

【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の

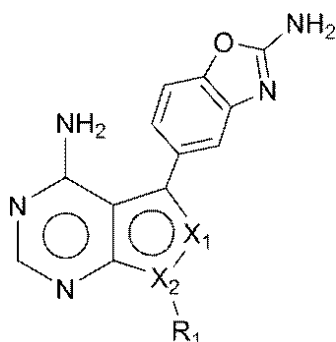
ある対象において障害を治療するための組み合わせ物であって、

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 1 2 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 1 0 3】



の m T O R 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 2】

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 3】

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 4】

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 5】

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 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 (i n t r a a d i p o s a l l y)、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 1 1】

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 1 2】

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 1 3】

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

【請求項 1 4】

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 1 5】

前記周期は、前記第 2 の薬剤の3 日間投与、続いて前記第 1 の薬剤の 4 日間投与を含む、請求項 1 4 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】0 0 1 9

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 1 9】

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 m T o r 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 1 2 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 $\pm 20\%$ 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mT o r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 1 8 に記載の方法。

(項目 2 0)

前記第 1 の薬剤は、抗新生物剤である、項目 1 または 7 に記載の方法。

(項目 2 1)

前記抗新生物剤は、受容体型チロシンキナーゼ阻害剤である、項目 2 0 に記載の方法。

(項目 2 2)

前記抗新生物剤は、抗増殖性抗体である、項目 2 0 に記載の方法。

(項目 2 3)

前記抗新生物剤は、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 2 1 に記載の方法。

(項目 2 4)

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 2 5)

前記第 2 の薬剤は、m T o r C 1 / m T o r C 2 阻害剤である、項目 1 または 7 に記載の方法。

(項目 2 6)

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、m T O R C 1 および m T O R C 2 の両方を、約 1 0 0 n M 以下の I C 5 0 値で阻害する、項目 1 または 7 に記載の方法。

(項目 2 7)

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、m T O R C 1 および m T O R C 2 の両方を、約 1 0 n M 以下の I C 5 0 値で阻害する、項目 1 または 7 に記載の方法。

(項目 2 8)

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 (i n t r a a d i p o s a l l y)、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 2 9)

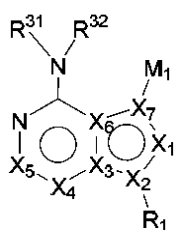
第 1 の薬剤および第 2 の薬剤の両方は、経口投与される、項目 1 または 7 に記載の方法

。

(項目 3 0)

前記第 2 の薬剤は、式 I、

【化 1 0 1】



式 I

の m T o r 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、
 X_1 は、N または C - E¹ であり、 X_2 は、N または C であり、 X_3 は、N または C であり、 X_4 は、C - R⁹ または N であり、 X_5 は、N または C - E¹ であり、 X_6 は、C または N であり、 X_7 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い、

R_1 は、H、 $-L-C_{1-10}$ アルキル、 $-L-C_{3-8}$ シクロアルキル、 $-L-C_{1-10}$ アルキル- C_{3-8} シクロアルキル、 $-L$ -アリール、 $-L$ -ヘテロアリール、 $-L-C_{1-10}$ アルキルアリール、 $-L-C_{1-10}$ アルキルヘタリール、 $-L-C_{1-10}$ アルキルヘテロシリル (heterosilyl)、 $-L-C_{2-10}$ アルケニル、 $-L-C_{2-10}$ アルキニル、 $-L-C_{2-10}$ アルケニル- C_{3-8} シクロアルキル、 $-L-C_{2-10}$ アルキニル- C_{3-8} 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- C_{3-8} 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 R^3 によって置換されており、

L は、不在であるか、 $-(C=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)N(R^{31})-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R^{31})-$ 、または $-N(R^{31})-$ であり、

E^1 および E^2 は独立して、 $-(W^1)_j-R^4$ 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、

W^1 は、 $-O-$ 、 $-NR^7-$ 、 $-S(O)_{0-2}-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^7)-$ 、 $-N(R^7)C(O)-$ 、 $-N(R^7)S(O)-$ 、 $-N(R^7)S(O)_2-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-CH(R^7)N(C(O)OR^8)-$ 、 $-CH(R^7)N(C(O)R^8)-$ 、 $-CH(R^7)N(SO_2R^8)-$ 、 $-CH(R^7)N(R^8)-$ 、 $-CH(R^7)C(O)N(R^8)-$ 、 $-CH(R^7)N(R^8)C(O)-$ 、 $-CH(R^7)N(R^8)S(O)-$ 、または $-CH(R^7)N(R^8)S(O)_2-$ であり、

W^2 は、 $-O-$ 、 $-NR^7-$ 、 $-S(O)_{0-2}-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^7)-$ 、 $-N(R^7)C(O)-$ 、 $-N(R^7)C(O)N(R^8)-$ 、 $-N(R^7)S(O)-$ 、 $-N(R^7)S(O)_2-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-CH(R^7)N(C(O)OR^8)-$ 、 $-CH(R^7)N(C(O)R^8)-$ 、 $-CH(R^7)N(SO_2R^8)-$ 、 $-CH(R^7)N(R^8)-$ 、 $-CH(R^7)C(O)N(R^8)-$ 、 $-CH(R^7)N(R^8)C(O)-$ 、 $-CH(R^7)N(R^8)S(O)-$ 、または $-CH(R^7)N(R^8)S(O)_2-$ であり、

R^2 は、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-R^{31}$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^{31}$ 、 $-NR^{31}R^{32}$ 、 $-NR^{34}R^{35}$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-CO_2R^{31}$ 、 $-C(=O)NR^{31}R^{32}$ 、 $-C(=O)NR^{34}R^{35}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_{0-2}R^{31}$ 、 $-SO_2NR^{31}R^{32}$ 、 $-SO_2NR^{34}R^{35}$ 、 $-NR^{31}C(=O)R^{32}$ 、 $-NR^{31}C(=O)OR^{32}$ 、 $-NR^{31}C(=O)NR^{32}R^{33}$ 、 $-NR^{31}S(O)_{0-2}R^{32}$ 、 $-C(=S)OR^{31}$ 、 $-C(=O)SR^{31}$ 、 $-NR^{31}C(=NR^{32})NR^{33}R^{32}$ 、 $-NR^{31}C(=NR^{32})OR^{33}$ 、 $-NR^{31}C(=NR^{32})SR^{33}$ 、 $-OC(=O)OR^{33}$ 、 $-OC(=O)NR^{31}R^{32}$ 、 $-OC(=O)SR^{31}$ 、 $-SC(=O)OR^{31}$ 、 $-P(O)OR^{31}OR^{32}$ 、 $-SC(=O)NR^{31}R^{32}$ 、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_{1-10} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-10} 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_{1-10} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル- 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_{1-10} アルキル- C_{2-10} アルケニル、 C_{1-10} アルキル- C_{2-10} アルキニル、 C_{1-10} アルキルアリール (例えば、 C_{2-10} アルキル-単環式アリール、 C_{1-10} アルキル-置換単環式アリール、または C_{1-10} アルキルビスシクロアリール)、 C_{1-10} アルキルヘタリール、 C_{1-10} アルキルヘテロシクリル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、 C_{2-10} アルケニル- C_{1-10} 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}

C_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ル (heterocyclcyl)、 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、アリーール- C_{1-10} アルキル (例えば、単環式アリーール- C_{2-10} アルキル、置換単環式アリーール- C_{1-10} アルキル、またはビスシクロアリーール- C_{1-10} アルキル)、アリーール- C_{2-10} アルケニル、アリーール- C_{2-10} アルキニル、アリーール-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、前記二環式アリーールまたはヘテロアリーール部分の各々は、置換されていないか、あるいは二環式アリーール、ヘテロアリーール部分、または単環式アリーール部分の各々は、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、アリーール、アリーールアルキル、ヘテロアリーール、ヘテロアリーールアルキル、ハロ、-OH、- R^{31} 、- CF_3 、- OCF_3 、- OR^{31} 、- $NR^{31}R^{32}$ 、- $NR^{34}R^{35}$ 、- $C(O)R^{31}$ 、- CO_2R^{31} 、- $C(=O)NR^{31}R^{32}$ 、- $C(=O)NR^{34}R^{35}$ 、- NO_2 、-CN、- $S(O)_0-2R^{31}$ 、- $SO_2NR^{31}R^{32}$ 、- $SO_2NR^{34}R^{35}$ 、- $NR^{31}C(=O)R^{32}$ 、- $NR^{31}C(=O)OR^{32}$ 、- $NR^{31}C(=O)NR^{32}R^{33}$ 、- $NR^{31}S(O)_0-2R^{32}$ 、- $C(=S)OR^{31}$ 、- $C(=O)SR^{31}$ 、- $NR^{31}C(=NR^{32})NR^{33}R^{32}$ 、- $NR^{31}C(=NR^{32})OR^{33}$ 、- $NR^{31}C(=NR^{32})SR^{33}$ 、- $OC(=O)OR^{33}$ 、- $OC(=O)NR^{31}R^{32}$ 、- $OC(=O)SR^{31}$ 、- $SC(=O)OR^{31}$ 、- $P(O)OR^{31}OR^{32}$ 、または- $SC(=O)NR^{31}R^{32}$ 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、アリーール、アリーールアルキル、ヘテロアリーール、ヘテロアリーールアルキル、ハロ、-OH、- R^{31} 、- CF_3 、- OCF_3 、- OR^{31} 、-O-アリーール、- $NR^{31}R^{32}$ 、- $NR^{34}R^{35}$ 、- $C(O)R^{31}$ 、- CO_2R^{31} 、- $C(=O)NR^{34}R^{35}$ 、または- $C(=O)NR^{31}R^{32}$ で置換されており、

R^3 および R^4 は独立して、水素、ハロゲン、-OH、- R^{31} 、- CF_3 、- OCF_3 、- OR^{31} 、- $NR^{31}R^{32}$ 、- $NR^{34}R^{35}$ 、- $C(O)R^{31}$ 、- CO_2R^{31} 、- $C(=O)NR^{31}R^{32}$ 、- $C(=O)NR^{34}R^{35}$ 、- NO_2 、-CN、- $S(O)_0-2R^{31}$ 、- $SO_2NR^{31}R^{32}$ 、- $SO_2NR^{34}R^{35}$ 、- $NR^{31}C(=O)R^{32}$ 、- $NR^{31}C(=O)OR^{32}$ 、- $NR^{31}C(=O)NR^{32}R^{33}$ 、- $NR^{31}S(O)_0-2R^{32}$ 、- $C(=S)OR^{31}$ 、- $C(=O)SR^{31}$ 、- $NR^{31}C(=NR^{32})NR^{33}R^{32}$ 、- $NR^{31}C(=NR^{32})OR^{33}$ 、- $NR^{31}C(=NR^{32})SR^{33}$ 、- $OC(=O)OR^{33}$ 、- $OC(=O)NR^{31}R^{32}$ 、- $OC(=O)SR^{31}$ 、- $SC(=O)OR^{31}$ 、- $P(O)OR^{31}OR^{32}$ 、- $SC(=O)NR^{31}R^{32}$ 、アリーール、ヘタリール、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-10} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-10} 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_{1-10} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル- 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_{1-10} アルキル- C_{2-10} アルケニル、 C_{1-10} アルキル- C_{2-10} アルキニル、 C_{1-10} アルキルアリーール、 C_{1-10} アルキルヘタリール、 C_{1-10} アルキルヘテロシクリル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、 C_{2-10} アルケニル- C_{1-10} 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} 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 (heterocyclyl)、 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、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、 $-OH$ 、 $-R^{31}$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^{31}$ 、 $-NR^{31}R^{32}$ 、 $-NR^{34}R^{35}$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-CO_2R^{31}$ 、 $-C(=O)NR^{31}R^{32}$ 、 $-C(=O)NR^{34}R^{35}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_{0-2}R^{31}$ 、 $-SO_2NR^{31}R^{32}$ 、 $-SO_2NR^{34}R^{35}$ 、 $-NR^{31}C(=O)R^{32}$ 、 $-NR^{31}C(=O)OR^{32}$ 、 $-NR^{31}C(=O)NR^{32}R^{33}$ 、 $-NR^{31}S(O)_{0-2}R^{32}$ 、 $-C(=S)OR^{31}$ 、 $-C(=O)SR^{31}$ 、 $-NR^{31}C(=NR^{32})NR^{33}R^{32}$ 、 $-NR^{31}C(=NR^{32})OR^{33}$ 、 $-NR^{31}C(=NR^{32})SR^{33}$ 、 $-OC(=O)OR^{33}$ 、 $-OC(=O)NR^{31}R^{32}$ 、 $-OC(=O)SR^{31}$ 、 $-SC(=O)OR^{31}$ 、 $-P(O)OR^{31}OR^{32}$ 、または $-SC(=O)NR^{31}R^{32}$ 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、 $-OH$ 、 $-R^{31}$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^{31}$ 、 $-O$ - アリール、 $-NR^{31}R^{32}$ 、 $-NR^{34}R^{35}$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-CO_2R^{31}$ 、 $-C(=O)NR^{34}R^{35}$ 、または $-C(=O)NR^{31}R^{32}$ で置換されており、 R^5 は、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-R^{31}$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^{31}$ 、 $-NR^{31}R^{32}$ 、 $-NR^{34}R^{35}$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-CO_2R^{31}$ 、 $-C(=O)NR^{31}R^{32}$ 、 $-C(=O)NR^{34}R^{35}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_{0-2}R^{31}$ 、 $-SO_2NR^{31}R^{32}$ 、 $-SO_2NR^{34}R^{35}$ 、 $-NR^{31}C(=O)R^{32}$ 、 $-NR^{31}C(=O)OR^{32}$ 、 $-NR^{31}C(=O)NR^{32}R^{33}$ 、 $-NR^{31}S(O)_{0-2}R^{32}$ 、 $-C(=S)OR^{31}$ 、 $-C(=O)SR^{31}$ 、 $-NR^{31}C(=NR^{32})NR^{33}R^{32}$ 、 $-NR^{31}C(=NR^{32})OR^{33}$ 、 $-NR^{31}C(=NR^{32})SR^{33}$ 、 $-OC(=O)OR^{33}$ 、 $-OC(=O)NR^{31}R^{32}$ 、 $-OC(=O)SR^{31}$ 、 $-SC(=O)OR^{31}$ 、 $-P(O)OR^{31}OR^{32}$ 、または $-SC(=O)NR^{31}R^{32}$ であり、 R^{31} 、 R^{32} 、および R^{33} の各々は独立して、Hまたは C_{1-10} アルキルであり、 C_{1-10} 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、 $-OH$ 、 $-C_{1-10}$ アルキル、 $-CF_3$ 、 $-O$ - アリール、 $-OCF_3$ 、 $-OC_{1-10}$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-N(C_{1-10}$ アルキル)(C_{1-10} アルキル)、 $-NH(C_{1-10}$ アルキル)、 $-NH$ (アリール)、 $-NR^{34}R^{35}$ 、 $-C(O)(C_{1-10}$ アルキル)、 $-C(O)(C_{1-10}$ アルキル - アリール)、 $-C(O)(アリール)$ 、 $-CO_2 - C_{1-10}$ アルキル、 $-CO_2 - C_{1-10}$ アルキルアリール、 $-CO_2$ - アリール、 $-C(=O)N(C_{1-10}$ アルキル)(C_{1-10} アルキル)、 $-C(=O)NH(C_{1-10}$ アルキル)、 $-C(=O)NR^{34}R^{35}$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-O(C_{1-10}$ アルキル)、 $-O$ - アリール、 $-N$ (アリ

ール) (C_{1-10} アルキル)、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_{0-2}C_{1-10}$ アルキル、 $-S(O)_{0-2}C_{1-10}$ アルキルアリール、 $-S(O)_{0-2}$ アリール、 $-SO_2N$ (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 $-SO_2NR^{34}R^{35}$ で置換されており、 $-NR^{34}R^{35}$ 、 $-C(=O)NR^{34}R^{35}$ 、または $-SO_2NR^{34}R^{35}$ における、 R^{34} および R^{35} は、それらが結合する窒素原子と一緒に、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 $-NR^{31}R^{32}$ 、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、

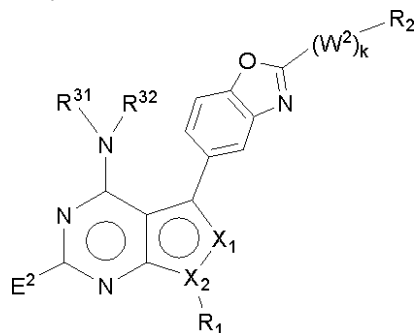
R^6 は、ハロ、 $-OR^{31}$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NR^{34}R^{35}$ 、 $-NR^{31}R^{32}$ 、 $-CO_2R^{31}$ 、 $-CO_2$ アリール、 $-C(=O)NR^{31}R^{32}$ 、 $C(=O)NR^{34}R^{35}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_{0-2}C_{1-10}$ アルキル、 $-S(O)_{0-2}$ アリール、 $-SO_2NR^{34}R^{35}$ 、 $-SO_2NR^{31}R^{32}$ 、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} 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、 $-COOH$ 、 $-C(=O)NR^{31}R^{32}$ 、 $-C(=O)NR^{34}R^{35}$ 、 $-SO_2NR^{34}R^{35}$ 、 $-SO_2NR^{31}R^{32}$ 、 $-NR^{31}R^{32}$ 、または $-NR^{34}R^{35}$ で置換されており、

R^9 は、 H 、ハロ、 $-OR^{31}$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NR^{34}R^{35}$ 、 $-NR^{31}R^{32}$ 、 $-CO_2R^{31}$ 、 $-CO_2$ アリール、 $-C(=O)NR^{31}R^{32}$ 、 $C(=O)NR^{34}R^{35}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_{0-2}C_{1-10}$ アルキル、 $-S(O)_{0-2}$ アリール、 $-SO_2NR^{34}R^{35}$ 、 $-SO_2NR^{31}R^{32}$ 、 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、 $-COOH$ 、 $-C(=O)NR^{31}R^{32}$ 、 $-C(=O)NR^{34}R^{35}$ 、 $-SO_2NR^{34}R^{35}$ 、 $-SO_2NR^{31}R^{32}$ 、 $-NR^{31}R^{32}$ 、または $-NR^{34}R^{35}$ 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C-H-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-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-C₃₋₈シクロアルキル、-L-C₂₋₁₀アルキニル-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-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(R^{3 1})-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)₂N(R^{3 1})-、または-N(R^{3 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)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、

R³およびR⁴は独立して、水素、ハロゲン、-OH、-R^{3 1}、-CF₃、-OCF₃、-OR^{3 1}、-NR^{3 1}R^{3 2}、-NR^{3 4}R^{3 5}、-C(O)R^{3 1}、-CO₂R^{3 1}、-C(=O)NR^{3 1}R^{3 2}、-C(=O)NR^{3 4}R^{3 5}、-NO₂、-CN、-S(O)₀₋₂R^{3 1}、-SO₂NR^{3 1}R^{3 2}、-SO₂NR^{3 4}R^{3 5}、-NR^{3 1}C(=O)R^{3 2}、-NR^{3 1}C(=O)OR^{3 2}、-NR^{3 1}C(=O)NR^{3 2}R³

3 、 $-NR^{31}S(O)_{0-2}R^{32}$ 、 $-C(=S)OR^{31}$ 、 $-C(=O)SR^{31}$ 、
 $-NR^{31}C(=NR^{32})NR^{33}R^{32}$ 、 $-NR^{31}C(=NR^{32})OR^{33}$ 、 $-NR^{31}C(=NR^{32})SR^{33}$ 、 $-OC(=O)OR^{33}$ 、 $-OC(=O)NR^{31}R^{32}$ 、
 $-OC(=O)SR^{31}$ 、 $-SC(=O)OR^{31}$ 、 $-P(O)OR^{31}OR^{32}$ 、 $-SC(=O)NR^{31}R^{32}$ 、アリーール、ヘテロアリーール、 C_{1-10} アルキル、
 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-10} 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_{1-10} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル- 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_{1-10} アルキル- C_{2-10} アルケニル、 C_{1-10} アルキル- C_{2-10} アルキニル、 C_{1-10} アルキルアリーール、 C_{1-10} アルキルヘテロアリーール、 C_{1-10} アルキルヘテロシクリル、 C_{2-10} アルケニル、
 C_{2-10} アルキニル、 C_{2-10} アルケニル- C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルキニル- C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニルアリーール、 C_{2-10} アルケニルヘテロアリーール、 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} アルキニルアリーール、 C_{2-10} アルキニルヘテロアリーール、 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クリル、
 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、アリーール- C_{1-10} アルキル、アリーール- C_{2-10} アルケニル、アリーール- C_{2-10} アルキニル、アリーール-ヘテロシクリル、ヘテロアリーール- C_{1-10} アルキル、ヘテロアリーール- C_{2-10} アルケニル、ヘテロアリーール- C_{2-10} アルキニル、ヘテロアリーール- C_{3-8} シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアリーール-ヘテロアルキル、またはヘテロアリーール-ヘテロシクリルであり、前記アリーールまたはヘテロアリーール部分の各々は、置換されていないか、あるいは1個以上の独立した八口、 $-OH$ 、 $-R^{31}$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^{31}$ 、 $-NR^{31}R^{32}$ 、 $-NR^{34}R^{35}$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-CO_2R^{31}$ 、 $-C(=O)NR^{31}R^{32}$ 、 $-C(=O)NR^{34}R^{35}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_{0-2}R^{31}$ 、 $-SO_2NR^{31}R^{32}$ 、 $-SO_2NR^{34}R^{35}$ 、 $-NR^{31}C(=O)R^{32}$ 、 $-NR^{31}C(=O)OR^{32}$ 、 $-NR^{31}C(=O)NR^{32}R^{33}$ 、 $-NR^{31}S(O)_{0-2}R^{32}$ 、 $-C(=S)OR^{31}$ 、 $-C(=O)SR^{31}$ 、 $-NR^{31}C(=NR^{32})NR^{33}R^{32}$ 、 $-NR^{31}C(=NR^{32})OR^{33}$ 、 $-NR^{31}C(=NR^{32})SR^{33}$ 、 $-OC(=O)OR^{33}$ 、 $-OC(=O)NR^{31}R^{32}$ 、 $-OC(=O)SR^{31}$ 、 $-SC(=O)OR^{31}$ 、 $-P(O)OR^{31}OR^{32}$ 、 $-SC(=O)NR^{31}R^{32}$ 、二環式アリーール、置換単環式アリーール、ヘテロアリーール、 C_{1-10} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-10} アルキル- C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8}

$-_8$ シクロアルキル - C_{1-10} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル - 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_{2-10} アルキル - 単環式アリール、単環式アリール - C_{2-10} アルキル、 C_{1-10} アルキルビシクロアリール、ビシクロアリール - C_{1-10} アルキル、置換 C_{1-10} アルキルアリール、置換アリール - C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} アルキルヘテロアリール、 C_{1-10} アルキルヘテロシクリル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、 C_{2-10} アルケニルアリール、 C_{2-10} アルケニルヘテロアリール、 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リル、 C_{2-10} アルキニルアリール、 C_{2-10} アルキニルヘテロアリール、 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クリル、 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_{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、ヘテロアリール - C_{1-10} アルキル、ヘテロアリール - C_{2-10} アルケニル、ヘテロアリール - C_{2-10} アルキニル、ヘテロアリール - C_{3-8} 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、単環式アリール、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、 $-OH$ 、 $-R^{31}$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^{31}$ 、 $-NR^{31}R^{32}$ 、 $-NR^{34}R^{35}$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-CO_2R^{31}$ 、 $-C(=O)NR^{31}R^{32}$ 、 $-C(=O)NR^{34}R^{35}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_{0-2}R^{31}$ 、 $-SO_2NR^{31}R^{32}$ 、 $-SO_2NR^{34}R^{35}$ 、 $-NR^{31}C(=O)R^{32}$ 、 $-NR^{31}C(=O)OR^{32}$ 、 $-NR^{31}C(=O)NR^{32}R^{33}$ 、 $-NR^{31}S(O)_{0-2}R^{32}$ 、 $-C(=S)OR^{31}$ 、 $-C(=O)SR^{31}$ 、 $-NR^{31}C(=NR^{32})NR^{33}R^{32}$ 、 $-NR^{31}C(=NR^{32})OR^{33}$ 、 $-NR^{31}C(=NR^{32})SR^{33}$ 、 $-OC(=O)OR^{33}$ 、 $-OC(=O)NR^{31}R^{32}$ 、 $-OC(=O)SR^{31}$ 、 $-SC(=O)OR^{31}$ 、 $-P(O)OR^{31}OR^{32}$ 、または $-SC(=O)NR^{31}R^{32}$ 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、 $-OH$ 、 $-R^{31}$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^{31}$ 、 $-O$ -アリール、 $-NR^{31}R^{32}$ 、 $-NR^{34}R^{35}$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-CO_2R^{31}$ 、 $-C(=O)NR^{34}R^{35}$ 、または $-C(=O)NR^{31}R^{32}$ で置換されており、 R^{31} 、 R^{32} 、および R^{33} の各々は独立して、 H または C_{1-10} アルキルであり、その C_{1-10} 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、 $-OH$ 、 $-C_{1-10}$ アルキル、 $-CF_3$ 、 $-O$ -アリール、 $-OCF_3$ 、 $-OC_{1-10}$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-N(C_{1-10}$ アルキル)(C_{1-10} アルキル)、 $-NH(C_{1-10}$ アルキル)、 $-NH$ (アリール)、 $-NR^{34}R^{35}$ 、 $-C(O)(C_{1-10}$ アルキル)、 $-C(O)(C_{1-10}$ アルキル - アリール)、 $-C(O)$ (アリール)、 $-CO_2 - C_{1-10}$ アルキル、 $-CO_2 - C_{1-10}$ アルキルアリール、 $-CO_2$ -アリール、 $-C(=O)N(C_{1-10}$ アルキル)(C_{1-10} アルキル)、 $-C(=O)NH(C_{1-10}$ アルキル)、 $-C(=O)NR^{34}R^{35}$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-O(C_{1-10}$ アルキル)、 $-O$ -アリール、 $-N$ (アリール)(C_{1-10} アルキル)、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_{0-2}C_{1-10}$ アルキル、 $-S(O)_{0-2}C_{1-10}$ アルキルアリール、 $-S(O)_{0-2}$ アリール、 $-SO_2N$ (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 $-SO_2NR^{34}R^{35}$ 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 - SO₂ NR^{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あって、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、ヘテロアリール、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、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_{1-10} 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 置換基によって置換されており、

R^6 は、ハロ、 $-OR^{31}$ 、 $-SH$ 、 NH_2 、 $-NR^{34}R^{35}$ 、 $-NR^{31}R^{32}$ 、 $-CO_2R^{31}$ 、 $-CO_2$ アリール、 $-C(=O)NR^{31}R^{32}$ 、 $-C(=O)NR^{34}R^{35}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_{0-2}C_{1-10}$ アルキル、 $-S(O)_{0-2}$ アリール、 $-SO_2NR^{34}R^{35}$ 、 $-SO_2NR^{31}R^{32}$ 、 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、ヘテロアリール- C_{1-10} アルキル、ヘテロアリール- C_{2-10} アルケニル、またはヘテロアリール- C_{2-10} 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、 $-OC_{1-10}$ 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、 $-COOH$ 、 $-C(=O)NR^{31}R^{32}$ 、 $-C(=O)NR^{34}R^{35}$ 、 $-SO_2NR^{34}R^{35}$ 、 $-SO_2NR^{31}R^{32}$ 、 $-NR^{31}R^{32}$ 、または $-NR^{34}R^{35}$ で置換されており、

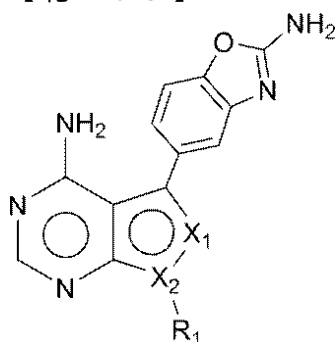
前記第 1 および第 2 の薬剤は、投薬スケジュールに従って、前記第 1 の薬剤および前記第 2 の薬剤が交互の様態で投与されるように投与され、

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 3 2)

前記第 2 の薬剤は、式：

【化 1 0 3】



を有し、式中、

X_1 は、N または C - E¹ であり、 X_2 は、N であり、

R¹ は、-L-C₁₋₁₀ アルキル、-L-C₃₋₈ シクロアルキル、-L-C₁₋₁₀ 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 R³ 置換基によって置換されており、

R^3 は、水素、 $-OH$ 、 $-OR^{31}$ 、 $-NR^{31}R^{32}$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-C(=O$

$\text{NR}^3 \text{R}^3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^3 \text{R}^3$ 、アリール、ヘテロアリール、 C_{1-10} アルキル、 C_{3-8} 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、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{R}^3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OR}^3$ 、 $-\text{NR}^3 \text{R}^3$ 、 $-\text{NR}^3 \text{R}^3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^3 \text{R}^3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^3 \text{R}^3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_0-2 \text{R}^3$ 、 $-\text{SO}_2 \text{NR}^3 \text{R}^3$ 、 $-\text{SO}_2 \text{NR}^3 \text{R}^3$ 、 $-\text{NR}^3 \text{C}(=\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{NR}^3 \text{C}(=\text{O})\text{OR}^3$ 、 $-\text{NR}^3 \text{C}(=\text{O})\text{NR}^3 \text{R}^3$ 、 $-\text{NR}^3 \text{S}(\text{O})_0-2 \text{R}^3$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{OR}^3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^3$ 、 $-\text{NR}^3 \text{C}(=\text{NR}^3) \text{NR}^3 \text{R}^3$ 、 $-\text{NR}^3 \text{C}(=\text{NR}^3) \text{OR}^3$ 、 $-\text{NR}^3 \text{C}(=\text{NR}^3) \text{SR}^3$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^3$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^3 \text{R}^3$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{SR}^3$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{OR}^3$ 、 $-\text{P}(\text{O})\text{OR}^3 \text{OR}^3$ 、または $-\text{SC}(=\text{O})\text{NR}^3 \text{R}^3$ 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、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{R}^3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OR}^3$ 、 $-\text{O}$ -アリール、 $-\text{NR}^3 \text{R}^3$ 、 $-\text{NR}^3 \text{R}^3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^3 \text{R}^3$ 、または $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^3 \text{R}^3$ 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。