

(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2010-518107**(P2010-518107A)**(43) 公表日 **平成22年5月27日(2010.5.27)**

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 239/42 (2006.01)	C O 7 D 239/42 Z	4 C O 6 3
C O 7 D 405/14 (2006.01)	C O 7 D 405/14 C S P	4 C O 8 6
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
C O 7 D 401/14 (2006.01)	C O 7 D 401/14	
C O 7 D 401/04 (2006.01)	C O 7 D 401/04	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 79 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2009-549215 (P2009-549215)	(71) 出願人	504389991 ノバルティス アーゲー
(86) (22) 出願日	平成20年2月6日 (2008.2.6)		スイス国 ツェーハー 4002 バーゼル, リヒトシュトラッセ 35
(85) 翻訳文提出日	平成21年10月5日 (2009.10.5)	(74) 代理人	100081422
(86) 国際出願番号	PCT/US2008/053190		弁理士 田中 光雄
(87) 国際公開番号	W02008/098058	(74) 代理人	100101454
(87) 国際公開日	平成20年8月14日 (2008.8.14)		弁理士 山田 卓二
(31) 優先権主張番号	60/888,465	(74) 代理人	100067035
(32) 優先日	平成19年2月6日 (2007.2.6)		弁理士 岩崎 光隆
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100062144
			弁理士 青山 稜
		(74) 代理人	100144923
			弁理士 中川 将之

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 P I 3 - キナーゼ阻害剤およびその使用方法

(57) 【要約】

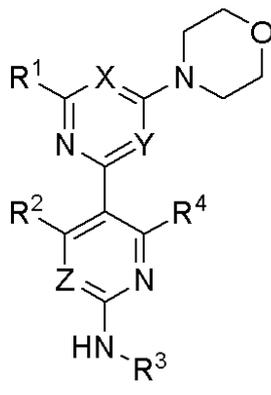
ホスファチジルイノシトール(P I) 3 - キナーゼ阻害化合物、その薬学的に許容される塩、およびそのプロドラッグ；単独の、または少なくとも1種の付加的治療剤と組み合わせた、薬学的に許容される担体と一緒に該新規化合物の組成物；および新規化合物の、単独で、または少なくとも1種の付加的治療剤と組み合わせた、増殖性疾患、炎症性および閉塞性気道疾患、アレルギー性状態、自己免疫および心血管疾患を含む、増殖因子、タンパク質セリン/スレオニンキナーゼ、およびリン脂質キナーゼの異常活性により特徴付けられる疾患の予防または処置における使用。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I、

【化 1】



10

〔式中：

X は N であり、そして Y は C R⁵ であるか、または Y は N であり、そして X は C R⁵ であり；

R¹ は水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクリル、アリールオキシ、置換アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、SO₃H、スルホニル、置換スルホニル、スルホキシド、置換スルホキシド、スルホニルアミノ、置換スルホニルアミノ、スルホニルオキシ、置換スルホニルオキシ、チオアシル、チオール、アルキルチオ、および置換アルキルチオから成る群から選択されカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、SO₃H、スルホニル、置換スルホニル、スルホキシド、置換スルホキシド、スルホニルアミノ、置換スルホニルアミノ、スルホニルオキシ、置換スルホニルオキシ、チオアシル、チオール、アルキルチオ、および置換アルキルチオから成る群から選択される。ただし、X が N であるとき、R¹ はモルホリノではなく；

20

30

40

R² および R⁴ は、各々独立して水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクリル、アリールオキシ、置換アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、

50

シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、 SO_3H 、スルホニル、置換スルホニル、スルホキシド、置換スルホキシド、スルホニルアミノ、置換スルホニルアミノ、スルホニルオキシ、置換スルホニルオキシ、チオアシル、チオール、アルキルチオ、および置換アルキルチオから成る群から選択され；

R^3 は水素、アルキル、 $-\text{CO}-\text{R}^{3a}$ 、置換アルキル、3 - 7員シクロアルキルまたは3 - 7員置換シクロアルキル環、および4 - 7員ヘテロシクリルまたは4 - 7員置換ヘテロシクリル環から成る群から選択され；そして

R^{3a} はアルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、およびアルキルアミノから成る群から選択され；そして

R^5 は水素、シアノ、ニトロ、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、置換アミノ、アルキル、置換アルキル、 $-\text{COR}^{5a}$ 、および $-\text{NR}^{5a}\text{COR}^{5b}$ から成る群から選択され、ここで、 R^{5a} 、および R^{5b} は独立して水素、および置換または非置換アルキルから成る群から選択され；そして

R^6 は水素、 C_{1-3} アルキル、置換 C_{1-3} アルキル、メトキシ、トリフルオロメチル、シクロアルキル、置換アルキル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノスルホニル、カルボキシル、カルボキシルエステル、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、 SO_3H 、スルホニル、置換スルホニル、スルホキシド、置換スルホキシド、スルホニルオキシ、チオアシル、チオールおよびメチルチオから成る群から選択される。]

の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、または薬学的に許容される塩。

【請求項2】

YがNであり、そしてXが CR^5 である、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

ZがNである、請求項2に記載の化合物。

【請求項4】

Zが CR^6 である、請求項2に記載の化合物。

【請求項5】

R^1 がアリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、アリールオキシ、置換アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、アミノおよび置換アミノから成る群から選択される、請求項2に記載の化合物。

【請求項6】

R^1 がモルホリノ、テトラヒドロピラニルオキシおよびメトキシピリジニルアミノから成る群から選択される(ただし、XがNであるとき、 R^1 はモルホリノではない)、請求項5に記載の化合物。

【請求項7】

R^1 が $-\text{CO}_2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{R}^{1b}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{SO}_2\text{R}^{1b}$ 、 $-\text{SOR}^{1a}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{1a}$ 、および $-\text{SO}_2\text{NR}^{1a}\text{R}^{1b}$ から成る群から選択され、ここで、 R^{1a} 、および R^{1b} が独立して水素、置換または非置換アルキル、置換および非置換アリール、置換および非置換ヘテロアリール、置換および非置換ヘテロシクリル、および置換および非置換シクロアルキルから成る群から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項8】

R^2 がトリフルオロメチル、アミノおよびオキソから成る群から選択される、請求項2に記載の化合物。

【請求項9】

R^3 が水素である、請求項2に記載の化合物。

【請求項10】

R^4 が水素である、請求項2に記載の化合物。

【請求項11】

10

20

30

40

50

R⁵ が水素である、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 1 2】

R⁶ が水素である、請求項 2 に記載の化合物。

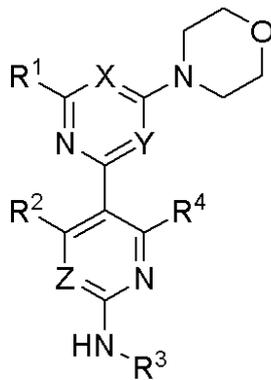
【請求項 1 3】

5 - (4 - モルホリノ - 6 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルオキシ)ピリミジン - 2 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - アミン、4 - モルホリノ - 6 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルオキシ) - 4' - (トリフルオロメチル) - 2, 5' - ビピリミジン - 2' - アミン、4 - モルホリノ - 6 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルオキシ) - 2, 5' - ビピリミジン - 2', 4' - ジアミン、2 - アミノ - 5 - (4 - モルホリノ - 6 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルオキシ)ピリミジン - 2 - イル)ピリミジン - 4 (3 H) - オン、2 - (6 - アミノ - 4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル) - N - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 6 - モルホリノピリミジン - 4 - アミン、N 4 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 6 - モルホリノ - 4' - (トリフルオロメチル) - 2, 5' - ビピリミジン - 2', 4 - ジアミン、N 4 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 6 - モルホリノ - 2, 5' - ビピリミジン - 2', 4, 4' - トリアミン、2 - アミノ - 5 - (4 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イルアミノ) - 6 - モルホリノピリミジン - 2 - イル)ピリミジン - 4 (3 H) - オン、5 - (4, 6 - ジモルホリノピリミジン - 2 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - アミン、4, 6 - ジモルホリノ - 4' - (トリフルオロメチル) - 2, 5' - ビピリミジン - 2' - アミン、4, 6 - ジモルホリノ - 2, 5' - ビピリミジン - 2', 4' - ジアミン、およびその立体異性体、互変異性体、および薬学的に許容される塩から成る群から選択される、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 1 4】

薬学的に許容される担体および治療的有効量の式 I

【化 2】



〔式中：

X は N であり、そして Y は C R⁵ であるか、または Y は N であり、そして X は C R⁵ であり；

R¹ は水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクリル、アリーロキシ、置換アリーロキシ、ヘテロアリーロキシ、置換ヘテロアリーロキシ、ヘテロシクリロキシ、置換ヘテロシクリロキシ、シクロアルキロキシ、置換シクロアルキロキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、S O₃ H、スルホニル、置換スルホニル、スルホキシド、置換スルホキシド

、スルホニルアミノ、置換スルホニルアミノ、スルホニルオキシ、置換スルホニルオキシ、チオアシル、チオール、アルキルチオ、および置換アルキルチオから成る群から選択されカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、 SO_3H 、スルホニル、置換スルホニル、スルホキシド、置換スルホキシド、スルホニルアミノ、置換スルホニルアミノ、スルホニルオキシ、置換スルホニルオキシ、チオアシル、チオール、アルキルチオ、および置換アルキルチオから成る群から選択される。ただし、XがNであるとき、 R^1 はモルホリノではなく；

10

R^2 および R^4 は、各々独立して水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクリル、アリールオキシ、置換アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、 SO_3H 、スルホニル、置換スルホニル、スルホキシド、置換スルホキシド、スルホニルアミノ、置換スルホニルアミノ、スルホニルオキシ、置換スルホニルオキシ、チオアシル、チオール、アルキルチオ、および置換アルキルチオから成る群から選択され；

20

R^3 は水素、アルキル、 $-CO-R^{3a}$ 、置換アルキル、3-7員シクロアルキルまたは3-7員置換シクロアルキル環、および4-7員ヘテロシクリルまたは4-7員置換ヘテロシクリル環から成る群から選択され；そして

R^{3a} はアルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、およびアルキルアミノから成る群から選択され；そして

R^5 は水素、シアノ、ニトロ、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、置換アミノ、アルキル、置換アルキル、 $-COR^{5a}$ 、および $-NR^{5a}COR^{5b}$ から成る群から選択され、ここで、 R^{5a} 、および R^{5b} は独立して水素、および置換または非置換アルキルから成る群から選択され；そして

30

R^6 は水素、 C_{1-3} アルキル、置換 C_{1-3} アルキル、メトキシ、トリフルオロメチル、シクロアルキル、置換アルキル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノスルホニル、カルボキシル、カルボキシルエステル、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、 SO_3H 、スルホニル、置換スルホニル、スルホキシド、置換スルホキシド、スルホニルオキシ、チオアシル、チオールおよびメチルチオから成る群から選択される。]

の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、または薬学的に許容される塩を含む、医薬組成物。

40

【請求項15】

YがNであり、そしてXが CR^5 である、請求項14に記載の組成物。

【請求項16】

該化合物が5-(4-モルホリノ-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)ピリミジン-2-イル)-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-アミン、4-モルホリノ-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)-4'-(トリフルオロメチル)-2,5'-ビピリミジン-2'-アミン、4-モルホリノ-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)-2,5'-ビピリミジン-2',4'-ジアミン、2-アミノ-5-(4-モルホリノ-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)ピリミジン-

50

2 - イル)ピリミジン - 4 (3 H) - オン、2 - (6 - アミノ - 4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル) - N - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 6 - モルホリノピリミジン - 4 - アミン、N 4 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 6 - モルホリノ - 4' - (トリフルオロメチル) - 2, 5' - ビピリミジン - 2', 4 - ジアミン、N 4 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 6 - モルホリノ - 2, 5' - ビピリミジン - 2', 4, 4' - トリアミン、2 - アミノ - 5 - (4 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イルアミノ) - 6 - モルホリノピリミジン - 2 - イル)ピリミジン - 4 (3 H) - オン、5 - (4, 6 - ジモルホリノピリミジン - 2 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - アミン、4, 6 - ジモルホリノ - 4' - (トリフルオロメチル) - 2, 5' - ビピリミジン - 2' - アミンおよび 4, 6 - ジモルホリノ - 2, 5' - ビピリミジン - 2', 4' - ジアミンから成る群から選択される、請求項 1 4 に記載の組成物。

10

【請求項 1 7】

さらに少なくとも 1 種の癌の処置用の付加的薬剤を含む、請求項 1 4 ~ 1 6 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 1 8】

患者に有効量の請求項 1 または 2 に記載の化合物を投与することを含む、患者における Akt のリン酸化および活性化を阻害する方法。

【請求項 1 9】

ホスファチジルイノシトール (PI)、ホスファチジルイノシトールホスフェート (PIP)、またはホスファチジルイノシトールジホスフェート (PIP₂) から選択される基質およびその脂質キナーゼを請求項 1 または 2 に記載の化合物に暴露することを含む、該基質のリン酸化を阻害する方法。

20

【請求項 2 0】

該基質がホスファチジルイノシトール、ホスファチジルイノシトール - 4 - ホスフェート、ホスファチジルイノシトール - 5 - ホスフェート、またはホスファチジルイノシトール - 4, 5 - ジホスフェートから選択され、そして該キナーゼが PI 3 - K、その触媒的 p 1 1 0 アイソフォームサブユニットまたはその変異体である、請求項 1 9 に記載の方法。

【請求項 2 1】

処置を必要とする患者に有効量の請求項 1 または 2 に記載の化合物を投与することを含む、PI 3 - キナーゼ活性の調節により状態を処置する方法。

30

【請求項 2 2】

患者に PI 3 - キナーゼ活性の阻害に有効な一定量の請求項 1 または 2 に記載の化合物を含む組成物を投与することを含む、患者の PI 3 - キナーゼ活性を阻害する方法。

【請求項 2 3】

患者に PI 3 - キナーゼ活性の阻害に有効な一定量の請求項 1 または 2 に記載の化合物を含む組成物を投与することを含む、患者の癌障害を処置する方法。

【請求項 2 4】

治療剤として使用するための、請求項 1 ~ 1 3 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 2 5】

PI 3 K / Akt 経路の調節による疾患状態の処置用医薬の製造において使用するための、請求項 1 ~ 1 3 のいずれかに記載の化合物。

40

【請求項 2 6】

該疾患状態が癌疾患、炎症性気道疾患、閉塞性気道疾患、アレルギー性疾患、自己免疫性疾患および心血管疾患から成る群から選択される、請求項 2 5 に記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の分野

本発明は、新規ホスファチジルイノシトール (PI) 3 - キナーゼ阻害化合物、それらの

50

薬学的に許容される塩、およびそのプロドラッグに関する。本発明はまた、単独でまたは少なくとも1種の付加的治療剤と組み合わせた、および所望により薬学的に許容される担体と組み合わせた、これらの化合物の組成物にも関する。本発明は、なおさらに、単独での、または少なくとも1種の付加的治療剤と組み合わせた、多数の疾患、特に、増殖因子、受容体チロシンキナーゼ、タンパク質セリン/スレオニンキナーゼ、Gタンパク質共役受容体およびリン脂質キナーゼおよびホスファターゼの1種以上の異常活性が仲介する疾患の予防または処置における、これらの化合物の使用方法に関する。

【背景技術】

【0002】

背景

ホスファチジルイノシトール3-キナーゼ(PI3K)は、リン酸のイノシトール脂質のD-3'位への転位を触媒する、ホスホイノシトール-3-ホスフェート(PIP)、ホスホイノシトール-3,4-ジホスフェート(PIP₂)およびホスホイノシトール-3,4,5-トリホスフェート(PIP₃)を産生し、次いで、それがプレクストリン相同、FYVE、Phoxおよび他のリン脂質結合ドメインを含むタンパク質をしばしば原形質膜で種々のシグナリング複合体にドッキングさせることにより二次メッセンジャーとして働く脂質キナーゼのファミリーを構成する(Vanhaesebroeck et al., *Annu. Rev. Biochem.* 70: 535(2001); Katso et al., *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 17: 615(2001))。2種のクラス1 PI3Kの中で、クラス1A PI3Kは、p85、p55、p50、p85またはp55であり得る制御サブユニットと構成的に結合している触媒的p110サブユニット(、、アイソフォーム)から成るヘテロダイマーである。クラス1Bサブクラスは、2種の制御サブユニット、p101またはp84のうち一方と結合した触媒的p110サブユニットから成るヘテロダイマーである1種のファミリーメンバーを有する(Fruman et al., *Annu. Rev. Biochem.* 67: 481(1998); Suire et al., *Curr. Biol.* 15: 566(2005))。p85/55/50サブユニットのモジュラードメインは、活性化受容体および細胞質チロシンキナーゼ上の特異的配列構成におけるホスホチロシン残基と結合し、クラス1A PI3Kの活性化および局在化をもたらす、Src相同性(SH2)ドメインを含む。クラス1B PI3Kは、ペプチドおよび非ペプチドリガンドの多様なレパートリーと結合するGタンパク質共役受容体により直接活性化される(Stephens et al., *Cell* 89: 105(1997)); Katso et al., *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 17: 615-675(2001))。それ故に、クラスI PI3Kの得られたリン脂質生成物は、上流受容体と、増殖、生存、走化性、細胞輸送、運動性、代謝、炎症性およびアレルギー性応答、転写ならびに翻訳を含む下流細胞活動を結びつける(Cantley et al., *Cell* 64: 281(1991); Escobedo and Williams, *Nature* 335: 85(1988); Fantl et al., *Cell* 69: 413(1992))。

【0003】

多くの場合、PIP₂およびPIP₃は、ウイルス癌遺伝子v-Aktのヒトホモログの産物であるAktを、原形質膜に動因し、そこで、それは増殖および生存に重要な多くの細胞内シグナリング経路のための節点として作用する(Fantl et al., *Cell* 69: 413-423(1992); Bader et al., *Nature Rev. Cancer* 5: 921 (2005); Vivanco and Sawyer, *Nature Rev. Cancer* 2: 489 (2002))。Akt活性化を介してしばしば生存を増加させるPI3Kの異常な制御は、ヒト癌における最も一般的な事象の一つであり、多様なレベルで起こることが示されている。ホスホイノシチドをイノシトール環の3'位で脱リン酸化し、その際にPI3K活性に拮抗する腫瘍抑制遺伝子PTENは、種々の腫瘍で機能的に欠損している。他の腫瘍において、p110アイソフォームであるPIK3CA、およびAktの遺伝子は増幅され、それらの遺伝子産物の増加したタンパク質発現がいくつかのヒト癌で証明されている。さらに、p85-p110複合体の上方制御に作用するp85の変異および転座が、少数のヒト癌で記載されている。最後に、下流シグナリング経路を活性化するPIK3CAにおける体性ミスセンス変異が、広範なヒト癌において相当な頻度で記載されている(Kang et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102: 802 (2005); Samuels et al., *Science* 304: 554 (2004); Samuels et al., *Cancer Cell* 7: 561-573 (200

10

20

30

40

50

5))。これらの観察は、ホスホイノシトール - 3 キナーゼならびにこのシグナリング経路の上流および下流要素の調節解除が、ヒト癌および増殖性疾患と関連する最も一般的な調節解除の一つであることを示す(Parsons et al., Nature 436: 792(2005); Hennessey et al., Nature Rev. Drug Disc. 4: 988-1004(2005))。

【 0 0 0 4 】

上記の観点から、P I 3 K の阻害剤は、増殖性疾患および他の障害の処置において特定の価値がある。

【 発明の概要 】

【 0 0 0 5 】

発明の要約

10

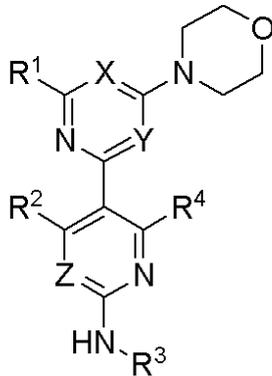
本発明は、

新規ホスファチジルイノシトール 3 - キナーゼ (P I 3 K) 阻害化合物、本化合物を含む医薬製剤、ホスファチジルイノシトール 3 - キナーゼ (P I 3 K) の阻害方法、および P I 3 K により調節される疾患状態の処置方法を提供する。

【 0 0 0 6 】

一態様において、本発明は、式 I :

【 化 1 】



20

(I)

30

〔 式中 : 〕

X は N であり、そして Y は C R ⁵ であるか、または Y は N であり、そして X は C R ⁵ であり ;

Z は N または C R ⁶ であり ;

R ¹ は水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクリル、アリーロキシ、置換アリーロキシ、ヘテロアリーロキシ、置換ヘテロアリーロキシ、ヘテロシクリロキシ、置換ヘテロシクリロキシ、シクロアルキロキシ、置換シクロアルキロキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニロキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニロキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、S O ₃ H、スルホニル、置換スルホニル、スルホキシド、置換スルホキシド、スルホニルアミノ、置換スルホニルアミノ、スルホニロキシ、置換スルホニロキシ、チオアシル、チオール、アルキルチオ、および置換アルキルチオから成る群から選択される。ただし、X が N であるとき、R ¹ はモルホリノではなく ;

40

R ² および R ⁴ は、各々独立して水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アリール、置換ア

50

リール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクリル、アリールオキシ、置換アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、 SO_3H 、スルホニル、置換スルホニル、スルホニルオキシ、チオアシル、チオール、アルキルチオ、および置換アルキルチオから成る群から選択され；

R^3 は水素、アルキル、 $-\text{CO}-\text{R}^{3a}$ 、置換アルキル、3 - 7員シクロアルキルまたは3 - 7員置換シクロアルキル環、および4 - 7員ヘテロシクリルまたは4 - 7員置換ヘテロシクリル環から成る群から選択され；そして

R^{3a} はアルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、およびアルキルアミノから成る群から選択され；そして

R^5 は水素、シアノ、ニトロ、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、置換アミノ、アルキル、置換アルキル、 $-\text{COR}^{5a}$ 、および $-\text{NR}^{5a}\text{COR}^{5b}$ から成る群から選択され、ここで、 R^{5a} および R^{5b} は、水素、および置換または非置換アルキルから成る群から選択され；そして

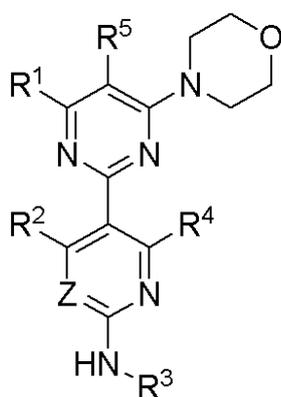
R^6 は水素、 C_{1-3} アルキル、置換 C_{1-3} アルキル、メトキシ、トリフルオロメチル、シクロアルキル、置換アルキル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノスルホニル、カルボキシル、カルボキシルエステル、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、 SO_3H 、スルホニル、置換スルホニル、スルホキシド、置換スルホキシド、スルホニルオキシ、チオアシル、チオールおよびメチルチオから成る群から選択される]。

の化合物、立体異性体、互変異性体、または薬学的に許容される塩を提供する。

【0007】

いくつかの態様において、本発明は式IIの化合物、立体異性体、互変異性体、または薬学的に許容される塩、ならびに関連する組成物および方法に関し、ここで、式IIは：

【化2】



(II)

〔式中：

ZはNまたは CR^6 であり；

R^1 は水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクリル、アリールオキシ、置換アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオ

10

20

30

40

50

キシ、置換シクロアルキルオキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、 SO_3H 、スルホニル、置換スルホニル、スルホキシド、置換スルホキシド、スルホニルアミノ、置換スルホニルアミノ、スルホニルオキシ、置換スルホニルオキシ、チオアシル、チオール、アルキルチオ、および置換アルキルチオから成る群から選択され；

R^2 および R^4 は、各々独立して水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクリル、アリールオキシ、置換アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、 SO_3H 、スルホニル、置換スルホニル、スルホニルオキシ、チオアシル、チオール、アルキルチオ、および置換アルキルチオから成る群から選択され；

R^3 は水素、アルキル、 $-\text{CO}-R^{3a}$ 、置換アルキル、3 - 7員シクロアルキルまたは3 - 7員置換シクロアルキル環、および4 - 7員ヘテロシクリルまたは4 - 7員置換ヘテロシクリル環から成る群から選択され；そして

R^{3a} はアルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、およびアルキルアミノから成る群から選択され；そして

R^5 は水素、シアノ、ニトロ、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、置換アミノ、アルキル、置換アルキル、 $-\text{COR}^{5a}$ 、および $-\text{NR}^{5a}\text{COR}^{5b}$ から成る群から選択され、ここで、 R^{5a} 、および R^{5b} は独立して水素、および置換または非置換アルキルから成る群から選択され；そして

R^6 は水素、 C_{1-3} アルキル、置換 C_{1-3} アルキル、メトキシ、トリフルオロメチル、シクロアルキル、置換アルキル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノスルホニル、カルボキシル、カルボキシルエステル、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、 SO_3H 、スルホニル、置換スルホニル、スルホキシド、置換スルホキシド、スルホニルオキシ、チオアシル、チオールおよびメチルチオから成る群から選択される。]

である。

【0008】

他の態様において、本発明は、式IIIの化合物、立体異性体、互変異性体、または薬学的に許容される塩ならびに関連する組成物および方法に関し、ここで、式IIIは：

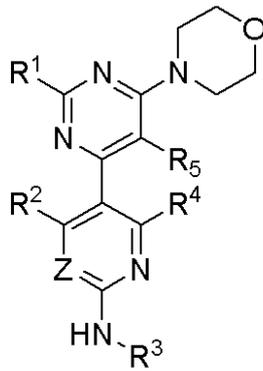
10

20

30

40

【化 3】



(III)

10

〔式中：

ZはNまたはCR⁶であり；

R¹は水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクリル、アリーロキシ、置換アリーロキシ、ヘテロアリーロキシ、置換ヘテロアリーロキシ、ヘテロシクリロキシ、置換ヘテロシクリロキシ、シクロアルキロキシ、置換シクロアルキロキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、SO₃H、スルホニル、置換スルホニル、スルホキシド、置換スルホキシド、スルホニルアミノ、置換スルホニルアミノ、スルホニルオキシ、置換スルホニルオキシ、チオアシル、チオール、アルキルチオ、および置換アルキルチオから成る群から選択される。ただし、R¹はモルホリノではなく；

20

R²およびR⁴は、各々独立して水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクリル、アリーロキシ、置換アリーロキシ、ヘテロアリーロキシ、置換ヘテロアリーロキシ、ヘテロシクリロキシ、置換ヘテロシクリロキシ、シクロアルキロキシ、置換シクロアルキロキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、SO₃H、スルホニル、置換スルホニル、スルホキシド、置換スルホキシド、スルホニルアミノ、置換スルホニルアミノ、スルホニルオキシ、置換スルホニルオキシ、チオアシル、チオール、アルキルチオ、および置換アルキルチオから成る群から選択され；

30

40

R³は水素、アルキル、-CO-R^{3a}、置換アルキル、3-7員シクロアルキルまたは3-7員置換シクロアルキル環、および4-7員ヘテロシクリルまたは4-7員置換ヘテロシクリル環から成る群から選択され；そして

R^{3a}はアルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、およびアルキルアミノから成る群から選択され；そして

R⁵は水素、シアノ、ニトロ、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、置換アミノ、アルキル、置換アルキル、-COR^{5a}、および-NR^{5a}COR^{5b}から成る群から選択され、ここで、R^{5a}、およびR^{5b}は独立して水素、および置換または非置換アルキルから成る

50

群から選択され；そして

R⁶ は水素、C₁₋₃ アルキル、置換 C₁₋₃ アルキル、メトキシ、トリフルオロメチル、シクロアルキル、置換アルキル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノスルホニル、カルボキシル、カルボキシルエステル、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、SO₃H、スルホニル、置換スルホニル、スルホキシド、置換スルホキシド、スルホニルオキシ、チオアシル、チオールおよびメチルチオから成る群から選択される。]

である。

【0009】

本発明の他の態様において、R¹ が置換または非置換フェニルではない式 I、II または III の化合物、立体異性体、互変異性体、または薬学的に許容される塩が提供される。

10

【0010】

本発明の他の態様は、薬学的に許容される担体および治療的有効量の上記で定義の式 I、II または III の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、または薬学的に許容される塩を含む、医薬組成物を提供する。

【0011】

本発明のさらに他の態様は、治療的有効量の上記で定義の式 I、II または III の化合物を、単独で、または少なくとも 1 種の付加的治療活性剤と組み合わせて投与することによる、PI3K 活性により調節される疾患状態の処置方法を提供する。

【0012】

詳細な記載

ホスファチジルイノシトール-3-キナーゼ (PI3K) は、細胞増殖および生存を制御するために種々の増殖因子からシグナルを仲介する。Akt と呼ばれるセリン/スレオニン (Ser/Thr、または S/T) タンパク質キナーゼは、PI3-キナーゼの下流標的として同定された。このタンパク質キナーゼは、そのプレクストリン相同性ドメインと PI3K 産物、ホスファチジルイノシトール-3,4,5-トリホスフェート (PIP₃)、およびホスファチジルイノシトール-3,4-ジホスフェート (PIP₂) の相互作用により細胞膜に動因され、そこで、それは 3-ホスホイノシチド依存性キナーゼ-1 (PKD-1) によるその触媒的ドメインのリン酸化により活性化される。Akt は、他のキナーゼ (PKD-2) によるその C 末端疎水性モチーフ中のセリンのリン酸化により活性化される。Akt の活性化は、付加的キナーゼの制御のために下流に作用し、その多くは、生存、増殖、代謝および成長翻訳 (growth translation) を制御する細胞過程に参与する。PI3K は、Akt が関与しない平行経路を介した形質転換、細胞増殖、細胞骨格再構成および生存に影響する細胞過程も駆動できる (Hennessy et al., Nat. Rev. Drug Disc. 4: 988-1004 (2005))。これらの経路の 2 つは、小 GTP 結合タンパク質 Cdc42 および Rac1 の活性化ならびに血清およびグルココルチコイド誘導キナーゼ (SGK) の活性化である。細胞骨格運動および細胞運動性を制御し、過発現したとき癌遺伝子として機能できる Cdc42 および Rac1 もまた RAS 経路に連結している。それ故、PI3K 活性は、多様な下流シグナリング経路を刺激するための節点として作用する 3'-ホスファチジルイノシトール脂質を生じる。

