(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2014-511395
(P2014-511395A)
(43)公表日　平成26年5月15日(2014.5.15)

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
C07D 401/04	(2006.01)	C07D 401/04	CSP	4B063
C12N 9/99	(2006.01)	C12N 9/99	ZNA	4C063
C07D 401/14	(2006.01)	C07D 401/14		4C084
C07D 417/14	(2006.01)	C07D 417/14		4C086
A61K 31/506	(2006.01)	A61K 31/506		

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 201 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2013-557866 (P2013-557866)
(86)(22)出願日　平成24年3月8日 (2012.3.8)
(85)翻訳文提出日　平成25年11月8日 (2013.11.8)
(86)国際出願番号　PCT/US2012/028293
(87)国際公開番号　WO2012/122383
(87)国際公開日　平成24年9月13日 (2012.9.13)
(31)優先権主張番号　61/451,022
(32)優先日　平成23年3月9日 (2011.3.9)
(33)優先権主張国　米国 (US)

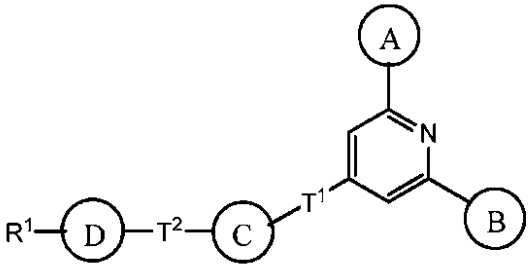
(71)出願人　513032600
セルジーン　アヴィロミクス　リサーチ，インコーポレイテッド
アメリカ合衆国　マサチューセッツ　０１７３０，　ベッドフォード，　ウィギンス　アベニュー　４５
(74)代理人　100078282
弁理士　山本　秀策
(74)代理人　100113413
弁理士　森下　夏樹
(74)代理人　100181674
弁理士　飯田　貴敏
(74)代理人　100181641
弁理士　石川　大輔

最終頁に続く

(54)【発明の名称】ＰＩ３キナーゼインヒビターおよびその使用

(57)【要約】
本発明は、化合物、その組成物、およびその使用方法を提供する。本発明は、ＰＩ３キナーゼのインヒビターとして有用な化合物に関する。本発明はまた、本発明の化合物を含有する薬学的に受容可能な組成物、および種々の障害の処置においてこれらの組成物を使用する方法を提供する。本明細書中に記載されるように、本発明は、１種以上のＰＩ３キナーゼの不可逆インヒビターを提供する。このような化合物としては、本明細書中に記載されるような、式Ｉの化合物が挙げられる。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式I:
【化１０１】



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:
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$C_{1\sim6}$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

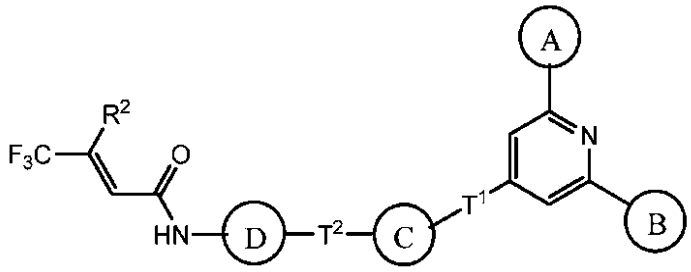
同じ窒素上の２個のR基は、これらが結合している窒素原子と一緒になって、独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される1個～4個のヘテロ原子を有する4員～7員の飽和、部分不飽和、もしくはヘテロアリールの環を形成する、

化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

【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、R^2は、シクロプロピルまたはフェニルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項３】

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)T^1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)T^2が、-C(O)-または-CH_2C(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、請求項2に記載の化合物。

【請求項４】

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;

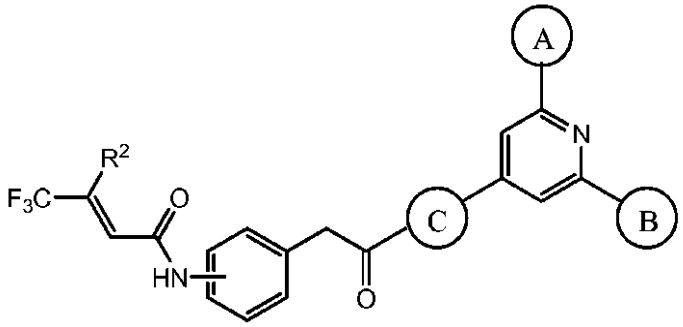
b)環Bが、インダゾリル、アミノピリミジニル、またはフェノールであること;

c)T^1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ルであること;

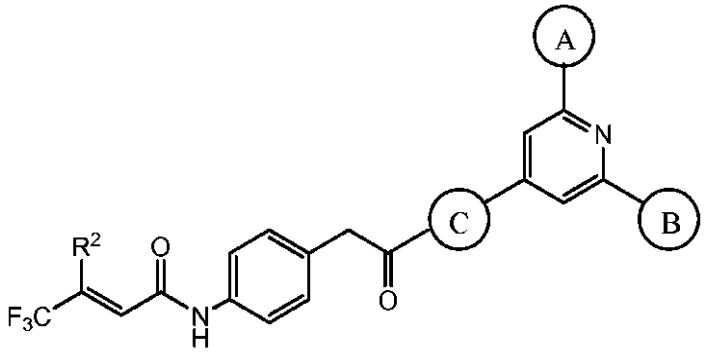
e)T^2が-CH_2C(O)-であること;

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、請求項2に記載の化合物。
【請求項５】
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)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-$CH_2C(O)$-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、請求項2に記載の化合物。
【請求項６】
前記化合物が、式I-d-i:
【化１０３】



I-d-*i*

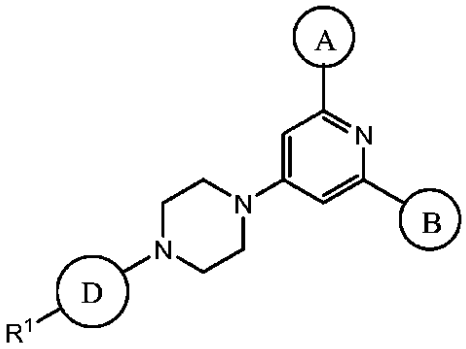
の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩である、請求項2に記載の化合物。
【請求項７】
前記化合物が、式I-d-i-a:
【化１０４】



I-d-*i-a*

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6に記載の化合物。
【請求項８】
前記化合物が、式I-e:

【化１０５】



I-e

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９】

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)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$C_{2\sim8}$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$C_{1\sim6}$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、請求項8に記載の化合物。

【請求項１０】

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)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-、-$NHSO_2$CH=CH-、-$NHSO_2$CH=$CHCH_2$-、-NHC(O)(C=N_2)-、-NHC(O)(C=N_2)C(O)-、-NHC(O)CH=$CHCH_2N(CH_3)$-、-$NHSO_2$CH=CH-、-$NHSO_2$CH=$CHCH_2$-、-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$C_{1\sim6}$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、請求項8に記載の化合物。

【請求項１１】

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

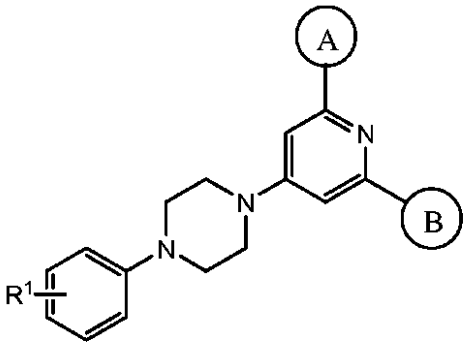
d)R^1が-L-Yであり、ここでLは、-NHC(O)CH=CH-、-NHC(O)CH=$CHCH_2N(CH_3)$-、-NHC(O)CH=$CHCH_2O$-、-CH_2NHC(O)CH=CH-、-$NHSO_2$CH=CH-、-$NHSO_2$CH=$CHCH_2$-、-NHC(O)(C=N_2)-、-NHC(O

)(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$C_{1\sim6}$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、請求項8に記載の化合物。

【請求項１２】

前記化合物が、式I-e-i:

【化１０６】



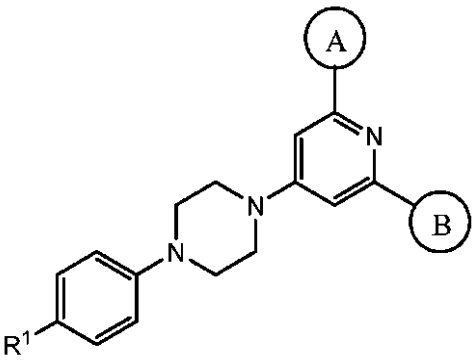
I-e-*i*

の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩である、請求項8に記載の化合物。

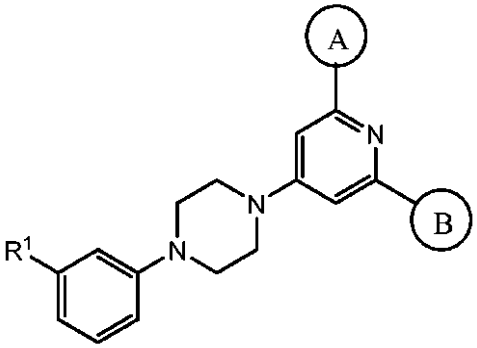
【請求項１３】

前記化合物が、式I-e-i-aまたはI-e-i-b:

【化１０７】



I-e-*i-a*



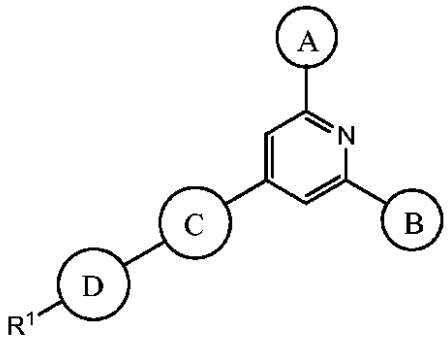
I-e-*i-b*

の化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩である、請求項12に記載の化合物。

【請求項１４】

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る、請求項1に記載の化合物。

【請求項１５】

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$C_{2\sim8}$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$C_{1\sim6}$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、請求項14に記載の化合物。

【請求項１６】

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;

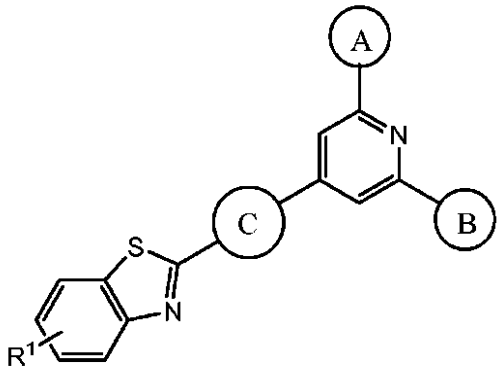
c)環Cが、ピペラジニル、ピペリジニル、またはテトラヒドロピリジルであること;

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-、-$NHSO_2$CH=CH-、-$NHSO_2$CH=$CHCH_2$-、-NHC(O)(C=N_2)-、-NHC(O)(C=N_2)C(O)-、-NHC(O)CH=$CHCH_2N(CH_3)$-、-$NHSO_2$CH=CH-、-$NHSO_2$CH=$CHCH_2$-、-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$C_{1\sim6}$脂肪族であること

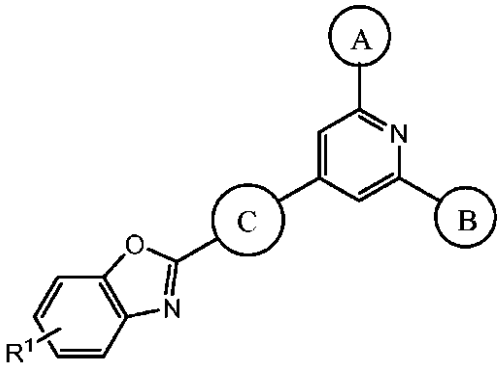
から選択される特徴のうちの１つ以上、１つより多く、または全てを有する、請求項14に

記載の化合物。
【請求項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$_2$N(CH$_3$)-、-NHC(O)CH=CHCH$_2$O-、-CH$_2$NHC(O)CH=CH-、-NHSO$_2$CH=CH-、-NHSO$_2$CH=CHCH$_2$-、-NHC(O)(C=N$_2$)-、-NHC(O)(C=N$_2$)C(O)-、-NHC(O)CH=CHCH$_2$N(CH$_3$)-、-NHSO$_2$CH=CH-、-NHSO$_2$CH=CHCH$_2$-、-NHC(O)CH=CHCH$_2$O-、-NHC(O)C(=CH$_2$)CH$_2$-、-CH$_2$NHC(O)-、-CH$_2$NHC(O)CH=CH-、-CH$_2$CH$_2$NHC(O)-、または-CH$_2$NHC(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$_{1\sim6}$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、請求項14に記載の化合物。
【請求項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、請求項14に記載の化合物。
【請求項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、請求項14に記載の化合物。
【請求項２０】
前記化合物が、式I-f-i、I-f-ii、またはI-f-iii:
【化１０９】

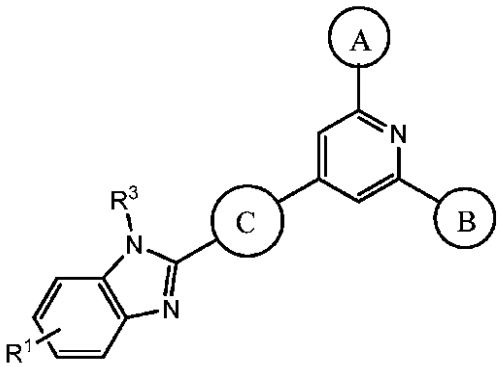


I-f-*i*

【化１１０】



I-f-*ii*



I-f-*iii*

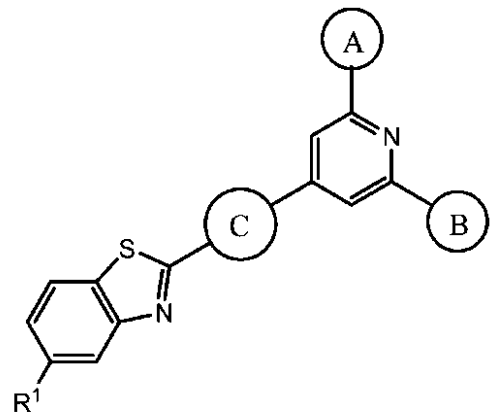
の化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩であり、

ここでR^3は、-R、-C(O)R、または-SO_2Rである、請求項14に記載の化合物。

【請求項２１】

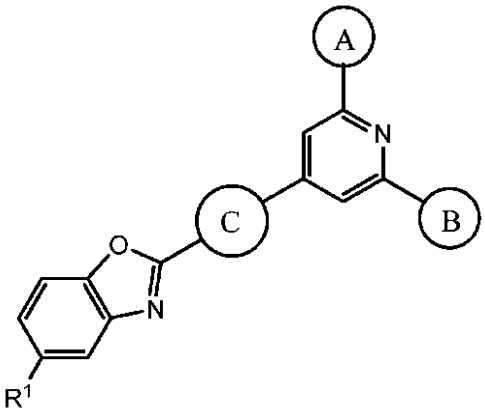
前記化合物が、式I-f-i-a、I-f-ii-a、またはI-f-iii-a:

【化１１１】

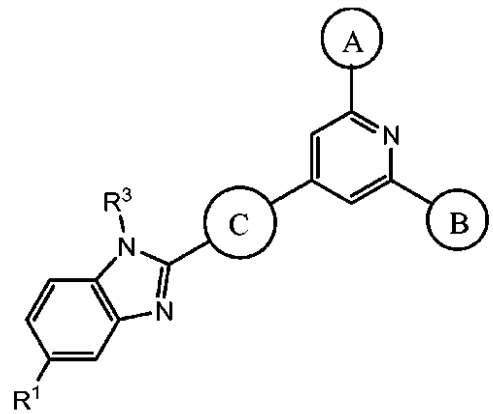


I-f-*i-a*

【化１１２】



I-f-*ii-a*



I-f-*iii-a*

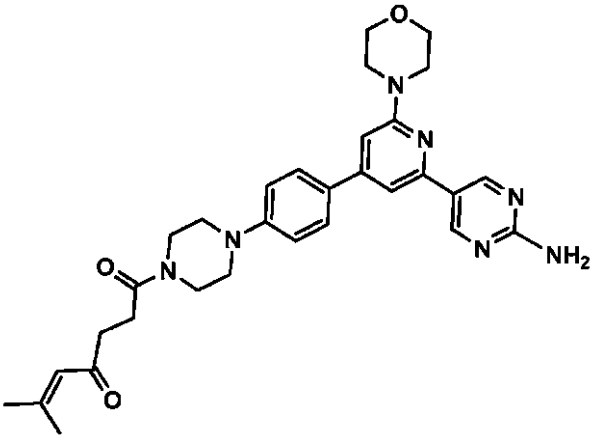
の化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩であり、

ここでR^3は、-R、-C(O)R、または-SO_2Rである、請求項14に記載の化合物。

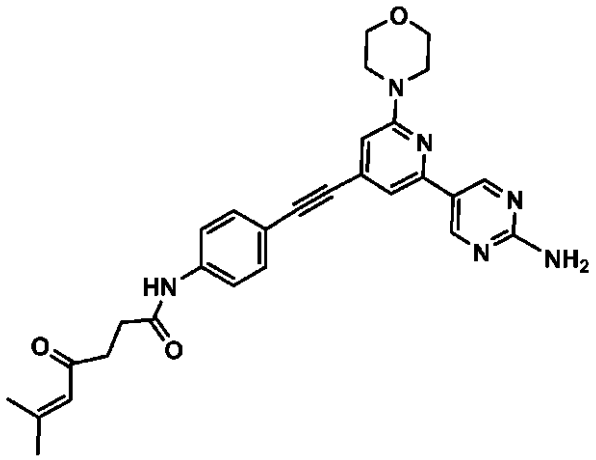
【請求項２２】

前記化合物が、

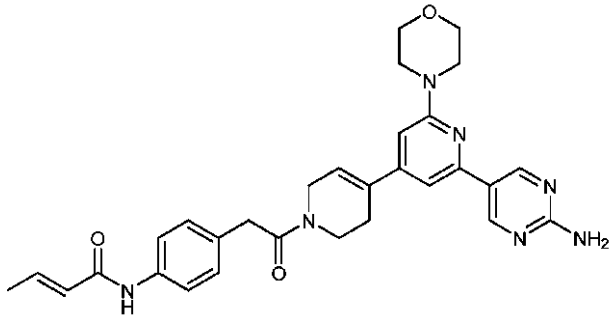
【化１１３】



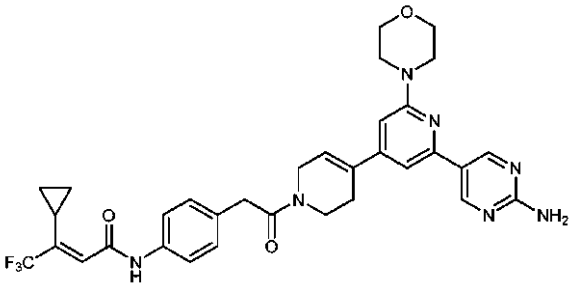
I-1



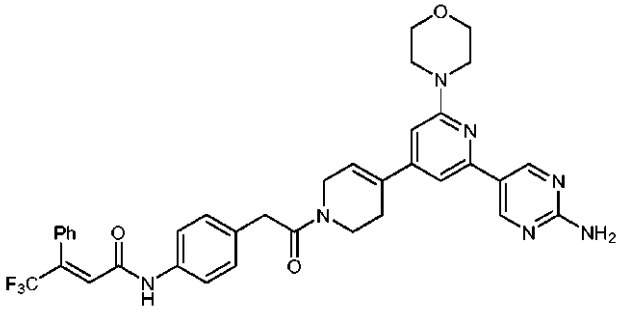
I-2



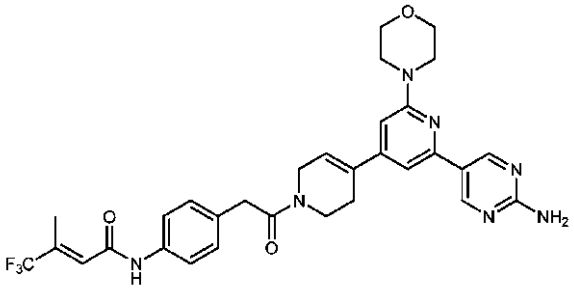
I-3



I-4

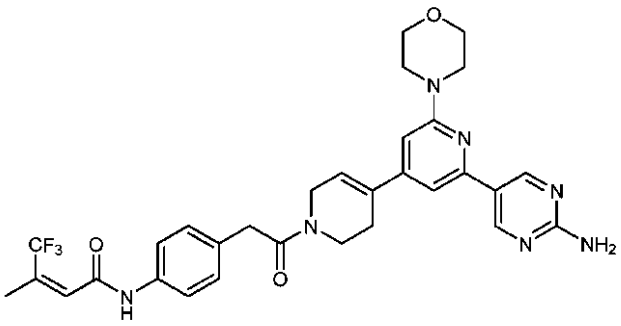


I-5

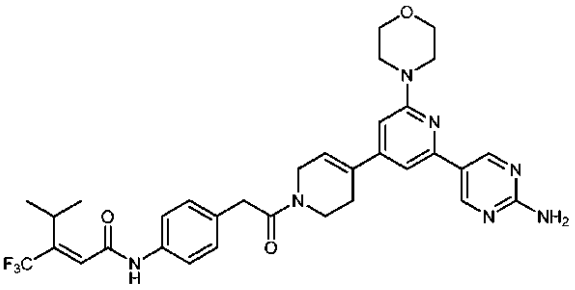


I-6

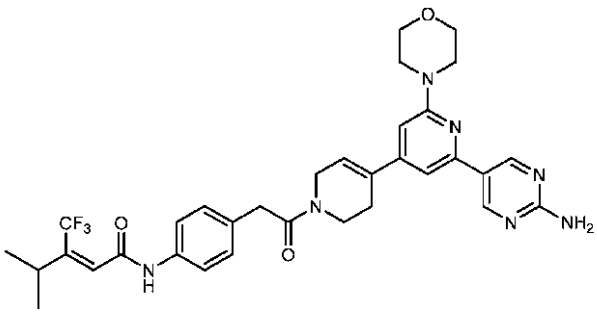
【化１１４】



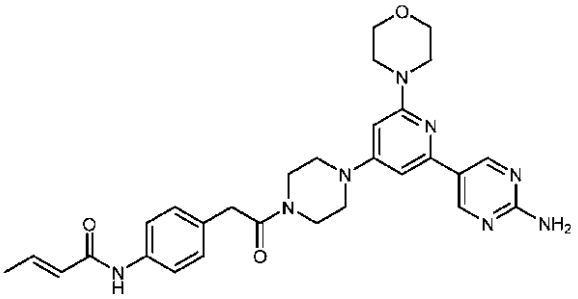
I-7



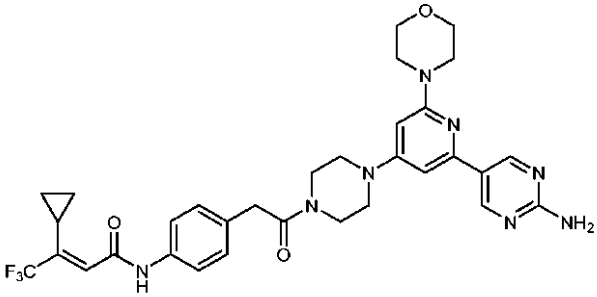
I-8



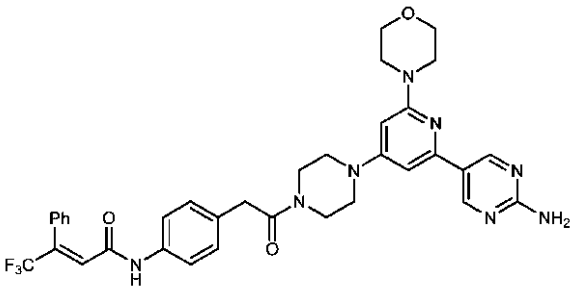
I-9



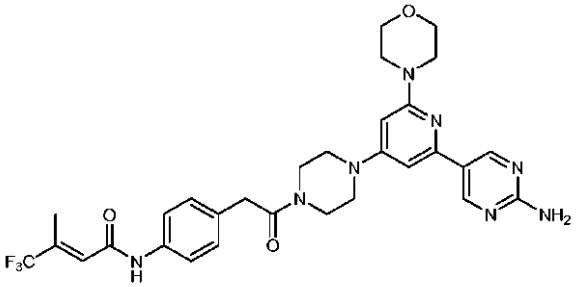
I-10



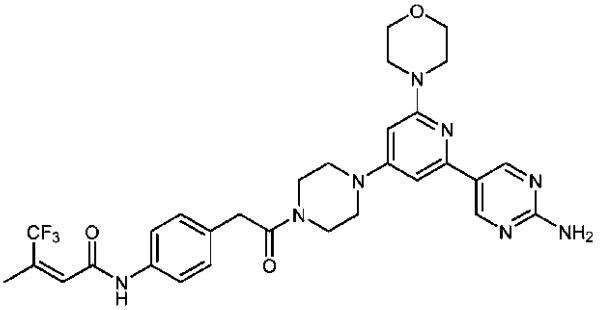
I-11



I-12

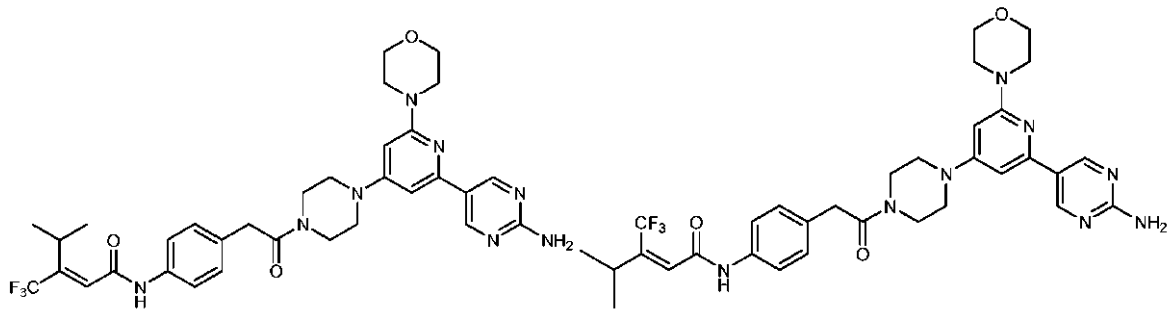


I-13

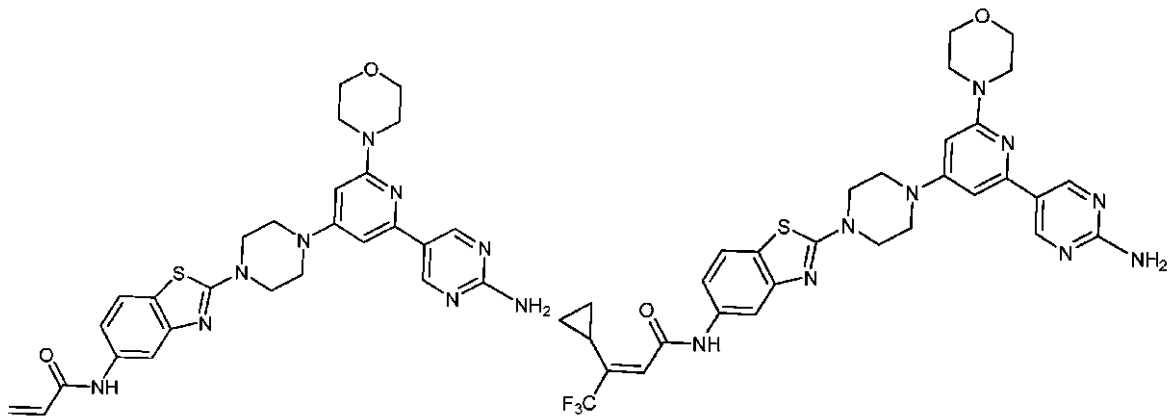


I-14

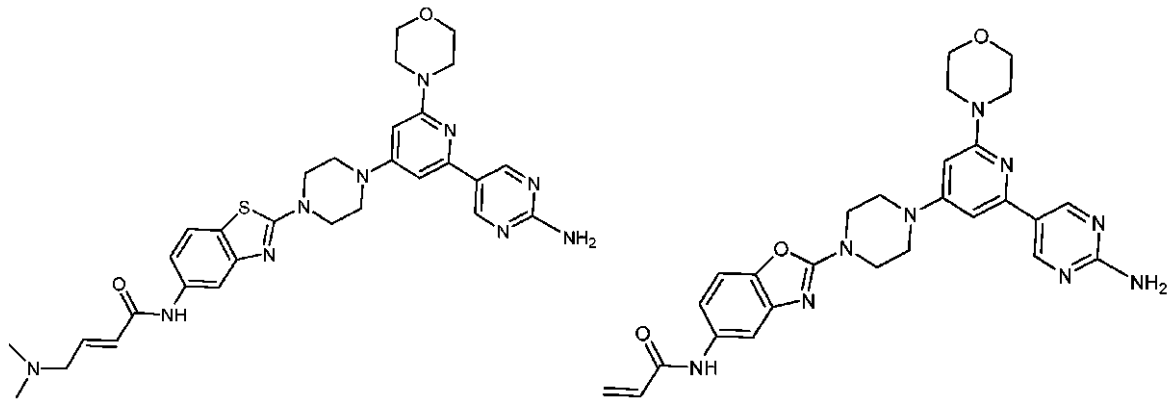
【化１１５】



I-15 I-16

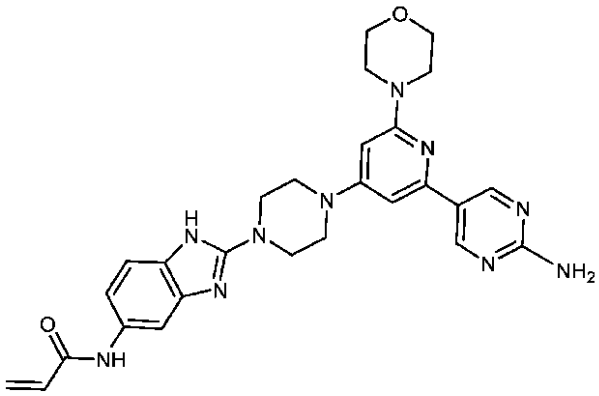


I-17 I-18

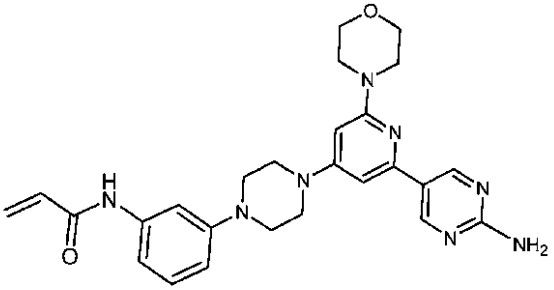


I-19 I-20

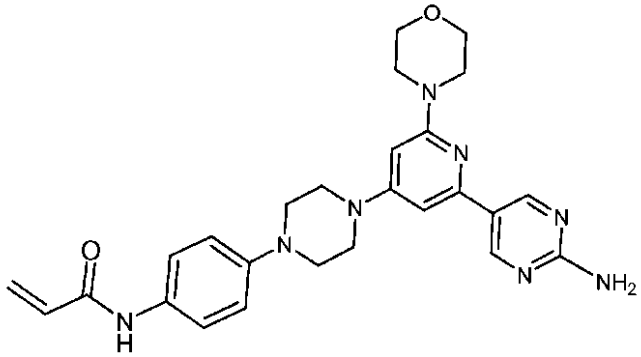
【化１１６】



I-21



I-22



もしくは I-23

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２３】

前記化合物がPI3Kαに対して選択的である、請求項1～22のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項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$C_{2\sim8}$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$C_{1\sim6}$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$C_{1\sim6}$脂肪族から選択され、ここで:

Qは、共有結合、または二価の$C_{1\sim6}$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$C_{1\sim6}$脂肪族である、

請求項1～21のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項２５】
Lは、二価の$C_{2\sim8}$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$C_{1\sim6}$脂肪族である、
請求項24に記載の化合物。
【請求項２６】
Lは、二価の$C_{2\sim8}$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、請求項25に記載の化合物。
【請求項２７】
Lは、二価の$C_{2\sim8}$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、請求項25に記載の化合物。
【請求項２８】
Lは、-NRC(O)CH=CH-、-NRC(O)CH=CHCH$_2$N(CH_3)-、-NRC(O)CH=CHCH$_2$O-、-CH$_2$NRC(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$_2$N(CH_3)-、-NRSO_2CH=CH-、-NRSO_2CH=CHCH$_2$-、-NRC(O)CH=CHCH$_2$O-、-NRC(O)C(=CH$_2$)CH$_2$-、-CH$_2$NRC(O)-、-CH$_2$NRC(O)CH=CH-、-CH$_2$CH$_2$NRC(O)-、または-CH$_2$NRC(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$C_{1\sim6}$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$C_{1\sim6}$脂肪族である、請求項24に記載の化合物。
【請求項２９】
Lは、-NHC(O)CH=CH-、-NHC(O)CH=CHCH$_2$N(CH_3)-、-NHC(O)CH=CHCH$_2$O-、-CH$_2$NHC(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$_2$N(CH_3)-、-NHSO_2CH=CH-、-NHSO_2CH=CHCH$_2$-、-NHC(O)CH=CHCH$_2$O-、-NHC(O)C(=CH$_2$)CH$_2$-、-CH$_2$NHC(O)-、-CH$_2$NHC(O)CH=CH-、-CH$_2$CH$_2$NHC(O)-、または-CH$_2$NHC(O)シクロプロピレン-である、請求項28に記載の化合物。
【請求項３０】
Lは、二価の$C_{2\sim8}$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、請求項24に記載の化合物。
【請求項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$C_{2\sim8}$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$C_{1\sim6}$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$C_{1～6}$脂肪族から選択され、ここで:

Qは、共有結合、または二価の$C_{1～6}$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$C_{1～6}$脂肪族である、

請求項1～21のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項３２】

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、請求項31に記載の化合物。

【請求項３３】

Lは、-C≡C-、$-C≡CCH_2N$(イソプロピル)-、$-NHC(O)C≡CCH_2CH_2-$、$-CH_2-C≡C-CH_2-$、$-C≡CCH_2O-$、$-CH_2C(O)C≡C-$、-C(O)C≡C-、または$-CH_2OC(=O)C≡C-$である、請求項32に記載の化合物。

【請求項３４】

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$C_{2～8}$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-、$-N(R)SO_2-$、$-SO_2N(R)-$、-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;

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$C_{1～6}$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$C_{1～6}$脂肪族から選択され、ここで:

Qは、共有結合、または二価の$C_{1～6}$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$C_{1～6}$脂肪族である、

請求項1～21のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項３５】

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、請求項34に記載の化合物。

【請求項３６】

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$C_{1～8}$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$C_{1～6}$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$C_{2～6}$アルケニ

ル;または

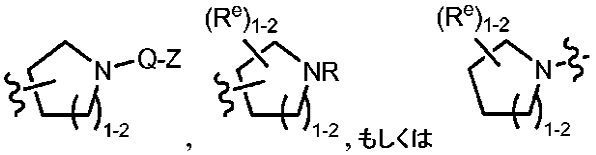
(iii)必要に応じてオキソ、ハロゲン、NO_2、もしくはCNで置換された$C_{2\sim6}$アルキニル;または

(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１１７】



であって、ここで各R、Q、Z;または

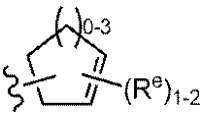
(vii)飽和3員～6員炭素環式環であって、該環は、1個～4個のR^e基で置換されている、飽和3員～6員炭素環式環;または

(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１１８】

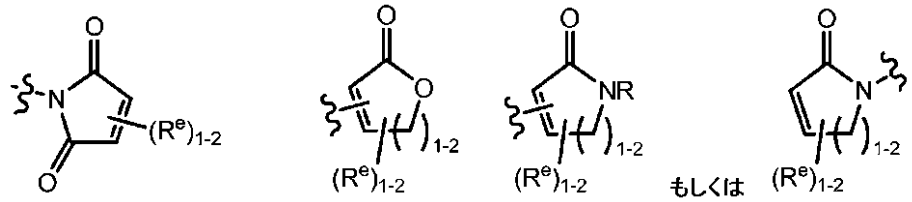


;または

(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１１９】

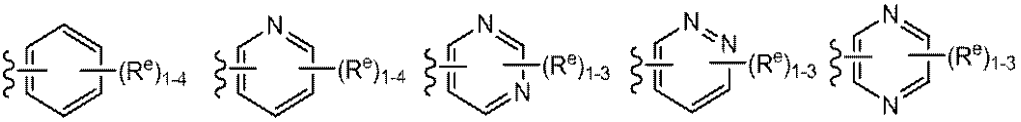


;または

(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１２０】

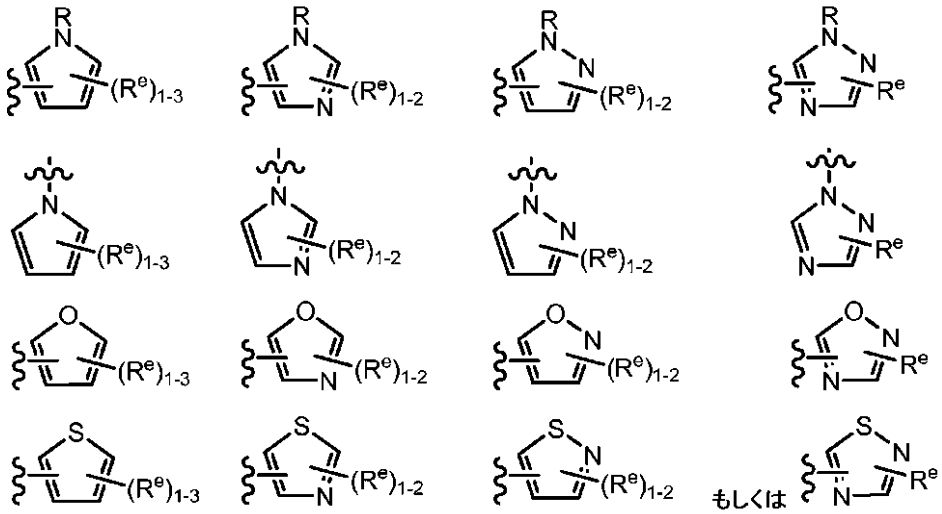


であって、ここで各R^eは、上で定義され、本明細書中に記載されるとおりであるもの;または

(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１２１】



;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、請求項1～21のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項３７】

Lは、共有結合、$-CH_2-$、-NH-、-C(O)-、$-CH_2NH-$、$-NHCH_2-$、-NHC(O)-、$-NHC(O)CH_2OC(O)-$、$-CH_2NHC(O)-$、$-NHSO_2-$、$-NHSO_2CH_2-$、$-NHC(O)CH_2OC(O)-$、または$-SO_2NH-$である、請求項36に記載の化合物。

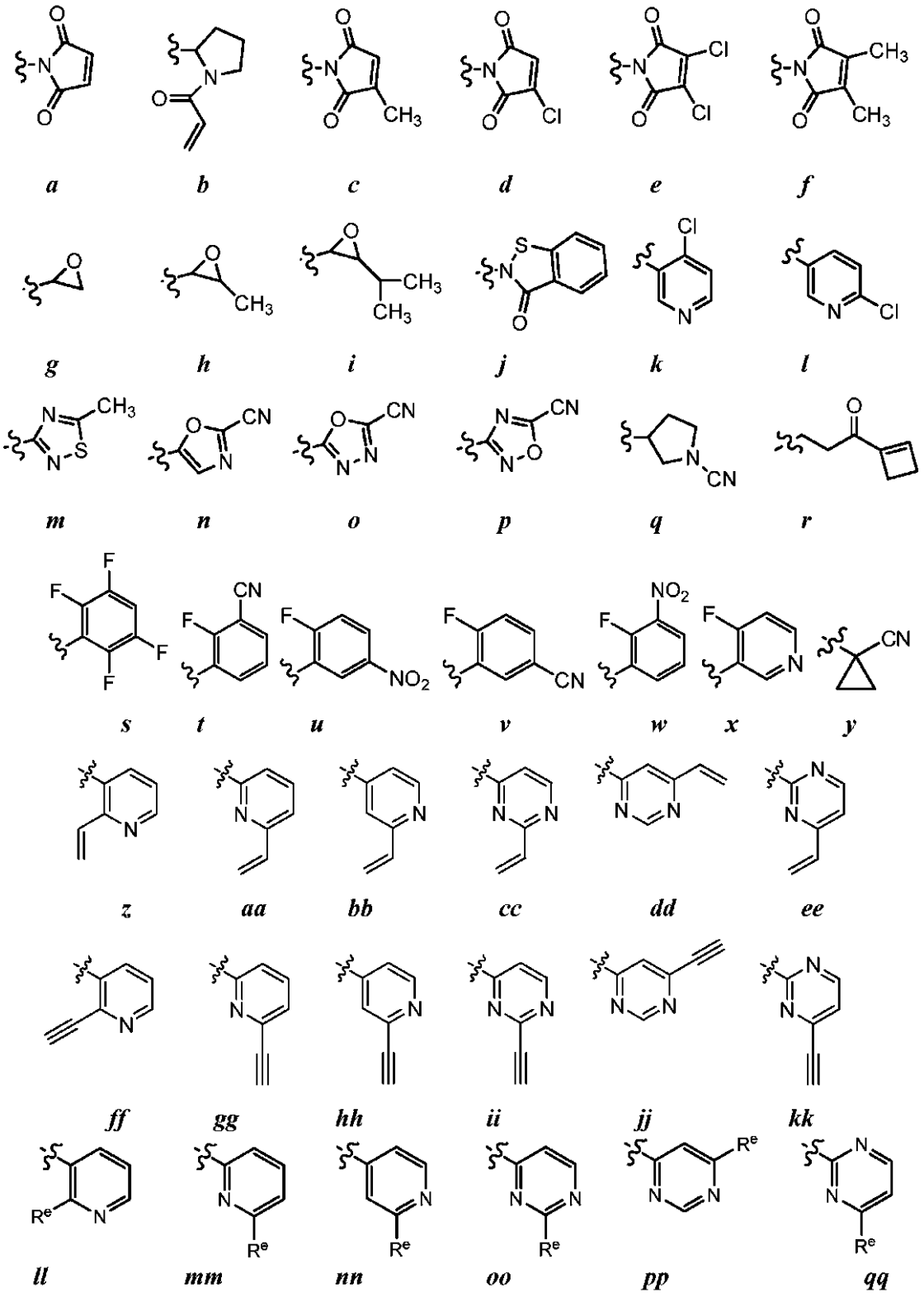
【請求項３８】

Lは共有結合である、請求項37に記載の化合物。

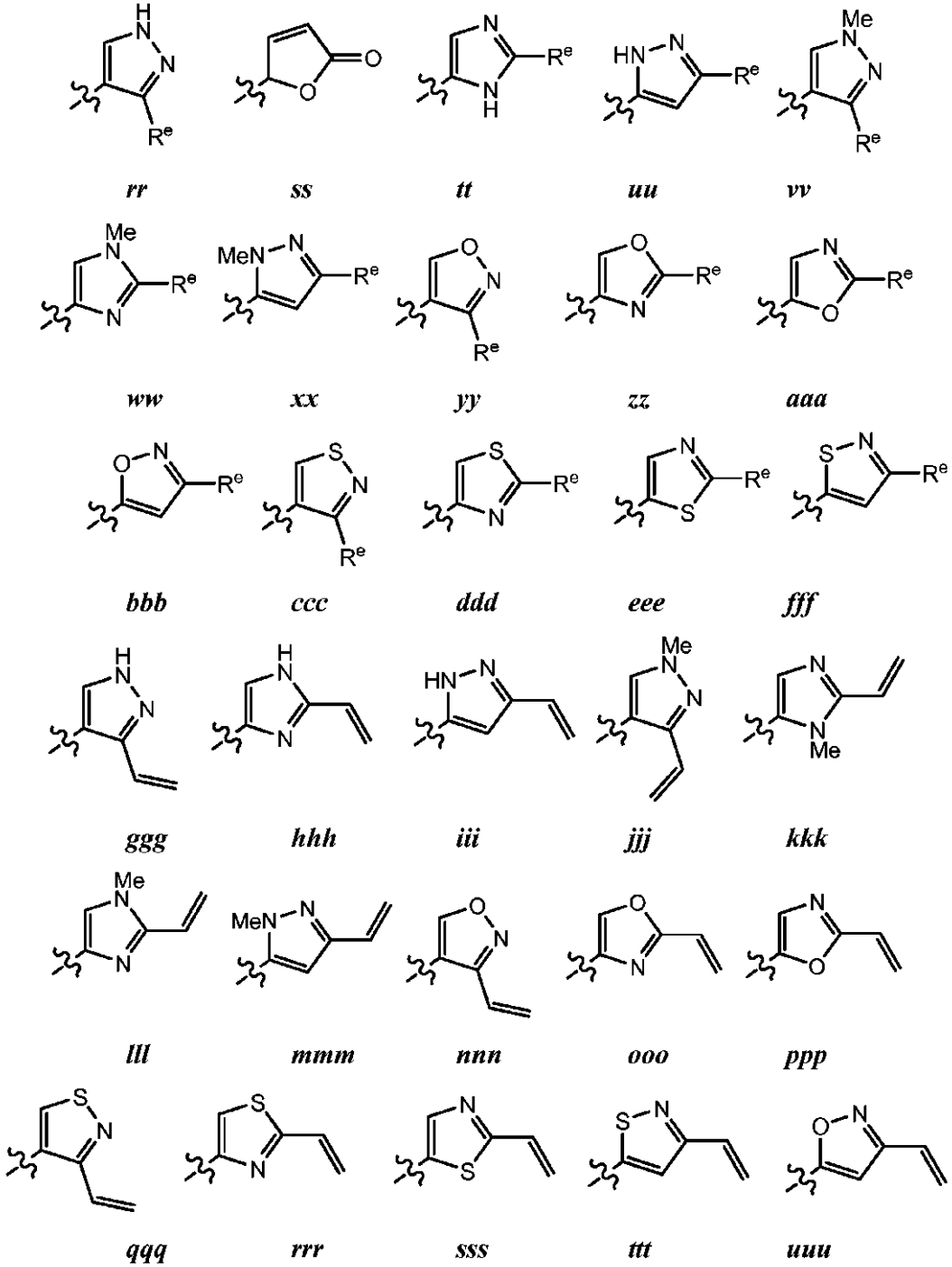
【請求項３９】

Yは:

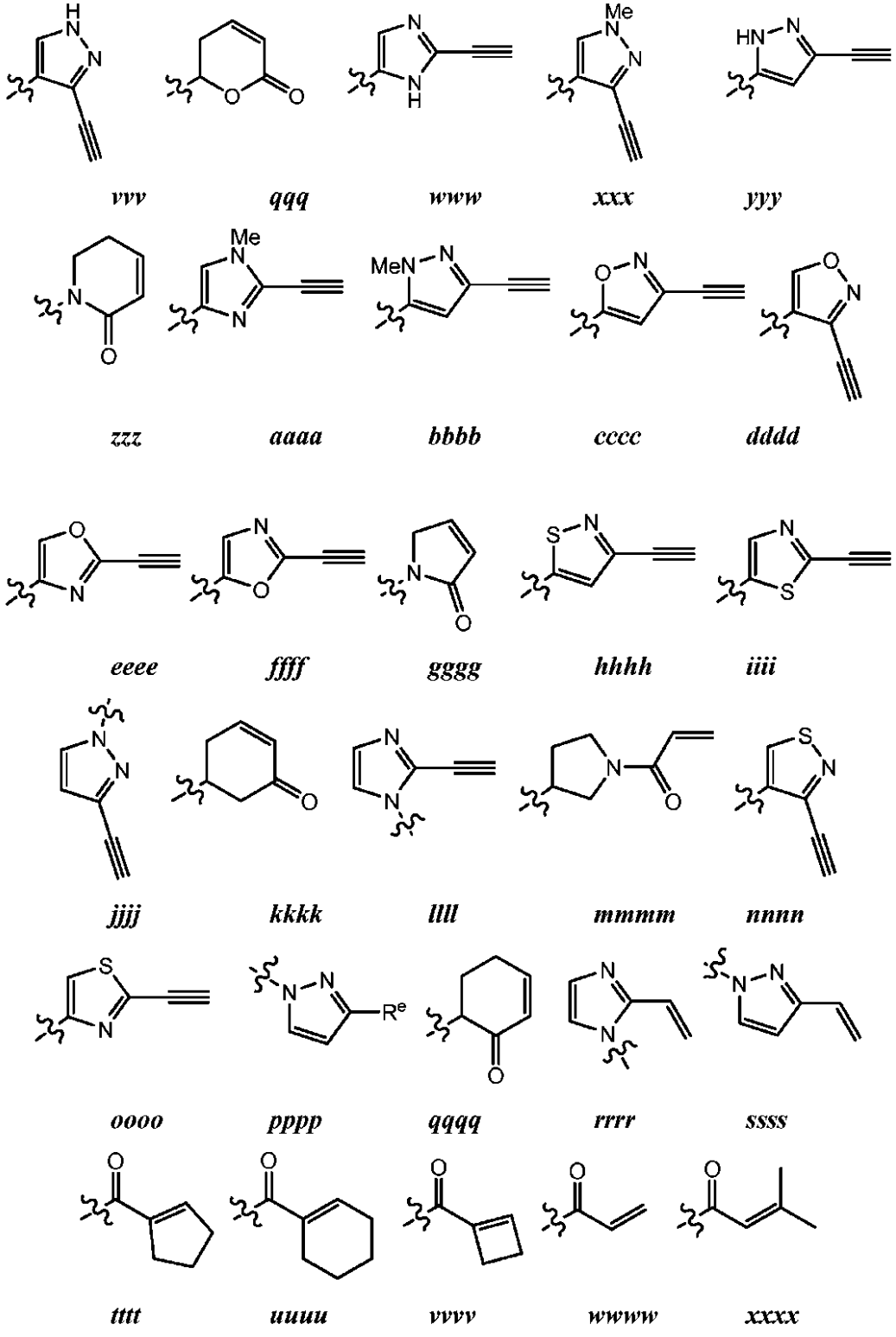
【化１２２】


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

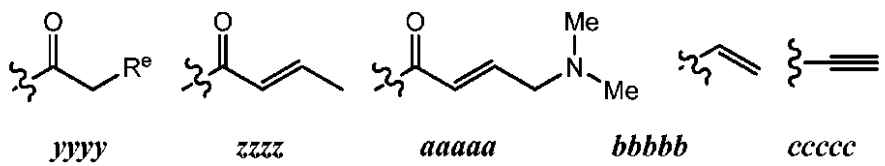
【化１２３】


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

【化１２４】

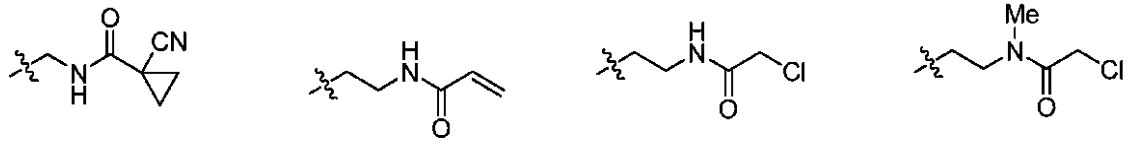


【化１２５】



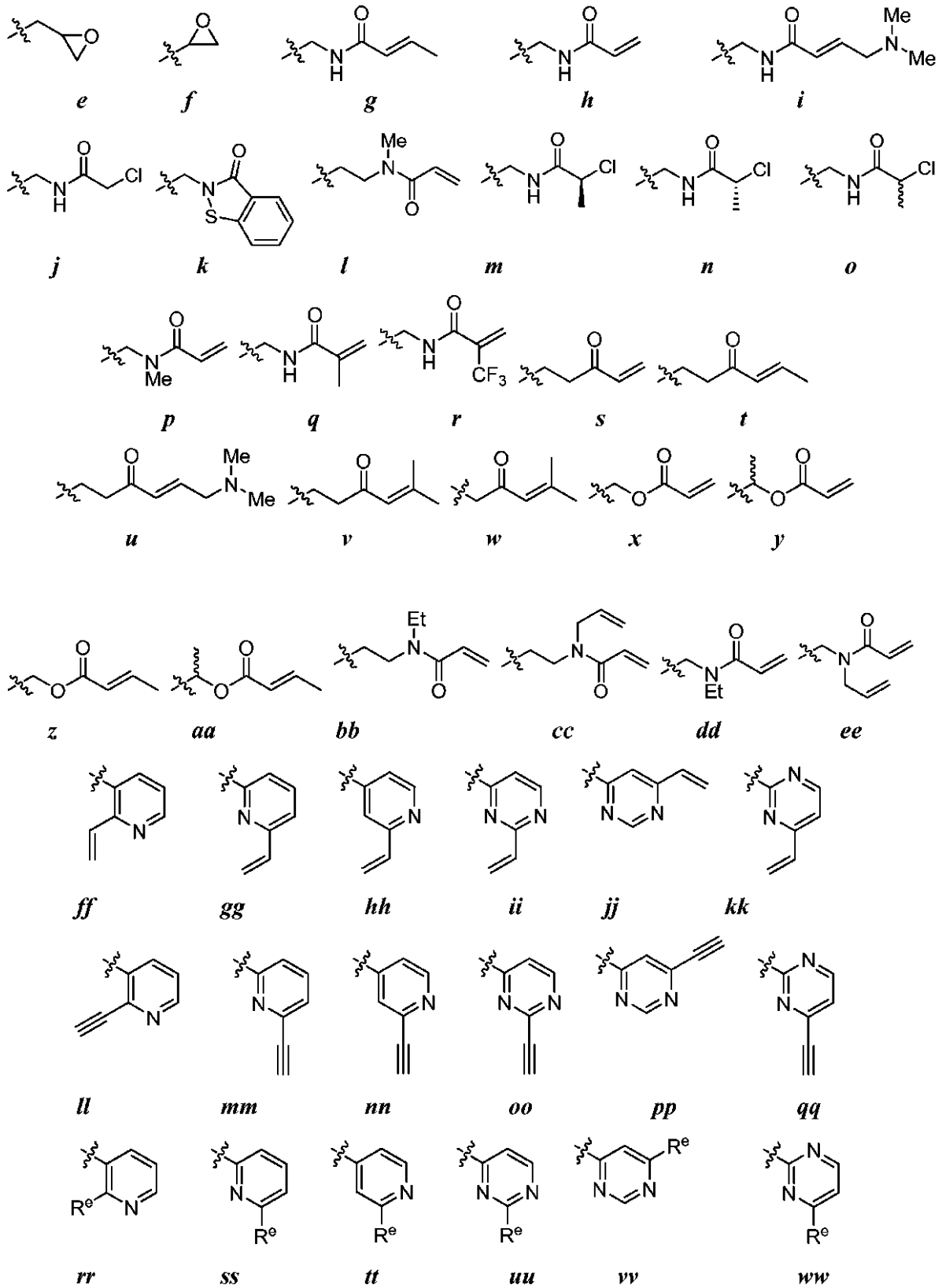
から選択され、ここで各R^eは独立して、適切な脱離基、CN、NO_2またはオキソから選択される、請求項36に記載の化合物。

【請求項４０】
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$C_{2\sim8}$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)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$C_{1\sim6}$脂肪族である、
請求項1～21のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項４１】
R^1は、-C(O)CH_2CH_2C(O)CH=C$(CH_3)_2$、-C(O)CH_2CH_2C(O)CH=CH(シクロプロピル)、-C(O)CH_2CH_2C(O)CH=CHCH_3、-C(O)CH_2CH_2C(O)CH=CHCH_2CH_3、-C(O)CH_2CH_2C(O)C(=CH_2)CH_3、-C(O)CH_2NHC(O)CH=CH_2、-C(O)CH_2NHC(O)CH_2CH_2C(O)CH=CHCH_3、-C(O)CH_2NHC(O)CH_2CH_2C(O)C(=CH_2)CH_3、-S(O)$_2CH_2CH_2$NHC(O)CH_2CH_2C(O)CH=C$(CH_3)_2$、-S(O)$_2CH_2CH_2$NHC(O)CH_2CH_2C(O)CH=CHCH_3、-S(O)$_2CH_2CH_2$NHC(O)CH_2CH_2C(O)CH=CH_2、-C(O)$(CH_2)_3$NHC(O)CH_2CH_2C(O)CH=CHCH_3、または-C(O)$(CH_2)_3$NHC(O)CH_2CH_2C(O)CH=CH_2である、請求項40に記載の化合物。
【請求項４２】
R^1は、6原子～12原子の長さである、請求項1～21のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項４３】
R^1は、少なくとも8原子の長さである、請求項42に記載の化合物。
【請求項４４】
R^1は:
【化１２６】

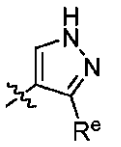


a *b* *c* *d*

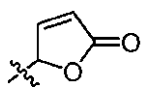
【化１２７】


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
rr
ss
tt
uu
vv
ww

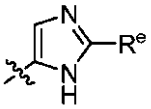
【化１２８】



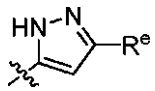
xx



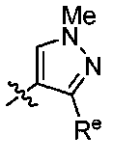
yy



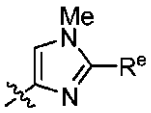
zz



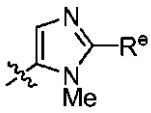
aaa



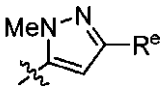
bbb



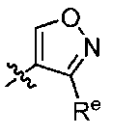
ccc



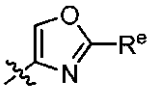
ddd



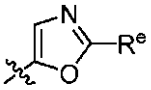
eee



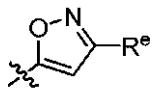
fff



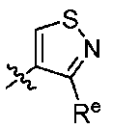
ggg



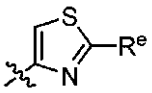
hhh



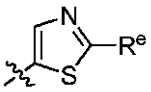
iii



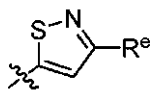
jjj



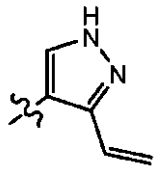
kkk



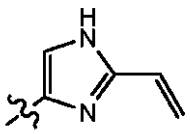
lll



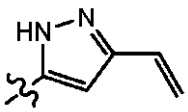
mmm



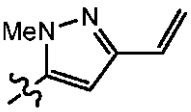
nnn

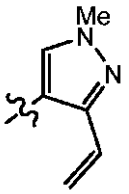


ooo

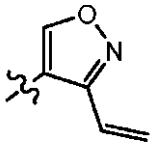


ppp

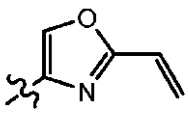




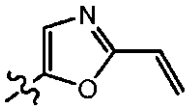
qqq



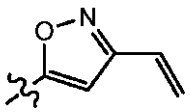
rrr



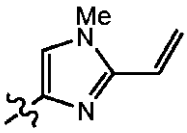
sss



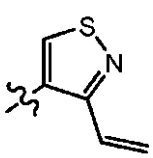
ttt



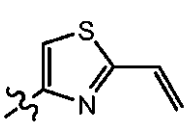
uuu



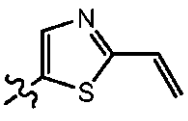
vvv



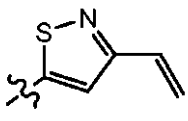
www



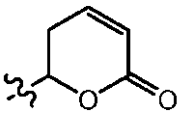
xxx



yyy

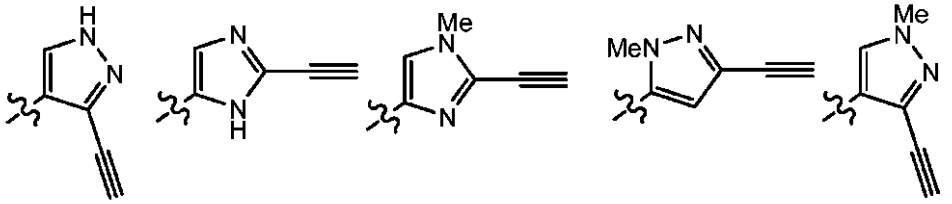


zzz

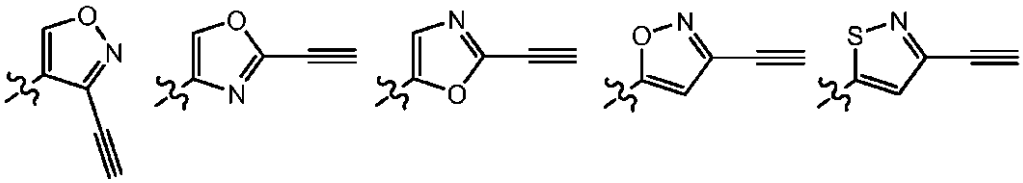


aaaa

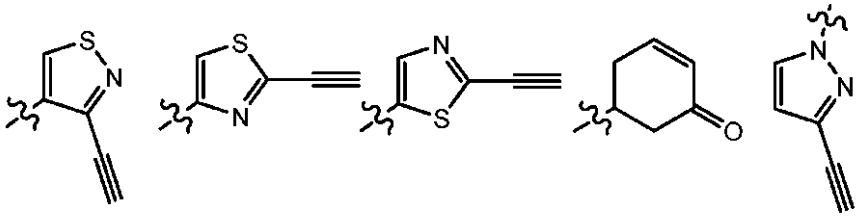
【化１２９】



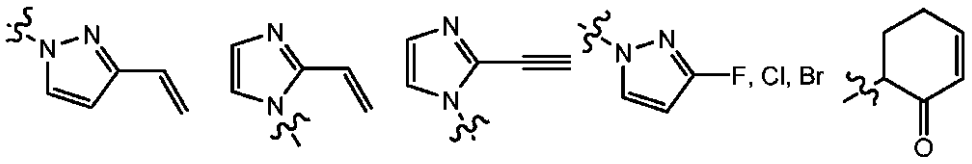
bbbb *cccc* *dddd* *eeee* *ffff*



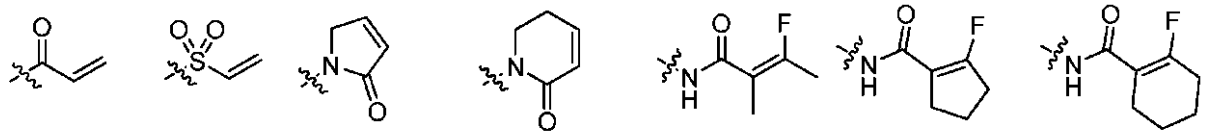
gggg *hhhh* *iiii* *jjjj* *kkkk*



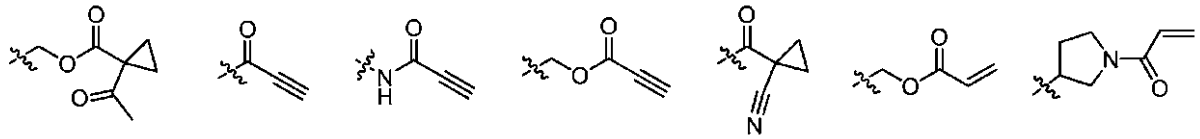
llll *mmmm* *nnnn* *oooo* *pppp*



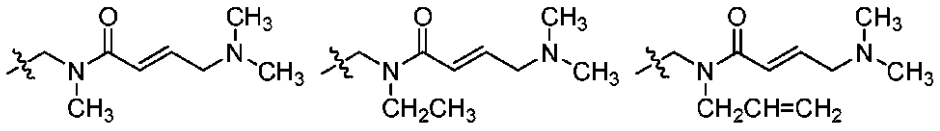
qqqq *rrrr* *ssss* *tttt* *uuuu*



vvvv *wwww* *xxxx* *yyyy* *zzzz* *aaaaa* *bbbbb*

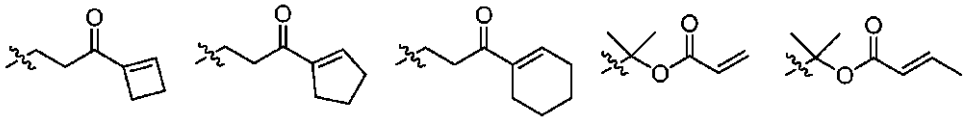


ccccc *ddddd* *eeeee* *fffff* *ggggg* *hhhhh* *iiiii*

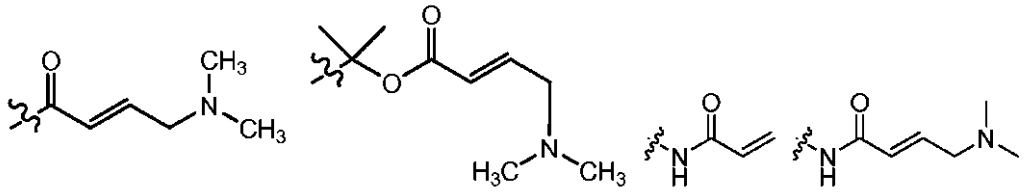


jjjjj *kkkkk* *lllll*

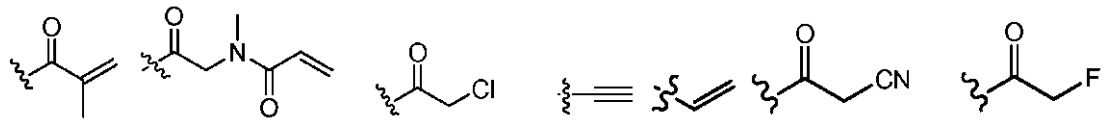
【化１３０】



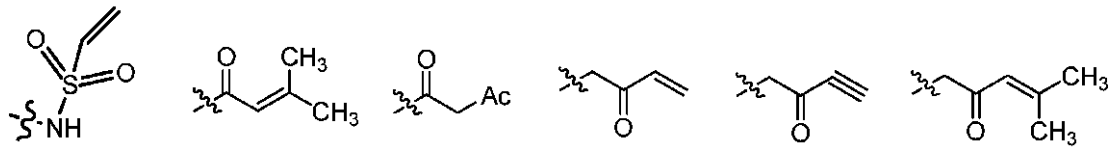
mmmmm *nnnnn* *ooooo* *ppppp* *qqqqq*



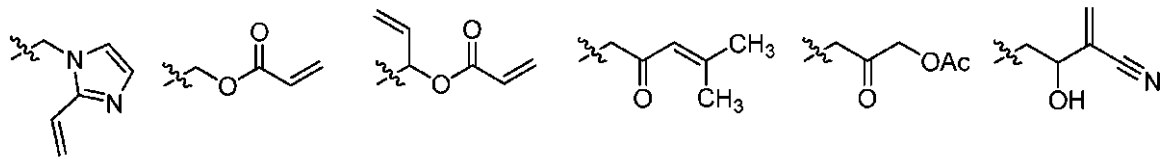
rrrrr *sssss* *ttttt* *uuuuu*



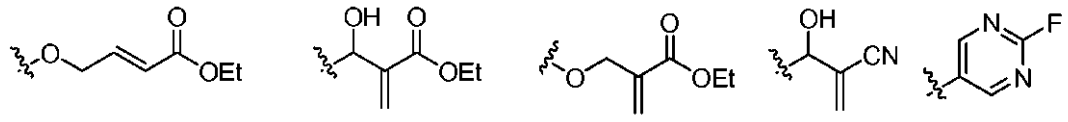
vvvvv *wwwww* *xxxxx* *yyyyy* *zzzzz* *aaaaaa* *bbbbbb*



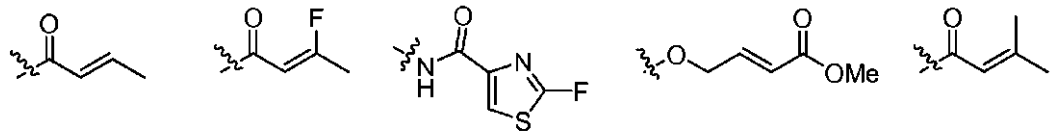
cccccc *dddddd* *eeeeee* *ffffff* *gggggg* *hhhhhh*



iiiiii *jjjjjj* *kkkkkk* *llllll* *mmmmmm* *nnnnnn*

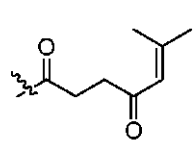


oooooo *pppppp* *qqqqqq* *rrrrrr* *ssssss*

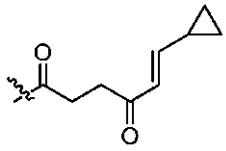


tttttt *uuuuuu* *vvvvvv* *wwwwww* *xxxxxx*

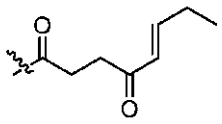
【化１３１】



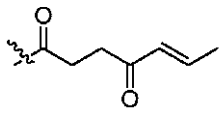
yyyyyy



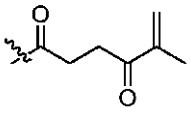
zzzzzz



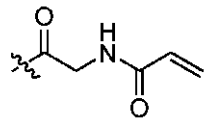
aaaaaaa



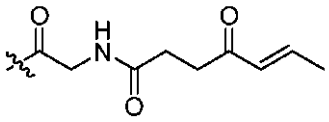
bbbbbbb



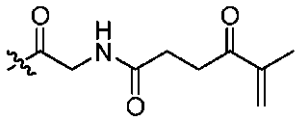
ccccccc



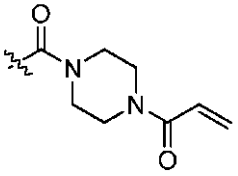
ddddddd



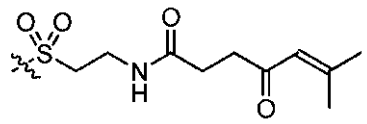
eeeeeee



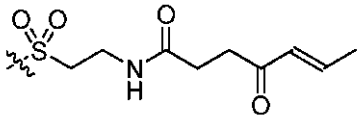
fffffff



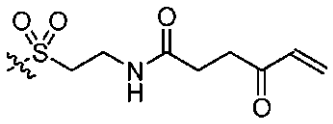
ggggggg



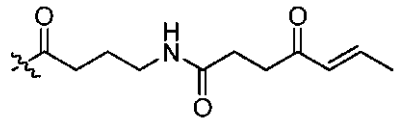
hhhhhhh



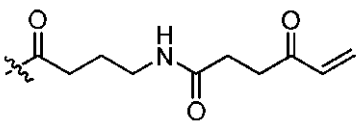
iiiiiii



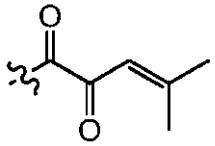
jjjjjjj



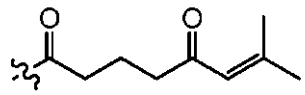
kkkkkkk



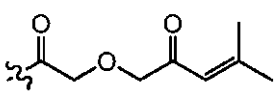
lllllll



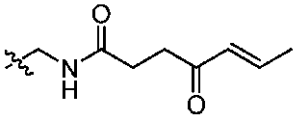
mmmmmmm



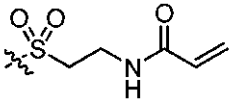
nnnnnnn



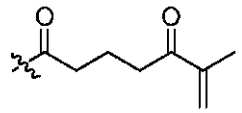
ooooooo



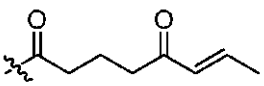
ppppppp



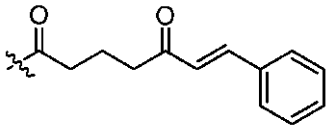
qqqqqqq



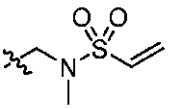
rrrrrrr



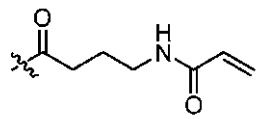
sssssss



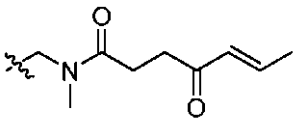
ttttttt



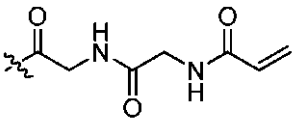
uuuuuuu



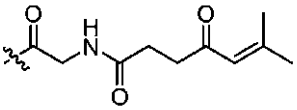
vvvvvvv



wwwwwww

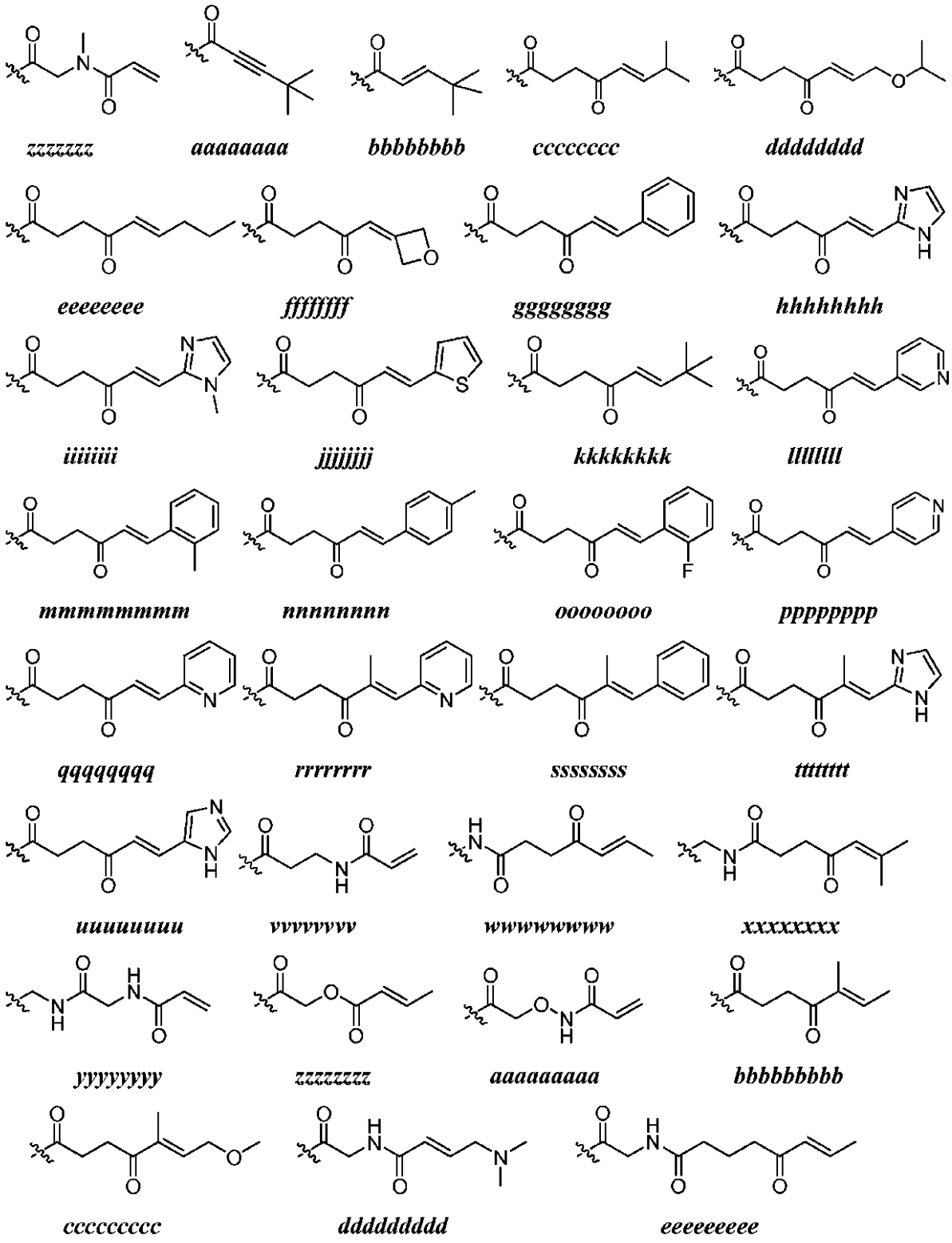


xxxxxxx

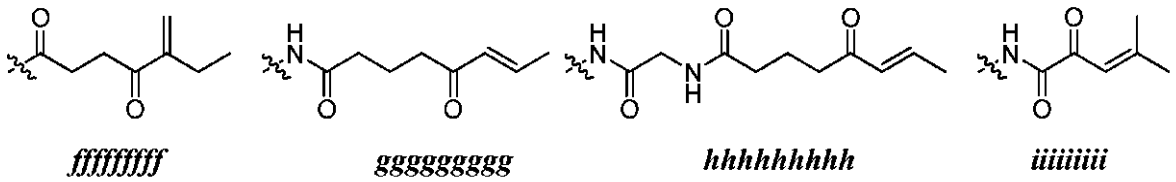


yyyyyyy

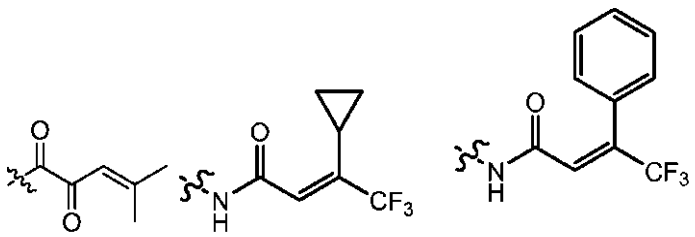
【化１３２】


zzzzzzz
aaaaaaaa
bbbbbbbb
ccccccc
ddddddd
eeeeeeee
fffffffff
ggggggg
hhhhhhhh
iiiiiii
jjjjjjj
kkkkkkkk
lllllll
mmmmmmmm
nnnnnnnn
ooooooo
ppppppp
qqqqqqq
rrrrrrr
sssssss
ttttttt
uuuuuuuu
vvvvvvv
wwwwwwww
xxxxxxx
yyyyyyy
zzzzzzz
aaaaaaaaa
bbbbbbbbb
ccccccccc
ddddddddd
eeeeeeeee

【化１３３】



fffffffff *ggggggggg* *hhhhhhhhh* *iiiiiiiii*



jjjjjjjjj *kkkkkkkkk* または *lllllllll*

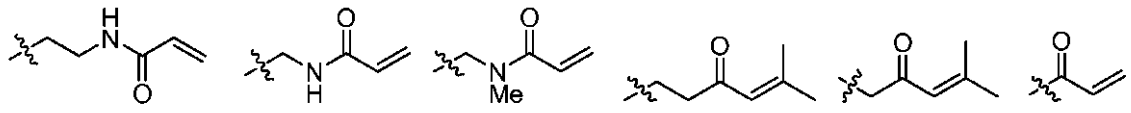
から選択され、

ここで各R^eは独立して、適切な脱離基、NO_2、CN、またはオキソである、請求項1～21のいずれか１項に記載の化合物。

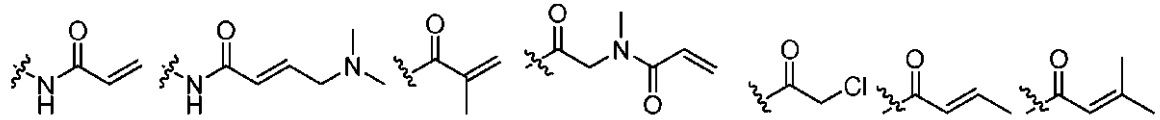
【請求項４５】

R^1は:

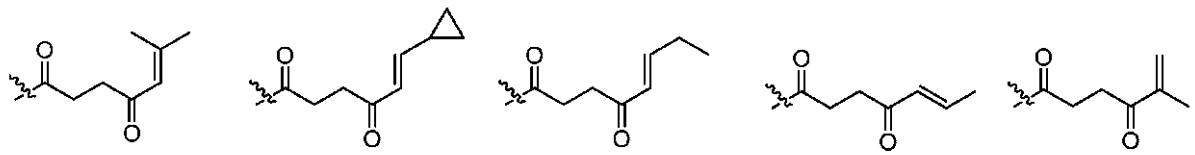
【化１３４】



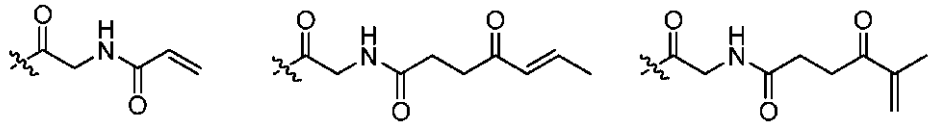
b *h* *p* *v* *w* *vvvv*



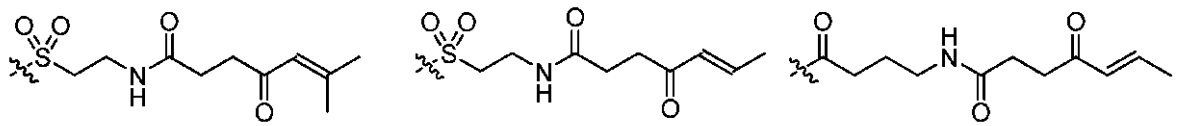
ttttt *uuuuu* *vvvvv* *wwwww* *xxxxx* *ttttt* *xxxxxx*



yyyyyy *zzzzzz* *aaaaaaa* *bbbbbbb* *ccccccc*

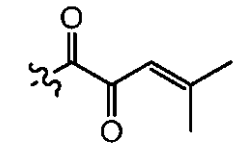


ddddddd *eeeeeee* *fffffff*

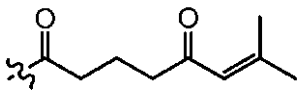


hhhhhhh *iiiiiii* *kkkkkkk*

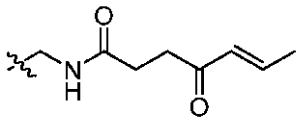
【化１３５】



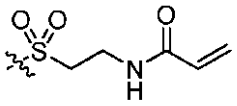
mmmmmmm



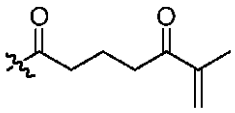
nnnnnnn



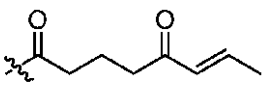
ppppppp



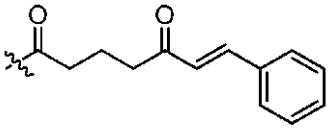
qqqqqqq



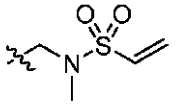
rrrrrrr



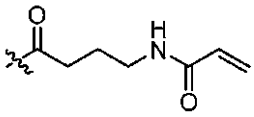
sssssss



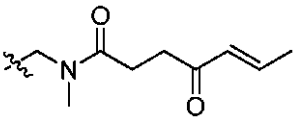
ttttttt



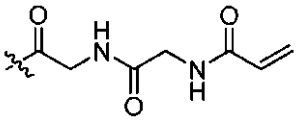
uuuuuuu



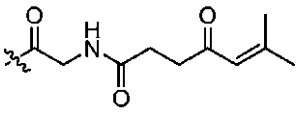
vvvvvvv



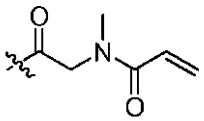
wwwwwww



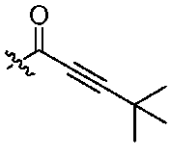
xxxxxxx



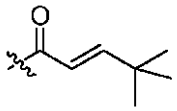
yyyyyyy



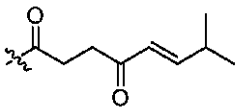
zzzzzzz



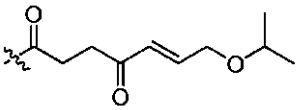
aaaaaaaa



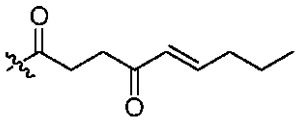
bbbbbbbb



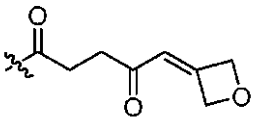
ccccccc



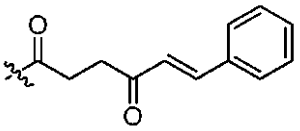
ddddddd



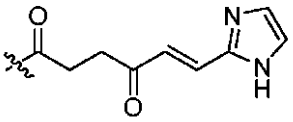
eeeeeeee



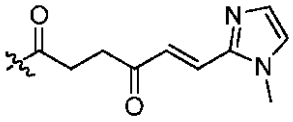
fffffffff



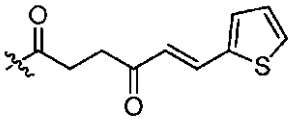
ggggggg



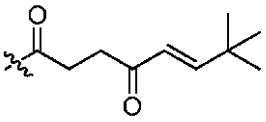
hhhhhhhh



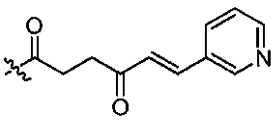
iiiiiiii



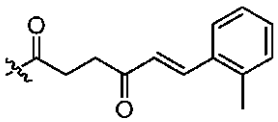
jjjjjjjj



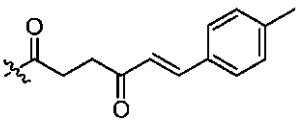
kkkkkkkk



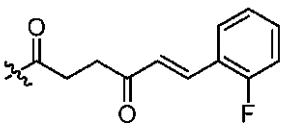
lllllll



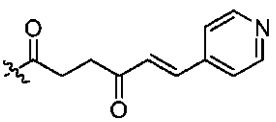
mmmmmmmm



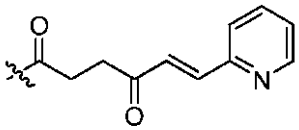
nnnnnnnn



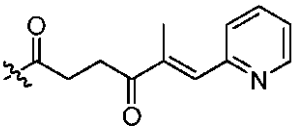
ooooooo



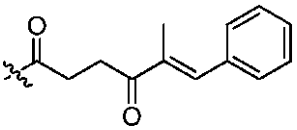
ppppppp



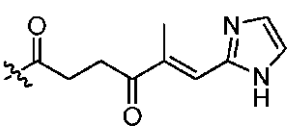
qqqqqqq



rrrrrrr

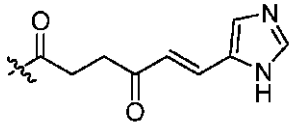


sssssss

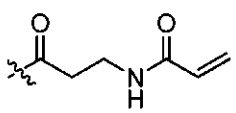


ttttttt

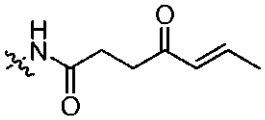
【化１３６】



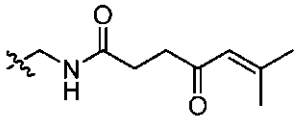
uuuuuuuu



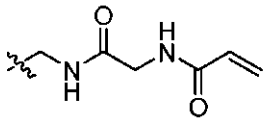
vvvvvvvv



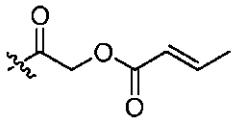
wwwwwwww



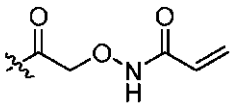
xxxxxxxx



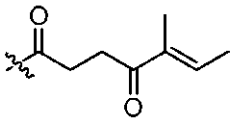
yyyyyyyy



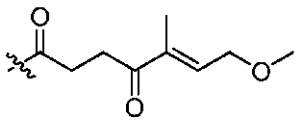
zzzzzzzz



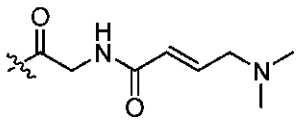
aaaaaaaaa



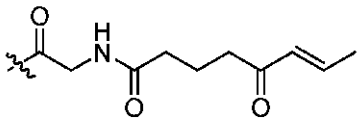
bbbbbbbbb



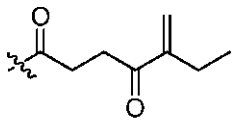
ccccccccc



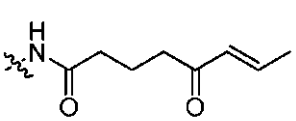
ddddddddd



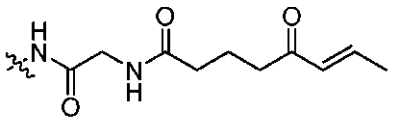
eeeeeeeee



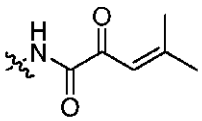
fffffffff



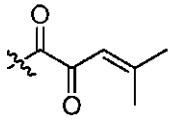
ggggggggg

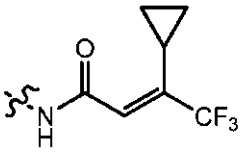


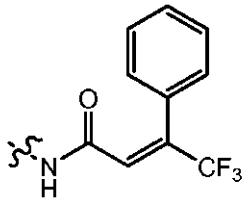
hhhhhhhhh



iiiiiiiii







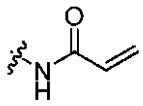
jjjjjjjjj *kkkkkkkkk* または *lllllllll*

から選択される、請求項1～21のいずれか１項に記載の化合物。

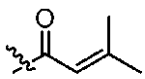
【請求項４６】

R^1は:

