

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6516371号
(P6516371)

(45) 発行日 令和1年5月22日 (2019.5.22)

(24) 登録日 平成31年4月26日 (2019.4.26)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 519/00 (2006.01)

C O 7 D 519/00 C S P

A 6 1 K 31/5386 (2006.01)

C O 7 D 519/00 3 O 1

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)

A 6 1 K 31/5386

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/5377

A 6 1 P 37/02 (2006.01)

A 6 1 P 35/00

請求項の数 25 (全 39 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-568145 (P2016-568145)
 (86) (22) 出願日 平成27年2月12日 (2015.2.12)
 (65) 公表番号 特表2017-505343 (P2017-505343A)
 (43) 公表日 平成29年2月16日 (2017.2.16)
 (86) 国際出願番号 PCT/GB2015/050396
 (87) 国際公開番号 W02015/121657
 (87) 国際公開日 平成27年8月20日 (2015.8.20)
 審査請求日 平成30年1月15日 (2018.1.15)
 (31) 優先権主張番号 1402431.9
 (32) 優先日 平成26年2月12日 (2014.2.12)
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)

(73) 特許権者 511183940
 カルス セラピューティクス リミテッド
 イギリス国 オーエックス11 オエスジ
 ー オックスフォードシャー, ハーウェル
 キャンパス, ライブラリー アベニュー
 , ジェネシス ビルディング
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹
 (74) 代理人 100181674
 弁理士 飯田 貴敏
 (74) 代理人 100181641
 弁理士 石川 大輔

最終頁に続く

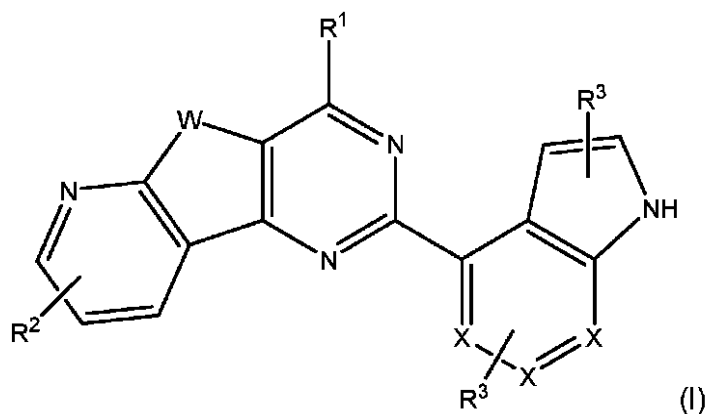
(54) 【発明の名称】 ホスホイノシチド3-キナーゼ阻害剤としての三環式複素環式化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式Iの化合物:

【化22】



または薬学的に許容可能なその塩であって、式中:

Wは、O、N-H、N-(C₁~C₁₀アルキル)またはSであり;

それぞれのXが、独立してCHまたはNであり;

R¹は、NまたはOから選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含有する、5~7員

の、飽和または不飽和の、必要に応じて置換された複素環であり；

R^2 は、 LY であり；

それぞれの L は、直接結合、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキレン、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニレンまたは $C_2 \sim C_{10}$ アルキニレンであり；

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

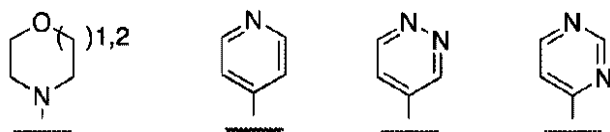
それぞれの R^3 は、独立して、 H 、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、ハロゲン、フルオロ $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $O - C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $NH - C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $S - C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $O - \text{フルオロ } C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $NH - \text{アシル}$ 、 $NH - C(O) -$ 10
 $NH - C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C(O) - NH - C_1 \sim C_{10}$ アルキル、アリアルまたはヘテロアリアルである

化合物または薬学的に許容可能なその塩。

【請求項 2】

R^1 が以下の構造：

【化 23】



20

のうちのいずれかによって表される、請求項 1 に記載の化合物または薬学的に許容可能なその塩。

【請求項 3】

R^1 がモルホリンである、請求項 1 または 2 に記載の化合物または薬学的に許容可能なその塩。

【請求項 4】

W が O または S である、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容可能なその塩。 30

【請求項 5】

W が O である、請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容可能なその塩。

【請求項 6】

X が CH である、請求項 1 ～ 5 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容可能なその塩。

【請求項 7】

R^3 が H である、請求項 1 ～ 6 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容可能なその塩。

【請求項 8】 40

L が $C_1 \sim C_{10}$ アルキレンである、請求項 1 ～ 7 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容可能なその塩。

【請求項 9】

L がメチレンである、請求項 1 ～ 8 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容可能なその塩。

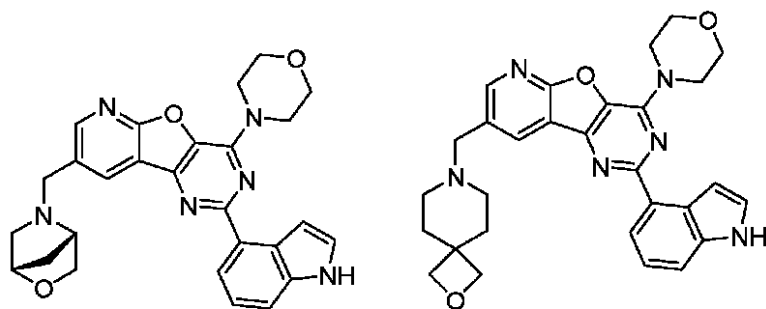
【請求項 10】

Y が 1 つまたは 2 つのヘテロ原子を含有する、請求項 1 ～ 9 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容可能なその塩。

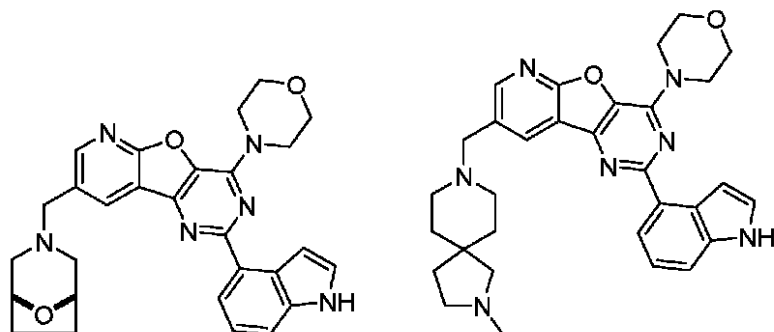
【請求項 11】

Y が 2 つのヘテロ原子を含有する、請求項 1 ～ 10 のいずれか一項に記載の化合物また 50

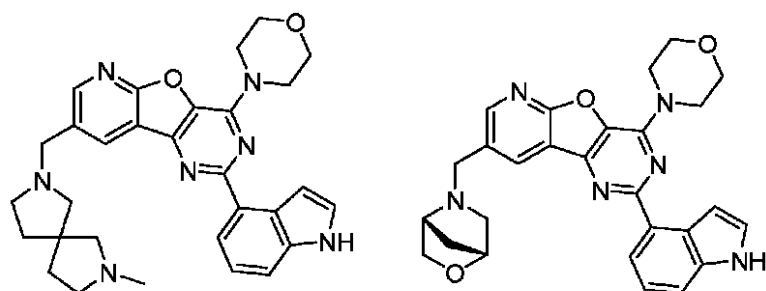
【化 2 5】



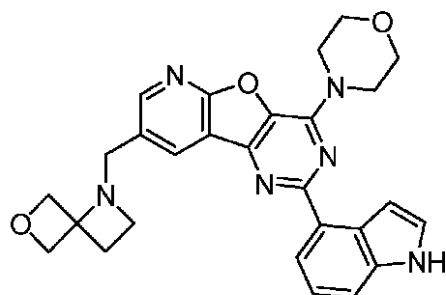
10



20



30



のうちのいずれか 1 つによって示される、請求項 1 に記載の化合物または薬学的に許容可能なその塩。

【請求項 1 8】

請求項 1 ~ 1 7 のいずれかに記載の化合物または薬学的に許容可能なその塩、および薬学的に許容可能な賦形剤を含む薬学的組成物。

40

【請求項 1 9】

治療における使用のための、請求項 1 ~ 1 7 のいずれかに記載の化合物もしくは薬学的に許容可能なその塩を含む組成物、または請求項 1 8 に記載の薬学的組成物。

【請求項 2 0】

前記治療ががん、免疫障害または炎症性障害の治療である、請求項 1 9 に記載の組成物または薬学的組成物。

【請求項 2 1】

前記がんが白血病または P T E N 陰性固形腫瘍である、請求項 2 0 に記載の組成物または薬学的組成物。

【請求項 2 2】

50

前記治療が関節リウマチの治療である、請求項 1 9 または請求項 2 0 に記載の組成物または薬学的組成物。

【請求項 2 3】

臓器移植後の拒絶反応治療における使用のための請求項 1 9 に記載の組成物または薬学的組成物。

【請求項 2 4】

治療における使用のための医薬の製造のための請求項 1 ~ 1 7 のいずれかにおいて規定される化合物もしくは薬学的に許容可能なその塩、または請求項 1 8 において規定される薬学的組成物の使用。

【請求項 2 5】

前記治療が請求項 2 0 ~ 2 3 のいずれかにおいて規定される治療である請求項 2 4 に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

発明の分野

本発明は、がん、免疫疾患および炎症性疾患を処置するための、クラス I A のホスホイノシチド 3 - キナーゼ酵素、P I 3 K - p 1 1 0 の阻害剤として作用する、新規な化合物に関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

