

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5816678号
(P5816678)

(45) 発行日 平成27年11月18日 (2015.11.18)

(24) 登録日 平成27年10月2日 (2015.10.2)

(51) Int. Cl.	F I
C O 7 D 519/00 (2006.01)	C O 7 D 519/00 3 1 1
A 6 1 K 31/52 (2006.01)	C O 7 D 519/00 C S P
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/52
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1
請求項の数 49 (全 121 頁) 最終頁に続く	

(21) 出願番号	特願2013-505075 (P2013-505075)	(73) 特許権者	505193450
(86) (22) 出願日	平成23年4月13日 (2011.4.13)		インサイト・コーポレーション
(65) 公表番号	特表2013-523889 (P2013-523889A)		I NCYTE CORPORATION
(43) 公表日	平成25年6月17日 (2013.6.17)		アメリカ合衆国19803デラウェア州ウ
(86) 国際出願番号	PCT/US2011/032213		イルミントン、オーガスティン・カッター
(87) 国際公開番号	W02011/130342		オフ1801番
(87) 国際公開日	平成23年10月20日 (2011.10.20)	(74) 代理人	100062144
審査請求日	平成26年4月10日 (2014.4.10)		弁理士 青山 篠
(31) 優先権主張番号	61/425,085	(74) 代理人	100101454
(32) 優先日	平成22年12月20日 (2010.12.20)		弁理士 山田 卓二
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100106518
(31) 優先権主張番号	61/324,143		弁理士 松谷 道子
(32) 優先日	平成22年4月14日 (2010.4.14)	(74) 代理人	100156144
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 落合 康
		最終頁に続く	

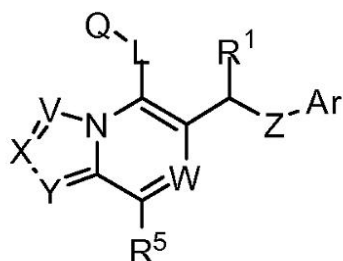
(54) 【発明の名称】 P I 3 K δ阻害剤としての縮合誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 1】



I

[式中、

V は、C R ² または N であり；X は、C R ³ または N であり；Y は、C R ⁴ または N であって；

ただし、V、X および Y のうちの少なくとも 2 つが N 以外であることを条件とし、

W は、C H または N であり；

Z は、N H であり；

— L は、結合、 C_{1-4} アルキレン、 NR^B 、 O または S であり；

Q は、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニルまたは C_y であり、該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルおよび C_{2-6} アルキニルはそれぞれ、独立して選択される 1、2、3、4 または 5 個の R^C 基で置換されていてもよく；

C_y は、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、それぞれが、独立して選択される 1、2、3、4 または 5 個の R^C 基で置換されていてもよく；

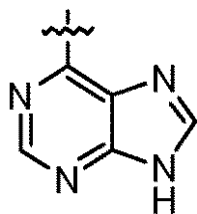
各 R^C は、独立して、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、 CN 、 OR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 NR^cR^d 、 $S(O)_2R^b$ および $S(O)_2NR^cR^d$ から選択され、該 C_{1-6} アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルおよびヘテロシクロアルキルアルキルはそれぞれ、独立して、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 CN および OR^a から選択される 1、2、3、4 または 5 個の置換基で置換されていてもよく；

R^1 は、 C_{1-6} アルキルであり；

R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、 H 、ハロ、 CN 、 C_{1-6} アルキルおよび C_{1-6} ハロアルキルから選択され；

Ar は、式：

【化 2】



で示される基であり；

— 各 R^a 、 R^c および R^d は、独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロシクロアルキルから選択され、該 C_{1-6} アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキルは、独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、ハロ、 CN および OR^a から選択される 1、2、3、4 または 5 個の置換基で置換されていてもよく；

各 R^b は、独立して、 C_{1-6} アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロシクロアルキルから選択され、そのそれぞれが、独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、ハロ、 CN および OR^a から選択される 1、2、3、4 または 5 個の置換基で置換されていてもよく；

各 R^{a2} および R^{a5} は、独立して、 H および C_{1-4} アルキルから選択され；

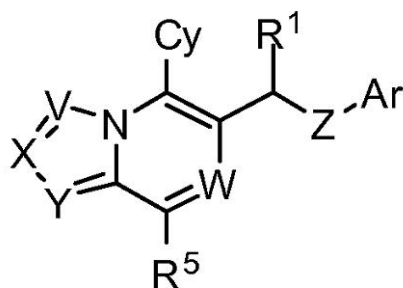
R^B は、 H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルおよび C_{2-6} アルキニルから選択され；該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルおよび C_{2-6} アルキニルはそれぞれ、ハロ、 OH 、 CN 、 $NR^{11}R^{12}$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、チオ、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、カルバミル、 C_{1-6} アルキルカルバミル、ジ(C_{1-6} アルキル)カルバミル、カルボキシ、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 C_{1-6} アルキルアミノスルホニル、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、 C_{1-6} アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、 C_{1-6} アルキルアミノカルボニルアミノおよびジ(C_{1-6} アルキル)アミノカルボニルアミノから選択される 1、2、3 または 4 個の置換基で置換されていてもよく；

各 R^{11} および R^{12} は、独立して、H および C_{1-6} アルキルから選択されるか；
 または R^{11} および R^{12} は、それらが結合するN原子と一緒に、3員、4員、5員、6員または7員ヘテロシクロアルキル基を形成し、それぞれが、独立して C_{1-6} アルキルから選択される1、2、3または4個の置換基で置換されていてもよい]
 で示される化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項2】

式 Ia：

【化3】



Ia

[式中、V、X、Y、W、Z、Cy、Ar、 R^1 および R^5 は、請求項1における定義と同じである]

を有する請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項3】

Cyが、独立して選択される1、2、3、4または5個の R^C 基で置換されていてもよいアリールである、請求項1または2に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項4】

Cyが、独立して選択される1、2、3、4または5個の R^C 基で置換されていてもよいヘテロシクロアルキルである、請求項1または2に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項5】

Cyが、独立して選択される1、2、3、4または5個の R^C 基で置換されていてもよいヘテロアリールである、請求項1または2に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項6】

Cyが、独立して選択される1、2、3、4または5個の R^C 基で置換されていてもよいフェニル環である、請求項1または2に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項7】

各 R^C が独立してハロである、請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項8】

R^1 がメチルである、請求項1～7のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項9】

各 R^a 、 R^c 、および R^d が、独立して、Hおよび C_{1-6} アルキルから選択され、該 C_{1-6} アルキルが、独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、ハロ、CNおよびOR^{a5}から選択される1、2、3、4または5個の置換基で置換されていてもよく；

各 R^b が、独立して、 C_{1-6} アルキルであり、該 C_{1-6} アルキルが、独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、ハロ、CNおよびOR^{a5}から選択される1、2、3、4または5個の置換基で置換されていてもよい、
 請求項1～8のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 10】

R⁵ がハロである、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 11】

R² が H および C₁ - ₆ アルキルから選択される、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 12】

R³ および R⁴ がそれぞれ H である、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 13】

V が C R² である、請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 14】

V が N である、請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 15】

X が N である、請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 16】

X が C R³ である、請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 17】

Y が N である、請求項 1 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 18】

Y が C R⁴ である、請求項 1 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 19】

W が C H である、請求項 1 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 20】

L が N R^B であり ; Q が C₁ - ₆ アルキルであり ; R^B が C₁ - ₆ アルキルである、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 21】

Z が N H であり ;

C_y がアリールまたはヘテロアリールであり、それぞれが、独立して選択される 1、2、3、4 または 5 個の R^c 基で置換されていてもよく ;

各 R^c が、独立して、ハロ、C₁ - ₆ アルキル、C₁ - ₆ ハロアルキル、C N、O R^a、C (O) R^b、C (O) N R^c R^d、C (O) O R^a、N R^c R^d、S (O)₂ R^b および S (O)₂ N R^c R^d から選択され、該 C₁ - ₆ アルキルが、独立して、O R^a² から選択される 1、2、3、4 または 5 個の置換基で置換されていてもよく ;

各 R^a² が H および C₁ - ₄ アルキルから選択され ;

A r が、式 :

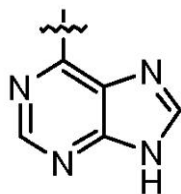
10

20

30

40

【化 4】



で示される基であり；

R^1 が C_{1-6} アルキルであり；

R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 がそれぞれ、独立して、H、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキルおよび C_{1-6} ハロアルキルから選択される、請求項 1 または 2 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 2】

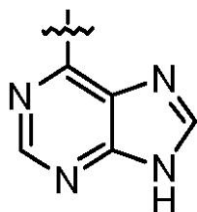
Z が NH であり；

Cy が、独立して選択される 1、2、3、4 または 5 個の R^C 基で置換されていてもよいアリールであり；

各 R^C が、独立して、ハロから選択され；

Ar が、式：

【化 5】



で示される基であり；

R^1 が C_{1-6} アルキルであり；

R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 がそれぞれ、独立して、H、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキルおよび C_{1-6} ハロアルキルから選択される、請求項 1 または 2 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 3】

Z が NH であり；

Cy がフェニル、5 員または 6 員ヘテロシクロアルキルであり、それぞれが、独立して選択される 1、2、3、4 または 5 個の R^C 基で置換されていてもよく；

各 R^C が、独立して、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、CN、 OR^a 、 $C(O)R^b$ および $S(O)_2R^b$ から選択され、該 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキルがそれぞれ、独立して、ハロ、 C_{1-6} アルキル、CN、および OR^a から選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されていてもよく；

各 R^a が、H、 C_{1-6} アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロシクロアルキルから選択され、該 C_{1-6} アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキルがそれぞれ、独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、ハロ、CN および OR^a から選択される 1、2、3、4 または 5 個の置換基で置換されていてもよく；

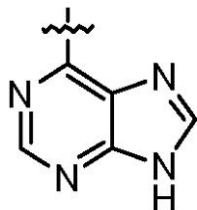
各 R^b が、独立して、 C_{1-6} アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロシクロアルキルから選択され、そのそれぞれが、独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、ハロ、CN および OR^a から選択される 1、2、3、4 ま

たは 5 個の置換基で置換されていてもよく；

各 R^{a2} および R^{a5} が、独立して、H および C_{1-4} アルキルから選択され；

Ar が、式：

【化 6】



10

で示される基であり；

R^1 が、 C_{1-6} アルキルであり；

R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 がそれぞれ、独立して、H、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキルおよび C_{1-6} ハロアルキルから選択される、請求項 1 または 2 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 4】

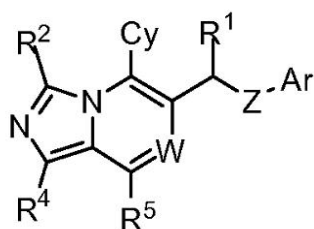
X または Y のいずれかが N である、請求項 2 1 ~ 2 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 2 5】

式 II：

20

【化 7】



II

30

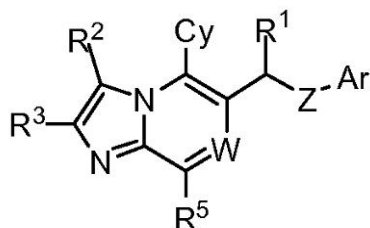
[式中、W、Z、Cy、Ar、 R^1 、 R^2 、 R^4 および R^5 は、請求項 1 ~ 1 2 および 2 1 ~ 2 3 のいずれか 1 項における定義と同じである]

を有する請求項 1 ~ 1 2 および 2 1 ~ 2 3 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 6】

式 III：

【化 8】



III

40

[式中、W、Z、Cy、Ar、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^5 は、請求項 1 ~ 1 2 および 2 1 ~ 2 3 のいずれか 1 項における定義と同じである]

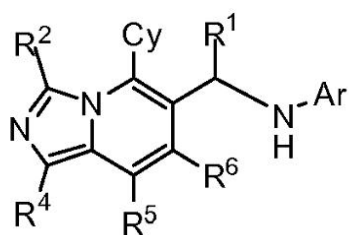
を有する請求項 1 ~ 1 2 および 2 1 ~ 2 3 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 7】

50

式IIa :

【化 9】



IIa

10

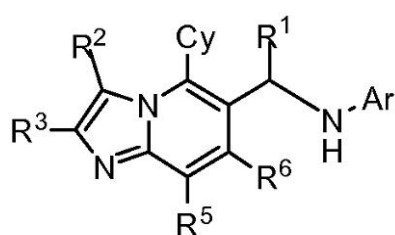
[式中、Cy、Ar、R¹、R²、R⁴、R⁵およびR⁶は、請求項1～12および21～23のいずれか1項における定義と同じである]

を有する請求項1～12および21～23のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項28】

式IIIa :

【化 10】



IIIa

20

[式中、Cy、Ar、R¹、R²、R³、R⁵およびR⁶は、請求項1～12および21～23のいずれか1項における定義と同じである]

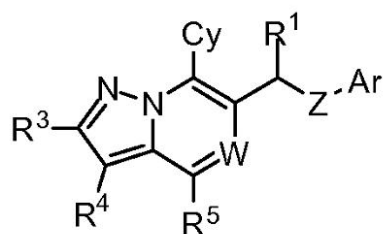
を有する請求項1～12および21～23のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項29】

30

式IV :

【化 11】



IV

40

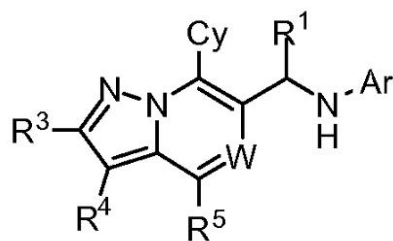
[式中、W、Z、Cy、Ar、R¹、R³、R⁴およびR⁵は、請求項1～12および21～23のいずれか1項における定義と同じである]

を有する請求項1～12および21～23のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項30】

式IVa :

【化 1 2】



IVa

10

[式中、W、Cy、Ar、R¹、R³、R⁴およびR⁵は、請求項 1 ~ 1 2 および 2 1 ~ 2 3 のいずれか 1 項における定義と同じである]

を有する請求項 1 ~ 1 2 および 2 1 ~ 2 3 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3 1】

N - { 1 - [8 - クロロ - 5 - (3 - フルオロフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル] エチル } - 9 H - プリン - 6 - アミン ;

N - { 1 - [8 - クロロ - 5 - (3 - フルオロフェニル) - 3 - メチルイミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル] エチル } - 9 H - プリン - 6 - アミン ; および

N - { 1 - [8 - クロロ - 5 - (3 - フルオロフェニル) イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル] エチル } - 9 H - プリン - 6 - アミン

20

から選択される請求項 1 に記載の化合物または上記化合物のいずれかの薬学的に許容される塩。

【請求項 3 2】

N - { 1 - [5 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - 8 - クロロイミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル] エチル } - 9 H - プリン - 6 - アミン ;

N - (1 - { 8 - クロロ - 5 - [4 - (メチルスルホニル) ピペラジン - 1 - イル] イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル } エチル) - 9 H - プリン - 6 - アミン ;

4 - { 8 - クロロ - 6 - [1 - (9 H - プリン - 6 - イルアミノ) エチル] イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル } ピペラジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチル ;

30

N - (1 - { 8 - クロロ - 5 - [4 - (シクロプロピルカルボニル) ピペラジン - 1 - イル] イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル } エチル) - 9 H - プリン - 6 - アミン ;

N - (1 - { 8 - クロロ - 5 - [4 - (メトキシアセチル) ピペラジン - 1 - イル] イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル } エチル) - 9 H - プリン - 6 - アミン ;

N - [1 - (8 - クロロ - 5 - ピペラジン - 1 - イルイミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル) エチル] - 9 H - プリン - 6 - アミン・二塩酸塩 ;

3 - (4 - { 8 - クロロ - 6 - [1 - (9 H - プリン - 6 - イルアミノ) エチル] イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル } ピペラジン - 1 - イル) - 3 - オキソプロパンニトリル ;

40

N - [1 - (8 - クロロ - 5 - { 4 - [(1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) カルボニル] ピペラジン - 1 - イル } イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル) エチル] - 9 H - プリン - 6 - アミン ;

N - (1 - { 8 - クロロ - 5 - [4 - (2 - メトキシエチル) ピペラジン - 1 - イル] イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル } エチル) - 9 H - プリン - 6 - アミン ;

(4 - { 8 - クロロ - 6 - [1 - (9 H - プリン - 6 - イルアミノ) エチル] イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル } ピペラジン - 1 - イル) アセトニトリル ;

N - (1 - { 8 - クロロ - 5 - [4 - (4 , 4 , 4 - トリフルオロブチル) ピペラジン - 1 - イル] イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル } エチル) - 9 H - プリン - 6 - アミン ;

50

N - { 1 - [8 - クロロ - 5 - (4 - シクロブチルピペラジン - 1 - イル) イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル] エチル } - 9 H - プリン - 6 - アミン ;

N - (1 - { 8 - クロロ - 5 - [4 - (テトラヒドロフラン - 2 - イルメチル) ピペラジン - 1 - イル] イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル } エチル) - 9 H - プリン - 6 - アミン ;

N - (1 - { 8 - クロロ - 5 - [4 - (シクロプロピルメチル) ピペラジン - 1 - イル] イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル } エチル) - 9 H - プリン - 6 - アミン ;

N - { 1 - [8 - クロロ - 5 - (3 - フルオロフェニル) イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル] プロピル } - 9 H - プリン - 6 - アミン ;

N - { 1 - [8 - クロロ - 5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 3 - メチルイミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル] エチル } - 9 H - プリン - 6 - アミン ;

N - { 1 - [8 - クロロ - 5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 3 - メチルイミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル] プロピル } - 9 H - プリン - 6 - アミン ;

N - (1 - { 8 - クロロ - 5 - [(3 R) - 3 - メトキシピロリジン - 1 - イル] イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル } エチル) - 9 H - プリン - 6 - アミン ;

N - (1 - { 8 - クロロ - 5 - [(3 S) - 3 - メトキシピロリジン - 1 - イル] イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル } エチル) - 9 H - プリン - 6 - アミン ;

(3 R) - 1 - { 8 - クロロ - 6 - [1 - (9 H - プリン - 6 - イルアミノ) エチル] イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル } ピロリジン - 3 - オール ;

(3 S) - 1 - { 8 - クロロ - 6 - [1 - (9 H - プリン - 6 - イルアミノ) エチル] イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル } ピロリジン - 3 - オール ;

N - { 1 - [8 - クロロ - 5 - (ジエチルアミノ) - 3 - メチルイミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル] エチル } - 9 H - プリン - 6 - アミン ;

N - { 1 - [4 - クロロ - 7 - (3 - フルオロフェニル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル] エチル } - 9 H - プリン - 6 - アミン ;

N - { 1 - [4 - フルオロ - 7 - (3 - フルオロフェニル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル] エチル } - 9 H - プリン - 6 - アミン ; および

N - { 1 - [4 - クロロ - 7 - (3 - メトキシフェニル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル] エチル } - 9 H - プリン - 6 - アミン

から選択される請求項 1 に記載の化合物または上記化合物のいずれかの薬学的に許容される塩。

【請求項 3 3】

N - { 1 - [8 - フルオロ - 5 - (3 - フルオロフェニル) イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル] エチル } - 9 H - プリン - 6 - アミン ;

N - { 1 - [5 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - 8 - プロモイミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル] エチル } - 9 H - プリン - 6 - アミン ;

5 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - 6 - [1 - (9 H - プリン - 6 - イルアミノ) エチル] イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 8 - カルボニトリル ; および

N - { 1 - [5 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - 8 - メチルイミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル] エチル } - 9 H - プリン - 6 - アミン

から選択される請求項 1 に記載の化合物または上記化合物のいずれかの薬学的に許容される塩。

【請求項 3 4】

請求項 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩および少なくとも 1 種の薬学的に許容される担体を含む組成物。

【請求項 3 5】

請求項 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む、P I 3 K キナーゼの活性を阻害するための医薬。

【請求項 3 6】

P I 3 K が、P I 3 K 、 P I 3 K 、 P I 3 K および P I 3 K からなる群より選

10

20

30

40

50

択される、請求項 3 5 に記載の医薬。

【請求項 3 7】

P I 3 K が、突然変異を含む、請求項 3 5 に記載の医薬。

【請求項 3 8】

化合物が、P I 3 K 、P I 3 K および P I 3 K のうちの 1 つ以上と比べて P I 3 K 選択的な阻害剤である、請求項 3 5 ~ 3 7 のいずれか 1 項に記載の医薬。

【請求項 3 9】

請求項 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む、P I 3 K キナーゼの異常な発現または活性に関連する疾患を治療するための医薬。

【請求項 4 0】

疾患が、変形性関節症、再狭窄、アテローム動脈硬化症、骨障害、関節炎、糖尿病性網膜症、乾癬、良性前立腺肥大、アテローム動脈硬化症、炎症、血管新生、脾炎、腎疾患、炎症性腸疾患、重症筋無力症、多発性硬化症またはシェーグレン症候群である、請求項 3 9 に記載の医薬。

【請求項 4 1】

2 種以上の前記化合物が含有される、請求項 3 9 または 4 0 に記載の医薬。

【請求項 4 2】

P I 3 K キナーゼ以外のキナーゼを阻害するキナーゼ阻害剤と組み合わせて投与される、請求項 4 1 に記載の医薬。

【請求項 4 3】

請求項 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む、免疫に基づく疾患を治療するための医薬。

【請求項 4 4】

免疫に基づく疾患が、関節リウマチ、アレルギー、喘息、糸球体腎炎、狼瘡またはこれらのいずれかに関連する炎症である、請求項 4 3 に記載の医薬。

【請求項 4 5】

請求項 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む、癌を治療するための医薬。

【請求項 4 6】

癌が乳癌、前立腺癌、結腸癌、子宮内膜癌、脳癌、膀胱癌、皮膚癌、子宮癌、卵巣癌、肺癌、脾臓癌、腎臓癌、胃癌または血液癌である、請求項 4 5 に記載の医薬。

【請求項 4 7】

血液癌が急性骨髄芽球性白血病、慢性骨髄性白血病または B 細胞リンパ腫である、請求項 4 6 に記載の医薬。

【請求項 4 8】

請求項 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む、肺疾患を治療するための医薬。

【請求項 4 9】

肺疾患が急性肺損傷 (A L I) または成人呼吸窮迫症候群 (A R D S) である、請求項 4 8 に記載の医薬。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本願は、2 0 1 0 年 4 月 1 4 日出願の米国特許仮出願第 6 1 / 3 2 4 , 1 4 3 号、および 2 0 1 0 年 1 2 月 2 0 日出願の同第 6 1 / 4 2 5 , 0 8 5 号の優先権の利益を主張するものであり、それらはそれぞれ、全体として参照により本明細書に組み入れられる。

【0 0 0 2】

発明の分野

本発明は、ホスホイノシチド 3 - キナーゼ (P I 3 K) の活性を調節する縮合誘導体を提供し、例えば炎症性障害、免疫に基づく障害、癌および他の疾患をはじめとする P I 3

10

20

30

40

50

Kの活性に関連する疾患の治療に有用である。

【背景技術】

【0003】

発明の背景

ホスホイノシチド3-キナーゼ(P I 3 K)は、イノシトール環のD3位のホスホイノシチドをリン酸化する脂質シグナル伝達キナーゼの大きなファミリーに属する(非特許文献1)。P I 3 Kは、構造、調節および基質の特異性に従って3つのクラス(クラスI、IIおよびIII)に分別される。I P 3 K、P I 3 K、P I 3 K およびP I 3 K を含むクラスI P I 3 Kは、ホスファチジルイノシト-4,5-ビスホスファート(P I P₂)のリン酸化を触媒してホスファチジルイノシト-3,4,5-トリスホスファート(P I P₃)を生成する二重特異性脂質およびプロテインキナーゼのファミリーである。P I P₃は、成長、生存、接着および遊走をはじめとする複数の細胞プロセスを制御するセカンドメッセンジャーとして機能する。4つのクラスI P I 3 Kアイソフォームは全て、触媒サブユニット(p110)と、その発現、活性化および細胞内局在化を制御する緊密に会合した調節サブユニットとで構成されたヘテロダイマーとして存在する。P I 3 K、P I 3 K およびP I 3 K は、p85として公知の調節サブユニットと会合しており、チロシンキナーゼ依存性メカニズムを介して成長因子およびサイトカインにより活性化されるが(非特許文献2)、P I 3 K は、2つの調節サブユニット(p101およびp84)と会合しており、その活性はG-タンパク質共役受容体の活性化により駆動される(非特許文献3)。P I 3 K およびP I 3 K は、遍在性に発現される。これに対しP I 3 K およびP I 3 K は、大部分が白血球内で発現される(非特許文献4)。

【0004】

P I 3 Kアイソフォームの異なる組織分布は、それらの明白に異なる生物学的機能の要因となる。P I 3 K またはP I 3 K のいずれかの遺伝的除去は、胚致死をきたすことから、P I 3 K およびP I 3 K が少なくとも発達期においては肝要で非重複的な機能を有することが示される(非特許文献4)。これに対し、P I 3 K およびP I 3 K が欠如したマウスは、生存可能で繁殖力もあり、正常な寿命を有するが、免疫系の変化を示す。P I 3 K の欠損は、炎症部位へのマクロファージおよび好中球の動員障害ならびにT細胞の活性化の障害を誘導する(非特許文献5)。P I 3 K 変異マウスは、B細胞シグナル伝達において特異的欠陥を有するため、B細胞の発達障害および抗原刺激後の抗体反応低下を誘導する(非特許文献6；非特許文献7；非特許文献8)。

【0005】

P I 3 K およびP I 3 K 変異マウスの表現型から、これらの酵素が炎症および他の免疫に基づく疾患において役割を担う可能性が示唆され、これは前臨床モデルで裏付けられている。P I 3 K 変異マウスは、関節リウマチ(RA)および喘息のマウスモデルにおいて疾患から概ね保護される(非特許文献9；非特許文献10)。加えて、野生型マウスをP I 3 K の選択的阻害剤で処置すると、全身性ループス腎炎(systemic lupus nephritis)(SLE)のMRL-lprモデルにおいて糸球体腎炎を低減して、寿命を延長すること、ならびにRAのモデルにおいて関節の炎症および損傷を抑制することが示された(非特許文献11；非特許文献9)。同様に、P I 3 K の選択的阻害剤で処置されたP I 3 K 変異マウスおよび野生型マウスの両方で、喘息のマウスモデルにおいてアレルギー性の気道炎症および過敏性を低減し(非特許文献12；非特許文献13)、RAのモデルにおいて疾患を低減することが示された(非特許文献14)。

【0006】

4つのクラスI P I 3 Kアイソフォーム全てが、炎症性疾患における可能性のある役割に加えて、癌において役割を担う可能性がある。p110をコードする遺伝子は、乳癌、前立腺癌、結腸癌および子宮内膜癌をはじめとする一般の癌において突然変異することが多い(非特許文献15；非特許文献16)。これらの突然変異の80%が、酵素のヘリックスまたはキナーゼドメインにおいて3つのアミノ酸置換のうちの1つを示し、細胞

培養および動物モデルにおいてキナーゼ活性の有意な上方調節を誘導して悪性転換をきたす（非特許文献17；非特許文献18）。そのような突然変異は他のPI3Kアイソフォームにおいて特定されたことはないが、悪性腫瘍の発達および進行に寄与しうる証拠が存在する。PI3Kの一貫した過剰発現が、急性骨髄芽球白血病において観察されており（非特許文献19）、PI3Kの阻害剤が白血病細胞の成長を予防する可能性がある（非特許文献20）。PI3Kの発現増加が、慢性骨髄性白血病で認められる（非特許文献21）。PI3K、PI3KおよびPI3Kの発現の変化が、脳、結腸および膀胱の癌においても観察されている（非特許文献22；非特許文献23；非特許文献24）。更にこれらのアイソフォームは全て、細胞培養において発癌性であることが示されている（非特許文献25）。

10

【0007】

このように、免疫および炎症経路の増大または抑制に向けた新規でより効果的な医薬品（例えば、臓器移植用の免疫抑制剤）、ならびに自己免疫疾患（例えば、多発性硬化症、関節リウマチ、喘息、I型糖尿病、炎症性腸疾患、クローン病、自己免疫性甲状腺障害、アルツハイマー病、腎炎）、過敏性炎症反応を含む疾患（例えば、湿疹）、アレルギー、肺疾患、癌（例えば、前立腺癌、乳癌、白血病、多発性骨髄腫）および他の治療薬により生じる幾つかの免疫反応（例えば、皮膚発疹または接触性皮膚炎または下痢）の予防および処置用の薬剤を開発するために、PI3Kなどのキナーゼを阻害する新規な、または改善された薬剤が、継続して必要とされている。本明細書に記載される化合物、組成物および方法は、これらの必要性および他の目的を対象とするものである。

20

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0008】

【非特許文献1】Cantley, Science, 2002, 296(5573): 1655 - 7

【非特許文献2】Jimenez, et al., J Biol Chem., 2002, 277(44): 41556 - 62

【非特許文献3】Brock, et al., J Cell Biol., 2003, 160(1): 89 - 99

【非特許文献4】Vanhaesebroeck, et al., Trends Biochem Sci., 2005, 30(4): 194 - 204

30

【非特許文献5】Sasaki, et al., Science, 2000, 287(5455): 1040 - 6

【非特許文献6】Clayton, et al., J Exp Med., 2002, 196(6): 753 - 63

【非特許文献7】Jou, et al., Mol Cell Biol., 2002, 22(24): 8580 - 91

【非特許文献8】Okkenhaug, et al., Science, 2002, 297(5583): 1031 - 4

【非特許文献9】Camps, et al., Nat Med., 2005, 11(9): 936 - 43

40

【非特許文献10】Thomas, et al., Eur J Immunol., 2005, 35(4): 1283 - 91

【非特許文献11】Barber, et al., Nat Med., 2005, 11(9): 933 - 5

【非特許文献12】Ali, et al., Nature., 2004, 431(7011): 1007 - 11

【非特許文献13】Lee, et al., FASEB J., 2006, 20(3): 455 - 65

【非特許文献14】Randis, et al., Eur. J. Immunol

50

. , 2008 , 38 (5) : 1215 - 24

【非特許文献15】Samuels , et al . , Science , 2004 , 304 (5670) : 554

【非特許文献16】Samuels , et al . , Curr Opin Oncol . 2006 , 18 (1) : 77 - 82

【非特許文献17】Kang , et al . , Proc Natl Acad Sci U S A . 2005 , 102 (3) : 802 - 7

【非特許文献18】Bader , et al . , Proc Natl Acad Sci U S A . 2006 , 103 (5) : 1475 - 9

【非特許文献19】Sujobert , et al . , Blood , 2005 , 106 (3) : 1063 - 6 10

【非特許文献20】Billottet , et al . , Oncogene . 2006 , 25 (50) : 6648 - 59

【非特許文献21】Hickey , et al . , J Biol Chem . 2006 , 281 (5) : 2441 - 50

【非特許文献22】Benistant , et al . , Oncogene , 2000 , 19 (44) : 5083 - 90

【非特許文献23】Mizoguchi , et al . , Brain Pathol . 2004 , 14 (4) : 372 - 7

【非特許文献24】Knobbe , et al . , Neuropathol Appl 20 Neurol . 2005 , 31 (5) : 486 - 90

【非特許文献25】Kang , et al . , 2006

【発明の概要】

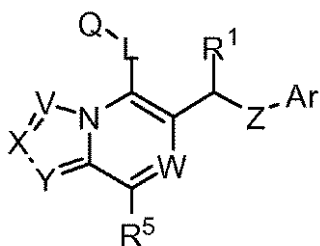
【発明が解決しようとする課題】

【0009】

概要

本発明は、とりわけ、式 I :

【化1】



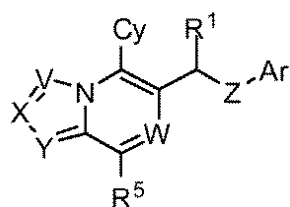
I

で示される化合物またはその薬学的に許容される塩を提供し、式中、L、Q、V、X、Y、W、Z、Ar、R¹およびR⁵は、本明細書に定義された通りである。

【0010】

本発明は更に、式 Ia :

【化2】



Ia

で示される化合物またはその薬学的に許容される塩を提供し、式中、C_y、V、X、Y、W、Z、Ar、R¹およびR⁵は、本明細書に定義された通りである。

【0011】

本発明は更に、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩と、少なくとも1種の薬学的に許容される担体とを含む組成物を提供する。

【0012】

本発明は、P I 3 Kキナーゼを本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩と接触させることを含む、P I 3 Kキナーゼの活性を調節する方法も提供する。

【0013】

本発明は更に、治療上有効な量の本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩を、患者へ投与することを含む、患者におけるP I 3 Kキナーゼの異常な発現または活性に関連する疾患を治療する方法を提供する。

10

【0014】

本発明は更に、治療上有効な量の本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩を、患者へ投与することを含む、患者における免疫に基づく疾患を治療する方法を提供する。

【0015】

本発明は、治療上有効な量の本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩を、患者へ投与することを含む、患者における癌を治療する方法も提供する。

【0016】

本発明は更に、治療上有効な量の本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩を、患者へ投与することを含む、患者における肺疾患を治療する方法を提供する。

20

【0017】

本発明は、本明細書に記載された方法のいずれかにおいて使用される、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩も提供する。

【0018】

本発明は更に、本明細書に記載された方法のいずれかにおいて使用される薬剤の製造のための、化合物またはその薬学的に許容される塩の使用を提供する。

【課題を解決するための手段】

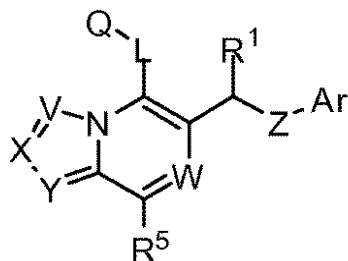
【0019】

詳細な説明

30

本発明は、とりわけ、式I：

【化3】



I

40

[式中、

Vは、C R² またはNであり；

Xは、C R³ またはNであり；

Yは、C R⁴ またはNであって；

ただし、V、XおよびYのうちの少なくとも2つがN以外であることを条件とし、

Wは、CHまたはNであり；

Zは、結合、O、SまたはN R^Aであり；

ただし、Zが結合である場合にはArは窒素原子の位置でZに結合した二環式アザヘテロアリール基であり、該二環式アザヘテロアリール基が、独立して選択されるn個のR^D

50

基で置換されていることを条件とし、

L は、結合、 C_{1-4} アルキレン、 NR^B 、O または S であり；

Q は、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニルまたは C_y であり、該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルおよび C_{2-6} アルキニルはそれぞれ、独立して選択される 1、2、3、4 または 5 個の R^C 基で置換されていてもよく；

C_y は、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、それぞれが、独立して選択される 1、2、3、4 または 5 個の R^C 基で置換されていてもよく；

各 R^C は、独立して、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、ハロスルファニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、 CN 、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $C(=NR^e)R^b$ 、 $C(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cS(O)R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2NR^cR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ および $S(O)_2NR^cR^d$ から選択され、該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルおよびヘテロシクロアルキルアルキルはそれぞれ、独立して、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、ハロスルファニル、 CN 、 NO_2 、 OR^{a2} 、 SR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $OC(O)R^{b2}$ 、 $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(=NR^g)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(=NR^g)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}S(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)R^{b2}$ 、 $S(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)_2R^{b2}$ および $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ から選択される 1、2、3、4 または 5 個の置換基で置換されていてもよく；

R^1 は、独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニルおよび C_{2-6} アルキニルから選択され；該 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニルおよび C_{2-6} アルキニルはそれぞれ、独立してハロ、OH、 CN 、 $NR^{11}R^{12}$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、チオ、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、カルバミル、 C_{1-6} アルキルカルバミル、ジ(C_{1-6} アルキル)カルバミル、カルボキシ、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 C_{1-6} アルキルアミノスルホニル、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、 C_{1-6} アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、 C_{1-6} アルキルアミノカルボニルアミノおよびジ(C_{1-6} アルキル)アミノカルボニルアミノから選択される 1、2、3 または 4 個の置換基で置換されていてもよく；

各 R^{11} および R^{12} は、独立して、H および C_{1-6} アルキルから選択されるか；

または R^{11} および R^{12} は、それらが結合する N 原子と一緒にあって、3 員、4 員、5 員、6 員または 7 員ヘテロシクロアルキル基形成し、それぞれが、独立して C_{1-6} アルキルから選択される 1、2、3 または 4 個の置換基で置換されていてもよく；

R^2 、 R^3 、 R^4 または R^5 は、それぞれ独立して、H、OH、 NO_2 、 CN 、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ、チオ、 C_{1-6} アルキルチオ、C

10

20

30

40

50

$C_1 - 6$ アルキルスルフィニル、 $C_1 - 6$ アルキルスルホニル、カルバミル、 $C_1 - 6$ アルキルカルバミル、ジ($C_1 - 6$ アルキル)カルバミル、カルボキシ、 $C_1 - 6$ アルキルカルボニル、 $C_1 - 6$ アルコキシカルボニル、 $C_1 - 6$ アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 - 6$ アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 $C_1 - 6$ アルキルアミノスルホニル、ジ($C_1 - 6$ アルキル)アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、 $C_1 - 6$ アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ($C_1 - 6$ アルキル)アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、 $C_1 - 6$ アルキルアミノカルボニルアミノおよびジ($C_1 - 6$ アルキル)アミノカルボニルアミノから選択され；

A_r は、独立して選択される n 個の R^D 基で置換されているヘテロアリールであり；

各 R^D は、独立して、 $-(C_1 - 4 \text{ アルキル})_r - Cy^1$ 、ハロ、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_2 - 6$ アルケニル、 $C_2 - 6$ アルキニル、 $C_1 - 6$ ハロアルキル、ハロスルファニル、 CN 、 NO_2 、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}S(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)R^{b1}$ 、 $S(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)_2R^{b1}$ および $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ から選択され；

R^A は、 H 、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_2 - 6$ アルケニルおよび $C_2 - 6$ アルキニルから選択され；

R^B は、独立して、 H 、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_2 - 6$ アルケニルおよび $C_2 - 6$ アルキニルから選択され；該 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_2 - 6$ アルケニルおよび $C_2 - 6$ アルキニルはそれぞれ、ハロ、 OH 、 CN 、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $C_1 - 6$ アルコキシ、 $C_1 - 6$ ハロアルコキシ、チオ、 $C_1 - 6$ アルキルチオ、 $C_1 - 6$ アルキルスルフィニル、 $C_1 - 6$ アルキルスルホニル、カルバミル、 $C_1 - 6$ アルキルカルバミル、ジ($C_1 - 6$ アルキル)カルバミル、カルボキシ、 $C_1 - 6$ アルキルカルボニル、 $C_1 - 6$ アルコキシカルボニル、 $C_1 - 6$ アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 - 6$ アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 $C_1 - 6$ アルキルアミノスルホニル、ジ($C_1 - 6$ アルキル)アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、 $C_1 - 6$ アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ($C_1 - 6$ アルキル)アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、 $C_1 - 6$ アルキルアミノカルボニルアミノおよびジ($C_1 - 6$ アルキル)アミノカルボニルアミノから選択される 1、2、3 または 4 個の置換基で置換されていてもよく；

各 Cy^1 は、独立して、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルであり、それぞれが、独立して、 OH 、 NO_2 、 CN 、ハロ、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_2 - 6$ アルケニル、 $C_2 - 6$ アルキニル、 $C_1 - 6$ ハロアルキル、 $C_1 - 6$ アルコキシ、 $C_1 - 6$ ハロアルコキシ、アミノ、 $C_1 - 6$ アルキルアミノ、ジ($C_1 - 6$ アルキル)アミノ、チオ、 $C_1 - 6$ アルキルチオ、 $C_1 - 6$ アルキルスルフィニル、 $C_1 - 6$ アルキルスルホニル、カルバミル、 $C_1 - 6$ アルキルカルバミル、ジ($C_1 - 6$ アルキル)カルバミル、カルボキシ、 $C_1 - 6$ アルキルカルボニル、 $C_1 - 6$ アルコキシカルボニル、 $C_1 - 6$ アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 - 6$ アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 $C_1 - 6$ アルキルアミノスルホニル、ジ($C_1 - 6$ アルキル)アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、 $C_1 - 6$ アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ($C_1 - 6$ アルキル)アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、 $C_1 - 6$ アルキルアミノカルボニルアミノおよびジ($C_1 - 6$ アルキル)アミノカルボニルアミノから選択される 1、2、3、4 または 5 個の置換基で置換されていてもよく；

各 R^a 、 R^c および R^d は、独立して、 H 、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_2 - 6$ アルケニル、 $C_2 - 6$ アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルおよびヘテロシクロアルキルアルキルから選択され、該 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_2 - 6$ アルケニル、 $C_2 - 6$ アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、

10

20

30

40

50

アリーールアルキル、ヘテロアリーールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルは、独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、ハロ、 CN 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $C(=NR^f)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(=NR^f)NR^cR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2NR^cR^d$ および $S(O)_2NR^cR^d$ から選択される 1、2、3、4 または 5 個の置換基で置換されていてもよく；

各 R^b は、独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリーール、シクロアルキル、ヘテロアリーール、ヘテロシクロアルキル、アリーールアルキル、ヘテロアリーールアルキル、シクロアルキルアルキルおよびヘテロシクロアルキルアルキルから選択され、該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリーール、シクロアルキル、ヘテロアリーール、ヘテロシクロアルキル、アリーールアルキル、ヘテロアリーールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルは、独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、ハロ、 CN 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $C(=NR^f)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(=NR^f)NR^cR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2NR^cR^d$ および $S(O)_2NR^cR^d$ から選択される 1、2、3、4 または 5 個の置換基で置換されていてもよい；

または R^c および R^d は、それらが結合する N 原子と一緒にあって、3 員、4 員、5 員、6 員もしくは 7 員ヘテロシクロアルキル基またはヘテロアリーール基を形成し、それぞれが、独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、ハロ、 CN 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $C(=NR^f)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(=NR^f)NR^cR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2NR^cR^d$ および $S(O)_2NR^cR^d$ から選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されていてもよく；

各 R^e 、 R^f および R^g は、独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル、 CN 、 OR^a 、 SR^b 、 $S(O)_2R^b$ 、 $C(O)R^b$ 、 $S(O)_2NR^cR^d$ および $C(O)NR^cR^d$ から選択され；

各 R^{a1} 、 R^{c1} および R^{d1} は、独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリーール、シクロアルキル、ヘテロアリーール、ヘテロシクロアルキル、アリーールアルキル、ヘテロアリーールアルキル、シクロアルキルアルキルおよびヘテロシクロアルキルアルキルから選択され；該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリーール、シクロアルキル、ヘテロアリーール、ヘテロシクロアルキル、アリーールアルキル、ヘテロアリーールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルは、独立して、 OH 、 NO_2 、 CN 、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ、チオ、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、カルバミル、 C_{1-6} アルキルカルバミル、ジ(C_{1-6} アルキル)カルバミル、カルボキシ、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 C_{1-6} アルキルアミノスルホニル、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノスルホニル、

10

20

30

40

50

アミノスルホニルアミノ、 C_{1-6} アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、 C_{1-6} アルキルアミノカルボニルアミノおよびジ(C_{1-6} アルキル)アミノカルボニルアミノから選択される1、2、3、4または5個の置換基で置換されていてもよく；

各 R^{b1} は、独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルおよびヘテロシクロアルキルアルキルから選択され；該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルは、独立して、OH、 NO_2 、CN、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ、チオ、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、カルバミル、 C_{1-6} アルキルカルバミル、ジ(C_{1-6} アルキル)カルバミル、カルボキシ、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 C_{1-6} アルキルアミノスルホニル、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、 C_{1-6} アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、 C_{1-6} アルキルアミノカルボニルアミノおよびジ(C_{1-6} アルキル)アミノカルボニルアミノから選択される1、2、3、4または5個の置換基で置換されていてもよい；