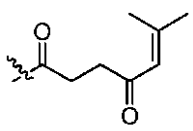
【化１３７】



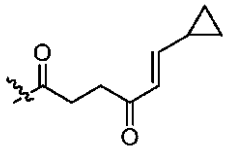
ttttt



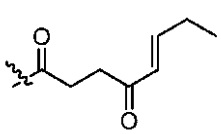
xxxxxx



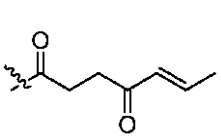
yyyyyy



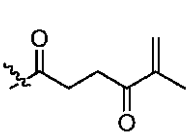
zzzzzz



aaaaaaa

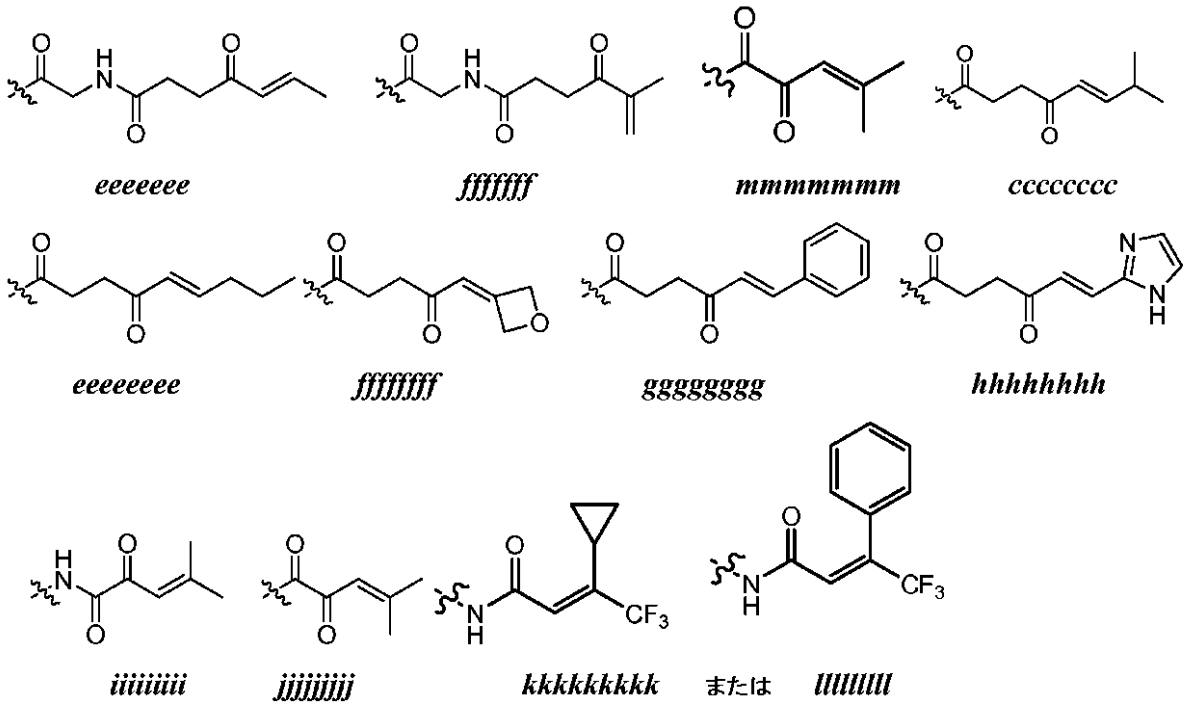


bbbbbbb



ccccccc

【化１３８】



から選択される、請求項1～21のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項４７】

請求項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。

【請求項４８】

さらなる治療剤と組み合わせられた、請求項47に記載の組成物。

【請求項４９】

前記さらなる治療剤が化学療法剤である、請求項48に記載の組成物。

【請求項５０】

生物学的サンプル中の、PI3K-α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1～46のいずれか１項に記載の化合物、または請求項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。

【請求項５１】

患者において、PI3K-α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、請求項1～46のいずれか１項に記載の化合物、または請求項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。

【請求項５２】

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

【請求項５３】

前記PI3K-αまたはその変異体の活性が、PI3K-α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、請求項52に記載の方法。

【請求項５４】

PI3Kα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、PI3Kα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、請求項1～46のいずれか１項に記載の化合物、または請求項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。

【請求項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、請求項54に記載の方法。

【請求項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、子宮頚、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、頚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、請求項55に記載の方法。

【請求項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、請求項56に記載の方法。

【請求項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、グレーヴズ病、サルコイドーシス、肺胞炎、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、請求項55に記載の方法。

【請求項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、請求項55に記載の方法。

【請求項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、請求項55に記載の方法。

【請求項６１】

前記血管形成障害が眼の血管新生である、請求項55に記載の方法。

【請求項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、請求項61に記載の方法。

【請求項６３】

システイン残基Cys862を有するPI3K-α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:

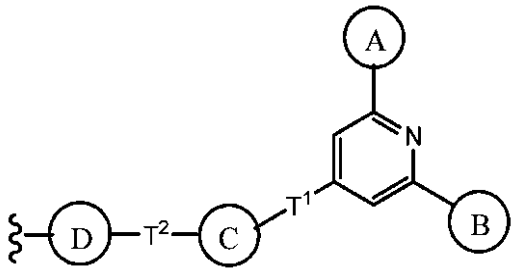
該Cys862は、PI3K-αまたはその変異体のCys862であり;

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１３９】



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;

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$C_{1\sim6}$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;

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$C_{1\sim6}$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$C_{1\sim6}$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

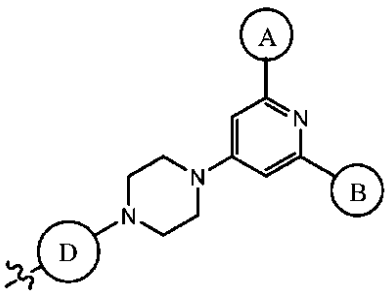
同じ窒素上の２個のR基は、これらが結合している窒素原子と一緒になって、独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される1個～4個のヘテロ原子を有する4員～7員の飽和、部分不飽和、もしくはヘテロアリールの環を形成する、

結合体。

【請求項６４】

前記インヒビター部分が、式I*-e:

【化１４０】



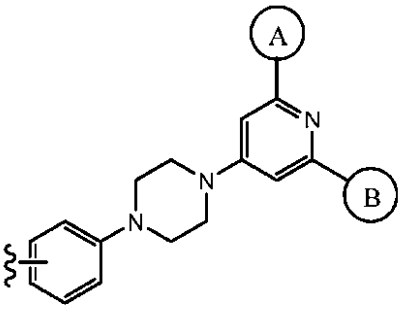
I*-e

のインヒビター部分である、請求項63に記載の結合体。

【請求項６５】

前記インヒビター部分が、式I*-e-i:

【化１４１】



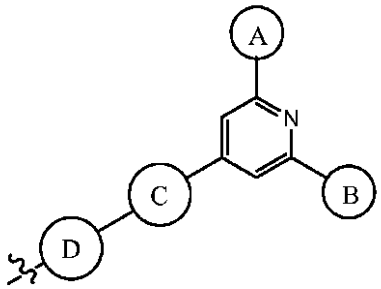
I*-e-*i*

のインヒビター部分である、請求項64に記載の結合体。

【請求項６６】

前記インヒビター部分が、式I*-f:

【化１４２】



I*-f

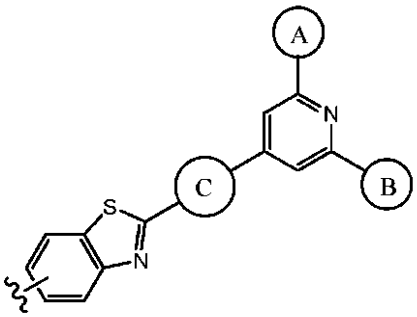
のインヒビター部分であり、

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る、請求項63に記載の結合体。

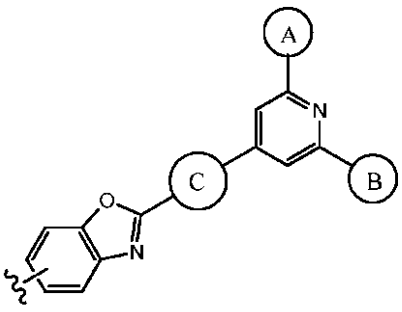
【請求項６７】

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１４３】

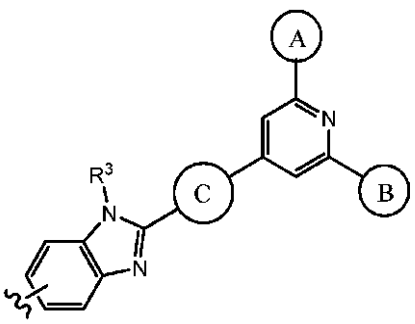


I-f*-*i*



I*-f-*ii*

【化１４４】



I*-f-*iii*

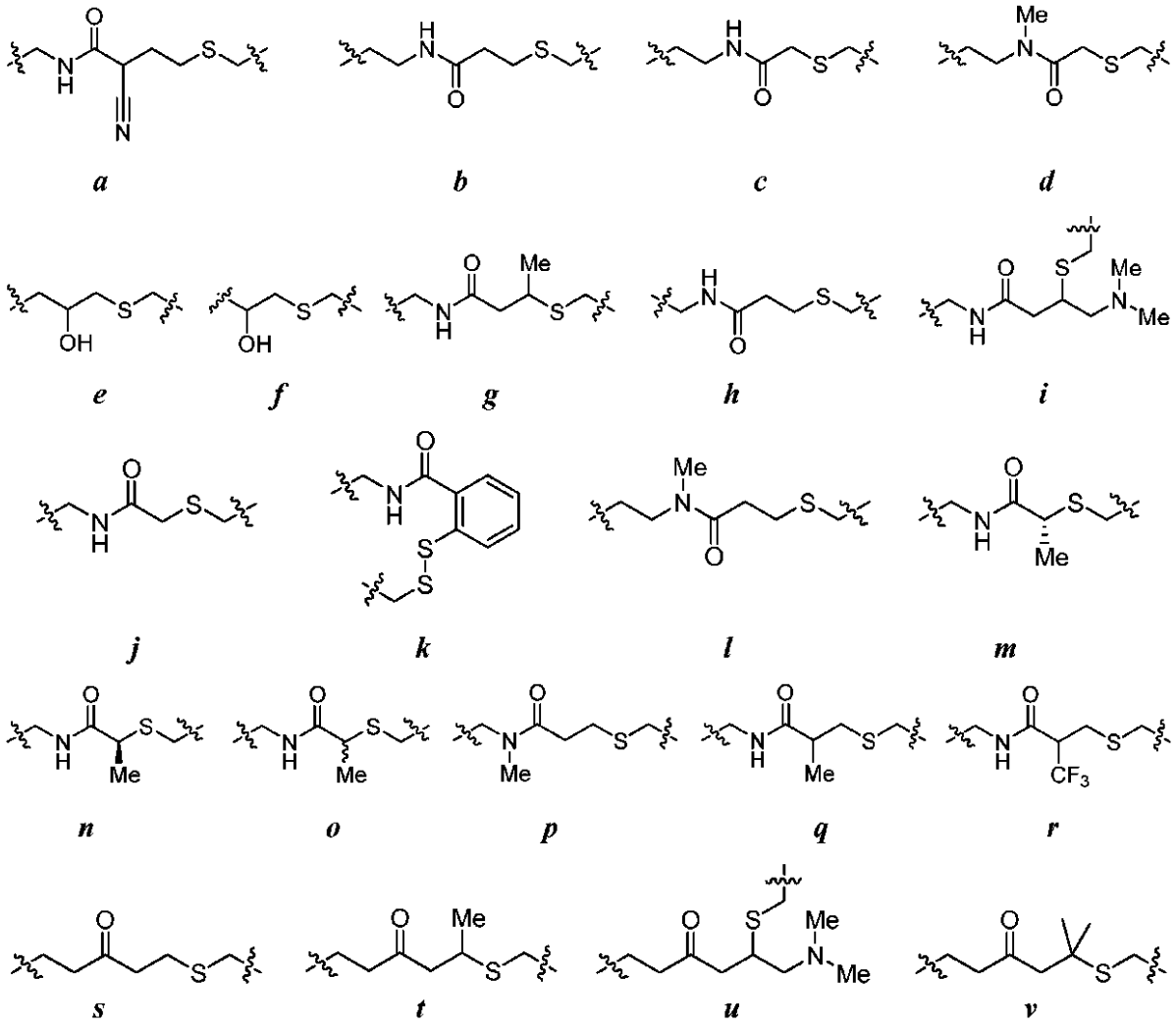
のインヒビター部分であり、

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、請求項66に記載の結合体。

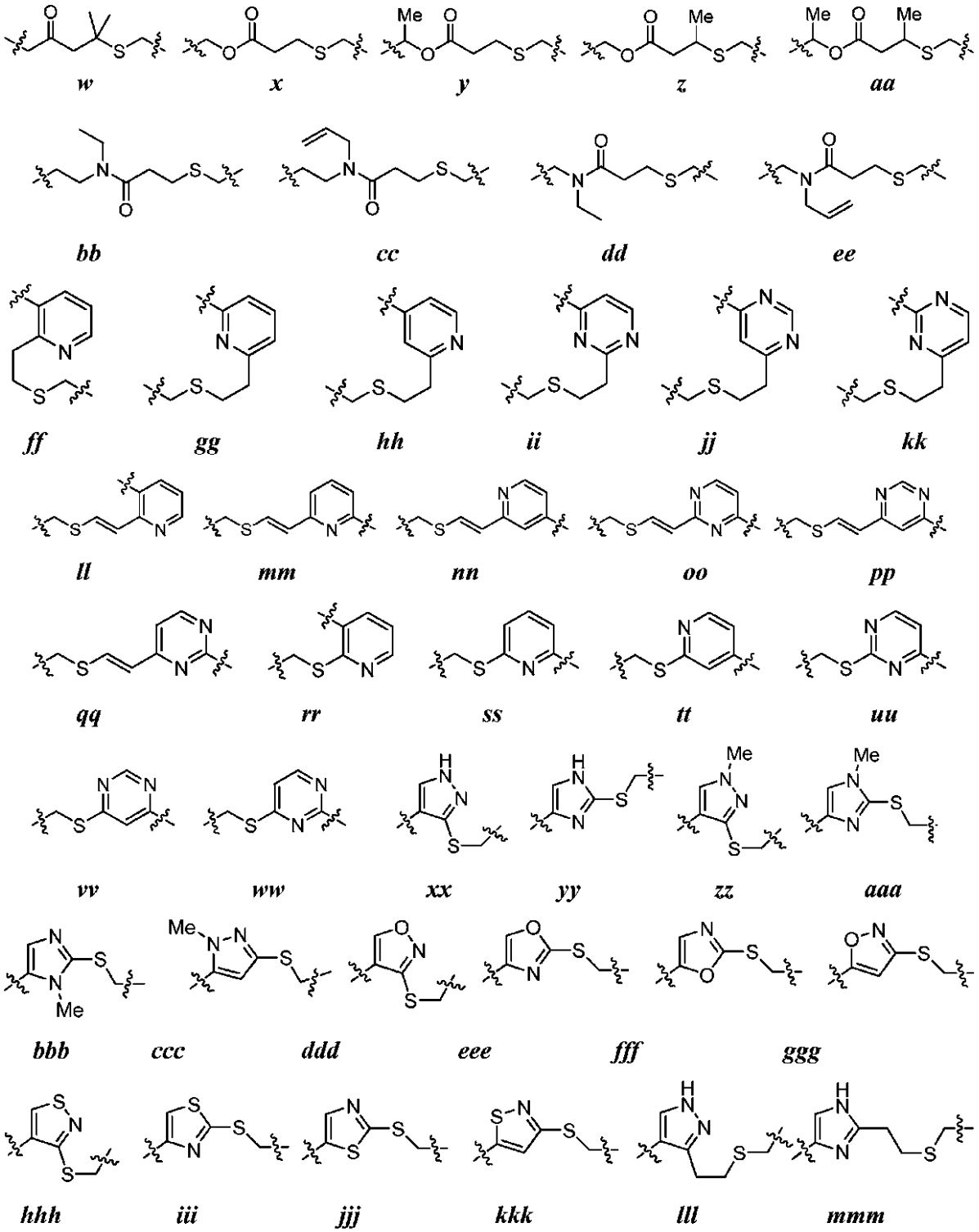
【請求項６８】

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:

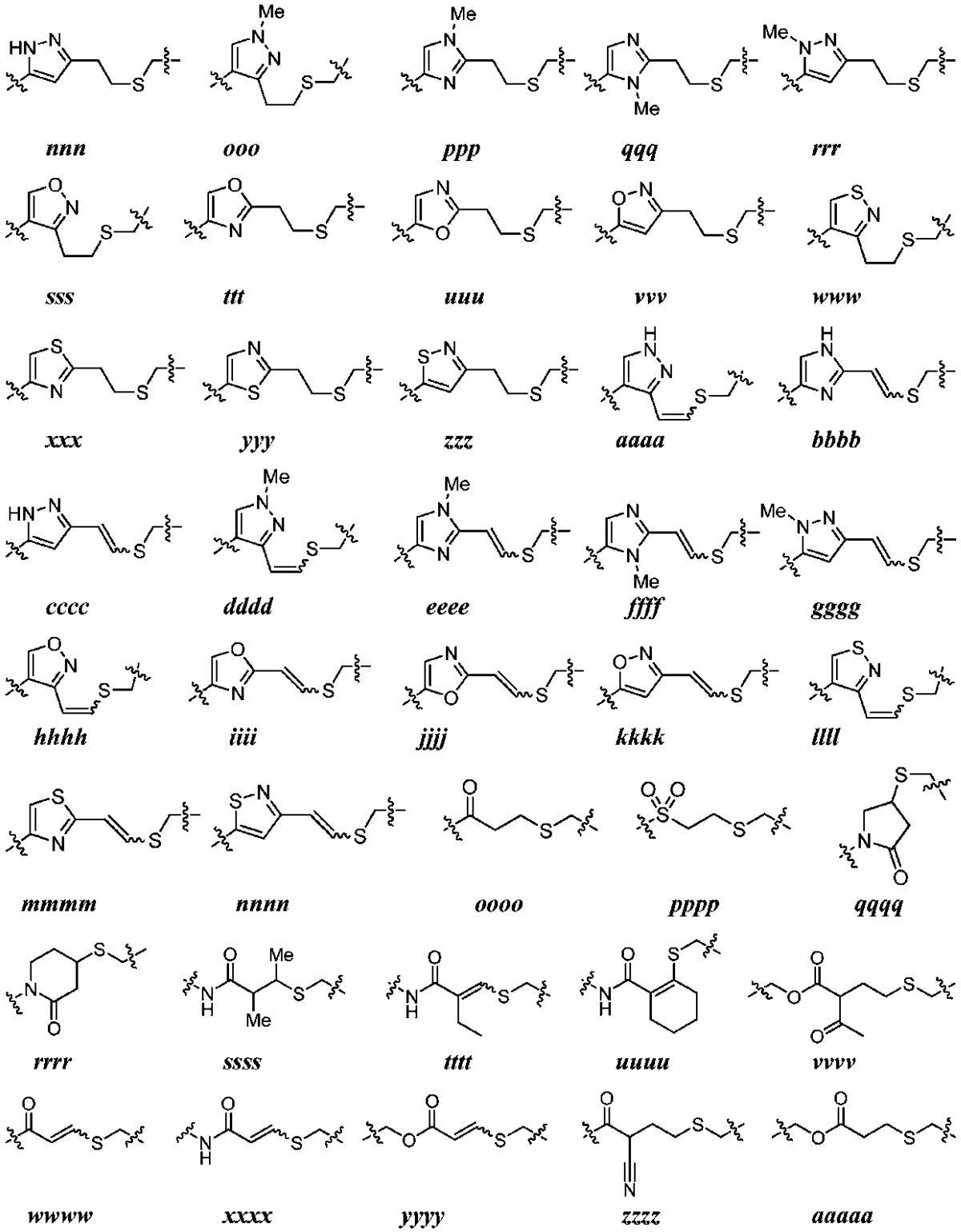
【化１４５】



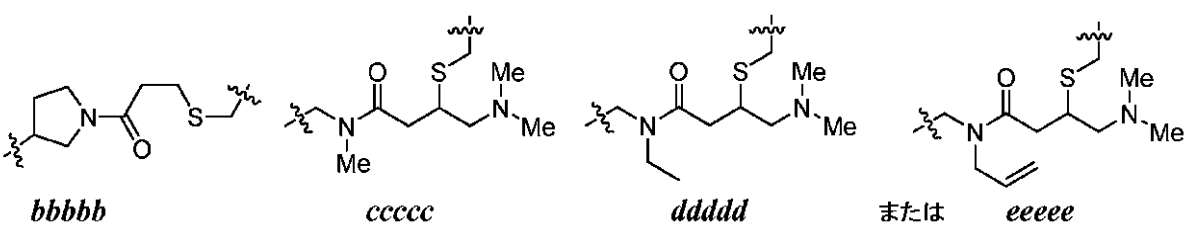
【化１４６】


w
x
y
z
aa
bb
cc
dd
ee
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１４７】



【化１４８】



から選択される、請求項63～67のいずれか１項に記載の結合体。

【請求項６９】
前記弾頭基は、式-L-Yの基であり、ここで:
Lは、二価の$C_{2\sim8}$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$C_{1\sim6}$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$C_{1\sim6}$脂肪族から選択され、ここで:
Qは、共有結合、または二価の$C_{1\sim6}$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$C_{1\sim6}$脂肪族である、
請求項63～67のいずれか１項に記載の結合体。
【請求項７０】
Lは、二価の$C_{2\sim8}$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$C_{1\sim6}$脂肪族である、
請求項69に記載の結合体。
【請求項７１】
Lは、二価の$C_{2\sim8}$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、
請求項70に記載の結合体。
【請求項７２】
Lは、二価の$C_{2\sim8}$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、請求項70に記載の結合体。
【請求項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$C_{1\sim6}$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$C_{1\sim6}$脂肪族である、請求項69に記載の結合体。
【請求項７４】

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

【請求項７５】

Lは、二価のC$_{2\sim8}$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$_2$N(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、請求項69に記載の結合体。

【請求項７６】

R^{1}は-L-Yであり、ここで:

Lは、二価のC$_{2\sim8}$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$_2$N(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$_{1\sim6}$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$_{1\sim6}$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$_{1\sim6}$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$_2$N(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$_{1\sim6}$脂肪族である、

請求項63～67のいずれか１項に記載の結合体。

【請求項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C$_{1\sim6}$脂肪族である、請求項76に記載の結合体。

【請求項７８】

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

【請求項７９】

R^{1}は-L-Yであり、ここで:

Lは、二価のC$_{2\sim8}$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)SO$_2$-、-SO$_2$N(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;

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$_{1\sim6}$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$C_{1\sim6}$脂肪族から選択され、ここで:

Qは、共有結合、または二価の$C_{1\sim6}$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$C_{1\sim6}$脂肪族である、

請求項63～67のいずれか１項に記載の結合体。

【請求項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$C_{1\sim6}$脂肪族である、請求項79に記載の結合体。

【請求項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$C_{1\sim8}$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$C_{1\sim6}$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$C_{2\sim6}$アルケニル;または

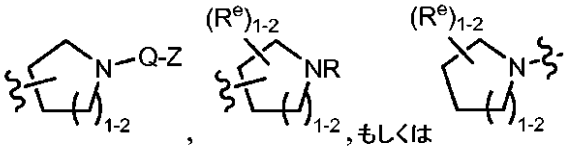
(iii)必要に応じてオキソ、ハロゲン、NO_2、もしくはCNで置換された$C_{2\sim6}$アルキニル;または

(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、ここで各R、Q、Z;または

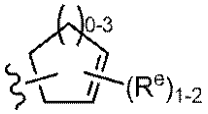
(vii)飽和3員～6員炭素環式環であって、該環は、1個～4個のR^e基で置換されている、飽和3員～6員炭素環式環;または

(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】



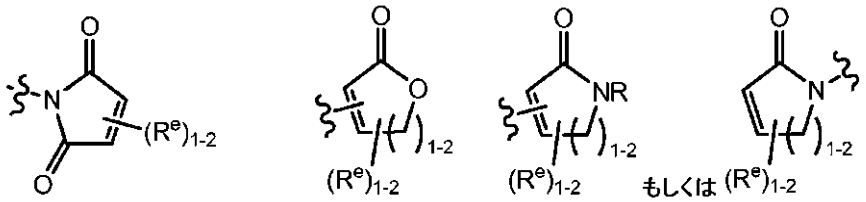
;または

(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】

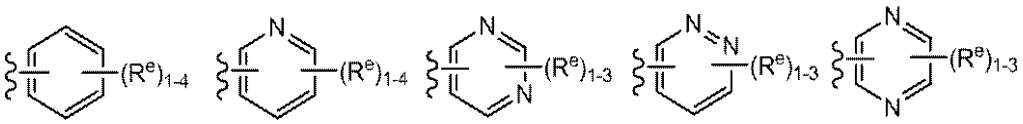


;または

(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】

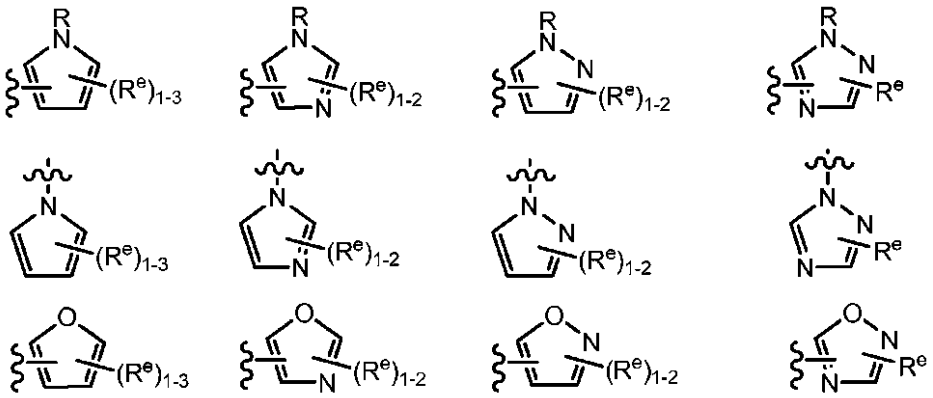


であって、ここで各R^eは、上で定義され、本明細書中に記載されるとおりであるもの;または

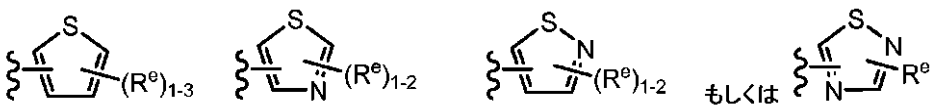
(xv)独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される1個～3個のヘテロ原子を有する5員ヘテロアリール環であって、該環は、1個～3個のR^e基で置換されている、5員ヘテロアリール環;または

(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、請求項63～67のいずれか１項に記載の結合体。

【請求項８２】

Lは、共有結合、-CH_2-、-NH-、-C(O)-、-CH_2NH-、-$NHCH_2$-、-NHC(O)-、-NHC(O)CH_2OC(O)-、-CH_2NHC(O)-、-$NHSO_2$-、-$NHSO_2CH_2$-、-NHC(O)CH_2OC(O)-、または-SO_2NH-である、請求項81に記載の結合体。

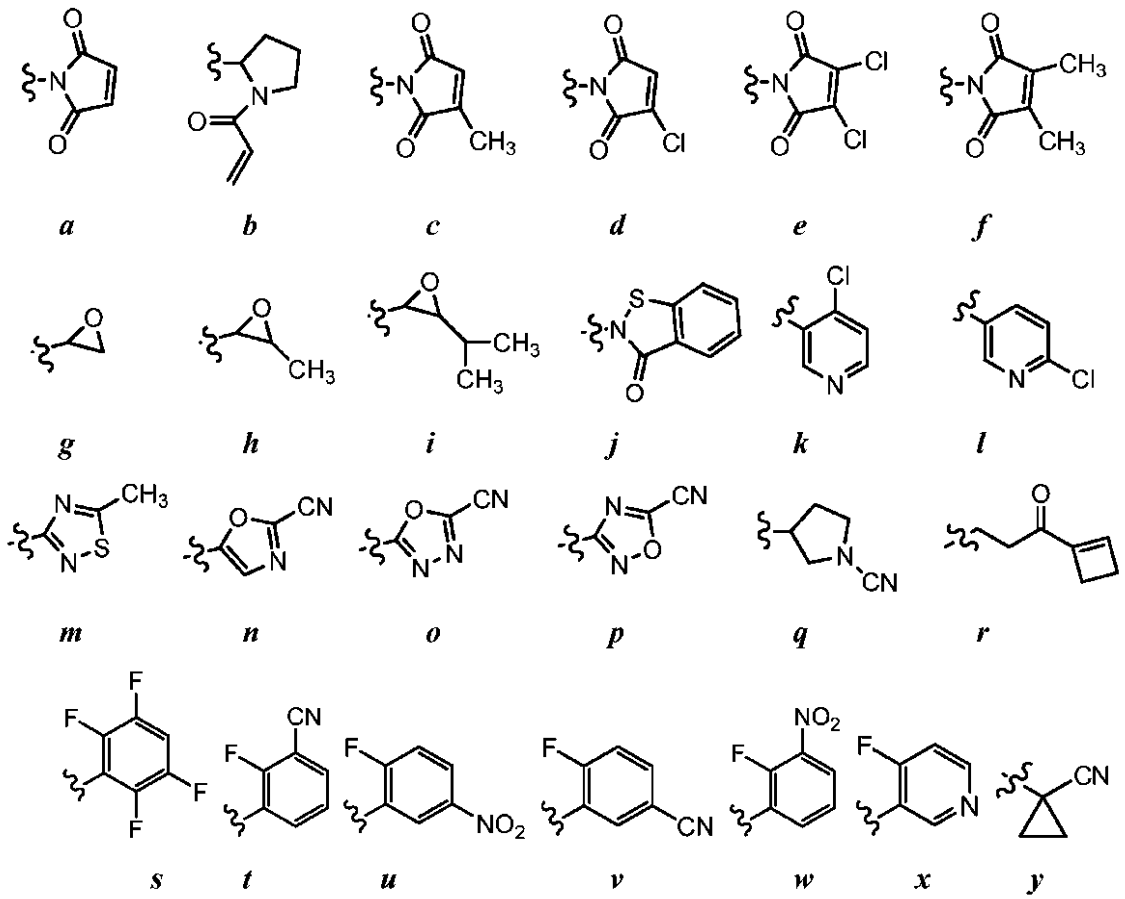
【請求項８３】

Lは共有結合である、請求項82に記載の結合体。

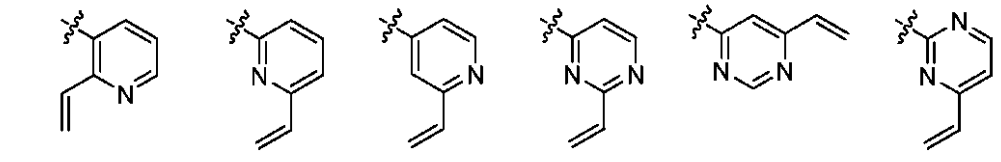
【請求項８４】

Yは:

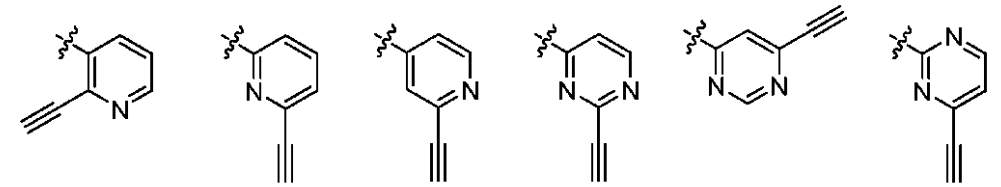
【化１５５】



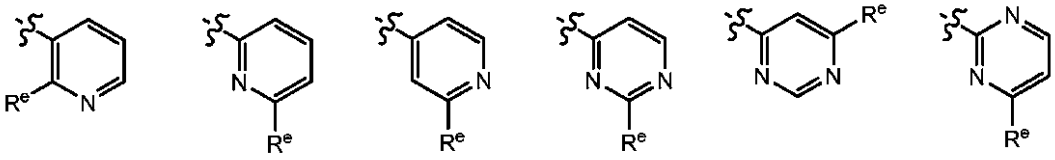
【化１５６】



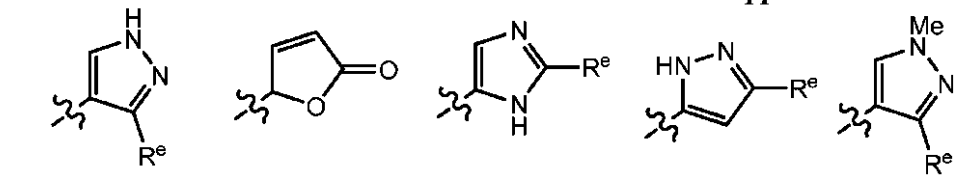
z *aa* *bb* *cc* *dd* *ee*



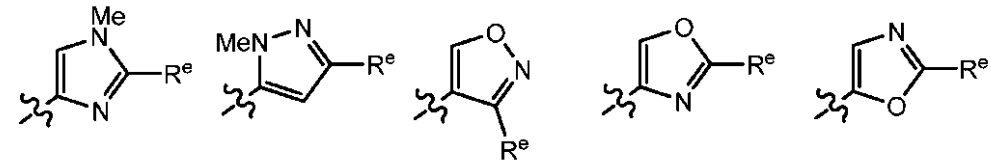
ff *gg* *hh* *ii* *jj* *kk*



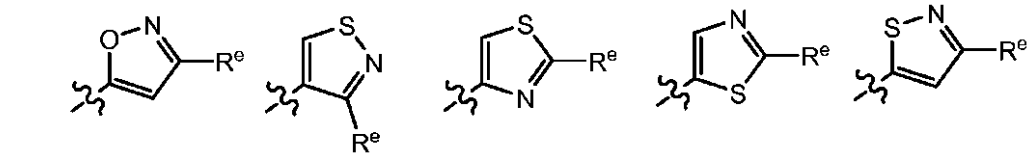
ll *mm* *nn* *oo* *pp* *qq*



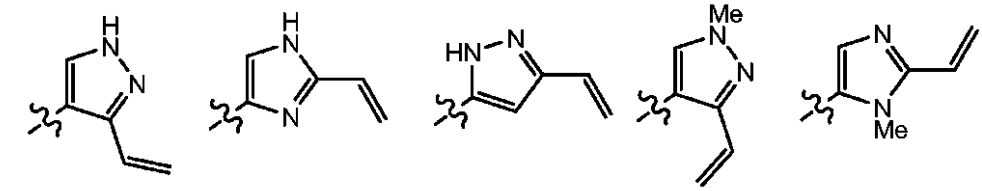
rr *ss* *tt* *uu* *vv*



ww *xx* *yy* *zz* *aaa*

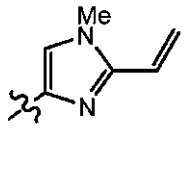


bbb *ccc* *ddd* *eee* *fff*

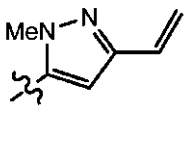


ggg *hhh* *iii* *jjj* *kkk*

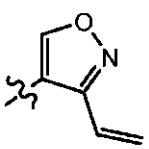
【化１５７】



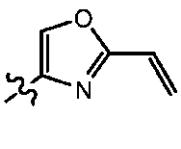
lll



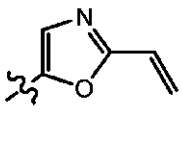
mmm



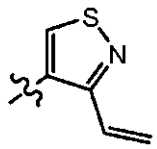
nnn



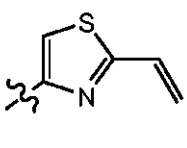
ooo



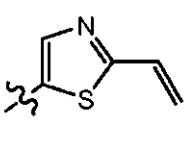
ppp



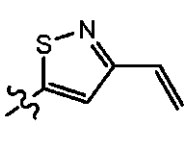
qqq



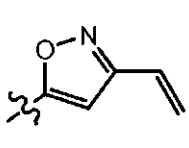
rrr



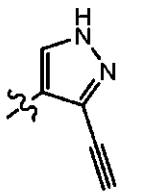
sss



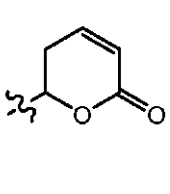
ttt



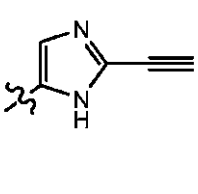
uuu



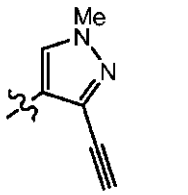
vvv



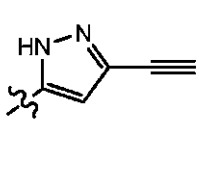
qqq



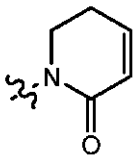
www



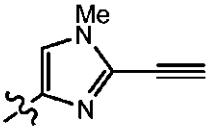
xxx



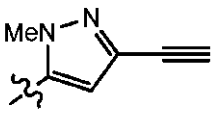
yyy



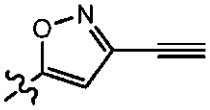
zzz



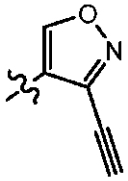
aaaa



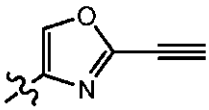
bbbb



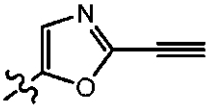
cccc



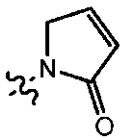
dddd



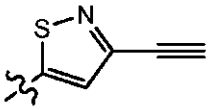
eeee



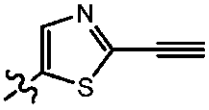
ffff



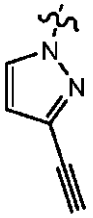
gggg



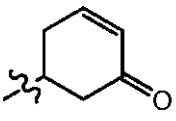
hhhh



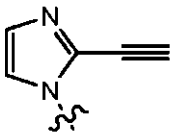
iiii



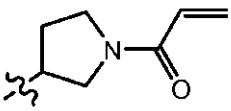
jjjj



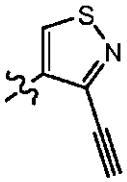
kkkk



llll

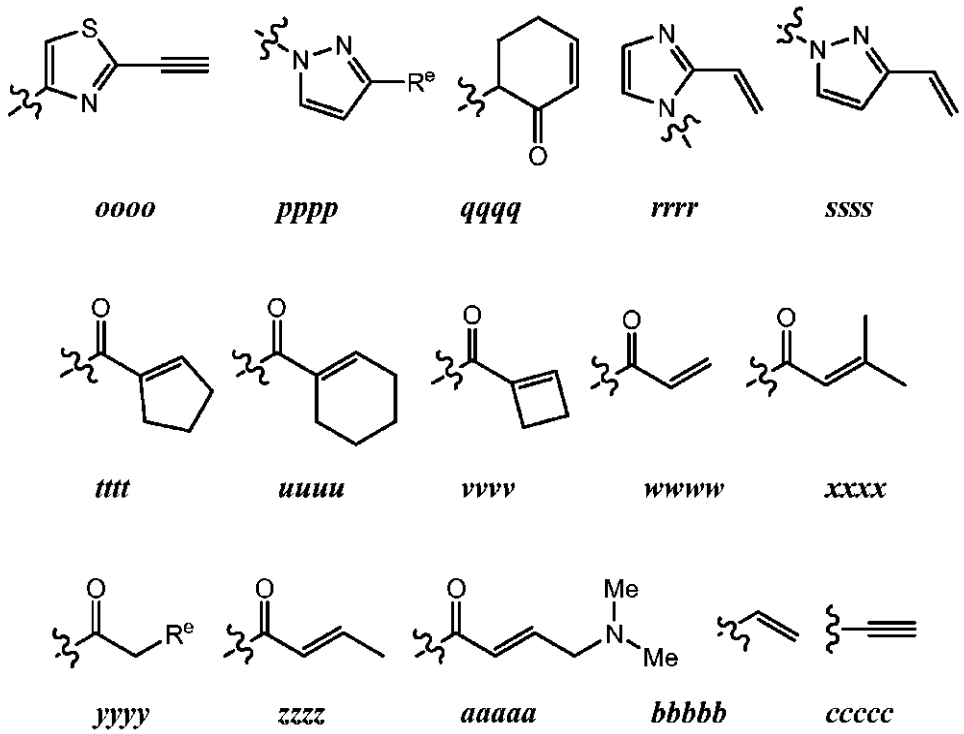


mmmm



nnnn

【化１５８】



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、請求項81に記載の結合体。

【請求項８５】

R^1は-L-Yであり、ここで:

Lは、二価の$C_{2\sim8}$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)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$C_{1\sim6}$脂肪族である、

請求項63～67のいずれか１項に記載の結合体。

【請求項８６】

R^1は、-C(O)CH_2CH_2C(O)CH=C$(CH_3)_2$、-C(O)CH_2CH_2C(O)CH=CH(シクロプロピル)、-C(O)CH_2CH_2C(O)CH=CHCH_3、-C(O)CH_2CH_2C(O)CH=CHCH_2CH_3、-C(O)CH_2CH_2C(O)C(=CH_2)CH_3、-C(O)CH_2NHC(O)CH=CH_2、-C(O)CH_2NHC(O)CH_2CH_2C(O)CH=CHCH_3、-C(O)CH_2NHC(O)CH_2CH_2C(O)C(=CH_2)CH_3、-S(O)$_2CH_2CH_2$NHC(O)CH_2CH_2C(O)CH=C$(CH_3)_2$、-S(O)$_2CH_2CH_2$NHC(O)CH_2CH_2C(O)CH=CHCH_3、-S(O)$_2CH_2CH_2$NHC(O)CH_2CH_2C(O)CH=CH_2、-C(O)$(CH_2)_3$NHC(O)CH_2CH_2C(O)CH=CHCH_3、または-C(O)$(CH_2)_3$NHC(O)CH_2CH_2C(O)CH=CH_2である、請求項85に記載の結合体。

【請求項８７】

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

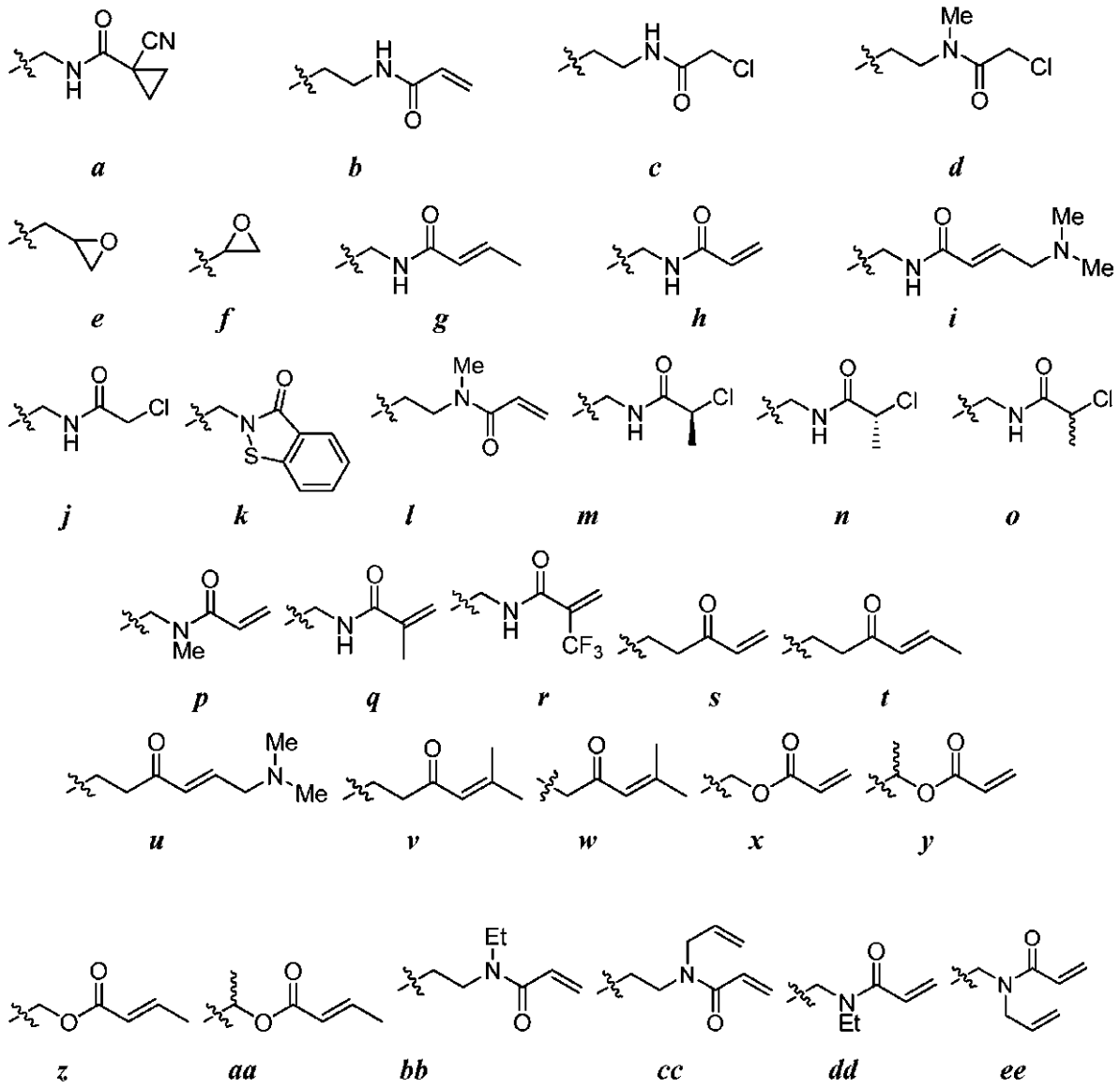
【請求項８８】

R^1は、少なくとも8原子の長さである、請求項87に記載の結合体。

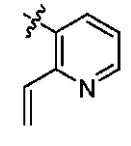
【請求項８９】

R^1は:

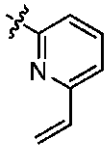
【化１５９】



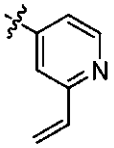
【化１６０】



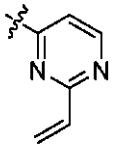
ff



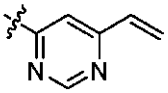
gg



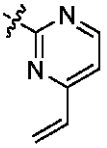
hh



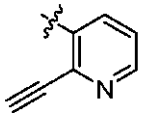
ii



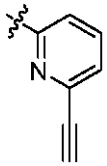
jj



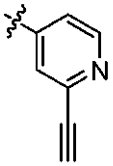
kk



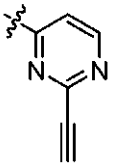
ll



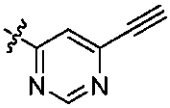
mm



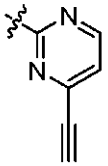
nn



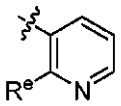
oo



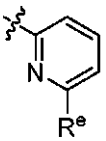
pp



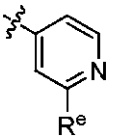
qq



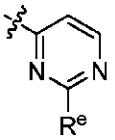
rr



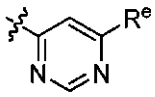
ss



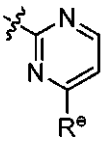
tt



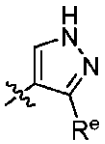
uu



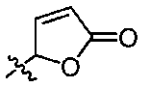
vv



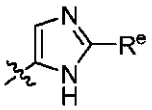
ww



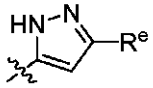
xx



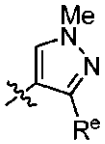
yy



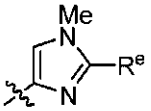
zz



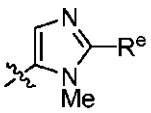
aaa



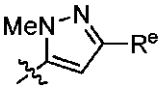
bbb



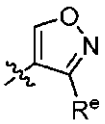
ccc



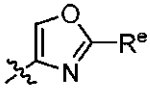
ddd



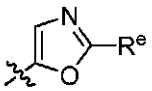
eee



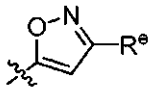
fff



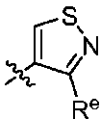
ggg



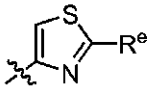
hhh



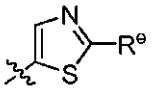
iii



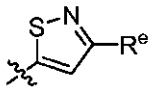
jjj



kkk

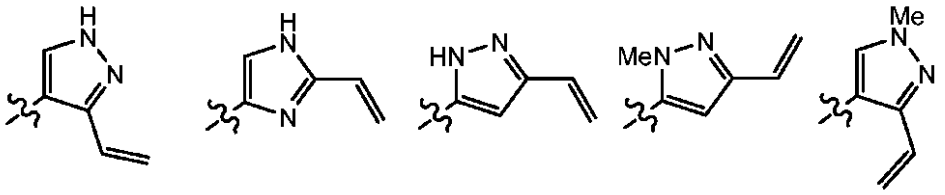


lll

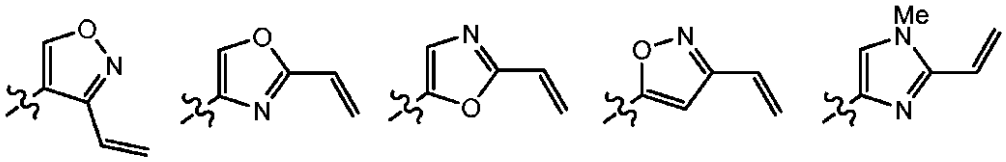


mmm

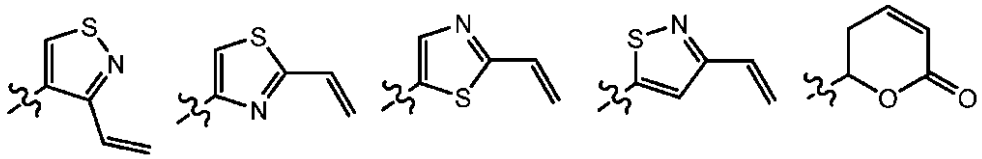
【化１６１】



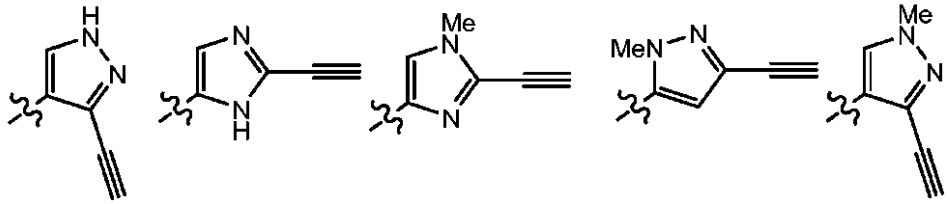
nnn *ooo* *ppp* *qqq*



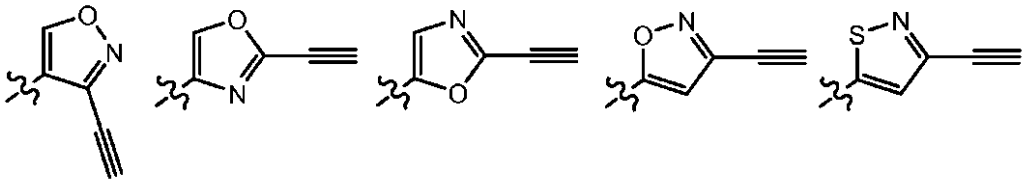
rrr *sss* *ttt* *uuu* *vvv*



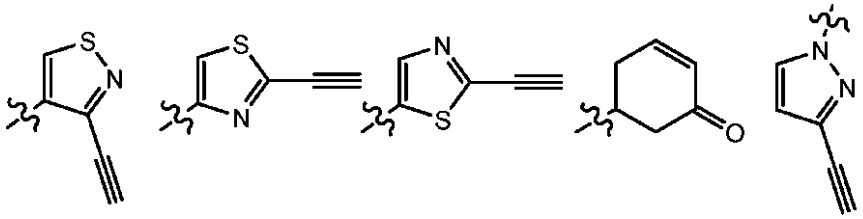
www *xxx* *yyy* *zzz* *aaaa*



bbbb *cccc* *dddd* *eeee* *ffff*

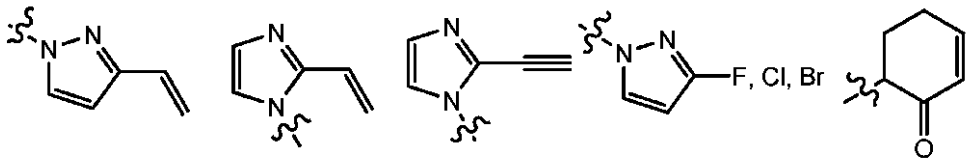


gggg *hhhh* *iiii* *jjjj* *kkkk*

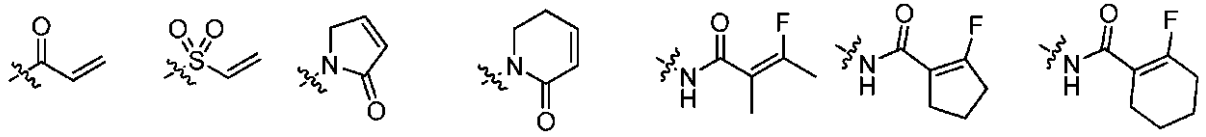


llll *mmmm* *nnnn* *oooo* *pppp*

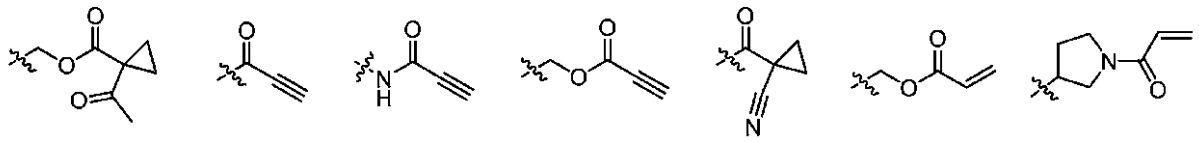
【化１６２】



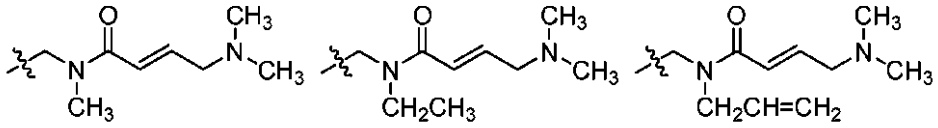
qqqq *rrrr* *ssss* *tttt* *uuuu*



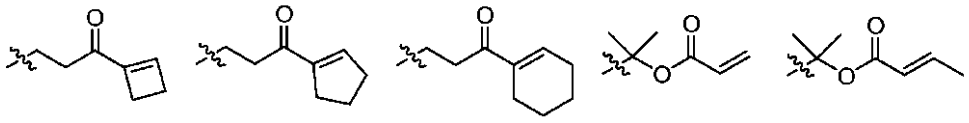
vvvv *wwww* *xxxx* *yyyy* *zzzz* *aaaaa* *bbbbb*



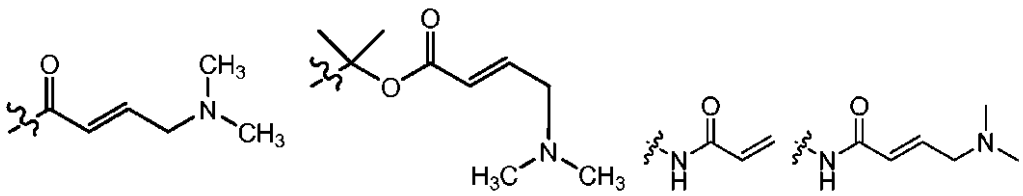
ccccc *ddddd* *eeeee* *fffff* *ggggg* *hhhhh* *iiiii*



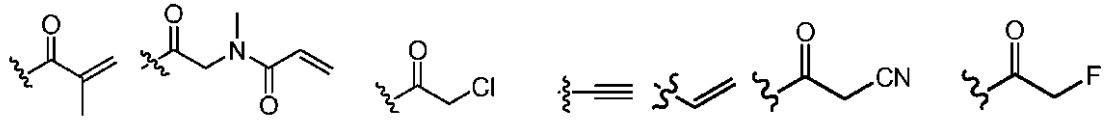
jjjjj *kkkkk* *lllll*



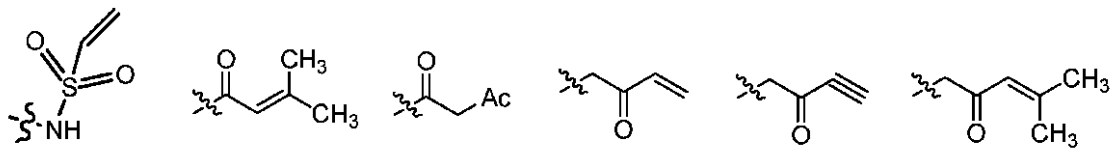
mmmmm *nnnnn* *ooooo* *ppppp* *qqqqq*



rrrrr *sssss* *ttttt* *uuuuu*

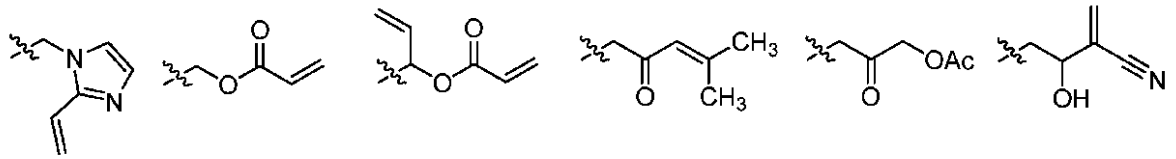


vvvvv *wwwww* *xxxxx* *yyyyy* *zzzzz* *aaaaaa* *bbbbbb*

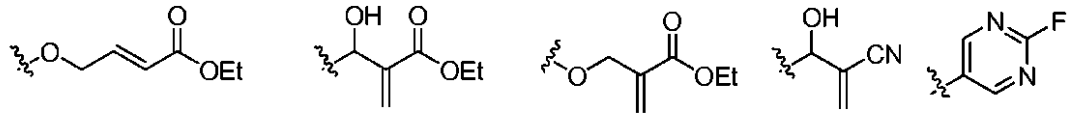


cccccc *dddddd* *eeeeee* *ffffff* *gggggg* *hhhhhh*

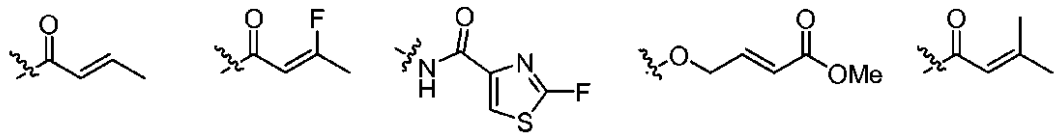
【化１６３】



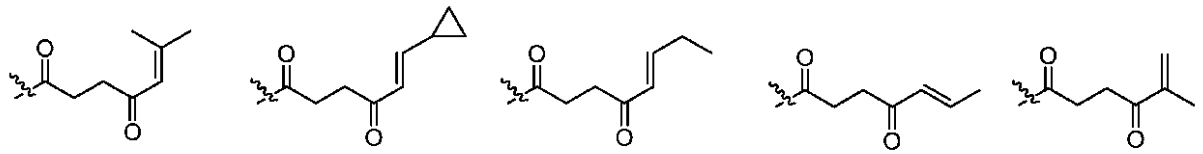
iiiiii *jjjjjj* *kkkkkk* *llllll* *mmmmmm* *nnnnnn*



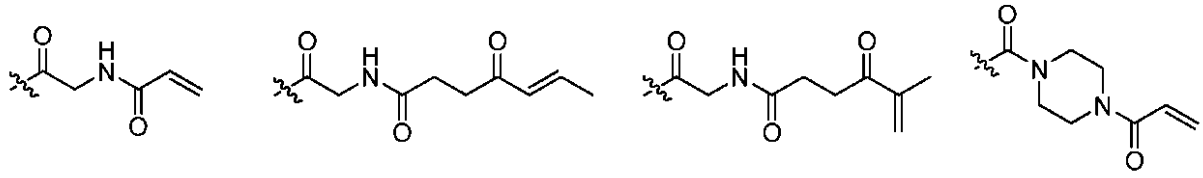
oooooo *pppppp* *qqqqqq* *rrrrrr* *ssssss*



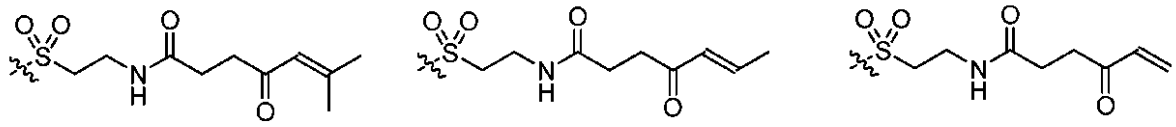
tttttt *uuuuuu* *vvvvvv* *wwwwww* *xxxxxx*



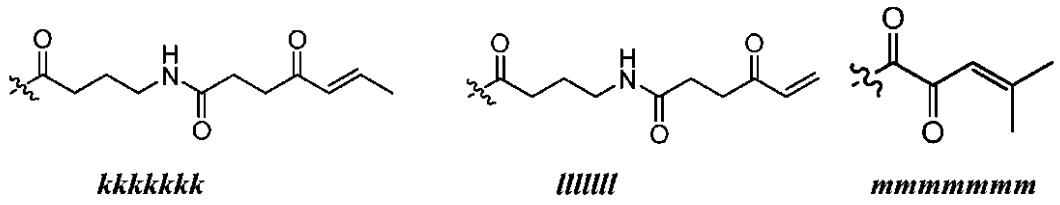
yyyyyy *zzzzzz* *aaaaaaa* *bbbbbbb* *ccccccc*



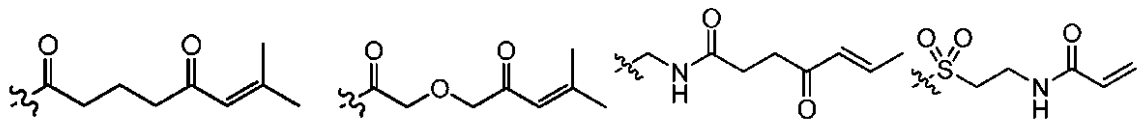
ddddddd *eeeeeee* *fffffff* *ggggggg*



hhhhhhh *iiiiiii* *jjjjjjj*

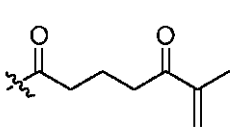


kkkkkkk *lllllll* *mmmmmmm*

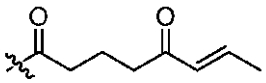


nnnnnnn *ooooooo* *ppppppp* *qqqqqqq*

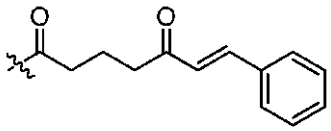
【化１６４】



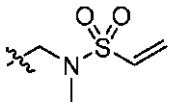
rrrrrrr



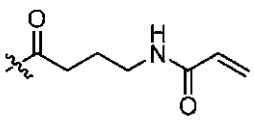
sssssss



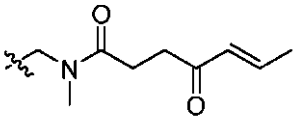
tttttt



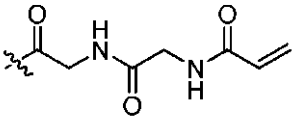
uuuuuuu



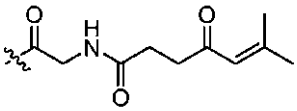
vvvvvvv



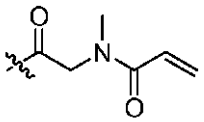
wwwwwww



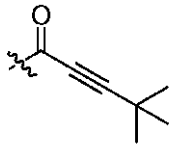
xxxxxxx



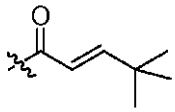
yyyyyyy



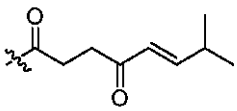
zzzzzzz



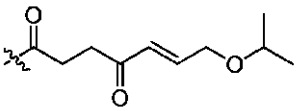
aaaaaaaa



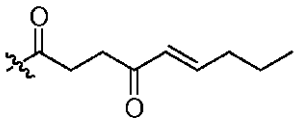
bbbbbbbb



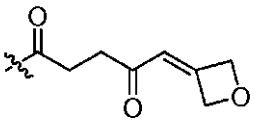
cccccccc



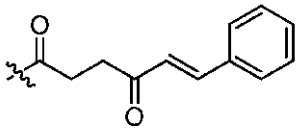
dddddddd



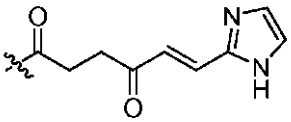
eeeeeeee



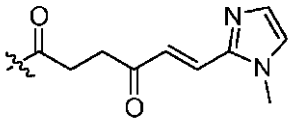
ffffffff



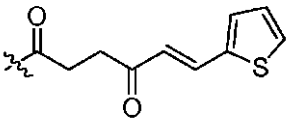
gggggggg



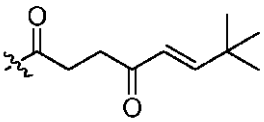
hhhhhhhh



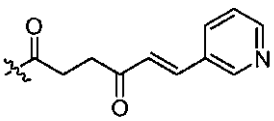
iiiiiii



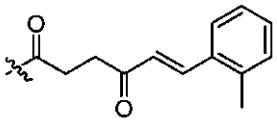
jjjjjjj



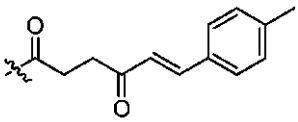
kkkkkkkk



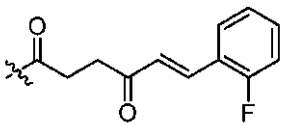
lllllll



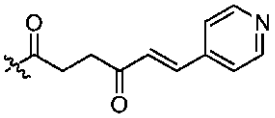
mmmmmmmm



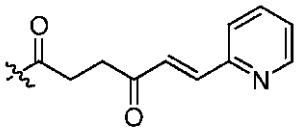
nnnnnnnn



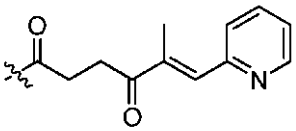
oooooooo



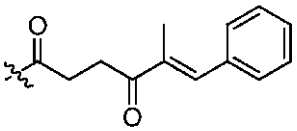
ppppppp



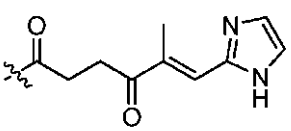
qqqqqqq



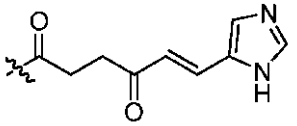
rrrrrrr



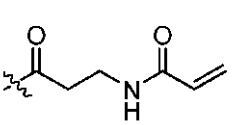
sssssss



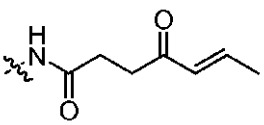
ttttttt



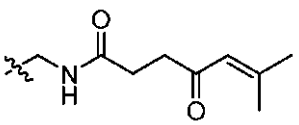
uuuuuuuu



vvvvvvv

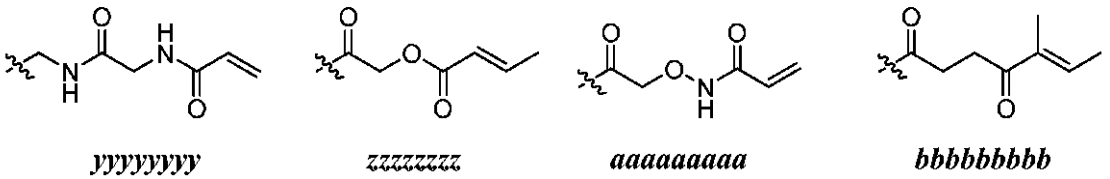


wwwwwwww

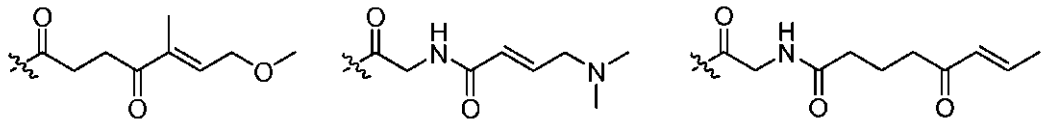


xxxxxxxx

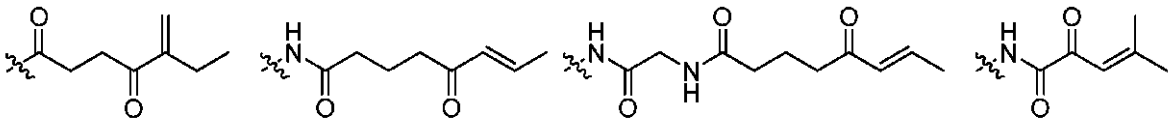
【化１６５】



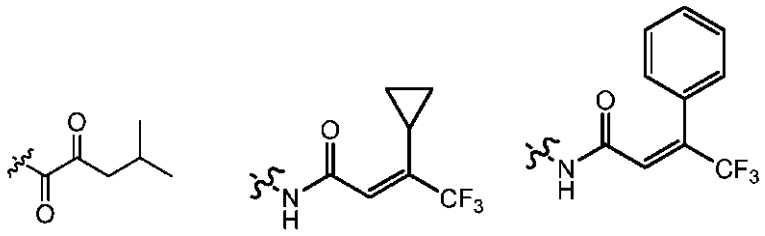
yyyyyyyy *zzzzzzzz* *aaaaaaaaa* *bbbbbbbbb*



ccccccccc *ddddddddd* *eeeeeeeee*



fffffffff *ggggggggg* *hhhhhhhhh* または *iiiiiiii*



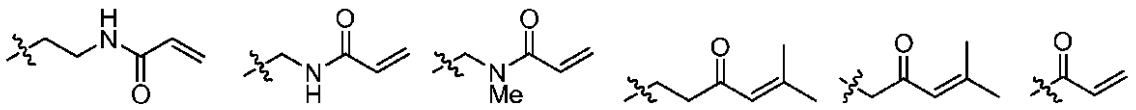
jjjjjjjj *kkkkkkkkk* または *lllllllll*

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

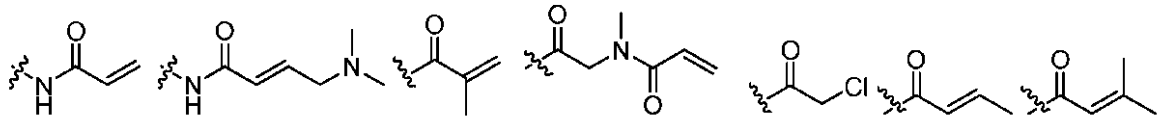
【請求項９０】

R^1は:

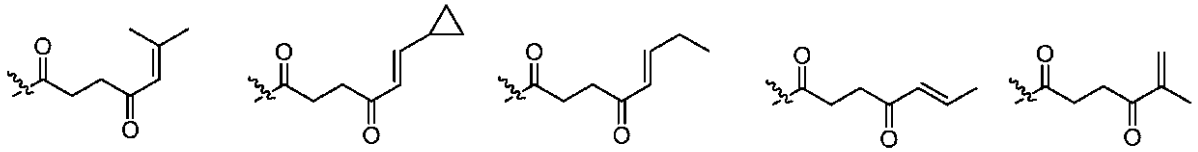
【化１６６】



b *h* *p* *v* *w* *vvvv*

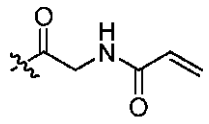


ttttt *uuuuu* *vvvvv* *wwwww* *xxxxx* *ttttt* *xxxxxx*

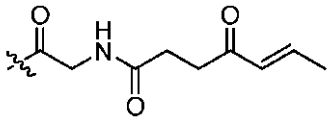


yyyyyy *zzzzzz* *aaaaaaa* *bbbbbbb* *ccccccc*

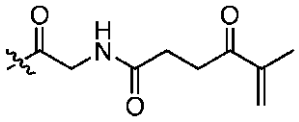
【化１６７】



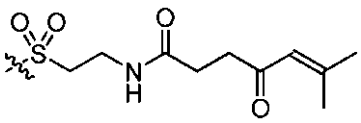
ddddddd



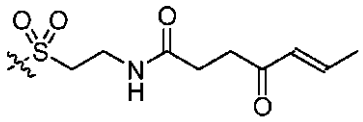
eeeeeee



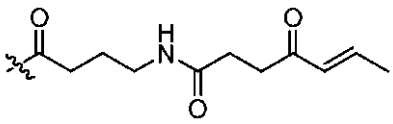
fffffff



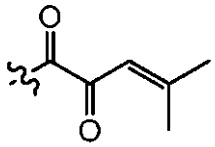
hhhhhhh



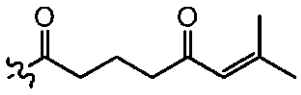
iiiiiii



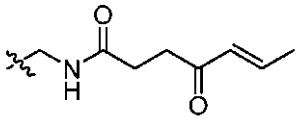
kkkkkkk



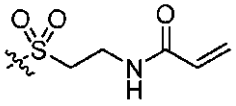
mmmmmmm



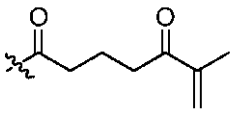
nnnnnnn



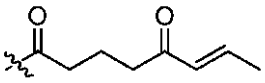
ppppppp



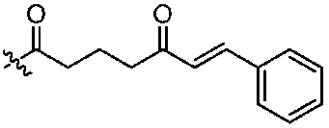
qqqqqqq



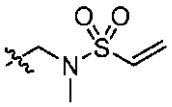
rrrrrrr



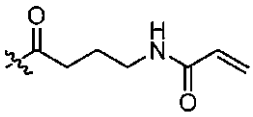
sssssss



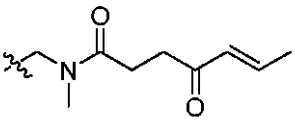
tttttt



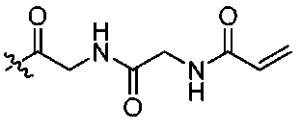
uuuuuuu



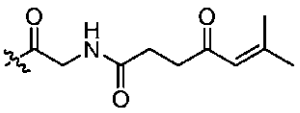
vvvvvvv



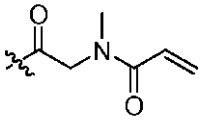
wwwwwww



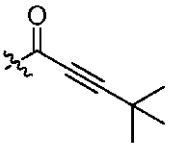
xxxxxxx



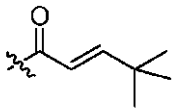
yyyyyyy



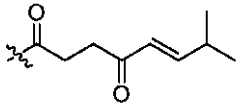
zzzzzzz



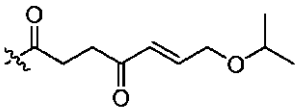
aaaaaaaa



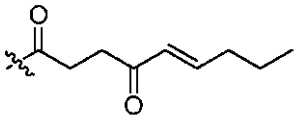
bbbbbbbb



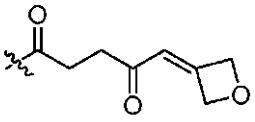
ccccccc



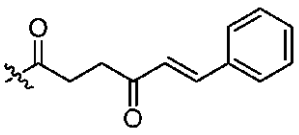
ddddddd



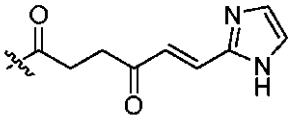
eeeeeeee



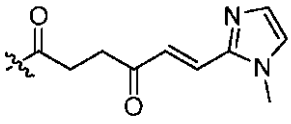
fffffffff



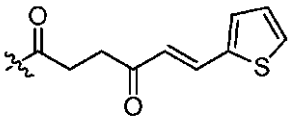
ggggggggg



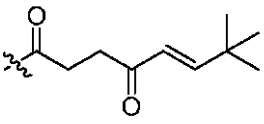
hhhhhhhh



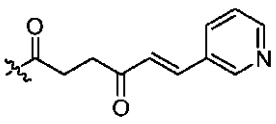
iiiiiiii



jjjjjjjj

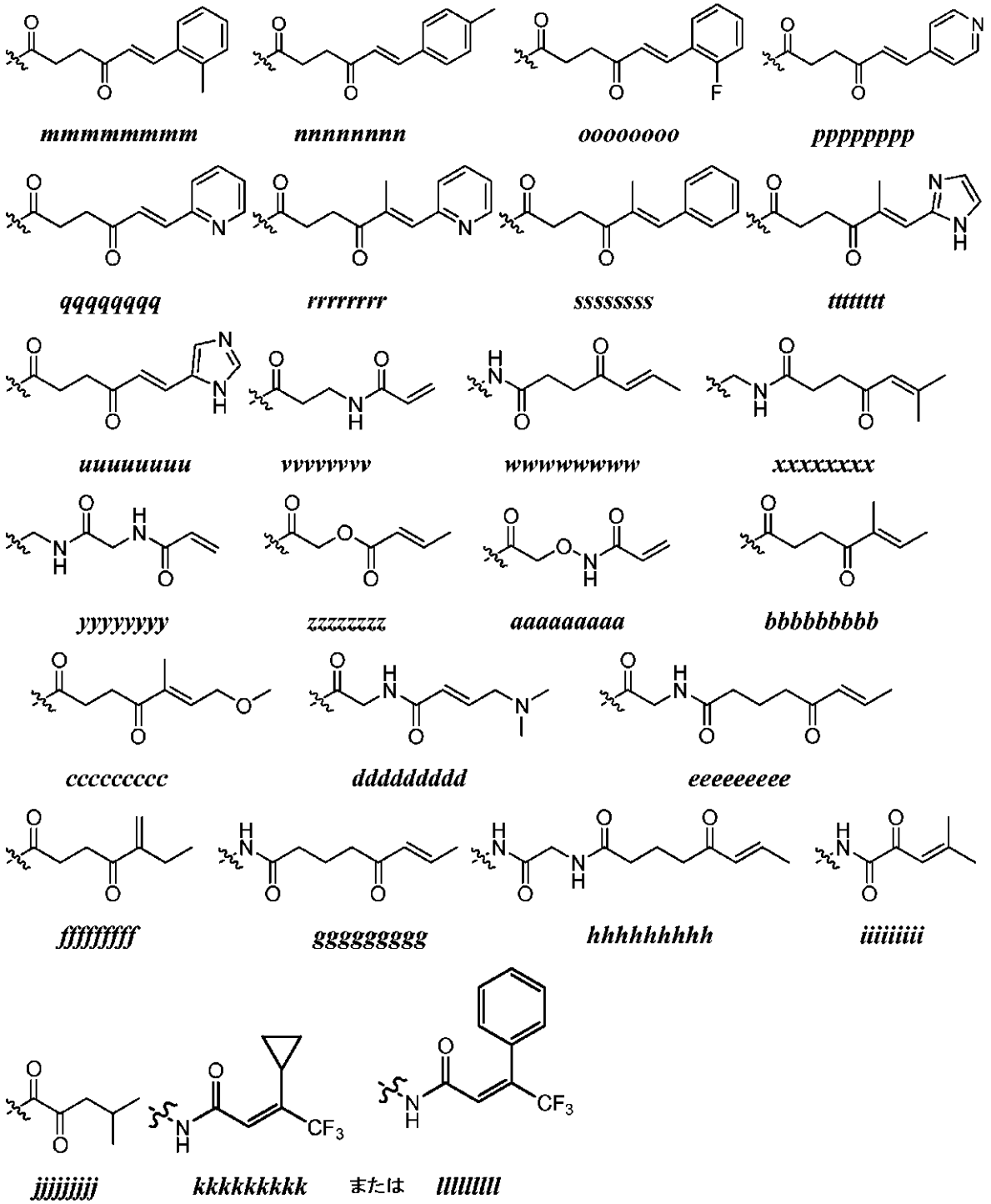


kkkkkkkk



llllllll

【化１６８】

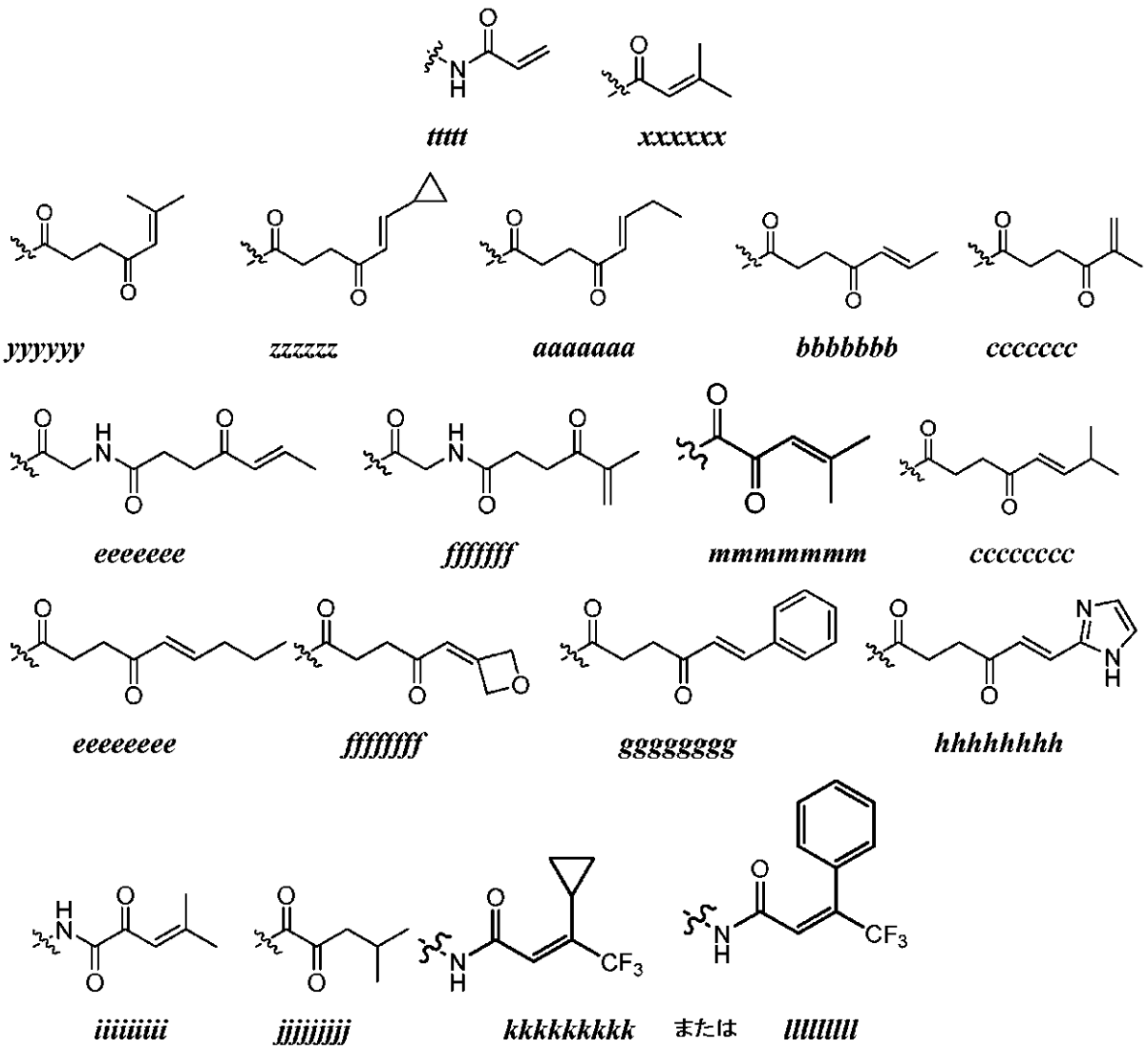


から選択される、請求項63～67のいずれか１項に記載の結合体。

【請求項９１】

R^1は:

【化１６９】

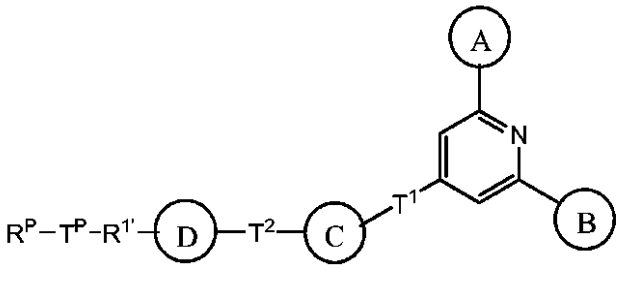


から選択される、請求項63～67のいずれか１項に記載の結合体。

【請求項９２】

式II:

【化１７０】



II

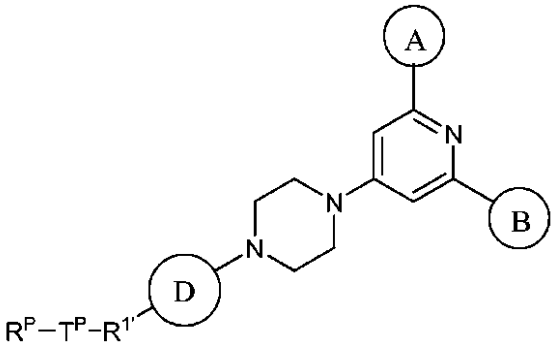
の化合物であって、式IIにおいて:

$R^{1'}$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;
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$C_{1～6}$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なって、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。
【請求項９３】
前記化合物が、式II-e:

【化１７１】



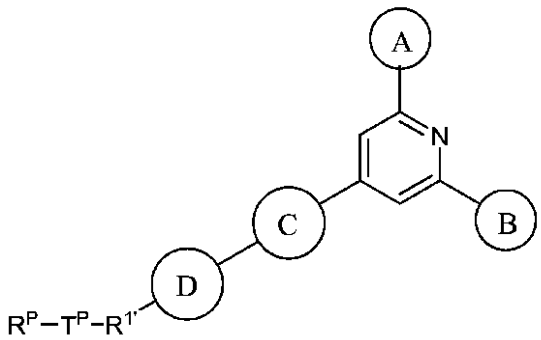
II-e

の化合物である、請求項92に記載の化合物。

【請求項９４】

前記化合物が、式II-f:

【化１７２】



II-f

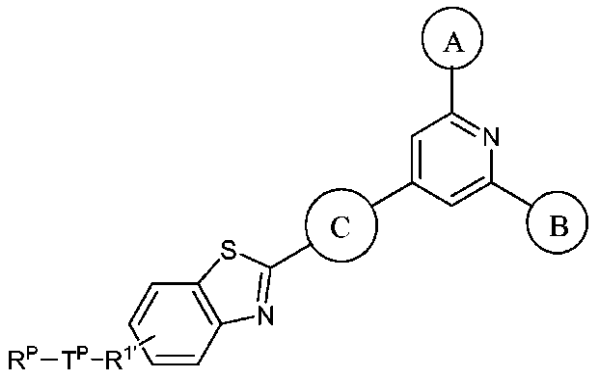
の化合物であり、

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、請求項92に記載の化合物。

【請求項９５】

前記化合物が、式II-f-i:

【化１７３】



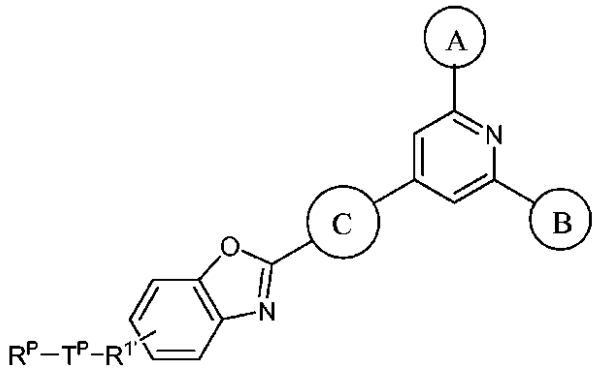
II-f-*i*

の化合物である、請求項94に記載の化合物。

【請求項９６】

前記化合物が、式II-f-ii:

【化１７４】



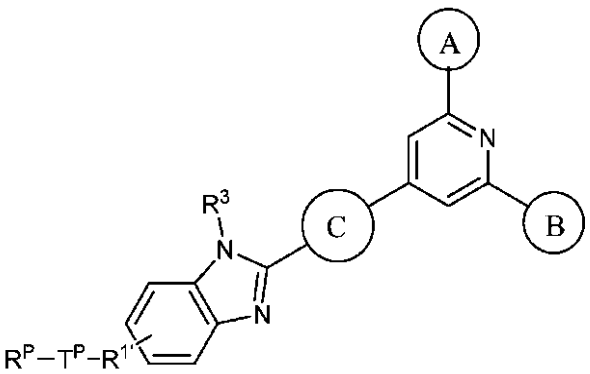
II-f-*ii*

の化合物である、請求項94に記載の化合物。

【請求項９７】

前記化合物が、式II-f-iii:

【化１７５】



II-f-*iii*

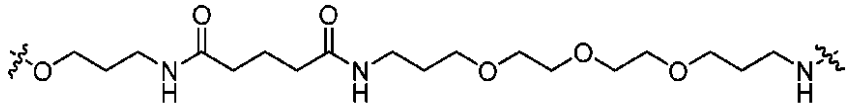
の化合物であり、

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

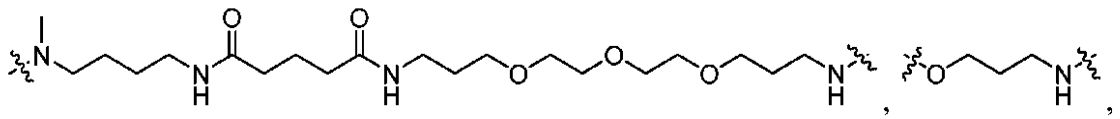
【請求項９８】

T^Pが:

【化１７６】

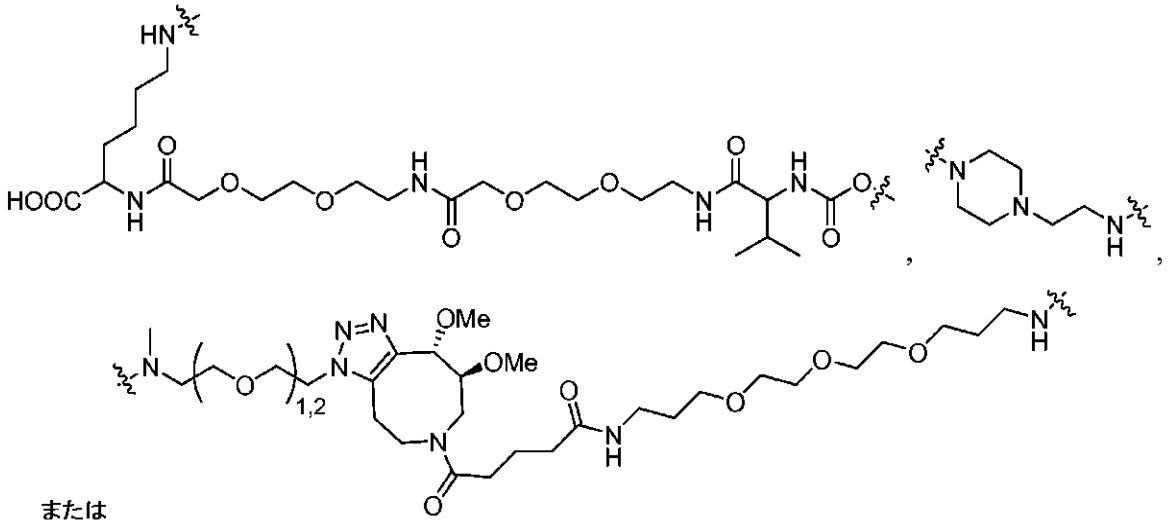


,



,

【化１７７】



または

から選択される、請求項92～97のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項９９】

R^Pはビオチンである、請求項92～97のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項１００】

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

【請求項１０１】

R^Pは放射性同位体である、請求項92～97のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項１０２】

R^Pは蛍光標識である、請求項92～97のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項１０３】

(a)少なくとも１用量の請求項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、検出可能な部分に繋留されてプローブ化合物を形成した請求項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、請求項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。

【請求項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、請求項103に記載の方法。

【請求項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、請求項103に記載の方法。

【請求項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、請求項103に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

（関連出願の引用）

本願は、米国仮出願番号61/451,022（2011年３月９日出願）に対する優先権を主張する。これは、その全体が本明細書中に参考として援用される。

【０００２】

（発明の技術分野）

本発明は、ＰＩ３キナーゼのインヒビターとして有用な化合物に関する。本発明はまた、本発明の化合物を含有する薬学的に受容可能な組成物、および種々の障害の処置においてこれらの組成物を使用する方法を提供する。

【背景技術】

【０００３】

（発明の背景）

新たな治療剤の探索は、近年、疾患に関連する酵素または他の生体分子の構造のよりよい理解によって、大いに助けられている。広範な研究の主題である酵素の１つの重要なクラスは、ホスファチジルイノシトール３－キナーゼスーパーファミリーである。

【０００４】

ホスファチジルイノシトール３－キナーゼ（ＰＩ３Ｋ）は、ＰＩ３Ｋ関連キナーゼの大きいファミリーに属する。ＰＩ３Ｋは、タンパク質ではなく脂質分子をリン酸化し、従って、脂質キナーゼとして公知である。具体的には、ＰＩ３Ｋは、ホスファチジルイノシチドのイノシトール環の３’－ＯＨ位をリン酸化する。クラスＩ　ＰＩ３Ｋが特に興味深いものであり、そしてさらに、配列相同性および基質特異性に基づいて、クラスＩＡキナーゼおよびクラスＩＢキナーゼに分けられる。クラスＩＡ　ＰＩ３Ｋは、ｐ８５調節サブユニットを含み、このｐ８５調節サブユニットは、ｐ１１０α触媒サブユニット、ｐ１１０β触媒サブユニット、またはｐ１１０δ触媒サブユニットとヘテロ二量体化する。これらのキナーゼは、ＰＩ３Ｋα、ＰＩ３Ｋβ、およびＰＩ３Ｋδとして一般的に公知であり、そしてレセプターチロシンキナーゼによって活性化される。クラスＩＢ　ＰＩ３Ｋは、ｐ１１０γ触媒サブユニットを含み、そしてＰＩ３Ｋγとして一般的に公知である。ＰＩ３Ｋγは、ヘテロ三量体Ｇタンパク質によって活性化される。ＰＩ３ＫαおよびＰＩ３Ｋβは、広い組織分布を有し、一方で、ＰＩ３ＫδおよびＰＩ３Ｋγは、主として白血球中に発現される。

【０００５】

クラスＩＩおよびクラスＩＩＩのＰＩ３Ｋは、クラスＩ　ＰＩ３Ｋと比較してさほど知られておらず、充分に研究もされていない。クラスＩＩは、３つの触媒アイソフォーム（Ｃ２α、Ｃ２β、およびＣ２γ）を含む。Ｃ２αおよびＣ２βは、身体の全体にわたって発現され、一方で、Ｃ２γは、肝細胞に限定される。調節サブユニットは、クラスＩＩ　ＰＩ３Ｋについて同定されていない。クラスＩＩＩ　ＰＩ３Ｋは、ｐ１５０調節サブユニットとＶｐｓ３４触媒サブユニットとのヘテロ二量体として存在し、そしてタンパク質輸送に関与すると考えられている。

【０００６】

ＰＩ３Ｋに密接に関連するのは、ホスファチジルイノシトール４－キナーゼ（ＰＩ４Ｋ）であり、これらは、ホスファチジルイノシチドの４’－ＯＨ位をリン酸化する。４つの公知のＰＩ４Ｋアイソフォームのうちで、ＰＩ４ＫＡ（ＰＩ４ＫＩＩＩαとしてもまた公知）が、ＰＩ３Ｋに最も密接に関連する。

【０００７】

古典的なＰＩ３キナーゼに加えて、「ＰＩ３Ｋ関連キナーゼ」（時々、クラスＩＶ　ＰＩ３Ｋとして公知）の群が存在する。クラスＩＶ　ＰＩ３Ｋは、ＰＩ３ＫおよびＰＩ４Ｋと類似の触媒コアを含む。ＰＩ３Ｋスーパーファミリーのこれらのメンバーは、セリン／スレオニンプロテインキナーゼであり、そして血管拡張性失調症変異（ａｔａｘｉａ　ｔｅｌａｎｇｉｅｃｔａｓｉａ　ｍｕｔａｔｅｄ）（ＡＴＭ）キナーゼ、血管拡張性失調症およびＲａｄ３関連（ａｔａｘｉａ　ｔｅｌａｎｇｉｅｃｔａｓｉａ　ａｎｄ　Ｒａｄ３　ｒｅｌａｔｅｄ）（ＡＴＲ）キナーゼ、ＤＮＡ依存性プロテインキナーゼ（ＤＮＡ－ＰＫ）、および哺乳動物ラパマイシン標的（ｍａｍｍａｌｉａｎ　Ｔａｒｇｅｔ　ｏｆ　Ｒ

ａｐａｍｙｃｉｎ）（ｍＴＯＲ）を含む。

【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。

【図面の簡単な説明】

【０００９】

【図１】図1は、化合物I-11によるＰＩ３Ｋαの共有結合による修飾を確認する、ＭＳ分析を図示する。

【発明を実施するための形態】

【００１０】

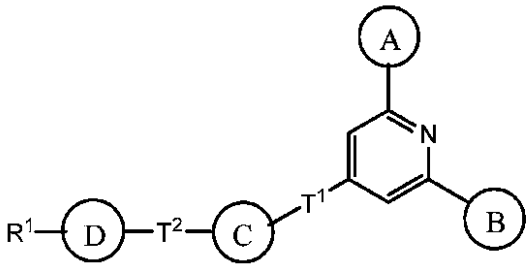
（特定の実施形態の詳細な説明）

１．本発明の化合物の一般的な説明：

特定の実施形態において、本発明は、１種以上のＰＩ３キナーゼの不可逆インヒビターおよびその結合体を提供する。いくつかの実施形態において、このような化合物としては、式I:

【００１１】

【化１】



I

の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩が挙げられ、ここで環A、環B、環C、環D、T^1、T^2、およびR^1は、本明細書中で定義および記載されるとおりである。

【００１２】

２．化合物および定義：

本発明の化合物は、上に一般的に記載されたものを含み、そして本明細書中に開示されるクラス、サブクラス、および種によって、さらに説明される。本明細書中で使用される場合、以下の定義は、他に示されない限り、適用されるべきである。本発明の目的で、化学元素は、Ｐｅｒｉｏｄｉｃ Ｔａｂｌｅ ｏｆ ｔｈｅ Ｅｌｅｍｅｎｔｓ，ＣＡＳ版，Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ａｎｄ Ｐｈｙｓｉｃｓ，第７５版に従って同定される。さらに、有機化学の一般原理は、「Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ」，Ｔｈｏｍａｓ Ｓｏｒｒｅｌｌ，Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ Ｓｃｉｅｎｃｅ Ｂｏｏｋｓ，Ｓａｕｓａｌｉｔｏ：１９９９、ならびに「Ｍａｒｃｈ’ｓ Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ」，第５版，編者：Ｓｍｉｔｈ，Ｍ．Ｂ．およびＭａｒｃｈ，Ｊ．，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ：２００１に記載されており、これらの全内容は、本明細書中に参考として援用される。

【００１３】

用語「脂肪族」または「脂肪族基」は、本明細書中で使用される場合、完全に飽和であるかまたは１つ以上の不飽和単位を含む直鎖（すなわち、非分枝）または分枝鎖の、置換または非置換の炭化水素鎖、あるいは完全に飽和であるかまたは１つ以上の不飽和単位を含むが、芳香族ではない単環式炭化水素または二環式炭化水素（本明細書中で「炭素環」

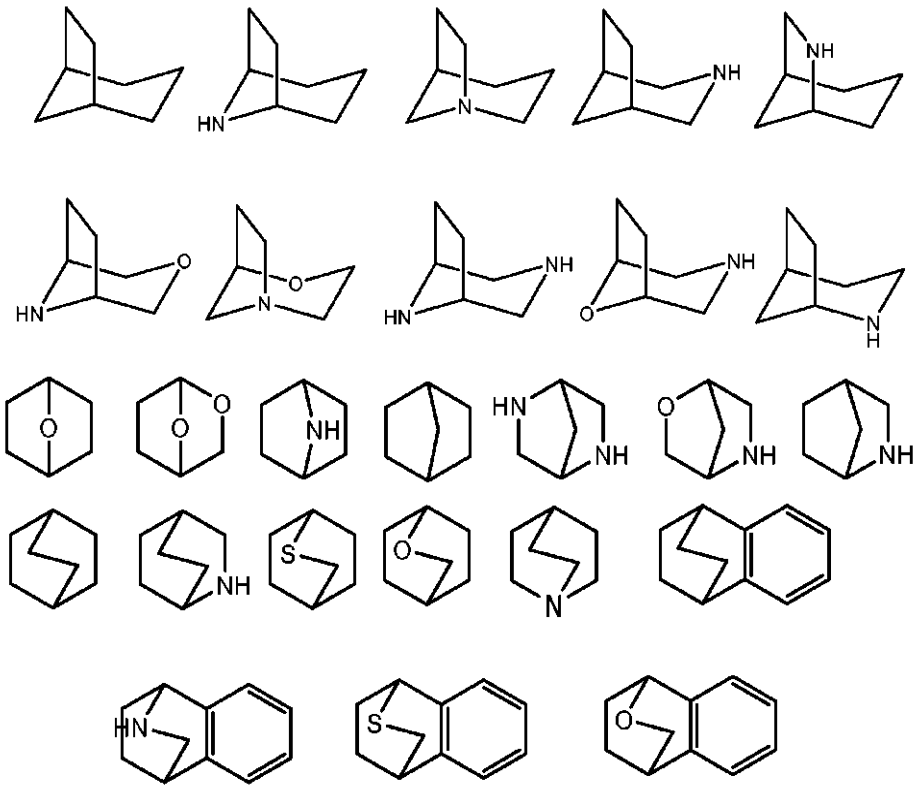
、「炭素環式」、「シクロ脂肪族」または「シクロアルキル」とも称される）であって、分子の残りの部分への１つの結合点を有するものを意味する。他に特定されない限り、脂肪族基は、１個～６個の脂肪族炭素原子を含む。いくつかの実施形態において、脂肪族基は、１個～５個の脂肪族炭素原子を含む。他の実施形態において、脂肪族基は、１個～４個の脂肪族炭素原子を含む。さらに他の実施形態において、脂肪族基は、１個～３個の脂肪族炭素原子を含み、そしてなお他の実施形態において、脂肪族基は、１個～２個の脂肪族炭素原子を含む。いくつかの実施形態において、「炭素環式」（または「シクロ脂肪族」または「炭素環」または「シクロアルキル」）とは、完全に飽和であるかまたは１つ以上の不飽和単位を含むが芳香族ではなく、分子の残りの部分への１つの結合点を有する、単環式のC_3～C_8炭化水素をいう。適切な脂肪族基としては、直鎖または分枝鎖の、置換または非置換の、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、およびこれらのハイブリッド（例えば、（シクロアルキル）アルキル、（シクロアルケニル）アルキルまたは（シクロアルキル）アルケニル）が挙げられるが、これらに限定されない。

【００１４】

本明細書中で使用される場合、用語「有橋二環式」とは、飽和または部分不飽和の、少なくとも１つの橋を有する、任意の二環式環系（すなわち、炭素環式または複素環式）をいう。ＩＵＰＡＣにより定義されるように、「橋」とは、２つの橋頭を接続する複数原子の非分枝鎖、または１つの原子、または原子価結合であり、ここで「橋頭」とは、３つ以上の骨格原子（水素以外）に結合している、その環系の任意の骨格原子である。いくつかの実施形態において、有橋二環式基は、７個～１２個の環員、および独立して窒素、酸素、または硫黄から選択される０個～４個のヘテロ原子を有する。このような有橋二環式基は当該分野において周知であり、そして各基が任意の適切な炭素原子または窒素原子において分子の残りの部分に結合する、以下に記載される基が挙げられる。他に特定されない限り、有橋二環式基は、脂肪族基について記載されたような１つ以上の置換基で、必要に応じて置換される。さらに、または代替的に、有橋二環式基の任意の置換可能な窒素は、必要に応じて置換される。例示的な有橋二環式としては：

【００１５】

【化２】



が挙げられる。

【００１６】

用語「低級アルキル」とは、$C_{1\sim4}$の直鎖または分枝鎖のアルキル基をいう。例示的な低級アルキル基は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、およびｔｅｒｔ－ブチルである。

【００１７】

用語「低級ハロアルキル」とは、１つ以上のハロゲン原子で置換されている、$C_{1\sim4}$の直鎖または分枝鎖のアルキル基をいう。

【００１８】

用語「ヘテロ原子」とは、酸素、硫黄、窒素、リン、またはケイ素のうちの１つ以上を意味する（窒素、硫黄、リン、またはケイ素の任意の酸化形態；任意の塩基性窒素の四級化形態；あるいは複素環式環の置換可能な窒素（例えば、Ｎ（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピロリルにおいてのような）、ＮＨ（ピロリジニルにおいてのような）またはNR^{+}（Ｎ－置換ピロリジニルにおいてのような）を含む）。

【００１９】

用語「不飽和」とは、本明細書中で使用される場合、ある部分が１つ以上の不飽和単位を有することを意味する。

【００２０】

本明細書中で使用される場合、用語「二価の$C_{1\sim8}$（または$C_{1\sim6}$）の、飽和または不飽和の、直鎖または分枝鎖の炭化水素鎖」とは、直鎖または分枝鎖の二価の、本明細書中で定義されるようなアルキレン鎖、アルケニレン鎖、およびアルキニレン鎖をいう。

【００２１】

用語「アルキレン」とは、二価アルキル基をいう。「アルキレン鎖」は、ポリメチレン基である（すなわち、$-(CH_2)_n-$であり、ここでｎは、正の整数であり、好ましくは１～６、１～４、１～３、１～２、または２～３である）。置換アルキレン鎖は、１つ以上のメチレン水素原子が置換基で置き換えられている、ポリメチレン基である。適切な置換基としては、置換脂肪族基について以下に記載される置換基が挙げられる。

【００２２】

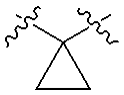
用語「アルケニレン」とは、二価アルケニル基をいう。置換アルケニレン鎖は、少なくとも１つの二重結合を含み、１つ以上の水素原子が置換基で置き換えられている、ポリメチレン基である。適切な置換基としては、置換脂肪族基について以下に記載される置換基が挙げられる。

【００２３】

本明細書中で使用される場合、用語「シクロプロピレニル」とは、以下の構造：

【００２４】

【化３】



【００２５】

の二価シクロプロピル基をいう。

【００２６】

用語「ハロゲン」とは、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、またはＩを意味する。

【００２７】

単独で使用されるか、または「アラルキル」、「アラルコキシ」、または「アリールオキシアルキル」においてのようにより大きい部分の一部として使用される、用語「アリール」とは、合計５個～１４個の環員を有し、その系内の少なくとも１つの環が芳香族であり、そしてその系内の各環が３個～７個の環員を含む、単環式または二環式の環系をいう。用語「アリール」は、用語「アリール環」と交換可能に使用され得る。本発明の特定の実施形態において、「アリール」とは、フェニル、ビフェニル、ナフチル、およびアント

ラシルなどが挙げられるが、これらに限定されない芳香族環系をいい、これらは１つ以上の置換基を有し得る。本明細書中で使用される場合の用語「アリール」の範囲内にまた含まれるのは、芳香族環が１つ以上の非芳香族環に縮合している基（例えば、インダニル、フタルイミジル、ナフチミジル、フェナントリジニル、またはテトラヒドロナフチル）などである。

【００２８】

単独で、または大きな部分、例えば、「ヘテロアラルキル」または「ヘテロアラルコキシ」の一部として使用される用語「ヘテロアリール」および「ヘテロアラー」とは、５個～１０個の環原子、好ましくは、５、６または９個の環原子を有し、環状配置で共有される６、１０または１４のπ電子を有し、炭素原子に加えて１個～５個のヘテロ原子を有する基をいう。用語「ヘテロ原子」とは、窒素、酸素または硫黄をいい、窒素または硫黄の任意の酸化型および塩基性窒素の任意の四級化型を含む。ヘテロアリール基として、チエニル、フラニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、インドリジニル、プリニル、ナフチリジニルおよびプテリジニルが挙げられるがこれに限定されない。本明細書において、用語「ヘテロアリール」および「ヘテロアラー」としてまた、複素芳香族環が、アリール、脂環式またはヘテロシクリル環のうち１つまたは複数と縮合しており、ラジカルまたは結合の点が複素芳香族環上にある基が挙げられる。限定されない例として、インドリル、イソインドリル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、ジベンゾフラニル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、４Ｈ－キノリジニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニルおよびピリド［２，３－ｂ］－１，４－オキサジン－３（４Ｈ）－オンが挙げられる。ヘテロアリール基は、単環式であっても二環式であってもよい。用語「ヘテロアリール」は、用語「ヘテロアリール環」、「ヘテロアリール基」または「複素芳香族」と交換可能に使用され得、それらの用語の任意のものは必要に応じて置換された環を含む。用語「ヘテロアラルキル」とは、ヘテロアリールによって置換されたアルキル基をいい、アルキルおよびヘテロアリール部分は独立して、必要に応じて置換される。

【００２９】

本明細書において、用語「複素環」、「ヘテロシクリル」、「複素環式ラジカル」および「複素環式環」は、交換可能に使用され、飽和または部分不飽和のいずれかであり、炭素原子に加えて、１個または複数の、好ましくは、１個～４個の上記で定義されるヘテロ原子を有する、安定な５員～７員の単環式または７員～１０員の二環式の複素環式部分をいう。複素環の環原子に関連して使用される場合には、用語「窒素」は、置換された窒素を含む。例として、酸素、硫黄または窒素から選択される０個～３個のヘテロ原子を有する飽和環または部分不飽和環では、窒素は、Ｎ（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピロリルにおいてのような）、ＮＨ（ピロリジニルにおいてのような）または$^{+}$ＮＲ（Ｎ置換ピロリジニルにおいてのような）であり得る。

【００３０】

複素環式環は、安定な構造をもたらす任意のヘテロ原子または炭素原子でそのペンダント基と結合され得、任意の環原子が必要に応じて置換され得る。このような飽和または部分不飽和の複素環式ラジカルの例として、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフェニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピロリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、デカヒドロキノリニル、オキサゾリジニル、ピペラジニル、ジオキサニル、ジオキソラニル、ジアゼピニル、オキサアゼピニル、チアゼピニル、モルホリニルおよびキヌクリジニルが挙げられるが、これに限定されない。用語「複素環」、「ヘテロシクリル」、「ヘテロシクリル環」、「複素環式基」、「複素環式部分」および「複素環式ラジカル」は、本明細書において交換可能に使用され、ヘテロシクリル環が、アリール

、ヘテロアリールまたは脂環式環のうち１つまたは複数と縮合しており（インドリニル、３Ｈ－インドリル、クロマニル、フェナントレジニルもしくはテトラヒドロキノリニルなど）、ラジカルまたは結合の点が、ヘテロシクリル環上にある基も含む。ヘテロシクリル基は、単環式であっても二環式であってもよい。用語「ヘテロシクリルアルキル」とは、ヘテロシクリルによって置換されたアルキル基をいい、アルキル部分およびヘテロシクリル部分は独立して、必要に応じて置換される。

【００３１】

本明細書において、用語「部分不飽和」とは、少なくとも１つの二重結合または三重結合を含む環部分をいう。用語「部分不飽和」は、本明細書において定義される場合、複数の不飽和部位を有する環を包含するものとするが、アリールまたはヘテロアリール部分を含まないものとする。

【００３２】

本明細書に記載されるように、本発明の化合物は、「必要に応じて置換された」部分を含有し得る。一般に、用語「必要に応じて」が前に付く付かないにかかわらず、用語「置換された」は、指定された部分の１個または複数の水素が、適した置換基で置き換わっていることを意味する。特に断りのない限り、「必要に応じて置換された」基は、その基の各置換可能な位置に適した置換基を有し得、任意の所与の構造中の１より多くの位置が、指定の基から選択される１つより多くの置換基で置換され得る場合には、置換基は、各位置で同一であっても異なっていてもよい。本発明によって想定される置換基の組み合わせは、好ましくは、安定なまたは化学的に実現可能な化合物の形成をもたらすものである。本明細書において、用語「安定な」とは、その製造、検出、特定の実施形態では、その回収、精製および本明細書に開示される目的のうち１つまたは複数のための使用を可能にする条件に付された場合に、実質的に変更されない化合物をいう。

【００３３】

「必要に応じて置換された」基の置換可能な炭素原子上の適した一価置換基は独立に、ハロゲン；－（CH_2）$_{0\sim4}R^{\circ}$；－（CH_2）$_{0\sim4}OR^{\circ}$；－Ｏ（CH_2）$_{0\sim4}R^{\circ}$、－Ｏ－（CH_2）$_{0\sim4}C(O)OR^{\circ}$；－（CH_2）$_{0\sim4}CH(OR^{\circ})_2$；－（$CH_2$）$_{0\sim4}SR^{\circ}$；$R^{\circ}$で置換されていてもよい－（$CH_2$）$_{0\sim4}$Ｐｈ；$R^{\circ}$で置換されていてもよい－（$CH_2$）$_{0\sim4}O(CH_2)_{0\sim1}$Ｐｈ；$R^{\circ}$で置換されていてもよい－ＣＨ＝ＣＨＰｈ；$R^{\circ}$で置換されていてもよい－（$CH_2$）$_{0\sim4}O(CH_2)_{0\sim1}$－ピリジル；－$NO_2$；－ＣＮ；－$N_3$；－（$CH_2$）$_{0\sim4}N(R^{\circ})_2$；－（$CH_2$）$_{0\sim4}N(R^{\circ})C(O)R^{\circ}$；－Ｎ（$R^{\circ}$）Ｃ（Ｓ）$R^{\circ}$；－（$CH_2$）$_{0\sim4}N(R^{\circ})C(O)NR^{\circ}_2$；－Ｎ（$R^{\circ}$）Ｃ（Ｓ）$NR^{\circ}_2$；－（$CH_2$）$_{0\sim4}N(R^{\circ})C(O)OR^{\circ}$；－Ｎ（$R^{\circ}$）Ｎ（$R^{\circ}$）Ｃ（Ｏ）$R^{\circ}$；－Ｎ（$R^{\circ}$）Ｎ（$R^{\circ}$）Ｃ（Ｏ）$NR^{\circ}_2$；－Ｎ（$R^{\circ}$）Ｎ（$R^{\circ}$）Ｃ（Ｏ）$OR^{\circ}$；－（$CH_2$）$_{0\sim4}C(O)R^{\circ}$；－Ｃ（Ｓ）$R^{\circ}$；－（$CH_2$）$_{0\sim4}C(O)OR^{\circ}$；－（$CH_2$）$_{0\sim4}C(O)SR^{\circ}$；－（$CH_2$）$_{0\sim4}C(O)OSiR^{\circ}_3$；－（$CH_2$）$_{0\sim4}OC(O)R^{\circ}$；－ＯＣ（Ｏ）（$CH_2$）$_{0\sim4}$ＳＲ－、ＳＣ（Ｓ）ＳＲ$^{\circ}$；－（$CH_2$）$_{0\sim4}SC(O)R^{\circ}$；－（$CH_2$）$_{0\sim4}C(O)NR^{\circ}_2$；－Ｃ（Ｓ）$NR^{\circ}_2$；－Ｃ（Ｓ）ＳＲ$^{\circ}$；－ＳＣ（Ｓ）ＳＲ$^{\circ}$、－（$CH_2$）$_{0\sim4}OC(O)NR^{\circ}_2$；－Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＯＲ$^{\circ}$）Ｒ$^{\circ}$；－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｒ$^{\circ}$；－Ｃ（Ｏ）$CH_2C(O)R^{\circ}$；－Ｃ（ＮＯＲ$^{\circ}$）Ｒ$^{\circ}$；－（$CH_2$）$_{0\sim4}SSR^{\circ}$；－（$CH_2$）$_{0\sim4}S(O)_2R^{\circ}$；－（$CH_2$）$_{0\sim4}S(O)_2OR^{\circ}$；－（$CH_2$）$_{0\sim4}OS(O)_2R^{\circ}$；－Ｓ（Ｏ）$_2NR^{\circ}_2$；－（$CH_2$）$_{0\sim4}S(O)R^{\circ}$；－Ｎ（$R^{\circ}$）Ｓ（Ｏ）$_2NR^{\circ}_2$；－Ｎ（$R^{\circ}$）Ｓ（Ｏ）$_2R^{\circ}$；－Ｎ（ＯＲ$^{\circ}$）Ｒ$^{\circ}$；－Ｃ（ＮＨ）$NR^{\circ}_2$；－Ｐ（Ｏ）$_2R^{\circ}$；－Ｐ（Ｏ）Ｒ$^{\circ}_2$；－ＯＰ（Ｏ）Ｒ$^{\circ}_2$；－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ$^{\circ}$）$_2$；ＳｉＲ$^{\circ}_3$；－（$C_{1\sim4}$直鎖または分枝鎖アルキレン）Ｏ－Ｎ（$R^{\circ}$）$_2$または－（$C_{1\sim4}$直鎖または分枝鎖アルキレン）Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｎ（$R^{\circ}$）$_2$であり、ここで、各$R^{\circ}$は、以下に定義されるように置換され得、また、独立に、水素、$C_{1\sim6}$脂肪族、－CH_2Ｐｈ、－Ｏ（CH_2）$_{0\sim1}$Ｐｈ、－CH_2－（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０個～４個のヘテロ原子を有する５員～６員の飽和、部分不飽和もしくはアリールの環であり、または上記の定義にかかわらず、R○の２つの独立した存在は、介在する原子と一緒になって、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、３員～１２員の飽和、部分不飽和もしくはアリールの単環式もしくは二環式の環を形成し、これは以下に定義されるように置換されていてもよい。

【００３４】

R○上の適した一価の置換基（またはR○の２つの独立した存在を、介在する原子と一緒にすることによって形成される環）は独立に、ハロゲン、－（CH_2）$_{0～2}$R●、－（ハロR●）、－（CH_2）$_{0～2}$OH、－（CH_2）$_{0～2}$OR●、－（CH_2）$_{0～2}$CH（OR●）$_2$；＝O（ハロR●）、－CN、－N_3、－（CH_2）$_{0～2}$C（O）R●、－（CH_2）$_{0～2}$C（O）OH、－（CH_2）$_{0～2}$C（O）OR●、－（CH_2）$_{0～2}$SR●、－（CH_2）$_{0～2}$SH、－（CH_2）$_{0～2}$$NH_2$、－（$CH_2$）$_{0～2}$NHR●、－（$CH_2$）$_{0～2}$NR●$_2$、－$NO_2$、－SiR●$_3$、－OSiR●$_3$、－C（O）SR●、－（$C_{1～4}$直鎖または分枝鎖アルキレン）C（O）OR●または－SSR●であり、ここで、各R●は、非置換であるか、「ハロ」が前に付く場合には、１個以上のハロゲンでのみ置換され、$C_{1～4}$脂肪族、－CH_2Ph、－O（CH_2）$_{0～1}$Ph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～４個のヘテロ原子を有する５員～６員の飽和、部分不飽和もしくはアリールの環から独立に選択される。R○の飽和炭素原子上の適した二価置換基として、＝Oおよび＝Sが挙げられる。

【００３５】

「必要に応じて置換された」基の飽和炭素原子上の適した二価置換基として、以下：＝O（「オキソ」）、＝S、＝NNR＊$_2$、＝NNHC（O）R＊、＝NNHC（O）OR＊、＝NNHS（O）$_2$R＊、＝NR＊、＝NOR＊、－O（C（R＊$_2$））$_{2～3}$O－または－S（C（R＊$_2$））$_{2～3}$S－が挙げられ、ここで、R＊の各々独立した存在は、水素、以下に定義されるように置換され得る$C_{1～6}$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～４個のヘテロ原子を有する非置換の５員～６員の飽和、部分不飽和もしくはアリールの環から選択される。「必要に応じて置換された」基の置換可能なビシナル炭素と結合している適した二価置換基として、－O（CR＊$_2$）$_{2～3}$O－が挙げられ、ここで、R＊の各々独立した存在は、水素、以下に定義されるように置換され得る$C_{1～6}$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～４個のヘテロ原子を有する非置換の５員～６員の飽和、部分不飽和もしくはアリールの環から選択される。

【００３６】

R＊の脂肪族基上の適した置換基として、ハロゲン、－R●、－（ハロR●）、－OH、－OR●、－O（ハロR●）、－CN、－C（O）OH、－C（O）OR●、－NH_2、－NHR●、－NR●$_2$または－NO_2が挙げられ、ここで、各R●は、非置換であるか、「ハロ」が前に付く場合には、１個または複数のハロゲンでのみ置換されており、独立に、$C_{1～4}$脂肪族、－CH_2Ph、－O（CH_2）$_{0～1}$Ph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～４個のヘテロ原子を有する５員～６員の飽和、部分不飽和もしくはアリールの環である。

【００３７】

「必要に応じて置換された」基の置換可能な窒素上の適した置換基として－R†、－NR†$_2$、－C（O）R†、－C（O）OR†、－C（O）C（O）R†、－C（O）CH_2C（O）R†、－S（O）$_2$R†、－S（O）$_2$NR†$_2$、－C（S）NR†$_2$、－C（NH）NR†$_2$または－N（R†）S（O）$_2$R†が挙げられ、ここで、各R†は独立に、水素、以下に定義されるように置換され得る$C_{1～6}$脂肪族、非置換－OPh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～４個のヘテロ原子を有する非置換の５員～６員の飽和、部分不飽和もしくはアリールの環であり、または上記の定義にかかわらず、R†の２つの独立した存在は、介在する原子と一緒になって、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、非置換の３員～１２員の飽和、部分不飽和もしくはアリールの単環式もしくは二環式の環を形成する。

【００３８】

$R^{\dagger}$の脂肪族基上の適した置換基は独立に、ハロゲン、－$R^{\bullet}$、－（ハロ$R^{\bullet}$）、－ＯＨ、－$OR^{\bullet}$、－Ｏ（ハロ$R^{\bullet}$）、－ＣＮ、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）$OR^{\bullet}$、－NH_2、－$NHR^{\bullet}$、－$NR^{\bullet}{}_2$または－NO_2であり、ここで、各$R^{\bullet}$は、非置換であるか、または「ハロ」が前に付く場合には、１個または複数のハロゲンでのみ置換されており、独立に、$C_{1\sim4}$脂肪族、－CH_2Ph、－$O(CH_2)_{0\sim1}Ph$、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～４個のヘテロ原子を有する５員～６員の飽和、部分不飽和もしくはアリールの環である。

【００３９】

本明細書において、用語「薬学的に受容可能な塩」とは、妥当な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激作用、アレルギー反応などを伴わず、ヒトおよび下等動物の組織と接触させて使用するのに適しており、合理的なリスクベネフィット比に見合う塩をいう。薬学的に受容可能な塩は、当技術分野で周知である。例えば、Ｓ．Ｍ．Ｂｅｒｇｅらは、参照により本明細書に組み込まれるＪ．Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ、１９７７年、６６、１～１９頁において薬学的に受容可能な塩を詳細に記載している。本発明の化合物の薬学的に受容可能な塩として、適した無機酸および無機塩基、ならびに有機酸および有機塩基から誘導されるものが挙げられる。薬学的に受容可能な非毒性の酸付加塩の例として、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸および過塩素酸などの無機酸を用いて、または酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸もしくはマロン酸などの有機酸を用いて、またはイオン交換などの当技術分野で使用されるその他の方法を使用することによって形成されるアミノ基の塩がある。その他の薬学的に受容可能な塩として、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、ショウノウ酸塩、カンファースルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヨウ化水素酸塩、２－ヒドロキシ－エタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、２－ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、３－フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩などが挙げられる。

【００４０】

適切な塩基から誘導される塩として、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩およびN^{+}（$C_{1\sim4}$アルキル）$_4$塩が挙げられる。代表的なアルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩として、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどが挙げられる。さらなる薬学的に受容可能な塩として、適切な場合には、ハロゲン化物イオン、水酸化物イオン、カルボン酸イオン、硫酸イオン、リン酸イオン、硝酸イオン、低級アルキルスルホン酸イオンおよびアリールスルホン酸イオンなどの対イオンを使用して形成される、非毒性のアンモニウム、第四級アンモニウムおよびアミンカチオンが挙げられる。

【００４１】

特に断りのない限り、本明細書に表される構造はまた、その構造のすべての異性体（例えば、鏡像異性体、ジアステレオ異性体および幾何異性体（または配座異性体））の形態；例えば、各不斉中心のＲおよびＳ立体配置、ＺおよびＥ二重結合異性体ならびにＺおよびＥ配座異性体を含むものとする。したがって、本化合物の単一の立体化学異性体ならびに鏡像異性体、ジアステレオ異性体および幾何異性体（または配座異性体）混合物は、本発明の範囲内である。特に断りのない限り、本発明の化合物のすべての互変異性型は、本

発明の範囲内である。さらに、特に断りのない限り、本明細書に表される構造はまた、１種または複数の同位体が濃縮された原子の存在のみが異なる化合物を含むものとする。例えば、水素の重水素もしくはトリチウムによる置き換えまたは炭素の^{13}Ｃもしくは^{14}Ｃが濃縮された炭素による置き換えを含む本構造を有する化合物は、本発明の範囲内にある。このような化合物は、例えば、分析ツールとして、生物学的アッセイにおいてプローブとして、または本発明による治療剤として有用である。特定の実施形態において、提供される化合物の弾頭部分（ｗａｒｈｅａｄ　ｍｏｉｅｔｙ）R^1は、１個または複数の重水素原子を含む。

【００４２】

本明細書中で使用される場合、用語「不可逆」または「不可逆インヒビター」とは、実質的に不可逆な様式でＰＩ３キナーゼに共有結合し得る、インヒビター（すなわち、化合物）をいう。すなわち、可逆インヒビターは、ＰＩ３キナーゼに結合し得（しかし一般に、共有結合を形成することはできない）、従って、このＰＩ３キナーゼから解離され得る一方で、不可逆インヒビターは、一旦、共有結合の形成が起こると、ＰＩ３キナーゼに実質的に結合したままになる。不可逆インヒビターは、通常、時間依存性を示し、これによって、このインヒビターが酵素と接触する時間と共に、阻害の程度が増大する。特定の実施形態において、不可逆インヒビターは、一旦、共有結合形成が起こると、ＰＩ３キナーゼに実質的に結合したままになり、そしてこのタンパク質の寿命より長い期間にわたって、結合したままである。

【００４３】

ある化合物が不可逆インヒビターとして働くか否かを識別するための方法は、当業者に公知である。このような方法としては、ＰＩ３キナーゼとの化合物の阻害プロフィールの酵素反応速度分析、インヒビター化合物の存在下で修飾されたタンパク質薬物標的の質量分析法の使用、不連続な曝露実験（「ウォッシュアウト」実験としてもまた公知）、および酵素の共有結合による修飾を示すための標識（例えば、放射性標識されたインヒビター）の使用、ならびに当業者に公知である他の方法が挙げられるが、これらに限定されない。

【００４４】

当業者は、特定の反応性官能基が「弾頭基（ｗａｒｈｅａｄ　ｇｒｏｕｐ）」として働き得ることを認識する。本明細書中で使用される場合、用語「弾頭（ｗａｒｈｅａｄ）」または「弾頭基」とは、本発明の化合物に存在する官能基であって、この官能基が標的タンパク質の結合ポケットに存在するアミノ酸残基（例えば、システイン、リジン、ヒスチジン、または共有結合により修飾され得る他の残基）に共有結合し得、これによってこのタンパク質を不可逆的に阻害し得る、官能基をいう。本明細書中で定義および記載されるような－Ｌ－Ｙ基は、タンパク質を共有結合により不可逆的に阻害するための、このような弾頭基を提供することが理解される。

【００４５】

本明細書中で使用される場合、用語「インヒビター」は、ＰＩ３キナーゼを測定可能な親和性で結合し、そして／または阻害する化合物であると定義される。特定の実施形態において、インヒビターは、約５０μＭ未満、約１μＭ未満、約５００ｎＭ未満、約１００ｎＭ未満、約１０ｎＭ未満、または約１ｎＭ未満のIC_{50}および／または結合定数を有する。

【００４６】

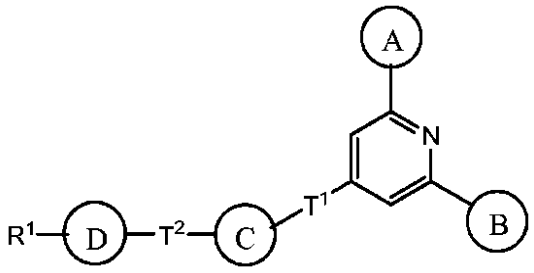
用語「測定可能な親和性」および「測定可能に阻害する」とは、本明細書中で使用される場合、本発明の化合物またはその組成物およびＰＩ３キナーゼを含有するサンプルと、この化合物もその組成物も存在しないＰＩ３キナーゼを含有する等価なサンプルとの間での、ＰＩ３キナーゼ活性の測定可能な変化を意味する。

【００４７】

３．例示的な実施形態の説明：

特定の実施形態において、本発明は、式I:

【００４８】
【化４】



I

の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を提供し、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、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員の二環式アリール環、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$C_{1\sim6}$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$C_{1\sim6}$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、または$C_{1\sim6}$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なって、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。

【００４９】

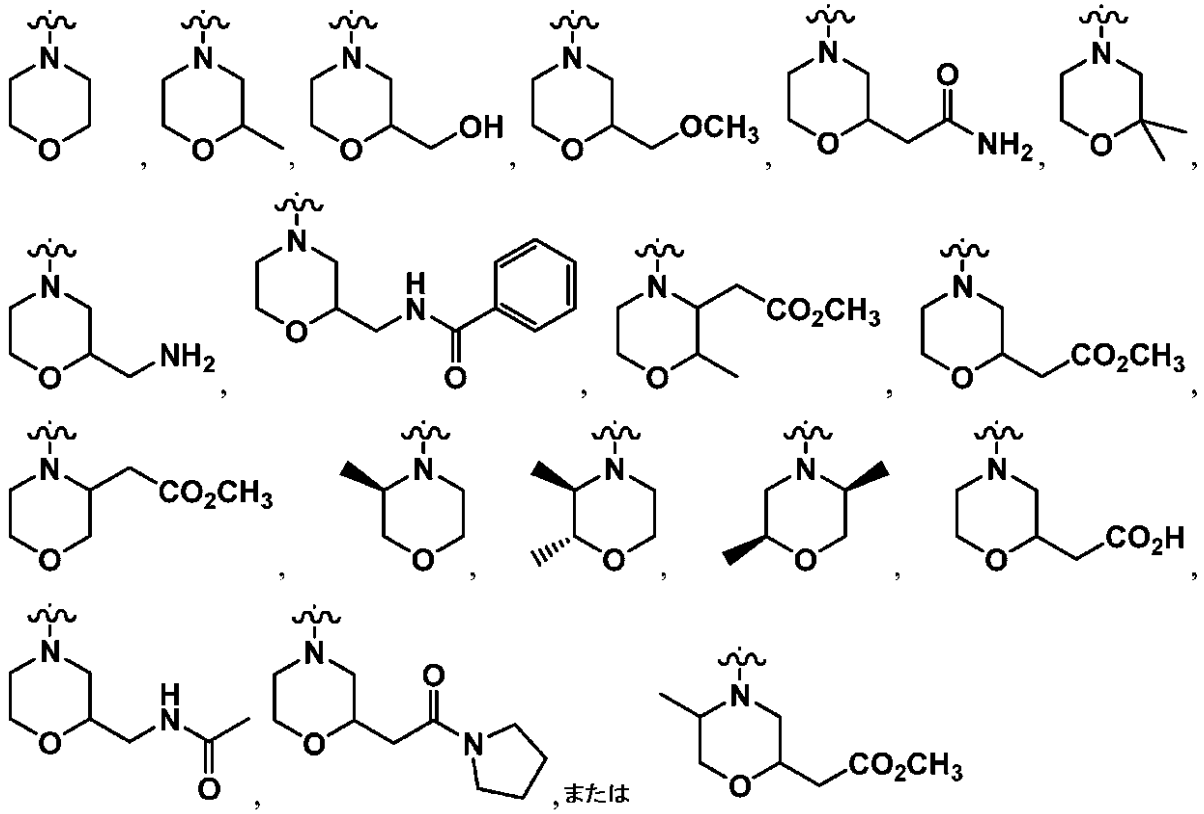
環Cが存在しない場合、T^2はT^1に直接結合することが、当業者によって理解される。環Dが存在しない場合、R^1はT^2に直接結合することが、さらに理解される。

【００５０】

特定の実施形態において、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必要に応じて置換された5員～6員の飽和もしくは部分不飽和の複素環式環である。いくつかの実施形態において、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必要に応じて置換された6員の飽和もしくは部分不飽和の複素環式環である。いくつかの実施形態において、環Aは、必要に応じて置換されたモルホリニルである。特定の実施形態において、環Aは、非置換モルホリニルである。いくつかの実施形態において、環Aは、必要に応じて置換されたテトラヒドロピラニルである。特定の実施形態において、環Aは:

【００５１】

【化５】



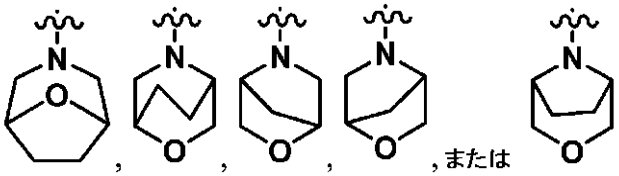
である。

【００５２】

特定の実施形態において、環A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、必要に応じて置換された5員～15員の、飽和または部分不飽和の、有橋二環式複素環式環である。特定の実施形態において、環A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、必要に応じて置換された5員～10員の、飽和または部分不飽和の、有橋二環式複素環式環である。特定の実施形態において、環Aは、有橋二環式モルホリノ基である。特定の実施形態において、環Aは、構造:

【００５３】

【化６】



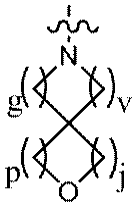
を有する、必要に応じて置換された環である。

【００５４】

特定の実施形態において、環Aは、式:

【００５５】

【化７】



【００５６】

の環であり;ここで:

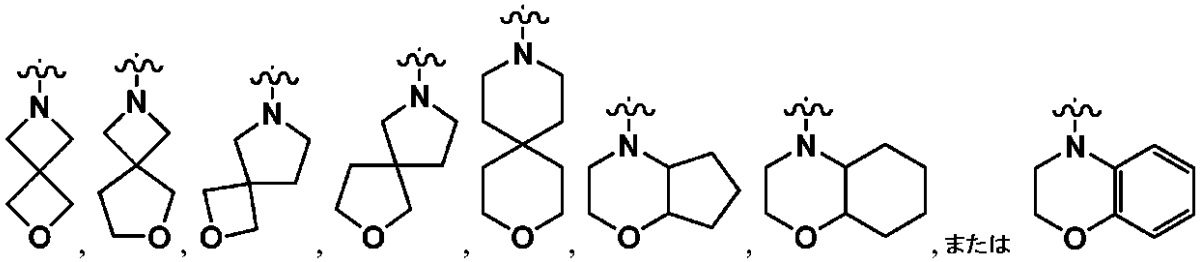
v、j、p、およびgは独立して、1、2、または3である。

【００５７】

いくつかの実施形態において、環Aは:

【００５８】

【化８】



から選択される、必要に応じて置換された二環式(縮合またはスピロ縮合)環である。

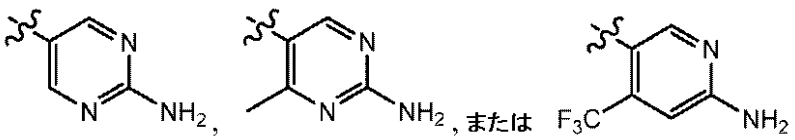
【００５９】

特定の実施形態において、環B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。いくつかの実施形態において、環Bは、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である。いくつかの実施形態において、環Bは、1H-インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、またはインドリルである。特定の実施形態において、環Bは1H-インダゾリルである。特定の実施形態において、環Bは、置換または非置換のフェニルである。特定の実施形態において、環Bは、置換フェニルである。特定

の実施形態において、環Bはフェノールである。いくつかの実施形態において、環B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。いくつかの実施形態において、環B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。特定の実施形態において、環Bは、必要に応じて置換されたピリジルである。特定の実施形態において、環Bは、必要に応じて置換されたピリミジニルである。特定の実施形態において、環Bは

【００６０】

【化９】



である。

【００６１】

特定の実施形態において、T^1は、二価の直鎖の飽和$C_{1\sim6}$炭化水素鎖である。いくつかの実施形態において、T^1は、二価の直鎖の飽和$C_{1\sim3}$炭化水素鎖である。いくつかの実施形態において、T^1は、$-CH_2-$または$-CH_2CH_2-$である。他の実施形態において、T^1は$-C(O)-$である。特定の実施形態において、T^1は、$-C\equiv C-$または$-CH_2C\equiv C-$である。特定の実施形態において、T^1は共有結合である。

【００６２】

特定の実施形態において、環C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必要に応じて置換された6員の飽和複素環式環である。いくつかの実施形態において、環Cはピペラジニル環である。いくつかの実施形態において、環Cはピペリジニル環である。いくつかの実施形態において、環C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必要に応じて置換された6員の部分不飽和複素環式環である。特定の実施形態において、環Cはテトラヒドロピリジルである。いくつかの実施形態において、環Cはフェニルである。いくつかの実施形態において、環Cは、必要に応じて置換された3員～7員の飽和もしくは部分不飽和の炭素環式環である。特定の実施形態において、環Cはシクロヘキシルである。特定の実施形態において、環Cは存在しない。いくつかの実施形態において、環Cは、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である。

【００６３】

特定の実施形態において、T^2は、二価の直鎖の飽和$C_{1\sim6}$炭化水素鎖である。いくつかの実施形態において、T^2は、二価の直鎖の飽和$C_{1\sim3}$炭化水素鎖である。いくつかの実施形態において、T^2は、$-CH_2-$または$-CH_2CH_2-$である。特定の実施形態において、T^2は$-C(O)-$である。特定の実施形態において、T^2は、$-CH_2-C(O)-$または$-C(O)-CH_2-$である。特定の実施形態において、T^2は$-CH_2-C(O)-$であり、この場合、$-CH_2-C(O)-$のメチレン基が環Dに結合し、そして$-CH_2-C(O)-$のカルボニル基の炭素が環Cに結合することが、当業者によって理解される。特定の実施形態において、T^2は共有結合である。

【００６４】

特定の実施形態において、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個もしくは２個のヘテロ原子を有する必要に応じて置換された6員の飽和複素環式環である。いくつかの実施形態において、環Dは、ピペラジニル環またはピペリジニル環である。いくつかの実施形態において、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個もしくは２個のヘテロ原子を有する必要に応じて置換された6員の部分不飽和複素環式環である。特定の実施形態において、環Dはテトラヒドロピリジルである。いくつかの実施形態において、環Dは、必要に応じて置換されたフェニルである。いくつかの

実施形態において、環Dは、必要に応じて置換されたピリジルである。いくつかの実施形態において、環Dは、必要に応じて置換された3員～7員の飽和もしくは部分不飽和の炭素環式環である。特定の実施形態において、環Dはシクロヘキシルである。特定の実施形態において、環Dは存在しない。いくつかの実施形態において、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である。特定の実施形態において、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。特定の実施形態において、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～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。特定の実施形態において、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～2個のヘテロ原子を有する9員の二環式ヘテロアリール環である。特定の実施形態において、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。

【００６５】

上で一般的に定義されたように、式IのR^1基は、弾頭基である。特定の実施形態において、R^1は-L-Yであり、ここで:

Lは、共有結合、または１個以上の-R基で必要に応じて置換された、二価の$C_{1\sim8}$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Lの１個、２個、または３個のメチレン単位は、シクロプロピレン、-NR-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)SO_2-、-SO_2N(R)-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-S-、-SO-、-SO_2-、-C(=S)-、-C(=NR)-、-N=N-または-C(=N_2)-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$C_{1\sim6}$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、ここでこの環は、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$C_{1\sim6}$脂肪族から選択され、ここで:

Qは、共有結合、または二価の$C_{1\sim6}$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$C_{1\sim6}$脂肪族である。

【００６６】

上に一般的に記載されたように、Lは、共有結合、または１個以上の-R基で必要に応じて置換された、二価の$C_{1\sim8}$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Lの１個、２個、または３個のメチレン単位は、シクロプロピレン、-NR-、-N(R)C(O)-、-C(O)N(R)-、-N(R)SO_2-、-SO_2N(R)-、-O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-S-、-SO-、-SO_2-、-C(=S)-、-C(=NR)-、-N=N-、または-C(=N_2)-によって必要に応じて独立して置き換えられている。いくつかの実施形態において、Lは、１個以上のR基で置換されている。いくつかの実施形態において、Lは置換されていない。いくつかの実施形態において、Lは、必要に応じて置換された$C_{1\sim6}$脂肪族基で置換されている。いくつかの実施形態において、Lは、必要に応じて置換されたフェニルで置換されている。いくつかの実施形態において、Lは、必要に応じて置換された$C_{3\sim6}$脂環式基で置換されている。いくつかの実施形態において、Lは、シクロプロピルで置換されている。いくつかの実施形態において、Lは、フェニルで置換されている。いくつかの実施形態において、Lは、-CF_3で置換されている。

【００６７】
特定の実施形態において、Lは共有結合である。
【００６８】
特定の実施形態において、Lは、二価の$C_{1\sim8}$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る。特定の実施形態において、Lは-CH_2-である。
【００６９】
特定の実施形態において、Lは、共有結合、-CH_2-、-NH-、-CH_2NH-、-$NHCH_2$-、-NHC(O)-、-NHC(O)CH_2OC(O)-、-CH_2NHC(O)-、-$NHSO_2$-、-$NHSO_2CH_2$-、-NHC(O)CH_2OC(O)-、または-SO_2NH-である。
【００７０】
特定の実施形態において、Lは、二価の$C_{1\sim8}$炭化水素鎖であり、ここで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いる。特定の実施形態において、Lは、二価の$C_{1\sim8}$炭化水素鎖であり、ここでLの少なくとも２個のメチレン単位は、-C(O)-によって置き換えられている。いくつかの実施形態において、Lは、-C(O)CH_2CH_2C(O)-、-C(O)CH_2NHC(O)-、-C(O)CH_2NHC(O)CH_2CH_2C(O)-、または-C(O)$CH_2CH_2CH_2$NHC(O)CH_2CH_2C(O)-である。
【００７１】
特定の実施形態において、Lは、二価の$C_{1\sim8}$炭化水素鎖であり、ここでLの少なくとも１個のメチレン単位は、-$S(O)_2$-によって置き換えられている。特定の実施形態において、Lは、二価の$C_{1\sim8}$炭化水素鎖であり、ここでLの少なくとも１個のメチレン単位は、-$S(O)_2$-によって置き換えられており、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いる。特定の実施形態において、Lは、二価の$C_{1\sim8}$炭化水素鎖であり、ここでLの少なくとも１個のメチレン単位は、-$S(O)_2$-によって置き換えられており、そしてLの少なくとも２個のメチレン単位は、-C(O)-によって置き換えられている。いくつかの実施形態において、Lは、-$S(O)_2CH_2CH_2$NHC(O)CH_2CH_2C(O)-または-$S(O)_2CH_2CH_2$NHC(O)-である。
【００７２】
いくつかの実施形態において、Lは、二価の$C_{2\sim8}$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いる。
【００７３】
特定の実施形態において、Lは、二価の$C_{2\sim8}$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いる。
【００７４】
いくつかの実施形態において、Lは、二価の$C_{2\sim8}$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。
【００７５】
上記のように、特定の実施形態において、Lは、二価の$C_{2\sim8}$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個の二重結合を有する。当業者は、このような二重結合が、炭化水素鎖骨格内に存在し得るか、またはこの骨格鎖に対して「エキソ」であることによって、アルキリデン基を形成し得ることを認識する。例として、アルキリ

デン分枝鎖を有するこのようなL基としては、$-CH_2C(=CH_2)CH_2-$が挙げられる。従って、いくつかの実施形態において、Lは、二価の$C_{2\sim8}$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する。例示的なL基としては、$-NHC(O)C(=CH_2)CH_2-$が挙げられる。

【００７６】

特定の実施形態において、Lは、二価の$C_{2\sim8}$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いる。特定の実施形態において、Lは、$-C(O)CH=CH(CH_3)-$、$-C(O)CH=CHCH_2NH(CH_3)-$、$-C(O)CH=CH(CH_3)-$、$-C(O)CH=CH-$、$-CH_2C(O)CH=CH-$、$-CH_2C(O)CH=CH(CH_3)-$、$-CH_2CH_2C(O)CH=CH-$、$-CH_2CH_2C(O)CH=CHCH_2-$、$-CH_2CH_2C(O)CH=CHCH_2NH(CH_3)-$、または$-CH_2CH_2C(O)CH=CH(CH_3)-$、または$-CH(CH_3)OC(O)CH=CH-$である。

【００７７】

特定の実施形態において、Lは、二価の$C_{2\sim8}$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。

【００７８】

いくつかの実施形態において、Lは、二価の$C_{2\sim8}$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、-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。いくつかの実施形態において、Lは、$-CH_2OC(O)CH=CHCH_2-$、$-CH_2-OC(O)CH=CH-$、または$-CH(CH=CH_2)OC(O)CH=CH-$である。

【００７９】

特定の実施形態において、Lは、$-NRC(O)CH=CH-$、$-NRC(O)CH=CHCH_2N(CH_3)-$、$-NRC(O)CH=CHCH_2O-$、$-CH_2NRC(O)CH=CH-$、$-NRSO_2CH=CH-$、$-NRSO_2CH=CHCH_2-$、$-NRC(O)(C=N_2)C(O)-$、$-NRC(O)CH=CHCH_2N(CH_3)-$、$-NRSO_2CH=CH-$、$-NRSO_2CH=CHCH_2-$、$-NRC(O)CH=CHCH_2O-$、$-NRC(O)C(=CH_2)CH_2-$、$-CH_2NRC(O)-$、$-CH_2NRC(O)CH=CH-$、$-CH_2CH_2NRC(O)-$、$-CH_2NRC(O)$シクロプロピレン-、または$-NHC(O)C=C(CF_3)-$であり、ここで各Rは独立して、水素、または必要に応じて置換された$C_{1\sim6}$脂肪族である。

【００８０】

特定の実施形態において、Lは、$-NHC(O)CH=CH-$、$-NHC(O)CH=CHCH_2N(CH_3)-$、$-NHC(O)CH=CHCH_2O-$、$-CH_2NHC(O)CH=CH-$、$-NHSO_2CH=CH-$、$-NHSO_2CH=CHCH_2-$、$-NHC(O)(C=N_2)C(O)-$、$-NHC(O)CH=CHCH_2N(CH_3)-$、$-NHSO_2CH=CH-$、$-NHSO_2CH=CHCH_2-$、$-NHC(O)CH=CHCH_2O-$、$-NHC(O)C(=CH_2)CH_2-$、$-CH_2NHC(O)-$、$-CH_2NHC(O)CH=CH-$、$-CH_2CH_2NHC(O)-$、または$-CH_2NHC(O)$シクロプロピレン-である。

【００８１】

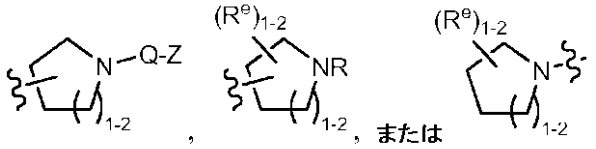
いくつかの実施形態において、Lは、二価の$C_{2\sim8}$の直鎖もしくは分枝鎖の炭化水素鎖であり、ここでLは、少なくとも１個の三重結合を有する。特定の実施形態において、Lは、二価の$C_{2\sim8}$の直鎖もしくは分枝鎖の炭化水素鎖であり、ここでLは、少なくとも１個の三重結合を有し、そしてLの１個または２個のさらなるメチレン単位は、-NRC(O)-、-C(O)NR-、-S-、-S(O)-、$-SO_2-$、-C(=S)-、-C(=NR)-、-O-、-N(R)-、または-C(O)-によって必要に応じて独立して置き換えられている。いくつかの実施形態において、Lは、二価の$C_{2\sim8}$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の少なくとも１個のメチレン単位は、-N(R)-、-N(R)C(O)-、-C(O)-、-C(O)O-、または-OC(O)-、または-O-によって置き換えられている。

【００８２】

例示的なL基としては、$-C\equiv C-$、$-C\equiv CCH_2N(イソプロピル)-$、$-NHC(O)C\equiv CCH_2CH_2-$、$-CH_2-C\equiv C-CH_2-$、$-C\equiv CCH_2O-$、$-CH_2C(O)C\equiv C-$、$-C(O)C\equiv C-$、または$-CH_2OC(=O)C\equiv C-$が挙げられる。

【００８３】
特定の実施形態において、Lは、二価の$C_{2\sim8}$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、-C(O)-、-NRC(O)-、-C(O)NR-、-N(R)SO_2-、または-SO_2N(R)-によって置き換えられている。例示的なL基としては、-NHC(O)-シクロプロピレン-SO_2-および-NHC(O)-シクロプロピレン-が挙げられる。
【００８４】
上で一般的に定義されたように、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$C_{1\sim6}$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、ここでこの環は、1個～4個のR^e基で置換されており、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$C_{1\sim6}$脂肪族から選択され、ここでQは、共有結合、または二価の$C_{1\sim6}$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$C_{1\sim6}$脂肪族である。
【００８５】
特定の実施形態において、Yは水素である。
【００８６】
特定の実施形態において、Y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$C_{1\sim6}$脂肪族である。いくつかの実施形態において、Y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$C_{2\sim6}$アルケニルである。他の実施形態において、Y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$C_{2\sim6}$アルキニルである。いくつかの実施形態において、Yは$C_{2\sim6}$アルケニルである。他の実施形態において、Yは$C_{2\sim4}$アルキニルである。
【００８７】
他の実施形態において、Yは、オキソ、ハロゲン、NO_2、もしくはCNで置換された$C_{1\sim6}$アルキルである。このようなY基としては、-CH_2F、-CH_2Cl、-CH_2CN、および-CH_2NO_2が挙げられる。
【００８８】
特定の実施形態において、Y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置換された3員～6員の単環式環であり、ここでYは、1個～4個のR^e基で置換されており、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。
【００８９】
いくつかの実施形態において、Yは、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員複素環式環であり、ここでこの環は、1個～2個のR^e基で置換されており、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。例示的なこのような環は、エポキシド環およびオキセタン環であり、ここで各は、1個～2個のR^e基で置換されており、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。
【００９０】
他の実施形態において、Yは、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員複素環式環であり、ここでこの環は、1個～4個のR^e基で置換されており、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。このような環としては、ピペリジンおよびピロリジンが挙げられ、ここで各環は、1個～4個のR^e基で置換されており、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。特定の実施形態において、Yは
【００９１】

【化１０】



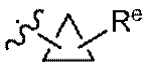
であり、ここで各R、Q、Z、およびR^eは、上で定義され、本明細書中に記載されるとおりである。特定の実施形態において、Yはピペラジンである。

【００９２】

いくつかの実施形態において、Yは、飽和3員～6員炭素環式環であり、ここでこの環は、1個～4個のR^e基で置換されており、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。特定の実施形態において、Yは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルであり、ここで各環は、1個～4個のR^e基で置換されており、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。特定の実施形態において、Yは

【００９３】

【化１１】



【００９４】

であり、ここで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。特定の実施形態において、Yは、必要に応じてハロゲン、CNまたはNO_2で置換された、シクロプロピルである。

【００９５】

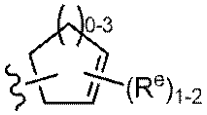
特定の実施形態において、Yは、独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される0個～3個のヘテロ原子を有する部分不飽和3員～6員単環式環であり、ここでこの環は、1個～4個のR^e基で置換されており、ここで各R^eは、上で定義され、本明細書中に記載されるとおりである。

【００９６】

いくつかの実施形態において、Yは、部分不飽和3員～6員炭素環式環であり、ここでこの環は、1個～4個のR^e基で置換されており、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。いくつかの実施形態において、Yは、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、またはシクロヘキセニルであり、ここで各環は、1個～4個のR^e基で置換されており、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。特定の実施形態において、Yは

【００９７】

【化１２】



【００９８】

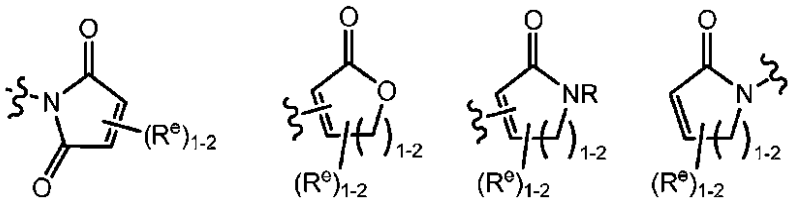
であり、ここで各R^eは、上で定義され、本明細書中に記載されるとおりである。

【００９９】

特定の実施形態において、Yは、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員複素環式環であり、ここでこの環は、1個～4個のR^e基で置換されており、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。特定の実施形態において、Yは:

【０１００】

【化１３】



から選択され、ここで各Rおよび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。

【０１０１】

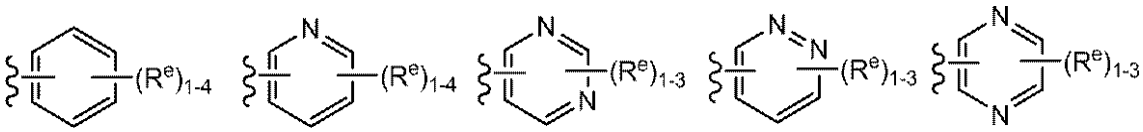
特定の実施形態において、Yは、0個～2個の窒素を有する6員芳香族環であり、ここでこの環は、1個～4個のR^{e}基で置換されており、ここで各R^{e}基は、上で定義され、本明細書中に記載されるとおりである。特定の実施形態において、Yは、フェニル、ピリジル、またはピリミジニルであり、ここで各環は、1個～4個のR^{e}基で置換されており、ここで各R^{e}は、上で定義され、本明細書中に記載されるとおりである。

【０１０２】

いくつかの実施形態において、Yは:

【０１０３】

【化１４】



【０１０４】

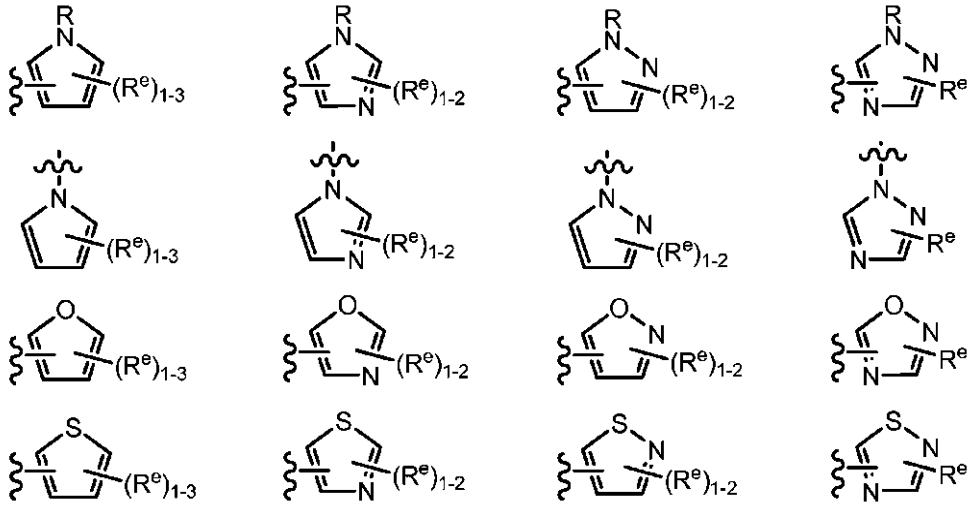
から選択され、ここで各R^{e}は、上で定義され、本明細書中に記載されるとおりである。

【０１０５】

他の実施形態において、Y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5員ヘテロアリール環であり、ここでこの環は、1個～3個のR^{e}基で置換されており、ここで各R^{e}基は、上で定義され、本明細書中に記載されるとおりである。いくつかの実施形態において、Yは、独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される1個～3個のヘテロ原子を有する5員の部分不飽和もしくはアリールの環であり、ここでこの環は、1個～4個のR^{e}基で置換されており、ここで各R^{e}基は、上で定義され、本明細書中に記載されるとおりである。例示的なこのような環は、イソオキサゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピロリル、フラニル、チエニル、トリアゾール、チアジアゾール、およびオキサジアゾールであり、ここで各環は、1個～3個のR^{e}基で置換されており、ここで各R^{e}基は、上で定義され、本明細書中に記載されるとおりである。特定の実施形態において、Yは:

【０１０６】

【化１５】



から選択され、ここで各Rおよび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。

【０１０７】

特定の実施形態において、Y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り、ここでこの環は、1個～4個のR^{e}基で置換されており、ここで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。別の局面によれば、Y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9員～10員の二環式の、部分不飽和もしくはアリールの環であり、ここでこの環は、1個～4個のR^{e}基で置換されており、ここで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。例示的なこのような二環式環としては、2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾールが挙げられ、ここでこの環は、1個～4個のR^{e}基で置換されており、ここで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。

【０１０８】

上で一般的に定義されたように、各R^{e}基は独立して、-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$C_{1\sim6}$脂肪族から選択され、ここでQは、共有結合、または二価の$C_{1\sim6}$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$C_{1\sim6}$脂肪族である。

【０１０９】

特定の実施形態において、R^{e}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$C_{1\sim6}$脂肪族である。他の実施形態において、R^{e}は、オキソ、NO_2、ハロゲン、もしくはCNである。

【０１１０】

いくつかの実施形態において、R^{e}は-Q-Zであり、ここでQは共有結合であり、そしてZは水素である(すなわち、R^{e}は水素である)。他の実施形態において、R^{e}は-Q-Zであり、ここでQは、二価の$C_{1\sim6}$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、-NR-、-NRC(O)-、-C(O)NR-、-S-、-O-、-C(O)-、-SO-、または-SO_2-によって必要に応じて独立して置き換えられている。他の実施形態において、Qは、少なくとも１個の二重結合を有する、二価の$C_{2\sim6}$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、-NR-、-NRC(O)-、-C(O)NR-、-S-、-O-、-C(O)-、-SO-、または-SO_2-によって必要に応じて独立して置き換え

られている。特定の実施形態において、R^e基のZ部分は水素である。いくつかの実施形態において、-Q-Zは、$-NHC(O)CH=CH_2$または$-C(O)CH=CH_2$である。

【０１１１】

特定の実施形態において、各R^eは独立して、オキソ、NO_2、CN、フルオロ、クロロ、$-NHC(O)CH=CH_2$、$-C(O)CH=CH_2$、$-CH_2CH=CH_2$、-C≡CH、$-C(O)OCH_2Cl$、$-C(O)OCH_2F$、$-C(O)OCH_2CN$、$-C(O)CH_2Cl$、$-C(O)CH_2F$、$-C(O)CH_2CN$、または$-CH_2C(O)CH_3$から選択される。

【０１１２】

特定の実施形態において、R^eは、適切な脱離基、すなわち、求核置換に供される基である。「適切な脱離」とは、入ってくる所望の化学部分（例えば、目的のシステインのチオール部分）によって容易に置き換えられる、化学基である。適切な脱離基は、当該分野において周知であり、例えば、「Advanced Organic Chemistry」,Jerry March,第5版,pp.351-357,John Wiley and Sons,N.Y.を参照のこと。このような脱離基としては、ハロゲン部分、アルコキシ部分、スルホニルオキシ部分、必要に応じて置換されたアルキルスルホニルオキシ部分、必要に応じて置換されたアルケニルスルホニルオキシ部分、必要に応じて置換されたアリールスルホニルオキシ部分、アシルオキシ部分、およびジアゾニウム部分が挙げられるが、これらに限定されない。適切な脱離基の例としては、クロロ、ヨード、ブロモ、フルオロ、アセトキシ、メタンスルホニルオキシ(メシルオキシ)、トシルオキシ、トリフリルオキシ、ニトロ-フェニルスルホニルオキシ(ノシルオキシ)、およびブロモ-フェニルスルホニルオキシ(ブロシルオキシ)が挙げられる。

【０１１３】

特定の実施形態において、-L-Yの以下の実施形態および組み合わせが適用される:

(a)Lは、１個以上の-R基で必要に応じて置換された、二価の$C_{2\sim8}$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$C_{1\sim6}$脂肪族である;あるいは

(b)Lは、１個以上の-R基で必要に応じて置換された、二価の$C_{2\sim8}$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$C_{1\sim6}$脂肪族である;あるいは

(c)Lは、１個以上の-R基で必要に応じて置換された、二価の$C_{2\sim8}$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$C_{1\sim6}$脂肪族である;あるいは

(d)Lは、１個以上の-R基で必要に応じて置換された、二価の$C_{2\sim8}$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$C_{1\sim6}$脂肪族である;あるいは

(e)Lは、１個以上の-R基で必要に応じて置換された、二価の$C_{2\sim8}$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$C_{1\sim6}$脂肪族である;あるいは

(f)Lは、-NRC(O)CH=CH-、-NRC(O)CH=CHCH$_2$N(CH$_3$)-、-NRC(O)CH=CHCH$_2$O-、-CH$_2$NRC(O)CH=CH-、-NRSO$_2$CH=CH-、-NRSO$_2$CH=CHCH$_2$-、-NRC(O)(C=N$_2$)-、-NRC(O)(C=N$_2$)C(O)-、-NRC(O)CH=CHCH$_2$N(CH$_3$)-、-NRSO$_2$CH=CH-、-NRSO$_2$CH=CHCH$_2$-、-NRC(O)CH=CHCH$_2$O-、-NRC(O)C(=CH$_2$)CH$_2$-、-CH$_2$NRC(O)-、-CH$_2$NRC(O)CH=CH-、-CH$_2$CH$_2$NRC(O)-、または-CH$_2$NRC(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$_{1\sim6}$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$_{1\sim6}$脂肪族である;あるいは

(g)Lは、-NHC(O)CH=CH-、-NHC(O)CH=CHCH$_2$N(CH$_3$)-、-NHC(O)CH=CHCH$_2$O-、-CH$_2$NHC(O)CH=CH-、-NHSO$_2$CH=CH-、-NHSO$_2$CH=CHCH$_2$-、-NHC(O)(C=N$_2$)-、-NHC(O)(C=N$_2$)C(O)-、-NHC(O)CH=CHCH$_2$N(CH$_3$)-、-NHSO$_2$CH=CH-、-NHSO$_2$CH=CHCH$_2$-、-NHC(O)CH=CHCH$_2$O-、-NHC(O)C(=CH$_2$)CH$_2$-、-CH$_2$NHC(O)-、-CH$_2$NHC(O)CH=CH-、-CH$_2$CH$_2$NHC(O)-、または-CH$_2$NHC(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$_{1\sim6}$脂肪族である;あるいは

(h)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$_{2\sim8}$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$_2$N(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$_{1\sim6}$脂肪族である;あるいは

(i)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$_{2\sim8}$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$_2$N(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、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$_{1\sim6}$脂肪族である;あるいは

(j)Lは、-C≡C-、-C≡CCH$_2$N(イソプロピル)-、-NHC(O)C≡CCH$_2$CH$_2$-、-CH$_2$-C≡C-CH$_2$-、-C≡CCH$_2$O-、-CH$_2$C(O)C≡C-、-C(O)C≡C-、または-CH$_2$OC(=O)C≡C-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$_{1\sim6}$脂肪族である;あるいは

(k)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$_{2\sim8}$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)SO$_2$-、-SO$_2$N(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$_{1\sim6}$脂肪族である;あるいは

(l)Lは共有結合であり、そしてYは:

(i)オキソ、ハロゲン、NO$_2$、もしくはCNで置換されたC$_{1\sim6}$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$_{2\sim6}$アルケニル;または

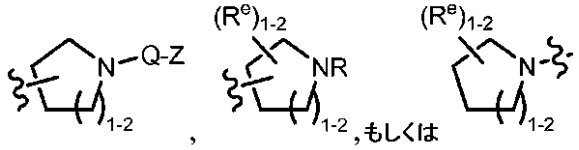
(iii)必要に応じてオキソ、ハロゲン、NO$_2$、もしくはCNで置換されたC$_{2\sim6}$アルキニル;または

(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、ここでこの環は、1個～2個のR^{e}基で置換されており、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

(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、ここでこの環は、1個～4個のR^{e}基で置換されており、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

(vi)

【０１１４】
【化１６】



であって、ここで各R、Q、Z、および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

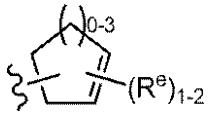
(vii)飽和3員～6員炭素環式環であって、ここでこの環は、1個～4個のR^{e}基で置換されており、ここで各R^{e}は、上で定義され、本明細書中に記載されるとおりであるもの;または

(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、ここでこの環は、1個～4個のR^{e}基で置換されており、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

(ix)部分不飽和3員～6員炭素環式環であって、ここでこの環は、1個～4個のR^{e}基で置換されており、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

(x)

【０１１５】
【化１７】

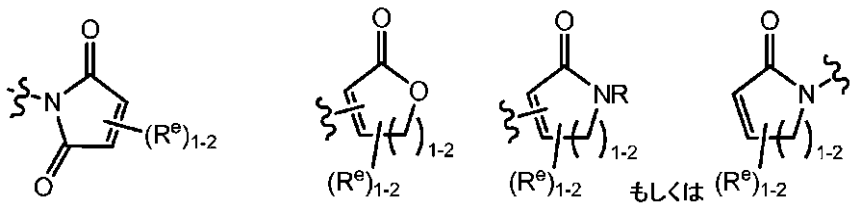


【０１１６】
であって、ここで各R^{e}は、上で定義され、本明細書中に記載されるとおりであるもの;または

(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、ここでこの環は、1個～4個のR^{e}基で置換されており、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

(xii)

【０１１７】
【化１８】



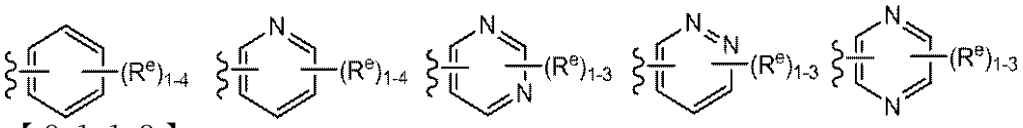
であって、ここで各RおよびR^{e}は、上で定義され、本明細書中に記載されるとおりであるもの;または

(xiii)0個～2個の窒素を有する員芳香族環であって、ここでこの環は、1個～4個のR^{e}基で置換されており、ここで各R^{e}基は、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

(xiv)

【０１１８】

【化１９】



【０１１９】

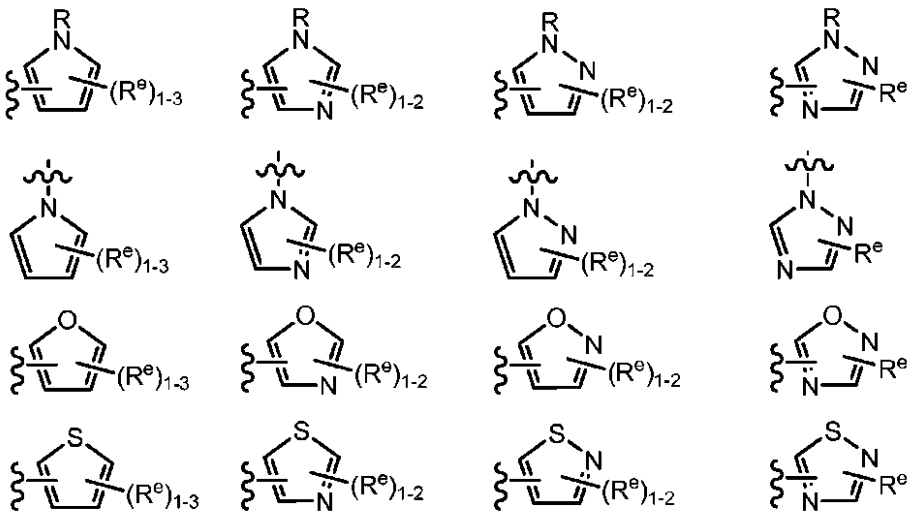
であって、ここで各R^eは、上で定義され、本明細書中に記載されるとおりであるもの;または

(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、ここでこの環は、1個～3個のR^e基で置換されており、ここで各R^e基は、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

(xvi)

【０１２０】

【化２０】



であって、ここで各Rおよび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

(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、ここでこの環は、1個～4個のR^e基で置換されており、ここで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

から選択され;

(m)Lは-C(O)-であり、そしてYは:

(i)オキソ、ハロゲン、NO_2、もしくはCNで置換された$C_{1\sim6}$アルキル;または

(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$C_{2\sim6}$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$C_{2\sim6}$アルキニル;または

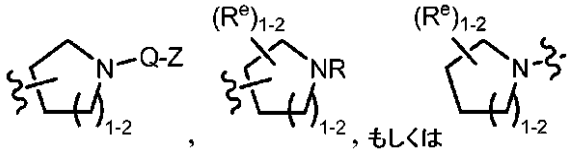
(iv)酸素または窒素から選択される1個のヘテロ原子を有する飽和3員～4員複素環式環であって、ここでこの環は、1個～2個のR^e基で置換されており、ここで各R^eは、上で定義され、本明細書中に記載されるとおりであるもの;または

(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、ここでこの環は、1個～4個のR^e基で置換されており、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

(vi)

【０１２１】

【化２１】



であって、ここで各R、Q、Z、および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

(vii)飽和3員～6員炭素環式環であって、ここでこの環は、1個～4個のR^{e}基で置換されており、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

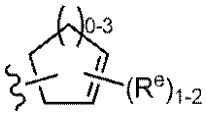
(viii)独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される0個～3個のヘテロ原子を有する部分不飽和3員～6員単環式環であって、ここでこの環は、1個～4個のR^{e}基で置換されており、ここで各R^{e}は、上で定義され、本明細書中に記載されるとおりであるもの;または

(ix)部分不飽和3員～6員炭素環式環であって、ここでこの環は、1個～4個のR^{e}基で置換されており、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

(x)

【０１２２】

【化２２】



【０１２３】

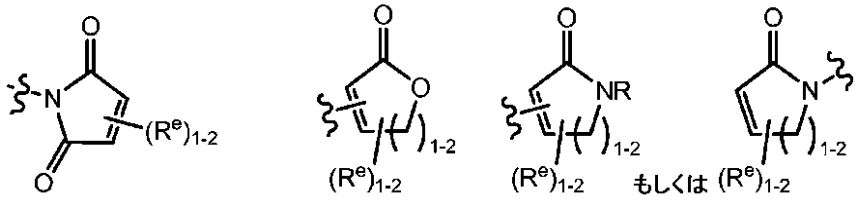
であって、ここで各R^{e}は、上で定義され、本明細書中に記載されるとおりであるもの;または