20

30

40

【0013】

これらの経路の、癌、増殖性疾患、血栓性疾患および炎症においてしばしば崩壊している細胞特性である増殖、生存、運動性および形態学への影響が、とりわけ、PI3K (およびそのアイソフォーム) を阻害する化合物が、単剤としてまたは組み合わせで、このような疾患の処置に有用性を有することを示す。癌において、PI3K/Akt 経路の調節解除は、PIK3CA 遺伝子過発現、PIK3CA 遺伝子の活性化変異、Akt の過発現、PKD-1 の変異、および PTEN の欠失/不活性化を含み、十分に証明されている (Parsons et al., Nature 436: 792 (2005); Hennessy et al., Nat. Rev. Drug Disc. 4: 988 (2005); Stephens et al., Curr. Opin. Pharmacol. 5: 1 (2005); Bonneau and Longy, Human Mutation 16: 109 (2000) and Ali et al., J. Natl. Can. Inst. 91: 1922 (

50

1999))。最近の発見は、P I K 3 C A が、ヒトの種々の固形腫瘍で頻繁に変異し (> 30 %) Samuels and Ericson, Curr. Opin. Oncology 18: 77 (2005))、そしてこれらの変異で最も多いものが、細胞増殖および侵襲を刺激し (Samuels et al., Cancer Cell 7: 561 (2005))、トランスフォーミングであることを示す (Kang et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 102: 802 (2005), Zhao et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 102: 18443 (2005))。それ故、P I 3 K、特に P I K 3 C A およびその変異によりコードされる p 1 1 0 アイソフォームの阻害剤は、これらの変異および調節解除により引き起こされる癌の処置に有用である。

【 0 0 1 4 】

その化合物局面において、本態様は、タンパク質または脂質キナーゼの阻害剤、より具体的にセリン/スレオニンキナーゼおよび/または脂質キナーゼの阻害剤、さらに具体的に、ホスファチジルイノシトール 3 - キナーゼ (P I 3 K) 機能の阻害剤として作用する新規化合物を提供する。ここで提供される化合物は、P I 3 K、またはその触媒的 p 1 1 0 アイソフォームサブユニットまたは変異体の阻害剤を必要とする患者の処置に有用である、特に、具体的態様において、癌の処置における細胞増殖の減少および細胞死の増加のための組成物および方法を提供するために医薬製剤に製剤される。

【 0 0 1 5 】

本出願を通して、本書は本化合物、組成物および方法の種々の態様に言及する。記載されている種々の態様は、種々の説明的実施例を提供することを意図し、別の形式の記載として解釈してはならない。むしろ、ここに提供される種々の態様は、範囲が重複してよいことは注意すべきである。ここに記載する態様は単なる説明であり、本発明の範囲を限定することを意図しない。

【 0 0 1 6 】

定義

特許請求の範囲において使用する用語を次に定義する。

【 0 0 1 7 】

“アルキル”は、1 ~ 10 個の炭素原子および好ましくは 1 ~ 6 個の炭素原子を有する一価飽和脂肪族ヒドロカルビル基を意味する。この用語は、単なる例示として、直鎖および分枝鎖ヒドロカルビル基、例えばメチル (C H ₃ -)、エチル (C H ₃ C H ₂ -)、n - プロピル (C H ₃ C H ₂ C H ₂ -)、イソプロピル ((C H ₃)₂ C H -)、n - ブチル (C H ₃ C H ₂ C H ₂ C H ₂ -)、イソブチル ((C H ₃)₂ C H C H ₂ -)、sec - ブチル ((C H ₃) (C H ₃ C H ₂) C H -)、t - ブチル ((C H ₃)₃ C -)、n - ペンチル (C H ₃ C H ₂ C H ₂ C H ₂ C H ₂ -)、およびネオペンチル ((C H ₃)₃ C C H ₂ -) を含む。

【 0 0 1 8 】

“置換アルキル”は、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、アリールチオ、置換アリールチオ、アジド、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、シアノ、シアナート、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、シクロアルキルチオ、置換シクロアルキルチオ、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、シクロアルケニルオキシ、置換シクロアルケニルオキシ、シクロアルケニルチオ、置換シクロアルケニルチオ、グアニジノ、置換グアニジノ、ハロ、ヒドロキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ヒドラジノ、置換ヒドラジノ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールチオ、置換ヘテロアリールチオ、ヘテロ環式、置換ヘテロ環式、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルチオ、置換ヘテロシクリルチオ、ニトロ、S O ₃ H、置換スルホニル、スルホニルオキシ、チオアシル、チオシアネート、チオール、アルキルチオ、および置換アルキルチオから成る群か

10

20

30

40

50

ら選択される 1 ~ 5 個、好ましくは 1 ~ 3 個、またはより好ましくは 1 ~ 2 個の置換基を有するアルキル基を意味し、ここで、該置換基は本明細書で定義する。

【0019】

“アルコキシ”は、基 - O - アルキルを意味し、ここで、アルキルは本明細書で定義する。アルコキシは、単なる例として、メトキシ、エトキシ、n - プロポキシ、イソプロポキシ、n - ブトキシ、t - ブトキシ、sec - ブトキシ、および n - ペントキシを含む。

【0020】

“置換アルコキシ”は、基 - O - (置換アルキル)を意味し、ここで、置換アルキルは本明細書で定義する。

【0021】

“アシル”は、基 H - C(O) - 、アルキル - C(O) - 、置換アルキル - C(O) - 、アルケニル - C(O) - 、置換アルケニル - C(O) - 、アルキニル - C(O) - 、置換アルキニル - C(O) - 、シクロアルキル - C(O) - 、置換シクロアルキル - C(O) - 、シクロアルケニル - C(O) - 、置換シクロアルケニル - C(O) - 、アリール - C(O) - 、置換アリール - C(O) - 、ヘテロアリール - C(O) - 、置換ヘテロアリール - C(O) - 、ヘテロ環式 - C(O) - 、および置換ヘテロ環式 - C(O) - を意味し、ここで、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環式および置換ヘテロ環式は本明細書に定義の通りである。アシルは“アセチル”基 $\text{CH}_3\text{C}(\text{O}) -$ を含む。

【0022】

“アシルアミノ”は、基 - NRC(O)アルキル、- NRC(O)置換アルキル、- NRC(O)シクロアルキル、- NRC(O)置換シクロアルキル、- NRC(O)シクロアルケニル、- NRC(O)置換シクロアルケニル、- NRC(O)アルケニル、- NRC(O)置換アルケニル、- NRC(O)アルキニル、- NRC(O)置換アルキニル、- NRC(O)アリール、- NRC(O)置換アリール、- NRC(O)ヘテロアリール、- NRC(O)置換ヘテロアリール、- NRC(O)ヘテロ環式、および - NRC(O)置換ヘテロ環式(式中、R は水素またはアルキルである)を意味し、ここでアルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環式および置換ヘテロ環式は本明細書に定義の通りである。

【0023】

“アシルオキシ”は、基アルキル - C(O)O - 、置換アルキル - C(O)O - 、アルケニル - C(O)O - 、置換アルケニル - C(O)O - 、アルキニル - C(O)O - 、置換アルキニル - C(O)O - 、アリール - C(O)O - 、置換アリール - C(O)O - 、シクロアルキル - C(O)O - 、置換シクロアルキル - C(O)O - 、シクロアルケニル - C(O)O - 、置換シクロアルケニル - C(O)O - 、ヘテロアリール - C(O)O - 、置換ヘテロアリール - C(O)O - 、ヘテロ環式 - C(O)O - 、および置換ヘテロ環式 - C(O)O - を意味し、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルは本明細書に定義の通りである。

【0024】

“アミノ”は、基 - NH₂ を意味する。

【0025】

“置換アミノ”は、基 - NR'R" (式中、R'およびR" は独立して水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環式、置換ヘテロ環式、- SO₂ - アルキル、- SO₂ - 置換アルキル、- SO₂ - アルケニル、- SO₂ - 置換アルケ

10

20

30

40

50

ニル、 $-SO_2$ -シクロアルキル、 $-SO_2$ -置換シクロアルキル、 $-SO_2$ -シクロアルケニル、 $-SO_2$ -置換シクロ(cylco)アルケニル、 $-SO_2$ -アリール、 $-SO_2$ -置換アリール、 $-SO_2$ -ヘテロアリール、 $-SO_2$ -置換ヘテロアリール、 $-SO_2$ -ヘテロ環式、および $-SO_2$ -置換ヘテロ環式から成る群から選択され、ここで、R'およびR"は、所望により一緒になり、それらが結合している窒素と一体となってヘテロ環式または置換ヘテロ環式基を形成する。ただし、R'およびR"は両方とも水素ではない)を意味し、そしてアルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルは本明細書に定義の通りである。R'が水素であり、そしてR"がアルキルであるとき、この置換アミノ基は本明細書中アルキルアミノと呼ばれることもある。R'およびR"がアルキルであるとき、この置換アミノ基は本明細書中ジアルキルアミノと呼ばれることもある。一置換アミノに言及するとき、それはR'またはR"の両方ではなく、いずれかが水素であることを意味する。二置換アミノに言及するとき、それはR'もR"も水素ではないことを意味する。

10

【0026】

“ヒドロキシアミノ”は、基 $-NHOH$ を意味する。

【0027】

“アルコキシアミノ”は、基 $-NHO$ -アルキルを意味し、ここで、アルキルは本明細書で定義する。

20

【0028】

“アミノカルボニル”は、基 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ (式中、 R^{10} および R^{11} は独立して水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルから成る群から選択され、ここで、 R^{10} および R^{11} は、所望によりそれらが結合している窒素と一体となってヘテロ環式または置換ヘテロ環式基を形成する)を意味し、ここで、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環式および置換ヘテロ環式は本明細書に定義の通りである。

30

【0029】

“アミノチオカルボニル”は、基 $-C(S)NR^{10}R^{11}$ (式中、 R^{10} および R^{11} は独立して水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルから成る群から選択され、ここで、 R^{10} および R^{11} は、所望によりそれらが結合している窒素と一体となってヘテロ環式または置換ヘテロ環式基を形成する)を意味し、ここで、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環式および置換ヘテロ環式は本明細書に定義の通りである。

40

【0030】

“アミノカルボニルアミノ”は、基 $-NRC(O)NR^{10}R^{11}$ (式中、Rは水素またはアルキルであり、そして R^{10} および R^{11} は独立して水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルから成る群から選択され、ここで、 R^{10} および R^{11} は、所望によりそれらが結合している窒素と一体となってヘテロ環式または置換ヘテロ環式基を形成する)を意味し、ここで、ア

50

ルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環式および置換ヘテロ環式は本明細書に定義の通りである。

【0031】

“アミノチオカルボニルアミノ”は、基 - $\text{NRC(S)NR}^{10}\text{R}^{11}$ (式中、Rは水素またはアルキルであり、そして R^{10} および R^{11} は独立して水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルから成る群から選択され、ここで、 R^{10} および R^{11} は、所望によりそれらが結合している窒素と一体となってヘテロ環式または置換ヘテロ環式基を形成する)を意味し、ここで、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環式および置換ヘテロ環式は本明細書に定義の通りである。

10

【0032】

“アミノカルボニルオキシ”は、基 - $\text{O-C(O)NR}^{10}\text{R}^{11}$ (式中、 R^{10} および R^{11} は独立して水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルから成る群から選択され、ここで、 R^{10} および R^{11} は、所望によりそれらが結合している窒素と一体となってヘテロ環式または置換ヘテロ環式基を形成する)を意味し、ここで、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環式および置換ヘテロ環式は本明細書に定義の通りである。

20

【0033】

“アミノスルホニル”は、基 - $\text{SO}_2\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ (式中、 R^{10} および R^{11} は独立して水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルから成る群から選択され、ここで、 R^{10} および R^{11} は、所望によりそれらが結合している窒素と一体となってヘテロ環式または置換ヘテロ環式基を形成する)を意味し、ここで、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環式および置換ヘテロ環式は本明細書に定義の通りである。

30

【0034】

“アミノスルホニルオキシ”は、基 - $\text{O-SO}_2\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ (式中、 R^{10} および R^{11} は独立して水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルから成る群から選択され、ここで、 R^{10} および R^{11} は、所望によりそれらが結合している窒素と一体となってヘテロ環式または置換ヘテロ環式基を形成する)を意味し、ここで、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環式および置換ヘテロ環式は本明細書に定義の通りである。

40

【0035】

50

“アミノスルホニルアミノ”は、基 - NR - SO₂NR¹⁰R¹¹ (式中、Rが水素またはアルキルであり、そしてR¹⁰およびR¹¹は独立して水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル(alkyenylyl)、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルから成る群から選択され、ここで、R¹⁰およびR¹¹は、所望によりそれらが結合している窒素と一体となってヘテロ環式または置換ヘテロ環式基を形成する)を意味し、ここで、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル(alkyenylyl)、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環式および置換ヘテロ環式は本明細書に定義の通りである。

10

【0036】

“アミジノ”は、基 - C(=NR¹²)R¹⁰R¹¹ (式中、R¹⁰、R¹¹、およびR¹²は独立して水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルから成る群から選択され、ここで、R¹⁰およびR¹¹は、所望によりそれらが結合している窒素と一体となってヘテロ環式または置換ヘテロ環式基を形成する)を意味し、ここで、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環式および置換ヘテロ環式は本明細書に定義の通りである。

20

【0037】

“アリール”または“Ar”は、単環(例えば、フェニル)または多縮合環(例えば、ナフチルまたはアントリル)を有する6~14個の炭素原子の一価芳香族性炭素環式基を意味し、結合点が芳香族性炭素原子にある限り、その縮合環は芳香族性であってもなくてもよい(例えば、2-ベンズオキサゾリノン、2H-1,4-ベンズオキサジン-3(4H)-オン-7-イルなど)。好ましいアリール基はフェニルおよびナフチルを含む。

【0038】

“置換アリール”は、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、アリールチオ、置換アリールチオ、アジド、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、シアノ、シアネート、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、シクロアルキルチオ、置換シクロアルキルチオ、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、シクロアルケニルオキシ、置換シクロアルケニルオキシ、シクロアルケニルチオ、置換シクロアルケニルチオ、グアニジノ、置換グアニジノ、ハロ、ヒドロキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ヒドラジノ、置換ヒドラジノ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールチオ、置換ヘテロアリールチオ、ヘテロ環式、置換ヘテロ環式、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルチオ、置換ヘテロシクリルチオ、ニトロ、SO₃H、置換スルホニル、スルホニルオキシ、チオアシル、チオシアネート、チオール、アルキルチオ、および置換アルキルチオから成る群から選択される1~5個、好ましくは1~3個、またはより好ましくは1~2個の置換基で置換されたアリール基を意味し、ここで、該置換基は本明細書で定義する。

30

40

【0039】

“アリールオキシ”は、-O-アリールを意味し、ここで、アリールは本明細書に定義

50

の通りであり、単なる例として、フェノキシおよびナフトキシを含む。

【0040】

“置換アリーロキシ”は、基 - O - (置換アリール)を意味し、ここで、置換アリールは本明細書に定義の通りである。

【0041】

“アリールチオ”は、基 - S - アリールを意味し、ここで、アリールは本明細書に定義の通りである。

【0042】

“置換アリールチオ”は、基 - S - (置換アリール)を意味し、ここで、置換アリールは本明細書に定義の通りである。

10

【0043】

“アルケニル”は、2～6個の炭素原子および好ましくは2～4個の炭素原子を有し、少なくとも1個のおよび好ましくは1～2個のアルケニル不飽和を有するアルケニル基を意味する。このような基は、例えば、ビニル、アリル、およびブト - 3 - エン - 1 - イルにより例示される。

【0044】

“置換アルケニル”は、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、アリール、置換アリール、アリーロキシ、置換アリーロキシ、アリールチオ、置換アリールチオ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、シクロアルキルチオ、置換シクロアルキルチオ、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、シクロアルケニルオキシ、置換シクロアルケニルオキシ、シクロアルケニルチオ、置換シクロアルケニルチオ、グアニジノ、置換グアニジノ、ハロ、ヒドロキシ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリーロキシ、置換ヘテロアリーロキシ、ヘテロアリールチオ、置換ヘテロアリールチオ、ヘテロ環式、置換ヘテロ環式、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルチオ、置換ヘテロシクリルチオ、ニトロ、SO₃H、置換スルホニル、スルホニルオキシ、チオアシル、チオール、アルキルチオ、および置換アルキルチオから成る群から選択される1～3個の置換基、および好ましくは1～2個の置換基を有するアルケニル基を意味し、ここで、該置換基は本明細書で定義の通りである(ただし、いかなるヒドロキシ置換もビニル(不飽和)炭素原子には結合しない)。

20

30

【0045】

“アルキニル”は、2～6個の炭素原子および好ましくは2～3個の炭素原子を有し、少なくとも1個のおよび好ましくは1～2個のアルキニル不飽和部位を有するアルキニル基を意味する。

【0046】

“置換アルキニル”は、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、アリール、置換アリール、アリーロキシ、置換アリーロキシ、アリールチオ、置換アリールチオ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、シクロアルキルチオ、置換シクロアルキルチオ、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、シクロアルケニルオキシ、置換シクロアルケニルオキシ、シクロアルケニルチオ、置換シクロアルケニルチオ、グアニジノ、置換グアニジノ、ハロ、ヒドロキシ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリーロキシ、置換ヘテロア

40

50

リールオキシ、ヘテロアリールチオ、置換ヘテロアリールチオ、ヘテロ環式、置換ヘテロ環式、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルチオ、置換ヘテロシクリルチオ、ニトロ、 SO_3H 、置換スルホニル、スルホニルオキシ、チオアシル、チオール、アルキルチオ、および置換アルキルチオから成る群から選択される1～3個の置換基、および好ましくは1～2個の置換基を有するアルキニル基を有し、ここで、該置換基は本明細書で定義の通りである(ただし、いかなるヒドロキシ置換もアセチレン炭素原子には結合しない)。

【0047】

“アジド”は、基 $-\text{N}_3$ を意味する。

【0048】

“ヒドラジノ”は、基 $-\text{NHNH}_2$ を意味する。

【0049】

“置換ヒドラジノ”は、基 $-\text{NRNR}'\text{R}''$ (式中、 R 、 R' 、および R'' は独立して水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環式、置換ヘテロ環式、 $-\text{SO}_2$ -アルキル、 $-\text{SO}_2$ -置換アルキル、 $-\text{SO}_2$ -アルケニル、 $-\text{SO}_2$ -置換アルケニル、 $-\text{SO}_2$ -シクロアルキル、 $-\text{SO}_2$ -置換シクロアルキル、 $-\text{SO}_2$ -シクロアルケニル、 $-\text{SO}_2$ -置換シクロ(cylico)アルケニル、 $-\text{SO}_2$ -アリール、 $-\text{SO}_2$ -置換アリール、 $-\text{SO}_2$ -ヘテロアリール、 $-\text{SO}_2$ -置換ヘテロアリール、 $-\text{SO}_2$ -ヘテロ環式、および $-\text{SO}_2$ -置換ヘテロ環式から成る群から選択され、ここで、 R' および R'' は、所望により一緒になり、それらが結合している窒素と一体となってヘテロ環式または置換ヘテロ環式基を形成する。ただし、 R' および R'' は両方とも水素ではない)を意味し、ここで、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルは本明細書に定義の通りである。

【0050】

“シアナート”は、基 OCN^- を意味する。

【0051】

“チオシアネート”は、基 SCN^- を意味する。

【0052】

“カルボニル”は、二価基 $-\text{C}(\text{O})-$ を意味し、これは $-\text{C}(=\text{O})-$ と等しい。

【0053】

“カルボキシル”または“カルボキシ”は、 $-\text{COOH}$ またはその塩を意味する。

【0054】

“カルボキシルエステル”または“カルボキシエステル”は、基 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 置換アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ アルケニル、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 置換アルケニル、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ アルキニル、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 置換アルキニル、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ アリール、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 置換アリール、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ シクロアルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 置換シクロアルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ シクロアルケニル、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 置換シクロアルケニル、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ ヘテロアリール、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 置換ヘテロアリール、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ ヘテロ環式、および $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 置換ヘテロ環式を意味し、ここで、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルは本明細書に定義の通りである。

【0055】

“(カルボキシルエステル)アミノ”は、基 $-\text{NR}-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ アルキル、置換 $-\text{NR}-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ アルキル、 $-\text{NR}-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ アルケニル、 $-\text{NR}-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 置換アルケニ

10

20

30

40

50

ル、 $-NR-C(O)O$ -アルキニル、 $-NR-C(O)O$ -置換アルキニル、 $-NR-C(O)O$ -アリール、 $-NR-C(O)O$ -置換アリール、 $-NR-C(O)O$ -シクロアルキル、 $-NR-C(O)O$ -置換シクロアルキル、 $-NR-C(O)O$ -シクロアルケニル、 $-NR-C(O)O$ -置換シクロアルケニル、 $-NR-C(O)O$ -ヘテロアリール、 $-NR-C(O)O$ -置換ヘテロアリール、 $-NR-C(O)O$ -ヘテロ環式、および $-NR-C(O)O$ -置換ヘテロ環式(式中、Rはアルキルまたは水素である)を意味し、ここで、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルは本明細書に定義の通りである。

10

【0056】

“(カルボキシルエステル)オキシ”は、基 $-O-C(O)O$ -アルキル、置換 $-O-C(O)O$ -アルキル、 $-O-C(O)O$ -アルケニル、 $-O-C(O)O$ -置換アルケニル、 $-O-C(O)O$ -アルキニル、 $-O-C(O)O$ -置換アルキニル、 $-O-C(O)O$ -アリール、 $-O-C(O)O$ -置換アリール、 $-O-C(O)O$ -シクロアルキル、 $-O-C(O)O$ -置換シクロアルキル、 $-O-C(O)O$ -シクロアルケニル、 $-O-C(O)O$ -置換シクロアルケニル、 $-O-C(O)O$ -ヘテロアリール、 $-O-C(O)O$ -置換ヘテロアリール、 $-O-C(O)O$ -ヘテロ環式、および $-O-C(O)O$ -置換ヘテロ環式を意味し、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルは本明細書に定義の通りである。

20

【0057】

“シアノ”および“カルボニトリル”は、基 $-CN$ を意味する。

【0058】

“シクロアルキル”は、単環、または縮合、架橋、およびスピロ環系を含む多環状環を有する、3~10個の炭素原子の環状アルキル基を意味する。適当なシクロアルキル基の例は、例えば、アダマンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、およびシクロオクチルを含む。

30

【0059】

“シクロアルケニル”は、単環または多環状環を有し、少なくとも1個所の $>C=C<$ 環不飽和および好ましくは1~2個所の $>C=C<$ 環不飽和を有する3~10個の炭素原子の非芳香族性環状アルキル基を有する。

【0060】

“置換シクロアルキル”および“置換シクロアルケニル”は、オキシ、チオン、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、アリールチオ、置換アリールチオ、アジド、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、シアノ、シアナート、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、シクロアルキルチオ、置換シクロアルキルチオ、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、シクロアルケニルオキシ、置換シクロアルケニルオキシ、シクロアルケニルチオ、置換シクロアルケニルチオ、グアニジノ、置換グアニジノ、ハロ、ヒドロキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ヒドラジノ、置換ヒドラジノ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールチオ、置換ヘテロアリールチオ、ヘテロ環式、置換ヘテロ環式、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルチオ、置換ヘテロシクリルチオ、ニトロ、

40

50

S O₃ H、置換スルホニル、スルホニルオキシ、チオアシル、チオシアネート、チオール、アルキルチオ、および置換アルキルチオ、から成る群から選択される1～5個または好ましくは1～3個の置換基を有するシクロアルキルまたはシクロアルケニル基を有し、ここで、該置換基は本明細書で定義する。

【0061】

“シクロアルキルオキシ”は、- O - シクロアルキルを意味する。

【0062】

“置換シクロアルキルオキシ”は、- O - (置換シクロアルキル)を意味する。

【0063】

“シクロアルキルチオ”は、- S - シクロアルキルを意味する。

10

【0064】

“置換シクロアルキルチオ”は、- S - (置換シクロアルキル)を意味する。

【0065】

“シクロアルケニルオキシ”は、- O - シクロアルケニルを意味する。

【0066】

“置換シクロアルケニルオキシ”は、- O - (置換シクロアルケニル)を意味する。

【0067】

“シクロアルケニルチオ”は、- S - シクロアルケニルを意味する。

【0068】

“置換シクロアルケニルチオ”は、- S - (置換シクロアルケニル)を意味する。

20

【0069】

“グアニジノ”は、基 - NHC(=NH)NH₂を意味する。

【0070】

“置換グアニジノ”は、- NR^{1 3}C(=NR^{1 3})N(R^{1 3})₂(式中、各R^{1 3}は、独立して水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルから成る群から選択され、共通のグアニジノ窒素原子に結合している2個のR^{1 3}基は、所望によりそれらが結合している窒素と一体となってヘテロ環式または置換ヘテロ環式基を形成する。ただし、少なくとも1個のR^{1 3}は水素ではない)の基を意味し、ここで、該置換基は本明細書に定義の通りである。

30

【0071】

“ハロ”または“ハロゲン”は、フルオロ、クロロ、プロモおよびヨードを意味する。

【0072】

“ヒドロキシ”または“ヒドロキシル”は、基 - OHを意味する。

【0073】

“ヘテロアリール”は、環内に1～10個の炭素原子および1～4個の酸素、窒素および硫黄から成る群から選択されるヘテロ原子の芳香族基を意味する。このようなヘテロアリール基は、単環(例えば、ピリジニルまたはフリル)または多縮合環(例えば、インドールリジニルまたはベンゾチエニル)を有してよく、ここで、縮合環は、結合点が芳香族性ヘテロアリール基の原子を介する限り、芳香族性であってもなくてもおよび/またはヘテロ原子を含んでも含まなくてもよい。一態様において、ヘテロアリール基の窒素および/または硫黄環原子は、所望により酸化されて、N - オキシド(N - O)、スルフィニル、またはスルホニル部分を提供する。好ましいヘテロアリールはピリジニル、ピロリル、インドリル、チオフエニル、およびフラニルを含む。

40

【0074】

“置換ヘテロアリール”は、置換アリールについて定義の置換基と同じ群からなる群から選択される1～5個、好ましくは1～3個、またはより好ましくは1～2個の置換基で置換されたヘテロアリール基を意味する。

【0075】

“ヘテロアリールオキシ”は、- O - ヘテロアリールを意味する。

50

【0076】

“置換ヘテロアリアルオキシ”は、基 - O - (置換ヘテロアリアル)を意味する。

【0077】

“ヘテロアリアルチオ”は、基 - S - ヘテロアリアルを意味する。

【0078】

“置換ヘテロアリアルチオ”は、基 - S - (置換ヘテロアリアル)を意味する。

【0079】

“ヘテロ環”または“ヘテロ環式”または“ヘテロシクロアルキル”または“ヘテロシクリル”は、単環または、縮合、架橋およびスピロ環系を含む多縮合環を有し、環内に1～10個の炭素原子および1～4個の窒素、硫黄または酸素から成る群から選択されるヘテロ原子の飽和または不飽和基を意味し、ここで、縮合環系において、結合点が非芳香環を介する限り、環の1個以上はシクロアルキル、アリアルまたはヘテロアリアルであってよい。一態様において、ヘテロ環式基の窒素および/または硫黄原子は、所望により酸化されて、N - オキシド、スルフィニル、スルホニル部分を提供する。

10

【0080】

“置換ヘテロ環式”または“置換ヘテロシクロアルキル”または“置換ヘテロシクリル”は、置換シクロアルキルについて定義したのと同じ置換基の1～5個または好ましくは1～3個で置換されたヘテロシクリル基を意味する。

【0081】

“ヘテロシクリルオキシ”は、基 - O - ヘテロシクリルを意味する。

20

【0082】

“置換ヘテロシクリルオキシ”は、基 - O - (置換ヘテロシクリル)を意味する。

【0083】

“ヘテロシクリルチオ”は、基 - S - ヘテロシクリルを意味する。

【0084】

“置換ヘテロシクリルチオ”は、基 - S - (置換ヘテロシクリル)を意味する。

【0085】

ヘテロ環およびヘテロアリアルの例は、アゼチジン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドリジン、イソインドール、インドール、ジヒドロインドール、インダゾール、プリン、キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチルピリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、プテリジン、カルバゾール、カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナントロリン、イソチアゾール、フェナジン、イソオキサゾール、フェノキサジン、フェノチアジン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ペペリジン、ペペラジン、インドリン、フタルイミド、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン、4, 5, 6, 7 - テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン、チアゾール、チアゾリジン、チオフェン、ベンゾ[b]チオフェン、モルホリニル、チオモルホリニル(チアモルホリニルとも呼ばれる)、1, 1 - ジオキソチオモルホリニル、ペペリジニル、ピロリジン、およびテトラヒドロフラニルを含み、これに限定されない。

30

【0086】

“ニトロ”は、基 - NO₂ を意味する。

40

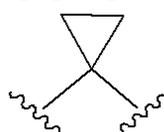
【0087】

“オキソ”は、原子(=O)を意味する。

【0088】

“スピロシクロアルキル”は、次の構造式：

【化4】



50

により例示される通り、スピロ結合子(環の唯一の共通メンバーである一つの原子により形成される結合子)を含むシクロアルキル環を有する、3 ~ 10個の炭素原子の二価環状基を意味する。

【0089】

“スピロシクリル”は、スピロシクロアルキルについて記載の通りのスピロ結合子を含む、シクロアルキルまたはヘテロシクリル環を有する二価環状基を意味する。

【0090】

“スルホニル”は、二価基 - S(O)₂ - を意味する。

【0091】

“置換スルホニル”は、基 - SO₂ - アルキル、 - SO₂ - 置換アルキル、 - SO₂ - アルケニル、 - SO₂ - 置換アルケニル、 - SO₂ - シクロアルキル、 - SO₂ - 置換シクロアルキル、 - SO₂ - シクロアルケニル、 - SO₂ - 置換シクロアルケニル、 - SO₂ - アリール、 - SO₂ - 置換アリール、 - SO₂ - ヘテロアリール、 - SO₂ - 置換ヘテロアリール、 - SO₂ - ヘテロ環式、 - SO₂ - 置換ヘテロ環式を意味し、ここで、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環式および置換ヘテロ環式は本明細書に定義の通りである。置換スルホニルはメチル - SO₂ - 、フェニル - SO₂ - 、および4 - メチルフェニル - SO₂ - のような基を含む。