または R^{c1} および R^{d1} は、それらが結合するN原子と一緒にあって、3員、4員、5員、6員もしくは7員ヘテロシクロアルキル基またはヘテロアリール基を形成し、それぞれが、独立して、OH、 NO_2 、CN、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ、チオ、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、カルバミル、 C_{1-6} アルキルカルバミル、ジ(C_{1-6} アルキル)カルバミル、カルボキシ、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 C_{1-6} アルキルアミノスルホニル、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、 C_{1-6} アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、 C_{1-6} アルキルアミノカルボニルアミノおよびジ(C_{1-6} アルキル)アミノカルボニルアミノから選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよく；

各 R^{a2} 、 R^{c2} および R^{d2} は、独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルおよびヘテロシクロアルキルアルキルから選択され、該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルは、独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、ハロ、CN、 OR^{a5} 、 SR^{a5} 、 $C(O)R^{b5}$ 、 $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $C(O)OR^{a5}$ 、 $OC(O)R^{b5}$ 、 $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(O)R^{b5}$ 、 $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$ 、 $C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $S(O)R^{b5}$ 、 $S(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $S(O)_2R^{b5}$ 、 $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ 、 $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ および $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ から選択される1、2、3、4または5個の置換基で置換されていてもよく；

10

20

30

40

50

各 R^{b2} は、独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルおよびヘテロシクロアルキルアルキルから選択され、該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルは、独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、ハロ、 CN 、 OR^{a5} 、 SR^{a5} 、 $C(O)R^{b5}$ 、 $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $C(O)OR^{a5}$ 、 $OC(O)R^{b5}$ 、 $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(O)R^{b5}$ 、 $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$ 、 $C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $S(O)R^{b5}$ 、 $S(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $S(O)_2R^{b5}$ 、 $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ 、 $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ および $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ から選択される 1、2、3、4 または 5 個の置換基で置換されていてもよい；

10

または R^{c2} および R^{d2} は、それらが結合する N 原子と一緒にあって、3 員、4 員、5 員、6 員もしくは 7 員ヘテロシクロアルキル基またはヘテロアリール基を形成し、それぞれが、独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、ハロ、 CN 、 OR^{a5} 、 SR^{a5} 、 $C(O)R^{b5}$ 、 $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $C(O)OR^{a5}$ 、 $OC(O)R^{b5}$ 、 $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(O)R^{b5}$ 、 $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$ 、 $C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $S(O)R^{b5}$ 、 $S(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $S(O)_2R^{b5}$ 、 $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ 、 $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ および $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ から選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されていてもよく；

20

各 R^{a5} 、 R^{c5} および R^{d5} は、独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルおよびヘテロシクロアルキルアルキルから選択され；該 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルは、独立して、 OH 、 CN 、アミノ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、チオ、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、カルバミル、 C_{1-6} アルキルカルバミル、ジ(C_{1-6} アルキル)カルバミル、カルボキシ、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 C_{1-6} アルキルアミノスルホニル、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、 C_{1-6} アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、 C_{1-6} アルキルアミノカルボニルアミノおよびジ(C_{1-6} アルキル)アミノカルボニルアミノから選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されていてもよく；

30

40

各 R^{b5} は、独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルおよびヘテロシクロアルキルアルキルから選択され；該 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルは、独立して、 OH 、 CN 、アミノ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、チオ、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} ア

50

ルキルアミノ、ジ(C₁ - 6 アルキル)アミノ、C₁ - 6 ハロアルキル、C₁ - 6 ハロアルコキシ、C₁ - 6 アルキルスルフィニル、C₁ - 6 アルキルスルホニル、カルバミル、C₁ - 6 アルキルカルバミル、ジ(C₁ - 6 アルキル)カルバミル、カルボキシ、C₁ - 6 アルキルカルボニル、C₁ - 6 アルコキシカルボニル、C₁ - 6 アルキルカルボニルアミノ、C₁ - 6 アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、C₁ - 6 アルキルアミノスルホニル、ジ(C₁ - 6 アルキル)アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、C₁ - 6 アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ(C₁ - 6 アルキル)アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、C₁ - 6 アルキルアミノカルボニルアミノおよびジ(C₁ - 6 アルキル)アミノカルボニルアミノから選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されていてもよい；

10

または R^c および R^d は、それらが結合する N 原子と一緒に、3 員、4 員、5 員、6 員もしくは 7 員ヘテロシクロアルキル基またはヘテロアリール基を形成し、それぞれが、独立して、OH、CN、アミノ、ハロ、C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 アルコキシ、C₁ - 6 アルキルチオ、C₁ - 6 アルキルアミノ、ジ(C₁ - 6 アルキル)アミノ、C₁ - 6 ハロアルキルおよび C₁ - 6 ハロアルコキシから選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されていてもよく；

n は、0、1、2、3、4 または 5 であり；

r は、0 または 1 である；

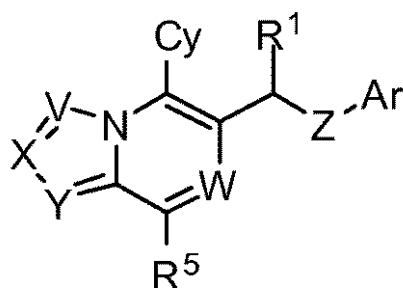
で示される化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。

20

【0020】

幾つかの実施形態において、該化合物は、式 Ia：

【化 4】



30

Ia

[式中、

V は、C R² または N であり；

X は、C R³ または N であり；

Y は、C R⁴ または N であって；

ただし、V、X および Y のうちの少なくとも 2 つが N 以外であることを条件とし、

W は、CH または N であり；

Z は、O、S または N R^A であり；

Cy は、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、それぞれが独立して選択される 1、2、3、4 または 5 個の R^c 基で置換されていてもよく；

40

各 R^c は、独立して、ハロ、C₁ - 6 アルキル、C₂ - 6 アルケニル、C₂ - 6 アルキニル、C₁ - 6 ハロアルキル、ハロスルファニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、CN、NO₂、OR^a、SR^a、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、OC(O)R^b、OC(O)NR^cR^d、NR^cR^d、NR^cC(O)R^b、NR^cC(O)OR^a、NR^cC(O)NR^cR^d、C(=NR^e)R^b、C(=NR^e)NR^cR^d、NR^cC(=NR^e)NR^cR^d、NR^cS(O)R^b、NR^cS(O)₂R^b、NR^cS(O)₂NR^cR^d、S(O)

50

R^b 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ および $S(O)_2NR^cR^d$ から選択され、該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルおよびヘテロシクロアルキルアルキルはそれぞれ、独立して、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、ハロスルファニル、 CN 、 NO_2 、 OR^{a2} 、 SR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $OC(O)R^{b2}$ 、 $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(=NR^g)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(=NR^g)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}S(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)R^{b2}$ 、 $S(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)_2R^{b2}$ および $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ から選択される 1、2、3、4 または 5 個の置換基で置換されていてもよく；

10

R^1 は、独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニルおよび C_{2-6} アルキニルから選択され；該 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニルおよび C_{2-6} アルキニルはそれぞれ、独立して、ハロ、 OH 、 CN 、 $NR^{11}R^{12}$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、チオ、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、カルバミル、 C_{1-6} アルキルカルバミル、ジ(C_{1-6} アルキル)カルバミル、カルボキシ、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 C_{1-6} アルキルアミノスルホニル、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、 C_{1-6} アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、 C_{1-6} アルキルアミノカルボニルアミノおよびジ(C_{1-6} アルキル)アミノカルボニルアミノから選択される 1、2、3 または 4 個の置換基で置換されていてもよく；

20

各 R^{11} および R^{12} は、独立して、 H および C_{1-6} アルキルから選択されるか；

または R^{11} および R^{12} は、それらが結合する N 原子と一緒にあって、3 員、4 員、5 員、6 員または 7 員ヘテロシクロアルキル基形成し、それぞれが、独立して C_{1-6} アルキルから選択される 1、2、3 または 4 個の置換基で置換されていてもよく；

30

R^2 、 R^3 、 R^4 または R^5 は、それぞれ独立して、 H 、 OH 、 NO_2 、 CN 、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ、チオ、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、カルバミル、 C_{1-6} アルキルカルバミル、ジ(C_{1-6} アルキル)カルバミル、カルボキシ、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 C_{1-6} アルキルアミノスルホニル、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、 C_{1-6} アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、 C_{1-6} アルキルアミノカルボニルアミノおよびジ(C_{1-6} アルキル)アミノカルボニルアミノから選択され；

40

Ar は、独立して選択される n 個の R^D 基で置換されているヘテロアリールであり；

各 R^D は、独立して、 $-(C_{1-4}$ アルキル) $_r$ 、 Cy^1 、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、ハロスルファニル、 CN 、 NO_2 、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}S(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)R^{b1}$

50

、 $S(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)_2R^{b1}$ および $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ から選択され；

R^A は、独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルおよび C_{2-6} アルキニルから選択され；

各 Cy^1 は、独立して、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルであり、それぞれが OH 、 NO_2 、 CN 、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ、チオ、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、カルバミル、 C_{1-6} アルキルカルバミル、ジ(C_{1-6} アルキル)カルバミル、カルボキシ、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 C_{1-6} アルキルアミノスルホニル、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、 C_{1-6} アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、 C_{1-6} アルキルアミノカルボニルアミノおよびジ(C_{1-6} アルキル)アミノカルボニルアミノから選択される1、2、3、4または5個の置換基で置換されていてもよく；

各 R^a 、 R^c および R^d は、独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルおよびヘテロシクロアルキルアルキルから選択され、該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルは、独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、ハロ、 CN 、 OR^a5 、 SR^a5 、 $C(O)R^{b5}$ 、 $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $C(O)OR^a5$ 、 $OC(O)R^{b5}$ 、 $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(O)R^{b5}$ 、 $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(O)OR^a5$ 、 $C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $S(O)R^{b5}$ 、 $S(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $S(O)_2R^{b5}$ 、 $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ 、 $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ および $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ から選択される1、2、3、4または5個の置換基で置換されていてもよく；

各 R^b は、独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルおよびヘテロシクロアルキルアルキルから選択され、該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルは、独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、ハロ、 CN 、 OR^a5 、 SR^a5 、 $C(O)R^{b5}$ 、 $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $C(O)OR^a5$ 、 $OC(O)R^{b5}$ 、 $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(O)R^{b5}$ 、 $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(O)OR^a5$ 、 $C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $S(O)R^{b5}$ 、 $S(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $S(O)_2R^{b5}$ 、 $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ 、 $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ および $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ から選択される1、2、3、4または5個の置換基で置換されていてもよい；

または R^c および R^d は、それらが結合する N 原子と一緒に、3員、4員、5員、6員もしくは7員ヘテロシクロアルキル基またはヘテロアリール基を形成し、それぞれが、独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、ハロ、 CN 、 OR^a5 、 SR^a5 、 $C(O)R^{b5}$ 、 $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $C(O)OR^a5$ 、 $OC(O)R^{b5}$ 、 $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(O)R^{b5}$ 、 $NR^{c5}C($

O) $\text{NR}^{\text{c}5} \text{R}^{\text{d}5}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}5} \text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}5}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{\text{f}})\text{NR}^{\text{c}5} \text{R}^{\text{d}5}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}5} \text{C}(=\text{NR}^{\text{f}})\text{NR}^{\text{c}5} \text{R}^{\text{d}5}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}5}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}5} \text{R}^{\text{d}5}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2 \text{R}^{\text{b}5}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}5} \text{S}(\text{O})_2 \text{R}^{\text{b}5}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}5} \text{S}(\text{O})_2 \text{NR}^{\text{c}5} \text{R}^{\text{d}5}$ および $\text{S}(\text{O})_2 \text{NR}^{\text{c}5} \text{R}^{\text{d}5}$ から選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されていてもよく；

各 R^{e} 、 R^{f} および R^{g} は、独立して、H、 C_{1-6} アルキル、CN、 $\text{OR}^{\text{a}5}$ 、 $\text{SR}^{\text{b}5}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2 \text{R}^{\text{b}5}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}5}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2 \text{NR}^{\text{c}5} \text{R}^{\text{d}5}$ および $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}5} \text{R}^{\text{d}5}$ から選択され；

各 $\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $\text{R}^{\text{c}1}$ および $\text{R}^{\text{d}1}$ は、独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルおよびヘテロシクロアルキルアルキルから選択され；該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルは、独立して、OH、 NO_2 、CN、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ、チオ、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、カルバミル、 C_{1-6} アルキルカルバミル、ジ(C_{1-6} アルキル)カルバミル、カルボキシ、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 C_{1-6} アルキルアミノスルホニル、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、 C_{1-6} アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、 C_{1-6} アルキルアミノカルボニルアミノおよびジ(C_{1-6} アルキル)アミノカルボニルアミノから選択される 1、2、3、4 または 5 個の置換基で置換されていてもよく；

各 $\text{R}^{\text{b}1}$ は、独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルおよびヘテロシクロアルキルアルキルから選択され；該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルは、独立して、OH、 NO_2 、CN、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ、チオ、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、カルバミル、 C_{1-6} アルキルカルバミル、ジ(C_{1-6} アルキル)カルバミル、カルボキシ、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 C_{1-6} アルキルアミノスルホニル、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、 C_{1-6} アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、 C_{1-6} アルキルアミノカルボニルアミノおよびジ(C_{1-6} アルキル)アミノカルボニルアミノから選択される 1、2、3、4 または 5 個の置換基で置換されていてもよい；

または $\text{R}^{\text{c}1}$ および $\text{R}^{\text{d}1}$ は、それらが結合する N 原子と一緒にあって、3 員、4 員、5 員、6 員もしくは 7 員ヘテロシクロアルキル基またはヘテロアリール基を形成し、それぞれが、独立して、OH、 NO_2 、CN、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ、チオ、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、カル

10

20

30

40

50

バミル、 C_{1-6} アルキルカルバミル、ジ(C_{1-6} アルキル)カルバミル、カルボキシ、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 C_{1-6} アルキルアミノスルホニル、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、 C_{1-6} アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、 C_{1-6} アルキルアミノカルボニルアミノおよびジ(C_{1-6} アルキル)アミノカルボニルアミノから選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよく；

各 R^{a2} 、 R^{c2} および R^{d2} は、独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルおよびヘテロシクロアルキルアルキルから選択され、該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルは、独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、ハロ、CN、 OR^{a5} 、 SR^{a5} 、 $C(O)R^{b5}$ 、 $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $C(O)OR^{a5}$ 、 $OC(O)R^{b5}$ 、 $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(O)R^{b5}$ 、 $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$ 、 $C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $S(O)R^{b5}$ 、 $S(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $S(O)_2R^{b5}$ 、 $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ 、 $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ および $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ から選択される1、2、3、4または5個の置換基で置換されていてもよく；

各 R^{b2} は、独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルおよびヘテロシクロアルキルアルキルから選択され、該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルは、独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、ハロ、CN、 OR^{a5} 、 SR^{a5} 、 $C(O)R^{b5}$ 、 $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $C(O)OR^{a5}$ 、 $OC(O)R^{b5}$ 、 $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(O)R^{b5}$ 、 $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$ 、 $C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $S(O)R^{b5}$ 、 $S(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $S(O)_2R^{b5}$ 、 $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ 、 $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ および $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ から選択される1、2、3、4または5個の置換基で置換されていてもよい；

または R^{c2} および R^{d2} は、それらが結合するN原子と一緒にあって、3員、4員、5員、6員もしくは7員ヘテロシクロアルキル基またはヘテロアリール基を形成し、それぞれが、独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、ハロ、CN、 OR^{a5} 、 SR^{a5} 、 $C(O)R^{b5}$ 、 $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $C(O)OR^{a5}$ 、 $OC(O)R^{b5}$ 、 $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(O)R^{b5}$ 、 $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$ 、 $C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $S(O)R^{b5}$ 、 $S(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $S(O)_2R^{b5}$ 、 $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ 、 $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ および $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ から選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよく；

各 R^{a5} 、 R^{c5} および R^{d5} は、独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルおよびヘテロシクロアルキルアルキルから選択され；該 C_{1-6} アルキ

10

20

30

40

50

ル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルは、独立して、OH、CN、アミノ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、チオ、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、カルバミル、 C_{1-6} アルキルカルバミル、ジ(C_{1-6} アルキル)カルバミル、カルボキシ、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 C_{1-6} アルキルアミノスルホニル、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、 C_{1-6} アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、 C_{1-6} アルキルアミノカルボニルアミノおよびジ(C_{1-6} アルキル)アミノカルボニルアミノから選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されていてもよく；

10

各 R^{b5} は、独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルおよびヘテロシクロアルキルアルキルから選択され；該 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルは、独立して、OH、CN、アミノ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、チオ、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、カルバミル、 C_{1-6} アルキルカルバミル、ジ(C_{1-6} アルキル)カルバミル、カルボキシ、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 C_{1-6} アルキルアミノスルホニル、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、 C_{1-6} アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、 C_{1-6} アルキルアミノカルボニルアミノおよびジ(C_{1-6} アルキル)アミノカルボニルアミノから選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されていてもよい；

20

30

または R^{c5} および R^{d5} は、それらが結合する N 原子と一緒にあって、3 員、4 員、5 員、6 員もしくは 7 員ヘテロシクロアルキル基またはヘテロアリール基を形成し、それぞれが、独立して、OH、CN、アミノ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ、 C_{1-6} ハロアルキルおよび C_{1-6} ハロアルコキシから選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されていてもよく；

n は、0、1、2、3、4 または 5 であり；

r は、0 または 1 である]

40

で示される化合物またはその薬学的に許容される塩である。

【0021】

幾つかの実施形態において、Z は、 NR^A である。

【0022】

幾つかの実施形態において、 C_y は、独立して選択される 1、2、3、4 または 5 個の R^c 基で置換されていてもよいアリールである。

【0023】

幾つかの実施形態において、 C_y は、独立して選択される 1、2、3、4 または 5 個の R^c 基で置換されていてもよいヘテロシクロアルキルである。

【0024】

50

幾つかの実施形態において、 C_y は、独立して選択される 1、2、3、4 または 5 個の R^c 基で置換されていてもよいヘテロアリールである。

【0025】

幾つかの実施形態において、 C_y は、独立して選択される 1、2、3、4 または 5 個の R^c 基で置換されていてもよいフェニル環である。

【0026】

幾つかの実施形態において、 C_y は、それぞれが独立して選択される 1、2、3、4 または 5 個の R^c 基で置換されていてもよい、フェニル環、5 員ヘテロシクロアルキル環または 6 員ヘテロシクロアルキル環である。

【0027】

幾つかの実施形態において、各 R^c は、独立してハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 CN 、 NO_2 、 OR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ および $S(O)_2NR^cR^d$ から選択され、該 C_{1-6} アルキルは、独立して、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシおよび C_{1-6} ハロアルコキシから選択される 1、2、3、4 または 5 個の置換基で置換されていてもよい。

【0028】

幾つかの実施形態において、各 R^c は、独立してハロである。

【0029】

幾つかの実施形態において、 Ar は、独立して選択される R^D 基 n 個（ここで n は、0、1、2、3、4 または 5 である）で置換されている二環式アザヘテロアリール基である。

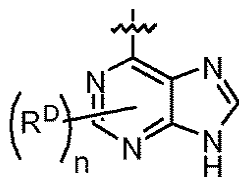
【0030】

幾つかの実施形態において、 Ar は、独立して選択される R^D 基 n 個（ここで n は、0、1 または 2 である）で置換されているプリン環である。

【0031】

幾つかの実施形態において、 Ar は、式：

【化 5】



（式中、 n は、0 または 1 である）で示される基である。

【0032】

幾つかの実施形態において、 n は、0 である。

【0033】

幾つかの実施形態において、 n は、0 または 1 である。

【0034】

幾つかの実施形態において、 n は、0、1 または 2 である。

【0035】

幾つかの実施形態において、各 R^D は、独立して、 $NR^{c1}R^{d1}$ である。

【0036】

幾つかの実施形態において、各 R^D は、独立して、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノおよびジ（ C_{1-6} アルキル）アミノから選択される。

【0037】

幾つかの実施形態において、 R^1 は、 C_{1-6} アルキルである。

【0038】

10

20

30

40

50

幾つかの実施形態において、 R^1 は、メチルである。

【0039】

幾つかの実施形態において、 R^A は、Hである。

【0040】

幾つかの実施形態において、Lは、 NR^B であり；Qは、 C_{1-6} アルキルであり； R^A および R^B は、それぞれ C_{1-6} アルキルである。

【0041】

幾つかの実施形態において、

各 R^a 、 R^c および R^d は、独立して、Hおよび C_{1-6} アルキルから選択され、該 C_{1-6} アルキルは、独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、ハロ、CN、
 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^c$ 、 R^d 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^c$ 、 R^d 、 NR^c 、 R^d 、 NR^c 、 $C(O)R^b$ 、 NR^c 、 $C(O)NR^c$ 、 R^d 、 NR^c 、 $C(O)OR^a$ 、 $C(=NR^f)NR^c$ 、 R^d 、 NR^c 、 $C(=NR^f)NR^c$ 、 R^d 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^c$ 、 R^d 、 $S(O)_2R^b$ 、 NR^c 、 $S(O)_2R^b$ 、 NR^c 、 $S(O)_2NR^c$ 、 R^d および $S(O)_2NR^c$ 、 R^d から選択される1、2、3、4または5個の置換基で置換されていてもよく；

各 R^b は、独立して、 C_{1-6} アルキルであり、該 C_{1-6} アルキルは、独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、ハロ、CN、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^c$ 、 R^d 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^c$ 、 R^d 、 NR^c 、 R^d 、 NR^c 、 $C(O)R^b$ 、 NR^c 、 $C(O)NR^c$ 、 R^d 、 NR^c 、 $C(O)OR^a$ 、 $C(=NR^f)NR^c$ 、 R^d 、 NR^c 、 $C(=NR^f)NR^c$ 、 R^d 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^c$ 、 R^d 、 $S(O)_2R^b$ 、 NR^c 、 $S(O)_2R^b$ 、 NR^c 、 $S(O)_2NR^c$ 、 R^d および $S(O)_2NR^c$ 、 R^d から選択される1、2、3、4または5個の置換基で置換されていてもよい。

【0042】

幾つかの実施形態において、

各 R^{a2} 、 R^{c2} および R^{d2} は、独立して、Hおよび C_{1-6} アルキルから選択され、該 C_{1-6} アルキルは、独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、ハロ、CN、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^c$ 、 R^d 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^c$ 、 R^d 、 NR^c 、 R^d 、 NR^c 、 $C(O)R^b$ 、 NR^c 、 $C(O)NR^c$ 、 R^d 、 NR^c 、 $C(O)OR^a$ 、 $C(=NR^f)NR^c$ 、 R^d 、 NR^c 、 $C(=NR^f)NR^c$ 、 R^d 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^c$ 、 R^d 、 $S(O)_2R^b$ 、 NR^c 、 $S(O)_2R^b$ 、 NR^c 、 $S(O)_2NR^c$ 、 R^d および $S(O)_2NR^c$ 、 R^d から選択される1、2、3、4または5個の置換基で置換されていてもよく；

各 R^{b2} は、独立して、 C_{1-6} アルキルであり、該 C_{1-6} アルキルは、独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、ハロ、CN、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^c$ 、 R^d 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^c$ 、 R^d 、 NR^c 、 R^d 、 NR^c 、 $C(O)R^b$ 、 NR^c 、 $C(O)NR^c$ 、 R^d 、 NR^c 、 $C(O)OR^a$ 、 $C(=NR^f)NR^c$ 、 R^d 、 NR^c 、 $C(=NR^f)NR^c$ 、 R^d 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^c$ 、 R^d 、 $S(O)_2R^b$ 、 NR^c 、 $S(O)_2R^b$ 、 NR^c 、 $S(O)_2NR^c$ 、 R^d および $S(O)_2NR^c$ 、 R^d から選択される1、2、3、4または5個の置換基で置換されていてもよい。

【0043】

幾つかの実施形態において、

各 R^{a1} 、 R^{c1} および R^{d1} は、独立して、Hおよび C_{1-6} アルキルから選択され；該 C_{1-6} アルキルは、独立して、OH、CN、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ、チ

オ、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、カルバミル、 C_{1-6} アルキルカルバミル、ジ(C_{1-6} アルキル)カルバミル、カルボキシ、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 C_{1-6} アルキルアミノスルホニル、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、 C_{1-6} アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、 C_{1-6} アルキルアミノカルボニルアミノおよびジ(C_{1-6} アルキル)アミノカルボニルアミノから選択される1、2、3、4または5個の置換基で置換されていてもよく；

各 R^{b1} は、独立して、 C_{1-6} アルキルであり；該 C_{1-6} アルキルは、独立して、OH、 NO_2 、CN、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ、チオ、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、カルバミル、 C_{1-6} アルキルカルバミル、ジ(C_{1-6} アルキル)カルバミル、カルボキシ、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 C_{1-6} アルキルアミノスルホニル、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、 C_{1-6} アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、 C_{1-6} アルキルアミノカルボニルアミノおよびジ(C_{1-6} アルキル)アミノカルボニルアミノから選択される1、2、3、4または5個の置換基で置換されていてもよい。

【0044】

幾つかの実施形態において、

各 R^{a5} 、 R^{c5} および R^{d5} は、独立して、Hおよび C_{1-6} アルキルから選択され；該 C_{1-6} アルキルは、独立して、OH、CN、アミノ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ、 C_{1-6} ハロアルキルおよび C_{1-6} ハロアルコキシから選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよく；

各 R^{b5} は、独立して、 C_{1-6} アルキルであり；該 C_{1-6} アルキルは、独立して、OH、CN、アミノ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ、 C_{1-6} ハロアルキルおよび C_{1-6} ハロアルコキシから選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよい。

【0045】

幾つかの実施形態において、各 R^a 、 R^c および R^d は、独立して、H、 C_{1-6} アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロシクロアルキルから選択され、該 C_{1-6} アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキルはそれぞれ、独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、ハロ、CNおよび OR^{a5} から選択される1、2、3、4または5個の置換基で置換されていてもよく；

各 R^b は、独立して、 C_{1-6} アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロシクロアルキルから選択され、そのそれぞれは、独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、ハロ、CNおよび OR^{a5} から選択される1、2、3、4または5個の置換基で置換されていてもよく；

各 OR^{a5} は、独立して、Hおよび C_{1-6} アルキルから選択される。

【0046】

幾つかの実施形態において、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は、独立して、H、OH、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、CN、ハロ、 C_{1-6} アルキルおよび C_{1-6} ハロアルキルから選択される。

【 0 0 4 7 】

幾つかの実施形態において、 R^5 は、ハロである。

【 0 0 4 8 】

幾つかの実施形態において、 R^2 は、Hおよび C_{1-6} アルキルから選択される。

【 0 0 4 9 】

幾つかの実施形態において、 R^3 および R^4 は、それぞれHである。

【 0 0 5 0 】

幾つかの実施形態において、Vは、 CR^2 である。

【 0 0 5 1 】

幾つかの実施形態において、Vは、Nである。

10

【 0 0 5 2 】

幾つかの実施形態において、Xは、Nである。

【 0 0 5 3 】

幾つかの実施形態において、Xは、 CR^3 である。

【 0 0 5 4 】

幾つかの実施形態において、Yは、Nである。

【 0 0 5 5 】

幾つかの実施形態において、Yは、 CR^4 である。

【 0 0 5 6 】

幾つかの実施形態において、Wは、Nである。

20

【 0 0 5 7 】

幾つかの実施形態において、Wは、CHである。

【 0 0 5 8 】

幾つかの実施形態において、 $-V = X - Y =$ は、 $-N = C(R^3) - C(R^4) =$ 、 $-C(R^2) = N - C(R^4) =$ 、 $-C(R^2) = C(R^3) - N =$ または $-C(R^2) = C(R^3) - C(R^4) =$ である。幾つかの実施形態において、 $-V = X - Y =$ は、 $-N = C(R^3) - C(R^4) =$ 、 $-C(R^2) = N - C(R^4) =$ または $-C(R^2) = C(R^3) - N =$ である。

【 0 0 5 9 】

幾つかの実施形態において、Lは、結合である。

30

【 0 0 6 0 】

幾つかの実施形態において、 $-L - Q$ は、 $-Cy$ である。

【 0 0 6 1 】

幾つかの実施形態において、 $-L - Q$ は、 $-Q$ 、 $-O - Q$ または $-NR^B - Q$ であり、ここで R^B は、 C_{1-6} アルキルである。

【 0 0 6 2 】

幾つかの実施形態において、 $-L - Q$ は、 $-O - Q$ である。

【 0 0 6 3 】

幾つかの実施形態において、 $-L - Q$ は、 $-NR^B - Q$ であり、ここで R^B は、 C_{1-6} アルキルである。

40

【 0 0 6 4 】

幾つかの実施形態において、

Zは、NHであり；

Cy は、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、それぞれが、独立して選択される1、2、3、4または5個の R^C 基で置換されていてもよく；

各 R^C は、独立して、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、ハロスルファニル、CN、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$

50

d 、 $C(=NR^e)R^b$ 、 $C(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cS(O)R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2NR^cR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ および $S(O)_2NR^cR^d$ から選択され、該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニルおよび C_{1-6} ハロアルキルはそれぞれ、独立して、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、ハロスルファニル、 CN 、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 $C(=NR^g)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(=NR^g)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cS(O)R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2NR^cR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ および $S(O)_2NR^cR^d$ から選択される 1、2、3、4 または 5 個の置換基で置換されていてもよく；

Ar は、独立して選択される R^D 基 n 個（ここで n は、0、1、2、3 または 4 である）で置換されている二環式アザヘテロアリール基であり；

各 R^D は、独立して、 NR^cR^d から選択され；

R^1 は、 C_{1-6} アルキルであり；

R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は、独立して、 H 、 OH 、ハロ、 CN 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ（ C_{1-6} アルキル）アミノ、カルボキシ、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、カルバミル、 C_{1-6} アルキルカルバミル、ジ（ C_{1-6} アルキル）カルバミル、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルスルフィニルおよび C_{1-6} アルキルスルホニルから選択される。

【0065】

幾つかの実施形態において、

Z は、 NH であり；

Cy は、アリールまたはヘテロアリールであり、それぞれが、独立して選択される 1、2、3、4 または 5 個の R^c 基で置換されていてもよく；

各 R^c は、独立して、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 CN 、 NO_2 、 OR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ および $S(O)_2NR^cR^d$ から選択され、該 C_{1-6} アルキルは、独立して、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシおよび C_{1-6} ハロアルコキシから選択される 1、2、3、4 または 5 個の置換基で置換されていてもよく；

Ar は、独立して選択される R^D 基 n 個（ここで n は、0 または 1 である）で置換されている二環式アザヘテロアリール基であり；

各 R^D は、独立して、 NR^cR^d から選択され；

R^1 は、 C_{1-6} アルキルであり；

R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 はそれぞれ、独立して、 H 、 OH 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、ハロ、 CN 、 C_{1-6} アルキルおよび C_{1-6} ハロアルキルから選択される。

【0066】

幾つかの実施形態において、

Z は、 NH であり；

Cy は、アリールまたはヘテロアリールであり、それぞれが、独立して選択される 1、2、3、4 または 5 個の R^c 基で置換されていてもよく；

各 R^c は、独立して、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 CN 、 NO_2 、 OR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ および $S(O)_2NR^cR^d$ から選択され、該 C_{1-6} アルキルは、独立して、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシおよび C_{1-6} ハロアルコキシから選択される 1、2、3、4 または 5 個の置換基で置換されていてもよく；

Ar は、独立して選択される R^D 基 n 個（ここで n は、0 または 1 である）で置換されている二環式アザヘテロアリール基であり；

各 R^D は、独立して、 NR^cR^d から選択され；

R^1 は、 C_{1-6} アルキルであり；

R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 はそれぞれ、独立して、 H 、 OH 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、ハロ、 CN 、 C_{1-6} アルキルおよび C_{1-6} ハロアルキルから選択される。

$O)R^b$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ および $S(O)_2NR^cR^d$ から選択され、該 C_{1-6} アルキルは、独立して、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシおよび C_{1-6} ハロアルコキシから選択される 1、2、3、4 または 5 個の置換基で置換されていてもよく；

Ar は、プリン環であり；

R^1 は、 C_{1-6} アルキルであり；

R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 はそれぞれ、独立して、H、OH、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキルおよび C_{1-6} ハロアルキルから選択される。

【0067】

幾つかの実施形態において、

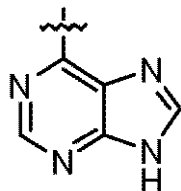
Z は、NH であり；

Cy は、アリールまたはヘテロアリールであり、それぞれが、独立して選択される 1、2、3、4 または 5 個の R^c 基で置換されていてもよく；

各 R^c は、独立して、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、CN、 NO_2 、 OR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ および $S(O)_2NR^cR^d$ から選択され、該 C_{1-6} アルキルは、独立して、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシおよび C_{1-6} ハロアルコキシから

Ar は、式：

【化6】



で示される基であり；

R^1 は、 C_{1-6} アルキルであり；

R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 はそれぞれ、独立して、H、OH、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキルおよび C_{1-6} ハロアルキルから選択される。

【0068】

幾つかの実施形態において、

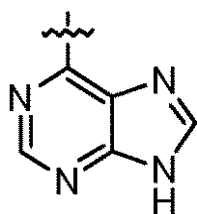
Z は、NH であり；

Cy は、独立して選択される 1、2、3、4 または 5 個の R^c 基で置換されていてもよいアリールであり；

各 R^c は、独立して、ハロから選択され；

Ar は、式：

【化7】



で示される基であり；

R^1 は、 C_{1-6} アルキルであり；

R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 はそれぞれ、独立して、H、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキルおよび C_{1-6} ハロアルキルから選択される。

【0069】

幾つかの実施形態において、

Z は、NH であり；

Cy は、独立して選択される 1、2、3、4 または 5 個の R^c 基で置換されていてもよいアリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルであり；

各 R^c は、独立して、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、CN、 OR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 NR^cR^d 、 $S(O)_2R^b$ および $S(O)_2NR^cR^d$ から選択され、該 C_{1-6} アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルおよびヘテロシクロアルキルアルキルはそれぞれ、独立して、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、CN および $OR^{a,2}$ から選択される 1、2、3、4 または 5 個の置換基で置換されていてもよく；

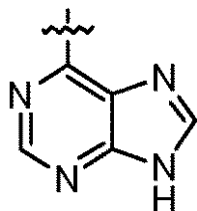
各 R^a 、 R^c および R^d は、独立して、H、 C_{1-6} アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロシクロアルキルから選択され、該 C_{1-6} アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキルはそれぞれ、独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、ハロ、CN および $OR^{a,5}$ から選択される 1、2、3、4 または 5 個の置換基で置換されていてもよく；

各 R^b は、独立して、 C_{1-6} アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロシクロアルキルから選択され、そのそれぞれは、独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、ハロ、CN および $OR^{a,5}$ から選択される 1、2、3、4 または 5 個の置換基で置換されていてもよく；

各 $OR^{a,2}$ および $OR^{a,5}$ は、独立して、H および C_{1-4} アルキルから選択され；

Ar は、式：

【化 8】



で示される基であり；

R^1 は、 C_{1-6} アルキルであり；

R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 はそれぞれ、独立して、H、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキルおよび C_{1-6} ハロアルキルから選択される。

【0070】

幾つかの実施形態において、

Z は、NH であり；

Cy は、フェニル、5 員または 6 員ヘテロシクロアルキルであり、それぞれが、独立して選択される 1、2、3、4 または 5 個の R^c 基で置換されていてもよく；

各 R^c は、独立して、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、CN、 OR^a 、 $C(O)R^b$ および $S(O)_2R^b$ から選択され、該 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキルアルキ

ル、ヘテロシクロアルキルアルキルはそれぞれ、独立して、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 CN および OR^{a2} から選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよく；

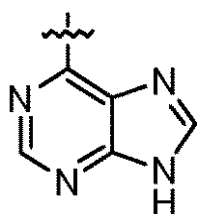
各 R^a は、 H 、 C_{1-6} アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロシクロアルキルから選択され、該 C_{1-6} アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキルはそれぞれ、独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、ハロ、 CN および OR^{a5} から選択される1、2、3、4または5個の置換基で置換されていてもよく；

各 R^b は、独立して、 C_{1-6} アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロシクロアルキルから選択され、そのそれぞれは、独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、ハロ、 CN および OR^{a5} から選択される1、2、3、4または5個の置換基で置換されていてもよく；

各 OR^{a2} および OR^{a5} は、独立して、 H および C_{1-4} アルキルから選択され；

Ar は、式：

【化9】



で示される基であり；

R^1 は、 C_{1-6} アルキルであり；

R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 はそれぞれ、独立して、 H 、ハロ、 CN 、 C_{1-6} アルキルおよび C_{1-6} ハロアルキルから選択される。

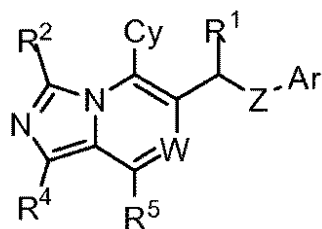
【0071】

幾つかの実施形態において、 X または Y のいずれかは、 N である。

【0072】

幾つかの実施形態において、該化合物は、式II：

【化10】



II

で示される化合物またはその薬学的に許容される塩である。

【0073】

幾つかの実施形態において、該化合物は、式III：

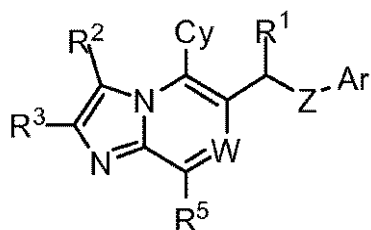
10

20

30

40

【化 1 1】



III

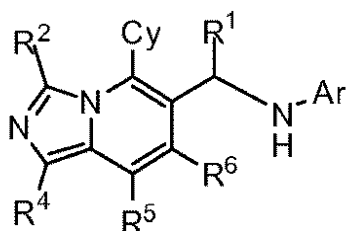
で示される化合物またはその薬学的に許容される塩である。

10

【0074】

幾つかの実施形態において、該化合物は、式IIa：

【化 1 2】



IIa

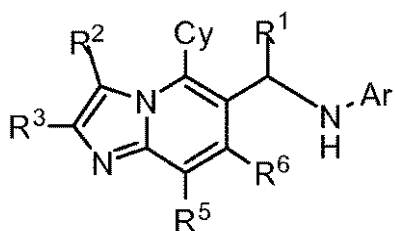
で示される化合物またはその薬学的に許容される塩である。

20

【0075】

幾つかの実施形態において、該化合物は、式IIIa：

【化 1 3】



IIIa

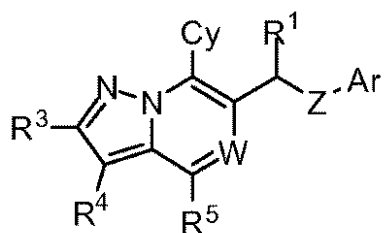
で示される化合物またはその薬学的に許容される塩である。

30

【0076】

幾つかの実施形態において、該化合物は、式IV：

【化 1 4】



IV

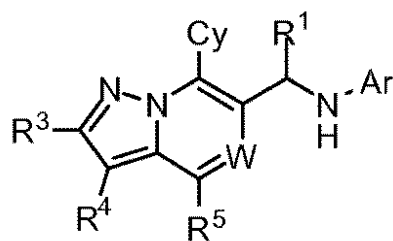
で示される化合物またはその薬学的に許容される塩である。

40

【0077】

幾つかの実施形態において、該化合物は、式IVa：

【化 15】



IVa

10

で示される化合物またはその薬学的に許容される塩である。

【0078】

幾つかの実施形態において、該化合物は、

N - { 1 - [8 - クロロ - 5 - (3 - フルオロフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル] エチル } - 9 H - プリン - 6 - アミン ;

N - { 1 - [8 - クロロ - 5 - (3 - フルオロフェニル) - 3 - メチルイミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル] エチル } - 9 H - プリン - 6 - アミン ; および

N - { 1 - [8 - クロロ - 5 - (3 - フルオロフェニル) イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル] エチル } - 9 H - プリン - 6 - アミン ;

または前述のいずれかの薬学的に許容される塩から選択される。

20

【0079】

幾つかの実施形態において、該化合物は、

N - { 1 - [5 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - 8 - クロロイミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル] エチル } - 9 H - プリン - 6 - アミン ;

N - (1 - { 8 - クロロ - 5 - [4 - (メチルスルホニル) ピペラジン - 1 - イル] イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル } エチル) - 9 H - プリン - 6 - アミン ;

4 - { 8 - クロロ - 6 - [1 - (9 H - プリン - 6 - イルアミノ) エチル] イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル } ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル ;

N - (1 - { 8 - クロロ - 5 - [4 - (シクロプロピルカルボニル) ピペラジン - 1 - イル] イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル } エチル) - 9 H - プリン - 6 - アミン ;

30

N - (1 - { 8 - クロロ - 5 - [4 - (メトキシアセチル) ピペラジン - 1 - イル] イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル } エチル) - 9 H - プリン - 6 - アミン ;

N - [1 - (8 - クロロ - 5 - ピペラジン - 1 - イルイミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル) エチル] - 9 H - プリン - 6 - アミン・二塩酸塩 ;

3 - (4 - { 8 - クロロ - 6 - [1 - (9 H - プリン - 6 - イルアミノ) エチル] イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル } ピペラジン - 1 - イル) - 3 - オキソプロパンニトリル ;

N - [1 - (8 - クロロ - 5 - { 4 - [(1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) カルボニル] ピペラジン - 1 - イル } イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル) エチル] - 9 H - プリン - 6 - アミン ;

40

N - (1 - { 8 - クロロ - 5 - [4 - (2 - メトキシエチル) ピペラジン - 1 - イル] イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル } エチル) - 9 H - プリン - 6 - アミン ;

(4 - { 8 - クロロ - 6 - [1 - (9 H - プリン - 6 - イルアミノ) エチル] イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル } ピペラジン - 1 - イル) アセトニトリル ;

N - (1 - { 8 - クロロ - 5 - [4 - (4 , 4 , 4 - トリフルオロブチル) ピペラジン - 1 - イル] イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル } エチル) - 9 H - プリン - 6 - アミン ;

N - { 1 - [8 - クロロ - 5 - (4 - シクロブチルピペラジン - 1 - イル) イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル] エチル } - 9 H - プリン - 6 - アミン ;

50

N - (1 - { 8 - クロロ - 5 - [4 - (テトラヒドロフラン - 2 - イルメチル) ピペラジン - 1 - イル] イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル } エチル) - 9 H - プリン - 6 - アミン ;

N - (1 - { 8 - クロロ - 5 - [4 - (シクロプロピルメチル) ピペラジン - 1 - イル] イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル } エチル) - 9 H - プリン - 6 - アミン ;

N - { 1 - [8 - クロロ - 5 - (3 - フルオロフェニル) イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル] プロピル } - 9 H - プリン - 6 - アミン ;

N - { 1 - [8 - クロロ - 5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 3 - メチルイミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル] エチル } - 9 H - プリン - 6 - アミン ;

N - { 1 - [8 - クロロ - 5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 3 - メチルイミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル] プロピル } - 9 H - プリン - 6 - アミン ;

N - (1 - { 8 - クロロ - 5 - [(3 R) - 3 - メトキシピロリジン - 1 - イル] イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル } エチル) - 9 H - プリン - 6 - アミン ;

N - (1 - { 8 - クロロ - 5 - [(3 S) - 3 - メトキシピロリジン - 1 - イル] イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル } エチル) - 9 H - プリン - 6 - アミン ;

(3 R) - 1 - { 8 - クロロ - 6 - [1 - (9 H - プリン - 6 - イルアミノ) エチル] イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル } ピロリジン - 3 - オール ;

(3 S) - 1 - { 8 - クロロ - 6 - [1 - (9 H - プリン - 6 - イルアミノ) エチル] イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル } ピロリジン - 3 - オール ;