(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、ここでこの環は、1個～4個のR^{e}基で置換されており、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

(xii)

【０１２４】

【化２３】



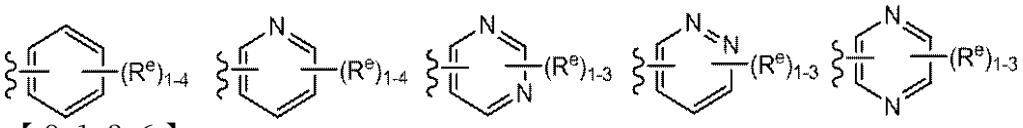
であって、ここで各RおよびR^{e}は、上で定義され、本明細書中に記載されるとおりであるもの;または

(xiii)0個～2個の窒素を有する6員芳香族環であって、ここでこの環は、1個～4個のR^{e}基で置換されており、ここで各R^{e}基は、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

(xiv)

【０１２５】

【化２４】



【０１２６】

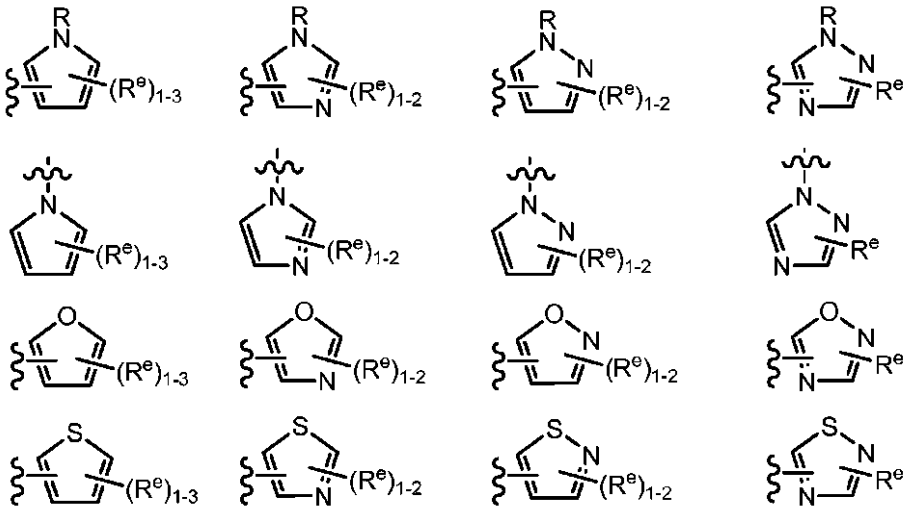
であって、ここで各R^eは、上で定義され、本明細書中に記載されるとおりであるもの;または

(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、ここでこの環は、1個～3個のR^e基で置換されており、ここで各R^e基は、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

(xvi)

【０１２７】

【化２５】



であって、ここで各Rおよび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

(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、ここでこの環は、1個～4個のR^e基で置換されており、ここで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

から選択され;

(n)Lは-N(R)C(O)-であり、そしてYは:

(i)オキソ、ハロゲン、NO_2、もしくはCNで置換された$C_{1\sim6}$アルキル;または

(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$C_{2\sim6}$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$C_{2\sim6}$アルキニル;または

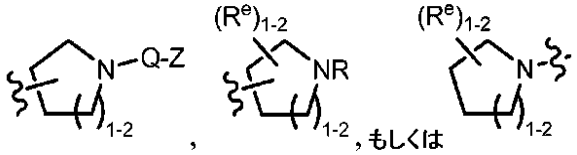
(iv)酸素または窒素から選択される1個のヘテロ原子を有する飽和3員～4員複素環式環であって、ここでこの環は、1個～2個のR^e基で置換されており、ここで各R^eは、上で定義され、本明細書中に記載されるとおりであるもの;または

(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、ここでこの環は、1個～4個のR^e基で置換されており、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

(vi)

【０１２８】

【化２６】



であって、ここで各R、Q、Z、およびRe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

(vii)飽和3員～6員炭素環式環であって、ここでこの環は、1個～4個のRe基で置換されており、ここで各Re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

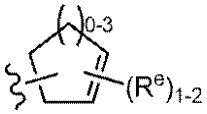
(viii)独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される0個～3個のヘテロ原子を有する部分不飽和3員～6員単環式環であって、ここでこの環は、1個～4個のRe基で置換されており、ここで各Reは、上で定義され、本明細書中に記載されるとおりであるもの;または

(ix)部分不飽和3員～6員炭素環式環であって、ここでこの環は、1個～4個のRe基で置換されており、ここで各Re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

(x)

【０１２９】

【化２７】



【０１３０】

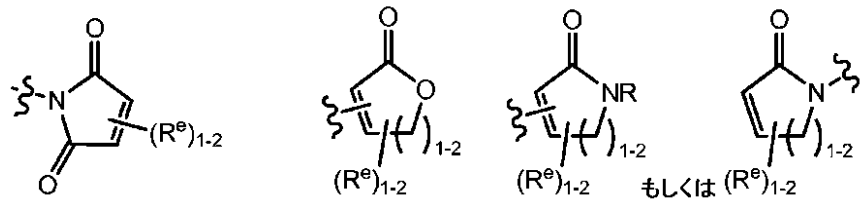
であって、ここで各Reは、上で定義され、本明細書中に記載されるとおりであるもの;または

(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、ここでこの環は、1個～4個のRe基で置換されており、ここで各Re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

(xii)

【０１３１】

【化２８】



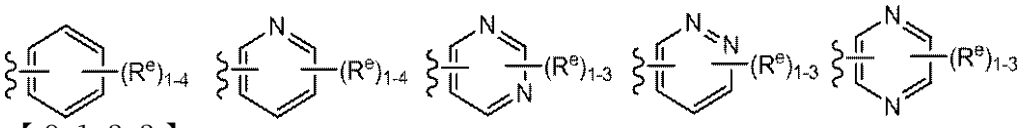
であって、ここで各RおよびReは、上で定義され、本明細書中に記載されるとおりであるもの;または

(xiii)0個～2個の窒素を有する6員芳香族環であって、ここでこの環は、1個～4個のRe基で置換されており、ここで各Re基は、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

(xiv)

【０１３２】

【化２９】



【０１３３】

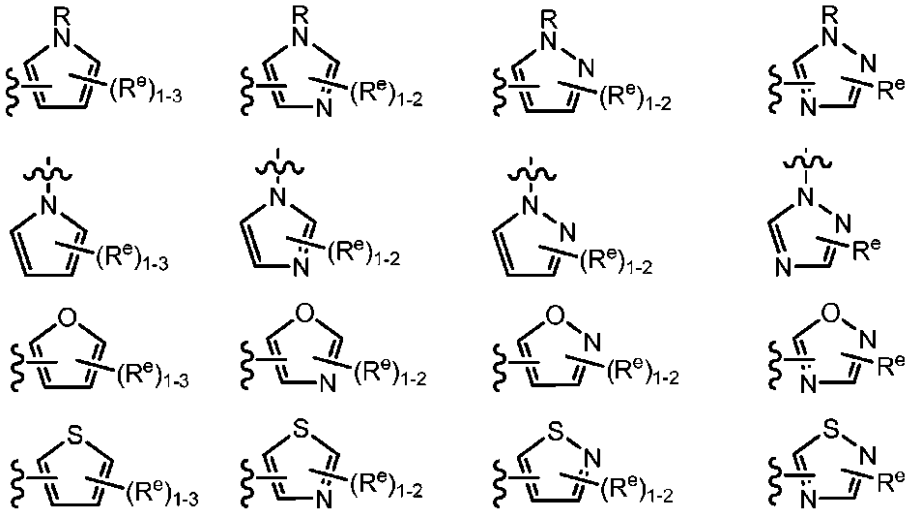
であって、ここで各R^eは、上で定義され、本明細書中に記載されるとおりであるもの;または

(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、ここでこの環は、1個～3個のR^e基で置換されており、ここで各R^e基は、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

(xvi)

【０１３４】

【化３０】



であって、ここで各Rおよび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

(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、ここでこの環は、1個～4個のR^e基で置換されており、ここで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

から選択され;

(o)Lは、１個以上の-R基で必要に応じて置換された、二価の$C_{1\sim8}$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:

(i)オキソ、ハロゲン、NO_2、もしくはCNで置換された$C_{1\sim6}$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$C_{2\sim6}$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$C_{2\sim6}$アルキニル;または

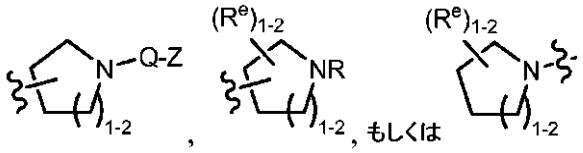
(iv)酸素または窒素から選択される1個のヘテロ原子を有する飽和3員～4員複素環式環であって、ここでこの環は、1個～2個のR^e基で置換されており、ここで各R^eは、上で定義され、本明細書中に記載されるとおりであるもの;または

(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、ここでこの環は、1個～4個のR^e基で置換されており、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

(vi)

【０１３５】

【化３１】



であって、ここで各R、Q、Z、および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

(vii)飽和3員～6員炭素環式環であって、ここでこの環は、1個～4個のR^{e}基で置換されており、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

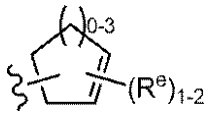
(viii)独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される0個～3個のヘテロ原子を有する部分不飽和3員～6員単環式環であって、ここでこの環は、1個～4個のR^{e}基で置換されており、ここで各R^{e}は、上で定義され、本明細書中に記載されるとおりであるもの;または

(ix)部分不飽和3員～6員炭素環式環であって、ここでこの環は、1個～4個のR^{e}基で置換されており、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

(x)

【０１３６】

【化３２】



【０１３７】

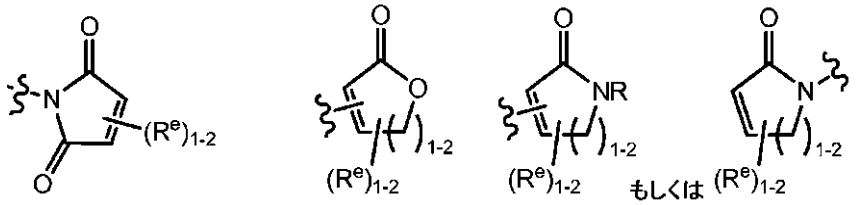
であって、ここで各R^{e}は、上で定義され、本明細書中に記載されるとおりであるもの;または

(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、ここでこの環は、1個～4個のR^{e}基で置換されており、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

(xii)

【０１３８】

【化３３】



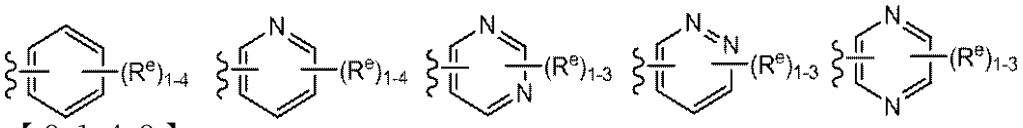
であって、ここで各RおよびR^{e}は、上で定義され、本明細書中に記載されるとおりであるもの;または

(xiii)0個～2個の窒素を有する6員芳香族環であって、ここでこの環は、1個～4個のR^{e}基で置換されており、ここで各R^{e}基は、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

(xiv)

【０１３９】

【化３４】



【０１４０】

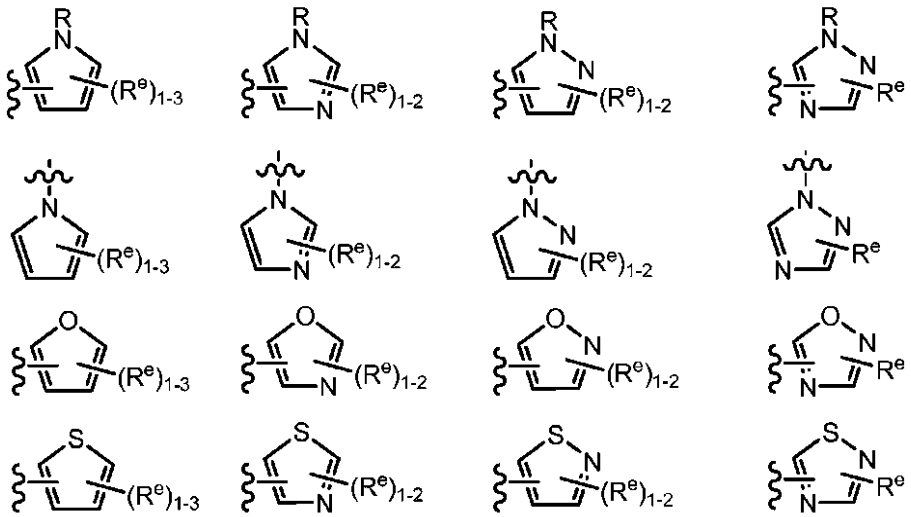
であって、ここで各R^eは、上で定義され、本明細書中に記載されるとおりであるもの;または

(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、ここでこの環は、1個～3個のR^e基で置換されており、ここで各R^e基は、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

(xvi)

【０１４１】

【化３５】



であって、ここで各Rおよび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

(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、ここでこの環は、1個～4個のR^e基で置換されており、ここで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

から選択され;

(p)Lは、共有結合、$-CH_2-$、-NH-、-C(O)-、$-CH_2NH-$、$-NHCH_2-$、-NHC(O)-、$-NHC(O)CH_2O$C(O)-、$-CH_2NHC(O)-$、$-NHSO_2-$、$-NHSO_2CH_2-$、$-NHC(O)CH_2OC(O)-$、または$-SO_2NH-$であり;そしてYは:

(i)オキソ、ハロゲン、NO_2、もしくはCNで置換された$C_{1\sim6}$アルキル;または

(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$C_{2\sim6}$アルケニル;または

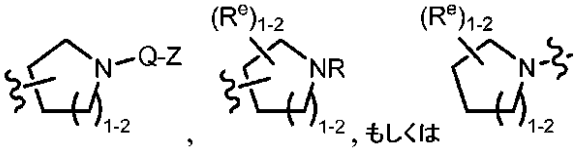
(iii)必要に応じてオキソ、ハロゲン、NO_2、もしくはCNで置換された$C_{2\sim6}$アルキニル;または

(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、ここでこの環は、1個～2個のR^e基で置換されており、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

(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、ここでこの環は、1個～4個のR^e基で置換されており、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

(vi)

【０１４２】
【化３６】



であって、ここで各R、Q、Z、および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

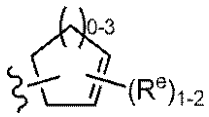
(vii)飽和3員～6員炭素環式環であって、ここでこの環は、1個～4個のR^{e}基で置換されており、ここで各R^{e}は、上で定義され、本明細書中に記載されるとおりであるもの;または

(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、ここでこの環は、1個～4個のR^{e}基で置換されており、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

(ix)部分不飽和3員～6員炭素環式環であって、ここでこの環は、1個～4個のR^{e}基で置換されており、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

(x)

【０１４３】
【化３７】

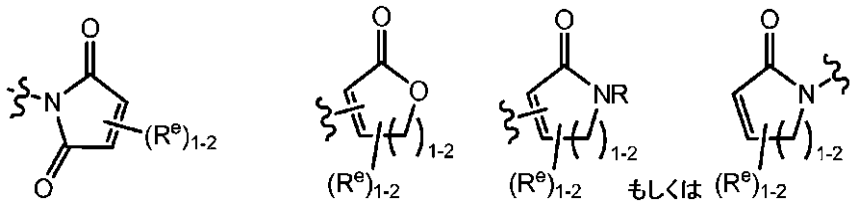


【０１４４】
であって、ここで各R^{e}は、上で定義され、本明細書中に記載されるとおりであるもの;または

(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、ここでこの環は、1個～4個のR^{e}基で置換されており、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

(xii)

【０１４５】
【化３８】



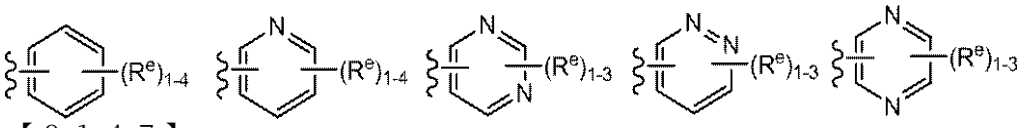
であって、ここで各RおよびR^{e}は、上で定義され、本明細書中に記載されるとおりであるもの;または

(xiii)0個～2個の窒素を有する6員芳香族環であって、ここでこの環は、1個～4個のR^{e}基で置換されており、ここで各R^{e}基は、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

(xiv)

【０１４６】

【化３９】



【０１４７】

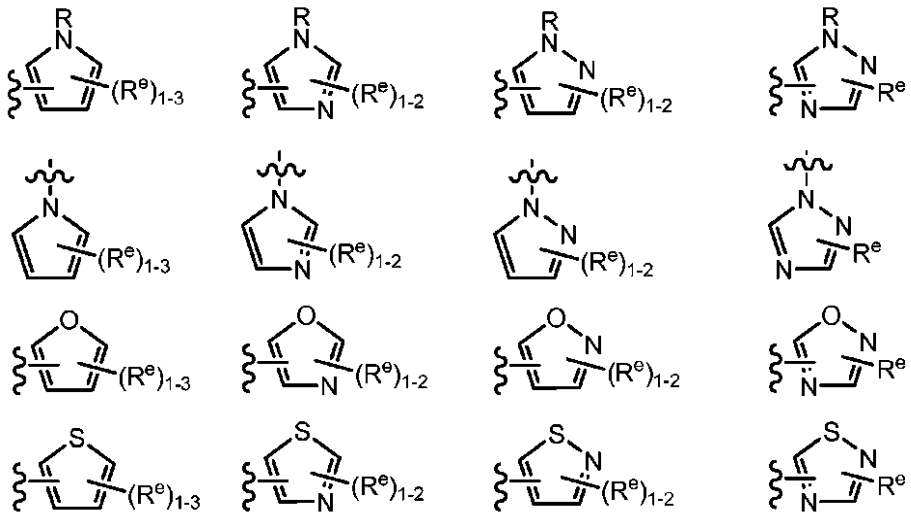
であって、ここで各R^eは、上で定義され、本明細書中に記載されるとおりであるもの;または

(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、ここでこの環は、1個～3個のR^e基で置換されており、ここで各R^e基は、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

(xvi)

【０１４８】

【化４０】



であって、ここで各Rおよび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

(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、ここでこの環は、1個～4個のR^e基で置換されており、ここで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

から選択され、

(q)Lは、１個以上の-R基で必要に応じて置換された、二価の$C_{2\sim8}$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)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$C_{1\sim6}$脂肪族である。

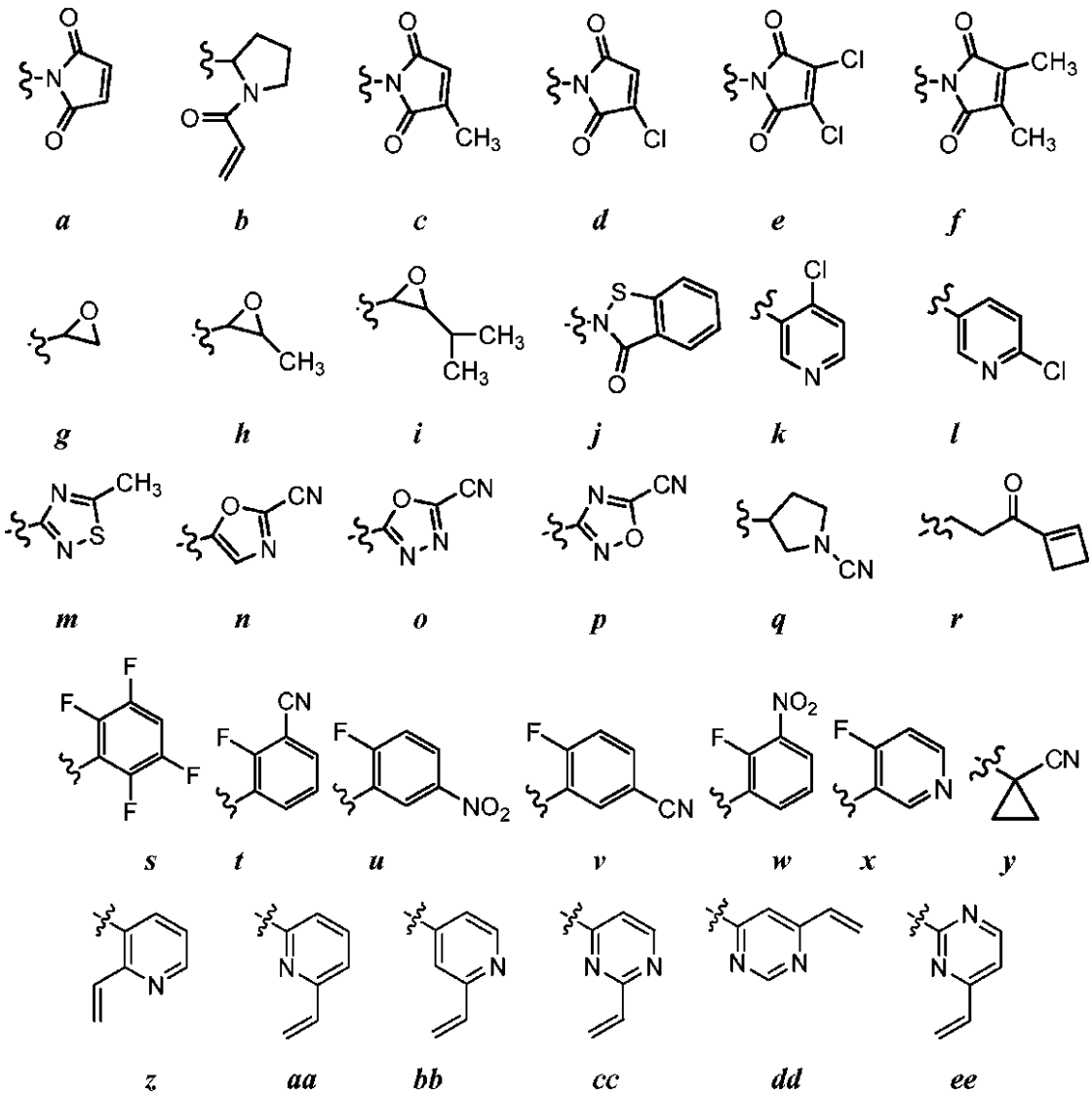
【０１４９】

特定の実施形態において、式IのY基は、以下の表1に記載される基から選択され、ここで各波線は、その分子の残部への結合の点を示す。

【０１５０】

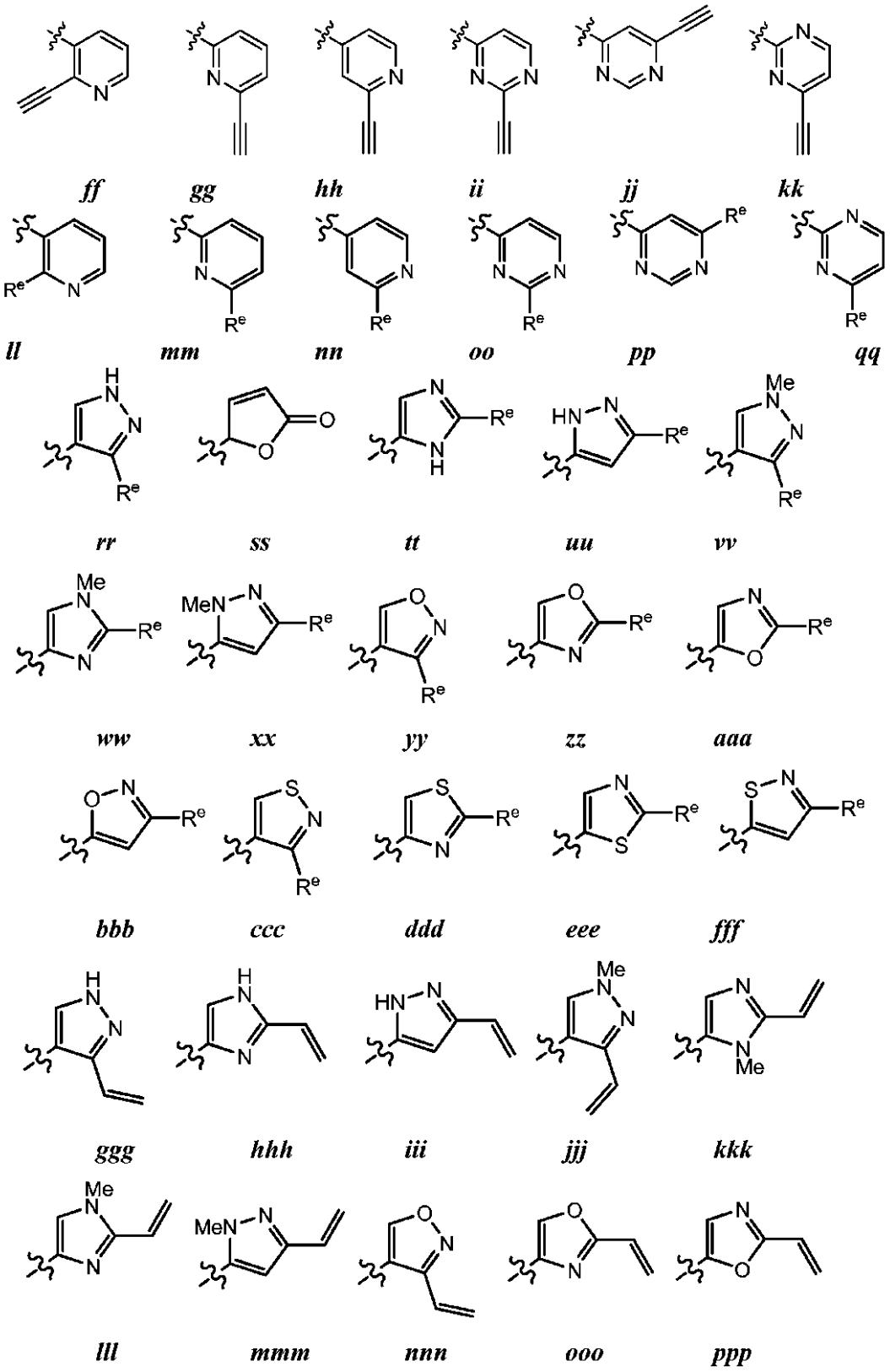
【表１－１】

表1．例示的なY基：



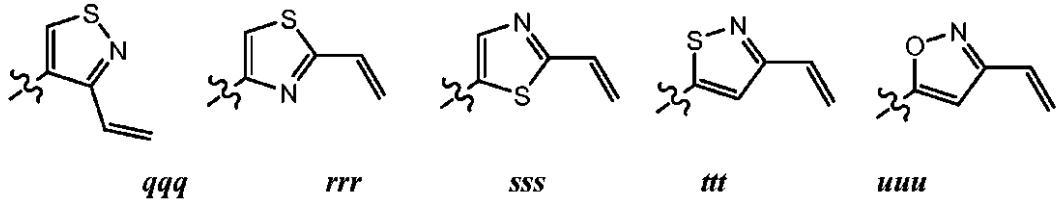
【０１５１】

【表１－２】

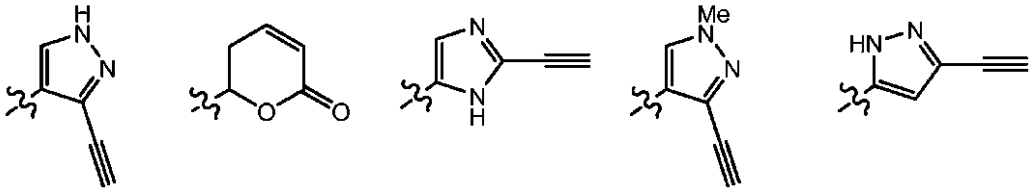

ff
gg
hh
ii
jj
kk
ll
mm
nn
oo
pp
qq
rr
ss
tt
uu
vv
ww
xx
yy
zz
aaa
bbb
ccc
ddd
eee
fff
ggg
hhh
iii
jjj
kkk
lll
mmm
nnn
ooo
ppp

【０１５２】

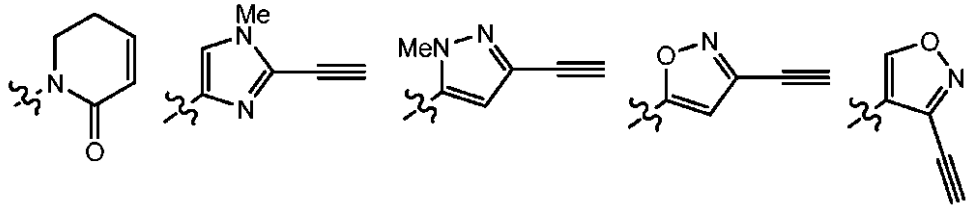
【表１－３】



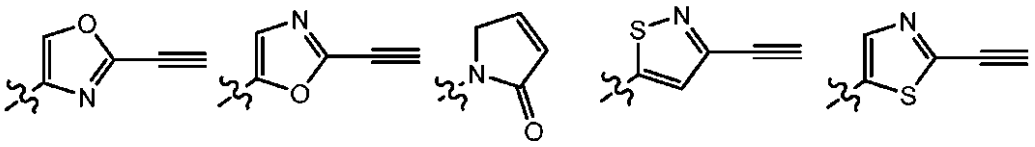
qqq *rrr* *sss* *ttt* *uuu*



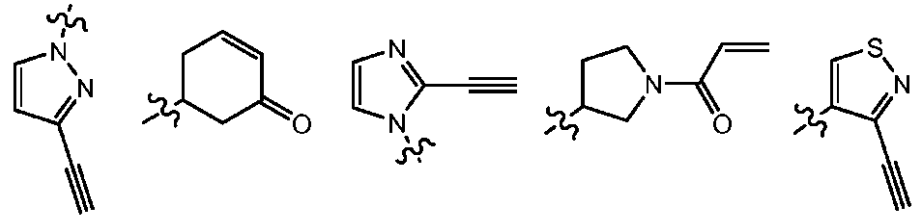
vvv *qqq* *www* *xxx* *yyy*



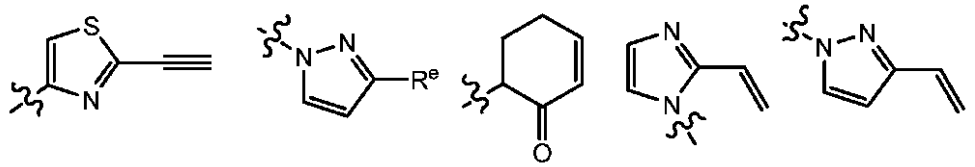
zzz *aaaa* *bbbb* *cccc* *dddd*



eeee *ffff* *gggg* *hhhh* *iiii*



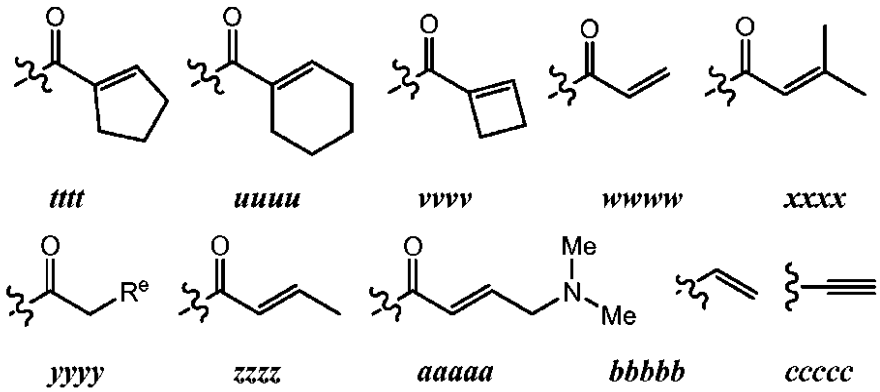
jjjj *kkkk* *llll* *mmmm* *nnnn*



oooo *pppp* *qqqq* *rrrr* *ssss*

【０１５３】

【表１－４】



ここで各R^eは独立して、適切な脱離基、NO_2、CN、またはオキソである。

【０１５４】

特定の実施形態において、R^1は、-C≡CH、$-C\equiv CCH_2NH$(イソプロピル)、$-NHC(O)C\equiv CCH_2CH_3$、$-CH_2-C\equiv C-CH_3$、$-C\equiv CCH_2OH$、$-CH_2C(O)C\equiv CH$、-C(O)C≡CH、または$-CH_2OC(=O)C\equiv CH$である。いくつかの実施形態において、R^1は、$-NHC(O)CH=CH_2$、$-NHC(O)CH=CHCH_2N(CH_3)_2$、または$-CH_2NHC(O)CH=CH_2$から選択される。

【０１５５】

いくつかの実施形態において、R^1は、6原子～12原子の長さである。特定の実施形態において、R^1は、6原子～9原子の長さである。特定の実施形態において、R^1は、10原子～12原子の長さである。特定の実施形態において、R^1は、少なくとも8原子の長さである。

【０１５６】

特定の実施形態において、R^1は、$-C(O)CH_2CH_2C(O)CH=C(CH_3)_2$、$-C(O)CH_2CH_2C(O)CH=CH$(シクロプロピル)、$-C(O)CH_2CH_2C(O)CH=CHCH_3$、$-C(O)CH_2CH_2C(O)CH=CHCH_2CH_3$、または$-C(O)CH_2CH_2C(O)C(=CH_2)CH_3$である。特定の実施形態において、$R^1$は、$-C(O)CH_2NHC(O)CH=CH_2$、$-C(O)CH_2NHC(O)CH_2CH_2C(O)CH=CHCH_3$、または$-C(O)CH_2NHC(O)CH_2CH_2C(O)C(=CH_2)CH_3$である。特定の実施形態において、$R^1$は、$-S(O)_2CH_2CH_2NHC(O)CH_2CH_2C(O)CH=C(CH_3)_2$、$-S(O)_2CH_2CH_2NHC(O)CH_2CH_2C(O)CH=CHCH_3$、または$-S(O)_2CH_2CH_2NHC(O)CH_2CH_2C(O)CH=CH_2$である。特定の実施形態において、$R^1$は、$-C(O)(CH_2)_3NHC(O)CH_2CH_2C(O)CH=CHCH_3$または$-C(O)(CH_2)_3NHC(O)CH_2CH_2C(O)CH=CH_2$である。

【０１５７】

特定の実施形態において、R^1は、$-NHC(O)CH=C(CF_3)$(フェニル)である。特定の実施形態において、R^1は、$-NHC(O)CH=C(CF_3)$(シクロプロピル)である。

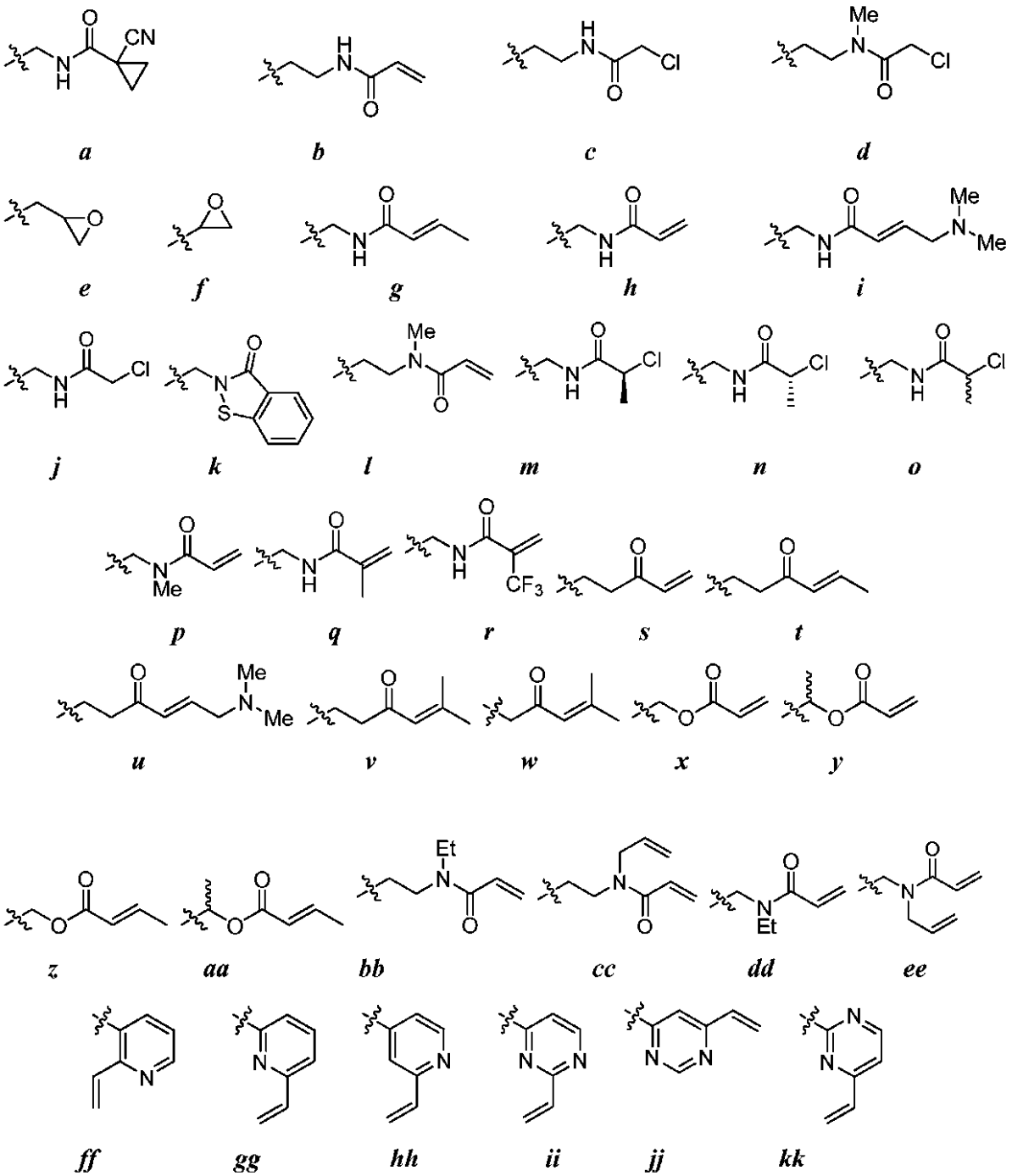
【０１５８】

特定の実施形態において、R^1は、以下の表2に記載されるものから選択され、ここで各波線は、その分子の残部への結合の点を示す。

【０１５９】

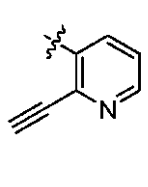
【表２－１】

表2: 例示的なR^1基

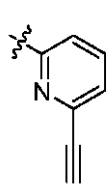


【０１６０】

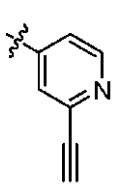
【表２－２】



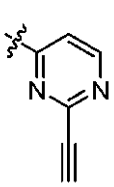
ll



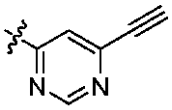
mm



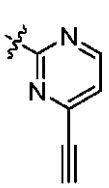
nn



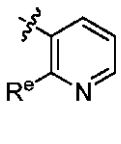
oo



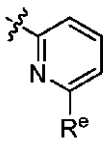
pp



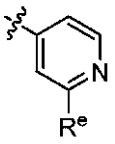
qq



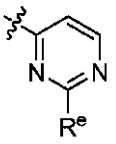
rr



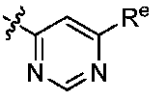
ss



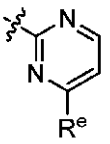
tt



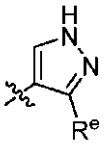
uu



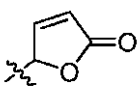
vv



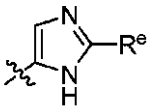
ww



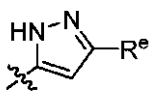
xx



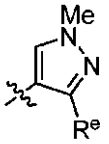
yy



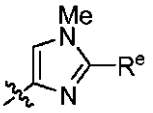
zz



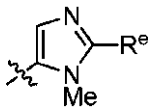
aaa



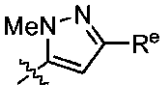
bbb



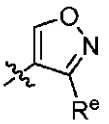
ccc



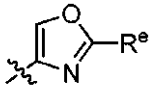
ddd



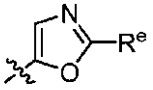
eee



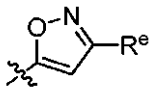
fff



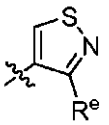
ggg



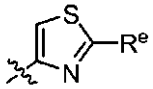
hhh



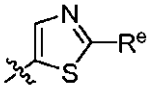
iii



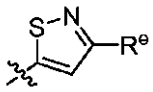
jjj



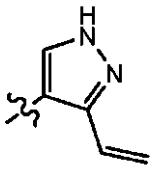
kkk



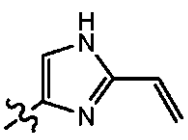
lll



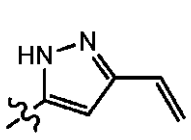
mmm



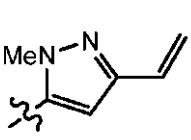
nnn



ooo



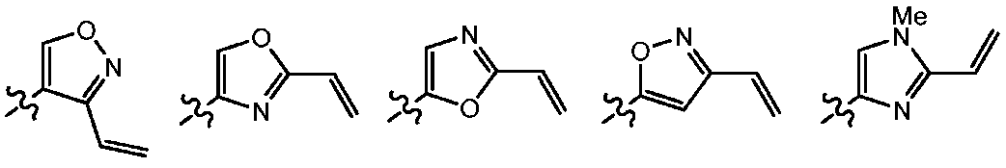
ppp



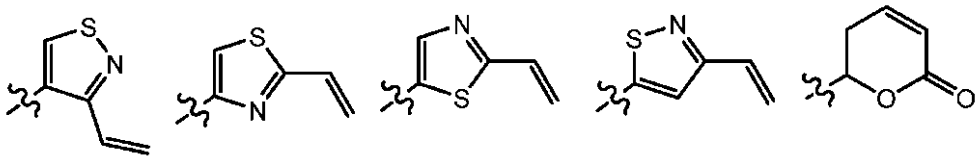
qqq

【０１６１】

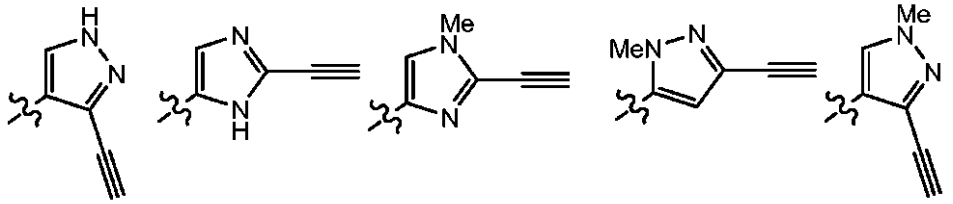
【表２－３】



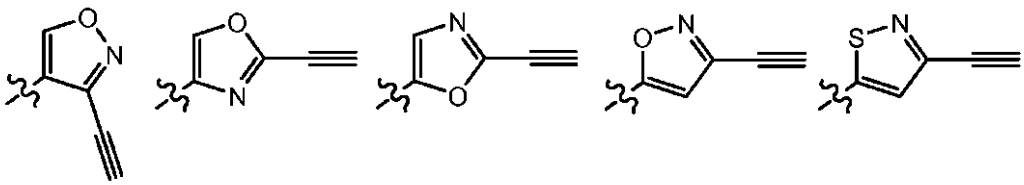
rrr *sss* *ttt* *uuu* *vvv*



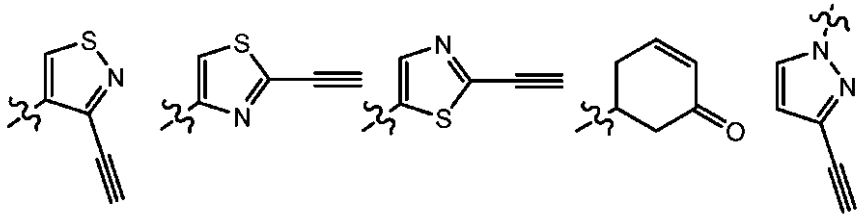
www *xxx* *yyy* *zzz* *aaaa*



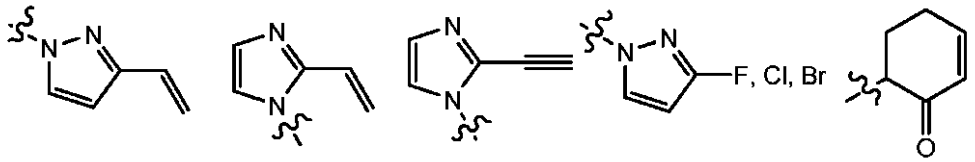
bbbb *cccc* *dddd* *eeee* *ffff*



gggg *hhhh* *iiii* *jjjj* *kkkk*



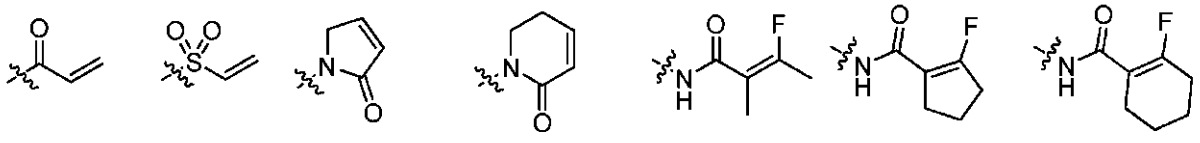
llll *mmmm* *nnnn* *oooo* *pppp*



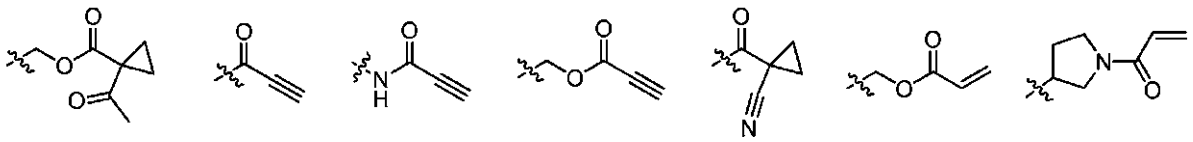
qqqq *rrrr* *ssss* *tttt* *uuuu*

【０１６２】

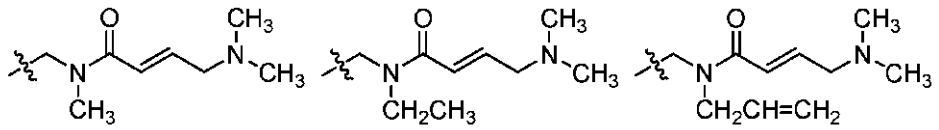
【表２－４】



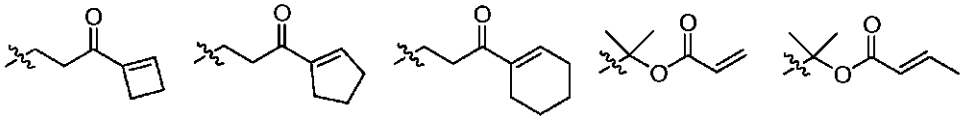
vvvv *wwww* *xxxx* *yyyy* *zzzz* *aaaaa* *bbbbb*



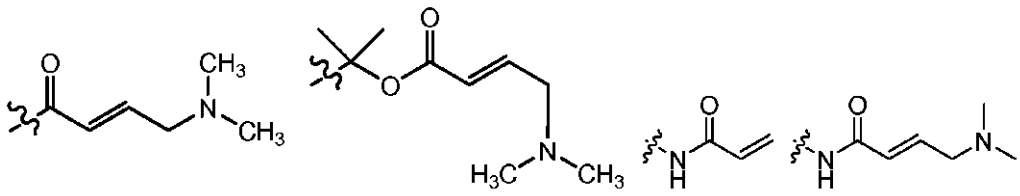
ccccc *ddddd* *eeeee* *fffff* *ggggg* *hhhhh* *iiiii*



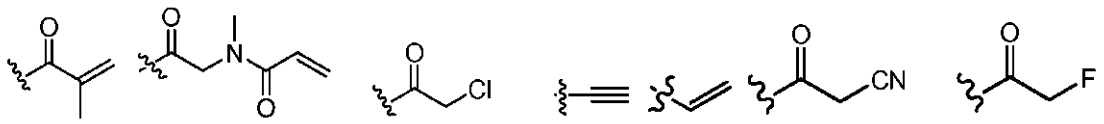
jjjjj *kkkkk* *lllll*



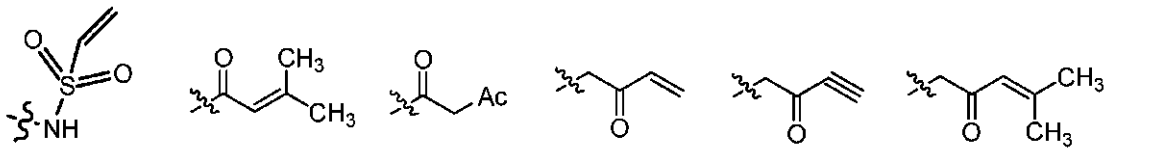
mmmmm *nnnnn* *ooooo* *ppppp* *qqqqq*



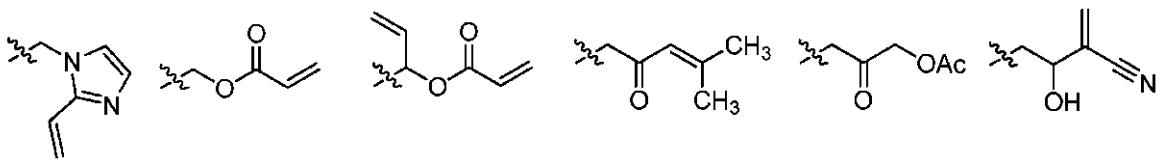
rrrrr *sssss* *ttttt* *uuuuu*



vvvvv *wwwww* *xxxxx* *yyyyy* *zzzzz* *aaaaaa* *bbbbbb*



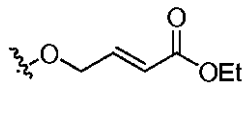
cccccc *dddddd* *eeeeee* *ffffff* *gggggg* *hhhhhh*



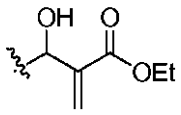
iiiiii *jjjjjj* *kkkkkk* *llllll* *mmmmmm* *nnnnnn*

【０１６３】

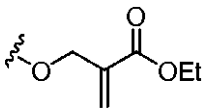
【表２－５】



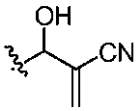
oooooo



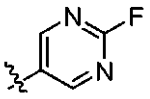
pppppp



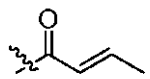
qqqqqq



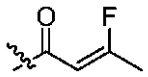
rrrrrr



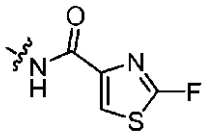
ssssss



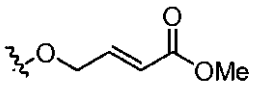
tttttt



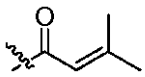
uuuuuu



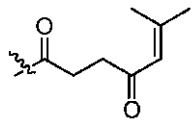
vvvvvv



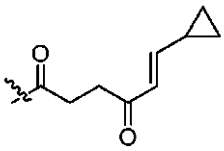
wwwwww



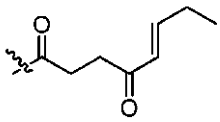
xxxxxx



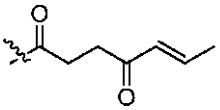
yyyyyy



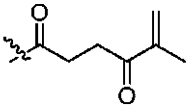
zzzzzz



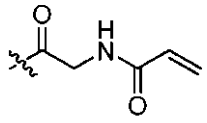
aaaaaaa



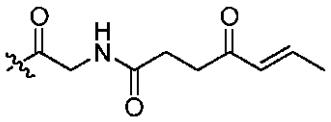
bbbbbbb



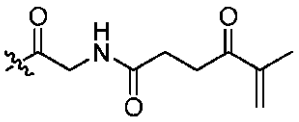
ccccccc



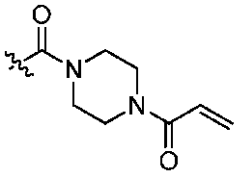
ddddddd



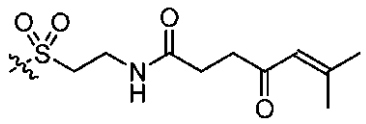
eeeeeee



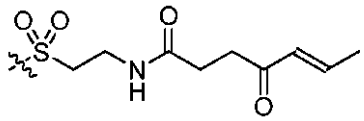
fffffff



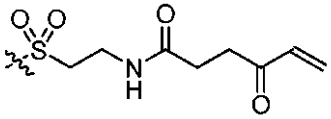
ggggggg



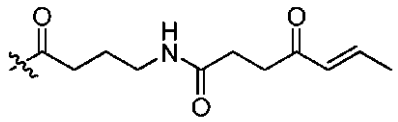
hhhhhhh



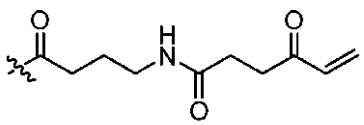
iiiiiii



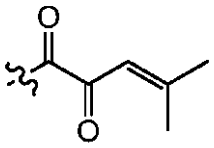
jjjjjjj



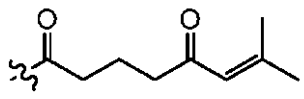
kkkkkkk



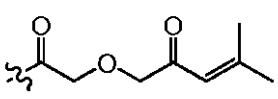
lllllll



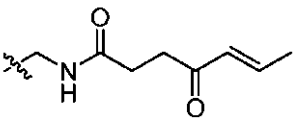
mmmmmmm



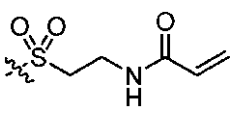
nnnnnnn



ooooooo



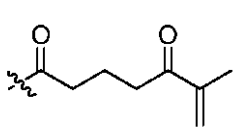
ppppppp



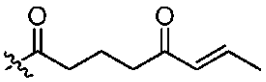
qqqqqqq

【０１６４】

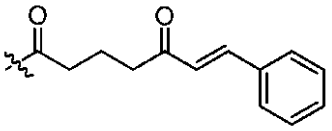
【表２－６】



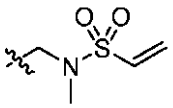
rrrrrrr



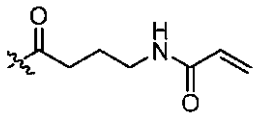
sssssss



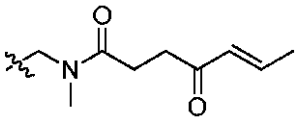
ttttttt



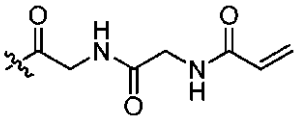
uuuuuuu



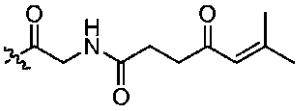
vvvvvvv



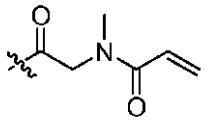
wwwwwww



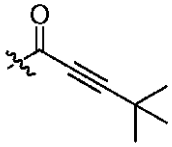
xxxxxxx



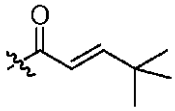
yyyyyyy



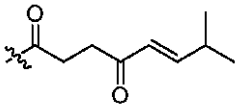
zzzzzzz



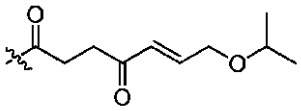
aaaaaaaa



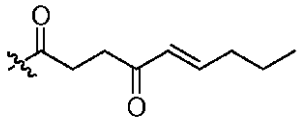
bbbbbbbb



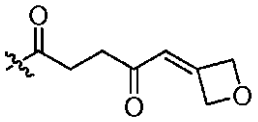
ccccccc



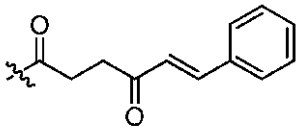
ddddddd



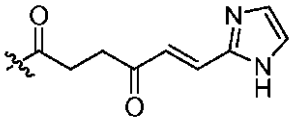
eeeeeeee



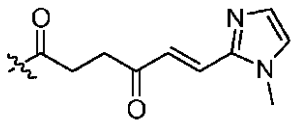
fffffffff



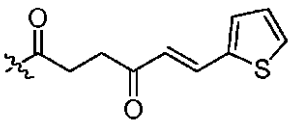
ggggggg



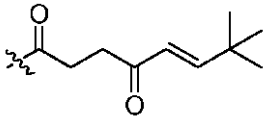
hhhhhhhh



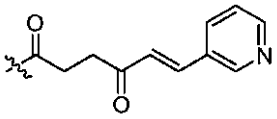
iiiiiiii



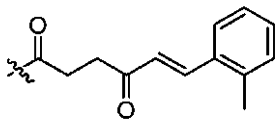
jjjjjjjj



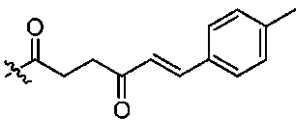
kkkkkkkk



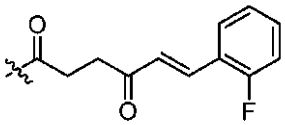
lllllll



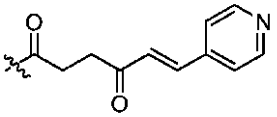
mmmmmmmm



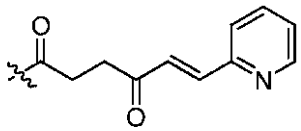
nnnnnnnn



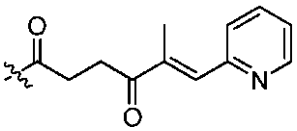
ooooooo



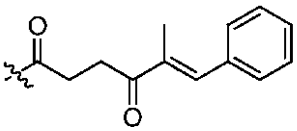
ppppppp



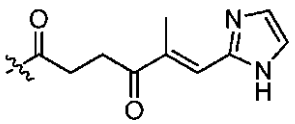
qqqqqqq



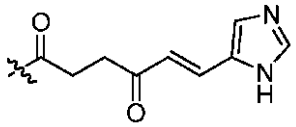
rrrrrrr



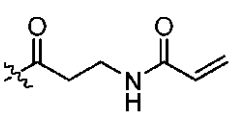
sssssss



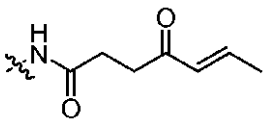
ttttttt



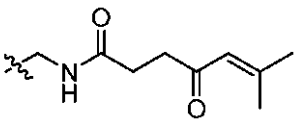
uuuuuuuu



vvvvvvv



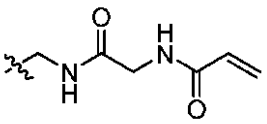
wwwwwwww



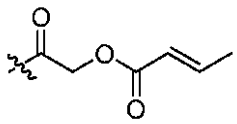
xxxxxxxx

【０１６５】

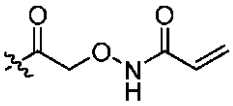
【表２－７】



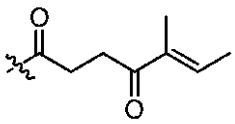
yyyyyyyy



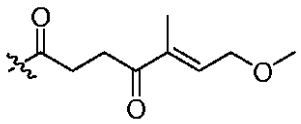
zzzzzzzz



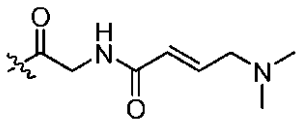
aaaaaaaaa



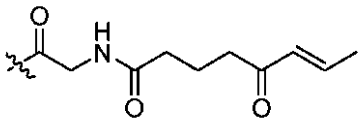
bbbbbbbbb



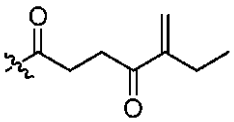
ccccccccc



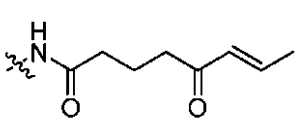
ddddddddd



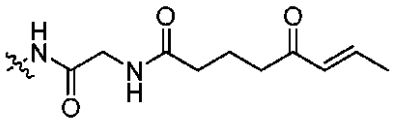
eeeeeeeee



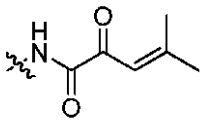
fffffffff



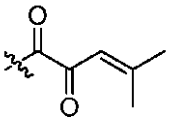
ggggggggg



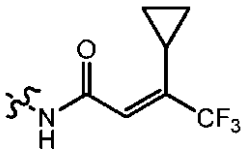
hhhhhhhhh



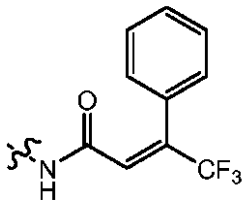
iiiiiiiii



jjjjjjjjj



kkkkkkkkk または



lllllllll

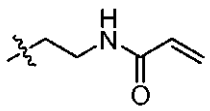
ここで各R^eは独立して、適切な脱離基、NO_2、CN、またはオキソである。

【０１６６】

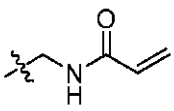
特定の実施形態において、R^1は:

【０１６７】

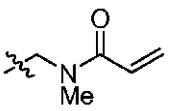
【化４１】



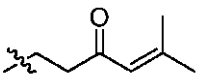
b



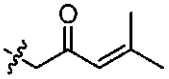
h



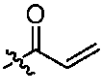
p



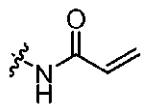
v



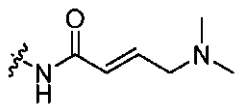
w



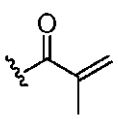
vvvv



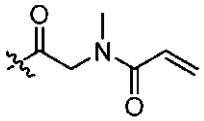
ttttt



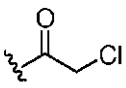
uuuuu



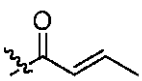
vvvvv



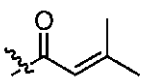
wwwww



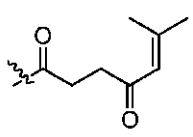
xxxxx



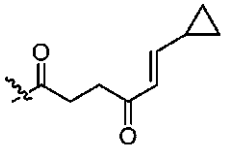
ttttttt



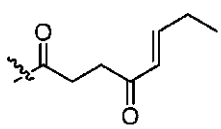
xxxxxx



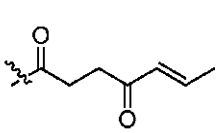
yyyyyy



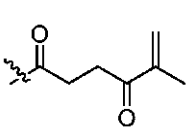
zzzzzz



aaaaaaa



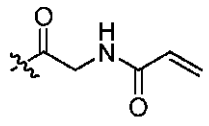
bbbbbbb



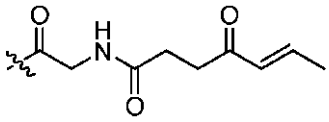
ccccccc

【０１６８】

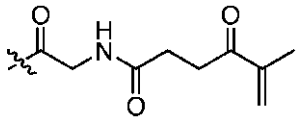
【化４２】



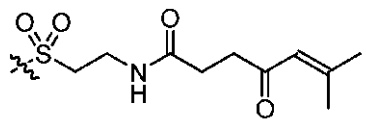
ddddddd



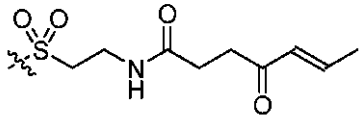
eeeeeee



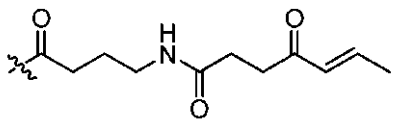
fffffff



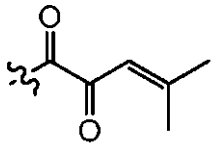
hhhhhhh



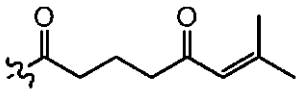
iiiiiii



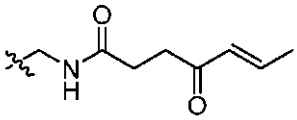
kkkkkkk



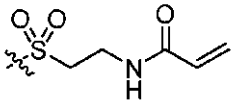
mmmmmmm



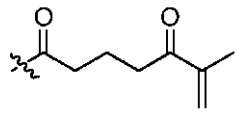
nnnnnnn



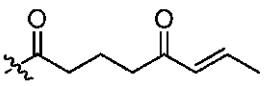
ppppppp



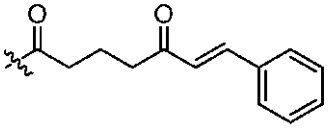
qqqqqqq



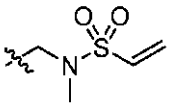
rrrrrrr



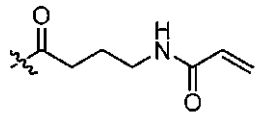
sssssss



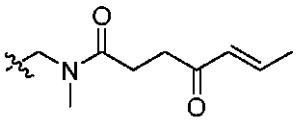
tttttt



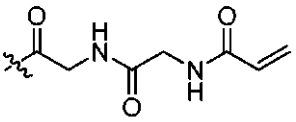
uuuuuuu



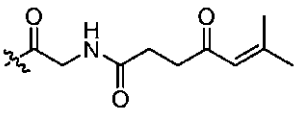
vvvvvvv



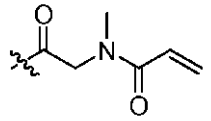
wwwwwww



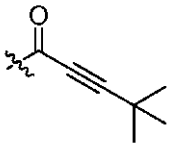
xxxxxxx



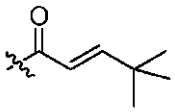
yyyyyyy



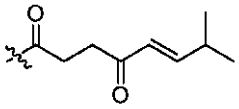
zzzzzzz



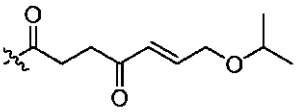
aaaaaaaa



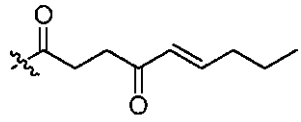
bbbbbbbb



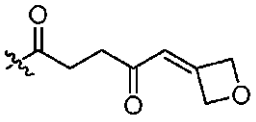
ccccccc



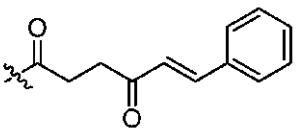
ddddddd



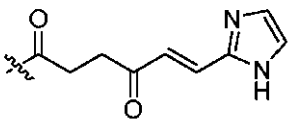
eeeeeeee



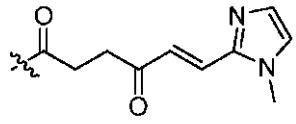
fffffffff



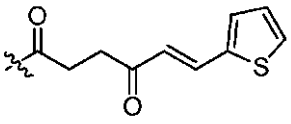
ggggggg



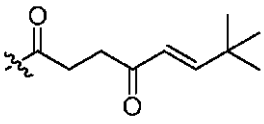
hhhhhhhh



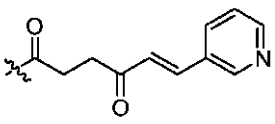
iiiiiiii



jjjjjjjj



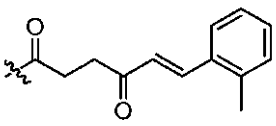
kkkkkkkk



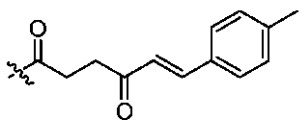
lllllll

【０１６９】

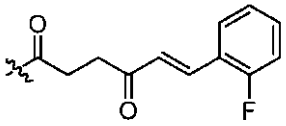
【化４３】



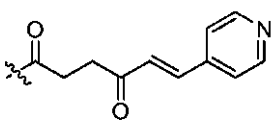
mmmmmmmm



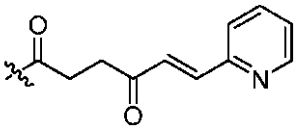
nnnnnnnn



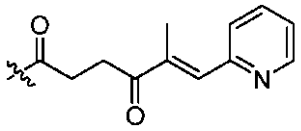
oooooooo



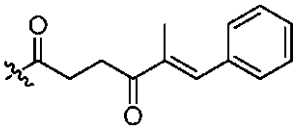
ppppppp



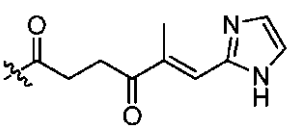
qqqqqqqq



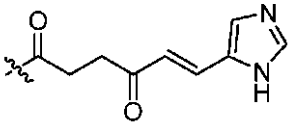
rrrrrrrr



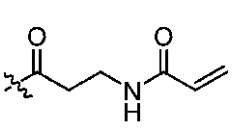
ssssssss



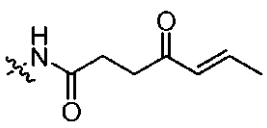
ttttttt



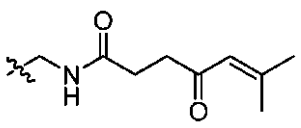
uuuuuuuu



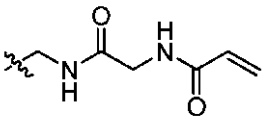
vvvvvvvv



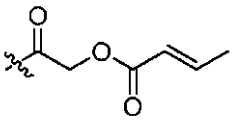
wwwwwwww



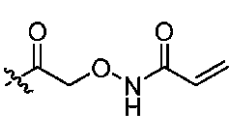
xxxxxxxx



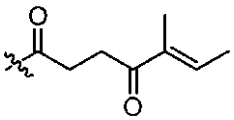
yyyyyyyy



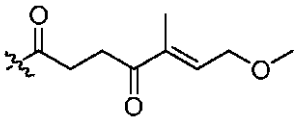
zzzzzzzz



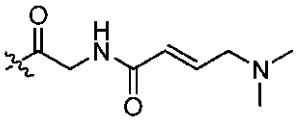
aaaaaaaaa



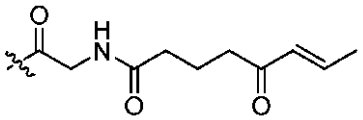
bbbbbbbbb



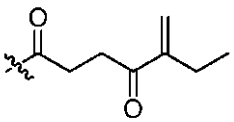
ccccccccc



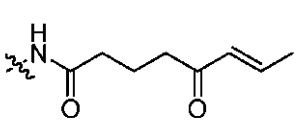
ddddddddd



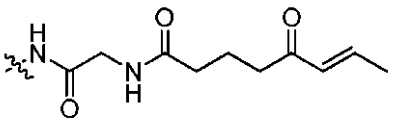
eeeeeeeee



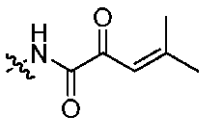
fffffffff



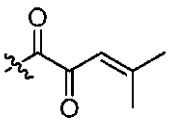
ggggggggg



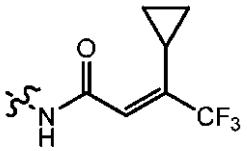
hhhhhhhhh



iiiiiiiii

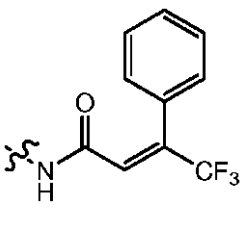


jjjjjjjjj



kkkkkkkkk

または



lllllllll

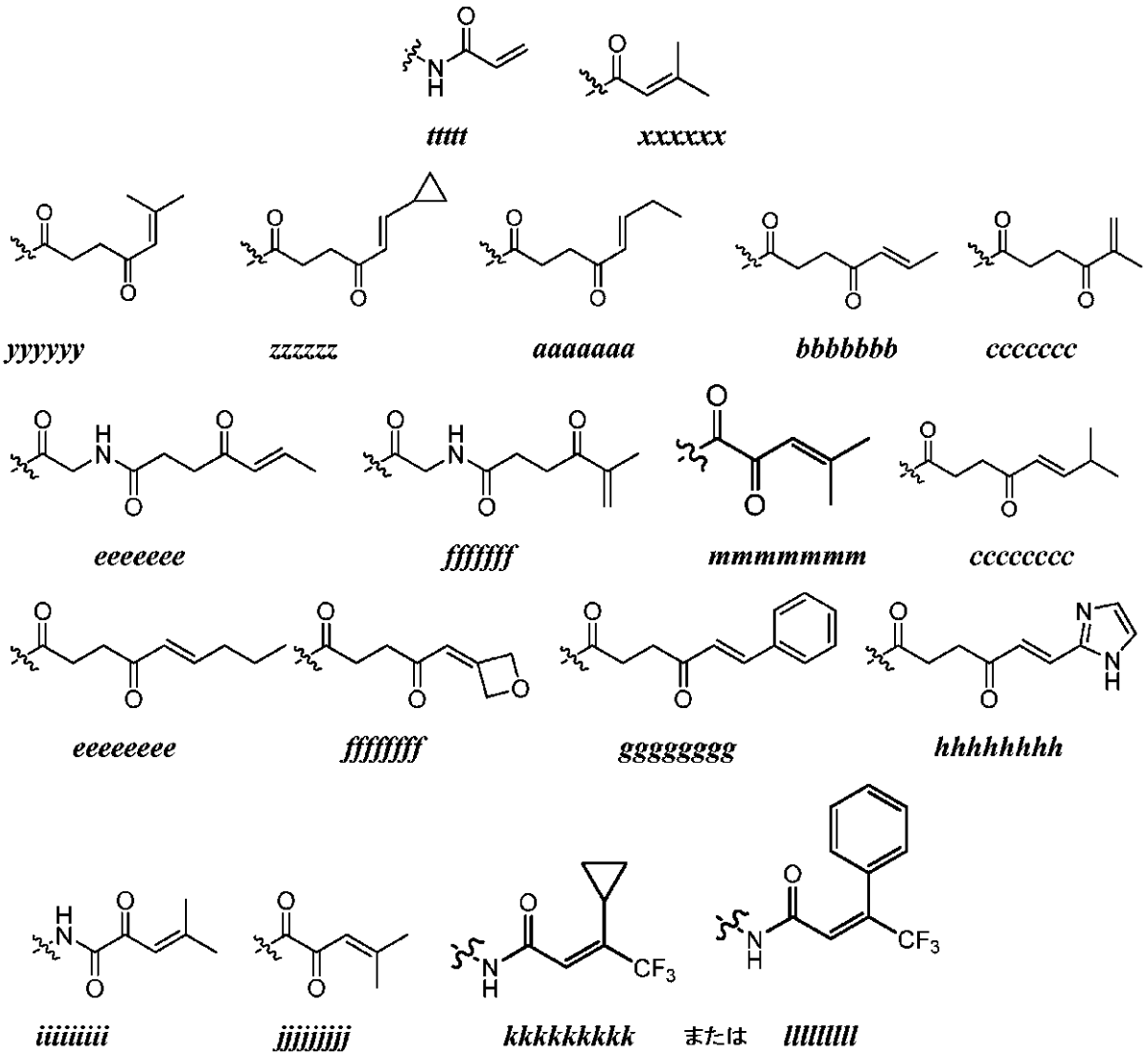
から選択される。

【０１７０】

特定の実施形態において、R^1は:

【０１７１】

【化４４】



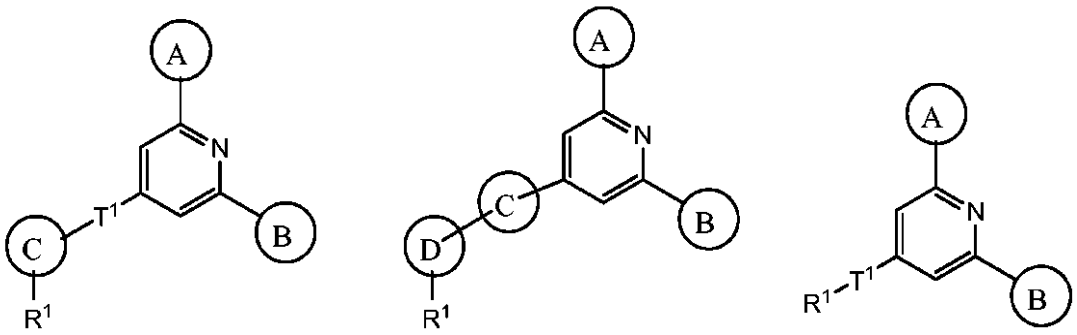
から選択される。

【０１７２】

特定の実施形態において、式Ｉの化合物は、式Ｉ-ａ、Ｉ-ｂ、またはＩ-ｃ:

【０１７３】

【化４５】



I-a **I-b** **I-c**

の化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩であり、

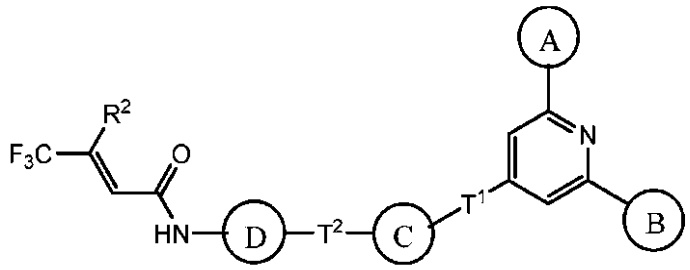
式Ｉ-ａ、Ｉ-ｂ、およびＩ-ｃにおいて、環Ａ、環Ｂ、環Ｃ、環Ｄ、T^1、およびR^1は、上で定義され、そして本明細書中のクラスおよびサブクラスにおいて記載されるとおりである。

【０１７４】

特定の実施形態において、式Iの化合物は、式I-d:

【０１７５】

【化４６】



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、環A、環B、環C、環D、T^1、およびT^2は、上で定義され、そして本明細書中のクラスおよびサブクラスにおいて記載されるとおりであり、そしてR^2は、シクロプロピルまたはフェニルである。

【０１７６】

いくつかの実施形態において、R^2はシクロプロピルである。いくつかの実施形態において、R^2はフェニルである。

【０１７７】

いくつかの実施形態において、式I-dの提供される化合物は、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)T^1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)T^2が、-C(O)-または$-CH_2C(O)-$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個以上、１個より多く、または全てを有する。

【０１７８】

いくつかの実施形態において、式I-dの提供される化合物は、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)T^1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ルであること;

e)T^2が$-CH_2C(O)-$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個以上、１個より多く、または全てを有する。

【０１７９】

いくつかの実施形態において、式I-dの提供される化合物は、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)T^1が共有結合であること;

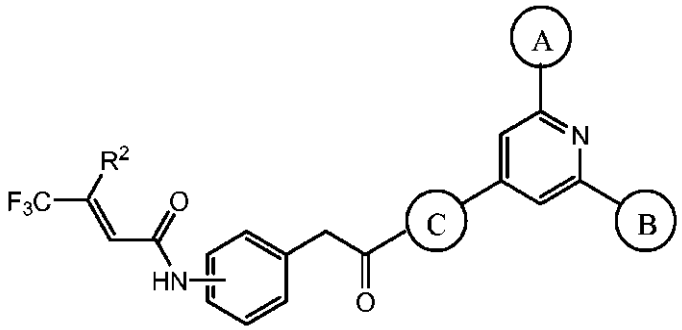
d)環Cがピペラジニルであること;

e)T^2が$-CH_2C(O)-$であること;

f)環Dがフェニルであること

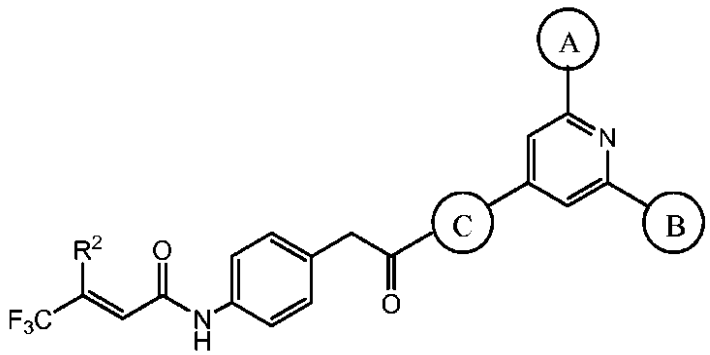
から選択される特徴のうちの１個以上、１個より多く、または全てを有する。

【０１８０】
特定の実施形態において、式I-dの化合物は、式I-d-i:
【０１８１】
【化４７】



I-d-*i*

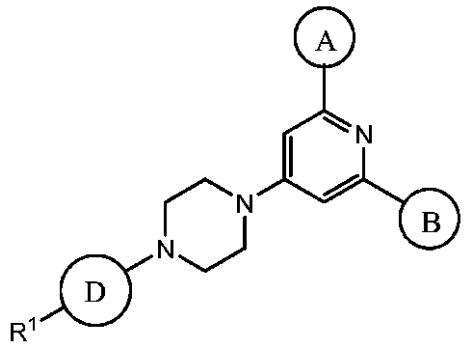
の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩であり、
式I-d-iにおいて、環A、環B、環C、およびR^2は、上で定義され、そして本明細書中のクラスおよびサブクラスにおいて記載されるとおりである。
【０１８２】
特定の実施形態において、式I-d-iの化合物は、式I-d-i-a:
【０１８３】
【化４８】



I-d-*i-a*

式I-d-i-a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-i-aにおいて、環A、環B、環C、およびR^2は、上で定義され、そして本明細書中のクラスおよびサブクラスにおいて記載されるとおりである。
【０１８４】
特定の実施形態において、式Iの化合物は、式I-e:
【０１８５】

【化４９】



I-e

の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩であり、

式I-eにおいて、環A、環B、環D、およびR^1は、上で定義され、そして本明細書中のクラスおよびサブクラスにおいて記載されるとおりである。

【０１８６】

いくつかの実施形態において、式I-eの提供される化合物は、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)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$C_{2\sim8}$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$C_{1\sim6}$脂肪族であること

から選択される特徴のうちの１個以上、１個より多く、または全てを有する。

【０１８７】

いくつかの実施形態において、式I-eの提供される化合物は、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)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-、-$NHSO_2$CH=CH-、-$NHSO_2$CH=CHCH_2-、-NHC(O)(C=N_2)-、-NHC(O)(C=N_2)C(O)-、-NHC(O)CH=CHCH_2N(CH_3)-、-$NHSO_2$CH=CH-、-$NHSO_2$CH=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$C_{1\sim6}$脂肪族であること

から選択される特徴のうちの１個以上、１個より多く、または全てを有する。

【０１８８】

いくつかの実施形態において、式I-eの提供される化合物は、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)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-、-$NHSO_2$CH=CH-、-$NHSO_2$CH=CHCH_2-、-NHC(O)(C=N_2)-、-NHC(O

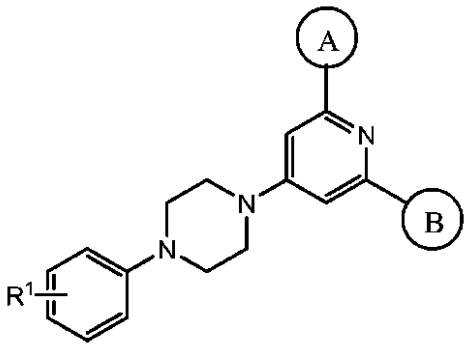
)(C=N_2)C(O)-、-NHC(O)CH=CHCH_2N(CH_3)-、-NHSO_2CH=CH-、-NHSO_2CH=CHCH_2-、-NHC(O)CH=CHCH_2O-、-NHC(O)C(=CH_2)CH_2-、-CH_2NHC(O)-、-CH_2NHC(O)CH=CH-、-CH_2CH_2NHC(O)-、または-CH_2NHC(O)シクロプロピレン-であり;そしてYは、水素、または必要に応じてオキソ、ハロゲン、NO_2、もしくはCNで置換された$C_{1\sim6}$脂肪族であること
から選択される特徴のうちの１個以上、１個より多く、または全てを有する。

【０１８９】

特定の実施形態において、式I-eの化合物の環Dは、フェニルであり、式I-e-i:

【０１９０】

【化５０】



I-e-*i*

の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を与え、

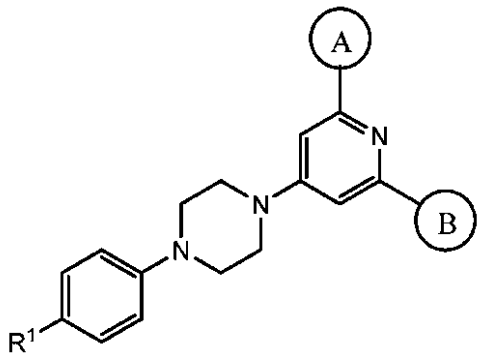
式I-e-iにおいて、環A、環B、およびR^1は、上で定義され、そして本明細書中のクラスおよびサブクラスにおいて記載されるとおりである。

【０１９１】

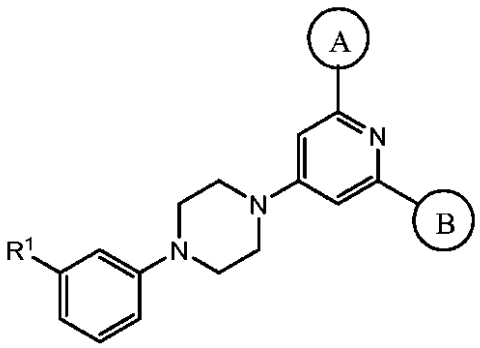
特定の実施形態において、式I-e-iの化合物は、式I-e-i-aまたはI-e-i-b:

【０１９２】

【化５１】



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り、

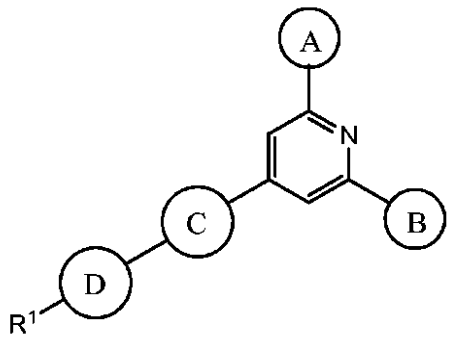
式I-e-i-aおよびI-e-i-bにおいて、環A、環B、およびR^1は、上で定義され、そして本明細書中のクラスおよびサブクラスにおいて記載されるとおりである。

【０１９３】

特定の実施形態において、式Iの化合物は、式I-f:

【０１９４】

【化５２】



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A、環B、環C、およびR^1は、上で定義され、そして本明細書中のクラスおよびサブクラスにおいて記載されるとおりであり、そして環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。

【０１９５】

いくつかの実施形態において、式I-fの提供される化合物は、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$C_{2\sim8}$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$C_{1\sim6}$脂肪族であること

から選択される特徴のうちの１個以上、１個より多く、または全てを有する。

【０１９６】

いくつかの実施形態において、式I-fの提供される化合物は、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;