10

【0092】

“スルホキシド”は、二価基 - S(O) - を意味する。

20

【0093】

“置換スルホニル”は、基 - SO - アルキル、 - SO - 置換アルキル、 - SO - アルケニル、 - SO - 置換アルケニル、 - SO - シクロアルキル、 - SO - 置換シクロアルキル、 - SO - シクロアルケニル、 - SO - 置換シクロアルケニル、 - SO - アリール、 - SO - 置換アリール、 - SO - ヘテロアリール、 - SO - 置換ヘテロアリール、 - SO - ヘテロ環式、 - SO - 置換ヘテロ環式を意味し、ここで、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環式および置換ヘテロ環式は本明細書に定義の通りである。置換スルホキシドはメチル - SO - 、フェニル - SO - 、および4 - メチルフェニル - SO - のような基を含む。

30

【0094】

“スルホニルオキシ”は、基 - OSO₂ - アルキル、 - OSO₂ - 置換アルキル、 - OSO₂ - アルケニル、 - OSO₂ - 置換アルケニル、 - OSO₂ - シクロアルキル、 - OSO₂ - 置換シクロアルキル、 - OSO₂ - シクロアルケニル、 - OSO₂ - 置換シクロ(cylco)アルケニル、 - OSO₂ - アリール、 - OSO₂ - 置換アリール、 - OSO₂ - ヘテロアリール、 - OSO₂ - 置換ヘテロアリール、 - OSO₂ - ヘテロ環式、 - OSO₂ - 置換ヘテロ環式を意味し、ここで、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環式および置換ヘテロ環式は本明細書に定義の通りである。

40

【0095】

“チオアシル”は、基 H - C(S) - 、アルキル - C(S) - 、置換アルキル - C(S) - 、アルケニル - C(S) - 、置換アルケニル - C(S) - 、アルキニル - C(S) - 、置換アルキニル - C(S) - 、シクロアルキル - C(S) - 、置換シクロアルキル - C(S) - 、シクロアルケニル - C(S) - 、置換シクロアルケニル - C(S) - 、アリール - C(S) - 、置換アリール - C(S) - 、ヘテロアリール - C(S) - 、置換ヘテロアリール - C(S) - 、ヘテロ環式 - C(S) - 、および置換ヘテロ環式 - C(S) - を意味し、ここで、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置

50

換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環式および置換ヘテロ環式は本明細書に定義の通りである。

【0096】

“チオール”は、基 - S Hを意味する。

【0097】

“チオカルボニル”は、二価基 - C (S) - を意味し、これは、 - C (= S) - と等しい。

【0098】

“チオン”は、原子 (= S) を意味する。

【0099】

“アルキルチオ”は、基 - S - アルキルを意味し、ここで、アルキルは本明細書に定義の通りである。

【0100】

“置換アルキルチオ”は、基 - S - (置換アルキル)を意味し、ここで、置換アルキルは本明細書に定義の通りである。

【0101】

“立体異性体”または“立体異性体”は、1個以上の立体中心のキラリティーが異なる化合物を意味する。立体異性体はエナンチオマーおよびジアステレオマーを含む。

【0102】

“互変異性体”は、プロトンの位置が異なる化合物、例えばエノール - ケトおよびイミン - エンアミン互変異性体、またはピラゾール類、イミダゾール類、ベンゾイミダゾール類、トリアゾール類、およびテトラゾール類のように環 - N H - 部分および部分 = N - 部分の両方に結合した環原子を含むヘテロアリール基の互変異性形態を意味する。

【0103】

“患者”は、哺乳動物を意味し、ヒトおよび非ヒト哺乳動物を含む。

【0104】

“薬学的に許容される塩”は、化合物の薬学的に許容される塩を意味し、その塩は、当業者に既知であり、単なる例示として、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウム、およびテトラアルキルアンモニウムを含む種々の有機および無機カウンターイオンに由来し；分子が塩基性官能基を含むとき、有機または無機酸の塩、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、酒石酸塩、メシル酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、およびシュウ酸塩を意味する。

【0105】

“プロドラッグ”は、対象に投与したときに直接的または間接的に本発明の化合物を、またはその活性代謝物もしくは残基を提供できる本発明の化合物を意味する。特に好ましい誘導体およびプロドラッグは、親化学種と比較して、そのような化合物を対象に投与したとき本発明の化合物のバイオアベイラビリティを高める(例えば、経口投与した化合物をより容易に血中に吸収させることにより)または親化合物の生物学的区画(例えば、脳またはリンパ系)への送達を高めるものである。プロドラッグは、本発明の化合物のエステル形態を含む。エステルプロドラッグの例は、ギ酸エステル、酢酸エステル、プロピオン酸エステル、酪酸エステル、アクリル酸エステル、およびコハク酸エチル誘導体を含む。プロドラッグの一般的な概観は、T. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, および Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987に提供され、この両方とも引用により本明細書に包含させる。

【0106】

患者の疾患を“処置する”または“処置”は、1)疾患の素因があるかまだ症状を発症していない患者において疾患が起こるのを防止する；2)疾患を阻止するまたはその進展を止める；または3)疾患を軽減するか、緩解をもたらす。

【0107】

10

20

30

40

50

特記しない限り、ここで明確に規定していない置換基の命名は、結合点方向で、隣接する官能基が後続する官能基の末端部分の命名により到達する。例えば、置換基“アリアルキルオキシカルボニル(cabonyl)”は、基(アリアル)-(アルキル)-O-C(O)-を意味する。

【0108】

上記で定義した全ての置換基において、置換基とそのための置換基の定義により到達するポリマー(例えば、置換基として置換アリアル基を有し、それが、それ自体置換アリアル基で置換され、それがさらに置換アリアル基で置換されている置換アリアルなどは、ここに包含することを意図しないことは理解すべきである。このような場合、このような置換の最大数は3である。例えば、2個の他の置換アリアル基での置換アリアル基の連続置換は、-置換アリアル-(置換アリアル)-置換アリアルに限定される。

10

【0109】

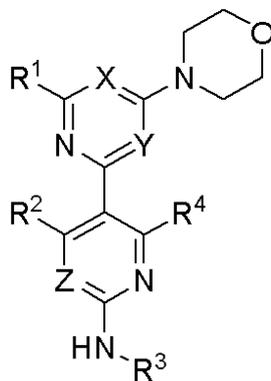
同様に、上記定義は、不可能な置換パターン(例えば、3個のフルオロ基で置換されたメチル)を含むことを意図しないことは理解すべきである。このような不可能な置換パターンは当業者に既知である。

【0110】

本発明のいくつかの態様は、式Iの化合物、立体異性体、互変異性体、または薬学的に許容される塩、ならびに関連する組成物および方法に関し、ここで、式Iは：

【化5】

20



(I)

30

〔式中：

XはNであり、そしてYはCR⁵であるか、またはYはNであり、そしてXはCR⁵であり；

ZはNまたはCR⁶であり；

R¹は水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アリアル、置換アリアル、ヘテロアリアル、置換ヘテロアリアル、ヘテロシクリル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクリル、アリアルオキシ、置換アリアルオキシ、ヘテロアリアルオキシ、置換ヘテロアリアルオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、SO₃H、スルホニル、置換スルホニル、スルホキシド、置換スルホキシド、スルホニルアミノ、置換スルホニルアミノ、スルホニルオキシ、置換スルホニルオキシ、チオアシル、チオール、アルキルチオ、および置換アルキルチオから成る群から選択されカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノ

40

50

スルホニルアミノ、アミジノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、 SO_3H 、スルホニル、置換スルホニル、スルホキシド、置換スルホキシド、スルホニルアミノ、置換スルホニルアミノ、スルホニルオキシ、置換スルホニルオキシ、チオアシル、チオール、アルキルチオ、および置換アルキルチオから成る群から選択される。ただし、 X が N であるとき、 R^1 はモルホリノではなく；

R^2 および R^4 は、各々独立して水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクリル、アリールオキシ、置換アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、 SO_3H 、スルホニル、置換スルホニル、スルホキシド、置換スルホキシド、スルホニルアミノ、置換スルホニルアミノ、スルホニルオキシ、置換スルホニルオキシ、チオアシル、チオール、アルキルチオ、および置換アルキルチオから成る群から選択され；

R^3 は水素、アルキル、 $-CO-R^{3a}$ 、置換アルキル、3-7員シクロアルキルまたは3-7員置換シクロアルキル環、および4-7員ヘテロシクリルまたは4-7員置換ヘテロシクリル環から成る群から選択され；そして

R^{3a} はアルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、およびアルキルアミノから成る群から選択され；そして

R^5 は水素、シアノ、ニトロ、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、置換アミノ、アルキル、置換アルキル、 $-COR^{5a}$ 、および $-NR^{5a}COR^{5b}$ から成る群から選択され、ここで、 R^{5a} 、および R^{5b} は独立して水素、および置換または非置換アルキルから成る群から選択され；そして

R^6 は水素、 C_{1-3} アルキル、置換 C_{1-3} アルキル、メトキシ、トリフルオロメチル、シクロアルキル、置換アルキル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノスルホニル、カルボキシル、カルボキシルエステル、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、 SO_3H 、スルホニル、置換スルホニル、スルホキシド、置換スルホキシド、スルホニルオキシ、チオアシル、チオールおよびメチルチオから成る群から選択される。]

である。

【0111】

ある代表的態様において、本発明は、 Y が N であり、そして X が CR^5 である、式Iの化合物を提供する。

【0112】

いくつかの態様において、本発明は、 Z が N である、式Iの化合物を提供する。

【0113】

いくつかの態様において、本発明は、 Z が CR^6 である、式Iの化合物を提供する。

【0114】

いくつかの態様において、本発明は、 R^1 がアリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、アリールオキシ、置換アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、アミノおよび置換アミノから成る群から選択される、式Iの化合物を提供する。

【0115】

10

20

30

40

50

いくつかの態様において、本発明は、 R^1 がモルホリノ、テトラヒドロピラニルオキシおよびメトキシピリジニルアミノから成る群から選択される式 I の化合物を提供する(ただし、 X が N であるとき、 R^1 はモルホリノではない)。

【0116】

いくつかの態様において、本発明は、 R^1 が $-CO_2R^1_a$ 、 $-NR^1_aR^1_b$ 、 $-NR^1_aSO_2R^1_b$ 、 $-SOR^1_a$ 、 $-SO_2R^1_a$ 、および $-SO_2NR^1_aR^1_b$ から成る群から選択され、ここで、 R^1_a 、および R^1_b が独立して水素、置換または非置換アルキル、置換および非置換アリール、置換および非置換ヘテロアリール、置換および非置換ヘテロシクリル、および置換および非置換シクロアルキルから成る群から選択される、式 I の化合物を提供する。

10

【0117】

いくつかの態様において、本発明は、 R^1 が置換または非置換フェニルではない、式 I の化合物を提供する。

【0118】

いくつかの態様において、本発明は、 R^2 がトリフルオロメチル、アミノおよびオキソから成る群から選択される、式 I の化合物を提供する。

【0119】

いくつかの態様において、本発明は、 R^3 が水素である、式 I の化合物を提供する。

【0120】

いくつかの態様において、本発明は、 R^4 が水素である、式 I の化合物を提供する。

20

【0121】

いくつかの態様において、本発明は、 R^5 が水素である、式 I の化合物を提供する。

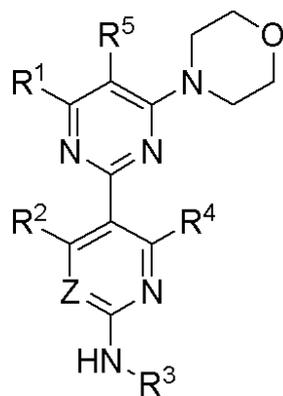
【0122】

いくつかの態様において、本発明は、 R^6 が水素である、式 I の化合物を提供する。

【0123】

他の態様は、式 II :

【化6】



(II)

30

〔式中：

40

Z は N または CR^6 であり；

R^1 は水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクリル、アリールオキシ、置換アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カ

50

ルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、 SO_3H 、スルホニル、置換スルホニル、スルホキシド、置換スルホキシド、スルホニルアミノ、置換スルホニルアミノ、スルホニルオキシ、置換スルホニルオキシ、チオアシル、チオール、アルキルチオ、および置換アルキルチオから成る群から選択されカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、 SO_3H 、スルホニル、置換スルホニル、スルホキシド、置換スルホキシド、スルホニルアミノ、置換スルホニルアミノ、スルホニルオキシ、置換スルホニルオキシ、チオアシル、チオール、アルキルチオ、および置換アルキルチオ；

R^2 および R^4 は、各々独立して水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクリル、アリールオキシ、置換アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、 SO_3H 、スルホニル、置換スルホニル、スルホキシド、置換スルホキシド、スルホニルアミノ、置換スルホニルアミノ、スルホニルオキシ、置換スルホニルオキシ、チオアシル、チオール、アルキルチオ、および置換アルキルチオから成る群から選択され；

R^3 は水素、アルキル、 $-CO-R^{3a}$ 、置換アルキル、3 - 7員シクロアルキルまたは3 - 7員置換シクロアルキル環、および4 - 7員ヘテロシクリルまたは4 - 7員置換ヘテロシクリル環から成る群から選択され；そして

R^{3a} はアルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、およびアルキルアミノから成る群から選択され；そして

R^5 は水素、シアノ、ニトロ、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、置換アミノ、アルキル、置換アルキル、 $-COR^{5a}$ 、および $-NR^{5a}COR^{5b}$ から成る群から選択され、ここで、 R^{5a} 、および R^{5b} は独立して水素、および置換または非置換アルキルから成る群から選択され；そして

R^6 は水素、 C_{1-3} アルキル、置換 C_{1-3} アルキル、メトキシ、トリフルオロメチル、シクロアルキル、置換アルキル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノスルホニル、カルボキシル、カルボキシルエステル、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、 SO_3H 、スルホニル、置換スルホニル、スルホキシド、置換スルホキシド、スルホニルオキシ、チオアシル、チオールおよびメチルチオから成る群から選択される。]

の化合物、その立体異性体、互変異性体、または薬学的に許容される塩を提供する。

【0124】

いくつかの態様において、本発明は、ZがNである、式IIの化合物を提供する。

【0125】

いくつかの態様において、本発明は、Zが CR^6 である、式IIの化合物を提供する。

【0126】

いくつかの態様において、本発明は、 R^1 がアリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、アリールオキシ、置換アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、ア

10

20

30

40

50

ミノおよび置換アミノから成る群から選択される、式IIの化合物を提供する。

【0127】

いくつかの態様において、本発明は、 R^1 がモルホリノ、テトラヒドロピラニルオキシおよびメトキシピリジニルアミノから成る群から選択される、式IIの化合物を提供する。

【0128】

いくつかの態様において、本発明は、 R^1 が $-CO_2R^{1a}$ 、 $-NR^{1a}R^{1b}$ 、 $-NR^{1a}SO_2R^{1b}$ 、 $-SOR^{1a}$ 、 $-SO_2R^{1a}$ 、および $-SO_2NR^{1a}R^{1b}$ から成る群から選択され、ここで、 R^{1a} 、および R^{1b} が独立して水素、置換または非置換アルキル、置換および非置換アリール、置換および非置換ヘテロアリール、置換および非置換ヘテロシクリル、および置換および非置換シクロアルキルから成る群から選択される、式IIの化合物を提供する。

10

【0129】

いくつかの態様において、本発明は、 R^1 が置換または非置換フェニルではない、式IIの化合物を提供する。

【0130】

いくつかの態様において、本発明は、 R^2 がトリフルオロメチル、アミノおよびオキソから成る群から選択される、式IIの化合物を提供する。

【0131】

いくつかの態様において、本発明は、 R^3 が水素である、式IIの化合物を提供する。

【0132】

いくつかの態様において、本発明は、 R^4 が水素である、式IIの化合物を提供する。

20

【0133】

いくつかの態様において、本発明は、 R^5 が水素である、式IIの化合物を提供する。

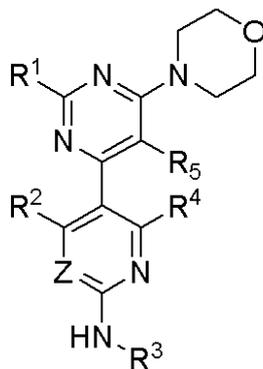
【0134】

いくつかの態様において、本発明は、 R^6 が水素である、式IIの化合物を提供する。

【0135】

他の態様においては、式III：

【化7】



(III)

30

〔式中：

40

ZはNまたはCR⁶であり；

R^1 は水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクリル、アリールオキシ、置換アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カ

50

ルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、 SO_3H 、スルホニル、置換スルホニル、スルホキシド、置換スルホキシド、スルホニルアミノ、置換スルホニルアミノ、スルホニルオキシ、置換スルホニルオキシ、チオアシル、チオール、アルキルチオ、および置換アルキルチオから成る群から選択されカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、 SO_3H 、スルホニル、置換スルホニル、スルホキシド、置換スルホキシド、スルホニルアミノ、置換スルホニルアミノ、スルホニルオキシ、置換スルホニルオキシ、チオアシル、チオール、アルキルチオ、および置換アルキルチオから成る群から選択される。ただし、 R^1 はモルホリノではなく；

R^2 および R^4 は、各々独立して水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクリル、アリールオキシ、置換アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、 SO_3H 、スルホニル、置換スルホニル、スルホキシド、置換スルホキシド、スルホニルアミノ、置換スルホニルアミノ、スルホニルオキシ、置換スルホニルオキシ、チオアシル、チオール、アルキルチオ、および置換アルキルチオから成る群から選択され；

R^3 は水素、アルキル、 $-CO-R^{3a}$ 、置換アルキル、3 - 7員シクロアルキルまたは3 - 7員置換シクロアルキル環、および4 - 7員ヘテロシクリルまたは4 - 7員置換ヘテロシクリル環から成る群から選択され；そして

R^{3a} はアルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、およびアルキルアミノから成る群から選択され；そして

R^5 は水素、シアノ、ニトロ、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、置換アミノ、アルキル、置換アルキル、 $-COR^{5a}$ 、および $-NR^{5a}COR^{5b}$ から成る群から選択され、ここで、 R^{5a} 、および R^{5b} は独立して水素、および置換または非置換アルキルから成る群から選択され；そして

R^6 は水素、 C_{1-3} アルキル、置換 C_{1-3} アルキル、メトキシ、トリフルオロメチル、シクロアルキル、置換アルキル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノスルホニル、カルボキシル、カルボキシルエステル、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、 SO_3H 、スルホニル、置換スルホニル、スルホキシド、置換スルホキシド、スルホニルオキシ、チオアシル、チオールおよびメチルチオから成る群から選択される。]

の化合物、その立体異性体、互変異性体、または薬学的に許容される塩を提供する。

【0136】

いくつかの態様において、本発明は、ZがNである、式IIIの化合物を提供する。

【0137】

いくつかの態様において、本発明は、Zが CR^6 である、式IIIの化合物を提供する。

【0138】

いくつかの態様において、本発明は、 R^1 がヘテロアリールである、式IIIの化合物を提供する。

【0139】

10

20

30

40

50

いくつかの態様において、本発明は、 R^1 が $-CO_2R^1_a$ 、 $-NR^1_aR^1_b$ 、 $-NR^1_aSO_2R^1_b$ 、 $-SOR^1_a$ 、 $-SO_2R^1_a$ 、および $-SO_2NR^1_aR^1_b$ から成る群から選択され、ここで、 R^1_a 、および R^1_b が独立して水素、置換または非置換アルキル、置換および非置換アリール、置換および非置換ヘテロアリール、置換および非置換ヘテロシクリル、および置換および非置換シクロアルキルから成る群から選択される、式IIIの化合物を提供する。

【0140】

いくつかの態様において、本発明は、 R^1 が置換または非置換フェニルではない、式IIの化合物を提供する。

【0141】

いくつかの態様において、本発明は、 R^2 がトリフルオロメチル、アミノおよびオキソから成る群から選択される、式IIIの化合物を提供する。

【0142】

いくつかの態様において、本発明は、 R^3 が水素である、式IIIの化合物を提供する。

【0143】

いくつかの態様において、本発明は、 R^4 が水素である、式IIIの化合物を提供する。

【0144】

いくつかの態様において、本発明は、 R^5 が水素である、式IIIの化合物を提供する。

【0145】

いくつかの態様において、本発明は、 R^6 が水素である、式IIIの化合物を提供する。

【0146】

他の代表的態様において、本発明は、5-(4-モルホリノ-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)ピリミジン-2-イル)-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-アミン、4-モルホリノ-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)-4'-(トリフルオロメチル)-2,5'-ビピリミジン-2'-アミン、4-モルホリノ-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)-2,5'-ビピリミジン-2',4'-ジアミン、2-アミノ-5-(4-モルホリノ-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)ピリミジン-2-イル)ピリミジン-4(3H)-オン、2-(6-アミノ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-N-(6-メトキシピリジン-3-イル)-6-モルホリノピリミジン-4-アミン、N4-(6-メトキシピリジン-3-イル)-6-モルホリノ-4'-(トリフルオロメチル)-2,5'-ビピリミジン-2',4'-ジアミン、N4-(6-メトキシピリジン-3-イル)-6-モルホリノ-2,5'-ビピリミジン-2',4,4'-トリアミン、2-アミノ-5-(4-(6-メトキシピリジン-3-イルアミノ)-6-モルホリノピリミジン-2-イル)ピリミジン-4(3H)-オン、5-(4,6-ジモルホリノピリミジン-2-イル)-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-アミン、4,6-ジモルホリノ-4'-(トリフルオロメチル)-2,5'-ビピリミジン-2'-アミン、4,6-ジモルホリノ-2,5'-ビピリミジン-2',4'-ジアミン、およびその立体異性体、互変異性体、および薬学的に許容される塩から成る群から選択される式I、IIおよび/またはIIIの化合物を提供する。

【0147】

他の態様において、本発明は、薬学的に許容される担体および治療的有効量の式I、IIまたはIIIの化合物、またはその立体異性体、互変異性体、または薬学的に許容される塩を含む、医薬組成物を提供する。

【0148】

他の態様において、本医薬組成物は、5-(4-モルホリノ-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)ピリミジン-2-イル)-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-アミン、4-モルホリノ-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)-4'-(トリフルオロメチル)-2,5'-ビピリミジン-2'-アミン、4-モルホリノ-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)-2,5'-ビピリミジン-2',4'-ジアミン、2-アミノ-5-(4-モルホリノ-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-

10

20

30

40

50

イルオキシ)ピリミジン - 2 - イル)ピリミジン - 4(3H) - オン、2 - (6 - アミノ - 4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル) - N - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 6 - モルホリノピリミジン - 4 - アミン、N⁴ - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 6 - モルホリノ - 4' - (トリフルオロメチル) - 2, 5' - ビピリミジン - 2', 4 - ジアミン、N⁴ - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 6 - モルホリノ - 2, 5' - ビピリミジン - 2', 4, 4' - トリアミン、2 - アミノ - 5 - (4 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イルアミノ) - 6 - モルホリノピリミジン - 2 - イル)ピリミジン - 4(3H) - オン、5 - (4, 6 - ジモルホリノピリミジン - 2 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - アミン、4, 6 - ジモルホリノ - 4' - (トリフルオロメチル) - 2, 5' - ビピリミジン - 2' - アミン、4, 6 - ジモルホリノ - 2, 5' - ビピリミジン - 2', 4' - ジアミン、6 - モルホリノ - N² - (キノリン - 3 - イル) - 4, 5' - ビピリミジン - 2, 2' - ジアミン、2 - (2H - ベンゾ[b][1,4]オキサジン - 4(3H) - イル) - 6 - モルホリノ - 4, 5' - ビピリミジン - 2' - アミン、6 - モルホリノ - N² - (3 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 4 - イル) - 4, 5' - ビピリミジン - 2, 2' - ジアミン、7 - (2' - アミノ - 6 - モルホリノ - 4, 5' - ビピリミジン - 2 - イルアミノ) - 2H - ベンゾ[b][1,4]オキサジン - 3(4H) - オン、6 - モルホリノ - N² - (8 - (トリフルオロメチル)キノリン - 4 - イル) - 4, 5' - ビピリミジン - 2, 2' - ジアミン、2 - (3, 4 - ジヒドロキノリン - 1(2H) - イル) - 6 - モルホリノ - 4, 5' - ビピリミジン - 2' - アミン、6 - モルホリノ - N² - (6 - (ピペラジン - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル) - 4, 5' - ビピリミジン - 2, 2' - ジアミン、N² - (6 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル) - 6 - モルホリノ - 4, 5' - ビピリミジン - 2, 2' - ジアミン、6 - モルホリノ - 2 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 4, 5' - ビピリミジン - 2' - アミン、N² - メチル - N² - (6 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル) - 6 - モルホリノ - 4, 5' - ビピリミジン - 2, 2' - ジアミン、2 - (2H - ベンゾ[b][1,4]オキサジン - 4(3H) - イル) - N - メチル - 6 - モルホリノ - 4, 5' - ビピリミジン - 2' - アミン、N² - (6 - メトキシキノリン - 3 - イル) - N² - メチル - 6 - モルホリノ - 4, 5' - ビピリミジン - 2, 2' - ジアミン、N² - メチル - 6 - モルホリノ - N² - (3 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 4 - イル) - 4, 5' - ビピリミジン - 2, 2' - ジアミン、7 - (2' - (メチルアミノ) - 6 - モルホリノ - 4, 5' - ビピリミジン - 2 - イルアミノ) - 2H - ベンゾ[b][1,4]オキサジン - 3(4H) - オン、N² - メチル - 6 - モルホリノ - N² - (8 - (トリフルオロメチル)キノリン - 4 - イル) - 4, 5' - ビピリミジン - 2, 2' - ジアミン、および 2 - (3, 4 - ジヒドロキノリニル(2H) - イル) - N - メチル - 6 - モルホリノ - 4, 5' - ビピリミジン - 2' - アミンから成る群から選択される化合物、またはその立体異性体、互変異性体、または薬学的に許容される塩を含む。

【0149】

他の局面において、好ましい態様を、PI3K阻害化合物の製造方法のために提供する。式I-IIIの化合物に加えて、中間体、およびそれらの対応する合成方法が本態様の範囲内に包含されることがさらに意図される。

【0150】

他の態様は、式I、II、またはIIIの化合物を、それを必要とするヒトに投与することを含む、Aktのリン酸化および活性化を阻害する方法を提供する。他の態様は、式I、II、またはIIIの化合物を投与することを含む、Aktのリン酸化の阻害にตอบสนองする癌の処置方法を提供する。他の態様は、細胞と式I、II、またはIIIの化合物を摂食させることを含む、Aktのリン酸化および活性化を阻害する方法を提供する。

【0151】

他の態様は、ホスファチジルイノシトール(PI)、ホスファチジルイノシトールホスフェート(PIP)、またはホスファチジルイノシトールジホスフェート(PIP₂)から選択される基質およびその脂質キナーゼを式I、II、またはIIIの化合物に暴露することを含む、該基質のリン酸化を阻害する方法を提供する。

【0152】

10

20

30

40

50

他の態様は、式 I、II、または III の化合物を、それを必要とするヒトに経口投与することを含む、Akt のリン酸化および活性化を阻害する方法を提供する。より具体的な態様において、該ヒトは癌に罹患している。より具体的な態様において該癌は、Akt のリン酸化を阻害する化合物での処置に応答する。他の態様において、該化合物は経口で生物が利用可能である。

【0153】

他の態様は、式 I、II、または III の化合物を経口投与することを含む癌の処置方法を提供し、ここで、該化合物は pAkt の活性を阻害できる。

【0154】

本態様の PI3K 阻害化合物を使用する、PI3K、またはその触媒的 p110 アイソフォームサブユニットまたは変異体の阻害方法のいくつかの態様において、本化合物の IC₅₀ 値は PI3K に関して約 1mM 以下である。他のこのような態様において、IC₅₀ 値は約 100 μM 以下、約 25 μM 以下、約 10 μM 以下、約 1 μM 以下、約 0.1 μM 以下、約 0.050 μM 以下、または約 0.010 μM 以下である。

10

【0155】

いくつかの態様は、AKTリン酸化の阻害に関して、約 10 μM 未満の EC₅₀ 値を有する、この態様の化合物を使用する、Akt のリン酸化および活性化を阻害する方法を提供する。他のより具体的な態様において、本化合物は、AKTリン酸化の阻害に関して、約 1 μM 未満の EC₅₀ 値を有する。さらに具体的な態様において、本化合物は、AKTリン酸化の阻害に関して、約 0.5 μM 未満の EC₅₀ 値を有する。なおさらに具体的な態様において、本化合物は、AKTリン酸化の阻害に関連して、約 0.1 μM 未満の EC₅₀ 値を有する。

20

【0156】

ある態様において、化合物は Akt のリン酸化の阻害ができる。ある態様において、化合物は、ヒトまたは動物対象(すなわち、インビボ)で Akt のリン酸化の阻害ができる。

【0157】

一態様において、ヒトまたは動物対象における pAKT レベルおよび/または活性を低下させる方法が提供される。本方法において、好ましい態様の化合物を、ヒトまたは動物対象(すなわち、インビボ)で pAKT レベルおよび/または活性を低下させるために有効量で投与する。

30

【0158】

本態様の PI3K 阻害化合物を使用し、PI3K、またはその触媒的 p110 アイソフォームサブユニットまたは変異体を阻害する方法のいくつかの態様において、本化合物の IC₅₀ 値は約 1nM ~ 約 10nM である。他のこのような態様において、IC₅₀ 値は約 10nM ~ 約 50nM、約 50nM ~ 約 100nM、約 100nM ~ 約 1 μM、約 1 μM ~ 約 25 μM、または約 25 μM ~ 約 100 μM である。

【0159】

他の態様は、PI3K 仲介障害を処置する方法を提供する。一つの方法において、有効量の PI3K 阻害化合物を、それを必要とする患者(例えば、ヒトまたは動物対象)に、PI3K 活性を仲介(または調節)するために投与する。

40

【0160】

好ましい態様の化合物は、PI3K の阻害が指示される、例えば、PI3K が仲介する細胞増殖性疾患、例えば腫瘍および/または癌性細胞増殖の処置における、ヒトまたは獣医使用のための医薬組成物において有用である。抗腫瘍効果は、PI3K 阻害により内皮細胞で得ることができる抗血管新生活性と組み合わせさせた PI3K の阻害により、直接抗増殖性作用から起こり得る。特に、本化合物は、例えば、肺および気管支；前立腺；乳房；膵臓；結腸および直腸；甲状腺；肝臓および肝内胆管；肝細胞；胃；神経膠腫/神経膠芽腫；子宮内膜；黒色腫；腎臓および腎盂；膀胱；子宮体；子宮頸；卵巣；多発性骨髄腫；食道；急性骨髄性白血病；慢性骨髄性白血病；リンパ球性白血病；骨髄球性白血病；脳；口腔および咽頭；喉頭；小腸；非ホジキンリンパ腫；黒色腫；および絨毛結腸腺腫を含