N - { 1 - [8 - クロロ - 5 - (ジエチルアミノ) - 3 - メチルイミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル] エチル } - 9 H - プリン - 6 - アミン ;

N - { 1 - [4 - クロロ - 7 - (3 - フルオロフェニル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル] エチル } - 9 H - プリン - 6 - アミン ;

N - { 1 - [4 - フルオロ - 7 - (3 - フルオロフェニル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル] エチル } - 9 H - プリン - 6 - アミン ; および

N - { 1 - [4 - クロロ - 7 - (3 - メトキシフェニル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル] エチル } - 9 H - プリン - 6 - アミン ;

または前述のいずれかの薬学的に許容される塩から選択される。

【 0 0 8 0 】

幾つかの実施形態において、該化合物は、

N - { 1 - [8 - フルオロ - 5 - (3 - フルオロフェニル) イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル] エチル } - 9 H - プリン - 6 - アミン ;

N - { 1 - [5 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - 8 - プロモイミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル] エチル } - 9 H - プリン - 6 - アミン ;

5 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - 6 - [1 - (9 H - プリン - 6 - イルアミノ) エチル] イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 8 - カルボニトリル ; および

N - { 1 - [5 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - 8 - メチルイミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル] エチル } - 9 H - プリン - 6 - アミン、

または前述のいずれかの薬学的に許容される塩から選択される。

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 8 1 】

明瞭にするために、別個の実施形態の文脈において記載された本発明の特定の特徴を、単一の実施形態において組み合わせて提供しうことは理解されよう。反対に、簡潔にするために、単一の実施形態の文脈において記載された本発明の様々な特徴を、別個に、または任意の適切な部分的組み合わせにより提供することもできる。

【 0 0 8 2 】

本明細書の様々な箇所に、二価の結合置換基が記載されている。それぞれの二価結合置換基が、結合置換基の前方形態および後方形態の両方を含むことが特定の意図される。例えば、 $-NR(CR'R'')_n-$ は、 $-NR(CR'R'')_n-$ および $-(CR'R'')_nNR-$ の両方を含む。構造が結合基を明らかに必要とする場合、その基に関し

10

20

30

40

50

て列挙されたマーカッシュ変数が、結合基であると理解されたい。

【0083】

「 n 員」(ここで、 n は、整数である)という用語は、典型的には、環形成原子の数が n である部分における環形成原子の数を記載する。例えば、ピペリジニルは、6員ヘテロシクロアルキル環の一例であり、ピラゾリルは、5員ヘテロアリール環の一例であり、ピリジルは、6員ヘテロアリール環の一例であり、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレンは、10員シクロアルキル基の一例である。

【0084】

定義全体を通して、「 C_{n-m} 」という用語は、 C_{1-4} 、 C_{1-6} などを示すために参照され、ここでの n および m は、整数であり、炭素の数を示し、 $n-m$ は、終点を含む範囲を示す。

10

【0085】

本明細書において用いられ、単独で、または他の用語と一緒に用いられる「 C_{n-m} アルキル」という用語は、直鎖または分枝鎖で、炭素を $n \sim m$ 個有しうる飽和炭化水素基を指す。幾つかの実施形態において、アルキル基は、炭素原子を1~6個、炭素原子を1~4個、炭素原子を1~3個、または炭素原子を1~2個含む。アルキル部分の例としては、非限定的に、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、*tert*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチルなどの化学基；2-メチル-1-ブチル、 n -ペンチル、3-ペンチル、 n -ヘキシル、1, 2, 2-トリメチルプロピルなどのより高級の同族体が挙げられる。

20

【0086】

本明細書において用いられる「アルキレン」という用語は、二価アルキル結合基を指す。アルキレン基の例としては、非限定的に、エタン-1, 2-ジイル、プロパン-1, 3-ジイル、プロパン-1, 2-ジイル、ブタン-1, 4-ジイル、ブタン-1, 3-ジイル、ブタン-1, 2-ジイル、2-メチルプロパン-1, 3-ジイルなどが挙げられる。

【0087】

本明細書において用いられ、単独で、または他の用語と一緒に用いられる「 C_{n-m} アルケニル」という用語は、炭素-炭素二重結合を1つ以上有し、炭素を $n \sim m$ 個有するアルキル基を指す。幾つかの実施形態において、アルケニル部分は、炭素原子を2~6個、または2~4個含む。例示的なアルケニル基としては、非限定的に、エテニル、 n -プロペニル、イソプロペニル、 n -ブテニル、*sec*-ブテニルなどが挙げられる。

30

【0088】

本明細書において用いられ、単独で、または他の用語と一緒に用いられる「 C_{n-m} アルキニル」という用語は、炭素-炭素三重結合を1つ以上有し、炭素を $n \sim m$ 個有するアルキル基を指す。アルキニル基の例としては、非限定的に、エチニル、プロピン-1-イル、プロピン-2-イルなどが挙げられる。幾つかの実施形態において、アルキニル部分は、炭素原子を2~6個または2~4個含む。

【0089】

本明細書において用いられ、単独で、または他の用語と一緒に用いられる「 C_{n-m} アルコキシ」という用語は、式-O-アルキルで示される基を指し、ここでアルキル基は、炭素を $n \sim m$ 個有する。例示的なアルコキシ基としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ(例えば、 n -プロポキシおよびイソプロポキシ)、*t*-ブトキシなどが挙げられる。幾つかの実施形態において、アルキル基は、炭素原子を1~6個または1~4個有する。

40

【0090】

本明細書において用いられ、単独で、または他の用語と一緒に用いられる「 C_{n-m} アルキルアミノ」という用語は、式-NH(アルキル)で示される基を指し、ここでアルキル基は、炭素原子を $n \sim m$ 個有する。幾つかの実施形態において、アルキル基は、炭素原子を1~6個または1~4個有する。

【0091】

本明細書において用いられ、単独で、または他の用語と一緒に用いられる「 C_{n-m} ア

50

ルコキシカルボニル」という用語は、式 - $C(O)O$ - アルキルで示される基を指し、ここでアルキル基は、炭素原子を $n \sim m$ 個有する。幾つかの実施形態において、アルキル基は、炭素原子を 1 ~ 6 個または 1 ~ 4 個有する。

【0092】

本明細書において用いられ、単独で、または他の用語と一緒に用いられる「 C_{n-m} アルキルカルボニル」という用語は、式 - $C(O)$ - アルキルで示される基を指し、ここでアルキル基は、炭素原子を $n \sim m$ 個有する。幾つかの実施形態において、アルキル基は、炭素原子を 1 ~ 6 個または 1 ~ 4 個有する。

【0093】

本明細書において用いられ、単独で、または他の用語と一緒に用いられる「 C_{n-m} アルキルカルボニルアミノ」という用語は、式 - $NHC(O)$ - アルキルで示される基を指し、ここでアルキル基は、炭素原子を $n \sim m$ 個有する。幾つかの実施形態において、アルキル基は、炭素原子を 1 ~ 6 個または 1 ~ 4 個有する。

10

【0094】

本明細書において用いられ、単独で、または他の用語と一緒に用いられる「 C_{n-m} アルキルスルホニルアミノ」という用語は、式 - $NHS(O)_2$ - アルキルで示される基を指し、ここでアルキル基は、炭素原子を $n \sim m$ 個有する。幾つかの実施形態において、アルキル基は、炭素原子を 1 ~ 6 個または 1 ~ 4 個有する。

【0095】

本明細書において用いられ、単独で、または他の用語と一緒に用いられる「アミノスルホニル」という用語は、式 - $S(O)_2NH_2$ で示される基を指し、ここでアルキル基は、炭素原子を $n \sim m$ 個有する。

20

【0096】

本明細書において用いられ、単独で、または他の用語と一緒に用いられる「 C_{n-m} アルキルアミノスルホニル」という用語は、式 - $S(O)_2NH$ (アルキル) で示される基を指し、ここでアルキル基は、炭素原子を $n \sim m$ 個有する。幾つかの実施形態において、アルキル基は、炭素原子を 1 ~ 6 個または 1 ~ 4 個有する。

【0097】

本明細書において用いられ、単独で、または他の用語と一緒に用いられる「ジ(C_{n-m} アルキル)アミノスルホニル」という用語は、式 - $S(O)_2N$ (アルキル) $_2$ で示される基を指し、ここで各アルキル基は、独立して、炭素原子を $n \sim m$ 個有する。幾つかの実施形態において、各アルキル基は、独立して、炭素原子を 1 ~ 6 個または 1 ~ 4 個有する。

30

【0098】

本明細書において用いられ、単独で、または他の用語と一緒に用いられる「アミノスルホニルアミノ」という用語は、式 - $NHS(O)_2NH_2$ で示される基を指す。

【0099】

本明細書において用いられ、単独で、または他の用語と一緒に用いられる「 C_{n-m} アルキルアミノスルホニルアミノ」という用語は、式 - $NHS(O)_2NH$ (アルキル) で示される基を指し、ここで各アルキル基は、炭素原子を $n \sim m$ 個有する。幾つかの実施形態において、各アルキル基は、炭素原子を 1 ~ 6 個または 1 ~ 4 個有する。

40

【0100】

本明細書において用いられ、単独で、または他の用語と一緒に用いられる用語「ジ(C_{n-m} アルキル)アミノスルホニルアミノ」という用語は、式 - $NHS(O)_2N$ (アルキル) $_2$ で示される基を指し、ここで各アルキル基は、独立して、炭素原子を $n \sim m$ 個有する。幾つかの実施形態において、各アルキル基は、独立して、炭素原子を 1 ~ 6 個または 1 ~ 4 個有する。

【0101】

本明細書において用いられ、単独で、または他の用語と一緒に用いられる「アミノカルボニルアミノ」という用語は、式 - $NHC(O)NH_2$ で示される基を指す。

50

【0102】

本明細書において用いられ、単独で、または他の用語と一緒に用いられる「 C_{n-m} アルキルアミノカルボニルアミノ」という用語は、式 - $NHC(O)NH$ (アルキル) で示される基を指し、ここでアルキル基は、炭素原子を $n \sim m$ 個有する。幾つかの実施形態において、アルキル基は、炭素原子を 1 ~ 6 個または 1 ~ 4 個有する。

【0103】

本明細書において用いられ、単独で、または他の用語と一緒に用いられる「ジ(C_{n-m} アルキル)アミノカルボニルアミノ」という用語は、式 - $NHC(O)N$ (アルキル)₂ で示される基を指し、ここで各アルキル基は、独立して、炭素原子を $n \sim m$ 個有する。幾つかの実施形態において、各アルキル基は、独立して、炭素原子を 1 ~ 6 個または 1 ~ 4 個有する。

10

【0104】

本明細書において用いられ、単独で、または他の用語と一緒に用いられる「 C_{n-m} アルキルカルバミル」という用語は、式 - $C(O)-NH$ (アルキル) で示される基を指し、ここでアルキル基は、炭素原子を $n \sim m$ 個有する。幾つかの実施形態において、アルキル基は、炭素原子を 1 ~ 6 個または 1 ~ 4 個有する。

【0105】

本明細書において用いられる「チオ」という用語は、式 - $S-H$ で示される基を指す。

【0106】

本明細書において用いられ、単独で、または他の用語と一緒に用いられる「 C_{n-m} アルキルチオ」という用語は、式 - S - アルキル で示される基を指し、ここでアルキル基は、炭素原子を $n \sim m$ 個有する。幾つかの実施形態において、アルキル基は、炭素原子を 1 ~ 6 個または 1 ~ 4 個有する。

20

【0107】

本明細書において用いられ、単独で、または他の用語と一緒に用いられる「 C_{n-m} アルキルスルフィニル」という用語は、式 - $S(O)$ - アルキル で示される基を指し、ここでアルキル基は、炭素原子を $n \sim m$ 個有する。幾つかの実施形態において、アルキル基は、炭素原子を 1 ~ 6 個または 1 ~ 4 個有する。

【0108】

本明細書において用いられ、単独で、または他の用語と一緒に用いられる「 C_{n-m} アルキルスルホニル」という用語は、式 - $S(O)_2$ - アルキル で示される基を指し、ここでアルキル基は、炭素原子を $n \sim m$ 個有する。幾つかの実施形態において、アルキル基は、炭素原子を 1 ~ 6 個または 1 ~ 4 個有する。

30

【0109】

本明細書において用いられ、単独で、または他の用語と一緒に用いられる「アミノ」という用語は、式 - NH_2 で示される基を指す。

【0110】

本明細書において用いられ、単独で、または他の用語と一緒に用いられる「アリール」という用語は、単環式または多環式 (例えば、縮合環を 2、3 または 4 個有する) 芳香族炭化水素、例えば非限定的に、フェニル、1 - ナフチル、2 - ナフチル、アントラセニル、フェナントレニルなどを指す。幾つかの実施形態において、アリールは、 C_{6-10} アリールである。幾つかの実施形態において、アリール基は、ナフタレン環またはフェニル環である。幾つかの実施形態において、アリール基は、フェニルである。

40

【0111】

本明細書において用いられる「アリールアルキル」という用語は、式 - アルキレン - アリール で示される基を指す。幾つかの実施形態において、アリールアルキルは、 C_{6-10} アリール - C_{1-3} アルキル である。幾つかの実施形態において、アリールアルキルは、フェニル - C_{1-3} アルキル である。幾つかの実施形態において、アリールアルキルは、ベンジルである。

【0112】

50

本明細書において用いられ、単独で、または他の用語と一緒に用いられる「カルバミル」という用語は、式 - $C(O)NH_2$ で示される基を指す。

【0113】

本明細書において用いられ、単独で、または他の用語と一緒に用いられる「カルボニル」という用語は、式 - $C(O)$ - 基を指す。

【0114】

本明細書において用いられ、単独で、または他の用語と一緒に用いられる「カルボキシ」という用語は、式 - $C(O)OH$ で示される基を指す。

【0115】

本明細書において用いられ、単独で、または他の用語と一緒に用いられる「シクロアルキル」という用語は、非芳香族環状炭化水素部分を指し、環構造の一部としてアルケニレン基を1個以上含んでいてもよい。シクロアルキル基は、単環式または多環式の（例えば、縮合環を2、3または4個有する）環系を含んでいてもよい。同じくシクロアルキルの定義に含まれるのは、シクロアルキル環に縮合された（即ち、それと共通の結合を有する）芳香族環を1個以上有する部分、例えばシクロペンタン、シクロペンテン、シクロヘキサンなどのベンゾ誘導体である。シクロアルキル基の環形成炭素原子1個以上を酸化して、カルボニル結合を形成させることができる。幾つかの実施形態において、シクロアルキルは、単環式または二環式である C_{3-12} シクロアルキルである。幾つかの実施形態において、シクロアルキルアルキルは、単環式 C_{3-6} シクロアルキルである。例示的シクロアルキル基としては、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン、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、シクロヘプチル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプタトリエニル、ノルボルニル、ノルピニル、ノルカルニル、アダマンチルなどが挙げられる。幾つかの実施形態において、シクロアルキル基は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルである。

【0116】

本明細書において用いられる「シクロアルキルアルキル」という用語は、式 - アルキレン - シクロアルキルで示される基を指す。幾つかの実施形態において、シクロアルキルアルキルは、 C_{3-12} シクロアルキル - C_{1-3} アルキルであり、ここでシクロアルキル部分は、単環式または二環式である。幾つかの実施形態において、シクロアルキルアルキルは、 C_{3-6} シクロアルキル - C_{1-3} アルキルであり、ここでシクロアルキル部分は、単環式である）である。

【0117】

本明細書において用いられ、単独で、または他の用語と一緒に用いられる「ジ(C_{n-m} アルキル)アミノ」という用語は、式 - $N(アルキル)_2$ で示される基を指し、ここで2個のアルキル基はそれぞれ、独立して、炭素原子を $n \sim m$ 個有する。幾つかの実施形態において、各アルキル基は、独立して、炭素原子を1～6個または1～4個有する。

【0118】

本明細書において用いられ、単独で、または他の用語と一緒に用いられる「ジ(C_{n-m} アルキル)カルバミル」という用語は、式 - $C(O)N(アルキル)_2$ で示される基を指し、ここで2個のアルキル基はそれぞれ、独立して、炭素原子を $n \sim m$ 個有する。幾つかの実施形態において、各アルキル基は、独立して、炭素原子を1～6個または1～4個有する。

【0119】

本明細書において用いられ、単独で、または他の用語と一緒に用いられる「 C_{n-m} ハロアルコキシ」という用語は、炭素原子を $n \sim m$ 個有する式 - O - ハロアルキルで示される基を指す。例示的なハロアルコキシ基は、 OCF_3 である。幾つかの実施形態において、ハロアルコキシ基は、フッ素化のみである。幾つかの実施形態において、アルキル基は、炭素原子を1～6個または1～4個有する。

【0120】

本明細書において用いられ、単独で、または他の用語と一緒に用いられる「 C_{n-m} ハロアルキル」という用語は、同一または異なっているハロゲン原子を 1 個 ~ $2s + 1$ 個（ここで s は、アルキル基中の炭素原子数である）を有するアルキル基を指す（ここでアルキル基は、炭素原子を $n \sim m$ 個有する）。幾つかの実施形態において、ハロアルキル基は、フッ素化のみである。幾つかの実施形態において、アルキル基は、炭素原子を 1 ~ 6 個または 1 ~ 4 個有する。

【0121】

本明細書において用いられる「フッ素化 C_{n-m} ハロアルキル」という用語は、ハロゲン原子がフッ素から選択される C_{n-m} ハロアルキルを指す。幾つかの実施形態において、フッ素化 C_{n-m} ハロアルキル基は、フルオロメチル、ジフルオロメチルまたはトリフルオロメチルである。幾つかの実施形態において、アルキル基は、炭素原子を 1 ~ 6 個または 1 ~ 4 個有する。

10

【0122】

本明細書において用いられる「ハロスルファニル」という用語は、ハロゲン置換基を 1 個以上有する硫黄基を指す。例示的なハロスルファニル基としては、 SF_5 などのペンタハロスルファニル基が挙げられる。

【0123】

本明細書において用いられ、単独で、または他の用語と一緒に用いられる「ヘテロアリアル」という用語は、窒素、硫黄および酸素から選択されるヘテロ原子環員を 1 個以上有する単環式または多環式（例えば、縮合環を 2、3 または 4 個有する）芳香族炭化水素部分を指す。幾つかの実施形態において、ヘテロアリアルは、単環式または二環式であり、独立して窒素、硫黄および酸素から選択されるヘテロ原子環員を 1、2、3 または 4 個以上有する C_{1-9} ヘテロアリアルである。幾つかの実施形態において、ヘテロアリアルアルキルは、独立して窒素、硫黄および酸素から選択されるヘテロ原子環員を 1、2、3 または 4 個以上有する単環式 C_{1-5} ヘテロアリアルである。ヘテロアリアル基が、ヘテロ原子環員を 1 個を超えて含む場合、ヘテロ原子は同一または異なっている。例示的なヘテロアリアル基としては、非限定的に、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、ピロール、ピラゾール、アゾリル、オキサゾール、チアゾール、イミダゾール、フラン、チオフェン、キノリン、イソキノリン、インドール、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、ベンゾイソオキサゾール、イミダゾ[1,2-b]チアゾール、プリンなどが挙げられる。幾つかの実施形態において、ヘテロアリアルは、5 員環ヘテロアリアル、6 員環ヘテロアリアルまたは二環式アザヘテロアリアルである。

20

30

【0124】

本明細書において用いられる「ヘテロアリアルアルキル」という用語は、式 - アルキレン - ヘテロアリアルで示される基を指す。幾つかの実施形態において、ヘテロアリアルアルキルは、ヘテロアリアル部分が単環式または二環式であり、独立して窒素、硫黄および酸素から選択されるヘテロ原子環員を 1、2、3 または 4 個有する、 C_{1-9} ヘテロアリアル - C_{1-3} アルキルである。幾つかの実施形態において、ヘテロアリアルアルキルは、ヘテロアリアル部分が単環式であり、独立して窒素、硫黄および酸素から選択されるヘテロ原子環員を 1、2、3 または 4 個有する、 C_{1-5} ヘテロアリアル - C_{1-3} アルキルである。

40

【0125】

5 員環ヘテロアリアルは、環原子を 5 個有する環を含み、環原子 1 個以上（例えば、1、2、3 または 4 個）が独立して N、O および S から選択される、ヘテロアリアルである。例示的な 5 員環ヘテロアリアルは、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、1,2,3-トリアゾリル、テトラゾリル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-トリアゾリル、1,3,4-チアジアゾリルおよび 1,3,4-オキサジアゾリルである。

50

【 0 1 2 6 】

6員環ヘテロアリールは、環原子を6個有する環を含み、環原子1個以上（例えば、1、2または3個）が独立してN、OおよびSから選択される、ヘテロアリールである。幾つかの実施形態において、6員環ヘテロアリールは、環原子を6個有する環を含み、環原子1個以上（例えば、1、2または3個）がNである、ヘテロアリールである。例示的な6員環ヘテロアリールは、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、トリアジニルおよびピリダジニルである。

【 0 1 2 7 】

幾つかの実施形態において、ヘテロアリール（例えば、上記のAr）は、下記に定義される二環式アザヘテロアリールまたは6員環ヘテロアリール環であり、該6員環ヘテロアリールの環原子の1、2または3個は、Nである。幾つかの実施形態において、ヘテロアリールは、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、トリアジニルおよびピリダジニルから選択される6員環ヘテロアリールである。幾つかの実施形態において、ヘテロアリールは、ピリジルである。幾つかの実施形態において、ヘテロアリールは、ピラジニルである。幾つかの実施形態において、ヘテロアリールは、ピリミジニルである。幾つかの実施形態において、ヘテロアリールは、トリアジニルである。幾つかの実施形態において、ヘテロアリールは、ピリダジニルである。

【 0 1 2 8 】

本明細書において用いられ、単独で、または他の用語と一緒に用いられる「二環式アザヘテロアリール」という用語は、窒素環員を1、2、3または4個有する二環式縮合ヘテロアリール基を指す。二環式アザヘテロアリール基は、窒素環員に加えて、OまたはSヘテロ原子環員を有していてもよい。幾つかの実施形態において、二環式アザヘテロアリール基における唯一のヘテロ原子環員が、窒素ヘテロ原子である。幾つかの実施形態において、二環式アザヘテロアリール基は、C₄ - 8二環式アザヘテロアリールであり、少なくとも1個の環形成原子が窒素であることを条件として、独立して炭素、窒素、硫黄および酸素から選択される環形成原子を8 ~ 10個有し、環形成原子の1、2、3または4個が独立して窒素、硫黄および酸素から選択される。幾つかの実施形態において、二環式アザヘテロアリールは、プリン環である。

【 0 1 2 9 】

本明細書において用いられ、単独で、または他の用語と一緒に用いられる「ヘテロシクロアルキル」という用語は、環構造の一部としてアルケニレンまたはアルキニレン基を1個以上含んでいてもよく、独立して窒素、硫黄および酸素から選択されるヘテロ原子環員を少なくとも1個有する、非芳香族環系を指す。ヘテロシクロアルキル基が、ヘテロ原子を1個を超えて含む場合、ヘテロ原子は、同一または異なっていてもよい。ヘテロシクロアルキル基は、単環式または多環式の（例えば、縮合環を2、3または4個有する）環系を含んでいてもよい。同じくヘテロシクロアルキルの定義に含まれるのは、非芳香族環に縮合された（即ち、それと共通する結合を有する）芳香族環を1個以上有する部分、例えば1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリンなどである。ヘテロシクロアルキル基の環における炭素原子またはヘテロ原子を酸化して、カルボニルもしくはスルホニル基（または他の酸化された結合）を形成することができ、または窒素原子を第四級化させることができる。幾つかの実施形態において、ヘテロシクロアルキルは、C₂ - 9ヘテロシクロアルキルであり、単環式または二環式で、独立して窒素、硫黄および酸素から選択されるヘテロ原子環員を1、2、3または4個有する。ヘテロシクロアルキル基の例としては、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、アゼチジン、アゼパン、ピロリジン、ピペリジン、ペラジン、モルホリン、チオモルホリンおよびピランが挙げられる。

【 0 1 3 0 】

本明細書において用いられる「ヘテロシクロアルキルアルキル」という用語は、式 - アルキレン - ヘテロシクロアルキルで示される基を指す。幾つかの実施形態において、ヘテロシクロアルキルアルキルは、C₂ - 9ヘテロシクロアルキル - C₁ - 3アルキルであり、ヘテロシクロアルキル部分は、単環式または二環式であり、独立して窒素、硫黄および

10

20

30

40

50

酸素から選択されるヘテロ原子環員を 1、2、3 または 4 個有する。

【0131】

本明細書に記載された化合物は、非対称（例えば、1 個以上の立体中心を有する）であってもよい。他に断りがなければ、鏡像異性体およびジアステレオマーなどの立体異性体全てが意図される。非対称に置換された炭素原子を含む本発明の化合物を、光学活性またはラセミ形態で単離することができる。例えばラセミ混合物の分解または立体選択性合成による、光学不活性の出発原料から光学活性形態を調製する方法は、当該技術分野で公知である。オレフィン $C=N$ 二重結合などの幾何異性体の多くも、本明細書に記載された化合物中に存在することができ、そのような安定した異性体の全てが、本明細書において意図される。本発明の化合物のシスおよびトランス幾何異性体は、記載されており、異性体の混合物として、または分離された異性体形態として単離することができる。

10

【0132】

幾つかの実施形態において、該化合物は、 R^1 に結合した炭素の位置で (R) - 配置を有する。幾つかの実施形態において、該化合物は、 R^1 に結合した炭素の位置で (S) - 配置を有する。

【0133】

化合物のラセミ混合物の分解は、当該技術分野で公知の数多くの方法のいずれかにより実施することができる。例示的な方法としては、光学活性の塩形成有機酸であるキラル分解酸を用いた分別再結晶が挙げられる。分別再結晶法のための適切な分解剤は、例えば、光学活性酸、例えば酒石酸、ジアセチル酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、マンデル酸、リンゴ酸、乳酸、の D および L 形態または様々な光学活性樟脳スルホン酸、例えば - 樟脳スルホン酸である。分別結晶法に適した他の分解剤としては、- メチルベンジルアミンの立体異性的に純粋な形態（例えば、S および R 形態または立体異性的に純粋な形態）、2 - フェニルグリシノール、ノルエフェドリン、エフェドリン、N - メチルエフェドリン、シクロヘキシルエチルアミン、1, 2 - ジアミノシクロヘキサンなどが挙げられる。

20

【0134】

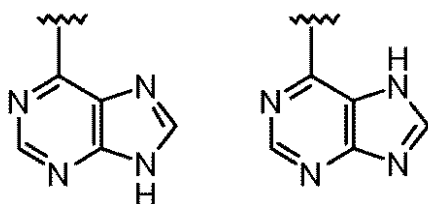
ラセミ混合物の分解は、光学活性の分解剤（例えば、ジニトロベンゾイルフェニルグリシン）を充填したカラムの溶出により実施することもできる。適切な溶出溶媒組成物は、当業者により決定することができる。

【0135】

本発明の化合物は、互変異性形態も包含する。互変異性形態は、単結合を隣接する二重結合と交換し、同時にプロトンを移動させることにより生じる。互変異性形態は、同じ経験式および合計電荷を有する異性体プロトン化状態であるプロトン互変異性体を包含する。例示的なプロトン互変異性体としては、ケトン - エノール対、アミド - イミド酸対、ラクタム - ラクテム対、アミド - イミド酸対、エナミン - イミン対およびプロトンが複素環系の二箇所以上を占めうる環状形態、例えば 1 H - および 3 H - イミダゾール、1 H - 、2 H - および 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール、1 H - および 2 H - イソインドール、ならびに 1 H - および 2 H - ピラゾールが挙げられる。互変異性形態は、平衡状態にあってもよく、または適切な置換により 1 つの形態に立体的に固定されていてもよい。例えばプリンは、9 H および 7 H 互変異性形態：

40

【化 16】



を包含する。本発明の化合物は、9 H および 7 H 互変異性形態の両方を包含することができる。

【0136】

50

本発明の化合物は、中間体または最終化合物中で生じる原子の同位体全てを包含することもできる。同位体は、同一原子数を有するが異なる質量数を有するそれらの原子を包含する。例えば水素の同位体としては、トリチウムおよびジュートリウムが挙げられる。

【0137】

本明細書において用いられる「化合物」という用語は、図示された構造の全ての立体異性体、幾何異性体、互変異性体および同位体を包含することが意図される。1つの特定互変異性形態として名称または構造により特定される本明細書の化合物は、他に断りがなければ、他の互変異性形態を含むものとする（例えばプリン環の場合、他に断りがなければ、化合物の名称または構造が9H互変異性体を有する場合には、7H互変異性体も包含されると理解されたい）。

10

【0138】

全ての化合物およびその薬学的に許容される塩は、水および溶媒などの他の物質と一緒に見出すことができ（例えば、水和物および溶媒和物）、または単離することができる。

【0139】

幾つかの実施形態において、本発明の化合物またはその塩は、実質的に単離されている。「実質的に単離されている」は、化合物が、形成または検出される環境から少なくとも部分的にまたは実質的に分離されていることを意味する。部分的分離は、例えば、本発明の化合物を高濃度を含む組成物を含むことができる。実質的な分離は、本発明の化合物またはその塩を少なくとも約50重量%、少なくとも約60重量%、少なくとも約70重量%、少なくとも約80重量%、少なくとも約90重量%、少なくとも約95重量%、少なくとも約97重量%、または少なくとも約99重量%含む組成物を包含することができる。化合物およびその塩を単離する方法は、当該技術分野で日常的である。

20

【0140】

「薬学的に許容される」という用語は、本明細書において、正しい医学的判断（sound medical judgment）の範囲内で、ヒトおよび動物の組織と接触する使用に適し、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、または他の問題もしくは合併症を有さず、合理的な損益比に見合うそれらの化合物、物質、組成物および/または投与形態を指すために用いられる。

【0141】

本明細書において用いられる「周囲温度」および「室温」という表現は、当該技術分野では理解されており、一般には、反応が実施される部屋のおおよその温度、例えば反応温度、例えば約20 ~ 約30 の温度を指す。

30

【0142】

本発明は、本明細書で記載される化合物の薬学的に許容される塩も包含する。本明細書において用いられる「薬学的に許容される塩」は、既存の酸または塩基部分をその塩形態へ変換することにより親化合物が変更される、開示された化合物の誘導体を指す。薬学的に許容される塩の例としては、非限定的に、アミンなどの塩基残基の鉱物酸または有機酸塩；カルボン酸などの酸性残基のアルカリまたは有機塩、などが挙げられる。本発明の薬学的に許容される塩としては、例えば非毒性無機または有機酸から、形成される親化合物の従来の非毒性塩を包含する。本発明の薬学的に許容される塩は、従来の化学法により塩基性または酸性部分を含む親化合物から合成することができる。一般にそのような塩は、水もしくは有機溶媒、またはその2種の混合物中で、これらの化合物の遊離酸または塩基形態を理論量の適切な塩または酸と反応させることにより調製することができ、一般にはエーテル、酢酸エチル、アルコール（例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノールまたはブタノール）またはアセトニトリル（ACN）のような非水性媒体が好ましい。適切な塩の列挙は、Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418およびJournal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977)に見出され、そのそれぞれは、全体として参照により本明細書に組み入れられる。

40

50

【0143】

合成

本発明の化合物（その塩を含む）は、公知の有機合成技術を用いて調製することができ、数多くの可能な合成経路のいずれかにより合成することができる。

【0144】

本発明の化合物を調製するための反応は、有機合成の当業者により容易に選択されうる適切な溶媒中で実施することができる。適切な溶媒は、反応を実施する温度、例えば溶媒の凍結温度～溶媒の沸騰温度の範囲内となりうる温度で、出発原料（反応体）、中間体または生成物と実質的に非反応性とすることができる。所与の反応は、1種の溶媒中で、または1種を超える溶媒の混合物中で実施することができる。特定の反応ステップに応じて、特定の反応ステップに適した溶媒は、当業者により選択することができる。

10

【0145】

本発明の化合物の調製は、様々な化学基の保護および脱保護を含むことができる。保護および脱保護の必要性、ならびに適切な保護基の選択は、当業者により容易に決定することができる。保護基の化学的性質は、例えば、T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., Wiley & Sons, Inc., New York (1999)に見出すことができ、それは全体として参照により本明細書に組み入れられる。

【0146】

反応は、当該技術分野で公知の任意の適切な方法によりモニタリングすることができる。例えば生成物の形成は、分光学的手段、例えば核磁気共鳴分光法（例えば、¹Hまたは¹³C）、赤外線分光法、分光光度法（例えば、UV-可視）、質量分析法または高速液体クロマトグラフィー（HPLC）、液体クロマトグラフィー-質量分析（LCMS）もしくは薄層クロマトグラフィー（TLC）などのクロマトグラフィー法によりモニタリングすることができる。化合物は、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）（"Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization" Karl F. Blom, Brian Glass, Richard Sparks, Andrew P. Combs J. Comb. Chem. 2004, 6(6), 874-883、それらは全体として参照により本明細書に組み入れられる）および順相シリカクロマトグラフィーをはじめとする様々な方法により、当業者が精製することができる。

20

30

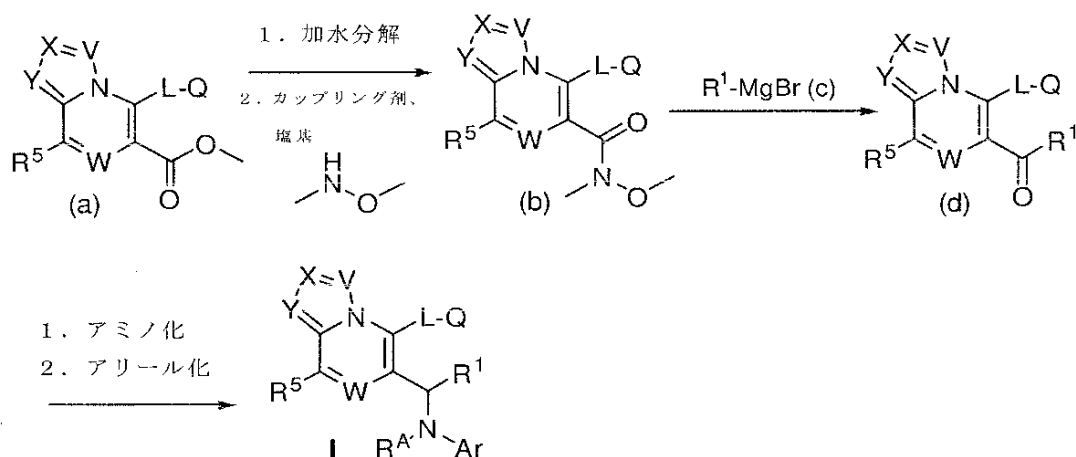
【0147】

式I（式中、Zは、NR^Aである）で示される化合物を調製する例示的合成法を、スキームIに示す。式（a）で示されるエステル化合物を加水分解した後、得られたカルボン酸をカップリング剤（例えば、HBTU、HATU）で直接活性化し、その後、N,O-ジメチルヒドロキシルアミンと反応させて、式（b）で示されるN-メトキシ-N-メチルカルボキサミド誘導体を得ることができる。あるいは、カルボン酸を酸塩化物へ変換し、その後、N,O-ジメチルヒドロキシルアミンまたは適切な誘導体（例えば、N,O-ジメチルヒドロキシルアミンHCl）と反応させて、式（b）で示されるN-メトキシ-N-メチルカルボキサミド誘導体を得ることができる。その後、カルボキサミド（b）を式（c）で示されるグリニャール試薬と反応させて、式（d）で示されるケトンを得てもよい。ケトン（d）を還元アミノ化により式Iで示される化合物へ変換した後、適切なアルキル化剤R^AX（例えば、MeI）と反応させ、その後ハロゲン化ヘテロアリアル化合物（例えば、Ar-X）と反応させることができる。アミンとR^Aとの反応を排除して、R^AがHである、式Iで示される化合物を得ることができる。

40

【化 17】

スキーム I



10

【0148】

あるいは、式 I (式中、Z は、S、O または結合である) で示される化合物は、スキーム II に示された通り合成することができる。スキーム I から得た式 (d) で示されるケトン

を、最初に還元して、式 (d-1) で示されるアルコールを得ることができる。化合物 (d-1) のヒドロキシル基を、塩化メシルでの活性化によりチオール基へ変換させて、式 (i) で示される化合物を形成させた後、チオアセタートへ変換してアセタートを開裂し、式 (ii) で示されるチオールを得ることができる。チオール (ii) またはヒドロキシル化合物 (d-1) を適切なハロゲン化ヘテロアリール化合物 (例えば、Ar-Br) と反応させて、触媒を用い、または用いずに、それぞれ式 (iii) または (iv) で示される化合物を得ることができる。あるいはメシラート (i) をアリールまたはヘテロアリールチオール (例えば、Ar-SH) と反応させて、式 (iii) で示される化合物を得ることができる。メシラート (i) を、ヘテロアリール化合物 (例えば、H が Ar 中の窒素原子に結合した Ar-H) と反応させて、式 (v) で示される化合物を得ることができる。スキーム I もしくは II において有用となる適切な Ar-X 化合物またはスキーム II において有用となる Ar-H 化合物は、市販されているか、または発表されている合成法により調製することができる (例えば、Ar が、プリン、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、トリアジンまたはピリダジンである場合、それぞれは独立して選択される R^D 基 0、1 または 2 個により置換される)。幾つかの実施形態において、Ar は、独立して選択される R^D 基 0、1 または 2 個により置換されたプリンである。幾つかの実施形態において、Ar は、独立して選択される R^D 基 0、1 または 2 個により置換されたピリジンである。幾つかの実施形態において、Ar は、独立して選択される R^D 基 0、1 または 2 個により置換されたピラジンである。幾つかの実施形態において、Ar は、独立して選択される R^D 基 0、1 または 2 個により置換されたピリミジンである。幾つかの実施形態において、Ar は、独立して選択される R^D 基 0、1 または 2 個により置換されたトリアジンである。幾つかの実施形態において、Ar は、独立して選択される R^D 基 0、1 または 2 個により置換されたピリダジンである。

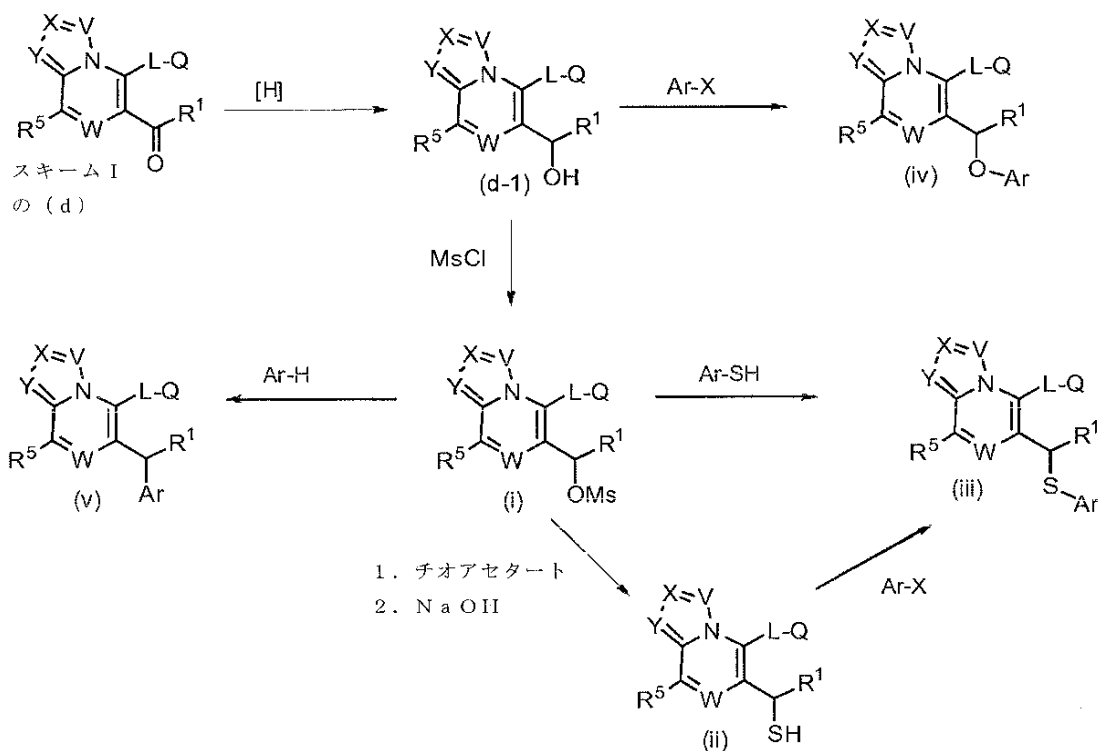
20

30

40

【化 18】

スキームII



10

20

【0149】

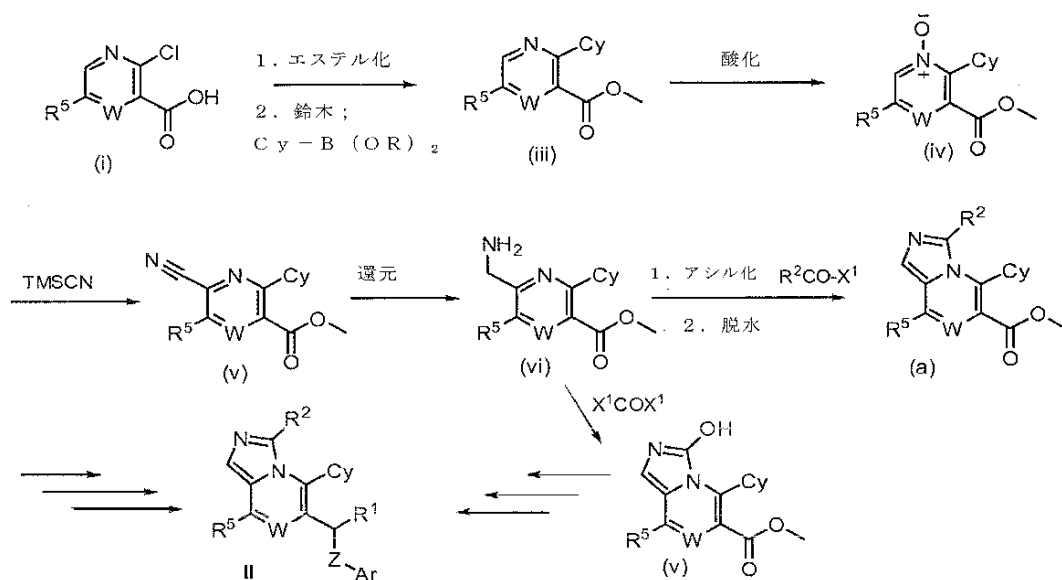
式IIで示される化合物は、スキームIIIに示される通り合成することができる。したがって式(i)で示されるカルボン酸を、最初、エステル(例えば、メチルエステル)を形成させるように反応させた後、式(ii)(例えば、Rは、独立して水素もしくはアルキルであるか、または2個のR基が、酸素原子およびホウ素原子と一緒に、環状エステルを形成している)で示される適切なボロン酸エステルまたはボロン酸と鈴木カップリングを行って、式(iii)で示される化合物を形成させる。その後、化合物(iii)を酸化して、式(iv)で示されるN-オキシドを形成させることができる。その後、化合物(iv)をシアノトリメチルシランと反応させて、式(v)で示される化合物を形成させる。その後、化合物(v)のシアノ基を還元して、式(vi)で示されるアミンを形成させることができ、それを式 R^2-CO-X^1 または X^1CO-X^1 (式中、 X^1 は、ハロなどの適切な脱離基である)で示される化合物でアシル化した後、脱水して式(a)で示される化合物を得ることができる。その後、式IIで示される化合物を、スキームIまたはIIに示された通り合成することができる。例えば、スキームIの式(a)で示される化合物の代わりにスキーム(III)の式(v)または(a)で示される化合物を用いることにより、式II(式中、Zは、 NR^A である)で示される化合物を形成させることができる。あるいは最初、スキームIの式(a)で示される化合物の代わりにスキーム(III)の式(v)または(a)で示される化合物を用い、その後、それを式(d)で示される化合物へ変換することにより、式(II)(式中、Zは、O、Sまたは結合である)で示される化合物を形成させることができる。その後、スキームIIに示されるステップにより、式(d)で示される化合物を式(II)(式中、Zは、O、Sまたは結合である)で示される化合物へ変換することができる。

