

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2013-528787
(P2013-528787A)

(43) 公表日 平成25年7月11日(2013.7.11)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
GO 1 N 33/574 (2006.01)	GO 1 N 33/574 A	2 G O 4 5
GO 1 N 33/573 (2006.01)	GO 1 N 33/573 A	4 B O 6 3
GO 1 N 33/48 (2006.01)	GO 1 N 33/48 P	4 C O 8 6
GO 1 N 33/53 (2006.01)	GO 1 N 33/53 Y	
C 1 2 Q 1/02 (2006.01)	C 1 2 Q 1/02	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 91 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2013-505185 (P2013-505185)
 (86) (22) 出願日 平成23年4月15日 (2011.4.15)
 (85) 翻訳文提出日 平成24年12月17日 (2012.12.17)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2011/032721
 (87) 国際公開番号 W02011/130654
 (87) 国際公開日 平成23年10月20日 (2011.10.20)
 (31) 優先権主張番号 61/325,190
 (32) 優先日 平成22年4月16日 (2010.4.16)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

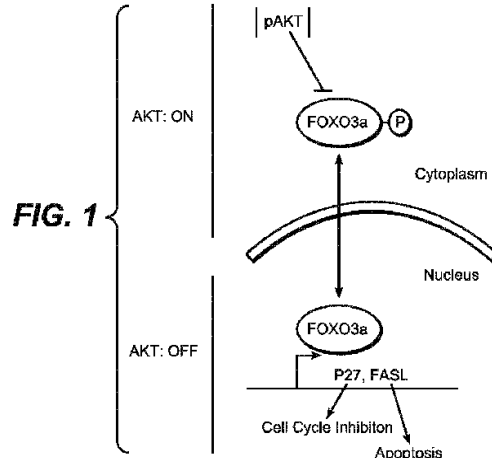
(71) 出願人 509012625
 ジェネンテック, インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 サウス
 サンフランシスコ ディーエヌエー
 ウェイ 1
 (74) 代理人 100109726
 弁理士 園田 吉隆
 (74) 代理人 100101199
 弁理士 小林 義教
 (72) 発明者 パンヌーズ, エリザベス
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 940
 80-4990, サウス サン フラン
 シスコ, ディーエヌエー ウェイ 1,
 シー/オー ジェネンテック, インコ
 ーポレイテッド

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 P I 3 K / A K T キナーゼ経路インヒビターの効果の予測バイオマーカーとしてのFOXO3A

(57) 【要約】

P I 3 K / A K T キナーゼ経路インヒビターによる阻害に対する腫瘍細胞増殖の感受性を予測する方法であって、腫瘍細胞においてFOXO3aの局在プロファイルを決定することを含んでなり、ここでFOXO3aの細胞質局在プロファイルが、P I 3 K / A K T キナーゼインヒビターによる阻害に対する感受性と相関し、FOXO3aの細核局在プロファイルが、P I 3 K / A K T キナーゼインヒビターによる阻害に対する耐性と相関する方法。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

PI3K/AKTキナーゼ経路インヒビターによる阻害に対する腫瘍細胞増殖の感受性を予測する用法であって、腫瘍におけるFOXO3aの局在プロファイルを決定することを含んでなり、ここでFOXO3aの細胞質局在プロファイルが、PI3K/AKTキナーゼインヒビターによる阻害に対する感受性と相関する方法。

【請求項 2】

FOXO3aの核局在プロファイルが、PI3K/AKTキナーゼインヒビターによる阻害に対する耐性と相関する請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

PI3K/AKTキナーゼ経路インヒビターによる阻害に対する前記腫瘍細胞増殖の感受性を予測することを更に含んでなる請求項 1 - 2 の何れか一項に記載の方法。

【請求項 4】

前記腫瘍細胞のサンプルを提供することを更に含んでなる請求項 1 - 3 の何れか一項に記載の方法。

【請求項 5】

前記腫瘍細胞がPTENヌルであるか、高pAKTプロファイルを有するか、又はPI3k変異を有するか否かを決定することを更に含んでなる請求項 1 - 4 の何れか一項に記載の方法。

【請求項 6】

前記腫瘍細胞がPTENヌルであるか、高pAKTプロファイルを有するか、又はPI3k変異を有するか否かを決定した後に、前記局在プロファイルが決定される請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

前記局在プロファイルが、PTENヌル、高pAKTプロファイル又はPI3k変異腫瘍細胞において決定される請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

PTENヌル、高pAKTプロファイル又はPI3k変異細胞におけるFOXO3aの細胞質局在プロファイルが、PI3K/AKTインヒビターによる阻害に対する感受性と相関する請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

PTENヌル、高pAKTプロファイル又はPI3k変異細胞におけるFOXO3aの核局在プロファイルが、PI3K/AKTインヒビターによる阻害に対する耐性と相関する請求項 7 に記載の方法。

【請求項 10】

前記腫瘍細胞がPTENヌルであるか否かを決定することを含んでなる請求項 5 に記載の方法。

【請求項 11】

前記腫瘍細胞が高pAKTプロファイルを有するか否かを決定することを含んでなる請求項 5 に記載の方法。

【請求項 12】

前記腫瘍細胞がPI3k変異を有するか否かを決定することを含んでなる請求項 5 に記載の方法。

【請求項 13】

前記PI3K/AKTインヒビターが2-(1H-インダゾール-4-イル)-6-(4-メタンシルホニル-ピペラジン-1-イルメチル)-4-モルホリン-4-イル-チエノ[3,2-d]ピリミジンである請求項 1 - 12 の何れか一項に記載の方法。

【請求項 14】

前記PI3K/AKTインヒビターがAKTインヒビターである請求項 1 - 12 の何れか一項に記載の方法。

10

20

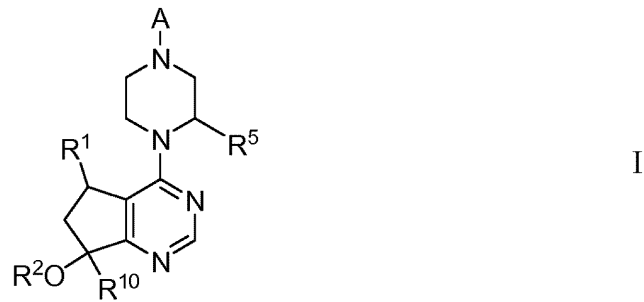
30

40

50

【請求項 15】

請求項 1 - 1 2 及び 1 4 の何れか一項に記載の方法であって、前記 A K T インヒビターが式 I の化合物



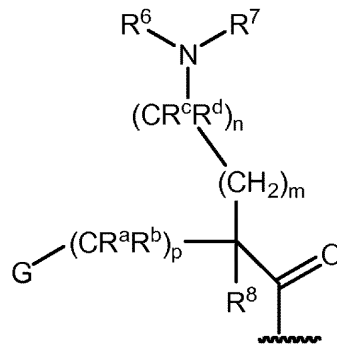
10

(上式中、

R^1 は H、Me、Et 及び CF_3 であり、

R^2 は H 又は Me であり、 R^5 は H 又は Me であり、

A は



20

であり、

ここで、G は 1 ~ 4 の R^9 基で置換されていてもよいフェニル又はハロゲンで置換されていてもよい 5 - 6 員のヘテロアリアルであり、

30

R^6 及び R^7 は独立して H、 OCH_3 、(C_3 - C_6 シクロアルキル)-(CH_2)、(C_3 - C_6 シクロアルキル)-(CH_2CH_2)、 $V-(CH_2)_{0-1}$ であり、ここで V は 5 - 6 員のヘテロアリアル、 $W-(CH_2)_{1-2}$ であり、ここで W はフェニル (F、Cl、Br、I、OMe、 CF_3 又は Me で置換されていてもよい)、 C_3 - C_6 -シクロアルキル (C_1 - C_3 アルキル又は $O(C_1$ - C_3 アルキル)で置換されていてもよい)、ヒドロキシ- (C_3 - C_6 -シクロアルキル)、フルオロ- (C_3 - C_6 -シクロアルキル)、 $CH(CH_3)CH(OH)$ フェニル、4 - 6 員の複素環 (F、OH、 C_1 - C_3 アルキル、シクロプロピルメチル又は $C(=O)(C_1$ - C_3 アルキル)で置換されていてもよい)、又は C_1 - C_6 -アルキル (OH、オキソ、 $O(C_1$ - C_6 -アルキル)、CN、F、 NH_2 、 $NH(C_1$ - C_6 -アルキル)、 $N(C_1$ - C_6 -アルキル) $_2$ 、シクロプロピル、フェニル、イミダゾリル、ピペリジニル、ピロリジニル、モルホリニル、テトラヒドロフラニル、オキセタニル又はテトラヒドロピラニルから独立して選択される一又は複数の基で置換されていてもよい)であるが、又は

40

R^a 及び R^b は H であるか、又は R^a は H であり、 R^b 及び R^6 はそれらが結合する原子と共に、1 又は 2 の環窒素原子を有する 5 - 6 員の複素環を形成し、

R^c 及び R^d は H 又は Me であるか、又は R^c 及び R^d はそれらが結合する原子と共にシクロプロピル環を形成し、

50

R⁸ は H、Me、F 又は OH であるか、又は R⁸ 及び R⁶ はそれらが結合する原子と共に、1 又は 2 の環窒素原子を有する 5-6 員の複素環を形成し、

各 R⁹ は独立してハロゲン、C₁-C₆-アルキル、C₃-C₆-シクロアルキル、O-(C₁-C₆-アルキル)、CF₃、OCF₃、S(C₁-C₆-アルキル)、CN、OCH₂-フェニル、CH₂O-フェニル、NH₂、NH-(C₁-C₆-アルキル)、N-(C₁-C₆-アルキル)₂、ピペリジン、ピロリジン、CH₂F、CHF₂、OCH₂F、OCHF₂、OH、SO₂(C₁-C₆-アルキル)、C(O)NH₂、C(O)NH(C₁-C₆-アルキル)、及び C(O)N(C₁-C₆-アルキル)₂ であり、

R¹⁰ は H 又は Me であり、

m、n 及び p は独立して 0 又は 1 である)

及びその互変異性体、分割エナンチオマー、分割ジアステレオマー及び塩である方法。

【請求項 16】

AKT インヒビターが (S)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(イソプロピルアミノ)プロパン-1-オン、又はその塩である請求項 1-12 及び 14-15 の何れか一項に記載の方法。

【請求項 17】

腫瘍細胞における FOXO3a の局在プロファイルが免疫組織化学(IHC)アッセイによって決定される請求項 1-16 の何れか一項に記載の方法。

【請求項 18】

患者において腫瘍を治療する方法において、治療的に有効な量の式 I の化合物、その立体異性体又は塩を患者に投与することを含んでなり、ここで治療が、細胞質 FOXO3a 局在プロファイルを有する患者の腫瘍に基づく方法。

【請求項 19】

患者において腫瘍を治療する方法において、治療的に有効な量の式 I の化合物、その立体異性体又は塩を患者に投与することを含んでなり、ここで腫瘍における FOXO3a の局在プロファイルが実質的に細胞質である方法。

【請求項 20】

患者において腫瘍を治療する方法において、細胞質局在プロファイルを有する腫瘍を有する患者を選択すること、及び治療的に有効な量の式 I の化合物、その立体異性体又は塩を該患者に投与することを含んでなる方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願の相互参照)

本非仮出願は、2010年4月16日に出願された米国仮出願第 61/325,190 号の優先権を 35 USC § 119(e) に基づき主張するものであり、出典明記によりその全体を援用する。

【0002】

(発明の分野)

本発明は、PI3K/AKT 経路キナーゼインヒビターの効果の予測としての FOXO3a 局在、FOXO3a の局在に基づく患者の層別化方法、及び PI3K/AKT 経路キナーゼインヒビターの投与に関する。

【背景技術】

【0003】

タンパク質キナーゼは 2 つのクラス；タンパク質チロシンキナーゼ(PTK)及びセリンスレオニンキナーゼ(STK)を含む。タンパク質キナーゼ B/AKT 酵素は、様々なヒト腫瘍において過剰発現されるセリン/スレオニンキナーゼのグループである。PI3K 脂質産物の最も特徴付けられた標的の内の一は、シグナル伝達経路において PI3K の下流にある 57KD のセリン/スレオニンタンパク質キナーゼ AKT である(Hemmings, B.A

10

20

30

40

50

. (1997) Science 275:628; Hay N. (2005) Cancer Cell 8:179-183)。

【 0 0 0 4 】

ホスホイノシチド3キナーゼ(P I 3 K)は、イノシトール環の3-ヒドロキシル残基で脂質をリン酸化する脂質キナーゼである(Whitman et al (1988) Nature, 332:664)。P I 3 キナーゼによって生成される3-リン酸化リン脂質(P I P 3)は、脂質結合ドメイン(プレクストリン相同(P H)領域)を有するキナーゼ、例えばA K T及びホスホイノシチド依存性キナーゼ1(P D K 1)を動員するセカンドメッセンジャーとして作用する。膜P I P 3へのA K Tの結合は、細胞膜へのA K Tのトランスロケーションを引き起こし、A K TをP D K 1に接触させ、これはA K Tを活性化するのに関与する。腫瘍抑制ホスファターゼ、P T E Nは、P I P 3を脱リン酸化し、従って、A K T活性化の負の制御因子として作用する。P I 3 キナーゼA K T及びP D K 1は、細胞周期制御、増殖、生存、アポトーシス及び運動性を含む多くの細胞プロセスの制御において重要であり、癌、糖尿病及び免疫性炎症などの疾患の分子メカニズムの重要な要素である(Vivanco et al (2002) Nature Rev. Cancer 2:489; Phillips et al (1998) Cancer 83:41)。A K Tは、アポトーシスを抑制し、血管新生及び増殖の双方を増強することにより癌に対してその効果を行行使すと信じられている(Toker et al (2006) Cancer Res. 66(8):3963-3966)。癌における主要なP I 3 キナーゼアイソフォームは、クラスI P I 3 キナーゼ、p 1 1 0 (アルファ)である。A K Tの3つのアイソフォームは、F O X O 3 a、T S C 1 / 2、G S K 3 ベータ、及びB A Dを含む下流標的のセットのリン酸化により細胞プロセスを制御する。A K TによるF O X O 3 aのリン酸化は、F O X O 3 aの細胞質局在及び負の調節を導き、これは、F O X O 3 aがプロアポトーシス及び細胞周期阻害遺伝子の転写を制御するのを隔絶するからである。他のアイソフォームは心血管及び免疫-炎症疾患に関わる。

10

20

【 0 0 0 5 】

P I 3 キナーゼ/A K T経路は、癌細胞において増殖を阻害し、アポトーシスの抑制を抑制を逆転し、細胞傷害性薬剤への耐性を克服するための抗癌剤の開発の魅力的な標的である。

【 発明の概要 】

【 0 0 0 6 】

一態様は、P I 3 K/A K Tキナーゼ経路インヒビターによる阻害に対する腫瘍細胞増殖の感受性を予測する方法であって：腫瘍細胞におけるF O X O 3 aの局在プロファイルを決定的ことを含んでなり、ここでF O X O 3 aの細胞質局在プロファイルは、P I 3 K/A K Tキナーゼインヒビターによる阻害への感受性と相関し、F O X O 3 aの核局在プロファイルは、P I 3 K/A K Tキナーゼインヒビターによる阻害への耐性と相関する。

30

【 0 0 0 7 】

一態様は、患者において腫瘍を治療する方法であって、治療的に有効な量のP I 3 K/A K Tキナーゼ経路インヒビター、その立体異性体又は塩を患者に投与することを含んでなり、ここで、治療が、細胞質F O X O 3 a局在プロファイルを有する患者の腫瘍に基づく方法を含む。

【 0 0 0 8 】

一態様は、患者において腫瘍を治療する方法であって、治療的に有効な量のP I 3 K/A K Tキナーゼ経路インヒビター、その立体異性体又は塩を患者に投与することを含んでなり、ここで、腫瘍におけるF O X O 3 aの局在プロファイルが実質的に細胞質である方法を含む。

40

【 0 0 0 9 】

一態様は、患者において腫瘍を治療する方法であって、細胞質局在プロファイルを有する腫瘍を持つ患者を選択すること、及び治療的に有効な量のP I 3 K/A K Tキナーゼ経路インヒビターの化合物、その立体異性体又は塩を患者に投与することを含んでなる方法。

【 図面の簡単な説明 】

50

【 0 0 1 0 】

【図 1】図 1 はどのように F O X O タンパク質が P I 3 K / A K T シグナル伝達の直接の標的であるかを図示する。A K T はリン酸化を通して F O X O 3 a を負に調節し、次いでそれを細胞質に局在化させる。A K T が不活性化された場合、F O X O 3 a は脱リン酸化され、核へ移動し、そこで、細胞周期停止及びアポトーシスを誘導する遺伝子を活性化する。

【図 2】図 2 A - B は、未処理及び式 I の化合物 G D C - 0 0 6 8 を用いた処理における B T 4 7 4 細胞を示す蛍光顕微鏡画像である。図 2 A では、F O X O 3 a は細胞質に集中している。図 2 B では、B T 4 7 4 細胞は式 I の化合物での処理後を示し、ここでは A K T は不活性化されており、F O X O 3 a は脱リン酸化され核への移動が示されている。

【図 3】図 3 A - B は蛍光顕微鏡画像であり、ベースライン F O X O 3 a が、A K T インヒビター、G D C - 0 0 6 8 に感受性な細胞株では細胞質であり、耐性株では核であることを示す。画像は、Hoechst 核染色(下)、F O X O 3 a 染色(中)及び混合(オーバーレイ)画像(上)を表す。図 3 A は、A K T インヒビター処置に感受性であると過去に決定された乳癌細胞株のセットにおける F O X O 3 a のベースライン局在を示す。感受性株では、F O X O 3 a が細胞質であることが示され、これは A K T が活性であることと一致する。図 3 B は、A K T インヒビター処置に耐性であると過去に決定された乳癌細胞株のセットにおける F O X O 3 a のベースライン局在を示す。耐性株では、F O X O 3 a が主に核であることが示されている。M D A - M B - 4 6 8 は P T E N 欠失である細胞株であり、従って活性化された A K T 経路を有すると予期される。しかしながら、この細胞株は少なくとも一つの式 I の化合物、G D C - 0 0 6 8 に耐性である。この細胞株では、F O X O 3 a の分散された細胞質及び核染色が観察された。

【図 4】図 4 は、Cellomics プラットフォームにおいて核トランスロケーションアルゴリズムを用いた F O X O 3 a 局在の定量化を示す。F O X O 3 a の核対細胞質局在を、Cellomics HCS Arrayscan を使用し、細胞質から核へのトランスロケーションアルゴリズムを使用して定量化した。データは、核及び細胞質の染色強度の差異としてグラフに示される。A K T インヒビター G D C - 0 0 6 8 感受性株における F O X O 3 a 染色は、この分析では主に細胞質であり(負の数)、A K T インヒビター G D C - 0 0 6 8 耐性株は核シグナル(正の数)を示す。各細胞株における G D C - 0 0 6 8 の IC_{50} 値が与えられており(マイクロモル)、これは A K T インヒビターに対する細胞株の感受性を示す。各細胞株の P T E N 状態が与えられている(P T E N ヌル株を「-」)で示す)。

【図 5】図 5 は、F O X O 3 a 細胞質局在が、式 I の A K T インヒビター、G D C - 0 0 6 8 に対する感受性を予測することを示す更なる細胞株データを示す。少なくとも一つの式 I の A K T インヒビター、G D C - 0 0 6 8 に耐性である(約 20 マイクロモルより大きい IC_{50})と過去に決定されたが、P T E N ヌルステータスを有する細胞株が示されている。この P T E N ヌルステータスから、これらの細胞株は通常式 I の A K T インヒビター、例えば G D C - 0 0 6 8 に応答性であることが予測される。細胞質染色を示した、P T E N 欠失に感受性であると過去に決定された細胞株(E V S A T , H C C 7 0)と比較して、P T E N 欠失を有する 4 つの耐性細胞株の内 3 つが、その耐性表現型と一致して、F O X O 3 a について優勢的な核染色を示した。全体の細胞株を比較すると、F O X O 3 a 局在は、A K T インヒビターに耐性である P T E N (-) 胸株では、細胞質より核において強度となる傾向がある。このデータは、F O X O 3 a 局在アッセイが、A K T インヒビターに耐性な腫瘍を識別するために使用でき、A K T インヒビター感受性のより正確な予測因子でありうることを示す。局在化アッセイは、遺伝子変化、例えば A K B 経路が活性であることのマーカーである P T E N に加えて、使用されることができる。更に、このデータは、F O X O 3 a 局在プロファイルが、A K T インヒビターの効果を予測するために P T E N 状態と組み合わせて使用された場合、P T E N 状態単独と比較して優位性を持つことを示す。

【図 6】図 6 は、A K T インヒビター、G D C - 0 0 6 8 に耐性、感受性である様々な細胞株における、F O X O 3 a に関する局在アッセイ感受性と、リン酸化 A K T に関するル

10

20

30

40

50

ミネックス感受性アッセイを比較する散布図を示す。示されるように、FOXO3aアッセイについては耐性及び感受性細胞株間に明らかな差異がある。リン酸化AKTについてのミネックスアッセイ結果は大きなオーバーラップ、すなわち耐性及び感受性細胞株間の低減された感受性を有する。従って、FOXO3a局在は、AKT活性のよく記述されたマーカーであるリン酸化AKTより、AKTインヒビター感受性及び耐性株間を効果的に区別できる。

【図7】図7は、GDC-0941、PI3Kインヒビター及びGDC-0068、式IのAKTインヒビターを用いた処理の前及び後の様々な細胞株の蛍光画像を示す。これらの画像は、PI3K/AKTインヒビターに感受性な細胞株において、PI3K及びAKTインヒビター双方を用いた処理により、FOXO3aが細胞質から核に移動することを示す。

10

【図8】図8は、GDC-0941、PI3Kインヒビター及びGDC-0068、式IのAKTインヒビターを用いた処理の前及び後の様々な細胞株の蛍光画像を示す。FOXO3aは、PI3K/AKTインヒビター耐性株におけるベースラインで核であり、PI3K/AKTインヒビターを用いた処理の際にも核のままである。PI3K/AKT活性化を有する耐性株では(すなわち、PTEN欠失を有するMB-468)、FOXO3aは核及び細胞室双方であり、PI3K/AKTインヒビターを用いた処理は、核へのより完全な再局在化をもたらす。

【図9】図9は、式IのAKTインヒビター、GDC-0068を用いた処理によるFOXO3a局在についての図7及び8からのデータの定量化を伴う棒グラフを示す。図の下の表は、PI3K/AKT経路を活性化する遺伝子変化(PI3K変異又はPTEN)が試験した細胞株に存在するかどうかを示す。更に、式IのAKTインヒビターのIC50値が様々な細胞の各々に示されている。様々な細胞は、測定したIC50値に基づき感受性(S)又は耐性グループ(R)として分類されている。

20

【図10】図10A-Cは、GDC-0941を用いた細胞株の処理の前及び後の局在アッセイ結果を示す。図10Aでは、FOXO3aは、GDC-0941に感受性な細胞株において、GDC-0941を用いた処理により細胞質から核へ再局在化する。10Bでは、GDC-0941に耐性な細胞株において、FOXO3aはベースラインでは核であり、処理後も核のままである。10Cは、10A-Bにおけるデータの定量化を示し、FOXO3aがGDC-0941での処理により核に局在することを示す。FOXO3a局在は、GDC-0941及び式IのAKTインヒビターに応じて常に変化するため、このデータは、FOXO3a局在がPI3K/AKT経路によって制御され、この経路を標的にするインヒビターに感受性であることを示唆する。

30

【図11】図11A-Cは、PD-901、既知のMEKインヒビターでの細胞株の処理の前及び後の局在アッセイ結果を示す。図11A-Cでは、FOXO3a局在は、PD901、MEK1/2インヒビターでの処理により変化せず、FOXO3a局在が、これらの細胞株では、MAPK経路によって調節されないことを示す。使用した濃度でのPD901は、このパネルの乳癌細胞株において活性であることが示された(Hoefflich KP et al, Clin Cancer Res 15(14):4649-64, 2009)。

【図12】図12A-Bは、式IのAKTインヒビター、GDC-0068に感受性か又は耐性である前立腺細胞株についての局在アッセイ結果を示す。図12Aでは、式IのAKTインヒビター、GDC-0068に感受性である細胞株は細胞質局在プロファイルを有すが、耐性細胞は核局在プロファイルを有する。図12Bは図12Aにおけるデータの定量化を示し、局在プロファイルが前立腺癌細胞株における式IのAKTインヒビターの効果を予測するために使用できることを示す。

40

【0011】

(発明の詳細な説明)

定義

「アシル」とは、式-C(O)-Rによって表される置換基を有するカルボニルを意味し、Rは水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、シクロアルキル-置換アルキル

50

又はヘテロシクリル-置換アルキルであり、ここでアルキル、アルコキシ、シクロアルキル及びヘテロシクリルはここに定義されている。アシル基はアルカノイル(例えばアセチル)、アロイル(例えばベンゾイル)、及びヘテロアロイル(例えばピリジノイル)を含む。

【0012】

「アルキル」なる用語は、飽和した直鎖状もしくは分枝鎖一価炭化水素基を意味し、ここで、アルキル基は場合によってはここに記載の一又は複数の置換基で独立して置換されていてもよい。一実施態様では、アルキル基は1から18の炭素原子($C_1 - C_{18}$)である。他の実施態様では、アルキル基は $C_0 - C_6$ 、 $C_0 - C_5$ 、 $C_0 - C_3$ 、 $C_1 - C_{12}$ 、 $C_1 - C_{10}$ 、 $C_1 - C_8$ 、 $C_1 - C_6$ 、 $C_1 - C_5$ 、 $C_1 - C_4$ 、又は $C_1 - C_3$ である。アルキル基の例は、メチル(Me、 $-CH_3$)、エチル(Et、 $-CH_2CH_3$)、1-プロピル($n-Pr$ 、 n -プロピル、 $-CH_2CH_2CH_3$)、2-プロピル($i-Pr$ 、 i -プロピル、 $-CH(CH_3)_2$)、1-ブチル($n-Bu$ 、 n -ブチル、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-メチル-1-プロピル($i-Bu$ 、 i -ブチル、 $-CH_2CH(CH_3)_2$)、2-ブチル($s-Bu$ 、 s -ブチル、 $-CH(CH_3)CH_2CH_3$)、2-メチル-2-プロピル($t-Bu$ 、 t -ブチル、 $-C(CH_3)_3$)、1-ペンチル(n -ペンチル、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-ペンチル($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$)、3-ペンチル($-CH(CH_2CH_3)_2$)、2-メチル-2-ブチル($-C(CH_3)_2CH_2CH_3$)、3-メチル-2-ブチル($-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$)、3-メチル-1-ブチル($-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$)、2-メチル-1-ブチル($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$)、1-ヘキシル($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-ヘキシル($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$)、3-ヘキシル($-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$)、2-メチル-2-ペンチル($-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$)、3-メチル-2-ペンチル($-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$)、4-メチル-2-ペンチル($-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$)、3-メチル-3-ペンチル($-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$)、2-メチル-3-ペンチル($-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$)、2,3-ジメチル-2-ブチル($-C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$)、3,3-ジメチル-2-ブチル($-CH(CH_3)C(CH_3)_3$)、1-ヘブチル及び1-オクチルを含む。

10

20

【0013】

「アルケニル」なる用語は、少なくとも一の不飽和部位、すなわち、炭素-炭素の二重結合を有する直鎖状もしくは分枝鎖の一価炭化水素基を意味し、ここでアルケニル基は、場合によってはここに記載の一又は複数の置換基で独立して置換されていてもよく、「シス」及び「トランス」配向、あるいは「E」及び「Z」配向を有する基を含む。一実施例では、アルケニル基は2~18の炭素原子($C_2 - C_{18}$)である。他の実施例では、アルケニル基は $C_2 - C_{12}$ 、 $C_2 - C_{10}$ 、 $C_2 - C_8$ 、 $C_2 - C_6$ 又は $C_2 - C_3$ である。例は、限定するものではないが、エテニル又はビニル($-CH=CH_2$)、プロパ-1-エニル($-CH=CHCH_3$)、プロパ-2-エニル($-CH_2CH=CH_2$)、2-メチルプロパ-1-エニル、ブタ-1-エニル、ブタ-2-エニル、ブタ-3-エニル、ブタ-1,3-ジエニル、2-メチルブタ-1,3-ジエン、ヘキサ-1-エニル、ヘキサ-2-エニル、ヘキサ-3-エニル、ヘキサ-4-エニル及びヘキサ-1,3-ジエニルを含む。

30

【0014】

「アルコキシ」なる用語は、式-ORによって表される直鎖状もしくは分枝鎖の一価の基であってRはアルキル、アルケニル、アルキニル又はシクロアルキルであり、ここに定義されるように更に置換されていてもよい。アルコキシ基はメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、モノ-、ジ-及びトリ-フルオロメトキシ及びシクロプロポキシを含む。

40

【0015】

「アルキニル」なる用語は、少なくとも一つの不飽和部位、すなわち炭素-炭素三重結合を有する直鎖状又は分枝状一価炭化水素基を意味し、ここでアルキニル基は場合によってはここに記載の一又は複数の置換基で独立して置換されていてもよい。一つの例では、アルキニル基は2~18の炭素原子($C_2 - C_{18}$)である。他の例では、アルキニル基は $C_2 - C_{12}$ 、 $C_2 - C_{10}$ 、 $C_2 - C_8$ 、 $C_2 - C_6$ 又は $C_2 - C_3$ である。例は、限

50

定するものではないが、エチニル(-C≡CH)、プロパ-1-イニル(-C≡CCH₃)、プロパ-2-イニル(プロパルギル, -C≡CCH)、ブタ-1-イニル、ブタ-2-イニル及びブタ-3-イニルを含む。

【0016】

「アミノ」とは、一級(すなわち-NH₂)、二級(すなわち-NRH)及び三級(すなわち-NRR)アミンを意味し、置換されていてよく、ここでRはアルキル、アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、シクロアルキル置換アルキル又はヘテロシクリル置換アルキルであり、ここでアルキル、アルコキシ、シクロアルキル及びヘテロシクリルはここに定義されている。特定の二級及び三級アミンは、アルキルアミン、ジアルキルアミン、アリールアミン、ジアリールアミン、アラルキルアミン及びジアラルキルアミンであり、ここでアルキルはここに定義される通りであり、置換されていてよい。特定の二級及び三級アミンはメチルアミン、エチルアミン、プロピルアミン、イソプロピルアミン、フェニルアミン、ベンジルアミン、ジメチルアミン、ジエチルアミン、ジプロピルアミン及びジイソプロピルアミンである。

10

20

30

40

50

【0017】

ここで使用される「アミノ保護基」とは、アミノ基をブロック又は保護するのに通常用いられる基の誘導体を意味し、反応は化合物上の他の官能基において行われる。このような保護基の例には、カルバメート類、アミド類、アルキル及びアリール基、イミン類、並びに多くのN-ヘテロ原子誘導体(所望のアミン基を再生するのに除去可能)が含まれる。特定のアミノ保護基はPmb(p-メトキシベンジル)、Boc(tert-ブチルオキシカルボニル)、Fmoc(9-フルオレニルメチルオキシカルボニル)及びCbz(カルボベンジルオキシ)である。これらの基の更なる例は、T. W. Greene及びP. G. M. Wuts, 「Protective Groups in Organic Synthesis」, 第2版, John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, 1991, 第7章; E. Haslam, 「Protective Groups in Organic Chemistry」, J. G. W. McOmie編, Plenum Press, New York, NY, 1973, 第5章, 及びT.W. Greene, 「Protective Groups in Organic Synthesis」, John Wiley and Sons, New York, NY, 1981に見出される。「保護されたアミノ」なる用語は、上述のアミノ保護基の一つで置換されたアミノ基を意味する。

【0018】

「アリール」とは、単独で又は他の用語の一部として使用される場合、示された炭素原子数を有するか、又は数が示されていない場合は14までの炭素原子を有する、一又は複数の基に融合又は非融合の炭素環式芳香族基を意味する。アリール基の例は、フェニル、ナフチル、ピフェニル、フェナントレニル、ナフタセニル1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレニル、1H-インデニル、2, 3-ジヒドロ-1H-インデニル等(Lang's Handbook of Chemistry (Dean, J.A. 編)13版, 表7-2[1985]を参照)を含む。特定のアリールはフェニルである。置換フェニル又は置換アリールとは、ここで特定された基から選択される1, 2, 3, 4又は5、例えば1-2, 1-3又は1-4の置換基で置換されたフェニル基又はアリール基を意味する。一実施例では、アリールに対する任意置換基は、ハロゲン(F, Cl, Br, I)、ヒドロキシ、保護されたヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アルキル(例えばC₁-C₆アルキル)、アルコキシ(例えばC₁-C₆アルコキシ)、ベンジルオキシ、カルボキシ、保護されたカルボキシ、カルボキシメチル、保護されたカルボキシメチル、ヒドロキシメチル、保護されたヒドロキシメチル、アミノメチル、保護されたアミノメチル、トリフルオロメチル、アルキルスルホニルアミノ、アルキルスルホニルアミノアルキル、アリールスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノアルキル、ヘテロシクリルスルホニルアミノ、ヘテロシクリルスルホニルアミノアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又は他の特定された基から選択される。これらの置換基における一又は複数のメチン(CH)及び/又はメチレン(CH₂)基は、ついで上述したようなものと同様の基で置換され得る。「置換フェニル」なる用語の例には、モノ-又はジ(ハロ)フェニル基、例えば2-クロロフェニル、2-プロモフェニル、4-クロロフェニル、2, 6-ジクロロフェニル、2, 5-ジクロロフェニル、3, 4-ジクロロフェニル、3-クロロフェニル、3-プロモフェニル

ル、4-ブロモフェニル、3,4-ジブロモフェニル、3-クロロ-4-フルオロフェニル、2-フルオロフェニル等；モノ-又はジ(ヒドロキシ)フェニル基、例えば4-ヒドロキシフェニル、3-ヒドロキシフェニル、2,4-ジヒドロキシフェニル、それらの保護されたヒドロキシ誘導体等；ニトロフェニル基、例えば3-又は4-ニトロフェニル；シアノフェニル基、例えば4-シアノフェニル；モノ-又はジ(低級アルキル)フェニル基、例えば、4-メチルフェニル、2,4-ジメチルフェニル、2-メチルフェニル、4-(イソ-プロピル)フェニル、4-エチルフェニル、3-(n-プロピル)フェニル等；モノ又はジ(アルコキシ)フェニル基、例えば3,4-ジメトキシフェニル、3-メトキシ-4-ベンジルオキシフェニル、3-エトキシフェニル、4-(イソプロポキシ)フェニル、4-(t-ブトキシ)フェニル、3-エトキシ-4-メトキシフェニル等；3-又は4-トリフルオロメチルフェニル；モノ-又はジカルボキシフェニル又は(保護されたカルボキシ)フェニル基、例えば4-カルボキシフェニル；モノ-又はジ(ヒドロキシメチル)フェニル又は(保護されたヒドロキシメチル)フェニル、例えば3-(保護されたヒドロキシメチル)フェニル又は3,4-ジ(ヒドロキシメチル)フェニル；モノ-又はジ(アミノメチル)フェニル又は(保護されたアミノメチル)フェニル、例えば2-(アミノメチル)フェニル又は2,4-(保護されたアミノメチル)フェニル；あるいはモノ-又はジ(N-(メチルスルホニルアミノ))フェニル、例えば3-(N-メチルスルホニルアミノ)フェニルが含まれる。また、「置換フェニル」なる用語は、その置換基が異なっている二置換フェニル基、例えば3-メチル-4-ヒドロキシフェニル、3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル、2-メトキシ-4-ブロモフェニル、4-エチル-2-ヒドロキシフェニル、3-ヒドロキシ-4-ニトロフェニル、2-ヒドロキシ-4-クロロフェニル等、並びにその置換基が異なっている三置換フェニル基、例えば3-メトキシ-4-ベンジルオキシ-6-メチルスルホニルアミノ、3-メトキシ-4-ベンジルオキシ-6-フェニルスルホニルアミノ、及びその置換基が異なっている四置換フェニル基、例えば3-メトキシ-4-ベンジルオキシ-5-メチル-6-フェニルスルホニルアミノを表す。特定の置換フェニル基には、2-クロロフェニル、2-アミノフェニル、2-ブロモフェニル、3-メトキシフェニル、3-エトキシフェニル、4-ベンジルオキシフェニル、4-メトキシフェニル、3-エトキシ-4-ベンジルオキシフェニル、3,4-ジエトキシフェニル、3-メトキシ-4-ベンジルオキシフェニル、3-メトキシ-4-(1-クロロメチル)ベンジルオキシ-6-メチルスルホニルアミノフェニル基が含まれる。縮合アリアル環はまた、置換アルキル基と同様の方式において、ここで特定した任意の、例えば1、2又は3の置換基で置換されていてもよい。

10

20

30

【0019】

「癌」及び「癌性」、「新生物」、「腫瘍」なる用語は、未制御の細胞増殖により典型的には特徴付けられる哺乳類における生理学的状態を指すか又は述べる。「腫瘍」は一又は複数の癌性細胞を含む。腫瘍は固形及び非固形腫瘍を含む。

【0020】

「化学療法剤」は、任意の疾患、例えば癌又は炎症性疾患の治療に有用な薬剤である。化学療法剤の例は、NSAID；ホルモン、例えばグルココルチコイド；コルチコステロイド、例えばヒドロコルチゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、酢酸コルチゾン、ピバル酸チキソコルトール、プレドニゾン、メチルプレドニゾン、プレドニゾン、トリアムシノロン・アセトニド、トリアムシノロンアルコール、モメタゾン、アムシノニド、ブデソニド、デソニド、フルオシノニド、フルオシノロンアセトニド、ハルシノニド、ベタメタゾン、リン酸ベタメタゾンナトリウム、デキサメタゾン、リン酸デキサメタゾンナトリウム、フルオコルトロン、ヒドロコルチゾン-17-ブチラート、ヒドロコルチゾン-17-バレレート、プロピオン酸アクロメタゾン(aclometasone dipropionate)、吉草酸ベタメタゾン、ジプロピオン酸ベタメタゾン、プレドニカルベート、クロベタゾン-17-ブチラート、クロベタゾール-17-プロピオネート、フルオコルトロンカプロン酸、ピバリン酸フルオコルトロン及び酢酸フルプレドニデン；免疫選択抗炎症性ペプチド(ImSAIDs)、例えばフェニルアラニン-グルタミン-グリシン(FEG)及びそのD-異性体(feG)(IMULAN BioTherapeutics, LLC)；抗リウマチ剤、例えばアザチオプリン、シクロスポリン(シクロスポリンA)、D-ペニシラミン、金塩、ヒドロキシクロロキン、レフルノミド、メトトレキサ