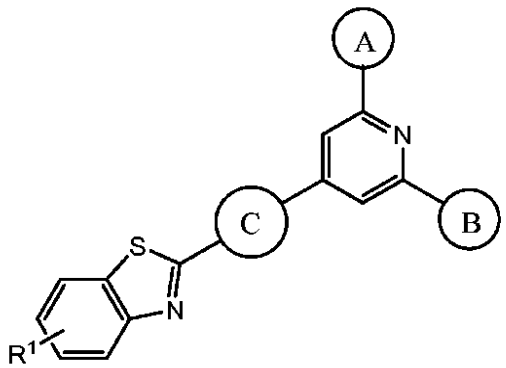
c)環Cが、ピペラジニル、ピペリジニル、またはテトラヒドロピリジルであること;

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（benzaoxazolyl）、またはベンゾイミダゾリルであること;および

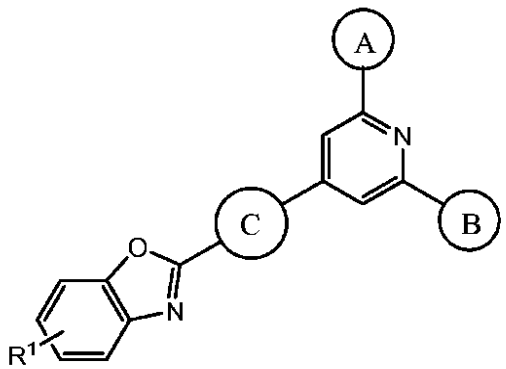
e)R^1が-L-Yであり、ここでLは、-NHC(O)CH=CH-、-NHC(O)CH=C$HCH_2N(CH_3)$-、-NHC(O)CH=CHCH_2O-、-CH_2NHC(O)CH=CH-、-$NHSO_2$CH=CH-、-$NHSO_2$CH=CHCH_2-、-NHC(O)(C=N_2)-、-NHC(O)(C=N_2)C(O)-、-NHC(O)CH=C$HCH_2N(CH_3)$-、-$NHSO_2$CH=CH-、-$NHSO_2$CH=CHCH_2-、-NHC(O)CH=CHCH_2O-、-NHC(O)C(=CH_2)CH_2-、-CH_2NHC(O)-、-CH_2NHC(O)CH=CH-、-CH_2CH_2NHC(O)-、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$C_{1\sim6}$脂肪族であること

から選択される特徴のうちの１個以上、１個より多く、または全てを有する。

【０１９７】
いくつかの実施形態において、式I-fの提供される化合物は、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$_2$N(CH$_3$)-、-NHC(O)CH=CHCH$_2$O-、-CH$_2$NHC(O)CH=CH-、-NHSO$_2$CH=CH-、-NHSO$_2$CH=CHCH$_2$-、-NHC(O)(C=N$_2$)-、-NHC(O)(C=N$_2$)C(O)-、-NHC(O)CH=CHCH$_2$N(CH$_3$)-、-NHSO$_2$CH=CH-、-NHSO$_2$CH=CHCH$_2$-、-NHC(O)CH=CHCH$_2$O-、-NHC(O)C(=CH$_2$)CH$_2$-、-CH$_2$NHC(O)-、-CH$_2$NHC(O)CH=CH-、-CH$_2$CH$_2$NHC(O)-、または-CH$_2$NHC(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$_{1\sim6}$脂肪族であること
から選択される特徴のうちの１個以上、１個より多く、または全てを有する。
【０１９８】
特定の実施形態において、式I-fの化合物の環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。特定の実施形態において、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～2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。特定の実施形態において、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。特定の実施形態において、式I-fの化合物は、式I-f-i、I-f-ii、またはI-f-iii:
【０１９９】
【化５３】



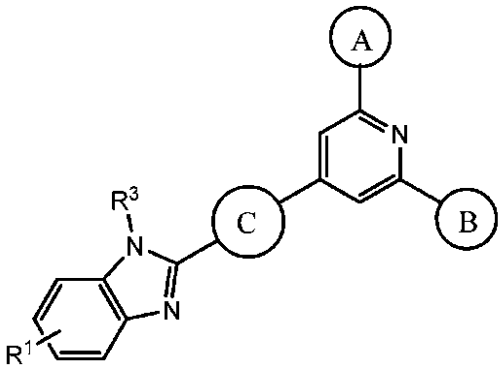
I-f-*i*



I-f-*ii*

【０２００】

【化５４】



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、

式I-f-i、I-f-ii、およびI-f-iiiにおいて、環A、環B、環C、およびR^1は、上で定義され、そして本明細書中のクラスおよびサブクラスにおいて記載されるとおりであり、R^3は、-R、-C(O)R、または$-SO_2R$であり、R^1は、(式I-f-iの化合物の)ベンゾチアゾール環、(式I-f-iiの化合物の)ベンゾオキサゾール環、または(式I-f-iiiの化合物の)ベンゾイミダゾール環上の任意の置換可能な原子に結合しており、そして(式I-f-iの化合物の)ベンゾチアゾール環、(式I-f-iiの化合物の)ベンゾオキサゾール環、または(式I-f-iiiの化合物の)ベンゾイミダゾール環は、必要に応じて置換されている。

【０２０１】

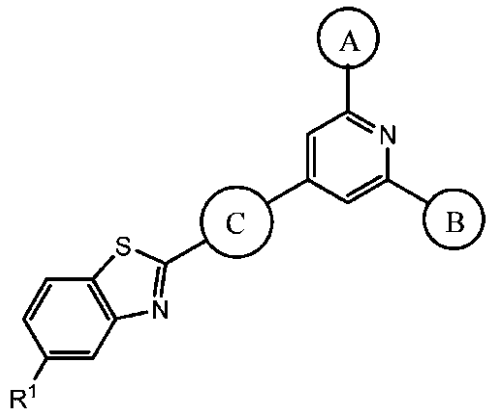
特定の実施形態において、R^3は-Rである。特定の実施形態において、R^3は$C_{1\sim6}$アルキルである。特定の実施形態において、R^3は、メチルまたはエチルである。特定の実施形態において、R^3は-C(O)Rである。特定の実施形態において、R^3はアセチルである。特定の実施形態において、R^3は$-SO_2R$である。

【０２０２】

特定の実施形態において、式I-f-iの化合物は、式I-f-i-a:

【０２０３】

【化５５】



I-f-*i-a*

の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩であり、

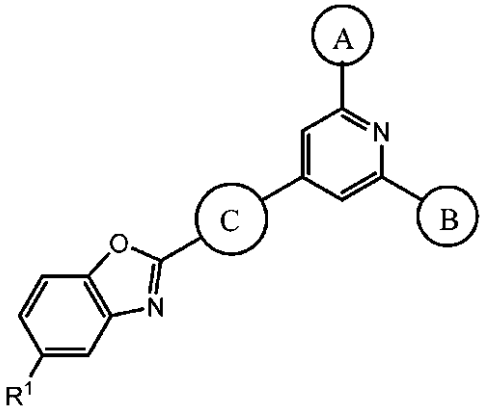
式I-f-i-aにおいて、環A、環B、環C、およびR^1は、上で定義され、そして本明細書中のクラスおよびサブクラスにおいて記載されるとおりである。

【０２０４】

特定の実施形態において、式I-f-iiの化合物は、式I-f-ii-a:

【０２０５】

【化５６】



I-f-*ii-a*

の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩であり、

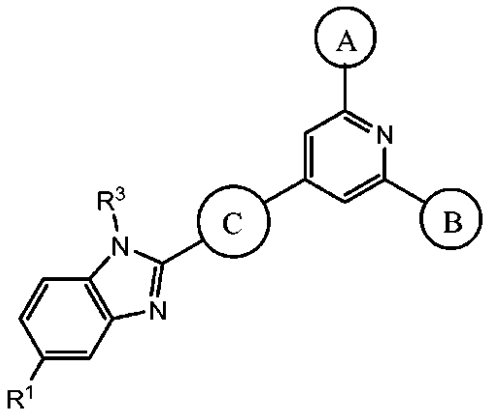
式I-f-ii-aにおいて、環A、環B、環C、およびR^1は、上で定義され、そして本明細書中のクラスおよびサブクラスにおいて記載されるとおりである。

【０２０６】

特定の実施形態において、式I-f-iiiの化合物は、式I-f-iii-a:

【０２０７】

【化５７】



I-f-*iii-a*

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-iii-aにおいて、環A、環B、R^1、およびR^3は、上で定義され、そして本明細書中のクラスおよびサブクラスにおいて記載されるとおりである。

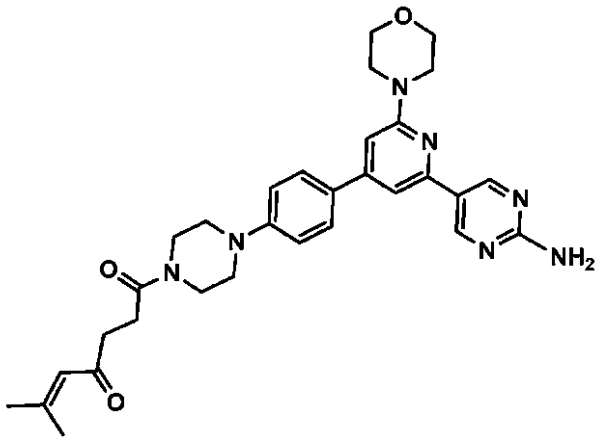
【０２０８】

例示的な式Iの化合物は、以下の表3に記載されている:

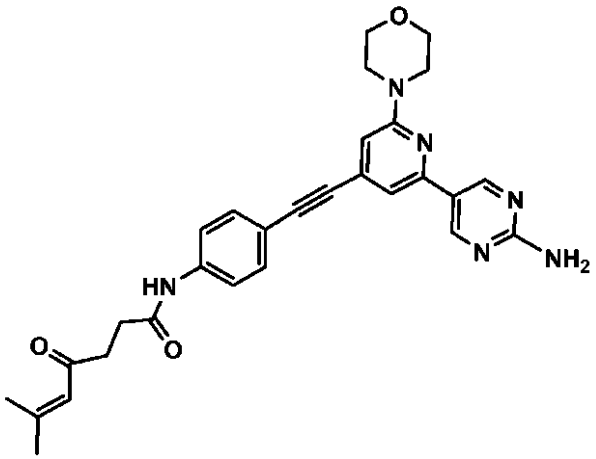
【０２０９】

【表３－１】

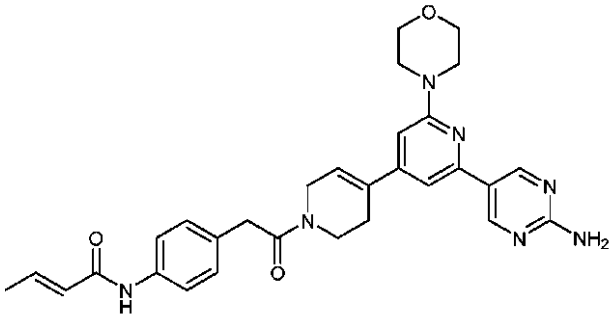
表3. 例示的な式Iの化合物



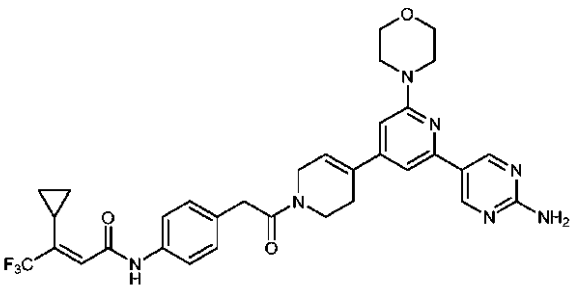
I-1



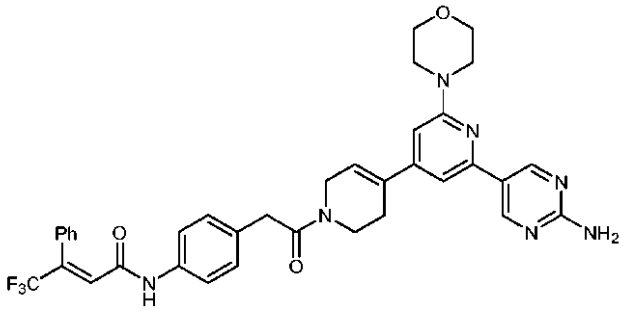
I-2



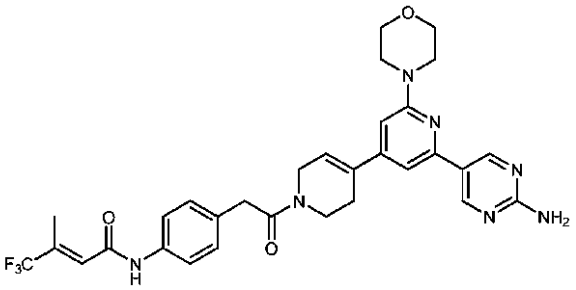
I-3



I-4



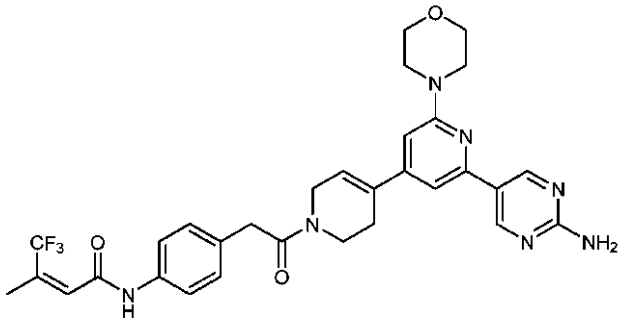
I-5



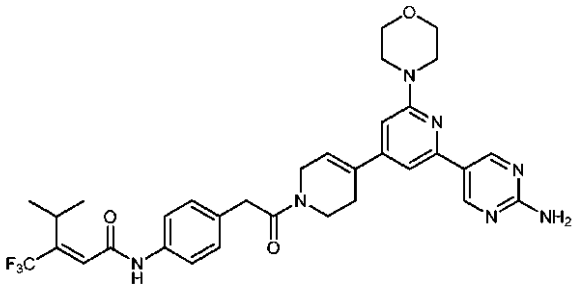
I-6

【０２１０】

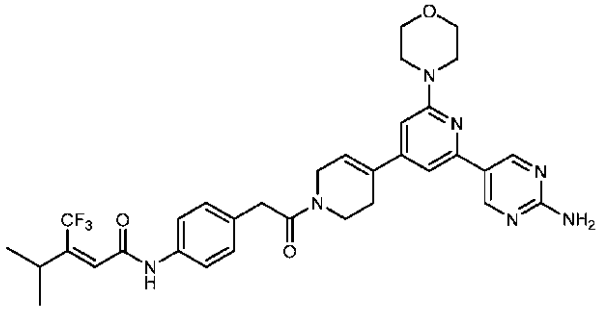
【表３－２】



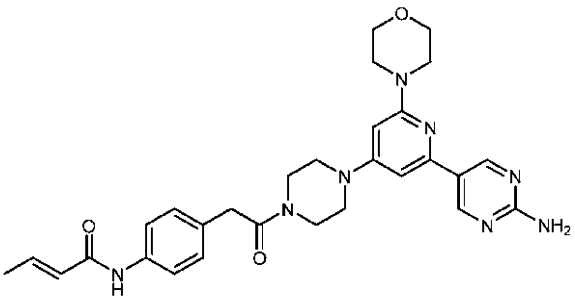
I-7



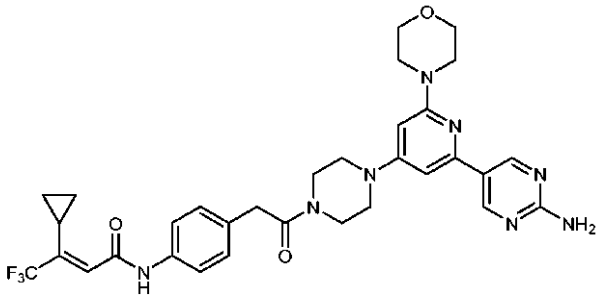
I-8



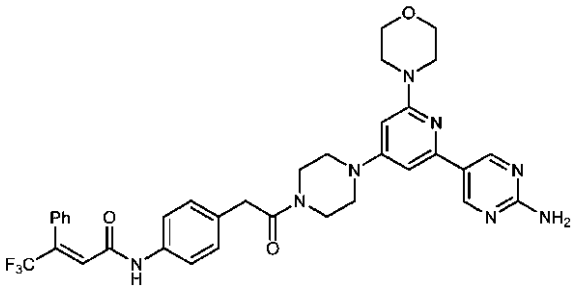
I-9



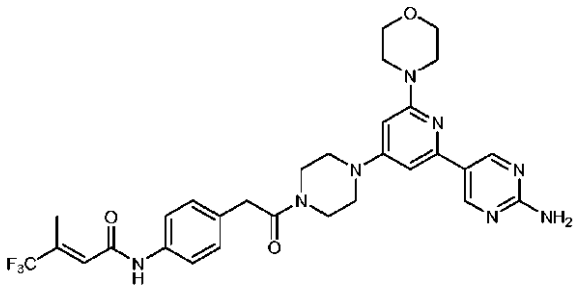
I-10



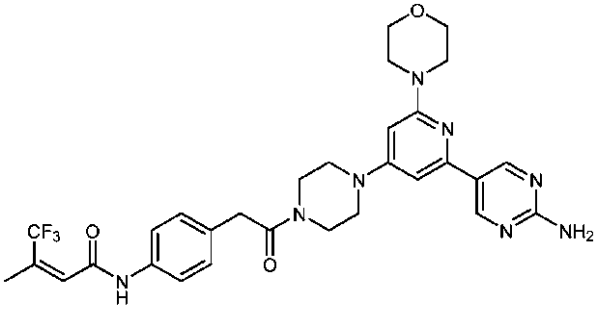
I-11



I-12



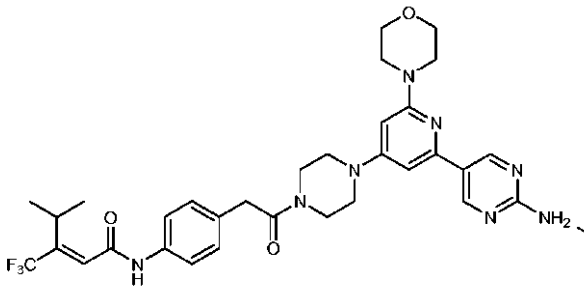
I-13



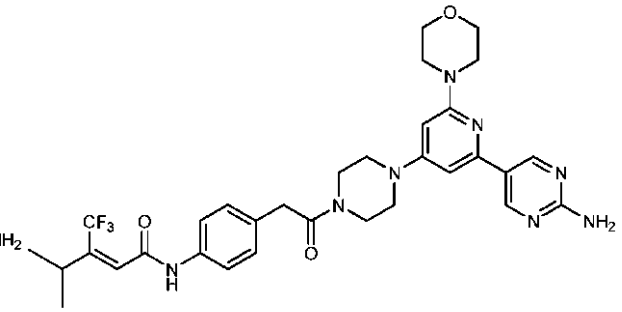
I-14

【０２１１】

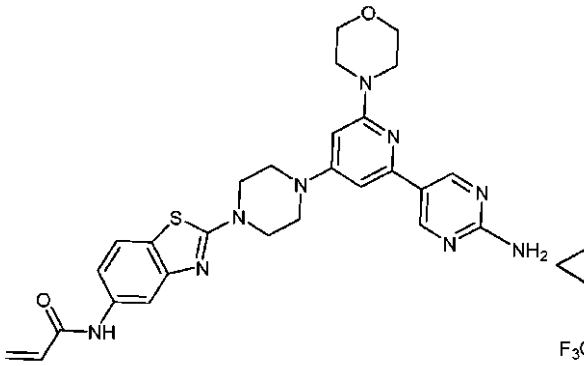
【表３－３】



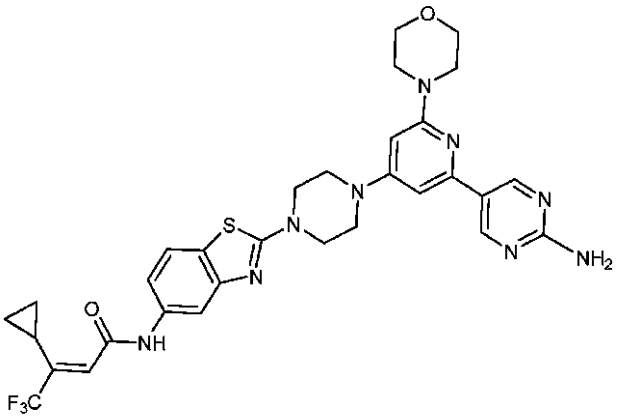
I-15



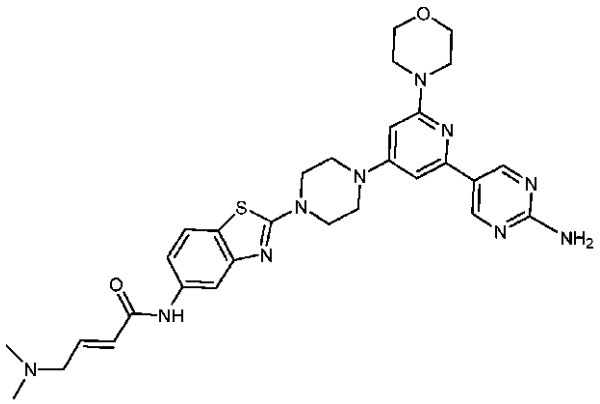
I-16



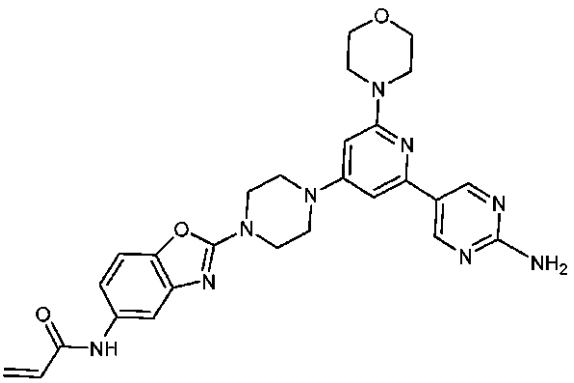
I-17



I-18



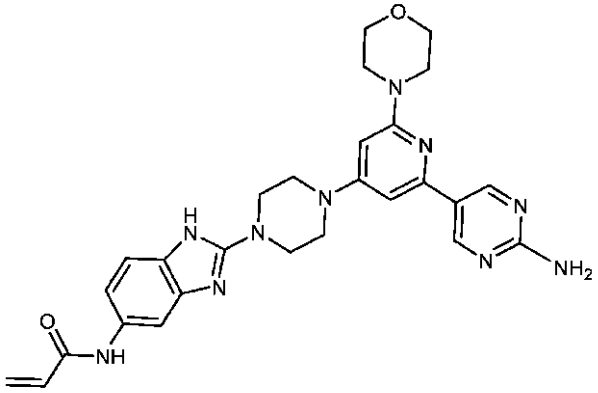
I-19



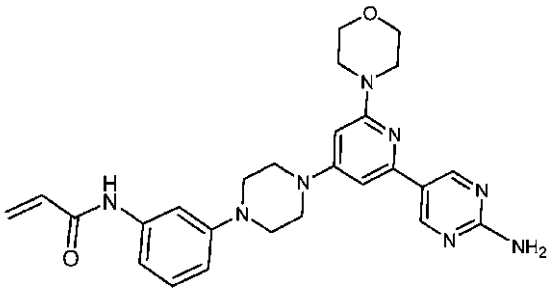
I-20

【０２１２】

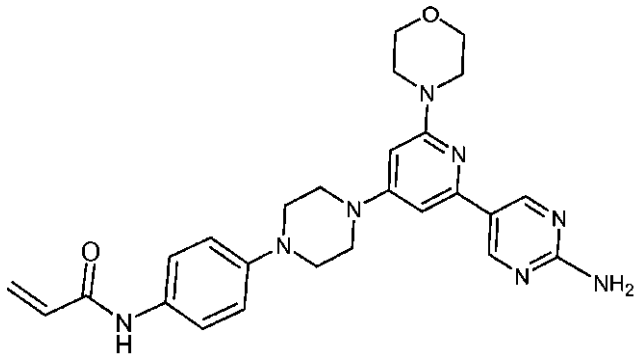
【表３－４】



I-21



I-22



I-23

特定の実施形態において、本発明は、上記表3に図示される化合物から選択される任意の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を提供する。

【０２１３】

（提供される化合物を作製する一般方法）

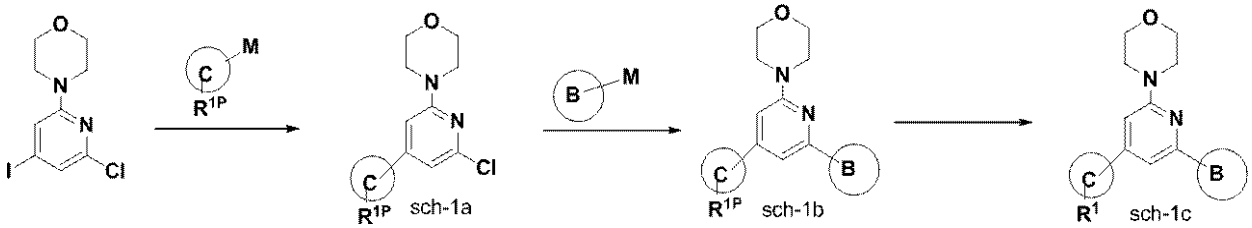
特定の実施形態において、式Iの提供される化合物は一般に、スキーム1に従って調製される。

【０２１４】

スキーム1

【０２１５】

【化５８】



【０２１６】

ここで環Bおよび環Cは、上で定義されたとおりであり、Mは、ボロン酸またはスタンニル基であり、そしてR^{1P}は、R^1のための前駆体である。

【０２１７】

最初のSuzuki/Stille/N-アリール化は、化合物sch-1aを与え、そして二番目のSuzuki/Stille/N-アリール化は、化合物sch-1bを与える。最後の工程において、R^{1P}基が次いで弾頭基R^1に転換されて、化合物sch-1cを与える。

【０２１８】

（結合体）

本明細書中に記載されるように、本発明は、１種以上のＰＩ３キナーゼの不可逆インヒ

ビターを提供する。このような化合物（R^1として表わされる弾頭基を含む）としては、本明細書中に記載されるような、式Ｉの化合物が挙げられる。いずれの特定の理論によっても束縛されることを望まないが、このようなR^1基（すなわち、弾頭基）は、ＰＩ３キナーゼの結合ドメインの主要なシステイン残基に共有結合するために特に適切であると考えられる。当業者は、ＰＩ３キナーゼおよびその変異体（Ｇｌｕ５４２、Ｇｌｕ５４５およびＨｉｓ１０４７が挙げられるが、これらに限定されない（Ｓａｍｕｅｌｓら，Ｓｃｉｅｎｃｅ（２００４）３０４：５５２））が、その結合ドメインにシステイン残基を有することを理解する。いずれの特定の理論によっても束縛されることを望まないが、目的のシステインへの弾頭基の近接は、この弾頭基によるそのシステインの共有結合による修飾を容易にすると考えられる。

【０２１９】

本発明の不可逆インヒビターにより共有結合による修飾の標的とされるＰＩ３キナーゼファミリーメンバーのシステイン残基としては、以下の表4に要約されるものが挙げられる。表4において、「標的」は、目的のタンパク質を表わす。「配列コード」は、Ｓｗｉｓｓ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ ｏｆ Ｂｉｏｉｎｆｏｒｍａｔｉｃｓ（ｗｗｗ．ｅｘｐａｓｙ．ｏｒｇ）のＥｘＰＡＳｙプロテオミクスサーバに従う残基番号付けプロトコルを表わす。「配列」は、目的のシステインを含む標的のアミノ酸配列の同定部分を表わす。そして「残基番号」は、配列コードに記載されるようなシステイン残基番号を表わす。

【０２２０】

【表４】

表 4.

標的	配列コード	配列	残基番号
PI3K α	P42336	QCKGGLKGAL QFNSHTLHQW (配列番号 1)	862
MTOR	P42345	PHCDTLHALI RDYREKKKIL (配列番号 2)	2243
PI3K α	P42336	LPYGCLS (配列番号 3)	838
PI3K γ	P48736	LPYGCI S (配列番号 4)	869
PI3K δ	O00329	TPYGCLP (配列番号 5)	815
PI3K βクラス 1A	P42338	LPYGCLA (配列番号 6)	841
PI3K βクラス 2	A2RUF7	VIFRCFS (配列番号 7)	1119
DNA-PK	P78527	NKDSKPPGNL KECSPWMSDF (配列番号 8)	3683
ATM キナーゼ	Q13315	SQRSGVLEWC TGTVPIGEFL (配列番号 9)	2770
ATM キナーゼ	Q13315	RNTETRKRKL TICTYKVVPL (配列番号 10)	2753
PI4KA ヒト	P42356	TAPGCGVIEC IPDCTSRDQL (配列番号 11)	1840
PI4KA ヒト	P42356	TAPGCGVIEC IPDCTSRDQL (配列番号 12)	1844
PI4KA ヒト	P42356	GQKISWQAAI FKVGDDCRQD (配列番号 13)	1797

上記表4から明らかであるように、目的のシステイン残基は、目的のシステインを含む標的のアミノ酸配列の同定部分によっても記載され得る。従って、特定の実施形態において、以下の特徴のうちの１つ以上が当てはまる：

【０２２１】

【化５８Ａ】

PI3K-αの Cys862 が、Cys862 が PI3K-αのアミノ酸配列 QCKGGLKGAL QFNSHTLH QW（配列番号 1）に埋め込まれたシステインであることにより特徴付けられる；

MTOR の Cys2243 が、Cys2243 が MTOR のアミノ酸配列 PHCDTLHALI RDYREKKK IL（配列番号 2）に埋め込まれたシステインであることにより特徴付けられる；

PI3K-αの Cys838 が、Cys838 が PI3K-αのアミノ酸配列 LPYGCLS（配列番号 3）に埋め込まれたシステインであるに埋め込まれたシステインであることにより特徴付けられる；

PI3K-γの Cys869 が、Cys869 が PI3K-γのアミノ酸配列 LPYGCIS（配列番号 4）に埋め込まれたシステインであることにより特徴付けられる；

PI3K-δの Cys815 が、Cys815 が PI3K-δのアミノ酸配列 TPYGCLP（配列番号 5）に埋め込まれたシステインであることにより特徴付けられる；

PI3K-βクラス 1A の Cys841 が、Cys841 が PI3K-βクラス 1A のアミノ酸配列 LPYGCLA（配列番号 6）に埋め込まれたシステインであることにより特徴付けられる；

PI3K-βクラス 2 の Cys1119 が、Cys1119 が PI3K-βクラス 2 のアミノ酸配列 VIFRCFS（配列番号 7）に埋め込まれたシステインであることにより特徴付けられる；

DNA-PK の Cys3683 が、Cys3683 が DNA-PK のアミノ酸配列 NKDSKPPGNL KECS PWMSDF（配列番号 8）に埋め込まれたシステインであることにより特徴付けられる；

ATM-キナーゼの Cys2770 が、Cys2770 が ATM-キナーゼのアミノ酸配列 SQRSGVL EWCTGTVPIGEFL（配列番号 9）に埋め込まれたシステインであることにより特徴付けられる；

ATM-キナーゼの Cys2753 が、Cys2770 が ATM-キナーゼのアミノ酸配列 RNTETRK RKLTICTYKVVPL（配列番号 10）に埋め込まれたシステインであることにより特徴付けられる；

PI4KA の Cys1840 が、Cys1840 が PI4KA のアミノ酸配列 TAPGCGVIECIPDCTSRDQ L（配列番号 11）に埋め込まれたシステインであることにより特徴付けられる；

PI4KA の Cys1844 が、Cys1844 が PI4KA のアミノ酸配列 TAPGCGVIECIPDCTSRDQ L（配列番号 12）に埋め込まれたシステインであることにより特徴付けられる；および／または

PI4KA の Cys1797 が、Cys1797 が PI4KA のアミノ酸配列 GQKISWQAAIFKVGDDCR QD（配列番号 13）に埋め込まれたシステインであることにより特徴付けられる。

さらに、特定のシステイン残基は、ＰＩ３キナーゼファミリーのメンバーの間で保存されることが理解される。このようなシステイン残基は、以下の表4-aに記載されるように、Ｃｙｓグループによって指定される。従って、明りょうにする目的で、保存されたシス

テイン残基のグループ分けを、以下の表4-aにより例示する。

【０２２２】

【表４ａ】

表 4-a.

サブタイプ	Cys1	Cys2	Cys3	Cys4	Cys5	Cys6	Cys7	Cys8	Cys9
PI3Kα	✓		✓						
PI3Kβ-1A			✓						
PI3Kβ-2			✓						
PI3Kγ			✓						
PI3Kδ			✓						
mTOR		✓							
DNA-PK				✓					
ATM キナーゼ					✓	✓			
PI4KA							✓	✓	✓

特定の実施形態において、本発明の化合物は、提供される化合物がＰＩ３－キナーゼαのＣｙｓ８６２残基を共有結合により修飾し、これによってＰＩ３キナーゼ－αを不可逆的に阻害することを特徴とする、弾頭基を含む。

【０２２３】

いくつかの実施形態において、本発明の化合物は、提供される化合物が、ＰＩ３Ｋ－αのＣｙｓ８６２、ＭＴＯＲのＣｙｓ２２４３、ＰＩ３Ｋ－αのＣｙｓ８３８、ＰＩ３Ｋ－γのＣｙｓ８６９、ＰＩ３Ｋ－δのＣｙｓ８１５、ＰＩ３Ｋ－βクラス１ＡのＣｙｓ８４１、ＰＩ３Ｋ－βクラス２のＣｙｓ１１１９、ＤＮＡ－ＰＫのＣｙｓ３６８３、ＡＴＭ－キナーゼのＣｙｓ２７７０、ＡＴＭ－キナーゼのＣｙｓ２７５３、ＰＩ４ＫＡのＣｙｓ１８４０、ＰＩ４ＫＡのＣｙｓ１８４４、またはＰＩ４ＫＡのＣｙｓ１７９７のうちの１つ以上を共有結合により修飾することを特徴とする、弾頭基を含む。

【０２２４】

保存されるシステインが、ＰＩ３Ｋファミリーのメンバーの間で同定された。具体的には、ＰＩ３Ｋ γのＣｙｓ８６９は、ＰＩ３Ｋ αのＣｙｓ８３８、ＰＩ３Ｋ δのＣｙｓ８１５、ＰＩ３ＫβクラスのＣｙｓ８４１およびＰＩ３ＫβクラスのＣｙｓ１１１９に対応する。特定の実施形態において、本発明の化合物は、提供される化合物が、ＰＩ３Ｋ γのＣｙｓ８６９、ＰＩ３Ｋ αのＣｙｓ８３８、ＰＩ３Ｋ δのＣｙｓ８１５、ＰＩ３ＫβクラスのＣｙｓ８４１およびＰＩ３ＫβクラスのＣｙｓ１１１９の各々を標的とし、これによって、これらのキナーゼの各々を不可逆的に阻害することを特徴とする、弾頭基を含む。

【０２２５】

従って、いくつかの実施形態において、Ｒ[1]弾頭基は、以下で定義および記載されるような－Ｌ－Ｙ部分が、システイン残基に共有結合し得、これによって、この酵素を不可逆的に阻害することを特徴とする。特定の実施形態において、このシステイン残基は、ＰＩ３キナーゼ αのＣｙｓ８６２残基である。いくつかの実施形態において、このシステイン残基は、ＰＩ３Ｋ－αのＣｙｓ８６２、ＭＴＯＲのＣｙｓ２２４３、ＰＩ３Ｋ－αのＣｙｓ８３８、ＰＩ３Ｋ－γのＣｙｓ８６９、ＰＩ３Ｋ－δのＣｙｓ８１５、ＰＩ３Ｋ－βクラス１ＡのＣｙｓ８４１、ＰＩ３Ｋ－βクラス２のＣｙｓ１１１９、ＤＮＡ－ＰＫのＣｙｓ３６８３、ＡＴＭ－キナーゼのＣｙｓ２７７０、ＡＴＭ－キナーゼのＣｙｓ２７５３、ＰＩ４ＫＡのＣｙｓ１８４０、ＰＩ４ＫＡのＣｙｓ１８４４、またはＰＩ４ＫＡのＣｙｓ１７９７のうちのいずれかである。他の実施形態において、このシステイン残基は、ＰＩ３Ｋ γのＣｙｓ８６９、ＰＩ３Ｋ αのＣｙｓ８３８、ＰＩ３Ｋ δのＣｙｓ８１５、ＰＩ３ＫβクラスのＣｙｓ８４１またはＰＩ３ＫβクラスのＣｙｓ１１１９のうちのいずれかである。当業者は、本明細書中で定義されるような種々の弾頭基が、このよう

な共有結合のために適切であることを認識する。このようなR^1基としては、本明細書中に記載され、下記表2に図示される基が挙げられるが、これらに限定されない。

【０２２６】

特定の実施形態において、本発明は、システイン残基ＣｙｓＸを有する１種以上のＰＩ３キナーゼを含む結合体を提供し、ここでこのＣｙｓＸは、インヒビターに共有結合により不可逆的に結合し、その結果、ＰＩ３キナーゼの阻害が維持される。ここでＣｙｓＸは、ＰＩ３Ｋ－αのＣｙｓ８６２、ＭＴＯＲのＣｙｓ２２４３、ＰＩ３Ｋ－αのＣｙｓ８３８、ＰＩ３Ｋ－γのＣｙｓ８６９、ＰＩ３Ｋ－δのＣｙｓ８１５、ＰＩ３Ｋ－βクラス１ＡのＣｙｓ８４１、ＰＩ３Ｋ－βクラス２のＣｙｓ１１１９、ＤＮＡ－ＰＫのＣｙｓ３６８３、ＡＴＭ－キナーゼのＣｙｓ２７７０、ＡＴＭ－キナーゼのＣｙｓ２７５３、ＰＩ４ＫＡのＣｙｓ１８４０、ＰＩ４ＫＡのＣｙｓ１８４４、またはＰＩ４ＫＡのＣｙｓ１７９７から選択される。

【０２２７】

特定の実施形態において、本発明は、式Ｃ：

ＣｙｓＸ－モディファイアー－インヒビター部分

Ｃ

の結合体を提供し、式Ｃにおいて：

このＣｙｓＸは、ＰＩ３Ｋ－αのＣｙｓ８６２、ＭＴＯＲのＣｙｓ２２４３、ＰＩ３Ｋ－αのＣｙｓ８３８、ＰＩ３Ｋ－γのＣｙｓ８６９、ＰＩ３Ｋ－δのＣｙｓ８１５、ＰＩ３Ｋ－βクラス１ＡのＣｙｓ８４１、ＰＩ３Ｋ－βクラス２のＣｙｓ１１１９、ＤＮＡ－ＰＫのＣｙｓ３６８３、ＡＴＭ－キナーゼのＣｙｓ２７７０、ＡＴＭ－キナーゼのＣｙｓ２７５３、ＰＩ４ＫＡのＣｙｓ１８４０、ＰＩ４ＫＡのＣｙｓ１８４４、またはＰＩ４ＫＡのＣｙｓ１７９７から選択され；

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

この弾頭基は、ＣｙｓＸに共有結合し得る官能基であり；そして

このインヒビター部分は、このＰＩ３キナーゼの活性部位に結合する部分である。

【０２２８】

特定の実施形態において、本発明は、システイン残基Ｃｙｓ８６２を有するＰＩ３Ｋ－αを含む結合体を提供し、ここでこのＣｙｓ８６２は、インヒビターに共有結合により不可逆的に結合し、その結果、このＰＩ３Ｋ－αの阻害が維持される。

【０２２９】

特定の実施形態において、本発明は、式Ｃ－１：

Ｃｙｓ８６２－モディファイアー－インヒビター部分

Ｃ－１

の結合体を提供し、式Ｃ－１において：

このＣｙｓ８６２は、ＰＩ３Ｋ－αのＣｙｓ８６２であり；

このモディファイアーは、弾頭基とＰＩ３Ｋ－αのＣｙｓ８６２との共有結合から生じる二価の基であり；

この弾頭基は、Ｃｙｓ８６２に共有結合し得る官能基であり；そして

このインヒビター部分は、ＰＩ３Ｋ－αの活性部位に結合する部分である。

【０２３０】

いくつかの実施形態において、本発明は、システイン残基を有するＰＩ３キナーゼを含む結合体を提供し、ここでこのシステインは、保存されるシステインであり、すなわち、ＰＩ３Ｋ γのＣｙｓ８６９、ＰＩ３Ｋ αのＣｙｓ８３８、ＰＩ３Ｋ δのＣｙｓ８１５、ＰＩ３Ｋβクラス１のＣｙｓ８４１またはＰＩ３Ｋβクラス２のＣｙｓ１１１９である。特定の実施形態において、本発明は、式Ｃ－２：

$CysX^1$－モディファイアー－インヒビター部分

Ｃ－２

の結合体を提供し、式Ｃ－２において：

このＣｙｓＸ[1]は、ＰＩ３Ｋ γのＣｙｓ８６９、ＰＩ３Ｋ αのＣｙｓ８３８、ＰＩ３Ｋ δのＣｙｓ８１５、ＰＩ３Ｋ βクラス１のＣｙｓ８４１またはＰＩ３Ｋ βクラス２のＣｙｓ１１１９のうちのいずれか１つ以上であり；

このモディファイアーは、弾頭基とＰＩ３キナーゼのＣｙｓＸ[1]との共有結合から生じる二価の基であり；

この弾頭基は、ＣｙｓＸ[1]に共有結合し得る官能基であり；そして

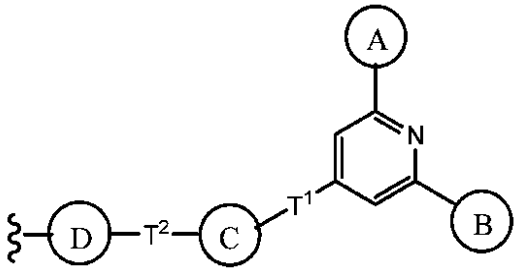
このインヒビター部分は、ＰＩ３キナーゼの活性部位に結合する部分である。

【０２３１】

特定の実施形態において、結合体Ｃ、Ｃ－１、またはＣ－２のいずれかのインヒビター部分は、式*：

【０２３２】

【化５９】



I*

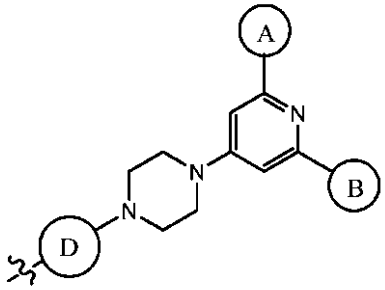
のインヒビター部分であり、式Ｉ*において、波線付きの結合は、結合体ＣのＣｙｓＸ、結合体Ｃ－１のＣｙｓ８６２、または結合体Ｃ－２のＣｙｓＸ[1]への結合の点を表わし、そして式I*の環A、環B、環C、環D、T^1基、およびT^2基の各々は、以下で式Ｉについて定義され、そして本明細書中のクラスおよびサブクラスに記載されるとおりである。

【０２３３】

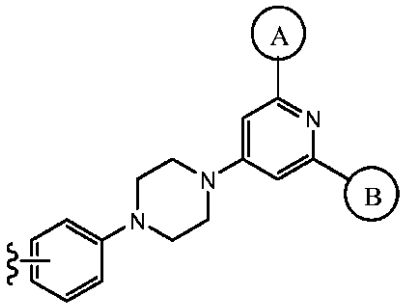
特定の実施形態において、結合体C、C-1、またはC-2のいずれかのインヒビター部分は、式I*-e、I*-e-i、I*-f、I*-f-i、I*-f-ii、またはI*-f-iii:

【０２３４】

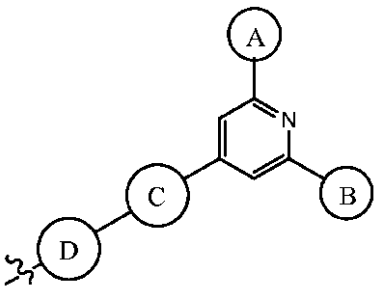
【化６０】



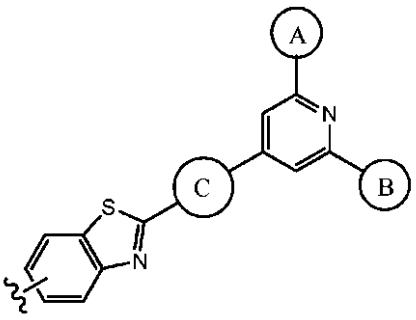
I*-e



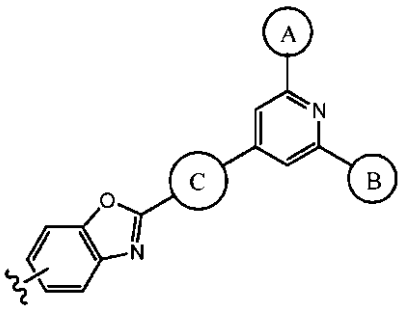
I*-e-*i*



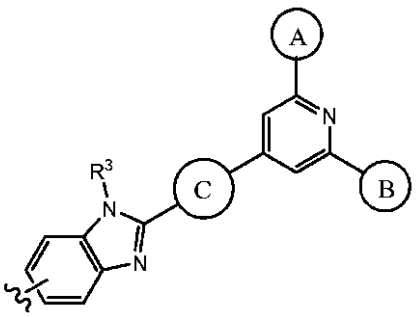
I*-f



I*-f-*i*



I*-f-*ii*



I*-f-*iii*

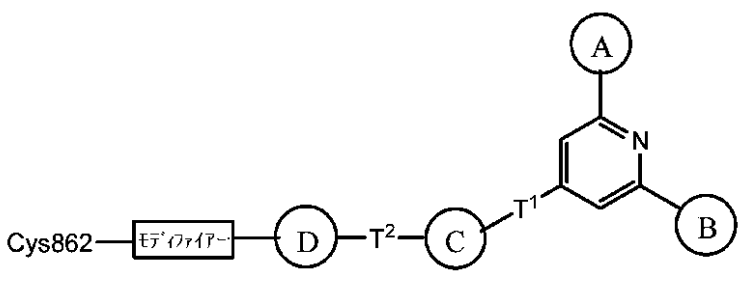
の部分であり、ここで波線付きの結合は、結合体CのCysX、結合体C-1のCys862、または結合体C-2のCysX[1]への結合の点を示し、そして式I*-e、I*-e-i、I*-f、I*-f-i、I*-f-ii、およびI*-f-iiiの環A、環B、環C、環D、T[1]基、T[2]基、およびR[3]基の各々は、それぞれ、式I-e、I-e-i、I-f、I-f-i、I-f-ii、およびI-f-iiiについて定義され、本明細書中のクラスおよびサブクラスにおいて記載されるとおりである。

【０２３５】

特定の実施形態において、本発明は、式C-I:

【０２３６】

【化６１】



C-I

の結合体を提供し、式C-Iにおいて、Cys862は、本明細書中に記載されるとおりであり、

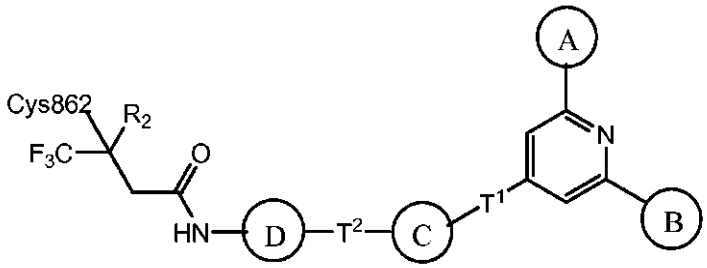
そしてこの結合体のモディファイアー、環A、環B、環C、環D、T^1基、およびT^2基の各々は、上記式C-1およびIについて定義され、本明細書中のクラスおよびサブクラスにおいて記載されるとおりである。

【０２３７】

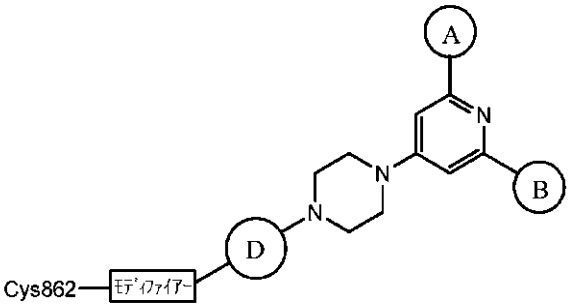
特定の実施形態において、本発明は、式C-I-d、C-I-e、およびC-I-e-i、C-I-f、C-I-f-i、C-I-f-ii、およびC-I-f-iii:

【０２３８】

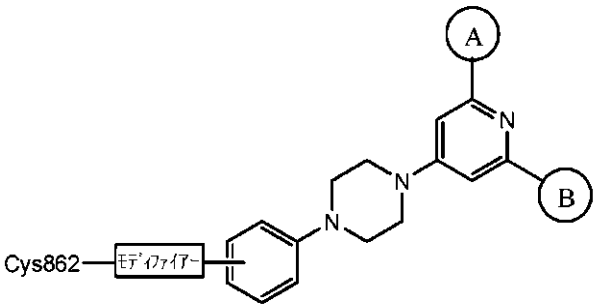
【化６２】



C-I-d



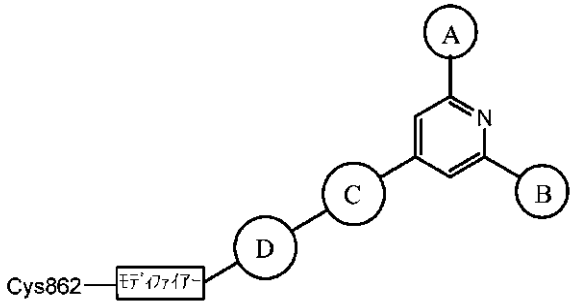
C-I-e



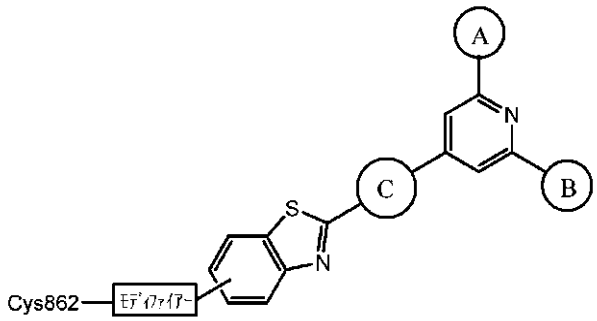
C-I-e-*i*

【０２３９】

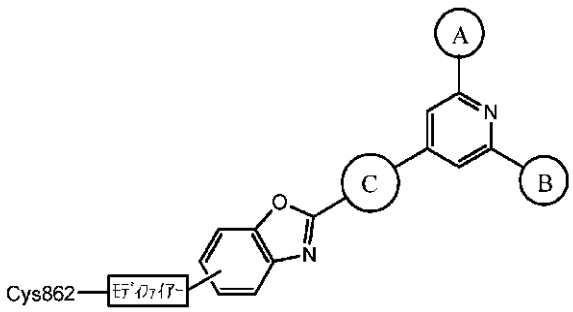
【化６３】



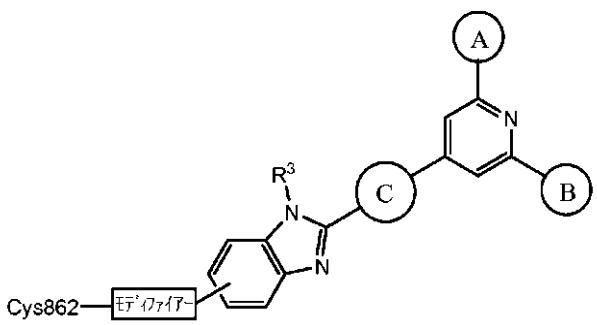
C-I-f



C-I-f-*i*



C-I-f-*ii*



C-I-f-*iii*

のいずれかの結合体を提供し、ここでCys862は、本明細書中に記載されるとおりであり、そしてこの結合体のモディファイアー、環A、環B、環C、環D、T^1基、T^2基、R^2基、およびR^3基の各々は、式C-1、I、I-e、I-e-i、I-f、I-f-i、I-f-ii、およびI-f-iiiについて定義され本明細書中のクラスおよびサブクラスにおいて記載されるとおりである。

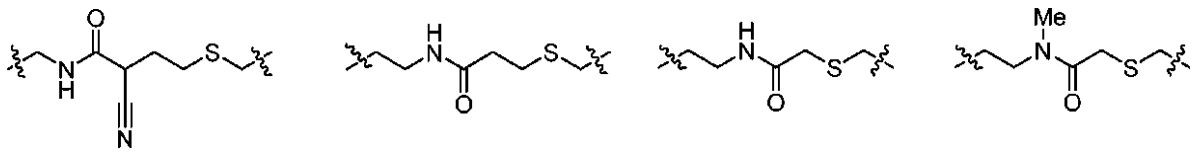
【０２４０】

他の実施形態において、結合体C、C-1、C-2、C-I、C-I-d、C-I-e、およびC-I-e-i、C-I-f、C-I-f-i、C-I-f-ii、およびC-I-f-iiiのいずれかのモディファイアー部分は、以下の表5に記載される部分から選択される。例示的なモディファイアーとしてはさらに、表3または表2に見られる弾頭部分と、ＰＩ３キナーゼのシステインとの共有結合から生じる、任意の二価の基が挙げられる。以下の例示的なモディファイアーは、ＣｙｓＸのスルフヒドリルと結合したように示されることが理解される。

【０２４１】

【表５－１】

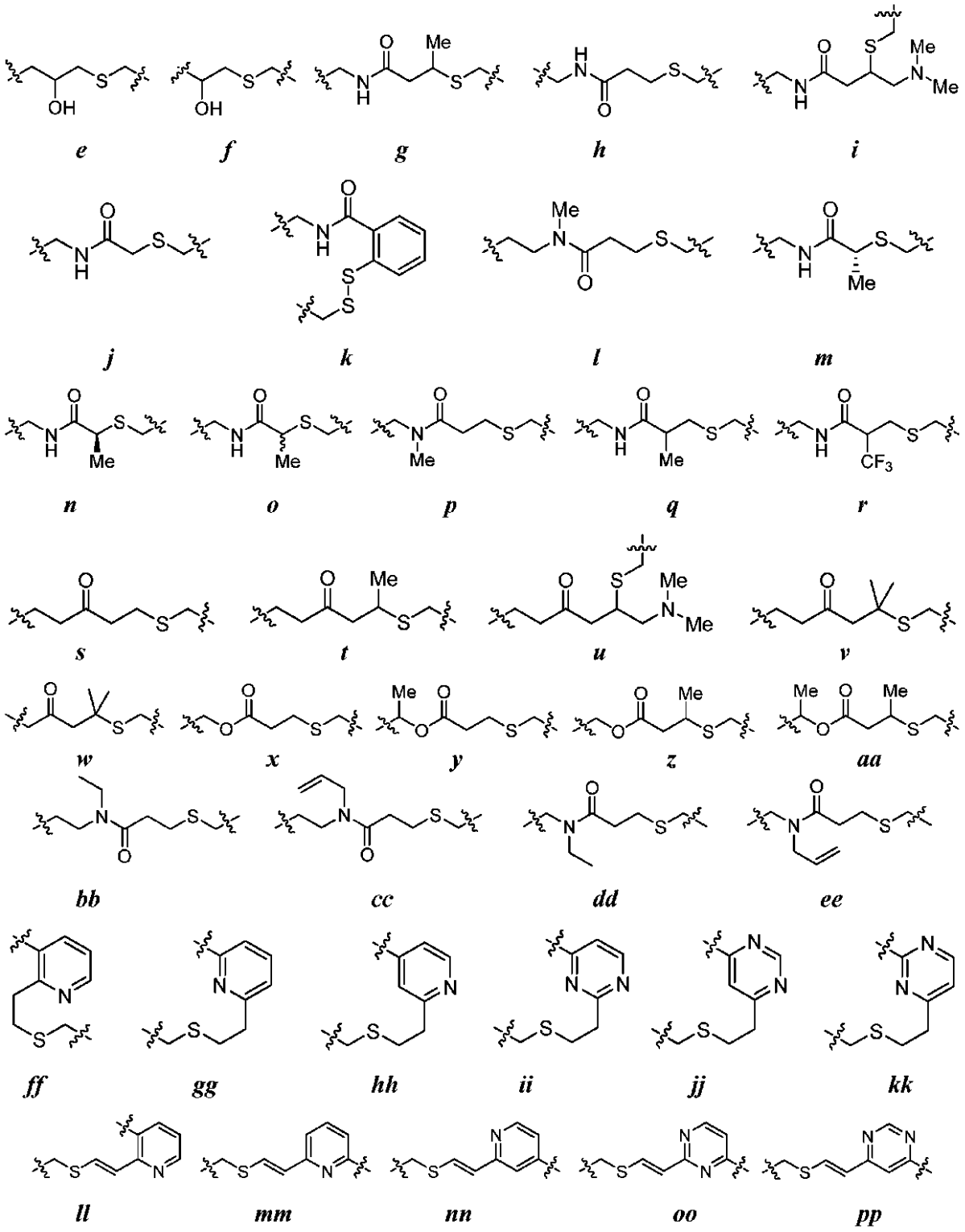
表 5. CysXと結合する例示的なモディファイアー：



a *b* *c* *d*

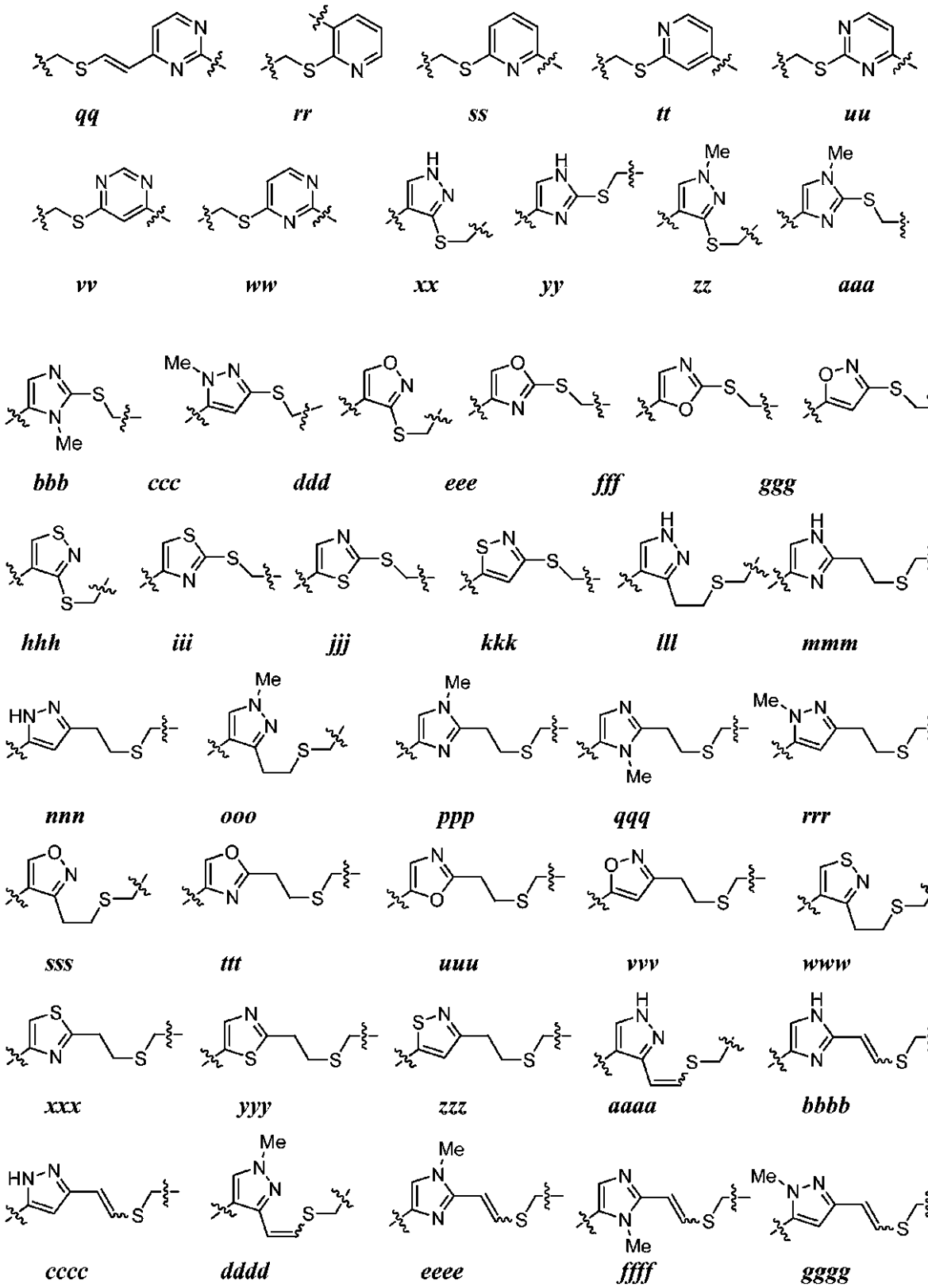
【０２４２】

【表５－２】


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

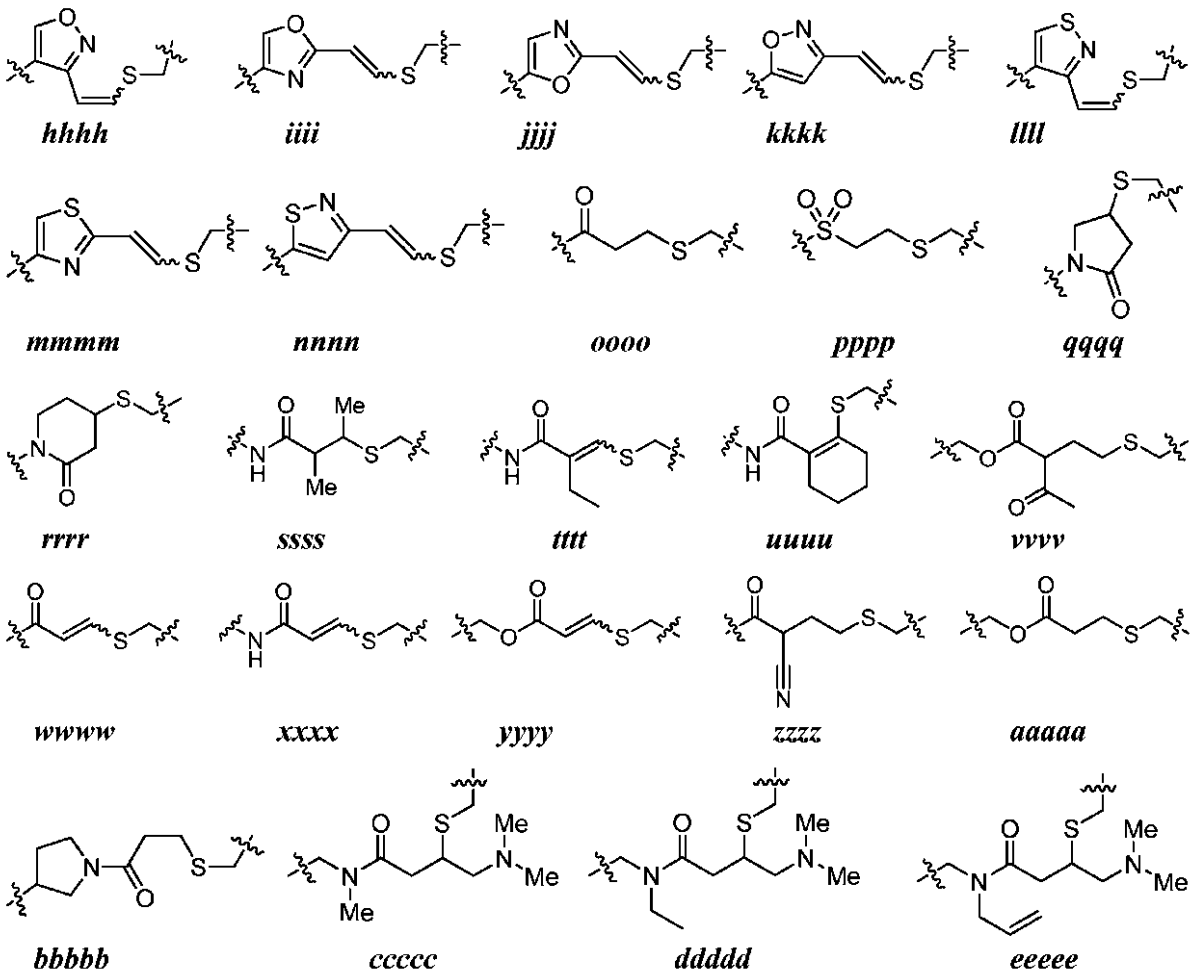
【０２４３】

【表５－３】


qq
rr
ss
tt
uu
vv
ww
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
bbbb
cccc
dddd
eeee
ffff
gggg

【０２４４】

【表５－４】



４．使用、処方および投与

（薬学的に受容可能な組成物）

別の実施形態によれば、本発明は、本発明の化合物、またはその薬学的に受容可能な誘導体および薬学的に受容可能なキャリア、アジュバント、またはビヒクルを含有する、組成物を提供する。本発明の組成物中の化合物の量は、ＰＩ３キナーゼまたはその変異体（例えば、Ｇｌｕ５４２、Ｇｌｕ５４５およびＨｉｓ１０４７）を、生物学的サンプル中または患者において、測定可能に阻害するために有効であるような量である。特定の実施形態において、本発明の組成物中の化合物の量は、ＰＩ３キナーゼまたはその変異体を、生物学的サンプル中または患者において、測定可能に阻害するために有効であるような量である。特定の実施形態において、本発明の組成物は、このような組成物を必要とする患者への投与のために処方される。いくつかの実施形態において、本発明の組成物は、患者への経口投与のために処方される。

【０２４５】

用語「患者」とは、本明細書中で使用される場合、動物（好ましくは哺乳動物、そして最も好ましくはヒト）を意味する。

【０２４６】

用語「薬学的に受容可能なキャリア、アジュバント、またはビヒクル」とは、一緒に処方される化合物の薬理学的活性を破壊しない、非毒性のキャリア、アジュバント、またはビヒクルをいう。本発明の組成物において使用され得る、薬学的に受容可能なキャリア、アジュバントまたはビヒクルとしては、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清タンパク質（例えば、ヒト血清アルブミン）、緩衝物質（例えば、ホスフェート、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム）、飽和植物脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩または電解質（例えば、硫酸カリウム、リン酸水素二ナトリウム

、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩）、コロイダルシリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロースベースの物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリレート、蝋、ポリエチレン－ポリオキシプロピレン－ブロックコポリマー、ポリエチレングリコールおよび羊毛脂が挙げられるが、これらに限定されない。

【０２４７】

「薬学的に受容可能な誘導体」とは、レシピエントへの投与の際に、直接または間接的にのいずれかで、本発明の化合物またはその阻害活性代謝産物もしくは残基を提供し得る、本発明の化合物の任意の非毒性の塩、エステル、エステルの塩または他の誘導体を意味する。

【０２４８】

本明細書中で使用される場合、用語「その阻害活性代謝産物もしくは残基」とは、その代謝産物または残基もまた、ＰＩ３キナーゼまたはその変異体（例えば、Ｇｌｕ５４２、Ｇｌｕ５４５およびＨｉｓ１０４７）のインヒビターであることを意味する。

【０２４９】

本発明の組成物は、経口的に、非経口的に、吸入スプレーによって、局所的に、経直腸的に、経鼻的に、頬側に、経膣的に、または埋込みリザーバーによって投与してもよい。本明細書において、用語「非経口的」とは、皮下、静脈内の、筋肉内の、関節内、滑膜内、胸骨内、くも膜下腔内、肝内、病巣内および頭蓋内の注射または注入技術を含む。好ましくは、組成物は、経口的に、腹膜内に、または静脈内に投与される。本発明の組成物の滅菌注射剤形態は、水性または油性懸濁剤であり得る。これらの懸濁剤は、適した分散剤または湿潤剤および懸濁化剤を使用して、当技術分野で公知の技術に従って処方してよい。滅菌注射用調製物はまた、例えば、１，３－ブタンジオール中の溶液のような、非毒性の非経口的に許容される希釈剤または溶媒中の滅菌注射用溶液剤または懸濁剤であり得る。使用してもよい許容されるビヒクルおよび溶媒の中には、水、リンガー溶液および等張性塩化ナトリウム溶液がある。さらに、滅菌硬化油が、溶媒または懸濁媒として従来使用されている。

【０２５０】

この目的上、合成モノ－またはジ－グリセリドが挙げられる任意の無刺激性硬化油を使用してもよい。オレイン酸などの脂肪酸およびそのグリセリド誘導体、例えば、特に、ポリオキシエチル化型のオリーブオイルまたはヒマシ油は、天然の薬学的に受容可能なオイルであるので注射剤の調製において有用である。これらのオイル溶液または懸濁液はまた、長鎖アルコール希釈剤または分散剤、例えば、カルボキシメチルセルロースまたは乳剤および懸濁剤が挙げられる薬学的に受容可能な剤形の処方においてよく使用される同様の分散剤も含み得る。処方の目的のために、薬学的に受容可能な固体、液体またはその他の剤形の製造においてよく使用される、その他の慣用の界面活性剤、例えば、Ｔｗｅｅｎ、Ｓｐａｎおよびその他の乳化剤またはバイオアベイラビリティ増強剤も使用してよい。

【０２５１】

本発明の薬学的に受容可能な組成物は、カプセル剤、錠剤、水性懸濁剤または溶液剤をが挙げられるがそれらに限定されない任意の経口的に許容される剤形で経口的に投与してよい。経口使用用の錠剤の場合には、よく使用されるキャリアとして、ラクトースおよびコーンスターチが挙げられる。ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤も、通常加えられる。カプセル剤の形態での経口投与には、有用な希釈剤として、ラクトースおよび乾燥コーンスターチが挙げられる。経口使用のために水性懸濁剤が必要とされる場合には、活性成分は、乳化剤および懸濁化剤と組み合わされる。所望であれば、特定の甘味剤、矯味矯臭剤または着色剤も加えてよい。

【０２５２】

あるいは、本発明の薬学的に受容可能な組成物は、直腸投与用の坐剤の形態で投与してもよい。これらは、薬剤を、室温で固体であるが、直腸温度で液体であり、したがって、直腸において融解して、薬物を放出する適した非刺激性賦形剤と混合することによって調

製できる。このような物質として、ココアバター、蜜蝋およびポリエチレングリコールが挙げられる。

【０２５３】

本発明の薬学的に受容可能な組成物はまた、特に、眼、皮膚または下部腸管の疾患が挙げられる、治療の標的が、局所適用によって容易に到達可能な領域または臓器を含む場合には、局所的に投与してもよい。適した局所処方物は、これらの領域または臓器用に容易に調製される。

【０２５４】

下部腸管のための局所適用は、直腸坐剤処方物で（上記参照）、または適した浣腸処方物で達成され得る。局所的経皮貼付剤も使用してよい。

【０２５５】

局所適用には、提供される薬学的に受容可能な組成物は、１種または複数のキャリアに懸濁または溶解された活性成分を含有する適した軟膏剤に処方してもよい。本発明の化合物の局所投与用キャリアとして、鉱油、液体ワセリン、白色ワセリン、プロピレングリコール、ポリオキシエチレン、ポリオキシプロピレン化合物、乳化蝋および水が挙げられるが、これらに限定されない。あるいは、提供される薬学的に受容可能な組成物は、１種または複数の薬学的に受容可能なキャリアに懸濁または溶解された活性成分を含有する適したローション剤またはクリーム剤に処方してもよい。適したキャリアとして、鉱油、モノステアリン酸ソルビタン、ポリソルベート６０、セチルエステルワックス、セテアリルアルコール、２－オクチルドデカノール、ベンジルアルコールおよび水が挙げられるが、これらに限定されない。

【０２５６】

眼科使用のためには、提供される薬学的に受容可能な組成物は、塩化ベンジルアルコニウムなどの防腐剤を含むか含まない、等張性の、ｐＨ調整された滅菌生理食塩水中の微粒化懸濁剤として、または、好ましくは、等張性の、ｐＨ調整された滅菌生理食塩水中の溶液剤として処方してもよい。あるいは、眼科使用のためには、薬学的に受容可能な組成物は、ワセリンなどの軟膏に処方してもよい。

【０２５７】

本発明の薬学的に受容可能な組成物はまた、経鼻エアゾールまたは吸入によって投与してもよい。このような組成物は、薬学的処方物の技術分野で周知の技術に従って調製され、ベンジルアルコールまたはその他の適した防腐剤、バイオアベイラビリティを増強するための吸収促進剤、フッ化炭素および／またはその他の従来の可溶化剤または分散剤を使用して、生理食塩水中の溶液として調製してもよい。

【０２５８】

最も好ましくは、本発明の薬学的に受容可能な組成物は、経口投与用に処方される。このような処方物は、食物と一緒に投与されても、食物を伴わずに投与されてもよい。いくつかの実施形態において、本発明の薬学的に受容可能な組成物は、食物を伴わずに投与される。他の実施形態において、本発明の薬学的に受容可能な組成物は、食物と一緒に投与される。

【０２５９】

単一剤形で組成物を製造するための、キャリア物質と組み合わせてもよい本発明の化合物の量は、治療される宿主、個々の投与様式に応じて変わる。好ましくは、提供される組成物は、これらの組成物を受け取る患者に、０．０１～１００ｍｇ／体重１ｋｇ／日の間のインヒビターの投与量が投与され得るように処方されるべきである。

【０２６０】

任意の特定の患者のための特定の投与量および治療レジメンは、使用される特定の化合物の活性、年齢、体重、全身の健康状態、性別、食事、投与の時間、排泄速度、薬物の組み合わせならびに治療医師の判断および治療されている個々の疾患の重篤度を含めた種々の要因に応じて変わることも理解されるべきである。組成物中の本発明の化合物の量はまた、組成物中の個々の化合物に応じても変わる。

【０２６１】
（化合物および薬学的に受容可能な組成物の使用）
本明細書中に記載される化合物および組成物は、１種以上の酵素のキナーゼ活性の阻害のために、大いに有用である。
【０２６２】
本明細書中に記載される化合物および組成物によって阻害され、そして本明細書中に記載される方法が有用であるキナーゼの例としては、ＰＩ３Ｋα、ＰＩ３Ｋγ、ＰＩ３Ｋδ、ＰＩ３Ｋβクラス１Ａ（ＰＩ３Ｋβ）、ＰＩ３Ｋβクラス２（ＰＩ３ＫＣ２β）、ｍＴＯＲ、ＤＮＡ－ＰＫ、ＡＴＭキナーゼおよび／もしくはＰＩ４ＫＩＩＩα、またはその変異体が挙げられる。
【０２６３】
本発明において利用される化合物の、ＰＩ３Ｋα、ＰＩ３Ｋγ、ＰＩ３Ｋδ、ＰＩ３Ｋβ、ＰＩ３ＫＣ２β、ｍＴＯＲ、ＤＮＡ－ＰＫ、ＡＴＭキナーゼおよび／もしくはＰＩ４ＫＩＩＩα、またはその変異体のインヒビターとしての活性は、インビトロで、インビボで、または細胞株において、アッセイされ得る。インビトロアッセイとしては、活性化されたＰＩ３Ｋα、ＰＩ３Ｋγ、ＰＩ３Ｋδ、ＰＩ３Ｋβ、ＰＩ３ＫＣ２β、ｍＴＯＲ、ＤＮＡ－ＰＫ、ＡＴＭキナーゼおよび／もしくはＰＩ４ＫＩＩＩα、またはその変異体の、リン酸化活性および／もしくは引き続く機能的結果、またはＡＴＰａｓｅ活性のいずれかの阻害を決定するアッセイが挙げられる。代替のインビトロアッセイは、ＰＩ３Ｋα、ＰＩ３Ｋγ、ＰＩ３Ｋδ、ＰＩ３Ｋβ、ＰＩ３ＫＣ２β、ｍＴＯＲ、ＤＮＡ－ＰＫ、ＡＴＭキナーゼおよび／またはＰＩ４ＫＩＩＩαに結合するインヒビターの能力を定量する。インヒビター結合は、結合前のインヒビターを放射線標識し、インヒビター／ＰＩ３Ｋα、インヒビター／ＰＩ３Ｋγ、インヒビター／ＰＩ３Ｋδ、インヒビター／ＰＩ３Ｋβ、インヒビター／ＰＩ３ＫＣ２β、インヒビター／ｍＴＯＲ、インヒビター／ＤＮＡ－ＰＫ、インヒビター／ＡＴＭキナーゼまたはインヒビター／ＰＩ４ＫＩＩＩαの複合体を単離し、そして結合した放射線標識の量を決定することによって、測定され得る。あるいは、インヒビター結合は、新規インヒビターが既知の放射性リガンドに結合したＰＩ３Ｋα、ＰＩ３Ｋγ、ＰＩ３Ｋδ、ＰＩ３Ｋβ、ＰＩ３ＫＣ２β、ｍＴＯＲ、ＤＮＡ－ＰＫ、ＡＴＭキナーゼおよび／またはＰＩ４ＫＩＩＩαと一緒にインキュベートされる、競合実験を行うことによって決定され得る。ＰＩ３Ｋα、ＰＩ３Ｋγ、ＰＩ３Ｋδ、ＰＩ３Ｋβ、ＰＩ３ＫＣ２β、ｍＴＯＲ、ＤＮＡ－ＰＫ、ＡＴＭキナーゼおよび／もしくはＰＩ４ＫＩＩＩα、またはその変異体のインヒビターとして、本発明において利用される化合物をアッセイするための詳細な条件は、以下の実施例に記載されている。
【０２６４】
いかなる特定の理論によっても束縛されることを望まないが、弾頭部分を含む提供される化合物は、式I、I-a、I-b、I-c、I-d、I-d-i、I-d-i-a、I-e、I-e-i、I-e-i-a、I-e-i-b、I-f、I-f-i、I-f-ii、I-f-iii、I-f-i-a、I-f-ii-a、またはI-f-iii-aのR^1部分が非弾頭基であるか、または完全に存在しない(すなわち、水素である)である対応する化合物と比較して、PI3キナーゼまたはその変異体を阻害する際により有効であると考えられる。例えば、式I、I-a、I-b、I-c、I-d、I-d-i、I-d-i-a、I-e、I-e-i、I-e-i-a、I-e-i-b、I-f、I-f-i、I-f-ii、I-f-iii、I-f-i-a、I-f-ii-a、またはI-f-iii-aの化合物は、式I、I-a、I-b、I-c、I-d、I-d-i、I-d-i-a、I-e、I-e-i、I-e-i-a、I-e-i-b、I-f、I-f-i、I-f-ii、I-f-iii、I-f-i-a、I-f-ii-a、またはI-f-iii-aのR^1部分が非弾頭部分であるかまたは存在しない、対応する化合物と比較して、PI3キナーゼまたはその変異体(例えば、Glu542、Glu545およびHis1047)の阻害において、より有効であり得る。
【０２６５】
上記のような弾頭部分を含む提供される化合物は、PI3キナーゼまたはその変異体(例えば、Glu542、Glu545およびHis1047)に対するIC_{50}に関して、式I、I-a、I-b、I-c、I-d、I-d-i、I-d-i-a、I-e、I-e-i、I-e-i-a、I-e-i-b、I-f、I-f-i、I-f-ii、I-f-iii、I-f-i-a、I-f-ii-a、またはI-f-iii-aのR^1部分が非弾頭部分であるかまたは存在しない、対応す

る化合物よりも、より強力であり得る。式I、I-a、I-b、I-c、I-d、I-d-i、I-d-i-a、I-e、I-e-i、I-e-i-a、I-e-i-b、I-f、I-f-i、I-f-ii、I-f-iii、I-f-i-a、I-f-ii-a、またはI-f-iii-aの化合物の、式I、I-a、I-b、I-c、I-d、I-d-i、I-d-i-a、I-e、I-e-i、I-e-i-a、I-e-i-b、I-f、I-f-i、I-f-ii、I-f-iii、I-f-i-a、I-f-ii-a、またはI-f-iii-aのR^1部分が非弾頭部分である式I、I-a、I-b、I-c、I-d、I-d-i、I-d-i-a、I-e、I-e-i、I-e-i-a、I-e-i-b、I-f、I-f-i、I-f-ii、I-f-iii、I-f-i-a、I-f-ii-a、またはI-f-iii-aの対応する化合物と比較した場合の、このような比較できる強さは、標準的な時間依存アッセイ方法（例えば、下記実施例の節に詳細に記載されるもの）によって、決定され得る。特定の実施形態において、式I、I-a、I-b、I-c、I-d、I-d-i、I-d-i-a、I-e、I-e-i、I-e-i-a、I-e-i-b、I-f、I-f-i、I-f-ii、I-f-iii、I-f-i-a、I-f-ii-a、またはI-f-iii-aの化合物は、式I、I-a、I-b、I-c、I-d、I-d-i、I-d-i-a、I-e、I-e-i、I-e-i-a、I-e-i-b、I-f、I-f-i、I-f-ii、I-f-iii、I-f-i-a、I-f-ii-a、またはI-f-iii-aのR^1部分が非弾頭部分であるか、または存在しない、式I、I-a、I-b、I-c、I-d、I-d-i、I-d-i-a、I-e、I-e-i、I-e-i-a、I-e-i-b、I-f、I-f-i、I-f-ii、I-f-iii、I-f-i-a、I-f-ii-a、またはI-f-iii-aの対応する化合物よりも、測定可能により強力である。いくつかの実施形態において、式I、I-a、I-b、I-c、I-d、I-d-i、I-d-i-a、I-e、I-e-i、I-e-i-a、I-e-i-b、I-f、I-f-i、I-f-ii、I-f-iii、I-f-i-a、I-f-ii-a、またはI-f-iii-aの化合物は、測定可能により強力であり、ここでこのような効力は、式I、I-a、I-b、I-c、I-d、I-d-i、I-d-i-a、I-e、I-e-i、I-e-i-a、I-e-i-b、I-f、I-f-i、I-f-ii、I-f-iii、I-f-i-a、I-f-ii-a、またはI-f-iii-aのR^1部分が非弾頭部分であるか、または存在しない、式I、I-a、I-b、I-c、I-d、I-d-i、I-d-i-a、I-e、I-e-i、I-e-i-a、I-e-i-b、I-f、I-f-i、I-f-ii、I-f-iii、I-f-i-a、I-f-ii-a、またはI-f-iii-aの対応する化合物の、約1分後、約2分後、約5分後、約10分後、約20分後、約30分後、約1時間後、約2時間後、約3時間後、約4時間後、約8時間後、約12時間後、約16時間後、約24時間後、または約48時間後に観察される。いくつかの実施形態において、式I、I-a、I-b、I-c、I-d、I-d-i、I-d-i-a、I-e、I-e-i、I-e-i-a、I-e-i-b、I-f、I-f-i、I-f-ii、I-f-iii、I-f-i-a、I-f-ii-a、またはI-f-iii-aの化合物は、式I、I-a、I-b、I-c、I-d、I-d-i、I-d-i-a、I-e、I-e-i、I-e-i-a、I-e-i-b、I-f、I-f-i、I-f-ii、I-f-iii、I-f-i-a、I-f-ii-a、またはI-f-iii-aのR^1部分が非弾頭部分であるか、または存在しない、式I、I-a、I-b、I-c、I-d、I-d-i、I-d-i-a、I-e、I-e-i、I-e-i-a、I-e-i-b、I-f、I-f-i、I-f-ii、I-f-iii、I-f-i-a、I-f-ii-a、またはI-f-iii-aの対応する化合物の、約1.5倍、約2倍、約5倍、約10倍、約20倍、約25倍、約50倍、約100倍のいずれか、または約1000倍でさえも、より強力である。

【０２６６】

（ＰＩ３Ｋ経路）

ホスファチジルイノシトール３－キナーゼ経路は、その効果を多数の細胞機能（細胞周期進行、増殖、運動性、代謝および生存が挙げられる）に与える、中心的なシグナル伝達経路である（Ｍａｒｏｎｅら，Ｂｉｏｃｈｉｍ．Ｂｉｏｐｈｙｓ．Ａｃｔａ（２００８）１７８４：１５９－１８５）。クラスＩＡ　ＰＩ３Ｋの場合にはレセプターチロシンキナーゼの活性化、またはクラスＩＢ　ＰＩ３Ｋγの場合にはＧタンパク質の活性化は、ホスファチジルイノシトール－（４，５）－二リン酸のリン酸化を引き起こし、膜結合ホスファチジルイノシトール－（３，４，５）－三リン酸を生じる。後者は、ホスファチジルイノシトール－（３，４，５）－三リン酸をこのキナーゼのプレクストリン相同（ＰＨ）ドメインに結合させることによって、種々のプロテインキナーゼの、細胞質から原形質膜への移動を促進する。

【０２６７】

ＰＩ３Ｋの下流標的であるキナーゼとしては、ホスファチジルイノシチド依存性キナーゼ１（ＰＤＫ１）およびＡｋｔ（プロテインキナーゼＢまたはＰＫＢとしてもまた公知）が挙げられる。次いで、このようなキナーゼのリン酸化は、例えばＧＳＫ３、ｍＴＯＲ、ＰＲＡＳ４０、ＦＫＨＤ、ＮＦ－κＢ、ＢＡＤ、およびカスパーゼ－９などの媒介物質が関与する、他の多数の経路の活性化または不活性化を可能にする。これらの経路は、多く

の細胞プロセス（例えば、細胞周期進行、細胞の生存およびアポトーシス、細胞死、転写、翻訳、代謝、脱顆粒、および細胞運動性）に関与する。

【０２６８】

ＰＩ３Ｋ経路のための重要な負のフィードバック機構は、ＰＴＥＮであり、これは、ホスファチジルイノシトール－（３，４，５）－三リン酸の、ホスファチジルイノシトール－（４，５）－二リン酸への脱リン酸を触媒する、ホスファターゼである。全ての固形腫瘍の６０％より多くにおいて、ＰＴＥＮは不活性形態に変異し、ＰＩ３Ｋ経路の構成的活性化を可能にする。多くのがんは固形腫瘍であるので、このような観察は、ＰＩ３Ｋ自体の標的化、またはＰＩ３Ｋ経路の個々の下流キナーゼの標的化が、多くのがんにおける非調節を和らげるか、または廃棄さえし、従って、正常な細胞の機能および挙動を回復させるための、有望なアプローチを提供することの証拠を与える。