50

む、ヒトまたは動物(例えば、マウス)癌の処置に有用である。

【0161】

本態様の薬剤はまた、炎症性または閉塞性気道疾患の処置にも有用であり、例えば、組織損傷、気道炎症、気管支反応性亢進、リモデリングまたは疾患進行の減少をもたらす。本態様が適用可能な炎症性または閉塞性気道疾患は、内因性(非アレルギー性)喘息および外因性(アレルギー性)喘息の両方を含む、軽度喘息、中程度喘息、重度喘息、気管支喘息、運動誘発性喘息、職業性喘息および細菌感染後に誘発される喘息を含む、どんな型の原因であれ、喘息を含む。喘息の処置はまた、主要な医学的懸念の確立された患者カテゴリーであり、現在しばしば発端または初期相喘息として同定される、喘鳴症状を示し、“喘鳴幼児”と診断されたまたは診断可能な、例えば4または5歳未満の対象の処置も包含するとして理解すべきである(“喘鳴幼児症候群”)。

10

【0162】

本態様が適用可能な他の炎症性または閉塞性気道疾患および状態は、急性肺傷害(ALI)、成人呼吸窮迫症候群(ARDS)、慢性閉塞性肺、付随する肺線維症、慢性気管支炎または呼吸困難を含む気道または肺疾患(COPD、COADまたはCOLD)、気腫、ならびに他の薬剤治療、特に他の吸入薬治療後の気道反応性亢進の増悪を含む。本態様はまた、例えば、急性、アラキジン性(arachidic)、カタル性、クループ性(croupus)、慢性または結核様(phthinoïd)気管支炎を含む、どんな型であれ、起源であれ、気管支炎の処置に適用可能である。本態様が適用可能なさらなる炎症性または閉塞性気道疾患は、例えば、アルミニウム肺症、炭粉沈着症、石綿症(abestosis)、石肺症、ダチヨウ塵肺症、鉄沈着症、珪肺症、タバコ症および綿肺症を含む、どんな型であれ、起源であれ、塵肺(頻繁に気道閉塞を伴い、慢性または急性のいずれかであり、粉塵の反復した吸引に起因する、炎症性の、一般的に職業性の、肺の疾患)を含む。

20

【0163】

それらの、特に、好酸球活性化の阻害と関連した抗炎症性活性を考慮して、好ましい態様の薬剤はまた、好酸球関連障害、例えば好酸球増加症、特に気道および/または肺に影響する限り、過好酸球増加症を含む、気道(例えば肺組織の病的好酸球性浸潤を含む)の好酸球関連障害、ならびに、例えば、レフラー症候群、好酸球性肺炎、寄生虫(特に後生動物)感染(熱帯好酸球増加症を含む)、気管支肺アスペルギルス症、結節性多発性動脈炎(チャグ・ストラウス症候群を含む)、好酸球性肉芽腫に続発する、または併発する気道の好酸球関連障害、および薬剤反応に起因する、気道に影響する好酸球関連障害の処置にも有用である。

30

【0164】

本態様の薬剤はまた、皮膚の炎症性またはアレルギー性状態、例えば乾癬、接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、円形脱毛症、多形性紅斑、疱疹状皮膚炎、強皮症、白斑症、過敏性血管炎、蕁麻疹、類天疱瘡、エリテマトーデス、天疱瘡、後天性表皮水疱症、および皮膚の他の炎症性またはアレルギー性状態の処置にも有用である。

【0165】

本態様の薬剤はまた、他の疾患または状態、特に炎症性要素を有する疾患または状態、例えば、結膜炎、乾性角結膜炎、および春季結膜炎のような眼の疾患および状態、アレルギー性鼻炎を含む、鼻に影響する疾患、および自己免疫性血液学的(haematological)障害(例えば溶血性貧血、再生不良性貧血、赤芽球癆(pure red cell anaemia)および特発性血小板減少症)、全身性エリテマトーデス、多発性軟骨炎、強皮症、ウェゲナー肉芽腫症、皮膚筋炎、慢性活動性肝炎、重症筋無力症、スティーブン-ジョンソン症候群、特発性スプルー、自己免疫性炎症性腸疾患(例えば潰瘍性大腸炎およびクローン病)、内分泌眼疾患(ophthalmopathy)、グレーブス病、サルコイドーシス、肺炎、慢性過敏性肺炎、多発性硬化症、原発性胆汁性肝硬変、ブドウ膜炎(前部および後部)、間質性肺線維症、乾癬性関節炎および糸球体腎炎(腎炎症候群、例えば特発性腎炎症候群または微小変化型腎症を伴うまたは伴わない)を含む、自己免疫反応が関与するか、自己免疫性要素または病因が関与する炎症性疾患の処置にも使用できる。

40

50

【0166】

他の態様は、白血球、特に好中球およびBおよびTリンパ球を阻害する方法を提供する。処置できる医学的状態の例は、好ましくは好中球による食作用活性または細菌死滅の阻害がない、刺激されたスーパーオキシド遊離、刺激されたエキソサイトーシス、および走化性移動から成る群から選択される、望ましくない好中球機能により特徴付けられる状態を含む。

【0167】

他の態様は破骨細胞の機能を破壊し、骨粗鬆症のような骨吸収障害を改善する方法を提供する。

【0168】

他の態様は、敗血症性ショック、移植後の同種移植片拒絶反応、リウマチ性関節炎のような、しかしこれに限定されない骨障害、強直性脊椎炎 骨関節症、肥満、再狭窄、糖尿病、例えばI型真性糖尿病(若年性糖尿病)およびII型真性糖尿病、下痢疾患のような、疾患または状態の本態様の薬剤での処置を提供する。

10

【0169】

他の態様において、PI3K仲介状態または障害は：心血管疾患、アテローム性動脈硬化症、高血圧、深部静脈血栓症、卒中、心筋梗塞、不安定型狭心症、血栓塞栓症、肺塞栓症、血栓溶解疾患、急性動脈虚血、末梢血栓性閉塞症、および冠動脈疾患、再灌流傷害、糖尿病性網膜症または高圧酸素誘発網膜症のような網膜症、および緑内障のような上昇した眼内圧または眼水性体液の分泌により特徴付けられる状態から成る群から選択される。

20

【0170】

上記の通り、PI3Kが平行シグナリング経路を統合する二次メッセンジャー節として働くため、PI3K阻害剤と他の経路の阻害剤の組み合わせが、ヒトの癌および増殖性疾患の処置に有用である証拠が浮かび上がる。

【0171】

ヒト乳癌の約20 - 30%が、薬剤トラスツマブの標的であるHer-2/neu-ErbB2を過発現する。トラスツマブは、Her2/neu-ErbB2を発現する幾分か患者では永続性の応答が証明されているが、これらの患者の一部しか応答しない。最近の研究は、この限定された応答率が、トラスツマブとPI3KまたはPI3K/AKT経路の阻害剤の組み合わせにより著しく改善できることを示している(Chan et al., Breast Can. Res. Treat. 91: 187 (2005), Woods Ignatoski et al., Brit. J. Cancer 82: 666 (2000), Nagata et al., Cancer Cell 6: 117 (2004))。

30

【0172】

種々のヒト悪性腫瘍は、活性化変異または増加したレベルのHer1/EGFRを発現し、タルセバ、ゲフィチニブおよびアービタックスを含む、多数の抗体および小分子阻害剤が、この受容体チロシンキナーゼに対して開発されている。しかしながら、EGFR阻害剤は、ある種のヒト腫瘍(例えば、NSCLC)において抗腫瘍活性が証明されているが、それらは、EGFR発現腫瘍を有する全患者における全体的な患者生存の増加はできない。これは、PI3K/Akt経路を含む、Her1/EGFRの多くの下流標的が、種々の悪性腫瘍において高頻度で変異または調節解除されている事実により合理的に解釈できる。例えば、ゲフィチニブは、インビトロアッセイで腺癌細胞株の増殖を阻害する。それにもかかわらず、PI3/Akt経路の活性化の増加を証明するゲフィチニブに耐性のこれらの細胞株のサブクローンをクローン化できる。この経路の下方制御または阻害は、耐性サブクローンにゲフィチニブに対する感受性を付与する(Kokubo et al., Brit. J. Cancer 92: 1711 (2005))。さらに、PTEN変異を担持し、EGFRを過剰発現する細胞株での乳癌インビトロモデルにおいて、PI3K/Akt経路およびEGFRの両方の阻害が相乗効果を生じる(She et al., Cancer Cell 8: 287-297(2005))。これらおよびさらなる結果が、受容体チロシンキナーゼのEGFRファミリーの1種以上のモジュレーターと、本発明のPI3K/Akt経路阻害剤の組み合わせが癌の処置に有用であることを示す。

40

50

【0173】

加えて、TSC2タンパク質(ツペリンとも呼ばれる)が、最近Akt基質として同定された。TSC2は、TSC1タンパク質(ハマルチンとも呼ばれる)とヘテロダイマー複合体を形成する腫瘍抑制剤である。TSC1またはTSC2の変異は、結節性硬化症複合体(TSC)を引き起こす。TSC1-2複合体は、ラマイシンの哺乳動物標的(mTOR)-ラプター(raptor)複合体(mTORC1)を負に制御する。TSC2は、Ras関連小Gタンパク質RhebのためのGTPase活性化タンパク質(GAP)であり、それはmTORC1キナーゼ活性を、そのGTP結合活性形態のときに活性化する。Sarbasov et al., Curr Opin Cell Biol. 17: 596-603 (2005)。mTOR活性化は、この経路でPI3K-Aktシグナリングの下流であり、PI3KおよびAktの反応の増殖因子を相互に制御する。mTORがmTOR複合体2でリクター(rictor)と結合しているとき(mTORC2)、それは直接的にAktをリン酸化し、それによりAkt活性化に参与する。Sarbasov et al., Science. 307: 1098-1101(2005)。従って、mTORC1の1種以上のモジュレーターと、本発明のPI3K/Akt経路阻害剤の組み合わせは癌の処置に有用である。

10

【0174】

タモキシフェンのような抗エストロゲンは、細胞周期阻害剤p27Kipの作用を必要とする、細胞周期停止の誘導を介して乳癌増殖を阻害する。最近(Recently)、Ras-Raf-MAPキナーゼ経路の活性化が、p27Kipのリン酸化状態を、その細胞周期停止における阻害活性が減弱するように変え、それにより抗エストロゲン耐性に参与することが示されている(Donovan, et al, J. Biol. Chem. 276: 40888, (2001))。Donovan et al.により報告されている通り、MEK阻害剤での処置を介したMAPKシグナリングの阻害は、ホルモン難治性乳癌細胞株におけるp27の異常なリン酸化状態により逆行し、その際ホルモン感受性を回復する。同様に、Aktによるp27Kipのリン酸化も、その細胞周期を停止させる役割を捨てる(Viglietto et al., Nat Med. 8: 1145(2002))。従って、一つの局面において、式I-IIIの化合物を、乳および前立腺癌のようなホルモン依存性癌に使用し、慣用の抗癌剤でこれらの癌で一般的に見られるホルモン耐性に逆行し得る。

20

【0175】

慢性骨髄性白血病(CML)のような血液学的癌において、染色体転座が、構成的に活性化されたBCR-Ablチロシンキナーゼに参与する。影響を受けた患者は、Ablキナーゼ活性の阻害の結果として小分子チロシンキナーゼ阻害剤であるイマチニブに応答する。しかしながら、進行期疾患の患者は、最初にイマチニブに応答するが、その後Ablキナーゼドメインにおける耐性付与変異のために再発する。インビトロ試験は、BCR-Abl1が、その効果を発揮するためにRas-Rafキナーゼ経路を用いることを証明している。加えて、同じ経路内の1種以上のキナーゼの阻害が、耐性付与変異に対するさらなる保護を提供する。従って、この態様の他の局面において、式I-IIIの化合物を、慢性骨髄性白血病(CML)のような血液学的癌の処置においてGleevec(登録商標)、ニロチニブまたはダサチニブのような少なくとも1種の付加的薬剤と組み合わせ使用し、少なくとも1種の付加的薬剤に対する耐性に逆行するか予防する。

30

40

【0176】

本発明の他の局面は、急性骨髄性白血病(AML)の処置に関する。AMLは、高悪性度癌であり、全成人急性白血病の90%を占め、100,000名中3.9名の発症率であり、毎年10,500の新症例が推算される。Redaelli, A. et al., Exper. Rev. Anticancer Ther., 3: 695-710 (2003)。細胞毒性剤(AraC+アントラサイクリン)は、AML患者の最大70%に寛解を誘発できる。しかしながら、大部分が再発し、より有効な治療の必要性を反映する。Weick, J. K. et al., Blood, 88: 2841-2851 (1996); Vogler, W. R. et al., J. Clin. Oncol., 10: 1103-1111 (1992)。腫瘍-細胞遺伝子型同定は、AML芽細胞の25-35%がfms様チロシンキナーゼ(flt3/Flk2/Stk-2)変異を担持するが、大部分(>70%)が野生型FLT3を発現することを示す。Gilli

50

land, D. G. et al., *Curr. Opin. Hematol.*, 9: 274-281 (2002); Nakao, M. et al., *Leukemia*, 10: 1911-1918 (1996); Yokota, S. et al., *Leukemia*, 11: 1605-1609 (1997)。FLT3受容体は、クラスIII受容体チロシンキナーゼ(RTK)のメンバーであり、それはCSF-1R、c-KIT、PDGFRを含み、造血細胞、樹状細胞、ナチュラルキラー(NK)細胞および前駆B細胞の増殖、分化、および生存において重要な役割を果たすことが機能的に知られている。McKenna, H. J. et al. *Blood*, 95: 3489-3497 (2000); Mackarehtschian, K. et al., *Immunity*, 3: 147-161 (1995)。FLT3は、他のRTKと同様、5個のIG様細胞外ドメインにより特徴付けられ、親水性キナーゼ挿入ドメインを含む。Blume-Jensen, P. et al., *Nature*, 411: 355-365(2001)。FLT3のライゲーション後のシグナル伝達は、STAT5(シグナルトランスデューサーおよび転写のアクティベーター5)、Ras/MAPK(マイトージェン活性タンパク質キナーゼ)、およびPI3Kを含む、多くの下流経路を調節する。Hayakawa, F. et al., *Oncogene*, 19: 624-631(2000); Takahashi, S. et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 316: 85-92(2004); Zhang, S. et al., *J. Exp. Med.*, 192: 719-728(2000); Rosnet, O. et al., *Acta Haematol.*, 95: 218-223(1996)。変異FLT3を含む細胞において、発癌性シグナリングは、調節不全キナーゼ活性化および/または自己抑制的ドメインの機能損失に起因する構成的キナーゼ活性化(FLT3ライゲーション非存在下で)と関連している。Stirewalt, D. L. et al., *Nat Rev. Cancer*, 3: 650-665 (2003); Brown, P. et al., *Eur. J. Cancer*, 40: 707-721 (2004)。これらのFLT3変異の分子特徴付けは、FLT3の膜近傍領域における遺伝子内縦列重複(ITD)またはキナーゼドメインにおける点変異(ASP835/836)の何れかを確認し、17-34%がFLT3 ITDであり、約7%が点変異である。Yamamoto, Y. et al., *Blood*, 97: 2434-2439(2001); Thiede, C., et al., *Blood*, 99: 4326-4335(2002); Abu-Duhier, F. M. et al., *Br. J. Haematol.*, 113: 983-988(2001)。さらに、FLT3 ITD変異をAMLにおける、疾患再発増加、および全体的生存の減少と関連する、負の予後と関連付ける相当な証拠がある。Thiede, C. et al., *Blood*, 99: 4326-4335 (2002); Schnittger, S. et al., *Blood*, 100: 59-66 (2002)。FLT3変異のAMLへの関与を考慮して、FLT3に対する小分子キナーゼ阻害剤/抗体を利用した多数の標的アプローチが、前臨床でまたは薬剤開発の早期相で現在探索されている。Brown, P. et al., *Eur. J. Cancer*, 40: 707-721 (2004); O'Farrell, A. M. et al., *Clin. Cancer Res.*, 9: 5464-5476 (2003); Weisberg, E., et al., *Cancer Cell*, 1: 433-443 (2002); Smith, B. D. et al., *Blood*, (2004); Kelly, L. M. et al., *Cancer Cell*, 1: 421-432 (2002)。従って、この態様の他の局面において、式I-IIIの化合物を、急性骨髄性白血病(AML)のような血液学的癌の処置において、単独で、またはPKC412またはTKI258のような少なくとも1種の付加的薬剤と組み合わせて使用する。

【0177】

PI3K/Akt経路の活性化が細胞生存を駆動するため、放射線療法および化学療法を含む、癌細胞でアポトーシスを駆動する治療と組み合わせた本経路の阻害は、応答の改善をもたらす(Ghobrial et al., *CA Cancer J. Clin* 55: 178-194 (2005))。例として、PI3キナーゼ阻害剤とカルボプラチンの組み合わせは、インビトロ増殖およびアポトーシスアッセイ、ならびに卵巣癌の異種移植モデルにおけるインビボ腫瘍効果の両方で相乗効果を示す(Westfall and Skinner, *Mol. Cancer Ther.* 4: 1764-1771 (2005))。

【0178】

癌および増殖性疾患に加えて、クラス1Aおよび1B PI3キナーゼの阻害剤が、他の疾患領域でも治療的に有用であるとの証拠が蓄積している。PIK3CB遺伝子のPI3Kアイソフォーム産物であるp110の阻害が、ずり応力惹起性血小板活性化に關することが示されている(Jackson et al., *Nature Medicine* 11: 507-514(2005))。それ故、p110を阻害するPI3K阻害剤は、抗血栓治療に、単剤としてまたは組み合わせで有用である。PIK3CD遺伝子の産物であるアイソフォームp110は、B細胞機能および分化(Clayton et al., *J. Exp. Med.* 196: 753-763(2002))、T細胞依存性お

10

20

30

40

50

よび非依存性抗原応答(Jou et al., Mol. Cell. Biol. 22: 8580-8590(2002))および肥満細胞分化(Ali et al., Nature 431: 1007-1011(2004))に重要である。それ故、p 1 1 0

阻害剤が、B細胞駆動自己免疫性疾患および喘息の処置に有用であることが期待される。最後に、P I 3 K C G 遺伝子のアイソフォーム産物である p 1 1 0 の阻害は、B細胞ではなく、T細胞応答の低下をもたらす(Reif et al., J. Immunol. 173: 2236-2240(2004))、その阻害は、自己免疫性疾患の動物モデルにおいて効果を示す(Camps et al., Nature Medicine 11: 936-943(2005), Barber et al., Nature Medicine 11: 933-935(2005))。

【 0 1 7 9 】

好ましい態様は、少なくとも1種の式I、II、またはIIIの化合物と、ヒトまたは動物対象への投与に適する薬学的に許容される担体を、単独で、または他の抗癌剤と共に含む、医薬組成物を提供する。

【 0 1 8 0 】

他の態様は、癌のような細胞増殖性疾患を有するヒトまたは動物対象の処置方法を提供する。好ましい態様は、対象に治療的有効量の式I、II、またはIIIの化合物を単独で、または、他の抗癌剤と組み合わせて投与することを含む、そのような処置を必要とするヒトまたは動物対象の処置方法を提供する。

【 0 1 8 1 】

特に、組成物は、組み合わせ治療として一緒に製剤されるか、または別々に投与される。好ましい態様で使用するための抗癌剤は、次に明示するものの1種以上を含み、これに限定されない：

【 0 1 8 2 】

A. キナーゼ阻害剤

好ましい態様の組成物と共に抗癌剤として使用するためのキナーゼ阻害剤は、RAF 265 (Novartis)を含む Ras / Raf / MEK / ERK 経路の阻害剤；小分子キナゾリン類、例えばゲフィチニブ(US 5 4 5 7 1 0 5、US 5 6 1 6 5 8 2、およびUS 5 7 7 0 5 9 9)、ZD-6474(WO 0 1 / 3 2 6 5 1)、エルロチニブ(タルセバ(登録商標)、US 5, 7 4 7, 4 9 8 およびWO 9 6 / 3 0 3 4 7)、およびラパチニブ(US 6, 7 2 7, 2 5 6 およびWO 0 2 / 0 2 5 5 2)のような上皮細胞増殖因子受容体(EGFR)キナーゼの阻害剤；SU-11248(WO 0 1 / 6 0 8 1 4)、SU5416(US 5, 8 8 3, 1 1 3 およびWO 9 9 / 6 1 4 2 2)、SU6668(US 5, 8 8 3, 1 1 3 およびWO 9 9 / 6 1 4 2 2)、CHIR-258(US 6, 6 0 5, 6 1 7 およびUS 6, 7 7 4, 2 3 7)、パタラニブまたはPTK-787(US 6, 2 5 8, 8 1 2)、VEGF-Trap(WO 0 2 / 5 7 4 2 3)、B43 - ゲニステイン(WO - 0 9 6 0 6 1 1 6)、フェンレチニド(レチノイン酸 p - ヒドロキシフェニルアミン)(US 4, 3 2 3, 5 8 1)、IM-862(WO 0 2 / 6 2 8 2 6)、ペバシズマブまたはAvastin(登録商標)(WO 9 4 / 1 0 2 0 2)、KRN-951、3 - [5 - (メチルスルホニルピペラジンメチル) - インドリル] - キノロン、AG-13736およびAG-13925、ピロロ[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン類、ZK-304709、Veglin(登録商標)、VMDA-3601、EG-004、CEP-701(US 5, 6 2 1, 1 0 0)、Cand5(WO 0 4 / 0 9 7 6 9)を含む、血管内皮細胞増殖因子受容体(VEGF)キナーゼ阻害剤；ペルツズマブ(WO 0 1 / 0 0 2 4 5)、トラスツマブ、およびリツキシマブのような Erb 2 チロシンキナーゼ阻害剤；RX-0201のような Akt タンパク質キナーゼ阻害剤；LY-317615(WO 9 5 / 1 7 1 8 2)、およびペリホシン(US 2 0 0 3 1 7 1 3 0 3)のようなタンパク質キナーゼ C (PKC) 阻害剤；ソラフェニブ(BAY 43-9006)、ARQ-350RP、LErafAON、BMS-354825 AMG-548、およびWO 0 3 / 8 2 2 7 2 に開示のその他のものを含む、Raf / Map / MEK / Ras キナーゼ阻害剤；線維芽細胞増殖因子受容体(FGFR)キナーゼ阻害剤；CYC - 2 0 2 またはロスコピチン(WO 9 7 / 2 0 8 4 2 およびWO 9 9 / 0 2 1 6 2)を含む、細胞依存性キナーゼ(CDK)阻害剤；KI258、3G3 mAb、AG-13736、SU-11248 およびSU6668のような血小板由来増殖因子受容体(PDGFR)キナーゼ阻害剤；およびSTI-571またはGleevec(登録商標)(イマチニブ)のような Bcr - Abl キナーゼ阻害剤および融合タンパク質を含む。

10

20

30

40

50

【 0 1 8 3 】

B. 抗エストロゲン

好ましい態様の組成物と共に抗癌治療において使用するためのエストロゲン標的剤は、タモキシフェン、トレミフェン、およびラロキシフェンを含む、選択的エストロゲン受容体モジュレーター (SERM) ; アナストロゾール (Arimidex (登録商標)) およびレトロゾール (フェマーラ (登録商標)) を含む、アロマターゼ阻害剤 ; およびフルベストラント (Faslodex (登録商標)) を含む、エストロゲン受容体ダウンレギュレーター (ERD) を含む。

【 0 1 8 4 】

C. 抗アンドロゲン

好ましい態様の組成物と共に抗癌治療において使用するためのアンドロゲン標的剤は、フルタミド、ピカルタミド、フィナスチリド、アミノグルテタミド、ケトコナゾール、およびコルチコステロイドを含む。

10

【 0 1 8 5 】

D. 他の阻害剤

好ましい態様の組成物と共に抗癌剤として使用するための他の阻害剤は、ティピファルニブまたは R-115777 (US 2 0 0 3 1 3 4 8 4 6 および WO 9 7 / 2 1 7 0 1)、BMS-2146 62、AZD-3409、および FTI-277 を含む、タンパク質ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤 ; メルパロン および ジフロモテカン (diflomotecan) (BN-80915) を含む、トポイソメラーゼ阻害剤 ; SB-743921 および MKI-833 を含む、有糸分裂キネシン紡錘体タンパク質 (KSP) 阻害剤 ; ボルテゾミブまたは ベルケイド (登録商標) (US 5, 7 8 0, 4 5 4)、XL-784 のようなプロテアソームモジュレーター ; AUY922 を含む、HSP90 モジュレーター ; および非ステロイド性抗炎症剤 I (NSAID) を含むシクロオキシゲナーゼ 2 (COX-2) 阻害剤を含む。

20

【 0 1 8 6 】

E. 癌化学療法剤

好ましい態様の組成物と共に抗癌剤として使用するための特定の癌化学療法剤は、アナストロゾール (Arimidex (登録商標))、ピカルタミド (Casodex (登録商標))、硫酸ブレオマイシン (Blenoxane (登録商標))、プスルファン (Myleran (登録商標))、プスルファン注射 (Busulfex (登録商標))、カペシタビン (Xeloda (登録商標))、N4 - ペントキシカルボニル - 5 - デオキシ - 5 - フルオロシチジン、カルボプラチン (Paraplatin (登録商標))、カルムスチン (BiCNU (登録商標))、クロラムブシル (Leukeran (登録商標))、シスプラチン (Platinol (登録商標))、クラドリピン (Leustatin (登録商標))、シクロホスファミド (Cytoxan (登録商標)) または Neosar (登録商標))、シタラビン、シトシンアラビノシド (Cytosar-U (登録商標))、シタラビンリポソーム注射 (DepoCyt (登録商標))、ダカルバジン (DTIC-Dome (登録商標))、ダクチノマイシン (Actinomycin D, Cosmegen)、塩酸ダウノルピシン (Cerubidine (登録商標))、クエン酸ダウノルピシンリポソーム注射 (DaunoXome (登録商標))、デキサメサゾン、ドセタキセル (タキソテル (登録商標)、US 2 0 0 4 0 7 3 0 4 4)、塩酸ドキソルピシン (アドリアマイシン (登録商標)、Rubex (登録商標))、エトボシド (Vepesid (登録商標))、リン酸フルダラビン (Fludara (登録商標))、5 - フルオロウラシル (Adrucil (登録商標)、Efudex (登録商標))、フルタミド (Eulexin (登録商標))、テザシチビン (tezacitibine)、ゲムシタビン (ジフルオロデオキシシチジン)、ヒドロキシウレア (Hydrea (登録商標))、イダルピシン (Idamycin (登録商標))、イホスファミド (IFEX (登録商標))、イリノテカン (Camptosar (登録商標))、L - アスパラギナーゼ (ELSPAR (登録商標))、ロイコボリンカルシウム、メルファラン (Alkeran (登録商標))、6 - メルカプトプリン (Purinethol (登録商標))、メトトレキサート (Folex (登録商標))、ミトキサントロン (Novantrone (登録商標))、マイロターゲット、パクリタキセル (タキソール (登録商標))、フェニックス (Yttrium90/MX-DTPA)、ペントスタチン、polifeprosan 20 with carmustine implant (グリアデル (登録商標))、クエン酸タモキシフェン (Nolvadex (登録商標))、テニボシド (Vumon (登録商標))、6 - チオグアニン、チオテパ、チラパザミン (Tirazone (登録商標))、注射用塩酸トポテカン (Hycamptin (登録商標))、ピンブラスチン (Velban (登録商標))、ピンクリスチン (Onco

30

40

50

vin(登録商標))、およびピノレルピン(Navelbine(登録商標))を含む。

【0187】

F. アルキル化剤

抗癌治療の好ましい態様の組成物と組み合わせて使用するためのアルキル化剤は、VNP-40101Mまたはクロレチジン(cloretizine)、オキサリプラチン(US 4,169,846、WO 03/24978およびWO 03/04505)、グルフォスファミド、マフォスファミド、エトポフォス(US 5,041,424)、プレドニムスチン；トレオスルファン；ブスルファン；イロフルベン(iroflaven)(アシルフルベン)；ペンクロメジン；ピラゾロアクリジン(PD-115934)；O6-ベンジルグアニン；デシタピン(5-アザ-2-デオキシシチジン)；プロスタリシン；マイトマイシンC(MitoExtra)；TLK-286(Telcyta(登録商標))；テモゾロミド；トラベクテジン(US 5,478,932)；AP-5280(シスプラチンのプラチネート製剤)；ポルフィロマイシン；およびクレアラジド(メクロレタミン)を含む。

10

【0188】

G. キレート化剤

抗癌治療の好ましい態様の組成物と組み合わせて使用するためのキレート化剤は、テトラチオモリブデート(WO 01/60814)；RP-697；キメラT84.66(cT84.66)；ガドホスベセット(Vasovist(登録商標))；デフェロキサミン；および所望によりエレクトロポレーション(EPT)と組み合わせたプレオマイシンを含む。

【0189】

20

H. 生物学的応答調節物質

抗癌治療の好ましい態様の組成物と組み合わせて使用するための、免疫モジュレーターのような生物学的応答調節物質は、スタウロスポリン(staurosporine)およびUCN-01、CEP-701およびミドスタウリン(WO 02/30941、WO 97/07081、WO 89/07105、US 5,621,100、WO 93/07153、WO 01/04125、WO 02/30941、WO 93/08809、WO 94/06799、WO 00/27422、WO 96/13506およびWO 88/07045参照)を含む、その大環状アナログ；squa1アミン(WO 01/79255)；DA-9601(WO 98/04541およびUS 6,025,387)；アレムツズマブ；インターフェロン類(例えばIFN-a、IFN-bなど)；インターロイキン類、特にIL-2またはアルデスロイキンならびにIL-1、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、IL-11、IL-12、天然ヒト配列の70%を超えるアミノ酸配列を有するその活性生物学的変異体；アルトレタミン(Hexalen(登録商標))；SU101またはレフルノミド(WO 04/06834およびUS 6,331,555)；レシキモドおよびイミキモド(US 4,689,338、5,389,640、5,268,376、4,929,624、5,266,575、5,352,784、5,494,916、5,482,936、5,346,905、5,395,937、5,238,944、および5,525,612)のようなイミダゾキノリン類；およびベンズアゾール類、アントラキノロン類、チオカルバ損類、およびトリプタントリン類(WO 04/87153、WO 04/64759、およびWO 04/60308)を含む、SMIPを含む。

