

(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2014-528451

(P2014-528451A)

(43) 公表日 平成26年10月27日 (2014. 10. 27)

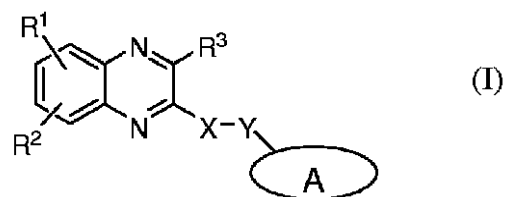
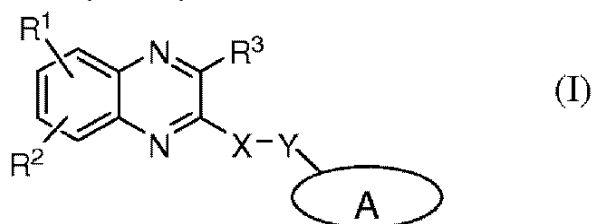
(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 473/16 (2006.01)	C O 7 D 473/16	4 C O 8 6
C O 7 D 473/34 (2006.01)	C O 7 D 473/34 3 2 1	
C O 7 D 473/38 (2006.01)	C O 7 D 473/34 3 6 1	
C O 7 D 473/24 (2006.01)	C O 7 D 473/38 C S P	
A 6 1 K 31/52 (2006.01)	C O 7 D 473/24	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 58 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2014-534732 (P2014-534732)	(71) 出願人	511116409
(86) (22) 出願日	平成24年10月4日 (2012. 10. 4)		ギリアード カリストガ エルエルシー
(85) 翻訳文提出日	平成26年5月23日 (2014. 5. 23)		アメリカ合衆国 カリフォルニア 944
(86) 国際出願番号	PCT/US2012/058800		04, フォスター シティ, レイク
(87) 国際公開番号	W02013/052699		サイド ドライブ 333, ギリアード
(87) 国際公開日	平成25年4月11日 (2013. 4. 11)		サイエンシーズ, インコーポレイテッ
(31) 優先権主張番号	61/543, 176		ド 気付
(32) 優先日	平成23年10月4日 (2011. 10. 4)	(74) 代理人	100078282
(33) 優先権主張国	米国 (US)		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】 P I 3 K の新規キノキサリン阻害剤

(57) 【要約】

本発明は、がんおよび炎症性疾患を処置するための新規治療戦略に関する方法を提供する。詳細には、前記方法は、式 I の化合物、または薬学的に許容されるその塩、または少なくとも一つの薬学的に許容される添加剤と混合されたかかる化合物を含む医薬組成物を投与するステップを含む。上記がんは、血液悪性腫瘍であり、前記血液悪性腫瘍としては、急性リンパ性白血病 (ALL)、急性骨髄性白血病 (AML)、慢性リンパ性白血病 (CLL)、多発性骨髄腫 (MM)、および非ホジキン性リンパ腫 (NHL) が挙げられる。

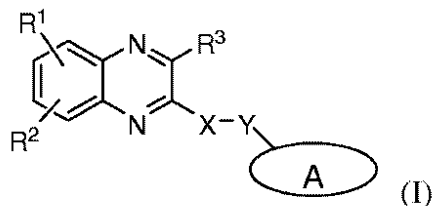


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物または薬学的に許容されるその塩

【化 2 2】



10

[式中、A は、少なくとも二つの窒素原子を含む単環式または二環式環系であり、前記系の少なくとも一つの環は、芳香族であり、

A は、任意選択で、1 ~ 3 個の置換基で置換されており、

X は、 $C(R^b)_2$ 、 CH_2CHR^b 、および $CH=C(R^b)$ からなる群から選択され、

Y は、無 (null)、S、SO、 SO_2 、 NR^d 、O、 $C(=O)$ 、 $OC(=O)$ 、 $C(=O)O$ 、および $NHC(=O)CH_2S$ からなる群から選択され、

R^1 および R^2 は、独立に、水素、ハロ、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、および CN からなる群、またはそれぞれが任意選択で置換されている C_{1-6} アルキル、アリール、ヘテロ

20

アリール、 $NHC(=O)C_{1-3}$ アルキレン $N(R^a)_2$ 、 OR^a 、 $N(R^a)_2$ 、 $OC(=O)R^a$ 、 $C(=O)R^a$ 、 $C(=O)OR^a$ 、アリール OR^a 、Het、 NR^a

$C(=O)C_{1-3}$ アルキレン $C(=O)OR^a$ 、アリール OC_{1-3} アルキレン $N(R^a)_2$ 、アリール $OC(=O)R^a$ 、 C_{1-4} アルキレン $C(=O)OR^a$ 、 OC_{1-4}

アルキレン $C(=O)OR^a$ 、 C_{1-4} アルキレン OC_{1-4} アルキレン $C(=O)OR^a$ 、 $C(=O)NR^aSO_2R^a$ 、 C_{1-4} アルキレン $N(R^a)_2$ 、 C_{2-6} アルケニ

レン $N(R^a)_2$ 、 $C(=O)NR^aC_{1-4}$ アルキレン OR^a 、 $C(=O)NR^aC_{1-4}$ アルキレン Het、 OC_{2-4} アルキレン $N(R^a)_2$ 、 OC_{1-4} アルキレン CH

$(OR^a)CH_2N(R^a)_2$ 、 OC_{1-4} アルキレン Het、 OC_{2-4} アルキレン OR^a 、 OC_{2-4} アルキレン $NR^aC(=O)OR^a$ 、 NR^aC_{1-4} アルキレン $N(R^a)_2$ 、 $NR^aC(=O)R^a$ 、 $NR^aC(=O)N(R^a)_2$ 、 $N(SO_2C_{1-4}$ アル

30

キル) $_2$ 、 $NR^a(SO_2C_{1-4}$ アルキル)、 $SO_2N(R^a)_2$ 、 OSO_2CF_3 、 C_{1-3} アルキレンアリール、 C_{1-4} アルキレン Het、 C_{1-6} アルキレン OR^a

、 C_{1-3} アルキレン $N(R^a)_2$ 、 $C(=O)N(R^a)_2$ 、 $NHC(=O)C_{1-3}$ アルキレンアリール、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} ヘテロシクロアルキル、アリール OC_{1-3} アルキレン $N(R^a)_2$ 、アリール $OC(=O)R^a$ 、 $NHC(=O)C_{1-3}$ アルキレン C_{3-8} ヘテロシクロアルキル、 $NHC(=O)C_{1-3}$ アルキレン Het、 OC_{1-4} アルキレン OC_{1-4} アルキレン $C(=O)OR^a$ 、 $C(=O)C_{1-4}$ アルキレン Het、および $NHC(=O)$ ハロ C_{1-6} アルキルからなる群から選択されるか、

40

あるいは R^1 および R^2 は、一緒になって、N、O、および S からなる群から選択される少なくとも一つのヘテロ原子を任意選択で含む、5 もしくは 6 員環の 3 もしくは 4 員アルキレンまたはアルケニレン鎖成分を形成し、

R^3 は、水素であるか、またはそれぞれが任意選択で 1 ~ 3 個の置換基で置換されている C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} ヘテロシクロアルキル、 C_{1-4} アルキレンシクロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-3} アルキレンアリール、アリール C_{1-3} アルキル、 $C(=O)R^a$ 、アリール、ヘテロアリール、 $C(=O)OR^a$ 、 $C(=O)N(R^a)_2$ 、 $C(=S)N(R^a)_2$ 、 SO_2R^a 、 $SO_2N(R^a)_2$ 、 $S(=O)R^a$ 、 $S(=O)N(R^a)_2$ 、 $C(=O)NR^aC_{1-4}$ アルキレン OR^a 、 $C(=O)NR^aC_{1-4}$ アルキレン Het、 $C(=O)C_{1-4}$ アルキレンアリール

50

、 $C(=O)C_{1-4}$ アルキレンヘテロアリール、および C_{1-4} アルキレンアリールからなる群から選択されるメンバーであり、

R^a は、それぞれ独立に、水素から選択されるか、またはそれぞれが任意選択で置換されている C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} ヘテロシクロアルキル、 C_{1-3} アルキレン $N(R^c)_2$ 、アリール、アリール C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルキレンアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリール C_{1-3} アルキル、および C_{1-3} アルキレンヘテロアリールからなる群から選択されるか、

あるいは同じ原子上もしくは隣接原子上の二つの R^a 基は、一緒になって、少なくとも一つのヘテロ原子を任意選択で含む 5 もしくは 6 員環を形成し、

R^b は、それぞれ独立に、水素、ハロおよび CN からなる群、またはそれぞれが任意選択で置換されている C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $C(=O)R^a$ 、 $C(=O)OR^a$ 、ヘテロ C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルキレンヘテロ C_{1-3} アルキル、アリールヘテロ C_{1-3} アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール C_{1-3} アルキル、ヘテロアリール C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルキレンアリール、および C_{1-3} アルキレンヘテロアリールからなる群から選択されるか、あるいは R^b および R^d は、一緒になって、5 ~ 7 員の任意選択で置換されている環を形成することができ、

R^c は、それぞれ独立に、水素から選択されるか、またはそれぞれが任意選択で置換されている C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から選択され、

R^d は、 H もしくは C_{1-10} アシルであるか、または R^d および R^b は、 X が R^b を含む場合、一緒になって 5 ~ 7 員の任意選択で置換されている環を形成することができ、

各 Het は、5 もしくは 6 員の複素環式環であり、前記複素環式環は、飽和、部分不飽和または芳香族であり、前記複素環式環は、 N 、 O 、および S からなる群から選択される少なくとも一つのヘテロ原子を含み、 Het は、任意選択で、1 ~ 3 個の置換基で置換されている]。

【請求項 2】

X が、 $C(R^b)_2$ または CH_2CHR^b であり、 X が、キラル中心を有する、請求項 1 に記載の化合物。

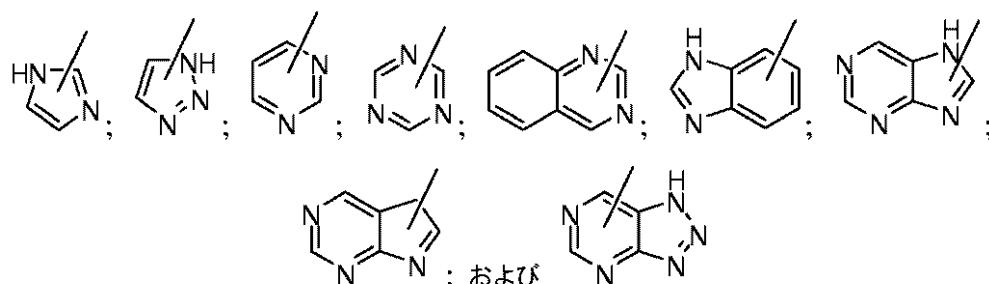
【請求項 3】

前記キラル中心が、 S エナンチオマーである、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

A が、

【化 23】



からなる群から選択され、これらのそれぞれは任意選択で置換されている、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

A が、プリニル環である、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 6】

A が、任意選択で、 $N(R^a)_2$ 、ハロ、 CN 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル $C(=O)R^a$ 、および $C(=O)OR^a$ からなる群から独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されている、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 7】

R³ が、任意選択で置換されているアリールである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 8】

R³ が、N(R^a)₂、ハロ、CN、C₁～6 アルキル、OR^a、C₁～6 ハロアルキル C(=O)R^a、および C(=O)OR^a からなる群から独立に選択される 1～3 個の置換基で、任意選択で置換されているフェニルである、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 9】

X が、CH(R^b) である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 10】

X が、それぞれが任意選択で置換されている CH₂、CH(CH₂)_{0～2}CH₃、CHCH(CH₃)₂、C(CH₃)₂、および CHCH((CH₂)_{0～1}CH₃)₂ からなる群から選択される、請求項 9 に記載の化合物。

10

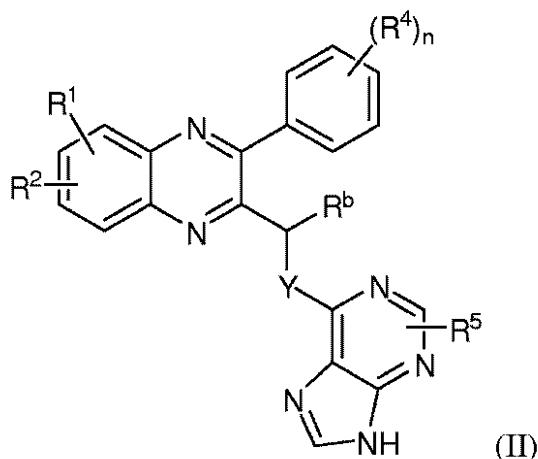
【請求項 11】

Y が、NH または S である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 12】

式 I I

【化 24】



20

30

[式中、R⁴ は、それぞれ独立に、水素、ハロ、NO₂、CF₃、OCF₃、および CN からなる群、またはそれぞれが任意選択で置換されている C₁～6 アルキル、アリール、ヘテロアリール、NHC(=O)C₁～3 アルキレン N(R^a)₂、OR^a、N(R^a)₂、OC(=O)R^a、C(=O)R^a、C(=O)OR^a、アリールOR^a、Het、NR^aC(=O)C₁～3 アルキレン C(=O)OR^a、アリールOC₁～3 アルキレン N(R^a)₂、アリールOC(=O)R^a、C₁～4 アルキレン C(=O)OR^a、OC₁～4 アルキレン C(=O)OR^a、C₁～4 アルキレン OC₁～4 アルキレン C(=O)OR^a、C(=O)NR^aSO₂R^a、C₁～4 アルキレン N(R^a)₂、C₂～6 アルケニレン N(R^a)₂、C(=O)NR^aC₁～4 アルキレン OR^a、C(=O)NR^aC₁～4 アルキレン Het、OC₂～4 アルキレン N(R^a)₂、OC₁～4 アルキレン CH(OR^a)CH₂N(R^a)₂、OC₁～4 アルキレン Het、OC₂～4 アルキレン OR^a、OC₂～4 アルキレン NR^aC(=O)OR^a、NR^aC₁～4 アルキレン N(R^a)₂、NR^aC(=O)R^a、NR^aC(=O)N(R^a)₂、N(SO₂C₁～4 アルキル)₂、NR^a(SO₂C₁～4 アルキル)、SO₂N(R^a)₂、OSO₂CF₃、C₁～3 アルキレンアリール、C₁～4 アルキレン Het、C₁～6 アルキレン OR^a、C₁～3 アルキレン N(R^a)₂、C(=O)N(R^a)₂、NHC(=O)C₁～3 アルキレンアリール、C₃～8 シクロアルキル、C₃～8 ヘテロシクロアルキル、アリールOC₁～3 アルキレン N(R^a)₂、アリールOC(=O)R^a、NHC(=O)C₁～3 アルキレン C₃～8 ヘテロシクロアルキル、NHC(=O)C₁～3 アルキレン Het、OC₁～4 アルキレン OC₁～4 アルキレン C(=O)OR^a、C(=O)C

40

50

$1 \sim 4$ アルキレン H e t、および $\text{NHC} (= \text{O})$ ハロ $\text{C}_1 \sim 6$ アルキルからなる群から選択されるか、

あるいは二つの R^4 基は、一緒になって、N、O、および S からなる群から選択される少なくとも一つのヘテロ原子を任意選択で含む、5 もしくは 6 員環の 3 もしくは 4 員アルキレンまたはアルケニレン鎖成分を形成し、

n は、0 ~ 3 であり、

R^5 は、水素、ハロ、 NH_2 、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、および CN からなる群、またはそれぞれが任意選択で置換されている $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、アリール、ヘテロアリール、 $\text{NHC} (= \text{O}) \text{C}_1 \sim 3$ アルキレン $\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 OR^a 、 $\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $\text{OC} (= \text{O}) \text{R}^a$ 、 $\text{C} (= \text{O}) \text{R}^a$ 、 $\text{C} (= \text{O}) \text{OR}^a$ 、アリール OR^a 、H e t、 $\text{NR}^a \text{C} (= \text{O}) \text{C}_1 \sim 3$ アルキレン $\text{C} (= \text{O}) \text{OR}^a$ 、アリール $\text{OC}_1 \sim 3$ アルキレン $\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、アリール $\text{OC} (= \text{O}) \text{R}^a$ 、 $\text{C}_1 \sim 4$ アルキレン $\text{C} (= \text{O}) \text{OR}^a$ 、 $\text{OC}_1 \sim 4$ アルキレン $\text{C} (= \text{O}) \text{OR}^a$ 、 $\text{C}_1 \sim 4$ アルキレン $\text{OC}_1 \sim 4$ アルキレン $\text{C} (= \text{O}) \text{OR}^a$ 、 $\text{C} (= \text{O}) \text{NR}^a \text{SO}_2 \text{R}^a$ 、 $\text{C}_1 \sim 4$ アルキレン $\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $\text{C}_2 \sim 6$ アルケニレン $\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $\text{C} (= \text{O}) \text{NR}^a \text{C}_1 \sim 4$ アルキレン OR^a 、 $\text{C} (= \text{O}) \text{NR}^a \text{C}_1 \sim 4$ アルキレン H e t、 $\text{OC}_2 \sim 4$ アルキレン $\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $\text{OC}_1 \sim 4$ アルキレン $\text{CH}(\text{OR}^a) \text{CH}_2 \text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $\text{OC}_1 \sim 4$ アルキレン H e t、 $\text{OC}_2 \sim 4$ アルキレン OR^a 、 $\text{OC}_2 \sim 4$ アルキレン $\text{NR}^a \text{C} (= \text{O}) \text{OR}^a$ 、 $\text{NR}^a \text{C}_1 \sim 4$ アルキレン $\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $\text{NR}^a \text{C} (= \text{O}) \text{R}^a$ 、 $\text{NR}^a \text{C} (= \text{O}) \text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $\text{N}(\text{SO}_2 \text{C}_1 \sim 4 \text{ アルキル})_2$ 、 $\text{NR}^a (\text{SO}_2 \text{C}_1 \sim 4 \text{ アルキル})$ 、 $\text{SO}_2 \text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $\text{OSO}_2 \text{CF}_3$ 、 $\text{C}_1 \sim 3$ アルキレンアリール、 $\text{C}_1 \sim 4$ アルキレン H e t、 $\text{C}_1 \sim 6$ アルキレン OR^a 、 $\text{C}_1 \sim 3$ アルキレン $\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $\text{C} (= \text{O}) \text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $\text{NHC} (= \text{O}) \text{C}_1 \sim 3$ アルキレンアリール、 $\text{C}_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $\text{C}_3 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル、アリール $\text{OC}_1 \sim 3$ アルキレン $\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、アリール $\text{OC} (= \text{O}) \text{R}^a$ 、 $\text{NHC} (= \text{O}) \text{C}_1 \sim 3$ アルキレン $\text{C}_3 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル、 $\text{NHC} (= \text{O}) \text{C}_1 \sim 3$ アルキレン H e t、 $\text{OC}_1 \sim 4$ アルキレン $\text{OC}_1 \sim 4$ アルキレン $\text{C} (= \text{O}) \text{OR}^a$ 、 $\text{C} (= \text{O}) \text{C}_1 \sim 4$ アルキレン H e t、および $\text{NHC} (= \text{O})$ ハロ $\text{C}_1 \sim 6$ アルキルからなる群から選択される] によって表される、請求項 1 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 1 3】

R^1 および R^2 は、独立に、水素、F、Cl、Br、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、および CN からなる群、またはそれぞれが任意選択で置換されているメチル、エチル、プロピル、ブチル、フェニル、ヘテロアリール、 OR^a 、 $\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $\text{OC} (= \text{O}) \text{R}^a$ 、 $\text{C} (= \text{O}) \text{R}^a$ 、 $\text{C} (= \text{O}) \text{OR}^a$ からなる群から選択され、

R^b は、水素、ハロ、および CN からなる群、またはそれぞれが任意選択で置換されていてもよいメチル、エチル、プロピル、ブチル、 $\text{C} (= \text{O}) \text{R}^a$ 、および $\text{C} (= \text{O}) \text{OR}^a$ からなる群から選択され、

R^4 は、それぞれ独立に、水素、F、Cl、Br、 NO_2 、CN、 CF_3 、および OCF_3 からなる群、またはそれぞれが任意選択で置換されているメチル、エチル、プロピル、ブチル、フェニル、ヘテロアリール、 OR^a 、 $\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $\text{OC} (= \text{O}) \text{R}^a$ 、 $\text{C} (= \text{O}) \text{R}^a$ 、 $\text{C} (= \text{O}) \text{OR}^a$ 、H e t からなる群から選択され、

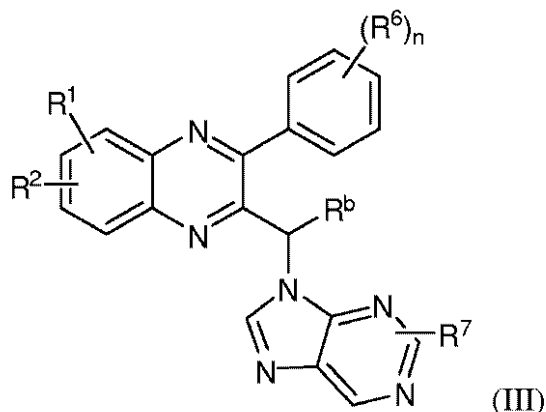
n は、0 ~ 2 であり、

R^5 は、水素、F、Cl、Br、 NH_2 、 NO_2 、CN、 CF_3 、および OCF_3 からなる群、またはそれぞれが任意選択で置換されているメチル、エチル、プロピル、ブチル、フェニル、ヘテロアリール、 OR^a 、 $\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $\text{OC} (= \text{O}) \text{R}^a$ 、 $\text{C} (= \text{O}) \text{R}^a$ 、 $\text{C} (= \text{O}) \text{OR}^a$ 、H e t からなる群から選択される、請求項 1 2 に記載の化合物。

【請求項 1 4】

式 I I I

【化 25】



10

[式中、 R^b は、水素、ハロ、およびCNからなる群、またはそれぞれが任意選択で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、 $C(=O)R^a$ 、および $C(=O)OR^a$ からなる群から選択され、

R^6 は、それぞれ独立に、水素、ハロ、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、およびCNからなる群、またはそれぞれが任意選択で置換されている C_{1-6} アルキル、アリール、ヘテロアリール、 $NHC(=O)C_{1-3}$ アルキレン $N(R^a)_2$ 、 OR^a 、 $N(R^a)_2$ 、 $OC(=O)R^a$ 、 $C(=O)R^a$ 、 $C(=O)OR^a$ 、アリール OR^a 、Het、 $NR^aC(=O)C_{1-3}$ アルキレン $C(=O)OR^a$ 、アリール OC_{1-3} アルキレン $N(R^a)_2$ 、アリール $OC(=O)R^a$ 、 C_{1-4} アルキレン $C(=O)OR^a$ 、 OC_{1-4} アルキレン $C(=O)OR^a$ 、 C_{1-4} アルキレン OC_{1-4} アルキレン $C(=O)OR^a$ 、 $C(=O)NR^aSO_2R^a$ 、 C_{1-4} アルキレン $N(R^a)_2$ 、 C_{2-6} アルケニレン $N(R^a)_2$ 、 $C(=O)NR^aC_{1-4}$ アルキレン OR^a 、 $C(=O)NR^aC_{1-4}$ アルキレンHet、 OC_{2-4} アルキレン $N(R^a)_2$ 、 OC_{1-4} アルキレン $CH(OR^a)CH_2N(R^a)_2$ 、 OC_{1-4} アルキレンHet、 OC_{2-4} アルキレン OR^a 、 OC_{2-4} アルキレン $NR^aC(=O)OR^a$ 、 NR^aC_{1-4} アルキレン $N(R^a)_2$ 、 $NR^aC(=O)R^a$ 、 $NR^aC(=O)N(R^a)_2$ 、 $N(SO_2C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 $NR^a(SO_2C_{1-4}$ アルキル)、 $SO_2N(R^a)_2$ 、 OSO_2CF_3 、 C_{1-3} アルキレンアリール、 C_{1-4} アルキレンHet、 C_{1-6} アルキレン OR^a 、 C_{1-3} アルキレン $N(R^a)_2$ 、 $C(=O)N(R^a)_2$ 、 $NHC(=O)C_{1-3}$ アルキレンアリール、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} ヘテロシクロアルキル、アリール OC_{1-3} アルキレン $N(R^a)_2$ 、アリール $OC(=O)R^a$ 、 $NHC(=O)C_{1-3}$ アルキレン C_{3-8} ヘテロシクロアルキル、 $NHC(=O)C_{1-3}$ アルキレンHet、 OC_{1-4} アルキレン OC_{1-4} アルキレン $C(=O)OR^a$ 、 $C(=O)C_{1-4}$ アルキレンHet、および $NHC(=O)$ ハロ C_{1-6} アルキルからなる群から選択されるか、