30

40

【化 19】

スキームIII



10

【0150】

20

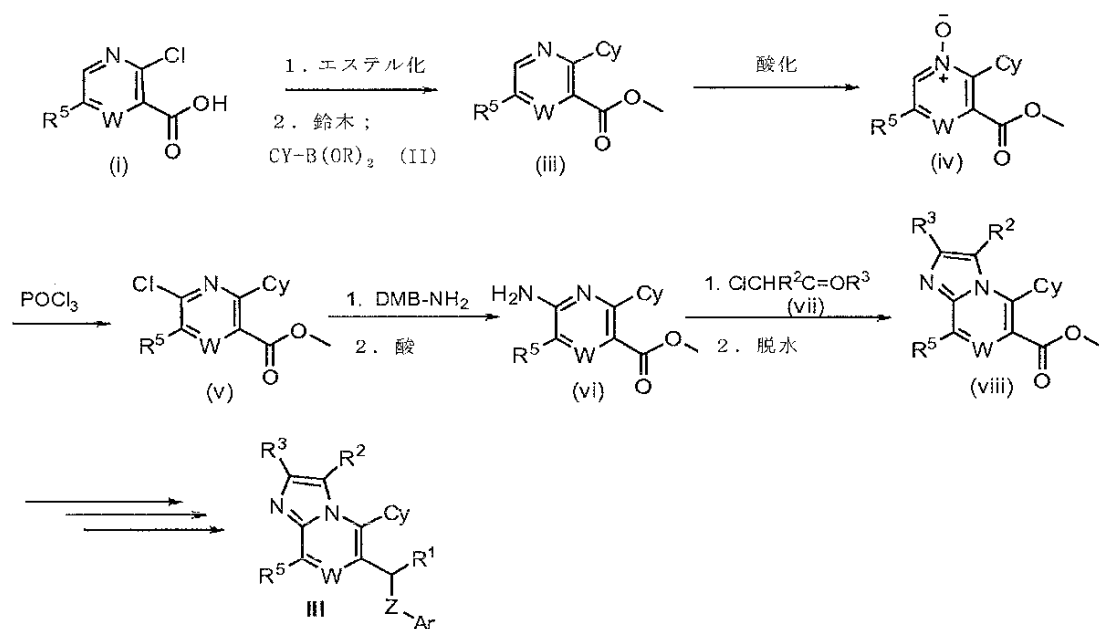
式IIIで示される化合物は、スキームIVで示される通り合成することができる。したがって式(i)で示されるカルボン酸を、最初に、エステル(例えば、メチルエステル)を形成させるように反応させた後、鈴木、根岸またはスティルの遷移金属を介したカップリング(例えば、式(ii)(例えば、式中、Rは、独立して水素もしくはアルキルであるか、または2個のR基が、酸素原子およびホウ素原子と一緒に環状エステルを形成している))で示される適切なボロン酸エステルまたはボロン酸の鈴木カップリングを行って、式(iii)で示される化合物を形成させる。その後、化合物(iii)を酸化して、式(iv)で示されるN-オキシドを形成させることができる。その後、化合物(iv)を三塩化リンと反応させて、式(v)で示される塩化物を形成させる。その後、化合物(v)を2, 4-ジメトキシベンジルアミン(DMB-NH₂)と反応させた後、酸と反応させて、式(vi)で示されるアミンを形成させることができる。式(vi)で示される化合物を式(vii)で示される化合物と反応させた後、脱水して、式(viii)で示される化合物を得ることができる。その後、式IIIで示される化合物を、スキームIまたはIIに示された通り合成することができる。例えば、スキームIの式(a)で示される化合物の代わりにスキームIVの式(viii)で示される化合物を用いることにより、式III(式中、Zは、NR^Aである)で示される化合物を形成させることができる。あるいは、最初にスキームIの式(a)で示される化合物の代わりにスキームIVの式(viii)で示される化合物を用い、その後、それを式(d)で示される化合物へ変換することにより、式III(式中、Zは、O、Sまたは結合である)で示される化合物を形成させることができる。その後、スキームIIに示されるステップにより、式(d)で示される化合物を式(II)(式中、Zは、O、Sまたは結合である)で示される化合物へ変換することができる。

30

40

【化 20】

スキームIV



10

20

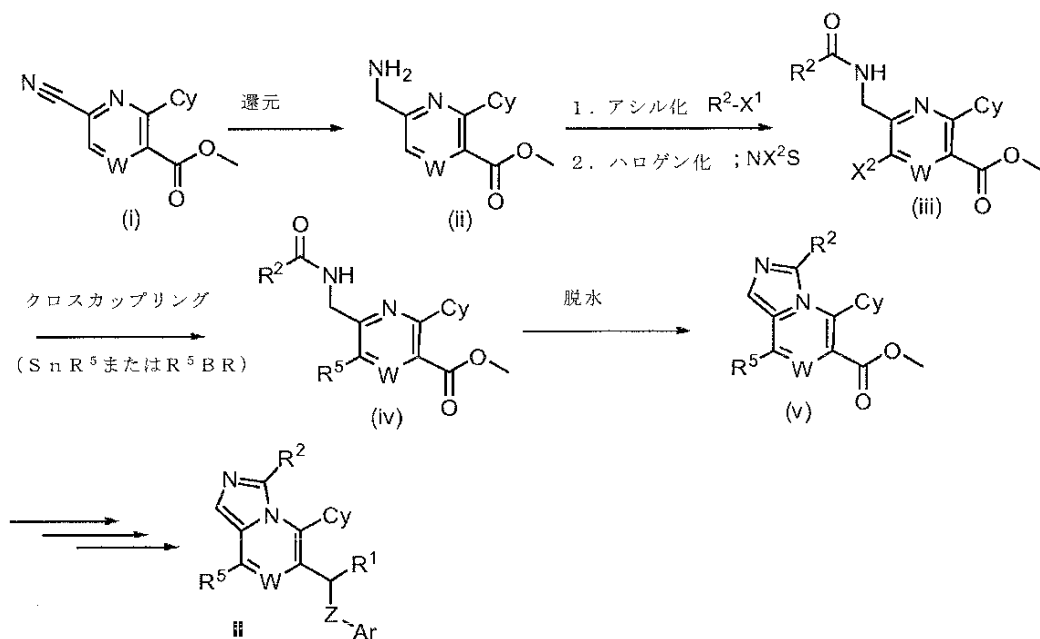
【0151】

式IIで示される化合物は、スキームVに示される通り合成することもできる。したがってその後、式(i)で示されるシアノ基を還元して、式(ii)で示されるアミンを形成させることができ、それをR²CO-X¹(式中、X¹は、ハロなどの適切な脱離基である)で示される化合物でアシル化した後、ハロゲン化して(例えば、X²がハロゲンであるNX²S)、式(iii)で示される化合物を得ることができる。式(iv)で示される化合物の遷移金属を介したクロスカップリング(鈴木、スティル、根岸カップリングなど)と、続いての脱水(例えば、POCl₃)により、式(v)で示される化合物を得ることができる。その後、式IIで示される化合物を、スキームIまたはIIに示される通り合成することができる。例えば、スキームIの式(a)で示される化合物の代わりにスキームVの式(v)で示される化合物を用いることにより、式II(式中、Zは、NR^Aである)で示される化合物を形成させることができる。あるいは、最初にスキームIの式(a)で示される化合物の代わりにスキームVの式(v)で示される化合物を用い、その後、それを式(d)で示される化合物へ変換することにより、式II(式中、Zは、O、Sまたは結合である)で示される化合物を形成させることができる。その後、スキームIIに示されるステップにより、式(d)で示される化合物を式(II)(式中、Zは、O、Sまたは結合である)で示される化合物へ変換することができる。

30

【化 2 1】

スキーム V



10

20

【0152】

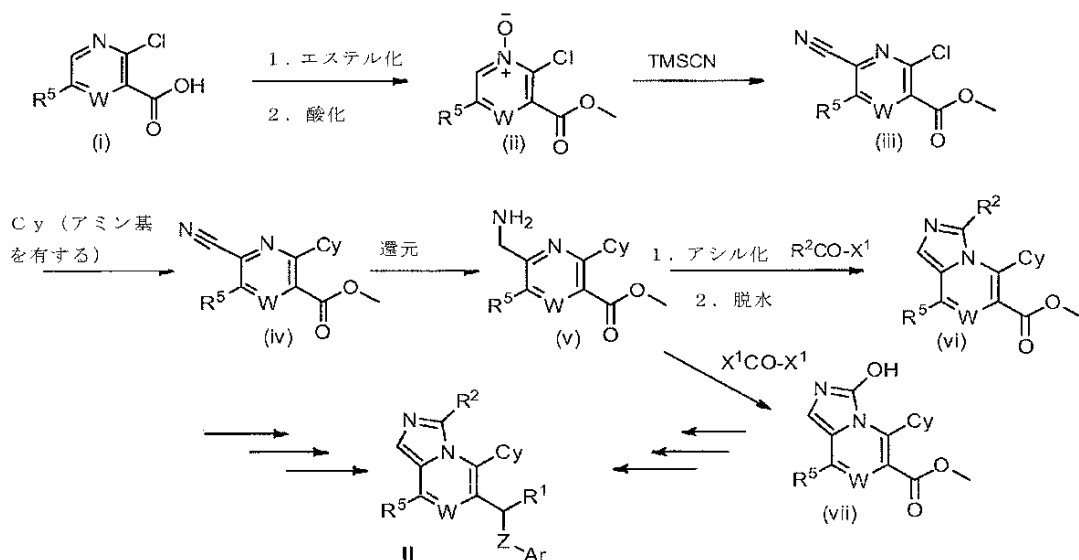
式 II で示される化合物は、スキーム VI に示される通り合成することができる。したがって式 (i) で示されるカルボン酸を最初、エステル (例えば、メチルエステル) を形成させるように反応させた後、酸化して式 (ii) で示される N - オキドを形成させる。その後、化合物 (ii) をシアノトリメチルシランと反応させて、式 (iii) で示される化合物を形成させる。化合物 (iii) を式 Cy (式中、Cy は、環状アミンである) で示される化合物へカップリングさせて、式 (iv) で示される化合物を形成させることができる。その後、化合物 (iv) のシアノ基を還元して、式 (v) で示されるアミンを形成させることができ、それを式 $R^2 - CO - X^1$ (式中、 X^1 は、ハロなどの適切な脱離基である) で示される化合物でアシル化した後、脱水して (例えば、 $POCl_3$)、式 (vi) で示される化合物を得ることができる。あるいは、式 (v) で示されるアミンを式 $X^1CO - X^1$ (式中、 X^1 は、ハロなどの適切な脱離基である) で示される化合物で環化して、式 (vii) で示される化合物を得ることができる。その後、式 II で示される化合物を、スキーム I または II に示された通り合成することができる。例えば、スキーム I の式 (a) で示される化合物の代わりにスキーム VI の式 (vi) または (vii) で示される化合物を用いることにより、式 II (式中、Z は、 NR^A である) で示される化合物を形成させることができる。あるいは最初に、スキーム I の式 (a) で示される化合物の代わりにスキーム VI の式 (vi) または (vii) で示される化合物を用い、その後、それを式 (d) で示される化合物へ変換することにより、式 (II) (式中、Z は、O、S または結合である) で示される化合物を形成させることができる。その後、スキーム II に示されるステップにより、式 (d) で示される化合物を式 (II) (式中、Z は、O、S または結合である) で示される化合物へ変換することができる。

30

40

【化 2 2】

スキーム VI



10

【0153】

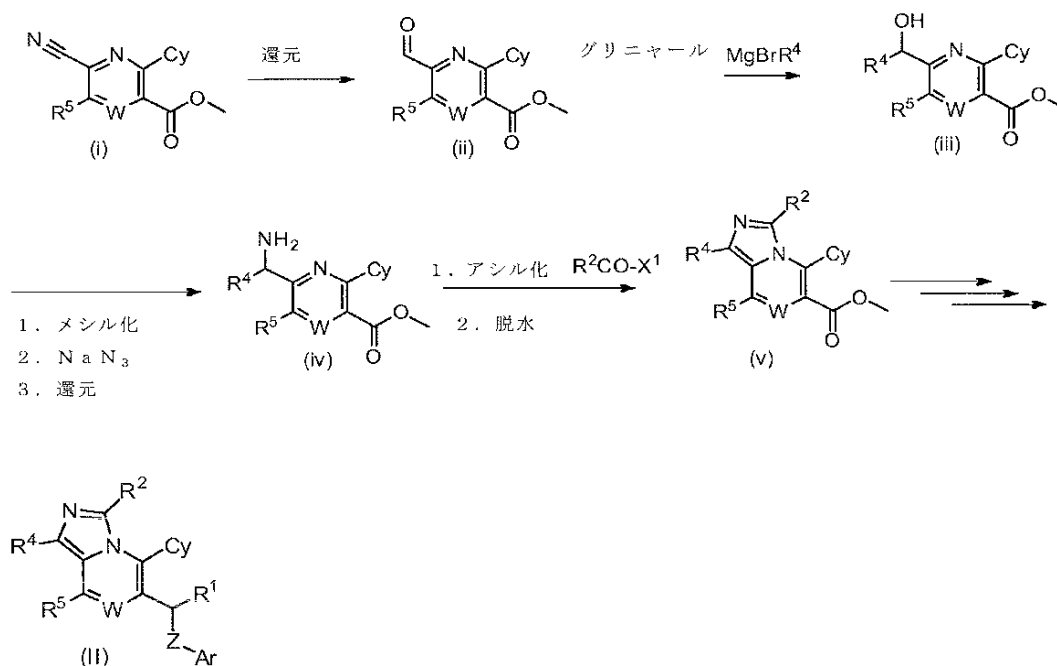
20

式 II で示される化合物は、スキーム VII に示される通り合成することもできる。したがって式 (i) で示されるニトリルを、適切な還元剤（例えば、DIBAL）で還元して、式 (ii) で示されるアルデヒドを形成させることができる。グリニャール試薬（例えば、 $MgBrR^4$ ）との反応により式 (iii) で示されるアルコールを得ることができ、それを脱離基への変換（例えば、メシル化）、メシル化されたアルコールの、 NaN_3 での置換、および続いての還元（例えば、Pd/C 上での H_2 ）により、式 (iv) で示されるアミンへ変換することができる。その後、化合物 (iv) のアミノ基を式 $R^2 - CO - X^1$ （式中、 X^1 は、ハロなどの適切な脱離基である）で示される化合物でアシル化した後、脱水して（例えば、 $POCl_3$ ）、式 (v) で示される化合物を得ることができる。その後、式 I で示される化合物を、スキーム I または II に示された通り合成することができる。例えば、スキーム I の式 (a) で示される化合物の代わりにスキーム VII の式 (v) で示される化合物を用いることにより、式 I（式中、 Z は、 NR^A である）で示される化合物を形成させることができる。あるいは最初に、スキーム I の式 (a) で示される化合物の代わりにスキーム VII の式 (v) で示される化合物を用い、その後、それを式 (d) で示される化合物へ変換することにより、式 (I)（式中、 Z は、 O 、 S または結合である）で示される化合物を形成させることができる。その後、スキーム II に示されるステップにより、式 (d) で示される化合物を式 I（式中、 Z は、 O 、 S または結合である）で示される化合物へ変換することができる。

30

【化 2 3】

スキームVII



10

20

【0154】

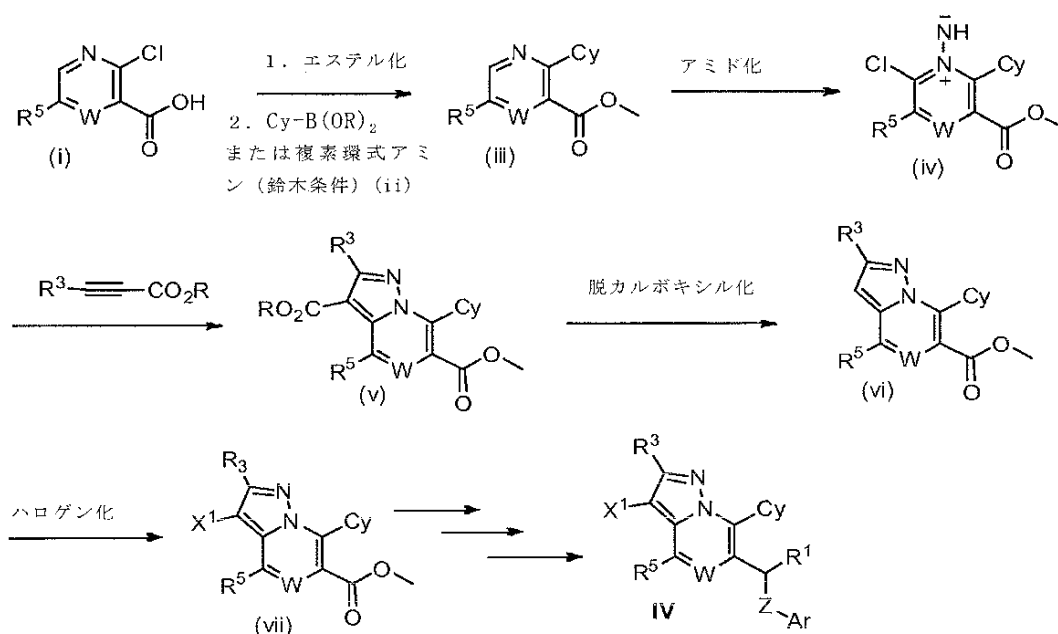
式IVで示される化合物は、スキームVIIIで示される通り合成することもできる。したがって式(i)で示されるカルボン酸を最初、エステル(例えば、メチルエステル)を形成させるように反応させた後、鈴木、根岸またはスティルの遷移金属を介したカップリング(例えば、式(ii)(例えば、式中、Rは、独立して水素もしくはアルキルであるか、または2個のR基が、酸素原子およびホウ素原子と一緒に環状エステルを形成している))で示される適切なボロン酸エステルまたはボロン酸の鈴木カップリング)を行って、式(iii)で示される化合物を形成させる。その後、化合物(iii)をアミド化して、式(iv)で示されるN-アミノを形成させることができる。その後、化合物(iv)を適切なアセチレンと反応させて、式(v)で示される複素環化合物を形成させる。その後、化合物(v)を選択的に脱カルボキシル化して(例えば、R = t-ブチルを酸脱保護した後、脱カルボキシル化)、式(vi)で示される複素環化合物を形成させることができ、それをハロゲン化して(例えば、NX¹S)、式(vii)で示される化合物を得ることができる。その後、式IVで示される化合物を、スキームIまたはIIに示された通り合成することができる。例えば、スキームIの式(a)で示される化合物の代わりにスキームVIIIの式(vii)で示される化合物を用いることにより、式IV(式中、Zは、NR^Aである)で示される化合物を形成させることができる。あるいは、最初にスキームIの式(a)で示される化合物の代わりにスキームVIIIの式(vii)で示される化合物を用い、その後、それを式(d)で示される化合物へ変換することにより、式IV(式中、Zは、O、Sまたは結合である)で示される化合物を形成させることができる。その後、スキームIIに示されるステップにより、式(d)で示される化合物を式I(式中、Zは、O、Sまたは結合である)で示される化合物へ変換することができる。

30

40

【化 2 4】

スキームVIII



10

20

【0155】

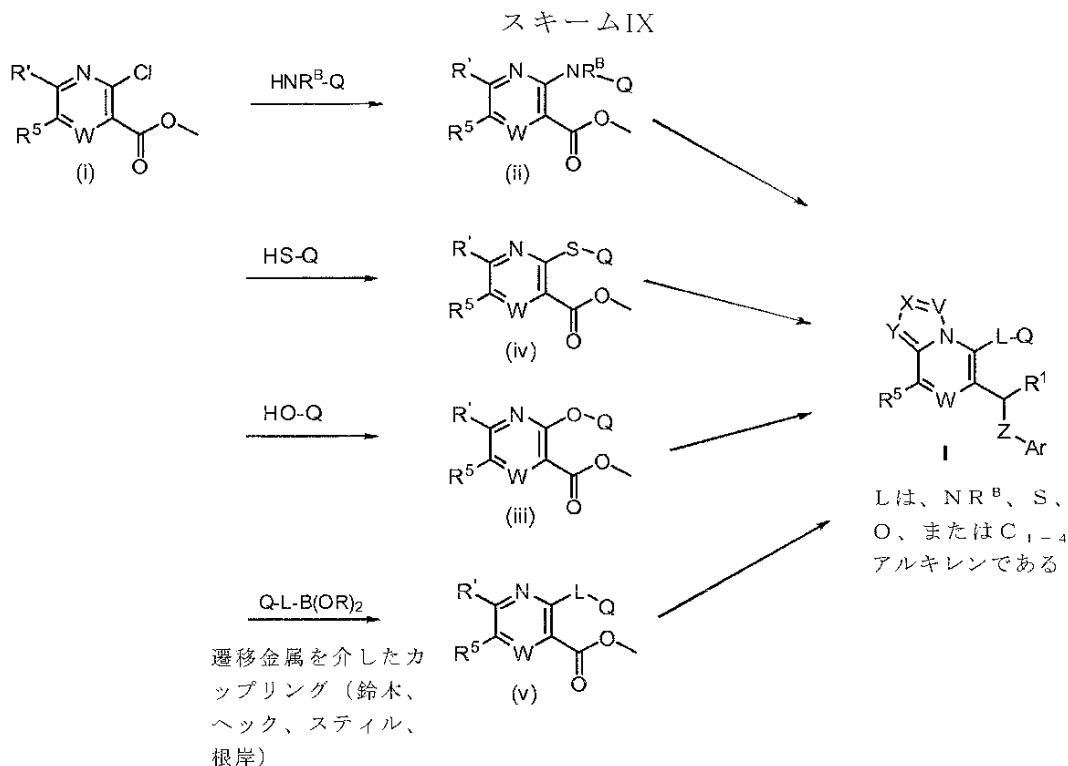
式 I (式中、L は、NR^B、O、S または C₁ - 4 アルキレンである) で示される化合物を、スキーム IX に示される通り合成することもできる。したがって適宜置換された複素環式塩化物 (i) をアミン (例えば、HNR^AQ)、アルコール (例えば、Q-OH) またはチオール (例えば、Q-SH) と反応させて、それぞれ式 (ii)、(iii) および (iv) で示される化合物を形成させることができる。加えて、化合物 (i) を鈴木、ヘック、根岸またはスティルの遷移金属を介したカップリング条件下 (例えば、適切なボロン酸エステルまたはボロン酸 (例えば、Q-L-B(OR)₂ (式中、R は、独立して水素もしくはアルキルであるか、または 2 個の R 基が、酸素原子およびホウ素原子と一緒になっ

その後、式 I で示される化合物を、スキーム I ~ IX に示される通り合成することができる。例えば、スキーム VI の式 (iv) で示される化合物の代わりにスキーム IX (式中、R' は、CN である) の式 (それぞれ ii、iii、iv、v) で示される化合物を用いることにより、式 II (L = NR^A、S、O またはアルキレン以外である) で示される化合物を形成させることができる。例えば、スキーム IV の式 (iii) で示される化合物の代わりにスキーム IX (式中、R' は、H である) の式 (それぞれ ii、iii、iv、v) で示される化合物を用いることにより、式 III (L = NR^A、S、O またはアルキレン以外である) で示される化合物を形成させることができる。

30

40

【化 25】



10

20

【0156】

方法

本発明の化合物は、例えば、ホスホイノシチド3-キナーゼ(P I 3 K)をはじめとする様々なキナーゼの1種以上の活性を調節することができる。用語「調節すること」は、P I 3 Kファミリーのメンバー1つ以上の活性を上昇または低下させる能力を意味する。したがって本発明の化合物は、P I 3 Kを本明細書に記載される化合物または組成物の任意の1種以上と接触させることにより、P I 3 Kを調節する方法において用いることができる。幾つかの実施形態において、本発明の化合物は、1種以上のP I 3 Kの阻害剤として作用することができる。更なる実施形態において、本発明の化合物は、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩の調節する量を投与することにより、受容体の調節を必要とする個体においてP I 3 Kの活性を調節するのに用いることができる。幾つかの実施形態において、調節することは、阻害することである。

30

【0157】

癌細胞の成長および生存が、複数のシグナル伝達経路により影響を受けることを考慮すると、本発明は、薬物耐性キナーゼ変異体により特徴づけられる疾患状態を治療するのに有用である。加えて、活性を調節するキナーゼにおいて異なる好適性を示す異なるキナーゼ阻害剤を、組み合わせて用いてもよい。このアプローチは、複数のシグナル伝達経路を標的とすることにより、疾患状態を治療することにおいて高度に効率的であることを立証することができ得、細胞内に生じる薬物耐性の可能性を低下させることができ、そして疾患のための処置の毒性を低下させることができる。

40

【0158】

本発明の化合物が結合および/または調節(例えば、阻害)するキナーゼは、P I 3 Kファミリーの任意のメンバーを含む。幾つかの実施形態において、P I 3 Kは、P I 3 K、P I 3 K、P I 3 K またはP I 3 K である。幾つかの実施形態において、P I 3 Kは、P I 3 K またはP I 3 K である。幾つかの実施形態において、P I 3 Kは、P I 3 K である。幾つかの実施形態において、P I 3 Kは、P I 3 K である。幾つかの実施形態において、P I 3 Kは、突然変異を含む。突然変異は、1つのアミノ酸の、別のものへの置換、または1つ以上のアミノ酸の欠失であってもよい。そのような実施形態

50

において、突然変異は、P I 3 Kのキナーゼドメイン内に存在してもよい。

【0159】

幾つかの実施形態において、本発明の1種を超える化合物を用いて、1種のキナーゼ（例えば、P I 3 K またはP I 3 K ）の活性を阻害する。

【0160】

幾つかの実施形態において、本発明の1種を超える化合物を用いて、1種を超えるキナーゼ、例えば少なくとも2種のキナーゼ（例えば、P I 3 K およびP I 3 K ）を阻害する。

【0161】

幾つかの実施形態において、1種以上の該化合物を別のキナーゼ阻害剤と組み合わせて用いて、1種のキナーゼ（例えば、P I 3 K またはP I 3 K ）の活性を阻害する。

10

【0162】

幾つかの実施形態において、1種以上の該化合物を別のキナーゼ阻害剤と組み合わせて用いて、1種を超えるキナーゼ（例えば、P I 3 K またはP I 3 K ）、例えば少なくとも2種のキナーゼの活性を阻害する。

【0163】

本発明の化合物は、選択的であってもよい。「選択的」は、化合物が、少なくとも1種の他のキナーゼと比較して、より大きな親和力または能力で、それぞれキナーゼに結合する、またはキナーゼを阻害することを意味する。幾つかの実施形態において、本発明の化合物は、P I 3 K および/またはP I 3 K よりもP I 3 K またはP I 3 K の選択的阻害剤である。幾つかの実施形態において、本発明の化合物は、P I 3 K の選択的阻害剤である（例えば、P I 3 K 、P I 3 K およびP I 3 K よりも）。幾つかの実施形態において、本発明の化合物は、P I 3 K の選択的阻害剤である（例えば、P I 3 K 、P I 3 K およびP I 3 K よりも）。幾つかの実施形態において、選択性は、少なくとも約2倍、5倍、10倍、少なくとも約20倍、少なくとも約50倍、少なくとも約100倍、少なくとも約200倍、少なくとも約500倍または少なくとも約1000倍であってもよい。選択性は、当該技術分野で日常的な方法により測定することができる。幾つかの実施形態において、選択性は、各酵素のK_m A T P濃度で試験することができる。幾つかの実施形態において、本発明の化合物の選択性は、特定のP I 3 Kキナーゼ活性に関連する細胞アッセイにより測定することができる。

20

30

【0164】

本発明の別の態様は、本発明の1種以上の化合物またはその医薬組成物の薬学上有効な量または用量を、処置を必要とする個体（例えば患者）へ投与することにより、個体におけるキナーゼ（P I 3 Kなど）関連の疾患または障害を治療する方法に属する。P I 3 K関連疾患としては、過剰発現および/または異常な活性レベルをはじめとするP I 3 Kの発現または活性に直接的または間接的に関連する任意の疾患、障害または状態を挙げることができる。幾つかの実施形態において、疾患は、A k t（プロテインキナーゼB）、ホ乳類ラパマイシン標的タンパク質（m T O R）またはホスホイノシチド依存性キナーゼ1（P D K 1）に関連してもよい。幾つかの実施形態において、m T O R関連疾患は、炎症、アテローム動脈硬化症、乾癬、再狭窄、良性前立腺肥大、骨障害、膵炎、血管新生、糖尿病性網膜症、関節炎、免疫障害、腎疾患または癌であってもよい。P I 3 K関連疾患として、P I 3 K活性を調節することにより予防、寛解または治癒することができる任意の疾患、障害または状態を挙げることにもできる。幾つかの実施形態において、疾患は、P I 3 Kの異常な活性を特徴とする。幾つかの実施形態において、疾患は、突然変異したP I 3 Kを特徴とする。そのような実施形態において、突然変異が、P I 3 Kのキナーゼドメイン内に存在してもよい。

40

【0165】

P I 3 K関連の疾患の例としては、例えば関節リウマチ、アレルギー、喘息、糸球体腎炎、狼瘡または前述のいずれかに関連する炎症をはじめとする系を含む、免疫に基づく疾患が挙げられる。

50

【0166】

P I 3 K 関連の疾患の更なる例としては、乳癌、前立腺癌、結腸癌、子宮内膜癌、脳癌、膀胱癌、皮膚癌、子宮癌、卵巣癌、肺癌、膵臓癌、腎臓癌、胃癌または血液癌などの癌が挙げられる。

【0167】

幾つかの実施形態において、血液癌は、急性骨髄芽球性白血病（A M L）または慢性骨髄性白血病（C M L）またはB細胞リンパ腫である。

【0168】

P I 3 K 関連疾患の更なる例としては、急性肺損傷（A L I）および成人呼吸窮迫症候群（A R D S）などの肺疾患が挙げられる。

10

【0169】

P I 3 K 関連疾患の更なる例としては、変形性関節症、再狭窄、アテローム動脈硬化症、骨障害、関節炎、糖尿病性網膜症、乾癬、良性前立腺肥大、炎症、血管新生、膵炎、腎疾患、炎症性腸疾患、重症筋無力症、多発性硬化症またはシェーグレン症候群などが挙げられる。

【0170】

本明細書において用いられる「接触させること」という用語は、インビトロ系またはインビボ系において、示される部分を一緒にすることを指す。例えばP I 3 Kを本発明の化合物と「接触させること」は、本発明の化合物を、P I 3 Kを有する個体または患者、例えばヒトへ投与すること、例えば本発明の化合物を、細胞を含む試料またはP I 3 Kを含む精製調製物へ導入すること、も包含する。

20

【0171】

本明細書において互換的に用いられる「個体」または「患者」という用語は、哺乳類をはじめとする任意の動物、好ましくはマウス、ラット、他のげっ歯類、ウサギ、イヌ、ネコ、ブタ、ウシ、ヒツジ、ウマまたは霊長類、および最も好ましくはヒトを指す。

【0172】

本明細書において用いられる「治療上有効な量」という句は、研究者、獣医、内科医または他の臨床医により組織、系、動物、個体またはヒトにおいて探求されている生物学的または医学的応答を誘発する活性化合物または医薬剤の量を指す。幾つかの実施形態において、患者または個体へ投与される化合物またはその薬学的に許容される塩の投与量は、約1mg～約2g、または約50mg～約500mgである。

30

【0173】

本明細書において用いられる「治療すること」または「治療」という用語は、（1）疾患を予防すること、例えば疾患、状態または障害の素因を有しながら疾患の病態または症候をまだ体感または表示していない個体において、疾患、状態または障害を予防すること；（2）疾患を阻害すること、例えば疾患、状態または障害の病態または症候を体感または表示している個体において、疾患、状態または障害を阻害すること（即ち、病態および/または症候の更なる発生を停止させること）；および（3）疾患を寛解すること、例えば疾患、状態または障害の病態または症候を体感または表示している個体において、疾患、状態または障害を寛解すること（即ち、病態および/または症候を退縮させること）、例えば疾患の重症度を低下させること、のうちの1つ以上を指す。

40

【0174】

併用療法

1種以上の追加的医薬剤、例えば化学療法剤、抗炎症剤、ステロイド、免疫抑制剤、ならびにBcr - Ab1、Flt - 3、EGFR、HER2、JAK、c - MET、VEGFR、PDGFR、cKit、IGF - 1R、RAF、FAKおよびmTORキナーゼ阻害剤、例えばWO2006/056399に記載されたもの、または他の薬剤、例えば治療抗体を、P I 3 K 関連疾患、障害または状態の治療のために本発明の化合物と組み合わせ用いることができる。1種以上の追加的医薬剤は、同時または逐次的に患者へ投与することができる。

50

【 0 1 7 5 】

併用療法において用いられる例示的な抗体としては、非限定的に、トラスツズマブ（例えば、抗 - H E R 2 ）、ラニビズマブ（例えば、抗 - V E G F - A ）、ベバシズマブ（商品名アバスチン、例えば抗 - V E G F ）、パニツムマブ（例えば、抗 - E G F R ）、セツキシマブ（例えば、抗 - E G F R ）、リツキサン（抗 - C D 2 0 ）および c - M E T に対する抗体が挙げられる。

【 0 1 7 6 】

以下の薬剤の 1 種以上を、本発明の化合物と組み合わせて用いることができ、非限定的列挙として示す：細胞増殖抑制剤、シスプラチン、ドキソルピシン、タキソテル（T a x o t e r e ）、タキソール、エトポシド、イリノテカン、カンプトスター、トポテカン、パクリタキセル、ドセタキセル、エポチロン、タモキシフェン、5 - フルオロウラシル、メトトレキサート、テモゾロミド、シクロホスファミド、S C H 6 6 3 3 6、R 1 1 5 7 7 7、L 7 7 8、1 2 3、B M S 2 1 4 6 6 2、イレッサ、タルセバ、E G F R への抗体、グリベック（商標）、イントロン、アラ - C、アドリアマイシン、シトキサン、ゲムシタピン、ウラシルマスタード、クロルメチン、イホスファミド、メルファラン、クロラムブシル、ピポプロマン、トリエチレンメラミン、トリエチレンチオホスホラミン、ブスルファン、カルムスチン、ロムスチン、ストレプトゾシン、ダカルバジン、フロクスリジン、シタラピン、6 - メルカプトプリン、6 - チオグアニン、リン酸フルダラビン、オキサリプラチン、ロイコピリン、エロキサチン（商標）、ペントスタチン、ピンブラスチン、ピンクリスチン、ピンデシン、ブレオマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルピシン、ドキソルピシン、エピルピシン、イダルピシン、ミトラマイシン、デオキシコホルマイシン、マイトマイシン - C、L - アスパラギナーゼ、テニポシド、1 7 - エチニルエストラジオール、ジエチルスチルベストロール、テストステロン、プレドニゾン、フルオキシメステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、テストラクトン、酢酸メゲストロール、メチルプレドニゾン、メチルテストステロン、プレドニゾン、トリアムシノロン、クロロトリアニセン、ヒドロキシプロゲステロン、アミノグルテチミド、エストラムスチン、酢酸メドロキシプロゲステロン、ロイプロリド、フルタミド、トレミフェン、ゴセレリン、シスプラチン、カルボプラチン、ヒドロキシ尿素、アムサクリン、プロカルバジン、マイトタン、マイトキサントロン、レバミソール、ナベルベン、アナストラゾール、レトラゾール、カペシタピン、レロキサフィン、ドロロキシフェン、ヘキサメチルメラミン、アバスチン、ハーセプチン、ベクサー、ベルケイド、ゼバリン、トリセノックス、キセローダ、ピノレルピン、ポルフィマー、エルビックス、リボソーマル、チオテパ、アルトレタミン、メルファラン、トラスツズマブ、レゾール、フルベストラント、エキセメスタン、フルベストラント、イホスファミド、リツキシマブ、C 2 2 5、カンパス、クロファラビン、クラドリピン、アフジコロン、リツキサン、スニチニブ、ダサチニブ、テザシタピン、S m 1 1、フルダラビン、ペントスタチン、トリアピン、ジドックス、トリミドックス、アミドックス、3 - A P、M D L - 1 0 1、7 3 1 およびベンダムスチン（トレンダ）。

【 0 1 7 7 】

例示的な化学療法剤としては、プロテアソーム阻害剤（例えば、ボルテゾミブ）、サリドマイド、レプリミドおよび D N A 損傷剤、例えばメルファラン、ドキソルピシン、シクロホスファミド、ピンクリスチン、エトポシド、カルムスチンなどが挙げられる。

【 0 1 7 8 】

例示的なステロイドとしては、コルチコステロイド、例えばデキサメタゾンまたはプレドニゾンが挙げられる。

【 0 1 7 9 】

例示的な B c r - A b l 阻害剤としては、米国特許第 5, 5 2 1, 1 8 4 号、W O 0 4 / 0 0 5 2 8 1 号および米国特許出願第 6 0 / 5 7 8, 4 9 1 号に開示された属および種の化合物およびその薬学的に許容される塩が挙げられる。

【 0 1 8 0 】

10

20

30

40

50

例示としての適切な F l t - 3 阻害剤としては、W O 0 3 / 0 3 7 3 4 7 号、同 0 3 / 0 9 9 7 7 1 号および同 0 4 / 0 4 6 1 2 0 号に開示された化合物およびその薬学的に許容される塩が挙げられる。

【 0 1 8 1 】

例示としての適切な R A F 阻害剤としては、W O 0 0 / 0 9 4 9 5 号および同 0 5 / 0 2 8 4 4 4 号に開示された化合物およびその薬学的に許容される塩が挙げられる。

【 0 1 8 2 】

例示としての適切な F A K 阻害剤としては、W O 0 4 / 0 8 0 9 8 0 号、同 0 4 / 0 5 6 7 8 6 号、同 0 3 / 0 2 4 9 6 7 号、同 0 1 / 0 6 4 6 5 5 号、同 0 0 / 0 5 3 5 9 5 号および同 0 1 / 0 1 4 4 0 2 号に開示された化合物およびその薬学的に許容される塩が挙げられる。

10

【 0 1 8 3 】

例示としての適切な m T O R 阻害剤としては、W O 2 0 1 1 / 0 2 5 8 8 9 号に開示された化合物およびその薬学的に許容される塩が挙げられる。

【 0 1 8 4 】

幾つかの実施形態において、本発明の化合物は、特にイマチニブまたは他のキナーゼ阻害剤に対して耐性のある患者を治療するために、イマチニブをはじめとする 1 種以上の他のキナーゼ阻害剤と組み合わせて用いることができる。

【 0 1 8 5 】

幾つかの実施形態において、本発明の化合物は、多発性骨髄腫などの癌の治療において化学療法剤と組み合わせて用いることができ、毒性作用を悪化させずに、単独の化学療法薬への応答に比較して処置応答を改善することができる。多発性骨髄腫の治療に用いられる追加的医薬剤の例としては、例えば、非限定的に、メルファラン、メルファラン+プレドニゾン [M P]、ドキソルビシン、デキサメタゾンおよびベルケイド (ボルテゾミブ) を挙げることができる。多発性骨髄腫の治療に用いられる更なる追加的薬剤としては、B c r - A b l、F l t - 3、R A F および F A K キナーゼ阻害剤が挙げられる。相加効果または相乗効果が、本発明の P I 3 K 阻害剤を追加的薬剤と組み合わせることによる所望の結果である。その上、デキサメタゾンなどの薬剤に対する多発性骨髄腫細胞の耐性は、本発明の P I 3 K 阻害剤での治療の際に可逆となる可能性がある。薬剤を本発明の化合物と単回もしくは継続投与形態で組み合わせることができ、または薬剤を別個の投与形態で同時もしくは逐次投与することができる。

20

30

【 0 1 8 6 】

幾つかの実施形態において、デキサメタゾンなどのコルチコステロイドは、デキサメタゾンを継続ではなく間欠投与する場合に、本発明の化合物と組み合わせて患者へ投与する。

【 0 1 8 7 】

幾つかの更なる実施形態において、本発明の化合物と他の医薬剤との組み合わせを、骨髄移植または幹細胞移植の前、間、および / または後に患者へ投与することができる。

【 0 1 8 8 】

医薬配合剤および投与形態

40

本発明の化合物は、医薬品として用いられる場合、医薬組成物の形態で投与することができる。これらの組成物は、医薬品業界で周知の手法で調製することができ、局所または全身処置のいずれが所望であるか、そして治療される領域に応じて、様々な経路により投与することができる。投与は、局所 (経皮、上皮、眼内など、そして鼻内、膣および直腸送達などの粘膜へ)、肺 (例えば、ネブライザーなどによる粉末またはエアロゾルの吸入または吹送 ; 気管内または鼻内により)、経口または非経口であってもよい。非経口投与としては、静脈内、動脈内、皮下、腹腔内、筋肉内または注射もしくは輸注 ; あるいは頭蓋内、例えば髄腔内または心室内投与が挙げられる。非経口投与は、単回ボラス投与の形態であってもよく、または例えば継続灌流ポンプによるものであってもよい。局所投与用の医薬組成物および配合剤としては、経皮貼付剤、軟膏、ローション、クリーム、ゲル

50

、点滴薬、坐剤、スプレー、液体および粉末を挙げることができる。従来の医薬担体、水性、粉末または油性基剤、増粘剤などが必要となる、または所望となる場合がある。

【0189】

本発明は、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩を有効成分として、1種以上の薬学的に許容される担体（賦形剤）と組み合わせて含む医薬組成物も包含する。幾つかの実施形態において、該組成物は、局所投与に適する。本発明の組成物を作製する際に、有効成分は、典型的には賦形剤と混合されるか、賦形剤により希釈されるか、または例えばカプセル、サシェ剤、ペーパー、もしくは他の容器の形態の担体内へ封入される。賦形剤が希釈剤として作用する場合、それは有効成分用のビヒクル、担体または媒体として作用する固体、半固体または液体材料であってもよい。このようにして、該組成物は、錠剤、丸薬、粉末、トロージ剤、サシェ剤、カシェ剤、エリキシル、懸濁液、エマルジョン、溶液、シロップ、エアロゾル（固体として、または液体媒体中で）、例えば活性化合物を最大10重量%含む軟膏、軟および硬ゼラチンカプセル、坐剤、滅菌注射溶液、ならびに滅菌包装粉末の形態であってもよい。

10

【0190】

配合剤を調製する際に、他の成分と混和する前に、活性化合物を粉砕して適切な粒径を得てもよい。活性化合物が実質的に不溶性であれば、それを200メッシュ未満の粒径に粉砕してもよい。活性化合物が水溶性であれば、粒径を粉砕により調整して、例えば40メッシュで、配合剤中の実質的に均一な分布を得てもよい。

【0191】

本発明の化合物は、湿式粉砕などの公知の粉砕手順を用いて粉砕して、錠剤配合および他の配合タイプに適した粒径を得てもよい。本発明の化合物の微粉砕（ナノ粒子）調製物を、当該技術分野で公知のプロセスにより調製することができ、例えば国際特許出願WO 2002/000196号を参照されたい。

20

【0192】

適切な賦形剤の幾つかの例としては、ラクトース、デキストロース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、デンプン、アカシアゴム、リン酸カルシウム、アルギン酸塩、トラガカント、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、微結晶セルロース、ポリビニルピロリドン、セルロース、水、シロップおよびメチルセルロースが挙げられる。それらの配合剤は、追加的に：滑沢剤、例えば、タルク、ステアリン酸マグネシウムおよび鉱物油；湿潤剤；乳化剤および懸濁剤；防腐剤、例えば、メチル安息香酸およびプロピルヒドロキシ安息香酸；甘味剤；ならびに着香剤が挙げられる。本発明の組成物は、当該技術分野で公知の手順を用いることにより、患者へ投与した後に有効成分の急速放出、持続放出または遅延放出を提供するように配合させることができる。