30

40

【0190】

I. 癌ワクチン：

好ましい態様の組成物と組み合わせて使用するための抗癌ワクチンは、Avicine(登録商標)(Tetrahedron Lett. 26: 2269-70(1974))；オレゴボマブ(OvaRex(登録商標))；Theratope(登録商標)(STn-KLH)；黒色腫ワクチン；Rasタンパク質における5個の変異を指向するGI-4000シリーズ(GI-4014、GI-4015、およびGI-4016)；Gliovax-1；MelaVax；Advexin(登録商標)またはINGN-201(WO 95/12660)；HPV-16 E7をコードするSig/E7/LAMP-1；MAGE-3ワクチンまたはM3TK(WO 94/05304)；HER-2VAX；腫瘍に特異的なT細胞を刺激するACTIVE；ジーエム-CSF癌ワクチン；およびListeria monocytogenesベースのワクチンを含む。

50

【 0 1 9 1 】

J. アンチセンス治療：

好ましい態様の組成物と組み合わせて使用するための抗癌剤はまた、AEG-35156(GEM-640)；AP-12009およびAP-11014(T G F - ベータ2 - 特異的アンチセンスオリゴヌクレオチド)；AVI-4126；AVI-4557；AVI-4472；オブリメルセン(Genasense(登録商標))；JFS2；アプリノカルセン(W O 9 7 / 2 9 7 8 0)；GTI-2040(R 2 リボヌクレオチドレダクターゼ m R N A アンチセンスオリゴ)(W O 9 8 / 0 5 7 6 9)；GTI-2501(W O 9 8 / 0 5 7 6 9)；リポソーム封入 c - R a f アンチセンスオリゴデオキシヌクレオチド(LErafAON)(W O 9 8 / 4 3 0 9 5)；およびSirna-027(V E G F R - 1 m R N A を 標 的 と す る R N A i ベースの治療)のようなアンチセンス組成物を含む。

10

【 0 1 9 2 】

好ましい態様の化合物はまた、医薬組成物で気管支拡張(bronchiodilatory)または抗ヒスタミン剤と組み合わせることができる。このような気管支拡張(bronchiodilatory)剤は、抗コリン剤または抗ムスカリン剤、特に臭化イプラトロピウム、臭化オキシトロピウム、および臭化チオトロピウム、およびサルブタモール、テルブタリン、サルメテロールおよび、特に、フォルモテロールのような - 2 - アドレナリン受容体アゴニストを含む。共治療抗ヒスタミン剤は、塩酸セチリジン、フマル酸クレマスチン、プロメタジン、ロラタジン、デスロラタジンジフェンヒドラミンおよび塩酸フェキソフェナジンを含む。

【 0 1 9 3 】

好ましい態様の化合物はまた、医薬組成物で、血栓溶解疾患、心臓疾患、卒中などにおお処理に有用な化合物(例えば、アスピリン、ストレプトキナーゼ、組織プラスミノゲン活性化因子、ウロキナーゼ、抗凝血剤、抗血小板剤(例えばPLAVIX；硫酸クロピドグレル)、スタチン(例えば、LIPITORまたはアトルバスタチンカルシウム)、ZOCOR(シンバスタチン)、CRESTOR(ロスバスタチン)など)、ベータブロッカー(例えば、アテノロール)、NORVASC(ベシル酸アムロジピン)、およびACE阻害剤(例えば、リシノプリル)と組み合わせることができる。

20

【 0 1 9 4 】

好ましい態様の化合物はまた、医薬組成物で、ACE阻害剤のような抗高血圧剤、スタチン、LIPITOR(アトルバスタチンカルシウム)のような脂質低下剤、NORVASC(ベシル酸アムロジピン)のようなカルシウムチャンネルブロッカーの治療に有効な化合物と組み合わせることができる。好ましい態様の化合物は、またフィブラート、ベータブロッカー、NEP I 阻害剤、アンジオテンシン - 2 受容体アンタゴニストおよび血小板凝集阻害剤と組み合わせて使用してもよい。

30

【 0 1 9 5 】

リウマチ性関節炎を含む炎症性疾患の処置のために、好ましい態様は、抗TNF - モノクローナル抗体(例えばREMICADE、CDP-870)およびD2E7(HUMIRA)のようなTNF - 阻害剤およびTNF受容体免疫グロブリン融合分子(例えばENBREL)、IL - 1阻害剤、受容体アンタゴニストまたは可溶性IL - 1 R (例えばKINERETまたはICE阻害剤)、非ステロイド性抗炎症剤(NSAIDs)、ピロキシカム、ジクロフェナク、ナプロキセン、フルルピプロフェン、フェノプロフェン、ケトプロフェンイブプロフェン、フェナメート、メフェナム酸、インドメタシン、スリンダク、アパゾン、ピラゾロン類、フェニルブタゾン、アスピリン、COX - 2阻害剤(例えばCELEBREX(セレコキシブ)、PREXIGE(ルミラコキシブ))、メタロプロテアーゼ阻害剤(好ましくはMMP - 13選択的阻害剤)、p2x7阻害剤、2阻害剤、NEUROSTATIN、プレガバリン、低用量メトトレキサート、レフルノミド、ヒドロキシクロロキン(hydroxychloroquine)、d - ペニシラミン、オーラノフィンまたは非経腸または経口金と組み合わせ得る。

40

【 0 1 9 6 】

好ましい態様の化合物は、骨関節症の処置用の既存の治療剤と組み合わせても使用できる。組み合わせで使用する適当な薬剤は、ピロキシカム、ジクロフェナク、ナプロキセン、フルルピプロフェン、フェノプロフェン、ケトプロフェンおよびイブプロフェンのよう

50

なプロピオン酸類、メフェナム酸のようなフェナメート、インドメタシン、スリンダク、アパゾン、フェニルブタゾンのようなピラゾロン類、アスピリンのようなサリチレート、セレコキシブ、バルデコキシブ、ルミラコキシブおよびエトリコキシブのようなCOX-2阻害剤のような標準的非ステロイド性抗炎症剤(以後NSAID)、鎮痛剤およびコルチコステロイドおよびhyalganおよびsynviscのようなヒアルロン酸類のような関節内治療剤を含む。

【0197】

好ましい態様の化合物はまたViracept、AZT、アシクロビルおよびファムシクロビルのような抗ウイルス剤、およびValantのような抗敗血症化合物と組み合わせても使用してよい。

10

【0198】

好ましい態様の化合物はまた抗鬱剤(セルトラリン)、抗パーキンソン病剤(例えばデプレニル、L-ドーパ、Requip、Mirapex、セレギリン(selegine)およびラサギリンのようなMAOB阻害剤、タスマールのようなCOMT阻害剤、A-2阻害剤、ドーパミン再取り込み阻害剤、NMDAアンタゴニスト、ニコチンアゴニスト、ドーパミンアゴニスト、および神経型一酸化窒素合成酵素の阻害剤)、およびドネペジル、タクリン、COX-2阻害剤、NEUROTIN、プレガバリン、COX-2阻害剤、プロペントフィリンまたはメトリホネート(metryfonate)のような抗アルツハイマー剤のようなCNS剤と組み合わせても使用してよい。

20

【0199】

好ましい態様の化合物は、EVISTA(ラロキシフェンヒドロクロライド)、ドロロキシフェン、ラソフォキシフェンまたはフォサマックス(fosomax)のような骨粗鬆症剤およびFK-506およびラパマイシンのような免疫抑制剤と組み合わせて使用してもよい。

【0200】

好ましい態様の他の局面において、好ましい態様の1種以上の化合物を含むキットが提供される。代表的キットは、好ましい態様のPI3K阻害化合物(例えば、式I、II、またはIIIの化合物)および、PI3K阻害量の本化合物を投与することにより細胞増殖性疾患を処置するための指示を含む、添付文書または他の表示を含む。

【0201】

投与および医薬組成物

30

一般に、好ましい態様の化合物は、治療的有効量で、類似の効用を提供する薬剤に関して認可された投与方式のいずれかにより投与する。好ましい態様の化合物、すなわち、活性成分の実際の量は、処置する疾患の重症度、対象の年齢および相対的健康、使用する化合物の効果、投与の経路および形態、および他の因子のような多くの因子による。薬剤は、1日1回以上、好ましくは1日1回または2回投与できる。全てのこれらの因子は、担当医の技術の範囲内である。

【0202】

式I-IIIの化合物の治療的有効量は、約0.05~約50mg/レシピエント体重kg/日;好ましくは約0.1-25mg/kg/日、より好ましくは約0.5~10mg/kg/日の範囲であり得る。それ故、70kgのヒトへの投与について、投与範囲は最も好ましくは約35-70mg/日である。

40

【0203】

一般に、好ましい態様の化合物は、次の経路のいずれか一つにより医薬組成物として投与する:経口、漸進的(例えば、経皮、鼻腔内または坐薬による)、または非経腸(例えば、筋肉内、静脈内または皮下)投与。好ましい投与方法は、重症度に従い調節できる、好都合な毎日投与レジメンを使用する経口である。組成物は、錠剤、丸剤、カプセル剤、半固体、散剤、持続性放出製剤、液剤、懸濁剤、エリキシル剤、エアロゾル剤、または何らかの他の適当な組成物の形を取り得る。好ましい態様の化合物の他の好ましい投与方法は、吸入である。これは、呼吸管に直接治療剤を送達するための有効な方法である(米国特許5,607,915参照)。

50

【0204】

製剤の選択は、薬剤の投与方式および医薬物質のバイオアベイラビリティのような種々の因子による。吸入を介した送達のために、本化合物は液体溶液、懸濁液、エアロゾル噴射剤または乾燥粉末として製剤され、適当な投与用ディスペンサーに充填される。数タイプの医薬吸入器が存在する - ネブライザー吸入器、定量吸入器(MDI)および乾燥粉末吸入器(DPI)。ネブライザーデバイスは、高速の空気の流れを発生させ、それが治療剤(それは液体形態に製剤されている)をミストとして噴霧させ、それが患者の呼吸器に運搬される。MDIは、典型的に、圧縮ガスと共に包装された製剤である。作動により、本装置は定量の治療剤を圧縮ガスにより放出し、それにより固定量の薬剤の投与の信頼できる方法を提供する。DPIは、自由に流動する粉末の形の治療剤を分散し、それが装置により呼吸中に患者の呼気性気流に分散され得る。自由に流動する粉末を達成するために、本治療剤は、ラクトースのような賦形剤と製剤する。定量の治療剤をカプセルに貯蔵し、それが各作動により分散される。

10

【0205】

最近、バイオアベイラビリティが表面積を増やすことにより、すなわち、粒子径を縮小することにより増加できるとの原則に従った、特にバイオアベイラビリティの悪い薬剤のための医薬製剤が開発されている。例えば、米国特許4,107,288は、活性物質が高分子の架橋マトリックス上に支持されている、10~1,000nmの範囲のサイズの粒子を有する医薬製剤を記載している。米国特許5,145,684は、原体を表面修飾剤の存在下にナノ粒子(平均粒子径400nm)に粉碎し、次いで、液体媒体に分散して、顕著に高いバイオアベイラビリティを示す医薬製剤を得る方法を記載する。

20

【0206】

本組成物は、一般に、式I、II、またはIIIの化合物を少なくとも1種の薬学的に許容される賦形剤と組み合わせて含む。許容される賦形剤は、非毒性で、投与を助け、式I、II、またはIIIの化合物の治療的利益に不利に影響しない。このような賦形剤は、一般に当業者には利用可能な任意の固体、液体、半固体、またはエアロゾル組成物の場合、ガス状賦形剤であり得る。

【0207】

固体医薬賦形剤は、デンプン、セルロース、タルク、グルコース、ラクトース、スクロース、ゼラチン、麦芽、コメ、小麦、チョコク、シリカゲル、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸ナトリウム、グリセロールモノステアレート、塩化ナトリウム、乾燥脱脂乳などを含む。液体および半固体賦形剤は、グリセロール、プロピレングリコール、水、エタノールおよび、石油、動物、植物または合成起源のもの、例えば、ピーナッツ油、ダイズ油、鉱油、ゴマ油などを含む種々の油から選択し得る。特に注射可能溶液に、好ましい液体担体は、水、食塩水、水性デキストロース、およびグリコールを含む。

30

【0208】

圧縮ガスもエアロゾル形態の好ましい態様の化合物の分散に使用し得る。この目的に適切な不活性ガスは、窒素、二酸化炭素などである。他の適当な医薬賦形剤およびそれらの製剤は、Remington's Pharmaceutical Sciences, edited by E. W. Martin (Mack Publishing Company, 18th ed., 1990)に記載されている。

40

【0209】

製剤中の化合物の量は、当業者により用いられる全範囲内で変わり得る。典型的に、本製剤は、重量パーセント(wt%)ベースで、全製剤に基づき約0.01-99.99wt%の式I、II、またはIIIの化合物を含み、残りは1種以上の適当な医薬賦形剤である。好ましくは、本化合物は、約1-80wt%のレベルで存在する。

【0210】

一般的合成方法

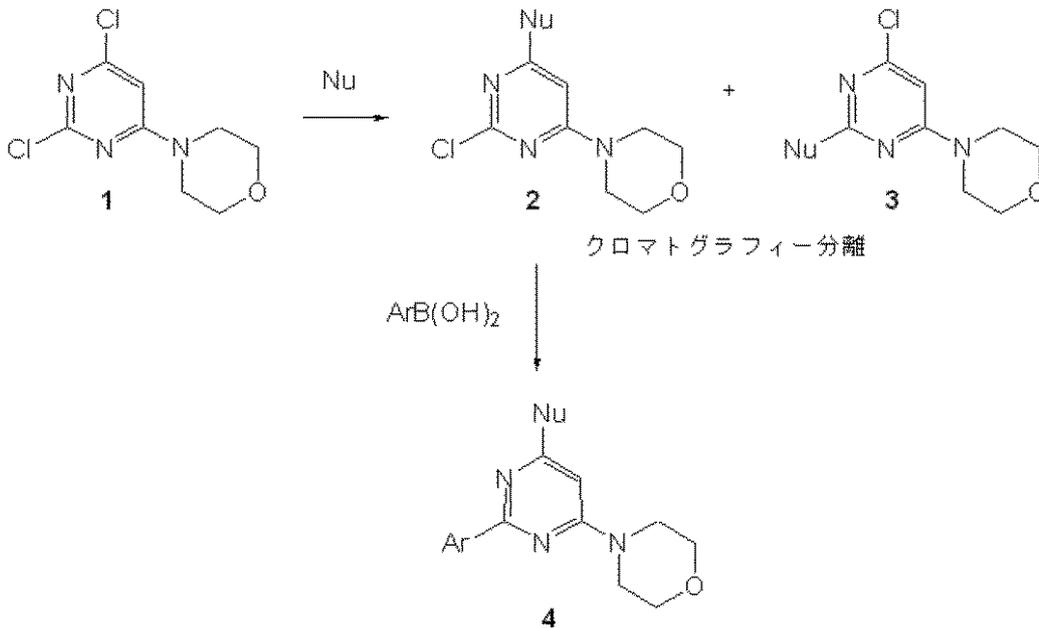
本発明の化合物は、当業者に既知の方法を通して得ることができる。例えば、2,4-ジクロロ-6-ホルノピリミジン1(スキーム1)のようなハロゲン化ピリミジニル化合物を、適当な酸素、窒素または硫黄求核剤と反応させて、2個の位置異性中間体2およ

50

び 3 を得る。化合物 2 および 3 を、例えばクロマトグラフィー、分取 H P L C または再結晶のような、当業者に既知の適当な分離技術を通して分離できる。適当なボロン酸類またはエステル類との続く Suzuki 反応により、所望の化合物 4 をスキーム 1 に示す通りに得る。

【化 8】

スキーム 1 :



10

20

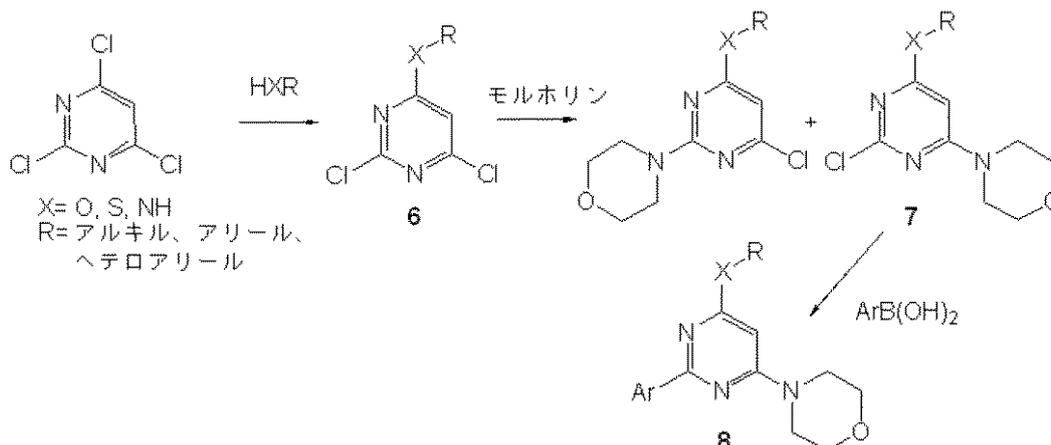
【 0 2 1 1】

別法として、市販の 2, 4, 6 - トリクロロピリミジンを出発物質として使用できる。適当な求核剤での求核性芳香族性置換または Buchwald 条件を使用した芳香族性アミン類との反応により、6 - 置換 2, 4 - ジクロロピリミジン中間体 6 (スキーム 2) を得る。求核性芳香族性置換条件下でのモルホリンとの反応は、2 個の位置異性中間体の形成に至る。所望の中間体 7 を、上記の方法を使用して単離できる。続く Suzuki 条件下での適当なボロン酸類またはエステル類とのカップリングにより、所望の生成物 8 を得る。

30

【化 9】

スキーム 2 :



40

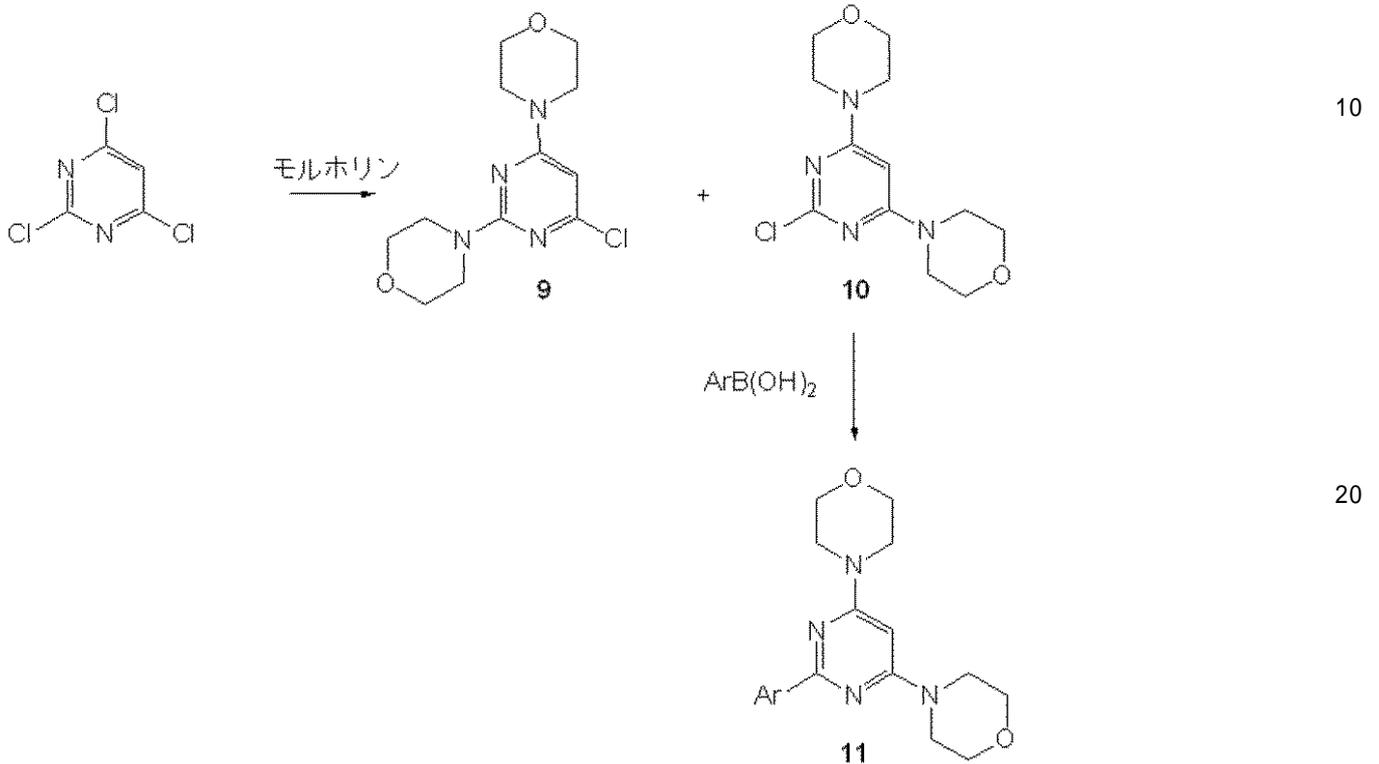
【 0 2 1 2】

50

さらなる別法として、スキーム 3 に示すように、2, 4, 6 - トリクロロピリミジン、例えばモルホリンのような求核剤と、二置換クロロピリミジンを得るための強制条件下で反応させ得る。再び、2 個の位置異性体 9 および 10 を分離し、10 を適当なボロン酸類およびエステル類とのSuzukiカップリングに付して、所望の生成物 11 を得る。

【化 10】

スキーム 3 :



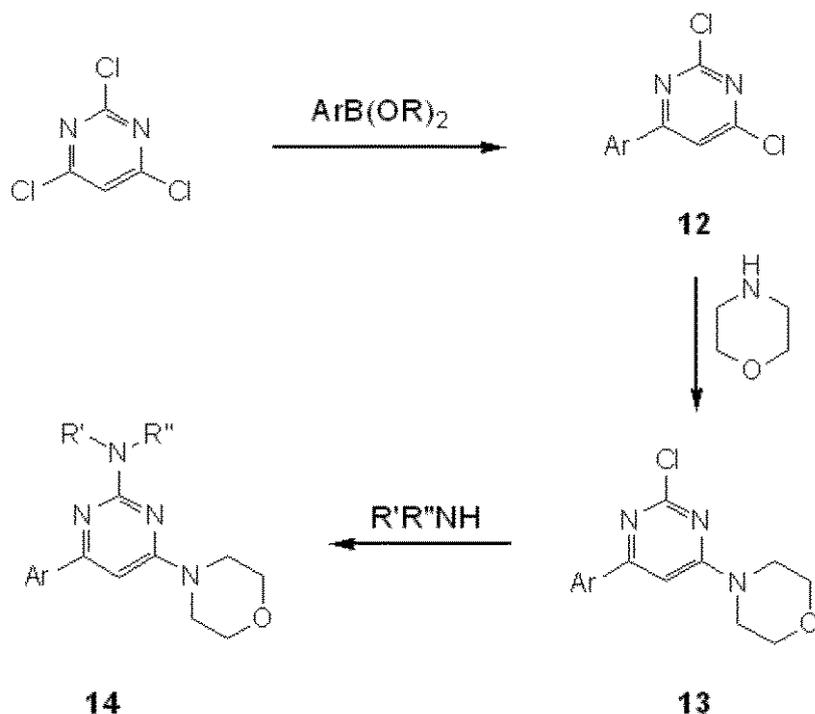
【0213】

2, 4, 6 - トリクロロピリミジン、ボロン酸エステルとSuzuki条件下で反応させて、6 - アリール - 2, 4 - ジクロロピリミジン 12 (スキーム 4) を得る。求核性芳香族性置換条件下でのモルホリンとの反応により、13 の形成に至る。最後に 6 - アリール - 置換 4 - モルホリニル - 2 - アミン 14 を、クロライド 13 の適当な芳香族性アミン類でのBuchwald条件を使用した求核性芳香族性置換により導き得る。

30

【化 1 1】

スキーム 4 :



10

20

【 0 2 1 4】

さらに、当業者には明らかな通り、慣用の保護基が、ある官能基が望まない反応を受けることを阻止するために必要であるかもしれない。種々の官能基のための適当な保護基ならびに特定の官能基の保護および脱保護の適当な条件は当業者に既知である。例えば、多くの保護基が、T. W. Greene and G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Third Edition, Wiley, New York, 1999およびそれに引用されている引用文献に記載されている。

30

【 0 2 1 5】

さらに、好ましい態様の化合物は、1個以上のキラル中心を含む。従って、望むならば、このような化合物を純粋立体異性体として、すなわち、個々のエナンチオマーまたはジアステレオマーとして、または立体異性体富化混合物として製造または単離できる。すべてのこのような立体異性体(および富化混合物)は、特記しない限り、好ましい態様の範囲内に入る。純粋立体異性体(または富化混合物)を、例えば、当分野で既知の光学活性出発物質または立体選択的を使用して製造し得る。あるいは、このような化合物のラセミ混合物を、例えば、キラルカラムクロマトグラフィー、キラル分割剤などを使用して分離できる。

40

【 0 2 1 6】

次の反応のための出発物質は、一般的に既知化合物であるか、または既知の方法によりまたはその明らかな改変により製造できる。例えば、出発物質の多くが、Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, USA)、Bachem(Torrance, California, USA)、Emka-ChemまたはSigma(St. Louis, Missouri, USA)のような商業的供給社から入手可能である。他のものは、Fieser and Fieser's *Reagents for Organic Synthesis*, Volumes 1-15 (John Wiley and Sons, 1991), *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds*, Volumes 1-5 and Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989), *Organic Reactions*, Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), *March's Advanced Organic Chemistry*, (John Wiley and Sons, 4th Edition), and *Larock's Comprehensive Organic Transformations* (VCH Publishers Inc., 1989)のような標準的参考書に記載の方法またはその明らかな改変により

50

製造できる。

【0217】

好ましい態様の種々の出発物質、中間体、および化合物は、適当であれば、沈殿、濾過、結晶化、蒸発、蒸留、およびクロマトグラフィーのような慣用の技術を使用して単離および精製し得る。これらの化合物の特徴付けは、融点、マススペクトル、核磁気共鳴、および種々の他の分光分析によるような慣用法を使用して行い得る。

【0218】

好ましい態様の化合物は、Suzukiカップリングのようなパラジウム介在カップリング反応を用いて製造できる。該カップリングは、ヘテロ環またはアリアル環系を、該環が適切に活性化または官能化されるならば、該環系の各位置で官能化するために使用できる。

10

【0219】

Suzukiカップリング(Suzuki et al., Chem. Commun. (1979) 866)を使用して最終背生物を形成でき、次のスキームにおけるような官能化ボロンサンエステル類との処理によるような既知条件下で行い得る：

【0220】

好ましい態様の化合物、特に式 I、II、およびIIIの化合物のより具体的な合成を、次の方法および実施例に提供する：

【実施例】

【0221】

実施例

20

次の実施例に関して、好ましい態様の化合物をここに記載の方法を使用して、または当業者に既知の他の方法を使用して合成した。

【0222】

本化合物および/または中間体は、2695 Separation Module(Milford, MA)を伴うWaters Millenniumクロマトグラフィーシステムを使用した高速液体クロマトグラフィー(HPLC)により特徴付けした。分析的カラムは、Alltech(Deerfield, IL)からの逆相Phenomene x Luna C18 - 5 μ 、4.6 x 50 mmであった。勾配溶出を使用し(流速2.5 mL/分)、典型的に5%アセトニトリル/95%水で開始し、10分間にわたり100%アセトニトリルまで進めた。全溶媒は0.1%トリフルオロ酢酸(TFA)を含んだ。化合物を、220または254 nmいずれかの紫外線(UV)吸収により検出した。HPLC溶媒は、Burdick and Jackson(Muskegan, MI)またはFisher Scientific(Pittsburgh, PA)からであった。

30

【0223】

いくつかの例では、純度を、例えば、Baker-Flex Silica Gel 1B2-Fフレキシブルシートのような、ガラスまたはプラスチック裏打ちシリカゲルプレートを使用した薄層クロマトグラフィー(TLC)により評価した。TLC結果は、紫外線光下、または既知のヨウ素蒸気および他の種々の染色技術を用いることにより容易に目視された。

【0224】

質量分光分析は、2種のLCMS装置の一つで行った：Waters System(Alliance HT HPLCおよびMicromass ZQ質量分光計；カラム：Eclipse XDB-C18、2.1 x 50 mm；勾配：4分間にわたり、水中5 - 95% (または35 - 95%、または65 - 95%または95 - 95%)アセトニトリルと0.05% TFA；流速0.8 mL/分；分子量範囲200 - 1500；コーン電圧20 V；カラム温度40)またはHewlett Packard System(Series 1100 HPLC；カラム：Eclipse XDB-C18、2.1 x 50 mm；勾配：4分間にわたり、水中5 - 95%アセトニトリルと0.05% TFA；流速0.8 mL/分；分子量範囲150 - 850；コーン電圧50 V；カラム温度30)。全ての質量はプロトン化親イオンのものとして記載した。

40

【0225】

GCMS分析を、Hewlett Packard装置(Mass Selective Detector 5973を備えたHP6890 Seriesシリーズ；注入量：1 μ L；初期カラム温度：50；最終カラム温度：250；ランプ時間：20分間；ガス流速：1 mL/分；カラム：5%フェニルメチルシロキサン

50

、Model No. HP 190915-443、直径：30.0 m × 25 m × 0.25 m)で行う。

【0226】

核磁気共鳴(NMR)分析を、いくつかの化合物で、Varian 300 MHz NMR(Palo Alto, CA)で行った。スペクトル参照は、TMSまたは溶媒の既知化学シフトであった。いくつかの化合物サンプルは、サンプル溶解性を高めるために高温(例えば、75)で行った。

