

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5581219号  
(P5581219)

(45) 発行日 平成26年8月27日(2014.8.27)

(24) 登録日 平成26年7月18日(2014.7.18)

(51) Int.Cl.	F 1
C07D 333/38	(2006.01) C07D 333/38
C07D 333/40	(2006.01) C07D 333/40 C S P
A61P 35/00	(2006.01) A61P 35/00
A61P 29/00	(2006.01) A61P 29/00
A61P 37/06	(2006.01) A61P 37/06

請求項の数 17 (全 95 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2010-544359 (P2010-544359)
(86) (22) 出願日	平成21年1月26日 (2009.1.26)
(65) 公表番号	特表2011-510080 (P2011-510080A)
(43) 公表日	平成23年3月31日 (2011.3.31)
(86) 國際出願番号	PCT/US2009/000513
(87) 國際公開番号	W02009/094224
(87) 國際公開日	平成21年7月30日 (2009.7.30)
審査請求日	平成24年1月24日 (2012.1.24)
(31) 優先権主張番号	61/062,439
(32) 優先日	平成20年1月25日 (2008.1.25)
(33) 優先権主張国	米国(US)

(73) 特許権者	500287639 ミレニアム ファーマシューティカルズ, インコーポレイテッド MILLENIUM PHARMACEUTICALS, INC. アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02139, ケンブリッジ, ランズタウン ストリート 40
(74) 代理人	100078282 弁理士 山本 秀策
(74) 代理人	100062409 弁理士 安村 高明
(74) 代理人	100113413 弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

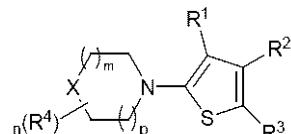
(54) 【発明の名称】チオフェンおよびホスファチジルイノシトール3-キナーゼ (PI3K) 阻害薬としてのその使用

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 I の化合物：

## 【化 2 9】



I

10

またはその製薬的に許容される塩(式中：

R<sup>1</sup> は、H、-CN、-COOR<sup>1a</sup>、または-C(=O)(R<sup>1a</sup>)<sub>2</sub> であり、  
ここで R<sup>1a</sup> の各出現は独立して、水素または場合により置換された C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> 脂肪族  
であり；

R<sup>2</sup> は、-Z-R<sup>6</sup>、または-R<sup>6</sup> であり、ここで：

Z は、場合により置換された C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキレン鎖、-O-、-N(R<sup>2a</sup>)-、  
-S-、-S(O)-、-S(O)<sub>2</sub>-、-C(O)-、-CO<sub>2</sub>-、-C(O)NR<sup>2a</sup>-、  
-N(R<sup>2a</sup>)C(O)-、-N(R<sup>2a</sup>)CO<sub>2</sub>-、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>2a</sup>-、  
-N(R<sup>2a</sup>)S(O)<sub>2</sub>-、-OC(O)N(R<sup>2a</sup>)-、-N(R<sup>2a</sup>)C(O)N(R<sup>2a</sup>)-、  
-N(R<sup>2a</sup>)S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>2a</sup>)-、または-OC(O)-から選択さ 20

れ、

$R^{2a}$  は、水素または場合により置換された  $C_{1-4}$  脂肪族であり、および

$R^6$  は、 $C_{1-6}$  脂肪族、3~10員脂環式、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1~5個のヘテロ原子を有する4~10員ヘテロシクリル、6~10員アリール、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1~5個のヘテロ原子を有する5~10員ヘテロアリールから選択される、場合により置換された基であり、

$R^3$  は、 $-V_1-R^{3c}$ 、 $-T_1-R^{3b}$ 、または $-V_1-T_1-R^{3b}$ であり、ここで：

$V_1$  は、 $-C(O)-$ 、 $-NR^{3a}-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(O)NR^{3a}-$ 、 $-C(O)NR^{3a}O-$ 、 $-NR^{3a}C(O)NR^{3a}-$ 、 $-NR^{3a}S(O)_2-$ 、または $-NR^{3a}S(O)_2NR^{3a}-$ であり； 10

$R^{3a}$  の各出現は独立して、水素または $C_{1-6}$  脂肪族、3~10員脂環式、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1~5個のヘテロ原子を有する4~10員ヘテロシクリル、6~10員アリール、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1~5個のヘテロ原子を有する5~10員ヘテロアリールから選択される場合により置換された基であり；

$T_1$  は、場合により置換された  $C_1-C_6$  アルキレン鎖であり、ここで該アルキレン鎖は場合により、 $-N(R^{3a})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{3a})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{3a})-$ 、 $-OC(O)N(R^{3a})-$ 、 $-N(R^{3a})C(O)-$ 、 $-N(R^{3a})SO_2-$ 、 $-N(R^{3a})C(O)O-$ 、 $-NR^{3a}C(O)N(R^{3a})-$ 、 $-N(R^{3a})S(O)_2N(R^{3a})-$ 、 $-OC(O)-$ 、もしくは $-C(O)N(R^{3a})-O-$ によって割り込まれ、またはここで  $T_1$  は、場合により置換された3~7員脂環式もしくはヘテロシクリル環の一部を形成し； 20

$R^{3b}$  の各出現は独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{3a})_2$ 、 $-OR^{3a}$ 、 $-SR^{3a}$ 、 $-S(O)_2R^{3a}$ 、 $-C(O)R^{3a}$ 、 $-C(O)OR^{3a}$ 、 $-C(O)N(R^{3a})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{3a})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{3a})_2$ 、 $-N(R^{3a})C(O)R^{3a}$ 、 $-N(R^{3a})SO_2R^{3a}$ 、 $-N(R^{3a})C(O)OR^{3a}$ 、 $-N(R^{3a})C(O)N(R^{3a})_2$ 、もしくは $-N(R^{3a})SO_2N(R^{3a})_2$ 、または3~10員脂環式、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1~5個のヘテロ原子を有する4~10員ヘテロシクリル、6~10員アリール、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1~5個のヘテロ原子を有する5~10員ヘテロアリールから選択される、場合により置換された基であり； 30

$R^{3c}$  の各出現は独立して、水素または $C_{1-6}$  脂肪族、3~10員脂環式、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1~5個のヘテロ原子を有する4~10員ヘテロシクリル、6~10員アリール、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1~5個のヘテロ原子を有する5~10員ヘテロアリールから選択される、場合により置換された基であり、または

$R^{3a}$  および $R^{3c}$  は、それらが結合される窒素原子と一緒にになって、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される0~1個のさらなるヘテロ原子を有する、場合により置換された4~7員ヘテロシクリル環を形成し； 40

$R^4$  の各出現は独立して、 $-R^{4a}$ 、 $-T_2-R^{4d}$ 、または $-V_2-T_2-R^{4d}$  であり、ここで：

$R^{4a}$  の各出現は、価数および安定性が許す限り、独立して、フッ素、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-R^{4c}$ 、 $-N(R^{4b})_2$ 、 $-OR^{4b}$ 、 $-SR^{4c}$ 、 $-S(O)_2R^{4c}$ 、 $-C(O)R^{4b}$ 、 $-C(O)OR^{4b}$ 、 $-C(O)N(R^{4b})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{4b})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{4b})_2$ 、 $-N(R^{4e})C(O)R^{4b}$ 、 $-N(R^{4e})SO_2R^{4c}$ 、 $-N(R^{4e})C(O)OR^{4b}$ 、 $-N(R^{4e})C(O)N(R^{4b})_2$ 、もしくは $-N(R^{4e})SO_2N(R^{4b})_2$  であり、または $R^4$  の2回の出現は、それらが結合される窒素原子と一緒にになって、窒素、酸素、もしくは 50

硫黄から選択される 0 ~ 1 個のさらなるヘテロ原子を有する、場合により置換された 4 ~ 7 員ヘテロシクリル環を形成し；

$R^4$ <sup>b</sup> の各出現は独立して、水素または  $C_1$  ~  $C_6$  脂肪族、3 ~ 10 員脂環式、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 5 個のヘテロ原子を有する 4 ~ 10 員ヘテロシクリル、6 ~ 10 員アリール、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 5 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 10 員ヘテロアリールから選択される、場合により置換された基であり；

$R^4$ <sup>c</sup> の各出現は独立して、 $C_1$  ~  $C_6$  脂肪族、3 ~ 10 員脂環式、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 5 個のヘテロ原子を有する 4 ~ 10 員ヘテロシクリル、6 ~ 10 員アリール、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 5 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 10 員ヘテロアリールから選択される、場合により置換された基であり；

$R^4$ <sup>d</sup> の各出現は独立して、水素または 3 ~ 10 員脂環式、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 5 個のヘテロ原子を有する 4 ~ 10 員ヘテロシクリル、6 ~ 10 員アリール、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 5 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 10 員ヘテロアリールから選択される、場合により置換された基であり；

$R^4$ <sup>e</sup> の各出現は独立して、水素または場合により置換された  $C_1$  ~  $C_6$  脂肪族基であり；

$V_2$  の各出現は独立して、 $-N(R^4e)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^4e)-$ 、 $-S(O)_2N(R^4e)-$ 、 $-OC(O)N(R^4e)-$ 、 $-N(R^4e)C(O)-$ 、 $-N(R^4e)SO_2-$ 、 $-N(R^4e)C(O)O-$ 、 $-NR^4eC(O)N(R^4e)-$ 、 $-N(R^4e)SO_2N(R^4e)-$ 、 $-OC(O)-$ 、または  $-C(O)N(R^4e)-O-$  であり；そして

$T_2$  は、場合により置換された  $C_1$  ~  $C_6$  アルキレン鎖であり、ここで該アルキレン鎖は場合により、 $-N(R^4a)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^4a)-$ 、 $-S(O)_2N(R^4a)-$ 、 $-OC(O)N(R^4a)-$ 、 $-N(R^4a)C(O)-$ 、 $-N(R^4a)SO_2-$ 、 $-N(R^4a)C(O)O-$ 、 $-NR^4eC(O)N(R^4a)-$ 、 $-N(R^4a)S(O)_2N(R^4a)-$ 、 $-OC(O)-$ 、または  $-C(O)N(R^4a)-O-$  によって割り込まれ、またはここで  $T_2$  もしくはその一部は、場合により置換された 3 ~ 7 員脂環式もしくはヘテロシクリル環の一部を場合により形成し；

$n$  は 0 ~ 6 であり；

$m$  は、0、1、または 2 であり；

$p$  は、0、1、または 2 であり；そして

$X$  は、 $O$ 、 $S$ 、 $C(O)$ 、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、 $-CHF$ 、 $-CF_2$ 、または  $-CH$   
 $OH$  であり、ただし、

(a)  $R^1$  が H であるとき、 $R^2$  は、3 ~ 10 員脂環式、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 5 個のヘテロ原子を有する 4 ~ 10 員ヘテロシクリル、6 ~ 10 員アリール、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 5 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 10 員ヘテロアリールから選択される、場合により置換された基であり；そして

(b) 式 I の化合物が：

(i) 2 - チオフェンカルボン酸、3 - (4 - クロロフェニル) - 4 - シアノ - 5 - (4 - モルホリニル) - ；

(ii) 2 - チオフェンカルボン酸、3 - (4 - クロロフェニル) - 4 - シアノ - 5 - (4 - モルホリニル) - 、メチルエステル；

(iii) 3 - チオフェンカルボニトリル、5 - ベンゾイル - 4 - (メチルアミノ) - 2 - (4 - モルホリニル) - ；

10

20

30

40

50

(i v) アセトアミド、N - [2 - ベンゾイル - 4 - シアノ - 5 - (4 - モルホリニル) - 3 - チエニル] - 2 - ヨード -

(v) アセトアミド、N - [2 - ベンゾイル - 4 - シアノ - 5 - (4 - モルホリニル) - 3 - チエニル] - 2 - クロロ - ;

(vi) アセトアミド、N - [2 - ベンゾイル - 4 - シアノ - 5 - (4 - モルホリニル) - 3 - チエニル] - 2 - クロロ - N - メチル - ;

(viii) 2 - プロペノイド酸 (Propenoic acid)、3 - [3 - (4 - クロロフェニル) - 5 - (4 - モルホリニル) - 2 - チエニル] - 、メチルエステル；または

(viii) N - (5 - アセチル - 3 - シアノ - 4 - フェニルチエン - 2 - イル) - 2 - フェニルチアゾリジン - 4 - オン

以外である、という条件である)。

【請求項2】

1個以上の置換基が：

(a) XはOである；

(b) R<sup>1</sup>はCNである；

(c) R<sup>2</sup>は、場合により置換された6～10員アリール、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールである；

(d) R<sup>3</sup>は、V<sub>1</sub> - R<sup>3</sup><sup>c</sup>または - V<sub>1</sub> - T<sub>1</sub> - R<sup>3</sup><sup>b</sup>から選択される；

(e) nは0～2である；または

(f) R<sup>4</sup>は - R<sup>4</sup><sup>a</sup>である、から選択される、請求項1に記載の化合物またはその製薬的に許容される塩。

【請求項3】

XはOである、請求項1に記載の化合物またはその製薬的に許容される塩。

【請求項4】

R<sup>3</sup>が、-CON(R<sup>3</sup><sup>a</sup>)(R<sup>3</sup><sup>c</sup>)、-NR<sup>3</sup><sup>a</sup>C(O)N(R<sup>3</sup><sup>a</sup>)(R<sup>3</sup><sup>c</sup>)、-COOR<sup>3</sup><sup>c</sup>；-CON(R<sup>3</sup><sup>a</sup>) - T<sup>1</sup> - R<sup>3</sup><sup>b</sup>、-NR<sup>3</sup><sup>a</sup>C(O)N(R<sup>3</sup><sup>a</sup>) - T<sup>1</sup> - R<sup>3</sup><sup>b</sup>、または - COOR<sup>3</sup><sup>c</sup> - T<sup>1</sup> - R<sup>3</sup><sup>b</sup>から選択され、ここでT<sup>1</sup>は、-O-、-NHC(O)-、-C(O)NH-または-NH-の1回の出現により場合により割り込まれる、場合により置換されたC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>アルキレンである、請求項2に記載の化合物またはその製薬的に許容される塩。

【請求項5】

R<sup>2</sup>が、R<sup>7</sup>の1～4回の独立した出現によって場合により置換され、ここでR<sup>7</sup>が、-R<sup>7</sup><sup>a</sup>、-T<sub>3</sub> - R<sup>7</sup><sup>d</sup>、または - V<sub>3</sub> - T<sub>3</sub> - R<sup>7</sup><sup>d</sup>であり、および：

R<sup>7</sup><sup>a</sup>の各出現が独立して、ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、-R<sup>7</sup><sup>c</sup>、-N(R<sup>7</sup><sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-OR<sup>7</sup><sup>b</sup>、-SR<sup>7</sup><sup>c</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup><sup>c</sup>、-C(O)R<sup>7</sup><sup>b</sup>、-C(O)O R<sup>7</sup><sup>b</sup>、-C(O)N(R<sup>7</sup><sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup><sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-OC(O)N(R<sup>7</sup><sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>7</sup><sup>e</sup>)C(O)R<sup>7</sup><sup>b</sup>、-N(R<sup>7</sup><sup>e</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup><sup>c</sup>、-N(R<sup>7</sup><sup>e</sup>)C(O)OR<sup>7</sup><sup>b</sup>、-N(R<sup>7</sup><sup>e</sup>)C(O)N(R<sup>7</sup><sup>b</sup>)<sub>2</sub>、もしくは - N(R<sup>7</sup><sup>e</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup><sup>b</sup>)<sub>2</sub>であり、またはR<sup>7</sup><sup>b</sup>の2回の出現は、それらが結合される窒素原子と一緒にになって、窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される0～1個のさらなるヘテロ原子を有する、場合により置換された4～7員ヘテロシクリル環を形成し；

R<sup>7</sup><sup>b</sup>の各出現が独立して、水素またはC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>脂肪族、3～10員脂環式、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロシクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される、場合により置換された基であり；

R<sup>7</sup><sup>c</sup>の各出現が独立して、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>脂肪族、3～10員脂環式、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロシク

10

20

30

40

50

リル、6～10員アリール、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される、場合により置換された基であり；

$R^{7d}$ の各出現が独立して、水素または3～10員脂環式、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロシクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される、場合により置換された基であり；

$R^{7e}$ の各出現が独立して、水素または場合により置換されたC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>脂肪族基であり；

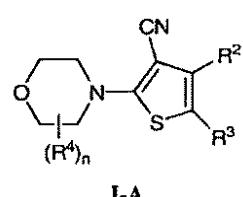
$V_3$ の各出現が独立して、-N(R<sup>7e</sup>)<sub>2</sub>、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)<sub>2</sub>-、-C(O)-、-C(O)O-、-C(O)N(R<sup>7e</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>7e</sup>)<sub>2</sub>、-OC(O)N(R<sup>7e</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>7e</sup>)C(O)-、-N(R<sup>7e</sup>)SO<sub>2</sub>-、-N(R<sup>7e</sup>)C(O)O-、-NR<sup>7e</sup>C(O)N(R<sup>7e</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>7e</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>7e</sup>)<sub>2</sub>、-OC(O)-または-C(O)N(R<sup>7e</sup>)<sub>2</sub>O-であり；そして

$T_3$ が、場合により置換されたC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキレン鎖であり、ここで該アルキレン鎖が、-N(R<sup>7a</sup>)<sub>2</sub>、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)<sub>2</sub>-、-C(O)-、-C(O)O-、-C(O)N(R<sup>7a</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>7a</sup>)<sub>2</sub>、-OC(O)N(R<sup>7a</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>7a</sup>)C(O)-、-N(R<sup>7a</sup>)SO<sub>2</sub>-、-N(R<sup>7a</sup>)C(O)O-、-NR<sup>7a</sup>C(O)N(R<sup>7a</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>7a</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>7a</sup>)<sub>2</sub>、-OC(O)-または-C(O)N(R<sup>7a</sup>)<sub>2</sub>O-によって場合により割り込まれ、またはここで $T_3$ もしくはその一部は、場合により置換された3～7員脂環式またはヘテロシクリル環の一部を場合により形成する、請求項1に記載の化合物またはその製薬的に許容される塩。

#### 【請求項6】

XがOであり、 $R^1$ がCNであり、化合物が式I-Aによって表される、請求項1に記載の化合物またはその製薬的に許容される塩：

#### 【化30】



。

#### 【請求項7】

$R^2$ が、場合により置換された3～10員脂環式、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロシクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールであり；

$R^3$ が、 $V_1$ ～ $R^3c$ または $-V^1$ ～ $T^1$ ～ $R^3b$ から選択され；

nが0～2であり；そして

$R^4$ が $-R^{4a}$ である、請求項6に記載の化合物またはその製薬的に許容される塩。

#### 【請求項8】

$R^2$ が、場合により置換された6～10員アリール、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリール環であり；ここで $R^2$ が、 $R^7$ の1～4回の独立した出現によって場合により置換され、ここで $R$

10

20

30

40

50

$R^7$  は、 $-R^{7a}$ 、 $-T_3-R^{7d}$ 、または $-V_3-T_3-R^{7d}$ であり、および：

$R^{7a}$  の各出現が独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-R^{7c}$ 、 $-N(R^{7b})$   
 $^2$ 、 $-OR^{7b}$ 、 $-SR^{7c}$ 、 $-S(O)_2R^{7c}$ 、 $-C(O)R^{7b}$ 、 $-C(O)OR^{7b}$ 、 $-C(O)N(R^{7b})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{7b})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{7b})_2$ 、 $-N(R^{7e})C(O)R^{7b}$ 、 $-N(R^{7e})SO_2R^{7c}$ 、 $-N(R^{7e})C(O)OR^{7b}$ 、 $-N(R^{7e})C(O)N(R^{7b})_2$ 、または $-N(R^{7e})SO_2N(R^{7b})_2$ であり；

$R^{7b}$  の各出現が独立して、水素または $C_1-C_6$  脂肪族、3~10員脂環式、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1~5個のヘテロ原子を有する4~10員ヘテロシクリル、6~10員アリール、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1~5個のヘテロ原子を有する5~10員ヘテロアリールから選択される、場合により置換された基であり、または $R^{7b}$  の2回の出現は、それらが結合された窒素原子と一緒にになって、窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される0~1個のさらなるヘテロ原子を有する、場合により置換された4~7員ヘテロシクリル環を形成し；

$R^{7c}$  の各出現が独立して、 $C_1-C_6$  脂肪族、3~10員脂環式、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1~5個のヘテロ原子を有する4~10員ヘテロシクリル、6~10員アリール、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1~5個のヘテロ原子を有する5~10員ヘテロアリールから選択される、場合により置換された基であり；

$R^{7d}$  の各出現が独立して、水素または3~10員脂環式、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1~5個のヘテロ原子を有する4~10員ヘテロシクリル、6~10員アリール、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1~5個のヘテロ原子を有する5~10員ヘテロアリールから選択される、場合により置換された基であり；

$R^{7e}$  の各出現が独立して、水素または場合により置換された $C_1-C_6$  脂肪族基であり；

$V_3$  の各出現が独立して、 $-N(R^{7e})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{7e})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{7e})-$ 、 $-OC(O)N(R^{7e})-$ 、 $-N(R^{7e})C(O)-$ 、 $-N(R^{7e})SO_2-$ 、 $-N(R^{7e})C(O)O-$ 、 $-NR^{7e}C(O)N(R^{7e})-$ 、 $-N(R^{7e})SO_2N(R^{7e})-$ 、 $-OC(O)-$  または $-C(O)N(R^{7e})-O-$  であり；そして

$T_3$  が、場合により置換された $C_1-C_6$  アルキレン鎖であり、ここで該アルキレン鎖は、 $-N(R^{7a})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{7a})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{7a})-$ 、 $-OC(O)N(R^{7a})-$ 、 $-N(R^{7a})C(O)-$ 、 $-N(R^{7a})SO_2-$ 、 $-N(R^{7a})C(O)O-$ 、 $-NR^{7a}C(O)N(R^{7a})-$ 、 $-N(R^{7a})S(O)_2N(R^{7a})-$ 、 $-OC(O)-$ 、もしくは $-C(O)N(R^{7a})-O-$  によって場合により割り込まれ、またはここで $T_3$  もしくはその一部は、場合により置換された3~7員脂環式またはヘテロシクリル環の一部を場合により形成し；

$R^3$  が、 $-CON(R^{3a})(R^{3c})$ 、 $-NR^{3a}C(O)N(R^{3a})(R^{3c})$ 、 $-COOR^{3c}$ 、 $-CON(R^{3a})-T^1-R^{3b}$ 、 $-NR^{3a}C(O)N(R^{3a})(R^{3c})-T^1-R^{3b}$ 、または $-COOR^{3c}-T^1-R^{3b}$  から選択され、ここで $T^1$  が、 $-O-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-C(O)NH-$  または $-NH-$  の1回の出現により場合により割り込まれる、場合により置換された $C_1-C_4$  アルキレンであり、 $R^{3a}$  が、水素または場合により置換された $C_1-C_6$  脂肪族基であり、 $R^{3b}$  が、水素、ハロゲン、 $OR^{3a}$ 、または6~10員アリールまたは窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1~5個のヘテロ原子を有する5~10員ヘテロアリールから選択される、場合により置換された基であり、および $R^{3c}$  が、水素、 $C_1-C_6$  脂肪族、3~10員脂環式、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1~5個のヘテロ原子を有する4

10

20

30

40

50

~10員ヘテロシクリル、6~10員アリール、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1~5個のヘテロ原子を有する5~10員ヘテロアリールであり；そしてnが0~2である、請求項7に記載の化合物またはその製薬的に許容される塩。

【請求項9】

R<sup>2</sup>が、ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、-R<sup>9c</sup>、-N(R<sup>9b</sup>)<sub>2</sub>、-OR<sup>9b</sup>、-S  
R<sup>9c</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>9c</sup>、-C(O)R<sup>9b</sup>、-C(O)OR<sup>9b</sup>、-C(O)N(R<sup>9b</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>9b</sup>)<sub>2</sub>、-OC(O)N(R<sup>9b</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>9e</sup>)C(O)OR<sup>9b</sup>、-N(R<sup>9e</sup>)C(O)N(R<sup>9b</sup>)<sub>2</sub>、または-N(R<sup>9e</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>9c</sup>、-N(R<sup>9e</sup>)C(O)OR<sup>9b</sup>、-N(R<sup>9e</sup>)C(O)N(R<sup>9b</sup>)<sub>2</sub>の1~3回の独立した出現によって置換されたフェニル基であり；

R<sup>3</sup>が、-CON(R<sup>3a</sup>)(R<sup>3c</sup>)、-NR<sup>3a</sup>C(O)N(R<sup>3a</sup>)(R<sup>3c</sup>)、または-COOR<sup>3c</sup>から選択され、ここでR<sup>3a</sup>が、水素または場合により置換されたC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>脂肪族基であり、R<sup>3c</sup>は、水素または場合により置換されたC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>脂肪族基であり；そして

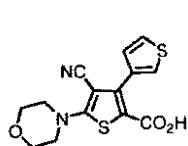
nが0である、請求項8に記載の化合物またはその製薬的に許容される塩。

【請求項10】

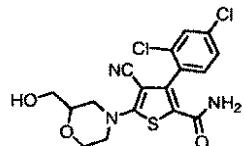
R<sup>2</sup>が、ハロ、C<sub>1~3</sub>アルキル、CN、C<sub>1~3</sub>ハロアルキル、-OC<sub>1~3</sub>アルキル、-OC<sub>1~3</sub>ハロアルキル、-NH C(O)C<sub>1~3</sub>アルキル、-NH C(O)NHC<sub>1~3</sub>アルキル、NHS(O)<sub>2</sub>C<sub>1~3</sub>アルキル、または-COHの1~3回の独立した出現によって置換されたフェニル基である、請求項9に記載の化合物またはその製薬的に許容される塩。

【請求項11】

【化31】



1



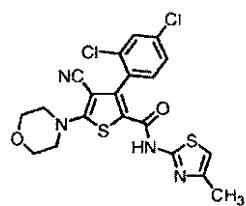
2

10

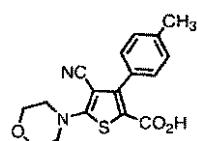
20

30

【化 3 2】

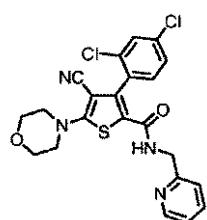


3

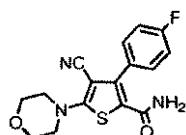


4

10

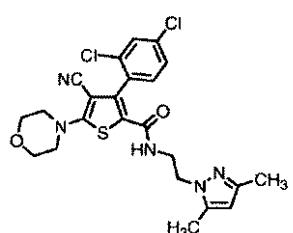


5

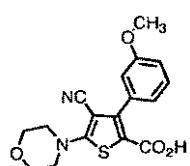


6

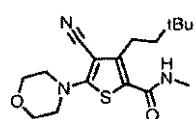
20



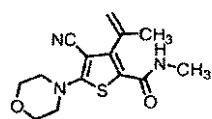
7



8



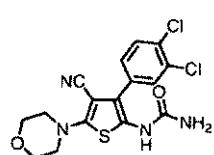
9



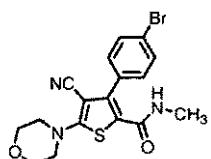
10

30

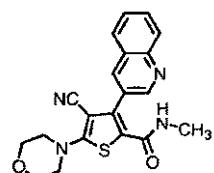
【化 3 3】



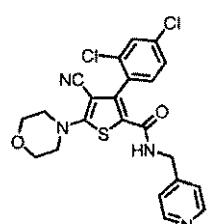
11



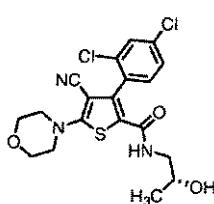
12



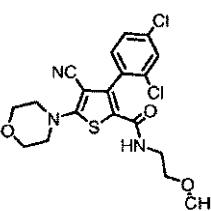
13



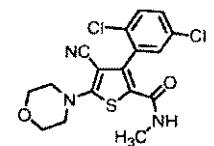
14



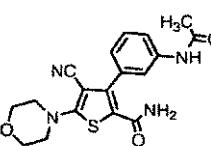
15



16



17



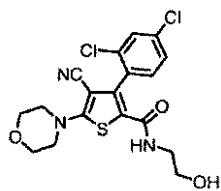
18

10

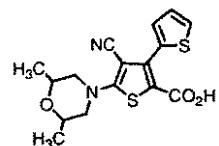
20

30

【化 3 4】

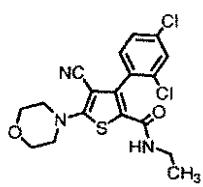


19

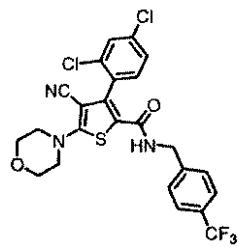


20

10

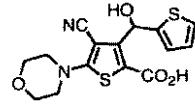


21

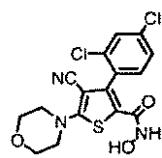


22

20

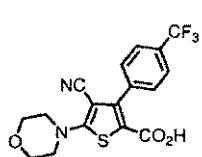
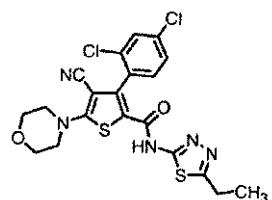


23

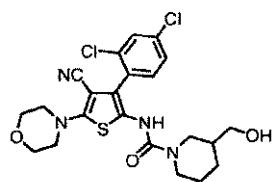
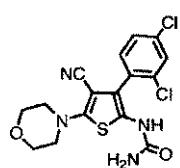


24

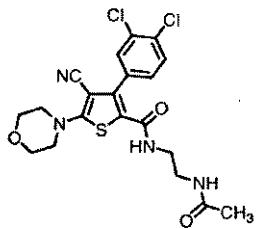
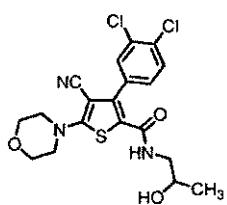
【化 3 5】



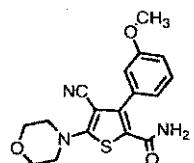
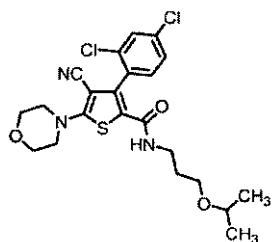
10



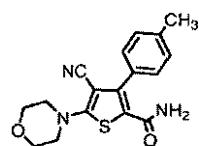
20



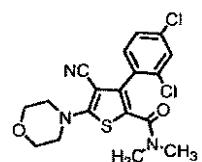
30



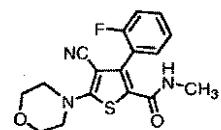
【化 3 6】



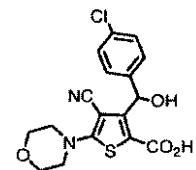
35



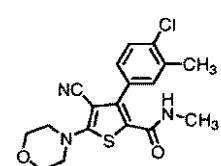
36



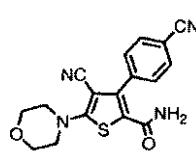
37



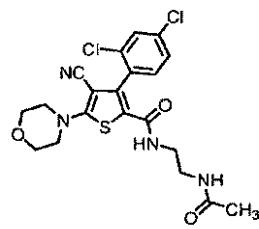
38



39



40



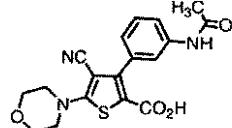
41

10

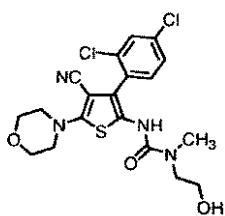
20

30

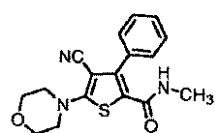
【化 3 7】



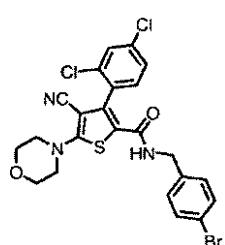
42



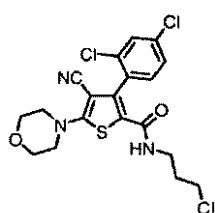
43



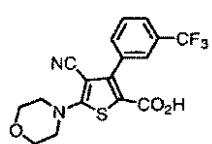
44



45



46

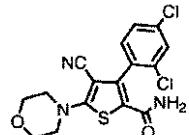


47

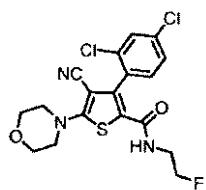
10

20

### 【化 3 8】

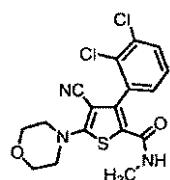


48

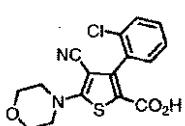


49

10

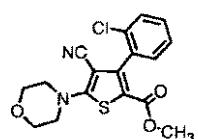


50

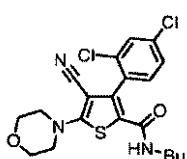


51

20

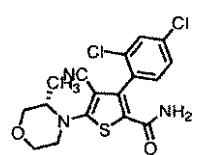


52

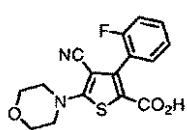


53

30

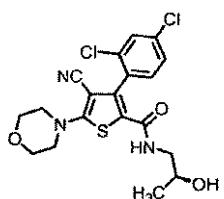
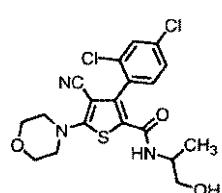


54

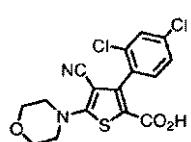
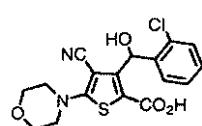
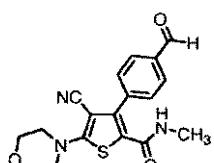
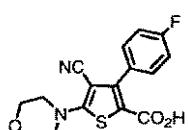


55

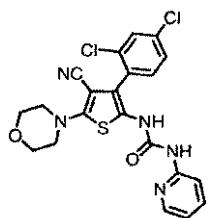
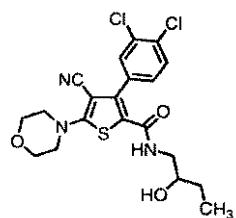
【化 3 9】