発明の背景

ホスホイノシチド 3 - キナーゼ (P I 3 K) は、様々な細胞プロセスを制御するシグナル伝達経路網の調節に関与する脂質キナーゼのファミリーを構成する。P I 3 K は、3 つの別個のサブファミリーに分類され、これらは、その基質特異性に基づいて、クラス I、II、および III と呼ばれる。クラス I A の P I 3 K は、3 つの調節性サブユニット、p 8 5 、 p 8 5 または p 5 5 のうちの 1 つと複合体を形成する触媒作用的なサブユニット p 1 1 0 、 p 1 1 0 、または p 1 1 0 を有する。クラス I A の P I 3 K は、受容体チロシンキナーゼ、抗原受容体、G タンパク質共役受容体 (G P C R)、およびサイトカイン受容体によって活性化される。クラス I A の P I 3 K は、主に、下流標的である A K T を活性化する第 2 のメッセンジャーであるホスファチジルイノシトール - 3 , 4 , 5 - トリホスフェート (P I (3 , 4 , 5) P ₃) を産生する。A K T の生物学的な活性化の結果には、腫瘍細胞の発達、増殖、生存および成長が含まれ、P I 3 K / A K T 経路が、ヒトの多くのがんにおいて調節不全になることを示唆する有意な証拠が存在する。さらに、P I 3 K 活性は、内分泌系、心血管疾患、免疫障害および炎症に関与するとされてきた。P I 3 K - p 1 1 0 は、免疫細胞および炎症細胞の動員および活性化において非常に重要な役割を果たしていることが確立されている。また P I 3 K - p 1 1 0 は、いくつかのヒト腫瘍において上方調節され、腫瘍細胞の増殖および生存において非常に重要な役割を担う。

【0 0 0 3】

p 1 1 0 活性をモジュレートすることができる化合物は、がんおよび免疫性障害および炎症性障害において重要な、潜在的な治療可能性を有する。

【0 0 0 4】

国際公開第 2 0 1 1 / 0 2 1 0 3 8 号は、P I 3 K - p 1 1 0 の阻害剤として作用する化合物を記載している。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0 0 0 5】

【特許文献 1】国際公開第 2 0 1 1 / 0 2 1 0 3 8 号

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

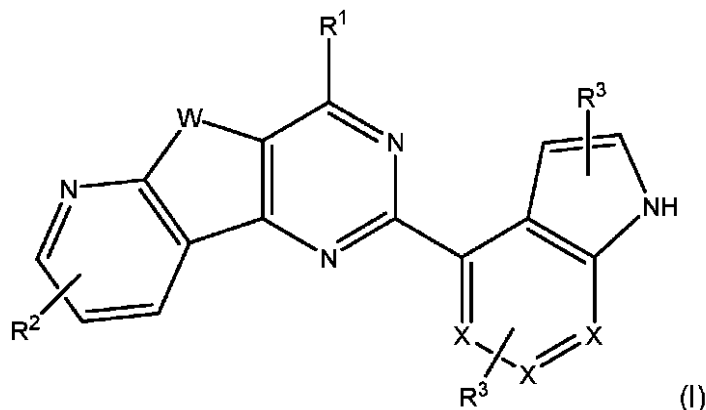
【0006】

本発明の実施形態において、例えば以下の項目が提供される。

(項目1)

式Iの化合物：

【化22】



または薬学的に許容可能なその塩であって、式中：

Wは、O、N-H、N-(C₁~C₁₀アルキル)またはSであり；

それぞれのXが、独立してCHまたはNであり；

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

R²は、LYであり；

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

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

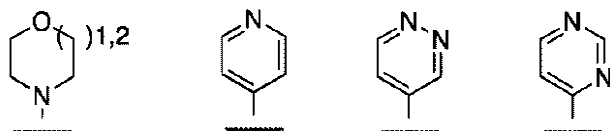
それぞれのR³は、独立して、H、C₁~C₁₀アルキル、ハロゲン、フルオロC₁~C₁₀アルキル、O-C₁~C₁₀アルキル、NH-C₁~C₁₀アルキル、S-C₁~C₁₀アルキル、O-フルオロC₁~C₁₀アルキル、NH-アシル、NH-C(O)-NH-C₁~C₁₀アルキル、C(O)-NH-C₁~C₁₀アルキル、アリールまたはヘテロアリールである

化合物または薬学的に許容可能なその塩。

(項目2)

R¹が以下の構造：

【化23】



のうちのいずれかによって表される、項目1に記載の化合物。

(項目3)

R¹がモルホリンである、項目1または2に記載の化合物。

(項目4)

WがOまたはSである、前記項目のいずれか一項に記載の化合物。

(項目5)

WがOである、前記項目のいずれか一項に記載の化合物。

(項目6)

X が C H である、前記項目のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 7)

R³ が H である、前記項目のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 8)

L が C₁ ~ C₁₀ アルキレン、好ましくはメチレンである、前記項目のいずれか一項に記載の化合物。

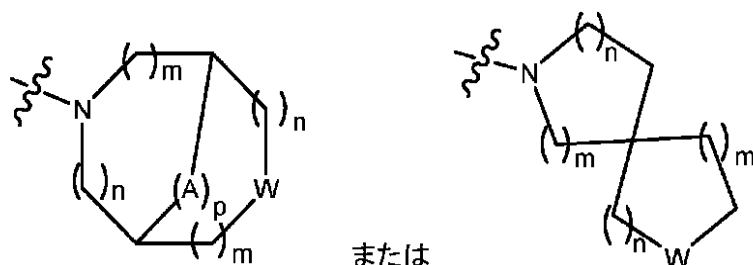
(項目 9)

Y が 1 つまたは 2 つのヘテロ原子、好ましくは 2 つのヘテロ原子を含有する、前記項目のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 10)

前記項目のいずれか一項に記載の化合物であって、Y が

【化 2 4】



から選択され、

式中：

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

W は、NR⁴、O または C H₂ であり；

式中、R⁴ は、H または必要に応じて置換された C₁ ~ C₁₀ アルキル、C₂ ~ C₁₀ アルケニルもしくは C₂ ~ C₁₀ アルキニルであり；

p は、0 または 1 から選択され；

それぞれの m は、0、1 または 2 から独立して選択され；そして

それぞれの n は、1、2 または 3 から独立して選択される

化合物。

(項目 11)

A が O または C₁ ~ C₃ アルキレン、好ましくはメチレンである、項目 10 に記載の化合物。

(項目 12)

W が O または C H₂、好ましくは O である、項目 10 または 11 に記載の化合物。

(項目 13)

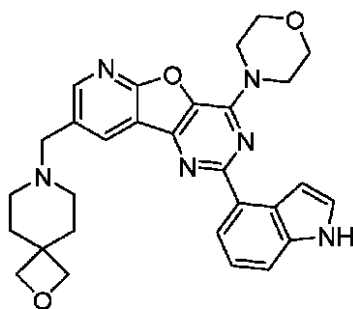
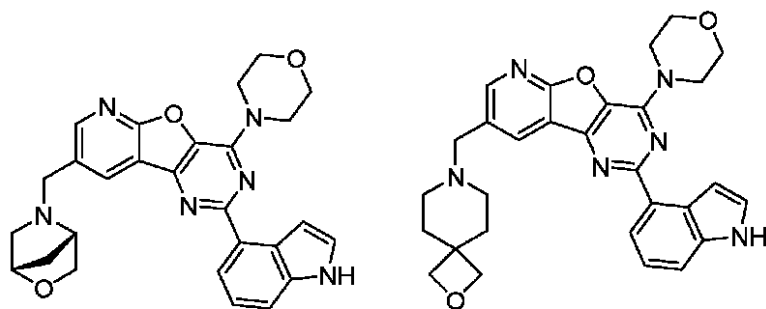
以下の構造：

10

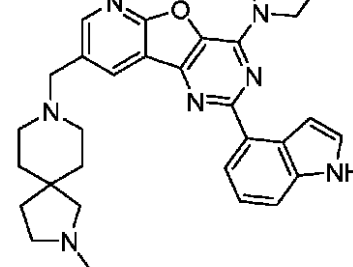
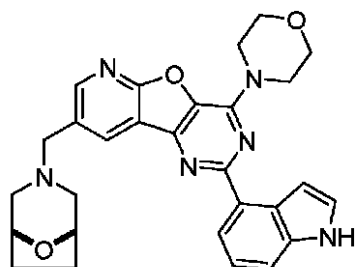
20

30

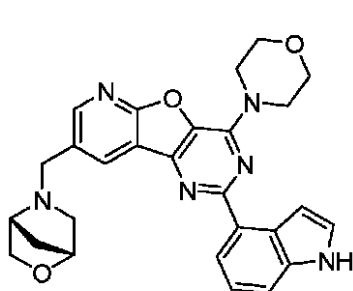
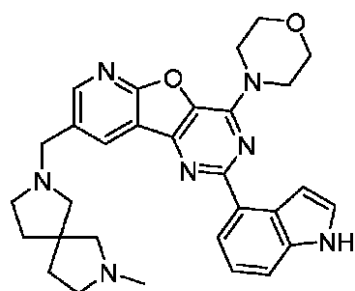
【化 2 5】



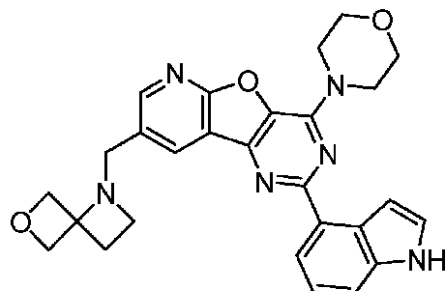
10



20



30



のうちのいずれか 1 つによって示される、前記項目のいずれかに記載の化合物。

(項目 1 4)

前記項目のいずれかに記載の化合物、および薬学的に許容可能な賦形剤を含む薬学的組成物。

(項目 1 5)

治療における使用のための前記項目のいずれかに記載の化合物または組成物。

40

(項目 1 6)

前記治療ががん、免疫障害または炎症性障害の治療である、項目 1 5 に記載の化合物または組成物。

(項目 1 7)

前記がんが白血病または P T E N 陰性固形腫瘍である、項目 1 6 に記載の化合物または組成物。

(項目 1 8)

前記治療が関節リウマチの治療である、項目 1 5 または項目 1 6 に記載の化合物。

(項目 1 9)

臓器移植後の拒絶反応治療における使用のための項目 1 5 に記載の化合物または組成

50

物。

(項目 20)

治療における使用のための医薬の製造のための項目 1 ~ 14 のいずれかにおいて規定される化合物または組成物の使用。

(項目 21)