【0227】

いくつかの化合物の純度を元素分析(Desert Analytics, Tucson, AZ)で測定する。

【0228】

融点は、Laboratory Devices Mel-Temp装置(Holliston, MA)で測定する。

【0229】

分取分離は、Flash 40クロマトグラフィー系およびKP-Sil, 60A(Biotage, Charlottesville, VA)で、またはシリカゲル(230 - 400メッシュ)充填材を使用したフラッシュカラムクロマトグラフィー、またはWaters 2767 Sample Manager、C - 18逆相カラム、30 × 50mm、流速75 mL/分を使用するHPLCを使用して行う。Flash 40 Biotage系およびフラッシュカラムクロマトグラフィーに用いる典型的溶媒は、ジクロロメタン、メタノール、酢酸エチル、ヘキサン、アセトン、水性アンモニア(または水酸化アンモニウム)、およびトリエチルアミンである。逆相HPLCに用いる典型的溶媒は、種々の濃度のアセトニトリルおよび水と0.1%トリフルオロ酢酸である。

10

【0230】

好ましい態様に従う有機化合物は、互変異性の現象を示し得ることは理解すべきである。本明細書中の化学構造が可能な互変異性体形態の一つしか示すことができないが、好ましい態様は、記載の構造の全ての互変異性体形態を含むと理解すべきである。

20

【0231】

本発明は、説明のためにここに明示した態様に限定されず、蒸気開示の範囲内に入る全てのそのような形態も包含することは理解すべきである。

【0232】

下記実施例ならびに本明細書を通して、次の略語は次の意味を有する。定義していないならば、その用語はその一般的に受け入れられている意味を有する。

【表1】

略語

30

ACN	アセトニトリル
DCM	ジクロロメタン
DEEA	ジイソプロピルエチルアミン
DME	1,2-ジメトキシエタン
DMF	N,N-ジメチルホルムアミド
dppf	1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン
EtOAc	酢酸エチル
EtOH	エタノール
MeOH	メタノール
NaHCO ₃	重炭酸ナトリウム
NBS	N-ブロモスクシンイミド
NMP	N-メチル-2-ピロリドン
RTまたはrt	室温
THF	テトラヒドロフラン

40

【0233】

次の方法を式I、II、またはIIIの化合物の製造に使用した：

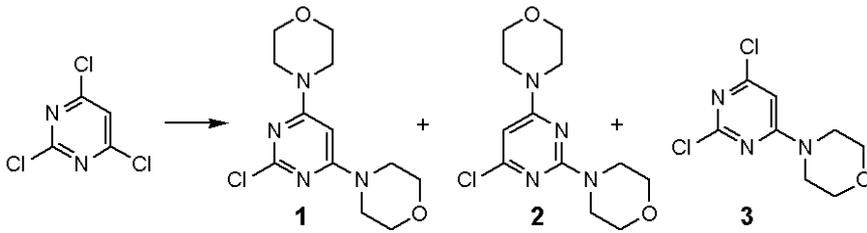
【0234】

方法1

50

2, 4 - ジモルホリノ - 6 - クロロピリミジンの製造

【化 1 2】



乾燥丸底フラスコに、2, 4, 6 - トリクロロピリミジン (5 g、27 mmol) および EtOH (200 mL)、続いて DIEA (16 mL、82 mmol) を 0 で添加した。モルホリン (5.6 g、68 mmol) を 0 でゆっくり添加した。反応物をゆっくり室温に温め、一夜攪拌した。LC および LCMS は、2, 4 - ジモルホリノ - 6 - クロロピリミジン 2 および 4, 6 - ジモルホリノ - 2 - クロロピリミジン 1 の混合物 (7 : 1) の形成を示した。2, 6 - ジクロロ - 4 - モルホリノピリミジン 3 の形成も観察された。水 (700 mL) を反応混合物に添加し、得られた沈殿を濾過して、7 g の上記混合物を得た。粗物質をシリカゲルクロマトグラフィー (3% - 20% EtOAc - DCM) で精製して、4, 6 - ジモルホリノ - 2 - クロロピリミジン (1、500 mg、6%) ; 2, 4 - ジモルホリノ - 6 - クロロピリミジン (2、4.6 g、59%) および 2, 6 - ジクロロ - 4 - モルホリノピリミジン (3、1.5 g、24%) を得た。

【0235】

4, 6 - ジモルホリノ - 2 - クロロピリミジン 1 : LCMS(m/z) : 284.8(MH⁺) ; ¹H NMR(CDCI₃) : 5.4(s, 1H), 3.76(q, 8H), 3.55(q, 8H)。

【0236】

2, 4 - ジモルホリノ - 6 - クロロピリミジン 2 : LCMS(m/z) : 284.8(MH⁺) ; ¹H NMR(CDCI₃) : 5.88(s, 1H), 3.74(m, 12H), 3.55(q, 4H)。

【0237】

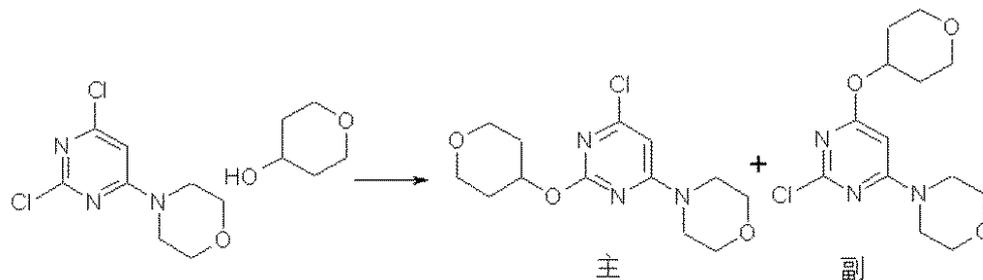
2, 4 - ジクロロ(dichloro) - 6 - モルホリノピリミジン 3 : LCMS(m/z) : 233.8(MH⁺) ; ¹H NMR(CDCI₃) : 6.4(s, 1H), 3.77(m, 4H), 3.65(bs, 4H)。

【0238】

方法 2

4 - クロロ - 6 - モルホリノ - 2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルオキシ)ピリミジン および 2 - クロロ - 4 - モルホリノ - 6 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルオキシ)ピリミジン の製造

【化 1 3】



THF (45 mL) 中の 2, 4 - ジクロロ - 6 - モルホリノピリミジン (750 mg、3.20 mmol) および水素化ナトリウム (60%、135 mg、3.36 mmol) の懸濁液を、N₂ 下で 0 に冷却した。15 分間攪拌後、THF (25 mL) 中のテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - オール (0.320 mL、3.36 mmol) 溶液を、45 分間にわたり滴下した。溶液を 13 時間攪拌し、氷浴は室温に温めた。出発物質の約 65% が LC で検出され、さらに 1.05 当量の水素化ナトリウム (135 mg、3.36 mmol) およびテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - オール (0.320 mL、3.36 mmol) を添加した。混合物をさらに 14 時間攪拌した。反

応混合物を EtOAc (350 mL) および NaHCO₃ (飽和) (75 mL) で処理した。有機層を分離し、水 (50 mL)、次いで塩水 (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (30 - 40% EtOAc / ヘキサン) で精製して、2 個の位置異性体を白色固体として得た：主異性体として 4 - クロロ - 6 - モルホリノ - 2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルオキシ) ピリミジン (620 mg、65%) および副異性体として 2 - クロロ - 4 - モルホリノ - 6 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルオキシ) ピリミジン (95.4 mg、10%)。

【0239】

4 - クロロ - 6 - モルホリノ - 2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルオキシ) ピリミジン：LCMS(m/z)：300.0(MH⁺)；¹H NMR(DMSO-d₆, 300 MHz)：6.61(s, 1H), 5.02(m, 1H), 3.79-3.85(m, 2H), 3.54-3.68(m, 8H), 3.44-3.52(m, 2H), 1.92-2.01(m, 2H), 1.54-1.68(m, 2H)。

10

【0240】

2 - クロロ - 4 - モルホリノ - 6 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルオキシ) ピリミジン：LCMS(m/z)：300.0(MH⁺)；¹H NMR(DMSO-d₆, 300 MHz)：6.11(s, 1H), 5.10(m, 1H), 3.79-3.85(m, 2H), 3.44-3.64(m, 10H), 1.92-2.01(m, 2H), 1.54-1.68(m, 2H)。

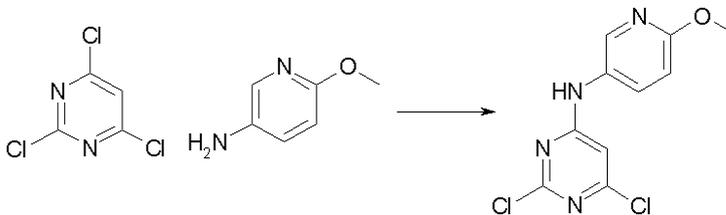
【0241】

方法 3

2, 6 - ジクロロ - N - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 4 - アミンの製造

20

【化 1 4】



アセトニトリル (100 mL) 中の 2, 4, 6 - トリクロロピリミジン (2.0 mL、17.4 mmol)、3 - アミノ - 6 - メトキシピリジン (1.5 mL、19.1 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (6.1 mL、34.8 mmol) の溶液を、55 で N₂ 下 15 時間攪拌した。次いで反応混合物を EtOAc (400 mL) および NaHCO₃ (飽和) (100 mL) に分配した。有機層を分離し、塩水 (75 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (20 - 30% EtOAc / ヘキサン) で精製して、2, 6 - ジクロロ - N - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 4 - アミン (2.51 g、53%) をオフホワイト色固体として得た。LCMS(m/z)：270.9 および 272.9(MH⁺)；¹H NMR(CDCl₃)：

30

8.13(d, J=2.7Hz, 1H), 8.55(dd, J=8.5, 2.7Hz, 1H), 6.84(d, J=8.4Hz, 1H), 6.84(bs, 1H), 6.35(s, 1H), 3.97(s, 3H)。

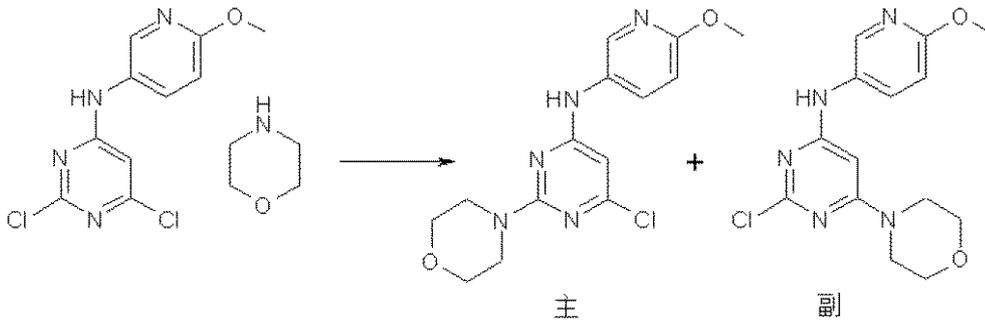
【0242】

方法 4

6 - クロロ - N - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 2 - モルホリノピリミジン - 4 - アミンおよび 2 - クロロ - N - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 6 - モルホリノピリミジン - 4 - アミンの製造

40

【化15】



10

ACN(30 mL)中の2,6-ジクロロ-N-(6-メトキシピリジン-3-イル)ピリミジン-4-アミン(2.00 g、7.36 mmol)、モルホリン(0.835 mL、9.57 mmol)、およびジイソプロピルエチルアミン(1.92 mL、11.04 mmol)の溶液を、45 でN₂下13時間撹拌した。次いで反応混合物をEtOAc(200 mL)およびNaHCO₃(飽和)(50 mL)に分配した。有機層を分離し、塩水(25 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(30-55% EtOAc/ヘキサン)で精製して、2個の位置異性体を白色固体として得た：主異性体として6-クロロ-N-(6-メトキシピリジン-3-イル)-2-モルホリノピリミジン-4-アミン(2.49 g、84%)および副異性体として2-クロロ-N-(6-メトキシピリジン-3-イル)-6-モルホリノピリミジン-4-アミン(366 mg、12%)。

20

【0243】

6-クロロ-N-(6-メトキシピリジン-3-イル)-2-モルホリノピリミジン-4-アミン：LCMS(m/z)：322.0(MH⁺)；¹H NMR(CDCl₃)：8.14(d, J=3Hz, 1H), 7.57(dd, J=8.7, 3Hz, 1H), 6.77(d, J=8.7Hz, 1H), 6.30(bs, 1H), 5.80(s, 1H), 3.94(s, 3H), 3.71-3.77(m, 8H)。

【0244】

2-クロロ-N-(6-メトキシピリジン-3-イル)-6-モルホリノピリミジン-4-アミン：LCMS(m/z)：322.0(MH⁺)；¹H NMR(CDCl₃)：8.11(d, J=2.7Hz, 1H), 7.50(dd, J=8.7, 2.7Hz, 1H), 6.80(d, J=8.6Hz, 1H), 6.48(bs, 1H), 5.37(s, 1H), 3.95(s, 3H), 3.69-3.73(m, 4H), 3.46-3.50(m, 4H)。

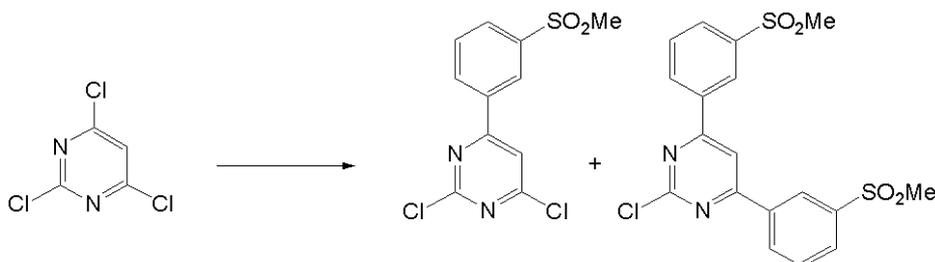
30

【0245】

方法5

2,4-ジクロロ-6-(3-(メチルスルホニル)フェニル)ピリミジンの合成

【化16】



40

DME：2M Na₂CO₃(3：1、12 mL)中のトリクロロピリミジン(1 g、5.45 mmol)、3-(メチルスルホニル)フェニルボロン酸(1.2 g、6.00 mmol、1.1当量)およびPd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(224 mg、0.27 mmol、0.05当量)の混合物を、85 で2時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、LCMS分析は、2,4-ジクロロ-6-(3-(メチルスルホニル)フェニル)ピリミジンおよび2-クロロ-4,6-ビス(3-(メチルスルホニル)フェニル)ピリミジン(3：2)の混合物を確認した。EtOAc(200 mL)、続いて水(40 mL)を添加し、固体を破壊し、濾取した。固体はほとんど2-クロロ-4,6-ビス(3-(メチルスルホニル)フェニル)ピリミジンであった。有機層を分離し、塩水(25 mL)で洗浄し、乾燥させた(Na₂SO₄)。溶媒を減圧下濃縮

50

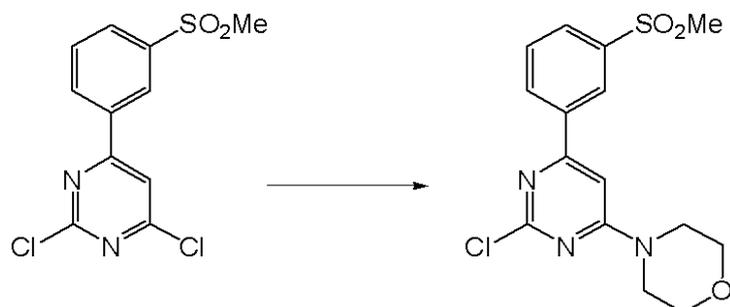
し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(30% EtOAc / ヘキサン)で精製して、所望の 2,4 - ジクロロ - 6 - (3 - (メチルスルホニル)フェニル)ピリミジンを得た。LC-MS(m/z): 302.8(MH⁺)、R t : 1.51分。

【0246】

方法6

4 - (2 - クロロ - 6 - (3 - (メチルスルホニル)フェニル)ピリミジン - 4 - イル)モルホリンの合成

【化17】



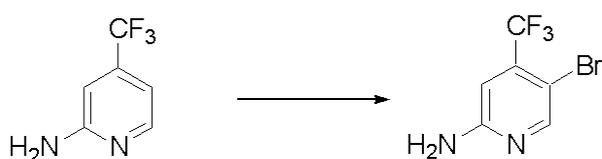
2,4 - ジクロロ - 6 - (3 - (メチルスルホニル)フェニル)ピリミジン(220 mg、0.72 mmol、1 当量)を EtOH (5 mL)に溶解し、DIEA (0.31 mL、2.2 mmol、3 当量)を添加した。反応混合物を 0 に冷却し、モルホリン(94 mg、1.1 mmol、1.6 当量)を添加した。反応混合物を室温で3日間攪拌した。エタノールを減圧下濃縮し、残渣を EtOAc および飽和水性 NaHCO₃ に分配した。有機層を分離し、水で洗浄し、乾燥させた(Na₂SO₄)。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(3% EtOAc / DCM to 40% EtOAc / DCM)で精製して、所望の生成物を得た(150 mg、58%)。LCMS(m/z): 302.8(MH⁺)、R t : 1.51分。

【0247】

方法7

5 - ブロモ - 4 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジルアミンの合成

【化18】



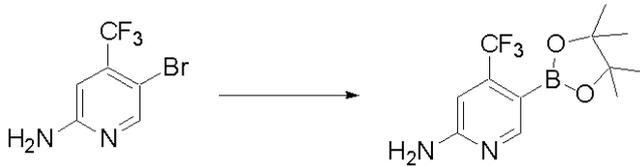
クロロホルム(200 mL)中の 2 - アミノ - 4 - トリフルオロメチルピリジン(10.0 g、62.1 mmol)の溶液に NBS (12.0 g、67.4 mmol)を添加した。溶液を暗所で2時間攪拌し、その時点で、それを DCM (200 mL)および 1 N NaOH (200 mL)に添加した。混合により、層が分離し、有機層を NaCl (飽和)(100 mL)で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗物質をシリカゲルクロマトグラフィー(0 - 5% EtOAc / CH₂Cl₂)で精製して、12.0 g (80%)の 5 - ブロモ - 4 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジルアミンを得た: LCMS(m/z): 241/243(MH⁺); ¹H NMR(CDCl₃): 8.28(s, 1H), 6.77(s, 1H), 4.78(bs, 2H)。

【0248】

方法8

5 - (4,4,5,5 - テトラメチル(1,3,2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)) - 4 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジルアミンの合成

【化 19】



乾燥 500 mL フラスコに、5 - プロモ - 4 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジルアミン (11.8 g、49.0 mmol)、酢酸カリウム (14.4 g、146.9 mmol)、4,4,5,5 - テトラメチル - 2 - (4,4,5,5 - テトラメチル - 1,3,2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1,3,2 - ジオキサボロラン (13.6 g、53.9 mmol) および ジオキサン (300 mL) を添加した。アルゴンを、溶液を通して 15 分間バブリングし、その時点で 1,1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウム(II)クロライドジクロロメタン付加物 (2.0 g、2.45 mmol) を添加した。反応物を、115 °C 油浴中、8 時間、アルゴン下に還流した。室温に冷却後、ジオキサンを真空で除去した。EtOAc (500 mL) を添加し、得られたスラリーを超音波処理し、濾過した。さらに EtOAc (500 mL) を使用して、固体を洗浄した。合わせた有機抽出物を濃縮し、粗物質をシリカゲルクロマトグラフィー (30 - 40 % EtOAc / ヘキサン) で部分的に精製した。溶媒除去後、ヘキサン (75 mL) を添加した；超音波処理後、得られた固体を濾過し、高真空で 3 日間乾燥させて、2.4 g のオフホワイト色固体を得た。¹H NMR によると、本物質はボロン酸エステルおよび 2 - アミノ - 4 - トリフルオロメチルピリジン副産物の 5 : 1 混合物であった。本物質をそのまま続く Suzuki 反応に使用した；LCMS(m/z) : 207 (ボロン酸の MH⁺、LC 上のインサイチュ生成物加水分解により得る) ; ¹H NMR(CDC₃) : 8.50(s, 1H), 6.72(s, 1H), 4.80(bs, 2H), 1.34(s, 12H)。

10

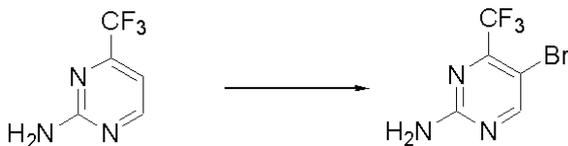
20

【0249】

方法 9

5 - プロモ - 4 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 2 - アミンの合成

【化 20】



クロロホルム (300 mL) 中の 2 - アミノ - 4 - トリフルオロメチルピリミジン (8.0 g、49.1 mmol) の溶液に、N - プロモスクシンイミド (8.9 g、50 mmol) を添加した。溶液を暗所で 16 時間攪拌し、その時点でさらに N - プロモスクシンイミド (4.0 g、22.5 mmol) を添加した。さらに 4 時間攪拌後、その溶液を CH₂Cl₂ (200 mL) および 1 N NaOH (200 mL) に添加した。混合すると、層が分離し、有機層を NaCl (飽和) (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、10.9 g (82 %) の 5 - プロモ - 4 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリミジルアミンを得た；LCMS(m/z) : 42/244 (MH⁺) ; ¹H NMR(CDC₃) : 8.52(s, 1H), 5.38(bs, 2H)。

30

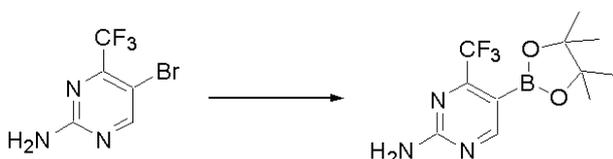
40

方法 10

【0250】

5 - (4,4,5,5 - テトラメチル(1,3,2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)) - 4 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 2 - イルアミンの合成

【化 21】



乾燥 500 mL フラスコに、5 - プロモ - 4 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリミジルア

50

ミン(10.1 g、41.7 mmol)、酢酸カリウム(12.3 g、125.2 mmol)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン(11.6 g、45.9 mmol)およびジオキサン(150 mL)を添加した。アルゴンを、溶液を通して15分間バブリングし、その時点で1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウム(II)クロライド(1.7 g、2.1 mmol)を添加した。反応物を、115 °Cの油浴中、6時間、アルゴン下で還流した。室温に冷却後、ジオキサンを真空で除去した。EtOAc(500 mL)を添加し、得られたスラリーを超音波処理し、濾過した。さらにEtOAc(500 mL)を使用して固体を洗浄した。合わせた有機抽出物を濃縮し、粗物質をシリカゲルクロマトグラフィー(30-40% EtOAc/ヘキサン)で精製して、4.40 gのオフホワイト色固体を得た。¹H NMRによると、本物質は、ボロン酸エステルおよび2-アミノ-4-トリフルオロメチルピリミジン副産物の1:1混合物であった。本物質をそのまま続くSuzuki反応に使用した。LCMS(m/z): 208(ボロン酸のMH⁺、LC上のインサイチュ生成物加水分解により得る); ¹H NMR(CDCl₃): 8.72(s, 1H), 5.50(bs, 2H), 1.34(s, 12H)。

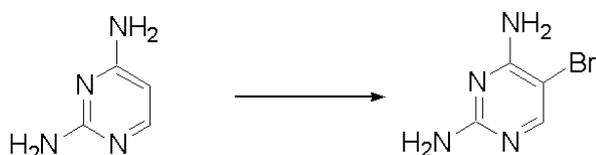
10

【0251】

方法11

5-プロモピリミジン-2,4-ジアミンの合成

【化22】



20

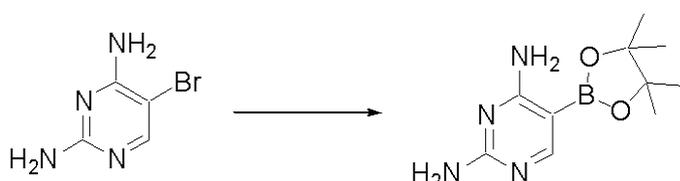
クロロホルム(30 mL)中の2,4-ジアミノピリミジン(1.0 g、9.1 mmol)の溶液に、N-ブロモスクシンイミド(1.62 g、9.08 mmol)を添加した。溶液を暗所で12時間攪拌し、その時点でそれをCH₂Cl₂(150 mL)および1N NaOH(50 mL)に添加した。形成した固体を濾過し、水で濯ぎ、真空で濃縮して、1.4 g(74%)の5-プロモピリミジン-2,4-ジアミンを得た: LCMS(m/z): 189/191(MH⁺); ¹H NMR(DMSO-d₆): 7.78(s, 1H), 6.58(bs, 2H), 6.08(bs, 2H)。

【0252】

方法12

5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリミジン-2,4-ジアミンの合成

【化23】



40

乾燥1 Lフラスコに、5-プロモピリミジン-2,4-ジアミン(30.0 g、158.7 mmol)、酢酸カリウム(45.8 g、466.7 mmol)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン(51.16 g、202.2 mmol)およびジオキサン(500 mL)を添加した。アルゴンを、溶液を通して15分間バブリングし、その時点で1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウム(II)クロライド(2.53 g、3.11 mmol)を添加した。反応物を、115 °Cの油浴中、16時間、アルゴン下で還流した。室温に冷却後、固体無機物質を濾過し、EtOAc(1 L)で濯いだ。有機濾液を真空で濃縮し、得られた固体にジクロロメタン(1 L)を添加した。超音波処理後、固体を濾過した。固体は脱臭素化2,4-ジアミノピリミジンであった。所望のボロン酸エステルを含む濾液を真空で濃縮した。この残渣にジエチルエーテル(100 mL)を添加した。超音波処理後、溶液を濾過し、

50

さらにジエチルエーテル(50 mL)で濯ぎ、得られた固体を高真空下で乾燥させて、所望の2,4-ジアミノピリミジン-5-ボロン酸エステル(10.13 g、27%)を得た。¹H NMRによると、本物質は、2,4-ジアミノピリミジン-5-ボロン酸エステルおよび2,4-ジアミノピリミジン副産物の4:1混合物であった。本物質をそのまま続くSuzuki反応に使用した。LCMS(m/z): 155(ボロン酸のMH⁺、LC上のインサイチュ生成物加水分解により得る); ¹H NMR(CDCl₃+CD₃OD): 8.16(s, 1H), 1.34(s, 12H)。

【0253】

方法13

4-メトキシピリミジン-2-イルアミンの合成

【化24】



MeOH(100 mL)中の4,6-ジクロロ-2-アミノピリミジン(5.0 g、30.5 mmol)溶液に、25%ナトリウムメトキシド(6.59 g、30.5 mmol)を添加した。溶液を20時間還流し、その時点でメタノールを真空で除去した。残渣をEtOAc(350 mL)に溶解し、H₂O(100 mL)およびNaCl(飽和)(100 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、4.4 g(90%)の4-クロロ-6-メトキシピリミジン-2-イルアミンを得た。

【0254】

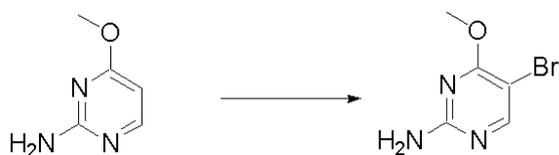
EtOAc(200 mL)およびエタノール(150 mL)中の4-クロロ-6-メトキシピリミジン-2-イルアミン(4.4 g、27.7 mmol)の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン(9.6 mL、55.3 mmol)および10%パラジウム/炭素(2.9 g、2.77 mmol)を添加した。不均質溶液をH₂のバルーン雰囲気下14時間攪拌し、その時点で溶液をCeliteパッドを通して濾過し、揮発物を真空で除去した。残渣をEtOAc(200 mL)に溶解し、Na₂CO₃(飽和)(100 mL)およびNaCl(飽和)(100 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、3.1 g(90%)の4-メトキシピリミジン-2-イルアミンを得た。LCMS(m/z): 126(MH⁺)。 ¹H NMR(CDCl₃): 8.00(d, J = 5.7 Hz, 1H), 6.08(d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.98(bs, 2H), 3.84(s, 3H)。

【0255】

方法14

5-プロモ-4-メトキシピリミジン-2-イルアミンの合成

【化25】



クロロホルム(600 mL)中4-メトキシピリミジン-2-イルアミン(1.84 g、14.7 mmol)の溶液に、N-プロモスクシンイミド(2.62 g、14.7 mmol)を添加した。暗所で5時間攪拌後、本溶液をCH₂Cl₂(200 mL)および1N NaOH(100 mL)に添加した。混合すると、層が分離し、有機層をNaCl(飽和)(100 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、2.88 g(96%)の5-プロモ-4-メトキシピリミジン-2-イルアミンを得た。LCMS(m/z): 204/206(MH⁺)。 ¹H NMR(CDCl₃): 8.10(s, 1H), 4.93(bs, 2H), 3.96(s, 3H)。

【0256】

方法15

4-メトキシ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-(1,3,2-ジオキサボロラン-2-

10

20

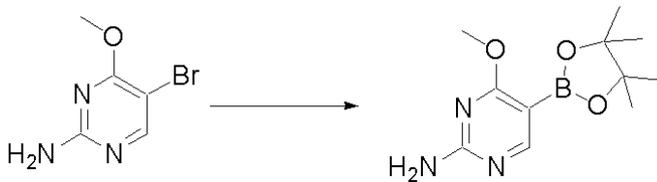
30

40

50

イル))ピリミジン - 2 - イルアミンの合成

【化 2 6】



乾燥 200 mL フラスコに、5 - ブロモ - 4 - メトキシピリミジン - 2 - イルアミン (2.88 g、14.1 mmol)、酢酸カリウム (4.16 g、42.4 mmol)、4,4,5,5 - テトラメチル - 2 - (4,4,5,5 - テトラメチル - 1,3,2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1,3,2 - ジオキサボロラン (3.76 g、14.8 mmol) および ジオキサソ (75 mL)。アルゴンを、溶液を通して 15 分間バブリングし、その時点で 1,1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウム(II)クロライドジクロロメタン付加物 (0.58 g、0.71 mmol) を添加した。反応物を、115 の油浴中、21 時間下で還流した。室温に冷却後、ジオキサソを真空で除去した。EtOAc (500 mL) を添加し、得られたスラリーを超音波処理し、濾過した。さらに EtOAc (500 mL) を使用して固体を洗浄した。合わせた有機物を濃縮し、粗物質をシリカゲルクロマトグラフィー (溶離剤として EtOAc) で精製して、2.4 g のオフホワイト色固体を得た。¹H NMR によると、本物質は、ボロン酸エステルおよび 4 - メトキシピリミジン - 2 - イルアミンの 1 : 1 混合物であった。本物質をそのまま続く Suzuki 反応に使用した。LCMS(m/z): 170 (ボロン酸の MH⁺、LC 上のインサイチュ生成物加水分解により得る); ¹H NMR(CDCl₃): 8.42(s, 1H), 5.22(bs, 2H), 3.90(s, 3H), 1.34(s, 12H)。

