

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成27年4月30日(2015.4.30)

【公表番号】特表2014-511395(P2014-511395A)

【公表日】平成26年5月15日(2014.5.15)

【年通号数】公開・登録公報2014-025

【出願番号】特願2013-557866(P2013-557866)

【国際特許分類】

C 0 7 D	401/04	(2006.01)
C 1 2 N	9/99	(2006.01)
C 0 7 D	401/14	(2006.01)
C 0 7 D	417/14	(2006.01)
A 6 1 K	31/506	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 K	38/46	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	25/00	(2006.01)
A 6 1 P	9/00	(2006.01)
A 6 1 P	31/12	(2006.01)
A 6 1 P	37/06	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 P	5/00	(2006.01)
A 6 1 P	19/00	(2006.01)
A 6 1 P	31/00	(2006.01)
A 6 1 P	7/04	(2006.01)
A 6 1 P	35/02	(2006.01)
A 6 1 P	1/16	(2006.01)
A 6 1 P	37/02	(2006.01)
A 6 1 P	11/06	(2006.01)
A 6 1 P	17/06	(2006.01)
A 6 1 P	37/08	(2006.01)
A 6 1 P	17/14	(2006.01)
A 6 1 P	27/02	(2006.01)
A 6 1 P	11/02	(2006.01)
A 6 1 P	7/06	(2006.01)
A 6 1 P	7/00	(2006.01)
A 6 1 P	19/02	(2006.01)
A 6 1 P	21/00	(2006.01)
A 6 1 P	21/04	(2006.01)
A 6 1 P	1/00	(2006.01)
A 6 1 P	11/00	(2006.01)
A 6 1 P	13/12	(2006.01)
A 6 1 P	9/10	(2006.01)
A 6 1 P	9/04	(2006.01)
A 6 1 P	25/28	(2006.01)
A 6 1 P	25/16	(2006.01)
A 6 1 P	25/14	(2006.01)
C 1 2 Q	1/48	(2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D	401/04	C S P
C 1 2 N	9/99	Z N A
C 0 7 D	401/14	
C 0 7 D	417/14	
A 6 1 K	31/506	
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K	37/54	
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	31/12	
A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	5/00	
A 6 1 P	19/00	
A 6 1 P	43/00	1 0 5
A 6 1 P	31/00	
A 6 1 P	7/04	
A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	37/02	
A 6 1 P	25/00	1 0 1
A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	37/08	
A 6 1 P	17/14	
A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	11/02	
A 6 1 P	7/06	
A 6 1 P	7/00	
A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	21/00	
A 6 1 P	21/04	
A 6 1 P	1/00	
A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	9/10	1 0 1
A 6 1 P	9/04	
A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	25/16	
A 6 1 P	25/14	
C 1 2 Q	1/48	Z

【 手続補正書 】

【 提出日 】 平成27年3月9日 (2015.3.9)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

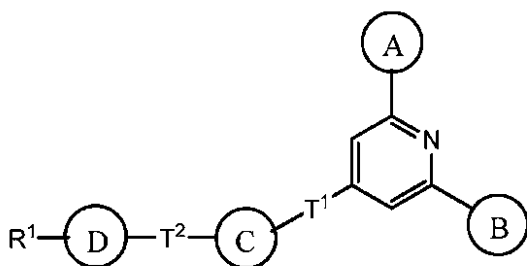
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I:

【化 1 0 1】



I

の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩であって、式 I において：

R¹ は弾頭基であり；

環 A は、独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される 1 個もしくは 2 個のヘテロ原子を有する 4 員～8 員の飽和もしくは部分不飽和の複素環式環、または少なくとも 1 個の窒素、少なくとも 1 個の酸素、および必要に応じて、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1 個～2 個のさらなるヘテロ原子を有する 5 員～15 員の飽和もしくは部分不飽和の有橋もしくはスピロ二環式複素環式環から選択される、必要に応じて置換された基であり；

環 B は、フェニル、8 員～10 員の二環式アリール環、独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される 1 個～4 個のヘテロ原子を有する 5 員～6 員のヘテロアリール環、または独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される 1 個～4 個のヘテロ原子を有する 8 員～10 員の二環式ヘテロアリール環から選択される、必要に応じて置換された基であり；

T¹ は、共有結合、または二価の直鎖もしくは分枝鎖の、飽和もしくは不飽和の C₁～₆ 炭化水素鎖であり、ここで T¹ の 1 個以上のメチレン単位は、-O-、-S-、-N(R)-、-C(O)-、-O C(O)-、-C(O)O-、-C(O)N(R)-、-N(R)C(O)-、-N(R)C(O)N(R)-、-SO₂-、-SO₂N(R)-、-N(R)S O₂-、または -N(R)SO₂N(R)- によって必要に応じて独立して置き換えられており；

環 C は、存在しないか、またはフェニル、3 員～7 員の飽和もしくは部分不飽和の炭素環式環、7 員～10 員の飽和もしくは部分不飽和の二環式炭素環式環、独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される 0 個～4 個のヘテロ原子を有する 7 員～12 員の飽和もしくは部分不飽和の有橋もしくはスピロ二環式環、独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される 1 個～2 個のヘテロ原子を有する 4 員～7 員の飽和もしくは部分不飽和の複素環式環、独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される 1 個～3 個のヘテロ原子を有する 7 員～12 員の飽和もしくは部分不飽和の二環式複素環式環、8 員～10 員の二環式アリール環、独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される 1 個～3 個のヘテロ原子を有する 5 員～6 員のヘテロアリール環、または独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される 1 個～4 個のヘテロ原子を有する 8 員～10 員の二環式ヘテロアリール環から選択される、必要に応じて置換された基であり；

T² は、共有結合、または二価の直鎖もしくは分枝鎖の、飽和もしくは不飽和の C₁～₆ 炭化水素鎖であり、ここで T² の 1 個以上のメチレン単位は、-O-、-S-、-N(R)-、-C(O)-、-O C(O)-、-C(O)O-、-C(O)N(R)-、-N(R)C(O)-、-N(R)C(O)N(R)-、-SO₂-、-SO₂N(R)-、-N(R)S O₂-、または -N(R)SO₂N(R)- によって必要に応じて独立して置き換えられており；そして

環 D は、存在しないか、またはフェニル、3 員～7 員の飽和もしくは部分不飽和の炭素環

式環、7員～10員の飽和もしくは部分不飽和の二環式炭素環式環、独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される0個～4個のヘテロ原子を有する7員～12員の飽和もしくは部分不飽和の有橋二環式環、独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される1個～2個のヘテロ原子を有する4員～7員の飽和もしくは部分不飽和の複素環式環、独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される1個～3個のヘテロ原子を有する7員～12員の飽和もしくは部分不飽和の二環式複素環式環、8員～10員の二環式アリール環、独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される1個～3個のヘテロ原子を有する5員～6員のヘテロアリール環、または独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される1個～4個のヘテロ原子を有する8員～10員の二環式ヘテロアリール環から選択される、必要に応じて置換された基であり；そして

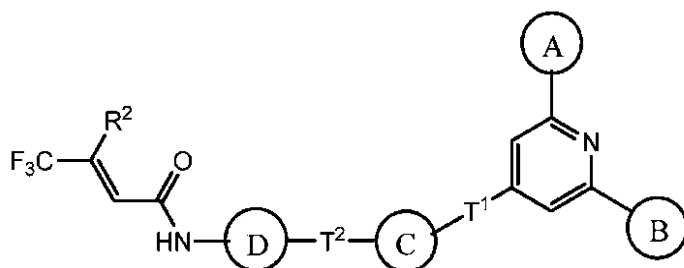
各Rは独立して、水素であるか、あるいはC₁～₆脂肪族、フェニル、独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される1個～2個のヘテロ原子を有する4員～7員の複素環式環、または独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される1個～4個のヘテロ原子を有する5員～6員の単環式ヘテロアリール環から選択される、必要に応じて置換された基であるか、あるいは

同じ窒素上の2個のR基は、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される1個～4個のヘテロ原子を有する4員～7員の飽和、部分不飽和、もしくはヘテロアリのルの環を形成する、化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項2】

前記化合物が、式I-d:

【化102】



I-d

の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩であり、

式I-dにおいて、R²は、シクロプロピルまたはフェニルであり、好ましくは、

(i) 前記化合物が、以下:

- a) 環Aが、必要に応じて置換されたモルホリニルであること；
- b) 環Bが、1個～2個の窒素原子を有する必要に応じて置換された8員～10員の二環式ヘテロアリール環、必要に応じて置換されたフェニル、または1個～2個の窒素原子を有する必要に応じて置換された5員～6員のヘテロアリール環であること；
- c) T¹が共有結合であること；
- d) 環Cが、1個～2個の窒素原子を有する6員の飽和もしくは部分不飽和の複素環式環であること；
- e) T²が、-C(O)-または-CH₂C(O)-であること；および
- f) 環Dが、必要に応じて置換されたフェニルであること

から選択される特徴のうちの1つ以上、1つより多く、または全てを有する、あるいは、

(ii) 前記化合物が、以下:

- a) 環Aが、必要に応じて置換されたモルホリニルであること；
- b) 環Bが、インダゾリル、アミノピリミジニル、またはフェノールであること；
- c) T¹が共有結合であること；
- d) 環Cが、ピペラジニル、ピペリジニル、またはテトラヒドロピリジニルであること；

e) T^2 が $-\text{CH}_2\text{C}(O)-$ であること;

f) 環Dがフェニルであること

から選択される特徴のうちの1つ以上、1つより多く、または全てを有する、あるいは、

(iii) 前記化合物が、以下:

a) 環Aが、必要に応じて置換されたホルニルであること;

b) 環Bがアミノピリジニルであること;

c) T^1 が共有結合であること;

d) 環Cがピペラジニルであること;

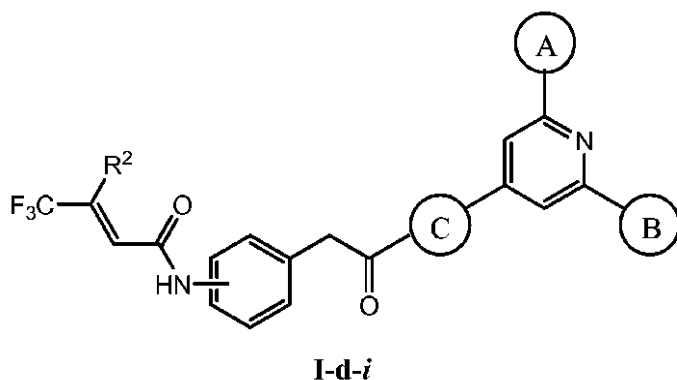
e) T^2 が $-\text{CH}_2\text{C}(O)-$ であること;

f) 環Dがフェニルであること

から選択される特徴のうちの1つ以上、1つより多く、または全てを有する、あるいは、

(iv) 前記化合物が、式I-d-i:

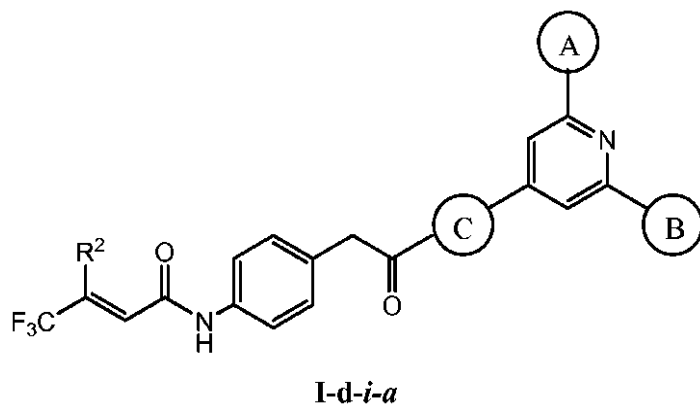
【化103】



の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩であり、好ましくは、

前記化合物が、式I-d-i-a:

【化104】

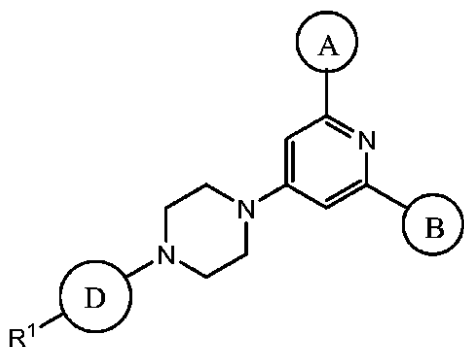


の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩である、
請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

(A) 前記化合物が、式I-e:

【化 1 0 5】



I-e

の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩であり、好ましくは、

(i) 前記化合物が、以下：

- a) 環Aが、必要に応じて置換されたモルホリニルであること；
- b) 環Bが、1個～2個の窒素原子を有する必要に応じて置換された8員～10員の二環式ヘテロアリール環、必要に応じて置換されたフェニル、または1個～2個の窒素原子を有する必要に応じて置換された5員～6員のヘテロアリール環であること；
- c) 環Dが、フェニル、または1個～3個の窒素を有する6員ヘテロアリール環から選択される、必要に応じて置換された基であること；および
- d) R¹が-L-Yであり、ここでLは、1個以上の-R基で必要に応じて置換された、二価のC₂～₈の直鎖もしくは分枝鎖の炭化水素鎖であり、ここでLは、少なくとも1個の二重結合を有し、そしてLの1個または2個のさらなるメチレン単位は、-NRC(O)-、-C(O)NR-、-N(R)SO₂-、-SO₂N(R)-、-S-、-S(O)-、-SO₂-、-OC(O)-、-C(O)O-、シクロプロピレン、-O-、-N(R)-、または-C(O)-によって必要に応じて独立して置き換えられており；そしてYは、水素、または必要に応じてオキソ、ハロゲン、NO₂、もしくはCNで置換されたC₁～₆脂肪族であること

から選択される特徴のうちの1つ以上、1つより多く、または全てを有する、あるいは、

(ii) 前記化合物が、以下：

- a) 環Aが、必要に応じて置換されたモルホリニルであること；
- b) 環Bが、インダゾリル、アミノピリミジニル、またはフェノールであること；
- c) 環Dがフェニルであること；および
- d) R¹が-L-Yであり、ここでLは、-NHC(O)CH=CH-、-NHC(O)CH=CHCH₂N(CH₃)-、-NHC(O)CH=CHCH₂O-、-CH₂NHC(O)CH=CH-、-NHSO₂CH=CH-、-NHSO₂CH=CHCH₂-、-NHC(O)(C=N₂)-、-NHC(O)(C=N₂)C(O)-、-NHC(O)CH=CHCH₂N(CH₃)-、-NHSO₂CH=CH-、-NHSO₂CH=CHCH₂-、-NHC(O)CH=CHCH₂O-、-NHC(O)C(=CH₂)CH₂-、-CH₂NHC(O)-、-CH₂NHC(O)CH=CH-、-CH₂CH₂NHC(O)-、または-CH₂NHC(O)シクロプロピレン-であり；そしてYは、水素、または必要に応じてオキソ、ハロゲン、NO₂、もしくはCNで置換されたC₁～₆脂肪族であること

から選択される特徴のうちの1つ以上、1つより多く、または全てを有する、あるいは、

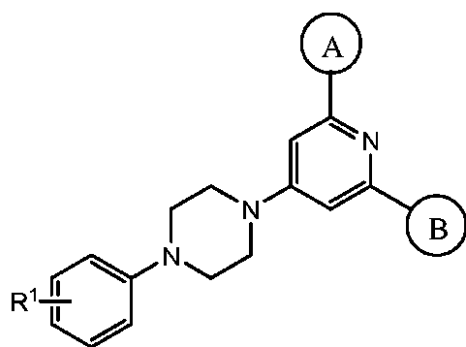
(iii) 前記化合物が、以下：

- a) 環Aが、必要に応じて置換されたモルホリニルであること；
- b) 環Bがアミノピリミジニルであること；
- c) 環Dがフェニルであること；および
- d) R¹が-L-Yであり、ここでLは、-NHC(O)CH=CH-、-NHC(O)CH=CHCH₂N(CH₃)-、-NHC(O)CH=CHCH₂O-、-CH₂NHC(O)CH=CH-、-NHSO₂CH=CH-、-NHSO₂CH=CHCH₂-、-NHC(O)(C=N₂)-、-NHC(O)(C=N₂)C(O)-、-NHC(O)CH=CHCH₂N(CH₃)-、-NHSO₂CH=CH-、-NHSO₂CH=CHCH₂-、-NHC(O)CH=CHCH₂O-、-NHC(O)C(=CH₂)CH₂-、-CH₂NHC(O)-、-CH₂NHC(O)CH=CH-、-CH₂CH₂NHC(O)-、または-CH₂NHC(O)シクロプロピレン-であり；そしてYは、水素、または必要に応じてオキソ、ハロゲン、NO₂、もしくはCNで置換されたC₁～₆脂肪族であること

から選択される特徴のうちの1つ以上、1つより多く、または全てを有する、あるいは、

(iv) 前記化合物が、式I-e-i:

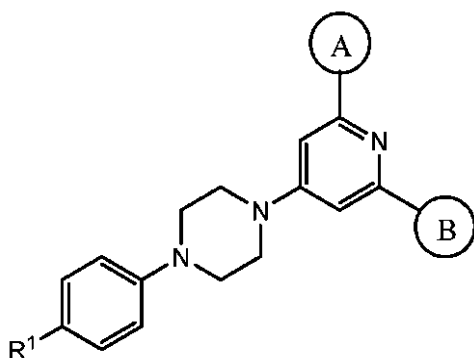
【化106】



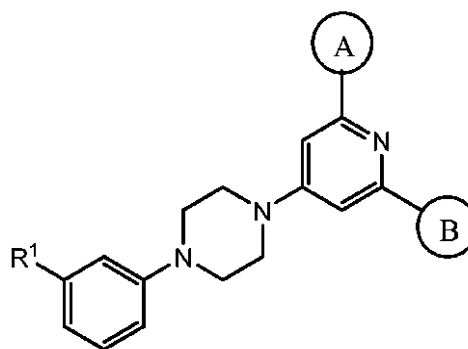
I-e-i

の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩であり、好ましくは、
前記化合物が、式I-e-i-aまたはI-e-i-b:

【化107】



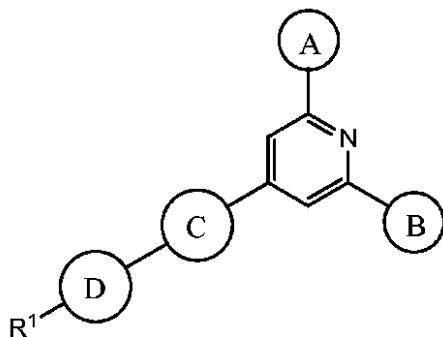
I-e-i-a



I-e-i-b

の化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩である、あるいは、
(B) 前記化合物が、式I-f:

【化108】



I-f

の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩であり、式I-fにおいて

環Dは、独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される1個～3個のヘテロ原子を有する7員～12員の飽和もしくは部分不飽和の二環式複素環式環、または独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される1個～4個のヘテロ原子を有する8員～10員の二環式ヘテロアリール環であり、好ましくは、

(i) 前記化合物が、以下:

- a) 環Aが、必要に応じて置換されたホルホルニルであること;
- b) 環Bが、1個~2個の窒素原子を有する必要に応じて置換された8員~10員の二環式ヘテロアリール環、必要に応じて置換されたフェニル、または1個~2個の窒素原子を有する必要に応じて置換された5員~6員のヘテロアリール環であること;
- c) 環Cが、1個~2個の窒素原子を有する6員の飽和もしくは部分不飽和の複素環式環であること;
- d) 環Dが、独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される1個~4個のヘテロ原子を有する必要に応じて置換された8員~10員の二環式ヘテロアリール環であること;および
- e) R^1 が $-L-Y$ であり、ここでLは、1個以上の-R基で必要に応じて置換された、二価の $C_2 \sim 8$ の直鎖もしくは分枝鎖の炭化水素鎖であり、ここでLは、少なくとも1個の二重結合を有し、そしてLの1個または2個のさらなるメチレン単位は、 $-NRC(O)-$ 、 $-C(O)NR-$ 、 $-N(R)SO_2-$ 、 $-SO_2N(R)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、シクロプロピレン、 $-O-$ 、 $-N(R)-$ 、または $-C(O)-$ によって必要に応じて独立して置き換えられており;そしてYは、水素、または必要に応じてオキソ、ハロゲン、 NO_2 、もしくはCNで置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族であること

から選択される特徴のうちの1つ以上、1つより多く、または全てを有する、あるいは、

(ii) 前記化合物が、以下:

- a) 環Aが、必要に応じて置換されたホルホルニルであること;
- b) 環Bが、インダゾリル、アミノピリミジニル、またはフェノールであること;
- c) 環Cが、ピペラジニル、ピペリジニル、またはテトラヒドロピリジニルであること;
- d) 環Dが、必要に応じて置換されたベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、またはベンゾイミダゾリルであること;および
- e) R^1 が $-L-Y$ であり、ここでLは、 $-NHC(O)CH=CH-$ 、 $-NHC(O)CH=CHCH_2N(CH_3)-$ 、 $-NHC(O)CH=CHCH_2O-$ 、 $-CH_2NHC(O)CH=CH-$ 、 $-NHSO_2CH=CH-$ 、 $-NHSO_2CH=CHCH_2-$ 、 $-NHC(O)(C=N_2)-$ 、 $-NHC(O)(C=N_2)C(O)-$ 、 $-NHC(O)CH=CHCH_2N(CH_3)-$ 、 $-NHSO_2CH=CH-$ 、 $-NHSO_2CH=CHCH_2-$ 、 $-NHC(O)CH=CHCH_2O-$ 、 $-NHC(O)C(=CH_2)CH_2-$ 、 $-CH_2NHC(O)-$ 、 $-CH_2NHC(O)CH=CH-$ 、 $-CH_2CH_2NHC(O)-$ 、または $-CH_2NHC(O)$ シクロプロピレン-であり;そしてYは、水素、または必要に応じてオキソ、ハロゲン、 NO_2 、もしくはCNで置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族であること

から選択される特徴のうちの1つ以上、1つより多く、または全てを有する、あるいは、

(iii) 前記化合物が、以下:

- a) 環Aが、必要に応じて置換されたホルホルニルであること;
- b) 環Bがアミノピリミジニルであること;
- c) 環Cがピペラジニルであること;
- d) 環Dが、必要に応じて置換されたベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、またはベンゾイミダゾリルであること;および
- e) R^1 が $-L-Y$ であり、ここでLは、 $-NHC(O)CH=CH-$ 、 $-NHC(O)CH=CHCH_2N(CH_3)-$ 、 $-NHC(O)CH=CHCH_2O-$ 、 $-CH_2NHC(O)CH=CH-$ 、 $-NHSO_2CH=CH-$ 、 $-NHSO_2CH=CHCH_2-$ 、 $-NHC(O)(C=N_2)-$ 、 $-NHC(O)(C=N_2)C(O)-$ 、 $-NHC(O)CH=CHCH_2N(CH_3)-$ 、 $-NHSO_2CH=CH-$ 、 $-NHSO_2CH=CHCH_2-$ 、 $-NHC(O)CH=CHCH_2O-$ 、 $-NHC(O)C(=CH_2)CH_2-$ 、 $-CH_2NHC(O)-$ 、 $-CH_2NHC(O)CH=CH-$ 、 $-CH_2CH_2NHC(O)-$ 、または $-CH_2NHC(O)$ シクロプロピレン-であり;そしてYは、水素、または必要に応じてオキソ、ハロゲン、 NO_2 、もしくはCNで置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族であること

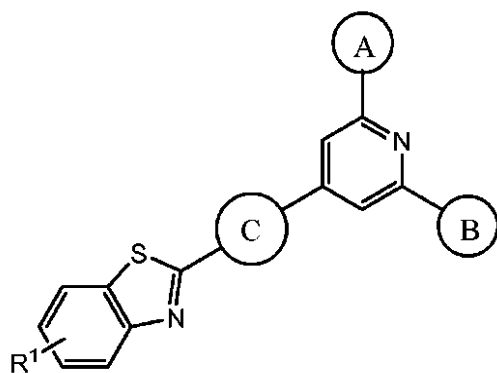
から選択される特徴のうちの1つ以上、1つより多く、または全てを有する、あるいは、

(iv) 環Dは、独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される1個~4個のヘテロ原子を有する8員~10員の二環式ヘテロアリール環である、あるいは、

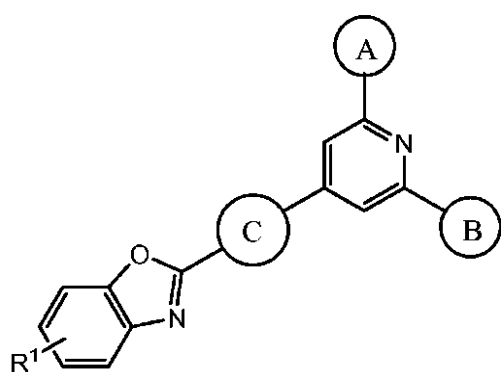
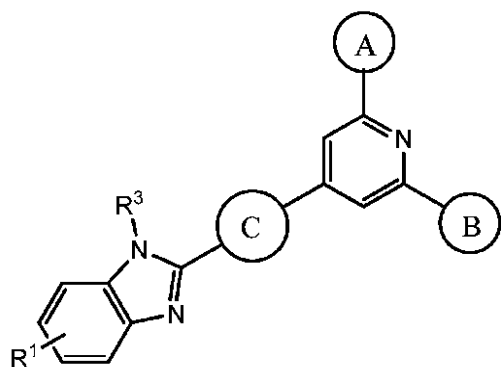
(v) 環Dは、ベンゾチアゾール、ベンゾオキサゾール、またはベンゾイミダゾールから選択される、必要に応じて置換された基である、あるいは、

(vi) 前記化合物が、式I-f-i、I-f-ii、またはI-f-iii:

【化 1 0 9】

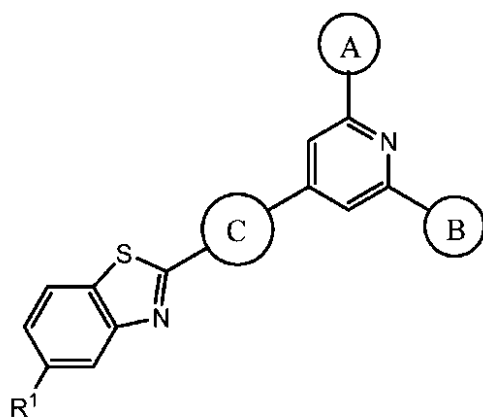
**I-f-i**

【化 1 1 0】

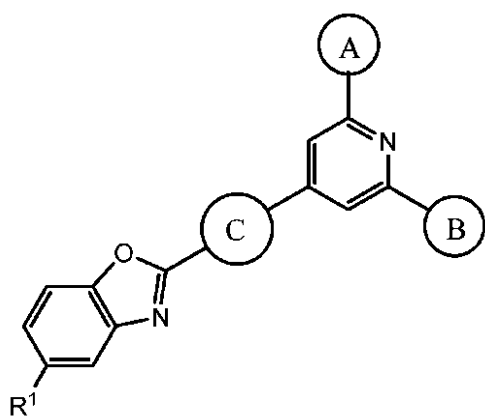
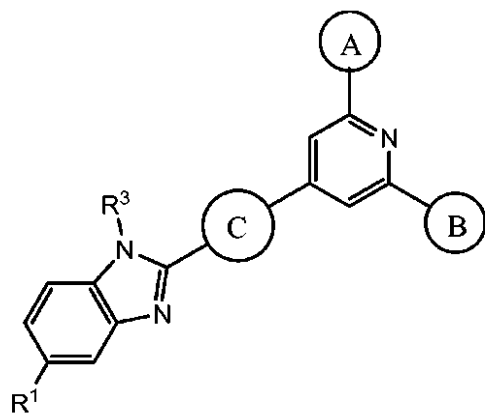
**I-f-ii****I-f-iii**

の化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩であり、
ここで R^3 は、-R、-C(O)R、または-SO₂Rである、あるいは、
(vii) 前記化合物が、式I-f-i-a、I-f-ii-a、またはI-f-iii-a:

【化 1 1 1】

**I-f-i-a**

【化 1 1 2】

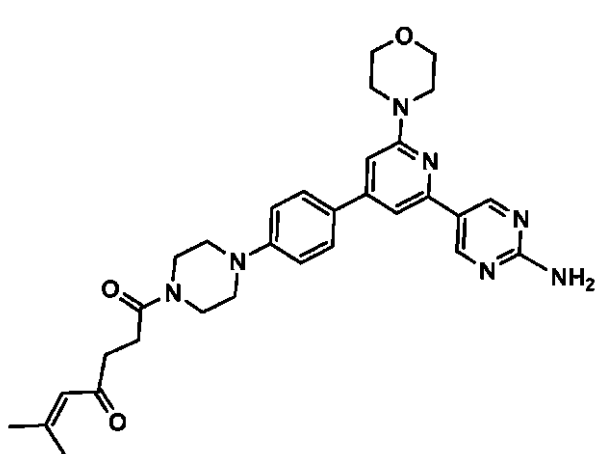
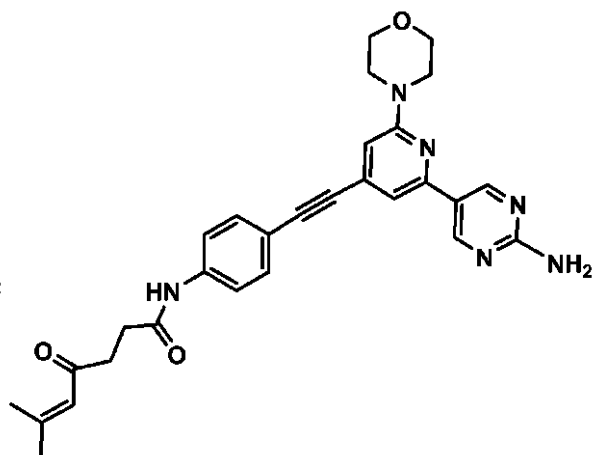
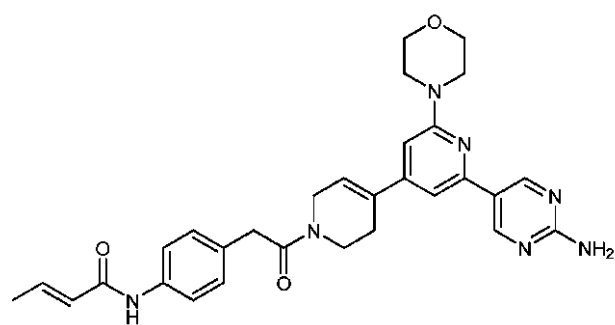
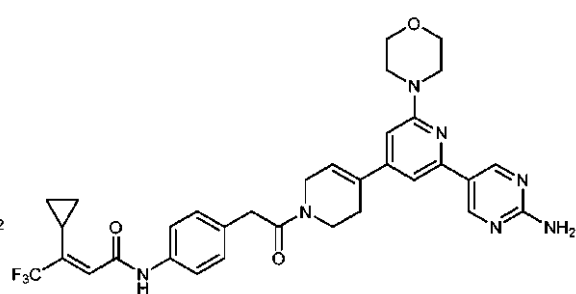
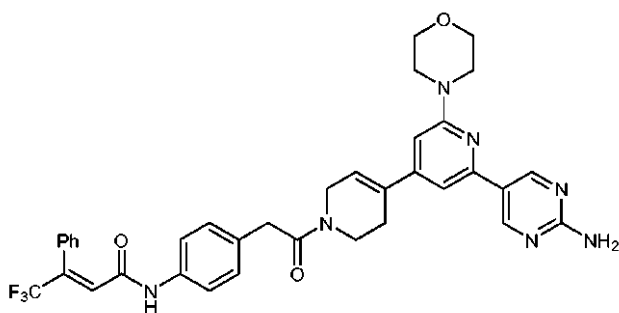
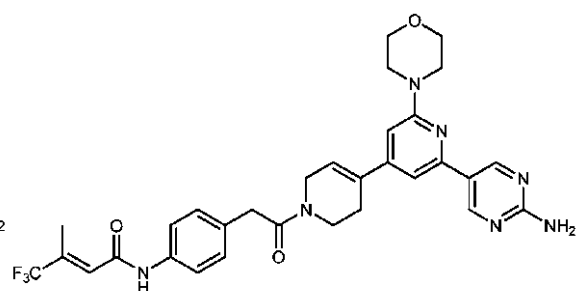
**I-f-ii-a****I-f-iii-a**

の化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩であり、
ここでR³は、-R、-C(O)R、または-SO₂Rである、
 請求項1に記載の化合物。

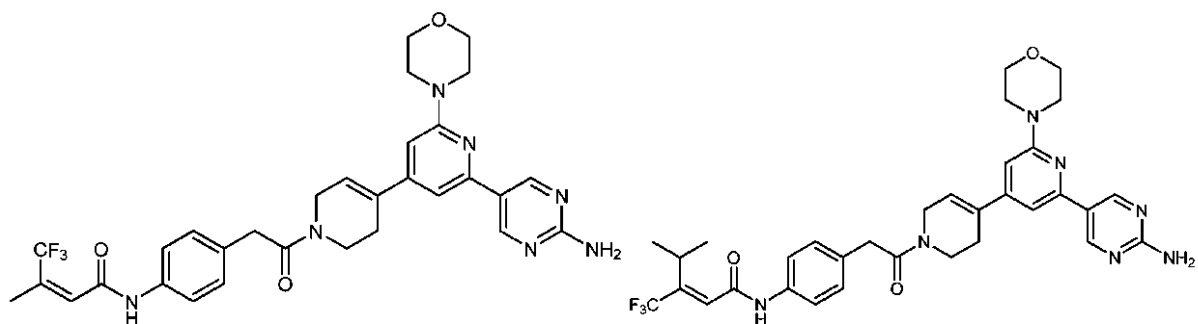
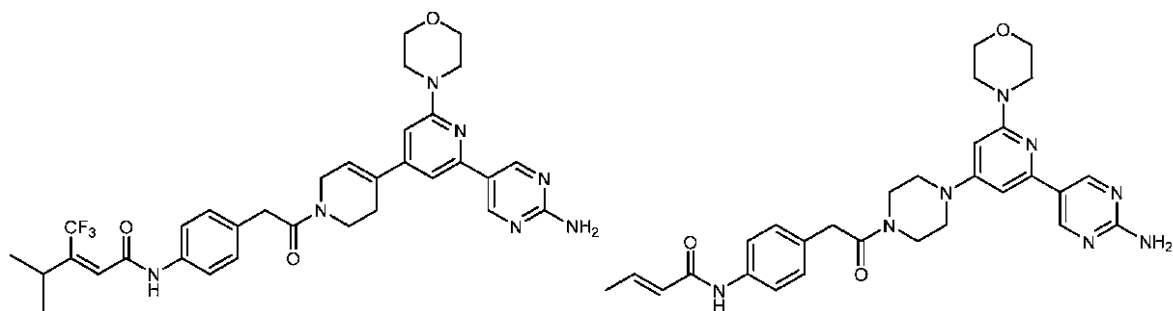
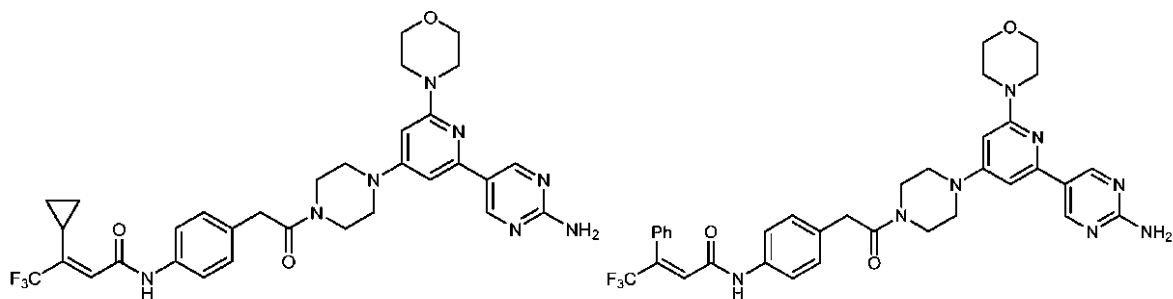
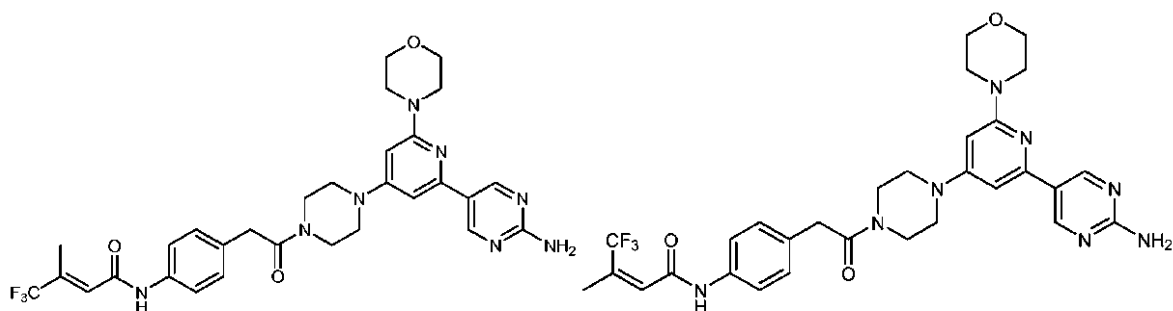
【請求項 4】

前記化合物が、

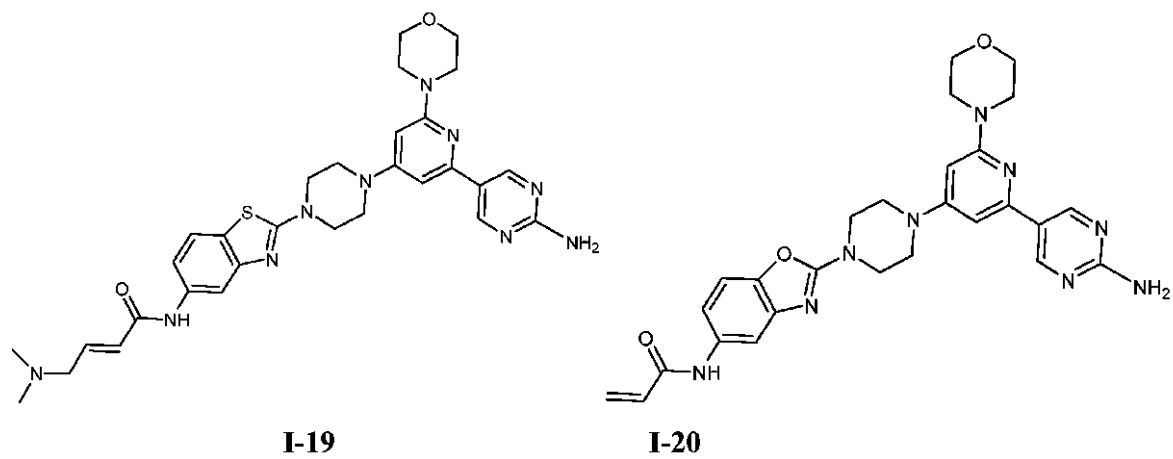
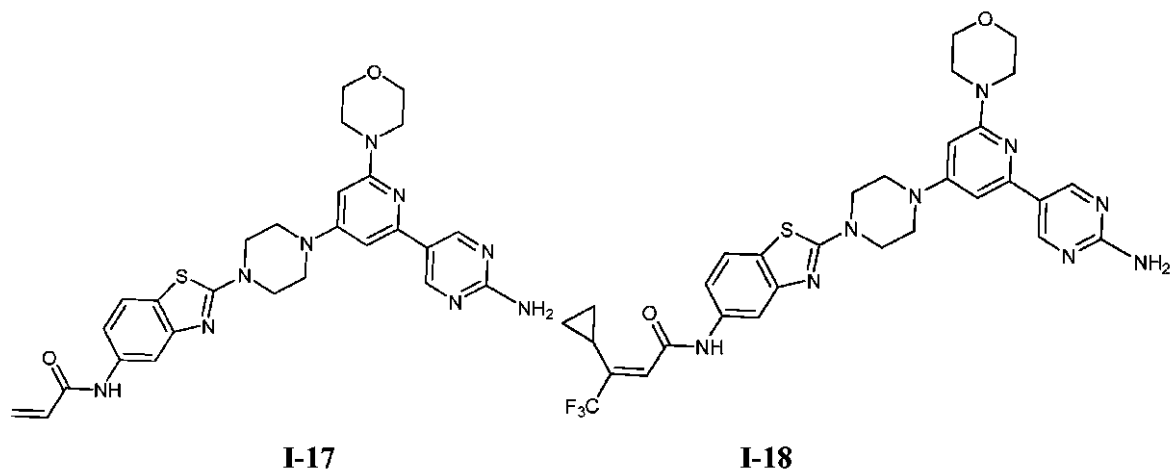
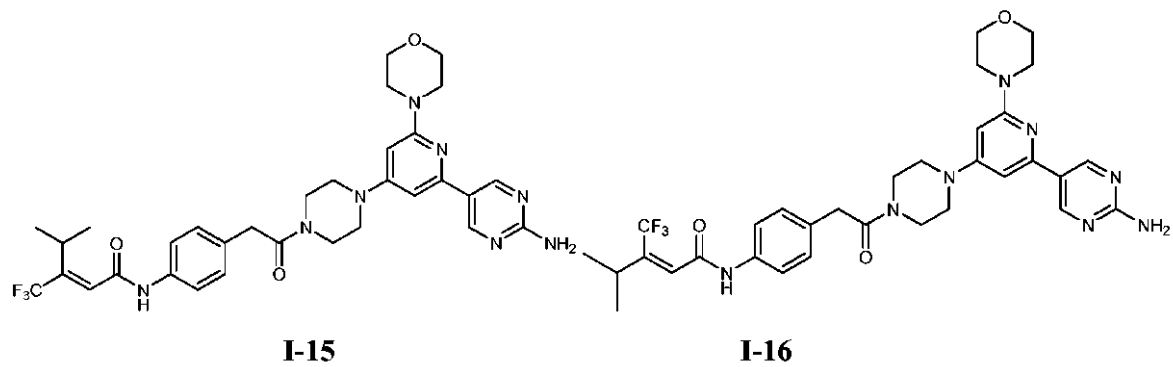
【化 1 1 3】

**I-1****I-2****I-3****I-4****I-5****I-6**

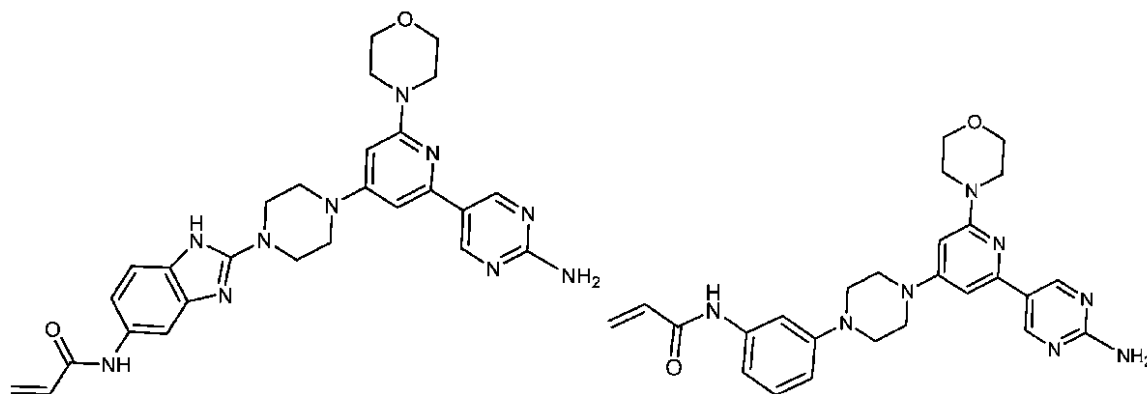
【化 1 1 4】

**I-7****I-8****I-9****I-10****I-11****I-12****I-13****I-14**

【化 1 1 5】

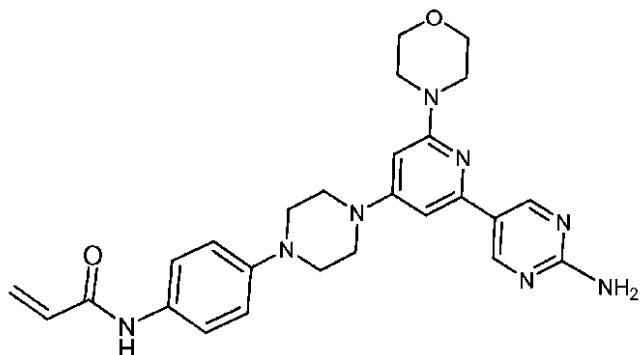


【化 1 1 6】



I-21

I-22



I-23

もしくは

からなる群より選択される、請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 5】

前記化合物がPI3K に対して選択的である、請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 6】

R^1 は-L-Yであり、ここで：

Lは、1個以上の-R基で必要に応じて置換された、二価の $C_2 \sim 8$ の直鎖もしくは分枝鎖の炭化水素鎖であり、ここでLは、少なくとも1個の二重結合を有し、そしてLの1個または2個のさらなるメチレン単位は、-NRC(O)-、-C(O)NR-、-N(R)SO₂-、-SO₂N(R)-、-S-、-S(O)-、-SO₂-、-OC(O)-、-C(O)O-、シクロプロピレン、-O-、-N(R)-、または-C(O)-によって必要に応じて独立して置き換えられており；

Yは、水素、必要に応じてオキソ、ハロゲン、NO₂、もしくはCNで置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族、または独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される0個～3個のヘテロ原子を有する3員～10員の単環式もしくは二環式の、飽和、部分不飽和、もしくはアリーの環であり、ここで該環は、1個～4個の R^e 基で置換されており；そして

各 R^e は独立して、-Q-Z、オキソ、NO₂、ハロゲン、CN、適切な脱離基、または必要に応じてオキソ、ハロゲン、NO₂、もしくはCNで置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族から選択され、ここで：

Qは、共有結合、または二価の $C_1 \sim 6$ の飽和もしくは不飽和の、直鎖もしくは分枝鎖の炭化水素鎖であり、ここでQの1個または2個のメチレン単位は、-N(R)-、-S-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-SO-、または-SO₂-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)SO₂-、または-SO₂N(R)-によって必要に応じて独立して置き換えられており；そして

Zは、水素、または必要に応じてオキソ、ハロゲン、NO₂、もしくはCNで置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族であり、好ましくは、

(i) Lは、二価の $C_2 \sim 8$ の直鎖もしくは分枝鎖の炭化水素鎖であり、ここでLは、少なくと

も 1 個の二重結合を有し、そしてLの少なくとも 1 個のメチレン単位は、-C(O)-、-NRC(O)-、-C(O)NR-、-N(R)SO₂-、-SO₂N(R)-、-S-、-S(O)-、-SO₂-、-OC(O)-、または-C(O)O-によって置き換えられており、そしてLの 1 個または 2 個のさらなるメチレン単位は、シクロプロピレン、-O-、-N(R)-、または-C(O)-によって必要に応じて独立して置き換えられており；そして

Yは、水素、または必要に応じてオキソ、ハロゲン、NO₂、もしくはCNで置換されたC₁ -₆脂肪族であり、さらに好ましくは、

Lは、二価のC₂ -₈の直鎖もしくは分枝鎖の炭化水素鎖であり、ここでLは、少なくとも 1 個の二重結合を有し、そしてLの少なくとも 1 個のメチレン単位は、-C(O)-によって置き換えられており、そしてLの 1 個または 2 個のさらなるメチレン単位は、シクロプロピレン、-O-、-N(R)-、または-C(O)-によって必要に応じて独立して置き換えられているか、あるいは、

Lは、二価のC₂ -₈の直鎖もしくは分枝鎖の炭化水素鎖であり、ここでLは、少なくとも 1 個の二重結合を有し、そしてLの少なくとも 1 個のメチレン単位は、-OC(O)-によって置き換えられている、あるいは、

(ii)Lは、-NRC(O)CH=CH-、-NRC(O)CH=CHCH₂N(CH₃)-、-NRC(O)CH=CHCH₂O-、-CH₂NRC(O)CH=CH-、-NRSO₂CH=CH-、-NRSO₂CH=CHCH₂-、-NRC(O)(C=N₂)-、-NRC(O)(C=N₂)C(O)-、-NRC(O)CH=CHCH₂N(CH₃)-、-NRSO₂CH=CH-、-NRSO₂CH=CHCH₂-、-NRC(O)CH=CHCH₂O-、-NRC(O)C(=CH₂)CH₂-、-CH₂NRC(O)-、-CH₂NRC(O)CH=CH-、-CH₂CH₂NRC(O)-、または-CH₂NRC(O)シクロプロピレン-であり；ここでRは、H、または必要に応じて置換されたC₁ -₆脂肪族であり；そしてYは、水素、または必要に応じてオキソ、ハロゲン、NO₂、もしくはCNで置換されたC₁ -₆脂肪族であり、さらに好ましくは、

Lは、-NHC(O)CH=CH-、-NHC(O)CH=CHCH₂N(CH₃)-、-NHC(O)CH=CHCH₂O-、-CH₂NHC(O)CH=CH-、-NHSO₂CH=CH-、-NHSO₂CH=CHCH₂-、-NHC(O)(C=N₂)-、-NHC(O)(C=N₂)C(O)-、-NHC(O)CH=CHCH₂N(CH₃)-、-NHSO₂CH=CH-、-NHSO₂CH=CHCH₂-、-NHC(O)CH=CHCH₂O-、-NHC(O)C(=CH₂)CH₂-、-CH₂NHC(O)-、-CH₂NHC(O)CH=CH-、-CH₂CH₂NHC(O)-、または-CH₂NHC(O)シクロプロピレン-である、あるいは、

(iii)Lは、二価のC₂ -₈の直鎖もしくは分枝鎖の炭化水素鎖であり、ここでLは、少なくとも 1 個のアルキリデニル二重結合を有し、そしてLの少なくとも 1 個のメチレン単位は、-C(O)-、-NRC(O)-、-C(O)NR-、-N(R)SO₂-、-SO₂N(R)-、-S-、-S(O)-、-SO₂-、-OC(O)-、または-C(O)O-によって置き換えられており、そしてLの 1 個または 2 個のさらなるメチレン単位は、シクロプロピレン、-O-、-N(R)-、または-C(O)-によって必要に応じて独立して置き換えられている、

請求項1~3のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 7】

(A)R¹は-L-Yであり、ここで：

Lは、1 個以上の-R基で必要に応じて置換された、二価のC₂ -₈の直鎖もしくは分枝鎖の炭化水素鎖であり、ここでLは、少なくとも 1 個の三重結合を有し、そしてLの 1 個または 2 個のさらなるメチレン単位は、-NRC(O)-、-C(O)NR-、-N(R)SO₂-、-SO₂N(R)-、-S-、-S(O)-、-SO₂-、-OC(O)-、または-C(O)O-によって必要に応じて独立して置き換えられており、

Yは、水素、必要に応じてオキソ、ハロゲン、NO₂、もしくはCNで置換されたC₁ -₆脂肪族、または独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される0個~3個のヘテロ原子を有する3員~10員の単環式もしくは二環式の、飽和、部分不飽和、もしくはアリーの環であり、ここで該環は、1個~4個のR^o基で置換されており；そして

各R^oは独立して、-Q-Z、オキソ、NO₂、ハロゲン、CN、適切な脱離基、または必要に応じてオキソ、ハロゲン、NO₂、もしくはCNで置換されたC₁ -₆脂肪族から選択され、ここで：

Qは、共有結合、または二価のC₁ -₆の飽和もしくは不飽和の、直鎖もしくは分枝鎖の炭化水素鎖であり、ここでQの 1 個または 2 個のメチレン単位は、-N(R)-、-S-、-O-、-C(

O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-SO-、または-SO₂-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)SO₂-、または-SO₂N(R)-によって必要に応じて独立して置き換えられており；そして

Zは、水素、または必要に応じてオキソ、ハロゲン、NO₂、もしくはCNで置換されたC₁ - ₆脂肪族であり、好ましくは、

Yは、水素、または必要に応じてオキソ、ハロゲン、NO₂、もしくはCNで置換されたC₁ - ₆脂肪族であり、さらに好ましくは、

Lは、-C C-、-C CCH₂N(イソプロピル)-、-NHC(O)C CCH₂CH₂-、-CH₂-C C-CH₂-、-C CCH₂O-、-CH₂C(O)C C-、-C(O)C C-、または-CH₂OC(=O)C C-である、あるいは、

(B)R¹は-L-Yであり、ここで：

Lは、1個以上の-R基で必要に応じて置換された、二価のC₂ - ₈の直鎖もしくは分枝鎖の炭化水素鎖であり、ここでLの1個のメチレン単位は、シクロプロピレンによって置き換えられており、そしてLの1個または2個のさらなるメチレン単位は独立して、-NRC(O)-、-C(O)NR-、-N(R)SO₂-、-SO₂N(R)-、-S-、-S(O)-、-SO₂-、-OC(O)-、または-C(O)O-によって置き換えられており；

Yは、水素、必要に応じてオキソ、ハロゲン、NO₂、もしくはCNで置換されたC₁ - ₆脂肪族、または独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される0個～3個のヘテロ原子を有する3員～10員の単環式もしくは二環式の、飽和、部分不飽和、もしくはアリールの環であり、ここで該環は、1個～4個のR^o基で置換されており；そして

各R^oは独立して、-Q-Z、オキソ、NO₂、ハロゲン、CN、適切な脱離基、または必要に応じてオキソ、ハロゲン、NO₂、もしくはCNで置換されたC₁ - ₆脂肪族から選択され、ここで：

Qは、共有結合、または二価のC₁ - ₆の飽和もしくは不飽和の、直鎖もしくは分枝鎖の炭化水素鎖であり、ここでQの1個または2個のメチレン単位は、-N(R)-、-S-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-SO-、または-SO₂-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)SO₂-、または-SO₂N(R)-によって必要に応じて独立して置き換えられており；そして

Zは、水素、または必要に応じてオキソ、ハロゲン、NO₂、もしくはCNで置換されたC₁ - ₆脂肪族であり、好ましくは、

Yは、水素、または必要に応じてオキソ、ハロゲン、NO₂、もしくはCNで置換されたC₁ - ₆脂肪族である、あるいは、

(C)R¹は-L-Yであり、ここで：

Lは、共有結合、-C(O)-、-N(R)C(O)-、または二価のC₁ - ₈の飽和もしくは不飽和の、直鎖もしくは分枝鎖の炭化水素鎖であり；そして

Yは、以下の(i)～(xvii)：

(i) オキソ、ハロゲン、NO₂、もしくはCNで置換されたC₁ - ₆アルキル；

(ii) 必要に応じてオキソ、ハロゲン、NO₂、もしくはCNで置換されたC₂ - ₆アルケニル；または

(iii) 必要に応じてオキソ、ハロゲン、NO₂、もしくはCNで置換されたC₂ - ₆アルキニル；または

(iv) 酸素または窒素から選択される1個のヘテロ原子を有する飽和3員～4員複素環式環であって、該環は、1個～2個のR^o基で置換されている、飽和3員～4員複素環式環；または

(v) 酸素または窒素から選択される1個～2個のヘテロ原子を有する飽和5員～6員複素環式環であって、該環は、1個～4個のR^o基で置換されている、飽和5員～6員複素環式環；または

(vi)

(x)

Chemical structure of a cyclopentadiene ring. A wavy line is attached to the left carbon. A double bond is located between the top and right carbons. A substituent group $(R^e)_{1-2}$ is attached to the right carbon. A bracket above the top double bond is labeled 0-3.