あるいは二つの R^6 基は、一緒になって、N、O、およびSからなる群から選択される少なくとも一つのヘテロ原子を任意選択で含む、5もしくは6員環の3もしくは4員アルキレンまたはアルケニレン鎖成分を形成し、

n は、0～3であり、

R^7 は、水素、ハロ、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、およびCNからなる群、またはそれぞれが任意選択で置換されている C_{1-6} アルキル、アリール、ヘテロアリール、 $NHC(=O)C_{1-3}$ アルキレン $N(R^a)_2$ 、 OR^a 、 $N(R^a)_2$ 、 $OC(=O)R^a$ 、 $C(=O)R^a$ 、 $C(=O)OR^a$ 、アリール OR^a 、Het、 $NR^aC(=O)C_{1-3}$ アルキレン $C(=O)OR^a$ 、アリール OC_{1-3} アルキレン $N(R^a)_2$ 、アリール $OC(=O)R^a$ 、 C_{1-4} アルキレン $C(=O)OR^a$ 、 OC_{1-4} アルキレン $C(=O)OR^a$ 、 C_{1-4} アルキレン OC_{1-4} アルキレン $C(=O)OR^a$ 、 $C(=O)NR^aSO_2R^a$ 、 C_{1-4} アルキレン $N(R^a)_2$ 、 C_{2-6} アルケニレン $N(R^a)_2$ 、

20

30

40

50

C(=O)NR^aC_{1~4}アルキレンOR^a、C(=O)NR^aC_{1~4}アルキレンHet、OC_{2~4}アルキレンN(R^a)₂、OC_{1~4}アルキレンCH(OR^a)CH₂N(R^a)₂、OC_{1~4}アルキレンHet、OC_{2~4}アルキレンOR^a、OC_{2~4}アルキレンNR^aC(=O)OR^a、NR^aC_{1~4}アルキレンN(R^a)₂、NR^aC(=O)R^a、NR^aC(=O)N(R^a)₂、N(SO₂C_{1~4}アルキル)₂、NR^a(SO₂C_{1~4}アルキル)、SO₂N(R^a)₂、OSO₂CF₃、C_{1~3}アルキレンアリール、C_{1~4}アルキレンHet、C_{1~6}アルキレンOR^a、C_{1~3}アルキレンN(R^a)₂、C(=O)N(R^a)₂、NHC(=O)C_{1~3}アルキレンアリール、C_{3~8}シクロアルキル、C_{3~8}ヘテロシクロアルキル、アリールOC_{1~3}アルキレンN(R^a)₂、アリールOC(=O)R^a、NHC(=O)C_{1~3}アルキレンC_{3~8}ヘテロシクロアルキル、NHC(=O)C_{1~3}アルキレンHet、OC_{1~4}アルキレンOC_{1~4}アルキレンC(=O)OR^a、C(=O)C_{1~4}アルキレンHet、およびNHC(=O)ハロC_{1~6}アルキルからなる群から選択される]を有する、請求項1に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

10

【請求項15】

R¹およびR²は、独立に、水素、F、Cl、Br、NO₂、CF₃、OCF₃、およびCNからなる群、またはそれぞれが任意選択で置換されているメチル、エチル、プロピル、ブチル、フェニル、ヘテロアリール、OR^a、N(R^a)₂、OC(=O)R^a、C(=O)R^a、C(=O)OR^aからなる群から選択され、

R^bは、水素、ハロ、およびCNからなる群、またはそれぞれが任意選択で置換されていてもよいメチル、エチル、プロピル、ブチル、C(=O)R^a、およびC(=O)OR^aからなる群から選択され、

20

R⁶は、それぞれ独立に、水素、F、Cl、Br、NO₂、OMe、CN、CF₃、およびOCF₃からなる群、またはそれぞれが任意選択で置換されているメチル、エチル、プロピル、ブチル、フェニル、ヘテロアリール、OR^a、N(R^a)₂、OC(=O)R^a、C(=O)R^a、C(=O)OR^a、Hetからなる群から選択され、

nは、0~2であり、

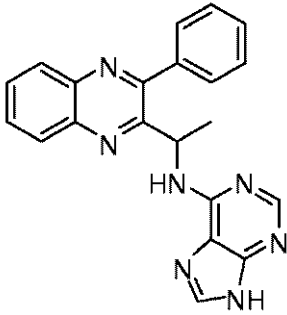
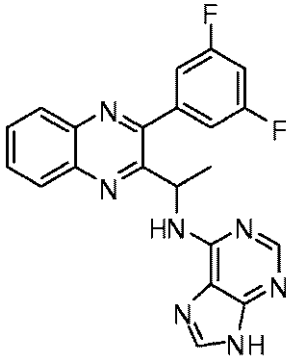
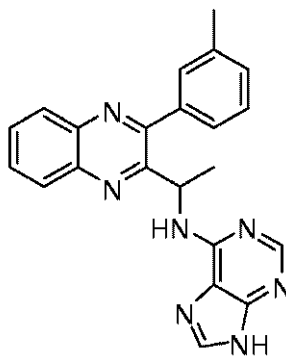
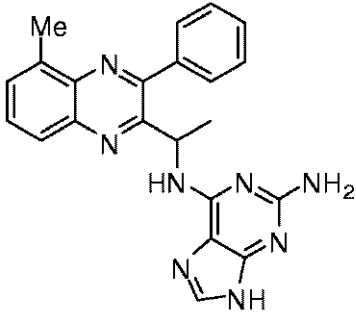
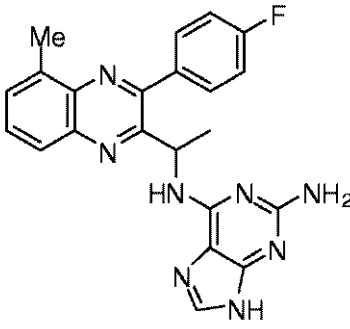
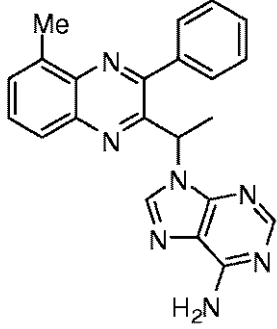
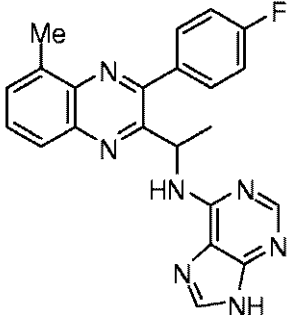
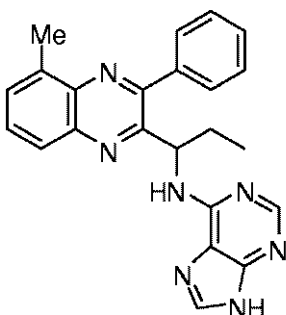
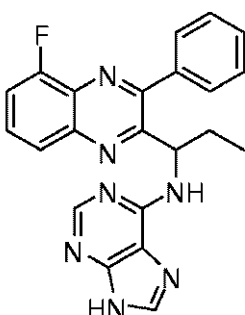
R⁷は、水素、F、Cl、Br、NO₂、CN、CF₃、NH₂、およびOCF₃からなる群、またはそれぞれが任意選択で置換されているメチル、エチル、プロピル、ブチル、フェニル、ヘテロアリール、OR^a、N(R^a)₂、OC(=O)R^a、C(=O)R^a、C(=O)OR^a、Hetからなる群から選択される、請求項14に記載の化合物。

30

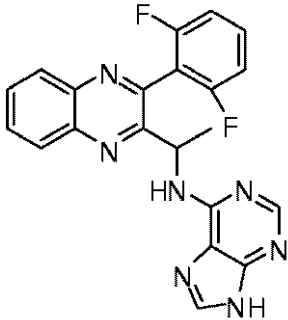
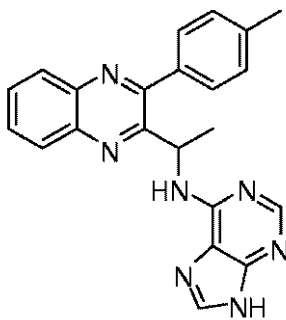
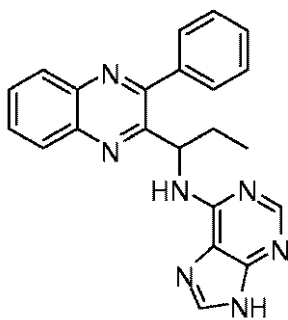
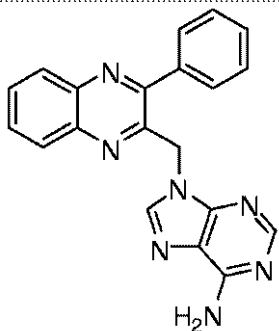
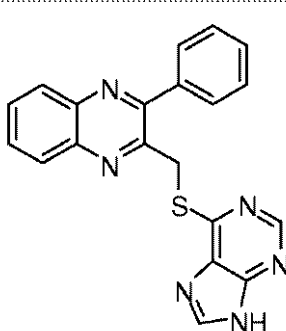
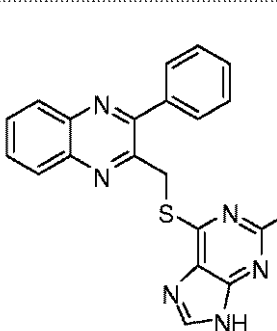
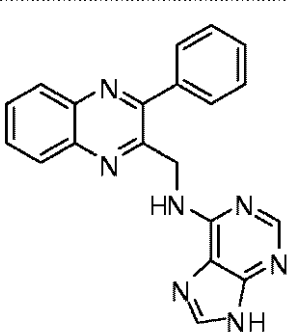
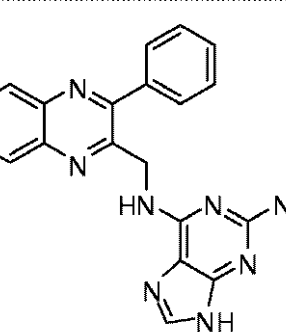
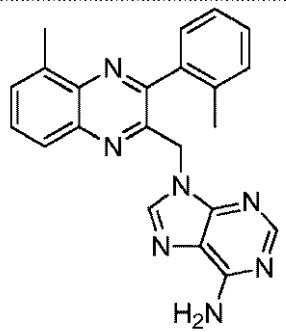
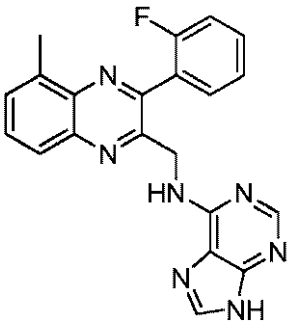
【請求項16】

前記式Iの化合物が、

【化 2 6 - 1】

 Q1;	 Q2;	 Q3;	10
 Q4;	 Q5;	 Q6;	20
 Q7;	 Q8;	 Q9;	30

【化 2 6 - 2】

			
Q10;	Q11;	Q12;	
			
Q13;	Q14;	Q15;	
			
Q16;	Q17;	Q18;	および
			
Q19			

からなる群から選択される請求項 1 に記載の化合物、および薬学的に許容されるその塩。

【請求項 1 7】

キノキサリニルとプリニル基の間に位置する連結基中に含まれるキラル中心を含み、前記キラル中心が S エナンチオマーである、請求項 1 6 に記載の化合物。

【請求項 1 8】

必要とする被験体において状態を予防または処置する方法であって、前記状態が、炎症性状態またはがんであり、前記被験体に治療有効量の請求項 1 に記載の化合物を投与するステップを含む、方法。

【請求項 19】

前記状態が、炎症性状態であり、前記炎症性状態が、関節炎疾患、眼科障害、自己免疫疾患、移植拒絶障害、および炎症性腸疾患からなる群から選択される、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 20】

前記状態が、炎症性状態であり、前記炎症性状態が、関節リウマチ、乾癬性関節炎、単関節炎、変形性関節炎、痛風性関節炎、脊椎炎、ベーチェット病、敗血症、敗血性ショック、内毒素性ショック、グラム陰性菌敗血症、グラム陽性菌敗血症、および毒素性ショック症候群、敗血症、外傷、または出血に続発する多臓器傷害症候群、アレルギー性結膜炎、春季カタル、ブドウ膜炎、甲状腺関連眼病、好酸球性肉芽腫、ぜんそく、慢性気管支炎、アレルギー性鼻炎、急性呼吸困難症候群 (ARDS)、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、珪肺、肺サルコイドーシス、胸膜炎、肺炎、脈管炎、肺気腫、肺炎、気管支拡張症、肺酸素中毒、心筋、脳または四肢の再かん流傷害、嚢胞性線維症、ケロイド形成、瘢痕組織形成、アテローム性動脈硬化、全身性エリテマトーデス (SLE)、自己免疫甲状腺炎、多発性硬化症、糖尿病、レイノー症候群、移植片対宿主疾患 (GVHD)、同種移植片拒絶、慢性糸球体腎炎、慢性炎症性腸疾患 (CIBD)、クローン病、潰瘍性大腸炎、壊死性腸炎、接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、乾癬、または蕁麻疹、感染による熱病、筋肉痛、髄膜炎、脳炎、軽度の外傷による脳または脊髄傷害、シェーグレン症候群、白血球漏出を伴う疾患、アルコール性肝炎、細菌性肺炎、抗原-抗体複合体媒介疾患、血液量減少性ショック、I 型糖尿病、急性および遅発性過敏症、白血球悪液質および転移に起因する疾患状態、熱傷、顆粒球輸血関連症候群、およびサイトカイン誘導中毒からなる群から選択される、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 21】

前記状態が、がんであり、前記がんが、血液悪性腫瘍または固形腫瘍である、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 22】

前記がんが、血液悪性腫瘍であり、前記血液悪性腫瘍が、急性リンパ性白血病 (ALL)、急性骨髄性白血病 (AML)、慢性リンパ性白血病 (CLL)、多発性骨髄腫 (MM)、および非ホジキン性リンパ腫 (NHL) からなる群から選択される、請求項 21 に記載の方法。ある種の実施形態では、非ホジキン性リンパ腫は、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (LDBCL)、外套細胞リンパ腫 (MCL)、ワルデンシュトロームマクログロブリン血症 (WM)、およびリンパ形質細胞性リンパ腫からなる群から選択される。

【請求項 23】

前記がんが、固形腫瘍であり、前記固形腫瘍が、粘液様および円形細胞癌、ヒト軟組織肉腫、がん転移、扁平上皮癌、食道扁平上皮癌、口腔癌、副腎皮質がん、ACTH 生成腫瘍、非小細胞肺癌、乳がん、消化管がん、膵臓がん、肝臓がん、泌尿器がん、女性生殖管悪性腫瘍、男性生殖管悪性腫瘍、腎臓がん、脳がん、骨がん、皮膚がん、甲状腺がん、網膜芽腫、神経芽細胞腫、腹膜滲出液、悪性胸膜滲出液、中皮腫、ウィルムス腫瘍、胆嚢がん、栄養膜新生物、血管周囲細胞腫、カポジ肉腫、および神経内分泌がんからなる群から選択される、請求項 21 に記載の方法。

【請求項 24】

前記化合物が、請求項 3 に記載の化合物である、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 25】

前記化合物が、請求項 16 に記載の式から選択される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 26】

前記化合物が、キノキサリニルとプリニル基の間に位置する連結基中に含まれるキラル中心を含み、前記キラル中心が S エナンチオマーである、請求項 25 に記載の方法。

【請求項 27】

請求項 1、3、12、14、16 または 17 に記載の化合物と、少なくとも一つの薬学的に許容される添加剤とを含む、医薬組成物。

【請求項 28】

前記化合物が、キノキサリン部分とプリン部分の間の非環式連結基中にキラル中心を含む、請求項 27 に記載の医薬組成物。

【請求項 29】

S エナンチオマーが、少なくとも約 9 : 1 の比で R エナンチオマーより圧倒的に多く存在する、請求項 28 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

10

【技術分野】

【0001】

(関連出願)

本願は、2011 年 10 月 4 日に提出された米国仮特許出願第 61/543,176 号の優先権を主張する。この文献の内容は、参考として本明細書に援用される。

【0002】

(技術分野)

本発明は、治療学および医薬品化学の分野におけるものである。詳細には、本発明は、ある種のキノキサリン化合物を投与するステップを含む、がんおよび炎症性疾患に対する処置の方法に関する。

20

【背景技術】

【0003】

(背景技術)

3'-リン酸化ホスホイノシチドを介する細胞シグナル伝達は、多様な細胞プロセス、例えば、悪性転換、成長因子シグナル伝達、炎症、および免疫に関与している。こうしたリン酸化シグナル伝達産物を生成する役割を有する酵素、ホスファチジルイノシトール 3-キナーゼ (PI3-キナーゼ; PI3K) は、最初は、ウイルス性オンコプロテイン、ならびにイノシトール環の 3'-ヒドロキシルでホスファチジルイノシトール (PI) およびそのリン酸化誘導体をリン酸化する成長因子受容体チロシンキナーゼと会合する活性体として同定された。

30

【0004】

PI3-キナーゼを最初に精製して分子クローニングすることによって、PI3-キナーゼは、p85 および p110 サブユニットからなるヘテロ二量体であることが解明された。四つの異なるクラス I PI3K が同定され、PI3K、 α 、 β 、および γ と命名され、それぞれが、異なる 1 個の 110 kDa 触媒サブユニットおよび 1 個の調節サブユニットからなる。より詳細には、触媒サブユニットのうちの三つ、すなわち、p110、p110 および p110 のそれぞれは、同じ調節サブユニット p85 と相互作用する、p110 は、異なる調節サブユニット p101 と相互作用する。ヒトの細胞および組織におけるこれらの PI3K のそれぞれの発現パターンもやはり異なる。

【0005】

40

PI3-キナーゼの p110 アイソフォームの同定は、非特許文献 1 に記載されている。ヒト p110 アイソフォームは、組織限定様式で発現されることが観察された。このアイソフォームは、リンパ球およびリンパ組織において高レベルで発現されるので、このことは、タンパク質が、免疫系で PI3-キナーゼ媒介シグナル伝達において役割を果たし得ることを示唆している。

【0006】

PI3-キナーゼの活性化は、細胞成長、分化およびアポトーシスを含めて、さまざまな細胞応答と関連すると考えられる。

【0007】

非選択性ホスホイノシチド 3-キナーゼ (PI3K) 阻害剤、LY294002 および

50

ワートマニンは、照射内皮細胞において腫瘍血管系の破壊を促進することが示された（非特許文献2）。LY294002およびワートマニンは、クラスI PI3Kの四つのメンバーを識別しない。例えば、種々のクラスI PI3Kのそれぞれに対するワートマニンのIC50値は、1～10 nMの範囲である。同様に、これらのPI3Kのそれぞれに対するLY294002のIC50値は、約1 μMである（非特許文献3）。これらの阻害剤は、クラスI PI3Kに関して非選択的であるのみならず、DNA依存性タンパク質キナーゼ、FRAP-mTOR、平滑筋ミオシン軽鎖キナーゼ、およびカゼインキナーゼ2の強力な阻害剤でもある（非特許文献4、非特許文献5、非特許文献6）。

【0008】

p110、p110、p110、およびp110は、多様な細胞型によって異なって発現されるので、LY294002やワートマニンなどの非選択的PI3K阻害剤を投与することによって、処置の標的でない可能性のある細胞型にほとんど確実に影響も与える。したがって、かかる非選択的阻害剤の有効治療用量は、非選択的生物学的効果を示すと予想することができる。その理由は、特にかかる非選択的阻害剤が、限定されないが、化学療法、放射線療法、光線力学的療法、高周波アブレーション、および/または抗脈管形成療法を含めて、細胞傷害性療法と組み合わせた場合に、非標的細胞型が影響を受ける可能性が高いからである。

10

【0009】

炎症性状態、自己免疫状態および血管形成に関連する適応症を処置および予防する、より安全かつより有効な方法に対する必要性が依然として存在する。PI3Kのある種のアイソフォームを阻害する化合物は、かかる障害を処置することが示されている。したがって、好ましくは、最小のオフターゲット効果でこうした障害を処置するのに適しているアイソフォーム選択性パターンを備えた、PI3K阻害剤として作用する新規化合物に対する必要性が依然として存在する。本発明は、以下でさらに説明されるように、かかる化合物を提供する。

20

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0010】

【非特許文献1】Chantryら、J Biol Chem（1997年）272巻：19236～19241頁

30

【非特許文献2】Edwardsら、Cancer Res（2002年）62巻：4671～4677頁

【非特許文献3】Frumanら、Ann. Rev. Biochem（1998年）67巻：481～507頁

【非特許文献4】Hartleyら、Cell（1995年）82巻：849頁

【非特許文献5】Daviesら、Biochem. J.（2000年）351巻：95頁

【非特許文献6】Brunnら、EMBO J.（1996年）15巻：5256頁

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

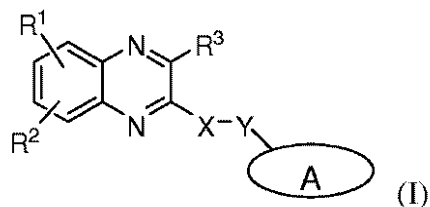
40

【0011】

（要旨）

本発明は、新規キノキサリン含有化合物、および前記化合物を用いてがんおよび炎症性疾患を処置するための方法を提供する。一態様では、本発明は、式Iの化合物または薬学的に許容されるその塩

【化 1】



[式中、A は、少なくとも二つの窒素原子を含む単環式または二環式環系であり、この系の少なくとも一つの環は、芳香族であり、

A は、任意選択で、1 ~ 3 個の置換基で置換されており、

X は、 $C(R^b)_2$ 、 CH_2CHR^b 、および $CH=C(R^b)$ からなる群から選択され、

Y は、無 (null)、S、SO、 SO_2 、 NR^d 、O、 $C(=O)$ 、 $OC(=O)$ 、 $C(=O)O$ 、および $NHC(=O)CH_2S$ からなる群から選択され、

R^1 および R^2 は、独立に、水素、ハロ、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、および CN からなる群、またはそれぞれが任意選択で置換されている C_{1-6} アルキル、アリール、ヘテロアリール、 $NHC(=O)C_{1-3}$ アルキレン $N(R^a)_2$ 、 OR^a 、 $N(R^a)_2$ 、 $OC(=O)R^a$ 、 $C(=O)R^a$ 、 $C(=O)OR^a$ 、アリール OR^a 、Het、 NR^a 、 $C(=O)C_{1-3}$ アルキレン $C(=O)OR^a$ 、アリール OC_{1-3} アルキレン $N(R^a)_2$ 、アリール $OC(=O)R^a$ 、 C_{1-4} アルキレン $C(=O)OR^a$ 、 OC_{1-4} アルキレン $C(=O)OR^a$ 、 C_{1-4} アルキレン OC_{1-4} アルキレン $C(=O)OR^a$ 、 $C(=O)NR^aSO_2R^a$ 、 C_{1-4} アルキレン $N(R^a)_2$ 、 C_{2-6} アルケニレン $N(R^a)_2$ 、 $C(=O)NR^aC_{1-4}$ アルキレン OR^a 、 $C(=O)NR^aC_{1-4}$ アルキレン Het、 OC_{2-4} アルキレン $N(R^a)_2$ 、 OC_{1-4} アルキレン $CH(OR^a)CH_2N(R^a)_2$ 、 OC_{1-4} アルキレン Het、 OC_{2-4} アルキレン OR^a 、 OC_{2-4} アルキレン $NR^aC(=O)OR^a$ 、 NR^aC_{1-4} アルキレン $N(R^a)_2$ 、 $NR^aC(=O)R^a$ 、 $NR^aC(=O)N(R^a)_2$ 、 $N(SO_2C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 $NR^a(SO_2C_{1-4}$ アルキル)、 $SO_2N(R^a)_2$ 、 OSO_2CF_3 、 C_{1-3} アルキレンアリール、 C_{1-4} アルキレン Het、 C_{1-6} アルキレン OR^a 、 C_{1-3} アルキレン $N(R^a)_2$ 、 $C(=O)N(R^a)_2$ 、 $NHC(=O)C_{1-3}$ アルキレンアリール、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} ヘテロシクロアルキル、アリール OC_{1-3} アルキレン $N(R^a)_2$ 、アリール $OC(=O)R^a$ 、 $NHC(=O)C_{1-3}$ アルキレン C_{3-8} ヘテロシクロアルキル、 $NHC(=O)C_{1-3}$ アルキレン Het、 OC_{1-4} アルキレン OC_{1-4} アルキレン $C(=O)OR^a$ 、 $C(=O)C_{1-4}$ アルキレン Het、および $NHC(=O)$ ハロ C_{1-6} アルキル からなる群から選択されるか、

あるいは R^1 および R^2 は、一緒になって、N、O、および S からなる群から選択される少なくとも一つのヘテロ原子を任意選択で含む、5 もしくは 6 員環の 3 もしくは 4 員アルキレンまたはアルケニレン鎖成分を形成し、

R^3 は、水素であるか、またはそれぞれが任意選択で 1 ~ 3 個の置換基で置換されている C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} ヘテロシクロアルキル、 C_{1-4} アルキレンシクロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-3} アルキレンアリール、アリール C_{1-3} アルキル、 $C(=O)R^a$ 、アリール、ヘテロアリール、 $C(=O)OR^a$ 、 $C(=O)N(R^a)_2$ 、 $C(=S)N(R^a)_2$ 、 SO_2R^a 、 $SO_2N(R^a)_2$ 、 $S(=O)R^a$ 、 $S(=O)N(R^a)_2$ 、 $C(=O)NR^aC_{1-4}$ アルキレン OR^a 、 $C(=O)NR^aC_{1-4}$ アルキレン Het、 $C(=O)C_{1-4}$ アルキレンアリール、 $C(=O)C_{1-4}$ アルキレンヘテロアリール、および C_{1-4} アルキレンアリール からなる群から選択されるメンバーであり、