前記治療が項目 16 ~ 19 のいずれかにおいて規定される治療である項目 20 に記載の使用。

発明の要旨

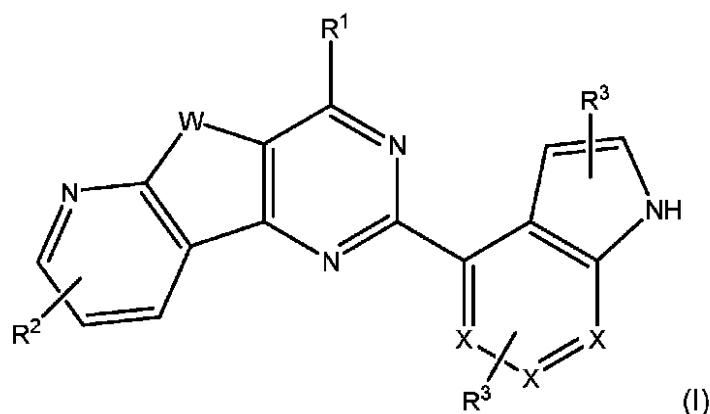
本発明は、国際公開第 2011/021038 号に記載の化合物を上回る、高い活性および/またはバイオアベイラビリティを有する化合物の選択に関する。いかなる理論にも拘泥するものではないが、これは、 R^2 位に架橋またはスピロ環状の非芳香族基を提供したことによるものと思われる。

10

【0007】

したがって、本発明は、式 I の化合物：

【化 1】



20

(式中、

Wは、O、N-H、N-($C_1 \sim C_{10}$ アルキル)またはSであり；

それぞれのXが、出現するごとに、独立してCH、 CR^3 、またはNから選択され；

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

30

R^2 は、L-Yであり；

それぞれのLは、直接結合、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキレン、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニレンおよび $C_2 \sim C_{10}$ アルキニレンからなる群から選択され；

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

それぞれの R^3 は、独立して、H、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、ハロゲン、フルオロ $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、O- $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、-NH- $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、S- $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、O-フルオロ $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、NH-アシル、NH-C(O)-NH- $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、C(O)-NH- $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、アリールまたはテロアリールである)

40

または薬学的に許容可能なその塩である。

【発明を実施するための形態】

【0008】

好ましい実施形態の説明

定義

本明細書で使用される場合、「アルキル」は、直鎖または分岐鎖状であり得る $C_1 \sim C_{10}$ アルキル基を意味する。好ましくは、アルキルは、 $C_1 \sim C_6$ アルキル部分である。

50

より好ましくは、アルキルは、 $C_1 \sim C_4$ アルキル部分である。その例として、メチル、エチル、 n -プロピルおよび t -ブチルが挙げられる。アルキルは、二価、例えばプロピレンであってもよい。

【0009】

本明細書で使用される場合、「アルケニル」は、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル基を意味する。好ましくは、アルケニルは、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル基である。より好ましくは、アルケニルは、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル基である。アルケニル基 (radical) は、一飽和または二飽和、より好ましくは一飽和であり得る。その例として、ビニル、アリル、1-プロペニル、イソプロペニルおよび 1-ブテニルが挙げられる。アルケニルは、二価、例えばプロペニレンであってもよい。

10

【0010】

本明細書で使用される場合、「アルキニル」は、直鎖または分岐であり得る $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル基である。好ましくは、アルキニルは、 $C_2 \sim C_4$ アルキニル基または部分である。アルキニルは、二価であってもよい。

【0011】

$C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニルおよび $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル基のそれぞれは、必要に応じて互いに置換されていてもよく、すなわち $C_2 \sim C_{10}$ アルケニルで必要に応じて置換された $C_1 \sim C_{10}$ アルキルであり得る。それらはまた、アリール、シクロアルキル (好ましくは $C_3 \sim C_{10}$)、アリールまたはヘテロアリールで必要に応じて置換されていてもよい。それらはまた、ハロゲン (例えば F、Cl)、 NH_2 、 NO_2 またはヒドロキシルで置換されていてもよい。それらは好ましくは、10個までのハロゲン原子またはより好ましくは5個までのハロゲンで置換されていてもよい。例えば、それらは、1、2、3、4または5個のハロゲン原子によって置換されていてもよい。好ましくは、ハロゲンは、フッ素である。例えば、それらは、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2CF_3 、 CH_2CHF_2 または CF_2CF_3 で置換されていてもよい。

20

【0012】

本明細書で使用される場合、用語「フルオロ $C_1 \sim C_{10}$ アルキル」は、1つまたは複数のフッ素原子、好ましくは、1つ、2つ、3つ、4つまたは5個のフッ素原子で置換された $C_1 \sim C_{10}$ アルキルを意味する。「フルオロ $C_1 \sim C_{10}$ アルキル」の例は、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 CH_2CF_3 、 CH_2CHF_2 または CF_2CF_3 である。

30

【0013】

本明細書で使用される場合、「アリール」は、単環式、二環式または三環式の、一価のまたは二価の (適宜) 芳香族基、例えばフェニル、ピフェニル、ナフチル、アントラセニルを意味し、それらは、好ましくは $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_3$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルコキシ、アミノ、 $C_1 \sim C_3$ モノアルキルアミノ、 $C_1 \sim C_3$ ビスアルキルアミノ、 $C_1 \sim C_3$ アシルアミノ、 $C_1 \sim C_3$ アミノアルキル、モノ ($C_1 \sim C_3$ アルキル) アミノ $C_1 \sim C_3$ アルキル、ビス ($C_1 \sim C_3$ アルキル) アミノ $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ -アシルアミノ、 $C_1 \sim C_3$ アルキルスルホニルアミノ、ハロ、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボキシ、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、モノ $C_1 \sim C_3$ アルキルアミノカルボニル、ビス $C_1 \sim C_3$ アルキルアミノカルボニル、 $-SO_3H$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルキルスルホニル、アミノスルホニル、モノ $C_1 \sim C_3$ アルキルアミノスルホニルおよびビス $C_1 \sim C_3$ -アルキルアミノスルホニルの群から選択される5個までの置換基で必要に応じて置換されていてもよい。

40

【0014】

本明細書で使用される場合、「ヘテロアリール」は、チアゾリル、イソチアゾリル、テトラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チエニル、ピラゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、インドリル、キノリル、イソキノリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリルなどの、酸素、窒素および硫黄から選択される4つまでのヘテロ原子を含有する、単環式、二環式または三環式の一価または二価の (

50

適宜)芳香族基を意味し、前記ラジカルは、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_3$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルコキシ、アミノ、 $C_1 \sim C_3$ モノアルキルアミノ、 $C_1 \sim C_3$ ビスアルキルアミノ、 $C_1 \sim C_3$ アシルアミノ、 $C_1 \sim C_3$ アミノアルキル、モノ($C_1 \sim C_3$ アルキル)アミノ、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ビス($C_1 \sim C_3$ アルキル)アミノ、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ - アシルアミノ、 $C_1 \sim C_3$ アルキルスルホニルアミノ、ハロ、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボキシ、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、モノ $C_1 \sim C_3$ アルキルアミノカルボニル、ビス $C_1 \sim C_3$ アルキルアミノカルボニル、 $-SO_3H$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルキルスルホニル、アミノスルホニル、モノ $C_1 \sim C_3$ アルキルアミノスルホニルおよびビス $C_1 \sim C_3$ - アルキルアミノスルホニルの群から好ましくは選択される3つまでの置換基で必要に応じて置換されている。

10

【0015】

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

20

【0016】

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

30

【0017】

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

40

【0018】

また、 $-NH-C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 NH -アシル、 $NH-C(O)-NH-C_1 \sim C_{10}$ アルキルおよび $C(O)-NH-C_1 \sim C_{10}$ アルキルは、 $-N-C_1 \sim C_{10}$ ア

50

ルキル、N - アシル、N - C (O) - N - C₁ ~ C₁₀ アルキルおよび C (O) - N - C₁ ~ C₁₀ アルキルと記載され得ることに留意されたい。

【 0 0 1 9 】

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

【 0 0 2 0 】

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

【 0 0 2 1 】

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

【 0 0 2 2 】

本明細書で使用される場合、用語「スピロ環状の」は、有機化学分野に含まれるその通常の意味を有するものとする。例えば、スピロ環状の化合物は、2つの環が、ただ1つの原子（スピロ原子として公知）を介して結合している二環式（b i c y c l e）である。環は、大きさが異なってもよく、または同じサイズであってもよい。好ましくは、本発明によれば、同じ原子を介して結合している2つの環は、非芳香族複素環、好ましくはヘテロシクロアルキルである。例えば、式Iのスピロ環状の非芳香族基は、両方の環がヘテロシクロアルキルであり、同じ原子、好ましくは炭素原子を介して結合している二環式であり得る。

【 0 0 2 3 】

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

【 0 0 2 4 】

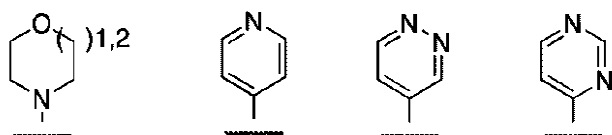
本発明の好ましい基

好ましくは、本発明の化合物は、請求項1に定義されている通りであるが、さらに、少なくとも1つのR³がNH₂である化合物であってもよい。

【 0 0 2 5 】

好ましくは、R¹は、以下の構造：

【化2】



のうちのいずれかによって表される。

【 0 0 2 6 】

最も好ましくは、R¹はモルホリンである。

【 0 0 2 7 】

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

【 0 0 2 8 】

好ましくは、XはCHである。

【0029】

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

【0030】

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

【0031】

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

10

【0032】

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

【0033】

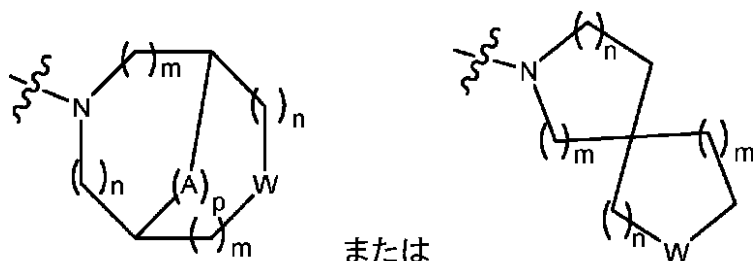
好ましくは、 Y は、 N または O から選択される 4 つまでのヘテロ原子を含有し、合計 5 ~ 12 個の原子を含む、必要に応じて置換された、架橋された、またはスピロ環状のヘテロシクロアルキル基である。