10

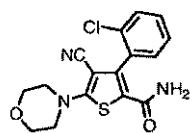


20

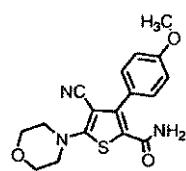


30

【化 4 0 】

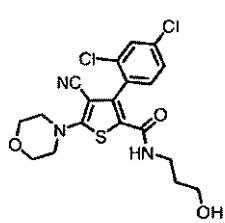


65

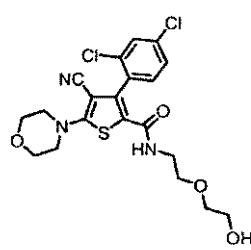


66

10

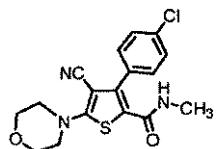


67

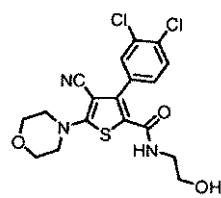


68

20

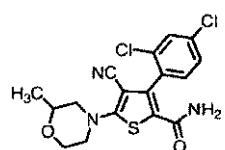


69

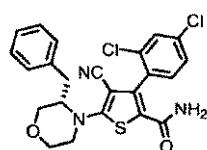


70

30

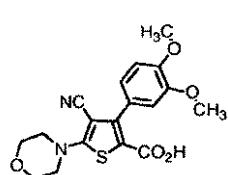


71

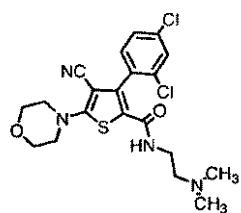


76

【化 4 1】

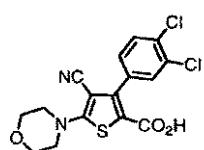


73

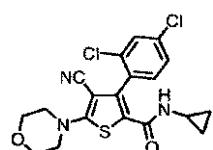


74

10

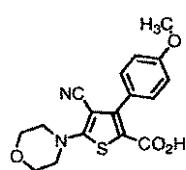


75

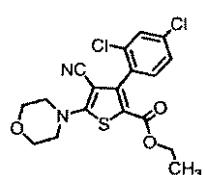


76

20

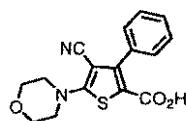


77

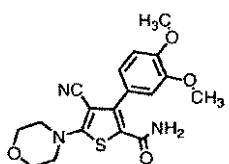


78

30



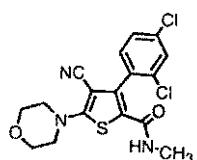
79



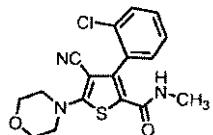
80

30

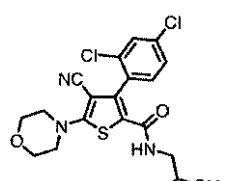
## 【化42】



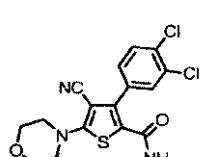
81



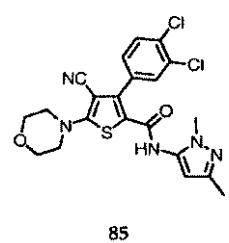
82



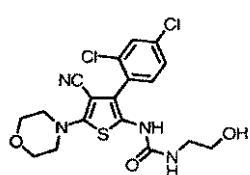
83



84



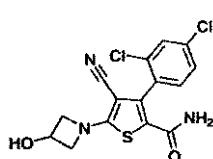
85



86



87



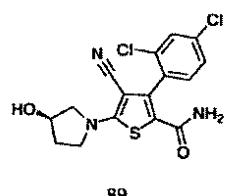
88

10

20

30

## 【化43】



89

40

から成る群より選択される、化合物またはその製薬的に許容される塩。

## 【請求項12】

請求項1～11のいずれか一項に記載の化合物またはその製薬的に許容される塩および製薬的に許容される担体を含む製薬組成物。

## 【請求項13】

50

患者の増殖性障害を処置するための組成物であって、治療有効量の請求項1～11のいずれか一項に記載の化合物またはその製薬的に許容される塩を含む組成物。

【請求項14】

前記増殖性障害が乳癌、膀胱癌、結腸癌、神経膠腫、神経膠芽腫、肺癌、肝細胞癌、胃癌、黑色腫、甲状腺癌、子宮内膜癌、腎癌、子宮頸癌、肺腺癌、食道癌、前立腺癌、脳の癌、または卵巣癌である、請求項13に記載の組成物。

【請求項15】

患者の炎症性障害または心血管障害を処置するための組成物であって、治療有効量の請求項1～11のいずれか一項に記載の化合物またはその製薬的に許容される塩を含む組成物。

10

【請求項16】

前記炎症性障害または心血管障害がアレルギー／アナフィラキシー、急性および慢性炎症、関節リウマチ；自己免疫疾患、血栓症、高血圧症、心臓肥大、および心不全から選択される、請求項15に記載の組成物。

【請求項17】

患者のPI3K活性を阻害するための組成物であって、該患者のPI3K活性を阻害するのに有効な量の請求項1～11のいずれか一項に記載の化合物またはその製薬的に許容される塩を含む組成物。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

20

【0001】

発明の背景

ホスファチジルイノシトール3-キナーゼ(PI3K)は、ホスファチジルイノシトールをイノシトール環の3'位置でリン酸化した脂質キナーゼのファミリである。PI3KはクラスI A、I B、I I およびI I I を含む複数の遺伝子クラスより成り、これらのクラスのいくつかは、複数のアイソフォームを含有する(非特許文献1に総説)。PI3Kが触媒ドメインおよび調節ドメインを含むヘテロダイマーとして機能するという事実が、このファミリの複雑さを増している。PI3Kファミリは、DNA-PK、ATM、ATR、mTOR、TRRAPおよびSMG1も含むホスファチジルイノシトール3-キナーゼ様キナーゼ(PIKK)として公知の脂質およびセリン／トレオニンプロテインキナーゼのより大型の基と構造的に関連している。

30

【0002】

PI3Kは、受容体チロシンキナーゼを通じて媒介された各種の分裂促進シグナルの下流で活性化されて、次に細胞生存の延長、細胞周期進行、細胞増殖、細胞代謝、細胞遊走および血管新生を含む、多様な生物学的結果を刺激する(非特許文献2；非特許文献3；非特許文献1に総説)。それゆえ、PI3K過剰活性化は、癌、炎症、および心血管疾患を含む、いくつかの過剰増殖性障害、炎症性障害、または心血管障害に関連している。

【0003】

PI3K自体における突然変異の活性化(非特許文献3；非特許文献4に総説)；RAS(非特許文献5に総説)および上流受容体チロシンキナーゼ(非特許文献6に総説)はもちろんのこと、腫瘍抑制因子PTENにおける突然変異の不活性化(非特許文献7に総説)も含む、構成的PI3Kシグナル伝達を引き起こすいくつかの遺伝子異常がある。これらの遺伝子クラスそれぞれにおける突然変異は、発癌性であることが判明しており、多様な癌で普通に見出される。

40

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0004】

【非特許文献1】Engelmanら、Nature Review Genetics 7:606-619(2006)

【非特許文献2】Cantley、Science 296:1655-57(2002)

50

)

【非特許文献3】Hennessyら、Nature Reviews Drug Discovery 4:988-1004(2005)

【非特許文献4】Baderら、Nature Reviews Cancer 5:921-9(2005)

【非特許文献5】Downward Nature Reviews Cancer 3:11-22(2003)

【非特許文献6】Zwickら、Trends in Molecular Medicine 8:17-23(2002)

【非特許文献7】Culllyら、Nature Reviews Cancer 6:184-92(2006) 10

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0005】

本発明で定義される分子はPI3Kの活性を阻害し、したがって増殖性障害、炎症性障害、または心血管障害の処置に有用であり得る。本発明で定義される分子が治療有用性を有し得る増殖性障害にPI3K経路突然変異が関連している症例は、これに限定されないが、結腸(Samuelら、Science 304:554(2004); Karakasら、British Journal of Cancer 94:455-59(2006)に総説)、肝臓(Karakasら、British Journal of Cancer 94:455-59(2006)に総説)、腸(Hennessyら、Nature Reviews Drug Discovery 4:988-1004(2005)に総説)、胃(Samuelら、Science 304:554(2004); Karakasら、British Journal of Cancer 94:455-59(2006)に総説)、食道(Phillipsら、International Journal of Cancer 118:2644-6(2006))；臍臓(Downward Nature Reviews Cancer 3:11-22(2003)に総説)；皮膚(Hennessyら、Nature Reviews Drug Discovery 4:988-1004(2005)に総説)、前立腺(Hennessyら、Nature Reviews Drug Discovery 4:988-1004(2005)に総説)、肺(Samuelら、Science 304:554(2004); Karakasら、British Journal of Cancer 94:455-59(2006)に総説)、乳房(Samuelら、Science 304:554(2004); Isakoffら、Can Res 65:10992-1000(2005); Karakasら、British Journal of Cancer 94:455-59(2006)に総説)、乳房(Odaら、Can Res 65:10669-73(2005); Hennessyら、Nature Reviews Drug Discovery 4:988-1004(2005)に総説)、子宮内膜(Odaら、Can Res 65:10992-1000(2005); Hennessyら、Nature Reviews Drug Discovery 4:988-1004(2005)に総説)、子宮頸部(Hennessyら、Nature Reviews Drug Discovery 4:988-1004(2005)に総説)；卵巣(Shayestehら、Nature Genetics 21:99-102(1999); Karakasら、British Journal of Cancer 94:455-59(2006)に総説)、精巣(Moullら、Genes Chromosomes Cancer 5:109-18(1992); Di Vizioら、Oncogene 24:1882-94(2005))、血液細胞(Karakasら、British Journal of Cancer 94:455-59(2006)に総説；Hennessyら、Nature Reviews Drug Discovery 4:988-1004(2005))、臍臓(Downward Nature Reviews Cancer 3:11-22(2003)に総説)、甲状腺(Downward Nature Reviews Cancer 3:11-22(2003)に総説)；

2003)に総説; Hennessyら、Nature Reviews Drug Discovery 4: 988-1004 (2005)に総説); 脳 (Samuelsら、Science 304: 554 (2004); Karakasら、British Journal of Cancer 94: 455-59 (2006)に総説)、膀胱 (Lopez-Knowlesら、Cancer Research 66: 7401-7404 (2006); Hennessyら、Nature Reviews Drug Discovery 4: 988-1004 (2005)); 腎臓 (Downward Nature Reviews Cancer 3: 11-22 (2003)に総説)ならびに頭部および頸部 (Engelmanら、Nature Reviews Genetics 7: 606-619 (2006)に総説)に由来するものを含む、様々な系統からの良性および悪性腫瘍および癌を含む。  
10

#### 【0006】

本発明で定義される分子が治療有用性を有し得る、PI3K経路シグナル伝達の異常を伴う障害の他のクラスは、これに限定されないが、アレルギー/アナフィラキシー (Rommelら、Nature Reviews Immunology 7: 191-201 (2007)に総説)、急性および慢性炎症 (Rucklēら、Nature Reviews Drug Discovery 5: 903-12 (2006)に総説; Rommelら、Nature Reviews Immunology 7: 191-201 (2007)に総説)、関節リウマチ (Rommelら、Nature Reviews Immunology 7: 191-201 (2007)に総説); 自己免疫障害 (Rucklēら、Nature Reviews Drug Discovery 5: 903-12 (2006)に総説)、血栓症 (Jacksonら、Nature Medicine 11: 507-14 (2005); Rucklēら、Nature Reviews Drug Discovery 5: 903-12 (2006)に総説)、高血圧症 (Rucklēら、Nature Reviews Drug Discovery 5: 903-12 (2006)に総説)、心臓肥大 (Proudら、Cardiovascular Research 63: 403-13 (2004)に総説)、および心不全 (Mocanuら、British Journal of Pharmacology 150: 833-8 (2007)に総説)を含む、炎症性疾患および心血管疾患を含む。  
20  
30

#### 【0007】

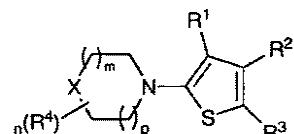
明らかに、特に増殖性障害、炎症性障害、または心血管障害の処置に対して良好な治療特性を有する新規PI3K阻害薬を提供することは有益であろう。

本発明の好ましい実施形態では、例えば以下が提供される:

#### (項目1)

#### 式Iの化合物:

#### 【化29】



またはその製薬的に許容される塩(式中:

R<sup>1</sup>は、H、-CN、-COOR<sup>1a</sup>、または-CON(R<sup>1a</sup>)<sub>2</sub>であり、

ここでR<sup>1a</sup>の各出現は独立して、水素または場合により置換されたC<sub>1-4</sub>脂肪族であり;

R<sup>2</sup>は、-Z-R<sup>6</sup>、または-R<sup>6</sup>であり、ここで:

Zは、場合により置換されたC<sub>1-3</sub>アルキレン鎖、-O-、-N(R<sup>2a</sup>)-、-S-、-S(O)-、-S(O)<sub>2</sub>-、-C(O)-、-CO<sub>2</sub>-、-C(O)NR<sup>2</sup>

10

20

30

40

50

$\text{a}$  - 、 -  $\text{N}(\text{R}^2\text{a})\text{C}(\text{O})$  - 、 -  $\text{N}(\text{R}^2\text{a})\text{CO}_2$  - 、 -  $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^2\text{a}$  - 、 -  $\text{N}(\text{R}^2\text{a})\text{S}(\text{O})_2$  - 、 -  $\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^2\text{a})$  - 、 -  $\text{N}(\text{R}^2\text{a})\text{C}(\text{O})\text{N}$   
 $\text{R}^2\text{a}$  - 、 -  $\text{N}(\text{R}^2\text{a})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^2\text{a})$  - 、 または -  $\text{OC}(\text{O})$  - から選択され、

$\text{R}^2\text{a}$  は、水素または場合により置換された  $\text{C}_{1\sim4}$  脂肪族であり、および

$\text{R}^6$  は、 $\text{C}_{1\sim6}$  脂肪族、3~10員脂環式、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1~5個のヘテロ原子を有する4~10員ヘテロシクリル、6~10員アリール、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1~5個のヘテロ原子を有する5~10員ヘテロアリールから選択される、場合により置換された基であり、

$\text{R}^3$  は、-  $\text{V}_1$  -  $\text{R}^3\text{c}$ 、-  $\text{T}_1$  -  $\text{R}^3\text{b}$ 、または -  $\text{V}_1$  -  $\text{T}_1$  -  $\text{R}^3\text{b}$  であり、ここで：

10

$\text{V}_1$  は、-  $\text{C}(\text{O})$  - 、 -  $\text{NR}^3\text{a}$  - 、 -  $\text{CO}_2$  - 、 -  $\text{C}(\text{O})\text{NR}^3\text{a}$  - 、 -  $\text{C}(\text{O})\text{NR}^3\text{a}\text{O}$  - 、 -  $\text{NR}^3\text{a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^3\text{a}$  - 、 -  $\text{NR}^3\text{a}\text{S}(\text{O})_2$  - 、 または -  $\text{NR}^3\text{a}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^3\text{a}$  - であり；

$\text{R}^3\text{a}$  の各出現は独立して、水素または $\text{C}_{1\sim6}$  脂肪族、3~10員脂環式、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1~5個のヘテロ原子を有する4~10員ヘテロシクリル、6~10員アリール、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1~5個のヘテロ原子を有する5~10員ヘテロアリールから選択される場合により置換された基であり；

$\text{T}_1$  は、場合により置換された  $\text{C}_{1\sim6}$  アルキレン鎖であり、ここで該アルキレン鎖は場合により、-  $\text{N}(\text{R}^3\text{a})$  - 、 -  $\text{O}$  - 、 -  $\text{S}$  - 、 -  $\text{S}(\text{O})$  - 、 -  $\text{S}(\text{O})_2$  - 、 -  $\text{C}(\text{O})$  - 、 -  $\text{C}(\text{O})\text{O}$  - 、 -  $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3\text{a})$  - 、 -  $\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^3\text{a})$  - 、 -  $\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3\text{a})$  - 、 -  $\text{N}(\text{R}^3\text{a})\text{C}(\text{O})$  - 、 -  $\text{N}(\text{R}^3\text{a})\text{SO}_2$  - 、 -  $\text{N}(\text{R}^3\text{a})\text{C}(\text{O})\text{O}$  - 、 -  $\text{NR}^3\text{a}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3\text{a})$  - 、 -  $\text{N}(\text{R}^3\text{a})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^3\text{a})$  - 、 -  $\text{OC}(\text{O})$  - 、 またはここで  $\text{T}_1$  は、場合により置換された3~7員脂環式もしくはヘテロシクリル環の一部を形成し；

20

$\text{R}^3\text{b}$  の各出現は独立して、水素、ハロゲン、-  $\text{CN}$ 、-  $\text{NO}_2$ 、-  $\text{N}(\text{R}^3\text{a})$  - 、 -  $\text{OR}^3\text{a}$ 、-  $\text{SR}^3\text{a}$ 、-  $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^3\text{a}$ 、-  $\text{C}(\text{O})\text{R}^3\text{a}$ 、-  $\text{C}(\text{O})\text{OR}^3\text{a}$ 、-  $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3\text{a})_2$ 、-  $\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^3\text{a})_2$ 、-  $\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3\text{a})_2$  - 、 -  $\text{N}(\text{R}^3\text{a})\text{C}(\text{O})\text{R}^3\text{a}$ 、-  $\text{N}(\text{R}^3\text{a})\text{SO}_2\text{R}^3\text{a}$ 、-  $\text{N}(\text{R}^3\text{a})\text{C}(\text{O})\text{OR}^3\text{a}$ 、-  $\text{N}(\text{R}^3\text{a})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3\text{a})_2$ 、もしくは -  $\text{N}(\text{R}^3\text{a})\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^3\text{a})_2$ 、または3~10員脂環式、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1~5個のヘテロ原子を有する4~10員ヘテロシクリル、6~10員アリール、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1~5個のヘテロ原子を有する5~10員ヘテロアリールから選択される、場合により置換された基であり；

30

$\text{R}^3\text{c}$  の各出現は独立して、水素または $\text{C}_{1\sim6}$  脂肪族、3~10員脂環式、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1~5個のヘテロ原子を有する4~10員ヘテロシクリル、6~10員アリール、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1~5個のヘテロ原子を有する5~10員ヘテロアリールから選択される、場合により置換された基であり、または

40

$\text{R}^3\text{a}$  および  $\text{R}^3\text{c}$  は、それらが結合される窒素原子と一緒にになって、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される0~1個のさらなるヘテロ原子を有する、場合により置換された4~7員ヘテロシクリル環を形成し；

$\text{R}^4$  の各出現は独立して、-  $\text{R}^4\text{a}$ 、-  $\text{T}_2$  -  $\text{R}^4\text{d}$ 、または -  $\text{V}_2$  -  $\text{T}_2$  -  $\text{R}^4\text{d}$  であり、ここで：

$\text{R}^4\text{a}$  の各出現は、価数および安定性が許す限り、独立して、フッ素、=  $\text{O}$ 、=  $\text{S}$ 、-  $\text{CN}$ 、-  $\text{NO}_2$ 、-  $\text{R}^4\text{c}$ 、-  $\text{N}(\text{R}^4\text{b})_2$ 、-  $\text{OR}^4\text{b}$ 、-  $\text{SR}^4\text{c}$ 、-  $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^4\text{c}$ 、-  $\text{C}(\text{O})\text{R}^4\text{b}$ 、-  $\text{C}(\text{O})\text{OR}^4\text{b}$ 、-  $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4\text{b})_2$ 、-  $\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^4\text{b})_2$ 、-  $\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4\text{b})_2$ 、-  $\text{N}(\text{R}^4\text{e})\text{C}(\text{O})\text{R}^4\text{b}$

50

、 - N ( R <sup>4 e</sup> ) SO <sub>2</sub> R <sup>4 c</sup> 、 - N ( R <sup>4 e</sup> ) C ( O ) OR <sup>4 b</sup> 、 - N ( R <sup>4 e</sup> ) C ( O ) N ( R <sup>4 b</sup> ) <sub>2</sub> 、 もしくは - N ( R <sup>4 e</sup> ) SO <sub>2</sub> N ( R <sup>4 b</sup> ) <sub>2</sub> であり、 または R <sup>4 b</sup> の 2 回の出現は、 それらが結合される窒素原子と一緒にになって、 窒素、 酸素、 もしくは硫黄から選択される 0 ~ 1 個のさらなるヘテロ原子を有する、 場合により置換された 4 ~ 7 員ヘテロシクリル環を形成し；

R <sup>4 b</sup> の各出現は独立して、 水素または C <sub>1</sub> - C <sub>6</sub> 脂肪族、 3 ~ 10 員脂環式、 窒素、 酸素、 もしくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 5 個のヘテロ原子を有する 4 ~ 10 員ヘテロシクリル、 6 ~ 10 員アリール、 または窒素、 酸素、 もしくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 5 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 10 員ヘテロアリールから選択される、 場合により置換された基であり；

R <sup>4 c</sup> の各出現は独立して、 C <sub>1</sub> - C <sub>6</sub> 脂肪族、 3 ~ 10 員脂環式、 窒素、 酸素、 もしくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 5 個のヘテロ原子を有する 4 ~ 10 員ヘテロシクリル、 6 ~ 10 員アリール、 または窒素、 酸素、 もしくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 5 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 10 員ヘテロアリールから選択される、 場合により置換された基であり；

R <sup>4 d</sup> の各出現は独立して、 水素または 3 ~ 10 員脂環式、 窒素、 酸素、 もしくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 5 個のヘテロ原子を有する 4 ~ 10 員ヘテロシクリル、 6 ~ 10 員アリール、 または窒素、 酸素、 もしくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 5 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 10 員ヘテロアリールから選択される、 場合により置換された基であり；

R <sup>4 e</sup> の各出現は独立して、 水素または場合により置換された C <sub>1</sub> - C <sub>6</sub> 脂肪族基であり；

V <sub>2</sub> の各出現は独立して、 - N ( R <sup>4 e</sup> ) - 、 - O - 、 - S - 、 - S ( O ) - 、 - S ( O ) <sub>2</sub> - 、 - C ( O ) - 、 - C ( O ) O - 、 - C ( O ) N ( R <sup>4 e</sup> ) - 、 - S ( O ) <sub>2</sub> N ( R <sup>4 e</sup> ) - 、 - O C ( O ) N ( R <sup>4 e</sup> ) - 、 - N ( R <sup>4 e</sup> ) C ( O ) - 、 - N ( R <sup>4 e</sup> ) SO <sub>2</sub> - 、 - N ( R <sup>4 e</sup> ) C ( O ) O - 、 - N R <sup>4 e</sup> C ( O ) N ( R <sup>4 e</sup> ) - 、 - N ( R <sup>4 e</sup> ) SO <sub>2</sub> N ( R <sup>4 e</sup> ) - 、 - O C ( O ) - 、 または - C ( O ) N ( R <sup>4 e</sup> ) - O - であり； そして

T <sub>2</sub> は、 場合により置換された C <sub>1</sub> - C <sub>6</sub> アルキレン鎖であり、 ここで該アルキレン鎖は場合により、 - N ( R <sup>4 a</sup> ) - 、 - O - 、 - S - 、 - S ( O ) - 、 - S ( O ) <sub>2</sub> - 、 - C ( O ) - 、 - C ( O ) O - 、 - C ( O ) N ( R <sup>4 a</sup> ) - 、 - S ( O ) <sub>2</sub> N ( R <sup>4 a</sup> ) - 、 - O C ( O ) N ( R <sup>4 a</sup> ) - 、 - N ( R <sup>4 a</sup> ) C ( O ) - 、 - N ( R <sup>4 a</sup> ) SO <sub>2</sub> - 、 - N ( R <sup>4 a</sup> ) C ( O ) O - 、 - N R <sup>4 a</sup> C ( O ) N ( R <sup>4 a</sup> ) - 、 - N ( R <sup>4 a</sup> ) S ( O ) <sub>2</sub> N ( R <sup>4 a</sup> ) - 、 - O C ( O ) - 、 または - C ( O ) N ( R <sup>4 a</sup> ) - O - によって割り込まれ、 またはここで T <sub>2</sub> もしくはその一部は、 場合により置換された 3 ~ 7 員脂環式もしくはヘテロシクリル環の一部を場合により形成し；

n は 0 ~ 6 であり；

m は、 0、 1、 または 2 であり；

p は、 0、 1、 または 2 であり； そして

X は、

( a ) R <sup>1</sup> が H であるとき、 R <sup>2</sup> は、 3 ~ 10 員脂環式、 窒素、 酸素、 もしくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 5 個のヘテロ原子を有する 4 ~ 10 員ヘテロシクリル、 6 ~ 10 員アリール、 または窒素、 酸素、 もしくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 5 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 10 員ヘテロアリールから選択される、 場合により置換された基であり； そして

( b ) 式 I の化合物が：

( i ) 2 - チオフェンカルボン酸、 3 - ( 4 - クロロフェニル ) - 4 - シアノ - 5 - ( 4 - モルホリニル ) - ；

( ii ) 2 - チオフェンカルボン酸、 3 - ( 4 - クロロフェニル ) - 4 - シアノ - 5 - ( 4 - モルホリニル ) - ；

10

20

30

40

50

( i i i ) 3 - チオフェンカルボニトリル、5 - ベンゾイル - 4 - ( メチルアミノ ) - 2 - ( 4 - モルホリニル ) - ;  
 ( i v ) アセトアミド、N - [ 2 - ベンゾイル - 4 - シアノ - 5 - ( 4 - モルホリニル ) - 3 - チエニル ] - 2 - ヨード -  
 ( v ) アセトアミド、N - [ 2 - ベンゾイル - 4 - シアノ - 5 - ( 4 - モルホリニル ) - 3 - チエニル ] - 2 - クロロ - ;  
 ( v i ) アセトアミド、N - [ 2 - ベンゾイル - 4 - シアノ - 5 - ( 4 - モルホリニル ) - 3 - チエニル ] - 2 - クロロ - N - メチル - ; または  
 ( v i i ) 2 - プロペノイド酸 ( Propeno id acid )、3 - [ 3 - ( 4 - クロロフェニル ) - 5 - ( 4 - モルホリニル ) - 2 - チエニル ] - 、メチルエステル以外  
 10 である、という条件で、O、S、C(O)、S(O)、S(O)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>F、-CF<sub>2</sub>、または-CHOHである)。

## (項目2)

1個以上の置換基が：

(a) XはOである；

(b) R<sup>1</sup>はCNである；(c) R<sup>2</sup>は、場合により置換された6～10員アリール、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールである；(d) R<sup>3</sup>は、V<sub>1</sub> - R<sup>3</sup><sup>c</sup>または-V<sub>1</sub> - T<sub>1</sub> - R<sup>3</sup><sup>b</sup>から選択される；

20

(e) nは0～2である；または

(f) R<sup>4</sup>は-R<sup>4</sup><sup>a</sup>である、から選択される、項目1に記載の化合物。

## (項目3)

R<sup>3</sup>が、-CON(R<sup>3</sup><sup>a</sup>)(R<sup>3</sup><sup>c</sup>)、-NR<sup>3</sup><sup>a</sup>C(O)N(R<sup>3</sup><sup>a</sup>)(R<sup>3</sup><sup>c</sup>)、-COOR<sup>3</sup><sup>c</sup>；-CON(R<sup>3</sup><sup>a</sup>) - T<sup>1</sup> - R<sup>3</sup><sup>b</sup>、-NR<sup>3</sup><sup>a</sup>C(O)N(R<sup>3</sup><sup>a</sup>)(R<sup>3</sup><sup>c</sup>) - T<sup>1</sup> - R<sup>3</sup><sup>b</sup>、または-COOR<sup>3</sup><sup>c</sup> - T<sup>1</sup> - R<sup>3</sup><sup>b</sup>から選択され、ここでT<sup>1</sup>は、-O-、-NHC(O)-、-C(O)NH-または-NH-の1回の出現により場合により割り込まれる、場合により置換されたC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>アルキレンである、項目2に記載の化合物。

## (項目4)

30

R<sup>2</sup>が、R<sup>7</sup>の1～4回の独立した出現によって場合により置換され、ここでR<sup>7</sup>が、-R<sup>7</sup><sup>a</sup>、-T<sub>3</sub> - R<sup>7</sup><sup>d</sup>、または-V<sub>3</sub> - T<sub>3</sub> - R<sup>7</sup><sup>d</sup>であり、および：

R<sup>7</sup><sup>a</sup>の各出現が独立して、ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、-R<sup>7</sup><sup>c</sup>、-N(R<sup>7</sup><sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-OR<sup>7</sup><sup>b</sup>、-SR<sup>7</sup><sup>c</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup><sup>c</sup>、-C(O)R<sup>7</sup><sup>b</sup>、-C(O)O R<sup>7</sup><sup>b</sup>、-C(O)N(R<sup>7</sup><sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup><sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-OC(O)N(R<sup>7</sup><sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>7</sup><sup>e</sup>)C(O)R<sup>7</sup><sup>b</sup>、-N(R<sup>7</sup><sup>e</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup><sup>c</sup>、-N(R<sup>7</sup><sup>e</sup>)C(O)OR<sup>7</sup><sup>b</sup>、-N(R<sup>7</sup><sup>e</sup>)C(O)N(R<sup>7</sup><sup>b</sup>)<sub>2</sub>、もしくは-N(R<sup>7</sup><sup>e</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup><sup>b</sup>)<sub>2</sub>、であり、またはR<sup>7</sup><sup>b</sup>の2回の出現は、それらが結合される窒素原子と一緒にになって、窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される0～1個のさらなるヘテロ原子を有する、場合により置換された4～7員ヘテロシクリル環を形成し；

R<sup>7</sup><sup>b</sup>の各出現が独立して、水素またはC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>脂肪族、3～10員脂環式、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロシクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される、場合により置換された基であり；

R<sup>7</sup><sup>c</sup>の各出現が独立して、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>脂肪族、3～10員脂環式、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロシクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される、場合により置換された基であり；

40  
50

$R^{7d}$  の各出現が独立して、水素または3～10員脂環式、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロシクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される、場合により置換された基であり；

$R^{7e}$  の各出現が独立して、水素または場合により置換されたC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>脂肪族基であり；

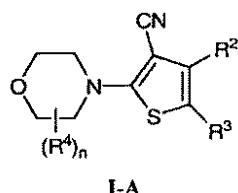
$V_3$  の各出現が独立して、-N( $R^{7e}$ )<sub>2</sub>、-O-、-S-、-S(O)-、-SO<sub>2</sub>-、-C(O)-、-C(O)O-、-C(O)N( $R^{7e}$ )-、-S(O)<sub>2</sub>N( $R^{7e}$ )-、-OC(O)N( $R^{7e}$ )-、-N( $R^{7e}$ )C(O)-、-N( $R^{7e}$ )SO<sub>2</sub>-、-N( $R^{7e}$ )C(O)O-、-NR<sup>7e</sup>C(O)N( $R^{7e}$ )-、-N( $R^{7e}$ )SO<sub>2</sub>N( $R^{7e}$ )-、-OC(O)-または-C(O)N( $R^{7e}$ )-O-であり；そして

$T_3$  が、場合により置換されたC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキレン鎖であり、ここで該アルキレン鎖が、-N( $R^{7a}$ )-、-O-、-S-、-S(O)-、-SO<sub>2</sub>-、-C(O)-、-C(O)O-、-C(O)N( $R^{7a}$ )-、-S(O)<sub>2</sub>N( $R^{7a}$ )-、-OC(O)N( $R^{7a}$ )-、-N( $R^{7a}$ )C(O)-、-N( $R^{7a}$ )SO<sub>2</sub>-、-N( $R^{7a}$ )C(O)O-、-NR<sup>7a</sup>C(O)N( $R^{7a}$ )-、-N( $R^{7a}$ )SO<sub>2</sub>N( $R^{7a}$ )-、-OC(O)-または-C(O)N( $R^{7a}$ )-O-によって場合により割り込まれ、またはここで $T_3$ もしくはその一部は、場合により置換された3～7員脂環式またはヘテロシクリル環の一部を場合により形成する、項目1に記載の化合物。

(項目5)

XがOであり、 $R^2$ がCNであり、化合物が式I-Aによって表される、項目1に記載の化合物：

【化30】



。

(項目6)

$R^2$  が、場合により置換された3～10員脂環式、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロシクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールであり；

$R^3$  が、 $V_1$ ～ $R^3c$ または $-V^1$ ～ $T^1$ ～ $R^3b$ から選択され；

$n$  が0～2であり；そして

$R^4$  が $-R^{4a}$ である、項目5に記載の化合物。

(項目7)

$R^2$  が、場合により置換された6～10員アリール、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリール環であり；ここで $R^2$  が、 $R^7$ の1～4回の独立した出現によって場合により置換され、ここで $R^7$  は、-R<sup>7a</sup>、-T<sub>3</sub>-R<sup>7d</sup>、または-V<sub>3</sub>-T<sub>3</sub>-R<sup>7d</sup>であり、および：

$R^{7a}$  の各出現が独立して、ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、-R<sup>7c</sup>、-N( $R^{7b}$ )<sub>2</sub>、-OR<sup>7b</sup>、-SR<sup>7c</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>7c</sup>、-C(O)R<sup>7b</sup>、-C(O)OR<sup>7b</sup>、-C(O)N( $R^{7b}$ )<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>N( $R^{7b}$ )<sub>2</sub>、-OC(O)N( $R^{7b}$ )<sub>2</sub>、

10

20

30

40

50

$\text{b}^{\text{b}}$  )<sub>2</sub>、 - N ( R<sup>7e</sup> ) C ( O ) R<sup>7b</sup> 、 - N ( R<sup>7e</sup> ) SO<sub>2</sub> R<sup>7c</sup> 、 - N ( R<sup>7e</sup> ) C ( O ) OR<sup>7b</sup> 、 - N ( R<sup>7e</sup> ) C ( O ) N ( R<sup>7b</sup> )<sub>2</sub> 、 または - N ( R<sup>7e</sup> ) SO<sub>2</sub> N ( R<sup>7b</sup> )<sub>2</sub> であり；

R<sup>7b</sup> の各出現が独立して、水素または C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> 脂肪族、3 ~ 10 員脂環式、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 5 個のヘテロ原子を有する 4 ~ 10 員ヘテロシクリル、6 ~ 10 員アリール、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 5 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 10 員ヘテロアリールから選択される、場合により置換された基であり、または R<sup>7b</sup> の 2 回の出現は、それらが結合された窒素原子と一緒にになって、窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される 0 ~ 1 個のさらなるヘテロ原子を有する、場合により置換された 4 ~ 7 員ヘテロシクリル環を形成し；

