

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7030656号

(P7030656)

(45)発行日 令和4年3月7日(2022.3.7)

(24)登録日 令和4年2月25日(2022.2.25)

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K 31/403 (2006.01)

A 6 1 K 31/403

A 6 1 K 31/4188 (2006.01)

A 6 1 K 31/4188

A 6 1 K 31/435 (2006.01)

A 6 1 K 31/435

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

A 6 1 P 11/00

A 6 1 P 11/06 (2006.01)

A 6 1 P 11/06

請求項の数 6 外国語出願 (全52頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2018-160208(P2018-160208)

(22)出願日 平成30年8月29日(2018.8.29)

(62)分割の表示 特願2015-541279(P2015-541279)
の分割

原出願日 平成25年11月7日(2013.11.7)

(65)公開番号 特開2018-203760(P2018-203760
A)

(43)公開日 平成30年12月27日(2018.12.27)

審査請求日 平成30年9月28日(2018.9.28)

審判番号 不服2020-10477(P2020-10477/J
1)

審判請求日 令和2年7月28日(2020.7.28)

(31)優先権主張番号 2762/CHE/2012

(32)優先日 平成24年11月8日(2012.11.8)

(33)優先権主張国・地域又は機関

最終頁に続く

(73)特許権者 512117133

ライゼン・ファーマシューティカルズ・
エスアースイス・CH-2300・ラ・ショー
ドゥフォン・フリッツ・クールヴォワ
ジェ・40

(74)代理人 100108453

弁理士 村山 靖彦

(74)代理人 100110364

弁理士 実広 信哉

(74)代理人 100133400

弁理士 阿部 達彦

(72)発明者 スループ・クマール・ヴェンカタ・サテ
ィア・ヴァッカランカ

スイス・CH-2300・ラ・ショー

最終頁に続く

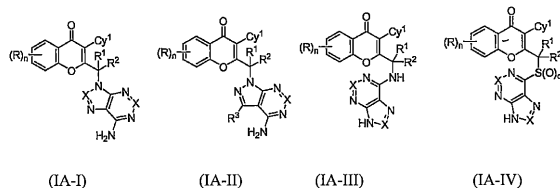
(54)【発明の名称】 PDE4阻害剤とPI3K阻害剤または二重PI3K-γキナーゼ阻害剤とを含有する薬学的組成物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

(i) PI3Kδ阻害剤もしくは二重PI3Kδおよびγ阻害剤、またはその薬学的に許容される塩と、(ii) PDE4阻害剤と、(iii) 任意選択的に、薬学的に許容される担体、流動促進剤、希釈剤、または賦形剤と、を含む、薬学的組成物であって、PDE4阻害剤は、ロフルミラスト、およびアプレミラスト、ならびに薬学的に許容される塩からなる群から選択され、PI3Kδ阻害剤もしくは二重PI3Kδおよびγ阻害剤は、式(I A-I)、(I A-II)、(I A-III)、または(I A-IV)

【化1】



の化合物、またはその互変異性体、そのN-オキシド、その薬学的に許容されるエステル、そのプロドラッグ、もしくはその薬学的に許容される塩であり、式中、

Rの各出現は、水素、ハロゲン、-OR^a、CN、置換または非置換のC₁-6アルキル、置換または非置換のC₂-6アルケニル、置換または非置換のC₂-6アルキニル、置換または非置換のC₃-8シクロアルキル、および置換または非置換の複素環基から独立

して選択され；

R¹およびR²は、同じかもしくは異なってもよく、水素、ハロゲン、および置換もしくは非置換のC₁～6アルキルから独立して選択されるか、または共通の原子に直接結合したR¹およびR²の両方が、オキソ基(=O)、または同じかもしくは異なってもよく、かつO、NR^a、およびSから選択される1つ以上のヘテロ原子を任意選択的に含んでもよい、置換もしくは非置換の飽和もしくは不飽和の3～10員環(R¹およびR²が結合した炭素原子を含む)を形成するように結合されてもよく；

Cy¹は、置換または非置換のシクロアルキル、置換または非置換の複素環基、置換または非置換のアリール、および置換または非置換のヘテロアリールから選択される単環式基であり；

Xの各出現は、CR³またはNから独立して選択され；

R³の各出現は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、カルボキシル、シアノ、ニトロ、置換または非置換のアルキル、置換または非置換のアルコキシ、置換または非置換のアルケニル、置換または非置換のアルキニル、置換または非置換のアリール、置換または非置換のアリールアルキル、置換または非置換のシクロアルキル、置換または非置換のシクロアルキルアルキル、置換または非置換のシクロアルケニルアルキル、置換または非置換のシクロアルケニル、置換または非置換のヘテロアリール、置換または非置換のヘテロアリールアルキル、置換または非置換の複素環、置換ヘテロシクリルアルキル環、置換または非置換のグアニジン、 $-COOR^x$ 、 $-C(O)R^x$ 、 $-C(S)R^x$ 、 $-C(O)NR^xR^y$ 、 $-C(O)ONR^xR^y$ 、 $-NR^yR^z$ 、 $-NR^xC ONR^yR^z$ 、 $-N(R^x)SO R^y$ 、 $-N(R^x)SO_2R^y$ 、 $-(=N-N(R^x)R^y)$ 、 $-NR^xC(O)OR^y$ 、 $-NR^xR^y$ 、 $-NR^xC(O)R^y$ 、 $-NR^xC(S)R^y$ 、 $-NR^xC(S)NR^yR^z$ 、 $-SONR^xR^y$ 、 $-SO_2NR^xR^y$ 、 $-OR^x$ 、 $-OR^xC(O)NR^yR^z$ 、 $-OR^xC(O)OR^y$ 、 $-OC(O)R^x$ 、 $-OC(O)NR^xR^y$ 、 $-R^xNR^yC(O)R^z$ 、 $-R^xOR^y$ 、 $-R^xC(O)OR^y$ 、 $-R^xC(O)NR^yR^z$ 、 $-R^xC(O)R^x$ 、 $-R^xOC(O)R^y$ 、 $-SR^x$ 、 $-SOR^x$ 、 $-SO_2R^x$ 、および $-ONO_2$ から独立して選択され、式中、上記基の各々のR^x、R^y、およびR^zは、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルコキシ、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアリールアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキルアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリールアルキル、置換もしくは非置換の複素環、置換もしくは非置換のヘテロシクリルアルキル環、または置換もしくは非置換のアミノであってもよい、あるいは、R^x、R^y、およびR^zのうちのいずれか2つが、同じかまたは異なってもよく、かつO、SおよびNR^f(式中、R^fは、水素または置換もしくは非置換のアルキルである)から選択されるヘテロ原子を任意選択的に含んでもよい、置換または非置換の飽和または不飽和の3～10員環を形成するように結合されてもよく；

nは、1、2、3、または4である、薬学的組成物。

【請求項2】

前記組成物は、0.01mg～約1000mgの前記PI3Kδ阻害剤または二重PI3Kδおよびγ阻害剤と、0.01mg～約1000mgの前記PDE4阻害剤と、を含む、請求項1に記載の薬学的組成物。

【請求項3】

喘息、慢性閉塞性肺疾患、関節リウマチ、炎症性腸疾患、糸球体腎炎、神経炎症疾患、多発性硬化症、ぶどう膜炎、乾癬、関節炎、血管炎、皮膚炎、変形性関節症、炎症性筋疾患、アレルギー性鼻炎、膣炎、間質性膀胱炎、強皮症、骨粗鬆症、湿疹、同種移植または異種移植(臓器、骨髄、幹細胞、ならびに他の細胞および組織)移植片拒絶、移植片対宿主病、エリテマトーデス、炎症性疾患、I型糖尿病、肺線維症、皮膚筋炎、シェーグレン症候群、甲状腺炎(例えば、橋本甲状腺炎および自己免疫性甲状腺炎)、重症筋無力症、自

10

20

30

40

50

己免疫性溶血性貧血、嚢胞性線維症、慢性再発性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、アレルギー性結膜炎およびアトピー性皮膚炎、ならびにそれらの組み合わせからなる群から選択される、自己免疫性、呼吸器性、および／または炎症性の疾患または障害を治療する方法において使用するための、請求項 1 または 2 に記載の薬学的組成物。

【請求項 4】

喘息、慢性閉塞性肺疾患、関節リウマチ、炎症性腸疾患、糸球体腎炎、神経炎症疾患、多発性硬化症、ぶどう膜炎、乾癬、関節炎、血管炎、皮膚炎、変形性関節症、炎症性筋疾患、アレルギー性鼻炎、膣炎、間質性膀胱炎、強皮症、骨粗鬆症、湿疹、同種移植または異種移植（臓器、骨髄、幹細胞、ならびに他の細胞および組織）移植片拒絶、移植片対宿主病、エリテマトーデス、炎症性疾患、I 型糖尿病、肺線維症、皮膚筋炎、シェーグレン症候群、甲状腺炎（例えば、橋本甲状腺炎および自己免疫性甲状腺炎）、重症筋無力症、自己免疫性溶血性貧血、嚢胞性線維症、慢性再発性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、アレルギー性結膜炎およびアトピー性皮膚炎、ならびにそれらの組み合わせから選択される、自己免疫性、呼吸器性、および／または炎症性の疾患または状態の治療のための薬剤の製造における請求項 1 から 3 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物の使用。

【請求項 5】

自己免疫性、呼吸器性、および／または炎症性の疾患または状態を治療するためのキットであって、

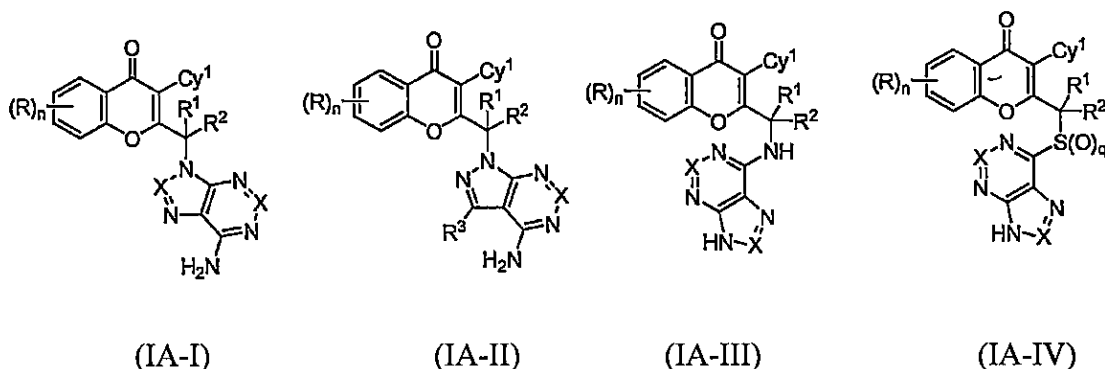
(i) 単一の薬学的組成物中または別個の薬学的組成物中のいずれかである、P I 3 K δ 阻害剤または P I 3 K δ および γ 阻害剤と、(i i) P D E 4 阻害剤と、

(i i) 任意選択的に、前記 P I 3 K δ 阻害剤または P I 3 K δ および γ 阻害剤と、前記 P D E 4 阻害剤とを用いて自己免疫性、呼吸器性、および／または炎症性の疾患または状態を治療するための指示と、

(i i i) 任意選択的に、単一または複数の薬学的組成物を入れるための容器と、を含み、P D E 4 阻害剤は、ロフルミラスト、およびアプレミラスト、ならびに薬学的に許容される塩からなる群から選択され、

P I 3 K δ 阻害剤または二重 P I 3 K δ および γ 阻害剤が、式 (I A - I)、(I A - I I)、(I A - I I I)、または (I A - I V)

【化 2】



の化合物、またはその互変異性体、その N-オキシド、その薬学的に許容されるエステル、そのプロドラッグ、もしくはその薬学的に許容される塩から選択され、式中、

R の各出現は、水素、ハロゲン、-O R^a、C N、置換または非置換の C₁-6 アルキル、置換または非置換の C₂-6 アルケニル、置換または非置換の C₂-6 アルキニル、置換または非置換の C₃-8 シクロアルキル、および置換または非置換の複素環基から独立して選択され；

R¹ および R² は、同じかもしくは異なってもよく、水素、ハロゲン、および置換もしくは非置換の C₁-6 アルキルから独立して選択されるか、または共通の原子に直接結合した R¹ および R² の両方が、オキソ基 (=O)、または同じかもしくは異なってもよく、

かつO、NR^a、およびSから選択される1つ以上のヘテロ原子を任意選択的に含んでもよい、置換もしくは非置換の飽和もしくは不飽和の3～10員環（R¹およびR²が結合した炭素原子を含む）を形成するように結合されてもよく；

Cy¹は、置換または非置換のシクロアルキル、置換または非置換の複素環基、置換または非置換のアリール、および置換または非置換のヘテロアリールから選択される単環式基であり；

Xの各出現は、CR³またはNから独立して選択され；

R³の各出現は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、カルボキシル、シアノ、ニトロ、置換または非置換のアルキル、置換または非置換のアルコキシ、置換または非置換のアルケニル、置換または非置換のアルキニル、置換または非置換のアリール、置換または非置換のアリールアルキル、置換または非置換のシクロアルキル、置換または非置換のシクロアルキルアルキル、置換または非置換のシクロアルケニルアルキル、置換または非置換のシクロアルケニル、置換または非置換のヘテロアリール、置換または非置換のヘテロアリールアルキル、置換または非置換の複素環、置換ヘテロシクリルアルキル環、置換または非置換のグアニジン、 $-COOR^X$ 、 $-C(O)R^X$ 、 $-C(S)R^X$ 、 $-C(O)NR^XRY$ 、 $-C(O)ONR^XRY$ 、 $-NR^YR^Z$ 、 $-NR^XCONR^YR^Z$ 、 $-N(R^X)SOR^Y$ 、 $-N(R^X)SO_2R^Y$ 、 $-(=N-N(R^X)R^Y)$ 、 $-NR^XC(O)OR^Y$ 、 $-NR^XRY$ 、 $-NR^XC(O)RY$ 、 $-NR^XC(S)RY$ 、 $-NR^XC(S)NR^YR^Z$ 、 $-SONR^XRY$ 、 $-SO_2NR^XRY$ 、 $-OR^X$ 、 $-OR^XC(O)NR^YR^Z$ 、 $-OR^XC(O)OR^Y$ 、 $-OC(O)R^X$ 、 $-OC(O)NR^XRY$ 、 $-R^XNR^YC(O)R^Z$ 、 $-R^XOR^Y$ 、 $-R^XC(O)OR^Y$ 、 $-R^XC(O)NR^YR^Z$ 、 $-R^XC(O)R^X$ 、 $-R^XOC(O)R^Y$ 、 $-SR^X$ 、 $-SOR^X$ 、 $-SO_2R^X$ 、および $-ONO_2$ から独立して選択され、式中、上記基の各々のR^X、R^Y、およびR^Zは、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルコキシ、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアリールアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキルアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリールアルキル、置換もしくは非置換の複素環、置換もしくは非置換のヘテロシクリルアルキル環、または置換もしくは非置換のアミノであってもよい、あるいは、R^X、R^Y、およびR^Zのうちのいずれか2つが、同じかまたは異なってもよく、かつO、S及びNR^f（式中、R^fは、水素または置換もしくは非置換のアルキルである）から選択されるヘテロ原子を任意選択的に含んでもよい、置換または非置換の飽和または不飽和の3～10員環を形成するように結合されてもよく；

nは、1、2、3、または4である、キット。

【請求項6】

前記PI3Kδ阻害剤または二重PI3Kδおよびγ阻害剤と、前記PDE4阻害剤とは、喘息、慢性閉塞性肺疾患、関節リウマチ、炎症性腸疾患、糸球体腎炎、神経炎症疾患、多発性硬化症、ぶどう膜炎、乾癬、関節炎、血管炎、皮膚炎、変形性関節症、炎症性筋疾患、アレルギー性鼻炎、膣炎、間質性膀胱炎、強皮症、骨粗鬆症、湿疹、同種移植または異種移植（臓器、骨髄、幹細胞、ならびに他の細胞および組織）移植片拒絶、移植片対宿主病、エリテマトーデス、炎症性疾患、I型糖尿病、肺線維症、皮膚筋炎、シェーグレン症候群、甲状腺炎（例えば、橋本甲状腺炎および自己免疫性甲状腺炎）、重症筋無力症、自己免疫性溶血性貧血、嚢胞性線維症、慢性再発性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、アレルギー性結膜炎およびアトピー性皮膚炎から選択される、自己免疫性、呼吸器性、および／または炎症性の疾患または状態の治療における使用のためのものである、請求項5に記載のキット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、2012年11月8日に出願されたインド特許出願第2762/CHE/2012号および2012年11月8日に出願された第4688/CHE/2012号の利益を主張するものであり、これらの各々は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0002】

本発明は、PI3K δ 阻害剤または二重PI3K δ - γ 阻害剤と、PDE4阻害剤とを投与することによって、自己免疫性、呼吸器性、および/または炎症性の疾患または障害を治療する方法（乾癬、関節リウマチ、喘息、およびCOPD等）に関する。本発明はまた、PI3K δ 阻害剤または二重PI3K δ - γ 阻害剤と、PDE4阻害剤とを含有する薬学的組成物にも関する。

【背景技術】

【0003】

関節リウマチ（RA）、乾癬、全身性エリテマトーデス（SLE）、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、および喘息等の自己免疫疾患、呼吸器疾患、および炎症性疾患は、免疫系の調節不全または過剰反応に関連する、慢性、かつしばしば進行性の疾患である。これらの疾患の原因および促進因子は、未だに明確に定義されていない。これらは、自然免疫および獲得免疫系の複数の炎症細胞間の複雑な細胞相互作用によって特徴付けられる。したがって、細胞浸潤物の中で誰が病態の主役であり、誰が「無関係の」傍観者であるかがはっきりしないため、これらの状態の疾患病因論の不均一性および複雑性が、新しい細胞標的の探究を困難にする。

【0004】

関節リウマチ（RA）は、疲労等の全身症状を伴う複数関節の慢性炎症を特徴とする進行性の全身性自己免疫疾患である。この炎症は、関節痛、硬直、および腫脹の原因となり、骨および軟骨の破壊により関節機能の喪失を引き起こし、しばしば進行性の障害を招く。RAに罹患する患者はまた、骨粗鬆症、貧血、ならびに肺および皮膚に影響を及ぼす他の障害等の他の全身合併症を発症する高い可能性を有する。また、この疾患は、平均余命にも影響し、3〜7年余命が短縮される。

【0005】

RAを管理するための多数の治療が利用可能である。RAの兆候および症状に対処するものもあれば、疾患の経過を調節し、疲労および貧血等のRAの全身性の影響に良い影響を及ぼすことを目的とするものもある。

【0006】

現在の治療は、以下の使用を含む：

【0007】

生物製剤：これらは、特定の細胞表面マーカー、または炎症反応の間に他の細胞を制御するために細胞によって産生されるサイトカインと称される免疫系のメッセンジャー物質を標的とする、遺伝子組み換えされた薬物である。生物製剤によって標的にされる特異的サイトカインの一例は、腫瘍壊死因子 α （TNF α ）である。

【0008】

従来の疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）：これらは、RAの兆候および症状と闘うだけでなく、進行性の関節破壊を遅らせることを意図する、非特異的な免疫抑制薬である。これらの治療薬は、患者の反応を改善するために、互いに組み合わせて、または生物剤と組み合わせて使用されることが多い。

【0009】

糖質コルチコイド（副腎皮質ステロイド）：これらは、炎症に対抗することによって作用するコルチゾール（体内で自然に産生されるステロイド）に関連する抗炎症性薬である。しかしながら、高血糖、骨粗鬆症、高血圧、体重増加、白内障、睡眠障害、筋力低下、および感染に対する感受性を含む糖質コルチコイドの副作用のために、それらの使用は制約される。

【0010】

非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）：これらは、疼痛、腫脹、および炎症を軽減する

10

20

30

40

50

等、R Aの兆候および症状を管理するが、疾患の経過を変化させたり、または間接破壊の進行を遅らせたりはしない。

【0011】

また、免疫系の他の成分を標的とする多数のR A治療法も存在する。これらは、インターロイキン-6 (IL-6) 等の代替サイトカインを標的とする生物学的治療であり、関節および体中の炎症およびR Aの進行を軽減するのに役立つ。

【0012】

喘息は、小児の間で最もよく見られる慢性疾患であり、また何百万人もの成人にも発症する。世界中で約2億3500万人の人々がこの疾患に苦しんでいる。しかしながら、喘息の原因は、十分に理解されていない。

10

【0013】

慢性閉塞性肺疾患 (COPD) は、有病率の高い疾患であり、世界中における疾病率および死亡率の主要原因である。疾患が進行するにつれて、COPDに罹患する患者は、頻繁に増悪し得る傾向にあり、その結果、患者の不安、健康状態の悪化、肺機能低下、および死亡率の増加がもたらされる。これらの肺機能悪化のエピソードは、医療利用、入院、および費用の増加を招く。さらに悪いことに、頻繁な増悪は、より急速な肺機能の低下に関連しており、それによって余命が短縮される。

【0014】

慢性閉塞性肺疾患に対するグローバルイニシアチブ (GOLD) の提案によれば、COPDの第一選択治療は、長時間作用性の β 刺激薬、長時間作用性のムスカリン受容体遮断薬、および吸入用副腎皮質ステロイドである。しかしながら、これらの薬物は、その分子基盤および細胞基盤を標的とするのではなく、疾患に関連する症状および増悪を軽減する。したがって、COPD治療法のさらなる改善の必要性が依然として存在する。

20

【0015】

ホスホイノシチド-3キナーゼ (PI3K) は、ホスホイノシチド脂質 (PI) のイノシトール環3位のヒドロキシル基をリン酸化して脂質セカンドメッセンジャーを産生する、細胞内脂質キナーゼのクラスに属する。 α 、 β 、 δ 、および γ の請求項に係る4つのPI3Kアイソフォームが存在する。

【0016】

IC87114 (2-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-5-メチル-3-オトリルキナゾリン-4(3H)-オン) は、特異的PI3K δ 阻害剤である (Sadhu, J. Immunology, 1; 170 (5): 2647-2654, 2003; 国際公開第WO2010/111432号、ならびに米国公開第2010/0249155号および第2010/0168139号)。

30

【0017】

CAL-101 (イデラリシブ)、TGR-1202、AMG-319、およびINCB040093は、PI3K δ の阻害剤として報告されており、積極的に臨床開発中である。IPI-145 (デュベリシブ (duvelisib)) およびCAL130は、PI3K δ/γ の二重阻害剤として報告されており、IPI-145は、メトトレキサートとともに、癌および喘息、ならびにRAについて臨床検討中である。

40

【0018】

ホスホジエステラーゼ-4 (PDE4) の阻害は、COPDを治療する1つの手法である。喀痰好中球および好酸球数によって評価されるように、新しいPDE4阻害剤であるロフルミラストは、COPDにおける気道炎症を軽減する。しかしながら、ロフルミラストは、用量依存性の毒性を示すため、より高い用量でのロフルミラストの使用が制限される。Calverley, P, Rabe K, et. al, ロフルミラスト in Symptomatic Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Two Randomized Clinical Trials. The Lancet 2009; 374: 685-694、およびFabbri, L, Calverley, P, et. al, ロフルミラスト in Moderate to Sever

50

e Chronic Obstructive Pulmonary Disease Treated with Longacting Bronchodilators: Two Randomized Clinical Trials. The Lancet 2009; 374: 695-703.