30

【0193】

該組成物を、それぞれが有効成分を約5～約1000mg（1g）、より通常は約100～約500mg含む、単位投与形態で配合させることができる。「単位投与形態」という用語は、ヒト対象および他の哺乳類のための単位剤形として適していて、それぞれが、所望の治療効果を生じるように計算された既定の量の活性剤量を、適切な医薬賦形剤と共に含む、物理的に分離した単位を指す。

40

【0194】

幾つかの実施形態において、本発明の組成物は、有効成分を約5～約50mg含む。これは有効成分を約5～約10mg、約10～約15mg、約15～約20mg、約20～約25mg、約25～約30mg、約30～約35mg、約35～約40mg、約40～約45mg、または約45～約50mg含む組成物を包括していることは、当業者には理解されよう。

【0195】

幾つかの実施形態において、本発明の組成物は、有効成分を約50～約500mg含む。これが有効成分を約50～約100mg、約100～約150mg、約150～約200mg、約200～約250mg、約250～約300mg、約300～約350mg、

50

約 350 ~ 約 400 mg、または約 450 ~ 約 500 mg 含む組成物を包括していることは、当業者には理解されよう。

【0196】

幾つかの実施形態において、本発明の組成物は、有効成分を約 500 ~ 約 1000 mg 含む。これが有効成分を約 500 ~ 約 550 mg、約 550 ~ 約 600 mg、約 600 ~ 約 650 mg、約 650 ~ 約 700 mg、約 700 ~ 約 750 mg、約 750 ~ 約 800 mg、約 800 ~ 約 850 mg、約 850 ~ 約 900 mg、約 900 ~ 約 950 mg、または約 950 ~ 約 1000 mg 含む組成物を包括していることは、当業者には理解されよう。

【0197】

同様の投与量を、本発明の方法および使用において、本明細書に記載された化合物に用いてもよい。

【0198】

活性化化合物は、広い投与量範囲にわたって有効となることができ、一般に薬学上有効な量で投与される。しかし、実際に投与される本発明の化合物の量は、治療される状態、選択された投与経路、投与される実際の化合物、個々の患者の年齢、体重および応答、患者の症状の重症度などをはじめとする、関連の状況に応じて医師により決定されることは、理解されよう。

【0199】

錠剤などの固体組成物を調製するために、主要な有効成分を医薬賦形剤と混合して、本発明の化合物の均質混合物を含む固体プレフォーミュレーション組成物を形成させる。これらのプレフォーミュレーション組成物が均質と呼ばれる場合、有効成分は、典型的には組成物全体で均一に分散しているため、組成物は錠剤、丸薬およびカプセルなどの等しく効果的な単位投与形態に容易に分割することができる。この固体プレフォーミュレーションは、次いで、例えば本発明の有効成分を約 0.1 ~ 約 1000 mg 含む、先に記載されたタイプの単位投与形態に分割される。

【0200】

本発明の錠剤または丸薬を、コーティングまたは他の方法で調合して、長期作用の利益を付与する投与剤形を提供することができる。例えば錠剤または丸薬は、内部投与成分および外部投与成分を含んでいてもよく、後者は前者の外被の形態であってもよい。2種の成分が、胃内での崩壊に耐えて、内部成分を無傷で十二指腸へ通過させる、または放出を遅延させる作用のある腸溶性の層によって分離されていてもよい。様々な材料を、そのような腸溶性の層またはコーティングに用いることができ、そのような材料としては複数のポリマー酸、ならびにポリマー酸と材料との混合物、例えばシェラック、セチルアルコールおよび酢酸セルロースなどが挙げられる。

【0201】

本発明の化合物および組成物を経口投与または注射用に組み込むことができる液体形態としては、水溶液、適宜着香されたシロップ、水性または油性懸濁液、および綿実油、ごま油、ココナッツ油またはピーナッツ油などの食用油を含む着香されたエマルジョン、エリキシル、ならびに類似の医薬用ビヒクルが挙げられる。

【0202】

吸入または吹送用の組成物は、薬学的に許容される水性もしくは有機溶媒またはそれらの混合物中の溶液および懸濁液、ならびに粉末を含む。液体または固体組成物は、先に記載された適切な薬学的に許容される賦形剤を含んでいてもよい。幾つかの実施形態において、組成物は、局所または全身効果のための経口または経鼻呼吸器経路により投与される。組成物は、不活性ガスの使用により噴霧させることができる。噴霧された溶液を噴霧装置から直接吸い込むか、または噴霧装置をフェイスマスクテント (face mask tent) もしくは間欠的陽圧呼吸装置に取り付けることができる。溶液、懸濁液または粉末組成物を、適切な手法で配合剤を送達する装置から、経口または経鼻投与することができる。

10

20

30

40

50

【0203】

局所配合剤は、従来の担体を1種以上含むことができる。幾つかの実施形態において、軟膏は、水と、例えば液体パラフィン、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、プロピレングリコール、白色ワセリン（商標）などから選択される1種以上の疎水性担体と、を含むことができる。クリームは、グリセロールおよび1種以上の他の成分、例えばグリセリンモノステアレート、PEG-グリセリンモノステアレートおよびセチルステアリルアルコールと組み合わせた水を基剤とするものであってもよい。ゲルは、イソプロピルアルコールおよび水を用い、適宜他の成分、例えばグリセロール、ヒドロキシエチルセルロースなどを組み合わせて配合させることができる。幾つかの実施形態において、局所配合剤は、本発明の化合物を少なくとも約0.1重量%、少なくとも約0.25重量%、少なくとも約0.5重量%、少なくとも約1重量%、少なくとも約2重量%または少なくとも約5重量%含む。局所配合剤は、例えば100gの試験管に適宜包装されていてもよく、場合により、選択的適応症、例えば乾癬または他の皮膚状態の処置のための使用説明書が付随されている。

10

【0204】

患者へ投与される化合物または組成物の量は、投与される物質、投与の目的、例えば予防または治療、患者の状態、投与の手法などに応じて変動するであろう。治療の適用例において、組成物を、疾患およびその合併症の症状を治癒または少なくとも部分的に停止させるのに十分な量で、既に罹患した患者へ投与することができる。効果的用量は、治療される疾患状態に加えて疾患の重症度、患者の年齢、体重および一般的状態などの要因に応じて、担当医の判断に依存する。

20

【0205】

患者へ投与される組成物は、先に記載された医薬組成物の形態であってもよい。これらの組成物は、従来の滅菌技術により滅菌してもよく、またはろ過滅菌されてもよい。水溶液が、そのままの状態で使用するように包装されているか、または凍結乾燥されていてもよく、凍結乾燥された調製物は、投与前に滅菌水性担体と混和される。化合物調製物のpHは、典型的には3~11、より好ましくは5~9、最も好ましくは7~8である。前述の賦形剤、担体または安定化剤のうちのある特定の物質を使用して、薬学的塩を形成させることは理解されよう。

【0206】

本発明の化合物の治療的投与量は、例えば、治療を施される特定の使用、化合物の投与の手法、患者の健康および状態、ならびに処方する医師の判断に応じて変動させることができる。医薬組成物中の本発明の化合物の割合または濃度は、投与量、化学的特性（例えば、疎水性）、および投与経路をはじめとする複数の要因に応じて変動させることができる。例えば本発明の化合物を、非経口投与に向けて該化合物を約0.1~約10w/v%含む水性生理学的緩衝溶液中で提供することができる。幾つかの典型的用量範囲は、1日あたり約1μg/kg体重~約1g/kg体重である。幾つかの実施形態において、用量範囲は、1日あたり約0.01mg/kg体重~約100mg/kg体重である。投与量は、疾患または障害のタイプおよび進行度、特定の患者の全体的健康状態、選択された化合物の相対的な生物学的有効性、賦形剤の配合、ならびに投与経路などの変数に依存する可能性がある。効果的用量は、インビトロまたは動物モデル試験システムから得られる用量反応曲線から外挿することができる。

30

40

【0207】

本発明の組成物は、化学療法剤、ステロイド、抗炎症性化合物または免疫抑制剤、本明細書の先に列挙された例などの追加的医薬剤を更に1種以上含むことができる。

【0208】

標識化合物およびアッセイ法

本発明の別の態様は、造影技術のみならず、インビトロおよびインビボ両方のアッセイにおいて、ヒトをはじめとする組織試料中のPI3Kを位置づけて定量するために、そして標識化合物の阻害的結合によりPI3Kリガンドを特定するために、有用となる本発明

50

の標識化合物（放射性標識、蛍光標識など）に関する。したがって本発明は、そのような標識化合物を含む P I 3 K アッセイを包含する。

【0209】

本発明は、本発明の同位体標識化合物を更に包含する。「同位体標識」または「放射性標識」化合物は、典型的には自然状態で見出される（即ち、天然由来の）原子量または質量数とは異なる原子量または質量数を有する原子により、原子1個以上が交換または置換されている本発明の化合物である。本発明の化合物に取り込まれる適切な放射性核種としては、非限定的に、 ^3H （トリチウムの場合 T とも記載される）、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{18}F 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、 ^{82}Br 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、 ^{77}Br 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I および ^{131}I が挙げられる。本発明の放射性標識化合物中に取り込まれる放射性核種は、放射性標識された化合物の具体的な適用例に依存するであろう。例えばインビトロ P I 3 K 標識および競合アッセイでは、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{82}Br 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{35}S を組込む化合物が、一般に最も有用であろう。放射線造影の適用例では、 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{125}I 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{131}I 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br または ^{77}Br が、一般に最も有用であろう。

10

【0210】

「放射性標識化合物」または「標識化合物」が、少なくとも1種の放射性核種を取り込んだ化合物であることを理解されたい。幾つかの実施形態において、放射性核種は、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{125}I 、 ^{35}S および ^{82}Br からなる群より選択される。幾つかの実施形態において、本明細書に記載された任意の化合物に関する1つ以上の H 原子が、それぞれジュートリウム原子により交換されている。

20

【0211】

本発明は、放射性同位体を本発明の化合物へ取り込むための合成方法を更に包含することができる。放射性同位体を有機化合物へ取り込む合成方法は、当該技術分野で周知であり、当業者は、本発明の化合物に適用可能な方法を直ちに認識するであろう。

【0212】

本発明の標識化合物を、スクリーニングアッセイに用いて、化合物を特定/評価することができる。例えば、P I 3 K との接触時の濃度変動を標識の痕跡によりモニタリングすることにより、標識される新規に合成または特定された化合物（即ち、試験化合物）を、P I 3 K に結合する能力について評価することができる。例えば試験化合物（標識）を、P I 3 K へ結合することが公知の別の化合物（即ち、標準化合物）の結合を低減する能力について評価することができる。したがって、P I 3 K への結合に関して標準化合物と拮抗する試験化合物の能力は、結合親和力に直接関連する。これに対して幾つかの他のスクリーニングアッセイにおいて、標準化合物が標識され、試験化合物は標識されない。したがって、標準化合物と試験化合物との拮抗を評価するために標識された標準化合物の濃度をモニタリングして、これにより試験化合物の相対的結合親和力を確認する。

30

【0213】

キット

本発明は、例えば癌などの P I 3 K 関連疾患または障害の治療または予防において有用であり、治療上有効な量の本発明の化合物を含む医薬組成物を含む容器を1個以上含む医薬品キットも包含する。当業者には直ちに明白であるように、そのようなキットは、所望なら、1個以上の様々な従来の医薬キット構成物、例えば薬学的に許容される担体を1個以上含む容器、追加的容器などを更に含むことができる。投与される成分の量を示す挿入物もしくはラベルとしての使用説明書、投与の指針、および/または成分を混合するための指針を、キットに含めることもできる。

40

【0214】

本発明を、具体的な実施例としてより詳細に記載する。以下の実施例は、例示を目的として示しており、本発明を限定するものではない。変更または修正して本質的に同じ結果を生じうる、様々な重要でないパラメータを、当業者は直ちに認識するであろう。実施例

50

の化合物は、本明細書に記載された少なくとも１種のアッセイにより P I 3 K 阻害剤であることが見出された。

【 0 2 1 5 】

実施例

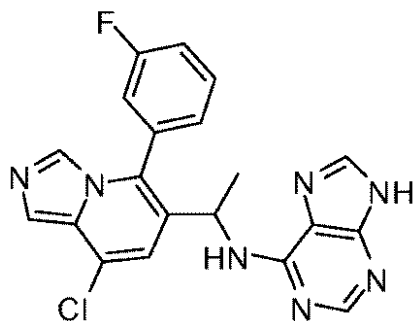
１つ以上のキラル中心を含む以下の例示的化合物は、他に断りがなければ、ラセミ形態または異性体混合物として得た。「r t」という用語は、保持時間を意味する。

【 0 2 1 6 】

実施例 1 . N - { 1 - [8 - クロロ - 5 - (3 - フルオロフェニル) イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル] エチル } - 9 H - プリン - 6 - アミン

【 化 2 6 】

10

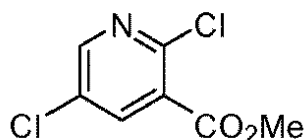


【 0 2 1 7 】

20

ステップ A : メチル 2 , 5 - ジクロロニコチナート

【 化 2 7 】



ジクロロメタン (5 2 0 m L) 中の 2 , 5 - ジクロロニコチン酸 (2 0 g 、 0 . 1 0 m o l) [O C h e m 、 7 8 2 D 8 5 3] の溶液を、ジクロロメタン中の 2 M 塩化オキサリル (1 6 0 m L 、 3 1 0 m m o l) で処理した後、N , N - ジメチルホルムアミド数滴で処理し、20 で 1 5 時間撹拌した。反応混合物を濃縮してジクロロメタン (2 0 0 m L) で希釈し、0 に冷却して、メタノール (1 1 0 m L 、 2 . 7 m o l) で処理して、0 で 5 分間撹拌した。反応混合物を粗残渣へ濃縮した。ヘキサン中の酢酸エチル (0 - 8 0 %) を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物を得た (1 9 g 、 8 9 %) 。 $C_7H_6Cl_2NO_2$ (M + H) ⁺ についての L C M S 計算値 : m / z = 2 0 6 . 0 、 2 0 8 . 0 ; 実測値 : 2 0 5 . 8 、 2 0 7 . 7 。

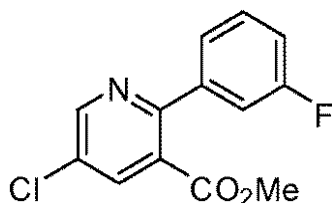
30

【 0 2 1 8 】

ステップ B : メチル 5 - クロロ - 2 - (3 - フルオロフェニル) ニコチナート

【 化 2 8 】

40



水 (7 1 m L) および 1 , 4 - ジオキサン (1 9 0 m L) 中のメチル 2 , 5 - ジクロロニコチナート (8 . 2 g 、 4 0 m m o l) 、 (3 - フルオロフェニル) ボロン酸 (6 . 1 g 、 4 4 m m o l) 、 および炭酸カリウム (1 2 g 、 8 6 m m o l) の溶液を、窒素で脱気した (1 0 分間) 。反応混合物をビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロリド (3 . 1 g 、 4 . 4 m m o l) で処理して、窒素で脱気し (1 0 分間) 、 8 0 で

50

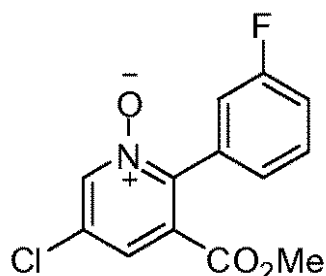
14.5時間加熱した。反応混合物を酢酸エチルおよび水で希釈して、セライトでろ過した。水層を分離して、酢酸エチルで再抽出した。ひとまとめにした有機層を水およびブラインで洗浄して、硫酸マグネシウムで乾燥させてろ過し、粗残渣に濃縮した。ヘキサン中の酢酸エチル(0-80%)を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物を得た(8.7g、83%)。 $C_{13}H_{10}ClFNO_2$ ($M+H$)⁺ についてのLCMS計算値： $m/z = 266.0$ ；実測値：265.8。

【0219】

ステップC：メチル5-クロロ-2-(3-フルオロフェニル)ニコチナート1-オキシド

【化29】

10



エタンペルオキシ酸(ethanperoxoic acid)(30mL、100mmol)中のメチル5-クロロ-2-(3-フルオロフェニル)ニコチナート(11g、41mmol)の溶液を、90℃で1時間加熱した。蒸発、およびヘキサン中の酢酸エチル(0-50%)を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーによる精製で、所望の化合物を得た(7.0g、68%)。 $C_{13}H_{10}ClFNO_3$ ($M+H$)⁺ についてのLCMS計算値： $m/z = 282.0$ ；実測値：281.8。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 8.83 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.14 (m, 1H), 3.32 (s, 3H)。

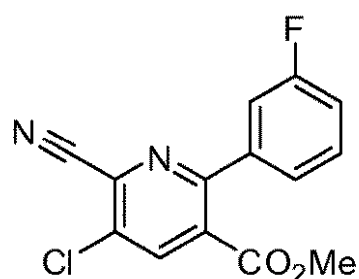
20

【0220】

ステップD：メチル5-クロロ-6-シアノ-2-(3-フルオロフェニル)ニコチナート

30

【化30】



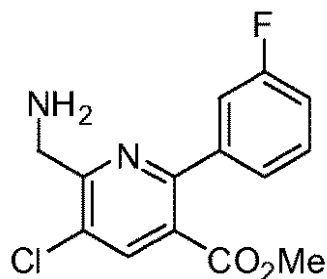
メチル5-クロロ-2-(3-フルオロフェニル)ニコチナート1-オキシド(2.9g、10mmol)をトリエチルアミン(2.2mL、16mmol)と共にアセトニトリル(30mL)中で攪拌して、シアン化トリメチルシリル(3.4mL、26mmol)を添加した。混合物を70℃で1時間攪拌した。蒸発、およびヘキサン中の酢酸エチル(0-20%)を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーによる精製で、所望の化合物を得た(2.7g、90%)。 $C_{14}H_9ClFN_2O_2$ ($M+H$)⁺ についてのLCMS計算値： $m/z = 291.1$ ；実測値：290.8。

40

【0221】

ステップE：メチル6-(アミノメチル)-5-クロロ-2-(3-フルオロフェニル)ニコチナート

【化 3 1】

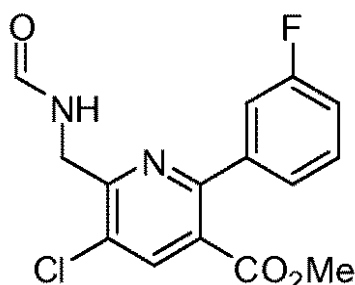


メチル 5 - クロロ - 6 - シアノ - 2 - (3 - フルオロフェニル) ニコチナート (1 . 3 g、4 . 5 mmol) をメタノール (60 mL) 中で撹拌して、5 % パラジウム / 炭素 (1 . 0 g) を添加した。混合物を 3 回脱気して、バルーン中の水素圧の下に 4 時間静置した。メタノール中の 0 . 5 M ナトリウムメトキシドの溶液 (45 mL) を添加して、混合物をセライトでろ過した。ろ液を蒸発させて、残渣をジクロロメタンと研和した。固体をろ過し、ジクロロメタンで洗浄して、30 % の脱塩素化副生成物が混入した所望の化合物を得た (1 . 3 g、100 %)。C₁₄H₁₃ClFN₂O₂ (M + H)⁺ についての LCMS 計算値 : m / z = 295 . 1 ; 実測値 : 295 . 0。

【 0 2 2 2 】

ステップ F : メチル 5 - クロロ - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 6 - [(ホルミルアミノ) メチル] ニコチナート

【化 3 2】

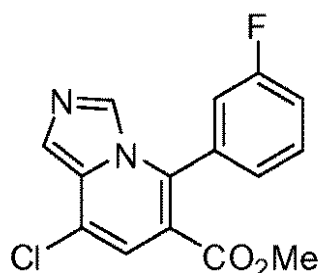


メチル 6 - (アミノメチル) - 5 - クロロ - 2 - (3 - フルオロフェニル) ニコチナート (1 . 1 g、3 . 7 mmol) をギ酸 (10 mL) 中で撹拌して、90 ° で 10 時間加熱した。蒸発により、対応する脱塩素化副生成物が混入した粗材料を得た (1 . 1 g、定量的)。C₁₅H₁₃ClFN₂O₃ (M + H)⁺ についての LCMS 計算値 : m / z = 323 . 1 ; 実測値 : 322 . 9。

【 0 2 2 3 】

ステップ G : メチル 8 - クロロ - 5 - (3 - フルオロフェニル) イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - カルボキシレート

【化 3 3】



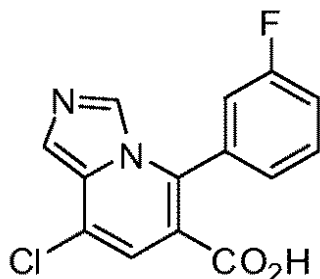
メチル 5 - クロロ - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 6 - [(ホルミルアミノ) メチル] ニコチナート (2 . 6 g、8 . 5 mmol) を、塩化ホスホリル (80 mL) 中で撹拌して、90 ° で 1 時間加熱した。蒸発、およびヘキサン中の酢酸エチル (0 - 100 %) を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーによる精製で、所望の化合物を得た (0 .

60 g、40%)。C₁₅H₁₁ClFN₂O₂ (M+H)⁺ についてのLCMS計算値：m/z = 305.1；実測値：304.9。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆)：8.26 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.43 (m, 3H), 7.38 (m, 1H), 3.60 (s, 3H)。

【0224】

ステップH：8-クロロ-5-(3-フルオロフェニル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボン酸

【化34】



10

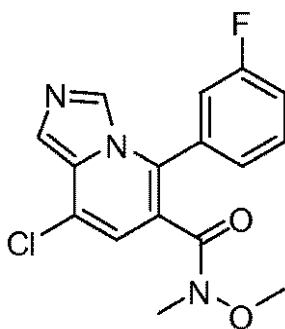
メチル8-クロロ-5-(3-フルオロフェニル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボキシレート(0.60 g、2.0 mmol)をメタノール(40 mL)中で攪拌し、水中の3N水酸化ナトリウムの溶液(10 mL、40 mmol)を添加した。混合物を室温で16時間攪拌して、氷酢酸(5 mL)を添加した。蒸発により沈殿物を得て、過して水で洗浄し、所望の化合物を得た(0.29 g、50%)。C₁₄H₉ClFN₂O₂ (M+H)⁺ についてのLCMS計算値：m/z = 291.1；実測値：290.9。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆)：7.77 (s, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.40 (m, 4H)。

20

【0225】

ステップI：8-クロロ-5-(3-フルオロフェニル)-N-メトキシ-N-メチルイミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボキサミド

【化35】



30

8-クロロ-5-(3-フルオロフェニル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボン酸(0.29 g、1.0 mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(2.8 mL)中で攪拌した。N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.87 mL、5.0 mmol)、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩(0.29 g、3.0 mmol)、およびN,N-ジメチルホルムアミド中の0.6N 1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾールの溶液(0.33 mL、0.2 mmol)を添加した。混合物を5分間攪拌して、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(0.29 g、1.5 mmol)を添加した。混合物を2時間攪拌した。混合物を飽和重炭酸ナトリウムへ注ぎ、酢酸エチルへ3回抽出した。酢酸エチル抽出物をひとまとめにして水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥して、ろ過して濃縮し、ヘキサン中の酢酸エチル(0-80%)を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物を得た(0.20 g、60%)。C₁₆H₁₄ClFN₃O₂ (M+H)⁺ についてのLCMS計算

40

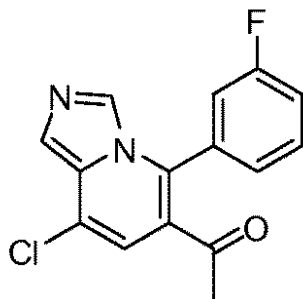
50

値： $m/z = 334.1$ ；実測値： 333.9 。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz , $\text{DMSO}-d_6$)： 8.10 (s, 1 H), 7.60 (m, 2 H), 7.42 (m, 3 H), 7.20 (s, 1 H), 3.41 (br s, 3 H), 3.00 (s, 3 H)。

【0226】

ステップJ：1 - [8 - クロロ - 5 - (3 - フルオロフェニル) イミダゾ[1, 5 - a]ピリジン - 6 - イル]エタノン

【化36】



10

8 - クロロ - 5 - (3 - フルオロフェニル) - N - メトキシ - N - メチルイミダゾ[1, 5 - a]ピリジン - 6 - カルボキサミド (0.15 g , 0.45 mmol) をテトラヒドロフラン (0.73 mL) 中で撹拌し、 0°C に冷却した。 3.0 M 臭化メチルマグネシウムの溶液 (0.52 mL , 1.57 mmol) を滴下した。混合物を 0°C で30分間、そして室温で1時間撹拌した。混合物を 0°C に冷却して、水中の 1.0 M 塩化水素の溶液 (1.8 mL) を添加した。混合物を飽和重炭酸ナトリウムへ注ぎ、酢酸エチルへ3回抽出した。酢酸エチル抽出物をひとまとめにして水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥して、ろ過して濃縮し、ヘキサン中の酢酸エチル ($0 - 80\%$) を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物を得た (0.12 g , 93%)。 $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{ClFN}_2\text{O}$ ($\text{M} + \text{H}^+$) についてのLCMS計算値： $m/z = 289.1$ ；実測値： 288.9 。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz , $\text{DMSO}-d_6$)： 7.89 (s, 1 H), 7.62 (m, 2 H), 7.50 (m, 2 H), 7.40 (m, 2 H), 2.10 (s, 3 H)。

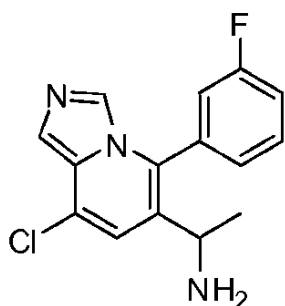
20

30

【0227】

ステップK：1 - [8 - クロロ - 5 - (3 - フルオロフェニル) イミダゾ[1, 5 - a]ピリジン - 6 - イル]エタンアミン

【化37】



40

1 - [8 - クロロ - 5 - (3 - フルオロフェニル) イミダゾ[1, 5 - a]ピリジン - 6 - イル]エタノン (0.12 g , 0.42 mmol) および酢酸アンモニウム (0.32 g , 4.2 mmol) をメタノール (4.6 mL) 中で撹拌して、 65°C で1時間加熱した。シアノ水素化ホウ素ナトリウム (78 mg , 1.3 mmol) を添加して、混合物を $65 - 16$ 時間に加熱した。混合物を蒸発させて、得られた残渣をRP-HPLC (X Bridge C18カラム、 0.1% 水酸化アンモニウムを含むアセトニトリル/水の勾配で、流速 60 mL/分 で溶出) で精製して、所望の生成物を得た (51 mg , 42%)。

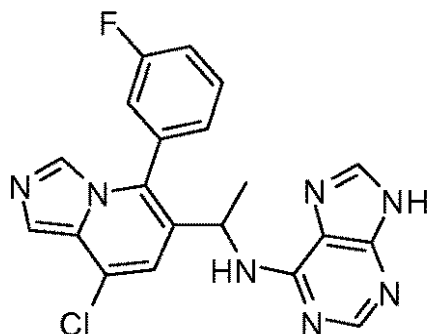
50

)。C₁₅H₁₄ClFN₃(M+H)⁺についてのLCMS計算値：m/z = 290.1；実測値：290.0。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆)：7.63 (m, 2 H), 7.41 (m, 3 H), 7.35 (m, 2 H), 3.60 (m, 1 H), 1.18 (m, 3 H)。

【0228】

ステップL：N-{1-[8-クロロ-5-(3-フルオロフェニル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-イル]エチル}-9H-プリン-6-アミン

【化38】



10

1-[8-クロロ-5-(3-フルオロフェニル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-イル]エタンアミン(23 mL、79 μmol)、6-ブロモ-9H-プリン(32 mg、0.16 mmol、Aldrich 104981)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(69 μL、0.40 mmol)をエタノール(1.0 mL)中で攪拌して、マイクロ波中、130 で30分間加熱した。混合物を蒸発させて、得られた残渣をRP-HPLC(XBridge C18カラム、0.1%水酸化アンモニウムを含むアセトニトリル/水の勾配で、流速60 mL/分で溶出)で精製して、所望の生成物をラセミ混合物として得た(10 mg、30%)。C₂₀H₁₆ClFN₇(M+H)⁺についてのLCMS計算値：m/z = 408.1；実測値：408.0。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆)：8.09 (m, 3 H), 8.65 (m, 3 H), 7.42 (m, 4 H), 5.02 (br s, 1 H), 3.30 (m, 1 H), 1.42 (m, 3 H)。

20

30

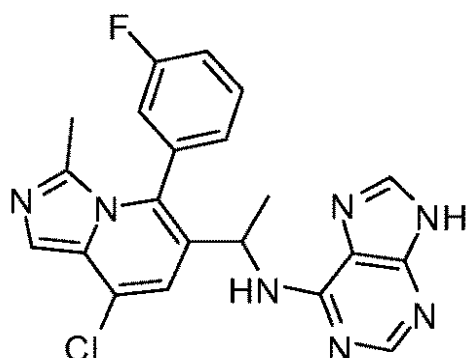
【0229】

ラセミ混合物をChiral Pak IAカラム(20×250 mm、粒子径5 μm)によりカラムローディング量=2.5 mg/mLで、ヘキサン中の5%エタノールを用いて15 mL/分で分離して、異性体1(r_t=32.0分)および異性体2(r_t=46.5分)を得た。

【0230】

実施例2：N-{1-[8-クロロ-5-(3-フルオロフェニル)-3-メチルイミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-イル]エチル}-9H-プリン-6-アミン

【化39】

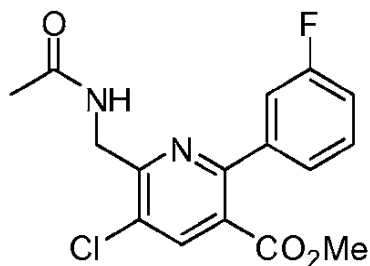


40

50

【0231】

ステップA：メチル6-[(アセチルアミノ)メチル]-5-クロロ-2-(3-フルオロフェニル)ニコチナート



10

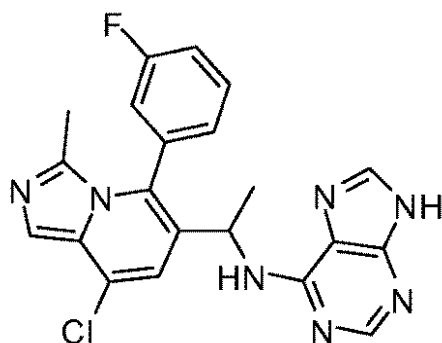
メチル6-(アミノメチル)-5-クロロ-2-(3-フルオロフェニル)ニコチナート(0.35g、1.2mmol)をN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.41mL、2.4mmol)と共にN,N-ジイソプロピルホルムアミド(5mL)中で撹拌して、無水酢酸(0.17mL、1.8mmol)を添加した。混合物を室温で30分間撹拌した。蒸発により、対応する脱塩素化副生成物が混入している粗材料を得た(0.4g、100%)。C₁₆H₁₅ClFN₂O₃(M+H)⁺についてのLCMS計算値：m/z=337.1；実測値：336.9。

【0232】

ステップB：N-{1-[8-クロロ-5-(3-フルオロフェニル)-3-メチルイミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-イル]エチル}-9H-プリン-6-アミン

20

【化40】



30

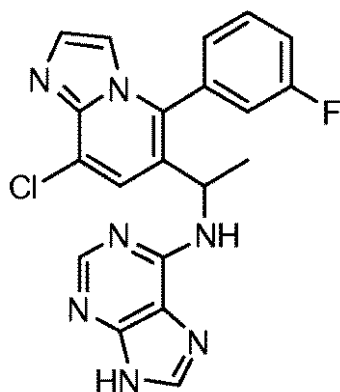
実施例1のステップG~Lと類似の手順に従い、メチル6-[(アセチルアミノ)メチル]-5-クロロ-2-(3-フルオロフェニル)ニコチナートを出発原料として用いて、アトロプ異性体のラセミ混合物を得ることにより、所望の化合物を調製した。C₂₁H₁₈ClFN₇(M+H)⁺についてのLCMS計算値：m/z=422.1；実測値：421.9。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆)：8.09(m, 3H), 7.58(m, 3H), 7.39(m, 3H), 4.83(brs, 1H), 3.30(brs, 1H), 1.80(m, 3H), 1.42(m, 3H)。

40

【0233】

実施例3：N-{1-[8-クロロ-5-(3-フルオロフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]エチル}-9H-プリン-6-アミン

【化 4 1】

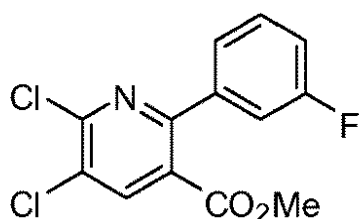


10

【0 2 3 4】

ステップ A : メチル 5 , 6 - ジクロロ - 2 - (3 - フルオロフェニル) ニコチナート

【化 4 2】



20

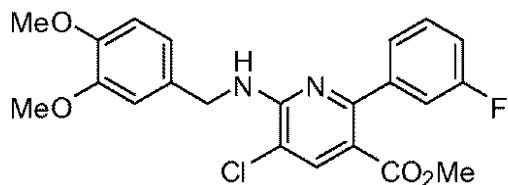
メチル 5 - クロロ - 2 - (3 - フルオロフェニル) ニコチナート 1 - オキシド (3 . 0 g 、 1 1 m m o l) を塩化ホスホリル (3 0 m L) 中で攪拌して、90 で 1 時間加熱した。蒸発、およびヘキサン中の酢酸エチル (0 - 2 0 %) を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーによる精製で、所望の化合物を得た (2 . 4 g 、 7 5 %) 。 $C_{13}H_9Cl_2FNO_2$ ($M+H$) $^+$ についての LCMS 計算値 : $m/z = 300.0$ 、 302.0 ; 実測値 : 299.8 、 301.8 。 1H NMR (300 MHz , $CDCl_3$) : 8.23 (s , 1 H) , 7.40 (m , 2 H) , 7.22 (m , 1 H) , 7.17 (m , 1 H) , 3.73 (s , 3 H) 。

30

【0 2 3 5】

ステップ B : メチル 5 - クロロ - 6 - [(3 , 4 - ジメトキシベンジル) アミノ] - 2 - (3 - フルオロフェニル) ニコチナート

【化 4 3】



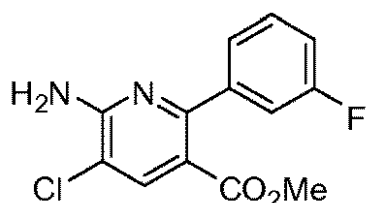
40

エタノール (1 m L 、 2 0 m m o l) 中のメチル 5 , 6 - ジクロロ - 2 - (3 - フルオロフェニル) ニコチナートの溶液 (5 5 m g 、 0 . 1 8 m m o l) を、ベラトリルアミン (8 2 μ L 、 0 . 5 5 m m o l) で処理して、30 分間還流した。反応混合物を濃縮して、ヘキサン中の酢酸エチル (0 - 3 0 %) を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物を得た (6 4 m g 、 8 1 %) 。 $C_{22}H_{21}ClFNO_4$ ($M+H$) $^+$ についての LCMS 計算値 : $m/z = 431.1$; 実測値 : 430.9 。

【0 2 3 6】

ステップ C : メチル 6 - アミノ - 5 - クロロ - 2 - (3 - フルオロフェニル) ニコチナート

【化 4 4】



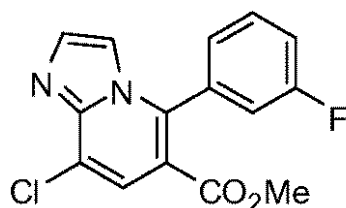
トリフルオロ酢酸 (4 mL、50 mmol) 中のメチル 5 - クロロ - 6 - [(3 , 4 - ジメトキシベンジル) アミノ] - 2 - (3 - フルオロフェニル) ニコチナート (0 . 11 g、0 . 26 mmol) の溶液を、60 で 22 時間加熱した。反応混合物を濃縮し、メタノールで希釈してろ過した。ろ液を濃縮して、RP - HPLC (X B r i d g e C 18 カラム、0 . 1 % 水酸化アンモニウムを含むアセトニトリル / 水の勾配で、流速 60 mL / 分で溶出) で精製して、所望の生成物を得た (56 mg、75 %)。C₁₃H₁₁ClF₂N₂O₂ (M + H)⁺ についての LCMS 計算値 : m / z = 281 . 0 ; 実測値 : 280 . 8。

10

【 0 2 3 7】

ステップ D : メチル 8 - クロロ - 5 - (3 - フルオロフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - カルボキシレート

【化 4 5】



20

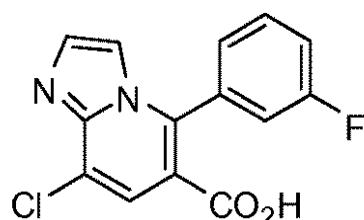
60 のエタノール (4 mL) 中のメチル 6 - アミノ - 5 - クロロ - 2 - (3 - フルオロフェニル) ニコチナートの溶液 (0 . 19 g、0 . 66 mmol) を、水中の 50 重量 % クロロアセトアルデヒド (0 . 34 mL、2 . 6 mmol) で滴下して処理した。反応混合物を 2 時間還流しながら撹拌した。反応混合物を濃縮し、ヘキサン中の酢酸エチル (0 - 60 %) を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物を得た (180 mg、87 %)。C₁₅H₁₁ClF₂N₂O₂ (M + H)⁺ についての LCMS 計算値 : m / z = 305 . 0 ; 実測値 : 304 . 8。

30

【 0 2 3 8】

ステップ E : 8 - クロロ - 5 - (3 - フルオロフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - カルボン酸

【化 4 6】



40

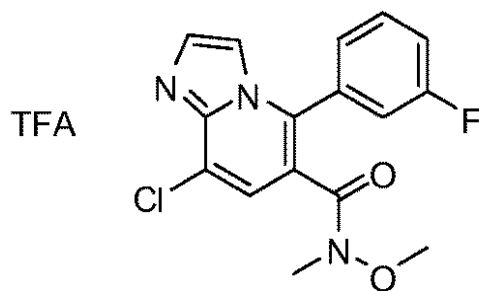
テトラヒドロフラン (3 mL) 中のメチル 8 - クロロ - 5 - (3 - フルオロフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - カルボキシレートの溶液 (0 . 18 g、0 . 57 mmol) を、水中の 1 M 水酸化ナトリウム (1 . 7 mL、1 . 7 mmol) で処理して、20 で 6 時間撹拌した。反応混合物を濃縮して水で希釈し、0 に冷却して、水中の 1 M 塩化水素 (2 . 3 mL、2 . 3 mmol) で滴下して処理した。得られた懸濁液をろ過して、所望の生成物 (0 . 17 g、定量的) を得、更なる精製を行わずに使用した。C₁₄H₉ClF₂N₂O₂ (M + H)⁺ についての LCMS 計算値 : m / z = 291 . 0 ; 実測値 : 290 . 9。

50

【 0 2 3 9 】

ステップ F : 8 - クロロ - 5 - (3 - フルオロフェニル) - N - メトキシ - N - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩

【 化 4 7 】



10

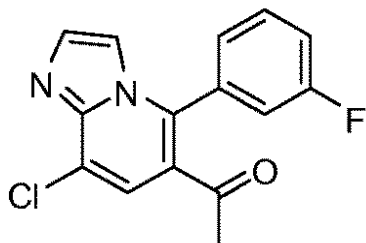
実施例 1、ステップ I の手順に従い、8 - クロロ - 5 - (3 - フルオロフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - カルボン酸を出発原料として用いて、所望の化合物を RP - HPLC (X Bridge C18 カラム、0.05 % TFA を含むアセトニトリル / 水の勾配で、流速 60 mL / 分で溶出) で精製した後、収率 79 % で調製し、所望の生成物を TFA 塩として得た。C₁₆H₁₄ClFN₃O₂ (M + H)⁺ についての LCMS 計算値 : m/z = 334.1 ; 実測値 : 333.9。

【 0 2 4 0 】

ステップ G : 1 - [8 - クロロ - 5 - (3 - フルオロフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル] エタノン

20

【 化 4 8 】



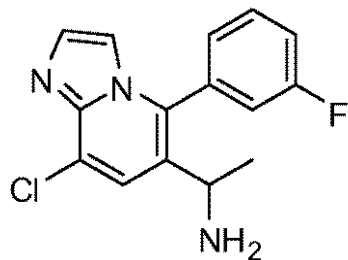
実施例 1、ステップ J の手順に従い、8 - クロロ - 5 - (3 - フルオロフェニル) - N - メトキシ - N - メチルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩を出発原料として使用して、所望の化合物を収率 50 % で調製した。C₁₅H₁₁ClFN₂O (M + H)⁺ : m/z = 289.1 ; 実測値 : 288.9。

30

【 0 2 4 1 】

ステップ H : 1 - [8 - クロロ - 5 - (3 - フルオロフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル] エタンアミン

【 化 4 9 】



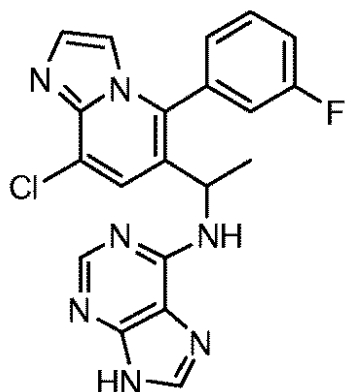
40

実施例 1、ステップ K の手順に従い、1 - [8 - クロロ - 5 - (3 - フルオロフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル] エタノンを出発原料として使用して、所望の化合物を収率 38 % で調製した。C₁₅H₁₄ClFN₃ (M + H)⁺ : m/z = 290.1 ; 実測値 : 290.1。

【 0 2 4 2 】

50

ステップ I : N - { 1 - [8 - クロロ - 5 - (3 - フルオロフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル] エチル } - 9 H - プリン - 6 - アミン
【化 5 0】



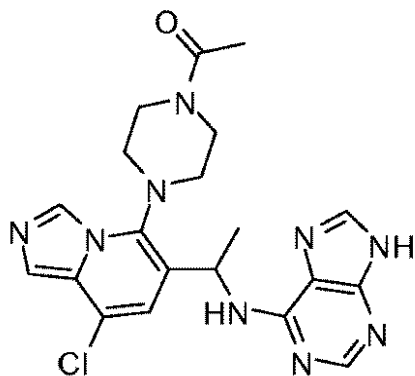
10

実施例 1、ステップ L の手順に従い、1 - [8 - クロロ - 5 - (3 - フルオロフェニル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル] エタンアミンを出発原料として使用して、所望の化合物を収率 35 % で調製した。C₂₀H₁₆ClFN₇ (M + H)⁺ : m/z = 408.1 ; 実測値 : 408.1。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : 12.92 (br s, 1 H), 8.23 (br s, 1 H), 8.10 - 8.03 (m, 2 H), 7.91 (d, J = 6.2 Hz, 1 H), 7.75 - 7.64 (m, 2 H), 7.52 - 7.38 (m, 3 H), 7.21 (d, J = 7.0 Hz, 1 H), 4.10 - 4.07 (m, 1 H), 1.47 - 1.43 (m, 3 H)。

20

【0243】

実施例 4 . N - { 1 - [5 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - 8 - クロロイミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル] エチル } - 9 H - プリン - 6 - アミン
【化 5 1】

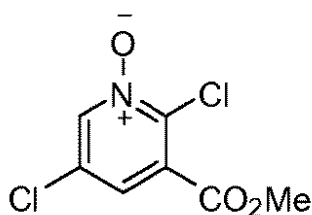


30

【0244】

ステップ A : メチル 2 , 5 - ジクロロニコチナート 1 - オキシド
【化 5 2】

40



メチル 2 , 5 - ジクロロニコチナート (15 g、73 mmol) と、トリフルオロ酢酸 (91 mL) と、30 % 過酸化水素水溶液 (15 mL) との溶液を撹拌して、70 で 1