R<sup>7c</sup> の各出現が独立して、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> 脂肪族、3 ~ 10 員脂環式、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 5 個のヘテロ原子を有する 4 ~ 10 員ヘテロシクリル、6 ~ 10 員アリール、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 5 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 10 員ヘテロアリールから選択される、場合により置換された基であり；

R<sup>7d</sup> の各出現が独立して、水素または 3 ~ 10 員脂環式、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 5 個のヘテロ原子を有する 4 ~ 10 員ヘテロシクリル、6 ~ 10 員アリール、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 5 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 10 員ヘテロアリールから選択される、場合により置換された基であり；

R<sup>7e</sup> の各出現が独立して、水素または場合により置換された C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> 脂肪族基であり；

V<sub>3</sub> の各出現が独立して、 - N ( R<sup>7e</sup> ) - 、 - O - 、 - S - 、 - S ( O ) - 、 - S ( O )<sub>2</sub> - 、 - C ( O ) - 、 - C ( O ) O - 、 - C ( O ) N ( R<sup>7e</sup> ) - 、 - S ( O )<sub>2</sub> N ( R<sup>7e</sup> ) - 、 - OC ( O ) N ( R<sup>7e</sup> ) - 、 - N ( R<sup>7e</sup> ) C ( O ) - 、 - N ( R<sup>7e</sup> ) SO<sub>2</sub> - 、 - N ( R<sup>7e</sup> ) C ( O ) O - 、 - NR<sup>7e</sup> C ( O ) N ( R<sup>7e</sup> ) - 、 - N ( R<sup>7e</sup> ) SO<sub>2</sub> N ( R<sup>7e</sup> ) - 、 - OC ( O ) - または - C ( O ) N ( R<sup>7e</sup> ) - O - であり；そして

T<sub>3</sub> が、場合により置換された C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキレン鎖であり、ここで該アルキレン鎖は、 - N ( R<sup>7a</sup> ) - 、 - O - 、 - S - 、 - S ( O ) - 、 - S ( O )<sub>2</sub> - 、 - C ( O ) - 、 - C ( O ) O - 、 - C ( O ) N ( R<sup>7a</sup> ) - 、 - S ( O )<sub>2</sub> N ( R<sup>7a</sup> ) - 、 - OC ( O ) N ( R<sup>7a</sup> ) - 、 - N ( R<sup>7a</sup> ) C ( O ) - 、 - N ( R<sup>7a</sup> ) SO<sub>2</sub> - 、 - N ( R<sup>7a</sup> ) C ( O ) O - 、 - NR<sup>7a</sup> C ( O ) N ( R<sup>7a</sup> ) - 、 - N ( R<sup>7a</sup> ) S ( O )<sub>2</sub> N ( R<sup>7a</sup> ) - 、 - OC ( O ) - 、もしくは - C ( O ) N ( R<sup>7a</sup> ) - O - によって場合により割り込まれ、またはここで T<sub>3</sub> もしくはその一部は、場合により置換された 3 ~ 7 員脂環式またはヘテロシクリル環の一部を場合により形成し；

R<sup>3</sup> が、 - CON ( R<sup>3a</sup> ) ( R<sup>3c</sup> ) 、 - NR<sup>3a</sup> C ( O ) N ( R<sup>3a</sup> ) ( R<sup>3c</sup> ) 、 - COOR<sup>3c</sup> 、 - CON ( R<sup>3a</sup> ) - T<sup>1</sup> - R<sup>3b</sup> 、 - NR<sup>3a</sup> C ( O ) N ( R<sup>3a</sup> ) ( R<sup>3c</sup> ) - T<sup>1</sup> - R<sup>3b</sup> 、または - COOR<sup>3c</sup> - T<sup>1</sup> - R<sup>3b</sup> から選択され、ここで

T<sup>1</sup> が、 - O - 、 - NH C ( O ) - 、 - C ( O ) NH - または - NH - の 1 回の出現により場合により割り込まれる、場合により置換された C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキレンであり、R<sup>3a</sup> が、水素または場合により置換された C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> 脂肪族基であり、R<sup>3b</sup> が、水素、ハロゲン、OR<sup>3a</sup> 、または 6 ~ 10 員アリールまたは窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 5 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 10 員ヘテロアリールから選択される、場合により置換された基であり、および R<sup>3c</sup> が、水素、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> 脂肪族、3 ~ 10 員脂環式、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 5 個のヘテロ原子を有する 4 ~ 10 員ヘテロシクリル、6 ~ 10 員アリール、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 5 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 10 員ヘテロアリールであり；そして n が 0 ~ 2 である、項目 6 に記載の化合物。

(項目 8)

10

20

30

40

50

R<sup>2</sup> が、ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、-R<sup>9c</sup>、-N(R<sup>9b</sup>)<sub>2</sub>、-OR<sup>9b</sup>、-S  
R<sup>9c</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>9c</sup>、-C(O)R<sup>9b</sup>、-C(O)OR<sup>9b</sup>、-C(O)N(R<sup>9b</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>9b</sup>)<sub>2</sub>、-OC(O)N(R<sup>9b</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>9e</sup>)C(O)R<sup>9b</sup>、-N(R<sup>9e</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>9c</sup>、-N(R<sup>9e</sup>)C(O)OR<sup>9b</sup>、-N(R<sup>9e</sup>)C(O)N(R<sup>9b</sup>)<sub>2</sub>、または-N(R<sup>9e</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>9b</sup>)<sub>2</sub>の1

~3回の独立した出現によって置換されたフェニル基であり；

R<sup>3</sup> が、-CON(R<sup>3a</sup>)(R<sup>3c</sup>)、-NR<sup>3a</sup>C(O)N(R<sup>3a</sup>)(R<sup>3c</sup>)  
、または-COOOR<sup>3c</sup> から選択され、ここでR<sup>3a</sup>が、水素または場合により置換されたC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>脂肪族基であり、R<sup>3c</sup>は、水素または場合により置換されたC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>脂肪族基であり；そして

n が0である、項目7に記載の化合物。

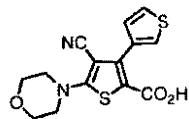
(項目9)

R<sup>2</sup> が、ハロ、C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>アルキル、CN、C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>ハロアルキル、-OC<sub>1</sub>-<sub>3</sub>アルキル  
、-OC<sub>1</sub>-<sub>3</sub>ハロアルキル、-NHC(O)C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>アルキル、-NHC(O)NHC  
C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>アルキル、NHS(O)<sub>2</sub>C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>アルキル、または-COHの1~3回の独立した出現によって置換されたフェニル基である、項目8に記載の化合物。

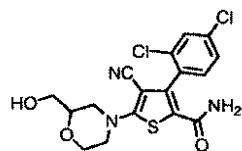
(項目10)

化合物が：

【化31】



1

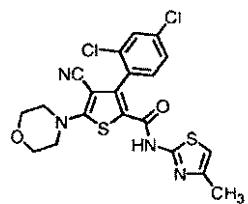


2

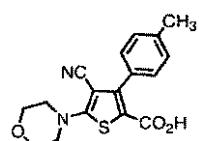
10

20

【化 3 2】

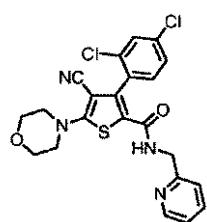


3

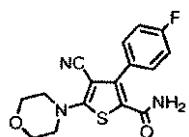


4

10

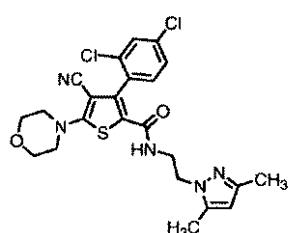


5

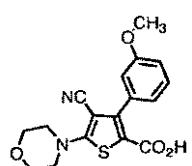


6

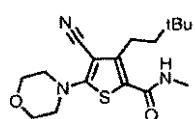
20



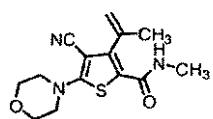
7



8



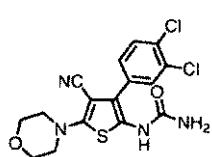
9



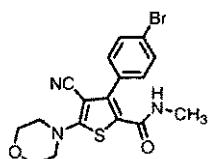
10

30

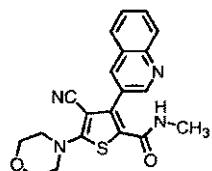
【化 3 3】



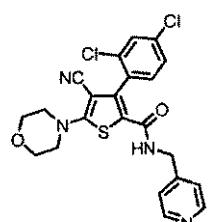
11



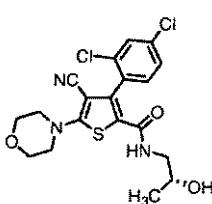
12



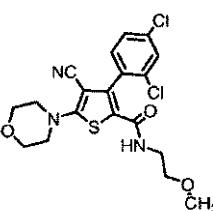
13



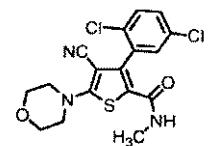
14



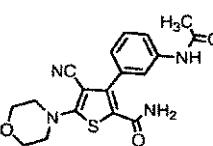
15



16



17



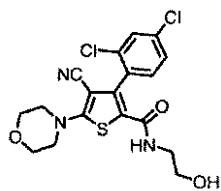
18

10

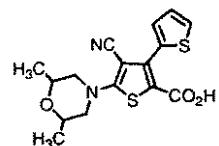
20

30

【化 3 4】

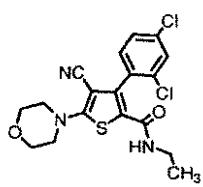


19

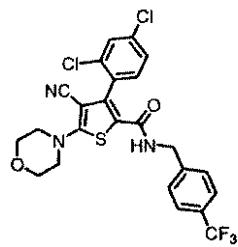


20

10

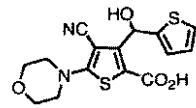


21

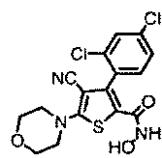


22

20

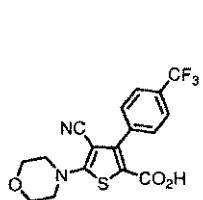
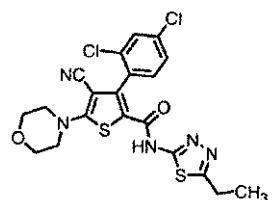


23

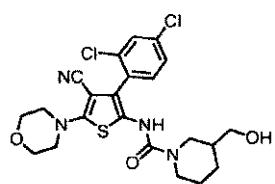
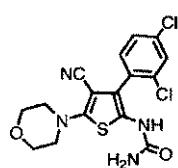


24

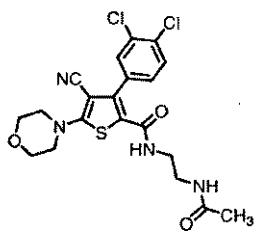
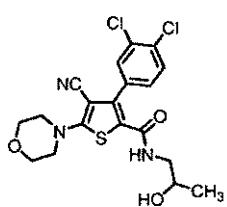
【化 3 5】



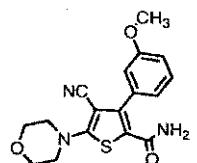
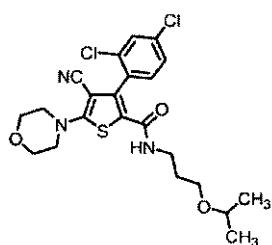
10



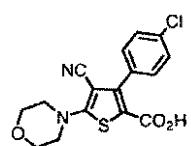
20



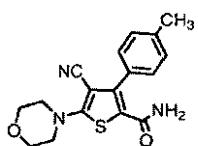
30



【化 3 6】

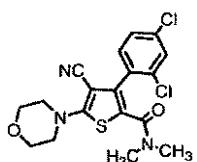


34

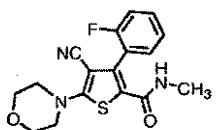


35

10

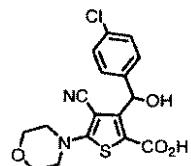


36

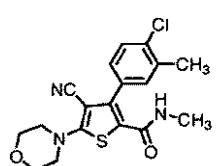


37

20

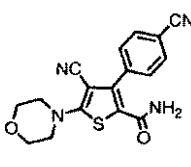


38

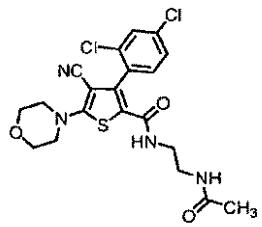


39

30

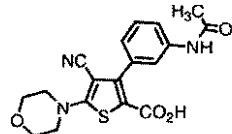


40

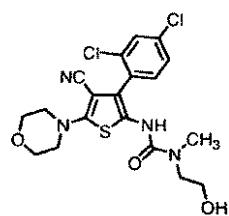


41

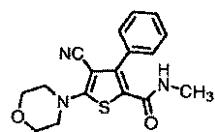
【化 3 7】



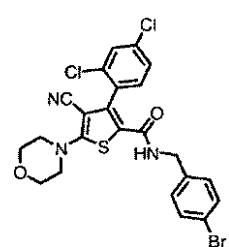
42



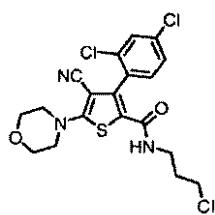
43



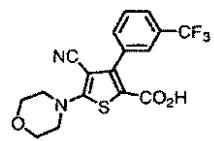
44



45



46

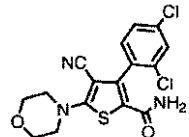


47

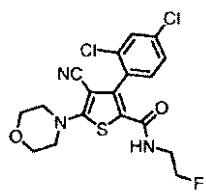
10

20

### 【化 3 8】

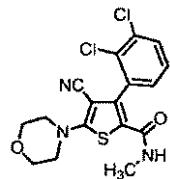


48

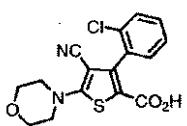


49

10

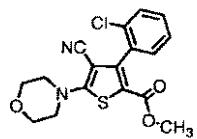


50

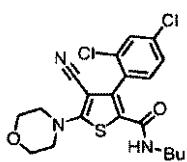


51

20

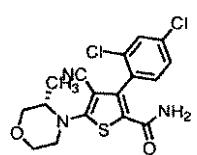


52

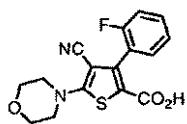


53

30

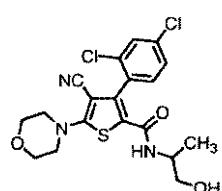


54

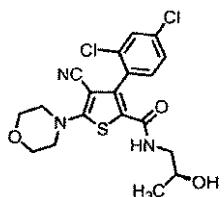


55

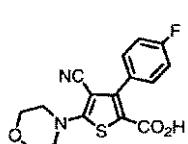
【化 3 9】



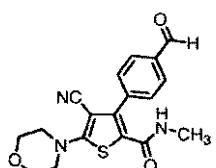
56



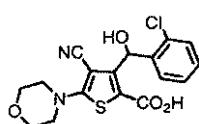
57



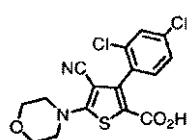
59



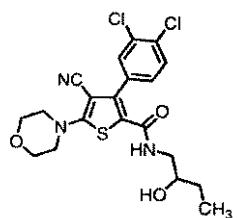
60



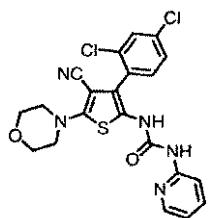
61



62



63



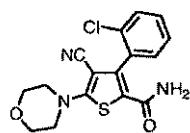
64

10

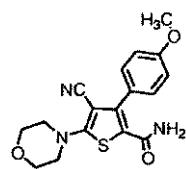
20

30

【化 4 0 】

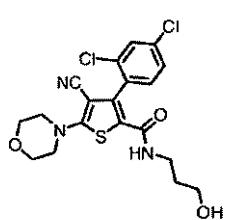


65

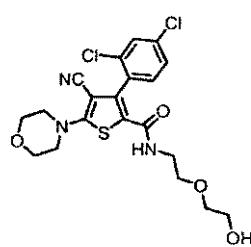


66

10

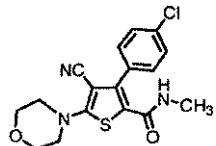


67

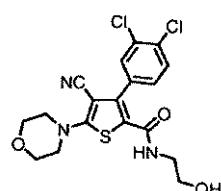


68

20

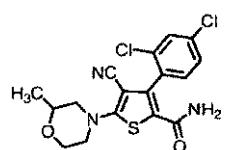


69

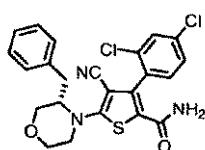


70

30

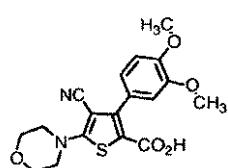


71

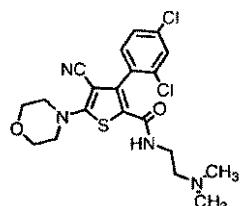


76

【化 4 1】

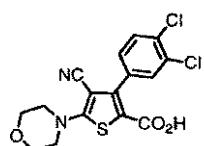


73

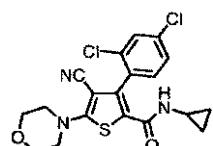


74

10

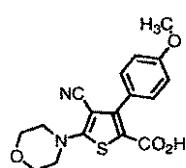


75

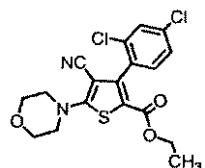


76

20

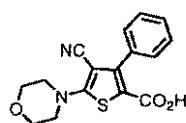


77

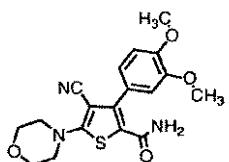


78

30

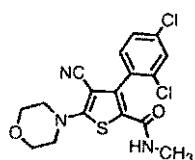


79

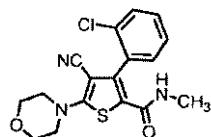


80

## 【化42】

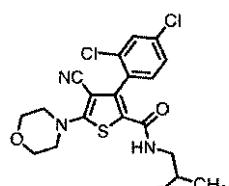


81

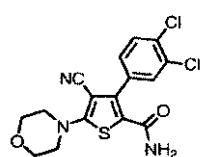


82

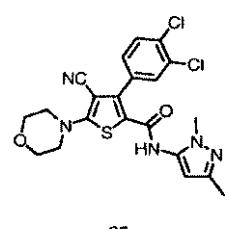
10



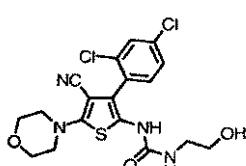
83



84

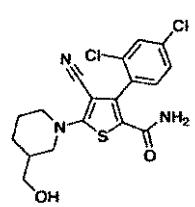


85

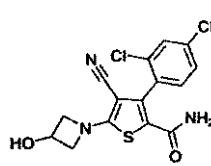


86

20



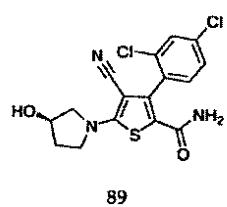
87



88

30

## 【化43】



89

40

から成る群より選択される、項目1に記載の化合物。

(項目11)

項目1に記載の化合物および製薬的に許容される担体を含む組成物。

(項目12)

患者の増殖性障害を処置する方法であって、治療有効量の項目1に記載の化合物を該患者

50

に投与する工程を含む方法。

(項目13)

前記増殖性障害が乳癌、膀胱癌、結腸癌、神経膠腫、神経膠芽腫、肺癌、肝細胞癌、胃癌、黑色腫、甲状腺癌、子宮内膜癌、腎癌、子宮頸癌、肺腺癌、食道癌、前立腺癌、脳の癌、または卵巣癌である、項目12に記載の方法。

(項目14)

患者の炎症性障害または心血管障害を処置する方法であって、治療有効量の項目1に記載の化合物を該患者に投与する工程を含む方法。

(項目15)

前記炎症性障害または心血管障害がアレルギー／アナフィラキシー、急性および慢性炎症、関節リウマチ；自己免疫疾患、血栓症、高血圧症、心臓肥大、および心不全から選択される、項目14に記載の方法。

(項目16)

患者のPI3K活性を阻害するための方法であって、該患者のPI3K活性を阻害するのに有効な量の項目1に記載の化合物を含む組成物を投与する工程を含む方法。

【発明を実施するための形態】

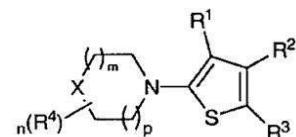
【0008】

1. 本発明の化合物の概要：

本発明は、PI3Kの阻害薬であり、したがって増殖性障害、炎症性障害、または心血管障害の処置に有用である化合物を提供する。本発明の化合物は、式I：

【0009】

【化1】



I

【0010】

によって表されるか、またはその製薬的に許容される塩であり、式中：

R<sup>1</sup>は、H、-CN、-COOR<sup>1a</sup>、または-CO(NR<sup>1a</sup>)<sub>2</sub>であり、

ここでR<sup>1a</sup>の各出現は独立して、水素または場合により置換されたC<sub>1-4</sub>脂肪族であり；

R<sup>2</sup>は、-Z-R<sup>6</sup>、または-R<sup>6</sup>であり、ここで：

Zは、場合により置換されたC<sub>1-3</sub>アルキレン鎖、-O-、-N(R<sup>2a</sup>)-、-S-、-S(O)-、-S(O)<sub>2</sub>-、-C(O)-、-CO<sub>2</sub>-、-C(O)NR<sup>2a</sup>-、-N(R<sup>2a</sup>)C(O)-、-N(R<sup>2a</sup>)CO<sub>2</sub>-、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>2a</sup>-、-N(R<sup>2a</sup>)S(O)<sub>2</sub>-、-OC(O)N(R<sup>2a</sup>)-、-N(R<sup>2a</sup>)C(O)NR<sup>2a</sup>-、-N(R<sup>2a</sup>)S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>2a</sup>)-、または-OC(O)-から選択され、

R<sup>2a</sup>は、水素または場合により置換されたC<sub>1-4</sub>脂肪族であり、および

R<sup>6</sup>は、C<sub>1-6</sub>脂肪族、3~10員脂環式、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1~5個のヘテロ原子を有する4~10員ヘテロシクリル、6~10員アリール、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1~5個のヘテロ原子を有する5~10員ヘテロアリールから選択される場合により置換された基であり、

R<sup>3</sup>は、-V<sub>1</sub>-R<sup>3c</sup>、-T<sub>1</sub>-R<sup>3b</sup>、または-V<sub>1</sub>-T<sub>1</sub>-R<sup>3b</sup>であり、ここで：

V<sub>1</sub>は、-C(O)-、-NR<sup>3a</sup>-、-CO<sub>2</sub>-、-C(O)NR<sup>3a</sup>-、-C(O)NR<sup>3a</sup>O-、-NR<sup>3a</sup>C(O)NR<sup>3a</sup>-、-NR<sup>3a</sup>S(O)<sub>2</sub>-、または-NR<sup>3a</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>3a</sup>-であり；

R<sup>3a</sup>の各出現は独立して、水素またはC<sub>1-6</sub>脂肪族、3~10員脂環式、窒素

10

20

30

40

50

、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロシクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される場合により置換された基であり；

$T_1$ は、場合により置換された $C_1 - C_6$ アルキレン鎖であり、ここでアルキレン鎖は場合により、 $-N(R^{3a})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{3a})-$ 、 $-S(O)_2N(R^{3a})-$ 、 $-OC(O)N(R^{3a})-$ 、 $-N(R^{3a})C(O)-$ 、 $-N(R^{3a})SO_2-$ 、 $-N(R^{3a})C(O)O-$ 、 $-NR^{3a}C(O)N(R^{3a})-$ 、 $-N(R^{3a})S(O)_2N(R^{3a})-$ 、 $-OC(O)-$ 、もしくは $-C(O)N(R^{3a})-O-$ によって割り込まれ、またはここで $T_1$ は、場合により置換された3～7員脂環式もしくはヘテロシクリル環の一部を形成し；

$R^{3b}$ の各出現は独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{3a})_2$ 、 $-OR^{3a}$ 、 $-SR^{3a}$ 、 $-S(O)_2R^{3a}$ 、 $-C(O)R^{3a}$ 、 $-C(O)OR^{3a}$ 、 $-C(O)N(R^{3a})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{3a})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{3a})_2$ 、 $-N(R^{3a})C(O)R^{3a}$ 、 $-N(R^{3a})SO_2R^{3a}$ 、 $-N(R^{3a})C(O)OR^{3a}$ 、 $-N(R^{3a})C(O)N(R^{3a})_2$ 、もしくは $-N(R^{3a})SO_2N(R^{3a})_2$ 、または3～10員脂環式、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロシクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される場合により置換された基であり；

$R^{3c}$ の各出現は独立して、水素または $C_1 - C_6$ 脂肪族、3～10員脂環式、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロシクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される場合により置換された基であり、または

$R^{3a}$ および $R^{3c}$ は、それらが結合される窒素原子とひとまとめにされて、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される0～1個のさらなるヘテロ原子を有する場合により置換された4～7員ヘテロシクリル環を形成し；

$R^4$ の各出現は独立して、 $-R^{4a}$ 、 $-T_2 - R^{4d}$ 、または $-V_2 - T_2 - R^{4d}$ であり、ここで：

$R^{4a}$ の各出現は、価数および安定性が許す限り、独立して、フッ素、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-R^{4c}$ 、 $-N(R^{4b})_2$ 、 $-OR^{4b}$ 、 $-SR^{4c}$ 、 $-S(O)_2R^{4c}$ 、 $-C(O)R^{4b}$ 、 $-C(O)OR^{4b}$ 、 $-C(O)N(R^{4b})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{4b})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{4b})_2$ 、 $-N(R^{4e})C(O)R^{4b}$ 、 $-N(R^{4e})SO_2R^{4c}$ 、 $-N(R^{4e})C(O)OR^{4b}$ 、 $-N(R^{4e})C(O)N(R^{4b})_2$ 、もしくは $-N(R^{4e})SO_2N(R^{4b})_2$ であり、または $R^{4b}$ の2回の出現は、それらが結合される窒素原子とひとまとめにされて、窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される0～1個のさらなるヘテロ原子を有する場合により置換された4～7員ヘテロシクリル環を形成し；

$R^{4b}$ の各出現は独立して、水素または $C_1 - C_6$ 脂肪族、3～10員脂環式、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロシクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される場合により置換された基であり；

$R^{4c}$ の各出現は独立して、 $C_1 - C_6$ 脂肪族、3～10員脂環式、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロシクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される場合により置換された基であり；

10

20

30

40

50

$R^{4-d}$  の各出現は独立して、水素または3～10員脂環式、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロシクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される場合により置換された基であり；

$R^{4-e}$  の各出現は独立して、水素または場合により置換されたC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>脂肪族基であり；

$V_2$  の各出現は独立して、-N(R<sup>4-e</sup>)<sub>2</sub>、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)<sub>2</sub>、-C(O)-、-C(O)O-、-C(O)N(R<sup>4-e</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)N(R<sup>4-e</sup>)<sub>2</sub>、-OC(O)N(R<sup>4-e</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>4-e</sup>)C(O)-、-N(R<sup>4-e</sup>)SO<sub>2</sub>、-N(R<sup>4-e</sup>)C(O)O-、-NR<sup>4-e</sup>C(O)N(R<sup>4-e</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>4-e</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>4-e</sup>)<sub>2</sub>、-OC(O)-、または-C(O)N(R<sup>4-e</sup>)<sub>2</sub>O-であり；そして

$T_2$  は、場合により置換されたC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキレン鎖であり、ここでアルキレン鎖は場合により、-N(R<sup>4-a</sup>)<sub>2</sub>、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)<sub>2</sub>、-C(O)-、-C(O)O-、-C(O)N(R<sup>4-a</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>4-a</sup>)<sub>2</sub>、-OC(O)N(R<sup>4-a</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>4-a</sup>)C(O)-、-N(R<sup>4-a</sup>)SO<sub>2</sub>、-N(R<sup>4-a</sup>)C(O)O-、-NR<sup>4-a</sup>C(O)N(R<sup>4-a</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>4-a</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>4-a</sup>)<sub>2</sub>、-OC(O)-、または-C(O)N(R<sup>4-a</sup>)<sub>2</sub>O-によって割り込まれ、またはここで $T_2$ もしくはその一部は、場合により置換された3～7員脂環式もしくはヘテロシクリル環の一部を場合により形成し；

nは0～6であり；

mは、0、1、または2であり；

pは、0、1、または2であり；そして

Xは、

(a)  $R^1$  がHであるとき、 $R^2$  は、3～10員脂環式、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロシクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される場合により置換された基であり；そして

(b) 式Iの化合物が：

(i) 2-チオフェンカルボン酸、3-(4-クロロフェニル)-4-シアノ-5-(4-モルホリニル)-；

(ii) 2-チオフェンカルボン酸、3-(4-クロロフェニル)-4-シアノ-5-(4-モルホリニル)-；

(iii) 3-チオフェンカルボニトリル、5-ベンゾイル-4-(メチルアミノ)-2-(4-モルホリニル)-；

(iv) アセトアミド、N-[2-ベンゾイル-4-シアノ-5-(4-モルホリニル)-3-チエニル]-2-ヨード-；

(v) アセトアミド、N-[2-ベンゾイル-4-シアノ-5-(4-モルホリニル)-3-チエニル]-2-クロロ-；

(vi) アセトアミド、N-[2-ベンゾイル-4-シアノ-5-(4-モルホリニル)-3-チエニル]-2-クロロ-N-メチル-；または

(vii) 2-プロパン酸(Propenoic acid)、3-[3-(4-クロロフェニル)-5-(4-モルホリニル)-2-(4-モルホリニル)-2-チエニル]-、メチルエステル以外である、という条件で、O、S、C(O)、S(O)、S(O)<sub>2</sub>、-CHF、-CF<sub>2</sub>、または-CHOHである。

【0011】

2. 化合物および定義：

本発明の化合物は、上の式Iで一般に記載される化合物を含み、本明細書で開示するク

10

20

30

40

50

ラス、サブクラス、および種によってさらに説明される。本明細書で使用する場合、別途指摘しない限り以下の定義が適用されるものとする。

【0012】

本明細書に記載する場合、本発明の化合物は、一般に上で説明される、または本発明の特定のクラス、サブクラス、および種によって例示されるような1個以上の置換基によって場合により置換され得る。「場合により置換された」という句は、「置換または非置換された」という句と互換的に使用されることが認識されるであろう。一般に、「置換された」という用語は、「場合により」という用語が先行するか否かにかかわらず、置換が安定的なまたは化学的に実現可能な化合物を生じるという条件で、指定した部分の水素ラジカルが規定した置換基のラジカルで置換されることを意味する。「置換可能な」という用語は、指定した原子に関して使用されるときに、水素ラジカルが原子に結合しており、水素原子が好適な置換基のラジカルによって置換可能であることを意味する。別途指摘しない限り、「場合により置換された」基は、基の各置換可能な位置に置換基を有し得、任意の所与の構造における1を超える位置が、指定した基から選択される1個を超える置換基によって置換され得るとき、置換基は各位置で同じでも異なっていてもよい。本発明によって考えられる置換基の組み合せは好ましくは、安定的なまたは化学的に実現可能な化合物の形成をもたらす組み合せである。

10

【0013】

安定的な化合物または化学的に実現可能な化合物は、水分の非存在下もしくは他の化学反応性条件下で、約-80～約40の温度に維持されたときに少なくとも一週間は化学構造が実質的に変化を受けない化合物、または患者への治療的または予防的投与に有用であるために十分な長さにわたってその完全性を維持する化合物である。

20

【0014】

「1個以上の置換基」という句は、本明細書で使用する場合、安定性および化学的実現可能性の上の条件が満足されるという条件で、利用できる結合部位の数に基づいて可能である1個から最大数の置換基と同数のいくつかの置換基を指す。

【0015】

本明細書で使用する場合、「独立して選択される」という用語は、单一化合物中で与えられた変数の複数の例で、同じまたは異なる値が選択され得ることを意味する。

【0016】

30

本明細書で使用する場合、「窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される0～3個のヘテロ原子を有する3～7員飽和、部分飽和、もしくは芳香族単環、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される0～5個のヘテロ原子を有する8～10員部分飽和、もしくは芳香族2環系」は、脂環式、複素環式、アリールおよびヘテロアリール環を含む。

【0017】

本明細書で使用する場合、「芳香族」という用語は、一般に下および本明細書に記載するようなアリールおよびヘテロアリール基を含む。

【0018】

「脂肪族」または「脂肪族基」という用語は、本明細書で使用する場合、場合により置換された直鎖もしくは分枝C<sub>1-12</sub>炭化水素、または完全に飽和しているか、もしくは1個以上の不飽和単位を含有するが、芳香族ではない環式C<sub>1-12</sub>炭化水素（本明細書では「炭素環」、「脂環式」、「シクロアルキル」、もしくは「シクロアルケニル」とも呼ばれる）を意味する。例えば好適な脂肪族基は、場合により置換された直鎖、分枝または環式アルキル、アルケニル、アルキニル基およびそのハイブリッド、例えば（シクロアルキル）アルキル、（シクロアルケニル）アルキル、または（シクロアルキル）アルケニルを含む。別途指定しない限り、各種の実施形態において、脂肪族基は、1～12個の、1～10個の、1～8個の、1～6個の、1～4個の、1～3個の、または1～2個の炭素原子を有する。

40

【0019】

50

「アルキル」という用語は、単独でまたはより大きい部分の一部として使用され、1～12個の、1～10個の、1～8個の、1～6個の、1～4個の、1～3個の、または1～2個の炭素原子を有する、場合により置換された直鎖または分枝鎖炭化水素基を指す。

【0020】

「アルケニル」という用語は、単独でまたはより大きい部分の一部として使用され、少なくとも1個の2重結合を有し、2～12個の、2～10個の、2～8個の、2～6個の、2～4個の、または2～3個の炭素原子を有する、場合により置換された直鎖または分枝鎖炭化水素基を指す。

【0021】

「アルキニル」という用語は、単独でまたはより大きい部分の一部として使用され、少なくとも1個の3重結合を有し、2～12個の、2～10個の、2～8個の、2～6個の、2～4個の、または2～3個の炭素原子を有する、場合により置換された直鎖または分枝鎖炭化水素基を指す。

