

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6577012号
(P6577012)

(45) 発行日 令和1年9月18日 (2019.9.18)

(24) 登録日 令和1年8月30日 (2019.8.30)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 401/14 (2006.01)

C O 7 D 401/14 C S P

A 6 1 K 31/55 (2006.01)

A 6 1 K 31/55

C O 7 D 403/14 (2006.01)

C O 7 D 403/14

C O 7 D 405/14 (2006.01)

C O 7 D 405/14

C O 7 D 409/14 (2006.01)

C O 7 D 409/14

請求項の数 43 (全 171 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-501110 (P2017-501110)
 (86) (22) 出願日 平成27年3月19日 (2015.3.19)
 (65) 公表番号 特表2017-512833 (P2017-512833A)
 (43) 公表日 平成29年5月25日 (2017.5.25)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2015/021455
 (87) 国際公開番号 W02015/143148
 (87) 国際公開日 平成27年9月24日 (2015.9.24)
 審査請求日 平成30年3月16日 (2018.3.16)
 (31) 優先権主張番号 61/968, 225
 (32) 優先日 平成26年3月20日 (2014.3.20)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)

(73) 特許権者 516281067
 カベラ セラピューティクス、インコーポ
 レーテッド
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 92
 121 サン ディエゴ メリーフィール
 ド ロウ 3210
 (74) 代理人 100097456
 弁理士 石川 徹
 (72) 発明者 ユン ロング
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 92
 127 サン ディエゴ サンタ トマサ
 アベニュー 10763

審査官 伊藤 幸司

最終頁に続く

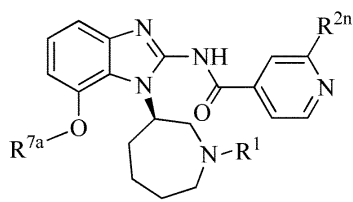
(54) 【発明の名称】 癌の治療のための E R B B チロシンキナーゼ阻害剤としてのベンゾイミダゾール誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

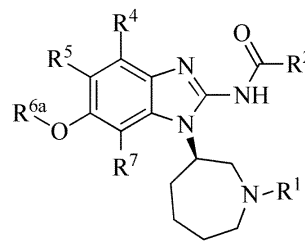
式XIa又はXIXの化合物、又はその単一のエナンチオマー、ラセミ混合物、ジアステレオ
 マーの混合物、若しくは同位体変種；又はその医薬として許容し得る塩、若しくは溶媒和
 物；

【化 1】



(XIa)

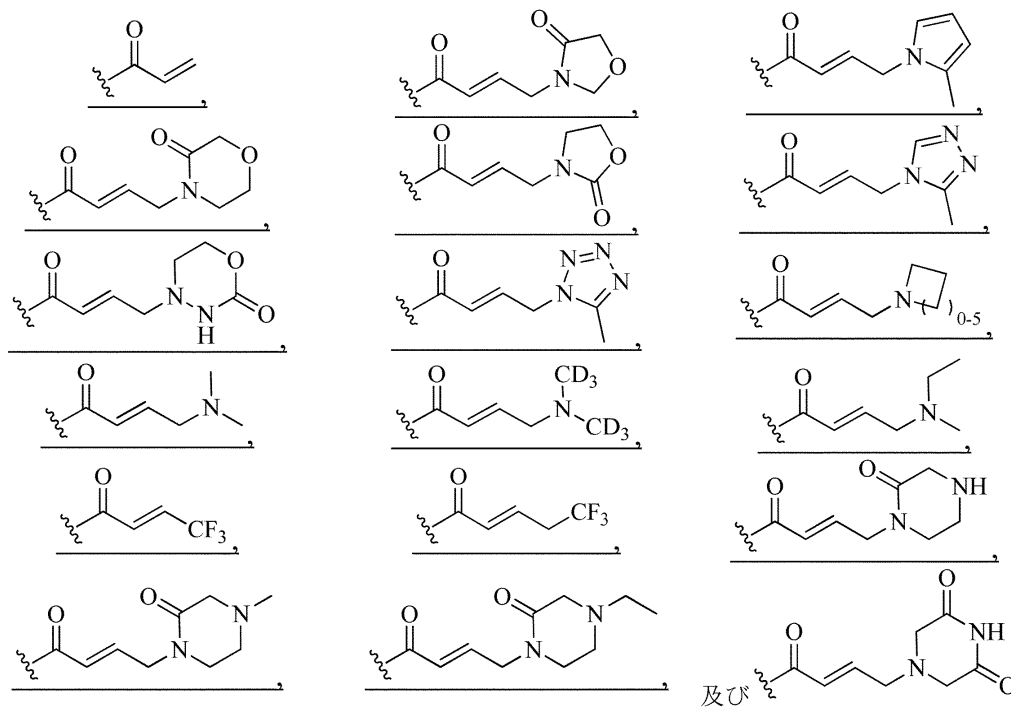
又は



(XIX)

(式中、各R¹は、独立に、

【化2】



10

20

から選択され;

R^2 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであり;

R^4 、 R^5 、及び R^7 は、それぞれ独立に、(a)水素、シアノ、ハロ、若しくはニトロ;(b) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、若しくはヘテロシクリル;又は(c) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、若しくは $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり;

30

R^{6a} は、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであり;

R^{7a} は、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであり;

R^{2n} は、 C_{1-6} アルキル、又は $-OR^{1a}$ であり;且つ

各 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、及び R^{1d} は、独立に、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであるか;或いは、 R^{1a} と R^{1c} とは、それらが結合しているC及びN原子と共に、ヘテロシクリルを形成するか;或いは R^{1b} と R^{1c} とは、それらが結合するN原子と共に、ヘテロシクリルを形成し;

40

ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキレン、アリール、アリーレン、アラルキル、アラルキレン、ヘテロアリール、ヘテロアリーレン、ヘテロシクリル、及びヘテロシクリレンは、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されており、ここで、各Qは、(a)オキソ、シアノ、ハロ、及びニトロ;(b)それぞれ、1つ以上の置換基 Q^a により任意にさらに置換されている、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、及びヘテロシクリル;並びに、(c) $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-C(NR^a)NR^bR^c$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)OR^a$ 、 $-OC(O)NR^bR^c$ 、 $-OC(=NR^a)NR^bR^c$ 、 $-OP(O)(OR^a)_2$ 、 $-OS(O)R^a$ 、 $-OS(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)NR^bR^c$ 、 $-OS(O)_2NR^bR^c$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(O)R^d$ 、 $-NR^aC(O)OR^d$ 、 $-NR^aC(O)NR^bR^c$ 、 $-NR$

50

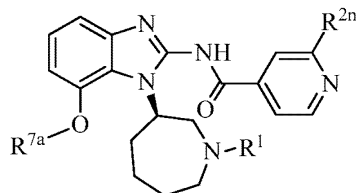
$^a\text{C}(=\text{NR}^d)\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、及び $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^c$ から独立に選択され(ここで、各 R^a 、 R^b 、 R^c 、及び R^d は、独立に、(i)水素;(ii)それぞれ、1つ以上の置換基 Q^a により任意に置換されている、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであるか;或いは、(iii) R^b と R^c とは、それらが結合しているN原子と共に、1つ以上の置換基 Q^a により任意に置換されているヘテロシクリルを形成する);

ここで、各 Q^a は、(a)オキソ、シアノ、ハロ、及びニトロ;(b) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、及びヘテロシクリル;並びに、(c) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^f$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^f$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^g\text{R}^h$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^f)\text{NR}^g\text{R}^h$ 、 $-\text{OR}^f$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^f$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^f$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^g\text{R}^h$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^f)\text{NR}^g\text{R}^h$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^f)_2$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^f$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^f$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^g\text{R}^h$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^g\text{R}^h$ 、 $-\text{NR}^g\text{R}^h$ 、 $-\text{NR}^f\text{C}(\text{O})\text{R}^k$ 、 $-\text{NR}^f\text{C}(\text{O})\text{OR}^k$ 、 $-\text{NR}^f\text{C}(\text{O})\text{NR}^g\text{R}^h$ 、 $-\text{NR}^f\text{C}(=\text{NR}^k)\text{NR}^g\text{R}^h$ 、 $-\text{NR}^f\text{S}(\text{O})\text{R}^k$ 、 $-\text{NR}^f\text{S}(\text{O})_2\text{R}^k$ 、 $-\text{NR}^f\text{S}(\text{O})\text{NR}^g\text{R}^h$ 、 $-\text{NR}^f\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^g\text{R}^h$ 、 $-\text{SR}^f$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^f$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^f$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^g\text{R}^h$ 、及び $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^g\text{R}^h$ からなる群から独立に選択され;ここで、各 R^f 、 R^g 、 R^h 、及び R^k は、独立に、(i)水素;(ii) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであるか;或いは、(iii) R^g と R^h とは、それらが結合しているN原子と共に、ヘテロシクリルを形成する)。

【請求項 2】

式XIaの構造を有する、請求項1記載の化合物、又はその単一のエナンチオマー、ラセミ混合物、ジアステレオマーの混合物、若しくは同位体変種;又はその医薬として許容し得る塩、若しくは溶媒和物:

【化 3】



(XIa)

(式中、 R^{2n} は、1つ以上の置換基 Q により任意に置換されている C_{1-6} アルキル、又は $-\text{OR}^{1a}$ である)。

【請求項 3】

R^{2n} が、メチル、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、 $-\text{OH}$ 、又は $-\text{OCH}_3$ である、請求項2記載の化合物。

【請求項 4】

R^{7a} が、それぞれ1つ以上の置換基 Q により任意に置換されている、 C_{3-10} シクロアルキル、又はヘテロシクリルである、請求項2又は3記載の化合物。

【請求項 5】

R^{7a} が、1つ以上の置換基 Q により任意に置換されている、ヘテロシクリルである、請求項4記載の化合物。

【請求項 6】

R^{7a} が、

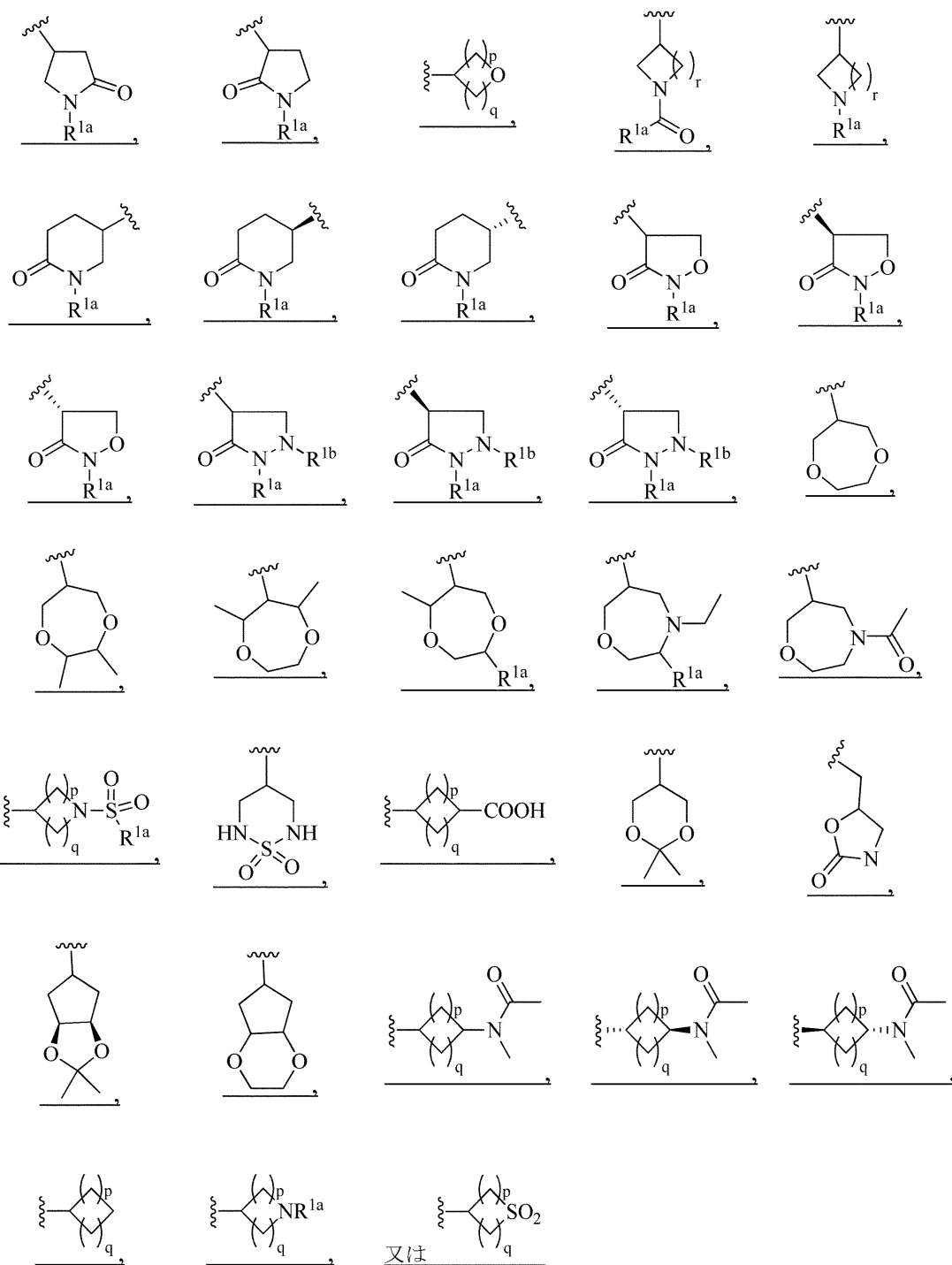
10

20

30

40

【化 4】



10

20

30

40

である、請求項 4 記載の化合物

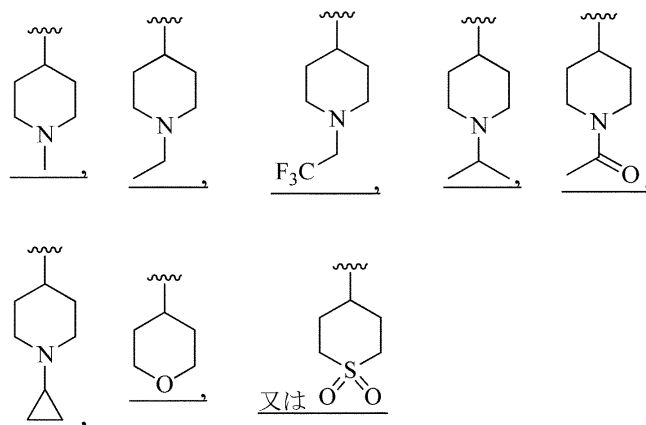
(式中、 p 及び q は、それぞれ独立に、0、1、又は3の整数であり、但し、 p と q の合計が1以上であることを条件とし;且つ

各 r は、独立に、0、1、2、3、4、5、又は6の整数である)。

【請求項 7】

R^{7a} が、

【化 5】



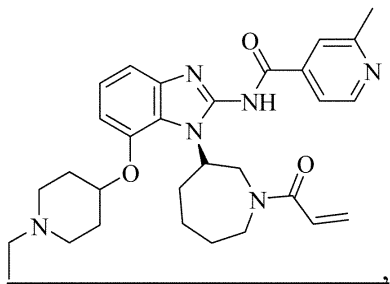
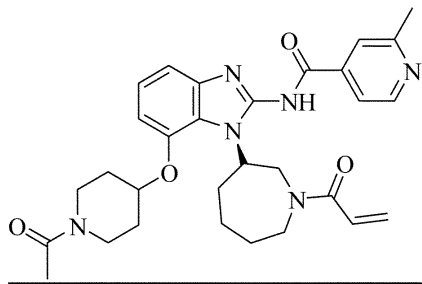
10

である、請求項 4 記載の化合物。

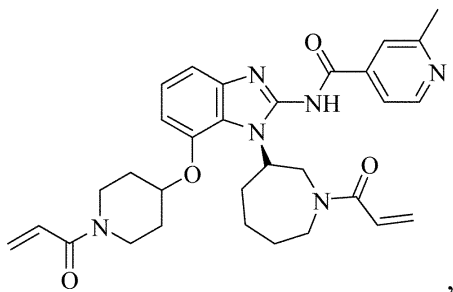
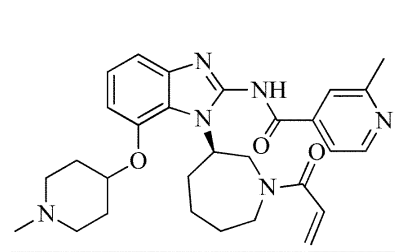
【請求項 8】

下記から選択される、請求項 2 記載の化合物：

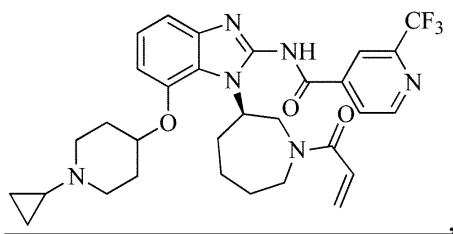
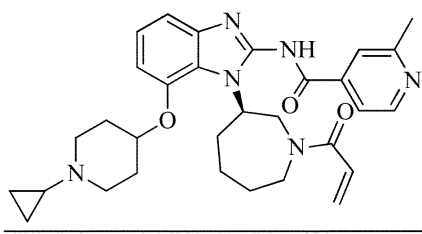
【化 6】

**A1****A2**

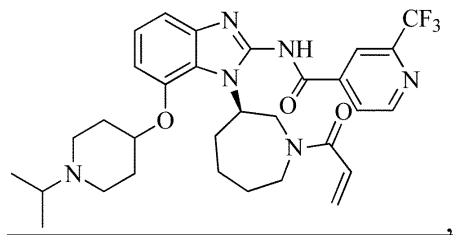
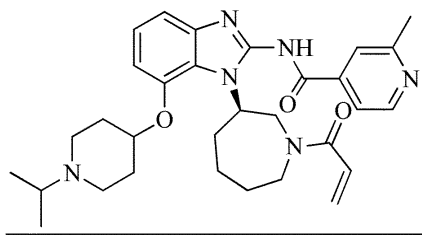
10

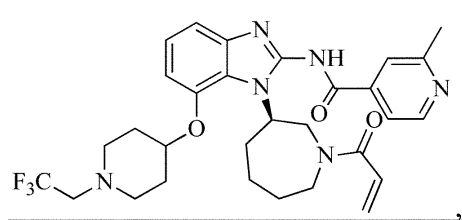
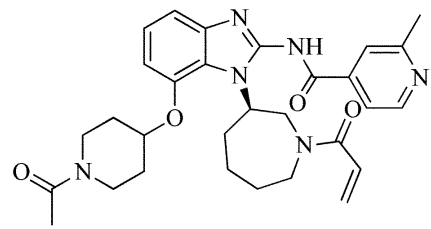
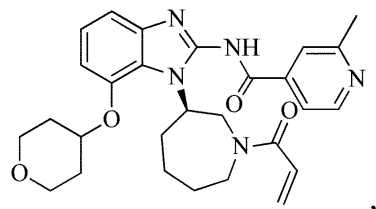
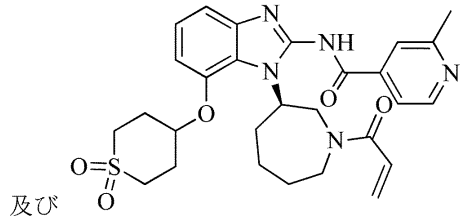
**A3****D2**

20

**D3****D4**

30

**D5****D6**

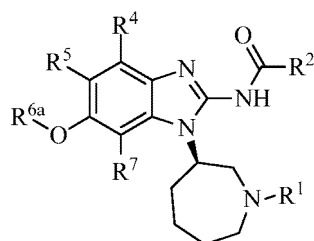
**D7****D9****D10****D11**

並びにその単一のエナンチオマー、ラセミ混合物、ジアステレオマーの混合物、及び同位体変種;並びにその医薬として許容し得る塩、及び溶媒和物。

【請求項 9】

式XIXの構造を有する、請求項 1 記載の化合物、又はその単一のエナンチオマー、ラセミ混合物、ジアステレオマーの混合物、若しくは同位体変種;又はその医薬として許容し得る塩、若しくは溶媒和物

【化 7】



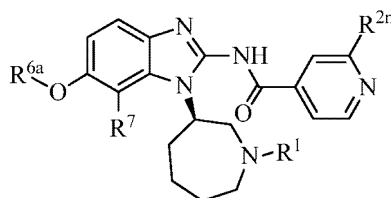
(XIX)

。

【請求項 10】

式XXaの構造を有する、請求項 9 記載の化合物、又はその単一のエナンチオマー、ラセミ混合物、ジアステレオマーの混合物、若しくは同位体変種;又はその医薬として許容し得る塩、若しくは溶媒和物

【化 8】



(XXa)

(式中、 R^{2n} は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている C_{1-6} アルキル、又は $-OR^{1a}$ である)。

【請求項 11】

R^{2n} が、メチル、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、 $-OH$ 、又は $-OCH_3$ である、請求項 10 記載の化合物。

【請求項 12】

10

20

30

40

50

R^7 が、クロロ、メチル、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、又は-OR^{1a}である、請求項9～11のいずれか一項記載の化合物。

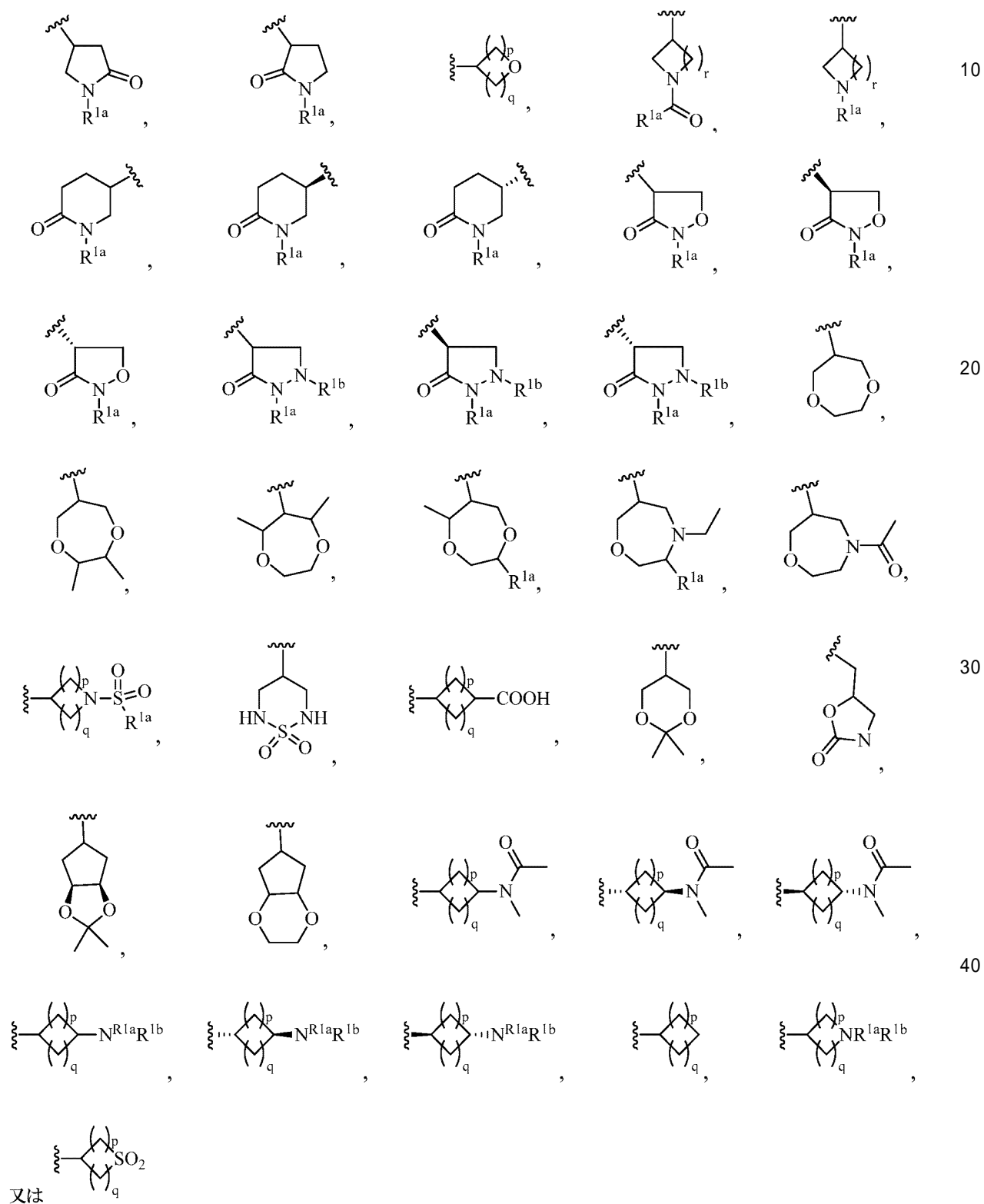
【請求項13】

R^7 がクロロである、請求項12記載の化合物。

【請求項14】

R^{6a} が

【化9】



である、請求項9～13のいずれか一項記載の化合物

(式中、 p 及び q は、それぞれ独立に、0、1、又は3の整数であり、但し、 p と q の合計が1以

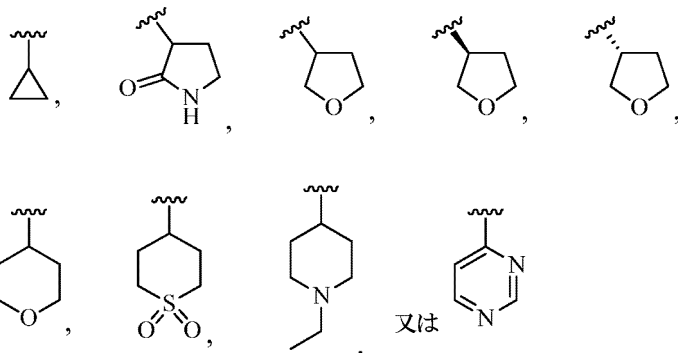
上であることを条件とし;且つ

各rは、独立に、0、1、2、3、4、5、又は6の整数である)。

【請求項15】

R^{6a} が

【化10】



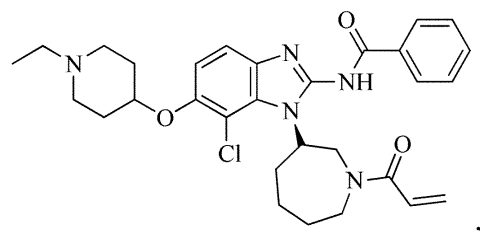
10

である、請求項9～13のいずれか一項記載の化合物。

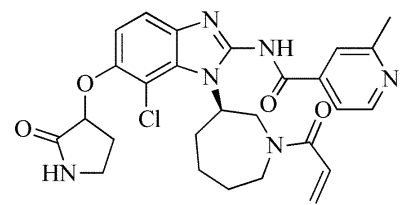
【請求項16】

下記から選択される、請求項9記載の化合物:

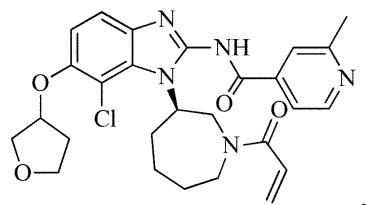
【化11】



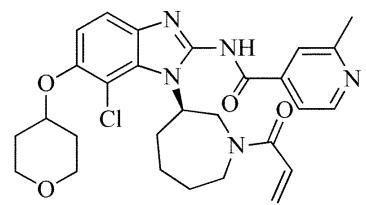
A10



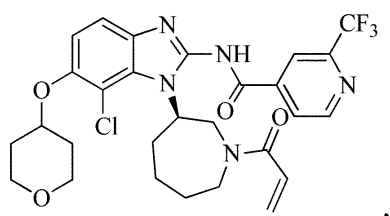
C1



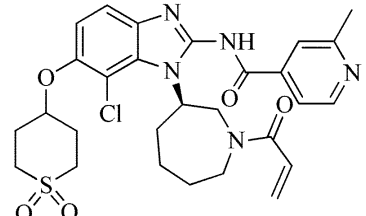
C2



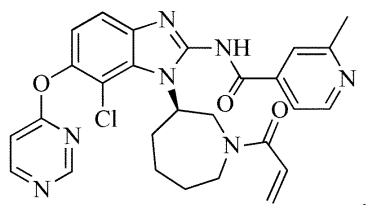
C3



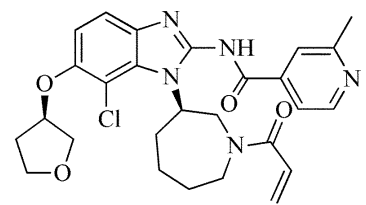
C4



C5



C6



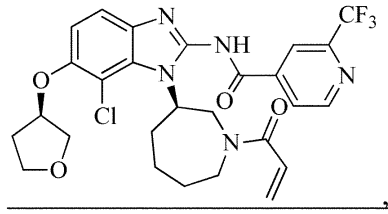
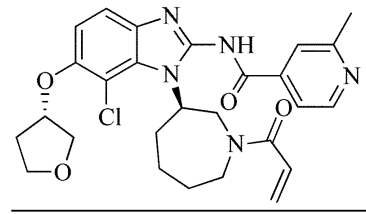
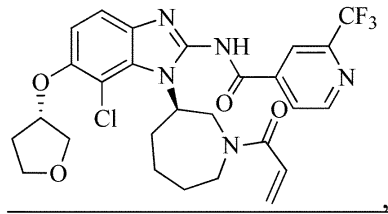
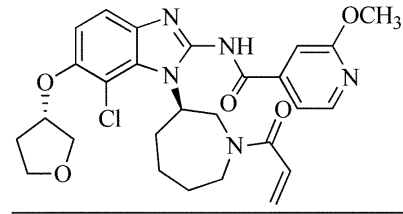
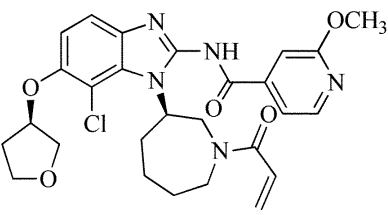
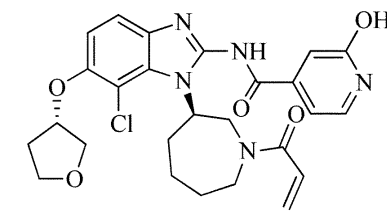
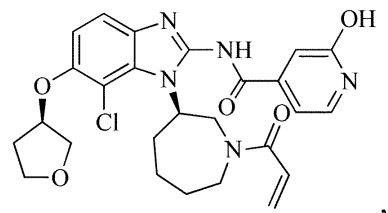
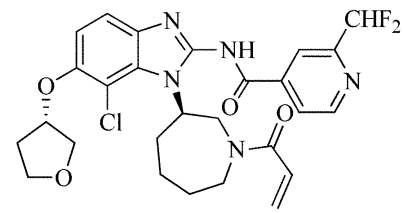
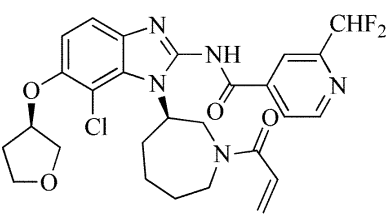
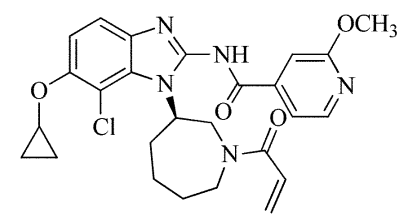
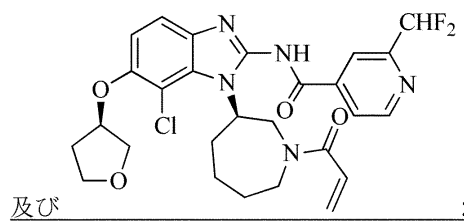
C7

20

30

40

50

**C8****C9****C10****C11****C12****C13****C14****C15****C16****C17****C18**

並びにその単一のエナンチオマー、ラセミ混合物、ジアステレオマーの混合物、及び同位体変種；並びにその医薬として許容し得る塩、及び溶媒和物。

【請求項 17】

10

20

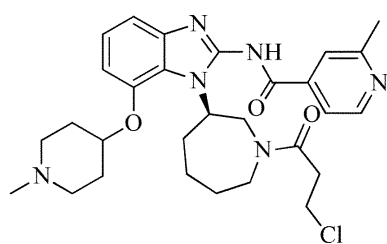
30

40

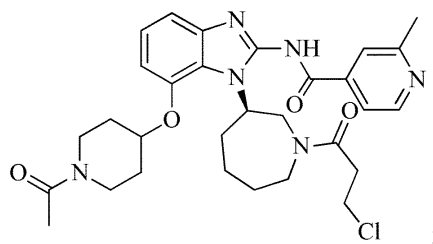
50

下記から選択される化合物:

【化 1 2】



D1



D8

及び

;

10

並びにその単一のエナンチオマー、ラセミ混合物、ジアステレオマーの混合物、及び同位体変種;並びにその医薬として許容し得る塩、及び溶媒和物。

【請求項 1 8】

請求項 1 ~ 1 7 のいずれか一項記載の化合物及び医薬として許容し得る賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項 1 9】

前記組成物が、経口、鼻腔内、気管支、又は局所投与のために製剤される、請求項 1 8 記載の医薬組成物。

【請求項 2 0】

前記組成物が、単一の剤形として製剤される、請求項 1 8 又は 1 9 記載の医薬組成物。

【請求項 2 1】

前記組成物が、経口、非経口、鼻腔内、呼吸器、経肺、又は静脈内剤形として製剤される、請求項 1 8 ~ 2 0 のいずれか一項記載の医薬組成物。

【請求項 2 2】

前記医薬組成物が、経口剤形である、請求項 2 1 記載の医薬組成物。

【請求項 2 3】

前記経口剤形が、錠剤又はカプセル剤である、請求項 2 2 記載の医薬組成物。

【請求項 2 4】

第二の治療剤をさらに含む、請求項 1 8 ~ 2 3 のいずれか一項記載の医薬組成物。

【請求項 2 5】

ERBB媒介性の病態、障害、又は疾患の1つ以上の症状を治療し、予防し、又は寛解させるための医薬の製造における、請求項 1 ~ 1 7 のいずれか一項記載の化合物の使用。

【請求項 2 6】

前記ERBB媒介性の病態、障害、又は疾患が、増殖性疾患である、請求項 2 5 記載の使用。

【請求項 2 7】

増殖性疾患の1つ以上の症状を治療し、予防し、又は寛解させるための医薬の製造における、請求項 1 ~ 1 7 のいずれか一項記載の化合物の使用。

【請求項 2 8】

前記増殖性疾患が、癌である、請求項 2 6 又は 2 7 記載の使用。

【請求項 2 9】

前記癌が、薬剤耐性である、請求項 2 8 記載の使用。

【請求項 3 0】

前記癌が、ERBBバリエントを含む、請求項 2 8 又は 2 9 記載の使用。

【請求項 3 1】

前記ERBBバリエントが、EGFRバリエントである、請求項 3 0 記載の使用。

【請求項 3 2】

前記EGFRバリエントが、689、700、709、715、719、720、746-759、761-765、767-775、783、784、790、796、826、839、846、858、861、及び863のアミノ酸位置で、1つ以上

20

30

40

50

の欠失、挿入、又は置換を含む、請求項 3 1 記載の使用。

【請求項 3 3】

前記EGFRバリエーションが、719、746-751、790、及び858のアミノ酸位置で、1つ以上の欠失、挿入、又は置換を含む、請求項 3 1 記載の使用。

【請求項 3 4】

前記EGFRバリエーションが、G719C、G719S、G719A、E746-A750、E746-T751、E746-A750(ins RP)、D761-E762(ins EAFQ)、S768-D770(dup SVD)、V769-D770(ins ASV)、D770-N771(ins SVQ)、P772-H773(ins PR)、H773-V774(ins NPH)、H773-V774(ins H)、H773-V774(ins PH)、及び H773-V774(ins GNPH)、T790M、並びに L858Rからそれぞれ独立に選択される、1、2、又はそれ以上の欠失、挿入、及び/又は置換を含む、請求項 3 1 記載の使用。

10

【請求項 3 5】

前記EGFRバリエーションが、T790M、L858R、又はこれらの組み合わせを含む、請求項 3 1 記載の使用。

【請求項 3 6】

前記ERBBバリエーションが、HER2バリエーションである、請求項 3 0 記載の使用。

【請求項 3 7】

前記HER2が、前記癌中で過剰発現されている、請求項 2 8 ~ 3 6 のいずれか一項記載の使用。

【請求項 3 8】

前記癌が、EGFR阻害剤に耐性である、請求項 2 8 ~ 3 7 のいずれか一項記載の使用。

20

【請求項 3 9】

前記癌が、アファチニブ、カネルチニブ、ダコミチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、イコチニブ、ラパチニブ、ネラチニブ、ペリチニブ、バルリチニブ、又はこれらの組み合わせに耐性である、請求項 3 8 記載の使用。

【請求項 4 0】

前記癌が、膀胱癌、脳腫瘍、乳癌、口及び喉の癌、大腸癌、肺癌、膵臓癌、前立腺癌、胃癌、又は子宮癌である、請求項 2 8 ~ 3 9 のいずれか一項記載の使用。

【請求項 4 1】

前記癌が、肺癌である、請求項 4 0 記載の使用。

30

【請求項 4 2】

前記癌が、非小細胞肺癌である、請求項 4 0 記載の使用。

【請求項 4 3】

前記癌が、再発性又は不応性である、請求項 2 8 ~ 4 2 のいずれか一項記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願の相互参照)

本願は、2014年3月20日出願された米国仮特許出願第61/968,225号の優先権の利益を主張し、その開示をその全体として引用により本明細書に組み込む。

40

【0002】

(分野)

ベンゾイミダゾール誘導体及びその医薬組成物が本明細書に提供される。増殖性疾患の1つ以上の症状を治療し、予防し、又は寛解させるためのそれらの使用方法も本明細書に提供される。

【背景技術】

【0003】

(背景)

ヒト受容体型チロシンキナーゼスーパーファミリーにおいて、ERBBファミリーは4つのメンバー:ERBB1(上皮成長因子受容体又はEGFR)、ERBB2(HER2)、ERBB3(HER3)、及びERBB4(

50

HER4)を含む。ERBB受容体は、リガンド結合細胞外ドメイン、一回貫膜通型ドメイン、及び細胞内キナーゼドメインを有する全体的に類似の構造を共有し、それは、ERBB1、HER2、及びERBB4では活性であるが、ERBB3では機能しない。多種多様なリガンドが、ERBB1、ERBB3、及びERBB4の細胞外ドメインに対して特定されてきたが、HER2には特定されていない。リガンド結合は受容体にコンフォメーション変化を起こして、ホモ二量体及びヘテロ二量体化を形成する。リガンド結合なしで、HER2の細胞外ドメインは、リガンドにより活性化される他のERBBメンバーに似ているコンフォメーションで既に固定されており、リガンドに結合された他のERBBにとって好ましい二量体化パートナーになっている。二量体化された受容体は固有のキナーゼ活性を活性化し、細胞質尾部でのチロシンのリン酸化をもたらす。ERBB受容体は、キナーゼ効力、リン酸化部位、及び基質特異性が様々である。リン酸化されたチロシンは下流エフェクターを動員するドッキング部位として機能し、抗アポトーシス性/生存PI3K/AKT及びマイトジェンによるRAS/RAF/MEK/ERK経路を含む細胞内シグナル伝達経路の複数のカスケードを活性化させる。正常な細胞では、ERBB受容体の活性は、成長、増殖、発生及び分化、生存及びアポトーシス、細胞の形状及び接着、移動、並びに血管新生などの種々の細胞プロセスを調節する厳しい制御下にある。Yardenらの文献(Nat. Rev. Mol. Cell. Biol. 2001, 2, 127-137);Hynesらの文献(Nat. Rev. Cancer 2005, 5, 341-354)。

10

【0004】

細胞の主な増殖及び生存の動力源として、ERBB受容体、特にERBB1及びHER2の構成的活性化は腫瘍形成の原因となり、培養細胞及び動物モデルにおける腫瘍形成の強い駆動力になり得る。さらに、活性化された受容体は、腫瘍血管新生及び転移を促進することにより癌の発症を加速させる。持続的な活性化は、受容体の過剰発現、過剰なリガンドの産生、又は受容体の細胞外ドメイン及びキナーゼドメインにおける活性化突然変異の発生から起こり得る。Yardenらの文献(Nat. Rev. Mol. Cell. Biol. 2001, 2, 127-137)。ヒトでは、ERBB受容体の類似の脱制御につながる、ERBB遺伝子及び他の遺伝子における遺伝子変異が、肺、乳房、結腸、前立腺、脳、頭頸部、食道、卵巣、子宮頸部、膀胱、胃、及び子宮内膜癌などの癌の大多数でしばしば特定されている。ERBB受容体の異常な活性化は、一般に、高い再発率及び短い生存時間を示す不利な予後指標である。Nicholsonらの文献(Eur. J. Cancer 2001, 37, 9-15);Slamonらの文献(Science 1997, 235, 177-182)。

20

【0005】

ERBB受容体の活性化とヒト癌の無視できない関連を仮定すると、ERBB1及びHER2は、シグナル伝達経路を癌治療のために制することを目指す薬物開発のキナーゼ標的の1つである。腫瘍中のERBB受容体の異常な活性を逆転させるために、ERBB1及びHER2の細胞外ドメインを標的とするモノクローナル抗体並びに細胞内キナーゼドメインを阻害する小分子化学薬品が開発されてきた。

30

【0006】

モノクローナル抗体薬物は、ERBB受容体を高い特異性で攻撃し、リガンド結合及び受容体二量体化の防止、エンドサイトーシスによる細胞表面からの受容体の排除、細胞外ドメインのシェディングの阻害、並びに免疫系の活性化によりERBB媒介性のシグナル伝達を弱める。Hudisの文献(N. Engl. J. Med. 2007, 357, 39-51)。セツキシマブ及びパニツムマブ、2つの抗ERBB1抗体は、単独療法として、又は化学療法との組み合わせで、転移性結腸癌の治療において、奏効率及び無増悪生存率に改善を示した。さらに、セツキシマブは、局所進行性、切除不能、又は転移性の頭頸部の扁平上皮癌の治療にも認可された。Ciar dielloらの文献(N. Engl. J. Med. 2008, 358, 1160-1174)。抗HER2抗体トラスツズマブは、膜近傍部位でHER2受容体のドメインIVに結合する。臨床開発において、トラスツズマブは、IHC 3+ HER2過剰発現又は少なくとも2.0のFISH遺伝子増幅比を示す腫瘍を有する早期及び転移期乳癌患者において増加した全生存率を示した。患者の選択に同じ基準を利用すると、HER2受容体のドメインIIで別個のエピトープに結合するペルツズマブは、局所進行性早期乳癌の患者のためのネオアジュバント治療としてトラスツズマブ及びドセタキセルレジメンに加えることにより、完全奏功率をさらに増加させることが見出された。Gr

40

50

adisharの文献 (N. Engl. J. Med. 2012, 366, 176-178)。

【 0 0 0 7 】

小分子ERBB1キナーゼ阻害剤(ERBB1I)の開発は、癌ゲノミクスを利用して標的化された薬物開発及び治療を導くための進化しつつあるパラダイムとなった。ゲフィチニブ及びエルロチニブは、最初の2つのERBB1I薬物であるが、野生型ERBB1触媒ドメインに結合してチロシンキナーゼ活性を阻害する可逆的ATPミメティック阻害剤である。非小細胞肺癌(NSCLC)又は膵臓癌の選択されていない患者において、エルロチニブのみが、全生存期間をやや増加させることにより臨床的有益性を示した。Ciardielloらの文献 (N. Engl. J. Med. 2008, 358, 1160-1174)。ERBB1チロシンキナーゼドメイン内に活性化突然変異を有するNSCLC患者のサブセットにおいて、ゲフィチニブ治療とエルロチニブ治療は両方とも非常に感受性があり、単独療法として持続する有効性を達成できる。これらの薬物応答性の突然変異は、ほとんど、ERBB1エクソン19中の747~750位のLeu-Arg-Glu-Ala付近に収まったインフレーム欠失又はエクソン21中の858位のロイシンからアルギニンへの置換(L858R)である。

10

【 0 0 0 8 】

しかし、エルロチニブ又はゲフィチニブに対する初期の応答は、腫瘍に耐性変異が起こることにより10~14か月で元に戻る。とりわけ、薬物結合に立体的な干渉を生む、ERBB1のエクソン20中のT790Mゲートキーパー点突然変異が、獲得耐性腫瘍の50%超に見られる。T790M突然変異からの耐性を克服し、持続したERBB1阻害を授けるために、第二世代のERBB1Iが開発され、そのいくつかは不可逆的なERBB1とHER2の二重阻害剤である。不可逆的化合物は、変異した結合ポケットにより良くフィットし、タンパク質アミノ酸残基との共有結合を形成することにより、T790M突然変異からのキナーゼ結合障害を克服する。さらに、不可逆的ERBB1Iは、可逆的阻害剤よりも緩徐に、治療に対する獲得耐性を起こすようである。Sharmaらの文献 (Nat. Rev. Cancer 2007, 7, 169-181)。

20

【 0 0 0 9 】

前臨床試験において、アフアチニブ、第二世代ERBB1Iは、感受性のあるエクソン19欠失を有するNSCLC HCC827細胞の成長を阻害し、L858R突然変異とシスのT790M突然変異を有するNSCLC H1975細胞の成長の阻害においてエルロチニブより50倍強力である。しかし、アフアチニブは、成長が野生型ERBB1により推進されているA431細胞も阻害し、H1975より100倍強力である。効力の差は、癌患者において、T790M変異ERBB1に対する薬理学的作用のための十分な血液レベルに達する前に、該化合物が野生型ERBB1を完全に阻害できることを示している。野生型ERBB1阻害は、実質的に全ての以前のERBB1I薬において用量制限毒性を起こすことが報告されているので、耐性変異体よりも野生型ERBB1に対する優先的な阻害は、アフアチニブがT790M変異体阻害のための充分高い投与量を達成するための潜在的な課題を提起している。前臨床の発見と一致して、臨床開発は、アフアチニブが、感受性変異を有する患者においてエルロチニブ又はゲフィチニブと同等な有効性を示しただけで、T790M獲得耐性突然変異を有する患者の治療において、最大耐用量ですらエルロチニブ及びゲフィチニブに対する統計的に意味のある優位を示さなかったことを見出した。Langerの文献 (J. Clin. Oncol. 2013, 31, 3303-3330)。そのため、増殖性疾患、特に薬剤耐性癌を治療する有効な治療用物質を開発する明らかに対処されていない必要性がある。

30

40

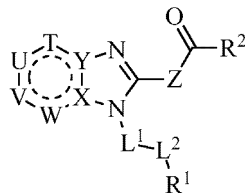
【 発明の概要 】

【 0 0 1 0 】

(開示の概要)

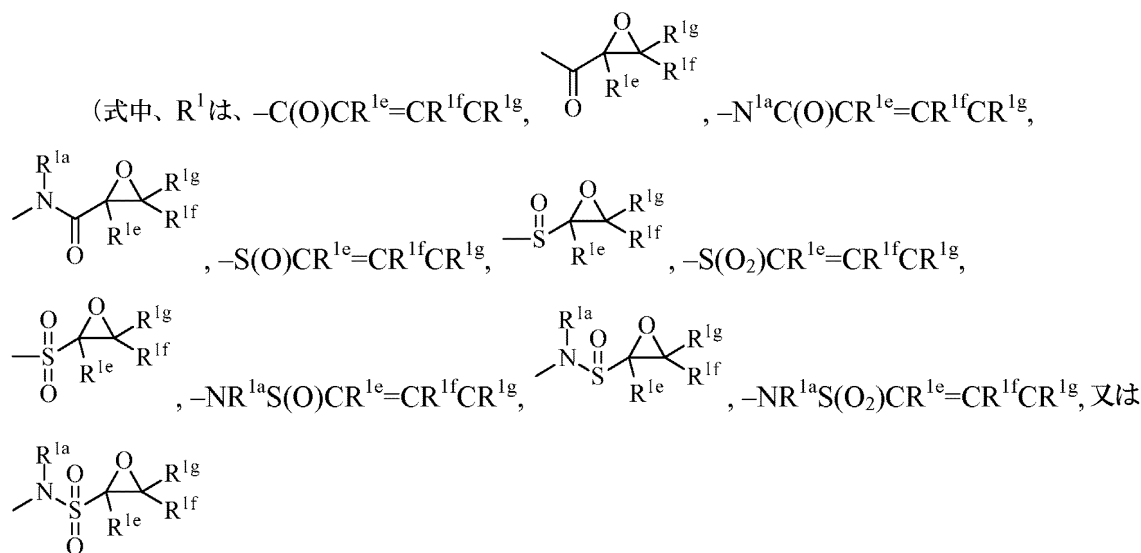
式Iの化合物、又はその単一のエナンチオマー、ラセミ混合物、ジアステレオマーの混合物、若しくは同位体変種;又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグが本明細書に提供される:

【化 1】



(I)

【化 2】



であり;

R^2 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであり;

L^1 は、結合、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{1A})-$ 、又は $-\text{C}(\text{R}^{1A}\text{R}^{1B})-$ であり(ここで、各 R^{1A} 及び R^{1B} は、独立に、水素、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルである)

;

L^2 は、 C_{3-10} シクロアルキレン、 C_{6-14} アリーレン、 C_{7-15} アラルキレン、ヘテロアリーレン、又はヘテロシクリレンであり;

Tは、結合、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{N}=\text{}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^4)=$ 、又は $-\text{C}(\text{R}^4)_2-$ であり;

Uは、結合、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{N}=\text{}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^5)=$ 、又は $-\text{C}(\text{R}^5)_2-$ であり;

Vは、結合、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{N}=\text{}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)=$ 、又は $-\text{C}(\text{R}^6)_2-$ であり;

Wは、結合、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{N}=\text{}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^7)=$ 、又は $-\text{C}(\text{R}^7)_2-$ であり;

X及びYは、それぞれ独立に、C又はNであり;

Zは、 NR^{2A} 又は $\text{CR}^{2A}\text{R}^{2B}$ であり(ここで、各 R^{2A} 及び R^{2B} は、独立に、水素、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルである);

各 R^4 、 R^5 、 R^6 、及び R^7 は、独立に、(a)水素、シアノ、ハロ、若しくはニトロ;(b) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、若しくはヘテロシクリル;又は(c) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(=\text{NR}^{1d})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{SR}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、若しくは $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ であり;

10

20

30

40

50

各 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、及び R^{1d} は、独立に、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであるか；或いは、 R^{1a} と R^{1c} とは、それらが結合しているC及びN原子と共に、ヘテロシクリルを形成するか；或いは、 R^{1b} と R^{1c} とは、それらが結合するN原子と共に、ヘテロシクリルを形成し；且つ

各 R^{1e} 、 R^{1f} 、及び R^{1g} は、独立に、水素、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであり；

但し、T、U、V、及びWの1つ以下が結合であることを条件とし；且つ

L^1 が結合である場合、 R^4 、 R^5 、 R^6 、及び R^7 の少なくとも1つが、ブromo、 $-OR^{7a}$ 、又は $-NR^{1b}R^{1c}$ であることを条件とし（式中、 R^{7a} は、 C_{4-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルである）；

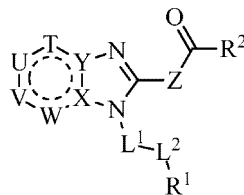
ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキレン、アリール、アリーレン、アラルキル、アラルキレン、ヘテロアリール、ヘテロアリーレン、ヘテロシクリル、及びヘテロシクリレンは、1つ以上の、一実施態様において、1、2、3、又は4つの置換基Qにより任意に置換されており、ここで、各Qは、(a)オキソ、シアノ、ハロ、及びニトロ；(b)それぞれ、1つ以上、一実施態様において、1、2、3、又は4つの置換基 Q^a により任意にさらに置換されている、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、及びヘテロシクリル；並びに(c) $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-C(NR^a)NR^bR^c$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)OR^a$ 、 $-OC(O)NR^bR^c$ 、 $-OC(=NR^a)NR^bR^c$ 、 $-OP(O)(OR^a)_2$ 、 $-OS(O)R^a$ 、 $-OS(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)NR^bR^c$ 、 $-OS(O)_2NR^bR^c$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(O)R^d$ 、 $-NR^aC(O)OR^d$ 、 $-NR^aC(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)R^d$ 、 $-NR^aS(O)_2R^d$ 、 $-NR^aS(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-S(O)NR^bR^c$ 、及び $-S(O)_2NR^bR^c$ から独立に選択され（ここで、各 R^a 、 R^b 、 R^c 、及び R^d は、独立に、(i)水素；(ii)それぞれ、1つ以上、一実施態様において、1、2、3、又は4つの置換基 Q^a により任意に置換されている、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであるか；或いは、(iii) R^b と R^c とは、それらが結合しているN原子と共に、1つ以上、一実施態様において、1、2、3、又は4つの置換基 Q^a により任意に置換されているヘテロシクリルを形成する）；

ここで、各 Q^a は、(a)オキソ、シアノ、ハロ、及びニトロ；(b) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、及びヘテロシクリル；並びに(c) $-C(O)R^f$ 、 $-C(O)OR^f$ 、 $-C(O)NR^gR^h$ 、 $-C(NR^f)NR^gR^h$ 、 $-OR^f$ 、 $-OC(O)R^f$ 、 $-OC(O)OR^f$ 、 $-OC(O)NR^gR^h$ 、 $-OC(=NR^f)NR^gR^h$ 、 $-OP(O)(OR^f)_2$ 、 $-OS(O)R^f$ 、 $-OS(O)_2R^f$ 、 $-OS(O)NR^gR^h$ 、 $-OS(O)_2NR^gR^h$ 、 $-NR^gR^h$ 、 $-NR^fC(O)R^k$ 、 $-NR^fC(O)OR^k$ 、 $-NR^fC(O)NR^gR^h$ 、 $-NR^fC(=NR^k)NR^gR^h$ 、 $-NR^fS(O)R^k$ 、 $-NR^fS(O)_2R^k$ 、 $-NR^fS(O)NR^gR^h$ 、 $-NR^fS(O)_2NR^gR^h$ 、 $-SR^f$ 、 $-S(O)R^f$ 、 $-S(O)_2R^f$ 、 $-S(O)NR^gR^h$ 、及び $-S(O)_2NR^gR^h$ からなる群から独立に選択され；ここで、各 R^f 、 R^g 、 R^h 、及び R^k は、独立に、(i)水素；(ii) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであるか；或いは、(iii) R^g と R^h とは、それらが結合しているN原子と共に、ヘテロシクリルを形成する）。

【0011】

式Iの化合物、又はその単一のエナンチオマー、ラセミ混合物、ジアステレオマーの混合物、若しくは同位体変種；又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグも本明細書に提供される：

【化 3】



(I)

(式中、 R^1 は、(a)水素、シアノ、ハロ、若しくはニトロ；(b) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、若しくはヘテロシクリル；又は、(c) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、若しくは $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり；

R^2 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであり；

L^2 は、 C_{3-10} シクロアルキレン、 C_{6-14} アリーレン、 C_{7-15} アラルキレン、ヘテロアリーレン、又はヘテロシクリレンであり；

Tは、結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N=$ 、 $-N(R^4)-$ 、 $-C(R^4)=$ 、又は $-C(R^4)_2-$ であり；

Uは、結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N=$ 、 $-N(R^5)-$ 、 $-C(R^5)=$ 、又は $-C(R^5)_2-$ であり；

Vは、結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N=$ 、 $-N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)=$ 、又は $-C(R^6)_2-$ であり；

Wは、結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N=$ 、 $-N(R^7)-$ 、 $-C(R^7)=$ 、又は $-C(R^7)_2-$ であり；

X及びYは、それぞれ独立に、C又はNであり；

Zは、 NR^{2A} 又は $CR^{2A}R^{2B}$ であり（ここで、各 R^{2A} 及び R^{2B} は、独立に、水素、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルである）；

R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、及び L^1 は：

(i)各 R^4 、 R^5 、及び R^6 は、独立に、(a)水素、シアノ、ハロ、若しくはニトロ；(b) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、若しくはヘテロシクリル；又は、(c) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、若しくは $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり；

各 R^7 は、独立に、ブロモ、 $-OR^{7a}$ 、又は $-NR^{7b}R^{7c}$ であり；

R^{7a} は、 C_{4-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであり；

R^{7b} 及び R^{7c} は、独立に、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであるか；或いは、 R^{7b} と R^{7c} は、それらが結合しているN原子と共に、ヘテロシクリルを形成し；且つ

L^1 は結合であるか；或いは

(ii)各 R^4 、 R^5 、 R^6 、及び R^7 は、独立に、(a)水素、シアノ、ハロ、若しくはニトロ；(b) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、若しくはヘテロシクリル；又は(c) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、-

10

20

30

40

50

OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)R^{1a}、-OS(O)₂R^{1a}、-OS(O)NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1b}R^{1c}、
 -NR^{1a}C(O)R^{1d}、-NR^{1a}C(O)OR^{1d}、-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}S(O)
 R^{1d}、-NR^{1a}S(O)₂R^{1d}、-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}、-SR^{1a}、-S(O)R^{1a}、-S(O)₂
 R^{1a}、-S(O)NR^{1b}R^{1c}、若しくは-S(O)₂NR^{1b}R^{1c}であり；但し、R⁴、R⁵、R⁶、及びR⁷の少なく
 とも1つは水素でないことを条件とし；且つ

L¹は、-O-、-S-、-N(R^{1A})-、又は-C(R^{1A}R^{1B})-であり（ここで、各R^{1A}及びR^{1B}は、独立に
 、水素、ハロ、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₇シクロアルキル、
 C₆₋₁₄アリール、C₇₋₁₅アラルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルである）；且つ
 各R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、及びR^{1d}は、独立に、水素、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アル
 キニル、C₃₋₇シクロアルキル、C₆₋₁₄アリール、C₇₋₁₅アラルキル、ヘテロアリール、又は
 ヘテロシクリルであるか；或いは、R^{1a}とR^{1c}とは、それらが結合しているC及びN原子と共
 に、ヘテロシクリルを形成するか；或いはR^{1b}とR^{1c}とは、それらが結合するN原子と共に、
 ヘテロシクリルを形成し；

但し、T、U、V、及びWの1つ以下が結合であることを条件とし；

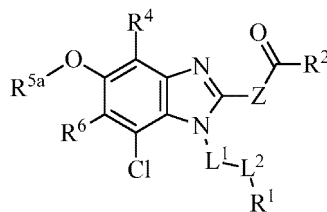
ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキレン、ア
 リール、アリーレン、アラルキル、アラルキレン、ヘテロアリール、ヘテロアリーレン、
 ヘテロシクリル、及びヘテロシクリレンは、1つ以上の、一実施態様において、1、2、3、
 又は4つの置換基Qにより任意に置換されており、ここで、各Qは、(a)オキソ、シアノ、ハ
 ロ、及びニトロ；(b)それぞれ、1つ以上、一実施態様において、1、2、3、又は4つの置換
 基Q^aにより任意にさらに置換されている、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニ
 ル、C₃₋₇シクロアルキル、C₆₋₁₄アリール、C₇₋₁₅アラルキル、ヘテロアリール、及びヘテ
 ロシクリル；並びに、(c)-C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)NR^bR^c、-C(NR^a)NR^bR^c、-OR^a、-OC(O)R^a、
 -OC(O)OR^a、-OC(O)NR^bR^c、-OC(=NR^a)NR^bR^c、-OP(O)(OR^a)₂、-OS(O)R^a、-OS(O)₂R^a、-O
 S(O)NR^bR^c、-OS(O)₂NR^bR^c、-NR^bR^c、-NR^aC(O)R^d、-NR^aC(O)OR^d、-NR^aC(O)NR^bR^c、-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c、
 -NR^aS(O)R^d、-NR^aS(O)₂R^d、-NR^aS(O)NR^bR^c、-NR^aS(O)₂NR^bR^c、-SR^a、-S(O)R^a、
 -S(O)₂R^a、-S(O)NR^bR^c、及び-S(O)₂NR^bR^cから独立に選択され（ここで、各R^a、R^b、R^c
 、及びR^dは、独立に、(i)水素；(ii)それぞれ、1つ以上、一実施態様において、1、2、3、
 又は4つの置換基Q^aにより任意に置換されている、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆
 アルキニル、C₃₋₇シクロアルキル、C₆₋₁₄アリール、C₇₋₁₅アラルキル、ヘテロアリール、
 又はヘテロシクリルであるか；或いは、(iii)R^bとR^cとは、それらが結合しているN原子と
 共に、1つ以上、一実施態様において、1、2、3、又は4つの置換基Q^aにより任意に置換さ
 れているヘテロシクリルを形成する）；

ここで、各Q^aは、(a)オキソ、シアノ、ハロ、及びニトロ；(b)C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケ
 ニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₇シクロアルキル、C₆₋₁₄アリール、C₇₋₁₅アラルキル、ヘテロ
 アリール、及びヘテロシクリル；並びに、(c)-C(O)R^f、-C(O)OR^f、-C(O)NR^gR^h、-C(NR^f)NR^gR^h、
 -OR^f、-OC(O)R^f、-OC(O)OR^f、-OC(O)NR^gR^h、-OC(=NR^f)NR^gR^h、-OP(O)(OR^f)₂、-OS(O)
 R^f、-OS(O)₂R^f、-OS(O)NR^gR^h、-OS(O)₂NR^gR^h、-NR^gR^h、-NR^fC(O)R^k、-NR^fC(O)OR^k、-NR^f
 C(O)NR^gR^h、-NR^fC(=NR^k)NR^gR^h、-NR^fS(O)R^k、-NR^fS(O)₂R^k、-NR^fS(O)NR^gR^h、-NR^fS(O)₂NR^gR^h、
 -SR^f、-S(O)R^f、-S(O)₂R^f、-S(O)NR^gR^h、及び-S(O)₂NR^gR^hからなる群から独立に選
 択され；ここで、各R^f、R^g、R^h、及びR^kは、独立に、(i)水素；(ii)C₁₋₆アルキル、C₂₋₆ア
 ルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₇シクロアルキル、C₆₋₁₄アリール、C₇₋₁₅アラルキル、ヘ
 テロアリール、又はヘテロシクリルであるか；或いは、(iii)R^gとR^hとは、それらが結合し
 ているN原子と共に、ヘテロシクリルを形成する）。

【0012】

さらに、式XXIの化合物、又はその単一のエナンチオマー、ラセミ混合物、ジアステレ
 オマーの混合物、若しくは同位体変種；又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、若
 しくはプロドラッグが本明細書に提供される：

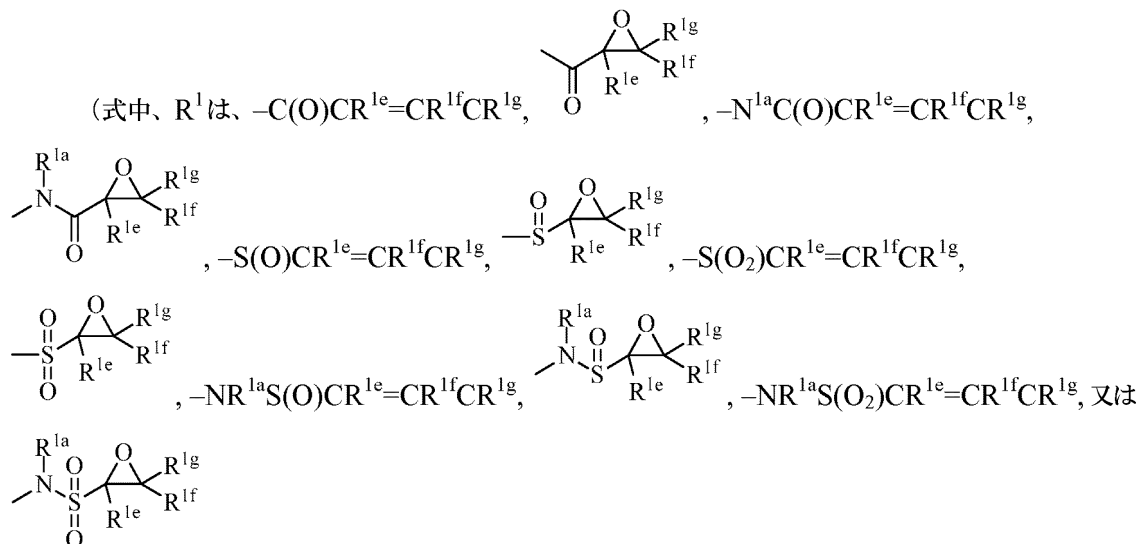
【化 4】



(XXI)

【化 5】

10



20

であり；

R^2 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであり；

L^1 は、結合、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{1A})-$ 、又は $-\text{C}(\text{R}^{1A}\text{R}^{1B})-$ であり（ここで、各 R^{1A} 及び R^{1B} は、独立に、水素、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルである）

30

L^2 は、 C_{3-10} シクロアルキレン、 C_{6-14} アリーレン、 C_{7-15} アラルキレン、ヘテロアリーレン、又はヘテロシクリレンであり；

Z は、 NR^{2A} 又は $\text{CR}^{2A}\text{R}^{2B}$ であり（ここで、各 R^{2A} 及び R^{2B} は、独立に、水素、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルである）；

R^4 及び R^6 は、それぞれ独立に、(a)水素、シアノ、ハロ、若しくはニトロ；(b) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、若しくはヘテロシクリル；又は、(c) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(=\text{NR}^{1d})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{SR}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、若しくは $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ であり；

40

R^{5a} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであり；

各 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、及び R^{1d} は、独立に、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであるか；或いは、 R^{1a} と R^{1c} とは、それらが結合しているC及びN原子と共

50

に、ヘテロシクリルを形成するか;或いは、 R^{1b} と R^{1c} とは、それらが結合するN原子と共に、ヘテロシクリルを形成し;且つ

各 R^{1e} 、 R^{1f} 、及び R^{1g} は、独立に、水素、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであり;

ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキレン、アリール、アリーレン、アラルキル、アラルキレン、ヘテロアリール、ヘテロアリーレン、ヘテロシクリル、及びヘテロシクリレンは、1つ以上の、一実施態様において、1、2、3、又は4つの置換基Qにより任意に置換されており、ここで、各Qは、(a)オキソ、シアノ、ハロ、及びニトロ;(b)それぞれ、1つ以上、一実施態様において、1、2、3、又は4つの置換基 Q^a により任意にさらに置換されている、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、及びヘテロシクリル;並びに、(c)-C(O) R^a 、-C(O)OR a 、-C(O)NR $^bR^c$ 、-C(NR a)NR $^bR^c$ 、-OR a 、-OC(O) R^a 、-OC(O)OR a 、-OC(O)NR $^bR^c$ 、-OC(=NR a)NR $^bR^c$ 、-OP(O)(OR a) $_2$ 、-OS(O) R^a 、-OS(O) $_2R^a$ 、-OS(O)NR $^bR^c$ 、-OS(O) $_2$ NR $^bR^c$ 、-NR $^bR^c$ 、-NR a C(O) R^d 、-NR a C(O)OR d 、-NR a C(O)NR $^bR^c$ 、-NR a C(=NR d)NR $^bR^c$ 、-NR aS (O) R^d 、-NR aS (O) $_2R^d$ 、-NR aS (O)NR $^bR^c$ 、-NR aS (O) $_2$ NR $^bR^c$ 、-SR a 、-S(O) R^a 、-S(O) $_2R^a$ 、-S(O)NR $^bR^c$ 、及び-S(O) $_2$ NR $^bR^c$ から独立に選択され(ここで、各 R^a 、 R^b 、 R^c 、及び R^d は、独立に、(i)水素;(ii)それぞれ、1つ以上、一実施態様において、1、2、3、又は4つの置換基 Q^a により任意に置換されている、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであるか;或いは、(iii) R^b と R^c とは、それらが結合しているN原子と共に、1つ以上、一実施態様において、1、2、3、又は4つの置換基 Q^a により任意に置換されているヘテロシクリルを形成する);

ここで、各 Q^a は、(a)オキソ、シアノ、ハロ、及びニトロ;(b) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、及びヘテロシクリル;並びに、(c)-C(O) R^f 、-C(O)OR f 、-C(O)NR $^gR^h$ 、-C(NR f)NR $^gR^h$ 、-OR f 、-OC(O) R^f 、-OC(O)OR f 、-OC(O)NR $^gR^h$ 、-OC(=NR f)NR $^gR^h$ 、-OP(O)(OR f) $_2$ 、-OS(O) R^f 、-OS(O) $_2R^f$ 、-OS(O)NR $^gR^h$ 、-OS(O) $_2$ NR $^gR^h$ 、-NR $^gR^h$ 、-NR f C(O) R^k 、-NR f C(O)OR k 、-NR f C(O)NR $^gR^h$ 、-NR f C(=NR k)NR $^gR^h$ 、-NR f S(O) R^k 、-NR f S(O) $_2R^k$ 、-NR f S(O)NR $^gR^h$ 、-NR f S(O) $_2$ NR $^gR^h$ 、-SR f 、-S(O) R^f 、-S(O) $_2R^f$ 、-S(O)NR $^gR^h$ 、及び-S(O) $_2$ NR $^gR^h$ からなる群から独立に選択され;ここで、各 R^f 、 R^g 、 R^h 、及び R^k は、独立に、(i)水素;(ii) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであるか;或いは、(iii) R^g と R^h とは、それらが結合しているN原子と共に、ヘテロシクリルを形成する)。

【0013】

本明細書に開示される化合物、例えば、式I若しくはXXIの化合物、又はその単一のエナンチオマー、ラセミ混合物、ジアステレオマーの混合物、若しくは同位体変種;又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグ;及び任意に医薬として許容し得る賦形剤若しくは担体を含む医薬組成物が本明細書に提供される。

【0014】

対象における増殖性疾患の1つ以上の症状を治療し、予防し、又は寛解させる方法であって、該対象に、本明細書に開示される化合物、例えば、式I若しくはXXIの化合物、又はその単一のエナンチオマー、ラセミ混合物、ジアステレオマーの混合物、若しくは同位体変種;又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグを投与することを含む方法が本明細書に提供される。

【0015】

対象におけるERBB媒介性の病態、障害、又は疾患の1つ以上の症状を治療し、予防し、又は寛解させる方法であって、該対象に、本明細書に開示される化合物、例えば、式I若しくはXXIの化合物、又はその単一のエナンチオマー、ラセミ混合物、ジアステレオマーの混合物、若しくは同位体変種;又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、若しくは

10

20

30

40

50

プロドラッグを投与することを含む方法が本明細書に提供される。

【0016】

対象における癌の1つ以上の症状を治療し、予防し、又は寛解させる方法であって、該対象に、本明細書に開示される化合物、例えば、式I若しくはXXIの化合物、又はその単一のエナンチオマー、ラセミ混合物、ジアステレオマーの混合物、若しくは同位体変種;又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグを投与することを含む方法が本明細書に提供される。一実施態様において、癌は薬剤耐性である。

【0017】

細胞の成長を阻害する方法であって、該細胞を、本明細書に提供される化合物、例えば、式I若しくはXXIの化合物、又はその単一のエナンチオマー、ラセミ混合物、ジアステレオマーの混合物、若しくは同位体変種;又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグと接触させることを含む方法が本明細書に提供される。

10

【0018】

対象における細胞の成長を阻害する方法であって、該対象に、本明細書に開示される化合物、例えば、式I若しくはXXIの化合物、又はその単一のエナンチオマー、ラセミ混合物、ジアステレオマーの混合物、若しくは同位体変種;又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグを投与することを含む方法が本明細書に提供される。

【0019】

チロシンキナーゼ、一実施態様において、ERBBキナーゼの活性を調節する方法であって、該ERBBキナーゼを、本明細書に開示される化合物、例えば、式I若しくはXXIの化合物、又はその単一のエナンチオマー、ラセミ混合物、ジアステレオマーの混合物、若しくは同位体変種;又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグと接触させることを含む方法が本明細書に提供される。

20

【0020】

対象におけるチロシンキナーゼ、一実施態様において、ERBBキナーゼの活性を調節する方法であって、該対象に、本明細書に開示される化合物、例えば、式I若しくはXXIの化合物、又はその単一のエナンチオマー、ラセミ混合物、ジアステレオマーの混合物、若しくは同位体変種;又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグを投与することを含む方法が本明細書に提供される。

【発明を実施するための形態】

30

【0021】

(詳細な説明)

本明細書に述べられる開示の理解を容易にするために、いくつかの術語が以下に定義される。

【0022】

一般的に、本明細書で利用される命名法並びに本明細書に記載される生物学、生化学、医薬品化学、有機化学、及び薬理学の実験室の手順は、当技術分野に周知であり通常利用されている。他に定義されないかぎり、本明細書で使用される全科学技術用語は、一般的に、本開示が属する技術分野の当業者により通常理解される意味と同じ意味を有する。

【0023】

40

用語「腫瘍」と、「新生物」と、「腫瘍性障害又は疾患」は、本明細書において互換的に使用され、多細胞生物に害(すなわち、不快又は平均余命の減少)を与える、多細胞生物中の細胞の1つ以上のサブセットの望まれない細胞増殖を指すように意図される。特定の実施態様において、腫瘍は、良性(非浸潤性)でも、悪性(浸潤性)でもあり得る。

【0024】

用語「癌」は、そうでない場合細胞成長の速度を管理するその正常な調節性制御を細胞が失った制御されない細胞増殖を特徴とする悪性新生物を指すように意図される。これらの制御されない分裂細胞は、「転移」と称されるプロセスで、体全体に広がり正常組織を浸潤し得る。

【0025】

50

用語「対象」は、霊長類(例えば、ヒト)、ウシ、ブタ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、及びマウスを含むがこれらに限定されない動物を指す。用語「対象」と「患者」は、例えば、ヒト対象などの哺乳類の対象、一実施態様において、ヒトに関連して本明細書において互換的に使用される。

【0026】

用語「治療する」、「治療すること」、及び「治療」は、病態、障害、若しくは疾患、若しくは該病態、障害、若しくは疾患と関連する1つ以上の症状を緩和若しくは阻害すること;又は該病態、障害、若しくは疾患自体の原因(複数可)を緩和若しくは根絶させることを含むものとする。

【0027】

用語「予防する」、「予防すること」、及び「予防」は、病態、障害、若しくは疾患、及び/若しくはその随伴症状の始まりを遅延及び/若しくは排除する方法;対象が、病態、障害、若しくは疾患を得ることを防止する方法;又は病態、障害、若しくは疾患を得る対象のリスクを減少させる方法を含むものとする。

【0028】

用語「接触させること」又は「接触」は、治療剤と細胞又は組織とを、そのような接触の結果として生理学的及び/又は化学的作用が起こるように合わせることを指すものとする。接触は、インビトロ、エクスピボ、又はインスピボで起こり得る。一実施態様において、治療剤は、細胞培養中で細胞と接触され(インビトロ)、細胞に対する治療剤の作用が決定される。別の実施態様において、治療剤を細胞又は組織と接触させることは、接触すべき細胞又は組織を有する対象への治療剤の投与を含む。

【0029】

用語「治療上有効な量」は、投与される場合、治療される該病態、障害、若しくは疾患の1つ以上の症状の発生を予防するか、又はある程度緩和するのに充分である、化合物の量を含むものとする。用語「治療上有効な量」は、研究者、獣医、医師、又は臨床医により求められている、生体分子(例えば、タンパク質、酵素、RNA、又はDNA)、細胞、組織、系、動物、又はヒトの生物学的又は医学的応答を引き出すのに充分である、化合物の量も指す。

【0030】

用語「 IC_{50} 」又は「 EC_{50} 」は、応答を測定するアッセイにおいて最大応答の50%阻害に要求される化合物の量、濃度、又は用量を指す。

【0031】

用語「 GC_{50} 」は、化合物により処理されていない細胞に比べて、化合物により処理された細胞の生存率を50%低下させるのに要求される化合物の量、濃度、又は用量を指す。

【0032】

用語「 CC_{50} 」は、宿主の生存率の50%減少をもたらす化合物の量、濃度、又は用量を指す。特定の実施態様において、化合物の CC_{50} は、化合物により処理されていない細胞に比べて、化合物により処理された細胞の生存率を50%低下させるのに要求される化合物の量、濃度、又は用量である。

【0033】

用語「再発性」は、対象が、療法の後で癌の寛解を有したが、癌細胞の再来を有する状況を指す。

【0034】

用語「不応性又は耐性」は、対象が、集中的な治療の後ですら、その体内に残存する癌細胞を有する状況を指す。

【0035】

用語「薬剤耐性」は、疾患が、薬物又は複数の薬物の治療に応答しない状態を指す。薬剤耐性は固有のことがあり、それは疾患が薬物又は複数の薬物に全く感受性を持ったことがないことを意味し、又は獲得性のことがあり、それは疾患が以前には応答していた薬物又は複数の薬物に応答するのをやめることを意味する。特定の実施態様において、薬剤耐

10

20

30

40

50

性は固有である。特定の実施態様において、薬剤耐性は獲得性である。

【 0 0 3 6 】

用語「医薬として許容し得る担体」、「医薬として許容し得る賦形剤」、「生理的に許容し得る担体」、又は「生理的に許容し得る賦形剤」は、液体若しくは固体の充填剤、希釈剤、溶媒、又はカプセル材料などの医薬として許容し得る材料、組成物、又はビヒクルを指す。一実施態様において、各成分は、医薬製剤の他の成分と適合性があり、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、免疫原性、又は他の問題若しくは合併症なしに、ヒト及び動物の組織又は器官と接触させて使用するのに好適で、妥当なベネフィット/リスク比に釣り合うという意味で「医薬として許容し得る」ものである。「レミントン:製薬の科学及び実践(Remington: The Science and Practice of Pharmacy)」、第21版;Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2005;「医薬賦形剤のハンドブック(Handbook of Pharmaceutical Excipients)」、第6版;Roweら編;The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2012;「医薬添加剤のハンドブック(Handbook of Pharmaceutical Additives)」、第3版;Ash及びAsh編;Gower Publishing Company: 2007;「医薬の予備製剤及び製剤(Pharmaceutical Preformulation and Formulation)」、第2版;Gibson編;CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2009を参照されたい。

10

【 0 0 3 7 】

用語「約」又は「およそ」は、当業者により決定される特定の値の許容し得る誤差を意味し、それは、部分的にその値がどのように測定又は決定されるかによる。特定の実施態様において、用語「約」又は「およそ」は、1、2、3、又は4標準偏差内を意味する。特定の実施態様において、用語「約」又は「およそ」は、所与の値又は範囲の50%、20%、15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%、又は0.05%以内を意味する。

20

【 0 0 3 8 】

用語「有効成分」及び「作用物質」は、病態、障害、若しくは疾患の1つ以上の症状を治療し、予防し、又は寛解させるために、単独又は1種以上の医薬として許容し得る賦形剤と組み合わせて対象に投与される化合物を指す。本明細書で使用される通り、「有効成分」及び「作用物質」は、本明細書に記載される化合物の光学活性な異性体又は同位体変種であり得る。

【 0 0 3 9 】

用語「薬物」、「治療剤」、及び「化学療法剤」は、病態、障害、若しくは疾患の1つ以上の症状を治療し、予防し、又は寛解させるために対象に投与される化合物又はその医薬組成物を指す。

30

【 0 0 4 0 】

核酸分子、ポリペプチド、宿主細胞などの生体物質と関連して使用される用語「天然の」又は「ネイティブの」は、自然にみられ、人間により操作されていない物質を指す。同様に、「非天然の」又は「非ネイティブの」は、自然にみられないか、又は人間により構造的に修飾されているか、若しくは合成された物質を指す。

【 0 0 4 1 】

用語「ERBB」又は「ERBBキナーゼ」は、ERBB1(EGFR又はHER1)、ERBB2(HER2/c-neu)、ERBB3(HER3)、及びERBB4(HER4)を含むがこれらに限定されない、ERBBファミリーのチロシンキナーゼ又はそのバリエーションを指す。ERBBバリエーションには、ネイティブのERBBキナーゼに実質的に相同なタンパク質、すなわち、ネイティブのERBBのアミノ酸配列に比べて1つ以上の天然又は非天然のアミノ酸欠失、挿入、又は置換を有するタンパク質(例えば、ERBB誘導体、ホモログ、及び断片)がある。ERBBバリエーションのアミノ酸配列は、ネイティブのERBBに少なくとも約80%同一、少なくとも約90%同一、又は少なくとも約95%同一である。

40

【 0 0 4 2 】

用語「ERBB媒介性の病態、障害、又は疾患」及び「ERBBにより媒介される病態、障害、又は疾患」は、異常又は調節不全の、例えば、正常より高いERBB活性を特徴とする病態、障害、又は疾患を指す。異常なERBBキナーゼ機能活性は、細胞中のERBBキナーゼ過剰発現、通常ERBBを発現しない細胞中のERBBキナーゼの発現、又は例えば、ERBB中の突然変異に

50

より起こる構成的活性化による調節不全の結果として発生し得る。ERBB媒介性の病態、障害、又は疾患は、不適切なERBB活性により完全又は部分的に媒介され得る。とりわけ、ERBB媒介性の病態、障害、又は疾患は、ERBB活性の調節が、根源的な病態、障害、又は疾患にいくらかの効果をもたらすものであり、例えば、ERBB阻害剤は、治療される患者の少なくとも一部にいくらかの改善をもたらす。

【0043】

用語「アルキル」は、直鎖又は分岐鎖の飽和一価炭化水素基を指し、アルキルは、本明細書に記載される1つ以上の置換基Qにより任意に置換されていてよい。例えば、 C_{1-6} アルキルは、1~6個の炭素原子の直鎖飽和一価炭化水素基又は3~6個の炭素原子の分岐鎖飽和一価炭化水素基を指す。特定の実施態様において、アルキルは、1~20(C_{1-20})、1~15(C_{1-15})、1~10(C_{1-10})、若しくは1~6(C_{1-6})個の炭素原子を有する直鎖飽和一価炭化水素基又は3~20(C_{3-20})、3~15(C_{3-15})、3~10(C_{3-10})、若しくは3~6(C_{3-6})個の炭素原子の分岐鎖飽和一価炭化水素基である。本明細書で使用される通り、直鎖 C_{1-6} 及び分岐鎖 C_{3-6} アルキル基は、「低級アルキル」とも称される。アルキル基の例には、メチル、エチル、プロピル(全異性体形態を含む)、n-プロピル、イソプロピル、ブチル(全異性体形態を含む)、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル、ペンチル(全異性体形態を含む)、及びヘキシル(全異性体形態を含む)があるが、これらに限定されない。

【0044】

用語「アルキレン」は、直鎖又は分岐鎖の飽和二価炭化水素基を指し、アルキレンは、本明細書に記載される1つ以上の置換基Qにより任意に置換されていてよい。例えば、 C_{1-6} アルキレンは、1~6個の炭素原子の直鎖飽和二価炭化水素基又は3~6個の炭素原子の分岐鎖飽和二価炭化水素基を指す。特定の実施態様において、アルキレンは、1~20(C_{1-20})、1~15(C_{1-15})、1~10(C_{1-10})、若しくは1~6(C_{1-6})個の炭素原子を有する直鎖飽和二価炭化水素基又は3~20(C_{3-20})、3~15(C_{3-15})、3~10(C_{3-10})、若しくは3~6(C_{3-6})個の炭素原子の分岐鎖飽和二価炭化水素基である。本明細書で使用される通り、直鎖 C_{1-6} 及び分岐鎖 C_{3-6} アルキレン基は、「低級アルキレン」とも称される。アルキレン基の例には、メチレン、エチレン、プロピレン(全異性体形態を含む)、n-プロピレン、イソプロピレン、ブチレン(全異性体形態を含む)、n-ブチレン、イソブチレン、t-ブチレン、ペンチレン(全異性体形態を含む)、及びヘキシレン(全異性体形態を含む)があるが、これらに限定されない。

【0045】

用語「ヘテロアルキレン」は、それぞれO、S、及びNから独立に選択される1つ以上のヘテロ原子を炭化水素鎖中に含む直鎖又は分岐鎖の飽和二価炭化水素基を指す。例えば、 C_{1-6} ヘテロアルキレンは、1~6個の炭素原子の直鎖飽和二価炭化水素基又は3~6個の炭素原子の分岐鎖飽和二価炭化水素基を指す。特定の実施態様において、ヘテロアルキレンは、1~20(C_{1-20})、1~15(C_{1-15})、1~10(C_{1-10})、若しくは1~6(C_{1-6})個の炭素原子を有する直鎖飽和二価炭化水素基又は3~20(C_{3-20})、3~15(C_{3-15})、3~10(C_{3-10})、若しくは3~6(C_{3-6})個の炭素原子の分岐鎖飽和二価炭化水素基である。本明細書で使用される通り、直鎖 C_{1-6} 及び分岐鎖 C_{3-6} ヘテロアルキレン基は、「低級ヘテロアルキレン」とも称される。ヘテロアルキレン基の例には、 $-CH_2O-$ 、 $-CH_2OCH_2-$ 、 $-CH_2CH_2O-$ 、 $-CH_2NH-$ 、 $-CH_2NHCH_2-$ 、 $-CH_2CH_2NH-$ 、 $-CH_2S-$ 、 $-CH_2SCH_2-$ 、及び $-CH_2CH_2S-$ があるが、これらに限定されない。特定の実施態様において、ヘテロアルキレンは、本明細書に記載される1つ以上の置換基Qにより任意に置換されていてよい。

【0046】

用語「アルケニル」は、1つ以上、一実施態様において、1、2、3、4、又は5、別の実施態様において、1又は2つの炭素-炭素二重結合(複数可)を含む直鎖又は分岐鎖の一価炭化水素基を指す。アルケニルは、本明細書に記載される1つ以上の置換基Qにより任意に置換されていてよい。用語「アルケニル」は、当業者に認識される通り、「シス」若しくは「トランス」配置を有する基又はその混合物、或いは「Z」若しくは「E」配置又はその混合物を包含する。例えば、 C_{2-6} アルケニルは、2~6個の炭素原子の直鎖不飽和一価炭化水素

基又は3～6個の炭素原子の分岐鎖不飽和一価炭化水素基を指す。特定の実施態様において、アルケニルは、2～20(C₂₋₂₀)、2～15(C₂₋₁₅)、2～10(C₂₋₁₀)、若しくは2～6(C₂₋₆)個の炭素原子の直鎖一価炭化水素基又は3～20(C₃₋₂₀)、3～15(C₃₋₁₅)、3～10(C₃₋₁₀)、若しくは3～6(C₃₋₆)個の炭素原子の分岐鎖一価炭化水素基である。アルケニル基の例には、エテニル、プロペン-1-イル、プロペン-2-イル、アリル、ブテニル、及び4-メチルブテニルがあるが、これらに限定されない。

【0047】

用語「アルケニレン」は、1つ以上、一実施態様において、1、2、3、4、又は5、別の実施態様において、1又は2つの炭素-炭素二重結合(複数可)を含む直鎖又は分岐鎖の二価炭化水素基を指す。アルケニレンは、本明細書に記載される1つ以上の置換基Qにより任意に置換されていてよい。用語「アルケニレン」は、当業者に認識される通り、「シス」若しくは「トランス」配置を有する基又はその混合物、或いは「Z」若しくは「E」配置を有する基又はその混合物を包含する。例えば、C₂₋₆アルケニレンは、2～6個の炭素原子の直鎖不飽和二価炭化水素基又は3～6個の炭素原子の分岐鎖不飽和二価炭化水素基を指す。特定の実施態様において、アルケニレンは、2～20(C₂₋₂₀)、2～15(C₂₋₁₅)、2～10(C₂₋₁₀)、若しくは2～6(C₂₋₆)個の炭素原子の直鎖二価炭化水素基又は3～20(C₃₋₂₀)、3～15(C₃₋₁₅)、3～10(C₃₋₁₀)、若しくは3～6(C₃₋₆)個の炭素原子の分岐鎖二価炭化水素基である。アルケニレン基の例には、エテニレン、アリレン、プロペニレン、ブテニレン、及び4-メチルブテニレンがあるが、これらに限定されない。

【0048】

用語「ヘテロアルケニレン」は、1つ以上、一実施態様において、1、2、3、4、又は5、別の実施態様において、1又は2つの炭素-炭素二重結合(複数可)を含み、それぞれO、S、及びNから独立に選択される1つ以上のヘテロ原子を炭化水素鎖中に含む直鎖又は分岐鎖の二価炭化水素基を指す。ヘテロアルケニレンは、本明細書に記載される1つ以上の置換基Qにより任意に置換されていてよい。用語「ヘテロアルケニレン」は、当業者に認識される通り、「シス」若しくは「トランス」配置を有する基又はその混合物、或いは、「Z」若しくは「E」配置を有する基又はその混合物を包含する。例えば、C₂₋₆ヘテロアルケニレンは、2～6個の炭素原子の直鎖不飽和二価炭化水素基又は3～6個の炭素原子の分岐鎖不飽和二価炭化水素基を指す。特定の実施態様において、ヘテロアルケニレンは、2～20(C₂₋₂₀)、2～15(C₂₋₁₅)、2～10(C₂₋₁₀)、若しくは2～6(C₂₋₆)個の炭素原子の直鎖二価炭化水素基又は3～20(C₃₋₂₀)、3～15(C₃₋₁₅)、3～10(C₃₋₁₀)、若しくは3～6(C₃₋₆)個の炭素原子の分岐鎖二価炭化水素基である。ヘテロアルケニレン基の例には、-CH=CHO-、-CH=CHOCH₂-、-CH=CHCH₂O-、-CH=CHS-、-CH=CHSCH₂-、-CH=CHCH₂S-、又は-CH=CHCH₂NH-があるが、これらに限定されない。

【0049】

用語「アルキニル」は、1つ以上、一実施態様において、1、2、3、4、又は5、別の実施態様において、1又は2つの炭素-炭素三重結合(複数可)を含む直鎖又は分岐鎖の一価炭化水素基を指す。アルキニルは、本明細書に記載される1つ以上の置換基Qにより任意に置換されていてよい。例えば、C₂₋₆アルキニルは、2～6個の炭素原子の直鎖不飽和一価炭化水素基又は3～6個の炭素原子の分岐鎖不飽和一価炭化水素基を指す。特定の実施態様において、アルキニルは、2～20(C₂₋₂₀)、2～15(C₂₋₁₅)、2～10(C₂₋₁₀)、若しくは2～6(C₂₋₆)個の炭素原子の直鎖一価炭化水素基又は3～20(C₃₋₂₀)、3～15(C₃₋₁₅)、3～10(C₃₋₁₀)、若しくは3～6(C₃₋₆)個の炭素原子の分岐鎖一価炭化水素基である。アルキニル基の例には、エチニル(-C≡CH)、プロピニル(全異性体形態、例えば、1-プロピニル(-C≡CCH₃)及びプロパルギル(-CH₂C≡CH)を含む)、ブチニル(全異性体形態、例えば、1-ブチン-1-イル及び2-ブチン-1-イルを含む)、ペンチニル(全異性体形態、例えば、1-ペンチン-1-イル及び1-メチル-2-ブチン-1-イルを含む)、及びヘキシニル(全異性体形態、例えば、1-ヘキシン-1-イルを含む)があるが、これらに限定されない。

【0050】

用語「アルキニレン」は、1つ以上、一実施態様において、1、2、3、4、又は5、別の実

施態様において、1又は2つの炭素-炭素三重結合(複数可)を含む直鎖又は分岐鎖の二価炭化水素基を指す。アルキニレンは、本明細書に記載される1つ以上の置換基Qにより任意に置換されていてよい。例えば、 C_{2-6} アルキニレンは、2~6個の炭素原子の直鎖不飽和二価炭化水素基又は3~6個の炭素原子の分岐鎖不飽和二価炭化水素基を指す。特定の実施態様において、アルキニレンは、2~20(C_{2-20})、2~15(C_{2-15})、2~10(C_{2-10})、若しくは2~6(C_{2-6})個の炭素原子の直鎖二価炭化水素基又は3~20(C_{3-20})、3~15(C_{3-15})、3~10(C_{3-10})、若しくは3~6(C_{3-6})個の炭素原子の分岐鎖二価炭化水素基である。アルキニレン基の例には、エチニレン、プロピニレン(全異性体形態、例えば、1-プロピニレン及びプロパルギレンを含む)、ブチニレン(全異性体形態、例えば、1-ブチン-1-イレン及び2-ブチン-1-イレンを含む)、ペンチニレン(全異性体形態、例えば、1-ペンチン-1-イレン及び1-メチル-2-ブチン-1-イレンを含む)、及びヘキシニレン(全異性体形態、例えば、1-ヘキシン-1-イレンを含む)があるが、これらに限定されない。

10

【0051】

用語「シクロアルキル」は、環式一価炭化水素基を指し、本明細書に記載される1つ以上の置換基Qにより任意に置換されていてよい。一実施態様において、シクロアルキル基は、飽和又は不飽和であるが非芳香族の、且つ/又は架橋、且つ/又は非架橋、且つ/又は縮合二環式基であり得る。特定の実施態様において、シクロアルキルは、3~20(C_{3-20})、3~15(C_{3-15})、3~10(C_{3-10})、又は3~7(C_{3-7})個の炭素原子を有する。シクロアルキル基の例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘブチル、シクロヘブテニル、ピシクロ[2.1.1]ヘキシル、ピシクロ[2.2.1]ヘブチル、デカリニル、及びアダマンチルがあるが、これらに限定されない。

20

【0052】

用語「シクロアルキレン」は、環式二価炭化水素基を指し、本明細書に記載される1つ以上の置換基Qにより任意に置換されていてよい。一実施態様において、シクロアルキル基は、飽和又は不飽和であるが非芳香族の、且つ/又は架橋、且つ/又は非架橋、且つ/又は縮合二環式基であり得る。特定の実施態様において、シクロアルキレンは、3~20(C_{3-20})、3~15(C_{3-15})、3~10(C_{3-10})、又は3~7(C_{3-7})個の炭素原子を有する。シクロアルキレン基の例には、シクロプロピレン(例えば、1,1-シクロプロピレン及び1,2-シクロプロピレン)、シクロブチレン(例えば、1,1-シクロブチレン、1,2-シクロブチレン、又は1,3-シクロブチレン)、シクロペンチレン(例えば、1,1-シクロペンチレン、1,2-シクロペンチレン、又は1,3-シクロペンチレン)、シクロヘキシレン(例えば、1,1-シクロヘキシレン、1,2-シクロヘキシレン、1,3-シクロヘキシレン、又は1,4-シクロヘキシレン)、シクロヘブチレン(例えば、1,1-シクロヘブチレン、1,2-シクロヘブチレン、1,3-シクロヘブチレン、又は1,4-シクロヘブチレン)、デカリニレン、及びアダマンチレンがあるが、これらに限定されない。

30

【0053】

用語「アリール」は、一価単環式芳香族炭化水素基又は少なくとも1つの芳香族炭化水素環を含む一価多環式芳香族炭化水素基を指す。特定の実施態様において、アリールは、6~20(C_{6-20})、6~15(C_{6-15})、又は6~10(C_{6-10})個の環原子を有する。アリール基の例には、フェニル、ナフチル、フルオレニル、アズレニル、アンスリル、フェナントリル、ピレニル、ピフェニル、及びテルフェニルがあるが、これらに限定されない。アリールは、二環式又は三環式の炭素環であって、環の1つが芳香族であり、その他が、飽和でも、部分不飽和でも、芳香族でもよい二環式又は三環式の炭素環、例えば、ジヒドロナフチル、インデニル、インダニル、又はテトラヒドロナフチル(テトラリニル)も指す。特定の実施態様において、アリールは、本明細書に記載される1つ以上の置換基Qにより任意に置換されていてよい。

40

【0054】

用語「アリーレン」は、二価単環式芳香族炭化水素基又は少なくとも1つの芳香族炭化水素環を含む二価多環式芳香族炭化水素基を指す。特定の実施態様において、アリーレン

50

は、6~20(C_{6-20})、6~15(C_{6-15})、又は6~10(C_{6-10})個の環原子を有する。アリーレン基の例には、フェニレン、ナフチレン、フルオレニレン、アズレニレン、アンスリレン、フェナントリレン、ピレニレン、ピフェニレン、及びターフェニレンがあるが、これらに限定されない。アリーレンは、二環式又は三環式の炭素環であって、環の1つが芳香族であり、その他が、飽和でも、部分不飽和でも、芳香族でもよい二環式又は三環式の炭素環、例えば、ジヒドロナフチレン、インデニレン、インダニレン、又はテトラヒドロナフチレン(テトラリニレン)も指す。特定の実施態様において、アリーレンは、本明細書に記載される1つ以上の置換基Qにより任意に置換されていてよい。

【0055】

用語「アラルキル」又は「アリアルアルキル」は、1つ以上のアリアル基により置換されている一価アルキル基を指す。特定の実施態様において、アラルキルは、7~30(C_{7-30})、7~20(C_{7-20})、又は7~16(C_{7-16})個の炭素原子を有する。アラルキル基の例には、ベンジル、2-フェニルエチル、及び3-フェニルプロピルがあるが、これらに限定されない。特定の実施態様において、アラルキルは、本明細書に記載される1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている。

【0056】

用語「ヘテロアリアル」は、一価単環式芳香族基又は少なくとも1つの芳香環を含む一価多環式芳香族基であって、少なくとも1つの芳香環が、それぞれO、S、及びNから独立に選択される1つ以上のヘテロ原子を環中に含むものを指す。ヘテロアリアル基は、芳香環により分子の残りに結合している。ヘテロアリアル基の各環は、各環中のヘテロ原子の総数が4以下であり、各環が少なくとも1つの炭素原子を含むという条件で、1若しくは2つのO原子、1若しくは2つのS原子、及び/又は1から4つのN原子を含み得る。特定の実施態様において、ヘテロアリアルは、5~20、5~15、又は5~10個の環原子を有する。単環式ヘテロアリアル基の例には、フラニル、イミダゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリル、チアジアゾリル、チアゾリル、チエニル、テトラゾリル、トリアジニル、及びトリアゾリルがあるが、これらに限定されない。二環式ヘテロアリアル基の例には、ベンゾフラニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾイソオキサゾリル(benzoisoxazolyl)、ベンゾピラニル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾオキサゾリル、フロピリジニル、イミダゾピリジニル、イミダゾチアゾリル、インドリジニル、インドリル、インダゾリル、イソベンゾフラニル、イソベンゾチエニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、ナフチリジニル、オキサゾロピリジニル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、ピリドピリジニル、ピロロピリジニル、キノリニル、キノキサリニル、キナゾリニル、チアジアゾロピリミジニル、及びチエノピリジニルがあるが、これらに限定されない。三環式ヘテロアリアル基の例には、アクリジニル、ベンゾインドリル、カルバゾリル、ジベンゾフラニル、ペリミジニル、フェナントロリニル、フェナントリジニル、フェナルサジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、及びキサントニルがあるが、これらに限定されない。特定の実施態様において、ヘテロアリアルは、本明細書に記載される1つ以上の置換基Qにより任意に置換されていてよい。

【0057】

用語「ヘテロアリーレン」は、二価単環式芳香族基又は少なくとも1つの芳香環を含む二価多環式芳香族基であって、少なくとも1つの芳香環が、それぞれO、S、及びNから独立に選択される1つ以上のヘテロ原子を環中に含むものを指す。ヘテロアリーレン基は、その芳香環(複数可)を介する、分子の残りにへの連結を少なくとも1つ有する。ヘテロアリーレン基の各環は、各環中のヘテロ原子の総数が4以下であり、各環が少なくとも1つの炭素原子を含むという条件で、1若しくは2つのO原子、1若しくは2つのS原子、及び/又は1から4つのN原子を含み得る。特定の実施態様において、ヘテロアリーレンは、5~20、5~15、又は5~10個の環原子を有する。単環式ヘテロアリーレン基の例には、フラニレン、イミダゾリレン、イソチアゾリレン、イソオキサゾリレン、オキサジアゾリレン、オキサジア

10

20

30

40

50

ゾリレン、オキサゾリレン、ピラジニレン、ピラゾリレン、ピリダジニレン、ピリジレン、ピリミジニレン、ピロリレン、チアジアゾリレン、チアゾリレン、チエニレン、テトラゾリレン、トリアジニレン、及びトリアゾリレンがあるが、これらに限定されない。二環式ヘテロアリーレン基の例には、ベンゾフラニレン、ベンゾイミダゾリレン、ベンゾイソオキサゾリレン(benzoisoxazolylene)、ベンゾピラニレン、ベンゾチアジアゾリレン、ベンゾチアゾリレン、ベンゾチエニレン、ベンゾトリアゾリレン、ベンゾオキサゾリレン、フロピリジレン、イミダゾピリジニレン、イミダゾチアゾリレン、インドリジニレン、インドリレン、インダゾリレン、イソベンゾフラニレン、イソベンゾチエニレン、イソインドリレン、イソキノリニレン、イソチアゾリレン、ナフチリジニレン、オキサゾロピリジニレン、フタラジニレン、プテリジニレン、プリニレン、ピリドピリジレン、ピロロピリジレン、キノリニレン、キノキサリニレン、キナゾリニレン、チアジアゾロピリミジレン、及びチエノピリジレンがあるが、これらに限定されない。三環式ヘテロアリーレン基の例には、アクリジニレン、ベンゾインドリレン、カルバゾリレン、ジベンゾフラニレン、ペリミジニレン、フェナントロリニレン、フェナントリジニレン、フェナルサジニレン、フェナジニレン、フェノチアジニレン、フェノキサジニレン、及びキサンテニレンがあるが、これらに限定されない。特定の実施態様において、ヘテロアリーレンは、本明細書に記載される1つ以上の置換基Qにより任意に置換されていてもよい。

【0058】

用語「ヘテロシクリル」又は「複素環」は、一価単環式非芳香環系又は少なくとも1つの非芳香環を含む一価多環式環系であって、非芳香環原子の1つ以上が、O、S、及びNから独立に選択されるヘテロ原子であり；且つ、残りの環原子が炭素原子である一価多環式環系を指す。特定の実施態様において、ヘテロシクリル又は複素環基は、3~20、3~15、3~10、3~8、4~7、又は5~6個の環原子を有する。ヘテロシクリル基は、非芳香環により分子の残りに結合している。特定の実施態様において、ヘテロシクリルは、単環式、二環式、三環式、又は四環式環系であり、縮合していても架橋でもよく、窒素又は硫黄原子が任意に酸化されていてよく、窒素原子が任意に四級化されていてよく、且つ、いくつかの環が、部分飽和又は完全飽和でも、芳香族でもよい。ヘテロシクリルは、どのヘテロ原子又は炭素原子でも主構造に結合でき、安定な化合物の形成をもたらす。そのような複素環基の例には、アゼピニル、ベンゾジオキサニル、ベンゾジオキサリル、ベンゾフラノニル、ベンゾピラノニル、ベンゾピラニル、ベンゾテトラヒドロフラニル、ベンゾテトラヒドロチエニル、ベンゾチオピラニル、ベンゾオキサジニル、 α -カルボリニル、クロマニル、クロモニル、シンノリニル、クマリニル、デカヒドロイソキノリニル、ジヒドロベンズイソチアジニル、ジヒドロベンズイソオキサジニル、ジヒドロフリル、ジヒドロイソインドリル、ジヒドロピラニル、ジヒドロピラゾリル、ジヒドロピラジニル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロピリミジニル、ジヒドロピロリル、ジオキサラニル、1,4-ジチアニル、フラノニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、インドリニル、イソベンゾテトラヒドロフラニル、イソベンゾテトラヒドロチエニル、イソクロマニル、イソクマリニル、イソインドリニル、イソチアゾリジニル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、オキサゾリジノニル、オキサゾリジニル、オキシラニル、ピペラジニル、ピペリジニル、4-ピペリドニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピロリジニル、ピロリニル、キヌクリジニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチエニル、チアモルホリニル、チアゾリジニル、テトラヒドロキノリニル、及び1,3,5-トリチアニルがあるが、これらに限定されない。特定の実施態様において、複素環は、本明細書に記載される1つ以上の置換基Qにより任意に置換されていてもよい。

【0059】

用語「ヘテロシクリレン」は、二価単環式非芳香環系又は少なくとも1つの非芳香環を含む二価多環式環系であって、該非芳香環原子の1つ以上が、O、S、及びNから独立に選択されるヘテロ原子であり；且つ、残りの環原子が炭素原子であるものを指す。ヘテロシクリレン基は、非芳香環により分子の残りに結合している。特定の実施態様において、ヘテ

10

20

30

40

50

ロシクリレン基は、3~20、3~15、3~10、3~8、4~7、又は5~6個の環原子を有する。特定の実施態様において、ヘテロシクリレンは、単環式、二環式、三環式、又は四環式環系であり、縮合していても架橋でもよく、窒素又は硫黄原子が任意に酸化されていてよく、窒素原子が任意に四級化されていてよく、且つ、いくつかの環が、部分飽和又は完全飽和でも、芳香族でもよい。ヘテロシクリレンは、どのヘテロ原子又は炭素原子でも主構造に結合でき、安定な化合物の形成をもたらす。そのようなヘテロシクリレン基の例には、アゼピニレン、ベンゾジオキサニレン、ベンゾジオキサソリレン、ベンゾフラノニレン、ベンゾピラノニレン、ベンゾピラニレン、ベンゾテトラヒドロフラニレン、ベンゾテトラヒドロチエニレン、ベンゾチオピラニレン、ベンゾオキサジニレン、 β -カルボリニレン、クロマニレン、クロモニレン、シンノリニレン、クマリニレン、デカヒドロイソキノリニレン、ジヒドロベンズイソチアジニレン、ジヒドロベンズイソオキサジニレン、ジヒドロフリレン、ジヒドロイソインドリレン、ジヒドロピラニレン、ジヒドロピラゾリレン、ジヒドロピラジニレン、ジヒドロピリジニレン、ジヒドロピリミジニレン、ジヒドロピロリレン、ジオキサラニレン、1,4-ジチアニレン、フラノニレン、イミダゾリジニレン、イミダゾリニレン、インドリニレン、イソベンゾテトラヒドロフラニレン、イソベンゾテトラヒドロチエニレン、イソクロマニレン、イソクマリニレン、イソインドリニレン、イソチアゾリジニレン、イソオキサゾリジニレン、モルホリニレン、オクタヒドロインドリレン、オクタヒドロイソインドリレン、オキサゾリジニレン、オキサゾリジニレン、オキシラニレン、ピペラジニレン、ピペリジニレン、4-ピペリドニレン、ピラゾリジニレン、ピラゾリニレン、ピロリジニレン、ピロリニレン、キヌクリジニレン、テトラヒドロフリレン、テトラヒドロイソキノリニレン、テトラヒドロピラニレン、テトラヒドロチエニレン、チアモルホリニレン、チアゾリジニレン、テトラヒドロキノリニレン、及び1,3,5-トリチアニレンがあるが、これらに限定されない。特定の実施態様において、複素環は、本明細書に記載される1つ以上の置換基Qにより任意に置換されていてもよい。

【0060】

用語「ハロゲン」、「ハライド」、又は「ハロ」は、フッ素、塩素、臭素、及び/又はヨウ素を指す。

【0061】

用語「任意に置換されている」は、アルキル、アルキレン、ヘテロアルキレン、アルケニル、アルケニレン、ヘテロアルケニレン、アルキニル、アルキニレン、シクロアルキル、シクロアルキレン、アリール、アリーレン、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリーレン、ヘテロシクリル、又はヘテロシクリレン基などの基又は置換基が、1つ以上、一実施態様において、1、2、3、又は4つの置換基Qにより置換され得ることを意味するものとするが、そのそれぞれは、例えば、(a)オキソ(=O)、シアノ(-CN)、ハロ、及びニトロ(-NO₂); (b)それぞれ、1つ以上、一実施態様において、1、2、3、又は4つの置換基Q^aにより任意にさらに置換されている、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₇シクロアルキル、C₆₋₁₄アリール、C₇₋₁₅アラルキル、ヘテロアリール、及びヘテロシクリル; 並びに、(c) -C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)NR^bR^c、-C(NR^a)NR^bR^c、-OR^a、-OC(O)R^a、-OC(O)OR^a、-OC(O)NR^bR^c、-OC(=NR^a)NR^bR^c、-OP(O)(OR^a)₂、-OS(O)R^a、-OS(O)₂R^a、-OS(O)NR^bR^c、-OS(O)₂NR^bR^c、-NR^bR^c、-NR^aC(O)R^d、-NR^aC(O)OR^d、-NR^aC(O)NR^bR^c、-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c、-NR^aS(O)R^d、-NR^aS(O)₂R^d、-NR^aS(O)NR^bR^c、-NR^aS(O)₂NR^bR^c、-SR^a、-S(O)R^a、-S(O)₂R^a、-S(O)NR^bR^c、及び-S(O)₂NR^bR^c (ここで、各R^a、R^b、R^c、及びR^dは、独立に、(i)水素; (ii)それぞれ、1つ以上、一実施態様において、1、2、3、又は4つの置換基Q^aにより任意に置換されている、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₇シクロアルキル、C₆₋₁₄アリール、C₇₋₁₅アラルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであるか; 或いは、(iii)R^bとR^cとは、それらが結合しているN原子と共に、1つ以上、一実施態様において、1、2、3、又は4つの置換基Q^aにより任意に置換されているヘテロシクリルを形成する) から独立に選択される。本明細書で使用される通り、特記されない限り、置換され得る基は全て「任意に置換されて」いる。

【0062】

一実施態様において、各 Q^a は、(a)オキソ、シアノ、ハロ、及びニトロ；(b) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラールキル、ヘテロアリール、及びヘテロシクリル；並びに、(c) $-C(O)R^f$ 、 $-C(O)OR^f$ 、 $-C(O)NR^{gR^h}$ 、 $-C(NR^f)NR^{gR^h}$ 、 $-OR^f$ 、 $-OC(O)R^f$ 、 $-OC(O)OR^f$ 、 $-OC(O)NR^{gR^h}$ 、 $-OC(=NR^f)NR^{gR^h}$ 、 $-OP(O)(OR^f)_2$ 、 $-OS(O)R^f$ 、 $-OS(O)_2R^f$ 、 $-OS(O)NR^{gR^h}$ 、 $-OS(O)_2NR^{gR^h}$ 、 $-NR^{gR^h}$ 、 $-NR^fC(O)R^k$ 、 $-NR^fC(O)OR^k$ 、 $-NR^fC(O)NR^{gR^h}$ 、 $-NR^fC(=NR^k)NR^{gR^h}$ 、 $-NR^fS(O)R^k$ 、 $-NR^fS(O)_2R^k$ 、 $-NR^fS(O)NR^{gR^h}$ 、 $-NR^fS(O)_2NR^{gR^h}$ 、 $-SR^f$ 、 $-S(O)R^f$ 、 $-S(O)_2R^f$ 、 $-S(O)NR^{gR^h}$ 、及び $-S(O)_2NR^{gR^h}$ からなる群から独立に選択され；ここで、各 R^f 、 R^g 、 R^h 、及び R^k は、独立に、(i)水素；(ii) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラールキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであるか；或いは、(iii) R^g と R^h とは、それらが結合しているN原子と共に、ヘテロシクリルを形成する。

10

【0063】

用語「光学活性な」及び「エナンチオマー的に活性な」は、約50%以上、約70%以上、約80%以上、約90%以上、約91%以上、約92%以上、約93%以上、約94%以上、約95%以上、約96%以上、約97%以上、約98%以上、約99%以上、約99.5%以上、又は約99.8%以上の鏡像体過剰率を有する分子の集合を指す。特定の実施態様において、化合物は、対象としているラセミ体の総重量に対して、約95%以上の一方のエナンチオマー及び約5%以下の他方のエナンチオマーを含む。

【0064】

光学活性な化合物を説明する際に、そのキラル中心(複数可)の周りの分子の絶対配置を示すために、接頭語R及びSが使用される。化合物の旋光度、すなわち、光学活性化合物により偏光面が回転される方向を示すために、(+)及び(-)が使用される。(-)接頭語は、化合物が左旋性であり、すなわち、化合物が偏光面を左又は反時計回りに回転させることを示す。(+)接頭語は、化合物が右旋性であり、すなわち、化合物が偏光面を右又は時計回りに回転させることを示す。しかし、旋光度の記号、(+)及び(-)は、分子の絶対配置、R及びSに関連しない。

20

【0065】

用語「同位体変種」は、化合物を構成する1つ以上の原子で、自然にない比率の同位元素を含むそのような化合物を指す。特定の実施態様において、化合物の「同位体変種」は、水素(1H)、重水素(2H)、トリチウム(3H)、炭素-11(^{11}C)、炭素-12(^{12}C)、炭素-13(^{13}C)、炭素-14(^{14}C)、窒素-13(^{13}N)、窒素-14(^{14}N)、窒素-15(^{15}N)、酸素-14(^{14}O)、酸素-15(^{15}O)、酸素-16(^{16}O)、酸素-17(^{17}O)、酸素-18(^{18}O)、フッ素-17(^{17}F)、フッ素-18(^{18}F)、リン-31(^{31}P)、リン-32(^{32}P)、リン-33(^{33}P)、硫黄-32(^{32}S)、硫黄-33(^{33}S)、硫黄-34(^{34}S)、硫黄-35(^{35}S)、硫黄-36(^{36}S)、塩素-35(^{35}Cl)、塩素-36(^{36}Cl)、塩素-37(^{37}Cl)、臭素-79(^{79}Br)、臭素-81(^{81}Br)、ヨウ素-123(^{123}I)、ヨウ素-125(^{125}I)、ヨウ素-127(^{127}I)、ヨウ素-129(^{129}I)、及びヨウ素-131(^{131}I)があるがこれらに限定されない自然にない比率の1種以上の同位元素を含む。特定の実施態様において、化合物の「同位体変種」は安定な形態、すなわち非放射性である。特定の実施態様において、化合物の「同位体変種」は、水素(1H)、重水素(2H)、炭素-12(^{12}C)、炭素-13(^{13}C)、窒素-14(^{14}N)、窒素-15(^{15}N)、酸素-16(^{16}O)、酸素-17(^{17}O)、酸素-18(^{18}O)、フッ素-17(^{17}F)、リン-31(^{31}P)、硫黄-32(^{32}S)、硫黄-33(^{33}S)、硫黄-34(^{34}S)、硫黄-36(^{36}S)、塩素-35(^{35}Cl)、塩素-37(^{37}Cl)、臭素-79(^{79}Br)、臭素-81(^{81}Br)、及びヨウ素-127(^{127}I)があるがこれらに限定されない自然にない比率の1種以上の同位元素を含む。特定の実施態様において、化合物の「同位体変種」は不安定な形態、すなわち放射性である。特定の実施態様において、化合物の「同位体変種」は、トリチウム(3H)、炭素-11(^{11}C)、炭素-14(^{14}C)、窒素-13(^{13}N)、酸素-14(^{14}O)、酸素-15(^{15}O)、フッ素-18(^{18}F)、リン-32(^{32}P)、リン-33(^{33}P)、硫黄-35(^{35}S)、塩素-36(^{36}Cl)、ヨウ素-123(^{123}I)、ヨウ素-125(^{125}I)、ヨウ素-129(^{129}I)、及びヨウ素-131(^{131}I)を含むがこれらに限定されない自然にない比率の1種以上の同位元素を含む。本明細書に提供される化合物において、当業者の判断に従って可能な場合、例えば、どの水素も 2H でよく、又は例としてどの炭素も ^{13}C でよく、又は例としてどの窒素も ^{15}N でよく、且

30

40

50

つどの酸素も¹⁸Oでよいことが理解されるだろう。特定の実施態様において、化合物の「同位体変種」は、自然にない比率の重水素を含む。

【0066】

用語「溶媒和物」は、溶質、例えば、本明細書に提供される化合物の1つ以上の分子と、化学量論的又は非化学量論量で存在する溶媒の1つ以上の分子により形成された錯体又は集合体を指す。好適な溶媒には、水、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、及び酢酸があるが、これらに限定されない。特定の実施態様において、溶媒は医薬として許容し得る。一実施態様において、錯体又は集合体は、結晶形である。別の実施態様において、錯体又は集合体は非結晶形である。溶媒が水である場合、溶媒和物は水和物である。水和物の例には、半水和物、一水和物、二水和物、三水和物、四水和物、及び五水和物があるが、これらに限定されない。

10

【0067】

句「その単一のエナンチオマー、ラセミ混合物、ジアステレオマーの混合物、若しくは同位体変種;又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグ」は、句「(i)その中で参照される化合物の単一のエナンチオマー、ラセミ混合物、ジアステレオマーの混合物、若しくは同位体変種;(ii)その中で参照される化合物の医薬として許容し得る塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグ;又は、(iii)その中で参照される化合物の単一のエナンチオマー、ラセミ混合物、ジアステレオマーの混合物、若しくは同位体変種の医薬として許容し得る塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグ」と同じ意味を有する。

【0068】

20

本明細書で使用される通り、あらゆる保護基、アミノ酸、及び他の化合物の略語は、他に示されない限り、その通常の使用法又はJ. Org. Chem. 2007, 72, 23A-24Aに見られる略語又はIUPAC-IUB委員会生化学命名法(IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature)(Biochem. 1972, 11, 942-944)により制定された略語を含む認められた略語と一致する。

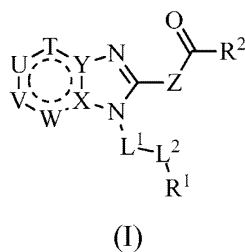
【0069】

(化合物)

一実施態様において、式Iの化合物、又はその単一のエナンチオマー、ラセミ混合物、ジアステレオマーの混合物、若しくは同位体変種;又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグが本明細書に提供される:

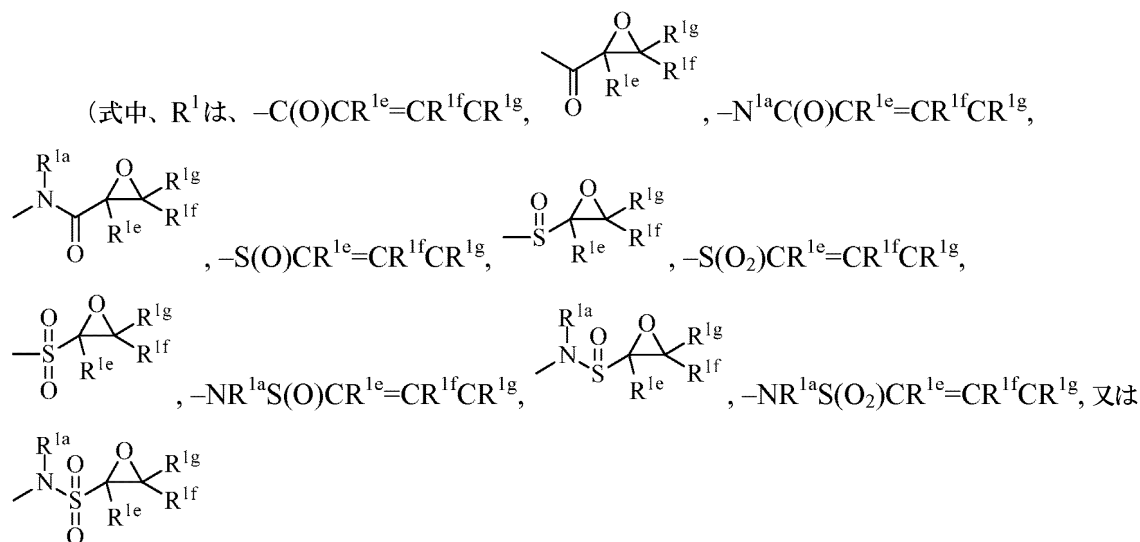
30

【化6】



(I)

【化 7】



10

であり；

R^2 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであり；

L^1 は、結合、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{1A})-$ 、又は $-\text{C}(\text{R}^{1A}\text{R}^{1B})-$ であり（ここで、各 R^{1A} 及び R^{1B} は、独立に、水素、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルである）；

20

L^2 は、 C_{3-10} シクロアルキレン、 C_{6-14} アリーレン、 C_{7-15} アラルキレン、ヘテロアリーレン、又はヘテロシクリレンであり；

Tは、結合、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{N}=\text{}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^4)=$ 、又は $-\text{C}(\text{R}^4)_2-$ であり；

Uは、結合、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{N}=\text{}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^5)=$ 、又は $-\text{C}(\text{R}^5)_2-$ であり；

Vは、結合、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{N}=\text{}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)=$ 、又は $-\text{C}(\text{R}^6)_2-$ であり；

Wは、結合、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{N}=\text{}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^7)=$ 、又は $-\text{C}(\text{R}^7)_2-$ であり；

X及びYは、それぞれ独立に、C又はNであり；

30

Zは、 NR^{2A} 又は $\text{CR}^{2A}\text{R}^{2B}$ であり（ここで、各 R^{2A} 及び R^{2B} は、独立に、水素、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルである）；

各 R^4 、 R^5 、 R^6 、及び R^7 は、独立に、(a)水素、シアノ、ハロ、若しくはニトロ；(b) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、若しくはヘテロシクリル；又は、(c) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{SR}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、若しくは $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ であり；

40

各 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、及び R^{1d} は、独立に、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであるか；或いは、 R^{1a} と R^{1c} とは、それらが結合しているC及びN原子と共に、ヘテロシクリルを形成するか；或いは R^{1b} と R^{1c} とは、それらが結合するN原子と共に、ヘテロシクリルを形成し；且つ

各 R^{1e} 、 R^{1f} 、及び R^{1g} は、独立に、水素、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであり；

但し、T、U、V、及びWの1つ以下が結合であることを条件とし；且つ

50

L^1 が結合である場合、 R^4 、 R^5 、 R^6 、及び R^7 の少なくとも1つが、プロモ、 $-OR^{1a}$ 、又は $-NR^{1b}R^{1c}$ であることを条件とし(式中、 R^{1a} は、 C_{4-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルである)；

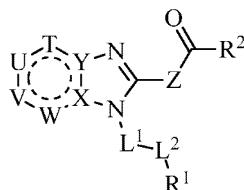
ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキレン、アリール、アリーレン、アラルキル、アラルキレン、ヘテロアリール、ヘテロアリーレン、ヘテロシクリル、及びヘテロシクリレンは、1つ以上の、一実施態様において、1、2、3、又は4つの置換基Qにより任意に置換されており、ここで、各Qは、(a)オキソ、シアノ、ハロ、及びニトロ；(b)それぞれ、1つ以上、一実施態様において、1、2、3、又は4つの置換基 Q^a により任意にさらに置換されている、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、及びヘテロシクリル；並びに、(c) $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-C(NR^a)NR^bR^c$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)OR^a$ 、 $-OC(O)NR^bR^c$ 、 $-OC(=NR^a)NR^bR^c$ 、 $-OP(O)(OR^a)_2$ 、 $-OS(O)R^a$ 、 $-OS(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)NR^bR^c$ 、 $-OS(O)_2NR^bR^c$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(O)R^d$ 、 $-NR^aC(O)OR^d$ 、 $-NR^aC(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)R^d$ 、 $-NR^aS(O)_2R^d$ 、 $-NR^aS(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-S(O)NR^bR^c$ 、及び $-S(O)_2NR^bR^c$ から独立に選択され(ここで、各 R^a 、 R^b 、 R^c 、及び R^d は、独立に、(i)水素；(ii)それぞれ、1つ以上、一実施態様において、1、2、3、又は4つの置換基 Q^a により任意に置換されている、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであるか；或いは、(iii) R^b と R^c とは、それらが結合しているN原子と共に、1つ以上、一実施態様において、1、2、3、又は4つの置換基 Q^a により任意に置換されているヘテロシクリルを形成する)；

ここで、各 Q^a は、(a)オキソ、シアノ、ハロ、及びニトロ；(b) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、及びヘテロシクリル；並びに(c) $-C(O)R^f$ 、 $-C(O)OR^f$ 、 $-C(O)NR^gR^h$ 、 $-C(NR^f)NR^gR^h$ 、 $-OR^f$ 、 $-OC(O)R^f$ 、 $-OC(O)OR^f$ 、 $-OC(O)NR^gR^h$ 、 $-OC(=NR^f)NR^gR^h$ 、 $-OP(O)(OR^f)_2$ 、 $-OS(O)R^f$ 、 $-OS(O)_2R^f$ 、 $-OS(O)NR^gR^h$ 、 $-OS(O)_2NR^gR^h$ 、 $-NR^gR^h$ 、 $-NR^fC(O)R^k$ 、 $-NR^fC(O)OR^k$ 、 $-NR^fC(O)NR^gR^h$ 、 $-NR^fC(=NR^k)NR^gR^h$ 、 $-NR^fS(O)R^k$ 、 $-NR^fS(O)_2R^k$ 、 $-NR^fS(O)NR^gR^h$ 、 $-NR^fS(O)_2NR^gR^h$ 、 $-SR^f$ 、 $-S(O)R^f$ 、 $-S(O)_2R^f$ 、 $-S(O)NR^gR^h$ 、及び $-S(O)_2NR^gR^h$ からなる群から独立に選択され；ここで、各 R^f 、 R^g 、 R^h 、及び R^k は、独立に、(i)水素；(ii) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであるか；或いは、(iii) R^g と R^h とは、それらが結合しているN原子と共に、ヘテロシクリルを形成する)。

【0070】

別の実施態様において、式Iの化合物、又はその単一のエナンチオマー、ラセミ混合物、ジアステレオマーの混合物、若しくは同位体変種；又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグが本明細書に提供される：

【化8】



(I)

(式中、 R^1 は、(a)水素、シアノ、ハロ、若しくはニトロ；(b) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、若しくはヘテロシクリル；又は(c) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1aS(O)R^{1d}}$ 、 $-NR^{1aS(O)_2R^{1d}}$ 、 $-NR^{1aS(O)NR^{1b}R^{1c}}$ 、 $-NR^{1aS(O)_2NR^{1b}R^{1c}}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、及び $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ からなる群から独立に選択され；ここで、各 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、及び R^{1d} は、独立に、(i)水素；(ii)それぞれ、1つ以上、一実施態様において、1、2、3、又は4つの置換基 Q^a により任意に置換されている、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであるか；或いは、(iii) R^{1b} と R^{1c} とは、それらが結合しているN原子と共に、1つ以上、一実施態様において、1、2、3、又は4つの置換基 Q^a により任意に置換されているヘテロシクリルを形成する)。

$^aC(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、若しくは $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり；

R^2 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであり；

L^2 は、 C_{3-10} シクロアルキレン、 C_{6-14} アリーレン、 C_{7-15} アラルキレン、ヘテロアリーレン、又はヘテロシクリレンであり；

Tは、結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N=$ 、 $-N(R^4)-$ 、 $-C(R^4)=$ 、又は $-C(R^4)_2-$ であり；

Uは、結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N=$ 、 $-N(R^5)-$ 、 $-C(R^5)=$ 、又は $-C(R^5)_2-$ であり；

Vは、結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N=$ 、 $-N(R^6)-$ 、 $-C(R^6)=$ 、又は $-C(R^6)_2-$ であり；

Wは、結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N=$ 、 $-N(R^7)-$ 、 $-C(R^7)=$ 、又は $-C(R^7)_2-$ であり；

X及びYは、それぞれ独立に、C又はNであり；

Zは、 NR^{2A} 又は $CR^{2A}R^{2B}$ であり(式中、各 R^{2A} 及び R^{2B} は、独立に、水素、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルである)；

R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、及び L^1 は：

(i) 各 R^4 、 R^5 、及び R^6 は、独立に、(a)水素、シアノ、ハロ、若しくはニトロ；(b) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、若しくはヘテロシクリル；又は(c) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、若しくは $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり；

各 R^7 は、独立に、プロモ、 $-OR^{7a}$ 、又は $-NR^{7b}R^{7c}$ であり；

R^{7a} は、 C_{4-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであり；

R^{7b} 及び R^{7c} は、独立に、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであるか；或いは、 R^{7b} と R^{7c} とは、それらが結合しているN原子と共に、ヘテロシクリルを形成し；且つ

L^1 は結合である；

(ii) 各 R^4 、 R^5 、 R^6 、及び R^7 は、独立に、(a)水素、シアノ、ハロ、若しくはニトロ；(b) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、若しくはヘテロシクリル；又は(c) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、若しくは $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり；

但し、 R^4 、 R^5 、 R^6 、及び R^7 の少なくとも1つは水素でないことを条件とし；且つ

L^1 は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^{1A})-$ 、又は $-C(R^{1A}R^{1B})-$ であり(ここで、各 R^{1A} 及び R^{1B} は、独立に、水素、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルである)；且つ各 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、及び R^{1d} は、独立に、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであるか；或いは、 R^{1a} と R^{1c} とは、それらが結合しているC及びN原子と共に、ヘテロシクリルを形成するか；或いは R^{1b} と R^{1c} とは、それらが結合するN原子と共に、ヘテロシクリルを形成し；

但し、T、U、V、及びWの1つ以下が結合であることを条件とし；

10

20

30

40

50

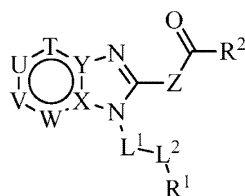
ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキレン、アリール、アリーレン、アラルキル、アラルキレン、ヘテロアリール、ヘテロアリーレン、ヘテロシクリル、及びヘテロシクリレンは、1つ以上の、一実施態様において、1、2、3、又は4つの置換基Qにより任意に置換されており、ここで、各Qは、(a)オキソ、シアノ、ハロ、及びニトロ; (b)それぞれ、1つ以上、一実施態様において、1、2、3、又は4つの置換基 Q^a により任意にさらに置換されている、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、及びヘテロシクリル; 並びに (c) $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-C(NR^a)NR^bR^c$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)OR^a$ 、 $-OC(O)NR^bR^c$ 、 $-OC(=NR^a)NR^bR^c$ 、 $-OP(O)(OR^a)_2$ 、 $-OS(O)R^a$ 、 $-OS(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)NR^bR^c$ 、 $-OS(O)_2NR^bR^c$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(O)R^d$ 、 $-NR^aC(O)OR^d$ 、 $-NR^aC(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)R^d$ 、 $-NR^aS(O)_2R^d$ 、 $-NR^aS(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-S(O)NR^bR^c$ 、及び $-S(O)_2NR^bR^c$ から独立に選択され(ここで、各 R^a 、 R^b 、 R^c 、及び R^d は、独立に、(i)水素; (ii)それぞれ、1つ以上、一実施態様において、1、2、3、又は4つの置換基 Q^a により任意に置換されている、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであるか; 或いは、(iii) R^b と R^c とは、それらが結合しているN原子と共に、1つ以上、一実施態様において、1、2、3、又は4つの置換基 Q^a により任意に置換されているヘテロシクリルを形成する);

ここで、各 Q^a は、(a)オキソ、シアノ、ハロ、及びニトロ; (b) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、及びヘテロシクリル; 並びに (c) $-C(O)R^f$ 、 $-C(O)OR^f$ 、 $-C(O)NR^gR^h$ 、 $-C(NR^f)NR^gR^h$ 、 $-OR^f$ 、 $-OC(O)R^f$ 、 $-OC(O)OR^f$ 、 $-OC(O)NR^gR^h$ 、 $-OC(=NR^f)NR^gR^h$ 、 $-OP(O)(OR^f)_2$ 、 $-OS(O)R^f$ 、 $-OS(O)_2R^f$ 、 $-OS(O)NR^gR^h$ 、 $-OS(O)_2NR^gR^h$ 、 $-NR^gR^h$ 、 $-NR^fC(O)R^k$ 、 $-NR^fC(O)OR^k$ 、 $-NR^fC(O)NR^gR^h$ 、 $-NR^fC(=NR^k)NR^gR^h$ 、 $-NR^fS(O)R^k$ 、 $-NR^fS(O)_2R^k$ 、 $-NR^fS(O)NR^gR^h$ 、 $-NR^fS(O)_2NR^gR^h$ 、 $-SR^f$ 、 $-S(O)R^f$ 、 $-S(O)_2R^f$ 、 $-S(O)NR^gR^h$ 、及び $-S(O)_2NR^gR^h$ からなる群から独立に選択され; ここで、各 R^f 、 R^g 、 R^h 、及び R^k は、独立に、(i)水素; (ii) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであるか; 或いは (iii) R^g と R^h とは、それらが結合しているN原子と共に、ヘテロシクリルを形成する)。

【0071】

さらに別の実施態様において、式IIの化合物、又はその単一のエナンチオマー、ラセミ混合物、ジアステレオマーの混合物、若しくは同位体変種; 又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグが本明細書に提供される:

【化9】



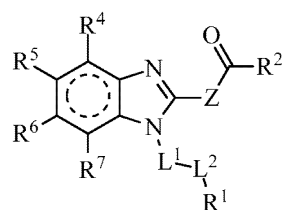
(II)

(式中、式中、 R^1 、 R^2 、 L^1 、 L^2 、T、U、V、W、X、Y、及びZは、それぞれ本明細書に定義される通りである)。

【0072】

さらに別の実施態様において、式IIIの化合物、又はその単一のエナンチオマー、ラセミ混合物、ジアステレオマーの混合物、若しくは同位体変種; 又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグが本明細書に提供される:

【化 1 0】



(III)

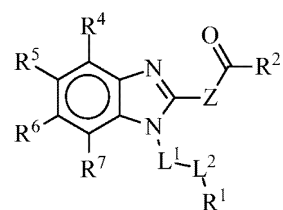
(式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 L^1 、 L^2 、及び Z は、それぞれ本明細書に定義される通りである)。

10

【0073】

さらに別の実施態様において、式IVの化合物、又はその単一のエナンチオマー、ラセミ混合物、ジアステレオマーの混合物、若しくは同位体変種;又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグが本明細書に提供される:

【化 1 1】



(IV)

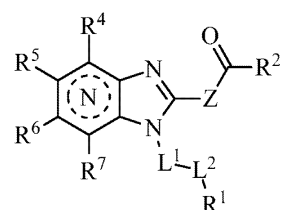
(式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 L^1 、 L^2 、及び Z は、それぞれ本明細書に定義される通りである)。

20

【0074】

さらに別の実施態様において、式Vの化合物、又はその単一のエナンチオマー、ラセミ混合物、ジアステレオマーの混合物、若しくは同位体変種;又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグが本明細書に提供される:

【化 1 2】



(V)

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 L^1 、 L^2 、及び Z は、それぞれ本明細書に定義される通りであり、記号

30

40

【化 1 3】

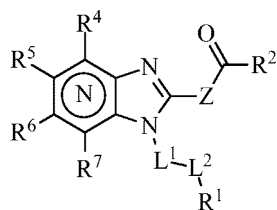


は、該6員環が該環中に1つのN原子を有することを表す)。

【0075】

さらに別の実施態様において、式VIの化合物、又はその単一のエナンチオマー、ラセミ混合物、ジアステレオマーの混合物、若しくは同位体変種;又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグが本明細書に提供される:

【化 1 4】



(VI)

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 L^1 、 L^2 、及び Z は、それぞれ本明細書に定義される通りであり；記号

【化 1 5】

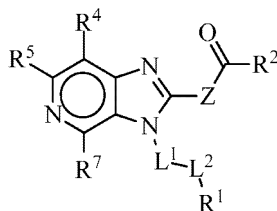


は、該6員環が該環中に1つのN原子を有することを表す)。

【0076】

さらに別の実施態様において、式VIIの化合物、又はその単一のエナンチオマー、ラセミ混合物、ジアステレオマーの混合物、若しくは同位体変種；又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグが本明細書に提供される：

【化 1 6】



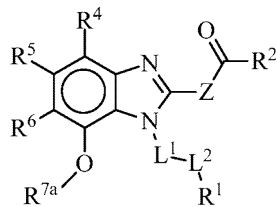
(VII)

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^7 、 L^1 、 L^2 、及び Z は、それぞれ本明細書に定義される通りである)。

【0077】

さらに別の実施態様において、式VIIIの化合物、又はその単一のエナンチオマー、ラセミ混合物、ジアステレオマーの混合物、若しくは同位体変種；又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグが本明細書に提供される：

【化 1 7】



(VIII)

(式中、 R^{7a} は、(i)それぞれ、1つ以上の置換基 Q により任意に置換されている、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラール、ヘテロアリール、若しくはヘテロシクリル；又は(ii)- $C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、若しくは $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり；且つ

10

20

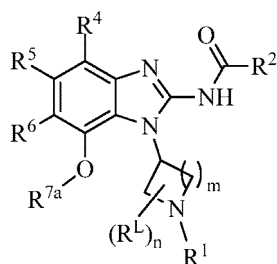
30

40

50

【 0 0 7 8 】

【化 1 8】

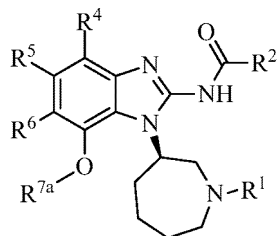


(IX)

【 0 0 7 9 】

さらに別の実施態様において、式Xの化合物、又はその単一のエナンチオマー、ラセミ混合物、ジアステレオマーの混合物、若しくは同位体変種；又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグが本明細書に提供される；

【化 19】



(X)

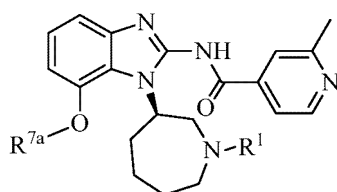
(式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、及び R^{7a} は、それぞれ本明細書に定義される通りである)。

10

【0080】

さらに別の実施態様において、式XIの化合物若しくはその同位体変種;又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグが本明細書に提供される:

【化 20】



(XI)

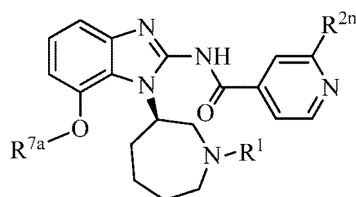
20

(式中、 R^1 及び R^{7a} は、それぞれ本明細書に定義される通りである)。

【0081】

さらに別の実施態様において、式XIaの化合物、又はその単一のエナンチオマー、ラセミ混合物、ジアステレオマーの混合物、若しくは同位体変種;又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグが本明細書に提供される:

【化 21】



(XIa)

30

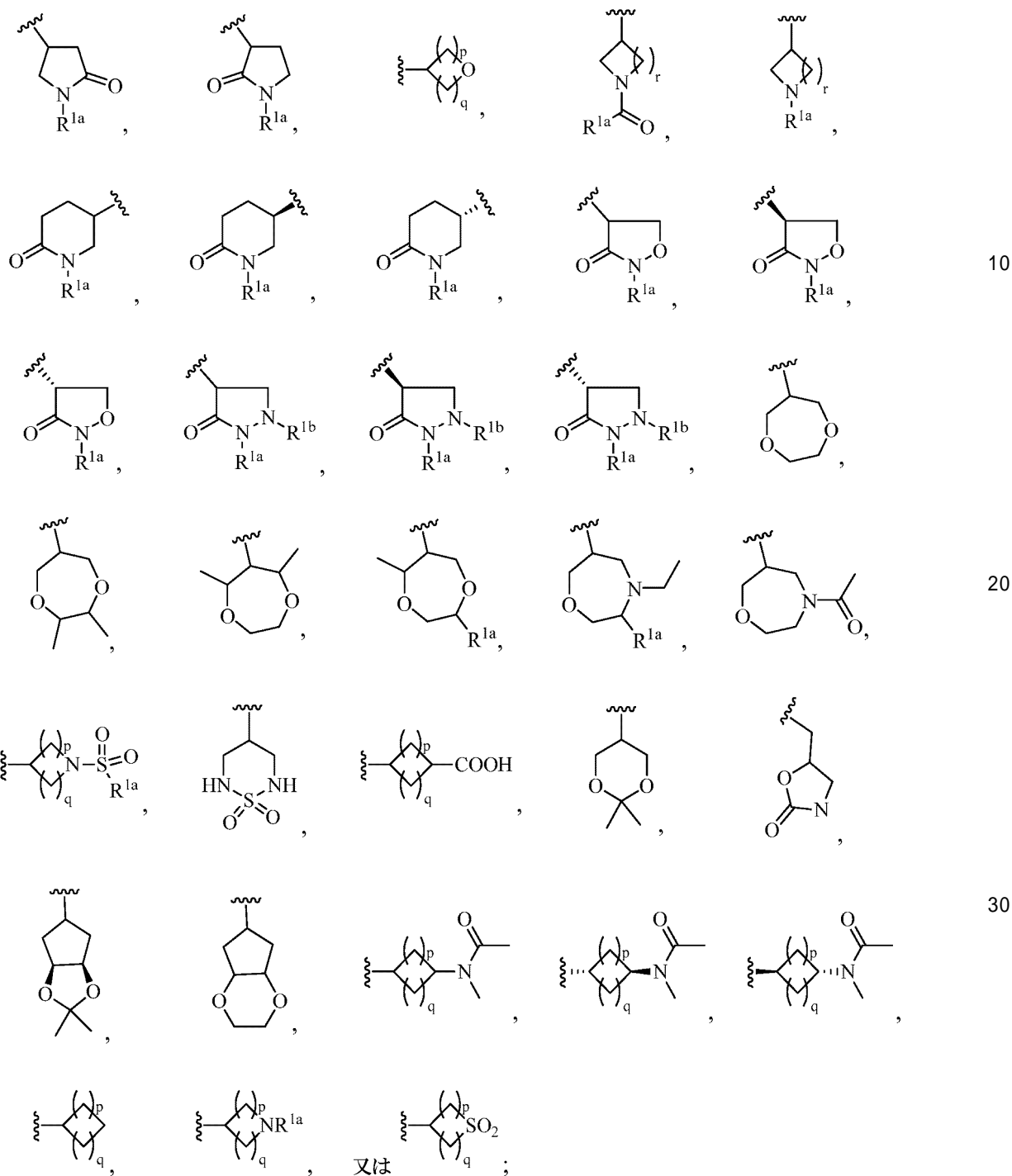
(式中、 R^{2n} は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている C_{1-6} アルキル又は $-OR^{1a}$ であり、且つ、 R^1 、 R^{1a} 、 R^{7a} 、及びQは、それぞれ本明細書に定義される通りであり;一実施態様において、 R^{2n} は、メチル、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、 $-OH$ 、又は $-OCH_3$ である)。

【0082】

特定の実施態様において、式VIII、IX、X、XI、又はXIaにおいて、 R^{7a} は下記である:

40

【化 2 2】

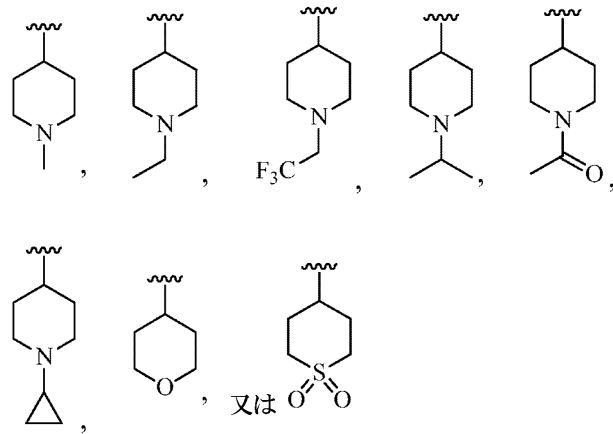


(式中、各 R^{1a} 及び R^{1b} は、本明細書に定義される通りであり；一実施態様において、 R^{1a} は、水素、メチル、エチル、ジフルオロメチル、又はトリフルオロメチルであり；別の実施態様において、 R^{1b} は、水素、メチル、メチル、エチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-ヒドロキシエチル、又はエテニルであり； p 及び q は、それぞれ独立に、0、1、又は3の整数であり、但し、 p と q の合計が1以上であることを条件とし；各 r は、独立に、0、1、2、3、4、5、又は6の整数である）。

【0083】

特定の実施態様において、式VIII、IX、X、XI、又はXIaにおいて、 R^{7a} は下記である：

【化 2 3】



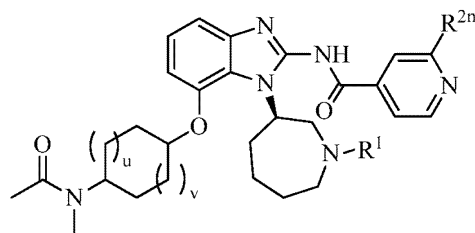
10

。

【 0 0 8 4 】

一実施態様において、式XIbの化合物、又はその単一のエナンチオマー、ラセミ混合物、ジアステレオマーの混合物、若しくは同位体変種；又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグが本明細書に提供される：

【化 2 4】



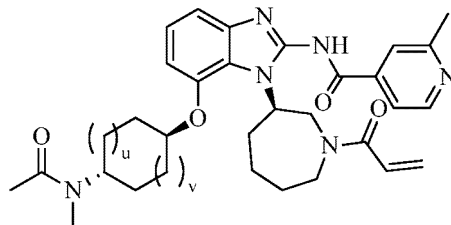
(XIb)

(式中、u及びvは、それぞれ独立に、0、1、2、又は3の整数であり；且つ、 R^1 及び R^{2n} は、それぞれ本明細書に定義される通りである)。

【 0 0 8 5 】

別の実施態様において、式XIcの化合物若しくはその同位体変種；又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグが本明細書に提供される：

【化 2 5】



(XIc)

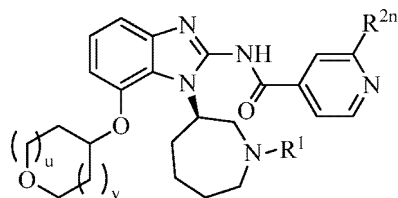
(式中、u及びvは、それぞれ本明細書に定義される通りである)。

【 0 0 8 6 】

さらに別の実施態様において、式XIIdの化合物、又はその単一のエナンチオマー、ラセミ混合物、ジアステレオマーの混合物、若しくは同位体変種；又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグが本明細書に提供される：

40

【化 2 6】



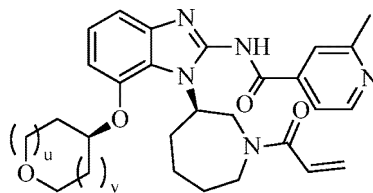
(XId)

(式中、 R^1 、 R^{2n} 、 u 、及び v は、それぞれ本明細書に定義される通りである)。

【0087】

さらに別の実施態様において、式XIeの化合物若しくはその同位体変種;又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグが本明細書に提供される:

【化 2 7】



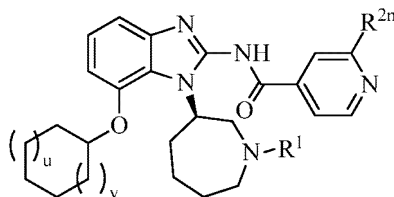
(XIe)

(式中、 u 及び v は、それぞれ本明細書に定義される通りである)。

【0088】

さらに別の実施態様において、式XI fの化合物、又はその単一のエナンチオマー、ラセミ混合物、ジアステレオマーの混合物、若しくは同位体変種;又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグが本明細書に提供される:

【化 2 8】



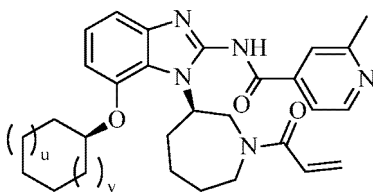
(XI f)

(式中、 R^1 、 R^{2n} 、 u 、及び v は、それぞれ本明細書に定義される通りである)。

【0089】

さらに別の実施態様において、式XI gの化合物若しくはその同位体変種;又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグが本明細書に提供される:

【化 2 9】



(XI g)

(式中、 u 及び v は、それぞれ本明細書に定義される通りである)。

【0090】

さらに別の実施態様において、式XI hの化合物、又はその単一のエナンチオマー、ラセミ混合物、ジアステレオマーの混合物、若しくは同位体変種;又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグが本明細書に提供される:

10

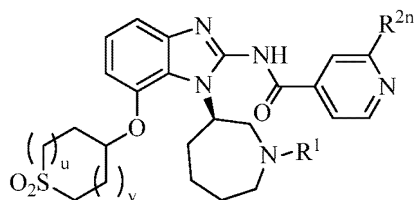
20

30

40

50

【化 3 0】



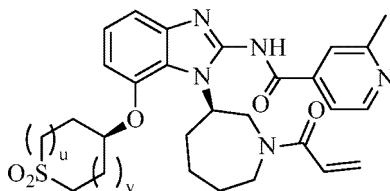
(XIh)

(式中、 R^1 、 R^{2n} 、 u 、及び v は、それぞれ本明細書に定義される通りである)。

【0091】

さらに別の実施態様において、式XIiの化合物若しくはその同位体変種;又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグが本明細書に提供される:

【化 3 1】



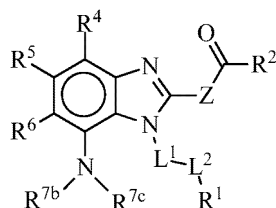
(XIi)

(式中、 u 及び v は、それぞれ本明細書に定義される通りである)。

【0092】

さらに別の実施態様において、式XIIの化合物、又はその単一のエナンチオマー、ラセミ混合物、ジアステレオマーの混合物、若しくは同位体変種;又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグが本明細書に提供される:

【化 3 2】



(XII)

(式中、 R^{7b} は、(i)それぞれ、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、若しくはヘテロシクリル;又は(ii)-C(O) R^{1a} 、-C(O)OR 1a 、-C(O)NR $^{1b}R^{1c}$ 、-C(NR 1a)NR $^{1b}R^{1c}$ 、-OR 1a 、-OC(O) R^{1a} 、-OC(O)OR 1a 、-OC(O)NR $^{1b}R^{1c}$ 、-OC(=NR 1a)NR $^{1b}R^{1c}$ 、-OS(O) R^{1a} 、-OS(O) R^{1a} 、-OS(O)NR $^{1b}R^{1c}$ 、-OS(O) R^{1a} 、-NR $^{1b}R^{1c}$ 、-NR 1a C(O) R^{1d} 、-NR 1a C(O)OR 1d 、-NR 1a C(O)NR $^{1b}R^{1c}$ 、-NR 1a C(=NR 1d)NR $^{1b}R^{1c}$ 、-NR 1a S(O) R^{1d} 、-NR 1a S(O) R^{1d} 、-NR 1a S(O)NR $^{1b}R^{1c}$ 、-NR 1a S(O) R^{1d} 、-S(O) R^{1a} 、-S(O) R^{1a} 、-S(O)NR $^{1b}R^{1c}$ 、若しくは-S(O) R^{1a} であり;

R^{7c} は、(i)水素;又は(ii)それぞれ、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、若しくはヘテロシクリル;又は(iii)-C(O) R^{1a} 、-C(O)OR 1a 、-C(O)NR $^{1b}R^{1c}$ 、-C(NR 1a)NR $^{1b}R^{1c}$ 、-OR 1a 、-OC(O) R^{1a} 、-OC(O)OR 1a 、-OC(O)NR $^{1b}R^{1c}$ 、-OC(=NR 1a)NR $^{1b}R^{1c}$ 、-OS(O) R^{1a} 、-OS(O) R^{1a} 、-OS(O)NR $^{1b}R^{1c}$ 、-OS(O) R^{1a} 、-NR $^{1b}R^{1c}$ 、-NR 1a C(O) R^{1d} 、-NR 1a C(O)OR 1d 、-NR 1a C(O)NR $^{1b}R^{1c}$ 、-NR 1a C(=NR 1d)NR $^{1b}R^{1c}$ 、-NR 1a S(O) R^{1d} 、-NR 1a S(O) R^{1d} 、-NR 1a S(O)NR $^{1b}R^{1c}$ 、-NR 1a S(O) R^{1d} 、-S(O) R^{1a} 、-S(O) R^{1a} 、-S(O)NR $^{1b}R^{1c}$ 、若しくは-S(O) R^{1a} であるか;或いは

10

20

30

40

50

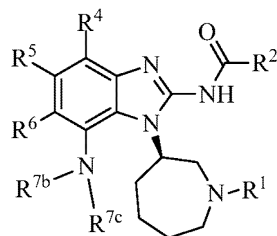
R^{7b} と R^{7c} とは、それらが結合しているN原子と共に、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されているヘテロシクリルを形成し;且つ

R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 L^1 、 L^2 、Q、及びZは、それぞれ本明細書に定義される通りである)。

【0093】

さらに別の実施態様において、式XIIIの化合物、又はその単一のエナンチオマー、ラセミ混合物、ジアステレオマーの混合物、若しくは同位体変種;又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグが本明細書に提供される:

【化33】



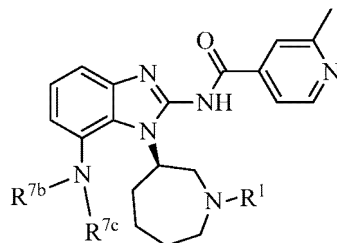
(XIII)

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^{7b} 、及び R^{7c} は、それぞれ本明細書に定義される通りである)。

【0094】

さらに別の実施態様において、式XIVの化合物若しくはその同位体変種;又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグが本明細書に提供される:

【化34】



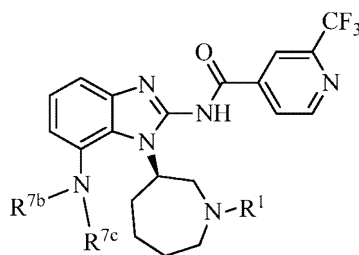
(XIV)

(式中、 R^1 、 R^{7b} 、及び R^{7c} は、それぞれ本明細書に定義される通りである)。

【0095】

さらに別の実施態様において、式XIVaの化合物若しくはその同位体変種;又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグが本明細書に提供される:

【化35】



(XIVa)

(式中、 R^1 、 R^{7b} 、及び R^{7c} は、それぞれ本明細書に定義される通りである)。

【0096】

特定の実施態様において、式XII、XIII、XIV、又はXIVaにおいて、 R^{7b} は下記である:

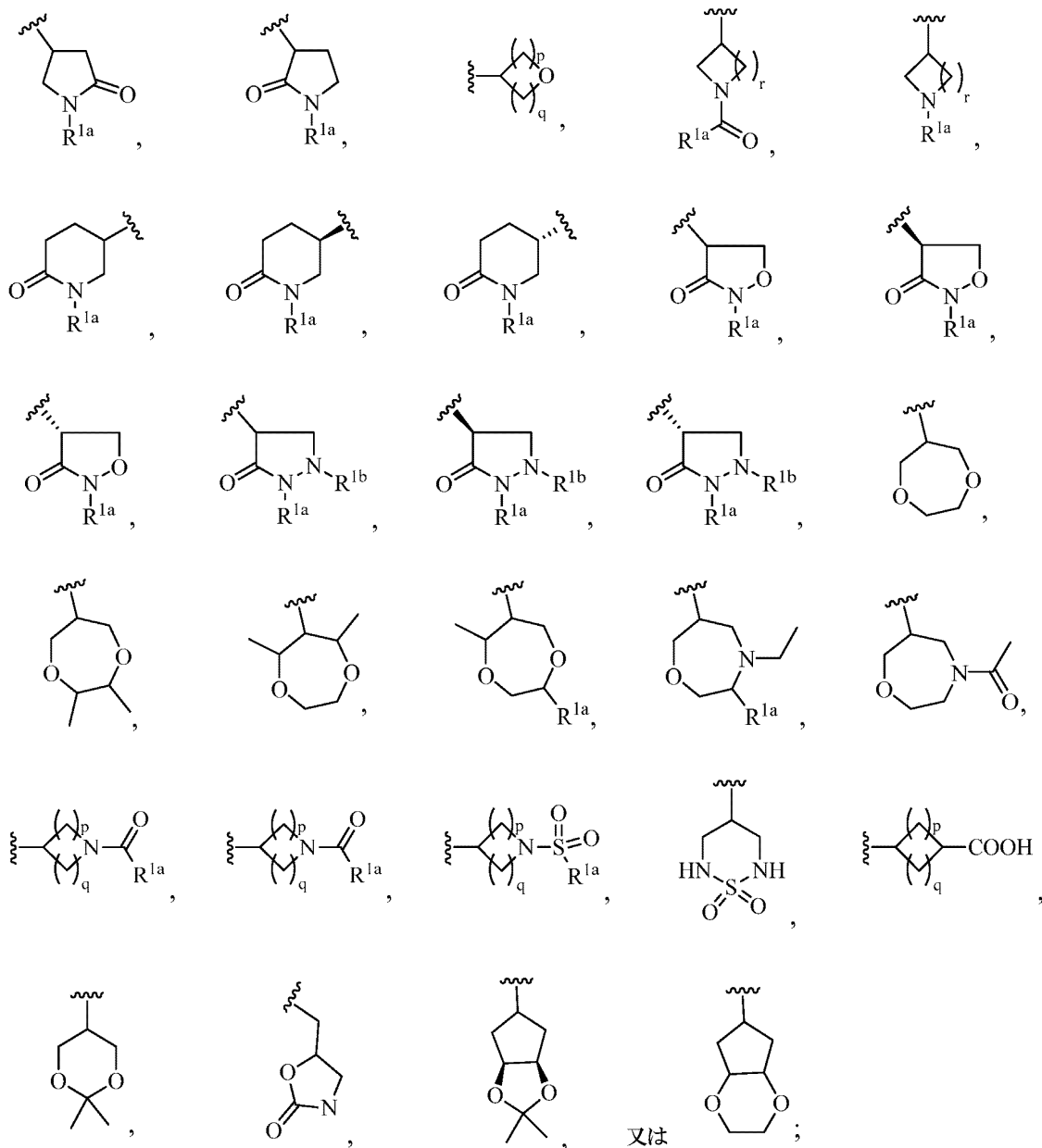
10

20

30

40

【化 3 6】



(式中、各 R^{1a} 及び R^{1b} は、は、本明細書に定義される通りであり；一実施態様において、 R^{1a} は、水素、メチル、エチル、ジフルオロメチル、又はトリフルオロメチルであり；別の実施態様において、 R^{1b} は、水素、メチル、メチル、エチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-ヒドロキシエチル、又はエテニルであり；

各 p 及び q は、独立に、0、1、2、又は3の整数であり、但し、 p と q の合計が1以上であることを条件とし；且つ

各 r は、独立に、0、1、2、3、4、5、又は6の整数である)。

【0097】

特定の実施態様において、式XII、XIII、XIV、又はXIVaにおいて、 R^{7c} は、水素、メチル、エチル、ジフルオロメチル、又はトリフルオロメチルである。

【0098】

特定の実施態様において、式XII、XIII、XIV、又はXIVaにおいて、部分 $-NR^{7a}R^{7b}$ は下記である：

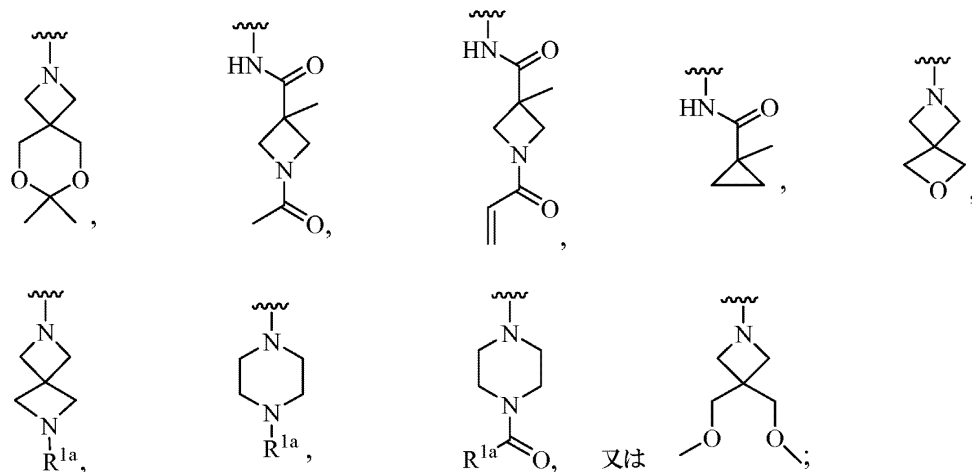
10

20

30

40

【化 3 7】



10

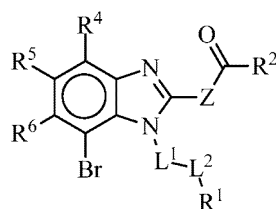
(式中、 R^{1a} は、本明細書に定義される通りであり;一実施態様において、 R^{1a} は、水素、メチル、エチル、ジフルオロメチル、又はトリフルオロメチルである)。

【0099】

さらに別の実施態様において、式XVの化合物、又はその単一のエナンチオマー、ラセミ混合物、ジアステレオマーの混合物、若しくは同位体変種;又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグが本明細書に提供される:

20

【化 3 8】



(XV)

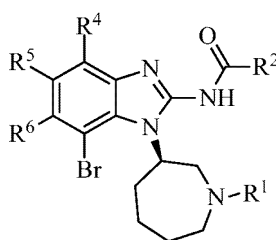
(式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 L^1 、及び L^2 、及びZは、それぞれ本明細書に定義される通りである)。

30

【0100】

さらに別の実施態様において、式XVIの化合物、又はその単一のエナンチオマー、ラセミ混合物、ジアステレオマーの混合物、若しくは同位体変種;又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグが本明細書に提供される:

【化 3 9】



(XVI)

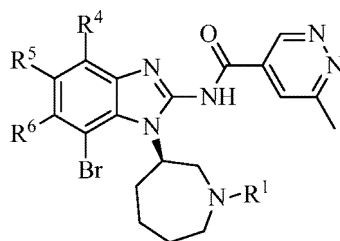
(式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 は、それぞれ本明細書に定義される通りである)。

【0101】

さらに別の実施態様において、式XVIIの化合物、又はその単一のエナンチオマー、ラセミ混合物、ジアステレオマーの混合物、若しくは同位体変種;又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグが本明細書に提供される:

40

【化 4 0】



(XVII)

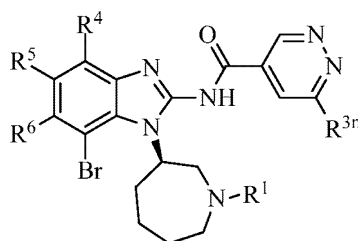
(式中、 R^1 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 は、それぞれ本明細書に定義される通りである)。

10

【0102】

さらに別の実施態様において、式XVIIaの化合物、又はその単一のエナンチオマー、ラセミ混合物、ジアステレオマーの混合物、若しくは同位体変種;又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグが本明細書に提供される:

【化 4 1】



(XVIIa)

(R^{3n} は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている C_{1-6} アルキル又は $-OR^{1a}$ であり、且つ、 R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^{1a} 、及びQは、それぞれ本明細書に定義される通りであり;一実施態様において、 R^{3n} は、メチル、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、 $-OH$ 、又は $-OCH_3$ である)。

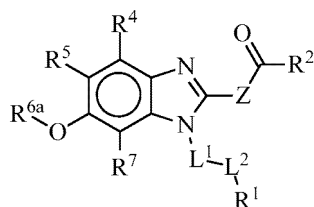
20

【0103】

さらに別の実施態様において、式XVIIIの化合物、又はその単一のエナンチオマー、ラセミ混合物、ジアステレオマーの混合物、若しくは同位体変種;又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグが本明細書に提供される:

30

【化 4 2】



(XVIII)

(式中、 R^{6a} は、(i)それぞれ、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラール、ヘテロアリール、若しくはヘテロシクリル;又は(ii)- $C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、若しくは $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり;且つ

40

R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^7 、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 L^1 、 L^2 、Q、及びZは、それぞれ本明細書に定義される通りである)。

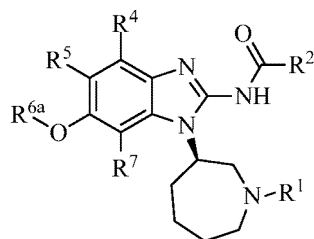
【0104】

さらに別の実施態様において、式XIXの化合物、又はその単一のエナンチオマー、ラセ

50

ミ混合物、ジアステレオマーの混合物、若しくは同位体変種;又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグが本明細書に提供される:

【化 4 3】



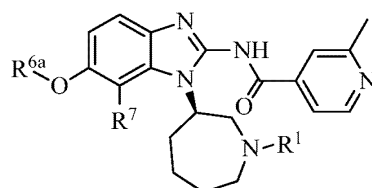
(XIX)

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^{6a} 、及び R^7 は、それぞれ本明細書に定義される通りである)。

【0105】

さらに別の実施態様において、式XXの化合物若しくはその同位体変種;又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグが本明細書に提供される:

【化 4 4】



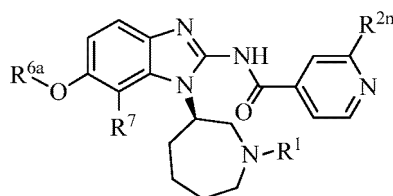
(XX)

(式中、 R^1 、 R^7 、及び R^{6a} は、それぞれ本明細書に定義される通りであり;一実施態様において、 R^7 は、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、又は $-OR^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は、本明細書に定義される通りである)。

【0106】

さらに別の実施態様において、式XXaの化合物、又はその単一のエナンチオマー、ラセミ混合物、ジアステレオマーの混合物、若しくは同位体変種;又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグが本明細書に提供される:

【化 4 5】



(XXa)

(式中、 R^{2n} は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている C_{1-6} アルキル又は $-OR^{1a}$ であり、且つ、 R^1 、 R^7 、 R^{1a} 、 R^{6a} 、及びQは、それぞれ本明細書に定義される通りであり;一実施態様において、 R^7 は、クロロ、メチル、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、又は $-OR^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は、本明細書に定義される通りであり;別の実施態様において、 R^{2n} は、メチル、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、 $-OH$ 、又は $-OCH_3$ である)。

【0107】

特定の実施態様において、式XVIII、XIX、XX、又はXXaにおいて、 R^{6a} は下記である:

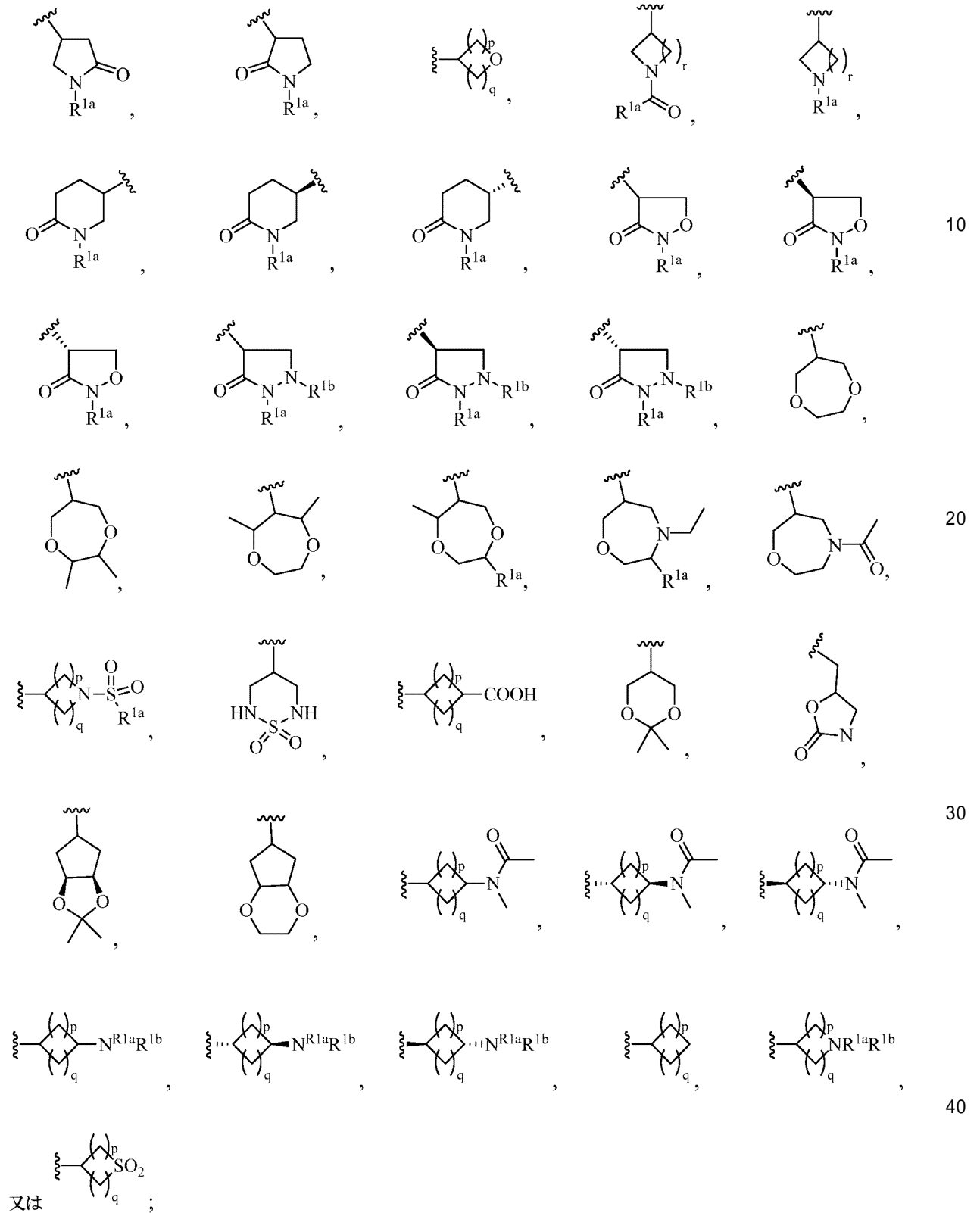
10

20

30

40

【化 4 6】

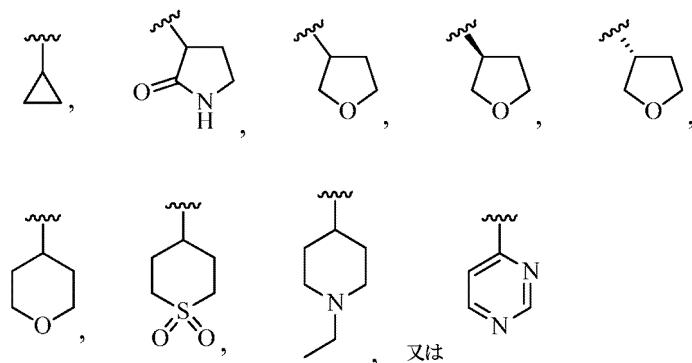


(式中、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 p 、 q 、及び r は、それぞれ本明細書に定義される通りである)。

【 0 1 0 8 】

特定の実施態様において、式XVIII、XIX、XX、又はXXaにおいて、 R^{6a} は下記である：

【化 4 7】



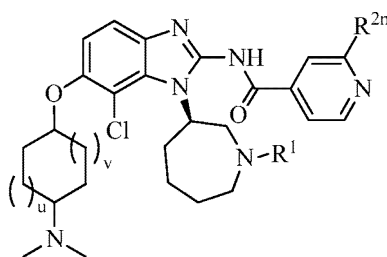
10

。

【 0 1 0 9】

一実施態様において、式XXbの化合物、又はその単一のエナンチオマー、ラセミ混合物、ジアステレオマーの混合物、若しくは同位体変種;又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグが本明細書に提供される:

【化 4 8】



(XXb)

20

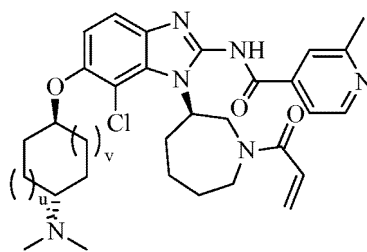
(式中、 R^1 、 R^{2n} 、 u 、及び v は、それぞれ本明細書に定義される通りである)。

【 0 1 1 0】

別の実施態様において、式XXcの化合物若しくはその同位体変種;又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグが本明細書に提供される:

30

【化 4 9】



(XXc)

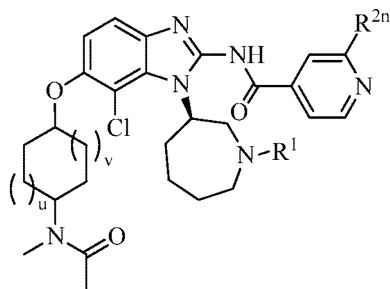
(式中、 u 及び v は、それぞれ本明細書に定義される通りである)。

40

【 0 1 1 1】

さらに別の実施態様において、式XXdの化合物、又はその単一のエナンチオマー、ラセミ混合物、ジアステレオマーの混合物、若しくは同位体変種;又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグが本明細書に提供される:

【化 5 0】



(XXd)

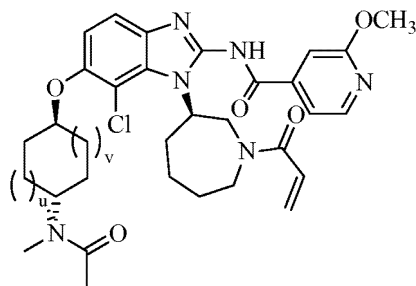
10

(式中、 R^1 、 R^{2n} 、 u 、及び v は、それぞれ本明細書に定義される通りである)。

【0112】

さらに別の実施態様において、式XXeの化合物若しくはその同位体変種;又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグが本明細書に提供される:

【化 5 1】



(XXe)

20

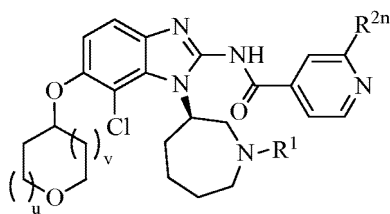
(式中、 u 及び v は、それぞれ本明細書に定義される通りである)。

【0113】

さらに別の実施態様において、式XXfの化合物、又はその単一のエナンチオマー、ラセミ混合物、ジアステレオマーの混合物、若しくは同位体変種;又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグが本明細書に提供される:

30

【化 5 2】



(XXf)

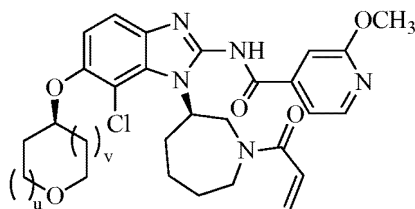
(式中、 R^1 、 R^{2n} 、 u 、及び v は、それぞれ本明細書に定義される通りである)。

40

【0114】

さらに別の実施態様において、式XXgの化合物若しくはその同位体変種;又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグが本明細書に提供される:

【化 5 3】



(XXg)

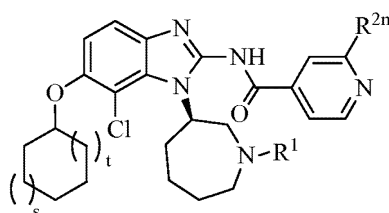
(式中、u及びvは、それぞれ本明細書に定義される通りである)。

【0115】

10

さらに別の実施態様において、式XXhの化合物、又はその単一のエナンチオマー、ラセミ混合物、ジアステレオマーの混合物、若しくは同位体変種;又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグが本明細書に提供される:

【化 5 4】



(XXh)

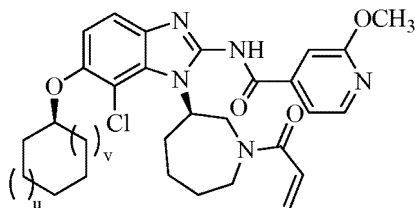
20

(式中、R¹、R²ⁿ、u、及びvは、それぞれ本明細書に定義される通りである)。

【0116】

さらに別の実施態様において、式XXiの化合物若しくはその同位体変種;又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグが本明細書に提供される:

【化 5 5】



(XXi)

30

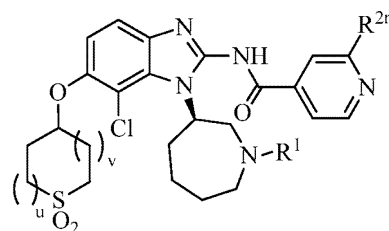
(式中、s及びtは、それぞれ本明細書に定義される通りである)。

【0117】

さらに別の実施態様において、式XXjの化合物、又はその単一のエナンチオマー、ラセミ混合物、ジアステレオマーの混合物、若しくは同位体変種;又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグが本明細書に提供される:

40

【化 5 6】



(XXj)

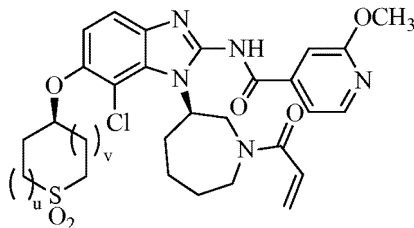
(式中、R¹、R²ⁿ、u、及びvは、それぞれ本明細書に定義される通りである)。

50

【 0 1 1 8 】

さらに別の実施態様において、式XXkの化合物若しくはその同位体変種；又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグが本明細書に提供される：

【 化 5 7 】



(XXk)

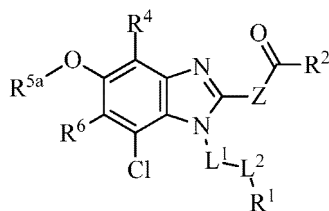
10

(式中、u及びvは、それぞれ本明細書に定義される通りである)。

【 0 1 1 9 】

さらに別の実施態様において、式XXIの化合物、又はその単一のエナンチオマー、ラセミ混合物、ジアステレオマーの混合物、若しくは同位体変種；又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグが本明細書に提供される：

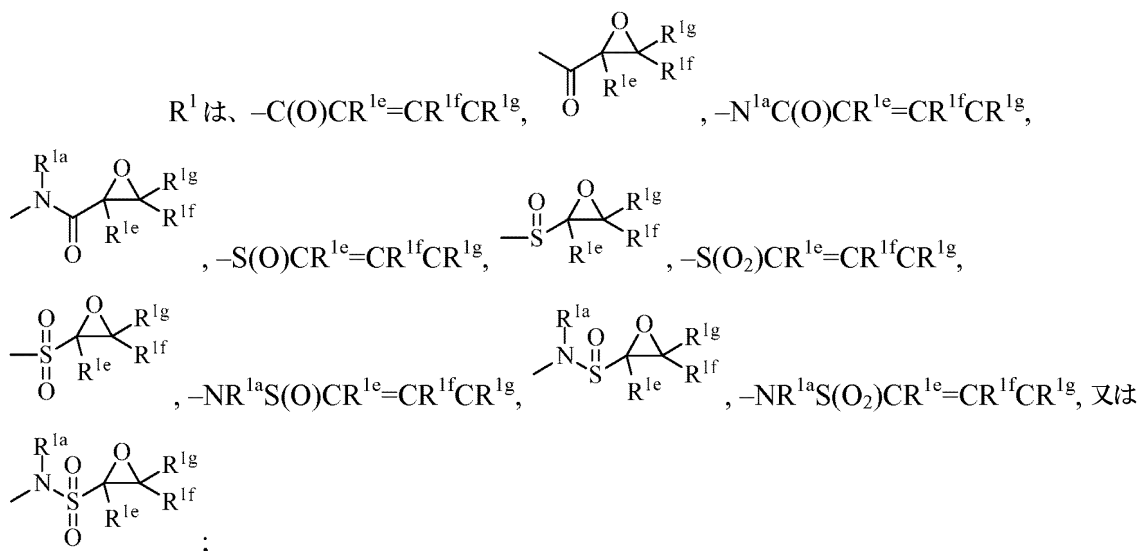
【 化 5 8 】



(XXI)

20

【 化 5 9 】



30

40

であり；

R²は、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₆₋₁₄アリール、C₇₋₁₅アラルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであり；

L¹は、結合、-O-、-S-、-N(R^{1A})-、又は-C(R^{1A}R^{1B})-であり（ここで、各R^{1A}及びR^{1B}は、独立に、水素、ハロ、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₇シクロアルキル、C₆₋₁₄アリール、C₇₋₁₅アラルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルである）；

L²は、C₃₋₁₀シクロアルキレン、C₆₋₁₄アリーレン、C₇₋₁₅アラルキレン、ヘテロアリーレ

50

ン、又はヘテロシクリレンであり；

Zは、 NR^{2A} 又は $\text{CR}^{2A}\text{R}^{2B}$ であり（ここで、各 R^{2A} 及び R^{2B} は、独立に、水素、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラールキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルである）；

R^4 及び R^6 は、それぞれ独立に、(a)水素、シアノ、ハロ、若しくはニトロ；(b) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラールキル、ヘテロアリール、若しくはヘテロシクリル；又は(c) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(=\text{NR}^{1d})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{SR}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、若しくは $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ であり；

R^{5a} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラールキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであり；

各 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、及び R^{1d} は、独立に、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラールキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであるか；或いは、 R^{1a} と R^{1c} とは、それらが結合しているC及びN原子と共に、ヘテロシクリルを形成するか；或いは R^{1b} と R^{1c} とは、それらが結合するN原子と共に、ヘテロシクリルを形成し；且つ

各 R^{1e} 、 R^{1f} 、及び R^{1g} は、独立に、水素、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラールキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであり；

ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキレン、アリール、アリーレン、アラールキル、アラールキレン、ヘテロアリール、ヘテロアリーレン、ヘテロシクリル、及びヘテロシクリレンは、1つ以上、一実施態様において、1、2、3、又は4つの置換基Qにより任意に置換されており、ここで、各Qは、(a)オキソ、シアノ、ハロ、及びニトロ；(b)それぞれ、1つ以上、一実施態様において、1、2、3、又は4つの置換基 Q^a により任意にさらに置換されている、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラールキル、ヘテロアリール、及びヘテロシクリル；並びに(c) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^a)\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^a)\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^a)_2$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{NR}^d)\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、及び $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^c$ から独立に選択され（ここで、各 R^a 、 R^b 、 R^c 、及び R^d は、独立に、(i)水素；(ii)それぞれ、1つ以上、一実施態様において、1、2、3、又は4つの置換基 Q^a により任意に置換されている、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラールキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであるか；或いは、(iii) R^b と R^c とは、それらが結合しているN原子と共に、1つ以上、一実施態様において、1、2、3、又は4つの置換基 Q^a により任意に置換されているヘテロシクリルを形成する）；

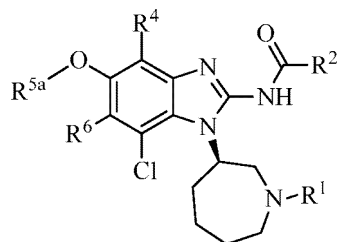
ここで、各 Q^a は、(a)オキソ、シアノ、ハロ、及びニトロ；(b) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラールキル、ヘテロアリール、及びヘテロシクリル；並びに、(c) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^f$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^f$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^g\text{R}^h$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^f)\text{NR}^g\text{R}^h$ 、 $-\text{OR}^f$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^f$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^f$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^g\text{R}^h$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^f)\text{NR}^g\text{R}^h$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^f)_2$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^f$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^f$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^g\text{R}^h$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^g\text{R}^h$ 、 $-\text{NR}^g\text{R}^h$ 、 $-\text{NR}^f\text{C}(\text{O})\text{R}^k$ 、 $-\text{NR}^f\text{C}(\text{O})\text{OR}^k$ 、 $-\text{NR}^f\text{C}(\text{O})\text{NR}^g\text{R}^h$ 、 $-\text{NR}^f\text{C}(=\text{NR}^k)\text{NR}^g\text{R}^h$ 、 $-\text{NR}^f\text{S}(\text{O})\text{R}^k$ 、 $-\text{NR}^f\text{S}(\text{O})_2\text{R}^k$ 、 $-\text{NR}^f\text{S}(\text{O})\text{NR}^g\text{R}^h$ 、 $-\text{NR}^f\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^g\text{R}^h$ 、 $-\text{SR}^f$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^f$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^f$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^g\text{R}^h$ 、及び $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^g\text{R}^h$ からなる群から独立に選択され；ここで、各 R^f 、 R^g 、 R^h 、及び R^k は、独立に、(i)水素；(ii) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラールキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであるか；或いは、(iii) R^g と R^h とは、それらが結合し

ているN原子と共に、ヘテロシクリルを形成する)。

【0120】

さらに別の実施態様において、式XXIIの化合物、又はその単一のエナンチオマー、ラセミ混合物、ジアステレオマーの混合物、若しくは同位体変種;又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグが本明細書に提供される:

【化60】



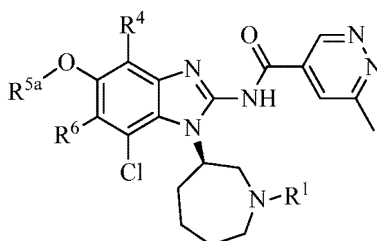
(XXII)

(式中、R¹、R²、R⁴、R⁶、及びR^{5a}は、それぞれ本明細書に定義される通りである)。

【0121】

さらに別の実施態様において、式XXIIIの化合物、又はその単一のエナンチオマー、ラセミ混合物、ジアステレオマーの混合物、若しくは同位体変種;又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグが本明細書に提供される:

【化61】



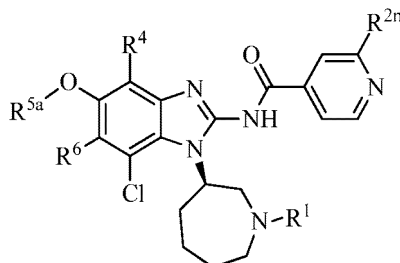
(XXIII)

(式中、R¹、R⁴、R⁶、及びR^{5a}は、それぞれ本明細書に定義される通りである)。

【0122】

さらに別の実施態様において、式XXIIIの化合物、又はその単一のエナンチオマー、ラセミ混合物、ジアステレオマーの混合物、若しくは同位体変種;又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグが本明細書に提供される:

【化62】



(XXIV)

(式中、R¹、R⁴、R⁶、R²ⁿ、及びR^{5a}は、それぞれ本明細書に定義される通りである)。

【0123】

特定の実施態様において、式XXIからXXIVのいずれかにおいて、R^{5a}は下記である:

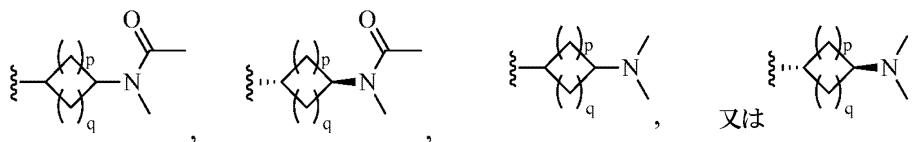
10

20

30

40

【化 6 3】



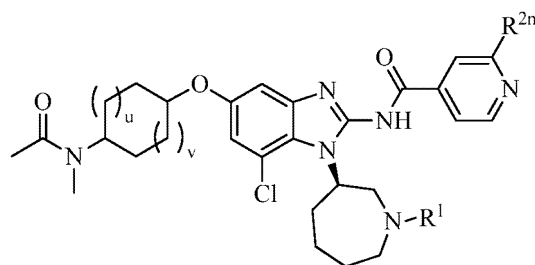
(式中、p及びqは、それぞれ本明細書に定義される通りである)。

【0124】

一実施態様において、式XXIVaの化合物、又はその単一のエナンチオマー、ラセミ混合物、ジアステレオマーの混合物、若しくは同位体変種;又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグが本明細書に提供される:

10

【化 6 4】



(XXIVa)

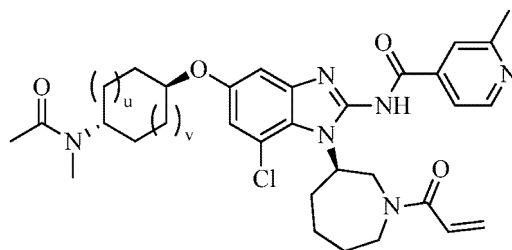
20

(式中、 R^1 、 R^{2n} 、u、及びvは、それぞれ本明細書に定義される通りである)。

【0125】

別の実施態様において、式XXIVbの化合物若しくはその同位体変種;又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグが本明細書に提供される:

【化 6 5】



(XXIVb)

30

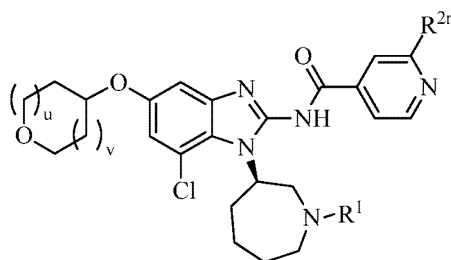
(式中、u及びvは、それぞれ本明細書に定義される通りである)。

【0126】

さらに別の (another) 実施態様において、式XXIVcの化合物、又はその単一のエナンチオマー、ラセミ混合物、ジアステレオマーの混合物、若しくは同位体変種;又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグが本明細書に提供される:

40

【化 6 6】



(XXIVc)

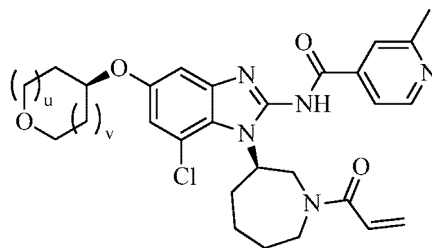
50

(式中、 R^1 、 R^{2n} 、 u 、及び v は、それぞれ本明細書に定義される通りである)。

【0127】

さらに別の実施態様において、式XXIVdの化合物若しくはその同位体変種;又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグが本明細書に提供される:

【化67】



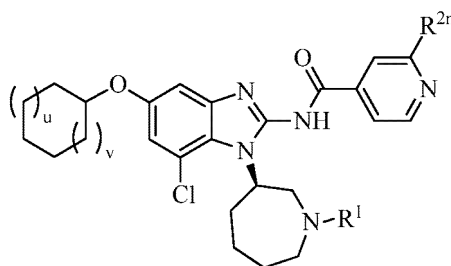
(XXIVd)

(式中、 u 及び v は、それぞれ本明細書に定義される通りである)。

【0128】

さらに別の実施態様において、式XXIVeの化合物、又はその単一のエナンチオマー、ラセミ混合物、ジアステレオマーの混合物、若しくは同位体変種;又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグが本明細書に提供される:

【化68】



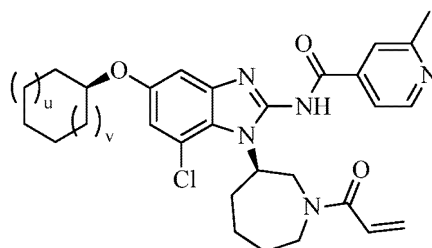
(XXIVe)

(式中、 R^1 、 R^{2n} 、 u 、及び v は、それぞれ本明細書に定義される通りである)。

【0129】

さらに別の実施態様において、式XXIVfの化合物若しくはその同位体変種;又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグが本明細書に提供される:

【化69】



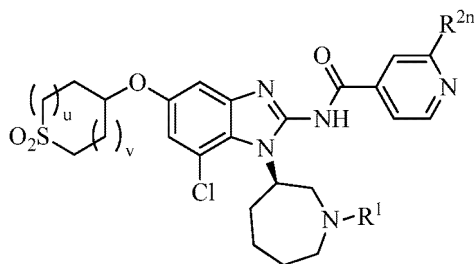
(XXIVf)

(式中、 u 及び v は、それぞれ本明細書に定義される通りである)。

【0130】

さらに別の実施態様において、式XXIVgの化合物、又はその単一のエナンチオマー、ラセミ混合物、ジアステレオマーの混合物、若しくは同位体変種;又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグが本明細書に提供される:

【化 7 0】



(XXIVg)

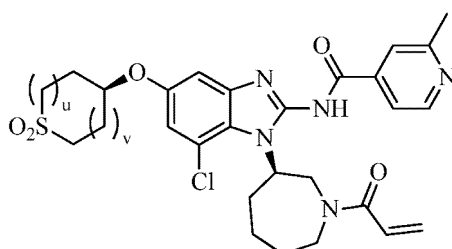
10

(式中、 R^1 、 R^{2n} 、 u 、及び v は、それぞれ本明細書に定義される通りである)。

【0131】

さらに別の実施態様において、式XXIVhの化合物若しくはその同位体変種;又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグが本明細書に提供される:

【化 7 1】



(XXIVh)

20

(式中、 u 及び v は、それぞれ本明細書に定義される通りである)。

【0132】

式IからXXIV、XIaからXIi、XVIIa、XXaからXXk、及びXXIVaからXXIVhを含む本明細書に記載される式中の基 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^{2n} 、 R^{3n} 、 R^{5a} 、 R^{6a} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 L^1 、 L^2 、 T 、 U 、 V 、 W 、 X 、 Y 、 Z 、 m 、 n 、 p 、 q 、 r 、 u 、及び v は、本明細書中にさらに定義される。そのような基の本明細書に提供される実施態様の全組み合わせは、本開示の範囲内である。

30

【0133】

特定の実施態様において、 R^1 は水素である。特定の実施態様において、 R^1 はシアノである。特定の実施態様において、 R^1 はハロである。特定の実施態様において、 R^1 は、フルオロ、クロロ、ブromo、又はヨードである。特定の実施態様において、 R^1 は、フルオロ又はクロロである。特定の実施態様において、 R^1 はニトロである。特定の実施態様において、 R^1 は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている C_{1-6} アルキルである。特定の実施態様において、 R^1 は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている C_{2-6} アルケニルである。特定の実施態様において、 R^1 は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている C_{2-6} アルキニルである。特定の実施態様において、 R^1 は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている C_{3-7} シクロアルキルである。特定の実施態様において、 R^1 は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている C_{6-14} アリールである。特定の実施態様において、 R^1 は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている C_{7-15} アラルキルである。特定の実施態様において、 R^1 は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されているヘテロアリールである。特定の実施態様において、 R^1 は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されているヘテロシクリルである。

40

【0134】

特定の実施態様において、 R^1 は $-C(O)R^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は、本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、 R^1 は $-C(O)OR^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は、本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、 R^1 は $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1b} 及び R^{1c} は、それぞれ本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、

50

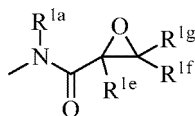
30

特定の実施態様において、 R^1 は $-C(O)CR^{1e}=CR^{1f}CR^{1g}$ であり、ここで、 R^{1e} 、 R^{1f} 、及び R^{1g} は、それぞれ本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、 R^1 は

CC(=O)C1OC(R1)(R2)C1

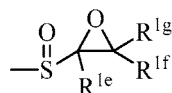
40

【化 7 3】

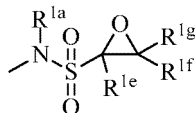


50

^gは、それぞれ本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、 R^1 は
【化 7 4】



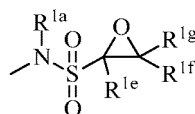
であり、ここで、 R^{1e} 、 R^{1f} 、及び R^{1g} は、それぞれ本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、 R^1 は $-NR^{1a}S(O)CR^{1e}=CR^{1f}CR^{1g}$ であり、ここで、 R^{1a} 、 R^{1e} 、 R^{1f} 、及び R^{1g} は、それぞれ本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、 R^1 は
【化 7 5】



10

であり、ここで、 R^{1a} 、 R^{1e} 、 R^{1f} 、及び R^{1g} は、それぞれ本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、 R^1 は特定の実施態様であり、 R^1 は $-NR^{1a}S(O_2)CR^{1e}=CR^{1f}CR^{1g}$ であり、ここで、 R^{1a} 、 R^{1e} 、 R^{1f} 、及び R^{1g} は、それぞれ本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、 R^1 は

【化 7 6】



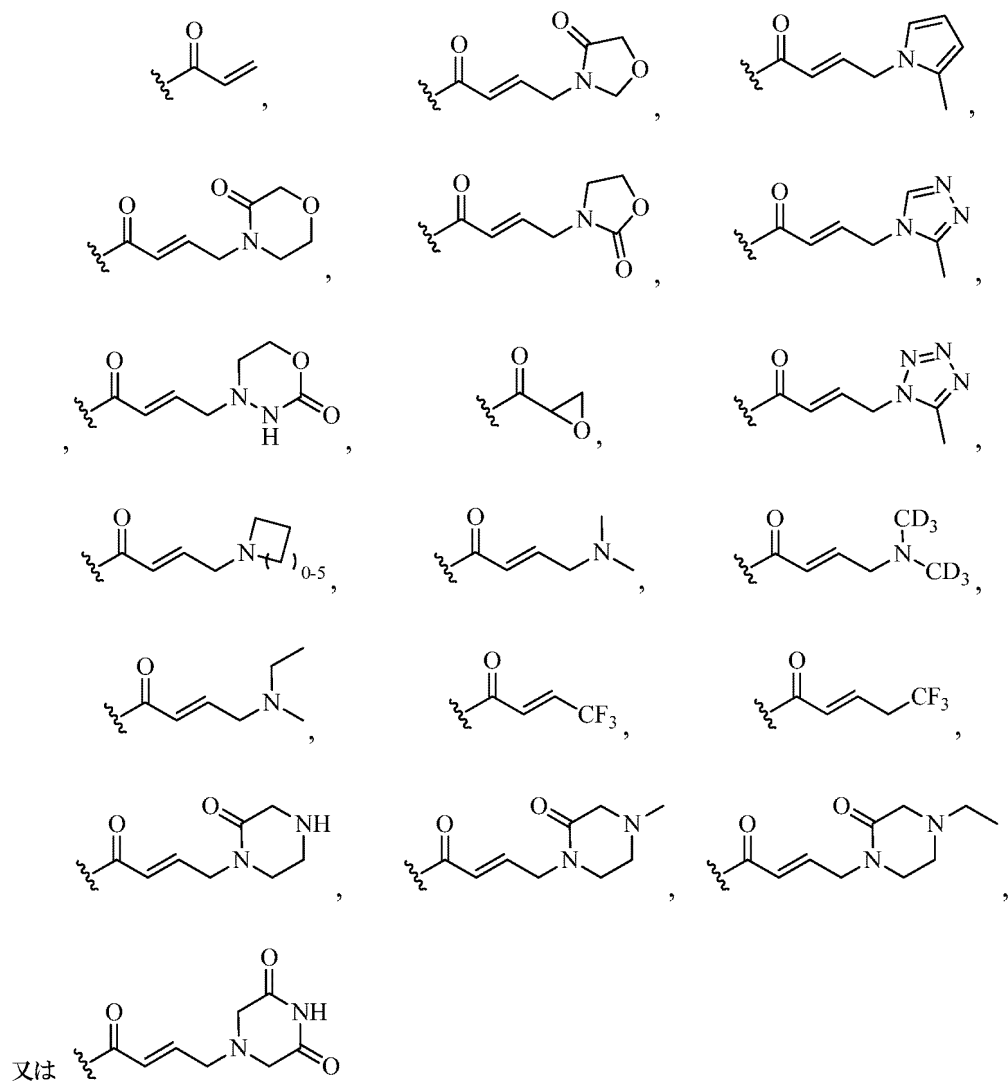
20

であり、ここで、 R^{1a} 、 R^{1e} 、 R^{1f} 、及び R^{1g} は、それぞれ本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、 R^{1a} 、 R^{1e} 、 R^{1f} 、及び R^{1g} は全て水素である。

【0 1 3 6】

特定の実施態様において、 R^1 は下記から選択される：

【化 7 7】

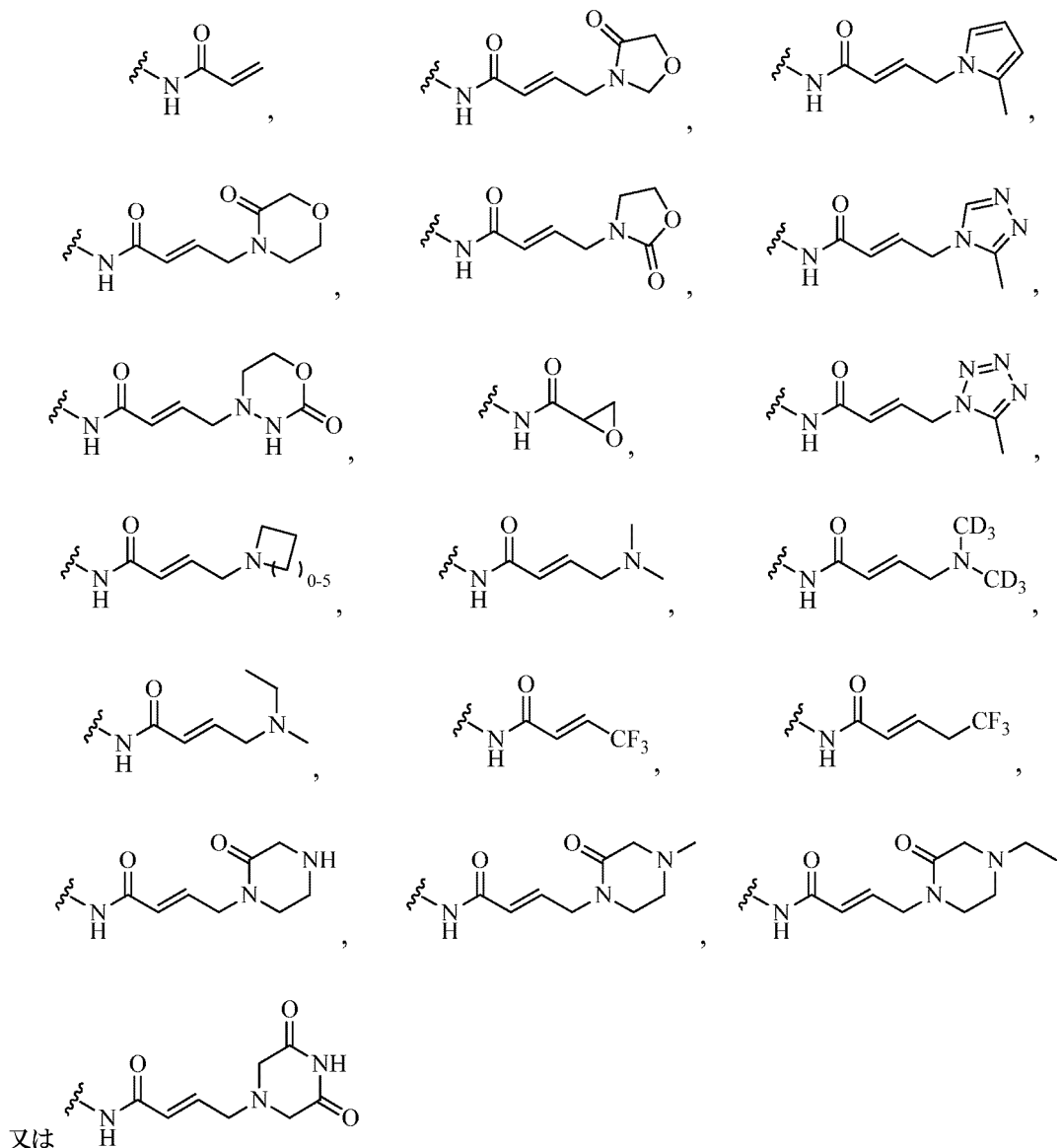


。

【 0 1 3 7】

特定の実施態様において、R¹は下記から選択される：

【化 7 8】



10

20

30

。

【0138】

特定の実施態様において、 R^2 は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている C_{1-6} アルキルである。特定の実施態様において、 R^2 は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている C_{2-6} アルケニルである。特定の実施態様において、 R^2 は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている C_{2-6} アルキニルである。特定の実施態様において、 R^2 は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている C_{3-7} シクロアルキルである。特定の実施態様において、 R^2 は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている C_{6-14} アリールである。特定の
 40 実施態様において、 R^2 は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている6員～10員の単環式又は二環式アリールである。特定の実施態様において、 R^2 は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されているフェニルである。特定の実施態様において、 R^2 は、フェニル又はメチル-フェニルである。特定の実施態様において、 R^2 は、フェニル、3-メチル-フェニル、又は4-((2-(メチルカルバモイル)ピリジン-4-イル)オキシ)フェニルである。特定の
 50 実施態様において、 R^2 は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている C_{7-15} アラルキルである。特定の実施態様において、 R^2 は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されているヘテロアリールである。特定の実施態様において、 R^2 は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている5員～10員のヘテロアリールである。特定の実施態様において、 R^2 は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている、N、O、及びSから選択される1～4つのヘテ

口原子を含む5員～10員のヘテロアリールである。特定の実施態様において、 R^2 は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている単環式ヘテロアリールである。特定の実施態様において、 R^2 は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている5員ヘテロアリールである。特定の実施態様において、 R^2 は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている6員ヘテロアリールである。特定の実施態様において、 R^2 は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されているピリジニル又はピリダジニルである。特定の実施態様において、 R^2 は、ヒドロキシ-ピリジニル、メトキシ-ピリジニル、メチル-ピリジニル、ジフルオロメチル-ピリジニル、トリフルオロメチル-ピリジニル、メチルアミノカルボニル-ピリジニル、又はメチル-ピリダジニルである。特定の実施態様において、 R^2 は、2-ヒドロキシ-ピリジン-4-イル、2-メトキシ-ピリジン-4-イル、2-メチル-ピリジン-4-イル、2-モノフルオロメチル-ピリジン-4-イル、2-ジフルオロメチル-ピリジン-4-イル、2-トリフルオロメチル-ピリジン-4-イル、2-メチルアミノカルボニル-ピリジン-4-イル、又は3-メチル-ピリダジン-5-イルである。特定の実施態様において、 R^2 は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている二環式ヘテロアリールである。特定の実施態様において、 R^2 は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている5,6-縮合ヘテロアリールである。特定の実施態様において、 R^2 は、それぞれ1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている、ベンゾ[c][1,2,5]オキソジアゾリル又はベンゾ[c][1,2,5]チオジアゾリルである。特定の実施態様において、 R^2 は、それぞれ1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている、ベンゾ[c][1,2,5]オキソジアゾール-5-イル又はベンゾ[c][1,2,5]チオジアゾール-5-イルである。特定の実施態様において、 R^2 は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されているヘテロシクリルである。特定の実施態様において、 R^2 は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている、N、O、及びSから選択される1～4つのヘテロ原子を含む4員～12員の単環式又は二環式のヘテロシクリルである。

【0139】

特定の実施態様において、 R^4 は水素である。特定の実施態様において、 R^4 はシアノである。特定の実施態様において、 R^4 はハロである。特定の実施態様において、 R^4 は、フルオロ、クロロ、ブロモ、又はヨードである。特定の実施態様において、 R^4 はニトロである。特定の実施態様において、 R^4 は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている C_{1-6} アルキルである。特定の実施態様において、 R^4 は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている C_{2-6} アルケニルである。特定の実施態様において、 R^4 は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている C_{2-6} アルキニルである。特定の実施態様において、 R^4 は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている C_{3-7} シクロアルキルである。特定の実施態様において、 R^4 は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている C_{6-14} アリールである。特定の実施態様において、 R^4 は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている C_{7-15} アラルキルである。特定の実施態様において、 R^4 は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されているヘテロアリールである。特定の実施態様において、 R^4 は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されているヘテロシクリルである。

【0140】

特定の実施態様において、 R^4 は $-C(O)R^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は、本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、 R^4 は $-C(O)OR^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は、本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、 R^4 は $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1b} 及び R^{1c} は、それぞれ本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、 R^4 は $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1a} 、 R^{1b} 、及び R^{1c} は、それぞれ本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、 R^4 は $-OR^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は、本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、 R^4 は $-OC(O)R^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は、本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、 R^4 は $-OC(O)OR^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は、本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、 R^4 は $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1b} 及び R^{1c} は、それぞれ本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、 R^4 は $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1a} 、 R^{1b} 、及び R^{1c} は、それぞれ本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、 R^4 は $-OS(O)R^{1a}$

であり、ここで、 R^{1a} は、本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、 R^4 は $-OS(O)_2R^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は、本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、 R^4 は $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1b} 及び R^{1c} は、それぞれ本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、 R^4 は $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1b} 及び R^{1c} は、それぞれ本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、 R^4 は $-NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1b} 及び R^{1c} は、それぞれ本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、 R^4 は $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ であり、ここで、 R^{1a} 及び R^{1d} は、それぞれ本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、 R^4 は $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ であり、ここで、 R^{1a} 及び R^{1d} は、それぞれ本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、 R^4 は $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1a} 、 R^{1b} 、及び R^{1c} は、それぞれ本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、 R^4 は $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、及び R^{1d} は、それぞれ本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、 R^4 は $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ であり、ここで、 R^{1a} 及び R^{1d} は、それぞれ本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、 R^4 は $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ であり、ここで、 R^{1a} 及び R^{1d} はそれぞれ本明細書に定義されている。特定の実施態様において、 R^4 は $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1a} 、 R^{1b} 、及び R^{1c} は、それぞれ本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、 R^4 は $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1a} 、 R^{1b} 、及び R^{1c} は、それぞれ本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、 R^4 は $-SR^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は、本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、 R^4 は $-S(O)R^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は、本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、 R^4 は $-S(O)_2R^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は、本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、 R^4 は $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1b} 及び R^{1c} は、それぞれ本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、 R^4 は $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1b} 及び R^{1c} は、それぞれ本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、 2 つの R^4 は結合して $=O$ を形成する。

【0141】

特定の実施態様において、 R^5 は水素である。特定の実施態様において、 R^5 はシアノである。特定の実施態様において、 R^5 はハロである。特定の実施態様において、 R^5 は、フルオロ、クロロ、ブロモ、又はヨードである。特定の実施態様において、 R^5 はニトロである。特定の実施態様において、 R^5 は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている C_{1-6} アルキルである。特定の実施態様において、 R^5 は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている C_{2-6} アルケニルである。特定の実施態様において、 R^5 は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている C_{2-6} アルキニルである。特定の実施態様において、 R^5 は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている C_{3-7} シクロアルキルである。特定の実施態様において、 R^5 は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている C_{6-14} アリールである。特定の実施態様において、 R^5 は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている C_{7-15} アラルキルである。特定の実施態様において、 R^5 は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されているヘテロアリールである。特定の実施態様において、 R^5 は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されているヘテロシクリルである。特定の実施態様において、 R^5 は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されているピペラジニルである。特定の実施態様において、 R^5 は4-アセチルピペラジニルである。

【0142】

特定の実施態様において、 R^5 は $-C(O)R^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は、本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、 R^5 は $-C(O)OR^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は、本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、 R^5 は $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1b} 及び R^{1c} は、それぞれ本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、 R^5 は $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1a} 、 R^{1b} 、及び R^{1c} は、それぞれ本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、 R^5 は $-OR^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は、本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、 R^5 は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている $-OC_{1-6}$ アルキルである。特定の実施態様において、 R^5 は、1つ以上の置

換基Qにより任意に置換されている-OCH₃である。特定の実施態様において、R⁵はトリフルオロメトキシである。特定の実施態様において、R⁵は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている-O-ヘテロシクリルである。特定の実施態様において、R⁵は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている-O-ピペリジルである。特定の実施態様において、R⁵は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されているピペリド-4-イルオキシである。特定の実施態様において、R⁵は1-エチル-ピペリド-4-イルオキシである。特定の実施態様において、R⁵は-OC(O)R^{1a}であり、ここで、R^{1a}は、本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、R⁵は-OC(O)OR^{1a}であり、ここで、R^{1a}は、本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、R⁵は-OC(O)NR^{1b}R^{1c}であり、ここで、R^{1b}及びR^{1c}は、それぞれ本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、R⁵は-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}であり、ここで、R^{1a}、R^{1b}、及びR^{1c}は、それぞれ本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、R⁵は-OS(O)R^{1a}であり、ここで、R^{1a}は、本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、R⁵は-OS(O)₂R^{1a}であり、ここで、R^{1a}は、本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、R⁵は-OS(O)NR^{1b}R^{1c}であり、ここで、R^{1b}及びR^{1c}は、それぞれ本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、R⁵は-OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}であり、ここで、R^{1b}及びR^{1c}は、それぞれ本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、R⁵は-NR^{1b}R^{1c}であり、ここで、R^{1b}及びR^{1c}は、それぞれ本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、R⁵は-NR^{1a}C(O)R^{1d}であり、ここで、R^{1a}及びR^{1d}は、それぞれ本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、R⁵は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている-NHC(O)-C₁₋₆アルキルである。特定の実施態様において、R⁵は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている-NHC(O)-メチルである。特定の実施態様において、R⁵はアセトアミドである。特定の実施態様において、R⁵は-NR^{1a}C(O)OR^{1d}であり、ここで、R^{1a}及びR^{1d}は、それぞれ本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、R⁵は-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}であり、ここで、R^{1a}、R^{1b}、及びR^{1c}は、それぞれ本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、R⁵は-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}であり、ここで、R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、及びR^{1d}は、それぞれ本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、R⁵は-NR^{1a}S(O)R^{1d}であり、ここで、R^{1a}及びR^{1d}は、それぞれ本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、R⁵は-NR^{1a}S(O)₂R^{1d}であり、ここで、R^{1a}及びR^{1d}はそれぞれ本明細書に定義されている。特定の実施態様において、R⁵は-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}であり、ここで、R^{1a}、R^{1b}、及びR^{1c}は、それぞれ本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、R⁵は-NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}であり、ここで、R^{1a}、R^{1b}、及びR^{1c}は、それぞれ本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、R⁵は-SR^{1a}であり、ここで、R^{1a}は、本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、R⁵は-S(O)R^{1a}であり、ここで、R^{1a}は、本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、R⁵は-S(O)₂R^{1a}であり、ここで、R^{1a}は、本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、R⁵は-S(O)NR^{1b}R^{1c}であり、ここで、R^{1b}及びR^{1c}は、それぞれ本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、R⁵は-S(O)₂NR^{1b}R^{1c}であり、ここで、R^{1b}及びR^{1c}は、それぞれ本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、2つのR⁵は結合して=Oを形成する。

【0143】

特定の実施態様において、R⁶は水素である。特定の実施態様において、R⁶はシアノである。特定の実施態様において、R⁶はハロである。特定の実施態様において、R⁶は、フルオロ、クロロ、ブロモ、又はヨードである。特定の実施態様において、R⁶はニトロである。特定の実施態様において、R⁶は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されているC₁₋₆アルキルである。特定の実施態様において、R⁶は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されているC₂₋₆アルケニルである。特定の実施態様において、R⁶は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されているC₂₋₆アルキニルである。特定の実施態様において、R⁶は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されているC₃₋₇シクロアルキルである。特定の実施態様において、R⁶は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されているC₆₋₁₄アリールである。特定の実施態様において、R⁶は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されているC₇₋₁₅アラルキ

ルである。特定の実施態様において、 R^6 は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されているヘテロアリールである。特定の実施態様において、 R^6 は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されているヘテロシクリルである。

【0144】

特定の実施態様において、 R^6 は $-C(O)R^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は、本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、 R^6 は $-C(O)OR^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は、本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、 R^6 は $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1b} 及び R^{1c} は、それぞれ本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、 R^6 は $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1a} 、 R^{1b} 、及び R^{1c} は、それぞれ本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、 R^6 は $-OR^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は、本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、 R^6 は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている $-O-C_{1-6}$ アルキルである。特定の実施態様において、 R^6 は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている $-O$ -エチルである。特定の実施態様において、 R^6 は2-メトキシ-エトキシである。特定の実施態様において、 R^6 は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている $-O$ -ヘテロシクリルである。特定の実施態様において、 R^6 は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている $-O$ -ピペリジルである。特定の実施態様において、 R^6 は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されているピペリド-4-イルオキシである。特定の実施態様において、 R^6 は1-エチル-ピペリド-4-イルオキシである。特定の実施態様において、 R^6 は $-OC(O)R^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は、本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、 R^6 は $-OC(O)OR^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は、本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、 R^6 は $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1b} 及び R^{1c} は、それぞれ本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、 R^6 は $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1a} 、 R^{1b} 、及び R^{1c} は、それぞれ本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、 R^6 は $-OS(O)R^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は、本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、 R^6 は $-OS(O)_2R^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は、本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、 R^6 は $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1b} 及び R^{1c} は、それぞれ本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、 R^6 は $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1b} 及び R^{1c} は、それぞれ本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、 R^6 は $-NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1b} 及び R^{1c} は、それぞれ本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、 R^6 は $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ であり、ここで、 R^{1a} 及び R^{1d} は、それぞれ本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、 R^6 は $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ であり、ここで、 R^{1a} 及び R^{1d} は、それぞれ本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、 R^6 は $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1a} 、 R^{1b} 、及び R^{1c} は、それぞれ本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、 R^6 は $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、及び R^{1d} は、それぞれ本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、 R^6 は $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ であり、ここで、 R^{1a} 及び R^{1d} は、それぞれ本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、 R^6 は $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ であり、ここで、 R^{1a} 及び R^{1d} はそれぞれ本明細書に定義されている。特定の実施態様において、 R^6 は $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1a} 、 R^{1b} 、及び R^{1c} は、それぞれ本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、 R^6 は $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1a} 、 R^{1b} 、及び R^{1c} は、それぞれ本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、 R^6 は $-SR^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は、本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、 R^6 は $-S(O)R^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は、本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、 R^6 は $-S(O)_2R^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は、本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、 R^6 は $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1b} 及び R^{1c} は、それぞれ本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、 R^6 は $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1b} 及び R^{1c} は、それぞれ本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、2つの R^6 は結合して $=O$ を形成する。

【0145】

特定の実施態様において、 R^7 は水素である。特定の実施態様において、 R^7 はシアノである。特定の実施態様において、 R^7 はハロである。特定の実施態様において、 R^7 は、フルオロ、クロロ、ブロモ、又はヨードである。特定の実施態様において、 R^7 はクロロである。特定の実施態様において、 R^7 はブロモである。特定の実施態様において、 R^7 はニトロである。特定の実施態様において、 R^7 は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている C_{1-6} アルキルである。特定の実施態様において、 R^7 は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている C_{2-6} アルケニルである。特定の実施態様において、 R^7 は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている C_{2-6} アルキニルである。特定の実施態様において、 R^7 は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている C_{3-7} シクロアルキルである。特定の実施態様において、 R^7 は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている C_{6-14} アリールである。特定の実施態様において、 R^7 は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている C_{7-15} アラールキルである。特定の実施態様において、 R^7 は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されているヘテロアリールである。特定の実施態様において、 R^7 は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されているヘテロシクリルである。

【0146】

特定の実施態様において、 R^7 は $-C(O)R^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は、本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、 R^7 は $-C(O)OR^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は、本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、 R^7 は $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1b} 及び R^{1c} は、それぞれ本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、 R^7 は $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1a} 、 R^{1b} 、及び R^{1c} は、それぞれ本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、 R^7 は $-OR^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は、本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、 R^7 は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている $-O-C_{1-6}$ アルキルである。特定の実施態様において、 R^7 は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている $-O$ -エチルである。特定の実施態様において、 R^7 は2-メトキシ-エトキシである。特定の実施態様において、 R^7 は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている $-O$ -ヘテロシクリルである。特定の実施態様において、 R^7 は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている $-O$ -ピペリジルである。特定の実施態様において、 R^7 は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されているピペリド-4-イルオキシである。特定の実施態様において、 R^6 は、1-エチル-ピペリド-4-イルオキシ、1-アセチル-ピペリド-4-イルオキシ、又は1-アクリロイル-ピペリド-4-イルオキシである。特定の実施態様において、 R^7 は $-OC(O)R^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は、本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、 R^7 は $-OC(O)OR^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は、本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、 R^7 は $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1b} 及び R^{1c} は、それぞれ本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、 R^7 は $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1a} 、 R^{1b} 、及び R^{1c} は、それぞれ本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、 R^7 は $-OS(O)R^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は、本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、 R^7 は $-OS(O)_2R^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は、本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、 R^7 は $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1b} 及び R^{1c} は、それぞれ本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、 R^7 は $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1b} 及び R^{1c} は、それぞれ本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、 R^7 は $-NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1b} 及び R^{1c} は、それぞれ本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、 R^7 は $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ であり、ここで、 R^{1a} 及び R^{1d} は、それぞれ本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、 R^7 は $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ であり、ここで、 R^{1a} 及び R^{1d} は、それぞれ本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、 R^7 は $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1a} 、 R^{1b} 、及び R^{1c} は、それぞれ本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、 R^7 は $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、及び R^{1d} は、それぞれ本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、 R^7 は $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ であり、ここで、 R^{1a} 及び R^{1d} は、それぞれ本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、 R^7 は $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ であり、ここで、 R^{1a} 及び R^{1d} はそれぞれ本明細書に定義されてい

10

20

30

40

50

る。特定の実施態様において、 R^7 は $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1a} 、 R^{1b} 、及び R^{1c} は、それぞれ本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、 R^7 は $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1a} 、 R^{1b} 、及び R^{1c} は、それぞれ本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、 R^7 は $-SR^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は、本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、 R^7 は $-S(O)R^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は、本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、 R^7 は $-S(O)_2R^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は、本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、 R^7 は $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1b} 及び R^{1c} は、それぞれ本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、 R^7 は $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1b} 及び R^{1c} は、それぞれ本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、2つの R^7 は結合して、 $=O$ を形成する。

10

【0147】

特定の実施態様において、 R^{2n} は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている C_{1-6} アルキルである。特定の実施態様において、 R^{2n} は、それぞれ1つ以上の置換基Qにより任意に置換されているメチル又はエチルである。特定の実施態様において、 R^{2n} は、メチル、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、又はトリフルオロメチルである。特定の実施態様において、 R^{2n} は $-OR^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は、本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、 R^{2n} は $-OH$ である。特定の実施態様において、 R^{2n} は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている $-O-C_{1-6}$ アルキルである。特定の実施態様において、 R^{2n} はメトキシである。

20

【0148】

特定の実施態様において、 R^{3n} は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている C_{1-6} アルキルである。特定の実施態様において、 R^{3n} は、それぞれ1つ以上の置換基Qにより任意に置換されているメチル又はエチルである。特定の実施態様において、 R^{3n} は、メチル、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、又はトリフルオロメチルである。特定の実施態様において、 R^{3n} は $-OR^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は、本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、 R^{3n} は $-OH$ である。特定の実施態様において、 R^{3n} は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている $-O-C_{1-6}$ アルキルである。特定の実施態様において、 R^{3n} はメトキシである。

【0149】

特定の実施態様において、 R^{5a} は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている C_{1-6} アルキルである。特定の実施態様において、 R^{5a} は、それぞれ1つ以上の置換基Qにより任意に置換されているメチル又はエチルである。特定の実施態様において、 R^{5a} は、トリフルオロメチル又は2-メトキシエチルである。特定の実施態様において、 R^{5a} は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている C_{2-6} アルケニルである。特定の実施態様において、 R^{5a} は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている C_{2-6} アルキニルである。特定の実施態様において、 R^{5a} は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている C_{3-7} シクロアルキルである。特定の実施態様において、 R^{5a} は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている C_{6-14} アリールである。特定の実施態様において、 R^{5a} は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている C_{7-15} アラルキルである。特定の実施態様において、 R^{5a} は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されているヘテロアリールである。特定の実施態様において、 R^{5a} は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されているヘテロシクリルである。特定の実施態様において、 R^{5a} は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されているピペリジルである。特定の実施態様において、 R^{5a} は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されているピペリド-4-イルである。特定の実施態様において、 R^{5a} は、1-エチル-ピペリド-4-イルである。

30

40

【0150】

特定の実施態様において、 R^{6a} は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている C_{1-6} アルキルである。特定の実施態様において、 R^{6a} は、それぞれ1つ以上の置換基Qにより任意に置換されているメチル又はエチルである。特定の実施態様において、 R^{6a} は、トリフ

50

ルオロメチル又は2-メトキシエチルである。特定の実施態様において、 R^{6a} は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている C_{2-6} アルケニルである。特定の実施態様において、 R^{6a} は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている C_{2-6} アルキニルである。特定の実施態様において、 R^{6a} は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている C_{3-7} シクロアルキルである。特定の実施態様において、 R^{6a} は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている C_{6-14} アリールである。特定の実施態様において、 R^{6a} は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている C_{7-15} アラルキルである。特定の実施態様において、 R^{6a} は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されているヘテロアリールである。特定の実施態様において、 R^{6a} は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されているヘテロシクリルである。特定の実施態様において、 R^{6a} は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されているピペリジルである。特定の実施態様において、 R^{6a} は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されているピペリド-4-イルである。特定の実施態様において、 R^{6a} は、1-エチル-ピペリド-4-イルである。

10

【0151】

特定の実施態様において、 R^{6a} は $-C(O)R^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は、本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、 R^{6a} は $-C(O)OR^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は、本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、 R^{6a} は $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1b} 及び R^{1c} は、それぞれ本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、 R^{6a} は $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1a} 、 R^{1b} 、及び R^{1c} は、それぞれ本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、 R^{6a} は $-NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1b} 及び R^{1c} は、それぞれ本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、 R^{6a} は $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ であり、ここで、 R^{1a} 及び R^{1d} は、それぞれ本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、 R^{6a} は $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ であり、ここで、 R^{1a} 及び R^{1d} は、それぞれ本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、 R^{6a} は $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1a} 、 R^{1b} 、及び R^{1c} は、それぞれ本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、 R^{6a} は $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、及び R^{1d} は、それぞれ本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、 R^{6a} は $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ であり、ここで、 R^{1a} 及び R^{1d} は、それぞれ本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、 R^{6a} は $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ であり、ここで、 R^{1a} 及び R^{1d} はそれぞれ本明細書に定義されている。特定の実施態様において、 R^{6a} は $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1a} 、 R^{1b} 、及び R^{1c} は、それぞれ本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、 R^{6a} は $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1a} 、 R^{1b} 、及び R^{1c} は、それぞれ本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、 R^{6a} は $-S(O)R^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は、本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、 R^{6a} は $-S(O)_2R^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は、本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、 R^{6a} は $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1b} 及び R^{1c} は、それぞれ本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、 R^{6a} は $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1b} 及び R^{1c} は、それぞれ本明細書に定義される通りである。

20

30

【0152】

特定の実施態様において、 R^{7a} は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている C_{4-6} アルキルである。特定の実施態様において、 R^{7a} は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている C_{2-6} アルケニルである。特定の実施態様において、 R^{7a} は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている C_{2-6} アルキニルである。特定の実施態様において、 R^{7a} は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている C_{3-7} シクロアルキルである。特定の実施態様において、 R^{7a} は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている C_{6-14} アリールである。特定の実施態様において、 R^{7a} は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている C_{7-15} アラルキルである。特定の実施態様において、 R^{7a} は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されているヘテロアリールである。特定の実施態様において、 R^{7a} は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されているヘテロシクリルである。

40

【0153】

50

特定の実施態様において、 R^{7b} は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている C_{4-6} アルキルである。特定の実施態様において、 R^{7b} は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている C_{2-6} アルケニルである。特定の実施態様において、 R^{7b} は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている C_{2-6} アルキニルである。特定の実施態様において、 R^{7b} は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている C_{3-7} シクロアルキルである。特定の実施態様において、 R^{7b} は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている C_{6-14} アリールである。特定の実施態様において、 R^{7b} は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている C_{7-15} アラルキルである。特定の実施態様において、 R^{7b} は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されているヘテロアリールである。特定の実施態様において、 R^{7b} は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されているヘテロシクリルである。

10

【0154】

特定の実施態様において、 R^{7c} は水素である。特定の実施態様において、 R^{7c} は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている C_{4-6} アルキルである。特定の実施態様において、 R^{7c} は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている C_{2-6} アルケニルである。特定の実施態様において、 R^{7c} は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている C_{2-6} アルキニルである。特定の実施態様において、 R^{7c} は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている C_{3-7} シクロアルキルである。特定の実施態様において、 R^{7c} は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている C_{6-14} アリールである。特定の実施態様において、 R^{7c} は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている C_{7-15} アラルキルである。特定の実施態様において、 R^{7c} は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されているヘテロアリールである。特定の実施態様において、 R^{7c} は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されているヘテロシクリルである。

20

【0155】

特定の実施態様において、 R^{7b} と R^{7c} とは、それらが結合しているN原子と共に、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されているヘテロシクリルを形成する。

【0156】

特定の実施態様において、 L^1 は結合である。特定の実施態様において、 L^1 は-O-である。特定の実施態様において、 L^1 は-S-である。特定の実施態様において、 L^1 は-N(R^{1A})-であり、ここで、 R^{1A} は、本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、 L^1 は-N(R^{1A})-であり、ここで、 R^{1A} は、水素又はメチルである。特定の実施態様において、 L^1 は-C($R^{1A}R^{1B}$)-であり、ここで、 R^{1A} 及び R^{1B} は、それぞれ本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、 L^1 は-CH₂-である。

30

【0157】

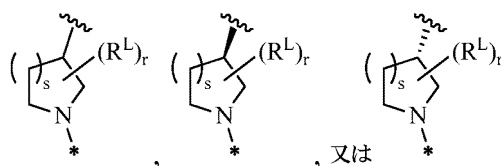
特定の実施態様において、 L^2 は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている C_{3-10} シクロアルキレンである。特定の実施態様において、 L^2 は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている C_{6-14} アリーレンである。特定の実施態様において、 L^2 は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている C_{7-15} アラルキレンである。特定の実施態様において、 L^2 は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されているヘテロアリーレンである。特定の実施態様において、 L^2 は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されているヘテロシクリレンである。

40

【0158】

特定の実施態様において、 L^2 は下記である：

【化79】



(式中、sは、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、又は10の整数であり；且つ

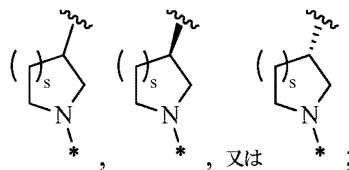
50

R^L 及び r は、それぞれ本明細書に定義される通りである)。

【0159】

特定の実施態様において、 L^2 は下記である：

【化80】



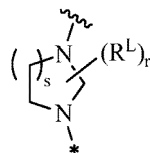
(式中、 s は、本明細書に定義される通りである)。

10

【0160】

特定の実施態様において、 L^2 は下記である：

【化81】



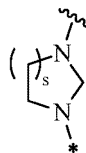
(式中、 R^L 、 r 、及び s は、それぞれ本明細書に定義される通りである)。

【0161】

20

特定の実施態様において、 L^2 は下記である：

【化82】

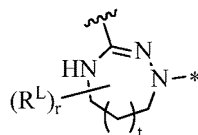


(式中、 s は、本明細書に定義される通りである)。

【0162】

特定の実施態様において、 L^2 は下記である：

【化83】

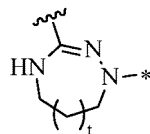


(式中、 t は、0、1、2、3、4、5、又は6の整数であり；且つ R^L 及び r は、それぞれ本明細書に定義される通りである)。

【0163】

特定の実施態様において、 L^2 は下記である：

【化84】



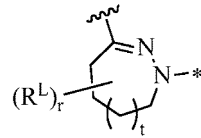
(式中、 t は、本明細書に定義される通りである)。

【0164】

特定の実施態様において、 L^2 は下記である：

40

【化 8 5】

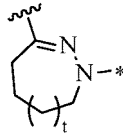


(式中、 R^L 、 r 、及び t は、それぞれ本明細書に定義される通りである)。

【0165】

特定の実施態様において、 L^2 は下記である：

【化 8 6】

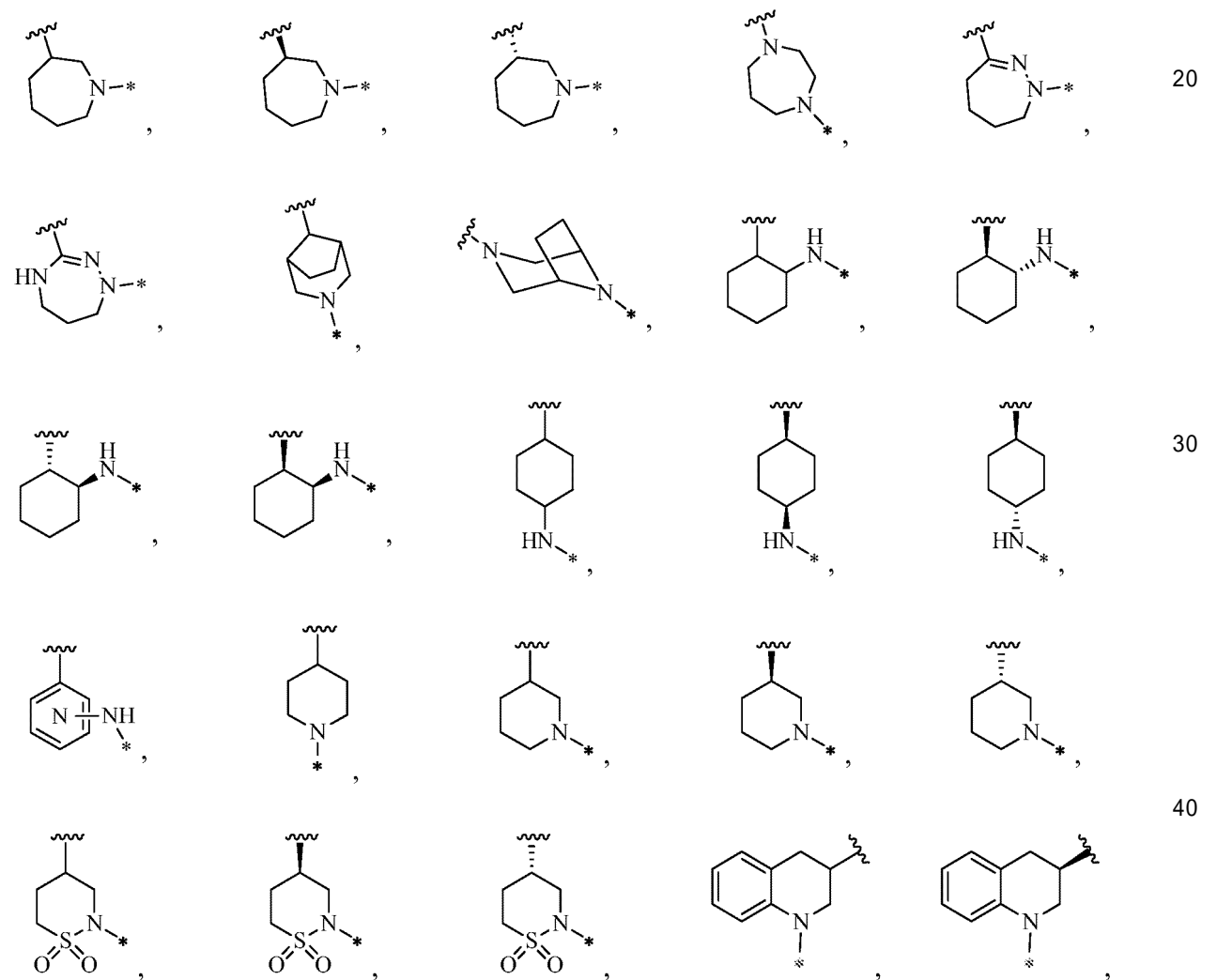


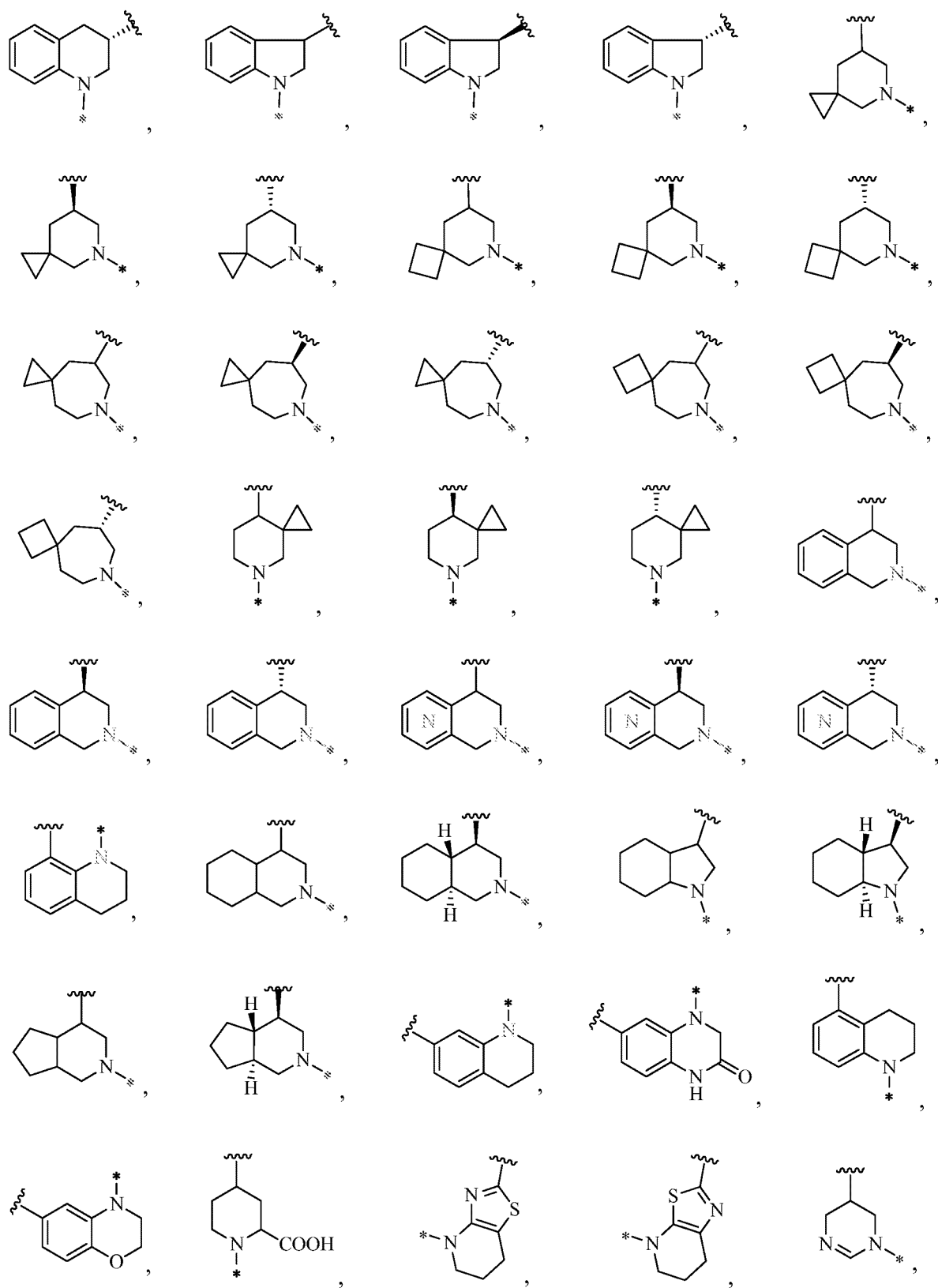
(式中、 t は、本明細書に定義される通りである)。

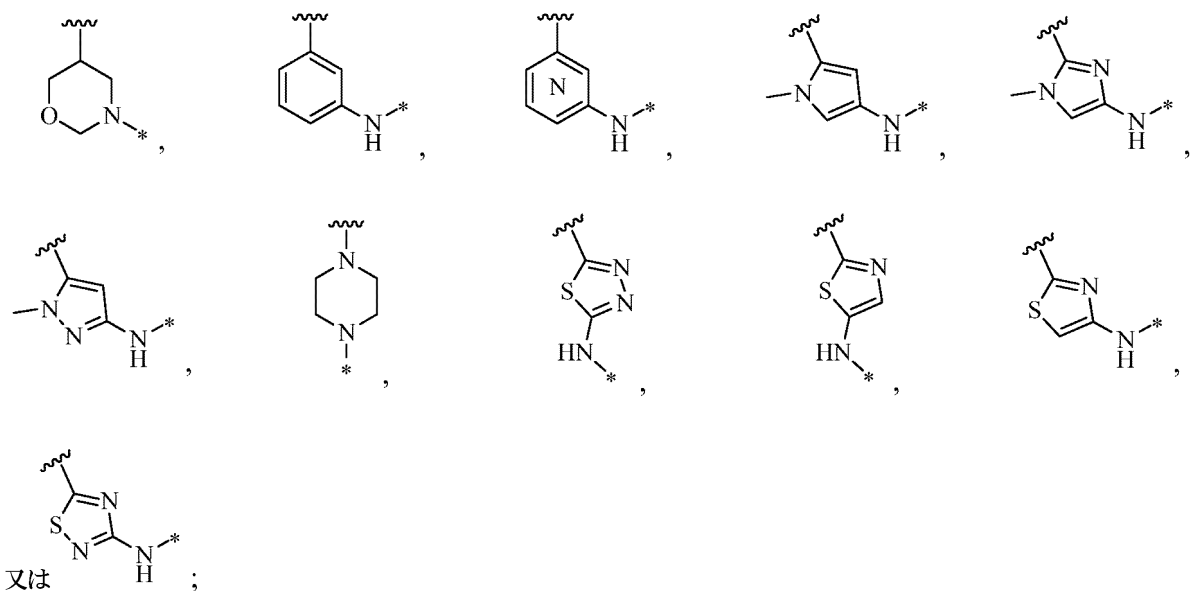
【0166】

特定の実施態様において、 L^1 - L^2 は下記である：

【化 8 7】







10

(式中、記号

【化 8 8】



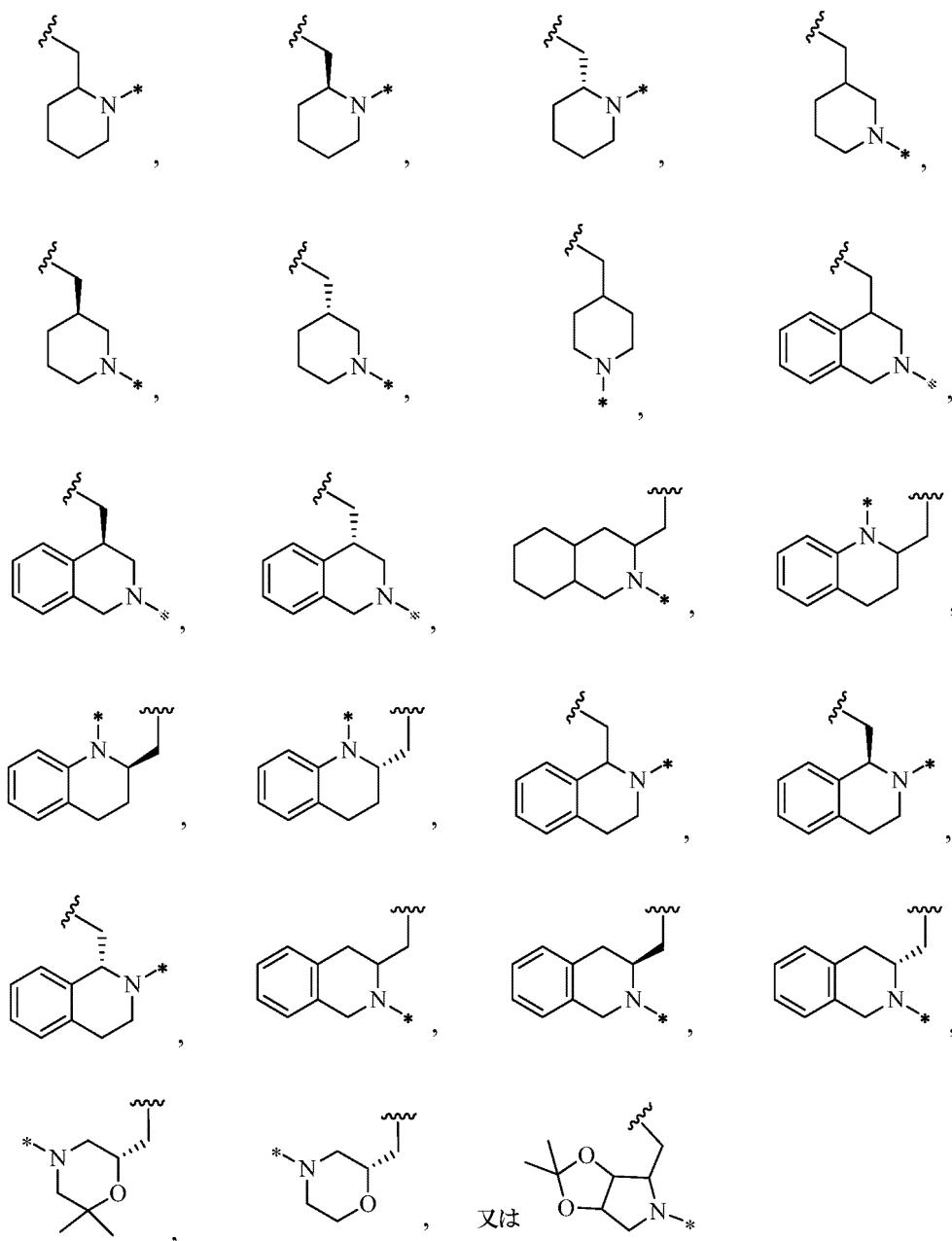
20

は、該6員環が該環中に1~3つのN原子を含むことを表し、各硫黄は任意にスルホキシド又はスルホンとして酸化されている)。

【 0 1 6 7 】

特定の実施態様において、 L^1 - L^2 は下記である：

【化 8 9】



10

20

30

。

【 0 1 6 8 】

特定の実施態様において、Tは結合である。特定の実施態様において、Tは-O-である。特定の実施態様において、Tは-S-である。特定の実施態様において、Tは-N=である。特定の実施態様において、Tは-N(R⁴)-であり、ここで、R⁴は、本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、Tは-C(R⁴)=であり、ここで、R⁴は、本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、Tは-C(R⁴)₂-であり、ここで、R⁴は、本明細書に定義される通りである。

40

【 0 1 6 9 】

特定の実施態様において、Uは結合である。特定の実施態様において、Uは-O-である。特定の実施態様において、Uは-S-である。特定の実施態様において、Uは-N=である。特定の実施態様において、Uは-N(R⁵)-であり、ここで、R⁵は、本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、Uは-C(R⁵)=であり、ここで、R⁵は、本明細書に定義される通りである。特定の実施態様において、Uは-C(R⁵)₂-であり、ここで、R⁵は、本明細書に定義される通りである。

50

【0170】

特定の実施態様において、Vは結合である。特定の実施態様において、Vは-O-である。
 特定の実施態様において、Vは-S-である。特定の実施態様において、Vは-N=である。特定
 の実施態様において、Vは-N(R⁶)-であり、ここで、R⁶は、本明細書に定義される通りである。
 特定の実施態様において、Vは-C(R⁶)=であり、ここで、R⁶は、本明細書に定義される
 通りである。特定の実施態様において、Vは-C(R⁶)₂-であり、ここで、R⁶は、本明細書に
 定義される通りである。

【0171】

特定の実施態様において、Wは結合である。特定の実施態様において、Wは-O-である。
 特定の実施態様において、Wは-S-である。特定の実施態様において、Wは-N=である。特定
 の実施態様において、Wは-N(R⁷)-であり、ここで、R⁷は、本明細書に定義される通りである。
 特定の実施態様において、Wは-C(R⁷)=であり、ここで、R⁷は、本明細書に定義される
 通りである。特定の実施態様において、Wは-C(R⁷)₂-であり、ここで、R⁷は、本明細書に
 定義される通りである。

10

【0172】

特定の実施態様において、XはCである。特定の実施態様において、XはNである。

【0173】

特定の実施態様において、YはCである。特定の実施態様において、YはNである。

【0174】

特定の実施態様において、ZはNR^{2A}であり、ここで、R^{2A}は、本明細書に定義される通り
 である。特定の実施態様において、ZはNHである。特定の実施態様において、ZはCR^{2A}R^{2B}
 であり、ここで、R^{2A}及びR^{2B}は、それぞれ本明細書に定義される通りである。特定の実施
 態様において、ZはCH₂である。

20

【0175】

特定の実施態様において、mは0である。特定の実施態様において、mは1である。特定
 の実施態様において、mは2である。特定の実施態様において、mは3である。特定の実施態様
 において、mは4である。特定の実施態様において、mは5である。特定の実施態様において
 、mは6である。特定の実施態様において、mは7である。特定の実施態様において、mは8で
 ある。特定の実施態様において、mは9である。特定の実施態様において、mは10である。

【0176】

特定の実施態様において、nは0である。特定の実施態様において、nは1である。特定
 の実施態様において、nは2である。特定の実施態様において、nは3である。特定の実施態様
 において、nは4である。特定の実施態様において、nは5である。特定の実施態様において
 、nは6である。

30

【0177】

特定の実施態様において、pは0である。特定の実施態様において、pは1である。特定
 の実施態様において、pは2である。特定の実施態様において、pは3である。

【0178】

特定の実施態様において、qは0である。特定の実施態様において、qは1である。特定
 の実施態様において、qは2である。特定の実施態様において、qは3である。

40

【0179】

特定の実施態様において、rは0である。特定の実施態様において、rは1である。特定
 の実施態様において、rは2である。特定の実施態様において、rは3である。特定の実施態様
 において、rは4である。特定の実施態様において、rは5である。特定の実施態様において
 、rは6である。

【0180】

特定の実施態様において、uは0である。特定の実施態様において、uは1である。特定
 の実施態様において、uは2である。特定の実施態様において、uは3である。

【0181】

特定の実施態様において、vは0である。特定の実施態様において、vは1である。特定

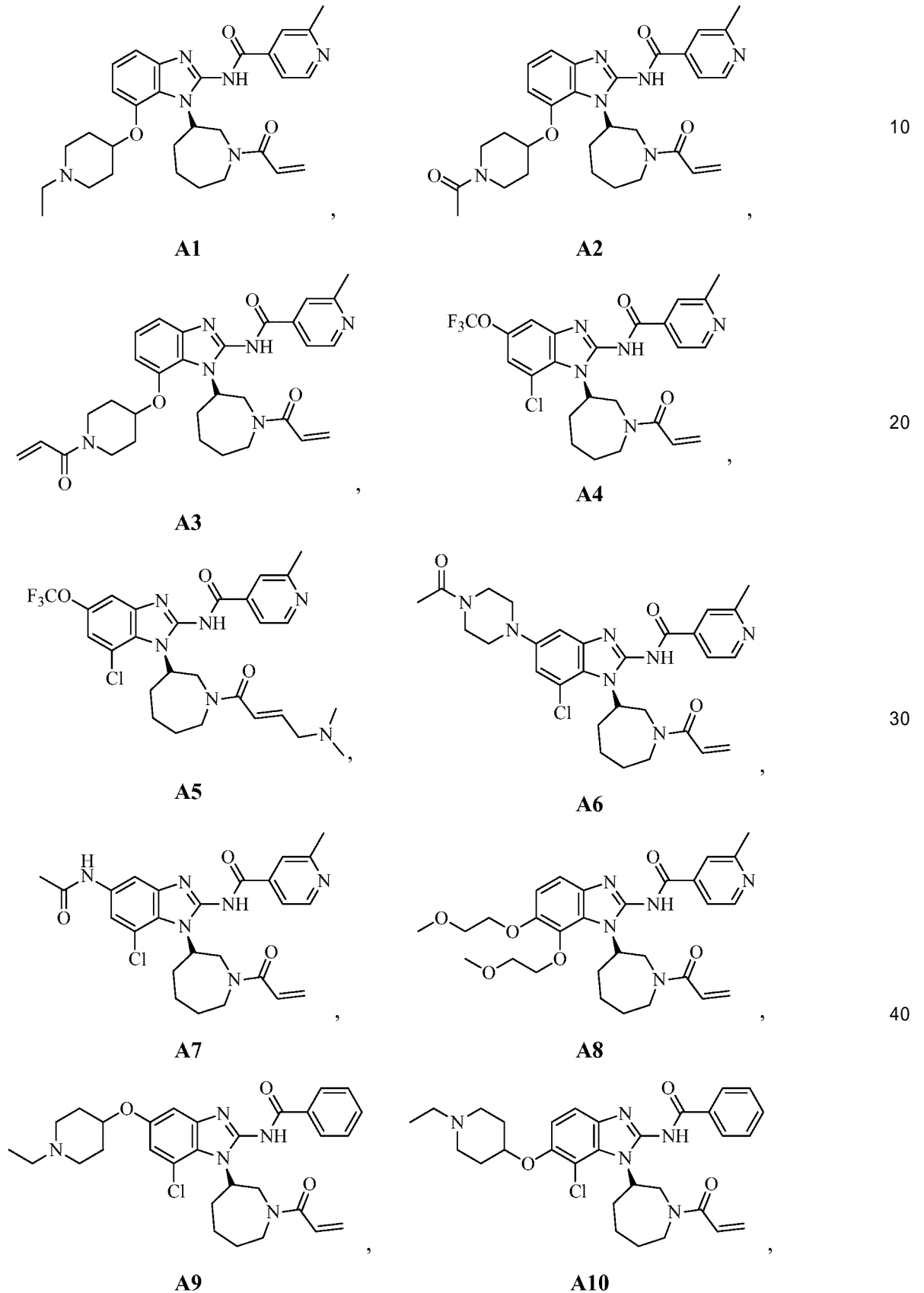
50

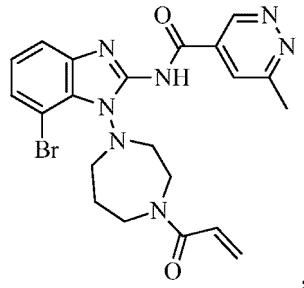
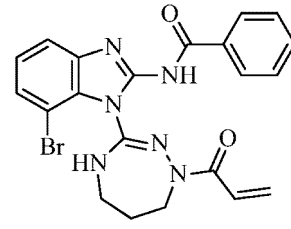
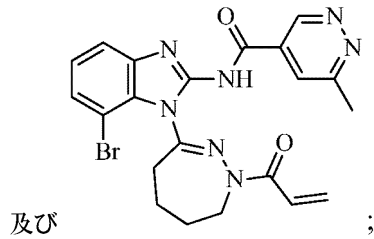
実施態様において、 ν は2である。特定の実施態様において、 ν は3である。

【0182】

一実施態様において、下記からなる群から選択される化合物及びその同位体変種；並びにその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、及びプロドラッグが本明細書に提供される：

【化90】



**A11****A12****A13**

10

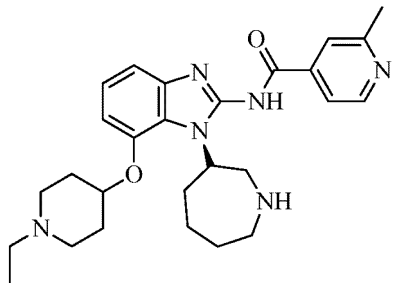
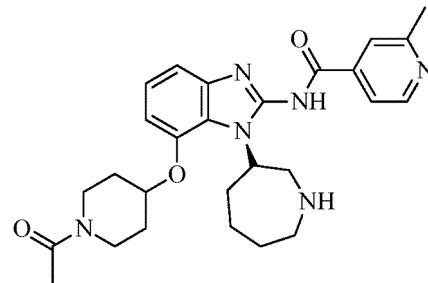
。

【 0 1 8 3 】

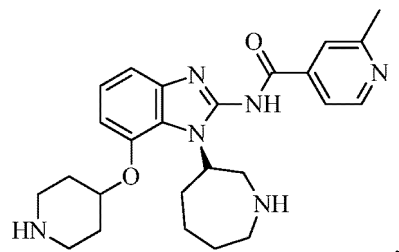
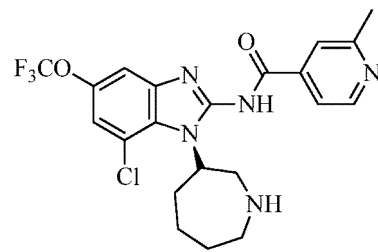
別の実施態様において、下記からなる群から選択される化合物及びその同位体変種；並びにその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、及びプロドラッグが本明細書に提供される：

20

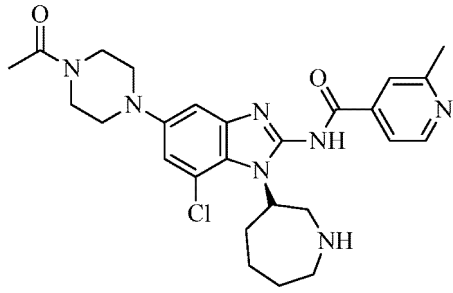
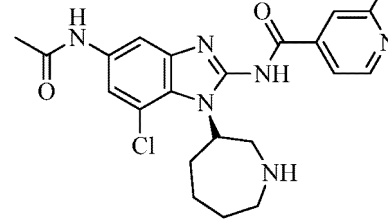
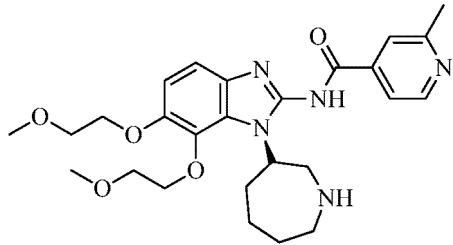
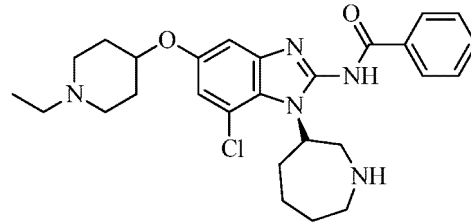
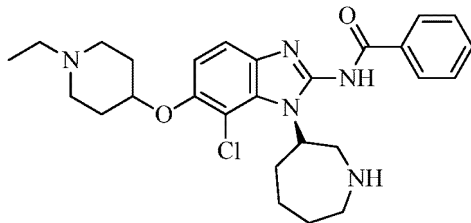
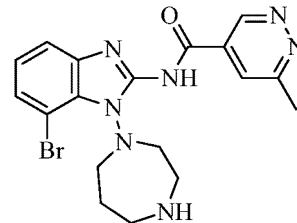
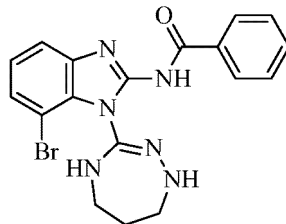
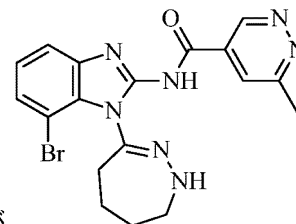
【 化 9 1 】

**B1****B2**

30

**B3****B4**

40

**B5****B6****B7****B8****B9****B10****B11****B12**

及び

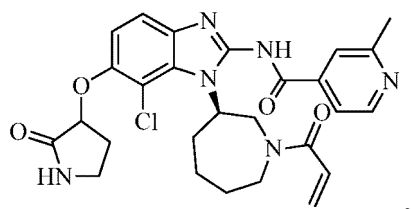
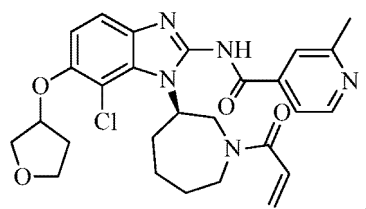
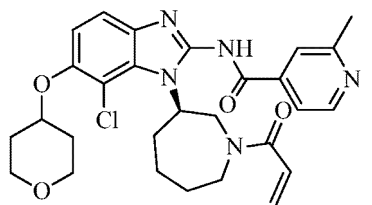
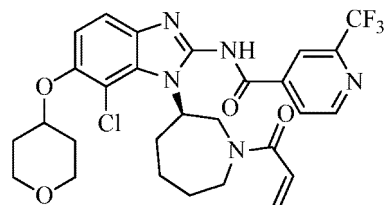
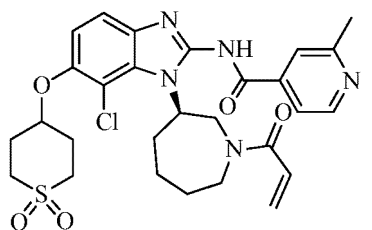
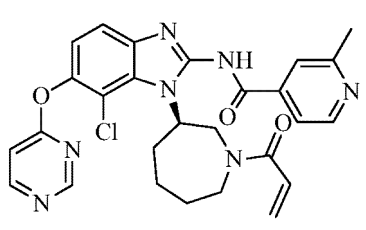
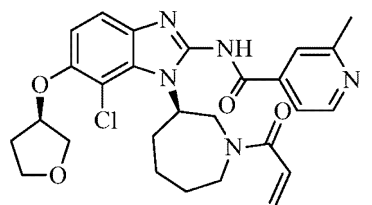
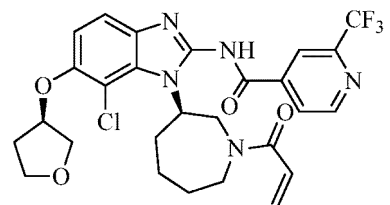
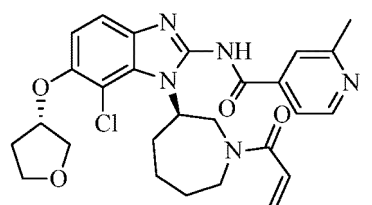
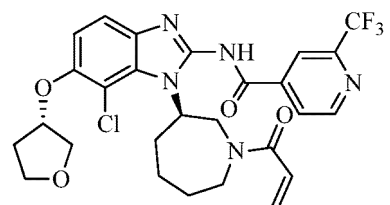
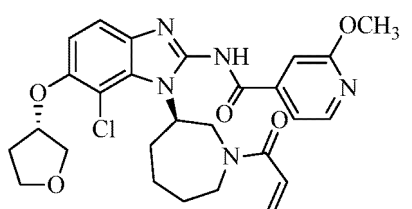
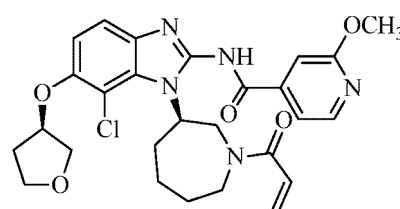
;

。

【 0 1 8 4 】

さらに別の実施態様において、下記からなる群から選択される化合物及びその同位体変種;並びにその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、及びプロドラッグが本明細書に提供される:

【化 9 2】

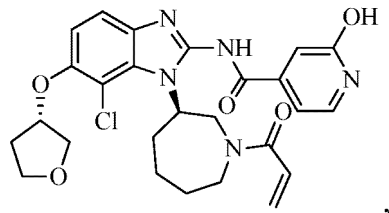
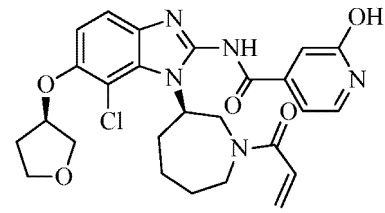
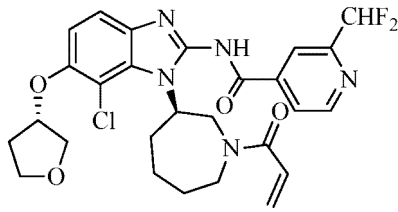
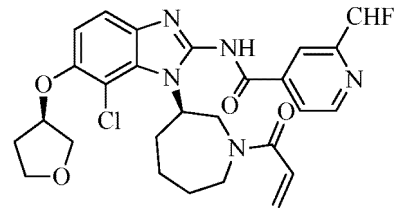
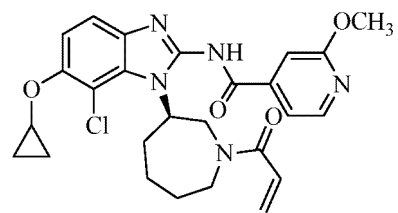
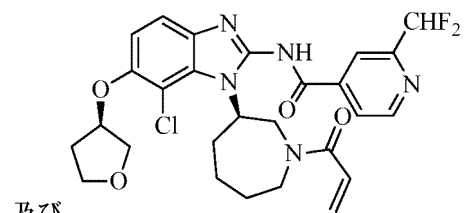
**C1****C2****C3****C4****C5****C6****C7****C8****C9****C10****C11****C12**

10

20

30

40

**C13****C14****C15****C16****C17****C18**

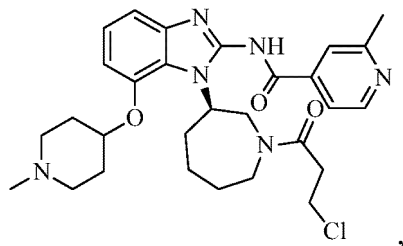
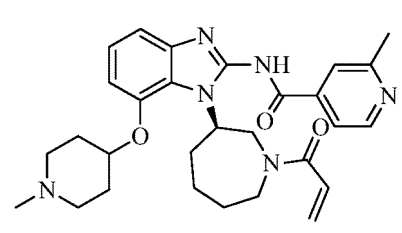
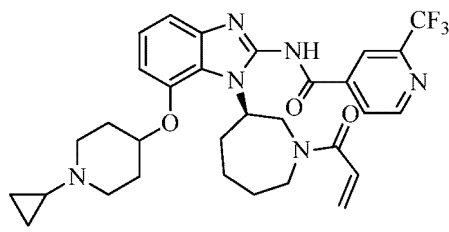
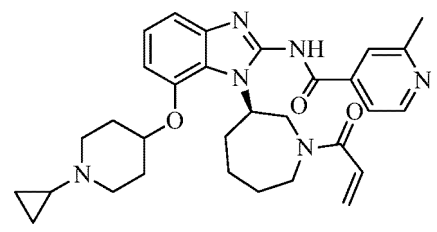
及び

;

。【0185】

さらに別の実施態様において、下記からなる群から選択される化合物及びその同位体変種;並びにその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、及びプロドラッグが本明細書に提供される:

【化93】

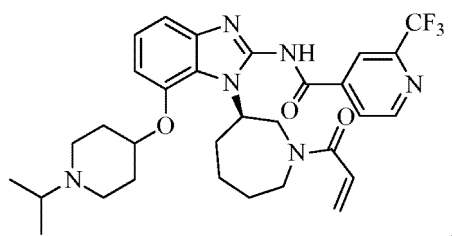
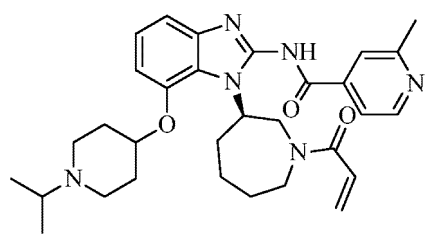
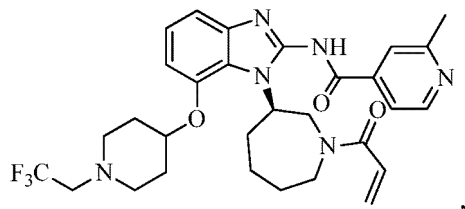
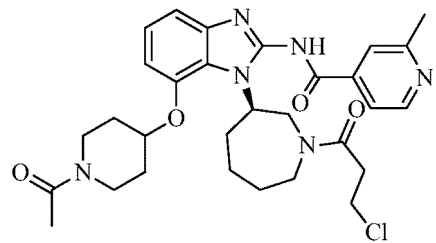
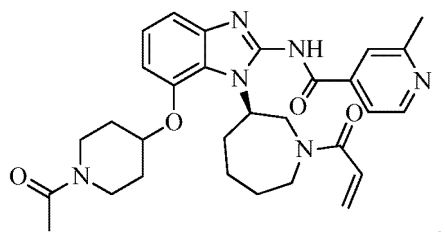
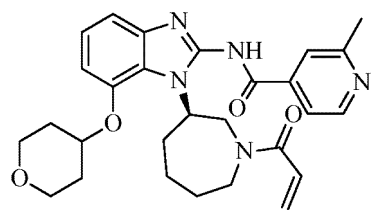
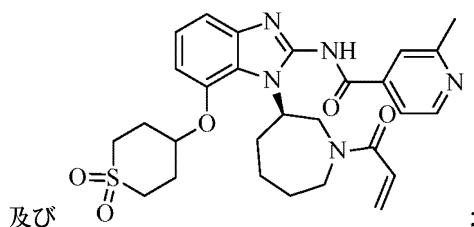
**D1****D2****D3****D4**

10

20

30

40

**D5****D6****D7****D8****D9****D10****D11**

。

【 0 1 8 6 】

本明細書に提供される化合物は、特定の立体化学が明示されていない場合、可能な全ての立体異性体を包含するものとする。本明細書に提供される化合物がアルケニル又はアルケニレン基を含む場合、該化合物は、シス/トランス（又はZ/E）幾何異性体の一方又は混合物として存在し得る。構造異性体が相互変換可能である場合、該化合物は、単一の互変異性体又は互変異性体の混合物として存在し得る。これは、例えば、イミノ、ケト、若しくはオキシム基を含む化合物におけるプロトン互変異性の形態；又は芳香族部分を含む化合物におけるいわゆる原子価互変異性の形態をとり得る。当然ながら、単一の化合物が2種以上の異性を示すこともある。

【 0 1 8 7 】

例えば、Zが-NH-である場合の式Iの化合物は、以下に示される以下の互変異性形態のいずれでも存在し得る。

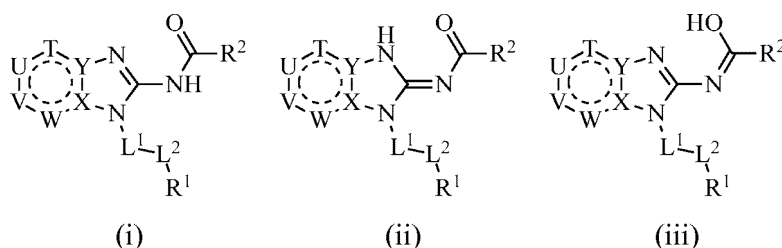
10

20

30

40

【化 9 4】



【 0 1 8 8 】

本明細書に提供される化合物は、単一のエナンチオマー若しくは単一のジアステレオマーなどエナンチオマー的に純粋であり得るか、又はエナンチオマーの混合物、例えば、2つのエナンチオマーのラセミ混合物など立体異性体の混合物であり得るか;又は2つ以上のジアステレオマーの混合物であり得る。したがって、(R)形態にある化合物の投与が、インピボでエピマー化を受ける化合物に関して、その(S)形態にある化合物の投与に等しいことを、当業者は認識するだろう。個別のエナンチオマーの調製/単離のための従来の技法には、好適な光学的に純粋な前駆体からの合成、アキラルな出発物質からの不斉合成、又はエナンチオマー混合物の分割、例えば、キラルクロマトグラフィー、再結晶化、分割、ジアステレオマー塩形成、若しくはジアステレオマー付加物への誘導体化とそれに続く分離がある。

【 0 1 8 9 】

本明細書に提供される化合物が酸性又は塩基性部分を含む場合、それは、医薬として許容し得る塩としても提供され得る。Bergeらの文献(J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19);及び「薬剤塩、性質、及び使用のハンドブック(Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, and Use)」;Stahl及びWermuth編, Ed.;Wiley-VCH and VHCA: Zurich, Switzerland, 2002を参照されたい。

【 0 1 9 0 】

医薬として許容し得る塩の調製に使用するのに好適な酸には、酢酸、2,2-ジクロロ酢酸、アシル化アミノ酸、アジピン酸、アルギン酸、アスコルビン酸、L-アスパラギン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、4-アセトアミド安息香酸、ホウ酸、(+)-ショウノウ酸、カンファースルホン酸、(+)-(1S)-カンファー-10-スルホン酸、カプリン酸、カプロン酸、カプリル酸、ケイ皮酸、クエン酸、シクラミン酸、シクロヘキサンスルファミン酸、ドデシル硫酸、エタン-1,2-ジスルホン酸、エタンスルホン酸、2-ヒドロキシ-エタンスルホン酸、ギ酸、フマル酸、ガラクトール酸、ゲンチジン酸、グルコヘプトン酸、D-グルコン酸、D-グルクロン酸、L-グルタミン酸、-オキソグルタル酸、グリコール酸、馬尿酸、臭化水素酸、塩化水素酸、ヨウ化水素酸、(+)-L-乳酸、(±)-DL-乳酸、ラクチオン酸、ラウリン酸、マレイン酸、(-)-L-リンゴ酸、マロン酸、(±)-DL-マンデル酸、メタンスルホン酸、ナフタレン-2-スルホン酸、ナフタレン-1,5-ジスルホン酸、1-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸、ニコチン酸、硝酸、オレイン酸、オロチン酸、シュウ酸、パルミチン酸、パモ酸、過塩素酸、リン酸、L-ピログルタミン酸、糖酸、サリチル酸、4-アミノ-サリチル酸、セバシン酸、ステアリン酸、コハク酸、硫酸、タンニン酸、(+)-L-酒石酸、チオシアン酸、p-トルエンスルホン酸、ウンデシレン酸、及び吉草酸があるが、これらに限定されない。

【 0 1 9 1 】

水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム、水酸化カリウム、水酸化亜鉛、又は水酸化ナトリウムなどの無機塩基;並びに一級、二級、三級、及び四級、脂肪族及び芳香族アミン、例えば、L-アルギニン、ベネタミン、ベンザチン、コリン、デアノール、ジエタノールアミン、ジエチルアミン、ジメチルアミン、ジプロピルアミン、ジイソプロピルアミン、2-(ジエチルアミノ)-エタノール、エタノールアミン、エチルアミン、エチレンジアミン、イソプロピルアミン、N-メチル-グルカミン、ヒドラバミン、1H-イミダゾール、L-リジン、モルホリン、4-(2-ヒドロキシエチル)-モルホリン、メチルアミン、ピペリジン、ピペラジン、プロピルアミン、ピロリジン、1-(2-ヒドロキシエチル)-ピロリジン、ピリジ

ン、キヌクリジン、キノリン、イソキノリン、二級アミン、トリエタノールアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、N-メチル-D-グルカミン、2-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)-1,3-プロパンジオール、及びトロメタミンなどの有機塩基があるがこれらに限定されない医薬として許容し得る塩の調製に使用するのに好適な塩基。

【0192】

本明細書に提供される化合物はプロドラッグとしても提供され得るが、それは、例えば、式I、IA、又はIBの化合物の機能性誘導体であり、インビボで親化合物に容易に変換可能である。いくつかの状況で、プロドラッグは親化合物よりも投与しやすくなり得るので、プロドラッグが有用であることが多い。それらは、例えば、経口投与によりバイオアベイラブルであり得るが、親化合物はそうではない。プロドラッグは、医薬組成物中で、親化合物よりも増大した溶解度も有し得る。プロドラッグは、酵素的プロセス及び代謝による加水分解を含む種々の機構により、親薬物に変換され得る。

【化95】

Harper, *Progress in Drug*

Research **1962**, 4, 221-294; Morozowich *et al.* in *Design of Biopharmaceutical Properties through Prodrugs and Analogs*; Roche Ed., APHA Acad. Pharm. Sci.: 1977; Gangwar *et al.*, *Des. Biopharm. Prop. Prodrugs Analogs*, **1977**, 409-421; Bundgaard, *Arch. Pharm. Chem.* **1979**, 86, 1-39; Farquhar *et al.*, *J. Pharm. Sci.* **1983**, 72, 324-325; Wernuth in *Drug Design: Fact or Fantasy*; Jolles *et al.* Eds.; Academic Press: London, 1984; pp 47-72; *Design of Prodrugs*; Bundgaard *et al.* Eds.; Elsevier: 1985; Fleisher *et al.*, *Methods Enzymol.* **1985**, 112, 360-381; Stella *et al.*, *Drugs* **1985**, 29, 455-473; *Bioreversible Carriers in Drug in Drug Design, Theory and Application*; Roche Ed.; APHA Acad. Pharm. Sci.: 1987; Bundgaard, *Controlled Drug Delivery* **1987**, 17, 179-96; Waller *et al.*, *Br. J. Clin. Pharmacol.* **1989**, 28, 497-507; Balant *et al.*, *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* **1990**, 15, 143-53; Freeman *et al.*, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 875-877; Bundgaard, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1992**, 8, 1-38; Nathwani and Wood, *Drugs* **1993**, 45, 866-94; Friis and Bundgaard, *Eur. J. Pharm. Sci.* **1996**, 4, 49-59; Fleisher *et al.*, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1996**, 19, 115-130; Sinhababu and Thakker, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1996**, 19, 241-273; Taylor, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1996**, 19, 131-148; Gagnault *et al.*, *Pract. Med. Chem.* **1996**, 671-696; Browne, *Clin. Neuropharmacol.* **1997**, 20, 1-12; Valentino and Borchardt, *Drug Discovery Today* **1997**, 2, 148-155; Pauletti *et al.*, *Adv. Drug. Delivery Rev.* **1997**, 27, 235-256; Mizen *et al.*, *Pharm. Biotech.* **1998**, 11, 345-365; Wiebe and Knaus, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1999**, 39, 63-80; Tan *et al.*, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1999**, 39, 117-151; Balimane and Sinko, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1999**, 39, 183-209; Wang *et al.*, *Curr. Pharm. Design* **1999**, 5, 265-287; Han *et al.*, *AAPS Pharmsci.* **2000**, 2, 1-11; Asgharnejad in *Transport Processes in Pharmaceutical Systems*; Amidon *et al.*, Eds.; Marcel Dekker: 2000; pp 185-218; Sinha *et al.*, *Pharm. Res.* **2001**, 18, 557-564; Anand *et al.*, *Expert Opin. Biol. Ther.* **2002**, 2, 607-620; Rao, *Resonance*

10

20

30

40

2003, 19-27; Sloan *et al.*, *Med. Res. Rev.* **2003**, 23, 763-793; Patterson *et al.*, *Curr. Pharm. Des.* **2003**, 9, 2131-2154; Hu, *IDrugs* **2004**, 7, 736-742; Robinson *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2004**, 101, 14527-14532; Erion *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2005**, 312, 554-560; Fang *et al.*, *Curr. Drug Discov. Technol.* **2006**, 3, 211-224; Stanczak *et al.*, *Pharmacol. Rep.* **2006**, 58, 599-613; Sloan *et al.*, *Pharm. Res.* **2006**, 23, 2729-2747; Stella *et al.*, *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2007**, 59, 677-694; Gomes *et al.*, *Molecules* **2007**, 12, 2484-2506; Krafz *et al.*, *ChemMedChem* **2008**, 3, 20-53; Rautio *et al.*, *AAPS J.* **2008**, 10, 92-102; Rautio *et al.*, *Nat. Rev. Drug. Discov.* **2008**, 7, 255-270; Pavan *et al.*, *Molecules*, **2008**, 13, 1035-1065; Sandros *et al.*, *Molecules* **2008**, 13, 1156-1178; Singh *et al.*, *Curr. Med. Chem.* **2008**, 15, 1802-1826; Onishi *et al.*, *Molecules*, **2008**, 13, 2136-2155; Huttunen *et al.*, *Curr. Med. Chem.* **2008**, 15, 2346-2365; and Serafin *et al.*, *Mini Rev. Med. Chem.* **2009**, 9, 481-497

10

を参照されたい。

【 0 1 9 3 】

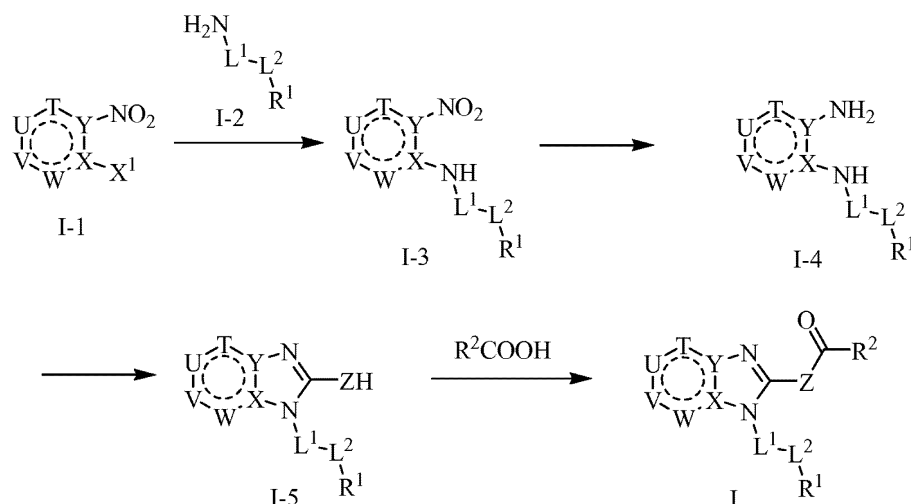
(合成の方法)

本明細書に提供される化合物は、当業者に公知である任意の方法により、調製、単離、又は得ることができる。一例として、式Iの化合物は、スキームIに示される通り調製できる。

20

【 化 9 6 】

スキーム I



30

【 0 1 9 4 】

化合物I-1は求核性アミンI-2により処理されて、化合物I-3が形成するが、ここで、X¹は、フルオロ、クロロ、ブロモ、メトキシ、エトキシ、及びニトロを含むがこれらに限定されない脱離基である。化合物I-3のニトロ基は、還元剤、例えば、亜鉛、FeCl₂、NiCl₂、又はNa₂S₂O₃などにより還元されて、化合物I-4が形成する。還元は、例えば、Pd/Cの存在下でギ酸アンモニウム又は水素を使用する水素化によっても達成できる。次いで、化合物I-5は環化されて、Z基が同時に取り付けられた化合物I-5が形成する。ZがNHである場合、化合物I-5は、カップリング試薬、例えば、HATU、HBTU、PyBroP、PyBOP、又はEDCIを使用して酸(R²COOH)とカップリングされて、式Iの化合物が形成される。

40

【 0 1 9 5 】

(医薬組成物)

その単一のエナンチオマー、ラセミ混合物、ジアステレオマーの混合物、若しくは同位体変種;又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグを含む、有

50

効成分としての本明細書に提供される化合物、例えば、式I若しくはXXIの化合物;及び医薬として許容し得るビヒクル、担体、希釈剤、若しくは賦形剤、又はその混合物を含む医薬組成物が本明細書に提供される。

【0196】

好適な賦形剤は当業者に周知であり、好適な賦形剤の非限定的な例は本明細書に提供される。特定の賦形剤が医薬組成物又は剤形への組み込みに好適であるか否かは、投与の方法を含むがこれに限定されない当技術分野に周知である種々の因子による。例えば、錠剤などの経口剤形は、非経口剤形に使用するには適さない賦形剤を含み得る。特定の賦形剤の適合性は、剤形中の具体的な有効成分によることもある。例えば、いくつかの有効成分の分解は、ラクトースなどのいくつかの賦形剤により、又は水に曝された場合に加速されることがある。一級又は二級アミンを含む有効成分は、そのような加速した分解を特に起こしやすい。その結果、ラクトース又は他の単糖類若しくは二糖類を、含むとしてもごくわずかしかな含まない医薬組成物及び剤形が本明細書に提供される。本明細書で使用される通り、用語「ラクトース不含」は、存在するラクトースの量が、あるとしても、有効成分の分解速度を実質的に増加させるのに不十分であることを意味する。

10

【0197】

本明細書に提供される化合物は、単独でも、本明細書に提供される1種以上の他の化合物と組み合わせても投与できる。本明細書に提供される化合物、例えば、式I若しくはXXIの化合物、又はその単一のエナンチオマー、ラセミ混合物、ジアステレオマーの混合物、若しくは同位体変種;又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグを含む医薬組成物は、経口、非経口、及び局所投与のための種々の剤形で製剤できる。医薬組成物は、遅延放出、延長放出、長期放出、持続放出、パルス放出、制御放出、加速放出、高速放出、標的化放出、プログラム化放出、及び胃内滞留剤形を含む放出調節剤形としても製剤できる。これらの剤形は、当業者に公知である従来方法及び技法に従って製造できる(例えば、「レミントン:製薬の科学及び実践(Remington: The Science and Practice of Pharmacy)」、前掲;「放出調節薬物送達技術(Modified-Release Drug Delivery Technology)」、第2版;Rathboneら編;Marcel Dekker, Inc.: New York, NY, 2008参照)。

20

【0198】

一実施態様において、医薬組成物は、本明細書に提供される化合物、例えば、式I若しくはXXIの化合物、又はその単一のエナンチオマー、ラセミ混合物、ジアステレオマーの混合物、若しくは同位体変種;又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグ;及びその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、又はプロドラッグを含む、経口投与のための剤形で提供される。

30

【0199】

別の実施態様において、医薬組成物は、本明細書に提供される化合物、例えば、式I若しくはXXIの化合物、又はその単一のエナンチオマー、ラセミ混合物、ジアステレオマーの混合物、若しくは同位体変種;又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグ;及びその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、又はプロドラッグを含む、非経口投与のための剤形で提供される。

40

【0200】

さらに別の実施態様において、医薬組成物は、本明細書に提供される化合物、例えば、式I若しくはXXIの化合物、又はその単一のエナンチオマー、ラセミ混合物、ジアステレオマーの混合物、若しくは同位体変種;又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグ;及びその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、又はプロドラッグを含む、局所投与のための剤形で提供される。

【0201】

本明細書に提供される医薬組成物は、単位剤形でも、複数剤形でも提供できる。本明細書で使用される単位剤形は、ヒト及び動物の対象への投与に好適であり、当技術分野に公知である通り個別に包装された物理的に別個の単位を指す。各単位投与量は、要求される

50

医薬担体又は賦形剤と結合した、所望の治療効果を生み出すのに十分な所定量の有効成分(複数可)を含む。単位剤形の例には、アンプル、シリンジ、並びに個別包装された錠剤及びカプセルがある。例えば、100mg単位投与量は、約100mgの有効成分を、包装された錠剤又はカプセル剤中に含む。単位剤形は、その数分の1又は数倍で投与できる。複数剤形は、分離された単位剤形で投与すべき、単一の容器に包装された複数の同一の単位剤形である。複数剤形の例には、バイアル、錠剤若しくはカプセルのボトル、又はポイント若しくはガロンのボトルがある。

【0202】

本明細書に提供される医薬組成物は、1回でも、間隔をあけた複数の回数でも投与できる。精密な用量及び治療の期間が、治療されている患者の年齢、体重、及び病態により変わることもあり、公知の試験プロトコルを利用して経験的に、又はインビボ若しくはインビトロの試験若しくは診断データからの外挿により決定できることが理解される。どの特定の個人のためにも、具体的な用量レジメンは、個人の必要性及び製剤を投与若しくは製剤の投与を監督している人の専門的な判断に従って、時間の経過と共に調整しなければならないことがさらに理解される。

【0203】

(A. 経口投与)

経口投与用の本明細書に提供される医薬組成物は、経口投与用の固体、半固体、又は液体剤形で提供できる。本明細書で使用される通り、経口投与は、頬側投与、舌投与、及び舌下投与も含む。好適な経口剤形には、錠剤、速溶錠(fastmelts)、チュアブル錠、カプセル剤、丸剤、ストリップ剤(strips)、トローチ剤、ロゼンジ剤、香錠、カシェ剤、ペレット剤、薬用チューイングガム、原末、発泡性又は非発泡性の散剤又は顆粒剤、オーラルミスト、液剤、乳剤、懸濁剤、ウェハー剤、スプリンクル剤(sprinkles)、エリキシル剤、及びシロップ剤があるが、これらに限定されない。有効成分(複数可)に加えて、医薬組成物は、結合剤、充填剤、希釈剤、崩壊剤、湿潤剤、滑沢剤、流動促進剤、着色剤、移染阻害剤(dye-migration inhibitors)、甘味剤、着香剤、乳化剤、懸濁化剤及び分散化剤、保存剤、溶媒、非水性液体、有機酸、並びに二酸化炭素の源を含むがこれらに限定されない1種以上の医薬として許容し得る担体又は賦形剤を含み得る。

【0204】

結合剤又は造粒剤(granulators)は、凝集性を錠剤に付与して、圧縮後に錠剤が完全なままでいることを確実にする。好適な結合剤又は造粒剤には、コーンスターチ、ポテトスターチ、及びアルファ化デンプン(例えば、STARCH 1500)などのスターチ;ゼラチン;スクロース、グルコース、デキストロース、モラセス、及びラクトースなどの糖類;アラビアゴム、アルギン酸、アルギナート、トチャカ抽出物、パンワール(panwar)ゴム、ガッチゴム、イサゴール外皮の粘液、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン(PVP)、ビーガム、カラマツアラボガラクトン、トラガカント末、及びグアーガムなどの天然及び合成ゴム;エチルセルロース、酢酸セルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、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、ヒドロキシエチルセルロース(HEC)、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)などのセルロース;AVICEL-PH-101、AVICEL-PH-103、AVICEL RC-581、AVICEL-PH-105(FMC社製, Marcus Hook, PA)などの微結晶性セルロース;並びにこれらの混合物があるが、これらに限定されない。好適な充填剤には、タルク、炭酸カルシウム、微結晶性セルロース、粉末セルロース、デキストレート、カオリン、マンニトール、ケイ酸、ソルビトール、スターチ、アルファ化デンプン、及びこれらの混合物があるが、これらに限定されない。本明細書に提供される医薬組成物中の結合剤又は充填剤の量は、製剤の種類により様々であり、当業者には容易に認識できる。結合剤又は充填剤は、本明細書に提供される医薬組成物中に、約50~約99重量%で存在し得る。

【0205】

好適な希釈剤には、リン酸二カルシウム、硫酸カルシウム、ラクトース、ソルビトール、スクロース、イノシトール、セルロース、カオリン、マンニトール、塩化ナトリウム、

乾燥デンプン、及び粉砂糖があるが、これらに限定されない。マンニトール、ラクトース、ソルビトール、スクロース、及びイノシトールなどの特定の希釈剤は、十分な量で存在する場合、打錠剤の一部に、咀嚼により口内で崩壊する性質を付与できる。そのような打錠剤はチュアブル錠として使用できる。本明細書に提供される医薬組成物中の希釈剤の量は、製剤の種類によって様々であり、当業者には容易に認識できる。

【0206】

好適な崩壊剤には、寒天;ベントナイト;メチルセルロース及びカルボキシメチルセルロースなどのセルロース;木製品;海綿;カチオン交換樹脂;アルギン酸;グアーゴム及びVeegum HVなどのゴム;シトラスパルプ;クロスカルメロースなどの架橋セルロース;クロスポビドンなどの架橋ポリマー;架橋スターチ;炭酸カルシウム;デンプングリコール酸ナトリウムなどの微結晶性セルロース;ポラクリリルカリウム;コーンスターチ、ポテトスターチ、タピオカスターチ、及びアルファ化デンプンなどのスターチ;粘土;アライン(aligins);及びこれらの混合物があるが、これらに限定されない。本明細書に提供される医薬組成物中の崩壊剤の量は、製剤の種類によって様々であり、当業者には容易に認識できる。本明細書に提供される医薬組成物中の崩壊剤の量は、製剤の種類によって様々であり、当業者には容易に認識できる。本明細書に提供される医薬組成物は、約0.5~約15重量%又は約1~約5重量%の崩壊剤を含み得る。

【0207】

好適な滑沢剤には、ステアリン酸カルシウム;ステアリン酸マグネシウム;鉱油;軽油;グリセリン;ソルビトール;マンニトール;ベヘン酸グリセロール及びポリエチレングリコール(PEG)などのグリコール;ステアリン酸;ラウリル硫酸ナトリウム;タルク;落花生油、綿実油、ヒマワリ油、ゴマ油、オリーブ油、コーン油、及び大豆油を含む水素化植物油;ステアリン酸亜鉛;オレイン酸エチル;ラウリン酸(laureate)エチル;寒天;スターチ;ヒカゲノカズラ;AEROSIL(登録商標)200(W.R. Grace社製、Baltimore, MD)及びCAB-O-SIL(登録商標)(Cabot社製、Boston, MA)などのシリカ又はシリカゲル;並びにこれらの混合物があるが、これらに限定されない。本明細書に提供される医薬組成物は、約0.1~約5重量%の滑沢剤を含み得る。

【0208】

好適な流動促進剤には、コロイド状二酸化ケイ素、CAB-O-SIL(登録商標)(Cabot社製、Boston, MA)、及びアスベスト不含タルクがあるが、これらに限定されない。好適な着色剤には、認可認定された水溶性FD&C染料、及びアルミナ水和物上に懸濁させた水不溶性FD&C染料、及びカラーレーキのいずれか、並びにこれらの混合物があるが、これらに限定されない。カラーレーキは、不溶性形態の染料をもたらし、水溶性染料の重金属の水和酸化物への吸着による組み合わせである。好適な着香剤には、果物などの植物から抽出された天然香料並びにペパーミント及びサリチル酸メチルなどの心地よい味覚を生み出す化合物の合成ブレンドがあるが、これらに限定されない。好適な甘味剤には、スクロース、ラクトース、マンニトール、シロップ、グリセリン、並びにサッカリン及びアスパルテムなどの人工甘味料があるが、これらに限定されない。好適な乳化剤には、ゼラチン、アラビアゴム、トラガカント、ベントナイト、並びに、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレアート(TWEEN(登録商標)20)、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレアート80(TWEEN(登録商標)80)、及びトリエタノールアミンオレアートなどの界面活性剤があるが、これらに限定されない。好適な懸濁化剤及び分散化剤には、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ペクチン、トラガカント、ビーガム、アラビアゴム、カルボメチルセルロース(carbomethylcellulose)ナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、及びポリビニルピロリドンがあるが、これらに限定されない。好適な保存剤には、グリセリン、メチル及びプロピルパラベン、安息香酸(benzoic add)、安息香酸ナトリウム、及びアルコールがあるが、これらに限定されない。好適な湿潤剤には、プロピレングリコールモノステアレート、ソルビタンモノオレアート、ジエチレングリコールモノラウレート、及びポリオキシエチレンラウリルエーテルがあるが、これらに限定されない。好適な溶媒には、グリセリン、ソルビトール、エチルアルコール、及びシロップがあるが、これらに限定されない。乳

剤に使用される好適な非水性液体には、鉱油及び綿実油があるが、これらに限定されない。好適な有機酸には、クエン酸及び酒石酸があるが、これらに限定されない。二酸化炭素の好適な源には、炭酸水素ナトリウム及び炭酸ナトリウムがあるが、これらに限定されない。

【0209】

多くの担体及び賦形剤が、同じ製剤の中ですら複数の機能を果たし得ることを理解されたい。

【0210】

本明細書に提供される経口投与のための医薬組成物は、打錠剤、湿製錠剤、チュアブル口ゼンジ剤、速溶錠、多重圧縮錠、又は腸溶性コーティング錠剤、糖衣錠、又はフィルムコート錠として提供できる。腸溶性コート錠は、胃酸の作用には抵抗するが、腸の中で溶解又は崩壊し、そのため有効成分を胃の酸性環境から保護する物質により被覆された打錠剤である。腸溶性コーティングには、脂肪酸、脂肪、サリチル酸フェニル、蠟、シェラック、アンモニアと化合したシェラック、及び酢酸フタル酸セルロースがあるが、これらに限定されない。糖衣錠は、不快な味又は臭いを隠し、錠剤を酸化から保護するのに有益になり得る糖衣により包まれている打錠剤である。フィルムコート錠は、水溶性材料の薄層又はフィルムにより覆われている打錠剤である。フィルムコーティングには、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリエチレングリコール400、及び酢酸フタル酸セルロースがあるが、これらに限定されない。フィルムコーティングは、糖衣と同じ全般的な特性を付与する。多重圧縮錠は、多層錠、及び有核錠、又はドライコート錠を含む、2回以上の圧縮サイクルにより製造される打錠剤である。

【0211】

錠剤剤形は、単独又は結合剤、崩壊剤、制御放出ポリマー、滑沢剤、希釈剤、及び/若しくは着色剤を含む本明細書に記載される1種以上の担体若しくは賦形剤と組み合わせた粉末、結晶、又は顆粒形態にある有効成分から製造できる。着香剤及び甘味剤は、チュアブル錠及び口ゼンジ剤の形成に特に有用である。

【0212】

本明細書に提供される経口投与のための医薬組成物は、ソフト又はハードカプセルとしても提供できるが、それは、ゼラチン、メチルセルロース、スターチ、又はアルギン酸カルシウムから製造できる。ハードゼラチンカプセルは、乾燥充填カプセル(DFC)としても知られ、一方が他方の上に滑り、そのため有効成分を完全に密封する2つのセクションからなる。軟カプセル(SEC)は、グリセリン、ソルビトール、又は類似のポリオールの添加により可塑化されているゼラチンシェルなどの柔らかい球状のシェルである。ソフトゼラチンシェルは、微生物の増殖を防ぐための保存剤を含み得る。好適な保存剤は、メチル-及びプロピル-パラベン、並びにソルビン酸を含む本明細書に記載されるものである。本明細書に提供される液体、半固体、及び固体剤形は、カプセル中に封入されていてもよい。好適な液体及び半固体剤形には、炭酸プロピレン、植物油、又はトリグリセリド中の液剤及び懸濁剤がある。そのような溶液を収容するカプセルは、米国特許第4,328,245号;同第4,409,239号;及び同第4,410,545号に記載の通り製造できる。カプセルは、有効成分の溶解を調整又は持続させるために、当業者により公知である通り被覆できる。

【0213】

本明細書に提供される経口投与のための医薬組成物は、乳剤、液剤、懸濁剤、エリキシル剤、及びシロップ剤を含む液体及び半固体剤形で提供できる。乳剤は、ある液体が小球体の形態で別の液体全体に分散している、水中油型にも油中水型にもなり得る二相系である。乳剤は、医薬として許容し得る非水性の液体又は溶媒、乳化剤、及び保存剤を含み得る。懸濁剤は、医薬として許容し得る懸濁化剤及び保存剤を含み得る。水性アルコール性溶液は、低級アルキルアルデヒドのジ(低級アルキル)アセタール、例えば、アセトアルデヒドジエチルアセタールなどの医薬として許容し得るアセタール;並びにプロピレングリコール及びエタノールなどの1つ以上のヒドロキシル基を有する水混和性溶媒を含み得る。エリキシル剤は、透明で甘味のついた水性アルコール溶液である。シロップ剤は、糖、

例えばスクロースの濃縮水溶液であり、保存剤も含み得る。液体剤形では、例えば、ポリエチレングリコール中の溶液は、投与のために簡便に計量できるように、充分な量の医薬として許容し得る液体担体、例えば水により希釈され得る。

【0214】

他の有用な液体及び半固体剤形には、本明細書に提供される有効成分(複数可)及び1,2-ジメトキシメタン、ダイグライム、トリグライム、テトラグライム、ポリエチレングリコール-350-ジメチルエーテル、ポリエチレングリコール-550-ジメチルエーテル、ポリエチレングリコール-750-ジメチルエーテル(ここで、350、550、及び750は、ポリエチレングリコールのおよその平均分子量を指す)を含むジアルキル化モノ-又はポリ-アルキレングリコールを含むものがあるが、これらに限定されない。これらの製剤は、ブチル化ヒドロキシトルエン(BHT)、ブチル化ヒドロキシアニソール(BHA)、没食子酸プロピル、ビタミンE、ヒドロキノン、ヒドロキシクマリン、エタノールアミン、レシチン、セファリン、アスコルビン酸、リンゴ酸、ソルビトール、リン酸、亜硫酸水素塩、ピロ亜硫酸ナトリウム、チオジプロピオン酸及びそのエステル、並びにジチオカルバマートなどの1種以上の酸化防止剤をさらに含む得る。

10

【0215】

本明細書に提供される経口投与のための医薬組成物は、リポソーム、ミセル、微小球、又はナノシステムの形態でも提供できる。ミセル剤形は、米国特許第6,350,458号に記載の通り製造できる。

【0216】

20

本明細書に提供される経口投与のための医薬組成物は、液体剤形に再構成するための非発泡性又は発泡性の顆粒剤及び散剤として提供できる。非発泡性の顆粒剤又は散剤に使用される医薬として許容し得る担体及び賦形剤は、希釈剤、甘味剤、及び湿潤剤を含む得る。発泡性の顆粒剤又は散剤に使用される医薬として許容し得る担体及び賦形剤は、有機酸及び二酸化炭素の源を含む得る。

【0217】

着色剤及び着香剤は、上記剤形の全てに使用できる。

【0218】

本明細書に提供される経口投与のための医薬組成物は、遅延放出、持続放出、パルス放出、制御放出、標的化放出、及びプログラム化放出形態を含む、即時放出又は調整放出剤形として製剤できる。

30

【0219】

(B. 非経口投与)

本明細書に提供される医薬組成物は、局所又は全身投与のために、注射、注入、又は移植により非経口投与できる。非経口投与には、本明細書で使用される通り、静脈内、動脈内、腹腔内、髄腔内、心室内、尿道内、胸骨内、頭蓋内、筋肉内、関節滑液嚢内、膀胱内、及び皮下投与がある。

【0220】

本明細書に提供される非経口投与のための医薬組成物は、液剤、懸濁剤、乳剤、ミセル、リポソーム、微小球、ナノシステム、及び注射前に液体中の液剤又は懸濁剤に好適な固体形態を含む、非経口投与に好適な任意の剤形に製剤できる。そのような剤形は、医薬科学の当業者に公知である従来の方法に従って製造できる(「レミントン: 製薬の科学及び実践(Remington: The Science and Practice of Pharmacy)」、前掲を参照されたい)。

40

【0221】

非経口投与用の医薬組成物は、水性ビヒクル、水混和性ビヒクル、非水性ビヒクル、微生物の増殖に対する抗微生物剤又は保存剤、安定剤、溶解度増大剤、等張剤、緩衝剤、酸化防止剤、局所麻酔、懸濁化剤及び分散化剤、湿潤剤又は乳化剤、錯化剤、封鎖剤又はキレート剤、凍結保護剤、凍結乾燥保護剤、増粘剤、pH調整剤、並びに不活性ガスを含むがこれらに限定されない、1種以上の医薬として許容し得る担体及び賦形剤を含む得る。

【0222】

50

好適な水性ビヒクルには、水、食塩水、生理食塩水又はリン酸緩衝生理食塩水(PBS)、塩化ナトリウム注射液、リンゲル液、等張性ブドウ糖注射液、滅菌水注射(sterile water injection)、ブドウ糖加乳酸リンゲル液があるが、これらに限定されない。好適な非水性ビヒクルには、植物由来の不揮発油、ヒマシ油、コーン油、綿実油、オリーブ油、落花生油、ハッカ油、紅花油、ゴマ油、大豆油、水素化植物油、水素化大豆油、並びにヤシ油及びパーム核油の中鎖トリグリセリドがあるが、これらに限定されない。好適な水混和性ビヒクルには、エタノール、1,3-ブタンジオール、液体ポリエチレングリコール(例えば、ポリエチレングリコール300及びポリエチレングリコール400)、プロピレングリコール、グリセリン、N-メチル-2-ピロリドン、N,N-ジメチルアセトアミド、及びジメチルスルホキシドがあるが、これらに限定されない。

10

【0223】

好適な抗微生物剤又は保存剤には、フェノール、クレゾール、水銀剤、ベンジルアルコール、クロロブタノール、メチル及びプロピルp-ヒドロキシベンゾアート、チメロサル、塩化ベンザルコニウム(例えば、塩化ベンゼトニウム)、メチル-及びプロピル-パラベン、並びにソルビン酸があるが、これらに限定されない。好適な等張剤には、塩化ナトリウム、グリセリン、及びデキストロースがあるが、これらに限定されない。好適な緩衝剤には、リン酸塩及びクエン酸塩があるが、これらに限定されない。好適な酸化防止剤は、亜硫酸水素塩及びピロ亜硫酸ナトリウムを含む、本明細書に記載されるものである。好適な局所麻酔には、塩酸プロカインがあるが、これに限定されない。好適な懸濁化剤及び分散化剤は、カルボキシメチルセルオース(carboxymethylcellulose)ナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルオース、及びポリビニルピロリドンを含む、本明細書に記載されるものである。好適な乳化剤は、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレアート80、及びトリエタノールアミンオレアートを含む、本明細書に記載されるものである。好適な封鎖剤又はキレート剤には、EDTAがあるが、これに限定されない。好適なpH調整剤には、水酸化ナトリウム、塩化水素酸、クエン酸、及び乳酸があるが、これらに限定されない。好適な錯化剤には、 α -シクロデキストリン、 β -シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリン、スルホブチルエーテル- β -シクロデキストリン、及びスルホブチルエーテル7- β -シクロデキストリン(CAPTISOL(登録商標), CyDex社, Lenexa, KS)を含むシクロデキストリンがあるが、これらに限定されない。

20

30

【0224】

本明細書に提供される医薬組成物が複数用量投与用に製剤される場合、複数用量非経口製剤は、静菌又は静真菌濃度で抗微生物剤を含まなければならない。全ての非経口製剤は、当技術分野に公知であり実施されている通り、滅菌されていなければならない。

【0225】

一実施態様において、非経口投与のための医薬組成物は、すぐに使える滅菌液剤として提供される。別の実施態様において、医薬組成物は、使用前にビヒクルにより再構成される、凍結乾燥された粉末及び皮下注射用錠剤を含む滅菌乾燥可溶性製品として提供される。さらに別の実施態様において、医薬組成物は、すぐに使える滅菌懸濁剤として提供される。さらに別の実施態様において、医薬組成物は、使用前にビヒクルにより再構成される滅菌乾燥不溶性製品として提供される。さらに別の実施態様において、医薬組成物は、すぐに使用できる滅菌乳剤として提供される。

40

【0226】

本明細書に提供される非経口投与のための医薬組成物は、遅延放出、持続放出、パルス放出、制御放出、標的化放出、及びプログラム化放出形態を含む即時放出又は調整放出剤形として製剤され得る。

【0227】

本明細書に提供される非経口投与のための医薬組成物は、埋め込み型デポとして投与するために、懸濁剤、固体、半固体、又はチキソトロピック液体として製剤され得る。一実施態様において、本明細書に提供される医薬組成物は、体液に不溶であるが、医薬組成物

50

中の有効成分が拡散するのを可能にする外側ポリマー膜に囲まれた、固形内側マトリックス中に分散している。

【0228】

好適な内側マトリックスには、ポリメチルメタクリレート、ポリブチル-メタクリレート、可塑化された、又は可塑化されていないポリ塩化ビニル、可塑化されたナイロン、可塑化されたポリエチレンテレフタレート、天然ゴム、ポリイソプレン、ポリイソブチレン、ポリブタジエン、ポリエチレン、エチレン-酢酸ビニルコポリマー、シリコーンゴム、ポリジメチルシロキサン、シリコーンカーボナートコポリマー、親水性ポリマー、例えば、アクリル酸及びメタクリル酸のエステルのヒドロゲル、コラーゲン、架橋ポリビニルアルコール、及び架橋部分加水分解ポリビニルアセテートがあるが、これらに限定されない。

10

【0229】

好適な外側ポリマー膜には、ポリエチレン、ポリプロピレン、エチレン/プロピレンコポリマー、エチレン/エチルアクリレートコポリマー、エチレン/酢酸ビニルコポリマー、シリコーンゴム、ポリジメチルシロキサン、ネオプレンゴム、塩素化ポリエチレン、ポリ塩化ビニル、塩化ビニルと、酢酸ビニル、塩化ビニリデン、エチレン、及びプロピレンとのコポリマー、イオノマーポリエチレンテレフタレート、ブチルゴム、エピクロロヒドリンゴム、エチレン/ビニルアルコールコポリマー、エチレン/酢酸ビニル/ビニルアルコールターポリマー、並びにエチレン/ビニルオキシエタノールコポリマーがあるが、これらに限定されない。

20

【0230】

(C.局所投与)

本明細書に提供される医薬組成物は、皮膚、開口部、又は粘膜に局所投与できる。局所投与は、本明細書で使用される通り、皮膚(内)、結膜、角膜内、眼内、眼、耳、経皮、鼻腔内、膣内、尿道、呼吸器、及び直腸投与を含む。

【0231】

本明細書に提供される医薬組成物は、乳剤、液剤、懸濁剤、クリーム剤、ゲル剤、ヒドロゲル剤、軟膏剤、粉剤、外傷処置剤、エリキシル剤、ローション剤、懸濁剤、チンキ剤、ペースト剤、フォーム剤、フィルム剤、エアゾール剤、灌注、スプレー剤、坐剤、包帯、及び皮膚パッチ剤を含む、局所又は全身作用のための局所投与に好適である任意の剤形で製剤できる。本明細書に提供される医薬組成物の局所製剤は、リボソーム、ミセル、微小球、ナノシステム、及びこれらの混合物も含み得る。

30

【0232】

本明細書に提供される局所製剤に使用するのに好適な医薬として許容し得る担体及び賦形剤には、水性ビヒクル、水混和性ビヒクル、非水性ビヒクル、微生物の増殖に対する抗微生物剤又は保存剤、安定剤、溶解度増大剤、等張剤、緩衝剤、酸化防止剤、局所麻酔、懸濁化剤及び分散化剤、湿潤剤又は乳化剤、錯化剤、封鎖剤又はキレート剤、浸透促進剤、凍結保護剤、凍結乾燥保護剤、増粘剤、並びに不活性ガスがあるが、これらに限定されない。

【0233】

医薬組成物は、電気穿孔、イオン導入、フォノフォレシス、超音波導入、又はマイクロニードル若しくはPOWDERJECT(商標)(Chiron社, Emeryville, CA)及びBIOJECT(商標)(Bioject Medical Technologies社, Tualatin, OR)などの針なし注射により局所投与することもできる。

40

【0234】

本明細書に提供される医薬組成物は、軟膏剤、クリーム剤、及びゲル剤としても提供できる。好適な軟膏剤には、豚脂、安息香豚脂、オリーブ油、綿実油、及び他の油類、白色ワセリンを含む油性又は炭化水素ビヒクル;親水性ペトロラタム、ヒドロキシステアリンサルフェート、及び無水ラノリンなどの乳化可能又は吸収ビヒクル;親水性軟膏などの水により除去可能なビヒクル;様々な分子量のポリエチレングリコールを含む水溶性

50

軟膏ビヒクル;セチルアルコール、グリセリルモノステアラート、ラノリン、及びステアリン酸を含む油中水型(W/O)乳剤か水中油型(O/W)乳剤のいずれかの乳剤ビヒクルがある(「レミントン:製薬の科学及び実践(Remington: The Science and Practice of Pharmacy)」、前掲を参照されたい)。これらのビヒクルは皮膚軟化性であるが、一般に酸化防止剤及び保存剤の添加を必要とする。

【0235】

好適なクリーム基剤は、水中油型でも、油中水型でもよい。好適なクリームビヒクルは、水により洗うことができ、油相、乳化剤、及び水相を含み得る。油相は、「内」相とも呼ばれ、一般に、ペトロラタム及びセチル又はステアリルアルコールなどの脂肪族アルコールから構成される。水相は、必ずではないものの通常は、体積が油相より大きく、一般的に保水剤を含む。クリーム製剤中の乳化剤は、非イオン性、アニオン性、カチオン性、又は両性の界面活性剤であり得る。

10

【0236】

ゲル剤は、半固体、懸濁液タイプの系である。単相ゲルは、液体担体全体に実質的に均一に分布している有機高分子を含む。好適なゲル化剤には、カルボマー、カルボキシポリアルキレン、及びCARBOPOL(登録商標)などの架橋アクリル酸ポリマー;ポリエチレンオキシド、ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンコポリマー、及びポリビニルアルコールなどの親水性ポリマー;ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、及びメチルセルロースなどのセルロースのポリマー;トラガカント及びキサンタンゴムなどのゴム;アルギン酸ナトリウム;並びにゼラチンがあるが、これらに限定されない。均一なゲルを製造するために、アルコール又はグリセリンなどの分散化剤を加えることができ、或いは、ゲル化剤を、トリチュレーション、機械的混合、及び/又は攪拌により分散できる。

20

【0237】

本明細書に提供される医薬組成物は、坐剤、ペッサリー、ブジー剤、湿布又はパップ剤、ペースト剤、散剤、外傷処置剤、クリーム剤、膏剤、避妊薬、軟膏剤、液剤、乳剤、懸濁剤、タンポン、ゲル剤、フォーム剤、スプレー剤、又は浣腸剤の形態で、直腸内に、尿道に、腔内に、又は腔周囲に投与できる。これらの剤形は、「レミントン:製薬の科学及び実践(Remington: The Science and Practice of Pharmacy)」「(前掲)」に記載されている従来のプロセスを利用して製造できる。

30

【0238】

直腸、尿道、及び腔内坐剤は、体の開口部に挿入するための固体であり、通常の間隔では固体であるが、体温で融解又は軟化して有効成分(複数可)を開口部の内部に放出する。直腸及び腔内坐剤に使用される医薬として許容し得る担体には、本明細書に提供される医薬組成物と共に製剤される場合、体温付近に融点を作り出す硬化剤;並びに亜硫酸水素塩及びピロ亜硫酸ナトリウムを含む本明細書に記載される酸化防止剤などの基剤又はビヒクルがある。好適なビヒクルには、カカオバター(テオブロマオイル)、グリセリン-ゼラチン、カルボワックス(ポリオキシエチレングリコール)、鯨蠟、パラフィン、白蠟及び黄蠟、並びに脂肪酸のモノ-、ジ-、及びトリグリセリドの適切な混合物、並びにポリビニルアルコール、ヒドロキシエチルメタクリレート、及びポリアクリル酸などのヒドロゲルがあるが、これらに限定されない。種々のビヒクルの混合物も使用できる。直腸及び腔内坐剤は、圧縮又は成形により製造できる。直腸及び腔内坐剤の典型的な重量は約2~約3gである。

40

【0239】

本明細書に提供される医薬組成物は、液剤、懸濁剤、軟膏剤、乳剤、ゲル形成性液剤、液剤用の粉末、ゲル剤、眼内挿入物、及びインプラントの形態で眼に投与できる。

【0240】

本明細書に提供される医薬組成物は、鼻腔内に、又は気道への吸入により投与できる。医薬組成物は、単独又は1,1,1,2-テトラフルオロエタン若しくは1,1,1,2,3,3,3-ヘプタフ

50

ルオロプロパンなどの好適な噴射剤と組み合わせた、電子流体力学を利用して微細な霧を発生させるアトマイザー又はネブライザーなどの、加圧容器、ポンプ、スプレー、アトマイザーを使用する送達のためにエアゾール剤又は液剤の形態で提供できる。医薬組成物は、単独又はラクトース若しくはリン脂質などの不活性な担体と組み合わせた吹送用のドライパウダー;及び点鼻剤としても提供できる。鼻腔内の使用のために、散剤は、キトサン又はシクロデキストリンを含む生体接着剤を含み得る。

【0241】

加圧容器、ポンプ、スプレー、アトマイザー、又はネブライザー中で使用するための液剤又は懸濁剤は、エタノール、水性エタノール、若しくは本明細書に提供される有効成分の分散、可溶化、若しくは放出を延長するための好適な代替作用物質;溶媒としての噴射剤;及び/又はソルビタントリオレート、オレイン酸、若しくはオリゴ乳酸などの界面活性剤を含むように製剤できる。

10

【0242】

本明細書に提供される医薬組成物は、約50マイクロメートル以下又は約10マイクロメートル以下など、吸入による送達に好適なサイズに微粉化できる。そのようなサイズの粒子は、スパイラルジェットミリング、流動床ジェットミリング、超臨界流体処理によるナノ粒子の形成、高圧均質化、又は噴霧乾燥などの当業者に公知である粉碎方法を利用して製造できる。

【0243】

吸入器又は通気器に使用するためのカプセル、プリスター、及びカートリッジは、本明細書に提供される医薬組成物;ラクトース又はスターチなどの好適な粉末基剤;及びI-ロイシン、マンニトール、又はステアリン酸マグネシウムなどの性能調節剤(performance modifier)のパウダーミックスを含むように製剤することができる。ラクトースは、無水でも、一水和物の形態でもよい。他の好適な賦形剤又は担体には、デキストラン、グルコース、マルトース、ソルビトール、キシリトール、フルクトース、スクロース、及びトレハロースがあるが、これらに限定されない。本明細書に提供される吸入/鼻腔内投与のための医薬組成物は、メントール及びレボメントールなどの好適な香料;並びに/又はサッカリン及びサッカリンナトリウムなどの甘味剤をさらに含み得る。

20

【0244】

本明細書に提供される局所投与のための医薬組成物は、遅延放出、持続放出、パルス放出、制御放出、標的化放出、及びプログラム化放出を含む、即放放出性又は調整放出性であるように製剤できる。

30

【0245】

(D. 調整放出)

本明細書に提供される医薬組成物は、調整放出剤形として製剤できる。本明細書で 사용되는通り、用語「調整放出」は、有効成分(複数可)の放出の速度又は場所が、同じ経路により投与される場合、即時の剤形のものと異なる剤形を指す。調整放出剤形には、遅延放出、延長放出、長期放出、持続放出、パルス放出、制御放出、加速放出及び高速放出、標的化放出、プログラム化放出、並びに胃内滞留剤形があるが、これらに限定されない。調整放出剤形中の医薬組成物は、マトリックス制御放出装置、浸透制御放出装置、多粒子制御放出装置、イオン交換樹脂、腸溶性コーティング、多層コーティング、微小球、リポソーム、及びこれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない当業者に公知である種々の調整放出装置及び方法を利用して製造できる。有効成分(複数可)の放出速度は、有効成分(複数可)の粒径及び多形を変えることによっても調整できる。

40

【0246】

調整放出の例には、

【化 9 7】

U.S. Pat. Nos.: 3,845,770; 3,916,899; 3,536,809; 3,598,123; 4,008,719; 5,674,533; 5,059,595; 5,591,767; 5,120,548; 5,073,543; 5,639,476; 5,354,556; 5,639,480; 5,733,566; 5,739,108; 5,891,474; 5,922,356; 5,958,458; 5,972,891; 5,980,945; 5,993,855; 6,045,830; 6,087,324; 6,113,943; 6,197,350; 6,248,363; 6,264,970; 6,267,981; 6,270,798; 6,375,987; 6,376,461; 6,419,961; 6,589,548; 6,613,358; 6,623,756; 6,699,500; 6,793,936; 6,827,947; 6,902,742; 6,958,161; 7,255,876; 7,416,738; 7,427,414; 7,485,322; Bussemer *et al.*, *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.* **2001**, 18, 433-458; *Modified-Release Drug Delivery Technology*, 2nd ed.; Rathbone *et al.*, Eds.; Marcel Dekker AG: 2005; Maroni *et al.*, *Expert Opin. Drug Deliv.* **2005**, 2, 855-871; Shi *et al.*, *Expert Opin. Drug Deliv.* **2005**, 2, 1039-1058; *Polymers in Drug Delivery*; Ijeoma *et al.*, Eds.; CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2006; Badawy *et al.*, *J. Pharm. Sci.* **2007**, 9, 948-959; *Modified-Release Drug Delivery Technology*, supra; Conway, *Recent Pat. Drug Deliv. Formul.* **2008**, 2, 1-8; Gazzaniga *et al.*, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2008**, 68, 11-18; Nagarwal *et al.*, *Curr. Drug Deliv.* **2008**, 5, 282-289; Gallardo *et al.*, *Pharm. Dev. Technol.* **2008**, 13, 413-423; Chrzanowski, *AAPS PharmSciTech.* **2008**, 9, 635-638; Chrzanowski, *AAPS PharmSciTech.* **2008**, 9, 639-645; Kalantzi *et al.*, *Recent Pat. Drug Deliv. Formul.* **2009**, 3, 49-63; Saigal *et al.*, *Recent Pat. Drug Deliv. Formul.* **2009**, 3, 64-70; and Roy *et al.*, *J. Control Release* **2009**, 134, 74-80

10

20

に記載されるものがあるが、これらに限定されない。

【0 2 4 7】

(1. マトリックス制御放出装置)

調整放出剤形中の本明細書に提供される医薬組成物は、当業者に公知であるマトリックス制御放出装置を利用して製造できる。Takadaらの文献(「制御薬物送達の事典(*Encyclopedia of Controlled Drug Delivery*)」; Mathiowitz編; Wiley: 1999; Vol 2中)を参照されたい。

30

【0 2 4 8】

特定の実施態様において、調整放出剤形中の本明細書に提供される医薬組成物は、合成ポリマー、並びに多糖類及びタンパク質などの天然ポリマー及び誘導体を含むがこれらに限定されない水膨張性、浸食性、及び可溶性ポリマーである浸食性マトリックス装置を利用して製剤される。

【0 2 4 9】

浸食性マトリックスを形成するのに有用な材料には、キチン、キトサン、デキストラン、及びプルラン; 寒天ゴム、アラビアゴム、カラヤゴム、ローカストビーンゴム、トラガカントゴム、カラギーナン、ガッチゴム、グアーゴム、キサンタンゴム、及びスクレログルカン; デキストリン及びマルトデキストリンなどのスターチ; ペクチンなどの親水コロイド; レシチンなどのリン脂質; アルギナート; アルギン酸プロピレングリコール; ゼラチン; コラーゲン; エチルセルロース(EC)、メチルエチルセルロース(MEC)、カルボキシメチルセルロース(CMC)、CMEC、ヒドロキシエチルセルロース(HEC)、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)、酢酸セルロース(CA)、プロピオン酸セルロース(CP)、酪酸セルロース(CB)、酢酸酪酸セルロース(CAB)、CAP、CAT、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、HPMCP、HPMCAS、酢酸トリメリト酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMCAT)、及びエチルヒドロキシエチルセルロース(EHEC)などのセルロース誘導体; ポリビニルピロリドン; ポリビニルアルコール; ポリビニルアセテート; グリセロール脂肪酸エステル; ポリアクリルア

40

50

ミド; ポリアクリル酸; エタクリル酸又はメタクリル酸のコポリマー (EUDRAGIT(登録商標), Rohm America社製, Piscataway, NJ); ポリ(2-ヒドロキシエチル-メタクリレート); ポリラクチド; L-グルタミン酸とエチル-L-グルタミン酸エステルとのコポリマー; 分解性乳酸-グリコール酸コポリマー; ポリ-D-(-)-3-ヒドロキシ酪酸; 並びに、ブチルメタクリレート、メチルメタクリレート、エチルメタクリレート、エチルアクリレート、(2-ジメチルアミノエチル)メタクリレート、及び(トリメチルアミノエチル)メタクリレートクロリドのホモポリマー及びコポリマーなどの他のアクリル酸誘導体があるが、これらに限定されない。

【0250】

特定の実施態様において、本明細書に提供される医薬組成物は、非浸食性マトリックス装置と共に製剤される。有効成分(複数可)は、不活性なマトリックス中に溶解又は分散され、投与されると、主として不活性なマトリックスを通る拡散により放出される。非浸食性マトリックス装置として使用するのに好適な材料には、不溶性プラスチック、例えば、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリイソブレン、ポリイソブチレン、ポリブタジエン、ポリメチルメタクリレート、ポリブチルメタクリレート、塩素化ポリエチレン、ポリ塩化ビニル、メチルアクリレート-メチルメタクリレートコポリマー、エチレン-酢酸ビニルコポリマー、エチレン/プロピレンコポリマー、エチレン/エチルアクリレートコポリマー、塩化ビニルの、酢酸ビニル、塩化ビニリデン、エチレン、及びプロピレンとのコポリマー、イオノマーポリエチレンテレフタレート、ブチルゴム、エピクロロヒドリンゴム、エチレン/ビニルアルコールコポリマー、エチレン/酢酸ビニル/ビニルアルコールターポリマー、エチレン/ビニルオキシエタノールコポリマー、ポリ塩化ビニル、可塑化されたナイロン、可塑化されたポリエチレンテレフタレート、天然ゴム、シリコーンゴム、ポリジメチルシロキサン、及びシリコーンカーボナートコポリマー; エチルセルロース、酢酸セルロース、クロスボビドン、及び架橋され部分加水分解されたポリビニルアセテートなどの親水性ポリマー; 並びに、カルナバワックス、マイクロクリスタリンワックス、及びトリグリセリドなどの脂肪化合物があるが、これらに限定されない。

【0251】

マトリックス制御放出系において、所望の放出速度は、例えば、利用されるポリマーの種類、ポリマー粘度、ポリマー及び/又は有効成分(複数可)の粒径、有効成分(複数可)対ポリマーの比率、並びに組成物中の他の賦形剤又は担体により制御できる。

【0252】

調整放出剤形中の本明細書に提供される医薬組成物は、直接圧縮、乾式又は湿式造粒とそれに続く圧縮、及び熔融造粒とそれに続く圧縮を含む、当業者に公知である方法により製造できる。

【0253】

(2. 浸透制御放出装置)

調整放出剤形中の本明細書に提供される医薬組成物は、1チャンバー系、2チャンバー系、非対称膜技術(AMT)、及び押出コア系(extruding core system)(ECS)を含むがこれらに限定されない浸透制御放出装置を使用して製造できる。一般に、そのような装置は少なくとも2成分:(a)有効成分を含むコア; 及び(b)少なくとも1つの送達口を有する、コアを包み込む半透膜を有する。半透膜は、送達口(複数可)を通る押出しにより薬物放出を起こすように、使用水性環境からのコアへの水の流入を制御する。

【0254】

有効成分(複数可)の他に、浸透装置のコアは、使用環境からの装置のコアへの水の輸送の推進力を作り出す浸透剤を任意に含む。浸透剤の種類の1つは、水膨張性親水性ポリマーであり、「オスモポリマー」及び「ヒドロゲル」とも称される。浸透剤としての好適な水膨張性親水性ポリマーには、親水性ビニル及びアクリルポリマー、アルギン酸カルシウムなどの多糖類、ポリエチレンオキシド(PEO)、ポリエチレングリコール(PEG)、ポリプロピレングリコール(PPG)、ポリ(2-ヒドロキシエチルメタクリレート)、ポリ(アクリル)酸、ポリ(メタクリル)酸、ポリビニルピロリドン(PVP)、架橋PVP、ポリビニルアルコール(P

VA)、PVA/PVPコポリマー、メチルメタクリレート及び酢酸ビニルなどの疎水性モノマーとのPVA/PVPコポリマー、大きなPEOブロックを含む親水性ポリウレタン、クロスカルメロースナトリウム、カラギーナン、ヒドロキシエチルセルロース(HEC)、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、カルボキシメチルセルロース(CMC)及びカルボキシエチルセルロース(CEC)、アルギン酸ナトリウム、ポリカルボフィル、ゼラチン、キサンタンガム、並びにデンプングリコール酸ナトリウムがあるが、これらに限定されない。

【0255】

他の種類の浸透剤はオスモゲン(osmogens)であり、水を吸収して、周囲のコートイングのバリアを越える浸透圧勾配に影響を及ぼすことが可能である。好適なオスモゲンには、硫酸マグネシウム、塩化マグネシウム、塩化カルシウム、塩化ナトリウム、塩化リチウム、硫酸カリウム、リン酸カリウム、炭酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、硫酸リチウム、塩化カリウム、及び硫酸ナトリウムなどの無機塩;デキストロース、フルクトース、グルコース、イノシトール、ラクトース、マルトース、マンニトール、ラフィノース、ソルビトール、スクロース、トレハロース、及びキシリトールなどの糖類;アスコルビン酸、安息香酸、フマル酸、クエン酸、マレイン酸、セバシン酸、ソルビン酸、アジピン酸、エデト酸、グルタミン酸、p-トルエンスルホン酸、コハク酸、及び酒石酸などの有機酸;尿素;並びにこれらの混合物があるが、これらに限定されない。

【0256】

異なる溶解速度の浸透剤を利用して、有効成分(複数可)が最初に剤形から送達される迅速さに影響を与えることができる。例えば、MANNOGEM(商標)EZ(SPI Pharma社, Lewes, DE)などの非晶質の糖を使用して、最初の数時間の間により速い送達を与え、所望の治療効果を迅速に生じ、徐々に且つ継続的に残りの量を放出して、所望のレベルの治療効果又は予防効果を長時間維持することができる。この場合、有効成分(複数可)は、代謝され排出された有効成分の量によって替わる速度で放出される。

【0257】

コアは、剤形の性能を向上させる、又は安定性若しくは加工を促進する、本明細書に記載される多種多様な他の賦形剤及び担体を含み得る。

【0258】

半透膜を形成するのに有用な材料には、生理的に適切なpHで水透過性及び水不溶性であるか、又は架橋などの化学的改変により水不溶性になりやすい種々のグレードのアクリル、ビニル、エーテル、ポリアミド、ポリエステル、及びセルロースの誘導体がある。コーティングを形成するのに有用な好適なポリマーの例には、可塑化された、可塑化されていない、及び強化された酢酸セルロース(CA)、二酢酸セルロース、三酢酸セルロース、CAプロピオナート、硝酸セルロース、酢酸酪酸セルロース(CAB)、CAエチルカルバマート、CAP、CAメチルカルバマート、CAスクシナート、酢酸トリメリット酸セルロース(CAT)、CAジメチルアミノアセタート、CAエチルカーボナート、CAクロロアセテート、CAエチルオキサラート、CAメチルスルホナート、CAブチルスルホナート、CA p-トルエンスルホナート、酢酸寒天(agar acetate)、アミローストリアセタート、グルカンアセタート、グルカントリアセタート、アセトアルデヒドジメチルアセタート、ローカストビーンガムのトリアセタート、ヒドロキシ化エチレン-ビニルアセタート、EC、PEG、PPG、PEG/PPGコポリマー、PVP、HEC、HPC、CMC、CMC、HPMC、HPMCP、HPMCAS、HPMCAT、ポリ(アクリル)酸及びエステル並びにポリ(メタクリル)酸及びエステル並びにそのコポリマー、スターチ、デキストラン、デキストリン、キトサン、コラーゲン、ゼラチン、ポリアルケン、ポリエーテル、ポリスルホン、ポリエーテルスルホン、ポリスチレン、ポリビニルハライド、ポリビニルエステル及びエーテル、天然蠟、並びに合成蠟がある。

【0259】

また、半透膜は、米国特許第5,798,119号に開示の通り、疎水性微孔性膜であって、孔が気体により実質的に満たされており、水性媒体により濡らされていないが、水蒸気には透過性である疎水性微孔性膜であり得る。そのような疎水性だが水蒸気透過性の膜は、典

10

20

30

40

50

型的には、ポリアルケン、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリテトラフルオロエチレン、ポリアクリル酸誘導体、ポリエーテル、ポリスルホン、ポリエーテルスルホン、ポリスチレン、ポリビニルハライド、ポリフッ化ビニリデン、ポリビニルエステル及びエーテルなどの疎水性ポリマー、天然蠟、並びに合成蠟から構成されている。

【0260】

半透膜上の送達口(複数可)は、コーティング後に、機械的又はレーザーによる穴あけにより形成できる。送達口(複数可)は、水溶性材料の栓の浸食により、又はコアのぎざぎざの上の膜の薄い部分の破裂により、インサイチュで形成することもできる。さらに、送達口は、米国特許第5,612,059号及び同第5,698,220号に開示される種類の非対称膜コーティングの場合など、コーティングプロセスの間に形成できる。

10

【0261】

放出される有効成分(複数可)の総量及び放出速度は、実質的に、半透膜の厚さ及び多孔性、コアの組成、並びに送達口の数、大きさ、及び位置により調整できる。

【0262】

浸透制御放出剤形中の医薬組成物は、製剤の性能又は加工を増進する、本明細書に記載される追加の従来の賦形剤又は担体をさらに含み得る。

【0263】

浸透制御放出剤形は、当業者に公知である従来の方及び技法に従って製造できる。「レミントン:製薬の科学及び実践(Remington: The Science and Practice of Pharmacy)」、前掲;Santus及びBakerの文献(J. Controlled Release 1995, 35, 1-21);Vermaらの文献(Drug Development and Industrial Pharmacy 2000, 26, 695-708);並びにVermaらの文献(J. Controlled Release 2002, 79, 7-27)を参照されたい。

20

【0264】

特定の実施態様において、本明細書に提供される医薬組成物は、有効成分(複数可)及び他の医薬として許容し得る賦形剤又は担体を含むコアを被覆する非対称浸透膜を含むAMT制御放出剤形として製剤される。米国特許第5,612,059号及び国際特許出願公開第2002/17918号を参照されたい。AMT制御放出剤形は、直接圧縮、乾式造粒、湿式造粒、及び浸漬被覆法を含む当業者に公知である従来の方及び技法に従って製造できる。

【0265】

特定の実施態様において、本明細書に提供される医薬組成物は、有効成分(複数可)、ヒドロキシルエチルセルロース、及び他の医薬として許容し得る賦形剤又は担体を含むコアを被覆する浸透膜を含む、ESC制御放出剤形として製剤される。

30

【0266】

(3.多粒子制御放出装置)

調整放出剤形中の本明細書に提供される医薬組成物は、直径が、約10 μ m~約3mm、約50 μ m~約2.5mm、又は約100 μ m~約1mmの範囲である多数の粒子、顆粒、又はペレットを含む多粒子制御放出装置として製造できる。そのような多粒子は、湿式及び乾式造粒、押出/球形化、ローラー圧縮、溶融凝固(melt-congealing)を含む当業者に公知であるプロセスにより、及びシードコアの噴霧被覆により製造できる。例えば、「多粒子経口薬物送達(Multiparticulate Oral Drug Delivery)」;Ghebre-Sellassie編;Marcel Dekker: 1994;及び「医薬ペレット化技術(Pharmaceutical Pelletization Technology)」;Ghebre-Sellassie編;Marcel Dekker: 1989を参照されたい。

40

【0267】

本明細書に記載される他の賦形剤又は担体を医薬組成物とブレンドして、多粒子の加工及び形成を補助することができる。生じた粒子は、それ自体多粒子装置を構成でき、又は腸溶性ポリマー、水膨張性及び水溶性ポリマーなどの種々のフィルム形成性材料により被覆され得る。多粒子は、カプセル剤又は錠剤としてさらに加工することができる。

【0268】

(4.標的化送達)

本明細書に提供される医薬組成物は、リポソーム-、再封入赤血球-、及び抗体系送達系

50

を含む、治療すべき対象の体の特定の組織、受容体、又は他の部分に標的化するようにも製剤できる。例には、米国特許第5,709,874号;同第5,759,542号;同第5,840,674号;同第5,900,252号;同第5,972,366号;同第5,985,307号;同第6,004,534号;同第6,039,975号;同第6,048,736号;同第6,060,082号;同第6,071,495号;同第6,120,751号;同第6,131,570号;同第6,139,865号;同第6,253,872号;同第6,271,359号;同第6,274,552号;同第6,316,652号;及び同第7,169,410号に開示のものがあがるが、これらに限定されない。

【0269】

(使用方法)

一実施態様において、対象におけるERBB媒介性の病態、障害、又は疾患の1つ以上の症状を治療し、予防し、又は寛解させる方法であって、該対象に、本明細書に開示される化合物、例えば、式I若しくはXXIの化合物、又はその単一のエナンチオマー、ラセミ混合物、ジアステレオマーの混合物、若しくは同位体変種;又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグを投与することを含む方法が本明細書に提供される。

【0270】

特定の実施態様において、ERBBは野生型ERBBである。特定の実施態様において、ERBBはERBBバリエーションである。

【0271】

特定の実施態様において、ERBBはEGFRである。特定の実施態様において、ERBBは野生型EGFRである。特定の実施態様において、ERBBはEGFRバリエーションである。特定の実施態様において、EGFRバリエーションは、欠失、挿入、又は置換を含む。特定の実施態様において、EGFRバリエーションは、1つ以上の欠失、挿入、又は置換を、689、700、709、715、719、720、746-759、761-765、767-775、783、784、790、796、826、839、846、858、861、及び863のアミノ酸位置で含む。特定の実施態様において、EGFRバリエーションは、該EGFRバリエーション中の所与のアミノ酸位置で、欠失、及び/又は挿入、又は置換が1つのみあることを条件として、V689M、N700D、E709K、E709Q、E709V、E709A、E709G、I715S、G719C、G719S、G719A、S720P、E746-A750、E746-T751、E746-A750(ins RP)、E746-T751(ins A/I)、E746-T751(ins VA)、E746-S752(ins A/V)、L747S、L747-E749(A750P)、L747-A750(ins P)、L747-T751、L747-T751(ins P/S)、L747-S752、L747-752(E746V)、L747-752(P753S)、L747-S752(ins Q)、L747-P753、L747-P753(ins S)、S752-I759、D761Y、D761-E762(ins EAFQ)、A763-Y764(ins FQEA)、V765A、M766-A767(ins AI)、A767-S768(ins TLA)、A767-S768(ins SVA)、S768I、S768-D770(dup SVD)、V769L、V769-D770(ins ASV)、D770-N771(ins NPG)、D770-N771(ins SVQ)、D770-N771(ins SVD)、D770-N771(ins G)、D770-P772(ins ASV)、N771T、P772-H773(ins PR)、P772-H773(ins YNP)、H773-V774(ins NPH)、H773-V774(ins NP)、H773-V774(ins H)、H773-V774(ins PH)、H773-V774(ins GNPH)、V774-C775(ins HV)、H775Y、P782R、T783A、T784A、T790M、G796A、N826S、A839T、K846R、L858R、L861Q、及びG863Dからそれぞれ独立に選択される1、2、又はそれ以上の欠失、挿入、及び/又は置換を含む。特定の実施態様において、EGFRバリエーションは、G719C、G719S、G719A、E746-A750、E746-T751、E746-A750(ins RP)、T790M、及びL858Rからそれぞれ独立に選択される、1、2、又はそれ以上の欠失、挿入、及び/又は置換を含む。特定の実施態様において、EGFRバリエーションは、T790M及び/又はL858Rを含む。特定の実施態様において、EGFRバリエーションは、D761-E762(ins EAFQ)、S768-D770(dup SVD)、V769-D770(ins ASV)、D770-N771(ins SVQ)、P772-H773(ins PR)、H773-V774(ins NPH)、H773-V774(ins H)、H773-V774(ins PH)、及びH773-V774(ins GNPH)からそれぞれ独立に選択される、1、2、又はそれ以上の欠失、挿入、及び/又は置換を含む。特定の実施態様において、EGFRバリエーションは、エクソン 19に欠失、挿入、又は置換を含む。特定の実施態様において、EGFRバリエーションは、エクソン 20に欠失、挿入、又は置換を含む。

【0272】

特定の実施態様において、ERBBはHER2である。特定の実施態様において、ERBBは野生型HER2である。特定の実施態様において、ERBBはHER2バリエーションである。特定の実施態様に

10

20

30

40

50

において、HER2バリエーションは、欠失、挿入、又は置換を含む。特定の実施態様において、HER2バリエーションは、1つ以上の欠失、挿入、又は置換を、309、310、630、717、719、726、733、755-759、767、769、775-778、780、781、783、785、798、803、812、821、835、839、842、896、及び915のアミノ酸位置で含む。特定の実施態様において、HER2バリエーションは、該HER2バリエーション中の所与のアミノ酸位置に欠失、及び/又は挿入、又は置換が1つのみあるという条件で、G309A、G309E、S310F、C630Y、E717K、E719G、E719K、L726F、T733I、L755S、L755W、L755-T759、I767M、D769H、D769Y、A775-G776(ins YVMA)、G776VC、G776LC、V777-G778(ins CG)、V777L、P780L、P780-Y781(ins GSP)、S783P、L785F、T798I、Y803N、E812K、D821N、Y835F、V839G、V842I、R896C、及びL915Mからそれぞれ独立に選択される、1、2、又はそれ以上の欠失、挿入、及び/又は置換を含む。特定の実施態様において、HER2バリエーションは、G309A、L755S、L755-T759、A775-G776(ins YVMA)、V777L、P780-Y781(ins GSP)、V842I、及びR896Cからそれぞれ独立に選択される、1、2、又はそれ以上の欠失、挿入、及び/又は置換を含む。

10

【0273】

特定の実施態様において、ERBBはHER3である。特定の実施態様において、ERBBは野生型HER3である。特定の実施態様において、ERBBはHER3バリエーションである。特定の実施態様において、HER3バリエーションは、欠失、挿入、又は置換を含む。

【0274】

特定の実施態様において、ERBBはHER4である。特定の実施態様において、ERBBは野生型HER4である。特定の実施態様において、ERBBはHER4バリエーションである。特定の実施態様において、HER4バリエーションは、欠失、挿入、又は置換を含む。

20

【0275】

特定の実施態様において、ERBBはダイマーである。特定の実施態様において、ERBBはホモダイマーである。特定の実施態様において、ERBBはヘテロダイマーである。特定の実施態様において、ERBBは、EGFR、HER2、HER3、HER4、及びそのバリエーションのヘテロダイマーである。

【0276】

特定の実施態様において、本明細書に提供される化合物は、変異したERBBの選択的阻害剤である。特定の実施態様において、本明細書に提供される化合物は、野生型ERBBに対するよりも約2倍、約4倍、約8倍、約20倍、約50倍、約100倍、約200倍、約500倍、又は約1000倍高い、変異したERBBに対する選択性を有する。

30

【0277】

特定の実施態様において、本明細書に提供される化合物は、変異したEGFRの選択的阻害剤である。特定の実施態様において、本明細書に提供される化合物は、野生型EGFRに対するよりも約2倍、約4倍、約8倍、約20倍、約50倍、約100倍、約200倍、約500倍、又は約1000倍高い、変異したEGFRに対する選択性を有する。

【0278】

特定の実施態様において、本明細書に提供される化合物は、変異したHER2の選択的阻害剤である。特定の実施態様において、本明細書に提供される化合物は、野生型HER2に対するよりも約2倍、約4倍、約8倍、約20倍、約50倍、約100倍、約200倍、約500倍、又は約1000倍高い、変異したHER2に対する選択性を有する。

40

【0279】

特定の実施態様において、本明細書に提供される化合物は、変異したHER3の選択的阻害剤である。特定の実施態様において、本明細書に提供される化合物は、野生型HER3に対するよりも約2倍、約4倍、約8倍、約20倍、約50倍、約100倍、約200倍、約500倍、又は約1000倍高い、変異したHER3に対する選択性を有する。

【0280】

特定の実施態様において、本明細書に提供される化合物は、変異したHER4の選択的阻害剤である。特定の実施態様において、本明細書に提供される化合物は、野生型HER4に対するよりも約2倍、約4倍、約8倍、約20倍、約50倍、約100倍、約200倍、約500倍、又は約1000倍高い、変異したHER4に対する選択性を有する。

50

00倍高い、変異したHER4に対する選択性を有する。

【0281】

別の実施態様において、対象における増殖性疾患の1つ以上の症状を治療し、予防し、又は寛解させる方法であって、該対象に、治療上有効な量の本明細書に開示される化合物、例えば、式I若しくはXXIの化合物、又はそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、2つ以上のジアステレオマーの混合物、若しくは同位体変種;又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、若しくはプロドラッグを投与することを含む方法が本明細書に提供される。

【0282】

特定の実施態様において、対象は哺乳動物である。特定の実施態様において、対象はヒトである。特定の実施態様において、対象は、ヒト以外の霊長類、ウシなどの家畜、スポーツ用の動物、又はウマ、イヌ、若しくはネコなどの愛玩動物である。

10

【0283】

特定の実施態様において、ERBB媒介性の病態、障害、又は疾患は、増殖性疾患である。特定の実施態様において、ERBB媒介性の病態、障害、又は疾患は、癌である。特定の実施態様において、ERBB媒介性の病態、障害、又は疾患は、薬剤耐性癌である。特定の実施態様において、ERBB媒介性の病態、障害、又は疾患は、多剤耐性癌である。特定の実施態様において、ERBB媒介性の病態、障害、又は疾患は、再発性多剤耐性癌である。特定の実施態様において、ERBB媒介性の病態、障害、又は疾患は、炎症性疾患である。特定の実施態様において、ERBB媒介性の病態、障害、又は疾患は、免疫障害である。

20

【0284】

特定の実施態様において、増殖性疾患は癌である。特定の実施態様において、癌は再発性癌である。特定の実施態様において、癌は薬剤耐性癌である。特定の実施態様において、癌は再発性薬剤耐性癌である。特定の実施態様において、癌は多剤耐性癌である。特定の実施態様において、癌は再発性多剤耐性癌である。

【0285】

特定の実施態様において、癌はERBB阻害剤耐性癌である。特定の実施態様において、癌は可逆的ERBB阻害剤耐性癌である。特定の実施態様において、癌は不可逆的ERBB阻害剤耐性癌である。特定の実施態様において、癌は再発性ERBB阻害剤耐性癌である。特定の実施態様において、癌は再発性可逆的ERBB阻害剤耐性癌である。特定の実施態様において、癌は再発性不可逆的ERBB阻害剤耐性癌である。特定の実施態様において、癌は、アフアチニブ、カネルチニブ、ダコミチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、イコチニブ、ラパチニブ、ネラチニブ、ペリチニブ、バルリチニブ、又はこれらの組み合わせに耐性である。

30

【0286】

特定の実施態様において、癌はEGFR阻害剤耐性癌である。特定の実施態様において、癌は可逆的EGFR阻害剤耐性癌である。特定の実施態様において、癌は不可逆的EGFR阻害剤耐性癌である。特定の実施態様において、癌は再発性EGFR阻害剤耐性癌である。特定の実施態様において、癌は再発性可逆的EGFR阻害剤耐性癌である。特定の実施態様において、癌は再発性不可逆的EGFR阻害剤耐性癌である。

【0287】

特定の実施態様において、癌はHER2阻害剤耐性癌である。特定の実施態様において、癌は可逆的HER2阻害剤耐性癌である。特定の実施態様において、癌は不可逆的HER2阻害剤耐性癌である。特定の実施態様において、癌は再発性HER2阻害剤耐性癌である。特定の実施態様において、癌は再発性可逆的HER2阻害剤耐性癌である。特定の実施態様において、癌は再発性不可逆的HER2阻害剤耐性癌である。

40

【0288】

特定の実施態様において、癌はHER3阻害剤耐性癌である。特定の実施態様において、癌は可逆的HER3阻害剤耐性癌である。特定の実施態様において、癌は不可逆的HER3阻害剤耐性癌である。特定の実施態様において、癌は再発性HER3阻害剤耐性癌である。特定の実施態様において、癌は再発性可逆的HER3阻害剤耐性癌である。特定の実施態様において、癌

50

は再発性不可逆的HER3阻害剤耐性癌である。

【0289】

特定の実施態様において、癌はHER4阻害剤耐性癌である。特定の実施態様において、癌は可逆的HER4阻害剤耐性癌である。特定の実施態様において、癌は不可逆的HER4阻害剤耐性癌である。特定の実施態様において、癌は再発性HER4阻害剤耐性癌である。特定の実施態様において、癌は再発性可逆的HER4阻害剤耐性癌である。特定の実施態様において、癌は再発性不可逆的HER4阻害剤耐性癌である。

【0290】

特定の実施態様において、増殖性疾患は炎症性疾患である。特定の実施態様において、増殖性疾患は免疫疾患である。

10

【0291】

本明細書に提供される化合物により治療可能な病態、障害、又は疾患には、(1)全身アナフィラキシー及び過敏症疾患、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、薬物アレルギー、虫刺されアレルギー、食物アレルギー(セリアック病などを含む)、並びに肥満細胞症を含む炎症性又はアレルギー性疾患;(2)クローン病、潰瘍性大腸炎、回腸炎、及び腸炎を含む炎症性腸疾患;(3)血管炎、及びベーチェット症候群;(4)皮膚炎、湿疹、アトピー性皮膚炎、アレルギー性接触皮膚炎、蕁麻疹、ヒトパピローマウイルス、HIV、又はRLV感染から誘導されたものを含むウイルス性の皮膚病理、細菌、フルーガル(flugal)、及び他の寄生虫による皮膚の病理、並びに皮膚エリテマトーデスを含む乾癬及び炎症性皮膚疾患;(5)アレルギー性喘息、運動誘発性喘息、アレルギー性鼻炎、中耳炎、アレルギー性結膜炎、過敏性肺炎、及び慢性閉塞性肺疾患を含む喘息及び呼吸器アレルギー疾患;(6)関節炎(リウマチ性及び乾癬性を含む)、全身性エリテマトーデス、I型糖尿病、重症筋無力症、多発性硬化症、グレーブス病、及び糸球体腎炎を含む自己免疫疾患;(7)皮膚移植片拒絶、実質臓器移植片拒絶、骨髄移植片拒絶を含む移植片拒絶(同種異系移植片拒絶及び移植片対宿主病を含む);(8)発熱;(9)急性心不全、低血圧、高血圧、狭心症、心筋梗塞、心筋症、鬱血性心不全、アテローム性動脈硬化、冠動脈疾患、再狭窄、及び血管狭窄を含む心血管疾患;(10)外傷性脳損傷、脳卒中、虚血性再灌流障害、及び動脈瘤を含む脳血管疾患;(11)乳房、皮膚、前立腺、子宮頸部、子宮、卵巣、精巣、膀胱、肺、肝臓、喉頭、口腔、結腸、及び消化管(例えば、食道、胃、脾臓)、脳、甲状腺、血液、及びリンパ系の癌;(12)線維症、結合組織病、及びサルコイドーシス、(13)勃起障害を含む性器及び生殖器の病態;(14)胃炎、潰瘍、悪心、脾炎、及び嘔吐を含む胃腸疾患;(15)アルツハイマー病を含む神経障害;(16)不眠、ナルコレプシー、睡眠時無呼吸症候群、及びピックウィック症候群を含む睡眠障害;(17)疼痛;(18)腎障害;(19)緑内障を含む眼の障害;並びに(20)HIVを含む感染性疾患があるが、これらに限定されない。

20

30

【0292】

特定の実施態様において、本明細書に提供される化合物により治療可能な癌には、(1)急性白血病、急性リンパ球性白血病、骨髄芽球性、前骨髄球性、骨髄単球性、単球性などの急性骨髄球性白血病、赤白血病白血病(erythroleukemia leukemias)及び骨髄異形成症候群又はその症状(貧血、血小板減少症、好中球減少症、二血球減少症、又は汎血球減少症など)、不応性貧血(RA)、環状鉄芽球性不応性貧血(RARS)、芽球増加を伴う不応性貧血(RAEB)、移行期RAEB(RAEB-T)、前白血病、及び慢性骨髄単球性白血病(CMML)を含むがこれらに限定されない白血病、(2)慢性骨髄球性(顆粒球性)白血病、慢性リンパ球性白血病、及び有毛細胞白血病を含むがこれらに限定されない慢性白血病;(3)真性多血病;(4)ホジキン病及び非ホジキン病を含むがこれらに限定されないリンパ腫;(5)くすぶり型多発性骨髄腫、非分泌骨髄腫、骨硬化性骨髄腫、形質細胞白血病、孤発性形質細胞腫、及び髄外性形質細胞腫を含むがこれらに限定されない多発性骨髄腫;(6)ワルデンシュトレームマクログロブリン血症;(7)意義不明単クローン性ガンマグロブリン血症;(8)良性単クローン性ガンマグロブリン血症;(9)重鎖病;(10)骨肉腫(bone sarcoma)、骨肉腫(osteosarcoma)、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性巨細胞腫、骨の線維肉腫、脊索腫、骨膜性肉腫、軟部組織肉腫、血管肉腫(angiosarcoma)(血管肉腫(hemangiosarcoma))、線維肉腫、カボジ肉腫、

40

50

平滑筋肉腫、脂肪肉腫、リンパ管肉腫、転移性癌、神経鞘腫、横紋筋肉腫、及び滑膜肉腫を含むがこれらに限定されない骨及び結合組織肉腫；(11)グリオーマ、星状細胞腫、脳幹グリオーマ、脳室上衣腫、乏突起膠腫、非グリア腫瘍、聴神経腫瘍、頭蓋咽頭腫、髄芽腫、髄膜腫、松果体細胞腫、松果体芽細胞腫、及び原発性脳リンパ腫を含むがこれらに限定されない脳腫瘍；(12)、腺癌、小葉(小細胞)癌、乳管内癌、髄様乳癌、乳腺粘液癌、管状乳癌、乳頭状乳癌、原発癌、ページェット病、及び炎症性乳癌を含むがこれらに限定されない乳癌；(13)褐色細胞腫及び副腎皮質癌を含むがこれらに限定されない副腎癌；(14)乳頭状又は濾胞性甲状腺癌、甲状腺髄様癌、及び未分化甲状腺癌を含むがこれらに限定されない甲状腺癌；(15)インスリノーマ、ガストリノーマ、グルカゴノーマ、ヒポーマ、ソマトスタチン産生腫瘍、及びカルチノイド、又は膵島細胞腫瘍を含むがこれらに限定されない膵臓癌；(16)クッシング病、プロラクチン産生腫瘍、先端巨大症、及び尿崩症(diabetes insipidus)を含みこれらに限定される下垂体癌；(17)虹彩メラノーマ、脈絡膜メラノーマ、及び毛様体(ciliary body)メラノーマなどの眼メラノーマ、並びに網膜芽細胞腫を含むがこれらに限定されない眼癌；(18)扁平上皮癌、腺癌、及びメラノーマを含むがこれらに限定されない腔癌；(19)扁平上皮癌、メラノーマ、腺癌、基底細胞癌、肉腫、及びページェット病を含むがこれらに限定されない外陰癌；(20)扁平上皮癌、及び腺癌を含むがこれらに限定されない子宮頸癌；(21)子宮内膜癌及び子宮肉腫を含むがこれらに限定されない子宮癌；(22)上皮性卵巣癌、境界悪性腫瘍、胚細胞腫瘍、及び間質腫瘍を含むがこれらに限定されない卵巣癌；(23)扁平上皮癌、腺癌、腺様嚢胞癌、粘表皮癌、腺扁平上皮癌、肉腫、メラノーマ、形質細胞腫、疣贅性癌、及び燕麦細胞(小細胞)癌を含むがこれらに限定されない食道癌；(24)腺癌、腫瘤形成性(ポリープ状)、潰瘍化、表在拡大型、びまん性拡大型(diffusely spreading)の悪性リンパ腫、脂肪肉腫、繊維肉腫、及び癌肉腫を含むがこれらに限定されない胃癌；(25)結腸癌；(26)直腸癌；(27)肝細胞癌及び肝芽腫を含むがこれらに限定されない肝臓癌；(28)腺癌を含むがこれに限定されない胆嚢癌；(29)乳頭状(papillary)、結節性、及びびまん性を含むがこれらに限定されない胆管癌；(30)非小細胞肺癌、扁平上皮癌(類表皮癌)、腺癌、大細胞癌、及び小細胞肺癌を含むがこれらに限定されない肺癌；(31)胚細胞腫瘍、精上皮腫、未分化、古典的(定型)、精母細胞性、非セミノーマ、胎生期癌、奇形腫癌腫、及び絨毛癌(卵黄嚢腫瘍)を含むがこれらに限定されない精巣癌；(32)腺癌、平滑筋肉腫、及び横紋筋肉腫を含むがこれらに限定されない前立腺癌；(33)陰茎癌；(34)扁平上皮癌を含むがこれに限定されない口腔癌；(35)基底癌(basal cancer)；(36)腺癌、粘表皮癌、及び腺様嚢胞癌を含むがこれらに限定されない唾液腺癌；(37)扁平上皮癌及び疣贅性(verrucous)を含むがこれらに限定されない咽頭癌；(38)基底細胞癌、扁平上皮癌及びメラノーマ、表在拡大型メラノーマ、結節型メラノーマ、悪性黒子型メラノーマ、及び末端黒子型メラノーマを含むがこれらに限定されない皮膚癌；(39)腎細胞癌、腺癌、副腎腫、繊維肉腫、及び移行上皮癌(腎盂及び/又はウテラー(uterer))を含むがこれらに限定されない腎臓癌；(40)ウィルムス腫瘍；(41)移行上皮癌、扁平上皮癌、腺癌、及び癌肉腫を含むがこれらに限定されない膀胱癌；並びに、粘液肉腫、骨原性肉腫、内皮肉腫(endotheliosarcoma)、リンパ管内皮肉腫(lymphangio-endotheliosarcoma)、中皮腫、滑膜腫、血管芽腫、上皮癌、嚢胞腺癌、気管支原性癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳頭状癌腫、及び乳頭状腺癌を含むがこれらに限定されない他の癌があるが、これらに限定されない(Fishmanらの文献(1985,「医学(Medicine)」、第2版, J.B. Lippincott Co., Philadelphia)及びMurphyらの文献(1997,「情報に基づく決断:癌診断、治療、及び回復の完全な本(Informed Decisions: The Complete Book of Cancer Diagnosis, Treatment, and Recovery)」, Viking Penguin, Penguin Books U.S.A., Inc., United States of Americaを参照されたい)。

【0293】

特定の実施態様において、増殖性疾患は、膀胱癌、脳腫瘍、乳癌、口と喉の癌、大腸癌、肺癌、又は膵臓癌、前立腺癌、胃癌、又は子宮癌である。

【0294】

特定の実施態様において、増殖性疾患は肺癌である。特定の実施態様において、増殖性

10

20

30

40

50

疾患は薬剤耐性肺癌である。特定の実施態様において、増殖性疾患は多剤耐性肺癌である。特定の実施態様において、増殖性疾患は再発性肺癌である。特定の実施態様において、増殖性疾患は再発性薬剤耐性肺癌である。特定の実施態様において、増殖性疾患は再発性多剤耐性肺癌である。特定の実施態様において、増殖性疾患は非小細胞肺癌である。特定の実施態様において、増殖性疾患は薬剤耐性非小細胞肺癌である。特定の実施態様において、増殖性疾患は多剤耐性非小細胞肺癌である。特定の実施態様において、増殖性疾患は再発性非小細胞肺癌である。特定の実施態様において、増殖性疾患は再発性薬剤耐性非小細胞肺癌である。特定の実施態様において、増殖性疾患は再発性多剤耐性非小細胞肺癌である。

【 0 2 9 5 】

10

治療すべき障害、疾患、又は病態、及び対象の状態によって、本明細書に提供される化合物又は医薬組成物は、経口、非経口(例えば、筋肉内、腹腔内、静脈内、ICV、大槽内注射若しくは注入、皮下注射、又はインプラント)、吸入、鼻腔内、膣内、直腸、舌下、又は局所(例えば、経皮又は局所)投与経路により投与でき、単独、又は、好適な用量単位で、各投与経路に適切な医薬として許容し得る賦形剤、担体、補助剤、及びビヒクルと共に製剤できる。有効成分が事前に定義された期間にわたり放出される、本明細書に提供される化合物又は医薬組成物のデポ製剤での投与も提供される。

【 0 2 9 6 】

本明細書に記載される障害、疾患、又は病態の1つ以上の症状の治療、予防、又は寛解において、適切な用量レベルは、一般的に、1日あたり対象の体重1kgあたり約0.001~100 mg(1日あたりのmg/kg)、1日あたり約0.01~約75 mg/kg、1日あたり約0.1~約50 mg/kg、1日あたり約0.5~約25 mg/kg、又は1日あたり約1~約20 mg/kgの範囲であり、単回又は反復投与で投与できる。この範囲内で、用量は、1日あたり約0.005~約0.05、約0.05~約0.5、約0.5~約5.0、約1~約15、約1~約20、又は約1~約50 mg/kgの範囲であり得る。

20

【 0 2 9 7 】

経口投与には、本明細書に提供される医薬組成物は、約1.0~約1,000mgの有効成分、一実施態様において、治療すべき患者に対して症状に基づいて用量を調整するために、約1、約5、約10、約15、約20、約25、約50、約75、約100、約150、約200、約250、約300、約400、約500、約600、約750、約800、約900、及び約1,000mgの有効成分を含む錠剤の形態で製剤することができる。医薬組成物は、1日あたり1回、2回、3回、及び4回を含む、1日あたり1~4回のレジメンで投与できる。

30

【 0 2 9 8 】

しかし、特定の患者のための具体的な用量レベル及び用量の頻度が変わることがあり、利用される具体的な化合物の活性、その化合物の代謝安定性及び作用の長さ、年齢、体重、全般的な健康状態、性別、食事、投与の様式及び時間、排泄速度、薬の組み合わせ、特定の病態の重症度、並びに療法を受けている宿主を含む種々の因子によることが理解されるだろう。

【 0 2 9 9 】

一実施態様において、細胞の成長を阻害する方法であって、該細胞を、本明細書に提供される化合物、例えば、式I若しくはXXIの化合物、又はその単一のエナンチオマー、ラセミ混合物、ジアステレオマーの混合物、若しくは同位体変種;又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグと接触させることを含む方法が本明細書に提供される。

40

【 0 3 0 0 】

別の実施態様において、対象における細胞の成長を阻害する方法であって、該対象に、本明細書に開示される化合物、例えば、式I若しくはXXIの化合物、又はその単一のエナンチオマー、ラセミ混合物、ジアステレオマーの混合物、若しくは同位体変種;又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグを投与することを含む方法が本明細書に提供される。

【 0 3 0 1 】

50

特定の実施態様において、細胞は癌細胞である。特定の実施態様において、細胞はERBBバリエーションを含む。

【0302】

一実施態様において、チロシンキナーゼ、一実施態様において、ERBBキナーゼの活性を調節する方法であって、該ERBBキナーゼを、本明細書に開示される化合物、例えば、式I若しくはXXIの化合物、又はその単一のエナンチオマー、ラセミ混合物、ジアステレオマーの混合物、若しくは同位体変種;又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグと接触させることを含む方法が本明細書に提供される。

【0303】

別の実施態様において、対象におけるチロシンキナーゼ、一実施態様において、ERBBキナーゼの活性を調節する方法であって、該対象に、本明細書に開示される化合物、例えば、式I若しくはXXIの化合物、又はその単一のエナンチオマー、ラセミ混合物、ジアステレオマーの混合物、若しくは同位体変種;又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグを投与することを含む方法が本明細書に提供される。

【0304】

特定の実施態様において、ERBBは野生型ERBBである。特定の実施態様において、ERBBはERBBバリエーションである。特定の実施態様において、ERBBはEGFRである。特定の実施態様において、ERBBは野生型EGFRである。特定の実施態様において、ERBBはEGFRバリエーションである。特定の実施態様において、ERBBはHER2である。特定の実施態様において、ERBBは野生型HER2である。特定の実施態様において、ERBBはHER2バリエーションである。特定の実施態様において、ERBBはHER3である。特定の実施態様において、ERBBは野生型HER3である。特定の実施態様において、ERBBはHER3バリエーションである。特定の実施態様において、ERBBはHER4である。特定の実施態様において、ERBBは野生型HER4である。特定の実施態様において、ERBBはHER4バリエーションである。

【0305】

本明細書に提供される化合物、例えば、式I若しくはXXIの化合物、又はそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、2つ以上のジアステレオマーの混合物、若しくは同位体変種;又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、若しくはプロドラッグは、本明細書に提供される化合物が有用である病態、障害、又は疾患の1つ以上の症状の治療、予防、又は寛解に有用な他の薬剤又は療法と合わせて、又は組み合わせて使用することもできる。

【0306】

好適な他の治療剤は、(1) アドレナリン作動薬;(2) 抗不整脈剤;(3) ACAT阻害剤などの抗アテローム性動脈硬化剤;(4) アントラサイクリン、ブレオマイシン、マイトマイシン、ダクチノマイシン、及びプリカマイシンなどの抗生物質;(5) 抗癌剤及び細胞毒性剤、例えば、ナイトロジェンマスタード、スルホン酸アルキル、ニトロソウレア、エチレンイミン、及びトリアゼンなどのアルキル化剤;(6) アセノクマロール、アルガトロバン、ピパリルジン、レビルジン、フォンダバリヌクス、ヘパリン、フェニンジオン、ワルファリン、及びキシメラガトランなどの抗凝固剤;(7) ビグアニド(例えば、メトフォルミン)、グルコシダーゼ阻害剤(例えば、アカルボース)、インスリン、メグリチニド(例えば、レパグリニド)、スルホニルウレア(例えば、グリメピリド、グリブリド、及びグリピジド)、チオゾリジンジオン(thiozolidinediones)(例えば、トログリタゾン、ロシグリタゾン、及びピオグリタゾン)、及びPPAR-ガンマアゴニストなどの抗糖尿病剤;(8) アモロルフィン、アムホテリシンB、アニデュラファンギン、ビホナゾール、ブテナフィン、ブトコナゾール、カスポファンギン、シクロピロックス、クロトリマゾール、エコナゾール、フェンチコナゾール、フィリピン、フルコナゾール、イソコナゾール、イトラコナゾール、ケトコナゾール、ミカファンギン、ミコナゾール、ナフチフィン、ナタマイシン、ナイスタチン、オキシコナゾール(oxyconazole)、ラブコナゾール、ボサコナゾール、リモシジン、セルタコナゾール、スルコナゾール、テルピナフィン、テルコナゾール、チオコナゾール、及びポリコナゾールなどの抗真菌剤;(9) 抗炎症剤、例えば、アセクロフェナク、アセメタシン

、アモキシプリン(amoxiprin)、アスピリン、アザプロパゾン、ベノリラート、ブロムフェナク、カルプロフェン、セレコキシブ、サリチル酸コリンマグネシウム、ジクロフェナク、ジフルニサル、エトドラク、エトリコキシブ、ファイスラミン(faislamine)、フェンブフェン、フェノプロフェン、フルルビプロフェン、イブプロフェン、インドメタシン、ケトプロフェン、ケトロラク、ロルノキシカム、ロキソプロフェン、ルミラコキシブ、メクロフェナム酸、メフェナム酸、メロキシカム、メタミゾール、サリチル酸メチル、サリチル酸マグネシウム、ナブメトン、ナブロキセン、ニメスリド、オキシフェンブタゾン、パレコキシブ、フェニルブタゾン、ピロキシカム、サリチル酸サリチル、スリンダク、スルフィンピラゾン、スプロフェン、テノキシカム、チアプロフェン酸、及びトルメチンなどの非ステロイド性抗炎症剤；(10)葉酸拮抗剤、プリンアナログ、及びピリミジンアナログなどの代謝拮抗剤；(11)GPIIb/IIIa遮断剤(例えば、アブシキシマブ、エプチフィバチド、及びチロフィバン)、P2Y(AC)アンタゴニスト(例えば、クロピドグレル、チクロピジン、及びCS-747)、シロスタゾール、ジピリダモール、及びアスピリンなどの抗血小板剤；(12)メトトレキサート、FK506(タクロリムス)、及びミコフェノール酸モフェチルなどの抗増殖剤；(13)エタネルセプト、ラパマイシン、及びレフルニミド(leflunimide)などの抗TNF抗体又は可溶性TNF受容体；(14)aP2阻害剤；(15)カルベジロール及びメトプロロールなどのアドレナリン作動剤；(16)クエストランなどの胆汁酸捕捉剤；(17)ベシル酸アムロジピンなどのカルシウムチャンネル遮断剤；(18)化学療法剤；(19)セレコキシブ及びロフェコキシブなどのシクロオキシゲナーゼ-2(COX-2)阻害剤；(20)シクロスポリン；(21)アザチオプリン及びシクロホスファミドなどの細胞傷害性薬剤；(22)クロロチアジド、ヒドロクロロチアジド、フルメチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンドロフルメチアジド、メチルクロロチアジド、トリクロロメチアジド、ポリチアジド、ベンゾチアジド、エタクリン酸、チクリナフェン、クロルタリドン、フロセニド(furosenide)、ムゾリミン、ブメタニド、トリウムテレン、アミロライド、及びスピロノラクトンなどの利尿剤；(23)ホスホラミドンなどのエンドセリン変換酵素(ECE)阻害剤；(24)L-アスパラギナーゼなどの酵素；(25)VIIa因子阻害剤及びXa因子阻害剤；(26)ファルネシルタンパク質トランスフェラーゼ阻害剤；(27)フィブラート；(28)PDGF活性の調節剤などの成長因子阻害剤；(29)成長ホルモン分泌促進因子；(30)プラバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、シンバスタチン、NK-104(別名イタバスタチン、ニスバスタチン(nisvastatin)、又はニスバスタチン(nisbastatin))、及びZD-4522(ロバスタチン、アタバスタチン(atavastatin)、又はビスバスタチン(visastatin)としても知られるなどのHMG CoAレダクターゼ阻害剤)；中性エンドペプチダーゼ(NEP)阻害剤；(31)グルココルチコイド(例えば、コルチゾン)、エストロゲン/抗エストロゲン、アンドロゲン/抗アンドロゲン、プロゲステロン、及び黄体形成ホルモン放出ホルモンアンタゴニスト、及びオクトレオチド酢酸塩などのホルモン剤；(32)免疫抑制剤；(33)スピロノラクトン及びエプレレノンなどの鉱質コルチコイド受容体アンタゴニスト；(34)エクテイナシジンなどの微小管破壊剤；(35)パシタキセル(pacitaxel)、ドセタキセル、及びエポチロンA-Fなどの微小管安定剤；(36)MTP阻害剤；(37)ナイアシン；(38)PDE III阻害剤(例えば、シロスタゾール)及びPDE V阻害剤(例えば、シルデナフィル、タダラフィル、及びバルデナフィル)などのホスホジエステラーゼ阻害剤；(39)ピンカアルカロイド、エピボドフィロトキシン、及びタキサンなどの植物誘導生成物；(40)血小板活性化因子(PAF)アンタゴニスト；(41)シスプラチン、サトラプラチン、及びカルボプラチンなどの白金配位錯体；(42)カリウムチャンネル開口薬；(43)プレニル-タンパク質トランスフェラーゼ阻害剤；(44)タンパク質チロシンキナーゼ阻害剤；(45)レニン阻害剤；(46)スクアレン合成酵素阻害剤；(47)アルドステロン、ベクロメタゾン、ベタメタゾン、デオキシコルチコステロン酢酸塩、フルドロコルチゾン、ヒドロコルチゾン(コルチゾール)、プレドニゾロン、プレドニゾン、メチルプレドニゾロン、デキサメタゾン、及びトリウムシノロンなどのステロイド；(48)テニダップなどのTNF-アルファ阻害剤；(49)ヒルジンなどのトロンビン阻害剤；(50)アニストレプラーゼ、レテプラーゼ、テネクテプラーゼ、組織プラスミノゲン活性化因子(tPA)、組換え型tPA、ストレプトキナーゼ、ウロキナーゼ、プロウロキナーゼ、及びアニソイル化プラスミノゲン・ストレプトキナーゼ・アクチベーター複合体(APSAC)

10

20

30

40

50

などの血栓溶解剤; (51) イフェトロバンなどのトロンボキサン受容体アンタゴニスト; (52) トポイソメラーゼ阻害剤; (53) オマパトリート及びゲモパトリートなどのバソペプチダーゼ阻害剤(デュアルNEP-ACE阻害剤); 並びに(54) ヒドロキシウレア、プロカルバジン、ミトタン、ヘキサメチルメラミン、及び金化合物などの他の多岐にわたる薬剤があり得るが、これらに限定されない。

【0307】

特定の実施態様において、本明細書に提供される化合物と組み合わせて使用できる他の療法には、手術、内分泌療法、生体応答調節物質(例えば、インターフェロン、インターロイキン、及び腫瘍壊死因子(TNF))、温熱療法及び冷凍療法、並びに何らかの有害作用を弱める薬剤(例えば、鎮吐剤)があるが、これらに限定されない。

10

【0308】

特定の実施態様において、本明細書に提供される化合物と組み合わせて使用できる他の治療剤には、アルキル化薬(メクロレタミン、クロラムブシル、シクロホスファミド、メルファラン、及びイホスファミド)、代謝拮抗剤(シタラビン(シトシンアラビノシド又はAra-Cとしても知られる)、HDAC(高用量シタラビン)、及びメトトレキサート)、プリンアンタゴニスト及びピリミジンアンタゴニスト(6-メルカプトプリン、5-フロオロウラシル、シタルビン(cytarbine)、及びゲムシタビン)、紡錘体阻害剤(ビンブラスチン、ビンクリスチン、及びビノレルビン)、ポドフィロトキシン(エトポシド、イリノテカン、及びトポテカン)、抗生物質(ダウノルビシン、ドキソルビシン、ブレオマイシン、及びマイトマイシン)、ニトロソウレア(カルムスチン及びロムスチン)、酵素(アスパラギナーゼ)、及びホルモン(タモキシフェン、ロイプロリド、フルタミド、及びメゲストロール)、イマチニブ、アドリアマイシン、デキサメタゾン、並びにシクロホスファミドがあるが、これらに限定されない。最新の癌療法のより広範囲な議論には、内容全体が引用により本明細書に組み込まれる<http://www.nci.nih.gov/>、<http://www.fda.gov/cder/cancer/druglistframe.htm>でのFDA認可腫瘍薬のリスト、及びメルクマニュアル(The Merck Manual)、第17版、1999を参照されたい。

20

【0309】

別の実施態様において、本明細書に提供される方法は、本明細書に提供される化合物、例えば、式I若しくはXXIの化合物、又はそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、2つ以上のジアステレオマーの混合物、若しくは同位体変種、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、若しくはプロドラッグを、下記から選択される1種以上の化学療法剤及び/又は療法を施すことと共に投与することを含む: アルキル化剤(例えば、シスプラチン、カルボプラチン); 代謝拮抗剤(例えば、メトトレキサート及び5-FU); 抗腫瘍抗生物質(例えば、アドリアマイシン(adriamycin)及びブレオマイシン); 抗腫瘍植物アルカロイド(例えば、タキソール及びエトポシド); 抗腫瘍ホルモン(例えば、デキサメタゾン及びタモキシフェン); 抗腫瘍免疫薬(例えば、インターフェロン、及び); 放射線療法; 並びに手術。特定の実施態様において、1種以上の化学療法剤及び/又は療法は、本明細書に提供される化合物の投与の前、間、又は後に対象に投与される。

30

【0310】

そのような他の薬剤、又は薬物は、そのために通常利用される経路及び量で、本明細書に提供される化合物、例えば、式I若しくはXXIの化合物、又はそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、2つ以上のジアステレオマーの混合物、若しくは同位体変種; 又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、若しくはプロドラッグと同時に又は連続的に投与できる。本明細書に提供される化合物が1種以上の他の薬物と同期間に使用される場合、そのような他の薬物を本明細書に提供される化合物の他に含む医薬組成物を利用できるが、要求はされない。したがって、本明細書に提供される医薬組成物は、本明細書に提供される化合物の他に1種以上の他の有効成分又は治療剤も含むものを含む。

40

【0311】

本明細書に提供される化合物と第二の有効成分との重量比は様々になることがあり、各成分の有効な投与量に依存する。一般に、それぞれの有効な投与量が利用される。そのた

50

め、例えば、本明細書に提供される化合物がNSAIDと組み合わせられる場合、化合物とNSAIDの重量比は、約1,000:1～約1:1,000、又は約200:1～約1:200の範囲であり得る。本明細書に提供される化合物と他の有効成分との組み合わせも、一般的には上述の範囲内であろうが、各場合に、各有効成分の有効投与量が使用されるべきである。

【0312】

本明細書に提供される化合物は、当業者に周知である包装材料を使用して製造物としても提供できる。例えば、米国特許第5,323,907号；同第5,052,558号；及び同第5,033,252号を参照されたい。医薬包装材料の例には、プリスターパック、ボトル、チューブ、吸入器、ポンプ、バッグ、バイアル、容器、シリンジ、並びに選択された製剤並びに意図される投与様式及び治療に好適なあらゆる包装材料があるが、これらに限定されない。

10

【0313】

開業医により使用される場合、適切な量の有効成分の対象への投与を簡略化できるキットも本明細書に提供される。特定の実施態様において、本明細書に提供されるキットは、容器及び本明細書に提供される化合物、例えば、式I若しくはXXIの化合物、又はそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、2つ以上のジアステレオマーの混合物、若しくは同位体変種；又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、若しくはプロドラッグの剤形を含む。

【0314】

特定の実施態様において、該キットは、本明細書に提供される化合物、例えば、式I若しくはXXIの化合物、又はそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、2つ以上のジアステレオマーの混合物、若しくは同位体変種；又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、若しくはプロドラッグの剤形を含む容器を、本明細書に記載される1種以上の他の治療剤(複数可)を含む容器中に含む。

20

【0315】

本明細書に提供されるキットは、有効成分の投与に使用される装置をさらに含み得る。そのような装置の例には、シリンジ、針なし注射器、点滴バッグ、パッチ、及び吸入器があるが、これらに限定されない。本明細書に提供されるキットは、有効成分の投与のためのコンドームをも含み得る。

【0316】

本明細書に提供されるキットは、1種以上の有効成分を投与するのに使用できる医薬として許容し得るビヒクルをさらに含み得る。例えば、有効成分が非経口投与用に再構成しなければならぬ固体形態で提供される場合、キットは、中で有効成分を溶解させて、非経口投与に好適な粒のない滅菌溶液を形成できる好適なビヒクルの密封された容器を含み得る。医薬として許容し得るビヒクルの例には、下記があるが、これらに限定されない：米国薬局方注射用水、塩化ナトリウム注射液、リンゲル液、ブドウ糖注射液、ブドウ糖塩化ナトリウム注射液、及び乳酸リンゲル液を含むがこれらに限定されない水性ビヒクル；エチルアルコール、ポリエチレングリコール、及びポリプロピレングリコールを含むがこれらに限定されない水混和性ビヒクル；並びに、コーン油、綿実油、落花生油、ゴマ油、オレイン酸エチル、ミリスチン酸イソプロピル、及び安息香酸ベンジルを含むがこれらに限定されない非水性ビヒクル。

30

40

【0317】

本開示は、以下の非限定的な実施例によりさらに理解される。

【実施例】

【0318】

(実施例)

本明細書で使用される通り、これらのプロセス、スキーム、及び実施例で使用される記号及び慣例は、特定の略語が具体的に定義されているか否かにかかわらず、現代の科学文献、例えば、the Journal of the American Chemical Society又はthe Journal of Biological Chemistryに使用されているものと一致する。具体的だが非限定的に、以下の略語が実施例及び明細書全体で使用され得る：g(グラム)；mg(ミリグラム)；mL(ミリリットル)；

50

μL(マイクロリットル);L(リットル);mM(ミリモラー);μM(マイクロモラー);Hz(ヘルツ);MHz(メガヘルツ);mmol(ミリモル);eq.(当量);hr又はhrs(時間);min(分);MS(質量分析法);NMR(核磁気共鳴);ESI(エレクトロスプレーイオン化);HPLC(高速液体クロマトグラフィー又は高圧液体クロマトグラフィー);ACN(アセトニトリル);CDCl₃(重水素化クロロホルム);DCM(ジクロロメタン);DMA(N,N-ジメチルアセトアミド);DME(ジメトキシエタン);DMF(N,N-ジメチルホルムアミド);DMSO(ジメチルスルホキシド);DMSO-d₆(重水素化ジメチルスルホキシド);EtOAc(酢酸エチル);Et₂O(ジエチルエーテル);EtOH(エタノール);MeOH(メタノール);PE(石油エーテル);THF(テトラヒドロフラン);DIPEA(N,N-ジイソプロピルエチルアミン);TEA(トリエチルアミン);TFA(トリフルオロ酢酸);BOP(ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシ-トリス-(ジメチルアミノ)-ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート);HATU(2-(7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート);TBTU(0-ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボラート);DIPC(1,3-ジイソプロピルカルボジイミド);Ms₂O(メタンスルホン酸無水物);Me(メチル);Et(エチル);iPr(イソプロピル);tBu(tert-ブチル);Boc(tert-ブトキシルカルボニ(butoxycarbonyl));Bn(ベンジル);Ph(フェニル);Ms(メシラート);及びAcO(アセタート)。

【0319】

HPLC-MS分析を、質量検出器としてのWaters micromass ZQ 4000(Model MAA050)及びUV可視検出器としてのWaters 2487 UVと接続したWaters HPLC 2790で、KINETEX(商標)逆相カラム(5μm XB-C18-100、50×4.6mm;Phenomenex、00B-4605-E0)を使用して実施した。移動相は、溶出液A(水、0.05%TFA)及び溶出液B(CH₃OH、0.05%TFA)であった。HPLCを、1mL/分で、8分間10%Bから90%Bへの直線的な勾配、それに続いて90%Bの定組成で2分間とし、総ランタイム10分で実施した。

【0320】

以下の実施例の全てで、当業者に公知である標準的な後処理及び精製方法が利用できる。特記されない限り、温度は全て(摂氏度)で表す。特記されない限り、反応は全て室温で実施した。本明細書の合成方法は、具体的な実施例の利用により適用可能な化学作用を例示するものとし、本開示の範囲を示さない。

【0321】

(実施例1A)

(細胞増殖アッセイ)

試験化合物の生物学的活性を、細胞増殖アッセイを利用して決定した。野生型ERBB1に対する活性を、A431ヒト類表皮癌細胞(ATCC)及びヒト新生児表皮角化細胞、又はHEKn細胞(ATCC)を利用して決定した。変異したERBB1に対する活性を、HCC827ヒトNSCLC腺癌細胞(ATCC)を使用して決定したが、それは、エクソン19中のE746-A759の欠失を有する。薬剤耐性変異ERBB1に対する活性を、H1975ヒトNSCLC腺癌細胞(ATCC)を使用して決定したが、それは、L858R突然変異とシスのT790M突然変異を有する。

【0322】

A431細胞を、10%FBS(Lonza社製)、1%ペニシリン-ストレプトマイシン、及び2mMグルタミン(Invitrogen社製)を補ったDMEM(Invitrogen社製)中で成長させた。HEKn細胞を、HKGS(Invitrogen社製)を補ったEPILIFE(登録商標)(Invitrogen社製)中で成長させた。HCC827及びH1975を、10%FBS(Lonza社製)、1%ペニシリン-ストレプトマイシン、及び2mMグルタミン(Invitrogen社製)を補ったRPMI1640中で培養した。細胞を、37℃及び5%CO₂で、加湿された細胞培養インキュベーター中で維持し、増殖させた。早期の継代からの細胞のアリコート液体窒素貯蔵のために保存した。細胞の凍結したバイアルを、37℃の水浴で解凍した。細胞をスピンして、凍結培地を除いた。新たに復活した凍結細胞を、化合物試験に使用する前に10日間培養中で適応させた。アッセイに使用する細胞は、20未満の継代、又は培養3か月未満であった。

【0323】

試験化合物をジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解させ、試験の前に-20℃で保存した。

細胞増殖アッセイのために、細胞を96-ウェルプレート(Costar社製、3917)に、種々の数：A431細胞はウェルあたり2,000細胞、HEKn、HCC827、及びH1975はウェルあたり1,000細胞で播種した。細胞を、培養インキュベーターに一晩入れた。翌日、DMSO中の試験化合物を細胞に加え、培養インキュベーターに72時間に戻し入れた。その間に、化合物処理の零時間(T0)での細胞数をENERCOUNT(登録商標)(Codex BioSolutions社製)により計数した。化合物処理の最後に、細胞数を、EnerCountによりT72値として再び計数した。未処理の対照(Ctrl)は、0.1%DMSO処理から記録した細胞数であった。試験化合物による成長阻害パーセントを、式： $(1 - (T72 - T0) / (Ctrl - T0)) \times 100$ により計算した。GI₅₀、細胞成長の50%が阻害される化合物濃度を、GraphPad Prismを利用する非線形S字状カーブフィッティングを利用する10点の用量反応成長阻害から決定した。

【0324】

結果を表1及び2に表すが、Aは500nM以下の値を表し、Bは500nMより大きい1μM以下の値を表し、Cは1μMより大きい5μM以下の値を表し、Dは5μMより大きい値を表し；A'は10より大きい比を表し、B'は10以下だが5以上の比を表し、C'は5以下だが2以上の比を表し、D'は2以下の比を表す。

【表1】

表1. 細胞増殖の阻害

化合物	GI ₅₀			
	HCC827	H1975	HEKn	A431
A1	A	A	C	A
A2	A	A	D	B
A3	A	A	C	D
A4	A	A	C	C
A5	A	A	C	C
エルロチニブ	7.0	4381	2200	
アファチニブ	1.0	120	21	1.4
CO-1686	32	109	2500	

【表2】

表2. 選択性

化合物	比(野生型ERBB1/変異したERBB1)			
	HEKn/HCC827	A431/HCC827	HEKn/H1975	A431/H1975
A1	A'	A'	A'	A'
A2	A'	A'	A'	B'
A3	A'	A'	A'	B'
A4	A'	A'	C'	C'
A5	A'	A'	A'	C'
エルロチニブ	A'		D'	
アファチニブ	A'	D'	D'	D'
CO-1686	A'		A'	

【0325】

(実施例1)

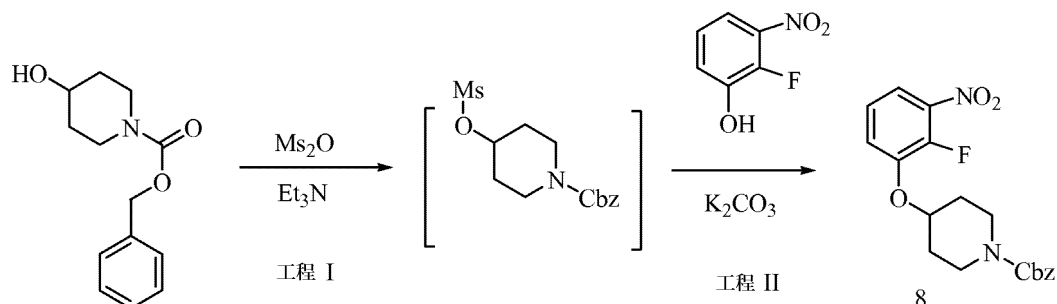
(ベンジル4-(2-フルオロ-3-ニトロフェノキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート8の合成)

ベンジル4-(2-フルオロ-3-ニトロフェノキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート8の合成

をスキーム1に示す。

【化 9 8】

スキーム 1



10

【 0 3 2 6 】

工程 I: 乾燥ベンジル4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシラート (50mmol、11.8g) を、0 で乾燥 DCM (100mL) に溶解させた。メタンスルホン酸無水物 (50mmol、8.74g) を加え、それに続いてトリエチルアミン (62.5mmol、8.70mL) を加えた。該反応物を30分間室温で撹拌した。DCMを除いた。得られた残渣を高真空下で5分間乾燥させると、ベンジル4-((メチルスルホニル)オキシ)ピペリジン-1-カルボキシラート 8 を与え、それを、さらに処理することなく次の工程に直接使用した。

20

【 0 3 2 7 】

工程 II: DMF (25mL) 中のベンジル4-((メチルスルホニル)オキシ)ピペリジン-1-カルボキシラート (25mmol であると推定) を、2-フルオロ-3-ニトロフェノール (25mmol、4.33g) と K_2CO_3 (100mmol、13.8g) の DMF (50mL) 中の懸濁液に加えた。該反応物を加熱し 80 で4時間撹拌し、次いで、DMF (25mL) 中のもう1当量のベンジル4-((メチルスルホニル)オキシ)-ピペリジン-1-カルボキシラート (推定 25mmol) を加えた。該混合物を 70 で一晩撹拌した。DMF を減圧下で除いた。得られた残渣を 250mL の EtOAc で希釈した。該 EtOAc 溶液を、飽和 NaHCO_3 (40mL)、水 (40mL)、及びブライン (40mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー精製 (0-40% EtOAc) に付すと、ベンジル4-(2-フルオロ-3-ニトロフェノキシ)ピペリジン-1-カルボキシラート 8 を、茶色がかった泡として 40% の収率 (3.8g) で与えた。

30

【 0 3 2 8 】

(実施例 2)

(tert-ブチル(R)-3-(7-((1-((ベンジルオキシ)カルボニル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-2-(2-メチルイソニコチンアミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)アゼパン-1-カルボキシラート 4 の合成)

tert-ブチル(R)-3-(7-((1-((ベンジルオキシ)カルボニル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-2-(2-メチルイソニコチンアミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)アゼパン-1-カルボキシラート 4 の合成をスキーム2に示す。

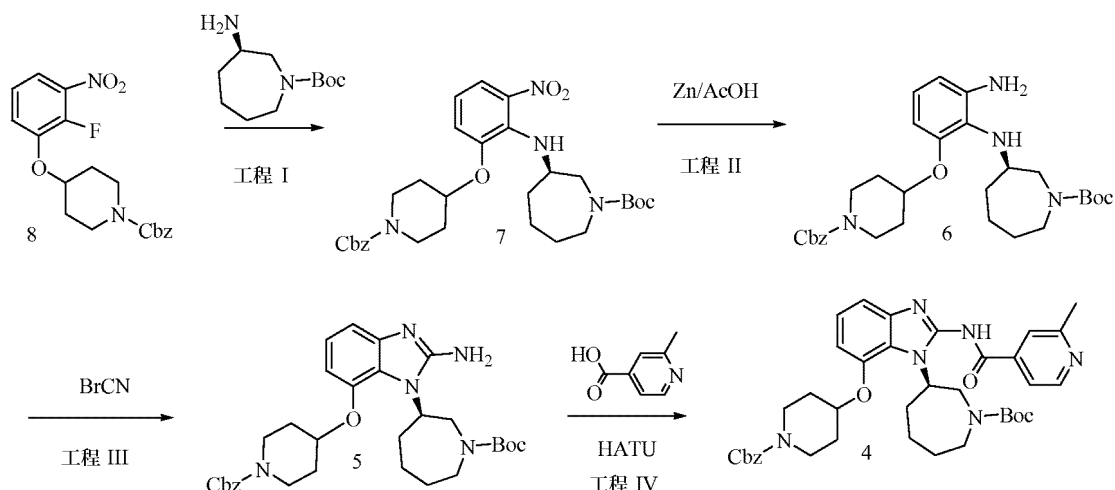
【 0 3 2 9 】

工程 I: DMF (20mL) 中のベンジル4-(2-フルオロ-3-ニトロフェノキシ)ピペリジン-1-カルボキシラート 8 (10.1mmol、3.80g) に、DIPEA (11.1mmol、1.94mL) 及び tert-ブチル(R)-3-アミノアゼパン-1-カルボキシラート (10.1mmol、2.16g) を加えた。該反応物を 100 で4時間撹拌し、次いで 150mL の EtOAc に溶解させ、水 (20mL)、0.1N HCl 水溶液 (20mL)、ブライン (20mL)、飽和 NaHCO_3 (30mL)、及び水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させた。次いで、溶媒を減圧下で除去した。得られた残渣を、シリカゲルフラッシュ-クロマトグラフィー (ヘキサン中 25% から 40% の EtOAc) により精製すると、tert-ブチル(R)-3-((2-((1-((ベンジルオキシ)カルボニル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-6-ニトロフェニル)アミノ)アゼパン-1-カルボキシラート 7 を、黄色の固体として 57.9% の収率 (3.3g) で与えた。

40

【化 9 9】

スキーム 2



10

【 0 3 3 0】

工程 II: tert-ブチル(R)-3-((2-((1-((ベンジルオキシ)カルボニル)-ピペリジン-4-イル)オキシ)-6-ニトロフェニル)アミノ)アゼパン-1-カルボキシレート 7 (3.30g, 5.80mmol) の酢酸 (20mL) 中の混合物に、亜鉛粉末 (5.57g, 87mmol) を数回に分けて室温下で加えた。該反応物を 25℃ で 20 分間撹拌した。次いで、該反応物を濾過し、ケーキを DCM で洗浄した。合わせた有機溶液から溶媒を除いた。得られた残渣を、16mL の 0.2N NaOH 水溶液 (130mL) 中で 3 分間撹拌し、次いで EtOAc (200mL × 3) で抽出した。合わせた有機相を、酒石酸ナトリウムカリウム溶液 (30mL の水中に 1g)、及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。tert-ブチル(R)-3-((2-アミノ-6-((1-((ベンジルオキシ)カルボニル)ピペリジン-4-イル)オキシ)フェニル)アミノ)アゼパン-1-カルボキシレート 6 を含む、得られた残渣を、さらに精製せずに、次の反応工程に直接使用した。

20

【 0 3 3 1】

工程 III: tert-ブチル(R)-3-((2-アミノ-6-((1-((ベンジルオキシ)-カルボニル)ピペリジン-4-イル)オキシ)フェニル)アミノ)アゼパン-1-カルボキシレート 6 (3.12g, 5.8mmol) と臭化シアン (9.7mmol, 3.2mL の 3M DCM 溶液) を、MeOH (30mL) と水 (10mL) に溶解させた混合物を、密封した管中で、52℃ で 2.5 時間撹拌した。溶媒を除き、得られた残渣を飽和炭酸ナトリウム溶液で塩基性にした。次いで、該反応物を EtOAc (80mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン及び水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発乾固させた。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (Et₃N/EtOAc, 5~20%) により精製すると、tert-ブチル(R)-3-((2-アミノ-7-((1-((ベンジルオキシ)カルボニル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)アゼパン-1-カルボキシレート 5 を黄褐色の粉末として 76% の収率 (2.50g) で与えた。

30

【 0 3 3 2】

工程 IV: 2-メチルイソニコチン酸 (0.392g, 2.858mmol) 及び HATU (1.09g, 2.858mmol) を DCM/DMF 混合物 (全部で 10mL, 1:1) に溶解させた。DIPEA (0.671mL, 4.083mmol) を加え、tert-ブチル(R)-3-((2-アミノ-7-((1-((ベンジルオキシ)カルボニル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)アゼパン-1-カルボキシレート (1.15g, 2.04mmol) の DCM/DMF (10mL, 1:1) 中の溶液に加える前に、該反応物を 10 分間撹拌した。1 時間の撹拌の後、該反応物から溶媒を除いた。残渣を EtOAc (200mL) に溶解させた。有機溶液を、NaOH 水溶液 (1N, 40mL × 3)、ブライン (40mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラム (DCM 中 0-2% メタノール) で精製すると、1.2g (86%) の tert-ブチル(R)-3-((7-((1-((ベンジルオキシ)カルボニル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-2-(2-メチルイソニコチンアミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)アゼパン-1-カルボキシレート 4 を与えた。

40

50

【 0 3 3 3 】

(実施例3)

(tert-ブチル(R)-3-(7-((1-エチルピペリジン-4-イル)オキシ)-2-(2-メチルイソニコチンアミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)アゼパン-1-カルボキシラート2及びtert-ブチル(R)-3-(7-((1-アセチルピペリジン-4-イル)オキシ)-2-(2-メチルイソニコチンアミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)アゼパン-1-カルボキシラート2' の合成)

tert-ブチル(R)-3-(7-((1-エチルピペリジン-4-イル)オキシ)-2-(2-メチルイソニコチンアミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)アゼパン-1-カルボキシラート2及びtert-ブチル(R)-3-(7-((1-アセチルピペリジン-4-イル)オキシ)-2-(2-メチルイソニコチンアミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)アゼパン-1-カルボキシラート2' の合成をスキーム3に示す。

10

【 0 3 3 4 】

工程I: tert-ブチル(R)-3-(7-((1-((ベンジルオキシ)カルボニル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-2-(2-メチルイソニコチンアミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)アゼパン-1-カルボキシラート4(1.2g、1.757mmol)及びPd/C(0.1g、炭素上10%Pd)を、水素雰囲気下で、EtOAc/メタノール混合物(1:1、20mL)中で3時間撹拌した。該反応物をセライトに通して濾過し、濾液を濃縮すると、tert-ブチル(R)-3-(2-(2-メチルイソニコチンアミド)-7-(ピペリジン-4-イルオキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)アゼパン-1-カルボキシラート3を78%の収率(0.96g)で与えた。

【 0 3 3 5 】

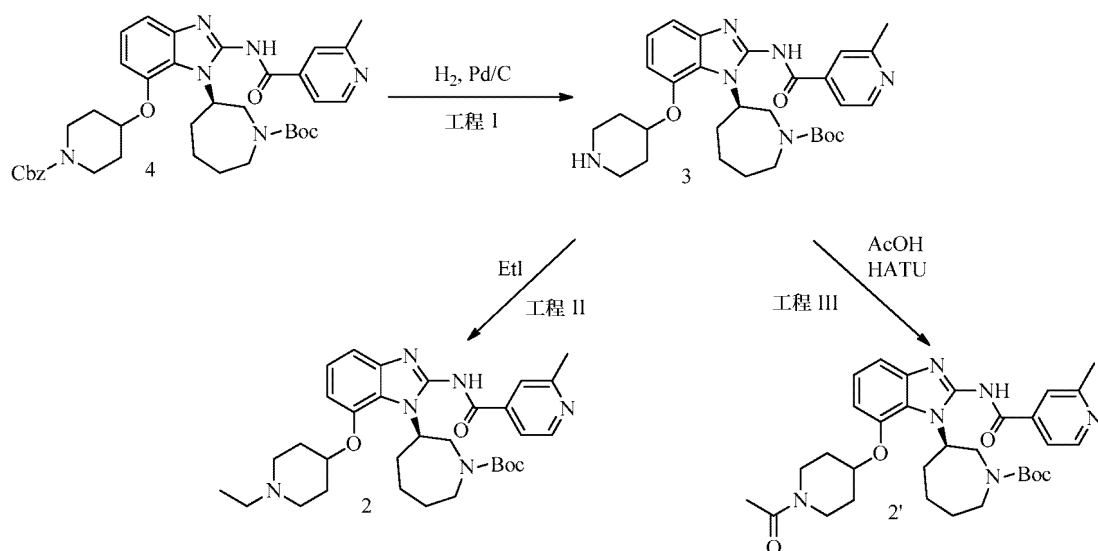
20

工程II: ヨウ化エチル(30.66 μ L)を1mLのDMAに溶解させ、この溶液の0.1mLを、tert-ブチル(R)-3-(2-(2-メチルイソニコチンアミド)-7-(ピペリジン-4-イルオキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)アゼパン-1-カルボキシラート3(20mg、0.0365mmol)及びNa₂CO₃(6.8mg、0.064mmol)の1mLのDMA中の懸濁液に加えた。該反応物を室温で2日間撹拌し、セライトに通して濾過し、エタノールで洗浄した。次いで、濾液から溶媒を除くと、tert-ブチル(R)-3-(7-((1-エチルピペリジン-4-イル)オキシ)-2-(2-メチルイソニコチンアミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)アゼパン-1-カルボキシラート2(21mg)を与えた。LC/MSは、0.43分の保持時間(HPLCカラム: 2.1 \times 30mm、1.7 μ m c18; 溶出液: 5mM HClを含む水中1-99%ACN; 1分のラン; 溶媒流量: 12mL/分)及び正確な質量(化学式C₃₂H₄₄N₆O₄に対して計算されたM+1は577.34であり、観察値は577.6)を示した。該化合物を、精製せずに、次の反応

30

【 化 1 0 0 】

スキーム 3



40

【 0 3 3 6 】

50

工程III: 酢酸(0.185mmol、11.1mg)とHATU(0.185mmol、70.3mg)をDMA(1mL)中で混合し、それに続いてDIPEA(47.7mg、0.37mmol)を加えた。5分間の攪拌後、該反応物を、tert-ブチル(R)-3-(2-(2-メチルイソニコチンアミド)-7-(ピペリジン-4-イルオキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)アゼパン-1-カルボキシラート3(94.2mg、0.1718mmol)のDMA(1mL)溶液に移した。該反応物を1時間さらに攪拌し、次いで濾過し、HPLC(カラム75×30mm、5μm c18、5mM HClを含む水中1-99%のACN、マストリガーによる回収(mass triggered collection))により精製すると、tert-ブチル(R)-3-(7-((1-アセチルピペリジン-4-イル)オキシ)-2-(2-メチルイソニコチンアミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)アゼパン-1-カルボキシラート2'を51mg与えた。

【0337】

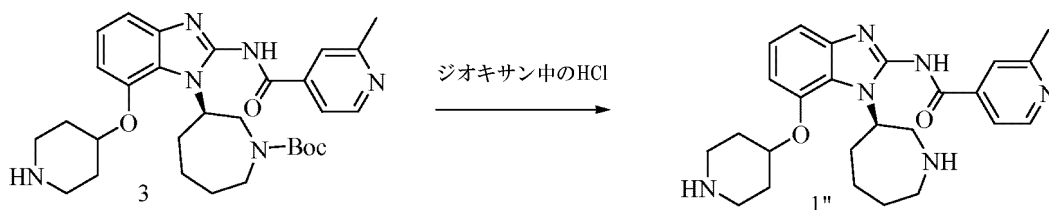
(実施例4)

(R)-N-(1-(アゼパン-3-イル)-7-(ピペリジン-4-イルオキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-メチルイソニコチンアミド1''の合成)

(R)-N-(1-(アゼパン-3-イル)-7-(ピペリジン-4-イルオキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-メチルイソニコチンアミド1''の合成をスキーム4に示す。

【化101】

スキーム4



【0338】

tert-ブチル(R)-3-(2-(2-メチルイソニコチンアミド)-7-(ピペリジン-4-イルオキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)アゼパン-1-カルボキシラート(50mg、0.091mmol)を1mLのMeOHに溶解させた。4M HClのジオキサン溶液(3mL、12mmol)を加えた。該反応物を、室温で5時間攪拌し、次いでHCl及び溶媒を除いた。得られた残渣、(R)-N-(1-(アゼパン-3-イル)-7-((1-エチルピペリジン-4-イル)オキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-メチルイソニコチンアミドのHCl塩を、さらに処理することなく、次の反応工程に直接使用した。

【0339】

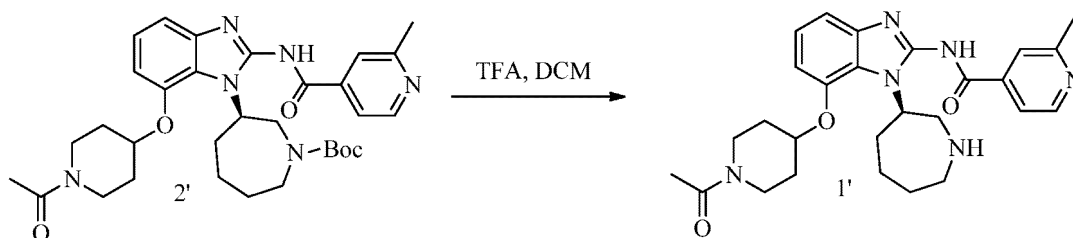
(実施例5)

(R)-N-(7-((1-アセチルピペリジン-4-イル)オキシ)-1-(アゼパン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-メチルイソニコチンアミド1'の合成)

(R)-N-(7-((1-アセチルピペリジン-4-イル)オキシ)-1-(アゼパン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-メチルイソニコチンアミド1'の合成をスキーム5に示す。

【化102】

スキーム5



【0340】

tert-ブチル(R)-3-(7-((1-アセチルピペリジン-4-イル)オキシ)-2-(2-メチルイソニコチンアミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)アゼパン-1-カルボキシラート2'(51mg、0.086mmol)をDCMに溶解させた。トリフルオロ酢酸(0.5mL)を加え、該反応物を室温で1

10

20

30

40

50

時間撹拌した。溶媒を除いた。得られた残渣を150mLの溶媒(体積比1:2のIPA:DCM)に溶解させ、 NaHCO_3 水溶液(15mL)、ブライン(20mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮すると、(R)-N-(7-((1-アセチルピペリジン-4-イル)オキシ)-1-(アゼパン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-メチルイソニコチンアミド1'を52mg与えた。

【0341】

(実施例6)

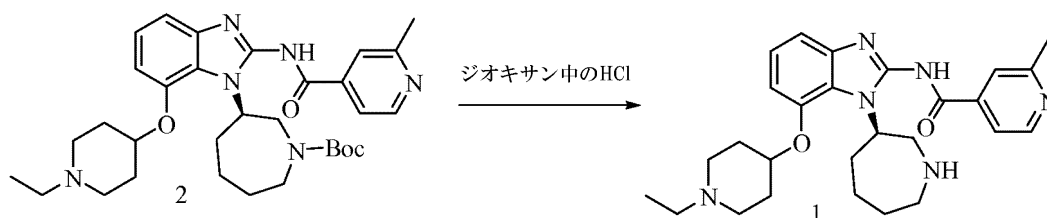
(R)-N-(1-(アゼパン-3-イル)-7-((1-エチルピペリジン-4-イル)オキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-メチルイソニコチンアミド1の合成)

(R)-N-(1-(アゼパン-3-イル)-7-((1-エチルピペリジン-4-イル)オキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-メチルイソニコチンアミド1の合成をスキーム6に示す。

10

【化103】

スキーム6



【0342】

20

(R)-N-(1-(アゼパン-3-イル)-7-((1-エチルピペリジン-4-イル)オキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-メチルイソニコチンアミド1のHCl塩(23mg)を、化合物1'の合成手順に従って化合物2から製造した。LC/MSは、0.45分の保持時間(HPLCカラム:2.1×30mm、1.7μm c18; 溶出液:5mM HClを含む水中1-99%のACN;1分のラン; 溶媒流量:12mL/分)及び正確な質量(M+1予測値:477.29、観察値477.6)を示した。

【0343】

(実施例7)

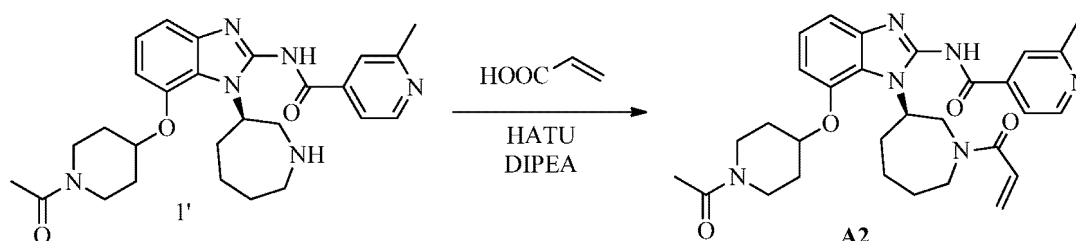
(R)-N-(7-((1-アセチルピペリジン-4-イル)オキシ)-1-(1-アクリロイルアゼパン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-メチルイソニコチンアミドA2の合成)

(R)-N-(7-((1-アセチルピペリジン-4-イル)オキシ)-1-(1-アクリロイルアゼパン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-メチルイソニコチンアミドA2の合成をスキーム7に示す。

30

【化104】

スキーム7



40

【0344】

アクリル酸(0.127mmol、9.1mg)とHATU(48.4mg、0.127mmol)をDMA(1mL)中で混合し、それに続いてDIPEA(0.212mmol、27.4mg)を加えた。5分間の撹拌の後、該混合物を、(R)-N-(7-((1-アセチル-ピペリジン-4-イル)オキシ)-1-(アゼパン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-メチルイソニコチンアミド1' (52mg、0.106mmol)のDMA(1mL)溶液中に移した。該反応物を1時間さらに撹拌し、次いで、DMAを除き、直接シリカゲルカラムにドライロードし、DCM中1-10%MeOHで溶出した。期待される生成物を33mg単離した。LC/MSは、Rt=0.42分(HPLCカラム:2.1×30mm、1.7μm c18; 溶出液:5mM HClを含む水中1-99%のACN;1分のラン; 溶媒流量:12mL/分)で、M+1=545.5の正確な質量($\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{N}_6\text{O}_4$ に対し545.28であ

50

ると計算)を示した。

【化 1 0 5】

^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-*d*) δ 12.59 (s, 1H), 8.68 (dd, $J = 15.1, 4.7$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J = 12.1, 5.3$ Hz, 1H), 7.27 – 7.11 (m, 1H), 6.99 (dd, $J = 19.6, 8.1$ Hz, 1H), 6.93 – 6.74 (m, 1H), 6.65 (dt, $J = 16.5, 11.4$ Hz, 1H), 6.53 – 6.21 (m, 1H), 5.83 – 5.64 (m, 1H), 5.55 (q, $J = 10.6, 8.5$ Hz, 1H), 4.81 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 4.63 – 4.33 (m, 2H), 4.04 (t, $J = 15.4$ Hz, 1H), 3.91 (h, $J = 8.6, 7.8$ Hz, 2H), 3.85 – 3.59 (m, 3H), 3.59 – 3.10 (m, 5H), 2.69 (d, $J = 3.7$ Hz, 5H), 2.35 – 1.68 (m, 13H), 1.37 (t, $J = 13.0$ Hz, 1H).

10

【 0 3 4 5】

(実施例8)

(R)-N-(1-(1-アクリロイルアゼパン-3-イル)-7-((1-アクリロイルピペリジン-4-イル)オキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-メチルイソニコチンアミドA3の合成)

(R)-N-(1-(1-アクリロイルアゼパン-3-イル)-7-((1-アクリロイルピペリジン-4-イル)オキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-メチルイソニコチンアミドA3の合成をスキーム8に示す。

【 0 3 4 6】

20

アクリル酸(0.2mmol、14.4mg)とHATU(76.1mg、0.20mmol)をDMA(1mL)中で混合し、それに続いてDIPEA(0.575mmol、74.2mg)を加えた。5分間の攪拌の後、該混合物を、(R)-N-(1-(アゼパン-3-イル)-7-(ピペリジン-4-イルオキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-メチルイソニコチンアミド(0.091mmol)のDMA(1mL)溶液の中に移した。該反応物を1時間さらに攪拌し、次いでDMAを除き、直接シリカゲルカラムにドライロードし、DCM中1-10%MeOHで溶出した。期待される生成物を17mg単離した。LC/MSは、 $R_t = 0.45$ 分(HPLCカラム: $2.1 \times 30\text{mm}$, 1.7mm c18; 溶出液: 5mM HClを含む水中1-99%のACN; 1分のラン; 溶媒流量: 12mL/分)で、 $M+1 = 557.5$ の正確な質量($\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{N}_6\text{O}_4$ に対して557.28であると計算)を示した。

【化 1 0 6】

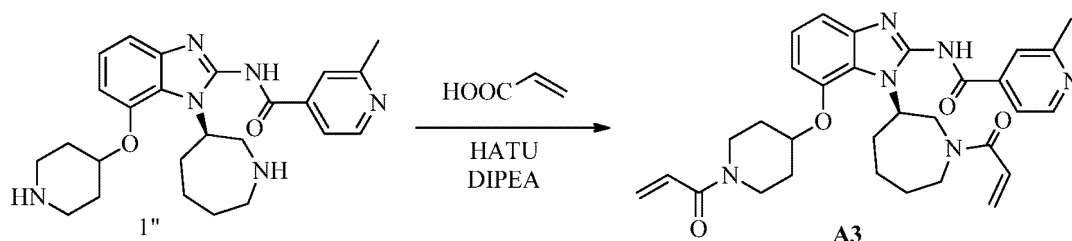
30

^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-*d*) δ 12.57 (s, 1H), 8.70 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 8.66 (dd, $J = 4.4, 1.4$ Hz, 1H), 8.31 (dd, $J = 8.4, 1.4$ Hz, 1H), 8.10 – 7.91 (m, 1H), 7.33 (dd, $J = 8.4, 4.4$ Hz, 1H), 7.27 – 7.15 (m, 1H), 7.03 (m, 0.3H), 6.99 (d, $J = 8.0$ Hz, 0.7H), 6.88 – 6.82 (m, 0.3H), 6.78 (d, $J = 8.4$ Hz, 0.7H), 6.69 – 6.58 (m, 1H), 6.47 – 6.19 (m, 1H), 5.84 – 5.63 (m, 2H), 5.62 – 5.45 (m, 1H), 4.80 (br s, 1H), 4.60 – 4.33 (m, 1H), 4.29 – 3.29 (m, 7H), 3.18 (q, $J = 7.4$ Hz, 1H), 2.75 (s, 2.1H), 2.73 (, 0.9H), 1.57 – 1.09 (m, 7H).

【化 1 0 7】

スキーム8

40



【 0 3 4 7】

(実施例9)

(R)-N-(1-(1-アクリロイルアゼパン-3-イル)-7-クロロ-5-(トリフルオロメトキシ)-1H-

50

ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-メチルイソニコチンアミドA4の合成)

(R)-N-(1-(1-アクリロイルアゼパン-3-イル)-7-クロロ-5-(トリフルオロメトキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-メチルイソニコチンアミドA4の合成をスキーム9に示す。

【0348】

2-ニトロ-4-トリフルオロメトキシ-アニリン21(40.0g、0.180mol)及びN-クロロスクシンイミド(30.0g、0.225mol)のACN(300mL)の溶液を、70℃で4時間加熱した。次いで、該混合物を室温に冷却し、飽和NH₄Cl溶液(600mL)及び酢酸エチル(600mL)で希釈した。有機層を水(200mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。溶媒を減圧下で蒸発させると、濃い橙色の固体を与え、それをヘキサンと共にトリチュレートすると、2-クロロ-6-ニトロ-4-(トリフルオロメトキシ)-アニリン22を、橙色の固体として50%の収率(23.0g)で与えた。

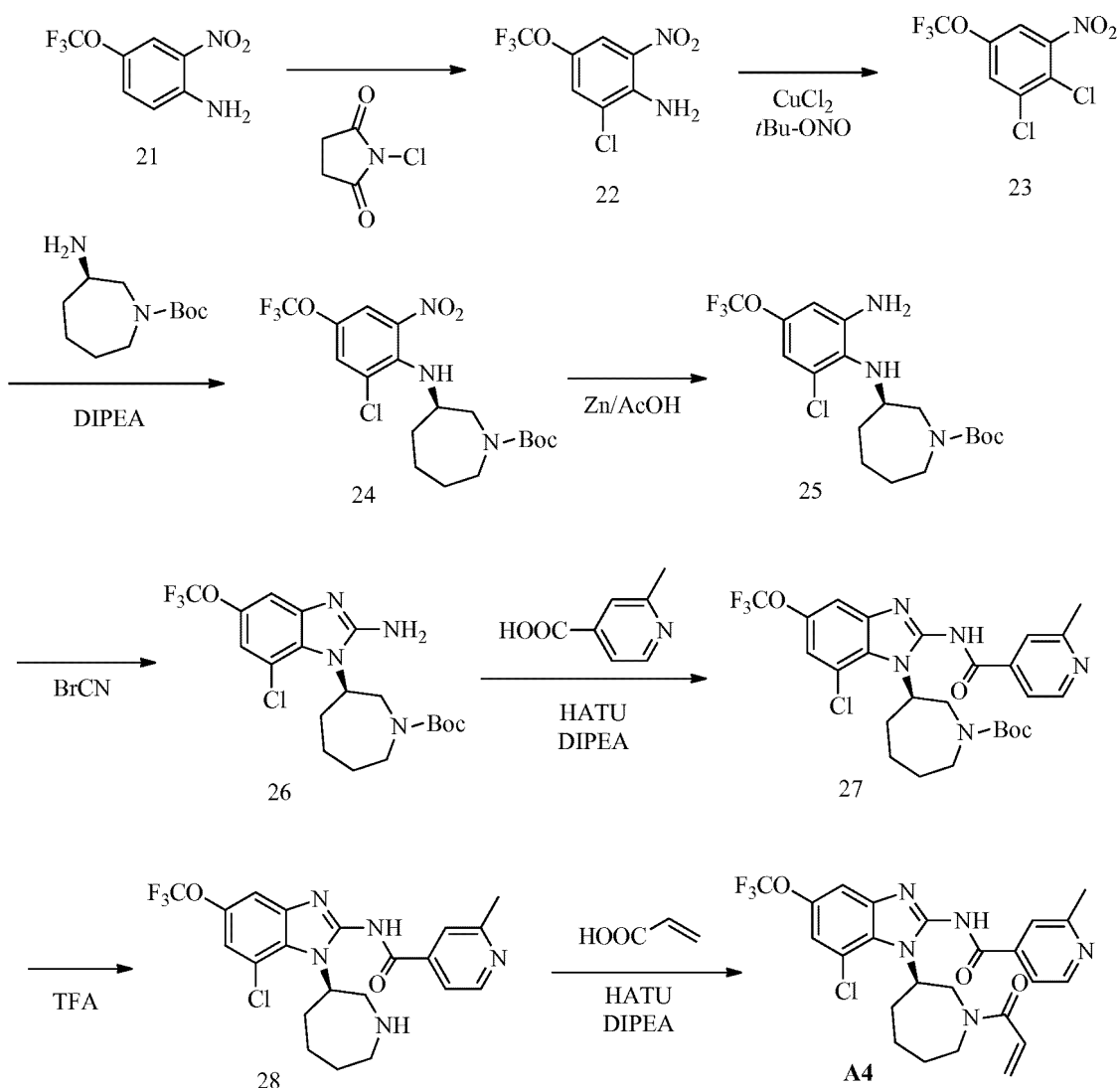
【化108】

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-*d*) δ

8.03 (dq, *J* = 2.7, 0.9 Hz, 1H), 7.52 – 7.46 (m, 1H), 6.60 (s, 2H).

【化109】

スキーム9



【0349】

塩化銅(II)(12.6g、93.5mmol)と亜硝酸t-ブチル(13.9mL、117mmol)の無水ACN(100mL)中の61の懸濁液に、2-クロロ-6-ニトロ-4-(トリフルオロメトキシ)アニリン22(20.0g、78.0mmol)のアセトニトリル(100mL)溶液を滴加した。添加後、該混合物を、61℃で1時間攪

拌した。溶媒を除去し、残渣を4N HCl (350mL) により処理し、EtOAc (150mL × 3) で抽出した。抽出物を合わせ、Na₂SO₄で乾燥させ、シリカゲルクロマトグラフィー (20:1 ~ 10:1 のヘキサン:EtOAc) により精製すると、化合物23を67%の収率で (14.5g) 橙色の油として与えた。

【化 1 1 0】

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 7.61 (dq, *J* = 1.7, 0.8 Hz, 1H), 7.60 (dq, *J* = 2.7, 0.9 Hz, 1H).

【0 3 5 0】

化合物24を、実施例2の工程Iの手順に従って製造した。

10

【化 1 1 1】

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.98 – 7.77 (m, 1H), 7.46 (d, *J* = 21.0 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 9.6 Hz, 0.5H), 6.61 (d, *J* = 10.3 Hz, 0.5H), 4.28 (m, 0.5H), 4.08 (br s, 0.5H), 3.85 – 3.42 (m, 2.7H), 3.26-3.00 (m, 1.3H), 2.01-1.76 (m, 1.7H), 1.78 – 1.59 (m, 2.8H), 1.54-1.30 (m, 1.54H), 1.45 (s, 5.3H), 1.39 (s, 3.7H).

【0 3 5 1】

化合物25を、実施例2の工程IIの手順に従って製造した。

20

【0 3 5 2】

化合物26を、実施例2の工程IIIの手順に従って製造した。標記化合物に対して計算した MS(M+1⁺) 449.15; 観察値 449.4、HPLC保持時間 0.59分。

【0 3 5 3】

化合物27を、実施例2の工程IVの手順に従って製造した。

【0 3 5 4】

化合物28を、実施例5の手順に従って製造した。

【0 3 5 5】

(R)-N-(1-(1-アクリロイルアゼパン-3-イル)-7-クロロ-5-(トリフルオロメトキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-メチルイソニコチンアミドA4を、実施例7又は8の手順に従って製造した。:C₂₄H₂₃ClF₃N₅O₃に観察されたMS(M+H⁺):522.3;HPLC保持時間:0.55分。

30

【化 1 1 2】

¹H NMR (400 MHz, アセトニトリル-d₃) δ 12.65 (s, 1H), 8.62 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.49-8.42 (m, 1H), 8.40-8.33 (m, 1H), 7.60-7.49 (m, 1H), 7.38-7.28 (m, 1H), 6.78 (ddd, *J* = 16.7, 13.2, 10.4 Hz, 1H), 6.27 (ddd, *J* = 16.7, 10.0, 2.3 Hz, 1H), 5.78-5.47 (m, 2H), 4.65 (ddd, *J* = 19.1, 14.0, 10.4 Hz, 1H), 4.29-3.89 (m, 2H), 3.84-3.67 (m, 1H), 2.95 (2つのシングレット、合わせて 3H), 2.73-2.60 (m, 2H), 2.19-2.00 (m, 2H), 1.55-1.46 (m, 2H).

40

【0 3 5 6】

(実施例10)

(化合物A1及びA5の合成)

化合物A1及びA5を、実施例7及び8の記載の手順に従って製造した。

【0 3 5 7】

(R)-N-(1-(1-アクリロイルアゼパン-3-イル)-7-((1-エチルピペリジン-4-イル)オキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-メチルイソニコチンアミドA1:C₃₀H₃₈N₆O₃に観察されたMS(M+H⁺):531.4;HPLC保持時間:0.33分。

【0 3 5 8】

50

(R,E)-N-(7-クロロ-1-(1-(4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エノイル)アゼパン-3-イル)-5-(トリフルオロメトキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-メチルイソニコチンアミドA5:C₂₇H₃₀ClF₃N₆O₃に観察されたMS(M+H⁺):579.3;HPLC保持時間:0.44分。

【化 1 1 3】

¹H NMR (400 MHz,

メタノール-*d*₄) δ8.85 (dd, *J* = 6.1, 2.0 Hz, 1H), 8.56-8.43 (m, 2H), 7.60-7.51 (m, 1H), 7.43-7.35 (m, 1H), 7.12-6.99 (m, 1H), 6.80 (dtd, *J* = 14.8, 7.2, 3.2 Hz, 1H), 5.78-5.51 (m, 1H), 4.79-4.68 (m, 1H), 4.38-4.15 (m, 2H), 4.02 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.97-3.77 (m, 2H), 2.96 及び 2.91 (2つのシングレット、合わせて9H), 2.28-1.94 (m, 5H), 1.59-1.46 (m, 1H).

10

【 0 3 5 9 】

(実施例11)

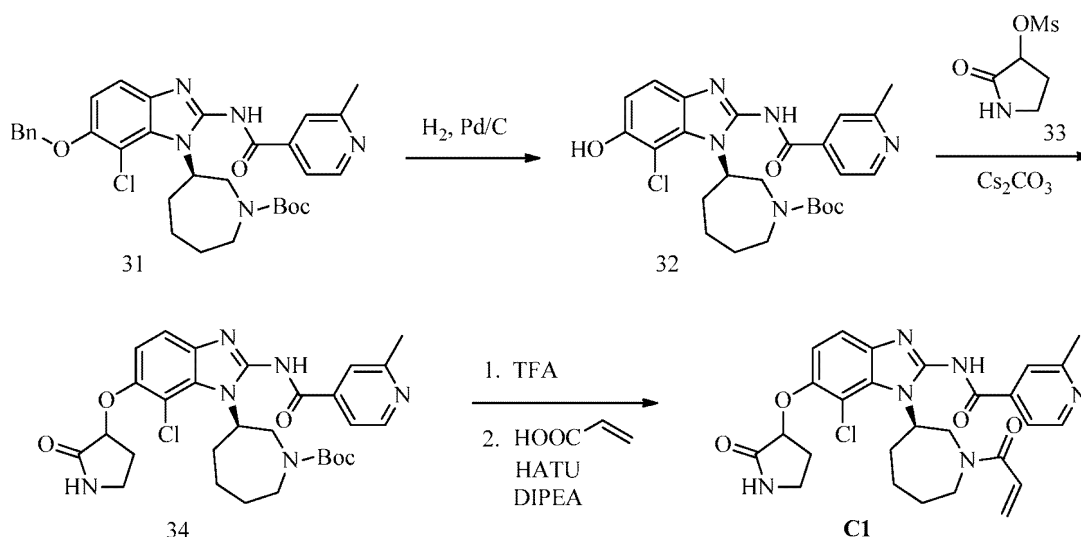
(N-(1-((R)-1-アクリロイルアゼパン-3-イル)-7-クロロ-6-((2-オキソピロリジン-3-イル)オキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-メチルイソニコチンアミドC1の合成)

N-(1-((R)-1-アクリロイルアゼパン-3-イル)-7-クロロ-6-((2-オキソピロリジン-3-イル)オキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-メチルイソニコチンアミドC1の合成をスキーム10に示す。

【化 1 1 4】

20

スキーム 10



30

【 0 3 6 0 】

工程I:tert-ブチル(R)-3-(6-(ベンジルオキシ)-7-クロロ-2-(2-メチルイソニコチンアミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)アゼパン-1-カルボキシレート31(1.1g)と10%Pd/C(0.194g)のMeOH(5mL)中の混合物を真空によりパージし、次いでバルーンからの水素で満たした。該反応混合物を、水素下で、室温で4時間撹拌した。触媒Pd/Cを、セライトのパッドに通して濾過し、該パッドをMeOHで洗浄した。合わせた溶液を濃縮すると、化合物32を定量的収率(932mg)で与えた。

40

【 0 3 6 1 】

工程II:3-ヒドロキシ-ピロリジン-2-オン(200mg、1.97mmol)のDCM(5mL)溶液に、Ms₂O(539mg、3.1mmol)及びピリジン(2mL)を0℃で加えた。該反応混合物を0℃で20分間撹拌し、次いで室温で一晩撹拌した。該反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣をイソプロパノール/CHCl₃(1:3;40mL)に溶解させ、飽和NaHCO₃で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で蒸発乾固させると、2-オキソピロリジン-3-イルメタンスルホナート33を38%の収率(137mg)で与えた。

50

【 0 3 6 2 】

化合物32(200mg、0.4mmol)のN₂下のDMF(2mL)溶液に、Cs₂CO₃(98mg、0.6mmol)及び化合物33(108mg、0.6mmol)を加えた。該反応混合物を55℃で一晩撹拌した。該混合物を室温に冷却した後、飽和NH₄Cl(10mL)を加えた。該反応混合物を、イソプロパノール/CHCl₃(1:3; 3×30mL)で抽出した。有機相をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮し、DCM:MeOH(100:0から90:10へ)によりシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製すると、tert-ブチル(3R)-3-(7-クロロ-2-(2-メチルイソニコチンアミド)-6-((2-オキソピロリジン-3-イル)オキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)アゼパン-1-カルボキシラート34を与えた。C₂₉H₃₅ClN₆O₅に観察されたMS:583.2(M+H⁺);HPLC保持時間:7.72分。

【 0 3 6 3 】

工程III:アクリル酸(20.4mg、0.28mmol)のN₂下のDMA(1mL)溶液に、HATU(107mg、0.28mmol)とDIPEA(61mg、0.47mmol)を加えた。0℃で20分間撹拌した後、該混合物を、化合物34(120mg、0.25mmol)のDMA(1mL)溶液に加えた。室温で2時間撹拌した後、該反応混合物を、イソプロパノール/CHCl₃(1:3;60mL)で希釈し、1N NaOH(2×20mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮し、DCM:MeOH(100:0から90:10へ)によるシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製すると、N-(1-((R)-1-アクリロイルアゼパン-3-イル)-7-クロロ-6-((2-オキソピロリジン-3-イル)オキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-メチルイソニコチンアミドC1を、最後の2工程に対して15.5%の収率(20mg)で与えた。

【 化 1 1 5 】

¹H NMR (400

MHz, CDCl₃): δ 12.7 (bs, 1H), 8.64 (m, 1H), 7.90-7.93 (m, 1H), 7.81-7.84 (m, 1H), 7.34-7.40 (m, 1H), 7.17-7.23 (m, 1H), 6.64 (m, 1H), 6.37-6.43 (m, 1H), 5.96 (s, 1H), 5.67-5.75 (m, 1H), 4.74-4.88 (m, 2H), 4.41-4.58 (m, 1H), 3.83-4.23 (m, 2H), 3.40-3.64 (m, 4H), 1.45-2.79 (m, 10H);

C₂₇H₂₉ClN₆O₄に観察されたMS:537.7(M+H⁺);HPLC保持時間:4.92分。

【 0 3 6 4 】

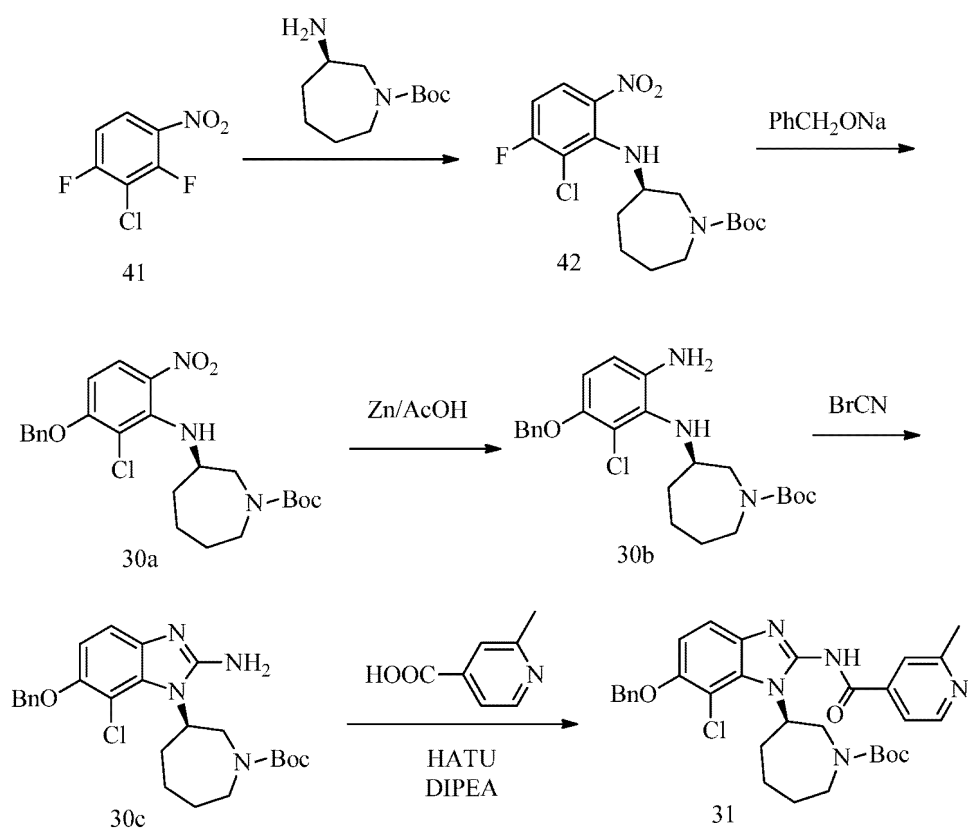
化合物31を、スキーム11及び実施例17に従って製造した。

10

20

【化 1 1 6】

スキーム 11



10

20

【 0 3 6 5】

(実施例12)

(N-(1-((R)-1-アクリロイルアゼパン-3-イル)-7-クロロ-6-(((テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-メチルイソニコチンアミドC2の合成)

N-(1-((R)-1-アクリロイルアゼパン-3-イル)-7-クロロ-6-(((テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-メチルイソニコチンアミドC2の合成をスキーム12に示す。

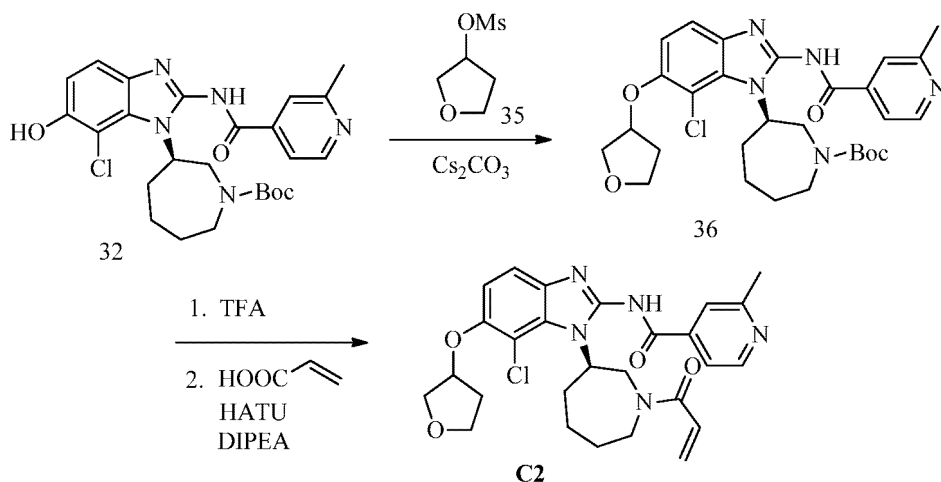
30

【 0 3 6 6】

工程I:3-ヒドロキシテトラヒドロフラン(200mg、1.55mmol)のDCM(5mL)溶液に、 Ms_2O (539mg、3.10mmol)及びピリジン(367mg、4.65mmol)を-10℃で加えた。室温で一晩攪拌した後、該反応混合物をDCM(10mL)で希釈し、飽和 NaHCO_3 で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で蒸発乾固させると、テトラヒドロフラン-3-イルメタンスルホナート35を89%の収率(285mg)で与えた。

【化 1 1 7】

スキーム 12



10

【 0 3 6 7】

化合物 32 から化合物 36 への変換は、実施例 11 に記載の手順に従って実施した。(3R)-tert-ブチル 3-(7-クロロ-2-(2-メチルイソニコチンアミド)-6-((テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)アゼパン-1-カルボキシレート 36: $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{ClN}_5\text{O}_5$ に計算された MS: 570.6 ($\text{M}+\text{H}^+$); HPLC 保持時間: 8.39 分。

20

【 0 3 6 8】

工程 II: 化合物 36 から化合物 C2 への変換 (conversion) は、実施例 11 に記載の手順に従って実施した。N-(1-((R)-1-アクリロイルアゼパン-3-イル)-7-クロロ-6-(((テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル))-2-メチルイソニコチンアミド C2:

【化 1 1 8】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 12.7 (m, 1H), 8.64 (m, 1H), 7.90-7.93 (m, 1H), 7.81-7.83 (m, 1H), 7.14-7.21 (m, 1H), 6.60-6.66 (m, 1H), 6.36-6.43 (m, 1H), 5.60-5.88 (m, 2H), 4.96-4.99 (m, 1H), 4.41-4.58 (m, 1H), 3.84-4.08 (m, 6H), 3.42-3.68 (m, 1H), 1.49-2.79 (m, (m, 13H);

30

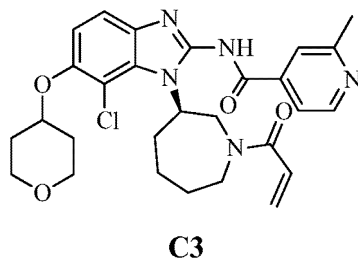
$\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{ClN}_5\text{O}_4$ に観察された MS: 524.1 ($\text{M}+\text{H}^+$); HPLC 保持時間: 7.14 分。

【 0 3 6 9】

(実施例 13)

((R)-N-(1-(1-アクリロイルアゼパン-3-イル)-7-クロロ-6-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル))-2-メチルイソニコチンアミド C3 の合成)

【化 1 1 9】



40

化合物 C3 を、実施例 12 に記載の手順に従って製造した。 $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{ClN}_5\text{O}_4$ に観察された MS: 538.6 ($\text{M}+\text{H}^+$); HPLC 保持時間: 2.09 分。

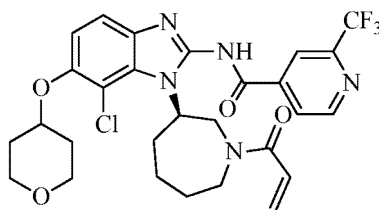
【 0 3 7 0】

50

(实施例14)

((R)-N-(1-(1-アクリロイルアゼパン-3-イル)-7-クロロ-6-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-(トリフルオロメチル)イソニコチンアミドC4の合成)

【化 1 2 0】



C4

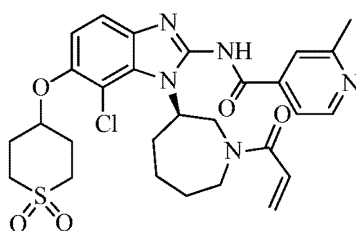
化合物C4を、実施例12に記載の手順に従って製造した。 $C_{28}H_{29}ClF_3N_5O_4$ に観察されたMS : 592.1 (M+H⁺) ; HPLC保持時間 : 2.14分。

【 0 3 7 1 】

(实施例15)

((R)-N-(1-(1-アクリロイルアゼパン-3-イル)-7-クロロ-6-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)オキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-メチルイソニコチンアミドC5の合成)

【化 1 2 1】



C5

化合物C5を、実施例12に記載の手順に従って製造した。 $C_{28}H_{32}ClN_5O_5S$ に観察されたMS: 586.0($M+H^+$); HPLC保持時間: 1.94分。

【 0 3 7 2 】

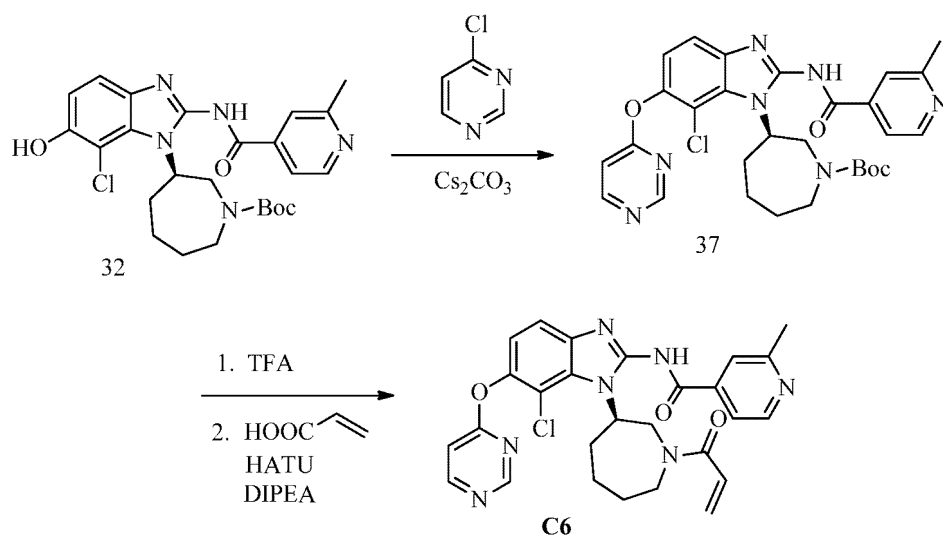
(实施例16)

((R)-N-(1-(1-アクリロイルアゼパン-3-イル)-7-クロロ-6-(ピリミジン-4-イルオキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-メチルイソニコチンアミドC6の合成)

(R)-N-(1-(1-アクリロイルアゼパン-3-イル)-7-クロロ-6-(ピリミジン-4-イルオキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-メチルイソニコチンアミドC6の合成をスキーム13に示す。

【化 1 2 2】

スキーム 13



10

【 0 3 7 3】

工程I: 化合物32(200mg、0.4mmol)のDMF(2mL)溶液に、Cs₂CO₃(99mg、0.6mmol)及び2-クロロピラジン(90mg、0.6mmol)を加えた。55℃で一晩撹拌した後、該反応混合物を室温に冷却し、飽和NH₄Cl(10mL)を加えた。該混合物をイソプロパノール/CHCl₃(1:3; 3×30mL)で抽出した。有機相をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮し、DCM:MeOH(100:0から90:10へ)を使用してシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製すると、化合物37を30%の収率(70mg)で与えた。HPLC保持時間:8.15分。

20

【 0 3 7 4】

工程II: 化合物37から化合物C6への変換は、実施例11に記載の手順に従って実施した。C₂₇H₂₆ClN₇O₃に観察されたMS:532.27(M+H⁺); HPLC保持時間:7.01分。

【 0 3 7 5】

(実施例17)

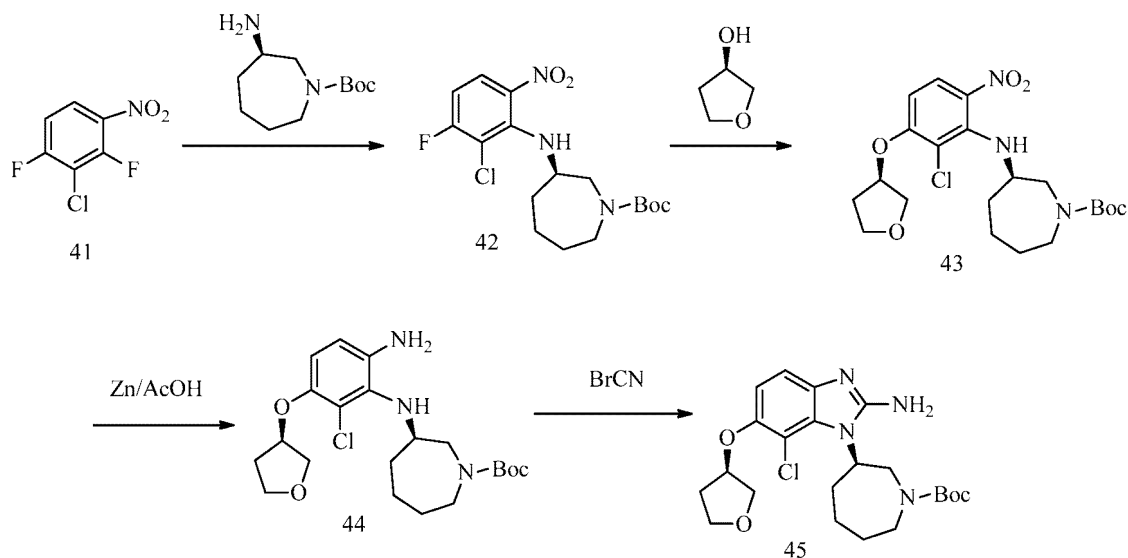
((R)-tert-ブチル3-(2-アミノ-7-クロロ-6-(((R)-テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)アゼパン-1-カルボキシレート45の合成)

