

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6346964号
(P6346964)

(45) 発行日 平成30年6月20日(2018.6.20)

(24) 登録日 平成30年6月1日(2018.6.1)

(51) Int. Cl.		F I	
C O 7 D 403/14	(2006.01)	C O 7 D 403/14	C S P
C O 7 D 487/04	(2006.01)	C O 7 D 487/04	1 4 6
C O 7 D 491/048	(2006.01)	C O 7 D 491/048	
A 6 1 K 31/517	(2006.01)	A 6 1 K 31/517	
A 6 1 K 31/519	(2006.01)	A 6 1 K 31/519	

請求項の数 21 (全 59 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2016-572435 (P2016-572435)
(86) (22) 出願日	平成27年6月10日 (2015.6.10)
(65) 公表番号	特表2017-517544 (P2017-517544A)
(43) 公表日	平成29年6月29日 (2017.6.29)
(86) 国際出願番号	PCT/US2015/035161
(87) 国際公開番号	W02015/191754
(87) 国際公開日	平成27年12月17日 (2015.12.17)
審査請求日	平成29年1月25日 (2017.1.25)
(31) 優先権主張番号	62/011,905
(32) 優先日	平成26年6月13日 (2014.6.13)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(73) 特許権者	500029420
	ギリアード サイエンス、 インコー ポレイテッド
	アメリカ合衆国 カリフォルニア 944 04, フォスター シティ, レイクサイ ド ドライブ 333
(74) 代理人	100078282
	弁理士 山本 秀策
(74) 代理人	100113413
	弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

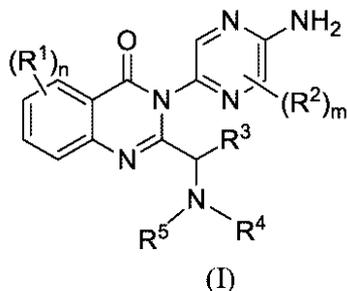
(54) 【発明の名称】 ホスファチジルイノシトール3-キナーゼ阻害剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)の構造を有する化合物

【化17】



またはその薬学的に許容される塩、二重結合異性体、ラセミ体、立体異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくはアトロプ異性体であって、式中、

nは、1、2、または3であり、

mは、0または1であり、

各R¹は、ハロ、シアノ、任意選択で置換されているC₁-₆アルキル、任意選択で置換されているC₁-₆ハロアルキル、任意選択で置換されているC₁-₆アルコキシ、任意選択で置換されているスルホニル、任意選択で置換されているC₃-₈アリール、任意選

択で置換されている C_{3-8} ヘテロアリール、任意選択で置換されている C_{3-8} シクロアルキル、および任意選択で置換されている C_{3-8} ヘテロシクロアルキルから独立に選択され、

各 R^2 は、ハロおよび任意選択で置換されている C_{1-6} アルキルから独立に選択され、
 R^3 は、水素、任意選択で置換されている C_{1-6} アルキル、任意選択で置換されている C_{6-10} アリール、または任意選択で置換されている C_{3-8} シクロアルキルであり、
 R^4 は、少なくとも1つの芳香族基および少なくとも2個のヘテロ原子を有する6~12員のヘテロアリールであり、前記ヘテロ原子は、N、O、およびSから選択され、前記ヘテロアリールは、ハロ、シアノ、任意選択で置換されているハロアルキル、任意選択で置換されている C_{1-6} アルキル、および $-NH_2$ から独立に選択される1、2、または3個のメンバーで任意選択で置換されており、

R^5 は、水素または任意選択で置換されている C_{1-6} アルキルであり、 R^5 および R^3 は、これらが結合している原子と一緒に、4または8員の複素環式環を任意選択で形成する、

化合物またはその薬学的に許容される塩、二重結合異性体、ラセミ体、立体異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくはアトロプ異性体。

【請求項2】

nが、1または2であり、

mが、0または1であり、

各 R^1 が、ハロ、 C_{1-6} アルキル、および C_{1-6} ハロアルキルから独立に選択され、

各 R^2 が、 C_{1-6} アルキルから独立に選択され、

R^3 が、水素、 C_{1-6} アルキル、または C_{3-8} シクロアルキルであり、

R^4 が、少なくとも1つの芳香族環および少なくとも2個の窒素原子を有する6~12員のヘテロアリールであり、前記ヘテロアリールが、ハロ、シアノ、 $-NH_2$ 、 C_{1-6} ハロアルキル、および C_{1-6} アルキルから独立に選択される1、2、または3個のメンバーで任意選択で置換されており、

R^5 が、水素、メチル、エチル、もしくはプロピルであるか、または R^5 および R^3 が、これらが結合している原子と一緒に、5員の複素環式環を任意選択で形成する、

請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、二重結合異性体、ラセミ体、立体異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくはアトロプ異性体。

【請求項3】

各 R^1 が、クロロ、プロモ、フルオロ、メチル、エチル、およびプロピルから独立に選択される、請求項1または2に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、二重結合異性体、ラセミ体、立体異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくはアトロプ異性体。

【請求項4】

各 R^2 が、メチル、エチル、およびプロピルから独立に選択される、請求項1から3のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、二重結合異性体、ラセミ体、立体異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくはアトロプ異性体。

【請求項5】

R^3 が、水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、シクロプロピル、またはシクロブチルである、請求項1から4のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、二重結合異性体、ラセミ体、立体異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくはアトロプ異性体。

【請求項6】

R^5 が、水素、メチル、エチル、またはプロピルである、請求項1から5のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、二重結合異性体、ラセミ体、立体異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくはアトロプ異性体。

【請求項7】

R^5 および R^3 が、これらが結合している原子と一緒に、ピロリジニルを形成す

10

20

30

40

50

る、請求項 1 から 6 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、二重結合異性体、ラセミ体、立体異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくはアトロプ異性体。

【請求項 8】

R⁴ が、少なくとも 2 個の窒素原子を有する単環式ヘテロアリールであり、R⁴ が、プロモ、クロロ、フルオロ、シアノ、メチル、エチル、プロピル、および -NH₂ から独立に選択される 2 または 3 個のメンバーで置換されている、請求項 1 から 7 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、二重結合異性体、ラセミ体、立体異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくはアトロプ異性体。

【請求項 9】

R⁴ が、プロモ、クロロ、フルオロ、シアノ、メチル、エチル、プロピル、および -NH₂ からなる群から選択される 2 または 3 個のメンバーで置換されているピリミジニルである、請求項 1 から 8 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、二重結合異性体、ラセミ体、立体異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくはアトロプ異性体。

【請求項 10】

前記化合物が、(S) - エナンチオマーである、請求項 1 から 9 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 11】

前記化合物が、(R) - エナンチオマーである、請求項 1 から 9 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 12】

前記化合物が、
 (S) - 3 - (5 - アミノピラジン - 2 - イル) - 5 - クロロ - 2 - (1 - ((2, 6 - ジアミノ - 5 - クロロピリミジン - 4 - イル)アミノ)エチル) - 8 - フルオロキナゾリン - 4 (3H) - オン；
 (S) - 2, 4 - ジアミノ - 6 - ((1 - (3 - (5 - アミノピラジン - 2 - イル) - 5 - クロロ - 8 - フルオロ - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル)エチル)アミノ)ピリミジン - 5 - カルボニトリル；
 (S) - 4 - アミノ - 6 - ((1 - (3 - (5 - アミノピラジン - 2 - イル) - 5 - クロロ - 8 - フルオロ - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル)エチル)アミノ)ピリミジン - 5 - カルボニトリル；
 (S) - 2 - (1 - ((3H - [1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5-d]ピリミジン - 7 - イル)アミノ)エチル) - 3 - (5 - アミノピラジン - 2 - イル) - 8 - フルオロキナゾリン - 4 (3H) - オン；
 (S) - 3 - (5 - アミノピラジン - 2 - イル) - 5 - クロロ - 8 - フルオロ - 2 - (1 - (フロ[2, 3-d]ピリミジン - 4 - イルアミノ)エチル)キナゾリン - 4 (3H) - オン；
 (S) - 2, 4 - ジアミノ - 6 - ((1 - (3 - (5 - アミノピラジン - 2 - イル) - 5 - クロロ - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル)エチル)アミノ)ピリミジン - 5 - カルボニトリル；
 (S) - 3 - (5 - アミノピラジン - 2 - イル) - 5 - クロロ - 2 - (1 - ((2, 6 - ジアミノ - 5 - クロロピリミジン - 4 - イル)アミノ)エチル)キナゾリン - 4 (3H) - オン；
 (S) - 3 - (5 - アミノピラジン - 2 - イル) - 5 - クロロ - 2 - (シクロプロピル((2, 6 - ジアミノ - 5 - クロロピリミジン - 4 - イル)アミノ)メチル)キナゾリン - 4 (3H) - オン；
 (S) - 2, 4 - ジアミノ - 6 - (((3 - (5 - アミノピラジン - 2 - イル) - 5 - クロロ - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル)(シクロプロピル)メチル)アミノ)ピリミジン - 5 - カルボニトリル；

10

20

30

40

50

(S) - 2, 4 - ジアミノ - 6 - ((3 - (5 - アミノピラジン - 2 - イル) - 5, 8 - ジクロロ - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) (シクロプロピル) メチル) アミノ) ピリミジン - 5 - カルボニトリル ;

(S) - 2, 4 - ジアミノ - 6 - ((1 - (3 - (5 - アミノピラジン - 2 - イル) - 5, 8 - ジクロロ - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) エチル) アミノ) ピリミジン - 5 - カルボニトリル ;

(S) - 3 - (5 - アミノピラジン - 2 - イル) - 5, 8 - ジクロロ - 2 - (シクロプロピル ((2, 6 - ジアミノ - 5 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

(S) - 3 - (5 - アミノピラジン - 2 - イル) - 5, 8 - ジクロロ - 2 - (1 - ((2, 6 - ジアミノ - 5 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ) エチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

(S) - 2 - アミノ - 4 - ((1 - (3 - (5 - アミノピラジン - 2 - イル) - 8 - クロロ - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) エチル) アミノ) - 6 - (ジフルオロメチル) ピリミジン - 5 - カルボニトリル ;

(S) - 2, 4 - ジアミノ - 6 - ((1 - (3 - (5 - アミノピラジン - 2 - イル) - 6, 8 - ジフルオロ - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) エチル) アミノ) ピリミジン - 5 - カルボニトリル ;

(S) - 3 - (5 - アミノピラジン - 2 - イル) - 2 - (1 - ((2, 6 - ジアミノ - 5 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ) エチル) - 6, 8 - ジフルオロキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

(S) - 2, 4 - ジアミノ - 6 - ((1 - (3 - (5 - アミノピラジン - 2 - イル) - 8 - クロロ - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) エチル) アミノ) ピリミジン - 5 - カルボニトリル ;

(S) - 3 - (5 - アミノピラジン - 2 - イル) - 8 - クロロ - 2 - (1 - ((2, 6 - ジアミノ - 5 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ) エチル) - 6 - フルオロキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

(S) - 2 - (1 - ((6 - アミノ - 5 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ) エチル) - 3 - (5 - アミノピラジン - 2 - イル) - 5 - クロロキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

(S) - 2 - (((6 - アミノ - 5 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ) (シクロプロピル) メチル) - 3 - (5 - アミノピラジン - 2 - イル) - 5, 8 - ジクロロキナゾリン - 4 (3 H) - オン ; および

(S) - 2 - (((6 - アミノ - 5 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ) (シクロプロピル) メチル) - 3 - (5 - アミノピラジン - 2 - イル) - 5 - クロロキナゾリン - 4 (3 H) - オン

からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、二重結合異性体、ラセミ体、立体異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくはアトロプ異性体。

【請求項 1 3】

請求項 1 から 1 2 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、二重結合異性体、ラセミ体、立体異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくはアトロプ異性体および少なくとも 1 種の薬学的に許容されるビヒクルを含む、医薬組成物。

【請求項 1 4】

疾患または状態を処置することを必要とするヒトにおいて疾患または状態を処置するための組成物であって、前記組成物は、治療有効量の請求項 1 から 1 2 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、二重結合異性体、ラセミ体、立体異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくはアトロプ異性体を含み、前記疾患または状態が、がん、血液悪性腫瘍、白血病、リンパ腫、骨髄増殖性障害、骨髄異形成症候群、

10

20

30

40

50

形質細胞新生物、固形腫瘍、炎症、線維症、自己免疫障害、アレルギー状態、過敏症、心血管疾患、神経変性疾患、腎障害、ウイルス感染症、肥満、および自己免疫疾患から選択される、組成物。

【請求項 15】

前記疾患または状態が、関節リウマチ、骨関節炎、アテローム性動脈硬化症、乾癬、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、炎症性腸疾患、喘息、慢性閉塞性気道疾患、肺炎、皮膚炎、脱毛症、腎炎、血管炎、アテローム性動脈硬化症、アルツハイマー病、肝炎、原発性胆汁性肝硬変、硬化性胆管炎、糖尿病、移植臓器の急性拒絶、リンパ腫、多発性骨髄腫、白血病、膵臓がん、膀胱がん、結腸直腸がん、乳がん、前立腺がん、腎がん、肝細胞がん、肺がん、卵巣がん、子宮頸がん、直腸がん、肝臓がん、腎臓がん、胃のがん、皮膚がん、胃がん、食道がん、頭頸部がん、黒色腫、神経内分泌がん、CNSがん、脳腫瘍、骨がん、または軟部組織肉腫である、請求項 14 に記載の組成物。

10

【請求項 16】

請求項 1 から 12 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、二重結合異性体、ラセミ体、立体異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくはアトロプ異性体を含む組成物であって、ホスファチジルイノシトール 3 - キナーゼポリペプチドを前記化合物と接触させることによって、前記ホスファチジルイノシトール 3 - キナーゼポリペプチドの活性を阻害する方法のための組成物。

【請求項 17】

過剰または破壊性の免疫反応またはがん細胞の成長もしくは増殖を阻害するための組成物であって、前記組成物は、有効量の請求項 1 から 12 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、二重結合異性体、ラセミ体、立体異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくはアトロプ異性体を含む、組成物。

20

【請求項 18】

請求項 1 から 12 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、二重結合異性体、ラセミ体、立体異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくはアトロプ異性体、および使用のためのラベルおよび/もしくは指示を含む、キット。

【請求項 19】

治療における使用のための組成物であって、前記組成物は、請求項 1 から 12 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、二重結合異性体、ラセミ体、立体異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくはアトロプ異性体を含む、組成物。

30

【請求項 20】

請求項 14 から 15 のいずれか 1 項に記載の疾患または状態を処置することにおける使用のための組成物であって、前記組成物は、請求項 1 から 12 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、二重結合異性体、ラセミ体、立体異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくはアトロプ異性体を含む、組成物。

【請求項 21】

請求項 14 から 15 のいずれか 1 項に記載の疾患または状態の処置のための医薬を製造するための、請求項 1 から 12 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、二重結合異性体、ラセミ体、立体異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくはアトロプ異性体の使用。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

分野

本願は、PI3Kアイソフォームの活性を選択的に阻害する新規化合物および治療的処置におけるそれらの使用に関する。

【背景技術】

【0002】

50

背景

3'リン酸化ホスホイノシチドを介する細胞シグナル伝達は、様々な細胞プロセス、例えば、悪性形質転換、成長因子シグナル伝達、炎症、および免疫に関与するとされている (Ramehら、J. Biol. Chem.、274巻：8347~8350頁、1999年)。ホスファチジルイノシトール3-キナーゼ (PI3-キナーゼまたはPI3K) は、これらのリン酸化シグナル伝達産物の発生に関与している。PI3Kは、当初、ウイルスオンコプロテイン、ならびにイノシトール環の3'-ヒドロキシルにおいてホスファチジルイノシトール (PI) およびそのリン酸化誘導体をリン酸化する成長因子受容体チロシンキナーゼに関連するタンパク質として同定された (Panayotouら、Trends Cell Biol.、2巻：358~60頁、1992年)。

10

【0003】

PI3-キナーゼ (PI3K) の3つのクラスが、基質特異性に基づいて提案されている。クラスIのPI3K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-4-リン酸、およびホスファチジルイノシトール-4,5-二リン酸 (PIP₂) をリン酸化して、それぞれホスファチジルイノシトール-3-リン酸 (PIP)、ホスファチジルイノシトール-3,4-二リン酸、およびホスファチジルイノシトール-3,4,5-三リン酸を生成する。また、クラスIIのPI3Kは、PIおよびホスファチジルイノシトール-4-リン酸をリン酸化し、クラスIIIのPI3KはPIをリン酸化する。

【0004】

20

初めてのPI3-キナーゼの精製および分子クローニングによって、PI3-キナーゼは、p85およびp110サブユニットからなるヘテロ二量体であることが解明された (Otsuら、Cell、65巻：91~104頁、1991年；Hilesら、Cell、70巻：419~29頁、1992年)。次に、4つの異なるクラスIのPI3Kが同定され、PI3K_α、PI3K_β、およびPI3K_γと命名された。各アイソフォームは、異なる110kDa触媒サブユニットおよび調節サブユニットからなる。PI3K_α、PI3K_β、およびPI3K_γの触媒サブユニット (すなわち、それぞれp110_α、p110_β、およびp110_γ) は、個々に、同じ調節サブユニットp85と相互作用するのに対し、PI3K_α (p110_α) の触媒サブユニットは、異なる調節サブユニットp101と相互作用する。

30

研究では、各PI3Kアイソフォームが異なる発現パターンを有することもまた示されている。例えば、PI3K_αをコードするPIK3CAは、ヒトがんにおいて頻繁に変異している (Engelman、Nat. Rev. Cancer、9巻：550~562頁、2009年)。また、PI3K_αは一般に造血細胞に発現する。さらに、PI3K_αアイソフォームは、がん、炎症性疾患、または自己免疫疾患において増殖または生存シグナル伝達に関連していることが示されている。各PI3Kアイソフォームは異なる生物学的機能を有しているため、PI3Kアイソフォームは、がんまたは障害を処置するための潜在的ターゲットである (米国特許第6,800,620号；同第8,435,988号；同第8,673,906号；米国特許出願公開第2013/0274253号)。

したがって、PI3Kによって媒介される疾患、障害、または状態を処置するために、PI3Kアイソフォームを阻害する治療剤を開発する必要性がある。

40

【先行技術文献】

【特許文献】

【0005】

【特許文献1】米国特許第6,800,620号明細書

【特許文献2】米国特許第8,435,988号明細書

【特許文献3】米国特許第8,673,906号明細書

【特許文献4】米国特許出願公開第2013/0274253号明細書

【非特許文献】

【0006】

50

【非特許文献1】Ramehら、J. Biol. Chem.、274巻：8347～8350頁、1999年

【非特許文献2】Panayotouら、Trends Cell Biol.、2巻：358～60頁、1992年

【非特許文献3】Otsuら、Cell、65巻：91～104頁、1991年

【非特許文献4】Hilesら、Cell、70巻：419～29頁、1992年

【非特許文献5】Engelman、Nat. Rev. Cancer、9巻：550～562頁、2009年

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

10

【0007】

概要

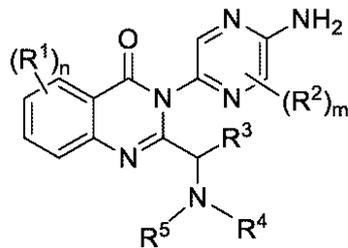
本願は、PI3Kアイソフォームの阻害剤である新規化合物を提供する。本願は、医薬組成物を含めた組成物、化合物を含むキット、ならびに化合物を使用および作製する方法もまた提供する。本明細書に提供されている化合物は、PI3Kアイソフォームによって媒介される疾患、障害、または状態を処置するのに有用である。本願はまた、治療における使用のための化合物を提供する。本願は、PI3Kアイソフォームによって媒介される疾患、障害、または状態を処置する方法における使用のための化合物をさらに提供する。さらに、本願は、PI3Kアイソフォームによって媒介される疾患、障害または状態の処置のための医薬の製造における化合物の使用を提供する。

20

【0008】

本願は、式(I)の構造を有する化合物

【化1】



(I)

30

または薬学的に許容されるその塩、異性体、もしくは混合物を提供し、式中、

n は、1、2、または3であり、

m は、0または1であり、

各 R^1 は、ハロ、シアノ、任意選択で置換されている C_{1-6} アルキル、任意選択で置換されている C_{1-6} ハロアルキル、任意選択で置換されている C_{1-6} アルコキシ、任意選択で置換されているスルホニル、任意選択で置換されている C_{3-8} アリール、任意選択で置換されている C_{3-8} ヘテロアリール、任意選択で置換されている C_{3-8} シクロアルキル、および任意選択で置換されている C_{3-8} ヘテロシクロアルキルから独立に選

40

択され、
各 R^2 は、ハロおよび任意選択で置換されている C_{1-6} アルキルから独立に選択され、
 R^3 は、水素、任意選択で置換されている C_{1-6} アルキル、任意選択で置換されている C_{6-10} アリール、または任意選択で置換されている C_{3-8} シクロアルキルであり、
 R^4 は、少なくとも1つの芳香族基および少なくとも2個のヘテロ原子を有する6～12員のヘテロアリールであり、このヘテロ原子は、N、O、またはSから選択され、このヘテロアリールは、ハロ、シアノ、任意選択で置換されているハロアルキル、任意選択で置換されている C_{1-6} アルキル、および $-NH_2$ から独立に選択される1、2、または3個のメンバーで任意選択で置換されており、

R^5 は、水素または任意選択で置換されている C_{1-6} アルキルであり、 R^5 および R^3

50

は、これらが結合している原子と一緒に、4または8員の複素環式環を任意選択で形成する。

【0009】

本願はまた、式(I)の構造を有する化合物、または薬学的に許容されるその塩、異性体、もしくは混合物を提供し、式中、

nは、1または2であり、

mは、0または1であり、

各R¹は、ハロ、C₁₋₆アルキル、およびC₁₋₆ハロアルキルから独立に選択され、

各R²は、独立に、C₁₋₆アルキルであり、

R³は、水素、C₁₋₆アルキル、またはC₃₋₈シクロアルキルであり、

R⁴は、少なくとも1つの芳香族環および少なくとも2個の窒素原子を有する6~12員のヘテロアリールであり、このヘテロアリールは、ハロ、シアノ、-NH₂、C₁₋₆ハロアルキル、およびC₁₋₆アルキルから独立に選択される1、2、または3個のメンバーで任意選択で置換されており、

R⁵は、水素、メチル、エチル、もしくはプロピルであるか、またはR⁵およびR³は、これらが結合している原子と一緒に、5員の複素環式環を任意選択で形成する。

【0010】

一態様では、本願の化合物は、各R¹が、独立に、クロロ、プロモ、フルオロ、メチル、エチル、およびプロピルから選択される式(I)の構造を有する。一部の態様では、本願の化合物は、各R²が、メチル、エチル、およびプロピルから独立に選択される式(I)の構造を有する。ある特定の態様では、本願の化合物は、R³が、水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、シクロプロピル、またはシクロブチルである式(I)の構造を有する。他の態様では、本願の化合物は、R⁵が、水素、メチル、エチル、またはプロピルである式(I)の構造を有する。一部の他の態様では、本願の化合物は、R⁵およびR³が、これらが結合している原子と一緒に、ピロリジニルを任意選択で形成する式(I)の構造を有する。さらなる態様では、本願の化合物は、R⁴が、少なくとも2個の窒素原子を有する単環式ヘテロアリールであり、R⁴が、プロモ、クロロ、フルオロ、シアノ、メチル、エチル、プロピル、および-NH₂から独立に選択される2または3個のメンバーで置換されている式(I)の構造を有する。一部のさらなる態様では、本願の化合物は、R⁴がプロモ、クロロ、フルオロ、シアノ、メチル、エチル、プロピル、および-NH₂からなる群から選択される2または3個のメンバーで置換されているピリミジニルである式(I)の構造を有する。

【0011】

ある特定の実施形態では、PI3K阻害剤は、表1、薬学的に許容されるその塩、異性体、または混合物から選択される化合物である。追加の実施形態では、化合物は(S)-エナンチオマーである。他の実施形態では、化合物は(R)-エナンチオマーである。他の追加の実施形態では、化合物はアトロプ異性体である。

【0012】

本願はまた、式(I)の化合物、薬学的に許容されるその塩、異性体、または混合物を、少なくとも1種の薬学的に許容されるビヒクルと一緒に含む医薬組成物を提供する。薬学的に許容されるビヒクルの例は、担体、アジュバント、および賦形剤から選択され得る。

【0013】

疾患、障害、または状態を処置する方法であって、それを必要とするヒトにおける疾患、障害、または状態を、治療有効量の式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩、異性体、もしくは混合物を該ヒトに投与することによって処置する方法がさらに本明細書に提供される。PI3Kアイソフォームによって媒介される疾患、障害または状態を処置する方法における使用のための式(I)の化合物がさらに提供される。本願は、PI3Kアイソフォームによって媒介される疾患、障害または状態の処置のための医薬の製造における式(I)の化合物の使用もまた提供する。ある特定の実施形態では、上記疾患、障

10

20

30

40

50

害、または状態は、PI3Kに関連する、またはPI3Kによって媒介される。一部の実施形態では、上記疾患、障害、または状態は炎症性障害である。他の実施形態では、上記疾患、障害、または状態はがんである。

【0014】

また、ホスファチジルイノシトール3-キナーゼポリペプチドを式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩、異性体、もしくは混合物と接触させることによって、このポリペプチドの活性を阻害する方法が本明細書に提供される。

【0015】

過剰または破壊性の免疫反応を阻害する方法であって、有効量の式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩、異性体、もしくは混合物を投与するステップを含む方法がさらに提供される。

10

【0016】

また、がん細胞の成長または増殖を阻害する方法であって、このがん細胞を、有効量の式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩、異性体、もしくは混合物と接触させるステップを含む方法が提供される。

【0017】

また、式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩、異性体、もしくは混合物を含むキットが提供される。キットは、疾患、障害、または状態の処置であって、それを必要とするヒトにおける疾患、障害、または状態の処置に化合物を使用するためのラベルおよび/または指示をさらに含み得る。一部の実施形態では、上記疾患、障害、または状態は、PI3K活性に関連してもよく、PI3K活性によって媒介されてもよい。