【0022】

「脂環式」、「炭素環」、「カルボシクリル」、「カルボシクロ」、または「炭素環式」という用語は、単独でまたはより大きい部分の一部として使用され、3～約14個の環炭素原子を有する、場合により置換された飽和または部分不飽和環式脂肪族環系を指す。いくつかの実施形態において、脂環式基は、3～8個または3～6個の環炭素原子を有する、場合により置換された单環式炭化水素である。脂環式基は、制限なく、場合により置換されたシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチル、シクロヘプテニル、シクロオクチル、シクロオクテニル、またはシクロオクタジエニルを含む。「脂環式」、「炭素環」、「カルボシクリル」、「カルボシクロ」、または「炭素環式」という用語は、6～12個の、6～10個の、または6～8個の環炭素原子を有する、場合により置換された架橋または縮合2環式の環も含み、ここで2環式系の任意の個々の環は3～8個の環炭素原子を有する。

【0023】

「シクロアルキル」という用語は、約3～約10個の環炭素原子の、場合により置換された飽和環系を指す。例示的な单環式シクロアルキル環は、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、およびシクロヘプチルを含む。

【0024】

「シクロアルケニル」という用語は、少なくとも1個の炭素間2重結合を含有し、約3～約10個の炭素原子を有する、場合により置換された非芳香族单環式または多環式環系を指す。例示的な单環式シクロアルケニル環は、シクロペンチル、シクロヘキセニル、およびシクロヘプテニルを含む。

【0025】

「ハロ脂肪族」、「ハロアルキル」、「ハロアルケニル」および「ハロアルコキシ」という用語は、場合によっては1個以上のハロゲン原子によって置換された脂肪族、アルキル、アルケニルまたはアルコキシ基を指す。本明細書で使用する場合、「ハロゲン」または「ハロ」という用語は、F、Cl、Br、またはIを意味する。「フルオロ脂肪族」という用語は、ハロゲンがフルオロであるハロ脂肪族を指し、完全フッ素置換脂肪族基を含む。フルオロ脂肪族の例は、制限なく、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、1,1,2-トリフルオロエチル、1,2,2-トリフルオロエチル、およびペンタフルオロエチルを含む。

【0026】

「ヘテロ原子」という用語は、酸素、硫黄、窒素、リン、またはケイ素の1つ以上を指す（窒素、硫黄、リン、またはケイ素の任意の酸化形；任意の塩基性窒素の4級化形；または複素環式環の置換可能な窒素、例えばN(3,4-ジヒドロ-2H-ピロリルのような)、NH(ピロリジニルのような)またはNR<sup>+</sup>(N-置換ピロリジニルのような)を含む）。

【0027】

10

20

30

40

50

「アリール」および「アラ - 」という用語、例えば「アラルキル」、「アラルコキシ」、または「アリールオキシアルキル」は、単独でまたはより大きい部分の一部として使用され、1～3個の芳香環を含む、場合により置換されたC<sub>6</sub>～C<sub>14</sub>芳香族炭化水素部分を指す。好ましくは、アリール基はC<sub>6</sub>～C<sub>10</sub>アリール基である。アリール基は、制限なく、場合により置換されたフェニル、ナフチル、またはアントラセニルを含む。「アリール」および「アラ - 」という用語は、本明細書で使用する場合、アリール環が1個以上の脂環式環に融合されて場合により置換された環式構造、例えばテトラヒドロナフチル、インデニル、またはインダニル環を形成する基も含む。「アリール」という用語は、「アリール基」、「アリール環」、および「芳香環」という用語と互換的に使用され得る。

【0028】

10

「アラルキル」または「アリールアルキル」基は、アルキル基に共有結合されたアリール基を含み、そのどちらかは独立して、場合により置換されている。好ましくは、アラルキル基は、制限なくベンジル、フェネチル、およびナフチルメチルを含む、C<sub>6</sub>～C<sub>10</sub>アリールC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルである。

【0029】

「ヘテロアリール」および「ヘテロアラ - 」という用語、例えば「ヘテロアラルキル」、または「ヘテロアラルコキシ」は、単独でまたはより大きい部分の一部として使用され、5～14個の環原子、好ましくは5、6、9、または10個の環原子を有する；環配列で共有される6、10、または14個の電子を有する；および炭素原子に加えて、1～5個のヘテロ原子を有する；基を指す。ヘテロアリール基は、单、2、3、または多環式であり、好ましくは单、2、または3環式、さらに好ましくは单または2環式である。「ヘテロ原子」という用語は、窒素、酸素または硫黄を指し、窒素または硫黄の任意の酸化形、および塩基性窒素の任意の4級化形を含む。例えばヘテロアリールの窒素原子は、塩基性窒素であり得、対応するN-オキシドにも場合により酸化され得る。ヘテロアリールはヒドロキシル基によって置換されるとき、その対応する互変異性体も含む。「ヘテロアリール」および「ヘテロアラ - 」という用語は、本明細書で使用する場合、ヘテロ芳香環が1個以上のアリール、脂環式、またはヘテロシクロ脂環式環に縮合されている基も含む。ヘテロアリール基の非制限的な例は、チエニル、フラニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、インドリジニル、ブリニル、ナフシリジニル、ブテリジニル、インドリル、イソインドリル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、ジベンゾフラニル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンズチアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、4H-キノリジニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、およびピリド[2,3-b]-1,4-オキサジン-3(4H)-オンを含む。「ヘテロアリール」という用語は、「ヘテロアリール環」、「ヘテロアリール基」または「ヘテロ芳香族」という用語と互換的に使用され得、その用語のいずれも場合により置換された環を含む。「ヘテロアラルキル」という用語は、ヘテロアリールによって置換されたアルキル基を指し、ここでアルキル部分およびヘテロアリール部分は独立して場合により置換される。

【0030】

30

本明細書で使用する場合、「複素環」、「ヘテロシクリル」、「複素環式ラジカル」、および「複素式環」という用語は、互換的に使用され、飽和または不飽和のどちらかであり、上で定義したように、炭素原子に加えて1個以上の、好ましくは1～4個のヘテロ原子を有する、安定な3～8員单環式または7～10員2環式複素環式部分を指す。複素環の環原子に関して使用するとき、「窒素」という用語は置換窒素を含む。一例として、酸素、硫黄または窒素から選択される0～3個のヘテロ原子を有する飽和または部分不飽和環において、窒素はN(3,4-ジヒドロ-2H-ピロリルのような)、NH(ピロリジニルのような)、またはNR<sup>+</sup>(N-置換ピロリジニルのような)であり得る。

40

50

## 【0031】

複素環式環は、安定な構造を生じる任意のヘテロ原子または炭素原子にてそのペンダント基に結合することが可能であり、環原子のいずれも場合により置換されることが可能である。このような飽和または部分不飽和複素環式ラジカルは、制限なく、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ピペリジニル、デカヒドロキノリニル、オキサゾリジニル、ピペラジニル、ジオキサニル、ジオキソラニル、ジアゼピニル、オキサゼピニル、チアゼピニル、モルホリニル、およびチアモルホリニルを含む。ヘテロシクリル基は、単、2、3、または多環式、好ましくは単、2、または3環式、さらに好ましくは単または2環式である。「ヘテロシクリルアルキル」という用語は、ヘテロシクリルによって置換されたアルキル基を指し、ここでアルキルおよびヘテロシクリル部分は独立して場合により置換される。さらに複素環式環は、複素環式環が1個以上のアリール環に縮合されている基も含む。10

## 【0032】

本明細書で使用する場合、「部分不飽和」という用語は、環原子間に少なくとも1個の2重または3重結合を含む環部分を指す。「部分不飽和」という用語は、複数の不飽和部位を有する環を含むことを意図するが、本明細書で定義するように、芳香族（例えばアリールまたはヘテロアリール）部分を含むことを意図しない。

## 【0033】

「アルキレン」という用語は、2価アルキル基を指す。「アルキレン鎖」は、ポリメチレン基、すなわち $(CH_2)_n$ であり、ここでnは正の整数、好ましくは1~6、1~4、1~3、1~2、または2~3である。場合により置換されるアルキレン鎖は、1個以上のメチレン水素原子が置換基によって場合により置換されるポリメチレン基である。好適な置換基は、置換脂肪族基について後述する置換基を含み、本明細書に記載する置換基も含む。アルキレン基の2個の置換基がひとまとめにされて環系を形成し得ることが認識されるであろう。ある実施形態において、2個の置換基をひとまとめにして3~7員環を形成することができる。置換基は、同じまたは異なる原子に存在することができる。20

## 【0034】

アルキレン鎖も官能基によって場合により割り込まれることが可能である。アルキレン鎖は、内部メチレン単位が官能基によって割り込まれたときに、官能基によって「割り込まれる」。好適な「割り込み官能基」の例は、本明細書および本明細書の請求項に記載されている。30

## 【0035】

明瞭にする目的で、例えば上述のアルキレン鎖リンカーを含む本明細書に記載するすべての2価基は、左から右へ読み取られるものとし、変数が現れる式または構造は対応して左から右へ読み取られる。

## 【0036】

アリール（アラルキル、アラルコキシ、アリールオキシアルキルなど）基またはヘテロアリール（ヘテロアラルキルおよびヘテロアリールアルコキシなどを含む）基は、1個以上の置換基を含有し得、それゆえ「場合により置換」され得る。上および本明細書で定義する置換基に加えて、アリールまたはヘテロアリール基の不飽和炭素原子における好適な置換基は、40

-ハロ、-NO<sub>2</sub>、-CN、-R<sup>+</sup>、-C(R<sup>+</sup>)=C(R<sup>+</sup>)<sub>2</sub>、-CC-R<sup>+</sup>、-OR<sup>+</sup>、-SR<sup>0</sup>、-S(O)R<sup>0</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>0</sup>、-SO<sub>3</sub>R<sup>+</sup>、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>+</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>+</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>+</sup>C(O)R<sup>+</sup>、-NR<sup>+</sup>C(S)R<sup>+</sup>、-NR<sup>+</sup>C(O)N(R<sup>+</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>+</sup>C(S)N(R<sup>+</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>+</sup>)C(=NR<sup>+</sup>)-N(R<sup>+</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>+</sup>)C(=NR<sup>+</sup>)R<sup>0</sup>、-NR<sup>+</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>+</sup>、-NR<sup>+</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>0</sup>、-NR<sup>+</sup>SO<sub>2</sub>N(R<sup>+</sup>)<sub>2</sub>、-O-C(O)R<sup>+</sup>、-O-CO<sub>2</sub>R<sup>+</sup>、-OC(O)N(R<sup>+</sup>)<sub>2</sub>、-C(O)R<sup>+</sup>、-C(S)R<sup>0</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>+</sup>、-C(O)-C(O)R<sup>+</sup>、-C(O)N(R<sup>+</sup>)<sub>2</sub>、-C(S)N(R<sup>+</sup>)<sub>2</sub>、-C(O)N(R<sup>+</sup>)-OR<sup>+</sup>、-C(O)N(R<sup>+</sup>)C(=NR<sup>+</sup>)-N(R<sup>+</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>+</sup>)C(=NR<sup>+</sup>)-N50

( $R^+$ ) - C(O)R<sup>+</sup>、- C(=NR<sup>+</sup>) - N(R<sup>+</sup>)<sub>2</sub>、- C(=NR<sup>+</sup>) - OR<sup>+</sup>、- N(R<sup>+</sup>) - N(R<sup>+</sup>)<sub>2</sub>、- C(=NR<sup>+</sup>) - N(R<sup>+</sup>) - OR<sup>+</sup>、- C(R<sup>°</sup>) = N - OR<sup>+</sup>、- P(O)(R<sup>+</sup>)<sub>2</sub>、- P(O)(OR<sup>+</sup>)<sub>2</sub>、- O - P(O) - OR<sup>+</sup>、および - P(O)(NR<sup>+</sup>) - N(R<sup>+</sup>)<sub>2</sub>も含み、それらから一般に選択され、ここで $R^+$ は独立して、水素もしくは場合により置換された脂肪族、アリール、ヘテロアリール、脂環式、もしくはヘテロシクリル基であり、または $R^+$ の2回の独立した出現はその割り込み原子とひとまとめにされて、場合により置換された5~7員アリール、ヘテロアリール、脂環式、またはヘテロシクリル環を形成する。各 $R^°$ は、場合により置換された脂肪族、アリール、ヘテロアリール、脂環式、またはヘテロシクリル基である。

## 【0037】

10

脂肪族もしくはヘテロ脂肪族、または非芳香族炭素環式(carbocyclic)もしくは複素環式環は、1個以上の置換基を含有し得、それゆえ「場合により置換され」得る。上および本明細書で別途定義しない限り、脂肪族もしくはヘテロ脂肪族基の、または非芳香族炭素環式もしくは複素環式環の飽和炭素における好適な置換基は、アリールまたはヘテロアリール基の不飽和炭素について上に挙げた置換基から選択され、さらに以下を含む： $=O$ 、 $=S$ 、 $=C(R^*)_2$ 、 $=N-N(R^*)_2$ 、 $=N-OR^*$ 、 $=N-NHC(O)R^*$ 、 $=N-NHCO_2R^° = N-NHSO_2R^°$ または $=N-R^*$ であり、ここで $R^°$ は上で定義され、各 $R^*$ は独立して、水素または場合により置換されたC<sub>1~6</sub>脂肪族基から選択される。

## 【0038】

20

上および本明細書で定義した置換基に加えて、非芳香族複素環式環の窒素における任意の置換基も、-  $R^+$ 、-  $N(R^+)_2$ 、- C(O)R<sup>+</sup>、- C(O)OR<sup>+</sup>、- C(O)C(O)R<sup>+</sup>、- C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R<sup>+</sup>、- S(O)<sub>2</sub>R<sup>+</sup>、- S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>+</sup>)<sub>2</sub>、- C(S)N(R<sup>+</sup>)<sub>2</sub>、- C(=NH) - N(R<sup>+</sup>)<sub>2</sub>、または- N(R<sup>+</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>+</sup>を含み、一般にそれらから選択される；ここで各 $R^+$ は上で定義される。ヘテロアリールまたは非芳香族複素環式環の環窒素原子も酸化されて、対応するN-ヒドロキシまたはN-オキシド化合物を形成し得る。酸化環窒素原子を有する、このようなヘテロアリールの非制限的な例は、N-オキシドピリジルである。

## 【0039】

上で詳説したように、いくつかの実施形態において、 $R^+$ の2回の独立した出現（または本明細書および請求項で同様に定義したその他の変数）は、その割り込み原子とひとまとめにされて、3~13員脂環式、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1~5個のヘテロ原子を有する3~12員ヘテロシクリル、6~10員アリール、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1~5個のヘテロ原子を有する5~10員ヘテロアリールから選択される单環式または2環式環を形成する。

30

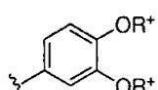
## 【0040】

$R^+$ の2回の独立した出現（または本明細書および請求項で同様に定義したその他の変数）が、その割り込み原子とひとまとめにされたときに形成される例示的な環は、これに限定されないが、以下を含む：a) 同一の原子に結合され、その原子とひとまとめにされて環、例えばN(R<sup>+</sup>)<sub>2</sub>（ここで $R^+$ の両方の出現は窒素原子とひとまとめにされて、ピペリジン-1-イル、ピペラジン-1-イル、またはモルホリン-4-イル基を形成する）を形成する、 $R^+$ の2回の独立した出現（または本明細書および請求項で同様に定義したその他の変数）；およびb) 異なる原子に結合され、これらの原子の両方とひとまとめにされて環（例えばここでフェニル基がOR<sup>+</sup>）

40

## 【0041】

## 【化2】



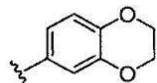
## 【0042】

50

の 2 回の出現によって置換され、R<sup>+</sup> のこれらの 2 回の出現はそれらが結合された酸素原子とひとまとめにされて、縮合 6 員酸素含有環：

【0043】

【化3】



【0044】

を形成する)を形成する、R<sup>+</sup> の 2 回の独立した出現(または本明細書および請求項で同様に定義したその他の変数)。R<sup>+</sup> の 2 回の出現(または本明細書および請求項で同様に定義したその他の変数)が割り込み原子とひとまとめにされたときに、多様なその他の環(例えばスピロ環および架橋環)が形成されることと、上で詳説した例が制限的であることを意図しないことが認識されるであろう。

【0045】

別途指摘しない限り、本明細書で示す構造は、構造のすべての異性体(例えば該構造のエナンチオマー、ジアステレオマー、および幾何(または立体配座)形；例えば各不斉中心の R および S 立体配置、(Z) および (E) 2 重結合異性体、ならびに (Z) および (E) 配座異性体を含む。したがって本発明の化合物の、単独の立体化学異性体はもちろんのこと、エナンチオマー、ジアステレオマー、および幾何(または立体配座)混合物も本発明の範囲内である。別途指摘しない限り、本発明の化合物のすべての互変異性形は、本発明の範囲内である。さらに別途指摘しない限り、本明細書に示す構造は、1 個以上の同位体濃縮原子の存在のみが異なる化合物を含むことも意図される。例えば重水素もしくは 3 重水素による水素の置換または <sup>13</sup>C 富化炭素または <sup>14</sup>C 富化炭素による炭素の置換を除いて、本構造を有する化合物は、本発明の範囲内である。このような化合物は例えば、生物学的アッセイにおける分析ツールまたはプローブとして有用である。

【0046】

開示した化合物が少なくとも 1 個のキラル中心を有するとき、本発明は、対応する光学異性体を含まない阻害剤の 1 つのエナンチオマー、阻害剤のラセミ混合物およびその対応する光学異性体に関連する 1 つのエナンチオマーが濃縮された混合物を含むことが理解されるべきである。混合物で 1 つのエナンチオマーがその光学異性体と比較して高濃度であるとき、該混合物は例えば、少なくとも 50%、75%、90%、95%、99% または 99.5% のエナンチオマー過剰を含有する。

【0047】

本発明のエナンチオマーは、当業者に公知の方法によって、例えば結晶化によって分離され得るジアステレオマー塩の形成；例えば結晶化、気液または液体クロマトグラフィーによって分離され得るジアステレオマー誘導体または複合体の形成；1 つのエナンチオマーとエナンチオマー特異的試薬との選択的反応、例えば酵素的エステル化；またはキラル環境下での、例えばキラル支持体、例えばキラルリガンドが結合したシリカでのもしくはキラル溶媒の存在下での気液もしくは液体クロマトグラフィーによって分割され得る。所望のエナンチオマーが上述の分離手順の 1 つによって別の化学実体に変換される場合、所望のエナンチオマー形を遊離するためにさらなるステップが必要である。または、光学活性試薬、基質、触媒もしくは溶媒を使用する不斉合成によって、または不斉変換により 1 つのエナンチオマーを他のエナンチオマーに変換することによって、特定のエナンチオマーが合成され得る。

【0048】

開示された化合物が少なくとも 2 個のキラル中心を有するとき、本発明は、他のジアステレオマーを含まないジアステレオマー、他のジアステレオマー対を含まないジアステレオマーの対、ジアステレオマーの混合物、ジアステレオマー対の混合物、一つのジアステレオマーが残りのジアステレオマーと比較して濃縮されているジアステレオマーの混合物および 1 つのジアステレオマー対が残りのジアステレオマー対と比較して濃縮されている

10

20

30

40

50

ジアステレオマー対の混合物を含む。混合物で1つのジアステレオマーまたはジアステレオマー対が残りのジアステレオマーまたはジアステレオマー対と比較して濃縮されているとき、混合物は示したまたは引用したジアステレオマーまたはジアステレオマー対が化合物の残りのジアステレオマーまたはジアステレオマー対と比較して、例えば少なくとも50%、75%、90%、95%、99%または99.5%のモル過剰で濃縮される。

#### 【0049】

ジアステレオマー対は、当業者に公知の方法、例えばクロマトグラフィーまたは結晶化によって分離され得、各対の個々のエナンチオマーは上述のように分離され得る。本明細書に開示する化合物の調製で使用される前駆体のジアステレオマー対をクロマトグラフィーによって分離するための具体的な手順を、本明細書の実施例に示す。

10

#### 3. 例示的な化合物の説明 :

ある実施形態において、一般式Iの化合物では、1個以上の置換基は：

(a) XはOである；

(b) R<sup>1</sup>はCNである；

(c) R<sup>2</sup>は、場合により置換された6～10員アリール、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールである；

(d) R<sup>3</sup>は、V<sub>1</sub>-R<sup>3c</sup>または-V<sub>1</sub>-T<sub>1</sub>-R<sup>3b</sup>から選択される；

(e) nは0～2である；または

(f) R<sup>4</sup>は-R<sup>4a</sup>である、から選択される。

20

#### 【0050】

いくつかの実施形態において、R<sup>3</sup>は、-CON(R<sup>3a</sup>)(R<sup>3c</sup>)、-NR<sup>3a</sup>C(O)N(R<sup>3a</sup>)(R<sup>3c</sup>)、-COOR<sup>3c</sup>；-CON(R<sup>3a</sup>)-T<sup>1</sup>-R<sup>3b</sup>、-NR<sup>3a</sup>C(O)N(R<sup>3a</sup>)(R<sup>3c</sup>)-T<sup>1</sup>-R<sup>3b</sup>、または-COOR<sup>3c</sup>-T<sup>1</sup>-R<sup>3b</sup>から選択され、ここでT<sup>1</sup>は、-O-、-NHC(O)-、-C(O)NH-または-NH-の1回の出現により場合により割り込まれる、場合により置換されたC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキレンである。

#### 【0051】

他の実施形態において、R<sup>2</sup>は、R<sup>7</sup>の1～4回の独立した出現によって場合により置換され、ここでR<sup>7</sup>は、-R<sup>7a</sup>、-T<sub>3</sub>-R<sup>7d</sup>、または-V<sub>3</sub>-T<sub>3</sub>-R<sup>7d</sup>であり、および：

30

R<sup>7a</sup>の各出現は独立して、ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、-R<sup>7c</sup>、-N(R<sup>7b</sup>)<sub>2</sub>、-OR<sup>7b</sup>、-SR<sup>7c</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>7c</sup>、-C(O)R<sup>7b</sup>、-C(O)OR<sup>7b</sup>、-C(O)N(R<sup>7b</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>7b</sup>)<sub>2</sub>、-OC(O)N(R<sup>7b</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>7e</sup>)C(O)R<sup>7b</sup>、-N(R<sup>7e</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>7c</sup>、-N(R<sup>7e</sup>)C(O)OR<sup>7b</sup>、-N(R<sup>7e</sup>)C(O)N(R<sup>7b</sup>)<sub>2</sub>、もしくは-N(R<sup>7e</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>7b</sup>)<sub>2</sub>であり、またはR<sup>7b</sup>の2回の出現は、それらが結合される窒素原子とひとまとめにされて、窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される0～1個のさらなるヘテロ原子を有する場合により置換された4～7員ヘテロシクリル環を形成し；

R<sup>7b</sup>の各出現は独立して、水素またはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>脂肪族、3～10員脂環式、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロシクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される場合により置換された基であり；

40

R<sup>7c</sup>の各出現は独立して、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>脂肪族、3～10員脂環式、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロシクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される場合により置換された基であり；

R<sup>7d</sup>の各出現は独立して、水素または3～10員脂環式、窒素、酸素、もしくは硫

50

黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロシクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールから選択される場合により置換された基であり；

$R^{7e}$ の各出現は独立して、水素または場合により置換されたC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>脂肪族基であり；

$V_3$ の各出現は独立して、-N(R<sup>7e</sup>)<sub>2</sub>、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)<sub>2</sub>-、-C(O)-、-C(O)O-、-C(O)N(R<sup>7e</sup>)-、-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>7e</sup>)-、-OC(O)N(R<sup>7e</sup>)-、-N(R<sup>7e</sup>)C(O)-、-N(R<sup>7e</sup>)SO<sub>2</sub>-、-N(R<sup>7e</sup>)C(O)O-、-NR<sup>7e</sup>C(O)N(R<sup>7e</sup>)-、-N(R<sup>7e</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>7e</sup>)-、-OC(O)-または-C(O)N(R<sup>7e</sup>)-O-であり；そして

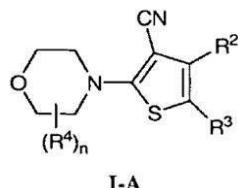
$T_3$ は、場合により置換されたC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキレン鎖であり、ここでアルキレン鎖は、-N(R<sup>7a</sup>)-、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)<sub>2</sub>-、-C(O)-、-C(O)O-、-C(O)N(R<sup>7a</sup>)-、-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>7a</sup>)-、-OC(O)N(R<sup>7a</sup>)-、-N(R<sup>7a</sup>)C(O)-、-N(R<sup>7a</sup>)SO<sub>2</sub>-、-N(R<sup>7a</sup>)C(O)O-、-NR<sup>7a</sup>C(O)N(R<sup>7a</sup>)-、-N(R<sup>7a</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>7a</sup>)-、-OC(O)-または-C(O)N(R<sup>7a</sup>)-O-によって場合により割り込まれ、またはここで $T_3$ もしくはその一部は、場合により置換された3～7員脂環式またはヘテロシクリル環の一部を場合により形成する。

#### 【0052】

本発明のまた他の実施形態において、一般式Iの化合物に関して、XはOであり、R<sup>2</sup>はCNであり、化合物は式I-Aによって表される：

#### 【0053】

#### 【化4】



#### 【0054】

ここでR<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびnは一般に上述した通りであり、上および本明細書で述べたクラスおよびサブクラスに含まれる。

#### 【0055】

いくつかの実施形態において、式I-Aの化合物に関して：

R<sup>2</sup>は、場合により置換された3～10員脂環式、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する4～10員ヘテロシクリル、6～10員アリール、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールであり；

R<sup>3</sup>は、V<sub>1</sub>-R<sup>3c</sup>または-V<sup>1</sup>-T<sup>1</sup>-R<sup>3b</sup>から選択され；

nは0～2であり；そして

R<sup>4</sup>は-R<sup>4a</sup>である。

#### 【0056】

他の実施形態において、式I-Aの化合物に関して：

R<sup>2</sup>は、場合により置換された6～10員アリール、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～10員ヘテロアリールであり；ここでR<sup>2</sup>は、R<sup>7</sup>の1～4回の独立した出現によって場合により置換され、ここでR<sup>7</sup>は、-R<sup>7a</sup>、-T<sub>3</sub>-R<sup>7d</sup>、または-V<sub>3</sub>-T<sub>3</sub>-R<sup>7d</sup>であり、および：

R<sup>7a</sup>の各出現は独立して、ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、-R<sup>7c</sup>、-N(R<sup>7b</sup>)

10

20

30

40

50

$R^7$ <sup>b</sup>、-OR<sup>7</sup><sup>b</sup>、-SR<sup>7</sup><sup>c</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup><sup>c</sup>、-C(O)R<sup>7</sup><sup>b</sup>、-C(O)OR<sup>7</sup><sup>b</sup>、-C(O)N(R<sup>7</sup><sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup><sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-OC(O)N(R<sup>7</sup><sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>7</sup><sup>e</sup>)C(O)R<sup>7</sup><sup>b</sup>、-N(R<sup>7</sup><sup>e</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup><sup>c</sup>、-N(R<sup>7</sup><sup>e</sup>)C(O)OR<sup>7</sup><sup>b</sup>、-N(R<sup>7</sup><sup>e</sup>)C(O)N(R<sup>7</sup><sup>b</sup>)<sub>2</sub>、または-N(R<sup>7</sup><sup>e</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup><sup>b</sup>)<sub>2</sub>であり；

$R^7$ <sup>b</sup>の各出現は独立して、水素またはC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>脂肪族、3~10員脂環式、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1~5個のヘテロ原子を有する4~10員ヘテロシクリル、6~10員アリール、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1~5個のヘテロ原子を有する5~10員ヘテロアリールから選択される場合により置換された基であり、または $R^7$ <sup>b</sup>の2回の出現は、それらが結合された窒素原子とひとまとめにされて、窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される0~1個のさらなるヘテロ原子を有する場合により置換された4~7員ヘテロシクリル環を形成し；

$R^7$ <sup>c</sup>の各出現は独立して、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>脂肪族、3~10員脂環式、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1~5個のヘテロ原子を有する4~10員ヘテロシクリル、6~10員アリール、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1~5個のヘテロ原子を有する5~10員ヘテロアリールから選択される場合により置換された基であり；

$R^7$ <sup>d</sup>の各出現は独立して、水素または3~10員脂環式、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1~5個のヘテロ原子を有する4~10員ヘテロシクリル、6~10員アリール、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1~5個のヘテロ原子を有する5~10員ヘテロアリールから選択される場合により置換された基であり；

$R^7$ <sup>e</sup>の各出現は独立して、水素または場合により置換されたC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>脂肪族基であり；

$V_3$ の各出現は独立して、-N(R<sup>7</sup><sup>e</sup>)-、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)<sub>2</sub>-、-C(O)-、-C(O)O-、-C(O)N(R<sup>7</sup><sup>e</sup>)-、-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup><sup>e</sup>)-、-OC(O)N(R<sup>7</sup><sup>e</sup>)-、-N(R<sup>7</sup><sup>e</sup>)C(O)-、-N(R<sup>7</sup><sup>e</sup>)SO<sub>2</sub>-、-N(R<sup>7</sup><sup>e</sup>)C(O)O-、-NR<sup>7</sup><sup>e</sup>C(O)N(R<sup>7</sup><sup>e</sup>)-、-N(R<sup>7</sup><sup>e</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup><sup>e</sup>)-、-OC(O)-または-C(O)N(R<sup>7</sup><sup>e</sup>)-O-であり；そして

$T_3$ は、場合により置換されたC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキレン鎖であり、ここでアルキレン鎖は、-N(R<sup>7</sup><sup>a</sup>)-、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)<sub>2</sub>-、-C(O)-、-C(O)O-、-C(O)N(R<sup>7</sup><sup>a</sup>)-、-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup><sup>a</sup>)-、-OC(O)N(R<sup>7</sup><sup>a</sup>)-、-N(R<sup>7</sup><sup>a</sup>)C(O)-、-N(R<sup>7</sup><sup>a</sup>)SO<sub>2</sub>-、-N(R<sup>7</sup><sup>a</sup>)C(O)O-、-NR<sup>7</sup><sup>a</sup>C(O)N(R<sup>7</sup><sup>a</sup>)-、-N(R<sup>7</sup><sup>a</sup>)S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup><sup>a</sup>)-、-OC(O)-または-C(O)N(R<sup>7</sup><sup>a</sup>)-O-によって場合により割り込まれ、またはここで $T_3$ もしくはその一部は、場合により置換された3~7員脂環式またはヘテロシクリル環の一部を場合により形成し；

$R^3$ は、-CON(R<sup>3</sup><sup>a</sup>)(R<sup>3</sup><sup>c</sup>)、-NR<sup>3</sup><sup>a</sup>C(O)N(R<sup>3</sup><sup>a</sup>)(R<sup>3</sup><sup>c</sup>)、-COOR<sup>3</sup><sup>c</sup>、-CON(R<sup>3</sup><sup>a</sup>)-T<sup>1</sup>-R<sup>3</sup><sup>b</sup>、-NR<sup>3</sup><sup>a</sup>C(O)N(R<sup>3</sup><sup>a</sup>)(R<sup>3</sup><sup>c</sup>)-T<sup>1</sup>-R<sup>3</sup><sup>b</sup>、またはCOOR<sup>3</sup><sup>c</sup>-T<sup>1</sup>-R<sup>3</sup><sup>b</sup>から選択され、ここでT<sup>1</sup>は、-O-、-NHC(O)-、-C(O)NH-または-NH-の1回の出現により場合により割り込まれる、場合により置換されたC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキレンであり、R<sup>3</sup><sup>a</sup>は、水素または場合により置換されたC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>脂肪族基であり、R<sup>3</sup><sup>b</sup>は、水素、ハロゲン、OR<sup>3</sup><sup>a</sup>、または6~10員アリールまたは窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1~5個のヘテロ原子を有する5~10員ヘテロアリールから選択される場合により置換された基であり、およびR<sup>3</sup><sup>c</sup>は、水素、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>脂肪族、3~10員脂環式、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1~5個のヘテロ原子を有する4~10員ヘテロシクリル、6~10員アリール、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1~5個のヘテロ原子を有する5~10員ヘテロアリールであり；そして

10

20

30

40

50

$n$  は 0 ~ 2 である。

【 0 0 5 7 】

また他の実施形態において、式 I - A の化合物に関して：

$R^2$  は、ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、-R<sup>9c</sup>、-N(R<sup>9b</sup>)<sub>2</sub>、-OR<sup>9b</sup>、-SR<sup>9c</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>9c</sup>、-C(O)R<sup>9b</sup>、-C(O)OR<sup>9b</sup>、-C(O)N(R<sup>9b</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>9b</sup>)<sub>2</sub>、-OC(O)N(R<sup>9b</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>9e</sup>)C(O)R<sup>9b</sup>、-N(R<sup>9e</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>9c</sup>、-N(R<sup>9e</sup>)C(O)OR<sup>9b</sup>、-N(R<sup>9e</sup>)C(O)N(R<sup>9b</sup>)<sub>2</sub>、または-N(R<sup>9e</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>9b</sup>)<sub>2</sub>の1~3回の独立した出現によって置換されたフェニル基であり；

$R^3$  は、 $-CON(R^{3a})(R^{3c})$ 、 $-N R^{3a} C(O)N(R^{3a})(R^{3c})$  10  
 、または  $-COOR^{3c}$  から選択され、ここで  $R^{3a}$  は、水素または場合により置換された  $C_{1-6}$  脂肪族基であり、 $R^{3c}$  は、水素または場合により置換された  $C_{1-6}$  脂肪族基であり；そして

$n$  は 0 である。

〔 0 0 5 8 〕

なお他の実施形態において、式 I - A の化合物に関して：

$R^2$  は、ハロ、 $C_{1-3}$ アルキル、 $CN$ 、 $C_{1-3}$ ハロアルキル、 $-O C_{1-3}$ アルキル、 $-O C_{1-3}$ ハロアルキル、 $-NH C(O) C_{1-3}$ アルキル、 $-NH C(O) NH C_{1-3}$ アルキル、 $NHS(O)_2 C_{1-3}$ アルキル、または $-COH$ の1~3回の独立した出現によって置換されたフェニル基である。