R^a は、それぞれ独立に、水素から選択されるか、またはそれぞれが任意選択で置換され

ている $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_1 \sim 3$ アルキレン $N(R^c)_2$ 、アリール、アリール $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ アルキレンアリール、ヘテロアリール、ヘテロアリール $C_1 \sim 3$ アルキル、および $C_1 \sim 3$ アルキレンヘテロアリールからなる群から選択されるか、

あるいは同じ原子上もしくは隣接原子上の二つの R^a 基は、一緒になって、少なくとも一つのヘテロ原子を任意選択で含む 5 もしくは 6 員環を形成し、

R^b は、それぞれ独立に、水素、ハロおよび CN からなる群、またはそれぞれが任意選択で置換されている $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C(=O)R^a$ 、 $C(=O)OR^a$ 、ヘテロ $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ アルキレンヘテロ $C_1 \sim 3$ アルキル、アリールヘテロ $C_1 \sim 3$ アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール $C_1 \sim 3$ アルキル、ヘテロアリール $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ アルキレンアリール、および $C_1 \sim 3$ アルキレンヘテロアリールからなる群から選択されるか、あるいは R^b および R^d は、一緒になって、5 ~ 7 員の任意選択で置換されている環を形成することができ、

R^c は、それぞれ独立に、水素から選択されるか、またはそれぞれが任意選択で置換されている $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から選択され、

R^d は、 H もしくは $C_1 \sim 10$ アシルであるか、または R^d および R^b は、 X が R^b を含む場合、一緒になって 5 ~ 7 員の任意選択で置換されている環を形成することができ、

各 Het は、5 もしくは 6 員の複素環式環であり、前記複素環式環は、飽和、部分不飽和または芳香族であり、前記複素環式環は、 N 、 O 、および S からなる群から選択される少なくとも一つのヘテロ原子を含み、 Het は、任意選択で、1 ~ 3 個の置換基で置換されている。] を提供する。

【0012】

特定の実施形態では、プリニル環とキノキサリン環の間の非環式リンカーは、キラル中心を含む。一部の実施形態では、キラル中心は、 S エナンチオマーである。

【0013】

別の態様では、本発明は、必要とする被験体において状態を予防または処置するための方法であって、前記状態が、炎症性状態またはがんであり、被験体に治療有効量の本明細書に記載の化合物を投与するステップを含む、方法を提供する。

【0014】

さらなる別の態様では、本発明は、本明細書に記載の任意の化合物と、少なくとも一つの薬学的に許容される添加剤とを含む医薬組成物を提供する。

【発明を実施するための形態】

【0015】

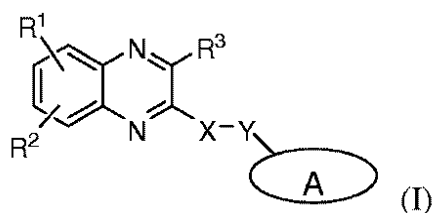
(発明を実施する形態)

本発明は、新規キノキサリン含有化合物、および前記化合物を用いてがんおよび炎症性疾患を処置するための方法を提供する。選択的 $PI3K$ 阻害剤が用いられる本発明の一部の方法では、細胞系アッセイにおいて、化合物が、少なくとも一つの特定の $PI3K$ アイソフォームの阻害性に関して、一つまたは複数の他の I 型 $PI3K$ アイソフォームと比較して少なくとも 10 倍選択的であることが好ましい。一部の実施形態では、細胞系アッセイにおいて、化合物が、少なくとも一つの特定のアイソフォームである $PI3K$ アイソフォームに対して、一つまたは複数の他の I 型 $PI3K$ アイソフォームと比較して少なくとも 20 倍選択的である。他の実施形態では、細胞系アッセイにおいて、化合物が、少なくとも一つの $PI3K$ アイソフォームの阻害性に関して、一つまたは複数の他の I 型 $PI3K$ アイソフォームと比較して少なくとも 50 倍選択的である。特定の実施形態では、本発明は、 $PI3K$ および $PI3K$ の少なくとも一方と比較して $PI3K$ に対して選択的である化合物を提供する。他の実施形態では、本発明は、 $PI3K$ および $PI3K$ の少なくとも一方と比較して $PI3K$ および の選択的阻害剤である化合物を提供する。

【0016】

一態様では、本発明は、式 I の化合物または薬学的に許容されるその塩

【化 2】



[式中、A は、少なくとも二つの窒素原子を含む単環式または二環式環系であり、この系の少なくとも一つの環は、芳香族であり、

A は、任意選択で、1 ~ 3 個の置換基で置換されており、

X は、 $C(R^b)_2$ 、 CH_2CHR^b 、および $CH=C(R^b)$ からなる群から選択され、

Y は、無 (null)、S、SO、 SO_2 、 NR^d 、O、 $C(=O)$ 、 $OC(=O)$ 、 $C(=O)O$ 、および $NHC(=O)CH_2S$ からなる群から選択され、

R^1 および R^2 は、独立に、水素、ハロ、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、および CN からなる群、またはそれぞれが任意選択で置換されている C_{1-6} アルキル、アリール、ヘテロアリール、 $NHC(=O)C_{1-3}$ アルキレン $N(R^a)_2$ 、 OR^a 、 $N(R^a)_2$ 、 $OC(=O)R^a$ 、 $C(=O)R^a$ 、 $C(=O)OR^a$ 、アリール OR^a 、Het、 NR^a 、 $C(=O)C_{1-3}$ アルキレン $C(=O)OR^a$ 、アリール OC_{1-3} アルキレン $N(R^a)_2$ 、アリール $OC(=O)R^a$ 、 C_{1-4} アルキレン $C(=O)OR^a$ 、 OC_{1-4} アルキレン $C(=O)OR^a$ 、 C_{1-4} アルキレン OC_{1-4} アルキレン $C(=O)OR^a$ 、 $C(=O)NR^aSO_2R^a$ 、 C_{1-4} アルキレン $N(R^a)_2$ 、 C_{2-6} アルケニレン $N(R^a)_2$ 、 $C(=O)NR^aC_{1-4}$ アルキレン OR^a 、 $C(=O)NR^aC_{1-4}$ アルキレン Het、 OC_{2-4} アルキレン $N(R^a)_2$ 、 OC_{1-4} アルキレン $CH(OR^a)CH_2N(R^a)_2$ 、 OC_{1-4} アルキレン Het、 OC_{2-4} アルキレン OR^a 、 OC_{2-4} アルキレン $NR^aC(=O)OR^a$ 、 NR^aC_{1-4} アルキレン $N(R^a)_2$ 、 $NR^aC(=O)R^a$ 、 $NR^aC(=O)N(R^a)_2$ 、 $N(SO_2C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 $NR^a(SO_2C_{1-4}$ アルキル)、 $SO_2N(R^a)_2$ 、 OSO_2CF_3 、 C_{1-3} アルキレンアリール、 C_{1-4} アルキレン Het、 C_{1-6} アルキレン OR^a 、 C_{1-3} アルキレン $N(R^a)_2$ 、 $C(=O)N(R^a)_2$ 、 $NHC(=O)C_{1-3}$ アルキレンアリール、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} ヘテロシクロアルキル、アリール OC_{1-3} アルキレン $N(R^a)_2$ 、アリール $OC(=O)R^a$ 、 $NHC(=O)C_{1-3}$ アルキレン C_{3-8} ヘテロシクロアルキル、 $NHC(=O)C_{1-3}$ アルキレン Het、 OC_{1-4} アルキレン OC_{1-4} アルキレン $C(=O)OR^a$ 、 $C(=O)C_{1-4}$ アルキレン Het、および $NHC(=O)$ ハロ C_{1-6} アルキル からなる群から選択されるか、

あるいは R^1 および R^2 は、一緒になって、N、O、および S からなる群から選択される少なくとも一つのヘテロ原子を任意選択で含む、5 もしくは 6 員環の 3 もしくは 4 員アルキレンまたはアルケニレン鎖成分を形成し、

R^3 は、水素であるか、またはそれぞれが任意選択で 1 ~ 3 個の置換基で置換されている C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} ヘテロシクロアルキル、 C_{1-4} アルキレンシクロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-3} アルキレンアリール、アリール C_{1-3} アルキル、 $C(=O)R^a$ 、アリール、ヘテロアリール、 $C(=O)OR^a$ 、 $C(=O)N(R^a)_2$ 、 $C(=S)N(R^a)_2$ 、 SO_2R^a 、 $SO_2N(R^a)_2$ 、 $S(=O)R^a$ 、 $S(=O)N(R^a)_2$ 、 $C(=O)NR^aC_{1-4}$ アルキレン OR^a 、 $C(=O)NR^aC_{1-4}$ アルキレン Het、 $C(=O)C_{1-4}$ アルキレンアリール、 $C(=O)C_{1-4}$ アルキレンヘテロアリール、および C_{1-4} アルキレンアリール からなる群から選択されるメンバーであり、

10

20

30

40

50

R^a は、それぞれ独立に、水素から選択されるか、またはそれぞれが任意選択で置換されている $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_1 \sim 3$ アルキレン $N(R^c)_2$ 、アリーール、アリーール $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ アルキレンアリーール、ヘテロアリーール、ヘテロアリーール $C_1 \sim 3$ アルキル、および $C_1 \sim 3$ アルキレンヘテロアリーールからなる群から選択されるか、

あるいは同じ原子上もしくは隣接原子上の二つの R^a 基は、一緒になって、少なくとも一つのヘテロ原子を任意選択で含む 5 もしくは 6 員環を形成し、

R^b は、それぞれ独立に、水素、ハロおよび CN からなる群、またはそれぞれが任意選択で置換されている $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C(=O)R^a$ 、 $C(=O)OR^a$ 、ヘテロ $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ アルキレンヘテロ $C_1 \sim 3$ アルキル、アリーールヘテロ $C_1 \sim 3$ アルキル、アリーール、ヘテロアリーール、アリーール $C_1 \sim 3$ アルキル、ヘテロアリーール $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ アルキレンアリーール、および $C_1 \sim 3$ アルキレンヘテロアリーールからなる群から選択されるか、あるいは R^b および R^d は、一緒になって、5 ~ 7 員の任意選択で置換されている環を形成することができ、

R^c は、それぞれ独立に、水素から選択されるか、またはそれぞれが任意選択で置換されている $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、アリーール、およびヘテロアリーールからなる群から選択され、

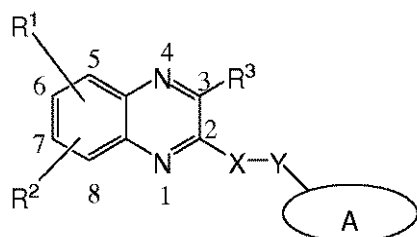
R^d は、H もしくは $C_{1 \sim 10}$ アシルであるか、または R^d および R^b は、X が R^b を含む場合、一緒になって 5 ~ 7 員の任意選択で置換されている環を形成することができ、

各 Het は、5 もしくは 6 員の複素環式環であり、前記複素環式環は、飽和、部分不飽和または芳香族であり、前記複素環式環は、N、O、および S からなる群から選択される少なくとも一つのヘテロ原子を含み、Het は、任意選択で、1 ~ 3 個の置換基で置換されている。] を提供する。

【0017】

一部の実施形態では、キノキサリン基は、5 位において置換基で置換されている。一部の実施形態では、キノキサリン基は、6 位において置換基で置換されている。一部の実施形態では、キノキサリン基は、7 位において置換基で置換されている。一部の実施形態では、キノキサリン基は、8 位において置換基で置換されている。キノキサリン基の列挙された位置は、以下の

【化 3】



に示される。

【0018】

「任意選択で置換されている」とは、本明細書で使用される場合、記載されている特定の基（単数または複数）が、非水素置換基を有していなくてもよく（すなわち、それは非置換であってもよい）、該基（単数または複数）が、一つまたは複数の非水素置換基を有していてもよいことを示す。別段の指示のない限り、存在できるかかる置換基の全数は、記載されている基の非置換形態上に存在する H 原子の数に等しい。通常、一つの基は、最大 3（0 ~ 3）個の置換基を含む。

【0019】

一部の実施形態では、化合物 I は、式 I の -X-Y- として表される、二つの環系の間のリンカー中にキラル中心を含む。かかる実施形態では、化合物は、光学活性であることが好ましい場合もあり、このことは、その化合物が、二つのエナンチオマーのうちの一つから主としてなることを意味している。一部の実施形態では、化合物は、光学活性形態で

使用され、それは、そのキラル中心にSエナンチオマーを主として含む。かかる化合物は、光学活性形態で合成することができるか、または、それらは、ラセミ形態（等量のRおよびS異性体を含む）で調製することもでき、次いで異性体は、分離することができる。

【0020】

式(I)の化合物がこのリンカー中にキラル中心を含む場合、式(I)の化合物からエナンチオマー性R異性体を実質的に排除することが好ましい場合もあるが、本発明の化合物および方法は、RおよびS異性体の混合物を用いて実施することもできる。ある種の実施形態では、化合物は、好ましくは、S異性体が混合物の主要な成分である非ラセミ混合物として使用される。通常、かかる混合物は、約10%以下のR異性体を含み、このことは、S異性体とR異性体の比が少なくとも約9:1であることを意味し、好ましくは、5%未満のR異性体を含み、このことは、SエナンチオマーとRエナンチオマーの比が少なくとも約19:1であることを意味する。一部の実施形態では、使用される化合物は、2%未満のRエナンチオマーを有し、このことは、鏡像体過剰率が少なくとも約96%であることを意味する。一部の実施形態では、化合物は、鏡像体過剰率が少なくとも98%である。一部の実施形態では、化合物は、鏡像体過剰率が少なくとも99%である。

10

【0021】

一部の実施形態では、本発明の組成物および方法は、化合物Iが二つの環系の間のリンカー中にキラル中心を含む場合、化合物I（式Iの化合物）の光学活性形態を利用するが、このことは、それぞれの場合、化合物が光学活性であり、Sエナンチオマーを主として含むことを意味する。但し、化合物は、微量成分として化合物IのRエナンチオマーを含んでもよい。明確にするために、式Iの化合物の投薬量または化合物Iの投薬量が本明細書で記載される場合、投薬量は、存在している各エナンチオマーを含めて式Iの化合物の重量を指す。したがって、化合物Iの100mgの投薬量とは、本明細書で使用される場合、例えば、具体的にSエナンチオマーの重量ではなく、エナンチオマーの混合物の重量を指す。それは、例えば、約90mgのSエナンチオマーを含むと思われるSエナンチオマーとRエナンチオマーの9:1混合物100mgを指し得るか、または約95mgのSエナンチオマーを含むと思われるSエナンチオマーとRエナンチオマーの19:1混合物100mgを指し得る。

20

【0022】

本発明はまた、炭素原子に結合した1~n個の水素が重水素で置き換えられた式Iの化合物を含んでおり、nは、分子中の水素の数である。かかる化合物は、代謝作用に対する抵抗性の増加を示し、したがって、哺乳動物に投与された場合、式Iの任意の化合物の半減期を増加するのに有用である。例えば、Foster、「Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism」、Trends Pharmacol. Sci., 5巻(12号): 524~527頁(1984年)を参照されたい。かかる化合物は、例えば、一つまたは複数の水素が重水素で置き換えられている出発材料を用いることによって、当技術分野で周知的手段によって合成される。

30

【0023】

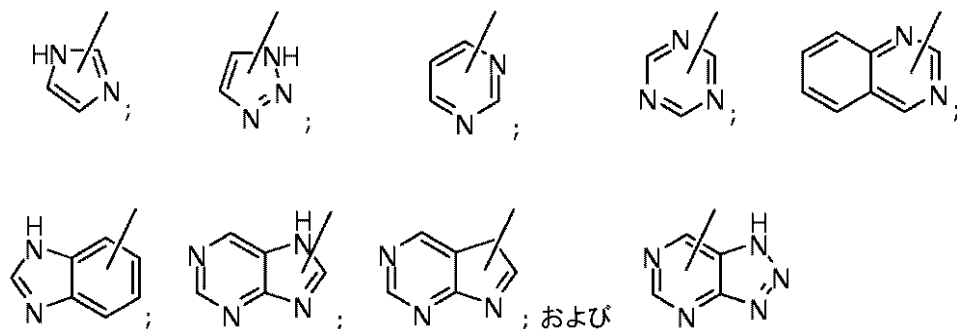
一部の実施形態では、Xは、 $C(R^b)_2$ または CH_2CHR^b であり、式中、Xはキラル中心を有する。一部の実施形態では、キラル中心はSエナンチオマーである。一部の実施形態では、Xは、 $C(R^b)_2$ であるか、またはXは、 CHR^b である。具体的な実施形態では、Xは、それぞれが任意選択で置換されている CH_2 、 $CH(CH_2)_{0-2}$ 、 CH_3 、 $CHCH(CH_3)_2$ 、 $C(CH_3)_2$ 、および $CHCH((CH_2)_{0-1}CH_3)_2$ からなる群から選択される。他の具体的な実施形態では、Xは、 CH_2 、 $CHCHH_3$ 、および $CHCH_2CH_3$ からなる群から選択される。

40

【0024】

一部の実施形態では、Aは、以下の

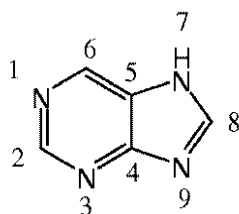
【化 4】



10

からなる群から選択され、これらは各々任意選択で置換されており、そして、Aは、これらの構造の安定な互変異性体を含む。これらの構造では、Aは、置換に利用可能であるAの任意の位置で式I中のYと接続することができる。具体的な実施形態では、Aは、プリンル環である。特定の実施形態では、XまたはYは、プリンル環の6または9位でプリンル環に接続する。特定の実施形態では、XまたはYは、プリンル環の6位でプリンル環に接続する。特定の実施形態では、XまたはYは、プリンル環の9位でプリンル環に接続する。プリンル環構造および番号付けは、以下の

【化 5】



20

に示される。

【0025】

一部の実施形態では、Aは、水素、ハロ、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、およびCNからなる群、またはそれぞれが任意選択で置換されている C_{1-6} アルキル、アリール、ヘテロアリール、 $\text{NHC}(=\text{O})\text{C}_{1-3}$ アルキレン $\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 OR^a 、 $\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、アリール OR^a 、Het、 $\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-3}$ アルキレン $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、アリール OC_{1-3} アルキレン $\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、アリール $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 C_{1-4} アルキレン $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 OC_{1-4} アルキレン $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 C_{1-4} アルキレン OC_{1-4} アルキレン $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^a$ 、 C_{1-4} アルキレン $\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 C_{2-6} アルケニレン $\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{C}_{1-4}$ アルキレン OR^a 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{C}_{1-4}$ アルキレンHet、 OC_{2-4} アルキレン $\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 OC_{1-4} アルキレン $\text{CH}(\text{OR}^a)\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 OC_{1-4} アルキレンHet、 OC_{2-4} アルキレン OR^a 、 OC_{2-4} アルキレン $\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 $\text{NR}^a\text{C}_{1-4}$ アルキレン $\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $\text{N}(\text{SO}_2\text{C}_{1-4}\text{アルキル})_2$ 、 $\text{NR}^a(\text{SO}_2\text{C}_{1-4}\text{アルキル})$ 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 OSO_2CF_3 、 C_{1-3} アルキレンアリール、 C_{1-4} アルキレンHet、 C_{1-6} アルキレン OR^a 、 C_{1-3} アルキレン $\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $\text{NHC}(=\text{O})\text{C}_{1-3}$ アルキレンアリール、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} ヘテロシクロアルキル、アリール OC_{1-3} アルキレン $\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、アリール $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $\text{NHC}(=\text{O})\text{C}_{1-3}$ アルキレン C_{3-8} ヘテロシクロアルキル、 $\text{NHC}(=\text{O})\text{C}_{1-3}$ アルキレンHet、 OC_{1-4} アルキレン OC_{1-4} アルキレン $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-4}$ アルキレンHet、および $\text{NHC}(=\text{O})$ ハロ C_{1-6} アルキルからなる群から独立に選択される1~3個の置換基で、任意選択で置換されている。具体的な実施形態では、A

30

40

50

は、 $N(R^a)_2$ 、ハロ、 CN 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル $C(=O)R^a$ 、および $C(=O)OR^a$ からなる群から独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基で、任意選択で置換されている。他の実施形態では、 A は、水素、 F 、 Cl 、 Br 、 NO_2 、 NH_2 、 CN 、 CF_3 、および OCF_3 からなる群、またはそれぞれが任意選択で置換されているメチル、エチル、プロピル、ブチル、フェニル、ヘテロアリール、 OR^a 、 $N(R^a)_2$ 、 $OC(=O)R^a$ 、 $C(=O)R^a$ 、 $C(=O)OR^a$ 、 Het からなる群から独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基で、任意選択で置換されている。より具体的な実施形態では、プリニル環は、任意選択で、2 または 6 位で置換されている。より具体的な実施形態では、プリニル環は、任意選択で、2 位で置換されている。代替の実施形態では、プリニル環は、任意選択で、6 位で置換されている。代替の実施形態では、プリニル環は、任意選択で、8 位で置換されている。

10

【0026】

能 (gamma potency) が所望される一部の実施形態では、キノキサリン化合物の基 A は、アミノ置換プリニル環を含む。アミノプリニル環に関連した 能増加の例として、化合物 Q_{17} および Q_{15} が挙げられる。アミノ置換基を含まない類似体 Q_{16} および Q_{14} とそれぞれ比較して、プリン環上で置換されたアミノを有する化合物は、能の増加がそれぞれ、30 倍および 8 倍である。

【0027】

具体的な実施形態では、 A は、任意選択で、 NH_2 で置換されている。より具体的な実施形態では、 A は、 NH_2 で置換されたプリニル環である。さらなる具体的な実施形態では、 A は、プリニル環の 2 位で、 NH_2 で置換されたプリニル環である。他の実施形態では、 A は、プリニル環の 6 位で、 NH_2 で置換されたプリニル環である。

20

【0028】

一部の実施形態における R^3 は、任意選択で置換されている $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_1 \sim 4$ アルキレンシクロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_1 \sim 3$ アルキレンアリール、アリール $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C(=O)R^a$ 、アリール、またはヘテロアリールであってよい。ある種の実施形態では、 R^3 は、任意選択で置換されているアリールであり、具体的な実施形態では、 R^3 は、置換されたまたは置換されていないフェニルである。適切に置換されたフェニルとして、式 I 中の N に連結した R^3 の位置に対してオルト位の少なくとも一つの置換基を有するか、または式 I 中の N に連結した R^3 の位置に対してメタ位の少なくとも一つの置換基を有するか、または式 I 中の N に連結した R^3 の位置に対してパラ位の少なくとも一つの置換基を有する一置換フェニル、二置換フェニルおよび三置換フェニルが挙げられる。

30

【0029】

一部の実施形態では、 R^3 は、ハロ、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、および CN からなる群、またはそれぞれが任意選択で置換されている $C_1 \sim 6$ アルキル、アリール、ヘテロアリール、 $NHC(=O)C_1 \sim 3$ アルキレン $N(R^a)_2$ 、 OR^a 、 $N(R^a)_2$ 、 $OC(=O)R^a$ 、 $C(=O)R^a$ 、 $C(=O)OR^a$ 、アリール OR^a 、 Het 、 $NR^aC(=O)C_1 \sim 3$ アルキレン $C(=O)OR^a$ 、アリール $OC_1 \sim 3$ アルキレン $N(R^a)_2$ 、アリール $OC(=O)R^a$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキレン $C(=O)OR^a$ 、 $OC_1 \sim 4$ アルキレン $C(=O)OR^a$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキレン $OC_1 \sim 4$ アルキレン $C(=O)OR^a$ 、 $C(=O)NR^aSO_2R^a$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキレン $N(R^a)_2$ 、 $C_2 \sim 6$ アルケニル $N(R^a)_2$ 、 $C(=O)NR^aC_1 \sim 4$ アルキレン OR^a 、 $C(=O)NR^aC_1 \sim 4$ アルキレン Het 、 $OC_2 \sim 4$ アルキレン $N(R^a)_2$ 、 $OC_1 \sim 4$ アルキレン $CH(OR^a)CH_2N(R^a)_2$ 、 $OC_1 \sim 4$ アルキレン Het 、 $OC_2 \sim 4$ アルキレン OR^a 、 $OC_2 \sim 4$ アルキレン $NR^aC(=O)OR^a$ 、 $NR^aC_1 \sim 4$ アルキレン $N(R^a)_2$ 、 $NR^aC(=O)R^a$ 、 $NR^aC(=O)N(R^a)_2$ 、 $N(SO_2C_1 \sim 4$ アルキル) $_2$ 、 $NR^a(SO_2C_1 \sim 4$ アルキル)、 $SO_2N(R^a)_2$ 、 OSO_2CF_3 、 $C_1 \sim 3$ アルキレンアリール、 $C_1 \sim 4$ アルキレン Het 、 $C_1 \sim 6$ アルキレン OR^a 、 $C_1 \sim 3$ アルキレン $N(R^a)_2$ 、 $C(=O)N(R^a)_2$ 、 $NHC(=O)C_1 \sim 3$ ア