10

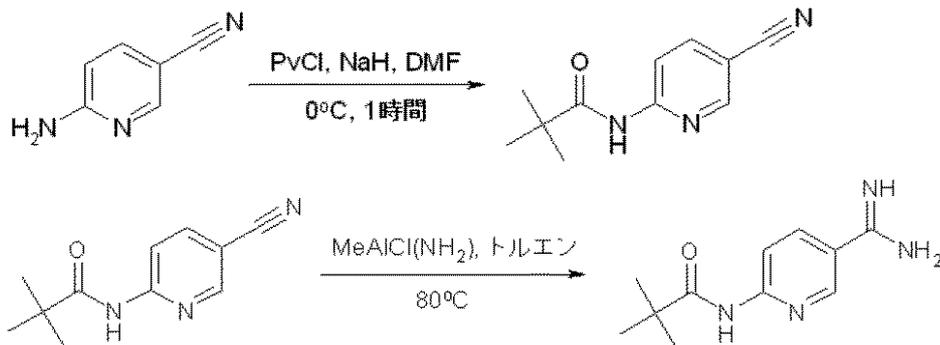
20

【0257】

方法 16

N - (5 - カルバムイミドイルピリジン - 2 - イル)ピバルアミドの合成

【化 2 7】



30

40

45 mL の DMF 中の市販の 2 - アミノ - 5 - シアノピリジン (750 mg、6.3 mmol) および水素化ナトリウム 60% (264 mg、6.61 mmol) の懸濁液を、N₂ 下 0 に冷却する。15 分間攪拌後、25 mL DMF 中のトリメチルアセチルクロライド (0.814 mL、6.61 mmol) の溶液を、15 分間にわたり滴下する。溶液を 13 時間攪拌し、氷浴を室温に温める。この時点で反応混合物を EtOAc (350 mL) および NaHCO₃ (飽和) (75 mL) に分配する。有機層を分離し、水 (50 mL)、次いで塩水 (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮する。こうして得た粗生成物を高真空下で乾燥させ、そのまま次工程に使用する。

25 mL トルエン中の N - (5 - シアノピリジン - 2 - イル)ピバルアミド (1.22 g、6.00 mmol) および MeAlCl(NH₂) (1.8 mL、トルエン中 0.67 M 溶液、12.00 mmol) の混合物を 80 で 15 時間加熱する。得られた N - (5 - カルバムイミドイルピリジン - 2 - イル)ピバルアミドをさらに精製せずに使用する。

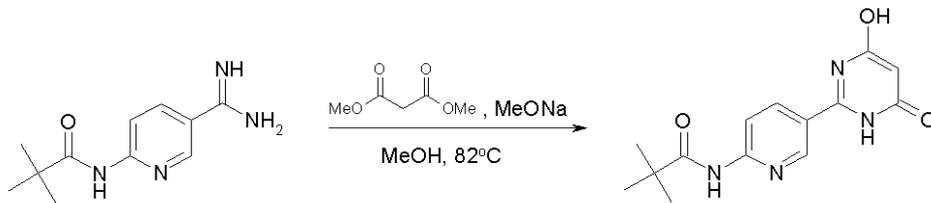
【0258】

方法 17

50

N - (5 - (4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリミジン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピバルアミドの合成

【化 2 8】



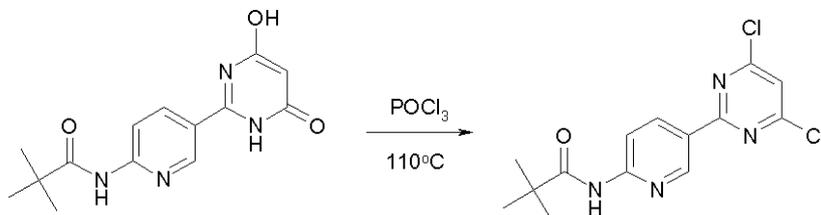
15 mL メタノール中のナトリウムメトキシド (432 mg、8.0 mmol)、N - (5 - カルバムイミドイルピリジン - 2 - イル) ピバルアミド (880 mg、4.0 mmol) およびジメチルマロネート (457 μ L、4.0 mmol) の懸濁液を、82 で 14 時間還流する。得られた懸濁液を 15 mL 水に溶解し、6 M HCl を使用して酸性化する。沈殿を濾過し、水で濯ぎ、空気 / 真空乾燥させ、さらに精製せずに次工程に使用する。

【 0 2 5 9】

方法 1 8

N - (5 - (4 - クロロ - 6 - モルホリノピリミジン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピバルアミドの合成

【化 2 9】



N - (5 - (4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリミジン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピバルアミド (907 mg、3.14 mmol) を、ホスホリルトリクロライド (10 mL) 中、13 時間還流し、濃縮し、SiO₂ クロマトグラフィーで精製する。

【 0 2 6 0】

【化 3 0】



N - (5 - (4 , 6 - ジクロロピリミジン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピバルアミド (975 mg、3.0 mmol)、モルホリン (0.262 mL、3.0 mmol) およびトリエチルアミン (502 mL、3.6 mmol) を、2 時間、85 で NMP (10 mL) 中攪拌する。この時点で反応混合物を EtOAc (200 mL) および NaHCO₃ (飽和) (50 mL) に分配する。有機層を分離し、水 (30 mL)、次いで塩水 (30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、所望の生成物を得る。

【 0 2 6 1】

方法 1 9 - 2 1

N - (4 - クロロ - 6 - モルホリノ - 4 ' - (トリフルオロメチル) - 2 , 5 ' - ビピリミジン - 2 ' - イル) ピバルアミド ; N , N ' - (4 - クロロ - 6 - モルホリノ - 2 , 5 ' - ビピリミジン - 2 ' , 4 ' - ジイル) ビス (2 , 2 - ジメチルプロパンアミド) ; および N - (4 - クロロ - 6 - モルホリノ - 2 , 5 ' - ビピリミジン - 2 ' - イル) ピバルアミドの製造

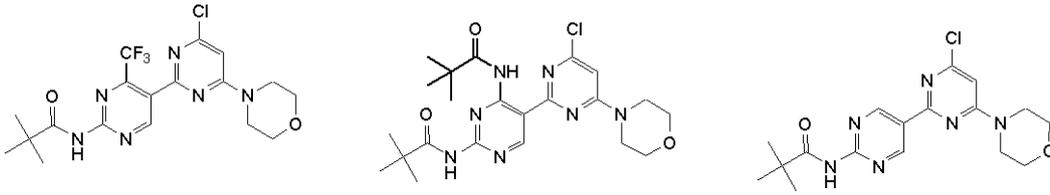
10

20

30

40

【化 3 1】



N - (4 - クロロ - 6 - モルホリノ - 4' - (トリフルオロメチル) - 2, 5' - ビピリミジン - 2' - イル)ピバルアミド、N, N' - (4 - クロロ - 6 - モルホリノ - 2, 5' - ビピリミジン - 2', 4' - ジイル)ビス(2, 2 - ジメチルプロパンアミド)、およびN - (4 - クロロ - 6 - モルホリノ - 2, 5' - ビピリミジン - 2' - イル)ピバルアミドを、方法 16 - 18 に従い製造する。

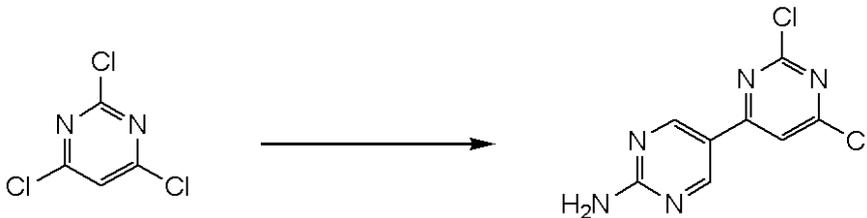
10

【0262】

方法 22

2, 6 - ジクロロ - 4, 5' - ビピリミジン - 2' - アミンの合成

【化 3 2】



20

方法 5 に従った、2, 4, 6 - トリクロロピリミジンと 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)ピリミジン - 2 - アミンの、Pd(dppf)Cl₂ - CH₂Cl₂ 存在下、DME および 2 M Na₂CO₃ (3 : 1) 中の反応により、2, 6 - ジクロロ - 4, 5' - ビピリミジン - 2' - アミンを 48% 収率で得た。LCMS(m/z): 241.1(MH⁺)、Rt 2.05 分。

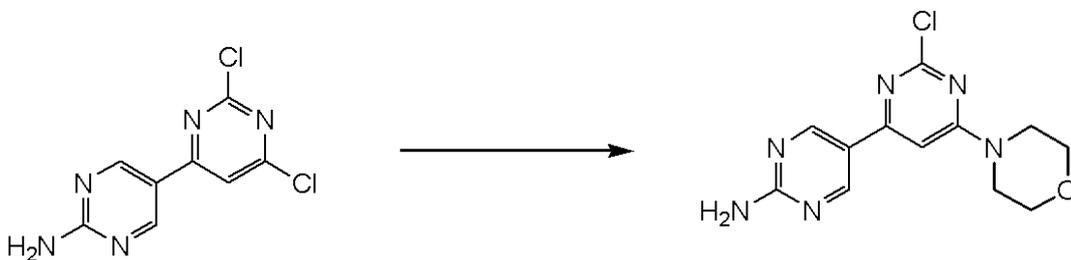
【0263】

方法 23

2 - クロロ - 6 - モルホリノ - 4, 5' - ビピリミジン - 2' - アミンの合成

30

【化 3 3】



方法 6 に従った、2, 6 - ジクロロ - 4, 5' - ビピリミジン - 2' - アミンとモルホリンのアセトニトリル中での反応により、2 - クロロ - 6 - モルホリノ - 4, 5' - ビピリミジン - 2' - アミンを得た。LCMS(m/z): 293.0(MH⁺) ; Rt 1.92 分。

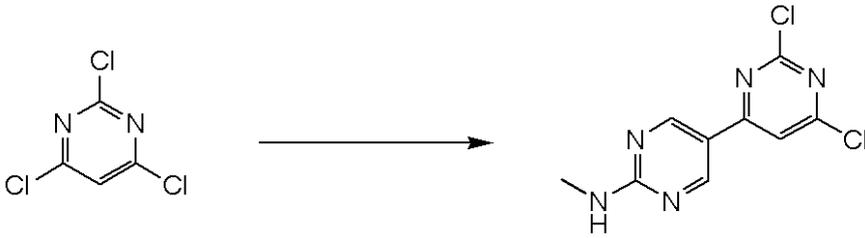
40

【0264】

方法 24

2, 6 - ジクロロ - N - メチル - 4, 5' - ビピリミジン - 2' - アミンの合成

【化34】



方法5に従った、2,4,6-トリクロロピリミジンと5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリミジン-2-アミンの、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂存在下、DMEおよび2M Na₂CO₃(3:1)中の反応により、2,6-ジクロロ-N-メチル-4,5'-ビピリミジン-2'-アミンを得た。

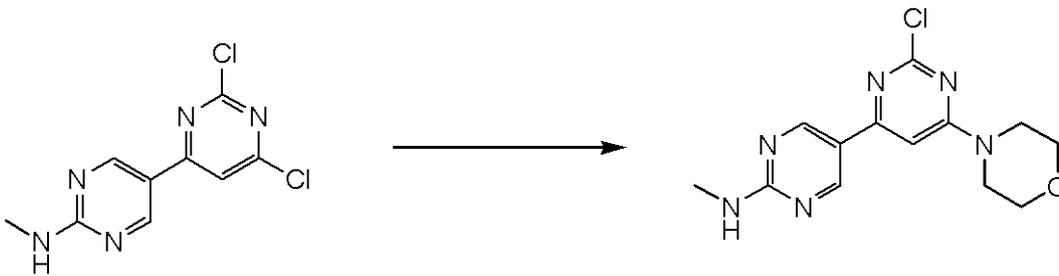
10

【0265】

方法25

2-クロロ-N-メチル-6-モルホリノ-4,5'-ビピリミジン-2'-アミンの合成

【化35】



20

方法6に従った、2,6-ジクロロ-N-メチル-4,5'-ビピリミジン-2'-アミンとモルホリンのアセトニトリルの反応により、2-クロロ-N-メチル-6-モルホリノ-4,5'-ビピリミジン-2'-アミンを得た。

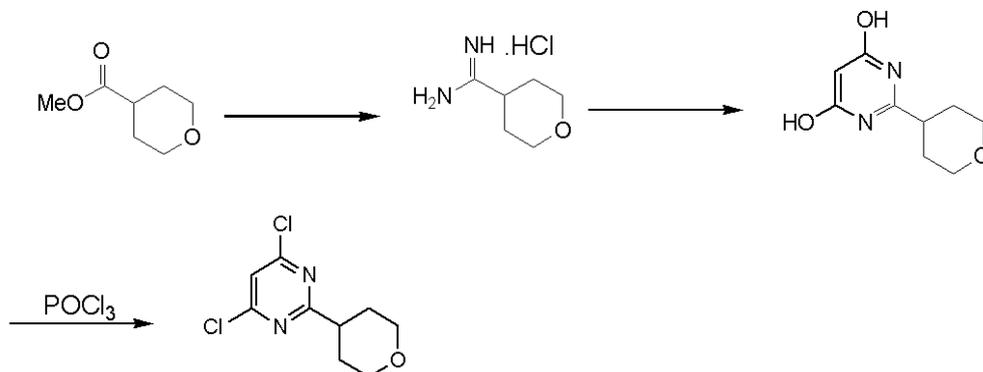
【0266】

方法26

4,6-ジクロロ-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリミジンの合成

30

【化36】



40

トルエン中の塩化アンモニウム(8.02g、150mmol)の懸濁液に、トリメチルアルミニウムのヘキサン溶液(2M、75mL、150mmol)を、0℃で20分間にわたり添加した。rtで25分間攪拌後、メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキシレート(4.32g、30mmol)を添加した。反応混合物を18時間、80℃で加熱した。反応混合物を0℃に冷却し、乾燥メタノールを注意深く添加した。20分間、0℃で攪拌後、白色沈殿を濾取し、メタノールで洗浄した。濾液を濃縮し、再びメタノール、次いで1:1メタノール/DCMで処理した。最終濾液を濃縮し、乾燥させて、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキシミドアミドをそのHCl塩として得た(4.68g)。

【0267】

50

ヘキサン(4 mL)中、水素化ナトリウム(3.0 g、油中60%、75 mmol)の懸濁液に、エタノール(60 mL)をrtでゆっくり添加した。30分間、rtの後、ジエチルマロネート(4 g、25 mmol)、続いてテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキシミドアミド-HCl(4.12 g、25 mmol)を添加した。混合物を90°Cで一晩加熱した。乾燥モレキュラー・シーブ(2.5 g)を添加し、さらにエタノールを添加して撹拌を助けた。反応物を、90°Cで4日間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、Celiteで濾過した。濾液を真空中で除去して、2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリミジン-4,6-ジオールを固体として得て、それを次工程にさらに精製せずに使用した。

【0268】

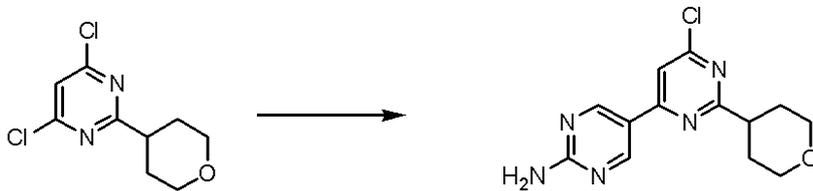
2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリミジン-4,6-ジオール(1当量)、POCl₃(40当量)および数滴のDMFの混合物を、115°Cで4時間加熱し、次いでRTに冷却した。過剰のPOCl₃を除去して、半固体を得た。固体を冷却し、(1:1)酢酸エチル/ヘキサンで処理し、水性重炭酸ナトリウムを塩基性になるまで注意深く添加した。水性層を(1:1)酢酸エチル/ヘキサンで抽出した。合わせた有機層を水および塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、4,6-ジクロロ-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリミジン(2.49 g、43%)を得た。

【0269】

方法27

6-クロロ-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4,5'-ビピリミジン-2'-アミンの合成

【化37】



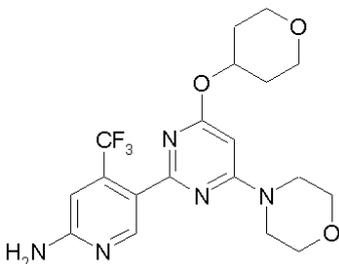
THF(12 mL)および2 M 炭酸ナトリウム(4 mL)中の4,6-ジクロロ-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリミジン(300 mg、1.29 mmol)、5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリミジン-2-アミン(300 mg、1.35 mmol)の混合物をアルゴンでフラッシュした。混合物にPd(dppf)Cl₂-DCM(124 mg、0.154 mmol)を添加した。混合物を70°Cで2時間加熱した。溶媒を除去した。残渣を酢酸エチルおよびメタノール(各50 mL)に溶解した。混合物を濾過して固体を除去した。濾液を濃縮し、HPLCで精製して、6-クロロ-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4,5'-ビピリミジン-2'-アミンをそのTFA塩として得た(114 mg、22%)。LCMS(m/z): 292.0(MH⁺)。Rt: 2.04分。

【0270】

実施例1

5-(4-モルホリノ-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)ピリミジン-2-イル)-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-アミンの製造

【化38】



DME: 2 M Na₂CO₃(3:1、1 mL)中の2-クロロ-4-モルホリノ-6-(

テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルオキシ)ピリミジン(方法 2 の通りに製造、1.5 mg、0.05 mmol)、5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル(1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)) - 4 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジルアミン(方法 7 および 8 の通りに製造、4.3 mg、0.15 mmol)および Pd(dppf)Cl₂ · CH₂Cl₂ (4.1 mg、0.005 mmol)の混合物を、マイクロ波照射下、15 分間、150 °C で加熱した(通常の吸収、固定待機時間)。反応混合物を EtOAc (50 mL) および H₂O (10 mL) に分配した; 有機層を分離し、塩水(7 mL)で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、直接逆相 HPLC で精製した。凍結乾燥により、5 - (4 - モルホリノ - 6 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルオキシ)ピリミジン - 2 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - アミンの TFA 塩を白色固体として得た(9.4 mg、44%)。LC-MS(m/z): 426.1(MH⁺)。Rt: 2.55 分。

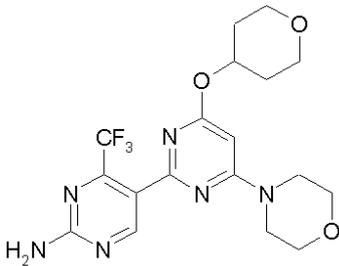
10

【0271】

実施例 2

4 - モルホリノ - 6 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルオキシ) - 4' - (トリフルオロメチル) - 2, 5' - ビピリミジン - 2' - アミンの製造

【化 39】



20

実施例 1 に従った、2 - クロロ - 4 - モルホリノ - 6 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルオキシ)ピリミジンと 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル(1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)) - 4 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 2 - イルアミンのカップリング反応により、逆相 HPLC での精製により、4 - モルホリノ - 6 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルオキシ) - 4' - (トリフルオロメチル) - 2, 5' - ビピリミジン - 2' - アミンの TFA 塩を白色固体として得た(23.0 mg、99%)。LCMS(m/z): 427.1(MH⁺)。Rt: 3.24 分。

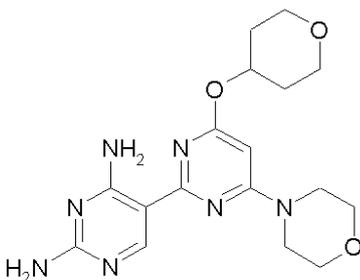
30

【0272】

実施例 3

4 - モルホリノ - 6 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルオキシ) - 2, 5' - ビピリミジン - 2', 4' - ジアミンの製造

【化 40】



40

実施例 1 に従った、2 - クロロ - 4 - モルホリノ - 6 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルオキシ)ピリミジンと 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)ピリミジン - 2, 4 - ジアミンのカップリング反応により、逆相 HPLC および凍結乾燥での精製により、4 - モルホリノ - 6 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルオキシ) - 2, 5' - ビピリミジン - 2', 4' - ジアミンの TFA 塩を白色固体として得た(18.7 mg、100%)。LCMS(m/z): 374.1(MH⁺)。Rt: 2.16 分。

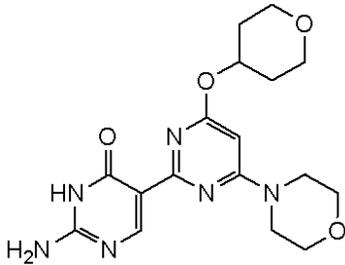
50

【0273】

実施例4

2 - アミノ - 5 - (4 - モルホリノ - 6 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルオキシ)) ピリミジン - 2 - イル) ピリミジン - 4 (3 H) - オンの製造

【化41】



10

実施例1に従った、2-クロロ-4-モルホリノ-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)ピリミジン(20mg、0.067mmol)と4-メトキシ-5-(4,4,5,5-テトラメチル(1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル))ピリミジン-2-イルアミン(50mg、0.200mmol)の反応により4'-メトキシ-4-モルホリノ-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)-2,5'-ビピリミジン-2'-アミンを得た。粗生成物をNMP(2mL)中モルホリン(0.058mL、0.667mmol)で処理し、マイクロ波照射(高吸収、固定待機時間)で、60分間、200 で加熱した。さらにモルホリン(0.058mL、0.667mmol)を添加し、溶液をマイクロ波照射下、200 でさらに30分間、次いでさらに60分間、210 で加熱した。冷却したら、本物質を直接逆相HPLCで精製した。凍結乾燥後、2-アミノ-5-(4-モルホリノ-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)ピリミジン-2-イル)ピリミジン-4(3H)-オンのTF A塩をオフホワイト色固体として単離した(17.1mg、68%)、LCMS(m/z): 375.1(MH⁺)。R_t: 1.74分。

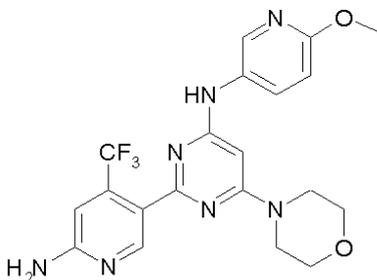
20

【0274】

実施例5

2 - (6 - アミノ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) - N - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 6 - モルホリノピリミジン - 4 - アミンの製造

【化42】



40

実施例1に従った、2-クロロ-N-(6-メトキシピリジン-3-イル)-6-モルホリノピリミジン-4-アミンと5-(4,4,5,5-テトラメチル(1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル))-4-(トリフルオロメチル)-2-ピリジルアミンのSuzuki反応により、逆相HPLCおよび凍結乾燥での精製により、2-(6-アミノ-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-N-(6-メトキシピリジン-3-イル)-6-モルホリノピリミジン-4-アミンのピスTF A塩を白色固体として得た(13.1mg、47%)；LCMS(m/z): 448.1(MH⁺)。R_t: 2.30分。

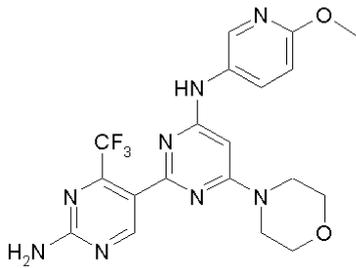
【0275】

実施例6

N 4 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 6 - モルホリノ - 4' - (トリフルオロメチル) - 2, 5' - ビピリミジン - 2', 4 - ジアミンの製造

50

【化 4 3】



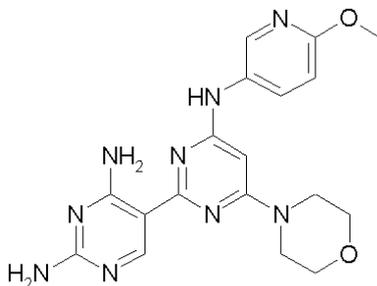
実施例 1 に従った、2 - クロロ - N - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 6 - モルホ
 リノピリミジン - 4 - アミンと 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル(1, 3, 2 - ジオキサボ
 ロラン - 2 - イル)) - 4 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 2 - イルアミンの反応によ
 り、逆相 H P L C および凍結乾燥での精製により、N⁴ - (6 - メトキシピリジン - 3 -
 イル) - 6 - モルホリノ - 4' - (トリフルオロメチル) - 2, 5' - ビピリミジン - 2', 4 -
 ジアミンのビス T F A 塩を白色固体として得た(15.1 mg、54%)、LCMS(m/z): 449.1(
 MH⁺)。R t : 2.52 分。

【0276】

実施例 7

N4 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 6 - モルホリノ - 2, 5' - ビピリミジン - 2
' , 4, 4' - トリアミンの製造

【化 4 4】



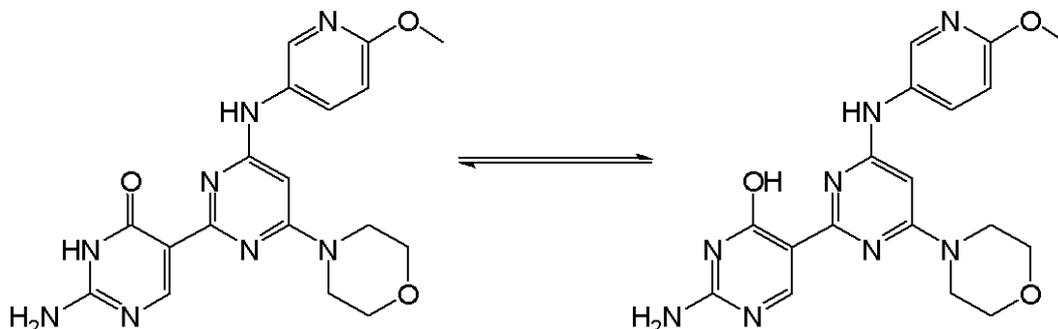
実施例 1 に従った、2 - クロロ - N - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 6 - モルホ
 リノピリミジン - 4 - アミンと 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボ
 ロラン - 2 - イル)ピリミジン - 2, 4 - ジアミンにより、逆相 H P L C および凍結乾燥で
 の精製により、N⁴ - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 6 - モルホリノ - 2, 5' - ビ
 ピリミジン - 2', 4, 4' - トリアミンのビス T F A 塩を白色固体として得た(24.2 mg、
 98%)、LCMS(m/z): 396.1(MH⁺)。R t : 2.14 分。

【0277】

実施例 8

2 - アミノ - 5 - (4 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イルアミノ) - 6 - モルホリノピリ
ミジン - 2 - イル)ピリミジン - 4(3H) - オンの製造

【化 4 5】



実施例 1 に従った、2 - クロロ - N - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 6 - モルホ
 リノピリミジン - 4 - アミンと 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル(1, 3, 2 - ジオキサボ
 ロラン - 2 - イル)) - 4 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 2 - イルアミンの反応によ
 り、逆相 H P L C および凍結乾燥での精製により、N⁴ - (6 - メトキシピリジン - 3 -
 イル) - 6 - モルホリノ - 4' - (トリフルオロメチル) - 2, 5' - ビピリミジン - 2', 4 -
 ジアミンのビス T F A 塩を白色固体として得た(15.1 mg、54%)、LCMS(m/z): 449.1(
 MH⁺)。R t : 2.52 分。

リノピリミジン - 4 - アミン (40 mg、0.124 mmol) と 4 - メトキシ - 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル (1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル))ピリミジン - 2 - イルアミン (94 mg、0.372 mmol) の反応により、4' - メトキシ - N⁴ - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 6 - モルホリノ - 2, 5' - ビピリミジン - 2', 4 - ジアミンを得た。N - メチルピロリジノン (2 mL) 中の粗 4' - メトキシ - N⁴ - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 6 - モルホリノ - 2, 5' - ビピリミジン - 2', 4 - ジアミンおよびモルホリン (0.108 mL、1.24 mmol) の混合物を、マイクロ波照射下 (高吸収、固定待機時間)、20 分間、200 で加熱した。さらにモルホリン (0.108 mL、1.24 mmol) を添加し、溶液を 200 でマイクロ波照射下さらに 50 分間加熱した。さらにモルホリン (0.108 mL、1.24 mmol) を添加し、混合物を 200 でマイクロ波照射下、90 分間加熱した。冷却したら、本物質を直接逆相 HPLC で精製した。凍結乾燥後、2 - アミノ - 5 - (4 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イルアミノ) - 6 - モルホリノピリミジン - 2 - イル)ピリミジン - 4 (3H) - オンのピス T F A 塩をオフホワイト色固体として単離した (24.6 mg、50%) : LCMS(m/z): 397.1(MH⁺)。R t : 1.92 分。

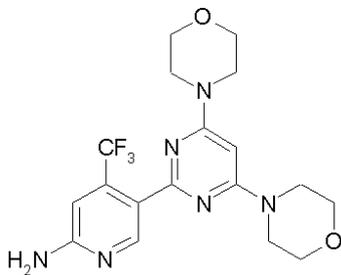
10

【0278】

実施例 10

5 - (4, 6 - ジモルホリノピリミジン - 2 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - アミンの製造

【化 46】



20

実施例 1 に従った、4, 6 - ジモルホリノ - 2 - クロロピリミジンと 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル (1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)) - 4 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジルアミンの反応により、5 - (4, 6 - ジモルホリノピリミジン - 2 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - アミンのピス T F A 塩を白色固体として得た (68%) : LCMS(m/z): 411.0(MH⁺)。R t : 2.10 分。

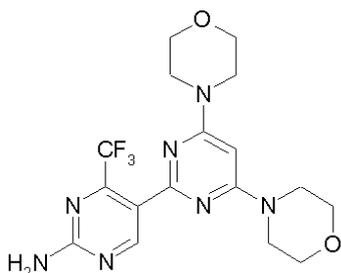
30

【0279】

実施例 11

4, 6 - ジモルホリノ - 4' - (トリフルオロメチル) - 2, 5' - ビピリミジン - 2' - アミンの製造

【化 47】



40

実施例 1 に従った、4, 6 - ジモルホリノ - 2 - クロロピリミジンと 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル (1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)) - 4 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 2 - イルアミンの反応により、4, 6 - ジモルホリノ - 4' - (トリフルオロメチル) - 2, 5' - ビピリミジン - 2' - アミンのピス T F A 塩を白色固体として得た (40%) : LCMS(m/z): 412.0(MH⁺)。R t : 2.28 分。