20

【0018】

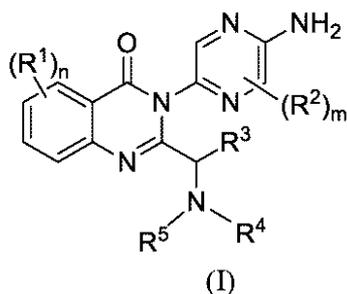
また、式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩、異性体、もしくは混合物、および容器を含む製品が提供される。一実施形態では、容器は、バイアル、瓶、アンプル、予め充填されたシリンジ、または静注用バッグであり得る。

一実施形態において、例えば、以下の項目が提供される。

(項目1)

式(I)の構造を有する化合物

【化17】



30

または薬学的に許容されるその塩、異性体、もしくは混合物であって、式中、

n は、1、2、または3であり、

40

m は、0または1であり、

各 R^1 は、ハロ、シアノ、任意選択で置換されている C_{1-6} アルキル、任意選択で置換されている C_{1-6} ハロアルキル、任意選択で置換されている C_{1-6} アルコキシ、任意選択で置換されているスルホニル、任意選択で置換されている C_{3-8} アリール、任意選択で置換されている C_{3-8} ヘテロアリール、任意選択で置換されている C_{3-8} シクロアルキル、および任意選択で置換されている C_{3-8} ヘテロシクロアルキルから独立に選択され、

各 R^2 は、ハロおよび任意選択で置換されている C_{1-6} アルキルから独立に選択され、
 R^3 は、水素、任意選択で置換されている C_{1-6} アルキル、任意選択で置換されている C_{6-10} アリール、または任意選択で置換されている C_{3-8} シクロアルキルであり、

50

R⁴ は、少なくとも1つの芳香族基および少なくとも2個のヘテロ原子を有する6～12員のヘテロアリーールであり、前記ヘテロ原子は、N、O、またはSから選択され、前記ヘテロアリーールは、ハロ、シアノ、任意選択で置換されているハロアルキル、任意選択で置換されているC₁₋₆アルキル、および-NH₂から独立に選択される1、2、または3個のメンバーで任意選択で置換されており、

R⁵ は、水素または任意選択で置換されているC₁₋₆アルキルであり、R⁵ およびR³ は、これらが結合している原子と一緒にあって、4または8員の複素環式環を任意選択で形成する、

化合物または薬学的に許容されるその塩、異性体、もしくは混合物。

(項目2)

nが、1または2であり、

mが、0または1であり、

各R¹が、ハロ、C₁₋₆アルキル、およびC₁₋₆ハロアルキルから独立に選択され、

各R²が、C₁₋₆アルキルから独立に選択され、

R³が、水素、C₁₋₆アルキル、またはC₃₋₈シクロアルキルであり、

R⁴が、少なくとも1つの芳香族環および少なくとも2個の窒素原子を有する6～12員のヘテロアリーールであり、前記ヘテロアリーールが、ハロ、シアノ、-NH₂、C₁₋₆ハロアルキル、およびC₁₋₆アルキルから独立に選択される1、2、または3個のメンバーで任意選択で置換されており、

R⁵が、水素、メチル、エチル、もしくはプロピルであるか、またはR⁵ およびR³が、これらが結合している原子と一緒にあって、5員の複素環式環を任意選択で形成する、
項目1に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、異性体、もしくは混合物。

(項目3)

各R¹が、クロロ、プロモ、フルオロ、メチル、エチル、およびプロピルから独立に選択される、項目1から2に記載の化合物。

(項目4)

各R²が、メチル、エチル、およびプロピルから独立に選択される、項目1から3のいずれかに記載の化合物。

(項目5)

R³が、水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、シクロプロピル、またはシクロブチルである、項目1から4のいずれかに記載の化合物。

(項目6)

R⁵が、水素、メチル、エチル、またはプロピルである、項目1から5のいずれかに記載の化合物。

(項目7)

R⁵ およびR³が、これらが結合している原子と一緒にあって、ピロリジニルを任意選択で形成する、項目1から6のいずれかに記載の化合物。

(項目8)

R⁴が、少なくとも2個の窒素原子を有する単環式ヘテロアリーールであり、R⁴が、プロモ、クロロ、フルオロ、シアノ、メチル、エチル、プロピル、および-NH₂から独立に選択される2または3個のメンバーで置換されている、項目1から7のいずれかに記載の化合物。

(項目9)

R⁴が、プロモ、クロロ、フルオロ、シアノ、メチル、エチル、プロピル、および-NH₂からなる群から選択される2または3個のメンバーで置換されているピリミジニルである、項目1から8のいずれかに記載の化合物。

(項目10)

前記化合物が、(S)-エナンチオマーである、項目1から19のいずれかに記載の化合物。

(項目11)

10

20

30

40

50

前記化合物が、(R) - エナンチオマーである、項目 1 から 19 のいずれかに記載の化合物。

(項目 12)

前記化合物が、

(S) - 3 - (5 - アミノピラジン - 2 - イル) - 5 - クロロ - 2 - (1 - ((2, 6 - ジアミノ - 5 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ) エチル) - 8 - フルオロキナゾリン - 4 (3H) - オン;

(S) - 2, 4 - ジアミノ - 6 - ((1 - (3 - (5 - アミノピラジン - 2 - イル) - 5 - クロロ - 8 - フルオロ - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) エチル) アミノ) ピリミジン - 5 - カルボニトリル;

(S) - 4 - アミノ - 6 - ((1 - (3 - (5 - アミノピラジン - 2 - イル) - 5 - クロロ - 8 - フルオロ - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) エチル) アミノ) ピリミジン - 5 - カルボニトリル;

(S) - 2 - (1 - ((3H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - d] ピリミジン - 7 - イル) アミノ) エチル) - 3 - (5 - アミノピラジン - 2 - イル) - 8 - フルオロキナゾリン - 4 (3H) - オン;

(S) - 3 - (5 - アミノピラジン - 2 - イル) - 5 - クロロ - 8 - フルオロ - 2 - (1 - (フロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ) エチル) キナゾリン - 4 (3H) - オン;

(S) - 2, 4 - ジアミノ - 6 - ((1 - (3 - (5 - アミノピラジン - 2 - イル) - 5 - クロロ - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) エチル) アミノ) ピリミジン - 5 - カルボニトリル;

(S) - 3 - (5 - アミノピラジン - 2 - イル) - 5 - クロロ - 2 - (1 - ((2, 6 - ジアミノ - 5 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ) エチル) キナゾリン - 4 (3H) - オン;

(S) - 3 - (5 - アミノピラジン - 2 - イル) - 5 - クロロ - 2 - (シクロプロピル ((2, 6 - ジアミノ - 5 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) キナゾリン - 4 (3H) - オン;

(S) - 2, 4 - ジアミノ - 6 - ((3 - (5 - アミノピラジン - 2 - イル) - 5 - クロロ - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) (シクロプロピル) メチル) アミノ) ピリミジン - 5 - カルボニトリル;

(S) - 2, 4 - ジアミノ - 6 - ((3 - (5 - アミノピラジン - 2 - イル) - 5, 8 - ジクロロ - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) (シクロプロピル) メチル) アミノ) ピリミジン - 5 - カルボニトリル;

(S) - 2, 4 - ジアミノ - 6 - ((1 - (3 - (5 - アミノピラジン - 2 - イル) - 5, 8 - ジクロロ - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) エチル) アミノ) ピリミジン - 5 - カルボニトリル;

(S) - 3 - (5 - アミノピラジン - 2 - イル) - 5, 8 - ジクロロ - 2 - (シクロプロピル ((2, 6 - ジアミノ - 5 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) キナゾリン - 4 (3H) - オン;

(S) - 3 - (5 - アミノピラジン - 2 - イル) - 5, 8 - ジクロロ - 2 - (1 - ((2, 6 - ジアミノ - 5 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ) エチル) キナゾリン - 4 (3H) - オン;

(S) - 2 - アミノ - 4 - ((1 - (3 - (5 - アミノピラジン - 2 - イル) - 8 - クロロ - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) エチル) アミノ) - 6 - (ジフルオロメチル) ピリミジン - 5 - カルボニトリル;

(S) - 2, 4 - ジアミノ - 6 - ((1 - (3 - (5 - アミノピラジン - 2 - イル) - 6, 8 - ジフルオロ - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) エチル) アミノ) ピリミジン - 5 - カルボニトリル;

(S) - 3 - (5 - アミノピラジン - 2 - イル) - 2 - (1 - ((2, 6 - ジアミノ - 5

10

20

30

40

50

- クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ) エチル) - 6 , 8 - ジフルオロキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

(S) - 2 , 4 - ジアミノ - 6 - ((1 - (3 - (5 - アミノピラジン - 2 - イル) - 8 - クロロ - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) エチル) アミノ) ピリミジン - 5 - カルボニトリル ;

(S) - 3 - (5 - アミノピラジン - 2 - イル) - 8 - クロロ - 2 - (1 - ((2 , 6 - ジアミノ - 5 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ) エチル) - 6 - フルオロキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

(S) - 2 - (1 - ((6 - アミノ - 5 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ) エチル) - 3 - (5 - アミノピラジン - 2 - イル) - 5 - クロロキナゾリン - 4 (3 H) - オン ;

(S) - 2 - (((6 - アミノ - 5 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ) (シクロプロピル) メチル) - 3 - (5 - アミノピラジン - 2 - イル) - 5 , 8 - ジクロロキナゾリン - 4 (3 H) - オン ; および

(S) - 2 - (((6 - アミノ - 5 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ) (シクロプロピル) メチル) - 3 - (5 - アミノピラジン - 2 - イル) - 5 - クロロキナゾリン - 4 (3 H) - オン

からなる群から選択される、項目 1 に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、異性体、もしくは混合物。

(項目 1 3)

項目 1 から 1 2 のいずれかに記載の化合物および少なくとも 1 種の薬学的に許容されるピヒクルを含む、医薬組成物。

(項目 1 4)

疾患または状態を処置することを必要とするヒトにおいて疾患または状態を処置する方法であって、前記方法は、前記ヒトに治療有効量の項目 1 から 1 2 のいずれかに記載の化合物を投与するステップを含み、前記疾患または状態が、がん、血液悪性腫瘍、白血病、リンパ腫、骨髄増殖性障害、骨髄異形成症候群、形質細胞新生物、固形腫瘍、炎症、線維症、自己免疫障害、アレルギー状態、過敏症、心血管疾患、神経変性疾患、腎障害、ウイルス感染症、肥満、および自己免疫疾患から選択される、方法。

(項目 1 5)

前記疾患または状態が、関節リウマチ、骨関節炎、アテローム性動脈硬化症、乾癬、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、炎症性腸疾患、喘息、慢性閉塞性気道疾患、肺炎、皮膚炎、脱毛症、腎炎、血管炎、アテローム性動脈硬化症、アルツハイマー病、肝炎、原発性胆汁性肝硬変、硬化性胆管炎、糖尿病 (I 型糖尿病を含む)、移植臓器の急性拒絶、リンパ腫、多発性骨髄腫、白血病、膵臓がん、膀胱がん、結腸直腸がん、乳がん、前立腺がん、腎がん、肝細胞がん、肺がん、卵巣がん、子宮頸がん、直腸がん、肝臓がん、腎臓がん、胃のがん、皮膚がん、胃がん、食道がん、頭頸部がん、黒色腫、神経内分泌がん、CNS がん (例えば、神経芽細胞腫)、脳腫瘍 (例えば、神経膠腫、未分化乏突起神経膠腫、成人多形神経膠芽腫、および成人未分化星状細胞腫)、骨がん、または軟部組織肉腫から選択される、項目 1 4 に記載の方法。ホスファチジルイノシトール 3 - キナーゼポリペプチドを、項目 1 から 1 2 のいずれかに記載の化合物と接触させることによって、前記ポリペプチドの活性を阻害する方法。

(項目 1 6)

過剰または破壊性の免疫反応またはがん細胞の成長もしくは増殖を阻害する方法であって、有効量の項目 1 から 1 2 のいずれかに記載の化合物を投与するステップを含む、方法。

(項目 1 7)

項目 1 から 1 2 のいずれかに記載の化合物または使用のためのラベルおよび / もしくは指示を含む、キット。

(項目 1 8)

10

20

30

40

50

治療における使用のための、項目 1 から 1 2 のいずれかに記載の化合物、薬学的に許容されるその塩、異性体、または混合物。

(項目 1 9)

項目 1 4 から 1 5 のいずれかに記載の処置する方法における使用のための、項目 1 から 1 2 のいずれかに記載の化合物、薬学的に許容されるその塩、異性体、または混合物。

(項目 2 0)

項目 1 4 から 1 5 のいずれかに記載の疾患または状態の処置のための医薬を製造するための、項目 1 から 1 2 のいずれかに記載の化合物、薬学的に許容されるその塩、異性体、または混合物の使用。

10

【発明を実施するための形態】

【0019】

詳細な説明

以下の説明により、例示的な方法、パラメータ等を記載する。このような説明は、本願の範囲を制限することを企図せず、その代わり例示的な実施形態として提供される。

【0020】

以下の単語、句および記号は、本明細書で使用される場合、一般に、それらが使用される文脈によって別段に示される場合を除き、下記の意味を有することを企図する。

【0021】

2つの文字または記号の間に存在していないダッシュ(「-」)は、置換基の結合点を示すために使用される。例えば、-CONH₂は、炭素原子を介して結合している。化学基の最前部または終端部のダッシュ記号は便宜上のものである。化学基は、それらの通常の意味を失うことなく、1つまたは複数のダッシュと共にまたはダッシュなしで図示することができる。構造内で1本の線を通して描かれている波線は、基の結合点を示す。化学的または構造的に必要なとされない限り、化学基が書かれているまたは命名される順序により、方向性が示されることも、暗示されることもない。

20

【0022】

接頭辞「C_{u-v}」は、以下の基がu~v個の炭素原子を有することを示す。例えば、「C₁₋₆アルキル」は、アルキル基が1~6個の炭素原子を有することを示す。

【0023】

本明細書の「約」が付された値またはパラメータへの言及は、その値またはパラメータ自体を対象とする実施形態を含む(および記載する)。ある特定の実施形態では、用語「約」は示された量±10%を含む。他の実施形態では、用語「約」は示された量±5%を含む。ある特定の他の実施形態では、用語「約」は示された量±1%を含む。また、用語「約X」は「X」の記載を含む。また、単数形「1つの(a)」および「その(the)」は、文脈で明確に別途指示されていない限り複数への言及を含む。したがって、例えば、「その化合物」への言及は、複数の当該化合物を含み、「そのアッセイ」への言及は、1つまたは複数のアッセイおよび当業者に公知のその同等物への言及を含む。

30

【0024】

「アルキル」は、非分枝または分枝状の飽和炭化水素鎖を指す。本明細書で使用される場合、アルキルは、1~20個の炭素原子(すなわち、C₁₋₂₀アルキル)、1~8個の炭素原子(すなわち、C₁₋₈アルキル)、1~6個の炭素原子(すなわち、C₁₋₆アルキル)、または1~4個の炭素原子(すなわち、C₁₋₄アルキル)を有する。アルキル基の例として、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、iso-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、2-ペンチル、isopentyl、neo-pentyl、ヘキシル、2-ヘキシル、3-ヘキシル、および3-メチルペンチルが挙げられる。具体的な数の炭素を有するアルキル残基が命名される場合、その数の炭素を有するあらゆる幾何異性体が包含され得る。したがって、例えば、「ブチル」は、n-ブチル、sec-ブチル、isobutylおよびt-ブチルを含み、「プロピル」は、n-プロピルおよびisopropylを含む。

40

50

【 0 0 2 5 】

「アルケニル」は、少なくとも1つの炭素 - 炭素二重結合を含有し、2 ~ 20個の炭素原子（すなわち、 C_{2-20} アルケニル）、2 ~ 8個の炭素原子（すなわち、 C_{2-8} アルケニル）、2 ~ 6個の炭素原子（すなわち、 C_{2-6} アルケニル）、または2 ~ 4個の炭素原子（すなわち、 C_{2-4} アルケニル）を有する脂肪族基を指す。アルケニル基の例として、エテニル、プロペニル、ブタジエニル（1, 2 - ブタジエニルおよび1, 3 - ブタジエニルを含む）が挙げられる。

【 0 0 2 6 】

「アルキニル」は、少なくとも1つの炭素 - 炭素三重結合を含有し、2 ~ 20個の炭素原子（すなわち、 C_{2-20} アルキニル）、2 ~ 8個の炭素原子（すなわち、 C_{2-8} アルキニル）、2 ~ 6個の炭素原子（すなわち、 C_{2-6} アルキニル）、または2 ~ 4個の炭素原子（すなわち、 C_{2-4} アルキニル）を有する脂肪族基を指す。用語「アルキニル」はまた、1つの三重結合および1つの二重結合を有する基も含む。

10

【 0 0 2 7 】

「アルコキシ」は基「アルキル - O - 」を指す。アルコキシ基の例として、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、*tert* - ブトキシ、*sec* - ブトキシ、*n* - ペントキシ、*n* - ヘキソキシ、および1, 2 - ジメチルブトキシが挙げられる。

【 0 0 2 8 】

「アシル」は、Rが、水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーール、ヘテロアルキル、またはヘテロアリーールである基「- C(=O)R」を指し、上記水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーール、ヘテロアルキル、ヘテロアリーールのそれぞれは、本明細書で定義されたように、任意選択で置換されていてもよい。アシルの例として、ホルミル、アセチル、シクロヘキシルカルボニル(cyclohexyl carbonyl)、シクロヘキシルメチル - カルボニル、およびベンゾイルが挙げられる。

20

【 0 0 2 9 】

「アミド」は、基 - C(=O)NR^YR^Zを指す「C - アミド」基と、基 - NR^YC(=O)R^Zを指す「N - アミド」基の両方を指し、R^YおよびR^Zは、水素、アルキル、アリーール、ハロアルキル、またはヘテロアリーールからなる群から独立に選択され、上記水素、アルキル、アリーール、ハロアルキル、ヘテロアリーールのそれぞれは、任意選択で置換されていてもよい。

30

【 0 0 3 0 】

「アミノ」は、基 - NR^YR^Z（式中、R^YおよびR^Zは、水素、アルキル、ハロアルキル、アリーール、またはヘテロアリーールからなる群から独立に選択され、上記水素、アルキル、ハロアルキル、アリーール、ヘテロアリーールのそれぞれは、任意選択で置換されていてもよい）を指す。

【 0 0 3 1 】

「アリーール」は、単一の環（例えば単環式）または複数の環（例えば二環式または三環式）（縮合系を含む）を有する芳香族炭素環式基を指す。本明細書で使用される場合、アリーールは、6 ~ 20個の環炭素原子（すなわち、 C_{6-20} アリーール）、6 ~ 12個の炭素環原子（すなわち、 C_{6-12} アリーール）、または6 ~ 10個の炭素環原子（すなわち、 C_{6-10} アリーール）を有する。アリーール基の例として、フェニル、ナフチル、フルオレニル、およびアントリルが挙げられる。しかし、アリーールは、以下に定義されるヘテロアリーールを全く包含もせず、それと重複もしない。1つまたは複数のアリーール基がヘテロアリーール環と縮合している場合、得られた環系はヘテロアリーールである。

40

【 0 0 3 2 】

「シアノ」または「カルボニトリル」は基 - CNを指す。

【 0 0 3 3 】

「シクロアルキル」は、単一の環、または縮合環系、架橋環系、およびスピロ環系を含

50

めた複数の環を有する飽和または部分的に飽和した環式アルキル基を指す。用語「シクロアルキル」は、シクロアルケニル基（すなわち、少なくとも1つのアルケニルを有する環式基）を含む。本明細書で使用される場合、シクロアルキルは、3～20個の環炭素原子（すなわち、 C_{3-20} シクロアルキル）、3～12個の環炭素原子（すなわち、 C_{3-12} シクロアルキル）、3～10個の環炭素原子（すなわち、 C_{3-10} シクロアルキル）、3～8個の環炭素原子（すなわち、 C_{3-8} シクロアルキル）、または3～6個の環炭素原子（すなわち、 C_{3-6} シクロアルキル）を有する。シクロアルキル基の例として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、およびシクロヘキシルが挙げられる。

【0034】

「ハロゲン」または「ハロ」は、フルオロ、クロロ、ブロモ、およびヨードを含む。「ハロアルキル」は、1個または複数の水素原子がハロゲンで置き換えられている、上で定義されたような、非分枝または分枝状アルキル基を指す。例えば、残基が、1個超のハロゲンで置換されている場合、その残基は、結合しているハロゲン部分の数に対応する接頭辞を使用することによって言及され得る。ジハロアルキルおよびトリハロアルキルは、2つ（「ジ」）または3つの（「トリ」）ハロ基（同じハロゲンであってもよいが、必ずしも同じでなくともよい）で置換されているアルキルを指す。ハロアルキルの例として、ジフルオロメチル（ $-CHF_2$ ）、およびトリフルオロメチル（ $-CF_3$ ）が挙げられる。

【0035】

「ヘテロアルキル」は、炭素原子（および任意の関連する水素原子）の1個または複数、同じまたは異なるヘテロ原子の基でそれぞれ独立に置き換えられているアルキル基を指す。例えば、1、2または3個の炭素原子は、同じまたは異なるヘテロ原子の基で独立に置き換えられていてもよい。ヘテロ原子の基として、以下に限定されないが、 $-NR-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 等が挙げられ、ここで、Rは、H、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル（これらのそれぞれは、任意選択で置換されていてもよい）である。ヘテロアルキル基の例として、 $-OCH_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-SCH_3$ 、 $-CH_2SCH_3$ 、 $-NRCH_3$ 、および $-CH_2NRCH_3$ が挙げられ、ここで、Rは、水素、アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアルキル、またはヘテロアリール（これらのそれぞれは、任意選択で置換されていてもよい）である。本明細書で使用される場合、ヘテロアルキルは、1～10個の炭素原子、1～8個の炭素原子、または1～4個の炭素原子；および1～3個のヘテロ原子、1～2個のヘテロ原子、または1個のヘテロ原子を含む。

【0036】

「ヘテロアリール」は、窒素、酸素、および硫黄から独立に選択される1個もしくは複数の環ヘテロ原子を有する、単一の環、複数の環、または縮合多環（*multiple fused ring*）を有する芳香族基を指す。本明細書で使用される場合、ヘテロアリールは、1～20個の環炭素原子（すなわち、 C_{1-20} ヘテロアリール）、3～12個の環炭素原子（すなわち、 C_{3-12} ヘテロアリール）、または3～8個の炭素環原子（すなわち、 C_{3-8} ヘテロアリール）、および窒素、酸素、および硫黄から独立に選択される、1～5個のヘテロ原子、1～4個のヘテロ原子、1～3個の環ヘテロ原子、1～2個の環ヘテロ原子、または1個の環ヘテロ原子を含む。ヘテロアリール基の例として、ピリミジニル、プリニル、ピリジル、ピリダジニル、ベンゾチアゾリル、およびピラゾリルが挙げられる。ヘテロアリールは、先に定義されたアリールを包含もせず、それと重複もしない。

【0037】

「ヘテロシクロアルキル」は、窒素、酸素および硫黄から独立に選択される1個または複数の環ヘテロ原子を有する、飽和または不飽和の環式アルキル基を指す。用語「ヘテロシクロアルキル」は、ヘテロシクロアルケニル基を含む（すなわち、このヘテロシクロアルキル基は少なくとも1つのアルケニルを有する）。ヘテロシクロアルキルは、単一の環または複数の環であってよく、複数の環は、縮合環、架橋環、またはスピロ環であってよ

10

20

30

40

50

い。本明細書で使用される場合、ヘテロシクロアルキルは、2～20個の環炭素原子（すなわち、 C_{2-20} ヘテロシクロアルキル）、2～12個の環炭素原子（すなわち、 C_{2-12} ヘテロシクロアルキル）、2～10個の環炭素原子（すなわち、 C_{2-10} ヘテロシクロアルキル）、2～8個の環炭素原子（すなわち、 C_{2-8} ヘテロシクロアルキル）、3～12個の環炭素原子（すなわち、 C_{3-12} ヘテロシクロアルキル）、3～8個の環炭素原子（すなわち、 C_{3-8} ヘテロシクロアルキル）、または3～6個の環炭素原子（すなわち、 C_{3-6} ヘテロシクロアルキル）を有し、窒素、硫黄または酸素から独立に選択される、1～5個の環ヘテロ原子、1～4個の環ヘテロ原子、1～3個の環ヘテロ原子、1～2個の環ヘテロ原子、または1個の環ヘテロ原子を有する。ヘテロシクロアルキル基の例として、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、オキセタニル、ジオキソラニル、アゼチジニル、およびモルホリニルが挙げられる。

10

【0038】

「ヒドロキシ」または「ヒドロキシル」は基-OHを指す。

【0039】

「オキソ」は基(=O)または(O)を指す。

【0040】

「スルホニル」は、基-S(O)₂R（式中、Rは、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、またはアリールである）を指す。スルホニルの例は、メチルスルホニル、エチルスルホニル、フェニルスルホニル、およびトルエンスルホニルである。

20

【0041】

ある特定の一般的に使用されている代替の化学名を使用することができる。例えば、二価の基、例えば二価の「アルキル」基、二価の「アリール」基などはまた、「アルキレン」基または「アルキレニル」基、「アリーレン」基または「アリーレニル」基とそれぞれ呼んでもよい。また、他に明示的に示されない限り、基の組合せが本明細書で1つの部分として、例えばアリールアルキルと言及された場合、最後に記述されている基が、その部分を分子の残りに結合させている原子を含有する。

【0042】

用語「任意選択の」または「任意選択で」は、続いて記載されている事象または状況が生じても、生じなくてもよく、この記載は、当該事象または状況が生じる場合、およびそれが生じない場合を含むことを意味する。また、用語「任意選択で置換されている」は、指定の原子または基に存在する任意の1個または複数の水素原子が、水素以外の部分で置き換えられていてもいなくてもよいことを指す。