【0034】

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

20

【化 3】



30

(式中、

A は、 O 、 S 、 NR^4 、必要に応じて置換された $C_1 \sim C_3$ アルキレン、 $C_2 \sim C_3$ アルケニレンおよび $C_2 \sim C_3$ アルキニレンからなる群から選択され；

W は、 NR^4 、 O および CH_2 からなる群から選択され；

(式中、 R^4 は、 H 、必要に応じて置換された $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニルおよび $C_1 \sim C_3$ ハロフルオロアルキルからなる群から選択される)；

p は、0、1 または 2 から選択され；

それぞれの m は、0、1 または 2 から独立して選択され；そして

それぞれの n は、1、2 または 3 から独立して選択される。)

40

【0035】

好ましくは、 A は、 O または $C_1 \sim C_3$ アルキレン、最も好ましくはメチレンである。

【0036】

好ましくは、 W は、 O または CH_2 、最も好ましくは O である。

【0037】

R^4 が存在する場合、 R^4 は、好ましくは、 H 、 $C_1 \sim C_3$ アルキルまたは $C_1 \sim C_3$ ハロフルオロアルキルである。より好ましくは、 R^4 は H である。

【0038】

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

50

または NR^4 である場合、 p は 1 である。

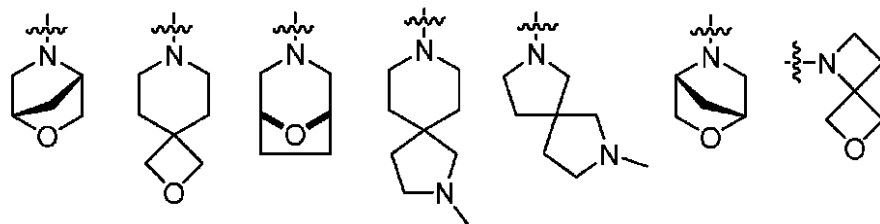
【0039】

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

【0040】

さらにより好ましくは、 Y は、以下の基の 1 つから選択される。

【化 4】

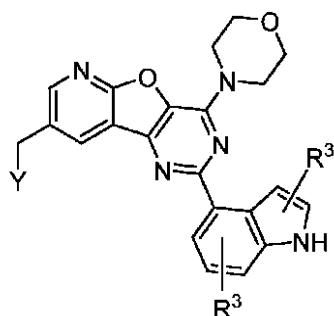


10

【0041】

ある特定の実施形態では、本明細書では、

【化 5】



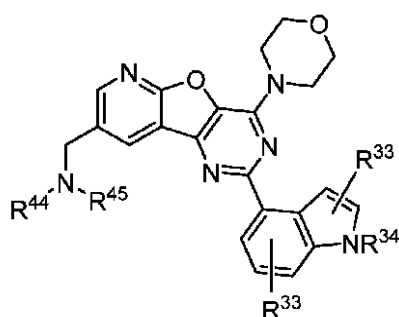
20

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

【0042】

別の実施形態では、本明細書では、

【化 6】



40

によって表される化合物、および薬学的に許容可能なその塩であって、式中、

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

R^{34} は、 H または C_{1-3} アルキルから選択され；

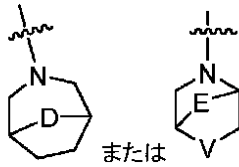
R^{44} および R^{45} は、それらが結合する窒素と一緒にする場合、 O 、 S または NR^5 から選択される追加のヘテロ原子をそれぞれ有する、7 ~ 10 員の、二環式スピロ環または架橋された複素環を形成し、 R^{55} は、 H または C_{1-3} アルキルである化合物、および薬学的に許容可能なその塩が提供される。

50

【 0 0 4 3 】

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

【 化 7 】



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

10

【 0 0 4 4 】

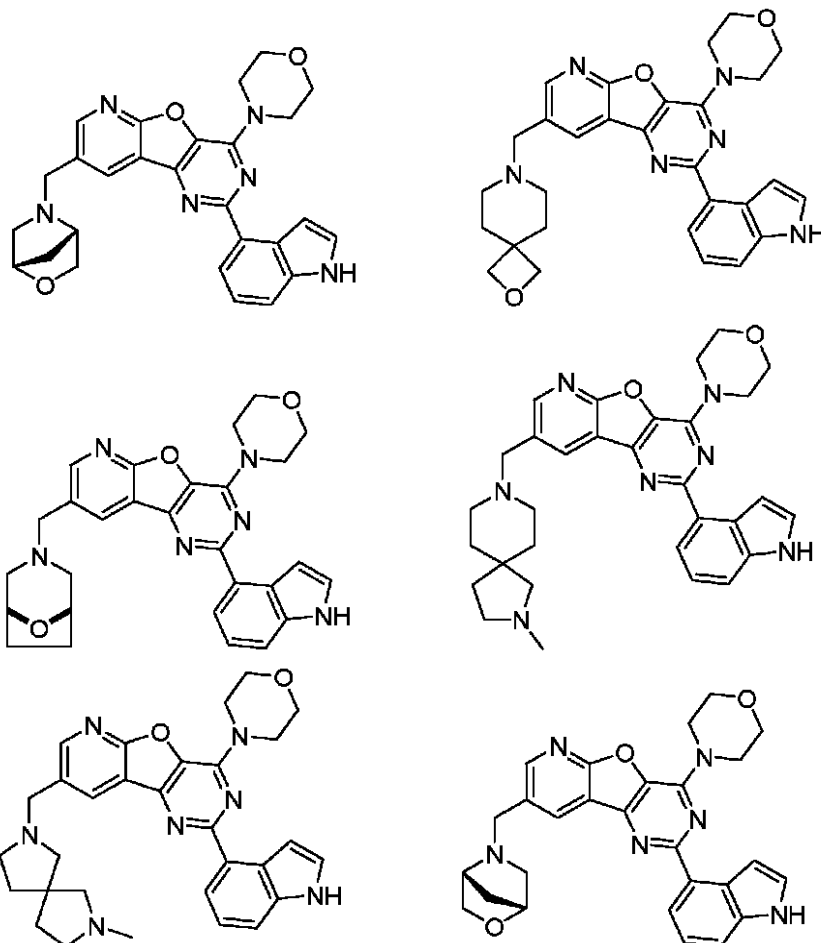
別の例示的な実施形態では、 R^{44} および R^{45} は、それらが付着する窒素と一緒に
なる場合、Oまたは NR^{55} から選択される1つの追加のヘテロ原子を有する、7～10員
のスピロ環を形成し、 R^{55} は、Hまたは C_{1-3} アルキルである。あるいは、 R^{44} お
よび R^{45} は、それらが付着する窒素と一緒になる場合、前述のY置換基であってもよい
。

【 0 0 4 5 】

本発明を具体化する構造の例は、

20

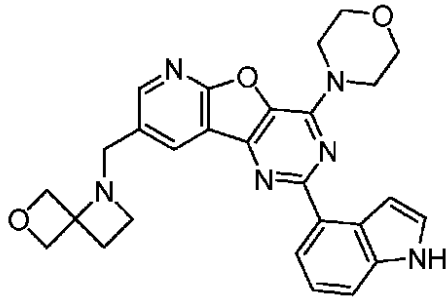
【 化 8 】



30

40

【化 9】



10

である。

【 0 0 4 6 】

本発明の医薬組成物は、典型的に、本発明の化合物を 8 5 w t % まで含有する。より典型的には、本発明の医薬組成物は、本発明の化合物を 5 0 w t % まで含有する。好ましい医薬組成物は、無菌であり、発熱物質を含まない。さらに、本発明によって提供される医薬組成物は、典型的に、実質的に純粋な光学異性体である本発明の化合物を含有する。好ましくは、医薬組成物は、本発明の化合物の薬学的に許容可能な塩形態を含む。例えば、本明細書では、開示の化合物および薬学的に許容可能な賦形剤を含む、薬学的に許容可能な組成物が企図される。

【 0 0 4 7 】

20

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

【 0 0 4 8 】

30

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

【 0 0 4 9 】

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

【 0 0 5 0 】

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

40

【 0 0 5 1 】

本発明の化合物は、例えば錠剤、トローチ剤、ロゼンジ剤、水性もしくは油性懸濁剤、分散性散剤または顆粒剤として経口投与することができる。本発明の好ましい医薬組成物は、経口投与に適した組成物、例えば錠剤およびカプセル剤である。一部の実施形態では、開示の化合物は、例えば先の R² において、非スピロ環または架橋されていない複素環式部分を有する化合物と比較して、著しく高い経口バイオアベイラビリティを有し得る。

【 0 0 5 2 】

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

50

【 0 0 5 3 】

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

【 0 0 5 4 】

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

10

【 0 0 5 5 】

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

【 0 0 5 6 】

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

20

【 0 0 5 7 】

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

【 0 0 5 8 】

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

30

【 0 0 5 9 】

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

【 0 0 6 0 】

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

【 0 0 6 1 】

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

40

【 0 0 6 2 】

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

【 0 0 6 3 】

50

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

10

【0064】

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

【0065】

20

本発明の PI 3 K 阻害剤は、また、ヒト患者における手術中の身体組織への侵襲に起因する、異常な細胞増殖を処置するために使用することができる。これらの侵襲は、関節の手術、腸の手術、およびケロイド (cheloid) 癭痕化などの様々な手術の手順の結果として生じ得る。本発明の PI 3 K 阻害剤を使用して処置することができる線維化組織をもたらす疾患には、肺気腫が含まれる。本発明を使用して処置することができる反復運動障害には、手根管症候群が含まれる。本発明を使用して処置することができる細胞増殖性障害の一例は、骨腫瘍である。