【０２６９】

（クラスＩ　ＰＩ３キナーゼ）

ＰＩ３キナーゼ（「ＰＩ３Ｋ」）は、細胞成長、増殖、および細胞生存に関与するので、これらのキナーゼは、がんの病因におけるそれらの役割について、長期にわたり調査されてきた。悪性疾患において最も頻繁に観察される、ＰＩ３Ｋシグナル伝達の異常は、ＰＴＥＮ機能の損失または減衰、およびＰＩ３Ｋαの変異である。ＰＴＥＮは、ホスファチジルイノシトール－（３，４，５）－三リン酸を脱リン酸するので、ＰＩ３Ｋの負の調節因子である。ＰＴＥＮ機能の損失は、ＰＩ３Ｋの構成的活性をもたらし、そして神経膠腫、黒色腫、前立腺がん、子宮内膜がん、卵巣がん、乳がん、および結腸直腸がん、ならびに白血病に関与している。

【０２７０】

ＰＩ３Ｋαをコードする ＰＩＫ３ＣＡ遺伝子の変異は、固形腫瘍の３０％より多くにおいて観察される。ＰＩＫ３ＣＡはまた、多くのがんにおいて増幅される。構成的に活性なＰＩ３Ｋαの形態の発現は、最適以下の条件下での細胞の生存および移動を可能にし、腫瘍の形成および転移をもたらす。ＰＩ３Ｋαの過剰発現および／またはＰＩ３Ｋαの変異は、がん（卵巣、子宮頚部、肺、結腸直腸、胃、脳、乳房および肝細胞の癌腫が挙げられるが、これらに限定されない）の宿主全体に関与している。

【０２７１】

ＰＩ３Ｋβはまた、発がんに関与している。ＰＩ３Ｋβの損失は、マウス胚線維芽細胞の細胞成長を妨げる（Ｊｉａら，Ｎａｔｕｒｅ（２００８）４５４：７７６－７７９）。ＰＴＥＮ損失により引き起こされる腫瘍形成におけるＰＩ３Ｋβの役割が、前立腺上皮において調査された。前立腺におけるＰＩ３Ｋβの切除は、前方前立腺においてＰＴＥＮ損失により駆動される腫瘍形成を遮断した。ＰＩ３Ｋβは、固形腫瘍を処置するための重要な標的である。

【０２７２】

直接的な影響に加えて、クラスＩＡ　ＰＩ３Ｋ（例えば、ＰＩ３ＫαおよびＰＩ３Ｋβ）の活性化は、例えばレセプターチロシンキナーゼ、ＧＰＣＲ系またはインテグリンの、リガンド依存性またはリガンド非依存性の活性化によって、シグナル伝達経路の上流で起こる腫瘍形成事象に寄与すると考えられる（Ｖａｒａら，Ｃａｎｃｅｒ　Ｔｒｅａｔｍｅｎｔ　Ｒｅｖｉｅｗｓ（２００４）３０：１９３－２０４）。このような上流シグナル伝達経路の例としては、ＰＩ３Ｋ媒介性経路の活性化をもたらす種々の腫瘍におけるレセプターチロシンキナーゼＥｒｂ２の過剰発現（Ｈａｒａｒｉら，Ｏｎｃｏｇｅｎｅ（２０００）１９：６１０２－６１１４）、およびがん遺伝子Ｒａｓの過剰発現（Ｋａｕｆｆｍａｎｎ－Ｚｅｈら，Ｎａｔｕｒｅ（１９９７）３８５：５４４－５４８）が挙げられる。さらに、クラスＩＡ　ＰＩ３Ｋは、種々の下流シグナル伝達事象によって引き起こされる腫瘍形成に、間接的に寄与し得る。例えば、ホスファチジルイノシチド－（３，４，５）－三リン酸がホスファチジルイノシチド－（４，５）－二リン酸に戻る転換を触媒する、ＰＴＥＮ腫瘍抑制ホスファターゼの効果の損失は、ホスファチジルイノシチド－（３，４，５）－三リン酸のＰＩ３Ｋ媒介性産生の脱調節を介して、非常に広範な腫瘍に関連する（

ＳｉｍｐｓｏｎおよびＰａｒｓｏｎｓ，Ｅｘｐ．Ｃｅｌｌ　Ｒｅｓ．（２００１）２６４：２９－４１）。さらに、他のＰＩ３Ｋ媒介性シグナル伝達事象の効果の増強は、例えばＡｋｔの活性化によって、種々のがんに寄与すると考えられる（ＮｉｃｈｏｌｓｏｎおよびＡｎｄｅｒｓｏｎ，Ｃｅｌｌｕｌａｒ　Ｓｉｇｎａｌｌｉｎｇ（２００２）３８１－３９５）。

【０２７３】

腫瘍細胞において増殖および生存のシグナル伝達を媒介する際の役割に加えて、クラスＩＡ　ＰＩ３Ｋ酵素がまた、腫瘍関連間質細胞におけるその機能を介して腫瘍形成に寄与するという、良好な証拠が存在する。例えば、ＰＩ３Ｋシグナル伝達は、ＶＥＧＦなどの血管形成促進性因子に応答して、内皮細胞における血管形成事象を媒介する際に、重要な役割を果たすことが公知である（Ａｂｉｄら，Ａｒｔｅｒｉｏｓｃｌｅｒ．Ｔｈｒｏｍｂ．Ｖａｓｃ．Ｂｉｏｌ．（２００４）２４：２９４－３００）。クラスＩ　ＰＩ３Ｋ酵素はまた、運動性および移動に関与するので（Ｓａｗｙｅｒ，Ｅｘｐｅｒｔ　Ｏｐｉｎｉｏｎ　Ｉｎｖｅｓｔｉｇ．Ｄｒｕｇｓ（２００４）１－１９）、ＰＩ３Ｋインヒビターは、腫瘍細胞の侵入および転移の阻害によって、治療上の利点を提供するはずである。

【０２７４】

さらに、クラスＩ　ＰＩ３Ｋ酵素は、炎症性細胞の腫瘍形成前効果に寄与するＰＩ３Ｋ活性を用いての、免疫細胞の調節において重要な役割を果たす（ＣｏｕｓｓｅｎｓおよびＷｅｒｂ，Ｎａｔｕｒｅ（２００２）４２０：８６０－８６７）。これらの知見は、クラスＩ　ＰＩ３Ｋ酵素の薬理学的インヒビターが、がんの種々の疾患形態（固形腫瘍（例えば、癌腫および肉腫、ならびに白血病およびリンパ系悪性疾患を含む）の処置のために、治療的価値を有するはずであることを示唆する。具体的には、クラスＩ　ＰＩ３Ｋ酵素のインヒビターは、例えば、乳房、結腸直腸、肺（小細胞肺がん、非小細胞肺がんおよび気管支原性がんが挙げられる）および前立腺のがん、ならびに総胆管、骨、膀胱、頭部および頚部、腎臓、肝臓、胃腸組織、食道、卵巣、膵臓、皮膚、精巣、甲状腺、子宮、子宮頚および外陰部のがん、ならびに白血病（ＡＬＬおよびＣＭＬが挙げられる）、多発性骨髄腫およびリンパ腫の処置のために、治療的価値を有するはずである。

【０２７５】

ＰＩ３Ｋは、細胞および器官のサイズの制御に結び付けられている。ＰＩ３Ｋαの過剰発現は、マウスにおいて、拡大した心臓をもたらす（Ｓｈｉｏｉら，ＥＭＢＯ　Ｊ．（２０００）１９：２５３７－２５４８）。心臓サイズのさらにより大きい増加は、Ａｋｔ／ＰＫＢ（これは、ＰＩ３Ｋの下流である）が過剰発現される場合に見られる。この現象は、ラパマイシン（ｍＴＯＲのインヒビター）での処置によって逆にされ得る。このことは、Ａｋｔ／ＰＫＢシグナル伝達が、心臓サイズを制御するために、ｍＴＯＲを介して行われることを意味する。

【０２７６】

クラスＩＡ　ＰＩ３Ｋ（ＰＩ３Ｋαなど）は、心臓サイズを制御するが、ＰＩ３Ｋγが欠損しているマウスは、心臓サイズに対する影響を示さない。しかし、ＰＩ３Ｋγは、心臓の収縮性に影響を与えることが示されている。横行大動脈狭窄（ＴＡＣ）モデルにおいて、ＰＩ３Ｋγが欠損しているマウスは、線維症および房室拡張を示し、急性心不全をもたらした。ＰＩ３ＫγおよびＰＩ３Ｋδはまた、虚血／再灌流障害後の梗塞サイズを調節することが示されている（Ｄｏｕｋａｓら，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ（２００６）１０３：１９８６６－１９８７１）。例えば、ＴＧ１００－１１５（ＰＩ３Ｋγ／δ二重インヒビター）での動物の処置は、炎症応答および浮腫形成を減少させることが示されており、そして現在、急性心筋梗塞についての臨床試験において調査されている。

【０２７７】

ＰＩ３ＫγおよびＰＩ３Ｋδは、主として白血球において発現される。ＰＩ３ＫγおよびＰＩ３Ｋδは、ノックアウト研究によって、慢性炎症およびアレルギーに関連付けられているが、ＰＩ３ＫαおよびＰＩ３Ｋβは、ノックアウトマウスにおいて研究することが

できない。なぜなら、ＰＩ３Ｋαおよびｐｉ３Ｋβを欠くマウスは、胚の発育中に死ぬからである。ＰＩ３Ｋγノックアウトマウスは、炎症応答のために重要な細胞（例えば、好中球、マクロファージ、肥満細胞、樹状細胞および顆粒球）の損なわれた移動を示す。肥満細胞は、その表面でのＩｇＥに対する高親和性のレセプターの発現に起因して、アレルギー応答、喘息およびアトピー性皮膚炎における主要なエフェクターである。さらに、ＰＩ３Ｋγノックアウトマウスは、全身アナフィラキシーに対して保護される。ＰＩ３Ｋδ不活性マウスはまた、損なわれたＩｇＥ媒介性炎症応答を示し、そしてその肥満細胞は、不完全な移動を示す。

【０２７８】

ＰＩ３Ｋγおよびｐｉ３Ｋδが関与する炎症性疾患としては、慢性関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、アテローム性動脈硬化症、急性膵臓炎、乾癬、および慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）が挙げられるが、これらに限定されない。

【０２７９】

（クラスＩＩ　ＰＩ３キナーゼ）

クラスＩＩ　ＰＩ３Ｋは、Ｃ末端Ｃ２相同性ドメインによって特徴付けられる。クラスＩＩは、３つの触媒アイソフォーム（Ｃ２α、Ｃ２β、およびＣ２γ）を含む。Ｃ２αおよびＣ２βは、全身にわたって発現され、一方で、Ｃ２γは、肝細胞に限定される。調節サブユニットは、クラスＩＩ　ＰＩ３Ｋについて同定されていない。種々の刺激が、クラスＩＩ　ＰＩ３Ｋを活性化させることが報告されている（ケモカイン（ＭＣＰ－１）、サイトカイン（レプチンおよびＴＮＦα）、ＬＰＡ、インスリン、ならびにＥＧＦレセプター、ＰＤＧＦレセプター、およびＳＣＦレセプターが挙げられる）。ＰＩ３ＫＣ２βは、卵巣がん細部および子宮頚部がん細胞のＬＰＡ誘導性移動に関与し得ることが提唱されている（Ｍａｆｆｕｃｃｉら，Ｊ．Ｃｅｌｌ．Ｂｉｏｌ．（２００５）１６９：７８９－７９９）。

【０２８０】

（ＰＩ４キナーゼ）

ＰＩ３Ｋに密接に関連するのは、ホスファチジルイノシトール４－キナーゼ（「ＰＩ４Ｋ」）であり、これらは、ホスファチジルイノシチドの４’－ＯＨ位をリン酸化する。４つの公知のＰＩ４Ｋアイソフォームのうちで、ＰＩ４ＫＡ（ＰＩ４ＫＩＩＩαとしてもまた公知）が、ＰＩ３Ｋに最も密接に関連する。ＰＩ４ＫＩＩＩαは、主として神経系で発現され、そして主として、小胞体、核および原形質膜に局在する。原形質膜において、ＰＩ４ＫＩＩＩαは、細胞骨格再造形および膜小水疱形成に関与するイオンチャネルと会合する（Ｋｉｍら，ＥＭＢＯ　Ｊ．（２００１）２０：６３４７－６３５８）。

【０２８１】

（クラスＩＶ　ＰＩ３キナーゼ）

哺乳動物ラパマイシン標的（ｍＴＯＲ）は、増殖因子および栄養利用能によって調節される、セリン／スレオニンプロテインキナーゼである。ｍＴＯＲは、協調するタンパク質合成、細胞の成長および増殖を担う。ｍＴＯＲシグナル伝達に関する知識の多くは、そのリガンドであるラパマイシンを用いた研究に基づく。ラパマイシンは、最初に１２ｋＤａのイムノフィリンであるＦＫ５０６結合タンパク質（ＦＫＢＰ　１２）に結合し、そしてこの複合体が、ｍＴＯＲシグナル伝達を阻害する（ＴｅｅおよびＢｌｅｎｉｓ，Ｓｅｍｉｎａｒｓ　ｉｎ　Ｃｅｌｌ　ａｎｄ　Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔａｌ　Ｂｉｏｌｏｇｙ．２００５，１６，２９－３７）。ｍＴＯＲタンパク質は、触媒キナーゼドメイン、ＦＫＢＰ１２－ラパマイシン結合（ＦＲＢ）ドメイン、Ｃ末端近くの推定レプレッサドメインおよびＮ末端の２０までのタンデム反復ＨＥＡＴモチーフ、ならびにＦＲＡＰ－ＡＴＭ－ＴＲＡＰ（ＦＡＴ）およびＦＡＴ　Ｃ末端ドメインからなる（ＨｕａｎｇおよびＨｏｕｇｈｔｏｎ，Ｃｕｒｒ．Ｏｐｉｎ．ｉｎ　Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ（２００３）３：３７１－３７７）。ｍＴＯＲキナーゼは、細胞成長の主要な調節因子であり、そして広範な細胞機能（翻訳、転写、ｍＲＮＡ代謝回転、タンパク質安定性、アクチン細胞骨格再組織化および自家融解が挙げられる）を調節することが示されている（ＪａｃｉｎｔｏおよびＨａ

ｌｌ，Ｎａｔ．Ｒｅｖ．Ｍｏｌ．Ｃｅｌｌ Ｂｉｏ．（２００５）４：１１７－１２６）。ｍＴＯＲキナーゼは、成長因子（例えば、インスリンまたはインスリン様成長因子）ならびに栄養（例えば、アミノ酸およびグルコース）からのシグナルを統合して、細胞成長を調節する。ｍＴＯＲキナーゼは、ＰＤＫ－Ａｋｔ経路を介して、成長因子により活性化される。哺乳動物細胞におけるｍＴＯＲキナーゼの最もよく特徴付けられた機能は、２つの経路を介しての翻訳の調節、すなわち、リボソームＳ６Ｋ１を活性化させて５’末端オリゴピリミジン路（ＴＯＰ）を有するｍＲＮＡの翻訳を増強すること、および４Ｅ－ＢＰ１を抑制してＣＡＰ依存性ｍＲＮＡ翻訳を可能にすることである。

【０２８２】

ｍＴＯＲの上流の経路が、がんにおいて頻繁に活性化されることを示す、かなりの証拠が現在存在する（ＶｉｖａｎｃｏおよびＳａｗｙｅｒｓ，Ｎａｔ．Ｒｅｖ．Ｃａｎｃｅｒ（２００２）２：４８９－５０１；ＢｊｏｒｎｓｔｉおよびＨｏｕｇｈｔｏｎ，Ｎａｔ．Ｒｅｖ．Ｃａｎｃｅｒ（２００４）４：３３５－３４８；Ｉｎｏｋｉら，Ｎａｔｕｒｅ Ｇｅｎｅｔｉｃｓ（２００５）３７：１９－２４）。例えば、様々なヒト腫瘍において変異されるＰＩ３Ｋ経路の成分は、増殖因子レセプターの変異、ならびにＰＩ３ＫおよびＡｋｔの増幅および／または過剰発現の活性化を含む。さらに、内皮細胞増殖もまた、ｍＴＯＲシグナル伝達に依存し得ることの証拠が存在する。内皮細胞増殖は、ＰＩ３Ｋ－Ａｋｔ－ｍＴＯＲシグナル伝達経路の脈管内皮細胞増殖因子（ＶＥＧＦ）活性化によって刺激される（Ｄａｎｃｅｙ，Ｅｘｐｅｒｔ Ｏｐｉｎｉｏｎ ｏｎ Ｉｎｖｅｓｔｉｇａｔｉｏｎａｌ Ｄｒｕｇｓ，２００５，１４，３１３－３２８）。さらに、ｍＴＯＲキナーゼシグナル伝達は、低酸素症誘導因子－１α（ＨＩＦ－１α）の発現に対する影響によって、ＶＥＧＦ合成を部分的に制御すると考えられる（Ｈｕｄｓｏｎら，Ｍｏｌ．Ｃｅｌｌ．Ｂｉｏｌ．（２００２）２２：７００４－７０１４）。従って、腫瘍血管新生は、ｍＴＯＲキナーゼシグナル伝達に、２つの方法で（腫瘍および間質細胞によるＶＥＧＦの低酸素症誘導合成によって、ならびにＰＩ３Ｋ－Ａｋｔ－ｍＴＯＲシグナル伝達を介する内皮の増殖および生存のＶＥＧＦ刺激によって）依存し得る。

【０２８３】

これらの知見は、ｍＴＯＲキナーゼの薬理学的インヒビターが、がんの種々の疾患形態（癌腫および肉腫などの固形腫瘍、ならびに白血病およびリンパ系悪性疾患を含む）の処置のために治療的価値を有するはずであることを示唆する。腫瘍形成に加えて、ｍＴＯＲキナーゼが一連の過誤腫症候群において役割を果たすことの証拠が存在する。最近の研究は、腫瘍抑制タンパク質（例えば、ＴＳＣ１、ＴＳＣ２、ＰＴＥＮおよびＬＫＢ１）が、ｍＴＯＲキナーゼシグナル伝達を厳密に制御することを示した。これらの腫瘍抑制タンパク質の損失は、増大したｍＴＯＲキナーゼシグナル伝達の結果として、一連の過誤腫状態をもたらす（ＴｅｅおよびＢｌｅｎｉｓ，Ｓｅｍｉｎａｒｓ ｉｎ Ｃｅｌｌ ａｎｄ Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔａｌ Ｂｉｏｌｏｇｙ，２００５，２９－３７）。ｍＴＯＲキナーゼの非調節に結び付けられた分子が確立された症候群としては、ポイツ－ジェガーズ症候群（ＰＪＳ）、カウデン病、バナヤン－ライリー－ルバルカバ症候群（ＢＲＲＳ）、プロテウス症候群、レールミット－デュクロス病およびＴＳＣが挙げられる（Ｉｎｏｋｉら，Ｎａｔｕｒｅ Ｇｅｎｅｔｉｃｓ（２００５） ３７： １９－２４）。これらの症候群を有する患者は、良性過誤腫腫瘍を複数の器官において特徴的に発症する。

【０２８４】

最近の研究は、他の疾患におけるｍＴＯＲキナーゼの役割を明らかにした（ＥａｓｔｏｎおよびＨｏｕｇｈｔｏｎ，Ｅｘｐ．Ｏｐｉｎ．Ｔｈｅｒ．Ｔａｒｇｅｔｓ（２００４）８：５５１－５６４）。ラパマイシンは、Ｔ細胞およびＢ細胞の抗原誘導増殖、ならびに抗体産生を阻害することによる、強力な免疫抑制薬であることが実証された。従って、ｍＴＯＲキナーゼインヒビターもまた、有用な免疫抑制剤であり得る。ｍＴＯＲキナーゼ活性の阻害はまた、再狭窄の予防において有用であり得、これは、脈管疾患の処置におけるステントの導入に応答しての、脈管内の正常細胞の望ましくない増殖の制御である（Ｍｏｒｉｃｅら，Ｎｅｗ Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．（２００２）３４６：１７７３－１７８０

）。さらに、ラパマイシンアナログであるエベロリムスは、心臓同種移植片血管症の重篤度および発症を低下させ得る（Ｅｉｓｅｎら，Ｎｅｗ Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．（２００３）３４９：８４７－８５８）。上昇したｍＴＯＲキナーゼ活性は、心臓肥大に関連付けられており、これは、心不全の主要な危険因子として臨床的に重要であり、そして心筋細胞の増大した細胞サイズの結果である（ＴｅｅおよびＢｌｅｎｉｓ，Ｓｅｍｉｎａｒｓ ｉｎ Ｃｅｌｌ ａｎｄ Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔａｌ Ｂｉｏｌｏｇｙ，２００５，２９－３７）。従って、ｍＴＯＲキナーゼインヒビターは、がんに加えて広範な種々の疾患の予防および処置において、価値を有すると予測される。

【０２８５】

ｍＴＯＲおよびＰＩ３Ｋの二重阻害は、種々のがんの原因となり得る細胞増殖を止める際に、特に有効であることが示されている。ＰＩ－１０３として公知である、ｍＴＯＲおよびＰＩ３Ｋαの二重インヒビターは、神経膠腫細胞の増殖を遮断する際に、より有効であることが示された（Ｆａｎら，Ｃｅｌｌ Ｃｙｃｌｅ（２００６）５：２３０１－２３０５）。ｍＴＯＲインヒビターであるラパマイシンと、純粋なＰＩ３Ｋａインヒビターであるピ１９０との併用療法が使用される場合に、類似の効果が見られた。これらの結果は、グリア芽細胞腫に対してｍＴＯＲのインヒビターとＰＩ３Ｋαのインヒビターとを組み合わせること、およびまた、ＰＩ３ＫαとｍＴＯＲとの二重インヒビターを使用することに対する、理論的根拠を示唆する。

【０２８６】

別の二重ｍＴＯＲ－ＰＩ３Ｋインヒビターは、ＮＶＰ－ＢＥＺ２３５として公知のイミダゾ［４，５－ｃ］キノリンである（Ｍａｉｒａら，Ｍｏｌ．Ｃａｎｃｅｒ Ｔｈｅｒ．（２００８）７：１８５１－１８６３）。ＮＶＰ－ＢＥＺ２３５は、ＰＣ３Ｍ腫瘍保有マウスにおいて腫瘍サイズを減少させる効力を有し、そしてグリア芽細胞腫モデルにおいて腫瘍の静止を達成した。さらに、テモゾロミドでの標準的な医療と組み合わせて与えられたＮＶＰ－ＢＥＺ２３５は、グリア芽細胞腫モデルにおいて、体重増加に対する有意な影響なしに、腫瘍回帰を引き起こした。このことは、二重ｍＴＯＲ－ＰＩ３Ｋαインヒビターが、組み合わせて与えられる場合に、他の抗がん剤の効力を増強し得ることを示す。ＮＶＰ－ＢＥＺ２３５は現在、がん処置について臨床試験中である。

【０２８７】

ＤＮＡ依存性プロテインキナーゼ（ＤＮＡ－ＰＫ）は、ＤＮＡと会合すると活性化される、核セリン／スレオニンプロテインキナーゼである。生化学的データおよび遺伝データは、このキナーゼが、ＤＮＡ－ＰＫｃｓと呼ばれる大きい触媒サブユニット、およびＫｕと呼ばれる調節成分から構成されることを明らかにした。ＤＮＡ－ＰＫは、ＤＮＡ二重鎖切断（ＤＳＢ）修復機械とＶ（Ｄ）Ｊ組換え装置との両方の、重大な成分であることが示されている。さらに、最近の研究は、ＤＮＡ－ＰＫ成分を、他の種々のプロセス（染色質構造のモジュレーションおよび末端小粒維持が挙げられる）に関連付けている（ＳｍｉｔｈおよびＪａｃｋｓｏｎ，Ｇｅｎｅｓ ａｎｄ Ｄｅｖ．（１９９９）１３：９１６－９３４）。

【０２８８】

ＤＮＡ ＤＳＢは、細胞が遭遇し得る最も致命的な損傷であるとみなされている。ＤＮＡ ＤＳＢにより提示される重篤な脅威と戦うために、真核生物細胞は、それらの修復を媒介するための数種の機構を進化させた。高等真核生物において、これらの機構のうちの優勢なものは、ＤＮＡ非相同末端結合修復（ＮＨＥＪ）であり、非正統的組換えとしてもまた公知である。ＤＮＡ－ＰＫは、この経路において主要な役割を果たす。増大したＤＮＡ－ＰＫ活性が、インビトロとインビボとの両方で実証されており、そしてＩＲおよび二機能性アルキル化剤に対する腫瘍細胞の抵抗と相関付けられる（Ｍｕｌｌｅｒら，Ｂｌｏｏｄ（１９９８）９２：２２１３－２２１９；Ｓｉｒｚｅｎら，Ｅｕｒ．Ｊ．Ｃａｎｃｅｒ（１９９９）３５：１１１－１１６）。従って、増大したＤＮＡ－ＰＫ活性は、細胞および腫瘍の抵抗機構であると提唱されている。従って、低分子インヒビターでのＤＮＡ－ＰＫの阻害は、過剰発現が抵抗機構であるとみなされている腫瘍において、効力があると

示され得る。

【０２８９】

ＤＮＡ修復プロセスへのＤＮＡ－ＰＫの関与を考慮し、そしてＤＮＡ－ＰＫの低分子インヒビターが培養中の哺乳動物細胞を放射線感作および化学感作することが示されていることを考慮すると、特異的なＤＮＡ－ＰＫ阻害薬物の応用は、がんの化学療法と放射線療法との両方の効力を増強する剤として働くことである。ＤＮＡ－ＰＫインヒビターはまた、レトロウイルス媒介疾患の処置において、有用であると示され得る。例えば、ＤＮＡ－ＰＫ活性の損失は、レトロウイルス組込みのプロセスを重大に抑制することが実証されている（Ｄａｎｉｅｌら，Ｓｃｉｅｎｃｅ（１９９９）２８４：６４４－７）。

【０２９０】

ＡＴＭ遺伝子は、３７０ｋＤａのタンパク質をコードし、脂質よりもむしろタンパク質をリン酸化するＰＩ３Ｋスーパーファミリーに属する。このタンパク質のＣ末端の３５０アミノ酸のキナーゼドメインが、帰属された機能を有するＡＴＭの唯一のセグメントである。電離放射線（ＩＲ）への細胞の曝露は、ＡＴＭキナーゼ活性を誘発し、そしてこの機能は、細胞周期のＧ１期、Ｓ期、およびＧ２期を止めるために必要とされる（ＳｈｉｌｏｈおよびＫａｓｔａｎ，Ａｄｖ．Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．（２００１）８３：２０９－２５４）。真核生物細胞のセンスＤＮＡ鎖が切断される機構は未知であるが、ＩＲ後のＡＴＭキナーゼ活性の急激な誘導は、これが哺乳動物細胞のシグナル伝達の初期段階に作用することを示す（Ｂａｎｉｎら，Ｓｃｉｅｎｃｅ（１９９８）２８１：１６７４－１６７７；Ｃａｎｍａｎら，Ｓｃｉｅｎｃｅ（１９９８）２８１：１６７７－１６７９）。トランスフェクションされたＡＴＭは、細胞のＩＲ処理後により多くのリン酸を取り込む、リンタンパク質であり（Ｌｉｍら，Ｎａｔｕｒｅ（２０００）４０４：６１３－６１７）、このことは、ＡＴＭキナーゼ自体が翻訳後修飾によって活性化されることを示唆する。新生物（特に、低下したｐ５３機能に関連するがん）の処置のためのＡＴＭの阻害が、提唱されている（Ｍｏｒｇａｎら，Ｍｏｌ．Ｃｅｌｌ Ｂｉｏｌ．（１９９７）１７：２０２０－２０２９；ＨａｒｔｗｅｌｌおよびＫａｓｔａｎ，Ｓｃｉｅｎｃｅ（１９９４）２６６：１８２１－１８２８；Ｋａｓｔａｎ，Ｎｅｗ Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．（１９９５）３３３：６６２－６６３；ＷＯ ９８／５６３９１）。

【０２９１】

２種以上のＰＩ３Ｋを標的とする剤は、ｐａｎ－ＰＩ３Ｋインヒビターと呼ばれる。特定の実施形態において、提供される化合物は、ＰＩ３Ｋα、ＰＩ３Ｋγ、ＰＩ３Ｋδ、ＰＩ３Ｋβ、ＰＩ３ＫＣ２β、ｍＴＯＲ、ＤＮＡ－ＰＫ、ＡＴＭキナーゼ、ＰＩ４ＫＩＩＩαおよび／またはＰＩ３Ｋスーパーファミリーの別のメンバーのうちの１種以上を阻害する。いくつかの実施形態において、提供される化合物は、ＰＩ３Ｋα、ＰＩ３Ｋγ、ＰＩ３Ｋδ、ＰＩ３Ｋβ、ＰＩ３ＫＣ２β、ｍＴＯＲ、ＤＮＡ－ＰＫ、ＡＴＭキナーゼ、ＰＩ４ＫＩＩＩαおよび／またはＰＩ３Ｋスーパーファミリーの別のメンバー、あるいはその変異体（例えば、Ｇｌｕ５４２、Ｇｌｕ５４５およびＨｉｓ１０４７）のうちの２種以上を阻害し、従って、ｐａｎ－ＰＩ３Ｋインヒビターである。特定の実施形態において、ｐａｎ－ＰＩ３Ｋインヒビターは、ＰＩ３Ｋα、ＰＩ３Ｋγ、ＰＩ３Ｋδ、およびＰＩ３Ｋβのうちの２種以上を阻害する。特定の実施形態において、ｐａｎ－ＰＩ３Ｋインヒビターは、ＰＩ３Ｋα、ＰＩ３Ｋγ、ＰＩ３Ｋδ、およびＰＩ３Ｋβのうちの３種以上を阻害する。特定の実施形態において、ｐａｎ－ＰＩ３Ｋインヒビターは、ＰＩ３Ｋα、ＰＩ３Ｋγ、ＰＩ３Ｋδ、およびＰＩ３Ｋβを阻害する。

【０２９２】

ウォルトマンニンは、ｐａｎ－ＰＩ３Ｋインヒビターである天然産物である。古典的なＰＩ３Ｋに加えて、ウォルトマンニンはまた、ＤＮＡ－ＰＫ、ｍＴＯＲ、ＡＴＲ、ＡＴＭ、ＰＩ４Ｋおよびポロ様キナーゼ（ＰＬＫ）を阻害する。ウォルトマンニン自体は、治療的に使用するためには毒性が高すぎるが、ウォルトマンニンの修飾版は、ウォルトマンニンと比較して低下した毒性を示すことが発見された。１つのこのような化合物はＰＸ－８６６であり、これは、約１０ｍｇ／ｋｇでマウスにおける腫瘍異種移植片の成長を減衰さ

せた（Ｉｈｌｅら，Ｍｏｌ．Ｃａｎｃｅｒ　Ｔｈｅｒ．（２００４）３：７６３－７７２）。

【０２９３】

ＩＣ８７１１４（ＰＩ３Ｋγの選択的インヒビター）は、好中球移動に対する影響（Ｓａｄｈｕら，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．（２００３）１７０：２６４７－２６５４）、および炎症モデルにおける好中球からのＴＮＦ１αにより刺激されるエラスターゼエキソサイトーシス（Ｓａｄｈｕら，Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｂｉｏｐｈｙｓ．Ｒｅｓ．Ｃｏｍｍｕｎ．（２００３）３０８：７６４－７６９）を示した。ＩＣ８７１１４はまた、急性骨髄性白血病細胞の増殖および生存を阻害することが示された（Ｂｉｌｌｏｔｔｅｔら，Ｏｎｃｏｇｅｎｅ（２００６）２５：６６４８－６６５９）。

【０２９４】

ＴＧＸ－２２１は、ＰＩ３Ｋβの選択的インヒビターであり、そしてｐａｎ－ＰＩ３ＫインヒビターであるＬＹ２９４００２のアナログである（Ｊａｃｋｓｏｎら，Ｎａｔ．Ｍｅｄ．（２００５）１１：５０７－５１４）。ＴＧＸ－２２１は、ストレス誘導性ホスファチジルイノシトール－３，４－二リン酸産生、および血小板におけるインテグリン$\alpha_{IIb}\beta_3$媒介性接着を妨害することが示された。これらの結果は、ＴＧＸ－２２１または他のＰＩ３Ｋβのインヒビターが、インビボで抗血栓効果を有し得ることを示唆する。

【０２９５】

ＰＩ－１０３は、ｐａｎ－ＰＩ３Ｋインヒビターであり、そして二重阻害ＰＩ３Ｋ／ｍＴＯＲを示す。ＰＩ－１０３は、マウスの異種移植片モデルにおいて、神経膠腫、乳房、卵巣および子宮頚部の腫瘍細胞の増殖を減衰させることが示された（Ｒａｙｎａｕｄら，Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ．（２００７）６７：５８４０－５８５０）。

【０２９６】

ＡＳ－２５２４２４、ＡＳ－６０４８５０およびＡＳ－６０５２４０は、好中球化学走性を遮断するために使用されている、選択的ＰＩ３Ｋγインヒビターである。これらの化合物は、慢性関節リウマチモデルにおいて、関節破壊の進行を最小にすることが示されている（Ｃａｍｐｓら，Ｎａｔ．Ｍｅｄ．（２００５）１１：９３６－９４３）。

【０２９７】

ＺＳＴＫ４７４は、腫瘍成長を遮断する能力により選択された、ＰＩ３Ｋインヒビターである。ＺＳＴＫ４７４は、マウス異種移植片モデルにおいて、強い抗腫瘍活性を示した（Ｙａｇｕｃｈｉら，Ｊ．Ｎａｔｌ．Ｃａｎｃｅｒ　Ｉｎｓｔ．（２００６）９８：５４５－５５６）。

【０２９８】

ＸＬ７６５およびＸＬ１４７（二重ＰＩ３Ｋ／ｍＴＯＲインヒビターであるキノキサリン化合物）は、異種移植片モデルにおいて、単一の剤としてと標準的な化学療法との組み合わせとしてとの両方で、効力を示した。両方の化合物は、現在、固形腫瘍の処置についての臨床試験中である。

【０２９９】

ＳＦ１１２６は、細胞の成長、増殖および血管新生を標的とするための臨床試験に入った、ｐａｎ－ＰＩ３Ｋインヒビターである。ＳＦ１１２６は、種々のマウスがんモデル（前立腺、乳房、卵巣、肺、多発性骨髄腫、脳および他のがんが挙げられる）において、有望なインビボ活性を示した。

【０３００】

神経線維腫症Ｉ型（ＮＦ１）は、２５００人～３５００人に１人の個体を冒す、優性遺伝のヒト疾患である。学習障害および神経膠腫において症状発現するように、数種の器官系（骨、皮膚、虹彩、および中枢神経系が挙げられる）が冒される。ＮＦ１の特徴は、末梢神経系の良性腫瘍（神経線維腫）の発症であり、これは、患者ごとに数とサイズとの両方が大いに変動する。神経線維腫は、シュヴァン細胞、ニューロン、線維芽細胞および他の細胞からなる不均質な腫瘍であり、シュヴァン細胞が主要な（６０％～８０％）細胞型である。ＰＩ３Ｋは、ＮＦ１に関連付けられている（Ｙａｎｇら，Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｉｎｖ

ｅｓｔ．１１６：２８８０（２００６））。
【０３０１】
神経鞘腫は、ほぼ全体がシュヴァン様細胞からなる、末梢神経腫瘍であり、そして代表的に、神経線維腫症ＩＩ型（ＮＦ２）腫瘍抑制遺伝子に変異を有する。ＮＦ２患者のうちの９０％が、両側性の前庭神経鞘腫および／または脊髄神経鞘腫を発症する。神経鞘腫の拡大は、隣接構造を圧迫し得、難聴および他の神経学的問題をもたらし得る。これらの腫瘍の外科手術による除去は困難であり、しばしば、患者の病的状態の増大をもたらす。ＰＩ３Ｋはまた、ＮＦ２に関連付けられており、ＰＩ３ＫインヒビターがＮＦ２関連障害を処置するために使用され得ることを示唆する。Ｅｖａｎｓら，Ｃｌｉｎ．Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．１５：５０３２（２００９）；Ｊａｍｅｓら，Ｍｏｌ．Ｃｅｌｌ．Ｂｉｏｌ．２９：４２５０（２００９）；Ｌｅｅら，Ｅｕｒ．Ｊ．Ｃａｎｃｅｒ ４５：１７０９を参照のこと。
【０３０２】
本明細書中で使用される場合、用語「処置（ｔｒｅａｔｍｅｎｔ）」、「処置する（ｔｒｅａｔ）」および「処置すること（ｔｒｅａｔｉｎｇ）」とは、本明細書に記載される疾患または障害または１つもしくは複数のその症状を回復させること、軽減すること、その発症を遅延することまたはその進行を阻害することをいう。いくつかの実施形態では、処置は、１つまたは複数の症状が発生した後に施され得る。その他の実施形態では、処置は、症状の非存在下で施され得る。例えば、処置は、症状の発生に先立って感受性個体に投与され得る（例えば、症状の経歴を考慮して、および／または、遺伝的因子もしくはその他の感受性因子を考慮して）。治療はまた、症状が消散した後に、例えば、その再発を予防または遅延するために継続してもよい。
【０３０３】
提供される化合物は、ＰＩ３Ｋα、ＰＩ３Ｋγ、ＰＩ３Ｋδ、ＰＩ３Ｋβ、ＰＩ３ＫＣ２β、ｍＴＯＲ、ＤＮＡ－ＰＫ、ＡＴＭキナーゼおよび／またはＰＩ４ＫＩＩＩαのうちの１種以上のインヒビターであり、従って、ＰＩ３Ｋα、ＰＩ３Ｋγ、ＰＩ３Ｋδ、ＰＩ３Ｋβ、ＰＩ３ＫＣ２β、ｍＴＯＲ、ＤＮＡ－ＰＫ、ＡＴＭキナーゼおよび／またはＰＩ４ＫＩＩＩαのうちの１種以上の活性に関連する１つ以上の障害を処置するために有用である。従って、特定の実施形態において、本発明は、ＰＩ３Ｋα媒介性、ＰＩ３Ｋγ媒介性、ＰＩ３Ｋδ媒介性、ＰＩ３Ｋβ媒介性、ＰＩ３ＫＣ２β媒介性、ｍＴＯＲ媒介性、ＤＮＡ－ＰＫ媒介性、ＡＴＭ媒介性および／またはＰＩ４ＫＩＩＩα媒介性の障害を処置するための方法を提供し、この方法は、その処置の必要がある患者に、本発明の化合物、またはその薬学的に受容可能な組成物を投与する工程を包含する。
【０３０４】
本明細書中で使用される場合、用語「ＰＩ３Ｋα媒介性」、「ＰＩ３Ｋγ媒介性」、「ＰＩ３Ｋδ媒介性」、「ＰＩ３Ｋβ媒介性」、「ＰＩ３ＫＣ２β媒介性」、「ｍＴＯＲ媒介性」、「ＤＮＡ－ＰＫ媒介性」、「ＡＴＭ媒介性」および／または「ＰＩ４ＫＩＩＩα媒介性」の障害、疾患、および／または状態は、本明細書中で使用される場合、ＰＩ３Ｋα、ＰＩ３Ｋγ、ＰＩ３Ｋδ、ＰＩ３Ｋβ、ＰＩ３ＫＣ２β、ｍＴＯＲ、ＤＮＡ－ＰＫ、ＡＴＭキナーゼおよび／もしくはＰＩ４ＫＩＩＩα、またはその変異体のうちの１種以上が役割を果たすことが既知である、任意の疾患または他の有害な状態を意味する。従って、本発明の別の実施形態は、ＰＩ３Ｋα、ＰＩ３Ｋγ、ＰＩ３Ｋδ、ＰＩ３Ｋβ、ＰＩ３ＫＣ２β、ｍＴＯＲ、ＤＮＡ－ＰＫ、ＡＴＭキナーゼおよび／もしくはＰＩ４ＫＩＩＩα、またはその変異体のうちの１種以上が役割を果たすことが既知である１つ以上の疾患を処置すること、またはその疾患の重篤度を低下させることに関する。
【０３０５】
特定の実施形態において、提供される化合物は、他のPI3キナーゼと比較して、PI3Kαに対して選択的である。特定の実施形態において、提供される化合物は、１種以上の他のPI3キナーゼ(例えば、PI3Kγ、PI3Kδ、PI3Kβ、PI3KC2β、mTOR、DNA-PK、ATMキナーゼおよび／またはPI4KIIIα)よりも、PI3Kαに対して、10倍、20倍、50倍、100倍、または1

000倍選択的である。

【０３０６】

いくつかの実施形態において、本発明は、１つ以上の障害、疾患、および／または状態を処置するための方法を提供し、この方法において、この障害、疾患、または状態は、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、もしくはCNＳ障害である。

【０３０７】

本発明の方法によって処置可能な疾患および状態としては、患者におけるがん、神経線維腫症、眼の血管新生、脳卒中、糖尿病、肝腫大、心臓血管疾患、アルツハイマー病、嚢胞性線維症、ウイルス性疾患、自己免疫疾患、アテローム性動脈硬化症、再狭窄、乾癬、アレルギー性障害、炎症、神経学的障害、血管形成障害、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、およびＣＮＳ障害が挙げられるが、これらに限定されない。１つの実施形態において、ヒト患者が、本発明の化合物および薬学的に受容可能なキャリア、アジュバント、またはビヒクルで処置され、ここでこの化合物は、ＰＩ３キナーゼ活性を測定可能に阻害するための量で存在する。

【０３０８】

本発明の化合物は、良性または悪性の腫瘍、脳、腎臓（例えば、腎細胞癌（ＲＣＣ））、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、子宮頚、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、多発性骨髄腫または胃腸がん（特に、結腸癌腫もしくは結腸直腸腺腫もしくは頚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、（例えば、非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）およびホジキンリンパ腫（ホジキンまたはホジキン病とも呼ばれる）が挙げられる）、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、あるいは白血病から選択される、増殖性疾患の処置において有用である。他の疾患としては、カウデン症候群、レールミットーデュクロス病およびバナヤンーゾナナ症候群、またはＰＩ３Ｋ／ＰＫＢ経路が異常に活性化される疾患が挙げられる。

【０３０９】

特定の実施形態において、本発明は、神経線維腫症Ｉ型（ＮＦ１）、神経線維腫症ＩＩ型（ＮＦ２）、シュヴァン細胞新生物（例えば、悪性末梢神経鞘腫瘍（ＭＰＮＳＴ））、または神経鞘腫を処置するため、またはその重篤度を低下させるための方法を提供する。

【０３１０】

本発明による化合物は、炎症性疾患または閉塞性気道疾患の処置において有用である（例えば、組織損傷、気道炎症、気管支過活動、疾患進行の再造形の減少をもたらす）。本発明が応用可能である炎症性または閉塞性の気道疾患としては、あらゆる型および発生の喘息（内因性（非アレルギー性）喘息と外因性（アレルギー性）喘息との両方、中等度（ｍｉｌｄ）喘息、中等度（ｍｏｄｅｒａｔｅ）喘息、重篤な喘息、気管支炎性喘息、運動により惹起される喘息、職業性喘息および細菌感染後に誘導される喘息を含む）が挙げられる。喘息の処置はまた、喘鳴症状を示し「喘鳴乳児」（主要な医療懸念の患者の確立されたカテゴリーであり、現在しばしば、初期または早期の喘息患者であると識別される）であると診断されたかまたは診断され得る被験体（例えば、４歳未満または５歳未満）の抱擁処置（ｅｍｂｒａｃｉｎｇ　ｔｒｅａｔｍｅｎｔ）であると理解されるべきである。

【０３１１】

喘息の処置における予防効力は、症候性発作（例えば、急性喘息または気管支収縮性発

作）の低下した頻度または重篤度、肺機能の改善あるいは改善した気道過活動により証明される。この予防効力はさらに、他の対症療法（例えば、症候性発作が起こった場合のその症候性発作の拘束または頓挫を目的とするかまたは意図する治療（例えば、抗炎症または気管支拡張））の必要性の減少により証明され得る。喘息における予防の利点は、「朝の落ち込み」を起こしやすい被験体において、特に明らかであり得る。「朝の落ち込み」は、かなりの割合の喘息に一般的であり、喘息発作（例えば、およそ午前４時～６時の間の時間、すなわち、通常、先に施された任意の喘息の対症療法からかなり離れた時間）により特徴付けられる、認識された喘息の症候群である。

【０３１２】

本発明の化合物は、本発明が適用可能である、他の炎症性または閉塞性の気道疾患および状態のために使用され得、これらの疾患および状態としては、急性肺損傷（ＡＬＩ）、成人／急性呼吸促進症候群（ＡＲＤＳ）、慢性閉塞性肺（ｐｕｌｍｏｎａｒｙ）疾患、慢性閉塞性気道疾患または慢性閉塞性肺（ｌｕｎｇ）疾患（ＣＯＰＤ、ＣＯＡＤまたはＣＯＬＤ）（それに関連する慢性気管支炎または呼吸困難を含む）、気腫、ならびに他の薬物治療（特に、他の吸入薬物治療）の結果の気道の過活動の増悪が挙げられる。本発明はまた、あらゆる型または発生の気管支炎（急性、アラキン酸、カタル性、クループ様、慢性または衰弱の気管支炎が挙げられるが、これらに限定されない）の処置に適用可能である。本発明が適用可能であるさらなる炎症性または閉塞性の気道疾患としては、あらゆる型または発生の塵肺症（慢性であれ急性であれ、気道の閉塞を頻繁に伴い、粉塵の繰り返しの吸入により発症する、炎症性の一般的に職業的な肺の疾患）（例えば、アルミニウム肺症、炭粉症、石綿沈着症、石粉症、ダチョウ肺塵症、鉄症、珪肺症、タバコ中毒症および綿肺症が挙げられる）が挙げられる。

【０３１３】

抗炎症活性に関して、特に、好酸球活性化の阻害に関連して、本発明の化合物はまた、好酸球関連障害（例えば、好酸球増加症、特に、気道の好酸球関連障害（例えば、肺組織の病的な好酸球性浸潤が関与する）（気道および／または肺に影響を与える場合の過好酸球増加症が挙げられる）、ならびに例えば、レフラー症候群、好酸球性肺炎、寄生生物性（特に、後生動物の）インフェステーション（熱帯性好酸球増加症が挙げられる）、気管支肺アスペルギルス症、結節性多発性動脈炎（チャーグ－ストラウス症候群が挙げられる）、好酸球性肉芽腫、および薬物反応により引き起こされる気道を冒す好酸球関連障害）の結果であるかまたは同時に存在する、気道の好酸球関連障害の処置において有用である。

【０３１４】

本発明の化合物はまた、皮膚の炎症状態またはアレルギー状態（例えば、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（ｐｅｍｐｈｉｓｕｓ）、後天性表皮水疱症、ならびに皮膚の他の炎症状態またはアレルギー状態）の処置において有用である。

【０３１５】

本発明の化合物はまた、他の疾患または状態（例えば、炎症成分を有する疾患または状態）の処置において有用であり得る（例えば、眼の疾患および状態（例えば、結膜炎、乾性角結膜炎、および春季結膜炎）、鼻を冒す疾患（アレルギー性鼻炎が挙げられる）、ならびに自己免疫反応が関与しているか、または自己免疫成分もしくは病因を有する炎症性疾患（自己免疫性血液学的障害（例えば、溶血性貧血、再生不良性貧血、赤芽球ろうおよび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（ｓｃｌｅｒｏｄｏｍａ）、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（例えば、潰瘍性大腸炎およびクローン病）、内分泌性眼障害、グレーヴズ病、サルコイドーシス、肺胞炎、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

癖性関節炎および糸球体腎炎（ネフローゼ症候群（例えば、突発性ネフローゼ症候群もしくは微小変化ネフロパシー（ｍｉｎａｌ　ｃｈａｎｇｅ　ｎｅｐｈｒｏｐａｔｈｙ）が挙げられる）を伴うかまたは伴わない）が挙げられる）の処置）。

【０３１６】

本発明の方法により処置され得る心臓血管疾患としては、再狭窄、心臓肥大、アテローム性動脈硬化症、心筋梗塞、虚血性脳卒中およびうっ血性心不全が挙げられるが、これらに限定されない。

【０３１７】

本発明の方法により処置され得る神経変性疾患としては、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および低酸素症により引き起こされる神経変性疾患が挙げられるが、これらに限定されない。

【０３１８】

本発明による化合物は、血管新生を阻害するために有用である。血管新生とは、新たな血管の成長をいい、そして多数の病理学的状態に寄与する重要なものである。例えば、固形腫瘍の成長および生存の促進および支持における血管新生の役割は、文書で充分に示されている。血管新生はまた、他の病理学的状態（例えば、乾癬および喘息、ならびに眼の病理学的状態（例えば、湿性形態の加齢性黄斑変性（ＡＭＤ）、糖尿病性網膜症、糖尿病性黄斑浮腫、および未熟児網膜症）に寄与する。ＰＩ３Ｋタンパク質は、血管形成促進性（ｐｒｏ－ａｎｇｉｏｇｅｎｉｃ）であり（Ｇｒａｕｐｅｒａら，Ｎａｔｕｒｅ（２００８）４５３（７１９５）：６６２－６）、従って、本発明の化合物は、血管新生を阻害するため、例えば、本発明の化合物の局所投与などにより、眼の血管新生に関連する眼の疾患を処置するための利点を提供する。本発明による化合物は、局所投与のために処方され得る。例えば、この不可逆インヒビターは、喘息を処置するための肺への局所投与のために処方され得るか（例えば、乾燥粉末または液体処方物などのエアロゾルとして）、乾癬を処置するための皮膚への局所塗布のためのクリーム剤、軟膏剤、またはローションなどとして処方され得るか、あるいは眼疾患を処置するための局所投与のための眼用処方物として投与され得る。このような処方物は、本発明のインヒビターおよび薬学的に受容可能なキャリアを含有する。さらなる成分（例えば、防腐剤およびこの処方物の粘度を増大させるための剤（例えば、天然ポリマーまたは合成ポリマー））もまた存在し得る。この眼用処方物は、任意の適切な形態（例えば、液体、軟膏剤、ヒドロゲルまたは散剤）であり得る。本発明の化合物は、以下にさらに記載されるような、別の治療剤（例えば、抗ＶＥＧＦ剤（例えば、ＶＥＧＦＡを結合する抗体のＦａｂフラグメントであるラニビズマブ（ｒａｎｉｂｉｚｕｍａｂ））、または別の抗血管形成化合物）と一緒に投与され得る。

【０３１９】

さらに、本発明は、増殖性疾患、炎症性疾患もしくは閉塞性呼吸疾患、心臓血管疾患、神経学的疾患、血管形成障害、または移植に関連して一般的に起こる障害の処置のための医薬の調整のための、本明細書中の定義による化合物、もしくは薬学的に受容可能な塩、あるいはその水和物または溶媒和物の使用を提供する。

【０３２０】

これらの化合物および組成物は、本発明の方法に従って、がん、自己免疫障害、増殖性障害、炎症性障害、神経変性障害もしくは神経学的障害、血管形成障害、精神分裂病、骨関連障害、肝臓疾患、または心臓障害を処置するため、またはその重篤度を低下させるために有効な、任意の量および任意の投与経路を使用して、投与され得る。必要とされる正確な量は、被験体の種、年齢および全身状態、感染の重篤度、特定の剤、その投与様式などに応じて被験体毎に変わる。本発明の化合物は、投与の容易性および投薬量の均一性のために、投与単位形態で処方されることが好ましい。本明細書において、表現「投与単位形態」とは、治療される患者にとって適切な剤の物理的に別個の単位をいう。しかし、本発明の化合物および組成物の合計１日使用量は、主治医によって妥当な医学的判断の範囲内で決定されることは理解される。任意の特定の患者または生物のための具体的な有効な

用量レベルは、処置されている障害および障害の重篤度；使用される特定の化合物の活性；使用される特定の組成物；患者の年齢、体重、全身の健康状態、性別および食事；投与の時間、投与経路および使用される特定の化合物の排泄速度；治療期間；使用される特定の化合物と組み合わせて、または同時に使用される薬物、および医学の技術分野で周知の同様の要因を含めた種々の要因に応じて変わる。本明細書において、用語「患者」とは、動物、好ましくは、哺乳動物、最も好ましくは、ヒトを意味する。

【０３２１】

本発明の薬学的に受容可能な組成物は、治療されている感染の重篤度に応じて、ヒトおよびその他の動物に、経口的に、経直腸的に、非経口的に、大槽内に、膣内に、腹膜内に、局所的に（散剤、軟膏剤またはドロップ剤によるなど）、頬側に、経口または鼻腔スプレーとしてなどで投与できる。特定の実施形態では、本発明の化合物は、所望の治療効果を得るために、１日当たり被験体の体重当たり、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約５０ｍｇ／ｋｇおよび好ましくは、約１ｍｇ／ｋｇ～約２５ｍｇ／ｋｇの投与量レベルで、１日に１回または複数回、経口的に、または非経口的に投与され得る。

【０３２２】

いくつかの実施形態において、提供される組成物は、必要とする患者に、１日１回投与される。いずれの特定の理論によっても束縛されることを望まないが、１種以上のＰＩ３キナーゼの不可逆インヒビターの作用の延長した持続期間は、１種以上のＰＩ３キナーゼに関連する障害の処置のために、必要とする患者への１日１回の投与のために特に有利であると考えられる。特定の実施形態において、提供される組成物は、必要とする患者に、１日に少なくとも１回投与される。他の実施形態において、提供される組成物は、必要とする患者に、１日２回、１日３回、または１日４回投与される。

【０３２３】

特定の実施形態において、式I、I-a、I-b、I-c、I-d、I-d-i、I-d-i-a、I-e、I-e-i、I-e-i-a、I-e-i-b、I-f、I-f-i、I-f-ii、I-f-iii、I-f-i-a、I-f-ii-a、またはI-f-iii-aの化合物は、例えば、一般に、式I、I-a、I-b、I-c、I-d、I-d-i、I-d-i-a、I-e、I-e-i、I-e-i-a、I-e-i-b、I-f、I-f-i、I-f-ii、I-f-iii、I-f-i-a、I-f-ii-a、またはI-f-iii-aのR^1部分が非弾頭部分であるか、または存在しない、式I、I-a、I-b、I-c、I-d、I-d-i、I-d-i-a、I-e、I-e-i、I-e-i-a、I-e-i-b、I-f、I-f-i、I-f-ii、I-f-iii、I-f-i-a、I-f-ii-a、またはI-f-iii-aの対応する化合物と比較して、患者に投与される場合に延長された作用の持続時間を与える。例えば、式I、I-a、I-b、I-c、I-d、I-d-i、I-d-i-a、I-e、I-e-i、I-e-i-a、I-e-i-b、I-f、I-f-i、I-f-ii、I-f-iii、I-f-i-a、I-f-ii-a、またはI-f-iii-aの化合物は、式I、I-a、I-b、I-c、I-d、I-d-i、I-d-i-a、I-e、I-e-i、I-e-i-a、I-e-i-b、I-f、I-f-i、I-f-ii、I-f-iii、I-f-i-a、I-f-ii-a、またはI-f-iii-aのR^1部分が非弾頭部分であるかまたは存在しない、式I、I-a、I-b、I-c、I-d、I-d-i、I-d-i-a、I-e、I-e-i、I-e-i-a、I-e-i-b、I-f、I-f-i、I-f-ii、I-f-iii、I-f-i-a、I-f-ii-a、またはI-f-iii-aの対応する化合物と比較して、患者に投与される場合に延長された作用の持続時間を与え得る。

【０３２４】

経口投与のための液体剤形として、薬学的に受容可能な乳剤、マイクロエマルジョン剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤およびエリキシル剤が挙げられるが、これらに限定されない。液体剤形は、活性化合物に加えて、当技術分野でよく使用される不活性な希釈剤、例えば、水またはその他の溶媒など、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、１，３－ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、オイル（特に、綿実油、落花生オイル、コーンオイル、胚芽油、オリーブオイル、ヒマシ油およびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコールおよびソルビタンの脂肪酸エステルおよびそれらの混合物などの可溶化剤および乳化剤を含有し得る。経口組成物は、不活性な希釈剤に加えて、アジュバント、例えば、湿潤剤、乳化剤および懸濁化剤、甘味剤、矯味矯臭剤および香料も含み得る。

【０３２５】
注射用処方物、例えば、滅菌注射用水性または油性懸濁剤は、適した分散剤または湿潤剤および懸濁化剤を使用して、公知の技術に従って処方してよい。滅菌注射用処方物はまた、例えば、１，３－ブタンジオール中の溶液のような非毒性の非経口的に許容される希釈剤または溶媒中の、滅菌注射用溶液、懸濁液またはエマルジョンであり得る。使用され得る受容可能なビヒクルおよび溶媒の中には、水、リンガー溶液（Ｕ．Ｓ．Ｐ．）および等張性塩化ナトリウム溶液がある。さらに、滅菌硬化油が、溶媒または懸濁媒として従来的に使用される。この目的上、合成モノグリセリドまたは合成ジグリセリドが挙げられる任意の無刺激性硬化油を使用してもよい。さらに、オレイン酸などの脂肪酸が、注射剤の調製において使用される。

【０３２６】
注射用処方物は、例えば、細菌保持フィルターを通した濾過によって、または使用前に滅菌水またはその他の滅菌注射用媒体に溶解または分散させることができる滅菌固体組成物の形の滅菌剤を組み込むことによって滅菌できる。

【０３２７】
本発明の化合物の効果を延長するには、皮下または筋肉内注射からの化合物の吸収を遅延することが望ましいことが多い。これは、水溶性に乏しい結晶または非晶質物質の液体懸濁液を使用することによって達成できる。その場合、化合物の吸収速度は、その溶解速度に応じて変わり、溶解速度はさらに結晶の大きさおよび結晶形に応じて変わり得る。あるいは、非経口的に投与される化合物の形の吸収の遅延は、化合物をオイルビヒクルに溶解または懸濁することによって達成される。注射用デポーの形は、生分解性ポリマー、例えば、ポリラクチド－ポリグリコリド中で化合物のマイクロカプセル化マトリックスを形成することによって製造される。化合物放出速度は、化合物対ポリマーの割合および使用される個々のポリマーの性質に応じて制御され得る。その他の生分解性ポリマーの例として、ポリ（オルトエステル）およびポリ（酸無水物）が挙げられる。デポー注射用処方物はまた、化合物を、体内組織と適合するリポソームまたはマイクロエマルジョン中に封入することによって調製される。

【０３２８】
直腸または膣投与のための組成物は、本発明の化合物を、適した非刺激性賦形剤またはキャリア、例えば、周囲温度では固体であるが、体温では液体であり、したがって、直腸もしくは膣腔中で融解し、活性化合物を放出する、ココアバター、ポリエチレングリコールまたは坐剤ワックスと混合することによって調製できる坐剤であることが好ましい。

【０３２９】
経口投与用の固体剤形としては、カプセル剤、錠剤、丸剤、散剤および顆粒剤が挙げられる。このような固体剤形では、活性化合物は、少なくとも１種の不活性な、薬学的に受容可能な賦形剤またはキャリア、例えば、クエン酸ナトリウムまたはリン酸二カルシウムおよび／またはａ）充填剤または増量剤、例えば、デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトールおよびケイ酸、ｂ）結合剤、例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリジノン、スクロースおよびアカシアガムなど、ｃ）湿潤剤、例えば、グリセロール、ｄ）崩壊剤、例えば、寒天、炭酸カルシウム、バレイショまたはタピオカデンプン、アルギン酸、特定のケイ酸塩および炭酸ナトリウム、ｅ）溶液遅延剤、例えば、パラフィン、ｆ）吸収促進剤、例えば、第四級アンモニウム化合物、ｇ）湿潤剤、例えば、セチルアルコールおよびモノステアリン酸グリセロールなど、ｈ）吸収剤、例えば、カオリンおよびベントナイトクレー、ならびにｉ）滑沢剤、例えば、タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、ならびにそれらの混合物と混合される。カプセル剤、錠剤および丸剤の場合には、剤形はまた、緩衝剤も含み得る。

【０３３０】
同様の種類の固体組成物はまた、ラクトースまたは乳糖ならびに高分子量ポリエチレングリコールなどといった賦形剤を使用する軟ゼラチンカプセル剤および硬ゼラチンカプセ

ル剤中の充填剤としても使用できる。錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸剤および顆粒剤という固体剤形は、コーティングおよびシェル、例えば、腸溶コーティングおよび薬剤製剤の技術分野で周知のその他のコーティングを用いて調製できる。それらは、乳白剤を必要に応じて含んでもよく、また、必要に応じて遅延様式で、腸管の特定の部分において活性成分のみを、または活性成分を優先的に放出する組成物である場合もある。使用できる包埋組成物の例として、ポリマー物質およびワックスが挙げられる。同様の種類の固体組成物はまた、ラクトースまたは乳糖ならびに高分子量ポリエチレングリコールなどといった賦形剤を使用して、軟ゼラチンカプセルおよび硬ゼラチンカプセル中の充填剤として使用してもよい。

【０３３１】

活性化合物はまた、上記の１種または複数の賦形剤と共にマイクロカプセル化された形であり得る。錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸剤および顆粒剤といった固体剤形は、コーティングおよびシェル、例えば、腸溶コーティング、放出制御コーティングおよび薬剤製剤の技術分野で周知のその他のコーティングを用いて調製できる。このような固体剤形では、活性化合物を、少なくとも１種の不活性希釈剤、例えば、スクロース、ラクトースまたはデンプンと混合してもよい。このような剤形はまた、通常の実務のように、不活性希釈剤以外のさらなる物質、例えば、錠剤化滑沢剤およびその他の錠剤化助剤、例えば、ステアリン酸マグネシウムおよび微結晶セルロースも含み得る。カプセル剤、錠剤および丸剤の場合には、剤形はまた、緩衝化剤を含み得る。それらは乳白剤を必要に応じて含んでいてもよく、また、必要に応じて遅延様式で、腸管の特定の部分において活性成分のみを、または活性成分を優先的に放出する組成物である場合もある。使用できる包埋組成物の例として、ポリマー物質およびワックスが挙げられる。

【０３３２】

本発明の化合物の局所または経皮投与用の剤形として、軟膏剤、ペースト剤、クリーム剤、ローション剤、ジェル剤、散剤、溶液剤、スプレー剤、吸入剤または貼付剤が挙げられる。活性成分は、必要に応じて、滅菌条件下で薬学的に受容可能なキャリアおよび任意の必要な防腐剤または緩衝剤と混合される。眼科用処方物、点耳剤および点眼剤も本発明の範囲内にあると考えられる。さらに、本発明は、身体への化合物の制御された送達を提供するというさらなる利点を有する経皮貼付剤の使用を想定する。このような剤形は、化合物を適切な媒質に溶解または分散することによって調製できる。また、吸収促進剤を用いて、皮膚を越える化合物の流入を増大させることができる。この速度は、速度制御膜を提供すること、または化合物をポリマーマトリックスもしくはジェルに分散することのいずれかによって制御できる。

【０３３３】

１つの実施形態によれば、本発明は、生物学的サンプルを、本発明の化合物または前記化合物を含む組成物と接触させる工程を含む、生物学的サンプルにおいてプロテインキナーゼ活性を阻害する方法に関する。

【０３３４】

別の実施形態によれば、本発明は、生物学的サンプルを、本発明の化合物または前記化合物を含む組成物と接触させる工程を含む、生物学的サンプルにおいて、ＰＩ３Ｋα、ＰＩ３Ｋγ、ＰＩ３Ｋδ、ＰＩ３Ｋβ、ＰＩ３ＫＣ２β、ｍＴＯＲ、ＤＮＡ－ＰＫ、ＡＴＭキナーゼおよび／もしくはＰＩ４ＫＩＩＩα、またはその変異体（例えば、Ｇｌｕ５４２、Ｇｌｕ５４５およびＨｉｓ１０４７）の活性を阻害する方法に関する。特定の実施形態では、本発明は、生物学的サンプルを、本発明の化合物または前記化合物を含む組成物と接触させる工程を含む、生物学的サンプルにおいて、ＰＩ３Ｋα、ＰＩ３Ｋγ、ＰＩ３Ｋδ、ＰＩ３Ｋβ、ＰＩ３ＫＣ２β、ｍＴＯＲ、ＤＮＡ－ＰＫ、ＡＴＭキナーゼおよび／もしくはＰＩ４ＫＩＩＩα、またはその変異体の活性を不可逆的に阻害する方法に関する。

【０３３５】

本明細書において、用語「生物学的サンプル」は、制限するものではないが、細胞培養物またはその抽出物；哺乳動物から得た生検材料またはその抽出物；および血液、唾液、

尿、糞便、精液、涙またはその他の体液またはその抽出物を含む。

【０３３６】

生物学的サンプルにおける、プロテインキナーゼ、またはＰＩ３Ｋα、ＰＩ３Ｋγ、ＰＩ３Ｋδ、ＰＩ３Ｋβ、ＰＩ３ＫＣ２β、ｍＴＯＲ、ＤＮＡ－ＰＫ、ＡＴＭキナーゼおよび／もしくはＰＩ４ＫＩＩＩα、またはそれらの変異体から選択されるプロテインキナーゼの活性の阻害は、当業者に公知である種々の目的にとって有用である。このような目的の例として、輸血、臓器移植、生物学的標本保存および生物学的アッセイが挙げられるが、これらに限定されない。

【０３３７】

本発明の別の実施形態は、本発明の化合物または前記化合物を含む組成物を患者に投与する工程を含む、患者においてプロテインキナーゼ活性を阻害する方法に関する。

【０３３８】

別の実施形態によれば、本発明は、本発明の化合物または前記化合物を含む組成物を患者に投与する工程を含む、患者においてＰＩ３Ｋα、ＰＩ３Ｋγ、ＰＩ３Ｋδ、ＰＩ３Ｋβ、ＰＩ３ＫＣ２β、ｍＴＯＲ、ＤＮＡ－ＰＫ、ＡＴＭキナーゼおよび／もしくはＰＩ４ＫＩＩＩα、またはその変異体（例えば、Ｇｌｕ５４２、Ｇｌｕ５４５およびＨｉｓ１０４７）のうち１種または複数の活性を阻害する方法に関する。特定の実施形態によれば、本発明は、本発明の化合物または前記化合物を含む組成物を患者に投与する工程を含む、患者において、ＰＩ３Ｋα、ＰＩ３Ｋγ、ＰＩ３Ｋδ、ＰＩ３Ｋβ、ＰＩ３ＫＣ２β、ｍＴＯＲ、ＤＮＡ－ＰＫ、ＡＴＭキナーゼおよび／もしくはＰＩ４ＫＩＩＩα、またはその変異体（例えば、Ｇｌｕ５４２、Ｇｌｕ５４５およびＨｉｓ１０４７）のうち１種または複数の活性を不可逆的に阻害する方法に関する。その他の実施形態では、本発明は、本発明の化合物、またはその薬学的に受容可能な組成物を患者に投与する工程を含む、処置を必要とする患者において、ＰＩ３Ｋα、ＰＩ３Ｋγ、ＰＩ３Ｋδ、ＰＩ３Ｋβ、ＰＩ３ＫＣ２β、ｍＴＯＲ、ＤＮＡ－ＰＫ、ＡＴＭキナーゼおよび／もしくはＰＩ４ＫＩＩＩα、またはその変異体（例えば、Ｇｌｕ５４２、Ｇｌｕ５４５およびＨｉｓ１０４７）のうち１種または複数によって媒介される障害を処置する方法を提供する。このような障害は、本明細書に詳細に記載されている。

【０３３９】

処置されるべき特定の状態または疾患に応じて、その状態を処置するために通常投与されるさらなる治療剤も、本発明の組成物中に存在し得る。本明細書において、特定の疾患または状態を処置するために通常投与されるさらなる治療剤は、「処置されている疾患または状態にとって適切なもの」として知られている。

【０３４０】

本発明の化合物はまた、他の抗増殖化合物と組み合わせて、有利に使用され得る。このような抗増殖化合物としては、アロマターゼインヒビター；抗エストロゲン；トポイソメラーゼＩインヒビター；トポイソメラーゼＩＩインヒビター；微小管活性化合物；アルキル化化合物；ヒストンデアセチラーゼインヒビター；細胞分化プロセスを誘導する化合物；シクロオキシゲナーゼインヒビター；ＭＭＰインヒビター；ｍＴＯＲインヒビター；抗腫瘍性代謝拮抗物質；プラチン化合物；タンパク質または脂質のキナーゼ活性を標的化／減少する化合物およびさらなる抗血管形成化合物；タンパク質または脂質のホスファターゼの活性を標的化、減少または阻害する化合物；ゴナドレリンアゴニスト；抗男性ホルモン；メチオニンアミノペプチダーゼインヒビター；マトリックスメタロプロテアーゼインヒビター；ビスホスホネート；生物的反応修飾物質；抗増殖性抗体；ヘパラナーゼインヒビター；Ｒａｓがん遺伝子アイソフォームのインヒビター；テロメラーゼインヒビター；プロテアソームインヒビター；血液学的悪性疾患の処置において使用される化合物；Ｆｌｔ－３の活性を標的化、減少または阻害する化合物；Ｈｓｐ９０インヒビター（例えば、１７－ＡＡＧ（１７－アリルアミノゲルダナマイシン、ＮＳＣ３３０５０７）、１７－ＤＭＡＧ（１７－ジメチルアミノエチルアミノ－１７－ジメトキシ－ゲルダナマイシン、ＮＳＣ７０７５４５）、ＩＰＩ－５０４、ＣＮＦ１０１０、ＣＮＦ２０２４、ＣＮＦ１０１

０（Ｃｏｎｆｏｒｍａ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ製））；テモゾロミド（テモダール（登録商標））；キネシン紡錘体タンパク質インヒビター（例えば、ＳＢ７１５９９２もしくはＳＢ７４３９２１（ＧｌａｘｏＳｍｉｔｈＫｌｉｎｅ製）、またはペンタミジン／クロルプロマジン（ＣｏｍｂｉｎａｔｏＲｘ製））；ＭＥＫインヒビター（例えば、ＡＲＲＹ１４２８８６（Ａｒｒａｙ ＢｉｏＰｈａｒｍａ製）、ＡＺＤ６２４４（ＡｓｔｒａＺｅｎｅｃａ製）、ＰＤ１８１４６１（Ｐｆｉｚｅｒ製）およびロイコボリン）が挙げられるが、これらに限定されない。用語「アロマターゼインヒビター」は、本明細書中で使用される場合、エストロゲン産生（例えば、基質であるアンドロステンジオンおよびテストステロンの、それぞれエストロンおよびエストラジオールへの転換）を阻害する化合物に関する。この用語は、ステロイド（特に、アタメスタン、エキセメスタンおよびフォルメスタン（ｆｏｒｍｅｓｔａｎｅ））、ならびに特に、非ステロイド（特に、アミノグルテチミド、ログレチミド（ｒｏｇｌｅｔｈｉｍｉｄｅ）、ピリドグルテチミド、トリロスタン、テストラクトン、ケトコナゾール、ボロゾール（ｖｏｒｏｚｏｌｅ）、ファドロゾール、アナストロゾールおよびレトロゾール）を包含するが、これらに限定されない。エキセメスタンは、商品名アロマシン™のもとで市場に出ている。フォルメスタンは、商品名レンタロン（Ｌｅｎｔａｒｏｎ）™のもとで市場に出ている。ファドロゾールは、商品名アフェマ™のもとで市場に出ている。アナストロゾールは、商品名アリミデックス™のもとで市場に出ている。レトロゾールは、商品名フェマーラ™またはフェマール（Ｆｅｍａｒ）™のもとで市場に出ている。アミノグルテチミドは、商品名オリメテン（Ｏｒｉｍｅｔｅｎ）™のもとで市場に出ている。アロマターゼインヒビターである化学療法剤を含有する本発明の組み合わせは、ホルモンレセプター陽性腫瘍（例えば、乳房腫瘍）の処置のために特に有用である。

【０３４１】

用語「抗エストロゲン」は、本明細書中で使用される場合、エストロゲンの効果をエストロゲンレセプターレベルで拮抗する化合物に関する。この用語は、タモキシフェン、フルベストラント（ｆｕｌｖｅｓｔｒａｎｔ）、ラロキシフェンおよび塩酸ラロキシフェンを包含するが、これらに限定されない。タモキシフェンは、商品名ノバルデックス™のもとで市場に出ている。塩酸ラロキシフェンは、商品名エビスタ™のもとで市場に出ている。フルベストラントは、商品名ファスロデックス（Ｆａｓｌｏｄｅｘ）™のもとで投与され得る。抗エストロゲンである化学療法剤を含有する本発明の組み合わせは、エストロゲンレセプター陽性腫瘍（例えば、乳房腫瘍）の処置のために特に有用である。

【０３４２】

用語「抗男性ホルモン」は、本明細書中で使用される場合、男性ホルモンの生物学的効果を阻害し得る任意の物質に関し、そしてビカルタミド（カソデックス™）が挙げられるが、これに限定されない。用語「ゴナドレリンアゴニスト」としては、本明細書中で使用される場合、アバレリクス（ａｂａｒｅｌｉｘ）、ゴセレリンおよび酢酸ゴセレリンが挙げられるが、これらに限定されない。ゴセレリンは、商品名ゾラデックス™のもとで投与され得る。

【０３４３】

用語「トポイソメラーゼＩインヒビター」は、本明細書中で使用される場合、トポテカン、ジャイマテカン（ｇｉｍａｔｅｃａｎ）、イリノテカン、カンプトテシン（ｃａｍｐｔｏｔｈｅｃｉａｎ）およびそのアナログ、９－ニトロカンプトテシンおよび高分子カンプトテシン結合体ＰＮＵ－１６６１４８を包含するが、これらに限定されない。イリノテカンは、例えば、カンプトサー（Ｃａｍｐｔｏｓａｒ）™の商品名のもとでその市場に出ている形態で、投与され得る。トポテカンは、商品名ハイカムチン（Ｈｙｃａｍｐｔｉｎ）™のもとで市場に出ている。

【０３４４】

用語「トポイソメラーゼＩＩインヒビター」は、本明細書中で使用される場合、アントラサイクリン（例えば、ドキソルビシン（セリックス（Ｃａｅｌｙｘ）™などのリポソーム処方物を含む）、ダウノルビシン、エピルビシン、イダルビシンおよびネモルビシン

（ｎｅｍｏｒｕｂｉｃｉｎ））、アントラキノンであるミトザントロンおよびロソキサントロン（ｌｏｓｏｘａｎｔｒｏｎｅ）、ならびにポドフィロトキシンであるエトポシドおよびテニポシドを包含するが、これらに限定されない。エトポシドは、商品名エトホス（Ｅｔｏｐｏｐｈｏｓ）ＴＭのもとで市場に出ている。テニポシドは、商品名ＶＭ　２６－Ｂｒｉｓｔｏｌのもとで市場に出ている。ドキソルビシンは、商品名アクリバスタチン（Ａｃｒｉｂｌａｓｔｉｎ）ＴＭまたはアドリアマイシンＴＭのもとで市場に出ている。エピルビシンは、商品名ファルモルビシンＴＭのもとで市場に出ている。イダルビシンは、商品名ザベドス（Ｚａｖｅｄｏｓ）ＴＭのもとで市場に出ている。ミトザントロンは、商品名ノバントロンのもとで市場に出ている。

【０３４５】

用語「微小管活性剤」は、微小管安定化化合物、微小管不安定化化合物および微小管重合インヒビターに関し、タキサン類（例えば、パクリタキセルおよびドセタキセル）；ビンカアルカロイド類（例えば、ビンブラスチンまたは硫酸ビンブラスチン、ビンクリスチンまたは硫酸ビンクリスチン、ビンフルニン（ｖｉｎｆｌｕｎｉｎｅ）、およびビノレルビン）；ディスコデルモリド（ｄｉｓｃｏｄｅｒｍｏｌｉｄｅ）；コルヒチン（ｃｏｃｈｉｃｉｎｅ）およびエポチロン（ｅｐｏｔｈｉｌｏｎｅ）ならびにこれらの誘導体が挙げられるが、これらに限定されない。パクリタキセルは、商品名タキソールＴＭおよびアブラキサン（Ａｂｒａｘａｎｅ）（登録商標）のもとで市場に出ている。ドセタキセルは、商品名タキソテールＴＭのもとで市場に出ている。硫酸ビンブラスチンは、商品名ビンブラスチンＲ．ＰＴＭのもとで市場に出ている。硫酸ビンクリスチンは、商品名ファルミスチン（Ｆａｒｍｉｓｔｉｎ）ＴＭのもとで市場に出ている。

【０３４６】

用語「アルキル化剤」は、本明細書中で使用される場合、シクロホスファミド、イホスファミド、メルファランまたはニトロソ尿素（ＢＣＮＵもしくはグリアデル（Ｇｌｉａｄｅｌ））を包含するが、これらに限定されない。シクロホスファミドは、商品名シクロスチン（Ｃｙｃｌｏｓｔｉｎ）ＴＭのもとで市場に出ている。イホスファミドは、商品名ホロキサン（Ｈｏｌｏｘａｎ）ＴＭのもとで市場に出ている。

【０３４７】

用語「ヒストンデアセチラーゼインヒビター」または「ＨＤＡＣインヒビター」は、ヒストンデアセチラーゼを阻害し、そして抗増殖活性を有する化合物に関する。これには、スベロイルアニリドヒドロキサム酸（ＳＡＨＡ）が挙げられるが、これに限定されない。

【０３４８】

用語「抗腫瘍性代謝拮抗物質」は、５－フルオロウラシルすなわち５－ＦＵ、カペシタビン、ゲムシタビン、ＤＮＡ脱メチル化合物（例えば、５－アザシチジンおよびデシタビン（ｄｅｃｉｔａｂｉｎｅ））、メトトレキサートおよびエダトレキサート、ならびに葉酸アンタゴニスト（例えば、ペメトレキセド（ｐｅｍｅｔｒｅｘｅｄ））を包含するが、これらに限定されない。カペシタビンは、商品名ゼローダＴＭのもとで市場に出ている。ゲムシタビンは、商品名ジェムザールＴＭのもとで市場に出ている。

【０３４９】

用語「プラチン化合物」は、本明細書中で使用される場合、カルボプラチン、シスプラチン、シスプラチナム（ｃｉｓｐｌａｔｉｎｕｍ）およびオキサリプラチンを包含するが、これらに限定されない。カルボプラチンは、例えば、カルボプラット（Ｃａｒｂｏｐｌａｔ）ＴＭの商品名のもとで市場に出ている形態で投与され得る。オキサリプラチンは、例えば、エロキサチン（Ｅｌｏｘａｔｉｎ）ＴＭの商品名のもとで市場に出ている形態で投与され得る。

【０３５０】

用語「タンパク質または脂質のキナーゼ活性を標的化／減少する化合物；あるいはタンパク質または脂質のホスファターゼ活性を標的化／減少する化合物；あるいはさらなる抗血管形成化合物」は、本明細書中で使用される場合、プロテインチロシンキナーゼならびに／またはセリンおよび／もしくはスレオニンキナーゼインヒビター、あるいは脂質キナ

ーゼインヒビター（例えば、ａ）血小板由来増殖因子レセプター（ＰＤＧＦＲ）の活性を標的化、減少または阻害する化合物（例えば、ＰＤＧＦＲの活性を標的化、減少または阻害する化合物であり、特に、ＰＤＧＦレセプターを阻害する化合物であり、例えば、Ｎ－フェニル－２－ピリミジン－アミン誘導体であり、例えば、イマチニブ、ＳＵ１０１、ＳＵ６６６８およびＧＦＢ－１１１）；ｂ）線維芽細胞増殖因子レセプター（ＦＧＦＲ）の活性を標的化、減少または阻害する化合物；ｃ）インスリン様成長因子レセプターＩ（ＩＧＦ－ＩＲ）の活性を標的化、減少または阻害する化合物（例えば、ＩＧＦ－ＩＲの活性を標的化、減少または阻害する化合物であり、特に、ＩＧＦ－Ｉレセプターのキナーゼ活性を阻害する化合物、またはＩＧＦ－Ｉレセプターもしくはその成長因子の細胞外ドメインを標的化する抗体）；ｄ）Ｔｒｋレセプターチロシンキナーゼファミリーの活性を標的化、減少または阻害する化合物、またはエフリンＢ４インヒビター；ｅ）ＡｘＩレセプターチロシンキナーゼファミリーの活性を標的化、減少または阻害する化合物；ｆ）Ｒｅｔレセプターチロシンキナーゼの活性を標的化、減少または阻害する化合物；ｇ）Ｋｉｔ／ＳＣＦＲレセプターチロシンキナーゼの活性を標的化、減少または阻害する化合物（例えば、イマチニブ）；ｈ）Ｃ－ｋｉｔレセプターチロシンキナーゼ（これは、ＰＤＧＦＲファミリーの一部である）の活性を標的化、減少または阻害する化合物（例えば、ｃ－Ｋｉｔレセプターチロシンキナーゼファミリーの活性を標的化、減少または阻害する化合物であり、特に、ｃ－Ｋｉｔレセプターを阻害する化合物であり、例えば、イマチニブ）；ｉ）ｃ－Ａｂｌファミリーのメンバー、それらの遺伝子融合産物（例えば、ＢＣＲ－Ａｂｌキナーゼ）および変異体の活性を標的化、減少または阻害する化合物（例えば、ｃ－Ａｂｌファミリーメンバーおよびそれらの遺伝子融合産物の活性を標的化、減少または阻害する化合物であり、例えば、Ｎ－フェニル－２－ピリミジン－アミン誘導体であり、例えば、イマチニブもしくはニロチニブ（ｎｉｌｏｔｉｎｉｂ）（ＡＭＮ１０７）；ＰＤ１８０９７０；ＡＧ９５７；ＮＳＣ　６８０４１０；ＰＤ１７３９５５（ＰａｒｋｅＤａｖｉｓ製）；またはダサチニブ（ｄａｓａｔｉｎｉｂ）（ＢＭＳ－３５４８２５））；ｊ）プロテインキナーゼＣ（ＰＫＣ）およびセリン／スレオニンキナーゼのＲａｆファミリーのメンバー、ＭＥＫ、ＳＲＣ、ＪＡＫ、ＦＡＫ、ＰＤＫ１、ＰＫＢ／Ａｋｔのメンバー、およびＲａｓ／ＭＡＰＫファミリーメンバー、ならびに／またはサイクリン依存性キナーゼファミリー（ＣＤＫ）のメンバーの活性を標的化、減少または阻害する化合物（スタウロスポリン（ｓｔａｕｒｏｓｐｏｒｉｎｅ）誘導体（例えば、ミドスタウリン（ｍｉｄｏｓｔａｕｒｉｎ））が挙げられる；さらなる化合物の例としては、ＵＣＮ－０１、サフィンゴール（ｓａｆｉｎｇｏｌ）、ＢＡＹ　４３－９００６、ブリオスタチン（Ｂｒｙｏｓｔａｔｉｎ）１、ペリホシン（Ｐｅｒｉｆｏｓｉｎｅ）；イルモホシン（ｉｌｍｏｆｏｓｉｎｅ）；ＲＯ　３１８２２０およびＲＯ　３２０４３２；ＧＯ　６９７６；ｌｓｉｓ　３５２１；ＬＹ３３３５３１／ＬＹ３７９１９６；イソキノリン（ｉｓｏｃｈｉｎｏｌｉｎｅ）化合物；ＦＴＩ；ＰＤ１８４３５２もしくはＱＡＮ６９７（Ｐ１３Ｋインヒビター）またはＡＴ７５１９（ＣＤＫインヒビター）が挙げられる）；ｋ）プロテイン－チロシンキナーゼインヒビターの活性を標的化、減少または阻害する化合物（例えば、プロテイン－チロシンキナーゼインヒビターの活性を標的化、減少または阻害する化合物であり、メシル酸イマチニブ（グリベック（Ｇｌｅｅｖｅｃ）^{TM}）またはチルホスチン（ｔｙｒｐｈｏｓｔｉｎ）（例えば、チルホスチンＡ２３／ＲＧ－５０８１０；ＡＧ　９９；チルホスチンＡＧ　２１３；チルホスチンＡＧ　１７４８；チルホスチンＡＧ　４９０；チルホスチンＢ４４；チルホスチンＢ４４（＋）鏡像異性体；チルホスチンＡＧ　５５５；ＡＧ　４９４；チルホスチンＡＧ　５５６、ＡＧ９５７）およびアダフォスチン（ａｄａｐｈｏｓｔｉｎ）（４－｛［（２，５－ジヒドロキシフェニル）メチル］アミノ｝－安息香酸アダマンチルエステル；ＮＳＣ　６８０４１０、アダフォスチン）が挙げられる）；ｌ）レセプターチロシンキナーゼの上皮増殖因子ファミリー（ホモ二量体またはヘテロ二量体としての、ＥＧＦＲ$_1$　ＥｒｂＢ２、ＥｒｂＢ３、ＥｒｂＢ４）およびそれらの変異体の活性を標的化、減少または阻害する化合物（例えば、上皮増殖因子レセプターファミリーの活性を標的化、減少または阻害する化合物は、特に、ＥＧＦレセプターチロシンキナーゼ

ファミリー（例えば、ＥＧＦレセプター、ＥｒｂＢ２、ＥｒｂＢ３およびＥｒｂＢ４）のメンバーを阻害するか、またはＥＧＦもしくはＥＧＦ関連リガンド（ＣＰ　３５８７７４、ＺＤ　１８３９、ＺＭ　１０５１８０）に結合する、化合物、タンパク質または抗体である；トラスツズマブ（ハーセプチン^{TM}）、セツキシマブ（ｃｅｔｕｘｉｍａｂ）（アービタックス（Ｅｒｂｉｔｕｘ）^{TM}）、イレッサ、タルセバ（Ｔａｒｃｅｖａ）、ＯＳＩ－７７４、Ｃｌ－１０３３、ＥＫＢ－５６９、ＧＷ－２０１６、Ｅ１．１、Ｅ２．４、Ｅ２．５、Ｅ６．２、Ｅ６．４、Ｅ２．１１、Ｅ６．３またはＥ７．６．３、および７Ｈ－ピロロ－［２，３－ｄ］ピリミジン誘導体）；ならびにｍ）ｃ－Ｍｅｔレセプターの活性を標的化、減少または阻害する化合物（例えば、ｃ－Ｍｅｔの活性を標的化、減少または阻害する化合物であり、特に、ｃ－Ｍｅｔレセプターのキナーゼ活性を阻害する化合物、またはｃ－Ｍｅｔの細胞外ドメインを標的化するかもしくはＨＧＦに結合する抗体））を包含するが、これらに限定されない。

【０３５１】

さらなる抗血管形成化合物としては、その活性について別の機構（例えば、タンパク質または脂質のキナーゼ阻害に無関係）を有する化合物（例えば、サリドマイド（サロミド（Ｔｈａｌｏｍｉｄ）^{TM}）およびＴＮＰ－４７０）が挙げられる。