40

50

ルキレンアリール、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル、アリール $OC_1 \sim 3$ アルキレン $N(R^a)_2$ 、アリール $OC(=O)R^a$ 、 $NHC(=O)C_1 \sim 3$ アルキレン $C_3 \sim 8$ ヘテロシクロアルキル、 $NHC(=O)C_1 \sim 3$ アルキレン Het 、 $OC_1 \sim 4$ アルキレン $OC_1 \sim 4$ アルキレン $C(=O)OR^a$ 、 $C(=O)C_1 \sim 4$ アルキレン Het 、および $NHC(=O)$ ハロ $C_1 \sim 6$ アルキルからなる群から独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基で、任意選択で置換されているか、または二つの置換基は、一緒になって、N、O、および S からなる群から選択される少なくとも一つのヘテロ原子を任意選択で含む、5 もしくは 6 員環の 3 もしくは 4 員アルキレンまたはアルケニレン鎖成分を形成する。

【0030】

10

より具体的な実施形態では、 R^3 は、水素、F、Cl、Br、 NO_2 、CN、 CF_3 、および OCF_3 からなる群、またはそれぞれが任意選択で置換されているメチル、エチル、プロピル、ブチル、フェニル、ヘテロアリール、 OR^a 、 $N(R^a)_2$ 、 $OC(=O)R^a$ 、 $C(=O)R^a$ 、 $C(=O)OR^a$ 、 Het からなる群から独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基で、任意選択で置換されている。

【0031】

一部の実施形態では、 R^3 は、任意選択で置換されているアリールである。一部の実施形態では、 R^3 は、 $N(R^a)_2$ 、ハロ、CN、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 OR^a 、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル $C(=O)R^a$ 、および $C(=O)OR^a$ からなる群から独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基で、任意選択で置換されているフェニルである。具体的な実施形態では、 R^3 は、F、Br、Cl、 NH_2 、CN、 CF_3 、 OCF_3 および NO_2 からなる群、またはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、および tert-ブチル（これらのメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、および tert-ブチルのそれぞれは、さらに任意選択で置換されている）からなる群から独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基で、任意選択で置換されているフェニルである。 R^3 に対して適切である具体的な置換基として、F、Cl、Me、 CF_3 、および CN が挙げられる。

20

【0032】

一部の実施形態では、 R^1 および R^2 は、水素、F、Cl、Br、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、および CN からなる群、またはそれぞれが任意選択で置換されているメチル、エチル、プロピル、ブチル、フェニル、ヘテロアリール、 OR^a 、 $N(R^a)_2$ 、 $OC(=O)R^a$ 、 $C(=O)R^a$ 、 $C(=O)OR^a$ からなる群から独立に選択される。ある種の実施形態では、 R^1 および R^2 は、それぞれ、H、Cl、F、Me、および Br から選択され、一部の実施形態では、 R^1 および R^2 のうちの少なくとも一つは H である。

30

【0033】

一部の実施形態では、 R^b は、それぞれ、水素、ハロ、および CN からなる群、またはそれぞれが任意選択で置換されていてもよいメチル、エチル、プロピル、ブチル、 $C(=O)R^a$ 、および $C(=O)OR^a$ からなる群から選択される。 R^b に対する好ましい基として、H、Me、および Et が挙げられる。

【0034】

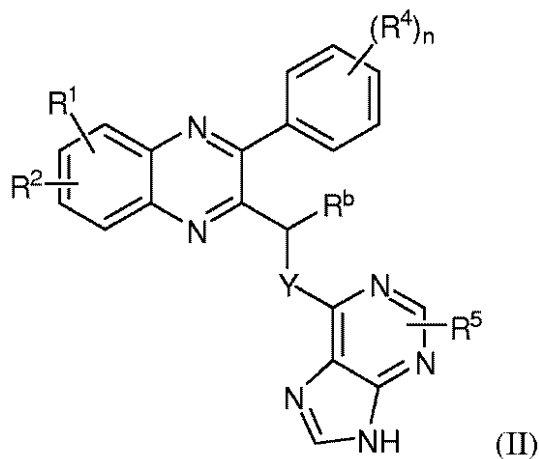
一部の実施形態では、Y は NH であり、他の実施形態では、Y は S である。

40

【0035】

一部の実施形態では、式 I の化合物は、式 I I

【化 6】



10

20

30

40

50

[式中、 R^4 は、それぞれ独立に、水素、ハロ、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、および CN からなる群、またはそれぞれが任意選択で置換されている C_{1-6} アルキル、アリール、ヘテロアリール、 $\text{NHC}(=\text{O})\text{C}_{1-3}$ アルキレン $\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 OR^a 、 $\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、アリール OR^a 、 Het 、 $\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-3}$ アルキレン $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、アリール OC_{1-3} アルキレン $\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、アリール $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 C_{1-4} アルキレン $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 OC_{1-4} アルキレン $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 C_{1-4} アルキレン OC_{1-4} アルキレン $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^a$ 、 C_{1-4} アルキレン $\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 C_{2-6} アルケニレン $\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{C}_{1-4}$ アルキレン OR^a 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{C}_{1-4}$ アルキレン Het 、 OC_{2-4} アルキレン $\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 OC_{1-4} アルキレン $\text{CH}(\text{OR}^a)\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 OC_{1-4} アルキレン Het 、 OC_{2-4} アルキレン OR^a 、 OC_{2-4} アルキレン $\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 $\text{NR}^a\text{C}_{1-4}$ アルキレン $\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $\text{N}(\text{SO}_2\text{C}_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 $\text{NR}^a(\text{SO}_2\text{C}_{1-4}$ アルキル)、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 OSO_2CF_3 、 C_{1-3} アルキレンアリール、 C_{1-4} アルキレン Het 、 C_{1-6} アルキレン OR^a 、 C_{1-3} アルキレン $\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $\text{NHC}(=\text{O})\text{C}_{1-3}$ アルキレンアリール、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} ヘテロシクロアルキル、アリール OC_{1-3} アルキレン $\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、アリール $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $\text{NHC}(=\text{O})\text{C}_{1-3}$ アルキレン C_{3-8} ヘテロシクロアルキル、 $\text{NHC}(=\text{O})\text{C}_{1-3}$ アルキレン Het 、 OC_{1-4} アルキレン OC_{1-4} アルキレン $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-4}$ アルキレン Het 、および $\text{NHC}(=\text{O})$ ハロ C_{1-6} アルキルからなる群から選択されるか、

あるいは二つの R^4 基は、一緒になって、 N 、 O 、および S からなる群から選択される少なくとも一つのヘテロ原子を任意選択で含む、5 もしくは 6 員環の 3 もしくは 4 員アルキレンまたはアルケニレン鎖成分を形成し、

n は、0 ~ 3 であり、

R^5 は、水素、ハロ、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、および CN からなる群、またはそれぞれが任意選択で置換されている C_{1-6} アルキル、アリール、ヘテロアリール、 $\text{NHC}(=\text{O})\text{C}_{1-3}$ アルキレン $\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 OR^a 、 $\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、アリール OR^a 、 Het 、 $\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-3}$ アルキレン $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、アリール OC_{1-3} アルキレン $\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、アリール $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 C_{1-4} アルキレン $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 OC_{1-4} アルキレン $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 C_{1-4} アルキレン OC_{1-4} アルキレン $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^a$ 、 C_{1-4} アルキレン $\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 C_{2-6} アルケニレン $\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{C}_{1-4}$ アルキレン OR^a 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{C}_{1-4}$ アルキレン Het 、 OC_{2-4} アルキレン $\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 OC_{1-4} アルキレン $\text{CH}(\text{OR}^a)\text{CH}_2\text{N}$

(R^a)₂、OC_{1~4}アルキレンHet、OC_{2~4}アルキレンOR^a、OC_{2~4}アルキレンNR^aC(=O)OR^a、NR^aC_{1~4}アルキレンN(R^a)₂、NR^aC(=O)R^a、NR^aC(=O)N(R^a)₂、N(SO₂C_{1~4}アルキル)₂、NR^a(SO₂C_{1~4}アルキル)、SO₂N(R^a)₂、OSO₂CF₃、C_{1~3}アルキレンアリール、C_{1~4}アルキレンHet、C_{1~6}アルキレンOR^a、C_{1~3}アルキレンN(R^a)₂、C(=O)N(R^a)₂、NHC(=O)C_{1~3}アルキレンアリール、C_{3~8}シクロアルキル、C_{3~8}ヘテロシクロアルキル、アリールOC_{1~3}アルキレンN(R^a)₂、アリールOC(=O)R^a、NHC(=O)C_{1~3}アルキレンC_{3~8}ヘテロシクロアルキル、NHC(=O)C_{1~3}アルキレンHet、OC_{1~4}アルキレンOC_{1~4}アルキレンC(=O)OR^a、C(=O)C_{1~4}アルキレンHet、およびNHC(=O)ハロC_{1~6}アルキルからなる群から選択される。]によって表される。

10

【0036】

具体的な実施形態では、 R^4 は、それぞれ独立に、水素、F、Cl、Br、NO₂、CN、CF₃、およびOCF₃からなる群、またはそれぞれが任意選択で置換されているメチル、エチル、プロピル、ブチル、フェニル、ヘテロアリール、OR^a、N(R^a)₂、OC(=O)R^a、C(=O)R^a、C(=O)OR^a、Hetからなる群から選択される。

【0037】

具体的な実施形態では、 R^5 は、水素、F、Cl、Br、NH₂、NO₂、CN、CF₃、およびOCF₃からなる群、またはそれぞれが任意選択で置換されているメチル、エチル、プロピル、ブチル、フェニル、ヘテロアリール、OR^a、N(R^a)₂、OC(=O)R^a、C(=O)R^a、C(=O)OR^a、Hetからなる群から選択される。H、Me、CF₃、F、またはNH₂が好ましい場合があり、多数の実施形態では、 R^5 は、Hである。

20

【0038】

式IIの一部の実施形態では、 R^1 および R^2 は、水素、F、Cl、Br、NO₂、CF₃、OCF₃、およびCNからなる群、またはそれぞれが任意選択で置換されているメチル、エチル、プロピル、ブチル、フェニル、ヘテロアリール、OR^a、N(R^a)₂、OC(=O)R^a、C(=O)R^a、C(=O)OR^aからなる群から選択され、H、F、Cl、BrおよびMeが好ましい場合がある。

30

【0039】

式IIのかかる実施形態では、 R^b は、水素、ハロおよびCNからなる群、またはそれぞれが任意選択で置換されていてもよいメチル、エチル、プロピル、ブチル、C(=O)R^a、およびC(=O)OR^aからなる群から選択され、H、Me、エチル、およびプロピルが好ましい場合がある。

【0040】

式IIの前述の実施形態では、 R^4 は、それぞれ独立に、水素、F、Cl、Br、NO₂、CN、CF₃、およびOCF₃からなる群、またはそれぞれが任意選択で置換されているメチル、エチル、プロピル、ブチル、フェニル、ヘテロアリール、OR^a、N(R^a)₂、OC(=O)R^a、C(=O)R^a、C(=O)OR^a、Hetからなる群から選択され、H、F、Cl、Br、CN、CF₃、およびMeが好ましい場合がある。

40

【0041】

式IIのかかる実施形態では、 n は0~2である。一部の実施形態では、 n は0であり、他の実施形態では、 n は1であり、他の実施形態では、 n は2である。 n が1であり、 R^4 がHでない場合、フェニル環(このフェニル環上に R^4 が位置する)がキノキサリン環のNに結合している位置に対してオルト位に R^4 が配置されることが好ましい場合がある。

【0042】

式IIのかかる実施形態では、 R^5 は、水素、F、Cl、Br、NO₂、CN、CF₃

50

、および OCF_3 からなる群、またはそれぞれが任意選択で置換されているメチル、エチル、プロピル、ブチル、フェニル、ヘテロアリール、 OR^a 、 $\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 Het からなる群から選択される。これらの実施形態のある種のものでは、 R^5 は、 H 、 F 、 Me 、または NH_2 である。

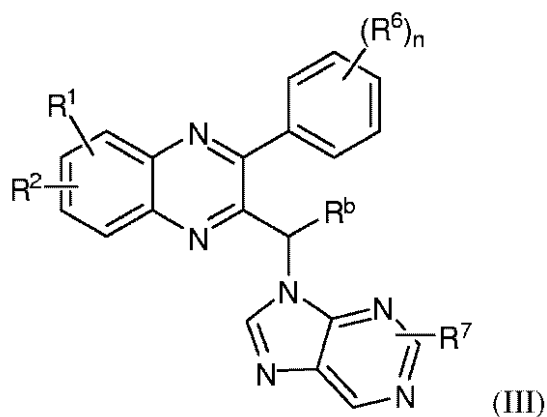
【0043】

具体的な実施形態では、 R^5 は、 NH_2 である。さらなる具体的な実施形態では、 R^5 は、プリンル環の2位にある NH_2 である。さらなる具体的な実施形態では、 R^5 は、プリンル環の6位にある NH_2 である。さらなる具体的な実施形態では、 R^5 は、プリンル環の8位にある NH_2 である。

【0044】

別の態様では、式 I の化合物は、式 III の化合物である

【化7】



[式中、 R^b は、水素、ハロ、および CN からなる群、またはそれぞれが任意選択で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、および $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ からなる群から選択され、

R^6 は、それぞれ独立に、水素、ハロ、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、および CN からなる群、またはそれぞれが任意選択で置換されている C_{1-6} アルキル、アリール、ヘテロアリール、 $\text{NHC}(=\text{O})\text{C}_{1-3}$ アルキレン $\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 OR^a 、 $\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、アリール OR^a 、 Het 、 $\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-3}$ アルキレン $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、アリール OC_{1-3} アルキレン $\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、アリール $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 C_{1-4} アルキレン $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 OC_{1-4} アルキレン $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 C_{1-4} アルキレン OC_{1-4} アルキレン $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^a$ 、 C_{1-4} アルキレン $\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 C_{2-6} アルケニレン $\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{C}_{1-4}$ アルキレン OR^a 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{C}_{1-4}$ アルキレン Het 、 OC_{2-4} アルキレン $\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 OC_{1-4} アルキレン $\text{CH}(\text{OR}^a)\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 OC_{1-4} アルキレン Het 、 OC_{2-4} アルキレン OR^a 、 OC_{2-4} アルキレン $\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 $\text{NR}^a\text{C}_{1-4}$ アルキレン $\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $\text{N}(\text{SO}_2\text{C}_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 $\text{NR}^a(\text{SO}_2\text{C}_{1-4}$ アルキル)、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 OSO_2CF_3 、 C_{1-3} アルキレンアリール、 C_{1-4} アルキレン Het 、 C_{1-6} アルキレン OR^a 、 C_{1-3} アルキレン $\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、 $\text{NHC}(=\text{O})\text{C}_{1-3}$ アルキレンアリール、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} ヘテロシクロアルキル、アリール OC_{1-3} アルキレン $\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、アリール $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $\text{NHC}(=\text{O})\text{C}_{1-3}$ アルキレン C_{3-8} ヘテロシクロアルキル、 $\text{NHC}(=\text{O})\text{C}_{1-3}$ アルキレン Het 、 OC_{1-4} アルキレン OC_{1-4} アルキレン $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-4}$ アルキレン Het 、および $\text{NHC}(=\text{O})$ ハロ C_{1-6} アルキルからなる群から選択されるか、

あるいは二つの R^6 基は、一緒になって、 N 、 O 、および S からなる群から選択される少

なくとも一つのヘテロ原子を任意選択で含む、5もしくは6員環の3もしくは4員アルキレンまたはアルケニレン鎖成分を形成し、

n は、0 ~ 3 であり、

R⁷ は、水素、ハロ、NO₂、CF₃、OCF₃、およびCNからなる群、またはそれぞれが任意選択で置換されているC₁ ~ 6 アルキル、アリール、ヘテロアリール、NHC(=O)C₁ ~ 3 アルキレンN(R^a)₂、OR^a、N(R^a)₂、OC(=O)R^a、C(=O)R^a、C(=O)OR^a、アリールOR^a、Het、NR^aC(=O)C₁ ~ 3 アルキレンC(=O)OR^a、アリールOC₁ ~ 3 アルキレンN(R^a)₂、アリールOC(=O)R^a、C₁ ~ 4 アルキレンC(=O)OR^a、OC₁ ~ 4 アルキレンC(=O)OR^a、C₁ ~ 4 アルキレンOC₁ ~ 4 アルキレンC(=O)OR^a、C(=O)NR^aSO₂R^a、C₁ ~ 4 アルキレンN(R^a)₂、C₂ ~ 6 アルケニレンN(R^a)₂、C(=O)NR^aC₁ ~ 4 アルキレンOR^a、C(=O)NR^aC₁ ~ 4 アルキレンHet、OC₂ ~ 4 アルキレンN(R^a)₂、OC₁ ~ 4 アルキレンCH(OR^a)CH₂N(R^a)₂、OC₁ ~ 4 アルキレンHet、OC₂ ~ 4 アルキレンOR^a、OC₂ ~ 4 アルキレンNR^aC(=O)OR^a、NR^aC₁ ~ 4 アルキレンN(R^a)₂、NR^aC(=O)R^a、NR^aC(=O)N(R^a)₂、N(SO₂C₁ ~ 4 アルキル)₂、NR^a(SO₂C₁ ~ 4 アルキル)、SO₂N(R^a)₂、OSO₂CF₃、C₁ ~ 3 アルキレンアリール、C₁ ~ 4 アルキレンHet、C₁ ~ 6 アルキレンOR^a、C₁ ~ 3 アルキレンN(R^a)₂、C(=O)N(R^a)₂、NHC(=O)C₁ ~ 3 アルキレンアリール、C₃ ~ 8 シクロアルキル、C₃ ~ 8 ヘテロシクロアルキル、アリールOC₁ ~ 3 アルキレンN(R^a)₂、アリールOC(=O)R^a、NHC(=O)C₁ ~ 3 アルキレンC₃ ~ 8 ヘテロシクロアルキル、NHC(=O)C₁ ~ 3 アルキレンHet、OC₁ ~ 4 アルキレンOC₁ ~ 4 アルキレンC(=O)OR^a、C(=O)C₁ ~ 4 アルキレンHet、およびNHC(=O)ハロC₁ ~ 6 アルキルからなる群から選択される。]

10

20

30

【0045】

式IIIの具体的な実施形態では、R⁶ は、それぞれ独立に、水素、F、Cl、Br、NO₂、CN、CF₃、およびOCF₃からなる群、またはそれぞれが任意選択で置換されているメチル、エチル、プロピル、ブチル、フェニル、ヘテロアリール、OR^a、N(R^a)₂、OC(=O)R^a、C(=O)R^a、C(=O)OR^a、Hetからなる群から選択される。一部の実施形態では、R⁶ は、H、F、Cl、Br、CN、CF₃、およびMeから選択される。

【0046】

式IIIのかかる実施形態では、nは0 ~ 2である。一部の実施形態では、nは0であり、他の実施形態では、nは1であり、他の実施形態では、nは2である。nが1であり、R⁶ がHでない場合、フェニル環(このフェニル環上にR⁶ が位置する)が、キノキサリン環のNに結合している位置に対してオルト位にR⁶ が配置することが好ましい場合がある。

【0047】

式IIIのかかる実施形態では、R⁷ は、しばしば、水素、F、Cl、Br、NO₂、CN、CF₃、およびOCF₃からなる群、またはそれぞれが任意選択で置換されているメチル、エチル、プロピル、ブチル、フェニル、ヘテロアリール、OR^a、N(R^a)₂、OC(=O)R^a、C(=O)R^a、C(=O)OR^a、Hetからなる群から選択される。これらの実施形態の一部では、R⁷ は、H、F、Me、CF₃、またはNH₂であり、好ましくは、R⁷ は、6員環の炭素に結合している。

40

【0048】

具体的な実施形態では、R⁷ は、NH₂である。さらなる具体的な実施形態では、R⁷ は、プリニル環の2位にあるNH₂である。さらなる具体的な実施形態では、R⁷ は、プリニル環の6位にあるNH₂である。さらなる具体的な実施形態では、R⁷ は、プリニル環の8位にあるNH₂である。

【0049】

50

式 I I I のかかる実施形態では、 R^1 および R^2 は、独立に、水素、F、Cl、Br、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 、および CN からなる群、またはそれぞれが任意選択で置換されているメチル、エチル、プロピル、ブチル、フェニル、ヘテロアリール、 OR^a 、 $N(R^a)_2$ 、 $OC(=O)R^a$ 、 $C(=O)R^a$ 、 $C(=O)OR^a$ からなる群から選択される場合がある。一部の実施形態では、H、F、Cl、Br、CN、 CF_3 、および Me が好ましい。

【0050】

式 I I I のかかる実施形態では、 R^b は、水素、ハロ、および CN からなる群、またはそれぞれが任意選択で置換されていてもよいメチル、エチル、プロピル、ブチル、 $C(=O)R^a$ 、および $C(=O)OR^a$ からなる群から選択される場合があり、H、Me、Et および プロピル が好ましい場合がある。

10

【0051】

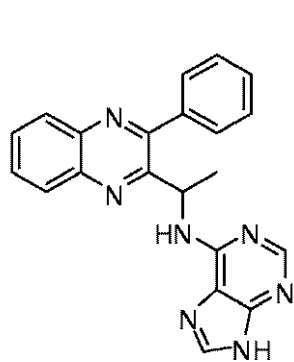
式 I I I のかかる実施形態では、 R^6 は、それぞれ、水素、F、Cl、Br、 NO_2 、CN、 CF_3 、および OCF_3 からなる群、またはそれぞれが任意選択で置換されているメチル、エチル、プロピル、ブチル、フェニル、ヘテロアリール、 OR^a 、 $N(R^a)_2$ 、 $OC(=O)R^a$ 、 $C(=O)R^a$ 、 $C(=O)OR^a$ 、Het からなる群から選択される場合があり、特に、H、F、Cl、または Me であり、n は、0 ~ 2 であり、 R^7 は、水素、F、Cl、Br、 NH_2 、 NO_2 、CN、 CF_3 、および OCF_3 からなる群、またはそれぞれが任意選択で置換されているメチル、エチル、プロピル、ブチル、フェニル、ヘテロアリール、 OR^a 、 $N(R^a)_2$ 、 $OC(=O)R^a$ 、 $C(=O)R^a$ 、 $C(=O)OR^a$ 、Het からなる群から選択され、H または NH_2 が好ましい場合がある。

20

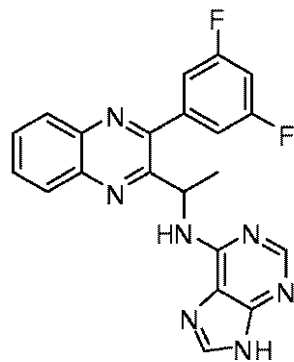
【0052】

具体的な実施形態では、式 I の化合物は、

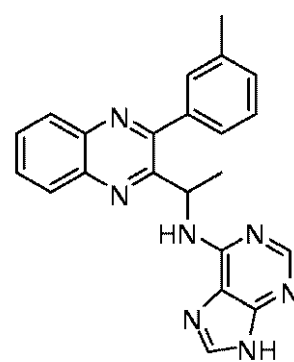
【化 8 - 1】



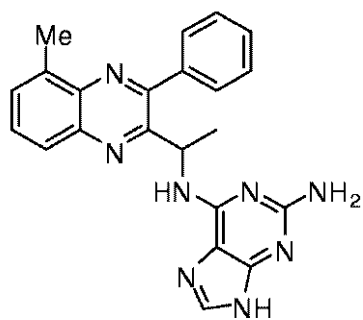
Q1;



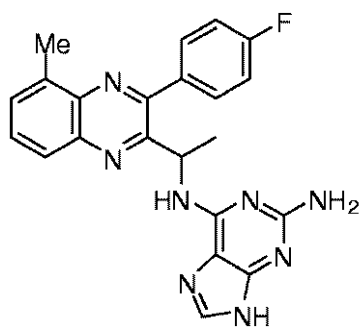
Q2;



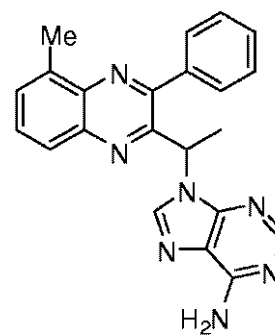
Q3;



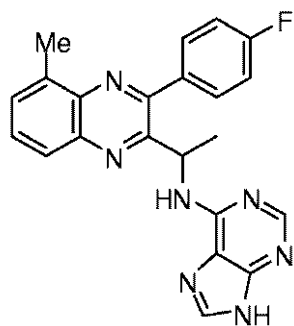
Q4;



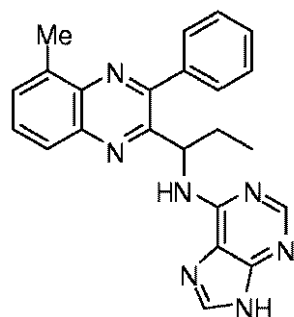
Q5;



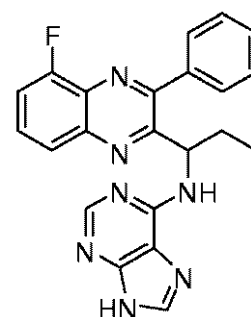
Q6;