40

50

ート(MTX)、ミノサイクリン、スルファサラジン、シクロホスファミド、腫瘍壊死因子(TNF)遮断剤、例えばエタネルセプト(Enbrel)、インフリキシマブ(Remicade)、アダリムマブ(Humira)、セルトリズマブペゴル(Cimzia)、ゴリムマブ(Simponi)、インターロイキン1(IL-1)遮断剤、例えばアナキンラ(Kineret)、B細胞に対するモノクローナル抗体、例えばリツキシマブ(RITUXAN(登録商標))、T細胞共刺激遮断剤、例えばアバタセプト(Orencia)、インターロイキン6(IL-6)遮断剤、例えばトシリズマブ；ホルモンアンタゴニスト、例えばタモキシフェン、フィナスチリド又はLHRHアンタゴニスト；放射性同位体(例えば At^{211} 、 I^{131} 、 I^{125} 、 Y^{90} 、 Re^{186} 、 Re^{188} 、 Sm^{153} 、 Bi^{212} 、 P^{32} 、 Pb^{212} 及びLuの放射性同位体)；種々治験薬、例えばチオプラチン、PS-341、フェニルブチラート、ET-18- OCH_3 、又はファルネシルトランスフェラーゼインヒビター(L-739749、L-744832)；ポリフェノール、例えばケルセチン、レスベラトロール、ピセタノール、没食子酸エピガロカテキン、テアフラビン、フラバノール、プロシアニジン、ベツリン酸及びその誘導体；オートファジーインヒビター、例えばクロロキニン；アルキル化剤、例えばチオテパ及びシクロホスファミド(CYTOXAN(登録商標))；スルホン酸アルキル、例えばブスルファン、インプロスルファン及びピボスルファン；アジリジン、例えばベンゾドーパ、カルボコン、メツレドーパ、及びウレドーパ；アルトレートアミン(altretramine)、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホラミド、トリエチレンチオホスホラミド(triethylenethiophosphoramid)及びトリメチロロメラミン(trimethylolomelamine)を含むエチレンイミン類及びメチラメラミン類；アセトゲニン(特にプラタシン及びプラタシノン)；デルタ-9-テトラヒドロカンナビノール(ドロナビロール、MARINOL(登録商標))；ラパコン；ラパコール；コルヒチン；ベツリン酸；カンプトテシン(合成アナログトポテカン(HYCAMTIN(登録商標))、CPT-11(イリノテカン、CAMPTOSAR(登録商標))、アセチルカンプトテシン、スコボレチン、及び9-アミノカンプトテシンを含む)；プリオスタチン；カリスタチン；CC-1065(そのアドゼレシン、カルゼレシン及びビゼレシン合成アナログを含む)；ポドフィロトキシン；ポドフィリン酸；テニポシド；クリプトフィシン(特にクリプトフィシン1及びクリプトフィシン8)；ドラスタチン；ドゥオカルマイシン(合成アナログ、KW-2189及びCB1-TM1を含む)；エリユテロピン；パンクラチスタチン；サルコジクチン；スポンジスタチン；クロランブシル、クロルナファジン(chlornaphazine)、チョロホスファミド(cholophosphamide)、エストラムスチン、イフォスファミド、メクロレタミン、メクロレタミンオキシドヒドロクロリド、メルファラン、ノベンピチン(novembichin)、フェネスチリン(phenesterine)、プレドニムスチン(prednimustine)、トロフォスファミド(trofosfamide)、ウラシルマスタードなどのナイトロジェンマスタード；カルムスチン、クロロゾトシン(chlorozotocin)、フォテムスチン(fotemustine)、ロムスチン、ニムスチン、ラニムスチンなどのニトロスレアス(nitrosureas)；抗生物質、例えばエネジイン抗生物質(例えば、カリケアマイシン(calicheamicin)、特にカリケアマイシン1I及びカリケアマイシンI1(例えばNicolaou et al., Angew. Chem Intl. Ed. Engl., 33: 183-186 (1994)参照)；CDP323、経口-4インテグリンインヒビター；ダイネマイシン(dynemicin)Aを含むダイネマイシン；エスペラマイシン；並びにネオカルチノスタチン発色団及び関連する色素タンパクエネジイン抗生物質発色団)、アクラシノマイシン類(aclacinomysins)、アクチノマイシン、オースラマイシン(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、カルジノフィリン(carzinophilin)、クロモマイシン類、ダクチノマイシン、ダウノルピシン、デトルピシン(detorbicin)、6-ジアゾ-5-オキソ-L-ノルロイシン、ドキシソルピシン(ADRIAMYCIN(登録商標))、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、ドキシソルピシンHC1リポソーム注射(DOXIL(登録商標))、リポソームドキシソルピシンTLC-D-99(MYOCEY(登録商標))、ペグ化リポソームドキシソルピシン(CAELYX(登録商標))及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、マーセロマイシン(marcellomycin)、マイト

10

20

30

40

50

マイシンCのようなマイトマイシン、マイコフェノール酸(mycophenolic acid)、ノガラ
 マイシン(nogalamycin)、オリボマイシン(olivomycins)、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)、ロドルビシン(r
 odorubicin)、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ツベルシジン(tubercidin)、ウ
 ベニメクス、ジノスタチン(zinostatin)、ゾルビシン(zorubicin)；代謝拮抗剤、例えば
 メトトレキセート、ゲムシタピン(G E M Z A R (登録商標))、テガフル(U F T O R A
 L (登録商標))、カペシタピン(X E L O D A (登録商標))、エポチロン及び5-フルオロウ
 ラシル(5-FU)；葉酸アナログ、例えばデノプテリン(denopterin)、メトトレキセート
 、プテロプテリン(pteropterin)、トリメトレキセート(trimetrexate)；プリンアナログ
 、例えばフルダラビン(fludarabine)、6-メルカプトプリン、チアミプリン、チオグアニ
 ン；ピリミジンアナログ、例えばアンシタピン、アザシチジン(azacitidine)、6-アザウ
 リジン(azauridine)、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(enocitabine)、フロキシウリジン(floxuridine)；アンドロゲン類、例
 えばカルステロン(calusterone)、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(testolactone)；抗副腎剤、例えばアミノグルテチミ
 ド、ミトタン、トリロスタン；葉酸リプレニッシャー(replenisher)、例えばフロリン酸(
 frolinic acid)；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(amsacrine)；ベストラブシル(bestrabucil)；ピサントレン
 (bisantrene)；エダトラキセート(edatraxate)；デフォファミン(defofamine)；デメコル
 シン(demecolcine)；ジアジコン(diaziquone)；エルフォルニチン(elfornithine)；酢酸
 エリプチニウム(elliptinium)；エポチロン(epothilone)；エトグルシド(etoglucid)；硝
 酸ガリウム；ヒドロキシ尿素；レンチナン；ロニダミン(lonidainine)；メイタンシノイ
 ド(maytansinoid)類、例えばメイタンシン(maytansine)及びアンサミトシン(ansamitocin
 e)；ミトグアゾン(mitoguazone)；ミトキサントロン；モピダモール(mopidanmol)；ニト
 ラクリン(nitracrine)；ペントスタチン；フェナメット(phenamet)；ピラルビシン；ロソ
 キサントロン；2-エチルヒドラジド；プロカルバジン；P S K (登録商標)多糖複合体(JH
 S Natural Products, Eugene, OR)；ラゾキサラン(razoxane)；リゾキシシン；シゾフィラン
 ；スピロゲルマニウム(spirogermanium)；テニユアゾン酸(tenuazonic acid)；トリアジ
 コン(triaziquone)；2, 2', 2''-トリクロロトリエチルアミン；トリコテセン類(特にT
 -2 毒素、ベラクリン(verracurin) A、ロリジン(roridine) A 及びアングエイジン(anguidin
 e))；ウレタン；ビンデシン(E L I D I S I N E (登録商標)、F I L D E S I N (登録商
 標))；ダカルバジン；マンノムスチン(mannomustine)；ミトプロニトール；ミトラクトー
 ル(mitolactol)；ピボプロマン(pipobroman)；ガシトシン(gacytosine)；アラビノシド(
 「A r a - C」)；チオテパ；タキソイド、例えばパクリタキセル(T A X O L (登録商標))
 、パクリタキセルのアルブミン操作ナノ粒子製剤(A B R A X A N E ^{T M})およびドセタキ
 セル(T A X O T E R E (登録商標))；クロランブシル；6-チオグアニン；メルカプトプ
 リン；メトトレキセート；プラチナ薬剤、例えばシスプラチン、オキサリプラチン(例え
 ばE L O X A T I N (登録商標))及びカルボプラチン；チューブリン重合が微小管を形成
 するのを妨げるピンカ、例えばピンプラスチン(V E L B A N (登録商標))、ピンクリスチ
 ン(O N C O V I N (登録商標))、ビンデシン(E L D I S I N E (登録商標)、F I L D E
 S I N (登録商標))およびビノレルピン(N A V E L B I N E (登録商標))；エトボシド(V
 P - 1 6)；イホスファミド；マイトキサントロン；ロイコボリン；ノバントロン(novantr
 one)；エダトレキセート；ダウノマイシン；アミノプテリン；イバンドロネート(ibandro
 nate)；トポイソメラーゼインヒビターR F S 2 0 0 0；ジフルオロメチロールニチン(D
 M F O)；フェンレチニド、レチノイン酸などのレチノイド、例えばベキサロテン(T A R
 G R E T I N (登録商標))；ビスホスホネート、例えばクロドロネート(例えばB O N E F
 O S (登録商標)又はO S T A C (登録商標))、エチドロロン酸(D I D R O C A L (登録商標))
)、N E - 5 8 0 9 5、ゾレドロロン酸/ゾレドロネート(Z O M E T A (登録商標))、アレ
 ンドロネート(F O S A M A X (登録商標))、パミドロロン酸(A R E D I A (登録商標))、チル
 ドロネート(S K E L I D (登録商標))、又はリセドロネート(A C T O N E L (登録商標))

10

20

30

40

50

；トロキサシタピン(1,3-ジオキサランヌクレオシドシトシン類似体)；アンチセンスオリゴヌクレオチド、特に異常な細胞増殖に係るシグナル伝達経路における遺伝子の発現を阻害するもの、例えばPKC-、Raf、H-Rasおよび上皮増殖因子レセプター(EGF-R)；ワクチン、例えばTHERATOPE(登録商標)ワクチンおよび遺伝子治療ワクチン、例えばALLOVECTIN(登録商標)ワクチン、LEUVECTIN(登録商標)ワクチンおよびVAXID(登録商標)ワクチン；トポイソメラーゼ1インヒビター(例えばLURTOTECAN(登録商標))；rmRH(例えばABARELIX(登録商標))；BAY439006(ソラフェニブ；Bayer)；SU-11248(スニチニブ、SUTENT(登録商標)、Pfizer)；ペリホシン、COX-2インヒビター(例えばセレコキシブ又はエトリコキシブ)、プロテオゾームインヒビター(例えばPS341)；ボルテゾミブ(VELCADE(登録商標))；CCI-779；ティピファニブ(R11577)；オラフェニブ(orafenib)、ABT510；BCL-2インヒビター、例えばオブリメルセンナトリウム(GENASENSE(登録商標))；ピクサントロン；EGFRインヒビター(下の定義を参照)；ファルネシルトランスフェラーゼインヒビター、例えばロナファニブ(SCH6636、SARASAR^{T M})；及び上述したものの薬学的に許容可能な塩類、酸類又は誘導体、並びに、上記のうちの2つ以上の組み合わせ、例えば、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、及びプレドニゾロンの併用療法の略称)、及びFOLFOX(5-FU及びロイコポリンと組み合わせたオキサリプラチン(ELOXATIN^{T M}))を用いる治療計画の略称)、が含まれる。

10

20

30

40

50

【0021】

ここに定義される更なる化学療法剤には、癌の成長を促しうるホルモンの作用を調節、低減、遮断又は阻害するように働く、「抗ホルモン剤」又は「内分泌治療剤」が含まれる。それらはそれ自体がホルモンであってよく、限定するものではないが、混合アゴニスト/アンタゴニストプロファイルを有する抗エストロゲン、例えばタモキシフェン(NOLVADEX(登録商標))、4-ヒドロキシタモキシフェン、トレミフェン(FARESTON(登録商標))、イドキシフェン、ドロロキシフェン、ラロキシフェン(EVISTA(登録商標))、トリオキシフェン、ケオキシフェン、及び選択的エストロゲン受容体調節物質(SERM)、例えばSERM3；アゴニスト特性を持たない純粋抗エストロゲン、例えばフルベストラント(FASLODEX(登録商標))、及びEM800(このような薬剤はエストロゲン受容体(ER)二量体化を阻止し、DNA結合を阻害し、ERターンオーバーを増加し、及び/又はERレベルを抑制しうる)；アロマターゼ阻害薬、例えばステロイド性アロマターゼインヒビター、例えばホルメスタン及びエキセメスタン(AROMASIN(登録商標))、及び非ステロイド性アロマターゼインヒビター、例えばアナストラゾール(ARIMIDEX(登録商標))、レトロゾール(FEMARA(登録商標))及びアミノグルテチミド、及び他のアロマターゼ阻害薬、例えばボロゾール(RIVISOR(登録商標))、酢酸メゲストロール(MEGASE(登録商標))、ファドロゾール、及び4(5)-イミダゾール；黄体形成ホルモン放出ホルモンアゴニスト、例えばロイプロリド(LUPRON(登録商標))及びELIGARD(登録商標))、ゴセレリン、プセレリン、及びトリプテレリン；性ステロイド、例えば、プロゲステロン、例えば酢酸メゲストロール及び酢酸メドロキシプロゲステロン、エストロゲン、例えばジエチルstilbestrol(登録商標)及びプレマリン、及びアンドロゲン/レチノイド、例えばフルオキシメステロン、全てのtransretinonic酸及びフェンレチニド；オナプリストン；抗プロゲステロン；エストロゲン受容体ダウンレギュレーター(ERD)；抗アンドロゲン、例えばフルタミド、ニルタミド及びピカルタミドを含む。

【0022】

更なる化学療法剤に含まれるものは、治療用抗体、例えばアレムツズマブ(Campath)、ペバシズマブ(AVASTIN(登録商標)、Genentech)；セツキシマブ(ERBITUX(登録商標)、Imclone)；パニツムマブ(VECTIBIX(登録商標)、Amgen)、リツキシマブ(RITUXAN(登録商標)、Genentech/バイオジェン社)、ベルツズマブ(OMNITARG(登録商標)、2C4、ジェネンテック)

、トラスツズマブ(ハーセプチン、ジェネンテック)、トシツモマブ(B e x x a r、C o r r i x i a)、及び抗体薬剤コンジュゲート、ゲムツズマブオゾガマイシン(M Y L O T A R G R , W y e t h)である。本発明の化合物と併用される薬剤として治療上の潜在性を有する更なるヒト化モノクローナル抗体は、アポリズマブ、アセリズマブ、アトリズマブ、バピネオズマブ、ビバツズマブメルタンシン、カンツズマブメルタンシン、セデリズマブ、セルトリズマブペゴール、シドフシツズマブ、シドツズマブ、ダクリズマブ、エクリズマブ、エファリズマブ、エブラツズマブ、エルリズマブ、フェルビズマブ、フォントリズマブ、ゲムツズマブオゾガミシン、イノツズマブオゾガミシン、イピリムマブ、ラベツズマブ、リンツズマブ、マツズマブ、メポリズマブ、モタビズマブ、モトビズマブ、ナタリズマブ、ニモツズマブ、ノロビズマブ、ヌバビズマブ、オクレリズマブ、オマリズマブ、パリビズマブ、パスコリズマブ、ペクフシツズマブ、ペクツズマブ、ペキセリズマブ、ラリビズマブ、ラニビズマブ、レスリビズマブ、レスリズマブ、レシビズマブ、ロベリズマブ、ルプリズマブ、シプロツズマブ、シプリズマブ、ソソツズマブ、タカツズマブテトラキセタン、タドシズマブ、タリズマブ、テフィバズマブ、トシリズマブ、トラリズマブ、ツコツズマブセルモロイキン、トクシツズマブ、ウマビズマブ、ウルトキサズマブ、ウステキヌマブ、ビシリズマブ、及びインターロイキン-12 p 4 0 タンパク質を認識するように遺伝的に修飾されている組換え専らヒト配列の完全長 I g G₁ 抗体である抗インターロイキン-12 (A B T - 8 7 4 / J 6 9 5 , Wyeth Research and Abbott Laboratories)を含む。

【0023】

化学療法剤は「EGFRインヒビター」も含み、これはEGFRに結合するか、そうでなければEGFRと直接相互作用し、そのシグナル伝達活性を防止又は低減し、「EGFRアンタゴニスト」とも呼ばれる化合物を指す。このような薬剤の例は、EGFRに結合する抗体及び小分子を含む。EGFRに結合する抗体の例は、MAb 579(ATCC CRL HB 8506)、MAb 455(ATCC CRL HB 8507)、MAb 225(ATCC CRL 8508)、MAb 528(ATCC CRL 8509)(米国特許第4,943,533号、Mendelsohn et al.を参照)及びその変異体、例えばキメラ化225(C225又はセツキシマブ；ERBUTIX(登録商標))及び再形成ヒト225(H225)(WO96/40210、Imclone Systems Inc.を参照)；IMC-11F8、完全ヒト、EGFR標的化抗体(Imclone)；II型変異EGFRに結合する抗体(米国特許第5,212,290号)；米国特許第5,891,996号に記載されるEGFRに結合するヒト化及びキメラ抗体；及びEGFRに結合するヒト抗体、例えばABX-EGF又はパニツムマブ(WO98/50433、Abgenix/Amgenを参照)；EMD55900(Stragliotto et al. Eur. J. Cancer 32A:636-640 (1996))；EMD7200(マツズマブ)EGFR結合についてEGF及びTGF-アルファ双方と競合するEGFRに対するヒト化EGFR抗体(EMD/Merck)；ヒトEGFR抗体、HuMax-EGFR(GenMab)；E1.1、E2.4、E2.5、E6.2、E6.4、E2.11、E6.3及びE7.6.3として知られUS6,235,883に記載されている完全ヒト抗体；MDX-447(Medarex Inc)；及びmAb 806又はヒト化mAb 806(Johns et al., J. Biol. Chem. 279(29):30375-30384 (2004))を含む。抗EGFR抗体は細胞傷害剤とコンジュゲートされ、イムノコンジュゲートを生成しうる(例えば、EP659,439A2, Merck Patent GmbHを参照)。EGFRアンタゴニストは、米国特許第5,616,582号、同第5,457,105号、同第5,475,001号、同第5,654,307号、同第5,679,683号、同第6,084,095号、同第6,265,410号、同第6,455,534号、同第6,521,620号、同第6,596,726号、同第6,713,484号、同第5,770,599号、同第6,140,332号、同第5,866,572号、同第6,399,602号、同第6,344,459号、同第6,602,863号、同第6,391,874号、同第6,344,455号、同第5,760,041号、同第6,002,008号、及び同第5,747,498号、並びに下記のPCT公開：WO98/14451、WO98/50038、WO99/09016、

10

20

30

40

50

及びWO 99 / 24037に記載される化合物などの小分子を含む。特定の小分子EGFR
 Rアンタゴニストは、OSI-774(CP-358774, エルロチニブ, TARCEVA
 A(登録商標)Genentech/OSI Pharmaceuticals); PD 183805(CI 1033, 2-
 プロペンアミド、N-[4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-7-[3-(4-ホル
 ホリニル)プロボキシ]-6-キナゾリニル]-, ジヒドロクロリド, Pfizer Inc.); ZD183
 9, ゲフィチニブ(IRESSA) 4-(3'-クロロ-4'-フルオロアニリノ)-7-メトキシ-6-
 (3-ホルホリノプロボキシ)キナゾリン, AstraZeneca); ZM 105180((6-アミノ-
 4-(3-メチルフェニル-アミノ)-キナゾリン, Zeneca); BIBX-1382(N8-(3-ク
 ロロ-4-フルオロ-フェニル)-N2-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ピリミド[5, 4-d]
 ピリミジン-2, 8-ジアミン, Boehringer Ingelheim); PKI-166((R)-4-[4-[(1
 -フェニルエチル)アミノ]-1H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-イル]-フェノール); (R)-6-(4-ヒドロキシフェニル)-4-[(1-フェニルエチル)アミノ]-7H-ピロロ[2, 3-
 d]ピリミジン); CL-387785(N-[4-[(3-プロモフェニル)アミノ]-6-キナゾリ
 ニル]-2-ブチンアミド); EKB-569(N-[4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)ア
 ミノ]-3-シアノ-7-エトキシ-6-キノリニル]-4-(ジメチルアミノ)-2-ブテンアミド)
 (Wyeth); AG1478(Pfizer); AG1571(SU 5271; Pfizer); 二重EGFR
 /HER2チロシンキナーゼインヒビター、例えばラパチニブ(TYKERB(登録商標)
 、GSK572016又はN-[3-クロロ-4-[(3フルオロフェニル)メトキシ]フェニル]
 -6[5[[[2メチルスルホニル)エチル]アミノ]メチル]-2-フラニル]-4-キナゾリンアミ
 ン)を含む。

10

20

30

40

50

【0024】

化学療法剤は「チロシンキナーゼインヒビター」も含み、先行段落に記載されるEGFR
 標的薬剤；小分子HER2チロシンキナーゼインヒビター、例えばTakedaから入手可
 能なTAK165；CP-724、714、ErbB2受容体チロシンキナーゼの経口選
 択インヒビター(Pfizer及びOSI)；二重HERインヒビター、例えばEGFRに
 優先的に結合するがHER2及びEGFR過剰発現細胞双方を阻害するEKB-569(Wy
 ethから入手可能)；ラパチニブ(GSK572016；Glaxo-SmithKlineから入手可能)
 、経口HER2及びEGFRチロシンキナーゼインヒビター；PKI-166(Novartisか
 ら入手可能)；pan-HERインヒビター、例えばカネルチニブ(CI-1033；Pharma
 cia)；Raf-1インヒビター、例えばシグナル伝達を阻害するISIS Pharmaceuticals か
 ら入手可能なアンチセンス剤ISIS-5132；非HER標的TKインヒビター、例え
 ばメシル酸イマチニブ(GLEEVECJ, Glaxo SmithKlineから入手可能)；多標的チロ
 シンキナーゼインヒビター、例えばスニチニブ(SUTENTR, Pfizerから入手可能)；
 VEGF受容体チロシンキナーゼインヒビター、例えばパタラニブ(PTK787/ZK
 222584, Novartis/Schering AGから入手可能)；MAPK細胞外調節キナーゼIイ
 ンヒビターCI-1040(Pharmaciaから入手可能)；キナゾリン、例えばPD15303
 5, 4-(3-クロロアニリノ)キナゾリン；ピリドピリミジン；ピリミドピリミジン；ピ
 ロロピリミジン、例えばCGP 59326, CGP 60261及びCGP 62706
 ；ピラゾロピリミジン, 4-(フェニルアミノ)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン；クル
 クミン(ジフェルロイルメタン, 4,5-ビス(4-フルオロアニリノ)フタルイミド)；ニトロ
 チオフェン部分を有するチルホスチン；PD-0183805(Warner-Lamber)；アンチセンス分子
 (例えばHERをコードする核酸に結合するもの)；キノキサリン(米国特許第5,804,396号)
 ；トリホスチン(米国特許第5,804,396号)；ZD6474(Astra Zeneca)；PTK-787(Novartis/
 Schering AG)；pan-HERインヒビター、例えばCI-1033(Pfizer)；Affin
 itac(ISIS 3521；Ish/Lilly)；メシル酸イマチニブ(GLEEVECJ)；PKI
 166(Novartis)；GW2016(Glaxo SmithKline)；CI-1033(Pfizer)；EKB
 -569(Wyeth)；セマキシニブ(Pfizer)；ZD6474(AstraZeneca)；PTK-787(
 Novartis/Schering AG)；INC-1C11(Imclone)、ラパマイシン(シロリムス, RAPAMU
 NER)；又は次の特許公開の何れかに記載されるもの：米国特許第5,804,396号；
 WO 1999 / 09016(American Cyanamid)；WO 1998 / 43960(American C

yanamid) ; WO 1997 / 38983 (Warner Lambert) ; WO 1999 / 06378 (Warner Lambert) ; WO 1999 / 06396 (Warner Lambert) ; WO 1996 / 30347 (Pfizer, Inc) ; WO 1996 / 33978 (Zeneca) ; WO 1996 / 3397 (Zeneca) 及び WO 1996 / 33980 (Zeneca) を含む。

【0025】

更に化学療法剤は、ここに記載される化学療法剤の何れかの薬学的に許容可能な塩、酸又は誘導体、並びにそれらの2つ以上の組合せを含む。

【0026】

「シクロアルキル」とは、非芳香族の、飽和又は部分的に不飽和な炭化水素環基を指し、ここでシクロアルキル基はここに記載の一又は複数の置換基で独立的に置換されていてもよい。一実施例では、シクロアルキル基は3～12の炭素原子である(C₃-C₁₂)。他の実施例では、シクロアルキルはC₃-C₈、C₃-C₁₀又はC₅-C₁₀である。他の実施例では、シクロアルキル基は単環としてC₃-C₈、C₃-C₆又はC₅-C₆である。別の実施例では、シクロアルキル基は二環としてC₇-C₁₂である。別の実施例では、シクロアルキル基はスピロ系としてC₅-C₁₂である。単環系シクロアルキルの例はシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、1-シクロペンタ-1-エニル、1-シクロペンタ-2-エニル、1-シクロペンタ-3-エニル、シクロヘキシル、1-シクロヘキサ-1-エニル、1-シクロヘキサ-2-エニル、1-シクロヘキサ-3-エニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘブチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシル、シクロウンデシル及びシクロドデシルを含む。7～12の環原子を有する二環系シクロアルキルの例示的配置は、限定するものではないが、[4, 4]、[4, 5]、[5, 5]、[5, 6]又は[6, 6]環系を含む。例示的な架橋二環系シクロアルキルは、限定するものではないが、ビスシクロ[2.2.1]ヘプタン、ビスシクロ[2.2.2]オクタン及びビスシクロ[3.2.2]ノナンを含む。スピロシクロアルキルの例は、スピロ[2.2]ペンタン、スピロ[2.3]ヘキサン、スピロ[2.4]ヘプタン、スピロ[2.5]オクタン及びスピロ[4.5]デカンを含む。

【0027】

「カルボキシ-保護基」とは、ここで使用される場合、分子の他の位置での後続する反応の条件に対して安定であるそれらの基を指し、それは適切な時点で、残りの分子を乱すことなく除去され非保護カルボキシ基が生成されうる。カルボキシ保護基の例は、エステル基及びヘテロシクリル基を含む。カルボン酸基のエステル誘導体が、カルボン酸基をブロック又は保護するために用いられ得、反応は化合物の他の官能基において行われる。このようなエステル基の例は置換アリールアルキルを含み、置換ベンジル、例えば4-ニトロベンジル、4-メトキシベンジル、3,4-ジメトキシベンジル、2,4-ジメトキシベンジル、2,4,6-トリメトキシベンジル、2,4,6-トリメチルベンジル、ペンタメチルベンジル、3,4-メチレンジオキシベンジル、ベンズヒドリル、4,4'-ジメトキシベンズヒドリル、2,2',4,4'-テトラメトキシベンズヒドリル、アルキル又は置換アルキルエステル、例えばメチル、エチル、*t*-ブチルアリル又は*t*-アミル、トリフェニルメチル(トリチル)、4-メトキシトリチル、4,4'-ジメトキシトリチル、4,4',4''-トリメトキシトリチル、2-フェニルプロパ-2-イル、チオエステル、例えば*t*-ブチルチオエステル、シリルエステル、例えばトリメチルシリル、*t*-ブチルジメチルシリルエステル、フェナシル、2,2,2-トリクロロエチル、ベータ-(トリメチルシリル)エチル、ベータ-(ジ(*n*-ブチル)メチルシリル)エチル、*p*-トルエンスルホニルエチル、4-ニトロベンジルスルホニルエチル、アリル、シンナミル、1-(トリメチルシリルメチル)プロパ-1-エン-3-イル、及び同様な部分を含む。カルボキシ-保護基の別の例は、1,3-オキサゾリニル等のヘテロシクリル基である。これらの基の更なる例は、T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 2nd ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, N.Y., 1991, chapter 5; E. Haslam, "Protective Groups in Organic Chemistry", J. G. W. McOmie, Ed., Plenum Press, New York, N.Y., 1973, Chapter 5, and T.W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons

10

20

30

40

50

、New York, NY, 1981, Chapter 5に見出される。「保護カルボキシ」なる用語は、上のカルボキシ-保護基の一つで置換されたカルボキシ基を指す。

【0028】

ここで使用される「ヒドロキシ-保護基」とは、化合物上の他の官能基に対して反応が行われている間、ヒドロキシ基をブロック又は保護するのに通常用いられるヒドロキシ基の誘導体を意味する。このような保護基の例には、テトラヒドロピラニルオキシ、ベンゾイル、アセトキシ、カルバモイルオキシ、ベンジル、及びシリルエーテル(例えば、TBS、TBDPS)基が含まれる。これらの基の更なる例は、T.W. Greene及びP.G.M. Wuts, 「Protective Groups in Organic Synthesis」、第2版, John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, 1991, 第2-3章; E. Haslam, 「Protective Groups in Organic Chemistry」, J.G.W. McOmie編, Plenum Press, New York, NY, 1973, 第5章、及びT.W. Greene, 「Protective Groups in Organic Synthesis」, John Wiley & Sons, New York, NY, 1981に見出される。「保護されたヒドロキシ」なる用語は、上述したヒドロキシ-保護基の一つで置換されたヒドロキシ基を意味する。

10

【0029】

「複素環基」、「複素環式」、「複素環」、「ヘテロシクリル」又は「ヘテロシクロ」は、単独で及びヘテロシクリルアルキル基のような複合基中の一部として使用される場合には、交換可能に使用され、3から20の環原子を有する任意の単環式、二環式、三環式又はスピロの飽和又は不飽和の芳香族(ヘテロアリアル)又は非芳香族環を意味し、ここで環原子は炭素であり、環又は環系における少なくとも一つの原子は窒素、硫黄又は酸素から選択されるヘテロ原子である。一実施例では、ヘテロシクリルは1~4のヘテロ原子を含む。別の実施例では、ヘテロシクリルは、窒素、硫黄又は酸素から選択される一又は複数のヘテロ原子を有する3~7員の単環を含む。別の実施例では、ヘテロシクリルは、窒素、硫黄又は酸素から選択される一又は複数のヘテロ原子を有する4~6員の単環を含む。別の実施例では、ヘテロシクリルは3員の単環を含む。別の実施例では、ヘテロシクリルは4員の単環を含む。別の実施例では、ヘテロシクリルは5~6員の単環を含む。ヘテロシクリル基は0~3の二重結合を含み、何れかの窒素又は硫黄ヘテロ原子が酸化されていてもよく(例えばNO、SO、SO₂)、何れかの窒素ヘテロ原子が四級化されていてもよい(例えば[NR₄]⁺Cl⁻、[NH₄]⁺OH⁻)。例示的な複素環は、オキシラニル、アジリジニルチイラニル、アゼチジニル、オキセタニルチエタニル、1,2-ジチエタニル、1,3ジチエタニル、ピロリジニル、ジヒドロ-1H-ピロリル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロチエニル、テトラヒドロチエニル、イミダゾリジニル、ペペリジニル、ペペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、1,1-ジオキ-チオモルホリニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロピラニル、ヘキサヒドロピリミジニル、オキサジナニル、チアジナニル、チオキサニル、ホモペペラジニル、ホモペペリジニル、アゼパニル、オキセパニル、チエパニル、オキサゼピニル、オキサゼパニル、ジアゼパニル、1,4-ジアゼパニル、ジアゼピニル、チアゼピニル、チアゼパニル、テトラヒドロチオピラニル、1-ピロリニル、2-ピロリニル、3-ピロリニル、インドリニル、2H-ピラニル、4H-ピラニル、ジオキサニル、1,3-ジオキサニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、ジチアニル、ジチオラニル、ピリミジノニル、ピラゾリジニルイミダゾリニル、3-azabicyclo[3.1.0]ヘキサニル、3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタニル、6-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタニル、3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタニル、3-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタニル、アザビシクロ[2.2.2]ヘキサニル、2-アザビシクロ[3.2.1]オクタニル、8-アザビシクロ[3.2.1]オクタニル、2-アザビシクロ[2.2.2]オクタニル及び8-アザビシクロ[2.2.2]オクタニルである。硫黄又は酸素原子及び1~3つの窒素を有する5員の複素環の例はチアゾリル、例えばチアゾール-2-イル及びチアゾール-2-イルN-オキサイド、チアジアゾリル、例えば1,3,4-チアジアゾール-5-イル及び1,2,4-チアジアゾール-5-イル、オキサゾリル、例えばオキサゾール-2-イル、及びオキサジアゾリル、例えば1,3,4-オキサジアゾール-5-イル、及び1,2,4-オキサジアゾール-5-イ

20

30

40

50

ルである。2～4の窒素原子を有する5-員複素環の例は、イミダゾリル、例えばイミダゾール-2-イル；トリアゾリル、例えば1,3,4-トリアゾール-5-イル；1,2,3-トリアゾール-5-イル、1,2,4-トリアゾール-5-イル、及びテトラゾリル、例えば1H-テトラゾール-5-イルを含む。ベンゾ融合5-員複素環の例はベンゾオキサゾール-2-イル、ベンズチアゾール-2-イル及びベンズイミダゾール-2-イルである。1～3の窒素原子及び場合によっては硫黄又は酸素を有する例示的な6-員の複素環は、例えばピリジル、ピリジン、例えばピリド-2-イル、ピリド-3-イル、及びピリド-4-イル；ピリミジン、例えばピリミド-2-イル及びピリミド-4-イル；トリアジニル、例えば1,3,4-トリアジン-2-イル及び1,3,5-トリアジン-4-イル；ピリダジニル、特にピリダジン-3-イル、及びピラジニルである。ピリジン N-オキサイド及びピリダジン N-オキサイド及びピリジル、ピリミド-2-イル、ピリミド-4-イル、ピリダジニル及び1,3,4-トリアジン-2-イル基は、他の例示的な複素環基である。「置換されていてもよい複素環」の置換基は、ヒドロキシル、アルキル、アルコキシ、アシル、ハロゲン、メルカプト、オキソ、カルボキシル、アシル、ハロ-置換アルキル、アミノ、シアノ、ニトロ、アミジノ、グアニジノを含む。

10

【0030】

「ヘテロアリアル」とは、単独で及びヘテロアラルキル基等の複合基中の一部として使用される場合、任意の単環系、二環系又は三環式の環系を意味し、ここで少なくとも一の環は、窒素、酸素及び硫黄の群から選択される1～4のヘテロ原子を有する5員、又は6員の芳香環であり、ある実施態様では、少なくとも一のヘテロ原子は窒素である。例えば Lang 's Handbook of Chemistry, 上掲を参照のこと。定義に含まれるものは、上記ヘテロアリアル環の何れかがアリアル環に融合されている何れかの二環系基である。一実施態様では、ヘテロアリアルは、一又は複数の環原子が窒素、硫黄又は酸素である4～6員の単環系芳香族基を含む。別の実施態様では、ヘテロアリアルは、一又は複数の環原子が窒素、硫黄又は酸素である5～6員の単環系芳香族基を含む。ヘテロアリアル基(置換された又は未置換の)の例は、チエニル、フリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、チアトリアゾリル、オキサトリアゾリル、ピリジル、ピリミジン、ピラジニル、ピリダジニル、チアジニル、オキサジニル、トリアジニル、チアジアジニル、オキサジアジニル、ジチアジニル、ジオキサジニル、オキサチアジニル、テトラジニル、チアトリアジニル、オキサトリアジニル、ジチアジアジニル、イミダゾリニル、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、テトラゾロ[1,5-b]ピリダジニル及びプリニル、並びにベンゾ-縮合誘導体、例えばベンゾオキサゾリル、ベンゾフリル、ベンズチアゾリル、ベンズチアジアゾリル、ベンズトリアゾリル、ベンズイミダゾリル及びインドリルを含む。「ヘテロアリアル」基の更なる例は；1,3-チアゾール-2-イル、4-(カルボキシメチル)-5-メチル-1,3-チアゾール-2-イル、4-(カルボキシメチル)-5-メチル-1,3-チアゾール-2-イルのナトリウム塩、1,2,4-チアジアゾール-5-イル、3-メチル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル、1,3,4-トリアゾール-5-イル、2-メチル-1,3,4-トリアゾール-5-イル、2-ヒドロキシ-1,3,4-トリアゾール-5-イル、2-カルボキシ-4-メチル-1,3,4-トリアゾール-5-イルのナトリウム塩、2-カルボキシ-4-メチル-1,3,4-トリアゾール-5-イル、1,3-オキサゾール-2-イル、1,3,4-オキサジアゾール-5-イル、2-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-5-イル、2-(ヒドロキシメチル)-1,3,4-オキサジアゾール-5-イル、1,2,4-オキサジアゾール-5-イル、1,3,4-チアジアゾール-5-イル、2-チオール-1,3,4-チアジアゾール-5-イル、2-(メチルチオ)-1,3,4-チアジアゾール-5-イル、2-アミノ-1,3,4-チアジアゾール-5-イル、1H-テトラゾール-5-イル、1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル、1-(1-(ジメチルアミノ)エト-2-イル)-1H-テトラゾール-5-イル、1-(カルボキシメチル)-1H-テトラゾール-5-イル、1-(カルボキシメチル)-1H-テトラゾール-5-イルのナトリウム塩、1-(メチルスルホン酸)-1H-テトラゾール-5-イル、1-(メチルスルホン酸)-1H-テトラゾール-5-イルのナトリウム塩、2-メチル-1H-テトラゾール

20

30

40

50

-5-イル、1,2,3-トリアゾール-5-イル、1-メチル-1,2,3-トリアゾール-5-イル、2-メチル-1,2,3-トリアゾール-5-イル、4-メチル-1,2,3-トリアゾール-5-イル、ピリド-2-イル-N-オキシド、6-メトキシ-2-(n-オキシド)-ピリダズ-3-イル、6-ヒドロキシピリダズ-3-イル、1-メチルピリド-2-イル、1-メチルピリド-4-イル、2-ヒドロキシピリミド-4-イル、1,4,5,6-テトラヒドロ-5,6-ジオキソ-4-メチル-アス-トリアジン-3-イル、1,4,5,6-テトラヒドロ-4-(ホルミルメチル)-5,6-ジオキソ-アス-トリアジン-3-イル、2,5-ジヒドロ-5-オキソ-6-ヒドロキシ-アストリアジン-3-イル、2,5-ジヒドロ-5-オキソ-6-ヒドロキシ-アス-トリアジン-3-イルのナトリウム塩、2,5-ジヒドロ-5-オキソ-6-ヒドロキシ-2-メチル-アス-トリアジン-3-イルのナトリウム塩、2,5-ジヒドロ-5-オキソ-6-ヒドロキシ-2-メチル-アス-トリアジン-3-イル、2,5-ジヒドロ-5-オキソ-6-メトキシ-2-メチル-アス-トリアジン-3-イル、2,5-ジヒドロ-5-オキソ-アス-トリアジン-3-イル、2,5-ジヒドロ-5-オキソ-2-メチル-アス-トリアジン-3-イル、テトラゾロ[1,5-b]ピリダジン-6-イル及び8-アミノテトラゾロ[1,5-b]-ピリダジン-6-イルである。ヘテロアリアル基は、ヘテロ環で記載したように場合によっては置換されていてもよい。