【０３５２】

タンパク質または脂質のホスファターゼの活性を標的化、減少または阻害する化合物は、例えば、ホスファターゼ１のインヒビター、ホスファターゼ２Ａのインヒビター、またはＣＤＣ２５のインヒビター（例えば、オカダ酸またはその誘導体）である。

【０３５３】

細胞分化プロセスを誘導する化合物としては、レチン酸、α－トコフェロール、γ－トコフェロールもしくはδ－トコフェロール、またはα－トコトリエノール、γ－トコトリエノールもしくはδ－トコトリエノールが挙げられるが、これらに限定されない。

【０３５４】

用語シクロオキシゲナーゼインヒビターは、本明細書中で使用される場合、Ｃｏｘ－２インヒビター、５－アルキル置換２－アリールアミノフェニル酢酸および誘導体（例えば、セレコキシブ（セレブレックス（Ｃｅｌｅｂｒｅｘ）^{TM}）、ロフェコキシブ（ｒｏｆｅｃｏｘｉｂ）（バイオックス（Ｖｉｏｘｘ）^{TM}）、エトリコキシブ（ｅｔｏｒｉｃｏｘｉｂ）、バルデコキシブ（ｖａｌｄｅｃｏｘｉｂ））、または５－アルキル－２－アリールアミノフェニル酢酸（例えば、５－メチル－２－（２’－クロロ－６’－フルオロアニリノ）フェニル酢酸）、ルミラコキシブ（ｌｕｍｉｒａｃｏｘｉｂ）を包含するが、これらに限定されない。

【０３５５】

用語「ビスホスホネート」は、本明細書中で使用される場合、エチドロン（ｅｔｒｉｄｏｎｉｃ）酸、クロドロン酸、チルドロン酸、パミドロン酸、アレンドロン酸、イバンドロン（ｉｂａｎｄｒｏｎｉｃ）酸、リセドロン酸およびゾレドロン酸を包含するが、これらに限定されない。エチドロン酸は、商品名ダイドロネル^{TM}のもとで市場に出ている。クロドロン酸は、商品名ボネフォス（Ｂｏｎｅｆｏｓ）^{TM}のもとで市場に出ている。チルドロン酸は、商品名スケリッド（Ｓｋｅｌｉｄ）^{TM}のもとで市場に出ている。パミドロン酸は、商品名アレディア^{TM}のもとで市場に出ている。アレンドロン酸は、商品名フォサマック^{TM}のもとで市場に出ている。イバンドロン酸は、商品名ボンドラナト（Ｂｏｎｄｒａｎａｔ）^{TM}のもとで市場に出ている。リセドロン酸は、商品名アクトネル^{TM}のもとで市場に出ている。ゾレドロン酸は、商品名ゾメタ^{TM}のもとで市場に出ている。用語「ｍＴＯＲインヒビター」は、哺乳動物ラパマイシン標的（ｍＴＯＲ）を阻害し、そして抗増殖活性を有する化合物（例えば、シロリムス（ｓｉｒｏｌｉｍｕｓ）（ラパミューン（Ｒａｐａｍｕｎｅ）（登録商標））、エベロリムス（サーティカン（Ｃｅｒｔｉｃａｎ）^{TM}）、ＣＣＩ－７７９およびＡＢＴ５７８）に関する。

【０３５６】

用語「ヘパラナーゼインヒビター」とは、本明細書中で使用される場合、硫酸ヘパリン

分解を標的化、減少または阻害する化合物をいう。この用語は、ＰＩ－８８を包含するが、これに限定されない。用語「生物的反応修飾物質」とは、本明細書中で使用される場合、リンホカインまたはインターフェロンをいう。

【０３５７】

用語「Ｒａｓがん遺伝子アイソフォームのインヒビター」（例えば、Ｈ－Ｒａｓ、Ｋ－Ｒａｓ、またはＮ－Ｒａｓ）は、本明細書中で使用される場合、Ｒａｓのがん遺伝子活性を標的化、減少または阻害する化合物（例えば、Ｌ－７４４８３２、ＤＫ８Ｇ５５７またはＲ１１５７７７（Ｚａｒｎｅｓｔｒａ^{TM}）などの「ファルネシルトランスフェラーゼインヒビター」）をいう。用語「テロメラーゼインヒビター」とは、本明細書中で使用される場合、テロメラーゼの活性を標的化、減少または阻害する化合物をいう。テロメラーゼの活性を標的化、減少または阻害する化合物は、特に、テロメラーゼレセプターを阻害する化合物（例えば、テロメスタチン（ｔｅｌｏｍｅｓｔａｔｉｎ））である。

【０３５８】

用語「メチオニンアミノペプチダーゼインヒビター」とは、本明細書中で使用される場合、メチオニンアミノペプチダーゼの活性を標的化、減少または阻害する化合物をいう。メチオニンアミノペプチダーゼの活性を標的化、減少または阻害する化合物としては、ベンガミド（ｂｅｎｇａｍｉｄｅ）またはその誘導体が挙げられるが、これらに限定されない。

【０３５９】

用語「プロテアソームインヒビター」とは、本明細書中で使用される場合、プロテアソームの活性を標的化、減少または阻害する化合物をいう。プロテアソームの活性を標的化、減少または阻害する化合物としては、ボルテゾミブ（Ｂｏｒｔｅｚｏｍｉｂ）（ベルケイド（Ｖｅｌｃａｄｅ）^{TM}）およびＭＬＮ　３４１が挙げられるが、これらに限定されない。

【０３６０】

用語「マトリックスメタロプロテアーゼインヒビター」または（「ＭＭＰ」インヒビター）は、本明細書中で使用される場合、コラーゲンペプチド模倣および非ペプチド模倣インヒビター、テトラサイクリン誘導体（例えば、ヒドロキサメートペプチド模倣インヒビターであるバチマスタット（ｂａｔｉｍａｓｔａｔ）およびその経口で生体利用可能なアナログであるマリマスタット（ｍａｒｉｍａｓｔａｔ）（ＢＢ－２５１６）、プリノマスタット（ｐｒｉｎｏｍａｓｔａｔ）（ＡＧ３３４０）、メタスタット（ｍｅｔａｓｔａｔ）（ＮＳＣ　６８３５５１）ＢＭＳ－２７９２５１、ＢＡＹ　１２－９５６６、ＴＡＡ２１１、ＭＭＩ２７０ＢまたはＡＡＪ９９６）を包含するが、これらに限定されない。

【０３６１】

用語「血液学的悪性疾患の処置において使用される化合物」は、本明細書中で使用される場合、ＦＭＳ様チロシンキナーゼインヒビター（これらは、ＦＭＳ様チロシンキナーゼレセプター（Ｆｌｔ－３Ｒ）の活性を標的化、減少または阻害する化合物である）；インターフェロン、１－β－Ｄ－アラビノフラノシルシトシン（ａｒａ－ｃ）およびブスルファン（ｂｉｓｕｌｆａｎ）；ならびにＡＬＫインヒビター（これらは、未分化リンパ腫キナーゼ（ａｎａｐｌａｓｔｉｃ　ｌｙｍｐｈｏｍａ　ｋｉｎａｓｅ）を標的化、減少または阻害する化合物である）を包含するが、これらに限定されない。

【０３６２】

ＦＭＳ様チロシンキナーゼレセプター（Ｆｌｔ－３Ｒ）の活性を標的化、減少または阻害する化合物は特に、Ｆｌｔ－３Ｒレセプターキナーゼファミリーのメンバーを阻害する化合物、タンパク質または抗体（例えば、ＰＫＣ４１２、ミドスタウリン、スタウロスポリン誘導体、ＳＵ１１２４８およびＭＬＮ５１８）である。

【０３６３】

用語「ＨＳＰ９０インヒビター」は、本明細書中で使用される場合、ＨＳＰ９０の内因性ＡＴＰａｓｅ活性を標的化、減少または阻害する化合物；ユビキチンプロテオソーム経路を介してＨＳＰ９０ファミリー蛋白質が結合する蛋白質（ＨＳＰ９０　ｃｌｉｅｎｔ

ｐｒｏｔｅｉｎ）を分解、標的化、減少または阻害する化合物を包含するが、これらに限定されない。ＨＳＰ９０の内因性ＡＴＰａｓｅ活性を標的化、減少または阻害する化合物は、特に、ＨＳＰ９０のＡＴＰａｓｅ活性を阻害する化合物、タンパク質または抗体（例えば、１７－アリルアミノ，１７－脱メトキシゲルダナマイシン（１７ＡＡＧ）、ゲルダナマイシン誘導体；他のゲルダナマイシン関連化合物；ラディシコール（ｒａｄｉｃｉｃｏｌ）およびＨＤＡＣインヒビター）である。

【０３６４】

用語「抗増殖性抗体」は、本明細書中で使用される場合、トラスツズマブ（ハーセプチン^{TM}）、トラスツズマブ－ＤＭ１、アービタックス、ベバシズマブ（ｂｅｖａｃｉｚｕｍａｂ）（アバスチン（Ａｖａｓｔｉｎ）^{TM}）、リツキシマブ（リツキサン（登録商標））、ＰＲＯ６４５５３（抗ＣＤ４０）および２Ｃ４抗体を包含するが、これらに限定されない。抗体とは、インタクトなモノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、少なくとも２つのインタクトな抗体から形成された多重特異性抗体、および所望の生物学的活性を示す限り、抗体フラグメントを意味する。

【０３６５】

急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）の処置のために、本発明の化合物は、標準的な白血病治療と組み合わせて、特に、ＡＭＬの処置のために使用される治療と組み合わせて、使用され得る。具体的には、本発明の化合物は、例えば、ファルネシルトランスフェラーゼインヒビターならびに／またはＡＭＬの処置のために有用な他の薬物（例えば、ダウノルビシン、アドリアマイシン、Ａｒａ－Ｃ、ＶＰ－１６、テニポシド、ミトザントロン、イダルビシン、カルボプラチナム（Ｃａｒｂｏｐｌａｔｉｎｕｍ）およびＰＫＣ４１２）と組み合わせて投与され得る。

【０３６６】

他の抗白血病化合物としては、例えば、Ａｒａ－Ｃ、ピリミジンアナログ（これは、デオキシシチジンの２’－α－ヒドロキシリボース（アラビノシド）誘導体である）が挙げられる。ヒポキサンチンのプリンアナログ、６－メルカプトプリン（６－ＭＰ）およびリン酸フルダラビンもまた挙げられる。ヒストンデアセチラーゼ（ＨＤＡＣ）インヒビターの活性を標的化、減少または阻害する化合物（例えば、酪酸ナトリウムおよびスベロイルアニリドヒドロキサム酸（ＳＡＨＡ））は、ヒストンデアセチラーゼとして公知である酵素の活性を阻害する。具体的なＨＤＡＣインヒビターとしては、ＭＳ２７５、ＳＡＨＡ、ＦＫ２２８（以前はＦＲ９０１２２８）、トリコスタチン（Ｔｒｉｃｈｏｓｔａｔｉｎ）Ａ、ならびに米国特許第６，５５２，０６５号に開示される化合物（Ｎ－ヒドロキシ－３－［４－［［［２－（２－メチル－１Ｈ－インドール－３－イル）－エチル］－アミノ］メチル］フェニル］－２Ｅ－２－プロペンアミドまたはその薬学的に受容可能な塩、およびＮ－ヒドロキシ－３－［４－［（２－ヒドロキシエチル）｛２－（１Ｈ－インドール－３－イル）エチル］－アミノ］メチル］フェニル］－２Ｅ－２－プロペンアミドまたはその薬学的に受容可能な塩（特に、乳酸塩）が挙げられるが、これらに限定されない）が挙げられる。ソマトスタチンレセプターアンタゴニストとは、本明細書中で使用される場合、ソマトスタチンレセプターを標的化、処置または阻害する化合物（例えば、オクトレオチドおよびＳＯＭ２３０）をいう。腫瘍細胞損傷アプローチとは、電離放射線などのアプローチをいう。上記および本明細書中以下に記載される、用語「電離放射線」とは、電磁線（例えば、Ｘ線およびγ線）または粒子（例えば、α粒子およびβ粒子）のいずれかとして発生する電離放射線を意味する。電離放射線は、限定されないが、放射線治療において提供され、そして当該分野において公知である。Ｈｅｌｌｍａｎ，Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ ｏｆ Ｒａｄｉａｔｉｏｎ Ｔｈｅｒａｐｙ，Ｃａｎｃｅｒ，Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｏｎｃｏｌｏｇｙ，Ｄｅｖｉｔａら編，第４版，第１巻，ｐｐ．２４８－２７５（１９９３）を参照のこと。

【０３６７】

ＥＤＧ結合剤およびリボヌクレオチドレダクターゼインヒビターもまた含まれる。用語「ＥＤＧ結合剤」とは、本明細書中で使用される場合、リンパ球再循環を調節する免疫抑

制薬のクラス（例えば、ＦＴＹ７２０）をいう。用語「リボヌクレオチドレダクターゼインヒビター」とは、ピリミジンヌクレオシドアナログまたはプリンヌクレオシドアナログ（フルダラビンおよび／またはシトシンアラビノシド（ａｒａ－Ｃ）、６－チオグアニン、５－フルオロウラシル、クラドリビン、６－メルカプトプリン（特に、ＡＬＬに対してａｒａ－Ｃと組み合わせて）および／またはペントスタチンが挙げられるが、これらに限定されない）をいう。リボヌクレオチドレダクターゼインヒビターは特に、ヒドロキシ尿素または２－ヒドロキシ－１Ｈ－イソインドール－１，３－ジオン誘導体である。

【０３６８】

特に、１－（４－クロロアニリノ）－４－（４－ピリジルメチル）フタラジンまたはその薬学的に受容可能な塩、１－（４－クロロアニリノ）－４－（４－ピリジルメチル）フタラジンスクシネート；アンギオスタチン（Ａｎｇｉｏｓｔａｔｉｎ）ＴＭ；エンドスタチン（Ｅｎｄｏｓｔａｔｉｎ）ＴＭ；アントラニル酸アミド；ＺＤ４１９０；ＺＤ６４７４；ＳＵ５４１６；ＳＵ６６６８；ベバシズマブ；または抗ＶＥＧＦ抗体もしくは抗ＶＥＧＦレセプター抗体（例えば、ｒｈｕＭＡｂおよびＲＨＵＦａｂ）、ＶＥＧＦアプタマー（例えば、マクゴン（Ｍａｃｕｇｏｎ））；ＦＬＴ－４インヒビター、ＦＬＴ－３インヒビター、ＶＥＧＦＲ－２　ＩｇＧＩ抗体、アンジオザイム（Ａｎｇｉｏｚｙｍｅ）（ＲＰＩ　４６１０）およびベバシズマブ（アバスチンＴＭ）などの、ＶＥＧＦの化合物、タンパク質またはモノクローナル抗体もまた、含まれる。

【０３６９】

光ダイナミック療法とは、本明細書中で使用される場合、がんを処置または予防するために、光感作化合物として既知である特定の化学物質を使用する治療をいう。光ダイナミック療法の例としては、ビスダイン（Ｖｉｓｕｄｙｎｅ）ＴＭおよびポルフィマーナトリウムなどの化合物を用いる処置が挙げられる。

【０３７０】

止血性ステロイドとは、本明細書中で使用される場合、血管新生を遮断または阻害する化合物（例えば、アネコルタブ（ａｎｅｃｏｒｔａｖｅ）、トリアムシノロン、ヒドロコルチゾン、１１－α－エピヒドロコルチゾール（１１－α－ｅｐｉｈｙｄｒｏｃｏｔｉｓｏｌ）、コルテキソロン、１７α－ヒドロキシプロゲステロン、コルチコステロン、デスオキシコルチコステロン、テストステロン、エストロンおよびデキサメタゾン）をいう。

【０３７１】

コルチコステロイドを含有する移植物とは、フルオシノロンおよびデキサメタゾンなどの化合物をいう。

【０３７２】

他の化学療法化合物としては、植物アルカロイド、ホルモン性化合物およびアンタゴニスト；生物的反応修飾物質（好ましくは、リンホカインまたはインターフェロン）；アンチセンスオリゴヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチド誘導体；ｓｈＲＮＡまたはｓｉＲＮＡ；あるいは多種多様な化合物または他の作用機構もしくは未知の作用機構を有する化合物が挙げられるが、これらに限定されない。

【０３７３】

本発明の化合物はまた、特に、本明細書中で先に記載されたものなどの閉塞性または炎症性の気道疾患の処置において、他の薬物物質（例えば、抗炎症物質、気管支拡張物質または抗ヒスタミン薬物物質）と組み合わせて使用するための共治療化合物として有用である（例えば、このような薬物の治療活性の増強剤として、またはこのような薬物の必要とされる投薬量もしくは潜在的な副作用を低下させる手段として）。本発明の化合物は、一定の薬学的組成物中で他の薬物物質と混合され得るか、または他の薬物物質とは別に、その前にか、同時にか、もしくは後に投与され得る。従って、本発明は、本明細書中で先に記載されたような本発明の化合物と、抗炎症物質、気管支拡張物質、抗ヒスタミン物質または鎮咳性薬物物質との組み合わせを包含し、この本発明の化合物およびこの薬物物質は、同じ薬学的組成物中または異なる薬学的組成物中にある。

【０３７４】

適切な抗炎症薬としては、ステロイド（特に、糖質コルチコステロイド（例えば、ブデソニド、プロピオン酸ベクロメタゾン（ｂｅｃｌａｍｅｔｈａｓｏｎｅ ｄｉｐｒｏｐｉｏｎａｔｅ）、プロピオン酸フルチカゾン、シクレソニドまたはフロ酸モメタゾン））；非ステロイド性糖質コルチコイドレセプターアゴニスト；ＬＴＢ４アンタゴニスト（例えば、ＬＹ２９３１１１、ＣＧＳ０２５０１９Ｃ、ＣＰ－１９５５４３、ＳＣ－５３２２８、ＢＩＩＬ ２８４、ＯＮＯ ４０５７、ＳＢ ２０９２４７）；ＬＴＤ４アンタゴニスト（例えば、モンテルカストおよびザフィルルーカスト）；ＰＤＥ４インヒビター（例えば、ｃｉｌｏｍｉｌａｓｔ（Ａｒｉｆｌｏ（登録商標）ＧｌａｘｏＳｍｉｔｈＫｌｉｎｅ）、ロフルミラスト（Ｒｏｆｌｕｍｉｌａｓｔ）（Ｂｙｋ Ｇｕｌｄｅｎ）、Ｖ－１１２９４Ａ（Ｎａｐｐ）、ＢＡＹ１９－８００４（Ｂａｙｅｒ）、ＳＣＨ－３５１５９１（Ｓｃｈｅｒｉｎｇ－Ｐｌｏｕｇｈ）、アロフィリン（Ａｒｏｆｙｌｌｉｎｅ）（Ａｌｍｉｒａｌｌ Ｐｒｏｄｅｓｆａｒｍａ）、ＰＤ１８９６５９／ＰＤ１６８７８７（Ｐａｒｋｅ－Ｄａｖｉｓ）、ＡＷＤ－１２－２８１（Ａｓｔａ Ｍｅｄｉｃａ）、ＣＤＣ－８０１（Ｃｅｌｇｅｎｅ）、ＳｅＩＣＩＤ（ＴＭ）ＣＣ－１０００４（Ｃｅｌｇｅｎｅ）、ＶＭ５５４／ＵＭ５６５（Ｖｅｒｎａｌｉｓ）、Ｔ－４４０（Ｔａｎａｂｅ）、ＫＷ－４４９０（Ｋｙｏｗａ Ｈａｋｋｏ Ｋｏｇｙｏ））；Ａ２ａアゴニスト；Ａ２ｂアンタゴニスト；ならびにβ－２アドレナリン作用性レセプターアゴニスト（例えば、アルブテロール（サルブタモール）、メタプロテレノール、テルブタリン、サルメテロール、フェノテロール、プロカテロール、ならびに特に、フォルモテロールおよびその薬学的に受容可能な塩）が挙げられる。適切な気管支拡張薬物としては、抗コリン作用性化合物または抗ムスカリン化合物、特に、臭化イプラトロピウム、臭化オキシトロピウム、チオトロピウム塩およびＣＨＦ ４２２６（Ｃｈｉｅｓｉ）、ならびにグリコピロレートが挙げられる。

【０３７５】

適切な抗ヒスタミン薬物質としては、塩酸塩セチリジン、アセトアミノフェン、フマル酸クレマスチン、プロメタジン、ロラタジン、デスロラタジン（ｄｅｓｌｏｒａｔｉｄｉｎｅ）、ジフェンヒドラミンおよび塩酸フェキソフェナジン、アクリバスチン（ａｃｔｉｖａｓｔｉｎｅ）、アステミゾール、アゼラスチン、エバスチン、エピナスチン、ミゾラスチン（ｍｉｚｏｌａｓｔｉｎｅ）およびテルフェナジン（ｔｅｆｅｎａｄｉｎｅ）が挙げられる。

【０３７６】

本発明の化合物と抗炎症薬物との他の有用な組み合わせは、ケモカインレセプター（例えば、ＣＣＲ－１、ＣＣＲ－２、ＣＣＲ－３、ＣＣＲ－４、ＣＣＲ－５、ＣＣＲ－６、ＣＣＲ－７、ＣＣＲ－８、ＣＣＲ－９およびＣＣＲ１０、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、ＣＸＣＲ３、ＣＸＣＲ４、ＣＸＣＲ５）のアンタゴニスト、特に、ＣＣＲ－５アンタゴニスト（例えば、Ｓｃｈｅｒｉｎｇ－ＰｌｏｕｇｈのアンタゴニストＳＣ－３５１１２５、ＳＣＨ－５５７００およびＳＣＨ－Ｄ、ならびにＴａｋｅｄａのアンタゴニスト（例えば、Ｎ－［［４－［［［６，７－ジヒドロ－２－（４－メチルフェニル）－５Ｈ－ベンゾ－シクロヘプテン－８－イル］カルボニル］アミノ］フェニル］－メチル］テトラヒドロ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２Ｈ－ピラン－４－アミニウムクロリド（ＴＡＫ－７７０））との組み合わせである。

【０３７７】

コード番号、一般名または商品名により識別される活性化合物の構造は、標準的な概説書「Ｔｈｅ Ｍｅｒｃｋ Ｉｎｄｅｘ」の現行の版またはデータベース（例えば、Ｐａｔｅｎｔｓ Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ（例えば、ＩＭＳ Ｗｏｒｌｄ Ｐｕｂｌｉｃａｔｉｏｎｓ））から得られ得る。

【０３７８】

本発明の化合物はまた、公知の治療プロセス（例えば、ホルモンまたは放射線の投与）と組み合わせて使用され得る。特定の実施形態において、提供される化合物は、放射線増感剤として（特に、放射線治療に対して乏しい感度を示す腫瘍の処置のために）使用される。

【０３７９】
本発明の化合物は、単独で投与されても、１種以上の他の治療化合物と組み合わせて投与されてもよく、可能な併用療法は、一定の組み合わせの形態、または本発明の化合物と１種以上の他の治療化合物との投与が交互であるか、もしくは互いに独立している形態、または一定の組み合わせと１種以上の他の治療化合物との組み合わせた投与の形態をとり得る。本発明の化合物は、それ以外に、またはそれに加えて、特に腫瘍治療のために、化学療法、放射線療法、免疫療法、光線療法、外科手術介入、またはこれらの組み合わせと組み合わせて、投与され得る。上で記載されたように、他の処置ストラテジーの観点で、補助的な治療と同様に、長期間の治療が可能である。他の可能な処置は、腫瘍回帰後の患者の状態を維持するための治療、またはさらに、例えば危険がある患者における化学防御治療である。

【０３８０】
それらのさらなる剤は、本発明の化合物を含有する組成物とは別個に、多回投与レジメンの一部として投与され得る。あるいは、それらの薬剤は、本発明の化合物と一緒に単一の組成物に混合される、単一の剤形の一部であってもよい。２種の活性薬剤は、多回投与レジメンの一部として投与される場合には、同時に、逐次、または互いから一定期間内に（通常、互いから５時間内に）供されてもよい。

【０３８１】
本明細書において、用語「組み合わせ」、「組み合わされた」および関連用語は、本発明に従う治療剤の同時投与または逐次投与をいう。例えば、本発明の化合物は、別の治療剤と、別個の単位剤形で、もしくは単一の単位剤形で一緒に、同時にまたは逐次投与してもよい。したがって、本発明は、本発明の化合物と、さらなる治療剤と、薬学的に受容可能なキャリア、アジュバントまたはビヒクルとを含む単一の単位剤形を提供する。

【０３８２】
単一の剤形を製造するためにキャリア物質と組み合わせてもよい、本発明の化合物およびさらなる治療剤の両方（上記のさらなる治療剤を含む組成物中の）の量は、治療される宿主および特定の投与様式に応じて変わる。好ましくは、本発明の組成物は、０．０１～１００ｍｇ／体重１ｋｇ／日の間の本発明の投与量が投与され得るように処方されるべきである。

【０３８３】
さらなる治療剤を含む組成物では、そのさらなる治療剤および本発明の化合物は、相乗的に作用し得る。したがって、このような組成物中のさらなる治療剤の量は、その治療剤のみを利用する単剤療法において必要とされるもの未満となる。このような組成物では、０．０１～１００ｍｇ／体重１ｋｇ／日の間のさらなる治療剤の投与量が投与され得る。

【０３８４】
本発明の組成物中に存在するさらなる治療剤の量は、その治療剤を唯一の活性薬剤として含む組成物において通常投与される量以下となる。本開示の組成物中のさらなる治療剤の量は、その薬剤を唯一の治療上活性な薬剤として含む組成物中に通常存在する量の約５０％～１００％の範囲となることが好ましい。

【０３８５】
本発明の化合物またはその医薬組成物はまた、装具、人工弁、移植血管、ステントおよびカテーテルなどの埋込み可能な医療デバイスをコーティングするための組成物中に組み込まれ得る。例えば、血管ステントは、再狭窄（損傷後の血管壁の再狭小化）を克服するために使用されている。しかし、ステントまたはその他の埋込み可能なデバイスを使用する患者には、血餅形成または血小板活性化のリスクがある。これらの不要な効果は、デバイスをキナーゼインヒビターを含む薬学的に受容可能な組成物でプレコーティングすることによって、防ぐまたは軽減することができる。本発明の化合物でコーティングされた埋込み可能なデバイスが、本発明の別の実施形態である。

【０３８６】
５．プローブ化合物

特定の局面において、本発明の化合物は、検出可能な部分に繋留してプローブ化合物を形成し得る。１つの局面において、本発明のプローブ化合物は、本明細書中に記載されるような式I、I-a、I-b、I-c、I-d、I-d-i、I-d-i-a、I-e、I-e-i、I-e-i-a、I-e-i-b、I-f、I-f-i、I-f-ii、I-f-iii、I-f-i-a、I-f-ii-a、またはI-f-iii-aの不可逆キナーゼインヒビター、検出可能な部分、およびこのインヒビターをこの検出可能な部分に結合させる繋留部分を含む。

【０３８７】

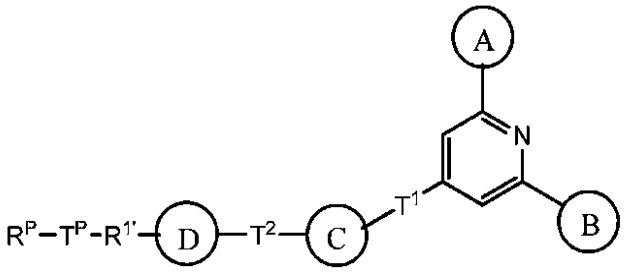
いくつかの実施形態において、本発明のこのようなプローブ化合物は、検出可能な部分R^Pに、二価の繋留部分-T^P-によって繋留された、式I、I-a、I-b、I-c、I-d、I-d-i、I-d-i-a、I-e、I-e-i、I-e-i-a、I-e-i-b、I-f、I-f-i、I-f-ii、I-f-iii、I-f-i-a、I-f-ii-a、またはI-f-iii-aの提供される化合物を含む。この繋留部分は、式I、I-a、I-b、I-c、I-d、I-d-i、I-d-i-a、I-e、I-e-i、I-e-i-a、I-e-i-b、I-f、I-f-i、I-f-ii、I-f-iii、I-f-i-a、I-f-ii-a、またはI-f-iii-aの化合物に、その分子上の任意の適切な炭素もしくは窒素を介して、またはR^1を介して、結合し得る。当業者は、繋留部分がR^1に結合する場合、R^1は$R^{1'}$で表される二価の弾頭基であることを理解する。

【０３８８】

特定の実施形態において、提供されるプローブ化合物は、式II:

【０３８９】

【化６４】



II

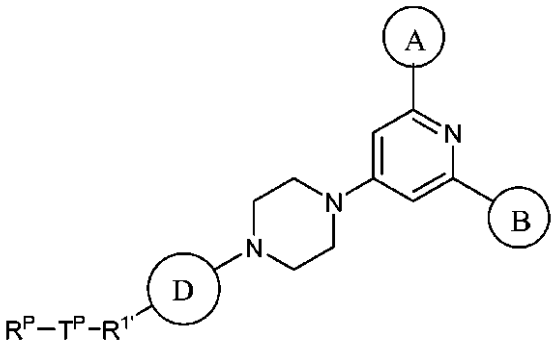
の化合物であり、式IIにおいて、環A、環B、T^1、環C、T^2、および環Dは、式Iに関して上で定義され、本明細書中のクラスおよびサブクラスにおいて記載されるとおりであり、$R^{1'}$は、二価の弾頭基であり、T^Pは、二価の繋留部分であり;そしてR^Pは、検出可能な部分である。

【０３９０】

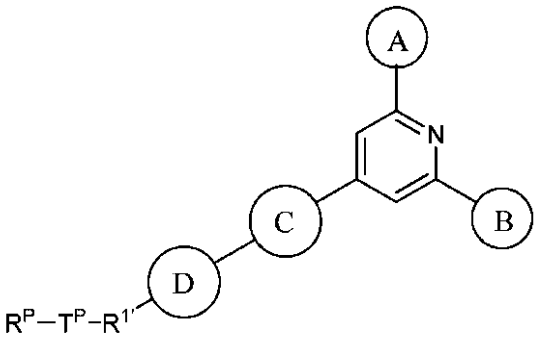
特定の実施形態において、提供されるプローブ化合物は、式II-e、II-f、II-f-i、II-f-ii、またはII-f-iii:

【０３９１】

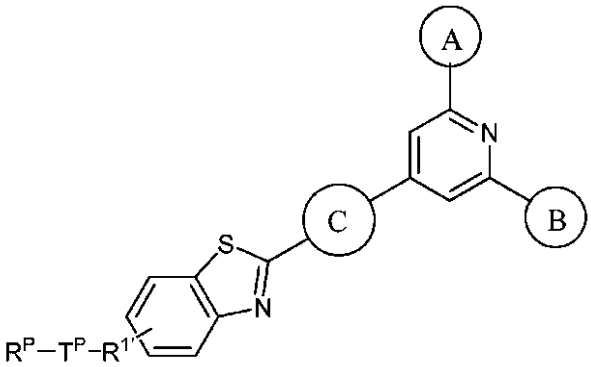
【化６５】



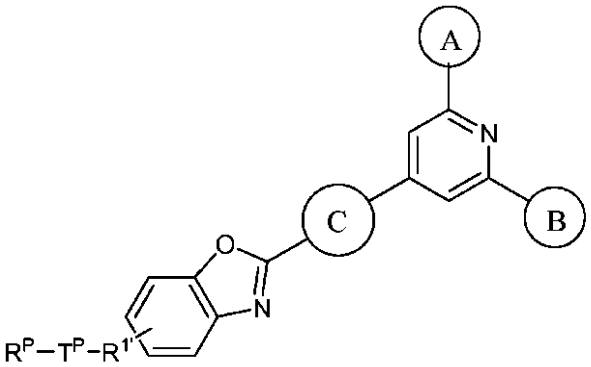
II-e



II-f



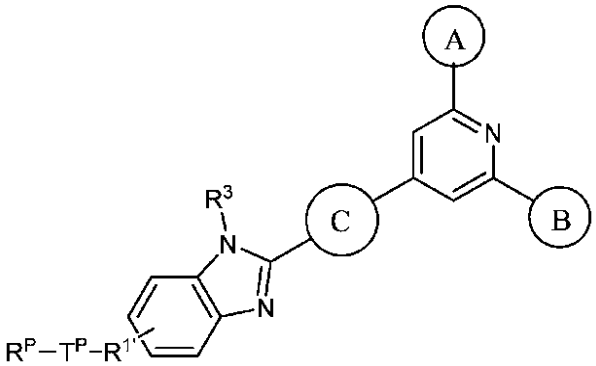
II-f-*i*



II-f-*ii*

【０３９２】

【化６６】



II-f-*iii*

の化合物であり、ここで環A、環B、環C、T^2、環D、およびR^3は、それぞれ式I-e、I-f、I-f-i、I-f-ii、およびI-f-iiiに関して上で定義され、本明細書中のクラスおよびサブクラスにおいて記載されるとおりであり、$R^{1'}$は、二価の弾頭基であり、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。

【０３９３】

いくつかの実施形態では、R^Pは、一次標識または二次標識から選択される検出可能部分である。特定の実施形態では、R^Pは、蛍光標識（例えば、蛍光色素または発蛍光団）、質量タグ、化学発光基、発色団、電子密度の高い基またはエネルギー移動剤から選択される検出可能部分である。

【０３９４】

本明細書において、用語「検出可能部分」は、用語「標識」および「レポーター」と交換可能に使用され、検出され得る任意の部分、例えば、一次標識および二次標識に関する。検出可能部分の存在は、研究中の系において検出可能部分を（絶対的に、およそ、また

は相対的に）定量する方法を使用して測定され得る。いくつかの実施形態では、このような方法は、当業者に周知であり、レポーター部分（例えば、標識、色素、光クロスリンカー、細胞傷害性化合物、薬物、親和性標識、光親和性標識、反応性化合物、抗体または抗体フラグメント、生体材料、ナノ粒子、スピン標識、発蛍光団、金属含有部分、放射性部分、量子ドット（複数可）、新規官能基、その他の分子と共有結合によってまたは非共有結合によって相互作用する基、光ケージ化部分、化学線励起性部分、リガンド、光異性化可能な部分、ビオチン、ビオチンアナログ（例えば、ビオチンスルホキシド）、重原子を組み込んでいる部分、化学的に切断可能な基、光切断可能な基、酸化還元活性物質、同位体標識された部分、生物物理学的プローブ、リン光発光基、化学発光基、電子密度の高い基、磁性基、挿入基、発色団、エネルギー移動剤、生物学的に活性な物質、検出可能な標識および上記の任意の組み合わせ）を定量する任意の方法を含む。

【０３９５】

放射性同位体（例えば、トリチウム、^{32}Ｐ、^{33}Ｐ、^{35}Ｓ、^{14}Ｃ、^{123}Ｉ、^{124}Ｉ、^{125}Ｉまたは^{131}Ｉ）、質量タグ（安定な同位体（例えば、^{13}Ｃ、^{2}Ｈ、^{17}Ｏ、^{18}Ｏ、^{15}Ｎ、^{19}Ｆおよび^{127}Ｉ）、陽電子放出同位体（例えば、^{11}Ｃ、^{18}Ｆ、^{13}Ｎ、^{124}Ｉおよび^{15}Ｏ）が挙げられるが、これらに限定されない）、および蛍光標識などの一次標識は、さらなる修飾を行わずに検出され得るシグナル生成レポーター基である。検出可能部分は、蛍光、陽電子放射型断層撮影、ＳＰＥＣＴ医用画像、化学発光、電子スピン共鳴、紫外／可視吸光度分光法、質量分析、核磁気共鳴、磁気共鳴、フローサイトメトリー、オートラジオグラフィー、シンチレーション計数、ホスホイメージングおよび電気化学的方法が挙げられるが、これらに限定されない方法によって分析され得る。

【０３９６】

本明細書において、用語「二次標識」とは、検出可能なシグナルの生成のために二次中間体の存在を必要とする、ビオチンおよび種々のタンパク質抗原などの部分をいう。ビオチンに対しては、二次中間体として、ストレプトアビジン－酵素結合体を含み得る。抗原標識に対しては、二次中間体は、抗体－酵素結合体を含み得る。いくつかの蛍光基は、それらが、非放射性蛍光共鳴エネルギー移動（ＦＲＥＴ）のプロセスにおいてエネルギーを別の基に移動し、第２の基が検出されるシグナルを生じるので二次標識として作用する。

【０３９７】

本明細書において、用語「蛍光標識」、「蛍光色素」および「発蛍光団」は、規定の励起波長で光エネルギーを吸収し、異なる波長で光エネルギーを放出する部分をいう。蛍光標識の例として、Ａｌｅｘａ　Ｆｌｕｏｒ色素（Ａｌｅｘａ　Ｆｌｕｏｒ３５０、Ａｌｅｘａ　Ｆｌｕｏｒ４８８、Ａｌｅｘａ　Ｆｌｕｏｒ５３２、Ａｌｅｘａ　Ｆｌｕｏｒ５４６、Ａｌｅｘａ　Ｆｌｕｏｒ５６８、Ａｌｅｘａ　Ｆｌｕｏｒ５９４、Ａｌｅｘａ　Ｆｌｕｏｒ６３３、Ａｌｅｘａ　Ｆｌｕｏｒ６６０およびＡｌｅｘａ　Ｆｌｕｏｒ６８０）、ＡＭＣＡ、ＡＭＣＡ－Ｓ、ＢＯＤＩＰＹ色素（ＢＯＤＩＰＹ　ＦＬ、ＢＯＤＩＰＹ　Ｒ６Ｇ、ＢＯＤＩＰＹ　ＴＭＲ、ＢＯＤＩＰＹ　ＴＲ、ＢＯＤＩＰＹ４９３／５０３、ＢＯＤＩＰＹ５３０／５５０、ＢＯＤＩＰＹ５５８／５６８、ＢＯＤＩＰＹ５６４／５７０、ＢＯＤＩＰＹ５７６／５８９、ＢＯＤＩＰＹ５８１／５９１、ＢＯＤＩＰＹ６３０／６５０、ＢＯＤＩＰＹ６５０／６６５）、カルボキシローダミン６Ｇ、カルボキシ－Ｘ－ローダミン（ＲＯＸ）、カスケードブルー、カスケードイエロー、クマリン３４３、シアニン色素（Ｃｙ３、Ｃｙ５、Ｃｙ３．５、Ｃｙ５．５）、ダンシル、ダポキシル（Ｄａｐｏｘｙｌ）、ジアルキルアミノクマリン、４’，５’－ジクロロ－２’，７’－ジメトキシ－フルオレセイン、ＤＭ－ＮＥＲＦ、エオシン、エリスロシン、フルオレセイン、ＦＡＭ、ヒドロキシクマリン、ＩＲＤｙｅｓ（ＩＲＤ４０、ＩＲＤ７００、ＩＲＤ８００）、ＪＯＥ、リサミンローダミンＢ、マリーナブルー、メトキシクマリン、ナフトフルオレセイン、オレゴングリーン４８８、オレゴングリーン５００、オレゴングリーン５１４、パシフィックブルー、ＰｙＭＰＯ、ピレン、ローダミンＢ、ローダミン６Ｇ、ローダミングリーン、ローダミンレッド、ロドールグリーン、２’，４’，５’，７’－テトラ－ブロモスル

ホン－フルオレセイン、テトラメチル－ローダミン（ＴＭＲ）、カルボキシテトラメチルローダミン（ＴＡＭＲＡ）、テキサスレッド、テキサスレッド－Ｘ、５（６）－カルボキシフルオレセイン、２，７－ジクロロフルオレセイン、Ｎ，Ｎ－ビス（２，４，６－トリメチルフェニル）－３，４：９，１０－ペリレンビス（ジカルボキシミド、ＨＰＴＳ、エチルエオシン、ＤＹ－４９０ＸＬ　ＭｅｇａＳｔｏｋｅｓ、ＤＹ－４８５ＸＬ　ＭｅｇａＳｔｏｋｅｓ、アディロンダックグリーン５２０、ＡＴＴＯ４６５、ＡＴＴＯ４８８、ＡＴＴＯ４９５、ＹＯＹＯ－１，５－ＦＡＭ、ＢＣＥＣＦ、ジクロロフルオレセイン、ローダミン１１０、ローダミン１２３、ＹＯ－ＰＲＯ－１、ＳＹＴＯＸグリーン、ナトリウムグリーン、ＳＹＢＲグリーンＩ、Ａｌｅｘａ　Ｆｌｕｏｒ５００、ＦＩＴＣ、Ｆｌｕｏ－３、Ｆｌｕｏ－４、フルオロ－エメラルド、ＹｏＹｏ－１　ｓｓＤＮＡ、ＹｏＹｏ－１　ｄｓＤＮＡ、ＹｏＹｏ－１、ＳＹＴＯ　ＲＮＡＳｅｌｅｃｔ、ジベルサ（Ｄｉｖｅｒｓａ）グリーン－ＦＰ、ドラゴングリーン、エバグリーン、サーフグリーンＥＸ、スペクトラムグリーン、ニューロトレース（ＮｅｕｒｏＴｒａｃｅ）５００５２５、ＮＢＤ－Ｘ、ミトトラッカーグリーンＦＭ、リソトラッカーグリーンＤＮＤ－２６、ＣＢＱＣＡ、ＰＡ－ＧＦＰ（活性化後）、ＷＥＧＦＰ（活性化後）、ＦｌＡＳＨ－ＣＣＸＸＣＣ、アザミグリーン単量体、アザミグリーン、緑色蛍光タンパク質（ＧＦＰ）、ＥＧＦＰ（Ｃａｍｐｂｅｌｌ　Ｔｓｉｅｎ２００３）、ＥＧＦＰ（Ｐａｔｔｅｒｓｏｎ２００１）、カエデ（Ｋａｅｄｅ）グリーン、７－ベンジルアミノ－４－ニトロベンザ－２－オキサ－１，３－ジアゾール、Ｂｅｘｌ、ドキソルビシン、ルミオグリーンまたはＳｕｐｅｒＧｌｏ　ＧＦＰが挙げられるが、これらに限定されない。

【０３９８】

本明細書において、用語「質量タグ」とは、質量分析（ＭＳ）検出技術を使用してその質量によって一意的に検出され得る任意の部分をいう。質量タグの例として、Ｎ－［３－［４’－［（ｐ－メトキシテトラフルオロベンジル）オキシ］フェニル］－３－メチルグリセロニル］イソニペコン酸、４’－［２，３，５，６－テトラフルオロ－４－（ペンタフルオロフェノキシル）］メチルアセトフェノンおよびそれらの誘導体などのエレクトロフォア放出タグが挙げられる。これらの質量タグの合成および有用性は、米国特許第４，６５０，７５０号、同４，７０９，０１６号、同５，３６０，８１９１号、同５，５１６，９３１号、同５，６０２，２７３号、同５，６０４，１０４号、同５，６１０，０２０号および同５，６５０，２７０号に記載されている。質量タグのその他の例として、種々の長さおよび塩基組成のヌクレオチド、ジデオキシヌクレオチド、オリゴヌクレオチド、オリゴペプチド、オリゴ糖および種々の長さおよびモノマー組成のその他の合成ポリマーが挙げられるが、これらに限定されない。適切な質量範囲（１００～２０００ダルトン）の、中性のものと荷電したものとの両方の多種多様な有機分子（生体分子または合成化合物）を、質量タグとして使用してもよい。安定な同位体（例えば、^{13}Ｃ、^{2}Ｈ、^{17}Ｏ、^{18}Ｏおよび^{15}Ｎ）も、質量タグとして使用してよい。

【０３９９】

本明細書において、用語「化学発光基」とは、熱を加えることなく、化学反応の結果として光を放出する基をいう。例として、ルミノール（５－アミノ－２，３－ジヒドロ－１，４－フタラジンジオン）は、塩基および金属触媒の存在下で過酸化水素（H_2O_2）のような酸化剤と反応して、励起状態の生成物（３－アミノフタレート、３－ＡＰＡ）を生成する。

【０４００】

本明細書において、用語「発色団」とは、可視波長、ＵＶ波長またはＩＲ波長の光を吸収する分子をいう。

【０４０１】

本明細書において、用語「色素」とは、発色団を含有する、可溶性の、着色物質をいう。

【０４０２】

本明細書において、用語「電子密度の高い基」とは、電子線を照射されると電子を散乱

させる基をいう。このような基として、モリブデン酸アンモニウム、次硝酸ビスマス、ヨウ化カドミウム、カルボヒドラジド、塩化第二鉄六水和物、ヘキサメチレンテトラミン、無水三塩化インジウム、硝酸ランタン、酢酸鉛三水和物、クエン酸鉛三水和物、硝酸鉛、過ヨウ素酸、ホスホモリブデン酸、ホスホタングステン酸、フェリシアン化カリウム、フェロシアン化カリウム、ルテニウムレッド、硝酸銀、銀タンパク質化合物（Ａｇアッセイ：８．０～８．５％）「強」、銀テトラフェニルポルフィン（Ｓ－ＴＰＰＳ）、塩化金酸ナトリウム、タングステン酸ナトリウム、硝酸タリウム、チオセミカルバジド（ＴＳＣ）、酢酸ウラニル、硝酸ウラニルおよび硫酸バナジルが挙げられるが、これらに限定されない。

【０４０３】

本明細書において、用語「エネルギー移動剤」とは、エネルギーを別の分子に供与するか、別の分子から受容するかのいずれかである分子をいう。単に例として、蛍光共鳴エネルギー移動（ＦＲＥＴ）は、蛍光ドナー分子の励起状態エネルギーが、励起していないアクセプター分子に非放射性に移動され、アクセプター分子が次いで、供与されたエネルギーをより長波長で蛍光発光する、双極子－双極子カップリングプロセスである。

【０４０４】

本明細書において、用語「重原子を組み込んでいる部分」とは、通常、炭素よりも重い原子のイオンを組み込む基をいう。いくつかの実施形態では、このようなイオンまたは原子として、ケイ素、タングステン、金、鉛およびウランが挙げられるが、これらに限定されない。

【０４０５】

本明細書において、用語「光親和性標識」とは、光に曝露されると、標識が親和性を有する分子と結合を形成する基を有する標識をいう。

【０４０６】

本明細書において、用語「光ケージ化部分」とは、特定の波長で照射されると、その他のイオンまたは分子と共有結合または非共有結合によって結合する基をいう。

【０４０７】

本明細書において、用語「光異性化可能な部分」とは、光を照射されると、一方の異性体の形態からもう一方へ変化する基をいう。

【０４０８】

本明細書において、用語「放射性部分」とは、その核が自発的に、α粒子、β粒子またはγ粒子などの核放射線を発する基をいい、ここで、α粒子は、ヘリウム核であり、β粒子は、電子であり、γ粒子は、高エネルギー光子である。

【０４０９】

本明細書において、「スピン標識」とは、いくつかの実施形態では、電子スピン共鳴分光法によって検出され、その他の実施形態では、別の分子に結合される、不対電子スピンを示す原子または原子の基（すなわち、安定な常磁性基）を含有する分子をいう。このようなスピン標識分子として、ニトリルラジカルおよびニトロキシドが挙げられるが、これらに限定されず、いくつかの実施形態では、シングルスピン標識またはダブルスピン標識である。

【０４１０】

本明細書において、用語「量子ドット」とは、いくつかの実施形態では、近赤外で検出され、極めて高い量子収率を有する（すなわち、中程度の照射で非常に明るい）コロイド状半導体ナノ結晶をいう。

【０４１１】

当業者ならば、検出可能部分を、適した置換基を介して提供される化合物と結合させてもよいということは認識する。本明細書において、用語「適した置換基」とは、検出可能部分に共有結合され得る部分をいう。このような部分は、当業者には周知であり、例えば、いくつか例を挙げると、カーボネート部分、アミノ部分、チオール部分またはヒドロキシル部分を含有する基が挙げられる。このような部分は、提供される化合物と直接結合さ

れても、二価の飽和または不飽和炭化水素鎖などの繋留部分を介して結合されてもよいことが理解される。

【０４１２】

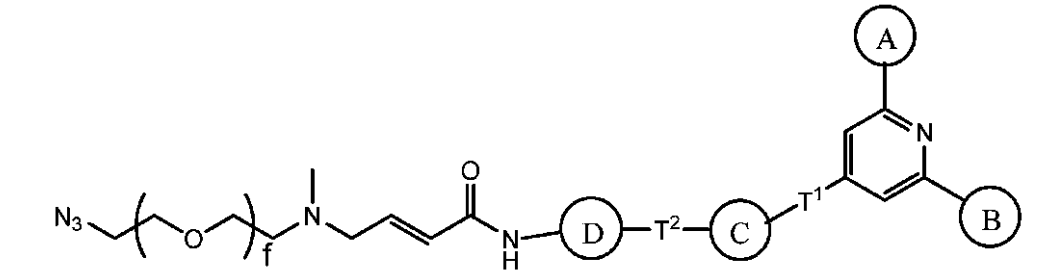
いくつかの実施形態では、検出可能部分は、クリックケミストリーによって、提供される化合物と結合させられ得る。いくつかの実施形態では、このような部分は、必要に応じて銅触媒の存在下で、アルキンとのアジドの１，３－環化付加によって結合させられる。クリックケミストリーを使用する方法は、当技術分野で公知であり、Ｒｏｓｔｏｖｔｓｅｖら、Ａｎｇｅｗ．Ｃｈｅｍ．Ｉｎｔ．Ｅｄ．２００２年、４１巻、２５９６～９９頁およびＳｕｎら、Ｂｉｏｃｏｎｊｕｇａｔｅ Ｃｈｅｍ．、２００６年、１７巻、５２～５７頁によって記載されるものが挙げられる。いくつかの実施形態では、クリック対応のインヒビター部分が提供され、クリック対応の－Ｔｐ－Ｒｐ部分と反応させられる。本明細書において、「クリック対応の」とは、クリックケミストリー反応において使用するためのアジドまたはアルキンを含有する部分をいう。いくつかの実施形態では、クリック対応のインヒビター部分は、アジドを含む。特定の実施形態では、クリック対応の－Ｔｐ－Ｒｐ部分は、銅を含まないクリックケミストリー反応（例えば、Ｂａｓｋｉｎら、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ２００７年、１０４巻、１６７９３～１６７９７頁に記載される方法を使用する）において使用するための歪んだシクロオクチンを含む。

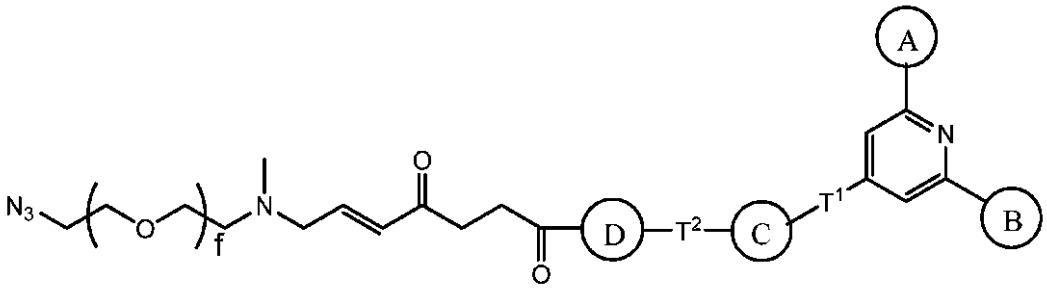
【０４１３】

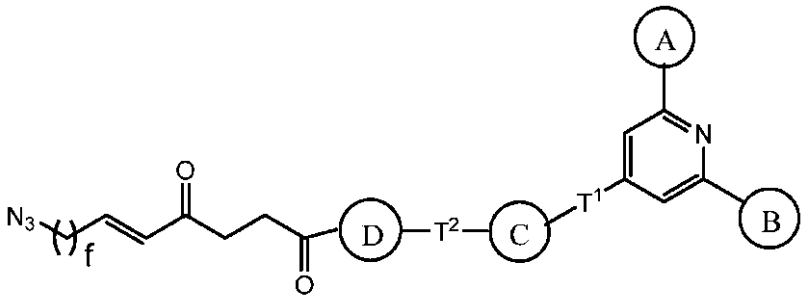
特定の実施形態において、クリック対応のインヒビター部分は、以下の式：

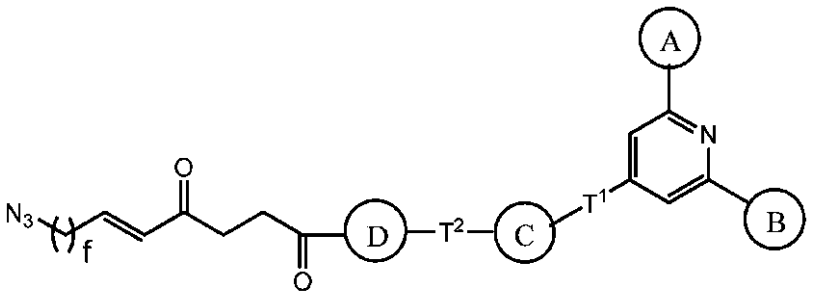
【０４１４】

【化６７】

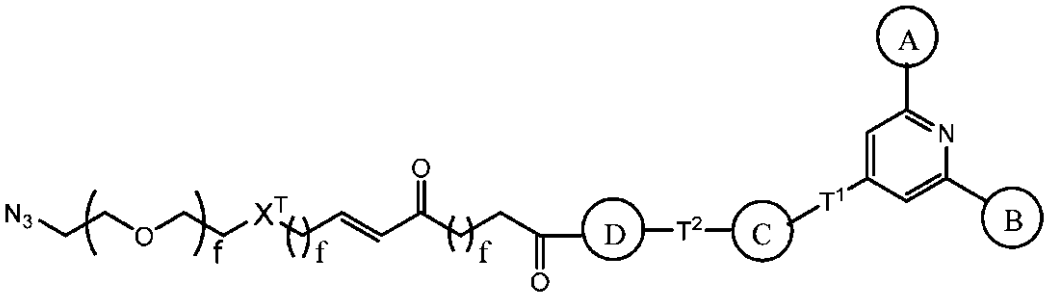








または



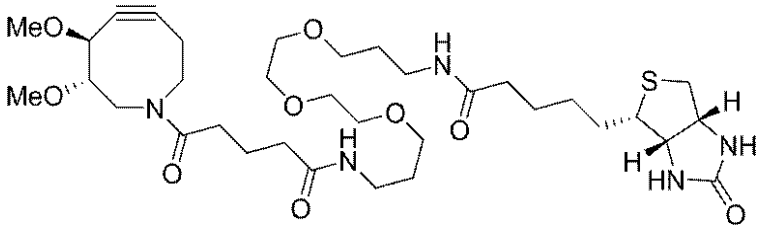
のうちの１つの部分であり、これらの式において、環A、環B、環C、環D、T^1、およびT^2は、式Iに関して上で定義され、そして本明細書中に記載されるとおりであり、X^Tは、－Ｏ－、－ＮＨ－、または－ＮＭｅ－であり、そしてｆの各存在は独立して、１、２、または３である。

【０４１５】

いくつかの実施形態において、クリック対応の－Ｔ^P－Ｒ^{P}部分は、式：

【０４１６】

【化６８】



【０４１７】

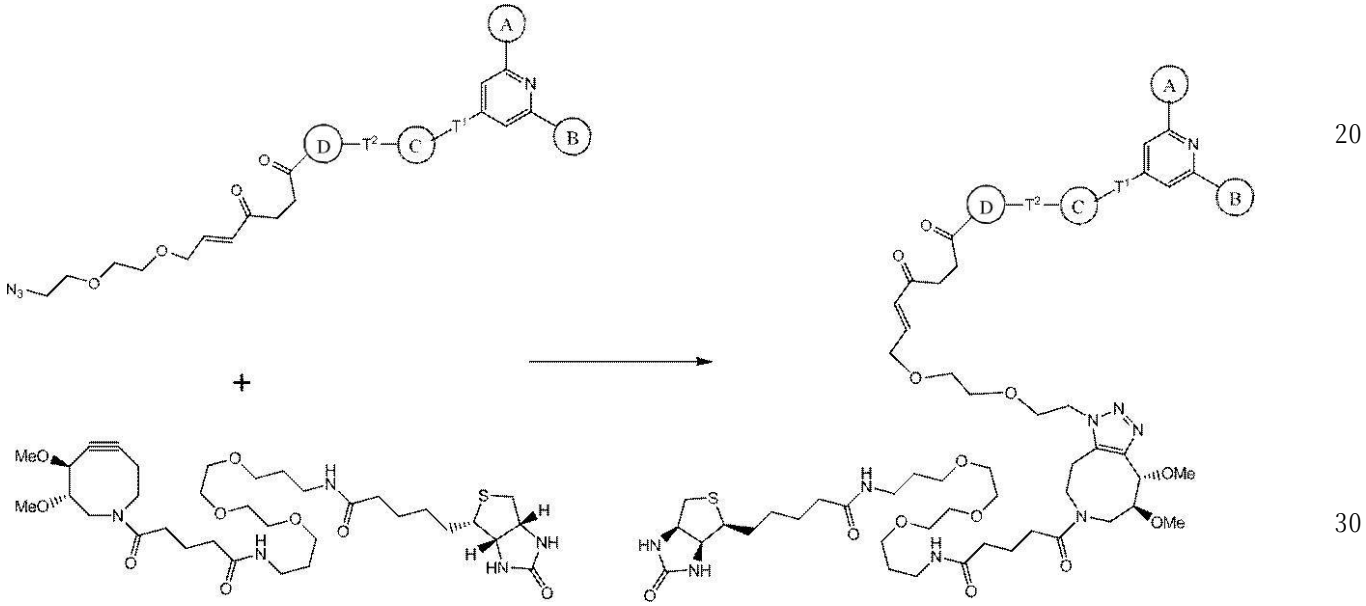
の部分である。

【０４１８】

クリック対応のインヒビター部分とクリック対応の－Ｔｐ－Ｒｐ部分とが［３＋２］－環化を介して結合する例示的な反応（シクロオクチンの使用（ＳｌｅｔｔｅｎおよびＢｅｒｔｏｚｚｉ，Ｏｒｇ．Ｌｅｔｔ．１０：３０９７－３０９９（２００８）を参照のこと）が挙げられる）は、以下のとおりである：

【０４１９】

【化６９】



【０４２０】

いくつかの実施形態では、検出可能部分Ｒｐは、標識、色素、光クロスリンカー、細胞傷害性化合物、薬物、親和性標識、光親和性標識、反応性化合物、抗体または抗体フラグメント、生体材料、ナノ粒子、スピン標識、発蛍光団、金属含有部分、放射性部分、量子ドット（複数可）、新規官能基、共有結合または非共有結合によってその他の分子と相互作用する基、光ケージ化部分、化学線励起性部分、リガンド、光異性化可能な部分、ビオチン、ビオチンアナログ（例えば、ビオチンスルホキシド）、重原子を組み込んでいる部分、化学切断可能な基、光切断可能な基、酸化還元活性物質、同位体標識された部分、生物物理学的プローブ、リン光発光基、化学発光基、電子密度の高い基、磁性基、挿入基、発色団、エネルギー移動剤、生物学的に活性な物質、検出可能な標識またはそれらの組み合わせから選択される。

【０４２１】

いくつかの実施形態では、Ｒｐは、ビオチンまたはそのアナログである。特定の実施形態では、Ｒｐはビオチンである。特定の他の実施形態において、Ｒｐは、ビオチンスルホキシドである。

【０４２２】

別の実施形態では、Ｒｐは発蛍光団である。さらなる実施形態では、発蛍光団は、Ａｌｅｘａ　Ｆｌｕｏｒ色素（Ａｌｅｘａ　Ｆｌｕｏｒ３５０、Ａｌｅｘａ　Ｆｌｕｏｒ４８

８、Ａｌｅｘａ Ｆｌｕｏｒ５３２、Ａｌｅｘａ Ｆｌｕｏｒ５４６、Ａｌｅｘａ Ｆｌｕｏｒ５６８、Ａｌｅｘａ Ｆｌｕｏｒ５９４、Ａｌｅｘａ Ｆｌｕｏｒ６３３、Ａｌｅｘａ Ｆｌｕｏｒ６６０およびＡｌｅｘａ Ｆｌｕｏｒ６８０）、ＡＭＣＡ、ＡＭＣＡ－Ｓ、ＢＯＤＩＰＹ色素（ＢＯＤＩＰＹ ＦＬ、ＢＯＤＩＰＹ Ｒ６Ｇ、ＢＯＤＩＰＹ ＴＭＲ、ＢＯＤＩＰＹ ＴＲ、ＢＯＤＩＰＹ４９３／５０３、ＢＯＤＩＰＹ５３０／５５０、ＢＯＤＩＰＹ５５８／５６８、ＢＯＤＩＰＹ５６４／５７０、ＢＯＤＩＰＹ５７６／５８９、ＢＯＤＩＰＹ５８１／５９１、ＢＯＤＩＰＹ６３０／６５０、ＢＯＤＩＰＹ６５０／６６５）、カルボキシローダミン６Ｇ、カルボキシ－Ｘ－ローダミン（ＲＯＸ）、カスケードブルー、カスケードイエロー、クマリン３４３、シアニン色素（Ｃｙ３、Ｃｙ５、Ｃｙ３．５、Ｃｙ５．５）、ダンシル、ダポキシル（Ｄａｐｏｘｙｌ）、ジアルキルアミノクマリン、４’，５’－ジクロロ－２’，７’－ジメトキシ－フルオレセイン、ＤＭ－ＮＥＲＦ、エオシン、エリスロシン、フルオレセイン、ＦＡＭ、ヒドロキシクマリン、ＩＲＤｙｅｓ（ＩＲＤ４０、ＩＲＤ７００、ＩＲＤ８００）、ＪＯＥ、リサミンローダミンＢ、マリーナブルー、メトキシクマリン、ナフトフルオレセイン、オレゴングリーン４８８、オレゴングリーン５００、オレゴングリーン５１４、パシフィックブルー、ＰｙＭＰＯ、ピレン、ローダミンＢ、ローダミン６Ｇ、ローダミングリーン、ローダミンレッド、ロドールグリーン、２’，４’，５’，７’－テトラ－ブロモスルホン－フルオレセイン、テトラメチル－ローダミン（ＴＭＲ）、カルボキシテトラメチルローダミン（ＴＡＭＲＡ）、テキサスレッド、テキサスレッド－Ｘ、５（６）－カルボキシフルオレセイン、２，７－ジクロロフルオレセイン、Ｎ，Ｎ－ビス（２，４，６－トリメチルフェニル）－３，４：９，１０－ペリレンビス（ジカルボキシミド、ＨＰＴＳ、エチルエオシン、ＤＹ－４９０ＸＬ ＭｅｇａＳｔｏｋｅｓ、ＤＹ－４８５ＸＬ ＭｅｇａＳｔｏｋｅｓ、アディロンダックグリーン５２０、ＡＴＴＯ４６５、ＡＴＴＯ４８８、ＡＴＴＯ４９５、ＹＯＹＯ－１，５－ＦＡＭ、ＢＣＥＣＦ、ジクロロフルオレセイン、ローダミン１１０、ローダミン１２３、ＹＯ－ＰＲＯ－１、ＳＹＴＯＸグリーン、ナトリウムグリーン、ＳＹＢＲグリーンＩ、Ａｌｅｘａ Ｆｌｕｏｒ５００、ＦＩＴＣ、Ｆｌｕｏ－３、Ｆｌｕｏ－４、フルオロ－エメラルド、ＹｏＹｏ－１ ｓｓＤＮＡ、ＹｏＹｏ－１ ｄｓＤＮＡ、ＹｏＹｏ－１、ＳＹＴＯ ＲＮＡＳｅｌｅｃｔ、ジベルサ（Ｄｉｖｅｒｓａ）グリーン－ＦＰ、ドラゴングリーン、エバグリーン、サーフグリーンＥＸ、スペクトラムグリーン、ニューロトレース（Ｎｅｕｒｏ Ｔｒａｃｅ）５００５２５、ＮＢＤ－Ｘ、ミトトラッカーグリーンＦＭ、リソトラッカーグリーンＤＮＤ－２６、ＣＢＱＣＡ、ＰＡ－ＧＦＰ（活性化後）、ＷＥＧＦＰ（活性化後）、ＦｌＡＳＨ－ＣＣＸＸＣＣ、アザミグリーン単量体、アザミグリーン、緑色蛍光タンパク質（ＧＦＰ）、ＥＧＦＰ（Ｃａｍｐｂｅｌｌ Ｔｓｉｅｎ２００３）、ＥＧＦＰ（Ｐａｔｔｅｒｓｏｎ２００１）、カエデ（Ｋａｅｄｅ）グリーン、７－ベンジルアミノ－４－ニトロベンザ－２－オキサ－１，３－ジアゾール、Ｂｅｘｌ、ドキソルビシン、ルミオグリーンまたはＳｕｐｅｒＧｌｏ ＧＦＰから選択される。

【０４２３】

上記で一般的に記載されたように、提供されるプローブ化合物は、繋留部分－Ｔ^{p}－を含み、これは、不可逆インヒビターを検出可能部分に結合する。本明細書において、用語「繋留」または「繋留部分」とは、共有結合、ポリマー、水溶性ポリマー、必要に応じて置換されたアルキル、必要に応じて置換されたヘテロアルキル、必要に応じて置換されたヘテロシクロアルキル、必要に応じて置換されたシクロアルキル、必要に応じて置換されたヘテロシクリル、必要に応じて置換されたヘテロシクロアルキルアルキル、必要に応じて置換されたヘテロシクロアルキルアルケニル、必要に応じて置換されたアリール、必要に応じて置換されたヘテロアリール、必要に応じて置換されたヘテロシクロアルキルアルケニルアルキル、必要に応じて置換されたアミド部分、エーテル部分、ケトン部分、エステル部分、必要に応じて置換されたカルバメート部分、必要に応じて置換されたヒドラゾン部分、必要に応じて置換されたヒドラジン部分、必要に応じて置換されたオキシム部分、ジスルフィド部分、必要に応じて置換されたイミン部分、必要に応じて置換されたスルホンアミド部分、スルホン部分、スルホキシド部分、チオエーテル部分またはそれらの任

意の組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない任意の二価の化学スペーサーをいう。

【０４２４】

いくつかの実施形態では、繋留部分－Ｔｐ－は、共有結合、ポリマー、水溶性ポリマー、必要に応じて置換されたアルキル、必要に応じて置換されたヘテロアルキル、必要に応じて置換されたヘテロシクロアルキル、必要に応じて置換されたシクロアルキル、必要に応じて置換されたヘテロシクロアルキルアルキル、必要に応じて置換されたヘテロシクロアルキルアルケニル、必要に応じて置換されたアリール、必要に応じて置換されたヘテロアリールおよび必要に応じて置換されたヘテロシクロアルキルアルケニルアルキルから選択される。いくつかの実施形態では、繋留部分は、必要に応じて置換された複素環である。その他の実施形態では、複素環は、アジリシン、オキシラン、エピスルフィド、アゼチジン、オキセタン、ピロリン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ピロリジン、ピラゾール、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、オキシレン、チアゾール、イソチアゾール、ジチオラン、フラン、チオフェン、ピペリジン、テトラヒドロピラン、チアン、ピリジン、ピラン、チアピラン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、ピペラジン、オキサジン、チアジン、ジチアンおよびジオキサンから選択される。いくつかの実施形態では、複素環はピペラジンである。さらなる実施形態では、繋留部分は、必要に応じて置換される。その他の実施形態では、水溶性ポリマーは、ＰＥＧ基である。

【０４２５】

その他の実施形態では、繋留部分は、検出可能部分と、キナーゼインヒビター部分の間に十分な空間的分離を提供する。さらなる実施形態では、繋留部分は安定である。なおさらなる実施形態では、繋留部分は、検出可能部分の反応に実質的に影響を及ぼさない。その他の実施形態では、繋留部分は、プローブ化合物に化学安定性を提供する。さらなる実施形態では、繋留部分はプローブ化合物に十分な溶解度を提供する。

【０４２６】

いくつかの実施形態では、水溶性ポリマーなどの繋留部分－Ｔｐ－は、一方の末端で提供される不可逆インヒビターとカップリングされ、もう一方の末端で、検出可能部分Ｒｐとカップリングされている。その他の実施形態では、水溶性ポリマーは、提供される不可逆インヒビターの官能基または置換基を介してカップリングされている。さらなる実施形態では、水溶性ポリマーは、レポーター部分の官能基または置換基を介してカップリングされている。

【０４２７】

いくつかの実施形態では、繋留部分－Ｔｐ－において使用するための親水性のポリマーの例として、ポリアルキルエーテルおよびそのアルコキシキャップされたアナログ（例えば、ポリオキシエチレングリコール、ポリオキシエチレン／プロピレングリコールおよびそのメトキシまたはエトキシキャップされたアナログ、ポリオキシエチレングリコール、後者は、ポリエチレングリコールまたはＰＥＧとしても知られている）；ポリビニルピロリドン；ポリビニルアルキルエーテル；ポリオキサゾリン、ポリアルキルオキサゾリンおよびポリヒドロキシアルキルオキサゾリン；ポリアクリルアミド、ポリアルキルアクリルアミドおよびポリヒドロキシアルキルアクリルアミド（例えば、ポリヒドロキシプロピルメタクリルアミドおよびその誘導体）；ポリヒドロキシアルキルアクリレート；ポリシアル酸およびそのアナログ、親水性ペプチド配列；多糖またはその誘導体（デキストランおよびデキストラン誘導体（例えば、カルボキシメチルデキストラン、硫酸デキストラン、アミノデキストラン）が挙げられる）；セルロースおよびその誘導体、例えば、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシアルキルセルロース；キチンおよびその誘導体、例えば、キトサン、スクシニルキトサン、カルボキシメチルキチン、カルボキシメチルキトサン；ヒアルロン酸およびその誘導体；デンプン；アルギネート；コンドロイチン硫酸；アルブミン；プルランおよびカルボキシメチルプルラン；ポリアミノ酸およびその誘導体、例えば、ポリグルタミン酸、ポリリジン、ポリアスパラギン酸、ポリアスパルタミド；無水

マレイン酸コポリマー、例えば、無水スチレンマレイン酸コポリマー、無水ジビニルエチルエーテルマレイン酸コポリマー；ポリビニルアルコール；それらのコポリマー、それらのターポリマー、それらの混合物および前記のものの誘導体が挙げられるが、これらに限定されない。その他の実施形態では、水溶性ポリマーは、線状、フォーク状（ｆｏｒｋｅｄ）または分岐が挙げられるが、これらに限定されない任意の構造の形態である。さらなる実施形態では、多官能性ポリマー誘導体として、２つの末端を有し、各末端が、同一または異なっている官能基と結合している線状ポリマーが挙げられるが、これらに限定されない。

【０４２８】

いくつかの実施形態では、水ポリマーは、ポリ（エチレングリコール）部分を含む。さらなる実施形態では、ポリマーの分子量は、約１００Ｄａから約１００，０００Ｄａ以上の間を含むがこれらに限定されない、広範囲のものである。なおさらなる実施形態では、ポリマーの分子量は、約１００Ｄａから約１００，０００Ｄａの間である（約１００，０００Ｄａ、約９５，０００Ｄａ、約９０，０００Ｄａ、約８５，０００Ｄａ、約８０，０００Ｄａ、約７５，０００Ｄａ、約７０，０００Ｄａ、約６５，０００Ｄａ、約６０，０００Ｄａ、約５５，０００Ｄａ、約５０，０００Ｄａ、約４５，０００Ｄａ、約４０，０００Ｄａ、約３５，０００Ｄａ、３０，０００Ｄａ、約２５，０００Ｄａ、約２０，０００Ｄａ、約１５，０００Ｄａ、約１０，０００Ｄａ、約９，０００Ｄａ、約８，０００Ｄａ、約７，０００Ｄａ、約６，０００Ｄａ、約５，０００Ｄａ、約４，０００Ｄａ、約３，０００Ｄａ、約２，０００Ｄａ、約１，０００Ｄａ、約９００Ｄａ、約８００Ｄａ、約７００Ｄａ、約６００Ｄａ、約５００Ｄａ、約４００Ｄａ、約３００Ｄａ、約２００Ｄａおよび約１００Ｄａを含むがこれらに限定されない）。いくつかの実施形態では、ポリマーの分子量は、約１００Ｄａから５０，０００Ｄａの間である。いくつかの実施形態では、ポリマーの分子量は、約１００Ｄａから４０，０００Ｄａの間である。いくつかの実施形態では、ポリマーの分子量は、約１，０００Ｄａから４０，０００Ｄａの間である。いくつかの実施形態では、ポリマーの分子量は、約５，０００Ｄａから４０，０００Ｄａの間である。いくつかの実施形態では、ポリマーの分子量は、約１０，０００Ｄａから４０，０００Ｄａの間である。いくつかの実施形態では、ポリ（エチレングリコール）分子は分岐ポリマーである。さらなる実施形態では、分枝鎖ＰＥＧの分子量は、約１，０００Ｄａから約１００，０００Ｄａの間である（約１００，０００Ｄａ、約９５，０００Ｄａ、約９０，０００Ｄａ、約８５，０００Ｄａ、約８０，０００Ｄａ、約７５，０００Ｄａ、約７０，０００Ｄａ、約６５，０００Ｄａ、約６０，０００Ｄａ、約５５，０００Ｄａ、約５０，０００Ｄａ、約４５，０００Ｄａ、約４０，０００Ｄａ、約３５，０００Ｄａ、約３０，０００Ｄａ、約２５，０００Ｄａ、約２０，０００Ｄａ、約１５，０００Ｄａ、約１０，０００Ｄａ、約９，０００Ｄａ、約８，０００Ｄａ、約７，０００Ｄａ、約６，０００Ｄａ、約５，０００Ｄａ、約４，０００Ｄａ、約３，０００Ｄａ、約２，０００Ｄａおよび約１，０００Ｄａを含むがこれらに限定されない）。いくつかの実施形態では、分枝鎖ＰＥＧの分子量は、約１，０００Ｄａから約５０，０００Ｄａの間である。いくつかの実施形態では、分枝鎖ＰＥＧの分子量は、約１，０００Ｄａから約４０，０００Ｄａの間である。いくつかの実施形態では、分枝鎖ＰＥＧの分子量は、約５，０００Ｄａから約４０，０００Ｄａの間である。いくつかの実施形態では、分枝鎖ＰＥＧの分子量は、約５，０００Ｄａから約２０，０００Ｄａの間である。実質的に水溶性である骨格の前記の一覧は、決して包括的なものではなく、単に例示であり、いくつかの実施形態では、上記の品質を有するポリマー物質は、本明細書に記載される方法および組成物において使用するのに適している。

【０４２９】

当業者は、$-T^{p}-R^{p}$が式I、I-a、I-b、I-c、I-d、I-d-i、I-d-i-a、I-e、I-e-i、I-e-i-a、I-e-i-b、I-f、I-f-i、I-f-ii、I-f-iii、I-f-i-a、I-f-ii-a、またはI-f-iii-aの化合物にR^{1}弾頭基を介して結合する場合、得られる繋留部分は、このR^{1}弾頭基を含むことを理解する。本明細書中で使用される場合、語句「弾頭基を含む」とは、式II、II-e、II-f、

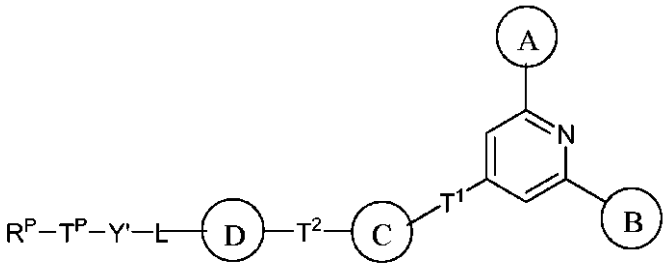
II-f-i、II-f-ii、またはII-f-iiiの-$R^{1'}$-T^P-によって形成される繋留部分が弾頭基で置換されていること、またはこの繋留部分に組み込まれたこのような弾頭基を有することのいずれかを意味する。例えば、-$R^{1'}$-T^P-によって形成される繋留部分は、-L-Y弾頭基で置換され得、この場合、このような基は、本明細書中に記載されるとおりである。あるいは、-$R^{1'}$-T^P-によって形成される繋留部分は、この繋留部分に組み込まれた弾頭基の適切な特徴を有する。例えば、-$R^{1'}$-T^P-によって形成される繋留部分は、１つ以上の不飽和単位、ならびに任意の置換基および／またはヘテロ原子を含み得、これらは一緒になって、本発明によるキナーゼを共有結合により修飾することが可能な部分をもたらす。このような-R^1-T^P-繋留部分は、以下に図示される。

【０４３０】

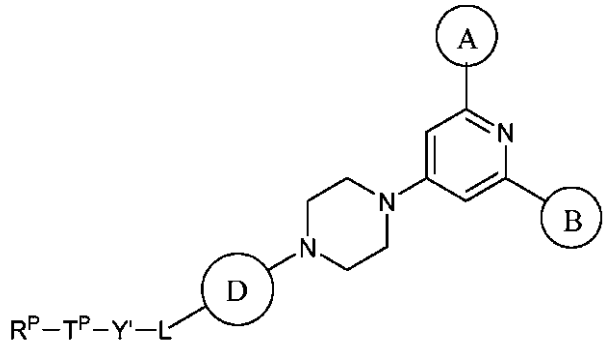
いくつかの実施形態において、-$R^{1'}$-T^P-繋留部分のメチレン単位は、二価の-L-Y'-部分によって置き換えられて、式II’、II’-e、II’-f、II’-f-i、II’-f-ii、またはII’-f-iii:

【０４３１】

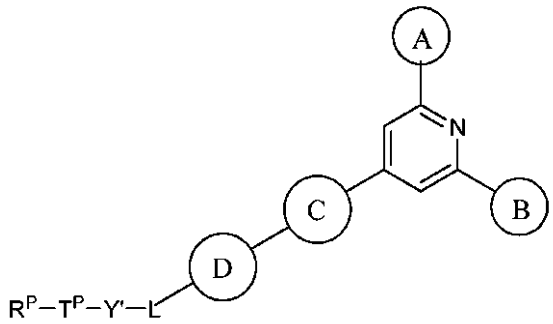
【化７０】



II′



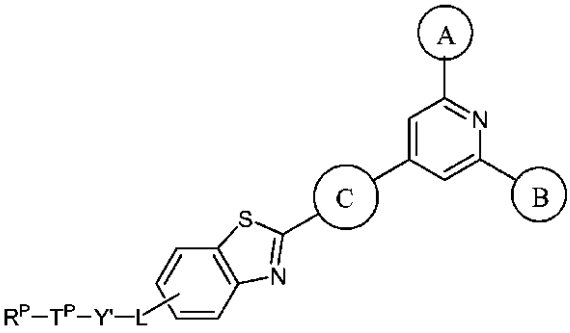
II′-e



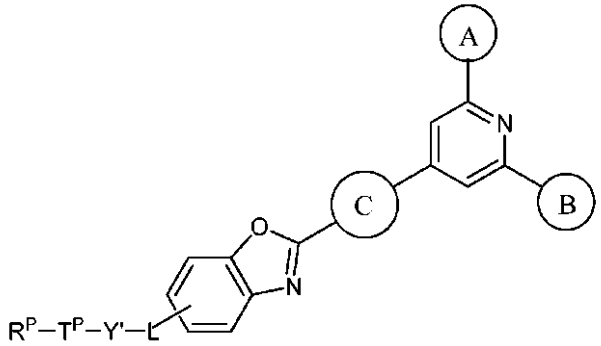
II′-f

【０４３２】

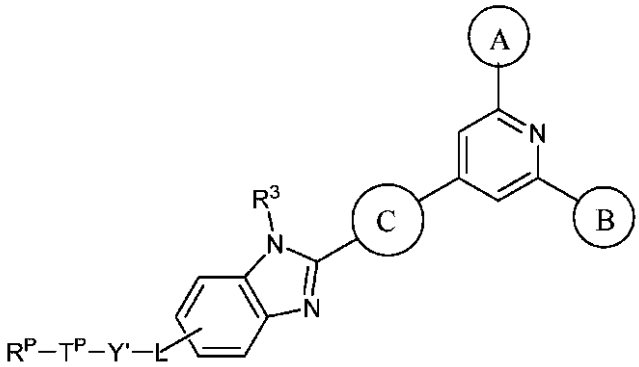
【化７１】



II′-f-*i*



II′-f-*ii*



II′-f-*iii*

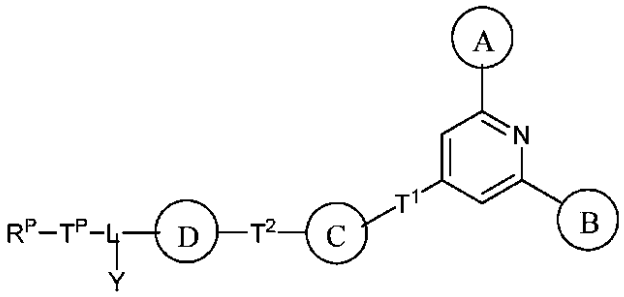
の化合物を提供し、ここで各可変物は、それぞれ式I、I-e、I-f、I-f-i、I-f-ii、およびI-f-iiiについて上で定義され、本明細書中のクラスおよびサブクラスにおいて記載されるとおりであり、そしてY'は、上で定義され、本明細書中のクラスおよびサブクラスにおいて記載されるY基の、二価バージョンである。

【０４３３】

いくつかの実施形態において、-R^{1}’-T-繋留部分のメチレン単位は、-L(Y)-部分によって置き換えられて、式II’’、II’’-e、II’’-f、II’’-f-i、II’’-f-ii、またはII’’-f-iii:

【０４３４】

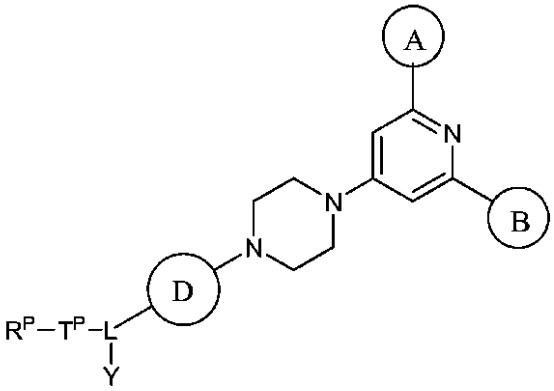
【化７２】



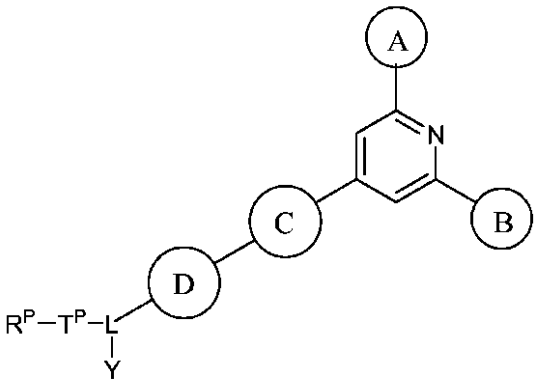
II″

【０４３５】

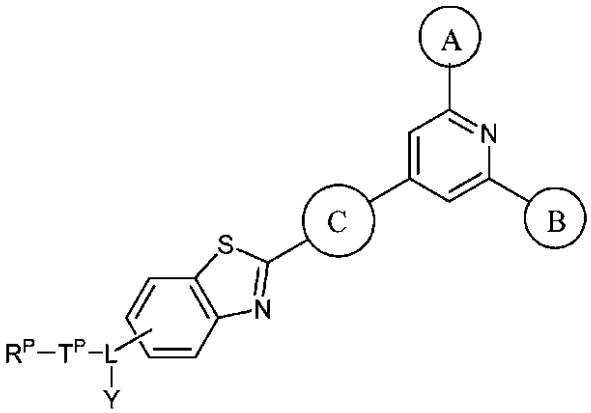
【化７３】



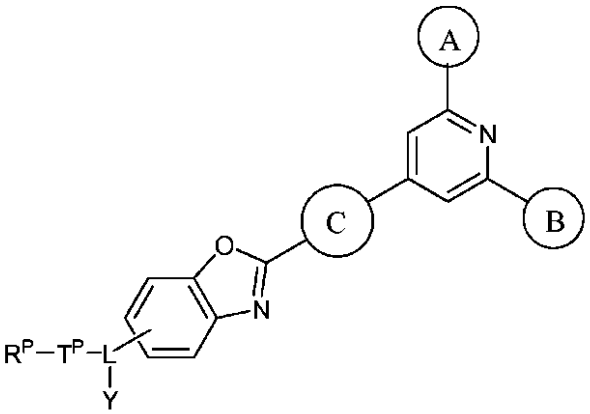
II″-e



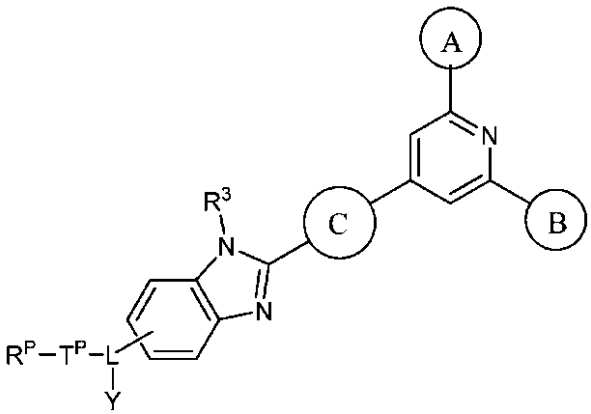
II″-f



II″-f-*i*



II″-f-*ii*



II″-f-*iii*

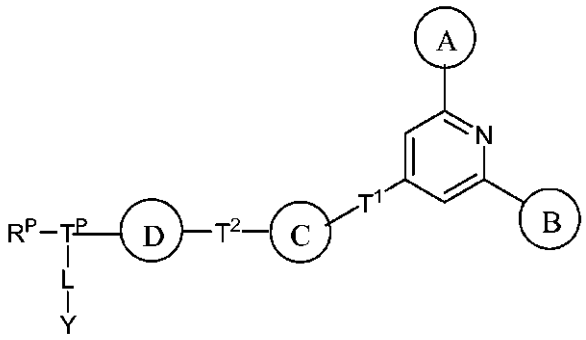
の化合物を提供し、ここで各可変物は、それぞれ式I、I-e、I-f、I-f-i、I-f-ii、およびI-f-iiiについて上で定義され、本明細書中のクラスおよびサブクラスにおいて記載されるとおりである。