【0019】

さらに、Celgene社が、乾癬性関節炎の治療において、PDE4阻害剤アプレミラストの二相III試験で好ましい結果を示している。

【0020】

別のPDE4阻害剤は、Anacor Pharmaceuticals社のAN2728であり、アトピー性皮膚炎に関する二相試験が完了している。最近、Chiesiグループは、慢性閉塞性肺疾患（COPD）および喘息等の炎症性呼吸器疾患の治療のために開発された吸入PDE4阻害剤CHF6001の第一相臨床試験が成功裏に完了したと発表した。

【0021】

しかしながら、PDE4阻害剤は、有効性および毒性に関する限りは、狭い治療ウィンドウを有する。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0022】

【文献】国際特許出願第PCT/IB2010/002804号

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0023】

現在利用可能な介入療法にもかかわらず、RAおよび乾癬等の自己免疫疾患、ならびに喘息およびCOPD等の呼吸器疾患のための改善された医学的処置が依然として必要である。したがって、呼吸器疾患および／または炎症性疾患、ならびに活性亢進を有する状態の治療のための新しい薬学的組成物および方法を提供することが、本発明の目的である。

【0024】

本発明は、関節リウマチ（RA）または慢性閉塞性肺疾患（COPD）等の自己免疫性、呼吸器性、および／または炎症性の疾患または障害を治療する方法に関する。この方法は、（i）PI3Kδ阻害剤または二重PI3Kδおよびγ阻害剤と、（ii）PDE4阻害剤との組み合わせを投与することを含む。意外なことに、PI3Kδ阻害剤または二重PI3Kδおよびγ阻害剤は、PDE4阻害剤と相乗的に作用することが分かった（すなわち、この組み合わせは、PI3Kδ阻害剤または二重PI3Kδおよびγ阻害剤の各々、ならびにPDE4阻害剤単独の活性に基づいて予想されるものよりも有意に高い活性を示す）。PI3Kδ阻害剤または二重PI3Kδおよびγ阻害剤と、PDE4阻害剤とは、（例えば、両方を単一剤形にすることにより、または別個の剤形を同時にもしくは連続して投与することにより）同時投与されてもよい。この組み合わせは、喘息、アレルギー性鼻炎、非アレルギー性鼻炎、RA、COPD、およびアトピー性皮膚炎の治療に特に有用である。

【0025】

1つの実施形態は、PI3Kδ阻害剤と、PDE4阻害剤とを、それを必要とする患者に投与することを含む、自己免疫性、呼吸器性、および／または炎症性の疾患または障害（RAまたはCOPD等）を治療する方法である。好ましくは、治療有効量のPI3Kδ阻害剤およびPDE4阻害剤が投与される。

【0026】

別の実施形態は、二重PI3Kδおよびγ阻害剤と、PDE4阻害剤とを、それを必要とする患者に投与することを含む、自己免疫性、呼吸器性、および／または炎症性の疾患または障害を（RAまたはCOPD等）治療する方法である。好ましくは、治療有効量の二重PI3Kδおよびγ阻害剤ならびにPDE4阻害剤が投与される。

10

20

30

40

50

【0027】

さらに別の実施形態は、(i) P I 3 K δ 阻害剤または二重 P I 3 K δ および γ 阻害剤と、(ii) P D E 4 阻害剤とを含む薬学的組成物である。この薬学的組成物は、R A および C O P D の治療等の、自己免疫性、呼吸器性、および炎症性の疾患および状態の治療に使用されてもよい。

【0028】

一実施形態において、薬学的組成物は、P I 3 K δ 阻害剤と、P D E 4 阻害剤とを含む。別の実施形態において、薬学的組成物は、二重 P I 3 K δ および γ 阻害剤と、P D E 4 阻害剤とを含む。好ましい一実施形態において、薬学的組成物は、治療有効量の P I 3 K δ 阻害剤または二重 P I 3 K δ および γ 阻害剤と、P D E 4 阻害剤とを含む。

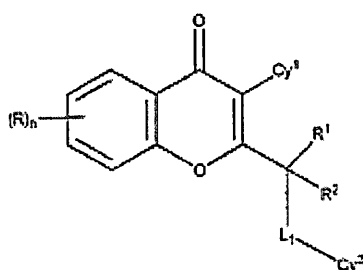
10

【0029】

本明細書に記載される方法および組成物は、より少ない量の活性薬剤を用いた自己免疫性、呼吸器性、および／または炎症性の疾患および状態の治療を可能にし、それによって費用削減、副作用の軽減を可能にし、より効率的な様式でより長い期間治療を持続させることができる。

【0030】

一実施形態において、P I 3 K δ 阻害剤または二重 P I 3 K δ および γ 阻害剤は、式 (I) 【化1】



(I)

20

30

の化合物、またはその互変異性体、その N-オキシド、その薬学的に許容されるエステル、そのプロドラッグ、もしくはその薬学的に許容される塩であり、式中、

R の各出現は、水素、ハロゲン、-O R^a、C N、置換または非置換の C₁-6 アルキル、置換または非置換の C₂-6 アルケニル、置換または非置換の C₂-6 アルキニル、置換または非置換の C₃-8 シクロアルキル、および置換または非置換の複素環基から独立して選択され；

R¹ および R² は、同じかもしくは異なってもよく、水素、ハロゲン、および置換もしくは非置換の C₁-6 アルキルから独立して選択されるか、または共通の原子に直接結合した R¹ および R² の両方が、オキシ基 (=O)、または同じかもしくは異なってもよく、かつ O、N R^a、および S から選択される 1 つ以上のヘテロ原子を任意選択的に含んでもよい、置換もしくは非置換の飽和もしくは不飽和の 3~10 員環 (R¹ および R² が結合した炭素原子を含む) を形成するように結合されてもよく；

40

Cy¹ は、置換または非置換のシクロアルキル、置換または非置換の複素環基、置換または非置換のアリール、および置換または非置換のヘテロアリールから選択される単環式基であり；

Cy² は、置換または非置換の複素環基、置換または非置換のアリール、および置換または非置換のヘテロアリールから選択され；

L₁ は、存在しないか、または -(C R^a R^b)_q -, -O -, -S (=O)_q -, -N R^a - または -C (=Y) - から選択され；

50

R^aおよびR^bの各出現は、同じかまたは異なってもよく、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、置換または非置換の(C₁–6)アルキル、–NR^cR^d(式中、R^cおよびR^dは、独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、置換または非置換の(C₁–6)アルキル、および(C₁–6)アルコキシである)、および–OR^c(式中、R^cは、置換もしくは非置換の(C₁–6)アルキルである)から独立して選択されるか、あるいはR^aおよびR^bが共通の原子に直接結合している場合、それらは、オキソ基(=O)を形成するように、または、同じかもしくは異なってもよく、かつO、NR^a(式中、R^dは、水素または置換もしくは非置換の(C₁–6)アルキルである)、もしくはSから選択される1つ以上のヘテロ原子を任意選択的に含んでもよい、置換もしくは非置換の飽和もしくは不飽和の3～10員環(R^aおよびR^bが直接結合した共通の原子を含む)を形成するように結合されてもよく；

Yは、O、S、およびNR^aから選択され；

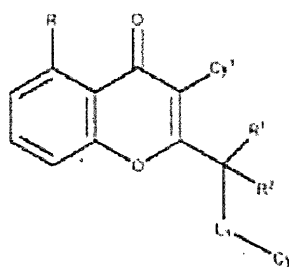
nは、1、2、3、または4であり；

qは0、1、または2である。

【0031】

一実施形態において、式(I)の化合物は、式(II)

【化2】



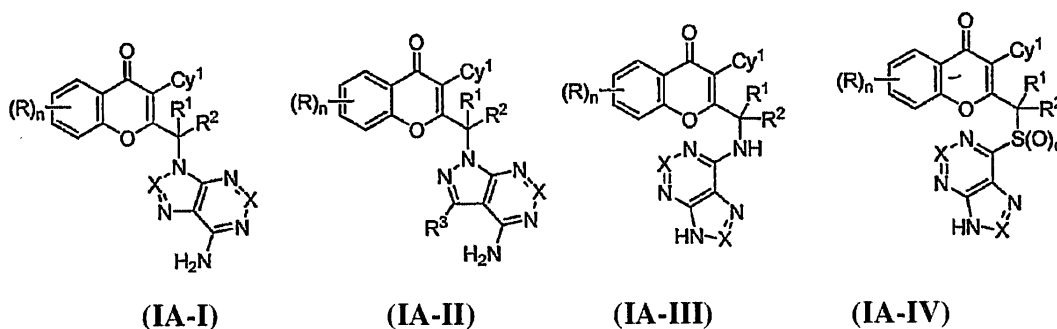
(II)

の化合物、またはその互変異性体、そのN-オキド、その薬学的に許容されるエステル、そのプロドラッグ、もしくはその薬学的に許容される塩であり、式中、R、R¹、R²、L₁、Cy₁、およびCy₂は、式(I)について上述した通りである。

【0032】

さらなる実施形態において、式(I)の化合物は、式(IA-I)、(IA-II)、(IA-III)、および(IA-IV)

【化3】



(IA-I)

(IA-II)

(IA-III)

(IA-IV)

の化合物、またはその互変異性体、そのN-オキシド、その薬学的に許容されるエステル、そのプロドラッグ、もしくはその薬学的に許容される塩から選択され、式中、

R、Cy¹、R¹、R²、n、およびqは、上に定義する通りであり；

Xの各出現は、CR³またはNから独立して選択され；

R³の各出現は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、カルボキシル、シアノ、ニトロ、置換または非置換のアルキル、置換または非置換のアルコキシ、置換または非置換のアルケニル、置換または非置換のアルキニル、置換または非置換のアリール、置換または非置換のアリールアルキル、置換または非置換のシクロアルキル、置換または非置換のシクロアルキルアルキル、置換または非置換のシクロアルケニルアルキル、置換または非置換のシクロアルケニル、置換または非置換のヘテロアリール、置換または非置換のヘテロアリールアルキル、置換または非置換の複素環、置換ヘテロシクリルアルキル環、置換または非置換のグアニジン、-COOR^x、-C(O)R^x、-C(S)R^x、-C(O)NR^xRY、-C(O)ONR^xRY、-NR^yR^z、-NR^xCONR^yR^z、-N(R^x)SOR^y、-N(R^x)SO₂R^y、-(=N-N(R^x)R^y)、-NR^xC(O)OR^y、-NR^xRY、-NR^xC(O)R^y、-NR^xC(S)R^y、-NR^xC(S)NR^yR^z、-SONR^xRY、-SO₂NR^xRY、-OR^x、-OR^xC(O)NR^yR^z、-OR^xC(O)OR^y、-OC(O)R^x、-OC(O)NR^xRY、-R^xNR^yC(O)R^z、-R^xOR^y、-R^xC(O)OR^y、-R^xC(O)NR^yR^z、-R^xC(O)R^x、-R^xOC(O)R^y、-SR^x、-SOR^x、-SO₂R^x、および-ONO₂から独立して選択され、式中、上記基の各々のR^x、R^y、およびR^zは、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルコキシ、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアリールアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキルアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリールアルキル、置換もしくは非置換の複素環、置換もしくは非置換のヘテロシクリルアルキル環、または置換もしくは非置換のアミノであってもよい、あるいは、R^x、R^y、およびR^zのうちのいずれか2つが、同じかまたは異なってもよく、かつO、NR^f（式中、R^fは、水素または置換もしくは非置換のアルキルである）、またはSから選択されるヘテロ原子を任意選択的に含んでもよい、置換または非置換の飽和または不飽和の3～10員環を形成するように結合されてもよい。

【0033】

好ましい実施形態において、本発明は、PI3Kδ阻害剤または二重PI3Kδおよびγ阻害剤と、PDE4阻害剤との組み合わせを投与することを含む、自己免疫性、呼吸器性、および／または炎症性の疾患または障害を治療する方法に関し、PI3Kδ阻害剤または二重PI3Kδおよびγ阻害剤は、前述の式(I)、(II)、(IA-I)、(IA-II)、(IA-III)、または(IA-IV)の化合物である。

【0034】

別の好ましい実施形態において、本発明は、PI3Kδ阻害剤または二重PI3Kδおよびγ阻害剤と、PDE4阻害剤とを含む薬学的組成物に関し、PI3Kδ阻害剤または二重PI3Kδおよびγ阻害剤は、前述の式(I)、(II)、(IA-I)、(IA-II)、(IA-III)、または(IA-IV)の化合物である。

【0035】

好ましい実施形態において、式(I)の化合物は、

2-[(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル]-6-ブロモ-3-フェニル-4H-クロメン-4-オン；

6-ブロモ-2-(モルホリノメチル)-3-フェニル-4H-クロメン-4-オン；

6-ブロモ-2-(モルホリノメチル)-3-フェニル-4H-クロメン-4-オン塩酸塩；

2-[(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル]-3-フェニル-4H-クロメ

10

20

30

40

50

ン-4-オン；

2-（モルホリノメチル）-3-フェニル-4H-クロメン-4-オン；

2-（モルホリノメチル）-3-フェニル-4H-クロメン-4-オン塩酸塩；

2-〔（1H-ベンゾ〔d〕イミダゾール-1-イル）メチル〕-6-ブロモ-3-フェニル-4H-クロメン-4-オン；

6-ブロモ-2-〔（4-メチル-1H-ベンゾ〔d〕イミダゾール-1-イル）メチル〕-3-フェニル-4H-クロメン-4-オン；

2-〔（1H-ベンゾ〔d〕イミダゾール-1-イル）メチル〕-3-フェニル-4H-クロメン-4-オン；

2-〔（4-メチル-1H-ベンゾ〔d〕イミダゾール-1-イル）メチル〕-3-フェニル-4H-クロメン-4-オン；

2-〔（6-クロロ-9H-プリン-9-イル）メチル〕-3-フェニル-4H-クロメン-4-オン；

6-ブロモ-2-〔（6-クロロ-9H-プリン-9-イル）メチル〕-3-フェニル-4H-クロメン-4-オン；

2-（（9H-プリン-6-イルチオ）メチル）-3-フェニル-4H-クロメン-4-オン；

2-〔（1H-イミダゾール-1-イル）メチル〕-3-フェニル-4H-クロメン-4-オン；

2-〔（9H-プリン-6-イルチオ）メチル〕-6-ブロモ-3-フェニル-4H-クロメン-4-オン；

2-（（4-アミノ-1H-ピラゾロ〔3,4-d〕ピリミジン-1-イル）メチル）-6-ブロモ-3-フェニル-4H-クロメン-4-オン；

2-〔（6-アミノ-9H-プリン-9-イル）メチル〕-6-ブロモ-3-（4-フルオロフェニル）-4H-クロメン-4-オン；

2-〔（6-アミノ-9H-プリン-9-イル）メチル〕-3-（4-フルオロフェニル）-4H-クロメン-4-オン；

6-ブロモ-3-（4-フルオロフェニル）-2-（モルホリノメチル）-4H-クロメン-4-オン；

6-ブロモ-3-（4-フルオロフェニル）-2-（モルホリノメチル）-4H-クロメン-4-オン塩酸塩；

3-（4-フルオロフェニル）-2-（モルホリノメチル）-4H-クロメン-4-オン；

3-（4-フルオロフェニル）-2-（モルホリノメチル）-4H-クロメン-4-オン塩酸塩；

2-〔（6-アミノ-9H-プリン-9-イル）メチル〕-6-ブロモ-3-オトリル-4H-クロメン-4-オン；

7-〔（6-ブロモ-4-オキソ-3-フェニル-4H-クロメン-2-イル）メチル〕-1,3-ジメチル-1H-プリン-2,6（3H,7H）-ジオン；

2-（1-（6-アミノ-9H-プリン-9-イル）エチル）-6-ブロモ-3-フェニル-4H-クロメン-4-オン；

2-（1-（9H-プリン-6-イルチオ）エチル）-6-ブロモ-3-フェニル-4H-クロメン-4-オン；

2-（1-（6-アミノ-9H-プリン-9-イル）エチル）-3-フェニル-4H-クロメン-4-オン；

（S）-2-（1-（9H-プリン-6-イルアミノ）エチル）-6-ブロモ-3-フェニル-4H-クロメン-4-オン；

2-（（9H-プリン-6-イルアミノ）メチル）-6-ブロモ-3-フェニル-4H-クロメン-4-オン；

2-（1-（4-アミノ-1H-ピラゾロ〔3,4-d〕ピリミジン-1-イル）エチル）-6-ブロモ-3-フェニル-4H-クロメン-4-オン；

10

20

30

40

50

2-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-メトキシ-3-フェニル-4H-クロメン-4-オン;
 2-(1-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)エチル)-6-ブromo-3-(2-フルオロフェニル)-4H-クロメン-4-オン;
 2-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-6-ブromo-3-(2-フルオロフェニル)-4H-クロメン-4-オン;
 2-(1-(4-アミノ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)エチル)-3-フェニル-4H-クロメン-4-オン;
 2-(1-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)プロピル)-3-フェニル-4H-クロメン-4-オン;
 2-(1-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)エチル)-3-(3-フルオロフェニル)-4H-クロメン-4-オン;
 2-((6-アミノ-9H-プリン-9-イル)メチル)-3-(2-フルオロフェニル)-4H-クロメン-4-オン;
 2-(1-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)エチル)-3-(2-フルオロフェニル)-4H-クロメン-4-オン;
 2-(1-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)プロピル)-3-(2-フルオロフェニル)-4H-クロメン-4-オン;
 2-(1-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)プロピル)-3-(3-フルオロフェニル)-4H-クロメン-4-オン;
 2-(1-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)プロピル)-3-(4-フルオロフェニル)-4H-クロメン-4-オン;
 2-(1-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)プロピル)-6-フルオロ-3-フェニル-4H-クロメン-4-オン;
 2-(1-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)エチル)-3-(4-フルオロフェニル)-4H-クロメン-4-オン;
 2-(1-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)エチル)-6-フルオロ-3-フェニル-4H-クロメン-4-オン;
 2-(1-(4-アミノ-3-(3-メトキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)エチル)-3-フェニル-4H-クロメン-4-オン;
 2-(1-(4-アミノ-3-(3-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)エチル)-3-フェニル-4H-クロメン-4-オン;
 2-((9H-プリン-6-イルアミノ)メチル)-3-フェニル-4H-クロメン-4-オン;
 2-(1-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)エチル)-3-ortho-トリル-4H-クロメン-4-オン;
 2-((9H-プリン-6-イルアミノ)メチル)-3-(2-フルオロフェニル)-4H-クロメン-4-オン;
 2-((9H-プリン-6-イルアミノ)メチル)-3-(3-フルオロフェニル)-4H-クロメン-4-オン;
 (S)-2-(1-(9H-プリン-6-イルアミノ)エチル)-3-(3-フルオロフェニル)-4H-クロメン-4-オン;
 2-(1-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)エチル)-6-フルオロ-3-(2-フルオロフェニル)-4H-クロメン-4-オン;
 2-(1-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)エチル)-3-(3,5-diフルオロフェニル)-4H-クロメン-4-オン;
 2-(1-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)エチル)-6-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-4H-クロメン-4-オン;
 2-(1-(4-アミノ-3-(3-メトキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)エチル)-3-(3-フルオロフェニル)-4H-クロメン-

10

20

30

40

50

4-オン；

2- (1- (4-アミノ-3- (3-ヒドロキシフェニル) -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) エチル) -3- (3-フルオロフェニル) -4H-クロメン-4-オン；

2- ((4-アミノ-3- (3-メトキシフェニル) -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) メチル) -3-フェニル-4H-クロメン-4-オン；

2- ((4-アミノ-3- (3-ヒドロキシフェニル) -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) メチル) -3-フェニル-4H-クロメン-4-オン；

2- ((4-アミノ-3- (3-メトキシフェニル) -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) メチル) -3- (3-フルオロフェニル) -4H-クロメン-4-オン；

10

2- ((4-アミノ-3- (3-ヒドロキシフェニル) -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) メチル) -3- (3-フルオロフェニル) -4H-クロメン-4-オン；

(R) -2- (1- (9H-プリン-6-イルアミノ) エチル) -3- (3-フルオロフェニル) -4H-クロメン-4-オン；

(S) -2- (1- (9H-プリン-6-イルアミノ) エチル) -6-フルオロ-3-フェニル-4H-クロメン-4-オン；

2- ((4-アミノ-3-ヨード-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) メチル) -3-フェニル-4H-クロメン-4-オン；