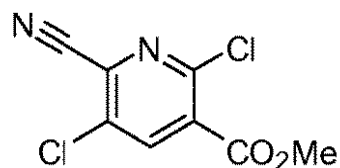
50

時間加熱した。蒸発、およびヘキサン中の酢酸エチル（0 - 100%）を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーによる精製で、所望の生成物を得た（16 g、99%）。 $C_7H_6Cl_2NO_3$ （ $M+H$ ）⁺ についての LCMS 計算値： $m/z = 222.0$ ；実測値：221.8。

【0245】

ステップB：メチル2,5-ジクロロ-6-シアノニコチナート

【化53】



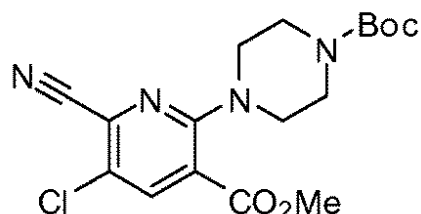
10

メチル2,5-ジクロロニコチナート1-オキシド（16 g、72 mmol）を、トリエチルアミン（15 mL、110 mmol）と共にアセトニトリル（200 mL）に溶解して、シアン化トリメチルシリル（24 mL、180 mmol）を添加した。混合物を70℃で30分間加熱した。蒸発、およびヘキサン中の酢酸エチル（0 - 30%）を用いたシリカゲルによる精製で、所望の化合物を得た（14 g、82%）。 $C_8H_5Cl_2N_2O_2$ （ $M+H$ ）⁺ についての LCMS 計算値： $m/z = 231.0$ ；実測値：230.8。

【0246】

ステップC：tert-ブチル4-[5-クロロ-6-シアノ-3-(メトキシカルボニル)ピリジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボキシレート

【化54】



30

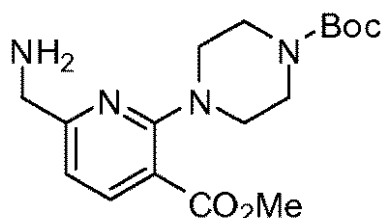
メチル2,5-ジクロロ-6-ニコチナート（3.5 g、15 mmol）と、tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート（3.4 mL、18 mmol）と、炭酸セシウム（14 g、42 mmol）との攪拌した混合物を、70℃で1時間加熱した。混合物を水でクエンチして、酢酸エチルで抽出した。抽出物をブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した。蒸発、およびヘキサン中の酢酸エチル（0 - 100%）を用いたシリカゲルによる精製で、所望の化合物を得た（5.1 g、88%）。 $C_{17}H_{22}ClN_4O_4$ （ $M+H$ ）⁺ についての LCMS 計算値： $m/z = 381.1$ ；実測値：380.9。

【0247】

ステップD：tert-ブチル4-[6-アミノメチル-3-(メトキシカルボニル)ピリジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボキシレート塩酸塩

【化55】

HCl



50

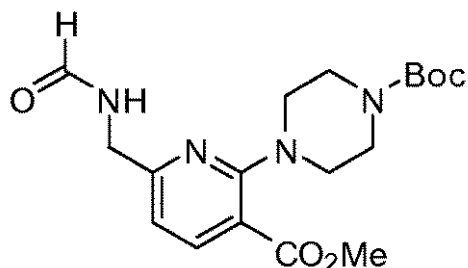
tert - ブチル 4 - [5 - クロロ - 6 - シアノ - 3 - (メトキシカルボニル) ピリジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボキシレート (8 . 0 g 、 21 μ mol) をメタノール (130 mL) 中で攪拌して、10%パラジウム/炭素 (4 . 47 g 、 0 . 0021 mol 、湿性、Degussa) の混合物を添加した。混合物を3回脱気して、Parrシェーカー上に一晩設置した。混合物をセライトでろ過した。ろ液を蒸発させて、所望の化合物を得た (8 . 0 g 、 98%) 。 $C_{17}H_{27}N_4O_4 (M+H)^+$ についてのLCMS計算値 : $m/z = 351.2$; 実測値 : 350.9。

【0248】

ステップE : tert - ブチル 4 - { 6 - [(ホルミルアミノ) メチル] - 3 - (メトキシカルボニル) ピリジン - 2 - イル } ピペラジン - 1 - カルボキシレート

10

【化56】



ギ酸 (2 . 2 mL 、 58 mmol) および無水酢酸 (5 . 2 mL 、 58 mmol) を室温で1時間攪拌した。混合物を、0 の塩化メチレン (90 mL) 中の tert - ブチル 4 - [6 - (アミノメチル) - 3 - (メトキシカルボニル) ピリジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボキシレート塩酸塩 (4 . 9 g 、 13 mmol) の溶液へ滴下して、48時間攪拌した。蒸発により粗材料を得、重炭酸ナトリウムで処理し、塩化メチレンで抽出して、所望の化合物を得た (4 . 9 g 、 100%) 。 $C_{18}H_{27}N_4O_5 (M+H)^+$ についてのLCMS計算値 : $m/z = 379.2$; 実測値 : 378.9。

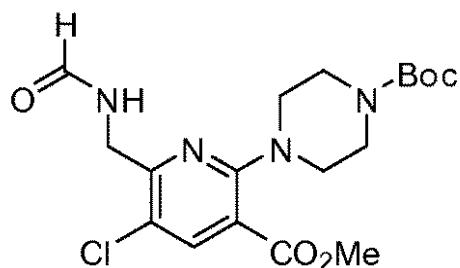
20

【0249】

ステップF : tert - ブチル 4 - { 5 - クロロ - 6 - [(ホルミルアミノ) メチル] - 3 - (メトキシカルボニル) ピリジン - 2 - イル } ピペラジン - 1 - カルボキシレート

【化57】

30



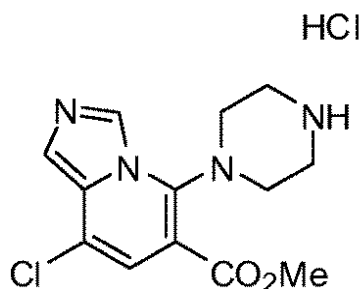
tert - ブチル 4 - { 6 - [(ホルミルアミノ) メチル] - 3 - (メトキシカルボニル) ピリジン - 2 - イル } ピペラジン - 1 - カルボキシレート (4 . 85 g 、 0 . 0128 mol) およびN - クロロスクシンイミド (2 . 1 g 、 15 mmol) をテトラヒドロフラン (85 mL) 中、50 で16時間攪拌した。蒸発、およびヘキサン中の酢酸エチル (0 - 80%) を用いたシリカゲルによる精製で、所望の化合物を得た (5 . 6 g 、 100%) 。 $C_{18}H_{26}ClN_4O_5 (M+H)^+$ についてのLCMS計算値 : $m/z = 413.2$; 実測値 : 412.9。

40

【0250】

ステップG : メチル 8 - クロロ - 5 - ピペラジン - 1 - イルイミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - カルボキシレート塩酸塩

【化 5 8】



10

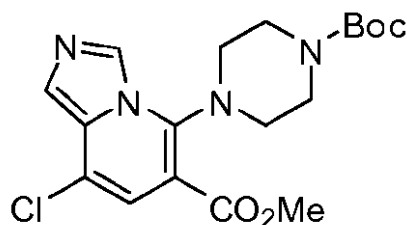
塩化ホスホリル (5.0 mL、54 mmol) 中の *tert*-ブチル 4 - { 5 - クロロ - 6 - [(ホルミルアミノ)メチル] - 3 - (メトキシカルボニル)ピリジン - 2 - イル } ピペラジン - 1 - カルボキシラート (670 mg、2.2 mmol) の溶液を、70 まで 30 分間加熱した。蒸発により、所望の化合物を得た (700 mg、98%)。C₁₃H₁₆ClN₄O₂ (M+H)⁺ についての LCMS 計算値: m/z = 295.1; 実測値: 294.9。

【0251】

ステップ H: メチル 5 - [4 - (*tert* - ブトキシカルボニル) ピペラジン - 1 - イル] - 8 - クロロイミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - カルボキシラート

【化 5 9】

20



反応物へ、メチル 8 - クロロ - 5 - ピペラジン - 1 - イルイミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - カルボキシラート塩酸塩 (700 mg、2.1 mmol)、炭酸水素ナトリウム (940 mg、11 mmol)、水 (14 mL、780 mmol) およびテトラヒドロフラン (9.4 mL) を添加した。反応混合物は泡状であり、発泡が全て終了した後、ジ - *tert* - ブチルジカルボナート (1.4 g、6.3 mmol) を添加して、混合物を室温で一晩撹拌した。混合物を濃縮し、酢酸エチルで抽出して、Na₂SO₄ で乾燥して蒸発させた。ヘキサン中の酢酸エチル (0 - 100%) を用いたシリカゲルでの精製により、所望の化合物を得た (202 g、24%)。C₁₈H₂₄ClN₄O₄ (M+H)⁺ についての LCMS 計算値: m/z = 395.1; 実測値: 394.9。

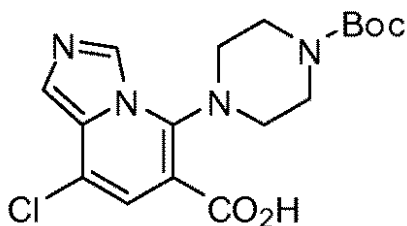
30

【0252】

ステップ I: 5 - [4 - (*tert* - ブトキシカルボニル) ピペラジン - 1 - イル] - 8 - クロロイミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - カルボン酸

40

【化 6 0】



メチル 5 - [4 - (*tert* - ブトキシカルボニル) ピペラジン - 1 - イル] - 8 - クロロイミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - カルボキシラート (120 mg、0.312

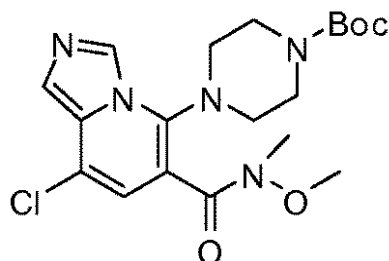
50

3 mmol) をメタノール (2 mL) 中で撹拌して、水中の 3.0 M 水酸化ナトリウム (0.4 mL、1.0 mmol) を添加した。混合物を室温で一晩撹拌した。数滴の 1 M HCl での酸性化 (リトマス試験紙で pH 6 であることを確認)、蒸発、および水との研和により、所望の化合物を得た (94 mg、79%)。C₁₇H₂₂ClN₄O₄ (M + H)⁺ についての LCMS 計算値: m/z = 381.1; 実測値: 380.9。

【0253】

ステップ J: tert-ブチル 4-(8-クロロ-6-{[メトキシ(メチル)アミノ]カルボニル}イミダゾ[1,5-a]ピリジン-5-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート

【化61】

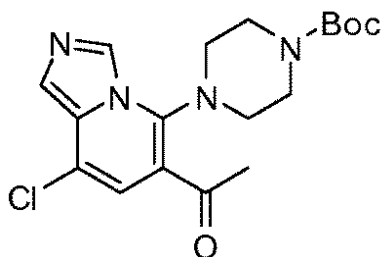


N₂ の下、フラスコへ、無水 N,N-ジメチルホルムアミド (0.28 mL、3.6 mmol) 中の 5-[4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル]-8-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボン酸 (38 mg、0.10 mmol) の懸濁液を入れた。N,N-ジイソプロピルエチルアミン (87 μL、0.50 mmol) を添加した後、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (29 mL、0.30 mmol) と、N,N-ジメチルホルムアミド中の 0.6 M 1-ヒドロキシル-7-アザベンゾトリアゾール (33 μL、0.020 mmol) とを添加した。最後に、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩 (29 mg、0.15 mmol) を添加した。沈殿物は緩やかに溶解して、得られた溶液を 4.5 時間撹拌した。反応物を水でクエンチして、酢酸エチルに抽出し、ブラインで洗浄して、乾燥させ (Na₂SO₄)、蒸発乾固した。粗生成物をシリカゲルでフラッシュして (Isco 4 g カラム、0-100% 酢酸エチル/ヘキサン)、純粋な生成物を得た (31 mg、73%)。C₁₉H₂₇ClN₅O₄ (M + H)⁺ についての LCMS 計算値: m/z = 424.2; 実測値: 423.9。

【0254】

ステップ K: tert-ブチル 4-(6-アセチル-8-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-5-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート

【化62】



0 の N₂ の下、マイクロ波バイアルへ、無水テトラヒドロフラン (0.5 mL) 中の tert-ブチル 4-(8-クロロ-6-{[メトキシ(メチル)アミノ]カルボニル}イミダゾ[1,5-a]ピリジン-5-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート (31 mg、0.073 mmol) の溶液を入れた。テトラヒドロフラン中の 3.0 M 塩化メチルマグネシウムの溶液 (85 μL、0.26 mmol) を滴下した。溶液を 0 で 30 分間撹拌した。それを室温で 2 時間撹拌した。反応溶液を水中の 1.0 M 塩化水素 (0.5

mL、0.5 mmol)を用いて0 でクエンチして、飽和NaHCO₃溶液25 mLへ注ぎ、酢酸エチルに抽出した。酢酸エチル抽出液をブラインで洗浄して、無水Na₂SO₄で乾燥して、ろ過し蒸発させて粗生成物を得、酢酸エチル(0-60%)によりシリカゲルで精製して、所望の生成物を得た(22 mg、78%)。C₁₈H₂₄ClN₄O₃ (M+H)⁺についてのLCMS計算値:m/z=379.2;実測値:378.9。

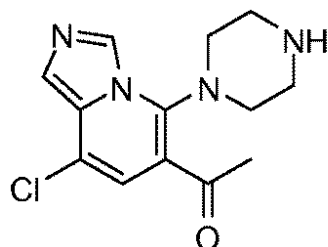
【0255】

ステップL: 1-(8-クロロ-5-ピペラジン-1-イルイミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-イル)エタノン塩酸塩

【化63】

HCl

10



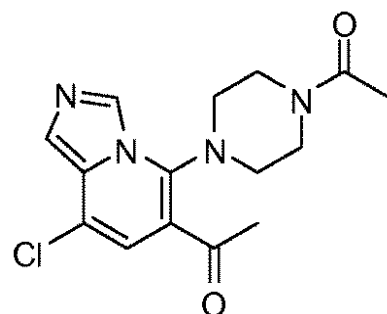
tert-ブチル4-(6-アセチル-8-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-5-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(19 mg、0.051 mmol)をバイアルに採り、1,4-ジオキサン中の4.0 M塩化水素(1.0 mL、4.0 mmol)を添加して、15分間撹拌した。溶媒を蒸発させて、所望の化合物を得た(16 mg、定量的)。C₁₃H₁₆ClN₄O (M+H)⁺についてのLCMS計算値:m/z=279.1;実測値:278.9。

20

【0256】

ステップM: 1-[5-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-8-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-イル]エタノン

【化64】



30

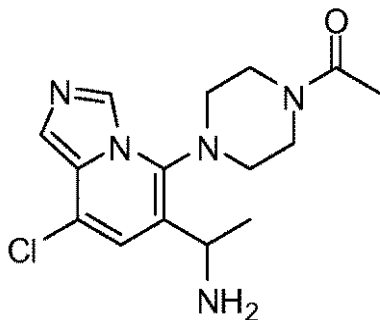
1-(8-クロロ-5-ピペラジン-1-イルイミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-イル)エタノン塩酸塩を塩化メチレン(1.0 mL)に溶解して、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(45 μL、0.26 mmol)を添加した。反応混合物へ、塩化アセチル(5.5 μL、0.077 mmol)を添加して、混合物を5分間撹拌した。蒸発、および分取LCMS(pH10)による精製で、所望の化合物を得た(13 mg、77%)。C₁₅H₁₈ClN₄O₂ (M+H)⁺についてのLCMS計算値:m/z=321.1;実測値:320.9。

40

【0257】

ステップN: 1-[5-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-8-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-イル]エタナミン

【化 6 5】



10

メタノール（0.4 mL）およびアセトニトリル（0.4 mL）中の1-[5-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-8-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-イル]エタノン（12.6 mg、0.0393 mmol）（10010-158P）と酢酸アンモニウム（30.3 mg、0.393 mmol）との混合物を、密閉したバイアル中、65 で1時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（7.40 mg、0.118 mmol）を添加した。反応物を65で一晩加熱した。混合物をメタノールで希釈して、pH 10緩衝液を用いて分取LCMSで精製して、所望の化合物を得た（11 mg、89%）。 $C_{15}H_{21}ClN_5O$ (M+H)⁺ についてのLCMS計算値：m/z = 322.1；実測値：321.9。

20

【0258】

ステップO：N-{1-[5-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-8-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-イル]エチル}-9H-プリン-6-アミン

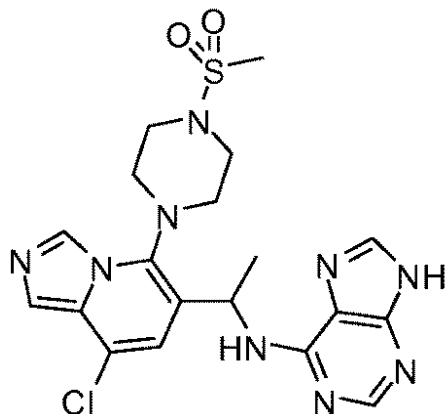
エタノール（0.93 mL）中の1-[5-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-8-クロロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-イル]エタナミン（11.2 mg、0.035 mmol）と、6-ブロモ-9H-プリン（14 mg、0.070 mmol）と、N,N-ジイソプロピルエチルアミン（18 μL、0.10 mmol）との混合物を、110 まで一晩加熱した。分取LCMS（pH 10）での精製により、所望の化合物を得た（6.7 mg、44%）。 $C_{20}H_{23}ClN_9O$ (M+H)⁺ についてのLCMS計算値：m/z = 440.2；実測値：439.9。¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆）：8.52（s, 1 H），8.17（m, 3 H），7.42（s, 1 H），7.37（s, 1 H），5.90（s, 1 H），3.80（m, 2 H），3.65（m, 2 H），3.50（m, 1 H），3.40（m, 2 H），3.20（m, 2 H），2.09（s, 3 H），1.52,（m, 3 H）。

30

【0259】

実施例5：N-(1-{8-クロロ-5-[4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル]イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-イル}エチル)-9H-プリン-6-アミン

【化 6 6】



10

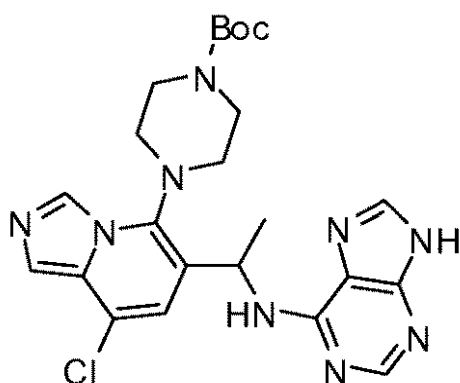
実施例 4、ステップ M ~ O の手順に従い、塩化メタンスルホニルおよび 1 - (8 - クロロ - 5 - ピペラジン - 1 - イルイミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル) エタノン塩酸塩を出発原料として用いて、所望の化合物を調製した。C₁₉H₂₃ClN₉O₂S (M + H)⁺ についての LCMS 計算値 : m / z = 476 . 1 ; 実測値 : 476 . 0。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) : 8 . 58 (s , 1 H) , 8 . 20 (s , 1 H) , 8 . 11 (m , 2 H) , 7 . 42 (s , 1 H) , 7 . 38 (s , 1 H) , 5 . 83 (s , 1 H) , 3 . 71 (m , 1 H) , 3 . 41 (m , 4 H) , 3 . 33 (m , 4 H) , 2 . 99 (s , 3 H) , 1 . 51 (m , 3 H)。

20

【 0 2 6 0 】

実施例 6 . 4 - { 8 - クロロ - 6 - [1 - (9 H - プリン - 6 - イルアミノ) エチル] イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル } ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

【化 6 7】



30

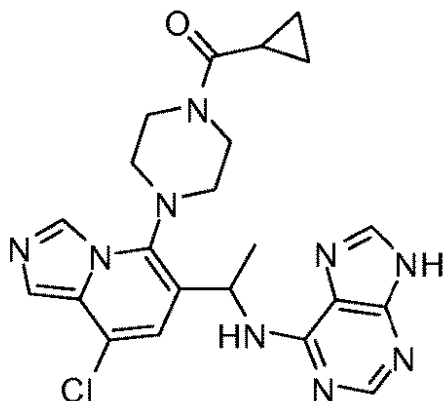
実施例 4、ステップ N ~ O の手順に従い、tert - ブチル 4 - (6 - アセチル - 8 - クロロイミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレートを出発原料として用いて、所望の化合物を調製した。C₂₃H₂₉ClN₉O₂ (M + H)⁺ についての LCMS 計算値 : m / z = 498 . 2 ; 実測値 : 497 . 9。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) : 8 . 52 (s , 1 H) , 8 . 17 (m , 3 H) , 7 . 42 (s , 1 H) , 7 . 37 (s , 1 H) , 5 . 87 (s , 1 H) , 3 . 68 (m , 2 H) , 3 . 57 (m , 3 H) , 3 . 42 (m , 2 H) , 3 . 19 (m , 2 H) , 1 . 53 (m , 3 H) , 1 . 42 (s , 9 H)。

40

【 0 2 6 1 】

実施例 7 . N - (1 - { 8 - クロロ - 5 - [4 - (シクロプロピルカルボニル) ピペラジン - 1 - イル] イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル } エチル) - 9 H - プリン - 6 - アミン

【化 6 8】



10

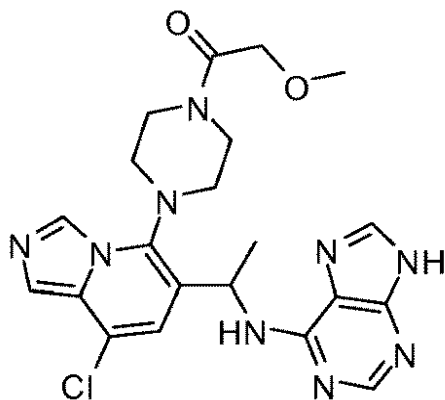
実施例 4、ステップ M ~ O の手順に従い、塩化シクロプロパンカルボニルおよび 1 - (8 - クロロ - 5 - ピペラジン - 1 - イルイミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル) エタノン塩酸塩を出発原料として用いて、所望の化合物を調製した。C₂₂H₂₅ClN₉O (M + H)⁺ についての LCMS 計算値 : m/z = 466.2 ; 実測値 : 465.9。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : 8.57 (s, 1 H), 8.17 (m, 3 H), 7.42 (s, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 5.89 (s, 1 H), 4.03 (m, 2 H), 3.40 - 3.90 (m, 5 H), 3.19 (m, 2 H), 2.03 (m, 1 H), 1.53 (m, 3 H), 1.42, (s, 9 H), 0.78 (m, 4 H)。

20

【 0 2 6 2】

実施例 8 . N - (1 - { 8 - クロロ - 5 - [4 - (メトキシアセチル) ピペラジン - 1 - イル] イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル } エチル) - 9 H - プリン - 6 - アミン

【化 6 9】



30

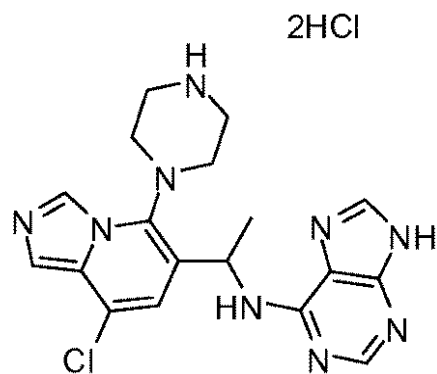
実施例 4、ステップ M ~ O の手順に従い、塩化メトキシアセチルおよび 1 - (8 - クロロ - 5 - ピペラジン - 1 - イルイミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル) エタノン塩酸塩を出発原料として用いて、所望の化合物を調製した。C₂₁H₂₅ClN₉O₂ (M + H)⁺ についての LCMS 計算値 : m/z = 470.2 ; 実測値 : 469.9。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : 8.53 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 8.11 (m, 2 H), 7.42 (s, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 5.83 (s, 1 H), 4.18 (m, 2 H), 3.80 (m, 4 H), 3.33 (m, 5 H), 3.31 (s, 3 H), 1.51 (m, 3 H)。

40

【 0 2 6 3】

実施例 9 . N - [1 - (8 - クロロ - 5 - ピペラジン - 1 - イルイミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル) エチル] - 9 H - プリン - 6 - アミン塩酸塩

【化 7 0】



10

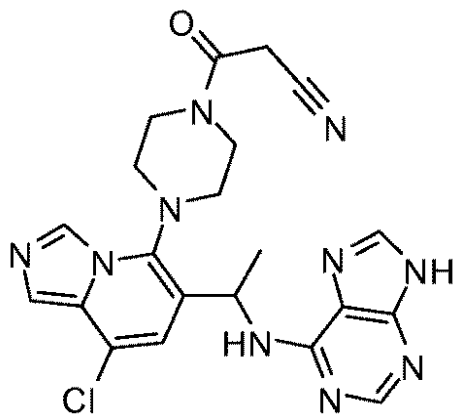
塩化メチレン (0.5 mL、8 mmol) 中の 4 - { 8 - クロロ - 6 - [1 - (9 H - プリン - 6 - イルアミノ) エチル] イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル } ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (8.0 mg、0.016 mmol) に、1 , 4 - ジオキサン中の 4.0 M 塩化水素 (1.0 mL、4.0 mmol) を添加した。混合物を 15 分間撹拌した。蒸発により、所望の化合物を得た (7.5 mg、99%)。C₁₈H₂₁ClN₉ (M + H)⁺ についての LCMS 計算値 : m/z = 398.2 ; 実測値 : 397.9。

【 0 2 6 4 】

実施例 10. 3 - (4 - { 8 - クロロ - 6 - [1 - (9 H - プリン - 6 - イルアミノ) エチル] イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル } ピペラジン - 1 - イル) - 3 - オキソプロパンニトリル

20

【化 7 1】

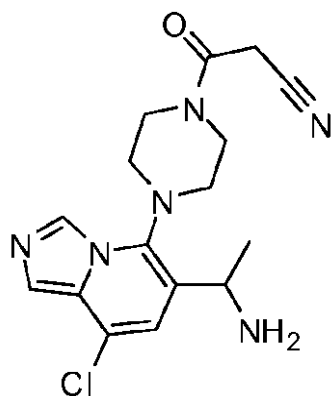


30

【 0 2 6 5 】

ステップ A : 3 - { 4 - [6 - (1 - アミノエチル) - 8 - クロロイミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル] ピペラジン - 1 - イル } - 3 - オキソプロパンニトリル

【化 7 2】



40

50

実施例 4、ステップ M ~ N の手順に従い、3 - [(2 , 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル) オキシ] - 3 - オキソプロパンニトリルおよび 1 - (8 - クロロ - 5 - ピペラジン - 1 - イルイミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル) エタノン塩酸塩を出発原料として用いて、所望の化合物を調製した。C₁₆H₂₀ClN₆O (M + H)⁺ についての LCMS 計算値 : m / z = 347 . 1 ; 実測値 : 346 . 9。

【 0 2 6 6 】

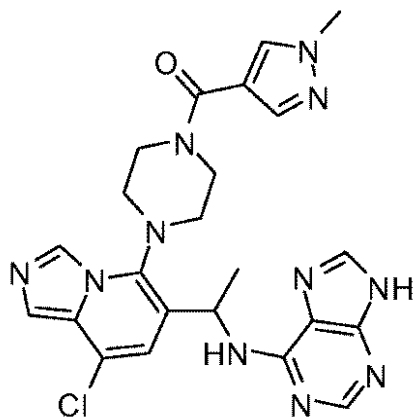
ステップ B . 3 - (4 - { 8 - クロロ - 6 - [1 - (9 H - プリン - 6 - イルアミノ) エチル] イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル } ピペラジン - 1 - イル) - 3 - オキソプロパンニトリル

エタノール (1 . 0 m L) 中の 3 - { 4 - [6 - (1 - アミノエチル) - 8 - クロロイミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル] ピペラジン - 1 - イル } - 3 - オキソプロパンニトリル (18 m g 、 0 . 052 m m o l) と、6 - ブロモ - 9 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 9 H - プリン (29 m g 、 0 . 10 m m o l) と、N , N - ジイソプロピルエチルアミン (27 μ L 、 0 . 16 m m o l) との混合物を、110 で一晩加熱した。混合物を蒸発させて、1 , 4 - ジオキサン中の塩化水素の 4 M 溶液 (1 . 0 m L 、 4 . 0 m m o l) を添加した。混合物を蒸発させて、1 , 4 - ジオキサン中の塩化水素の 4 M 溶液 (1 . 0 m L 、 4 . 0 m m o l) を添加した。混合物を蒸発させ、分取 LCMS (p H 10) により精製して、所望の化合物を得た (8 . 6 m g 、 36 %)。C₂₁H₂₂ClN₁₀O (M + H)⁺ についての LCMS 計算値 : m / z = 465 . 2 ; 実測値 : 464 . 9。

【 0 2 6 7 】

実施例 11 . N - [1 - (8 - クロロ - 5 - { 4 - [(1 - メチル - 1 H - ピラゾロ - 4 - イル) カルボニル] ピペラジン - 1 - イル } イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル) エチル] - 9 H - プリン - 6 - アミン

【 化 7 3 】

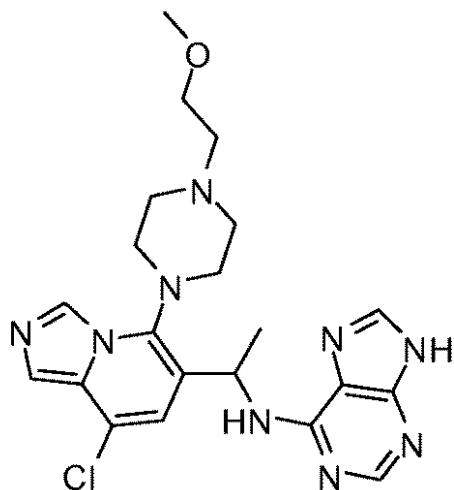


実施例 10、ステップ A ~ B の手順に従い、1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニルクロリドおよび 1 - (8 - クロロ - 5 - ピペラジン - 1 - イルイミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル) エタノン塩酸塩を出発原料として用いて、所望の化合物を調製した。C₂₃H₂₅ClN₁₁O (M + H)⁺ についての LCMS 計算値 : m / z = 506 . 2 ; 実測値 : 505 . 9。

【 0 2 6 8 】

実施例 12 . N - [1 - { 8 - クロロ - 5 - [4 - (2 - メトキシエチル) ピペラジン - 1 - イル] イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル } エチル) - 9 H - プリン - 6 - アミン

【化 7 4】

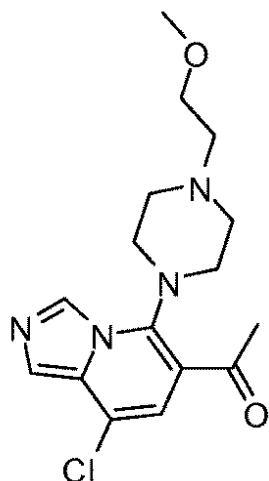


10

【 0 2 6 9】

ステップ A : 1 - { 8 - クロロ - 5 - [4 - (2 - メトキシエチル) ピペラジン - 1 - イ
ル] イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル } エタノン

【化 7 5】



20

30

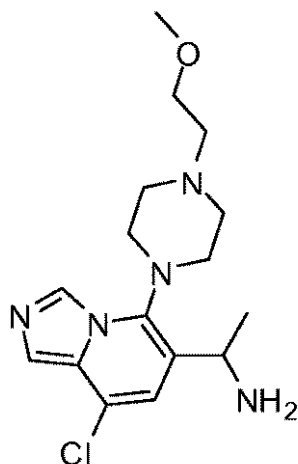
1 - (8 - クロロ - 5 - ピペラジン - 1 - イルイミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 -
イル) エタノン塩酸塩 (16 mg、0.052 mmol)、N, N - ジイソプロピルエチ
ルアミン (27 μ L、0.16 mmol) および 1 - ブロモ - 2 - メトキシエタン (4 .
9 μ L、0.052 mmol) を、アセトニトリル (1.0 mL) 中、65 で 22 時間
攪拌した。分取 LCMS (pH 10) により精製して、所望の化合物を得た (10 mg、
60%)。C₁₆H₂₂ClN₄O₂ (M + H)⁺ についての LCMS 計算値 : m / z =
337.1 ; 実測値 : 336.9。

【 0 2 7 0】

ステップ B : 1 - { 8 - クロロ - 5 - [4 - (2 - メトキシエチル) ピペラジン - 1 - イ
ル] イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル } エタンアミン

40

【化 76】



10

実施例 4、ステップ N の手順に従い、1 - { 8 - クロロ - 5 - [4 - (2 - メトキシエチル) ピペラジン - 1 - イル] イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル } エタノンを出発原料として用いて、所望の化合物を収率 40 % で調製した。C₁₆H₂₅ClN₅O (M + H)⁺ についての LCMS 計算値 : m/z = 338.2 ; 実測値 : 337.9。

【 0271】

ステップ C : N - (1 - { 8 - クロロ - 5 - [4 - (2 - メトキシエチル) ピペラジン - 1 - イル] イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル } エチル) - 9H - プリン - 6 - アミン

20

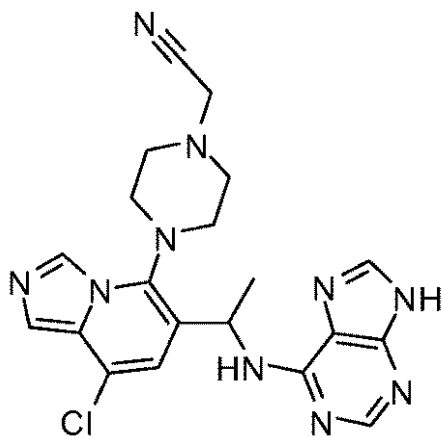
実施例 10、ステップ B の手順に従い、1 - { 8 - クロロ - 5 - [4 - (2 - メトキシエチル) ピペラジン - 1 - イル] イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル } エタナミンを出発原料として用いて、所望の化合物を収率 32 % で調製した。C₂₁H₂₇ClN₉O (M + H)⁺ についての LCMS 計算値 : m/z = 456.2 ; 実測値 : 455.9。

【 0272】

実施例 13 : (4 - { 8 - クロロ - 6 - [1 - (9H - プリン - 6 - イルアミノ) エチル] イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル } ピペラジン - 1 - イル) アセトニトリル

30

【化 77】



40

実施例 12、ステップ A ~ C の手順に従い、プロモアセトニトリルを出発原料として用いて、所望の化合物を調製した。C₂₀H₂₂ClN₁₀ (M + H)⁺ についての LCMS 計算値 : m/z = 437.2 ; 実測値 : 436.9。

【 0273】

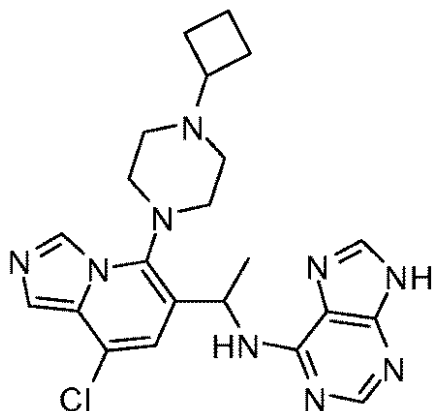
実施例 14 . N - (1 - { 8 - クロロ - 5 - [4 - (4 , 4 , 4 - トリフルオロブチル) ピペラジン - 1 - イル] イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル } エチル) - 9H - プリン - 6 - アミン

50

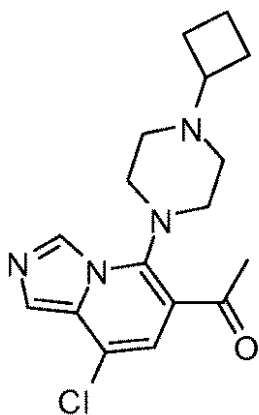
CC(C)C1=C(C2=CC=CC=C2N1)C3=CC=CC=C3N=C4C=CC=CC4N

【 0 2 7 4 】

【化 7 9】



【化 8 0】



tert - ブチル 4 - (6 - アセチル - 8 - クロロイミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン -

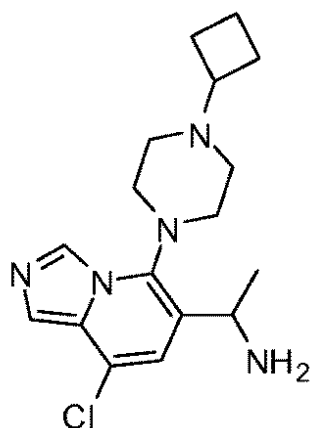
5 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (33 mg、0.087 mmol) を 1, 4 - ジオキサン中の 4 M 塩化水素の溶液 (1.0 mL) で処理して、蒸発乾固した。シクロブタノン (13 μ L、0.18 mmol)、テトラヒドロフラン (0.5 mL) およびアセトニトリル (0.5 mL) を添加して、混合物を 30 分間撹拌した。シアノ水素化ホウ素ナトリウム (17 mg、0.26 mmol) を添加して、4 時間撹拌した。分取 LCMS (pH 10) により精製して、所望の化合物を得た (18 mg、61%)。C₁₇H₂₂ClN₄O (M + H)⁺ についての LCMS 計算値: m/z = 333.1; 実測値: 332.9。

【0276】

ステップ B: 1 - [8 - クロロ - 5 - (4 - シクロブチルピペラジン - 1 - イル) イミダゾ [1, 5 - a] ピリジン - 6 - イル] エタンアミン

10

【化 81】



20

実施例 4、ステップ N の手順に従い、1 - [8 - クロロ - 5 - (4 - シクロブチルピペラジン - 1 - イル) イミダゾ [1, 5 - a] ピリジン - 6 - イル] エタノールを出発原料として用いて、所望の化合物を収率 37% で調製した。C₁₇H₂₅ClN₅ (M + H)⁺ についての LCMS 計算値: m/z = 334.2; 実測値: 333.9。

【0277】

ステップ C: N - {1 - [8 - クロロ - 5 - (4 - シクロブチルピペラジン - 1 - イル) イミダゾ [1, 5 - a] ピリジン - 6 - イル] エチル} - 9 H - プリン - 6 - アミン

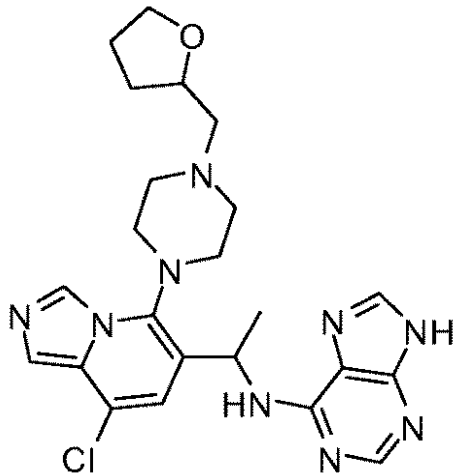
30

実施例 10、ステップ B の手順に従い、1 - [8 - クロロ - 5 - (4 - シクロブチルピペラジン - 1 - イル) イミダゾ [1, 5 - a] ピリジン - 6 - イル] エタンアミンを出発原料として用いて、所望の化合物を収率 45% で調製した。C₂₂H₂₇ClN₉ (M + H)⁺ についての LCMS 計算値: m/z = 452.2; 実測値: 451.9。

【0278】

実施例 16、N - (1 - {8 - クロロ - 5 - [4 - (テトラヒドロフラン - 2 - イルメチル) ピペラジン - 1 - イル] イミダゾ [1, 5 - a] ピリジン - 6 - イル} エチル) - 9 H - プリン - 6 - アミン

【化 8 2】



10

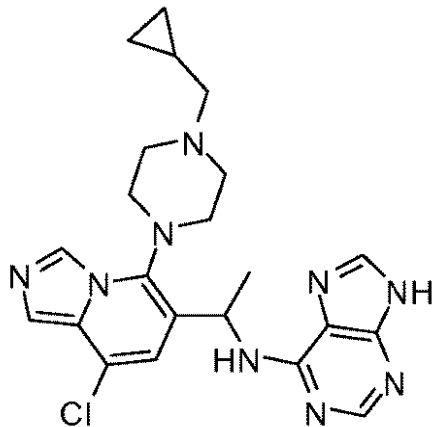
実施例 12、ステップ A ~ C の手順に従い、テトラヒドロフルフリルブロミドを出発原料として用いて、所望の化合物を調製した。 $C_{23}H_{29}ClN_9O$ ($M+H$)⁺ についての LCMS 計算値： $m/z = 482.2$ ；実測値： 481.9 。

【0279】

実施例 17、N - (1 - {8 - クロロ - 5 - [4 - (シクロプロピルメチル)ピペラジン - 1 - イル]イミダゾ[1,5-a]ピリジン - 6 - イル}エチル) - 9H - プリン - 6 - アミン

20

【化 8 3】



30

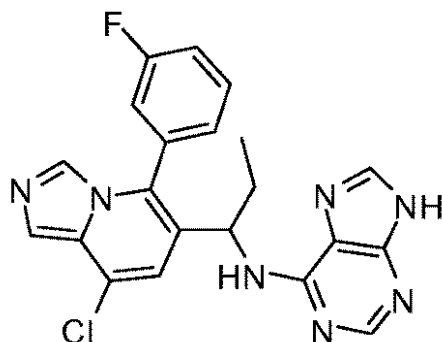
実施例 15、ステップ A ~ C の手順に従い、シクロプロパンカルボキシアリドを出発原料として用いて、所望の化合物を調製した。 $C_{22}H_{27}ClN_9$ ($M+H$)⁺ についての LCMS 計算値： $m/z = 452.2$ ；実測値： 451.9 。

【0280】

実施例 18、N - {1 - [8 - クロロ - 5 - (3 - フルオロフェニル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン - 6 - イル]プロピル} - 9H - プリン - 6 - アミン

40

【化 8 4】

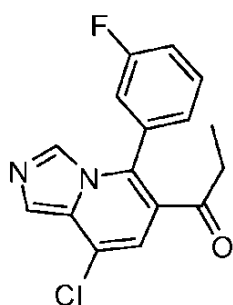


10

【 0 2 8 1】

ステップ A : 1 - [8 - クロロ - 5 - (3 - フルオロフェニル) イミダゾ [1 , 5 - a]
ピリジン - 6 - イル] プロパン - 1 - オン

【化 8 5】



20

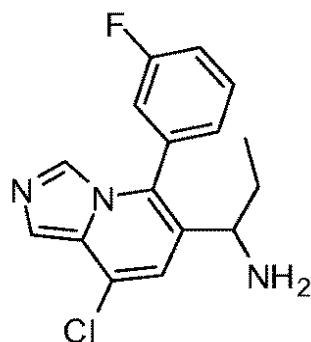
0 に冷却したテトラヒドロフラン (3 . 0 m L) 中の 8 - クロロ - 5 - (3 - フルオ
ロフェニル) - N - メトキシ - N - メチルイミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - カルボ
キサミド (3 0 0 m g , 0 . 9 1 m m o l) の溶液へ、テトラヒドロフラン中のクロロ (
エチル) マグネシウムの 2 M 溶液 (1 . 6 m L , 3 . 2 m m o l) を緩やかに添加して、
混合物を 0 で 3 時間攪拌した。反応物を酢酸 (0 . 5 m L) でクエンチして、飽和重炭
酸ナトリウム (2 5 m L) へ注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物をブラインで洗浄して
、硫酸ナトリウムで乾燥して、ろ過して蒸発させた。ヘキサン中の酢酸エチル (0 - 6 0
%) を用いたシリカゲルでの精製により、所望の化合物を得た (1 3 0 m g , 4 9 %) 。
 $C_{16}H_{13}ClFN_2O$ ($M + H$) ⁺ についての L C M S 計算値 : $m / z = 303.1$
; 実測値 : 302.9。