【0066】

本発明の PI 3 K 阻害剤を使用して処置することができる臓器移植と関連する増殖応答には、潜在的な臓器拒絶反応または関連する合併症に起因する増殖応答が含まれる。具体的には、これらの増殖応答は、心臓、肺、肝臓、腎臓、および他の身体の臓器または臓器系の移植中に生じ得る。

30

【0067】

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

40

【0068】

本発明に従って処置することができる制御されない血管新生と関連する疾患の例として、網膜 / 脈絡膜血管新生および角膜血管新生が挙げられるが、それらに限定されない。網膜 / 脈絡膜血管新生のいくつかの構成成分を含む疾患の例として、ベスト病、近視、視神経乳頭小窩 (optic pit)、シュタルガルト (Stargardt) 病、パジェット病、静脈閉塞、動脈閉塞、鎌状赤血球貧血、サルコイド、梅毒、弾性線維性仮性黄色腫、頸動脈閉塞性疾患 (carotid apoplastic diseases)、慢性ぶどう膜炎 / 硝子体炎、マイコバクテリア感染症、ライム病、全身性エリテマトーデス、未熟児網膜症、イールズ病、糖尿病性網膜症、黄斑変性、ベーチェット (Behcet) 病、網膜炎または脈絡膜炎 (chroiditis) を引き起こす感染症、推定

50

眼ヒストプラズマ症、扁平部炎 (pars planitis)、慢性網膜剥離、過粘稠度症候群、トキソプラズマ症、外傷およびレーザー後の合併症、ルベオーシス (rubeosis) (と関連する疾患 (隅角血管新生 (neovascularisation of the angle))、ならびに増殖性硝子体網膜症のあらゆる形態を含む、線維血管組織または線維組織の異常な増殖によって引き起こされる疾患が挙げられるが、それらに限定されない。角膜血管新生の例として、流行性角結膜炎、ビタミンA欠乏症、コンタクトレンズの過度の装着、アトピー性角膜炎、上輪部角結膜炎 (superior limbic keratitis)、翼状片乾性角膜炎 (pterygium keratitis sicca)、シェーグレン症候群 (sjogrens)、酒さ性座瘡、フリクテン性結膜炎 (phlyctenulosis)、糖尿病性網膜症、未熟児網膜症、角膜移植片拒絶、モーレン潰瘍、テリエン周辺角膜変性 (Terrien's marginal degeneration)、辺縁表皮剥離 (marginal keratolysis)、多発性動脈炎、ウェグナーサルコイドーシス、強膜炎、類天疱瘡 (periphigoïd) 放射状角膜切開、新生血管緑内障および後水晶体線維増殖症、梅毒、マイコバクテリア感染症、脂質変性、化学熱傷、細菌性潰瘍、真菌性潰瘍、単純ヘルペス感染症、帯状疱疹感染症、原虫感染症およびカポジ肉腫が挙げられるが、それらに限定されない。

10

【0069】

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

20

【0070】

炎症性腸疾患、例えばクローン病および潰瘍性大腸炎は、消化管の様々な部位における慢性炎症および血管新生によって特徴付けられる。例えば、クローン病は、慢性貫壁性炎症性疾患として生じ、これは、最も一般的には回腸遠位部および結腸に影響を及ぼすが、口から肛門および肛門領域までの消化管のいずれの部分でも生じるおそれがある。クローン病を有する患者は、一般に、腹痛に関連する慢性下痢症、発熱、食欲不振、体重減少および腹部膨満を有する。また、潰瘍性大腸炎は、結腸粘膜で生じる慢性の非特異的な炎症性および潰瘍性疾患であり、血性下痢の存在によって特徴付けられる。これらの炎症性腸疾患は、一般に、円筒状の炎症細胞によって取り囲まれている新しい毛細血管芽を伴う、消化管にわたる慢性肉芽腫性炎症によって引き起こされる。これらの阻害剤による血管新生の阻害は、芽の形成を阻害し、肉芽腫の形成を防止するはずである。また、炎症性腸疾患は、皮膚病変などの腸管外徴候を呈する。このような病変は、炎症および血管新生によって特徴付けられ、消化管以外の多くの部位で生じるおそれがある。本発明によるPI3K阻害剤による血管新生の阻害によって、炎症細胞の流入を低減し、病変形成を防止することができる。

30

40

【0071】

別の慢性炎症性疾患であるサルコイドーシスは、多臓器肉芽腫性障害として特徴付けられる。この疾患の肉芽腫は、身体のいかなる場所でも形成され得る。したがってその症状は、肉芽腫の部位、およびその疾患が活動性であるかどうかに応じて決まる。肉芽腫は、炎症細胞の恒常的な供給を提供する新生毛細血管芽 (angiogenic capillary sprout) により生成される。血管新生を阻害するために本発明によるPI3K阻害剤を使用することによって、このような肉芽腫形成を阻害することができる。乾癬は、慢性かつ再発性の炎症性疾患でもあり、様々な大きさの丘疹および斑によって特徴付けられる。これらの阻害剤を、単独でまたは他の抗炎症剤と組み合わせて使用して処

50

置することにより、特徴的な病変を維持するのに必要な新血管の形成が防止され、その症状から患者が開放されるはずである。

【 0 0 7 2 】

また、関節リウマチ（R A）は、末梢関節の非特異的炎症によって特徴付けられる慢性炎症性疾患である。関節の滑膜表層における血管に、血管新生が生じるものと考えられる。新しい血管網の形成に加えて、内皮細胞は、パンプス成長および軟骨破壊をもたらす因子および活性酸素種を放出する。血管新生に関与する因子は、関節リウマチの慢性的な炎症状態に活性に寄与し、それを維持する一助になり得る。本発明によるP I 3 K阻害剤を、単独でまたは他の抗R A剤と組み合わせて使用して処置することにより、慢性炎症を維持するのに必要な新血管の形成が防止され得る。

10

【 0 0 7 3 】

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

20

【 0 0 7 4 】

ここで、本発明を、以下の実施例によって例証する。

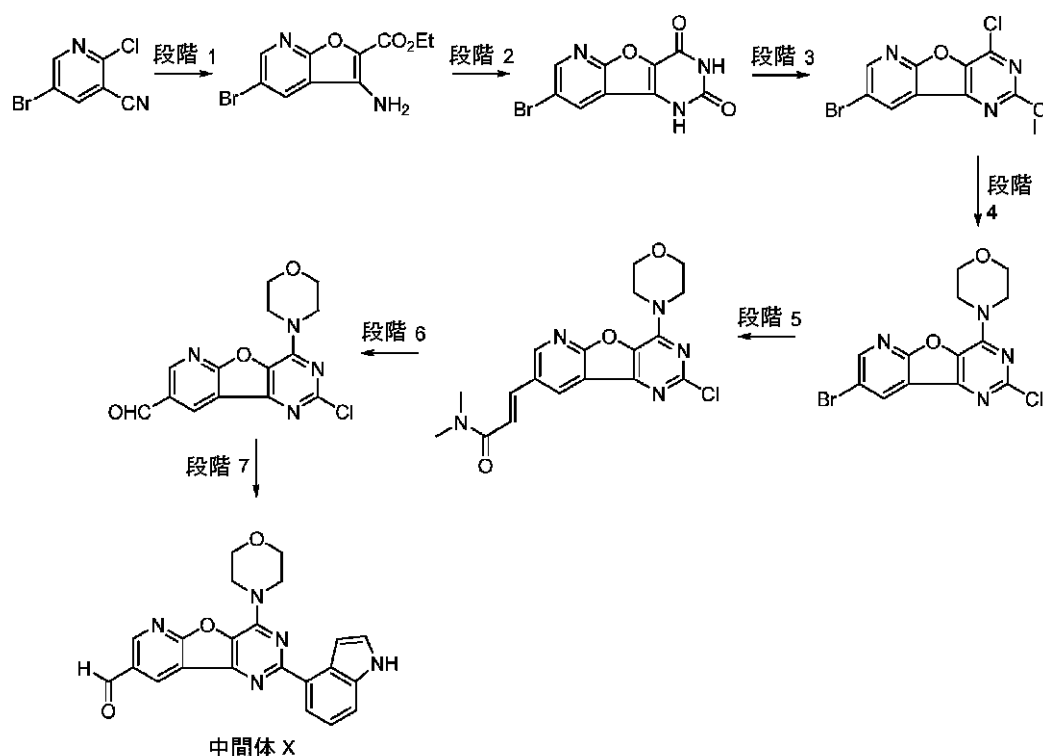
【実施例】

【 0 0 7 5 】

中間体X（式Iの化合物の前駆体）の合成

30

【化 10】



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

【0076】

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

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

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

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

【0077】

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

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

10

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

【0078】

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

20

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

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

30

【0079】

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

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

40

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

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

【0080】

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

50

5, 10 - トリアザトリシクロ[7.4.0.0^{2,7}]トリデカ - 1(9), 2(7), 3, 5, 10, 12 - ヘキサエン - 12 - イル] - N, N - ジメチルプロパ - 2 - エナミド

DMF (1.2 L) 中、12 - ブロモ - 4 - クロロ - 6 - (モルホリン - 4 - イル) - 8 - オキサ - 3, 5, 10 - トリアザトリシクロ[7.4.0.0^{2,7}]トリデカ - 1(9), 2(7), 3, 5, 10, 12 - ヘキサエン (60 g、0.15 mol、1 当量) に、N, N - ジメチルアクリルアミド (16.7 mL、0.15 mol、1 当量)、PdCl₂(PPh₃)₂ (3.4 g、4.5 mmol、0.03 当量) および NaOAc (40 g、0.45 mol、3 当量) を添加した。反応物を 110 で 7 時間加熱した。このプロセスを 3 回反復し、バッチを合わせた。室温に冷却したら、溶媒を真空中で除去し、得られた残留物を、CH₂Cl₂ (6.5 L) と水 (5.5 L) に分けた。相を分離し、水相を CH₂Cl₂ (2 × 4 L) で抽出した。合わせた有機物を、ブライン (2 × 4 L) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、ストリッピングした。得られた固体を、EtOAc / ヘプタン (1:1、0.8 L) 中で 30 分間かけてスラリー化させ、濾過し、洗浄し、EtOAc / ヘプタン (1:1、2 × 450 mL) で洗浄した。真空オープン中で 40 においてさらに乾燥させて、所望の生成物をオレンジ色の固体として得た (203.0 g、86%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.70 (s, 2H), 7.82 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.11 - 4.19 (m, 4H), 3.85 - 3.93 (m, 4H), 3.22 (s, 3H), 3.11 (s, 3H). MS (ES⁺) 388 (100%, [M + H]⁺).