20

2- (1- (4-アミノ-3-ヨード-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) エチル) -3-フェニル-4H-クロメン-4-オン；

2- (1- (4-アミノ-3-ヨード-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) エチル) -3- (3-フルオロフェニル) -4H-クロメン-4-オン；

2- ((4-アミノ-3-ヨード-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) メチル) -6-フルオロ-3-フェニル-4H-クロメン-4-オン；

2- (1- (4-アミノ-3-ヨード-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) エチル) -6-フルオロ-3-フェニル-4H-クロメン-4-オン；

2- (1- (4-アミノ-3-ヨード-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) エチル) -6-フルオロ-3- (3-フルオロフェニル) -4H-クロメン-4-オン；

30

2- (1- (4-アミノ-3-ヨード-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) プロピル) -3- (3-フルオロフェニル) -4H-クロメン-4-オン；

2- ((4-アミノ-3- (ピリジン-3-イル) -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) メチル) -3-フェニル-4H-クロメン-4-オン；

2- ((4-アミノ-3- (3-ヒドロキシプロプ-1-イニル) -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) メチル) -3-フェニル-4H-クロメン-4-オン；

2- ((4-アミノ-3- (1H-ピラゾール-4-イル) -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) メチル) -3-フェニル-4H-クロメン-4-オン；

2- ((4-アミノ-3- (3- (ヒドロキシメチル) フェニル) -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) メチル) -3-フェニル-4H-クロメン-4-オン；

40

2- ((4-アミノ-3- (1H-インダゾール-4-イル) -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) メチル) -3-フェニル-4H-クロメン-4-オン；

2- ((4-アミノ-3- (3-フルオロフェニル) -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) メチル) -3-フェニル-4H-クロメン-4-オン

2- ((4-アミノ-3- (3-ヒドロキシプロピル) -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) メチル) -3-フェニル-4H-クロメン-4-オン；

N- (3- (4-アミノ-1- ((4-オキソ-3-フェニル-4H-クロメン-2-イル) メチル) -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-3-イル) フェニル) アセトアミド；

50

- 2-((4-アミノ-3-(3-フルオロ-5-メトキシフェニル))-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-3-フェニル-4H-クロメン-4-オン;
- 2-((4-アミノ-3-(3-フルオロ-5-ヒドロキシフェニル))-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-3-フェニル-4H-クロメン-4-オン;
- 2-((4-アミノ-3-(3-フルオロ-5-メトキシフェニル))-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-3-(3-フルオロフェニル)-4H-クロメン-4-オン;
- 2-((4-アミノ-3-(3-フルオロ-5-ヒドロキシフェニル))-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-3-(3-フルオロフェニル)-4H-クロメン-4-オン;
- 2-(1-(4-アミノ-3-(1H-ピラゾール-4-イル))-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)エチル)-3-フェニル-4H-クロメン-4-オン;
- 2-(1-(4-アミノ-3-(1H-インダゾール-6-イル))-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)エチル)-3-フェニル-4H-クロメン-4-オン;
- 2-(1-(4-アミノ-3-(3-ヒドロキシ-3-メチルブト-1-イニル))-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)エチル)-3-フェニル-4H-クロメン-4-オン;
- 2-(1-(4-アミノ-3-(1H-ピラゾール-4-イル))-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)エチル)-3-(3-フルオロフェニル)-4H-クロメン-4-オン;
- (S)-2-(1-(9H-プリン-6-イルアミノ)エチル)-3-フェニル-4H-クロメン-4-オン;
- (S)-2-(1-(9H-プリン-6-イルアミノ)エチル)-6-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-4H-クロメン-4-オン;
- 2-((4-アミノ-3-(1H-インダゾール-6-イル))-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)メチル)-3-フェニル-4H-クロメン-4-オン;
- 2-(1-(4-アミノ-3-(3-フルオロ-5-メトキシフェニル))-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)エチル)-3-(3-フルオロフェニル)-4H-クロメン-4-オン;
- 2-(1-(4-アミノ-3-(3-フルオロ-5-ヒドロキシフェニル))-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)エチル)-3-(3-フルオロフェニル)-4H-クロメン-4-オン;
- 2-(1-(4-アミノ-3-(1H-インダゾール-4-イル))-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)エチル)-3-(3-フルオロフェニル)-4H-クロメン-4-オン;
- 2-(1-(4-アミノ-3-(3, 5-ジメチル1H-ピラゾール-4-イル))-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)エチル)-3-(3-フルオロフェニル)-4H-クロメン-4-オン;
- 2-(1-(4-アミノ-3-(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル))-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)エチル)-3-(3-フルオロフェニル)-4H-クロメン-4-オン;
- 2-(1-(4-アミノ-3-(1H-インダゾール-6-イル))-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)エチル)-3-(3-フルオロフェニル)-4H-クロメン-4-オン;
- 2-(1-(4-アミノ-3-(2-(ヒドロキシメチル)フェニル))-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-1-イル)エチル)-3-(3-フルオロフェニル)-4H-クロメン-4-オン;
- 2-(1-(4-アミノ-3-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル))-1H-ピラゾ

10

20

30

40

50

□ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) エチル) - 3 - (3-フルオロフェニル) - 4
 H-クロメン-4-オン;
 2 - (1 - (4-アミノ-3 - (4-フルオロ-3-ヒドロキシフェニル) - 1 H-ピラ
 ゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) エチル) - 3 - (3-フルオロフェニル) -
 4 H-クロメン-4-オン;
 2 - (1 - (4-アミノ-3 - (3-ヒドロキシプロプ-1-イニル) - 1 H-ピラゾロ
 [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) エチル) - 3 - (3-フルオロフェニル) - 4 H
 -クロメン-4-オン;
 2 - (1 - (4-アミノ-3 - (3-フルオロ-4-メトキシフェニル) - 1 H-ピラゾ
 ロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) エチル) - 3 - (3-フルオロフェニル) - 4
 H-クロメン-4-オン;
 2 - (1 - (4-アミノ-3 - (3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル) - 1 H-ピラ
 ゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) エチル) - 3 - (3-フルオロフェニル) -
 4 H-クロメン-4-オン;
 2 - (1 - (4-アミノ-3 - (3-クロロ-5-メトキシフェニル) - 1 H-ピラゾロ
 [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) エチル) - 3 - (3-フルオロフェニル) - 4 H
 -クロメン-4-オン;
 2 - (1 - (4-アミノ-3 - (3-クロロ-5-ヒドロキシフェニル) - 1 H-ピラゾ
 ロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) エチル) - 3 - (3-フルオロフェニル) - 4
 H-クロメン-4-オン;
 2 - (1 - (4-アミノ-3 - (3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - 1 H-ピラ
 ゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) エチル) - 3 - (3-フルオロフェニル) -
 4 H-クロメン-4-オン;
 2 - (1 - (4-アミノ-3 - (4-メトキシフェニル) - 1 H-ピラゾロ [3, 4-d
] ピリミジン-1-イル) エチル) - 3 - (3-フルオロフェニル) - 4 H-クロメン-
 4-オン;
 2 - (1 - (4-アミノ-3 - (4-ヒドロキシフェニル) - 1 H-ピラゾロ [3, 4-d
] ピリミジン-1-イル) エチル) - 3 - (3-フルオロフェニル) - 4 H-クロメン
 -4-オン;
 2 - ((6-アミノ-9 H-プリン-9-イル) メチル) - 3 - (3-フルオロフェニル
) - 4 H-クロメン-4-オン;
 2 - (1 - (4-アミノ-3 - (4-フルオロ-2-メトキシフェニル) - 1 H-ピラゾ
 ロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) エチル) - 3 - (3-フルオロフェニル) - 4
 H-クロメン-4-オン;
 2 - (1 - (4-アミノ-3 - (4-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル) - 1 H-ピラ
 ゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) エチル) - 3 - (3-フルオロフェニル) -
 4 H-クロメン-4-オン;
 2 - ((4-アミノ-3 - (3-アミノフェニル) - 1 H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリ
 ミジン-1-イル) メチル) - 3 - フェニル-4 H-クロメン-4-オン;
 2 - ((4-アミノ-3 - (3-メチル-1 H-インダゾール-6-イル) - 1 H-ピラ
 ゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) メチル) - 3 - フェニル-4 H-クロメン-
 4-オン;
 2 - (1 - (4-アミノ-3 - (2-アミノピリミジン-5-イル) - 1 H-ピラゾロ [3
 , 4-d] ピリミジン-1-イル) エチル) - 3 - (3-フルオロフェニル) - 4 H-
 クロメン-4-オン;
 2 - (1 - (4-アミノ-3 - (1 H-インドール-6-イル) - 1 H-ピラゾロ [3,
 4-d] ピリミジン-1-イル) エチル) - 3 - (3-フルオロフェニル) - 4 H-クロ
 メン-4-オン;
 2 - (1 - (4-アミノ-3 - (4-クロロ-3-メトキシフェニル) - 1 H-ピラゾロ
 [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) エチル) - 3 - (3-フルオロフェニル) - 4 H

10

20

30

40

50

ークロメンー４－オン；

２－（１－（４－アミノー３－（４－クロロー３－ヒドロキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾロ
ロ〔３，４－ｄ〕ピリミジン－１－イル）エチル）－３－（３－フルオロフェニル）－４
Ｈ－クロメンー４－オン；

２－（１－（４－アミノー３－（２－クロロー５－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾロ
〔３，４－ｄ〕ピリミジン－１－イル）エチル）－３－（３－フルオロフェニル）－４
Ｈ－クロメンー４－オン；

２－（１－（４－アミノー３－（２－クロロー５－ヒドロキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾ
ロ〔３，４－ｄ〕ピリミジン－１－イル）エチル）－３－（３－フルオロフェニル）－４
Ｈ－クロメンー４－オン；

２－（１－（４－アミノー３－（３，４－ジメトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾロ〔３，
４－ｄ〕ピリミジン－１－イル）エチル）－３－（３－フルオロフェニル）－４
Ｈ－クロ
メンー４－オン；

２－（１－（４－アミノー３－（３，４－ジヒドロキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾロ〔３
，４－ｄ〕ピリミジン－１－イル）エチル）－３－（３－フルオロフェニル）－４
Ｈ－ク
ロメンー４－オン；

２－（（４－アミノー３－（３－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－１Ｈ－ピラ
ゾロ〔３，４－ｄ〕ピリミジン－１－イル）メチル）－３－（３－フルオロフェニル）－
４
Ｈ－クロメンー４－オン；

２－（１－（４－アミノー３－（１Ｈ－インドール－５－イル）－１Ｈ－ピラゾロ〔３，
４－ｄ〕ピリミジン－１－イル）エチル）－３－（３－フルオロフェニル）－４
Ｈ－ク
ロメンー４－オン；

２－（１－（４－アミノー３－（３－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）－１Ｈ－ピ
ラゾロ〔３，４－ｄ〕ピリミジン－１－イル）エチル）－３－（３－フルオロフェニル）
－４
Ｈ－クロメンー４－オン；

tert-ブチル－（５－（４－アミノー１－（１－（３－（３－フルオロフェニル）－
４－オキソ－４
Ｈ－クロメンー２－イル）エチル）－１
Ｈ－ピラゾロ〔３，４－ｄ〕ピリ
ミジン－３－イル）チオフエン－２－イル）メチルカルバメート

２－（１－（４－アミノー３－（５－（アミノメチル）チオフエン－２－イル）－１
Ｈ－
ピラゾロ〔３，４－ｄ〕ピリミジン－１－イル）エチル）－３－（３－フルオロフェニル
）－４
Ｈ－クロメンー４－オン；

２－（（４－アミノー３－（３－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－１
Ｈ－ピ
ラゾロ〔３，４－ｄ〕ピリミジン－１－イル）メチル）－６－フルオロ－３－フェニル－４
Ｈ－
クロメンー４－オン；

２－（１－（４－アミノー３－（３－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－１
Ｈ－
ピラゾロ〔３，４－ｄ〕ピリミジン－１－イル）エチル）－３－フェニル－４
Ｈ－ク
ロメンー４－オン；

２－（１－（４－アミノー３－（３－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－１
Ｈ－
ピラゾロ〔３，４－ｄ〕ピリミジン－１－イル）エチル）－６－フルオロ－３－フェニル
－４
Ｈ－クロメンー４－オン；

２－（１－（４－アミノー３－（３－メチル－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１
Ｈ－
ピラゾロ〔３，４－ｄ〕ピリミジン－１－イル）エチル）－３－（３－フルオロフェニル
）－４
Ｈ－クロメンー４－オン；

N－（４－（４－アミノー１－（１－（３－（３－フルオロフェニル）－４－オキソ－４
Ｈ－
クロメンー２－イル）エチル）－１
Ｈ－ピラゾロ〔３，４－ｄ〕ピリミジン－３－イ
ル）フェニル）アセトアミド；

２－（１－（４－アミノー３－（４－アミノフェニル）－１
Ｈ－
ピラゾロ〔３，４－ｄ〕ピリミジン－１－イル）エチル）－３－（３－フルオロフェニル）
－４
Ｈ－クロメンー４
－オン；

２－（１－（４－アミノー３－（３－メチル－１
Ｈ－
インダゾール－６－イル）－１
Ｈ－

10

20

30

40

50

ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) エチル) - 6-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル) - 4H-クロメン-4-オン;

2-(1-(4-アミノ-3-(2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) エチル) - 3-(3-フルオロフェニル) - 4H-クロメン-4-オン;

2-(1-(4-アミノ-3-(3-エチル-1H-インダゾール-6-イル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) エチル) - 3-(3-フルオロフェニル) - 4H-クロメン-4-オン;

2-(1-(4-アミノ-3-(3-メチル-1H-インドール-6-イル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) エチル) - 3-(3-フルオロフェニル) - 4H-クロメン-4-オン;

10

2-(1-(4-アミノ-3-(2-メトキシピリミジン-5-イル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) エチル) - 3-(3-フルオロフェニル) - 4H-クロメン-4-オン;

4-(4-アミノ-1-(1-(3-(3-フルオロフェニル) - 4-オキソ-4H-クロメン-2-イル) エチル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-3-イル) チオフェン-2-カルバルデヒド;

2-(1-(4-アミノ-3-(5-(ヒドロキシメチル) チオフェン-3-イル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) エチル) - 3-(3-フルオロフェニル) - 4H-クロメン-4-オン;

20

2-(1-(4-アミノ-3-(2-メチル-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-イル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) エチル) - 3-(3-フルオロフェニル) - 4H-クロメン-4-オン;

2-(1-(4-アミノ-3-(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) プロピル) - 3-(3-フルオロフェニル) - 4H-クロメン-4-オン;

2-(1-(4-アミノ-3-(3-メチル-1H-インドール-6-イル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) エチル) - 3-(3-フルオロフェニル) - 4H-クロメン-4-オン;

2-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル) メチル) - 6-フルオロ-3-フェニル - 4H-クロメン-4-オン;

30

2-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル) メチル) - 6-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル) - 4H-クロメン-4-オン;

2-(4-アミノ-3-(3-フルオロ-5-メトキシフェニル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) メチル) - 6-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル) - 4H-クロメン-4-オン;

2-(4-アミノ-3-(3-フルオロ-5-ヒドロキシフェニル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) メチル) - 6-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル) - 4H-クロメン-4-オン;

2-(1-(4-アミノ-3-(3-メトキシフェニル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) エチル) - 6-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル) - 4H-クロメン-4-オン;

40

2-(1-(4-アミノ-3-(3-ヒドロキシフェニル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) エチル) - 6-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル) - 4H-クロメン-4-オン;

2-(9H-プリン-6-イルアミノ) メチル) - 6-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル) - 4H-クロメン-4-オン;

2-(9H-プリン-6-イルアミノ) メチル) - 6-フルオロ-3-フェニル - 4H-クロメン-4-オン;

(R) - 2-(1-(9H-プリン-6-イルアミノ) エチル) - 6-フルオロ-3-(

50

- 3-フルオロフェニル) - 4H-クロメン-4-オン ;
- 2 - ((4-アミノ-3 - (1H-ピラゾール-4-イル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) メチル) - 6-フルオロ-3-フェニル-4H-クロメン-4-オン ;
- 2 - (1 - (4-アミノ-3 - (3, 5-ジフルオロ-4-メトキシフェニル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) エチル) - 3 - (3-フルオロフェニル) - 4H-クロメン-4-オン ;
- 2 - (1 - (4-アミノ-3 - (3, 5-ジフルオロ-4-ヒドロキシフェニル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) エチル) - 3 - (3-フルオロフェニル) - 4H-クロメン-4-オン ;
- 2 - ((4-アミノ-3 - (3, 5-ジフルオロ-4-メトキシフェニル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) メチル) - 6-フルオロ-3 - (3-フルオロフェニル) - 4H-クロメン-4-オン ;
- 2 - ((4-アミノ-3 - (3, 5-ジフルオロ-4-ヒドロキシフェニル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) メチル) - 6-フルオロ-3 - (3-フルオロフェニル) - 4H-クロメン-4-オン ;
- (+) - 2 - (1 - (4-アミノ-3 - (3-メチル-1H-インダゾール-6-イル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) エチル) - 3 - (3-フルオロフェニル) - 4H-クロメン-4-オン ;
- (-) - 2 - (1 - (4-アミノ-3 - (3-メチル-1H-インダゾール-6-イル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) エチル) - 3 - (3-フルオロフェニル) - 4H-クロメン-4-オン ;
- 2 - (1 - (4-アミノ-3 - (3, 5-ジメトキシフェニル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) エチル) - 3 - (3-フルオロフェニル) - 4H-クロメン-4-オン ;
- 2 - (1 - (4-アミノ-3 - (4-メトキシ-3, 5-ジメチルフェニル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) エチル) - 3 - (3-フルオロフェニル) - 4H-クロメン-4-オン ;
- 2 - (1 - (4-アミノ-3 - (2-フルオロ-5-イソプロポキシフェニル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) エチル) - 3 - (3-フルオロフェニル) - 4H-クロメン-4-オン ;
- 2 - (1 - (4-アミノ-3 - (2, 3-ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシン-6-イル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) エチル) - 3 - (3-フルオロフェニル) - 4H-クロメン-4-オン ;
- 2 - (1 - (4-アミノ-3 - (1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-イル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) エチル) - 3 - (3-フルオロフェニル) - 4H-クロメン-4-オン ;
- 2 - (1 - (4-アミノ-3 - (2-メチルピリジン-4-イル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) エチル) - 3 - (3-フルオロフェニル) - 4H-クロメン-4-オン ;
- 2 - (1 - (4-アミノ-3 - (3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4] ジオキセピン-7-イル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) エチル) - 3 - (3-フルオロフェニル) - 4H-クロメン-4-オン ;
- 2 - (1 - (4-アミノ-3 - (6-モルホリノピリジン-3-イル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) エチル) - 3 - (3-フルオロフェニル) - 4H-クロメン-4-オン ;
- 2 - (1 - (4-アミノ-3 - (ジベンゾ [b, d] フラン-4-イル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) エチル) - 3 - (3-フルオロフェニル) - 4H-クロメン-4-オン ;
- 2 - (1 - (4-アミノ-3 - (4-フェノキシフェニル) - 1H-ピラゾロ [3, 4-

10

20

30

40

50

d] ピリミジン-1-イル) エチル) - 3 - (3-フルオロフェニル) - 4 H-クロメン-4-オン;

2 - (1 - (4-アミノ-3 - (4 - (ベンジルオキシ) - 3-クロロフェニル) - 1 H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) エチル) - 3 - (3-フルオロフェニル) - 4 H-クロメン-4-オン;

2 - (1 - (4-アミノ-3 - (3-クロロ-4-イソプロボキシフェニル) - 1 H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) エチル) - 3 - (3-フルオロフェニル) - 4 H-クロメン-4-オン;

2 - (1 - (4-アミノ-3 - (3 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 1 H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) エチル) - 3 - (3-フルオロフェニル) - 4 H-クロメン-4-オン;

2 - (1 - (4-アミノ-3 - (4-エトキシ-3-フルオロフェニル) - 1 H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) エチル) - 3 - (3-フルオロフェニル) - 4 H-クロメン-4-オン;

2 - (1 - (4-アミノ-3 - (4-イソプロボキシフェニル) - 1 H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) エチル) - 3 - (3-フルオロフェニル) - 4 H-クロメン-4-オン;

2 - (1 - (4-アミノ-3 - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - 1 H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) エチル) - 3 - (3-フルオロフェニル) - 4 H-クロメン-4-オン;

2 - (1 - (3 - (4-アセチルフェニル) - 4-アミノ-1 H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) エチル) - 3 - (3-フルオロフェニル) - 4 H-クロメン-4-オン;

2 - (1 - (4-アミノ-3 - (4 - (ベンジルオキシ) フェニル) - 1 H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) エチル) - 3 - (3-フルオロフェニル) - 4 H-クロメン-4-オン;

2 - (1 - (4-アミノ-3 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニル) - 1 H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) エチル) - 3 - (3-フルオロフェニル) - 4 H-クロメン-4-オン;

2 - (1 - (4-アミノ-3 - (4 - (メチルスルホニル) フェニル) - 1 H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) エチル) - 3 - (3-フルオロフェニル) - 4 H-クロメン-4-オン;

2 - (1 - (4-アミノ-3 - (3-エトキシフェニル) - 1 H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) エチル) - 3 - (3-フルオロフェニル) - 4 H-クロメン-4-オン;

2 - (1 - (4-アミノ-3 - (ベンゾ [b] チオフェン-2-イル) - 1 H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) エチル) - 3 - (3-フルオロフェニル) - 4 H-クロメン-4-オン;

2 - (1 - (4-アミノ-3 - (5-クロロチオフェン-2-イル) - 1 H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) エチル) - 3 - (3-フルオロフェニル) - 4 H-クロメン-4-オン;