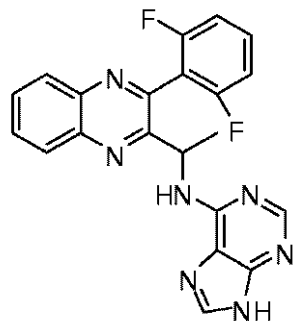
Q7;



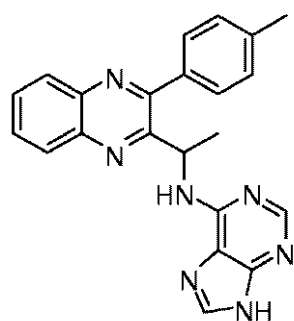
Q8;



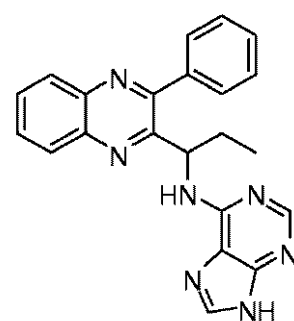
Q9;



Q10;



Q11;



Q12;

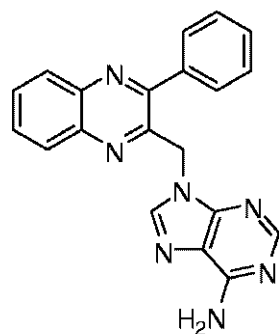
10

20

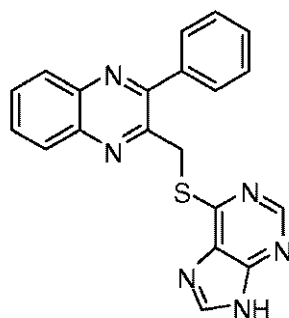
30

40

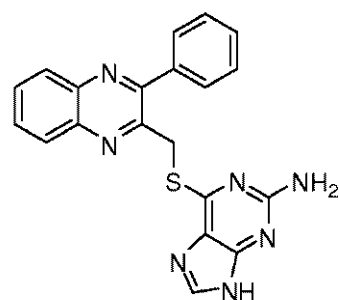
【化 8 - 2】



Q13;

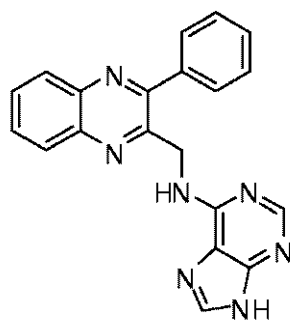


Q14;

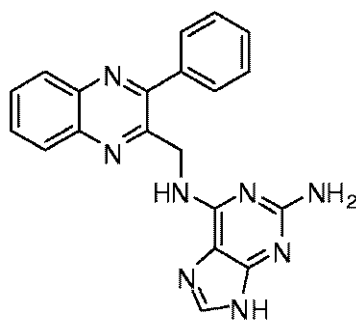


Q15;

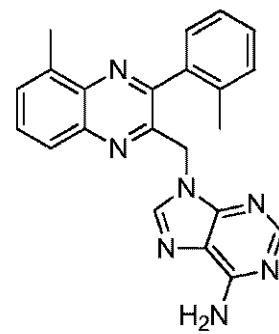
10



Q16;



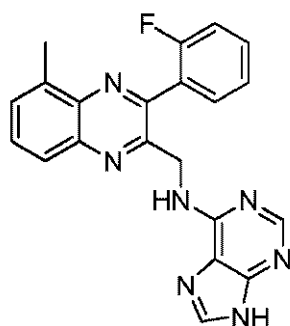
Q17;



Q18;

および

20



Q19

30

ならびに薬学的に許容されるこれらの塩からなる群から選択される。

【0053】

化合物 Q 1 ~ Q 12 は、キノキサリン部分とプリン部分の間の非環式リンカー中に位置するキラル中心を有する。一部の実施形態では、化合物は、R 異性体と S 異性体の混合物を含む。一部の実施形態では、化合物は、光学活性であり、一部の実施形態では、それは、好ましくは、S エナンチオマーに富む。一部の実施形態では、かかる混合物は、約 10 % 以下の R 異性体を含み、このことは、S 異性体と R 異性体の比が少なくとも約 9 : 1 であることを意味し、好ましくは、5 % 未満の R 異性体を含み、このことは、S エナンチオマーと R エナンチオマーの比が少なくとも約 19 : 1 であることを意味する。一部の実施形態では、化合物は、2 % 未満の R エナンチオマーを有し、このことは、その鏡像体過剰率が少なくとも約 96 % であることを意味する。一部の実施形態では、化合物は、鏡像体過剰率が少なくとも約 98 % である。一部の実施形態では、化合物は、鏡像体過剰率が少なくとも約 99 % である。

40

【0054】

一部の例では、本発明の化合物は、アトロプ異性を示すことができ、その場合、例えば、式 I I または I I I 中のキノキサリン N 上のフェニル環とキノキサリン環の間の回転が制限されている。特に、H より大きいオルト位置換基、例えば、C l または M e がこのフェニル環上に存在する場合に、このことが生ずる。かかる化合物では、本発明は、キラルクロマトグラフィーなどの従来の手段によって一般に分離できるアトロプ異性体の混合物

50

、および個々のアトロブ異性体を含む。

【0055】

本発明の化合物の一部は、複数の互変異性形態で存在することができ、本発明の化合物の一部は、式 I の二つの環系の間のリンカー上のキラル中心に加えて他のキラル中心を含む。本発明は、それぞれのかかる互変異性体、およびそれぞれの異性体を個別に含み、ならびにその混合物を含む。

【0056】

多数の場合、本発明の化合物は、好都合には、塩を形成し、本発明は、中性化合物およびその通常の塩を含む。詳細には、薬学的に許容される塩が含まれ、それらは、式 I ~ I I I の任意の化合物の使用が本明細書に記載されている方法または組成物で使用方法ができる。適切な薬学的に許容される塩は、以下でさらに説明される。

10

【0057】

別の態様では、本発明は、必要とする被験体において状態を予防または処置する方法であって、前記状態が、炎症性状態またはがんであり、被験体に治療有効量の本明細書に記載の化合物を投与するステップを含む、方法を提供する。

【0058】

炎症性状態の例として、関節リウマチ、乾癬性関節炎、単関節炎、変形性関節炎、痛風性関節炎および脊椎炎などの関節性疾患；ベーチェット病；敗血症、敗血性ショック、内毒素性ショック、グラム陰性菌敗血症、グラム陽性菌敗血症、および毒素性ショック症候群；敗血症、外傷または出血に続発する多臓器傷害症候群；アレルギー性結膜炎、春季カタル、ブドウ膜炎および甲状腺関連眼病などの眼科障害；好酸球性肉芽腫；ぜんそく、慢性気管支炎、アレルギー性鼻炎、急性呼吸困難症候群（ARDS）、慢性肺炎症性疾患（例えば、慢性閉塞性肺疾患）、珪肺、肺サルコイドーシス、胸膜炎、肺炎、肺気腫、肺気腫、肺炎、気管支拡張症および肺酸素中毒などの肺もしくはは呼吸器障害；心筋、脳または四肢の再かん流傷害；嚢胞性線維症などの線維症；ケロイド形成または瘢痕組織形成；アテローム性動脈硬化；全身性エリテマトーデス（SLE）、自己免疫甲状腺炎、多発性硬化症、一部の形態の糖尿病、およびレイノー症候群などの自己免疫疾患；およびGVHDおよび同種移植片拒絶などの移植拒絶障害；慢性糸球体腎炎；慢性炎症性腸疾患（CIBD）、クローン病、潰瘍性大腸炎、および壊死性腸炎などの炎症性腸疾患；接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、乾癬、または蕁麻疹などの炎症性皮膚炎；感染による熱病および筋肉痛；髄膜炎、脳炎、および軽度の外傷による脳または脊髄傷害などの中枢もしくはは末梢神経系炎症性障害；シェーグレン症候群；白血球漏出を伴う疾患；アルコール性肝炎；細菌性肺炎；抗原-抗体複合体媒介疾患；血液量減少性ショック；I型糖尿病；急性および遅発性過敏症；白血球悪液質および転移に起因する疾患状態；熱傷；顆粒球輸血関連症候群；およびサイトカイン誘導中毒が挙げられる。

20

30

【0059】

一部の実施形態では、状態は、炎症性状態であり、炎症性状態は、関節炎疾患、眼科障害、自己免疫疾患、移植拒絶障害、および炎症性腸疾患からなる群から選択される。

【0060】

「自己免疫疾患」とは、本明細書で使用される場合、組織障害が、肉体自体の構成要素に対する体液または細胞媒介性応答に関連している障害の任意の群を指す。

40

【0061】

一部の実施形態では、状態は、炎症性状態であり、この炎症性状態は、関節リウマチ、乾癬性関節炎、単関節炎、変形性関節炎、痛風性関節炎、脊椎炎、ベーチェット病、敗血症、敗血性ショック、内毒素性ショック、グラム陰性菌敗血症、グラム陽性菌敗血症、および毒素性ショック症候群、敗血症、外傷、または出血に続発する多臓器傷害症候群、アレルギー性結膜炎、春季カタル、ブドウ膜炎、甲状腺関連眼病、好酸球性肉芽腫、ぜんそく、慢性気管支炎、アレルギー性鼻炎、急性呼吸困難症候群（ARDS）、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、珪肺、肺サルコイドーシス、胸膜炎、肺炎、肺気腫、肺炎、気管支拡張症、肺酸素中毒、心筋、脳または四肢の再かん流傷害、嚢胞性線維症、ケロ

50

イド形成、癭痕組織形成、アテローム性動脈硬化、全身性エリテマトーデス（SLE）、自己免疫甲状腺炎、多発性硬化症、糖尿病、レイノー症候群、移植片対宿主疾患（GVHD）、同種移植片拒絶、慢性糸球体腎炎、慢性炎症性腸疾患（CIBD）、クローン病、潰瘍性大腸炎、壊死性腸炎、接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、乾癬、または蕁麻疹、感染による熱病、筋肉痛、髄膜炎、脳炎、軽度の外傷による脳または脊髄傷害、シェーグレン症候群、白血球漏出を伴う疾患、アルコール性肝炎、細菌性肺炎、抗原-抗体複合体媒介疾患、血液量減少性ショック、I型糖尿病、急性および遅発性過敏症、白血球悪液質および転移に起因する疾患状態、熱傷、顆粒球輸血関連症候群、およびサイトカイン誘導中毒からなる群から選択される。

【0062】

本方法は、再かん流傷害、すなわち、組織または器官が一定期間の虚血を経験し、その後、再かん流を経験する状況に由来する傷害を受けやすいかまたは上記傷害を受けやすい可能性がある被験体を処置する際に利用することができる。「虚血」という用語は、動脈血の流入が閉塞したことによる局所組織貧血を指す。一過性虚血、その後の再かん流は、特徴的には、患部における血管の内皮を通して好中球活性化および移行をもたらす。活性化した好中球の蓄積は、同様に、反応性酸素代謝産物の生成をもたらす、それによって関連した組織または器官の構成要素が損傷を受ける。「再かん流傷害」というこの現象は、通常、血管発作（全体および限局性虚血を含めて）、出血性ショック、心筋虚血または梗塞、器官移植、および脳血管けいれんなどの状態と関連している。例示的には、再かん流傷害は、心臓バイパス手順の停止で、または心臓が、いったん血液の受け入れを阻害されて、再かん流を開始した場合の心拍停止中に生ずる。

【0063】

一部の実施形態では、上記状態はがんである。特定の実施形態では、がんは、血液悪性腫瘍および/または固形腫瘍である。別の特定の実施形態では、血液悪性腫瘍は、白血病またはリンパ腫である。一部の実施形態では、リンパ腫は、成熟（末梢）B細胞新生物である。具体的な実施形態では、成熟B細胞新生物は、B細胞慢性リンパ球性白血病/小リンパ球性リンパ腫；B細胞前リンパ球性白血病；リンパ形質細胞性リンパ腫；脾性辺縁帯B細胞リンパ腫（+/-有毛リンパ球）；結節性辺縁帯リンパ腫（+/-単球様B細胞）；粘膜関連リンパ球組織（MALT）型の節外性辺縁帯B細胞リンパ腫；毛様細胞白血病；形質細胞性骨髄腫/形質細胞腫；濾胞リンパ腫、濾胞中心（follicle center）；外套細胞リンパ腫；びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（縦隔大細胞B細胞リンパ腫、血管内大細胞型B細胞リンパ腫、および原発性滲出液リンパ腫を含めて）；およびブルキットリンパ腫/ブルキット細胞リンパ腫が挙げられる。一部の実施形態では、リンパ腫は、多発性骨髄腫（MM）および非ホジキンリンパ腫（NHL）、外套細胞リンパ腫（MCL）、濾胞リンパ腫、ワルデンシュトロームマクログロブリン血症（WM）またはB細胞リンパ腫およびびまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）からなる群から選択される。

【0064】

さらなる特定の実施形態では、白血病は、急性リンパ性白血病（ALL）、急性骨髄性白血病（AML）、慢性リンパ性白血病（CLL）、および小リンパ球性リンパ腫（SLL）からなる群から選択される。急性リンパ性白血病はまた、急性リンパ芽細胞白血病としても公知であり、本明細書では互換的に使用することができる。両方の用語は、骨髓における白血球、リンパ球から出発するがんの型を説明する。

【0065】

一部の実施形態では、非ホジキンリンパ腫（NHL）は、二つのカテゴリー、侵襲性NHLまたは遅発性NHLのうちの一つに分類される。侵襲性NHLは速やかに成長し、比較的早く患者の死をもたらす可能性がある。未処置の生存は、月単位または週単位で評価することができる。侵襲性NHLの例として、B細胞新生物、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、T/NK細胞新生物、未分化大細胞リンパ腫、末梢T細胞リンパ腫、前駆Bリンパ芽球性白血病/リンパ腫、前駆Tリンパ芽球性白血病/リンパ腫、ブルキットリンパ腫

10

20

30

40

50

、成人T細胞リンパ腫／白血病（HTLV1+）、原発性CNSリンパ腫、外套細胞リンパ腫、多形移植後リンパ球増殖障害（PTLD）、AIDS関連リンパ腫、組織球性リンパ腫、および芽球NK細胞リンパ腫が挙げられる。最も普通の型の侵襲性NH Lは、びまん性大細胞型リンパ腫である。

【0066】

他方、遅発性NH Lは、成長が遅く、疾患が進行期に進むまで大抵の患者では明白な症状を示さない。遅発性NH Lを有する患者の未処置生存は、年単位で評価することができる。非限定的な例として、濾胞リンパ腫、小リンパ球性リンパ腫、節外性辺縁帯リンパ腫（また粘膜関連リンパ球組織 - MALTリンパ腫とも呼ばれる）、結節性辺縁帯B細胞リンパ腫（単球様B細胞リンパ腫）、脾性辺縁帯リンパ腫、およびリンパ形質細胞リンパ腫（ワルデンシュトロームマクログロブリン血症）が挙げられる。

10

【0067】

一部の場合、組織学的な転換が生ずる場合があり、例えば、患者の遅発性NH Lが侵襲性NH Lに変わる場合がある。

【0068】

一部の実施形態では、本発明は、侵襲性NH Lまたは遅発性NH Lを有する患者を処置する方法を提供する。

【0069】

一部の実施形態では、本発明は、急性リンパ性白血病（ALL）、急性骨髄性白血病（AML）、慢性リンパ性白血病（CLL）、多発性骨髄腫（MM）、および非ホジキン性リンパ腫（NH L）からなる群から選択される血液悪性腫瘍を有する患者を処置する方法を提供する。ある種の実施形態では、非ホジキン性リンパ腫は、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（LDBCL）、外套細胞リンパ腫（MCL）、ワルデンシュトロームマクログロブリン血症（WM）、およびリンパ形質細胞性リンパ腫からなる群から選択される。

20

【0070】

他の実施形態では、がんは固形腫瘍である。固形腫瘍の例として、粘液様および円形細胞癌、ヒト軟組織肉腫、がん転移、扁平上皮癌、食道扁平上皮癌、口腔癌、副腎皮質がん、ACTH生成腫瘍、非小細胞肺癌、乳がん、消化管がん、膵臓がん、肝臓がん、泌尿器がん、女性生殖管悪性腫瘍、卵巣がん、子宮頸がん、男性生殖管悪性腫瘍、前立腺がん、腎臓がん；神経膠腫、退形成希突起神経膠腫、多形性神経膠芽細胞腫、および成人未分化星細胞腫などの脳がん；骨がん、皮膚がん、メラノーマ、甲状腺がん、網膜芽腫、神経芽細胞腫、腹膜滲出液、悪性胸膜滲出液、中皮腫、ウィルムス腫瘍、胆嚢がん、栄養膜新生物、血管周囲細胞腫、カボジ肉腫、および神経内分泌がんが挙げられる。

30

【0071】

本発明の方法は、式I、II、もしくはIIIまたは化合物Q1～Q19のうちのいずれかなど、本明細書に記載の化合物のいずれかを投与するステップを含む。具体的な実施形態では、化合物は、主としてSエナンチオマーである。

【0072】

さらなる別の態様では、本発明は、本明細書に記載の任意の化合物と少なくとも一つの薬学的に許容される添加剤とを含む医薬組成物を提供する。具体的な実施形態では、医薬組成物は、キノキサリン部分とプリン部分の間の非環式連結基中にキラル中心を含む。さらなる具体的な実施形態では、化合物のSエナンチオマーは、少なくとも約9：1の比で、Rエナンチオマーより圧倒的に多く存在する。

40

【0073】

「アルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、指定された数の炭素原子を含む直鎖もしくは分枝鎖状炭化水素基または環式炭化水素基と定義される。非限定的な例として、メチル、エチル、ならびに直鎖および分枝鎖状のプロピルおよびブチル基が挙げられる。環式炭化水素基の例として、シクロプロピル、シクロペンチルおよびシクロヘキシル基が挙げられる。アルキルとしてまた、直鎖、分枝鎖および環式基の組合せ、例えば、シクロプロピルメチルおよびノルボルニルが挙げられる。炭化水素基は、最大16個まで

50

の炭素原子、好ましくは、1～8個の炭素原子を含むことができる。「アルキル」という用語には、環式、二環式、および「橋かけアルキル」、すなわち、C₆～C₁₆二環式または多環式炭化水素基、例えば、ノルボルニル、アダマンチル、ビシクロ[2.2.2]オクチル、ビシクロ[2.2.1]ヘプチル、ビシクロ[3.2.1]オクチル、またはデカヒドロナフチルが含まれる。「シクロアルキル」という用語は、環式C₃～C₈炭化水素基、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、およびシクロペンチルと定義される。

【0074】

「アルケニル」という用語は、炭化水素基が少なくとも二つの炭素と少なくとも一つの炭素-炭素二重結合とを含むことを除いて、「アルキル」と同一に定義される。「アルキニル」という用語は、炭化水素基が少なくとも二つの炭素と少なくとも一つの炭素-炭素三重結合とを含むことを除いて、「アルキル」と同一に定義される。「シクロアルケニル」は、少なくとも一つの炭素-炭素二重結合が環中に存在することを除いて、シクロアルキルと同様に定義される。

10

【0075】

「ペルフルオロアルキル」という用語は、各水素原子がフッ素で置き換えられているアルキル基と定義される。

【0076】

「アルキレン」という用語は、置換基を有するアルキルと定義され、例えば、「C₁～C₃アルキレンアリール」という用語は、1～3個の炭素原子を含み、アリール基で置換されたアルキル基を指す。同様に、「アルキレン」は、別の基の記載なしで使用される場合、二つの他の構造的特徴部と一緒に連結できる2価のアルキル基を指すことができ、例えば、CH₂および(CH₂)₃は、一炭素および三炭素アルキレン基である。

20

【0077】

「ハロ」または「ハロゲン」という用語は、フッ素、臭素、塩素、およびヨウ素を含むものと、本明細書で定義される。しばしば、フルオロまたはクロロが好ましい。

【0078】

「ハロアルキル」という用語は、一つまたは複数のハロ置換基、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨードまたはその組合せのいずれかで置換されたアルキル基と、本明細書で定義される。同様に、「ハロシクロアルキル」は、一つまたは複数のハロ置換基を有するシクロアルキルと定義される。

30

【0079】

単独または組合せで「アリール」という用語は、単環式または多環式芳香族基、好ましくは、単環式または二環式芳香族基、例えば、フェニルまたはナフチルと、本明細書で定義される。別段の指示のない限り、「アリール」基は、非置換であり得るか、または、例えば、一つまたは複数の、詳細には、1個～3個のハロ、アルキル、フェニル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ニトロ、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、およびアルキルスルホニルで置換され得る。一部の実施形態では、具体的な置換基として、F、Br、Cl、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、およびNH₂が挙げられる。例示的なアリール基として、フェニル、ナフチル、ピフェニル、テトラヒドロナフチル、クロロフェニル、フルオロフェニル、アミノフェニル、メチルフェニル、メトキシフェニル、トリフルオロメチルフェニル、ニトロフェニル、およびカルボキシフェニルなどが挙げられる。

40

【0080】

「ヘテロアリール」という用語は、一つまたは複数の芳香環を含み、芳香環中に少なくとも一つの窒素、酸素またはイオウ原子および1つの環当たり最大3個までのかかるヘテロ原子を含む単環式または二環式環系と、本明細書で定義され、この単環式または二環式環系は、非置換であり得るか、または、例えば、一つまたは複数の、詳細には、1～3個のハロ、アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ニトロ、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、アルキルチオ、アル

50

キルスルフィニル、およびアルキルスルホニルなどの置換基で置換され得る。ヘテロアリアル基の例として、プリニル、チエニル、フリル、ピリジル、オキサゾリル、キノリル、イソキノリル、インドリル、トリアゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ピラジニル、ピリミジニル、チアゾリル、およびチアジアゾリルが挙げられる。

【0081】

「C3～8ヘテロシクロアルキル」という用語は、酸素、窒素、およびイオウからなる群から選択される一つまたは複数のヘテロ原子を含む単環式環系と定義される。「C3～8ヘテロシクロアルキル」基はまた、環に結合したオキソ基(=O)を含むことができる。「C3～8ヘテロシクロアルキル」基の非限定的な例として、1,3-ジオキサラン、2-ピラゾリン、ピラゾリジン、ピロリジン、ピペラジン、ピロリン、2H-ピラン、4H-ピラン、モルホリン、チオホリン、ピペリジン、1,4-ジチアン、および1,4-ジオキサランが挙げられる。

10

【0082】

「ヒドロキシ」という用語は、-OHと定義される。

【0083】

「アルコキシ」という用語は、-ORと定義され、Rは、C1～C8アルキル、C2～C8アルケニルまたはC2～C8アルキニルであり、それぞれのアルキル、アルケニルおよびアルキニル基は、任意選択で、置換されている。

20

【0084】

「アルコキシアルキル」という用語は、水素がアルコキシ基によって置き換えられているアルキル基と定義される。「(アルキルチオ)アルキル」という用語は、酸素原子ではなくてイオウ原子が存在することを除いて、アルコキシアルキルと同様に定義される。

【0085】

「ヒドロキシアルキル」という用語は、アルキル基に付加したヒドロキシ基と定義される。

【0086】

「アルキルチオ」という用語は、Rがアルキルである-SRと定義される。

【0087】

「アルキルスルフィニル」という用語は、RがアルキルであるR-SOと定義される。

30

【0088】

「アルキルスルホニル」という用語は、RがアルキルであるR-SO₂と定義される。

【0089】

「アミノ」という用語は、-NH₂と定義され、「アルキルアミノ」という用語は、-NR₂と定義され、少なくとも一つのRは、アルキル、アルケニルまたはアルキニルであり、第2のRは、アルキル、アルケニル、アルキニルまたは水素である。

【0090】

「アシルアミノ」という用語は、RC(=O)Nと定義され、Rは、アルキル、アルケニル、アルキニルまたはアリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルである。

40

【0091】

「ニトロ」という用語は、-NO₂と定義される。

【0092】

「トリフルオロメチル」という用語は、-CF₃と定義される。

【0093】

「トリフルオロメトキシ」という用語は、-OCF₃と定義される。

【0094】

「シアノ」という用語は、-CNと定義される。

【0095】

アルキル、アルケニルおよびアルキニル基は、しばしば、その置換が化学的に意味のある範囲で置換されている。典型的な置換基として、限定されないが、ハロ、=O、=N-

50

CN、=N-OR、=NR、OR、NR₂、SR、SO₂R、SO₂NR₂、NRSO₂R、NRCONR₂、NRCOOR、NRCOR、CN、COOR、CONR₂、OOCR、COR、およびNO₂が挙げられ、Rは、それぞれ独立に、H、C1～C8アルキル、C2～C8ヘテロアルキル、C1～C8アシル、C2～C8ヘテロアシル、C2～C8アルケニル、C2～C8ヘテロアルケニル、C2～C8アルキニル、C2～C8ヘテロアルキニル、C6～C10アリール、またはC5～C10ヘテロアリールであり、Rは、それぞれ任意選択で、ハロ、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、NR'₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CONR'₂、OOCR'、COR'、およびNO₂で置換されており、R'は、それぞれ独立に、H、C1～C8アルキル、C2～C8ヘテロアルキル、C1～C8アシル、C2～C8ヘテロアシル、C6～C10アリールまたはC5～C10ヘテロアリールである。アルキル、アルケニルおよびアルキニル基はまた、C1～C8アシル、C2～C8ヘテロアシル、C6～C10アリールまたはC5～C10ヘテロアリールによって置換されてよく、上記C1～C8アシル、C2～C8ヘテロアシル、C6～C10アリールまたはC5～C10ヘテロアリールはそれぞれ、特定の基に対して適切である置換基によって置換されてよい。