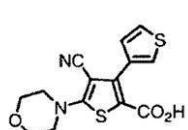
〔 0 0 5 9 〕

表1は下に式Iのある例示的化合物を示す：

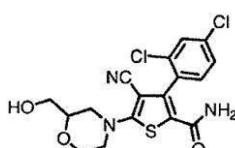
[ 0 0 6 0 ]

【表 1 - 1】

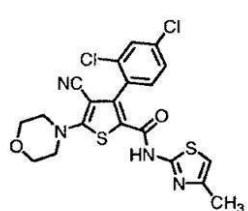
表1:式Iの例示的化合物:



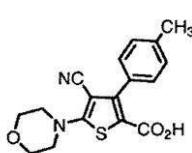
1



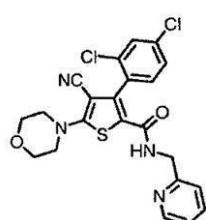
2



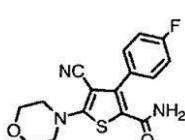
3



4



5



6

10

20

30

40

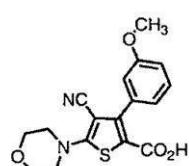
50

【 0 0 6 1 】

【 表 1 - 2 】

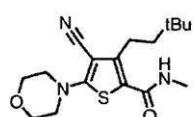


7

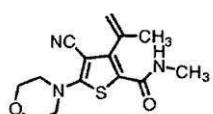


8

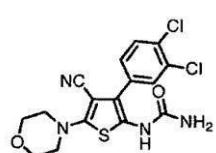
10



9



10

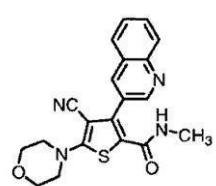


11

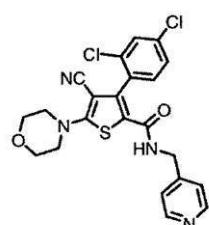


12

20



13

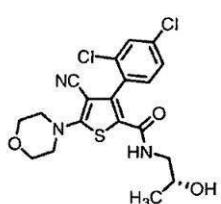


14

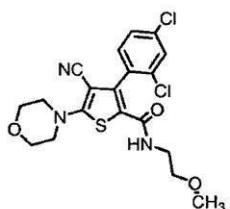
30

【 0 0 6 2 】

【表 1 - 3】

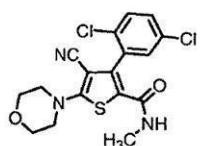


15

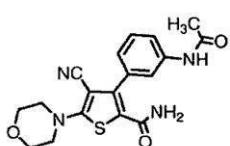


16

10

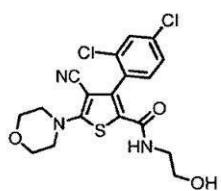


17

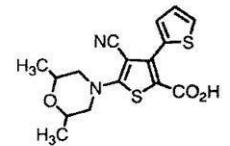


18

20

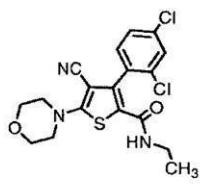


19

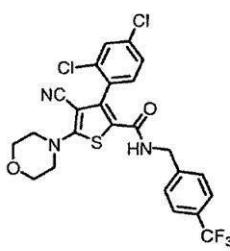


20

30



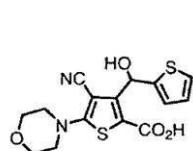
21



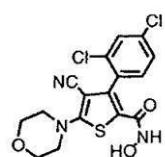
22

【 0 0 6 3 】

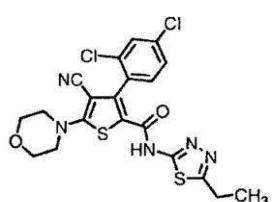
【表 1 - 4】



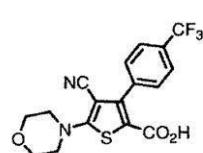
23



24



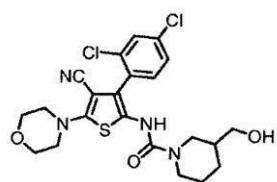
25



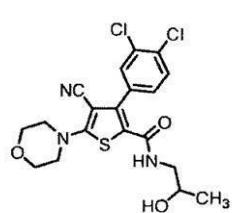
27



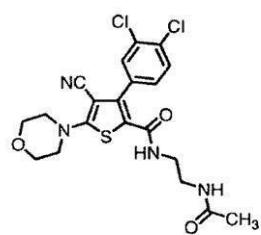
28



29



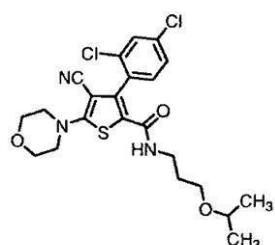
30



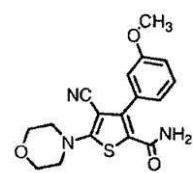
31

【 0 0 6 4 】

【表 1 - 5】

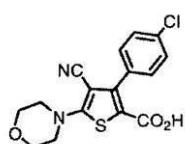


32

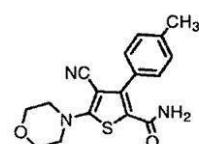


33

10

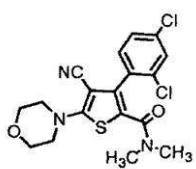


34



35

20

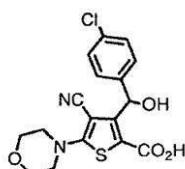


36

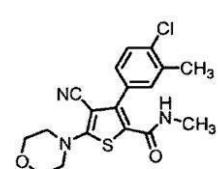


37

30



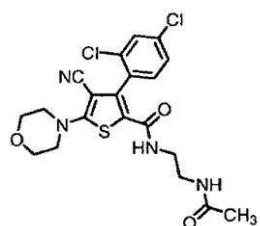
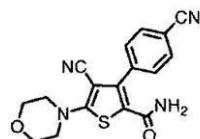
38



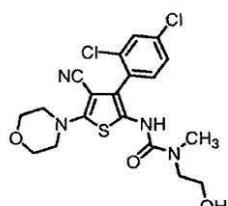
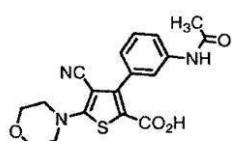
39

【 0 0 6 5 】

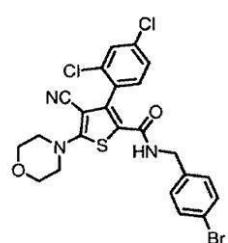
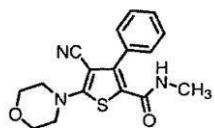
【表 1 - 6】



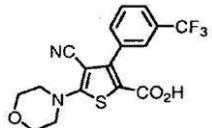
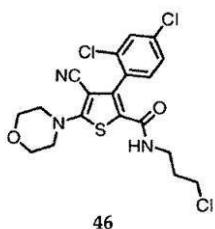
10



20

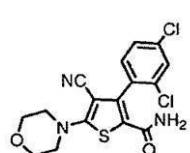


30

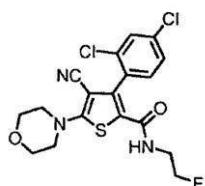


【0 0 6 6】

【表 1 - 7】



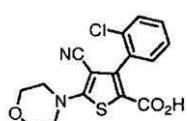
48



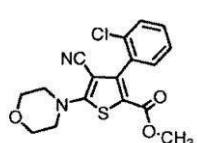
49



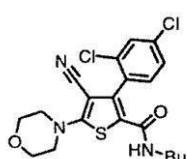
50



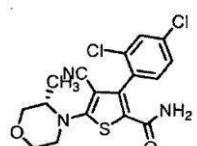
51



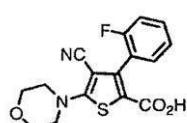
52



53



54



55

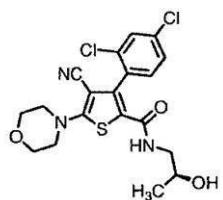
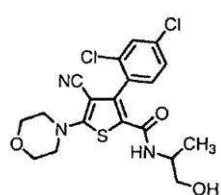
10

20

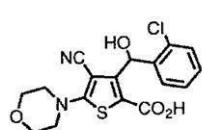
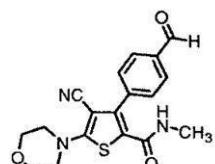
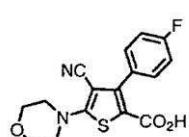
30

【0 0 6 7】

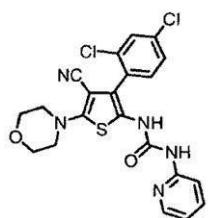
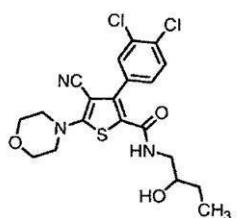
【表 1 - 8】



10



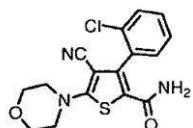
20



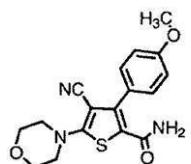
30

【0068】

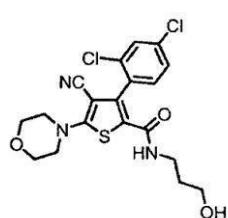
【表 1 - 9】



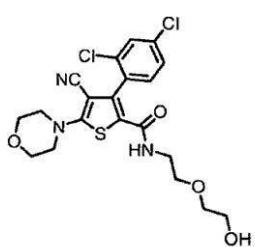
65



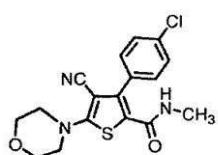
66



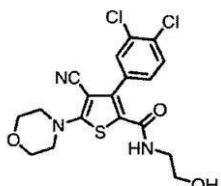
67



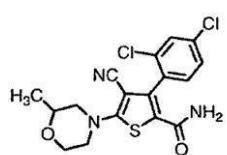
68



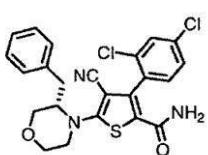
69



70



71



72

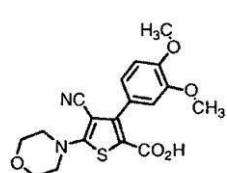
【 0 0 6 9 】

10

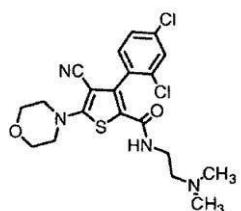
20

30

【表 1 - 10】

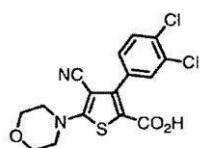


73

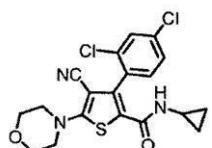


74

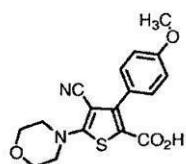
10



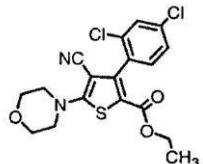
75



76

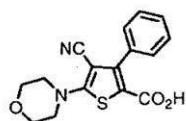


77

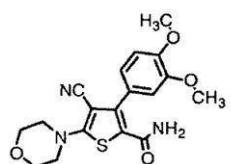


78

20



79

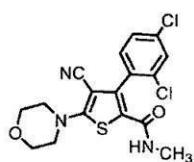


80

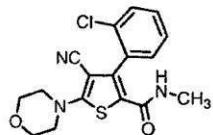
30

【0070】

【表 1 - 1 1】

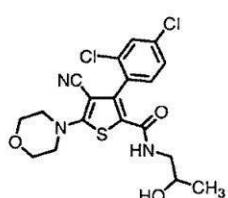


81

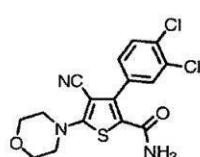


82

10

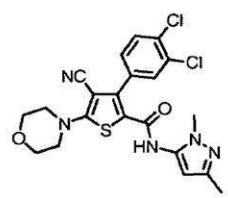


83

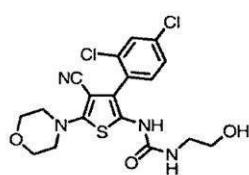


84

20



85

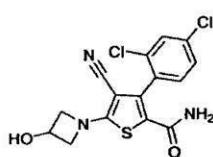


86

30



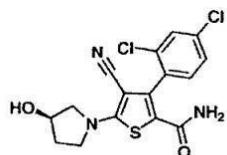
87



88

【 0 0 7 1 】

【表 1 - 1 2】



89

【 0 0 7 2 】

#### 4 一般合成方法および中間体：

本発明の化合物は、当業者に公知の方法によっておよび／または下に示すスキームおよび下記合成実施例の参照によって調製することができる。例示的な合成経路は、下のスキーム 1 ~ 8 および実施例に示す。

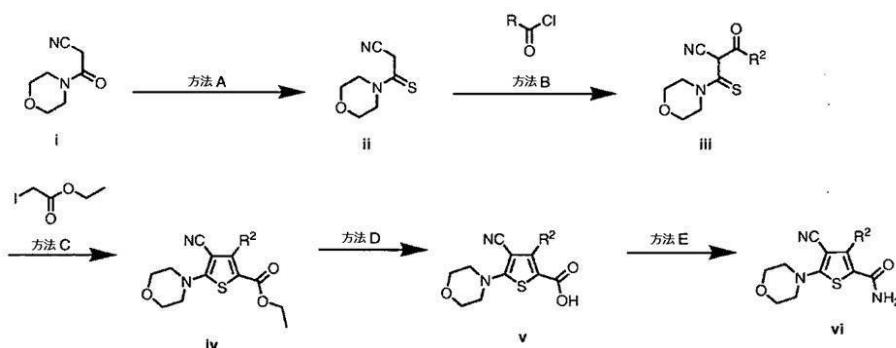
【 0 0 7 3 】

スキーム 1 : 3 置換 4 - シアノ - 5 - モルホリン - 4 - イルチオフェン - 2 - カルボキサミドの一般合成経路

50

【0074】

【化5】



10

【0075】

上のスキーム1は、式(**v** i)の化合物を調製するための一般経路を示す。スキーム1に示すように、アミド*i*のチオアミド*i* iへの変換は、THF中で好適な試薬、例えばローソン試薬を使用することによって実現できる(方法A)。チオアミド*i* iは、ACN中で適切な塩基、例えばDIPPEAの存在下で塩化アシルと結合させて(方法B)式*i* i iの化合物を得ることができ、次に式*i* i iの化合物を好適な-ハロアセテートエスチル、例えばヨードエチルアセテートまたはブロモエチルアセテートと、マイクロ波照射を使用するワンポットプロセスで結合させて、置換チオフェン*i* vを得る(方法C)。エスチル*i* vは、共溶媒、例えばTHFおよびMeOHを使用する水性条件下で好適な塩基、例えばNaOHを用いて加水分解させて、カルボン酸*v*を得ることができる(方法D)。アミド*v* iは、DCM中で好適なカップリング剤、例えばEDCIおよびHOBTを使用して化合物*v*とアンモニアをカップリングすることによって得ることができる(方法E)。

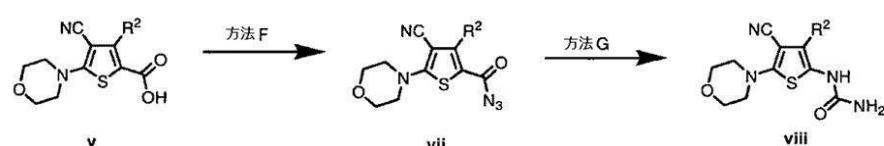
20

【0076】

スキーム2：3置換N-[4-シアノ-5-モルホリン-4-イル-2-チエニル]尿素の一般合成経路

【0077】

【化6】



30

【0078】

上のスキーム2は、式(**v** i i i)の化合物を調製するための一般経路を示す。スキーム2に示すように、酸*v*のアジド*v* i iへの変換は、THF中で好適な塩基、例えばTEAの存在下にて、適切なアジド源、例えばDPPAを使用することによって達成できる(方法F)。高温のジオキサン中でのアジド*v* i iのアンモニアによる処理によって、式*v* i i iの尿素が得られる(方法G)。

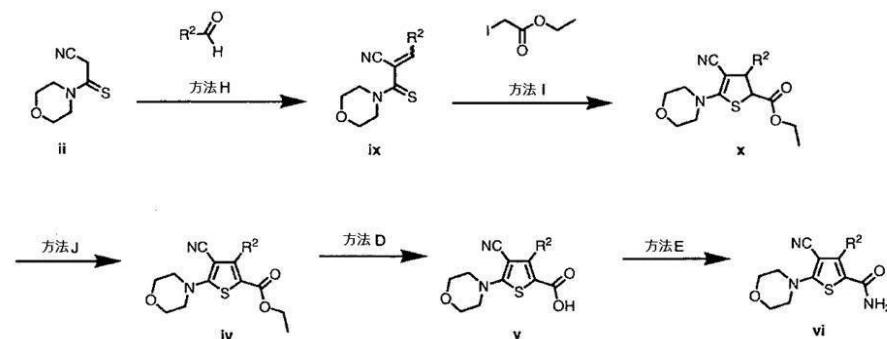
40

【0079】

スキーム3：3置換4-シアノ-5-モルホリン-4-イルチオフェン-2-カルボキサミドの代替合成経路

【0080】

## 【化7】



10

## 【0081】

上のスキーム3は、式(vi)の化合物を調製するための代替経路を示す。スキーム3に示すように、チオアミドiiを高温のエタノール中で好適な塩基、例えばビペリジンの存在下にてアルデヒドで処理してixを得(方法H)、ixをマイクロ波照射下にてACN中でエチルヨードアセテートおよび好適な塩基、例えばDIEAによって処理してジヒドロチオフェンxを得る(方法I)。高温のトルエン中でのxの好適な試薬、例えばDDQによる酸化によって、チオフェンviを得(方法J)、方法DおよびEを使用してアミドviを得ることができる。

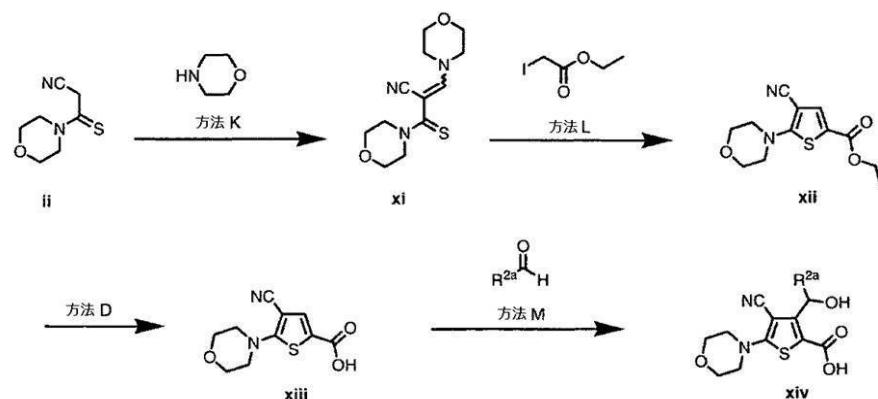
## 【0082】

20

スキーム4: 3置換チオフェン-2-カルボン酸の一般合成経路

## 【0083】

## 【化8】



30

## 【0084】

上のスキーム4は、式(xiv)の化合物を調製するための一般経路を示す。スキーム4に示すように、チオアミドiiをマイクロ波照射下にてトリエチルオルトホルメートの存在下でモルホリンによって処理して、xiを得る(方法K)。xiのエチルヨードアセテートとの続いての反応によってチオフェンxivを得(方法L)、xiを方法Lで報告したように加水分解してxiiiを得る。低温のTHF中でのxiの好適なリチオ化試薬、例えばn-BuLiによる処理と、続いてのアルデヒドとの反応によって、式xivの化合物を得る(方法M)。

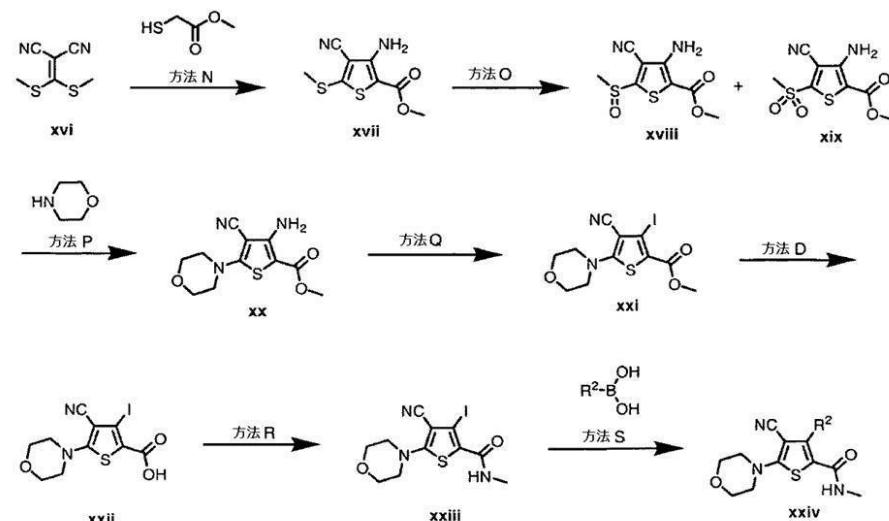
40

## 【0085】

スキーム5: 3置換N-メチル-4-シアノ-5-モルホリン-4-イルチオフェン-2-カルボキサミドの一般合成経路

## 【0086】

## 【化9】



10

## 【0087】

上のスキーム5は、式(XXIV)の化合物を調製するための一般経路を示す。スキーム5に示すように、XVIを高温のMeOH中で好適な塩基、例えばTEAの存在下でメチルチオアセテートによって処理してXVIIを得(方法N)、DCM中で好適な酸化剤、例えばm-CPBAを使用してXVIIを酸化して、副生成物スルホキシドXVIIIに汚染されているスルホンXIXにする(方法O)。スルホンの置換を高温のTHF中でモルホリンを使用して達成して(方法P)XXを得、ACN中で適切な試薬、例えばヨウ化メチレンおよび亜硝酸アミルを使用してXXにサンドマイヤー反応を受けさせる(方法Q)。方法Dに記載した条件を使用して生成されたヨウ化物XXの加水分解によってカルボン酸XIIIを得、DMF中で好適な試薬、例えばHATU、および適切な塩基、例えばDIPPEAを使用してXIIIをメチルアミンとカップリングしてアミドXXIVを得る(方法R)。後者の化合物のボロン酸とのスズキカップリングは、高温のDME-水混合物中での好適な塩基、例えば炭酸ナトリウムの存在下で好適な触媒、例えばPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>を使用して達成され、式XXIVの化合物を得る(方法S)。

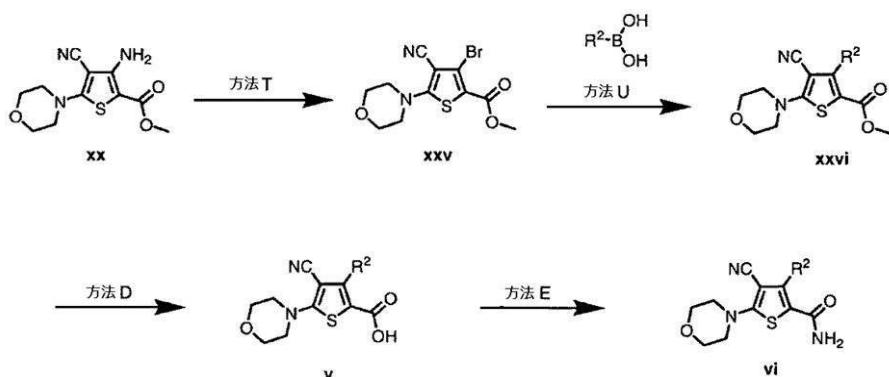
20

## 【0088】

スキーム6：3置換4-シアノ-5-モルホリン-4-イルチオフェン-2-カルボキサミドの代替合成経路

## 【0089】

## 【化10】



30

## 【0090】

上のスキーム6は、式(VI)の化合物を調製するための代替経路を示す。スキーム6で示すように、アミンXXに適切な条件、例えばACN中の亜硝酸tert-ブチルおよびCuBrを使用して、サンドマイヤー反応を受けさせて臭化物XXVを得(方法T)、マイクロ波照射下のDME-EtOH混合物中にて好適な塩基、例えば炭酸カリウムの存

40

50

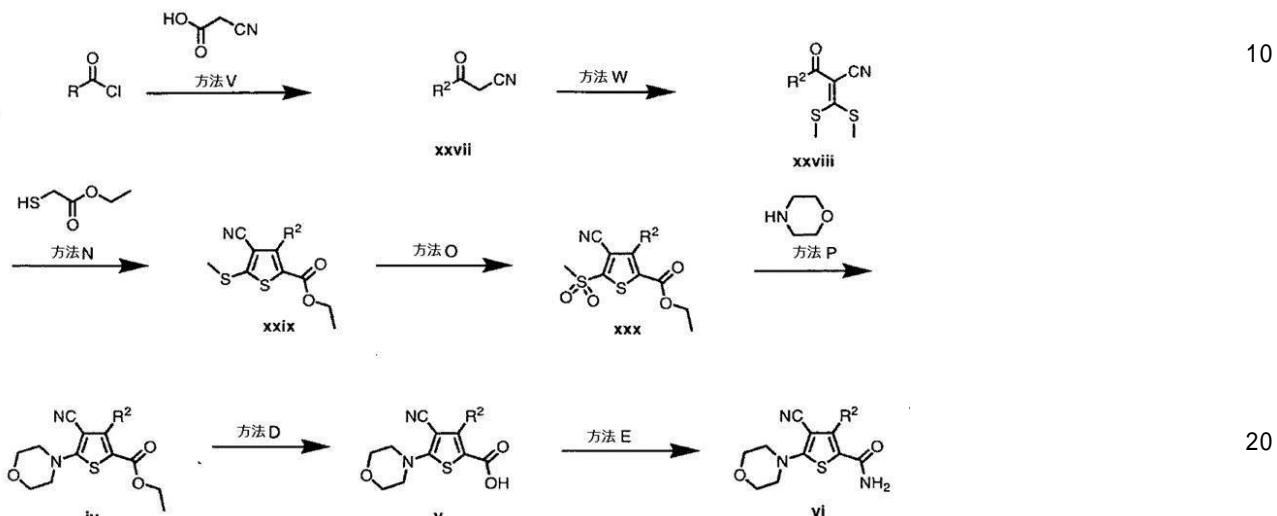
在下でスズキ条件、例えば  $Pd(PPh_3)_4$  を使用して  $\times \times v$  をボロン酸とカップリングして、式  $\times \times v_i$  の化合物を得（方法 U）、方法 D および E に記載するように酸  $v$  を介して  $\times \times v_i$  をアミド  $v_i$  に変換する。

## 【0091】

スキーム 7：3 置換 4 - シアノ - 5 - モルホリン - 4 - イルチオフェン - 2 - カルボキサミドの代替合成経路

## 【0092】

## 【化11】



## 【0093】

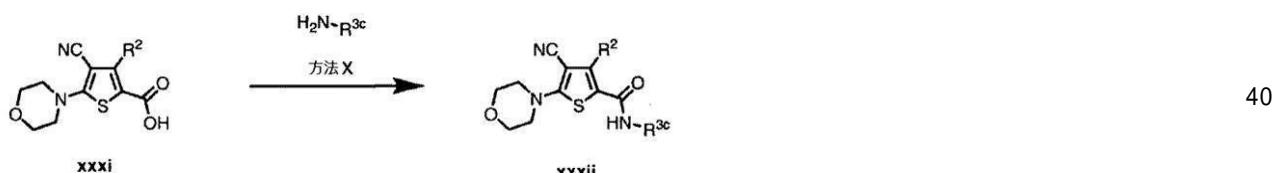
上のスキーム 7 は、式 ( $v_i$ ) の化合物を調製するための代替経路を示す。スキーム 7 に示すように、低温の THF 中にて好適な塩基、例えば  $n$ -BuLi の存在下で塩化アシリルをシアノ酢酸とカップリングして、ニトリル  $\times \times v_i i$  を得（方法 V）、 $\times \times v_i i$  に DMSO 中での好適な塩基、例えば水素化ナトリウムを使用する二硫化炭素との反応と、続いての適切な試薬、例えば MeI によるアルキル化を受けさせて、式  $\times \times v_i i$  の化合物を得る（方法 W）。方法 N に記載するような、 $\times \times v_i i$  のエチルチオアセテートによる処理と、方法 O に記載するような、続いての酸化によって、スルホン  $\times \times x$  を得る。方法 P に記載するようなスルホン  $\times \times x$  のモルホリンによる置換によって式  $i v$  の化合物を得、方法 D および E を使用して  $i v$  をアミドに変換する。

## 【0094】

スキーム 8：N 置換 4 - シアノ - 3 - (アリール) - 5 - モルホリン - 4 - イルチオフェン - 2 - カルボキサミドの一般合成経路

## 【0095】

## 【化12】



## 【0096】

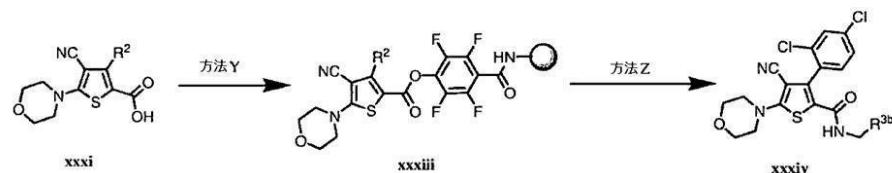
上のスキーム 8 は、式 ( $\times \times x_i i$ ) の化合物を調製するための一般経路を示す。スキーム 8 に示すように、DMF 中で好適な条件、例えば HBTU、NMO を使用してカルボン酸  $\times \times x_i$  をアミンとカップリングして、式  $\times \times x_i i$  の置換アミドを得ることができる（方法 X）。

## 【0097】

スキーム 9：N 置換 4 - シアノ - 3 - (アリール) - 5 - モルホリン - 4 - イルチオフェン - 2 - カルボキサミドの代替合成経路

【0098】

【化13】



【0099】

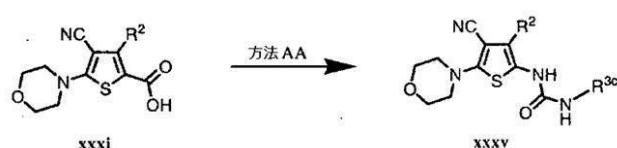
上のスキーム9は、式(×××iv)の化合物を調製するための代替経路を示す。カルボン酸×××iは樹脂結合活性化ステル×××i<sub>1</sub>を形成して(方法Y)、×××i<sub>1</sub>を置換ベンジルアミドとカップリングさせて式×××ivの置換アミドを得ることができる(方法Z)。

【0100】

スキーム10：N置換4-シアノ-3-(アリール)-5-モルホリン-4-イル-2-チエニル尿素の一般合成経路

【0101】

【化14】



【0102】

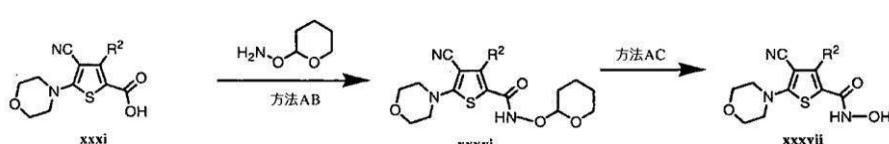
上のスキーム10は、式(×××v)の化合物を調製するための一般経路を示す。スキーム10に示すように、カルボン酸×××iを高温のトルエン中にてDPPA、または他の好適な試薬によって処理して中間体イソシアナートを得、次に好適な塩基、例えばTEAの存在下でアミンによって処理して、式×××vの尿素を得る(方法AA)。

【0103】

スキーム11：4-シアノ-3-アリール-N-ヒドロキシ-5-モルホリン-4-イル-チオフェン-2-カルボキサミドの一般合成経路

【0104】

【化15】



【0105】

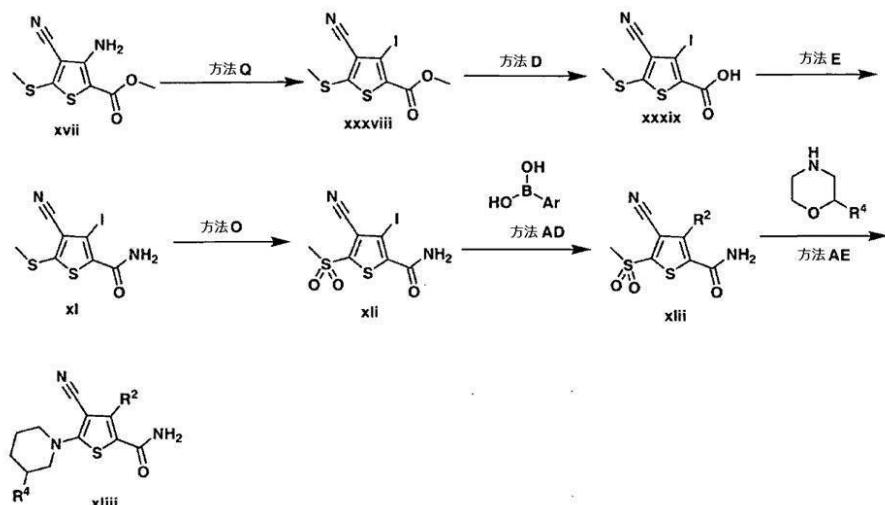
上のスキーム11は、式(×××vi<sub>1</sub>)の化合物を調製するための一般経路を示す。スキーム11に示すように、カルボン酸×××iをDMF中で好適な条件、例えばHATU、iPr<sub>2</sub>NEtを使用してO-(テトラヒドロピラン-2-イル)ヒドロキシリルアミンとカップリングして、式×××vi<sub>1</sub>の置換ヒドロキシリルアミンを得ることができ(方法B)、DCM中で適切な試薬、例えばTFAを使用して×××vi<sub>1</sub>を脱保護して式×××vi<sub>1</sub>のヒドロキサム酸を得ることができる(方法AC)。