2 - (1 - (4-アミノ-3 - (3, 5-ジメチルイソキサゾール-4-イル) - 1 H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) エチル) - 3 - (3-フルオロフェニル) - 4 H-クロメン-4-オン;

2 - (1 - (4-アミノ-3 - (3-プロボキシフェニル) - 1 H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) エチル) - 3 - (3-フルオロフェニル) - 4 H-クロメン-4-オン;

2 - (1 - (4-アミノ-3 - (フラン-2-イル) - 1 H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) エチル) - 3 - (3-フルオロフェニル) - 4 H-クロメン-4-オン;

10

20

30

40

50

2 - (1 - (4 - アミノ - 3 - (4 - エトキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) エチル) - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4 H - クロメン - 4 - オン;

2 - (1 - (4 - アミノ - 3 - (3 - クロロ - 4 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) エチル) - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4 H - クロメン - 4 - オン;

2 - (1 - (4 - アミノ - 3 - (3 - フルオロ - 4 - イソプロポキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) エチル) - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4 H - クロメン - 4 - オン;

2 - (1 - (4 - アミノ - 3 - (6 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) エチル) - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4 H - クロメン - 4 - オン;

10

2 - (1 - (4 - アミノ - 3 - (ピリミジン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) エチル) - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4 H - クロメン - 4 - オン;

2 - (1 - (4 - アミノ - 3 - (3 - (メトキシメチル) フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) エチル) - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4 H - クロメン - 4 - オン;

2 - (1 - (4 - アミノ - 3 - (6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) エチル) - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4 H - クロメン - 4 - オン;

20

2 - (1 - (4 - アミノ - 3 - (3 - イソプロポキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) エチル) - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4 H - クロメン - 4 - オン;

2 - (1 - (4 - アミノ - 3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) エチル) - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4 H - クロメン - 4 - オン;

6 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - (1 - (4 - メトキシフェニルアミノ) エチル) - 4 H - クロメン - 4 - オン;

2 - (1 - (4 - クロロ - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) エチル) - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4 H - クロメン - 4 - オン;

30

2 - (1 - (4 - クロロ - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 1 - イル) エチル) - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4 H - クロメン - 4 - オン;

2 - (1 - (4 - クロロ - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) エチル) - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4 H - クロメン - 4 - オン;

2 - (1 - (4 - クロロ - 5 H - ピロロ [3, 2 - d] ピリミジン - 5 - イル) エチル) - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4 H - クロメン - 4 - オン;

2 - (1 - (4 - アミノ - 3 - (1, 3 - ジメチル 1 H - インダゾール - 6 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) エチル) - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4 H - クロメン - 4 - オン;

40

2 - (1 - (4 - アミノ - 3 - (2, 3 - ジメチル 2 H - インダゾール - 6 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) エチル) - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4 H - クロメン - 4 - オン;

2 - (1 - (4 - アミノ - 3 - (6 - メトキシナフタレン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) エチル) - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4 H - クロメン - 4 - オン;

2 - (1 - (4 - アミノ - 3 - (ベンゾ [b] チオフェン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) エチル) - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4 H - クロメン - 4 - オン;

2 - (1 - (4 - アミノ - 3 - (2, 4 - ジメトキシピリミジン - 5 - イル) - 1 H - ピ

50

ラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) エチル) - 3 - (3-フルオロフェニル) - 4 H-クロメン-4-オン;

2 - (1 - (4-アミノ-3 - (6-エトキシナフタレン-2-イル) - 1 H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) エチル) - 3 - (3-フルオロフェニル) - 4 H-クロメン-4-オン;

3 - (4-アミノ-1 - (1 - (3 - (3-フルオロフェニル) - 4-オキソ-4 H-クロメン-2-イル) エチル) - 1 H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-3-イル) - N-シクロプロピルベンズアミド;

2 - (1 - (4-アミノ-3 - (3 - (モルホリン-4-カルボニル) フェニル) - 1 H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) エチル) - 3 - (3-フルオロフェニル) - 4 H-クロメン-4-オン;

2 - (1 - (4-アミノ-3 - (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - 1 H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) エチル) - 3 - (3-フルオロフェニル) - 4 H-クロメン-4-オン;

5 - (4-アミノ-1 - (1 - (3 - (3-フルオロフェニル) - 4-オキソ-4 H-クロメン-2-イル) エチル) - 1 H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-3-イル) フラン-2-カルバルデヒド;

(S) - 2 - (1 - (4-アミノ-3 - (3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニル) - 1 H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) エチル) - 3 - (3-フルオロフェニル) - 4 H-クロメン-4-オン;

(R) - 2 - (1 - (4-アミノ-3 - (3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニル) - 1 H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) エチル) - 3 - (3-フルオロフェニル) - 4 H-クロメン-4-オン;

2 - (1 - (4-アミノ-3 - (3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニル) - 1 H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) エチル) - 6-フルオロ-3 - (3-フルオロフェニル) - 4 H-クロメン-4-オン;

(S) - 2 - (1 - (4-アミノ-3 - (3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニル) - 1 H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) エチル) - 6-フルオロ-3 - (3-フルオロフェニル) - 4 H-クロメン-4-オン;

(R) - 2 - (1 - (4-アミノ-3 - (3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニル) - 1 H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) エチル) - 6-フルオロ-3 - (3-フルオロフェニル) - 4 H-クロメン-4-オン;

2 - (6-アミノ-9 H-プリン-9-イル) メチル) - 3 - (3-フルオロフェニル) - 5-メトキシ-4 H-クロメン-4-オン;

2 - ((4-アミノ-3 - (3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニル) - 1 H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) メチル) - 3 - (3-フルオロフェニル) - 5-メトキシ-4 H-クロメン-4-オン;

2 - ((4-アミノ-3 - (3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニル) - 1 H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) メチル) - 5-フルオロ-3 - (3-フルオロフェニル) - 4 H-クロメン-4-オン;

2 - ((4-アミノ-3 - (3-フルオロ-5-メトキシフェニル) - 1 H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) メチル) - 5-フルオロ-3 - (3-フルオロフェニル) - 4 H-クロメン-4-オン;

2 - ((4-アミノ-3 - (3-フルオロ-5-ヒドロキシフェニル) - 1 H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) メチル) - 5-フルオロ-3 - (3-フルオロフェニル) - 4 H-クロメン-4-オン;

2 - (1 - (4-アミノ-3 - (3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニル) - 1 H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) エチル) - 5-フルオロ-3 - (3-フルオロフェニル) - 4 H-クロメン-4-オン;

(+) - 2 - (1 - (4-アミノ-3 - (3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニル)

10

20

30

40

50

－1 H－ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン－1－イル) エチル) －5－フルオロ－3－
(3－フルオロフェニル)－4 H－クロメン－4－オン；

(－)－2－(1－(4－アミノ－3－(3－フルオロ－4－イソプロポキシフェニル)
－1 H－ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン－1－イル) エチル) －5－フルオロ－3－
(3－フルオロフェニル)－4 H－クロメン－4－オン；

2－(1－(4－アミノ－3－(3－メチル－1 H－インダゾール－6－イル)－1 H－
ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン－1－イル) エチル) －5－フルオロ－3－(3－フ
ルオロフェニル)－4 H－クロメン－4－オン；

(+)－2－(1－(4－アミノ－3－(3－メチル－1 H－インダゾール－6－イル)
－1 H－ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン－1－イル) エチル) －5－フルオロ－3－
(3－フルオロフェニル)－4 H－クロメン－4－オン；

10

(－)－2－(1－(4－アミノ－3－(3－メチル－1 H－インダゾール－6－イル)
－1 H－ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン－1－イル) エチル) －5－フルオロ－3－
(3－フルオロフェニル)－4 H－クロメン－4－オン；

2－(1－(4－アミノ－3－(1 H－ピラゾール－4－イル)－1 H－ピラゾロ [3,
4-d] ピリミジン－1－イル) エチル) －5－フルオロ－3－(3－フルオロフェニル
)－4 H－クロメン－4－オン；

2－(1－(6－アミノ－9 H－プリン－9－イル) エチル) －5－フルオロ－3－(3
－フルオロフェニル)－4 H－クロメン－4－オン；

2－(1－(4－アミノ－3－(3－フルオロ－4－イソプロポキシフェニル)－1 H－
ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン－1－イル) エチル) －5－フルオロ－3－(4－フ
ルオロフェニル)－4 H－クロメン－4－オン；

20

2－(1－(4－アミノ－3－(3－フルオロ－4－イソプロポキシフェニル)－1 H－
ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン－1－イル) エチル) －5－フルオロ－3－フェニル
－4 H－クロメン－4－オン；

2－(1－(4－アミノ－3－(ベンゾフラン－2－イル)－1 H－ピラゾロ [3, 4－
d] ピリミジン－1－イル) エチル) －5－フルオロ－3－(3－フルオロフェニル)－
4 H－クロメン－4－オン；

2－(1－(9 H－プリン－6－イルアミノ) エチル) －5－フルオロ－3－(3－フル
オロフェニル)－4 H－クロメン－4－オン；

30

2－(1－(4－アミノ－1 H－ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン－1－イル) エチル
)－5－フルオロ－3－(3－フルオロフェニル)－4 H－クロメン－4－オン；

(+)－2－(1－(4－アミノ－1 H－ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン－1－イル
) エチル) －5－フルオロ－3－(3－フルオロフェニル)－4 H－クロメン－4－オン；

(－)－2－(1－(4－アミノ－1 H－ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン－1－イル
) エチル) －5－フルオロ－3－(3－フルオロフェニル)－4 H－クロメン－4－オン；

2－(1－(4－アミノ－3－(4－(ジフルオロメトキシ)－3－フルオロフェニル)
－1 H－ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン－1－イル) エチル) －5－フルオロ－3－
(3－フルオロフェニル)－4 H－クロメン－4－オン；

2－(1－(4－アミノ－3－(3－フルオロ－4－イソプロポキシフェニル)－1 H－
ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン－1－イル) エチル) －5－フルオロ－3－(1 H－
ピラゾール－4－イル)－4 H－クロメン－4－オン；

40

2－(1－(4－アミノ－3－(3－フルオロ－4－(テトラヒドロ－2 H－ピラン－4
－イルオキシ)フェニル)－1 H－ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン－1－イル) エチ
ル) －5－フルオロ－3－(3－フルオロフェニル)－4 H－クロメン－4－オン；

2－(1－(4－アミノ－3－(3－イソプロピル－1 H－インダゾール－6－イル)－
1 H－ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン－1－イル) エチル) －5－フルオロ－3－(
3－フルオロフェニル)－4 H－クロメン－4－オン；

2－(1－(4－アミノ－3－(3－フルオロ－4－(ピペリジン－4－イルオキシ)フ
ェニル)－1 H－ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン－1－イル) エチル) －5－フルオ

50

ロ-3-(3-フルオロフェニル)-4H-クロメン-4-オン;
 2-(1-(4-アミノ-3-(3-フルオロ-4-(2-ヒドロキシエチルアミノ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)エチル)-5-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-4H-クロメン-4-オン;
 2-(1-(4-アミノ-3-(3-フルオロ-4-(イソプロピルアミノ)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)エチル)-5-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-4H-クロメン-4-オン;
 2-(1-(4-アミノ-3-(4-(ジメチルアミノ)-3-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)エチル)-5-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-4H-クロメン-4-オン;
 2-(1-(4-アミノ-3-(3-フルオロ-4-モルホリノフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)エチル)-5-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-4H-クロメン-4-オン;
 2-(1-(4-アミノ-3-(2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)エチル)-5-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-4H-クロメン-4-オン;
 2-(1-(4-アミノ-3-(3-フルオロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)エチル)-5-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-4H-クロメン-4-オン;
 2-(1-(4-(ジメチルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)エチル)-5-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-4H-クロメン-4-オン;
 2-(1-(4-アミノ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)エチル)-5-フルオロ-3-フェニル-4H-クロメン-4-オン;
 2-(1-(4-アミノ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)エチル)-5-フルオロ-3-(4-フルオロフェニル)-4H-クロメン-4-オン;
 2-(1-(4-アミノ-3-(4-(ジフルオロメトキシ)-3-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)エチル)-5-フルオロ-3-(4-フルオロフェニル)-4H-クロメン-4-オン;
 2-(1-(4-アミノ-3-(4-(ジフルオロメトキシ)-3-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)エチル)-5-フルオロ-3-フェニル-4H-クロメン-4-オン;
 2-(1-(4-アミノ-3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)エチル)-5-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-4H-クロメン-4-オン;
 2-(1-(4-アミノ-3-エチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)エチル)-5-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-4H-クロメン-4-オン;
 2-(1-(4-アミノ-3-イソプロピル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)エチル)-5-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-4H-クロメン-4-オン;
 2-(1-(4-アミノ-3-(ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)エチル)-5-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-4H-クロメン-4-オン;
 2-(1-(4-アミノ-3-モルホリノ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)エチル)-5-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-4H-クロメン-4-オン;
 2-(1-(4-アミノ-3-(ジメチルアミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)エチル)-5-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-4H-クロメン-4-オン;

10

20

30

40

50

2 - (1 - (4 - アミノ - 3 - (ピペリジン - 1 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) エチル) - 5 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4 H - クロメン - 4 - オン;

2 - (1 - (4 - アミノ - 3 - (6 - イソプロポキシピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) エチル) - 5 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4 H - クロメン - 4 - オン;

2 - (1 - (4 - アミノ - 3 - (メチルチオ) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) エチル) - 5 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4 H - クロメン - 4 - オン;

2 - (1 - (4 - アミノ - 3 - (3 - フルオロ - 4 - イソプロポキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) エチル) - 5 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4 H - クロメン - 4 - オン 4 - メチルベンゼンスルホネート;

10

2 - (1 - (4 - アミノ - 3 - (3 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) エチル) - 5 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4 H - クロメン - 4 - オン 4 - メチルベンゼンスルホネート;

2 - (1 - (4 - アミノ - 3 - (4 - (1 - ベンズヒドリルアゼチジン - 3 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) エチル) - 5 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4 H - クロメン - 4 - オン;

2 - (1 - (4 - アミノ - 3 - (3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) エチル) - 5 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4 H - クロメン - 4 - オン;

20

2 - (1 - (4 - アミノ - 3 - (3 - フルオロ - 4 - (オキセタン - 3 - イルオキシ) フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) エチル) - 5 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4 H - クロメン - 4 - オン;

2 - (1 - (4 - アミノ - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) エチル) - 5 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4 H - クロメン - 4 - オン;

N - (4 - (4 - アミノ - 1 - (1 - (5 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 2 - イル) エチル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 3 - イル) フェニル) イソブチルアミド;

30

2 - (1 - (4 - アミノ - 3 - (4 - イソブチルフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) エチル) - 5 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4 H - クロメン - 4 - オン;

2 - (1 - (4 - アミノ - 3 - (4 - イソプロポキシ - 3 - メチルフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) エチル) - 5 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4 H - クロメン - 4 - オン;

2 - (1 - (4 - アミノ - 3 - (4 - (5, 6 - ジヒドロ - 4 H - 1, 3 - オキサジン - 2 - イル) フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) エチル) - 5 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4 H - クロメン - 4 - オン;

4 - (4 - アミノ - 1 - (1 - (5 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 2 - イル) エチル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 3 - イル) - N - メチルベンゼンスルホンアミド;

40

4 - (4 - アミノ - 1 - (1 - (5 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 2 - イル) エチル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 3 - イル) - 2 - フルオロ - N - イソプロピルベンズアミド;

2 - (1 - (4 - アミノ - 3 - (4 - (5 - (メチルアミノ) - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) エチル) - 5 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4 H - クロメン - 4 - オン;

N - (4 - (4 - アミノ - 1 - (1 - (5 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 2 - イル) エチル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリ

50

ミジン-3-イル) ベンジル) メタンスルホンアミド;

4-(4-アミノ-1-(1-(5-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-N-イソプロピルベンゼンスルホンアミド;

4-(4-アミノ-1-(1-(5-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-N-シクロプロピルベンゼンスルホンアミド;

2-(1-(4-アミノ-3-(2-イソプロポキシピリミジン-5-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)エチル)-5-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-4H-クロメン-4-オン;

(R)/(S)-2-(1-(4-アミノ-3-(3-フルオロ-4-モルホリノフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)エチル)-5-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-4H-クロメン-4-オン;

4-(4-アミノ-1-(1-(5-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル)ベンゼンスルホンアミド;

メチル4-(4-アミノ-1-(1-(5-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル)チオフエン-2-カルボキシレート;

2-(1-(4-アミノ-3-(5-メチルチオフエン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)エチル)-5-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-4H-クロメン-4-オン;

2-(1-(4-アミノ-3-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)エチル)-5-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-4H-クロメン-4-オン;

メチル4-(4-アミノ-1-(1-(5-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-4-オキソ-4H-クロメン-2-イル)エチル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-3-フルオロベンゾエート;

2-(1-(9H-プリン-6-イルアミノ)プロピル)-5-フルオロ-3-フェニル-4H-クロメン-4-オン;

2-(1-(4-アミノ-3-(3-ヒドロキシプロプ-1-イニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)エチル)-5-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-4H-クロメン-4-オン;

(S)/(R)-2-(1-(4-アミノ-3-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)エチル)-5-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-4H-クロメン-4-オン 4-メチルベンゼンスルホネート;

(+)-2-(1-(9H-プリン-6-イルアミノ)エチル)-5-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-4H-クロメン-4-オン

2-(1-(9H-プリン-6-イルアミノ)エチル)-5-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-4H-クロメン-4-オン;

(R)/(S)-2-(1-(4-アミノ-3-(3-フルオロ-4-モルホリノフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)エチル)-5-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-4H-クロメン-4-オン;

2-(1-(4-アミノ-3-(4-メトキシ-3,5-ジメチルフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)エチル)-5-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-4H-クロメン-4-オン;

2-(1-(4-アミノ-3-(4-(メトキシメチル)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)エチル)-5-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)-4H-クロメン-4-オン;

10

20

30

40

50

2- (1- (4-アミノ-3- (イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) -1 H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) エチル) -5-フルオロ-3- (3-フルオロフェニル) -4 H-クロメン-4-オン;

tert-ブチル (5- (4-アミノ-1- (1- (5-フルオロ-3- (3-フルオロフェニル) -4-オキソ-4 H-クロメン-2-イル) エチル) -1 H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-3-イル) フラン-2-イル) メチルカルバメート;

2- (1- (4-アミノ-3- (2, 4-ジメチルチアゾール-5-イル) -1 H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) エチル) -5-フルオロ-3- (3-フルオロフェニル) -4 H-クロメン-4-オン;

2- (1- (4-アミノ-3- (5- (モルホリノメチル) チオフェン-2-イル) -1 H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) エチル) -5-フルオロ-3- (3-フルオロフェニル) -4 H-クロメン-4-オン;

10

2- (1- (4-アミノ-3- (4- (5-アミノ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル) フェニル) -1 H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) エチル) -5-フルオロ-3- (3-フルオロフェニル) -4 H-クロメン-4-オン;

(-) -2- (1- (9 H-プリン-6-イルアミノ) エチル) -5-フルオロ-3- (3-フルオロフェニル) -4 H-クロメン-4-オン;

2- (1- (4-アミノ-3- (1, 3-ジメチル1 H-インダゾール-6-イル) -1 H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) エチル) -5-フルオロ-3- (3-フルオロフェニル) -4 H-クロメン-4-オン;

20

2- (1- (4-アミノ-3- (2, 3-ジメチル2 H-インダゾール-6-イル) -1 H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) エチル) -5-フルオロ-3- (3-フルオロフェニル) -4 H-クロメン-4-オン;

N- (4- (4-アミノ-1- (1- (5-フルオロ-3- (3-フルオロフェニル) -4-オキソ-4 H-クロメン-2-イル) エチル) -1 H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-3-イル) -2-フルオロフェニル) イソブチルアミド;

N- (4- (4-アミノ-1- (1- (5-フルオロ-3- (3-フルオロフェニル) -4-オキソ-4 H-クロメン-2-イル) エチル) -1 H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-3-イル) -2-フルオロフェニル) アセトアミド;

2- (1- (4- (ジメチルアミノ) -3- (3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニル) -1 H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) エチル) -5-フルオロ-3- (3-フルオロフェニル) -4 H-クロメン-4-オン;

30

5-フルオロ-2- (1- (3- (3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニル) -4- (メチルアミノ) -1 H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) エチル) -3- (3-フルオロフェニル) -4 H-クロメン-4-オン;

5-フルオロ-2- (1- (3- (3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニル) -4-モルホリノ-1 H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) エチル) -3- (3-フルオロフェニル) -4 H-クロメン-4-オン;

N- (2-フルオロ-4- (1- (1- (5-フルオロ-3- (4-フルオロフェニル) -4-オキソ-4 H-クロメン-2-イル) エチル) -4-モルホリノ-1 H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-3-イル) フェニル) イソブチルアミド;

40

N- (2-フルオロ-4- (1- (1- (5-フルオロ-3- (3-フルオロフェニル) -4-オキソ-4 H-クロメン-2-イル) エチル) -4-モルホリノ-1 H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-3-イル) フェニル) イソブチルアミド;

(S) / (R) -2- (1- (4-アミノ-3- (3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニル) -1 H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) エチル) -5-フルオロ-3- (3-フルオロフェニル) -4 H-クロメン-4-オン硫酸塩;

(S) / (R) -2- (1- (4-アミノ-3- (3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニル) -1 H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) エチル) -5-フルオロ-3- (3-フルオロフェニル) -4 H-クロメン-4-オン;