10

【0096】

アリールおよびヘテロアリール部分は、C1～C8アルキル、C2～C8アルケニル、C2～C8アルキニル、C5～C12アリール、C1～C8アシル、およびこれらのヘテロ形態（これらのそれぞれは、それ自体が、さらに置換され得る）を含めて、多様な置換基で置換され得、アリールおよびヘテロアリール部分に対する他の置換基として、ハロ、OR、NR₂、SR、SO₂R、SO₂NR₂、NRSO₂R、NRCONR₂、NRCOOR、NRCOR、CN、COOR、CONR₂、OOCR、COR、およびNO₂が挙げられ、Rは、それぞれ独立に、H、C1～C8アルキル、C2～C8ヘテロアルキル、C2～C8アルケニル、C2～C8ヘテロアルケニル、C2～C8アルキニル、C2～C8ヘテロアルキニル、C6～C10アリール、C5～C10ヘテロアリール、C7～C12アリールアルキル、またはC6～C12ヘテロアリールアルキルであり、Rは、それぞれ任意選択で、アルキル基に対して上記の通りに置換されている。当然のことながら、アリールまたはヘテロアリール基上の置換基は、かかる置換基の各型に対して、または置換基の各成分に対して適切であると本明細書に記載された基でさらに置換され得る。したがって、例えば、アリールアルキル置換基は、アリール基に対して通常であると本明細書に記載された基で、アリール部分上で置換することができ、それは、アルキル基に対して通常または適切であると本明細書に記載された基で、アルキル部分上でさらに置換され得る。

20

30

【0097】

「ヘテロ形態」とは、本明細書で使用される場合、修飾されたアルキル、アルケニル、アリールなどを指し、N、OおよびSから選択された少なくとも一つのヘテロ原子が、記載された炭化水素基中の少なくとも一つの炭素原子と置き換わる。通常、ヘテロ形態は、1個の炭素原子と置き換わっている唯一のかかるヘテロ原子を有する。

【0098】

特定の実施形態では、被験体はヒト被験体である。特定の実施形態では、被験体は、化学療法の処置に対して難治性であるか、または化学療法による処置後に再発している。代替の実施形態では、被験体は、デノボ患者である。

40

【0099】

本発明の化合物を、当技術分野で周知である、通常理解されている製剤技法を使用して動物被験体に投与するために製剤することができる。投与の特定モードおよび式Iの化合物に対して適切である製剤は、Remington's Pharmaceutical Sciences、最新版、Mack Publishing Company、Easton、PAで知ることができる。

【0100】

50

本発明の化合物は、混ざりもののない化学品として投与することができるが、医薬組成物または製剤の形態で化合物を投与することが通常好ましい。したがって、本発明はまた、式 I の化合物と、生体適合性の医薬担体、アジュバントまたはビヒクルを含む医薬組成物を提供する。組成物は、上記剤を唯一の活性部分として、あるいは他の剤（例えば、添加剤（複数可）もしくは他の薬学的に許容される担体と混合されたオリゴヌクレオチドもしくはポリヌクレオチド、オリゴペプチドもしくはポリペプチド、薬物、またはホルモンなど）と組み合わせて含むことができる。担体および他の成分は、それらが製剤の他の成分と適合性であり、その受容者にとって有害でない限り、薬学的に許容されとみなすことができる。

【0101】

医薬組成物は、適切な薬学的に許容される担体を含むように製剤され、任意選択で、活性化合物の、医薬として使用できる調製物への加工を促進する添加剤および補助剤を含むことができる。投与のモダリティーが、一般に、担体の性質を決定する。例えば、非経口投与用の製剤は、水溶性の形態の活性化合物の水溶液を含むことができる。非経口投与用として適切である担体は、とりわけ、生理食塩水、緩衝生理食塩水、デキストロース、水、および他の生理学的適合性溶液から選択することができる。非経口投与用の好ましい担体は、ハंक液、リンゲル液、または生理学的緩衝生理食塩水などの生理学的適合性緩衝液である。組織または細胞投与用として、浸透される特定のバリアに適切な浸透剤が、製剤で使用される。かかる浸透剤は、一般に、当技術分野で公知である。タンパク質を含む調製物では、製剤は、ポリオール（例えば、スクロース）および/または界面活性剤（例えば、非イオン性界面活性剤）などの安定化物質を含むことができる。

【0102】

あるいは、非経口で使用するための製剤は、適切な油性注射懸濁液として調製される活性化合物の懸濁液または分散液を含むことができる。適切な親油性溶媒またはビヒクルとして、ゴマ油などの脂肪油、およびオレイン酸エチルやトリグリセリドなどの合成脂肪酸エステル、またはリボソームが挙げられる。水性注射懸濁液は、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ソルビトール、またはデキストランなど、懸濁液の粘度を増加させる物質を含むことができる。任意選択で、懸濁液はまた、適切な安定剤、または化合物の溶解度を増加させて高濃度の溶液の調製を可能にする剤を含むことができる。また、活性剤の、pH感受性可溶化および/または持続的放出を提供する水性ポリマーは、例えば、Ro
hm America Inc. (Piscataway, N.J.) から市販の Eudragit (商標) などのメタクリルポリマーを、コーティングまたはマトリックス構造体として使用することができる。また、乳化液、例えば、水中油型および油中水型分散液を、任意選択で乳化剤または分散剤（界面活性材料；界面活性剤）によって安定化させて、使用することができる。懸濁液は、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトールおよびソルビタンエステル、微結晶セルロース、アルミニウムメタヒドロキシド、ベントナイト、寒天、トラガントガム、およびその混合物などの懸濁剤を含むことができる。

【0103】

また、活性剤を含むリボソームを非経口投与のために用いることができる。リボソームは、一般に、リン脂質または他の脂質物質から誘導される。リボソーム形態の組成物はまた、安定剤、保存剤、および添加剤など他の成分を含むことができる。好ましい脂質として、リン脂質およびホスファチジルコリン（レシチン）が挙げられ、天然および合成の両方が含まれる。リボソームを形成する方法は、当技術分野で公知である。例えば、Prescott (編)、Methods in Cell Biology、14 巻：33 頁、Academic Press、New York (1976 年) を参照されたい。

【0104】

経口投与に適切である投薬量の剤を含む医薬組成物は、当技術分野で周知である薬学的に許容される担体を使用して製剤することができる。経口投与用として製剤される調製物は、錠剤、丸剤、カプセル剤、カシェ剤、糖剤、ロゼンジ剤、液剤、ゲル剤、シロップ剤

10

20

30

40

50

、スラリー剤、エリキシル剤、懸濁剤、または散剤の形態であってよい。例示するために、経口で使用するための医薬調製物は、所望であれば適切な補助剤を添加した後に、活性化合物を固体添加剤と組み合わせ、任意選択でその結果生じる混合物を粉碎し、そして、顆粒の混合物を加工して錠剤または糖剤コアを得ることによって、得ることができる。経口製剤は、非経口使用で記載されたものの型に類似の液体担体、例えば、緩衝水溶液および懸濁液などを用いることができる。

【0105】

好ましい経口製剤として、錠剤、糖剤、およびゼラチンカプセルが挙げられる。これらの調製物は、一つまたは複数の添加剤を含むことができ、それとしては、限定されないが、

a) ラクトース、デキストロース、スクロース、マンニトール、またはソルビトールを含めた糖類などの賦形剤、

b) ケイ酸アルミニウムマグネシウム、トウモロコシ、小麦、米、ジャガイモなどに由来するデンプンなどの結合剤、

c) メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびカルボキシメチルセルロースナトリウムなどのセルロース材料、ポリビニルピロリドン、アラビアガムおよびトラガントガムなどのガム、ならびにゼラチンおよびコラーゲンなどのタンパク質、

d) 架橋ポリビニルピロリドン、デンプン、寒天、アルギン酸もしくはアルギン酸ナトリウムなどのその塩、または発泡性組成物などの崩壊または可溶化剤、

e) シリカ、タルク、ステアリン酸またはそのマグネシウムもしくはカルシウム塩、およびポリエチレングリコールなどの滑沢剤、

f) 香味剤および甘味剤、

g) 例えば、製品を識別するためのまたは活性化合物の量（投薬量）を特徴づけるための着色剤または顔料、および

h) 保存剤、安定剤、膨張剤、乳化剤、溶解促進剤、浸透圧を調節するための塩、および緩衝剤など他の成分が挙げられる。

【0106】

一部の好ましい経口製剤では、医薬組成物は、上記の群（a）からの材料の少なくとも一つ、または上記の群（b）からの少なくとも一つの材料、または上記の群（c）からの少なくとも一つの材料、または上記の群（d）からの少なくとも一つの材料、または上記の群（e）からの少なくとも一つの材料を含む。好ましくは、組成物は、上記の群（a）～（e）から選択される二つの群のそれぞれからの少なくとも一つの材料を含む。

【0107】

ゼラチンカプセルとして、ゼラチンから作製された押し込み型カプセル、およびゼラチンとグリセロールまたはソルビトールなどのコーティングとから作製された軟密封カプセルが挙げられる。押し込み型カプセルは、充填剤、結合剤、滑沢剤、および/または安定剤などと混合された活性成分（複数可）を含むことができる。軟カプセルでは、活性化合物を、安定剤と共にまたは安定剤を伴わずに、脂肪油、液体パラフィンまたは液体ポリエチレングリコールなどの適切な流体中に溶解または懸濁させることができる。

【0108】

糖剤コアは、濃縮糖溶液などの適切なコーティングを備えることができ、適切なコーティングはまた、アラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、カルボボルゲル、ポリエチレングリコール、および/または二酸化チタン、ラッカー溶液、および適切な有機溶媒または溶媒混合物を含むことができる。

【0109】

医薬組成物は、活性剤の塩として提供することができる。塩は、対応する遊離酸または塩基形態より、水性または他のプロトン性溶媒中に溶解しやすい傾向がある。薬学的に許容される塩は、当技術分野で周知である。酸性部分を含む化合物は、適切なカチオンと薬学的に許容される塩を形成することができる。適切な薬学的に許容されるカチオンとして

10

20

30

40

50

、例えば、アルカリ金属（例えば、ナトリウムまたはカリウム）およびアルカリ土類（例えば、カルシウムまたはマグネシウム）カチオンが挙げられる。

【0110】

塩基性部分を含む構造式（I）の化合物は、適切な酸と薬学的に許容される酸付加塩を形成することができる。例えば、Berg eらは、J . Pharm . Sci .（1977年）66巻：1頁において薬学的に許容される塩を詳細に記載している。塩は、本発明の化合物の最終的な単離精製中に、または別個に遊離塩基官能基を適切な酸と反応させることによって *in situ* で調製することができる。

【0111】

代表的な酸付加塩として、限定されないが、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、クエン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、酪酸塩、ショウノウ酸塩、カンホロールスルホン酸塩（*camphorol sulfonate*）、ジグルコン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、フマル酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2 - ヒドロキシエタンスルホン酸塩（イソチオン酸塩）、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩または硫酸塩、ニコチン酸塩、2 - ナフタレンスルホン酸塩、シュウ酸塩、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、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、リン酸塩またはリン酸水素塩、グルタミン酸塩、重炭酸塩、p - トルエンスルホン酸塩、およびウンデカン酸塩が挙げられる。薬学的に許容される酸付加塩を形成するのに用いることができる酸の例として、限定されないが、塩酸、臭化水素酸、硫酸、およびリン酸などの無機酸、およびシュウ酸、マレイン酸、コハク酸、およびクエン酸などの有機酸が挙げられる。

【0112】

塩基性窒素含有基を、塩化メチル、塩化エチル、塩化プロピル、塩化ブチル、臭化メチル、臭化エチル、臭化プロピル、臭化ブチル、ヨウ化メチル、ヨウ化エチル、ヨウ化プロピル、およびヨウ化ブチルなどの低級ハロゲン化アルキル；硫酸ジメチル、硫酸ジエチル、硫酸ジブチル、および硫酸ジアミルなどの硫酸ジアルキル；塩化デシル、塩化ラウリル、塩化ミリスチル、塩化ステアリル、臭化デシル、臭化ラウリル、臭化ミリスチル、臭化ステアリル、ヨウ化デシル、ヨウ化ラウリル、ヨウ化ミリスチル、およびヨウ化ステアリルなどの長鎖ハロゲン化アルキル；臭化ベンジルおよび臭化フェネチルなどのハロゲン化アリールアルキル；およびその他の剤を用いて四級化することができる。それによって、改変された溶解度または分散性を有する生成物が得られる。

【0113】

薬学的に許容される担体中に製剤された本発明の化合物を含む組成物は、調製され、適切な容器に入れられ、適応状態を処置するためのラベルが貼られ得る。したがって、本発明の化合物の剤形を含む容器および化合物を使用するための説明を含むラベルなどの製造品も企図される。キットも本発明下に企図される。例えば、キットは、医薬組成物の剤形および病状の処置において組成物を使用するための説明書を含むパッケージ挿入物を含むことができる。いずれの場合でも、ラベルに示された状態は、炎症性障害、がんなどの処置を含むことができる。

【0114】

投与法

式Iの化合物を含む医薬組成物は、非経口および腸内技法を含めた任意の従来法によって被験体に投与することができる。非経口投与のモダリティーとして、組成物が消化管通過以外の経路、例えば、静脈内、動脈内、腹腔内、髄内（*intramedullary*）、筋肉内、関節内、髄腔内、および心室内注射によって投与されるものが挙げられる。腸内投与モダリティーとして、例えば、経口（口腔内および舌下を含む）および直腸投与が挙げられる。経上皮投与モダリティーとして、例えば、経粘膜投与および経皮投与が挙げられる。経粘膜投与として、例えば、腸内投与、および経鼻、吸入、および肺深部投与；膈内投与；および直腸投与が挙げられる。経皮投与として、例えば、パッチ剤および

10

20

30

40

50

イオントフォレーゼ装置、ならびにペースト剤、軟質膏剤、または軟膏剤の局所施用を含めた受動または能動の経皮または筋肉内モダリティーが挙げられる。非経口投与はまた、高圧技法、例えば、Powderject（商標）を使用して実施することができる。

【0115】

外科技法として、デポー（貯槽）組成物および浸透圧ポンプなどのインプラントが挙げられる。炎症を処置するための投与の好ましい経路は、関節炎などの局部障害のための局所もしくは局部送達、または分布障害用の全身送達、例えば、再かん流傷害用または敗血症などの全身状態用の静脈内送達であってよい。気道が関与するもの、例えば、慢性閉塞性肺疾患、ぜんそく、肺気腫を含めた他の疾患では、投与は、スプレー剤、エアゾール剤、粉末剤などの吸入または深肺投与によって達成することができる。

10

【0116】

式Iの化合物は、化学療法、放射療法、および/または外科手術の施用の前、最中、または後に投与することができる。製剤および選ばれた投与経路は、個々の被験体、被験体における処置すべき状態の性質、および一般には担当開業医の判断に沿うように調整される。

【0117】

式Iの化合物の治療指数は、細胞をがん細胞と識別するマーカーを発現するがん細胞を標的として送達するように化合物を改変または誘導体化することによって増進させることができる。例えば、化合物は、既に記載されたように、化合物が細胞の近傍に運ばれてその効果を局所的に発揮するように、がん細胞に対して選択的または特異的であるマーカーを認識する抗体に連結され得る（例えば、Pieterszら、Immunol. Rev. (1992年) 129巻: 57頁; Trailら、Science (1993年) 261巻: 212頁; およびRowlinson-Buszaら、Curr. Opin. Oncol. (1992年) 4巻: 1142頁を参照されたい）。これらの化合物の腫瘍指向送達は、とりわけ、放射処置または化学療法に由来する可能性がある潜在的な非特異的毒性を最小化することによって治療の利益を増進する。別の態様では、式Iの化合物および放射性同位体または化学療法剤は、同じ抗腫瘍抗体とコンジュゲートすることができる。

20

【0118】

剤それ自体および剤の製剤の特徴は、in vivo放出の物理状態、安定性、速度、および投与された剤のin vivoクリアランスの速度に影響を与えることができる。かかる薬物動態および薬力学情報は、臨床前のin vitroおよびin vivo研究によって収集され得、後に臨床試験の過程でヒトで確認され得る。したがって、本発明の方法で使用される任意の化合物では、治療有効用量は、当初、生化学および/または細胞系アッセイから見積もられ得る。

30

【0119】

かかる化合物の毒性および治療有効性は、例えば、LD50（個体群の50%が致死である用量）およびED50（個体群の50%で治療有効である用量）を決定するための細胞培地または実験用動物における標準的な医薬手順によって決定することができる。毒性効果と治療効果の間の用量比は、「治療指数」であり、これは、通常、LD50/ED50の比として表される。大きな治療指数を示す、すなわち、毒性用量が有効用量より顕著に大きい化合物が好ましい。かかる細胞培地アッセイおよび追加の動物研究から得られるデータは、ヒトで使用するためのある範囲の投薬量を製剤する際に使用することができる。かかる化合物の投薬量は、好ましくは、毒性がほとんどないまたはまったくないED50を含む血中濃度の範囲内に在る。

40

【0120】

本発明の方法では、用量の時期および順序を調節する任意の有効投与レジメンを使用することができる。剤の用量は、好ましくは、有効量の剤を含む医薬投薬量単位を含む。「有効量」とは、本明細書で使用される場合、PI3Kなどの特定のPI3-キナーゼの発現または活性をモジュレートし、そして/または医薬投薬量単位の一つまたは複数を投与することによって被験体の生理学的パラメータの測定可能な変化を導くのに十分な量を

50

指す。「有効量」とはまた、被験体の疾患または障害を改善するのに必要な量を指すこともできる。

【0121】

式Iの化合物に対する適切な投薬量範囲は、これらの考察にしたがって変わるが、一般には、化合物は、 $10.0 \mu\text{g} / \text{kg} \sim 15 \text{mg} / \text{kg}$ 体重、 $1.0 \mu\text{g} / \text{kg} \sim 10 \text{mg} / \text{kg}$ 体重または $0.5 \text{mg} / \text{kg} \sim 5 \text{mg} / \text{kg}$ 体重の範囲で投与される。したがって、典型的な 70kg のヒト被験体では、投薬量範囲は、一用量当たり $700 \mu\text{g} \sim 1050 \text{mg}$ 、 $70 \mu\text{g} \sim 700 \text{mg}$ 、または $35 \text{mg} \sim 350 \text{mg}$ の範囲であり、1日当たり2以上の用量を投与することができる。化合物が経口または経皮で投与される場合、投薬量は、例えば、i.v. 投与と比較して、大きくすることができる。ある種の実施形態では、がんの処置は、化合物Iの最大 $750 \text{mg} / \text{日}$ の経口投与を含む。この化合物の毒性が低減されているので、比較的高い用量での治療投与が可能である。多数の固形腫瘍の処置では、1日当たり一回、好ましくは少なくとも2回の経口投与で一用量当たり約 $50 \sim 100 \text{mg}$ の投薬量が適している場合が多い。一部の実施形態では、化合物Iは、1日の全用量が約 $60 \sim 750 \text{mg}$ で一用量当たり $20 \sim 150 \text{mg}$ を使用して、1日当たり3～5の用量で経口投与される。一部の実施形態では、1日の全用量が $100 \sim 500 \text{mg}$ であり、一部の実施形態では、規格化された1日の投薬量（被験体の体重で調整された）は、処置被験体の体重 1kg 当たり最大約 60mg である。

10

【0122】

化合物は、単回ボラス用量として、i.v. もしくは経皮投与の場合と同様に経時的用量として、または複数回投薬で投与することができる。i.v. または経皮送達では、投薬量は、長期間で送達することができ、活性化合物の所望の血漿中レベルが得られるように選択または調整することができる。一部の実施形態では、所望のレベルは、少なくとも約 $1 \mu\text{M}$ 、または少なくとも約 $10 \mu\text{M}$ である。

20

【0123】

化合物が経口投与される場合、好ましくは、1日当たり2以上の用量で投与される。一部の実施形態では、1日当たり3用量が投与される。一部の実施形態では、1日当たり4用量が投与される。

【0124】

投薬は、1日間、または複数日、例えば、約7日間続けることができる。一部の実施形態では、1日の投薬が、約14日間または約28日間続けられる。一部の実施形態では、投薬は、約28日間続けられ、次いで、約7日間停止され、化合物Iによる処置が停止している休止期間中に、処置の有効性が評価され得、評価が、処置が所望の効果を達成していることを示している場合、化合物Iによる処置をさらなる7～28日サイクルで開始することができる。

30

【0125】

投与の経路に応じて、体重、体表面積、または器官サイズにしたがって適切な用量を計算することができる。最終的な投与レジメンは、薬物の作用を改変する多様な因子、例えば、剤の特異的な活性、疾患状態の同定および重症度、患者の応答性、患者の年齢、状態、体重、性別、および食事量、ならびに任意の感染の重症度を考慮しつつ、良好な医療業務に照らして担当医によって決定される。考慮に入れることができる追加の因子として、投与の時間および頻度、薬物の組合せ、反応感受性、および治療に対する耐性/応答が挙げられる。本明細書に記載の製剤の任意のものを必要とする処置に対する適切な投薬量のさらなる改良は、特に開示された投薬量情報およびアッセイ、ならびにヒトの臨床試験で観察された薬物動態データに照らして、過度の実験をしないで練達の開業医によって日常的に実施される。適切な投薬量は、用量反応データと一緒に、体液または他の試料中の剤濃度を決定するための確立されたアッセイを使用することによって確認することができる。

40

【0126】

投薬の頻度は、剤の薬物動態パラメータおよび投与の経路によって決まる。投薬量およ

50

び投与は、活性部分の十分なレベルを提供するか、または所望の効果を維持するように調整される。したがって、医薬組成物は、剤の所望の最小レベルを維持するのに必要とされる、単回用量、複数の個別用量、連続注入、持続放出性デポー、またはその組合せで投与することができる。短時間作用の医薬組成物（すなわち、短い半減期）は、1日1回または1日1回超（例えば、1日2回、3回、または4回）で投与することができる。長時間作用の医薬組成物は、3～4日毎、1週間毎、または2週間に1回で投与することができる。皮下の、腹腔内の、または硬膜下のポンプなどのポンプが、連続注入では好ましい場合がある。

【0127】

本発明の方法に対して好ましく反応する被験体として、ヒトの患者を含めて、医療および獣医学被験体が、全般的に挙げられる。本発明の方法が有用である他の被験体の中では、ネコ、イヌ、大型動物、および、ニワトリなどの鳥類が挙げられる。一般に、式Iの化合物から恩恵を受ける任意の被験体は、本発明の方法による投与が適切である。

10

【0128】

本発明の化合物は、当業者に馴染みのある多数の方法を使用して調製することができる。以下の議論は、本発明の化合物をアSEMBLする際に使用が可能である多様な方法のある種のを例示するために提供される。しかし、議論は、本発明の化合物を調製する際に有用である反応の順序または反応の範囲を規定することを意図するものではない。以下は、本発明の化合物を調製するのに使用できる合成法の代表的な実施例である。本発明は、以下の実施例を参照することによってより容易に理解されるが、以下の実施例は、例示のために提供されるものであり、本発明を限定することを意図するものではない。