30

【0043】

用語「置換されている」は、指定の原子または基に存在する任意の1個または複数の水素原子が、指定の原子の通常の原子価を超えない限り、水素以外の1個または複数の置換基で置き換えられていることを意味する。1つまたは複数の置換基として、以下に限定されないが、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アシル、アミノ、アミド、アミジノ、アリール、アジド、カルバモイル、カルボキシル、カルボキシルエステル、シアノ、グアニジノ、ハロ、ハロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、ヒドロキシ、ヒドラジノ、イミノ、オキソ、ニトロ、アルキルスルフィニル、スルホン酸、アルキルスルホニル、チオシアネート、チオール、チオン、またはこれらの組合せが挙げられる。例えば、1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、または6つの置換基が存在し得る。さらなる置換基が無限に追加された置換基を定義することによって到達するポリマーまたは類似の不確定構造（例えば、置換ヘテロアルキル基等でさらに置換されている置換アリール基でそれ自体が置換されている置換アルキルを有する置換アリール）は、本明細書に包含されることを企図しない。別途明示されていない限り、本明細書に記載の化合物の連続的な置換の最大数は3である。例えば、2つの他の置換アリール基を有する置換アリール基の連続的な置換は、置換アリール（置換アリール）置換アリールに限定される。同様に、上記定義は、容認できない置換パターン（例えば、5個のフッ素で置換

40

50

されているメチルまたは2個の隣接する酸素環原子を有するヘテロアリアル基)を含むことを企図しない。このような容認できない置換パターンは、当業者に周知である。化学基を修飾するために使用される場合、用語「置換されている」は、本明細書で定義された他の化学基を記載してもよい。例えば、用語「置換アリアル」は、以下に限定されないが、「アルキルアリアル」を含む。他に特定されていない限り、基が任意選択で置換されていると記載されている場合、基の任意の置換基それ自体は非置換である。

【0044】

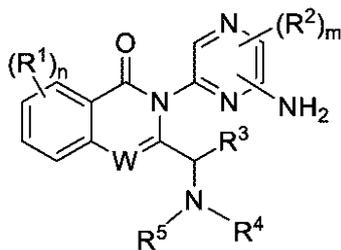
一部の実施形態では、用語「置換アルキル」は、ヒドロキシル、ハロ、アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリアル、およびヘテロアリアルを含む1つまたは複数の置換基を有するアルキル基を指す。追加の実施形態では、「置換シクロアルキル」は、アルキル、ハロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリアル、ヘテロアリアル、アルコキシ、ハロ、ヒドロキシルを含む1つまたは複数の置換基を有するシクロアルキル基を指し、「置換アリアル」は、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリアル、アルコキシ、およびシアノを含む1つまたは複数の置換基を有するアリアル基を指し、「置換スルホニル」は、基 - S(O)₂R (式中、Rは、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリアル、またはヘテロアリアルの1つまたは複数の置換基で置換されている)を指す。他の実施形態では、1つまたは複数の置換基は、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリアル、またはヘテロアリアル(これらのそれぞれは置換されている)でさらに置換されていてもよい。さらなる実施形態では、置換基は、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリアル、またはヘテロアリアル(これらのそれぞれは非置換である)でさらに置換されていてもよい。

PI3K阻害剤化合物

【0045】

本願は、PI3Kアイソフォームの阻害剤として機能する化合物を提供する。一態様では、PI3K阻害剤は、式(J)の構造を有する化合物

【化2】



(J)

または薬学的に許容されるその塩、異性体、もしくは混合物であり、式中、

nは、0、1、2、3、または4であり、

mは、0、1、または2であり、

Wは、CHまたはNであり、

各R¹は、ハロ、シアノ、任意選択で置換されているアルキル、任意選択で置換されているハロアルキル、任意選択で置換されているアルコキシ、任意選択で置換されているスルホニル、任意選択で置換されているアリアル、任意選択で置換されているヘテロアリアル、任意選択で置換されているシクロアルキル、任意選択で置換されているヘテロシクロアルキルから独立に選択され、

各R²は、ハロ、任意選択で置換されているアルキル、任意選択で置換されているハロアルキルから独立に選択され、

R³は、水素、任意選択で置換されているアルキル、任意選択で置換されているハロアルキル、任意選択で置換されているシクロアルキル、または任意選択で置換されているアリ

ールであり、

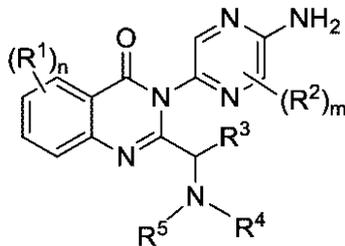
R^4 は、ハロ、シアノ、任意選択で置換されているハロアルキル、任意選択で置換されているアルキル、および $-NH_2$ から独立に選択される 1、2、または 3 個のメンバーで任意選択で置換されているヘテロアリールであり、

R^5 は、水素または任意選択で置換されているアルキルであり、 R^5 および R^3 は、これらが結合している原子と一緒に、複素環式環を任意選択で形成する。

【0046】

本願はまた、PI3Kアイソフォームの阻害剤として機能する式(I)の構造を有する化合物を提供する。一実施形態では、PI3K阻害剤は、

【化3】



(I)

の構造を有する式(I)の化合物、または薬学的に許容されるその塩、異性体、もしくは混合物であり、式中、

n は、1、2、または 3 であり、

m は、0 または 1 であり、

各 R^1 は、ハロ、シアノ、任意選択で置換されている C_{1-6} アルキル、任意選択で置換されている C_{1-6} ハロアルキル、任意選択で置換されている C_{1-6} アルコキシ、任意選択で置換されているスルホニル、任意選択で置換されている C_{3-8} アリール、任意選択で置換されている C_{3-8} ヘテロアリール、任意選択で置換されている C_{3-8} シクロアルキル、および任意選択で置換されている C_{3-8} ヘテロシクロアルキルから独立に選択され、

各 R^2 は、ハロおよび任意選択で置換されている C_{1-6} アルキルから独立に選択され、

R^3 は、水素、任意選択で置換されている C_{1-6} アルキル、任意選択で置換されている C_{6-10} アリール、または任意選択で置換されている C_{3-8} シクロアルキルであり、

R^4 は、少なくとも 1 つの芳香族基および少なくとも 2 個のヘテロ原子を有する 6 ~ 12 員のヘテロアリールであり、このヘテロ原子は、N、O、または S から選択され、このヘテロアリールは、ハロ、シアノ、任意選択で置換されているハロアルキル、任意選択で置換されている C_{1-6} アルキル、および $-NH_2$ から独立に選択される 1、2、または 3 個のメンバーで任意選択で置換されており、

R^5 は、水素または任意選択で置換されている C_{1-6} アルキルであり、 R^5 および R^3 は、これらが結合している原子と一緒に、4 または 8 員の複素環式環を任意選択で形成する。

【0047】

一実施形態では、化合物は、式(I)の構造、または薬学的に許容されるその塩、異性体、もしくは混合物を有し、式中、

n は、1 または 2 であり、

m は、0 または 1 であり、

各 R^1 は、ハロ、 C_{1-6} アルキル、および C_{1-6} ハロアルキルから独立に選択され、

各 R^2 は、 C_{1-6} アルキルであり、

R^3 は、水素、 C_{1-6} アルキル、または C_{3-8} シクロアルキルであり、

R^4 は、少なくとも 1 つの芳香族環および少なくとも 2 個の窒素原子を有する 6 ~ 12 員のヘテロアリールであり、このヘテロアリールは、ハロ、シアノ、 $-NH_2$ 、 C_{1-6} ハ

10

20

30

40

50

ロアルキル、およびC₁ ~ 6アルキルから独立に選択される1、2、または3個のメンバーで任意選択で置換されており、

R⁵は、水素、メチル、エチル、もしくはプロピルであるか、またはR⁵およびR³は、これらが結合している原子と一緒にあって5員の複素環式環を任意選択で形成する。

【0048】

一部の実施形態では、式(I)の構造を有する化合物、または薬学的に許容されるその塩、異性体、もしくは混合物であり、式中、

nは、1または2であり、

mは、0または1であり、

各R¹は、クロロ、プロモ、フルオロ、メチル、エチル、およびプロピルから独立に選択され、

各R²は、メチル、エチル、およびプロピルから独立に選択され、

R³は、水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、シクロプロピル、またはシクロブチルであり、

R⁴は、少なくとも1つの芳香族環および少なくとも2個の窒素原子を有する6 ~ 12員の単環式ヘテロアリアルであり、この単環式ヘテロアリアルは、プロモ、クロロ、フルオロ、シアノ、メチル、エチル、プロピル、および-NH₂から独立に選択される2または3個のメンバーで置換されており、

R⁵は、水素である。

【0049】

一部の実施形態では、式(I)の構造を有する化合物、または薬学的に許容されるその塩、異性体、もしくは混合物であり、式中

nは、1または2であり、

mは、0であり、

各R¹は、クロロ、プロモ、フルオロ、メチル、エチル、およびプロピルから独立に選択され、

R³は、水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、シクロプロピル、またはシクロブチルであり、

R⁴は、少なくとも1つの芳香族環、少なくとも2個の窒素原子、ならびにN、O、およびSから選択される少なくとも1個のヘテロ原子を有する6 ~ 12員の二環式ヘテロアリアルであり、この二環式ヘテロアリアルは、プロモ、クロロ、フルオロ、シアノ、メチル、エチル、プロピル、および-NH₂から独立に選択される1または2個のメンバーで任意選択で置換されており、

R⁵は、水素である。

【0050】

一部の実施形態では、式(I)の構造を有する、または薬学的に許容されるその塩、異性体、もしくは混合物であり、式中、

nは、1または2であり、

mは、0であり、

各R¹は、クロロ、プロモ、フルオロ、メチル、エチル、およびプロピルから独立に選択され、

R⁴は、プロモ、クロロ、フルオロ、シアノ、メチル、エチル、プロピル、および-NH₂から独立に選択される2または3個のメンバーで置換されているピリミジニルであり、

R⁵は、水素である。

【0051】

一部の追加の実施形態では、化合物は、式(I)の構造、または薬学的に許容されるその塩、異性体、もしくは混合物を有し、式中、

nは、1または2であり、

mは、0または1であり、

各R¹は、クロロ、プロモ、フルオロ、メチル、エチル、およびプロピルから独立に選択

10

20

30

40

50

され、

各 R^2 は、メチル、エチル、およびプロピルから独立に選択され、

R^3 は、水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、シクロプロピル、またはシクロブチルであり、

R^4 は、少なくとも1つの芳香族環および少なくとも2個の窒素原子を有する6～12員の単環式ヘテロアリアルであり、この単環式ヘテロアリアルは、プロモ、クロロ、フルオロ、シアノ、メチル、エチル、プロピル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、フルオロプロピル、ジフルオロプロピル、トリフルオロプロピル、および $-NH_2$ から独立に選択される2または3個のメンバーで置換されており、

R^5 は、水素である]。

【0052】

一部の実施形態では、化合物は、式(I)の構造、または薬学的に許容されるその塩、異性体、もしくは混合物を有し、式中、

n は、1または2であり、

m は、0であり、

各 R^1 は、クロロ、プロモ、フルオロ、メチル、エチル、およびプロピルから独立に選択され、

R^3 は、水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、シクロプロピル、またはシクロブチルであり、

R^4 は、少なくとも1つの芳香族環、少なくとも2個の窒素原子、ならびにN、O、およびSから選択される少なくとも1個のヘテロ原子を有する6～12員の二環式ヘテロアリアルであり、この二環式ヘテロアリアルは、プロモ、クロロ、フルオロ、シアノ、メチル、エチル、プロピル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、フルオロプロピル、ジフルオロプロピル、トリフルオロプロピル、および $-NH_2$ から独立に選択される1または2個のメンバーで任意選択で置換されており、

R^5 は、水素である。

【0053】

一部の実施形態では、化合物は、式(I)の構造、または薬学的に許容されるその塩、異性体、もしくは混合物を有し、式中

n は、1または2であり、

m は、0であり、

各 R^1 は、クロロ、プロモ、フルオロ、メチル、エチル、およびプロピルから独立に選択され、

R^4 は、プロモ、クロロ、フルオロ、シアノ、メチル、エチル、プロピル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、フルオロプロピル、ジフルオロプロピル、トリフルオロプロピルおよび $-NH_2$ から独立に選択される2または3個のメンバーで置換されているピリミジニルであり、

R^5 は、水素である。

【0054】

一部の実施形態では、化合物は、式(I)の構造、または薬学的に許容されるその塩、異性体、もしくは混合物を有し、式中、

n は、1または2であり、

m は、0であり、

各 R^1 は、クロロ、プロモ、フルオロ、メチル、エチル、およびプロピルから独立に選択され、

R^4 は、2または3個のメンバーで置換されているピリミジニルであり、これらのそれぞれは、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロエチル、ジフ

10

20

30

40

50

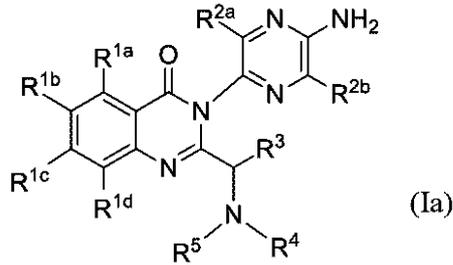
ルオロエチル、トリフルオロエチル、フルオロプロピル、ジフルオロプロピル、トリフルオロプロピルおよび -NH₂ から独立に選択され、

R⁵ は、水素である。

【0055】

また、式 (J) または (I) の化合物は、式 (Ia) の構造：

【化4】



10

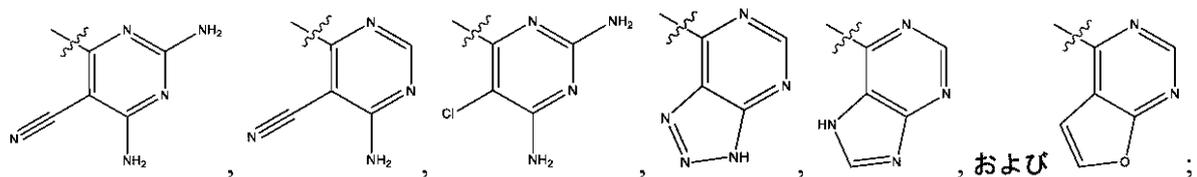
または薬学的に許容されるその塩、異性体、もしくは混合物を有していてもよく、式中、

各 R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、および R^{1d} は、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、およびヨードから独立に選択され、

各 R^{2a} および R^{2b} は、水素、メチル、エチル、およびプロピルから独立に選択され、

R⁴ は、

【化5】



20

または薬学的に許容されるその塩、異性体、もしくは混合物から選択され、R⁴ は、クロロ、フルオロ、ブロモ、ヨード、メチル、エチル、プロピル、シアノ、および -NH₂ から独立に選択される 1、2、または 3 個のメンバーで任意選択で置換されており、

R³ および R⁵ は本明細書に記載されている。

【0056】

ある特定の実施形態では、化合物は、式 (Ia) の構造、または薬学的に許容されるその塩、異性体、もしくは混合物を有し、式中、

各 R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、および R^{1d} は、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、およびヨードから独立に選択され、

各 R^{2a} および R^{2b} は、水素、メチル、エチル、およびプロピルから独立に選択され、

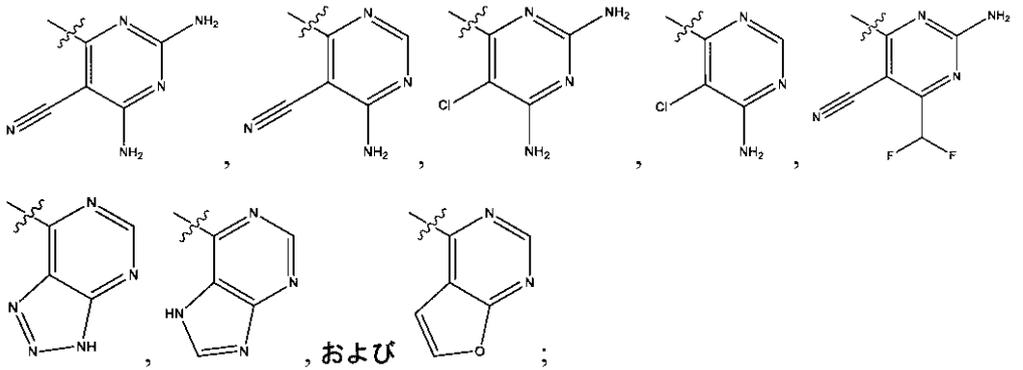
R³ は、水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、シクロプロピル、およびシクロブチルから選択され、

R⁴ は、

30

40

【化6】



10

から選択され、

R^5 は、水素である。

【0057】

ある特定の実施形態では、化合物は、式 (I a) の構造、または薬学的に許容されるその塩、異性体、もしくは混合物を有し、式中、

各 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、および R^{1d} は、水素、フルオロ、クロロ、プロモ、およびヨードから独立に選択され、

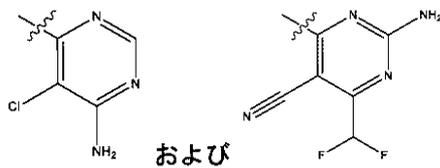
各 R^{2a} および R^{2b} は、水素、メチル、エチル、およびプロピルから独立に選択され、

R^3 は、水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、シクロプロピル、およびシクロブチルから選択され、

20

R^4 が、

【化7】



から選択され、

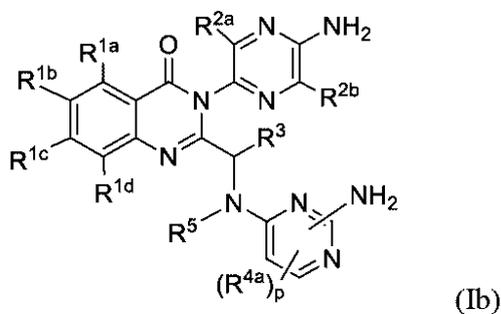
R^5 は、水素である。

30

【0058】

式 (J) または (I) の化合物はまた、式 (I b) の構造：

【化8】



40

または薬学的に許容されるその塩、異性体、もしくは混合物を有してもよく、式中、

R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^3 および R^5 は本明細書で定義され、

p は、0、1、または2であり、

R^{4a} は、ハロ、シアノ、 $-NH_2$ 、および C_{1-6} アルキルから独立に選択される。

【0059】

ある特定の実施形態では、化合物は、式 (I b) の構造、または薬学的に許容されるそ

50

の塩、異性体、もしくは混合物を有し、式中、

R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^3 および R^5 は、本明細書で定義され、

p は、0、1、または2であり、

各 R^{4a} は、ハロ、シアノ、 $-NH_2$ 、 C_{1-6} ハロアルキル、および C_{1-6} アルキルから独立に選択される。

【0060】

ある特定の実施形態では、化合物は、式 (I b) の構造、または薬学的に許容されるその塩、異性体、もしくは混合物を有し、式中、

各 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} は、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、およびヨードから独立に選択され、

10

各 R^{2a} および R^{2b} は、水素、メチル、エチル、およびプロピルから独立に選択され、

R^3 は、水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、シクロプロピル、およびシクロブチルから選択され、

p は、1または2であり、

各 R^{4a} は、ブロモ、クロロ、フルオロ、シアノ、メチル、エチル、プロピル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、フルオロプロピル、ジフルオロプロピル、トリフルオロプロピル、および $-NH_2$ から独立に選択される。

【0061】

20

ある特定の実施形態では、化合物は、式 (I b) の構造、または薬学的に許容されるその塩、異性体、もしくは混合物を有し、式中、

各 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} は、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、およびヨードから独立に選択され、

各 R^{2a} および R^{2b} は、水素、メチル、エチル、およびプロピルから独立に選択され、

R^3 は、水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、シクロプロピル、およびシクロブチルから選択され、

p は、1または2であり、

各 R^{4a} は、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、フルオロプロピル、ジフルオロプロピル、トリフルオロプロピル、および $-NH_2$ から独立に選択される。

30

【0062】

一実施形態では、 n は0である。一部の実施形態では、 n は、1、2、3、または4である。一部の実施形態では、 n は、1、2、または3である。他の実施形態では、 n は、1または2である。ある特定の実施形態では、 n は、1であり、 R^1 部分は、キナゾリノン環のフェニルの任意の位置上に位置し得る。別の実施形態では、 n は2である。両方の R^1 置換基または部分が、同じでも異なってもよい。2つの R^1 部分は、キナゾリノン環のフェニルの任意の2つの位置上に位置し得る。例えば、第1の R^1 は、第2の R^1 に対してオルト、メタ、またはパラであってよい。さらに別の実施形態では、 n は3である。すべての R^1 置換基もしくは部分が同じでも異なってもよく、2つの R^1 が第3の R^1 と同じでも異なってもよい。3つの R^1 部分は、キナゾリノン環のフェニルの任意の3つの位置に位置し得る。例えば、第1の R^1 は第2の R^1 に対してオルトであってよく、第1の R^1 は第3の R^1 に対してパラであってよい。さらに別の実施形態では、 n は4である。すべての R^1 置換基は、同じでも異なってもよく、3つの R^1 は第4の R^1 と同じでも異なってもよく、2つの R^1 は第3および第4の R^1 と同じでも異なってもよい。

40

【0063】

一部の他の実施形態では、各 R^1 は、独立に、ハロ、シアノ、任意選択で置換されている C_{1-6} アルキル、任意選択で置換されている C_{1-6} ハロアルキル、任意選択で置換されている C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ、任意選択で置換されている C_{3-6} シクロ

50

アルキル、任意選択で置換されている C_{3-6} ヘテロシクロアルキル、任意選択で置換されている C_{6-10} アリール、任意選択で置換されている C_{4-8} ヘテロアリール、または任意選択で置換されている C_{1-6} アルキルスルホニルである。ある特定の実施形態では、各 R^1 は、独立に、ハロ、シアノ、任意選択で置換されている C_{1-4} アルキル、任意選択で置換されている C_{1-4} ハロアルキル、任意選択で置換されている C_{1-4} アルコキシ、任意選択で置換されている C_{3-6} シクロアルキル、または任意選択で置換されている C_{1-4} アルキルスルホニルである。他の実施形態では、各 R^1 は、独立に、ハロ、シアノ、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} アルキル、または C_{1-4} アルキルスルホニルである。ある特定の実施形態では、各 R^1 は、フルオロ、クロロ、ヨード、プロモ、シアノ、メチル、エチル、プロピル、ブチル、フルオロメチル、フルオロエチル、ジフルオロメチル、ジフルオロエチル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、メチルスルホニル、エチルスルホニル、またはプロピルスルホニルから独立に選択される。一部の実施形態では、各 R^1 は、独立に、フルオロ、クロロ、ヨード、シアノ、メチル、エチル、ジフルオロメチル ($-CHF_2$)、トリフルオロメチル ($-CF_3$)、メトキシ、メチルスルホニル ($-SO_2CH_3$)、シクロプロピルメチル、またはシクロプロピルである。一実施形態では、各 R^1 は、独立に、フルオロ、クロロ、シアノ、メチルスルホニル、メチル、またはトリフルオロメチルである。

【0064】

ある特定の実施形態では、 m は 0 である。一部の実施形態では、 m は、0、1、または 2 である。一部の他の実施形態では、 m は、1 または 2 である。 m が 1 である場合、 R^2 置換基または部分は、ピラジン環の任意の位置に位置し得る。 m が 2 である場合、両方の R^2 置換基は、同じでも異なってもよい。

【0065】

ある特定の実施形態では、各 R^2 は、独立に、ハロ、シアノ、任意選択で置換されている C_{1-6} アルキル、および任意選択で置換されている C_{1-6} ハロアルキルである。一部の実施形態では、各 R^2 は、独立に、ハロ、シアノ、 C_{1-4} アルキル、および C_{1-4} ハロアルキルである。一部の他の実施形態では、各 R^2 は、独立に、フルオロ、クロロ、ヨード、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペントキシ、ヘキソキシ、フルオロメチル (例えば $-CH_2F$)、ジフルオロメチル (例えば $-CHF_2$)、トリフルオロメチル (例えば $-CF_3$)、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、メチル、エチル、プロピル、またはブチルである。一実施形態では、各 R^2 は、独立に、フルオロ、クロロ、メチル、 $-CHF_2$ 、または $-CF_3$ である。

【0066】

ある特定の実施形態では、 R^3 は、水素、任意選択で置換されている C_{1-6} アルキル、任意選択で置換されている C_{3-8} シクロアルキル、または任意選択で置換されている C_{6-10} アリールである。一実施形態では、 R^3 は、水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、または C_{6-10} アリールであり、 C_{1-4} アルキルは、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{6-10} アリール、または C_{3-6} シクロアルキルで任意選択で置換されており、 C_{1-4} アルコキシは、 C_{6-10} アリールで任意選択で置換されている。追加の実施形態では、 R^3 は、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、または C_{6-10} アリールであり、 C_{1-4} アルキルは、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{6-10} アリール、または C_{3-6} シクロアルキルで任意選択で置換されており、 C_{1-4} アルコキシは、フェニル、シクロプロピル、またはシクロブチルで任意選択で置換されている。一部の実施形態では、 R^3 は、水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、メトキシ、エトキシ、シクロプロピルメチル、シクロプロピルブチル、シクロブチルメチル、シクロプロピルエチル、フェニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルであり、メトキシおよびエトキシは、フェニル、シクロプロピルまたはシクロブチルで置換されている。他の実施形態では、 R^3 は、メチル、エチル、シクロプロピルメチル、またはシクロプロピルである。

【0067】

追加の実施形態では、 R^5 は、水素または任意選択で置換されている C_{1-6} アルキルである。一部の実施形態では、 R^5 は、水素または C_{1-4} アルキルである。ある特定の実施形態では、 R^5 は、水素、メチル、エチル、プロピルまたはブチルである。ある特定の他の実施形態では、 R^5 は水素である。