30

【 0 2 8 2】

ステップ B : 1 - [8 - クロロ - 5 - (3 - フルオロフェニル) イミダゾ [1 , 5 - a]
ピリジン - 6 - イル] プロパン - 1 - アミン

【化 8 6】



40

実施例 1、ステップ K の手順に従い、1 - [8 - クロロ - 5 - (3 - フルオロフェニル)
イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル] プロパン - 1 - オンを出発原料として用
いて、所望の化合物を収率 3 9 % で調製した。 $C_{16}H_{16}ClFN_3$ ($M + H$) ⁺ につ

50

いての LCMS 計算値: $m/z = 304.1$; 実測値: 303.9 。

【0283】

ステップ C: N - { 1 - [8 - クロロ - 5 - (3 - フルオロフェニル) イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル] プロピル } - 9 H - プリン - 6 - アミン

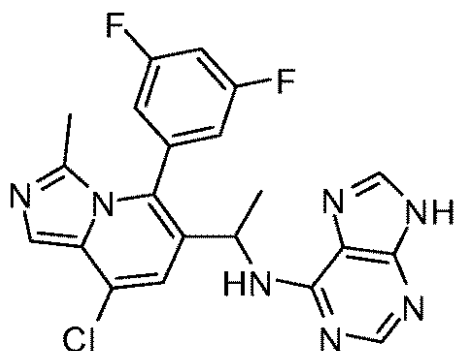
実施例 10、ステップ B の手順に従い、1 - [8 - クロロ - 5 - (3 - フルオロフェニル) イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル] プロパン - 1 - アミンを出発原料として用いて、所望の化合物を収率 41% で調製した。C₂₁H₁₈ClFN₇ (M+H)⁺ についての LCMS 計算値: $m/z = 422.1$; 実測値: 421.9 。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.40 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.99 (m, 2H), 7.60 (m, 2H), 7.52 (m, 4H), 6.95 (s, 1H), 3.32 (m, 1H), 1.92 (m, 2H), 0.92 (m, 3H)。

10

【0284】

実施例 19、N - { 1 - [8 - クロロ - 5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 3 - メチルイミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル] エチル } - 9 H - プリン - 6 - アミン

【化 87】

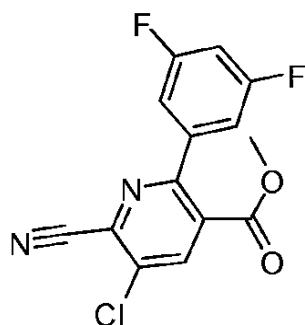


20

【0285】

ステップ A: メチル 5 - クロロ - 6 - シアノ - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) ニコチナート

【化 88】



30

水 (16 mL) および 1,4-ジオキサン (41 mL) 中のメチル 2,5-ジクロロ - 6 - シアノニコチナート (2.0 g、8.6 mmol)、(3,5-ジフルオロフェニル) ボロン酸 (1.5 g、9.5 mmol) および炭酸カリウム (2.6 g、19 mmol) の溶液を、窒素ガスでバブリングした (10 分間)。ビス(トリフェニルホスフィン) パラジウム(II) クロリド (0.67 g、0.95 mmol) を添加して、混合物を窒素ガスでバブリングした (10 分間)。混合物を 80 で 1 時間加熱して、酢酸エチルおよび水で希釈した。水層を分離して、再度、酢酸エチルで抽出した。ひとまとめにした抽出物を水で洗浄し、ブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過して蒸発させた。ヘキサン中の酢酸エチル (0 - 50%) を用いたシリカゲルでの精製により、所望の化合物を得た (2.5 g、94%)。C₁₄H₈ClF₂N₂O₂ (M+H)⁺ についての LCMS 計算値: $m/z = 309.0$; 実測値: 308.9 。

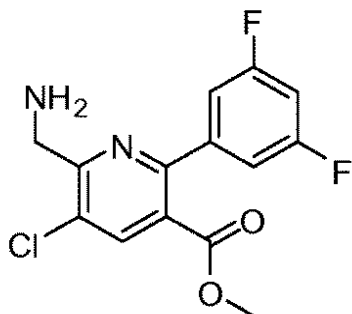
40

50

【 0 2 8 6 】

ステップ C : メチル 6 - (アミノメチル) - 5 - クロロ 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) ニコチナート

【 化 8 9 】



10

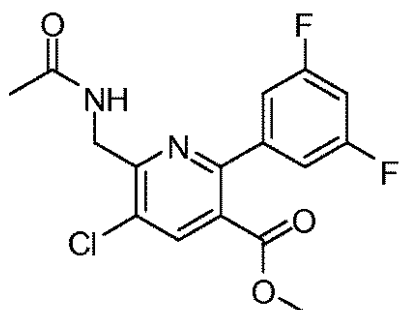
実施例 1、ステップ E と類似の手順に従い、メチル 5 - クロロ - 6 - シアノ - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) ニコチナートを出発原料として用いて、所望の化合物を調製し、所望の化合物を得た (1 . 4 g、25 %)。 $C_{14}H_{12}ClF_2N_2O_2 (M+H)^+$ についての LCMS 計算値 : $m/z = 313.1$; 実測値 : 312.9。

【 0 2 8 7 】

ステップ D : メチル 6 - [(アセチルアミノ) メチル] - 5 - クロロ - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) ニコチナート

20

【 化 9 0 】



30

実施例 2、ステップ A の手順に従い、メチル 6 - (アミノメチル) - 5 - クロロ - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) ニコチナートを出発原料として用いて、所望の化合物を調製した (700 mg、99 %)。 $C_{16}H_{14}ClF_2N_2O_3 (M+H)^+$ についての LCMS 計算値 : $m/z = 355.1$; 実測値 : 354.9。

【 0 2 8 8 】

ステップ E : N - { 1 - [8 - クロロ - 5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 3 - メチルイミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル] エチル } - 9 H - プリン - 6 - アミン

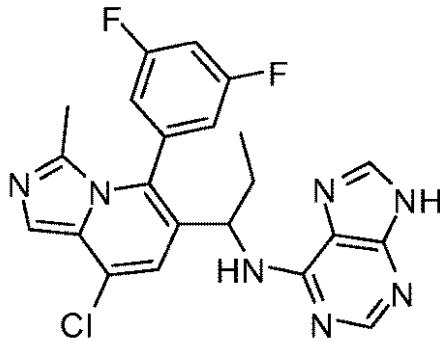
実施例 1、ステップ G ~ L と類似の手順に従い、メチル 6 - [(アセチルアミノ) メチル] - 5 - クロロ - 2 - (3 - フルオロフェニル) ニコチナートを出発原料として用いて、所望の化合物を調製した。 $C_{21}H_{17}ClF_2N_7 (M+H)^+$ についての LCMS 計算値 : $m/z = 440.1$; 実測値 : 439.8。 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) : 8.37 (s , 1 H) , 7.98 (s , 1 H) , 7.57 (m , 1 H) , 7.48 (s , 1 H) , 7.25 (s , 1 H) , 7.00 (m , 2 H) , 6.88 (s , 1 H) , 6.37 (m , 1 H) , 2.00 (s , 3 H) , 1.90 (m , 1 H) , 1.50 (m , 3 H)。

40

【 0 2 8 9 】

実施例 20 . N - { 1 - [8 - クロロ - 5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 3 - メチルイミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル] プロピル } - 9 H - プリン - 6 - アミン

【化 9 1】

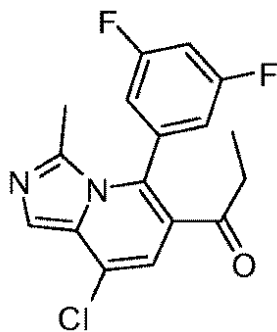


10

【 0 2 9 0】

ステップ A : 1 - [8 - クロロ - 5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 3 - メチルイミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル] プロパン - 1 - オン

【化 9 2】



20

実施例 1、ステップ J の手順に従い、8 - クロロ - 5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - N - メトキシ - N , 3 - ジメチルイミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - カルボキサミドおよびクロロ (エチル) マグネシウムを出発原料として用いて、所望の化合物を収率 39% で調製した。C₁₇H₁₄ClF₂N₂O (M + H)⁺ についての LCMS 計算値 : m / z = 335 . 1 ; 実測値 : 334 . 9。

【 0 2 9 1】

ステップ B : N - { 1 - [8 - クロロ - 5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 3 - メチルイミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル] プロピル } - 9 H - プリン - 6 - アミン

30

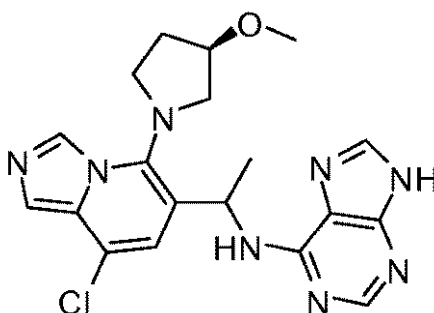
実施例 1、ステップ K ~ L と類似の手順に従い、1 - [8 - クロロ - 5 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) - 3 - メチルイミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル] プロパン - 1 - オンを出発原料として用いて、所望の化合物を調製した。C₂₂H₁₉ClF₂N₇O (M + H)⁺ についての LCMS 計算値 : m / z = 454 . 1 ; 実測値 : 453 . 8。

【 0 2 9 2】

実施例 21 . N - { 1 - [8 - クロロ - 5 - [(3 R) - 3 - メトキシピリジン - 1 - イル] イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル } エチル } - 9 H - プリン - 6 - アミン

40

【化 9 3】



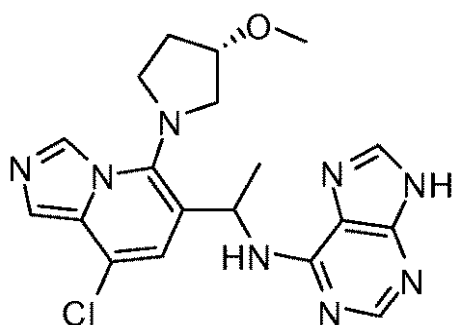
50

実施例 4、ステップ C ~ O と類似の手順に従い、(3R) - 3 - メトキシピロリジンを出発原料として用いて、所望の化合物を調製した。 $C_{19}H_{22}ClN_8O (M+H)^+$ についての LCMS 計算値： $m/z = 413.1$ ；実測値：412.9。 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)：8.46 (s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 6.85 (s, 1 H), 6.48 (s, 1 H), 5.88 (s, 1 H), 4.20 (m, 1 H), 3.79 (m, 1 H), 3.58 (m, 2 H), 3.40 (s, 3 H), 3.23 (m, 1 H), 2.24 (m, 2 H), 2.22 (m, 1 H), 1.60 (m, 3 H)。

【0293】

実施例 22. N - (1 - {8 - クロロ - 5 - [(3R) - メトキシピロリジン - 1 - イル]イミダゾ[1, 5 - a]ピリジン - 6 - イル}エチル) - 9H - プリン - 6 - アミン
【化 94】

10



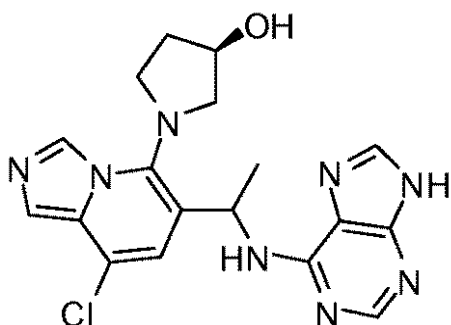
20

実施例 4、ステップ C ~ O と類似の手順に従い、(3S) - 3 - メトキシピロリジンを出発原料として用いて、所望の化合物を調製した。 $C_{19}H_{22}ClN_8O (M+H)^+$ についての LCMS 計算値： $m/z = 413.1$ ；実測値：412.9。 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)：8.43 (s, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 6.82 (s, 1 H), 6.43 (s, 1 H), 5.83 (s, 1 H), 4.18 (m, 1 H), 3.77 (m, 1 H), 3.58 (m, 2 H), 3.40 (s, 3 H), 3.22 (m, 1 H), 2.24 (m, 2 H), 2.21 (m, 1 H), 1.60 (m, 3 H)。

【0294】

実施例 23. (3R) - 1 - {8 - クロロ - 6 - [1 - (9H - プリン - 6 - イルアミノ)エチル]イミダゾ[1, 5 - a]ピリジン - 5 - イル}ピロリジン - 3 - オール
【化 95】

30



40

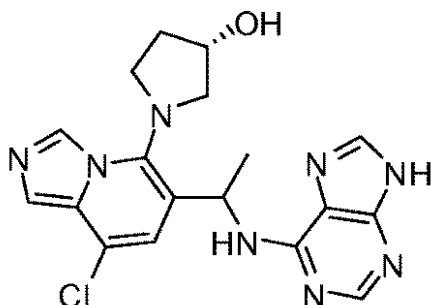
窒素雰囲気下で -78 の塩化メチレン (1.0 mL) 中の N - (1 - {8 - クロロ - 5 - [(3R) - 3 - メトキシピロリジン - 1 - イル]イミダゾ[1, 5 - a]ピリジン - 6 - イル}エチル) - 9H - プリン - 6 - アミンの冷却溶液 (27 mg、0.0654 mmol) へ、塩化メチレン中の 1.0 M 三臭化ホウ素 (0.47 mL、0.47 mmol) を緩やかに添加した。混合物を放置して室温まで昇温させて、30 分間攪拌した。得られた混合物を、 Na_2CO_3 (水溶液) でクエンチした。濁った懸濁液をろ過して、水で洗浄した。ろ液を酢酸エチルで抽出し、有機層をブラインで洗浄して蒸発させた。分取 LCMS (pH 10) により精製して、所望の化合物を得た (2.8 mg、11%)。C

50

$C_{18}H_{20}ClN_8O (M+H)^+$ についての LCMS 計算値: $m/z = 399.1$; 実測値: 398.9 。

【0295】

実施例 24. (3S) - 1 - { 8 - クロロ - 6 - [1 - (9H - プリン - 6 - イルアミノ) エチル] イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル } ピロリジン 3 - オール
【化 96】



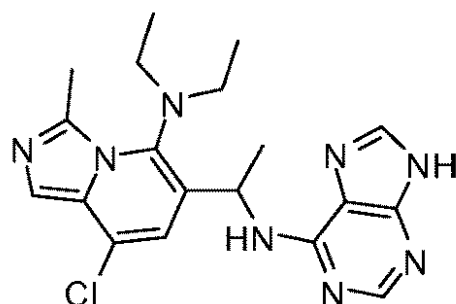
10

窒素雰囲気下で - 78 の塩化メチレン (1 . 0 mL、16 mmol) 中の N - (1 - { 8 - クロロ - 5 - [(3S) - 3 - メトキシピロリジン - 1 - イル] イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル } エチル) - 9H - プリン - 6 - アミンの冷却溶液 (18 . 0 mg、0 . 0436 mmol) へ、塩化メチレン中の 1 . 0 M 三臭化ホウ素 (0 . 47 mL、0 . 47 mmol) を緩やかに添加した。混合物を放置して室温まで昇温させて、30 分間撹拌した。得られた混合物を、 Na_2CO_3 (水溶液) でクエンチした。濁った懸濁液をろ過して、水で洗浄した。ろ液を酢酸エチルで抽出し、有機層をブラインで洗浄して蒸発させた。分取 LCMS (pH 10) により精製して、所望の化合物を得た (2 . 0 mg、12%)。 $C_{18}H_{20}ClN_8O (M+H)^+$ についての LCMS 計算値: $m/z = 399.1$; 実測値: 399.0 。

20

【0296】

実施例 25. N - { 1 - [8 - クロロ - 5 - (ジエチルアミノ) - 3 - メチルイミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル] エチル } - 9H - プリン - 6 - アミン
【化 97】



30

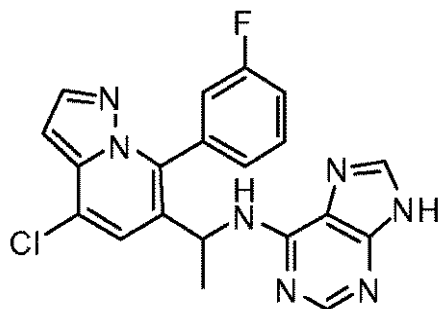
実施例 4、ステップ C ~ O と類似の手順に従い、N - エチルエタンアミンを出発原料として用いて、所望の化合物を調製した。 $C_{19}H_{24}ClN_8 (M+H)^+$ についての LCMS 計算値: $m/z = 399.2$; 実測値: 399.0 。

40

【0297】

実施例 26. N - { 1 - [4 - クロロ - 7 - (3 - フルオロフェニル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル] エチル } - 9H - プリン - 6 - アミン

【化 9 8】

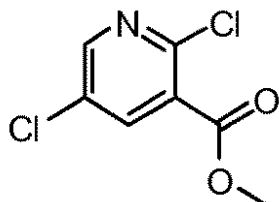


10

【 0 2 9 8】

ステップ 1 . メチル 2 , 5 - ジクロロニコチナート

【化 9 9】



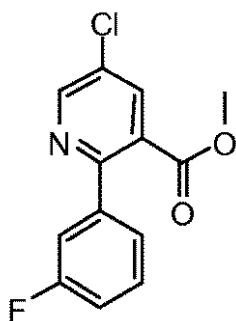
塩化メチレン (6 5 0 m L) 中の 2 , 5 - ジクロロニコチン酸 (2 5 . 0 g 、 1 3 0 m m o l) の溶液を、塩化オキサリル (2 2 m L 、 2 6 0 m m o l) で処理した後、N , N - ジメチルホルムアミド (1 . 0 m L) で処理して、室温で 1 8 時間撹拌した。気体発生が終了したら、反応混合物を濃縮した。酸塩化物中間体を塩化メチレン (3 0 0 m L) 中へ取り込み、0 に冷却し、メタノール (2 6 m L) で処理した。反応物を 0 で 3 0 分間撹拌し、放置して室温まで昇温させ、真空濃縮して、油状物を得た。この油状物を酢酸エチル中へ取り込み、水飽和炭酸カリウム、ブラインで洗浄して、硫酸マグネシウムで脱水して、メチル 2 , 5 - ジクロロニコチナート (2 4 . 5 g 、 9 2 %) を油状物として得た。C₇H₆Cl₂NO₂ (M + H)⁺ についての L C M S 計算値 : m / z = 2 0 5 . 9 、 2 0 7 . 9 ; 実測値 : 2 0 5 . 9 、 2 0 7 . 9 。

20

【 0 2 9 9】

ステップ 2 . メチル 5 - クロロ - 2 - (3 - フルオロフェニル) ニコチナート

【化 1 0 0】



30

40

水 (1 9 0 m L) および 1 , 4 - ジオキサン (5 7 8 m L) 中のメチル 2 , 5 - ジクロロニコチナート (2 7 . 0 g 、 1 3 1 m m o l) と、(3 - フルオロフェニル) ボロン酸 (2 0 . 2 g 、 1 4 4 m m o l) と、炭酸カリウム (3 9 . 5 g 、 2 8 6 m m o l) との溶液を、窒素で脱気した (1 0 分間) 。反応混合物をビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロリド (5 . 2 g 、 7 . 4 m m o l) で処理して、窒素で脱気し (1 0 分間) 、8 0 で 1 8 時間加熱した。反応が完了したら室温まで放冷し、酢酸エチルと水とに分配させた。ひとまとめにした有機層を水、ブラインで洗浄して、硫酸マグネシウムで乾燥してろ過し、濃縮して粗残渣生成物を暗色油状物として得た。生成物を、シリカゲルによりヘキサン ; 酢酸エチル勾配で溶出させて精製し、メチル 5 - クロロ - 2 - (3 -

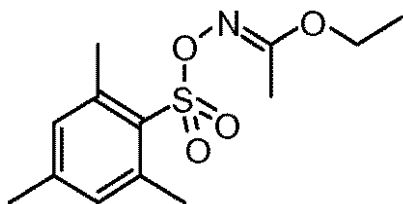
50

フルオロフェニル)ニコチナート(27.5 g、79%)を白色固体として得た。 $C_{13}H_{10}ClFNO_2(M+H)^+$ についてのLCMS計算値： $m/z = 266.0$ ；実測値：265.9。

【0300】

ステップ3. エチル(1E)-N-[(メシチルスルホニル)オキシ]エタンイミドアート

【化101】



10

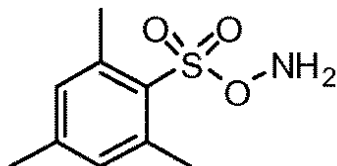
エチル(1E)-N-ヒドロキシアタンイミドアート(4.72 g、45.7 mmol)を、N,N-ジメチルホルムアミド(12.0 mL)およびトリエチルアミン(6.37 mL、45.7 mmol)に溶解して、氷浴で冷却した。塩化メシチレンスルホニル(10.0 g、45.7 mmol)を5分間かけて少しずつ添加して、反応物を30分間激しく撹拌した。反応混合物が粘性シロップになった。反応物を塩化メチレン(100 mL)で希釈して、水3回とブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮し、エチル(1E)-N-[(メシチルスルホニル)オキシ]エタンイミドアート(11.2 g、86%)を半固体残渣として得た。 $C_{13}H_{20}NO_4S(M+H)^+$ についてのLCMS計算値： $m/z = 286.1$ ；実測値：285.9。

20

【0301】

ステップ4. 2-[(アミノオキシ)スルホニル]-1,3,5-トリメチルベンゼン

【化102】



30

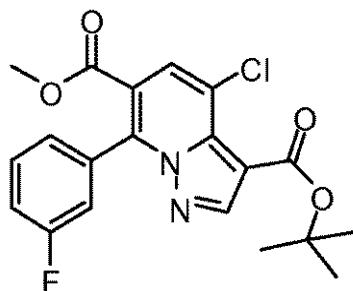
エチル(1Z)-N-[(メシチルスルホニル)オキシ]エタンイミドアート(5.0 g、18 mmol)を1,4-ジオキサン(4.5 mL、58 mmol)に溶解し、窒素下、氷浴で冷却した。過塩素酸(2.3 mL、38 mmol)を3分間かけて滴下した。20分後、反応物が緩やかに粘性混合物になった。氷(50 mL)を反応物へ添加した。反応物をエチルエーテルで抽出した。ひとまとめにした有機層をブラインで洗浄し、炭酸カリウム(固体)で乾燥して、体積を約40 mLに減少させた。 $C_9H_{14}NO_3S(M+H)^+$ についてのLCMS計算値： $m/z = 216.0$ ；実測値：215.9。

【0302】

ステップ5. 3-tert-ブチル6-メチル4-クロロ-7-(3-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3,6-ジカルボキシレート

40

【化103】



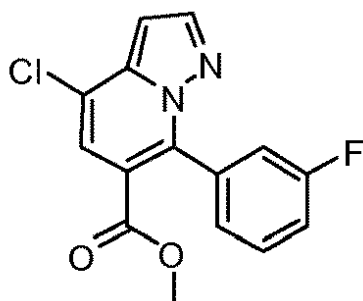
50

メチル 5 - クロロ - 2 - (3 - フルオロフェニル) ニコチナート (1 . 0 0 g 、 3 . 7 6 m m o l) を、新たに調製した、室温のアセトニトリル (2 0 . 0 m L) 中の 2 - [(アミノオキシ) スルホニル] - 1 , 3 , 5 - トリメチルベンゼン (0 . 9 7 2 g 、 4 . 5 2 m m o l) エーテル溶液と混和した。反応物を 2 4 時間攪拌すると、黄褐色のスラリーになった。外気へ開放された状態の、プロピオール酸 *tert* - ブチル (1 . 5 5 m L 、 1 1 . 3 m m o l) と *N,N* - ジメチルホルムアミド (2 0 . 0 m L 、 2 5 8 m m o l) と炭酸カリウム (2 . 6 0 g 、 1 8 . 8 m m o l) との激しく攪拌している懸濁液へ、スラリーを少しずつ添加した。15 分間攪拌した後、反応物は暗赤褐色懸濁液になった。これを室温で 5 時間攪拌した。反応物を酢酸エチル中へ取り込み、固体からデカンテーションした。有機層を水およびブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水して濃縮し、粗生成物を赤褐色油状物として得た。生成物をシリカゲルでヘキサン : 酢酸エチル勾配での溶出により精製して、3 - *tert* - ブチル 6 - メチル 4 - クロロ - 7 - (3 - フルオロフェニル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 , 6 - ジカルボキシラート (0 . 4 6 g 、 3 0 %) を半固体残渣として得た。C₂₀H₁₉ClFN₂O₄ (M + H)⁺ についての LCMS 計算値 : m / z = 4 0 5 . 1 ; 実測値 : 4 0 4 . 9 。

【 0 3 0 3 】

ステップ 6 . メチル 4 - クロロ - 7 - (3 - フルオロフェニル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - カルボキシラート

【 化 1 0 4 】

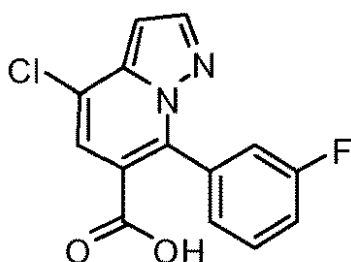


エステルである 3 - *tert* - ブチル 6 - メチル 4 - クロロ - 7 - (3 - フルオロフェニル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 , 6 - ジカルボキシラート (0 . 4 5 0 g 、 1 . 1 1 m m o l) を、室温のトリフルオロ酢酸 (1 5 . 0 m L) に溶解した。反応物を 6 0 に加熱して LCMS でモニタリングし、2 時間加熱した後反応が完了した。これを室温まで放冷して、真空濃縮し、琥珀色の油状物を得た。これを酢酸エチル中へ取り込み、水飽和炭酸ナトリウムおよびブラインで洗浄して、硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮し、粗生成物を琥珀色の油状物として得た。油状物をシリカゲルによりヘキサン : 酢酸エチル勾配での溶出で精製して、メチル 4 - クロロ - 7 - (3 - フルオロフェニル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - カルボキシラート (0 . 3 0 g 、 8 9 %) を透明油状物として得た。C₁₅H₁₁ClFN₂O₂ (M + H)⁺ についての LCMS 計算値 : m / z = 3 0 5 . 0 ; 実測値 : 3 0 4 . 9 。

【 0 3 0 4 】

ステップ 7 . クロロ - 7 - (3 - フルオロフェニル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - カルボン酸

【化 1 0 5】



エステルであるメチル 4 - クロロ - 7 - (3 - フルオロフェニル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - カルボキシレート (0 . 3 0 g 、 0 . 9 8 m m o l) をメタノール (3 . 0 m L) に溶解し、水 (0 . 5 m L) 中の水酸化リチウム - 水和物 (0 . 0 8 3 g 、 2 . 0 m m o l) を添加した。反応物を室温で一晩撹拌した。反応物を真空濃縮して、塩化アンモニウムで中和した。水層を酢酸エチルで 3 回抽出した。ひとまとめにした有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水して真空濃縮し、4 - クロロ - 7 - (3 - フルオロフェニル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - カルボン酸 (0 . 2 9 g 、 1 0 0 %) を半固体として得た。C₁₄H₉ClFN₂O₂ (M + H)⁺ についての L C M S 計算値 : m / z = 2 9 1 . 0 ; 実測値 : 2 9 0 . 8 。

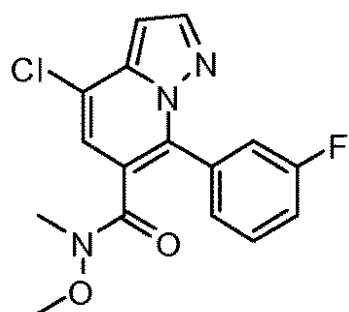
10

【 0 3 0 5】

ステップ 8 . 4 - クロロ - 7 - (3 - フルオロフェニル) - N - メトキシ - N - メチルピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - カルボキサミド

20

【化 1 0 6】



30

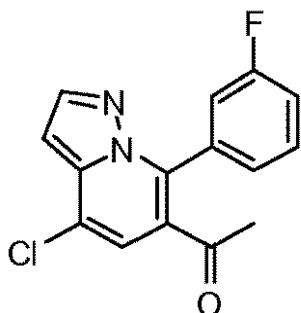
N , N , N ' , N ' - テトラメチル - O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) ウロニウム六リン酸塩 (0 . 4 6 g 、 1 . 2 m m o l) を、室温の、N , N - ジイソプロピルエチルアミン (0 . 3 5 m L 、 2 . 0 m m o l) および N , O - ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (0 . 1 4 g 、 1 . 5 m m o l) を含有する N , N - ジメチルホルムアミド (3 . 0 m L) 中の 4 - クロロ - 7 - (3 - フルオロフェニル) - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - カルボン酸 (0 . 2 9 g 、 1 . 0 m m o l) の溶液へ添加した。2 時間撹拌した後、反応が完了した。これを酢酸エチル中へ取り込み、水およびブラインで洗浄して、硫酸マグネシウムで脱水して濃縮し、粗アミドを得た。生成物をシリカゲルによりヘキサン : 酢酸エチル勾配での溶出で精製して、4 - クロロ - 7 - (3 - フルオロフェニル) - N - メトキシ - N - メチルピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - カルボキサミド (0 . 2 9 g 、 8 8 %) をガラス状物として得た。C₁₆H₁₄ClFN₃O₂ (M + H)⁺ についての L C M S 計算値 : m / z = 3 3 4 . 1 ; 実測値 : 3 3 3 . 9 。

40

【 0 3 0 6】

ステップ 9 . 1 - [4 - クロロ - 7 - (3 - フルオロフェニル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル] エタノン

【化 107】



10

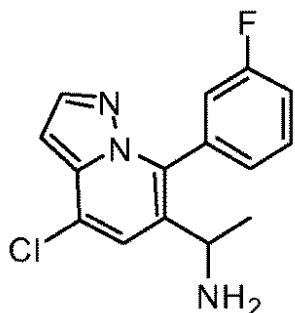
テトラヒドロフラン (0.87 mL) 中の 3.0 M 臭化メチルマグネシウムを、0 に冷却した窒素下で、テトラヒドロフラン (3.038 mL) 中の 4-クロロ-7-(3-フルオロフェニル)-N-メトキシ-N-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-カルボキサミドの溶液 (0.25 g、0.75 mmol) へ滴下した。溶液を 0 で 30 分間撹拌した。反応溶液を水中の 1.0 M 塩化水素 (2.996 mL) により 0 でクエンチして、水性飽和重炭酸ナトリウム溶液 (25 mL) へ注ぎ、酢酸エチル中に抽出した。有機層をブラインで洗浄して、硫酸マグネシウムで乾燥して真空濃縮し、1-[4-クロロ-7-(3-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル]エタノン (0.15 g、68%) を油状物として得た。C₁₅H₁₁ClFN₂O (M+H)⁺ についての LCMS 計算値: m/z = 289.1; 実測値: 288.9。

20

【0307】

ステップ 10. 1-[4-クロロ-7-(3-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル]エタンアミン

【化 108】



30

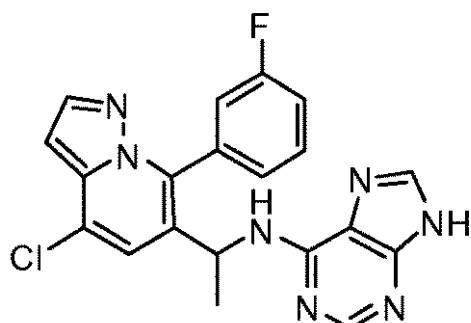
メタノール (7.0 mL) 中の 1-[4-クロロ-7-(3-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル]エタノン (0.2 g、0.7 mmol) と酢酸アンモニウム (0.5340 g、6.928 mmol) との混合物を 65 で 1 時間加熱すると、固体は全て溶解した。シアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.1306 g、2.078 mmol) を添加して、溶液を 65 で一晩加熱した。反応は完了せず、追加の酢酸アンモニウムおよびシアノ水素化ホウ素ナトリウムを添加して、反応物を更に 18 時間撹拌した。これを室温まで放冷し、真空濃縮して、酢酸エチル中へ取り込み、少量の水およびブラインで洗浄して、硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮し、1-[4-クロロ-7-(3-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル]エタンアミン (0.18 g、90%) を粘性油状物として得た。C₁₅H₁₄ClFN₃ (M+H)⁺ についての LCMS 計算値: m/z = 290.1; 実測値: 289.9。

40

【0308】

ステップ 11. N-{1-[4-クロロ-7-(3-フルオロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル]エチル}-9H-プリン-6-アミン

【化 1 0 9】



10

1 - [4 - クロロ - 7 - (3 - フルオロフェニル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル] エタンアミン (12 mg、0.043 mmol) および 6 - ブロモ - 9 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 9 H - プリン (0.018 mg、0.064 mmol) を、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (37 μ L、0.21 mmol) と共にエタノール (0.5 mL、9 mmol) 中で撹拌した。混合物を 100 まで 20 分間加熱すると、反応がほぼ完了した。これを室温まで放冷して真空濃縮し、半固体残渣を得た。残渣をジオキサン中の 4 M HCl 中へ取り込み、室温で 1 時間撹拌した。これは LCMS によれば完了しており、濃縮させて半固体残渣を得た。生成物を、C - 18 カラムの分取 HPLC で、アンモニアで pH 10 に緩衝されたアセトニトリル : 水勾配での溶出により精製して、N - { 1 - [4 - クロロ - 7 - (3 - フルオロフェニル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル] エチル } - 9 H - プリン - 6 - アミン (8 mg、47 %) を白色非晶質固体として得た。C₂₀H₁₆ClFN₇ (M+H)⁺ についての LCMS 計算値 : m/z = 408.1 ; 実測値 : 408.0。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆ / TFA) : 8.52 (m, 1H), 8.42 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.63 - 7.51 (m, 2H), 7.45 - 7.31 (m, 2H), 6.77 (m, 1H), 5.1 (m, 1H), 1.55 (d, 3H)。

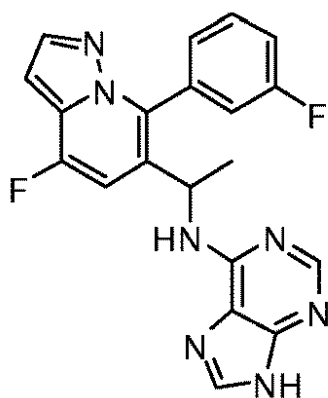
20

【 0 3 0 9】

実施例 27. N - { 1 - [4 - フルオロ - 7 - (3 - フルオロフェニル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル] エチル } - 9 H - プリン - 6 - アミン

30

【化 1 1 0】



40

実施例 1 と類似の手順を用いたが、ステップ 1 で 2 - クロロ - 5 - フルオロニコチン酸を用いて、表題化合物を調製し、C - 18 カラムの分取 HPLC で、アンモニアで pH 10 に緩衝されたアセトニトリル : 水勾配での溶出により精製して、N - { 1 - [4 - フルオロ - 7 - (3 - フルオロフェニル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル] エチル } - 9 H - プリン - 6 - アミン (10 mg、50 %) を白色非晶質固体として得た。C₂₀H₁₆F₂N₇ (M+H)⁺ についての LCMS 計算値 : m/z = 392.1 ; 実測値 : 391.9。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : 8.14 (m, 1H), 8.06 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.63 - 7.56 (m, 2H)

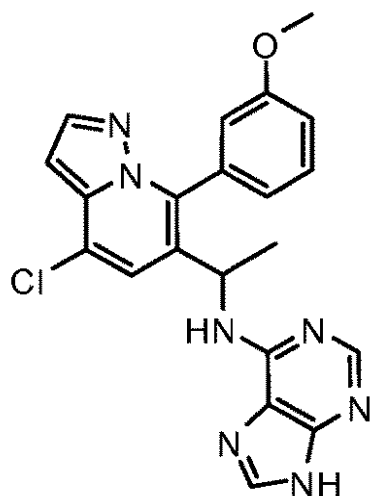
50

), 7.31 - 7.23 (m, 3H), 6.74 (m, 1H), 5.25 (m, 1H), 1.55 (d, 3H)。

【0310】

実施例 28 . N - { 1 - [4 - クロロ - 7 - (3 - メトキシフェニル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル] エチル } - 9 H - プリン - 6 - アミン

【化 1 1 1】



10

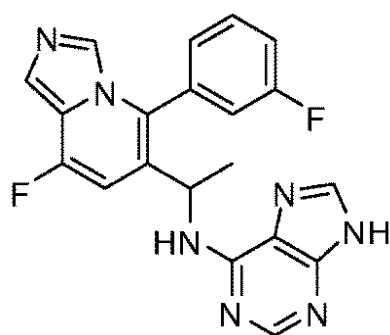
20

実施例 26 と類似の手順を用いたが、ステップ 2 で 3 - メトキシフェニルボロン酸を用いて、表題化合物を調製し、C - 18 カラムの分取 HPLC で、アンモニアで pH 10 に緩衝されたアセトニトリル：水勾配での溶出により精製して、N - { 1 - [4 - クロロ - 7 - (3 - メトキシフェニル) ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル] エチル } - 9 H - プリン - 6 - アミン (4 mg、20%) を白色非晶質固体として得た。C₂₁H₁₉ClN₇O (M + H)⁺ についての LCMS 計算値：m/z = 420.1；実測値：419.9。

【0311】

実施例 29 . N - { 1 - [8 - フルオロ - 5 - (3 - フルオロフェニル) イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル] エチル } - 9 H - プリン - 6 - アミン

【化 1 1 2】

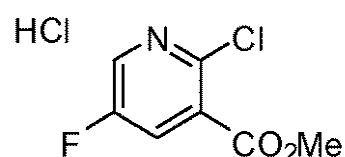


40

【0312】

ステップ A：メチル 2 - クロロ - 5 - フルオロニコチナート塩酸塩

【化 1 1 3】



実施例 1、ステップ A の手順に従い、2 - クロロ - 5 - フルオロニコチン酸を出発原料として用いて、所望の化合物を調製した (収率 88%)。C₇H₆ClFNO₂ (M + H

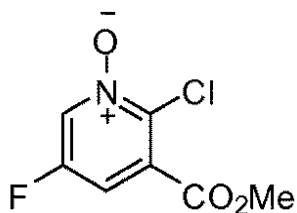
50

)⁺ についての LCMS : $m/z = 190.0$; 実測値 : 189.9 。

【0313】

ステップ B : メチル 2 - クロロ - 5 - フルオロニコチナート 1 - オキシド

【化 114】



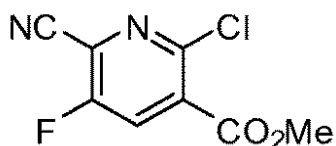
10

実施例 4、ステップ A の手順に従い、メチル 2 - クロロ - 5 - フルオロニコチナート塩酸塩を出発原料として用いて、所望の化合物を調製した (収率 97%)。C₇H₆ClFNO₃ (M + H)⁺ についての LCMS : $m/z = 206.0$; 実測値 : 205.9 。

【0314】

ステップ C : メチル 2 - クロロ - 6 - シアノ - 5 - フルオロニコチナート

【化 115】



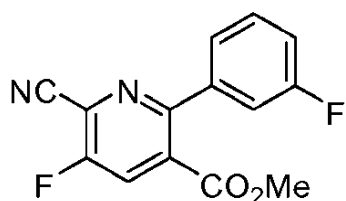
20

実施例 1、ステップ D の手順に従い、2 - クロロ - 5 - フルオロニコチナート 1 - オキシドを出発原料として用いて、所望の化合物を調製した (収率 68%)。C₈H₅ClFN₂O₂ (M + H)⁺ についての LCMS : $m/z = 215.0$; 実測値 : 214.9 。

【0315】

ステップ D : メチル 6 - シアノ - 5 - フルオロ 2 - (3 - フルオロフェニル) ニコチナート

【化 116】



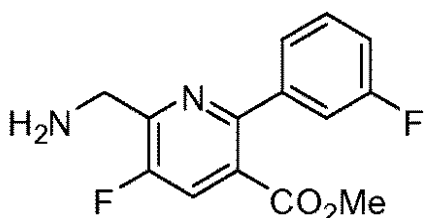
30

実施例 1、ステップ B の手順に従い、メチル 2 - クロロ - 6 - シアノ - 5 - フルオロニコチナートを出発原料として用いて、所望の化合物を調製した (収率 69%)。C₁₄H₉F₂N₂O₂ (M + H)⁺ についての LCMS : $m/z = 275.1$; 実測値 : 274.9 。

【0316】

ステップ E : メチル 6 - (アミノメチル) - 5 - フルオロ - 2 (3 - フルオロフェニル) ニコチナート

【化 117】



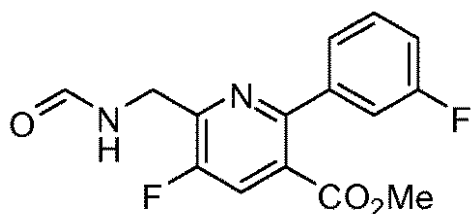
50

実施例 1、ステップ E の手順に従い、メチル 6 - シアノ - 5 - フルオロ - 2 - (3 - フルオロフェニル) ニコチナートを出発原料として用いて、所望の化合物を調製した (収率 59%)。C₁₄H₁₃F₂N₂O₂ (M+H)⁺ についての LCMS: m/z = 279.1; 実測値: 279.0。

【0317】

ステップ F: メチル 5 - フルオロ - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 6 - [(ホルミルアミノ)メチル] ニコチナート

【化 118】



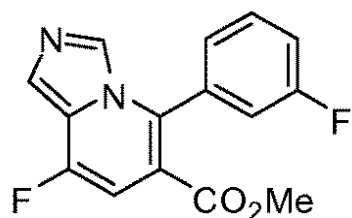
10

実施例 1、ステップ F の手順に従い、メチル 6 - (アミノメチル) - 5 - フルオロ - 2 - (3 - フルオロフェニル) ニコチナートを出発原料として用いて、所望の化合物を調製した。この材料を、精製せずに直ちに次のステップで用いた。

【0318】

ステップ G: メチル 8 - フルオロ - 5 - (3 - フルオロフェニル) イミダゾ[1,5-a]ピリジン - 6 - カルボキシレート

【化 119】



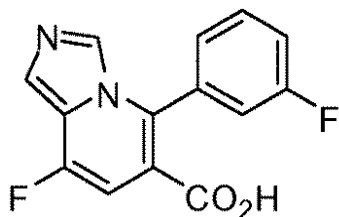
20

実施例 1、ステップ G の手順に従い、メチル 5 - フルオロ - 2 - (3 - フルオロフェニル) - 6 - [(ホルミルアミノ)メチル] ニコチナートを出発原料として用いて、所望の化合物を調製した (収率 94%)。C₁₅H₁₁F₂N₂O₂ (M+H)⁺ についての LCMS: m/z = 289.1; 実測値: 288.9。

【0319】

ステップ H: 8 - フルオロ - 5 - (3 - フルオロフェニル) イミダゾ[1,5-a]ピリジン - 6 - カルボン酸

【化 120】



30

40

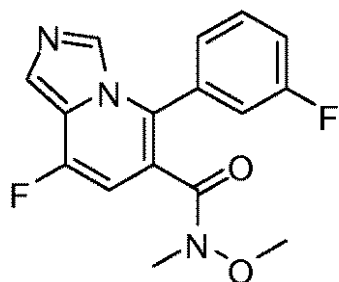
実施例 1、ステップ H の手順に従い、メチル 8 - フルオロ - 5 - (3 - フルオロフェニル) イミダゾ[1,5-a]ピリジン - 6 - カルボキシレートを出発原料として用いて、所望の化合物を調製した (収率 95%)。C₁₄H₉F₂N₂O₂ (M+H)⁺ についての LCMS: m/z = 275.1; 実測値: 274.9。