【0081】

vi. 4 - クロロ - 6 - (モルホリン - 4 - イル) - 8 - オキサ - 3, 5, 10 - トリアザトリシクロ[7.4.0.0^{2,7}]トリデカ - 1(9), 2(7), 3, 5, 10, 12 - ヘキサエン - 12 - カルバルデヒド

(2E) - 3 - [4 - クロロ - 6 - (モルホリン - 4 - イル) - 8 - オキサ - 3, 5, 10 - トリアザトリシクロ[7.4.0.0^{2,7}]トリデカ - 1(9), 2(7), 3, 5, 10, 12 - ヘキサエン - 12 - イル] - N, N - ジメチルプロパ - 2 - エナミド (124.0 g、0.39 mol、1 当量) を、THF (12.4 L) に 65 で溶解させた。35 に冷却したら、水 (4.1 L)、NaIO₄ (205.4 g、1.17 mol、3 当量) および OsO₄ (tBuOH 中 2.5 wt%, 80.3 mL、2%) を添加した。反応物を室温で 60 時間攪拌した。反応物を 0 ~ 5 に冷却し、30 分間攪拌し、次に濾過した。固体を水 (545 mL) で洗浄し、吸引乾燥した。粗製生成物を、2 つのさらなるバッチ (2 × 118.3 g 尺度) と合わせ、水 (6.3 L) 中で 30 分間かけて室温においてスラリー化させた。固体を濾過し、水 (1.6 L) で洗浄し、吸引乾燥した。真空オープン中でさらに乾燥させると、所望の生成物が桃色固体として得られた (260 g、88%)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃:MeOD, 9:1) δ : 10.13 (s, 1H), 9.04 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.99 - 4.13 (m, 4H), 3.73 - 3.84 (m, 4H). MS (ES⁺) 351 (100%, [M + MeOH + H]⁺).

【0082】

vii. 4 - (1H - インドール - 4 - イル) - 6 - (モルホリン - 4 - イル) - 8 - オキサ - 3, 5, 10 - トリアザトリシクロ[7.4.0.0^{2,7}]トリデカ - 1(9), 2, 4, 6, 10, 12 - ヘキサエン - 12 - カルバルデヒド

ジオキサン (16.4 L) / 水 (5.8 L) 中の 4 - クロロ - 6 - (モルホリン - 4 - イル) - 8 - オキサ - 3, 5, 10 - トリアザトリシクロ[7.4.0.0^{2,7}]トリデカ - 1(9), 2(7), 3, 5, 10, 12 - ヘキサエン - 12 - カルバルデヒド (

164.4 g、0.52 mol、1当量)に、インドール-4-ボロン酸ピナコールエステル(376.0 g、1.55 mol、3当量)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (72.0 g、0.10 mol、2当量)および炭酸ナトリウム(110.2 g、1.04 mol、2当量)を添加した。反応混合物を1時間還流した。次に、それを60~70 に冷却した。水(9.8 L)、ブライン(4.9 L)およびEtOAc(9.5 L)を添加した。相を分離し、水相をEtOAc(3×9.5 L)で60~65 において抽出した。合わせた有機物を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、ストリッピングした。得られた固体を、 CH_2Cl_2 (4.75 L)中で30分間かけてスラリー化させ、濾過し、 CH_2Cl_2 (3×238 mL)で洗浄し、吸引乾燥した。真空オープン中で40 においてさらに乾燥させると、中間体Xが黄色固体として得られた(135.7 g、66%)。

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

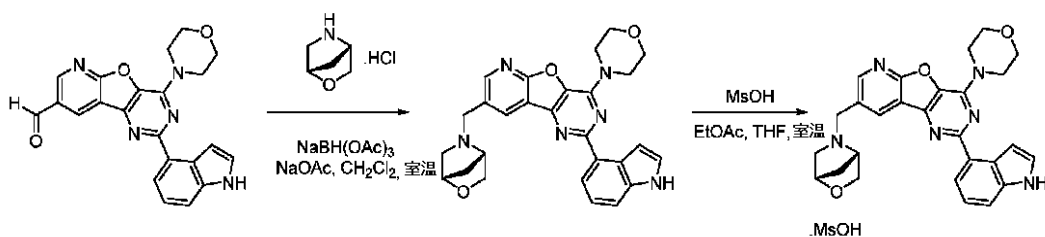
【0083】

本発明の実施例の合成

実施例 A:

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

【化11】



A

無水 CH_2Cl_2 (150 mL)中の中間体X(7.00 g、17.53 mmol、1当量)、(1S, 4S)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン塩酸塩(7.13 g、52.58 mmol、3当量)および NaOAc (4.31 g、52.58 mmol、3当量)の懸濁液に、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (7.43 g、35.06 mmol、2当量)を添加した。反応混合物を、一晩室温で撹拌した。次にそれを、1Nの NaOH (100 mL)を用いて分配し、 CH_2Cl_2 (3×200 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を、ブライン(50 mL)で洗浄し、次に MgSO_4 で乾燥させ、溶媒を真空中で除去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって、EtOAc/MeOH(1:0~7:1)を用いて精製すると、生成物Aが白色固体として得られた(6.02 g、71%)。

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

(m, 4H), 4.18 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 3.91 - 3.97 (m, 4H), 3.70 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 3.53 (s, 1H), 2.94 (dd, J = 10.0, 1.5 Hz, 1H), 2.64 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 1.97 (dd, J = 9.8, 1.9 Hz, 1H), 1.80 (dt, J = 9.8, 1.1 Hz, 1H).

MS (ES⁺) 483.1 (100%, [M + H]⁺).

【0084】

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

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

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

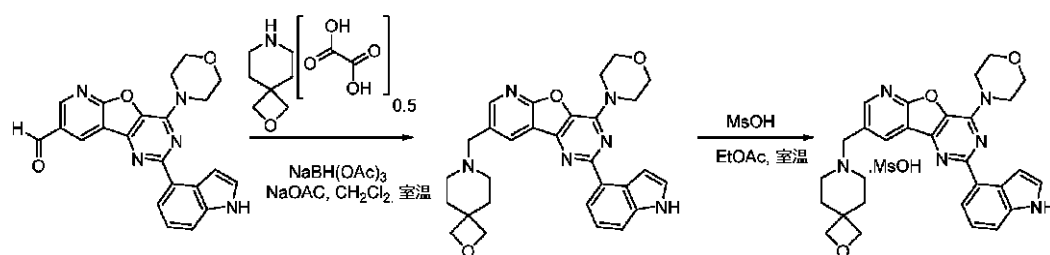
MS (ES⁺) 483.1 (100%, [M - MsOH + H]⁺).

【0085】

実施例 B:

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

【化12】



B

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

10

20

30

40

50

の懸濁液に、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (3.30 g、15.6 mmol、2当量)を添加した。反応混合物を、一晩室温で撹拌した。次にそれを、1 Nの NaOH (150 mL)を用いて分配し、 CH_2Cl_2 (2 × 100 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を、50%ブライン (100 mL)で洗浄し、次に MgSO_4 で乾燥させ、溶媒を真空中で除去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって、 EtOAc/MeOH (1:0 ~ 8:1)を用いて精製すると、生成物Bが濁った白色の固体として得られた (3.154 g、79%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.59 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.53 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.41 (br. s., 1H), 8.24 (dd, $J = 7.4, 0.8$ Hz, 1H), 7.61 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.37 - 7.41 (m, 1H), 7.34 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.43 (s, 4H), 4.22 - 4.30 (m, 4H), 3.86 - 4.00 (m, 4H), 3.68 (s, 2H), 2.23 - 2.59 (m, 4H), 1.83 - 2.00 (m, 4H).
MS (ES⁺) 511.1 (100%, $[\text{M} + \text{H}]^+$).

【0086】

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

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

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 11.33 (br. s., 1H), 9.45 (br. s., 1H), 8.90 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.72 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.41 - 7.69 (m, 3H), 7.23 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J = 3.8$ Hz, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.03 - 4.22 (m, 4H), 3.81 - 3.97 (m, 4H), 3.40 (d, $J = 12.1$ Hz, 2H), 2.88 - 3.13 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.26 (d, $J = 13.9$ Hz, 2H), 1.69 - 1.91 (m, 2H).

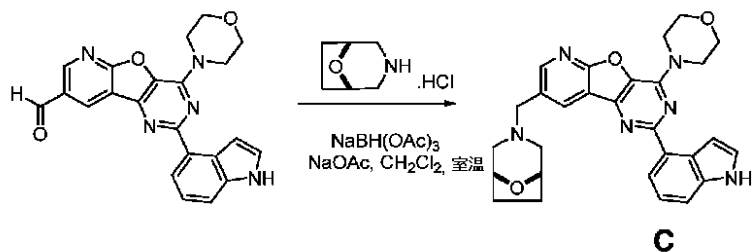
MS (ES⁺) 511.1 (100%, $[\text{M} - \text{MsOH} + \text{H}]^+$).