10

【0031】

特定の実施態様では、ヘテロシクリル基は、該ヘテロシクリル基の炭素原子で結合されている。例として、炭素結合ヘテロシクリル基は、ピリジン環の位置2、3、4、5、又は6、ピリダジンの位置3、4、5、又は6、ピリミジン環の位置2、4、5、又は6、ピラジン環の位置2、3、5、又は6、フラン、テトラヒドロフラン、チオフラン、チオフェン、ピロール又はテトラヒドロピロール環の位置2、3、4、又は5、オキサゾール、イミダゾール又はチアゾール環の位置2、4、又は5、イソキサゾール、ピラゾール、又はイソチアゾール環の位置3、4、又は5、アジリジン環の位置2又は3、アゼチジン環の位置2、3、又は4、キノリン環の位置2、3、4、5、6、7、又は8又はイソキノリン環の位置1、3、4、5、6、7、又は8での結合配置を含む。

20

【0032】

ある実施態様では、ヘテロシクリル基はN-結合されている。例として、窒素結合ヘテロシクリル又はヘテロアリアル基は、アジリジン、アゼチジン、ピロール、ピロリジン、2-ピロリン、3-ピロリン、イミダゾール、イミダゾリジン、2-イミダゾリン、3-イミダゾリン、ピラゾール、ピラゾリン、2-ピラゾリン、3-ピラゾリン、ペペリジン、ペペラジン、インドール、インドリン、1H-インダゾールの位置1、イソインドール、又はイソインドリンの位置2、モルホリンの位置4、及びカルバゾール、又は-カルボリンの位置9での結合配置を含む。

30

【0033】

特定しない限りは、「置換されていてもよい」とは、基が、未置換であるか、又はその基について列挙された一又は複数(例えば0、1、2、3又は4)の置換基で置換されていてもよいことを意味し、該置換基は同一でも異なってもよい。ある実施態様では、置換されていてもよい基は1の置換基を有している。他の実施態様では、置換されていてもよい基は2の置換基を有している。他の実施態様では、置換されていてもよい基は3の置換基を有している。

40

【0034】

ある実施態様では、二価基は、例えば基-CH₂C(O)-において、特定の結合配置なしで一般的に記載されている。一般的な記載は、別段の定めがある場合を除き両方の結合配置を含むことを意味することが理解される。例えば、基R¹-R²-R³において、基R²が-CH₂C(O)-として記載されている場合、この基は、別段の定めがある場合を除きR¹-CH₂C(O)-R³、及びR¹-C(O)CH₂-R³双方として結合できる。

【0035】

「パッケージ挿入物」なる用語は、効能、用法、用量、投与方法、禁忌及び/又はかかる治療製品の使用に関する警告についての情報を含む、治療製品の市販用パッケージに通

50

常含まれる指示書を意味するために使用される。

【0036】

「薬学的に許容可能な塩」には、酸及び塩基との付加塩の双方が含まれる。「薬学的に許容可能な酸付加塩」は、無機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、炭酸、リン酸等、及びギ酸、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、グルコン酸、乳酸、ピルビン酸、シュウ酸、リンゴ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、アスパラギン酸、アスコルビン酸、グルタミン酸、アントラニル酸、安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、エンボン酸、フェニル酢酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸等の有機酸の脂肪族、脂環式、芳香族、アリール脂肪族(aliphatic)、ヘテロ環、カルボキシル及びスルホンクラスのものから選択され得る有機酸を用いて形成され、遊離塩基の生物学的効能と性質とを保持し、生物学的に又は他の形で所望されないものではない塩を意味する。

10

【0037】

「薬学的に許容可能な塩基付加塩」には、無機塩基、例えばナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、アルミニウムの塩等から誘導されるものが含まれる。特定の塩基付加塩は、アンモニウム、カリウム、ナトリウム、カルシウム及びマグネシウムの塩である。薬学的に許容可能な無毒の有機塩基から誘導される塩には、第1級、第2級及び第3級アミン、自然に生じる置換アミンを含む置換アミン、環状アミン及び塩基性イオン交換樹脂、例えばイソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン、2-ジエチルアミノエタノール、トロメタミン、ジシクロヘキシルアミン、リジン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、グルコサミン、メチルグルカミン、テオプロミン、プリン、ピペリジン(piperizine)、ピペリジン(ピペリジン)、N-エチルピペリジン、ポリアミン樹脂等が含まれる。特定の無毒の有機塩基は、イソプロピルアミン、ジエチルアミン、エタノールアミン、トロメタミン、ジシクロヘキシルアミン、コリン及びカフェインである。

20

【0038】

「滅菌」製剤は無菌的であるか又はあらゆる生きている微生物及びその胞子を含まない。

30

【0039】

「立体異性体」は、同一の化学的構成を有しているが、空間における原子又は基の配置に関しては異なっている化合物を意味する。立体異性体は、ジアステレオマー、エナンチオマー、配座異性体などを含む。

【0040】

「キラル」なる用語は、鏡像対に重ね合わせできない特性を有する分子を意味する一方、「アキラル」なる用語は、その鏡像対に重ね合わせ可能である分子を意味する。

【0041】

「ジアステレオマー」は、二以上のキラル中心を有し、その分子が互いの鏡像ではない立体異性体を意味する。ジアステレオマーは、異なった物理的特性、例えば融点、沸点、スペクトル特性、又は生物学的活性を有している。ジアステレオマーの混合物は、例えば電気泳動及びクロマトグラフィー、例えばHPLCのような高分解能分析手順下で分離しうる。

40

【0042】

「エナンチオマー」は互いに重ねることができない鏡像である化合物の二つの立体異性体を意味する。

【0043】

ここで使用される立体化学の定義及び慣習は一般にS. P. Parker編, McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; 及びElieil, E. 及びWilens, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994), John Wiley & Sons,

50

Inc., New Yorkに従う。多くの有機化合物は光学的に活性な形態で存在する、つまり、それらは直線偏光の面を回転させる能力を有している。光学的に活性な化合物を記述する場合、接頭辞D及びL、又はR及びSは、そのキラル中心の回りの分子の絶対配置を示すために使用される。接頭辞d及びl又は(+)及び(-)は化合物による直線偏光の回転の符号を示すために使用され、(-)又はlは化合物が左旋性であることを意味する。(+)又はdの接頭辞の化合物は右旋性である。所定の化学構造に対して、これらの立体異性体は、それらが互いに鏡像であることを除いて同一である。特定の立体異性体は、エナンチオマーとも称されることがあり、そのような異性体の混合物はしばしばエナンチオマー混合物と呼ばれる。エナンチオマーの50 : 50混合物はラセミ混合物又はラセミ体と呼ばれ、化学反応又はプロセスに立体選択又は立体特異性がなかった場合に生じうる。「ラセミ混合物」及び「ラセミ体」なる用語は、光学活性を欠いている2つのエナンチオマー種の等モル混合物を意味する。

10

【0044】

「互変異性体」又は「互変異性形態」なる用語は、低エネルギー障壁を介して相互転換可能な異なったエネルギーの構造異性体を意味する。例えば、プロトン互変異性体(プロトトロピー互変異性体としても知られる)は、ケト-エノール及びイミン-エナミン異性化のようなプロトンの移動を介する相互変換を含む。原子価互変異性体は結合電子の幾らかの再構築による相互変換を含む。

【0045】

「溶媒和物」は一又は複数の溶媒分子と本発明の化合物の会合体又は複合体を意味する。溶媒和物を形成する溶媒の例には、水、イソプロパノール、エタノール、メタノール、DMSO、酢酸エチル、酢酸、及びエタノールアミンが含まれる。「水和物」なる用語は、溶媒分子が水である複合体を指す。

20

【0046】

「被験体」、「固体」、又は「患者」は脊椎動物である。ある実施態様では、脊椎動物は哺乳類である。哺乳類は、限定するものではないが、家畜動物(例えばウシ)、スポーツ動物、ペット(例えばネコ、イヌ、及びウマ)、霊長類、マウス及びラットを含む。ある実施態様では哺乳類はヒトである。

【0047】

「治療的に有効な量」とは、(i)特定の疾病、症状、又は疾患を治療し又は予防する、又は(ii)特定の疾病、症状、又は疾患の一又は複数の徴候を減弱にし、寛解させ、又は除く、又は(iii)ここに記載された特定の疾病、症状、又は疾患の一又は複数の徴候の発症を予防し又は遅延させる、本発明の化合物の量を意味する。癌の場合、薬剤の治療的に有効な量は、癌細胞の数を減少させ；腫瘍サイズを減少させ；周辺器官への癌細胞の浸潤を阻害し(つまり、ある程度まで遅くさせ、好ましくは停止させ)；腫瘍転移を阻害し(つまり、ある程度まで遅くさせ、好ましくは停止させ)；腫瘍増殖をある程度まで阻害し；及び/又は癌に伴う徴候の一又は複数がある程度軽減しうる。薬剤が増殖を防止し、及び/又は存在する癌細胞を死滅させうる程度まで、それは細胞分裂阻害性及び/又は細胞毒性でありうる。癌治療では、効能は、例えば無増悪期間(TTP)を評価し、及び/又は奏功率(RR)を決定することにより測定することができる。

30

40

【0048】

「治療」(及び「治療する」又は「治療している」のような変形語)とは、治療される個体又は細胞の自然の経過を変化させる試みにおける臨床的介入を意味し、予防のため、又は臨床病理経過中に実施することができる。治療の所望する効果には、疾患の発症又は再発の予防、症状の緩和、疾病の何れかの直接的又は間接的な病理学的結果の減少、疾患の安定(すなわち非悪化)状態、転移の防止、疾病の進行速度の低減、病状の回復又は緩和、治療を受けなかった場合の予測生存と比較して延長した生存及び寛解又は予後の改善が含まれる。ある実施態様では、本発明の化合物は、疾病又は疾患の発症を遅延させるため、又は疾病又は疾患の進行を遅延化させるために使用される。治療を必要としているものは、状態又は疾患を既に有しているもの、並びに状態又は疾患になり易い傾向があるもの(

50

例えば遺伝子変異を通して)又は状態又は疾患が予防されるべきものを含む。

【0049】

「FOXO3a」とは、PI3K/AKTキナーゼシグナル伝達経路の下流標的であるフォークヘッド/ウィングドヘリックスボックスクラスOタンパク質を指す。活性化されたAKTキナーゼはリン酸化によりFOXO3aの活性を直接制御し、そのトランスロケーションを細胞質に導き、ここでそれは14-3-3シャペロンタンパク質によって隔離される。PI3K/AKTキナーゼの阻害はFOXO3aの脱リン酸化及び核局在を導き、その活性化をもたらす。FOXO3aの核局在は、それを転写因子として作用させ、p27Kip1及びBim等の主要標的のアップレギュレーションを通して細胞周期停止及び/又はアポトーシスを導く。

10

【0050】

「局在プロファイル」とは、第二の位置における量と比較した、一位置における任意分子の量を指す。一実施例では、FOXO3a局在プロファイルは、細胞細胞質における量と比較した細胞核におけるFOXO3aの量を指す。局在プロファイルは、比(例えば核におけるFOXO3aの量/細胞質におけるFOXO3aの量)又は減算(例えば核におけるFOXO3aの量 - 細胞質におけるFOXO3aの量)において表されることができる。「核局在プロファイル」とは、細胞質より核において実質的により高いFOXO3aレベルを有すると決定される局在プロファイルを指す。一実施例では、核局在プロファイルは、細胞質より核において約50%より大きいFOXO3aを有する。他の実施例では、核局在プロファイルは、細胞質より核において約70%より大きい、あるいは約80%より大きい、あるいは約90%より大きいFOXO3aを有する。「細胞質局在プロファイル」とは、核より細胞質において実質的により高いFOXO3aレベルを有すると決定される局在プロファイルを指す。一実施例では、細胞質局在プロファイルは、核より細胞質において約50%より大きいFOXO3aを有する。他の実施例では、細胞質局在プロファイルは、核より細胞質において約70%より大きい、あるいは約80%より大きい、あるいは約90%より大きいFOXO3aを有する。

20

【0051】

「pAKTプロファイル」とは、任意のサンプルにおける、非活性化又は非リン酸化AKTのレベルと比較した、AKTの活性化又はリン酸化(「pAKT」)のレベルを指す。一実施例では、サンプルは腫瘍細胞である。pAKTプロファイルは、比(例えば腫瘍細胞におけるpAKTの量/該細胞又は同じタイプの非腫瘍細胞における非リン酸化AKTの量)又は減算(例えば腫瘍細胞におけるpAKTの量 - 該細胞又は同じタイプの非腫瘍細胞における非リン酸化AKTの量)において表されることができる。pAKTプロファイルは、AKTのリン酸化下流標的(例えばpGSK又はPRAS40)の量を測定することによって、経路の活性化のレベルにおいて表されることができる。「高pAKTプロファイル」とは、ベースライン値より高い、サンプルにおける全体AKTの活性化又はリン酸化レベルを指す。一実施例では、ベースライン値は、任意の細胞タイプのpAKTの基礎レベルである。別の実施例では、ベースライン値は、任意のサンプル細胞集団におけるpAKTのアベレージ又は平均である。別の実施例では、「高pAKTプロファイル」とは、細胞において増幅されたリン酸化又は活性化AKTを過剰発現する又は有する腫瘍細胞を指し、同じ哺乳類又は患者集団からの同じタイプの正常で健康な(例えば非腫瘍性)細胞のアベレージと比較される。pAKTプロファイルはまた、特定のPI3K/AKTキナーゼ経路インヒビターの効果を予測するために他のマーカー(例えばFOXO3a局在プロファイル)との組合せにおいて使用されてもよい。

30

40

【0052】

「この発明の化合物(一又は複数)」及び「本発明の化合物(一又は複数)」なる用語は、別段の定めがある場合を除き、式I-VIIの化合物及びその立体異性体、互変異性体、溶媒和物、代謝産物、塩(例えば、薬学的に許容可能な塩)、及びプロドラッグを含む。別段の定めがある場合を除き、ここに示す構造は、一又は複数の同位体濃縮原子の存在においてのみ異なる化合物を含むことも意味する。例えば、一又は複数の水素原子がデュー

50

テリウム又はトリチウムで置換されているか、又は一又は複数の炭素原子が ^{13}C -又は ^{14}C -濃縮炭素で置換されている式 I - V I I の化合物は、この発明の範囲内である。

【0053】

局在アッセイ方法

本発明は、FOXO3a局在が、癌患者の治療におけるPI3K/AKTキナーゼ経路インヒビターの効果を予測するための診断マーカーとして使用できるという発見に起因する。

【0054】

更に、本発明は、FOXO3a局在が薬力学バイオマーカーとして使用できるという発見に起因する。薬力学バイオマーカーとしてのFOXO3a局在は、とりわけ、患者腫瘍に対するPI3K/AKTキナーゼ経路インヒビターの治療効果を測定するために、インヒビターの最大耐性用量を特定することを含む患者のための投与量選択のガイドのために使用されでき、PI3K/AKTキナーゼ経路インヒビター活性の程度を臨床転帰と関連させることができ、局在アッセイの結果に基づく薬物投与の個別選択を含む。

【0055】

FOXO3aは、PI3K/AKTキナーゼ経路インヒビターによる治療のための、患者の選択又は層別化のための単一マーカーとして使用されてもよい。

【0056】

あるいは、FOXO3aは、PI3K/AKTキナーゼ経路インヒビターによる治療のための患者の選択又は層別化のために他のマーカー(例えばPTEN)との組合せにおいて使用されてもよい。患者の選択又は層別化のために、又はPI3K/AKTキナーゼ経路インヒビターに対する腫瘍細胞増殖の感受性を決定するためにFOXO3a局在プロファイルが使用されうるマーカーの例は、限定するものではないが、PTENステータス、PI3k及びAKT変異の存在、及びAKT、PI3k又はHER2の発現又は活性のレベルを含む。

【0057】

一態様は、PI3K/AKT経路インヒビターでの癌治療のための患者の層別化方法を含み、ここで、PI3K/AKT経路インヒビターに感受性であるそれらの患者は、PI3K/AKT経路インヒビターでの治療に含まれる。

【0058】

一態様は、PI3K/AKTキナーゼ経路インヒビターによる阻害に対する腫瘍細胞増殖の感受性を予測する方法を含む。方法は、腫瘍細胞におけるFOXO3aの局在プロファイルを決断することを含み、ここでFOXO3aの細胞質局在プロファイルがPI3K/AKTキナーゼインヒビターによる阻害に対する感受性と相関する。

【0059】

別の態様では、腫瘍細胞におけるFOXO3aの核局在プロファイルは、PI3K/AKTキナーゼインヒビターによる阻害に対する耐性と相関する。

【0060】

別の態様では、方法はまた、PI3K/AKTキナーゼ経路インヒビターによる阻害に対する腫瘍細胞増殖の感受性を予測することを含む。

【0061】

別の態様では、方法は、腫瘍細胞のサンプルを提供することを含む。

【0062】

別の態様では、方法は、腫瘍細胞がPTENヌルであるか否か決定することを含む。

【0063】

別の態様では、局在プロファイルは、腫瘍細胞がPTENヌルであるか否か決定した後決定される。

【0064】

PTENヌルステータスは、当分野で知られている任意の適切な手段によって測定される。一実施例では、IHCが使用される。あるいは、ウエスタンブロット分析が使用さ

10

20

30

40

50

れてもよい。PTENに対する抗体は市販されている(Cell Signaling Technology, Beverly, MA, Cascade Biosciences, Winchester, MA)。PTENステータスのためのIHC及びウエスタンブロット分析の例示的な手順は、Neshat, M. S. et al. Enhanced sensitivity of PTEN-deficient tumors to inhibition of FRAP/mTOR, Proc. Natl Acad. Sci. USA 98, 10314-10319 (2001) and Perren, A., et al. Immunohistochemical Evidence of Loss of PTEN Expression in Primary Ductal Adenocarcinomas of the Breast, American Journal of Pathology, Vol. 155, No. 4, October 1999に記載されている。

【0065】

PI3K変異の存在を決定する方法は当分野で知られている。例えば、リアルタイムPCRを使用する、PIK3CA遺伝子における特定変異(エクソン9及び20上、及びH1047R又はH1047L変異)の検出のためのアッセイが知られている(Qiagen, Valencia, CAから入手可能)。

【0066】

サンプルにおけるAKT活性化のレベル及びpAKTの量を測定する方法は、当分野で知られている。例えば、AKT Activity Assay Kit (abcam^R, San Francisco, CAから入手可能)等の免疫沈降アッセイが使用され得る。別の実施例では、AKT Western Blot Assay Kit (available from Cell Signaling Technology, Danvers, MA)等のウエスタンブロットアッセイが使用され得る。pAKTレベル測定のための知られているほかのアッセイフォーマットは、ケミルミネッセンス結合免疫吸着法を含み、Cicenas, J, et. al., "Increased level of phosphorylated akt measured by chemiluminescence-linked immunosorbent assay is a predictor of poor prognosis in primary breast cancer overexpressing ErbB-2," Breast Can. Res., 7(4), R394, 2005を参照のこと。使用される他のアッセイも利用可能であり、例えばAlphaScreen SureFire Akt 1 (p-Thr308) Assay Kit (Perkin Elmer, Waltham, MAから入手可能)である。

【0067】

別の態様では、方法は、患者の腫瘍細胞が、PTENヌルであるか、高pAKTプロファイルを有するか、AKTを過剰発現するか又はPI3k変異を有するか否かを最初に決定することを含む。患者の腫瘍が、PTENヌルであるか、高pAKTプロファイルを有するか、AKTを過剰発現するか又はPI3k変異を有する場合、患者はPI3K/AKTインヒビターでの治療に応答する可能性が高い。方法は更に、PTENヌルであるか、高pAKTプロファイルを有するか、AKTを過剰発現するか又はPI3k変異を有する腫瘍細胞においてFOXO3aの局在プロファイルを決断することを含み、ここで、FOXO3aの細胞質局在プロファイルはPI3K/AKTキナーゼインヒビターによる阻害に対する感受性と相関し、PTENヌル細胞におけるFOXO3aの核局在プロファイルはPI3K/AKTインヒビターによる阻害への耐性と相関する。一実施例では、腫瘍細胞は乳房腫瘍細胞である。別の実施例では、腫瘍細胞は前立腺腫瘍細胞である。別の実施例では、腫瘍細胞は膵腫瘍細胞である。別の実施例では、腫瘍細胞は卵巣腫瘍細胞である。別の実施例では、腫瘍細胞は胃腫瘍細胞である。別の実施例では、腫瘍細胞は去勢抵抗性前立腺腫瘍細胞である。別の実施例では、腫瘍細胞は頭頸部腫瘍細胞である。別の実施例では、腫瘍細胞は子宮内膜腫瘍細胞である。別の実施例では、腫瘍細胞は中皮腫細胞である。

【0068】

別の態様では、方法は、患者の腫瘍細胞が、PTENヌルであるか否かを最初に決定することを含む。患者の腫瘍がPTENヌルである場合、患者はPI3K/AKTインヒビターでの治療に応答する可能性が高い。方法は更に、PTENヌル腫瘍細胞におけるFOXO3aの局在プロファイルを決断することを含み、ここで、FOXO3aの細胞質局在プロファイルはPI3K/AKTキナーゼインヒビターによる阻害に対する感受性と相関し、PTENヌル細胞におけるFOXO3aの核局在プロファイルはPI3K/AKTインヒビターによる阻害への耐性と相関する。従って、細胞質局在プロファイルを有するPTENヌル腫瘍細胞を抱えるそれらの患者は治療に応答する可能性が高く、従ってPI3

10

20

30

40

50

K/AKTインヒビターで治療される。しかしながら、核局在プロファイルを有するPTENヌル腫瘍細胞を抱えるそれらの患者は治療に应答する可能性が低く、PI3K/AKTインヒビターで治療されない。

【0069】

別の態様は従って、PI3K/AKTキナーゼ経路インヒビターに対するPTENヌル腫瘍細胞の感受性を予測する方法であって、PTENヌル腫瘍細胞におけるFOXO3aの局在プロファイルを決定することを含んでなり、ここでFOXO3aの細胞質局在プロファイルがPI3K/AKTキナーゼインヒビターによる阻害に対する感受性と相関する方法を含む。

【0070】

一態様では、PI3K/AKTインヒビターはPI3kインヒビターである。一実施例では、PI3kインヒビターは2-(1H-インダゾール-4-イル)-6-(4-メタンスルホニル-ピペラジン-1-イルメチル)-4-モルホリン-4-イル-チエノ[3,2-d]ピリミジンである。

【0071】

一態様では、PI3K/AKTインヒビターはAKTインヒビターである。一実施例では、AKTインヒビターは(S)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(イソプロピルアミノ)プロパン-1-オンである。

【0072】

FOXO3aの相対局在を決定する任意の適切な方法が使用されうる。一実施態様では、サンプルにおけるFOXO3aの核及び細胞質レベルが具体的に決定され、決定された細胞質に対する核のレベル(「核対細胞質比」)の比が、相対局在を決定するために算出される。

【0073】

一態様では、患者サンプル又は患者サンプルの集団におけるFOXO3aの相対局在が決定される。

【0074】

別の態様では、患者サンプルにおけるFOXO3aの相対局在は基準サンプルと比較される。基準サンプルは、知られている患者から、又は特徴付けられた腫瘍サンプル又は細胞株から決定されるパラメーターからでありうる。基準は、実験的に決定されるか、又は既に存在するデータセットからの予め決定された値でありうる。

【0075】

一実施例では、基準サンプルは既知の特性(例えば任意PI3K/AKT経路インヒビターに対する既知の感受性であり、例えばIC₅₀、K_i又はEC₅₀値によって測定される)を有する細胞の集団(又は固形腫瘍サンプル)である。乳癌のための特定の実施例では、基準サンプルは、EVSAT、HCC70、T47D、BT474、CAL120、MB231、MB468、BT549、HCC38及びHCC1937を含む一又は複数の細胞株からの細胞のサンプルである。

【0076】

患者サンプルにおけるFOXO3aが核区画より細胞質区画により局在していると決定される場合(単独で又は基準に対して)、PI3K/AKT経路は活性であり、患者はPI3K/AKT経路インヒビター治療のために選択される。組織サンプルにおけるFOXO3aが、細胞質区画より核区画により局在していると決定される場合(単独で又は基準に対して)、PI3K/AKT経路はオフであり、患者はPI3K/AKT経路インヒビター治療から除外される。

【0077】

FOXO3aレベルは、当分野で知られている何れかの適切な手段によって測定される。

【0078】

10

20

30

40

50

患者組織サンプルは体から得られ、細胞及び細胞外物質を含む。組織サンプルはヒト又は非ヒト動物からでありうる。組織サンプルは何れかの臓器(このような臓器の疾患状態を含む)、血液循環系及び何れかの循環腫瘍細胞からでありうる。腫瘍生検などの組織サンプルは、針生検などの知られている方法を使用して得られることができる(Kim, C. H. et al. J. Virol. 66:3879-3882 (1992)); Biswas, B. et al. Annals NY Acad. Sci. 590:582-583 (1990)); Biswas, B. et al. J. Clin. Microbiol. 29:2228-2233 (1991)を参照。組織は、FOXO3aの正確な検出及び定量化を可能にする方法において処理される。組織サンプルは、組織マイクロアレイフォーマットにおいて調製され切片化されるか、又は全組織切片を含みうる。切片は典型的には顕微鏡スライド上で調製される。例えばパラフィン包埋ホルマリン固定標本が調製され得、標本の別々の領域からコアが採られ、各コアはレシピエントブロックに配列され、切片は切断され、前述のように処理される(例えばKonenen, J. et al., Tissue microarrays for high-throughput molecular profiling of tumor specimens, (1987) Nat. Med. 4:844-7に記載される)。個体からの組織サンプルを分析する場合、何れかの変化、生理的プロセッシング又は分解、特に組織又は細胞が被験体から除去された後のタンパク質発現、を防止することが重要でありうる。発現レベルにおける変化は、攪乱、例えば熱ショック又はリポ多糖(LPS)又は他の試薬による活性化により急速に変化することが知られている。更に、組織及び細胞におけるRNA及びタンパク質はすぐに分解されうる。従って、被験体から得られる組織は直ちに固定又は凍結されることが理想的である。組織標本はまた、異種移植腫瘍サンプル、特に薬物投与量決定又は毒物学研究における動物からのものを含みうる。

【0079】

FOXO3a局在を定量化する任意の適切な方法が本方法において使用されうる。一態様では、免疫組織化学(IHC)がFOXO3aの局在プロファイルを決定するために使用される。IHCは、細胞又は組織抗原などの特定タンパク質を検出するために、モノクローナル又はポリクローナル抗体を使用して免疫酵素反応に基づき染色する方法を指す。典型的には、免疫組織化学プロトコルは、次の工程の少なくとも幾つかを含む：1)抗原回復(例えば、圧力クッキング、プロテアーゼ処理、マイクロ波処理、適切なバッファー中における加熱などによって)；2)一次抗体の適用及び洗浄；3)一次抗体に結合する標識された二次抗体(しばしば工程5における検出を可能にする二次抗体コンジュゲート)の適用及び洗浄；4)増幅工程が含まれうる；5)検出試薬の適用(例えば、chromagen、蛍光タグ分子又はアッセイに必要なレベル又は感受性を得るための適切なダイナミックレンジを有する何れかの分子)；6)対比染色が使用されうる及び7)定性又は定量分析のために、タンパク質の存在を可視化する(ヒトの眼又は自動分析システム何れかに対して)検出システムを使用した検出。様々な免疫酵素染色方法が、FOXO3aの検出に対し当分野で知られている。例えば免疫酵素相互作用は、異なる酵素、例えばペルオキシダーゼ、アルカリホスファターゼ、又は異なる色素原、例えばDAB、AEC、又はFast Red；又は蛍光標識、例えばFITC、Cy3、Cy5、Cy7、Alexafluor等を使用して可視化される。対比染色は、H&E、DAPI、Hoechstを含み得、ただし、このような染色が使用する他の検出試薬及び可視化ストラテジーと適合するとする。当分野で知られるように、増幅試薬が染色シグナルを増強するために使用されうる。例えばチラミド試薬が使用されうる。本発明の染色方法は、当業者に明らかである任意の適切な方法又はシステムを使用して為され得、自動、半自動又は手動システムを含む。

【0080】

FOXO3aのレベルは、当業者に理解される適切な特異的抗体を使用して分析される。全タンパク質レベル又は特異的リン酸化タンパク質レベルが決定されうる。本発明の方法は、当業者に明らかである免疫組織化学の適切な方法又はシステムを使用して為され得、自動システム、定量IHC、半定量IHC及び手動方法を含む。ここで使用される場合、「定量」免疫組織化学とは、抗原又は他のタンパク質などの特異的バイオマーカーの存在を同定し定量化するための、IHC染色組織の自動スキャン及びスコアリングで

ありうる方法を指す。サンプルに与えられたスコアは、サンプルの免疫組織化学染色の強度又は光学密度(O D)の数値表現であり得、サンプルに存在する標的バイオマーカの量を表す。定量測定は相対又は絶対でありうる。例えばI H Cアッセイにおけるコントロール標本は、同じコントロール標本について得られたE L I S A結果と相関し得、それによって組織標本におけるF O X O 3 aの絶対濃度を決定する標準曲線が生成される。スコアは、染色強度又はO Dを単位面積で割ったもの又は染色された細胞のパーセンテージを表しうる。ここで使用される場合、半定量免疫組織化学とは、例えば、訓練されたオペレーターが結果を数的にランク付けする(例えば0、1 +、2 +又は3 +)ヒトの眼による免疫組織化学結果のスコアリングを指す。

【 0 0 8 1 】

免疫組織化学での使用に適した様々な自動化されたサンプルプロセッシング、スキャニング及び分析システムが当分野で知られている。このようなシステムは、自動染色及び顕微鏡スキャニング、コンピュータ処理画像分析、連続的な切片比較(サンプルの方向及びサイズにおける変動の管理のため)、デジタルレポートの生成、及びサンプル(組織切片が置かれているスライドなど)のアーカイブ及び追跡を含む。細胞イメージングシステムは市販されており、一般的な光、蛍光又は共焦点顕微鏡をデジタル画像処理システムと組合せ、免疫染色されたサンプルを含む細胞及び組織に対する定量分析を実施する。例えば、CA S-200 system (Becton, Dickinson & Co.); BLISS and IHCscore of Bacus Laboratories, Inc. (Lombard, 111); ACIS of Clariant, Inc. (San Juan Capistrano, Calif); iVision and GenoMx of BioGenex (San Ramon, Calif); ScanScope of Aperio Technologies (Vista, Calif); Ariol SL-50 of Applied Imaging Corporation (San Jose, Calif); LS C Laser Scanning Cytometer of CompuCyte Corporation (Cambridge, Mass); and AQUAR of HistoRx Inc. (New Haven, Conn)を参照のこと。

【 0 0 8 2 】

ある態様では、染色された組織切片におけるF O X O 3 aのレベルは、A Q U A (登録商標)テクノロジーを使用して決定され、これはサブ細胞区画内のタンパク質発現の定量測定を可能にし、例えば単位面積あたりに発現される分子の数に正比例する数を出す(Camp, R. L., Chung, G. G. & Rimm, D. L. Automated subcellular localization and quantification of protein expression in tissue microarrays. Nat Med 8, 1323-7 (2002)を参照)。サブ細胞区画は、形態学的に決定された区画又は分子的に決定された区画を含みうる。サブ細胞区画は、細胞膜、細胞質、核、リソソーム、E R、ゴルジ等でありうる。

【 0 0 8 3 】

核及び細胞質におけるF O X O 3 aの局在の定量化は、適切な抗体を使用して分析されうる。F O X O 3 aに対する抗体は市販されている(例えばMilipore and Cell Signaling Technology)。更なる抗体はCalbiochem(登録商標)(Calbiochem General Catalog, 2006-2007)から入手可能である。適切な抗体の他の商業的供給源は当分野で知られている。

【 0 0 8 4 】

ある態様では、F O X O 3 aの局在の定量化は、C e l l o m i c sプラットフォームにおいて核トランスロケーションアルゴリズムによって決定される。

【 0 0 8 5 】

他の態様では、F O X O 3 aの局在の定量化は、例えばA Q U A (登録商標)テクノロジー自動病理システムを使用して、F O X O 3 aのA Q U A (登録商標)テクノロジースコアによって決定されてもよい。A Q U A (登録商標)テクノロジー(自動定量分析のため)は、インサイツでのタンパク質発現の絶対測定の分析方法である。この方法は、単位面積あたりに発現される分子の数に正比例する数となるサブ細胞区画内のタンパク質発現の測定を可能にする。

【 0 0 8 6 】

P I 3 K / A K Tキナーゼインヒビター

数百のキナーゼがあるが、全てのキナーゼインヒビターがF O X O 3 aのトランスロケ

10

20

30

40

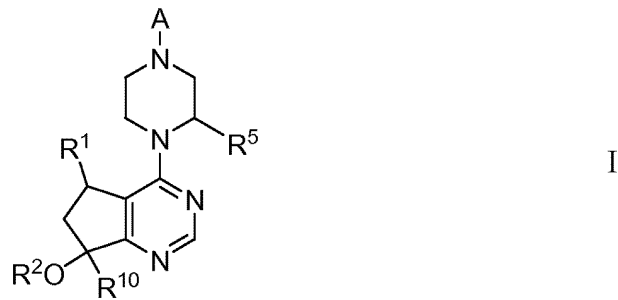
50

ーションを誘発するわけではない。例えばMEKキナーゼのインヒビターはFOXO3aのトランスロケーションを誘発しない。ここに記載されるのは、キナーゼインヒビターがFOXO3aのトランスロケーションも誘発するか否かを決定するためのアッセイである。FOXO3aのトランスロケーションを誘発するキナーゼのインヒビターは、AKT(例えばAKT-1、AKT-2及びAKT-3)及びPI3K(例えばPI3Kアルファ)のインヒビターを含む。AKTキナーゼインヒビターは、pan-AKTインヒビター、アロステリックAKTインヒビター又はAKT-1、AKT-2又はAKT-3の選択的インヒビターでありうる。PI3Kインヒビターはpan-PI3Kインヒビターであってもよく、又はPI3Kアルファ、ベータ、デルタ又は2つ以上の組合せの選択的インヒビターであってもよい。

10

【0087】

一実施態様では、AKTキナーゼインヒビターは式Iの化合物：



I

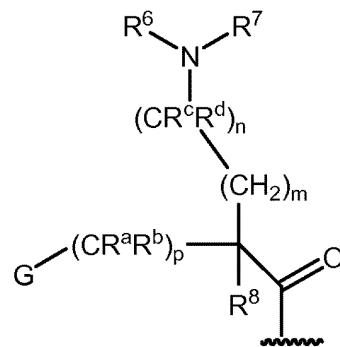
20

及びその互変異性体、分割エナンチオマー、分割ジアステレオマー、溶媒和物、及び塩であって、ここで

R¹ はH、Me、Et及びCF₃であり、

R² はH又はMeであり、R⁵ はH又はMeであり、

Aは



30

であり、

ここでGは1~4のR⁹基で置換されていてもよいフェニル又はハロゲンで置換されていてもよい5-6員のヘテロアリアルであり、

40

R⁶及びR⁷は独立して、H、OCH₃、(C₃-C₆シクロアルキル)-(CH₂)、(C₃-C₆シクロアルキル)-(CH₂CH₂)、V-(CH₂)₀₋₁であり、ここでVは5-6員のヘテロアリアル、W-(CH₂)₁₋₂であり、ここでWはフェニル(F、Cl、Br、I、OMe、CF₃又はMeで置換されていてもよい)、C₃-C₆-シクロアルキル(C₁-C₃アルキル又はO(C₁-C₃アルキル)で置換されていてもよい)、ヒドロキシ-(C₃-C₆-シクロアルキル)、フルオロ-(C₃-C₆-シクロアルキル)、CH(CH₃)CH(OH)フェニル、4-6員の複素環(F、OH、C₁-C₃アルキル、シクロプロピルメチル又はC(=O)(C₁-C₃アルキル)で置換されていてもよい)、又はC₁-C₆-アルキル(OH、オキソ、O(C₁-C₆-アルキル)、CN、F、NH₂、NH(C₁-C₆-アルキル)、N(C₁-C₆-アルキル)₂、シクロプロピル、フェニル、イミダゾリル、ピペリジニル、ピ

50

ロリジニル、モルホリニル、テトラヒドロフラニル、オキセタニル又はテトラヒドロピラニルから独立して選択される一又は複数の基で置換されていてもよい)であり、又はR⁶及びR⁷はそれらが結合する窒素と共に、OH、ハロゲン、オキソ、CF₃、CH₂CF₃、CH₂CH₂OH、O(C₁-C₃アルキル)、C(=O)CH₃、NH₂、NHMe、N(Me)₂、S(O)₂CH₃、シクロプロピルメチル及びC₁-C₃アルキルから独立して選択される一又は複数の基で置換されていてもよい4-7員の複素環を形成し、

R^a及びR^bはHであるか、又はR^aはHであり、R^b及びR⁶はそれらが結合する原子と共に、1又は2つの環窒素原子を有する5-6員の複素環し、

R^c及びR^dはH又はMeであるか、又はR^c及びR^dはそれらが結合する原子と共にシクロプロピル環を形成し、

R⁸はH、Me、F又はOHであるか、又はR⁸及びR⁶はそれらが結合する原子と共に、1又は2つの環窒素原子を有する5-6員の複素環を形成し、

各R⁹は独立してハロゲン、C₁-C₆-アルキル、C₃-C₆-シクロアルキル、O-(C₁-C₆-アルキル)、CF₃、OCF₃、S(C₁-C₆-アルキル)、CN、OCH₂-フェニル、CH₂O-フェニル、NH₂、NH-(C₁-C₆-アルキル)、N-(C₁-C₆-アルキル)₂、ピペリジン、ピロリジン、CH₂F、CHF₂、OCH₂F、OCHF₂、OH、SO₂(C₁-C₆-アルキル)、C(O)NH₂、C(O)NH(C₁-C₆-アルキル)、及びC(O)N(C₁-C₆-アルキル)₂であり、

R¹⁰はH又はMeであり、

m、n及びpは独立して0又は1である。

【0088】

別の実施態様は、式IのAKTインヒビターを含み、ここでR¹はメチルであり、R²、R⁵及びR¹⁰はHであり、Gは1-3のR⁹で置換されていてもよいフェニルであり、R⁹はハロゲン、C₁-C₃アルキル、CN、CF₃、OCF₃OCH₃又はOCH₂フェニルであり、R_c及びR_dはH又はメチルであり、m、n及びpは0又は1であり、R⁸はH又はメチルであるAKTインヒビターを含む。

【0089】

別の実施態様は、次から選択される式IのAKTインヒビターを含む：

2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(イソプロピルアミノ)プロパン-1-オン ジヒドロクロリド；

(R)-2-アミノ-3-(4-クロロフェニル)-1-((S)-4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)-3-メチルピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン ジヒドロクロリド；

(R)-2-アミノ-3-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-1-((S)-4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)-3-メチルピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン ジヒドロクロリド；

(R)-2-アミノ-3-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-1-((S)-4-((5R,7R)-7-メトキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)-3-メチルピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン ジヒドロクロリド；

(S)-3-アミノ-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン ジヒドロクロリド；

(R)-2-アミノ-3-(4-クロロフェニル)-1-((S)-4-((S)-7-ヒドロキシ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)-3-メチルピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン；

(R)-2-アミノ-3-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-1-((S)-4-((S)-7-ヒドロキシ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)-3-メチルピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン；

(2R)-2-アミノ-3-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-1-((3S)-4-((5R)-7-ヒ

10

20

30

40

50

ドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)-3-メチルピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン;

(2R)-2-アミノ-3-(4-クロロフェニル)-1-(4-(7-ヒドロキシ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン;

(R)-2-アミノ-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(4-メトキシフェニル)プロパン-1-オン;

2-(4-クロロフェニル)-1-((S)-4-((R)-7-ヒドロキシ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)-3-メチルピペラジン-1-イル)-3-(イソプロピルアミノ)プロパン-1-オン;

2-(4-クロロフェニル)-1-(4-(7-ヒドロキシ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(イソプロピルアミノ)プロパン-1-オンジヒドロクロリド;

2-(4-クロロフェニル)-3-(イソプロピルアミノ)-1-(4-(7-メトキシ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン;

(S)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(イソプロピルアミノ)プロパン-1-オン;

2-(4-フルオロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(イソプロピルアミノ)プロパン-1-オン;

2-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(イソプロピルアミノ)プロパン-1-オン;

2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(ピリジン-3-イルメチルアミノ)プロパン-1-オン;

2-(2,4-ジクロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(イソプロピルアミノ)プロパン-1-オン;

2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(ペンタン-3-イルアミノ)プロパン-1-オン;

2-(4-クロロフェニル)-3-((1S,2R)-1-ヒドロキシ-1-フェニルプロパン-2-イルアミノ)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン;

2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-((1R,4R)-4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)プロパン-1-オン;

((3S,4R)-4-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-3-イル)(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)メタノン;

((3R,4S)-4-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-3-イル)(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)メタノン;

2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(イソプロピルアミノ)プロパン-1-オン;

4-アミノ-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-4-メチ

10

20

30

40

50

ルペンタン-1-オン；

4-アミノ-2-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-4-メチルペンタン-1-オン；

(4-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)ピペリジン-4-イル)(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)メタノン；

(3-(4-クロロフェニル)ピロリジン-3-イル)(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)メタノン；

1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(イソプロピルアミノ)-2-p-トリルプロパン-1-オン；

1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(イソプロピルアミノ)-2-(4-メトキシフェニル)プロパン-1-オン；

3-(エチルアミノ)-2-(4-フルオロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン；

2-(4-フルオロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(メチルアミノ)プロパン-1-オン；

(S)-3-アミノ-2-(3,4-ジクロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン；

2-(4-クロロフェニル)-3-(シクロプロピルメチルアミノ)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン；

2-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(イソプロピルアミノ)プロパン-1-オン；

2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(ピロリジン-1-イル)プロパン-1-オン；

(R)-2-アミノ-3-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン；

2-(4-クロロフェニル)-1-((S)-4-((S)-7-ヒドロキシ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)-3-メチルピペラジン-1-イル)-3-(イソプロピルアミノ)プロパン-1-オン；

(R)-2-アミノ-3-(4-クロロフェニル)-1-((S)-4-((R)-7-ヒドロキシ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)-3-メチルピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン；

(R)-2-アミノ-3-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-1-((S)-4-((R)-7-ヒドロキシ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)-3-メチルピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン；

2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R)-7-ヒドロキシ-5,7-ジメチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(イソプロピルアミノ)プロパン-1-オン；

(R)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジ

10

20

30

40

50

- ヒドロ-5 H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(イソプロ
 ピルアミノ)プロパン-1-オン ;
 (4-(3,4-ジクロロフェニル)ピペリジン-4-イル)(4-((5 R, 7 R)-7-ヒドロキシ-5
 -メチル-6,7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イ
 ル)メタノン ジヒドロクロリド ;
 4-(3,4-ジクロロフェニル)ピロリジン-3-イル)(4-((5 R, 7 R)-7-ヒドロキシ-5-
 メチル-6,7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル
)メタノン ジヒドロクロリド ;
 1-(4-((5 R, 7 R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ[d]
 ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-(4-メトキシフェニル)-3-(ピロリジン-
 1-イル)プロパン-1-オン ; 10
 2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5 R, 7 R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒド
 ロ-5 H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(2,2,2-トリ
 フルオロエチルアミノ)プロパン-1-オン ;
 3-(tert-ブチルアミノ)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5 R, 7 R)-7-ヒドロ
 キシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン
 -1-イル)プロパン-1-オン ;
 (S)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5 R, 7 R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジ
 ヒドロ-5 H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(メチル(テ
 トラヒドロ-2 H-ピラン-4-イル)アミノ)プロパン-1-オン ; 20
 (S)-2-(4-クロロフェニル)-3-(シクロプロピルメチルアミノ)-1-(4-((5 R, 7 S)-
 7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)
 ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン ;
 (S)-2-(5-クロロチオフエン-2-イル)-1-(4-((5 R, 7 R)-7-ヒドロキシ-5-メチ
 ル-6,7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3
 -(イソプロピルアミノ)プロパン-1-オン ;
 (R)-2-アミノ-3-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5 R, 7 S)-7-ヒドロキシ-5-メチ
 ル-6,7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プ
 ロパン-1-オン ;
 1-(4-((5 R, 7 R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ[d]
 ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(イソプロピルアミノ)-2-(4-(トリフル
 オロメチル)フェニル)プロパン-1-オン ; 30
 4-(1-(4-((5 R, 7 R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ
 [d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(イソプロピルアミノ)-1-オキソプロ
 パン-2-イル)ベンゾニトリル ;
 (S)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5 R, 7 S)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジ
 ヒドロ-5 H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(イソプロ
 ピルアミノ)プロパン-1-オン ;
 3-(アゼチジン-1-イル)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5 R, 7 R)-7-ヒドロキシ
 -5-メチル-6,7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-
 イル)プロパン-1-オン ; 40
 2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5 R, 7 R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒド
 ロ-5 H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(3-ヒドロキシ
 アゼチジン-1-イル)プロパン-1-オン ;
 2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5 R, 7 R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒド
 ロ-5 H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(ネオペンチル
 アミノ)プロパン-1-オン ;
 2-(4-プロモフェニル)-1-(4-((5 R, 7 R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒド
 ロ-5 H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(イソプロピル
 アミノ)プロパン-1-オン ; 50

2-(4-クロロフェニル)-3-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン;

2-(4-クロロフェニル)-3-((S)-3-フルオロピロリジン-1-イル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン;

2-(4-クロロフェニル)-3-(エチルアミノ)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン;

2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(イソプロピル(メチル)アミノ)プロパン-1-オン;

2-(4-クロロフェニル)-3-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン;

2-(4-クロロフェニル)-3-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン;

2-(4-ブromo-3-フルオロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(イソプロピルアミノ)プロパン-1-オン;

(R)-2-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-1-(4-((5R,7S)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン;

(R)-2-アミノ-3-(3,4-ジクロロフェニル)-1-(4-((5R,7S)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン;

(R)-2-アミノ-3-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-(4-((5R,7S)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン;

(R)-2-(4-クロロフェニル)-3-(シクロプロピルメチルアミノ)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン;

(S)-2-(4-クロロフェニル)-3-(シクロプロピルメチルアミノ)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン;

2-(4-クロロフェニル)-3-((R)-3-フルオロピロリジン-1-イル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン;

(S)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(イソプロピルアミノ)-2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン-1-オン;

(S)-2-(4-クロロフェニル)-3-(シクロプロピルアミノ)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン;

(R)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)プロパン-1-オン;

(S)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(3-ヒドロ

10

20

30

40

50

キシアゼチジン-1-イル)プロパン-1-オン ;

(R)-4-アミノ-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-4-メチルペンタン-1-オン ;

(S)-4-アミノ-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-4-メチルペンタン-1-オン ;

(S)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-((R)-ピロリジン-3-イルアミノ)プロパン-1-オン ;

(S)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-((S)-ピロリジン-3-イルアミノ)プロパン-1-オン ;

(S)-3-((R)-1-アセチルピロリジン-3-イルアミノ)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン ;

(S)-3-((S)-1-アセチルピロリジン-3-イルアミノ)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン ;

(S)-2-(4-プロモフェニル)-3-(シクロプロピルメチルアミノ)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン ;

(S)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(ピペリジン-4-イルアミノ)プロパン-1-オン ;

(S)-3-(1-アセチルピペリジン-4-イルアミノ)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン ;

(S)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(2-メトキシエチルアミノ)プロパン-1-オン ;

(R)-2-(4-クロロフェニル)-4-(ジメチルアミノ)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブタン-1-オン ;

(S)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)プロパン-1-オン ;

(S)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-((1r,4S)-4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)プロパン-1-オン ;

(S)-3-(アゼチジン-1-イル)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン ;

(R)-3-(アゼチジン-1-イル)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン ;

2-((S)-2-(4-クロロフェニル)-3-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-オキソプロピルアミノ)アセトアミド ;

2-((S)-2-(4-クロロフェニル)-3-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,

10

20

30

40

50

7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-オキソプロピルアミノ)-N,N-ジメチルアセトアミド ;

2-((S)-2-(4-クロロフェニル)-3-(4-((5 R, 7 R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-オキソプロピルアミノ)-N-メチルアセトアミド ;

(R)-2-(4-プロモフェニル)-1-(4-((5 R, 7 R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-4-(イソプロピルアミノ)ブタン-1-オン ;

(R)-2-(4-プロモフェニル)-4-(ジメチルアミノ)-1-(4-((5 R, 7 R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブタン-1-オン ;

(R)-2-(4-プロモフェニル)-1-(4-((5 R, 7 R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-4-(イソブチルアミノ)ブタン-1-オン ;

(R)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5 R, 7 R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-4-((2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)ブタン-1-オン ;

(R)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5 R, 7 R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-4-(イソプロピルアミノ)ブタン-1-オン ;

(R)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5 R, 7 R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-4-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)ブタン-1-オン ;

2-((R)-3-(4-プロモフェニル)-4-(4-((5 R, 7 R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-4-オキソブチルアミノ)-N,N-ジメチルアセトアミド ;

(R)-2-(4-プロモフェニル)-1-(4-((5 R, 7 R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-4-(2-ヒドロキシエチルアミノ)ブタン-1-オン ;

(2 R)-2-(4-プロモフェニル)-4-(2-ヒドロキシ-1-(テトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イル)エチルアミノ)-1-(4-((5 R, 7 R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブタン-1-オン ;

(R)-2-アミノ-1-(4-((5 R, 7 R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(4-ヨードフェニル)プロパン-1-オン ;

4-((R)-2-アミノ-3-(4-((5 R, 7 R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-オキソプロピル)ベンゾニトリル ;

(R)-2-アミノ-1-(4-((5 R, 7 R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパン-1-オン ;

(S)-3-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5 R, 7 R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン ;

(R)-3-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5 R, 7 R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン ;

(R)-3-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5 R, 7 R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-(メチルアミノ)プロパン-1-オン ;

10

20

30

40

50

(S)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン;

(R)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン;

2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)プロパン-1-オン;

(R)-2-(4-クロロフェニル)-4-(シクロヘキシルアミノ)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブタン-1-オン;

(R)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)ブタン-1-オン;

(2R)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-4-(2-ヒドロキシプロピルアミノ)ブタン-1-オン;

(2R)-2-(4-クロロフェニル)-4-(2-ヒドロキシ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチルアミノ)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブタン-1-オン;

(2R)-2-(4-クロロフェニル)-4-(2-ヒドロキシ-1-フェニルエチルアミノ)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブタン-1-オン;

(S)-2-(4-クロロフェニル)-3-(エチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン;

(R)-2-(4-プロモフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-4-(2-メトキシエチルアミノ)ブタン-1-オン;

(2R)-2-(4-プロモフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-4-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピルアミノ)ブタン-1-オン;

(R)-2-(4-プロモフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-4-((1-ヒドロキシシクロプロピル)メチルアミノ)ブタン-1-オン;

2-((R)-3-(4-プロモフェニル)-4-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-4-オキシソブチルアミノ)アセトアミド;

(R)-2-(4-プロモフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)ブタン-1-オン;

(R)-4-(3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロピルアミノ)-2-(4-プロモフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブタン-1-オン;

(S)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-モルフォリノプロパン-1-オン;

(R)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-モルフォリ

10

20

30

40

50

ノプロパン-1-オン；

(R)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン；

(S)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン；

(S)-3-(3-アミノアゼチジン-1-イル)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン；

(R)-3-(3-アミノアゼチジン-1-イル)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン；

(S)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-チオモルホリノプロパン-1-オン；

(S)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン；

(R)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン；

(R)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-チオモルホリノプロパン-1-オン；

(R)-2-(4-クロロフェニル)-3-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン；

(S)-2-(4-クロロフェニル)-3-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン；

(R)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)プロパン-1-オン；

(S)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)プロパン-1-オン；

(S)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(イソプロピルアミノ)プロパン-1-オン；

(S)-2-(4-クロロフェニル)-3-(ジメチルアミノ)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン；

(S)-2-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(イソプロピルアミノ)プロパン-1-オン；

(S)-2-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(イソプロピルアミノ)プロパン-1-オン；

(S)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジ

10

20

30

40

50

ヒドロ-5 H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(メトキシアミノ)プロパン-1-オン ;

(S)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5 R, 7 R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6, 7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(4-メトキシピペリジン-1-イル)プロパン-1-オン ;

(R)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5 R, 7 R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6, 7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(4-メトキシピペリジン-1-イル)プロパン-1-オン ;

(S)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5 R, 7 R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6, 7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)プロパン-1-オン ;

(R)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5 R, 7 R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6, 7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)プロパン-1-オン ;

(S)-3-(4-アミノピペリジン-1-イル)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5 R, 7 R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6, 7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン ;

(R)-3-(4-アミノピペリジン-1-イル)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5 R, 7 R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6, 7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン ;

(S)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5 R, 7 S)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6, 7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(テトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イルアミノ)プロパン-1-オン ;

(S)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5 R, 7 S)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6, 7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(メチル(テトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イル)アミノ)プロパン-1-オン ;

(S)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5 R, 7 R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6, 7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(イソプロピル(メチル)アミノ)プロパン-1-オン ;

(R)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5 R, 7 R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6, 7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン ;

(S)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5 R, 7 R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6, 7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(4-(メチルアミノ)ピペリジン-1-イル)プロパン-1-オン ;

(R)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5 R, 7 R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6, 7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(4-(メチルアミノ)ピペリジン-1-イル)プロパン-1-オン ;

(S)-2-(4-クロロ-3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1-(4-((5 R, 7 R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6, 7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(イソプロピルアミノ)プロパン-1-オン ;

(S)-2-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1-(4-((5 R, 7 R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6, 7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(イソプロピルアミノ)プロパン-1-オン ;

(S)-2-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-(4-((5 R, 7 R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6, 7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(イソプロピルアミノ)プロパン-1-オン ;

(R)-2-(4-クロロフェニル)-3-(4-エチルピペラジン-1-イル)-1-(4-((5 R, 7 R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6, 7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン ;

10

20

30

40

50

- (S)-2-(4-クロロフェニル)-3-(4-エチルピペラジン-1-イル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン;
- (S)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン;
- (R)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン;
- (R)-2-(4-クロロフェニル)-3-((S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン; 10
- (S)-2-(4-クロロフェニル)-3-((S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン;
- (S)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-((R)-テトラヒドロフラン-3-イルアミノ)プロパン-1-オン;
- (S)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7S)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-((R)-テトラヒドロフラン-3-イルアミノ)プロパン-1-オン; 20
- (S)-2-(4-クロロフェニル)-3-(2-フルオロエチルアミノ)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン;
- (S)-2-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(イソプロピルアミノ)プロパン-1-オン;
- (S)-2-(3,5-bis(トリフルオロメチル)フェニル)-1-(4-((5R,7S)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(イソプロピルアミノ)プロパン-1-オン; 30
- (S)-2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(イソプロピルアミノ)プロパン-1-オン;
- 4-((R)-2-(4-クロロフェニル)-3-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-オキソプロピル)ピペラジン-2-オン;
- (R)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-((R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロパン-1-オン;
- (S)-2-(4-クロロフェニル)-3-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン; 40
- (R)-2-(4-クロロフェニル)-3-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン;
- (S)-2-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(イソプロピルアミノ)プロパン-1-オン;
- (S)-2-(3-プロモ-4-メトキシフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)- 50

- 3-(イソプロピルアミノ)プロパン-1-オン ;
- (R)-3-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-(ピペラジン-4-イルアミノ)プロパン-1-オン ;
- (R)-2-(1-アセチルピペラジン-4-イルアミノ)-3-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン ;
- 2-((R)-3-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-1-オキソプロパン-2-イルアミノ)-N-イソプロピルアセトアミド ;
- (R)-3-(4-クロロフェニル)-2-(ジメチルアミノ)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン ;
- (R)-3-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-(2-モルホリノエチルアミノ)プロパン-1-オン ;
- (R)-3-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-(イソプロピルアミノ)プロパン-1-オン ;
- (R)-3-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)プロパン-1-オン ;
- (R)-3-(4-クロロフェニル)-1-((S)-4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)-3-メチルピペラジン-1-イル)-2-(イソプロピルアミノ)プロパン-1-オン ;
- 2-((R)-3-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-1-オキソプロパン-2-イルアミノ)-N,N-ジメチルアセトアミド ;
- (S)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(1,4-オキサゼパン-4-イル)プロパン-1-オン ;
- (R)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(1,4-オキサゼパン-4-イル)プロパン-1-オン ;
- (R)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(イソプロピルアミノ)プロパン-1-オン ;
- (S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(イソプロピルアミノ)プロパン-1-オン ;
- (S)-2-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(イソプロピルアミノ)プロパン-1-オン ;
- (S)-2-(4-クロロフェニル)-3-(シクロヘキシルアミノ)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン ;
- (S)-2-(4-クロロフェニル)-3-(シクロヘキシルアミノ)-1-(4-((5R,7S)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン ;
- (S)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジ

10

20

30

40

50

ヒドロ-5 H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(4-メトキシシクロヘキシルアミノ)プロパン-1-オン ;

(S)-2-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(テトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イルアミノ)プロパン-1-オン ;

(S)-2-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(テトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イルアミノ)プロパン-1-オン ;

(S)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-((S)-テトラヒドロフラン-3-イルアミノ)プロパン-1-オン ;

(S)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(4-メチルテトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イルアミノ)プロパン-1-オン ;

(R)-3-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-(2-(テトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イル)エチルアミノ)プロパン-1-オン ;

(R)-3-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-(3,3,3-トリフルオロプロピルアミノ)プロパン-1-オン ;

(R)-3-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-((テトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イル)メチルアミノ)プロパン-1-オン ;

(R)-3-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-(イソプロピル(メチル)アミノ)プロパン-1-オン ;

(S)-3-(tert-ブチルアミノ)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン ;

(R)-3-(tert-ブチルアミノ)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン ;

(S)-2-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン ;

(R)-2-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン ;

(S)-2-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)プロパン-1-オン ;

(R)-2-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-モルフォリノプロパン-1-オン ;

(R)-2-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)プロパン-1-オン ;

(S)-2-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン ;

10

20

30

40

50

(R)-2-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン;

(S)-3-(シクロプロピルメチルアミノ)-2-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン;

(S)-3-(シクロプロピルメチルアミノ)-2-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン;

(S)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(イソプロピルアミノ)-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパン-1-オン;

(S)-3-アミノ-2-(4-プロモフェニル)-1-(4-((5R,7S)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン;

(S)-3-アミノ-2-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-1-(4-((5R,7S)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン;

(S)-2-(4-プロモフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)プロパン-1-オン;

3-((S)-2-(4-クロロフェニル)-3-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-オキソプロピルアミノ)プロパンアミド;

3-((S)-2-(4-クロロフェニル)-3-(4-((5R,7S)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-オキソプロピルアミノ)プロパンアミド;

(4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-4-イル)(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)メタンオン;

(S)-2-(4-プロモフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(イソプロピルアミノ)プロパン-1-オン;

(S)-3-アミノ-2-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン;

(S)-3-アミノ-2-(4-プロモフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン;

(S)-2-(4-プロモフェニル)-1-(4-((5R,7S)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)プロパン-1-オン;

(S)-2-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-1-(4-((5R,7S)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)プロパン-1-オン;

(S)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)プロパン-1-オン;

(S)-3-アミノ-2-(3,4-ジクロロフェニル)-1-(4-((5R,7S)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)

10

20

30

40

50

)プロパン-1-オン；

(R)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)プロパン-1-オン；

(S)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン；

(S)-2-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)プロパン-1-オン；

10

(R)-2-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)プロパン-1-オン；

(S)-2-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン；

(S)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(イソプロピルアミノ)プロパン-1-オン；

(S)-3-((R)-3-アミノピロリジン-1-イル)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン；

20

(R)-3-((R)-3-アミノピロリジン-1-イル)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン；

(S)-2-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン；

(S)-2-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-モルフォリノプロパン-1-オン；

30

(R)-2-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-モルフォリノプロパン-1-オン；

(S)-3-(4-エチルピペラジン-1-イル)-2-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン；

(R)-3-(4-エチルピペラジン-1-イル)-2-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン；

40

(S)-3-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-2-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン；

(R)-3-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-2-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン；

(S)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-1-(4-((5R,7S)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)プロパン-1-オン；

(S)-2-(4-ブromoフェニル)-1-(4-((5R,7S)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジ

50

ヒドロ-5 H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(イソプロピルアミノ)プロパン-1-オン ;

(S)-2-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-1-(4-((5 R, 7 S)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(イソプロピルアミノ)プロパン-1-オン ;

(S)-2-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-3-(シクロプロピルメチルアミノ)-1-(4-((5 R, 7 S)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン ;

(S)-3-(ビス(シクロプロピルメチル)アミノ)-2-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-1-(4-((5 R, 7 S)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン ;

(S)-2-(4-プロモフェニル)-3-(シクロプロピルメチルアミノ)-1-(4-((5 R, 7 S)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン ;

(S)-2-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-1-(4-((5 R, 7 R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(テトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イルアミノ)プロパン-1-オン ;

(S)-2-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-1-(4-((5 R, 7 R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(イソプロピルアミノ)プロパン-1-オン ;

(S)-2-(4-プロモフェニル)-3-((シクロプロピルメチル)(メチル)アミノ)-1-(4-((5 R, 7 S)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン ;

(S)-2-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-3-(シクロプロピルメチルアミノ)-1-(4-((5 R, 7 R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン ;

(S)-3-(シクロプロピルメチルアミノ)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-1-(4-((5 R, 7 R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン ;

(S)-1-(4-((5 R, 7 R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(テトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イルアミノ)-2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン-1-オン ;

(R)-2-(4-クロロフェニル)-3-((3 S, 5 R)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)-1-(4-((5 R, 7 R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン ;

(R)-2-(4-クロロフェニル)-3-((2 S, 6 R)-2,6-ジメチルモルホリノ)-1-(4-((5 R, 7 R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン ;

(S)-2-(4-クロロフェニル)-3-((2 S, 6 R)-2,6-ジメチルモルホリノ)-1-(4-((5 R, 7 R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン ;

(S)-2-(4-クロロフェニル)-3-((3 S, 5 R)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)-1-(4-((5 R, 7 R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン ;

(S)-2-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-(4-((5 R, 7 R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)プロパン-1-オン ;

(R)-2-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-(4-((5 R, 7 R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)プロパン-1-オン ;

10

20

30

40

50

キシペリジン-1-イル)プロパン-1-オン；

(S)-3-(シクロプロピルメチルアミノ)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパン-1-オン；

(S)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパン-1-オン；

(S)-3-(シクロプロピルメチルアミノ)-2-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン；

(R)-2-(4-プロモ-3-フルオロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(4-ヒドロキシペリジン-1-イル)プロパン-1-オン；

(S)-2-(4-プロモフェニル)-1-(4-((5R,7S)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(イソプロピル(メチル)アミノ)プロパン-1-オン；

(S)-3-アミノ-2-(4-プロモ-2-フルオロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン；

(S)-3-アミノ-2-(4-プロモ-2-フルオロフェニル)-1-(4-((5R,7S)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン；

(S)-2-(4-プロモフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(イソプロピル(メチル)アミノ)プロパン-1-オン；

(S)-2-(4-プロモ-2-フルオロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(イソプロピルアミノ)プロパン-1-オン；

(S)-2-(4-プロモ-2-フルオロフェニル)-1-(4-((5R,7S)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(イソプロピルアミノ)プロパン-1-オン；

(S)-3-アミノ-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン；

2-(4-クロロフェニル)-3-((3S,4R)-4-(ジメチルアミノ)-3-フルオロピペリジン-1-イル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン；

(S)-2-(4-プロモ-2-フルオロフェニル)-3-(シクロプロピルメチルアミノ)-1-(4-((5R,7S)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン；

(S)-3-(tert-ブチルアミノ)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパン-1-オン；

(S)-2-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1-(4-((5R,7S)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)プロパン-1-オン；

(S)-2-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-(4-((5R,7S)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)プロパン-1-オン；

(S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-(シクロプロピルメチルアミノ)-1-(4-(

10

20

30

40

50

(5 R, 7 R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン ;

(S)-2-(4-プロモ-2-フルオロフェニル)-1-(4-((5 R, 7 R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(テトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イルアミノ)プロパン-1-オン ;

(S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-(4-((5 R, 7 S)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(テトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イルアミノ)プロパン-1-オン ;

(S)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-(4-((5 R, 7 R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(テトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イルアミノ)プロパン-1-オン ;

(S)-1-(4-((5 R, 7 S)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(テトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イルアミノ)-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパン-1-オン ;

(S)-3-(シクロプロピルメチルアミノ)-1-(4-((5 R, 7 S)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパン-1-オン ;

(S)-2-(4-プロモフェニル)-3-(tert-ブチルアミノ)-1-(4-((5 R, 7 R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン ;

(S)-2-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-1-(4-((5 R, 7 R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(イソブチルアミノ)プロパン-1-オン ;

(S)-2-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-3-(シクロペンチルメチルアミノ)-1-(4-((5 R, 7 R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン ;

(S)-2-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-3-(シクロペンチルアミノ)-1-(4-((5 R, 7 R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン ;

(S)-2-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-(4-((5 R, 7 R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(イソプロピル(メチル)アミノ)プロパン-1-オン ;

(S)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5 R, 7 R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-((2-ヒドロキシエチル)(イソプロピル)アミノ)プロパン-1-オン ;

(S)-2-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-(4-((5 R, 7 S)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(イソプロピルアミノ)プロパン-1-オン ;

(S)-2-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-(4-((5 R, 7 S)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(テトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イルアミノ)プロパン-1-オン ;

(S)-3-アミノ-2-(2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-(4-((5 R, 7 R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン ;

(S)-3-(シクロプロピルメチルアミノ)-2-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-(4-((5 R, 7 S)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン ;

(S)-3-(シクロプロピルメチルアミノ)-2-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-(4-((5 R, 7 S)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5 H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン ;

10

20

30

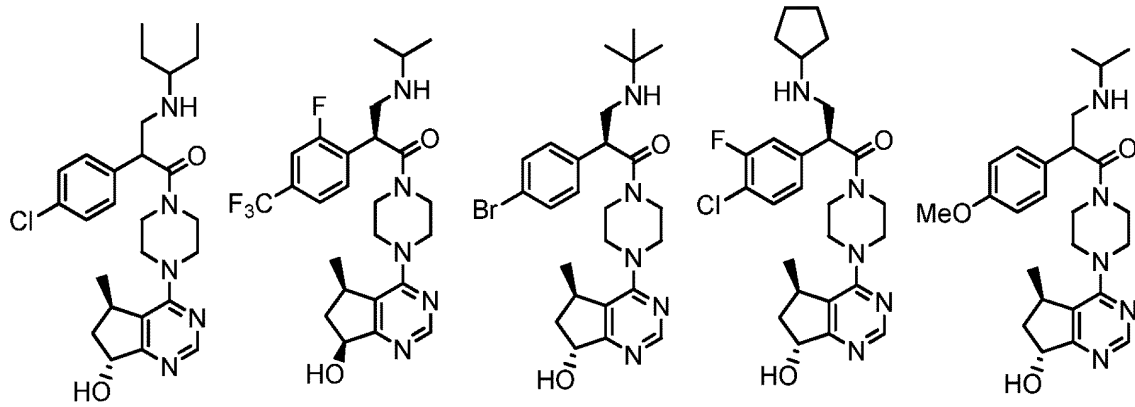
40

50

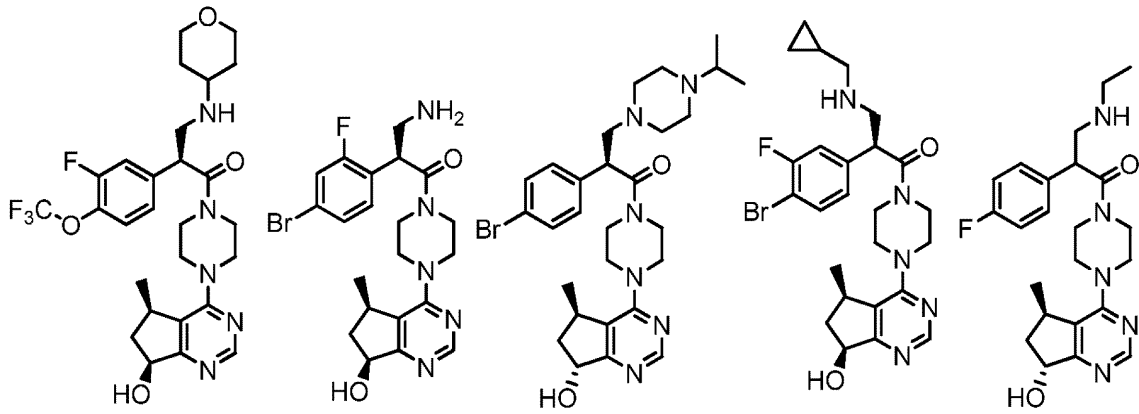
ン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン; 及び
その塩。

【0090】

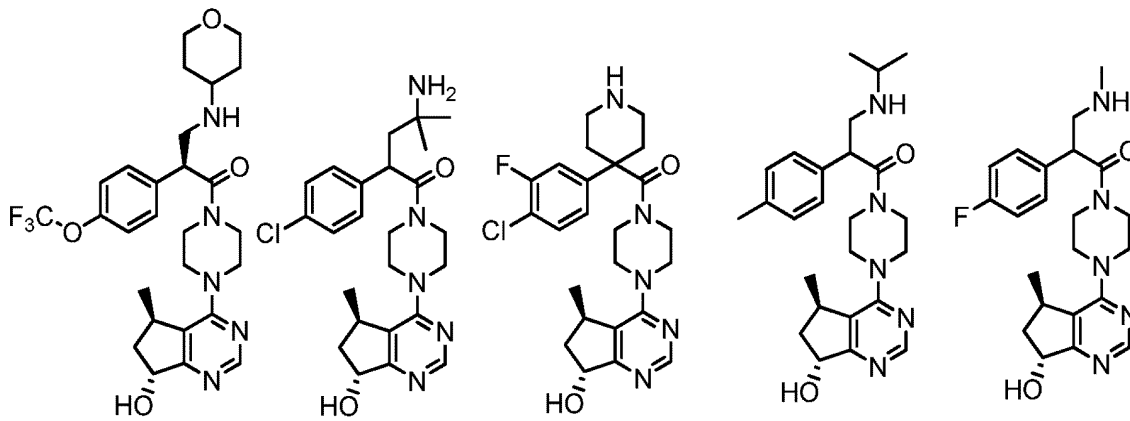
別の実施態様は、式 I の A K T インヒビターを含み、次の化合物をふくむ：



10

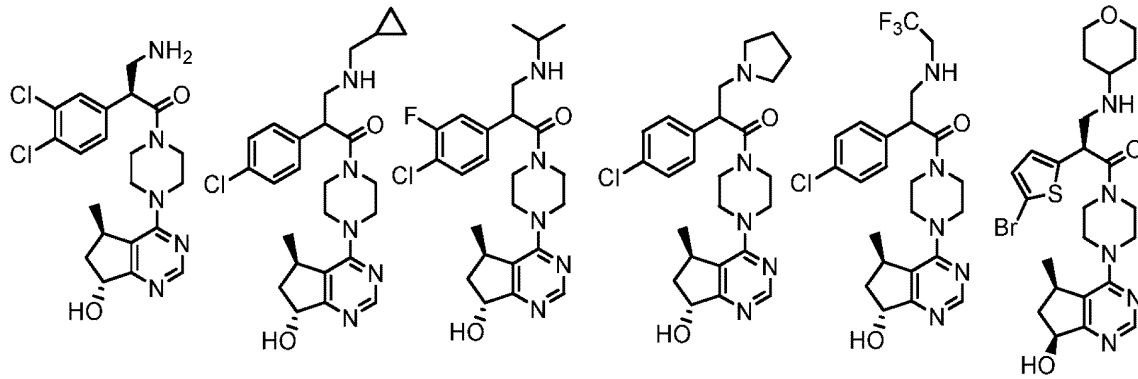


20

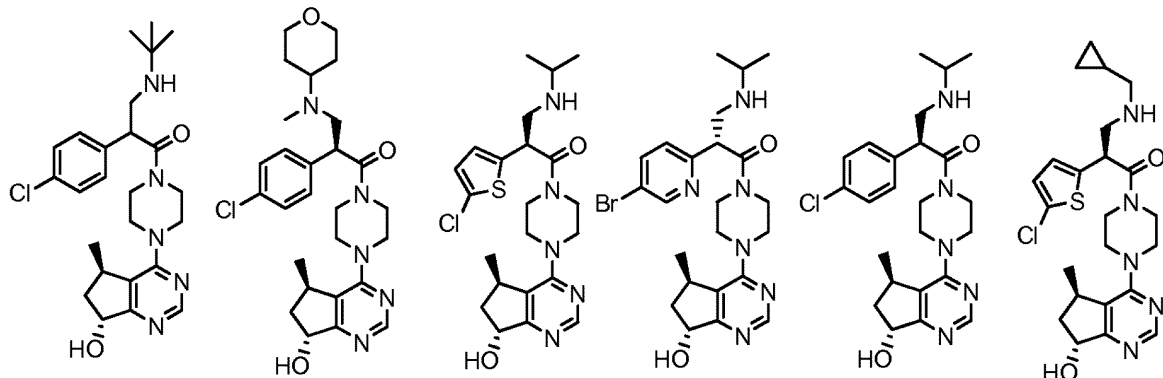


30

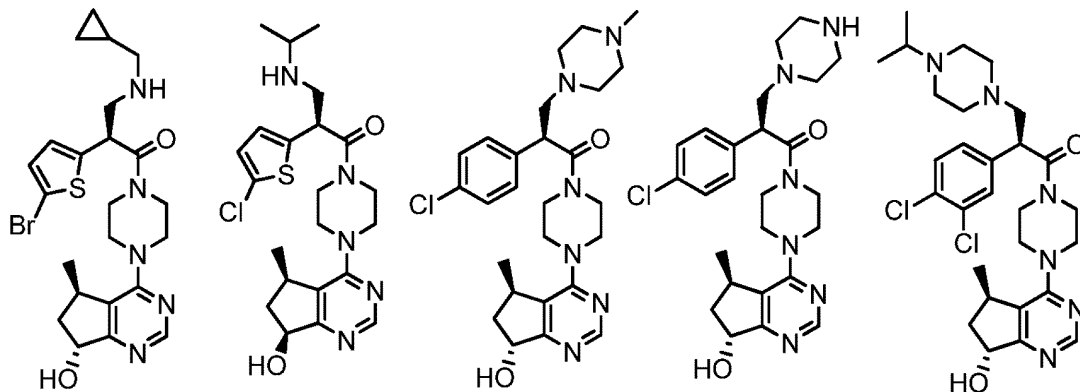
40



10



20



30

及びその塩。

【0091】

式 I の化合物の調製

式 I の化合物は、米国特許公開第 2008 / 0051399 号(米国特許出願第 11 / 773, 949 号、2007 年 7 月 5 日出願、名称 “Hydroxylated and Methoxylated Pyrimidyl Cyclopentanes as AKT Protein Kinase Inhibitors”)に記載される方法に従って調製され得、出典明記によりそれを全ての目的に対して援用する。

40

【0092】

式 I の化合物は単一的に、又は少なくとも 2、例えば 5 ~ 1,000 の化合物、又は 10 ~ 100 の化合物を含んでなる化合物ライブラリーとして調製されうる。式 I の化合物のライブラリーは、コンビナトリアルな「スプリット及びミックス」アプローチによって、又は溶液相もしくは固相化学の何れかを使用する複数のパラレル合成によって調製されうる。

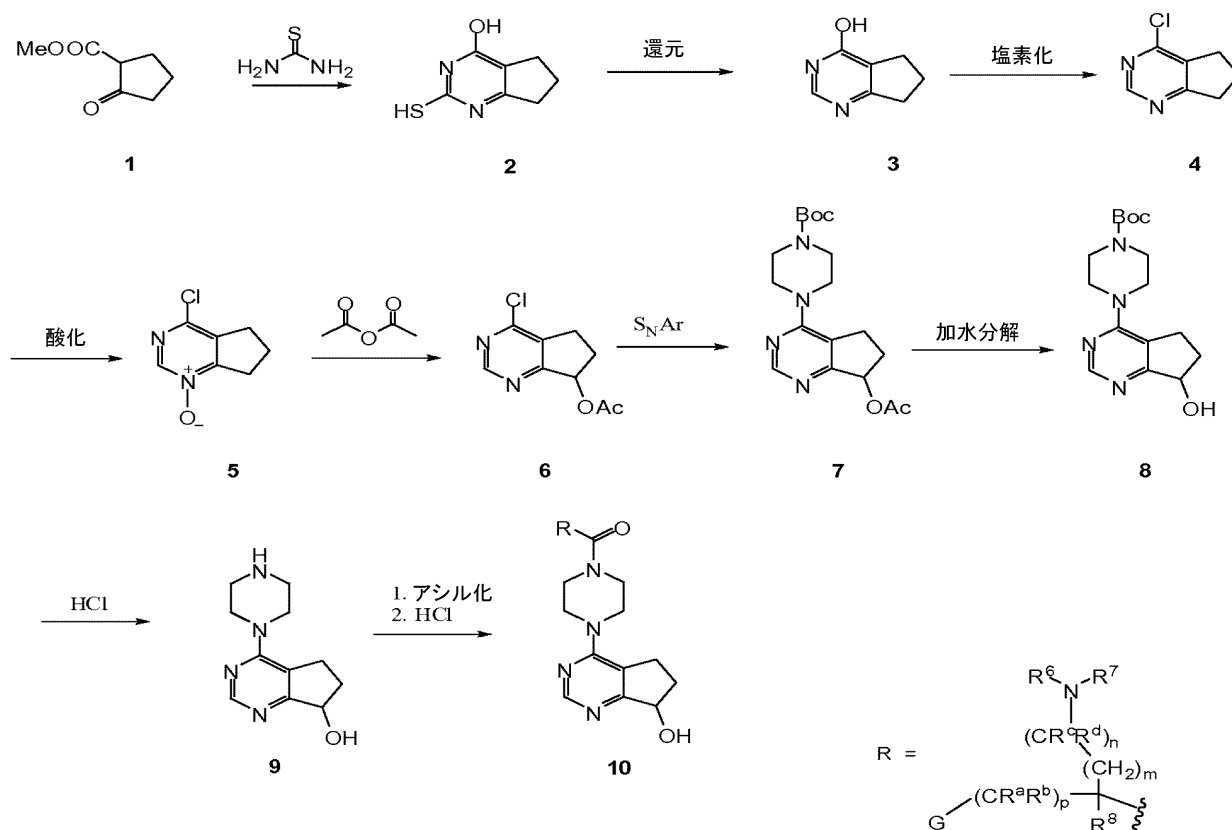
【0093】

説明目的のために、スキーム 1 - 4 は式 I の化合物並びに主要中間体を調製するための一般的な方法を示す。当業者は、他の合成経路が使用されることが理解できるだろう。

50

特定の開始材料及び試薬がスキームに示され、下で検討されるが、他の開始材料及び試薬が、様々な誘導体及び / 又は反応条件をもたらすために容易に代用されうる。更に、下に記載の方法によって調製される多くの化合物は、本開示を考慮のもと、当業者に良く知られる一般的な化学を使用して更に修飾されてもよい。

【 0 0 9 4 】



10

20

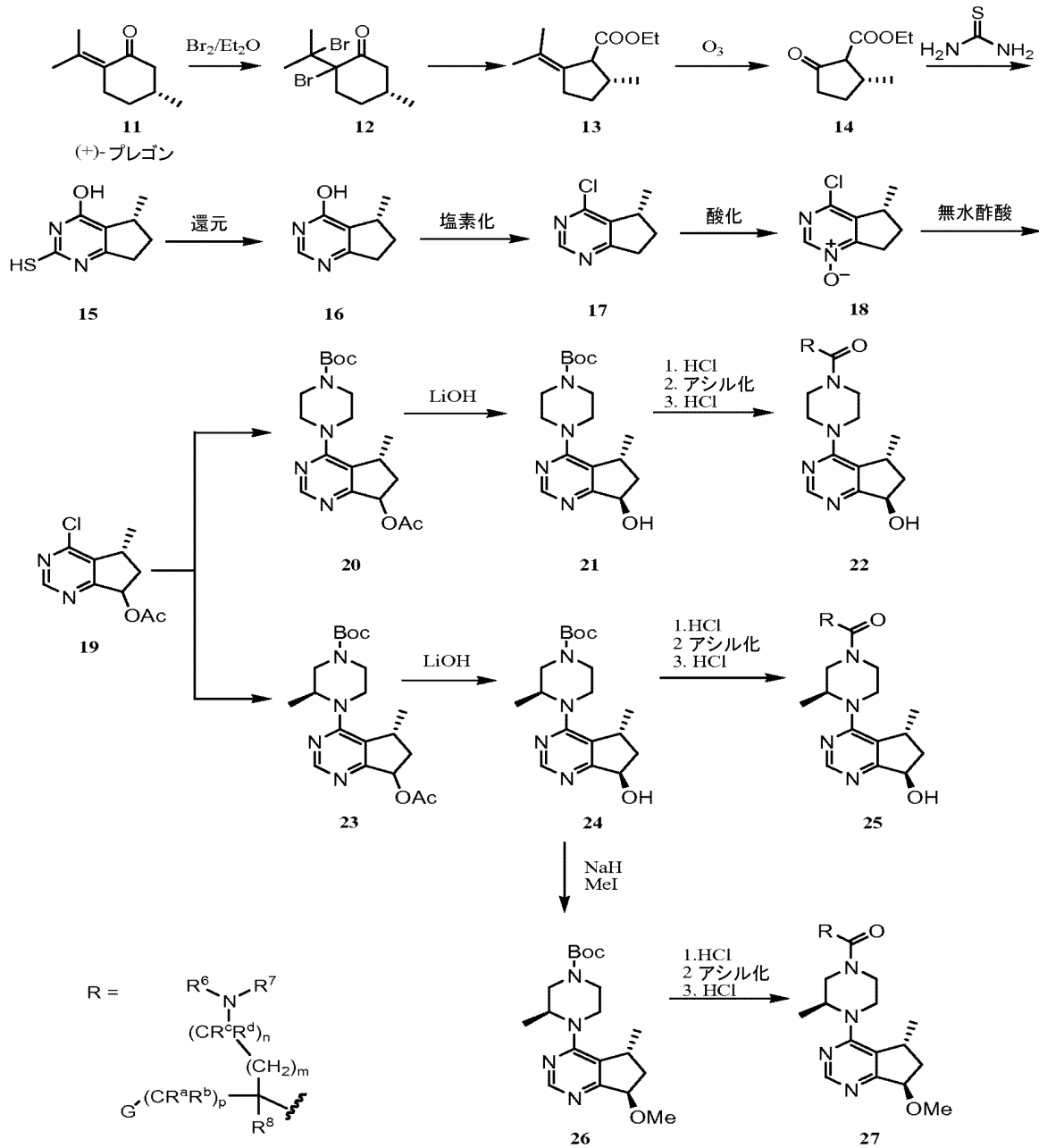
スキーム1

30

スキーム1は式Iの化合物10を調製する方法を示し、ここでR¹はHであり、R²はOHであり、R⁵はHである。ピリミジン2の形成は、エタノールなどの適切な溶媒中においてKOH等の塩基の存在下、チオ尿素とのケトエステル1の反応によって達成される。標準的な還元条件下(例えばラネーニッケル及びNH₄OH)において化合物2のメルカプト基の還元により化合物3を得た後、ヒドロキシピリミジン3は標準的な条件下(例えばDIEA/DCE中におけるPOCl₃)において塩素化され、化合物4が得られる。化合物4は次いで、標準的な条件下(例えばCHCl₃などの適切な溶媒中におけるMCPBA)において酸化され、ピリミジン-オキサイド5が得られる。無水酢酸でのピリミジン-オキサイドの処理は、転位生成物6を生成する。化合物7は、化合物6を標準的なS_NAr反応条件下で適切に置換されたピペリジンと反応させることによって化合物7が得られる。化合物7は化合物8を得るために加水分解され、次いで中間体9を生成するために脱保護される。HBTUなどのカップリング試薬の存在下における適切なアミノ酸を用いたピペラジニルシクロペンタ[d]ピリミジン9のアシル化と、必要であればその後の脱保護は、式Iの化合物10を生成する。

40

【 0 0 9 5 】



スキーム2

スキーム2は式Iの化合物22、25及び27の調製方法を示し、ここで R^1 、 R^2 及び R^5 はメチルである。スキーム2によると、臭素による(+)-プレゴン11のブロム化は、ジブロミド12を生成する。ナトリウムエトキシド等の塩基によるジブロミド12の処理は、プレゲネート13を生成する。プレゲネート13のオゾン分解はケトエステル14を生成する。エタノール中におけるKOH等の塩基の存在下におけるチオ尿素によるケトエステル14の処理と、その後の標準的な条件下(例えばアンモニア中におけるラネーニッケル触媒)におけるメルカプト基の還元はヒドロキシピリミジン16を生成する。標準的な条件下(例えば、 POCl_3)におけるヒドロキシピリミジン16の塩素化は、4-クロロピリミジン17を生成する。MCPBA又は過酸化水素などの酸化剤による4-クロロピリミジン17の酸化は、N-オキサイド18を生成する。無水酢酸によるN-オキサイド18の転位は中間体19を生成する。化合物19はスキーム1に記載の手順に従い所望のピペラジンと反応され、化合物20(R^5 がH)及び23(R^5 がMe)が得られる。化合物20及び23は、キラル固定を有するHPLCを使用してキラル分離処理され、次い

10

20

30

40

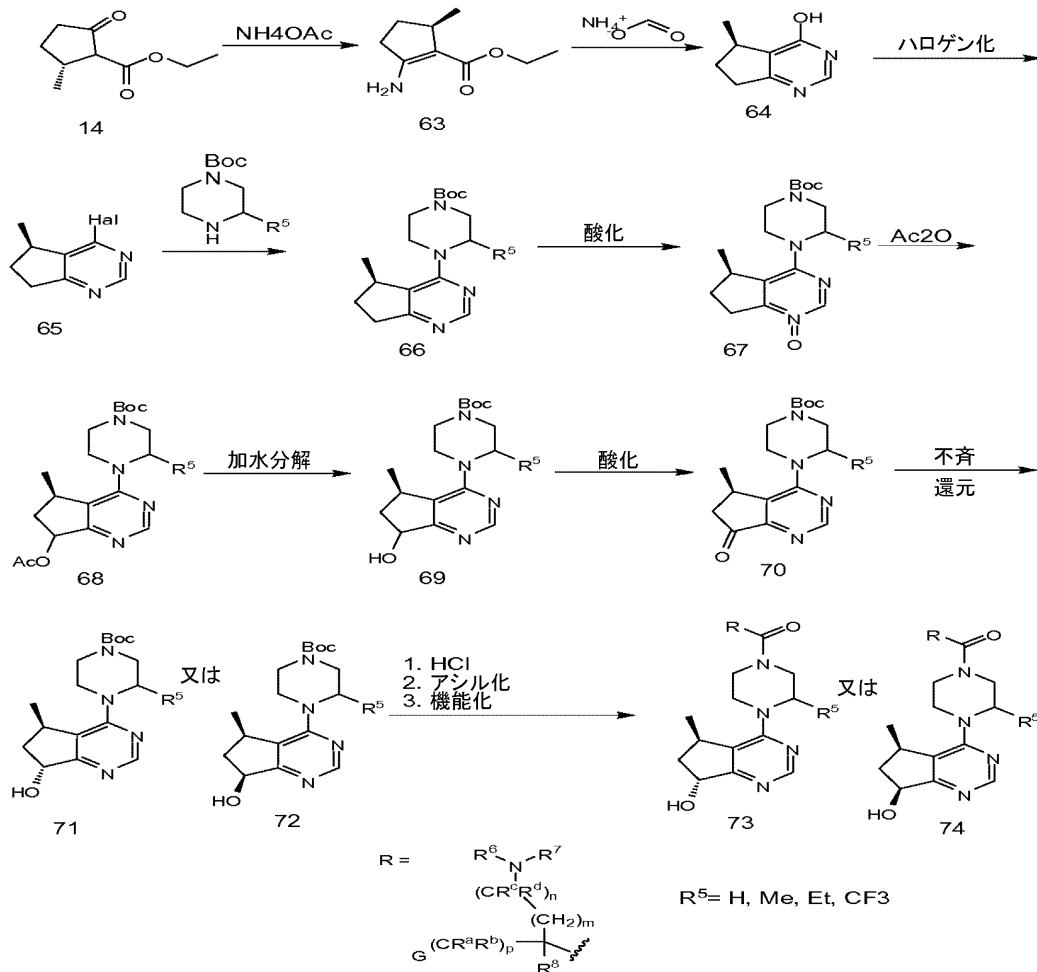
50

で水酸化リチウム等の塩基による処理によって加水分解され、化合物 2 1 及び 2 4 がそれぞれ得られる。脱保護後、化合物 2 1 及び 2 4 は次いで適切なアミノ酸と反応され、化合物 2 2 及び 2 5 がそれぞれ得られる。

【 0 0 9 6 】

あるいは、化合物 2 4 の 7-ヒドロキシ基は、NaH 又は KOH 等の塩基の存在下においてハロゲン化アルキル等のアルキル化試薬によりアルキル化され、化合物 2 6 (R² が Me) が得られうる。脱保護後、化合物 2 6 は次いで適切なアミノ酸と反応され、化合物 2 7 が得られる。

【 0 0 9 7 】



スキーム3

スキーム 3 は、化合物 7 3 及び 7 4 の他の調製方法を示す。スキーム 3 によると、アンモニアシントンを使用する 1 4 のアミノ化は 6 3 を生成する。5 0 - 2 5 0 及び / 又は高圧での、ホルムアミドの存在下における、例えばギ酸アンモニウムの使用によるピリミジン形成は、二環系ユニット 6 4 を生成する。例えば P O C l₃ 又は S O C l₂ を用いる 6 4 の活性化は、活性化ピリミジン 6 5 を生成する。0 ~ 1 5 0 での適切な保護 / 置換ピペリジンを使用したこの脱離基の置換は、ピペリジン 6 6 を生成する。- 2 0 ~ 5 0 での、例えば m-クロロ過安息香酸(「MCPBA」又は「m-CPBA」)又は Oxone (登録商標) を使用した酸化は、N-オキサイド 6 7 を生成する。アシル化剤(例えば無水酢酸)による処理と、その後の加熱(4 0 ~ 2 0 0)は転位を引き起こし、6 8 が得られる。0 ~ 5 0 での、例えば LiOH 又は NaOH を使用した加水分解は、アルコール 6 9 を生成する。適切な温度での、例えば Swern 条件、MnO₄ 又はピリジン-SO₃ 複合体を使用した酸化は、ケトン 7 0 を生成する。キラルリガンドの存在下、水

10

20

30

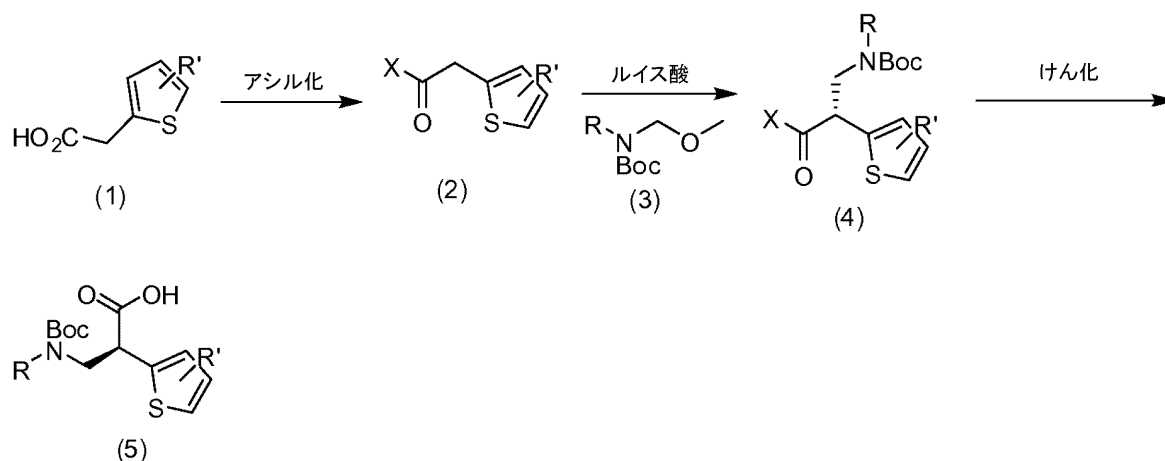
40

50

素、CBS触媒又は水素化ホウ素還元剤の存在下における、例えば触媒活性キラル触媒を使用した不斉還元は、アルコール71又は72で(R)又は(S)立体化学を生じる。あるいは、非-キラル還元剤が使用され得(例えば H_2 , Pd/C)、シクロペンタンユニットにおけるメチル基に、面選択性及び最終的にはジアステレオ選択性を提供させる。還元から低ジアステレオ選択性が得られたら、ジアステレオマーは(例えば)クロマトグラフィー、結晶化又は誘導体化によって分離されうる。最後に、0 ~ 50 での、例えば酸を使用したBoc-基の脱保護、適切に機能化されたアミノ酸を使用したアシル化、及びこのアミノ酸のアミンの最終的な機能化(例えば、何れかの保護基の除去、アルキル化、還元的アミノ化又はアシル化による新しい置換基の導入)は、最終化合物73及び74を生じる

10

【0098】



20

スキーム4

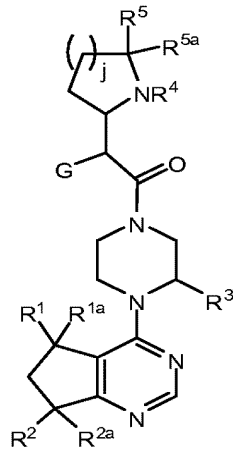
化合物(1)へのキラル補助基(例えばEvans オキサゾリジノン等)の導入は、標準的なアシル化手順によって達成され、コンジュゲート(2)が得られうる。例えば、-20 ~ 100 での、アミン塩基の存在下における、活性化剤(例えば $COCl_2$)又は混合無水物組成(例えば2,2-ジメチルプロパノイルクロライド)による酸の処理と、その後の適切なキラル補助基(X)による処理は、化合物(2)を生成する。立体化学及びキラル補助基の選択は、新しく生成されたキラル中心の立体化学及びジアステレオ選択性を決定する。低温度(例えば-20 ~ -100)でのルイス酸(例えば $TiCl_4$)、及びアミン塩基(例えばHunig塩基)による化合物(2)の処理と、低温度での適切に置換されたイミニウムイオン前駆体(3)の使用は、化合物(4)を生じる。温度、ルイス酸及びキラル補助基は全て、添加付加物のジアステレオ選択性に影響することが予想されうる。最後に、穏やかな条件下(例えば-10 ~ 30 での $LiOH/H_2O$)におけるけん化は、所望の酸(5)を生じる。

30

【0099】

別の実施態様では、AKTキナーゼインヒビターは式II:

40



II

その立体異性体、互変異性体又は薬学的に許容可能な塩であって、ここで

Gは、1～3のR^a基で置換されていてもよいフェニル又はハロゲンによって置換されていてもよい5-6員のヘテロアリールであり、

R¹及びR^{1a}は、H、Me、CF₃、CHF₂又はCH₂Fから独立して選択され、

R²は、H、F又は-OHであり、

R^{2a}は、Hであり、

R³は、Hであり、

R⁴は、H、又はF、-OH又は-O(C₁-C₃アルキル)で置換されていてもよいC₁-C₄アルキルであり、

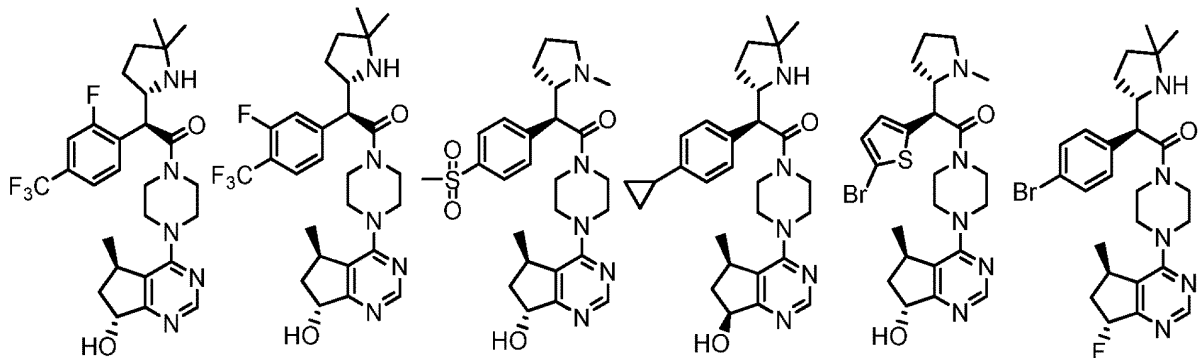
R⁵及びR^{5a}はH及びC₁-C₄アルキルから独立して選択されるか、又はR⁵及びR^{5a}はそれらが結合する原子と共に、5-6員のシクロアルキル又は5-6員の複素環を形成し、ここで複素環は酸素ヘテロ原子を有し、

各R^aは独立してハロゲン、C₁-C₆-アルキル、C₃-C₆-シクロアルキル、-O-(C₁-C₆-アルキル)、CF₃、-OCF₃、S(C₁-C₆-アルキル)、CN、-OCH₂-フェニル、NH₂、-NO₂、-NH-(C₁-C₆-アルキル)、-N-(C₁-C₆-アルキル)₂、ピペリジン、ピロリジン、CH₂F、CHF₂、-OCH₂F、-OCHF₂、-OH、-SO₂(C₁-C₆-アルキル)、C(O)NH₂、C(O)NH(C₁-C₆-アルキル)、及びC(O)N(C₁-C₆-アルキル)₂であり、

jは、1又は2である。

【0100】

他の実施態様では、AKTインヒビター化合物を含み、

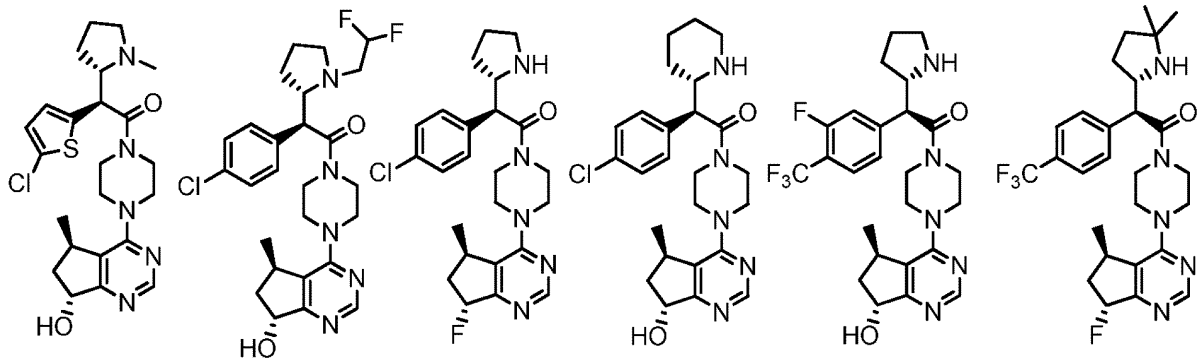


10

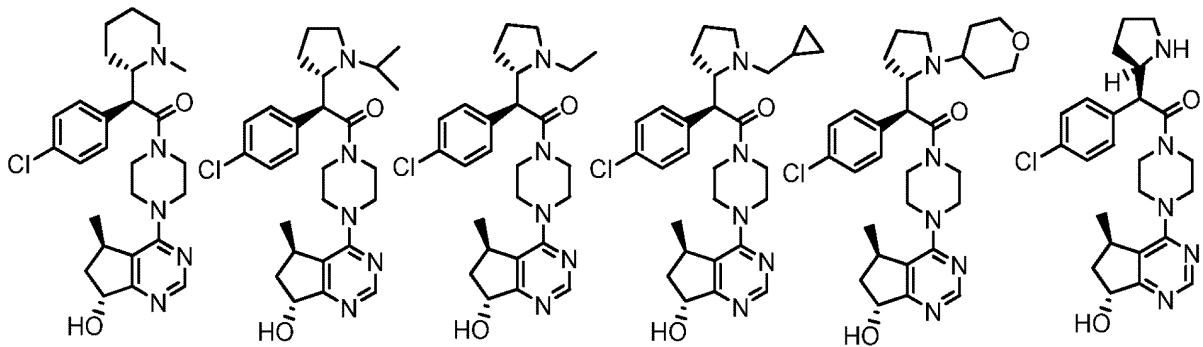
20

30

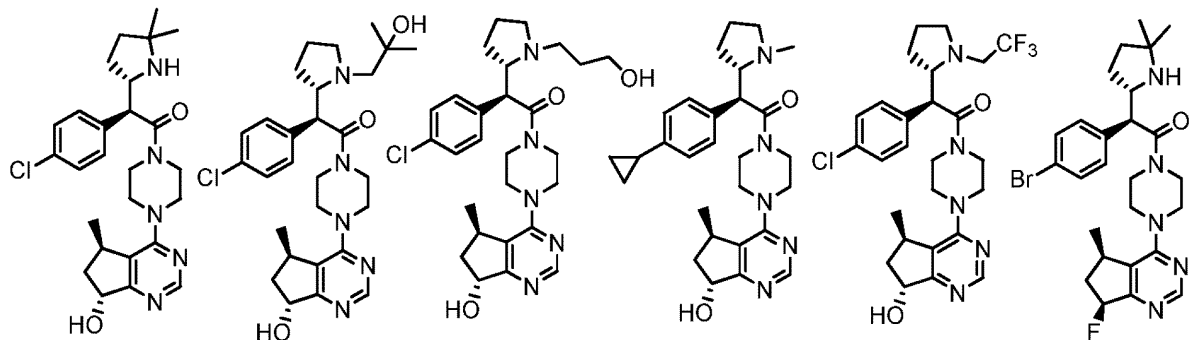
40



10



20



30

を含む。

【0101】

一実施態様では、AKTインヒビターは、GDC-0068としても知られる、(S)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(イソプロピルアミノ)プロパン-1-オンから選択される上式の化合物である。

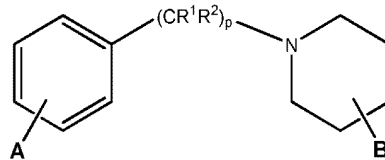
【0102】

式IIの化合物はWO2009006567に記載される方法に従って調製され得、出典明記により全ての目的に対し援用する。

40

【0103】

一実施態様では、AKTインヒビターは式IIIの化合物であって：

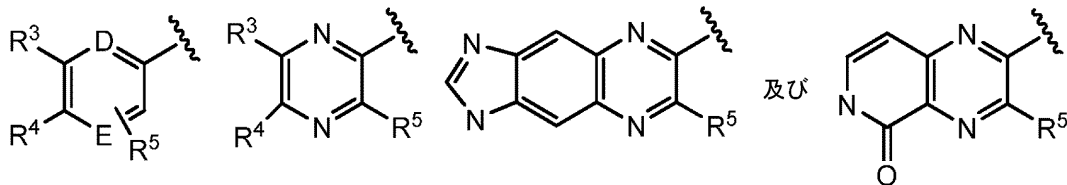


III

ここで、

R¹ 及び R² は独立して水素、C₁ - C₅ アルキル、ヒドロキシル、C₁ - C₅ アルコキシ又はアミンであり、p は 1 ~ 6 の整数であり、A は 5 - 14 の炭素環式、二環式又は三環式芳香族環又はヘテロ芳香族環であり、これはハロゲン、OH、アミノ、ジアルキルアミノ、モノアルキルアミノ、C₁ - C₆ -アルキル又はフェニルで置換されていてもよく、これはハロゲン、OH、C₁ - C₃ アルキル又はシクロプロピルメチルで置換されていてもよく；一実施態様では A は次の構造の内一つを有し、

10



20

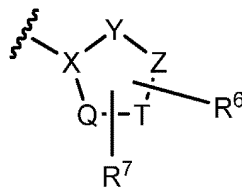
ここで、D 及び E は、独立して -CH 又は N であり、

ここで、R³ 及び R⁴ は、各々独立して水素、ハロゲン、OH、アミノ、ジアルキルアミノ、モノアルキルアミノ又は C₁ - C₆ -アルキルであり、これはハロゲン、OH、C₁ - C₃ アルキル又はシクロプロピルメチルで置換されていてもよく、

R⁵ は、ハロゲン、OH、アミノ、ジアルキルアミノ、モノアルキルアミノ又は C₁ - C₆ -アルキルで置換されていてもよく、これはハロゲン、OH、C₁ - C₃ アルキル又はシクロプロピルメチルで置換されていてもよい 5 又は 6 員の芳香族環又はヘテロ芳香族環であり、一実施態様では R⁵ はフェニルであり、

30

B は次の式を有する芳香族の、ヘテロ芳香族のサイクリック又はヘテロサイクリック環であり、



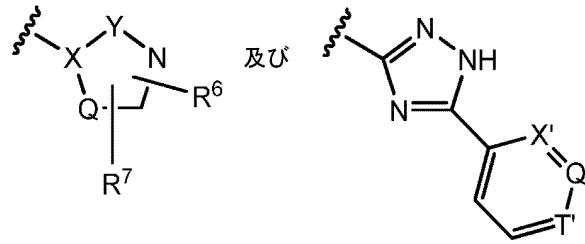
ここで、Q、T、X 及び Y は各々、-CH、-CH₂、C=O、N 又は O から成る群から独立して選択され、

40

Z は -CH、-CH₂、C=O、N、O 又は -C=C- であり、

R⁶ 及び R⁷ は水素、ハロゲン、カルボニル及び 5 又は 6 員の芳香族又はヘテロ芳香族環 (ハロゲン、OH、アミノ、ジアルキルアミノ、モノアルキルアミノ又は C₁ - C₆ -アルキルで置換されていてもよく、これはハロゲン、OH、C₁ - C₃ アルキル又はシクロプロピルメチルで置換されていてもよい) から成る群から独立して選択され、一実施態様では R⁶ 又は R⁷ はピリジニルであるか、又は R⁶ 及び R⁷ は共に、5 - 6 員の芳香族の、ヘテロ芳香族の、サイクリック又はヘテロサイクリック環を形成し、これはハロゲン、OH、アミノ、ジアルキルアミノ、モノアルキルアミノ又は C₁ - C₆ -アルキルで置換されていてもよく、これはハロゲン、OH、C₁ - C₃ アルキル又はシクロプロピルメチルで置換されていてもよく、一実施態様では、B は次の構造の内一つを有し、

50

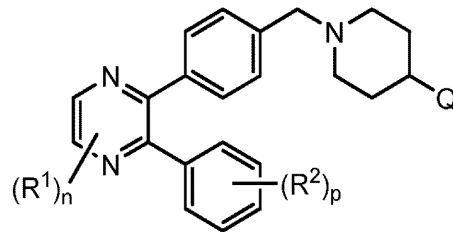


ここでX、Y、Q、R⁶及びR⁷は上記の通りであり、X'、Q'及びT'は-CH又はNである。

10

【0104】

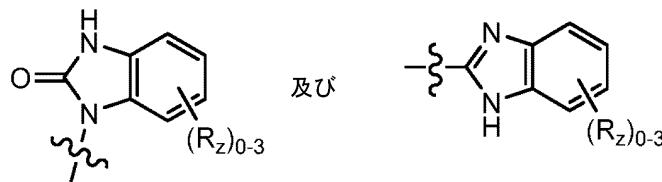
別の実施態様では、AKTインヒビターは次の式を有する化合物



20

(上式中、

aは0又は1であり、bは0又は1であり、mは0、1又は2であり、nは0、1又は2であり、pは0、1又は2であり、rは0又は1であり、sは0又は1であり、Qは、-NR⁷R⁸、



30

から選択され、

R¹は、(C=O)_aO_bC₁-C₆アルキル、(C=O)_aO_bアリール、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、(C=O)_aO_bヘテロシクリル、(C=O)_aO_bC₃-C₆シクロアルキル、CO₂H、ハロゲン、CN、OH、O_bC₁-C₆ペルフルオロアルキル、O_a(C=O)_bNR⁷R⁸、NR^c(C=O)NR⁷R⁸、S(O)_mR^a、S(O)₂NR⁷R⁸、NR^cS(O)_mR^a、オキソ、CHO、NO₂、NR^c(C=O)O_bR^a、O(C=O)O_bC₁-C₆アルキル、O(C=O)O_bC₃-C₆シクロアルキル、O(C=O)O_bアリール、及びO(C=O)O_b-複素環から独立して選択され、ここで、前記アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、ヘテロシクリル、及びシクロアルキルは、R²から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよく、

40

R²は、C₁-C₆アルキル、アリール、ヘテロシクリル、CO₂H、ハロ、CN、OH及びS(O)₂NR⁷R⁸から独立して選択され、ここで前記アルキル、アリール及びヘテロシクリルはR²から選択される1、2又は3の置換基で置換されていてもよく、

R⁷及びR⁸は、H、(C=O)O_bC₁-C₁₀アルキル、(C=O)O_bC₃-C₈シクロアルキル、(C=O)O_bアリール、(C=O)O_bヘテロシクリル、C₁-C₁₀アルキル、アリール、C₂-C₁₀アルケニル、C₂-C₁₀アルキニル、ヘテロシクリル、C₃-C₈シクロアルキル、SO₂R^a及び(C=O)NR^bから独立して選択され、ここで、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル(heterocyclic)、アルケニル、及びアルキニルはR²から選択される一又は複数の置換基で置換されていて

50

もよく、又は

R^7 及び R^8 はそれらが結合する窒素と共に、各環に 5-7 員を有する単環系又は二環系複素環を形成し、窒素の他に、N、O 及び S から選択される 1 又は 2 の更なるヘテロ原子を有していてもよく、前記単環系又は二環系複素環は R^2 から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよく、

R^2 は、 $(C=O)_r O_s (C_1-C_{10})$ アルキル、 $O_r (C_1-C_3)$ ペルフルオロアルキル、 (C_0-C_6) アルキレン- $S(O)_m R^a$ 、オキソ、OH、ハロ、CN、 $(C=O)_r O_s (C_2-C_{10})$ アルケニル、 $(C=O)_r O_s (C_2-C_{10})$ アルキニル、 $(C=O)_r O_s (C_3-C_6)$ シクロアルキル、 $(C=O)_r O_s (C_0-C_6)$ アルキレン-アリール、 $(C=O)_r O_s (C_0-C_6)$ アルキレン-ヘテロシクリル、 $(C=O)_r O_s (C_0-C_6)$ アルキレン- $N(R^b)_2$ 、 $C(O)R^a$ 、 (C_0-C_6) アルキレン- $CO_2 R^a$ 、 $C(O)H$ 、 (C_0-C_6) アルキレン- $CO_2 H$ 、 $C(O)N(R^b)_2$ 、 $S(O)_m R^a$ 、及び $S(O)_2 N(R^b)_2 NR^c$ ($C=O)O_b R^a$ 、 $O(C=O)O_b C_1-C_{10}$ アルキル、 $O(C=O)O_b C_3-C_8$ シクロアルキル、 $O(C=O)O_b$ アリール、及び $O(C=O)O_b$ -複素環から選択され、ここで前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、及びヘテロシクリルは、 R^b 、OH、 (C_1-C_6) アルコキシ、ハロゲン、 $CO_2 H$ 、CN、 $O(C=O)C_1-C_6$ アルキル、オキソ、及び $N(R^b)_2$ から選択される 3 つまでの置換基で置換されていてもよく、

10

R^a は、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_3-C_6) シクロアルキル、アリール又はヘテロシクリルであり、

20

R^b は、H、 (C_1-C_6) アルキル、アリール、ヘテロシクリル、 (C_3-C_6) シクロアルキル、 $(C=O)OC_1-C_6$ アルキル、 $(C=O)C_1-C_6$ アルキル又は $S(O)_2 R^a$ であり、

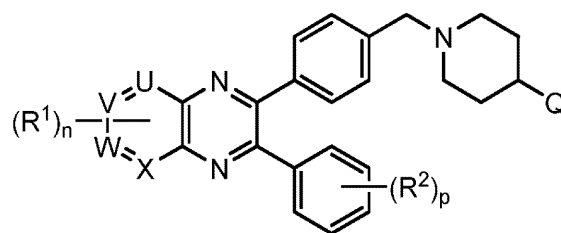
R^c は、H、 C_1-C_6 アルキル、アリール、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、ヘテロシクリル、 C_3-C_8 シクロアルキル及び C_1-C_6 ペルフルオロアルキルから選択され、ここで前記アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル(heterocyclic)、アルケニル、及びアルキニルは R^2 から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよい)

又はその薬学的に許容可能な塩又は立体異性体を含む。

30

【0105】

別の実施態様では、AKT インヒビターは、

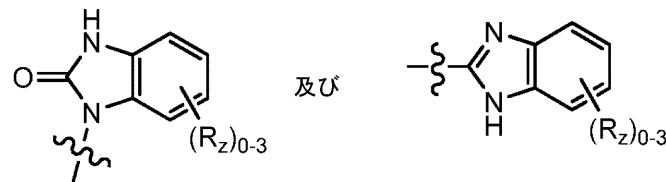


(上式中、

40

a は 0 又は 1 であり、b は 0 又は 1 であり、m は 0、1 又は 2 であり、n は 0、1、2 又は 3 であり、p は 0、1 又は 2 であり、r は 0 又は 1 であり、s は 0 又は 1 であり、u、v、w 及び x は CH 及び N から独立して選択され、ただし、u、v、w 及び x の内一つのみが N であり得、

Q は、 $-NR^5 R^6$ 、



から選択され、

R^1 は、 $(C=O)_a O_b C_{1-C_6}$ アルキル、 $(C=O)_a O_b$ アリール、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 $(C=O)_a O_b$ ヘテロシクリル、 $(C=O)_a O_b C_3-C_6$ シクロアルキル、 CO_2H 、ハロゲン、 CN 、 OH 、 $O_b C_{1-C_6}$ ペルフルオロアルキル、 $O_a (C=O)_b NR^7 R^8$ 、 $NR^c (C=O) NR^7 R^8$ 、 $S(O)_m R^a$ 、 $S(O)_2 NR^7 R^8$ 、 $NR^c S(O)_m R^a$ 、オキソ、 CHO 、 NO_2 、 $NR^c (C=O) O_b R^a$ 、 $O(C=O) O_b C_{1-C_6}$ アルキル、 $O(C=O) O_b C_3-C_6$ シクロアルキル、 $O(C=O) O_b$ アリール、及び $O(C=O) O_b$ -複素環から独立して選択され、ここで前記アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、ヘテロシクリル、及びシクロアルキルは、 R^2 から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよく、

R^2 は、 C_1-C_6 アルキル、アリール、ヘテロシクリル、 CO_2H 、ハロ、 CN 、 OH 及び $S(O)_2 NR^7 R^8$ から独立して選択され、ここで前記アルキル、アリール及びヘテロシクリルは、 R^2 から選択される 1、2 又は 3 の置換基で置換されていてもよく、

R^7 及び R^8 は、 H 、 $(C=O) O_b C_{1-C_{10}}$ アルキル、 $(C=O) O_b C_3-C_8$ シクロアルキル、 $(C=O) O_b$ アリール、 $(C=O) O_b$ ヘテロシクリル、 C_1-C_{10} アルキル、アリール、 C_2-C_{10} アルケニル、 C_2-C_{10} アルキニル、ヘテロシクリル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 $SO_2 R^a$ 及び $(C=O) NR^b_2$ から独立して選択され、ここで前記アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル(heterocyclic)、アルケニル、及びアルキニルは、 R^2 から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよく、又は

R^7 及び R^8 はそれらが結合する窒素と共に、各環に 5 - 7 員を有する単環系又は二環系複素環を形成し、窒素の他に、 N 、 O 及び S から選択される 1 又は 2 の更なるヘテロ原子を有していてもよく、前記単環系又は二環系複素環は R^2 から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよく、

R^2 は、 $(C=O)_r O_s (C_1-C_{10})$ アルキル、 $O_r (C_1-C_3)$ ペルフルオロアルキル、 (C_0-C_6) アルキレン- $S(O)_m R^a$ 、オキソ、 OH 、ハロ、 CN 、 $(C=O)_r O_s (C_2-C_{10})$ アルケニル、 $(C=O)_r O_s (C_2-C_{10})$ アルキニル、 $(C=O)_r O_s (C_3-C_6)$ シクロアルキル、 $(C=O)_r O_s (C_0-C_6)$ アルキレン-アリール、 $(C=O)_r O_s (C_0-C_6)$ アルキレン-ヘテロシクリル、 $(C=O)_r O_s (C_0-C_6)$ アルキレン- $N(R^b)_2$ 、 $C(O)R^a$ 、 (C_0-C_6) アルキレン- $CO_2 R^a$ 、 $C(O)H$ 、 (C_0-C_6) アルキレン- $CO_2 H$ 、 $C(O)N(R^b)_2$ 、 $S(O)_m R^a$ 、及び $S(O)_2 N(R^b)_2 NR^c (C=O) O_b R^a$ 、 $O(C=O) O_b C_{1-C_{10}}$ アルキル、 $O(C=O) O_b C_3-C_8$ シクロアルキル、 $O(C=O) O_b$ アリール、及び $O(C=O) O_b$ -複素環から選択され、ここで前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、及びヘテロシクリルは、 R^b 、 OH 、 (C_1-C_6) アルコキシ、ハロゲン、 $CO_2 H$ 、 CN 、 $O(C=O) C_{1-C_6}$ アルキル、オキソ、及び $N(R^b)_2$ から選択される 3 つまでの置換基で置換されていてもよく、

R^a は、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_3-C_6) シクロアルキル、アリール又はヘテロシクリルであり、

R^b は、 H 、 (C_1-C_6) アルキル、アリール、ヘテロシクリル、 (C_3-C_6) シクロアルキル、 $(C=O) O C_{1-C_6}$ アルキル、 $(C=O) C_{1-C_6}$ アルキル又は $S(O)_2 R^a$ であり

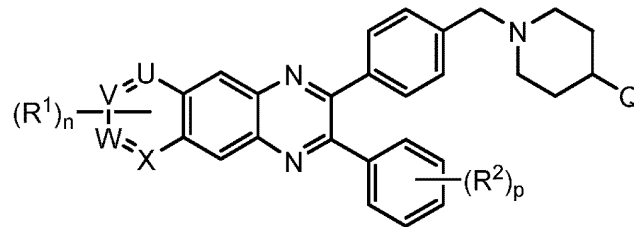
R^c は、 H 、 C_1-C_6 アルキル、アリール、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、ヘテロシクリル、 C_3-C_8 シクロアルキル及び C_1-C_6 ペルフルオロアルキルが

ら選択され、ここで前記アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシリル(heterocyclic)、アルケニル、及びアルキニルは、 R^2 から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよい)

又はその薬学的に許容可能な塩又は立体異性体を含む。

【0106】

別の実施態様では、A K Tインヒビターは、

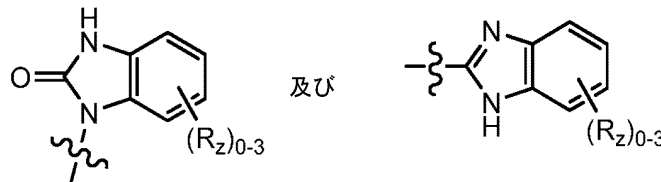


10

(上式中、

aは0又は1であり、bは0又は1であり、mは0、1又は2であり、nは0、1、2又は3であり、pは0、1又は2であり、rは0又は1であり、sは0又は1であり、u、v、及びxはCH及びNから独立して選択され、Wは結合、CH又はNであり、Qは $-NR^5R^6$ 、

20



から選択され、

R^1 は、 $(C=O)_aO_bC_1-C_6$ アルキル、 $(C=O)_aO_b$ アリール、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 $(C=O)_aO_b$ ヘテロシリル、 $(C=O)_aO_bC_3-C_6$ シクロアルキル、 CO_2H 、ハロゲン、CN、OH、 $O_bC_1-C_6$ ペルフルオロアルキル、 $O_a(C=O)_bNR^7R^8$ 、 $NR^c(C=O)NR^7R^8$ 、 $S(O)_mR^a$ 、 $S(O)_2NR^7R^8$ 、 $NR^cS(O)_mR^a$ 、オキソ、CHO、 NO_2 、 $NR^c(C=O)O_bR^a$ 、 $O(C=O)O_bC_1-C_6$ アルキル、 $O(C=O)O_bC_3-C_6$ シクロアルキル、 $O(C=O)O_b$ アリール、及び $O(C=O)O_b$ -複素環から独立して選択され、ここで前記アルキル、アリール、アルケニル、アルキニル、ヘテロシリル、及びシクロアルキルは、 R^2 から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよく、

30

R^2 は、 C_1-C_6 アルキル、アリール、ヘテロシリル、 CO_2H 、ハロ、CN、OH及び $S(O)_2NR^7R^8$ から独立して選択され、ここで前記アルキル、アリール及びヘテロシリルは R^2 から選択される1、2又は3の置換基で置換されていてもよく、

R^7 及び R^8 は、H、 $(C=O)O_bC_1-C_{10}$ アルキル、 $(C=O)O_bC_3-C_8$ シクロアルキル、 $(C=O)O_b$ アリール、 $(C=O)O_b$ ヘテロシリル、 C_1-C_{10} アルキル、アリール、 C_2-C_{10} アルケニル、 C_2-C_{10} アルキニル、ヘテロシリル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 SO_2R^a 及び $(C=O)NR^b$ から独立して選択され、ここで前記アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシリル(heterocyclic)、アルケニル、及びアルキニルは、 R^2 から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよく、又は

40

R^7 及び R^8 はそれらが結合する窒素と共に、各環に5-7員を有する単環系又は二環系複素環を形成し、窒素の他に、N、O及びSから選択される1又は2の更なるヘテロ原子を有していてもよく、前記単環系又は二環系複素環は R^2 から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよく、

50

R^z は、 $(C=O)_r O_s (C_1-C_{10})$ アルキル、 $O_r (C_1-C_3)$ ペルフルオロアルキル、 (C_0-C_6) アルキレン- $S(O)_m R^a$ 、オキソ、OH、ハロ、CN、 $(C=O)_r O_s (C_2-C_{10})$ アルケニル、 $(C=O)_r O_s (C_2-C_{10})$ アルキニル、 $(C=O)_r O_s (C_3-C_6)$ シクロアルキル、 $(C=O)_r O_s (C_0-C_6)$ アルキレン-アリール、 $(C=O)_r O_s (C_0-C_6)$ アルキレン-ヘテロシクリル、 $(C=O)_r O_s (C_0-C_6)$ アルキレン- $N(R^b)_2$ 、 $C(O)R^a$ 、 (C_0-C_6) アルキレン- $CO_2 R^a$ 、 $C(O)H$ 、 (C_0-C_6) アルキレン- $CO_2 H$ 、 $C(O)N(R^b)_2$ 、 $S(O)_m R^a$ 、及び $S(O)_2 N(R^b)_2 NR^c$ ($C=O)O_b R^a$ 、 $O(C=O)O_b C_1-C_{10}$ アルキル、 $O(C=O)O_b C_3-C_8$ シクロアルキル、 $O(C=O)O_b$ アリール、及び $O(C=O)O_b$ -複素環から選択され、ここで前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、及びヘテロシクリルは、 R^b 、OH、 (C_1-C_6) アルコキシ、ハロゲン、 $CO_2 H$ 、CN、 $O(C=O)C_1-C_6$ アルキル、オキソ、及び $N(R^b)_2$ から選択される3つまでの置換基で置換されているとしてもよく、

10

R^a は、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_3-C_6) シクロアルキル、アリール又はヘテロシクリルであり、

R^b は、H、 (C_1-C_6) アルキル、アリール、ヘテロシクリル、 (C_3-C_6) シクロアルキル、 $(C=O)OC_1-C_6$ アルキル、 $(C=O)C_1-C_6$ アルキル又は $S(O)_2 R^a$ であり、

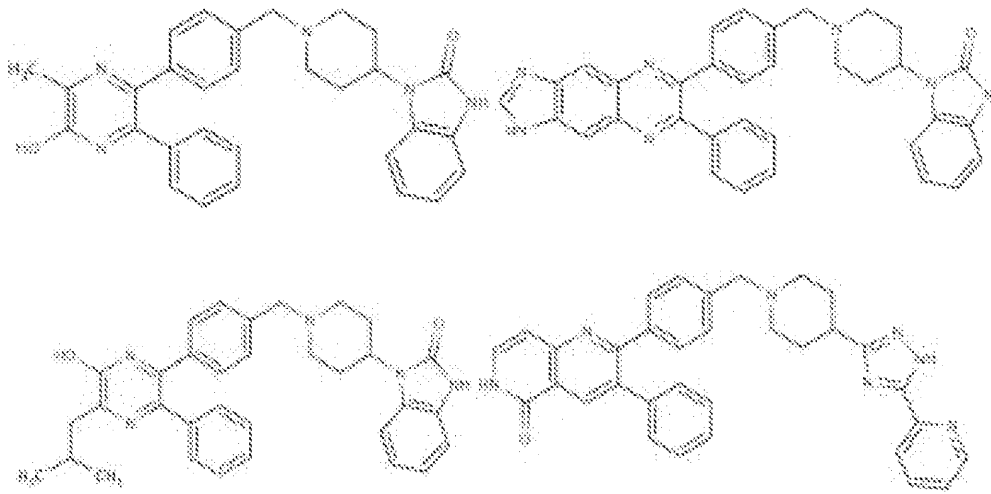
R^c は、H、 C_1-C_6 アルキル、アリール、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、ヘテロシクリル、 C_3-C_8 シクロアルキル及び C_1-C_6 ペルフルオロアルキルから選択され、ここで前記アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル(heterocyclic)、アルケニル、及びアルキニルは、 R^z から選択される一又は複数の置換基で置換されているとしてもよい)

20

又はその薬学的に許容可能な塩又は立体異性体を含む。

【0107】

例示的な AKT インヒビターは



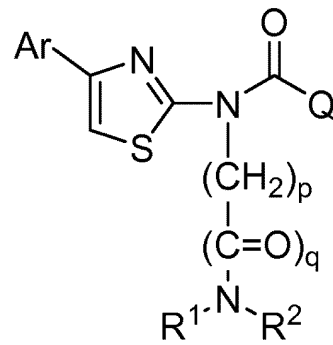
30

40

及びその塩を含む。

【0108】

一実施態様では、キナーゼインヒビターは AKT-1 選択的インヒビターであり、式 I V の化合物



10

及びその薬学的に許容可能な塩であり、ここで

Ar は、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、及び置換ヘテロアリールから選択され、

Q は、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、置換シクロヘテロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、及び置換ヘテロアリールから選択され、

R¹ 及び R² は、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、及び置換ヘテロアリールから独立して選択されるか、又は R¹ 及び R² は、R¹ 及び R² が結合される窒素と共にシクロヘテロアルキル、置換シクロヘテロアルキル、ヘテロアリール、及び置換ヘテロアリールから選択される環を形成し、

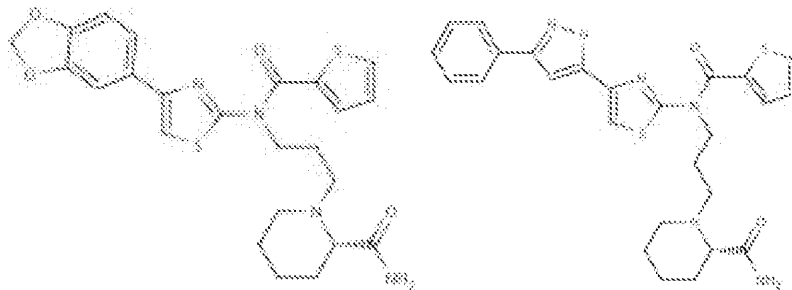
20

p は、2、3、4、及び5から選択され、

q は、0又は1である。

【0109】

式IVの化合物は、

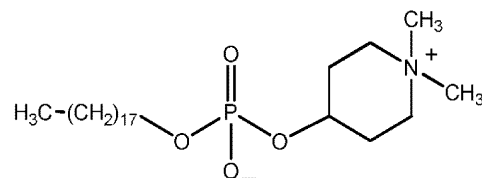


30

及びその塩を含む。

【0110】

別の実施態様は、次の式を有するペリホシン等のAKTインヒビターを含む



40

【0111】

別の実施態様は、抗AKT抗体及び抗AKT DNA又はRNA等のAKTインヒビターを含む。

【0112】

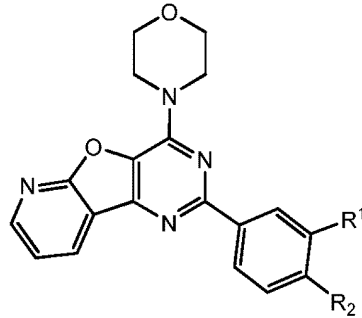
別の実施態様では、オリゴヌクレオチド等のAKTインヒビターを含み、配列：5' c

50

c a g c c c c c a c c a g t c c a c t 3'、5' c g c c a a g g a g a t c a t g
c a g c 3'、5' g c t g c a t g a t c t c c t t g g c g 3'、5' a g a t a g
c t g g t g a c a g a c a g 3'、5' c g t g g a g a g a t c a t c t g a g g 3
'、5' t c g a a a a g g t c a a g t g c t a c 3'、5' t g g t g c a g c g g
c a g c g g c a g 3' 及び 5' g g c g c g a g c g c g g g c c t a g c 3' を有す
るアンチセンスオリゴヌクレオチドを含む。

【0113】

別の実施態様では、PI3-kインヒビターは式Vの化合物



V

又はその薬学的に許容可能な塩であり、ここで

R¹ 及び R² は水素、ハロゲン、C₁₋₆アルキル、-NR^dR^e、-SR^d、-OR^d、
-C(O)OR^d、-C(O)NR^dR^e、-C(O)R^d、-NR^dC(O)R^e、-OC(O)R^f
、-NR^dC(O)NR^dR^e、-OC(O)NR^dR^e、-C(=NOR^d)NR^dR^e、-NR^d
C(=N-CN)NR^dR^e、-NR^dS(O)₂NR^dR^e、-S(O)₂R^d、-S(O)₂
R^dR^e、-R^f、-NO₂、-N₃、=O、-CN、-(CH₂)₁₋₄-NR^dR^e、-(CH
2)₁₋₄-SR^d、-(CH₂)₁₋₄-OR^d、-(CH₂)₁₋₄-C(O)OR^d、-(CH₂)<sub>1
-4</sub>-C(O)NR^dR^e、-(CH₂)₁₋₄-C(O)R^d、-(CH₂)₁₋₄-NR^dC(O)R^e
、-(CH₂)₁₋₄-OC(O)R^f、-(CH₂)₁₋₄-NR^dC(O)NR^dR^e、-(CH₂)
1-4-OC(O)NR^dR^e、-(CH₂)₁₋₄-C(=NOR^d)NR^dR^e、-(CH₂)<sub>1-
4</sub>-NR^dC(=N-CN)NR^dR^e、-(CH₂)₁₋₄-NR^dS(O)₂NR^dR^e、-(C
H₂)₁₋₄-S(O)₂R^d、-(CH₂)₁₋₄-S(O)₂NR^dR^e、-(CH₂)₁₋₄-NO
2、-(CH₂)₁₋₄-N₃ or -(CH₂)₁₋₄-CNから独立して選択され、ここでR^d 及
びR^e は各々、水素、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C
2-6アルキニル、C₃₋₇シクロアルキル、C₃₋₇ヘテロシクロアルキル、フェニル及
び-(CH₂)₁₋₄-フェニルから独立して選択されるか、又はR^d 及びR^e は、同じ窒素
に結合される場合、組み合わせさせて3-~6-員の環を形成し、R^f はC₁₋₆アルキル、
C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₇シクロアルキル、C₃₋₇ヘテロシクロアルキル、フェニ
ル及び-(CH₂)₁₋₄-フェニルから選択され、

又は、R¹ 及びR² はそれらが結合する原子と共に、オキソ、ハロゲン、C₁₋₃ア
ルキル又はCF₃で置換されていてもよい融合された5-又は6-員のヘテロシクリル又は
ヘテロアリアル環を形成する。

【0114】

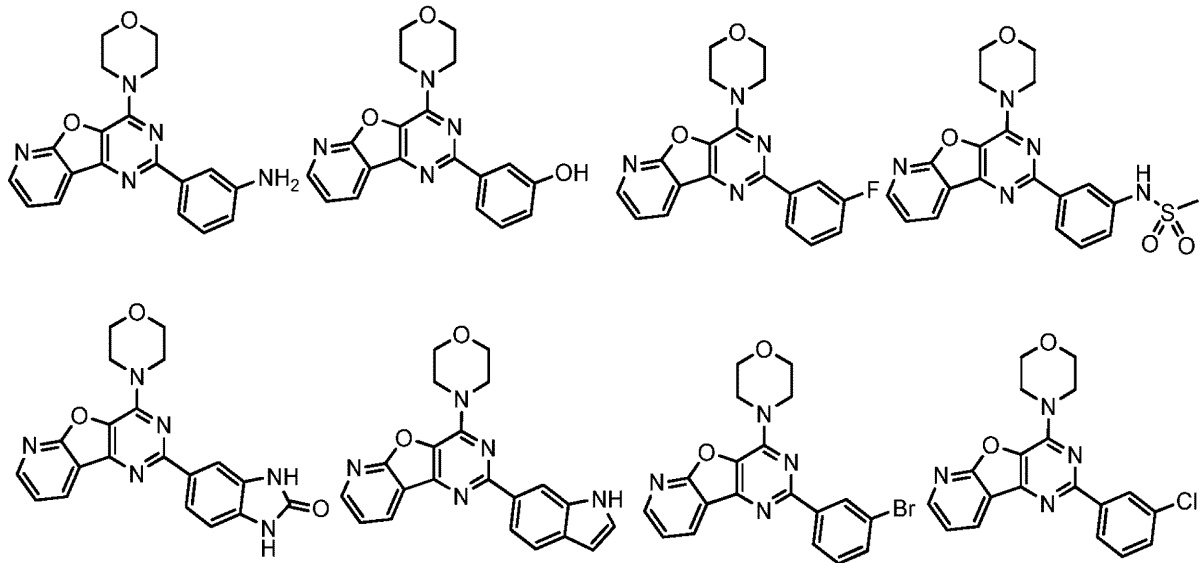
PI3-kインヒビターの例は次を含む

10

20

30

40



10

20

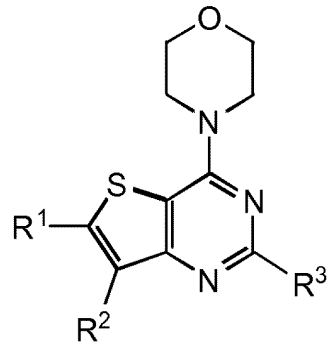
30

40

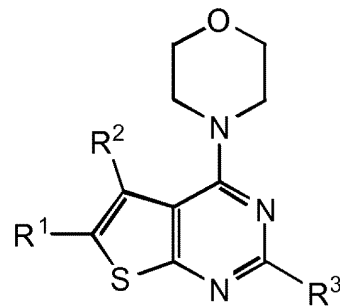
50

【0115】

一実施態様では、PI3Kキナーゼインヒビターは式VI及びVIIの化合物、



VI



VII

その立体異性体及び薬学的に許容可能な塩であり、ここで

R^1 は、H、F、Cl、Br、I、CN、 $-(CR^{14}R^{15})_mNR^{10}R^{11}$ 、 $-C(R^{14}R^{15})_nNR^{12}C(=Y)R^{10}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{12}S(O)_2R^{10}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_mOR^{10}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_nS(O)_2R^{10}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_nS(O)_2NR^{10}R^{11}$ 、 $-C(OR^{10})R^{11}R^{14}$ 、 $-C(=Y)R^{10}$ 、 $-C(=Y)OR^{10}$ 、 $-C(=Y)NR^{10}R^{11}$ 、 $-C(=Y)NR^{12}OR^{10}$ 、 $-C(=O)NR^{12}S(O)_2R^{10}$ 、 $-C(=O)NR^{12}(CR^{14}R^{15})_mNR^{10}R^{11}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{12}C(=Y)R^{11}$ 、 $-NR^{12}C(=Y)OR^{11}$ 、 $-NR^{12}C(=Y)NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{12}S(O)_2R^{10}$ 、 $-NR^{12}SO_2NR^{10}R^{11}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-S(O)_2R^{10}$ 、 $-S(O)_2NR^{10}R^{11}$ 、 $-SC(=Y)R^{10}$ 、 $-SC(=Y)OR^{10}$ 、 C_1-C_{12} アルキル、 C_2-C_8 アルケニル、 C_2-C_8 アルキニル、 C_3-C_{12} カルボシクリル、 C_2-C_{20} ヘテロシクリル、 C_6-C_{20} アリール、及び C_1-C_{20} ヘテロアリールから選択され、

R^2 は、H、F、Cl、Br、I、CN、 CF_3 、 $-NO_2$ 、 $-C(=Y)R^{10}$ 、 $-C(=Y)OR^{10}$ 、 $-C(=Y)NR^{10}R^{11}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_mNR^{10}R^{11}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_nOR^{10}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_t-NR^{12}C(=O)(CR^{14}R^{15})NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{12}C(=Y)R^{10}$ 、 $-NR^{12}C(=Y)OR^{10}$ 、 $-NR^{12}C(=Y)NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{12}SO_2R^{10}$ 、 OR^{10} 、 $-OC(=Y)R^{10}$ 、 $-OC(=Y)OR^{10}$ 、 $-OC(=Y)NR^{10}R^{11}$ 、 $-OS(O)_2(OR^{10})$ 、 $-OP(=Y)(OR^{10})(OR^{11})$ 、 SR^{10} 、 $-S(O)R^{10}$ 、 $-S(O)_2R^{10}$

、 $-S(O)_2NR^{10}R^{11}$ 、 $-S(O)(OR^{10})$ 、 $-S(O)_2(OR^{10})$ 、 $-SC(=Y)R^{10}$ 、 $-SC(=Y)OR^{10}$ 、 $-SC(=Y)NR^{10}R^{11}$ 、 C_1-C_{12} アルキル、 C_2-C_8 アルケニル、 C_2-C_8 アルキニル、 C_3-C_{12} カルボシクリル、 C_2-C_{20} ヘテロシクリル、 C_6-C_{20} アリアル、及び C_1-C_{20} ヘテロアリアルから選択され、

R^3 は、炭素結合単環系ヘテロアリアル、炭素結合融合二環系 C_3-C_{20} ヘテロシクリル、又は炭素結合融合二環系 C_1-C_{20} ヘテロアリアルであり、ここで単環系ヘテロアリアル、融合二環系 C_3-C_{20} ヘテロシクリル、及び融合二環系 C_1-C_{20} ヘテロアリアルは、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-C(O)R^{10}$ 、 $-NR^{10}C(O)R^{11}$ 、 $-N(C(O)R^{11})_2$ 、 $-NR^{10}C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{12}S(O)_2R^{10}$ 、 $-C(=O)OR^{10}$ 、 $-C(=O)NR^{10}R^{11}$ 、 C_1-C_{12} アルキル及び $(C_1-C_{12}$ アルキル) $-OR^{10}$ から選択される—又は複数の基で置換されていてもよく、

R^{10} 、 R^{11} 及び R^{12} は独立してH、 C_1-C_{12} アルキル、 C_2-C_8 アルケニル、 C_2-C_8 アルキニル、 C_3-C_{12} カルボシクリル、 C_2-C_{20} ヘテロシクリル、 C_6-C_{20} アリアル、又は C_1-C_{20} ヘテロアリアルであり、

又は R^{10} 及び R^{11} はそれらが結合する窒素と共に、オキソ、 $(CH_2)_mOR^{12}$ 、 $NR^{12}R^{12}$ 、 CF_3 、F、Cl、Br、I、 SO_2R^{12} 、 $C(=O)R^{12}$ 、 $NR^{12}C(=Y)R^{12}$ 、 $NR^{12}S(O)_2R^{12}$ 、 $C(=Y)NR^{12}R^{12}$ 、 C_1-C_{12} アルキル、 C_2-C_8 アルケニル、 C_2-C_8 アルキニル、 C_3-C_{12} カルボシクリル、 C_2-C_{20} ヘテロシクリル、 C_6-C_{20} アリアル及び C_1-C_{20} ヘテロアリアルから独立して選択される—又は複数の基で置換されていてもよい C_2-C_{20} 複素環を形成し、

R^{14} 及び R^{15} はH、 C_1-C_{12} アルキル、又は $-(CH_2)_n$ -アリアルから独立して選択されるか、

又は R^{14} 及び R^{15} はそれらが結合する原子と共に、飽和又は部分的に不飽和の C_3-C_{12} 炭素環を形成し、ここで前記アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリアル、及びヘテロアリアルは、F、Cl、Br、I、CN、 CF_3 、 $-NO_2$ 、オキソ、 R^{10} 、 $-C(=Y)R^{10}$ 、 $-C(=Y)OR^{10}$ 、 $-C(=Y)NR^{10}R^{11}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_nNR^{10}R^{11}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_nOR^{10}$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{12}C(=Y)R^{10}$ 、 $-NR^{12}C(=Y)OR^{11}$ 、 $-NR^{12}C(=Y)NR^{10}R^{11}$ 、 $-(CR^{14}R^{15})_mNR^{12}SO_2R^{10}$ 、 $=NR^{12}$ 、 OR^{10} 、 $-OC(=Y)R^{10}$ 、 $-OC(=Y)OR^{10}$ 、 $-OC(=Y)NR^{10}R^{11}$ 、 $-OS(O)_2(OR^{10})$ 、 $-OP(=Y)(OR^{10})(OR^{11})$ 、 $-OP(OR^{10})(OR^{11})$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-S(O)R^{10}$ 、 $-S(O)_2R^{10}$ 、 $-S(O)_2NR^{10}R^{11}$ 、 $-S(O)(OR^{10})$ 、 $-S(O)_2(OR^{10})$ 、 $-SC(=Y)R^{10}$ 、 $-SC(=Y)OR^{10}$ 、 $-SC(=Y)NR^{10}R^{11}$ 、 C_1-C_{12} アルキル、 C_2-C_8 アルケニル、 C_2-C_8 アルキニル、 C_3-C_{12} カルボシクリル、 C_2-C_{20} ヘテロシクリル、 C_6-C_{20} アリアル、及び C_1-C_{20} ヘテロアリアルから独立して選択される—又は複数の基で置換されていてもよく、

YはO、S、又は NR^{12} であり、

mは0、1、2、3、4、5又は6であり、

nは1、2、3、4、5又は6である。

【0116】

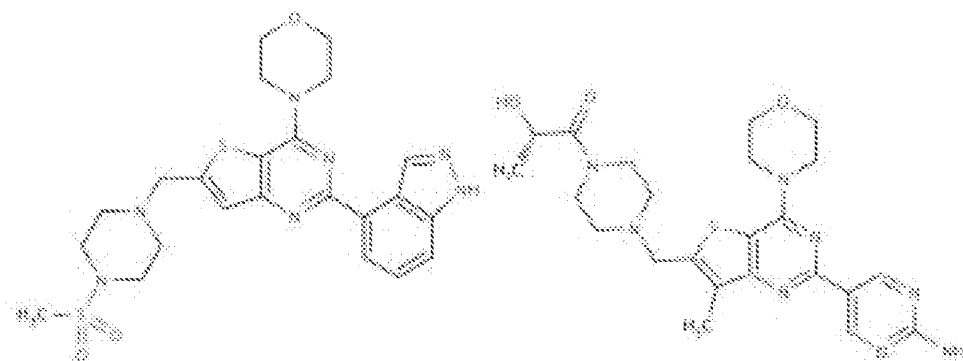
PI3kインヒビターの例は、次のもの

10

20

30

40



10

及びその塩を含む。

【0117】

別の実施態様は、抗PI3K抗体及び抗PI3K DNA又はRNA等のPI3kインヒビターを含む。

【0118】

式VI及びVIIの化合物の調製

式VI及びVIIの化合物は、化学分野において良く知られるものに類似したプロセスを含む合成経路によって合成され得、WO2006/046031を含み、全ての目的に対して出典明記によりその全体をここに援用する。開始材料はAldrich Chemicals (Milwaukee, WI)等の商業的供給源から一般的に入手可能であり、又は当業者に良く知られている方法を使用して容易に調製される(例えば、Louis F. Fieser and Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis, v. 1-19, Wiley, N.Y. (1967-1999 ed.), or Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlin, including supplements (Beilsteinオンライン・データベースからも入手可能)に一般的に記載されている方法によって調製される)。

20

【0119】

式VI及びVIIの化合物は、他のチオフェン、フラン、ピリミジン(US6608053; US6492383; US6232320; US6187777; US3763156; US3661908; US3475429; US5075305; US2003/220365; GB1393161; WO93/13664);及び他の複素環(Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Editors Katritzky and Rees, Pergamon Press, 1984に記載)を調製するための手順を使用して調製されうる。

30

【0120】

式VI及びVIIの化合物は薬学的に許容可能な塩に転換され得、塩は一般的な方法によって遊離化合物に転換され得る。薬学的に許容可能な塩の例は、無機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸及びリン酸;及び有機酸、例えばメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、エタンスルホン酸、アスパラギン酸及びグルタミン酸を有する塩を含む。塩はメシレート、ヒドロクロライド、ホスフェート、ベンゼンスルホナート又はサルフェートでありうる。塩は、モノ塩又はビス塩でありうる。例えば、メシレート塩はモノ-メシレート又はビス-メシレートでありうる。

40

【0121】

式VI及びVIIの化合物及び塩は、水和物又は溶媒和物としても存在しうる。

【0122】

中間体の官能基(例えば一級又は二級アミン)の保護は、式VI及びVII化合物の調製において必要でありうる。このような保護の必要性は、遠隔の官能性の性質及び調製方法の条件に依存して異なるであろう。適切なアミノ-保護基は、アセチル、トリフルオロアセチル、t-ブトキシカルボニル(BOC)、ベンジルオキシカルボニル(Cbz)及び9-フ

50

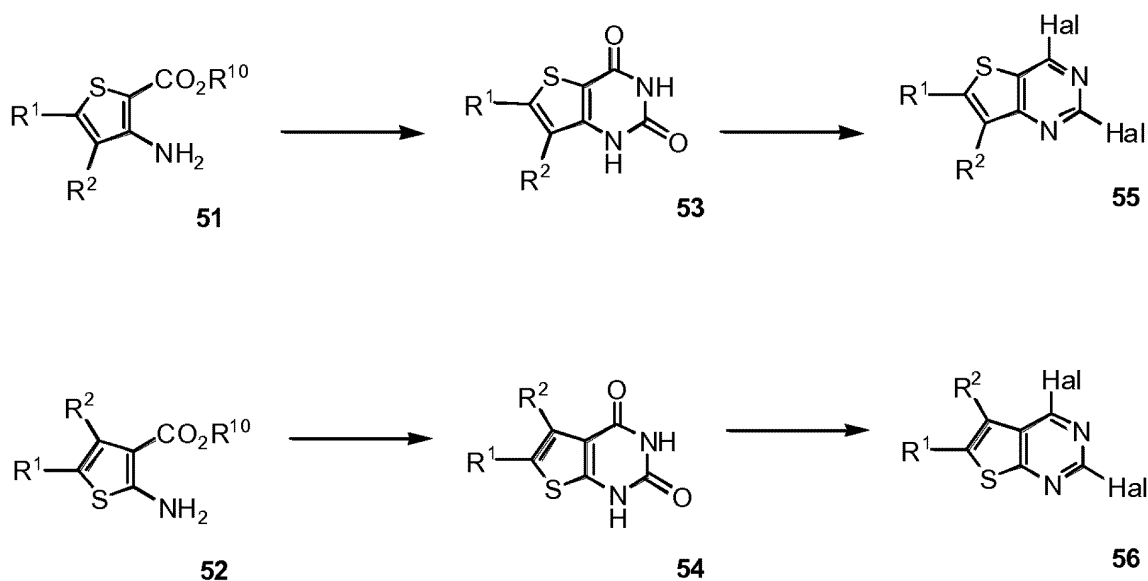
ルオレニルメチレンオキシカルボニル (Fmoc) を含む。このような保護の必要性は、当業者によって容易に決定される。保護基の一般的な概要及びそれらの使用については、T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, 1991を参照のこと。

【0123】

説明として、スキーム5-11は本発明の化合物並びに主要中間体の一般的な調製方法を示す。個々の反応工程のより詳細な説明については、下の実施例セクションを参照のこと。当業者は、他の合成経路が発明的化合物を合成するために使用されうることを理解するだろう。特定の開始材料及び試薬がスキームに示され、下で検討されるが、他の開始材料及び試薬が、様々な誘導体及び/又は反応条件をもたらすために容易に代用されうる。更に、下に記載の方法によって調製される多くの化合物は、本開示を考慮のもと、当業者に良く知られる一般的な化学を使用して更に修飾されてもよい。

10

【0124】



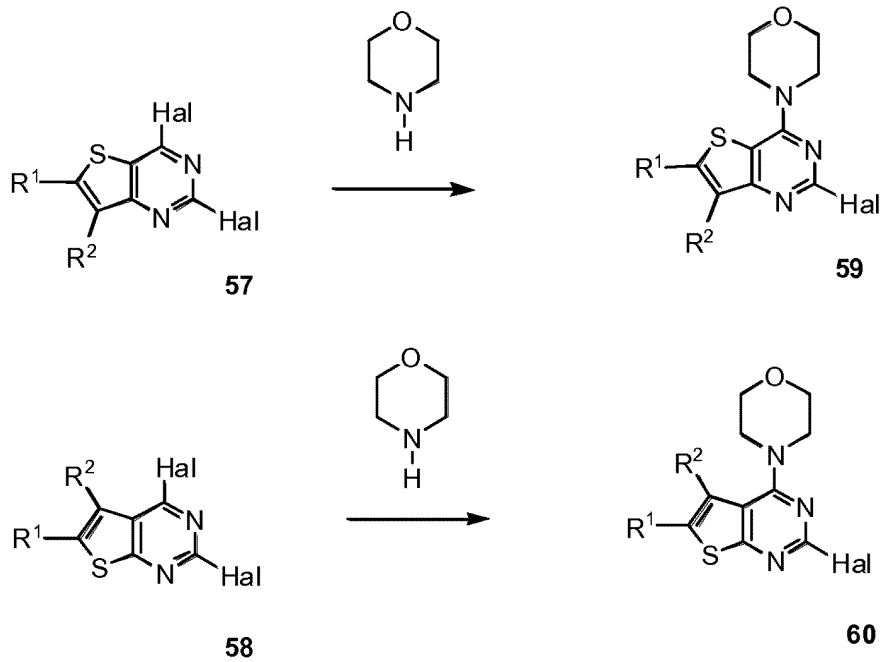
20

スキーム5

30

スキーム5は、それぞれ51及び52の2-カルボキシエステル、3-アミノチオフェン、及び2-アミノ、3-カルボキシエステルチオフェン試薬からのチエノピリミジン中間体55及び56の一般的な調製方法を示し、ここでHalはCl、Br、又はIであり、R¹、R²、及びR¹⁰は式VI及びVIIの化合物について定義した通りであるか、又はそれに対する前駆体又はプロドラッグである。

【0125】



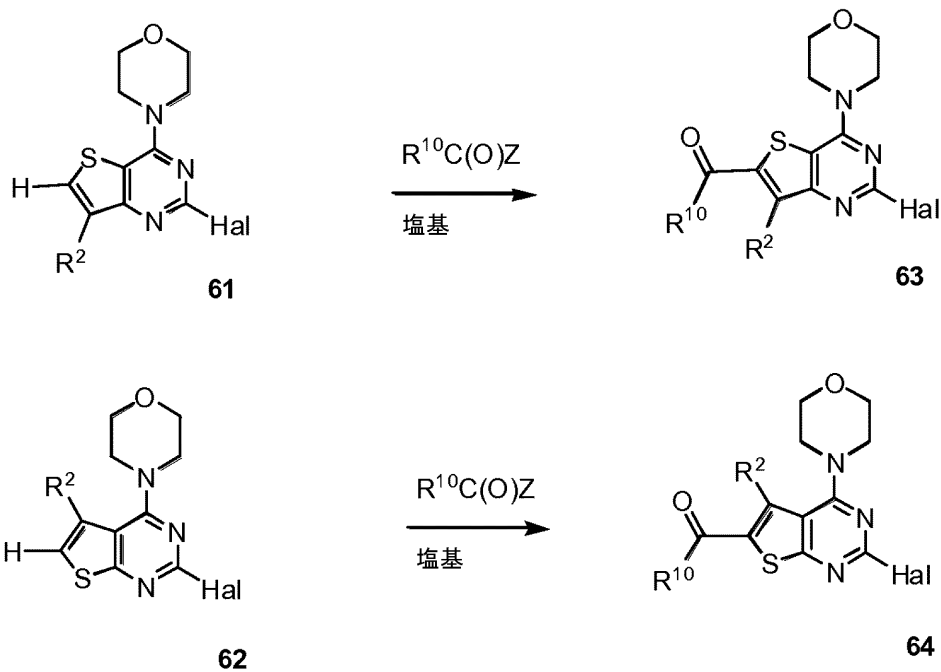
10

スキーム6

20

スキーム6は、有機溶媒中の塩基条件下において、ビス-ハロチエノピリミジン中間体57及び58からの4-ハライドをモルホリンで選択的に置換し、それぞれ2-ハロ、4-モルホリノチエノピリミジン化合物59及び60を調製する一般的方法を示し、ここでHalはCl、Br、又はIであり、R¹及びR²は式VI及びVII化合物について定義した通りであるか、又はそれに対する前駆体又はプロドラッグである。

【0126】



30

40

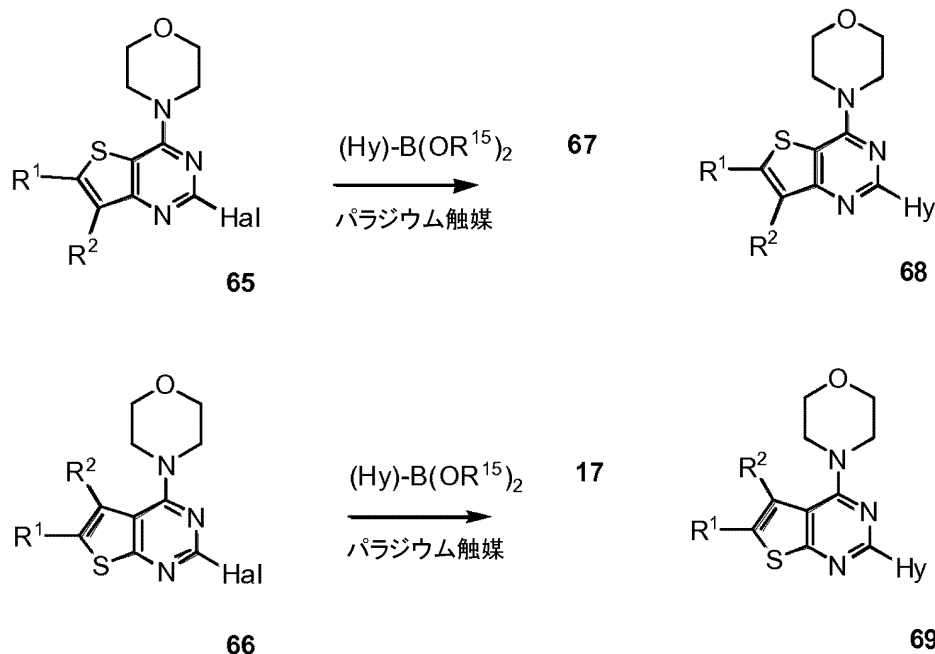
スキーム7

スキーム7は、2-ハロ、4-モルホリノ、6-水素チエノピリミジン化合物61及び62の6-位置を誘導体化する一般的な方法を示し、R¹はHである。6位置のプロトンを除去するためのリチウム化試薬による61又は62の処理と、その後のアシル化試薬R¹⁰

50

0 C(O)Zの添加(ここでZは脱離基、例えばハライド、NHSEステル、カルボキシレート、又はジアルキルアミノである)は、2-ハロ、4-モルホリノ、6-アシルチエノピリミジン化合物63及び64を生成し、ここでHalはCl、Br、又はIであり、 R^2 及び R^{10} は式VI及びVII化合物について定義した通りであるか、又はそれに対する前駆体又はプロドラッグである。6-ホルミル化合物($R^{10} = H$)を調製するための R^{10} C(O)Zの例は、N,N'-ジメチルホルムアミド(DMF)である。

【0127】



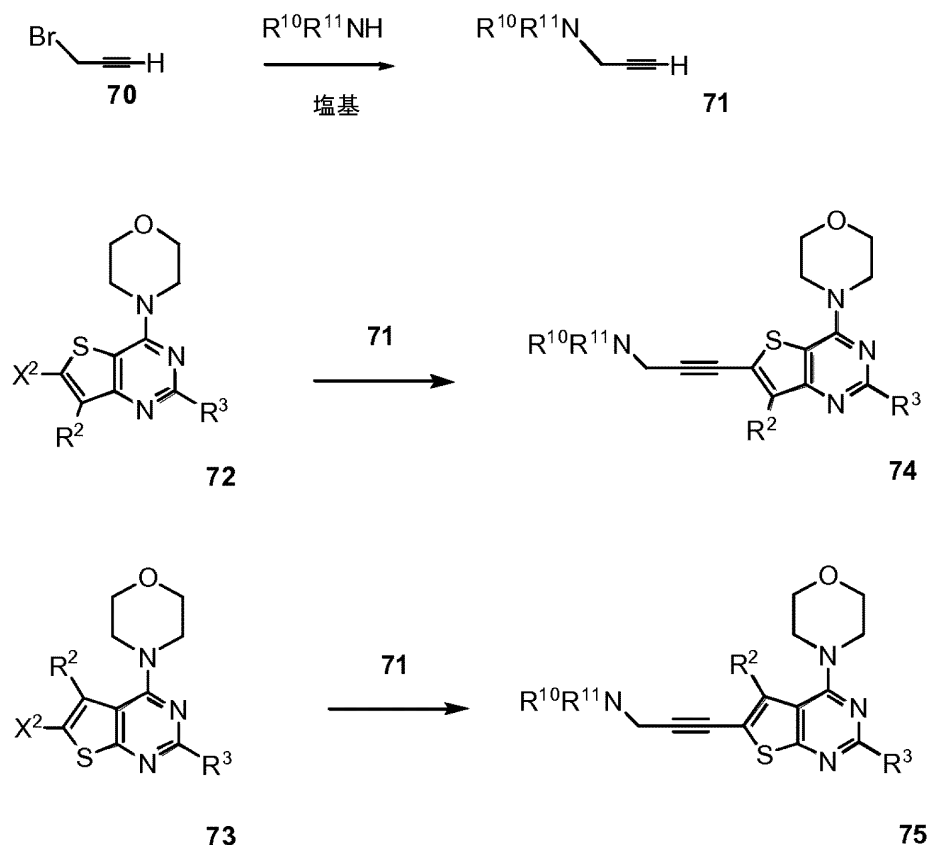
スキーム8

スキーム8は、単環系ヘテロアリール、融合二環系ヘテロシクリル又は融合二環系ヘテロアリールボロン酸($R^{15} = H$)又はエステル($R^{15} =$ アルキル)試薬67を用いた2-ハロピリミジン中間体(65及び66)のSuzuki型カップリングにより、式VI及びVIIの2-置換(Hy)、4-モルホリノチエノピリミジン化合物(68及び69)を調製する一般的な方法であり、ここでHalはCl、Br、又はIであり、 R^1 及び R^2 は式VI及びVII化合物について定義した通りであるか、又はそれに対する前駆体又はプロドラッグである。Suzuki反応の総説については、Miyaura et al. (1995) Chem. Rev. 95:2457-2483; Suzuki, A. (1999) J. Organomet. Chem. 576:147-168; Suzuki, A. in Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions, Diederich, F., Stang, P.J., Eds., VCH, Weinheim, DE (1998), pp 49-97を参照のこと。パラジウム触媒は、Suzuki型クロスカップリングに典型的に使用される何れかであり得、例えばPdCl₂(PPh₃)₂、Pd(PPh₃)₄、Pd(OAc)₂、PdCl₂(dppf)-DCM、Pd₂(dba)₃/Pt-Bu₃(Owens et al (2003) Bioorganic & Med. Chem. Letters 13:4143-4145; Molander et al (2002) Organic Letters 4(11):1867-1870; US 6448433)である。

30

40

【0128】



10

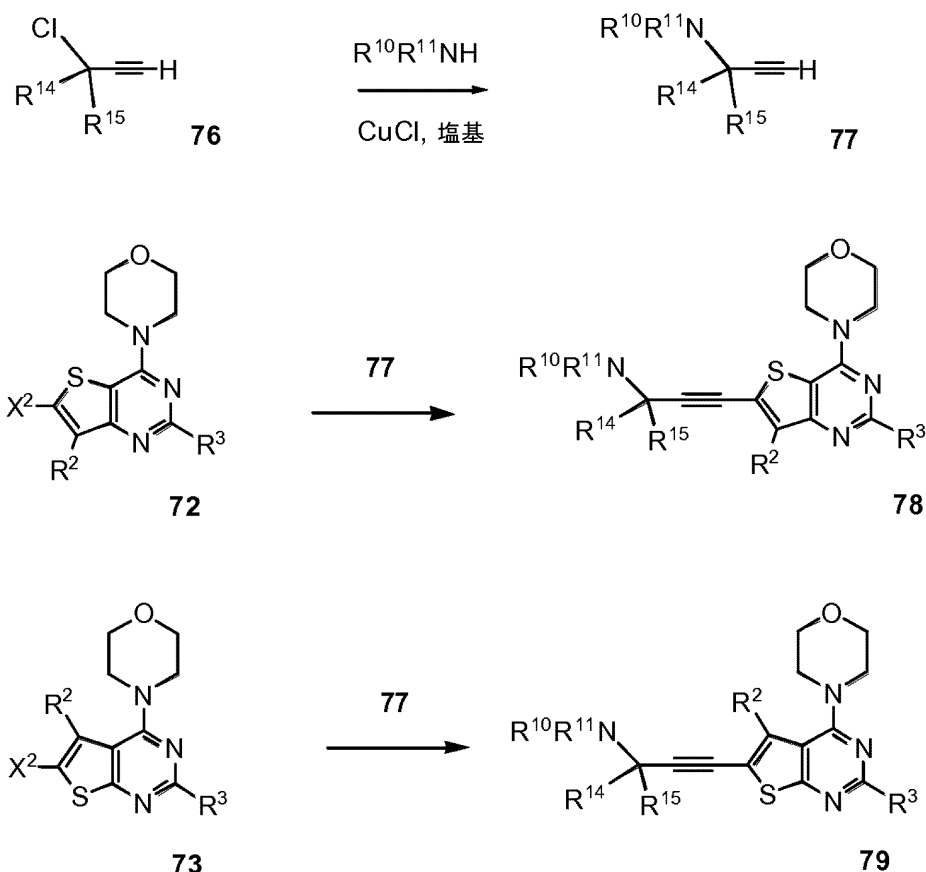
20

スキーム9

スキーム9は、アルキン71の合成の一般的方法を示し、これは化合物72及び73のアルキニル化誘導体を調製するために使用される。プロパルギル酸アミン71は、適切な塩基(Cs_2CO_3 又は同様なもの)の存在下における式 $R^{10}R^{11}NH$ (ここで、 R^{10} 及び R^{11} はH、アルキル、アリール及びヘテロアリールから独立して選択されるか、又は R^{10} 及び R^{11} はそれらが結合する窒素と共に複素環を形成する)のアミンとのプロパルギルプロマイド70の反応によって調製されうる。アルキニルアミン及び関連する合成の総説については、Booker-Milburn, K.I., *Comprehensive Organic Functional Group Transformations* (1995), 2:1039-1074; and Viehe, H.G., (1967) *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 6(9):767-778を参照のこと。アルキン71はその後、中間体72(X^2 = ブロモ又はヨード)又は73との反応から(菌頭カップリング)、それぞれ化合物74及び75を生成してもよく、ここで R^2 及び R^3 は式VI及びVII化合物について定義した通りであるか、又はそれに対する前駆体又はプロドラッグである。

30

【0129】



10

20

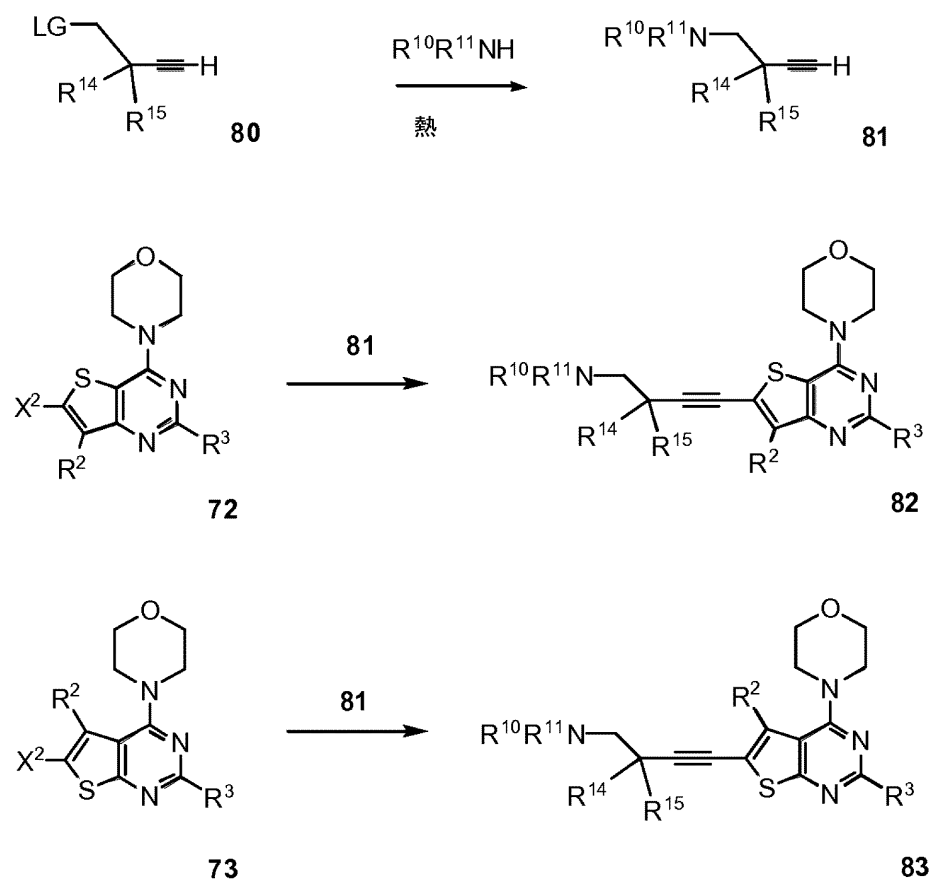
スキーム10

スキーム10は、アルキン77の合成の一般的方法を示し、これは化合物72及び73のアルキニル化誘導体を調製するために使用される。G e m-ジアルキルプロパルギル酸アミン77は、Zaragoza et al (2004) J. Med. Chem., 47:2833に記載される方法を使用して調製されうる。スキーム6によると、g e m-ジアルキルクロライド76 (R¹⁴及びR¹⁵は独立してメチル、エチル又は他のアルキル基であり)は、C u C l及び適切な塩基(例えばT E A又は同様なもの)の存在下において、式R¹⁰R¹¹NH(ここでR¹⁰及びR¹¹はH、アルキル、アリール及びヘテロアリールから独立して選択されるか、又はR¹⁰及びR¹¹はそれらが結合する窒素と共に複素環を形成する)のアミンと反応され、アルキン77を生成する。アルキン77は、中間体72又は73と反応され(菌頭カップリング)、それぞれ化合物78及び79を生成し、ここでR²及びR³は式V I及びV I I化合物について定義した通りであるか、又はそれに対する前駆体又はプロドラッグである。

30

40

【0130】



スキーム11

スキーム11は、アルキン81の合成のための一般的スキームを示し、これは化合物72及び73のアルキニル化誘導体を調製するために使用される。But-3-yn-1-アミン81(ここでR¹⁴及びR¹⁵は独立的にH、アルキル、アリール、ヘテロアリールであるか、又はR¹⁴及びR¹⁵はそれらが結合する炭素と共に炭素環又は複素環を形成する)は、Olomucki M. et al (1960) Ann. Chim. 5:845に記載されるプロトコルを使用して、式R¹⁰R¹¹NH(ここでR¹⁰及びR¹¹はH、アルキル、アリール及びヘテロアリールから独立して選択されるか、又はR¹⁰及びR¹¹はそれらが結合する窒素と共に複素環を形成する)のアミンと、アルキン80(LG = トシレート又は他の脱離基)の反応から調製される。アルキン81はその後、スキーム5及び6に提供される記述に従い、中間体72又は73と反応させ(菌頭カップリング)、それぞれ化合物82及び83を生成してもよく、ここでR²及びR³は式VI及びVII化合物について定義した通りであるか、又はそれに対する前駆体又はプロドラッグである。

【0131】

式VI~VIIのチエノピリミジン化合物の薬学的に許容可能な塩は、一般的な技術を使用して調製されうる。典型的には、プロセスは、化合物を適切な溶媒において適切な酸によって処理することを含む。

【0132】

上記の発明のプロセスでは、アミノ化工程及びPd媒介クロスカップリング工程双方は、一般的な条件下で行われる。パラジウム触媒は、Suzuki型クロスカップリングに典型的に使用される何れかであり得、例えばPdCl₂(PPh₃)₂である。還元剤は典型的には水素化ホウ素であり、例えばNaBH(OAc)₃、NaBH₄又はNaCNBH₄である。

【0133】

10

20

30

40

50

投与の方法

一実施態様は、哺乳類において癌を治療する方法であって、FOXO3aの局在を評価することによってPI3K/AKT経路キナーゼインヒビターに対する患者の予測応答性を診断すること；及び前記患者に治療的に有効な量のPI3K/AKT経路キナーゼインヒビター又はその薬学的に許容可能な塩を投与することを含んでなる方法を含む。一実施態様では、PI3K/AKT経路キナーゼインヒビターは、式Iの化合物又はその薬学的に許容可能な塩である。別の実施態様では、PI3K/AKT経路キナーゼインヒビターは、2-(1H-インダゾール-4-イル)-6-(4-メタンスルホニル-ピペラジン-1-イルメチル)-4-モルホリン-4-イル-チエノ[3,2-d]ピリミジン(GDC-0941)又はその薬学的に許容可能な塩である。別の実施態様では、PI3K/AKT経路キナーゼインヒビターは、(S)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(イソプロピルアミノ)プロパン-1-オン(GDC-0068)又はその薬学的に許容可能な塩である。一実施例では、癌は中皮腫、子宮内膜癌、グリオーマ、膵癌、乳癌、肺癌、卵巣癌、前立腺癌、メラノーマ、胃癌、結腸癌、頭頸部癌である。一実施例では、癌は乳癌、前立腺癌又は卵巣癌である。別の実施例では、癌は乳癌である。

【0134】

一実施態様は、哺乳類において癌を治療する方法であって、PTENステータス及びFOXO3aの局在を評価することによってPI3K/AKT経路キナーゼインヒビターに対する患者の予測応答性を診断すること；及び前記患者に治療的に有効な量のPI3K/AKT経路キナーゼインヒビター又はその薬学的に許容可能な塩を投与することを含んでなる方法を含む。一実施態様では、PI3K/AKT経路キナーゼインヒビターは、式Iの化合物又はその薬学的に許容可能な塩である。別の実施態様では、PI3K/AKT経路キナーゼインヒビターは、2-(1H-インダゾール-4-イル)-6-(4-メタンスルホニル-ピペラジン-1-イルメチル)-4-モルホリン-4-イル-チエノ[3,2-d]ピリミジン(GDC-0941)又はその薬学的に許容可能な塩である。別の実施態様では、PI3K/AKT経路キナーゼインヒビターは、(S)-2-(4-クロロフェニル)-1-(4-((5R,7R)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(イソプロピルアミノ)プロパン-1-オン(GDC-0068)又はその薬学的に許容可能な塩である。一実施例では、癌は中皮腫、子宮内膜癌、グリオーマ、膵癌、乳癌、肺癌、卵巣癌、前立腺癌、メラノーマ、胃癌、結腸癌、頭頸部癌である。一実施例では、癌は乳癌、前立腺癌又は卵巣癌である。別の実施例では、癌は乳癌である。

【0135】

別の実施態様は、患者において腫瘍を治療する方法であって、治療的に有効な量のPI3K/AKTキナーゼ経路インヒビター、その立体異性体又は塩を患者に投与することを含んでなり、ここで治療が、細胞質FOXO3a局在プロファイルを有する患者の腫瘍に基づく方法を含む。一実施態様では、PI3K/AKTキナーゼ経路インヒビターはGDC-0941である。別の実施態様では、PI3K/AKTキナーゼ経路インヒビターは式Iの化合物である。一実施態様では、PI3K/AKTキナーゼ経路インヒビターはGDC-0068である。

【0136】

別の実施態様は、患者において腫瘍を治療する方法であって、治療的に有効な量のPI3K/AKTキナーゼ経路インヒビター、その立体異性体又は塩を患者に投与することを含んでなり、ここで腫瘍におけるFOXO3aの局在プロファイルが実質的に細胞質である方法を含む。一実施態様では、PI3K/AKTキナーゼ経路インヒビターはGDC-0941である。別の実施態様では、PI3K/AKTキナーゼ経路インヒビターは式Iの化合物である。一実施態様では、PI3K/AKTキナーゼ経路インヒビターはGDC-0068である。

【0137】

別の実施態様は、患者において腫瘍を治療する方法であって、細胞質局在プロファイル

10

20

30

40

50

を有する腫瘍を持つ患者を選択すること、及び治療的に有効な量の P I 3 K / A K T キナーゼ経路インヒビター、その立体異性体又は塩を患者に投与することを含んでなる方法を含む。一実施態様では、P I 3 K / A K T キナーゼ経路インヒビターは G D C - 0 9 4 1 である。別の実施態様では、P I 3 K / A K T キナーゼ経路インヒビターは式 I の化合物である。一実施態様では、P I 3 K / A K T キナーゼ経路インヒビターは G D C - 0 0 6 8 である。

【 0 1 3 8 】

一実施態様では、治療される癌又は腫瘍は次の分類を含む：(1) 心臓：肉腫(血管肉腫、線維肉腫、横紋筋肉腫、脂肪肉腫)、粘液腫、横紋筋腫、線維腫、脂肪腫及び奇形腫；(2) 肺：気管支原性肺癌(扁平細胞、未分化小細胞、未分化大細胞、腺癌)、肺胞(細気管支)癌、気管支腺腫、肉腫、リンパ腫、軟骨性過誤腫、中皮腫、非小細胞肺癌、小細胞肺癌；(3) 胃腸：食道(扁平上皮癌、腺癌、平滑筋肉腫、リンパ腫)、胃(癌腫、リンパ腫、平滑筋肉腫)、膵臓(導管腺癌、インスリノーマ、グルカゴノーマ、ガストリノーマ、カルチノイド腫瘍、ピポーマ)、小腸(腺癌、リンパ腫、カルチノイド腫瘍、カボジ肉腫、平滑筋腫、血管腫、脂肪腫、神経線維腫、線維腫)、大腸(腺癌、管状腺腫、絨毛腺腫、過誤腫、平滑筋腫)；(4) 泌尿生殖器：腎臓(腺癌、ウィルムス腫瘍[腎芽腫]、リンパ腫、白血病)、膀胱及び尿道(扁平上皮癌、移行上皮癌、腺癌)、前立腺(腺癌、肉腫)、精巣(セミノーマ、奇形腫、胚性癌腫、奇形癌腫、絨毛癌、肉腫、間質細胞癌、線維腫、線維腺腫、アデノマトイド腫瘍、脂肪腫)；(5) 肝臓：ヘパトーマ(肝細胞癌)、胆管癌、肝芽腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、血管腫；(6) 骨：骨原性肉腫(骨肉腫)、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性リンパ腫(細網肉腫)、多発性骨髄腫、悪性巨細胞腫脊索腫、骨軟骨腫(osteochondroma)(骨軟骨腫(osteochondrogenous exostoses))、良性軟骨腫、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液線維腫、類骨骨腫及び巨細胞腫瘍；(7) 神経系：頭蓋(骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色腫、変形性骨炎)、髄膜(髄膜腫、髄膜肉腫、神経膠腫症)、脳(星状細胞腫、髄芽細胞腫、神経膠腫、脳室上衣細胞腫、胚細胞腫[松果体腫]、多形性神経膠芽腫、乏突起膠腫、神経鞘腫、網膜芽腫、先天性腫瘍)、脊髄神経線維腫、髄膜腫、神経膠腫、肉腫)；(8) 婦人科医学的：子宮(子宮内膜癌)、頸部(頸癌(前腫瘍性子宮頸部形成異常))、卵巣(卵巣癌[漿液性嚢胞腺癌、粘液性嚢胞腺癌、分類されていない癌]、顆粒膜-莖膜細胞腫、セルトーリ-ライディッヒ細胞腫、未分化胚細胞腫、悪性奇形腫)、外陰部(扁平上皮癌、上皮内癌、腺癌、線維肉腫、黒色腫)、腔(明細胞癌、扁平上皮癌、ブドウ状肉腫(胎児性横紋筋肉腫)、卵管(癌))；(9) 血液学的：血液(骨髄性白血病[急性および慢性]、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ性白血病、骨髄増殖性疾患、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群)、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫[悪性リンパ腫]；(1 0) 皮膚：悪性黒色腫、基底細胞癌、扁平上皮癌、カボジ肉腫、異形成性母斑(moles dysplastic nevi)、脂肪腫、血管腫、皮膚線維腫、ケロイド、乾癬)；(1 1) 副腎：神経芽腫；(1 2) 乳房：転移性乳癌；乳腺癌；(1 3) 結腸；(1 4) 口腔；(1 5) ヘアリーセル白血病；(1 6) 頭頸部；(1 7) 及び他、例えば過剰増殖疾患中でも難治性転移性疾患；カボジ肉腫；B a n n a y a n - Z o n a n a 症候群；及びカウデン病又はレルミット・デュク口病。

【 0 1 3 9 】

一実施態様では、癌は卵巣癌、膵癌、乳癌、脳癌、肺癌、前立腺癌又は胃癌である。一実施態様では、癌は卵巣癌、膵癌、乳癌又は前立腺癌である。

【 0 1 4 0 】

一実施態様では、癌は中皮腫、子宮内膜癌、グリオーマ、膵癌、乳癌、肺癌、卵巣癌、前立腺癌、メラノーマ、胃癌、結腸癌、頭頸部癌である。

【 0 1 4 1 】

併用治療

本発明の化合物は、下記のような一又は複数の更なる薬物との組合せにおいて使用されてもよい。第二の薬物の用量は、臨床で用いられる用量に基づいて適切に選択されることができる。本発明の化合物及び第二の薬物の割合は、投与被験体、投与経路、標的疾患、

10

20

30

40

50

臨床状態、組合せ、及び他の要因に従って適切に決定されることができる。投与被験体がヒトである場合、例えば、第二の薬物は、本発明の化合物の重量部あたり 0.01 ~ 100 重量部の量において使用されうる。

【0142】

薬学的組合せ製剤又は投与計画の第二の化合物は好ましくは、この発明の化合物に対して補助的活性を有し、互いに悪影響を与えない。このような薬物は、意図される目的に効果的な量の組合せにおいて適当に存在する。従って、本発明の他の態様は、ここに記載されるものなどの第二の薬物との組合せにおけるこの発明の化合物を含んでなる組成物を提供する。

【0143】

この発明の化合物及び更なる薬学的に活性な薬物(一又は複数)は、単一薬学的組成物において共に、又は別々に投与され得、別々に投与される場合は、同時又は任意の順で逐次に投与されうる。このような逐次投与は時間にして近い場合もあれば遠い場合もある。本発明の化合物及び第二の薬物(一又は複数)の量及び投与の相対タイミングは、所望される併用療法効果を達成するために選択されるだろう。

【0144】

併用療法により「相乗効果」が生じ得、「相乗的」、すなわち、活性成分が併せて使用された場合に達成される効果が別々に化合物を用いて生じる効果の合計よりも大きいことがある。活性成分が、(1)組合わされた単位用量製剤に同時に製剤化され、同時に投与されるか又は送達される場合、(2)別々の製剤として交互に又は平行して送達される場合、又は、(3)幾つかの他の投薬計画によってなされる場合に、相乗効果は達成されうる。交互療法で送達される場合、相乗効果は、化合物が、例えば別個のシリンジでの異なる注射によって逐次的に投与され又は送達されるときに達成されうる。一般に、交互療法の間、各活性成分の有効用量が逐次的、つまり連続的に投与される一方、併用療法では二又はそれ以上の活性成分の有効用量が併せて投与される。

【0145】

投与の経路

本発明の化合物は、治療される症状に適した任意の経路によって投与されうる。適切な経路には、経口、非経口(皮下、筋肉内、静脈内、動脈内、皮内、くも膜下腔内及び硬膜外を含む)、経皮、直腸、局所(頬側及び舌下を含む)、腔内、腹腔内、肺内及び鼻腔内が含まれる。好ましい経路は例えばレシピエントの状態と共に変わりうることは理解される。化合物が経口的に投与される場合、それは丸薬、カプセル剤、錠剤等として薬学的に許容される担体又は賦形剤と共に製剤化されうる。化合物が非経口的に投与される場合、それは、以下に詳細に記載するように、薬学的に許容可能な非経口ビヒクルと共に単位投薬注射用形態で製剤化することができる。

【0146】

薬学的製剤

ヒトを含む哺乳動物の治療的処置(予防的処置を含む)のために本発明の化合物を使用するためには、それを通常は標準的な製薬の実務に従って薬学的組成物として製剤化される。本発明のこの態様によれば、この発明の化合物を含む薬学的組成物が提供される。ある実施態様では、薬学的組成物は、薬学的に許容可能な希釈剤又は担体と共に式 I - V I I の化合物を含む。

【0147】

本発明の薬学的組成物は良好な医療行為に一致した形、つまり量、濃度、スケジュール、過程、ビヒクル及び投与経路で、処方され、用量が決められ、投与される。この点で考慮すべき要因には、治療中の特定の疾患、治療中の特定の哺乳動物、個々の患者の臨床状態、疾患の原因、薬剤の送達部位、投与方法、投与スケジュール、並びに医師に知られている他の因子が含まれる。投与される化合物の治療的に有効な量はそのような考慮によって左右され、疾患を防止し、軽減し又は治療するのに必要な最少の量である。本発明の化合物は典型的には、容易に管理可能な薬物投薬量を提供するために、また患者が処方レジ

10

20

30

40

50

メンを順守できるように、医薬品剤形に製剤化される。

【0148】

ここでの使用のための組成物は好ましくは無菌である。特に、インピボ投与に使用される製剤は無菌でなければならない。かかる滅菌は滅菌濾過膜を通した濾過によって容易に達成される。化合物は通常、固形組成物、凍結乾燥製剤又は水溶液として保存されうる。

【0149】

本発明の化合物の薬学的製剤は、様々な経路及びタイプの投与に対して調製されうる。例えば、所望の純度を有するこの発明の化合物は、場合によっては薬学的に許容可能な希釈剤、担体、賦形剤又は安定剤と混合され(Remington's Pharmaceutical Sciences (1980) 16th edition, Osol, A. Ed.)、凍結乾燥製剤、破砕粉末、又は水溶液の形態にされうる。製剤は、周囲温度、適切なpH、及び所望の純度で、薬学的に許容可能な担体、すなわち使用される用量及び濃度でレシピエントに非毒性な担体、と混合することによって実施されうる。製剤のpHは特定の使用及び化合物の濃度に主に依存するが、約3~約8の範囲でありうる。pH5の酢酸バッファーにおける製剤は適切な実施態様である。製剤は一般的な溶解及び混合手順を使用して調製されうる。例えばバルク薬剤物質(すなわち、本発明の化合物又は該化合物の安定化形態(例えばシクロデキストリン誘導体又は他の知られている錯体形成剤との錯体)は、一又は複数の賦形剤の存在下において適切な溶媒に溶解される。

【0150】

使用される特定の担体、希釈剤又は賦形剤は、本発明の化合物が使用される手段及び目的に依存するだろう。溶媒は一般的に、当業者によって哺乳類への投与に安全であるとして認識される(GRAS)溶媒に基づいて選択される。一般的に、安全な溶媒は、水などの非毒性水性溶媒、及び水中に可溶性又は混和性である他の非毒性溶媒である。適切な水性溶媒は水、エタノール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール(例えばPEG400、PEG300)等及びその混合物を含む。許容可能な希釈剤、担体、賦形剤及び安定化剤は、用いられる用量及び濃度でレシピエントに非毒性であり、リン酸塩、クエン酸塩、及び他の有機酸などの緩衝液；アスコルビン酸及びメチオニンを含む抗酸化剤；保存料(例えば塩化オクタデシルジメチルベンジルアンモニウム；塩化ヘキサメトニウム；塩化ベンザルコニウム；塩化ベンゼトニウム；フェノール；ブチル又はベンジルアルコール；メチル又はプロピルパラベン等のアルキルパラベン；カテコール；レゾルシノール；シクロヘキサノール；3-ペンタノール；及びm-クレゾール)；低分子量(約10残基未満)ポリペプチド；血清アルブミン、ゼラチン、又は免疫グロブリン等のタンパク質；ポリビニルピロリドン等の親水性ポリマー；グリシン、グルタミン、アスパラギン、ヒスチジン、アルギニン、又はリジン等のアミノ酸；グルコース、マンノース、又はデキストリンを含む単糖類、二糖類、及び他の炭水化物；EDTA等のキレート剤；スクロース、マンニトール、トレハロース又はソルビトールなどの糖；ナトリウムなどの塩形成対イオン；金属錯体(例えばZn-タンパク質錯体)及び/又はトゥイーン(TWEEN)(商標)、プルロニクス(商標)又はポリエチレングリコール(PEG)等の非イオン性界面活性剤を含む。製剤は、一又は複数の安定化剤、界面活性剤、湿潤剤、平滑剤、乳化剤、懸濁剤、防腐剤、抗酸化剤、オペーキング剤、滑剤、加工助剤、着色剤、甘味剤、着色剤、香味剤及び洗練された薬物(すなわち、本発明の化合物又はその薬学的組成物)を提供するか、又は薬学的製品(すなわち、医薬)の製造における援助をする他の既知の添加剤も含みうる。また、活性な薬学的成分は、例えばコアセルベーション技術により又は界面重合により調製されたマイクロカプセル、例えば、各々ヒドロキシメチルセルロース又はゼラチン-マイクロカプセル及びポリ(メタクリル酸メチル)マイクロカプセル中、コロイド状薬物送達系(例えば、リポソーム、アルブミンミクロスフィア、マイクロエマルジョン、ナノ粒子及びナノカプセル)中、又はマイクロエマルジョン中に包括されていてもよい。このような技術は、Remington's Pharmaceutical Sciences 16版, Osol, A. 編(1980)に開示されている。「リポソーム」は、哺乳動物への薬剤(例えば式I-VIIの化合物、及び場合によっては更なる治療薬)のデリバリーに有用な様々なタイプの脂質、リン脂質及び/又は界

10

20

30

40

50

面活性剤からなる小胞である。リポソームの成分は、一般に、生体膜の脂質配置と同様に二層構造で配されている。

【0151】

この発明の化合物の徐放性製剤を調製することができる。徐放性製剤の好適な例は、式 I - V I I の化合物を含む固体疎水性ポリマーの半透性マトリクスを含み、このマトリクスは成形品、例えば、フィルム、又はマイクロカプセルの形態である。徐放性マトリクスの例は、ポリエステル、ヒドロゲル(例えば、ポリ(2-ヒドロキシエチル-メタクリレート)又はポリ(ビニルアルコール))、ポリラクチド(米国特許第3,773,919号)、L-グルタミン酸とD-エチル-L-グルタマートのコポリマー、非分解性エチレン-酢酸ビニル、LUPRON DEPOSITTM(乳酸-グリコール酸コポリマーと酢酸リュープロリドからなる注射可能なマイクロスフィア)等の分解性乳酸-グリコール酸コポリマー、ポリ-(D)-3-ヒドロキシブチル酸を含む。

10

【0152】

この発明の化合物の薬学的組成物は滅菌された注射用製剤の形態、例えば滅菌注射用水性又は油性懸濁液であってもよい。この懸濁液は上に述べた好適な分散又は湿潤剤及び懸濁剤を用いて公知技術に従って製剤化することができる。滅菌された注射用製剤はまた1,3-ブタン-ジオール溶液又は凍結乾燥粉末として調製したもののよう、非毒性の非経口的に許容可能な希釈剤又は溶媒中の滅菌注射用溶液又は懸濁液であってもよい。用いることができる許容可能なビヒクル及び溶媒は水、リンガー液及び等張塩化ナトリウム溶液である。また、滅菌固定化油を溶媒又は懸濁媒質として便宜的に用いることができる。この目的に対して、合成のモノ-又はジグリセリドを含む任意のブランドの固定化油を用いることができる。また、オレイン酸のような脂肪酸も同様に注射剤の調製に使用することができる。

20

【0153】

非経口投与に適した製剤には、抗酸化剤、バッファー、静菌剤及び意図したレシピエントの血液と製剤を等張にする溶質を含みうる水性及び非水性滅菌注射用溶液；及び懸濁剤及び増粘剤を含みうる水性及び非水性滅菌懸濁液が含まれる。

【0154】

発明の組成物はまた、経口使用(例えば錠剤、トローチ剤、硬又は軟カプセル剤、水性又は油性懸濁剤、乳剤、散性粉末又は顆粒剤、シロップ又はエリキシル剤として)、局所使用(例えばクリーム、軟膏、ゲル又は水性又は油性溶液又は懸濁液として)、吸入による投与(例えば微粉又は液体エアロゾルとして)、吹送による投与(例えば微粉として)に適した形態でありうる。

30

【0155】

錠剤製剤に適した薬学的に許容可能な賦形剤は、例えば不活性希釈剤、例えばラクトース、炭酸ナトリウム、リン酸カルシウム又は炭酸カルシウム、顆粒化及び崩壊剤、例えばコーンスターチ又はアルゲン酸(algenic acid)；結合剤、例えばデンプン；平滑剤、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸又はタルク；防腐剤、例えばエチル又はプロピルp-ヒドロキシベンゾアート、及び抗酸化剤、例えばアスコルビン酸を含む。錠剤製剤は非被覆でも、又はそれらの崩壊及び胃腸管中での活性成分のその後の吸収を変更するために又はそれらの安定性及び/又は外観を改善するために(何れの場合でも当分野で良く知られる一般的なコーティング剤及び手順を使用して)被覆されていてもよい。

40

【0156】

経口使用のための組成物は硬ゼラチンカプセルの形態であり得、ここでは活性成分が不活性固体希釈剤、例えば炭酸カルシウム、リン酸カルシウム又はカオリンと混合され、又は軟ゼラチンカプセルとしてであり得、ここでは活性成分が水又は油、例えばピーナッツ油、流動パラフィン、又はオリーブ油と混合される。

【0157】

水性懸濁液は一般に、一又は複数の懸濁化剤、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリ

50

ウム、ポリビニル-ピロリドン、トラガカントゴム及びアカシアゴム；分散剤又は湿潤剤、例えばレシチン又は脂肪酸を伴うアルキレンオキシドの縮合生成物(例えばポリオキシエチレンステアレート)、又は長鎖脂肪族アルコールを伴うエチレンオキシドの縮合生成物、例えばヘプタデカエチレンオキシセタノール、又は脂肪酸及びヘキシトール由来の部分エステルを伴うエチレンオキシドの縮合生成物、例えばポリオキシエチレンソルビトールモノオレエート、又は脂肪酸及びヘキシトール由来の部分エステル無水物を伴うエチレンオキシドの縮合生成物、例えばポリエチレンソルビタンモノオレエートと共に、微粉形態において活性成分を含む。水性懸濁液はまた、一又は複数の保存剤(例えばエチル又はプロピル p-ヒドロキシベンゾアート)、抗酸化剤(例えばアスコルビン酸)、着色剤、香味剤、及び/又は甘味剤(例えばスクロース、サッカリン又はアスパルテーム)を含みうる。

10

【0158】

油性懸濁液は、活性成分を植物油(例えば、落花生油、オリーブオイル、ゴマ油、もしくはココナツ油)、又はミネラルオイル(例えば液体パラフィン)に懸濁させることによって作製することもできる。油性懸濁液は、増粘剤、例えば蜜ろう、固形パラフィン又はセチルアルコールなどを含みうる。上記のような甘味剤、及び香味剤が、口当たりがよい経口調製物を提供するために加えられうる。これらの組成物は、アスコルビン酸などの抗酸化剤の添加によって保存されうる。

【0159】

水の添加による水性懸濁液の調製に適した分散性粉末及び顆粒は一般に、活性成分を、分散又は湿潤剤、懸濁剤及び一又は複数の保存剤と共に含む。適した分散又は湿潤剤及び懸濁剤は、既に上記したものによって例示される。更なる添加物、例えば、甘味剤、香味剤、及び着色剤が加えられうる。

20

【0160】

発明の薬学的組成物はまた、水中油型エマルジョンの形態でありうる。油相は、植物油、例えばオリーブオイル又はラッカセイ油、又はミネラルオイル、例えば液体パラフィン、又はこれらの何れかの混合物でありうる。適した乳化剤は、例えば天然に存在するゴム、例えばアカシアゴム又はトラガカントゴム、天然に存在するフォスファチド、例えば大豆、レシチン、エステル又は脂肪酸及びヘキシトール無水物由来の部分エステル(例えばソルビタンモノオレエート)及びエチレンオキシドを有する前記部分エステルの縮合生成物、例えばポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートでありうる。エマルジョンはまた、甘味剤、香味剤及び保存剤を含みうる。

30

【0161】

シロップ及びエリキシル剤は、甘味剤、例えばグリセロール、プロピレングリコール、ソルビトール、アスパルテーム又はスクロースと共に製剤化され得、粘滑剤、保存剤、香味剤及び/又は着色剤も含みうる。

【0162】

坐剤は、活性成分を、常温では固体だが直腸温度では液体であり、従って直腸では溶解して薬物を放出する適切な非刺激賦形剤と混合することによって調製されうる。適切な賦形剤は、例えばココアバター及びポリエチレングリコールを含む。腔内投与に適した製剤は、活性成分に加えて、当分野で適切であると知られている担体を含むペッサリー、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、フォーム又はスプレー製剤として提供されうる。

40

【0163】

局所製剤、例えばクリーム、軟膏、ゲル及び水性又は油性溶液又は懸濁液は一般的に、当分野で良く知られている一般的な手順を使用して、活性成分を局所的に許容可能なピヒクル又は希釈剤と製剤化することによって得られうる。

【0164】

経皮投与のための組成物は、当業者によく知られているそれらの経皮パッチの形態であり得る。

【0165】

肺内又は経鼻投与に適した製剤は、例えば0.1から500ミクロン(例えば0.5、

50

1、30ミクロン、35ミクロン等々のような増分ミクロンで0.1から500ミクロンの範囲の粒子径を含む)の範囲の粒子径を有し、これが鼻経路を通る迅速な吸入又は肺胞嚢に達するように口からの吸入によって投与される。好適な製剤には、活性成分の水性又は油性溶液が含まれる。エアゾール又は乾燥粉末投与に適した製剤は常法によって調製することができ、以下に記載されるような疾患の治療又は予防にこれまで使用されている化合物のような他の治療剤と共に送達できる。

【0166】

適用のための薬学的組成物(又は製剤)は、薬剤の投与に使用される方法に応じて様々な形で包装されうる。一般に、流通品は、薬学的組成物を適切な形態でそこに収容した容器を含む。適切な容器は当業者にはよく知られており、ビン(プラスチック及びガラス)、サシエ、アンプル、プラスチック袋、金属筒等のような材料を含む。容器はまたパッケージの内容物への無思慮なアクセスを防止するために不正開封防止集合物を含む。また、容器には、容器の内容物を記述するラベルがその上に付着される。ラベルはまた適切な注意事項を含みうる。製剤は、単位用量又は複数用量容器、例えば密封されたアンプル及びバイアルに包装することができ、使用直前に注射用の滅菌液体担体、例えば水の添加のみを必要とするフリーズドライ(凍結乾燥)条件で保存することができる。即時混合注射溶液及び懸濁液は既に記載された種類の滅菌粉末、顆粒及び錠剤から調製される。好適な単位投薬製剤は、活性成分の、上に記載されたような毎日の投薬又は毎日の部分用量単位、又はその適切な画分を含むものである。

10

【0167】

本発明は更に獣医学的担体と共に上述の少なくとも一の活性成分を含有する獣医学的組成物を提供する。獣医学的担体は組成物を投与する目的に有用な物質であり、不活性な又は獣医学分野で許容され活性成分と相容性がある固形、液体又は気体物質でありうる。これらの獣医学的な組成物は非経口的、経口的又は任意の他の所望の経路によって投与することができる。

20

【0168】

単回剤形を生成するための、一又は複数の賦形剤と組み合わせられる本発明の化合物の量は、治療される被験体、疾患又は状態の重症度、投与の割合、化合物の性質、化合物の体内処分、及び処方する医師の裁量に依存する。一実施態様では、適切な量のこの発明の化合物が、それを必要としている哺乳類に投与される。一実施態様における投与は、一日あたり体重の約0.001mg/kg~体重の約60mg/kgの量で行われる。別の実施態様では、投与は、一日あたり体重の0.5mg/kg~体重の約40mg/kgの量でおこなわれる。幾つかの例では、上記範囲の下限より低い投薬レベルが充分であり得、一方で、他の場合には、如何なる有害な副作用も引き起こすことなく、更に大きい用量が使用され得るが、但し、このようなより大きい用量は、1日にわたる投与のために、数個の小さい用量に最初に分割される。投与の経路及び投薬計画についての更なる情報は、Chapter 25.3 in Volume 5 of Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990を参照のこと(出典明記によりここに援用する)。

30

【0169】

製造品

本発明の他の実施態様では、上述の障害の治療に有効な物質を含む製造品、又は「キット」が提供される。キットは式Iの化合物を含む容器を含む。適切な容器には、例えば、ビン、バイアル、シリンジ、プリスターパック等が含まれる。容器は、ガラス又はプラスチックなどの様々な材料から形成されうる。

40

【0170】

一実施態様では、キットは、この発明の化合物を含んでなる容器を含む。容器は、症状を治療するのに効果的なこの発明の化合物又はその製剤を収容し得、無菌のアクセスポートを有し得る(例えば、容器は皮下注射針で貫通可能なストリッパーを有する静脈内溶液バッグ又はバイアルであり得る)。

50

【0171】

別の実施態様では、キットは、腫瘍細胞におけるFOXO3aの局在を評価するためのシステムを含んでなる容器を含む。一実施例では、システムは抗FOXO3a抗体を含む。別の実施例では、システムは細胞培養プレート、細胞培養培地及び抗FOXO3a抗体を含む。

【0172】

キットは容器上に又は容器に付随してラベル又はパッケージ挿入物を更に含みうる。「パッケージ挿入物」なる用語は、診断製品の商業的パッケージに常套的に含まれる説明書であって、用法、用量、投与方法、禁忌及び/又はこのような治療製品の使用に関する警告についての情報を含むものを指すために使用される。一実施態様では、ラベル又はパッケージ挿入物は、この発明の化合物を含んでなる組成物が例えばAKTキナーゼによって媒介される疾患を治療するために使用できることを示す。ラベル又はパッケージ挿入物はまた、組成物が他の疾患を治療するために使用できることを示しうる。

10

【0173】

ある実施態様では、キットは、錠剤又はカプセル剤等のこの発明の化合物の固形経口形態の送達に適している。このようなキットは、好ましくは多くの単位投薬量を含む。このようなキットは、それらの意図した使用の順に配された投薬量を有するカードを含みうる。このようなキットの一例は「プリスターパック」である。プリスターパックは、包装産業においてよく知られており、薬学的単位投薬形態の包装に広く使用されている。所望される場合、例えば数字、文字、又は他のマークの形態で、又は該用量が投与されうる治療スケジュールにおける日を指定するカレンダー挿入物を用いて、記憶補助を提供することができる。

20

【0174】

他の実施態様によれば、キットは、(a)その中にこの発明の化合物を含む第一の容器と；(b)その中に第二の薬学的製剤を含む第二の容器を含んでいてもよく、ここで、第二の薬学的製剤は、AKTキナーゼにより媒介される疾患を治療するのに有用な第二の化合物を含む。あるいは、又は加えて、キットは、注射用静菌水(BWFI)、リン酸緩衝生理食塩水、リンガー溶液及びデキストロス溶液のような薬学的に許容可能なバッファーを含む第三の容器を更に含みうる。それは、他のバッファー、希釈剤、フィルター、針、及びシリンジを含む、商業的にかつ使用者の観点から望ましい他の材料を更に含みうる。

30

【0175】

キットはこの発明の化合物、及びもし存在するなら第二の薬学的製剤の投与の指示を更に含みうる。例えば、キットがこの発明の化合物を含んでなる第一組成物、及び第二薬学的製剤を含む場合、キットはそれを必要としている患者への第一及び第二薬学的組成物の同時、逐次又は別々の投与のための指示を更に含みうる。

【0176】

キットがこの発明の組成物と第二の治療剤を含む所定の他の実施態様では、キットは、別々の組成物を収容するための容器、例えば分割されたビン又は分割されたホイルバケット等を含みうるが、別々の組成物がまた単一の分割されていない容器に収容されてもよい。ある実施態様では、キットは、別個の成分の投与のための指示書を含む。別々の成分が異なる投薬形態(例えば、経口及び非経口)で好ましくは投与され、異なる投与間隔で投与される場合、又は組合せの個々の成分の用量設定が処方医師によって望まれる場合に、キット形態は特に有利である。

40

【0177】

このように、この発明の更なる態様は、Aktキナーゼによって媒介される疾患又は疾病を治療するためのキットを提供し、ここで前記キットは、a)この発明の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を含んでなる第一の薬学的組成物；及びb)使用のための指示を含む。

【0178】

ある実施態様では、キットは更に(c)第二の薬学的組成物を含み、ここで、第二の薬学

50

的組成物は、Aktキナーゼによって媒介される疾患又は疾病の治療に適した第二の化合物を含む。第二の薬学的組成物を含んでなるある実施態様では、キットは更に、それを必要としている患者への前記第一及び第二薬学的組成物の同時、逐次又は別々の投与のための指示を含みうる。ある実施態様では、前記第一及び第二薬学的組成物は別々の容器に収容されている。別の実施態様では、前記第一及び第二薬学的組成物は同じ容器に収容されている。

【0179】

式Iの化合物は、哺乳類における使用のための治療剤として主に価値を有するが、またそれらはAKTタンパク質キナーゼ、チロシンキナーゼ、更なるセリン/スレオニンキナーゼ、及び/又は二重特異的キナーゼを制御する必要がある場合いつでも有用である。従ってそれらは、新規生物学的試験の開発、及び新規薬理学的物質の調査における使用のための薬理学的スタンダードとして有用である。

10

【0180】

別の態様は、PI3K/AKTキナーゼ経路インヒビターによる阻害に対する腫瘍細胞増殖の感受性を予測する方法であって、(i)細胞におけるFOXO3aの局在プロファイル、及び(ii)HER2が細胞において増幅されているか否かを決定することを含んでなり、ここでFOXO3aの細胞質局在プロファイルが、PI3K/AKTキナーゼインヒビターによる阻害に対する感受性と相関する方法を含む。別の態様では、腫瘍は乳癌腫瘍である。

20

【0181】

実施例

FOXO3a免疫蛍光染色プロトコル

組織培養細胞は、10%(完全)血清を有する培養培地において96ウェル培養プレートにプレーティングされる。24時間後、細胞は1 μ Mの指示薬剤で6時間投薬され、この時点で細胞は無タンパク質リン酸緩衝食塩水(PBS)中に4%ホルムアルデヒドにおいて20分間37 $^{\circ}$ Cで直接固定される。プレートは洗浄され、次いで細胞は氷冷メタノールにおいて10分のインキュベーションにより透過処理される。プレートはメタノールを除去するために洗浄され、Hoechst核染色(1:10,000希釈)と共に、1:20希釈の一次抗体で、抗体希釈バッファー(PBS中に1%BSA、0.3%Triton X-100)中に、抗FOXO3a抗体(Cell Signaling Technology, catalog # 2497, clone 75D8)を用いてインキュベートされる。細胞は4 $^{\circ}$ Cで一晩インキュベートされる。プレートは一次抗体を除去するために洗浄され、次いでAlexa-fluor 488 dye (Invitrogen)にコンジュゲートされたヤギ抗ウサギの二次抗体で1時間、周囲温度で暗所においてインキュベートされる。プレートはPBSで洗浄され、ブラックプレートシーラーで密封され、Cytoplasm-to-Nucleus translocation bioapplication (Thermo Scientific)を用いてCellomics HCS ArrayScan Imagerにおいて分析される。

30

【 図 1 】

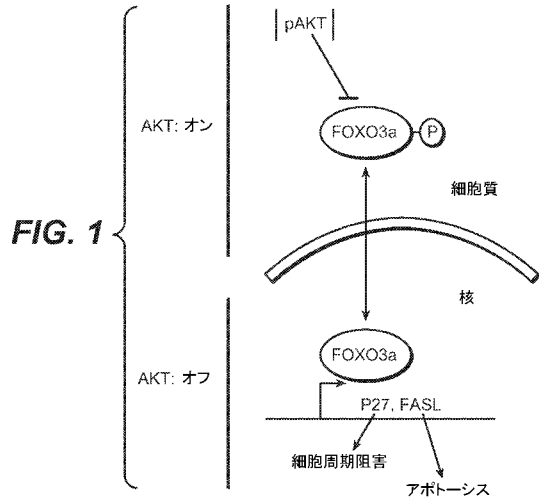
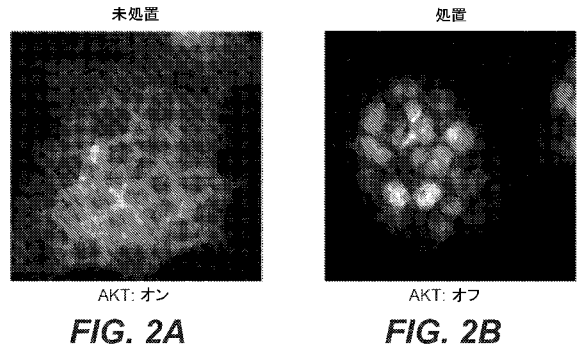
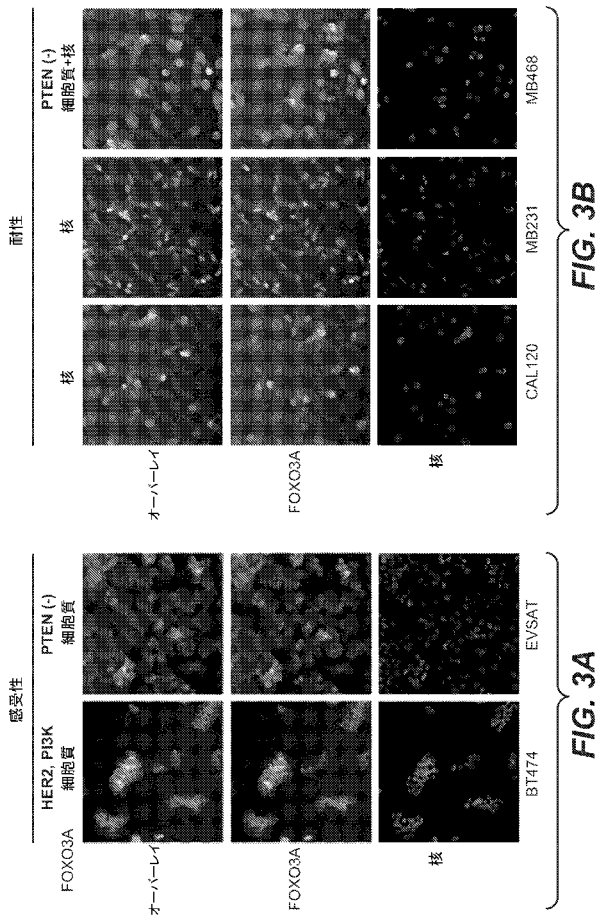


FIG. 1

【 図 2 】



【 図 3 】



【 図 4 】

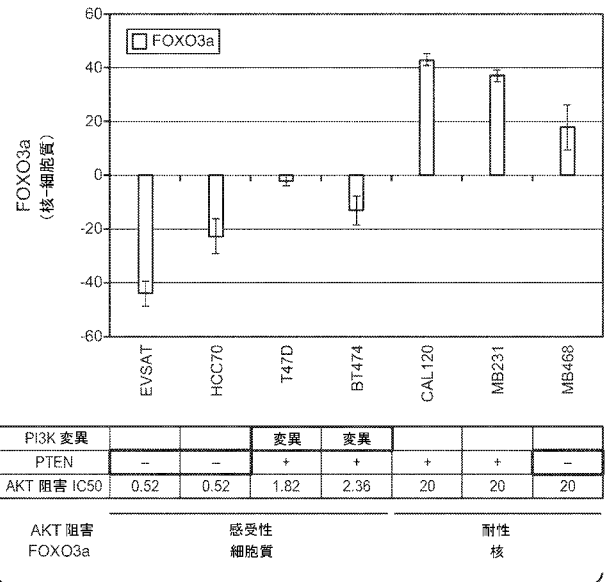
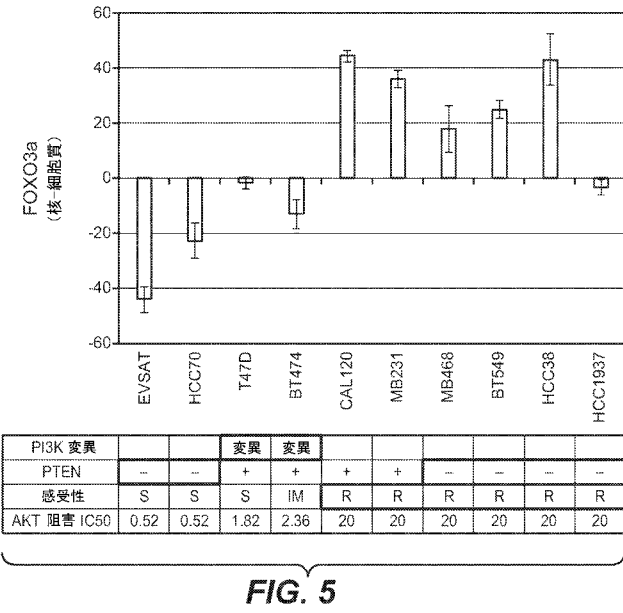
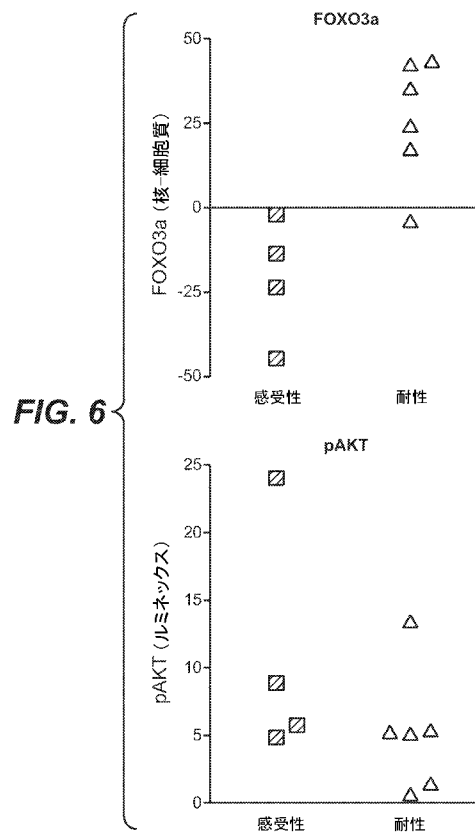


FIG. 4

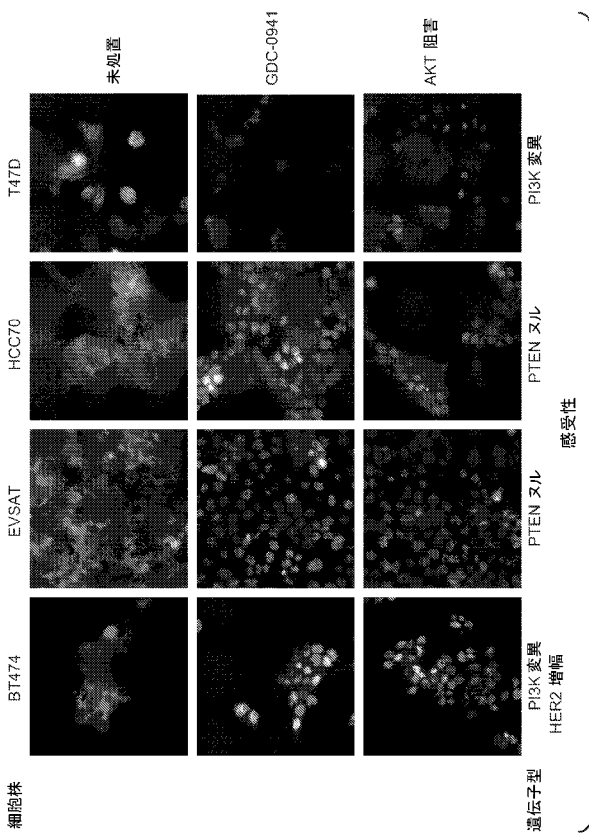
【 図 5 】



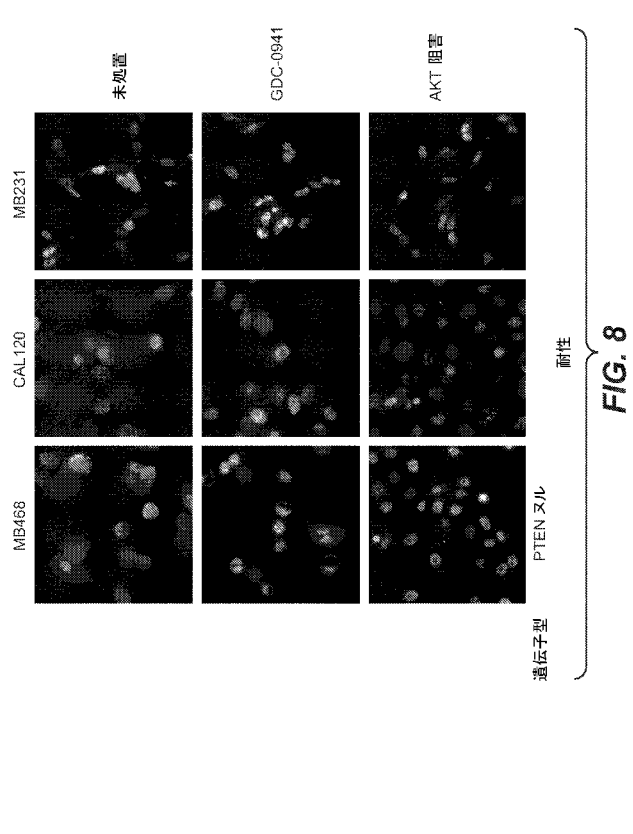
【 図 6 】



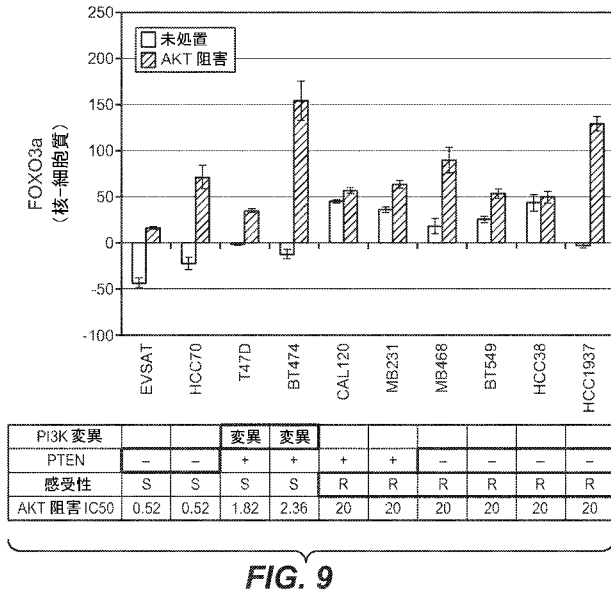
【 図 7 】



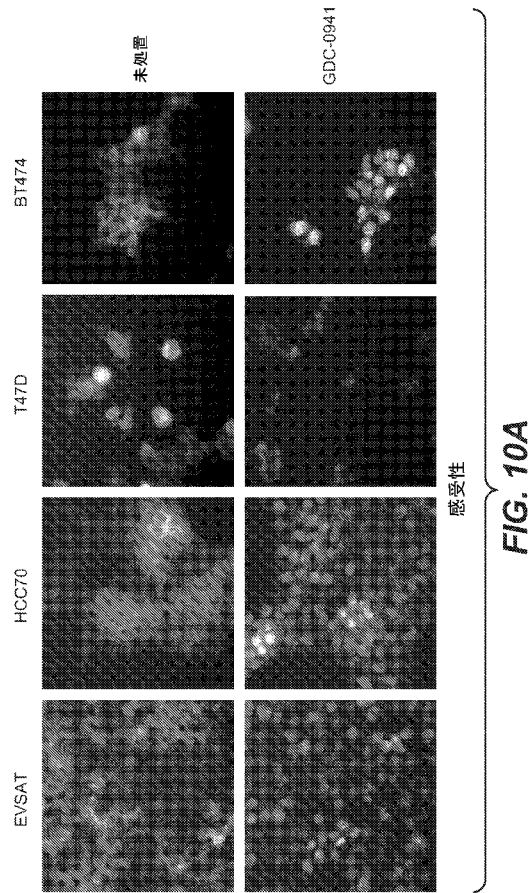
【 図 8 】



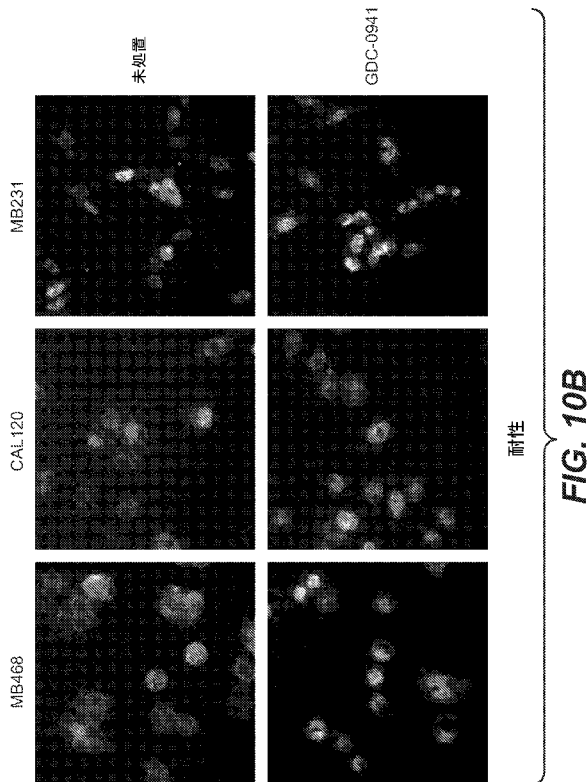
【 図 9 】



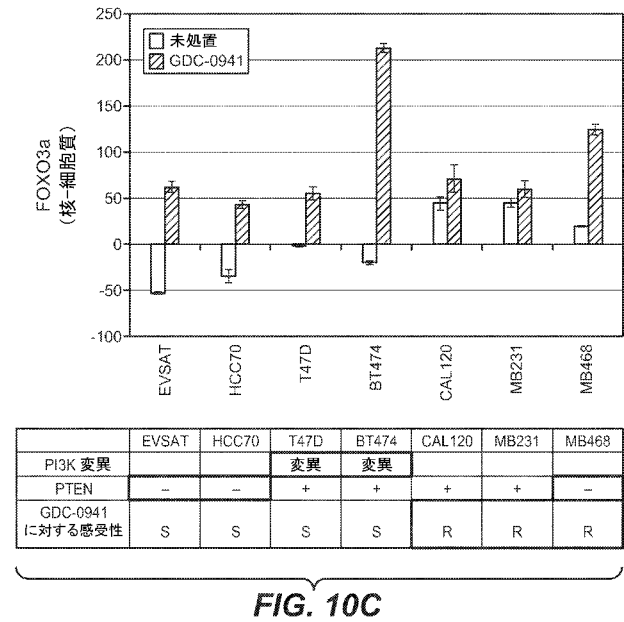
【 図 10 A 】



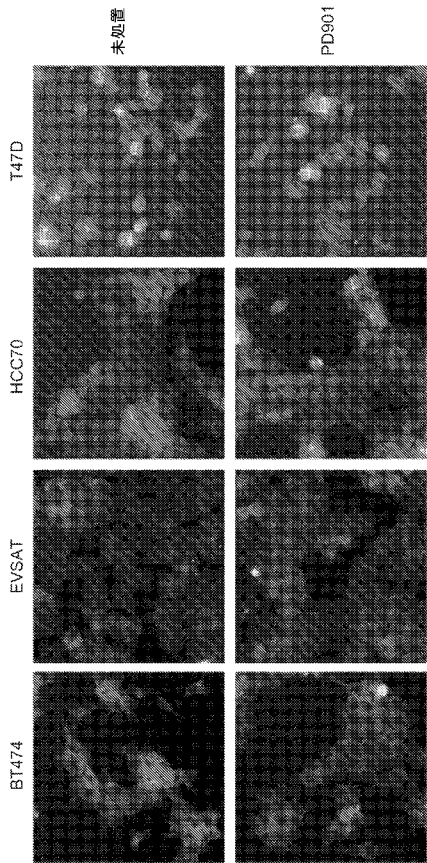
【 図 10 B 】



【 図 10 C 】

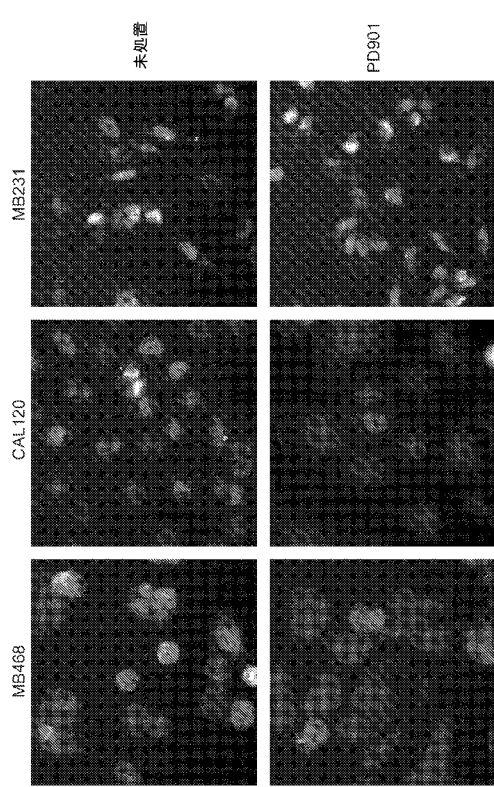


【 図 1 1 A 】



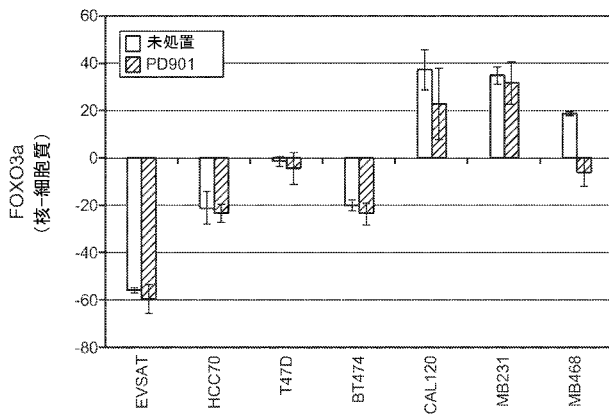
感受性
FIG. 11A

【 図 1 1 B 】



耐性
FIG. 11B

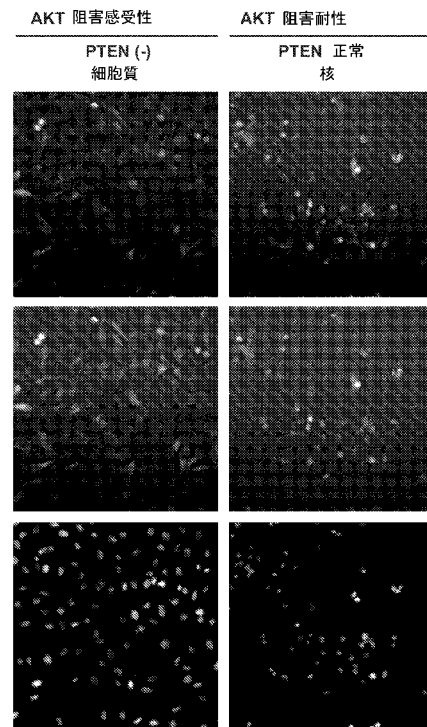
【 図 1 1 C 】



	EVSAT	HCC70	T47D	BT474	CAL120	MB231	MB468
PI3K 変異			変異	変異			
PTEN	-	-	+	+	+	+	-

FIG. 11C

【 図 1 2 A 】



前立腺細胞株

FIG. 12A

【 図 1 2 B 】

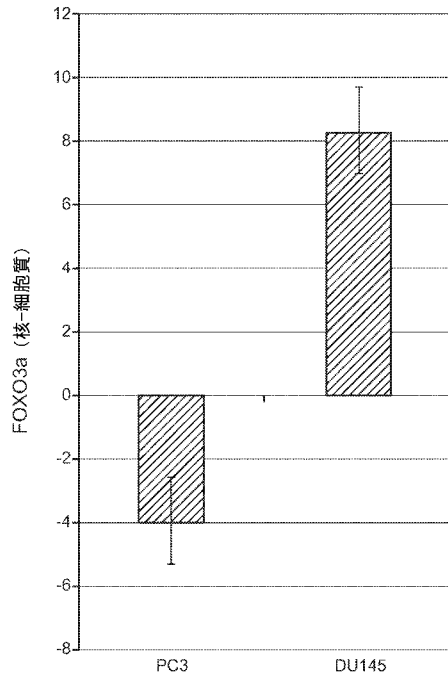


FIG. 12B

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2011/032721

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. G01N33/574 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) G01N		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CHAPUIS NICOLAS ET AL: "I kappa B Kinase Overcomes PI3K to Control FoxO3a Subcellular Localization in Acute Myeloid Leukemia.", BLOOD, vol. 114, no. 22, November 2009 (2009-11), page 197, XP009148295, & 51ST ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN-SOCIETY-OF-HEMATOLOGY; NEW ORLEANS, LA, USA; DECEMBER 05 -08, 2009 abstract ----- -/--	1-20
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
24 May 2011		31/05/2011
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Steinheimer, K

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2011/032721

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>LINK WOLFGANG ET AL: "Chemical Interrogation of FOXO3a Nuclear Translocation Identifies Potent and Selective Inhibitors of Phosphoinositide 3-Kinases", JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, AMERICAN SOCIETY FOR BIOCHEMISTRY AND MOLECULAR BIOLOGY, INC, US, vol. 284, no. 41, 9 October 2009 (2009-10-09), pages 28392-28400, XP002620422, ISSN: 0021-9258, DOI: DOI:10.1074/JBC.M109.038984 [retrieved on 2009-08-18] page 28392</p> <p>-----</p>	1-20
A	<p>US 2006/106038 A1 (BOUSCARY DIDIER [FR] ET AL) 18 May 2006 (2006-05-18) claims 11-12</p> <p>-----</p>	1-20
X,P	<p>YANG JER-YEN ET AL: "Activation of FOXO3a Is Sufficient to Reverse Mitogen-Activated Protein/Extracellular Signal-Regulated Kinase Kinase Inhibitor Chemoresistance in Human Cancer", CANCER RESEARCH, vol. 70, no. 11, June 2010 (2010-06), pages 4709-4718, XP009148311, ISSN: 0008-5472 abstract</p> <p>-----</p>	1-20
A,P	<p>LIN K ET AL: "Preclinical characterization of GDC-0068, a novel selective ATP competitive inhibitor of Akt", EJC SUPPLEMENTS, vol. 8, no. 7, November 2010 (2010-11), page 33, XP27497768, & 22ND EORTC-NCI-AACR SYMPOSIUM ON MOLECULAR TARGETS AND CANCER THERAPEUTICS; BERLIN, GERMANY; NOVEMBER 16 -19, 2010 ISSN: 1359-6349 abstract</p> <p>-----</p>	1-20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2011/032721

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2006106038	A1	NONE	18-05-2006

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/517 (2006.01)	A 6 1 K 31/517	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1

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

Fターム(参考) 2G045 BB20 BB22 BB24 CB01 DA20 DA36 DA78 FA16 FB03 FB12
 4B063 QA19 QQ02 QR56 QS10 QS33 QX02
 4C086 AA01 AA02 BC50 GA07 GA12 NA05 NA14 ZB26

专利名称(译)	预测PI3K / AKT激酶途径抑制剂FOXO3A作为生物标志物		
公开(公告)号	JP2013528787A	公开(公告)日	2013-07-11
申请号	JP2013505185	申请日	2011-04-15
[标]申请(专利权)人(译)	健泰科生物技术公司		
申请(专利权)人(译)	Genentech公司		
[标]发明人	パンヌーズエリザベス		
发明人	パンヌーズ, エリザベス		
IPC分类号	G01N33/574 G01N33/573 G01N33/48 G01N33/53 C12Q1/02 A61K31/517 A61P35/00 A61P43/00		
CPC分类号	G01N33/57496 G01N2333/4701 G01N2333/912 G01N2800/52		
FI分类号	G01N33/574.A G01N33/573.A G01N33/48.P G01N33/53.Y C12Q1/02 A61K31/517 A61P35/00 A61P43/00.111		
F-TERM分类号	2G045/BB20 2G045/BB22 2G045/BB24 2G045/CB01 2G045/DA20 2G045/DA36 2G045/DA78 2G045/FA16 2G045/FB03 2G045/FB12 4B063/QA19 4B063/QQ02 4B063/QR56 4B063/QS10 4B063/QS33 4B063/QX02 4C086/AA01 4C086/AA02 4C086/BC50 4C086/GA07 4C086/GA12 4C086/NA05 4C086/NA14 4C086/ZB26		
优先权	61/325190 2010-04-16 US		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

一种预测肿瘤细胞增殖对PI3K / AKT激酶途径抑制剂抑制的敏感性的方法，包括测定肿瘤细胞中FOXO3a的定位特征，其中FOXO3a的细胞质定位谱为PI3K / AKT激酶抑制剂并将FOXO3a的核定位特征与PI3K / AKT激酶抑制剂的抑制抗性相关联。