【0320】

ステップ I: 8 - フルオロ - 5 - (3 - フルオロフェニル) - N - メトキシ - N - メチル

50

イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボキサミド
【化121】



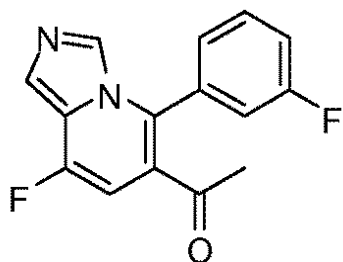
10

実施例1、ステップIの手順に従い、8-フルオロ-5-(3-フルオロフェニル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボン酸を出発原料として用いて、所望の化合物を調製した(収率78%)。C₁₆H₁₄F₂N₃O₂(M+H)⁺についてのLCMS:m/z=318.1;実測値:317.9。

【0321】

ステップJ:1-[8-フルオロ-5-(3-フルオロフェニル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-イル]エタノン

【化122】



20

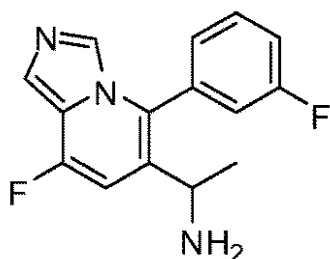
実施例1、ステップJの手順に従い、8-フルオロ-5-(3-フルオロフェニル)-N-メトキシ-N-メチルイミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-カルボキサミドを出発原料として用いて、所望の化合物を調製した(収率99%)。C₁₅H₁₁F₂N₂O(M+H)⁺についてのLCMS:m/z=273.1;実測値:272.9。

30

【0322】

ステップK:1-[8-フルオロ-5-(3-フルオロフェニル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-イル]エタンアミン

【化123】



40

実施例1、ステップKの手順に従い、1-[8-フルオロ-5-(3-フルオロフェニル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-イル]エタノンを出発原料として用いて、所望の化合物を収率64%で調製した。C₁₅H₁₄F₂N₃(M+H)⁺についてのLCMS:m/z=274.1;実測値:274.0。

【0323】

ステップL:N-{1-[8-フルオロ-5-(3-フルオロフェニル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-イル]エチル}-9H-プリン-6-アミン

実施例10、ステップBの手順に従い、1-[8-フルオロ-5-(3-フルオロフェ

50

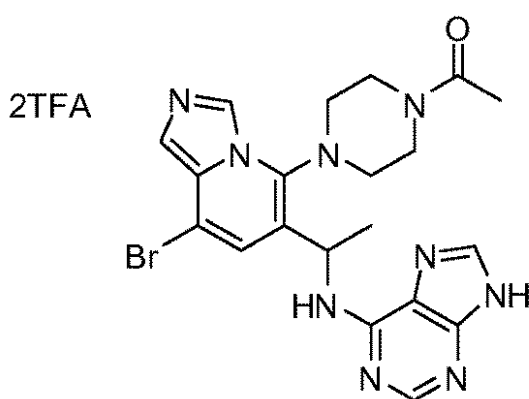
ニル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-イル]エタンアミンを出発原料として用いて、所望の化合物を調製した(収率68%)。生成物を、分取LCMS(XBridge C18カラム、0.1%水酸化アンモニウムを含むアセトニトリル/水の勾配で、流速60mL/分で溶出)により精製した。 $C_{20}H_{16}F_2N_7(M+H)^+$ についてのLCMS: $m/z = 392.1$;実測値:392.0。 1H NMR(300MHz, DMSO- d_6): 12.89 (br s, 1H), 8.15 - 8.04 (m, 3H), 7.78 - 7.64 (m, 3H), 7.52 - 7.38 (m, 3H), 7.19 - 7.12 (m, 1H), 5.09 - 4.98 (m, 1H), 1.46 - 1.42 (m, 3H)。

【0324】

10

実施例30. N-{1-[5-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-8-プロモイミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-イル]エチル}-9H-プリン-6-アミンビス(トリフルオロ酢酸塩)

【化124】



20

【0325】

ステップA: 2-クロロ-N-メトキシ-N-メチルニコチンアミド

【化125】



30

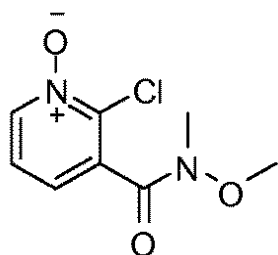
塩化2-クロロニコチノイル(36g、0.20mol)をテトラヒドロフラン(290mL)に溶解し、別個にN,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩(48g、0.49mol)を、脱気が治まるまで飽和重炭酸塩溶液290mL中で撹拌した。その後、重炭酸塩溶液を酸塩化物溶液へ添加して、混合物を室温で30分間撹拌した。反応混合物を酢酸エチルで抽出して(2回)、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過して蒸発させて、所望の生成物を得た(34g、83%)。 $C_8H_{10}ClN_2O_2(M+H)^+$ についてのLCMS: $m/z = 201.0$;実測値:200.9。

【0326】

ステップB: 2-クロロ-N-メトキシ-N-メチルニコチンアミド1-オキシド

40

【化 1 2 6】



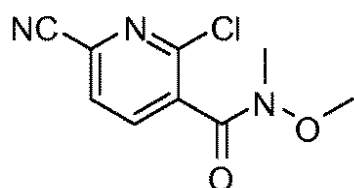
実施例 4、ステップ A の手順に従い、メチル 2 - クロロ - N - メトキシ - N - メチルニコチンアミドを出発原料として用いて、所望の化合物を調製した（収率 80 %）。 $C_8H_{10}ClN_2O_3 (M+H)^+$ についての LCMS: $m/z = 217.0$ ；実測値：216.9。

10

【0327】

ステップ C：2 - クロロ - 6 - シアノ - N - メトキシ - N - メチルニコチンアミド

【化 1 2 7】



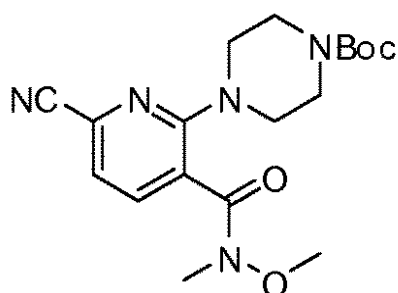
20

実施例 1、ステップ D の手順に従い、2 - クロロ - N - メトキシ - N - メチルニコチンアミド 1 - オキシドを出発原料として用いて、所望の化合物を調製した（収率 86 %）。 $C_9H_9ClN_3O_2 (M+H)^+$ についての LCMS: $m/z = 226.0$ ；実測値：225.9。

【0328】

ステップ D：tert - ブチル 4 - (6 - シアノ - 3 - { [メトキシ (メチル) アミノ] カルボニル} ピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート

【化 1 2 8】



30

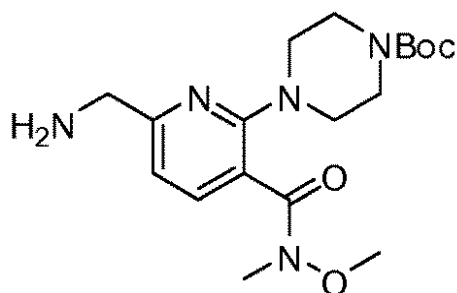
実施例 4、ステップ C の手順に従い、2 - クロロ - 6 - シアノ - N - メトキシ - N - メチルニコチンアミドを出発原料として用いて、所望の化合物を調製した（収率 93 %）。 $C_{18}H_{25}N_5O_4Na (M+Na)^+$ についての LCMS: $m/z = 398.2$ ；実測値：397.9。

40

【0329】

ステップ E：tert - ブチル 4 - (6 - (アミノメチル) - 3 - { [メトキシ (メチル) アミノ] カルボニル} ピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート

【化 1 2 9】

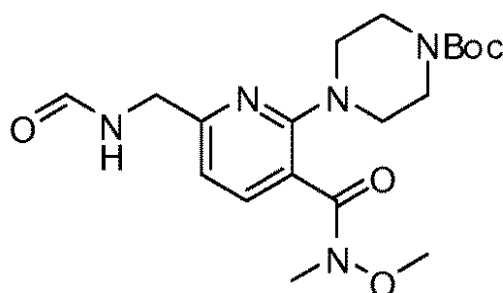


実施例 1、ステップ E の手順に従い、tert - ブチル 4 - (6 - シアノ - 3 - { [メトキシ (メチル) アミノ] カルボニル } ピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシラートを出発原料として用いて、所望の化合物を調製した (収率 7 2 %)。C₁₈H₃₀N₅O₄ (M + H)⁺ についての LCMS : m / z = 3 8 0 . 2 ; 実測値 : 3 8 0 . 0

【 0 3 3 0】

ステップ F : tert - ブチル 4 - (6 - [(ホルミルアミノ) メチル] - 3 - { [メトキシ (メチル) アミノ] カルボニル } ピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシラート

【化 1 3 0】

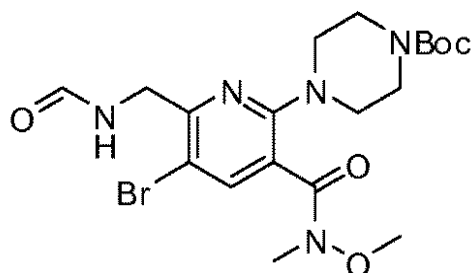


実施例 1、ステップ F の手順に従い、tert - ブチル 4 - (6 - (アミノメチル) - 3 - { [メトキシ (メチル) アミノ] カルボニル } ピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシラートを出発原料として用いて、所望の化合物を調製した (収率 9 4 %)。C₁₉H₃₀N₅O₅ (M + H)⁺ についての LCMS : m / z = 4 0 8 . 2 ; 実測値 : 4 0 8 . 0

【 0 3 3 1】

ステップ G : tert - ブチル 4 - (5 - ブロモ - 6 - [(ホルミルアミノ) メチル] - 3 - { [メトキシ (メチル) アミノ] カルボニル } ピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシラート

【化 1 3 1】



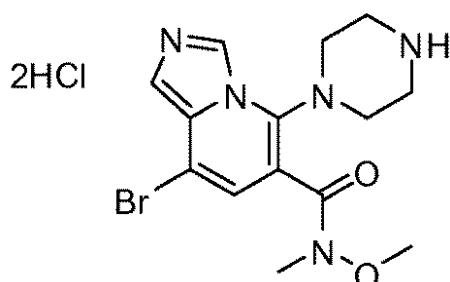
実施例 4、ステップ F の手順に従い、tert - ブチル 4 - (6 - [(ホルミルアミノ) メチル] - 3 - { [メトキシ (メチル) アミノ] カルボニル } ピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシラートを出発原料として用いて、所望の化合物を調製した (収率 9 6 %)。C₁₉H₂₉BrN₅O₅ (M + H)⁺ についての LCMS : m / z = 4 8

6 . 1、4 8 8 . 1 ; 実測値 : 4 8 6 . 0、4 8 8 . 0。

【 0 3 3 2 】

ステップ H : 8 - ブロモ - N - メトキシ - N - メチル - 5 - ピペラジン - 1 - イルイミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - カルボキサミド二塩酸塩

【 化 1 3 2 】



10

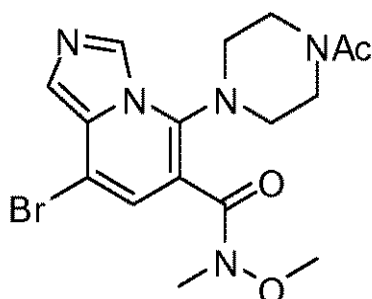
実施例 1、ステップ G の手順に従い、tert - ブチル 4 - (5 - ブロモ - 6 - [(ホルミルアミノ) メチル] - 3 - { [メトキシ (メチル) アミノ] カルボニル } ピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシラートを出発原料として用いて、所望の化合物を定量的収率で調製した。C₁₄H₁₉BrFN₅O₂ (M + H)⁺ についての LCMS : m / z = 3 6 8 . 1、3 7 0 . 1 ; 実測値 : 3 6 7 . 9、3 6 9 . 9。

【 0 3 3 3 】

ステップ I : 5 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - 8 - ブロモ - N - メトキシ - N - メチルイミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - カルボキサミド

20

【 化 1 3 3 】



30

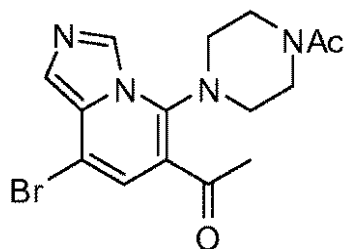
N , N - ジメチルホルムアミド (5 m L) 中の 8 - ブロモ - N - メトキシ - N - メチル - 5 - ピペラジン - 1 - イルイミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - カルボキサミド二塩酸塩 (5 0 0 m g、1 . 1 m m o l) の溶液を、N , N - ジイソプロピルエチルアミン (0 . 6 9 m L、4 . 0 m m o l) で処理した後、4 - ジメチルアミノピリジン (5 m g、0 . 0 4 m m o l) で処理した。反応混合物を無水酢酸 (0 . 1 3 m L、1 . 4 m m o l) で滴下して処理し、2 0 °C で 1 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (2 0 0 m L) で希釈して、飽和重炭酸ナトリウム、水 (3 回)、およびブラインで洗浄して、硫酸マグネシウムで乾燥して、ろ過して濃縮し、所望の生成物を得た (0 . 4 1 g、8 9 %)。この材料を、精製せずに用いた。C₁₆H₂₁BrN₅O₃ (M + H)⁺ についての LCMS : m / z = 4 1 0 . 1、4 1 2 . 1 ; 実測値 : 4 0 9 . 8、4 1 1 . 8。

40

【 0 3 3 4 】

ステップ J : 1 - [5 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - 8 - ブロモイミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル] エタノン

【化 1 3 4】



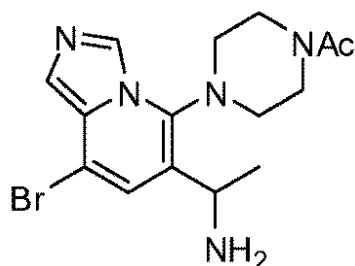
実施例 1、ステップ J の手順に従い、5 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - 8 - ブロモ - N - メトキシ - N - メチルイミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - カルボキサミドを出発原料として用いて、所望の化合物を調製した (収率 2 3 %) 。 $C_{15}H_{18}BrN_4O_2 (M+H)^+$ についての LCMS : $m/z = 365.1, 367.1$; 実測値 : $364.9, 366.9$ 。

10

【 0 3 3 5】

ステップ K : 1 - [5 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - 8 - ブロモイミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル] エタンアミン

【化 1 3 5】



20

実施例 1、ステップ K の手順に従い、1 - [5 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - 8 - ブロモイミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル] エタノンを出発原料として用いて、所望の化合物を調製した (収率 2 4 %) 。 $C_{15}H_{21}BrN_5O (M+H)^+$ についての LCMS : $m/z = 366.1, 368.1$; 実測値 : $365.9, 367.9$ 。

30

【 0 3 3 6】

ステップ L : N - { 1 - [5 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - 8 - ブロモイミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル] エチル } - 9 H - プリン - 6 - アミンビス (トリフルオロ酢酸塩)

実施例 1、ステップ L の手順に従い、1 - [5 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - 8 - ブロモイミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル] エタンアミンを出発原料として用いて、所望の化合物を収率 3 4 % で調製した。生成物を、分取 LCMS (XBridge C18 カラム、0.05 % トリフルオロ酢酸を含む水中のアセトニトリルの勾配で、流速 30 mL / 分で溶出) により精製した。 $C_{20}H_{23}BrN_9O (M+H)^+$ についての LCMS : $m/z = 484.1, 486.1$; 実測値 : $483.8, 485.8$ 。 $^1H NMR (400 MHz, CD_3OD)$: 9.45 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.62 - 7.60 (m, 1H), 6.01 - 5.92 (m, 1H), 4.18 - 4.00 (m, 1H), 3.96 - 3.82 (m, 1H), 3.81 - 3.69 (m, 3H), 3.59 - 3.39 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.22 - 2.20 (m, 3H), 1.88 - 1.84 (m, 1H), 1.74 - 1.70 (m, 3H)。

40

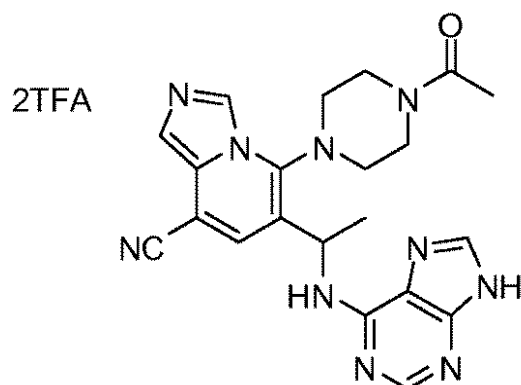
【 0 3 3 7】

実施例 31. 5 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - 6 - [1 - (9 H - プリン - 6 - イルアミノ) エチル] イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 8 - カルボニトリルビス (

50

トリフルオロ酢酸塩)

【化 1 3 6】

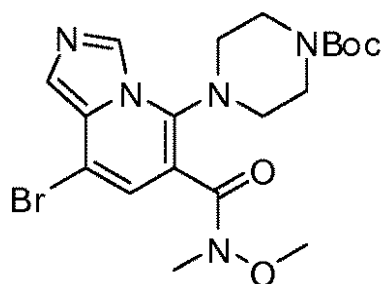


10

【 0 3 3 8】

ステップ A : tert - ブチル 4 - (8 - ブロモ - 6 - { [メトキシ (メチル) アミノ] カルボニル } イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシラート

【化 1 3 7】



20

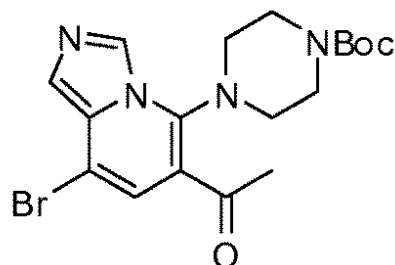
実施例 4、ステップ H の手順に従い、8 - ブロモ - N - メトキシ - N - メチル - 5 - ピペラジン - 1 - イルイミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - カルボキサミド二塩酸塩を出発原料として用いて、所望の化合物を調製した (収率 7 1 %)。C₁₉H₂₇BrN₅O₄ (M + H)⁺ についての LCMS : m / z = 4 6 8 , 1、4 7 0 . 1 ; 実測値 : 4 6 7 . 9、4 6 9 . 9。

30

【 0 3 3 9】

ステップ B : tert - ブチル 4 - (6 - アセチル - 8 - ブロモイミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシラート

【化 1 3 8】



40

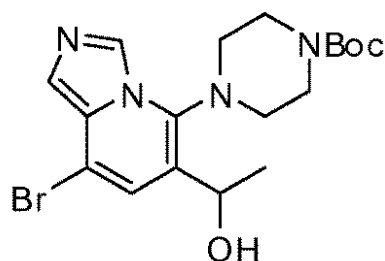
実施例 1、ステップ J の手順に従い、tert - ブチル 4 - (8 - ブロモ - 6 - { [メトキシ (メチル) アミノ] カルボニル } イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシラートを出発原料として用いて、所望の化合物を調製した (収率 7 8 %)。C₁₈H₂₄BrN₄O₃ (M + H)⁺ についての LCMS : m / z = 4 2 3 . 1、4 2 5 . 1 ; 実測値 : 4 2 2 . 8、4 2 4 . 8。

【 0 3 4 0】

ステップ C : tert - ブチル 4 - [8 - ブロモ - 6 - (1 - ヒドロキシエチル) イミダ

50

ゾ[1 , 5 - a]ピリジン - 5 - イル] ピペラジン - 1 - カルボキシラート
【化 1 3 9】

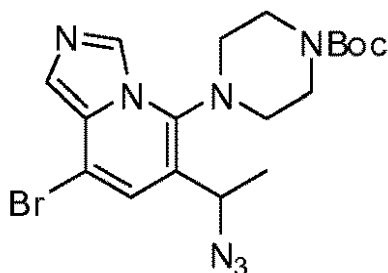


0 のメタノール (8 . 1 m L) 中の *tert* - ブチル 4 - (6 - アセチル - 8 - プロモイミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシラート (0 . 5 5 g 、 1 . 3 m m o l) の溶液。テトラヒドロホウ酸ナトリウム (9 8 . 3 m g 、 2 . 6 0 m m o l) を 2 回に分けて添加して、発泡を制御した。完全に添加した後、溶液を 0 で 3 0 分間撹拌した。反応混合物を少量の酢酸 (0 . 2 m L) の添加によりクエンチして、濃縮した。残渣を酢酸エチル (2 0 m L) 中へ取り込み、飽和重炭酸ナトリウム、水およびブラインで洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し濃縮して、所望の生成物を得た (0 . 5 8 g 、 定量的) 。この材料を、精製せずに用いた。 $C_{18}H_{26}BrN_4O_3 (M+H)^+$ についての L C M S : $m/z = 425.1, 427.1$; 実測値 : 424.9、426.9。

【 0 3 4 1】

ステップ D : *tert* - ブチル 4 - [6 - (1 - アジドエチル) - 8 - プロモイミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル] ピペラジン - 1 - カルボキシラート

【化 1 4 0】

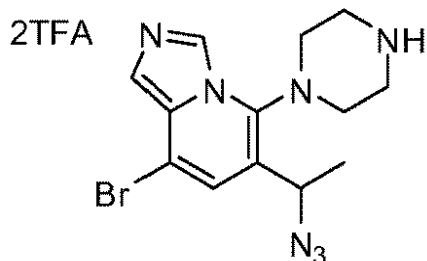


0 の塩化メチレン (5 m L 、 7 8 m m o l) 中の *tert* - ブチル 4 - [8 - プロモ - 6 - (1 - ヒドロキシエチル) イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル] ピペラジン - 1 - カルボキシラート (0 . 5 5 g 、 1 . 3 m m o l) の溶液を、*N,N* - ジイソプロピルエチルアミン (0 . 9 0 m L 、 5 . 2 m m o l) で処理した後、塩化メタンスルホン (0 . 2 0 m L 、 2 . 6 m m o l) で処理して、20 で 4 時間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した (2 回) 。ひとまとめにした有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥して、ろ過して濃縮し、粗メシラートを得、精製せずに直ちに用いた。*N,N* - ジメチルホルムアミド中の粗メシラート溶液 (5 m L) をアジ化ナトリウム (0 . 3 4 g 、 5 . 2 m m o l) で処理し、65 で 2 時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル (2 5 m L) で希釈し、水 (1 5 m l で 2 回) およびブラインで洗浄し、その後、硫酸ナトリウムで乾燥して、ろ過して濃縮し、残渣を得た。ヘキサン中の酢酸エチル (0 - 5 0 %) を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物を得た (2 5 0 m g 、 3 2 %) 。 $C_{18}H_{25}BrN_7O_2 (M+H)^+$ についての L C M S : $m/z = 450.1, 452.1$; 実測値 : 499.9、451.9。

【 0 3 4 2】

ステップ E : 6 - (1 - アジドエチル) - 8 - プロモ - 5 - ピペラジン - 1 - イルイミダゾ [1 , 5 - a] ピリジンビス (トリフルオロ酢酸塩)

【化 1 4 1】



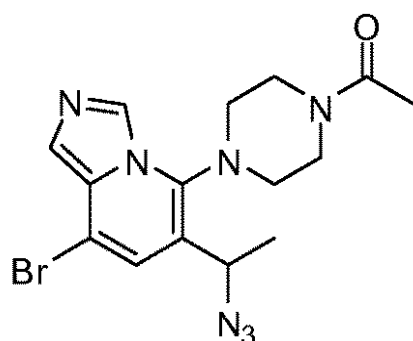
実施例 4、ステップ L の手順に従い、tert-ブチル 4-[6-(1-アジドエチル)-8-プロモイミダゾ[1,5-a]ピリジン-5-イル]ピペラジン-1-カルボキシラートを出発原料として用いて、所望の化合物を調製した(収率 71%)。C₁₃H₁₇BrN₇(M+H)⁺ についての LCMS: m/z = 350.1、352.1; 実測値: 349.9、351.9。

10

【0343】

ステップ F: 5-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-(1-アジドエチル)-8-プロモイミダゾ[1,5-a]ピリジン

【化 1 4 2】



20

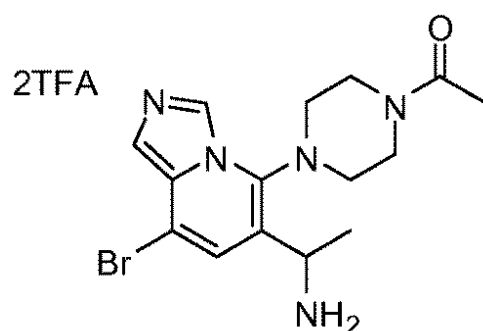
実施例 30、ステップ I の手順に従い、6-(1-アジドエチル)-8-プロモ-5-ピペラジン-1-イルイミダゾ[1,5-a]ピリジンビス(トリフルオロ酢酸塩)を出発原料として用いて、所望の化合物を調製した(収率 89%)。C₁₅H₁₉BrN₇O(M+H)⁺ についての LCMS: m/z = 392.1、394.1; 実測値: 391.9、393.9。

30

【0344】

ステップ G: 1-[5-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-8-プロモイミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-イル]エタンアミンビス(トリフルオロ酢酸塩)

【化 1 4 3】



40

水(0.16 mL、9.0 mmol)およびテトラヒドロフラン(0.81 mL)中の 5-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-(1-アジドエチル)-8-プロモイミダゾ[1,5-a]ピリジン(55 mg、0.14 mmol)の溶液を、テトラヒドロフラン中の 1.0 M トリメチルホスフィン(0.17 mL、0.17 mmol)で処理して、20 で 1 時間撹拌した。反応混合物をジクロロメタン(10 mL)で希釈して、ブ

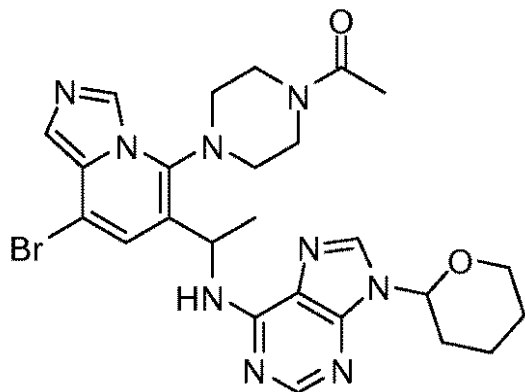
50

ラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて、ろ過して濃縮し、粗残渣を得た。分取LCMS (XBridge C18カラム、0.05%トリフルオロ酢酸を含む水中のアセトニトリルの勾配で、流速30 mL/分で溶出) により精製して、所望の生成物を得た (67 mg、80%)。C₁₅H₂₁BrN₅O (M+H)⁺ についてのLCMS: m/z = 366.1、368.1; 実測値: 366.0、367.9。

【0345】

ステップH: N-{1-[5-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-8-プロモイミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-イル]エチル}-9-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-9H-プリン-6-アミン

【化144】



エタノール (0.87 mL) 中の1-[5-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-8-プロモイミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-イル]エタンアミンビス(トリフルオロ酢酸塩) (67 mg、0.11 mmol) と、6-ブロモ-9-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-9H-プリン (48 mg、0.17 mmol) と、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (98 mL、0.56 mmol) との溶液を、95 で一晩加熱した。C-18カラムの分取HPLCで、アンモニアでpH 10に緩衝されたアセトニトリル: 水勾配での溶出により精製して、所望の生成物を得た (36 mg、56%)。C₂₅H₃₁BrN₉O₂ (M+H)⁺ についてのLCMS: m/z = 568.2、570.2; 実測値: 568.0、570.0。

【0346】

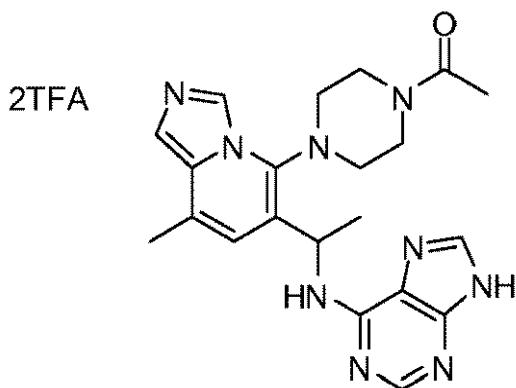
ステップI: 5-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-[1-(9H-プリン-6-イルアミノ)エチル]イミダゾ[1,5-a]ピリジン-8-カルボニトリルビス(トリフルオロ酢酸塩)

N,N-ジメチルホルムアミド (0.59 mL) 中のN-{1-[5-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-8-プロモイミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-イル]エチル}-9-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-9H-プリン-6-アミン (18 mg、0.032 mmol) の溶液を、シアン化亜鉛 (11 mg、0.095 mmol) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (7.3 mg、0.006 mmol) で処理して、溶液を脱気した。反応混合物をマイクロ波中、130 で3分間加熱した。反応混合物をメタノール (2.5 mL) および水中の12.0 M塩化水素 (7.9 μL、0.095 mmol) で希釈して、30分間撹拌した。反応混合物をメタノールで希釈してろ過し、分取LCMS (XBridge C18カラム、0.05%トリフルオロ酢酸を含む水中のアセトニトリルの勾配で、流速30 mL/分で溶出) により精製して、所望の生成物を得た (6.0 mg、44%)。C₂₁H₂₃N₁₀O (M+H)⁺ についてのLCMS: m/z = 431.2; 実測値: 431.0。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 8.78 - 8.70 (m, 2H), 8.36 - 8.32 (m, 2H), 7.92 - 7.90 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 5.88 - 5.76 (m, 1H), 3.98 - 3.20 (m, 9H), 2.10 (s, 3H), 1.61 - 1.58 (m, 3H)。

【 0 3 4 7 】

実施例 32 . N - { 1 - [5 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - 8 - メチルイミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル] エチル } - 9 H - プリン - 6 - アミンビス (トリフルオロ酢酸塩)

【 0 3 4 8 】

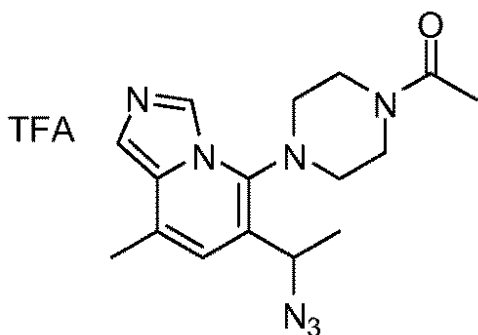


10

【 0 3 4 9 】

ステップ A : 5 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - 6 - (1 - アジドエチル) - 8 - メチルイミダゾ [1 , 5 - a] ピリジントリフルオロ酢酸塩

【 化 1 4 5 】



20

1 , 4 - ジオキサン (2 . 5 m L) 中の 5 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - 6 - (1 - アジドエチル) - 8 - プロモイミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン (5 0 m g 、 0 . 1 3 m m o l) の溶液を、トルエン中の 2 . 0 M ジメチル亜鉛 (0 . 1 3 m L 、 0 . 2 6 m m o l) 、ならびに [1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) とジクロロメタンとの錯体 (1 : 1) (2 1 m g 、 0 . 0 2 6 m m o l) で処理して、脱気し、マイクロ波中、100℃で5分間加熱した。反応混合物をメタノールでわずかに希釈してろ過し、分取LCMS (X B r i d g e C 1 8 カラム、0 . 0 5 % トリフルオロ酢酸を含む水中のアセトニトリルの勾配で、流速 3 0 m L / 分で溶出) により精製して、所望の生成物を得た (4 5 m g 、 8 0 %) 。 $C_{16}H_{22}N_7O$ (M + H) ⁺ についての LCMS : m / z = 3 2 8 . 2 ; 実測値 : 3 2 8 . 0 。

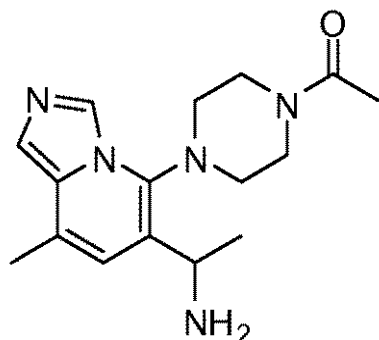
30

40

【 0 3 5 0 】

ステップ B : 1 - [5 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - 8 - メチルイミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル] エタンアミン

【化 1 4 6】



10

実施例 31、ステップ G の手順に従い、5 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - 6 - (1 - アジドエチル) - 8 - メチルイミダゾ [1 , 5 - a] ピリジントリフルオロ酢酸塩を出発原料として用いて、所望の化合物を収率 98 % で調製した。C₁₆H₂₄N₅O (M + H)⁺ についての LCMS : m/z = 302.2 ; 実測値 : 302.0。

【 0 3 5 1】

ステップ C : N - { 1 - [5 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - 8 - メチルイミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル] エチル } - 9 H - プリン - 6 - アミンビス (トリフルオロ酢酸塩)

実施例 10、ステップ B の手順に従い、1 - [5 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - 8 - メチルイミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル] エタンアミンを出発原料として用いて、所望の化合物を収率 23 % で調製した。生成物を、分取 LCMS (X B r i d g e C 18 カラム、0.05 % トリフルオロ酢酸を含む水中のアセトニトリルの勾配で、流速 60 mL / 分で溶出) により精製した。C₂₁H₂₆N₉O (M + H)⁺ についての LCMS : m/z = 420.2 ; 実測値 : 420.0。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) : 9.55 (s , 1 H) , 8.74 - 8.66 (m , 1 H) , 8.30 - 8.26 (m , 2 H) , 8.16 (s , 1 H) , 7.27 - 7.23 (m , 1 H) , 5.96 - 5.80 (m , 1 H) , 3.95 - 3.06 (m , 8 H) , 2.38 (s , 3 H) , 2.10 (s , 3 H) , 1.58 - 1.55 (m , 3 H) 。

20

30

【 0 3 5 2】

実施例 A : P I 3 K シンチレーション近接アッセイ

材料 : [- ³³P] ATP (10 mCi / mL) は、P e r k i n - E l m e r (W a l t h a m , M A) から購入した。脂質キナーゼ基質である D - ミオ - ホスファチジルイノシトール 4 , 5 - ビスホスファート (P t d I n s (4 , 5) P 2) D (+) - s n - 1 , 2 - ジ - O - オクタノイルグリセリル , 3 - O - ホスホ結合 (D - m y o - P h o s p h a t i d y l i n o s i t o l 4 , 5 - b i s p h o s p h a t e (P t d I n s (4 , 5) P 2) D (+) - s n - 1 , 2 - d i - O - o c t a n o y l g l y c e r y l , 3 - O - p h o s p h o l i n k e d) (P I P 2) , C A S 2 0 4 8 5 8 - 5 3 - 7 は、E c h e l o n B i o s c i e n c e s (S a l t L a k e C i t y , U T) から購入した。P I 3 K (p 1 1 0 / p 8 5) は、M i l l i p o r e (B e d f o r d , M A) から購入した。ATP、MgCl₂、DTT、EDTA、MOPS および CHAPS は、S i g m a - A l d r i c h (S t . L o u i s , M O) から購入した。小麦胚芽凝集素 (W G A) Y S i S P A S c i n t i l l a t i o n B e a d s は、G E H e a l t h c a r e L i f e S c i e n c e s (P i s c a t a w a y , N J) から購入した。

40

【 0 3 5 3】

アッセイ : キナーゼ反応を、最終容量 25 μL で、T h e r m o F i s h e r S c i e n t i f i c のポリスチレン製 384 ウェルマトリックス白色プレート中で実施した。最初に、阻害剤を DMSO で系列希釈し、プレートのウェルに添加した後、他の反応成

50

分を添加した。アッセイにおけるDMSOの最終濃度は、0.5%であった。PI3Kアッセイを、20mM MOPS、pH6.7、10mM MgCl₂、5mM DTTおよびCHAPS0.03%中で、室温で実施した。ATPの添加により反応を開始し、最終反応混合物は、20μM PIP₂、20μM ATP、0.2μCi [γ-³³P]ATP、4nM PI3K で構成された。反応物を210分間インキュベートして、クエンチ緩衝液：150mM リン酸カリウムpH8.0、20%グリセロール、25mM EDTA、400μM ATPに懸濁させた40μL SPAビーズの添加により反応を停止させた。SPAビーズの最終濃度は、1.0mg/mLである。プレートを密封した後、プレートを室温で一晩振とうして、1800rpmで10分間遠心分離し、生成物の放射能をTopcount (Perkin-Elmer)でのシンチレーションカウントにより測定した。GraphPad Prism3.0ソフトウェアを用いて阻害剤濃度の対数に対して対照活性率%の曲線を当てはめることにより、IC₅₀測定を実施した。表1に、本明細書に記載されたある特定の化合物のPI3K シンチレーション近接アッセイのデータを示す。

【表 1】

表 1. P I 3 K δ シンチレーション近接アッセイ (アッセイ A)
での I C₅₀ データ

実施例	I C ₅₀ ^a
1	+
1、異性体 1	+
1、異性体 2	++
2	+
3	+++
4	+
5	++
6	++
7	+
8	+
9	+
10	+
11	+
12	+++
13	++
14	++
15	++
16	+++
17	+++
18	+
19	+
20	+
21	+
22	+
23	++
24	+
25	+
26	+
27	+
28	+
29	+
30	+
31	+++
32	+

^a 50 nM 以下 (+) ; 50 nM を超え 200 nM 以下 (++) ; 200 nM を超え 750 nM 以下 (+++) ; 750 nM を超える (++++)

【0354】

実施例 B : B 細胞増殖アッセイ

B 細胞を獲得するために、ヒト P B M C を、健常な薬物非投与ドナーの末梢血から、F i c o l l - H y p a g u e (G E H e a l t h c a r e , P i s c a t a w a y , N J) での標準密度勾配遠心分離により単離して、抗 C D 19 マイクロビーズ (M i l t e n y i B i o t e c h , A u b u r n , C A) と共にインキュベートする。その後、製造業者の使用説明書に従って a u t o M a c s (M i l t e n y i B i o t e c

10

20

30

40

50

h)を用いて、陽性免疫選別 (positive immunosorting) により B 細胞を精製する。

【0355】

精製された B 細胞 (2×10^5 / ウェル / $200 \mu\text{L}$) を、96 ウェル超低接着プレート (Corning、Corning, NY) で、異なる量の試験化合物の存在下、RPMI 1640、10% FBS およびヤギ F(ab')₂ 抗ヒト IgM ($10 \mu\text{g}/\text{mL}$) (Invitrogen、Carlsbad, CA) 中で3日間培養する。その後、PBS 中の [³H] - チミジン ($1 \mu\text{Ci}$ / ウェル) (PerkinElmer、Boston, MA) を、B 細胞培養物に更に12時間添加した後、取り込まれた放射能を GF/B フィルター (Packard Bioscience、Meriden, CT) を通して水でろ過することにより分離して、TopCount (Packard Bioscience) での液体シンチレーションカウントにより測定する。

10

【0356】

実施例 C : ファイファー細胞増殖アッセイ

ファイファー細胞系 (びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫) を、ATCC (Manassas, VA) から購入して、推奨された培地 (RPMI および 10% FBS) に保持した。化合物の抗増殖活性を測定するために、ファイファー細胞を、培地と共に96 ウェル超低接着プレート (Corning、Corning, NY) に、一定濃度範囲の試験化合物の存在下または非存在下で播種した (2×10^3 / ウェル / $200 \mu\text{L}$)。3 ~ 4 日後に、PBS 中の [³H] - チミジン ($1 \mu\text{Ci}$ / ウェル) (PerkinElmer、Boston, MA) を、細胞培養物に更に12時間添加した後、取り込まれた放射能を GF/B フィルター (Packard Bioscience、Meriden, CT) を通して水でろ過することにより分離して、TopCount (Packard Bioscience) での液体シンチレーションカウントにより測定した。表 2 に、本明細書に記載された特定の化合物のファイファー細胞増殖データを示す。

20

【0357】

表 2 : ファイファー細胞増殖アッセイの IC₅₀ データ *

【表 2】

表2:ファイファー細胞増殖アッセイのIC₅₀データ

実施例	ファイファー細胞アッセイ IC ₅₀ (nM) ^b
1	+
1、異性体1	+
1、異性体2	試験せず
3	++++
4	+++
5	+++++
6	+++++
7	++
8	+++++
9	+
10	+++++
11	+++++
12	++
13	+++
14	+
15	+
16	++
17	++
18	++
19	+
20	++
21	+
22	+
23	+
24	+
25	+++
26	+
27	+
28	+
29	+++
30	++
31	+++++
32	+++++

^b 100 nM以下(+) ; 100 nMを超え500 nM以下(++) ; 500 nMを超え1000 nM以下(+++) ; 1000 nMを超え3000 nM以下(++++) ; 3000 nMを超える(+++++)

【0358】

実施例D: Aktリン酸化アッセイ

ラモス細胞(バーキットリンパ腫のBリンパ球)を、ATCC(Manassas, VA)から得て、RPMI 1640および10%FBSに保持する。細胞(3×10^7 細胞/試験管/RPMI 3 mL)を、異なる量の試験化合物と共に37℃で2時間インキュベートし、その後、37℃の水浴中、ヤギF(ab')₂抗ヒトIgM(5 µg/mL)(Invitrogen)で17分間刺激する。刺激された細胞を4℃での遠心分離で

遠心沈殿させて、溶解緩衝液 (Cell Signaling Technology、Danvers, MA) 300 μ L を用いて全細胞抽出物を調製する。得られた溶解物を音波処理して、上清を回収する。上清中の Akt のリン酸化レベルを、PathScan Phospho-Akt1 (Ser473) サンドウィッチ ELISA キット (Cell Signaling Technology) を用いて、製造業者の使用説明書に従って分析する。

【0359】

本明細書に記載された改良に加え、本発明の様々な改良が、前述の記載から当業者に明白となろう。そのような改良も、添付の特許請求の範囲に含まれることが意図される。本願に引用される特許、特許出願、および発行物をはじめとする各参考資料は、その全体が参照により本明細書に組み入れられる。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P 19/02
A 6 1 P	19/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/10
A 6 1 P	27/02	(2006.01)	A 6 1 P 9/10 1 0 1
A 6 1 P	17/06	(2006.01)	A 6 1 P 19/00
A 6 1 P	13/08	(2006.01)	A 6 1 P 27/02
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P 17/06
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P 13/08
A 6 1 P	1/18	(2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P	13/12	(2006.01)	A 6 1 P 9/00
A 6 1 P	1/00	(2006.01)	A 6 1 P 1/18
A 6 1 P	21/04	(2006.01)	A 6 1 P 13/12
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P 1/00
A 6 1 P	37/08	(2006.01)	A 6 1 P 21/04
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P 25/00
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00 1 0 1
A 6 1 P	35/02	(2006.01)	A 6 1 P 37/08
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P 11/06
			A 6 1 P 17/00
			A 6 1 P 35/00
			A 6 1 P 35/02
			A 6 1 P 11/00

- (72)発明者 アンドリュー・ピー・コームズ
アメリカ合衆国 1 9 3 4 8 ペンシルベニア州ケネット・スクエア、イースト・ドウ・ラン・ロード
3 2 9 番
- (72)発明者 リチャード・ビー・スパークス
アメリカ合衆国 1 9 8 1 0 デラウェア州ウィルミントン、エングルウッド・ロード 3 3 1 6 番
- (72)発明者 エディ・ダブリュー・ユー
アメリカ合衆国 1 9 3 5 0 ペンシルベニア州ランデンバーグ、アルテマス・ドライブ 9 番

審査官 黒川 美陶

- (56)参考文献 国際公開第 2 0 0 9 / 1 2 8 5 2 0 (W O , A 1)
国際公開第 2 0 0 9 / 0 8 5 2 3 0 (W O , A 1)
国際公開第 2 0 0 8 / 0 8 2 4 9 0 (W O , A 1)
国際公開第 2 0 0 8 / 0 2 5 8 2 1 (W O , A 1)
国際公開第 2 0 0 7 / 0 9 5 5 8 8 (W O , A 1)
国際公開第 2 0 0 8 / 0 6 4 1 5 7 (W O , A 1)

- (58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)
C 0 7 D
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)