【0087】

実施例 C:

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

【化 13】



無水 CH_2Cl_2 (10 mL) 中の中間体 X (100 mg、0.25 mmol、1 当量)、8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン塩酸塩 (112 mg、0.75 mmol、3 当量) および NaOAc (62 mg、0.75 mmol、3 当量) の懸濁液に、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (106 mg、0.50 mmol、2 当量) を添加した。反応混合物を、一晩室温で撹拌した。次にそれを、1 N の NaOH (10 mL) を用いて分配し、 CH_2Cl_2 (3 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を、ブライン (10 mL) で洗浄し、次に MgSO_4 で乾燥させ、溶媒を真空中で除去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって、 $\text{EtOAc} / \text{MeOH}$ (1 : 0 ~ 49 : 1) を用いて精製すると、生成物 C が濁った白色の固体として得られた (116 mg、93%)。

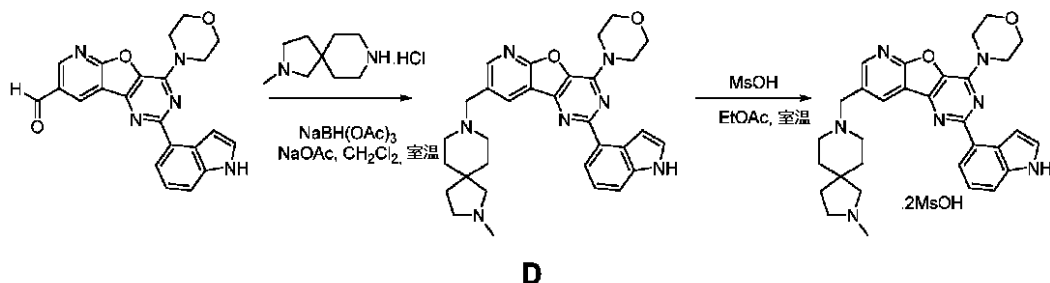
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.56 (d, $J = 3.6$ Hz, 2H), 8.35 (br. s., 1H), 8.24 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.58 - 7.66 (m, 1H), 7.51 - 7.57 (m, 1H), 7.31 - 7.44 (m, 2H), 4.30 - 4.38 (m, 2H), 4.23 - 4.30 (m, 4H), 3.89 - 4.01 (m, 4H), 3.68 (s, 2H), 2.61 (d, $J = 10.7$ Hz, 2H), 2.40 - 2.52 (m, 2H),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

【0088】

実施例 D :

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

【化 14】



無水 CH_2Cl_2 (100 mL) 中の中間体 X (1.02 g、2.55 mmol、1 当量)、2 - メチル - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン塩酸塩 (1.46 g、7.66 mmol、3 当量) および NaOAc (628 mg、7.66 mmol、3 当量) の懸濁液に、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1.08 g、5.1 mmol、2 当量) を添加した。反応混合物を、一晩室温で撹拌した。次にそれを、1 N の NaOH (30 mL) を用いて分配し、 CH_2Cl_2 (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を、ブライン (10 mL) で洗浄し、次に MgSO_4 で乾燥させ、溶媒を真空中で除去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{MeOH}$ (0 : 1 ~ 4 : 1) を用いて

精製すると、生成物Dが白色固体として得られた(890mg、65%)。

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) H : 8.60 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 8.54 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 8.39 (br. s., 1H), 8.24 (dd, $J=7.4, 0.8$ Hz, 1H), 7.62 (t, $J=2.3$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.38 (t, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.30 - 7.37 (m, 1H), 4.21 - 4.31 (m, 4H), 3.89 - 3.99 (m, 4H), 3.69 (s, 2H), 2.59 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.38 - 2.50 (m, 5H), 2.35 (s, 3H), 1.54 - 1.73 (m, 7H).

MS (ES⁺) 538.2 (100%, [M+H]⁺).

【0089】

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

【0090】

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

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

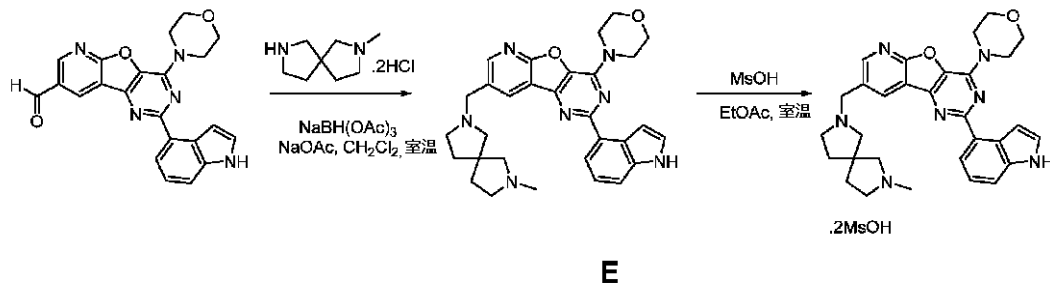
MS (ES⁺) 538.2 (100%, [M - 2MsOH + H]⁺).

【0091】

実施例E:

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

【化 15】



無水 CH_2Cl_2 (20 mL) 中の中間体 X (250 mg、0.63 mmol、1 当量)、2-メチル-2,7-ジアザスピロ[4,4]ノナンジヒドロクロリド (400 mg、1.87 mmol、3 当量) および NaOAc (305 mg、3.70 mmol、6 当量) の懸濁液に、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (265 mg、1.25 mmol、2 当量) を添加した。反応混合物を、一晚室温で撹拌した。次にそれを、1 N の NaOH (10 mL) を用いて分配し、 CH_2Cl_2 (3 × 10 mL) および EtOAc (10 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を、ブライン (10 mL) で洗浄し、次に MgSO_4 で乾燥させ、溶媒を真空中で除去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (0 : 1 ~ 4 : 1) を用いて精製すると、生成物 E が白色固体として得られた (169 mg、52%)。

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

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

【0092】

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

化合物 E (129 mg、0.25 mmol、1 当量) を、温めた EtOAc (50 mL) に溶解させた。室温に冷却したら、 MsOH (35 μL 、0.54 mmol、2.2 当量) の EtOAc (2 mL) 溶液をゆっくり添加した。黄色沈殿物がすぐに形成された。懸濁液を 10 秒間激しく振とうし、次に室温で一晩静置した。固体が沈殿したら、過剰の上清をデカントで除去し (20 mL)、次に EtOAc を添加した (20 mL)。懸濁液を再び振とうし、1 時間静置した。この操作を 2 回反復し、次に溶媒を真空中で除去した。E の塩形態を、黄色固体として得た (173 mg、98%)。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 11.33 (br. s., 1H), 10.39 (br. s., 1H), 9.72 - 10.12 (m, 1H), 8.73 - 9.09 (m, 2H), 8.19 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.41 - 7.63 (m, 3H), 7.24 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.53 - 4.87 (m, 2H), 4.10 - 4.22 (m, 4H), 3.79 - 3.93 (m, 4H), 3.32 - 3.77 (m, 6H), 2.99 - 3.29 (m, 2H), 2.78 - 2.89 (m, 3H), 2.36 (s, 6H), 1.87 - 2.22 (m, 3H)

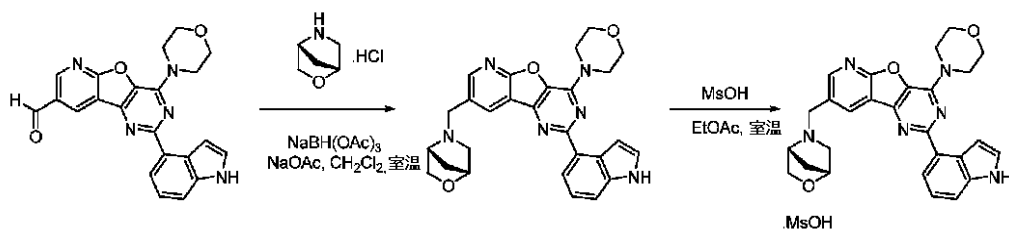
MS (ES⁺) 524.5 (100%, [M - 2MsOH + H]⁺).

【0093】

実施例 F:

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

【化16】



F

無水CH₂Cl₂ (10 mL) 中の中間体 X (200 mg、0.50 mmol、1 当量)、(1R, 4R) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン塩酸塩 (204 mg、1.50 mmol、3 当量) および NaOAc (123 mg、1.5 mmol、3 当量) の懸濁液に、NaBH(OAc)₃ (160 mg、0.76 mmol、2 当量) を添加した。反応混合物を、一晩室温で撹拌した。次にそれを、1 N の NaOH (20 mL) を用いて分配し、CH₂Cl₂ (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を、相分離器を通過させ、溶媒を真空中で除去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって、EtOAc / MeOH (1 : 0 ~ 9 : 1) を用いて精製すると、生成物 F が白色固体として得られた (141.1 mg、59%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.64 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.35 (br. s., 1H), 8.23 (dd, J = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.53 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.36 - 7.39 (m, 1H), 7.31 - 7.36 (m, 1H), 4.46 (s, 1H), 4.25 (m, 4H), 4.18 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 3.93 - 3.97 (m, 4H), 3.68 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 3.53 (s, 1H), 2.93 (dd, J = 10.0, 1.5 Hz, 1H), 2.62 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 1.95 (dd, J = 9.8, 1.9 Hz, 1H), 1.79 (dt, J = 9.8, 1.1 Hz, 1H)。

MS (ES⁺) 483.1 (100%, [M + H]⁺)。

【0094】

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

化合物 F (141 mg、0.29 mmol、1 当量) を、温めた EtOAc (100 mL) に溶解させ、次に EtOAc 中 0.308 M の MsOH 溶液 0.87 mL で、激しくかき回しながら処理した。混合物を一晩置いた。過剰の上清をデカントし (小型パストゥールピペットを使用する)、さらなる EtOAc (50 mL) を添加した。懸濁液を、もう 1 回激しく振とうし、次に室温で一晩静置した。過剰の上清を、さらに 1 回デカントし、溶媒を真空中で除去した。得られた固体を、真空オーブン中で 40 °C において乾燥させた

10

20

30

40

50

。Fの塩形態を、黄色固体として得た(160mg、95%)。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ : 11.33 (br. s., 1H), 9.65-10.16 (m, 1H), 9.05 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.83-8.90 (m, 1H), 8.20 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.58-7.61 (m, 1H), 7.56 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.51 (t, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.23 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 4.82 (dd, $J=13.1$, 4.5 Hz, 1H), 4.65-4.76 (m, 1H), 4.50-4.59 (m, 2H), 4.11-4.19 (m, 4H), 3.99 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 3.88 (t, $J=4.5$ Hz, 4H), 3.78 (dd, $J=9.5$, 1.4 Hz, 1H), 3.31-3.38 (m, 2H), 2.52-2.57 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.02-2.18 (m, 1H)。