【0106】

スキーム12：置換4-シアノ-3-アリール-5-(モルホリン-4-イル)チオフェン-2-カルボキサミドの代替合成経路

【0107】

## 【化16】



10

## 【0108】

上のスキーム12は、式(xlii)の化合物を調製するための一般経路を示す。スキーム12に示すように、アミン×viiiをアセトニトリル中で亜硝酸イソアミル、または他の好適な試薬、続いてハロゲン源、例えばヨウ化メチレンによって処理して、ヨードチオフェン×xviiiを得る(方法Q)。エステルの加水分解を水性条件にて好適な塩基、例えば水酸化ナトリウムを使用して達成して、カルボン酸×xiを得ることができる(方法D)。アミド×1の生成は、DCM中で適切なカップリング試薬、例えばEDCIおよびHOBTを使用して、続いてのアンモニア水による処理によって実施される(方法E)。チオエーテル×1は、DCM中で好適な酸化剤、例えばmCPBAを使用してスルホンに酸化することができる(方法O)。後者の化合物に、マイクロ波照射下でDME/DMA溶媒混合物中でアリールボロン酸、Pd源、例えばPd(dba)<sub>2</sub>、リガンド、例えばdpePhos、および塩基、例えばリン酸カリウムの適切な組み合せを用いたスズキカップリングを受けさせて、式xliiの高度中間体を得る(方法AD)。スルホン×1の純粋な置換モルホリンによる高温での処理によって、式xliiのアミドが得られる(方法AE)。

20

## 【0109】

## 4. 使用、製剤および投与

上述のように、本発明は、PI3K酵素の阻害薬として有用である化合物を提供し、それゆえ本化合物は、PI3Kに媒介される増殖性障害、炎症性障害、または心血管障害、例えば腫瘍および/または癌性細胞増殖の処置に有用である。特に化合物は、これに限定されないが、肺および気管支、前立腺、乳房、臍臓、結腸および直腸、甲状腺、肝臓および肝内胆管、肝細胞、胃、神経膠腫/神経膠芽腫、子宮内膜、黒色腫、腎臓、および腎孟、膀胱、子宮体部(uterine corpus)、子宮頸部、卵巣、多発性骨髄腫、食道、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、リンパ性白血病、骨髄球性白血病、脳、口腔、および咽頭、小腸、非ホジキンリンパ腫、黒色腫、および絨毛結腸線腫を含む、対象における癌の処置に有用である。

30

## 【0110】

いくつかの実施形態において、本発明の化合物は、乳癌、膀胱癌、結腸癌、神経膠腫、神経膠芽腫、肺癌、肝細胞癌、胃癌、黒色腫、甲状腺癌、子宮内膜癌、腎癌、子宮頸癌、臍臓癌、食道癌、前立腺癌、脳癌、または卵巣癌の処置に好適である。

40

## 【0111】

他の実施形態において、本発明の化合物は、これに限定されないが、アレルギー/アナフィラキシー、急性および慢性炎症、関節リウマチ；自己免疫疾患、血栓症、高血圧症、心臓肥大、および心不全を含む、炎症性障害および心血管障害の処置に好適である。

## 【0112】

50

したがって本発明の別の態様において、製薬組成物が提供され、ここでこれらの組成物は、本発明に記載するような化合物のいずれかを含み、製薬的に許容される担体、アジュバントまたはビヒクルを場合により含む。ある実施形態において、これらの組成物は、1つ以上のさらなる治療剤を場合によりさらに含む。

【0113】

本発明のある化合物は、処置のために遊離形で、または適切な場合には、その製薬的に許容される誘導体として存在できることが認識されるであろう。本発明により、製薬的に許容される誘導体は、これに限定されないが、必要とする患者への投与時に、本発明に別途記載したような化合物、またはその代謝産物もしくは残基を直接または間接的に供給できる、製薬的に許容されるプロドラッグ、塩、エステル、このようなエステルの塩、またはその他の付加体または誘導体を含む。

10

【0114】

本明細書で使用する場合、「製薬的に許容される塩」という用語は、正常な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー応答などを伴わずにヒトまたは下等動物の組織との接触での使用に好適であり、合理的な便益／リスク比に見合う、このような塩を指す。「製薬的に許容される塩」は、レシピエントへの投与時に、本発明の化合物またはその阻害活性代謝産物または残基を直接または間接的に提供することが可能である、本発明の化合物の任意の非毒性塩またはエステルの塩を意味する。本明細書で使用する場合、「その阻害活性代謝産物または残基」という用語は、その代謝産物または残基もP13Kの阻害薬であることを意味する。

20

【0115】

製薬的に許容される塩は、当分野で周知である。例えばS.M.Bergerらは、参照により本明細書に組み入れられている、J.Pharmaceutical Sciences、1977、66、1-19で製薬的に許容される塩について詳細に記載している。本発明の化合物の製薬的に許容される塩は、好適な無機および有機酸および塩基に由来する塩を含む。製薬的に許容される非毒性酸添加塩の例は、無機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸および過塩素酸によって、または有機酸、例えば酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸もしくはマロン酸によって、または当分野で使用される他の方法、例えばイオン交換によって形成されるアミノ基の塩である。他の製薬的に許容される塩は、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、カンファー酸塩、カンファースルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヒドロヨード塩、2-ヒドロキシ-エタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリル酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアノ酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩などを含む。適切な塩基から誘導される塩は、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩およびN<sup>+</sup>(C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルキル)<sub>4</sub>塩を含む。また本発明は、本明細書で開示する化合物の任意の塩基性窒素含有基の4級化も想定する。このような4級化によって、水溶性もしくは油溶性または分散性生成物が得られる。代表的なアルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩は、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどを含む。さらに製薬的に許容される塩は、適切な場合、対イオン、例えばハロゲン化物、水酸化物、カルボン酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、低級アルキルスルホン酸塩およびアリールスルホン酸塩を用いて形成される、非毒性アンモニウムカチオン、4級アンモニウムカチオンおよびアミンカチオンを含む。

30

【0116】

40

50

上述のように、本発明の製薬的に許容される組成物は、本明細書で使用する場合、ありとあらゆる溶媒、希釈剤、または他の液体ビヒクル、分散助剤もしくは懸濁助剤、界面活性剤、等張剤、増粘剤もしくは乳化剤、保存料、固体結合剤、潤滑剤などを所望の特定の投薬形に適合するように含む、製薬的に許容される担体、アジュバントまたはビヒクルをさらに含む。Remington's Pharmaceutical Sciences、第16版、E.W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa.、1980) は、製薬的に許容される組成物を製剤するのに使用される各種の担体およびその調製のための公知の技法を開示している。任意の在来の担体媒体が、例えは任意の望ましくない生物学的影響をもたらすこと、またはそうでなければ製薬的に許容される組成物のその他の成分との有害な方式で相互作用することにより、本発明の化合物と適合しない場合を除き、担体媒体の使用は、本発明の範囲内に含まれると考慮される。製薬的に許容される担体として作用できる物質のいくつかの例は、これに限定されないが、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清タンパク質、例えはヒト血清アルブミン、緩衝物質、例えはリン酸塩、グリシン、ソルビン酸またはソルビン酸カリウム、飽和植物脂肪酸の部分的グリセリド混合物、水、塩または電解質、例えは硫酸プロタミン、リン酸水素2ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイド状シリカ、トリケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、ポリアクリル酸塩、ワックス、ポリエチレン-ポリプロピレン-ブロックポリマー、羊毛脂、糖、例えはラクトース、グルコースおよびスクロース；デンプン、例えはコーンスター-チおよびジャガイモデンプン；セルロースおよびその誘導体、例えはカルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロースおよび酢酸セルロース；トラガカント粉末；麦芽；ゼラチン；タルク；賦形剤、例えはココアバターおよび坐剤ワックス；油、例えはラッカセイ油、綿実油；ベニバナ油；ゴマ油；オリーブ油；コーン油およびダイズ油；グリコール；例えはプロピレングリコールまたはポリエチレングリコール；エステル、例えはオレイン酸エチルおよびラウリン酸エチル；寒天；緩衝剤、例えは水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウム；アルギン酸；発熱物質を含まない水；等張食塩水；リングル液；エチルアルコールおよびリン酸緩衝溶液を、他の非毒性適合性潤滑剤、例えはラウリル硫酸ナトリウムおよびステアリン酸マグネシウムと同様に含み、さらに着色剤、剥離剤、コーティング剤、甘味料、着香剤および香料、保存料および酸化防止剤も製剤者の判断に従つて組成物中に存在することができる。102030

#### 【0117】

なお別の態様において、有効量の化合物、または製薬組成物をその必要がある対象に投与するステップを含む、増殖性障害、炎症性障害、または心血管障害を処置する方法が提供される。本発明のある実施形態において、「有効量」の化合物または製薬組成物は、増殖性障害、炎症性障害、もしくは心血管障害を処置するために有効な量であり、または癌を処置するのに有効な量である。他の実施形態において、「有効量」の化合物は、PI3Kの結合を抑制して、それにより生じるシグナル伝達カスケード（成長因子、受容体チロシンキナーゼ、タンパク質セリン/トレオニンキナーゼ、Gタンパク質共役受容体ならびにリン脂質キナーゼおよびホスファターゼの異常活性を引き起こす）を遮断する量である。40

#### 【0118】

本発明の方法による化合物および組成物は、疾患を処置するのに有効な任意の量および任意の投与経路を使用して投与され得る。正確な必要量は、対象の人種、年齢、および全身状態、感染の重症度、特定の薬剤、その投与様式などに応じて、対象ごとに変わるであろう。本発明の化合物は、投与の容易さおよび投薬量の均一性のために、好ましくは投薬単位で製剤される。「投薬単位形」という表現は本明細書で使用する場合、処置される患者に適切な薬剤の物理的に個別の単位を指す。しかし本発明の化合物および組成物の1日の総使用量は、正常な医学的判断の範囲内で担当医によって決定されることが理解されるであろう。任意の特定の患者または生物の詳細な有効用量レベルは、処置される疾患および疾患の重症度；利用した特定の化合物の活性；利用した特定の組成物；患者の年齢、体

重、全身健康状態、性別および食事；利用した特定の化合物の投与時間、投与経路、および排出速度；処置期間；利用した特定の化合物と組み合せてまたは同時に使用する薬物、および医学分野で周知の同様の因子を含む、多様な因子に依存するであろう。「患者」という用語は本明細書で使用する場合、動物、好ましくは哺乳動物、および最も好ましくはヒトを意味する。

【0119】

本発明の製薬的に許容される組成物は、処置される感染症の重症度に応じて、ヒトまたは他の動物に経口的に、経直腸的に、非経口的に、大槽内に、腔内に、腹腔内に、局所的に（粉剤、軟膏、または滴剤によるように）、頬側に、経口または鼻内スプレーなどとして投与することができる。ある実施形態において、本発明の化合物は、所望の治療効果を得るために、経口的または非経口的に対象の体重の約0.01mg/kg～約50mg/kg、好ましくは約1mg/kg～約25mg/kgの投薬量レベルで1日1回以上投与され得る。

10

【0120】

経口投与のための液体投薬形は、これに限定されないが、製薬的に許容される乳剤、マイクロエマルジョン、液剤、懸濁剤、シロップ剤およびエリキシル剤を含む。活性化合物に加えて、液体投薬形は、当分野で一般に使用される不活性希釈剤、例えば水または他の溶媒、可溶化剤および乳化剤、例えばエチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油（特に綿実油、ラッカセイ油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、およびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコールおよびソルビタンの脂肪酸エステル、ならびにその混合物を含有し得る。不活性希釈剤に加えて、経口組成物はアジュバント、例えば湿潤剤、乳化剤および懸濁化剤、甘味料、着香剤、ならびに香料も含むことができる。

20

【0121】

注射用調製物、例えば滅菌注射用水性または油性懸濁剤は、好適な分散化剤または湿潤剤および懸濁化剤を使用して公知の技術に従って製剤され得る。滅菌注射用調製物は、例えば1,3-ブタンジオールによる液剤などの、非毒性の非経口的に許容される希釈剤または溶媒による滅菌注射用液剤、懸濁剤または乳剤でもよい。利用され得る許容されるビヒクルおよび溶媒は特に、水、リングル液（米国薬局方）および等張性塩化ナトリウム溶液である。さらに滅菌固定油は、溶媒または懸濁化媒体として慣習的に利用されている。この目的のために、合成モノまたはジグリセリドを含む、任意の無刺激性固定油を利用できる。さらに脂肪酸、例えばオレイン酸が注射剤の調製に使用される。

30

【0122】

注射用製剤は例えば、細菌保持フィルタでの濾過によって、または使用前に滅菌水もしくは他の滅菌注射用媒体に溶解もしくは分散させることができる滅菌固体組成物の形で滅菌剤を含むことによって、滅菌することができる。

【0123】

本発明の化合物の効果を延長するために、皮下または筋肉内注射からの化合物の吸収を低速化することがしばしば望ましい。このことは水溶性の低い結晶性またはアモルファス物質の液体懸濁剤の使用によって実現され得る。そして化合物の吸収速度はその溶解速度に依存し、溶解速度は次に結晶サイズおよび結晶形に依存し得る。または非経口投与化合物形の遅延吸収は、化合物を油性ビヒクルに溶解または懸濁させることによって実現される。注射用デポー形は、生分解性ポリマー、例えばポリラクチド-ポリグリコリド中で化合物のマイクロカプセルマトリクスを形成することによって作製される。化合物の対ポリマー比および利用する特定のポリマーの性質に応じて、化合物放出速度を制御することができる。他の生分解性ポリマーの例は、ポリ（オルトエステル）およびポリ（無水物）を含む。デポー注射用製剤は、化合物を体組織と適合性であるリポソームまたはマイクロエマルジョンに封入することによっても調製される。

40

50

## 【0124】

経直腸または経腔投与用の組成物は好ましくは、本発明の化合物を、周囲温度では固体であるが、体温では液体であり、したがって直腸または腔腔で溶融して活性化合物を放出する、好適な非刺激性賦形剤または担体、例えばココアバター、ポリエチレングリコールまたは坐剤ワックスと混合することによって調製することができる坐剤である。

## 【0125】

経口投与用の固体投薬形は、カプセル剤、錠剤、丸剤、粉剤、および顆粒剤を含む。このような固体投薬形において、活性化合物は、少なくとも1つの不活性な製薬的に許容される賦形剤または担体、例えばクエン酸ナトリウムもしくはリン酸2カルシウムおよび/またはa)充填剤もしくは增量剤、例えばデンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、およびケイ酸、b)結合剤、例えばカルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロース、およびアラビアゴム、c)保湿剤、例えばグリセロール、d)崩壊剤、例えば寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモもしくはタビオカデンプン、アルギン酸、あるケイ酸塩、および炭酸ナトリウム、e)溶解遅延剤、例えばパラフィン、f)吸収促進剤、例えば4級アンモニウム化合物、g)湿潤剤、例えばセチルアルコールおよびモノステアリン酸グリセロール、h)吸収剤、例えばカオリンおよびベントナイト粘土、ならびにi)潤滑剤、例えばタルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、およびその混合物と混合される。カプセル剤、錠剤および丸剤の場合、投薬形は緩衝剤も含み得る。

10

20

## 【0126】

同様の種類の固体組成物も、ラクトースまたは乳糖などの賦形剤はもちろんのこと、高分子量ポリエチレングリコールなども使用する軟および硬充填ゼラチンカプセル剤で充填剤として使用され得る。錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸剤、および顆粒剤の固体投薬形は、医薬製剤分野で周知のコーティングおよびシェル、例えば腸溶コーティングおよび他のコーティングを用いて調製することができる。固体投薬形は場合により乳白剤を含有し得、腸管のある部分において場合により遅延方式で活性成分のみを、または活性成分を優先的に放出する組成物の固体投薬形であることもできる。使用可能である包埋組成物は、ポリマー性物質およびワックスを含む。同様の種類の固体組成物も、ラクトースまたは乳糖などの賦形剤はもちろんのこと、高分子量ポリエチレン(polyethylene)グリコールなども使用する軟および硬充填ゼラチンカプセル剤で充填剤として使用され得る。

30

## 【0127】

活性成分は、上記のような1つ以上の賦形剤を用いたマイクロカプセル化形に含めることもできる。錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸剤、および顆粒剤の固体投薬形は、医薬製剤分野で周知のコーティングおよびシェル、例えば腸溶コーティング、放出制御コーティングおよび他のコーティングを用いて調製することができる。このような固体投薬形では、活性化合物は少なくとも1つの不活性希釈剤、例えばスクロース、ラクトースまたはデンプンと混合され得る。このような投薬形は、通常の慣行のように、不活性希釈剤以外のさらなる物質、例えば打錠潤滑剤および他の打錠助剤、例えばステアリン酸マグネシウムおよび微結晶性セルロースも含み得る。カプセル剤、錠剤および丸剤の場合、投薬形は緩衝剤も含み得る。投薬形は場合により乳白剤を含有し得、腸管のある部分において場合により遅延方式で活性成分のみを、または活性成分を優先的に放出する組成物の投薬形であることもできる。使用可能である包埋組成物は、ポリマー性物質およびワックスを含む。

40

## 【0128】

本発明の化合物の局所または経皮投与用の投薬形は、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、粉剤、液剤、スプレー剤、吸入剤またはパッチを含む。活性成分は滅菌条件下で、製薬的に許容される担体および必要に応じて任意の必要な保存料もしくは緩衝剤と混合される。眼用製剤、点耳薬、および点眼薬も、本発明の範囲内であるとして考慮される。さらに本発明は、経皮パッチの使用を考慮しており、このことは化合物の体への制御送達を提供するさらなる利点を有する。このような投薬形は、化合物を適正な媒体に溶

50

解または分散させることによって作製できる。吸収促進剤を使用して、皮膚を通過する化合物の流量を増加させることもできる。速度は速度制御膜を供給すること、または化合物をポリマーマトリクスもしくはゲルに分散させることのどちらかによって制御することができる。

【0129】

本発明の化合物の1つ以上が障害、疾患もしくは症状を処置するための単剤療法用途に使用され得るが、本発明の化合物または組成物（治療剤）の使用が同じおよび／または他の種類の障害、疾患および症状を処置するための1つ以上の他の治療剤と組み合される併用療法においても、本発明の化合物の1つ以上が使用され得る。併用療法は、治療剤の同時または連続投与を含む。または治療剤は、患者に投与される1つの組成物中に混合することができる。

10

【0130】

一実施形態において、本発明の化合物は、他の治療剤、例えばPI3Kの他の阻害薬と組み合せて使用される。いくつかの実施形態において、本発明の化合物は、細胞毒性剤、放射線療法、および免疫療法から成る群より選択される治療剤と組み合せて投与される。他の組み合せが本発明の範囲内に残存したまま試みられることが理解される。

【0131】

本発明の別の態様は、生体サンプルまたは患者におけるPI3K活性を抑制することに關し、その方法は、式Iの化合物または前記化合物を含む組成物を、患者に投与すること、または前記生体サンプルに接触させることを含む。「生体サンプル」という用語は本明細書で使用する場合、インビオ、インビトロ、およびエクスピボ物質を一般に含み、制限なく、細胞培養物またはその抽出物；哺乳動物またはその抽出物から得た生検物質；および血液、唾液、尿、糞便、精液、涙、または他の体液もしくはその抽出物も含む。

20

【0132】

本発明のまた別の態様は、単一パッケージ内に別個の容器を含むキットを提供することであり、キットでは、PI3Kキナーゼが役割を果たす障害、症状および疾患を処置するために、本発明の製薬化合物、その組成物および／または塩が製薬的に許容される担体と組み合せて使用される。

【実施例】

【0133】

30

実験手順

I. 例示的化合物の調製：

定義

A c O H	酢酸
A C N	アセトニトリル
A T P	アデノシン3リン酸
B C A	ビシンコニン酸
B S A	ウシ血清アルブミン
B O C	t e r t - ブトキシカルボニル
m - C P B A	m - クロロ過安息香酸
D C E	ジクロロエタン
D C M	ジクロロメタン
D D Q	2 , 3 - ジクロロ - 5 , 6 - ジシアノ - 1 , 4 - ベンゾキノン
D I P E A	ジイソプロピルエチルアミン
D M E M	ダルベッコ変法イーグル試薬
D M F	N , N - ジメチルホルムアミド
D M S O	ジメチルスルホキシド
D P P A	ジフェニルホスホリルアジド
D T T	ジチオスレイトール
d p p f	ジフェニルホスフィノフェロセン

40

50

E D C I N - ( 3 - ジメチルアミノプロピル ) - N ' - エチルカルボジイミドヒドロクロライド

E D T A エチレンジアミンテトラ酢酸

E t O A c 酢酸エチル

E t O H エタノール

F A ギ酸

F B S ウシ胎仔血清

h 時間

H A T U 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 ) ウロニウムヘキサフルオロホスフェート

10

H B T U o - ベンゾトリアゾール - 1 - イル - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート

H E P E S N - ( 2 - ヒドロキシエチル ) ピペラジン - N ' - ( 2 - エタンスルホン酸 )

H O B T 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物

H R M S 高分解能マススペクトル

L A H 水素化アルミニウムリチウム

L C M S 液体クロマトグラフィーマススペクトル

m / z 質量電荷比

M e メチル

20

M e O H メタノール

m i n 分

M S マススペクトル

M T T メチルチアゾールテトラゾリウム

M W I マイクロ波照射

P B S リン酸緩衝食塩水

P K A c A M P 依存性プロテインキナーゼ

r t 室温

T E A トリエチルアミン

T F F A 無水トリフルオロ酢酸

30

T H F テトラヒドロフラン

T M B 3 , 3 ' , 5 , 5 ' - テトラメチルベンジジン

W S T ( 4 - [ 3 - ( 4 - ヨードフェニル ) - 2 - ( 4 - ニトロフェニル ) - 2 H - 5 - テトラゾリオ ] - 1 , 3 - ベンゼンジスルホナートナトリウム塩 )

分析 L C - M S 法

L C M S 条件

スペクトルは、以下の勾配を使用して、Hewlett - Packard HP 1100 にて、Phenomenex Luna 5  $\mu$ m C18 50 x 4.6 mm カラムで測定した：

- ギ酸 ( F A ) による方法：0.1% ギ酸水溶液を 0 ~ 100 パーセント含有するアセトニトリル ( 2.5 ml / 分で 3 分間測定 )。

40

- 酢酸アンモニウム ( A A ) 法：10 mM 酢酸アンモニウム水溶液を 0 ~ 100 含有するアセトニトリル ( 2.5 ml / 分で 3 分間測定 )。

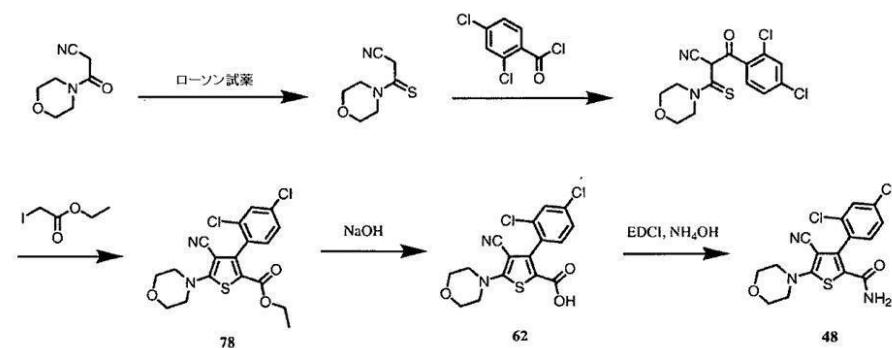
【 0134 】

( 実施例 1 )

4 - シアノ - 3 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 5 - モルホリン - 4 - イルチオフェン - 2 - カルボキサミド ( 48 ) の合成

【 0135 】

## 【化17】



10

## 【0136】

ステップ1：3 - モルホリン - 4 - イル - 3 - チオキソプロパンニトリル

無水THF (45 mL) 中の 3 - モルホリン - 4 - イル - 3 - オキソプロパンニトリル (3.0 g, 19.5 mmol) 溶液に、ローソン試薬 (4.2 g, 10.3 mmol) を添加した。反応混合物を室温にて 16 時間攪拌して、次に少量まで濃縮した。固体が沈殿しこれを濾過した。固体をジエチルエーテルで洗浄して、3 - モルホリン - 4 - イル - 3 - チオキソプロパンニトリル (2.3 g, 70%) を得た。LCMS: (AA) ES<sup>+</sup> 171.2. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 4.27 - 4.29 (m, 2H), 4.00 (s, 2H) および 3.81 - 3.83 (m, 6H)。

20

## 【0137】

ステップ2および3：エチル 4 - シアノ - 3 - (2,4 - ジクロロフェニル) - 5 - モルホリン - 4 - イルチオフェン - 2 - カルボキシラート (78)

無水ACN (1.2 mL) 中の 3 - モルホリン - 4 - イル - 3 - チオキソプロパンニトリル (0.150 g, 0.88 mmol) 溶液を 0 まで冷却した。この冷却溶液に、2,4 - ジクロロベンゾイルクロライド (0.149 mL, 1.06 mmol) および DIPPEA (0.161 mL, 0.93 mmol) を添加した。混合物を室温にて窒素下で 15 分間攪拌してから、ヨード酢酸エチル (0.110 mL, 0.93 mmol) および DIPPEA (0.161 mL, 0.93 mmol) を添加した。反応混合物を 140 にて 10 分間マイクロ波照射に付した。混合物を冷却して、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、エチル 4 - シアノ - 3 - (2,4 - ジクロロフェニル) - 5 - モルホリン - 4 - イルチオフェン - 2 - カルボキシラート (78) (0.1 g, 28%) を得た。LCMS: (AA) ES<sup>+</sup> 411.09. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.49 (d, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.20 (d, 1H), 4.08 - 4.16 (m, 2H), 3.85 - 3.89 (m, 4H), 3.63 - 3.66 (m, 4H) および 1.12 (t, 3H)。

30

## 【0138】

ステップ4：4 - シアノ - 3 - (2,4 - ジクロロフェニル) - 5 - モルホリン - 4 - イルチオフェン - 2 - カルボン酸 (62)

THF / MeOH / 水 (2 : 1 : 2) (5 mL) 中のエチル 4 - シアノ - 3 - (2,4 - ジクロロフェニル) - 5 - モルホリン - 4 - イルチオフェン - 2 - カルボキシラート (0.060 g, 0.15 mmol) 溶液に、水酸化ナトリウム (0.061 g, 1.5 mmol) を添加した。反応混合物を室温にて 20 時間攪拌して、濃縮した。残渣を 1N HCl によって酸性化して、EtOAc によって抽出した。有機溶液を合せて、ブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過して、濃縮し、4 - シアノ - 3 - (2,4 - ジクロロフェニル) - 5 - モルホリン - 4 - イルチオフェン - 2 - カルボン酸 (62) (0.034 g, 62%) を得た。LCMS: (FA) ES<sup>+</sup> 382.9. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>6</sub> - DMSO) δ: 7.75 (d, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.39 (d, 1H), 3.74 - 7.9 (m, 4H) および 3.55 - 6.1 (m, 4H)。

40

50

## 【0139】

ステップ5：4-シアノ-3-(2,4-ジクロロフェニル)-5-モルホリン-4-イルチオフェン-2-カルボキサミド(48)

4-シアノ-3-(2,4-ジクロロフェニル)-5-モルホリン-4-イルチオフェン-2-カルボン酸(0.050g、0.13mmol)、HOBt(0.037g、0.274mmol)およびEDCI(50mg、0.261mmol)をDCM(6.5mL)に懸濁させた。30分後、試薬が溶解した。得られた溶液に、濃アンモニア水溶液(0.26mL、6.5mmol)を添加して、溶液を室温にて一晩激しく攪拌した。反応混合物を濃縮して、残渣を1N HClによって希釈し、EtOAcによって抽出した。有機溶液を合せて、飽和NaHCO<sub>3</sub>およびブラインで洗浄して、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させて、濾過し、濃縮して褐色固体を得た。固体をヘキサンおよび冷EtOAcによって粉碎して、4-シアノ-3-(2,4-ジクロロフェニル)-5-モルホリン-4-イルチオフェン-2-カルボキサミド(48)(0.024g、49%)を得た。LCMS：(AA) ES+ 382, ES- 380. <sup>1</sup>H NMR(400MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 7.78(s, 1H), 7.54(d, 2H), 7.43(d, 2H), 3.77-3.79(m, 4H)および3.52-3.55(m, 4H)。

## 【0140】

次の表の化合物を実施例1の方法に類似の方法で、適切な出発物質から調製した：

## 【0141】

## 【数1】

10

20

34	LCMS: (AA) ES+ 349.1.
52	LCMS: (AA) ES+ 363.0.
51	LCMS: (FA) ES+ 349.2.
81	LCMS: (AA) ES+ 394.
36	LCMS: (FA) ES+ 410.
21	LCMS: (AA) ES+ 408.
74	LCMS: (AA) ES+ 451.
16	LCMS: (AA) ES+ 440.
55	LCMS: (FA) ES+ 333.1.
59	LCMS: (FA) ES+ 333.6.
6	LCMS: (AA) ES+ 332.1.
27	LCMS: (FA) ES+ 383.2.
79	LCMS: (FA) ES+ 315.1.
54	LCMS: (FA) ES+ 396.
72	LCMS: (FA) ES+ 472.

30

## 【0142】

## (実施例2)

N-[4-シアノ-3-(2,4-ジクロロフェニル)-5-モルホリン-4-イル-2-チエニル]尿素(28)の合成

40

## 【0143】

## 【化18】



## 【0144】

ステップ1：4-シアノ-3-(2,4-ジクロロフェニル)-5-モルホリン-4-

50

## イルチオフェン - 2 - カルボニルアジド

無水 THF (15 mL) 中の 4 - シアノ - 3 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 5 - モルホリン - 4 - イルチオフェン - 2 - カルボン酸 (0.38 g, 0.99 mmol) および TEA (0.414 mL, 2.97 mmol) 溶液に、ジフェニルホスホリルアジド (0.341 mL, 1.58 mmol) を窒素下で 1 度に添加した。反応混合物を室温にて一晩攪拌して、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、4 - シアノ - 3 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 5 - モルホリン - 4 - イルチオフェン - 2 - カルボニルアジド (0.318 g, 79%) を得た。

## 【0145】

ステップ 2 : N - [4 - シアノ - 3 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 5 - モルホリン - 4 - イル - 2 - チエニル] 尿素 (28) 10

ジオキサン (2.45 mL, 1.22 mmol) 中の 4 - シアノ - 3 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 5 - モルホリン - 4 - イルチオフェン - 2 - カルボニルアジド (0.050 g, 0.122 mmol) および 0.5 M アンモニア溶液の混合物を 70 にて窒素下で 2 時間加熱した。混合物を濃縮して、残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、N - [4 - シアノ - 3 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 5 - モルホリン - 4 - イル - 2 - チエニル] 尿素 (28) (0.035 g, 73%) を得た。LCMS : (FA) ES+ 397, ES- 395. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d6 - DMSO) δ : 8.48 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 6.18 (s, 2H) および 3.73 - 3.75 (m, 4H)。 20

## 【0146】

次の表の化合物を実施例 2 の方法に類似の方法で、適切な出発物質から調製した：

## 【0147】

## 【数 2】

11	LCMS: (FA) ES+ 397.2 ES- 395.2.
64	LCMS: (FA) ES+ 474.4

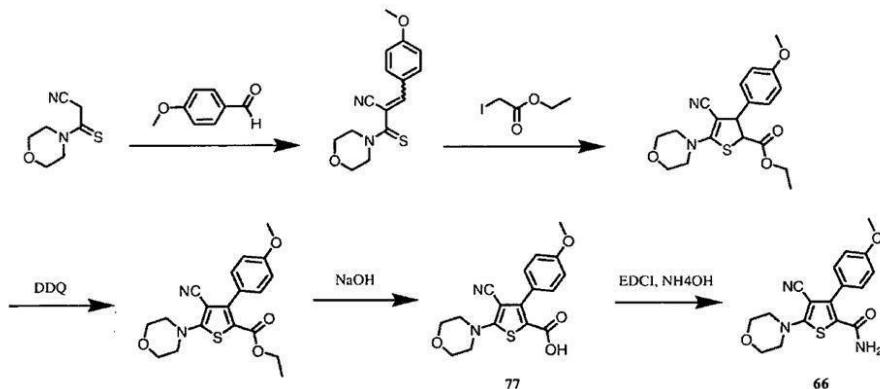
## 【0148】

## (実施例 3)

4 - シアノ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 5 - モルホリン - 4 - イルチオフェン - 2 - カルボキサミド (66) の合成 30

## 【0149】

## 【化 19】



## 【0150】

ステップ 1 : 3 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - (モルホリン - 4 - イルカルボノチオイル) アクリロニトリル

10 % ピペラジン / エタノール (5.5 mL) 中の 3 - モルホリン - 4 - イル - 3 - チオキソプロパンニトリル (0.122 g, 0.72 mmol) および p - アニスアルデヒド (0.1 mL, 0.86 mmol) 溶液を 50 にて窒素下で 3.5 時間攪拌した。反 40

応混合物を濃縮して、残渣を 10 % クエン酸溶液で希釈し、E t O A c によって抽出した。有機溶液を合せて、飽和 Na H C O<sub>3</sub> およびブラインで洗浄し、M g S O<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮して、3 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - (モルホリン - 4 - イルカルボノチオイル) アクリロニトリルを得た。粗生成物は立体異性体の混合物であり、次のステップで直接使用した。L C M S : (A A) E S + 289.

ステップ2：エチル4 - シアノ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 5 - モルホリン - 4 - イル - 2 , 3 - ジヒドロチオフェン - 2 - カルボキシラート

3 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - (モルホリン - 4 - イルカルボノチオイル) アクリロニトリル(ステップ1より)、ヨード酢酸エチル(0.25 mL、2.1 mmol) およびD I P E A (0.5 mL、2.9 mmol) の混合物をA C N (2 mL) に溶解させて、これを150 °C にて10分間マイクロ波照射に付した。混合物を冷却して、濃縮した。残渣を5 % 亜硫酸水素ナトリウム溶液で希釈し、E t O A c によって抽出した。有機溶液を合せて、飽和 Na H C O<sub>3</sub> およびブラインで洗浄して、M g S O<sub>4</sub> で乾燥させて、濾過して、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、エチル4 - シアノ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 5 - モルホリン - 4 - イル - 2 , 3 - ジヒドロチオフェン - 2 - カルボキシラート(2ステップで0.168 g、63%)を得た。L C M S : (A A) E S + 375, E S - 373.