20

【実施例】

【0129】

（実施例1）

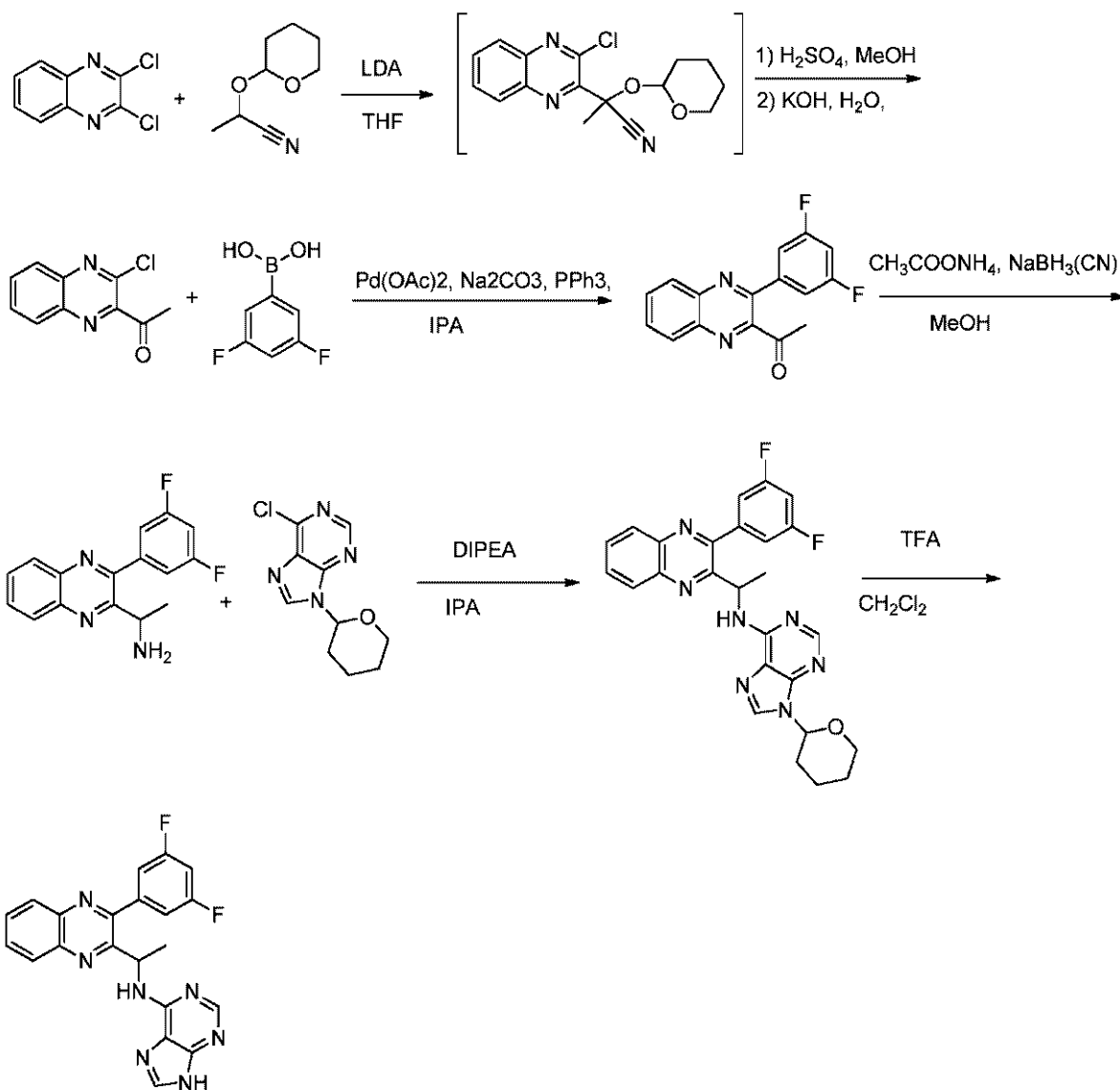
化合物Q2：N - { 1 - [3 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) キノキサリン - 2 - イル] エチル } - 9 H - プリン - 6 - アミンの調製

【0130】

この代表的な実施例は、化合物Q2、N - { 1 - [3 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) キノキサリン - 2 - イル] エチル } - 9 H - プリン - 6 - アミンの合成を説明する。この化合物のキノキサリン基は、メチル置換アルキレン - NHリンカーを介してプリン基の6位に連結され、結合している。以下に示すのは、合成スキーム、およびそれに続くそれぞれのステップの詳細な説明である。

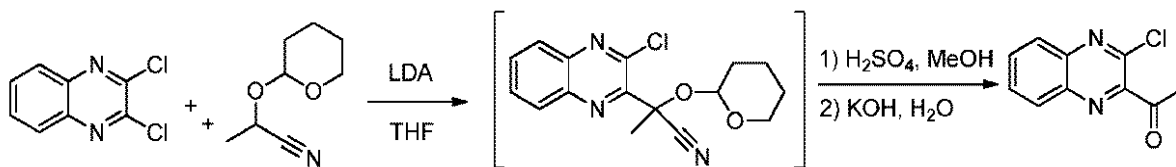
30

【化 9】



ステップ 1 : 1 - (3 - クロロキノキサリン - 2 - イル) エタノンの合成

【化 10】



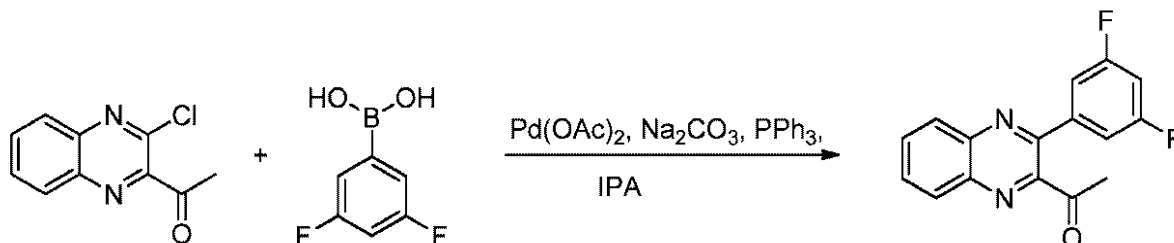
【 0 1 3 1 】

火炎で乾燥した 100 mL の丸底フラスコに乾燥 THF (40 mL) に溶解させた 2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イルオキシ) プロパンニトリル (3 . 12 g 、 20 . 1 mmol) (Org . React . 、 1984 年、31 巻より) および 2 , 3 - ジクロロキノキサリン (2 . 0 g 、 10 . 0 mmol) を添加した。この混合物を窒素下で攪拌し、 -78°C まで冷却した。この混合物に、THF 中の LDA の 2 . 0 M 溶液 (10 mL) を添加し、反応物を -78°C で 1 時間攪拌し、 0°C まで温め、さらに 1 時間攪拌した。次いで、飽和 1 N HCl 溶液 (50 mL) を添加し、反応物を 21°C まで温め、次いで 18 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣をメタノール (50 mL) に溶解させた。5

% 硫酸 (5 %、10 mL) を添加し、反応物を 5 時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、残渣をエーテル (100 mL) に溶解させ、溶液が塩基性になるまで 1 N KOH を添加した。反応物を 21 で 2 時間撹拌した。層を分離し、残渣をクロマトグラフィーにかけて (シリカゲル 90 g、ヘキサン中 1 ~ 3 % の EtOAc) 1 - (3 - クロロキノキサリン - 2 - イル) エタノンを得た。C₁₀H₇ClN₂O に対する MS (ESI +) m/z 207.2 (M + H)⁺。¹H NMR (CDCl₃) 8.17 (d, J = 8 Hz, 1 H), 8.07 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.917 (m, 2 H), 2.846 (s, 3 H)。

ステップ 2 : 1 - [3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) キノキサリン - 2 - イル] エタノンの合成
【化 11】

10



【 0 1 3 2 】

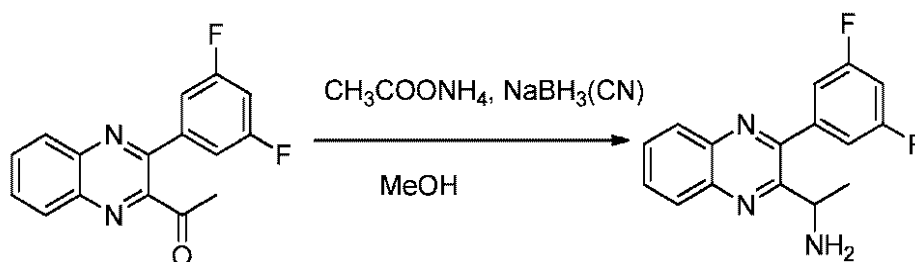
20

2 - プロパノール (15 mL) に溶解させた 1 - (3 - クロロキノキサリン - 2 - イル) エタノン (0.100 g、0.484 mmol) および 3, 5 - ジフェニルボロン酸 (0.0841 g、0.532 mmol) に、炭酸ナトリウム (0.06155 g、0.5808 mmol) およびトリフェニルホスフィン (0.0762 g、0.290 mmol) を添加した。反応混合物を脱気し、窒素下に置き、次いで、酢酸パラジウム (0.0652 g、0.290 mmol) を添加した。反応物を温めて還流し、2 時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を EtOAc (100 mL) に溶解させ、水 (1 x 20 mL) およびブライン (1 x 20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、脱色炭素で処理し、ろ過し、濃縮して淡黄色油として粗標的物 0.245 g を得たが、これはゆっくりと結晶化した。これをクロマトグラフィーにかけて (シリカゲル 40 g、ヘキサン中 10 % の EtOAc)、ロウ状の白色固体として 1 - [3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) キノキサリン - 2 - イル] エタノンを得た。C₁₆H₁₀F₂N₂O に対する MS (ESI +) m/z 285.2 (M + H)⁺。¹H NMR (CDCl₃) 8.21 (m, 2 H), 7.92 (m, 2 H), 7.16 (m, 2 H), 6.95 (m, 1 H), 2.87 (s, 3 H)。

30

ステップ 3 : 1 - [3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) キノキサリン - 2 - イル] エタナミンの合成

【化 12】



40

【 0 1 3 3 】

MeOH (40 mL) に溶解させた 1 - [3 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) キノキサリン - 2 - イル] エタノン (0.20 g、0.704 mmol) および酢酸アンモニウム (0.542 g、7.04 mmol) にシアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.061 g

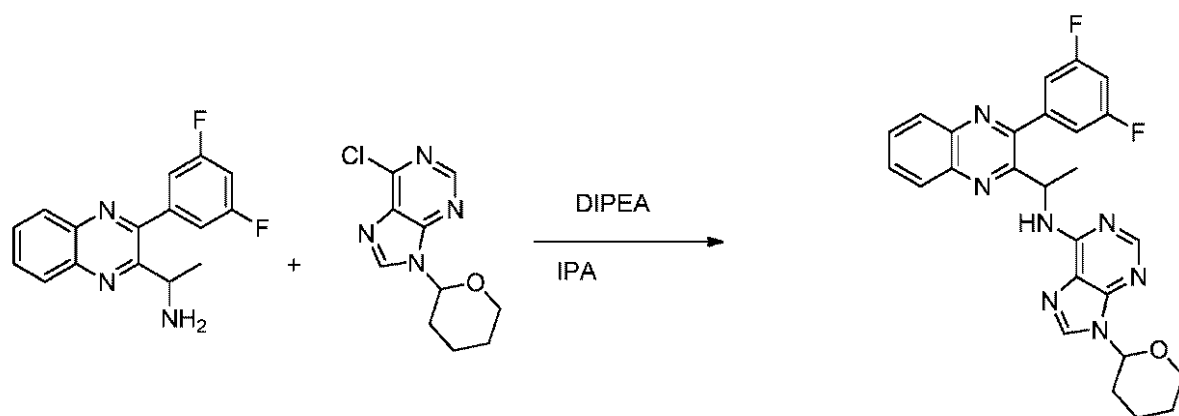
50

、0.985 mmol)を添加した。混合物を40℃で18時間攪拌し、次いで、還流しながら9日間攪拌した。その後、溶媒を蒸発させ、残渣をEtOAc(100 mL)に溶解させ、水(1×30 mL)およびブライン(1×30 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をクロマトグラフィーにかけて(クロロホルム中10% NH₄OHを含む1~5%のMeOH)、1-[3-(3,5-ジフルオロフェニル)キノキサリン-2-イル]エタンアミンを得た。C₁₆H₁₃F₂N₃に対するMS(ESI+) m/z 286.2 (M+H)⁺。¹H NMR(CD₃OD) 8.198(d, J=2 Hz, 1H), 8.12(d, J=2 Hz, 1H), 7.88(m, 2H), 7.365(m, 2H), 7.21(m, 1H), 4.92(s, 2H), 4.48(q, J=6 Hz, 1H), 1.39(d, J=6 Hz, 3H)。

10

ステップ4：N-{1-[3-(3,5-ジフルオロフェニル)キノキサリン-2-イル]エチル}-9-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-9H-プリン-6-アミンの合成

【化13】



20

【0134】

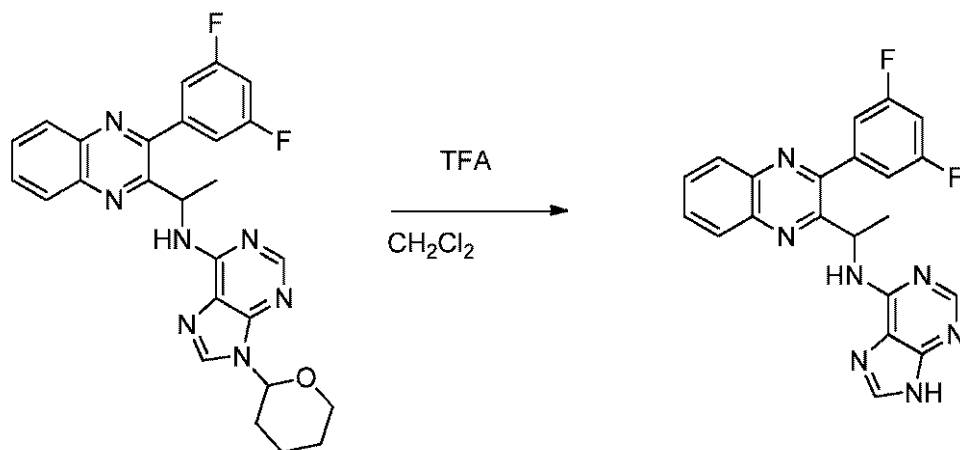
1-[3-(3,5-ジフルオロフェニル)キノキサリン-2-イル]エタンアミン(0.078 g、0.273 mmol)、6-クロロ-9-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-9H-プリン(0.0783 g、0.328 mmol)およびDIPEA(57.1 μL、0.328 mmol)を2-プロパノール(10 mL)に溶解させ、80℃まで温めた。反応物を48時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣をクロマトグラフィーにかけて(シリカゲル40 g、1 Lに亘るジクロロメタン中1~3% MeOHの勾配)N-{1-[3-(3,5-ジフルオロフェニル)キノキサリン-2-イル]エチル}-9-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-9H-プリン-6-アミンを得た。C₂₆H₂₃F₂N₇Oに対するMS(ESI+) m/z 488.2 (M+H)⁺。複雑なNMRは、ジアステレオマーの混合物を示した。

30

ステップ5：N-{1-[3-(3,5-ジフルオロフェニル)キノキサリン-2-イル]エチル}-9H-プリン-6-アミンの合成

40

【化 1 4】



10

【0135】

N - { 1 - [3 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) キノキサリン - 2 - イル] エチル }
 - 9 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 9 H - プリン - 6 - アミン (0 . 2
 3 3 g 、 0 . 4 7 8 m m o l) をジクロロメタン (1 0 m L) に溶解させた溶液に、T F
 A (2 0 0 μ L 、 2 m m o l) を添加し、反応物は、淡黄色になった。反応混合物を 2 1
 で 2 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を E t O A c (1 0 0 m L) に溶解させ、飽
 和重炭酸ナトリウム (1 \times 3 0 m L) およびブライン (1 \times 3 0 m L) で洗浄し、硫酸ナ
 トリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をクロマトグラフィーに
 かけて (シリカゲル 4 0 g 、 ジクロロメタン中 1 0 % M e O H) N - { 1 - [3 - (3 ,
 5 - ジフルオロフェニル) キノキサリン - 2 - イル] エチル } - 9 H - プリン - 6 - アミ
 ンを得た。C₂₁H₁₅F₂N₇ に対する M S (E S I +) m / z 4 0 4 . 1 (M + H
) + 。¹H N M R (C D₃O D) 8 . 1 5 (m , 4 H) , 7 . 9 2 8 (s ,
 1 H) , 7 . 8 7 (m , 2 H) , 7 . 4 5 (d , J = 6 H z , 2 H) , 7
 . 1 0 8 (m , 1 H) , 5 . 9 5 7 (m , 1 H) , 1 . 6 4 7 (d , J = 6 H
 z , 3 H) 。

20

【0136】

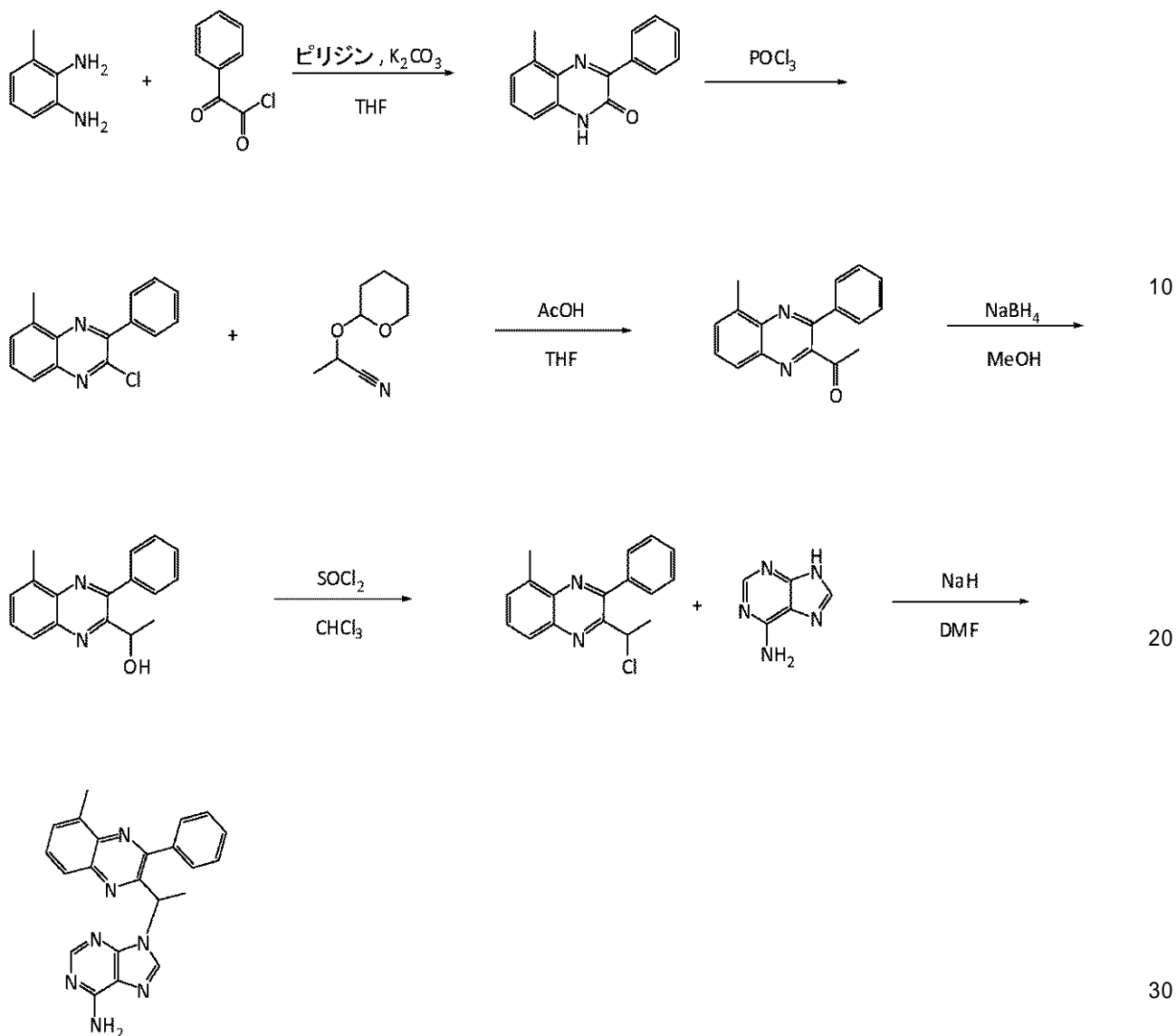
30

(実施例 2)

化合物 Q 6 : 9 - [1 - (5 - メチル - 3 - フェニルキノキサリン - 2 - イル) エチル]
 - 9 H - プリン - 6 - アミンの調製

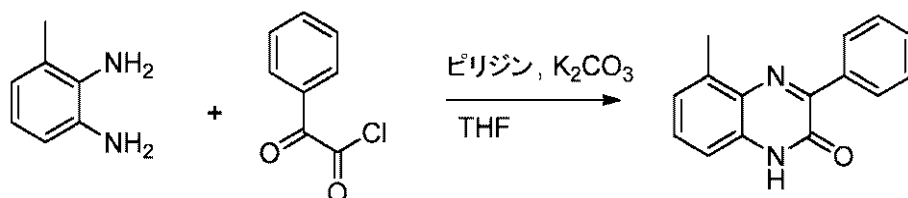
この代表的な実施例は、化合物 Q 6、9 - [1 - (5 - メチル - 3 - フェニルキノキサ
 リン - 2 - イル) エチル] - 9 H - プリン - 6 - アミンの合成を説明する。この化合物の
 キノキサリン基は、メチル置換アルキレンリンカーを介してプリン基の 9 位に連結され
 、結合している。以下に示すのは、合成スキーム、およびそれに続くそれぞれのステップ
 の詳細な説明である。

【化 1 5】



ステップ 1 : 5 - メチル - 3 - フェニルキノキサリン - 2 (1 H) - オンの合成

【化 1 6】



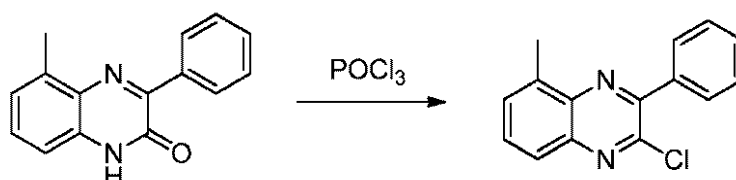
【 0 1 3 7 】

乾燥ジクロロメタン (5 0 m L) に溶解させた 3 - メチルベンゼン - 1 , 2 - ジアミン (1 . 2 g 、 9 . 8 2 m m o l) に、ピリジン (1 . 1 9 m L 、 1 4 . 7 m m o l) および炭酸カリウム (2 . 0 4 g 、 1 4 . 7 m m o l) を添加した。これを 2 1 で攪拌した後に、乾燥 T H F (5 m L) 中のベンゾイルホルミルクロリド (0 . 8 2 8 g 、 4 . 9 1 m m o l) を滴下した。溶液を 2 1 で 7 2 時間攪拌し、次いで、ジクロロメタン (1 0 0 m L) で希釈し、水 (1 × 5 0 m L) およびブライン (1 × 5 0 m L) で洗浄した。混合物を硫酸ナトリウムで乾燥し、次いでろ過し、蒸発させて粗材料を得た。この粗材料をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル 9 0 g 、 ヘキサン中 1 0 ~ 3 0 % E t O A c

）にかけて主たる画分および白色結晶としての極性がより低い少量画分 0.152 g を得た。主たる異性体画分材料を濃縮し、再度クロマトグラフィー（シリカゲル 90 g、ジクロロメタン中 5 % アセトン）にかけて所望の精製生成物を得た。C₁₅H₁₂N₂O に対する MS (ESI+) m/z 238.3 (M+H)⁺。¹H NMR (CDCl₃) 11.46 (s, 1H), 8.46 (m, 2H), 7.45 (m, 3H), 7.35 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.13 (m, 2H), 2.70 (s, 3H)。

ステップ 2：2 - クロロ - 5 - メチル - 3 - フェニルキノキサリンの合成

【化 17】



10

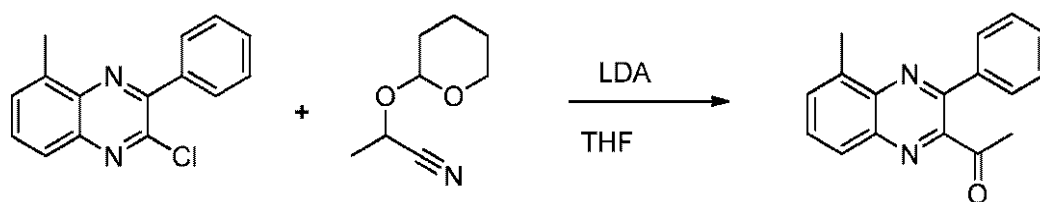
【0138】

5 - メチル - 3 - フェニルキノキサリン - 2 (1H) - オン (0.9 g、0.4 mmol) を塩化ホスホリル (3.0 mL、32 mmol) に溶解させ、ゆるやかに 100 °C まで温めた。HPLC によって観察しながら反応が完了するまで溶液を 1 時間撹拌した。混合物を冷却し、濃縮した。残渣を結晶化して白色結晶を形成し、これをエーテル (100 mL) に溶解させ、飽和重炭酸ナトリウム (1 × 25 mL) および水 (1 × 25 mL) で洗浄し、次いで硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、蒸発させて所望の生成物、2 - クロロ - 5 - メチル - 3 - フェニルキノキサリンを形成した。さらに精製することなくこれを使用した。C₁₅H₁₁ClN₂ に対する MS (ESI+) m/z 255.2 (M+H)⁺。¹H NMR (CDCl₃) 8.11 (m, 1H), 7.93 (m, 3H), 7.83 (m, 1H), 7.63 (m, 3H), 2.91 (s, 3H)。