【0068】

さらなる実施形態では、 R^3 および R^5 は、これらが結合している原子（例えば、それぞれ炭素および窒素）と共に、八口で任意選択で置換されている複素環式環を任意選択で形成する。他の実施形態では、 $R^3 - R^5$ 複素環式環は4～7員環である。一部の他の実施形態では、 $R^3 - R^5$ 複素環式環は、フルオロ、クロロ、プロモ、またはヨードで任意選択で置換されている4～7員環である。ある特定の他の実施形態では、 $R^3 - R^5$ 複素環式環は、アゼパニル、アゼチジニル、ピペリジニル、およびピロリジニルである。一部の他の実施形態では、 $R^3 - R^5$ 複素環式環はピロリジニルである。1つの他の実施形態では、 $R^3 - R^5$ 複素環式環は、八口で置換されている5員のヘテロシクロアルキルである。他の追加の実施形態では、 $R^3 - R^5$ 複素環式環は、フルオロ、クロロ、プロモ、またはヨードで置換されているピロリジニルである。

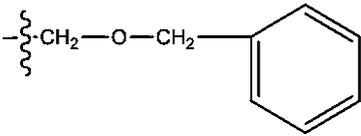
10

【0069】

ある特定の実施形態では、 R^3 は、水素、任意選択で置換されている C_{1-6} アルキル、任意選択で置換されている C_{3-8} シクロアルキル、または任意選択で置換されている C_{6-10} アリールである。一実施形態では、 R^3 は、水素、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、または C_{1-4} アルキル（ヒドロキシル、 C_{6-10} アリール C_{1-4} アルコキシ、または C_{3-6} シクロアルキルで任意選択で置換されている）である。一部の実施形態では、 R^3 は、水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、シクロプロピルメチル、シクロプロピルエチル、シクロブチルメチル、シクロブチルエチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、 $-CH_2OH$ 、 $-C_2H_4OH$ 、 $-C_3H_6OH$ 、ベンジルオキシメチル（すなわち、

20

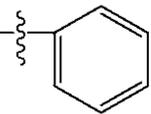
【化9-1】



30

である）、またはフェニル（すなわち、

【化9-2】



である）である。

【0070】

さらなる実施形態では、 R^3 および R^5 は、これらが結合している原子（例えば、それぞれ炭素および窒素）と共に、複素環式環を任意選択で形成する。他の実施形態では、 $R^3 - R^5$ 複素環式環は、3～8員のヘテロシクロアルキル（すなわち3～8環員を有するヘテロシクロアルキルであり、少なくとも1つの環員はヘテロ原子である）である。他の実施形態では、 $R^3 - R^5$ 複素環式環は、4～7員のヘテロシクロアルキル（すなわち4～7環員を有するヘテロシクロアルキルであり、少なくとも1つの環員はヘテロ原子である）である。一実施形態では、 $R^3 - R^5$ 複素環式環は5員のヘテロシクロアルキルである。ある特定の他の実施形態では、 $R^3 - R^5$ 複素環式環は C_{3-8} ヘテロシクロアルキルである。一部の他の実施形態では、 $R^3 - R^5$ 複素環式環はピロリジニルである。1つの他の実施形態では、 $R^3 - R^5$ 複素環式環は、八口の1または2つのメンバーで置換されている5員のヘテロシクロアルキルである。他の追加の実施形態では、 $R^3 - R^5$ 複素

40

50

環式環は、フルオロ、クロロ、プロモ、またはヨードの1個のメンバーで置換されているピロリジニルである。

【0071】

一実施形態では、 R^4 は、少なくとも2個の窒素原子および少なくとも1つの芳香族環を有するヘテロアリールであり、 R^4 ヘテロアリールは、ハロ、シアノ、 $-NH_2$ 、 C_{1-6} アルキル、および C_{1-6} ハロアルキルから独立に選択される1、2、または3個のメンバーで任意選択で置換されている。ある特定の実施形態では、 R^4 ヘテロアリールは、6~12員のヘテロアリール(すなわち、6~12の環員を有するヘテロアリール)である。ある特定の実施形態では、 R^4 ヘテロアリールは、6~10員のヘテロアリール(すなわち、6~10の環員を有するヘテロアリール)である。 R^4 ヘテロアリールは、単環式または二環式のヘテロアリールであってよい。一部の実施形態では、 R^4 ヘテロアリールは、少なくとも2個の窒素原子を有する単環式ヘテロアリールである。ある特定の実施形態では、 R^4 ヘテロアリールは少なくとも1つの芳香環、少なくとも2個の窒素原子、およびN、O、またはSから選択される少なくとも1個の追加のヘテロ原子を有する二環式ヘテロアリールである。ある特定の他の実施形態では、 R^4 ヘテロアリールは、プリニル、ピリミジニル、チアゾロピリミジニル、ピリドピリミジニル、チエノピリミジニル、ピロロピリミジニル、フロピリミジニル、またはイミダゾトリアジニルから選択される。

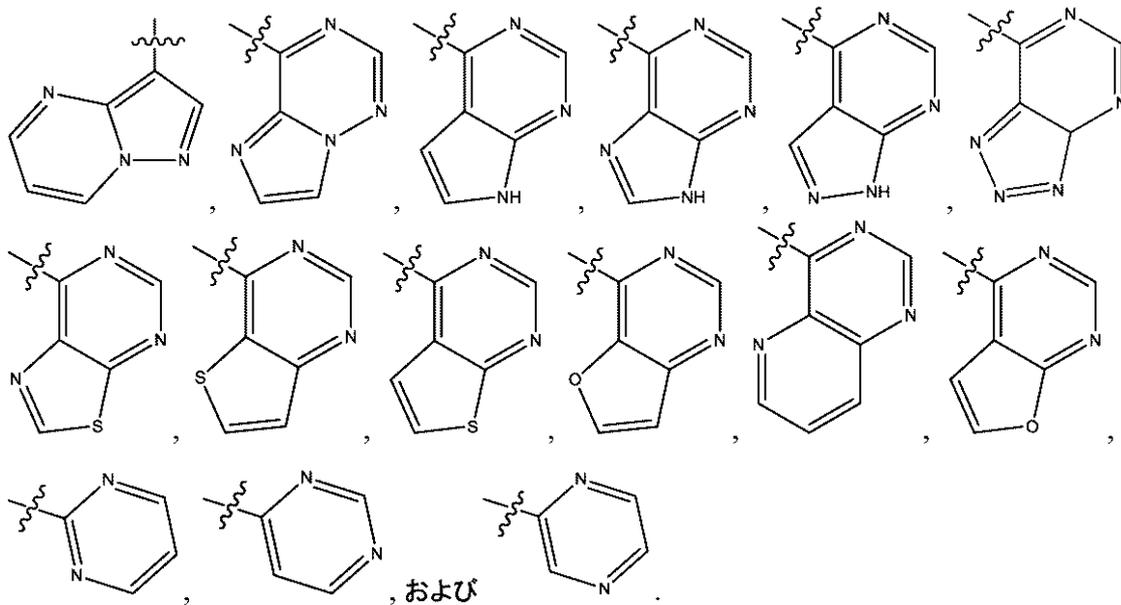
10

【0072】

前述の式のいずれかでは、 R^4 は、ハロ、シアノ、 $-NH_2$ 、 C_{1-6} アルキル、および C_{1-6} ハロアルキルから独立に選択される1、2、または3個のメンバーで任意選択で置換されているヘテロアリールであり、この R^4 ヘテロアリールは、

20

【化10】



30

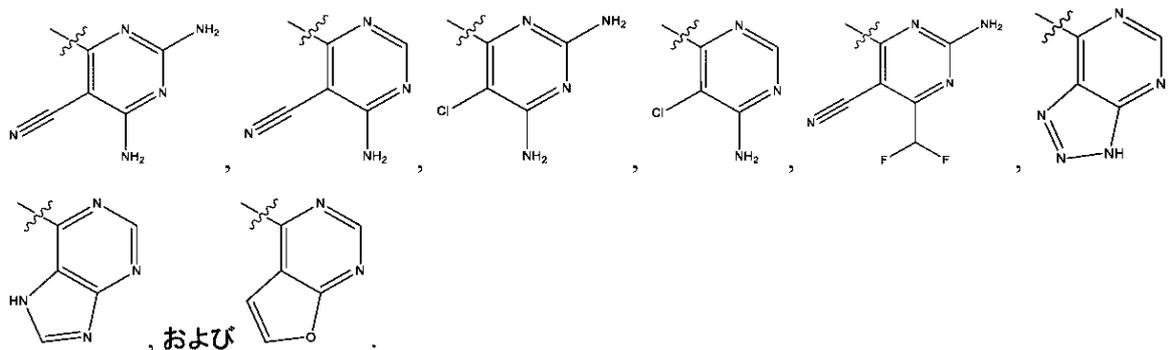
からなる群から選択される。

【0073】

ある特定の他の実施形態では、 R^4 は、プリニル、ピリミジニル、チアゾロピリミジニル、ピリドピリミジニル、チエノピリミジニル、ピロロピリミジニル、フロピリミジニル、およびイミダゾトリアジニルから選択され、これらのそれぞれは、クロロ、フルオロ、プロモ、ヨード、メチル、エチル、プロピル、シアノ、および $-NH_2$ から独立に選択される1、2、または3個のメンバーで任意選択で置換されている。他の実施形態では、 R^4 は、プリニル、ピリミジニル、チアゾロピリミジニル、ピリドピリミジニル、チエノピリミジニル、ピロロピリミジニル、フロピリミジニル、およびイミダゾトリアジニルから選択され、これらのそれぞれは、クロロ、フルオロ、プロモ、ヨード、メチル、エチル、

50

プロピル、シアノ、フルオロメチル、ジフルオロメチル (difluormethyl)、トリフルオロメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、フルオロプロピル、ジフルオロプロピル、トリフルオロプロピル、および -NH₂ から独立に選択される 1、2、または 3 個のメンバーで任意選択で置換されている。ある特定の他の実施形態では、R⁴ は、チアゾロピリミジニル、ピリドピリミジニル、チエノピリミジニル、ピロピリミジニル、フロピリミジニル、およびイミダゾトリアジニルから選択され、これらのそれぞれは、クロロ、フルオロ、プロモ、ヨード、メチル、エチル、プロピル、および -NH₂ から独立に選択される 2 個のメンバーで任意選択で置換されている。他の実施形態では、R⁴ は、チアゾロピリミジニル、ピリドピリミジニル、チエノピリミジニル、ピロピリミジニル、フロピリミジニル、およびイミダゾトリアジニルから選択され、これらのそれぞれは、クロロ、フルオロ、プロモ、ヨード、メチル、エチル、プロピル、および -NH₂ から独立に選択される 1 または 2 個のメンバーで任意選択で置換されている。一部の他の実施形態では、R⁴ は、ピリミジニルまたはピラジニルであり、ピリミジニルまたはピラジニルのそれぞれは、少なくとも 1 つの -NH₂ で置換されている。ある特定の他の実施形態では、R⁴ は、ピリミジニルまたはピラジニルであり、これらのそれぞれは、クロロ、フルオロ、プロモ、ヨード、メチル、エチル、プロピル、シアノ、および -NH₂ から独立に選択される 2 または 3 個のメンバーで置換されている。ある特定の他の実施形態では、R⁴ は、ピリミジニルまたはピラジニルであり、これらのそれぞれは、少なくとも 2 または 3 個のメンバーで置換されており、これらのメンバーのそれぞれは、-NH₂、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル (difluoroethyl)、トリフルオロエチル、フルオロプロピル、ジフルオロプロピル (difluoropropyl)、およびトリフルオロプロピル (trifluoropropyl) から独立に選択される。他の実施形態では、R⁴ は、



から選択される。

【0074】

一実施形態では、p は 0 である。一部の実施形態では、p は、1 または 2 である。p が 1 である実施形態では、R^{4a} 部分は、ピリミジニル環の任意の位置に位置し得る。p が 2 である場合、両方の R^{4a} 置換基または部分は同じでも異なってもよい。p が 2 である実施形態では、両方の R^{4a} 置換基または部分は、同じでも異なってもよく、2 つの R^{4a} 部分のそれぞれは、ピリミジニル環の任意の位置に位置し得る。p が 3 である実施形態では、すべての R^{4a} 置換基は同じでも異なってもよいが、または 2 つの R^{4a} は、第 3 の R^{4a} と同じでも異なってもよい。

【0075】

本願では、各 R^{4a} は、ハロ、シアノ、任意選択で置換されている C₁₋₆ アルキル、および -NH₂ から独立に選択される。一実施形態では、各 R^{4a} は、独立に、ハロ、シ

アノ、 C_{1-4} アルキル、および $-NH_2$ である。一部の実施形態では、各 R^{4a} は、プロモ、クロロ、フルオロ、ヨード、シアノ、メチル、エチル、プロピル、および $-NH_2$ から独立に選択される。追加の実施形態では、各 R^{4a} は、プロモ、クロロ、フルオロ、ヨード、シアノ、メチル、エチル、プロピル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、フルオロプロピル、ジフルオロプロピル、トリフルオロプロピル、および $-NH_2$ から独立に選択される。他の実施形態では、各 R^{4a} は、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、フルオロプロピル、ジフルオロプロピル、トリフルオロプロピル、および $-NH_2$ から独立に選択される。
 p および R^{4a} のありとあらゆる変形形態は、上に記載されているような n 、 m 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、および R^5 のありとあらゆる変形形態と組み合わせることができる。

10

【0076】

本願では、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、および R^{1d} は、同じでも異なってもよい。各 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、および R^{1d} は、水素、フルオロ、クロロ、プロモ、およびヨードから独立に選択される。また、 R^{2a} および R^{2b} は同じでも異なってもよい。各 R^{2a} および R^{2b} は、水素、メチル、エチル、およびプロピルから独立に選択される。一実施形態では、 R^{1a} はクロロであり、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{2a} 、および R^{2b} は水素である。1つの他の実施形態では、 R^{1a} および R^{1d} はクロロであり、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{2a} 、および R^{2b} は水素である。一部の他の実施形態では、 R^{1b} はクロロであり、 R^{1d} はフルオロであり、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{2a} 、および R^{2b} は水素である。追加の実施形態では、 R^{2a} および R^{2b} は水素である。一部の追加の実施形態では、各 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、および R^{1d} は、水素、クロロ、フルオロ、プロモ、ヨード、およびメチルから独立に選択される。

20

【0077】

ある特定の実施形態では、 W は CH または N である。ある特定の他の実施形態では、 W は CH である。さらに他の実施形態では、 W は N である。 W のありとあらゆる変形形態は、上に記載されているような n 、 m 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、および R^5 のありとあらゆる変形形態と組み合わせることができる。

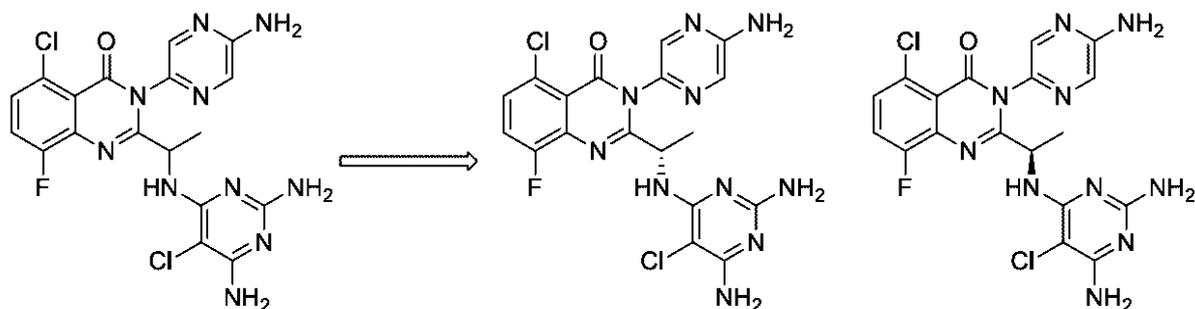
【0078】

本願の化合物は、1つまたは複数のキラル中心を担持してもよい。キラル中心を担持する化合物は、異なる立体異性体記号表示を有する同じ分子式および同じ化学名を有する。例えば、1つのキラル中心を担持する以下の 3 - (5 - アミノピラジン - 2 - イル) - 5 - クロロ - 2 - (1 - ((2, 6 - ジアミノ - 5 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ) エチル) - 8 - フルオロキナゾリン - 4 (3H) - オンは、(S) および (R) エナンチオマー、すなわち、(S) - 3 - (5 - アミノピラジン - 2 - イル) - 5 - クロロ - 2 - (1 - ((2, 6 - ジアミノ - 5 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ) エチル) - 8 - フルオロキナゾリン - 4 (3H) - オンと ((R) - 3 - (5 - アミノピラジン - 2 - イル) - 5 - クロロ - 2 - (1 - ((2, 6 - ジアミノ - 5 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ) エチル) - 8 - フルオロキナゾリン - 4 (3H) - オンに分割することができる。

30

40

【化12】



10

【0079】

本願の代表的な化合物は、以下の表1に列挙されている。追加の代表的な化合物は、以下の表1aに列挙されている。化合物は、例えば、ChemBioDraw Ultra 12.0、ケミカルアブストラクツサービス (Chemical Abstract Service) (CAS)、および国際純正応用化学連合 (International Union of Pure and Applied Chemistry) (IUPAC) を含めた、化学分野で一般に認識されている命名システムおよび記号を使用して命名することができる。例えば、表1の化合物2は、IUPACまたはChemBioDraw Ultra 12.0を使用して、2,4-ジアミノ-6-[[[(1S)-1-[3-(5-アミノピラジン-2-イル)-5-クロロ-8-フルオロ-4-オキソキナゾリン-2-イル]エチル]アミノ]ピリミジン-5-カルボニトリルまたは(S)-2,4-ジアミノ-6-(1-(3-(5-アミノピラジン-2-イル)-5-クロロ-8-フルオロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリルとそれぞれ命名することができる。

20

【表1-1】

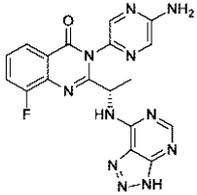
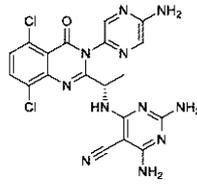
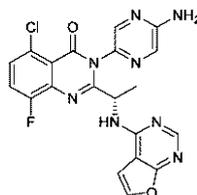
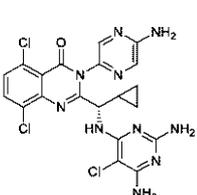
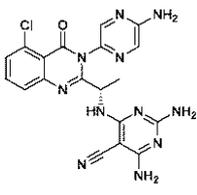
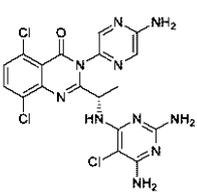
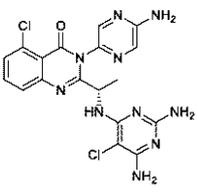
表1. 代表的な化合物

No.	構造	No.	構造
1		8	
2		9	
3		10	

30

40

【表 1 - 2】

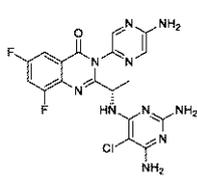
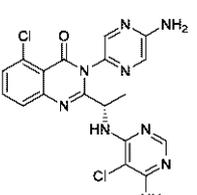
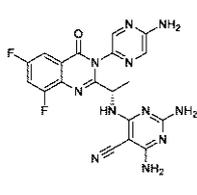
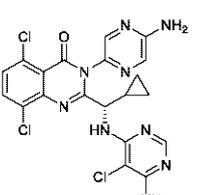
4		11	
5		12	
6		13	
7			

10

20

【表 1 a - 1】

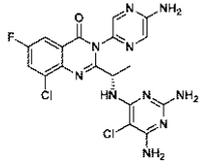
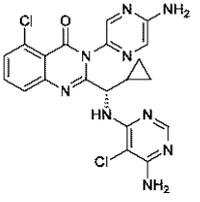
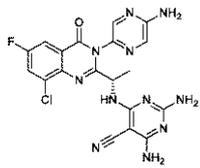
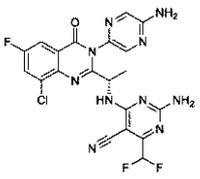
表 1a. 代表的な化合物

No.	構造	No.	構造
14		18	
15		19	

30

40

【表 1 a - 2】

16		20	
17		21	

10

【 0 0 8 0 】

本願は、本明細書に記載の化合物の薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、異性体、互変異性体、立体異性体、エナンチオマー、ラセミ体、アトロプ異性体、多形、プロドラッグ、またはそれらの混合物を提供する。加えて、本願は、炭素原子に結合している 1 ~ n 個の水素原子 (n は分子中の水素原子の数である) が、重水素原子または D で置き換えられ得る化合物を提供する。重水素原子は水素原子の非放射性同位体であることは公知である。このような化合物は、代謝に対する耐性を増大させることができ、したがって、哺乳動物に投与された場合、本明細書に記載の式のいずれかの化合物または薬学的に許容されるその塩、異性体、プロドラッグ、もしくは溶媒和物の半減期を増大させるのに有用であり得る。例えば、Foster、「Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism」、Trends Pharmacol. Sci.、5 巻 (12 号) : 524 ~ 527 頁 (1984 年) を参照。このような化合物は、当技術分野で周知的手段によって、例えば 1 つまたは複数の水素原子が重水素によって置き換えられた出発材料を用いることによって合成される。

20

30

【 0 0 8 1 】

用語「本願の化合物」、「本明細書に記載の化合物」、「本明細書に記載の式のいずれかの化合物」またはその変異体は、式 (J)、(I)、(Ia)、および (Ib) のいずれかの構造を有する化合物を指す。一部の実施形態では、本願の化合物は、本明細書に記載の化合物 1 ~ 21 である。

【 0 0 8 2 】

「薬学的に許容される」または「生理学的に許容される」とは、獣医学的またはヒト薬学的使用に適切である医薬組成物の調製に有用な化合物、塩、組成物、剤形および他の材料を指す。「薬学的に許容される塩」または「生理学的に許容される塩」とは、基礎となる化合物の生物学的な有効性および特性を保持し、生物学的にも他の点でも有害ではない薬学的化合物の塩を指す。酸付加塩および塩基付加塩がある。薬学的に許容される酸付加塩は、無機酸および有機酸から調製することができる。薬学的に許容される塩を (酸付加塩または塩基付加塩をそれぞれ) 形成するための基礎となる化合物との反応に対して有用な酸および塩基は当業者に公知である。同様に、基礎となる化合物から薬学的に許容される塩を調製する方法 (開示により) は当業者に公知であり、例えば、Berger、Journal of Pharmaceutical Science、1977 年 1 月、66 巻、1 号および他の出典において開示されている。本明細書に記載の化合物が酸付加塩として得られる場合、遊離塩基は、酸性塩の溶液を塩基性化することによって得ることができる。逆に、生成物が遊離塩基である場合、付加塩、特に薬学的に許容される付加塩

40

50

は、塩基化合物から酸付加塩を調製するための慣例の手順に従って、遊離塩基を適切な有機溶媒に溶解させ、その溶液を酸で処理することによって生成することができる。

【0083】

「異性体」とは、同じ分子式を有する化合物を指す。本明細書で使用される場合、用語異性体は、二重結合異性体、ラセミ体、立体異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、およびアトロプ異性体を含む。単一の異性体、例えばエナンチオマーまたはジアステレオマーなどは、不斉合成または異性体混合物の分割により得ることができる。異性体混合物（例えばラセミ体）の分割は、例えば、分割剤の存在下での晶出などの慣例的方法、または例えばキラル高圧液体クロマトグラフィー（HPLC）カラムを使用するクロマトグラフィーなどによって達成され得る。「二重結合異性体」は、炭素-炭素二重結合を有する化合物のZ形態およびE形態（またはcis形態およびtrans形態）を指す。

10

【0084】

「アトロプ異性体」は、分子の他の部分との立体的相互作用の結果として、分子内の単結合の周りの回転が防止されるかまたは大きく妨害されると生じる立体配座的立体異性体を指し、その単結合の両端における置換基は非対称であり、すなわち、それらは立体中心を必要としない。単結合の周りの回転障壁が十分に高く、立体配座間の相互変換が十分に緩慢な場合、異性体種の分離および単離が可能であり得る。アトロプ異性体は、当技術分野で周知の方法により分離することができる。他に指摘されていない限り、この説明は、個々のアトロプ異性体ならびに混合物を含むことを企図する。また、当業者により理解されているように、アトロプ異性体は、アトロプ異性体の呼称は異なるが、同じ化学名で表され得る。

20

【0085】

「ラセミ体」は、エナンチオマーの混合物を指す。

【0086】

「立体異性体」または「立体異性形態」は、1つまたは複数の立体中心のキラリティーにおいて異なる化合物を指す。立体異性体として、エナンチオマーおよびジアステレオマーが挙げられる。化合物は、これらが1つまたは複数の不斉中心または非対称的置換を有する二重結合を保有し、したがって、個々の立体異性体として、または混合物として生成され得る場合、立体異性形態で存在することができる。他に指摘されていない限り、この説明は、個々の立体異性体ならびに混合物を含むことを企図する。立体化学の決定および立体異性体の分離のための方法は当技術分野で周知である（例えば、Advanced Organic Chemistry、第4版、第4章、J. March、John Wiley and Sons、New York、1992年を参照）。

30

【0087】

「互変異性体」または「互変異性形態」は、プロトンの位置が異なる化合物の交互の形態、例えばエノール-ケトおよびイミン-エナミン互変異性体など、またはヘテロアリアル、例えばピラゾール、イミダゾール、ベンゾイミダゾール、トリアゾール、およびテトラゾールなどを指す。

【0088】

「溶媒和物」は、溶媒と化合物の相互作用により形成される。本明細書に記載の式のいずれかの化合物の塩の溶媒和物もまた提供される。上記式のいずれかの化合物の水和物もまた提供される。