ステップ3：エチル4 - シアノ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 5 - モルホリン - 4 - イルチオフェン - 2 - カルボキシラート

トルエン(5 mL) 中のエチル4 - シアノ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 5 - モルホリン - 4 - イル - 2 , 3 - ジヒドロチオフェン - 2 - カルボキシラート(0.168 g、0.45 mmol) 溶液に、2 , 3 - ジクロロ - 5 , 6 - ジシアノ - 1 , 4 - ベンゾキノン(0.102 g、0.45 mmol) を添加した。混合物を90 °C にて90分間攪拌して、冷却してから、トルエンで溶離させてセライトで濾過した。濾液を濃縮して、残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製した。得られた橙色固体を酢酸エチル / 40 - 60 石油エーテルから再結晶して、エチル4 - シアノ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 5 - モルホリン - 4 - イルチオフェン - 2 - カルボキシラート(0.11 g、66%)を得た。L C M S : (F A) E S + 373. <sup>1</sup>H N M R (400 MHz, d<sub>6</sub> - D M S O) d : 7.28 - 7.31 (m, 2H), 6.96 - 7.00 (m, 2H), 4.06 (q, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.76 - 3.79 (m, 4H), 3.59 - 3.61 (m, 4H) および 1.08 (t, 3H)。

### 【0151】

ステップ4：4 - シアノ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 5 - モルホリン - 4 - イルチオフェン - 2 - カルボン酸(77)

T H F / M e O H / 水(1 : 1 : 1) (6 mL) 中のエチル4 - シアノ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 5 - モルホリン - 4 - イルチオフェン - 2 - カルボキシラート(0.077 g、0.21 mmol) 懸濁物に、水酸化ナトリウム(0.2 g、5 mmol) を添加した。反応混合物を50 °C にて6時間攪拌して、濃縮した。残渣を1N H C l によってpH 1 ~ 2まで酸性化して、E t O A c によって抽出した。有機溶液を合せて、ブラインで洗浄し、M g S O<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過して、濃縮し、4 - シアノ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 5 - モルホリン - 4 - イルチオフェン - 2 - カルボン酸(77)(0.061 g、86%)を得た。L C M S : (F A) E S + 345. <sup>1</sup>H N M R (400 MHz, d<sub>6</sub> - D M S O) d : 7.27 - 7.31 (m, 2H), 6.95 - 6.99 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.76 - 3.78 (m, 4H) および 3.56 - 3.58 (m, 4H)。

### 【0152】

ステップ5：4 - シアノ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 5 - モルホリン - 4 - イルチオフェン - 2 - カルボキサミド(66)

4 - シアノ - 3 - (4 - メトキシフェニル) - 5 - モルホリン - 4 - イルチオフェン - 2 - カルボン酸(0.035 g、0.10 mmol)、H O B T (0.028 g、0.1

8 mmol) および EDCI (38 mg, 0.20 mmol) を DCM (5 mL) に懸濁させた。50分後、試薬が溶解した。得られた溶液に、濃アンモニア水溶液 (0.2 mL, 5 mmol) を添加して、溶液を室温にて2時間激しく攪拌した。反応混合物を濃縮して、残渣を1N HCl によって希釈し、EtOAc によって抽出した。有機溶液を合せて、飽和NaHCO<sub>3</sub> およびブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過して、濃縮して、4-シアノ-3-(4-メトキシフェニル)-5-モルホリン-4-イルチオフェン-2-カルボキサミド (66) (0.028 g, 80%) を得た。LCMS: (AA) ES+ 344. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 7.32-7.35 (m, 2H), 7.06-7.09 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.76-3.78 (m, 4H) および 3.52-3.54 (m, 4H)。 10

## 【0153】

次の表の化合物を実施例3の方法に類似の方法で、適切な出発物質から調製した：

## 【0154】

## 【数3】

73	LCMS: (FA) ES+ 375.
80	LCMS: (FA) ES+ 374.
8	LCMS: (FA) ES+ 345.
33	LCMS: (FA) ES+ 343.
20	LCMS: (AA) ES+ 349.

10

20

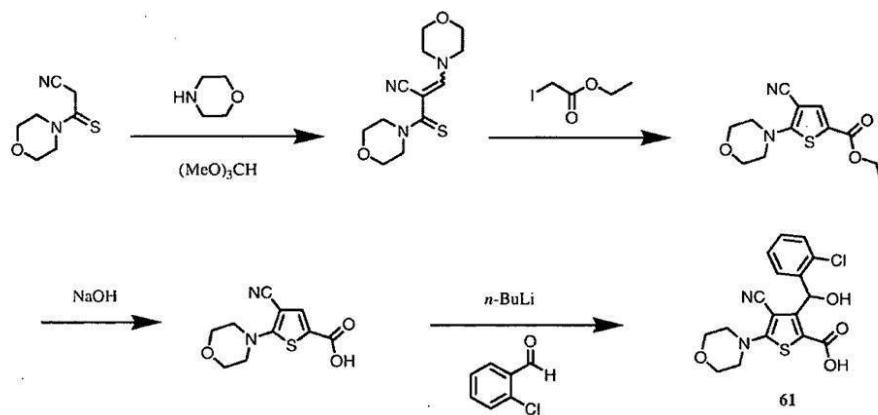
## 【0155】

## (実施例4)

3-[ (2-クロロフェニル) (ヒドロキシ)メチル] - 4-シアノ-5-モルホリン-4-イルチオフェン-2-カルボン酸 (61) の合成

## 【0156】

## 【化20】



30

## 【0157】

ステップ1：3-モルホリン-4-イル-2-(モルホリン-4-イルカルボノチオイル)アクリロニトリル

40

トリエチルオルトホルメート (0.245 mL, 1.48 mmol) 中の3-モルホリン-4-イル-3-チオキソプロパンニトリル (0.1 g, 0.59 mmol) 溶液に、モルホリン (0.064 mL, 0.73 mmol) を添加した。反応混合物にを150にて10分間マイクロ波照射に付した。生成物が沈殿するまで、反応混合物を少量まで濃縮した。沈殿物を濾過して、MeOH およびイソヘキサンで洗浄し、3-モルホリン-4-イル-2-(モルホリン-4-イルカルボノチオイル)アクリロニトリル (0.13 g, 83%) を得た。LCMS: (AA) ES+ 268.2. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 3.96 (m, 4H) および 3.67-3.78 (m, 12H)。

## 【0158】

50

ステップ2：エチル4-シアノ-5-モルホリン-4-イルチオフェン-2-カルボキシラート

ACN (0.55mL) 中の3-モルホリン-4-イル-2-(モルホリン-4-イルカルボノチオイル)アクリロニトリル (0.07g, 0.26mmol)、ヨード酢酸エチル (0.034mL, 0.29mmol) およびDIPSEA (0.091mL, 0.52mmol) の混合物を120にて10分間マイクロ波照射に付した。冷却時に生成した結晶を濾過して、冷MeOHおよびジエチルエーテルで洗浄して、エチル4-シアノ-5-モルホリン-4-イルチオフェン-2-カルボキシラート (0.06g, 87%)を得た。LCMS: (AA) ES+ 267.1.  $^1$ H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) d: 7.62 (s, 1H), 4.30 (q, 2H), 3.85 - 3.87 (m, 4H), 3.58 - 3.60 (m, 4H) および 1.34 (t, 3H)。 10

【0159】

ステップ3：4-シアノ-5-モルホリン-4-イルチオフェン-2-カルボン酸

THF / MeOH / 水 (3:1:1) (5mL) 中のエチル4-シアノ-5-モルホリン-4-イルチオフェン-2-カルボキシラート (0.06g, 0.23mmol) 溶液に、水酸化ナトリウム (0.095g, 2.3mmol) を添加した。反応混合物を室温にて20時間攪拌して、濃縮した。残渣を1N HCl によってpH 1~2まで酸性化して、EtOAc によって抽出した。有機溶液を合せて、ブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過して、濃縮し、4-シアノ-5-モルホリン-4-イルチオフェン-2-カルボン酸 (0.048g, 88%)を得た。LCMS: (FA) ES+ 239.1.  $^1$ H NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) d: 7.67 (s, 1H), 3.72 - 3.75 (m, 4H) および 3.52 - 3.55 (m, 4H)。 20

【0160】

ステップ4：3-[ (2-クロロフェニル) (ヒドロキシ)メチル] - 4-シアノ-5-モルホリン-4-イルチオフェン-2-カルボン酸 (61)

無水THF (1.5mL) 中の4-シアノ-5-モルホリン-4-イルチオフェン-2-カルボン酸 (0.1g, 0.42mmol) 溶液を-70まで冷却した。この冷却溶液に、ヘキサン (0.672mL, 1.68mmol) 中 2.5M n-ブチルリチウム溶液を窒素下にて滴加した。得られた溶液を-70にて2時間攪拌して、2-クロロベンズアルデヒド (0.142mL, 1.26mmol) を添加した。反応混合物を-70にてさらに2時間攪拌して、水によって反応停止させた。混合物を少量まで濃縮して、水性残渣をEtOAcで洗浄した。水溶液を分離して、1N HCl によって酸性化して、EtOAc によって抽出した。有機溶液を合せてブラインで洗浄して、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させて、濾過して、濃縮した。粗物質をカラムクロマトグラフィーによって精製して、3-[ (2-クロロフェニル) (ヒドロキシ)メチル] - 4-シアノ-5-モルホリン-4-イルチオフェン-2-カルボン酸 (61) (0.03g, 19%)を得た。LCMS: (FA) ES+ 319.0.  $^1$ H NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) d: 7.39 - 7.41 (m, 1H), 7.31 - 7.33 (m, 1H), 7.23 - 7.27 (m, 2H), 6.19 (s, 1H), 5.74 (s, 1H), 3.70 - 3.72 (m, 4H) および 3.38 - 3.40 (m, 4H)。 30

【0161】

次の表の化合物を実施例4の方法に類似の方法で、適切な出発物質から調製した：

【0162】

【数4】

23	LCMS: (FA) ES- 349.
38	LCMS: (FA) ES+ 377.

【0163】

(実施例5)

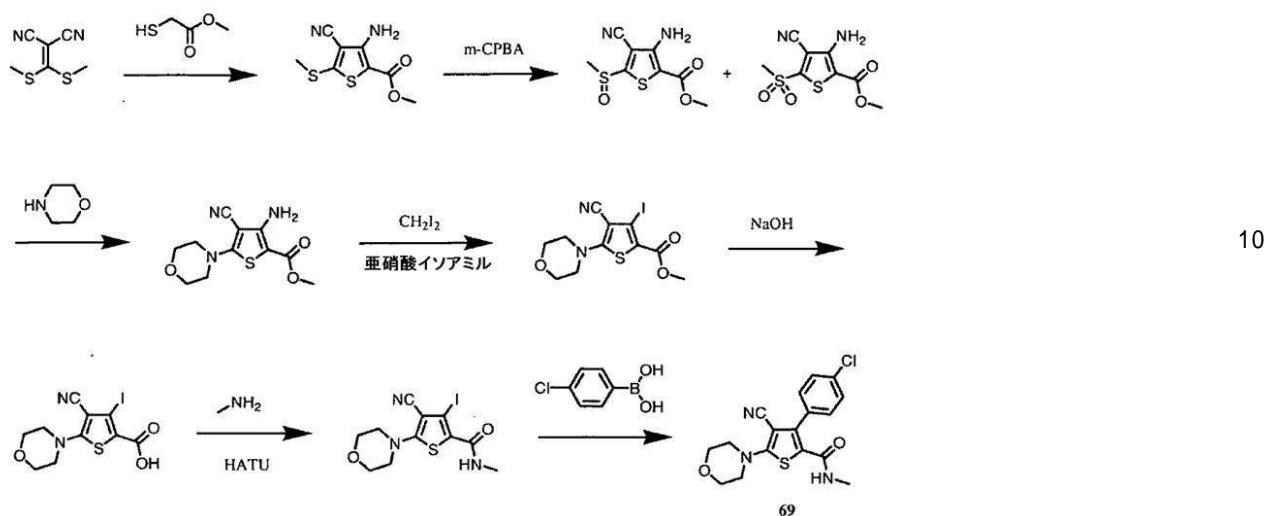
3- (4-クロロフェニル) - 4-シアノ-N-メチル-5-モルホリン-4-イルチ

50

## オフェン-2-カルボキサミド(69)の合成

【0164】

【化21】



【0165】

ステップ1：メチル3-アミノ-4-シアノ-5-(メチルスルファニル)チオフェン-2-カルボキシラート

20

MeOH(600mL)中の[ビス(メチルスルファニル)メチレン]マロニトリル(40g、230mmol)、メチルチオグリコレート(21mL、230mmol)およびTEA(24mL、173mmol)の混合物を還流下で2時間攪拌した。反応混合物を一晩冷却して、沈殿を濾過して、冷MeOH(×3)で洗浄して、メチル3-アミノ-4-シアノ-5-(メチルスルファニル)チオフェン-2-カルボキシラート(52.4g、99%)を得た。LCMS:(AA) ES+ 229.2. <sup>1</sup>H NMR(400MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) d: 3.74(s, 3H) および 2.70(s, 3H)。

【0166】

ステップ2：メチル3-アミノ-4-シアノ-5-(メチルスルフィニル)チオフェン-2-カルボキシラートおよびメチル3-アミノ-4-シアノ-5-(メチルスルホニル)チオフェン-2-カルボキシラート

30

DCM(450mL)中のメチル3-アミノ-4-シアノ-5-(メチルスルファニル)チオフェン-2-カルボキシラート(40g、180mmol)およびm-CPBA(120g、700mmol)懸濁物を還流下で1時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却して、沈殿を濾過し、DCM、飽和NaHCO<sub>3</sub>、水で洗浄して、真空下で乾燥させて、メチル3-アミノ-4-シアノ-5-(メチルスルフィニル)チオフェン-2-カルボキシラートおよびメチル3-アミノ-4-シアノ-5-(メチルスルホニル)チオフェン-2-カルボキシラートの混合物(35g)を得、これを次のステップで使用した。LCMS:(FA) ES+ 245.1(ピーク1) および 261.0(ピーク2)。 <sup>1</sup>H NMR(400MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) d: 7.05(s, 2H), 6.95(s, 2H), 3.79(s, 3H), 3.75(s, 3H), 3.45(s, 3H) および 3.03(s, 3H)。

40

【0167】

ステップ3：メチル3-アミノ-4-シアノ-5-(メチルスルフィニル)チオフェン-2-カルボキシラート/メチル3-アミノ-4-シアノ-5-(メチルスルホニル)チオフェン-2-カルボキシラート(35g、134mmol)およびモルホリン(70.4mL)の混合物を還流下で3時間攪拌した。反応混合物を一晩冷却させて

50

、濃縮して油を得て、これをジエチルエーテルで粉碎した。沈殿が生成すると、これを濾過して、飽和  $\text{NaHCO}_3$  および水で洗浄して、メチル 3 - アミノ - 4 - シアノ - 5 - モルホリン - 4 - イルチオフェン - 2 - カルボキシラート (35.7 g, 99%) を得た。LCMS: (AA) ES+ 268.0.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{d}_6$  - DMSO) d: 6.65 (s, 2H), 3.69 - 3.81 (m, 4H), 3.70 (s, 3H) および 3.50 - 3.62 (m, 4H)。

## 【0168】

ステップ4：メチル 4 - シアノ - 3 - ヨード - 5 - モルホリン - 4 - イルチオフェン - 2 - カルボキシラート

ACN (110 mL) 中のメチル 3 - アミノ - 4 - シアノ - 5 - モルホリン - 4 - イルチオフェン - 2 - カルボキシラート (3.4 g, 12.6 mmol) 溶液に、ジヨードメタン (10.5 mL, 130.2 mmol) および亜硝酸アミル (1.1 mL, 77.7 mmol) を添加した。反応混合物を 80 °C にて 4 日間攪拌して、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、メチル 4 - シアノ - 3 - ヨード - 5 - モルホリン - 4 - イルチオフェン - 2 - カルボキシラート (2.2 g, 46%) を得た。LCMS: (FA) ES+ 379.0.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{d}_6$  - DMSO) d: 3.76 (s, 3H), 3.72 - 3.75 (m, 4H) および 3.56 - 3.61 (m, 4H)。

## 【0169】

ステップ5：4 - シアノ - 3 - ヨード - 5 - モルホリン - 4 - イルチオフェン - 2 - カルボン酸

THF (110 mL) 中のメチル 4 - シアノ - 3 - ヨード - 5 - モルホリン - 4 - イルチオフェン - 2 - カルボキシラート (1.5 g, 40.1 mmol) 溶液に、1.0 M 水酸化ナトリウム水溶液 (50 mL) を添加した。反応混合物を室温にて一晩攪拌して、次に沈降させた。2層を分離して、水溶液を EtOAc で洗浄して、1N HCl によって酸性化した。沈殿が生成すると、これを濾過して、4 - シアノ - 3 - ヨード - 5 - モルホリン - 4 - イルチオフェン - 2 - カルボン酸 (1.2 g, 82%) を得た。LCMS: (FA) ES+ 365.0, ES- 363.1.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{d}_6$  - DMSO) d: 3.71 - 3.78 (m, 4H) および 3.51 - 3.58 (m, 4H)。

## 【0170】

ステップ6：4 - シアノ - 3 - ヨード - N - メチル - 5 - モルホリン - 4 - イルチオフェン - 2 - カルボキサミド

DMF (195 mL) 中の 4 - シアノ - 3 - ヨード - 5 - モルホリン - 4 - イルチオフェン - 2 - カルボン酸 (7.1 g, 19.4 mmol) 溶液に、HATU (8.9 g, 23.4 mmol) および DIPAEA (4.1 mL, 23.3 mmol) を添加した。反応混合物を室温にて 1 時間攪拌して、THF (19.4 mL, 38.8 mmol) 中の 2 M メチルアミン溶液を添加した。反応混合物を室温にて 30 分間攪拌して、水を添加した。沈殿が生成すると、これを濾過して、乾燥させ、4 - シアノ - 3 - ヨード - N - メチル - 5 - モルホリン - 4 - イルチオフェン - 2 - カルボキサミド (6.4 g, 87%) を得た。LCMS: (FA) ES+ 378.0, ES- 376.1.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{d}_6$  - DMSO) d: 7.92 (m, 1H), 3.72 - 3.76 (m, 4H), 3.47 - 3.51 (m, 4H) および 2.73 (d, 3H)。

## 【0171】

ステップ7：3 - (4 - クロロフェニル) - 4 - シアノ - N - メチル - 5 - モルホリン - 4 - イルチオフェン - 2 - カルボキサミド (69)

1,2 -ジメトキシエタン (0.71 mL) および水 (0.37 mL) 中の 4 - シアノ - 3 - ヨード - N - メチル - 5 - モルホリン - 4 - イルチオフェン - 2 - カルボキサミド (0.055 g, 0.14 mmol)、4 - クロロフェニルボロン酸 (0.046 g, 0.29 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (0.0150 g) を加え、THF (1.5 mL) と DMF (0.5 mL) の混合液を加え、室温にて 1 時間攪拌した。

7 g、0.014 mmol) および炭酸ナトリウム(0.046 g、0.44 mmol)の混合物を80°Cにて一晩攪拌した。反応混合物を水によって反応停止させて、EtOAcによって抽出した。有機溶液を合せてブラインで洗浄して、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させて、濾過して、濃縮した。粗物質をカラムクロマトグラフィーによって精製して、3-(4-クロロフェニル)-4-シアノ-N-メチル-5-モルホリン-4-イルチオフェン-2-カルボキサミド(69)(0.030 g、57%)を得た。LCMS: (FA) ES<sup>+</sup> 362.2, ES<sup>-</sup> 360.2. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 7.52 (d, 2H), 7.36 (d, 2H), 3.74-3.79 (m, 4H), 3.48-3.53 (m, 4H) および 2.54 (d, 3H)。

【0172】

10

次の表の化合物を実施例5の方法に類似の方法で、適切な出発物質から調製した：

【0173】

【数5】

40	LCMS: (FA) ES <sup>+</sup> 339.2.	
13	LCMS: (FA) ES <sup>+</sup> 379.2, ES <sup>-</sup> 377.1.	
44	LCMS: (FA) ES <sup>+</sup> 328.2, ES <sup>-</sup> 326.2.	
12	LCMS: (FA) ES <sup>-</sup> 406.1.	
10	LCMS: (FA) ES <sup>+</sup> 292.3.	
39	LCMS: (FA) ES <sup>+</sup> 376.1, ES <sup>-</sup> 374.2.	
37	LCMS: (FA) ES <sup>+</sup> 346.2.	20
60	LCMS: (FA) ES <sup>+</sup> 356.3, ES <sup>-</sup> 354.2.	
82	LCMS: (FA) ES <sup>+</sup> 362.2, ES <sup>-</sup> 360.3.	
17	LCMS: (FA) ES <sup>+</sup> 396.1, ES <sup>-</sup> 394.2.	
50	LCMS: (FA) ES <sup>+</sup> 396.2, ES <sup>-</sup> 394.3.	
9	LCMS: (FA) ES <sup>+</sup> 336.3, ES <sup>-</sup> 334.4.	

【0174】

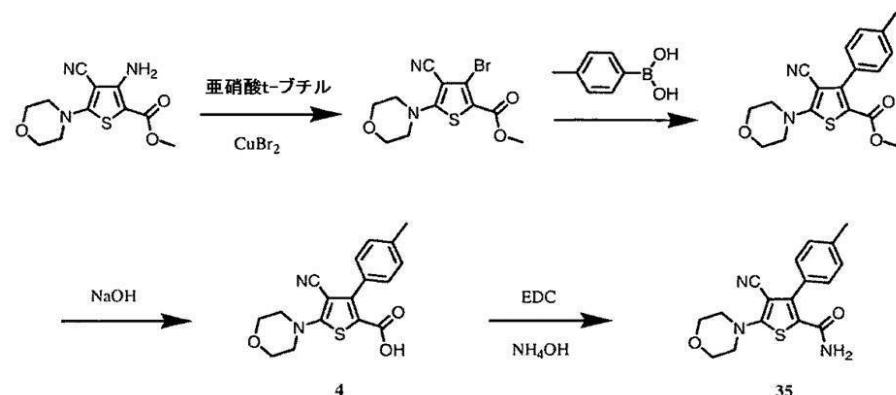
(実施例6)

4-シアノ-3-(4-メチルフェニル)-5-モルホリン-4-イルチオフェン-2-カルボキサミド(35)の合成

30

【0175】

【化22】



【0176】

ステップ1：メチル3-ブロモ-4-シアノ-5-モルホリン-4-イルチオフェン-2-カルボキシラート

無水ACN(30mL)中のメチル3-アミノ-4-シアノ-5-モルホリン-4-イルチオフェン-2-カルボキシラート(2.0 g、7.5 mmol)溶液を0°Cまで冷却した。この冷却溶液に、亜硝酸t-ブチル(1.3 mL、11.3 mmol)を添加した

40

50

。混合物を 0 にて 10 分間攪拌して、次に A C N ( 10 mL ) 中の臭化銅 ( I I ) ( 2 . 0 g、9 . 0 mmol ) 溶液を 0 にて添加した。得られた黒色溶液を室温にて 2 時間攪拌して、完全に変色するまで 2 N H C l で酸性化した。混合物を 2 N N a O H で中和して、少量まで濃縮し、水溶液を E t O A c によって抽出した。有機溶液を合せて、水およびブラインで洗浄し、M g S O 4 で乾燥させて、濾過して、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、M e O H によって粉碎し、メチル 3 - プロモ - 4 - シアノ - 5 - モルホリン - 4 - イルチオフェン - 2 - カルボキシラート ( 1 . 16 g、47 % ) を得た。L C M S : ( A A ) E S + 331 . 9 .

ステップ 2 : メチル 4 - シアノ - 3 - ( 4 - メチルフェニル ) - 5 - モルホリン - 4 - イルチオフェン - 2 - カルボキシラート 10

1 , 2 - ジメトキシエタン / E t O H ( 8 / 2 ) ( 2 mL ) 中のメチル 3 - プロモ - 4 - シアノ - 5 - モルホリン - 4 - イルチオフェン - 2 - カルボキシラート ( 0 . 040 g、0 . 12 mmol ) 、 p - トリルボロン酸 ( 0 . 020 g、0 . 14 mmol ) 、テトラキス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( 0 ) ( 0 . 004 g、0 . 004 ) 、 2 M K 2 C O 3 水溶液 ( 0 . 120 mL、0 . 24 mmol ) の混合物を 110 にて 10 分間マイクロ波照射に付した。反応混合物を濃縮して；残渣を水で希釈して、D C M によって抽出した。有機溶液を合せてブラインで洗浄して、M g S O 4 で乾燥させて、濾過して、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製して、冷M e O H によって粉碎し、メチル 4 - シアノ - 3 - ( 4 - メチルフェニル ) - 5 - モルホリン - 4 - イルチオフェン - 2 - カルボキシラート ( 0 . 030 g、83 % ) を得た。L C M S : ( A A ) E S + 343 . 1 . 1 H N M R ( 400 M H z , C D C 13 ) d : 7 . 24 - 7 . 27 ( m , 4 H ) , 3 . 87 - 3 . 89 ( m , 4 H ) , 3 . 69 ( s , 3 H ) , 3 . 60 - 3 . 62 ( m , 4 H ) および 2 . 39 ( s , 3 H ) 。

### 【 0177 】

ステップ 3 : 4 - シアノ - 3 - ( 4 - メチルフェニル ) - 5 - モルホリン - 4 - イルチオフェン - 2 - カルボン酸 ( 4 )

T H F / M e O H / 水 ( 2 / 1 / 1 ) ( 3 mL ) 中の 4 メチル 4 - シアノ - 3 - ( 4 - メチルフェニル ) - 5 - モルホリン - 4 - イルチオフェン - 2 - カルボキシラート ( 0 . 060 g、0 . 18 mmol ) 溶液に、水酸化ナトリウム ( 0 . 072 g、1 . 8 mmol ) を添加した。反応混合物を 50 にて 3 時間攪拌して、濃縮した。残渣を 2 N H C l によって酸性化して、E t O A c によって抽出した。有機溶液を合せてブラインで洗浄して、M g S O 4 で乾燥させて、濾過して、濃縮した。粗生成物をジエチルエーテルおよびヘキサンで粉碎して、4 - シアノ - 3 - ( 4 - メチルフェニル ) - 5 - モルホリン - 4 - イルチオフェン - 2 - カルボン酸 ( 4 ) ( 0 . 055 g、93 % ) を得た。L C M S : ( F A ) E S + 329 . 0 . 1 H N M R ( 400 M H z , d 6 - D M S O ) d : 7 . 20 - 7 . 23 ( m , 4 H ) , 3 . 76 - 3 . 79 ( m , 4 H ) , 3 . 56 - 3 . 59 ( m , 4 H ) および 2 . 35 ( s , 3 H ) 。

### 【 0178 】

ステップ 4 : 4 - シアノ - 3 - ( 4 - メチルフェニル ) - 5 - モルホリン - 4 - イルチオフェン - 2 - カルボキサミド ( 35 ) 40

D C M ( 1 mL ) 中の 4 - シアノ - 3 - ( 4 - メチルフェニル ) - 5 - モルホリン - 4 - イルチオフェン - 2 - カルボン酸 ( 0 . 030 g、0 . 091 mmol ) 、 H O B T ( 0 . 024 g、0 . 18 mmol ) および E D C I ( 0 . 035 g、0 . 18 mmol ) 溶液に、濃アンモニア水 ( 0 . 158 mL、4 . 5 mmol ) を添加した。反応混合物を室温にて 3 時間攪拌して、濃縮した。残渣を 0 . 1 N H C l によって希釈して、E t O A c によって抽出した。有機溶液を合せて、飽和 N a H C O 3 、ブラインで洗浄し、M g S O 4 で乾燥させ、濾過して、濃縮して、4 - シアノ - 3 - ( 4 - メチルフェニル ) - 5 - モルホリン - 4 - イルチオフェン - 2 - カルボキサミド ( 35 ) ( 0 . 024 g、80 % ) を得た。L C M S : ( A A ) E S + 328 . 2 . 1 H N M R ( 400 M H z , d 6 - D M S O ) d : 7 . 45 - 7 . 47 ( m , 2 H ) , 7 . 40 - 7 . 42 ( m ,

10

20

30

40

50

2 H ) , 3 . 8 8 - 3 . 9 0 ( m , 4 H ) , 3 . 6 4 - 3 . 6 6 ( m , 4 H ) および 2 . 6 2 ( s , 3 H ) 。

〔 0 1 7 9 〕

次の表の化合物を実施例 6 の方法に類似の方法で、適切な出発物質から調製した：

( 0 1 8 0 )

【数6】

1	LCMS: (FA) ES+ 321.0.
42	LCMS: (FA) ES+ 372.0.
18	LCMS: (AA) ES+ 371.2.
47	LCMS: (FA) ES+ 383.1.
65	LCMS: (FA) ES+ 348.

10

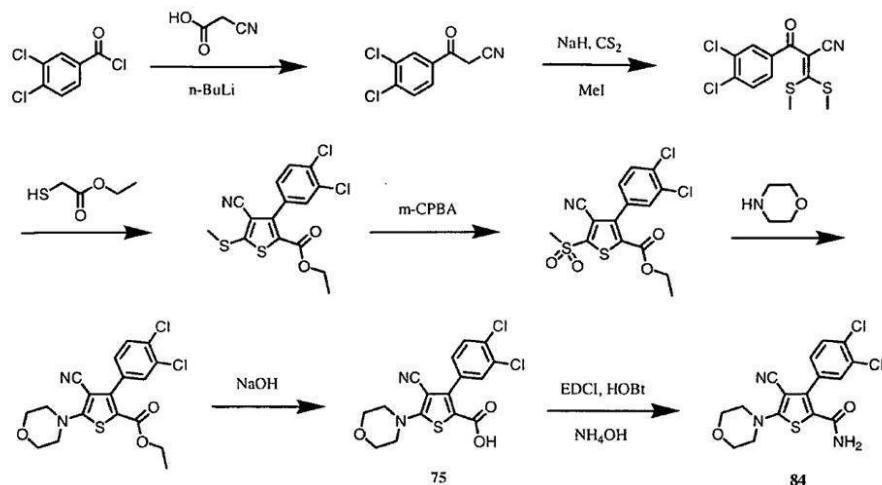
〔 0 1 8 1 〕

### ( 实施例 7 )

## 4 - シアノ - 3 - ( 3 , 4 - ジクロロフェニル ) - 5 - モルホリン - 4 - イルチオフェン - 2 - カルボキサミド ( 84 ) の合成

〔 0 1 8 2 〕

【化 2 3】



20

【 0 1 8 3 】

ステップ1: 3-(3,4-ジクロロフェニル)-3-オキソプロパンニトリル

アルゴン雰囲気下で -78 ℃ まで冷却した THF (240 mL) 中のシアノ酢酸 (4.07 g, 47.8 mmol) 溶液に、ヘキサン (59.8 mL) 中の 1.6 M n-ブチルリチウムを添加した。反応混合物を -78 ℃ にて 10 分間攪拌して、次に 0 ℃ まで加温した。反応混合物を -78 ℃ まで再冷却した。混合物に THF (30 mL) 中の 3,4-ジクロロベンゾイルクロライド (5.01 g, 23.9 mmol) を滴加した。反応混合物を室温まで加温した。反応混合物を 1 N HCl によって希釈して、EtOAc によって抽出した。有機溶液を合せて、飽和 NaHCO<sub>3</sub>、ブラインで洗浄して、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させて、濾過して、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製して、3-(3,4-ジクロロフェニル)-3-オキソプロパンニトリル (3.9 g, 76%) を得た。LCMS: (FA) ES- 212.0. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.01 (d, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.63 (d, 1H) および 4.05 (s, 2H)。

40

〔 0 1 8 4 〕

ステップ2：2-(3,4-ジクロロベンゾイル)-3,3-ビス(メチルスルファニル)アクリロニトリル

アルゴン雰囲気下、1500℃のDMSO(50mL)中の3-(3,4-ジクロロフェニル)-

50

ル) - 3 - オキソプロパンニトリル (3.3 g, 15.4 mmol) および二硫化炭素 (0.927 mL, 15.4 mmol) 溶液に、水素化ナトリウム (0.856 g, 0.33 mmol) を激しく攪拌しながら添加した。反応混合物をこの温度で 10 分間攪拌して、次に室温まで加温した。反応混合物にヨウ化メチル (1.92 mL, 30.8 mmol) を添加して、混合物を室温にて 30 分間攪拌した。反応混合物を水によって希釈して、EtOAc によって抽出した。有機溶液を合せてブラインで洗浄して、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させて、濾過して、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製して、2-(3,4-ジクロロベンゾイル)-3,3-ビス(メチルスルファニル)アクリロニトリル (2.9 g, 59%) を得た。LCMS: (FA) ES- 318.1. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.95 (d, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.56 (d, 1H), 2.82 (s, 3H) および 2.55 (s, 3H)。 10

## 【0185】

ステップ3: エチル4-シアノ-3-(3,4-ジクロロフェニル)-5-(メチルスルファニル)チオフェン-2-カルボキシラート

EtOH (31 mL) 中の 2-(3,4-ジクロロベンゾイル)-3,3-ビス(メチルスルファニル)アクリロニトリル (2.28 g, 7.16 mmol) 攪拌懸濁物に、エチルチオグリコラート (0.864 mL, 7.88 mmol) および TEA (1.1 mL, 7.88 mmol) を添加した。反応混合物を還流に達するまで加熱して、次に冷却させた。固体が生成した。室温にて一晩攪拌した後、固体を濾過して、冷EtOH (100 mL) で洗浄して、エチル4-シアノ-3-(3,4-ジクロロフェニル)-5-(メチルスルファニル)チオフェン-2-カルボキシラート (2.38 g, 89%) を得た。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 7.82 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.47 (dd, 1H), 4.14 (q, 2H), 2.82 (s, 3H) および 1.11 (t, 3H)。 20

## 【0186】

ステップ4: エチル4-シアノ-3-(3,4-ジクロロフェニル)-5-(メチルスルホニル)チオフェン-2-カルボキシラート

DCM (10 mL) 中のエチル4-シアノ-3-(3,4-ジクロロフェニル)-5-(メチルスルファニル)チオフェン-2-カルボキシラート (2.67 g, 7.17 mmol) の攪拌スラリに、m-CPBA (4.95 g, 21.5 mmol) にゆっくりと添加した。反応混合物を室温まで加温して、20時間攪拌した。反応混合物を DCM (25 mL) によって希釈して、10% NaHSO<sub>3</sub>、水、飽和NaHCO<sub>3</sub>、およびブラインで連続して洗浄した。有機溶液を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過して、濃縮し、エチル4-シアノ-3-(3,4-ジクロロフェニル)-5-(メチルスルホニル)チオフェン-2-カルボキシラート (1.8 g, 61%) を得た。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 7.90 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.55 (dd, 1H), 4.21 (q, 2H), 3.60 (s, 3H) および 1.14 (t, 3H)。 30