【０４３６】

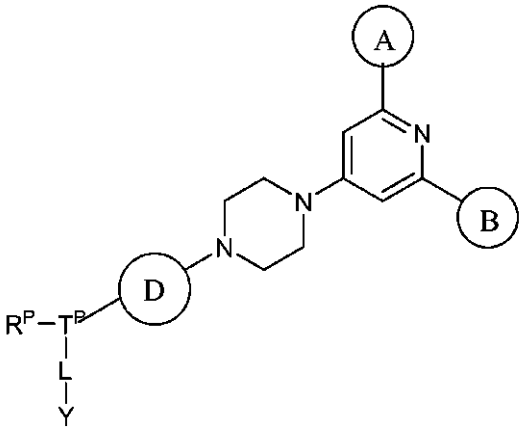
いくつかの実施形態において、繋留部分は、L-Y部分で置換されて、式II’’’、II’’’-e、II’’’-f、II’’’-f-i、II’’’-f-ii、またはII’’’-f-iii:

【０４３７】

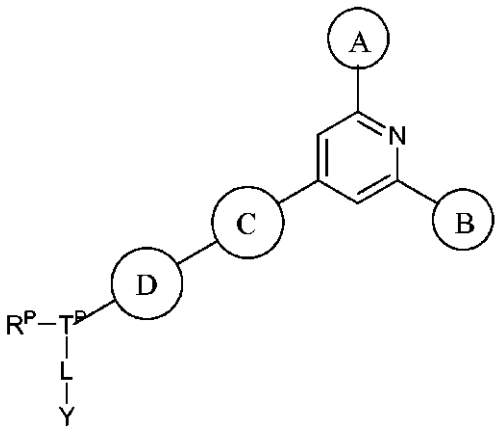
【化７４】



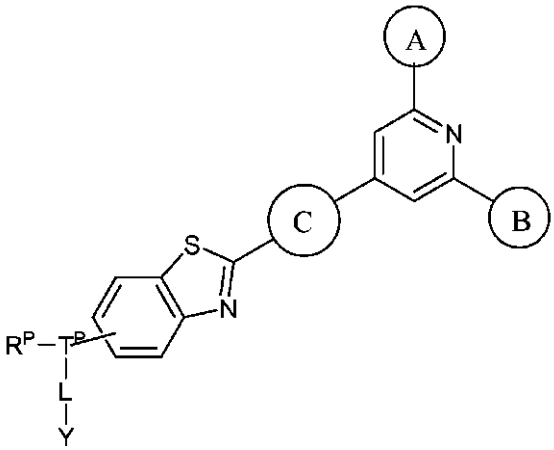
II‴



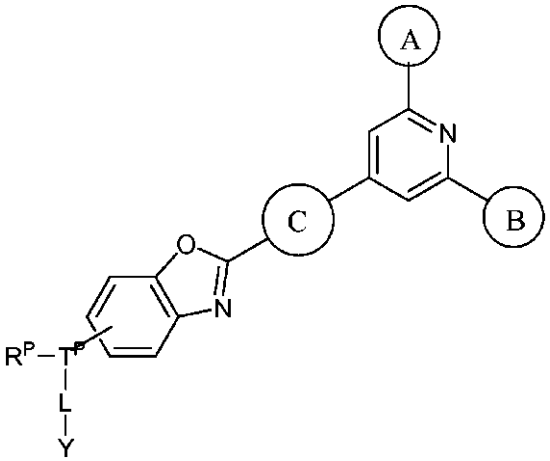
II‴-e



II‴-f



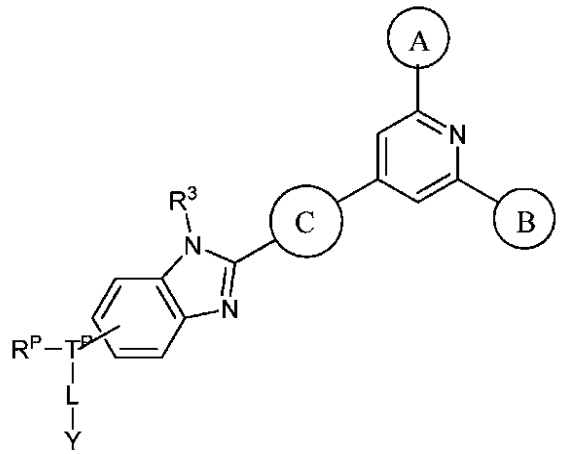
II‴-f-*i*



II‴-f-*ii*

【０４３８】

【化７５】



II‴-f-*iii*

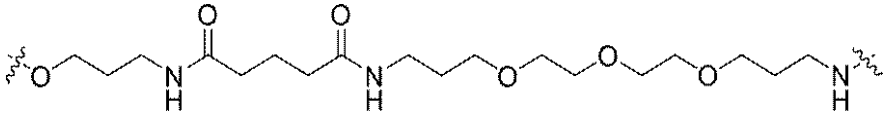
の化合物を提供し、ここで各可変物は、それぞれ式I、I-e、I-f、I-f-i、I-f-ii、およびI-f-iiiについて上で定義され、本明細書中のクラスおよびサブクラスにおいて記載されるとおりである。

【０４３９】

特定の実施形態において、繋留部分－Ｔ^{p}－は、以下の構造：

【０４４０】

【化７６】



【０４４１】

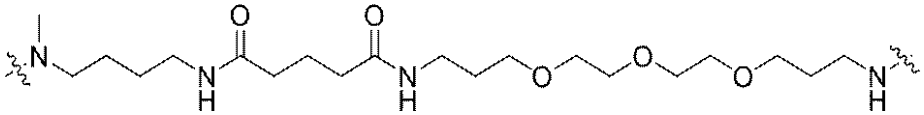
のうちの１つを有する。

【０４４２】

いくつかの実施形態において、繋留部分－Ｔ^{p}－は、以下の構造：

【０４４３】

【化７７】



【０４４４】

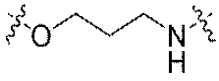
を有する。

【０４４５】

他の実施形態において、繋留部分－Ｔ^{p}－は、以下の構造：

【０４４６】

【化７８】



【０４４７】

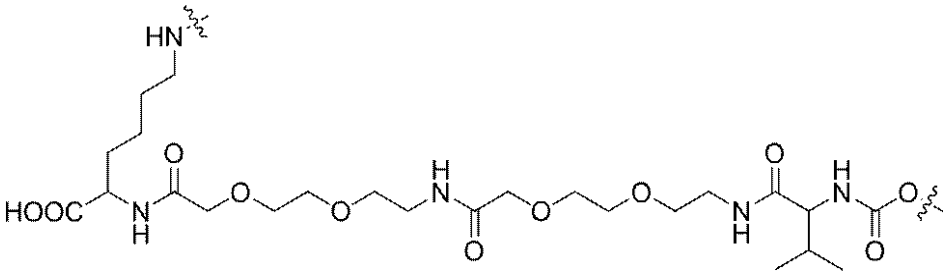
を有する。

【０４４８】

特定の他の実施形態において、繋留部分－Ｔ^{p}－は、以下の構造：

【０４４９】

【化７９】



【０４５０】

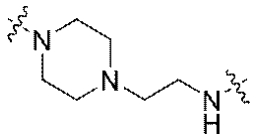
を有する。

【０４５１】

なお他の実施形態において、繋留部分－Ｔ^{p}－は、以下の構造：

【０４５２】

【化８０】



【０４５３】

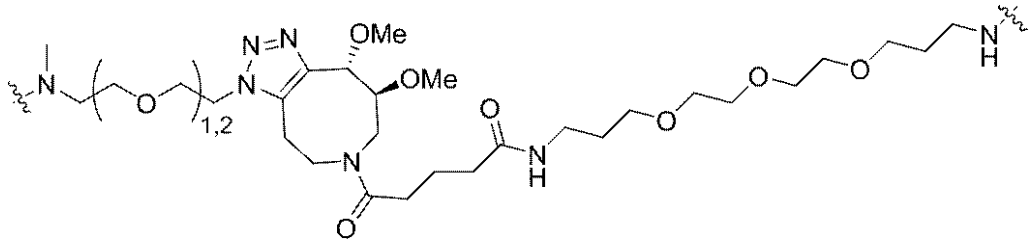
を有する。

【０４５４】

いくつかの実施形態において、繋留部分－Ｔ^{p}－は、以下の構造：

【０４５５】

【化８１】



【０４５６】

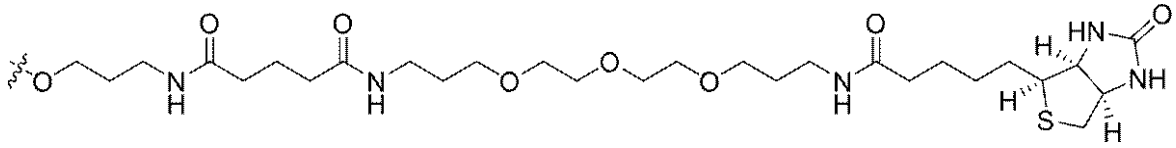
を有する。

【０４５７】

いくつかの実施形態において、－Ｔ^{p}－Ｒ^{p}は、以下の構造：

【０４５８】

【化８２】



【０４５９】

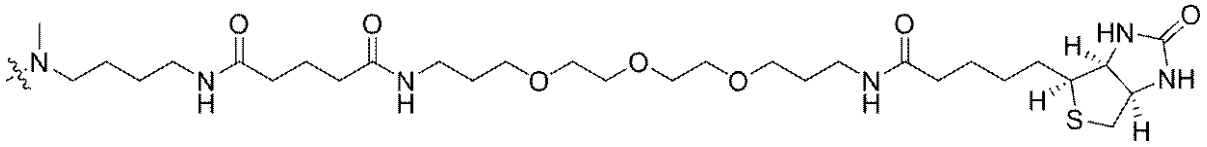
である。

【０４６０】

他の実施形態において、－Ｔ^{p}－Ｒ^{p}は、以下の構造：

【０４６１】

【化８３】



【０４６２】

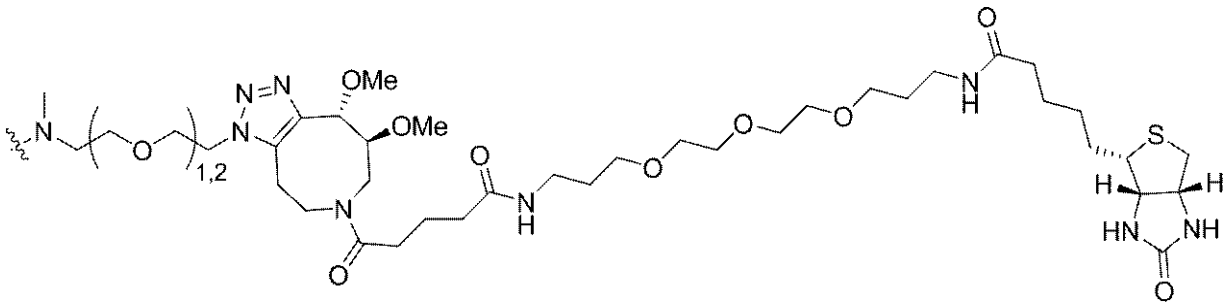
である。

【０４６３】

特定の実施形態において、－Ｔ^{p}－Ｒ^{p}は、以下の構造：

【０４６４】

【化８４】



【０４６５】

である。

【０４６６】

いくつかの実施形態において、式II、II-e、II-f、II-f-i、II-f-ii、またはII-f-iiiのプローブ化合物は、表3のいずれかの化合物から誘導される。

【０４６７】

多くの－Ｔ^{p}－Ｒ^{p}試薬は、市販されていることが理解される。例えば、様々な繋留部長を有する多数のビオチン化試薬が、例えば、Ｔｈｅｒｍｏ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃから入手可能である。このような試薬としては、ＮＨＳ－ＰＥＧ$_{4}$－ビオチンおよびＮＨＳ－ＰＥＧ$_{12}$－ビオチンが挙げられる。

【０４６８】

いくつかの実施形態において、上で例示された基と類似のプローブ構造が、本明細書中に記載されるようなクリック対応のインヒビター部分およびクリック対応の－Ｔ^{p}－Ｒ^{p}部分を使用して、調製される。

【０４６９】

いくつかの実施形態において、提供されるプローブ化合物は、キナーゼのリン酸化したコンホメーションを共有結合により修飾する。１つの局面において、キナーゼのリン酸化したコンホメーションは、このキナーゼの活性形態または不活性形態のいずれかである。特定の実施形態において、キナーゼのリン酸化したコンホメーションは、このキナーゼの活性形態である。特定の実施形態において、このプローブ化合物は、細胞透過性である。

【０４７０】

いくつかの実施形態において、本発明は、患者において、提供される不可逆インヒビター(すなわち、式I、I-a、I-b、I-c、I-d、I-d-i、I-d-i-a、I-e、I-e-i、I-e-i-a、I-e-i-b、I-f、I-f-i、I-f-ii、I-f-iii、I-f-i-a、I-f-ii-a、またはI-f-iii-aの化合物)によるキナーゼの占有率を決定する方法を提供し、この方法は、少なくとも１用量のこの不可逆インヒビター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、この組織、細胞型、またはその溶解産物を、プローブ化合物(例えば、式II、II-e、II-f、II-f-i、II-f-ii、またはII-f-iiiの化合物)と接触させて、この溶解産物中に存在する少なくとも１つのキナーゼを共有結合により修飾する工程、およびこのプローブ化合物によって共有結合により修飾されたこのキナーゼの量を測定して、このプローブ化合物によるこのキナーゼの占有率と比較した場合の、式I、I-a、

I-b、I-c、I-d、I-d-i、I-d-i-a、I-e、I-e-i、I-e-i-a、I-e-i-b、I-f、I-f-i、I-f-ii、I-f-iii、I-f-i-a、I-f-ii-a、またはI-f-iii-aの化合物による、このキナーゼの占有率を決定する工程を包含する。特定の実施形態において、この方法は、このキナーゼの占有率を増大させるために、式I、I-a、I-b、I-c、I-d、I-d-i、I-d-i-a、I-e、I-e-i、I-e-i-a、I-e-i-b、I-f、I-f-i、I-f-ii、I-f-iii、I-f-i-a、I-f-ii-a、またはI-f-iii-aの化合物の用量を調節する工程をさらに包含する。特定の他の実施形態において、この方法は、このキナーゼの占有率を低下させるために、式I、I-a、I-b、I-c、I-d、I-d-i、I-d-i-a、I-e、I-e-i、I-e-i-a、I-e-i-b、I-f、I-f-i、I-f-ii、I-f-iii、I-f-i-a、I-f-ii-a、またはI-f-iii-aの化合物の用量を調節する工程をさらに包含する。

【０４７１】

本明細書中で使用される場合、用語「占有率」または「占有する」とは、提供される共有結合インヒビター化合物によってキナーゼが修飾される程度をいう。キナーゼの所望の有効な占有率を達成するために、可能な限り最低の用量を投与することが望ましいことを、当業者は理解する。

【０４７２】

いくつかの実施形態において、修飾されるべきキナーゼは、ＰＩ３Ｋである。特定の実施形態において、修飾されるべきキナーゼは、ＰＩ３Ｋ－αである。特定の実施形態において、修飾されるべきキナーゼは、ＰＩ３Ｋ－γである。いくつかの実施形態において、修飾されるべきキナーゼは、ＰＩ３Ｋ－βまたはＰＩ３Ｋ－δである。他の実施形態において、修飾されるべきキナーゼは、ｍＴＯＲ、ＤＮＡ－ＰＫ、ＡＴＭキナーゼ、またはＰＩ４ＫＡである。

【０４７３】

いくつかの実施形態では、プローブ化合物は、それに対する占有率が決定されている不可逆インヒビターを含む。

【０４７４】

いくつかの実施形態では、本発明は、哺乳動物に提供される不可逆インヒビターを投与することと、哺乳動物から単離された組織または細胞またはその溶解産物に提供されるプローブ化合物を投与することと、プローブ化合物の検出可能部分の活性を測定することと、検出可能部分の活性を標準物質と比較することとを含む、哺乳動物における提供される不可逆インヒビターの有効性を評価する方法を提供する。

【０４７５】

その他の実施形態では、本発明は、哺乳動物に提供される不可逆インヒビターを投与することと、哺乳動物から単離された、１種または複数の細胞型またはその溶解産物に、本明細書に示されるプローブ化合物を投与することと、インヒビターの投与後の種々の時点でプローブ化合物の検出可能部分の活性を測定することとを含む、哺乳動物において提供される不可逆インヒビターの薬動力学を評価する方法を提供する。

【０４７６】

なおその他の実施形態では、本発明は、プロテインキナーゼを、本明細書に記載されるプローブ化合物と接触させることを含む、インビトロでプロテインキナーゼを標識する方法を提供する。一実施形態では、接触させる工程は、プロテインキナーゼを、本明細書に示されるプローブ化合物と共にインキュベートすることを含む。

【０４７７】

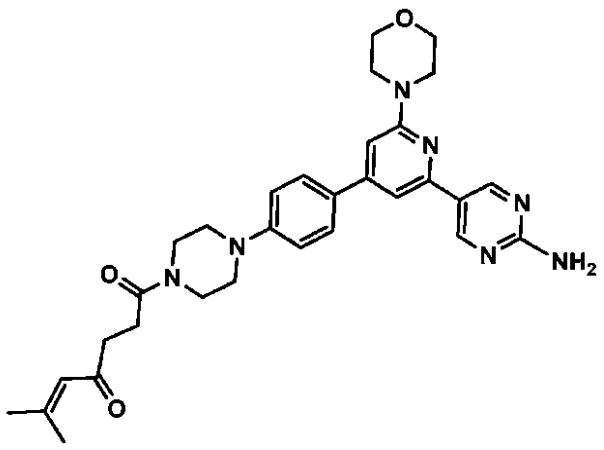
特定の実施形態では、本発明は、１種または複数の、プロテインキナーゼを発現する細胞または組織またはその溶解産物を、本明細書に記載されるプローブ化合物と接触させることを含む、インビトロでプロテインキナーゼを標識する方法を提供する。

【０４７８】

特定の他の実施形態では、本発明は、電気泳動によって、本明細書に記載されるプローブ化合物によって標識されたプロテインキナーゼを含むタンパク質を分離することと、蛍光によってプローブ化合物を検出することとを含む、標識されたプロテインキナーゼを検出する方法を提供する。

【０４７９】
いくつかの実施形態では、本発明は、提供される不可逆インヒビターを、標的プロテインキナーゼと共にインキュベートすることと、標的プロテインキナーゼに本明細書に示されるプローブ化合物を添加することと、プローブ化合物によって修飾されている標的の量を決定することとを含む、インビトロで提供される不可逆インヒビターの薬動力学を評価する方法を提供する。
【０４８０】
特定の実施形態では、プローブ化合物がアビジン、ストレプトアビジン、ニュートラビジンまたはカプタビジン（ｃａｐｔａｖｉｄｉｎ）との結合によって検出される。
【０４８１】
いくつかの実施形態では、プローブは、ウエスタンブロットによって検出される。その他の実施形態では、プローブは、ＥＬＩＳＡによって検出される。特定の実施形態では、プローブは、フローサイトメトリーによって検出される。
【０４８２】
その他の実施形態では、本発明は、１種または複数の細胞型またはその溶解産物を、ビオチン化プローブ化合物と共にインキュベートして、ビオチン部分で修飾されたタンパク質を作製することと、タンパク質を消化することと、アビジンまたはそのアナログを用いて捕獲することと、多次元ＬＣ－ＭＳ－ＭＳを実施して、プローブ化合物によって修飾されているプロテインキナーゼおよび前記キナーゼの付加部位を同定することとを含む、不可逆インヒビターを用いてキノームをプロービングする方法を提供する。
【０４８３】
特定の実施形態では、本発明は、細胞を、標的タンパク質の不可逆インヒビターと共にインキュベートすることと、指定の時点で細胞の溶解産物を形成することと、前記細胞溶解産物を、発明のプローブ化合物と共にインキュベートして、遊離タンパク質の出現を長期間にわたって測定することとを含む、細胞においてタンパク質合成を測定する方法を提供する。
【０４８４】
その他の実施形態では、本発明は、式I、I-a、I-b、I-c、I-d、I-d-i、I-d-i-a、I-e、I-e-i、I-e-i-a、I-e-i-b、I-f、I-f-i、I-f-ii、I-f-iii、I-f-i-a、I-f-ii-a、またはI-f-iii-aの提供される不可逆インヒビターを投与された哺乳動物から得た、哺乳動物から単離された、１種または複数の細胞型またはその溶解産物（例えば、脾細胞、末梢Ｂ細胞、全血、リンパ節、腸組織またはその他の組織に由来する）をアッセイすることを含む、標的プロテインキナーゼの占有率を最大化するために、哺乳動物において投薬スケジュールを決定する方法を提供し、ここで、アッセイする工程は、前記の１種または複数の組織、細胞型またはその溶解産物を、提供されるプローブ化合物と接触させることと、プローブ化合物によって共有結合によって修飾されているプロテインキナーゼの量を測定することとを含む。
【実施例】
【０４８５】
（例示）
以下の実施例に示されるように、特定の例示的実施形態では、以下の一般的な手順に従って化合物が調製される。一般的方法は本発明の特定化合物の合成を示すが、以下の一般的方法および当業者に公知のその他の方法を、本明細書に記載されるすべての化合物ならびにこれらの化合物それぞれのサブクラスおよび種に適用できることが理解される。
【０４８６】
以下の実施例において利用される化合物番号は、前出の表3に記載される化合物番号に対応する。
【０４８７】
（実施例1）
【０４８８】

【化８５】

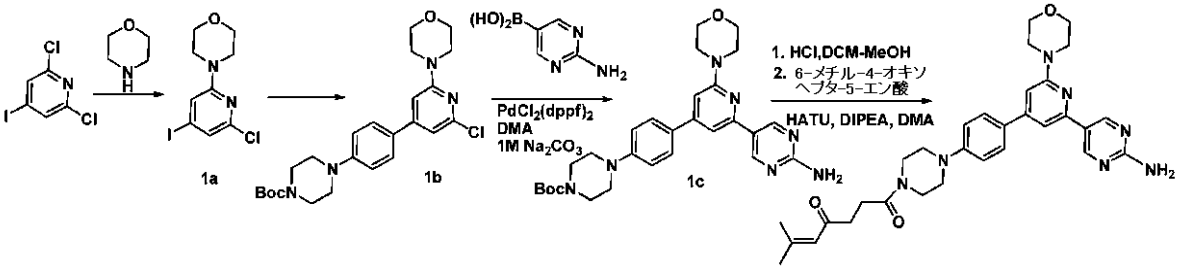


I-1

1-(4-(4-(2-(2-アミノピリミジン-5-イル)-6-モルホリノピリジン-4-イル)フェニル)ピペラジン-1-イル)-6-メチルヘプタ-5-エン-1,4-ジオン(I-1)。表題化合物を、以下に記載されるような手順に従って合成した。

【０４８９】

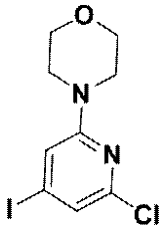
【化８６】



工程1a:4-(6-クロロ-4-ヨードピリジン-2-イル)モルホリン(中間体1a)

【０４９０】

【化８７】



【０４９１】

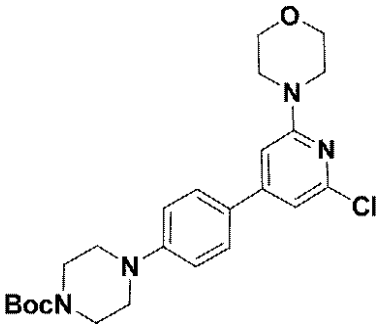
15mLの無水ジオキサン中の2,6-ジクロロ-4-ヨードピリジン(2.0g,7.3mmol)、モルホリン(700μL,8.0mmol)および1.5mLのDIPEAを120℃で24時間加熱した。濃縮し、酢酸エチル-水での通常の水後処理を行った後に、この反応混合物を、ヘプタン/酢酸エチル(v/v　6/1)で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーに供し、1.74gの所望の生成物を白色結晶として得た。MS:m/z　325.0(ES+)。

【０４９２】

工程1b:4-(4-(2-クロロ-6-モルホリノピリジン-4-イル)フェニル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(中間体1b)

【０４９３】

【化８８】



【０４９４】

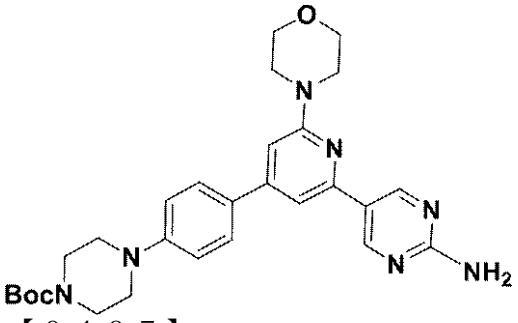
Ar下で、中間体1a(97mg,0.3mmol)、4-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(128mg,0.33mmol)、$Pd(PPh_3)_4$(17mg)を、500μLの1M水性炭酸ナトリウムおよび2mLのジオキサンと混合した。この反応混合物を80℃で一晩加熱した。その生成物をEtOAcで抽出し、そしてNa_2SO_4で乾燥させた。その粗製物質をシリカでのフラッシュカラムクロマトグラフ(ヘプタン/EtOAc　v/v 3/1)により精製して、褐色がかった固体119mg(87%)を得た。MS:m/z　459.1(ES+)。

【０４９５】

工程1c:4-(4-(2-(2-アミノピリミジン-5-イル)-6-モルホリノピリジン-4-イル)フェニル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(中間体1c)

【０４９６】

【化８９】



【０４９７】

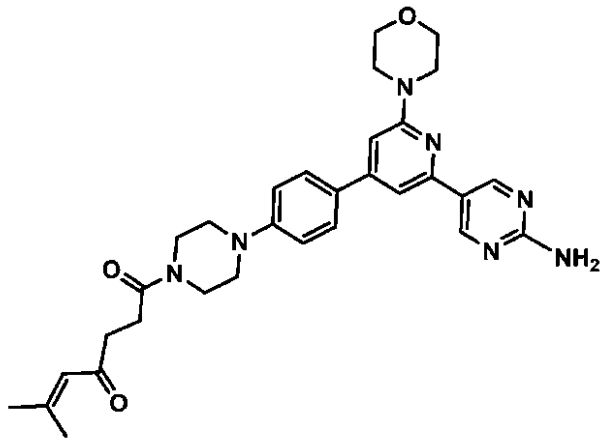
Ar下で、1mLのDMAおよび200μLの1M水性Na_2CO_3中の、中間体1b(46mg,10μmol)、2-アミノピリミジン5-ボロン酸(16mg;12μmol)、$PdCl_2(dppf)_2$(4.0mg)の混合物を、CEMマイクロ波中135℃で60分間加熱した。得られた黒色混合物を濾過し、そしてシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘプタン/EtOAc　1/1から95%のEtOAc)により精製して、32mgの所望の生成物(61%)を得た。LC-MS:m/z　518.2(ES+)。

【０４９８】

1-(4-(4-(2-(2-アミノピリミジン-5-イル)-6-モルホリノピリジン-4-イル)フェニル)ピペラジン-1-イル)-6-メチルヘプタ-5-エン-1,4-ジオン(I-1)。

【０４９９】

【化９０】



I-1

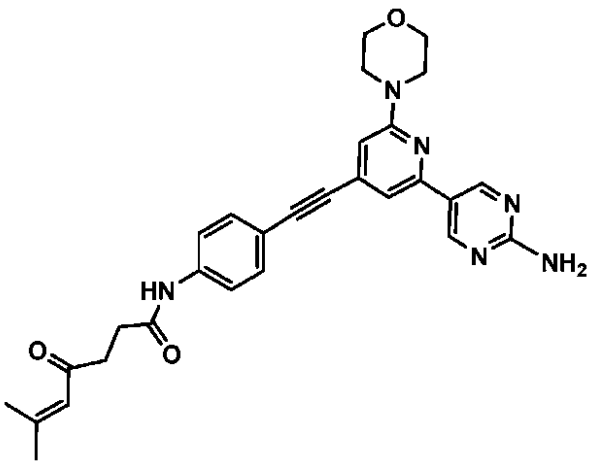
1mLの混合溶媒(DCM/MeOH v/v 1/1)中の中間体1cを、1mLのジオキサン中4.0MのHClで処理した。4時間撹拌した後に、LC-MSは、Boc基の完全な脱保護を示した。その溶媒を減圧下で除去し、そして得られた固体をさらに精製せずに直接使用した。1mLのDMAおよび100μLのDIPEA中のこの脱Boc中間体(5.6mg,約10μmol)に、3mgの6-メチル-4-オキソヘプタ-5-エン酸を添加し、その後、5mgのHATUを添加した。10分間撹拌した後に、この反応混合物を分取HPLC精製に供して、4.0mgの所望の生成物を明黄色粉末として得た。MS:m/z 556.2(ES+)。

【０５００】

（実施例2）

【０５０１】

【化９１】

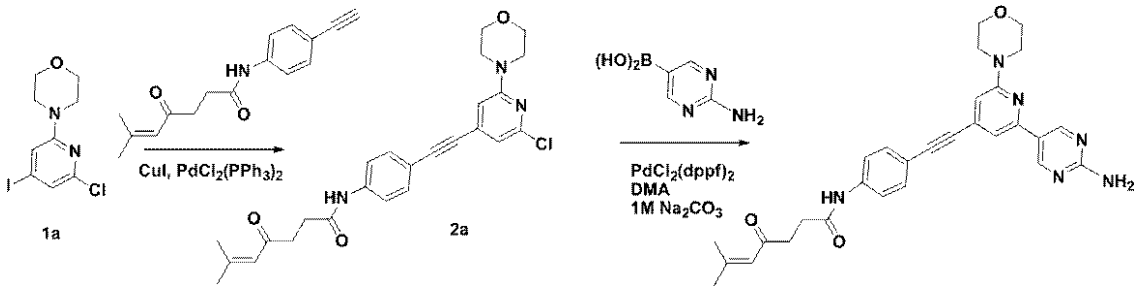


I-2

N-(4-((2-(2-アミノピリミジン-5-イル)-6-モルホリノピリジン-4-イル)エチニル)フェニル)-6-メチル-4-オキソヘプタ-5エンアミン(I-2)。表題化合物を、以下の中間体および以下に記載される工程に従って合成した。

【０５０２】

【化９２】

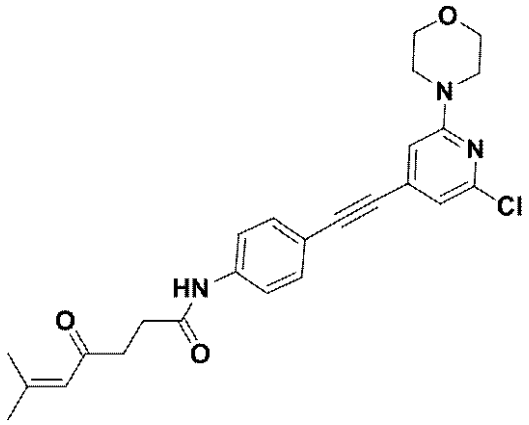


【０５０３】

工程2a:N-(4-((2-クロロ-6-モルホリノピリジン-4-イル)エチニル)フェニル)-6-メチル-4-オキソヘプタ-5エンアミン(中間体2a)

【０５０４】

【化９３】



【０５０５】

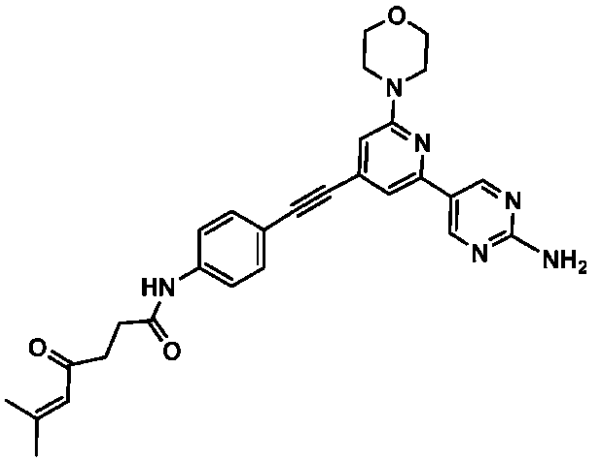
Ar下で、2mLのDMA中の中間体1a(55mg,170μmol)、N-(4-エチニルフェニル)-6-メチル-4-オキソヘプタ-5エンアミン(44mg,170μmol,4-エチニルアニリンおよび6-メチル-4-オキソヘプタ-5-エン酸から容易に入手可能)、$PdCl_2(PPh_3)_2$(6mg)、CuI(15mg)、100μLのDIPEAを80℃で一晩加熱した。酢酸エチルおよび水で後処理した後に、この反応混合物を、ヘプタン/酢酸エチル(v/v 3/2)で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーに供して、55mgの所望の生成物を白色固体として得た。MS:m/z 452.1(ES+)。

【０５０６】

工程2b:N-(4-((2-(2-アミノピリミジン-5-イル)-6-モルホリノピリジン-4-イル)エチニル)フェニル)-6-メチル-4-オキソヘプタ-5エンアミン(I-2)。

【０５０７】

【化９４】



I-2

表題化合物を、工程1cに記載されるのと同じ方法で、Suzukiカップリングにより合成した。最終生成物を分取HPLCにより精製した。LC-MS:m/z 511.2(ES+)。

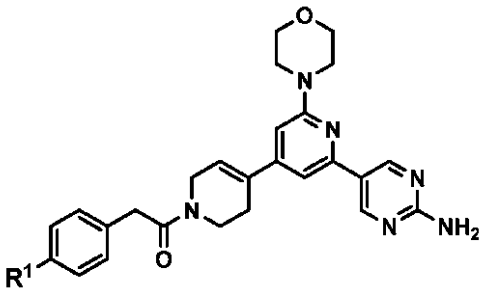
【０５０８】

（実施例3）

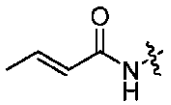
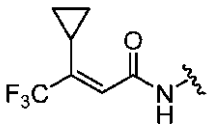
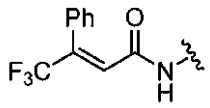
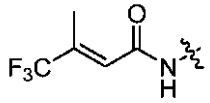
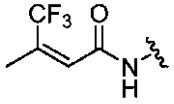
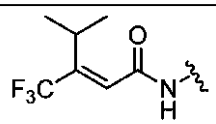
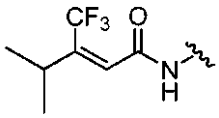
以下の化合物は、以下の表に示されるような一般構造に属し、これらを、実施例1に記載される方法と類似の方法で、4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸tert-ブチルを工程1bにおいて使用して合成した。

【０５０９】

【化９５】



（テトラヒドロピリジンからの配座異性体の対）

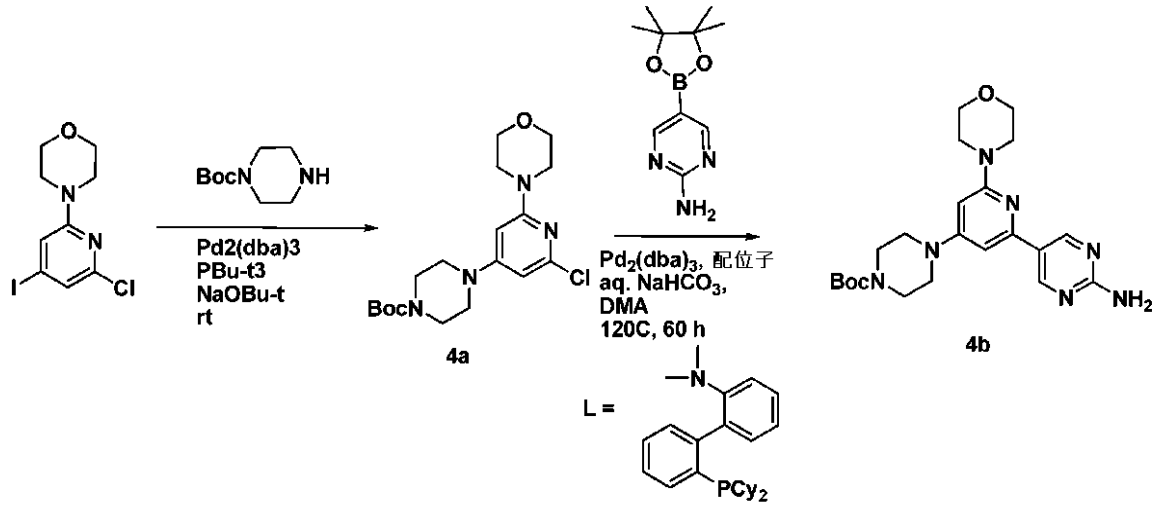
化合物番号	R^1	MS (M+H)	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz), δ (ppm)
I-3		540.1	9.88 (br d, 1H, NH), 8.90 (s, 2H), 7.56 (t, 2H, J = 8.2 Hz), 7.20 (m, 3H), 6.88 (s, 2H, NH_2), 6.78 (m, 1H), 6.67, 6.63 (two s, 1H), 6.47, 6.44 (two s, 1H), 6.11 (d, 1H, J = 14.7 Hz), 4.22, 4.14 (two s, 2H), 3.70 (m, 8H), 3.50 (br, s, 4H), 1.87, 1.85 (two s, 3H).
I-4		634.1	10.36 (br d, 1H, NH), 8.90 (s, 2H), 7.56 (t, 2H, J = 8.2 Hz), 7.20 (br t, 3H, J = 8.2 Hz), 6.88 (s, 2H, NH_2), 6.74 (s, 1H), 6.67, 6.63 (two s, 1H), 6.47, 6.44 (two s, 1H), 4.22, 4.14 (two s, 2H), 3.70 (m, 8H), 3.51 (br, s, 4H), 2.40 (m, 1H), 0.87 (m, 2H), 0.71 (m, 2H).
I-5		670.1	10.38 (br d, 1H, NH), 8.90 (s, 2H), 7.35-7.44 (m 5H), 7.32 (m, 2H), 7.20 (br d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.13 (br t, J = 7.6 Hz 2 H, J = 8.0 Hz), 7.06 (s, 1H), 6.88 (s, 2H, NH_2), 6.74 (s, 1H), 6.67, 6.63 (two s, 1H), 6.47, 6.44 (two s, 1H), 4.18, 4.12 (two s, 2H), 3.70 (m, 8H), 3.51 (br, s, 4H).
I-6		608.1	10.38 (br d, 1H, NH), 8.90 (s, 2H), 7.56 (t, 2H, J = 8.2 Hz), 7.20 (br t, 3H, J = 8.2 Hz), 6.88 (s, 2H, NH_2), 6.66, 6.63 (two s, 1H), 6.47, 6.44 (two s, 1H), 4.21, 4.14 (two s, 2H), 3.70 (m, 8H), 3.51 (br, s, 4H), 2.49 (s, 3H).
I-7		608.1	10.24 (br d, 1H, NH), 8.90 (s, 2H), 7.50 (t, 2H, J = 8.2 Hz), 7.20 (br t, 3H, J = 8.2 Hz), 6.87 (s, 2H, NH_2), 6.66, 6.63 (two s, 1H), 6.47, 6.44 (two s, 1H), 4.21, 4.14 (two s, 2H), 3.70 (m, 8H), 3.51 (br, s, 4H), 1.95 (s, 3H).
I-8		636.1	10.18 (br d, 1H, NH), 8.90 (s, 2H), 7.50 (t, 2H, J = 8.2 Hz), 7.20 (br t, 3H, J = 8.2 Hz), 6.88 (s, 2H, NH_2), 6.66, 6.63 (two s, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.47, 6.44 (two s, 1H), 4.21, 4.14 (two s, 2H), 3.70 (m, 8H), 3.51 (br, s, 4H), 2.59 (m, 1H), 1.15 (d, 6H, J = 6.8 Hz).
I-9		636.1	10.41 (br d, 1H, NH), 8.90 (s, 2H), 7.55 (t, 2H, J = 8.2 Hz), 7.20 (br t, 3H, J = 8.2 Hz), 6.88 (s, 2H, NH_2), 6.66, 6.63 (two s, 2H), 6.47, 6.44 (two s, 1H), 4.21, 4.14 (two s, 2H), 3.58 (m, 1H), 3.70 (m, 8H), 3.51 (br, s, 4H), 1.15 (d, 6H, J = 6.8 Hz).

（実施例4）

以下の化合物は、以下の表に示されるような一般構造に属し、これらを、以下に示されるような化学に従って調製した。

【０５１０】

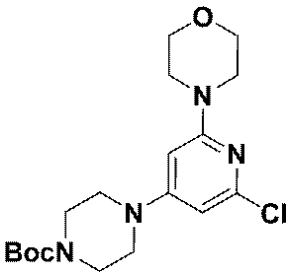
【化９６】



4-(2-クロロ-6-モルホリノピリジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(中間体4a)。

【０５１１】

【化９７】



【０５１２】

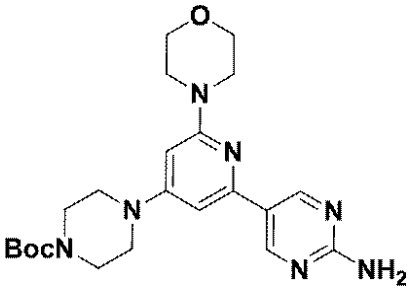
10mLのジオキサン中の、4-(6-クロロ-4-ヨードピリジン-2-イル)モルホリン(中間体1a,324mg,1.0mmol)、N-Boc-ピペラジン(192mg,1.05mmol)、150mgのナトリウムt-ブトキシド(1.5当量)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(27.2mg,3%mol)の混合物を、窒素で15分間パージし、その後、120μLのトルエン中0.5Mのトリブチルホスフィンを添加した。得られた混合物を室温で週末にわたって撹拌した。次いで、その溶媒を減圧下で除去し、そしてその残渣をEtOAc-水での通常の後処理に供し、そしてNa_2SO_4で乾燥させた。濾過および濃縮後、その粗製生成物を、溶出液としてヘプタン/EtOAc(v/v 3/2)を用いるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、275mgの所望の生成物をわずかに黄色の固体として得た。MS:m/z 383.2(ES+)。

【０５１３】

4-(2-(2-アミノピリミジン-5-イル)-6-モルホリノピリジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(中間体4b)

【０５１４】

【化９８】



【０５１５】

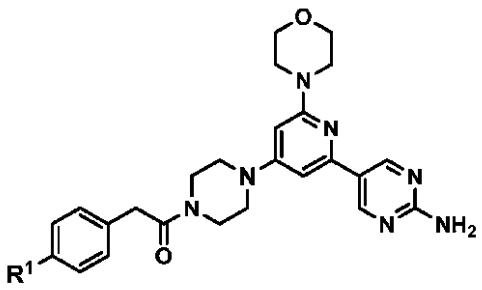
反応バイアルに、ピリジン-Cl(210mg,0.55mmol)、ボロン酸エステル(130mg,1.3当量)、100mgの$NaHCO_3$、$Pd_2(dba)_3$(12.4mg,1.5%mol)、2'-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-N,N-ジメチルビフェニル-2-アミン(16.3mg,Pd-触媒の重量の1.3倍)を入れた。次いで、脱気水(1.5mL)およびDMA(6mL)を添加し、その系全体の雰囲気を、減圧／Arの再充填を使用してもう１回交換し、その後、これを密封した。次いで、この反応物を120℃で60時間加熱した。その溶媒を減圧下で除去し、その残渣をEtOAc/H2Oでの通常の後処理に供した。その粗製生成物を、DCM/MeOH(v/v　15/1)を用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーで精製して、白色固体140mgを得た。MS:m/z　442.2(ES+)。

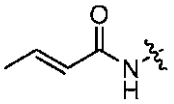
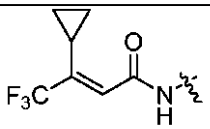
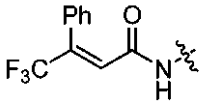
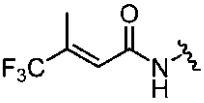
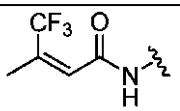
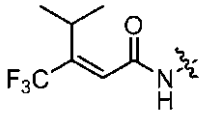
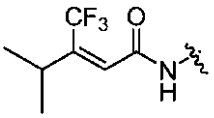
【０５１６】

一般的な中間体4bを使用して、表中の以下の化合物を、実施例1に記載されるような標準的な脱BocおよびHATUカップリング化学に従って調製した。

【０５１７】

【化９９】

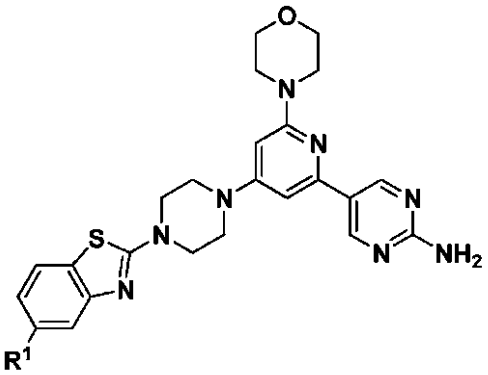


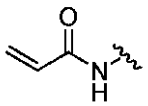
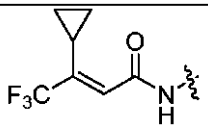
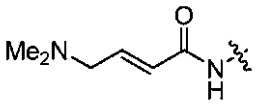
化合物番号	R^1	MS (M+H)	^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz), δ (ppm)
I-10		543.1	9.89 (s, 1H, NH), 8.85 (s, 2H), 7.56 (d, 2H, J = 7.9 Hz), 7.15 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 6.80 (s, 2H, NH_2), 6.75 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.08 (d, 1H, J = 15.3 Hz), 6.02 (s, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.68 (br s, 4H), 3.58 (br s, 4H), 3.44 (br s, 4H), 3.35 (br s, 4H), 1.84 (s, 3H).
I-11		637.1	10.36 (s, 1H, NH), 8.85 (s, 2H), 7.55 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 7.20 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 6.80 (s, 2H, NH_2), 6.76 (d, 2H, J = 6.8 Hz), 6.03 (s, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.68 (br s, 4H), 3.58 (br s, 4H), 3.44 (br s, 4H), 3.35 (br s, 4H), 2.40 (m, 1H), 0.94 (m, 2H), 0.86 (m, 2H).
I-12		673.1	10.38 (s, 1H, NH), 8.85 (s, 2H), 7.35-7.44 (m 5H), 7.32 (m, 2H), 7.13 (br d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.08 (s, 1H), 6.82 (s, 2H, NH_2), 6.76 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 3.68 (br s, 6H), 3.55 (br s, 4H), 3.44 (br s, 4H), 3.28 (br, s, 4H).
I-13		611.1	10.38 (s, 1H, NH), 8.85 (s, 2H), 7.56 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.20 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 6.80 (s, 2H, NH_2), 6.76 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.68 (br s, 4H), 3.58 (br s, 4H), 3.44 (br s, 4H), 3.35 (br s, 4H), 2.22 (s, 3H).
I-14		611.1	10.38 (s, 1H, NH), 8.85 (s, 2H), 7.50 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.17 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 6.80 (s, 2H, NH_2), 6.76 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.68 (br s, 4H), 3.57 (br s, 4H), 3.44 (br s, 4H), 3.35 (br s, 4H), 1.95 (s, 3H).
I-15		639.1	10.18 (s, 1H, NH), 8.85 (s, 2H), 7.50 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.17 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 6.80 (s, 2H, NH_2), 6.76 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.68 (br s, 4H), 3.57 (br s, 4H), 3.44 (br s, 4H), 3.35 (br, s, 4H), 2.60 (m, 1H), 1.15 (d, 6H, J = 6.7 Hz).
I-16		639.1	10.41 (s, 1H, NH), 8.85 (s, 2H), 7.57 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.19 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 6.80 (s, 2H, NH_2), 6.76 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.68 (br s, 4H), 3.57 (br s, 4H), 3.44 (br s, 4H), 3.35 (br, s, 4H), 1.15 (d, 6H, J = 7.0 Hz).

5-ニトロ-2-(ピペラジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾールを4-N-Boc-ピペラジンの代わりに工程4aにおいて使用する場合、ニトロ還元およびHATUカップリング後に、以下の表中の化合物を調製した。

【０５１８】

【化１００】



化合物番号	R[1]	MS (M+H)
I-17		544.1
I-18		652.2
I-19		601.2

（生物学的実施例）

以下に記載されるものは、提供される化合物の、ＰＩ３キナーゼのインヒビターとしての生物学的活性を測定するために使用されるアッセイである。

【０５１９】

（実施例5）

本発明の化合物を、以下の一般的プロトコールを使用して、ＰＩ３キナーゼのインヒビターとしてアッセイする。

【０５２０】

ＰＩ３Ｋα、ＰＩ３ＫβおよびＰＩ３Ｋγの活性形態に対する効力評価のためのホモジニアス時間分解蛍光（Ｈｏｍｏｇｅｎｅｏｕｓ　Ｔｉｍｅ　Ｒｅｓｏｌｖｅｄ　Ｆｌｕｏｒｅｓｃｅｎｃｅ：ＨＴＲＦ）アッセイプロトコール

以下のプロトコールは、活性なＰＩ３Ｋα（ｐ１１０α／ｐ８５α）、ＰＩ３Ｋβ（ｐ１１０β／ｐ８５α）およびＰＩ３Ｋγ（ｐ１２０γ）酵素に対する試験化合物の固有の効力を測定するために使用した、エンドポイント式競合結合ＨＴＲＦアッセイを記載する。このアッセイプラットフォームの機構は、以下のＵＲＬ：ｗｗｗ．ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ．ｃｏｍ／ｃｏａ／ｔｅｃｈ１／７４ｊｔ４ｚにおいて販売元（Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ，Ｂｉｌｌｅｒｉｃａ，ＭＡ）のウェブサイト上で販売元によって一番適切に記載されている。

【０５２１】

簡単に述べると、停止溶液（Ｓｔｏｐ　Ａ，＃３３－００７およびＳｔｏｐ　Ｂ，＃３３－００９；３：１の比）および検出ミックス（ＤＭＣ，＃３３－０１５から、ＤＭＡ，＃３３－０１１およびＤＭＢ，＃３３－０１３とともに；１８：１：１の比）を、使用の約２時間前に製造業者によって推奨されるとおりに調製した。さらに、１×反応バッファー（４×バッファーストック、＃３３－００３から）、ジ－C_8－PIP_2脂質基質（＃３３－００５）を伴うＢＰＳ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅ（Ｓａｎ　Ｄｉｅｇｏ，ＣＡ）またはＭｉｌｌｉｐｏｒｅ（Ｂｉｌｌｅｒｉｃａ，ＭＡ）製のＰＩ３Ｋα、ＰＩ３ＫβおよびＰＩ３Ｋγ酵素の１．４×ストック、ならびに、４×ＡＴＰ溶液（＃Ａ７６９９　Ｓｉｇ

ｍａ／Ａｌｄｒｉｃｈ；Ｓｔ．Ｌｏｕｉｓ，ＭＯ）を、１×反応バッファー中で調製した。１５μＬのＰＩ３Ｋ酵素および脂質基質ミックスを、Ｃｏｒｎｉｎｇ（＃３５７３）３８４ウェル、黒色非処理マイクロタイタープレート（Ｃｏｒｎｉｎｇ，ＮＹ）内で、０．５μＬ容量の５０％　ＤＭＳＯ、および５０％　ＤＭＳＯ中に調製した段階希釈した化合物とともに２５℃にて３０分間プレインキュベートした。脂質キナーゼ反応を、５μＬのＡＴＰ溶液を加えることによって開始させ、ロータリープレートシェイカー上で１５秒間混合し、そして、２５℃にて３０～６０分間インキュベートした。次に、反応を、５μＬの停止溶液を加えて停止させ、直後に、５μＬ容量の検出ミックスを加えた。停止させた反応を、室温で1時間および１８時間平衡化させ、そして、λ_{ex}３３０－８０／λ_{em}６２０－３５およびλ_{em}６６５－７．５において、ＢｉｏＴｅｋ（Ｗｉｎｏｏｓｋｉ，ＶＴ）製のＳｙｎｅｒｇｙ^{4}プレートリーダーで読み取った。各アッセイの終わりに、各ウェルについての蛍光放出値からＨＴＲＦ比を計算し、％阻害を平均化した対照のウェル（＋／－　ＰＩ３Ｋ酵素）から決定した。次いで、各化合物についての％阻害の値を、インヒビター濃度に対してプロットし、ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｓｏｆｔｗａｒｅ（Ｓａｎ　Ｄｉｅｇｏ，ＣＡ）製のＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍにおけるｌｏｇ［インヒビター］対　応答，可変傾斜モデル（Ｖａｒｉａｂｌｅ　Ｓｌｏｐｅ　ｍｏｄｅｌ）からIC_{50}を見積もった。

【０５２２】

最適化プロトコールにおいて使用した［試薬］：

［ｐ１１０α／ｐ８５α］＝０．５～１．５ｎＭ、［ＡＴＰ］＝５０μＭ、［ジ－C_8－PIP_2］＝１０μＭ

［ｐ１１０β／ｐ８５α］＝０．７５ｎＭ、［ＡＴＰ］＝５０μＭ、［ジ－C_8－PIP_2］＝１０μＭ

［ｐ１２０γ］＝２～２．５ｎＭ、［ＡＴＰ］＝５０μＭ、［ジ－C_8－PIP_2］＝１０μＭ

（両方の酵素についてのＡＴＰ　K_{Mapp}は、４０～７０μＭであると推定した）。

【０５２３】

ｐ１１０α／ｐ８５α－ｐ１２０γ酵素について推定した参照インヒビターのIC_{50}：

ＬＹ２９４００２＝２～５μＭ（ｎ＝６；公表されたIC_{50}＝０．７～３μＭ）

Ｗｏｒｔｍａｎｎｉｎ＝３～１３ｎＭ（ｎ＝５；公表されたIC_{50}＝２～９ｎＭ）。

【０５２４】

ｐ１１０β／ｐ８５α酵素について推定した参照インヒビターのIC_{50}：

ＬＹ２９４００２≧１μＭ（ｎ＝６；公表されたIC_{50}≧１μＭ）

ＰＩＫ－７５＝２４８ｎＭ（ｎ＝１０；公表されたIC_{50}＝３４３ｎＭ）。

【０５２５】

（実施例6）

表6は、ＰＩ３Ｋα、ＰＩ３ＫβおよびＰＩ３Ｋγ　ＨＴＲＦアッセイにおける本発明の選択した化合物の活性を示す。「Ａ」として示される活性を有する化合物は、≦１０ｎＭのIC_{50}を与えた；「Ｂ」として示される活性を有する化合物は、１０～１００ｎＭのIC_{50}を与えた；「Ｃ」として示される活性を有する化合物は、１００～１０００ｎＭのIC_{50}を与えた；そして、「Ｄ」として示される活性を有する化合物は、≧１０００ｎＭのIC_{50}を与えた。「－」は、値が決定されなかったことを示す。

【０５２６】

【表６】

表6. PI3K 阻害データ

化合物番号	PI3Kα 阻害
I-1	C
I-2	B
I-3	C
I-4	B
I-5	B
I-6	C
I-7	C
I-8	C
I-9	B
I-10	C
I-11	B
I-12	B
I-13	C
I-14	C
I-15	C
I-16	B
I-17	B

（実施例7）

ＰＩ３Ｋ　ＨＣＴ１１６細胞アッセイ

選択した化合物を、ＨＣＴ１１６結腸癌細胞においてアッセイする。ＨＣＴ１１６細胞を、一晩プレーティングし、次いで、様々な濃度（５μＭ、２μＭ、０．５μＭ、０．１μＭおよび０．０２μＭ）のインヒビターとともに１時間インキュベートする。次いで、細胞をＰＢＳで洗浄し、溶解させ、その後、タンパク質溶解物を回収して、ウェスタンブロットにより分析する。

【０５２７】

（実施例8）

ウェスタンブロットによって決定したＳＫＯＶ３細胞における用量応答

ＳＫＯＶ３細胞を、ＳＫＯＶ３増殖培地（１０％　ＦＢＳおよびペニシリン／ストレプトマイシンを補充したＤＭＥＭ）中に、１２ウェルプレートの各ウェルにつき４×10^5細胞の密度でプレーティングする。２４時間後に、培地を除去して、試験化合物と０．１％　ＤＭＳＯを含有する１ｍｌの培地で置き換え、そして、細胞を１時間インキュベーターに戻す。この時間の終わりに、培地を除去し、細胞をＰＢＳで洗浄し、次いで、溶解させ、そして、３０ｕｌの細胞抽出バッファー（Ｂｉｏｓｏｕｒｃｅ，Ｃａｍａｒｉｌｌｏ，ＣＡ）＋完全プロテアーゼインヒビターおよびＰｈｏｓＳｔｏｐホスファターゼインヒビター（Ｒｏｃｈｅ，Ｉｎｄｉａｎａｐｏｌｉｓ，ＩＮ）中にこそぎ落とす。

【０５２８】

細胞片を１３，０００×ｇで１分間スピンダウンし、上清を細胞溶解物として取る。この溶解物のタンパク質濃度をＢＣＡアッセイ（Ｐｉｅｒｃｅ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，Ｒｏｃｋｆｏｒｄ，ＩＬ）によって決定し、５０ｕｇのタンパク質をＮｕＰＡＧＥ　Ｎｏｖｅｘ　４－１２％　Ｂｉｓ－Ｔｒｉｓゲル（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ，Ｃａｒｌｓｂａｄ，ＣＡ）上の各ウェルにロードし、次いで、Ｉｍｍｏｂｉｌｏｎ　ＰＶＤＦ－ＦＬ（Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ，Ｂｉｌｌｅｒｉｃａ，ＭＡ）に移す。

【０５２９】

このブロットを、Ｏｄｙｓｓｅｙブロッキングバッファー（Ｌｉ－Ｃｏｒ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ，Ｌｉｎｃｏｌｎ，ＮＥ）中で１時間ブロッキングし、次いで、ともにＰＢＳ／Ｏｄｙｓｓｅｙバッファー（１：１）＋０．１％　Ｔｗｅｅｎ－２０中１：１０００希釈したマウス抗Ａｋｔ抗体（＃２９２０）およびウサギ抗Ｐｈｏｓｐｈｏ－Ａｋｔ抗体

（Ｓｅｒ４７３）（＃９２７１）（Ｃｅｌｌ Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，Ｂｏｓｔｏｎ，ＭＡ）と一緒に４℃で一晩インキュベートする。このブロットを、３回、ＰＢＳ＋０．２％ Ｔｗｅｅｎ－２０中で５分洗浄し、次いで、ＰＢＳ／Ｏｄｙｓｓｅｙバッファー（１：１） ＋０．１％ Ｔｗｅｅｎ－２０中１：１００００希釈した蛍光標識二次抗体（Ｌｉ－Ｃｏｒ）と一緒に室温で１時間インキュベートする。

【０５３０】

このブロットを、２回、ＰＢＳ＋０．２％ Ｔｗｅｅｎ－２０中で５分間、そして、蒸留水中で１回洗浄し、次いで、Ｏｄｙｓｓｅｙマシン（Ｌｉ－Ｃｏｒ）上でスキャンする。バンドの強度を、Ｏｄｙｓｓｅｙソフトウェアを用いて決定し、Ｐｈｏｐｈｏ－Ａｋｔシグナルを、サンプル内のＡｋｔ全体に対して正規化し、次いで、未処理のＰｈｏｓｐｈｏ－Ａｋｔシグナルのパーセンテージとして表す。

【０５３１】

（実施例9）

インセルウェスタン（Ｉｎ－Ｃｅｌｌ Ｗｅｓｔｅｒｎ）によって決定したＳＫＯＶ３細胞における用量応答

ＳＫＯＶ３細胞を、ＳＫＯＶ３増殖培地（１０％ ＦＢＳおよびペニシリン／ストレプトマイシンを補充したＤＭＥＭ）中に、Ｃｏｓｔａｒ ＃３６０３黒色９６ウェル透明平底プレートの１ウェルにつき、3×10^4細胞／ウェルの密度でプレーティングする。２４時間後に、培地を除去し、試験化合物または対照化合物を含有する１００ｕｌの培地で置き換え、細胞をインキュベーターに１時間戻す。この時間の終わりに、培地を除去し、そして、細胞をＰＢＳで１回洗浄し、次いで、ＰＢＳ中４％ホルムアルデヒド中で室温にて２０分間固定する。ホルムアルデヒドを除き、細胞を、穏やかに振盪させながら、室温にて、５回、１００ｕｌの浸透化バッファー（ＰＢＳ＋０．１％ Ｔｒｉｔｏｎ Ｘ－１００）で５分間洗浄する。最後の洗浄液を除去し、１５０ｕｌのＯｄｙｓｓｅｙブロッキングバッファー（Ｌｉ－Ｃｏｒ，Ｌｉｎｃｏｌｎ，ＮＥ）で置き換え、穏やかに振盪させながら、室温で９０分間インキュベートする。

【０５３２】

次いで、ブロッキングバッファーを５０ｕｌの一次抗体ミックス（Ｏｄｙｓｓｅｙブロッキングバッファー中に、１：１００で希釈したウサギ抗Ｐｈｏｓｐｈｏ－Ａｋｔ（Ｓｅｒ４７３）（Ｃｅｌｌ Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，Ｂｏｓｔｏｎ，ＭＡ）および１：５０００で希釈したマウス抗チューブリン（Ｓｉｇｍａ Ａｌｄｒｉｃｈ，Ｓｔ．Ｌｏｕｉｓ，ＭＯ））で置き換え、穏やかに振盪させながら、室温で一晩インキュベートする。

【０５３３】

翌朝、抗体ミックスを除去し、そして、ウェルを、５回、ＰＢＳ＋０．１％ Ｔｗｅｅｎ－２０で５分間洗浄する。最後の洗浄液を５０ｕｌの二次抗体ミックス（ともに、Ｏｄｙｓｓｅｙブロッキングバッファー＋０．２％ Ｔｗｅｅｎ－２０中１：１０００で希釈したヤギ抗ウサギ－ＩＲＤｙｅ－６８０およびヤギ抗マウス－ＩＲＤｙｅ－８００（Ｌｉ－Ｃｏｒ））で置き換え、穏やかに振盪させながら室温で１時間インキュベートする。抗体ミックスを除去し、ウェルを、５回、ＰＢＳ＋０．１％ Ｔｗｅｅｎ－２０中で５分間、次いで、ｄｄH_2Oで１回洗浄する。

【０５３４】

プレートを、両方のチャネルにおいて８の強度で３ｍｍの焦点オフセットを設定したＯｄｙｓｓｅｙマシン（Ｌｉ－Ｃｏｒ）上でスキャンし、データをＯｄｙｓｓｅｙソフトウェアを用いて分析する。

【０５３５】

（実施例10）

ＨＣＴ１１６細胞を用いたウォッシュアウト実験

ＨＣＴ１１６細胞を一晩プレーティングし、次いで、５μＭ（ＧＤＣ－９４１）、１μＭ（ＧＳＫ－６１５、ＩＩ－ａ－１６、ＩＩ－ａ－３３、ＩＩ－ａ－３６およびＩＩ－ａ

－３７）または０．５μＭ（ＩＩ－ａ－４３、ＩＩ－ａ－４９、ＩＩ－ａ－５０、ＩＩ－ａ－５３、ＩＩ－ａ－５４およびＩＩ－ａ－５５）の提供される化合物とともに１時間インキュベートする。次いで、細胞を２時間毎にＰＢＳで洗浄する。各時点（ｔ＝０時間、２時間、４時間、８時間および１８時間）において、細胞を溶解させて、タンパク質の溶解物を回収するか、または、次の時点のために細胞培地中でインキュベートするかのいずれかを行う。次いで、各時点からのタンパク質サンプルをウェスタンブロットによって分析する。

【０５３６】

（実施例11）

ＰＣ３細胞を用いたウォッシュアウト実験

ＰＣ３細胞一晩プレーティングし、次いで、５μＭの提供される化合物とともに１時間インキュベートする。次いで、細胞を２時間毎にＰＢＳで洗浄する。各時点（ｔ＝０時間、２時間、４時間、８時間および１８時間）において、細胞を溶解させて、タンパク質の溶解物を回収するか、または、次の時点のために細胞培地中でインキュベートするかのいずれかを行う。次いで、各時点からのタンパク質サンプルをウェスタンブロットによって分析する。

【０５３７】

（実施例12）

細胞内ウェスタンによって決定した、ＳＫＯＶ３細胞を用いたウォッシュアウト実験

ＳＫＯＶ３細胞を、ＳＫＯＶ３増殖培地（１０％　ＦＢＳおよびペニシリン／ストレプトマイシンを補充したＤＭＥＭ）中に、Ｃｏｓｔａｒ　＃３６０３黒色９６ウェル透明平底プレートの１ウェルにつき、２．５×10^4細胞／ウェルの密度でプレーティングする。プレートは、０時間、１時間、６時間および２４時間の時点の各々について１プレートの、４連でセットアップする。

【０５３８】

２４時間後に、培地を除去し、試験化合物または対照としてのＤＭＳＯを含有する１００ｕｌの培地で置き換え、細胞をインキュベーターに１時間戻す。この時間の終わりに、培地を除去し、そして、細胞をＰＢＳで２回洗浄する。ＰＢＳを３枚のプレートから除去して、１００ｕｌの増殖培地で置き換え、これらのプレートをインキュベーターに戻す。第４のプレートは、０時間の時点として取り出し、インセルウェスタン用量応答について記載したとおりに発色させる。

【０５３９】

最初の洗浄から３０分後、残りのプレートから培地を除去し、１００ｕｌの新しい増殖培地で置き換え、次いで、これらのプレートをインキュベーターに戻す。最初の洗浄から１時間後、１枚のプレートを１時間の時点として取り出し、インセルウェスタンのように発色させる。残りの２プレートは、１時間間隔でさらに２回洗浄し、最初の洗浄から６時間後および２４時間後に、インセルウェスタンのように発色させる。

【０５４０】

（実施例13）

ＰＩ３Ｋについての質量分析法

インタクトなＰＩ３Ｋα（Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ，１４－６０２）を、タンパク質に対してI-11の１０倍過剰で１時間インキュベートした。脱着マトリクスとしてシナピン酸（０．１％ＴＦＡ：アセトニトリル　５０：５０中１０ｍｇ／ｍｌ）を用いる、ＭＡＬＤＩ標的上への直接的なマイクロＣ４　ＺｉｐＴｉｐｐｉｎｇの前に、サンプルのアリコート（５μｌ）を、１５μｌの０．２％　ＴＦＡで希釈した。質量分析のトレースを図1に示す。パネルＡは、インタクトなＰＩ３Ｋαタンパク質（ｍ／ｚ　123,947.5Ｄａ）の質量スペクトルトレースを示す。パネルＢは、I-11(mw=636.68)とともに１時間インキュベートしたＰＩ３Ｋαの質量スペクトルのトレースを示す。スペクトル中心の質量（ｍ／ｚ＝124,502.1Ｄａ）は、I-11によるＰＩ３Ｋαの完全な修飾を示す、555Ｄａの質量シフト（87％）を示す。1時間後に50%を超えるPI3Kαを修飾する他の化合物としては、I-1、I-2、I-

12、I-17、およびI-19が挙げられる。

【０５４１】

（実施例14）

ＨＣＴ－１１６細胞増殖アッセイ

ＨＣＴ１１６増殖アッセイのために、１ウェルにつき３０００細胞を９６ウェルプレート内の増殖培地（ＤＭＥＭ、１０％　ＦＢＳ、１％　ｌ－グルタミン、１％　ペニシリン／ストレプトマイシン）中にプレーティングする。翌日、化合物を、１０ｕＭ、そして４０ｎＭまでの３倍希釈の濃度にて、二連でウェルに加える。プレートをインキュベーターに７２時間戻し、次いで、Ｃｅｌｌ　Ｔｉｔｅｒ　Ｇｌｏ（Ｐｒｏｍｅｇａ，Ｍａｄｉｓｏｎ，ＷＩ）を製造業者の説明書に従って用いてアッセイを発色させる。

【０５４２】

（実施例15）

ＳＫ－ＯＶ－３細胞増殖アッセイ

ＳＫ－ＯＶ－３増殖アッセイのために、１ウェルにつき５０００細胞を９６ウェルプレート内の増殖培地（ＤＭＥＭ、１０％　ＦＢＳ、１％　ｌ－グルタミン、１％　ペニシリン／ストレプトマイシン）中にプレーティングする。翌日、化合物を、１０ｕＭ、そして４０ｎＭまでの３倍希釈の濃度にて、二連でウェルに加える。プレートをインキュベーターに７２時間戻し、次いで、Ｃｅｌｌ　Ｔｉｔｅｒ　Ｇｌｏ（Ｐｒｏｍｅｇａ，Ｍａｄｉｓｏｎ，ＷＩ）を製造業者の説明書に従って用いてアッセイを発色させる。

【０５４３】

（実施例16）

ＳＫＯＶ３細胞におけるGI_{50}の決定

ＳＫＯＶ３細胞を、ＳＫＯＶ３増殖アッセイ培地（５～１０％　ＦＢＳおよびペニシリン／ストレプトマイシンを補充したＤＭＥＭ）中に、Ｃｏｓｔａｒ　＃３６１０白色９６ウェル透明平底プレートの１ウェルにつき、１８０ｕｌ容量中に５０００細胞の密度でプレーティングし、加湿した３７℃のインキュベーター内で一晩インキュベートする。１０，０００～５０，０００細胞の範囲の標準曲線を別々のプレートにおいて設定し、プレートを４～６時間にわたって付着させ、この時点で、Ｃｅｌｌ　Ｔｉｔｅｒ－Ｇｌｏｗ（Ｐｒｏｍｅｇａ，Ｍａｄｉｓｏｎ，ＷＩ）を製造業者の説明書に従って用いてプレートを発色させる。

【０５４４】

翌朝、１０，０００ｎＭ～４０ｎＭの範囲の３倍の化合物希釈を、１％　ＤＭＳＯを含む増殖培地中に調製する。２０ｕｌの各希釈液を前日プレーティングしたＳＫＯＶ３細胞に加え、１０００ｎＭから４ｎＭまでの用量応答曲線を得る。細胞を９６時間インキュベートし、次いで、Ｃｅｌｌ　Ｔｉｔｅｒ　Ｇｌｏを用いて発色させる。

【０５４５】

アッセイ終了時の細胞数を、アッセイ開始時に作製した標準曲線を用いて決定する。増殖の阻害は、以下の式を用いて計算し、ＧＩ５０は、ＧｒａｐｈＰａｄにおいて、％増殖阻害をＬｏｇ化合物濃度に対してプロットすることによって決定する。

$\%\text{増殖} = 100 \times (T - T_0) / (C - T_0)$

Ｔ＝アッセイ終了時の細胞数

T_0＝アッセイ開始時の細胞数（５０００）

Ｃ＝アッセイ終了時のＤＭＳＯ対照中の細胞数

％増殖阻害＝１００－％増殖。

【０５４６】

（実施例17）

ＰＩ３Ｋα共有結合性（ｃｏｖａｌｅｎｔ）インヒビターのインビボ薬力学的評価

ヌードマウス（ｎ＝３／群）に、連続５日間で１日１回、１００ｍｇ／Ｋｇにて、化合物をＩ．Ｐ．送達で与える。最後の用量の送達後、１時間、４時間、８時間および２４時間の時点で、処置した動物から脾臓を回収する。脾臓を、直ちに液体窒素中で凍結させる

。サンプルは、ホモジネートのための処理まで、－８０℃に保存する。ホモジネートを、実施例７に記載したようにしてＰ－Ａｋｔ発現について応答させる（ｉｎｔｅｒｒｏｇａｔｅ）。

【０５４７】

（実施例18）

腫瘍増殖のインビボでの阻害

ヌードマウスに、ＳＫＯＶ－３腫瘍を皮下移植する。腫瘍のサイズが約１００ｍｍ^{3}に到達すると、動物に、化合物を与え始める。投薬を２１日間継続させる。腫瘍の容積を１週間に２回計測する。

【０５４８】

（実施例19）

インビトロ占有率

ＳＫＯＶ－３細胞を、提供される化合物で処理する。１５０ｕｇのタンパク質サンプルを、０．２ｍｌチューブに加え、そして、Ｐｒｏｔｅｉｎ Ａ／Ｇ Ｐｌａｔｅ ＩＰキット（Ｐｉｅｒｃｅ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，Ｒｏｃｋｆｏｒｄ，ＩＬ）からのＩＰバッファーで容量を１００ｕｌにする。提供されるプローブ化合物を１ｕＭの濃度で加え、チューブを、前後左右に振動させながら１時間室温でインキュベートする。

【０５４９】

Ｐｒｏｔｅｉｎ Ａ／Ｇ Ｐｌａｔｅ ＩＰキットからのプロテインＡ／Ｇコーティングしたウェルを、２００ｕｌのＩＰバッファーで３回洗浄する。次いで、ウェルを、１ウェルにつき４ｕｌのウサギ抗ｐ１１０ α抗体 ＃４２４９（Ｃｅｌｌ Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，Ｄａｎｖｅｒｓ，ＭＡ）および３６ｕｌのＩＰバッファーでコーティングする。振盪させながら１時間室温でインキュベートした後、ウェルを２００ｕｌのＩＰバッファーで５回洗浄し、提供されるプローブ化合物とともにプレインキュベートしたタンパク質サンプルをウェルに加える。これらのウェルを、振盪させながら４℃にて一晩インキュベートする。

【０５５０】

翌朝、ウェルを、２００ｕｌのＩＰバッファーで５回洗浄する。最後の洗浄液は、除去する前に５分間そのままにする。免疫沈澱物を、４０ｕｌのＰｉｅｒｃｅ溶出バッファーを用いて３０秒間かけてプレートから溶出させ、その後、溶出液を、４ｕｌのＰｉｅｒｃｅ中和バッファーを含む１．５ｍｌチューブに移す。１５ｕｌのＮｕＰＡＧＥ ＬＤＳサンプルバッファーおよび６ｕｌのＮｕＰＡＧＥサンプル還元剤（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ，Ｃａｒｌｓｂａｄ，ＣＡ）を各チューブに加え、サンプルを７０℃にて５分間インキュベートする。

【０５５１】

２０ｕｌのＩＰ溶出液をＮｕＰＡＧＥ Ｎｏｖｅｘ ４－１２％ Ｂｉｓ－Ｔｒｉｓゲル（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）上の各ウェルにローディングし、１５０ボルトで３５分間泳動させ、次いで、ニトロセルロースメンブレンに移す。ブロットを水中で１回リンスし、次いで、Ｑｅｎｔｉｘ溶液１（Ｐｉｅｒｃｅ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ）中で２分間インキュベートし、その後、水中で５回リンスする。次いで、ブロットを、Ｑｅｎｔｉｘ溶液２中で１０分間インキュベートし、そして水中で５回リンスし、次いで、Ｏｄｙｓｓｅｙブロッキングバッファー（Ｌｉ－Ｃｏｒ）中で１時間ブロッキングする。

【０５５２】

このブロットを、次いで、ＰＢＳ／Ｏｄｙｓｓｅｙバッファー（１：１）＋０．１％ Ｔｗｅｅｎ－２０中１：２５００希釈したウサギ抗ｐ１１０ α抗体（Ｅｐｉｔｏｍｉｃｓ，Ｂｕｒｌｉｎｇａｍｅ，ＣＡ）と一緒に４℃で一晩インキュベートする。このブロットを、３回、ＰＢＳ＋０．２％ Ｔｗｅｅｎ－２０中で５分間洗浄し、次いで、ＰＢＳ／Ｏｄｙｓｓｅｙバッファー（１：１）＋０．１％ Ｔｗｅｅｎ－２０中１：１０００希釈したストレプトアビジン－ＡｌｅｘａＦｌｕｏｒ－６８０（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）および１：１００００希釈した蛍光標識ヤギ抗ウサギ－ＩＲＤｙｅ８００（Ｌｉ－Ｃｏｒ）と

一緒に、室温で１時間インキュベートする。

【０５５３】

このブロットを、２回、ＰＢＳ＋０．２％　Ｔｗｅｅｎ－２０中で５分間、そして、蒸留水中で１回洗浄し、次いで、Ｏｄｙｓｓｅｙマシン（Ｌｉ－Ｃｏｒ，Ｌｉｎｃｏｌｎ，ＮＥ）上でスキャンする。バンドの強度を、Ｏｄｙｓｓｅｙソフトウェアを用いて決定し、そして、ストレプトアビジン（プローブ）シグナルを、サンプル内の総ｐ１１０αシグナルに対して正規化し、次いで、未処理のシグナルに対する百分率として表す。

【０５５４】

本発明の多数の実施形態を記載したが、本発明者らの基本的な実施例は、本発明の化合物および方法を利用する、他の実施形態を提供するように変更され得ることが明らかである。従って、本発明の範囲は、例として与えられた具体的な実施例によってよりもむしろ、添付の特許請求の範囲によって規定されるべきであることが、理解される。

【図１】

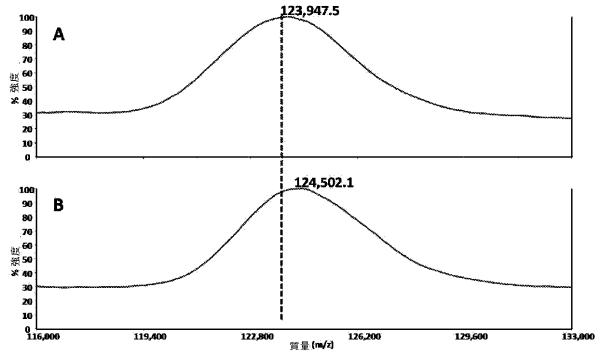


Figure 1

【配列表】
2014511395000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 12/28293

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC(8) - A01N 43/40; A61K 31/435; C07D 213/56; C07D 273/00 (2012.01)
USPC - 514/277
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC(8): A01N 43/40; A61K 31/435; C07D 213/56; C07D 273/00 (2012.01)
USPC: 514/277

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
IPC(8): A01N 43/40; A61K 31/435; C07D 213/56; C07D 273/00 (2012.01)
USPC: 546/338, 544/70

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
PubWEST; PGPB, USPT, EPAB, JPAB, SureChem, Dialog
PI3Kalpha, Phosphatidylinositol 3-kinases, PI3 Kinase morpholine, piperazine, pyridine

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2010/0048547 A1 (ATALLAH et al.) 25 February 2010 (25.02.2010) para[0005]-[0006], [0010], [0063], [0105], [0388]	1, 22-26, 30 and 40-46
Y	US 2008/0269210 A1 (CASTANEDO et al.) 30 October 2008 (30.10.2008) page 38, compound 182, para[0076], para[0079], para[0084]	1, 22-26, 30 and 40-46
Y	US 2010/0273764 A1 (ANDREWS et al.) 28 October 2010 (28.10.2010) para[0010], [0745]	1, 22-26, 30 and 40-46
A	WO/2010/120998 A1 (VERHEIJEN et al.) 21 October 2010 (21.10.2010) page 7, compound 0-1	1, 22-26, 30 and 40-46
A	US 2009/0163489 A1 (BOOKER et al.) 25 June 2009 (25.06.2009) para[0450]	1, 22-26, 30 and 40-46
A	US 2010/0311736 A1 (ADAMS et al.) 9 December 2010 (09.12.2010) Abstract	1, 22-26, 30 and 40-46
A	WO/2009066084 A1 (CHUCKOWREE et al.) 28 May 2009 (28.05.2009) Abstract	1, 22-26, 30 and 40-46
A	US 2009/0149458 A1 (CHEN et al.) 11 June 2009 (11.06.2009) para[0028]	1, 22-26, 30 and 40-46

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
01 August 2012 (01.08.2012)	03 OCT 2012
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201	Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2009)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 12/28293

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 47-62 and 103-106
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
---see extra sheet-----

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-46 restricted to compound I-1 of Claim 22

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 12/28293

Continuation of:

Box NO III. Observations where unity of invention is lacking

Group I+: claims 1-46, drawn to a compound of formula I. The first invention is restricted to compound I-1 of Claim 22. Should an additional fee(s) be paid, Applicant is invited to elect an additional compound(s) to be searched. The exact claims searched will depend on Applicant's election.

Group II: claims 63-91, drawn to a conjugate comprising PI3K-alpha, or a mutant thereof, having a cysteine residue, Cys862, wherein the Cys862 is covalently, and irreversibly, bonded to an inhibitor, such that inhibition of the PI3 kinase is maintained, wherein said conjugate is of formula C-I: Cys862-modifier-inhibitor moiety.
[NOTE: Claims 2-21, 27-29 and 31-39 are excluded from Group I, because they are drawn to a non-elected subject matter.]

Group III: claims 92-102, drawn to a compound of formula II.

The inventions listed as Groups I+ through III do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

The inventions of Groups I+-II do not include the inventive concept of a compound of formula II comprising formula I pharmacophore linked to a detectable moiety Rp via a bivalent tethering moiety Tp, as required by Group III.

The inventions of Groups I+ and III do not include the inventive concept of conjugate of formula C-I comprising formula I pharmacophore bond to the Cys862 residue of PI3K-alpha via a modifier, as required by Group II.

The inventions of Groups I+-III share the technical feature of a pharmacophore of formula I. However, this shared technical feature does not represent a contribution over prior art as being obvious over US 6,503,917 B1 to Chiu (hereinafter 'Chiu') in view of US 2010/0185419 A1 to Singh et al. (hereinafter 'Singh'). Chiu teaches a compound of formula I, wherein Ring A is an optionally substituted ring selected from a 4-8 membered saturated or partially unsaturated heterocyclic ring having one or two heteroatoms independently selected from nitrogen, oxygen, or sulfur; Ring B is an optionally substituted group selected from phenyl; T1 is a covalent bond; Ring C is an optionally substituted phenyl; T2 is a covalent bond; Ring D is absent (col 4, ln 37-38; 2-[4-(3,4-difluoro-phenyl)-6-furan-2-yl-pyridin -2-yl]-phenol), wherein said compound exhibit estrogenic activity (col 1, ln 15-20) via activation of estrogen receptor (col 12, ln 39-48 and col 13 ln 55 to col 14, ln 10), but does not specifically teach a warhead group R1. Singh teaches a method for designing irreversible inhibitors of target polypeptide, including estrogen receptor, from a known reversible inhibitor (para [0005], [0054], Table 1), wherein said irreversible inhibitor comprises a warhead that is bonded to a substitutable position of said reversible inhibitor (para [0006]). It would have been obvious to one of ordinary skill in the art, at the time the invention was made, to have prepared an irreversible inhibitor of estrogen receptor according to Singh by modifying the estrogen receptor ligand of Chiu to a reversible inhibitor followed by linking to a warhead group, because Singh teaches an efficient method in preparing an irreversible inhibitor from known reversible inhibitor. As said composition was known in the art at the time of the invention, this cannot be considered a special technical feature that would otherwise unify the groups.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI		テーマコード（参考）
A61K 45/00	*(2006.01)*	A61K 45/00		
A61K 38/46	*(2006.01)*	A61K 37/54		
A61P 43/00	*(2006.01)*	A61P 43/00	111	
A61P 35/00	*(2006.01)*	A61P 43/00	121	
A61P 25/00	*(2006.01)*	A61P 35/00		
A61P 9/00	*(2006.01)*	A61P 25/00		
A61P 31/12	*(2006.01)*	A61P 9/00		
A61P 37/06	*(2006.01)*	A61P 31/12		
A61P 29/00	*(2006.01)*	A61P 37/06		
A61P 5/00	*(2006.01)*	A61P 29/00		
A61P 19/00	*(2006.01)*	A61P 5/00		
A61P 31/00	*(2006.01)*	A61P 19/00		
A61P 7/04	*(2006.01)*	A61P 43/00	105	
A61P 35/02	*(2006.01)*	A61P 31/00		
A61P 1/16	*(2006.01)*	A61P 7/04		
A61P 37/02	*(2006.01)*	A61P 35/02		
A61P 11/06	*(2006.01)*	A61P 1/16		
A61P 17/06	*(2006.01)*	A61P 37/02		
A61P 37/08	*(2006.01)*	A61P 25/00	101	
A61P 17/14	*(2006.01)*	A61P 11/06		
A61P 27/02	*(2006.01)*	A61P 17/06		
A61P 11/02	*(2006.01)*	A61P 37/08		
A61P 7/06	*(2006.01)*	A61P 17/14		
A61P 7/00	*(2006.01)*	A61P 27/02		
A61P 19/02	*(2006.01)*	A61P 11/02		
A61P 21/00	*(2006.01)*	A61P 7/06		
A61P 21/04	*(2006.01)*	A61P 7/00		
A61P 1/00	*(2006.01)*	A61P 19/02		
A61P 11/00	*(2006.01)*	A61P 29/00	101	
A61P 13/12	*(2006.01)*	A61P 21/00		
A61P 9/10	*(2006.01)*	A61P 21/04		
A61P 9/04	*(2006.01)*	A61P 1/00		
A61P 25/28	*(2006.01)*	A61P 11/00		
A61P 25/16	*(2006.01)*	A61P 13/12		
A61P 25/14	*(2006.01)*	A61P 9/10		
C12Q 1/48	*(2006.01)*	A61P 9/10	101	
		A61P 9/04		
		A61P 25/28		
		A61P 25/16		
		A61P 25/14		
		C12Q 1/48	Z	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI

,NO,NZ,OM,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN

(74)代理人 230113332
弁護士 山本 健策
(72)発明者 チャオ, リーシン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０１８１０, アンドーバー, ブランチャード ストリート ４９
(72)発明者 ニュー, デーチャン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２４２１, レキシントン, グレープバイン アベニュー ３０
(72)発明者 ピーター, ラッセル シー.
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０１７７５, ストウ, ロビンウッド レーン ２２
(72)発明者 シュー, シェンドン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０１５８１, ウエストボロー, ニップマック ドライブ ８

Ｆターム(参考) 4B063 QA01 QA18 QQ08 QQ27 QR67 QR77 QS03 QS24 QS28 QS32
QS36 QS39 QX01
4C063 AA01 AA03 BB01 BB09 CC29 CC62 DD12 EE01
4C084 AA02 AA19 BA32 BA44 CA59 DC22 NA14 ZA011 ZA012 ZA021
ZA022 ZA151 ZA152 ZA161 ZA162 ZA331 ZA332 ZA361 ZA362 ZA451
ZA452 ZA541 ZA542 ZA551 ZA552 ZA591 ZA592 ZA621 ZA622 ZA661
ZA662 ZA751 ZA752 ZA891 ZA892 ZA921 ZA922 ZA941 ZA942 ZA961
ZA962 ZB071 ZB072 ZB081 ZB082 ZB111 ZB112 ZB131 ZB132 ZB151
ZB152 ZB211 ZB212 ZB261 ZB262 ZB271 ZB272 ZB311 ZB312 ZB331
ZB332 ZC031 ZC032 ZC201 ZC202
4C086 AA01 AA02 AA03 BC42 GA07 GA08 GA10 GA12 MA02 MA03
MA05 NA14 ZA01 ZA02 ZA15 ZA16 ZA33 ZA36 ZA45 ZA54
ZA55 ZA59 ZA62 ZA66 ZA75 ZA89 ZA92 ZA94 ZA96 ZB07
ZB08 ZB11 ZB13 ZB15 ZB21 ZB26 ZB27 ZB31 ZB33 ZC03
ZC20