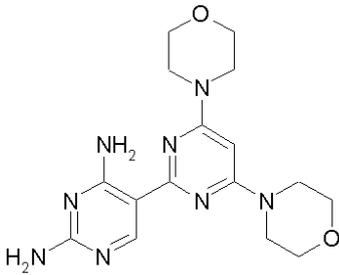
50

【 0 2 8 0 】

実施例 1 2

4, 6 - ジモルホリノ - 2, 5' - ビピリミジン - 2', 4' - ジアミンの製造

【化 4 8】



10

実施例 1 に従った、4, 6 - ジモルホリノ - 2 - クロロピリミジンと 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)ピリミジン - 2, 4 - ジアミンの反応により、4, 6 - ジモルホリノ - 2, 5' - ビピリミジン - 2', 4' - ジアミンのビス T F A 塩を白色固体として得た (43%) : LCMS(m/z): 359.0(MH⁺)。R t : 1.96 分。

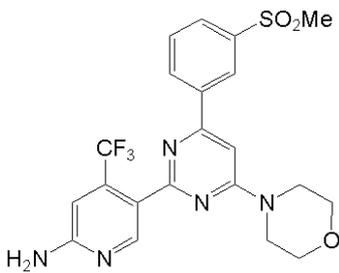
【 0 2 8 1 】

実施例 1 3

5 - (4 - (3 - (メチルスルホニル)フェニル) - 6 - モルホリノピリミジン - 2 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - アミンの製造

20

【化 4 9】



30

実施例 1 に従った、4 - (2 - クロロ - 6 - (3 - (メチルスルホニル)フェニル)ピリミジン - 4 - イル)モルホリンと 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル(1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)) - 4 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジルアミン(120 で15 分間2 回マイクロ波照射)のカップリング反応、逆相分取 H P L C での精製により、5 - (4 - (3 - (メチルスルホニル)フェニル) - 6 - モルホリノピリミジン - 2 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - アミン(20%)の T F A 塩を得た。LCMS(m/z): 479.9(M⁺)。R t = 2.50 分。

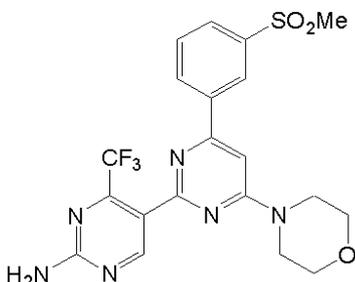
【 0 2 8 2 】

実施例 1 4

4 - (3 - (メチルスルホニル)フェニル) - 6 - モルホリノ - 4' - (トリフルオロメチル) - 2, 5' - ビピリミジン - 2' - アミンの製造

40

【化 5 0】



50

実施例 1 に従った、4 - (2 - クロロ - 6 - (3 - (メチルスルホニル)フェニル)ピリミ

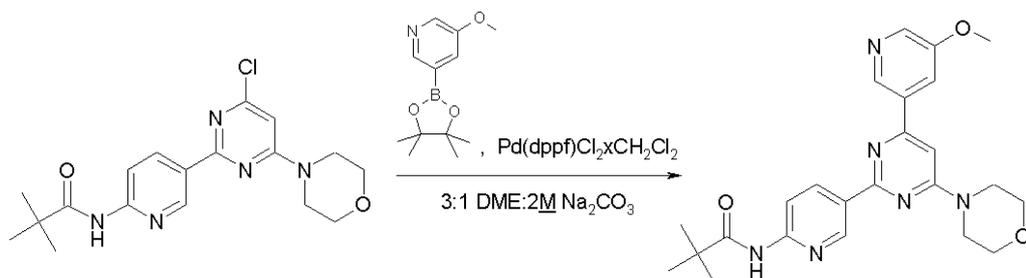
ジン - 4 - イル)モルホリンと 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル(1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)) - 4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イルアミン(120 で 15 分間マイクロ波照射)のカップリング反応、逆相分取 HPLC での精製により、4 - (3 - (メチルスルホニル)フェニル) - 6 - モルホリノ - 4' - (トリフルオロメチル) - 2, 5' - ビピリジン - 2' - アミン(10%)の TFA 塩を得た。LCMS(m/z): 480.9(M⁺)。R_t = 3.29 分。

【0283】

実施例 15

N - (5 - (4 - (5 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 6 - モルホリノピリミジン - 2 - イル)ピリジン - 2 - イル)ピバルアミドの製造

【化 5 1】



2 mL のジメトキシエタン : 2 M Na₂CO₃ (3 : 1) 中、N - (5 - (4 クロロ - 6 - モルホリノピリミジン - 2 - イル)ピリジン - 2 - イル)ピバルアミド(50 mg、0.133 mmol)、3 - メトキシ - 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)ピリジン(94 mg、0.399 mmol)および Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (16 mg、0.020 mmol) の混合物を、マイクロ波照射下、15 分間、130 (通常の吸収、固定待機時間)で加熱する。反応混合物を EtOAc (50 mL) および H₂O (10 mL) に分配する；有機層を分離し、塩水(7 mL)で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。こうして得た残渣をさらに精製せずに次工程に使用する。

【0284】

実施例 16

5 - (4 - (5 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 6 - モルホリノピリミジン - 2 - イル)ピリジン - 2 - アミンの製造

【化 5 2】



ピバロイル保護基を、メタノール中ナトリウムメタンチオレートを使用して開裂する。得られた生成物を逆相 HPLC および凍結乾燥により精製して、5 - (4 - (5 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 6 - モルホリノピリミジン - 2 - イル)ピリジン - 2 - アミンを得る。

【0285】

次の化合物は、方法 19 - 21 に記載の中間体および市販の 3 - メトキシ - 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)ピリジン(Uridine) から、上記方法に基づいた Suzuki カップリング反応を介して合成できる：4 - (5 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 6 - モルホリノ - 4' - (トリフルオロメチル) - 2, 5' - ビピリジン - 2' - アミン、4 - (5 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 6 - モルホリノ - 2, 5

10

20

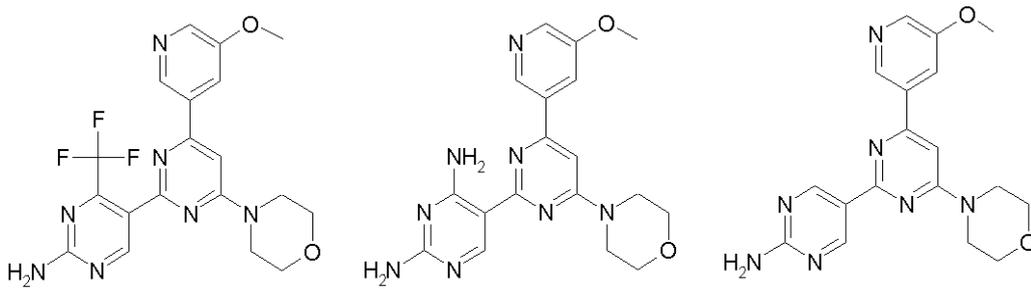
30

40

50

1'-ピピリミジン-2',4'-ジアミン、4-(5-メトキシピリジン-3-イル)-6-モルホリノ-2,5'-ピピリミジン-2'-アミン

【化53】



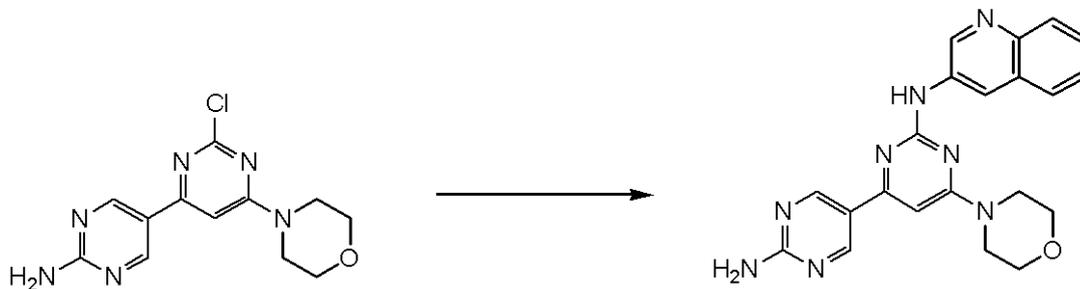
10

【0286】

実施例17

6-モルホリノ-N²-(キノリン-3-イル)-4,5'-ピピリミジン-2,2'-ジアミンの製造

【化54】



20

THF(1 mL)中、2-クロロ-6-モルホリノ-4,5'-ピピリミジン-2'-アミン(10 mg)、3-アミノ-キノリン(9.8 mg)、Pd(OAc)₂(1.5 mg)、BINAP(6.3 mg)、および炭酸セシウム(15.5 mg)の混合物を、マイクロ波中、110℃で10分間加熱した。粗生成物を濾過し、減圧下濃縮した。生成物を分取HPLCで精製して、6-モルホリノ-N²-(キノリン-3-イル)-4,5'-ピピリミジン-2,2'-ジアミンを得た。LCMS(m/z): 401.0(MH⁺)。Rt = 1.83分。

30

【0287】

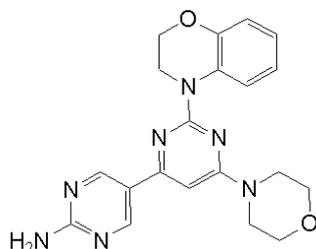
実施例18-24

実施例17に従った、2-クロロ-6-モルホリノ-4,5'-ピピリミジン-2'-アミンと種々のアミンの反応により、次の化合物を得た：

【0288】

実施例18：2-(2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-4(3H)-イル)-6-モルホリノ-4,5'-ピピリミジン-2'-アミン。LCMS(m/z): 392.3(MH⁺)。Rt = 1.95分。

【化55】

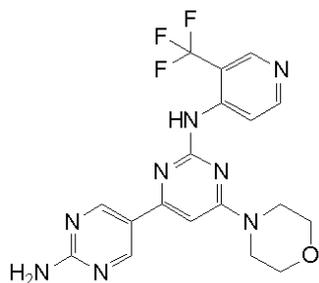


40

【0289】

実施例19：6-モルホリノ-N²-(3-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-4,5'-ピピリミジン-2,2'-ジアミン。LCMS(m/z): 419.1(MH⁺)。Rt = 1.83分。

【化 5 6】



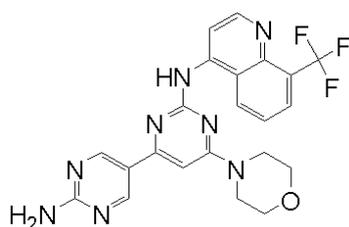
【 0 2 9 0】

10

実施例 20 : 7 - (2 ' - アミノ - 6 - モルホリノ - 4 , 5 ' - ピピリミジン - 2 - イルアミノ) - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 3 (4 H) - オン。LCMS(m/z) : 421.1(MH+)。

R t = 1.70 分。

【化 5 7】

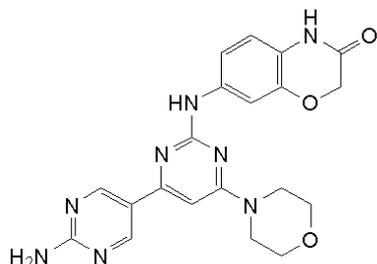


20

【 0 2 9 1】

実施例 21 : 6 - モルホリノ - N² - (8 - (トリフルオロメチル)キノリン - 4 - イル) - 4 , 5 ' - ピピリミジン - 2 , 2 ' - ジアミン。LCMS(m/z) : 469.1(MH+)。R t = 2.09 分。

【化 5 8】

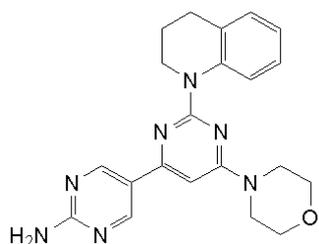


30

【 0 2 9 2】

実施例 22 : 2 - (3 , 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2 H) - イル) - 6 - モルホリノ - 4 , 5 ' - ピピリミジン - 2 ' - アミン。LCMS(m/z) : 390.1(MH+)。R t = 2.09 分。

【化 5 9】



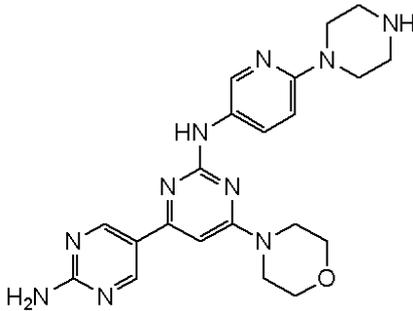
40

【 0 2 9 3】

実施例 23 : 6 - モルホリノ - N² - (6 - (ピペラジン - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル) - 4 , 5 ' - ピピリミジン - 2 , 2 ' - ジアミン。LCMS(m/z) : 435.1(MH+)。R t = 1.50 分。

。

【化 6 0】

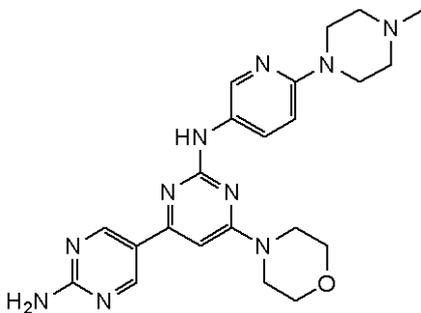


10

【 0 2 9 4】

実施例 2 4 : N^2 - (6 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル) - 6 - モルホリノ - 4 , 5 ' - ビピリミジン - 2 , 2 ' - ジアミン。LCMS(m/z) : 449.1(MH⁺)。R t = 1.52 分。

【化 6 1】



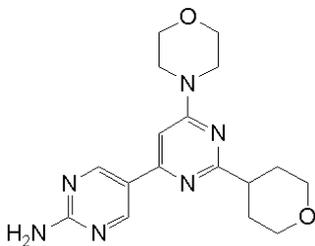
20

【 0 2 9 5】

実施例 2 5

6 - モルホリノ - 2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 4 , 5 ' - ビピリミジン - 2 ' - アミンの製造

【化 6 2】



30

NMP (0.55 mL) 中の 6 - モルホリノ - 2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 4 , 5 ' - ビピリミジン - 2 ' - アミン (10 mg、0.0343 mmol)、モルホリン (24 mg、8 当量、0.274 mmol) の混合物を、150 で 10 分間、マイクロ波中で加熱した。混合物を HPLC で精製して、6 - モルホリノ - 2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 4 , 5 ' - ビピリミジン - 2 ' - アミンを得た。LCMS(m/z) : 343.1(MH⁺)。R t : 1.62 分。

40

【 0 2 9 6】

実施例 2 6 - 3 3

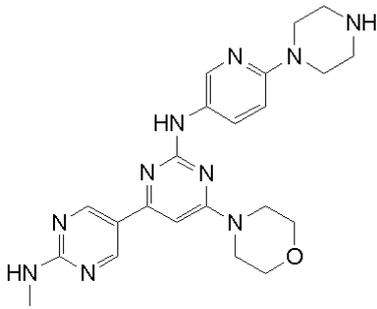
実施例 1 7 に従った、2 - クロロ - N - メチル - 6 - モルホリノ - 4 , 5 ' - ビピリミジン - 2 ' - アミンと種々のアミンの反応により、次の化合物を得た :

【 0 2 9 7】

実施例 2 6 : N^2 ' - メチル - 6 - モルホリノ - N^2 - (6 - (ピペラジン - 1 - イル)ピリジン - 3 - イル) - 4 , 5 ' - ビピリミジン - 2 , 2 ' - ジアミン。LCMS(m/z) : 449.2(MH⁺)。R t = 1.61 分。

50

【化 6 3】

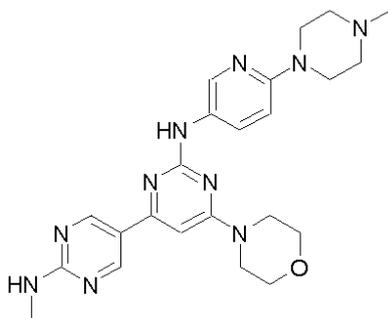


【 0 2 9 8 】

10

実施例 27 : $N^{2'}$ - メチル - N^2 - (6 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 6 - モルホリノ - 4 , 5 ' - ビピリミジン - 2 , 2 ' - ジアミン。LCMS(m/z) : 463.2(MH⁺)。R t = 1.62 分。

【化 6 4】

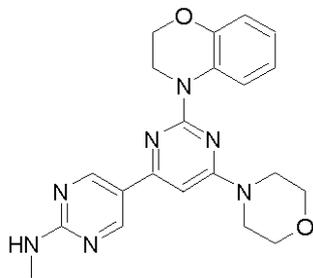


【 0 2 9 9 】

20

実施例 28 : 2 - (2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] オキサジン - 4 (3 H) - イル) - N - メチル - 6 - モルホリノ - 4 , 5 ' - ビピリミジン - 2 ' - アミン。LCMS(m/z) : 406.1(MH⁺)。R t = 2.30 分。

【化 6 5】

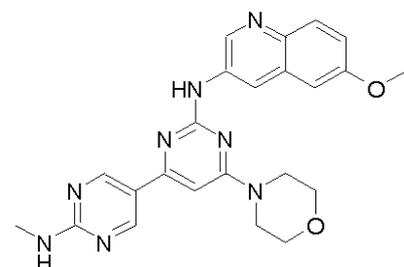


【 0 3 0 0 】

30

実施例 29 : N^2 - (6 - メトキシキノリン - 3 - イル) - $N^{2'}$ - メチル - 6 - モルホリノ - 4 , 5 ' - ビピリミジン - 2 , 2 ' - ジアミン。LCMS(m/z) : 445.5(MH⁺)。R t = 2.01 分。

【化 6 6】



【 0 3 0 1 】

40

50

実施例 30 : N²' - メチル - 6 - モルホリノ - N² - (3 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 4 - イル) - 4,5' - ビピリミジン - 2,2' - ジアミン。LCMS(m/z): 433.1(MH⁺)。R_t = 1.95 分。

【化 67】

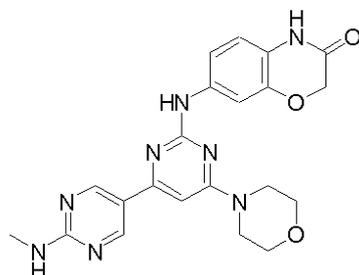


10

【0302】

実施例 31 : 7 - (2' - (メチルアミノ) - 6 - モルホリノ - 4,5' - ビピリミジン - 2 - イルアミノ) - 2H - ベンゾ[b][1,4]オキサジン - 3(4H) - オン。LCMS(m/z): 435.1(MH⁺)。R_t = 1.86 分。

【化 68】

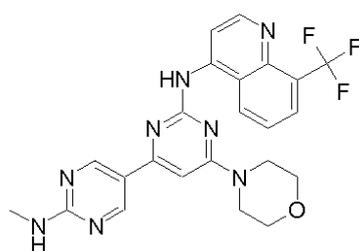


20

【0303】

実施例 32 : N²' - メチル - 6 - モルホリノ - N² - (8 - (トリフルオロメチル)キノリン - 4 - イル) - 4,5' - ビピリミジン - 2,2' - ジアミン。LCMS(m/z): 483.1(MH⁺)。R_t = 2.21 分。

【化 69】



30

【0304】

実施例 33 : 2 - (3,4 - ジヒドロキノリン - 1(2H) - イル) - N - メチル - 6 - モルホリノ - 4,5' - ビピリミジン - 2' - アミン。LCMS(m/z): 404.2(MH⁺)。R_t = 2.27 分。

40

【0305】

実施例 34

生物学的活性スクリーニングアッセイ

実施例 1 - 33 の化合物の各々を、生物学的方法 1 (下記) に従い生物学的活性をスクリーニングし、PI3K の阻害に関して約 25 μM 未満の IC₅₀ 値を示した。実施例化合物のほとんどが、PI3K の阻害に関して約 10 μM 未満、約 1 μM 未満、さらには約 0.1 μM 未満の IC₅₀ 値を示した。この理由のため、これらの化合物の各々は個々に好ましく、そしてグループのメンバーとして好ましい。

【0306】

生物学的方法 1 :

50

リン酸化アッセイアッセイ 1：不均質溶液相アッセイ

試験する化合物を DMSO に溶解し、384 ウェルフラッシュプレートに 1.25 μL /ウェルで直接分配する。反応を開始させるため、20 μL の 6 nM PI3 キナーゼ、続いて 20 μL の 400 nM ATP (痕跡量の放射標識 ATP を含む) および 900 nM 1 - アルファ - ホスファチジルイノシトール (PI) を各ウェルに添加する。プレートを短く遠心して、何らかの空隙を除く。反応を 15 分間行い、次いで 20 μL の 100 mM EDTA 添加により停止する。停止させた反応物を一夜、RT でインキュベートして、疎水性相互作用により脂質基質をフラッシュプレートの表面に結合させる。次いでウェル中の液体を洗い出し、標識基質をシンチレーション計測を使用して検出する。

【0307】

アッセイ 2：一工程固相アッセイ

この方法は、脂質基質 (1 - アルファ - ホスファチジルイノシトール (PI)) を最初にコーティング緩衝液に溶解し、フラッシュプレート上、室温で一夜疎水性相互作用により脂質基質をフラッシュプレートの表面に結合させる以外、アッセイ 1 に準じる。次いで、未結合基質を洗い出す。アッセイの日に、20 μL の 6 nM PI3 キナーゼ、続いて 20 μL の 400 nM ATP (痕跡量の放射標識 ATP を含む) を各ウェルに添加する。化合物を酵素および ATP と共に、脂質被覆プレートに添加する。プレートを短く遠心して、何らかの空隙を除く。反応を 2 ~ 3 時間行う。反応を 20 μL の 100 mM EDTA 添加により、または即時のプレート洗浄により停止させる。リン酸化脂質基質をシンチレーション計測により検出する。

【0308】

アッセイ 3：ATP 涸渇アッセイ

試験する化合物を DMSO に溶解し、黒色 384 ウェルプレートに 1.25 μL /ウェルで直接分配する。反応を開始させるため、25 μL の 10 nM PI3 キナーゼおよび 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 1 - アルファ - ホスファチジルイノシトール (PI)、続いて 25 μL の 2 μM ATP を各ウェルに添加する。反応を、約 50 % の ATP が涸渇するまで行い、次いで 25 μL の キナーゼ G10 溶液の添加により停止する。停止させた反応物を 5 分間インキュベートし、次いで残った ATP を発光により検出する。

【0309】

生物学的方法 2：PI3K 経路をモニターするための pSer⁴⁷³ Akt アッセイ

この方法で、好ましい態様の代表的阻害化合物での処理後の PI3K 仲介 pSer⁴⁷³ - Akt 状態の測定のためのアッセイを記載する。

【0310】

A2780 細胞を、10% FBS、L - グルタミン、ピルビン酸ナトリウム、および抗生物質添加 DMEM で培養した。細胞を、同じ培地に 15,000 細胞/ウェルの密度で、96 ウェル組織培養プレートに、外側のウェルは空にして播種し、一夜接着させた。

【0311】

DMSO 中に供給した試験化合物を、さらに DMSO で所望の最終濃度の 500 倍に希釈し、その後培養培地で最終濃度の 2 倍に濃縮した。等容量の 2 倍化合物を、96 ウェルプレート中の細胞に添加し、37 で 1 時間インキュベートした。次いで培地および化合物を除去し、プレートを冷やし、細胞をホスファターゼおよびプロテアーゼ阻害剤を添加した溶解緩衝液 (150 mM NaCl、20 mM Tris pH 7.5、1 mM EDTA、1 mM EGTA、1% Triton X-100) に溶解した。徹底的に混合後、Meso Scale Discovery (MSD) からの溶解物を pSer⁴⁷³ Akt および総 Akt アッセイプレートの両方に移し、一夜、4 で振盪しながらインキュベートした。プレートを 1 x MSD 洗浄緩衝液で洗浄し、捕捉された検体を二次抗体で検出した。二次抗体と、室温で 1 - 2 時間インキュベーション後、プレートを再び洗浄し、1.5 x 濃度の Read Buffer T (MSD) をウェルに添加した。

10

20

30

40

50

【 0 3 1 2 】

アッセイをSECTOR Imager 6000装置(Meso Scale Discovery)で読み取った。p S e r ⁴_{7 3} A k tおよび総 A k tアッセイからのシグナルの比を全ての生存能の補正に使用し、化合物対DMSO単独処理細胞で見られる総シグナルからのp S e r ⁴_{7 3} A k tの阻害パーセントを計算し、各化合物のE C _{5 0} 値の決定に使用した。

【 0 3 1 3 】

ここに引用する全ての引用文献は、引用によりその全体を包含させる。

【 0 3 1 4 】

説明的態様を説明および記載しているが、種々の変化が、本発明の精神および範囲から逸脱することなく成し得ることは当然である。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2008/053190

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV. C07D401/04	C07D401/14	C07D405/14 C07D413/14 A61K31/5377
A61P35/00		
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 A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)		
EPO-Internal, BEILSTEIN Data, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 2007/084786 A (NOVARTIS AG [CH]; BURGER MATTHEW [US]; NI ZHI-JIE [US]; PECCHI SABINA) 26 July 2007 (2007-07-26) page 3; compound I	1-26
X	WO 2004/048365 A (CHIRON CORP [US]; NUSS JOHN M [US]; PECCHI SABINA [US]; RENHOWE PAUL A) 10 June 2004 (2004-06-10) page 9; claim 9; compound II	1-26
	-/--	
<input checked="" 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 document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *Z* document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
17 June 2008		26/06/2008
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Lewis, Sara

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International application No
 PCT/US2008/053190

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	KATIYAR S B ET AL: "Syntheses of 2,4,6-trisubstituted pyrimidine derivatives as a new class of antifilarial topoisomerase II inhibitors" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 15, no. 1, 3 January 2005 (2005-01-03), pages 47-50, XPO04694208 ISSN: 0960-894X page 48 - page 49; compound 27	1-26
X	WO 2006/005915 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; PASS MARTIN [GB]) 19 January 2006 (2006-01-19) claim 1 page 83; example 2 page 85; example 3	1-26
P,Y	WO 2007/080382 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; PIKE KURT GORDON [GB]; F) 19 July 2007 (2007-07-19) page 99; example 5 page 101; example 10 page 107; example 25	1-26
Y	WO 2006/005914 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; BAILEY JOHN PETER [GB];) 19 January 2006 (2006-01-19) page 6; compound I	1-26

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2008/053190**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)**

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

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

Although claims 18 and 21-23 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
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 fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

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/US2008/053190

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007084786	A	26-07-2007	AR 059087 A1	12-03-2008
WO 2004048365	A	10-06-2004	AU 2003295776 A1 CA 2507100 A1 EP 1575940 A1 JP 2006514118 T KR 20050085114 A MX PA05005477 A	18-06-2004 10-06-2004 21-09-2005 27-04-2006 29-08-2005 25-07-2005
WO 2006005915	A	19-01-2006	AU 2005261552 A1 BR PI0513050 A CA 2571750 A1 CN 101010318 A EP 1773824 A1 JP 2008505876 T	19-01-2006 22-04-2008 19-01-2006 01-08-2007 18-04-2007 28-02-2008
WO 2007080382	A	19-07-2007	NONE	
WO 2006005914	A	19-01-2006	AU 2005261551 A1 BR PI0513058 A CA 2571748 A1 CN 101014590 A EP 1768978 A1 JP 2008505875 T US 2008058332 A1	19-01-2006 22-04-2008 19-01-2006 08-08-2007 04-04-2007 28-02-2008 06-03-2008

フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I	テーマコード(参考)
C 0 7 D 239/48	(2006.01)	C 0 7 D 239/48	
C 0 7 D 413/14	(2006.01)	C 0 7 D 413/14	
A 6 1 K 31/538	(2006.01)	A 6 1 K 31/538	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 11/00	(2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 37/00	(2006.01)	A 6 1 P 37/00	
A 6 1 P 37/06	(2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/00	

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, 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, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(74) 代理人 100156144

弁理士 落合 康

(72) 発明者 サビーナ・ペッキ

アメリカ合衆国 9 4 6 0 8 - 2 9 1 6 カリフォルニア州エメリービル、ホートン・ストリート 4 5 6 0 番

(72) 発明者 チ - ジエ・ニ

アメリカ合衆国 9 4 6 0 8 - 2 9 1 6 カリフォルニア州エメリービル、ホートン・ストリート 4 5 6 0 番

(72) 発明者 マシュー・バーガー

アメリカ合衆国 9 4 6 0 8 - 2 9 1 6 カリフォルニア州エメリービル、ホートン・ストリート 4 5 6 0 番

(72) 発明者 アラン・ワグマン

アメリカ合衆国 9 4 6 0 8 - 2 9 1 6 カリフォルニア州エメリービル、ホートン・ストリート 4 5 6 0 番

(72) 発明者 ゴルダナ・アタラー

アメリカ合衆国 9 4 6 0 8 - 2 9 1 6 カリフォルニア州エメリービル、ホートン・ストリート 4 5 6 0 番

(72) 発明者 サラ・バルトゥリス

アメリカ合衆国 9 4 6 0 8 - 2 9 1 6 カリフォルニア州エメリービル、ホートン・ストリート 4 5 6 0 番

(72) 発明者 サイモン・ヌグ

アメリカ合衆国 9 4 6 0 8 - 2 9 1 6 カリフォルニア州エメリービル、ホートン・ストリート 4 5 6 0 番

(72) 発明者 キース・フィスター

アメリカ合衆国 9 4 6 0 8 - 2 9 1 6 カリフォルニア州エメリービル、ホートン・ストリート 4 5 6 0 番

(72) 発明者 アーロン・スミス

アメリカ合衆国 9 4 6 0 8 - 2 9 1 6 カリフォルニア州エメリービル、ホートン・ストリート 4 5 6 0 番

(72)発明者 チャン・ヤンチェン
アメリカ合衆国 9 4 6 0 8 - 2 9 1 6 カリフォルニア州エメリービル、ホートン・ストリート 4 5
6 0 番

(72)発明者 ハン・メリット
アメリカ合衆国 9 4 6 0 8 - 2 9 1 6 カリフォルニア州エメリービル、ホートン・ストリート 4 5
6 0 番

(72)発明者 チャールズ・ポリバ
アメリカ合衆国 9 4 6 0 8 - 2 9 1 6 カリフォルニア州エメリービル、ホートン・ストリート 4 5
6 0 番

F ターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB01 BB08 BB09 CC29 CC54 CC78 DD12 DD14
DD29 EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 BC73 BC74 GA02 GA07 GA08 GA09 GA12
GA16 NA14 ZA36 ZA59 ZB07 ZB08 ZB11 ZB26 ZC20