40

【0089】

「プロドラッグ」とは、薬物の生物学的に不活性の誘導体として薬学分野で定義され、これをヒト体内に投与すると、ある化学的または酵素的経路により、生物学的に活性の親薬物に変換される。

【0090】

前述の実施形態のいずれか1つでは、本明細書に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩は(S)-エナンチオマーである。前述の実施形態のいずれか1つでは、本明細書に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩は(R)-エナンチオマーである。前

50

述の実施形態のいずれか1つでは、本明細書に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩は、アトロプ異性体である。

【0091】

本願はまた、化合物のエナンチオマーの混合物または薬学的に許容されるその塩を含有する組成物を提供する。一実施形態では、混合物はラセミ混合物である。他の実施形態では、組成物は、化合物の(S)-エナンチオマーを、該化合物の対応する(R)-エナンチオマーよりも過剰に含む。一部の実施形態では、組成物は、化合物の(S)-エナンチオマーを含有し、その対応する(R)-エナンチオマーを実質的に含まない。ある特定の実施形態では、(R)-エナンチオマーを実質的に含まない組成物は、40%未満、35%未満、30%未満、25%未満、20%未満、15%未満、10%未満、5%未満、1%未満、0.05%未満、もしくは0.01%未満または約40%、約35%、約30%、約25%、約20%、約15%、約10%、約5%、約1%、約0.05%、もしくは約0.01%の(R)-エナンチオマーを有する。他の実施形態では、化合物の(S)-エナンチオマーまたは薬学的に許容されるその塩を含有する組成物は、その対応する(R)-エナンチオマーよりも、少なくとももしくは約9:1、少なくとももしくは約19:1、少なくとももしくは約40:1、少なくとももしくは約80:1、少なくとももしくは約160:1、または少なくとももしくは約320:1のモル比で優勢である。

10

【0092】

本明細書に記載の式のいずれかによる化合物または薬学的に許容されるその塩を含有する組成物はまた、鏡像体過剰率(e.e.)で化合物を含有することができる。例えば、95%が(S)-異性体でありかつ5%が(R)-異性体である化合物は、90%のe.e.を有する。一部の実施形態では、化合物は、少なくともまたは約60%、75%、80%、85%、90%、95%、98%または99%のe.e.を有する。

20

【0093】

前述の実施形態のいずれか1つにおいて、化合物または薬学的に許容されるその塩はアトロプ異性体である。別の実施形態は、化合物のアトロプ異性体の混合物または薬学的に許容されるその塩を含有する組成物を提供する。例えば、95%の1種のアトロプ異性体および5%の他種のアトロプ異性体を有する化合物。一部の実施形態では、約90、80、70、60、50、40、30、20、または10%の1種のアトロプ異性体およびそれぞれ10、20、30、40、50、60、70、80、または90%の他種のアトロプ異性体を有する化合物。

30

【0094】

本願はまた、本明細書に記載の化合物の遊離塩基形態も提供する。ある特定の実施形態では、本明細書に記載の式の化合物のエナンチオマー、(R)または(S)が本明細書に提供されている。他の実施形態では、本明細書に記載の式の化合物のアトロプ異性体の本明細書に提供されている。

【0095】

本願は、本明細書に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩、異性体、プロドラッグ、もしくは溶媒和物を含む組成物をさらに提供する。組成物は、ラセミ混合物、ある鏡像体過剰率の1つのエナンチオマーまたは単一ジアステレオマーまたはジアステレオマー混合物を含有する混合物を含み得る。これらの化合物の、全てのこのような異性体形態は、ありとあらゆる異性体形態があたかも具体的にかつ個々に列挙されている場合と同じく、本明細書に明確に含まれる。

40

【0096】

ある特定の実施形態では、多形、例えば本明細書に記載の化合物の結晶形態および非晶質形態などもまた本明細書に提供されている。一部の実施形態では、本明細書に記載されている式の化合物または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグ、もしくは溶媒和物のキレート、非共有結合性の錯体、およびこれらの混合物もまた提供される。「キレート」は、2つ(またはそれより多く)の点において、化合物が金属イオンに配位されることによって形成される。「非共有結合性の錯体」は、化合物と別の分子の相互作用によって形

50

成されるが、該化合物と該分子の間には、共有結合が形成されない。例えば、錯体化は、ファンデルワールス相互作用、水素結合、および静電相互作用（イオン結合とも呼ばれる）を介して生じ得る。

化合物の治療的使用

【0097】

本明細書に記載の式の化合物または薬学的に許容されるその塩、異性体、プロドラッグ、もしくは溶媒和物は、P I 3 Kアイソフォームによって媒介される疾患および/または状態の処置のために使用することができる。加えて、本願は、治療における使用のための化合物を提供する。また、1つまたは複数のP I 3 Kアイソフォームを阻害する方法も本明細書に提供される。一実施形態では、本明細書に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩、異性体、プロドラッグ、もしくは溶媒和物を使用してP I 3 K 活性を阻害する方法が提供される。他の実施形態では、化合物または薬学的に許容されるその塩、異性体、プロドラッグ、もしくは溶媒和物を使用してP I 3 K および/またはP I 3 K 活性を阻害する方法が提供される。本願は、このような方法における使用のための方法をさらに提供する。P I 3 Kアイソフォームは、選択的または特異的に阻害され得る。加えて、本化合物は、例えばP I 3 K および/またはP I 3 K などのP I 3 K活性を治療的または予防的に阻害するために使用することができる。

10

【0098】

本願による化合物は、1種または複数種の追加の治療剤と組み合わせて使用することができる。治療剤は、化合物、抗体、ポリペプチド、またはポリヌクレオチドの形態であってよい。治療剤として、以下に限定されないが、化学療法剤、免疫療法剤、放射線療法剤、抗新生物剤、抗がん剤、抗増殖性剤、抗線維化剤、抗血管新生剤、治療抗体、またはその任意の組合せが挙げられる。一実施形態では、本願は、治療において、例えば、P I 3 Kアイソフォームによって媒介される疾患、障害、または状態を処置する方法において、同時の使用、別々の使用または連続的使用のための組み合わせた調製物として、本明細書に記載の化合物および追加の治療剤を含む製品を提供する。

20

【0099】

また、治療剤は、ブルトン型チロシンキナーゼ、脾臓チロシンキナーゼ、アポトーシスシグナル調節キナーゼ、ヤヌスキナーゼ、リシルオキシダーゼ、リシルオキシダーゼ様タンパク質、マトリックスメタロペプチダーゼ、プロモドメイン含有タンパク質、アデノシンA 2 B受容体、イソクエン酸デヒドロゲナーゼ、セリン/スレオニンキナーゼT P L 2、ジスコイジンドメイン受容体、セリン/スレオニンタンパク質キナーゼ、I K K、M E K、E G F R、ヒストン脱アセチル化酵素、タンパク質キナーゼC、またはこれらの任意の組合せの活性を阻害もしくはモジュレートするものであってよい。ある特定の実施形態では、治療剤は、P I 3 K (P I 3 K 、 P I 3 K 、 P I 3 K 、 P I 3 K 、 および/または p a n - P I 3 K を含む) 阻害剤、J A K (ヤヌスキナーゼ、J A K 1、J A K 2、および/または J A K 3 を含む) 阻害剤、S Y K (脾臓チロシンキナーゼ) 阻害剤、B T K (ブルトン型チロシンキナーゼ) 阻害剤、A 2 B (アデノシン A 2 B 受容体) 阻害剤、A C K (活性化した C D C キナーゼ、A C K 1 を含む) 阻害剤、A S K (アポトーシスシグナル調節キナーゼ、A S K 1 を含む) 阻害剤、A u r o a キナーゼ、B R D (プロモドメイン含有タンパク質、B R D 4 を含む) 阻害剤、B c 1 (B 細胞 C L L / リンパ腫、B c 1 - 1 および/または B c 1 - 2 を含む) 阻害剤、C A K (C D K 活性化キナーゼ) 阻害剤、C a M K (カルモジュリン依存性タンパク質キナーゼ) 阻害剤、C D K (サイクリン依存性キナーゼ、C D K 1、2、3、4、および/または 6 を含む) 阻害剤、C K (カゼインキナーゼ、C K 1 および/または C K 2 を含む) 阻害剤、D D R (ジスコイジンドメイン受容体、D D R 1 および/または D D R 2 を含む) 阻害剤、E G F R 阻害剤、F X R (ファルネソイド X 受容体) 阻害剤、F A K (焦点接着キナーゼ) 阻害剤、G S K (グリコーゲンシンターゼキナーゼ) 阻害剤、H D A C (ヒストン脱アセチル化酵素) 阻害剤、I D O (インドールアミン 2 , 3 - ジオキシゲナーゼ) 阻害剤、I D H (イソクエン酸デヒドロゲナーゼ、I D H 1 を含む) 阻害剤、I K K (I B キナーゼ) 阻害剤、K

30

40

50

DM5 (リシンデメチラーゼ) 阻害剤、LCK (リンパ球特異的タンパク質チロシンキナーゼ) 阻害剤、LOX (リシルオキシダーゼ) 阻害剤、LOXL (リシルオキシダーゼ様タンパク質、LOXL1、LOXL2、LOXL3、LOXL4、および/またはLOXL5を含む) 阻害剤、MTH (mutTホモログ) 阻害剤、MEK (マイトジェン活性化タンパク質キナーゼキナーゼ) 阻害剤、マトリックスメタロプロテアーゼ (MMP、MMP2 および/またはMMP9を含む) 阻害剤、マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ (MAPK) 阻害剤、PD-1 (プログラム細胞死タンパク質1) 阻害剤、PD-L1 (プログラム死リガンド1) 阻害剤、PDGF (血小板由来成長因子) 阻害剤、ホスホリラーゼキナーゼ (PK) 阻害剤、PLK (ポロ様キナーゼ、PLK1、2、3を含む) 阻害剤、タンパク質キナーゼ (PK、タンパク質キナーゼA、B、Cを含む) 阻害剤、STK (セリン/スレオニンキナーゼ) 阻害剤、STAT (シグナル伝達および転写) 阻害剤、セリン/スレオニンタンパク質キナーゼ阻害剤、TBK (タンク結合キナーゼ) 阻害剤、TLR (トール様受容体モジュレーター、TLR-1、TLR-2、TLR-3、TLR-4、TLR-5、TLR-6、TLR-7、TLR-8、TLR-9、TLR-10、TLR-11、TLR-12、および/またはTLR-13を含む) 阻害剤、TK (チロシンキナーゼ) 阻害剤、TPL2 (セリン/スレオニンキナーゼ) 阻害剤、NEK9 阻害剤、Abl 阻害剤、p38キナーゼ阻害剤、PYK 阻害剤、c-Kit 阻害剤、NPM-ALK 阻害剤、Flt-3 阻害剤、c-Met 阻害剤、KDR 阻害剤、TIE-2 阻害剤、VEGFR 阻害剤、SRC 阻害剤、HCK 阻害剤、LYN 阻害剤、FYN 阻害剤、YES 阻害剤、化学療法剤、免疫療法剤、放射線療法剤、抗腫瘍剤、抗がん剤、抗増殖性剤、抗線維化剤、抗血管新生剤、治療抗体、またはこれらの任意の組合せから選択され得る。一部の実施形態では、JAK 阻害剤は、ChemDrawで命名した場合、N-(シアノメチル)-4-[2-(4-ホルホルノアニリノ)ピリミジン-4-イル]ベンズアミド (CYT0387 またはモメロチニブとも呼ぶことができる) であり、米国特許第8,486,941号に記載の方法で合成することができる。ある特定の実施形態では、Syk 阻害剤は、ChemDrawで命名した場合、6-(1H-インダゾール-6-イル)-N-(4-ホルホルノフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-アミン (6-(1H-インダゾール-6-イル)-N-[4-(ホルホルリン-4-イル)フェニル]イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-アミンとも呼ぶことができる) であり、米国特許第8,450,321号に記載の方法で合成することができる。他の実施形態では、BTK 阻害剤は、ChemDrawで命名した場合、(S)-6-アミノ-9-(1-(ブタ-2-イノイル)ピロリジン-3-イル)-7-(4-フェノキシフェニル)-7H-プリン-8(9H)-オン (6-アミノ-9-[(3R)-1-(2-ブチノイル)-3-ピロリジニル]-7-(4-フェノキシフェニル)-7,9-ジヒドロ-8H-プリン-8-オンとも呼ぶことができる) であり、米国特許第8,557,803号の方法で合成することができる。

【0100】

化学療法剤は、それらの作用機序によって、例えば、以下の群に分類することができる。代謝拮抗物質/抗がん剤、例えばピリミジン類似体 (フロクスウリジン、カペシタビン およびシタラビン) ; プリン類似体、葉酸アンタゴニスト および天然産物を含む関係する阻害剤である抗増殖/有糸分裂阻害剤、例えばピンカルカロイド (ピンブラスチン、ピンクリスチン) および微小管、例えばタキサン (パクリタキセル、ドセタキセル)、ピンブラスチン、ノコダゾール、エボチロン およびナベルピン、エピポドフィロトキシン (epidipodophyllotoxin) (エトポシド、テニポシド) ; DNA 損傷剤 (アクチノマイシン、アムサクリン、ブスルファン、カルボプラチン、クロラムブシル、シスプラチン、シクロホスファミド、シトキサン、ダクチノマイシン、ダウノルピシン、ドキシソルピシン、エピルピシン、イホスファミド (iphosphamide)、メルファラン、メクロレタミン (merchlorehtamine)、マイトマイシン、ミトキサントロン、ニトロソ尿素、プロカルバジン、タキソール、タキソテル、テニポシド、エトポシド、トリエチレンチオホスホルアミド) ; 抗生物質、例えばダクチノマイシン

10

20

30

40

50

(アクチノマイシンD)、ダウノルピシン、ドキシソルピシン(アドリアマイシン)、イダルピシン、アントラサイクリン、ミトキサントロン、ブレオマイシン、プリカマイシン(ミトラマイシン)およびマイトマイシン; 酵素(L-アスパラギンを全身的に代謝し、それらの独自のアスパラギンを合成する能力を有さない細胞を枯渇させる、L-アスパラギナーゼ); 抗血小板剤; 抗増殖/有糸分裂阻害性アルキル化剤、例えばナイトロジェンマスタード シクロホスファミドおよび類似体、メルファラン、クロラムブシル)、および(ヘキサメチルメラミンおよびチオテパ)、アルキルニトロソ尿素(BCNU)および類似体、ストレプトゾシン)、トラゼン-ダカルバジン(dacarbazine)(DTIC); 抗増殖/有糸分裂阻害性代謝拮抗剤、例えば葉酸類似体(メトトレキセート); 白金配位錯体(シスプラチン、オキサリプラチン(oxiloplatin)、カルボプラチン)、プロカルバジン、ヒドロキシ尿素、ミトタン、アミノグルテチミド; ホルモン、ホルモン類似体(エストロゲン、タモキシフェン、ゴセレリン、ピカルタミド、ニルタミド)およびアロマトラーゼ阻害剤(レトロゾール、アナストロゾール); 抗凝固剤(ヘパリン、合成ヘパリン塩およびトロンビンの他の阻害剤); 血栓溶解剤(例えば、組織プラスミノゲン活性化因子、ストレプトキナーゼおよびウロキナーゼ)、アスピリン、ジピリダモール、チクロピジン、クロピドグレル; 抗遊走(antimigratory)剤; 抗分泌性剤(ブレフェルジン(breveldin)); 免疫抑制剤であるタクロリムス シロリムス アザチオプリン、ミコフェノレート; 化合物(TNP-470、ゲニステイン)および成長因子阻害剤(血管内皮成長因子阻害剤、線維芽細胞成長因子阻害剤); アンジオテンシン受容体遮断剤、一酸化窒素供与体; アンチセンスオリゴヌクレオチド; 抗体(トラスツズマブ、リツキシマブ); 細胞周期阻害剤および分化誘発物質(トレチノイン); 阻害剤、トポイソメラーゼ阻害剤(ドキシソルピシン(アドリアマイシン)、ダウノルピシン、ダクチノマイシン、エニポシド(eniposide)、エピルピシン、エトポシド、イダルピシン、イリノテカンおよびミトキサントロン、トポテカン、イリノテカン、カンプトテシン(camptothecin)、コルチコステロイド(コルチゾン、デキサメタゾン、ヒドロコルチゾン、メチルプレドニゾロン(methylprednisolone)、プレドニゾンおよびプレドニゾロン(prednisolone)); 成長因子シグナル伝達キナーゼ阻害剤; 機能障害誘発物質、毒素、例えばコレラ毒素、リシン、緑膿菌外毒素、百日咳菌のアデニル酸シクラーゼ毒素、またはジフテリア毒素、およびカスパーゼ活性化因子; ならびにクロマチン。

10

20

30

【0101】

本明細書で使用される場合、用語「化学療法剤」または「化学療法性」(または化学療法剤を用いる処置の場合には「化学療法」)は、がんの処置に有用な任意の非タンパク性(すなわち、非ペプチド性)化合物を包含することが意図される。化学療法剤の例として、アルキル化剤、例えばチオテパおよびシクロホスファミド(CYTOXAN); アルキルスルホナート、例えばブスルファン、インプロスルファンおよびビボスルファン; アジリジン、例えばベンゾドーパ(benzodopa)、カルボコン、メツレドーパ(meturedopa)およびウレドーパ(uredopa); アルトレタミン(alfre tamine)を含む、エミレルミン(emylerumine)およびメミラメラミン(memylamelamine)、トリエチレンメラミン(triethylenemelamine)、トリエチレンホスホルアミド、トリエチレンチオホスホルアミドおよびトリメチロールメラミン(trimethylolomelamine); アセトゲニン(特に、プラタシンおよびプラタシノン); カンプトテシン(合成類似体トポテカンを含む); プリオスタチン; カリスタチン(callystatin); CC-1065(そのアドゼレシン、カルゼレシンおよびビゼレシン合成類似体を含む); クリプトフィシン(特にクリプトフィシン1およびクリプトフィシン8); ドラスタチン; ズオカルマイシン(合成類似体、KW-2189およびCBI-TMIを含む); エリュテロピン; パンクラチスタチン(pancratistatin); サルコジクチイン(sarcodictyin); スポンギスタチン; ナイトロジェンマスタード、例えばクロラムブシル、クロルナファジン、コロホスファミド(cholophosphamide)、エストラム

40

50

スチン、イホスファミド、メクロレタミン、メクロレタミンオキシド塩酸塩、メルファラン、ノベンピチン (novembichin)、フェネステリン (phenesterine)、ブレドニムスチン、トロホスファミド、ウラシルマスタード；ニトロソ尿素、例えばカルムスチン、クロロゾトシン、フォテムスチン (foremustine)、ロムスチン、ニムスチン、ラニムスチン；抗生物質、例えばエンジン抗生物質 (例えば、カリケアマイシン、特にカリケアマイシガンマ I I およびカリケアマイシンファイ I 1、例えば、Agnew, Chem. Intl. Ed. Engl, 33号: 183~186頁 (1994年) 参照；ダイネミシン (dynemicin) A を含むダイネミシン；ビスフォスフォネート、例えばクロドロネート；エスペラマイシン；ならびにネオカルジノスタチンクロモフォアおよび関係する色素タンパク質エンジン抗生物質発色団 (chromomophore)、アクラシノマイシン、アクチノマイシン、アントラマイシン (authramycin)、アザセリン、プレオマイシン、カクチノマイシン (cactinomycin)、カラビシン (carabycin)、カルミノマイシン (carninomycin)、カルチノフィリン (carzinophilin)、クロモマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルピシン、デトルピシン、6 - ジアゾ - 5 - オキソ - L - ノルロイシン、ドキシソルピシン (モルホリノ - ドキシソルピシン、シアノモルホリノ - ドキシソルピシン、2 - ピロリノ - ドキシソルピシンおよびデオキシドキシソルピシンを含む)、エピルピシン、エソルピシン、イダルピシン、マルセロマイシン、マイトマイシン、例えばマイトマイシン C、ミコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン、ペプロマイシン、ポトフィロマイシン (potfiromycin)、ピューロマイシン、ケラマイシン (quelamycin)、ロドルピシン (rodorubicin)、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ツベルシジン、ウベニメクス、ジノスタチン、ゾルピシン；代謝拮抗物質、例えばメトトレキセートおよび 5 - フルオロウラシル (5 - FU)；葉酸類似体、例えばデモプテリン (demopterin)、メトトレキセート、プテロプテリン (pteropterin)、トリメトトレキセート；プリン類似体、例えばフルダラビン、6 - メルカプトプリン、チアミプリン、チオグアニン；ピリミジン類似体、例えばアンシタピン、アザシチジン、6 - アザウリジン、カルモフル、シタラビン、ジデオキシウリジン、ドキシフルリジン、エノシタピン、フロクスウリジン；アンドロゲン、例えばカルステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、エピチオスタノール、メピチオスタン、テストラクトン；副腎皮質ホルモン抑制剤 (anti-adrenals)、例えばアミノグルテチミド、ミトタン、トリロスタン；葉酸補充剤 (replinisher)、例えばフォリン (frolinic) 酸；アセグラトン；アルドホスファミドグリコシド；アミノレプリン酸；エニルウラシル；アムサクリン；ヘストラブシル (hestrabucil)；ピサントレン；エダトレキセート (edatraxate)；デフォファミン (defofamine)；デメコルシン；ジアジクオン；エルホルムチン (elformthine)；エリプチニウムアセタート；エポチロン；エトグルシド；硝酸ガリウム；ヒドロキシ尿素；レンチナン；ロイコボリン；ロニダミン；マイタンシノイド、例えばマイタンシンおよびアンサマイトシン；ミトグアゾン；ミトキサントロン；モビダモール；ニトラクリン；ペントスタチン；フェナメット；ピラルピシン；ロソキサントロン；フルオロピリミジン；フォリン酸；ポドフィリン酸；2 - エチルヒドラジド；プロカルバジン；PSK (登録商標)；ラゾキサン；リゾキシン；シゾフィラン；スピロゲルマニウム；テヌアゾン酸；トリアジコン；2, 2', 2'' - トリクロロトリエチルアミン (trichlorotriethylamine)；トリコテセン (特に、T - 2 毒素、ベルカリン (verracurin) A、ロリジン A およびアングイジン)；ウレタン；ピンデシン；ダカルバジン；マンノムスチン；ミトプロニトール；ミトラクトール；ピボプロマン；ガシトシン (gacytosine)；アラビノシド (「Ara - C」)；シクロホスファミド；チオテパ (thiopeta)；タキソイド、例えば、パクリタキセル (TAXOL (登録商標)) およびドセタキセル (TAXOTERE (登録商標))；クロラムブシル；ゲムシタピン (Gemzar (登録商標))；6 - チオグアニン；メルカプトプリン；メトトレキセート；白金類似体、例えばシスプラチンおよびカルボプラチン

10

20

30

40

50

; ビンブラスチン; 白金; エトボシド (VP - 16); イホスファミド; ミトキサントロン (mitroxantrone); ビンクリスチン (vancristine); ビノレルビン (Navelbine (登録商標)); ノバントロン; テニボシド; エダトレキサート; ダウノマイシン; アミノプテリン; ゼローダ (xeoloda); イバンドロネート; CPT - 11; トポイソメラーゼ阻害剤 RFS 2000; ジフルオロメチルオルニチン (DMFO); レチノイド、例えばレチノイン酸; カペシタピン; FOLFIRI (フルオロウラシル、ロイコボリンおよびイリノテカン)、ならびに上記のものいずれかの薬学的に許容される塩、酸または誘導体が挙げられる。本願では、1種または複数種の化学療法剤が使用されるか、または含まれる。

【0102】

また、「化学療法剤」の定義には、腫瘍へのホルモン作用を調節または阻害するように作用する抗ホルモン剤、例えばタモキシフェン (Nolvadex (商標) を含む)、ラロキシフェン、ドロロキシフェン、4 - ヒドロキシタモキシフェン、トリオキシフェン、ケオキシフェン、LY 117018、オナプリストン、およびトレミフェン (Fareston (登録商標)) を含む、例えば、抗エストロゲン剤および選択的エストロゲン受容体モジュレーター (SERM); 副腎におけるエストロゲン産生を調節する、酵素アロマトラーゼの阻害剤、例えば、4 (5) - イミダゾール、アミノグルテチミド、メゲストロールアセタート (Megace (登録商標))、エキセメスタン、フォルメスタン、ファドロゾール、ボロゾール (Rivisor (登録商標))、レトロゾール (Femara (登録商標))、およびアナストロゾール (Arimidex (登録商標)) など; ならびに抗アンドロゲン剤、例えばフルタミド、ニルタミド、ピカルタミド、ロイプロリド (Leuprohde)、およびゴセレリン; ならびに上記のものいずれかの薬学的に許容される塩、酸または誘導体が含まれる。

【0103】

抗血管新生剤として、レチノイド酸およびその誘導体、2 - メトキシエストラジオール、ANGIOSTATIN (登録商標)、ENDOSTATIN (登録商標)、スラミン、スクアラミン、メタロプロテイナーゼ - 1 の組織阻害剤、メタロプロテイナーゼ (metalloproteinase) - 2 の組織阻害剤、プラスミノーゲン活性化因子阻害剤 - 1、プラスミノーゲン活性化因子阻害剤 (inhibitor) - 2、軟骨由来の阻害剤、パクリタキセル (nab - パクリタキセル)、血小板因子 4、硫酸プロタミン (クルペイン)、硫酸化キチン誘導体 (ズワイガニの殻から調製される)、硫酸化多糖体ペプチドグリカン複合体 (sp - pg)、スタウロスポリン、例えばプロリン類似体 ((1 - アゼチジン - 2 - カルボン酸 (LACA)、cis ヒドロキシプロリン、d, I - 3, 4 - デヒドロプロリン、チアプロリン (thiaproline)、アルファ - ジピリジル、ベータ - アミノプロピオニトリルマラート、4 - プロピル - 5 - (4 - ピリジニル) - 2 (3h) - オキサゾロンを含むマトリックス代謝のモジュレーター; メトトレキサート、ミトキサントロン、ヘパリン、インターフェロン、2 マクログロブリン - 血清、chimp - 3、キモスタチン、テトラデカ硫酸ベータ - シクロデキストリン (beta - cyclodextrin tetradeecasulfate)、エボネマイシン; フマギリン、金チオリンゴ酸ナトリウム、d - ベニシラミン (CDPT)、ベータ - 1 - アンチコラゲナーゼ - 血清、アルファ (alpha) - 2 - 抗プラスミン、ピサントレン、ロベンザリット二ナトリウム、n - 2 - カルボキシフェニル - 4 - クロロアントラニル (chloroanthronilic) 酸二ナトリウムすなわち「CCA」、サリドマイド; 血管新生抑制ステロイド、カルボキシアミノイミダゾール (cargboxynaminolimidazole); メタロプロテイナーゼ阻害剤、例えば BB94 が挙げられるが、これらに限定されない。他の抗血管新生剤として、以下の血管新生成長因子: ベータ - FGF、アルファ - FGF、FGF - 5、VEGF アイソフォーム、VEGF - C、HGF / SF および Ang - 1 / Ang - 2 に対する抗体、好ましくはモノクローナル抗体が挙げられる。Ferrara N. および Alitalo, K. 「Clinical application of angiogenic growth factors