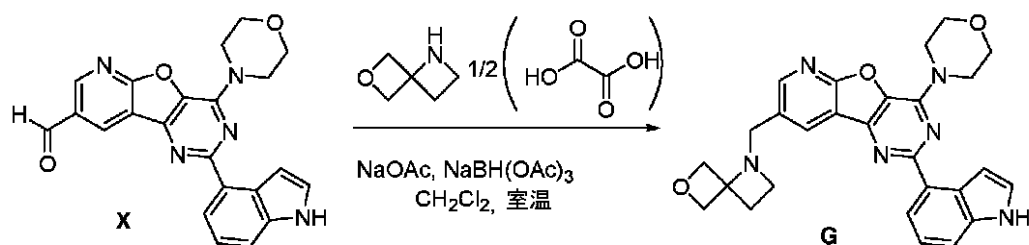
MS (ES $^+$) 483.2 (100%, [M-MsOH+H] $^+$)。

【0095】

実施例G

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

【化17】



中間体X(125mg、0.31mmol)、6-オキサ-1-アザスピロ[3.3]ヘプタンヘミオキサレート(134mg、0.93mmol、3当量)およびNaOAc(76mg、0.93mmol、3当量)を、 CH_2Cl_2 (16mL)に室温で懸濁させた。混合物を15分間攪拌し、次に $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (131mg、0.62mmol、2当量)を添加した。得られた懸濁液を、一晚室温で攪拌した。次に反応混合物を、0.5NのNaOH(8mL)を用いて分配し、 CH_2Cl_2 (2×10mL)で抽出した。合わせた有機物を、50%ブライン(5mL)で洗浄し、次に MgSO_4 で乾燥させ、溶媒を真空中で除去した。残留物を、DMSO(2mL)に溶解させ、基本的な分取LCMSによって精製して、Gを白色固体として得た(48mg、32%)。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 11.30 (br. s., 1H), 8.62 (s, 2H), 8.18 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.51-7.58 (m, 2H), 7.46-7.51 (m, 1H), 7.22 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 4.89 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 4.55 (d, $J=7.3$ Hz, 2H), 4.08-4.17 (m, 4H), 4.03 (s, 2H), 3.81-3.91 (m, 4H), 3.03 (t, $J=6.7$ Hz, 2H), 2.32 (t, $J=6.7$ Hz, 2H)。

MS (ES $^+$) 483.3 (100%, [M+H] $^+$)。

【0096】

生物学的データ

HTRF生化学アッセイを使用して決定される通り、PI3Kアイソフォームに対する

選択性阻害データの倍数形態を、以下の一覧にする。

【表 1】

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

凡例: * $\geq 10 \times \leq 50 \times$; ** $\geq 50 \times$

10

実施例	IC ₅₀ (nM) PI3K			
	p110α	p110β	p110δ	p110γ
G	*	*	*	**

凡例: **** $\geq 10 \mu\text{M}$; *** $\leq 10 \mu\text{M} \leq 1 \mu\text{M}$; ** $\leq 1 \mu\text{M} \leq 500 \text{nM}$; * $\leq 500 \text{nM}$

20

【0097】

げっ歯類の薬物動態比較データ

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

【0098】

（実施例 A）

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

- ・種 = 雄性マウス；
- ・系統 = C D 1；
- ・1 経路当たり各時点で $n = 3$ の雄性マウス；
- ・8 つの時点（5 分、10 分、0.5 時間、1 時間、3 時間、6 時間、8 時間および 24 時間）において末端採血；
- ・血漿収集、生物分析、ならびに AUC、AUMC、Vss、CL、半減期、MRT およびバイオアベイラビリティの記録。

製剤：10% DMSO、90% 生理食塩水

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

30

40

【0099】

血漿 PK の概要：

【表 2】

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

10

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

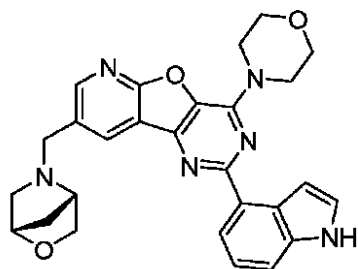
20

【 0 1 0 0 】

実施例 A

30

【化 1 8】



経口バイオアベイラビリティ (F) = 7 4 %

40

クリアランス = 2 1 m L / 分 / k g

【 0 1 0 1 】

(実施例 B)

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

- ・種 = 雄性マウス；
- ・株 = B a l b / c ；
- ・18匹の雄性マウスを、各群が9匹のマウスを含む2群、グループ1 (3 m g / k g ; I . V .)、グループ2 (1 0 m g / k g ; P . O .) に分割した；
- ・血液試料 (およそ 6 0 μ L) を、試料が、投与前、0 . 0 8 時間後、0 . 2 5 時間後、

50

0.5 時間後、1 時間後、2 時間後、4 時間後、8 時間後および 24 時間後 (I.V.)、ならびに投与前、0.25 時間後、0.5 時間後、1 時間後、2 時間後、4 時間後、6 時間後、8 時間後および 24 時間後 (P.O.) に得られるように、軽いイソフルラン麻酔剤の下で眼窩後神経叢 (retro orbital plexus) から収集した；

- ・血液試料を、抗凝固剤として K2EDTA を含有している、ラベルを付したマイクロ遠心管に、各時点、1 組 3 匹のマウスから収集した；
- ・血漿試料を、全血の遠心分離によって分離し、生物分析まで -70 未満で保存した；
- ・すべての試料を、アセトニトリル (ACN) を使用するタンパク質沈殿による分析のために処理し、LC/MS/MS 方法の目的のためにフィットを用いて分析した (LLOQ : 2.02 ng/mL)；
- ・薬物動態パラメーターを、Phoenix WinNonlin (バージョン 6.3) の非コンパートメント分析ツールを使用して算出した。

10

【0102】

製剤：

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

【0103】

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

20

投与した。
用量：P.O. では 10 mg/kg および I.V. では 3 mg/kg

【0104】

血漿 PK の概要：

【表 3】

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

30

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

40

【0105】

実施例 B

C1CC2(C1)OC2CC3(CCC3)N(CCC4=CC=C5C(=C4)N(C5)C6=CC=CC=C6)C7=CC=CC=C7

血漿 P K の概要：

【表 4】

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

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

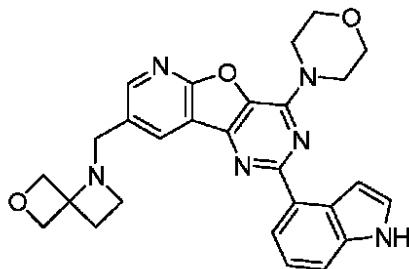
10

20

【 0 1 1 0 】

実施例 G

【化 2 0】



30

経口バイオアベイラビリティ (F) = 3 0 %

クリアランス = 2 6 m L / 分 / k g

【 0 1 1 1 】

比較実施例 (国際公開第 2 0 1 1 / 0 2 1 0 3 8 号の実施例 I)

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

- ・種 = 雄性マウス；
- ・株 = C D 1 ；
- ・1 経路当たり各時点で $n = 3$ の雄性マウス；
- ・8 つの時点 (5 分、1 0 分、0 . 5 時間、1 時間、3 時間、6 時間、8 時間および 2 4 時間) において末端採血；
- ・血漿収集、生物分析、ならびに AUC 、 $AUMC$ 、 V_{ss} 、 CL 、半減期、 MRT およびバイオアベイラビリティの記録。

製剤：1 0 % D M S O、9 0 % 生理食塩水

用量：P . O . では 1 0 m g / k g および I . V . では 5 m g / k g

【 0 1 1 2 】

血漿 P K の概要：

40

【表 5】

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

10

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

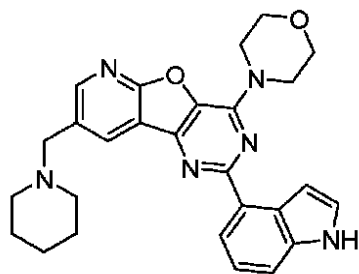
20

【 0 1 1 3 】

国際公開第 2 0 1 1 / 0 2 1 0 3 8 号の実施例 I (比較)

30

【化 2 1】



経口バイオアベイラビリティ (F) = 2 8 %

40

クリアランス = 6 6 m L / 分 / k g

【 0 1 1 4 】

概要

【表 6】

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

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 35/02	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 19/02	(2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 37/06	(2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
		A 6 1 P 37/06	
		A 6 1 P 43/00	1 1 1

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 シャトルワース, スティーブン ジョセフ

イギリス国 オーエックス14 4アールゼット オックスフォードシャー, アビンドン, ミルトン パーク, イノベーション ドライブ 93, カルス セラピューティクス リミテッド 気付

(72)発明者 セシル, アレクサンダー リチャード リアム

イギリス国 オーエックス14 4アールゼット オックスフォードシャー, アビンドン, ミルトン パーク, イノベーション ドライブ 93, カルス セラピューティクス リミテッド 気付

(72)発明者 シルバ, フランク アレクサンドル

イギリス国 オーエックス14 4アールゼット オックスフォードシャー, アビンドン, ミルトン パーク, イノベーション ドライブ 93, カルス セラピューティクス リミテッド 気付

審査官 吉 澤 英一

(56)参考文献 特表2013-502404(JP,A)

特表2012-508223(JP,A)

特表2011-500774(JP,A)

特表2010-529182(JP,A)

国際公開第2008/152394(WO,A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D 5 1 9 / 0 0

A 6 1 K 3 1 / 5 3 7 7

A 6 1 K 3 1 / 5 3 8 6

A 6 1 P 1 9 / 0 2

A 6 1 P 2 9 / 0 0

A 6 1 P 3 5 / 0 0

A 6 1 P 3 5 / 0 2

A 6 1 P 3 7 / 0 2

A 6 1 P 3 7 / 0 6

A 6 1 P 4 3 / 0 0

CAplus/REGISTRY(STN)