50

50

2 - (1 - (6 - アミノ - 2 - フルオロ - 9 H - プリン - 9 - イル) エチル) - 5 - フル
 オロ - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 4 H - クロメン - 4 - オン;
 5 - フルオロ - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (1 - (6 - モルホリノ - 9 H - プ
 リン - 9 - イル) エチル) - 4 H - クロメン - 4 - オン;
 5 - フルオロ - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (1 - (6 - (4 - メチルピペラジ
 ン - 1 - イル) - 9 H - プリン - 9 - イル) エチル) - 4 H - クロメン - 4 - オン;
 2 - (1 - (6 - (ジメチルアミノ) - 9 H - プリン - 9 - イル) エチル) - 5 - フルオ
 ロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4 H - クロメン - 4 - オン;
 2 - (1 - (6 - (ジメチルアミノ) - 9 H - プリン - 9 - イル) エチル) - 5 - フルオ
 ロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4 H - クロメン - 4 - オン;
 5 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - (1 - (3 - (3 - メチル - 1 H -
 インダゾール - 6 - イル) - 4 - モルホリノ - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン
 - 1 - イル) エチル) - 4 H - クロメン - 4 - オン;
 2 - (1 - (4 - アミノ - 3 - (3 - クロロ - 4 - モルホリノフェニル) - 1 H - ピラゾ
 ロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) エチル) - 5 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロ
 フェニル) - 4 H - クロメン - 4 - オン;
 (+) - 2 - (1 - (4 - アミノ - 3 - (4 - イソプロポキシ - 3 - メチルフェニル) -
 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) エチル) - 5 - フルオロ - 3 - (3
 - フルオロフェニル) - 4 H - クロメン - 4 - オン;
 (-) - 2 - (1 - (4 - アミノ - 3 - (4 - イソプロポキシ - 3 - メチルフェニル) -
 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) エチル) - 5 - フルオロ - 3 - (3
 - フルオロフェニル) - 4 H - クロメン - 4 - オン;
 (S) / (R) - 5 - フルオロ - 2 - (1 - (3 - (3 - フルオロ - 4 - イソプロポキシ
 フェニル) - 4 - モルホリノ - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) エ
 チル) - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4 H - クロメン - 4 - オン;
 2 - (1 - (4 - アミノ - 3 - (3 - クロロ - 4 - イソプロポキシフェニル) - 1 H - ピ
 ラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) エチル) - 5 - フルオロ - 3 - (3 - フル
 オロフェニル) - 4 H - クロメン - 4 - オン;
 2 - (1 - (4 - アミノ - 3 - (2 - メチルベンゾ [d] オキサゾール - 6 - イル) - 1
 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) エチル) - 5 - フルオロ - 3 - (3
 - フルオロフェニル) - 4 H - クロメン - 4 - オン;
 5 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - (1 - (6 - モルホリノ - 9 H - プ
 リン - 9 - イル) エチル) - 4 H - クロメン - 4 - オン;
 2 - (1 - (4 - アミノ - 3 - (3 - フルオロ - 4 - イソプロポキシフェニル) - 1 H -
 ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) エチル) - 3 - (3 - フルオロフェニル
) - 5 - モルホリノ - 4 H - クロメン - 4 - オン;
 2 - (1 - (4 - アミノ - 3 - (3 - フルオロ - 4 - イソプロポキシフェニル) - 1 H -
 ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) エチル) - 5 - モルホリノ - 3 - フェニ
 ル - 4 H - クロメン - 4 - オン;
 6 - (4 - アミノ - 1 - (1 - (5 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - オ
 キソ - 4 H - クロメン - 2 - イル) エチル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン
 - 3 - イル) イソインドリン - 1 - オン;
 5 - (4 - アミノ - 1 - (1 - (5 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - オ
 キソ - 4 H - クロメン - 2 - イル) エチル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン
 - 3 - イル) イソインドリン - 1 - オン;
 2 - (1 - (3 - (4 - アセチル - 3 - フルオロフェニル) - 4 - アミノ - 1 H - ピラゾ
 ロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) エチル) - 5 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロ
 フェニル) - 4 H - クロメン - 4 - オン;
 5 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - (1 - (6 - (4 - メチルピペラジ
 ン - 1 - イル) - 9 H - プリン - 9 - イル) エチル) - 4 H - クロメン - 4 - オン;

10

20

30

40

50

(S) - 2 - (1 - (4 - アミノ - 3 - (3 - クロロ - 4 - モルホリノフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) エチル) - 5 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4 H - クロメン - 4 - オン;

(R) - 2 - (1 - (4 - アミノ - 3 - (3 - クロロ - 4 - モルホリノフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) エチル) - 5 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4 H - クロメン - 4 - オン;

N - (3 - (4 - アミノ - 1 - (1 - (5 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 2 - イル) エチル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 3 - イル) フェニル) メタンスルホンアミド;

(S) - 2 - (1 - (6 - (ジメチルアミノ) - 9 H - プリン - 9 - イル) エチル) - 5 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4 H - クロメン - 4 - オン;

10

(R) - 2 - (1 - (6 - (ジメチルアミノ) - 9 H - プリン - 9 - イル) エチル) - 5 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4 H - クロメン - 4 - オン;

2 - (1 - (9 H - プリン - 6 - イルアミノ) エチル) - 5 - フルオロ - 3 - (2 - フルオロフェニル) - 4 H - クロメン - 4 - オン;

2 - (1 - (4 - アミノ - 3 - (4 - エトキシ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) エチル) - 5 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4 H - クロメン - 4 - オン;

2 - (1 - (4 - アミノ - 3 - (3 - フルオロ - 4 - イソプロポキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) プロピル) - 5 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4 H - クロメン - 4 - オン;

20

(S) - 5 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - (1 - (2 - メトキシ - 9 H - プリン - 6 - イルアミノ) エチル) - 4 H - クロメン - 4 - オン;

(R) - 5 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - (1 - (2 - メトキシ - 9 H - プリン - 6 - イルアミノ) エチル) - 4 H - クロメン - 4 - オン;

(S) / (R) - 5 - フルオロ - 2 - (1 - (2 - フルオロ - 9 H - プリン - 6 - イルアミノ) エチル) - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4 H - クロメン - 4 - オン;

(S) / (R) - 2 - (1 - (4 - アミノ - 3 - (3 - フルオロ - 4 - イソプロポキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) エチル) - 5 - メチル - 3 - フェニル - 4 H - クロメン - 4 - オン;

30

2 - (1 - (9 H - プリン - 6 - イルアミノ) エチル) - 5 - フルオロ - 3 - o - トリル - 4 H - クロメン - 4 - オン;

および

その薬学的に許容される塩から選択される。

別の好ましい実施形態において、式 (I) の化合物は、

2 - ((6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) メチル) - 5 - メチル - 3 - o - トリル キナゾリン - 4 (3 H) - オン (IC87114);

(S) - 2 - (1 - ((9 H - プリン - 6 - イル) アミノ) プロピル) - 5 - フルオロ - 3 - フェニルキナゾリン - 4 (3 H) - オン (CAL-101、イデラリシブ);

INCB040093;

40

AMG 319;

(S) - 2 - (1 - (9 H - プリン - 6 - イルアミノ) エチル) - 6 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4 H - クロメン - 4 - オン (化合物 C);

(S) - 2 - (1 - (4 - アミノ - 3 - (3 - フルオロ - 4 - イソプロポキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) エチル) - 6 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4 H - クロメン - 4 - オン; および

その薬学的に許容される塩から選択される PI3Kδ 阻害剤である。

【0036】

さらなる好ましい実施形態において、式 (I) の化合物は、

(S) - 3 - (1 - ((9 H - プリン - 6 - イル) アミノ) エチル) - 8 - クロロ - 2 -

50

フェニルイソキノリン-1 (2H) -オン (IPI-145) ;
 (+) -2 - (1 - (4 -アミノ-3 - (3 -フルオロ-4 -イソプロポキシフェニル)
 -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) エチル) -5 -フルオロ-3 -
 (3 -フルオロフェニル) -4H-クロメン-4-オン (化合物A1) ;
 (-) -2 - (1 - (4 -アミノ-3 - (3 -フルオロ-4 -イソプロポキシフェニル)
 -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-1-イル) エチル) -5 -フルオロ-3 -
 (3 -フルオロフェニル) -4H-クロメン-4-オン ; および
 その薬学的に許容される塩から選択される二重PI3Kδおよびγ阻害剤である。

【0037】

好ましい実施形態において、PDE4阻害剤は、アプレミラストまたはロフルミラストである。

10

【0038】

さらに別の実施形態は、自己免疫性、呼吸器性、または炎症性の疾患または状態を治療するためのキットであり、該キットは、

(i) 単一の薬学的組成物中または別個の薬学的組成物中のいずれかである、PI3Kδ阻害剤またはPI3Kδおよびγ阻害剤と、(ii) PDE4阻害剤と、

(iii) 任意選択的に、PI3Kδ阻害剤またはPI3Kδおよびγ阻害剤と、PDE4阻害剤とを用いて、自己免疫性、呼吸器性、または炎症性の疾患または状態を治療するための指示と、

(iii) 任意選択的に、薬学的組成物 (単数または複数) を入れるための容器と、を含む。

20

【図面の簡単な説明】

【0039】

【図1】 U-937細胞からのTNFαの放出の阻害に対する、化合物Aの影響と、30および300nMの化合物Bとの組み合わせの影響を示す。* * p < 0.01 および* * * p < 0.001 (対化合物A)。

【図2】 THP-1細胞からのMMP-9の放出に対する、化合物Aの影響と、300nMの化合物Bとの組み合わせの影響を示す。

【図3】 タバコ煙抽出液 (CSE) で刺激した分化U937細胞におけるpAkt (S473) の発現に対する、化合物B (30nM) を伴うおよび伴わない化合物Aの影響を示す。

30

【図4】 ヒト好中球からのエラスターゼの放出の阻害に対する、化合物Aの影響と、化合物B (300nM) との組み合わせの影響を示す。* * p < 0.01 および* * * p < 0.001 (対化合物A)。

【図5】 CSEによる誘導後のA549細胞の増殖に対する、化合物Aの影響と、化合物B (300nM) との組み合わせの影響を示す。化合物A単独の投与と比較した場合、* は p < 0.05 を表し、* * は p < 0.01 を表し、* * * は p < 0.001 を表す。

【図6】 化合物Aと、化合物B (300nM) との組み合わせによる、A549細胞におけるアポトーシスの阻害を示す。

【図7A】 化合物A、化合物C、およびそれらの組み合わせによる好中球浸潤における阻害をそれぞれ示す。

40

【図7B】 化合物A、化合物C、およびそれらの組み合わせによる好中球浸潤における阻害をそれぞれ示す。

【図7C】 化合物A、化合物C、およびそれらの組み合わせによる好中球浸潤における阻害をそれぞれ示す。

【図8A】 化合物A、化合物A1、およびそれらの組み合わせによる好中球浸潤における阻害を示す。

【図8B】 化合物A、化合物A1、およびそれらの組み合わせによる好中球浸潤における阻害を示す。

【図8C】 化合物A、化合物A1、およびそれらの組み合わせによる好中球浸潤における

50

阻害を示す。

【図9】Male Balb/cマウスにおいて急性タバコ煙曝露により誘導した細胞浸潤における、化合物A、化合物C、およびそれらの組み合わせについてマクロファージ浸潤の阻害を示す。

【図10】Male Balb/cマウスにおいて急性タバコ煙曝露により誘導した細胞浸潤における、化合物A、化合物A1、およびそれらの組み合わせについてマクロファージ浸潤の阻害を示す。

【図11】Male Balb/cマウスにおいて慢性タバコ煙曝露により誘導した細胞浸潤における、化合物A、化合物C、およびそれらの組み合わせについてマクロファージ浸潤の阻害を示す。

【発明を実施するための形態】

【0040】

定義

分子量等の物理的特性、または化学式等の化学的特性について本明細書で範囲が使用される場合、その中の範囲および特定の実施形態の全ての組み合わせおよび部分的組み合わせが含まれることが意図される。数または数の範囲に言及する場合の「約」という用語は、言及される数または数の範囲が、実験のばらつき内（または統計的な実験誤差内）の近似値であり、したがって、数または数の範囲が、例えば、記載される数または数の範囲の1%～15%変動し得ることを意味する。用語「含んでいる（comprising）」（および「含む（comprise）」もしくは「含む（comprises）」または「有している（having）」または「含んでいる（including）」等の関連する用語）は、記載される特徴から「なる」または「本質的になる」実施形態、例えば、任意の組成物、組成、方法、またはプロセス等の実施形態を含む。

【0041】

以下の略語および用語は、本文を通して示される意味を有する：PI3-K=ホスホイノシチド3キナーゼ；PI=ホスファチジルイノシトール；およびMeI=ヨウ化メチル。

【0042】

本明細書で使用される略語は、別途指示のない限り、化学および生物学分野内でのそれらの従来の意味を有するものとする。

【0043】

用語「置換または非置換の」、「アルキル」、「アルコキシ」、「アルケニル」、「アルキニル」、「アリール」、「アリールアルキル」、「シクロアルキル」、「シクロアルキルアルキル」、「シクロアルケニルアルキル」、「シクロアルケニル」、「ヘテロアリール」、「ヘテロアリールアルキル」、「複素環」（またはヘテロシクリル）、および「ヘテロシクリルアルキル」は、国際特許出願第PCT/IB2010/002804号および第PCT/US2012/36594号に定義される通りである。本明細書に記載されるPI3K阻害剤の好適な薬学的に許容される塩は、国際特許出願第PCT/IB2010/002804号および第PCT/US2012/36594号に記載されるものを含む。

【0044】

用語「有効量」または「治療有効量」は、限定されないが、後に定義されるような疾患の治療を含む意図する用途を達成するのに十分な、本明細書に記載される化合物または化合物の組み合わせの量を指す。治療有効量は、意図する用途（インビトロもしくはインビボ）、または治療を受ける対象および病態、例えば、対象の体重および年齢、病態の重症度、および投与様式等に応じて変化してもよく、それは当業者によって容易に決定され得る。またこの用語は、標的細胞における特定の反応、例えば、血小板粘着および／または細胞遊走の減少を誘導する用量にも適用される。特定の用量は、選択される具体的な化合物、従うべき投与計画、他の化合物と併用投与されるかどうか、投与のタイミング、投与される組織、および運ばれる物理的な送達系に応じて変化する。

【0045】

10

20

30

40

50

本明細書で使用される場合、用語「治療」および「治療すること」は、限定されないが、治療的有用性および／または予防的有用性を含む有益なまたは所望の結果を得るためのアプローチを指す。治療的有用性とは、治療される基礎疾患の根絶または寛解を意味する。また、治療的有用性は、基礎疾患に関連する生理的症状のうちの1つ以上の根絶または寛解によって得られるため、患者が依然として基礎疾患に苦しめられている場合でも、その患者において改善が観察される。予防的有用性の場合、たとえこの疾患の診断が下されていない場合であっても、特定の疾患を発症するリスクのある患者、または疾患の生理的症状のうちの1つ以上を報告する患者に、組成物を投与することができる。

【0046】

本明細書で使用される場合の「治療効果」は、前述の治療的有用性および／または予防的有用性を包含する。予防効果は、疾患もしくは状態の出現を遅延させるもしくは排除すること、疾患もしくは状態の症状の発現を遅延させるもしくは排除すること、疾患もしくは状態の進行を遅らせる、停止する、もしくは逆転させること、またはこれらの任意の組み合わせを含む。

【0047】

用語「対象」または「患者」は、哺乳動物等の動物、例えばヒトを指す。本明細書に記載される方法は、ヒトの治療用途および獣医学的用途の両方において有用であり得る。いくつかの実施形態において、患者は哺乳動物であり、いくつかの実施形態において、患者はヒトである。獣医学的目的の場合、用語「対象」または「患者」は、限定されないが、ウシ、ヒツジ、ブタ、ウマ、およびヤギを含む家畜；イヌおよびネコ等のペット；エキゾチックアニマルおよび／または動物園の動物；マウス、ラット、ウサギ、モルモット、およびハムスターを含む実験動物；ニワトリ、シチメンチョウ、アヒル、およびガチョウ等の家禽を含む。

【0048】

生物学的に活性な薬剤に対して適用される用語「選択的阻害」または「選択的に阻害する」は、標的との直接的または間接的な相互作用を介して、非特異的なシグナル伝達活性と比較して標的シグナル伝達活性を選択的に抑制する薬剤の能力を指す。

【0049】

本明細書で使用される場合、用語「PI3キナーゼ δ 選択的阻害剤」は、PI3Kファミリーの他のアイソザイム（ α 、 β 、および γ ）よりも効果的にPI3キナーゼ δ アイソザイムの活性を阻害する化合物を一般的に指す。例えば、PI3キナーゼ δ 選択的阻害剤は、他の残りのI型PI3キナーゼ（すなわち、 α 、 β 、および γ ）に対する阻害剤のIC₅₀よりも少なくとも10倍、少なくとも20倍、少なくとも50倍、少なくとも100倍、またはそれ以上低いI型PI3キナーゼ δ に対する50%阻害濃度（IC₅₀）を示す化合物を指してもよい。

【0050】

本明細書で使用される場合、「二重PI3キナーゼ δ （ δ ）およびガンマ（ γ ）阻害剤」という用語は、PI3キナーゼ δ および γ アイソザイムの両方の活性をPI3Kファミリーの他のアイソザイムよりも効果的に阻害する化合物を一般的に指す。したがって、PI3キナーゼ δ および γ の二重阻害剤化合物は、「非選択的PI3K阻害剤」であるワートマニンおよびLY294002等の従来のPI3K阻害剤よりもPI3キナーゼ δ および γ に対してより選択的である。

【0051】

例えば、二重PI3キナーゼ δ および γ 選択的阻害剤は、他の残りのI型PI3キナーゼ（すなわち、 α および β ）に対する阻害剤のIC₅₀よりも少なくとも10倍、少なくとも20倍、少なくとも50倍、少なくとも100倍、またはそれ以上低い δ および γ I型PI3キナーゼに対する50%阻害濃度（IC₅₀）を示す化合物を指してもよい。

【0052】

本発明の治療方法は、炎症反応に関連する状態の治療のための方法を含む。「炎症反応」は、赤み、熱、腫脹、および疼痛（すなわち、炎症）によって特徴付けられ、典型的には

10

20

30

40

50

組織損傷または組織破壊を伴う。炎症反応は、通常、組織の損傷または破壊によって誘発される局所的な防御反応であり、傷害性物質および損傷組織の両方を破壊するか、希釈するか、または囲む（隔絶する）役割を果たす。炎症反応は、とりわけ、白血球の流入および／または白血球（例えば、好中球）の走化性の流入に関連している。炎症反応は、病原体およびウイルスによる感染、心筋梗塞または脳卒中後の外傷または再灌流等の非感染性手段、外来抗原に対する免疫応答、ならびに自己免疫疾患等から生じ得る。本発明による方法および化合物を用いた治療に適した炎症反応は、特定の防御システムの反応に関連する状態だけでなく、非特定の防御システムの反応に関連する状態も包含する。

【0053】

本発明の治療方法は、炎症細胞の活性化に関連する状態の治療のための方法を含む。「炎症細胞の活性化」は、増殖細胞応答の刺激（限定されないが、サイトカイン、抗原、もしくは自己抗体を含む）、可溶性メディエーター（限定されないが、サイトカイン、酸素ラジカル、酵素、プロスタノイド、もしくは血管作動性アミンを含む）の産生、または炎症細胞（限定されないが、単球、マクロファージ、Ｔリンパ球、Ｂリンパ球、顆粒球（好中球、好塩基球、および好酸球を含む多形核白血球）、マスト細胞、樹状細胞、ランゲルハンス細胞、および内皮細胞を含む）中の新しいまたは数の増加したメディエーター（限定されないが、主要組織適合抗原もしくは細胞接着分子を含む）の細胞表面発現による誘導を指す。当業者は、これらの細胞におけるこれらの表現型のうちの１つまたは組み合わせの活性化が、炎症状態の開始、永続化、または増悪に寄与し得ることを理解するであろう。

【0054】

本明細書で使用される「自己免疫疾患」は、組織損傷が体自身の成分に対する液性反応または細胞性反応と関連する障害の任意の群を指す。

【0055】

「アレルギー性」疾患は、アレルギーに起因する任意の症状、組織損傷、または組織機能の喪失を一般的に指す。

【0056】

「関節炎」疾患は、様々な病因に起因する関節の炎症性病変によって特徴付けられる任意の疾患を一般的に指す。

【0057】

「皮膚炎」は、様々な病因に起因する皮膚の炎症によって特徴付けられる大きな一群の皮膚疾患のいずれかを一般的に指す。

【0058】

用語「同時投与」、「～と併用投与される」、およびそれらの文法上の均等物は、本明細書で使用される場合、両方の薬剤および／またはそれらの代謝物が同時に動物の中に存在するような、動物に対する２つ以上の薬剤の投与を包含する。同時投与は、別個の組成物における同時投与、別個の組成物における異なる時点での投与、または両方の薬剤が存在する組成物における投与を含む。

【0059】

本明細書で使用される「薬学的に許容される塩」という用語は、Li、Na、K、Ca、Mg、Fe、Cu、Zn、およびMn等の無機塩基に由来する塩；N，N'-ジアセチルエチレンジアミン、グルカミン、トリエチルアミン、コリン、水酸化物、ジシクロヘキシルアミン、メトホルミン、ベンジルアミン、トリアルキルアミン、およびチアミン等の有機塩基の塩；アルキルフェニルアミン、グリシノール、およびフェニルグリシノール等のキラル塩基の塩；グリシン、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、ノルロイシン、チロシン、シスチン、システイン、メチオニン、プロリン、ヒドロキシプロリン、ヒスチジン、オミチン、リシン、アルギニン、およびセリン等の天然アミノ酸の塩；MeIおよび(Me)₂SO₄等の本発明の化合物とハロゲン化アルキル、アルキル硫酸塩との四級アンモニウム塩；D-異性体または置換アミノ酸等の非天然アミノ酸の塩；グアニジンの塩；ならびに置換グアニジンの塩を含み、その場合、置換基は、ニトロ、アミノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アンモニウム、または置換アンモニウム塩およびアルミニ