20

ステップ 3：1 - (5 - メチル - 3 - フェニルキノキサリン - 2 - イル) エタノンの合成

【化 18】



30

【0139】

100 mL の火炎で乾燥した丸底フラスコに乾燥 THF (10 mL) に溶解させた 2 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イルオキシ) プロパニトリル (0.11 g、0.707 mmol) および 2 - クロロ - 5 - メチル - 3 - フェニルキノキサリン (0.090 g、0.353 mmol) を添加した。この溶液を -78 °C まで冷却し、次いで LDA (THF 中 2.0 M 溶液、350 μL) を添加し、反応物を、出発物質すべてが無くなるまで (TLC / HPLC によって検証しながら) 1 時間撹拌した。反応混合物を 0 °C まで温め、次いで氷酢酸 (40.2 μL、0.707 mmol) でクエンチした。反応物を 21 °C まで温め、次いで溶媒を蒸発させた。残渣をメタノール (10 mL) に溶解させ、次いで 5 % 硫酸 (3 mL) を添加し、溶液を 21 °C で 18 時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、残渣をエーテル (20 mL) 中に溶解させ、これに、pH が塩基性になるまで 1 N KOH を添加した。これを 21 °C で 2 時間撹拌した。残渣をエーテル (50 mL) で希釈し、ブライン (20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、蒸発させ、クロマトグラフィー（シリカゲル 40 g、ヘキサン中 1 ~ 3 % の EtOAc）にかけて 1 - (5 -

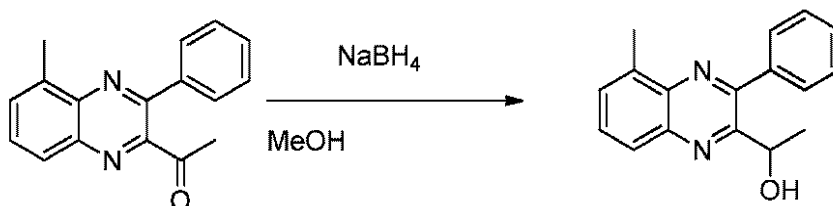
40

50

メチル - 3 - フェニルキノキサリン - 2 - イル) エタノンを得た。C₁₇H₁₄N₂O に対する MS (ESI⁺) m/z 263.2 (M+H)⁺。¹H NMR (CDCl₃) 7.93 (m, 1H), 7.63 (m, 4H), 7.42 (m, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.69 (s, 3H)。

ステップ4: 1 - (5 - メチル - 3 - フェニルキノキサリン - 2 - イル) エタノールの合成

【化19】



10

【0140】

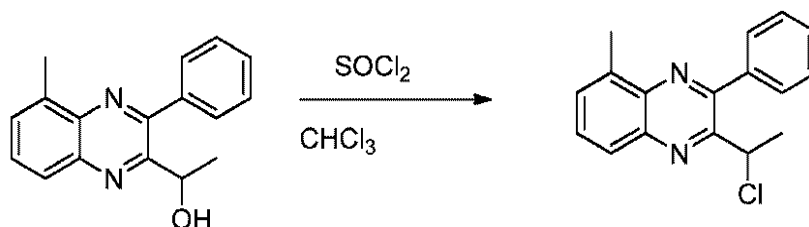
メタノール (5 mL) に溶解させ、0℃まで冷却した 1 - (5 - メチル - 3 - フェニルキノキサリン - 2 - イル) エタノン (0.180 g、0.69 mmol) に水素化ホウ素ナトリウム (0.0286 g、0.755 mmol) を添加した。この溶液を 0℃で 1 時間攪拌し、次いで 21℃まで温め、さらに 1 時間攪拌した。ガスを発生しつつ、出発材料がすべてゆっくりと溶液になる。溶媒を蒸発させ、残渣をエーテル (100 mL) 中に溶解させた後に水 (1 × 20 mL) およびブライン (1 × 20 mL) で洗浄した。この混合物を硫酸ナトリウムで乾燥し、セライトでろ過し、回転式蒸発によって濃縮して粗製の 1 - (5 - メチル - 3 - フェニルキノキサリン - 2 - イル) エタノールを得た。これをさらなる精製なしで次の反応で使用した。C₁₇H₁₆N₂O に対する MS (ESI⁺) m/z 265.3 (M+H)⁺。¹H NMR (CDCl₃) 7.97 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.70 (m, 3H), 7.63 (m, 1H), 7.56 (m, 3H), 5.45 (s, 1H), 4.78 (s, 1H), 2.83 (s, 3H), 1.25 (d, J = 6 Hz, 3H)。

20

ステップ5: 2 - (1 - クロロエチル) - 5 - メチル - 3 - フェニルキノキサリンの合成

30

【化20】



【0141】

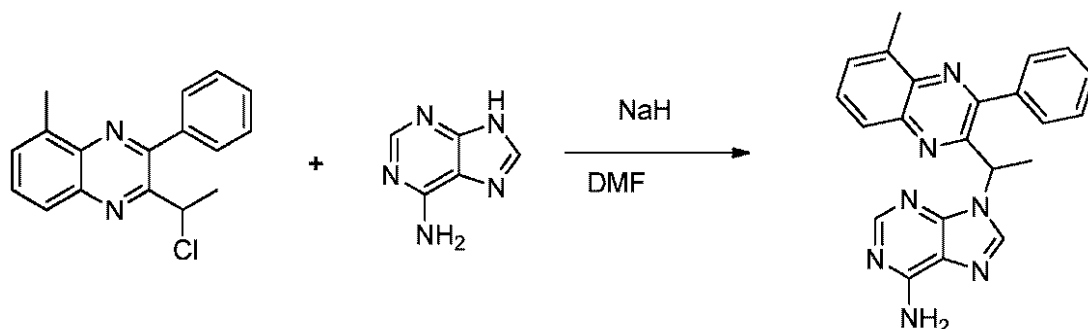
クロロホルム (10 mL) に溶解させた粗製 1 - (5 - メチル - 3 - フェニルキノキサリン - 2 - イル) エタノール (0.15 g、0.567 mmol) に塩化チオニル (82.8 μL、1.13 mmol) を 21℃で添加した。1 時間後、ピリジン (119 μL、1.48 mmol) を添加し、反応物を 50℃まで温め、2 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を EtOAc (100 mL) 中に溶解させ、水 (1 × 25 mL)、飽和重炭酸ナトリウム (1 × 25 mL) およびブライン (1 × 25 mL) で洗浄した。これを硫酸ナトリウムで乾燥し、脱色炭素で処理し、ろ過し、次いで回転式蒸発で濃縮して淡赤色油として粗生成物 (0.160 g) を得たが、これはゆっくりと結晶化した。粗製塩化物をクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン中 5% EtOAc) にかけて白色固体として 2 - (1 - クロロエチル) - 5 - メチル - 3 - フェニルキノキサリンを得た。C₁₇H₁₅ClN₂ に対する MS (ESI⁺) m/z 283.2 (M+H)⁺。¹H NMR (CD

40

50

^1H NMR (CDCl_3) 8.04 (d, $J = 8 \text{ Hz}$, 1H), 7.81 (m, 2H), 7.70 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.58 (m, 3H), 5.52 (q, $J = 6 \text{ Hz}$, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.01 (d, $J = 6 \text{ Hz}$, 3H)。

ステップ6: 9-[1-(5-メチル-3-フェニルキノキサリン-2-イル)エチル]-9H-プリン-6-アミンの合成
【化21】



10

【0142】

窒素下25 mLの火炎で乾燥した丸底フラスコに、DMFに溶解させたアデニン(0.059 g、0.44 mmol)を添加した。これに水素化ナトリウム(鉱物油中60%)(0.0276 g、0.690 mmol)を添加した。反応混合物を、ガスの発生が停止し、混合物がペースト状で青灰色になるまで油浴中で75℃まで温めた(約30分間)。2-(1-クロロエチル)-5-メチル-3-フェニルキノキサリンを乾燥DMF(5 mL)に溶解させた溶液を75℃で混合物に添加し、攪拌を1時間続けた。DMFを乾燥窒素流下で蒸発させ、得られた残渣をEtOAc(150 mL)に溶解させた。これを飽和塩化アンモニウム(15 mL)でクエンチし、水(20 mL)で希釈し、抽出した。有機層を水(1×20 mL)およびブライン(1×20 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、回転式蒸発で濃縮して粗生成物を得た。粗製物をクロマトグラフィー(シリカゲル40 g、EtOAc中1~5%メタノール)にかけてオフホワイト色の固体(HPLCによる純度94%)0.058 gを得た。この残渣をエーテルと一緒に摩砕し、高真空で18時間乾燥して清澄白色固体として標題生成物9-[1-(5-メチル-3-フェニルキノキサリン-2-イル)エチル]-9H-プリン-6-アミンを得た。 $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_7$ に対するMS(ESI+) m/z 382.2 ($M+H$)⁺。 ^1H NMR (CDCl_3) 8.31 (d, $J = 20 \text{ Hz}$, 2H), 7.94 (d, $J = 10 \text{ Hz}$, 1H), 7.74 (m, 2H), 7.68 (m, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.55 (m, 3H), 6.58 (q, $J = 7 \text{ Hz}$, 1H), 5.50 (s, 2H), 2.80 (s, 3H), 1.88 (d, $J = 7 \text{ Hz}$, 3H)。

20

30

【0143】

(実施例3)

PI3K生化学酵素アッセイ

40

この実施例は、多様なPI3Kアイソフォームに対する化合物の効果に関するin vitro活性データを取得する方法を説明するものである。クラスI PI3Kのキナーゼ活性に対する化合物の効果はAdapta(登録商標)ユニバーサルキナーゼアッセイを使用することによってInvitrogenで測定した。それは、キナーゼ反応によって生成するADPを検出するための均一系蛍光イムノアッセイであった。このアッセイは、二つの段階: キナーゼ反応段階およびADP検出段階に分割することができる。キナーゼ反応段階では、キナーゼ反応に必要なすべての成分をウエルに添加し、反応物を60分間インキュベートした。反応後、ユウロピウム標識抗ADP抗体、Alexa Fluor(登録商標)647標識ADPトレース、およびEDTA(キナーゼ反応を停止させるために)からなる検出溶液をアッセイウエルに添加した。キナーゼ反応(阻害剤がな

50

い場合)によって形成されたADPは、抗体からAlexa Fluor(登録商標)647標識ADPトレーサを置き換え、TR-FRETシグナルの減少をもたらした。阻害剤が存在する場合、キナーゼ反応によって形成されるADPの量は減少し、得られた無傷抗体-トレーサ相互作用は、高いTR-FRETシグナルをもたらした。

【0144】

アッセイウエルから発光比を計算することによってADPの形成を測定した。発光比を以下の式に示すように、トレーサ(アクセプタ)発光の強度を、615nmにおけるEu(ドナー)発光の強度で除することによって計算した。

【数1】

$$\text{発光比} = \frac{\text{Alexa Fluor}^{(\text{登録商標})} \text{ 647発光 (665nm)}}{\text{ユウロピウム発光 (615nm)}}$$

10

【0145】

試験化合物をウエル中の1%DMISO(最終の)でスクリーニングした。すべての基質/キナーゼ混合物を個々のキナーゼについて以下で説明するように適切なキナーゼ緩衝液中の2×作業濃度まで希釈した。

【0146】

p110 / p85

2×p110 / p85 / PIP2:PS混合物を50mM HEPES pH7.5、100mM NaCl、0.03%CHAPS、3mM MgCl₂、1mM EGTA中で調製した。最終の10μLキナーゼ反応は、32.5mM HEPES pH7.5、50mM NaCl、0.015%CHAPS、1.5mM MgCl₂、0.5mM EGTA中の0.3~1.5ng p110 / p85 および50μM PIP2:PSからなっていた。1時間のキナーゼ反応インキュベーション後、検出ミックス5μLを添加した。

20

【0147】

p110 / p85

2×p110 / p85 / PIP2:PS混合物を50mM HEPES pH7.5、100mM NaCl、0.03%CHAPS、1mM EGTA、3mM MgCl₂、および2mM DTT中で調製した。最終の10μLキナーゼ反応は、35.4ng p110 / p85 および50μM PIP2:PSからなっていた。1時間のキナーゼ反応インキュベーション後、検出ミックス5μLを添加した。

30

【0148】

p110 / p85

2×p110 / p85 / PIP2:PS混合物を50mM HEPES pH7.5、100mM NaCl、0.03%CHAPS、3mM MgCl₂、1mM EGTA中で調製した。最終の10μLキナーゼ反応は、32.5mM HEPES pH7.5、50mM NaCl、0.015%CHAPS、1.5mM MgCl₂、0.5mM EGTA中の0.35~2.6ng p110 / p85 および50μM PIP2:PSからなっていた。1時間のキナーゼ反応インキュベーション後、検出ミックス5μLを添加した。

40

【0149】

p110

2×p110 / PIP2:PS混合物を50mM HEPES pH7.5、1mM EGTA、3mM MgCl₂中で調製した。最終の10μLキナーゼ反応は、32.5mM HEPES pH7.5、0.5mM EGTA、1.5mM MgCl₂中の3.5~26ng p110 および50μM PIP2:PSからなっていた。1時間のキナーゼ反応インキュベーション後、検出ミックス5μLを添加した。

【0150】

50

検出ミックスは、EDTA (30 mM)、Eu - 抗ADP抗体 (30 nM) およびADPトレサからなっていた。すべてのATP溶液を水中4×作業濃度まで希釈し、それぞれの個別キナーゼに対してKm見かけ濃度で使用した。

【0151】

(実施例4)

化合物のPI3Kアイソフォーム活性

この実施例は、多様なPI3Kアイソフォームに対する化合物Q1～Q17の*in vitro*活性データを提供する。化合物Q1～Q17の構造を本明細書の既出の章に示す。表1に集めたデータは、既出の実施例に記載した方法を使用して取得することができ、ある種の濃度での(すなわち、10、1、0.1 μMでの)阻害パーセントを反映している。表は、PI3K、およびの活性の阻害における化合物の活性への考察を与えるものである。化合物は、全体として、PI3Kに対して選択的であり、PI3Kに対してある程度選択的であり、PI3KおよびPI3Kに対して比較的選択的である。以下の表2は、キノキサリン誘導体、およびPI3K生化学アッセイにおけるそのIC₅₀値の例を要約している。

【表 1 - 1】

表 1

化合物	PI3K α 阻害% 10, 1, 0.1 μ M	PI3K β 阻害% 10, 1, 0.1 μ M	PI3K δ 阻害% 10, 1, 0.1 μ M	PI3K γ 阻害% 10, 1, 0.1 μ M
Q1	89, 18, -	72, -, -	100, 85, 74	99, 78, -
Q2	47, -, -	8, -, -	100, 82, 20	86, 42, -
Q3	65, -, -	25, -, -	100, 86, 48	94, 51, -
Q4	92, 18, -	77, -, -	100, 86, 77	99, 84, 36
Q5*	97, 41, -	85, 23, -	99, 69, -	98, 79, -
Q6	32, -, -	61, -, -	100, 86, 63	89, 48, -
Q7*	88, 28, -	77, -, -	100, 71, -	95, 61, -
Q8	50, -, -	53, -, -	100, 58, -	83, 30, -
Q9	72, -, -	60, -, -	100, 86, 72	95, 37, -
Q10	30, -, -	30, -, -	99, 74, -	82, 12, -
Q11	53, -, -	76, -, -	99, 45, -	79, -, -
Q12	77, -, -	75, -, -	100, 83, 71	96, 44, -

10

20

30

化合物	PI3K α IC50 (nM)	PI3K β IC50 (nM)	PI3K δ IC50 (nM)	PI3K γ IC50 (nM)
Q13	-	-	1,175	46,500
Q14	-	-	950	17,500
Q15	-	-	250	2,375
Q16	51,000	14,500	190	20,500
Q17	100,000	8,500	75	692

40

* HLM 1 μ M 残留%, 3A4 10 μ M 残留%: Q5=85%, 89% (AP); Q7=85%, -5%

【表 2】

表2

化合物	p110 β /p85 α	p120 γ	p110 δ /p85 α	p110 α /p85 α
Q1	>10,000	147	14	6,917
Q2	>10,000	5,785	58	>10,000
Q3	>10,000	2,072	36	>10,000
Q4	1,126	8	2	2,593
Q5	459	2	2	404
Q9	>10,000	2,145	37	>10,000
Q12	>10,000	762	17	>10,000

10

【0152】

(実施例5)

20

PI3Kアイソフォーム特異的細胞系アッセイ

スイス-3T3線維芽細胞におけるPDGF-BB誘導AKTリン酸化反応は、p110によって媒介される。RAW-264マウスマクロファージにおけるC5a誘導AKTリン酸化反応は、p110によってもっぱら媒介される。細胞におけるこれらのアイソフォームの阻害に対する化合物の活性をアッセイするために、本発明者らは、アゴニスト処理の前にピヒクルまたは化合物の段階希釈液いずれかによってスイス3T3またはRAW-264細胞を処理し、以下に説明するようにAKTリン酸化反応のレベルを測定した。

【0153】

PI3K 依存性細胞系アッセイ：スイス3T3細胞におけるPDGF-BB 媒介AKTリン酸化反応

30

スイス-3T3線維芽細胞（アメリカ型培地コレクション）を10%ウシ胎児血清ならびに抗生剤ペニシリンおよびストレプトマイシンを含むDMEMを用いて培養した。25,000細胞/ウエルで96ウエル組織培養プレート上に細胞を播種し、少なくとも90%のコンフルエンスに到達させた。媒地を含む0.1%FBS中で2~12時間細胞を飢餓状態に置き、次いで、2時間阻害剤またはDMSOによって予備処理した。5%CO₂中37℃で、10ng/ml PDGF-BB（Cell Signaling Technology）を用いて15分間細胞を刺激した。培養培地を除去し、それぞれのウエルに4%細胞固定緩衝液100μlを添加することによって室温で20分間細胞を固定した。AKTリン酸化反応および全AKTをELISAによって検出した。

40

【0154】

PI3K 依存性細胞系アッセイ：RAW-264細胞におけるC5a媒介AKTリン酸化反応

RAW-264マクロファージ細胞（アメリカ型培地コレクション）を10%ウシ胎児血清ならびに抗生剤ペニシリンおよびストレプトマイシンを含むダルベッコ改変イーグル媒地（DMEM）を用いて培養した。実験の前に100,000~200,000細胞/ウエルで96ウエル組織培養プレート上に細胞に播種した。翌日、媒地を含む0.1%FBS中で2時間細胞を飢餓状態に置いた。2時間阻害剤またはDMSOによって細胞を予備処理し、5%CO₂中37℃で、75ng/ml C5a（R&D）を用いて5分間細胞を刺激した。培養培地を除去し、それぞれのウエルに4%細胞固定緩衝液100μlを

50

添加することによって室温で20分間細胞を固定した。AKTリン酸化反応および全AKTをELISAによって検出した。

【0155】

ELISAによるホスホ-Ser-473AKTおよび全AKTの検出

固定細胞を洗浄緩衝液(WB)150 μ lで2回洗浄し、室温で20分間クエンチング緩衝液100 μ lを用いてインキュベートすることによってクエンチした。細胞を、WB150 μ lを用いて1回洗浄し、ブロッキング緩衝液100 μ lを用いて室温で1時間インキュベートすることによってブロックした。それぞれの特定ウエルに対して、ホスホ-Ser-473AKT特異的(1:150希釈)または全AKT抗体(1:200希釈)のいずれかのブロッキング緩衝液で希釈した一次抗体50 μ lを用いて、細胞をインキュベートした。陰性対照ウエルはブロッキング緩衝液50 μ lを含んだ。プレート密封フィルムを用いてプレートを密封し、4で終夜インキュベートした。WB150 μ lを用いて細胞を2回洗浄した後、ウエル当たりDELFA二次抗体(50ng/ウエル、DELFAアッセイ緩衝液で希釈した)50 μ lを添加した。室温で2時間インキュベートした後に、ユウロピウム洗浄溶液150 μ lを用いて細胞を4回洗浄した後、それぞれのウエルに対してDELFA促進溶液100 μ lを添加した。暗所で5分間プレートをインキュベートし、SpectraMax M5(商標)(Molecular Devices)を使用して蛍光シグナルを読み取った。全AKTレベルを測定してウエル当たりの等しい細胞の数を確認した。実験条件下のすべての値から、PDGF-BBまたはC5aなしでビヒクル対照を受けたウエルからの平均バックグラウンド蛍光値を差し引いた。PDGF-BBまたはC5aを受けたウエルからのリン酸化AKTに対応する蛍光値を100%に対して規格化し、ビヒクル対照に対する変化%として化合物の効果をプロットした。

10

20



【表 1 - 2】

表 1

化合物	PI3K α EC50 (nM)	PI3K γ EC50 (nM)	
Q1	>20,000	4,623	
Q2	>20,000	>20,000	
Q3	>20,000	>20,000	10
Q4	17,702	344	
Q5*	14,329	628	
Q6	>20,000	>20,000	
Q7*	15,245	3,588	20
Q8	>20,000	>20,000	
Q9	>20,000	>20,000	
Q10	>20,000	>20,000	
Q11	>20,000	>20,000	
Q12	>20,000	>20,000	30

* HLM 1 μ M 残留%, 3A4 10 μ M 残留%: Q5=85%, 89% (AP); Q7=85%, -5%

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2012/058800
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
<i>C07D 487/04(2006.01)i, C07D 403/12(2006.01)i, A61K 31/519(2006.01)i, A61P 29/00(2006.01)i, A61P 35/00(2006.01)i</i>		
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) C07D 487/04; A61K 31/497; A61K 31/498; C07D 473/34; A61K 31/53; C07D 401/12; C07D 401/14		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Korean utility models and applications for utility models Japanese utility models and applications for utility models		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) cKOMPASS(KIPO internal), Google Scholar & Keywords: quinoxaline, PI3K, cancer, inflammatory disease, inhibitor		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KR 10-2010-0015795 A (AMGEN INC) 12 February 2010 See claims; examples 81-85, 93-95, 97-101, 103-106, 110	1-17, 27-29
X	US 2011-0105508 A1 (ALLEN DANIEL REES et al.) 05 May 2011 See claims; examples 1-3	1-17, 27-29
A	WO 2008-118455 A1 (AMGEN INC.) 02 October 2008 See whole document	1-17, 27-29
A	WO 2008-127594 A2 (EXELIXIS, INC. et al.) 23 October 2008 See whole document	1-17, 27-29
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* 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 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 29 March 2013 (29.03.2013)		Date of mailing of the international search report 29 March 2013 (29.03.2013)
Name and mailing address of the ISA/KR  Korean Intellectual Property Office 189 Cheongsu-ro, Seo-gu, Daejeon Metropolitan City, 302-701, Republic of Korea Facsimile No. 82-42-472-7140		Authorized officer KIM, Yong Telephone No. 82-42-481-8164 

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2012/058800

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.: 18-26
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 18-26 pertain to methods for treatment of the human body by therapy, and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.
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.:
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:

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 an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
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.:

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

Information on patent family members

International application No.

PCT/US2012/058800

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
KR 10-2010-0015795 A	12.02.2010	AU 2008-231304 A1	02.10.2008
		AU 2008-231304 B2	12.05.2011
		CA 2681136 A1	02.10.2008
		CA 2681136 C	22.05.2012
		CN 101715453 A	26.05.2010
		EP 2137186 A1	30.12.2009
		JP 2010-522179 A	01.07.2010
		US 2009-0137581 A1	28.05.2009
		US 8193199 B2	05.06.2012
US 2011-0105508 A1	05.05.2011	WO 2008-118468 A1	02.10.2008
		EP 2231641 A2	29.09.2010
		US 8399483 B2	19.03.2013
		WO 2009-081105 A2	02.07.2009
WO 2008-118455 A1	02.10.2008	WO 2009-081105 A3	20.08.2009
		AU 2008-231385 A1	02.10.2008
		CA 2680853 A1	02.10.2008
		EP 2139882 A1	06.01.2010
		JP 2010-522178 A	01.07.2010
		JP 2010-522178 T	01.07.2010
		US 2010-0179177 A1	15.07.2010
		US 2011-275653 A1	10.11.2011
		US 2011-275811 A1	10.11.2011
		US 2011-281897 A1	17.11.2011
WO 2008-127594 A2	23.10.2008	AU 2008-239668 A1	23.10.2008
		CA 2684056 A1	23.10.2008
		CN 101959516 A	26.01.2011
		EP 2139483 A2	06.01.2010
		IL 201211 D0	31.05.2010
		JP 2010-523669 T	15.07.2010
		KR 10-2010-0019436 A	18.02.2010
		US 2011-0123434 A1	26.05.2011
		WO 2008-127594 A3	30.04.2009

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/52	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 17/02 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 27/14 (2006.01)	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 17/02	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 27/14	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 17/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 17/04	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P 35/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
	A 6 1 P 35/04	
	A 6 1 P 43/00	1 1 1

(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,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,BN,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,PA,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

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 エバーツ, ジェリー ビー.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 4, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 3 3 3, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 プリ, カマル ディー.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 4, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 3 3 3, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 ウルリッヒ, ロジャー ジー.

アメリカ合衆国 ワシントン 9 8 0 7 5, サマミッシュ, 2 2 5 2 5 - 4 6 ティーエイチ プレイス

(72)発明者 ケシッキ, エドワード エー.

アメリカ合衆国 ワシントン 9 8 0 1 2, ボセル, 2 0 8 ティーエイチ プレイス エスイー 2 5 0 4

(72)発明者 ジャッジ, トーマス

アメリカ合衆国 ミシガン 4 9 0 7 8 , オトシーゴー, 1 1 2 ティーエイチ アベニュー
1 9 7 6

F ターム(参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 CB07 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA33 ZA36
ZA45 ZA59 ZA60 ZA61 ZA68 ZA75 ZA81 ZA89 ZA96 ZB11
ZB13 ZB15 ZB26 ZB27 ZB35 ZC20 ZC35