10

20

30

40

50

and their inhibitors」(1999年) Nature Medicine 5巻: 1359~1364頁参照。

【0104】

抗線維化剤として、ベータ-アミノプロピオニトリル(aminopropionitrile)(BAPN)などの化合物、ならびに、リシルオキシダーゼの阻害剤、ならびにコラーゲンの異常沈着に関連する疾患および状態の処置におけるそれらの使用に関する、1990年10月23日に発行された、Palfreymanらに対する「Inhibitors of lysyl oxidase」と題する米国特許第4,965,288号;様々な病理学的な線維性状態の処置のためにLOXを阻害する化合物に関する、1991年3月5日に発行された、Kaganらに対する「Anti-fibrotic agents and methods for inhibiting the activity of lysyl oxidase in situ using a adjacently positioned diamine analogue substrate」と題する米国特許第4,997,854号(これらは参考として本明細書に援用される)に開示の化合物が挙げられるが、これらに限定されない。さらなる例示的な阻害剤は、2-イソブチル-3-フルオロ-、クロロ-、またはプロモ-アシルアミンなどの化合物に関する、1990年7月24日に発行された、Palfreymanらに対する「Inhibitors of lysyl oxidase」と題する米国特許第4,943,593号;ならびに、例えば米国特許第5,021,456号;米国特許第5,5059,714号;米国特許第5,120,764号;米国特許第5,182,297号;米国特許第5,252,608号(2-(1-ナフチルオキシメチル(naphthyl oxymethyl))-3-フルオロアシルアミンに関する);ならびに米国特許出願第2004/0248871号に記載されている(これらは参考として本明細書に援用される)。また、例示的な抗線維化剤として、リシルオキシダーゼの活性部位のカルボニル基と反応する第一級アミン、より具体的にはカルボニルと結合した後に共鳴によって安定化される生成物を生成するもの、例えば以下の第一級アミン:エミレンマミン(emylenemamine)、ヒドラジン、フェニルヒドラジンおよびそれらの誘導体、セミカルバジド、ならびに尿素誘導体、アミノニトリル、例えばベータ-アミノプロピオニトリル(BAPN)、または2-ニトロエチルアミン、不飽和もしくは飽和ハロアミン、例えば2-プロモ-エチルアミン、2-クロロエチルアミン、2-トリフルオロエチルアミン、3-プロモプロピルアミン、p-ハロベンジルアミン、セレノホモシステインラクトンが挙げられる。また、抗線維化剤は、細胞に貫入するかまたは貫入しない銅キレート剤である。例示的な化合物として、リシルオキシダーゼによってリシルおよびヒドロキシリシル残基の酸化的脱アミノ化に由来するアルデヒド誘導体を遮断する化合物などの間接的な阻害剤、例えばチオールアミン、特にD-ペニシラミンまたはその類似体、例えば2-アミノ-5-メルカプト-5-メチルヘキサン酸、D-2-アミノ-3-メチル-3-((2-アセトアミドエチル)ジチオ)ブタン酸、p-2-アミノ-3-メチル-3-((2-アミノエチル)ジチオ)ブタン酸、ナトリウム-4-((p-1-ジメチル-2-アミノ-2-カルボキシエチル)ジチオ)ブタンスルフェート(sulphurate)、2-アセトアミドエチル-2-アセトアミドエタンチオールスルファネート(sulphanate)、ナトリウム-4-メルカプトブタンスルフィネート(mercaptobutanesulphinate)三水和物が挙げられる。

【0105】

免疫療法剤として、患者を処置するのに適した治療用抗体、例えばアバゴボマブ(abagovomab)、アデカツムマブ(adecatimumab)、アフツズマブ、アレムツズマブ、アルツモマブ(altumomab)、アマツキシマブ、アナツモマブ(anatumomab)、アルシツモマブ、パビツキシマブ、ベクツモマブ(bectumomab)、ベバシツマブ、ビバツズマブ(bivatuzumab)、ブリナツモマブ(blinatimumab)、ブレンツキシマブ、カンツズマブ、カツマキソマブ、セツキシマブ、シタツズマブ(citatumab)、シクスツムマブ、クリバツズ

10

20

30

40

50

マブ (clivatuzumab)、コナツムマブ (conatumumab)、ダラツムマブ、ドロジツマブ (drozitumab)、ドゥリゴツマブ (duligotumab)、ドゥシギツマブ (dusigitumab)、デツモマブ (detumomab)、ダセツズマブ、ダロツズマブ (dalotuzumab)、エクロメキシマブ (ecromeximab)、エロツズマブ、エンシツキシマブ (ensituximab)、エルツマキシマブ (ertumaxomab)、エタラシズマブ (etaracizumab)、ファーレツズマブ (farietuzumab)、フィクラツズマブ (ficlatuzumab)、フィギツムマブ、フランボツマブ (flanvotumab)、フツキシマブ (futuximab)、ガニツマブ、ゲムツズマブ、ギレンツキシマブ (girentuximab)、グレンバツムマブ (glembatumumab)、イブリツモマブ、イゴボマブ (igovomab)、イマガツズマブ (imgatuzumab)、インダツキシマブ (indatuximab)、イノツズマブ、インテツムマブ (intetumumab)、イピリムマブ、イラツムマブ (iratumumab)、ラベツズマブ、レクサツムマブ、リンツズマブ、ロルボツズマブ (lorvotuzumab)、ルカツムマブ (lucatumumab)、マパツムマブ (mapatumumab)、マツズマブ、ミラツズマブ、ミンレツモマブ (minretumomab)、ミツモマブ (mitumomab)、モキセツモマブ (moxetumomab)、ナルナツマブ (narnatumab)、ナプツモマブ、ネシツムマブ、ニモツズマブ (nimotuzumab)、ノフェツモマブ (nofetumomab)、オカラツズマブ (ocaratzumab)、オフアツムマブ、オララツマブ (olaratumab)、オナルツズマブ (onartuzumab)、オボルツズマブ (oportuzumab)、オレゴボマブ、パニツムマブ、パルサツズマブ (parsatzumab)、パトリツマブ (patritumab)、ペムツモマブ (pemtumomab)、ペルツズマブ、ピンツモマブ (pintumomab)、プリツムマブ (pratumumab)、ラコツモマブ (racotumomab)、ラドレツマブ (radretumab)、リロツムマブ、リツキシマブ、ロバツムマブ (robatumumab)、サツモマブ (satumomab)、シブロツズマブ (sibrotuzumab)、シルツキシマブ、シムツズマブ (simtuzumab)、ソリトマブ (solitomab)、タカツマブ (tacatzumab)、タブリツモマブ (taplitumomab)、テナツモマブ (tenatumomab)、テプロツムマブ (teprotumumab)、ティガツズマブ、トシツモマブ、トラスツズマブ、ツコツズマブ (tucotuzumab)、ウブリツキシマブ (ublituximab)、ベルツズマブ、ボルセツズマブ (vorsetuzumab)、ボツムマブ (votumumab)、ザルツムマブ、オビヌツズマブ (obinutuzumab)、CC49および3F8が挙げられるが、これらに限定されない。例示的な治療用抗体は、さらに、放射性同位体粒子、例えばインジウムIn111、イットリウムY90、ヨウ素I-131で標識するか、またはそれらと組み合わせることができる。

【0106】

また本願は、一つまたは複数の標準治療、例えば化学療法、放射線療法、免疫療法、外科手術、またはこれらの組合せを受けている被験体を処置する方法を提供する。したがって、一つまたは複数の治療剤または阻害剤は、化学療法、放射線療法、免疫療法、外科手術またはこれらの組合せの実施の前、最中または後に投与され得る。

【0107】

化学療法処置の他の例(標準的または実験的な化学療法を含む)を、以下に記載する。さらに、特定のリンパ腫の処置は、Cheson, B.D., Leonard, J.P., 「Monoclonal Antibody Therapy for B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma」The New England Journal of Medicine 2008年、359巻(6号)、613~626頁;およびWierda, W.G., 「Current and Investigational Therapies for Patients with C

10

20

30

40

50

LL」Hematology 2006年、285～294頁に概説されている。米国におけるリンパ腫の発生パターンの概略が、Morton, L.M.ら「Lymphoma Incidence Patterns by WHO Subtype in the United States, 1992-2001」Blood 2006年、107巻(1号)、265～276頁に記載されている。

【0108】

免疫療法剤の例として、リツキシマブ(例えばリツキサン)、アレムツズマブ(例えばキャンパス、マブキャンパス)、抗CD19抗体、抗CD20抗体、抗MN-14抗体、抗TRAIL、抗TRAIL DR4およびDR5抗体、抗CD74抗体、アポリズマブ、ベバシツマブ、CHIR-12.12、エピラツズマブ(hLL2-抗CD22ヒト化抗体)、ガリキシマブ、ha20、イブリツモマブチウキセタン、ルミリキシマブ、ミラツズマブ、オフアツムマブ、PRO131921、SGN-40、WT-1類似体ペプチドワクチン、WT1 126-134ペプチドワクチン、トシツモマブ、ヒトの自己腫瘍由来のHSPPC-96、およびベルツズマブが挙げられるが、これらに限定されない。追加の免疫療法剤として、リンパ腫などの個々の患者の腫瘍の遺伝的構成に基づいてがんワクチンを使用することが含まれ、ワクチンの例は、GTOP-99である(MyVax(登録商標))。

【0109】

化学療法剤の例として、アルデスロイキン、アルボシジブ、アンチネオプラストンAS2-1、アンチネオプラストンA10、抗胸腺細胞グロブリン、アミホスチン三水合物、アミノカンプトテシン、三酸化ヒ素、ベータアレチン、Bcl-2ファミリータンパク質阻害剤ABT-263、ABT-199、BMS-345541、ボルテゾミブ(Velcade(登録商標))、プリオスタチン1、ブスルファン、カルボプラチン、キャンパス-1H、CC-5103、カルムスチン、カスポファンギン酢酸塩、クロファラビン、シスプラチン、クラドリピン(ロイスタチン(Leustarin))、クロラムブシル(ロイケラン)、クルクミン、シクロスポリン、シクロホスファミド(Cyloxan、Endoxan、Endoxana、Cyclostin)、シタラビン、デニロイキンジフチトクス、デキサメタゾン、DT PACE、ドセタキセル、ドラスタチン10、ドキシソルピシン(Adriamycin(登録商標)、アドリブラスチン)、ドキシソルピシン塩酸塩、エンザスタウリン、エポエチンアルファ、エトポシド、エベロリムス(RAD001)、フェンレチニド、フィルグラスチム、メルファラン、メスナ、フラボピリドール、フルダラビン(フルダラ)、ゲルダナマイシン(17-AG)、イホスファミド、イリノテカン塩酸塩、イクサベピロン、レナリドミド(Revlimid(登録商標)、CC-5013)、リンホカイン活性化キラー細胞、メルファラン、メトトレキセート、ミトキサントロン塩酸塩、モテクサフィンガドリニウム、ミコフェノール酸モフェチル、ネララビン、オブリメルセン(ゲナセンス) オバトクラックス(GX15-070)、オブリメルセン、オクトレオチド酢酸塩、オメガ-3脂肪酸、オキサリプラチン、パクリタキセル、PD0332991、PEG化リポソームのドキシソルピシン塩酸塩、PEGフィルグラスチム、ペントスタチン(Pentostatin)(ニペント(Nipent))、ペリフォシン、プレドニゾロン、プレドニゾン、R-ロスコピチン(セリシクリブ(Seliciclib)、CYC202)、組換えインターフェロンアルファ、組換えインターロイキン-12、組換えインターロイキン-11、組換えflt3リガンド、組換えヒトトロンボポエチン、リツキシマブ、サルグラモスチム、シルデナフィルクエン酸塩、シンバスタチン、シロリムス、スチリルスルホン、タクロリムス、タネスピマイシン、テムシロリムス(CCL-779)、サリドマイド、治療用の同種リンパ球、チオテパ、チピファルニブ、Velcade(登録商標)(ボルテゾミブまたはPS-341)、ピンクリスチン(オンコピン)、ピンクリスチン硫酸塩、ピノレルピン酒石酸塩、ポリノスタット(SAHA)、ポリノスタット、およびFR(フルダラビン、リツキシマブ)、CHOP(シクロホスファミド、ドキシソルピシン、ピンクリスチン、プレドニゾン)、CVP(シクロホスファミド、ピンクリスチンおよびプレドニゾン)、FCM(フルダラビン、シク

10

20

30

40

50

ロホスファミド、ミトキサントロン)、FCR(フルダラビン、シクロホスファミド、リツキシマブ)、ハイパーCVAD(多分割型シクロホスファミド、ピンクリスチン、ドキソルビシン、デキサメタゾン、メトトレキサート、シタラビン)、ICE(イホスファミド、カルボプラチンおよびエトポシド)、MCP(ミトキサントロン、クロラムブシルおよびプレドニゾロン)、R-CHOP(リツキシマブとCHOP)、R-CVP(リツキシマブとCVP)、R-FCM(リツキシマブとFCM)、R-ICE(リツキシマブ-ICE)、ならびにR-MCP(R-MCP)が挙げられる。

【0110】

治療的処置は、幹細胞の移植または処置による前述の治療のいずれかで補充するか、またはそれらと組み合わせることができる。改変された手法の一例は、モノクローナル抗体がインジウムIn111、イットリウムY90、ヨウ素I-131などの放射性同位体粒子と組み合わせられる放射免疫療法である。併用療法の例として、ヨウ素-131トシツモマブ(Bexxar(登録商標))、イットリウム-90イブリツモマブチウキセタン(Zevalin(登録商標))、Bexxar(登録商標)とCHOPが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0111】

他の治療手順として、末梢血幹細胞移植、自家造血幹細胞移植、自家骨髄移植、抗体療法、生物学的療法、酵素阻害剤療法、全身照射、幹細胞注入、幹細胞サポートを伴う骨髄切除、in vitro処置型の末梢血幹細胞移植、臍帯血移植、免疫酵素技術、薬理学的研究、低LETコバルト-60ガンマ線治療、プレオマイシン、慣例的な外科手術、放射線療法、および骨髄非破壊的な同種造血幹細胞移植が挙げられる。

20

【0112】

一部の実施形態では、方法は、本明細書に記載の式の化合物または薬学的に許容されるその塩、異性体、プロドラッグ、もしくは溶媒和物を治療有効量でそれを必要とするヒトに投与することを含む。方法は、症状または病理がPI3K および/またはPI3Kの発現または活性によって媒介される疾患または状態を有するまたは有すると考えられる患者を処置するために用いることができる。患者は、哺乳動物であってもヒトであってもよい。ある特定の実施形態では、患者はヒトであり得る。

【0113】

「処置」または「処置する」は、臨床結果を含めた有益なまたは所望の結果を得るための手法である。有益なまたは所望の臨床結果は、以下の、a)疾患もしくは状態の阻害(例えば、疾患もしくは状態に起因して生じる1つもしくは複数の症状の低減、および/または疾患もしくは状態の程度の縮小); b)疾患もしくは状態に関連する1つもしくは複数の臨床症候の発症の緩徐もしくは抑止(例えば、疾患もしくは状態の安定化、疾患もしくは状態の悪化もしくは進行の防止もしくは遅延、および/または疾患もしくは状態の拡大(例えば、転移)の防止もしくは遅延); ならびに/あるいはc)疾患の軽減、すなわち臨床症候の退行を引き起こすこと(例えば、病状の緩和、疾患もしくは状態の部分的もしくは完全な寛解、別の医薬品の効果の促進、疾患の進行の遅延、生活の質の向上、および/または延命の提供)、のうちの1つまたは複数を含むことができる。

30

【0114】

「防止」または「防止する」は、疾患または状態の臨床症候を発症させない、疾患または状態の任意の処置を意味する。化合物は、一部の実施形態では、疾患または状態の危険にあるまたは家族歴がある被験体(ヒトを含む)に投与することができる。

40

【0115】

「被験体」または「患者」は、処置、観察または実験の対象になっている、またはなるであろう哺乳動物(ヒトを含む)などの動物を指す。本明細書に記載の方法は、ヒトの治療および/または獣医学的適用に有用であり得る。一部の実施形態では、被験体は、哺乳動物である。一実施形態では、被験体は、ヒトである。「それを必要とするヒト」は、ある特定の処置から利益を得る、疾患、もしくは障害、もしくは状態を有し得るまたは有することが疑われるヒト、例えば、本願による化合物のPI3K阻害剤により処置されてい

50

るヒトを指す。ある特定の実施形態では、被験体は、(i) 化学療法の処置を含めた任意の処置を受けたことがない、(i i) 少なくとも1種の化学療法処置に対して実質的に難治性である、(i i i) 化学療法による処置の後に再発しているか、または(i) および(i i) の両方であるヒトであり得る。実施形態の一部において、被験体は、少なくとも1種、少なくとも2種、少なくとも3種、または少なくとも4種の化学療法処置(標準的または実験的な化学療法を含む) に対して難治性である。

【 0 1 1 6 】

本願の化合物または薬学的に許容されるその塩、異性体、プロドラッグ、もしくは溶媒和物の「治療有効量」または「有効量」という用語は、被験体に投与して処置を行って、症状の緩和または疾患進行の緩徐などの治療上の利益をもたらすのに十分な量を意味する。例えば、治療有効量は、P I 3 K および P I 3 K 活性の阻害に応答する疾患または状態の症状を低減するのに十分な量であり得る。治療有効量は、被験体、および治療対象となる疾患または状態、被験体の体重および年齢、疾患または状態の重症度、ならびに投与方式に応じて変わり得るが、当業者によって容易に決定され得る。

10

【 0 1 1 7 】

治療的使用に加えて、本明細書に記載の化合物は、ある特定の P I 3 K アイソフォームに対して選択性または選択的阻害を有する。一実施形態では、化合物は P I 3 K に対する選択性を有する。一部の実施形態では、化合物は P I 3 K に対する選択性を有する。さらに他の実施形態では、化合物は P I 3 K および P I 3 K に対する選択性を有する。P I 3 K アイソフォームに対する選択性は、以下の実施例に記載のアッセイまたは一般に使用されている方法を使用して、ある特定の P I 3 K アイソフォームを阻害することについて化合物の活性を測定することにより決定することができる。条件(例えば、試薬の濃度またはインキュベーション温度) は変更されてよく、アッセイ結果は変わり得ることが理解されている。ある場合には、値は、1 ~ 3 倍の範囲内で変わり得る。

20

【 0 1 1 8 】

用語「阻害」は、生物学的活性またはプロセスのベースライン活性の低下を示す。用語「P I 3 K アイソフォームの活性の阻害」またはその変形は、本明細書に記載の式のいずれかの化合物がない状態の P I 3 K アイソフォームの活性と比較して、本明細書に記載の式のいずれかの化合物の存在に対する直接的または間接的応答としての、任意の P I 3 K アイソフォーム(例えば、アルファ、ベータ、ガンマ、またはデルタ) の活性の低下を指す。「P I 3 K および / または P I 3 K 活性の阻害」またはその変形は、本明細書に記載の化合物がない状態の P I 3 K および / または P I 3 K の活性と比較して、本明細書に記載の化合物の存在に対する直接的または間接的応答としての、P I 3 K および / または P I 3 K 活性の低下を指す。一部の実施形態では、P I 3 K アイソフォーム活性の阻害は、処置前の同じ被験体において、または処置を受けていない他の被験体において比較することができる。

30

【 0 1 1 9 】

いかなる理論にも拘泥するものではないが、P I 3 K 活性の低下は、化合物と P I 3 K の直接的な相互作用、または本明細書に記載の化合物と、P I 3 K 活性に影響を及ぼす1つもしくは複数の他の因子の相互作用に起因し得る。例えば、化合物の存在は、P I 3 K および / または P I 3 K に直接結合することによって、別の因子が(直接的または間接的に) P I 3 K および / もしくは P I 3 K 活性を低下させることによって、または細胞内もしくは生物に存在する P I 3 K および / もしくは P I 3 K の量を(直接的または間接的に) 低減することによって、P I 3 K および / または P I 3 K 活性を低下させ得る。

40

【 0 1 2 0 】

用語「P I 3 K 阻害剤」またはその変形は、P I 3 K の活性を阻害する化合物を指す。用語「P I 3 K アイソフォーム選択的阻害剤」またはその変形は、1つまたは複数の P I 3 K アイソフォームの活性を、その他の残りの P I 3 K アイソフォームより有効に阻害する化合物を指す。例えば、用語「P I 3 K 選択的阻害剤」は、一般に、P I 3 K アイ

50

ソフォームの活性を、P I 3 Kファミリーの他のアイソフォームよりも有効に阻害する化合物を指し、用語「P I 3 K 選択的阻害剤」は、一般に、P I 3 K アイソフォームの活性を、P I 3 Kファミリーの他のアイソフォームよりも有効に阻害する化合物を指す。用語「二重P I 3 K / 選択的阻害剤」は、一般に、P I 3 K およびP I 3 K アイソフォームの両方の活性を、P I 3 Kファミリーの他のアイソフォーム（例えば、P I 3 K または ）よりも有効に阻害する化合物を指す。

【 0 1 2 1 】

酵素活性（または他の生物学的活性）の阻害剤としての化合物の相対的有効性は、各化合物が予め定義された程度まで活性を阻害する濃度を決定し、次に結果を比較することによって確立され得る。一実施形態では、1つまたは複数のP I 3 Kアイソフォームの阻害剤としての化合物の有効性は、生化学的アッセイの活性を50%阻害する化合物濃度、すなわち、50%阻害濃度または「 IC_{50} 」によって測定され得る。 IC_{50} 値の決定は、以下の実施例に記載の技術を含めた当技術分野で公知の慣例的技術を使用して達成され得る。一般に、 IC_{50} は、研究中のある範囲の濃度の化合物の存在下で、所与の酵素の活性を測定することによって決定され得る。次に、実験により得られた酵素活性の値を、使用される化合物濃度に対してプロットすることができる。50%酵素活性（どの阻害剤もない状態の活性と比較した場合に）を示す阻害剤の濃度は、 IC_{50} 値と解釈される。同様に、活性を適切に決定することによって、他の阻害濃度を定義することができる。例えば、ある設定では、90%阻害濃度、すなわち、 IC_{90} を確立することが望ましい場合がある。

【 0 1 2 2 】

本願によると、P I 3 K 選択的阻害剤は、P I 3 K に関して、P I 3 K もしくはP I 3 K のいずれかまたはP I 3 K とP I 3 K の両方に関する IC_{50} の10分の1以下、20分の1以下、30分の1以下、50分の1以下、100分の1以下、200分の1以下、または500分の1以下の50%阻害濃度（ IC_{50} ）を呈する化合物である。加えて、P I 3 K / 選択的阻害剤は、P I 3 K およびP I 3 K に関して、P I 3 K もしくはP I 3 K のいずれかに関する IC_{50} の10分の1以下、20分の1以下、30分の1以下、50分の1以下、75分の1以下、100分の1以下、200分の1以下および500分の1以下の50%阻害濃度（ IC_{50} ）を呈する化合物である。二重P I 3 K / 選択的阻害剤は、P I 3 K とP I 3 K の両方と同じもしくは類似の IC_{50} を有していてもよいし、またはP I 3 K もしくはP I 3 K のいずれかに対して異なる IC_{50} を有していてもよい。本明細書で使用される場合、用語「効力」「効力のある」またはその変形は、100nM未満である IC_{50} 値を呈する化合物を指す。2つの化合物を比較する場合、より低い IC_{50} 値を呈する化合物をより効力のある阻害剤と呼ぶ。

【 0 1 2 3 】

本願の化合物は、P I 3 K への予期せぬ選択性を呈する。実施例に示されているように、表1の特定の化合物は、P I 3 K とP I 3 K の両方に対して低い IC_{50} 値（例えば1~100nM）を呈する。表1aの特定の化合物は、P I 3 Kアイソフォームへのこのような選択性も呈する。また、式(I)の特定の化合物は、P I 3 K に対してP I 3 K の、少なくとも、10分の1~400分の1倍の IC_{50} 値を呈した。このことは、化合物が、P I 3 K と比較して、P I 3 K へのより高い選択性を呈することを示唆する（すなわち、P I 3 K / P I 3 K 比で示されているように、P I 3 K アイソフォームよりも有効にP I 3 K アイソフォームの活性を阻害する）。さらに、本明細書に記載の化合物は、P I 3 K とP I 3 K の両方に対する選択性を呈する。米国仮特許出願第61/745,437号に記載の化合物(S)-2,4-ジアミノ-6-((1-(5-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリルは、P I 3 K に対してより低い選択性を呈した（例えば、P I 3 K / P I 3 K 比は1倍未満である）。本願の結果は、本明細書に記載の化合物が、P I 3 K およびP I 3 K の二重選択的阻害剤であり、P I 3 K

と比較してPI3K に対してより高い選択性を呈することを示唆している。本願に記載されている特許および特許出願のそれぞれは、その全体が参考として本明細書に援用される。