10

20

30

40

50

ウム塩から選択される。塩は、適切な場合、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、過塩素酸塩、ホウ酸塩、ハロゲン化水素酸塩、酢酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、パモ酸塩、メタンスルホン酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、アスコルビン酸塩、グリセロリン酸塩、およびケトグルタル酸塩である酸付加塩を含んでもよい。

PI3Kδ阻害剤ならびに二重PI3Kδおよびγ阻害剤

【0060】

本明細書に記載される組成物および方法において使用され得るPI3キナーゼδ選択的阻害剤ならびに二重PI3キナーゼデルタ(δ)およびガンマ(γ)阻害剤の例は、限定されないが、CAL-101(イデラリシブ)、IPI-145(デュベリシブ(*duvelisib*))、ならびに国際公開第WO2012/151525号、米国特許出願第2011/0118257号および第2012/0289496号、2010年11月3日に出願された国際特許出願第PCT/IB2010/002804号、2012年5月4日に出願された第PCT/US2012/36594号、2013年7月2日に出願された第PCT/US2013/055434号、および2013年7月2日に出願された米国特許出願第13/933,856号に開示される化合物を含む。さらなる非限定的な例は、国際公開第WO2001/081346号、第WO2003/035075号、第WO2005/113554号、第WO200/113556号、第WO2006/024666号、第WO2008/118454号、第WO2008/118455号、第WO2009/010530号、第WO2009/064802号、第WO2009/088986号、第WO2009/088990号、第WO2009/147189号、第WO2010/005558号、第WO2010/051042号、第WO2010/051043号、第WO2010/056320号、第WO2010/057048号、第WO2010/092015号、第WO2010/092962号、第WO2010/096389号、第WO2010/102958号、第WO2010/110685号、第WO2010/110686号、第WO2010/111432号、第WO2010/123931号、第WO2010/135014号、第WO2010/136491号、第WO2010/138589号、第WO2010/144513号、第WO2010/151737号、第WO2010/151740号、第WO2010/151791号、第WO2011/005119号、第WO2011/008302号、第WO2011/008487号、第WO2011/011550号、第WO2011/012883号、第WO2011/021038号、第WO2011/022439号、第WO2011/041399号、第WO2011/041634号、第WO2011/048111号、第WO2011/048936号、第WO2011/055215号、第WO2011/075268号、第WO2011/075630号、第WO2011/075643号、第WO2011/101429号、第WO2011/123751号、第WO2011/130342号、第WO2011/156759号、第WO2011/163195号、第WO2012/003262号、第WO2012/003264号、第WO2012/003271号、第WO2012/003274号、第WO2012/003278号、第WO2012/003283号、第WO2012/004299号、第WO2012/007493号、第WO2012/0135009号、第WO2012/020762号、第WO2012/021696号、第WO2012/032067号、第WO2012/037204号、第WO2012/037226号、第WO2012/040634号、第WO2012/044641号、第WO2012/052753号、第WO2012/055846号、第WO2012/061696号、第WO2012/064973号、第WO2012/068343号、第WO2012/087784号、第WO2012/087881号、第WO2012/097000号、第WO2012/107465号、第WO2012/116237号、第WO2012/121953号、第WO2012/125510号、第WO2012/125629号、第WO2012/126901号、第WO2012/135160号、第WO2012/135166号、第WO2012/13

10

20

30

40

50

5175号、第WO2012/140419号、第WO2012/146666号、第WO2012/146667号、第WO2012/148548号、第WO2012/151525、米国公開第2012/0220575号、米国公開第US2012/0238587号、国際公開第WO2013/012915号、第WO2013/012918号、第WO2013/032591号、第WO2013/033569号、第WO2013/052699号、第WO2013/057711号、第WO2013/067141号、第WO2013/067306号、第WO2013/071264号、第WO2013/078441号、第WO2013/082540号、第WO2013/090725号、第WO2013/116562号、第WO2013/132270号、第WO2013/134288号、第WO2013/136075号、および第WO2013/136076号にも開示される。PI3K阻害剤およびそれらの調製について記載するこれらの刊行物の各々が、参照により本明細書に組み込まれる。

10

PDE4阻害剤

【0061】

本明細書に記載される組成物および方法における使用に好適なPDE4阻害剤は、限定されないが、エンプロフィリン、テオフィリン、アミノフィリン、オキシトリフィリン、アプレミラスト、ロフルミラスト、アリフロ（シロミラスト）、トフィミラスト、ブマフェントリン、リリミラスト、アロフィリン、アチゾラム、オグレミラストム（oglemilastum）、D-4418、Bay-198004、BY343、CP-325,366、D-4396（Sch-351591）、AWD-12-281（GW-842470）、NCS-613、CDP-840、D-4418、PD-168787、T-440、T-2585、V11294A、CI-1018、CDC-801、CDC-3052、D-22888、YM-58997、Z-15370、N-（3,5-dichloro-1-oxypropyl-4-yl）-4-glycoloxymethyl-3-cyclopropylmethylbenzamide、（-）-p-〔（4aR*,10bS*）-9-ethoxy-1,2,3,4,4a,10b-hexahydro-8-methyl-2-methylbenzo〔s〕〔1,6〕-naphthyl-6-yl〕-N,N-isopropylbenzamide（R）-（+）-1-（4-bromobenzyl）-4-〔（3-cyclopentylmethoxy）-4-methylphenyl〕-2-pyrrolidin-3-（cyclopentylmethoxy-4-methylphenyl）-1-（4-N'-〔N-2-cyano-S-methylisothiourea〕benzyl）-2-pyrrolidin-3-yl-4-cyano-4-（3-cyclopropylmethylmethyl-4-glycoloxymethylphenyl）cyclohexan-1-carboxylic acid、2-carboxymethyl-4-cyano-4-（3-cyclopropylmethylmethyl-4-glycoloxymethylphenyl）cyclohexan-1-ol、cis〔4-cyano-4-（3-cyclopropylmethylmethyl-4-glycoloxymethylphenyl）cyclohexan-1-ol〕、（R）-（+）-ethyl〔4-（3-cyclopentylmethoxy-4-methylphenyl）pyrrolidin-2-ylidene〕acetateおよび（S）-（-）-ethyl〔4-（3-cyclopentylmethoxy-4-methylphenyl）pyrrolidin-2-ylidene〕acetate（エナンチオマーとしてのラセミ体の形態、ジアステレオマー、または薬理的に許容される塩、溶媒和化合物、もしくは水和物）、あるいは国際公開第WO2012/016845号および第WO2012/016889号に開示される化合物を含む。

20

30

40

【0062】

好ましい実施形態において、PDE4阻害剤は、テオフィリン、アミノフィリン、オキシトリフィリン、ロフルミラスト、およびアプレミラストから選択される。さらなる好ましい実施形態において、PDE4阻害剤はロフルミラストである。さらに別の実施形態において、PDE4阻害剤はアプレミラストである。

薬学的組成物

【0063】

一態様において、本発明は、PI3Kδ阻害剤または二重PI3Kδおよびγ二重阻害剤と、PDE4阻害剤とを含み、任意選択的に、1つ以上の薬学的に許容される担体または

50

賦形剤を含む、薬学的組成物を提供する。

【0064】

一実施形態において、薬学的組成物は、治療有効量のPI3Kδ阻害剤または二重PI3Kδおよびγ阻害剤と、治療有効量のPDE4阻害剤とを含む。別の実施形態において、薬学的組成物は、相乗的有效量の(i)PI3Kδ阻害剤または二重PI3Kδおよびγ阻害剤と、(ii)PDE4阻害剤とを含む。例えば、薬学的組成物は、約0.1μg～約2gm、好ましくは約1μg～約1000mg、より好ましくは約10μg～約500mg、例えば、約100μg～約100mgのPI3Kδ阻害剤または二重PI3Kδおよびγ阻害剤と、約0.1μg～約500mg、好ましくは約1μg～約100mg、より好ましくは約10μg～約50mg、例えば、約10μg～約10mgのPDE4阻害剤とを含んでもよい。

10

【0065】

薬学的組成物は、β2アゴニスト（例えば、サルブタモール、サルメテロール、およびビランテロール）；副腎皮質ステロイド（フルチカゾンプロピオン酸エステルまたはフランカルボン酸、フルニソリド、フランカルボン酸モメタゾン、ロフレボニド、およびシクレソニド等）；および抗コリン薬または抗ムスカリン薬（イプラトロピウム臭化物、オキシトロピウム臭化物、チオトロピウム臭化物、およびオキシブチニン等）；ならびにそれらの組み合わせ等の、呼吸器疾患の予防および／または治療に有用なもの等の1つ以上のさらなる活性成分をさらに含んでもよい。

20

【0066】

薬学的担体および／または賦形剤は、希釈剤、充填剤、塩、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、流動促進剤、湿潤剤、制御放出マトリックス、着色剤、香味剤、緩衝剤、安定剤、可溶化剤、およびそれらの組み合わせから選択されてもよい。

【0067】

本発明の薬学的組成物は、単独で、または前述の成分等の1つ以上のさらなる活性成分と組み合わせて投与することができる。本発明の薬学的組成物は、他の活性成分のうちの1つ以上と一緒にまたは連続様式で投与することができる。所望される場合、本発明の薬学的組成物と他の活性成分とを同時投与してもよく、またはそれらを組み合わせて使用するために、両方を連続して投与してもよい。

30

【0068】

本発明の化合物および薬学的組成物は、限定されないが、経口的に、鼻腔内に、局所的に（例えば、経皮的に）、十二指腸内に、非経口的に（静脈内に、動脈内に、筋肉内に、血管内に、腹腔内に、または注射もしくは注入によるものを含む）、皮内に、乳房内に、髄腔内に、眼内に、眼球後に、肺内に（例えば、エアロゾル化した薬物）、または皮下に（例えば、脾膜下、脳、または角膜内に埋め込まれた長期放出のためのデポー投与を含む）、舌下に、経肛門的に、経直腸的に、経膈的に、または外科的移植によって（例えば、脾膜下、脳、または角膜内に埋め込まれる）、または吸入によって等、作用部位に化合物を送達することができる任意の経路によって投与することができる。

【0069】

組成物は、固体、半固体、液体、もしくは気体の形態で投与することができるか、または凍結乾燥形態等の乾燥粉末として投与されてもよい。薬学的組成物は、例えば、カプセル剤、サシェ剤、カシェ剤、ゼラチン剤、シート剤、錠剤、坐剤、ペレット剤、丸剤、トローチ剤、およびロゼンジ剤等の個体剤形を含む、送達に都合のよい形態に充填することができる。包装の種類は、一般的に、所望の投与経路に依存する。移植可能な徐放製剤、同様に経皮製剤もまた企図される。好ましい一実施形態において、薬学的組成物は、錠剤またはカプセル等の固体経口剤形である。

40

【0070】

別の実施形態において、薬学的組成物は、（例えば、エアロゾル化することによる）吸入に適している。

【0071】

50

本発明はさらに、自己免疫性、呼吸器性、および／または炎症性の疾患および状態の治療において使用するための、本明細書に記載される任意の実施形態による薬学的組成物に関する。

【0072】

本発明の実施形態は、本明細書に記載の実施形態のいずれかに従って、治療有効量の薬学的組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む、自己免疫性、呼吸器性、および／または炎症性の疾患および状態を治療する方法に関する。

【0073】

本発明の別の実施形態は、それを必要とする対象において自己免疫性、呼吸器性、および／または炎症性の疾患および状態を治療するための薬物を製造するための、本明細書に記載の実施形態のいずれかによる薬学的組成物の使用に関する。

【0074】

本明細書に記載の実施形態のいずれかによる薬学的組成物において、PI3Kδ阻害剤は、溶媒和化合物、水和物、または薬理学的に許容される酸もしくは塩基との塩としての形態であってもよい。

【0075】

本明細書に記載の実施形態のいずれかによる薬学的組成物において、二重PI3Kδおよびγ阻害剤は、溶媒和化合物、水和物、または薬理学的に許容される酸もしくは塩基との塩としての形態であってもよい。

【0076】

本明細書に記載の実施形態のいずれかによる薬学的組成物において、PDE4阻害剤は、溶媒和化合物、水和物、または薬理学的に許容される酸もしくは塩基との塩としての形態であってもよい。

【0077】

一実施形態において、本発明は、PDE4阻害剤がロフルミラストである本明細書に記載の実施形態のいずれかによる薬学的組成物に関する。

【0078】

本発明の別の特定の実施形態は、PDE4阻害剤がアプレミラストである本明細書に記載の実施形態のいずれかによる薬学的組成物に関する。

【0079】

本発明のさらに別の特定の実施形態は、PDE4阻害剤がテオフィリンである本明細書に記載の実施形態のいずれかによる薬学的組成物に関する。

治療方法

【0080】

本発明の別の実施形態は、免疫系関連疾患（例えば、自己免疫疾患）、炎症に関与する疾患もしくは障害（例えば、喘息、慢性閉塞性肺疾患、関節リウマチ、炎症性腸疾患、糸球体腎炎、神経炎症疾患、多発性硬化症、ぶどう膜炎、および免疫系の障害）、癌および他の増殖性疾患、肝臓疾患もしくは障害、または腎臓疾患もしくは障害を治療する方法である。方法は、有効量のPI3Kδ阻害剤または二重PI3Kδおよびγ二重阻害剤と、PDE4阻害剤とを投与することを含む。

【0081】

PI3Kδ阻害剤または二重PI3Kδおよびγ二重阻害剤と、PDE4阻害剤（および任意選択的に他の活性成分）とは、単一の薬学的組成物中に組み込んで投与することができるか、または代替として、同じ時点または異なる時点で投与することができる別個の薬学的組成物において投与することができる。

【0082】

投与される各化合物の量は、治療される対象（具体的には哺乳動物またはヒト等）、障害または状態の重症度、投与速度、化合物の処分、および処方する医師の裁量に依存する。一実施形態において、PI3Kδ阻害剤またはPI3Kδおよびγ二重阻害剤の有効投与量は、単回用量または分割用量で、1日に体重1kg当たり約0.001～約100mg

10

20

30

40

50

、例えば、約1～約35mg/kg/日である。70kgのヒトの場合、これは、約0.05～7g/日、好ましくは約0.05～約2.5g/日になる。一実施形態において、PDE4阻害剤の有効投与量は、単回用量または分割用量で、1日に体重1kg当たり約0.001～約100mg、例えば、約0.1～約100mcg/kg/日（例えば、約7～約7000mcg/日または約10～約1000mcg/day）である。PI3Kδ阻害剤またはPI3Kδおよびγ二重阻害剤ならびに／またはPDE4阻害剤の有効量は、単回用量または分割用量で投与されてもよい（例えば、1日に2回または3回）。

【0083】

別の実施形態において、PI3Kδ阻害剤または二重PI3Kδおよびγ阻害剤と、PDE4阻害剤とは、それぞれ約0.01mg～約1000mgの範囲の量で投与される。

10

【0084】

さらなる別の実施形態において、約0.05mg～約7gのPI3Kδ阻害剤またはPI3Kδおよびγ二重阻害剤と、約7～約7000mcg（例えば、約10～約1000mcg）のPDE4阻害剤とが毎日投与される。例えば、PDE4阻害剤がロフルミラストである場合、約100～約2000mcgのロフルミラストが、（好ましくは経口的にまたは吸入によって）毎日投与される。別の実施形態において、約200、300、400、500、または600mcgのロフルミラストが、（好ましくは経口的にまたは吸入によって）毎日投与される。

【0085】

PI3Kδ阻害剤またはPI3Kδおよびγ二重阻害剤と、PDE4阻害剤とは、経口的にまたは吸入によって投与されてもよい。一実施形態において、PI3Kδ阻害剤またはPI3Kδおよびγ二重阻害剤は吸入によって投与され、PDE4阻害剤は経口的に投与される。別の実施形態において、PI3Kδ阻害剤またはPI3Kδおよびγ二重阻害剤と、PDE4阻害剤とは、両方とも経口的に投与される。さらに別の実施形態において、PI3Kδ阻害剤またはPI3Kδおよびγ二重阻害剤は経口的に投与され、PDE4阻害剤は吸入によって投与される。別の実施形態において、PI3Kδ阻害剤またはPI3Kδおよびγ二重阻害剤と、PDE4阻害剤とは、両方とも吸入によって投与される。

20

【0086】

本明細書に記載される方法のいずれかのさらなる実施形態において、PI3Kδ阻害剤または二重PI3Kδおよびγ阻害剤と、PDE4阻害剤とは、経口としてまたは吸入によってのいずれかで投与される。例えば、PI3Kδ阻害剤または二重PI3Kδおよびγ阻害剤と、PDE4阻害剤とは、どちらも経口的に投与される。PI3Kδ阻害剤または二重PI3Kδおよびγ阻害剤と、PDE4阻害剤とは、どちらも吸入によって投与され、PI3Kδ阻害剤または二重PI3Kδおよびγ阻害剤のうちの1つが、経口的に投与され、PDE4阻害剤が吸入によって投与されるか、またはPI3Kδ阻害剤または二重PI3Kδおよびγ阻害剤のうちの1つが、吸入によって投与され、PDE4阻害剤は、経口的に投与される。

30

【0087】

本明細書に記載される方法のいずれかのさらなる実施形態において、PI3Kδ阻害剤または二重PI3Kδおよびγ阻害剤と、PDE4阻害剤とは、約1:100～約100:1重量パーセントで投与される。

40

【0088】

一実施形態において、治療有効量のPI3Kδ阻害剤または二重PI3Kδおよびγ阻害剤は、1日2回～3週間ごとに1回投与され、治療有効量のPDE4阻害剤は、1日2回～3週間ごとに1回投与される。

【0089】

本発明の化合物によって治療することができる免疫疾患の例として、限定されないが、乾癬、関節リウマチ、血管炎、炎症性腸疾患、皮膚炎、変形性関節症、喘息、炎症性筋疾患、アレルギー性鼻炎、膣炎、間質性膀胱炎、強皮症、骨粗鬆症、湿疹、同種移植または異種移植（臓器、骨髄、幹細胞、ならびに他の細胞および組織）移植片拒絶、移植片対宿主

50

病、エリテマトーデス、炎症性疾患、Ⅰ型糖尿病、肺線維症、皮膚筋炎、シェーグレン症候群、甲状腺炎（例えば、橋本甲状腺炎および自己免疫性甲状腺炎）、重症筋無力症、自己免疫性溶血性貧血、多発性硬化症、嚢胞性線維症、慢性再発性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、アレルギー性結膜炎、およびアトピー性皮膚炎が挙げられる。

【0090】

本発明のさらなる実施形態は、粘液産生の増加もしくは変化ならびに／または気道の炎症性疾患および／もしくは閉塞性疾患を伴う気道および肺の疾患等の呼吸器疾患および状態、例えば、急性気管支炎、慢性気管支炎、慢性閉塞性気管支炎（COPD）、咳、肺気腫、アレルギー性または非アレルギー性鼻炎または副鼻腔炎、慢性副鼻腔炎または鼻炎、鼻ポリープ、慢性鼻副鼻腔炎、急性鼻副鼻腔炎、喘息、アレルギー性気管支炎、肺炎、農夫病、過敏性気道、例えば、細菌もしくはウイルスもしくは蠕形類もしくは真菌類もしくは原生動物、または他の病原体による感染によって引き起こされる気管支炎または肺炎、小児喘息、気管支拡張症、肺線維症、成人性呼吸促迫症候群、気管支浮腫および肺浮腫、例えば、有毒ガス、気体の吸引・吸入等の異なる原因によって引き起こされる気管支炎または肺炎または間質肺炎、心不全、エックス線、放射線、化学療法によって引き起こされる気管支炎または肺炎または間質肺炎、例えば、紅斑性狼瘡、全身性強皮症等の膠原病に伴う気管支炎または肺炎または間質肺炎、肺繊維症、特発性肺繊維症（IPF）、石綿肺、珪肺症、M. B o e c kまたはサルコイドーシスを含む異なる原因による間質性肺疾患または間質肺炎、肉芽腫症、嚢胞性線維症もしくはムコビシドーシス、またはα1アンチトリプシン欠損症等から選択されるか；あるいは、炎症性偽ポリープ、クローン病、潰瘍性大腸炎等の種々の原因による消化管の炎症性疾患、関節リウマチ等の関節の炎症性疾患、または、アトピー性皮膚炎、季節性および通年性の慢性蕁麻疹、原因不明の蕁麻疹およびアレルギー性結膜炎等の口腔－鼻咽頭、皮膚もしくは眼のアレルギー性炎症性疾患等の炎症性疾患および状態から選択され；また特に、喘息、アレルギー性および非アレルギー性鼻炎、COPDおよびアトピー性皮膚炎から選択される、疾患または障害を治療する方法に関し、治療有効量の本明細書に記載の実施形態のいずれかによる薬学的組成物を、それを必要とする患者に投与することを含む。

【0091】

本発明のさらなる実施形態は、呼吸器系および／または炎症性の疾患および状態を治療するための薬物を製造するための、本明細書に記載の実施形態のいずれかによる薬学的組成物の使用に関し、特に、呼吸器系および／または炎症性の疾患または状態は、喘息、アレルギー性および非アレルギー性鼻炎、COPD、ならびにアトピー性皮膚炎から選択される。

【0092】

本発明のさらなる実施形態は、呼吸器系および炎症性の疾患および状態の治療に使用するための本明細書に記載の実施形態のいずれかによる薬学的組成物に関し、特に、呼吸器系および炎症性の疾患および状態は、喘息、アレルギー性および非アレルギー性鼻炎、COPD、ならびにアトピー性皮膚炎から選択される。