(x i i)

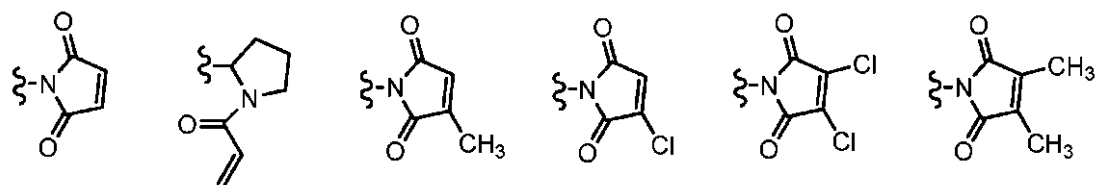
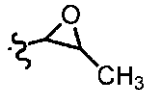
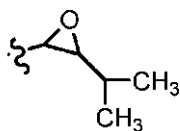
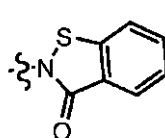
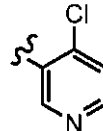
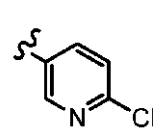
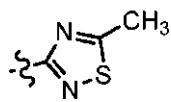
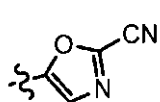
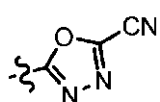
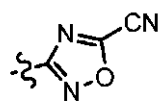
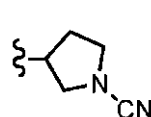
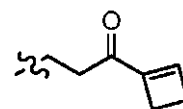
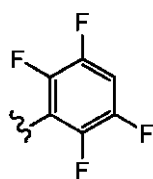
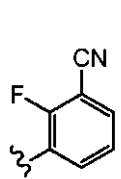
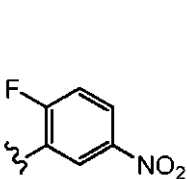
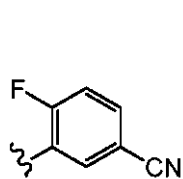
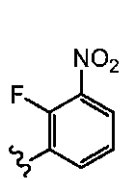
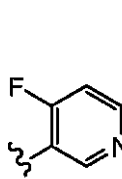
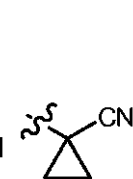
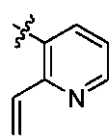
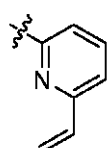
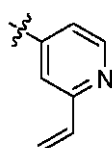
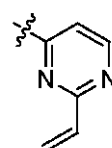
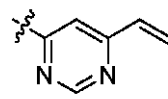
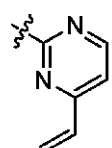
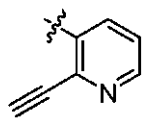
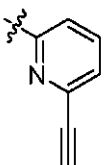
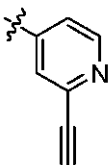
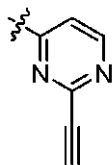
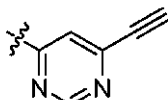
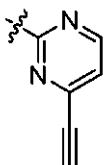
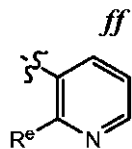
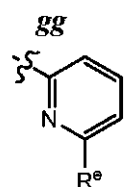
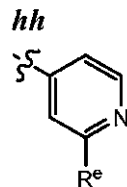
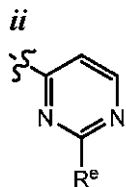
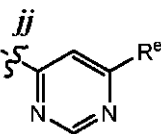
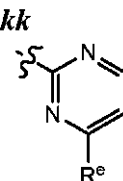
(x i v)

(x v i)

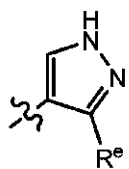
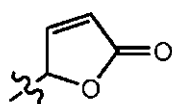
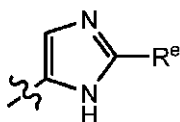
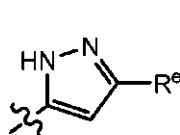
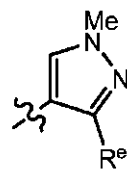
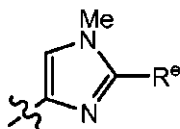
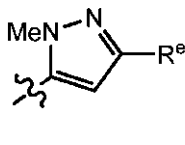
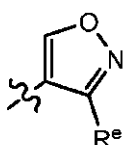
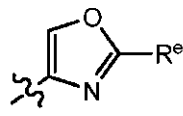
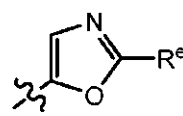
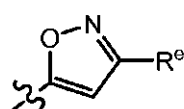
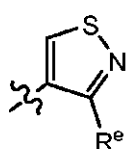
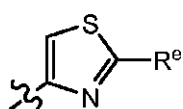
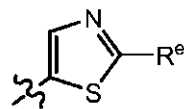
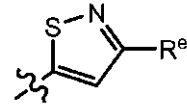
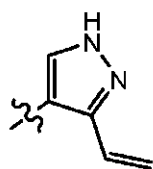
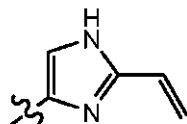
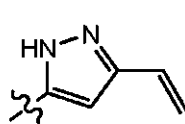
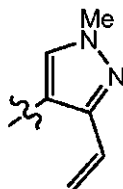
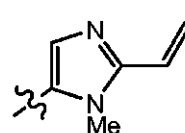
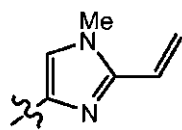
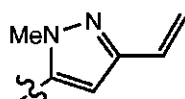
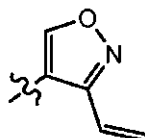
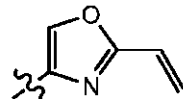
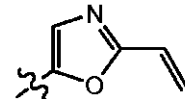
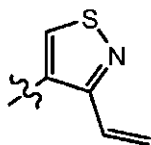
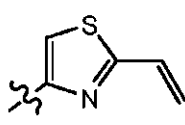
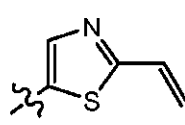
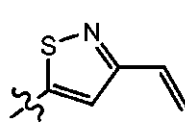
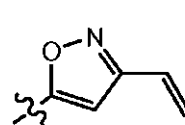
(xvii) 独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される0個～3個のヘテロ原子を有する、8員～10員の二環式の、飽和、部分不飽和、もしくはアリールの環であって、該環は、1個～4個のR⁶基で置換されている、8員～10員の二環式の、飽和、部分不飽和、もしくはアリールの環から選択され、好ましくは、

Lは共有結合である、あるいは、
(ii)Yは:

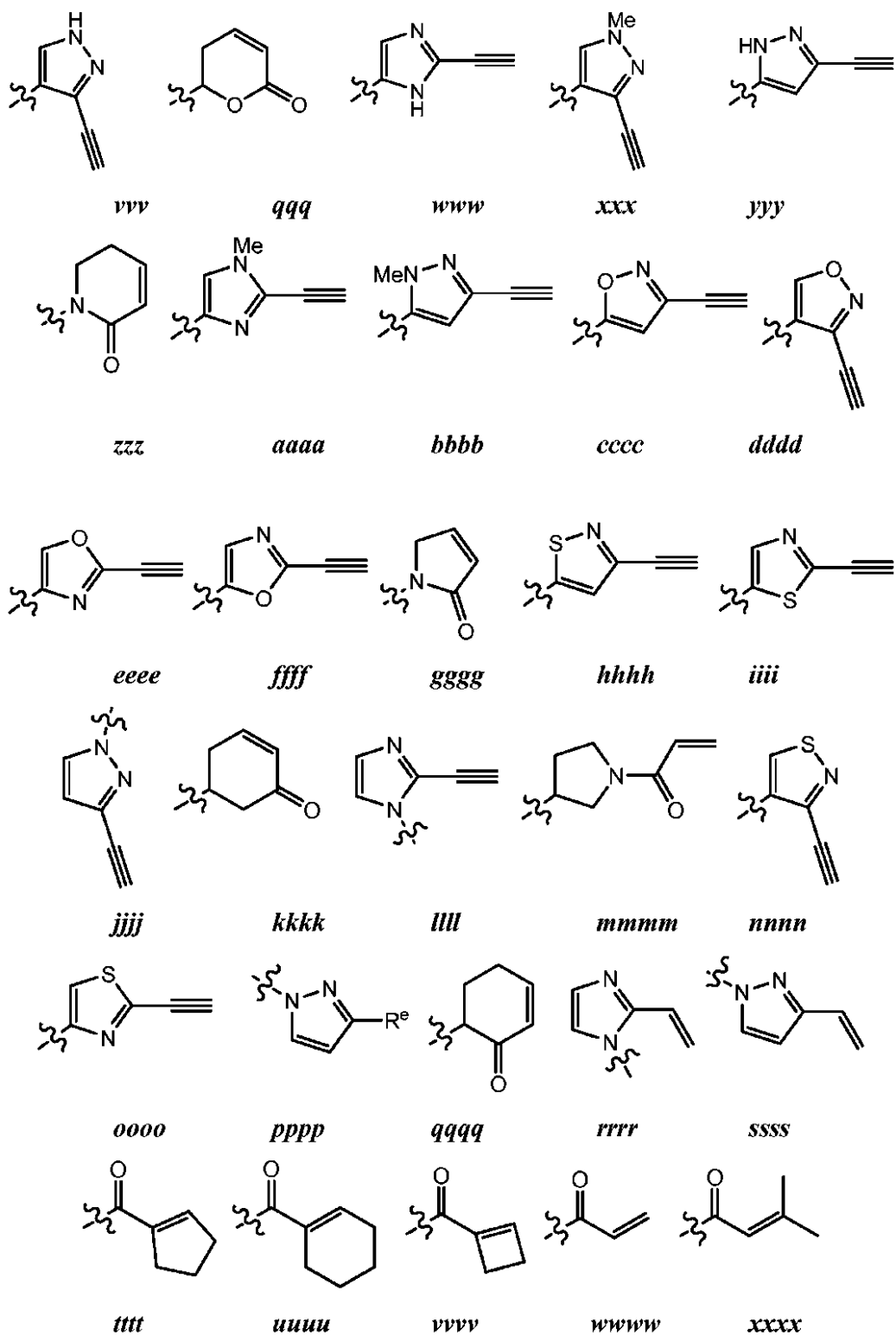
【化 1 2 2】

*a**b**c**d**e**f**g**h**i**j**k**l**m**n**o**p**q**r**s**t**u**v**w**x**y**z**aa**bb**cc**dd**ee**ff**gg**hh**ii**jj**kk**ll**mm**nn**oo**pp**qq*

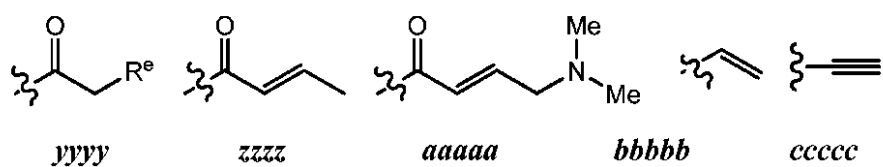
【化 1 2 3】

*rr**ss**tt**uu**vv**ww**xx**yy**zz**aaa**bbb**ccc**ddd**eee**fff**ggg**hhh**iii**jjj**kkk**llh**mmm**nnn**ooo**ppp**qqq**rrr**sss**ttt**uuu*

【化 1 2 4】



【化 1 2 5】



から選択され、ここで各 R^e は独立して、適切な脱離基、CN、 NO_2 またはオキソから選択される、あるいは、

(D) R^1 は-L-Yであり、ここで：

Lは、1個以上の-R基で必要に応じて置換された、二価の $C_2 \sim 8$ の直鎖もしくは分枝鎖の炭化水素鎖であり、ここでLの2個または3個のメチレン単位は、-NRC(O)-、-C(O)NR-、-N(R)SO₂-、-SO₂N(R)-、-S-、-S(O)-、-SO₂-、-OC(O)-、-C(O)O-、シクロプロピレン、-O-、-N(R)-、または-C(O)-によって必要に応じて独立して置き換えられており；そして

Yは、水素、または必要に応じてオキソ、ハロゲン、 NO_2 、もしくはCNで置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族であり、好ましくは、

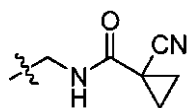
R^1 は、-C(O)CH₂CH₂C(O)CH=C(CH₃)₂、-C(O)CH₂CH₂C(O)CH=CH(シクロプロピル)、-C(O)CH₂CH₂C(O)CH=CHCH₃、-C(O)CH₂CH₂C(O)CH=CHCH₂CH₃、-C(O)CH₂CH₂C(O)C(=CH₂)CH₃、-C(O)CH₂NHC(O)CH=CH₂、-C(O)CH₂NHC(O)CH₂CH₂C(O)CH=CHCH₃、-C(O)CH₂NHC(O)CH₂CH₂C(O)C(=CH₂)CH₃、-S(O)₂CH₂CH₂NHC(O)CH₂CH₂C(O)CH=C(CH₃)₂、-S(O)₂CH₂CH₂NHC(O)CH₂CH₂C(O)CH=CHCH₃、-S(O)₂CH₂CH₂NHC(O)CH₂CH₂C(O)CH=CHCH₂CH₃、-C(O)(CH₂)₃NHC(O)CH₂CH₂C(O)CH=CHCH₃、または-C(O)(CH₂)₃NHC(O)CH₂CH₂C(O)CH=CH₂である、あるいは、

(E) R^1 は、6原子～12原子の長さであり、好ましくは、

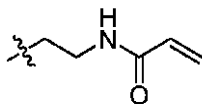
R^1 は、少なくとも8原子の長さである、あるいは、

(F) R^1 は：

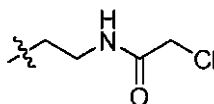
【化 1 2 6】



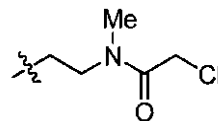
a



b

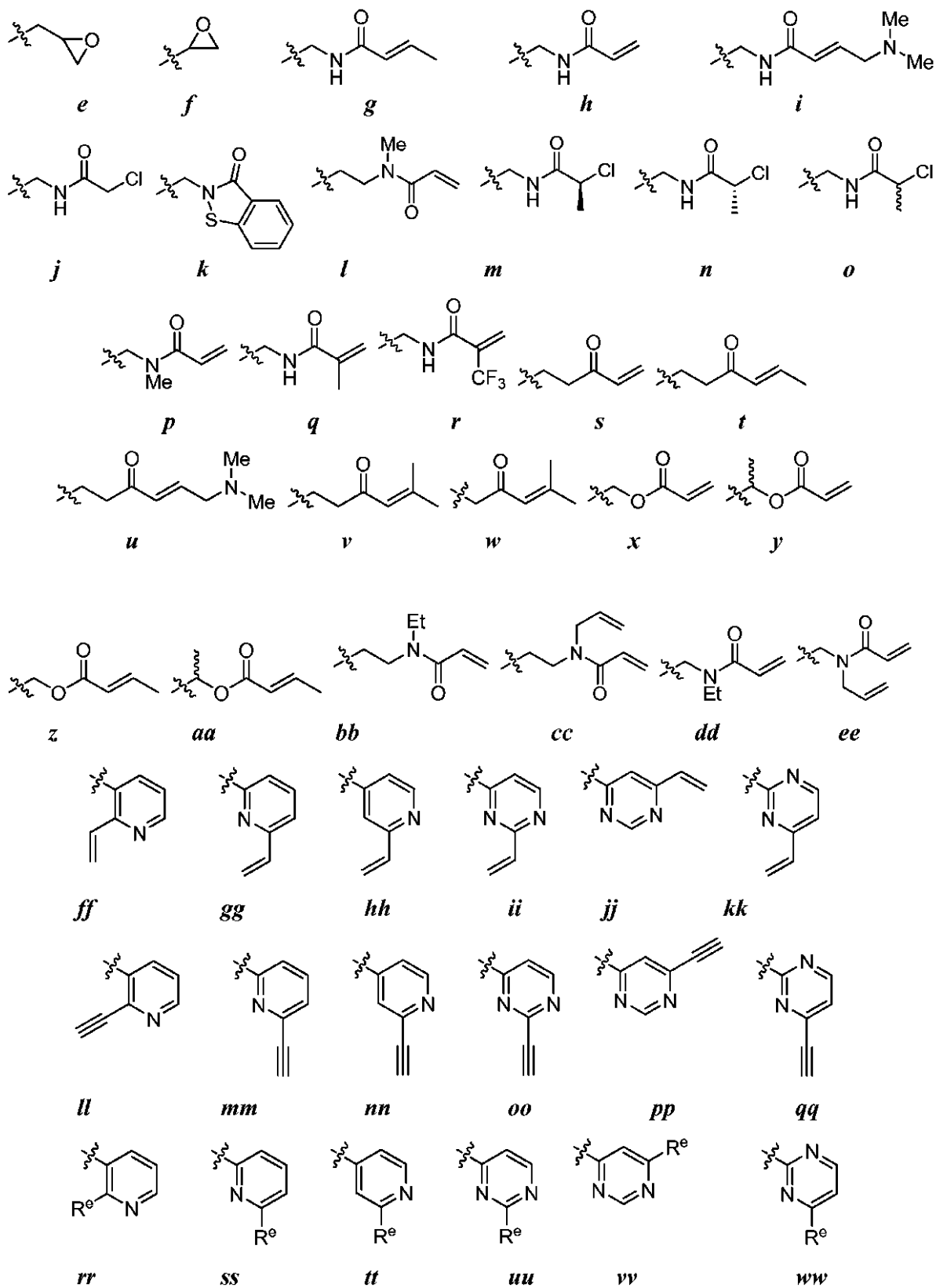


c

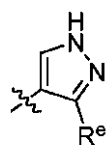
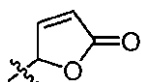
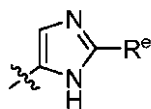
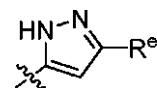
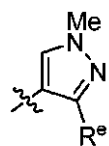
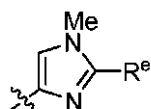
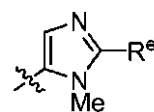
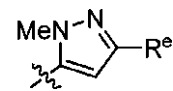
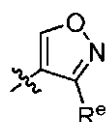
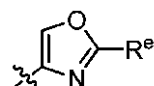
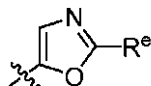
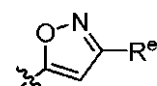
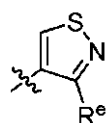
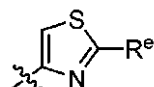
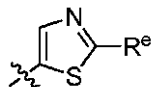
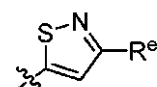
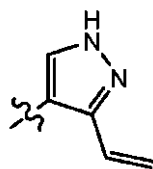
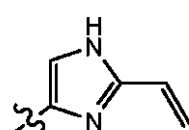
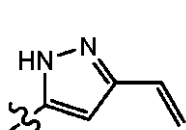
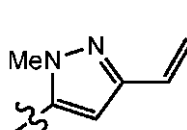
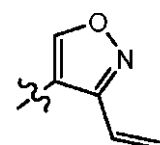
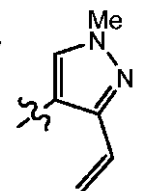
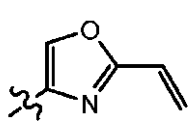
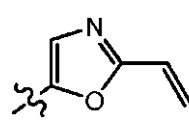
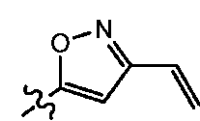
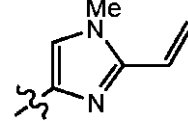
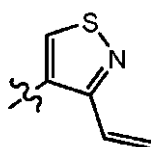
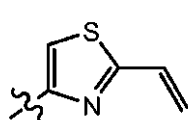
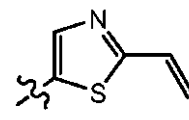
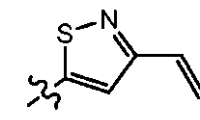
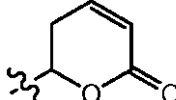


d

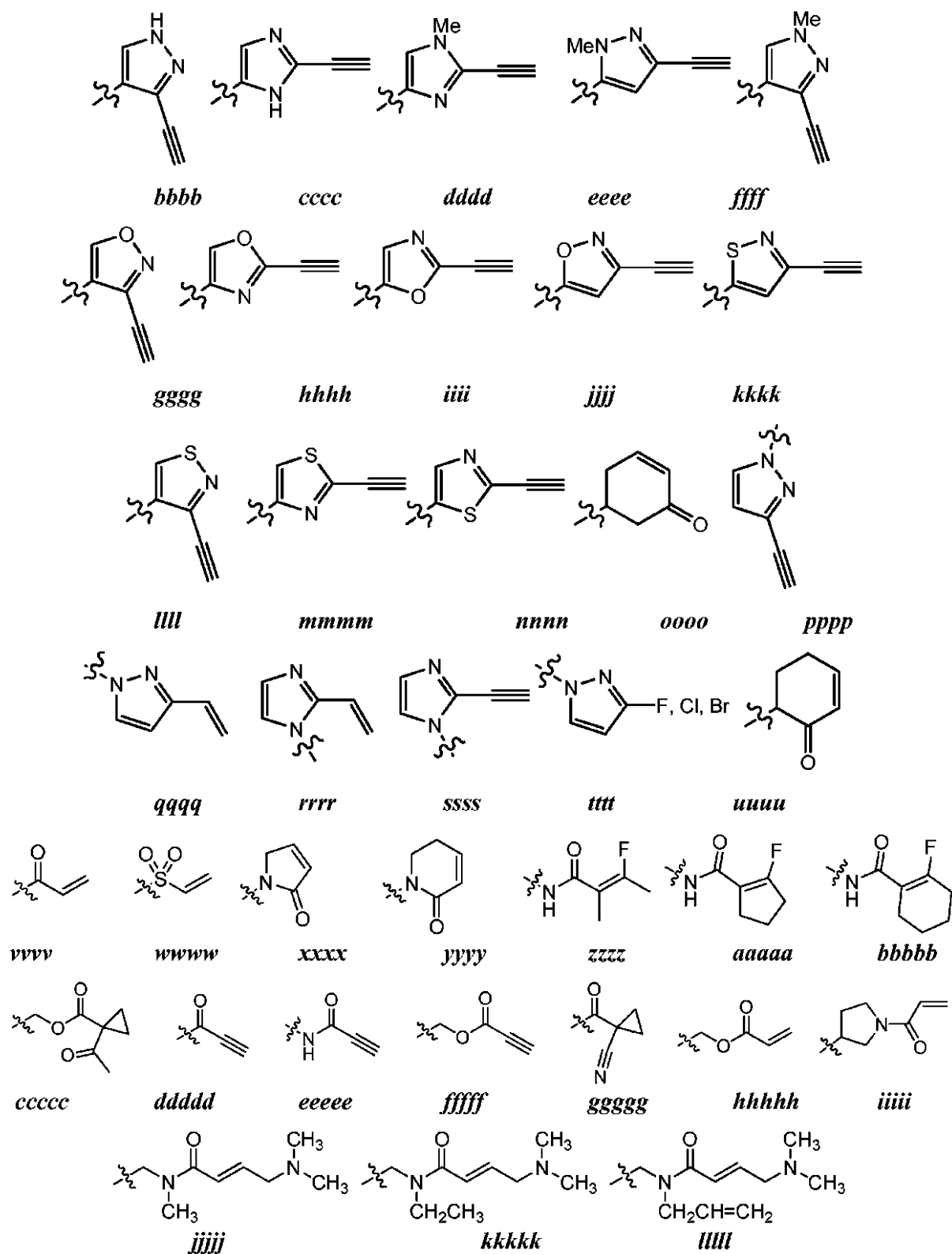
【化 1 2 7】



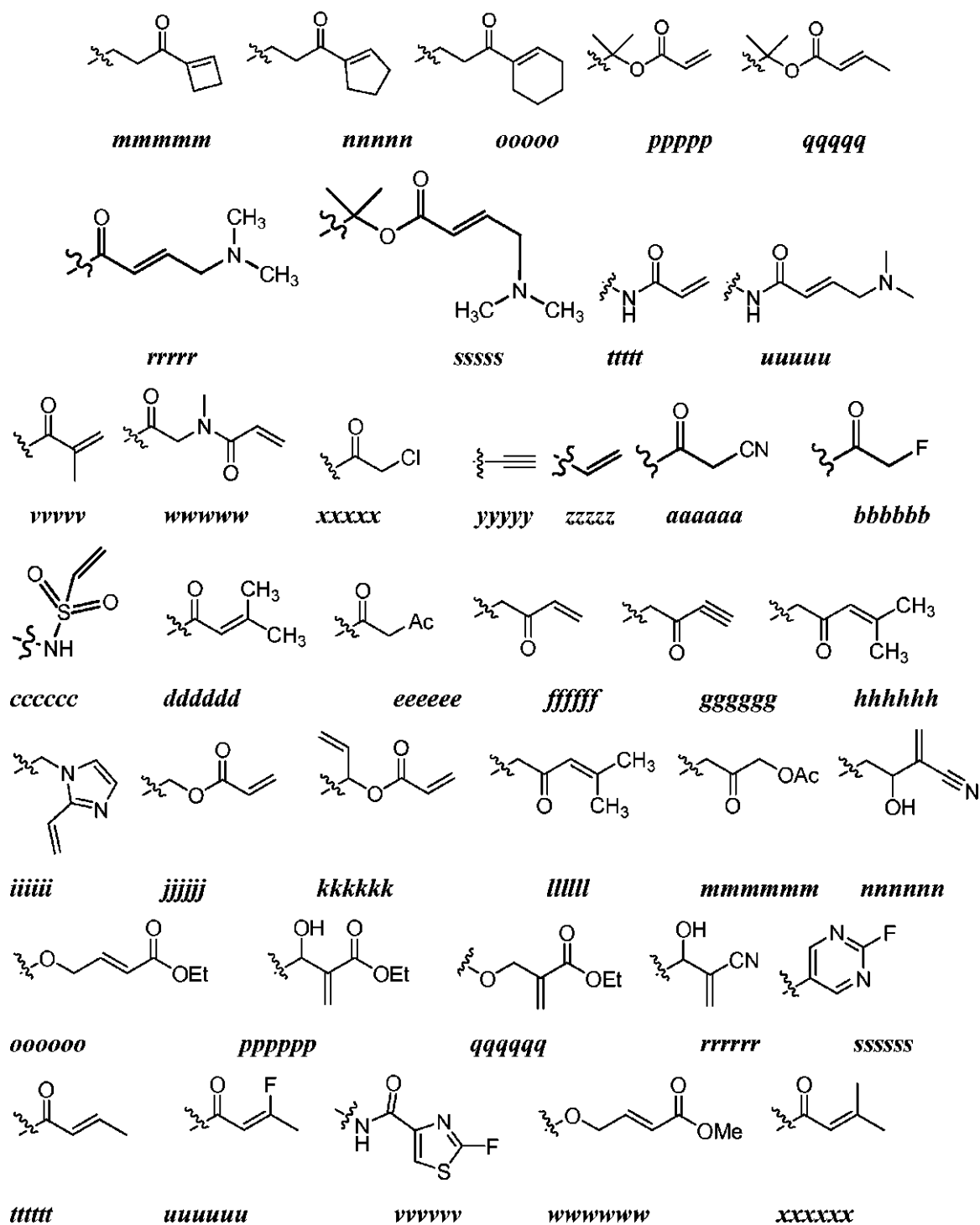
【化 1 2 8】

*xx**yy**zz**aaa**bbb**ccc**ddd**eee**fff**ggg**hhh**iii**jjj**kkk**lll**mmm**nnn**ooo**ppp**qqq**rrr**sss**ttt**uuu**vvv**www**xxx**yyy**zzz**aaaa*

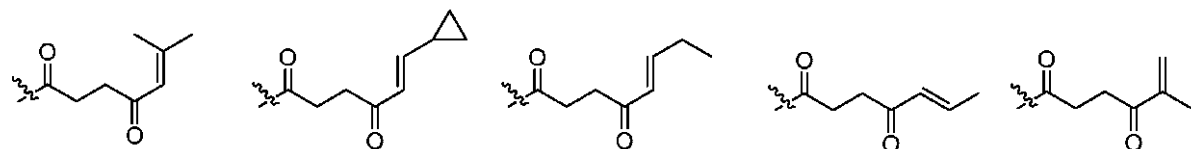
【化 1 2 9】



【化 1 3 0】



【化 1 3 1】



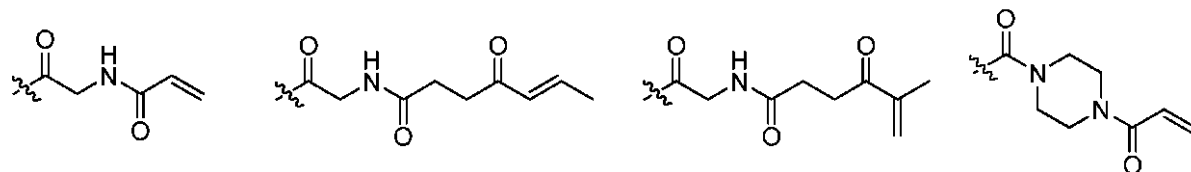
yyyyyy

zzzzzz

aaaaaaa

bbbbbbb

ccccccc

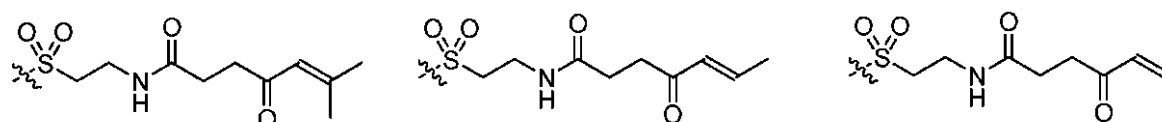


ddddddd

eeeeeee

ffffff

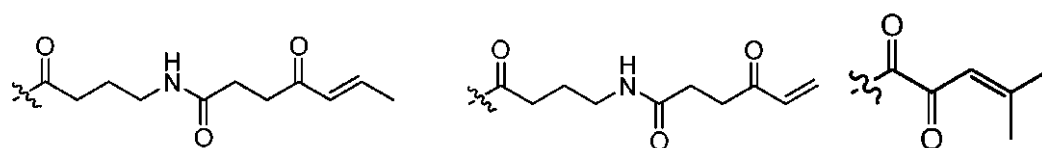
ggggggg



hhhhhhh

iiiiiii

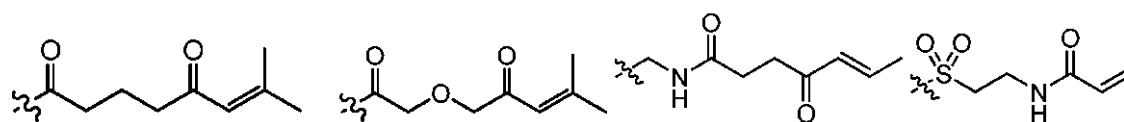
jjjjjjj



kkkkkkk

lllllll

mmmmmmm

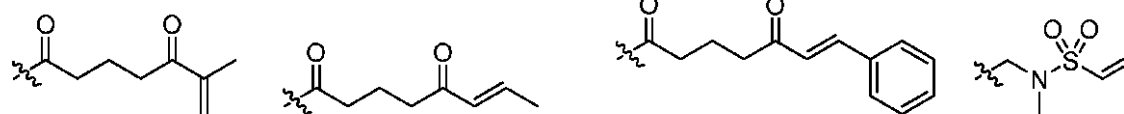


nnnnnnn

ooooooo

ppppppp

qqqqqqq

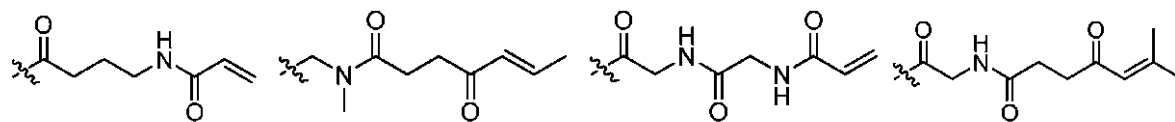


rrrrrrr

sssssss

tttttt

uuuuuuu



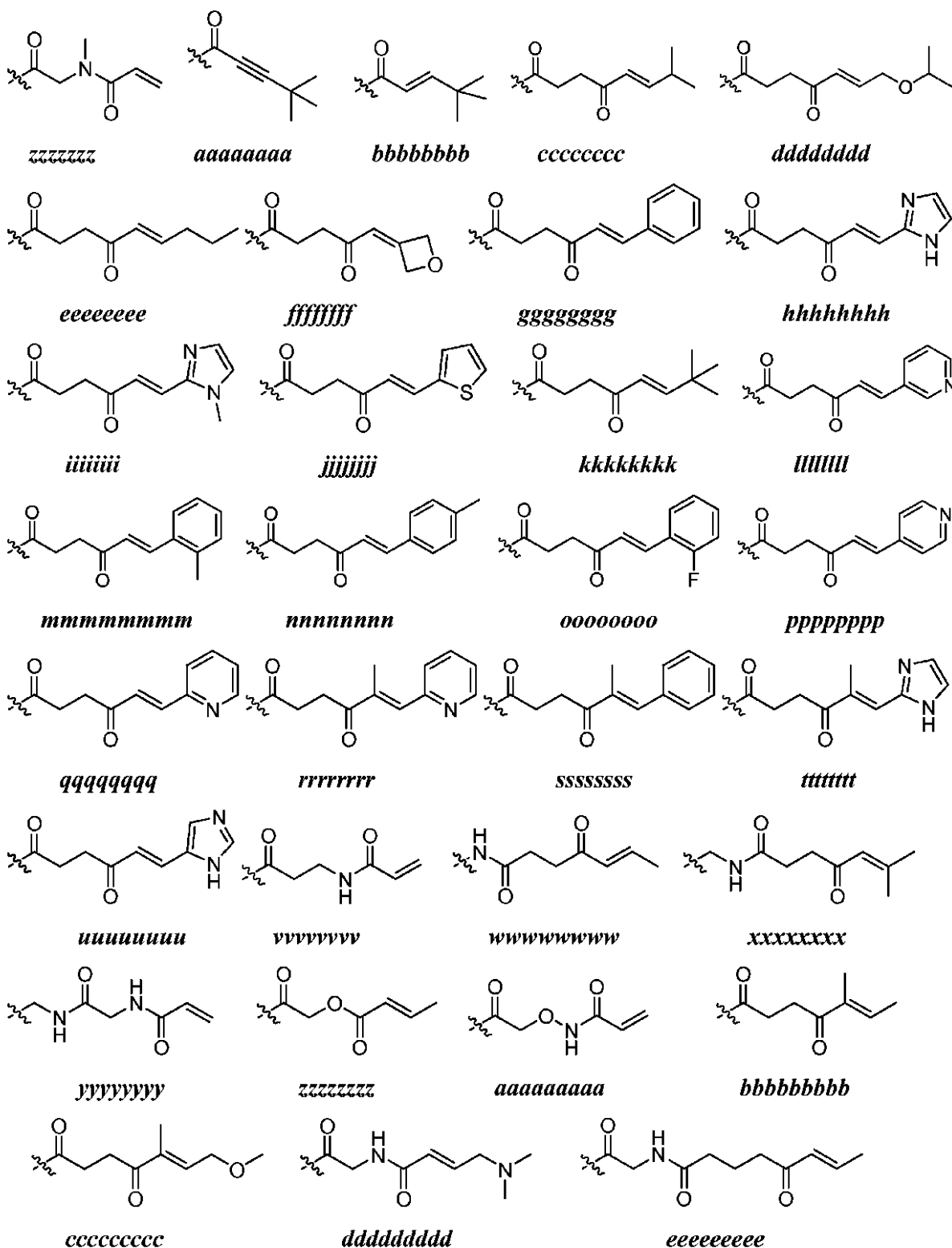
vvvvvvv

wwwwwww

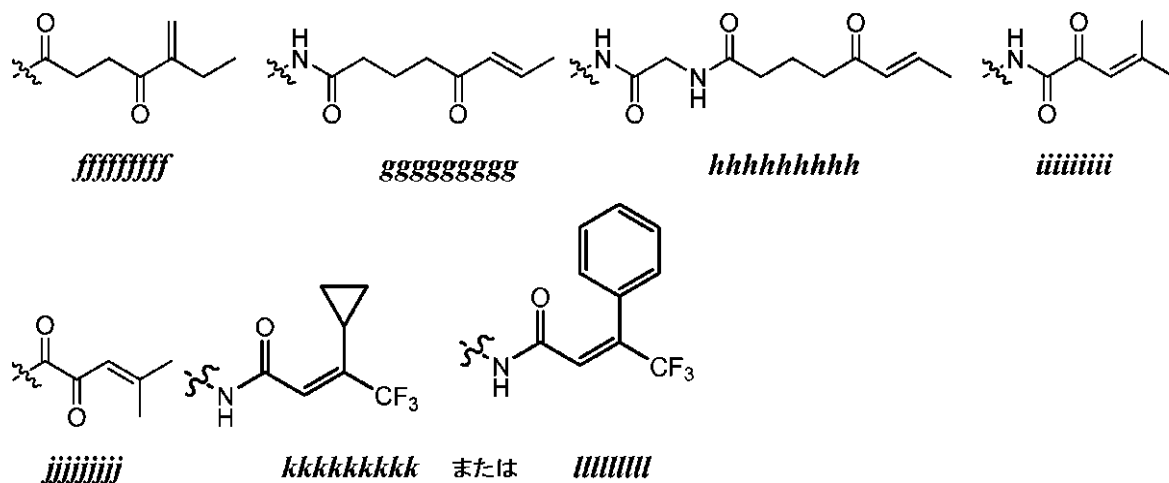
xxxxxxx

yyyyyyy

【化 1 3 2】



【化 1 3 3】

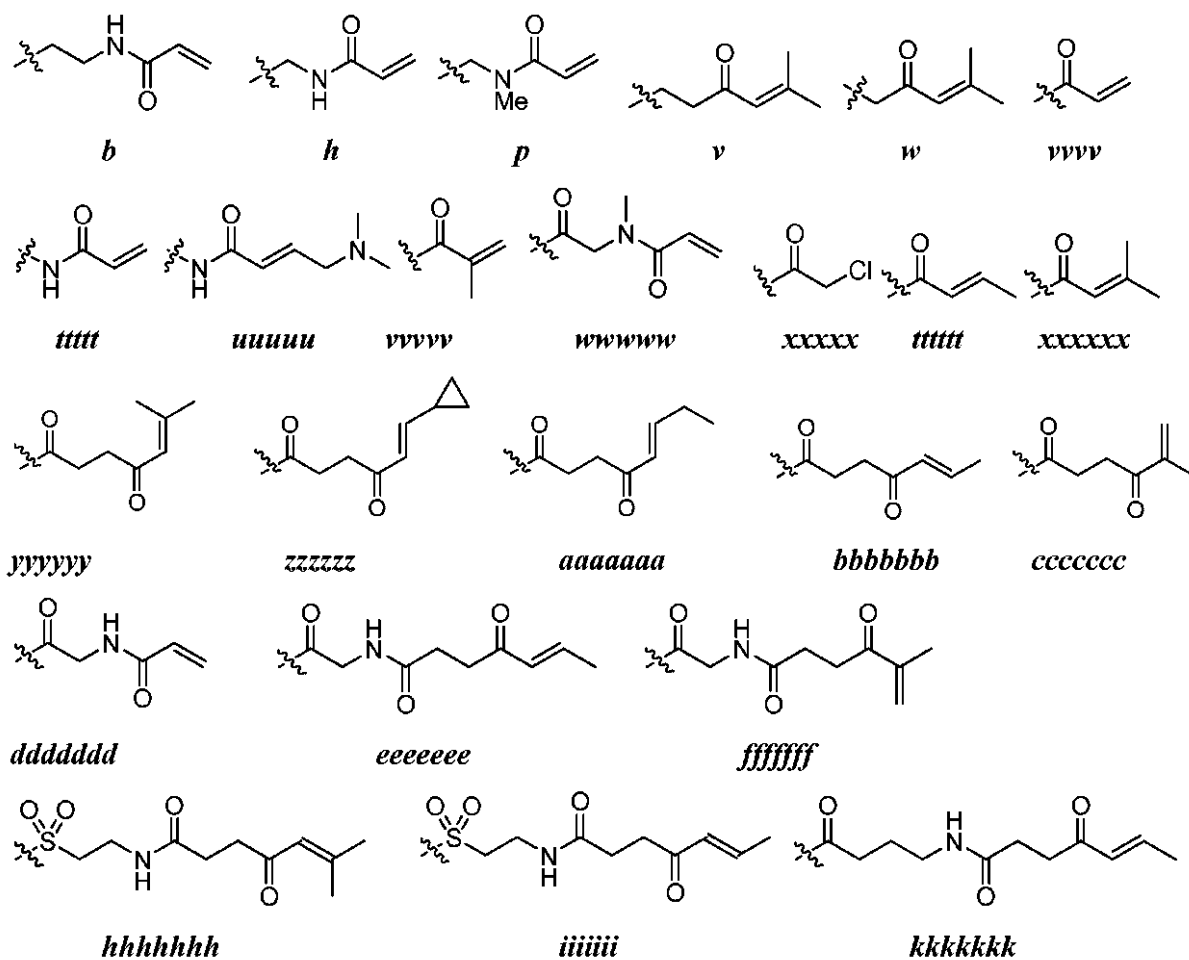


から選択され、

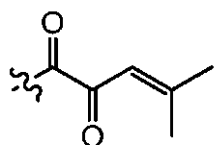
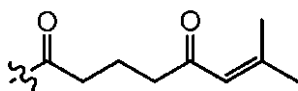
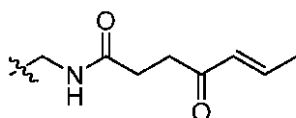
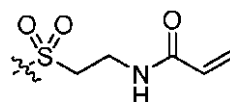
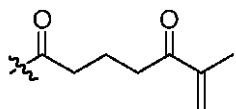
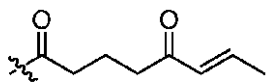
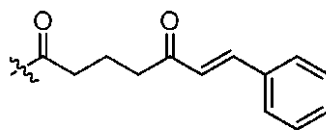
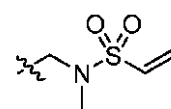
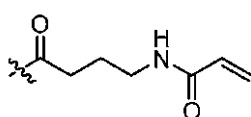
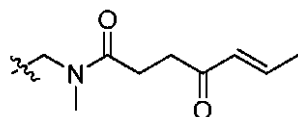
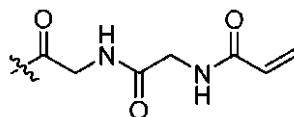
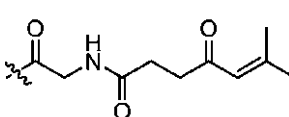
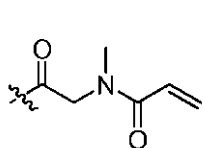
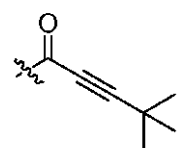
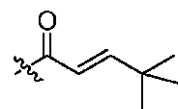
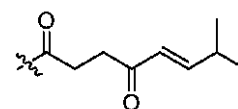
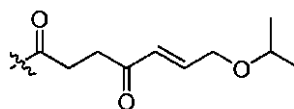
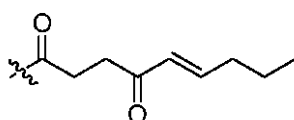
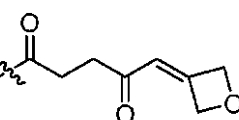
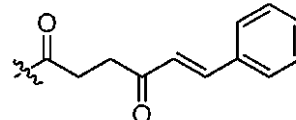
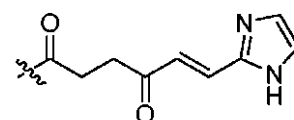
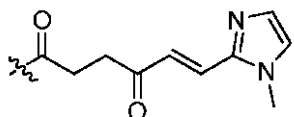
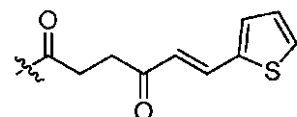
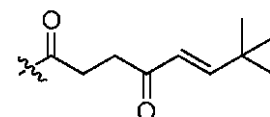
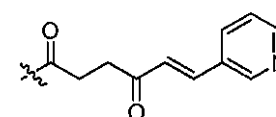
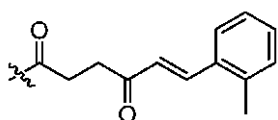
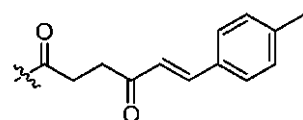
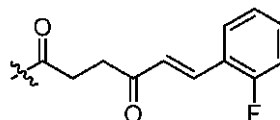
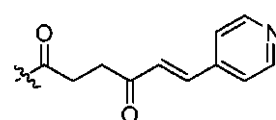
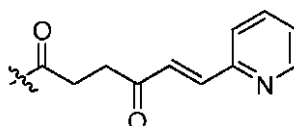
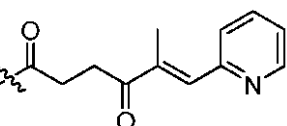
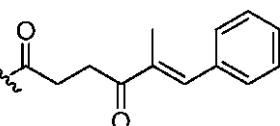
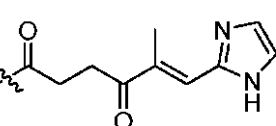
ここで各R^oは独立して、適切な脱離基、NO₂、CN、またはオキソである、あるいは、

(G)R¹は:

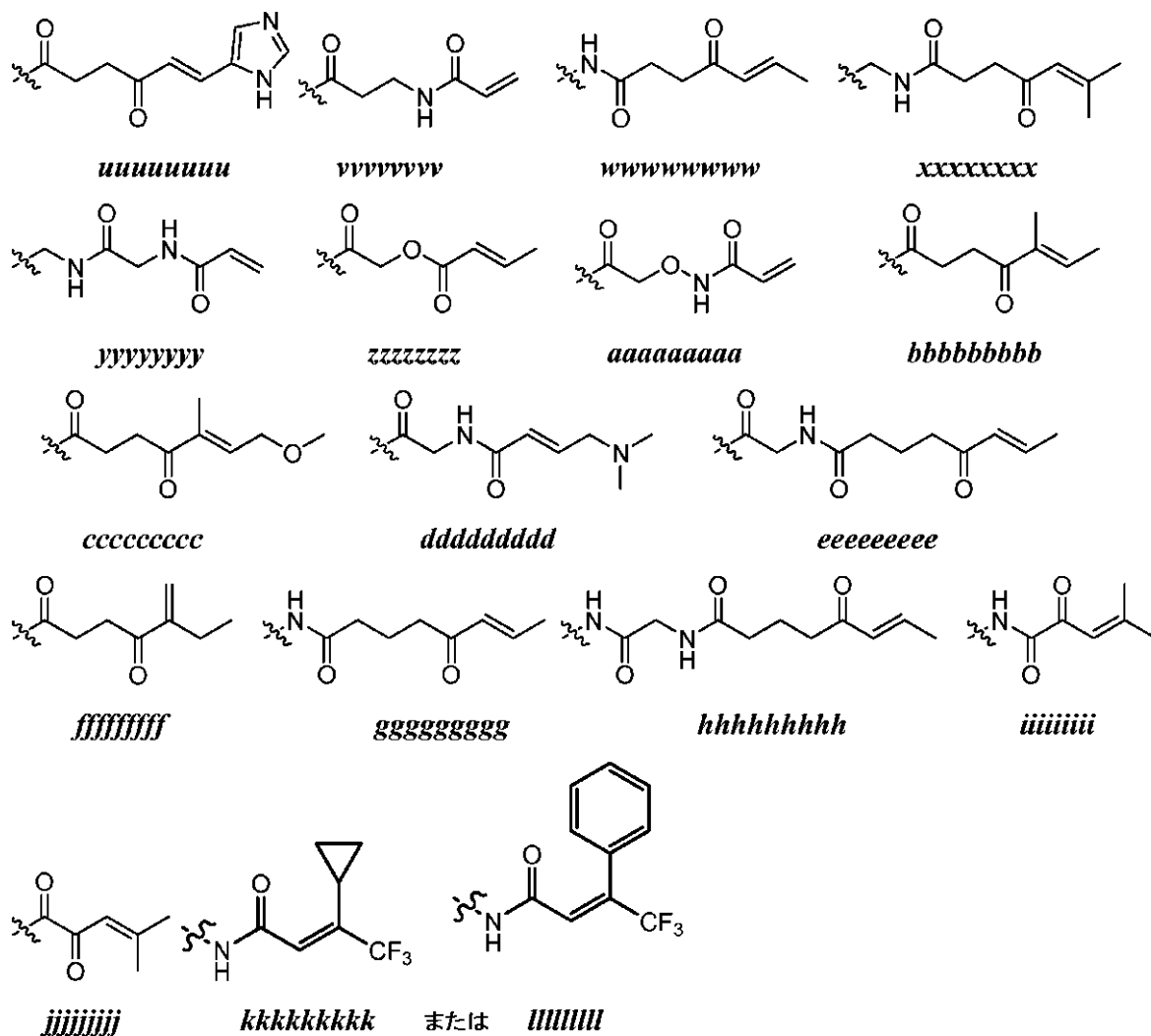
【化 1 3 4】



【化 1 3 5】

**mmmmmmmm****nnnnnnnn****pppppppp****qqqqqqqq****rrrrrrrr****ssssssss****tttttttt****uuuuuuuu****vvvvvvvv****wwwwwww****xxxxxxx****yyyyyyy****zzzzzzzz****aaaaaaaaa****bbbbbbbb****ccccccc****ddddddd****eeeeeee****fffffff****gggggggg****hhhhhhh****iiiiiii****jjjjjjj****kkkkkkkk****lllllll****mmmmmmm****nnnnnnnn****ooooooooo****pppppppp****qqqqqqqq****rrrrrrrr****ssssssss****tttttttt**

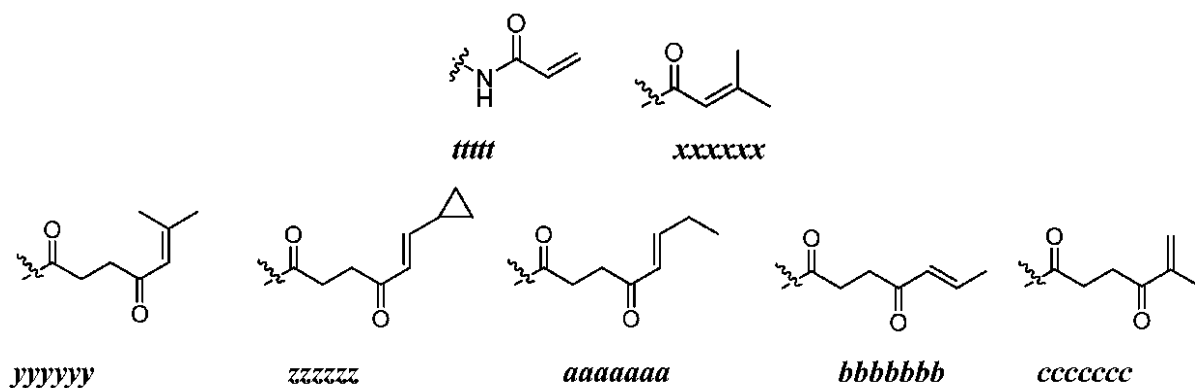
【化 1 3 6】



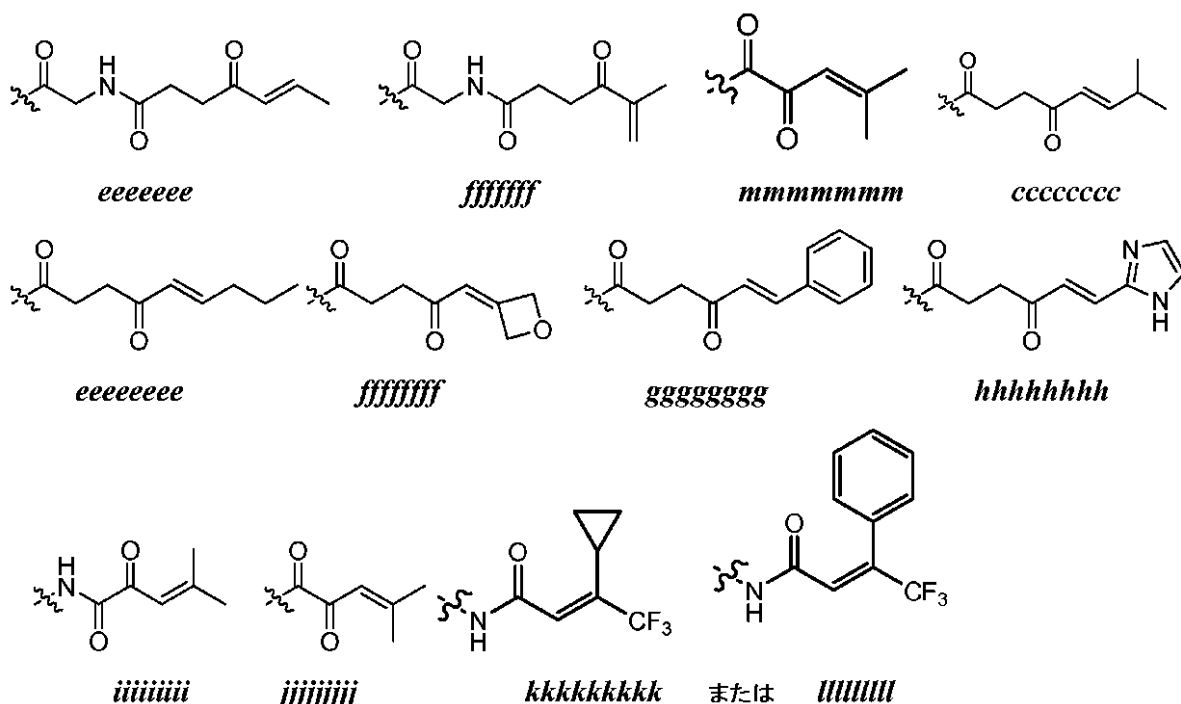
から選択される、あるいは、

(H)R¹は:

【化 1 3 7】



【化 1 3 8】



から選択される、

請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項8】

請求項1～7のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、および薬学的に受容可能なアジュバント、キャリア、またはビヒクルを含有する、組成物であって、好ましくは、

さらなる治療剤と組み合わせられており、さらに好ましくは、

前記さらなる治療剤が化学療法剤である、

組成物。

【請求項9】

生物学的サンプル中の、PI3K- またはその変異体の活性を阻害する方法であって、該生物学的サンプルを、請求項1～7のいずれか1項に記載の化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩、または請求項8に記載の組成物と接触させる工程を包含する、方法。

【請求項10】

患者における、PI3K- またはその変異体の活性の阻害における使用のための組成物であって、該組成物は、請求項1～7のいずれか1項に記載の化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩、または請求項8に記載の組成物を含み、好ましくは、

前記PI3K- またはその変異体の活性が、不可逆的に阻害され、さらに好ましくは、

前記PI3K- またはその変異体の活性が、PI3K- のCys862を共有結合により修飾することによって不可逆的に阻害される、

組成物。

【請求項11】

PI3K 媒介性の障害、疾患、または状態の処置を必要とする患者における、PI3K 媒介性の障害、疾患、または状態の処置における使用のための組成物であって、該組成物は、請求項1～7のいずれか1項に記載の化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩、または請求項8に記載の組成物を含み、好ましくは、

前記障害、疾患、または状態が、がん、神経変性障害、血管形成障害、ウイルス性疾患、自己免疫疾患、炎症性障害、ホルモン関連疾患、器官移植に関連する状態、免疫欠損障害、破壊性骨障害、増殖性障害、感染症、細胞死に関連する状態、トロニン誘導性血小

板凝集、慢性骨髄性白血病（CML）、慢性リンパ性白血病（CLL）、肝臓疾患、T細胞活性化が関与する病的免疫状態、心臓血管障害、またはCNS障害であり、さらに好ましくは、

前記増殖性障害が、良性または悪性の腫瘍、脳、腎臓、肝臓、副腎、膀胱、乳房、胃、胃の腫瘍、卵巣、結腸、直腸、前立腺、膵臓、肺、膣、子宮内膜、子宮頸、精巣、尿生殖器路、食道、喉頭、皮膚、骨または甲状腺の癌腫、肉腫、グリア芽細胞腫、神経芽細胞腫、多発性骨髄腫、結腸癌腫または結腸直腸腺腫から選択される胃腸のがん、頸部および頭部の腫瘍、表皮過剰増殖、乾癬、前立腺過形成、新形成、上皮の性質の新形成、腺腫、腺癌、角化棘細胞腫、類表皮癌、大細胞癌、非小細胞性肺癌、リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、ホジキン病、乳房癌腫、濾胞状癌、未分化癌腫、乳頭状癌、セミノーマ、黒色腫、または白血病から選択され、さらに好ましくは、

前記障害が、神経線維腫症Ⅰ型、神経線維腫症Ⅱ型、シュヴァン細胞新生物、または神経鞘腫から選択される、あるいは、

前記炎症性障害が、喘息、乾癬、接触皮膚炎、アトピー性皮膚炎、円形脱毛症、多形性紅斑、疱疹状皮膚炎、強皮症、白斑、過敏性血管炎、蕁麻疹、水疱性類天疱瘡、エリテマトーデス、天疱瘡、後天性表皮水疱症、結膜炎、乾性角結膜炎、春季結膜炎、アレルギー性鼻炎、溶血性貧血、再生不良性貧血、赤芽球ろう、特発性血小板減少症、全身性エリテマトーデス、慢性関節リウマチ、多発性軟骨炎、浮腫性強皮症、ヴェーゲナー肉芽腫症、皮膚筋炎、慢性活動性肝炎、重症筋無力症、スティーヴンズ-ジョンソン症候群、突発性スプルー、自己免疫性炎症性腸疾患、内分泌性眼障害、グレーブズ病、サルコイドーシス、肺炎、慢性過敏性肺臓炎、多発性硬化症、原発性胆汁性肝硬変、ブドウ膜炎（前部および後部）、乾性角結膜炎および春季カタル、間質性肺線維症、乾癬性関節炎または糸球体腎炎である、あるいは、

前記心臓血管障害が、再狭窄、心臓肥大、アテローム性動脈硬化症、心筋梗塞、虚血性脳卒中またはうっ血性心不全である、あるいは、

前記神経変性障害が、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、ハンティングトン病、および大脳虚血、ならびに外傷性損傷、グルタミン酸神経毒性または低酸素症により引き起こされる神経変性疾患である、あるいは、

前記血管形成障害が眼の血管新生であり、好ましくは、

前記眼の血管新生が、加齢性黄斑変性、糖尿病性網膜症、糖尿病性黄斑浮腫、または未熟児網膜症である、

組成物。

【請求項 12】

システイン残基Cys862を有するPI3K- またはその変異体を含む結合体であって、該Cys862は、PI3キナーゼの阻害が維持されるように、インヒビターに共有結合により不可逆的に結合しており、該結合体は、式C-1:

Cys862-モディファイアー-インヒビター部分

C-1

の結合体であり、式C-1において:

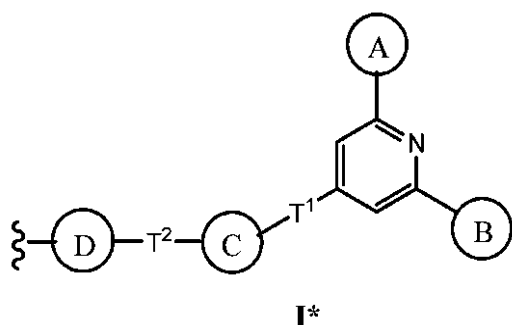
該Cys862は、PI3K- またはその変異体のCys862であり;

該モディファイアーは、弾頭基と該PI3キナーゼのCys862との共有結合から生じる二価の基であり;

該弾頭基は、Cys862に共有結合することが可能な官能基であり;そして

該インヒビターは、式I*:

【化 1 3 9】



のインヒビターであり、式I*において、波線付きの結合は、該モディファイアーを介して該システムへの結合の点を示し；

環Aは、独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を有する4員～8員の飽和もしくは部分不飽和の複素環式環、または少なくとも1個の窒素、少なくとも1個の酸素、および必要に応じて、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1個～2個のさらなるヘテロ原子を有する5員～15員の飽和もしくは部分不飽和の有橋もしくはスピロ二環式複素環式環から選択される、必要に応じて置換された基であり；

環Bは、フェニル、8員～10員の二環式アリール環、独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される1個～4個のヘテロ原子を有する5員～6員のヘテロアリール環、または独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される1個～4個のヘテロ原子を有する8員～10員の二環式ヘテロアリール環から選択される、必要に応じて置換された基であり；

T¹は、共有結合、または二価の直鎖もしくは分枝鎖の、飽和もしくは不飽和のC₁～₆炭化水素鎖であり、ここでT¹の1個以上のメチレン単位は、-O-、-S-、-N(R)-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-C(O)N(R)-、-N(R)C(O)-、-N(R)C(O)N(R)-、-SO₂-、-SO₂N(R)-、-N(R)SO₂-、または-N(R)SO₂N(R)-により必要に応じて独立して置き換えられており；

環Cは、存在しないか、またはフェニル、3員～7員の飽和もしくは部分不飽和の炭素環式環、7員～10員の飽和もしくは部分不飽和の二環式炭素環式環、独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される0個～4個のヘテロ原子を有する7員～12員の飽和もしくは部分不飽和の有橋もしくはスピロ二環式環、独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される1個～2個のヘテロ原子を有する4員～7員の飽和もしくは部分不飽和の複素環式環、独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される1個～3個のヘテロ原子を有する7員～12員の飽和もしくは部分不飽和の二環式複素環式環、8員～10員の二環式アリール環、独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される1個～3個のヘテロ原子を有する5員～6員のヘテロアリール環、または独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される1個～4個のヘテロ原子を有する8員～10員の二環式ヘテロアリール環から選択される、必要に応じて置換された基であり；

T²は、共有結合、または二価の直鎖もしくは分枝鎖の、飽和もしくは不飽和のC₁～₆炭化水素鎖であり、ここでT²の1個以上のメチレン単位は、-O-、-S-、-N(R)-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-C(O)N(R)-、-N(R)C(O)-、-N(R)C(O)N(R)-、-SO₂-、-SO₂N(R)-、-N(R)SO₂-、または-N(R)SO₂N(R)-によって必要に応じて独立して置き換えられており；そして

環Dは、存在しないか、またはフェニル、3員～7員の飽和もしくは部分不飽和の炭素環式環、7員～10員の飽和もしくは部分不飽和の二環式炭素環式環、独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される0個～4個のヘテロ原子を有する7員～12員の飽和もしくは部分不飽和の有橋二環式環、独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される1個～2個のヘテロ原子を有する4員～7員の飽和もしくは部分不飽和の複素環式環、独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される1個～3個のヘテロ原子を有する7員～12員の飽和もしくは部分不飽和の二環式複素環式環、8員～10員の二環式アリール環、独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される1個～3個のヘテロ原子を有する5員～6員のヘテロアリール

環、または独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される1個～4個のヘテロ原子を有する8員～10員の二環式ヘテロアリール環から選択される、必要に応じて置換された基であり；そして

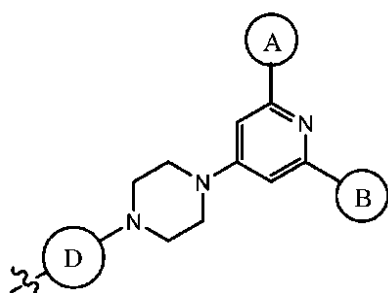
各Rは独立して、水素であるか、あるいは C_{1-6} 脂肪族、フェニル、独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される1個～2個のヘテロ原子を有する4員～7員の複素環式環、または独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される1個～4個のヘテロ原子を有する5員～6員の単環式ヘテロアリール環から選択される、必要に応じて置換された基であるか、あるいは

同じ窒素上の2個のR基は、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される1個～4個のヘテロ原子を有する4員～7員の飽和、部分不飽和、もしくはヘテロアリールの環を形成する、結合体。

【請求項 13】

(A) 前記インヒビター部分が、式I*-e:

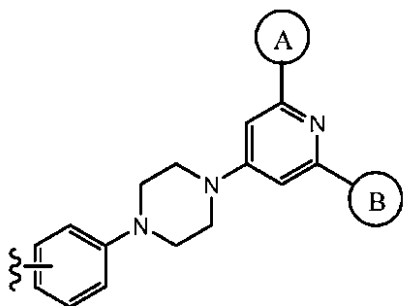
【化 140】



I*-e

のインヒビター部分であり、好ましくは、
前記インヒビター部分が、式I*-e-i:

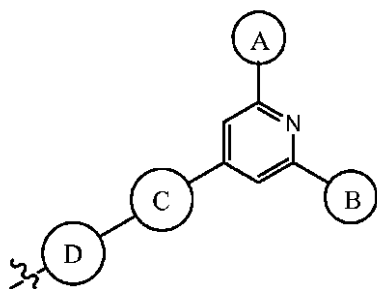
【化 141】



I*-e-i

のインヒビター部分である、あるいは、
(B) 前記インヒビター部分が、式I*-f:

【化 1 4 2】

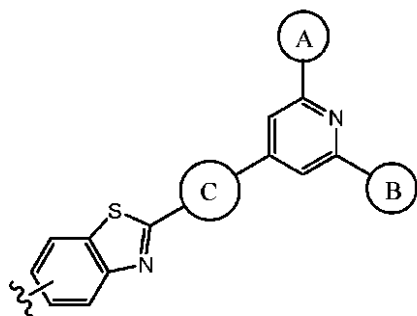
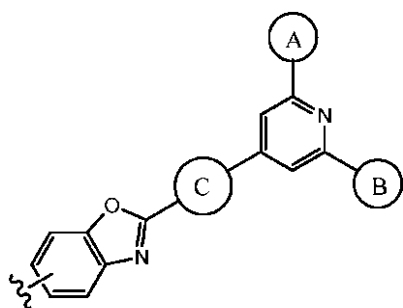
**I*-f**

のインヒビター部分であり、

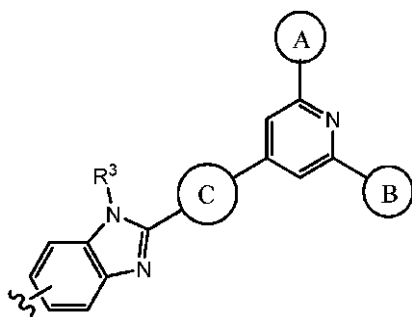
式I*-fにおいて、環Dは、独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される1個～3個のヘテロ原子を有する7員～12員の飽和もしくは部分不飽和の二環式複素環式環、または独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される1個～4個のヘテロ原子を有する8員～10員の二環式ヘテロアリール環であり、好ましくは、

前記インヒビター部分が、式I*-f-i、I*-f-ii、またはI*-f-iii:

【化 1 4 3】

**I-f*-i****I*-f-ii**

【化 1 4 4】

**I*-f-iii**

のインヒビター部分であり、

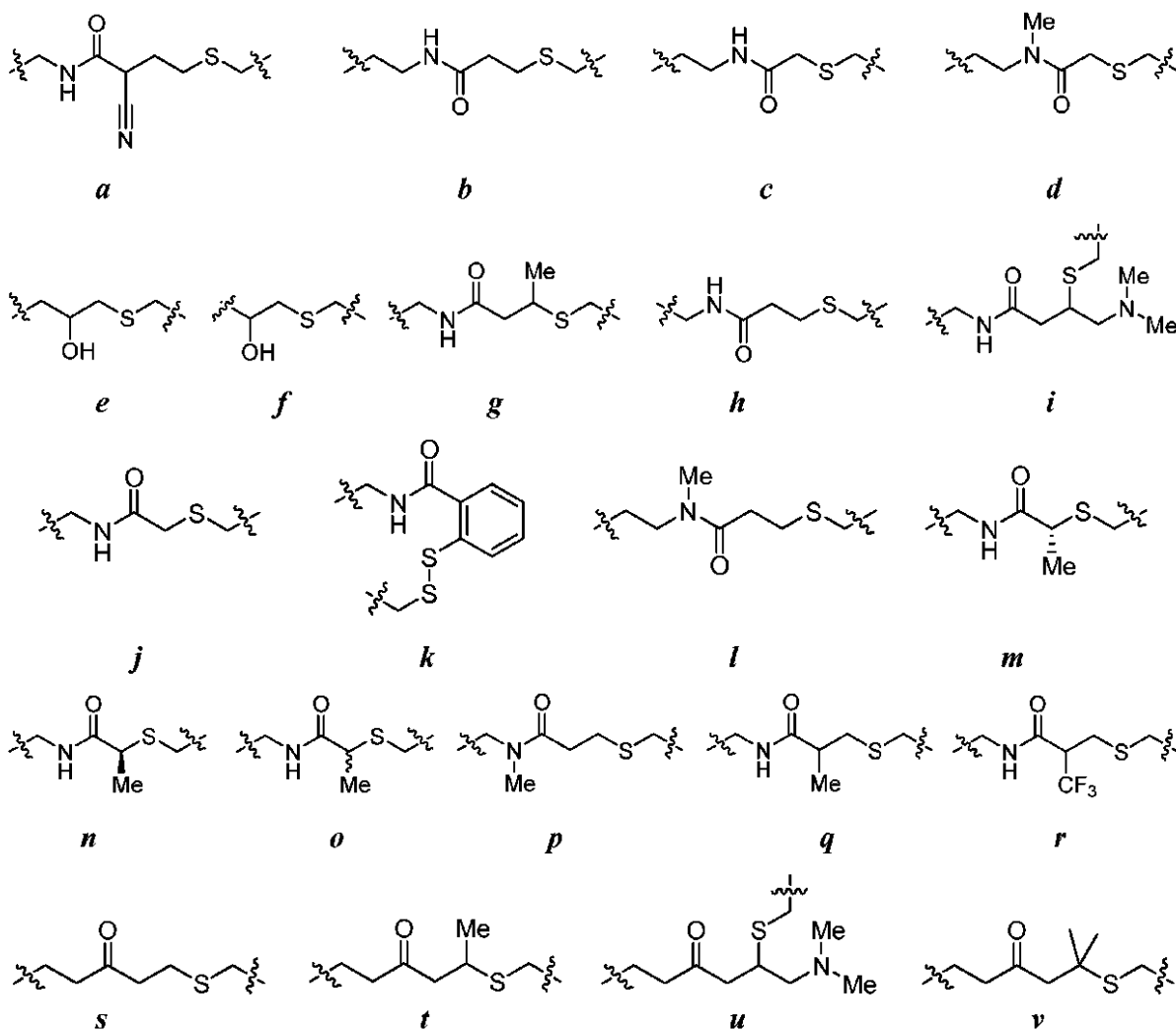
式 I*-f-i、I*-f-ii、および I*-f-iii において、R³ は、-R、-C(O)R、または -SO₂R である

請求項 12 に記載の結合体。

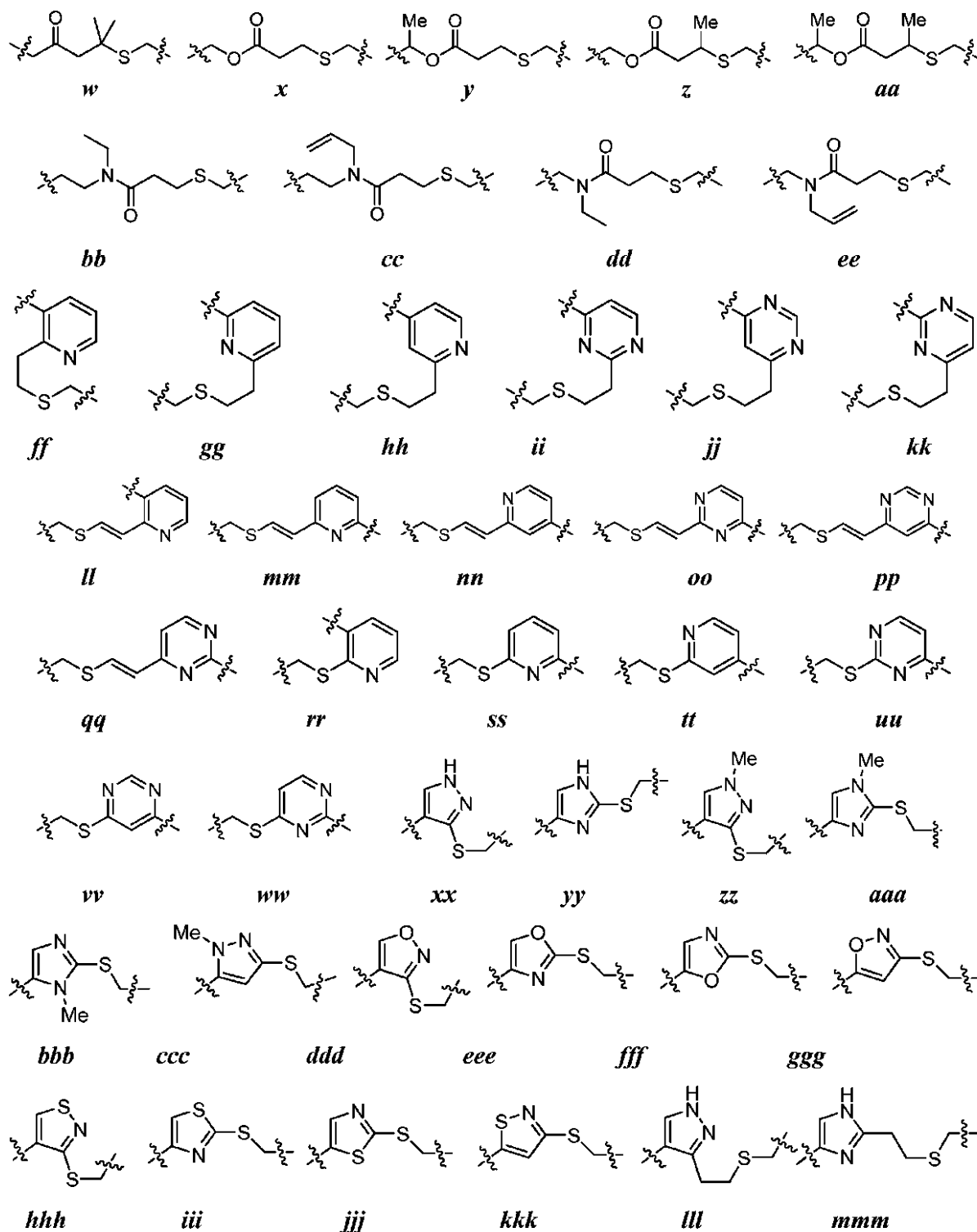
【請求項 1 4】

(A)CysX のスルフヒドリルに結合している前記モディファイアーが：

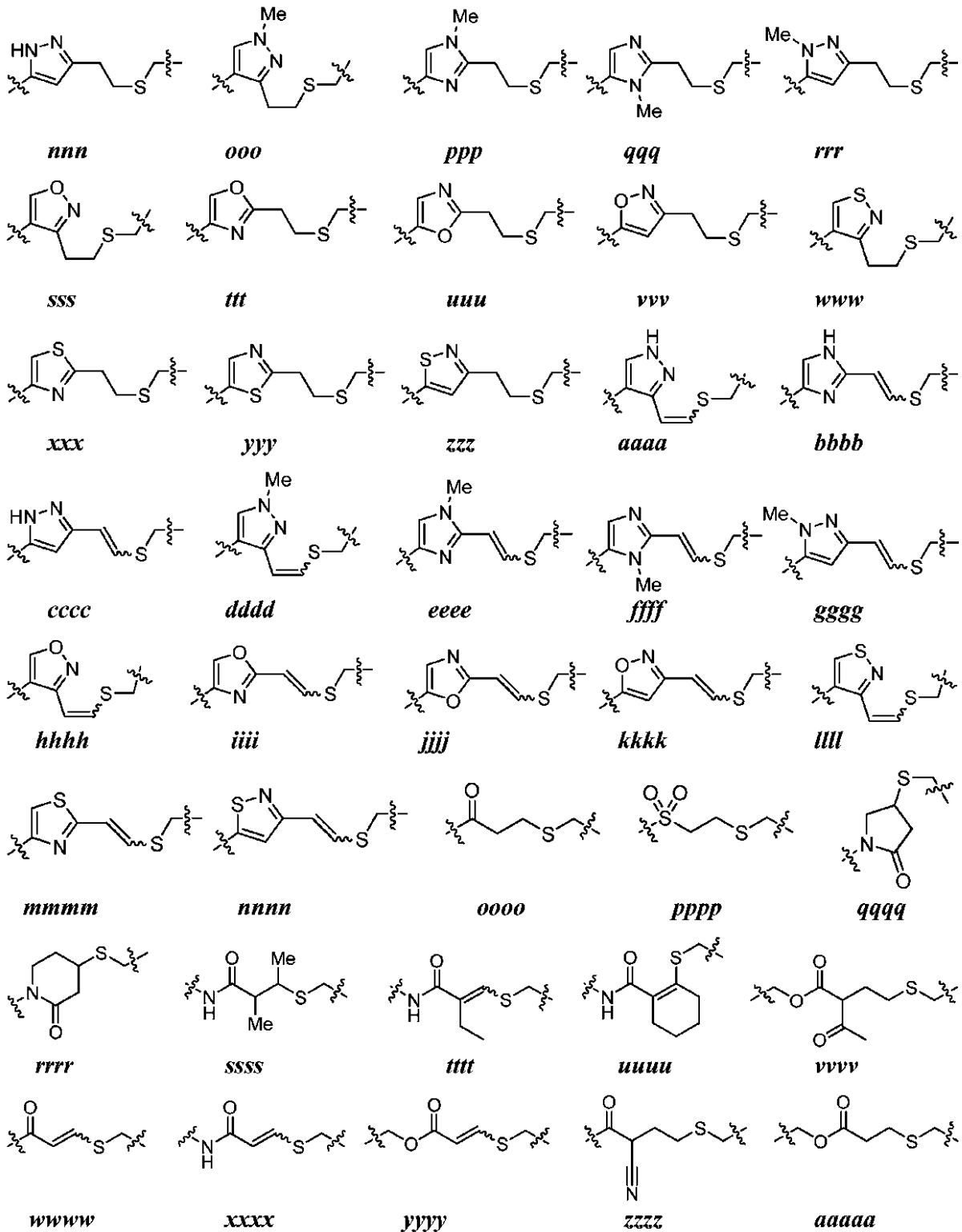
【化 1 4 5】



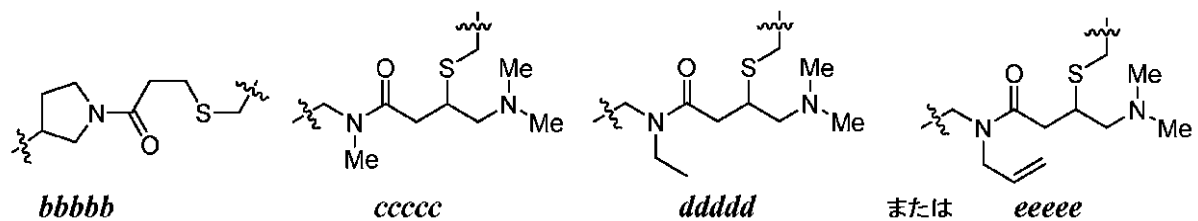
【化 1 4 6】



【化 1 4 7】



【化 1 4 8】



から選択される、あるいは、

(B) 前記弾頭基は、式-L-Yの基であり、ここで：

Lは、二価の $C_2 \sim 8$ の直鎖もしくは分枝鎖の炭化水素鎖であり、ここでLは、少なくとも1個の二重結合を有し、そしてLの1個または2個のさらなるメチレン単位は、-NRC(O)-、-C(O)NR-、-N(R)SO₂-、-SO₂N(R)-、-S-、-S(O)-、-SO₂-、-OC(O)-、-C(O)O-、シクロプロピレン、-O-、-N(R)-、または-C(O)-によって必要に応じて独立して置き換えられており；

Yは、水素、必要に応じてオキソ、ハロゲン、NO₂、もしくはCNで置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族、または独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される0個～3個のヘテロ原子を有する3員～10員の単環式もしくは二環式の、飽和、部分不飽和、もしくはアリーの環であり、ここで該環は、1個～4個のR^e基で置換されており；そして

各R^eは独立して、-Q-Z、オキソ、NO₂、ハロゲン、CN、適切な脱離基、または必要に応じてオキソ、ハロゲン、NO₂、もしくはCNで置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族から選択され、ここで：

Qは、共有結合、または二価の $C_1 \sim 6$ の飽和もしくは不飽和の、直鎖もしくは分枝鎖の炭化水素鎖であり、ここでQの1個または2個のメチレン単位は、-N(R)-、-S-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-SO₂-、または-SO₂-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)SO₂-、または-SO₂N(R)-によって必要に応じて独立して置き換えられており；そして

Zは、水素、または必要に応じてオキソ、ハロゲン、NO₂、もしくはCNで置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族であり、好ましくは、

(a) Lは、二価の $C_2 \sim 8$ の直鎖もしくは分枝鎖の炭化水素鎖であり、ここでLは、少なくとも1個の二重結合を有し、そしてLの少なくとも1個のメチレン単位は、-C(O)-、-NRC(O)-、-C(O)NR-、-N(R)SO₂-、-SO₂N(R)-、-S-、-S(O)-、-SO₂-、-OC(O)-、または-C(O)O-によって置き換えられており、そしてLの1個または2個のさらなるメチレン単位は、シクロプロピレン、-O-、-N(R)-、または-C(O)-によって必要に応じて独立して置き換えられており；そして

Yは、水素、または必要に応じてオキソ、ハロゲン、NO₂、もしくはCNで置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族であり、さらに好ましくは、

Lは、二価の $C_2 \sim 8$ の直鎖もしくは分枝鎖の炭化水素鎖であり、ここでLは、少なくとも1個の二重結合を有し、そしてLの少なくとも1個のメチレン単位は、-C(O)-によって置き換えられており、そしてLの1個または2個のさらなるメチレン単位は、シクロプロピレン、-O-、-N(R)-、または-C(O)-によって必要に応じて独立して置き換えられているか、あるいは、

Lは、二価の $C_2 \sim 8$ の直鎖もしくは分枝鎖の炭化水素鎖であり、ここでLは、少なくとも1個の二重結合を有し、そしてLの少なくとも1個のメチレン単位は、-OC(O)-によって置き換えられている、あるいは、

(b) Lは、-NRC(O)CH=CH-、-NRC(O)CH=CHCH₂N(CH₃)-、-NRC(O)CH=CHCH₂O-、-CH₂NRC(O)CH=CH-、-NRSO₂CH=CH-、-NRSO₂CH=CHCH₂-、-NRC(O)(C=N₂)-、-NRC(O)(C=N₂)C(O)-、-NRC(O)CH=CHCH₂N(CH₃)-、-NRSO₂CH=CH-、-NRSO₂CH=CHCH₂-、-NRC(O)CH=CHCH₂O-、-NRC(O)C(=CH₂)CH₂-、-CH₂NRC(O)-、-CH₂NRC(O)CH=CH-、-CH₂CH₂NRC(O)-、または-CH₂NRC(O)シクロプロピレン-であり；ここでRは、H、または必要に応じて置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族であり；そしてYは、水素、または必要に応じてオキソ、ハロゲン、NO₂、もしくはCNで置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族であり、好ましくは、

Lは、-NHC(O)CH=CH-、-NHC(O)CH=CHCH₂N(CH₃)-、-NHC(O)CH=CHCH₂O-、-CH₂NHC(O)CH=CH-、-NHSO₂CH=CH-、-NHSO₂CH=CHCH₂-、-NHC(O)(C=N₂)-、-NHC(O)(C=N₂)C(O)-、-NHC(O)CH=CHCH₂N(CH₃)-、-NHSO₂CH=CH-、-NHSO₂CH=CHCH₂-、-NHC(O)CH=CHCH₂O-、-NHC(O)C(=CH₂)CH₂-、-CH₂NHC(O)-、-CH₂NHC(O)CH=CH-、-CH₂CH₂NHC(O)-、または-CH₂NHC(O)シクロプロピレン-である、あるいは、

(c) Lは、二価の $C_2 \sim 8$ の直鎖もしくは分枝鎖の炭化水素鎖であり、ここでLは、少なくとも1個のアルキリデニル二重結合を有し、そしてLの少なくとも1個のメチレン単位は、-C(O)-、-NRC(O)-、-C(O)NR-、-N(R)SO₂-、-SO₂N(R)-、-S-、-S(O)-、-SO₂-、-OC(O)-、ま

たは-C(O)O-によって置き換えられており、そしてLの1個または2個のさらなるメチレン単位は、シクロプロピレン、-O-、-N(R)-、または-C(O)-によって必要に応じて独立して置き換えられている、あるいは、

(d)R¹は-L-Yであり、ここで:

Lは、二価のC₂-₈の直鎖もしくは分枝鎖の炭化水素鎖であり、ここでLは、少なくとも1個の三重結合を有し、そしてLの1個または2個のさらなるメチレン単位は、-NRC(O)-、-C(O)NR-、-N(R)SO₂-、-SO₂N(R)-、-S-、-S(O)-、-SO₂-、-OC(O)-、または-C(O)O-によって必要に応じて独立して置き換えられており、

Yは、水素、必要に応じてオキソ、ハロゲン、NO₂、もしくはCNで置換されたC₁-₆脂肪族、または独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される0個~3個のヘテロ原子を有する3員~10員の単環式もしくは二環式の、飽和、部分不飽和、もしくはアリーの環であり、ここで該環は、1個~4個のR^e基で置換されており;そして

各R^eは独立して、-Q-Z、オキソ、NO₂、ハロゲン、CN、適切な脱離基、または必要に応じてオキソ、ハロゲン、NO₂、もしくはCNで置換されたC₁-₆脂肪族から選択され、ここで:

Qは、共有結合、または二価のC₁-₆の飽和もしくは不飽和の、直鎖もしくは分枝鎖の炭化水素鎖であり、ここでQの1個または2個のメチレン単位は、-N(R)-、-S-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-SO-、または-SO₂-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)SO₂-、または-SO₂N(R)-によって必要に応じて独立して置き換えられており;そして

Zは、水素、または必要に応じてオキソ、ハロゲン、NO₂、もしくはCNで置換されたC₁-₆脂肪族であり、好ましくは、

Yは、水素、または必要に応じてオキソ、ハロゲン、NO₂、もしくはCNで置換されたC₁-₆脂肪族であり、さらに好ましくは、

Lは、-C C-、-C CCH₂N(イソプロピル)-、-NHC(O)C CCH₂CH₂-、-CH₂-C C-CH₂-、-C CCH₂O-、-CH₂C(O)C C-、-C(O)C C-、または-CH₂OC(=O)C C-である、あるいは、

(C)R¹は-L-Yであり、ここで:

Lは、二価のC₂-₈の直鎖もしくは分枝鎖の炭化水素鎖であり、ここでLの1個のメチレン単位は、シクロプロピレンによって置き換えられており、そしてLの1個または2個のさらなるメチレン単位は独立して、-NRC(O)-、-C(O)NR-、-N(R)SO₂-、-SO₂N(R)-、-S-、-S(O)-、-SO₂-、-OC(O)-、または-C(O)O-によって置き換えられており;

Yは、水素、必要に応じてオキソ、ハロゲン、NO₂、もしくはCNで置換されたC₁-₆脂肪族、または独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される0個~3個のヘテロ原子を有する3員~10員の単環式もしくは二環式の、飽和、部分不飽和、もしくはアリーの環であり、ここで該環は、1個~4個のR^e基で置換されており;そして

各R^eは独立して、-Q-Z、オキソ、NO₂、ハロゲン、CN、適切な脱離基、または必要に応じてオキソ、ハロゲン、NO₂、もしくはCNで置換されたC₁-₆脂肪族から選択され、ここで:

Qは、共有結合、または二価のC₁-₆の飽和もしくは不飽和の、直鎖もしくは分枝鎖の炭化水素鎖であり、ここでQの1個または2個のメチレン単位は、-N(R)-、-S-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-SO-、または-SO₂-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)SO₂-、または-SO₂N(R)-によって必要に応じて独立して置き換えられており;そして

Zは、水素、または必要に応じてオキソ、ハロゲン、NO₂、もしくはCNで置換されたC₁-₆脂肪族であり、好ましくは、

Yは、水素、または必要に応じてオキソ、ハロゲン、NO₂、もしくはCNで置換されたC₁-₆脂肪族である、あるいは、

(D)R¹は-L-Yであり、ここで:

Lは、共有結合、-C(O)-、-N(R)C(O)-、または二価のC₁-₈の飽和もしくは不飽和の、直鎖もしくは分枝鎖の炭化水素鎖であり;そして

Yは、以下の(i)~(xvii):

(i)オキソ、ハロゲン、NO₂、もしくはCNで置換されたC₁-₆アルキル;

(ii) 必要に応じてオキソ、ハロゲン、NO₂、もしくはCNで置換されたC₂~₆アルケニル;
または

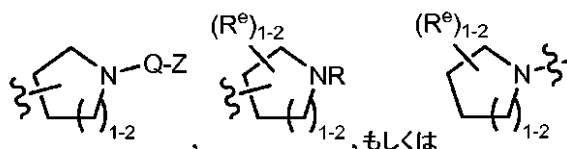
(iii) 必要に応じてオキソ、ハロゲン、NO₂、もしくはCNで置換されたC₂~₆アルキニル;
または

(iv) 酸素または窒素から選択される1個のヘテロ原子を有する飽和3員~4員複素環式環であって、該環は、1個~2個のR^e基で置換されている、飽和3員~4員複素環式環;または

(v) 酸素または窒素から選択される1個~2個のヘテロ原子を有する飽和5員~6員複素環式環であって、該環は、1個~4個のR^e基で置換されている、飽和5員~6員複素環式環;または

(vi)

【化149】



;または

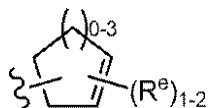
(vii) 飽和3員~6員炭素環式環であって、該環は、1個~4個のR^e基で置換されている、飽和3員~6員炭素環式環;または

(viii) 独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される0個~3個のヘテロ原子を有する部分不飽和3員~6員単環式環であって、該環は、1個~4個のR^e基で置換されている、部分不飽和3員~6員単環式環;または

(ix) 部分不飽和3員~6員炭素環式環であって、該環は、1個~4個のR^e基で置換されている、部分不飽和3員~6員炭素環式環;

(x)

【化150】

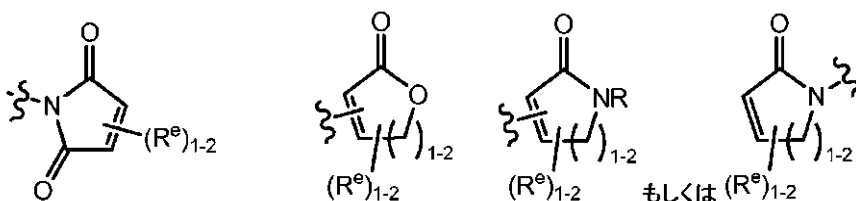


;または

(xi) 独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される1個~2個のヘテロ原子を有する部分不飽和4員~6員複素環式環であって、該環は、1個~4個のR^e基で置換されている、部分不飽和4員~6員複素環式環;または

(xii)

【化151】



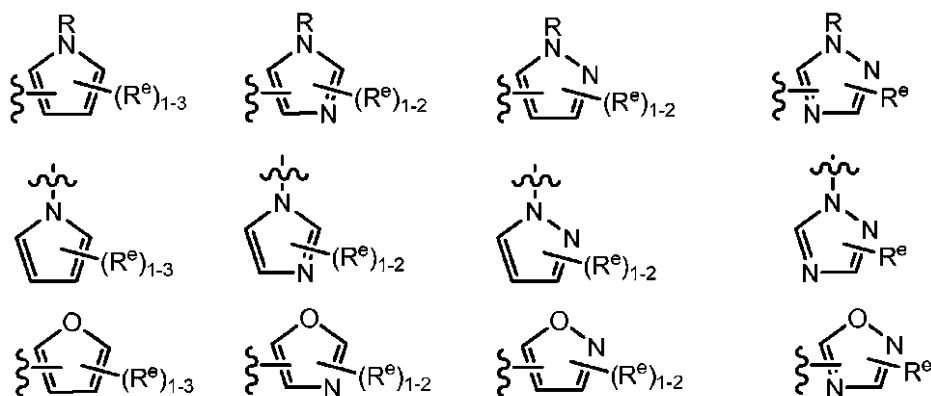
;または

(xiii) 0個~2個の窒素を有する6員芳香族環であって、該環は、1個~4個のR^e基で置換されている、6員芳香族環;または

(xiv)

(xv) 独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される1個～3個のヘテロ原子を有する5員ヘテロアリール環であって、該環は、1個～3個のR^e基で置換されている、5員ヘテロアリール環;または

【化 1 5 3】

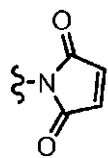
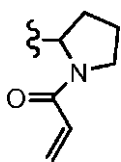
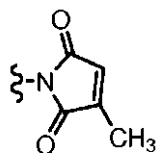
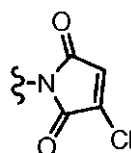
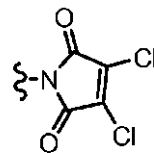
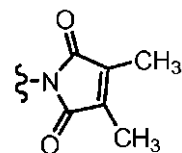
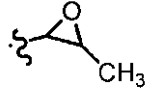
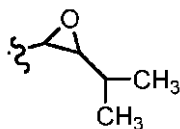
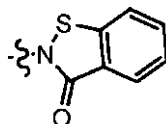
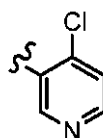
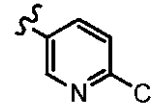
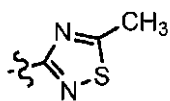
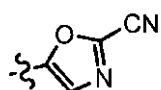
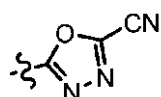
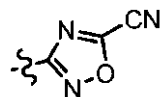
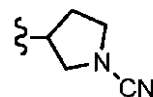
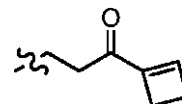
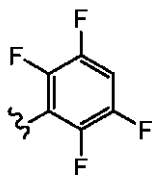
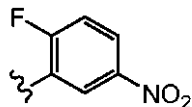
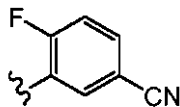
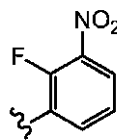
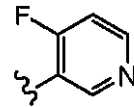
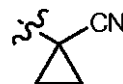


(xvii) 独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される0個～3個のヘテロ原子を有する8員～10員の二環式の、飽和、部分不飽和、もしくはアリールの環であって、該環は、1個～4個のR⁶基で置換されている、8員～10員の二環式の、飽和、部分不飽和、もしくはアリールの環

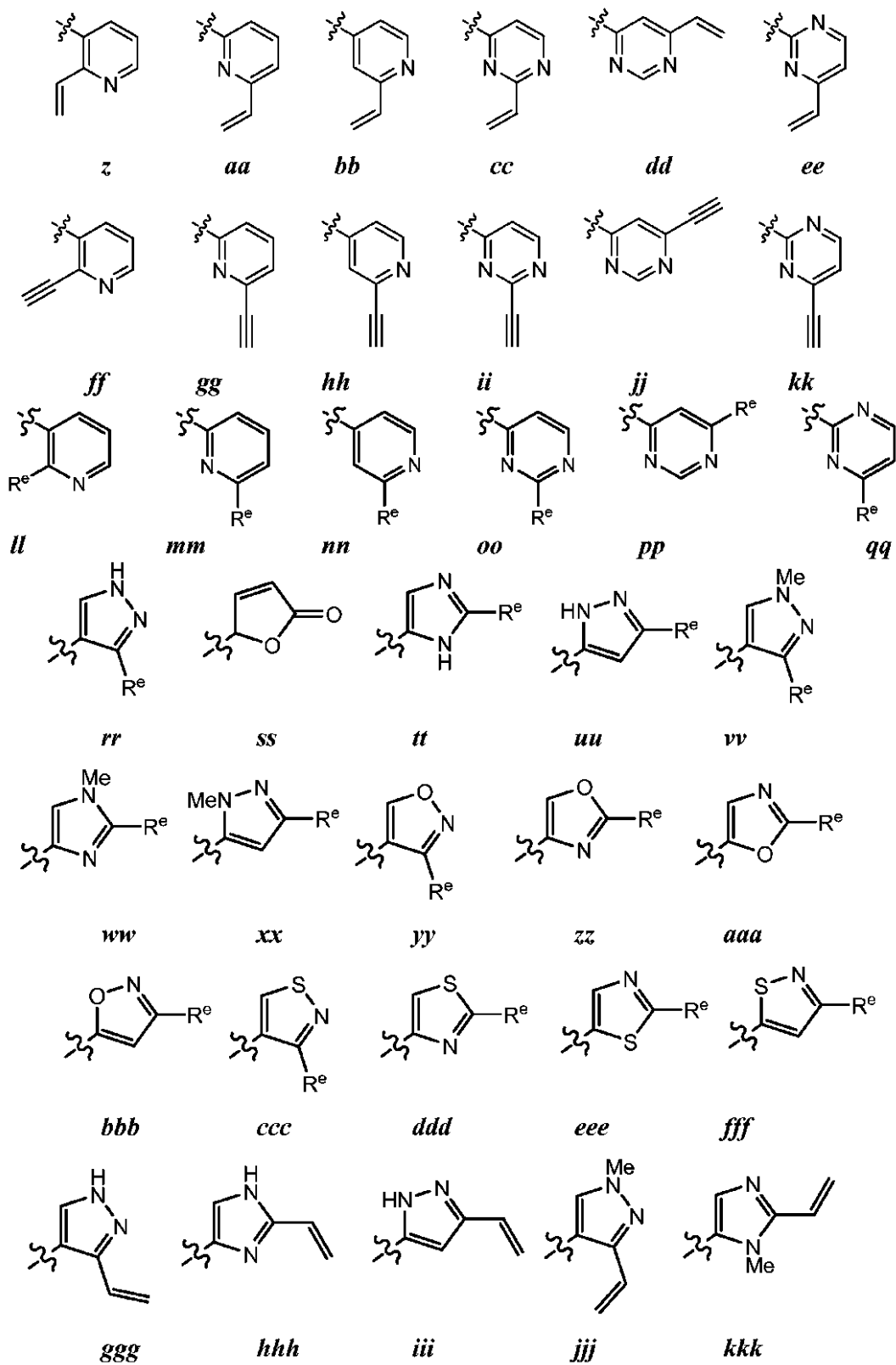
(a)Lは、共有結合、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{NHCH}_2-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{O}$
 $\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})-$ 、 $-\text{NHSO}_2-$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})-$ 、または $-\text{SO}_2\text{NH}-$ であり、
 さらに好ましくは、

(b) Yは:

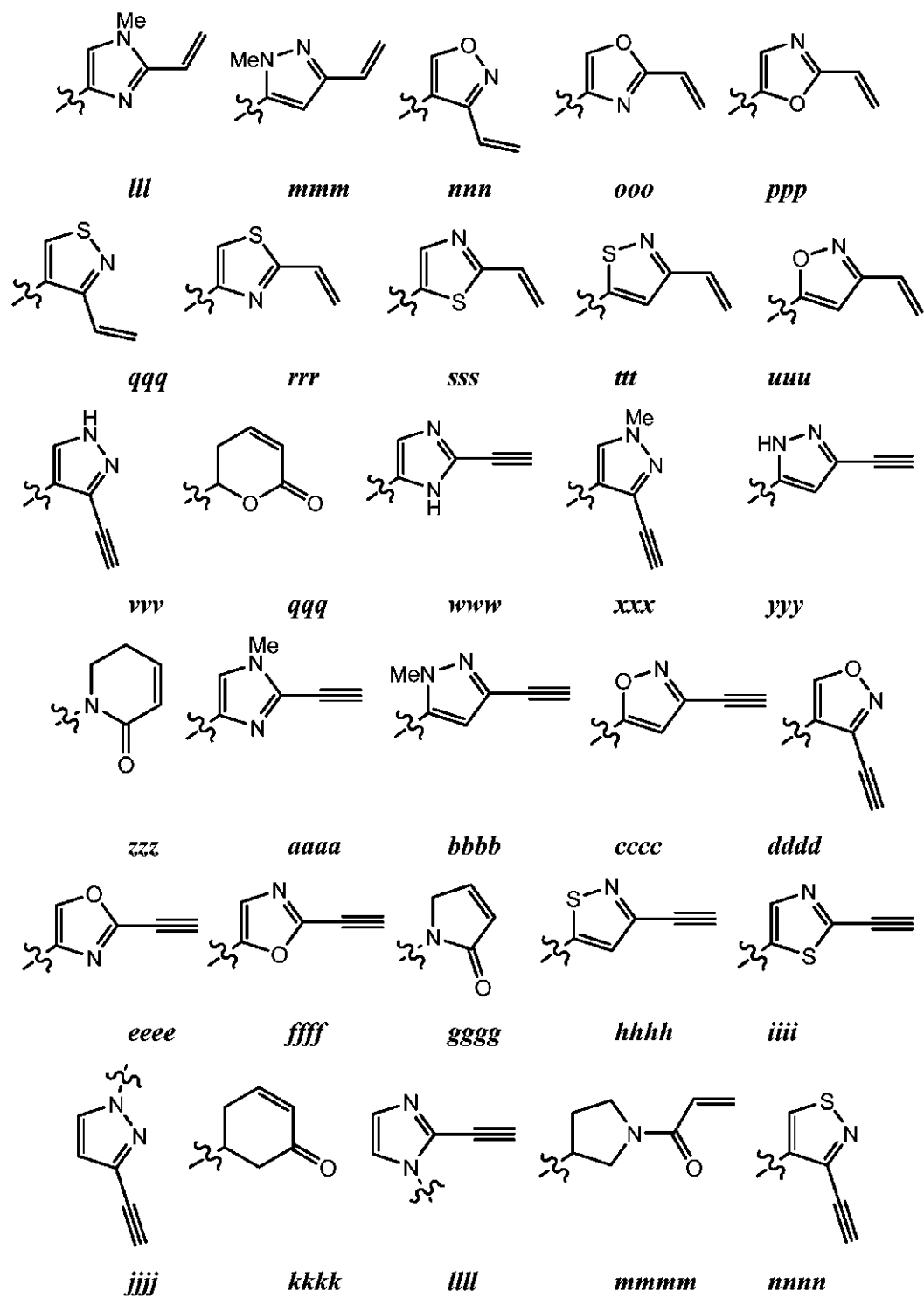
【化 1 5 5】

*a**b**c**d**e**f**g**h**i**j**k**l**m**n**o**p**q**r**s**t**u**v**w**x**y*

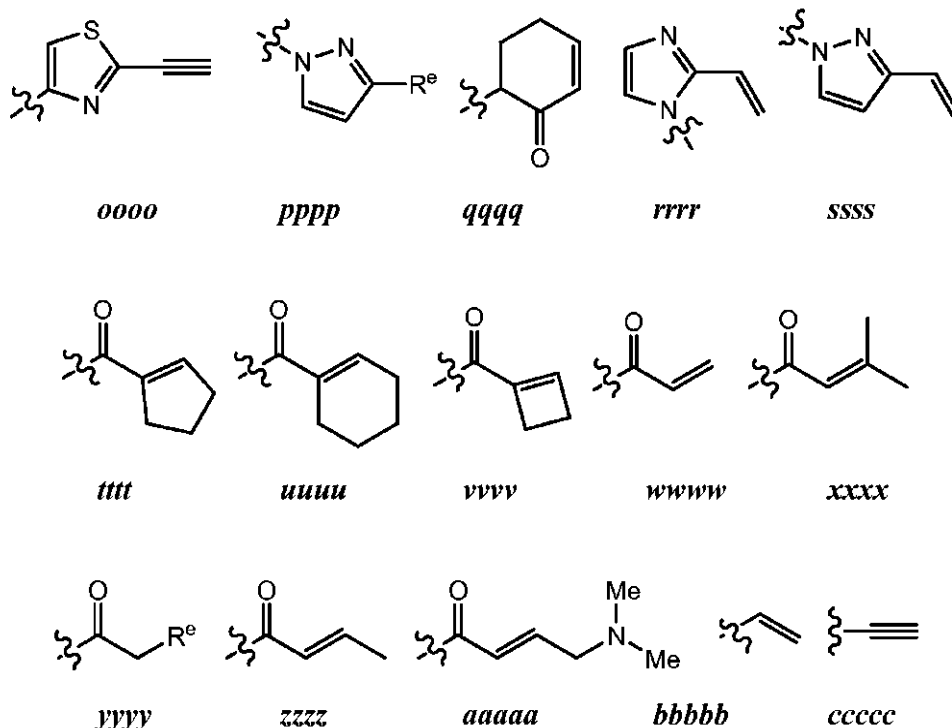
【化 1 5 6】



【化 1 5 7】



【化 1 5 8】



から選択され、ここで各 R^e は独立して、適切な脱離基、オキソ、CN、または NO_2 から選択される、あるいは、

(E) R^1 は-L-Yであり、ここで：

Lは、二価の $\text{C}_2 \sim 8$ の直鎖もしくは分枝鎖の炭化水素鎖であり、ここでLの2個または3個のメチレン単位は、 $-\text{NRC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}-$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R})-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、シクロプロピレン、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{R})-$ 、または $-\text{C}(\text{O})-$ によって必要に応じて独立して置き換えられており；そして

Yは、水素、または必要に応じてオキソ、ハロゲン、 NO_2 、もしくはCNで置換された $\text{C}_1 \sim 6$ 脂肪族であり、好ましくは、

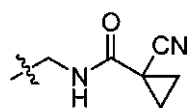
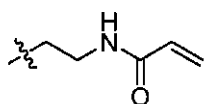
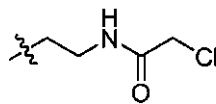
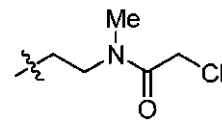
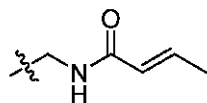
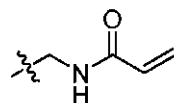
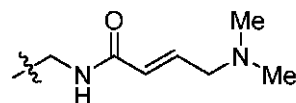
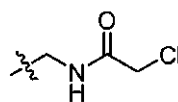
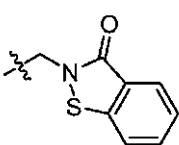
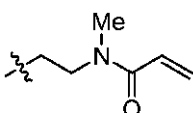
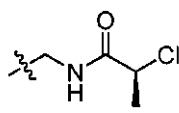
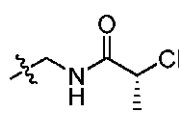
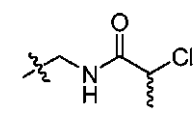
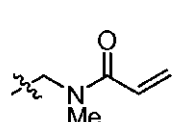
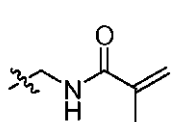
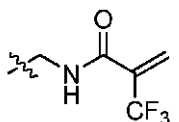
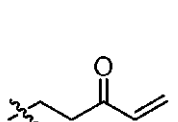
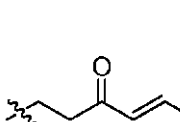
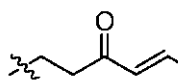
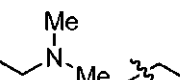
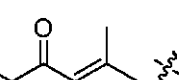
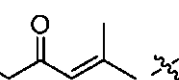
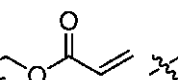
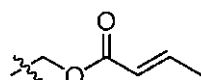
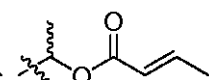
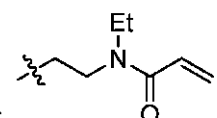
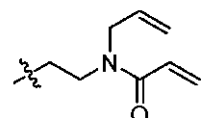
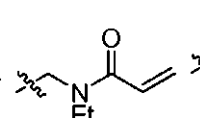
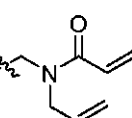
R^1 は、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}$ (シクロプロピル)、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CHCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{C}(=\text{CH}_2)\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CHCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{C}(=\text{CH}_2)\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CHCH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CHCH}_3$ 、または $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$ である、あるいは、

(F) R^1 は、6原子～12原子の長さであり、好ましくは、

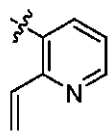
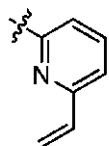
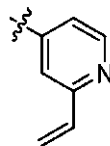
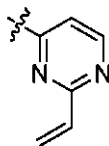
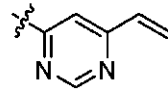
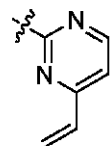
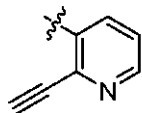
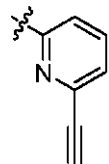
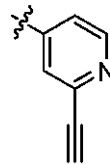
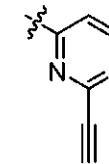
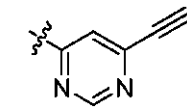
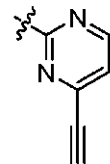
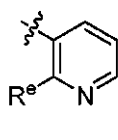
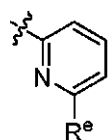
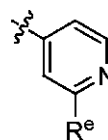
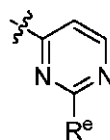
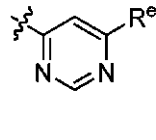
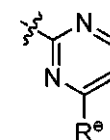
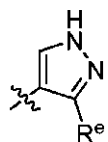
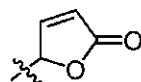
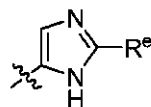
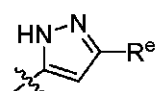
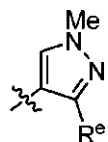
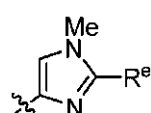
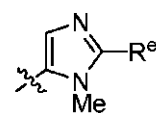
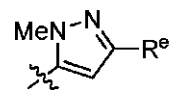
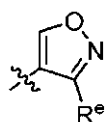
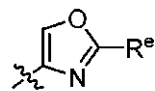
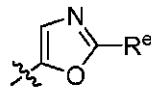
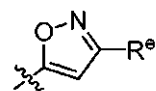
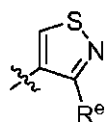
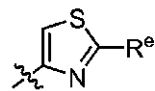
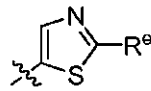
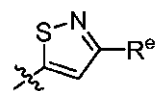
R^1 は、少なくとも8原子の長さである、あるいは、

(G) R^1 は：

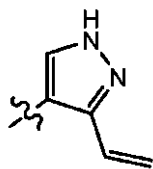
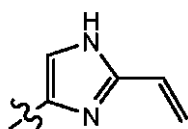
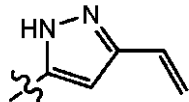
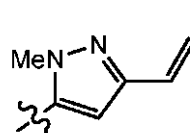
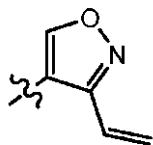
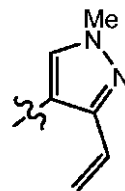
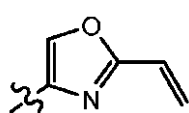
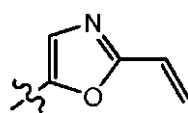
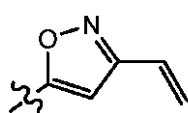
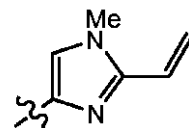
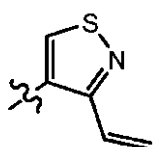
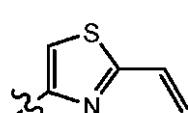
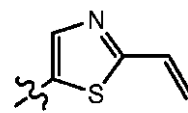
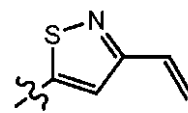
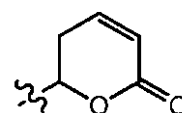
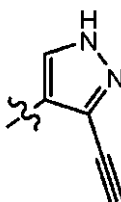
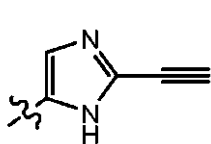
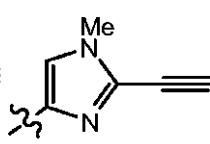
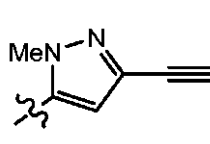
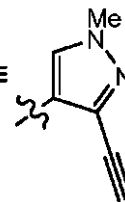
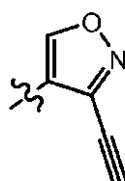
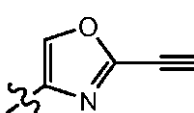
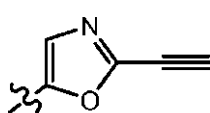
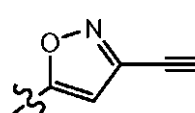
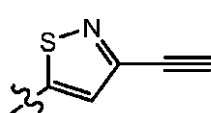
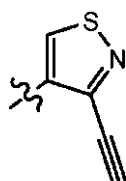
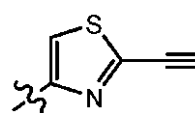
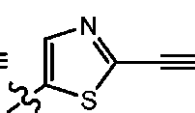
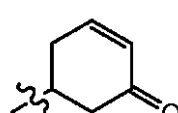
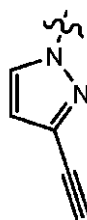
【化 1 5 9】

*a**b**c**d**e**f**g**h**i**j**k**l**m**n**o**p**q**r**s**t**u**v**w**x**y**z**aa**bb**cc**dd**ee*

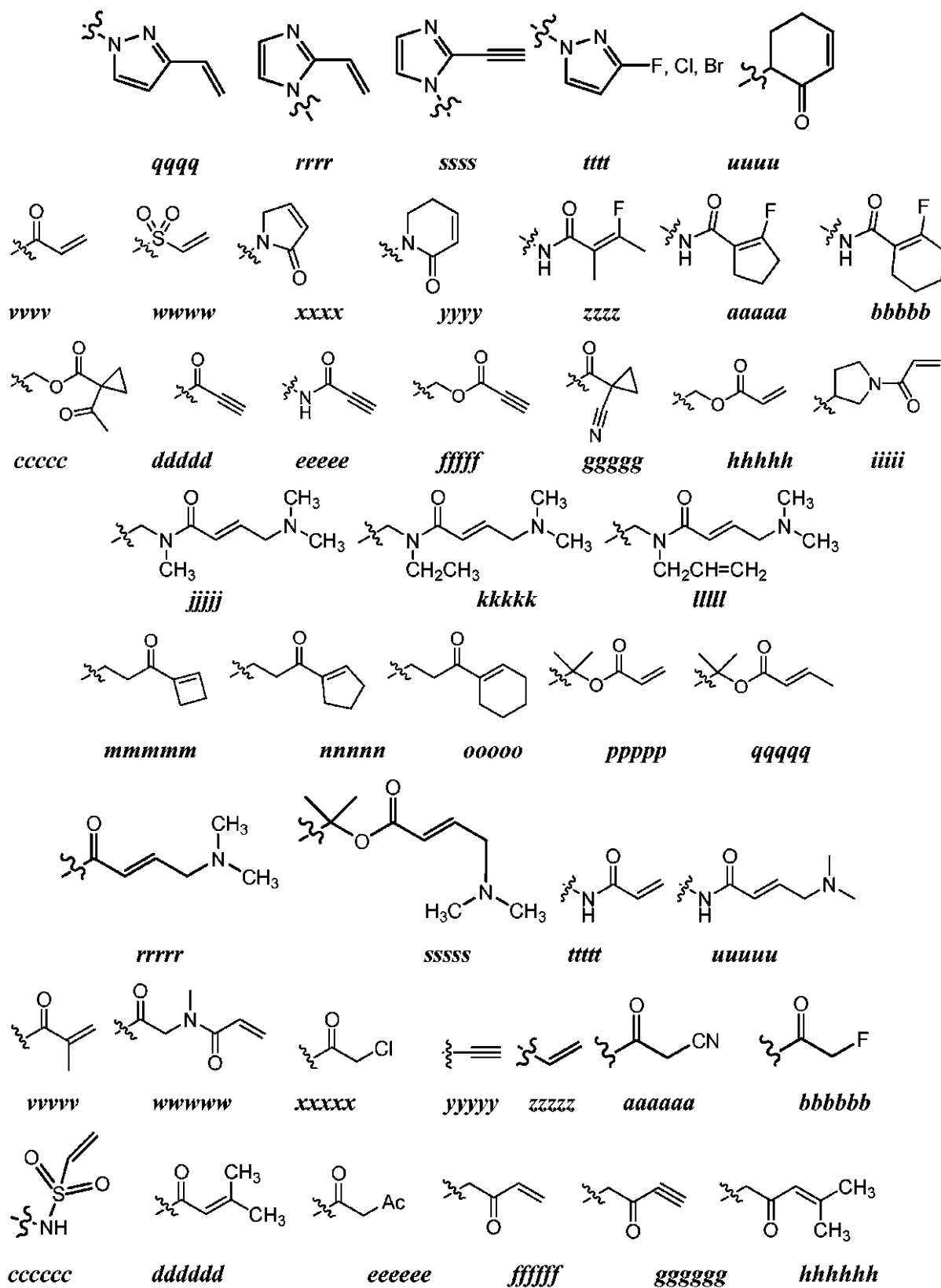
【化 1 6 0】

*ff**gg**hh**ii**jj**kk**ll**mm**nn**oo**pp**qq**rr**ss**tt**uu**vv**ww**xx**yy**zz**aaa**bbb**ccc**ddd**eee**fff**ggg**hhh**iii**jjj**kkk**lll**mmm*

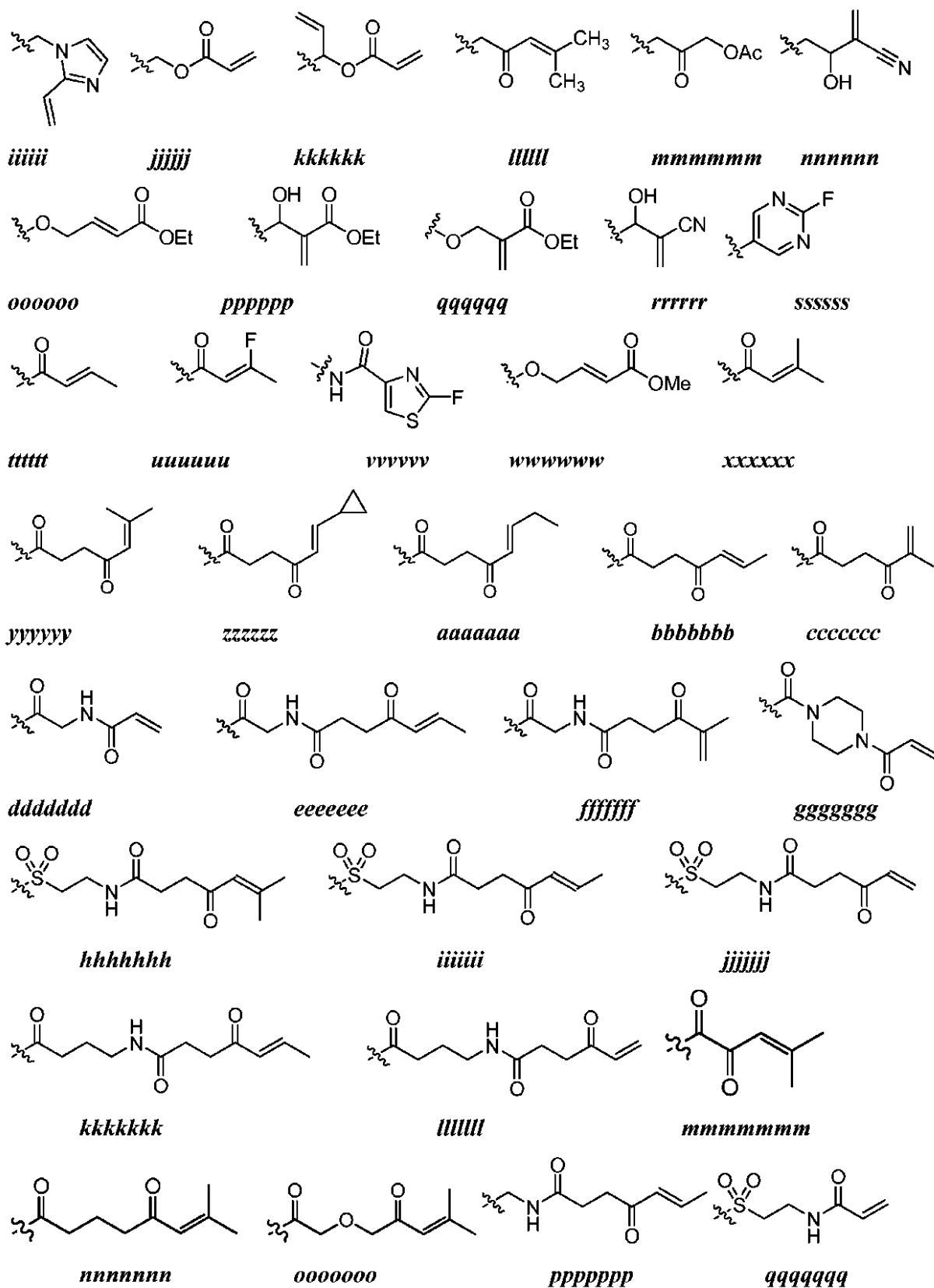
【化 1 6 1】

*nnn**ooo**ppp**qqq**rrr**sss**ttt**uuu**vvv**www**xxx**yyy**zzz**aaaa**bbbb**cccc**dddd**eeee**ffff**gggg**hhhh**iii**jjjj**kkkk**llll**mmmm**nnnn**oooo**pppp*

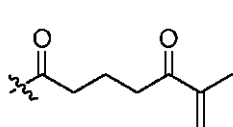
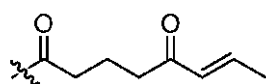
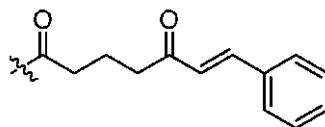
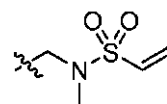
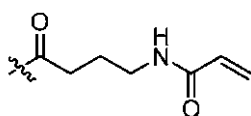
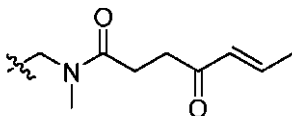
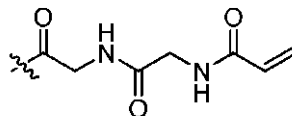
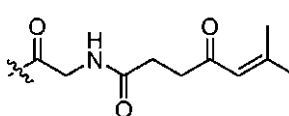
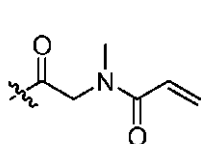
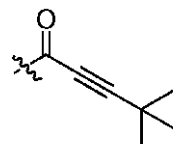
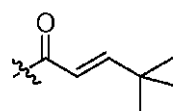
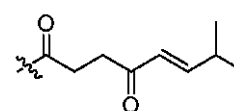
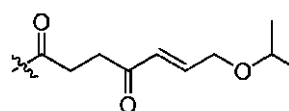
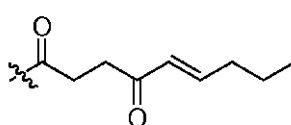
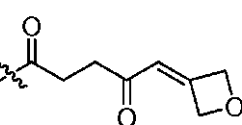
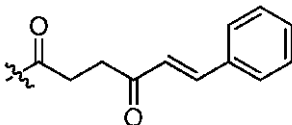
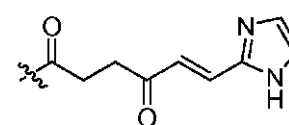
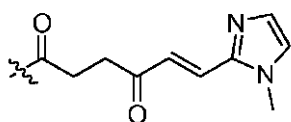
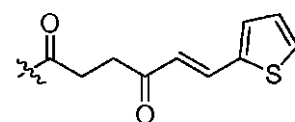
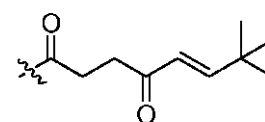
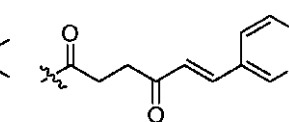
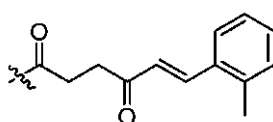
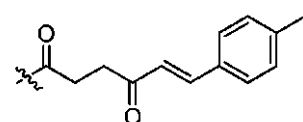
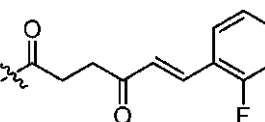
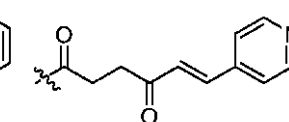
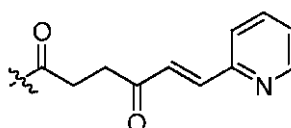
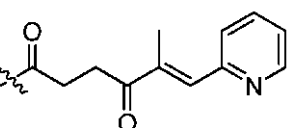
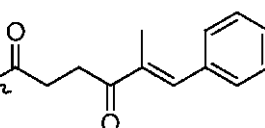
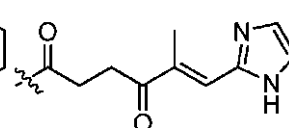
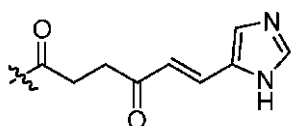
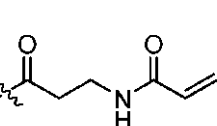
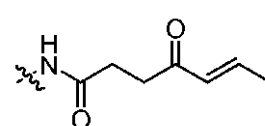
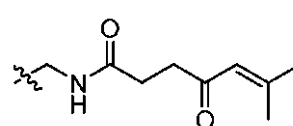
【化 1 6 2】



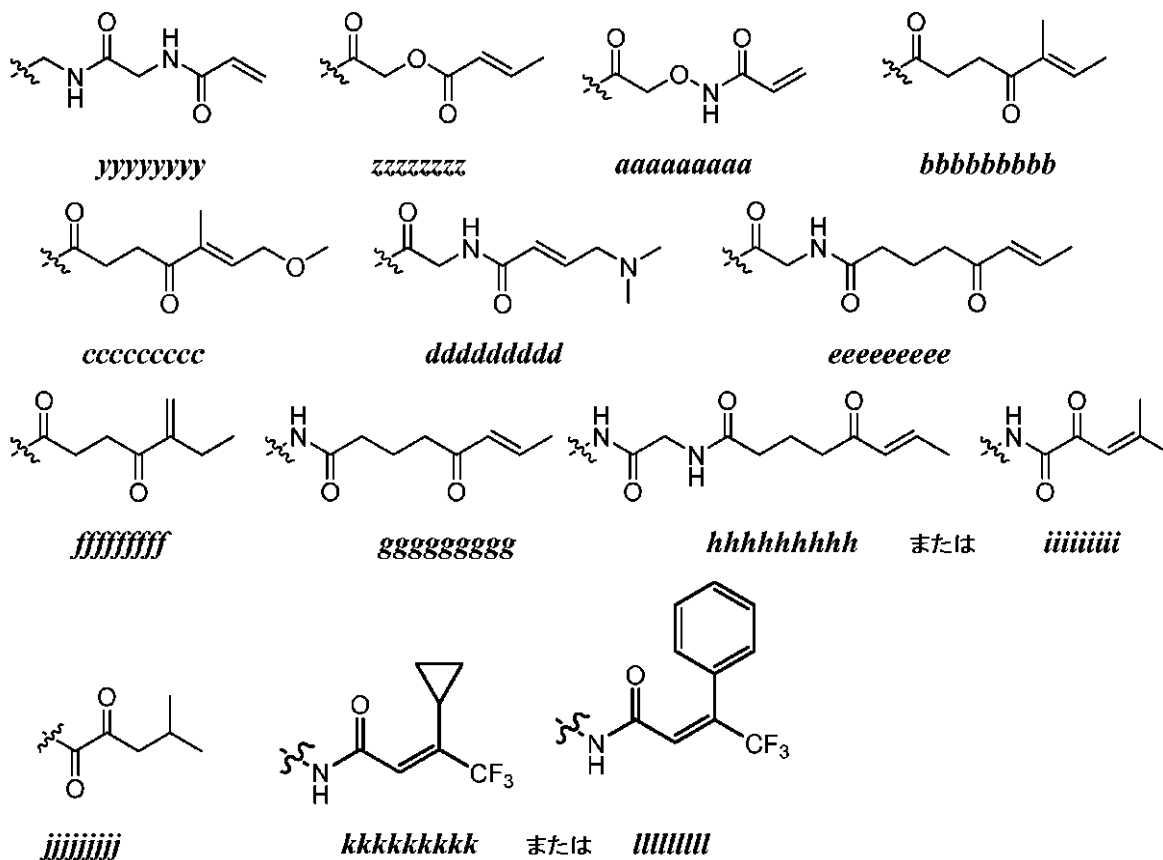
【化 1 6 3】



【化 1 6 4】

*rrrrrrr**sssssss**ttttttt**uuuuuuu**vvvvvvv**wwwwwww**xxxxxxx**yyyyyy**zzzzzzz**aaaaaaa**bbbbbbb**ccccccc**ddddddd**eeeeeee**ffffff**ggggggg**hhhhhhh**iiiiiii**jjjjjjj**kkkkkkk**lllllll**mmmmmmm**nnnnnnn**oooooooo**ppppppp**qqqqqqq**rrrrrrr**sssssss**ttttttt**uuuuuuu**vvvvvvv**wwwwwww**xxxxxxx*

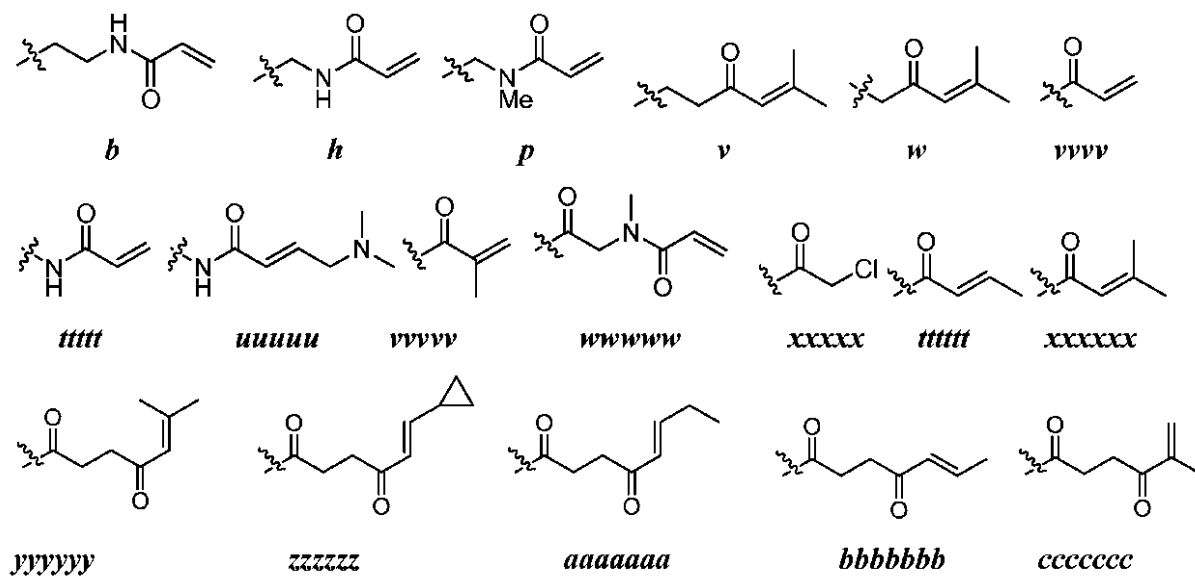
【化 1 6 5】



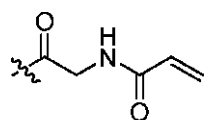
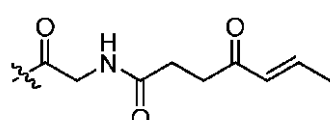
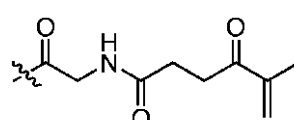
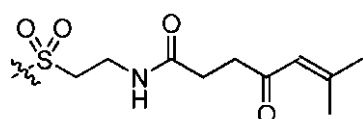
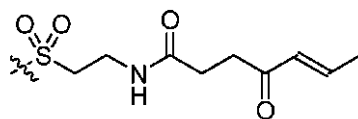
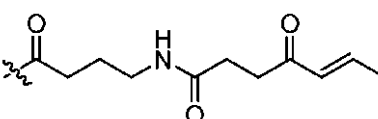
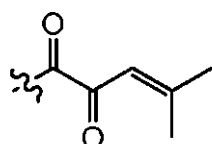
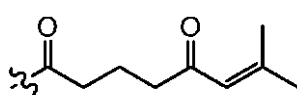
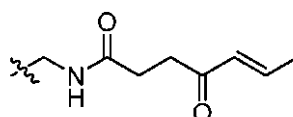
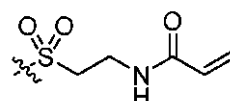
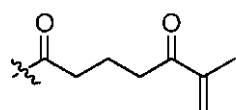
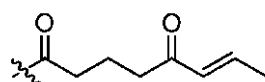
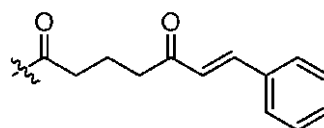
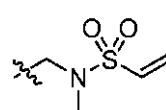
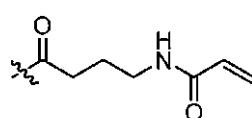
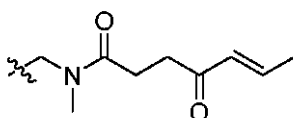
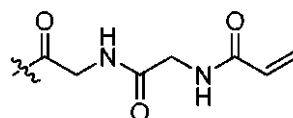
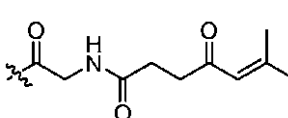
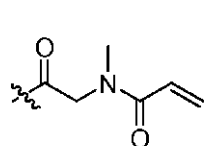
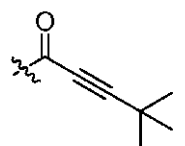
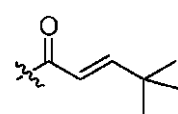
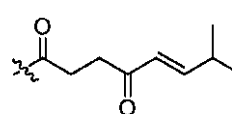
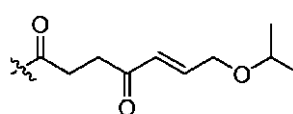
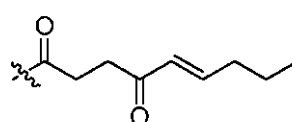
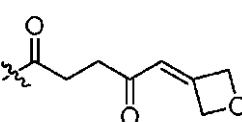
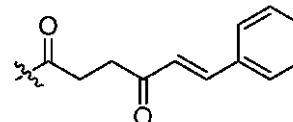
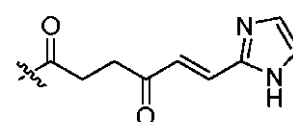
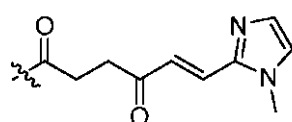
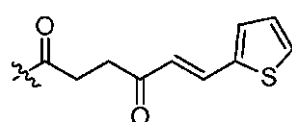
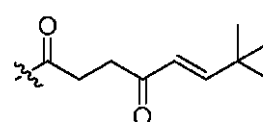
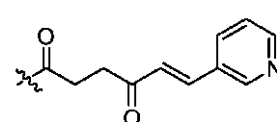
から選択され、ここで各R⁹は独立して、適切な脱離基、NO₂、CN、またはオキソである、あるいは、

(H)R¹は:

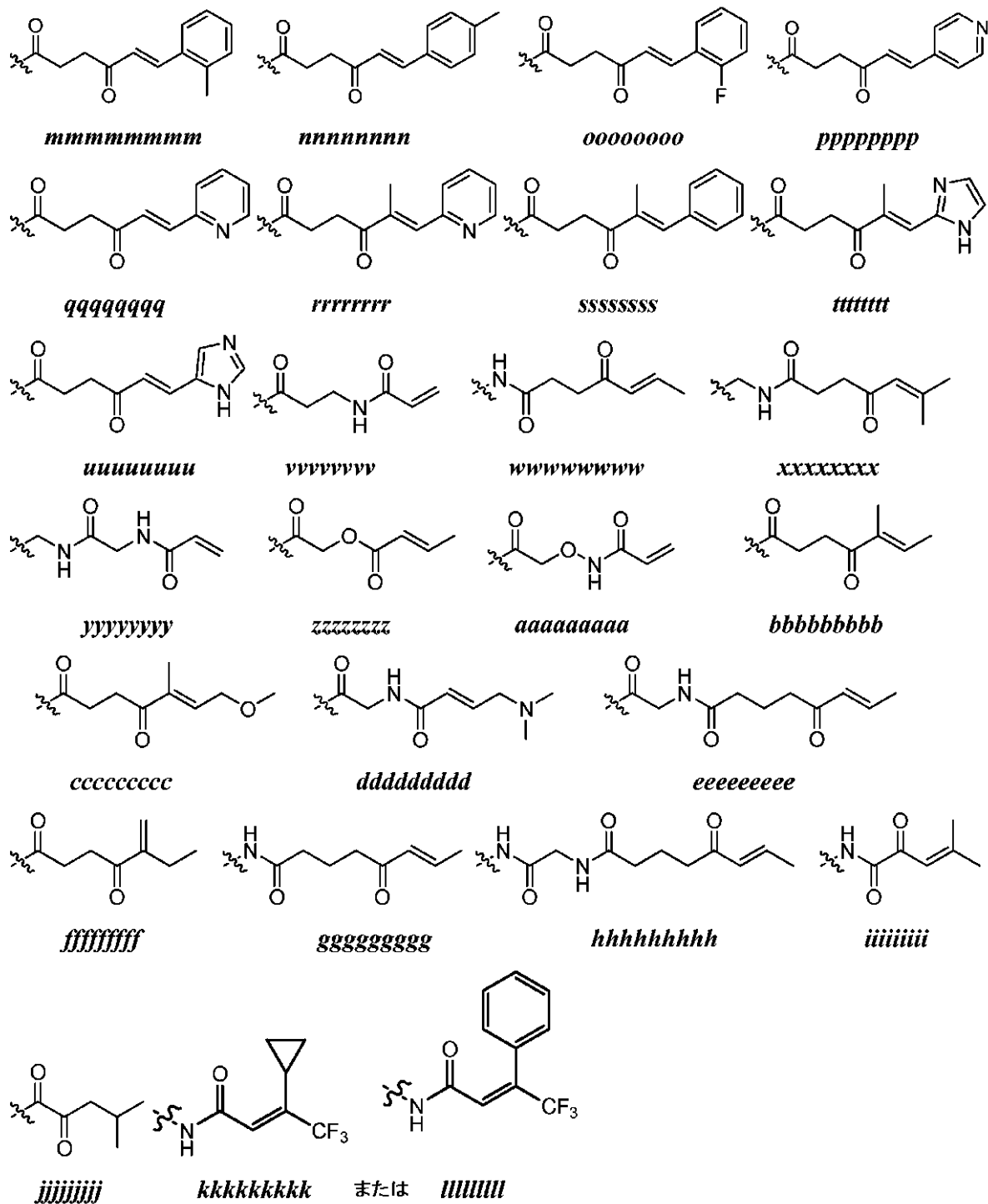
【化 1 6 6】



【化 1 6 7】

*ddddddd**eeeeeee**ffffff**hhhhhhh**iiiiii**kkkkkkk**mmmmmmm**nnnnnnn**ppppppp**qqqqqqq**rrrrrrr**sssssss**tttttt**uuuuuuu**vvvvvvv**wwwwwww**xxxxxxx**yyyyyyy**zzzzzzz**aaaaaaaa**bbbbbbbb**ccccccc**ddddddd**eeeeeee**ffffff**gggggggg**hhhhhhh**iiiiii**jjjjjj**kkkkkkkk**llllll*

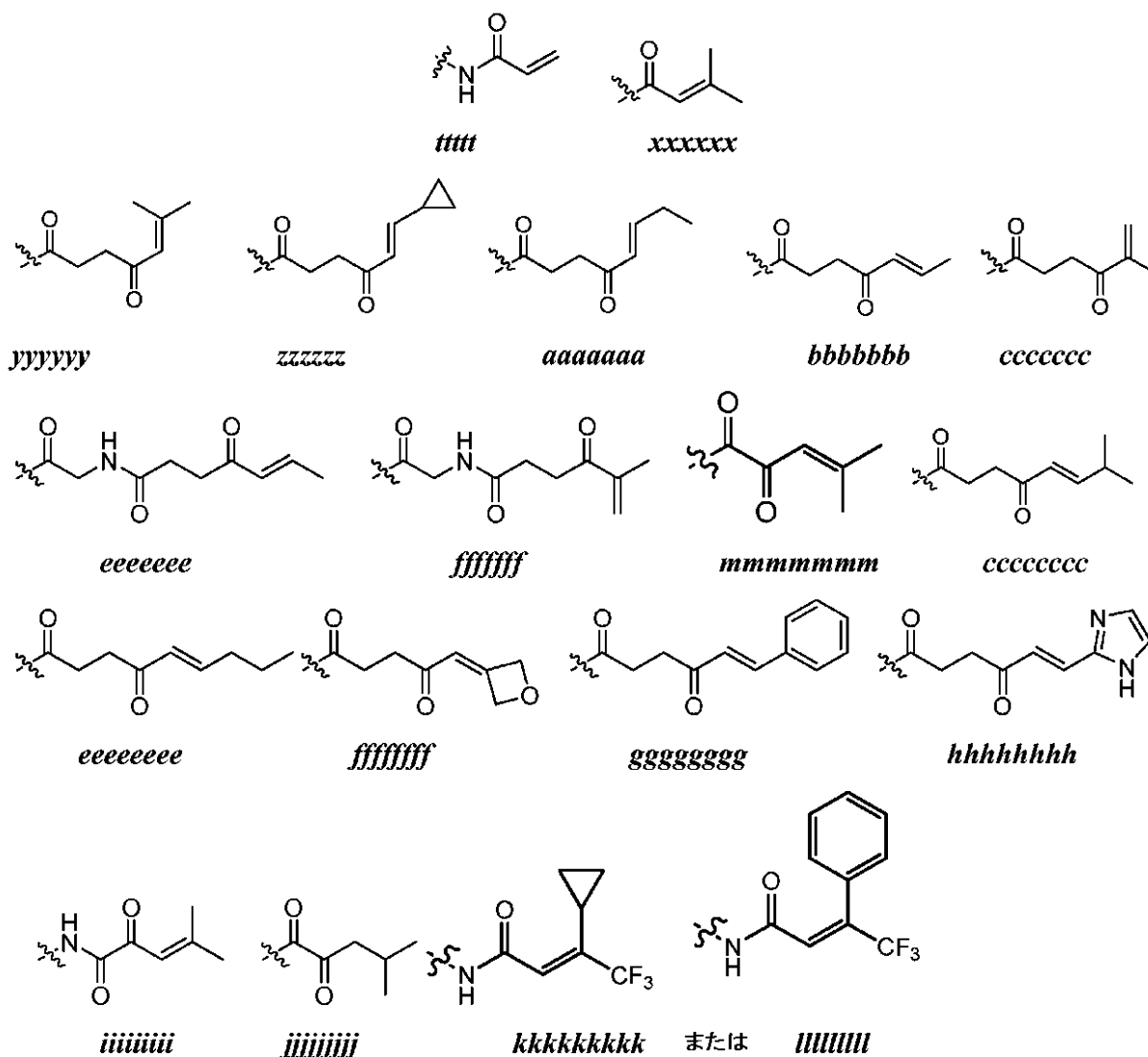
【化 1 6 8】



から選択される、あるいは、

(I)R¹は：

【化 1 6 9】



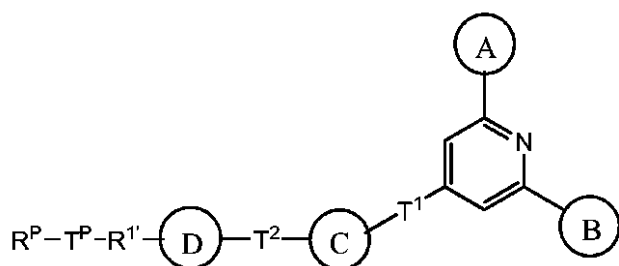
から選択される、

請求項12または請求項13に記載の結合体。

【請求項 1 5】

式II:

【化 1 7 0】



II

の化合物であって、式IIにおいて:

R^{1'} は、二価の弾頭基であり;

環Aは、独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を有する4員~8員の飽和もしくは部分不飽和の複素環式環、または少なくとも1個の窒素、少なくとも1個の酸素、および必要に応じて、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立

して選択される1個～2個のさらなるヘテロ原子を有する5員～15員の飽和もしくは部分不飽和の有橋もしくはスピロ二環式複素環式環から選択される、必要に応じて置換された基であり；

環Bは、フェニル、8員～10員の二環式アリール環、独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される1個～4個のヘテロ原子を有する5員～6員のヘテロアリール環、または独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される1個～4個のヘテロ原子を有する8員～10員の二環式ヘテロアリール環から選択される、必要に応じて置換された基であり；

T¹は、共有結合、または二価の直鎖もしくは分枝鎖の、飽和もしくは不飽和のC₁～₆炭化水素鎖であり、ここでT¹の1個以上のメチレン単位は、-O-、-S-、-N(R)-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-C(O)N(R)-、-N(R)C(O)-、-N(R)C(O)N(R)-、-SO₂-、-SO₂N(R)-、-N(R)SO₂-、または-N(R)SO₂N(R)-によって必要に応じて独立して置き換えられており；

環Cは、存在しないか、またはフェニル、3員～7員の飽和もしくは部分不飽和の炭素環式環、7員～10員の飽和もしくは部分不飽和の二環式炭素環式環、独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される0個～4個のヘテロ原子を有する7員～12員の飽和もしくは部分不飽和の有橋もしくはスピロ二環式環、独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される1個～2個のヘテロ原子を有する4員～7員の飽和もしくは部分不飽和の複素環式環、独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される1個～3個のヘテロ原子を有する7員～12員の飽和もしくは部分不飽和の二環式複素環式環、8員～10員の二環式アリール環、独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される1個～3個のヘテロ原子を有する5員～6員のヘテロアリール環、または独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される1個～4個のヘテロ原子を有する8員～10員の二環式ヘテロアリール環から選択される、必要に応じて置換された基であり；

T²は、共有結合、または二価の直鎖もしくは分枝鎖の、飽和もしくは不飽和のC₁～₆炭化水素鎖であり、ここでT²の1個以上のメチレン単位は、-O-、-S-、-N(R)-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-C(O)N(R)-、-N(R)C(O)-、-N(R)C(O)N(R)-、-SO₂-、-SO₂N(R)-、-N(R)SO₂-、または-N(R)SO₂N(R)-によって必要に応じて独立して置き換えられており；そして

環Dは、存在しないか、またはフェニル、3員～7員の飽和もしくは部分不飽和の炭素環式環、7員～10員の飽和もしくは部分不飽和の二環式炭素環式環、独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される0個～4個のヘテロ原子を有する7員～12員の飽和もしくは部分不飽和の有橋二環式環、独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される1個～2個のヘテロ原子を有する4員～7員の飽和もしくは部分不飽和の複素環式環、独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される1個～3個のヘテロ原子を有する7員～12員の飽和もしくは部分不飽和の二環式複素環式環、8員～10員の二環式アリール環、独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される1個～3個のヘテロ原子を有する5員～6員のヘテロアリール環、または独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される1個～4個のヘテロ原子を有する8員～10員の二環式ヘテロアリール環から選択される、必要に応じて置換された基であり；そして

各Rは独立して、水素であるか、あるいはC₁～₆脂肪族、フェニル、独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される1個～2個のヘテロ原子を有する4員～7員の複素環式環、または独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される1個～4個のヘテロ原子を有する5員～6員の単環式ヘテロアリール環から選択される、必要に応じて置換された基であるか、あるいは

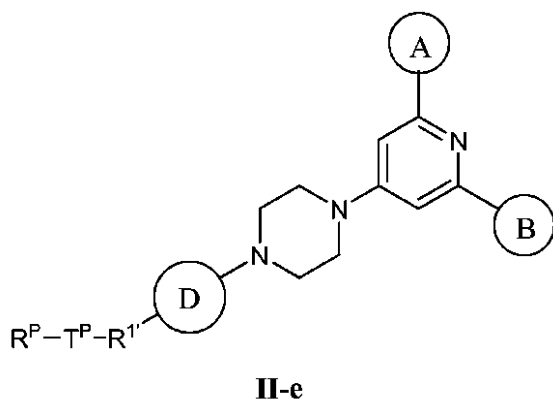
同じ窒素上の2個のR基は、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される1個～4個のヘテロ原子を有する4員～7員の飽和、部分不飽和、もしくはヘテロアリのルの環を形成し；

T^Pは、二価の繋留部分であり；そして

R^Pは、検出可能な部分であり、

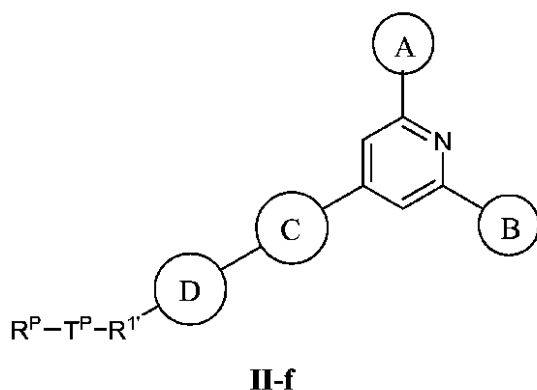
(A) 前記化合物が、式II-e:

【化 1 7 1】



の化合物である、あるいは、
 (B) 前記化合物が、式 II-f:

【化 1 7 2】

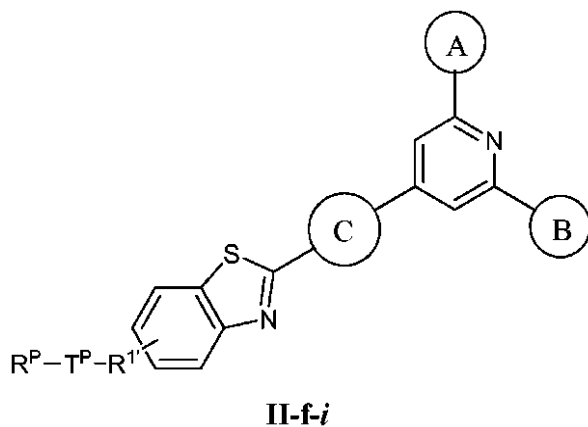


の化合物であり、

式 II-f において、環 D は、独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される 1 個 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 7 員 ~ 12 員の飽和もしくは部分不飽和の二環式複素環式環、または独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される 1 個 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 8 員 ~ 10 員の二環式ヘテロアリール環であり、好ましくは、

(a) 前記化合物が、式 II-f-i:

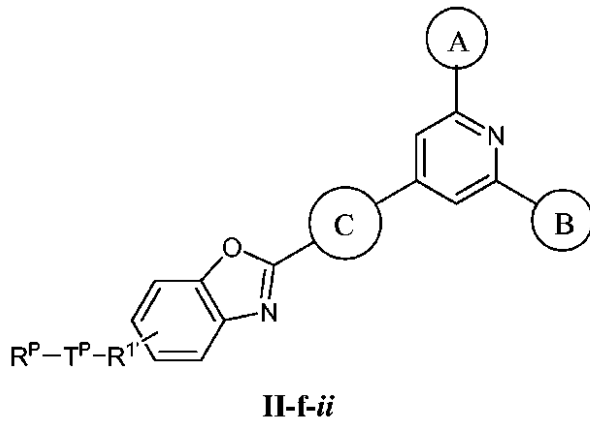
【化 1 7 3】



の化合物である、あるいは、

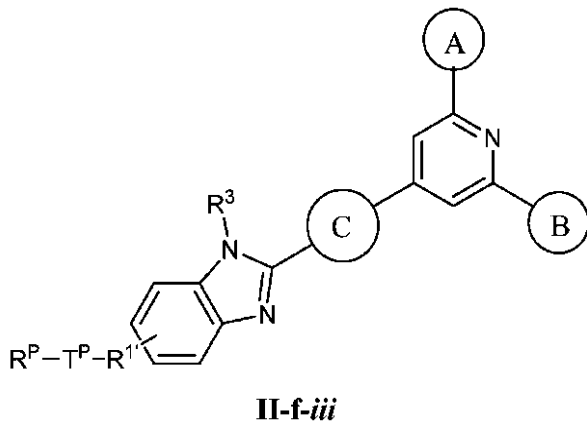
(b) 前記化合物が、式 II-f-ii:

【化 1 7 4】



の化合物である、あるいは、
 前記化合物が、式II-f-iii:

【化 1 7 5】



の化合物であり、
 式II-f-iiiにおいて、 R^3 は、 $-R$ 、 $-C(O)R$ 、または $-SO_2R$ である、
 化合物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0008

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0008】

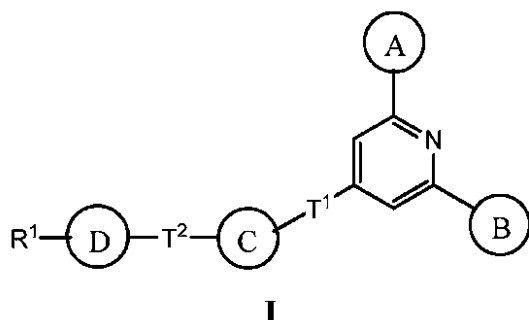
多くの疾患は、上に記載されたもののようなキナーゼ媒介性事象によって誘発される異常な細胞応答に関連する。このような疾患としては、自己免疫疾患、炎症性疾患、増殖性疾患、骨疾患、代謝病、神経学的疾患および神経変性疾患、がん、心臓血管疾患、アレルギーおよび喘息、アルツハイマー病、ならびにホルモン関連疾患が挙げられるが、これらに限定されない。従って、治療剤として有用なPI3Kおよび関連する酵素のインヒビターを見出す必要性が、依然として存在する。

一実施形態において、例えば、以下の項目が提供される。

(項目 1)

式I:

【化 1 0 1】



の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩であって、式Iにおいて：

R^1 は弾頭基であり；

環Aは、独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を有する4員～8員の飽和もしくは部分不飽和の複素環式環、または少なくとも1個の窒素、少なくとも1個の酸素、および必要に応じて、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1個～2個のさらなるヘテロ原子を有する5員～15員の飽和もしくは部分不飽和の有橋もしくはスピロ二環式複素環式環から選択される、必要に応じて置換された基であり；

環Bは、フェニル、8員～10員の二環式アリール環、独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される1個～4個のヘテロ原子を有する5員～6員のヘテロアリール環、または独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される1個～4個のヘテロ原子を有する8員～10員の二環式ヘテロアリール環から選択される、必要に応じて置換された基であり；

T^1 は、共有結合、または二価の直鎖もしくは分枝鎖の、飽和もしくは不飽和の C_{1-6} 炭化水素鎖であり、ここで T^1 の1個以上のメチレン単位は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-N(R)C(O)N(R)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2N(R)-$ 、 $-N(R)SO_2-$ 、または $-N(R)SO_2N(R)-$ によって必要に応じて独立して置き換えられており；

環Cは、存在しないか、またはフェニル、3員～7員の飽和もしくは部分不飽和の炭素環式環、7員～10員の飽和もしくは部分不飽和の二環式炭素環式環、独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される0個～4個のヘテロ原子を有する7員～12員の飽和もしくは部分不飽和の有橋もしくはスピロ二環式環、独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される1個～2個のヘテロ原子を有する4員～7員の飽和もしくは部分不飽和の複素環式環、独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される1個～3個のヘテロ原子を有する7員～12員の飽和もしくは部分不飽和の二環式複素環式環、8員～10員の二環式アリール環、独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される1個～3個のヘテロ原子を有する5員～6員のヘテロアリール環、または独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される1個～4個のヘテロ原子を有する8員～10員の二環式ヘテロアリール環から選択される、必要に応じて置換された基であり；

T^2 は、共有結合、または二価の直鎖もしくは分枝鎖の、飽和もしくは不飽和の C_{1-6} 炭化水素鎖であり、ここで T^2 の1個以上のメチレン単位は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-N(R)C(O)N(R)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2N(R)-$ 、 $-N(R)SO_2-$ 、または $-N(R)SO_2N(R)-$ によって必要に応じて独立して置き換えられており；そして

環Dは、存在しないか、またはフェニル、3員～7員の飽和もしくは部分不飽和の炭素環式環、7員～10員の飽和もしくは部分不飽和の二環式炭素環式環、独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される0個～4個のヘテロ原子を有する7員～12員の飽和もしくは部分不飽和の有橋二環式環、独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される1個～2個のヘテロ原子を有する4員～7員の飽和もしくは部分不飽和の複素環式環、独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される1個～3個のヘテロ原子を有する7員～12員の飽和もしくは部分不飽和の二環式複素環式環、8員～10員の二環式アリール環、独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される1個～3個のヘテロ原子を有する5員～6員のヘテロアリール

環、または独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される1個～4個のヘテロ原子を有する8員～10員の二環式ヘテロアリール環から選択される、必要に応じて置換された基であり；そして

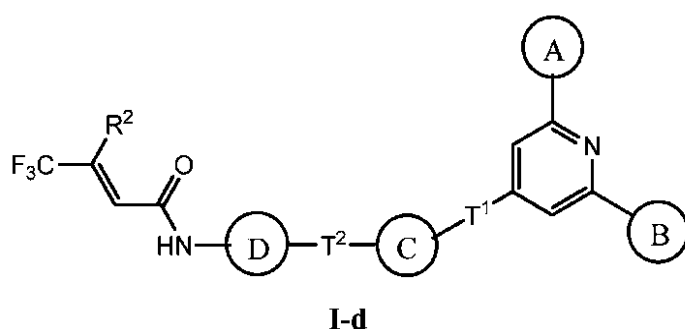
各Rは独立して、水素であるか、あるいはC₁～₆脂肪族、フェニル、独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される1個～2個のヘテロ原子を有する4員～7員の複素環式環、または独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される1個～4個のヘテロ原子を有する5員～6員の単環式ヘテロアリール環から選択される、必要に応じて置換された基であるか、あるいは

同じ窒素上の2個のR基は、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される1個～4個のヘテロ原子を有する4員～7員の飽和、部分不飽和、もしくはヘテロアリールの環を形成する、化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目2)

前記化合物が、式I-d:

【化102】



の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩であり、

式I-dにおいて、R²は、シクロプロピルまたはフェニルである、項目1に記載の化合物。

(項目3)

前記化合物が、以下:

- a) 環Aが、必要に応じて置換されたホルニルであること；
- b) 環Bが、1個～2個の窒素原子を有する必要に応じて置換された8員～10員の二環式ヘテロアリール環、必要に応じて置換されたフェニル、または1個～2個の窒素原子を有する必要に応じて置換された5員～6員のヘテロアリール環であること；
- c) T¹が共有結合であること；
- d) 環Cが、1個～2個の窒素原子を有する6員の飽和もしくは部分不飽和の複素環式環であること；
- e) T²が、-C(O)-または-CH₂C(O)-であること；および
- f) 環Dが、必要に応じて置換されたフェニルであること

から選択される特徴のうちの1つ以上、1つより多く、または全てを有する、項目2に記載の化合物。

(項目4)

前記化合物が、以下:

- a) 環Aが、必要に応じて置換されたホルニルであること；
- b) 環Bが、インダゾリル、アミノピリジニル、またはフェノールであること；
- c) T¹が共有結合であること；
- d) 環Cが、ピペラジニル、ピペリジニル、またはテトラヒドロピリジニルであること；
- e) T²が-CH₂C(O)-であること；
- f) 環Dがフェニルであること

から選択される特徴のうちの1つ以上、1つより多く、または全てを有する、項目2に記載

載の化合物。

(項目5)

前記化合物が、以下：

a) 環Aが、必要に応じて置換されたホルホルニルであること；

b) 環Bがアミノピリジニルであること；

c) T¹が共有結合であること；

d) 環Cがピペラジニルであること；

e) T²が-CH₂C(O)-であること；

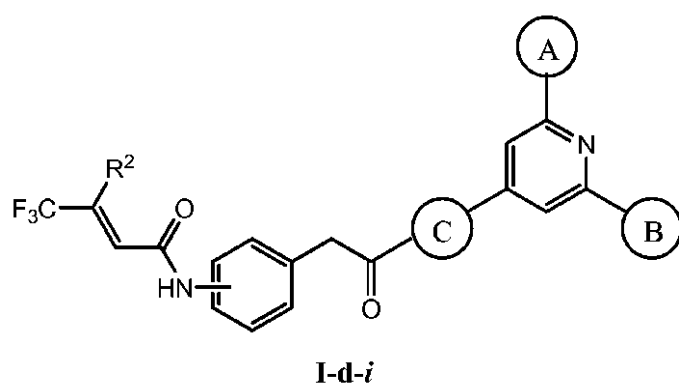
f) 環Dがフェニルであること

から選択される特徴のうちの1つ以上、1つより多く、または全てを有する、項目2に記載の化合物。

(項目6)

前記化合物が、式I-d-i：

【化103】

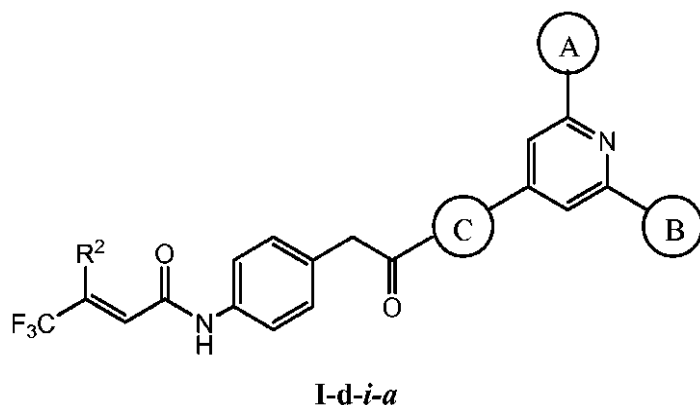


の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩である、項目2に記載の化合物。

(項目7)

前記化合物が、式I-d-i-a：

【化104】

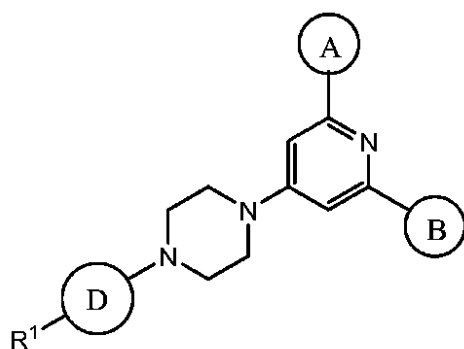


の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩である、項目6に記載の化合物。

(項目8)

前記化合物が、式I-e：

【化 1 0 5】



I-e

の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩である、項目1に記載の化合物。

(項目9)

前記化合物が、以下：

- a) 環Aが、必要に応じて置換されたホルホルニルであること；
- b) 環Bが、1個～2個の窒素原子を有する必要に応じて置換された8員～10員の二環式ヘテロアリール環、必要に応じて置換されたフェニル、または1個～2個の窒素原子を有する必要に応じて置換された5員～6員のヘテロアリール環であること；
- c) 環Dが、フェニル、または1個～3個の窒素を有する6員ヘテロアリール環から選択される、必要に応じて置換された基であること；および
- d) R¹が-L-Yであり、ここでLは、1個以上の-R基で必要に応じて置換された、二価のC₂～₈の直鎖もしくは分枝鎖の炭化水素鎖であり、ここでLは、少なくとも1個の二重結合を有し、そしてLの1個または2個のさらなるメチレン単位は、-NRC(O)-、-C(O)NR-、-N(R)SO₂-、-SO₂N(R)-、-S-、-S(O)-、-SO₂-、-OC(O)-、-C(O)O-、シクロプロピレン、-O-、-N(R)-、または-C(O)-によって必要に応じて独立して置き換えられており；そしてYは、水素、または必要に応じてオキソ、ハロゲン、NO₂、もしくはCNで置換されたC₁～₆脂肪族であること

から選択される特徴のうちの1つ以上、1つより多く、または全てを有する、項目8に記載の化合物。

(項目10)

前記化合物が、以下：

- a) 環Aが、必要に応じて置換されたホルホルニルであること；
- b) 環Bが、インダゾリル、アミノピリミジニル、またはフェノールであること；
- c) 環Dがフェニルであること；および
- d) R¹が-L-Yであり、ここでLは、-NHC(O)CH=CH-、-NHC(O)CH=CHCH₂N(CH₃)-、-NHC(O)CH=CHCH₂O-、-CH₂NHC(O)CH=CH-、-NHSO₂CH=CH-、-NHSO₂CH=CHCH₂-、-NHC(O)(C=N₂)-、-NHC(O)(C=N₂)C(O)-、-NHC(O)CH=CHCH₂N(CH₃)-、-NHSO₂CH=CH-、-NHSO₂CH=CHCH₂-、-NHC(O)CH=C(H)CH₂O-、-NHC(O)C(=CH₂)CH₂-、-CH₂NHC(O)-、-CH₂NHC(O)CH=CH-、-CH₂CH₂NHC(O)-、または-CH₂NHC(O)シクロプロピレン-であり；そしてYは、水素、または必要に応じてオキソ、ハロゲン、NO₂、もしくはCNで置換されたC₁～₆脂肪族であること

から選択される特徴のうちの1つ以上、1つより多く、または全てを有する、項目8に記載の化合物。

(項目11)

前記化合物が、以下：

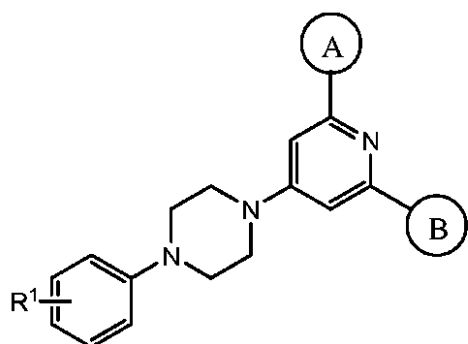
- a) 環Aが、必要に応じて置換されたホルホルニルであること；
- b) 環Bがアミノピリミジニルであること；
- c) 環Dがフェニルであること；および
- d) R¹が-L-Yであり、ここでLは、-NHC(O)CH=CH-、-NHC(O)CH=CHCH₂N(CH₃)-、-NHC(O)CH=

CHCH₂O-、-CH₂NHC(O)CH=CH-、-NHSO₂CH=CH-、-NHSO₂CH=CHCH₂-、-NHC(O)(C=N₂)-、-NHC(O)(C=N₂)C(O)-、-NHC(O)CH=CHCH₂N(CH₃)-、-NHSO₂CH=CH-、-NHSO₂CH=CHCH₂-、-NHC(O)CH=C
HCH₂O-、-NHC(O)C(=CH₂)CH₂-、-CH₂NHC(O)-、-CH₂NHC(O)CH=CH-、-CH₂CH₂NHC(O)-、または
 -CH₂NHC(O)シクロプロピレン-であり;そしてYは、水素、または必要に応じてオキソ、
 ハロゲン、NO₂、もしくはCNで置換されたC₁ - ₆脂肪族であること
 から選択される特徴のうちの1つ以上、1つより多く、または全てを有する、項目8に記
 載の化合物。

(項目12)

前記化合物が、式I-e-i:

【化106】



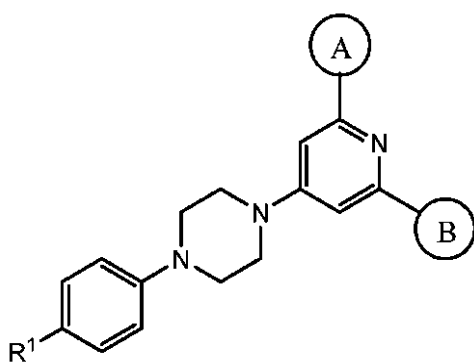
I-e-i

の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩である、項目8に記載の化合物。

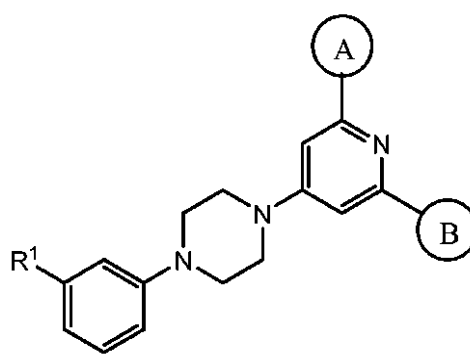
(項目13)

前記化合物が、式I-e-i-aまたはI-e-i-b:

【化107】



I-e-i-a



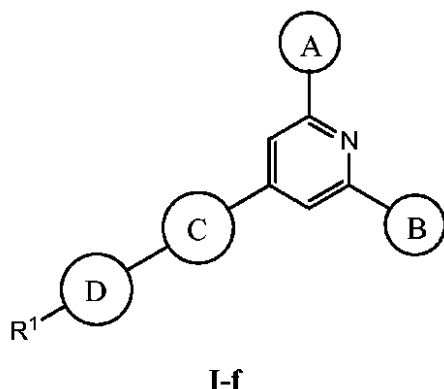
I-e-i-b

の化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩である、項目12に記載の化合物。

(項目14)

前記化合物が、式I-f:

【化 1 0 8】



の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩であり、式I-fにおいて

環Dは、独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される1個～3個のヘテロ原子を有する7員～12員の飽和もしくは部分不飽和の二環式複素環式環、または独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される1個～4個のヘテロ原子を有する8員～10員の二環式ヘテロアリール環である、項目1に記載の化合物。

(項目15)

前記化合物が、以下：

- a) 環Aが、必要に応じて置換されたホルニルであること；
- b) 環Bが、1個～2個の窒素原子を有する必要に応じて置換された8員～10員の二環式ヘテロアリール環、必要に応じて置換されたフェニル、または1個～2個の窒素原子を有する必要に応じて置換された5員～6員のヘテロアリール環であること；
- c) 環Cが、1個～2個の窒素原子を有する6員の飽和もしくは部分不飽和の複素環式環であること；
- d) 環Dが、独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される1個～4個のヘテロ原子を有する必要に応じて置換された8員～10員の二環式ヘテロアリール環であること；および
- e) R^1 が-L-Yであり、ここでLは、1個以上の-R基で必要に応じて置換された、二価の $C_2 \sim 8$ の直鎖もしくは分枝鎖の炭化水素鎖であり、ここでLは、少なくとも1個の二重結合を有し、そしてLの1個または2個のさらなるメチレン単位は、-NRC(O)-、-C(O)NR-、-N(R)SO₂-、-SO₂N(R)-、-S-、-S(O)-、-SO₂-、-OC(O)-、-C(O)O-、シクロプロピレン、-O-、-N(R)-、または-C(O)-によって必要に応じて独立して置き換えられており；そしてYは、水素、または必要に応じてオキソ、ハロゲン、NO₂、もしくはCNで置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族であること

から選択される特徴のうちの1つ以上、1つより多く、または全てを有する、項目14に記載の化合物。

(項目16)

前記化合物が、以下：

- a) 環Aが、必要に応じて置換されたホルニルであること；
- b) 環Bが、インダゾリル、アミノピリミジニル、またはフェノールであること；
- c) 環Cが、ピペラジニル、ピペリジニル、またはテトラヒドロピリジニルであること；
- d) 環Dが、必要に応じて置換されたベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、またはベンゾイミダゾリルであること；および
- e) R^1 が-L-Yであり、ここでLは、-NHC(O)CH=CH-、-NHC(O)CH=CHCH₂N(CH₃)-、-NHC(O)CH=CHCH₂O-、-CH₂NHC(O)CH=CH-、-NHSO₂CH=CH-、-NHSO₂CH=CHCH₂-、-NHC(O)(C=N₂)-、-NHC(O)(C=N₂)C(O)-、-NHC(O)CH=CHCH₂N(CH₃)-、-NHSO₂CH=CH-、-NHSO₂CH=CHCH₂-、-NHC(O)CH=CHCH₂O-、-NHC(O)C(=CH₂)CH₂-、-CH₂NHC(O)-、-CH₂NHC(O)CH=CH-、-CH₂CH₂NHC(O)-、または-CH₂NHC(O)シクロプロピレン-であり；そしてYは、水素、または必要に応じてオキソ、ハロゲン、NO₂、もしくはCNで置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族であること

から選択される特徴のうちの1つ以上、1つより多く、または全てを有する、項目14に記載の化合物。

(項目17)

前記化合物が、以下:

a) 環Aが、必要に応じて置換されたモルホリニルであること;

b) 環Bがアミノピリジニルであること;

c) 環Cがピペラジニルであること;

d) 環Dが、必要に応じて置換されたベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、またはベンゾイミダゾリルであること;および

e) R^1 が $-L-Y$ であり、ここでLは、 $-NHC(O)CH=CH-$ 、 $-NHC(O)CH=CHCH_2N(CH_3)-$ 、 $-NHC(O)CH=CHCH_2O-$ 、 $-CH_2NHC(O)CH=CH-$ 、 $-NHSO_2CH=CH-$ 、 $-NHSO_2CH=CHCH_2-$ 、 $-NHC(O)(C=N_2)-$ 、 $-NHC(O)(C=N_2)C(O)-$ 、 $-NHC(O)CH=CHCH_2N(CH_3)-$ 、 $-NHSO_2CH=CH-$ 、 $-NHSO_2CH=CHCH_2-$ 、 $-NHC(O)CH=CHCH_2O-$ 、 $-NHC(O)C(=CH_2)CH_2-$ 、 $-CH_2NHC(O)-$ 、 $-CH_2NHC(O)CH=CH-$ 、 $-CH_2CH_2NHC(O)-$ 、または $-CH_2NHC(O)$ シクロプロピレン-であり;そしてYは、水素、または必要に応じてオキソ、ハロゲン、 NO_2 、もしくはCNで置換された C_{1-6} 脂肪族であること

から選択される特徴のうちの1つ以上、1つより多く、または全てを有する、項目14に記載の化合物。

(項目18)

環Dは、独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される1個~4個のヘテロ原子を有する8員~10員の二環式ヘテロアリール環である、項目14に記載の化合物。

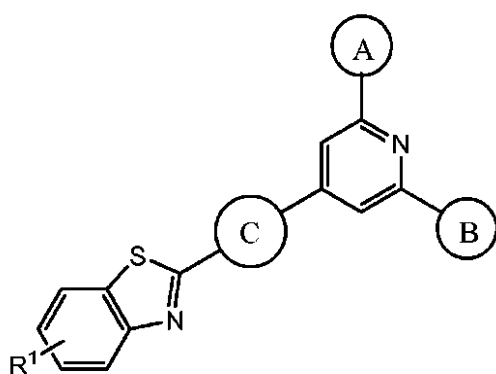
(項目19)

環Dは、ベンゾチアゾール、ベンゾオキサゾール、またはベンゾイミダゾールから選択される、必要に応じて置換された基である、項目14に記載の化合物。

(項目20)

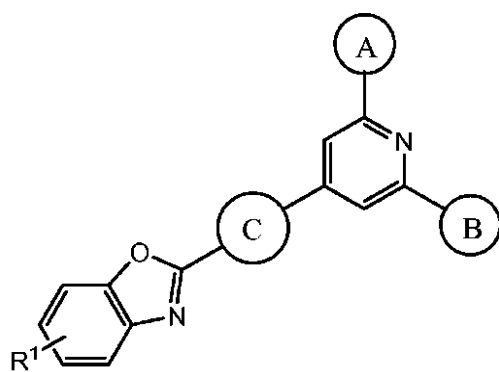
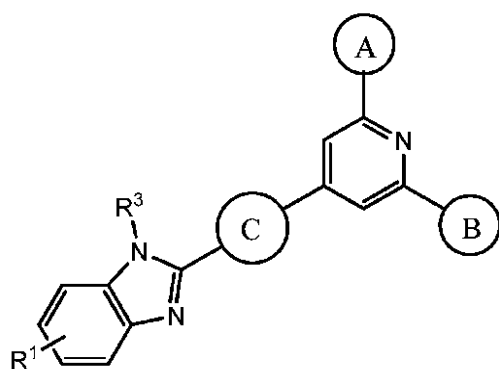
前記化合物が、式I-f-i、I-f-ii、またはI-f-iii:

【化109】



I-f-i

【化 1 1 0】

**I-f-ii****I-f-iii**

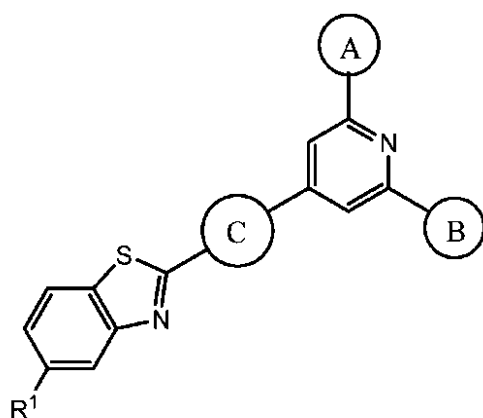
の化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩であり、

ここでR³は、-R、-C(O)R、または-SO₂Rである、項目14に記載の化合物。

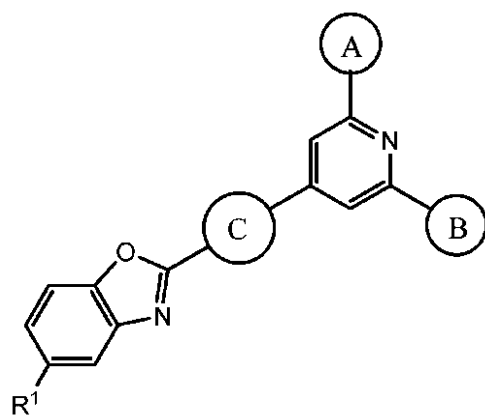
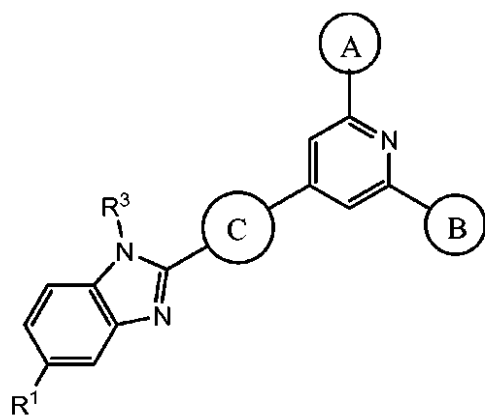
(項目 2 1)

前記化合物が、式I-f-i-a、I-f-ii-a、またはI-f-iii-a:

【化 1 1 1】

**I-f-i-a**

【化 1 1 2】

**I-f-ii-a****I-f-iii-a**

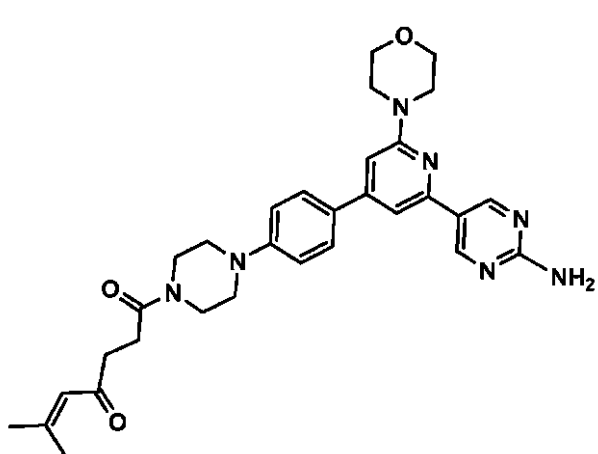
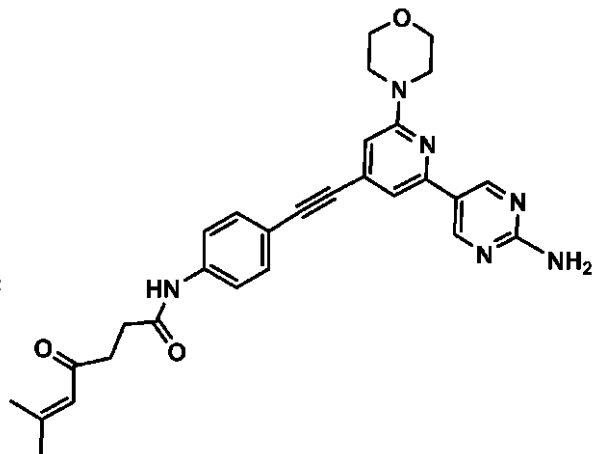
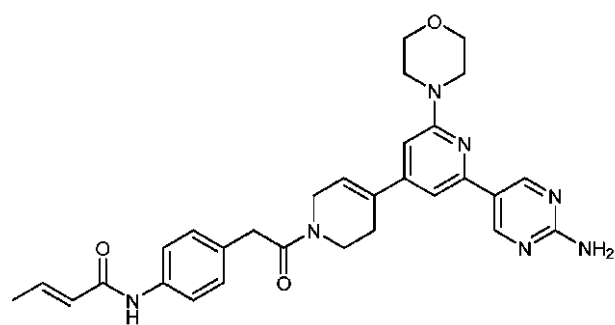
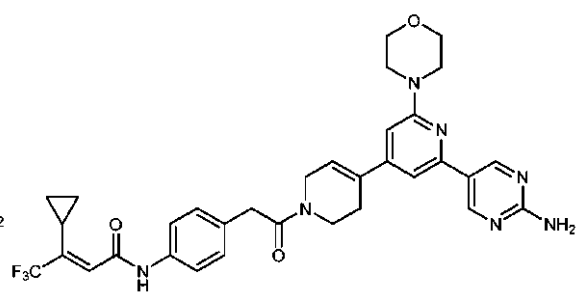
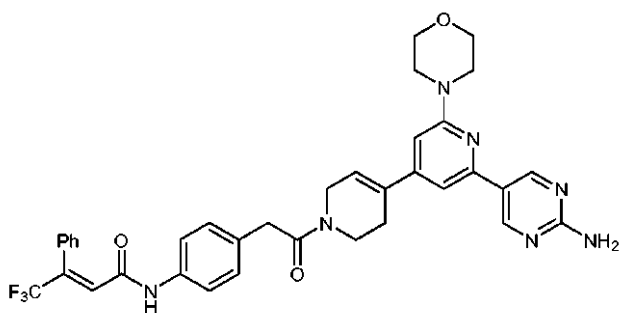
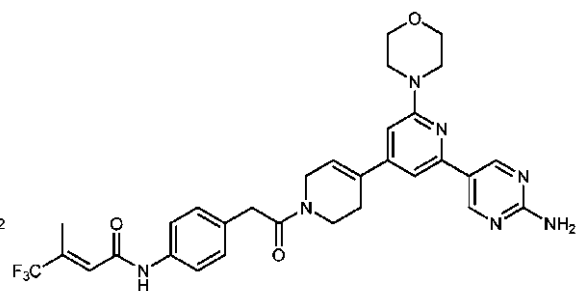
の化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩であり、

ここでR³は、-R、-C(O)R、または-SO₂Rである、項目14に記載の化合物。

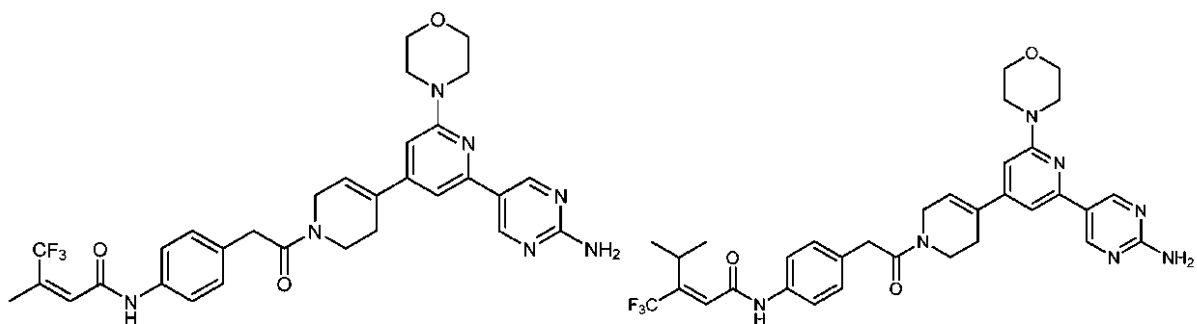
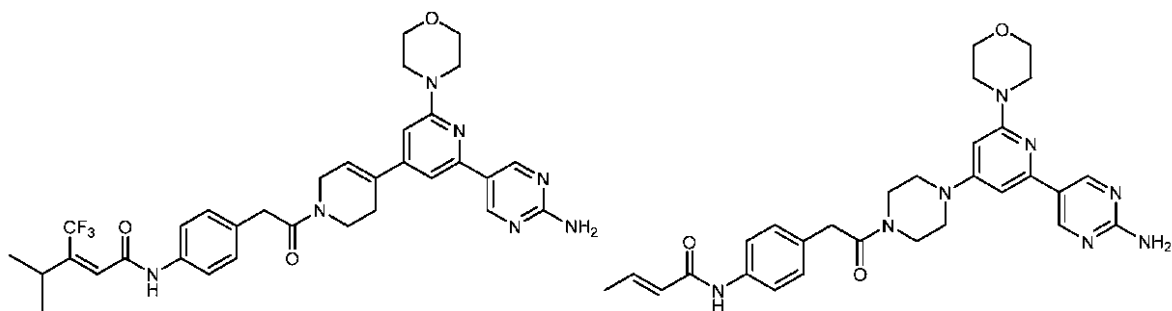
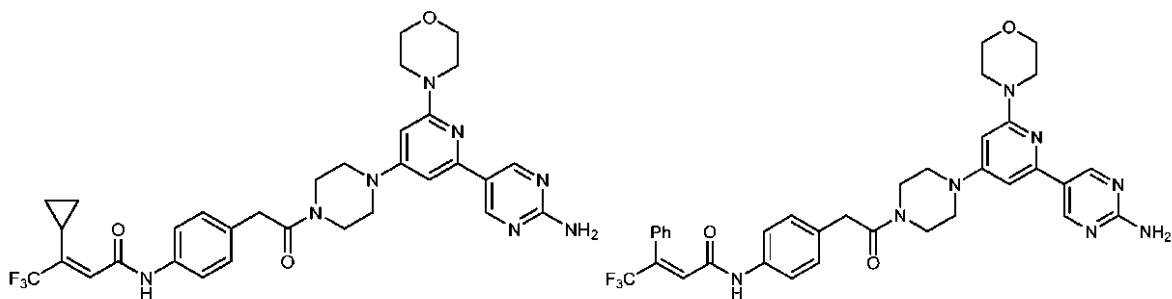
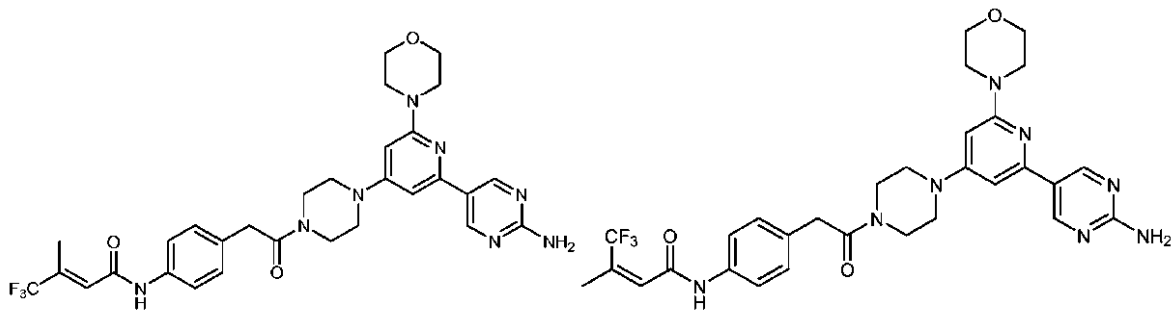
(項目 2 2)

前記化合物が、

【化 1 1 3】

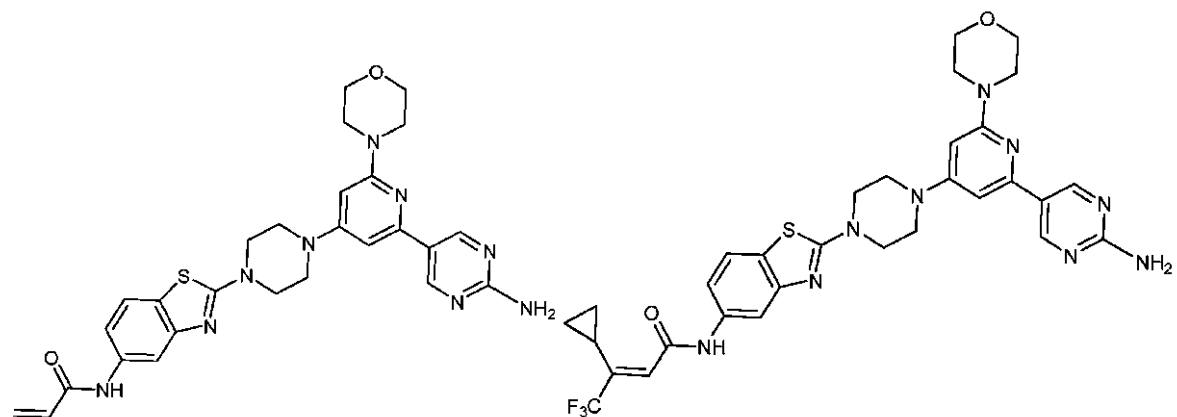
**I-1****I-2****I-3****I-4****I-5****I-6**

【化 1 1 4】

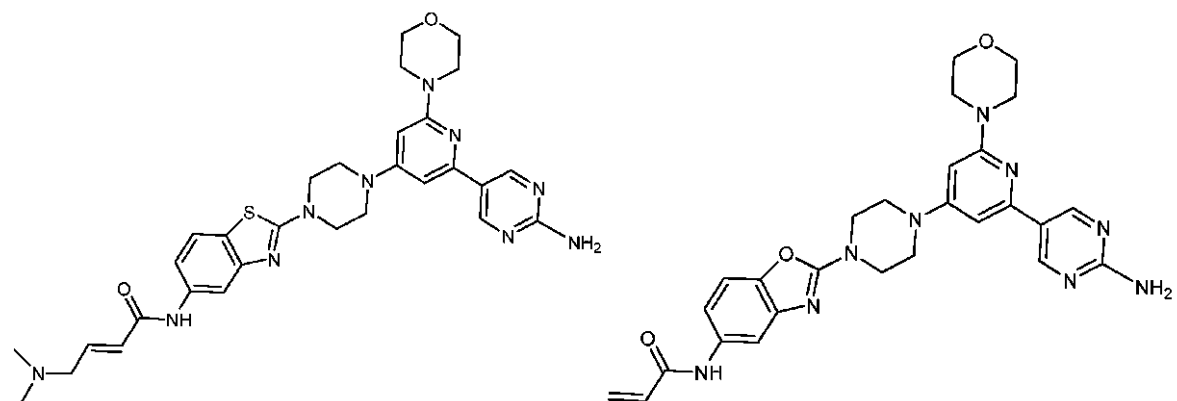
**I-7****I-8****I-9****I-10****I-11****I-12****I-13****I-14**

CC(C)C(=O)Nc1ccc(cc1)CC(=O)N2CCN(CC2)c3cc(NC4=CC=CC=C4C(=O)Nc5ccc(cc5)CC(=O)N6CCN(CC6)c7cc(NC8=CC=CC=C8C(=O)Nc9ccc(cc9)CC(=O)N10CCN(CC10)c11cc(NC12=CC=CC=C12C(=O)Nc13ccc(cc13)CC(=O)N14CCN(CC14)c15cc(NC16=CC=CC=C16C(=O)Nc17ccc(cc17)CC(=O)N18CCN(CC18)c19cc(NC20=CC=CC=C20C(=O)Nc21ccc(cc21)CC(=O)N22CCN(CC22)c23cc(NC24=CC=CC=C24C(=O)Nc25ccc(cc25)CC(=O)N26CCN(CC26)c27cc(NC28=CC=CC=C28C(=O)Nc29ccc(cc29)CC(=O)N30CCN(CC30)c31cc(NC32=CC=CC=C32C(=O)Nc33ccc(cc33)CC(=O)N34CCN(CC34)c35cc(NC36=CC=CC=C36C(=O)Nc37ccc(cc37)CC(=O)N38CCN(CC38)c39cc(NC40=CC=CC=C40C(=O)Nc41ccc(cc41)CC(=O)N42CCN(CC42)c43cc(NC44=CC=CC=C44C(=O)Nc45ccc(cc45)CC(=O)N46CCN(CC46)c47cc(NC48=CC=CC=C48C(=O)Nc49ccc(cc49)CC(=O)N50CCN(CC50)c51cc(NC52=CC=CC=C52C(=O)Nc53ccc(cc53)CC(=O)N54CCN(CC54)c55cc(NC56=CC=CC=C56C(=O)Nc57ccc(cc57)CC(=O)N58CCN(CC58)c59cc(NC60=CC=CC=C60C(=O)Nc61ccc(cc61)CC(=O)N62CCN(CC62)c63cc(NC64=CC=CC=C64C(=O)Nc65ccc(cc65)CC(=O)N66CCN(CC66)c67cc(NC68=CC=CC=C68C(=O)Nc69ccc(cc69)CC(=O)N70CCN(CC70)c71cc(NC72=CC=CC=C72C(=O)Nc73ccc(cc73)CC(=O)N74CCN(CC74)c75cc(NC76=CC=CC=C76C(=O)Nc77ccc(cc77)CC(=O)N78CCN(CC78)c79cc(NC80=CC=CC=C80C(=O)Nc81ccc(cc81)CC(=O)N82CCN(CC82)c83cc(NC84=CC=CC=C84C(=O)Nc85ccc(cc85)CC(=O)N86CCN(CC86)c87cc(NC88=CC=CC=C88C(=O)Nc89ccc(cc89)CC(=O)N90CCN(CC90)c91cc(NC92=CC=CC=C92C(=O)Nc93ccc(cc93)CC(=O)N94CCN(CC94)c95cc(NC96=CC=CC=C96C(=O)Nc97ccc(cc97)CC(=O)N98CCN(CC98)c99cc(NC100=CC=CC=C100C(=O)Nc101ccc(cc101)CC(=O)N102CCN(CC102)c103cc(NC104=CC=CC=C104C(=O)Nc105ccc(cc105)CC(=O)N106CCN(CC106)c107cc(NC108=CC=CC=C108C(=O)Nc109ccc(cc109)CC(=O)N110CCN(CC110)c111cc(NC112=CC=CC=C112C(=O)Nc113ccc(cc113)CC(=O)N114CCN(CC114)c115cc(NC116=CC=CC=C116C(=O)Nc117ccc(cc117)CC(=O)N118CCN(CC118)c119cc(NC120=CC=CC=C120C(=O)Nc121ccc(cc121)CC(=O)N122CCN(CC122)c123cc(NC124=CC=CC=C124C(=O)Nc125ccc(cc125)CC(=O)N126CCN(CC126)c127cc(NC128=CC=CC=C128C(=O)Nc129ccc(cc129)CC(=O)N130CCN(CC130)c131cc(NC132=CC=CC=C132C(=O)Nc133ccc(cc133)CC(=O)N134CCN(CC134)c135cc(NC136=CC=CC=C136C(=O)Nc137ccc(cc137)CC(=O)N138CCN(CC138)c139cc(NC140=CC=CC=C140C(=O)Nc141ccc(cc141)CC(=O)N142CCN(CC142)c143cc(NC144=CC=CC=C144C(=O)Nc145ccc(cc145)CC(=O)N146CCN(CC146)c147cc(NC148=CC=CC=C148C(=O)Nc149ccc(cc149)CC(=O)N150CCN(CC150)c151cc(NC152=CC=CC=C152C(=O)Nc153ccc(cc153)CC(=O)N154CCN(CC154)c155cc(NC156=CC=CC=C156C(=O)Nc157ccc(cc157)CC(=O)N158CCN(CC158)c159cc(NC160=CC=CC=C160C(=O)Nc161ccc(cc161)CC(=O)N162CCN(CC162)c163cc(NC164=CC=CC=C164C(=O)Nc165ccc(cc165)CC(=O)N166CCN(CC166)c167cc(NC168=CC=CC=C168C(=O)Nc169ccc(cc169)CC(=O)N170CCN(CC170)c171cc(NC172=CC=CC=C172C(=O)Nc173ccc(cc173)CC(=O)N174CCN(CC174)c175cc(NC176=CC=CC=C176C(=O)Nc177ccc(cc177)CC(=O)N178CCN(CC178)c179cc(NC180=CC=CC=C180C(=O)Nc181ccc(cc181)CC(=O)N182CCN(CC182)c183cc(NC184=CC=CC=C184C(=O)Nc185ccc(cc185)CC(=O)N186CCN(CC186)c187cc(NC188=CC=CC=C188C(=O)Nc189ccc(cc189)CC(=O)N190CCN(CC190)c191cc(NC192=CC=CC=C192C(=O)Nc193ccc(cc193)CC(=O)N194CCN(CC194)c195cc(NC196=CC=CC=C196C(=O)Nc197ccc(cc197)CC(=O)N198CCN(CC198)c199cc(NC200=CC=CC=C200C(=O)Nc201ccc(cc201)CC(=O)N202CCN(CC202)c203cc(NC204=CC=CC=C204C(=O)Nc205ccc(cc205)CC(=O)N206CCN(CC206)c207cc(NC208=CC=CC=C208C(=O)Nc209ccc(cc209)CC(=O)N210CCN(CC210)c211cc(NC212=CC=CC=C212C(=O)Nc213ccc(cc213)CC(=O)N214CCN(CC214)c215cc(NC216=CC=CC=C216C(=O)Nc217ccc(cc217)CC(=O)N218CCN(CC218)c219cc(NC220=CC=CC=C220C(=O)Nc221ccc(cc221)CC(=O)N222CCN(CC222)c223cc(NC224=CC=CC=C224C(=O)Nc225ccc(cc225)CC(=O)N226CCN(CC226)c227cc(NC228=CC=CC=C228C(=O)Nc229ccc(cc229)CC(=O)N230CCN(CC230)c231cc(NC232=CC=CC=C232C(=O)Nc233ccc(cc233)CC(=O)N234CCN(CC234)c235cc(NC236=CC=CC=C236C(=O)Nc237ccc(cc237)CC(=O)N238CCN(CC238)c239cc(NC240=CC=CC=C240C(=O)Nc241ccc(cc241)CC(=O)N242CCN(CC242)c243cc(NC244=CC=CC=C244C(=O)Nc245ccc(cc245)CC(=O)N246CCN(CC246)c247cc(NC248=CC=CC=C248C(=O)Nc249ccc(cc249)CC(=O)N250CCN(CC250)c251cc(NC252=CC=CC=C252C(=O)Nc253ccc(cc253)CC(=O)N254CCN(CC254)c255cc(NC256=CC=CC=C256C(=O)Nc257ccc(cc257)CC(=O)N258CCN(CC258)c259cc(NC260=CC=CC=C260C(=O)Nc261ccc(cc261)CC(=O)N262CCN(CC262)c263cc(NC264=CC=CC=C264C(=O)Nc265ccc(cc265)CC(=O)N266CCN(CC266)c267cc(NC268=CC=CC=C268C(=O)Nc269ccc(cc269)CC(=O)N270CCN(CC270)c271cc(NC272=CC=CC=C272C(=O)Nc273ccc(cc273)CC(=O)N274CCN(CC274)c275cc(NC276=CC=CC=C276C(=O)Nc277ccc(cc277)CC(=O)N278CCN(CC278)c279cc(NC280=CC=CC=C280C(=O)Nc281ccc(cc281)CC(=O)N282CCN(CC282)c283cc(NC284=CC=CC=C284C(=O)Nc285ccc(cc285)CC(=O)N286CCN(CC286)c287cc(NC288=CC=CC=C288C(=O)Nc289ccc(cc289)CC(=O)N290CCN(CC290)c291cc(NC292=CC=CC=C292C(=O)Nc293ccc(cc293)CC(=O)N294CCN(CC294)c295cc(NC296=CC=CC=C296C(=O)Nc297ccc(cc297)CC(=O)N298CCN(CC298)c299cc(NC300=CC=CC=C300C(=O)Nc301ccc(cc301)CC(=O)N302CCN(CC302)c303cc(NC304=CC=CC=C304C(=O)Nc305ccc(cc305)CC(=O)N306CCN(CC306)c307cc(NC308=CC=CC=C308C(=O)Nc309ccc(cc309)CC(=O)N310CCN(CC310)c311cc(NC312=CC=CC=C312C(=O)Nc313ccc(cc313)CC(=O)N314CCN(CC314)c315cc(NC316=CC=CC=C316C(=O)Nc317ccc(cc317)CC(=O)N318CCN(CC318)c319cc(NC320=CC=CC=C320C(=O)Nc321ccc(cc321)CC(=O)N322CCN(CC322)c323cc(NC324=CC=CC=C324C(=O)Nc325ccc(cc325)CC(=O)N326CCN(CC326)c327cc(NC328=CC=CC=C328C(=O)Nc329ccc(cc329)CC(=O)N330CCN(CC330)c331cc(NC332=CC=CC=C332C(=O)Nc333ccc(cc333)CC(=O)N334CCN(CC334)c335cc(NC336=CC=CC=C336C(=O)Nc337ccc(cc337)CC(=O)N338CCN(CC338)c339cc(NC340=CC=CC=C340C(=O)Nc341ccc(cc341)CC(=O)N342CCN(CC342)c343cc(NC344=CC=CC=C344C(=O)Nc345ccc(cc345)CC(=O)N346CCN(CC346)c347cc(NC348=CC=CC=C348C(=O)Nc349ccc(cc349)

I-16

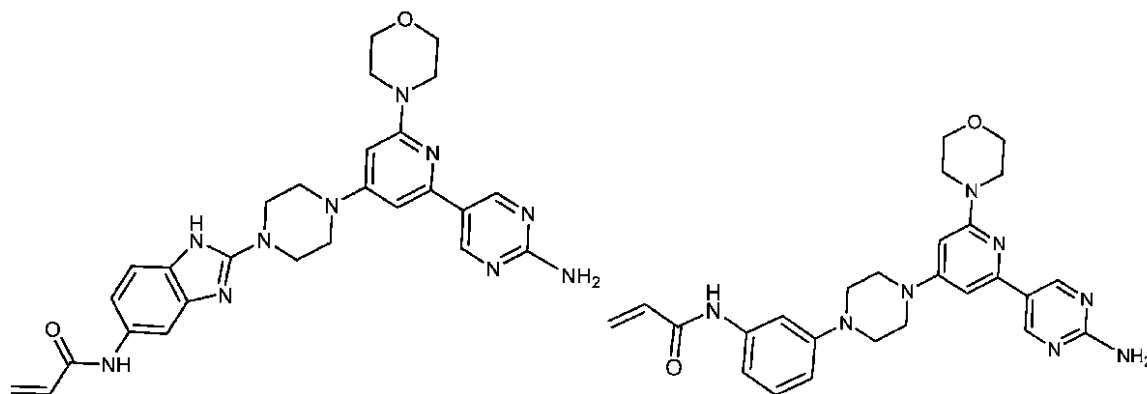


I-18



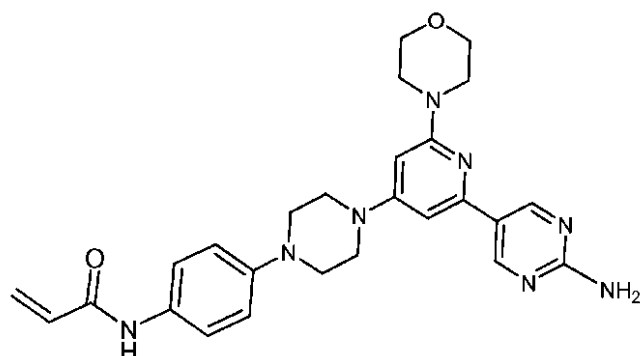
I-20

【化 1 1 6】



I-21

I-22



I-23

もしくは

からなる群より選択される、項目1に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目23)

前記化合物がPI3K に対して選択的である、項目1～22のいずれか1項に記載の化合物

。

(項目24)

R^1 は-L-Yであり、ここで:

Lは、1個以上の-R基で必要に応じて置換された、二価の $C_2 \sim 8$ の直鎖もしくは分枝鎖の炭化水素鎖であり、ここでLは、少なくとも1個の二重結合を有し、そしてLの1個または2個のさらなるメチレン単位は、-NRC(O)-、-C(O)NR-、-N(R)SO₂-、-SO₂N(R)-、-S-、-S(O)-、-SO₂-、-OC(O)-、-C(O)O-、シクロプロピレン、-O-、-N(R)-、または-C(O)-によって必要に応じて独立して置き換えられており;

Yは、水素、必要に応じてオキソ、ハロゲン、NO₂、もしくはCNで置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族、または独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される0個～3個のヘテロ原子を有する3員～10員の単環式もしくは二環式の、飽和、部分不飽和、もしくはアリーの環であり、ここで該環は、1個～4個の R^e 基で置換されており;そして

各 R^e は独立して、-Q-Z、オキソ、NO₂、ハロゲン、CN、適切な脱離基、または必要に応じてオキソ、ハロゲン、NO₂、もしくはCNで置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族から選択され、ここで:

Qは、共有結合、または二価の $C_1 \sim 6$ の飽和もしくは不飽和の、直鎖もしくは分枝鎖の炭化水素鎖であり、ここでQの1個または2個のメチレン単位は、-N(R)-、-S-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-SO-、または-SO₂-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)SO₂-、または-SO₂N(R)-によって必要に応じて独立して置き換えられており;そして

Zは、水素、または必要に応じてオキソ、ハロゲン、NO₂、もしくはCNで置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族である、

項目1～21のいずれか1項に記載の化合物。

(項目 25)

Lは、二価の $C_2 \sim 8$ の直鎖もしくは分枝鎖の炭化水素鎖であり、ここでLは、少なくとも1個の二重結合を有し、そしてLの少なくとも1個のメチレン単位は、 $-C(O)-$ 、 $-NRC(O)-$ 、 $-C(O)NR-$ 、 $-N(R)SO_2-$ 、 $-SO_2N(R)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-OC(O)-$ 、または $-C(O)O-$ によって置き換えられており、そしてLの1個または2個のさらなるメチレン単位は、シクロプロピレン、 $-O-$ 、 $-N(R)-$ 、または $-C(O)-$ によって必要に応じて独立して置き換えられており；そして

Yは、水素、または必要に応じてオキソ、ハロゲン、 NO_2 、もしくはCNで置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族である、

項目24に記載の化合物。

(項目 26)

Lは、二価の $C_2 \sim 8$ の直鎖もしくは分枝鎖の炭化水素鎖であり、ここでLは、少なくとも1個の二重結合を有し、そしてLの少なくとも1個のメチレン単位は、 $-C(O)-$ によって置き換えられており、そしてLの1個または2個のさらなるメチレン単位は、シクロプロピレン、 $-O-$ 、 $-N(R)-$ 、または $-C(O)-$ によって必要に応じて独立して置き換えられている、

(項目 27)

Lは、二価の $C_2 \sim 8$ の直鎖もしくは分枝鎖の炭化水素鎖であり、ここでLは、少なくとも1個の二重結合を有し、そしてLの少なくとも1個のメチレン単位は、 $-OC(O)-$ によって置き換えられている、項目25に記載の化合物。

(項目 28)

Lは、 $-NRC(O)CH=CH-$ 、 $-NRC(O)CH=CHCH_2N(CH_3)-$ 、 $-NRC(O)CH=CHCH_2O-$ 、 $-CH_2NRC(O)CH=CH-$ 、 $-NRSO_2CH=CH-$ 、 $-NRSO_2CH=CHCH_2-$ 、 $-NRC(O)(C=N_2)-$ 、 $-NRC(O)(C=N_2)C(O)-$ 、 $-NRC(O)CH=CHCH_2N(CH_3)-$ 、 $-NRSO_2CH=CH-$ 、 $-NRSO_2CH=CHCH_2-$ 、 $-NRC(O)CH=CHCH_2O-$ 、 $-NRC(O)C(=CH_2)CH_2-$ 、 $-CH_2NRC(O)-$ 、 $-CH_2NRC(O)CH=CH-$ 、 $-CH_2CH_2NRC(O)-$ 、または $-CH_2NRC(O)$ シクロプロピレン-であり；ここでRは、H、または必要に応じて置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族であり；そしてYは、水素、または必要に応じてオキソ、ハロゲン、 NO_2 、もしくはCNで置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族である、項目24に記載の化合物。

(項目 29)

Lは、 $-NHC(O)CH=CH-$ 、 $-NHC(O)CH=CHCH_2N(CH_3)-$ 、 $-NHC(O)CH=CHCH_2O-$ 、 $-CH_2NHC(O)CH=CH-$ 、 $-NHSO_2CH=CH-$ 、 $-NHSO_2CH=CHCH_2-$ 、 $-NHC(O)(C=N_2)-$ 、 $-NHC(O)(C=N_2)C(O)-$ 、 $-NHC(O)CH=CHCH_2N(CH_3)-$ 、 $-NHSO_2CH=CH-$ 、 $-NHSO_2CH=CHCH_2-$ 、 $-NHC(O)CH=CHCH_2O-$ 、 $-NHC(O)C(=CH_2)CH_2-$ 、 $-CH_2NHC(O)-$ 、 $-CH_2NHC(O)CH=CH-$ 、 $-CH_2CH_2NHC(O)-$ 、または $-CH_2NHC(O)$ シクロプロピレン-である、項目28に記載の化合物。

(項目 30)

Lは、二価の $C_2 \sim 8$ の直鎖もしくは分枝鎖の炭化水素鎖であり、ここでLは、少なくとも1個のアルキリデニル二重結合を有し、そしてLの少なくとも1個のメチレン単位は、 $-C(O)-$ 、 $-NRC(O)-$ 、 $-C(O)NR-$ 、 $-N(R)SO_2-$ 、 $-SO_2N(R)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-OC(O)-$ 、または $-C(O)O-$ によって置き換えられており、そしてLの1個または2個のさらなるメチレン単位は、シクロプロピレン、 $-O-$ 、 $-N(R)-$ 、または $-C(O)-$ によって必要に応じて独立して置き換えられている、項目24に記載の化合物。

(項目 31)

R^1 は-L-Yであり、ここで：

Lは、1個以上の-R基で必要に応じて置換された、二価の $C_2 \sim 8$ の直鎖もしくは分枝鎖の炭化水素鎖であり、ここでLは、少なくとも1個の三重結合を有し、そしてLの1個または2個のさらなるメチレン単位は、 $-NRC(O)-$ 、 $-C(O)NR-$ 、 $-N(R)SO_2-$ 、 $-SO_2N(R)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-OC(O)-$ 、または $-C(O)O-$ によって必要に応じて独立して置き換えられており、

Yは、水素、必要に応じてオキソ、ハロゲン、 NO_2 、もしくはCNで置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族、または独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される0個～3個のヘテロ原子を有する3員～10員の単環式もしくは二環式の、飽和、部分不飽和、もしくはアリールの環

であり、ここで該環は、1個～4個のR^e基で置換されており；そして

各R^eは独立して、-Q-Z、オキソ、NO₂、ハロゲン、CN、適切な脱離基、または必要に応じてオキソ、ハロゲン、NO₂、もしくはCNで置換されたC₁～₆脂肪族から選択され、ここで：

Qは、共有結合、または二価のC₁～₆の飽和もしくは不飽和の、直鎖もしくは分枝鎖の炭化水素鎖であり、ここでQの1個または2個のメチレン単位は、-N(R)-、-S-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-SO-、または-SO₂-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)SO₂-、または-SO₂N(R)-によって必要に応じて独立して置き換えられており；そして

Zは、水素、または必要に応じてオキソ、ハロゲン、NO₂、もしくはCNで置換されたC₁～₆脂肪族である、

項目1～21のいずれか1項に記載の化合物。

(項目32)

Yは、水素、または必要に応じてオキソ、ハロゲン、NO₂、もしくはCNで置換されたC₁～₆脂肪族である、項目31に記載の化合物。

(項目33)

Lは、-C C-、-C CCH₂N(イソプロピル)-、-NHC(O)C CCH₂CH₂-、-CH₂-C C-CH₂-、-C CCH₂O-、-CH₂C(O)C C-、-C(O)C C-、または-CH₂OC(=O)C C-である、項目32に記載の化合物。

(項目34)

R¹は-L-Yであり、ここで：

Lは、1個以上の-R基で必要に応じて置換された、二価のC₂～₈の直鎖もしくは分枝鎖の炭化水素鎖であり、ここでLの1個のメチレン単位は、シクロプロピレンによって置き換えられており、そしてLの1個または2個のさらなるメチレン単位は独立して、-NRC(O)-、-C(O)NR-、-N(R)SO₂-、-SO₂N(R)-、-S-、-S(O)-、-SO₂-、-OC(O)-、または-C(O)O-によって置き換えられており；

Yは、水素、必要に応じてオキソ、ハロゲン、NO₂、もしくはCNで置換されたC₁～₆脂肪族、または独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される0個～3個のヘテロ原子を有する3員～10員の単環式もしくは二環式の、飽和、部分不飽和、もしくはアリーの環であり、ここで該環は、1個～4個のR^e基で置換されており；そして

各R^eは独立して、-Q-Z、オキソ、NO₂、ハロゲン、CN、適切な脱離基、または必要に応じてオキソ、ハロゲン、NO₂、もしくはCNで置換されたC₁～₆脂肪族から選択され、ここで：

Qは、共有結合、または二価のC₁～₆の飽和もしくは不飽和の、直鎖もしくは分枝鎖の炭化水素鎖であり、ここでQの1個または2個のメチレン単位は、-N(R)-、-S-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-SO-、または-SO₂-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)SO₂-、または-SO₂N(R)-によって必要に応じて独立して置き換えられており；そして

Zは、水素、または必要に応じてオキソ、ハロゲン、NO₂、もしくはCNで置換されたC₁～₆脂肪族である、

項目1～21のいずれか1項に記載の化合物。

(項目35)

Yは、水素、または必要に応じてオキソ、ハロゲン、NO₂、もしくはCNで置換されたC₁～₆脂肪族である、項目34に記載の化合物。

(項目36)

R¹は-L-Yであり、ここで：

Lは、共有結合、-C(O)-、-N(R)C(O)-、または二価のC₁～₈の飽和もしくは不飽和の、直鎖もしくは分枝鎖の炭化水素鎖であり；そして

Yは、以下の(i)～(xvii)：

(i) オキソ、ハロゲン、NO₂、もしくはCNで置換されたC₁～₆アルキル；

(ii) 必要に応じてオキソ、ハロゲン、NO₂、もしくはCNで置換されたC₂～₆アルケニル；または

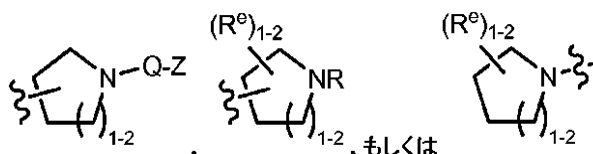
(iii) 必要に応じてオキソ、ハロゲン、NO₂、もしくはCNで置換されたC₂ - ₆アルキニル;または

(iv) 酸素または窒素から選択される1個のヘテロ原子を有する飽和3員～4員複素環式環であって、該環は、1個～2個のR^e基で置換されている、飽和3員～4員複素環式環;または

(v) 酸素または窒素から選択される1個～2個のヘテロ原子を有する飽和5員～6員複素環式環であって、該環は、1個～4個のR^e基で置換されている、飽和5員～6員複素環式環;または

(vi)

【化 1 1 7】



であって、;または

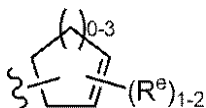
(vii) 飽和3員～6員炭素環式環であって、該環は、1個～4個のR^e基で置換されている、飽和3員～6員炭素環式環;または

(viii) 独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される0個～3個のヘテロ原子を有する部分不飽和3員～6員単環式環であって、該環は、1個～4個のR^e基で置換されている、部分不飽和3員～6員単環式環;または

(ix) 部分不飽和3員～6員炭素環式環であって、該環は、1個～4個のR^e基で置換されている、部分不飽和3員～6員炭素環式環;

(x)

【化 1 1 8】

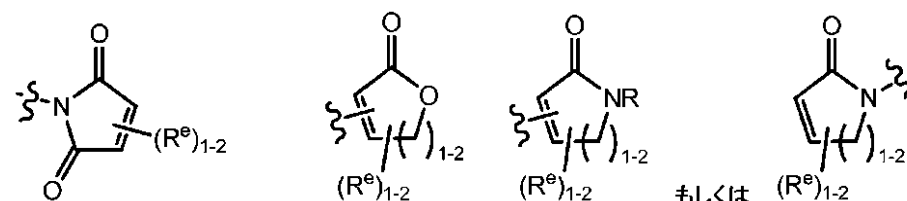


;または

(xi) 独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される1個～2個のヘテロ原子を有する部分不飽和4員～6員複素環式環であって、該環は、1個～4個のR^e基で置換されている、部分不飽和4員～6員複素環式環;または

(xii)

【化 1 1 9】

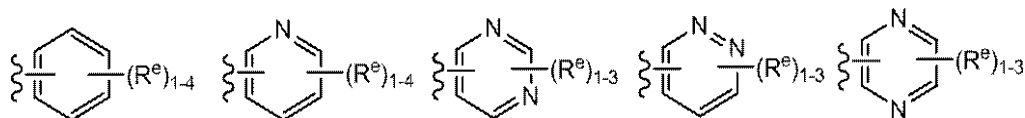


;または

(xiii) 0個～2個の窒素を有する6員芳香族環であって、該環は、1個～4個のR^e基で置換されている、6員芳香族環;または

(xiv)

【化 1 2 0】

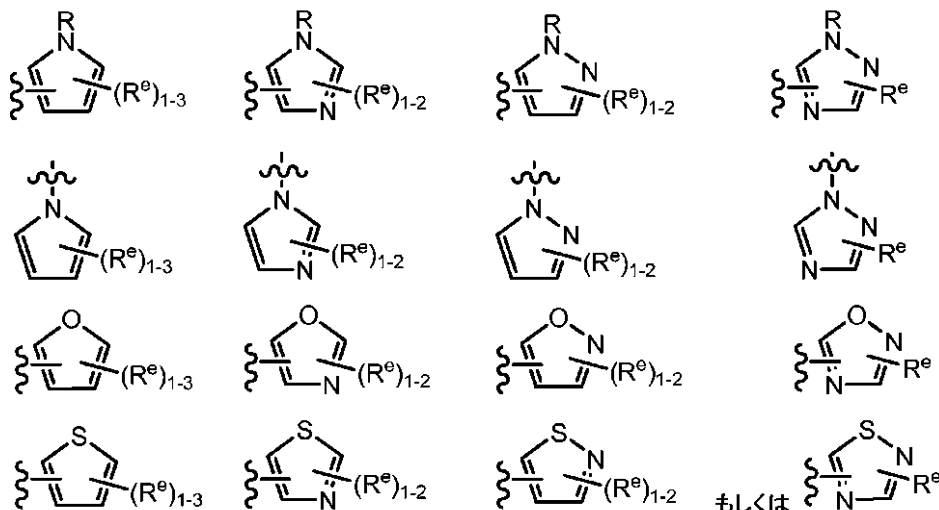


であって、ここで各 R^e は、上で定義され、本明細書中に記載されるとおりであるもの；または

(xv) 独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される1個～3個のヘテロ原子を有する5員ヘテロアリール環であって、該環は、1個～3個の R^e 基で置換されている、5員ヘテロアリール環；または

(xvi)

【化 1 2 1】



；または

(xvii) 独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される0個～3個のヘテロ原子を有する、8員～10員の二環式の、飽和、部分不飽和、もしくはアリのールの環であって、該環は、1個～4個の R^e 基で置換されている、8員～10員の二環式の、飽和、部分不飽和、もしくはアリのールの環

から選択される、項目1～21のいずれか1項に記載の化合物。

(項目37)

Lは、共有結合、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{NHCH}_2-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})-$ 、 $-\text{NHSO}_2-$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})-$ 、または $-\text{SO}_2\text{NH}-$ である、項目36に記載の化合物。

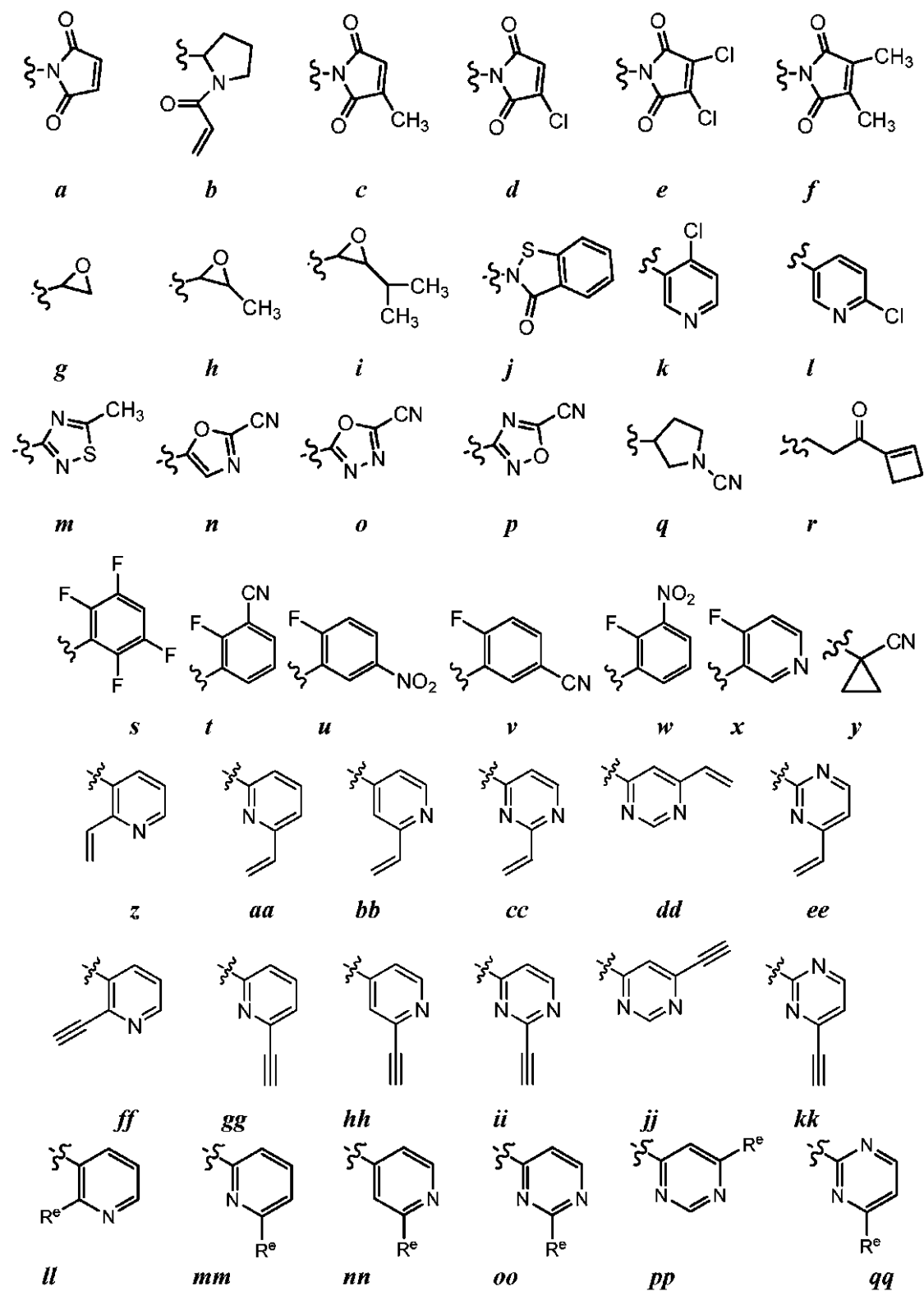
(項目38)

Lは共有結合である、項目37に記載の化合物。

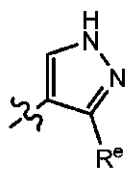
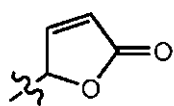
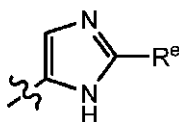
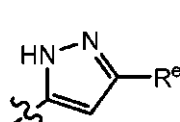
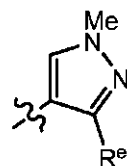
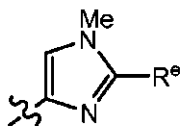
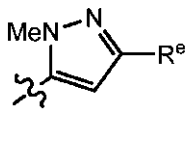
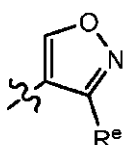
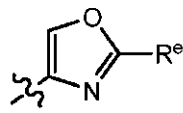
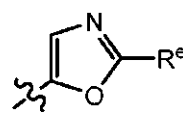
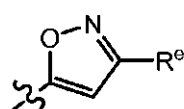
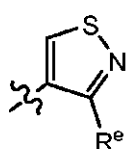
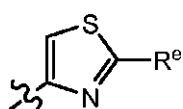
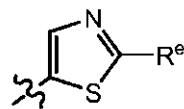
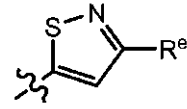
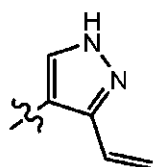
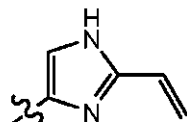
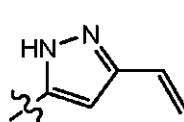
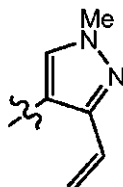
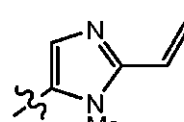
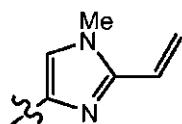
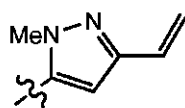
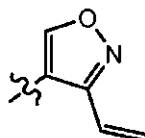
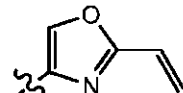
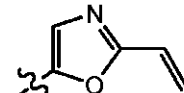
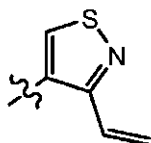
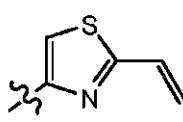
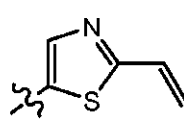
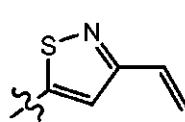
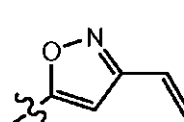
(項目39)

Yは：

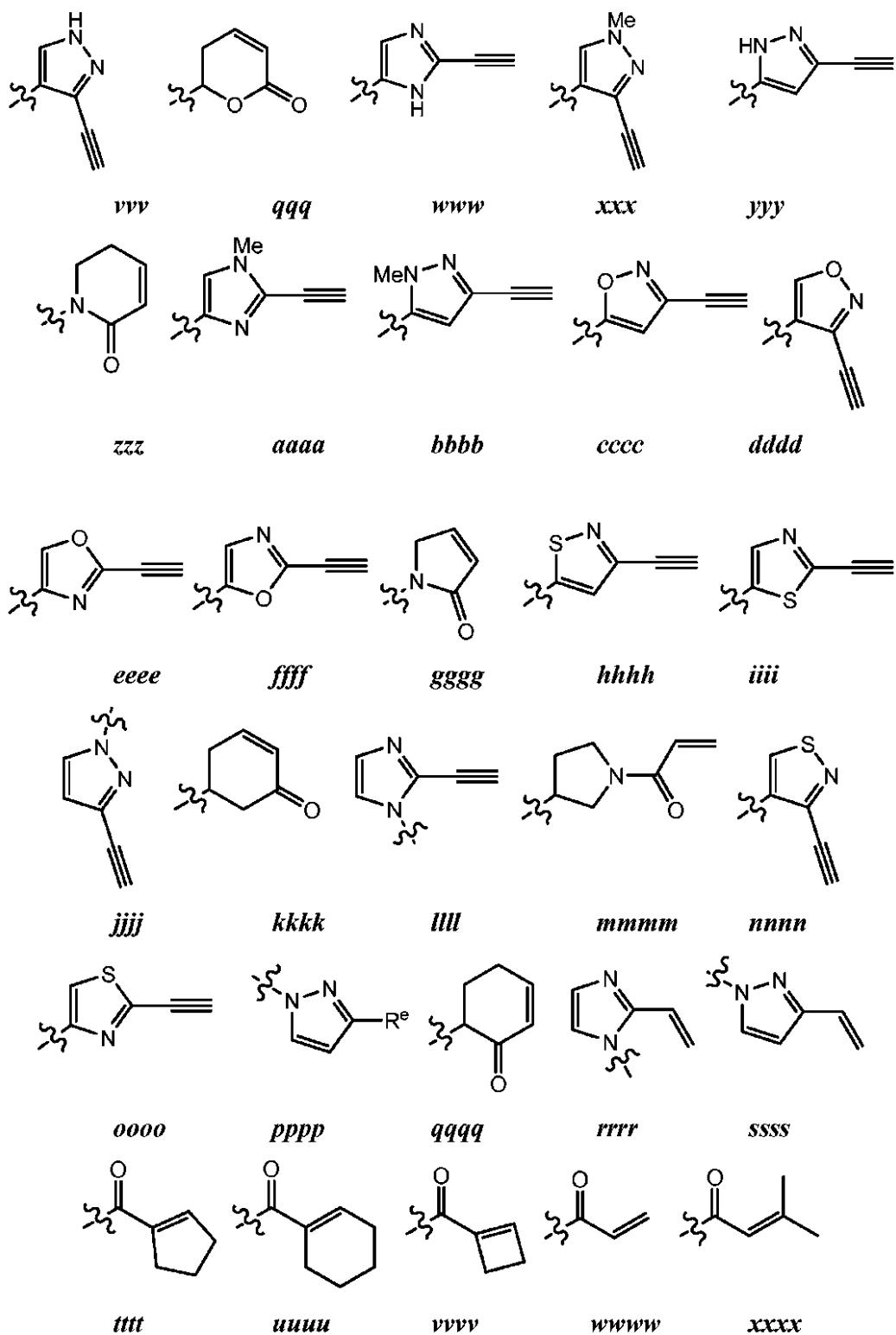
【化 1 2 2】



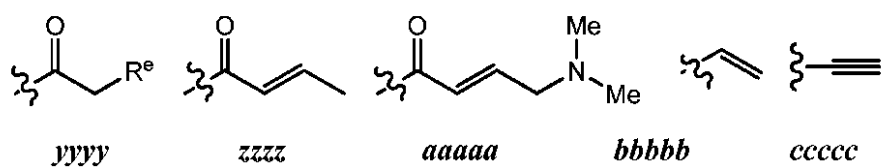
【化 1 2 3】

*rr**ss**tt**uu**vv**ww**xx**yy**zz**aaa**bbb**ccc**ddd**eee**fff**ggg**hhh**iii**jjj**kkk**llh**mmm**nnn**ooo**ppp**qqq**rrr**sss**ttt**uuu*

【化 1 2 4】



【化 1 2 5】



から選択され、ここで各R^eは独立して、適切な脱離基、CN、NO₂またはオキソから選択される、項目36に記載の化合物。

(項目40)

R¹は-L-Yであり、ここで:

Lは、1個以上の-R基で必要に応じて置換された、二価のC₂-₈の直鎖もしくは分枝鎖の炭化水素鎖であり、ここでLの2個または3個のメチレン単位は、-NRC(O)-、-C(O)NR-、-N(R)SO₂-、-SO₂N(R)-、-S-、-S(O)-、-SO₂-、-OC(O)-、-C(O)O-、シクロプロピレン、-O-、-N(R)-、または-C(O)-によって必要に応じて独立して置き換えられており;そして

Yは、水素、または必要に応じてオキソ、ハロゲン、NO₂、もしくはCNで置換されたC₁-₆脂肪族である、

項目1~21のいずれか1項に記載の化合物。

(項目41)

R¹は、-C(O)CH₂CH₂C(O)CH=C(CH₃)₂、-C(O)CH₂CH₂C(O)CH=CH(シクロプロピル)、-C(O)CH₂CH₂C(O)CH=CHCH₃、-C(O)CH₂CH₂C(O)CH=CHCH₂CH₃、-C(O)CH₂CH₂C(O)C(=CH₂)CH₃、-C(O)CH₂NHC(O)CH=CH₂、-C(O)CH₂NHC(O)CH₂CH₂C(O)CH=CHCH₃、-C(O)CH₂NHC(O)CH₂CH₂C(O)C(=CH₂)CH₃、-S(O)₂CH₂CH₂NHC(O)CH₂CH₂C(O)CH=C(CH₃)₂、-S(O)₂CH₂CH₂NHC(O)CH₂CH₂C(O)CH=CHCH₃、-S(O)₂CH₂CH₂NHC(O)CH₂CH₂C(O)CH=CHCH₂CH₃、-C(O)(CH₂)₃NHC(O)CH₂CH₂C(O)CH=CHCH₃、または-C(O)(CH₂)₃NHC(O)CH₂CH₂C(O)CH=CH₂である、項目40に記載の化合物。

(項目42)

R¹は、6原子~12原子の長さである、項目1~21のいずれか1項に記載の化合物。

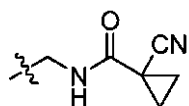
(項目43)

R¹は、少なくとも8原子の長さである、項目42に記載の化合物。

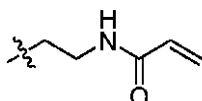
(項目44)

R¹は:

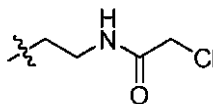
【化126】



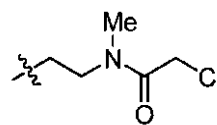
a



b

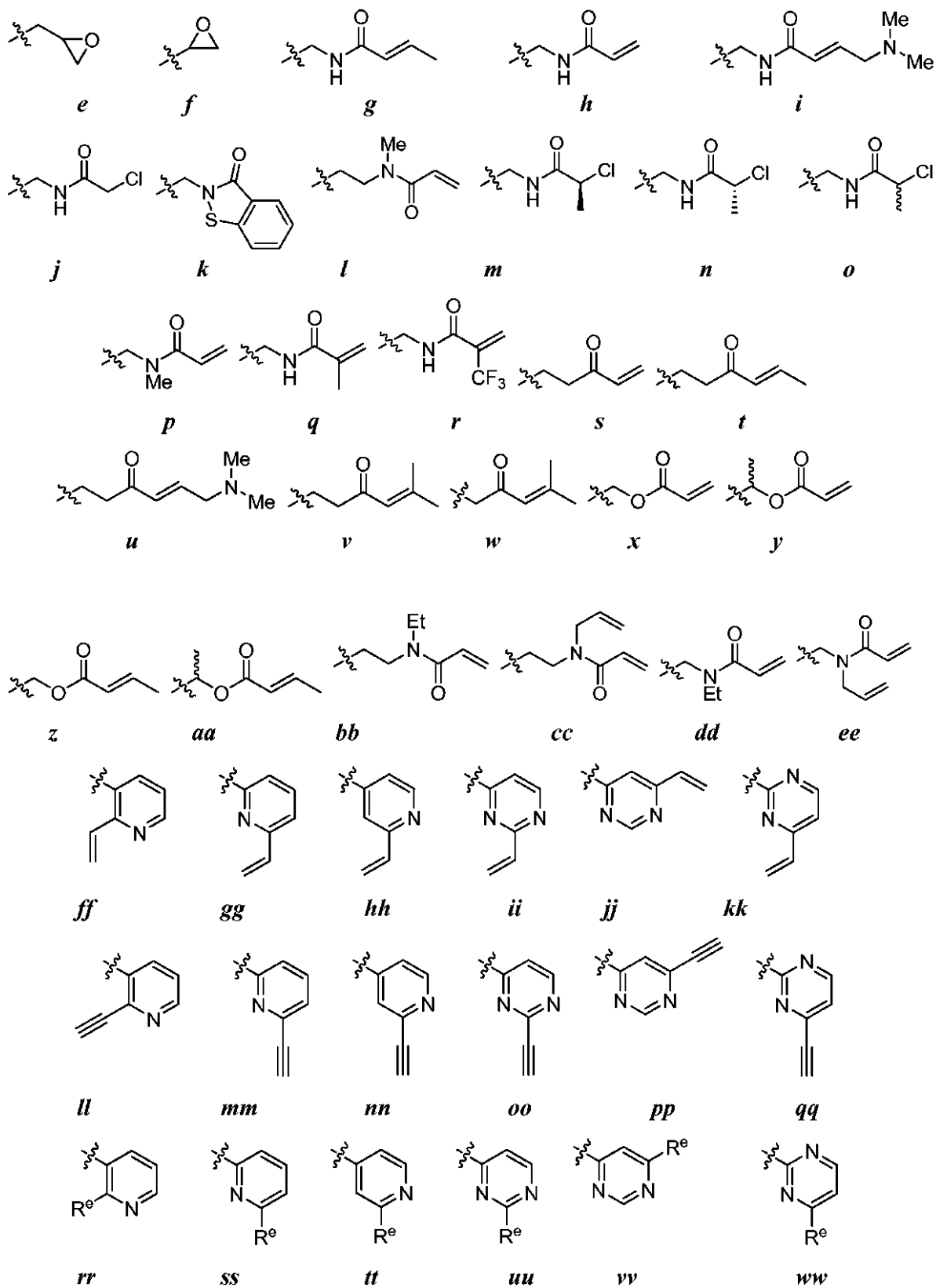


c

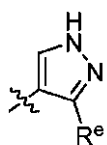
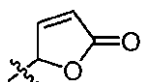
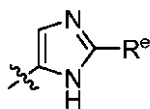
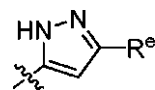
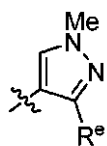
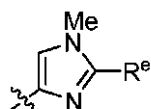
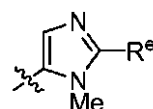
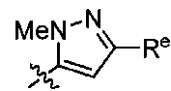
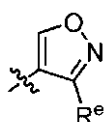
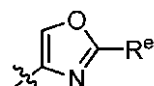
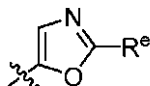
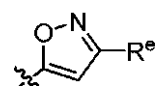
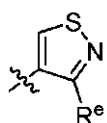
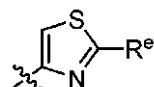
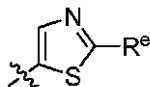
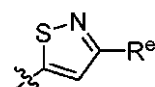
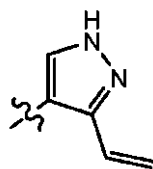
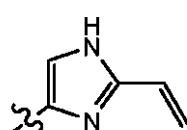
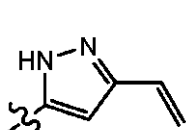
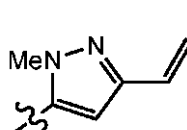
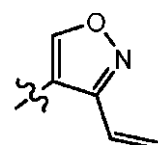
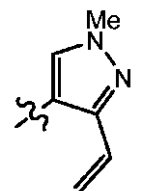
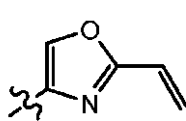
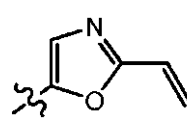
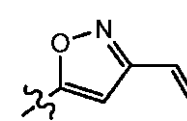
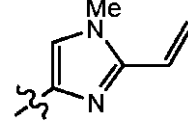
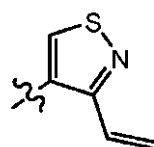
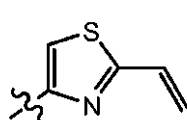
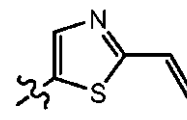
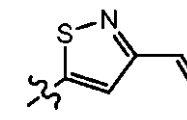
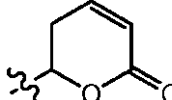


d

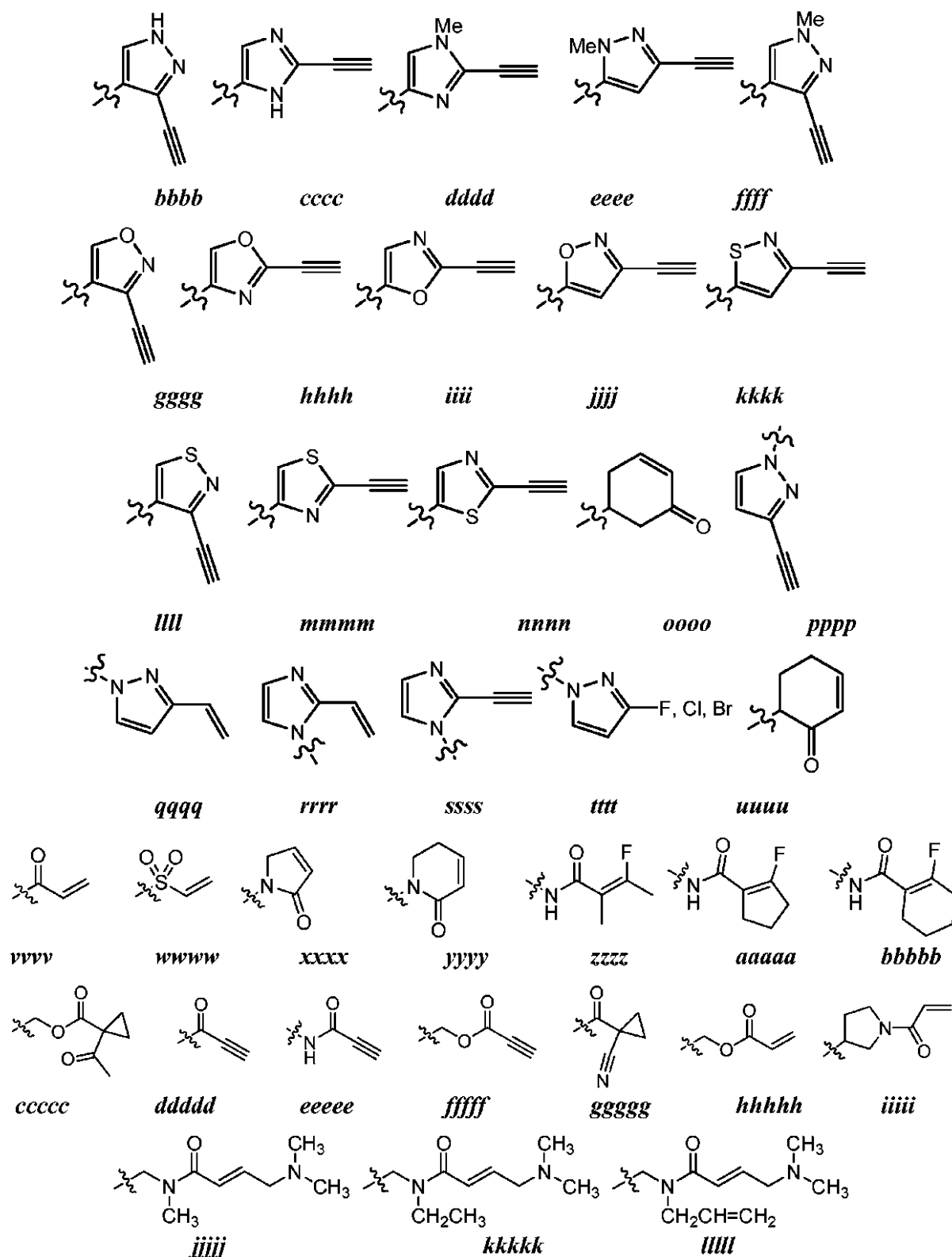
【化 1 2 7】



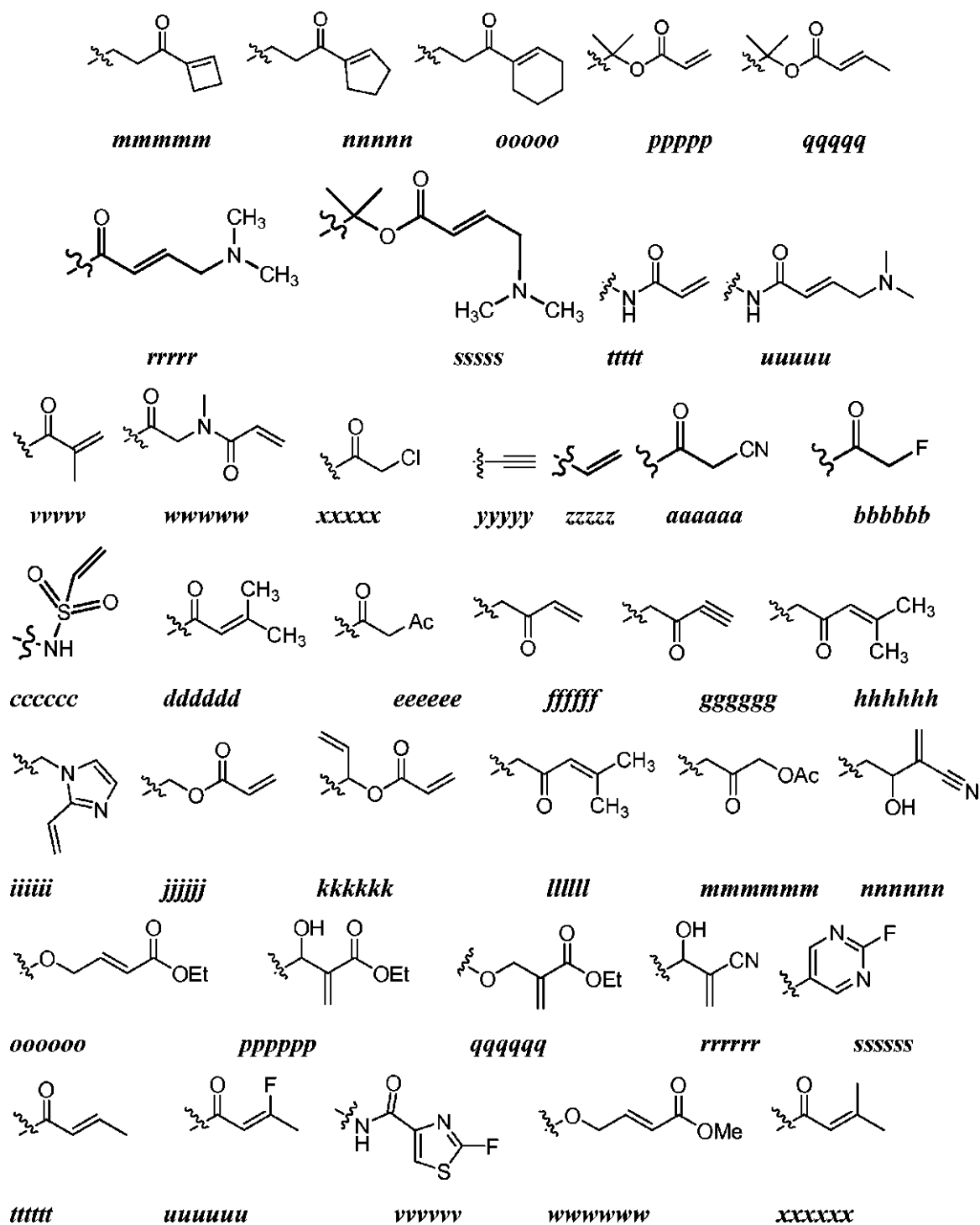
【化 1 2 8】

**xx****yy****zz****aaa****bbb****ccc****ddd****eee****fff****ggg****hhh****iii****jjj****kkk****lll****mmm****nnn****ooo****ppp****qqq****rrr****sss****ttt****uuu****vvv****www****xxx****yyy****zzz****aaaa**

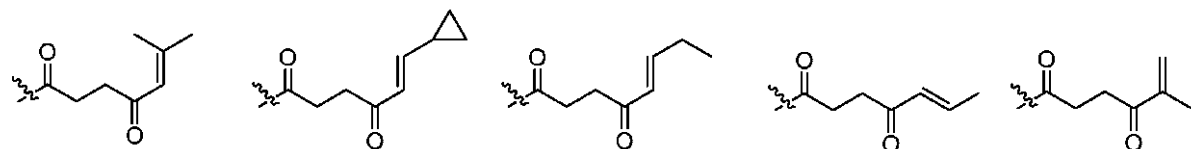
【化 1 2 9】



【化 1 3 0】



【化 1 3 1】



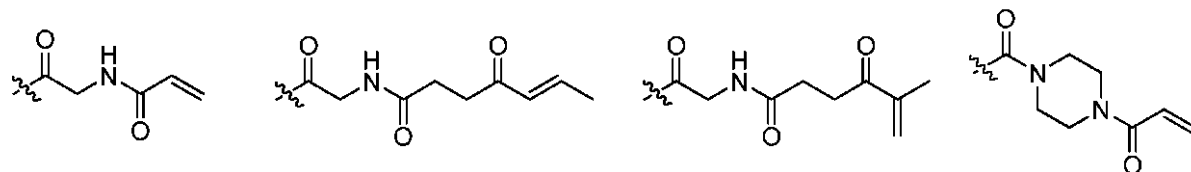
yyyyyy

zzzzzz

aaaaaaa

bbbbbbb

ccccccc

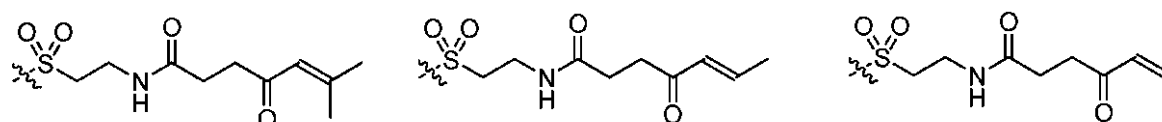


ddddddd

eeeeeee

ffffff

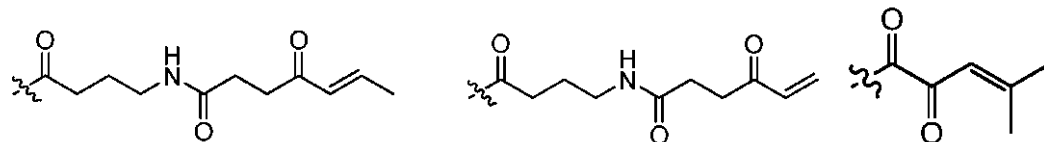
ggggggg



hhhhhhh

iiiiiii

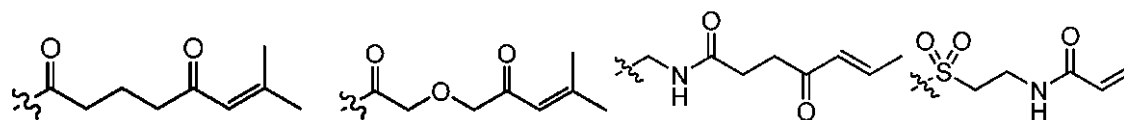
jjjjjjj



kkkkkkk

lllllll

mmmmmmm

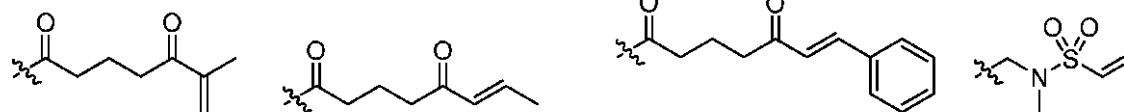


nnnnnnn

ooooooo

ppppppp

qqqqqqq

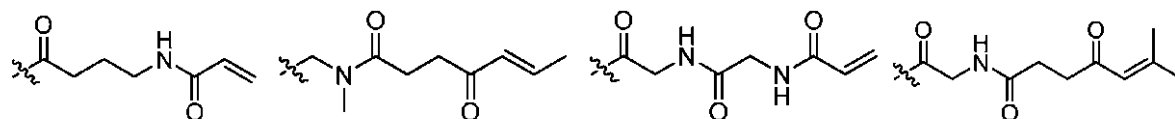


rrrrrrr

sssssss

ttttttt

uuuuuuu



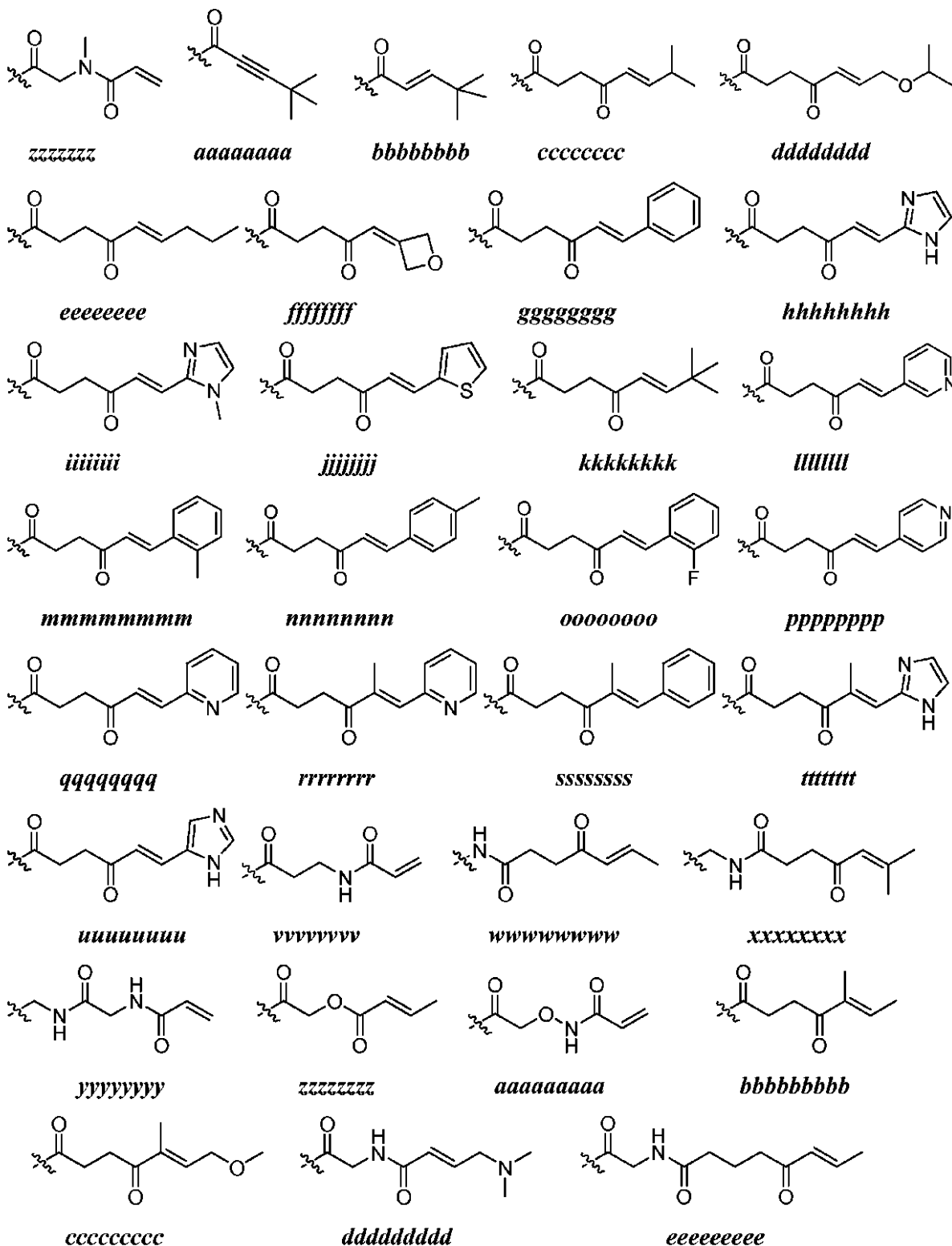
vvvvvvv

wwwwwww

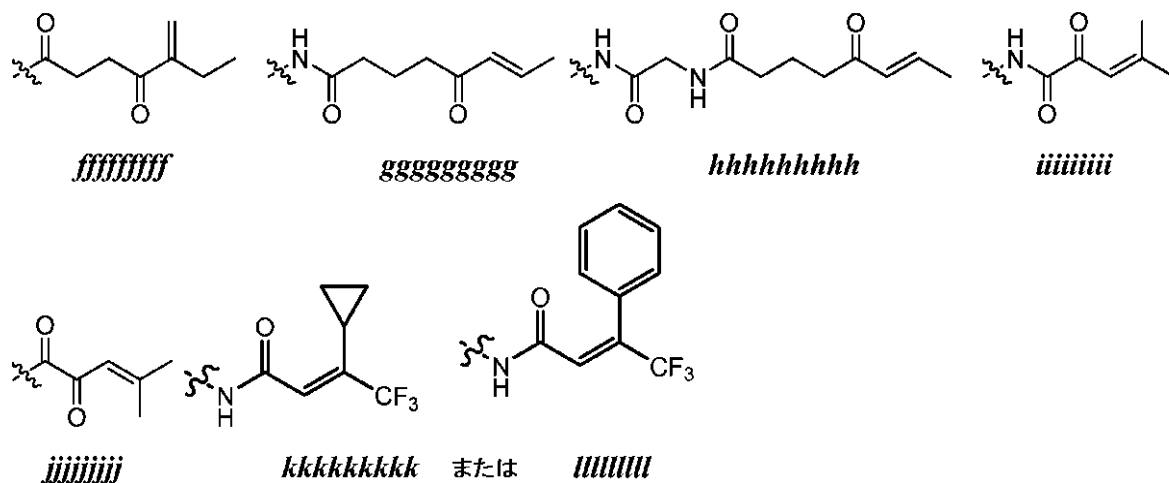
xxxxxxx

yyyyyyy

【化 1 3 2】



【化 1 3 3】



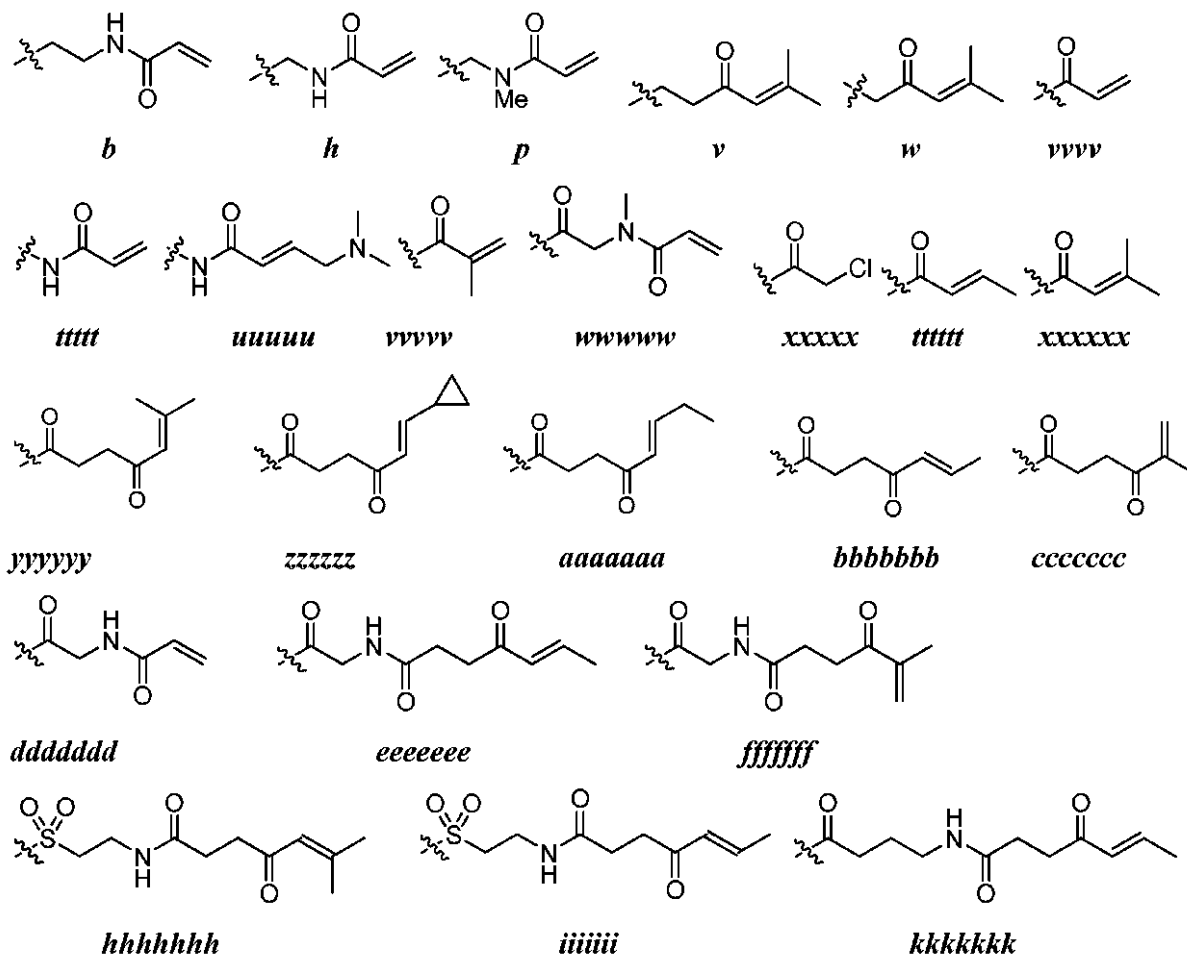
から選択され、

ここで各R⁹は独立して、適切な脱離基、NO₂、CN、またはオキソである、項目1~21のいずれか1項に記載の化合物。

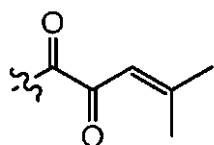
(項目45)

R¹は:

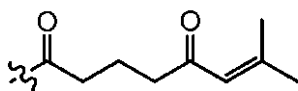
【化 1 3 4】



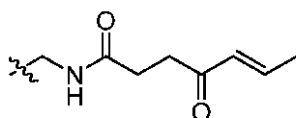
【化 1 3 5】



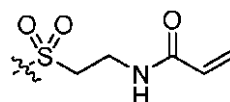
mmmmmmmm



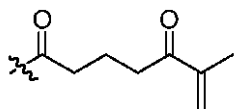
nnnnnnnn



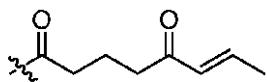
pppppppp



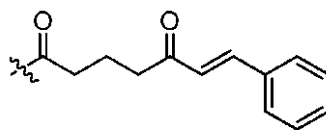
qqqqqqqq



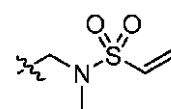
rrrrrrrr



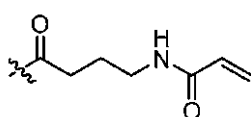
sssssss



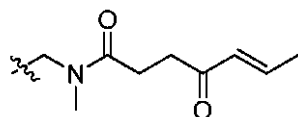
tttttt



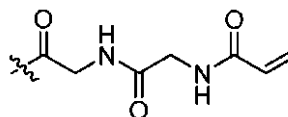
uuuuuuu



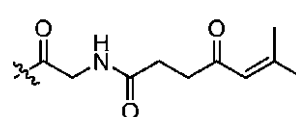
vvvvvvv



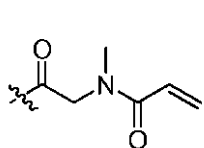
wwwwwww



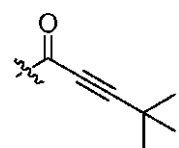
xxxxxxx



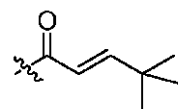
yyyyyyy



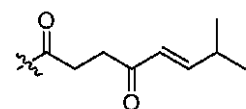
zzzzzzz



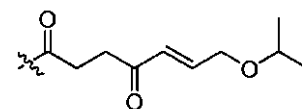
aaaaaaaa



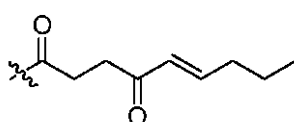
bbbbbbbb



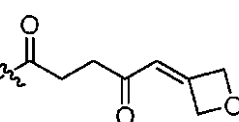
ccccccc



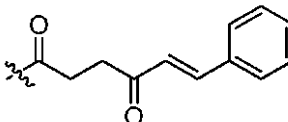
ddddddd



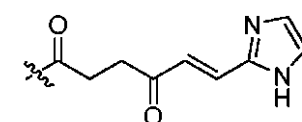
eeeeeee



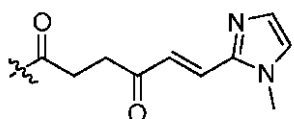
ffffff



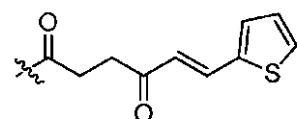
gggggggg



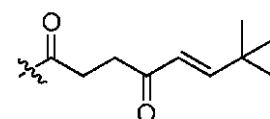
hhhhhhh



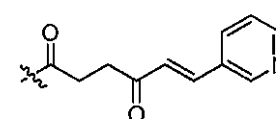
iiiii



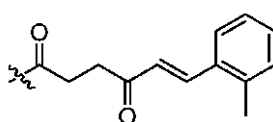
jjjjjj



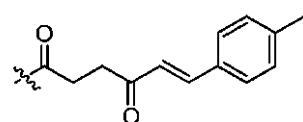
kkkkkkk



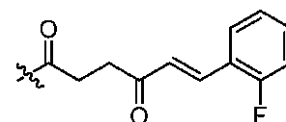
llllll



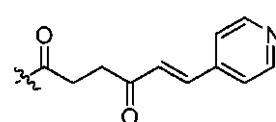
mmmmmmmm



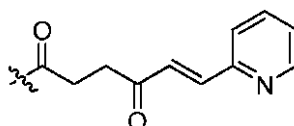
nnnnnnnn



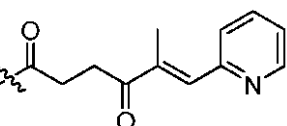
oooooooo



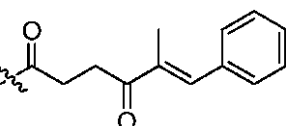
pppppppp



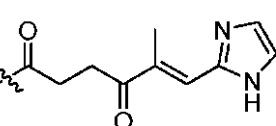
qqqqqqqq



rrrrrrrr

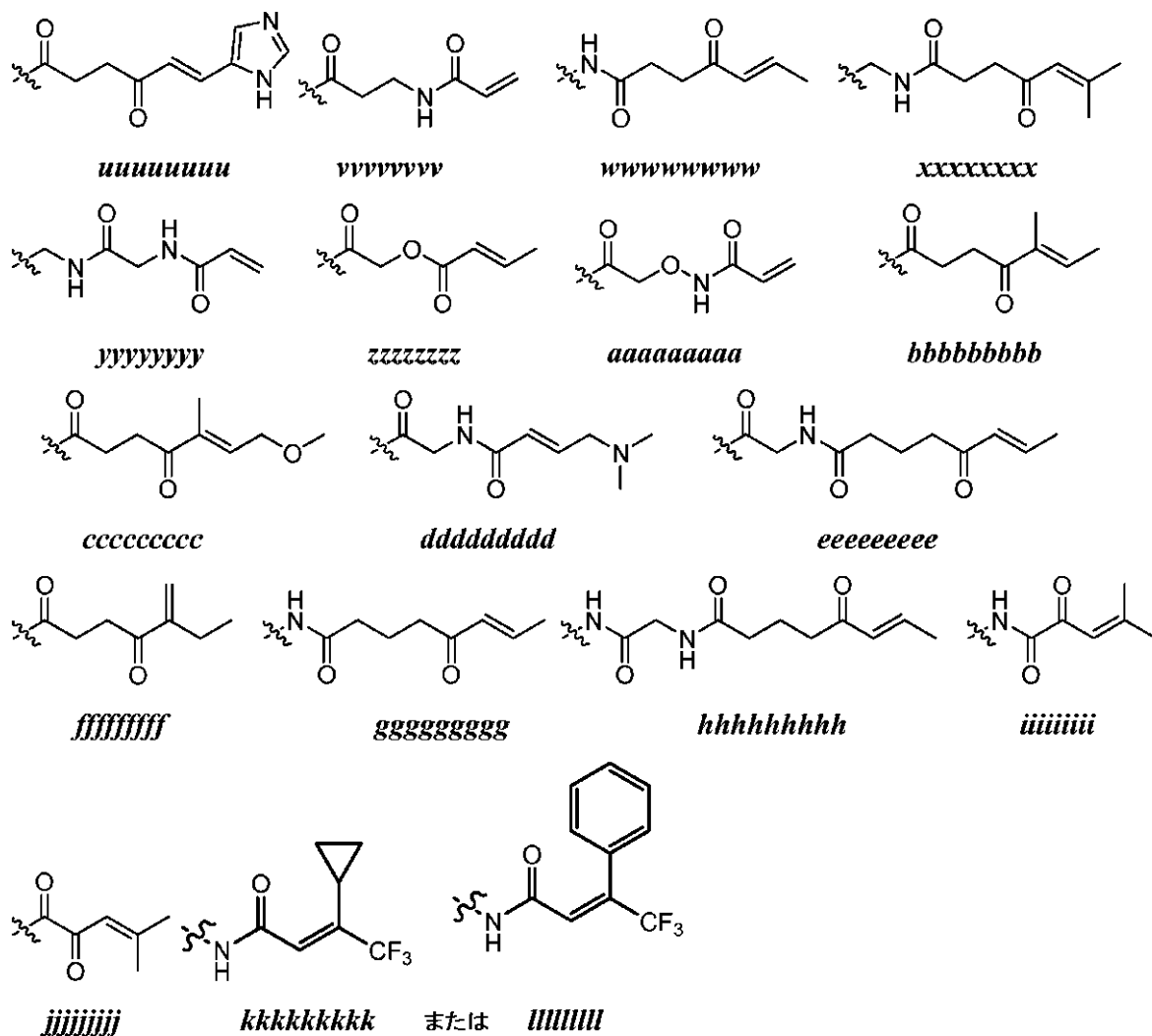


sssssss



tttttt

【化 1 3 6】

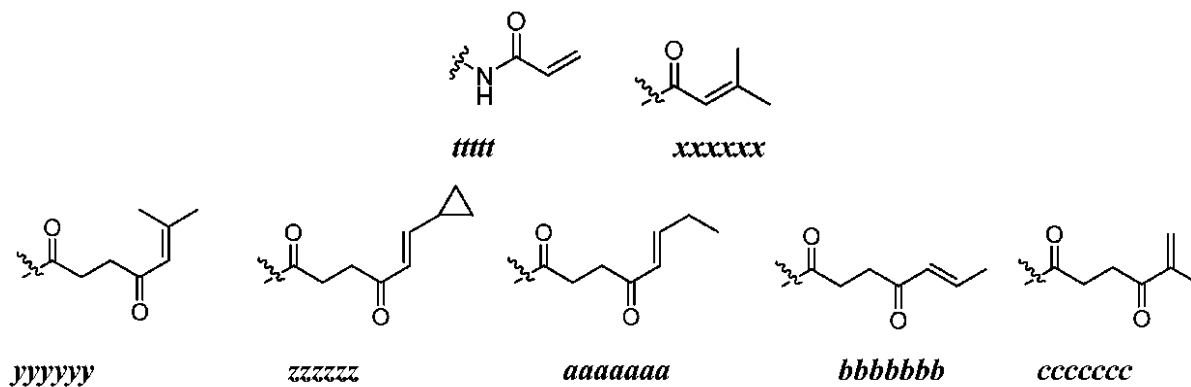


から選択される、項目1～21のいずれか1項に記載の化合物。

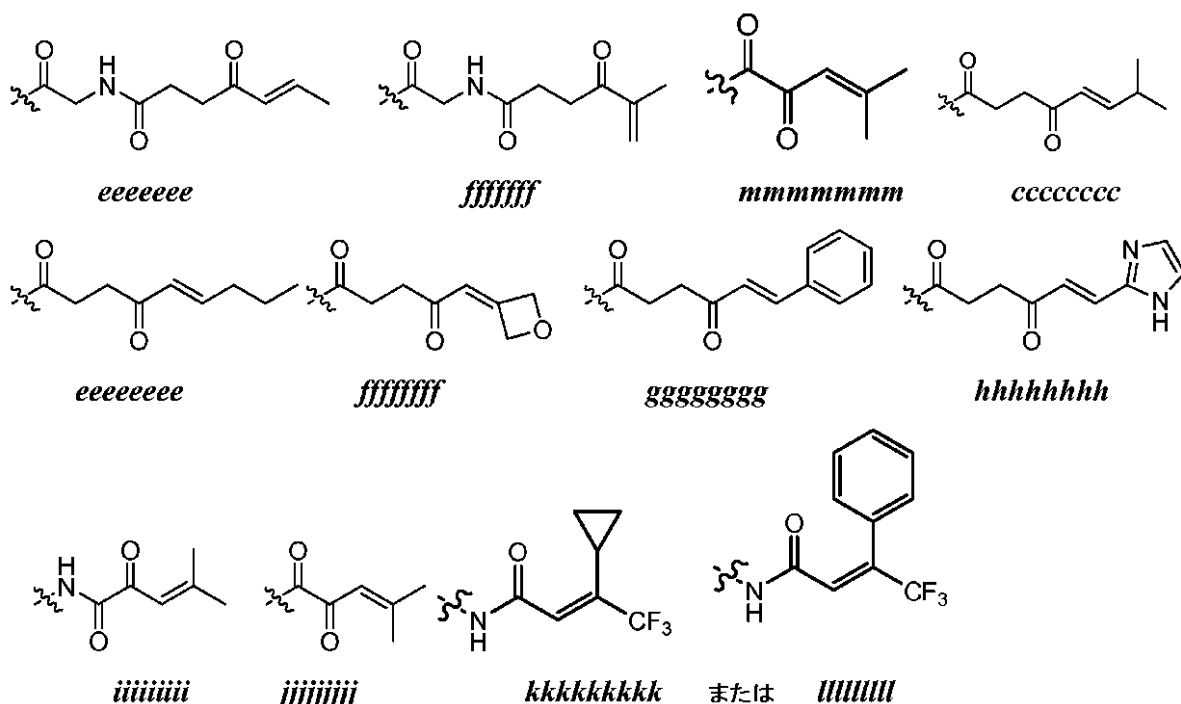
(項目 4 6)

R¹ は:

【化 1 3 7】



【化 1 3 8】



から選択される、項目1～21のいずれか1項に記載の化合物。

(項目47)

項目1～46のいずれか1項に記載の化合物、および薬学的に受容可能なアジュバント、キャリア、またはビヒクルを含有する、組成物。

(項目48)

さらなる治療剤と組み合わせられた、項目47に記載の組成物。

(項目49)

前記さらなる治療剤が化学療法剤である、項目48に記載の組成物。

(項目50)

生物学的サンプル中の、PI3K- またはその変異体の活性を阻害する方法であって、該生物学的サンプルを、項目1～46のいずれか1項に記載の化合物、または項目47～49のいずれか1項に記載の組成物と接触させる工程を包含する、方法。

(項目51)

患者において、PI3K- またはその変異体の活性を阻害する方法であって、該患者に、項目1～46のいずれか1項に記載の化合物、または項目47～49のいずれか1項に記載の組成物を投与する工程を包含する、方法。

(項目52)

前記PI3K- またはその変異体の活性が、不可逆的に阻害される、項目51に記載の方法。

(項目53)

前記PI3K- またはその変異体の活性が、PI3K- のCys862を共有結合により修飾することによって不可逆的に阻害される、項目52に記載の方法。

(項目54)

PI3K 媒介性の障害、疾患、または状態の処置を必要とする患者において、PI3K 媒介性の障害、疾患、または状態を処置する方法であって、該患者に、項目1～46のいずれか1項に記載の化合物、または項目47～49のいずれか1項に記載の組成物を投与する工程を包含する、方法。

(項目55)

前記障害、疾患、または状態が、がん、神経変性障害、血管形成障害、ウイルス性疾患

、自己免疫疾患、炎症性障害、ホルモン関連疾患、器官移植に関連する状態、免疫欠損障害、破壊性骨障害、増殖性障害、感染症、細胞死に関連する状態、トロンビン誘導性血小板凝集、慢性骨髄性白血病（CML）、慢性リンパ性白血病（CLL）、肝臓疾患、T細胞活性化が関与する病的免疫状態、心臓血管障害、またはCNS障害である、項目54に記載の方法。

（項目56）

前記増殖性障害が、良性または悪性の腫瘍、脳、腎臓、肝臓、副腎、膀胱、乳房、胃、胃の腫瘍、卵巣、結腸、直腸、前立腺、膵臓、肺、膣、子宮内膜、子宮頸、精巣、尿生殖器路、食道、喉頭、皮膚、骨または甲状腺の癌腫、肉腫、グリア芽細胞腫、神経芽細胞腫、多発性骨髄腫、結腸癌腫または結腸直腸腺腫から選択される胃腸のがん、頸部および頭部の腫瘍、表皮過剰増殖、乾癬、前立腺過形成、新形成、上皮の性質の新形成、腺腫、腺癌、角化棘細胞腫、類表皮癌、大細胞癌、非小細胞性肺癌、リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、ホジキン病、乳房癌腫、濾胞状癌、未分化癌腫、乳頭状癌、セミノーマ、黒色腫、または白血病から選択される、項目55に記載の方法。

（項目57）

前記障害が、神経線維腫症I型、神経線維腫症II型、シュヴァン細胞新生物、または神経鞘腫から選択される、項目56に記載の方法。

（項目58）

前記炎症性障害が、喘息、乾癬、接触皮膚炎、アトピー性皮膚炎、円形脱毛症、多形性紅斑、疱疹状皮膚炎、強皮症、白斑、過敏性血管炎、蕁麻疹、水疱性類天疱瘡、エリテマトーデス、天疱瘡、後天性表皮水疱症、結膜炎、乾性角結膜炎、春季結膜炎、アレルギー性鼻炎、溶血性貧血、再生不良性貧血、赤芽球ろう、特発性血小板減少症、全身性エリテマトーデス、慢性関節リウマチ、多発性軟骨炎、浮腫性強皮症、ヴェーゲナー肉芽腫症、皮膚筋炎、慢性活動性肝炎、重症筋無力症、スティーヴンズ-ジョンソン症候群、突発性スプルー、自己免疫性炎症性腸疾患、内分泌性眼障害、グレーブズ病、サルコイドーシス、肺炎、慢性過敏性肺臓炎、多発性硬化症、原発性胆汁性肝硬変、ブドウ膜炎（前部および後部）、乾性角結膜炎および春季カタル、間質性肺線維症、乾癬性関節炎または糸球体腎炎である、項目55に記載の方法。

（項目59）

前記心臓血管障害が、再狭窄、心臓肥大、アテローム性動脈硬化症、心筋梗塞、虚血性脳卒中またはうっ血性心不全である、項目55に記載の方法。

（項目60）

前記神経変性障害が、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、ハンティングトン病、および大脳虚血、ならびに外傷性損傷、グルタミン酸神経毒性または低酸素症により引き起こされる神経変性疾患である、項目55に記載の方法。

（項目61）

前記血管形成障害が眼の血管新生である、項目55に記載の方法。

（項目62）

前記眼の血管新生が、加齢性黄斑変性、糖尿病性網膜症、糖尿病性黄斑浮腫、または未熟児網膜症である、項目61に記載の方法。

（項目63）

システイン残基Cys862を有するPI3K- またはその変異体を含む結合体であって、該Cys862は、PI3キナーゼの阻害が維持されるように、インヒビターに共有結合により不可逆的に結合しており、該結合体は、式C-1:

Cys862-モディファイアー-インヒビター部分

C-1

の結合体であり、式C-1において:

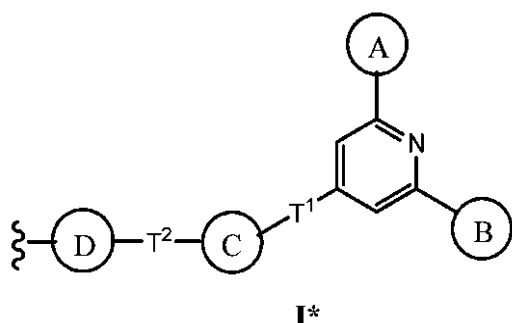
該Cys862は、PI3K- またはその変異体のCys862であり;

該モディファイアーは、弾頭基と該PI3キナーゼのCys862との共有結合から生じる二価の基であり;

該弾頭基は、Cys862に共有結合することが可能な官能基であり；そして

該インヒビターは、式I*：

【化 1 3 9】



I*

のインヒビターであり、式I*において、波線付きの結合は、該モディファイアーを介して該システインへの結合の点を示し；

環Aは、独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を有する4員～8員の飽和もしくは部分不飽和の複素環式環、または少なくとも1個の窒素、少なくとも1個の酸素、および必要に応じて、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1個～2個のさらなるヘテロ原子を有する5員～15員の飽和もしくは部分不飽和の有橋もしくはスピロ二環式複素環式環から選択される、必要に応じて置換された基であり；

環Bは、フェニル、8員～10員の二環式アリール環、独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される1個～4個のヘテロ原子を有する5員～6員のヘテロアリール環、または独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される1個～4個のヘテロ原子を有する8員～10員の二環式ヘテロアリール環から選択される、必要に応じて置換された基であり；

T¹は、共有結合、または二価の直鎖もしくは分枝鎖の、飽和もしくは不飽和のC₁～₆炭化水素鎖であり、ここでT¹の1個以上のメチレン単位は、-O-、-S-、-N(R)-、-C(O)-、-O-C(O)-、-C(O)O-、-C(O)N(R)-、-N(R)C(O)-、-N(R)C(O)N(R)-、-SO₂-、-SO₂N(R)-、-N(R)SO₂-、または-N(R)SO₂N(R)-により必要に応じて独立して置き換えられており；

環Cは、存在しないか、またはフェニル、3員～7員の飽和もしくは部分不飽和の炭素環式環、7員～10員の飽和もしくは部分不飽和の二環式炭素環式環、独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される0個～4個のヘテロ原子を有する7員～12員の飽和もしくは部分不飽和の有橋もしくはスピロ二環式環、独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される1個～2個のヘテロ原子を有する4員～7員の飽和もしくは部分不飽和の複素環式環、独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される1個～3個のヘテロ原子を有する7員～12員の飽和もしくは部分不飽和の二環式複素環式環、8員～10員の二環式アリール環、独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される1個～3個のヘテロ原子を有する5員～6員のヘテロアリール環、または独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される1個～4個のヘテロ原子を有する8員～10員の二環式ヘテロアリール環から選択される、必要に応じて置換された基であり；

T²は、共有結合、または二価の直鎖もしくは分枝鎖の、飽和もしくは不飽和のC₁～₆炭化水素鎖であり、ここでT²の1個以上のメチレン単位は、-O-、-S-、-N(R)-、-C(O)-、-O-C(O)-、-C(O)O-、-C(O)N(R)-、-N(R)C(O)-、-N(R)C(O)N(R)-、-SO₂-、-SO₂N(R)-、-N(R)SO₂-、または-N(R)SO₂N(R)-によって必要に応じて独立して置き換えられており；そして

環Dは、存在しないか、またはフェニル、3員～7員の飽和もしくは部分不飽和の炭素環式環、7員～10員の飽和もしくは部分不飽和の二環式炭素環式環、独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される0個～4個のヘテロ原子を有する7員～12員の飽和もしくは部分不飽和の有橋二環式環、独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される1個～2個のヘテロ原子を有する4員～7員の飽和もしくは部分不飽和の複素環式環、独立して窒素、酸

素、もしくは硫黄から選択される1個～3個のヘテロ原子を有する7員～12員の飽和もしくは部分不飽和の二環式複素環式環、8員～10員の二環式アリール環、独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される1個～3個のヘテロ原子を有する5員～6員のヘテロアリール環、または独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される1個～4個のヘテロ原子を有する8員～10員の二環式ヘテロアリール環から選択される、必要に応じて置換された基であり；そして

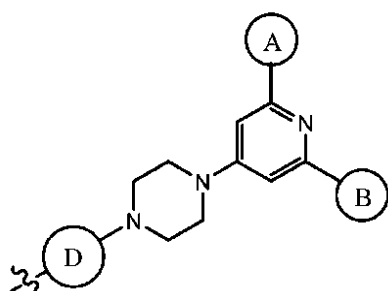
各Rは独立して、水素であるか、あるいはC₁～₆脂肪族、フェニル、独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される1個～2個のヘテロ原子を有する4員～7員の複素環式環、または独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される1個～4個のヘテロ原子を有する5員～6員の単環式ヘテロアリール環から選択される、必要に応じて置換された基であるか、あるいは

同じ窒素上の2個のR基は、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される1個～4個のヘテロ原子を有する4員～7員の飽和、部分不飽和、もしくはヘテロアリールの環を形成する、結合体。

(項目64)

前記インヒビター部分が、式I*-e:

【化140】



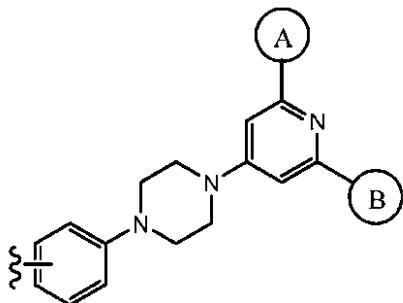
I*-e

のインヒビター部分である、項目63に記載の結合体。

(項目65)

前記インヒビター部分が、式I*-e-i:

【化141】



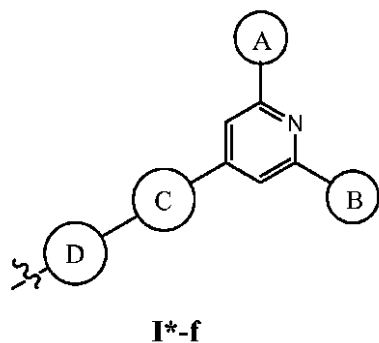
I*-e-i

のインヒビター部分である、項目64に記載の結合体。

(項目66)

前記インヒビター部分が、式I*-f:

【化 1 4 2】



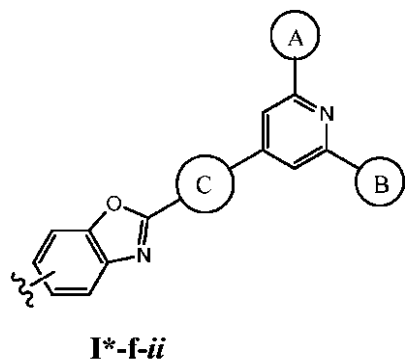
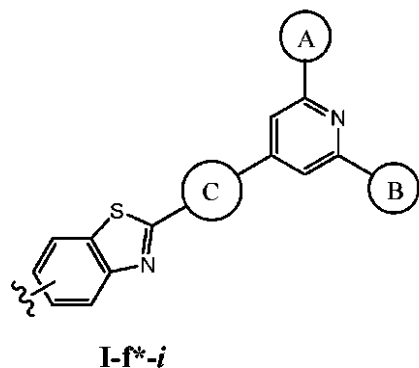
のインヒビター部分であり、

式I*-fにおいて、環Dは、独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される1個～3個のヘテロ原子を有する7員～12員の飽和もしくは部分不飽和の二環式複素環式環、または独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される1個～4個のヘテロ原子を有する8員～10員の二環式ヘテロアリール環である、項目63に記載の結合体。

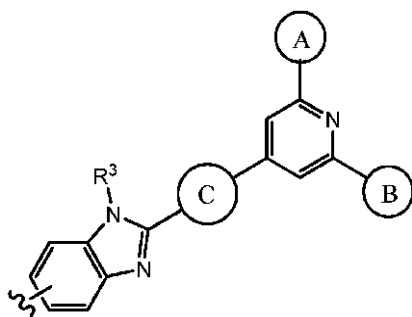
(項目 6 7)

前記インヒビター部分が、式I*-f-i、I*-f-ii、またはI*-f-iii:

【化 1 4 3】



【化 1 4 4】

**I*-f-iii**

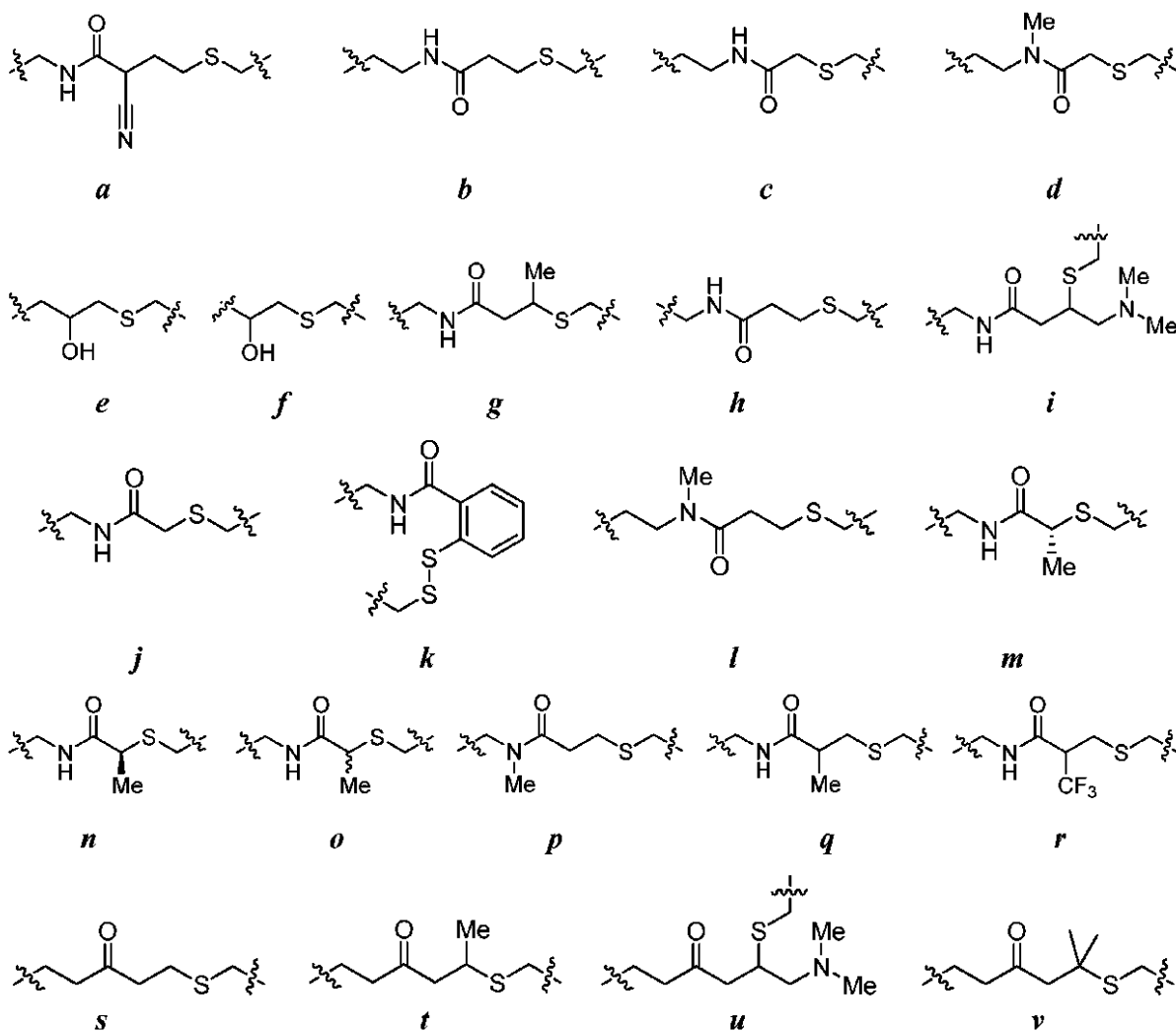
のインヒビター部分であり、

式 I*-f-i、I*-f-ii、および I*-f-iii において、 R^3 は、 $-R$ 、 $-C(O)R$ 、または $-SO_2R$ である、項目 66 に記載の結合体。

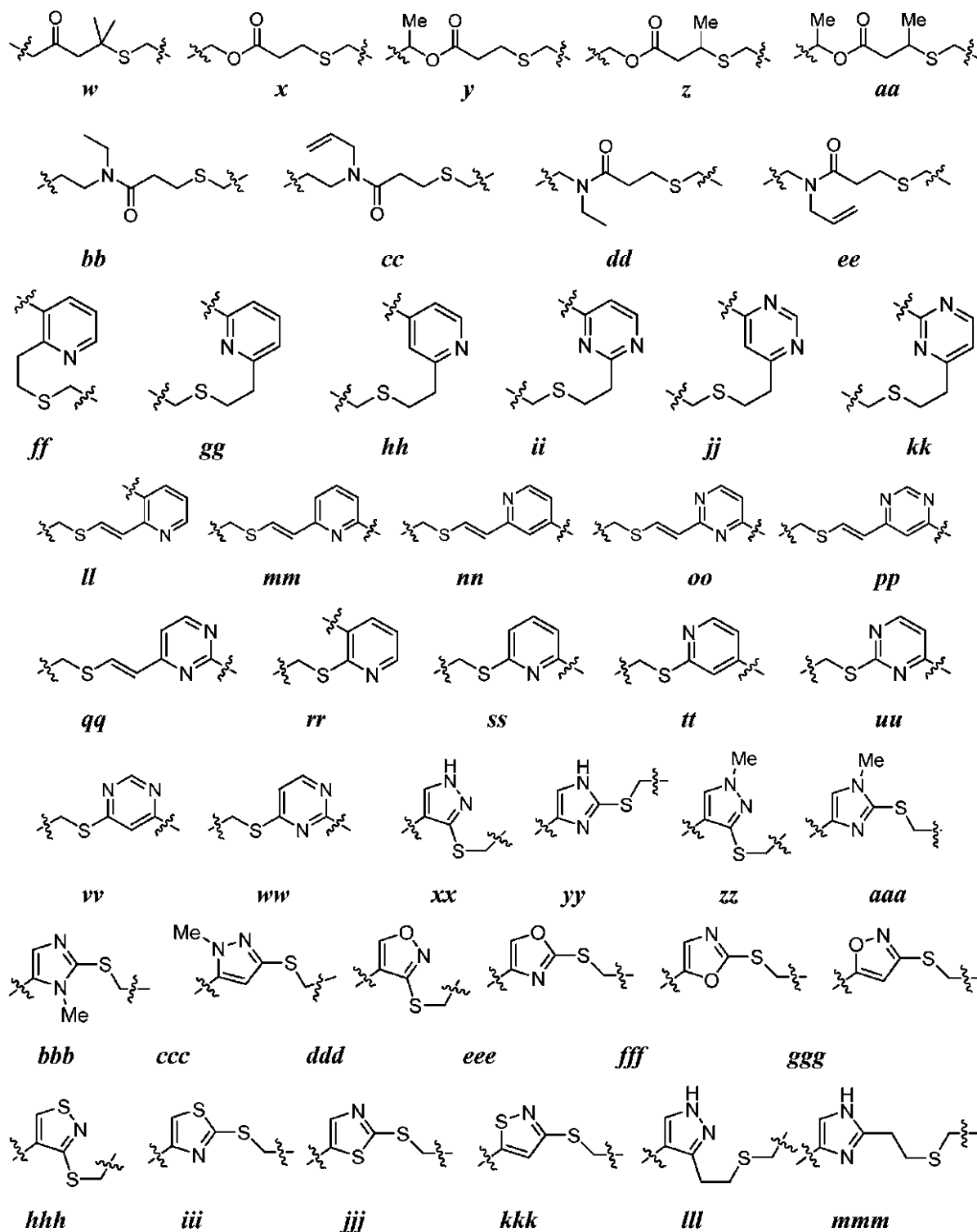
(項目 6 8)

CysX のスルフィドリルに結合している前記モディファイアーが：

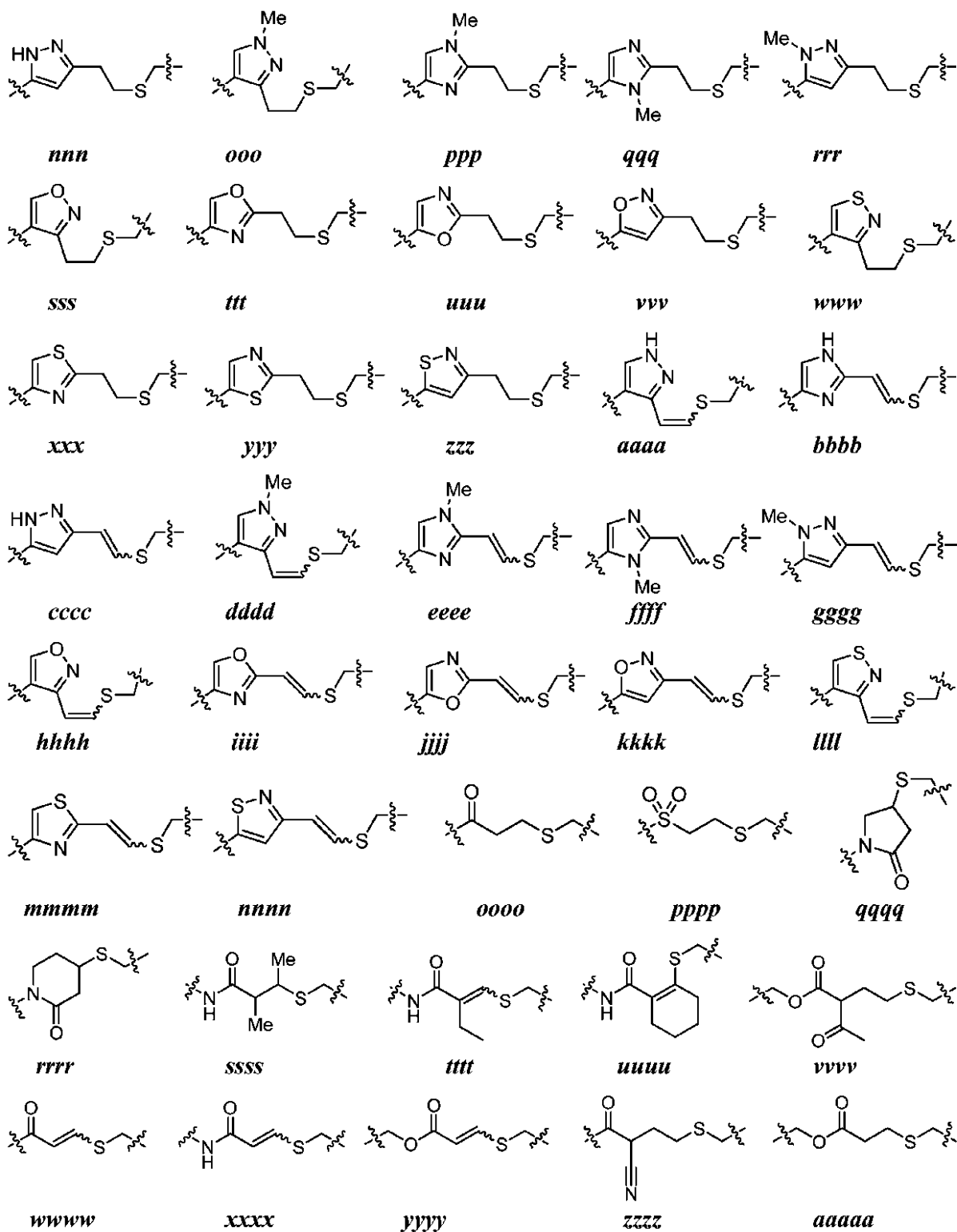
【化 1 4 5】



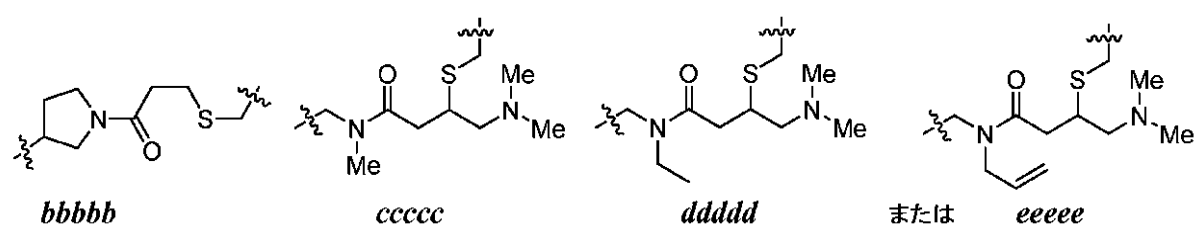
【化 1 4 6】



【化 1 4 7】



【化 1 4 8】



から選択される、項目63～67のいずれか1項に記載の結合体。

(項目69)

前記弾頭基は、式-L-Yの基であり、ここで：

Lは、二価の $C_2 \sim 8$ の直鎖もしくは分枝鎖の炭化水素鎖であり、ここでLは、少なくとも1個の二重結合を有し、そしてLの1個または2個のさらなるメチレン単位は、 $-NRC(O)-$ 、 $-C(O)NR-$ 、 $-N(R)SO_2-$ 、 $-SO_2N(R)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、シクロプロピレン、 $-O-$ 、 $-N(R)-$ 、または $-C(O)-$ によって必要に応じて独立して置き換えられており；

Yは、水素、必要に応じてオキソ、ハロゲン、 NO_2 、もしくはCNで置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族、または独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される0個～3個のヘテロ原子を有する3員～10員の単環式もしくは二環式の、飽和、部分不飽和、もしくはアリールの環であり、ここで該環は、1個～4個の R^e 基で置換されており；そして

各 R^e は独立して、 $-Q-Z$ 、オキソ、 NO_2 、ハロゲン、CN、適切な脱離基、または必要に応じてオキソ、ハロゲン、 NO_2 、もしくはCNで置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族から選択され、ここで：

Qは、共有結合、または二価の $C_1 \sim 6$ の飽和もしくは不飽和の、直鎖もしくは分枝鎖の炭化水素鎖であり、ここでQの1個または2個のメチレン単位は、 $-N(R)-$ 、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-SO-$ 、または $-SO_2-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 、 $-N(R)SO_2-$ 、または $-SO_2N(R)-$ によって必要に応じて独立して置き換えられており；そして

Zは、水素、または必要に応じてオキソ、ハロゲン、 NO_2 、もしくはCNで置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族である、

項目63～67のいずれか1項に記載の結合体。

(項目70)

Lは、二価の $C_2 \sim 8$ の直鎖もしくは分枝鎖の炭化水素鎖であり、ここでLは、少なくとも1個の二重結合を有し、そしてLの少なくとも1個のメチレン単位は、 $-C(O)-$ 、 $-NRC(O)-$ 、 $-C(O)NR-$ 、 $-N(R)SO_2-$ 、 $-SO_2N(R)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-OC(O)-$ 、または $-C(O)O-$ によって置き換えられており、そしてLの1個または2個のさらなるメチレン単位は、シクロプロピレン、 $-O-$ 、 $-N(R)-$ 、または $-C(O)-$ によって必要に応じて独立して置き換えられており；そして

Yは、水素、または必要に応じてオキソ、ハロゲン、 NO_2 、もしくはCNで置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族である、

項目69に記載の結合体。

(項目71)

Lは、二価の $C_2 \sim 8$ の直鎖もしくは分枝鎖の炭化水素鎖であり、ここでLは、少なくとも1個の二重結合を有し、そしてLの少なくとも1個のメチレン単位は、 $-C(O)-$ によって置き換えられており、そしてLの1個または2個のさらなるメチレン単位は、シクロプロピレン、 $-O-$ 、 $-N(R)-$ 、または $-C(O)-$ によって必要に応じて独立して置き換えられている、項目70に記載の結合体。

(項目72)

Lは、二価の $C_2 \sim 8$ の直鎖もしくは分枝鎖の炭化水素鎖であり、ここでLは、少なくとも1個の二重結合を有し、そしてLの少なくとも1個のメチレン単位は、 $-OC(O)-$ によって置き換えられている、項目70に記載の結合体。

(項目73)

Lは、 $-NRC(O)CH=CH-$ 、 $-NRC(O)CH=CHCH_2N(CH_3)-$ 、 $-NRC(O)CH=CHCH_2O-$ 、 $-CH_2NRC(O)CH=CH-$ 、 $-NRSO_2CH=CH-$ 、 $-NRSO_2CH=CHCH_2-$ 、 $-NRC(O)(C=N_2)-$ 、 $-NRC(O)(C=N_2)C(O)-$ 、 $-NRC(O)CH=CHCH_2N(CH_3)-$ 、 $-NRSO_2CH=CH-$ 、 $-NRSO_2CH=CHCH_2-$ 、 $-NRC(O)CH=CHCH_2O-$ 、 $-NRC(O)C(=CH_2)CH_2-$ 、 $-CH_2NRC(O)-$ 、 $-CH_2NRC(O)CH=CH-$ 、 $-CH_2CH_2NRC(O)-$ 、または $-CH_2NRC(O)$ シクロプロピレン-であり；ここでRは、H、または必要に応じて置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族であり；そしてYは、水素、または必要に応じてオキソ、ハロゲン、 NO_2 、もしくはCNで置換された $C_1 \sim 6$ 脂

肪族である、項目69に記載の結合体。

(項目74)

Lは、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}=\text{N}_2)-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}=\text{N}_2)\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}(=\text{CH}_2)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})-$ 、または $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})$ シクロプロピレン-である、項目73に記載の結合体。

(項目75)

Lは、二価の $\text{C}_2 \sim 8$ の直鎖もしくは分枝鎖の炭化水素鎖であり、ここでLは、少なくとも1個のアルキリデニル二重結合を有し、そしてLの少なくとも1個のメチレン単位は、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NRC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}-$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R})-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、または $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ によって置き換えられており、そしてLの1個または2個のさらなるメチレン単位は、シクロプロピレン、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{R})-$ 、または $-\text{C}(\text{O})-$ によって必要に応じて独立して置き換えられている、項目69に記載の結合体。

(項目76)

R^1 は $-\text{L}-\text{Y}$ であり、ここで:

Lは、二価の $\text{C}_2 \sim 8$ の直鎖もしくは分枝鎖の炭化水素鎖であり、ここでLは、少なくとも1個の三重結合を有し、そしてLの1個または2個のさらなるメチレン単位は、 $-\text{NRC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}-$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R})-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、または $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ によって必要に応じて独立して置き換えられており、

Yは、水素、必要に応じてオキソ、ハロゲン、 NO_2 、もしくはCNで置換された $\text{C}_1 \sim 6$ 脂肪族、または独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される0個～3個のヘテロ原子を有する3員～10員の単環式もしくは二環式の、飽和、部分不飽和、もしくはアリールの環であり、ここで該環は、1個～4個の R^e 基で置換されており;そして

各 R^e は独立して、 $-\text{Q}-\text{Z}$ 、オキソ、 NO_2 、ハロゲン、CN、適切な脱離基、または必要に応じてオキソ、ハロゲン、 NO_2 、もしくはCNで置換された $\text{C}_1 \sim 6$ 脂肪族から選択され、ここで:

Qは、共有結合、または二価の $\text{C}_1 \sim 6$ の飽和もしくは不飽和の、直鎖もしくは分枝鎖の炭化水素鎖であり、ここでQの1個または2個のメチレン単位は、 $-\text{N}(\text{R})-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、または $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})-$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{SO}_2-$ 、または $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R})-$ によって必要に応じて独立して置き換えられており;そして

Zは、水素、または必要に応じてオキソ、ハロゲン、 NO_2 、もしくはCNで置換された $\text{C}_1 \sim 6$ 脂肪族である、

項目63～67のいずれか1項に記載の結合体。

(項目77)

Yは、水素、または必要に応じてオキソ、ハロゲン、 NO_2 、もしくはCNで置換された $\text{C}_1 \sim 6$ 脂肪族である、項目76に記載の結合体。

(項目78)

Lは、 $-\text{C}-\text{C}-$ 、 $-\text{C}-\text{CCH}_2\text{N}(\text{イソプロピル})-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}-\text{CCH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}-\text{C}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}-\text{CCH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{C}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}-$ 、または $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{C}-$ である、項目77に記載の結合体。

(項目79)

R^1 は $-\text{L}-\text{Y}$ であり、ここで:

Lは、二価の $\text{C}_2 \sim 8$ の直鎖もしくは分枝鎖の炭化水素鎖であり、ここでLの1個のメチレン単位は、シクロプロピレンによって置き換えられており、そしてLの1個または2個のさらなるメチレン単位は独立して、 $-\text{NRC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}-$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R})-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、または $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ によって置き換えられており;

Yは、水素、必要に応じてオキソ、ハロゲン、 NO_2 、もしくはCNで置換された $\text{C}_1 \sim 6$ 脂肪族、または独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される0個～3個のヘテロ原子を有する3員～10員の単環式もしくは二環式の、飽和、部分不飽和、もしくはアリールの環

であり、ここで該環は、1個～4個の R^e 基で置換されており；そして

各 R^e は独立して、 $-Q-Z$ 、オキソ、 NO_2 、ハロゲン、CN、適切な脱離基、または必要に応じてオキソ、ハロゲン、 NO_2 、もしくはCNで置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族から選択され、ここで：

Qは、共有結合、または二価の $C_1 \sim 6$ の飽和もしくは不飽和の、直鎖もしくは分枝鎖の炭化水素鎖であり、ここでQの1個または2個のメチレン単位は、 $-N(R)-$ 、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-SO-$ 、または $-SO_2-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R)-$ 、 $-N(R)SO_2-$ 、または $-SO_2N(R)-$ によって必要に応じて独立して置き換えられており；そして

Zは、水素、または必要に応じてオキソ、ハロゲン、 NO_2 、もしくはCNで置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族である、

項目63～67のいずれか1項に記載の結合体。

(項目80)

Yは、水素、または必要に応じてオキソ、ハロゲン、 NO_2 、もしくはCNで置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族である、項目79に記載の結合体。

(項目81)

R^1 は $-L-Y$ であり、ここで：

Lは、共有結合、 $-C(O)-$ 、 $-N(R)C(O)-$ 、または二価の $C_1 \sim 8$ の飽和もしくは不飽和の、直鎖もしくは分枝鎖の炭化水素鎖であり；そして

Yは、以下の(i)～(xvii)：

(i) オキソ、ハロゲン、 NO_2 、もしくはCNで置換された $C_1 \sim 6$ アルキル；

(ii) 必要に応じてオキソ、ハロゲン、 NO_2 、もしくはCNで置換された $C_2 \sim 6$ アルケニル；
または

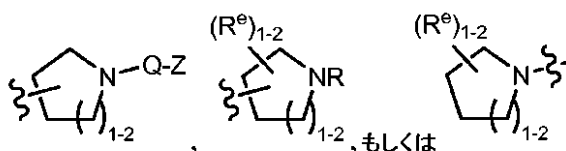
(iii) 必要に応じてオキソ、ハロゲン、 NO_2 、もしくはCNで置換された $C_2 \sim 6$ アルキニル；
または

(iv) 酸素または窒素から選択される1個のヘテロ原子を有する飽和3員～4員複素環式環であって、該環は、1個～2個の R^e 基で置換されている、飽和3員～4員複素環式環；または

(v) 酸素または窒素から選択される1個～2個のヘテロ原子を有する飽和5員～6員複素環式環であって、該環は、1個～4個の R^e 基で置換されている、飽和5員～6員複素環式環；
または

(vi)

【化149】



であって、；または

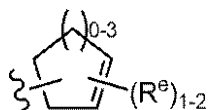
(vii) 飽和3員～6員炭素環式環であって、該環は、1個～4個の R^e 基で置換されている、飽和3員～6員炭素環式環；または

(viii) 独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される0個～3個のヘテロ原子を有する部分不飽和3員～6員単環式環であって、該環は、1個～4個の R^e 基で置換されている、部分不飽和3員～6員単環式環；または

(ix) 部分不飽和3員～6員炭素環式環であって、該環は、1個～4個の R^e 基で置換されている、部分不飽和3員～6員炭素環式環；

(x)

【化150】

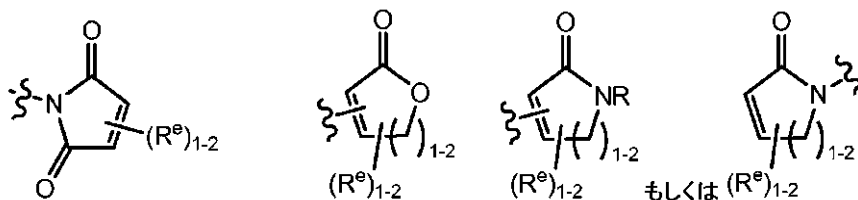


;または

(xi)独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される1個～2個のヘテロ原子を有する部分不飽和4員～6員複素環式環であって、該環は、1個～4個の R^e 基で置換されている、部分不飽和4員～6員複素環式環;または

(xii)

【化151】

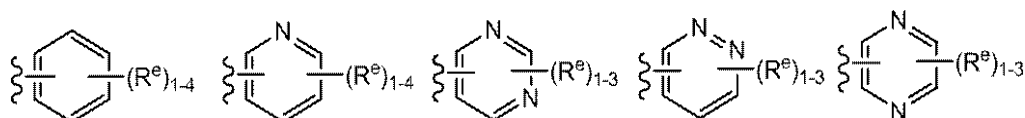


;または

(xiii)0個～2個の窒素を有する6員芳香族環であって、該環は、1個～4個の R^e 基で置換されている、6員芳香族環;または

(xiv)

【化152】

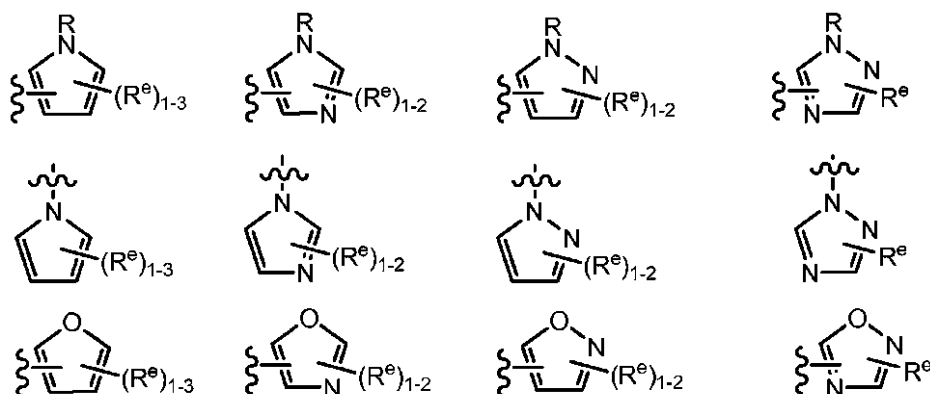


であって、ここで各 R^e は、上で定義され、本明細書中に記載されるとおりであるもの;または

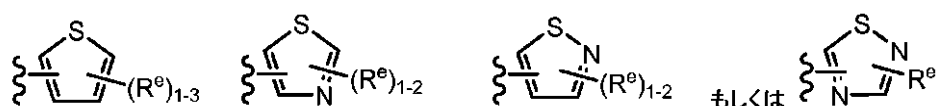
(xv)独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される1個～3個のヘテロ原子を有する5員ヘテロアリール環であって、該環は、1個～3個の R^e 基で置換されている、5員ヘテロアリール環;または

(xvi)

【化153】



【化154】



;または

(xvii) 独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される0個～3個のヘテロ原子を有する8員～10員の二環式の、飽和、部分不飽和、もしくはアリールの環であって、該環は、1個～4個のR^e基で置換されている、8員～10員の二環式の、飽和、部分不飽和、もしくはアリールの環から選択される、項目63～67のいずれか1項に記載の結合体。

(項目82)

Lは、共有結合、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{NHCH}_2-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})-$ 、 $-\text{NHSO}_2-$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})-$ 、または $-\text{SO}_2\text{NH}-$ である、項目81に記載の結合体。

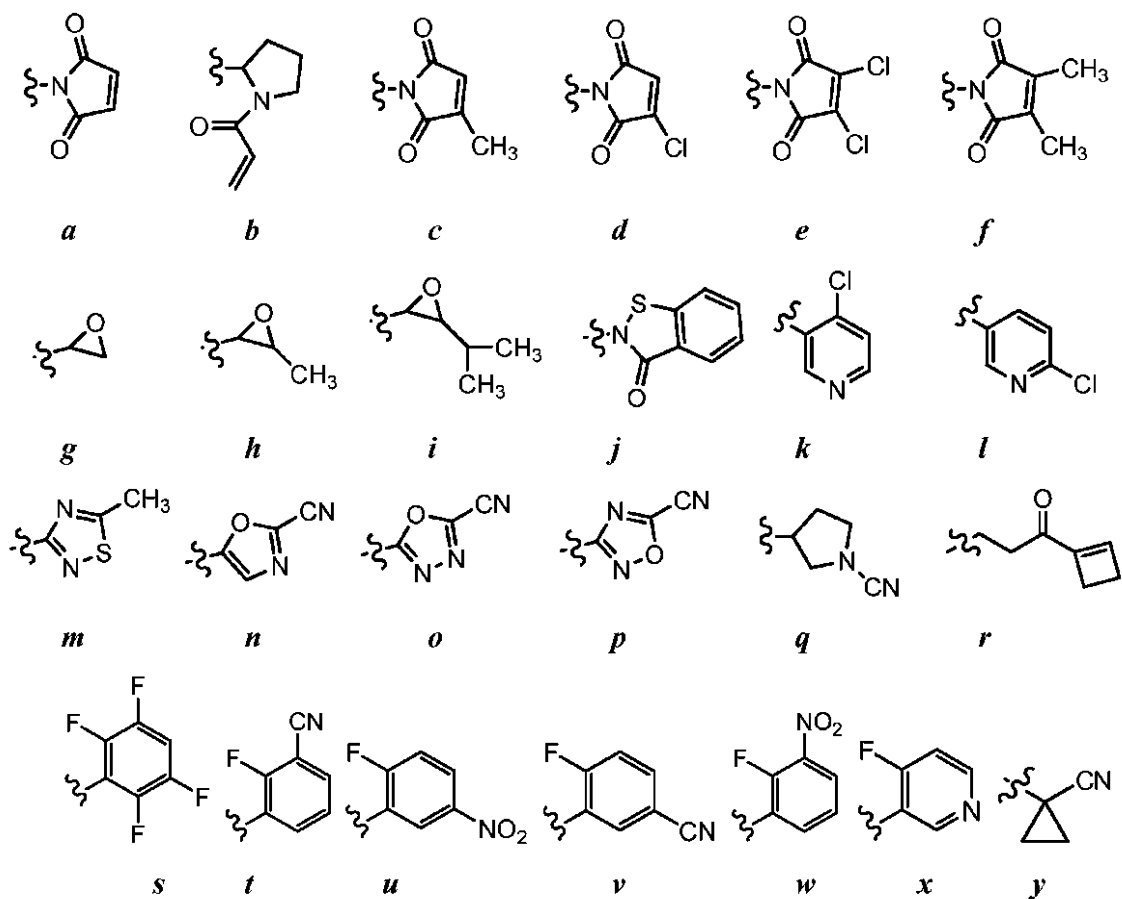
(項目83)

Lは共有結合である、項目82に記載の結合体。

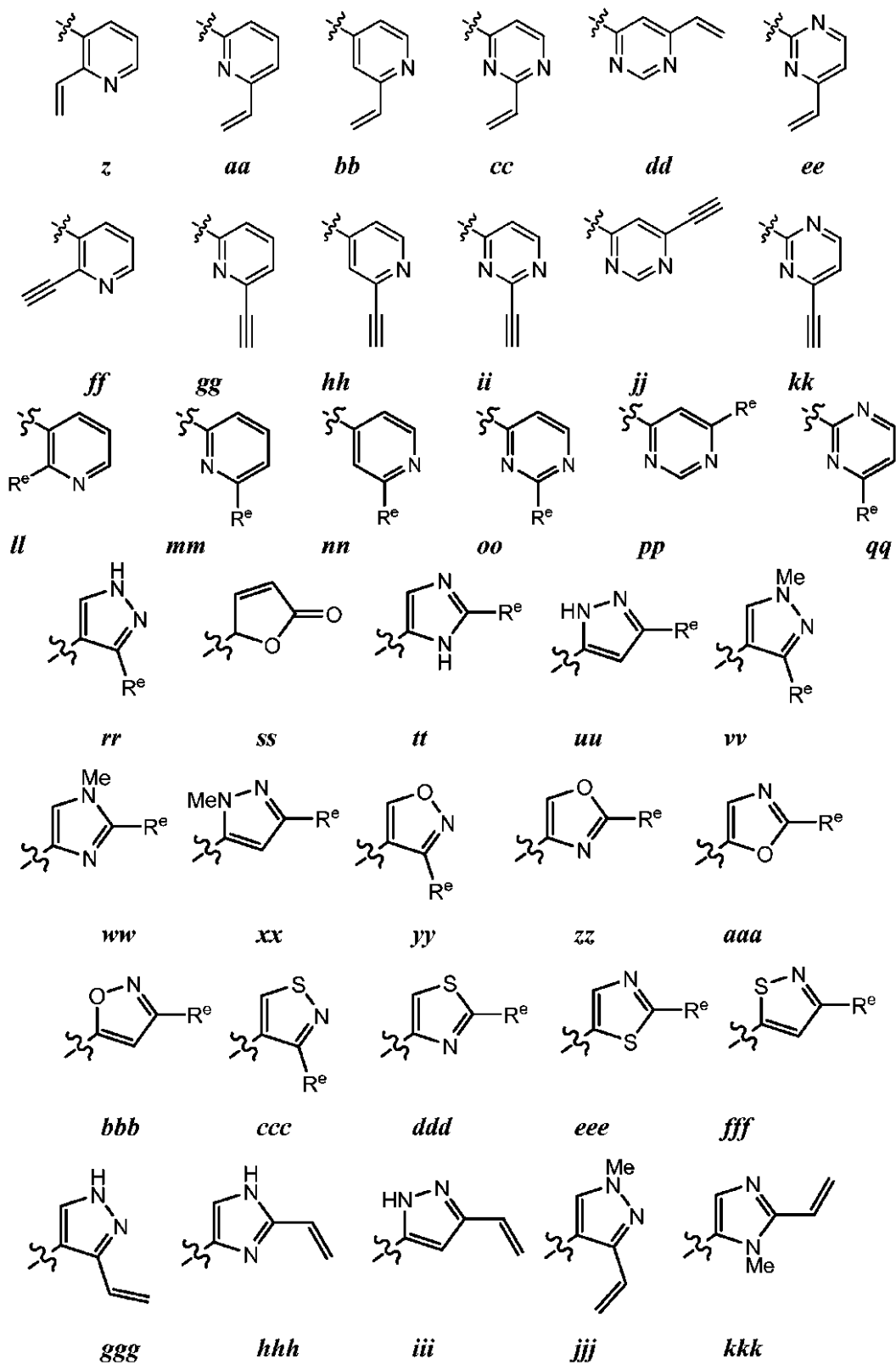
(項目84)

Yは:

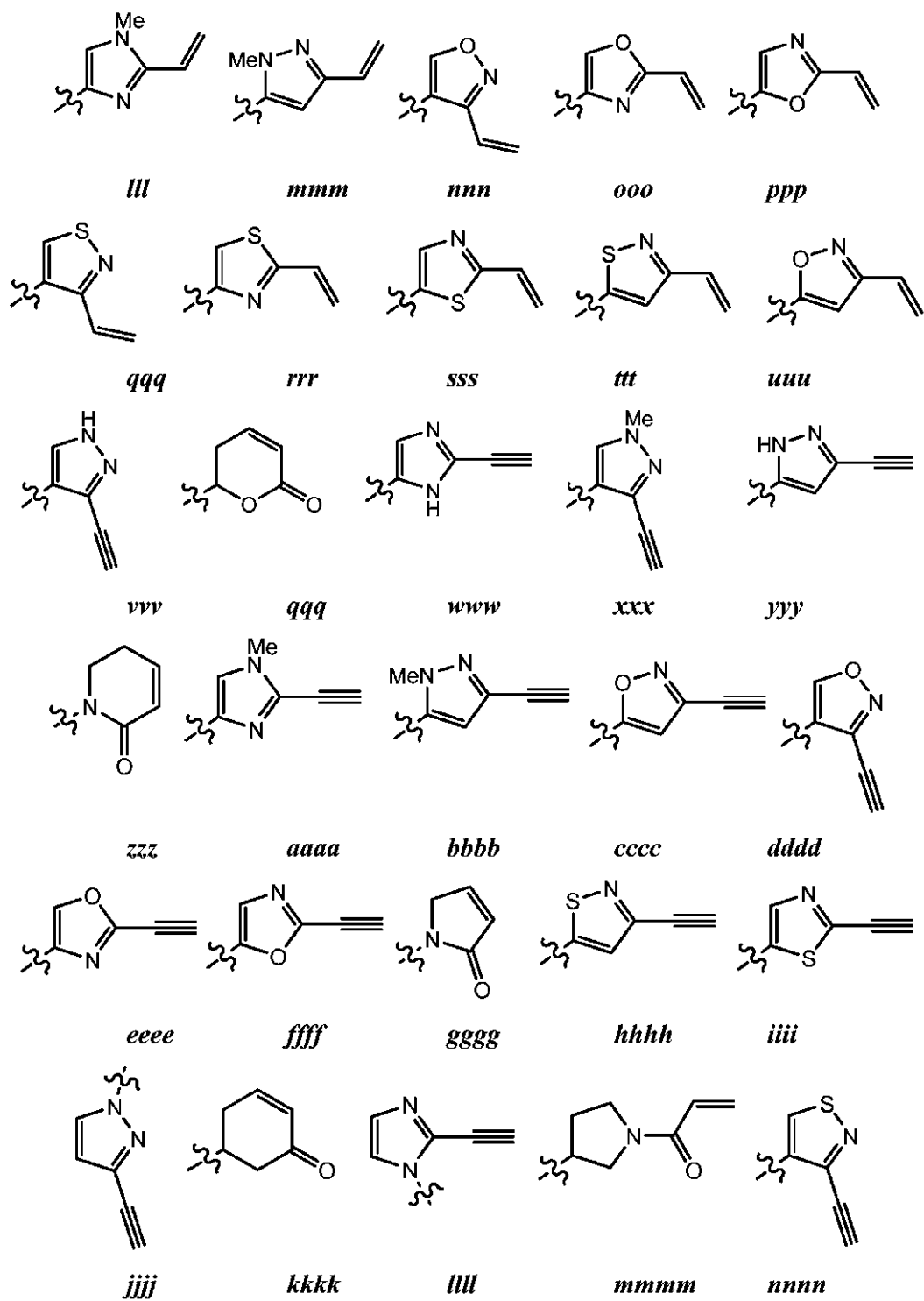
【化155】



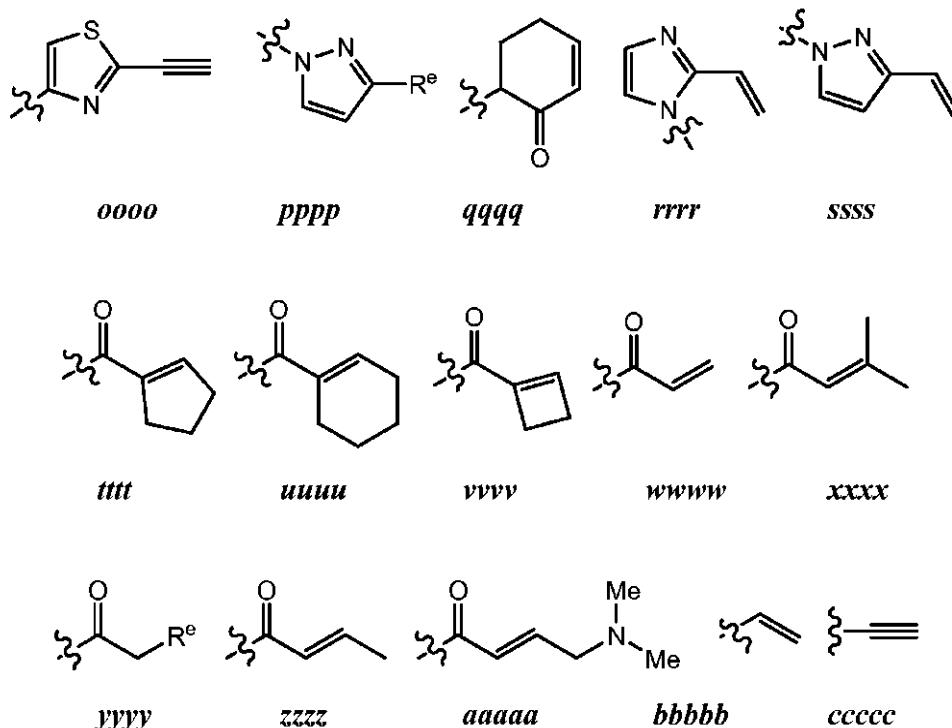
【化 1 5 6】



【化 1 5 7】



【化 1 5 8】



から選択され、ここで各R^eは独立して、適切な脱離基、オキソ、CN、またはNO₂から選択される、項目81に記載の結合体。

(項目 8 5)

R¹は-L-Yであり、ここで:

Lは、二価のC₂~₈の直鎖もしくは分枝鎖の炭化水素鎖であり、ここでLの2個または3個のメチレン単位は、-NRC(O)-、-C(O)NR-、-N(R)SO₂-、-SO₂N(R)-、-S-、-S(O)-、-SO₂-、-OC(O)-、-C(O)O-、シクロプロピレン、-O-、-N(R)-、または-C(O)-によって必要に応じて独立して置き換えられており;そして

Yは、水素、または必要に応じてオキソ、ハロゲン、NO₂、もしくはCNで置換されたC₁~₆脂肪族である、

項目63~67のいずれか1項に記載の結合体。

(項目 8 6)

R¹は、-C(O)CH₂CH₂C(O)CH=C(CH₃)₂、-C(O)CH₂CH₂C(O)CH=CH(シクロプロピル)、-C(O)CH₂CH₂C(O)CH=CHCH₃、-C(O)CH₂CH₂C(O)CH=CHCH₂CH₃、-C(O)CH₂CH₂C(O)C(=CH₂)CH₃、-C(O)CH₂NHC(O)CH=CH₂、-C(O)CH₂NHC(O)CH₂CH₂C(O)CH=CHCH₃、-C(O)CH₂NHC(O)CH₂CH₂C(O)C(=CH₂)CH₃、-S(O)₂CH₂CH₂NHC(O)CH₂CH₂C(O)CH=C(CH₃)₂、-S(O)₂CH₂CH₂NHC(O)CH₂CH₂C(O)CH=CHCH₃、-S(O)₂CH₂CH₂NHC(O)CH₂CH₂C(O)CH=CH₂、-C(O)(CH₂)₃NHC(O)CH₂CH₂C(O)CH=CHCH₃、または-C(O)(CH₂)₃NHC(O)CH₂CH₂C(O)CH=CH₂である、項目85に記載の結合体。

(項目 8 7)

R¹は、6原子~12原子の長さである、項目63~67のいずれか1項に記載の結合体。

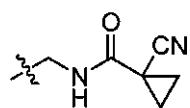
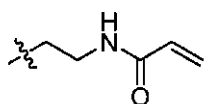
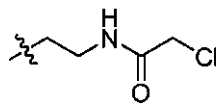
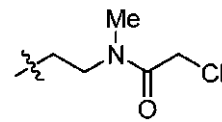
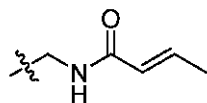
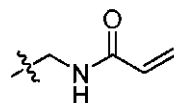
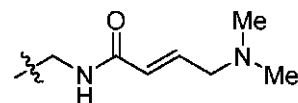
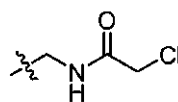
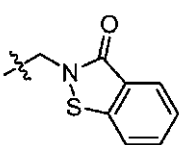
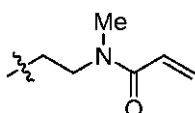
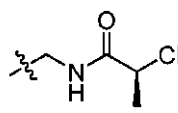
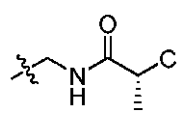
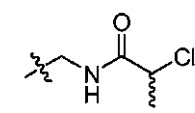
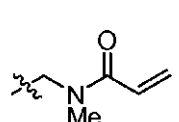
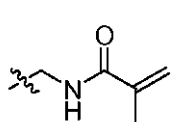
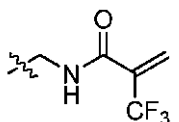
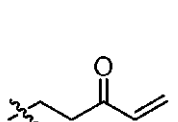
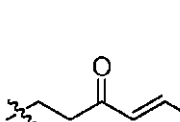
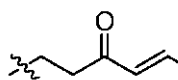
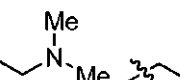
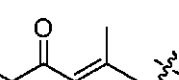
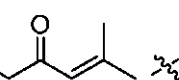
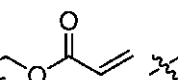
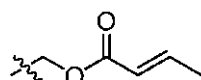
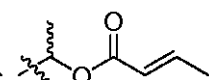
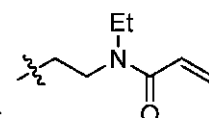
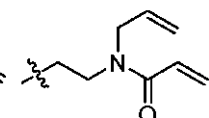
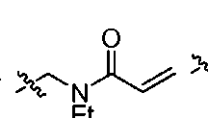
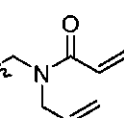
(項目 8 8)

R¹は、少なくとも8原子の長さである、項目87に記載の結合体。

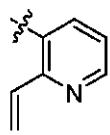
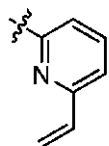
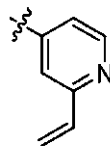
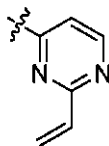
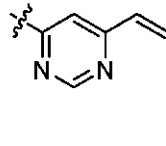
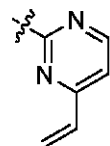
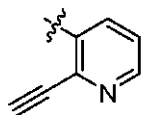
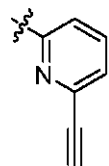
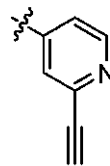
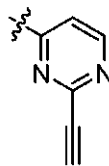
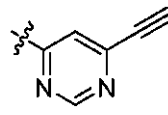
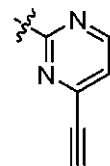
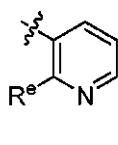
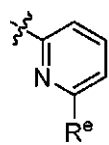
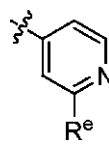
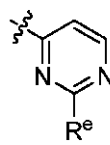
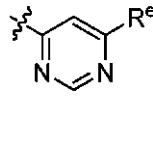
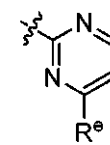
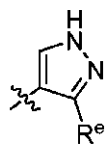
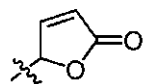
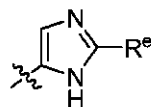
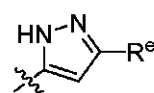
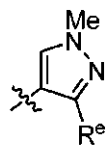
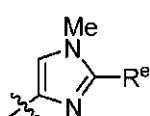
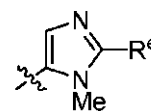
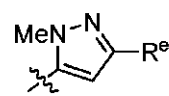
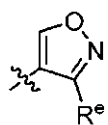
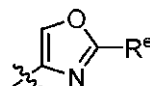
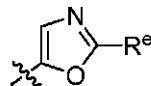
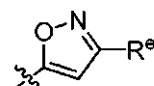
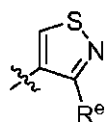
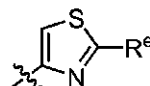
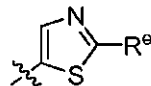
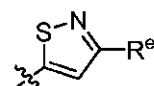
(項目 8 9)

R¹は:

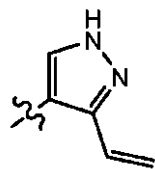
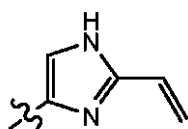
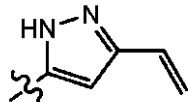
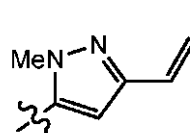
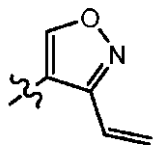
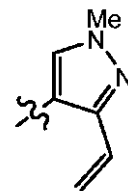
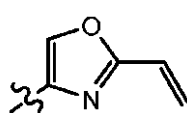
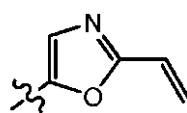
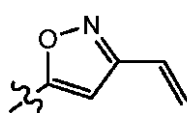
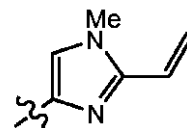
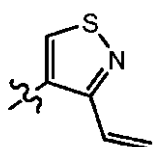
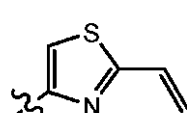
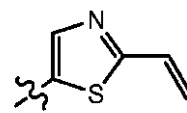
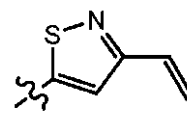
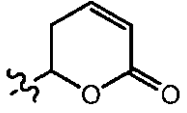
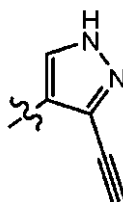
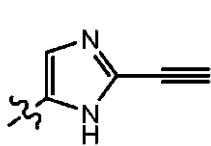
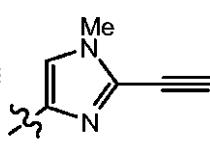
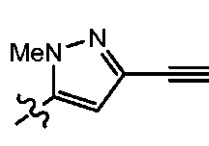
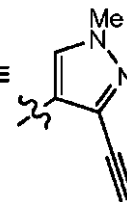
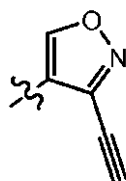
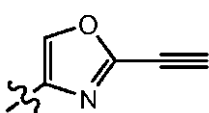
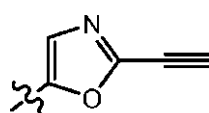
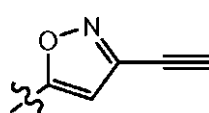
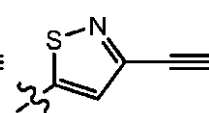
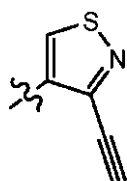
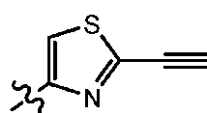
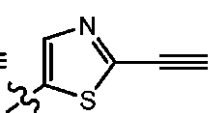
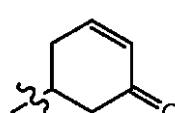
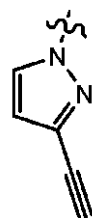
【化 1 5 9】

*a**b**c**d**e**f**g**h**i**j**k**l**m**n**o**p**q**r**s**t**u**v**w**x**y**z**aa**bb**cc**dd**ee*

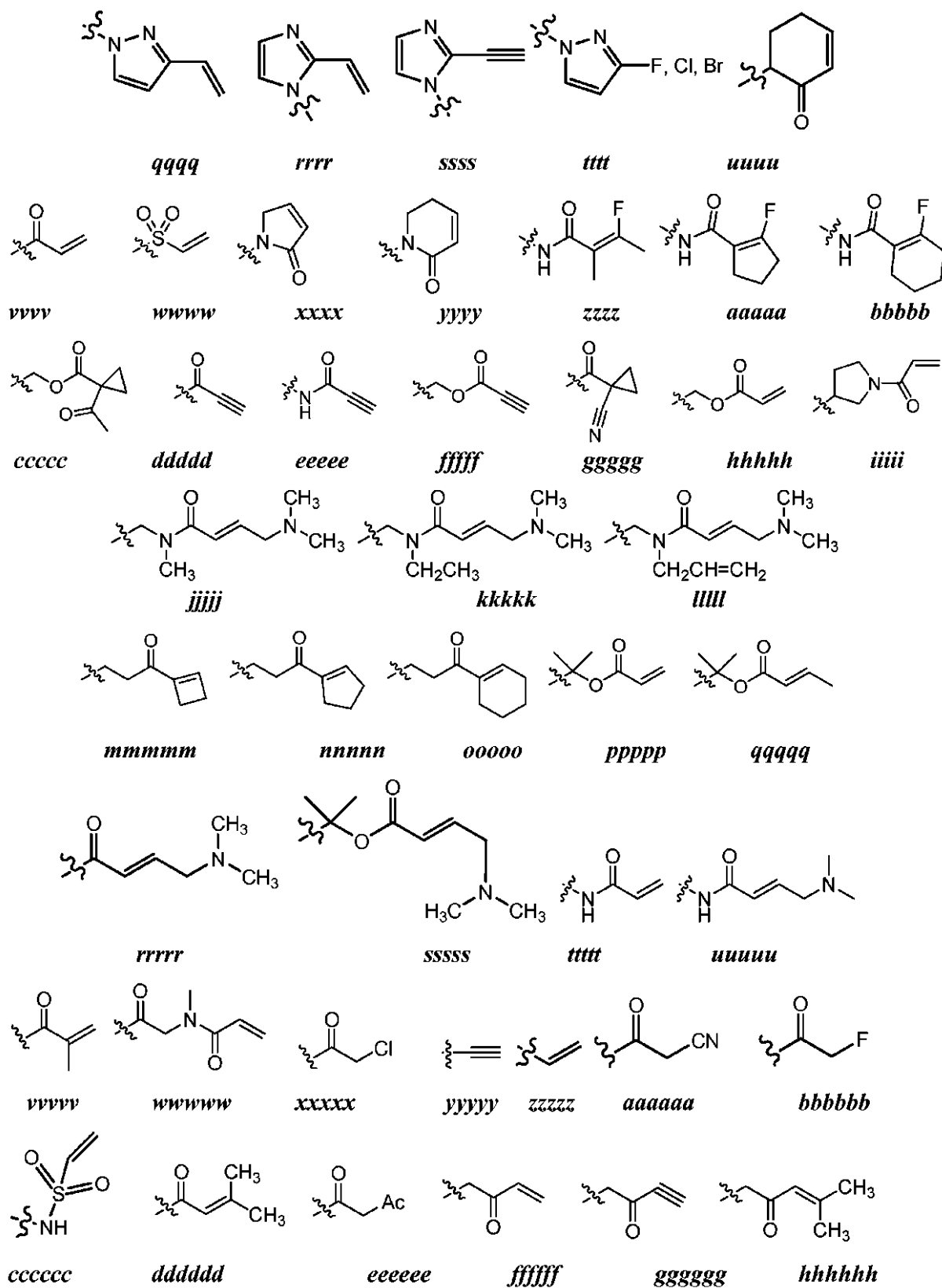
【化 1 6 0】

*ff**gg**hh**ii**jj**kk**ll**mm**nn**oo**pp**qq**rr**ss**tt**uu**vv**ww**xx**yy**zz**aaa**bbb**ccc**ddd**eee**fff**ggg**hhh**iii**jjj**kkk**lll**mmm*

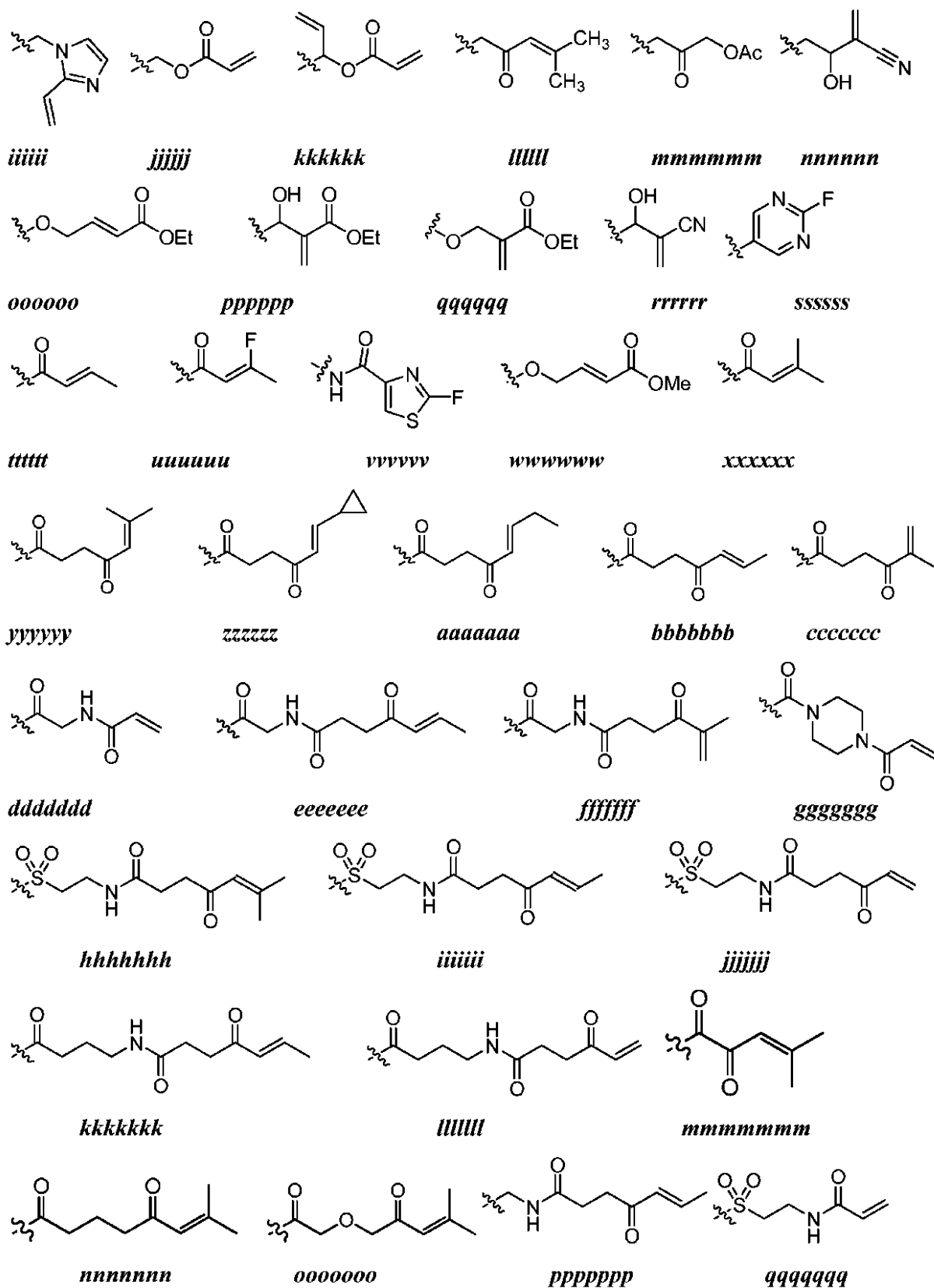
【化 1 6 1】

*nnn**ooo**ppp**qqq**rrr**sss**ttt**uuu**vvv**www**xxx**yyy**zzz**aaaa**bbbb**cccc**dddd**eeee**ffff**gggg**hhhh**iii**jjjj**kkkk**llll**mmmm**nnnn**oooo**pppp*

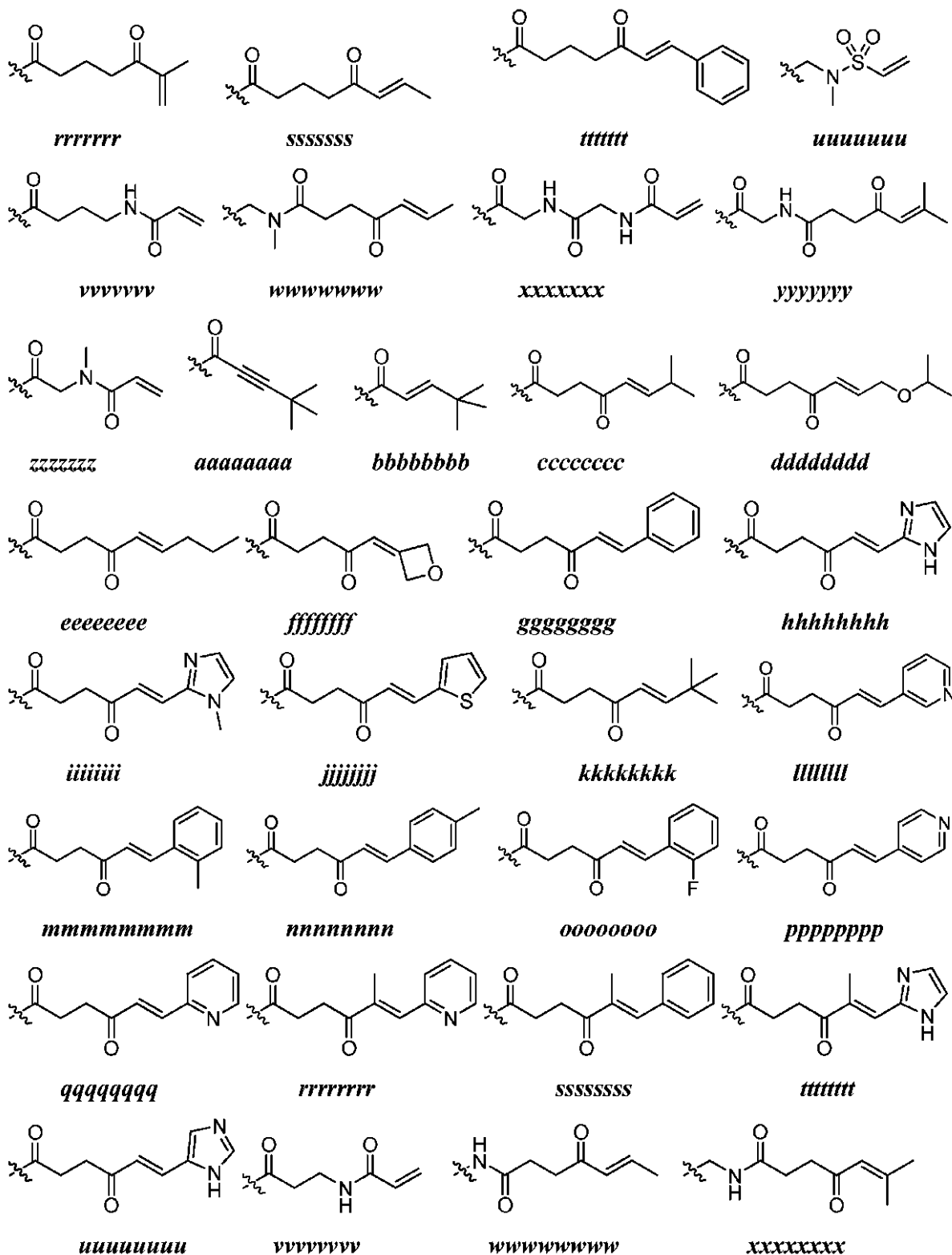
【化 1 6 2】



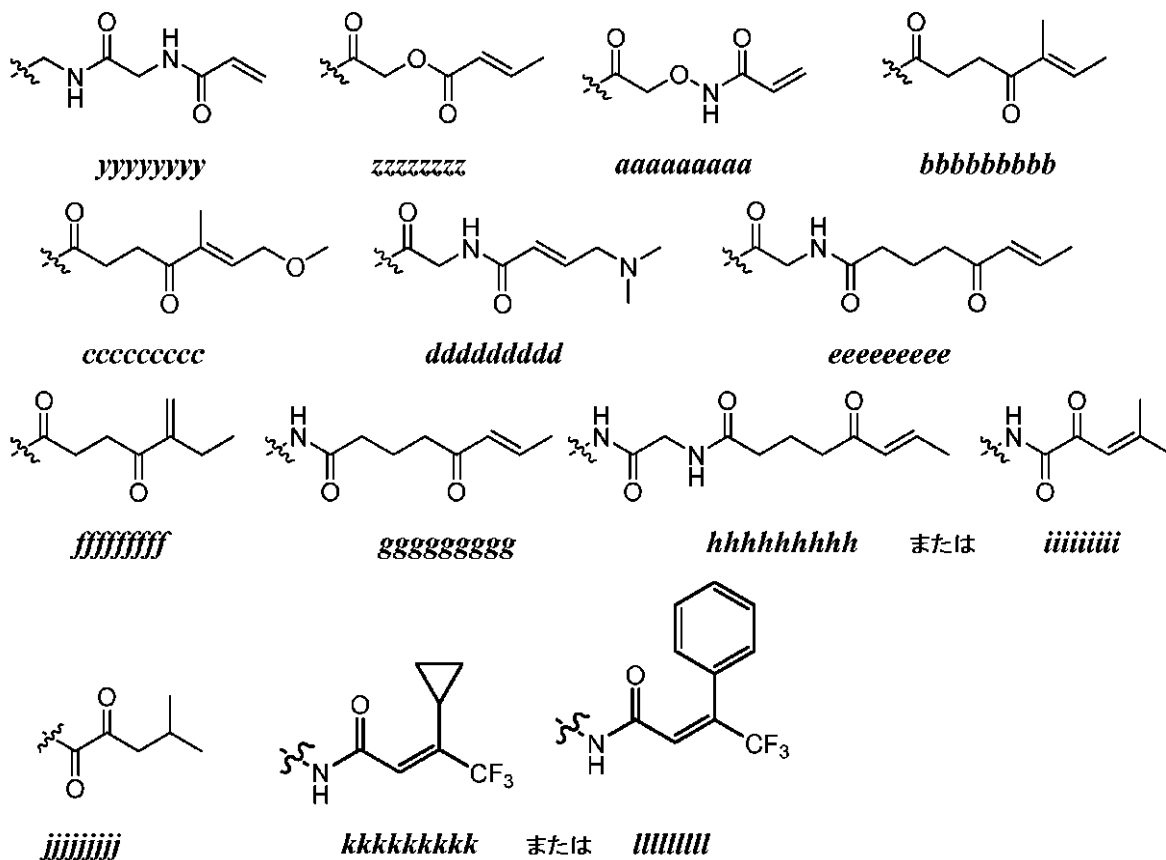
【化 1 6 3】



【化 1 6 4】



【化 1 6 5】

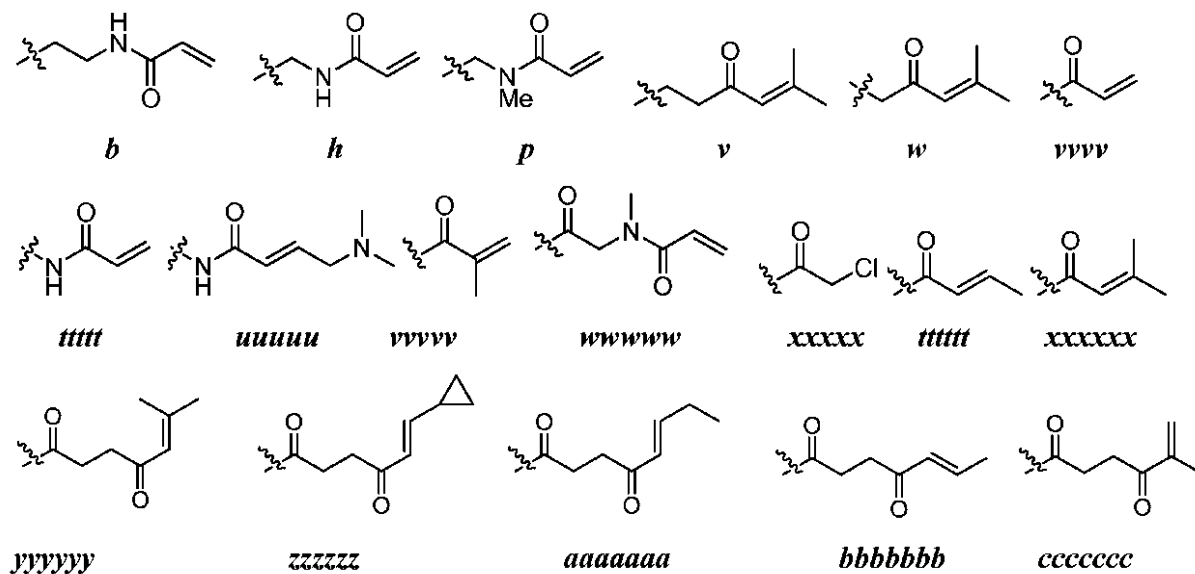


から選択され、ここで各 R^0 は独立して、適切な脱離基、 NO_2 、 CN 、またはオキソである、
項目63～67のいずれか1項に記載の結合体。

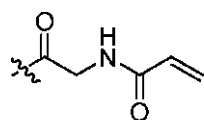
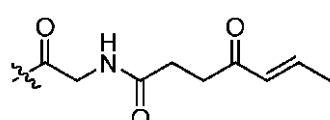
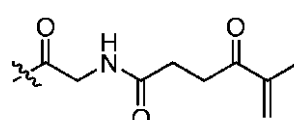
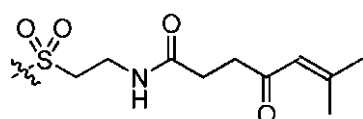
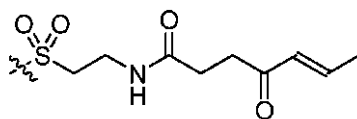
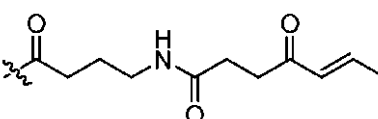
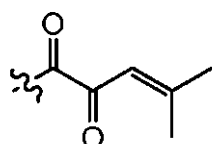
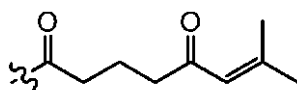
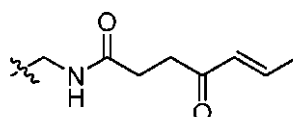
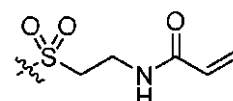
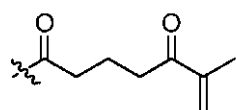
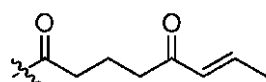
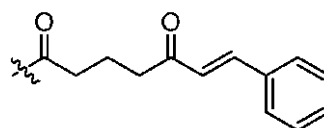
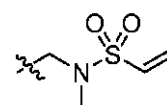
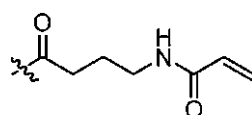
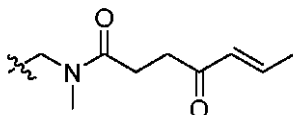
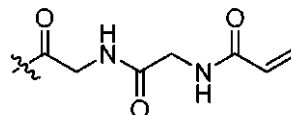
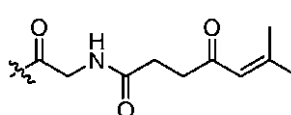
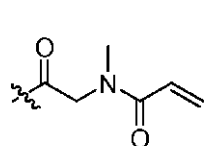
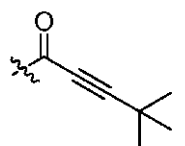
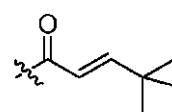
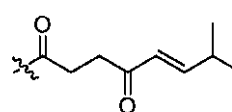
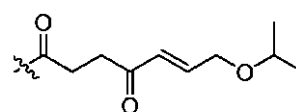
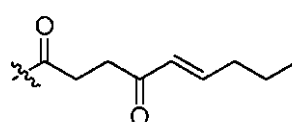
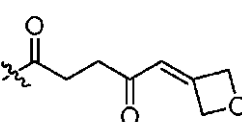
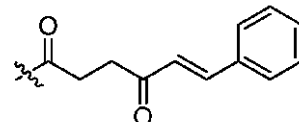
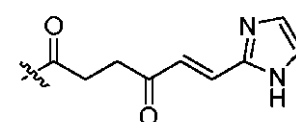
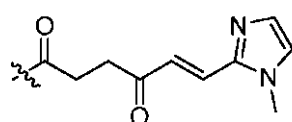
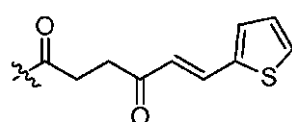
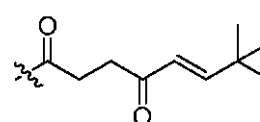
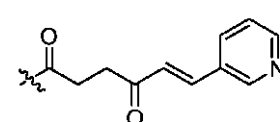
(項目 9 0)

R^1 は:

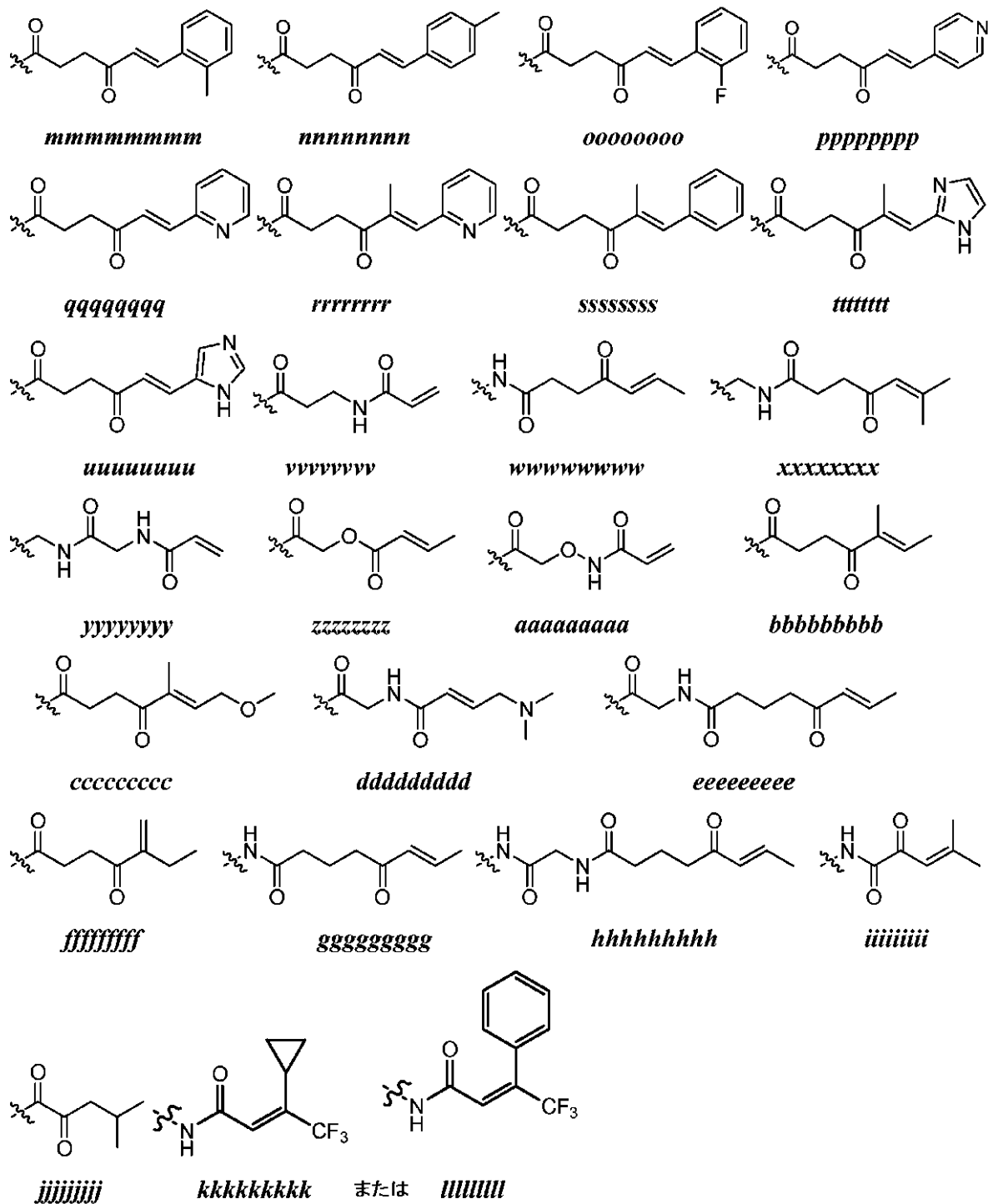
【化 1 6 6】



【化 1 6 7】

*dddddd**eeeeeee**ffffff**hhhhhhh**iiiiii**kkkkkkk**mmmmmmm**nnnnnnn**ppppppp**qqqqqqq**rrrrrrr**sssssss**tttttt**uuuuuuu**vvvvvvv**wwwww**xxxxxxx**yyyyyyy**zzzzzzz**aaaaaaaa**bbbbbbbb**ccccccc**ddddddd**eeeeeee**ffffff**ggggggg**hhhhhhh**iiiiii**jjjjjj**kkkkkkk**llllll*

【化 1 6 8】

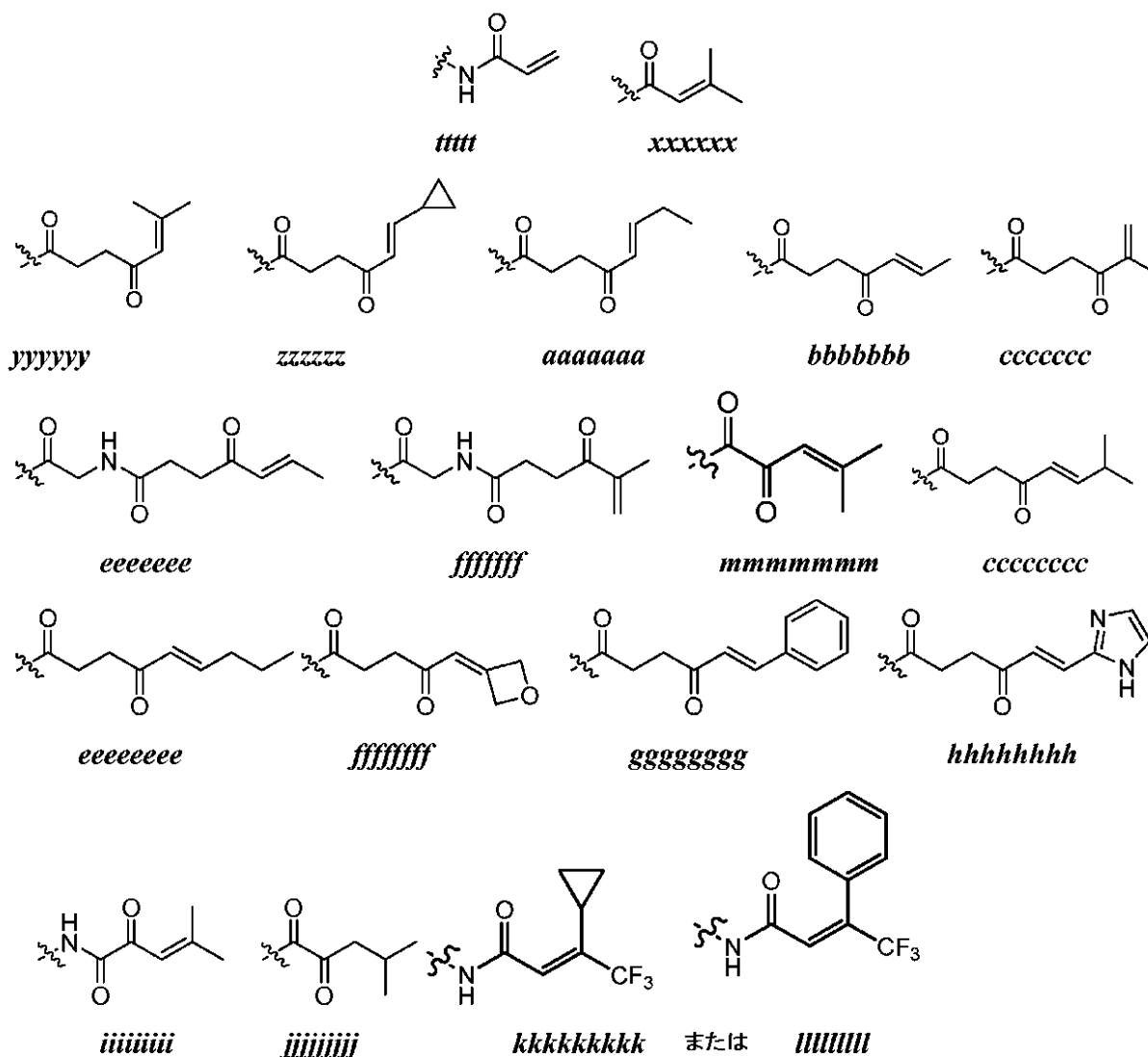


から選択される、項目63～67のいずれか1項に記載の結合体。

(項目 9 1)

R¹ は：

【化 1 6 9】

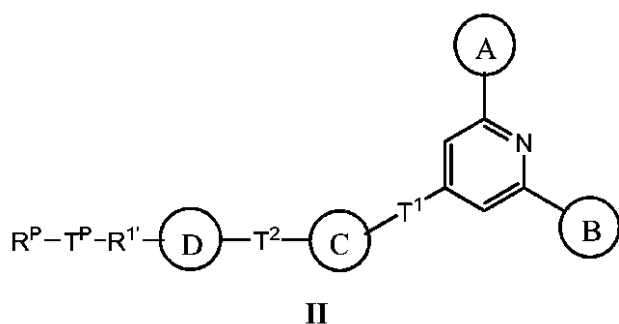


から選択される、項目63～67のいずれか1項に記載の結合体。

(項目92)

式II:

【化 1 7 0】



の化合物であって、式IIにおいて:

R^1 は、二価の弾頭基であり;

環Aは、独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を有する4員～8員の飽和もしくは部分不飽和の複素環式環、または少なくとも1個の窒素、少なくとも1個の酸素、および必要に応じて、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立

して選択される1個～2個のさらなるヘテロ原子を有する5員～15員の飽和もしくは部分不飽和の有橋もしくはスピロ二環式複素環式環から選択される、必要に応じて置換された基であり；

環Bは、フェニル、8員～10員の二環式アリール環、独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される1個～4個のヘテロ原子を有する5員～6員のヘテロアリール環、または独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される1個～4個のヘテロ原子を有する8員～10員の二環式ヘテロアリール環から選択される、必要に応じて置換された基であり；

T¹は、共有結合、または二価の直鎖もしくは分枝鎖の、飽和もしくは不飽和のC₁～₆炭化水素鎖であり、ここでT¹の1個以上のメチレン単位は、-O-、-S-、-N(R)-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-C(O)N(R)-、-N(R)C(O)-、-N(R)C(O)N(R)-、-SO₂-、-SO₂N(R)-、-N(R)SO₂-、または-N(R)SO₂N(R)-によって必要に応じて独立して置き換えられており；

環Cは、存在しないか、またはフェニル、3員～7員の飽和もしくは部分不飽和の炭素環式環、7員～10員の飽和もしくは部分不飽和の二環式炭素環式環、独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される0個～4個のヘテロ原子を有する7員～12員の飽和もしくは部分不飽和の有橋もしくはスピロ二環式環、独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される1個～2個のヘテロ原子を有する4員～7員の飽和もしくは部分不飽和の複素環式環、独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される1個～3個のヘテロ原子を有する7員～12員の飽和もしくは部分不飽和の二環式複素環式環、8員～10員の二環式アリール環、独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される1個～3個のヘテロ原子を有する5員～6員のヘテロアリール環、または独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される1個～4個のヘテロ原子を有する8員～10員の二環式ヘテロアリール環から選択される、必要に応じて置換された基であり；

T²は、共有結合、または二価の直鎖もしくは分枝鎖の、飽和もしくは不飽和のC₁～₆炭化水素鎖であり、ここでT²の1個以上のメチレン単位は、-O-、-S-、-N(R)-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-C(O)N(R)-、-N(R)C(O)-、-N(R)C(O)N(R)-、-SO₂-、-SO₂N(R)-、-N(R)SO₂-、または-N(R)SO₂N(R)-によって必要に応じて独立して置き換えられており；そして

環Dは、存在しないか、またはフェニル、3員～7員の飽和もしくは部分不飽和の炭素環式環、7員～10員の飽和もしくは部分不飽和の二環式炭素環式環、独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される0個～4個のヘテロ原子を有する7員～12員の飽和もしくは部分不飽和の有橋二環式環、独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される1個～2個のヘテロ原子を有する4員～7員の飽和もしくは部分不飽和の複素環式環、独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される1個～3個のヘテロ原子を有する7員～12員の飽和もしくは部分不飽和の二環式複素環式環、8員～10員の二環式アリール環、独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される1個～3個のヘテロ原子を有する5員～6員のヘテロアリール環、または独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される1個～4個のヘテロ原子を有する8員～10員の二環式ヘテロアリール環から選択される、必要に応じて置換された基であり；そして

各Rは独立して、水素であるか、あるいはC₁～₆脂肪族、フェニル、独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される1個～2個のヘテロ原子を有する4員～7員の複素環式環、または独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される1個～4個のヘテロ原子を有する5員～6員の単環式ヘテロアリール環から選択される、必要に応じて置換された基であるか、あるいは

同じ窒素上の2個のR基は、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される1個～4個のヘテロ原子を有する4員～7員の飽和、部分不飽和、もしくはヘテロアリのルの環を形成し；

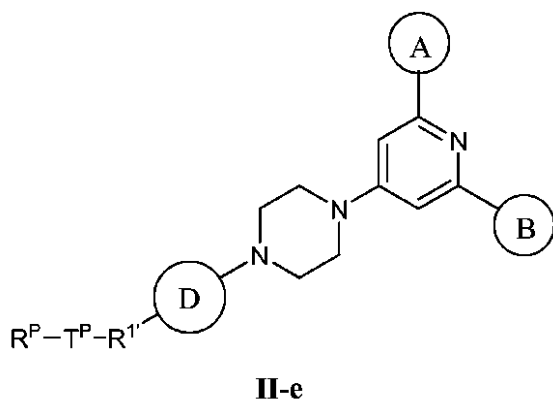
T^Pは、二価の繋留部分であり；そして

R^Pは、検出可能な部分である、
化合物。

(項目93)

前記化合物が、式II-e:

【化 1 7 1】

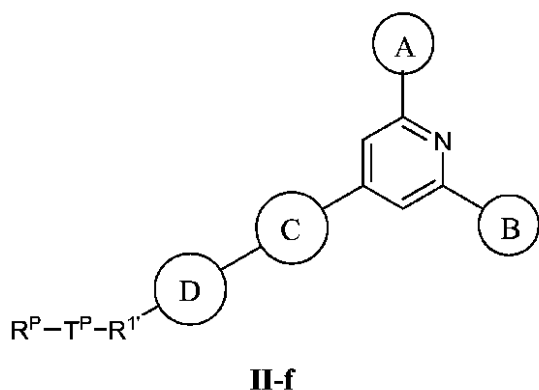


の化合物である、項目92に記載の化合物。

(項目 9 4)

前記化合物が、式II-f:

【化 1 7 2】



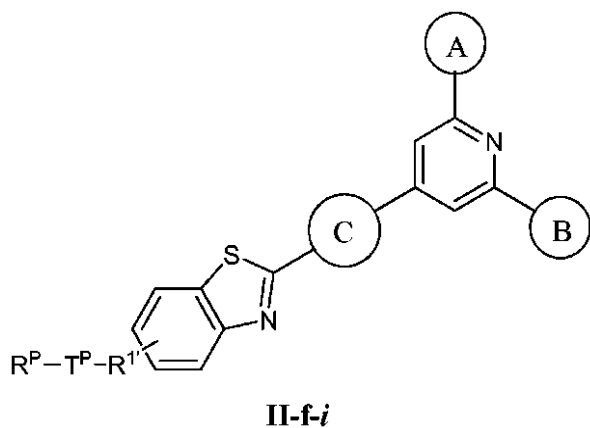
の化合物であり、

式II-fにおいて、環Dは、独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される1個～3個のヘテロ原子を有する7員～12員の飽和もしくは部分不飽和の二環式複素環式環、または独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される1個～4個のヘテロ原子を有する8員～10員の二環式ヘテロアリール環である、項目92に記載の化合物。

(項目 9 5)

前記化合物が、式II-f-i:

【化 1 7 3】

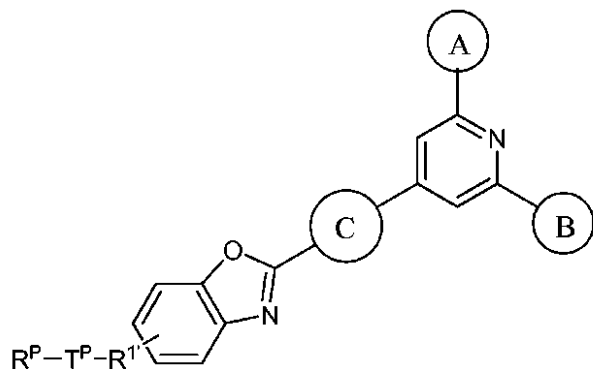


の化合物である、項目94に記載の化合物。

(項目 9 6)

前記化合物が、式II-f-ii:

【化 1 7 4 】



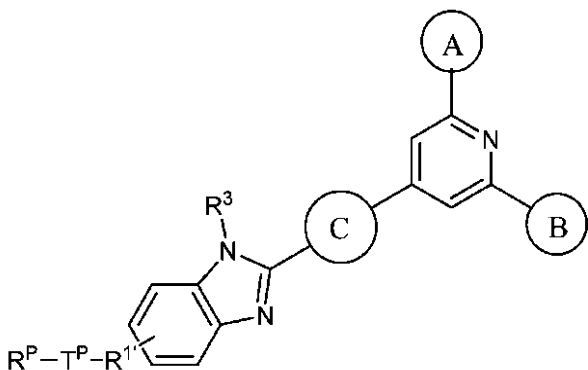
II-f-ii

の化合物である、項目94に記載の化合物。

(項目 9 7)

前記化合物が、式II-f-iii:

【化 1 7 5 】



II-f-iii

の化合物であり、

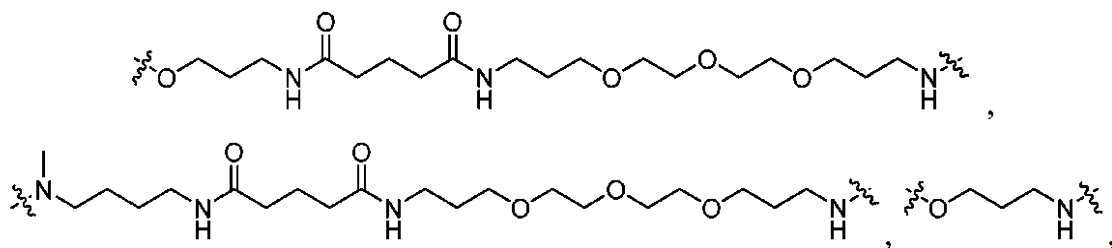
式II-f-iiiにおいて、 R^3 は、 $-R$ 、 $-C(O)R$ 、または $-SO_2R$ である、項目94に記載の化合物

。

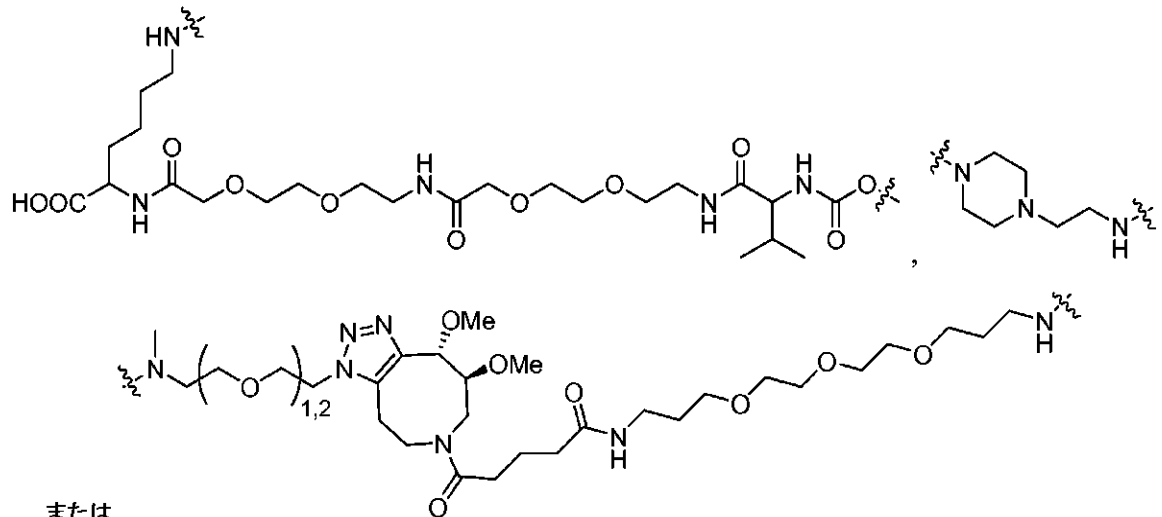
(項目 9 8)

T^P が:

【化 1 7 6 】



【化 1 7 7】



から選択される、項目92～97のいずれか1項に記載の化合物。

(項目99)

R^P はビオチンである、項目92～97のいずれか1項に記載の化合物。

(項目100)

R^P はビオチンスルホキシドである、項目92～97のいずれか1項に記載の化合物。

(項目101)

R^P は放射性同位体である、項目92～97のいずれか1項に記載の化合物。

(項目102)

R^P は蛍光標識である、項目92～97のいずれか1項に記載の化合物。

(項目103)

(a)少なくとも1用量の項目1～46のいずれか1項に記載の化合物を投与された患者から得られた、1つ以上の組織、細胞型、またはその溶解産物を提供する工程；

(b)該組織、細胞型、またはその溶解産物を、検出可能な部分に繫留されてプローブ化合物を形成した項目1～46のいずれか1項に記載の化合物と接触させて、該組織、細胞型、またはその溶解産物中に存在する少なくとも1つのプロテインキナーゼを共有結合により修飾する工程；および

(c)該プローブ化合物によって共有結合により修飾された該プロテインキナーゼの量を測定して、該プローブ化合物による該プロテインキナーゼの占有率と比較した場合の、項目1～46のいずれか1項に記載の化合物による該プロテインキナーゼの占有率を決定する工程

を包含する、方法。

(項目104)

前記プロテインキナーゼの占有率を増大させるために、前記化合物の用量を調節する工程をさらに包含する、項目103に記載の方法。

(項目105)

前記プロテインキナーゼの占有率を低下させるために、前記化合物の用量を調節する工程をさらに包含する、項目103に記載の方法。

(項目106)

前記測定する工程が、フローサイトメトリー、ウェスタンブロット、またはELISAのうちの1つによって行われる、項目103に記載の方法。