【0124】

本明細書に記載の方法は、*in vivo*または*ex vivo*で細胞集団に適用することができる。「*in vivo*」は、動物またはヒト体内などの生体内を意味する。この文脈では、本明細書に記載の方法は、個体体内で治療のために使用され得る。「*ex vivo*」は、生体外を意味する。*ex vivo*細胞集団の例として、個体から得られた流体または組織試料を含む、*in vitro*細胞培養物および生物学的試料が挙げられる。このような試料は、当技術分野で周知の方法によって得ることができる。例示的な生物学的な流体試料として、血液、脳脊髄液、尿、および唾液が挙げられる。例示的な組織試料として、腫瘍およびその生検材料が挙げられる。この文脈では、化合物は、治療目的および実験目的を含めた様々な目的で使用することができる。例えば、これは、*ex vivo*で使用して、所与の徴候、細胞型、個体、および他のパラメータに合った最適なスケジュールおよび/またはPI3K選択的阻害剤投与の投与量を決定することができる。このような使用から得られた情報は、*in vivo*処置のためのプロトコルを設定するために、実験目的または臨床で使用することができる。本発明が適合し得る他の*ex vivo*使用は、以下に記載されているか、または当業者に明らかになる。本明細書に記載の式の化合物または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグもしくは溶媒和物は、ヒトまたは非ヒト被験体における安全性または耐性用量を調査するために、さらに特徴付けることができる。このような特性は、当業者に一般に公知の方法を使用して調査され得る。

【0125】

他のPI3Kアイソフォームと比較して、PI3K は、一般に、造血細胞において発現する。また、PI3K は一般に、特定のがん細胞において誤調節される。細胞の異常増殖は、正常な組織の機能をしばしば妨害し、それによって、免疫、炎症、および/またはアポトーシスなどの異常な細胞応答をもたらされ得る。PI3K および/またはPI3K の選択的阻害剤は、がんおよび/または造血細胞の異常な増殖を処置、阻害、または防止し、症状および二次的状態を緩和するのに有用である。

【0126】

本明細書に記載の化合物は、PI3Kアイソフォームまたはこれらの活性に伴う様々な病状、障害、および状態（まとめて「徴候」とも呼ばれる）を有する被験体を処置するために使用され得る。本明細書で使用される場合、用語「疾患」、「障害」、「状態」は互換的に使用される。このような徴候として、例えば、血液悪性腫瘍（例えば白血病およびリンパ腫、骨髄増殖性障害、骨髄異形成症候群、形質細胞新生物）および固形腫瘍を含めたがん、炎症、線維症、アレルギー状態（過敏症を含む）、心血管疾患、神経変性疾患、腎障害、ウイルス感染症、肥満、および自己免疫疾患が含まれ得る。

【0127】

他の実施形態では、本明細書に記載の化合物は、PI3K活性によって媒介されるか、それに依存するか、またはそれに関連するがんを処置するために使用され得る。ある特定の実施形態では、疾患または状態は、自己免疫疾患、炎症性疾患、またはがんである。一部の実施形態では、疾患または状態は、関節リウマチ、骨関節炎、アテローム性動脈硬化症、乾癬、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、炎症性腸疾患、喘息、慢性閉塞性気道疾患、肺炎、皮膚炎、脱毛症、腎炎、血管炎、アテローム性動脈硬化症、アルツハイマー病、肝炎、原発性胆汁性肝硬変、硬化性胆管炎、糖尿病（I型糖尿病を含む）、移植臓器の急性拒絶、リンパ腫、多発性骨髄腫、白血病、新生物および固形腫瘍から選択される。

【0128】

他の実施形態では、疾患は、固形腫瘍である。例えば、固形腫瘍として、以下に限定されないが、膵臓がん、膀胱がん、結腸直腸がん、乳がん、前立腺がん、腎がん、肝細胞が

10

20

30

40

50

ん、肺がん、卵巣がん、子宮頸がん、直腸がん、肝臓がん、腎臓がん、胃のがん (stomach cancer)、皮膚がん、胃がん (gastric cancer)、食道がん、頭頸部がん、黒色腫、神経内分泌がん、CNSがん (例えば、神経芽細胞腫)、脳腫瘍 (例えば、神経膠腫、未分化乏突起神経膠腫、成人多形神経膠芽腫、および成人未分化星状細胞腫)、骨がん、または軟部組織肉腫が挙げられる。一部の実施形態では、固形腫瘍は、非小細胞肺がん、小細胞肺がん、結腸がん、CNSがん、黒色腫、卵巣がん、腎がん、膵臓がん、前立腺がん、または乳がんである。

【0129】

本願はまた、本明細書に記載の式の化合物または薬学的に許容されるその塩、エナンチオマー、アトロプ異性体、互変異性体、プロドラッグ、もしくは溶媒和物を被験体に投与することによって、PI3K および/またはPI3K 活性の阻害に应答するまたは应答すると考えられる疾患または状態を有するまたは有することが疑われる、それを必要とするヒトを処置する方法を提供する。

10

【0130】

加えて、本願は、PI3K および/またはPI3K ポリペプチドを、本明細書に記載の式の化合物または薬学的に許容されるその塩、異性体、プロドラッグ、溶媒和物、もしくは混合物と接触させることによって、PI3K および/またはPI3K ポリペプチドのキナーゼ活性を阻害する方法を提供する。

【0131】

さらに、本願は、有効量の本明細書に記載の式のいずれかの化合物または薬学的に許容されるその塩、異性体、プロドラッグ、溶媒和物、もしくは混合物を用いて、細胞生存度を低減させ、細胞死またはアポトーシスを増大させ、PI3Kシグナル伝達経路の干渉を増大させ (AKT、S6RP、ERKリン酸化を含む)、そして/またはケモカイン産生を減少させる方法を提供する。

20

【0132】

本願は、白血球機能を破壊する方法であって、それを必要とするヒトにおいて、白血球を、有効量の本明細書に記載の式のいずれかの化合物または薬学的に許容されるその塩、異性体、プロドラッグ、溶媒和物、もしくは混合物と接触させるステップを含む、方法をさらに提供する。

【0133】

がん細胞を、有効量の本明細書に記載の式の化合物または薬学的に許容されるその塩、異性体、プロドラッグ、溶媒和物、もしくは混合物と接触させるステップを含む、がん細胞の成長または増殖を阻害する方法もまた提供される。

30

キット

【0134】

また本明細書では、本願の式の化合物または薬学的に許容されるその塩、異性体、プロドラッグ、もしくは溶媒和物、および適切なパッケージングを含むキットが提供される。一実施形態では、キットはさらに、使用のための指示を含む。一態様では、キットは、本明細書に記載の式の化合物または薬学的に許容されるその塩、異性体、プロドラッグ、もしくは溶媒和物、ならびに本明細書に記載の疾患または状態を含む徴候の処置において化合物を使用するためのラベルおよび/または指示を含む。

40

【0135】

また本明細書では、本明細書に記載の式のいずれかの化合物または薬学的に許容されるその塩、異性体、プロドラッグ、もしくは溶媒和物を、適切な容器内に含む製品が提供される。容器は、バイアル、瓶、アンプル、予め充填されたシリンジ、および静注用バッグであり得る。

医薬組成物および投与様式

【0136】

本明細書に提供されている化合物は、通常、医薬組成物の形態で投与される。したがって、また本明細書では、本明細書で開示されている式のいずれかの化合物または薬学的に

50

許容されるその塩、異性体、プロドラッグ、もしくは溶媒和物の1つまたは複数、ならびに担体、アジュバントおよび賦形剤から選択される1つまたは複数の薬学的に許容されるビヒクルを含有する医薬組成物も提供される。適切な薬学的に許容されるビヒクルとして、例えば、不活性な固体希釈剤および充填剤、滅菌水溶液を含めた希釈剤、ならびに様々な有機溶媒、透過促進剤、可溶化剤およびアジュバントを挙げることができる。このような組成物は、薬学分野で周知の手法で調製される。例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co., Philadelphia, Pa., 第17編(1985年);およびModern Pharmaceuticals, Marcel Dekker, Inc., 第3編(G. S. BankerおよびC. T. Rhodes編)参照。

10

【0137】

医薬組成物は、単回または複数回用量で投与することができる。医薬組成物は、例えば、直腸、口腔内頬側、鼻腔内および経皮経路を含む、様々な方法によって投与することができる。ある特定の実施形態では、医薬組成物は、動脈内注射、静脈内、腹腔内、非経口、筋肉内、皮下、経口、局所によって、または吸入剤として投与することができる。一部の実施形態では、医薬組成物は経口投与される。

【0138】

1つの投与様式は、例えば、注射によって非経口で行われる。注射による投与のために本明細書に記載の医薬組成物を組み込むことができる形態として、例えば、ゴマ油、トウモロコシ油、綿実油、もしくはピーナッツ油を用いる、水性もしくは油性懸濁液、または乳濁液、ならびにエリキシル、マンニトール、ブドウ糖、または滅菌水溶液、および類似の医薬品用ビヒクルが挙げられる。

20

【0139】

経口投与は、本明細書に記載の化合物を投与するための別の経路であり得る。投与は、例えば、カプセル剤または腸溶コーティング錠剤による投与であり得る。本明細書に記載の式のいずれかの少なくとも1つの化合物または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグもしくは溶媒和物を含む医薬組成物を作製する場合、活性成分は、通常、賦形剤によって希釈され、かつ/またはカプセル、サシェ、紙もしくは他の容器の形態であり得るような担体に封入される。賦形剤が希釈剤として働く場合、賦形剤は、活性成分のビヒクル、担体または媒体として作用する、固体、半固体、または液体の材料の形態であり得る。したがって、組成物は、錠剤、丸剤、散剤、ロゼンジ剤、サシェ剤、カシェ剤、エリキシル剤、懸濁液、乳濁液、溶液、シロップ剤、エアロゾル剤(固体としてまたは液体媒体において)、例えば、最大10重量%の活性化合物を含有する軟膏剤、軟質および硬質ゼラチンカプセル剤、注射可能な滅菌溶液剤、およびパッケージされた滅菌散剤の形態であり得る。ある特定の実施形態では、医薬組成物は錠剤の形態である。

30

【0140】

適切な賦形剤のいくつかの例として、ラクトース、ブドウ糖、スクロース、ソルビトール、マンニトール、デンプン、アカシアガム、リン酸カルシウム、アルギネート、トラガカント、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、微結晶性セルロース、ポリビニルピロリドン、セルロース、滅菌水、シロップ、およびメチルセルロースが挙げられる。製剤はさらに、滑沢剤、例えばタルク、ステアリン酸マグネシウムおよび鉱物油; 湿潤剤; 乳化剤および懸濁化剤; 保存剤、例えばヒドロキシ安息香酸メチルおよびヒドロキシ安息香酸プロピル; 甘味剤; ならびに矯味矯臭剤を含むことができる。

40

【0141】

本明細書に記載の式のいずれかの少なくとも1つの化合物、または薬学的に許容されるその塩、異性体、プロドラッグもしくは溶媒和物を含む組成物は、当技術分野で公知の手順を用いる被験体への投与後に活性成分の急速放出、持続放出、または遅延放出を提供するように製剤化され得る。経口投与のための制御放出の薬物送達系は、浸透圧ポンプ系およびポリマーでコーティングされたリザーバーまたは薬物-ポリマーマトリックス製剤を含有する溶解系を含む。制御放出系の例は、米国特許第3,845,770号、同第4,

50

326, 525号、同第4, 902, 514号および同第5, 616, 345号に記載されている。本発明の方法における使用のための別の製剤では、経皮送達デバイス（「パッチ」）を用いる。このような経皮パッチを使用して、制御された量での本明細書に記載の化合物の連続的または非連続的注入を提供することができる。医薬品を送達するための経皮パッチの構成および使用は、当技術分野で周知である。例えば、米国特許第5, 023, 252号、同第4, 992, 445号および同第5, 001, 139号を参照。このようなパッチは、医薬品の連続的、パルスの、またはオンデマンド式送達に合わせて構成されてよい。

【0142】

錠剤などの固体組成物を調製するために、主な活性成分を、医薬用の賦形剤と混合して、上記式のいずれかの化合物または薬学的に許容されるその塩、プロドラッグもしくは溶媒和物の均質な混合物を含有する固体の予備製剤組成物を形成することができる。これらの予備製剤組成物を均質なものと言及する場合、活性成分は、組成物全体にわたって均一に分散させられてよく、したがって組成物は、錠剤、丸剤およびカプセル剤などの等しく有効な単位剤形に、容易に分割されてよい。

10

【0143】

本明細書に記載の化合物の錠剤または丸剤は、長時間作用という利点を付与する剤形を提供するためまたは胃の酸性条件から保護するために、コーティングされ得るか、またはその他の方法で配合され得る。例えば、錠剤または丸剤は、内部の投薬構成成分および外部の投薬構成成分を含むことができ、外部の投薬構成成分は、内部の投薬構成成分の上に外被の形態で存在する。2種の構成成分は、胃内での崩壊に耐え、内部の構成成分を無傷で十二指腸へと通過させるか、または放出を遅延させるように働く腸溶層によって分離され得る。このような腸溶層またはコーティングのために、様々な材料を使用することができ、このような材料は、いくつかのポリマー酸、ならびにポリマー酸とセラック、セチルアルコールおよび酢酸セルロースなどの材料との混合物を含む。

20

【0144】

吸入または吹送のための組成物として、薬学的に許容される水性もしくは有機溶媒、またはこれらの混合物の溶液および懸濁物、ならびに散剤を挙げることができる。液体または固体組成物は、前述の通り、適切な薬学的に許容される賦形剤を含有することができる。一部の実施形態では、組成物は、局所または全身効果のために、経口または経鼻呼吸器経路によって投与される。他の実施形態では、薬学的に許容される溶媒中の組成物は、不活性ガスを使用することによって霧状にされてもよい。霧状にされた溶液は、霧化デバイスから直接吸入され得るか、または霧化デバイスは、フェイスマスクテント、もしくは間欠的陽圧人工呼吸器に取り付けられ得る。溶液、懸濁物、または散剤組成物は、製剤を適切な方式で送達するデバイスから、好ましくは経口または経鼻で投与することができる。

30

投与量

【0145】

任意の特定の被験体に合った本明細書に記載の式の化合物の具体的な用量レベルは、用いられる具体的な化合物の活性、年齢、体重、全体的な健康状態、性別、食事、投与時間、投与経路および排出速度、薬物の組合せ、ならびに治療を受けている被験体の特定の疾患の重症度を含めた様々な因子に応じて決まる。例えば、投与量は、被験体の体重1キログラム当たり数ミリグラムの上記式の化合物（mg/kg）と表すことができる。約0.01~200mg/kgの投与量が適している場合がある。一部の実施形態では、約0.01~150mg/kgが適している場合がある。他の実施形態では、0.05~100mg/kgの投与量が適している場合がある。例えば、子どもおよび成人の両方に薬物を使用する場合またはイヌなどの非ヒト被験体における有効な投与量をヒト被験体に対して適した投与量に変換する場合に生じるように、大きさが著しく異なる被験体の間で投与量を調整する場合には、被験体の体重に従って正規化することが特に有用である。

40

【0146】

また、1日投与量は、1用量または1日当たり投与される式の化合物の総量と説明する

50

ことができる。化合物の1日投与量は、約1mg～2,000mg、約1,000～2,000mg/日、約1～1,000mg/日、約1～500mg/日、約100～150mg/日、約1～100mg/日、約1～50mg/日、約50～100mg/日、約100～125mg/日、約100～150mg/日、約100～175mg/日、約100～200mg/日、約100～225mg/日、約100～250mg/日、約100～350mg/日、約100～400mg/日、約100～450mg/日、または約100～500mg/日であり得る。

【0147】

経口投与される場合、ヒト被験体の1日当たりの総用量は、1mg～1,000mg/日、約1～100mg/日、約1～50mg/日、約50～100mg/日、100～200mg/日、約200～300mg/日、約300～400mg/日、約400～500mg/日、約100～150mg/日、約150～200mg/日、約200～250mg/日、約75～150mg/日、または約150～300mg/日であり得る。

10

【0148】

本願の化合物またはその組成物は、前述の任意の適切な様式を使用して、1日1回、2回、3回、または4回投与することができる。また、本明細書に記載の式のいずれかによる化合物の投与またはそれらによる処置は、数日間継続することができ、例えば一般に、処置は、1サイクルの処置で少なくとも7日、14日、または28日間継続される。一部の処置では、化合物またはその組成物は連続的に、すなわち毎日投与される。処置サイクルは、がん化学療法で周知であり、サイクル間で約1～28日、一般に約7日または約14日の休止期間が交互に頻繁に設けられる。また処置サイクルは、他の実施形態では、連続的であってもよい。

20

【0149】

特定の一実施形態では、方法は、被験体に、1日の初期用量が約1～500mgの上記式の化合物を投与すること、および臨床有効性が達成されるまで一定量ずつ用量を増大させることを含む。約1、5、10、25、50、75、または100mgの増分を使用して、用量を増大させることができる。投与量は、毎日、一日おき、週2回、または週1回増大させることができる。

化合物の合成

【0150】

本願の化合物は、本明細書に開示の方法、ならびに本明細書の開示および当技術分野で周知の方法を考慮すると明らかとなるそれらの日常的な改変を使用して、調製することができる。本明細書の教示に加えて、慣例的な周知の合成法を使用することができる。本明細書に記載の典型的な化合物の合成は、以下の実施例に記載のとおり達成することができる。利用可能な場合には、例えば、Sigma Aldrichまたは他の化学薬品供給者から試薬を市販で購入してもよい。一般に、本明細書に記載の化合物は、通常、室温および気圧で安定し、単離可能である。

30

一般合成

【0151】

本明細書に記載の化合物の典型的な実施形態は、下記の一般的な反応スキームを使用して合成することができる。一般的なスキームは、出発材料を類似の構造を有する他の材料で置き換えることによって変更され、それに応じて異なる生成物をもたらす得ることが、本明細書の説明を考慮すると明らかになる。対応する生成物を提供するために出発材料がどのように変わるかの数々の例を提供する合成の説明は、以下に続く。置換基が定義されている所望の生成物を考慮すると、必要な出発材料は、一般に調査によって決定され得る。出発材料は、典型的には、商業的供給源から得られるか、または公開されている方法を使用して合成される。本開示に記載の実施形態である化合物を合成するために、合成される化合物の構造の調査によって、各置換基の独自性が提供される。最終生成物の独自性によって、一般に本明細書の実施例を考慮して、簡単な調査プロセスにより必要な出発材料の独自性が明らかになる。

40

50

合成反応パラメータ

【0152】

用語「溶媒」、「不活性な有機溶媒」、または「不活性な溶媒」は、これらと共に記載されている反応条件の下で不活性な溶媒を指す（例えば、ベンゼン、トルエン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン（「THF」）、ジメチルホルムアミド（「DMF」）、クロロホルム、塩化メチレン（またはジクロロメタン）、ジエチルエーテル、メタノール等を含む）。本発明の反応に使用される溶媒は、逆のことが定められていない限り、不活性な有機溶媒であり、反応は、不活性ガス、好ましくは窒素の下で実施される。

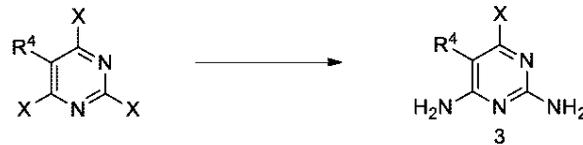
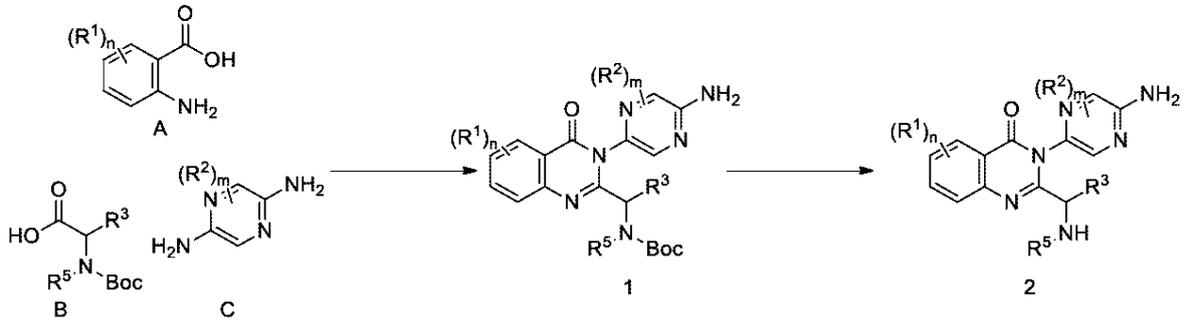
【0153】

式（J）の化合物は、反応スキームIに示されている方法を使用して調製することができる。式（I）の化合物は、反応スキームI（R4は任意選択で置換されているピリミジンである）に示されている方法を使用して調製することができる。

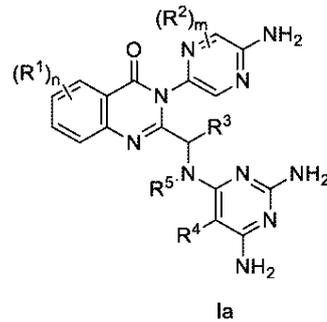
【0154】

【化13】

反応スキームI



2+3



【0155】

ステップ1 - 式（1）の化合物の調製

【0156】

式（1）の化合物は、脱水剤の存在下で、化合物（A）、（B）および（C）を組み合わせることによって作製することができる。化合物（A）、（B）および（C）は商業的に入手可能であるか、または当技術分野で公知の方法によって作製することができる。化

10

20

30

40

50

化合物(A)に関して、 R^1 は、本明細書で定義された通りである。化合物(B)に関して、 R^3 および R^5 は、本明細書で定義された通りである。化合物(C)に関して、 R^2 は、本明細書で定義された通りである。化合物(A)は、ピリジンなどの溶媒中、亜リン酸ジフェニルなどのカップリング剤の存在下で、化合物(B)と混合することができる。周囲温度から100 °Cの間の温度で1~5時間撹拌した後、化合物(C)を添加する。周囲温度から100 °Cの間の温度で5~24時間さらに撹拌した後、反応混合物を室温まで冷却する。式(1)の化合物を抽出するために、酢酸エチル(EtOAc)などの有機溶媒を添加した後、弱酸、水、およびブラインで洗浄することができる。有機相を濃縮すると、式(1)の化合物を得ることができる。あるいは、残渣は、水による後処理なしでそのまま精製することもできる。式(1)の化合物は、シリカゲルによるクロマトグラフィーなどの当技術分野で公知の任意の適切な方法によって精製することができる。あるいは、式(1)の化合物は、精製なしに次のステップで使用することができる。

10

【0157】

ステップ2 - 式(2)の化合物の調製

【0158】

式(2)の化合物は、式(1)の化合物から保護基(複数可)を除去することによって作製することができる。式(1)の化合物は、適切な溶媒に溶解され、適切な酸で処理される。適切な溶媒として、例えば、ジクロロメタン、ジオキサン、または他の適切な溶媒を挙げることができる。適切な酸として、例えば、トリフルオロ酢酸、塩酸、または三臭化ホウ素(BBr_3)を挙げることができる。反応は、-78 °Cから周囲温度の間の温度で実施することができる。反応が完了したら、溶媒を除去して、式(2)の化合物を得る。 BBr_3 を使用する反応の場合、まず、反応物をMeOHで処理し、その後水による後処理を行うと、式(2)の化合物を得ることができる。

20

ステップ4 - 式(3)の化合物の調製

【0159】

式(3)の化合物は、ジオキサンなどの適切な溶媒中で、5-置換-2,4,6-トリハロピリミジンを水酸化アンモニウムで処理することによって作製することができ、ハロはクロロまたはフルオロのいずれかである。反応は、30~80 °Cの間の高温で、適切な時間、典型的に2~8時間、または反応が完了するまで実施される。完了したら、水を冷却溶液に添加し、沈殿物を濾過によって収集する。ニトリルは、標準的条件下でカルボキサミドに変換することができる。

30

ステップ5 - 式(I)の化合物の調製

【0160】

式(Ia)の化合物は、一般に、適切な溶媒中、適切な塩基の存在下で、式(3)の化合物と式(2)の化合物をカップリングすることによって調製することができる。適切な塩基の一例はジイソプロピルエチルアミンである。適切な溶媒の例はN-メチルピロリドン(NMP)である。反応は、典型的に50~150 °Cの間の温度で約30分間~24時間かけて実施される。あるいは、反応は、マイクロ波中、100~150 °Cの間の温度で約30分間~24時間かけて実施され得る。完了時には水を添加して反応をクエンチし、沈殿物を濾過し、次にジクロロメタン(DCM)などの有機溶媒に溶解することができる。生成物は、当技術分野で公知の方法によって、例えば、減圧下で溶媒を除去することによって単離することができる。生成物は、当技術分野で公知の任意の適切な方法、例えばシリカカラムによる残渣のクロマトグラフィーを使用して精製することができる。さらに、式(I)の化合物は、式(2)の化合物を、類似の方式で一般式 R^4-X の適切に置換されている複素環とカップリングすることによって調製することができる。

40

【0161】

合成後、化合物は、遊離塩基または塩の形態で(塩酸塩形態またはトリフルオロ酢酸塩形態を含むが、これらに限定されない)単離して、NMRによって特徴付けることができる。したがって、得られた化合物およびこれらのNMRによる特徴付けは、遊離塩基または塩のいずれかであってよい。親と、対応する塩との比は未確定である。

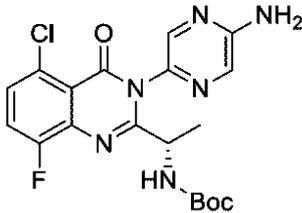
50

(実施例1)

式(1)の化合物の調製

A. nが2であり、R¹がクロロおよびフルオロであり、mが0であり、R⁵がHであり、R³がメチルである、式(1)の化合物の調製

【化14】



10

【0162】

2-アミノ-6-クロロ-3-フルオロ安息香酸(1.43g、7.6mmol)およびBoc-L-アラニン(1.7g、9.1mmol)のピリジン(4.9mL、60.5mmol)中混合物を、均質になるまで45℃に温め、次いで室温まで冷却させて、この時点で亜リン酸ジフェニル(5.0mL、26mmol)を添加した。混合物を45℃で1時間攪拌し、次いでピラジン-2,5-ジアミンビスHCl(1g、9.1mmol)で一度に処理した。混合物を55℃で終夜攪拌した。室温まで冷却後、混合物をトルエン(20mL)で希釈し、10%の塩酸水溶液で3回洗浄し、減圧下で濃縮乾固した。残渣を、25gのSiliasepフラッシュカラムを使用するクロマトグラフィーにかけ、ヘキサン~65%酢酸エチルで溶出した。合わせた画分を減圧下で濃縮して、(S)-tert-ブチル(1-(3-(5-アミノピラジン-2-イル)-5-クロロ-8-フルオロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)カルバメートを得た。ES/MS 435.1(M+H⁺)。

20

B. 実施例1Aおよび反応スキームIに記載の手順を使用した、以下の式(1)の化合物の調製:

(S)-tert-ブチル(1-(3-(5-アミノピラジン-2-イル)-8-フルオロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)カルバメート;

30

(S)-tert-ブチル(1-(3-(5-アミノピラジン-2-イル)-5-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)カルバメート;

(S)-tert-ブチル(3-(5-アミノピラジン-2-イル)-5-クロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)(シクロプロピル)メチル)カルバメート;

(S)-tert-ブチル(1-(3-(5-アミノピラジン-2-イル)-6,8-ジフルオロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)カルバメート;

(S)-tert-ブチル(1-(3-(5-アミノピラジン-2-イル)-8-クロロ-6-フルオロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)カルバメート;

40

(S)-tert-ブチル(3-(5-アミノピラジン-2-イル)-5,8-ジクロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)(シクロプロピル)メチル)カルバメート;および

(S)-tert-ブチル(1-(3-(5-アミノピラジン-2-イル)-5,8-ジクロロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)カルバメート。

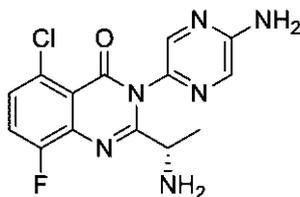
(実施例2)

式(2)の化合物の調製

A. nが2であり、R¹がクロロおよびフルオロであり、mが0であり、R⁵がHであり、およびR³がメチルである、式(2)の化合物の調製。

50

【化15】



【0163】

(S)-tert-ブチル(1-(3-(5-アミノピラジン-2-イル)-5-クロロ-8-フルオロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)エチル)カルバメート(0.4g、0.92mmol)のジクロロメタン(10mL)溶液をトリフルオロ酢酸(0.7mL)で処理した。室温で2時間攪拌後、混合物を減圧下で濃縮乾固して、(S)-2-(1-アミノエチル)-3-(5-アミノピラジン-2-イル)-5-クロロ-8-フルオロキナゾリン-4(3H)-オンを金色の非晶質半固体として得、これをさらに精製せずに次に進めた。ES/MS 335.1(M+H⁺)。

B. 実施例2Aおよび反応スキームIに記載の手順を使用した、以下の式(2)の化合物の調製:

(S)-2-(1-アミノエチル)-3-(5-アミノピラジン-2-イル)-8-フルオロキナゾリン-4(3H)-オン; 20

(S)-2-(1-アミノエチル)-3-(5-アミノピラジン-2-イル)-5-クロロキナゾリン-4(3H)-オン;

(S)-2-(アミノ(シクロプロピル)メチル)-3-(5-アミノピラジン-2-イル)-5-クロロキナゾリン-4(3H)-オン;

(S)-2-(1-アミノエチル)-3-(5-アミノピラジン-2-イル)-6,8-ジフルオロキナゾリン-4(3H)-オン;

(S)-2-(1-アミノエチル)-3-(5-アミノピラジン-2-イル)-8-クロロ-6-フルオロキナゾリン-4(3H)-オン;

(S)-2-(アミノ(シクロプロピル)メチル)-3-(5-アミノピラジン-2-イル)-5,8-ジクロロキナゾリン-4(3H)-オン; および 30

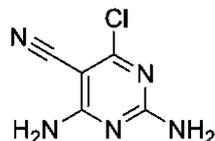
(S)-2-(1-アミノエチル)-3-(5-アミノピラジン-2-イル)-5,8-ジクロロキナゾリン-4(3H)-オン。

(実施例3)

式(3)の化合物の調製

A. R⁴がCNでありかつXがCl(2,4-ジアミノ-6-クロロピリミジン-5-カルボニトリル)である、式(3)の化合物の調製

【化16】



40

【0164】

水酸化アンモニウム(20mL)を、2,4,6-トリクロロピリミジン-5-カルボニトリル(5.0g、24mmol)のジオキサン(20mL)溶液に室温で添加した。溶液を50℃に加熱し、3時間攪拌した。反応混合物を10℃に冷却し、水(50mL)を添加した。得られた固体を濾過し、水で洗浄し、高真空下で乾燥させて、表題化合物を白色固体として得た。¹³H NMR (100 MHz, DMSO) 164.8, 162.6, 161.9, 115.8, 77.6. ES/MS m/z = 169.9 (M+H)⁺.

B. 実施例3Aおよび反応スキームIに記載の手順を使用した、以下の式(3)の化合物 50

の調製

- 5 - クロロ - 6 - フルオロピリミジン - 2 , 4 - ジアミン ;
 6 - クロロ - 5 - (メチルスルホニル)ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン ;
 6 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン ; および
 2 , 4 - ジアミノ - 6 - クロロピリミジン - 5 - カルボキサミド。

(実施例 4)

式 (I) の化合物の調製

A . (S) - 3 - (5 - アミノピラジン - 2 - イル) - 5 - クロロ - 2 - (1 - ((2 , 6 - ジアミノ - 5 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ) エチル) - 8 - フルオロキナゾリン - 4 (3 H) - オン (化合物 1) である、 n が 2 であり、 R^1 がクロロおよびフル
 オロであり、 m が 0 であり、 R^5 が H であり、 R^3 がメチルである、式 (I) の化合物の
 調製。

10

【 0 1 6 5 】

5 - クロロ - 6 - フルオロピリミジン - 2 , 4 - ジアミン (0 . 1 1 g 、 0 . 6 9 m m o l) および D I E A (0 . 4 m L 、 2 . 3 m m o l) を、(S) - 2 - (1 - アミノエチル) - 3 - (5 - アミノピラジン - 2 - イル) - 5 - クロロ - 8 - フルオロキナゾリン - 4 (3 H) - オン (0 . 1 5 g 、 0 . 4 6 m m o l) の I P A 溶液に添加した。得られた混合物をマイクロ波中で 1 2 0 に 4 時間加熱し、次いで濃縮した。残渣の H P L C 精製により、表題化合物を得た。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 8.01 (s, 1H), 7.85 - 7.71 (m, 3H), 7.63 (dd, $J = 8.7, 4.5$ Hz, 1H), 7.54 (s, 2H), 7.43 (s, 3H), 6.86 (s, 2H), 5.01 - 4.91 (m, 1H), 1.43 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H). E S / M S 4 7 7 . 1 (M + H $^+$) 。

20

B . 実施例 4 A および反応スキーム I に記載の手順を使用した、以下の式 (I) の化合物の調製 :

(S) - 2 , 4 - ジアミノ - 6 - ((1 - (3 - (5 - アミノピラジン - 2 - イル) - 5 - クロロ - 8 - フルオロ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) エチル) アミノ) ピリミジン - 5 - カルボニトリル (化合物 2) 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 8.20 - 7.92 (m, 4H), 7.92 - 7.73 (m, 3H), 7.71 - 7.56 (m, 2H), 7.49 - 7.35 (m, 1H), 6.87 (s, 2H), 5.01 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 1.42 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H). E S / M S 4 6 8 . 1 (M + H) $^+$;

30

(S) - 4 - アミノ - 6 - ((1 - (3 - (5 - アミノピラジン - 2 - イル) - 5 - クロロ - 8 - フルオロ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) エチル) アミノ) ピリミジン - 5 - カルボニトリル (化合物 3) 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 8.54 (s, 1H), 8.09 - 8.02 (m, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.84 - 7.71 (m, 2H), 7.60 (dd, $J = 8.8, 4.3$ Hz, 1H), 7.44 (s, 2H), 6.86 (s, 2H), 4.85 - 4.80 (m, 1H), 1.42 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H). E S / M S 4 5 3 . 1 (M + H) $^+$;

(S) - 2 - (1 - ((3 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリミジン - 7 - イル) アミノ) エチル) - 3 - (5 - アミノピラジン - 2 - イル) - 8 - フルオロキナゾリン - 4 (3 H) - オン (化合物 4) 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 9.51 (s, 1H), 8.41 (m, 3H), 7.93 (t, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.74 - 7.64 (m, 1H), 7.53 (td, $J = 8.3, 4.7$ Hz, 1H), 7.46 - 7.17 (m, 4H), 4.86 - 4.68 (m, 1H), 1.66 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H). E S / M S 4 2 0 . 1 (M + H) $^+$;

40

(S) - 3 - (5 - アミノピラジン - 2 - イル) - 5 - クロロ - 8 - フルオロ - 2 - (1 - (フロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ) エチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン (化合物 5) 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 8.51 (s, 1H), 8.17 - 8.10 (m, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.91 - 7.67 (m, 3H), 7.58 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 4.78 (m, 1H), 1.52 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H). E S / M S 4 5 3 . 1 (M + H) $^+$;

50

(S) - 2, 4 - ジアミノ - 6 - ((1 - (3 - (5 - アミノピラジン - 2 - イル) - 5 - クロロ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) エチル) アミノ) ピリミジン - 5 - カルボニトリル (化合物 6) 。 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 8.18 (s, 1 H), 8.03 (s, 3H), 7.82 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.65 (ddd, J = 20.3, 8.0, 1.2 Hz, 2H), 7.49 (brs, 1H), 7.02 - 6.71 (brs, 3H), 4.99 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 1.45 - 1.38 (m, 3H). E S / M S 4 5 0 . 1 (M + H) ⁺ ;

(S) - 3 - (5 - アミノピラジン - 2 - イル) - 5 - クロロ - 2 - (1 - ((2 , 6 - ジアミノ - 5 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ) エチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン (化合物 7) 。 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 8.02 (brs, 1H), 7.86 - 7.77 (m, 3H), 7.69 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.55 (brs, 2H), 7.44 (brs, 2H), 6.84 (brs, 2H), 4.94 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 1.42 (d, J = 6.6 Hz, 3H). E S / M S 4 5 9 . 1 (M + H) ⁺ ;

(S) - 3 - (5 - アミノピラジン - 2 - イル) - 5 - クロロ - 2 - (シクロプロピル ((2 , 6 - ジアミノ - 5 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン (化合物 8) 。 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 7.88 - 7.78 (m, 2H), 7.78 - 7.66 (m, 3H), 7.63 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.56 (s, 2H), 7.41 (s, 2H), 6.82 - 6.73 (m, 2H), 4.74 - 4.47 (m, 1H), 1.53 (s, 1H), 0.57 (s, 1H), 0.46 (dp, J = 12.4, 7.3, 6.1 Hz, 2H), 0.16 (dq, J = 9.6, 4.9 Hz, 1H). E S / M S 4 8 5 . 1 (M + H) ⁺ ;

(S) - 2, 4 - ジアミノ - 6 - (((3 - (5 - アミノピラジン - 2 - イル) - 5 - クロロ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) (シクロプロピル) メチル) アミノ) ピリミジン - 5 - カルボニトリル (化合物 9) 。 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 8.14 (d, J = 19.0 Hz, 3H), 7.90 - 7.78 (m, 2H), 7.71 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.48 (brs, 1H), 6.75 (m, 2H), 5.96 (brs, 2H), 4.69 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 1.54 (s, 1H), 0.57 (s, 1H), 0.51 - 0.39 (m, 2H), 0.17 (m, 1H). E S / M S 4 7 6 . 1 (M + H) ⁺ ;

(S) - 2, 4 - ジアミノ - 6 - (((3 - (5 - アミノピラジン - 2 - イル) - 5 , 8 - ジクロロ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) (シクロプロピル) メチル) アミノ) ピリミジン - 5 - カルボニトリル (化合物 10) 。 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 8.07 - 7.97 (m, 5H), 7.91 - 7.82 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.47 - 7.41 (m, 2H), 6.85 (s, 2H), 4.82 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 0.57 - 0.39 (m, 4H), 0.24 - 0.13 (m, 1H). E S / M S 5 1 0 . 1 (M + H) ⁺ ;

(S) - 2, 4 - ジアミノ - 6 - ((1 - (3 - (5 - アミノピラジン - 2 - イル) - 5 , 8 - ジクロロ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) エチル) アミノ) ピリミジン - 5 - カルボニトリル (化合物 11) 。 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 8.11 - 7.90 (m, 5H), 7.83 (s, 2H), 7.62 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.54 - 7.26 (m, 2H), 6.90 (s, 2H), 5.07 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 1.43 (d, J = 6.6 Hz, 3H). E S / M S 4 8 4 . 1 (M + H) ⁺ ;

(S) - 3 - (5 - アミノピラジン - 2 - イル) - 5 , 8 - ジクロロ - 2 - (シクロプロピル ((2 , 6 - ジアミノ - 5 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン (化合物 12) 。 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 8.52 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.07 - 8.00 (m, 2H), 7.70 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.89 - 6.81 (m, 3H), 6.45 (s, 2H), 6.15 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.81 - 4.76 (m, 1H), 1.38 - 1.12 (m, 1H), 1.06 - 0.72 (m, 2H), 0.66 - 0.39 (m, 2H). E S / M S 5 1 9 . 1 (M + H) ⁺ ;

10

20

30

40

50

(S) - 3 - (5 - アミノピラジン - 2 - イル) - 5 , 8 - ジクロロ - 2 - (1 - ((2 , 6 - ジアミノ - 5 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ) エチル) キナゾリン - 4 (3 H) - オン (化合物 13) 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.02 (dd, J = 8.6, 0.7 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.67 - 7.56 (m, 3H), 7.56 - 7.46 (m, 2H), 6.95 - 6.87 (m, 3H), 5.01 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 1.44 (d, J = 6.6 Hz, 3H). ES / MS 493.0 (M + H⁺);

(S) - 2 - アミノ - 4 - ((1 - (3 - (5 - アミノピラジン - 2 - イル) - 8 - クロロ - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) エチル) アミノ) - 6 - (ジフルオロメチル) ピリミジン - 5 - カルボニトリル (化合物 14) 。¹H NMR (400 MHz, DMSO) 8.16 (dd, J = 8.5, 2.9 Hz, 1H), 8.08 (br s, 1H), 7.86 - 7.79 (m, 3H), 7.54 (br s, 1H), 7.35 (br s, 1H), 6.87 (br s, 2H), 6.65 (t, J = 53.5 Hz, 1H), 5.10 - 5.00 (m, 1H), 1.45 (d, J = 6.5 Hz, 3H). ES / MS 503.1 (M + H⁺);

(S) - 2 , 4 - ジアミノ - 6 - ((1 - (3 - (5 - アミノピラジン - 2 - イル) - 6 , 8 - ジフルオロ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) エチル) アミノ) ピリミジン - 5 - カルボニトリル (化合物 15) 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.00 (s, 3H), 7.92 (ddd, J = 10.3, 8.9, 2.9 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.69 (ddd, J = 8.2, 2.9, 1.3 Hz, 1H), 6.85 (s, 2H), 5.01 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 1.40 (d, J = 6.6 Hz, 3H). ES / MS 468.1 (M + H⁺);

(S) - 3 - (5 - アミノピラジン - 2 - イル) - 2 - (1 - ((2 , 6 - ジアミノ - 5 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ) エチル) - 6 , 8 - ジフルオロキナゾリン - 4 (3 H) - オン (化合物 16) 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.93 (ddd, J = 10.4, 8.9, 2.9 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.69 (ddd, J = 8.2, 2.9, 1.3 Hz, 1H), 7.50 (s, 2H), 7.39 (s, 3H), 6.84 (s, 2H), 4.99 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 1.41 (d, J = 6.6 Hz, 3H). ES / MS 461.9 (M + H⁺);

(S) - 2 , 4 - ジアミノ - 6 - ((1 - (3 - (5 - アミノピラジン - 2 - イル) - 8 - クロロ - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) エチル) アミノ) ピリミジン - 5 - カルボニトリル (化合物 17) 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.17 (dd, J = 8.5, 2.9 Hz, 1H), 8.02 (s, 2H), 7.85 (tt, J = 7.8, 3.6 Hz, 4H), 6.90 (s, 2H), 5.10 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 1.44 (d, J = 6.6 Hz, 3H). ES / MS 468.1 (M + H⁺);

(S) - 3 - (5 - アミノピラジン - 2 - イル) - 8 - クロロ - 2 - (1 - ((2 , 6 - ジアミノ - 5 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ) エチル) - 6 - フルオロキナゾリン - 4 (3 H) - オン (化合物 18) 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.19 (dd, J = 8.5, 2.9 Hz, 1H), 7.98 (s, 2H), 7.86 (dd, J = 8.1, 2.9 Hz, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.56 (s, 4H), 6.90 (s, 2H), 5.23 - 4.91 (m, 1H), 1.45 (d, J = 6.6 Hz, 3H). ES / MS 477.1 (M + H⁺);

(S) - 2 - (1 - ((6 - アミノ - 5 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ) エチル) - 3 - (5 - アミノピラジン - 2 - イル) - 5 - クロロキナゾリン - 4 (3 H) - オン (化合物 19) 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.73 (s, 1H), 8.18 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.89 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.67 - 7.60 (m, 1H), 7.49 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.18 (s, 2H), 4.75 (s, 1H), 1.49 (d, J = 7.0 Hz, 3H). ES / MS 444.1 (M + H⁺);

(S) - 2 - ((6 - アミノ - 5 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ) (シクロプロピル) メチル) - 3 - (5 - アミノピラジン - 2 - イル) - 5 , 8 - ジクロロキナゾリン - 4 (3 H) - オン (化合物 20) 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.01 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.5

10

20

30

40

50

Hz, 1H), 6.87 (s, 2H), 6.62 (d, J = 17.2 Hz, 3H), 4.67 (s, 1H), 1.42 (s, 1H), 0.51 - 0.27 (m, 4H), 0.27 - 0.07 (m, 1H). E S / M S 5 0 4 . 1 (M + H ⁺) ; および (S) - 2 - ((6 - アミノ - 5 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ) (シクロプロピル) メチル) - 3 - (5 - アミノピラジン - 2 - イル) - 5 - クロロキナゾリン - 4 (3 H) - オン (化合物 2 1) 。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.96 (s, 1H), 7.81 (q, J = 7.9 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 9.3 Hz, 3H), 7.60 (d, J = 7.9, 1.3 Hz, 2H), 6.81 (s, 3H), 6.61 (s, 4H), 4.37 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 1.49 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 0.44 (s, 4H), 0.34 (q, J = 4.5 Hz, 1H). E S / M S 4 7 0 . 1 (M + H ⁺) 。

10

生物学の実施例

【 0 1 6 6 】

式 (I) の化合物を、 P I 3 K アイソフォームに対するこれらの酵素活性について特徴付けた。時間分解蛍光共鳴エネルギー移動 (T R - F R E T) アッセイを使用して活性を測定した。 T R - F R E T は、 G R P - 1 プレクストリン相同ドメインタンパク質との結合について蛍光標識 P I P 3 と競合する 3 , 4 , 5 - イノシトールトリホスフェート分子の形成をモニタリングした。ホスファチジルイノシチド 3 - リン酸生成物が増大すると、標識フルオロフォアは G R P - 1 タンパク質結合部位から追放されるので、 T R - F R E T シグナルが低下した。

【 0 1 6 7 】

クラス I の P I 3 K アイソフォームを発現させ、ヘテロ二量体の組換えタンパク質として精製した。 T R - F R E T アッセイのすべてのアッセイ試薬および緩衝液は、 M i l l i p o r e から購入した。 P I 3 K アイソフォームを、初速度条件の下、 2 5 m M H e p e s (p H 7 . 4) 、 および 2 x K m の A T P (7 5 ~ 5 0 0 μ M) 、 2 μ M の P I P 2 、 5 % グリセロール、 5 m M の M g C l ₂ 、 5 0 m M の N a C l 、 0 . 0 5 % (v / v) C h a p s 、 1 m M のジチオトレイトール、および 1 % (v / v) D M S O の存在下で、各アイソフォームについて、 P I 3 K 、 P I 3 K 、 および P I 3 K は 2 5 ~ 5 0 p M の間の濃度および P I 3 K は 2 n M の濃度でアッセイした。表 1 の化合物および化合物 X ((S) - 2 , 4 - ジアミノ - 6 - ((1 - (5 - クロロ - 4 - オキソ - 3 - (ピリジン - 3 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) エチル) アミノ) ピリミジン - 5 - カルボニトリル) および化合物 Y ((S) - 2 , 4 - ジアミノ - 6 - ((1 - (5 - クロロ - 4 - オキソ - 3 - (ピリジン - 3 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 2 - イル) エチル) アミノ) ピリミジン - 5 - カルボニトリル) をアッセイ溶液に添加し、 2 5 で 3 0 分間インキュベートした。反応は、 1 0 m M の E D T A 、 1 0 n M の標識 P I P 3 、 および 3 5 n M のユーロピウム標識 G R P - 1 検出タンパク質の最終濃度で終了し、その後 E n v i s i o n プレートリーダー (E x : 3 4 0 n m ; E m : 6 1 5 / 6 6 5 n m ; 1 0 0 μ s の遅延および 5 0 0 μ s の読取り窓) で T R - F R E T を読み取った。

20

30

【 0 1 6 8 】

結果を、陽性対照 (1 μ M のワートマニン (w o r t m a n i n)) および陰性対照 (D M S O) に基づいて正規化し、 P I 3 K 、 、 および の I C ₅₀ 値を、用量反応曲線を 4 つのパラメータの式へ当てはめることにより算出した。これらのアッセイによって、一般に、記録された平均の 3 倍以内の結果が得られた。

40

【 0 1 6 9 】

表 2 に、 P I 3 K アイソフォーム 、 、 および に対する I C ₅₀ (n M) 値をまとめる。結果は式 (I) の特定の化合物が P I 3 K と P I 3 K の両方を阻害することを示している。また、化合物 X は、 P I 3 K には 0 . 2 n M の I C ₅₀ 、 P I 3 K には 1 1 n M の I C ₅₀ 、 P I 3 K には 7 n M の I C ₅₀ を呈した。化合物 X に対する P I 3 K / P I 3 K 比は 0 . 6 である。結果は、特定の化合物が化合物 X と比較して、 P I 3 K よりも P I 3 K に対してより大きな選択性を有することを示している。表 1 a

50

の化合物を、同じアッセイを使用して分析し、その結果を表 2 a にまとめる。

【表 2】

表2. PI3Kアイソフォーム β 、 δ および γ に対する IC_{50} 値 (nM)。

化合物	PI3K β	PI3K δ	PI3K γ
1	54	26	>10000
2	4.4	3.5	630
3	74	11	>10000
4	>10000	2700	>10000
5	5800	2300	>10000
6	2.0	2.0	280
7	47	24	4000
8	190	24	>10000
9	4.2	2.7	900
10	3.6	2.4	3100
11	1.8	1.9	1500
12	1200	97	>10000
13	170	31	>10000

10

20

【表 2 A】

表2a. PI3Kアイソフォーム β 、 δ および γ に対する IC_{50} 値 (nM)。

化合物	PI3K β	PI3K δ	PI3K γ
14	200	340	>10000
15	9.8	53	1500
16	530	780	>10000
17	14	32	4900
18	570	500	>10000
19	360	54	>10000
20	1100	26	>10000
21	720	30	>10000

30

【0170】

本明細書で参照された米国特許、米国特許出願公報、米国特許出願、外国特許、外国特許出願および非特許刊行物のすべては、これらの全体が本発明の記載と矛盾しない程度で、参照によって本明細書に組み込まれる。前述をふまえて、本発明の特定の実施形態が例証の目的で本明細書に記載されているが、本願の趣旨および範囲から外れることなく、様々な改変を行うことができることを理解されたい。

40

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 P 35/02	(2006.01)	A 6 1 P	35/02
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 0 5
A 6 1 P 37/06	(2006.01)	A 6 1 P	37/06
A 6 1 P 37/08	(2006.01)	A 6 1 P	37/08
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/00
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P	25/28
A 6 1 P 13/12	(2006.01)	A 6 1 P	13/12
A 6 1 P 31/12	(2006.01)	A 6 1 P	31/12
A 6 1 P 3/04	(2006.01)	A 6 1 P	3/04
A 6 1 P 19/02	(2006.01)	A 6 1 P	19/02
A 6 1 P 9/10	(2006.01)	A 6 1 P	29/00 1 0 1
A 6 1 P 17/06	(2006.01)	A 6 1 P	9/10 1 0 1
A 6 1 P 17/00	(2006.01)	A 6 1 P	17/06
A 6 1 P 11/06	(2006.01)	A 6 1 P	17/00
A 6 1 P 11/00	(2006.01)	A 6 1 P	11/06
A 6 1 P 17/14	(2006.01)	A 6 1 P	11/00
A 6 1 P 1/16	(2006.01)	A 6 1 P	17/14
A 6 1 P 3/10	(2006.01)	A 6 1 P	1/16
		A 6 1 P	3/10
		A 6 1 P	43/00 1 1 1

- (72)発明者 キム, ムソン
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 333, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 イェン, スー チュン
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 333, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 ペロー, ステファン
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 333, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付

審査官 水島 英一郎

- (56)参考文献 特表2005-509635(JP,A)
 特表2013-540746(JP,A)
 特表2013-515074(JP,A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
 C07D
 CAplus(STN)
 REGISTRY(STN)