中に開示されている化合物、約1mg/kgから約500mg/kg。血液および尿試料を、およそ試験期間を通して取得し、抗核抗体(血清の希釈液中) またはタンパク質濃度(尿中) について試験する。ELISAで抗ssDNAおよび抗dsDNA抗体についても血清を試験する。60日目に動物を安楽死させ、組織を収集して脾臓重量および腎疾患について測定を行う。H&Eで着色した腎臓部位において、糸球体腎炎を評価する。治療中断後、約2カ月の間、同じ終了点を用いて、他の動物を検査する。

20

【0432】

当分野で確立されているこのモデルを使用することによって、ループス疾患モデルマウスにおいて、本明細書中に開示されているキナーゼ阻害剤が、ループスの症状を抑制または開始を遅らせることができることを実証することができる。

【0433】

(実施例27)

マウスの骨髄移植アッセイ

メスのレシピエントマウスに致死的にγ光源からの照射を行う。放射線の放射から約1時間後、初期継代p190形質導入培養物(例えば、Cancer Genet Cytogenet. 2005年8月、161巻(1): 51~6頁に記載)からの約1×10⁶白血球細胞をマウスに注射する。これらの細胞と一緒に、週齢3~5週のドナーマウスからの放射線防護の約5×10⁶正常骨髄球を投与する。レシピエントには、水に入れた抗生剤を与え、毎日監視する。約14日後に病気になるマウスは、安楽死させ、リンパ系器官をフローサイトメトリーおよび磁気濃縮用で収集する。治療は、約10日目から開始し、マウスが病気になるか、または移植から最長約35日後まで、毎日継続する。薬剤は、強制経口投与(p.o.)により与える。パイロット実験では、化学療法剤の投与は、治癒はしないが、白血病の開始を約1週間またはそれ以下遅らせることを確認する。対照は、ビヒクル処理するか、または化学療法剤で処理する。化学療法剤は、以前このモデルにおいて白血病誘発を遅らせるが、治癒しないことが示されている(例えば、イマチニブ、約70mg/kg 1日2回毎日)。第一段階では、eGFPを発現するp190細胞を使用し、死後の分析は、フローサイトメトリーによる、骨髄、脾臓およびリンパ節(LN)における白血球細胞のパーセンテージの列挙に留まる。第二段階では、テイルレス型のヒトCD4タンパク質を発現するp190細胞を使用し、死後分析は、脾臓からのhCD4+細胞磁気ソーティングを行い、それに続いて主なシグナル変換、終了点: pAkt-T308およびS473、pS6およびp4EBP-1のイムノブロット分析を行うことを含む。イムノブロット検出の対照として、ソーティングした細胞を、溶解前に、本開示の阻害剤のキナーゼ阻害剤の存在下でまたは不在下でインキュベートする。場合によって、「phosflow」を使用することによって、前のソーティングなしで、hCD4でゲートした細胞中のAkt-S473およびpS6-S235/236を検出する。これらのシグナル変換の研究は、例えば、薬剤処置したマウスが35日目の時点で臨床上の白

30

40

50

血病を発症しなかった場合、特に有用である。生存時間のKaplan-Meierプロットを生成し、当分野で公知の方法に従い統計分析を行う。p190細胞からの結果を別々に、ならびに累積的に分析する。

【0434】

末梢血（100－200 μ l）の試料を、治療開始の直前10日前から開始して、毎週すべてのマウスから得る。血漿を、薬剤濃度の測定に使用し、細胞の白血病マーカー（eGFPまたはhCD4）および本明細書中に記載されているシグナル変換バイオマーカーを分析する。

【0435】

この当分野で公知の一般的アッセイを使用して、本明細書中に開示されている化合物の有効治療量を、白血病細胞の増殖の阻害に使用することができることを実証することができる。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 09/05380

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(8) - A61K 31/535 (2009.01)

USPC - 514/233.5

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)
USPC - 514/233.5Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
USPC - 514/312, 528; 544/107, 253; 546/153 (text search - see search terms below)

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

PubWEST (USPT, PGPB, EPAB, JPAB); Google Patents; Google

Search terms used: kinase, PI3 kinase, protein kinase, inhibitor, pyrazolo, pyrimidine, quinoline, quinolin-2-one, autoimmune, hyperproliferative, inflammation, cardiovascular

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X ---- Y	US 2006/0235031 A1 (ARNOLD et al.) 19 October 2006 (19.10.2006), para [0021]-[0024], [0026]-[0030], [0032]-[0034], [0036]-[0037], [0048]-[0049], [0077], [0768], [0777]	1-4, 6-20 5
Y	US 2007/0054915 A1 (ARORA et al.) 8 March 2007 (08.03.2007), para [0010], [0018], [0023], [0028], [0031]	5

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

* 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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 November 2009 (12.11.2009)

Date of mailing of the international search report

20 NOV 2009

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents

P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. 571-273-3201

Authorized officer:

Lee W. Young

PCT Helpdesk: 571-272-4300

PCT OSP: 571-272-7774

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 09/05380

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

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

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☒ Claims Nos.: 21-29
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

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

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 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 37/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 37/00	
A 6 1 P 17/02 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/02	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
	A 6 1 P 35/00	
	A 6 1 K 45/00	

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

(72)発明者 レン, ピンダ
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 3 0, サン ディエゴ, トワイライト リッジ 4
1 4 8

(72)発明者 リュー, イー
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 3 0, サン ディエゴ, バーローズ ランディング
コーブ 4 8 4 1

(72)発明者 リー, リャンシェン
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 2 2, サン ディエゴ, デコロ ストリート 4 1
5 8, アpartmentメント 3

(72)発明者 チャン, カトリーナ
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 2 2, サン ディエゴ, カミーノ カルマ 4 0 4
6

(72)発明者 ウィルソン, トロイ エドワード
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 1 1 0 8, サン マリーノ, オールド ミル ロード
5 7 5

Fターム(参考) 4C050 AA01 BB05 CC08 EE04 FF05 GG02 GG04 HH04
4C072 MM02 UU01
4C084 AA19 MA02 NA14 ZA361 ZA621 ZA891 ZA961 ZB071 ZB111 ZB151
ZB261 ZB271 ZC202 ZC751
4C086 AA01 AA02 AA03 CB06 MA01 MA04 NA14 ZA36 ZA62 ZA89
ZA96 ZB07 ZB11 ZB15 ZB26 ZB27 ZC20 ZC75