【0093】

次に、以下の非限定的な実施例により、本発明をさらに説明する。

【実施例】

【0094】

以下の実施例に記載するように、化合物Aはロフルミラストであり、化合物BはIC87114であり、化合物Cは国際公開第WO11/055215号（PCT/2010/002804）の実施例74であり、化合物A1は、国際公開第WO2012/151525号（PCT/US2012/036594）の実施例7である。代表的な実施例は、ロフルミラストおよびアプレミラストをPDE4阻害剤として使用する。

実施例1

PI3Kδ阻害剤およびPDE4阻害剤の併用試験

【0095】

これらの試験では、化合物AをPDE4阻害剤として使用し、化合物BおよびCをPI3Kδ阻害剤として使用した。

【0096】

TNFαの推定：96ウェルプレートにウェル当たり100,000細胞でU937細胞を播種し、所望の濃度の化合物とともに30分間インキュベートしてから1μg/mlのLPSを加えた。24時間後に上清を回収し、キットの製造者(eBioscience、USA)によって推奨されるプロトコル通りにELISAによってTNFα濃度を推定した。端的に述べると、Nunc Maxisorpプレートを100μlの1mg/ml TNFαコーティング抗体でコーティングした。上清をプレートに移し、37℃で2時間インキュベートした。抗TNFα検出抗体およびアビジン-HRPを加えた後、TMB基質を加えた。Fluostar Omega (BMG Labtech、NC、USA)上、450nmで吸光度を測定した。

10

【0097】

結果：結果を図1に示す。10μMの化合物A(ロフルミラスト)を300または30nMの化合物B(IC87114)と組み合わせることにより、それぞれ75%および58%のEmaxでTNFαの放出を効果的に抑制した。300nMの化合物Bと組み合わせた300nMという低い濃度の化合物AでTNFα分泌の有意な抑制(p<0.01)が観察されたことから、ロフルミラストは、PI3Kδ阻害剤の存在下で、COPDの増悪の原因となるサイトカインの調節を制御することが示唆される。

20

【0098】

マトリックスメタロプロテアーゼ(MMP)-9の定量化：ザイモグラフィによりMMP-9のゼラチナーゼ活性を決定した。上清中のタンパク質(THP-1細胞を50ngのPMAとともに24時間インキュベーションした後)を、0.1%ゼラチン(Sigma、USA)を含有するゲル上で分離した。2.5%Triton X-100中で30分間インキュベーションすることによりゲルを再生し、10mM CaCl₂および0.05%ZnCl₂を含有する基質緩衝液(50mM Tris-HCl、pH7.5)中、37℃で一晩インキュベートし、クーマシーブリリアントブルー(0.5%)で染色した。ゲルの青色背景中の透明な領域により、ゼラチナーゼ活性の存在が示された。各ゲルを用いて分子量マーカー(Fermentas、Lithuania)を泳動した。ImageJ 1.42(NIH、USA)を使用してバンド強度を計算した。

30

【0099】

結果：結果を図2に示す。ブランクウェルと比較して、MMP-9の放出の誘導による2倍の増加が観察された。MMP-9の抑制に関する化合物AのIC₅₀が577nMであったのに対し、化合物B単独の場合、300nMではMMP-9の放出に影響を及ぼさなかった。しかしながら、化合物Aと一緒に化合物B(300nM)の存在が、たとえ試験した最低濃度(0.1nM)であっても、化合物Aの効果を効果的に増強した。

【0100】

ホスホAktの推定のためのSDS-PAGE：U-937単球を50ng/mlのPMAで48時間インキュベーションすることによりマクロファージに分化させた。細胞をトリプシン処理し、ウェル当たり100,000個の密度で播種し、飢餓培地中でCSEを用いて2時間刺激した。RIPA緩衝液を使用して可溶化液を作製してSDS-PAGEにより泳動し、PVDF膜に移してホスホAkt(S473)抗体(Cell signaling、USA)でプローブした後、抗ウサギIgG(Cell signaling、USA)でプローブした。ImageJ 1.42(NIH、USA)を使用してバンド強度を計算した。

40

【0101】

結果：結果を図3に示す。化合物Aおよび化合物Bは、個々に、それぞれ1934および780nMのIC₅₀値でAktのリン酸化を用量依存的に阻害した。しかしながら、30nMの化合物Bと組み合わせると、化合物A(1.5nM)のIC₅₀に有意な低下(約1290倍)が観察されたことから、MMP-9の抑制に合致する反応の増強が示唆さ

50

れる。

【0102】

好中球エラスターゼの定量化：血液は、地域の血液バンクから調達した。デキストラン沈降法を用いて好中球を得た。96ウェルプレートにウェル当たり100,000細胞で細胞を播種し、fMLP (1 μ M) およびN-スクシニル-L-Ala-L-Ala-L-P-ニトロアニリド (1 μ M) (Sigma) で処理し、2時間インキュベートした。Fluostar Omega (BMG Labtech, NC, USA) 上、405 nmで吸光度を測定することにより、インキュベーション後に消化された基質の強度を決定した。

【0103】

結果：結果を図4に示す。化合物Aは、fMLPで誘導したエラスターゼ放出を10.2 nM ($E_{max} = 43\%$) のIC₅₀で阻害したが、化合物B単独の場合、抑制はごくわずかであった(300 nMで10%)。化合物Aを300 nMの化合物Bと組み合わせることにより、 E_{max} (65%) の増加をもたらすと同時に、それに対応する化合物AのIC₅₀を4.8 nMに低下させた。

10

【0104】

細胞増殖アッセイ：96ウェルプレートにウェル当たり100,000細胞でA549細胞を播種し、CSEとともに72時間インキュベートした。100 μ gのMTTを添加し、37°Cで4時間インキュベーションした後に形成された可溶性ホルマザンの量(DMSO中)を推定することによって、細胞の生存率を決定した。培地を除去し、100 μ lのDMSOに結晶を溶解した。Fluostar Omega (BMG Labtech, NC, USA) 上、450 nMで吸光度を測定した。

20

【0105】

結果：結果を図5に示す。化合物Aと300 nMの化合物Bとの組み合わせは、8.7 nMのIC₅₀でCSEの抗増殖効果の著しい逆転を引き起こした。いずれか特定の理論に拘束されることを望むものではないが、本発明者は、PDE4阻害剤とPI3K δ 阻害剤との組み合わせが、肺胞上皮を保護する役割を果たし、それによってCOPDの進行を最小限に抑えるという理論を立てる。

【0106】

細胞周期分析：ウェル当たり100,000細胞の密度で6ウェルプレートにA549細胞を播種し、CSEを用いて72時間刺激した。インキュベーション後、70%エタノール中に細胞を固定し、分析まで4°Cで保存した。製造者の指示に従って細胞をGuava Cell Cycle試薬で染色した。Guava Personal Cell Analysis System (Millipore, USA) を使用して細胞周期データを得た。

30

【0107】

結果：結果を図6に示す。化合物Aによる処理は、アポトーシスの用量依存性の阻害をもたらした。この抑制は、化合物Aと300 nMの化合物Bとの組み合わせを使用した場合にさらに有意に増強されたことから、肺障害の予防におけるこの組み合わせの潜在的な有用性が示唆される。

【0108】

要約すると、LPS/CSEで刺激した際の、分化させたU937マクロファージにおけるTNF α 、pAkt、およびMMP-9の阻害を決定した。エラスターゼ活性の調節によって顕在化する好中球の機能を推定した。CSEによって誘導した肺上皮細胞のアポトーシスに対する組み合わせ(化合物AおよびB)の保護効果も決定した。データは、化合物A(PDE4阻害剤)と化合物B(PI3K δ 阻害剤)との組み合わせが、TNF α 、pAkt、およびMMP-9をナノモル濃度で抑制し、それは、いずれかの化合物単独の場合よりも数倍強力であることを示す。また、この組み合わせを用いると好中球エラスターゼの阻害も有意に増加されたことにより、COPDの治療におけるPI3K δ 阻害剤と、PDE4阻害剤との組み合わせの治療効果の証拠が得られた。

40

【0109】

50

LPSで誘導したヒト全血（HWB）中のTNF α ：新しく採取したHWBを培地で希釈し、所望の濃度の阻害剤とともに15分間インキュベートした。LPS（1 μ g/ml）を加え、次いで24時間インキュベートした。上清を回収し、eBioscience TNF α ELISAキットを使用してTNF α を推定した。1000nMの化合物Cまたは2.5nMのロフルミラスト単独の投与は、はっきりと認識できる反応（TNF α 分泌の<10%の抑制）は引き起こさなかったが、2つの化合物の組み合わせを同じ濃度で投与した場合に、TNF α 分泌の>30%の抑制、すなわち、化合物Cまたはロフルミラストを単独で投与した場合の効力と比較して、この組み合わせの効力に3倍を超える増加がもたらされたことから、炎症性疾患、とりわけ、気道疾患、乾癬、およびRAの治療におけるこの組み合わせの相乗効果および治療関連性が示唆される。

10

【0110】

LPSで誘導したPBMC中のTNF α ：Histopaqueを使用して密度勾配により全血からPBMC（末梢血単核球）を単離し、所望の濃度の阻害剤とともに15分間インキュベートした。LPS（1 μ g/ml）を加え、次いで24時間インキュベートした。上清を回収し、eBioscience TNF α ELISAキットを使用してTNF α を推定した。1000nMの化合物C単独の投与は、TNF α 分泌の20%の抑制を引き起こし、1000nMの化合物Cに1.25nMロフルミラストを加えたところ、TNF α 分泌の80%の抑制、すなわち、化合物C単独の効力と比較して効力の4倍の増加がもたらされたことから、炎症性疾患、とりわけ、気道疾患、乾癬、およびRAの治療におけるこの組み合わせの相乗効果および治療関連性が示唆される。

20

【0111】

メスウィスターラットにおいてリポ多糖で誘導した肺好中球増加症：過剰動員およびそれに続く好中球の活性化は、重度の喘息、COPD、嚢胞性線維症、および急性呼吸促進症候群等の気道および肺におけるいくつかの炎症性疾患の発生および経過にとって重要である可能性が高い。好中球がこれらの疾患に寄与する機序は、好中球エラスターゼ等のタンパク質分解酵素、および酸素フリーラジカルの放出に関与し得る。これらの物質は、放出されると、気道において気管支収縮、気管支過敏症、分泌過多、上皮損傷、および組織のリモデリングを引き起こす可能性がある。

【0112】

隔離期間後、絶食させた動物をランダム化し、それらの体重に応じて群に分けた。0.5%メチルセルロースからなるビヒクル中の懸濁液（Tween 80を懸濁剤として使用）として試験化合物を調製した。体積10ml/kgの経口経管栄養によって化合物またはビヒクルを投与した。ケタミンを用いて動物を麻酔し、化合物Aの投与から30分後に、1mg/kgの用量でLPS溶液を気管内に投与した。LPSの滴下注入の6時間後、動物を麻酔下で失血させ、気管にカニユーレを挿入し、ヘパリン処理したPBS（1ユニット/ml）の5mlアリコートで気管カニユーレを通して4回肺を洗浄した（総体積20ml）。気管支肺胞洗浄液（BAL）は、総細胞数および白血球分画数についてアッセイするまで2~8℃で保存した。BAL液を遠心分離し（500×gで10分間）、得られた細胞ペレットをヘパリン処理した0.5mlの食塩水に再懸濁した。セルカウンターを使用してBAL液または血液中の白血球の総数を決定し、1×10⁶細胞/mlに調節した。細胞分画数を手動で計算した。サイトスピン3を使用して100マイクロリットルの細胞懸濁液を遠心分離し、細胞スメアを調製した。細胞スメアを鑑別用血液染色液で染色し、スライドを顕微鏡的に観察し、好酸球をその形態学的特徴に従って同定した。細胞スメア中の300個の白血球の間で各細胞型の数を決定し、全細胞のパーセンテージとして表した。BALF中の好酸球の数を計算した。

30

40

【0113】

結果：結果を図7A、7B、および7Cに示す。

【0114】

ロフルミラストの有効用量：ロフルミラストは、0.3、1、3、および10mg/kgで、対照群と比較して好中球浸潤における用量依存性の阻害を示した。阻害率は、それぞ

50

れ、 -7.89% 、 43.46% 、 68.02% 、および 92.21% であり、 50% 阻害 (ED_{50}) 用量は 1.8 mg/kg であった。

【0115】

化合物Cの有効用量：化合物Cを経口投与したところ、 0.1 、 1 、 3 、および 10 mg/kg で、対照群と比較して好中球浸潤における用量依存性の阻害が観察された。阻害率は、それぞれ、 14.15% 、 57.76% 、 56.93% 、および 81.55% であり、 50% 阻害 (ED_{50}) 用量は 1 mg/kg であった。

【0116】

各 ED_{50} 用量のロフルミラストと化合物Cとの組み合わせ：ロフルミラストまたは化合物C単独では、対照群と比較して、それぞれ、 1.8 および 1 mg/kg の用量で 36.18% および 36.56% の好中球浸潤の阻害を示した。ロフルミラスト (1.8 mg/kg) を化合物C (1 mg/kg の用量) と組み合わせたところ、好中球浸潤の阻害が、対照群の動物と比較して 78.20% に増加した。

【0117】

オス $Balb/c$ マウスにおいて急性タバコ煙曝露により誘導した細胞浸潤：実験の開始前に、動物を7日間馴化させた。動物をそれらの体重に基づいて種々の群にランダムに割り付けた。1日目に、経口投与により試験化合物またはビヒクルをマウスに投与し、30分後、試験化合物投与動物を全身曝露用ボックスに入れた。1日目～4日目まで、6本のタバコの主流煙にマウスを曝露した。各タバコの煙への曝露を10分間継続した後（最初の2分間でタバコを完全に燃やした後、動物用換気装置を用いて気流を発生させた）、次の20分間は室内の新鮮な空気に曝露した。2本のタバコごとに室内の新鮮な空気に曝露することでさらに20分間休憩させた。対照動物は、室内空気チャンバに曝露した。1日目～4日目まで、経口経路により動物に試験化合物を投与した。5日目に、最後のタバコ煙 (CS) 曝露の24時間後に、動物を麻酔下で失血させ、気管にカニューレを挿入し、ヘパリン処理したPBS (1 ユニット/ml) の 0.5 ml アリコートで気管カニューレを通して4回肺を洗浄した（総体積 2 ml ）。採取した気管支肺胞洗浄液 (BAL) は、総細胞数および白血球分画数についてアッセイするまで $2\sim 8^{\circ}\text{C}$ で保存した。BAL液を遠心分離し ($500\times g$ で10分間)、得られた細胞ペレットをヘパリン処理した 0.5 ml の食塩水に再懸濁した。セルカウンターを使用してBAL液および血液中の白血球の総数を決定し、 $1\times 10^6\text{ 細胞/ml}$ に調節した。細胞分画数を手動で計算した。サイトスピン3を使用して 40 マイクロリットル の細胞懸濁液を遠心分離し、細胞スメアを調製した。細胞スメアを鑑別用血液染色液で染色し、各細胞をその形態学的特徴に従って同定することにより顕微鏡的に観察した。細胞スメア中の300個の白血球の間で各細胞型の数を決定してパーセンテージとして表し、各BAL液中の好中球およびマクロファージの数を計算した。

【0118】

結果：結果を図9に示す。

【0119】

ロフルミラストの有効用量：ロフルミラストは、 1 、 3 、および 10 mg/kg で、対照群と比較してマクロファージ浸潤における用量依存性の阻害を示した。阻害率は、それぞれ、 22.2% 、 51.00% 、および 69.11% であり、 50% 阻害 (ED_{50}) 用量は 3.5 mg/kg であった。ロフルミラストは、 1 、 3 、および 10 mg/kg で、対照群と比較して好中球浸潤における阻害を示した。阻害率は、それぞれ、 70.85% 、 73.69% 、および 83.01% であり、好中球浸潤の 50% 阻害 (ED_{50}) の用量が、併用試験に考慮された。

【0120】

化合物Cの有効用量：化合物Cを経口投与したところ、対照群と比較したマクロファージおよび好中球浸潤における用量依存性の阻害は、 1 、 3 、および 10 mg/kg で観察された。マクロファージ浸潤の阻害率は、それぞれ、 34.84% 、 42.09% 、および 61.77% であり、 50% 阻害 (ED_{50}) 用量は 4.4 mg/kg であった。化合物

Cは、1、3、および10 mg/kgで、対照群と比較して好中球浸潤における阻害を示した。阻害率は、それぞれ、29.06%、62.38%、および74.25%であり、好中球浸潤の50%阻害（ED₅₀）の用量は2.1 mg/kgであった。

【0121】

各ED₅₀用量のロフルミラストと化合物Cとの比較：ロフルミラストまたは化合物C単独では、対照群と比較して、それぞれ、3.5および3 mg/kgの用量で26.55%および30.01%のマクロファージ浸潤の阻害を示した。ロフルミラスト（3.5 mg/kg）を化合物C（3 mg/kgの用量）と組み合わせたところ、マクロファージ浸潤の阻害が、対照群の動物と比較して99.89%に増加した。ロフルミラストまたは化合物C単独では、対照群と比較して、それぞれ、3.5および3 mg/kgの用量で44.42%および41.47%の好中球浸潤の阻害を示した。同様に、ロフルミラスト（3.5 mg/kg）と化合物C（3 mg/kgの用量）との組み合わせは、対照群と比較して88.34%の好中球浸潤の阻害を示した。

【0122】

オスBalb/cマウスにおいて慢性タバコ煙曝露により誘導した細胞浸潤：実験の開始前に、動物を7日間馴化させた。動物をそれらの体重に基づいて種々の群にランダムに割り付けた。1日目～11日目まで、4本のタバコの主流煙にマウスを曝露した。各タバコの煙への曝露を10分間継続し（最初の2分間で各タバコを完全に燃やした後、動物用換気装置を用いて気流を発生させた）、次の20分間は室内の新鮮な空気に曝露した。2本のタバコごとに室内の新鮮な空気に曝露することでさらに20分間休憩させた。対照動物は、室内空気チャンバに曝露した。6日目～11日目まで、経口経路により試験化合物を投与し、30分後、煙に全身曝露した。12日目に、最後のタバコ煙（CS）曝露の24時間後に、動物を麻酔下で失血させ、気管にカニューレを挿入し、ヘパリン処理したPBS（1ユニット/ml）の0.5 mlアリコートで気管カニューレを通して4回肺を洗浄した（総体積2 ml）。採取した気管支肺胞洗浄液（BAL）は、総細胞数および白血球分画数についてアッセイするまで2～8℃で保存した。BAL液を遠心分離し（500×gで10分間）、得られた細胞ペレットをヘパリン処理した0.5 mlの食塩水に再懸濁した。セルカウンターを使用してBAL液および血液中の白血球の総数を決定し、1×10⁶細胞/mlに調節した。細胞分画数を手動で計算した。サイトスピン3を使用して40マイクロリットルの細胞懸濁液を遠心分離し、細胞スメアを調製した。細胞スメアを鑑別用血液染色液で染色し、各細胞をその形態学的特徴に従って同定することにより顕微鏡的に観察した。細胞スメア中の300個の白血球の間で各細胞型の数を決定してパーセンテージとして表し、各BAL液中の好中球およびマクロファージの数を計算した。

【0123】

結果：結果を図11に示す。

【0124】

各ED₅₀用量のロフルミラストと化合物Cとの組み合わせ：ロフルミラストまたは化合物C単独では、対照群と比較して、それぞれ、1および1 mg/kgの用量で6.30%および13.30%のマクロファージ浸潤の阻害を示した。ロフルミラスト（1 mg/kg）を化合物C（1 mg/kgの用量）と組み合わせたところ、マクロファージ浸潤の阻害が、対照群の動物と比較して122.24%に増加した。ロフルミラストまたは化合物C単独では、対照群と比較して、それぞれ、1 mg/kgおよび1 mg/kgの用量で34.60%および4.08%の好中球浸潤の阻害を示した。同様に、ロフルミラスト（1 mg/kg）と化合物C（1 mg/kgの用量）との組み合わせは、対照群と比較して77.78%の好中球浸潤の阻害を示した。

実施例2

二重PI3Kδおよびγ阻害剤とPDE4阻害剤との併用試験

【0125】

この試験は、化合物A1を二重PI3Kδおよびγ阻害剤として使用して行った。化合物A1は、PI3KδおよびPI3Kγ酵素の両方で≤40 nMのIC₅₀値を示した。

【0126】

LPSで誘導したMH-S（マウス肺胞マクロファージ）細胞中のTNF α ：MH-Sは、LPSによって誘導されるとおびただしい量のTNF α を分泌するマウス肺胞マクロファージ細胞株を意味する。ウェル当たり150,000細胞で細胞を播種した。10nMの化合物A1（最終濃度）を、ロフルミラストを加える15分前に加えた。LPS（1 μ g/ml）を加え、次いで24時間インキュベートした。20時間後に上清を回収し、ELISAキットを使用してTNF α を推定した。化合物A1は、COPDの進行に關与する重要なサイトカインであるTNF α を用量依存的に阻害した。PDE4阻害剤ロフルミラストに30nMの化合物A1を加えたところ、ロフルミラスト単独のIC₅₀と比較して数百倍のIC₅₀の抑制がもたらされたことから、気道疾患におけるこの組み合わせの相乗作用および治療関連性が示唆される。同様に、15nMの化合物A1または130nMのアプレミラスト単独の投与は、TNF α の分泌にはっきりと認識できる抑制（約10%）を引き起こさなかったが、2つの化合物の組み合わせを同じ濃度で投与した場合に35%を超える抑制がもたらされたことから、炎症性疾患、とりわけ、気道疾患、乾癬、およびRAの治療におけるこの組み合わせの相乗効果および治療関連性が得られた。