## 【0187】

ステップ5: エチル4-シアノ-3-(3,4-ジクロロフェニル)-5-モルホリン-4-イルチオフェン-2-カルボキシラート

THF (40 mL) 中のエチル4-シアノ-3-(3,4-ジクロロフェニル)-5-(メチルスルホニル)チオフェン-2-カルボキシラート (1.77 g, 4.38 mmol) およびモルホリン (1.91 mL, 21.9 mmol) 溶液を室温にてアルゴン雰囲気下で 3 日間攪拌した。沈殿が生成すると、これを濾過して、エチル4-シアノ-3-(3,4-ジクロロフェニル)-5-モルホリン-4-イルチオフェン-2-カルボキシラート (1.14 g, 63%) を得た。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 7.67-7.74 (m, 2H), 7.37 (dd, 1H), 4.06 (q, 2H), 3.74-3.78 (m, 4H), 3.59-3.63 (m, 4H) および 1.06 (t, 3H)。 40

## 【0188】

ステップ6: 4-シアノ-3-(3,4-ジクロロフェニル)-5-モルホリン-4-イルチオフェン-2-カルボン酸(75)

T H F (20 mL) 中のエチル4-シアノ-3-(3,4-ジクロロフェニル)-5-モルホリン-4-イルチオフェン-2-カルボキシラート(1.04 g, 2.53 mmol)スラリに、1.0 M 水酸化ナトリウム水溶液(20 mL)を添加した。反応混合物を80にて一晩攪拌して、濃縮した。残渣を1N HClによって希釈すると、沈殿が生成した。沈殿を濾過して、乾燥させ、4-シアノ-3-(3,4-ジクロロフェニル)-5-モルホリン-4-イルチオフェン-2-カルボン酸(75)(0.88 g, 91%)を得た。LCMS: (FA) ES- 381.2.  $^1$ H NMR(400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) d: 13.00(s, 1H), 7.65-7.72(m, 2H), 7.36(d, 1H), 3.73-3.79(m, 4H)および3.55-3.61(m, 4H)。

## 【0189】

ステップ7: 4-シアノ-3-(3,4-ジクロロフェニル)-5-モルホリン-4-イルチオフェン-2-カルボキサミド(84)

D C M (5 mL) 中の4-シアノ-3-(3,4-ジクロロフェニル)-5-モルホリン-4-イルチオフェン-2-カルボン酸(0.198 g, 0.517 mmol)懸濁物に、ECDI(0.198 g, 1.03 mmol)およびHOBt(0.140 g, 1.03 mmol)を添加した。反応混合物を室温にて30分間攪拌して、次に水酸化アンモニウム(1 mL、20 mmol)を添加した。反応混合物を4時間攪拌して、濃縮した。残渣を水によって希釈して、EtOAcによって抽出した。有機溶液を合せて、飽和NaHCO<sub>3</sub>、ブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過して、濃縮して、4-シアノ-3-(3,4-ジクロロフェニル)-5-モルホリン-4-イルチオフェン-2-カルボキサミド(84)(0.195 g, 99%)を得た。LCMS: (FA) ES+ 382.2, ES- 380.1.  $^1$ H NMR(300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) d: 7.73(d, 1H), 7.64(d, 1H), 7.36(dd, 1H), 3.73-3.79(m, 4H)および3.49-3.54(m, 4H)。

## 【0190】

次の表の化合物を実施例7の方法に類似の方法で、適切な出発物質から調製した：

## 【0191】

## 【数7】

88	LCMS: (FA) ES+ 368.
89	LCMS: (FA) ES+ 382.

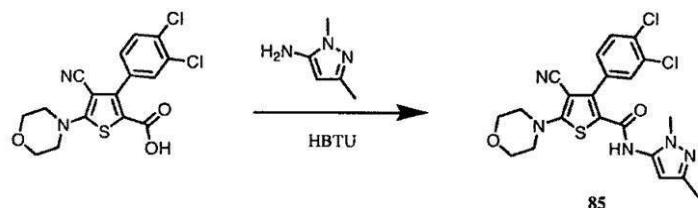
## 【0192】

(実施例8)

4-シアノ-3-(3,4-ジクロロフェニル)-N-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-モルホリン-4-イルチオフェン-2-カルボキサミド(85)の合成

## 【0193】

## 【化24】



## 【0194】

4-シアノ-3-(3,4-ジクロロフェニル)-5-モルホリン-4-イルチオフェ

40

10

20

30

40

50

ン-2-カルボン酸(0.030g、0.07mmol)、HBTU(0.080g、0.21mmol)、N-メチルモルホリン(0.023mL、0.21mmol)およびDMF(1mL)を、1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-アミン(0.023g、0.21mmol)を含有する密閉反応管に添加した。反応混合物を一晩振とうして、濃縮した。残渣をTHF/クロロホルム(1:3)(4mL)に溶解させて、飽和NaHCO<sub>3</sub>(2mL)で洗浄した。有機溶液を分離して、濃縮した。粗生成物をDMSO(1.5mL)に溶解させ、逆相クロマトグラフィーによって精製して、4-シアノ-3-(3,4-ジクロロフェニル)-N-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-モルホリン-4-イルチオフェン-2-カルボキサミド(85)(0.003g、10%)を得た。LCMS:(FA) ES+ 476.4.

次の表の化合物を実施例8の方法に類似の方法で、適切な出発物質から調製した：

【0195】

【数8】

70	LCMS: (FA) ES+ 426.3.	
63	LCMS: (FA) ES+ 454.4.	
31	LCMS: (FA) ES+ 467.3.	
30	LCMS: (FA) ES+ 440.3.	
56	LCMS: (FA) ES+ 440.3.	
83	LCMS: (FA) ES+ 440.3	
19	LCMS: (FA) ES+ 426.1.	20
68	LCMS: (FA) ES+ 470.4.	
3	LCMS: (FA) ES+ 479.3.	
46	LCMS: (FA) ES+ 458.3.	
76	LCMS: (FA) ES+ 422.1.	
25	LCMS: (FA) ES+ 494.3.	
32	LCMS: (FA) ES+ 482.4.	
49	LCMS: (FA) ES+ 428.2.	30
14	LCMS: (FA) ES+ 473.3.	
41	LCMS: (FA) ES+ 467.3.	
67	LCMS: (FA) ES+ 440.3.	
57	LCMS: (FA) ES+ 440.2.	
53	LCMS: (FA) ES+ 438.2.	
7	LCMS: (FA) ES+ 504.4.	
15	LCMS: (FA) ES+ 440.3.	
5	LCMS: (FA) ES+ 473.3.	40

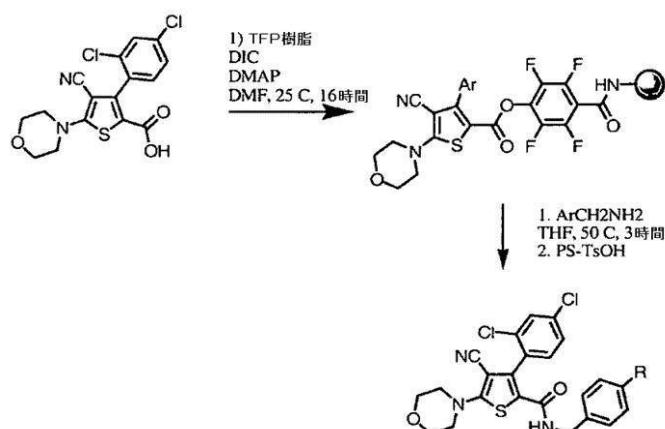
【0196】

(実施例9)

N-(4-プロモベンジル)-4-シアノ-3-(2,4-ジクロロフェニル)-5-モルホリン-4-イルチオフェン-2-カルボキサミド(45)の合成

【0197】

## 【化25】



10

## 【0198】

担持量 130 mmol/g (100 mg, 130 μmol) のテトラフルオロフェノール樹脂 (TFP) を無水 DMF (1.2 mL) 中で膨潤させて、4-シアノ-3-(2,4-ジクロロフェニル)-5-モルホリン-4-イルチオフェン-2-カルボン酸 (0.125 g, 0.325 mmol)、DIC (33 mg, 41 mg, 0.325 mmol) および DMAP (40 mg, 0.325 mmol) によって処理した。懸濁物を周囲温度にて 24 時間攪拌して、次に濾過して、DMF (3 × 3 mL) および DCM (3 × 3 mL) で洗浄し、真空下で乾燥させた。IR 2212, 1744 cm<sup>-1</sup>.

樹脂を 2 つの等分割量に分けて、無水 THF で膨潤させ、適切なベンジルアミン 1 当量 (0.06 mmol) で処理して、60 にて 3 時間反応させた。冷却後、THF 溶液を樹脂からデカントして、メタノールで洗浄したトス酸担持ポリマーの 500 mg カートリッジで濾過した。次にカートリッジを DCM、MeOH および EtOAc で洗浄して、濾液を蒸発させて、1 級アミン出発物質を含まない純生成物；45 (16 mg, 45%) を得た。LCMS: (FA) ES+ 550, 552.

化合物 22 を実施例 9 の方法に類似の方法で、適切な出発物質から調製した：

## 【0199】

## 【数9】

30

22	LCMS: (FA) ES+ 540
----	--------------------

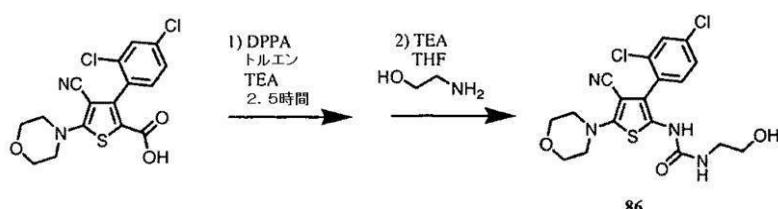
## 【0200】

## (実施例 10)

N-[4-シアノ-3-(2,4-ジクロロフェニル)-5-モルホリン-4-イル-2-チエニル]-N-(2-ヒドロキシエチル)尿素 (86) の合成

## 【0201】

## 【化26】



40

## 【0202】

4-シアノ-3-(2,4-ジクロロフェニル)-5-モルホリン-4-イルチオフェン-2-カルボン酸 (0.030 g, 0.08 mmol) をマイクロ波管内に秤量して、次に密閉した。トルエン (1 mL)、TEA (0.014 mL, 0.100 mmol) およびジフェニルホスホリルアジド (0.020 mL, 0.091 mmol) を管に添加した。反応混合物を室温にて 30 分間振とうして、次に 80 にて 2 時間加熱した。2-ア

50

ミノエタノール (0.0061 mL, 0.1 mmol) および無水THF (1 mL) およびTEA (0.014 mL, 0.100 mmol) を事前に混合して、次に反応混合物に添加した。反応物を80°Cにてさらに60分間加熱して、次に室温まで冷却して、一晩振とうした。溶媒をGenevac HT12で蒸発させて、残渣をAgilent 1100シリーズLC/MSD (FA) で精製して、N-[4-シアノ-3-(2,4-ジクロロフェニル)-5-モルホリン-4-イル-2-チエニル]-N-(2-ヒドロキシエチル)尿素 (86)を得た。LCMS: (FA) ES+ 441.3.

次の表の化合物を実施例10の方法に類似の方法で、適切な出発物質から調製した：

【0203】

【数10】

10

29	LCMS: (FA) ES+ 495.4.
43	LCMS: (FA) ES+ 455.3.

【0204】

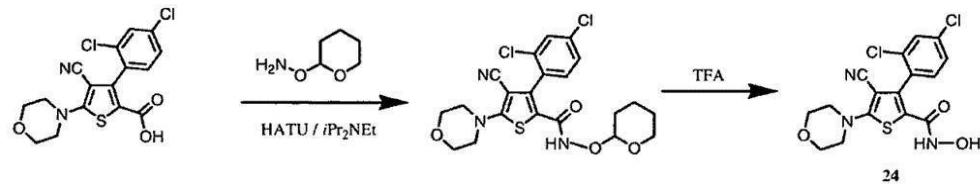
(実施例11)

4-シアノ-3-(2,4-ジクロロフェニル)-N-ヒドロキシ-5-モルホリン-4-イル-チオフェン-2-カルボキサミド (24) の合成

【0205】

【化27】

20



【0206】

ステップ1：4-シアノ-3-(2,4-ジクロロフェニル)-5-モルホリン-4-イル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)チオフェン-2-カルボキサミド

4-シアノ-3-(2,4-ジクロロフェニル)-5-モルホリン-4-イルチオフェン-2-カルボン酸 (0.080 g, 0.21 mmol)、HATU (0.095 g, 0.25 mmol)、およびジイソプロピルエチルアミン (0.073 mL, 0.42 mmol) をDMF (2 mL) に溶解させて、30分間攪拌した。O-テトラヒドロピラン-2-イル)ヒドロキシリルアミン (0.049 g, 0.42 mmol) を添加して、混合物を室温にて攪拌した。30分後、LCMSは完全な変換を示した。水 (5 mL) の添加によって反応を停止させて、沈殿を濾過して、水 (2 mL) およびヘキサン (5 mL) で洗浄し、乾燥させて、表題混合物 (0.055 g, 55%)を得た。LCMS: (FA) ES+ 482.

ステップ2：4-シアノ-3-(2,4-ジクロロフェニル)-N-ヒドロキシ-5-モルホリン-4-イル-チオフェン-2-カルボキサミド (24)

30

4-シアノ-3-(2,4-ジクロロフェニル)-5-モルホリン-4-イル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)チオフェン-2-カルボキサミド (0.050 g, 0.10 mmol) をDCM (3 mL) に溶解させて、TFA (0.24 mL, 3.11 mmol) を添加した。溶液を室温にて一晩攪拌した。溶媒を蒸発させて、残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、DCM ~ DCM中 10% MeOH) によって20分間にわたって溶離) によって精製して、表題化合物24 (0.030 g, 67%)を得た。LCMS: (FA) ES+ 398.

(実施例12)

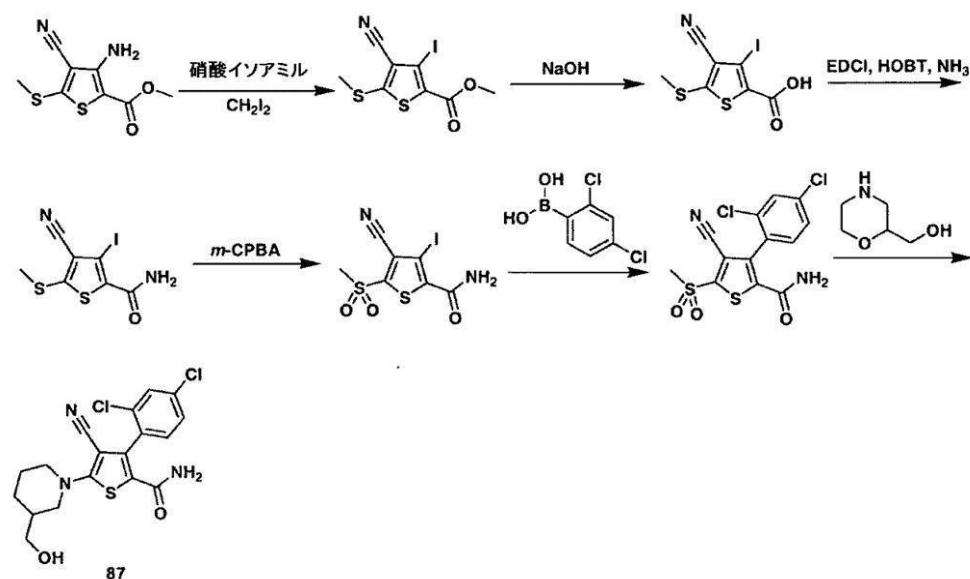
4-シアノ-3-(2,4-ジクロロフェニル)-5-[2-(ヒドロキシメチル)モルホリン-4-イル]チオフェン-2-カルボキサミド (87) の合成

40

50

【0207】

【化28】



【0208】

ステップ1：メチル4 - シアノ - 3 - ヨード - 5 - (メチルスルファニル)チオフェン - 2 - カルボキシラート 20

アセトニトリル (20 mL) 中のメチル3 - アミノ - 4 - シアノ - 5 - (メチルチオ)チオフェン - 2 - カルボキシラート (4.0 g, 17.5 mmol) 懸濁物に、ジヨードメタン (4.94 mL, 61.3 mmol) を添加した。反応混合物を38にて加熱した。硝酸イソアミル (5.13 g, 43.8 mmol) を5分間にわたって滴加した。硝酸イソアミルの添加後、反応混合物を室温まで冷却して、2時間攪拌した。反応混合物を氷浴で冷却して、ヘキサン (20 mL) を添加した。得られた沈殿を濾過して、90%ヘキサンのアセトニトリル (10 mL) による溶液、ジエチルエーテル (10 mL) 中の75%ヘキサンおよび100%ヘキサン (20 mL) によって洗浄して、メチル4 - シアノ - 3 - ヨード - 5 - (メチルスルファニル)チオフェン - 2 - カルボキシラート (3.4 g, 57%) を薄橙色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.91 (s, 3H), 2.70 (s, 3H) 30

ステップ2：4 - シアノ - 3 - ヨード - 5 - (メチルスルファニル)チオフェン - 2 - カルボン酸

テトラヒドロフラン (80 mL) および水 (16 mL) 中のメチル4 - シアノ - 3 - ヨード - 5 - (メチルスルファニル)チオフェン - 2 - カルボキシラート (3.40 g, 10 mmol) 溶液に、1.00 M 水酸化ナトリウム水溶液 (30 mL) を添加した。溶液を一晩攪拌した。反応混合物を1N塩化水素水溶液 (50 mL) によって反応停止させて、水 (400 mL) で希釈した。得られた沈殿を濾過して、水 (2 × 100 mL) で洗浄して、真空乾燥器で乾燥させて、4 - シアノ - 3 - ヨード - 5 - (メチルスルファニル)チオフェン - 2 - カルボン酸 (2.6 g, 79%) を白色固体として得た。LCMS: (FA) ESI 326. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 14.1 - 13.8 (bs, 1H), 2.75 (s, 3H) 40

【0209】

ステップ3：4 - シアノ - 3 - ヨード - 5 - (メチルスルファニル)チオフェン - 2 - カルボキサミド

塩化メチレン (30 mL) 中の4 - シアノ - 3 - ヨード - 5 - (メチルスルファニル)チオフェン - 2 - カルボン酸 (2.85 g, 7.93 mmol) 懸濁物に、N - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N' - エチルカルボジイミドヒドロクロライド (3.28 g, 17.1 mmol) および1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (2.27 g, 16.8 m 50

$\text{mole}$  ) を添加した。反応混合物を室温にて 2 時間攪拌して、水酸化アンモニウム ( 15 . 4 mL ) を添加し、2 相混合物を室温にて 2 時間攪拌した。水 ( 100 mL ) 、メタノール ( 50 mL ) 、塩化メチレン ( 200 mL ) を添加した。有機層を除去した。水層を 20 % メタノールの塩化メチレン ( 100 mL ) による溶液によって 5 回抽出した。合せた有機抽出物を無水硫酸マグネシウムで乾燥させて、濾過して、濃縮して、表題化合物を暗赤色油 ( 1 . 47 g, 57 % ) として得た。LCMS : ( FA ) ES + 325 .

ステップ 4 : 4 - シアノ - 3 - ヨード - 5 - ( メチルスルホニル ) チオフェン - 2 - カルボキサミド

塩化メチレン ( 60 mL ) 、テトラヒドロフラン ( 20 mL ) 、N, N - ジメチルホルムアミド ( 20 mL ) に溶解させた 4 - シアノ - 3 - ヨード - 5 - ( メチルスルファニル ) チオフェン - 2 - カルボキサミド ( 1 . 46 g, 4 . 50 mmol ) の溶液に、m - クロロ過安息香酸 ( 5 . 05 g, 22 . 5 mmol ) を添加して、混合物を室温にて一晩攪拌した。塩化メチレンを真空下で除去した。残った残渣を酢酸エチル ( 200 mL ) によって希釈して、1 . 00 M 水酸化ナトリウム水溶液 ( 50 mL ) によって 3 回洗浄した。有機相を除去して、水相を酢酸エチル ( 100 mL ) によって 5 回抽出した。合せた有機抽出物を 1 . 00 M 水酸化ナトリウム水溶液 ( 50 mL ) によって 2 回洗浄した。有機抽出物を真空下で濃縮した。残渣を水 ( 100 mL ) に懸濁させると、沈殿が生成した。沈殿を濾過して、水 ( 40 mL ) 、ヘキサン ( 100 mL ) で洗浄して、真空乾燥器で乾燥させて、表題化合物を白色固体 ( 1 . 00 g, 62 % ) として得た。LCMS : ( FA ) ES + 357 .  $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz,  $d_6$  - DMSO ) d : 8 . 16 ( s, 2 H ), 3 . 56 ( s, 3 H ) .

#### 【 0210 】

ステップ 5 : 4 - シアノ - 3 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 5 - ( メチルスルホニル ) チオフェン - 2 - カルボキサミド

4 - シアノ - 3 - ヨード - 5 - ( メチルスルホニル ) チオフェン - 2 - カルボキサミド ( 0 . 500 g, 1 . 40 mmol ) 、ビス ( ジベンジリデンアセトン ) パラジウム ( 0 . 040 g, 0 . 0700 mmol ) 、ビス ( 2 - ジフェニルホスフィノフェニル ) エーテル ( 0 . 057 g, 0 . 100 mmol ) 、およびリン酸カリウム ( 0 . 596 g, 2 . 81 mmol ) を 1 , 2 - ジメトキシエタン ( 10 . 0 mL ) および N, N - ジメチルアセトアミド ( 5 mL ) に懸濁させた。懸濁物にアルゴンを通気して、反応混合物に 150 ( 300 ワット ) にてマイクロ波を 3 時間照射した。反応混合物を真空下で濃縮して、カラムクロマトグラフィーを実施して、表題化合物 ( 0 . 080 g, 14 % ) をベージュ色泡として得た。 $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz,  $d_4$  - メタノール ) d : 7 . 71 - 7 . 69 ( m, 1 H ), 7 . 52 - 7 . 50 ( m, 2 H ), 3 . 46 ( s, 3 H ) .

#### 【 0211 】

ステップ 6 : 4 - シアノ - 3 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 5 - [ 2 - ( ヒドロキシメチル ) モルホリン - 4 - イル ] チオフェン - 2 - カルボキサミド ( 87 )

4 - シアノ - 3 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 5 - ( メチルスルホニル ) チオフェン - 2 - カルボキサミド ( 0 . 013 g, 0 . 0346 mmol ) を 2 - ヒドロキシメチルモルホリン ( 0 . 300 g, 2 . 56 mmol ) に溶解させて、溶液を 60 にて一晩加熱した。残渣を真空下で濃縮して、カラムクロマトグラフィーを実施して、表題化合物 87 ( 0 . 010 g, 66 % ) を白色固体として得た。LCMS : ( FA ) ES + 412 , 414 , 416 .  $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz,  $d_4$  - メタノール ) d : 7 . 68 ( s, 1 H ), 7 . 50 ( d, 1 H ), 7 . 40 ( d, 1 H ), 4 . 08 - 3 . 92 ( m, 3 H ), 3 . 88 - 3 . 56 ( m, 4 H ), 3 . 16 - 3 . 04 ( m, 2 H ) .

#### 【 0212 】

化合物 71 を実施例 12 の方法に類似の方法で、適切な出発物質から調製した :

#### 【 0213 】

## 【数11】

71	LCMS: (FA) ES+ 396
----	--------------------

## 【0214】

I I . 生物学的データ :

(実施例1)

P I 3 K 酵素アッセイ

P I 3 K 酵素の発現および精製

活性ホスファチジルイノシトール3-キナーゼ (P I 3 K) 酵素は M i l l e n n i u m P h a r m a c e u t i c a l s にて、アミノ末端 H i s - t a g g e d p 1 1 0 10 および p 8 5 発現構築物を含有するバキュロウイルスに同時感染した S F 9 昆虫細胞 ( I n v i t r o g e n ) から精製した。

## 【0215】

P I 3 K 酵素均一時間分解蛍光 (H T R F (登録商標))アッセイ

P I 3 K 酵素 H T R F (登録商標)アッセイは、ビオチン-P I (3, 4, 5) P<sub>3</sub>、ユウロピウム (E u r o p h i u m) 標識抗 G S T モノクローナル抗体、G S T タグ G R P 1 プレクストリン相同 (P H) ドメイン、およびストレプトアビジン-A P C (アロフイコシアニン) から成るエネルギー移動複合体を利用する。複合体でのユウロピウムの励起によって、安定的な時間分解蛍光共鳴エネルギー移動 (F R E T) シグナルが生じる。P I 3 K の生成物である、ホスファチジルイノシトール3, 4, 5-3リン酸 (P I (3, 4, 5) P<sub>3</sub>) は、G R P 1 P H ドメインへの結合でビオチン-P I (3, 4, 5) P<sub>3</sub> と競合することによってエネルギー移動複合体を妨害して、蛍光シグナルの低下を引き起こす。反応での P I 3 K の阻害薬は、蛍光シグナルの低下を防止する。 20

## 【0216】

P I 3 K 酵素 (3 2 5 p M) を、3 8 4 ウェルプレートにおける最終体積 2 0 . 5  $\mu$  L の、2 5  $\mu$  M A T P および試験化合物 0 . 5  $\mu$  L (1 0 0 % D M S O 中) を複数の濃度で含有するアッセイ緩衝液 (5 0 mM H E P E S p H 7 . 0、5 mM D T T、1 5 0 mM N a C l、1 0 mM - グリセロホスフェート、5 mM M g C l<sub>2</sub>、0 . 2 5 mM コール酸ナトリウム、0 . 0 0 1 % C H A P S) 中の、d i - C 8 P I (4, 5) P<sub>2</sub> 基質 (3 . 5  $\mu$  M、C e l l S i g n a l s , I n c .) によって 2 2 ~ 2 3 30 にて 3 0 分間インキュベートした。反応は、E D T A (9 0 mM) およびビオチン-P I (3, 4, 5) P<sub>3</sub> (1 5 0 n M、E c h e l o n B i o s c i e n c e) を含有する検出緩衝液 (5 0 mM H E P E S p H 7 . 0、5 mM D T T、1 mM N a C l、1 0 % T w e e n - 2 0) 5 mL を各ウェルに添加することによって停止させた。G S T 融合 G R P 1 P H ドメインタンパク質 (2 1 0 n M、M i l l e n n i u m P h a r m a c e u t i c a l s)、抗 G S T ユウロピウムタグクリプテート抗体 (2 . 2 5 n M、C i s B i o)、ストレプトアビジン-X L (9 0 n M、C i s B i o) およびフッ化カリウム (2 4 0 mM) を含有する検出緩衝液 5 mL を各ウェルに添加して、1 時間インキュベートした。次に各ウェルの蛍光シグナルを L J L \_ A n a l y s t (M o l e c u l a r D e v i c e s) で測定した。D M S O 处理 (0 % 阻害) および E D T A 处理 (1 0 0 % 阻害) 対照に対して試験化合物処理試料の蛍光シグナルを計算することによって濃度応答曲線を作成して、これらの曲線から 5 0 % 阻害を生じる濃度 (I C<sub>50</sub> 値) を決定した。 40

## 【0217】

(実施例2)

P I 3 K 細胞アッセイ

フォークヘッド再分布アッセイ

フォークヘッド再分布アッセイ (B i o I m a g e) を使用して、細胞における P I 3 K の阻害を評価することができる。U 2 O S 骨肉腫細胞中で発現された E G F P 融合 F o x o 1 A (F o x o 1 A - E G F P) は、P I 3 K 経路が活発にシグナル伝達するときに 50

、細胞質に局在する。経路シグナル伝達の不活性化によって、タンパク質の細胞質から核への転位が引き起こされる。したがって核内のFoxo1A-EGFPの蛍光強度を定量することによって、経路阻害を測定することができる。

【0218】

Foxo1A-EGFP (6500細胞/ウェル)を構成的に発現するU2OS細胞を、細胞培養培地 (10%ウシ胎仔血清 (Clone) および1%ペニシリン-ストレプトアビシン (Invitrogen)を含有するDMEM (Invitrogen) 100mL中の96ウェルディッシュ (BD Falcon OPTI-LUX black clear bottom) の内側60ウェルにプレーティングして、湿潤チャンバ内で37にて一晩培養した。細胞培養培地を除去して、細胞を低血清培地 (0.933%ウシ胎仔血清および1%ペニシリン-ストレプトアビシンを含有するDMEM) 100μLですすぎ、湿潤チャンバ内で37にて、低血清培地 75mL 中で1時間インキュベートした。1%ペニシリン-ストレプトアビシンを含有するDMEMに懸濁させた複数の濃度の試験化合物 (25μL) を細胞に添加して、湿潤チャンバ内で37にて1時間インキュベートした。培地を除去して、細胞をリン酸緩衝食塩水 (PBS) 中の4%パラホルムアルデヒド 100μL 中で10分間固定して、次にPBS 100μLで洗浄した。RNAアーゼを含有するPBS (1:10,000, Sigma) によって1:5000で希釈したDRAQ5ミックス (100μL, Alexis Biochemicals) を細胞に30分間にわたって添加した。次にOpera Imager (Evotec) を使用してプレートを撮像して (ウェル当り16フィールド) 、Acapellaソフトウェア (Evotec) を使用して核内のFoxo1A-EGFP蛍光強度 (DRAQ5陽性) を定量した。試験化合物処理試料のFoxo1A-EGFPの核蛍光強度を計算することによって濃度応答曲線を作成して、これらの曲線から正の対照に対して50%阻害を生じる濃度 (IC<sub>50</sub>値) を決定した。

【0219】

(実施例3)

抗増殖アッセイ

ATPLiteアッセイ

ATPLite (商標) (Perkin-Elmer) アッセイは、ATP依存性酵素ホタルルシフェラーゼから生成される発光シグナルの発生を通じて、細胞アデノシン3リン酸 (ATP) を測定する。発光シグナル強度は細胞増殖の尺度、したがってPI3K阻害薬の抗増殖効果として使用可能である。

【0220】

試験化合物 (100% DMSO中4μL) をハンクス緩衝食塩溶液 75μL (Invitrogen) で希釈した。次に希釈試験化合物 (8μL) を384ウェルTC処理黒色/透明プレート (Falcon) に添加した。10%ウシ胎仔血清および1%ペニシリン-ストレプトアビシンを含有するMcCoy's 5a変法培地 (Invitrogen) 中で維持したHCT-116細胞 (American Type Culture Collection) を、ウェル当り1000細胞添加した。10%ウシ胎仔血清および1%ペニシリン-ストレプトアビシンを含有する RPMI 1640 中で維持したH460細胞 (American Type Culture Collection) を、ウェル当り1500細胞添加した。次に細胞を化合物によって湿潤チャンバ内で37にて72時間インキュベートした。次にプレートを細胞培養チャンバから取り出して、30分間にわたって室温と平衡にした。細胞培養培地は25μLを残してすべてを各ウェルから除去して、ATPLite試薬 25μl (Perkin Elmer) を各ウェルに添加した。LEADSeeker発光カウンタ (GE Healthcare Life Sciences) にATPLite試薬を添加した5分以内に、発光を測定した。DMSO処理対照に対する試験化合物処理試料の発光低下を計算することによって濃度応答曲線を作成して、これらの曲線から増殖阻害 (IC<sub>50</sub>) 値を決定した。

【0221】

10

20

30

40

50

上で詳説したように、本発明の化合物は P I 3 K を阻害する。ある実施形態において、本発明の化合物は I C 5 0 < 5 . 0  $\mu$  M を有する。他の実施形態において、本発明の化合物は I C 5 0 < 1 . 0  $\mu$  M を有する。本発明のまた他の実施形態において、本発明の化合物は I C 5 0 < 0 . 1  $\mu$  M を有する。

【 0 2 2 2 】

我々は本発明のいくつかの実施形態について述べてきたが、本発明の化合物および方法を利用する他の実施形態を提供するために、我々の基本実施例が改変され得ることが明らかである。したがって本発明の範囲が、例証として示されている特定の実施形態によってよりもむしろ、添付請求項によって定義されるべきであることが認識されるであろう。

---

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P	7/02 (2006.01)	A 6 1 P 7/02
A 6 1 P	37/00 (2006.01)	A 6 1 P 37/00
A 6 1 P	9/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/12
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00 1 0 1
A 6 1 P	9/04 (2006.01)	A 6 1 P 9/00
C 0 7 D	409/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/04
C 0 7 D	413/04 (2006.01)	C 0 7 D 409/12
C 0 7 D	409/04 (2006.01)	C 0 7 D 413/04
C 0 7 D	417/12 (2006.01)	C 0 7 D 409/04
A 6 1 K	31/5377 (2006.01)	C 0 7 D 417/12
A 6 1 K	31/4535 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377
A 6 1 K	31/4025 (2006.01)	A 6 1 K 31/4535
A 6 1 K	31/397 (2006.01)	A 6 1 K 31/4025
		A 6 1 K 31/397

(72)発明者 ダウンハム, ロバート  
 イギリス国 シービー 8 0 キューエヌ サフォーク, ニューマーケット, ドリンクウォーター  
 クローズ 3 0

(72)発明者 ダフィー, マシュー オー.  
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 1 4, ボストン, エマーソン プレイス 1,  
 アパートメント 8 イー

(72)発明者 ルノー, クリストル シー.  
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 8 0, ストーナム, プラザ アベニュー 3

(72)発明者 ボス, トリシア ジェイ.  
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 5 5, メッドフォード, ウォーバーン ストリート 2 0 3

審査官 三上 晶子

(56)参考文献 国際公開第2 0 0 7 / 1 2 9 1 6 1 (WO, A1)  
 国際公開第2 0 0 7 / 1 2 9 0 4 4 (WO, A1)  
 国際公開第2 0 0 6 / 0 7 8 2 8 7 (WO, A1)  
 国際公開第2 0 0 5 / 0 7 9 7 9 1 (WO, A1)  
 特表2 0 0 7 - 5 1 6 9 8 2 (JP, A)  
 Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements, 1992年, Vol.71, No.1-4, p  
 p.93-97

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D 3 2 7 / 0 0 - 3 4 7 / 0 0  
 C 0 7 D 4 0 1 / 0 0 - 4 2 1 / 1 4  
 A 6 1 K 3 1 / 3 3 - 3 3 / 4 4  
 A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0  
 C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )