

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成27年12月24日(2015.12.24)

【公表番号】特表2014-532768(P2014-532768A)

【公表日】平成26年12月8日(2014.12.8)

【年通号数】公開・登録公報2014-067

【出願番号】特願2014-541274(P2014-541274)

【国際特許分類】

A 6 1 K	45/06	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	3/10	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 K	31/4439	(2006.01)
A 6 1 K	31/517	(2006.01)
A 6 1 K	31/506	(2006.01)
A 6 1 K	31/44	(2006.01)
A 6 1 K	31/404	(2006.01)
A 6 1 K	31/453	(2006.01)
A 6 1 K	31/519	(2006.01)
A 6 1 K	31/5377	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	45/06	
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	29/00	
A 6 1 K	39/395	T
A 6 1 K	31/4439	
A 6 1 K	31/517	
A 6 1 K	31/506	
A 6 1 K	31/44	
A 6 1 K	31/404	
A 6 1 K	31/453	
A 6 1 K	31/519	
A 6 1 K	31/5377	

【手続補正書】

【提出日】平成27年11月5日(2015.11.5)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

第1の薬剤および第2の薬剤を含む、投薬スケジュールに従って障害を治療する必要的

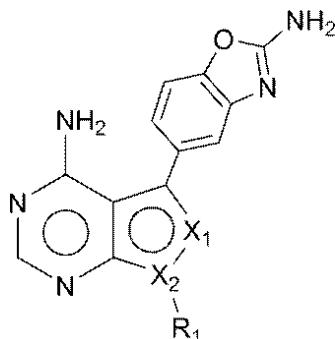
ある対象において障害を治療するための組み合わせ物であって、

前記第1の薬剤および前記第2の薬剤は、前記対象に相互に12時間以内に投与されず

前記第1の薬剤は、アキシチニブ、セジラニブ、パゾパニブ、レゴラフェニブ、セマクサニブ、ソラフェニブ、スニチニブ、トセラニブ、またはバンデタニブであり、

前記第2の薬剤は、式：

【化103】



のmTOR阻害剤またはその薬学的に許容される塩であり、

式中、X₁は、Nであり、X₂は、Nであり、R₁は、任意に置換された-C₁₋₁₀アルキル、-C₃₋₈シクロアルキル、-C₁₋₁₀アルキルヘテロシクリル、またはヘテロシクリルであり、

前記障害は、肺癌、頭頸部扁平上皮細胞癌、膵臓癌、乳癌、卵巣癌、肉腫、腎細胞癌、前立腺癌、神経内分泌癌、または子宮内膜癌から選択される新生物病態であることを特徴とする、組み合わせ物。

【請求項1】

R₁は、イソプロピルである、請求項1に記載の組み合わせ物。

【請求項2】

前記第1の薬剤は、ソラフェニブである、請求項1に記載の組み合わせ物。

【請求項3】

前記第1の薬剤および前記第2の薬剤は、2、3、4、5、6、7、または8日間連続して独立して投与されることを特徴とする、請求項1に記載の組み合わせ物。

【請求項4】

前記投薬スケジュールは、前記第1の薬剤の1、2、3、4、5、6、7、または8日間連続の投与、および前記第2の薬剤の少なくとも1日の投与を含む少なくとも1周期を含む、請求項1に記載の組み合わせ物。

【請求項5】

前記投薬スケジュールは、前記第1の薬剤の2、3、4、または5日間連続の投与、および前記第2の薬剤の2、3、4、または5日間連続の投与を含む少なくとも1周期を含む、請求項1に記載の組み合わせ物。

【請求項6】

前記投薬スケジュールは、前記第1の薬剤の2、3、4、または5日間連続の投与、および前記第2の薬剤の2、3、4、または5日間連続の投与を含む少なくとも1周期を含む、請求項1に記載の組み合わせ物。

【請求項7】

前記投薬スケジュールは、少なくとも2周期を含み、各周期は、前記第1の薬剤の少なくとも1日間の投与、および前記第2の薬剤の少なくとも1日間の投与を含む、請求項1に記載の組み合わせ物。

【請求項8】

前記投薬スケジュールは、前記第1の薬剤の投与、続いて前記第2の薬剤の投与を含む

少なくとも1周期を含む、請求項1に記載の組み合わせ物。

【請求項9】

前記投薬スケジュールは、前記第2の薬剤の投与、続いて前記第1の薬剤の投与を含む

少なくとも1周期を含む、請求項1に記載の組み合わせ物。

【請求項10】

前記第1の薬剤または第2の薬剤は、非経口で、経口で、腹腔内に、静脈内に、動脈内に、経皮的に、筋肉内に、リポソームで、カテーテルもしくはステントによる局所送達を介して、皮下に、脂肪内に(*intraadiposally*)、または髄腔内に独立して投与されることを特徴とする、請求項1に記載の組み合わせ物。

【請求項11】

第1の薬剤および第2の薬剤の両方は、経口投与されることを特徴とする、請求項1に記載の組み合わせ物。

【請求項12】

前記投薬スケジュールは、前記第1の薬剤の少なくとも2日間連続の投与、続いて前記第2の薬剤の少なくとも2日間の投与を含む少なくとも1周期を含む、請求項1に記載の組み合わせ物。

【請求項13】

前記周期は、前記第1の薬剤の4日間の投与、続いて前記第2の薬剤の3日間の投与を含む、請求項12に記載の組み合わせ物。

【請求項14】

前記投薬スケジュールは、前記第2の薬剤の少なくとも2日間の投与、続いて前記第1の薬剤の少なくとも2日間連続の投与を含む少なくとも1周期を含む、請求項1に記載の組み合わせ物。

【請求項15】

前記周期は、前記第2の薬剤の3日間の投与、続いて前記第1の薬剤の4日間の投与を含む、請求項14に記載の組み合わせ物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0019

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0019】

幾つかの実施形態において、第1の薬剤は、ソラフェニブである。幾つかの実施形態において、投薬スケジュールの周期は、第1の薬剤を連続して少なくとも2日間投与し、続いて第2の薬剤を少なくとも2日間投与することを含む。例えば、周期は、第1の薬剤を4日間投与し、続いて第2の薬剤を3日間投与することを含む。

特定の実施形態では、例えば以下が提供される：

(項目1)

レジメンに従って対象において障害を治療する方法であって、
前記対象に、第1の薬剤、およびmTor阻害剤である第2の薬剤を投与することを含み、前記第1および第2の薬剤は、投薬スケジュールに従って、前記第1の薬剤および前記第2の薬剤が相互に12時間以内に投与されないように投与され、

前記投薬スケジュールに準拠して前記第1および第2の薬剤を投与することは、a)前記第1もしくは第2の薬剤の、前記第1および第2の薬剤が同時に投与される代替のレジメンと比較して低減された毒性レベル、またはb)前記第1もしくは第2の薬剤の、前記第1および第2の薬剤が同時に投与される代替のレジメンと比較して強化された有効性のいずれかによって明らかとなる、相乗効果をもたらし、

前記毒性レベルは、前記対象の体重の変化、前記対象の皮膚毒性グレードの減少、前記対象の疲労の減少、前記対象の発疹もしくは落屑の減少、前記対象の手足皮膚反応の減少、前記対象の脱毛の減少、前記対象の下痢の減少、前記対象の食欲不振の減少、前記対象の吐き気の減少、または前記対象の腹痛の減少によって測定され、

前記強化された有効性は、改善された臨床転帰によって測定される、方法。

(項目2)

前記毒性レベルは、前記対象の前記体重の減少によって測定される、項目1に記載の方法。

(項目3)

前記治療レジメン中に、前記対象は、体重を開始体重の±20%のレベルで維持することができる、項目2に記載の方法。

(項目4)

前記毒性レベルは、前記対象の前記皮膚毒性グレードの減少によって測定される、項目1に記載の方法。

(項目5)

前記第1の薬剤は、2、3、4、5、6、7、または8日間連続で投与される、項目1に記載の方法。

(項目6)

前記第2の薬剤は、2、3、4、5、6、7、または8日間連続で投与される、項目1に記載の方法。

(項目7)

レジメンに従って対象において新生物病態を治療する方法であって、前記対象に、第1の薬剤、およびmTor阻害剤である第2の薬剤を投与することを含み、前記第1および第2の薬剤は、前記第1の薬剤の1、2、3、4、5、6、7、または8日間連続の投与、続いて前記第2の薬剤の少なくとも1日の投与を提供する少なくとも1周期を含む、投薬スケジュールに従って投与され、前記レジメンは、前記新生物病態を治療する際に相乗効果を生み出す、方法。

(項目8)

前記レジメンは、前記第1の薬剤の2、3、4、または5日間連続の投与、続いて前記第2の薬剤の2、3、4、または5日間連続の投与を提供する少なくとも1周期を含む、項目1または7に記載の方法。

(項目9)

前記レジメンは、前記第1の薬剤の少なくとも1日間の投与、および前記第2の薬剤の少なくとも1日間の投与を提供する少なくとも2周期を含む、項目1または7に記載の方法。

(項目10)

前記レジメンは、前記第1の薬剤の投与によって開始し、続いて前記第2の薬剤の投与が行われる少なくとも1周期を含む、項目1または7に記載の方法。

(項目11)

前記レジメンは、前記第2の薬剤の投与によって開始し、続いて前記第1の薬剤の投与が行われる少なくとも1周期を含む、項目1または7に記載の方法。

(項目12)

前記障害は、増殖性障害である、項目1に記載の方法。

(項目13)

前記増殖性障害は、新生物病態である、項目12に記載の方法。

(項目14)

前記新生物病態は、NSCLC、頭頸部扁平上皮細胞癌、膵臓癌、乳癌、卵巣癌、肉腫、腎細胞癌、前立腺癌、神経内分泌癌、および子宮内膜癌からなる群から選択される、項目7または13に記載の方法。

(項目15)

前記新生物病態は、腎細胞癌である、項目14に記載の方法。

(項目16)

前記第1の薬剤は、抗糖尿病剤である、項目1に記載の方法。

(項目17)

前記障害は、糖尿病である、項目16に記載の方法。

(項目18)

前記第1の薬剤は、抗炎症剤である、項目1に記載の方法。

(項目19)

前記障害は、炎症である、項目18に記載の方法。

(項目20)

前記第1の薬剤は、抗新生生物剤である、項目1または7に記載の方法。

(項目21)

前記抗新生生物剤は、受容体型チロシンキナーゼ阻害剤である、項目20に記載の方法。

(項目22)

前記抗新生生物剤は、抗増殖性抗体である、項目20に記載の方法。

(項目23)

前記抗新生生物剤は、アキシチニブ、セジラニブ、パゾパニブ、レゴラフェニブ、セマクサニブ、ソラフェニブ、スニチニブ、トセラニブ、またはバンデタニブである、項目21に記載の方法。

(項目24)

前記第2の薬剤は、ラパマイシンまたはラパマイシン誘導体もしくは類似体である、項目1または7に記載の方法。

(項目25)

前記第2の薬剤は、mTORC1/mTORC2阻害剤である、項目1または7に記載の方法。

(項目26)

前記第2の薬剤は、体外キナーゼアッセイにおいて確認するとき、mTORC1およびmTORC2の両方を、約100nM以下のIC50値で阻害する、項目1または7に記載の方法。

(項目27)

前記第2の薬剤は、体外キナーゼアッセイにおいて確認するとき、mTORC1およびmTORC2の両方を、約10nM以下のIC50値で阻害する、項目1または7に記載の方法。

(項目28)

前記第1または第2の薬剤は、非経口で、経口で、腹腔内に、静脈内に、動脈内に、経皮的に、筋肉内に、リポソームで、カテーテルもしくはステントによる局所送達を介して、皮下に、脂肪内に(intraadiposally)、または髄腔内に投与される、項目1または7に記載の方法。

(項目29)

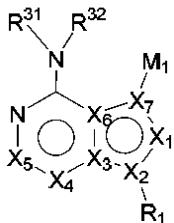
第1の薬剤および第2の薬剤の両方は、経口投与される、項目1または7に記載の方法。

。

(項目30)

前記第2の薬剤は、式I、

【化101】



式I

のmTORの阻害剤である化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、X₁は、NまたはC-E¹であり、X₂は、NまたはCであり、X₃は、NまたはCであり、X₄は、C-R⁹またはNであり、X₅は、NまたはC-E¹であり、X₆は、CまたはNであり、X₇は、CまたはNであり、2個を超える窒素環原子が隣接することはなく、

R₁ は、H、-L-C₁₋₁₀アルキル、-L-C₃₋₈シクロアルキル、-L-C₁₋₁₀アルキル-L-C₃₋₈シクロアルキル、-L-アリール、-L-ヘテロアリール、-L-C₁₋₁₀アルキルアリール、-L-C₁₋₁₀アルキルヘタリール、-L-C₁₋₁₀アルキルヘテロシリル(heterocyclic)、-L-C₂₋₁₀アルケニル、-L-C₂₋₁₀アルキニル、-L-C₂₋₁₀アルケニル-L-C₃₋₈シクロアルキル、-L-ヘテロアルキル、-L-ヘテロアルキルアリール、-L-ヘテロアルキルヘテロアリール、-L-ヘテロアルキルヘテロシリル、-L-ヘテロアルキル-L-C₃₋₈シクロアルキル、-L-アラルキル、-L-ヘテロアラルキル、または-L-ヘテロシクリルであり、それらの各々は、置換されていないか、または1個以上の独立したR³によって置換されており、

Lは、不在であるか、- (C = O) - 、 - C (= O) O - 、 - C (= O) N (R³⁻¹) -
、 - S - 、 - S (O) - 、 - S (O)₂ - 、 - S (O)₂ N (R³⁻¹) - 、 または - N (
R³⁻¹) - であり、

E^1 および E^2 は独立して、 $- (W^1)_i - R^4$ であり、

M_1 は、 5、 6、 7、 8、 9、 または 10 員環系であり、 その環系は、 R_5 で置換され、
更に、 1 つ以上の $- (W^2)_k - R^2$ で任意に置換される、 単環式または二環式であり、
各 k は、 0 または 1 であり、

E^1 における j または E^2 における j は独立して、0 または 1 であり、

W¹ は、 - O - 、 - N R⁷ - 、 - S (O)₀₋₂ - 、 - C (O) - 、 - C (O) N (R⁷) - 、 - N (R⁷) C (O) - 、 - N (R⁷) S (O) - 、 - N (R⁷) S (O)₂₋ 、 - C (O) O - 、 - CH (R⁷) N (C (O) OR⁸) - 、 - CH (R⁷) N (C (O) R⁸) - 、 - CH (R⁷) N (SO₂ R⁸) - 、 - CH (R⁷) N (R⁸) 、 - CH (R⁷) C (O) N (R⁸) - 、 - CH (R⁷) N (R⁸) C (O) - 、 - CH (R⁷) N (R⁸) S (O) - 、 または - CH (R⁷) N (R⁸) S (O)₂₋ であり、

W² は、 - O - 、 - N R⁷ - 、 - S (O)₀₋₂ - 、 - C (O) - 、 - C (O) N (R⁷) - 、 - N (R⁷) C (O) - 、 - N (R⁷) C (O) N (R⁸) - 、 - N (R⁷) S (O) - 、 - N (R⁷) S (O)₂ - 、 - C (O) O - 、 - C H (R⁷) N (C (O) O R⁸) - 、 - C H (R⁷) N (C (O) R⁸) - 、 - C H (R⁷) N (S O₂ R⁸) - 、 - C H (R⁷) N (R⁸) - 、 - C H (R⁷) C (O) N (R⁸) - 、 - C H (R⁷) N (R⁸) C (O) - 、 - C H (R⁷) N (R⁸) S (O) - 、 または - C H (R⁷) N (R⁸) S (O) 、 - であり、

R² は、水素、ハロゲン、-OH、-R³₁、-CF₃、-OCF₃、-OR³₁、-N
 R³₁R³₂、-NR³₄R³₅、-C(O)R³₁、-CO₂R³₁、-C(=O)N
 R³₁R³₂、-C(=O)NR³₄R³₅、-NO₂、-CN、-S(O)₀₋₂R³₁
 -SO₂NR³₁R³₂、-SO₂NR³₄R³₅、-NR³₁C(=O)R³₂、
 -NR³₁C(=O)OR³₂、-NR³₁C(=O)NR³₂R³₃、-NR³₁S(=O)₀₋₂R³₂、-C=S)OR³₁、-C(=O)SR³₁、-NR³₁C(=N
 R³₂)NR³₃R³₂、-NR³₁C(=NR³₂)OR³₃、-NR³₁C(=NR
 3₂)SR³₃、-OC(=O)OR³₃、-OC(=O)NR³₁R³₂、-OC(=O)
 O)SR³₁、-SC(=O)OR³₁、-P(O)OR³₁OR³₂、-SC(=O)

N R ³ ₁ R ³ ₂ 、アリール（例えば、二環式アリール、非置換アリール、または置換単環式アリール）、ヘタリール、C ₁ - ₁ ₀ アルキル、C ₃ - ₈ シクロアルキル、C ₁ - ₁ ₀ アルキル - C ₃ - ₈ シクロアルキル、C ₃ - ₈ シクロアルキル - C ₁ - ₁ ₀ アルキル、C ₃ - ₈ シクロアルキル - C ₂ - ₁ ₀ アルケニル、C ₃ - ₈ シクロアルキル - C ₂ - ₁ ₀ アルキニル、C ₁ - ₁ ₀ アルキル - C ₂ - ₁ ₀ アルケニル、C ₁ - ₁ ₀ アルキル - C ₂ - ₁ ₀ アルキニル、C ₁ - ₁ ₀ アルキルアリール（例えば、C ₂ - ₁ ₀ アルキル - 单環式アリール、C ₁ - ₁ ₀ アルキル - 置換単環式アリール、またはC ₁ - ₁ ₀ アルキルビシクロアリール）、C ₁ - ₁ ₀ アルキルヘタリール、C ₁ - ₁ ₀ アルキルヘテロシクリル、C ₂ - ₁ ₀ アルケニル、C ₂ - ₁ ₀ アルキニル、C ₂ - ₁ ₀ アルケニル - C ₁ - ₁ ₀ アルキル、C ₂ - ₁ ₀ アルキニル - C ₁ - ₁ ₀ アルキル、C ₂ - ₁ ₀ アルケニルアリール、C ₂ - ₁ ₀

アルケニルヘタリール、 C_{2-10} アルケニルヘテロアルキル、 C_{2-10} アルケニル
ヘテロシクルシリル(heterocyclicyl)、 C_{2-10} アルケニル- C_{3-8} シ
クロアルキル、 C_{2-10} アルキニルアリール、 C_{2-10} アルキニルヘタリール、 C_{2-10}
アルキニルヘテロアルキル、 C_{2-10} アルキニルヘテロシリル、 C_{2-10} アル
キニル- C_{3-8} シクロアルケニル、 C_{1-10} アルコキシ- C_{1-10} アルキル、 C_{1-10}
アルコキシ- C_{2-10} アルケニル、 C_{1-10} アルコキシ- C_{2-10} アルキニル
、ヘテロシクリル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル- C_{1-10} アルキル、ヘテロシ
クリル- C_{2-10} アルケニル、ヘテロシクリル- C_{2-10} アルキニル、アリール- C_{1-10}
アルキル(例えば、単環式アリール- C_{2-10} アルキル、置換单環式アリール- C_{1-10}
アルキル、またはビシクロアリール- C_{1-10} アルキル)、アリール- C_{2-10}
アルケニル、アリール- C_{2-10} アルキニル、アリール-ヘテロシクリル、ヘ
タリール- C_{1-10} アルキル、ヘタリール- C_{2-10} アルケニル、ヘタリール- C_{2-10}
アルキニル、ヘタリール- C_{3-8} シクロアルキル、ヘタリール-ヘテロアルキル
、またはヘタリール-ヘテロシクリルであり、前記二環式アリールまたはヘテロアリール
部分の各々は、置換されていないか、あるいは二環式アリール、ヘテロアリール部分、ま
たは单環式アリール部分の各々は、1個以上の独立したアルキル、ヘテロアルキル、アル
ケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアル
キル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ハロ、-OH、-R³⁻¹、-CF₃、
-OCF₃、-OR³⁻¹、-NR³⁻¹R³⁻²、-NR³⁻⁴R³⁻⁵、-C(O)R³⁻¹、-
CO₂R³⁻¹、-C(=O)NR³⁻¹R³⁻²、-C(=O)NR³⁻⁴R³⁻⁵、-NO₂、
-CN、-S(O)₀₋₂R³⁻¹、-SO₂NR³⁻¹R³⁻²、-SO₂NR³⁻⁴R³⁻⁵、
-NR³⁻¹C(=O)R³⁻²、-NR³⁻¹C(=O)OR³⁻²、-NR³⁻¹C(=O)N
R³⁻²R³⁻³、-NR³⁻¹S(O)₀₋₂R³⁻²、-C(=S)OR³⁻¹、-C(=O)
SR³⁻¹、-NR³⁻¹C(=NR³⁻²)NR³⁻³R³⁻²、-NR³⁻¹C(=NR³⁻²)O
R³⁻³、-NR³⁻¹C(=NR³⁻²)SR³⁻³、-OC(=O)OR³⁻³、-OC(=O)
NR³⁻¹R³⁻²、-OC(=O)SR³⁻¹、-SC(=O)OR³⁻¹、-P(O)OR
3-1OR³⁻²、または-SC(=O)NR³⁻¹R³⁻²で置換されており、前記アルキル、
シクロアルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロアルキル部分の各々は、置換されていな
いか、あるいは1個以上のアルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロ
アルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘ
テロアリールアルキル、ハロ、-OH、-R³⁻¹、-CF₃、-OCF₃、-OR³⁻¹、-
O-アリール、-NR³⁻¹R³⁻²、-NR³⁻⁴R³⁻⁵、-C(O)R³⁻¹、-CO₂R³⁻¹、
-C(=O)NR³⁻⁴R³⁻⁵、または-C(=O)NR³⁻¹R³⁻²で置換されており

R³ および R⁴ は独立して、水素、ハロゲン、-OH、-R³₁、-CF₃、-OCF₃、-OR³₁、-NR³₁R³₂、-NR³₄R³₅、-C(O)R³₁、-CO₂R³₁、-C(=O)NR³₁R³₂、-C(=O)NR³₄R³₅、-NO₂、-CN、-S(O)₀₋₂R³₁、-SO₂NR³₁R³₂、-SO₂NR³₄R³₅、-NR³₁C(=O)R³₂、-NR³₁C(=O)OR³₂、-NR³₁C(=O)NR³₂R³₃、-NR³₁S(O)₀₋₂R³₂、-C(=S)OR³₁、-C(=O)SR³₁、-NR³₁C(=NR³₂)NR³₃R³₂、-NR³₁C(=NR³₂)OR³₃、-NR³₁C(=NR³₂)SR³₃、-OC(=O)OR³₃、-OC(=O)NR³₃、R³₂、-OC(=O)SR³₁、-SC(=O)OR³₁、-P(O)OR³₁OR³₂、-SC(=O)NR³₁R³₂、アリール、ヘタリール、C₁₋₄アルキル、C₁₋₁₀アルキル、C₃₋₈シクロアルキル、C₁₋₁₀アルキル-C₃₋₈シクロアルキル、C₃₋₈シクロアルキル-C₁₋₁₀アルキル、C₃₋₈シクロアルキル-C₂₋₁₀アルケニル、C₃₋₈シクロアルキル-C₂₋₁₀アルキニル、C₁₋₁₀アルキル-C₂₋₁₀アルケニル、C₁₋₁₀アルキル-C₂₋₁₀アルキニル、C₁₋₁₀アルキルヘタリール、C₁₋₁₀アルキルヘテロシクリル、C₂₋₁₀アルケニル、C₂₋₁₀アルキニル、C₂₋₁₀アルケニル-C₁₋₁₀アルキル、

C_{2-10} アルキニル - C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニルアリール、 C_{2-10}
 α アルケニルヘタリール、 C_{2-10} アルケニルヘテロアルキル、 C_{2-10} アルケニル
 ヘテロシクルシリル、 C_{2-10} アルケニル - C_{3-8} シクロアルキル、 C_{2-10} アルキ
 ニル - C_{3-8} シクロアルキル、 C_{2-10} アルキニルアリール、 C_{2-10} アルキニル
 ヘタリール、 C_{2-10} アルキニルヘテロアルキル、 C_{2-10} アルキニルヘテロシリル
 (heterocyclic)、 C_{2-10} アルキニル - C_{3-8} シクロアルケニル、 C_{1-10}
 β アルコキシ C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} アルコキシ - C_{2-10} アルケニル、
 C_{1-10} アルコキシ - C_{2-10} アルキニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル - C_{1-10}
 α アルキル、ヘテロシクリル - C_{2-10} アルケニル、ヘテロシクリル - C_{2-10}
 アルキニル、アリール - C_{1-10} アルキル、アリール - C_{2-10} アルケニル、アリー
 尔 - C_{2-10} アルキニル、アリール - ヘテロシクリル、ヘタリール - C_{1-10} アルキ
 尔、ヘタリール - C_{2-10} アルケニル、ヘタリール - C_{2-10} アルキニル、ヘタリ
 尔 - C_{3-8} シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘタリール - ヘテロアルキル、またはヘ
 タリール - ヘテロシクリルであり、アリールまたはヘテロアリール部分の各々は、置換さ
 れていないか、あるいは1個以上の独立したハロ、-OH、-R³⁻¹、-CF₃、-OC
 F₃、-OR³⁻¹、-NR³⁻¹R³⁻²、-NR³⁻⁴R³⁻⁵、-C(O)R³⁻¹、-CO₂
 R³⁻¹、-C(=O)NR³⁻¹R³⁻²、-C(=O)NR³⁻⁴R³⁻⁵、-NO₂、-CN
 、-S(O)₀₋₂R³⁻¹、-SO₂NR³⁻¹R³⁻²、-SO₂NR³⁻⁴R³⁻⁵、-NR
³⁻¹C(=O)R³⁻²、-NR³⁻¹C(=O)OR³⁻²、-NR³⁻¹C(=O)NR³⁻²
 R³⁻³、-NR³⁻¹S(O)₀₋₂R³⁻²、-C(=S)OR³⁻¹、-C(=O)SR³⁻¹
¹、-NR³⁻¹C(=NR³⁻²)NR³⁻³R³⁻²、-NR³⁻¹C(=NR³⁻²)OR³⁻³
 、-NR³⁻¹C(=NR³⁻²)SR³⁻³、-OC(=O)OR³⁻³、-OC(=O)NR
³⁻¹R³⁻²、-OC(=O)SR³⁻¹、-SC(=O)OR³⁻¹、-P(O)OR³⁻¹O
 R³⁻²、または-SC(=O)NR³⁻¹R³⁻²で置換されており、前記アルキル、シクロ
 アルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロアルキル部分の各々は、置換されていないか、
 あるいは1個以上のハロ、-OH、-R³⁻¹、-CF₃、-OCF₃、-OR³⁻¹、-O
 -アリール、-NR³⁻¹R³⁻²、-NR³⁻⁴R³⁻⁵、-C(O)R³⁻¹、-CO₂R³⁻¹
 、-C(=O)NR³⁻⁴R³⁻⁵、または-C(=O)NR³⁻¹R³⁻²で置換されており、
 R⁵は、水素、ハロゲン、-OH、-R³⁻¹、-CF₃、-OCF₃、-OR³⁻¹、-N
 R³⁻¹R³⁻²、-NR³⁻⁴R³⁻⁵、-C(O)R³⁻¹、-CO₂R³⁻¹、-C(=O)N
 R³⁻¹R³⁻²、-C(=O)NR³⁻⁴R³⁻⁵、-NO₂、-CN、-S(O)₀₋₂R³⁻¹
¹、-SO₂NR³⁻¹R³⁻²、-SO₂NR³⁻⁴R³⁻⁵、-NR³⁻¹C(=O)R³⁻²、
 -NR³⁻¹C(=O)OR³⁻²、-NR³⁻¹C(=O)NR³⁻²R³⁻³、-NR³⁻¹S(=O)₀₋₂R³⁻²
 、-C(=S)OR³⁻¹、-C(=O)SR³⁻¹、-NR³⁻¹C(=NR³⁻²)NR³⁻³R³⁻²、-NR³⁻¹C(=NR³⁻²)SR³⁻³、-OC(=O)OR³⁻³、-OC(=O)NR³⁻¹R³⁻²、-OC(=O)SR³⁻¹、-SC(=O)OR³⁻¹、-P(O)OR³⁻¹OR³⁻²、または-SC(=O)NR³⁻¹R³⁻²であり、
 R³⁻¹、R³⁻²、およびR³⁻³の各々は独立して、HまたはC₁₋₁₀アルキルであり、
 C₁₋₁₀アルキルは、置換されていないか、あるいは1個以上のアリール、ヘテロアル
 キル、ヘテロシクリル、またはヘタリール基で置換されており、前記アリール、ヘテロア
 ルキル、ヘテロシクリル、またはヘタリール基の各々は、置換されていないか、あるいは
 1個以上のハロ、-OH、-C₁₋₁₀アルキル、-CF₃、-O-アリール、-OCF₃
 、-OC₁₋₁₀アルキル、-NH₂、-N(C₁₋₁₀アルキル)(C₁₋₁₀アル
 キル)、-NH(C₁₋₁₀アルキル)、-NH(アリール)、-NR³⁻⁴R³⁻⁵、-C
 (O)(C₁₋₁₀アルキル)、-C(O)(C₁₋₁₀アルキル-アリール)、-C(=O)
 (アリール)、-CO₂-C₁₋₁₀アルキル、-CO₂-C₁₋₁₀アルキルアリ
 尔、-CO₂-アリール、-C(=O)N(C₁₋₁₀アルキル)(C₁₋₁₀アルキ
 尔)、-C(=O)NH(C₁₋₁₀アルキル)、-C(=O)NR³⁻⁴R³⁻⁵、-C(=O)
 NH₂、-OCF₃、-O(C₁₋₁₀アルキル)、-O-アリール、-N(アリ

ール) (C_{1-10} アルキル)、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_0-2C_{1-10}$ アルキル、 $-S(O)_0-2C_{1-10}$ アルキルアリール、 $-S(O)_0-2$ アリール、 $-SO_2N(C_{1-10})$ アルキル) (C_{1-10} アルキル)、 $-SO_2NH(C_{1-10})$ アルキル)、または $-SO_2NR^{3-4}R^{3-5}$ で置換されており、 $-NR^{3-4}R^{3-5}$ 、 $-C(=O)NR^{3-4}R^{3-5}$ 、または $-SO_2NR^{3-4}R^{3-5}$ における、 R^{3-4} および R^{3-5} は、それらが結合する窒素原子と一緒にになって、3~10員の飽和または不飽和環を形成し、前記環は独立して、置換されていないか、あるいは1個以上の $-NR^{3-1}R^{3-2}$ 、ヒドロキシル、ハロゲン、オキソ、アリール、ヘタリール、 C_{1-6} アルキル、または $O-$ アリールによって置換されており、前記3~10員の飽和または不飽和環は独立して、前記窒素原子に加えて0、1、または2個の更なるヘテロ原子を含有し、

R^7 および R^8 の各々は独立して、水素、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、または C_{3-10} シクロアルキルであり、水素を除くそれらの各々は、置換されていないか、または1個以上の独立した R^6 によって置換されており、

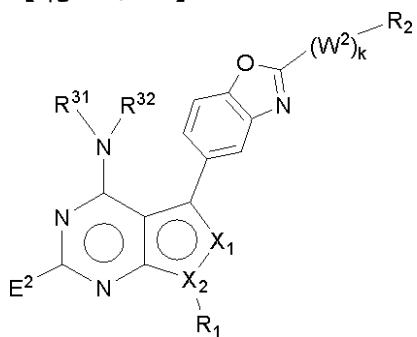
R^6 は、ハロ、 $-OR^{3-1}$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NR^{3-4}R^{3-5}$ 、 $-NR^{3-1}R^{3-2}$ 、 $-CO_2R^{3-1}$ 、 $-CO_2$ アリール、 $-C(=O)NR^{3-1}R^{3-2}$ 、 $C(=O)NR^{3-4}R^{3-5}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_0-2C_{1-10}$ アルキル、 $-S(O)_0-2$ アリール、 $-SO_2NR^{3-4}R^{3-5}$ 、 $-SO_2NR^{3-1}R^{3-2}$ 、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル；アリール- C_{1-10} アルキル、アリール- C_{2-10} アルケニル、アリール- C_{2-10} アルキニル、ヘタリール- C_{1-10} アルキル、ヘタリール- C_{2-10} アルケニル、ヘタリール- C_{2-10} アルキニルであり、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、またはヘタリール基の各々は、置換されていないか、あるいは1個以上の独立したハロ、シアノ、ニトロ、 $-OC_{1-10}$ アルキル、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、ハロ C_{1-10} アルキル、ハロ C_{2-10} アルケニル、ハロ C_{2-10} アルキニル、 $-COOH$ 、 $-C(=O)NR^{3-1}R^{3-2}$ 、 $-C(=O)NR^{3-4}R^{3-5}$ 、 $-SO_2NR^{3-4}R^{3-5}$ 、 $-SO_2NR^{3-1}R^{3-2}$ 、 $-NR^{3-1}R^{3-2}$ 、または $-NR^{3-4}R^{3-5}$ で置換されており、

R^9 は、H、ハロ、 $-OR^{3-1}$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NR^{3-4}R^{3-5}$ 、 $-NR^{3-1}R^{3-2}$ 、 $-CO_2R^{3-1}$ 、 $-CO_2$ アリール、 $-C(=O)NR^{3-1}R^{3-2}$ 、 $C(=O)NR^{3-4}R^{3-5}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_0-2C_{1-10}$ アルキル、 $-S(O)_0-2$ アリール、 $-SO_2NR^{3-4}R^{3-5}$ 、 $-SO_2NR^{3-1}R^{3-2}$ 、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル；アリール- C_{1-10} アルキル、アリール- C_{2-10} アルケニル、アリール- C_{2-10} アルキニル、ヘタリール- C_{1-10} アルキル、ヘタリール- C_{2-10} アルケニル、ヘタリール- C_{2-10} アルキニルであり、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、またはヘタリール基の各々は、置換されていないか、あるいは1個以上の独立したハロ、シアノ、ニトロ、 $-OC_{1-10}$ アルキル、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、ハロ C_{1-10} アルキル、ハロ C_{2-10} アルケニル、ハロ C_{2-10} アルキニル、 $-COOH$ 、 $-C(=O)NR^{3-1}R^{3-2}$ 、 $-C(=O)NR^{3-4}R^{3-5}$ 、 $-SO_2NR^{3-4}R^{3-5}$ 、 $-SO_2NR^{3-1}R^{3-2}$ 、 $-NR^{3-1}R^{3-2}$ 、または $-NR^{3-4}R^{3-5}$ で置換されている、項目1または7に記載の方法。

(項目31)

レジメンに従って対象において障害を治療する方法であって、前記対象に、抗血管新生剤である第1の薬剤、および式：

【化102】



の化合物、またはその薬学的に許容される塩である第2の薬剤を投与することを含み、式中、

X_1 は、NまたはC-E¹であり、 X_2 は、Nであるか、あるいは X_1 は、NHまたはCH-E¹であり、 X_2 は、Cであり、

R_1 は、水素、-L-C₁₋₁₀アルキル、-L-C₃₋₈シクロアルキル、-L-C₁₋₁₀アルキル-L-C₃₋₈シクロアルキル、-L-アリール、-L-ヘテロアリール、-L-C₁₋₁₀アルキルアリール、-L-C₁₋₁₀アルキルヘテロアリール、-L-C₁₋₁₀アルキルヘテロシクリル、-L-C₂₋₁₀アルケニル、-L-C₂₋₁₀アルキニル、-L-C₂₋₁₀アルケニル-L-C₃₋₈シクロアルキル、-L-C₂₋₁₀アルキニル-L-C₃₋₈シクロアルキル、-L-ヘテロアルキル、-L-ヘテロアルキルアリール、-L-ヘテロアルキルヘテロアリール、-L-ヘテロアルキル-ヘテロシクリル、-L-ヘテロアルキル-L-C₃₋₈シクロアルキル、-L-アラルキル、-L-ヘテロアラルキル、または-L-ヘテロシクリルであり、それらの各々は、置換されていないか、または1個以上の独立したR³置換基によって置換されており、

Lは、不在であるか、C=O、-C(=O)O-、-C(=O)N(R³⁻¹)-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)₂N(R³⁻¹)-、または-N(R³⁻¹)-であり、

kは、0または1であり、

E¹およびE²は独立して、-(W¹)_j-R⁴であり、

E¹におけるjまたはE²におけるjは独立して、0または1であり、

W¹は、-O-、-NR⁷-、-S(O)₀₋₂-、-C(O)-、-C(O)N(R⁷)-、-N(R⁷)C(O)-、-N(R⁷)S(O)-、-N(R⁷)S(O)₂-、-C(O)O-、-CH(R⁷)N(C(O)OR⁸)-、-CH(R⁷)N(C(O)R⁸)-、-CH(R⁷)N(SO₂R⁸)-、-CH(R⁷)N(R⁸)-、-CH(R⁷)C(O)N(R⁸)-、-CH(R⁷)N(R⁸)C(O)-、-CH(R⁷)N(R⁸)S(O)-、または-CH(R⁷)N(R⁸)S(O)₂-であり、

W²は、-O-、-NR⁷-、-S(O)₀₋₂-、-C(O)-、-C(O)N(R⁷)-、-N(R⁷)C(O)-、-N(R⁷)C(O)N(R⁸)-、-N(R⁷)S(O)-、-N(R⁷)S(O)₂-、-C(O)O-、-CH(R⁷)N(C(O)R⁸)-、-CH(R⁷)N(C(O)R⁸)S(O₂R⁸)-、-CH(R⁷)N(R⁸)-、-CH(R⁷)C(O)N(R⁸)-、-CH(R⁷)N(R⁸)C(O)-、-CH(R⁷)N(R⁸)S(O)-、または-CH(R⁷)N(R⁸)S(O)₂-であり、

R³およびR⁴は独立して、水素、ハロゲン、-OH、-R³⁻¹、-CF₃、-OCF₃、-OR³⁻¹、-NR³⁻¹R³⁻²、-NR³⁻⁴R³⁻⁵、-C(O)R³⁻¹、-CO₂R³⁻¹、-C(=O)NR³⁻¹R³⁻²、-C(=O)NR³⁻⁴R³⁻⁵、-NO₂、-CN、-S(O)₀₋₂R³⁻¹、-SO₂NR³⁻¹R³⁻²、-SO₂NR³⁻⁴R³⁻⁵、-NR³⁻¹C(=O)OR³⁻²、-NR³⁻¹C(=O)NR³⁻²R³⁻³

$\begin{array}{l} \text{3、-NR}^3\text{1S(O)}_0\text{-}_2\text{R}^3\text{2、-C(=S)OR}^3\text{1、-C(=O)SR}^3\text{1、} \\ \text{-NR}^3\text{1C(=NR}^3\text{2)NR}^3\text{3R}^3\text{2、-NR}^3\text{1C(=NR}^3\text{2)OR}^3\text{3、-} \\ \text{NR}^3\text{1C(=NR}^3\text{2)SR}^3\text{3、-OC(=O)OR}^3\text{3、-OC(=O)NR}^3\text{1} \\ \text{R}^3\text{2、-OC(=O)SR}^3\text{1、-SC(=O)OR}^3\text{1、-P(O)OR}^3\text{1OR}^3 \\ \text{2、-SC(=O)NR}^3\text{1R}^3\text{2、アリール、ヘテロアリール、C}_{1-10}\text{アルキル、} \\ \text{C}_{3-8}\text{シクロアルキル、C}_{1-10}\text{アルキル-C}_{3-8}\text{シクロアルキル、C}_{3-8}\text{シク} \\ \text{ロアルキル-C}_{1-10}\text{アルキル、C}_{3-8}\text{シクロアルキル-C}_{2-10}\text{アルケニル、C} \\ \text{3-8}\text{シクロアルキル-C}_{2-10}\text{アルキニル、C}_{1-10}\text{アルキル-C}_{2-10}\text{アルケ} \\ \text{ニル、C}_{1-10}\text{アルキル-C}_{2-10}\text{アルキニル、C}_{1-10}\text{アルキルアリール、C}_{1} \\ \text{-10}\text{アルキルヘテロアリール、C}_{1-10}\text{アルキルヘテロシクリル、C}_{2-10}\text{アルケ} \\ \text{ニル、C}_{2-10}\text{アルキニル、C}_{2-10}\text{アルケニル-C}_{1-10}\text{アルキル、C}_{2-10} \\ \text{アルキニル-C}_{1-10}\text{アルキル、C}_{2-10}\text{アルケニルアリール、C}_{2-10}\text{アルケニ} \\ \text{ルヘテロアリール、C}_{2-10}\text{アルケニルヘテロアルキル、C}_{2-10}\text{アルケニルヘテロ} \\ \text{シクリル、C}_{2-10}\text{アルケニル-C}_{3-8}\text{シクロアルキル、C}_{2-10}\text{アルキニル-C} \\ \text{3-8}\text{シクロアルキル、C}_{2-10}\text{アルキニルアリール、C}_{2-10}\text{アルキニルヘテロア} \\ \text{リール、C}_{2-10}\text{アルキニルヘテロアルキル、C}_{2-10}\text{アルキニルヘテロシクリル、} \\ \text{C}_{2-10}\text{アルキニル-C}_{3-8}\text{シクロアルケニル、C}_{1-10}\text{アルコキシC}_{1-10}\text{ア} \\ \text{ルキル、C}_{1-10}\text{アルコキシ-C}_{2-10}\text{アルケニル、C}_{1-10}\text{アルコキシ-C}_{2-} \\ \text{10}\text{アルキニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル-C}_{1-10}\text{アルキル、ヘテロシクリ} \\ \text{ル-C}_{2-10}\text{アルケニル、ヘテロシクリル-C}_{2-10}\text{アルキニル、アリール-C}_{1-} \\ \text{10}\text{アルキル、アリール-C}_{2-10}\text{アルケニル、アリール-C}_{2-10}\text{アルキニル、ア} \\ \text{リール-ヘテロシクリル、ヘテロアリール-C}_{1-10}\text{アルキル、ヘテロアリール-C}_{2-} \\ \text{10}\text{アルケニル、ヘテロアリール-C}_{2-10}\text{アルキニル、ヘテロアリール-C}_{3-8} \\ \text{シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアリール-ヘテロアルキル、またはヘテロア} \\ \text{リール-ヘテロシクリルであり、前記アリールまたはヘテロアリール部分の各々は、置換さ} \\ \text{れていないか、あるいは1個以上の独立したハロ、-OH、-R}^3\text{1、-CF}_3\text{、-OC} \\ \text{F}_3\text{、-OR}^3\text{1、-NR}^3\text{1R}^3\text{2、-NR}^3\text{4R}^3\text{5、-C(O)R}^3\text{1、-CO}_2 \\ \text{R}^3\text{1、-C(=O)NR}^3\text{1R}^3\text{2、-C(=O)NR}^3\text{4R}^3\text{5、-NO}_2\text{、-CN} \\ \text{、-S(O)}_0\text{-}_2\text{R}^3\text{1、-SO}_2\text{NR}^3\text{1R}^3\text{2、-SO}_2\text{NR}^3\text{4R}^3\text{5、-NR} \\ \text{3-1C(=O)R}^3\text{2、-NR}^3\text{1C(=O)OR}^3\text{2、-NR}^3\text{1C(=O)NR}^3\text{2} \\ \text{R}^3\text{3、-NR}^3\text{1S(O)}_0\text{-}_2\text{R}^3\text{2、-C(=S)OR}^3\text{1、-C(=O)SR}^3 \\ \text{1、-NR}^3\text{1C(=NR}^3\text{2)NR}^3\text{3R}^3\text{2、-NR}^3\text{1C(=NR}^3\text{2)OR}^3\text{3} \\ \text{、-NR}^3\text{1C(=NR}^3\text{2)SR}^3\text{3、-OC(=O)OR}^3\text{3、-OC(=O)NR} \\ \text{3-1R}^3\text{2、-OC(=O)SR}^3\text{1、-SC(=O)OR}^3\text{1、-P(O)OR}^3\text{1O} \\ \text{R}^3\text{2、または-SC(=O)NR}^3\text{1R}^3\text{2で置換されており、前記アルキル、シクロ} \\ \text{アルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロアルキル部分の各々は、置換されていないか、} \\ \text{あるいは1個以上のハロ、-OH、-R}^3\text{1、-CF}_3\text{、-OCF}_3\text{、-OR}^3\text{1、-O} \\ \text{-アリール、-NR}^3\text{1R}^3\text{2、-NR}^3\text{4R}^3\text{5、-C(O)R}^3\text{1、-CO}_2\text{R}^3\text{1} \\ \text{、-C(=O)NR}^3\text{4R}^3\text{5、または-C(=O)NR}^3\text{1R}^3\text{2で置換されており、} \\ \text{R}^2\text{は、水素、ハロゲン、-OH、-R}^3\text{1、-CF}_3\text{、-OCF}_3\text{、-OR}^3\text{1、-N} \\ \text{R}^3\text{1R}^3\text{2、-NR}^3\text{4R}^3\text{5、-C(O)R}^3\text{1、-CO}_2\text{R}^3\text{1、-C(=O)N} \\ \text{R}^3\text{1R}^3\text{2、-C(=O)NR}^3\text{4R}^3\text{5、-NO}_2\text{、-CN、-S(O)}_0\text{-}_2\text{R}^3 \\ \text{1、-SO}_2\text{NR}^3\text{1R}^3\text{2、-SO}_2\text{NR}^3\text{4R}^3\text{5、-NR}^3\text{1C(=O)R}^3\text{2、} \\ \text{-NR}^3\text{1C(=O)OR}^3\text{2、-NR}^3\text{1C(=O)NR}^3\text{2R}^3\text{3、-NR}^3\text{1S(O)} \\ \text{O)}_0\text{-}_2\text{R}^3\text{2、-C(=S)OR}^3\text{1、-C(=O)SR}^3\text{1、-NR}^3\text{1C(=N} \\ \text{R}^3\text{2)NR}^3\text{3R}^3\text{2、-NR}^3\text{1C(=NR}^3\text{2)OR}^3\text{3、-NR}^3\text{1C(=NR} \\ \text{3-2)SR}^3\text{3、-OC(=O)OR}^3\text{3、-OC(=O)NR}^3\text{1R}^3\text{2、-OC(=O)SR} \\ \text{3-1、-SC(=O)OR}^3\text{1、-P(O)OR}^3\text{1OR}^3\text{2、-SC(=O)} \\ \text{NR}^3\text{1R}^3\text{2、二環式アリール、置換单環式アリール、ヘテロアリール、C}_{1-10}\text{ア} \\ \text{ルキル、C}_{3-8}\text{シクロアルキル、C}_{1-10}\text{アルキル-C}_{3-8}\text{シクロアルキル、C}_3 \end{array}$

-₈ シクロアルキル - C₁₋₁₀ アルキル、C₃₋₈ シクロアルキル - C₂₋₁₀ アルケニル、C₃₋₈ シクロアルキル - C₂₋₁₀ アルキニル、C₂₋₁₀ アルキル - 单環式アリール、单環式アリール - C₂₋₁₀ アルキル、C₁₋₁₀ アルキルビシクロアリール、ビシクロアリール - C₁₋₁₀ アルキル、置換 C₁₋₁₀ アルキルアリール、置換アリール - C₁₋₁₀ アルキル、C₁₋₁₀ アルキルヘテロアリール、C₁₋₁₀ アルキルヘテロシクリル、C₂₋₁₀ アルケニル、C₂₋₁₀ アルキニル、C₂₋₁₀ アルケニルアリール、C₂₋₁₀ アルケニルヘテロアリール、C₂₋₁₀ アルケニルヘテロアルキル、C₂₋₁₀ アルケニルヘテロシクリル、C₂₋₁₀ アルキニルアリール、C₂₋₁₀ アルキニルヘテロシクリル、C₂₋₁₀ アルケニル - C₃₋₈ シクロアルキル、C₂₋₁₀ アルキニル - C₃₋₈ シクロアルケニル、C₁₋₁₀ アルコキシ C₁₋₁₀ アルキル、C₁₋₁₀ アルコキシ C₂₋₁₀ アルキニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル C₁₋₁₀ アルキル、ヘテロシクリル C₂₋₁₀ アルケニル、ヘテロシクリル - C₂₋₁₀ アルキニル、アリール - C₂₋₁₀ アルケニル、アリール - C₂₋₁₀ アルキニル、アリール - ヘテロシクリル、ヘテロアリール - C₁₋₁₀ アルキル、ヘテロアリール - C₂₋₁₀ アルケニル、ヘテロアリール - C₂₋₁₀ アルキニル、ヘテロアリール - C₃₋₈ シクロアルキル、ヘテロアリール - ヘテロアルキル、またはヘテロアリール - ヘテロシクリルであり、前記二環式アリール、单環式アリール、またはヘテロアリール部分の各々は、置換されていないか、あるいは1個以上の独立したハロ、-O H、-R³⁻¹、-CF₃、-OCF₃、-OR³⁻¹、-NR³⁻¹R³⁻²、-NR³⁻⁴R³⁻⁵、-C(O)R³⁻¹、-CO₂R³⁻¹、-C(=O)NR³⁻¹R³⁻²、-C(=O)NR³⁻⁴R³⁻⁵、-NO₂、-CN、-S(O)₀₋₂R³⁻¹、-SO₂NR³⁻¹R³⁻²、-SO₂NR³⁻⁴R³⁻⁵、-NR³⁻¹C(=O)R³⁻²、-NR³⁻¹C(=O)OR³⁻²、-NR³⁻¹C(=O)NR³⁻²R³⁻³、-NR³⁻¹S(O)₀₋₂R³⁻²、-C(=S)OR³⁻¹、-C(=O)SR³⁻¹、-NR³⁻¹C(=NR³⁻²)NR³⁻³R³⁻²、-NR³⁻¹C(=NR³⁻²)OR³⁻³、-NR³⁻¹C(=NR³⁻²)SR³⁻³、-OC(=O)OR³⁻³、-OC(=O)NR³⁻¹R³⁻²、-OC(=O)SR³⁻¹、-SC(=O)OR³⁻¹、-P(O)OR³⁻¹OR³⁻²、または-SC(=O)NR³⁻¹R³⁻²で置換されており、前記アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロアルキル部分の各々は、置換されていないか、あるいは1個以上のハロ、-O H、-R³⁻¹、-CF₃、-OCF₃、-OR³⁻¹、-O-アリール、-NR³⁻¹R³⁻²、-NR³⁻⁴R³⁻⁵、-C(O)R³⁻¹、-CO₂R³⁻¹、-C(=O)NR³⁻⁴R³⁻⁵、または-C(=O)NR³⁻¹R³⁻²で置換されており、R³⁻¹、R³⁻²、およびR³⁻³の各々は独立して、HまたはC₁₋₁₀ アルキルであり、そのC₁₋₁₀ アルキルは、置換されていないか、あるいは1個以上のアリール、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロアリール置換基で置換されており、前記アリール、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロアリール置換基の各々は、置換されていないか、あるいは1個以上のハロ、-O H、-C₁₋₁₀ アルキル、-CF₃、-O-アリール、-OCF₃、-OC₁₋₁₀ アルキル、-NH₂、-N(C₁₋₁₀ アルキル) (C₁₋₁₀ アルキル)、-NH(C₁₋₁₀ アルキル)、-NH(アリール)、-NR³⁻⁴R³⁻⁵、-C(O)(C₁₋₁₀ アルキル)、-C(=O)(C₁₋₁₀ アルキル)、-C(=O)(C₁₋₁₀ アルキル)、-C(=O)(アリール)、-CO₂-C₁₋₁₀ アルキル、-CO₂-C₁₋₁₀ アルキルアリール、-CO₂-アリール、-C(=O)N(C₁₋₁₀ アルキル) (C₁₋₁₀ アルキル)、-C(=O)NH(C₁₋₁₀ アルキル)、-C(=O)N(C₁₋₁₀ アルキル) NR³⁻⁴R³⁻⁵、-C(=O)NH₂、-OCF₃、-O(C₁₋₁₀ アルキル)、-O-アリール、-N(アリール) (C₁₋₁₀ アルキル)、--NO₂、-CN、-S(O)₀₋₂C₁₋₁₀ アルキル、-S(O)₀₋₂C₁₋₁₀ アルキルアリール、-S(O)₀₋₂アリール、-SO₂N(アリール)、-SO₂N(C₁₋₁₀ アルキル) (C₁₋₁₀ アルキル)、-SO₂NH(C₁₋₁₀ アルキル)、または-SO₂NR³⁻⁴R³⁻⁵で置換されており、

$-NR^{3\sim 4}R^{3\sim 5}$ 、 $-C(=O)NR^{3\sim 4}R^{3\sim 5}$ 、または $-SO_2NR^{3\sim 4}R^{3\sim 5}$ における、 $R^{3\sim 4}$ および $R^{3\sim 5}$ は、それらが結合する窒素原子と一緒にになって、3~10員の飽和または不飽和環を形成し、前記環は独立して、置換されていないか、あるいは1個以上の $-NR^{3\sim 1}R^{3\sim 2}$ 、ヒドロキシル、ハロゲン、オキソ、アリール、ヘテロアリール、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、または O -アリールによって置換されており、前記3~10員の飽和または不飽和環は独立して、該窒素原子に加えて0、1、または2個の更なるヘテロ原子を含有し、

R^7 および R^8 の各々は独立して、水素、 $C_{1\sim 10}$ アルキル、 $C_{2\sim 10}$ アルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、または $C_{3\sim 10}$ シクロアルキルであり、水素を除くそれらの各々は、置換されていないか、または1個以上の独立した R^6 置換基によって置換されており、

R^6 は、ハロ、 $-OR^{3\sim 1}$ 、 $-SH$ 、 NH_2 、 $-NR^{3\sim 4}R^{3\sim 5}$ 、 $-NR^{3\sim 1}R^{3\sim 2}$ 、 $-CO_2R^{3\sim 1}$ 、 $-CO_2$ アリール、 $-C(=O)NR^{3\sim 1}R^{3\sim 2}$ 、 $C(=O)NR^{3\sim 4}R^{3\sim 5}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_0\sim 2C_{1\sim 10}$ アルキル、 $-S(O)_0\sim 2$ アリール、 $-SO_2NR^{3\sim 4}R^{3\sim 5}$ 、 $-SO_2NR^{3\sim 1}R^{3\sim 2}$ 、 $C_{1\sim 10}$ アルキル、 $C_{2\sim 10}$ アルケニル、 $C_{2\sim 10}$ アルキニル、アリール- $C_{1\sim 10}$ アルキル、アリール- $C_{2\sim 10}$ アルケニル、アリール- $C_{2\sim 10}$ アルキニル、ヘテロアリール- $C_{1\sim 10}$ アルキル、またはヘテロアリール- $C_{2\sim 10}$ アルキニルであり、それらの各々は、置換されていないか、あるいは1個以上の独立したハロ、シアノ、ニトロ、 $-OC_{1\sim 10}$ アルキル、 $C_{1\sim 10}$ アルキル、 $C_{2\sim 10}$ アルケニル、 $C_{2\sim 10}$ アルキニル、ハロ $C_{1\sim 10}$ アルキル、ハロ $C_{2\sim 10}$ アルケニル、ハロ $C_{2\sim 10}$ アルキニル、 $-COOH$ 、 $-C(=O)NR^{3\sim 1}R^{3\sim 2}$ 、 $-C(=O)NR^{3\sim 4}R^{3\sim 5}$ 、 $-SO_2NR^{3\sim 4}R^{3\sim 5}$ 、 $-SO_2NR^{3\sim 1}R^{3\sim 2}$ 、 $-NR^{3\sim 1}R^{3\sim 2}$ 、または $-NR^{3\sim 4}R^{3\sim 5}$ で置換されており、

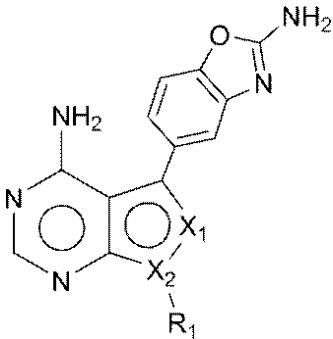
前記第1および第2の薬剤は、投薬スケジュールに従って、前記第1の薬剤および前記第2の薬剤が交互の様態で投与されるように投与され、

前記投薬スケジュールに準拠して前記第1および第2の薬剤を投与することは、前記第1および第2の薬剤の、前記第1および第2の薬剤が同時に投与される代替のレジメンと比較して低減された毒性レベルまたは強化された有効性によって明らかとなる、相乗効果をもたらす、方法。

(項目32)

前記第2の薬剤は、式:

【化103】



を有し、式中、

X_1 は、NまたはC-E¹であり、 X_2 は、Nであり、

R_1 は、 $-L-C_{1\sim 10}$ アルキル、 $-L-C_{3\sim 8}$ シクロアルキル、 $-L-C_{1\sim 10}$ アルキルヘテロシクリル、または $-L$ -ヘテロシクリルであり、それらの各々は、置換されていないか、または1個以上の独立した R^3 置換基によって置換されており、

R^3 は、水素、 $-OH$ 、 $-OR^{3\sim 1}$ 、 $-NR^{3\sim 1}R^{3\sim 2}$ 、 $-C(O)R^{3\sim 1}$ 、 $-C(=O)$

) $\text{N R}^{3 \cdot 1} \text{R}^{3 \cdot 2}$ 、 $- \text{C} (= \text{O}) \text{N R}^{3 \cdot 4} \text{R}^{3 \cdot 5}$ 、アリール、ヘテロアリール、 $\text{C}_{1 \cdot - 1}$
 R_0 アルキル、 $\text{C}_{3 \cdot - 8}$ シクロアルキル、またはヘテロシクリルであり、前記、アリールまたはヘテロアリール部分の各々は、置換されていないか、あるいは1個以上の独立したアルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ハロ、
 $- \text{O H}$ 、 $- \text{R}^{3 \cdot 1}$ 、 $- \text{C F}_3$ 、 $- \text{O C F}_3$ 、 $- \text{O R}^{3 \cdot 1}$ 、 $- \text{N R}^{3 \cdot 1} \text{R}^{3 \cdot 2}$ 、 $- \text{N R}^{3 \cdot 4}$
 $\text{R}^{3 \cdot 5}$ 、 $- \text{C} (\text{O}) \text{R}^{3 \cdot 1}$ 、 $- \text{C O}_2 \text{R}^{3 \cdot 1}$ 、 $- \text{C} (= \text{O}) \text{N R}^{3 \cdot 1} \text{R}^{3 \cdot 2}$ 、 $- \text{C} (= \text{O})$
) $\text{N R}^{3 \cdot 4} \text{R}^{3 \cdot 5}$ 、 $- \text{N O}_2$ 、 $- \text{C N}$ 、 $- \text{S} (\text{O})_0 \cdot - \text{R}^{3 \cdot 1}$ 、 $- \text{S O}_2 \text{N R}^{3 \cdot 1} \text{R}^{3 \cdot 2}$ 、 $- \text{S O}_2 \text{N R}^{3 \cdot 4} \text{R}^{3 \cdot 5}$ 、 $- \text{N R}^{3 \cdot 1} \text{C} (= \text{O}) \text{N R}^{3 \cdot 2} \text{R}^{3 \cdot 3}$ 、 $- \text{N R}^{3 \cdot 1} \text{S} (\text{O})_0 \cdot - \text{R}^{3 \cdot 2}$ 、 $- \text{C} (= \text{S}) \text{O R}^{3 \cdot 1}$ 、 $- \text{C} (= \text{O}) \text{S R}^{3 \cdot 1}$ 、 $- \text{N R}^{3 \cdot 1} \text{C} (= \text{N R}^{3 \cdot 2}) \text{N R}^{3 \cdot 3} \text{R}^{3 \cdot 2}$ 、
 $- \text{N R}^{3 \cdot 1} \text{C} (= \text{N R}^{3 \cdot 2}) \text{O R}^{3 \cdot 3}$ 、 $- \text{N R}^{3 \cdot 1} \text{C} (= \text{N R}^{3 \cdot 2}) \text{S R}^{3 \cdot 3}$ 、 $- \text{O C} (= \text{O}) \text{O R}^{3 \cdot 3}$ 、 $- \text{O C} (= \text{O}) \text{N R}^{3 \cdot 1} \text{R}^{3 \cdot 2}$ 、 $- \text{O C} (= \text{O}) \text{S R}^{3 \cdot 1}$ 、 $- \text{S C} (= \text{O}) \text{O R}^{3 \cdot 1}$ 、 $- \text{P} (\text{O}) \text{O R}^{3 \cdot 1} \text{O R}^{3 \cdot 2}$ 、または $- \text{S C} (= \text{O}) \text{N R}^{3 \cdot 1} \text{R}^{3 \cdot 2}$ で置換されており、前記アルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクリル部分の各々は、置換されていないか、あるいは1個以上のアルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ハロ、 $- \text{O H}$ 、 $- \text{R}^{3 \cdot 1}$ 、 $- \text{C F}_3$ 、 $- \text{O C F}_3$ 、 $- \text{O R}^{3 \cdot 1}$ 、 $- \text{O} - \text{アリール}$ 、 $- \text{N R}^{3 \cdot 1} \text{R}^{3 \cdot 2}$ 、 $- \text{N R}^{3 \cdot 4} \text{R}^{3 \cdot 5}$ 、 $- \text{C} (\text{O}) \text{R}^{3 \cdot 1}$ 、 $- \text{C O}_2 \text{R}^{3 \cdot 1}$ 、 $- \text{C} (= \text{O}) \text{N R}^{3 \cdot 4} \text{R}^{3 \cdot 5}$ 、または $- \text{C} (= \text{O}) \text{N R}^{3 \cdot 1} \text{R}^{3 \cdot 2}$ で置換されている、項目31に記載の方法。

(項目33)

X_1 および X_2 は、Nである、項目31に記載の方法。

(項目34)

R_1 は、イソプロピルである、項目32に記載の方法。

(項目35)

前記第1の薬剤は、ソラフェニブである、項目31に記載の方法。

(項目36)

前記投薬スケジュールの周期は、前記第1の薬剤を連続して少なくとも2日間投与し、続いて前記第2の薬剤を少なくとも2日間投与することを含む、項目31に記載の方法。

(項目37)

前記周期は、前記第1の薬剤を4日間投与し、続いて前記第2の薬剤を3日間投与することを含む、項目36に記載の方法。