10

【0127】

LPSで誘導したTHP-1（ヒト単球）細胞中のTNF α ：THP-1は、高い内在性pAKTレベルを有し、LPSによって誘導されるとおびただしい量のTNF α を分泌する単核球細胞を意味する。ウェル当たり150,000細胞で細胞を播種した。10nMの化合物A1（最終濃度）を、ロフルミラストを加える15分前に加えた。LPS（1 μ g/ml）を加え、次いで24時間インキュベートした。20時間後に上清を回収し、ELISAキットを使用してTNF α を推定した。化合物A1は、COPDの進行に關与する重要なサイトカインであるTNF α を用量依存的に阻害した。PDE4阻害剤ロフルミラストに100nMの化合物A1を加えたところ、ロフルミラスト単独のIC₅₀と比較して数百倍のIC₅₀の低下がもたらされたことから、気道疾患の治療におけるこの組み合わせの相乗作用と、したがって治療関連性が示唆される。

20

【0128】

Con A+PMAで誘導したヒト全血（HWP）中のIFN γ ：新しく採取したHWPを培地で希釈し、所望の濃度の阻害剤とともに15分間インキュベートした。コンカナバリンA（25 μ g/ml）+ホルボールミリステートアセテート（50ng/ml）の添加によりサイトカイン放出を誘導した。20時間後に上清を回収し、ELISAキットを使用してIFN γ を推定した。10nMの化合物A1単独の投与は、IFN γ の分泌に影響を及ぼさなかったが、10nMの化合物A1とロフルミラストとの組み合わせの投与により、ロフルミラスト単独のIC₅₀と比較して3倍のIC₅₀の低下がもたらされたことから、気道疾患、乾癬、およびRAの治療におけるこの組み合わせの治療関連性が示唆される。

30

【0129】

LPSで誘導したヒト全血（HWP）中のTNF α ：新しく採取したHWPを培地で希釈し、所望の濃度の阻害剤とともに15分間インキュベートした。LPS（1 μ g/ml）を加え、次いで24時間インキュベートした。上清を回収し、eBioscience TNF α ELISAキットを使用してTNF α を推定した。100nMの化合物A1単独の投与は、TNF α の分泌の分泌に影響を及ぼさなかったが、100nMの化合物A1とロフルミラストとの組み合わせの投与により、ロフルミラスト単独のIC₅₀と比較して10倍を超えるIC₅₀の低下がもたらされたことから、炎症性疾患、とりわけ、気道疾患、乾癬、およびRAの治療におけるこの組み合わせの相乗作用および治療関連性が示唆される。

40

【0130】

Con A+PMAで誘導したPBMC中のIFN γ ：Histopaqueを使用して密度勾配により全血からPBMCを単離し、所望の濃度の阻害剤とともに15分間インキュベートした。コンカナバリンA（25 μ g/ml）+ホルボールミリステートアセテート

50

ト (50 ng/ml) の添加によりサイトカイン放出を誘導した。20 時間後に上清を回収し、ELISA キットを使用して IFN γ を推定した。10 nM の化合物 A 1 単独の投与は、IFN γ の分泌に影響を及ぼさなかったが、10 nM の化合物 A 1 とロフルミラストとの組み合わせの投与により、ロフルミラスト単独の IC₅₀ と比較して 1.5 倍の IC₅₀ の低下がもたらされたことから、炎症性疾患、とりわけ、気道疾患、乾癬、および RA の治療におけるこの組み合わせの相乗効果および治療関連性が示唆される。

【0131】

LPS で誘導した PBMC 中の TNF α : Histopaque を使用して密度勾配により全血から PBMC を単離し、所望の濃度の阻害剤とともに 15 分間インキュベートした。LPS (1 μ g/ml) を加え、次いで 24 時間インキュベートした。上清を回収し、eBioscience TNF α ELISA キットを使用して TNF α を推定した。10 nM の化合物 A 1 単独の投与は、TNF α の分泌に 25 % の抑制を引き起こしたが、10 nM の化合物 A 1 とロフルミラストとの組み合わせの添加により、ロフルミラスト単独の IC₅₀ と比較して 3 倍の IC₅₀ の抑制がもたらされたことから、炎症性疾患、とりわけ、気道疾患、乾癬、および RA の治療におけるこの組み合わせの治療関連性が示唆される。

10

【0132】

メスウィスターラットにおいてリポ多糖で誘導した肺好中球増加症：実施例 1 に記載されるメスウィスターラットにおいて LPS で誘導した肺好中球増加症の手順を、化合物 A 1 およびロフルミラストを用いて行った。

20

【0133】

結果：結果を図 8 A、8 B、および 8 C に示す。

【0134】

ロフルミラストの有効用量：ロフルミラストは、0.3、1、3、および 10 mg/kg で、対照群と比較して好中球浸潤における用量依存性の阻害を示した。阻害率は、それぞれ、-7.89%、43.46%、68.02%、および 92.21% であり、50% 阻害 (ED₅₀) 用量は 1.8 mg/kg であった。

【0135】

化合物 A 1 の有効用量：化合物 A 1 を経口投与したところ、0.1、1、および 10 mg/kg で、対照群と比較して好中球浸潤における用量依存性の阻害が観察された。阻害率は、それぞれ、17.83%、51.76%、および 70.21% であり、50% 阻害 (ED₅₀) 用量は 1.3 mg/kg であった。

30

【0136】

各 ED₅₀ 用量のロフルミラストと化合物 A 1 との組み合わせ：ロフルミラストまたは化合物 A 1 単独では、対照群と比較して、それぞれ、1.8 および 1.3 mg/kg の用量で 36.18% および 43.02% の好中球浸潤の阻害を示した。ロフルミラスト (1.8 mg/kg) を化合物 A 1 (1.3 mg/kg の用量) と組み合わせたところ、好中球浸潤の阻害が、対照群の動物と比較して 79.20% に増加した。

【0137】

オス Balb/c マウスにおいて急性タバコ煙曝露により誘導した細胞浸潤：実施例 1 に記載されるオス Balb/c マウスにおいて急性タバコ煙曝露により誘導した細胞浸潤を、化合物 A 1 およびロフルミラストを用いて行った。

40

【0138】

結果：結果を図 10 に示す。

【0139】

ロフルミラストの有効用量：ロフルミラストは、1、3、および 10 mg/kg で、対照群と比較してマクロファージ浸潤における用量依存性の阻害を示した。阻害率は、それぞれ、22.2%、51.00%、および 69.11% であり、50% 阻害 (ED₅₀) 用量は 3.5 mg/kg であった。ロフルミラストは、1、3、および 10 mg/kg で、対照群と比較して好中球浸潤における阻害を示した。阻害率は、それぞれ、70.85%

50

、73.69%、および83.01%であり、マクロファージ浸潤の50%阻害（ED₅₀）の用量が、併用試験に考慮された。

【0140】

化合物A1の有効用量：化合物A1Cを経口投与したところ、対照群と比較したマクロファージおよび好中球浸潤における用量依存性の阻害は、0.1、0.3、および1mg/kgで観察された。マクロファージ浸潤の阻害率は、それぞれ、20.60%、75.19%、および93.11%であり、50%阻害（ED₅₀）用量は0.20mg/kgであった。化合物A1は、0.1、0.3、および1mg/kgで対照群と比較して好中球浸潤における阻害を示した。阻害率は、それぞれ、14.76%、51.31%、および112.83%であり、好中球浸潤の50%阻害（ED₅₀）の用量は0.26mg/kgであった。

10

【0141】

各ED₅₀用量のロフルミラストと化合物A1との比較：ロフルミラストまたは化合物A1単独では、対照群と比較して、それぞれ、3.5および0.3mg/kgの用量で26.55%および31.33%のマクロファージ浸潤の阻害を示した。ロフルミラスト（3.5mg/kg）を化合物A1（0.25mg/kgの用量）と組み合わせたところ、マクロファージ浸潤の阻害が、対照群の動物と比較して65.52%に増加した。ロフルミラストまたは化合物A1単独では、対照群と比較して、それぞれ、3.5および0.25mg/kgの用量で44.42%および36.69%の好中球浸潤の阻害を示した。同様に、ロフルミラスト（3.5mg/kg）と化合物A1（0.25mg/kgの用量）との組み合わせは、対照群と比較して79.14%の好中球浸潤の阻害を示した。

20

【0142】

本明細書に記載の本発明を、特定の実施形態を参照して記載してきたが、これらの実施形態は、本発明の原則および用途の例に過ぎないことを理解されたい。したがって、前述の本発明の主旨および範囲から逸脱することなく、例示的な実施形態に数多くの修正がなされ得ること、および他の構成が考案され得ることを理解されたい。添付の特許請求の範囲は、本発明の範囲を定義すること、そして、これらの特許請求の範囲の範囲内の方法および構造ならびにそれらの均等物が、それによって包含されることが意図される。

【0143】

本出願に引用される全ての刊行物、特許、および特許出願は、参照により、各個々の刊行物、特許、または特許出願が、参照により本明細書に具体的かつ個々に組み込まれていることが示されているのと同程度に、参照によって本明細書に組み込まれる。

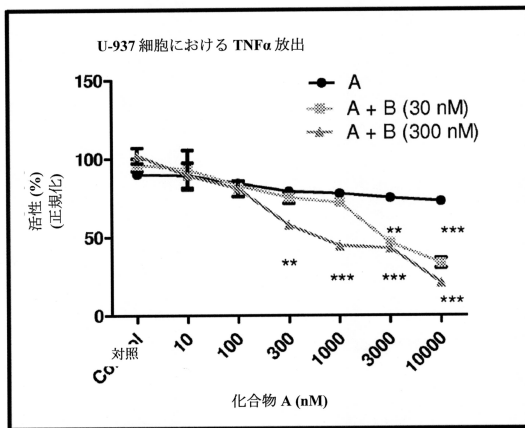
30

40

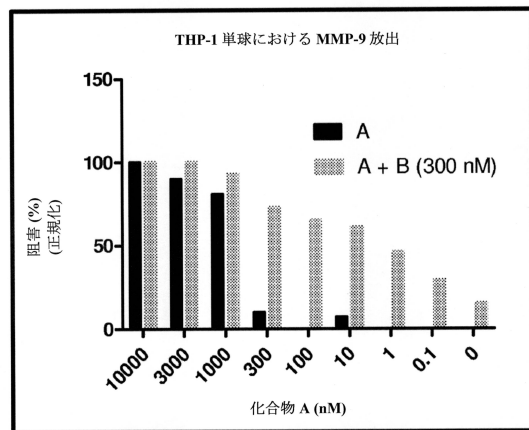
50

【図面】

【図 1】

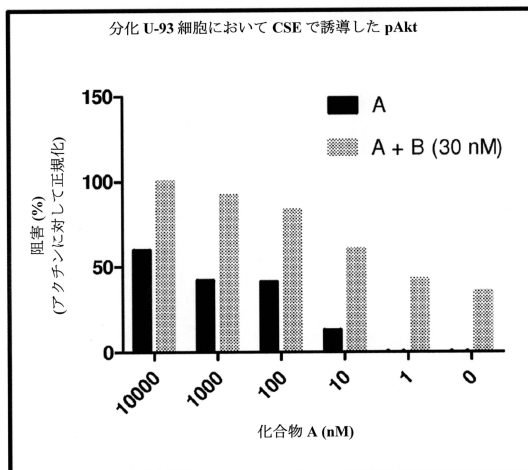


【図 2】

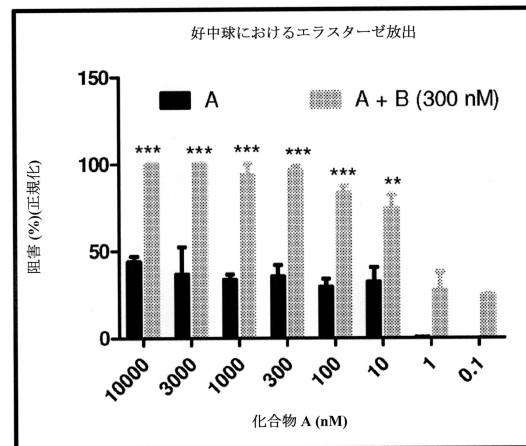


10

【図 3】



【図 4】



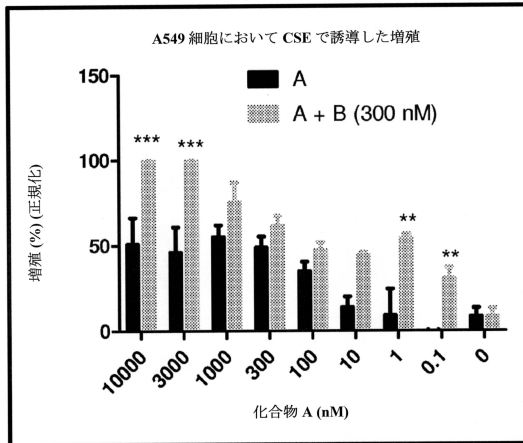
20

30

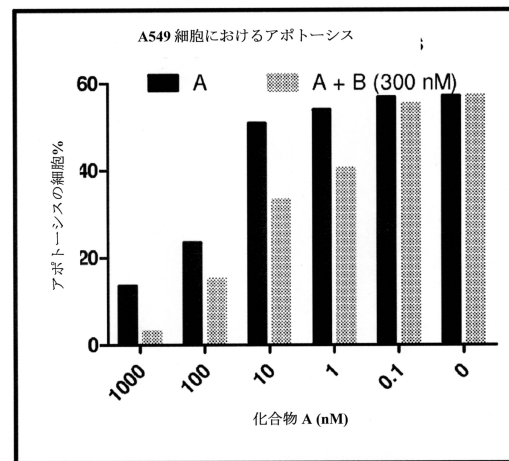
40

50

【図 5】

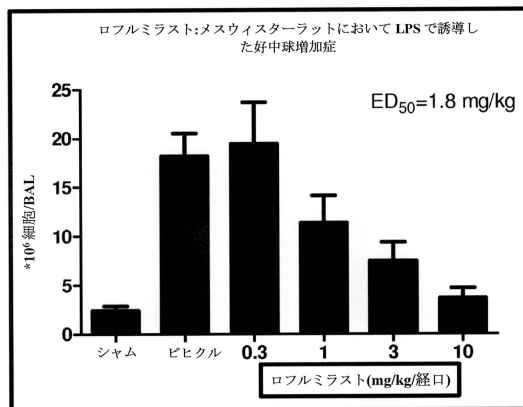


【図 6】

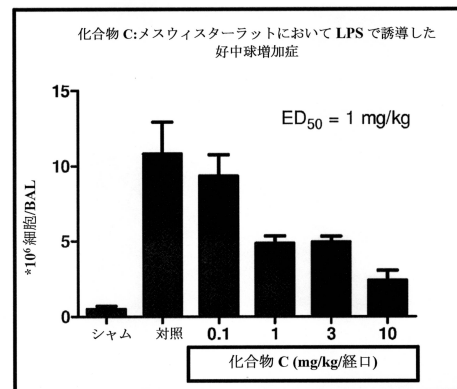


10

【図 7 A】



【図 7 B】



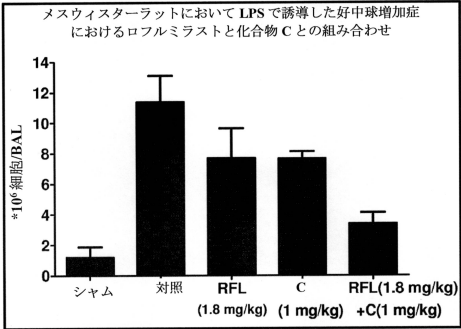
20

30

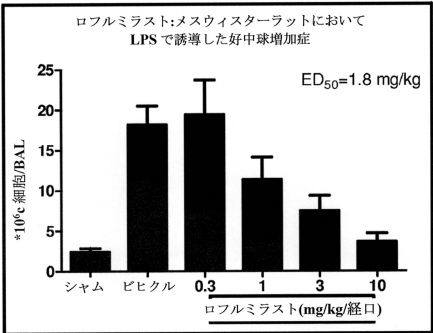
40

50

【図 7 C】

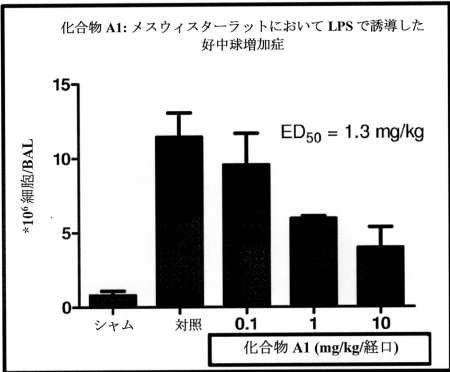


【図 8 A】

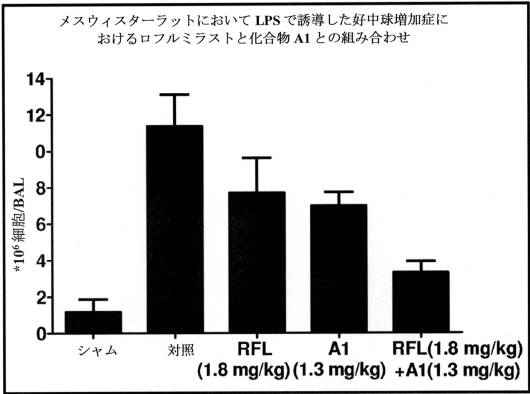


10

【図 8 B】



【図 8 C】



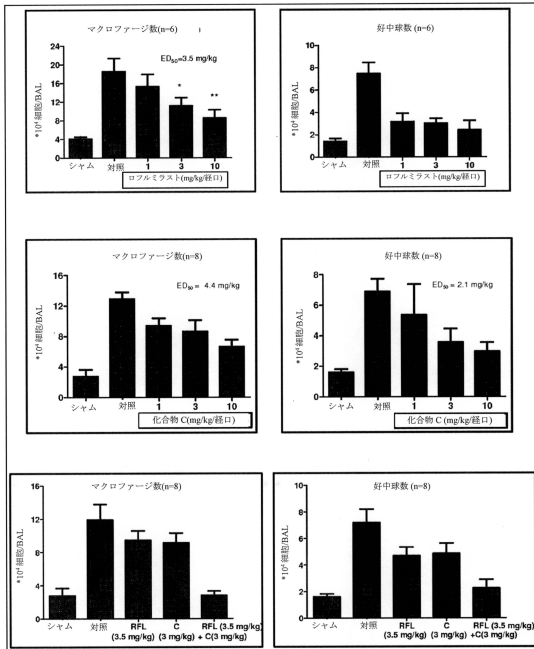
20

30

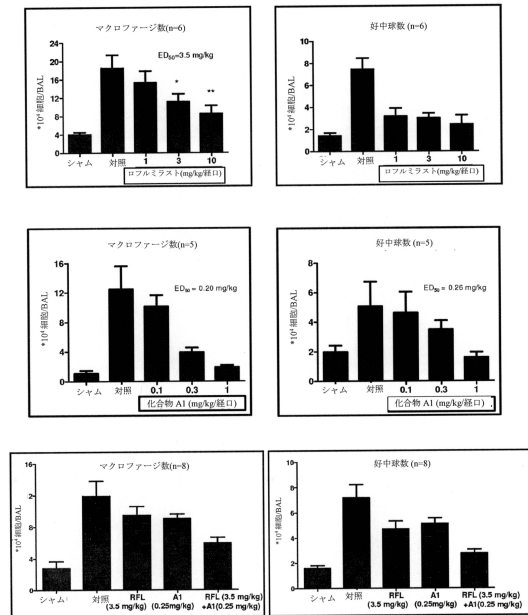
40

50

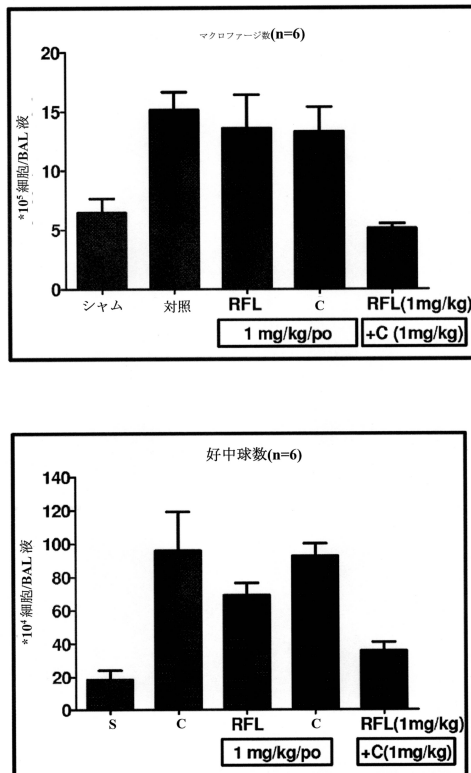
【図 9】



【図 10】



【図 11】



10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 P	11/08	(2006.01)	A 6 1 P	11/08	
A 6 1 P	17/06	(2006.01)	A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	37/06	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	37/06	
			A 6 1 P	43/00	1 1 1

インド(IN)

(31)優先権主張番号 4688/CHE/2012

(32)優先日 平成24年11月8日(2012.11.8)

(33)優先権主張国・地域又は機関

インド(IN)

ドゥーフォン・フリッツ・クールヴォワジェ・40・ライゼン・ファーマシューティカルズ・エス
アー内

(72)発明者 シュリカント・ヴィスワナダ

インド・500・078・ハイデラバード・シャメールペット・フェーズ・ワン・エスピー・バイ
オテック・パーク・「スペクトラム」・ディスカバリー・ゾーン・インコゼン・セラピューティク
ス・プライベート・リミテッド内

合議体

審判長 井上 典之

審判官 岡崎 美穂

齋藤 恵

(56)参考文献

国際公開第2012/146666 (WO, A1)

特表2005-529930 (JP, A)

国際公開第2012/013567 (WO, A1)

特表2012-521994 (JP, A)

国際公開第2011/055215 (WO, A2)

国際公開第2011/008302 (WO, A1)

特表2015-536973 (JP, A)

特許第6434416 (JP, B2)

日本臨床、2011、第69巻第10号、第1826-1830頁

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

A61K 31/00-33/44

A61K 45/00-45/08

REGISTRY, MEDLINE, EMBASE, BIOSIS, CAPLUS, JD
reamIII