30

((R)-tert-ブチル3-(2-アミノ-7-クロロ-6-(((R)-テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)アゼパン-1-カルボキシレート45の合成をスキーム14に示す。

【化 1 2 3】

スキーム 14



10

【 0 3 7 6】

工程I: 2-クロロ-1,3-ジフルオロ-4-ニトロベンゼン41(3.29g、16.99mmol)及びtert-ブチル(R)-3-アミノアゼパン-1-カルボキシレート(4.0g、18.69mmol)のDME(80mL)溶液を、85℃で4時間撹拌した。該反応を水(100mL)でクエンチし、EtOAc(3×100mL)で抽出した。有機層を合わせ、無水Na₂SO₄で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去し、残渣をシリカのフラッシュクロマトグラフィー(溶出液PE/EtOAc=10:1~5:1)により精製すると、化合物42を85%の収率(5.6g)で与えた。TLC R_f=0.5(PE/EtOAc=5:1、UV254nm)。

20

【 0 3 7 7】

工程II: (R)-3-ヒドロキシシルトetrahydrofuran(hydroxyltetrahydrofuran)(1.82g、20.63mmol)の0℃のDME(100mL)溶液に、NaHMDS(10.83mL、THF中2M、21.66mmol)を滴加した。0℃で15分間撹拌した後、次いで、該混合物を、tert-ブチル(R)-3-((2-クロロ-3-フルオロ-6-ニトロフェニル)アミノ)アゼパン-1-カルボキシレート42(4.0g、10.31mmol)の0℃のDME(50mL)溶液に滴加した。該反応混合物を50℃で2時間加熱した。該混合物を0℃に冷却した後、氷水(100mL)を加え、EtOAc(3×200mL)で抽出した。有機層を合わせ、無水Na₂SO₄で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去し、残渣を、シリカのフラッシュクロマトグラフィー(溶出液PE/EtOAc=10:1~2:1)により精製すると、tert-ブチル(R)-3-((2-クロロ-6-ニトロ-3-(((R)-テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)フェニル)アミノ)アゼパン-1-カルボキシレート43を61%の収率(2.88g)で与えた。TLC R_f=0.35(PE/EtOAc=2:1、UV254nm)。

30

【 0 3 7 8】

工程III: 化合物43の化合物45への変換は、実施例2及びスキーム2に記載の手順に従って実施した。

【 0 3 7 9】

(実施例18)

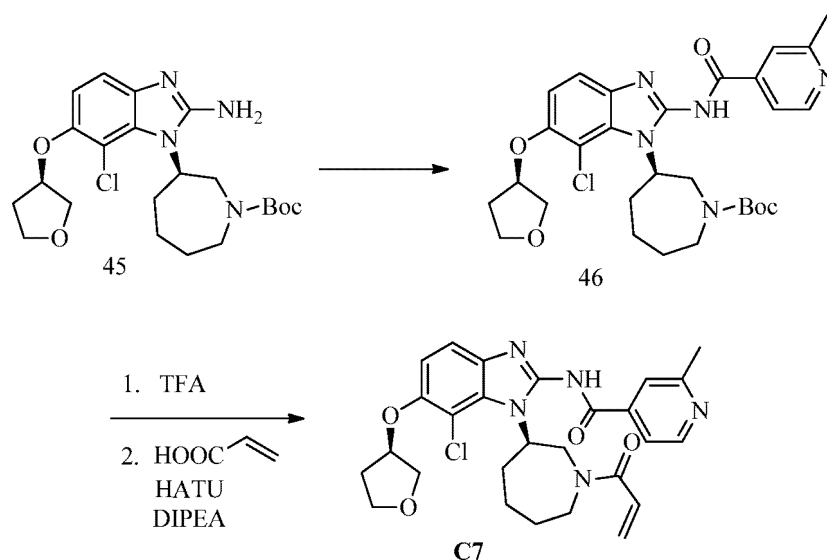
(N-(1-((R)-1-アクリロイルアゼパン-3-イル)-7-クロロ-6-(((R)-テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-メチルisonicotinアミドC7の合成)

40

N-(1-((R)-1-アクリロイルアゼパン-3-イル)-7-クロロ-6-(((R)-テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-メチルisonicotinアミドC7の合成をスキーム15に示す。

【化 1 2 4】

スキーム 15



10

【 0 3 8 0】

化合物45から化合物46への変換は、実施例2及びスキーム2に記載の手順に従って実施した。化合物46から化合物C7への変換は、実施例11に記載の手順に従って実施した。N-(1-((R)-1-アクリロイルアゼパン-3-イル)-7-クロロ-6-(((R)-テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-メチルイソニコチンアミドC7。C₂₇H₃₀ClN₅O₄に観察されたMS: 524.6(M+H⁺); HPLC保持時間: 2.14分。

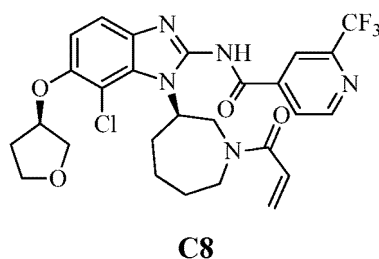
20

【 0 3 8 1】

(実施例19)

(N-(1-((R)-1-アクリロイルアゼパン-3-イル)-7-クロロ-6-(((R)-テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-(トリフルオロメチル)イソニコチンアミドC8の合成)

【化 1 2 5】



30

N-(1-((R)-1-アクリロイルアゼパン-3-イル)-7-クロロ-6-(((R)-テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-(トリフルオロメチル)イソニコチンアミドC8を、実施例18に記載の手順に従って合成した。C₂₇H₂₇ClF₃N₅O₄に観察されたMS: 576.4(M+H⁺), 578.2(M+H⁺); HPLC保持時間: 1.85分。

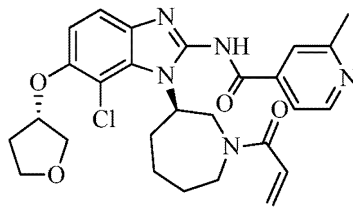
40

【 0 3 8 2】

(実施例20)

(N-(1-((R)-1-アクリロイルアゼパン-3-イル)-7-クロロ-6-(((S)-テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-メチルイソニコチンアミドC9の合成)

【化 1 2 6】



C9

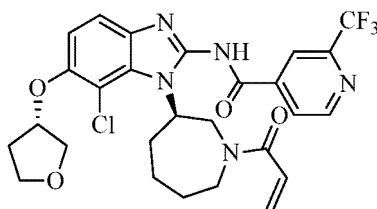
N-(1-((R)-1-アクリロイルアゼパン-3-イル)-7-クロロ-6-((S)-テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-メチルイソニコチンアミドC9を、実施例18に記載の手順に従って合成した。 $C_{27}H_{30}ClN_5O_4$ に観察されたMS:522.5(M-H⁻);HPLC保持時間:2.05分。

【 0 3 8 3】

(実施例21)

(N-(1-((R)-1-アクリロイルアゼパン-3-イル)-7-クロロ-6-((S)-テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-(トリフルオロメチル)イソニコチンアミドC10の合成)

【化 1 2 7】



C10

N-(1-((R)-1-アクリロイルアゼパン-3-イル)-7-クロロ-6-((S)-テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-(トリフルオロメチル)イソニコチンアミドC10を、実施例18に記載の手順に従って合成した。 $C_{27}H_{27}ClF_3N_5O_4$ に観察されたMS:576.5(M-H⁻);HPLC保持時間:1.85分。

【 0 3 8 4】

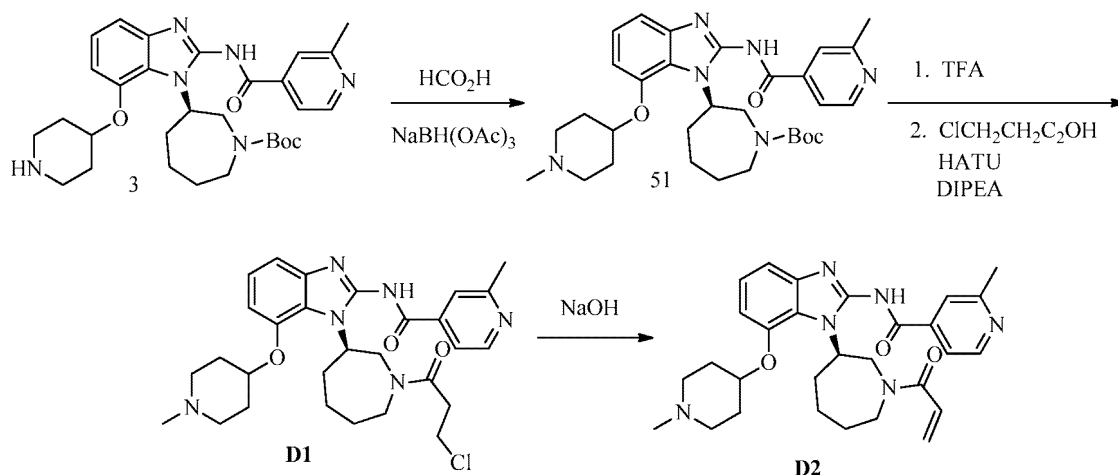
(実施例22)

(R)-N-(1-(1-(3-クロロプロパノイル)アゼパン-3-イル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-メチルイソニコチンアミドD1及び(R)-N-(1-(1-アクリロイルアゼパン-3-イル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-メチルイソニコチンアミドD2の合成)

(R)-N-(1-(1-(3-クロロプロパノイル)アゼパン-3-イル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-メチルイソニコチンアミドD1及び(R)-N-(1-(1-アクリロイルアゼパン-3-イル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-メチルイソニコチンアミドD2の合成をスキーム16に示す。

【化 1 2 8】

スキーム 16



10

【 0 3 8 5】

工程I: 化合物3(510mg、0.929mmol)の0 の1,2-ジクロロエタン(3mL)溶液に、HCOOH(120mg、1.39mmol)及びNaBH(OAc)₃(256mg)を加えた。該反応混合物を室温で3時間撹拌した後、水(10mL)を加え、該混合物をCHCl₃/イソプロパノール(isopropanol)(3:1、30mL×3)で抽出した。有機相を無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。生じた残渣を、さらに精製せずに次の工程に直接使用した。

20

【 0 3 8 6】

工程II: 化合物51から化合物D1への変換を、実施例11に記載の手順に従って実施した。第一に、化合物51をTFAにより処理して、遊離アミンを形成した。遊離アミン(400mg、0.865mmol)のN₂下の-30 の無水THF溶液に、3-クロロプロパニル酸(chloropropionyl acid)(113mg)、DIPEA(223mg)、及びHATU(390mg)を加えた。該反応混合物を放置してゆっくりと室温に温めた。室温で1時間撹拌した後、LC-MSは、出発物質が全く残っていないことを示した。イソプロパノール/CHCl₃(1:3;60mL)及びH₂O(30mL)を加えた。有機相をNaHCO₃で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮し、Combi-Flash(DCM中1-10%MeOH)により精製すると、化合物D1を与えた。C₂₉H₃₇ClN₆O₃に観察されたMS:553.1(M+H⁺);HPLC保持時間:6.81分。

30

【 0 3 8 7】

工程III: 化合物D1(514mg)のジオキサン(5mL)溶液に、H₂O(2mL)中のNaOH(104mg)を加えた。該反応混合物を50 で1時間撹拌した後、LC-MSは、出発物質が全く残っていないことを示した。該反応混合物を、イソプロパノールとCHCl₃(1:3)(60mL)で抽出した。有機相を濃縮し、Combi-Flash(DCM中1-10%MeOH)により精製すると、化合物D2を、最後の3工程に対して31%の収率(149mg)で与えた。C₂₉H₃₆N₆O₃に観察されたMS:517.6(M+H⁺);HPLC保持時間:6.92分。

【 0 3 8 8】

(実施例23)

(R)-N-(1-(1-アクリロイルアゼパン-3-イル)-7-((1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)オキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-(トリフルオロメチル)イソニコチンアミドD3の合成)

40

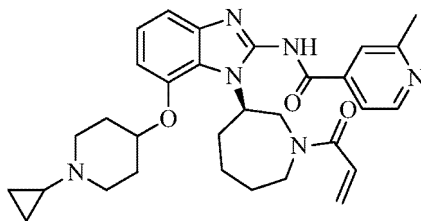
C1=CC=C2C(=C1)N=CN2C(=O)N[C@H]3CCCC[C@@H]3C(=O)C(=C4C=CC(=C4)C(F)(F)F)C(=O)O[C@H]5CCN(C5)C6=CC=CC=C6

D3

10

(实施例24)

【化 1 3 0】



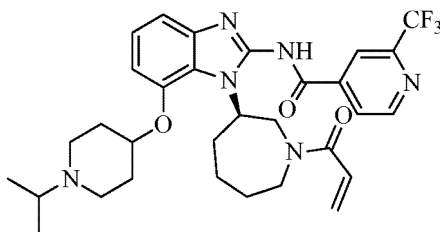
D4

20

30

(实施例25)

【化 1 3 1】



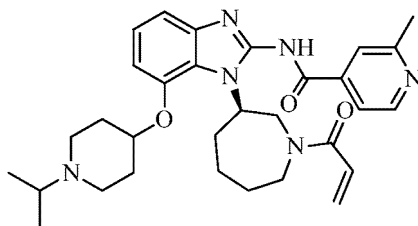
D5

40

(实施例26)

50

(R)-N-(1-(1-アクリロイルアゼパン-3-イル)-7-((1-イソプロピルピペリジン-4-イル)オキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-メチルイソニコチンアミドD6の合成)
【化132】



D6

10

(R)-N-(1-(1-アクリロイルアゼパン-3-イル)-7-((1-イソプロピルピペリジン-4-イル)オキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-メチルイソニコチンアミドD6を、実施例22に記載の手順に従って合成した。C₃₁H₄₀N₆O₃に観察されたMS:545.5(M+H⁺);HPLC保持時間:1.98分。

【0392】

(実施例27)

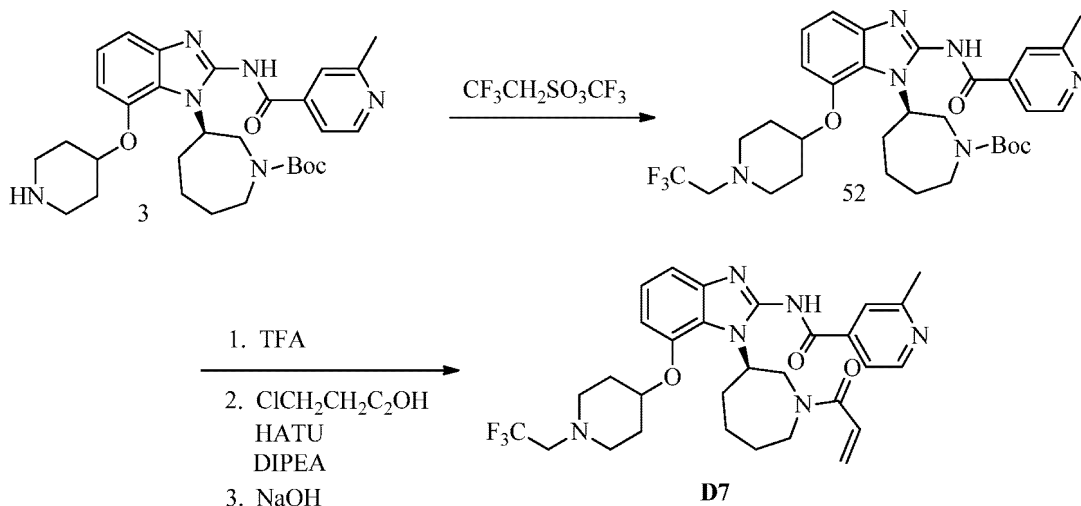
(R)-N-(1-(1-アクリロイルアゼパン-3-イル)-7-((1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-メチルイソニコチンアミドD7の合成)

20

(R)-N-(1-(1-アクリロイルアゼパン-3-イル)-7-((1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-メチルイソニコチンアミドD7の合成をスキーム17に示す。

【化133】

スキーム17



30

【0393】

工程I: 化合物3(120mg、0.2mmol)の0 のDME(2mL)溶液に、CF₃CH₂OSO₂CF₃(95mg)及びDIPEA(103mg)を加えた。該反応混合物を室温で一晩攪拌した後、第二のバッチのCF₃CH₂OSO₂CF₃(95mg)及びK₂CO₃(30mg)を加えた。該反応混合物を室温で3日間攪拌し、次いで、ヘキサン中0-30%EtOAcによりフラッシュカラムクロマトグラフで精製すると、化合物52を53%の収率(66mg)で与えた。MS:531.7(M+H⁺)。

【0394】

工程II: 化合物52から化合物D7への変換を、実施例22に記載の手順に従って実施した。C₃₀H₃₅F₃N₆O₃に観察されたMS:585.7(M+H⁺);HPLC保持時間:7.01分。

【0395】

(実施例28)

40

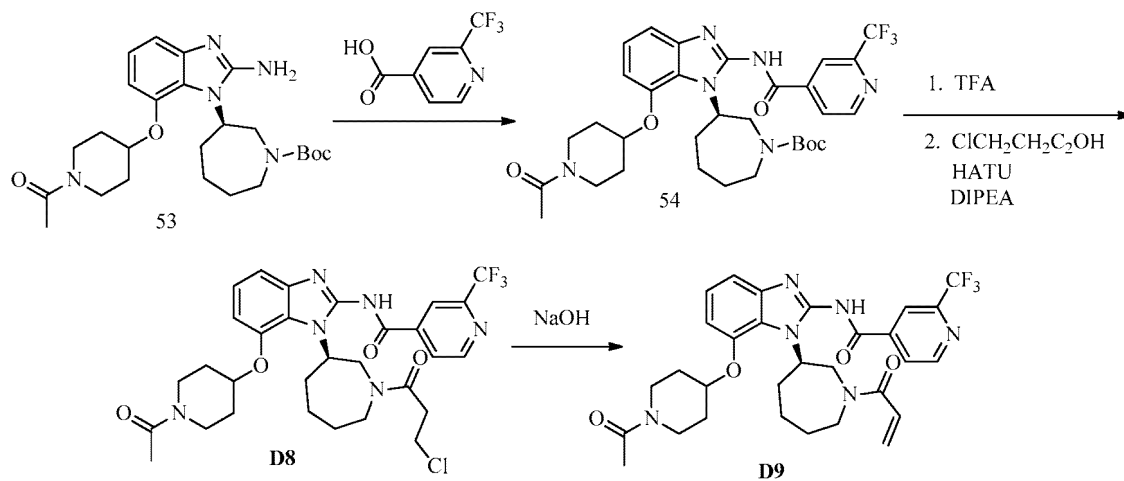
50

(R)-N-(7-((1-アセチルピペリジン-4-イル)オキシ)-1-(1-(3-クロロプロパノイル)アゼパン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-(トリフルオロメチル)イソニコチンアミドD8及び(R)-N-(7-((1-アセチルピペリジン-4-イル)オキシ)-1-(1-アクリロイルアゼパン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-(トリフルオロメチル)イソニコチンアミドD9の合成)

(R)-N-(7-((1-アセチルピペリジン-4-イル)オキシ)-1-(1-(3-クロロプロパノイル)アゼパン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-(トリフルオロメチル)イソニコチンアミドD8及び(R)-N-(7-((1-アセチルピペリジン-4-イル)オキシ)-1-(1-アクリロイルアゼパン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-(トリフルオロメチル)イソニコチンアミドD9の合成をスキーム18に示すが、実施例22に記載の手順に従って合成した。

【化134】

スキーム18



【0396】

(R)-N-(7-((1-アセチルピペリジン-4-イル)オキシ)-1-(1-(3-クロロプロパノイル)アゼパン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-(トリフルオロメチル)イソニコチンアミドD8。C₃₀H₃₇ClN₆O₄に観察されたMS:635.1(M+H⁺);HPLC保持時間:2.03分。

【0397】

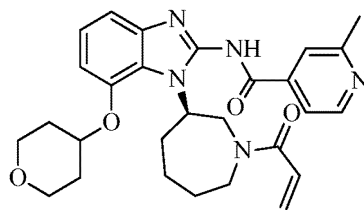
(R)-N-(7-((1-アセチルピペリジン-4-イル)オキシ)-1-(1-アクリロイルアゼパン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-(トリフルオロメチル)イソニコチンアミドD9。C₃₀H₃₆N₆O₄に観察されたMS:599.1(M+H⁺);HPLC保持時間:2.09分。

【0398】

(実施例29)

(R)-N-(1-(1-アクリロイルアゼパン-3-イル)-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-メチルイソニコチンアミドD10の合成)

【化135】



D10

(R)-N-(1-(1-アクリロイルアゼパン-3-イル)-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-メチルイソニコチンアミドD10を、実施例2、3、及び18に記載の手順に従って合成した。C₂₈H₃₃N₅O₄に観察されたMS:504.10(M+H⁺);H

10

20

30

40

50

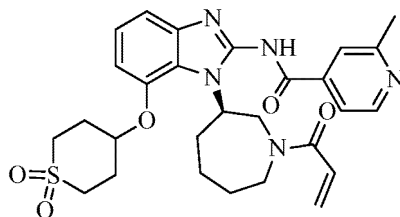
PLC保持時間:2.21分。

【 0 3 9 9 】

(実施例30)

((R)-N-(1-(1-アクリロイルアゼパン-3-イル)-7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)オキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-メチルイソニコチンアミドD11の合成)

【 化 1 3 6 】



D11

(R)-N-(1-(1-アクリロイルアゼパン-3-イル)-7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)オキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-メチルイソニコチンアミドD11を、実施例2、3、及び18に記載の手順に従って合成した。 $C_{28}H_{33}N_5O_5S$ に観察されたMS:552.5(M+H⁺);HPLC保持時間:2.11分。

【 0 4 0 0 】

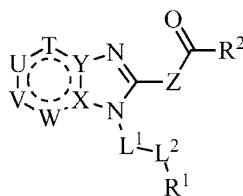
上述の実施例は、当業者に、請求項記載の実施態様の製造及び使用の方法の完全な開示及び説明を与えるために提供され、本明細書に開示されるものの範囲を限定しないものとする。当業者に明らかな改変は、以下の請求項の範囲内にあるものとする。本明細書に言及された全ての刊行物、特許、及び特許出願は、それぞれのそのような刊行物、特許、又は特許出願が、具体的且つ個別に引用により本明細書に組み込まれると示されるかのように、引用により本明細書に組み込まれる。

本件出願は、以下の構成の発明を提供する。

(構成 1)

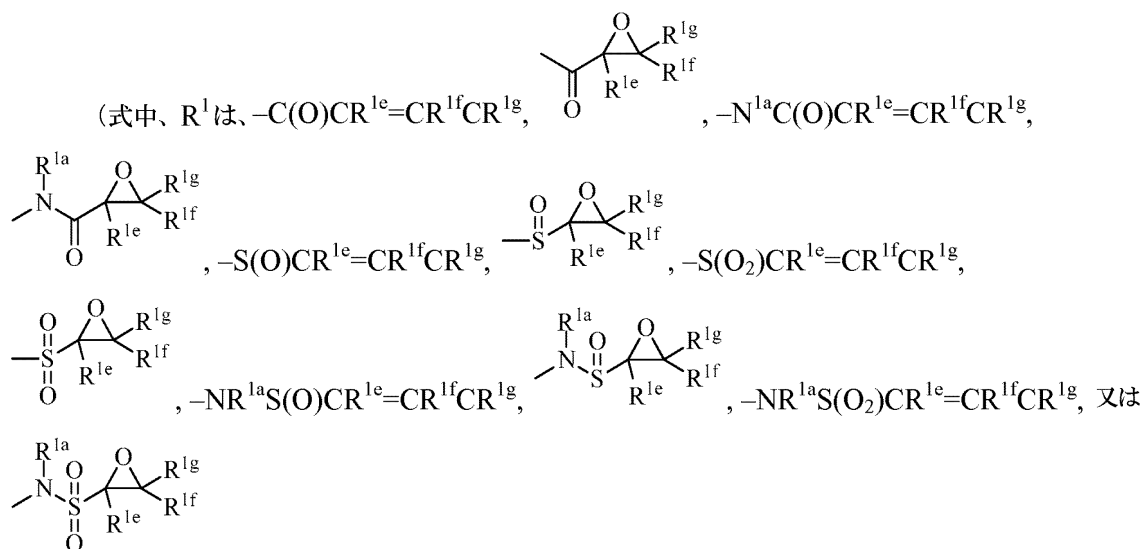
式Iの化合物、又はその単一のエナンチオマー、ラセミ混合物、ジアステレオマーの混合物、若しくは同位体変種;又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグ:

(化 1)



(I)

(化 2)



10

であり;

R^2 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであり;

L^1 は、結合、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{1A})-$ 、又は $-\text{C}(\text{R}^{1A}\text{R}^{1B})-$ であり(ここで、各 R^{1A} 及び R^{1B} は、独立に、水素、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルである)

20

;

L^2 は、 C_{3-10} シクロアルキレン、 C_{6-14} アリーレン、 C_{7-15} アラルキレン、ヘテロアリーレン、又はヘテロシクリレンであり;

Tは、結合、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{N}=\text{}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^4)=$ 、又は $-\text{C}(\text{R}^4)_2-$ であり;

Uは、結合、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{N}=\text{}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^5)=$ 、又は $-\text{C}(\text{R}^5)_2-$ であり;

Vは、結合、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{N}=\text{}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^6)=$ 、又は $-\text{C}(\text{R}^6)_2-$ であり;

Wは、結合、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{N}=\text{}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^7)=$ 、又は $-\text{C}(\text{R}^7)_2-$ であり;

X及びYは、それぞれ独立に、C又はNであり;

Zは、 NR^{2A} 又は $\text{CR}^{2A}\text{R}^{2B}$ であり(ここで、各 R^{2A} 及び R^{2B} は、独立に、水素、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルである);

30

各 R^4 、 R^5 、 R^6 、及び R^7 は、独立に、(a)水素、シアノ、ハロ、若しくはニトロ; (b) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、若しくはヘテロシクリル; 又は(c) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(=\text{NR}^{1d})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{SR}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、若しくは $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ であり;

40

各 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、及び R^{1d} は、独立に、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであるか; 或いは、 R^{1a} と R^{1c} とは、それらが結合しているC及びN原子と共に、ヘテロシクリルを形成するか; 或いは R^{1b} と R^{1c} とは、それらが結合するN原子と共に、ヘテロシクリルを形成し; 且つ

各 R^{1e} 、 R^{1f} 、及び R^{1g} は、独立に、水素、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであり;

但し、T、U、V、及びWの1つ以下が結合であることを条件とし; 且つ

但し、 L^1 が結合である場合、 R^4 、 R^5 、 R^6 、及び R^7 の少なくとも1つが、プロモ、 $-\text{OR}^{7a}$ 、又

50

は-NR^{1b}R^{1c}であることを条件とし(ここで、R^{7a}は、C₄₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₇シクロアルキル、C₆₋₁₄アリール、C₇₋₁₅アラルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルである)；

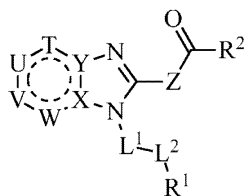
ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキレン、アリール、アリーレン、アラルキル、アラルキレン、ヘテロアリール、ヘテロアリーレン、ヘテロシクリル、及びヘテロシクリレンは、1つ以上、一実施態様において、1、2、3、又は4つの置換基Qにより任意に置換されており、ここで、各Qは、(a)オキソ、シアノ、ハロ、及びニトロ；(b)それぞれ、1つ以上、一実施態様において、1、2、3、又は4つの置換基Q^aにより任意にさらに置換されている、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₇シクロアルキル、C₆₋₁₄アリール、C₇₋₁₅アラルキル、ヘテロアリール、及びヘテロシクリル；並びに、(c)-C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)NR^bR^c、-C(NR^a)NR^bR^c、-OR^a、-OC(O)R^a、-OC(O)OR^a、-OC(O)NR^bR^c、-OC(=NR^a)NR^bR^c、-OP(O)(OR^a)₂、-OS(O)R^a、-OS(O)₂R^a、-OS(O)NR^bR^c、-OS(O)₂NR^bR^c、-NR^bR^c、-NR^aC(O)R^d、-NR^aC(O)OR^d、-NR^aC(O)NR^bR^c、-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c、-NR^aS(O)R^d、-NR^aS(O)₂R^d、-NR^aS(O)NR^bR^c、-NR^aS(O)₂NR^bR^c、-SR^a、-S(O)R^a、-S(O)₂R^a、-S(O)NR^bR^c、及び-S(O)₂NR^bR^cから独立に選択され(ここで、各R^a、R^b、R^c、及びR^dは、独立に、(i)水素；(ii)それぞれ、1つ以上、一実施態様において、1、2、3、又は4つの置換基Q^aにより任意に置換されている、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₇シクロアルキル、C₆₋₁₄アリール、C₇₋₁₅アラルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであるか；或いは、(iii)R^bとR^cとは、それらが結合しているN原子と共に、1つ以上、一実施態様において、1、2、3、又は4つの置換基Q^aにより任意に置換されているヘテロシクリルを形成する)；

ここで、各Q^aは、(a)オキソ、シアノ、ハロ、及びニトロ；(b)C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₇シクロアルキル、C₆₋₁₄アリール、C₇₋₁₅アラルキル、ヘテロアリール、及びヘテロシクリル；並びに、(c)-C(O)R^f、-C(O)OR^f、-C(O)NR^gR^h、-C(NR^f)NR^gR^h、-OR^f、-OC(O)R^f、-OC(O)OR^f、-OC(O)NR^gR^h、-OC(=NR^f)NR^gR^h、-OP(O)(OR^f)₂、-OS(O)R^f、-OS(O)₂R^f、-OS(O)NR^gR^h、-OS(O)₂NR^gR^h、-NR^gR^h、-NR^fC(O)R^k、-NR^fC(O)OR^k、-NR^fC(O)NR^gR^h、-NR^fC(=NR^k)NR^gR^h、-NR^fS(O)R^k、-NR^fS(O)₂R^k、-NR^fS(O)NR^gR^h、-NR^fS(O)₂NR^gR^h、-SR^f、-S(O)R^f、-S(O)₂R^f、-S(O)NR^gR^h、及び-S(O)₂NR^gR^hからなる群から独立に選択され；ここで、各R^f、R^g、R^h、及びR^kは、独立に、(i)水素；(ii)C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₇シクロアルキル、C₆₋₁₄アリール、C₇₋₁₅アラルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであるか；或いは、(iii)R^gとR^hとは、それらが結合しているN原子と共に、ヘテロシクリルを形成する)。

(構成2)

式Iの構造を有する構成1記載の化合物、又はその単一のエナンチオマー、ラセミ混合物、ジアステレオマーの混合物、若しくは同位体変種；又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグ；

(化3)



(I)

(式中、R¹は、(a)水素、シアノ、ハロ、若しくはニトロ；(b)C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₆₋₁₄アリール、C₇₋₁₅アラルキル、ヘテロアリール、若しくはヘテロシクリル；又は、(c)-C(O)R^{1a}、-C(O)OR^{1a}、-C(O)NR^{1b}R^{1c}、-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OR^{1a}、-OC(O)R^{1a}、-OC(O)OR^{1a}、-OC(O)NR^{1b}R^{1c}、-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)R^{1a}、-OS(O)₂R^{1a}、-OS(O)NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(O)R^{1d}、-NR^{1a}C(O)OR^{1d}、-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}S(O)R^{1d}、-NR^{1a}S(O)₂R^{1d}、

-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}、-SR^{1a}、-S(O)R^{1a}、-S(O)₂R^{1a}、-S(O)NR^{1b}R^{1c}、
若しくは-S(O)₂NR^{1b}R^{1c}であり；

R²は、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₆₋₁₄アリール、C₇₋₁₅アラルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであり；

L²は、C₃₋₁₀シクロアルキレン、C₆₋₁₄アリーレン、C₇₋₁₅アラルキレン、ヘテロアリーレン、又はヘテロシクリレンであり；

Tは、結合、-O-、-S-、-N=、-N(R⁴)-、-C(R⁴)=、又は-C(R⁴)₂-であり：

Uは、結合、-O-、-S-、-N=、-N(R⁵)-、-C(R⁵)=、又は-C(R⁵)₂-であり；

Vは、結合、-O-、-S-、-N=、-N(R⁶)-、-C(R⁶)=、又は-C(R⁶)₂-であり；

Wは、結合、-O-、-S-、-N=、-N(R⁷)-、-C(R⁷)=、又は-C(R⁷)₂-であり；

X 及び Y は、それぞれ独立に、 C 又は N であり；

Zは、 $\text{NR}^{2\text{A}}$ 又は $\text{CR}^{2\text{A}}\text{R}^{2\text{B}}$ であり（ここで、各 $\text{R}^{2\text{A}}$ 及び $\text{R}^{2\text{B}}$ は、独立に、水素、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルである）；

R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、及び L^1 は:

(i) 各 R^4 、 R^5 、及び R^6 は、独立に、(a)水素、シアノ、ハロ、若しくはニトロ；(b) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、若しくはヘテロシクリル；又は、(c) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、若しくは $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり；

各R⁷は、独立に、プロモ、-OR^{7a}、又は-NR^{7b}R^{7c}であり；

R^{7a} は、 C_{4-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであり；

R^{7b} 及び R^{7c} は、独立に、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであるか;或いは、 R^{7b} と R^{7c} は、それらが結合しているN原子と共に、ヘテロシクリルを形成し:かつ

L^1 は結合であるか; 或いは

(ii) 各 R^4 、 R^5 、 R^6 、及び R^7 は、独立に、(a)水素、シアノ、ハロ、若しくはニトロ；(b) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、若しくはヘテロシクリル；又は、(c) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、若しくは $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり；但し、 R^4 、 R^5 、 R^6 、及び R^7 の少なくとも1つが水素でないことを条件とし；且つ

L¹は、-O-、-S-、-N(R^{1A})-、又は-C(R^{1A}R^{1B})-であり（ここで、各R^{1A}及びR^{1B}は、独立に、水素、ハロ、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₇シクロアルキル、C₆₋₁₄アリール、C₇₋₁₅アラルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルである）；且つ各R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、及びR^{1d}は、独立に、水素、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₇シクロアルキル、C₆₋₁₄アリール、C₇₋₁₅アラルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであるか；或いは、R^{1a}とR^{1c}とは、それらが結合しているC及びN原子と共に、ヘテロシクリルを形成するか；或いはR^{1b}とR^{1c}とは、それらが結合するN原子と共に、ヘテロシクリルを形成し；

但し、T、U、V、及びWの1つ以下が結合であることを条件とし、

ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキレン、ア

10

20

30

40

50

リール、アリーレン、アラルキル、アラルキレン、ヘテロアリール、ヘテロアリーレン、ヘテロシクリル、及びヘテロシクリレンは、1つ以上、一実施態様において、1、2、3、又は4つの置換基Qにより任意に置換されており、ここで、各Qは、(a)オキソ、シアノ、ハロ、及びニトロ；(b)それぞれ、1つ以上、一実施態様において、1、2、3、又は4つの置換基 Q^a により任意にさらに置換されている、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、及びヘテロシクリル；並びに(c) $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-C(NR^a)NR^bR^c$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)OR^a$ 、 $-OC(O)NR^bR^c$ 、 $-OC(=NR^a)NR^bR^c$ 、 $-OP(O)(OR^a)_2$ 、 $-OS(O)R^a$ 、 $-OS(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)NR^bR^c$ 、 $-OS(O)_2NR^bR^c$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(O)R^d$ 、 $-NR^aC(O)OR^d$ 、 $-NR^aC(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)R^d$ 、 $-NR^aS(O)_2R^d$ 、 $-NR^aS(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-S(O)NR^bR^c$ 、及び $-S(O)_2NR^bR^c$ から独立に選択され（ここで、各 R^a 、 R^b 、 R^c 、及び R^d は、独立に、(i)水素；(ii)それぞれ、1つ以上、一実施態様において、1、2、3、又は4つの置換基 Q^a により任意に置換されている、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであるか；或いは(iii) R^b と R^c とは、それらが結合しているN原子と共に、1つ以上、一実施態様において、1、2、3、又は4つの置換基 Q^a により任意に置換されているヘテロシクリルを形成する）；

10

ここで、各 Q^a は、(a)オキソ、シアノ、ハロ、及びニトロ；(b) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、及びヘテロシクリル；並びに(c) $-C(O)R^f$ 、 $-C(O)OR^f$ 、 $-C(O)NR^gR^h$ 、 $-C(NR^f)NR^gR^h$ 、 $-OR^f$ 、 $-OC(O)R^f$ 、 $-OC(O)OR^f$ 、 $-OC(O)NR^gR^h$ 、 $-OC(=NR^f)NR^gR^h$ 、 $-OP(O)(OR^f)_2$ 、 $-OS(O)R^f$ 、 $-OS(O)_2R^f$ 、 $-OS(O)NR^gR^h$ 、 $-OS(O)_2NR^gR^h$ 、 $-NR^gR^h$ 、 $-NR^fC(O)R^k$ 、 $-NR^fC(O)OR^k$ 、 $-NR^fC(O)NR^gR^h$ 、 $-NR^fC(=NR^k)NR^gR^h$ 、 $-NR^fS(O)R^k$ 、 $-NR^fS(O)_2R^k$ 、 $-NR^fS(O)NR^gR^h$ 、 $-NR^fS(O)_2NR^gR^h$ 、 $-SR^f$ 、 $-S(O)R^f$ 、 $-S(O)_2R^f$ 、 $-S(O)NR^gR^h$ 、及び $-S(O)_2NR^gR^h$ からなる群から独立に選択され；ここで、各 R^f 、 R^g 、 R^h 、及び R^k は、独立に、(i)水素；(ii) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであるか；或いは(iii) R^g と R^h とは、それらが結合しているN原子と共に、ヘテロシクリルを形成する）。

20

(構成3)

Tが-N=である、構成1又は2記載の化合物。

30

(構成4)

Tが $-C(R^4)=$ である、構成1又は2記載の化合物。

(構成5)

Uが-N=である、構成1～4のいずれか一項記載の化合物。

(構成6)

Uが $-C(R^5)=$ である、構成1～4のいずれか一項記載の化合物。

(構成7)

Vが-N=である、構成1～6のいずれか一項記載の化合物。

(構成8)

Vが $-C(R^6)=$ である、構成1～6のいずれか一項記載の化合物。

40

(構成9)

Wが-N=である、構成1～8のいずれか一項記載の化合物。

(構成10)

Wが $-C(R^7)=$ である、構成1～8のいずれか一項記載の化合物。

(構成11)

XがNである、構成1～10のいずれか一項記載の化合物。

(構成12)

XがCである、構成1～10のいずれか一項記載の化合物。

(構成13)

YがNである、構成1～12のいずれか一項記載の化合物。

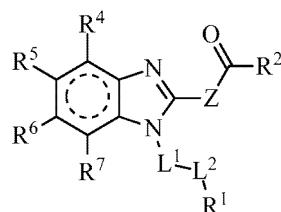
50

(構成 1 4)

YがCである、構成 1 ~ 1 2 のいずれか一項記載の化合物。

(構成 1 5)

式IIIの構造を有する、構成 1 又は 2 記載の化合物、又はその単一のエナンチオマー、ラセミ混合物、ジアステレオマーの混合物、若しくは同位体変種;又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグ:

(化 4)

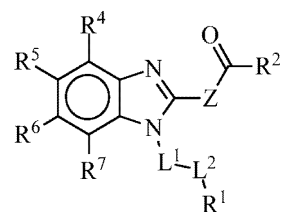
(III)

10

°

(構成 1 6)

式IVの構造を有する、構成 1 5 記載の化合物、又はその単一のエナンチオマー、ラセミ混合物、ジアステレオマーの混合物、若しくは同位体変種;又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグ:

(化 5)

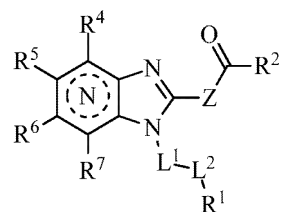
(IV)

20

°

(構成 1 7)

式Vの構造を有する、構成 1 又は 2 記載の化合物、又はその単一のエナンチオマー、ラセミ混合物、ジアステレオマーの混合物、若しくは同位体変種;又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグ:

(化 6)

(V)

30

(式中、記号(化 7)

は、該6員環が、該環中に1つのN原子を含むことを表す)。

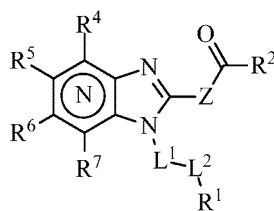
(構成 1 8)

式VIの構造を有する、構成 1 7 記載の化合物、又はその単一のエナンチオマー、ラセミ

50

混合物、ジアステレオマーの混合物、若しくは同位体変種;又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグ:

(化 8)



(VI)

10

(式中、記号

(化 9)



は、該6員環が、該環中に1つのN原子を含むことを表す)。

(構成 1 9)

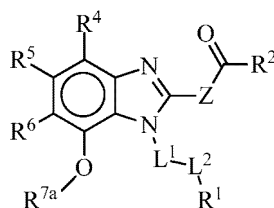
R^7 が $-OR^{7a}$ であり、ここで、 R^{7a} が、それぞれ、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている、 C_{4-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルである、構成 1 ~ 8 及び 10 ~ 18 のいずれか一項記載の化合物。

20

(構成 2 0)

式VIIIの構造を有する、構成 1 9 記載の化合物、又はその単一のエナンチオマー、ラセミ混合物、ジアステレオマーの混合物、若しくは同位体変種;又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグ:

(化 1 0)



(VIII)

30

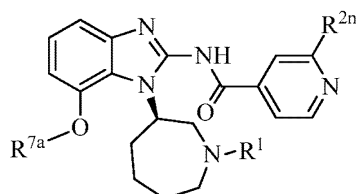
。

(構成 2 1)

式XIaの構造を有する、構成 2 0 記載の化合物、又はその単一のエナンチオマー、ラセミ混合物、ジアステレオマーの混合物、若しくは同位体変種;又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグ:

40

(化 1 1)



(XIa)

(式中、 R^{2n} は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている C_{1-6} アルキル又は $-OR^{1a}$ で

50

ある)。

(構成 2 2)

R^{2n} が、メチル、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、-OH、又は-OCH₃である、構成 2 1 記載の化合物。

(構成 2 3)

R^{7a} が、それぞれ、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₆₋₁₄アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルである、構成 1 9 ~ 2 2 のいずれか一項記載の化合物。

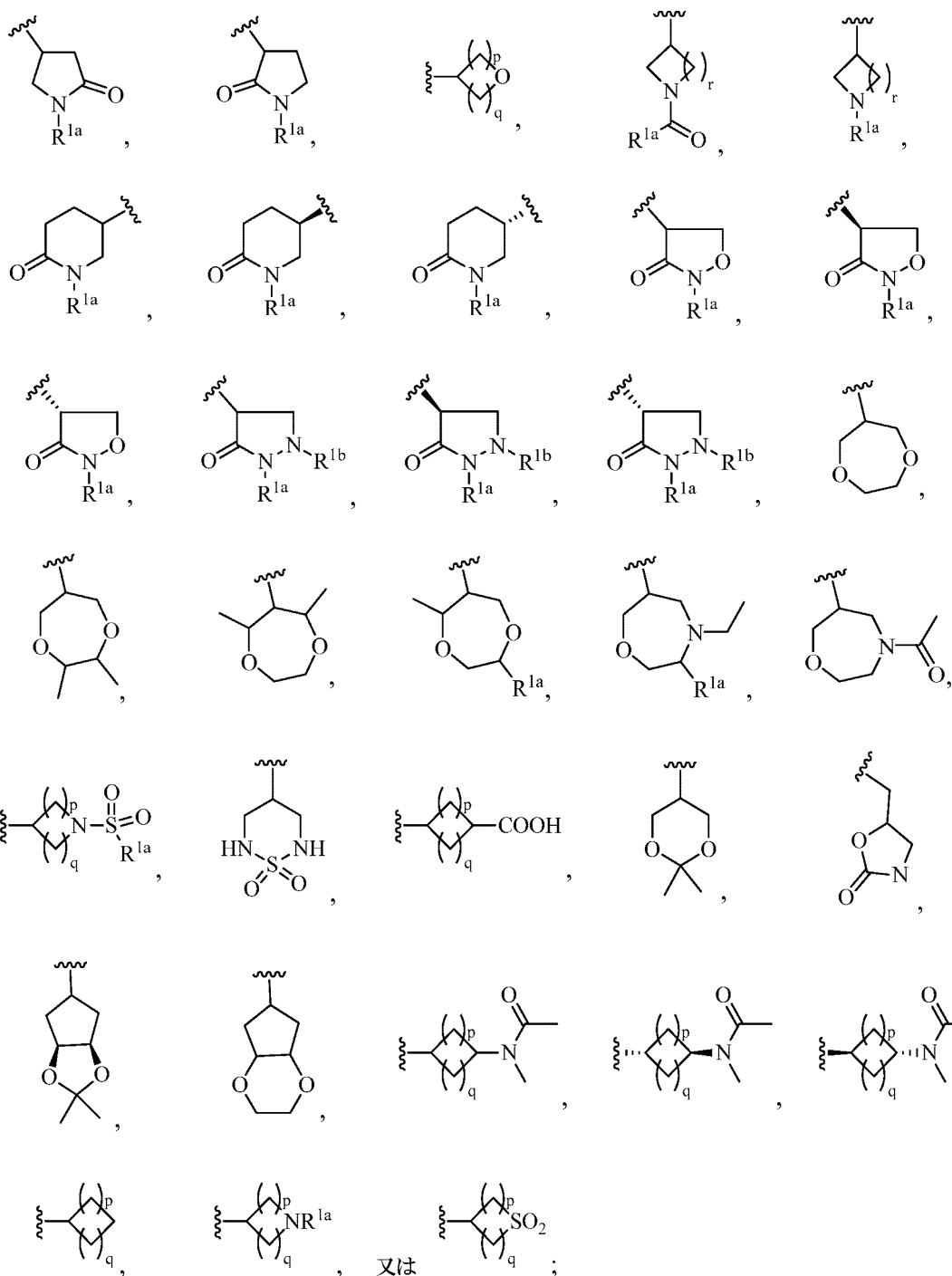
(構成 2 4)

R^{7a} が、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されているヘテロシクリルである、構成 2 3 記載の化合物。

(構成 2 5)

R^{7a} が

(化 1 2)



10

20

30

である、構成 2 3 記載の化合物

(式中、 p 及び q は、それぞれ独立に、0、1、又は3の整数であり、但し、 p と q の合計が1以上であることを条件とし、且つ

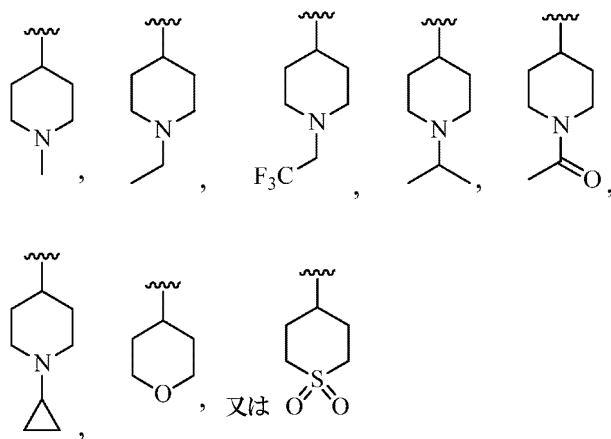
各 r は、独立に、0、1、2、3、4、5、又は6の整数である)。

(構成 2 6)

R^{7a} が

(化 1 3)

40



10

である、構成 2 3 記載の化合物。

(構成 2 7)

R^7 が $-NR^{7b}R^{7c}$ であり、

R^{7b} が、(i) それぞれ、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、若しくはヘテロシクリル；又は(ii) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、若しくは $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり；且つ

20

R^{7c} が、(i) 水素；又は(ii) それぞれ、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、若しくはヘテロシクリル；又は(iii) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、若しくは $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であるか；或いは

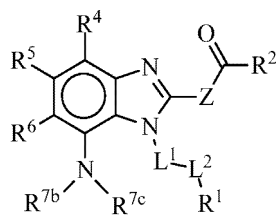
30

R^{7b} と R^{7c} とが、それらが結合しているN原子と共に、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されているヘテロシクリルを形成する、構成 1 ~ 8 及び 10 ~ 18 のいずれか一項記載の化合物。

(構成 2 8)

式XIIの構造を有する、構成 2 7 記載の化合物、又はその単一のエナンチオマー、ラセミ混合物、ジアステレオマーの混合物、若しくは同位体変種；又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグ；

(化 1 4)



(XII)

40

(構成 2 9)

R^{7b} が、それぞれ、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている、 C_{3-10} シクロアルキ

50

ル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルである、構成 2 7 又は 2 8 記載の化合物。

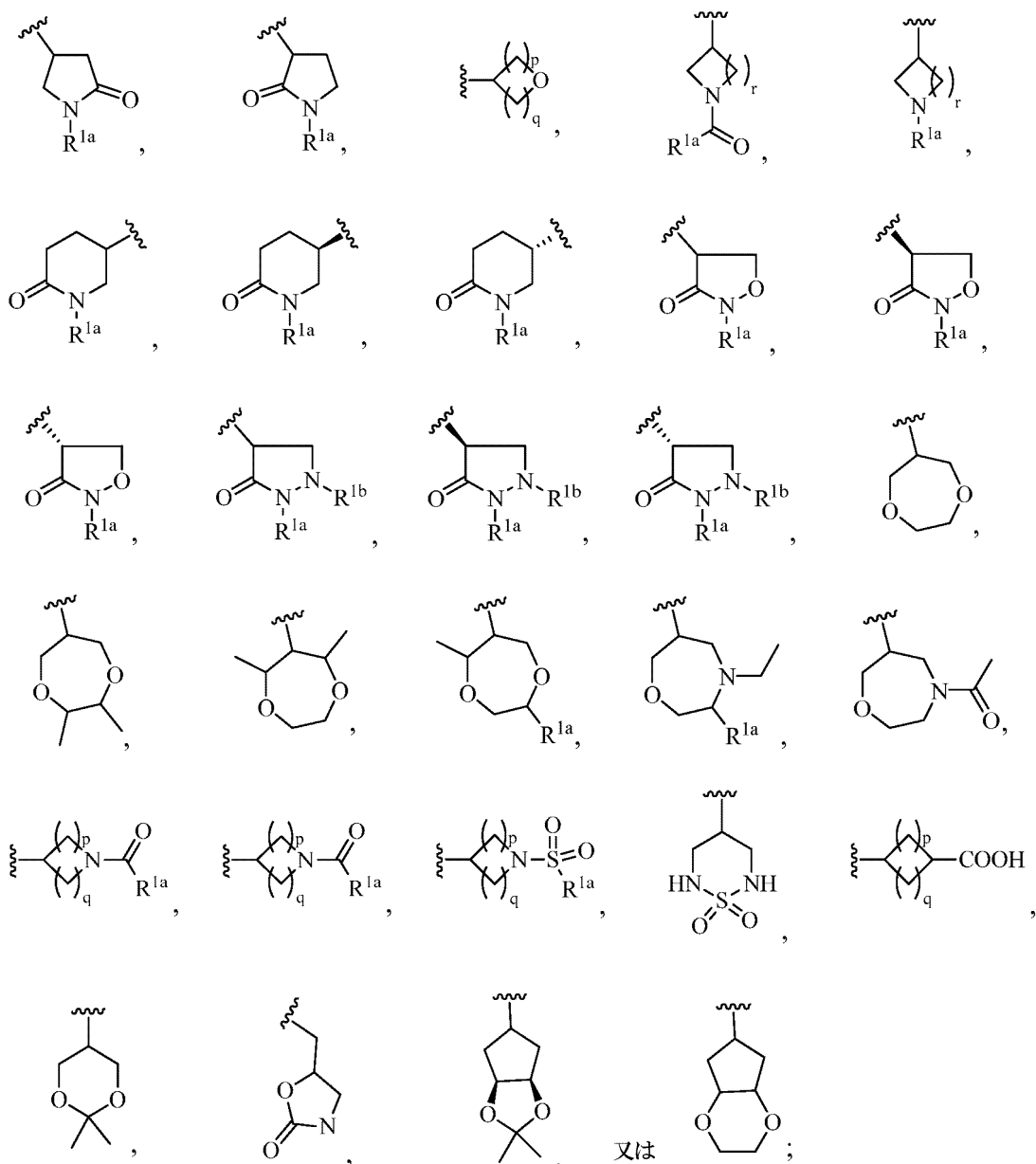
(構成 3 0)

R^{7b} が、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されているヘテロシクリルである、構成 2 9 記載の化合物。

(構成 3 1)

R^{7b} が

(化 1 5)



である、構成 2 9 記載の化合物

(式中、 p 及び q は、それぞれ独立に、0、1、又は3の整数であり、但し、 p と q の合計が1以上であることを条件とし、且つ

各 r は、独立に、0、1、2、3、4、5、又は6の整数である)。

(構成 3 2)

R^{7c} が水素である、構成 2 7 ~ 3 1 のいずれか一項記載の化合物。

(構成 3 3)

R^7 がプロモである、構成 1 ~ 8 及び 1 0 ~ 1 8 のいずれか一項記載の化合物。

(構成 3 4)

10

20

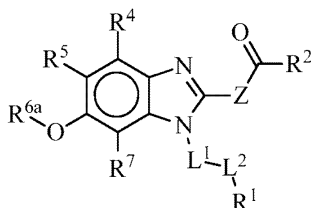
30

40

50

式XVIIIの構造を有する、構成 1 記載の化合物、又はその単一のエナンチオマー、ラセミ混合物、ジアステレオマーの混合物、若しくは同位体変種;又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグ:

(化 1 6)



(XVIII)

10

(式中、 R^{6a} は、(i)それぞれ、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、若しくはヘテロシクリル;又は(ii) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、若しくは $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ である)

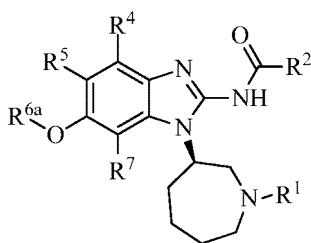
。

(構成 3 5)

20

式XIXの構造を有する、構成 3 4 記載の化合物、又はその単一のエナンチオマー、ラセミ混合物、ジアステレオマーの混合物、若しくは同位体変種;又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグ

(化 1 7)



(XIX)

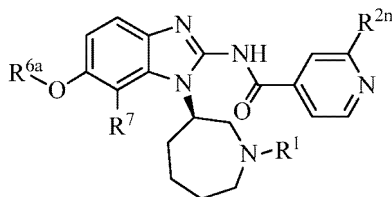
30

。

(構成 3 6)

式XXaの構造を有する、構成 3 4 記載の化合物、又はその単一のエナンチオマー、ラセミ混合物、ジアステレオマーの混合物、若しくは同位体変種;又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグ

(化 1 8)



(XXa)

40

(式中、 R^{2n} は、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている C_{1-6} アルキル又は $-OR^{1a}$ である)。

(構成 3 7)

R^{2n} が、メチル、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、 $-OH$ 、又は $-OCH_3$ である、構成 3 6 記載の化合物。

50

(構成 38)

R^7 が、クロロ、メチル、モノフルロメチル(monofluoromethyl)、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、又は $-OR^{1a}$ である、構成 34 ~ 37 のいずれか一項記載の化合物。

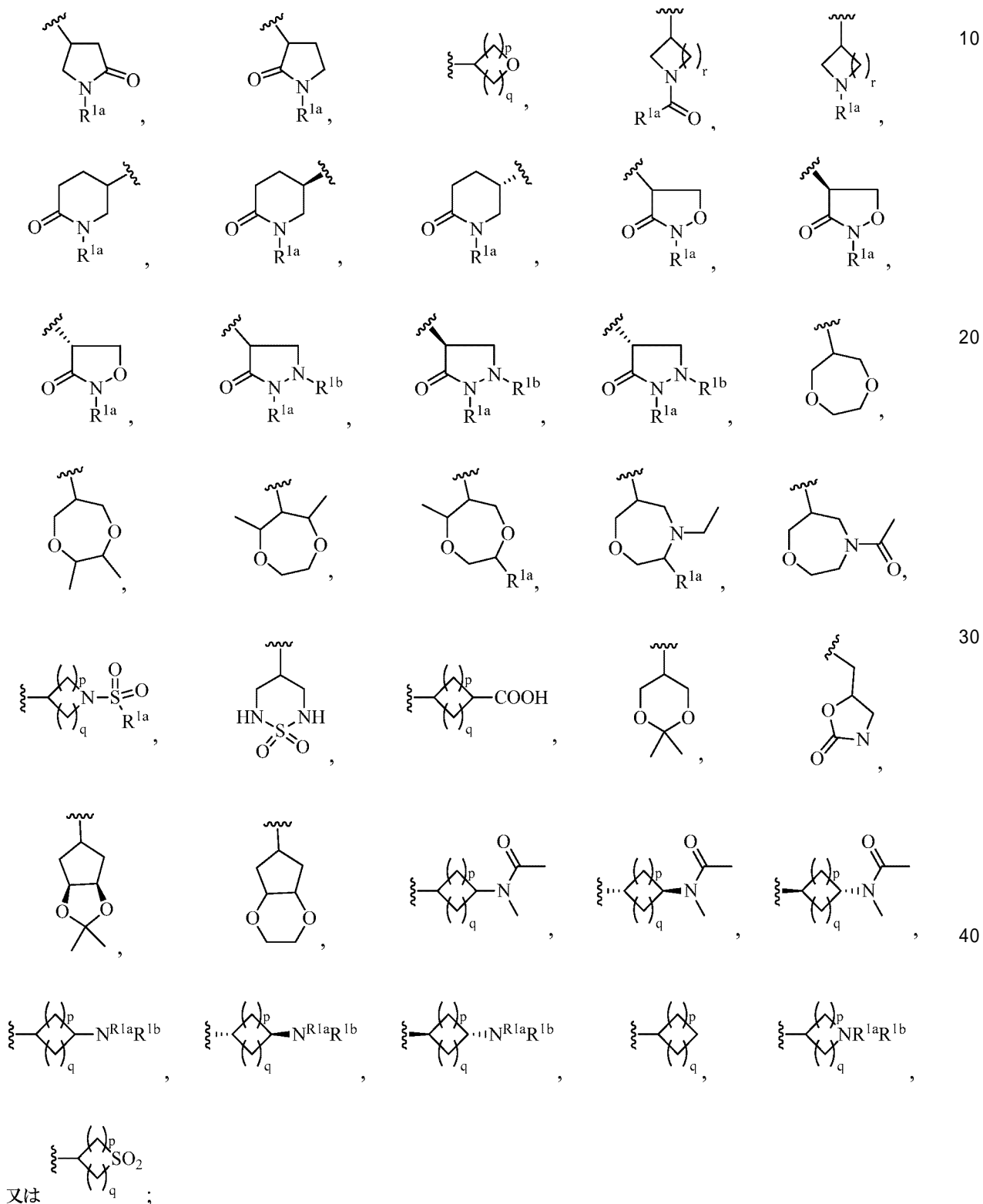
(構成 39)

R^7 がクロロである、構成 38 記載の化合物。

(構成 40)

R^{6a} が

(化 19)



である、構成 34 ~ 39 のいずれか一項記載の化合物

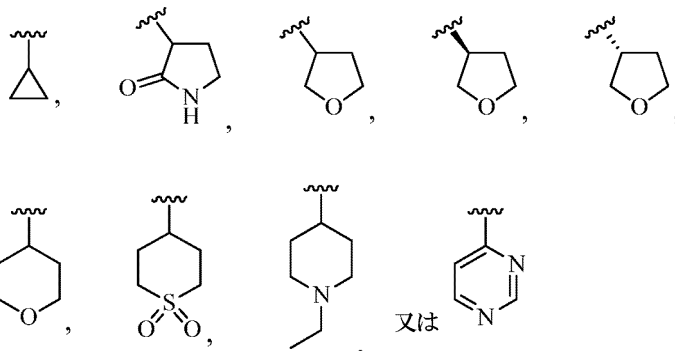
(式中、p及びqは、それぞれ独立に、0、1、又は3の整数であり、但し、pとqの合計が1以上であることを条件とし;且つ

各rは、独立に、0、1、2、3、4、5、又は6の整数である)。

(構成41)

R^{6a}が

(化20)



10

である、構成34～39のいずれか一項記載の化合物。

(構成42)

L¹が、結合、-O-、-N(R^{1A})-、又は-C(R^{1A}R^{1B})-である、構成1～20、23～34、及び38～41のいずれか一項記載の化合物。

20

(構成43)

L¹が結合である、構成42記載の化合物。

(構成44)

L¹が-O-である、構成42記載の化合物。

(構成45)

L¹が、-NH-又は-CH₂-である、構成42記載の化合物。

(構成46)

L²が、それぞれ、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている、C₃₋₁₀シクロアルキレン、ヘテロアリーレン、又はヘテロシクリレンである、構成1～20、23～34、及び38～45のいずれか一項記載の化合物。

30

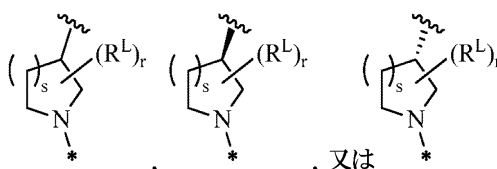
(構成47)

L²が、それぞれ、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている、ヘテロアリーレン又はヘテロシクリレンである、構成46記載の化合物。

(構成48)

L²が

(化21)



40

である、構成46記載の化合物

(式中、rは、0、1、2、3、4、5、又は6の整数であり;

sは、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、又は10の整数であり;且つ

各R¹は、独立に、(i)水素;又は(ii)それぞれ、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₆₋₁₄アリール、C₇₋₁₅アラルキル、ヘテロアリール、若しくはヘテロシクリル;又は(iii)-C(O)R^{1a}、-C(O)OR^{1a}、-C(O)NR^{1b}R^{1c}、-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OR^{1a}、-OC(O)R^{1a}、-OC(O)OR^{1a}、-OC(O)NR^{1b}R^{1c}、-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)R^{1a}、-OS(O)₂R^{1a}、-OS(O)NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(O)R^{1d}、-NR^{1a}C(O)OR^{1d}、-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}

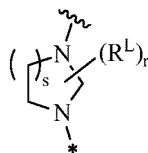
50

、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{SR}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、若しくは $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ であるか；或いは同じ環に結合する2つ以上の R^L がある場合に、2つの R^L は結合して、(i)結合、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^N-$ 、若しくは $-\text{S}-$ ；又は(ii)それぞれ、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている、 C_{1-6} アルキレン、 C_{1-6} ヘテロアルキレン、 C_{2-6} アルケニレン、若しくは C_{2-6} ヘテロアルケニレンを形成する)。

(構成49)

L^2 が

(化22)



10

である、構成46記載の化合物

(式中、 r は、0、1、2、3、4、5、又は6の整数であり；

s は、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、又は10の整数であり；且つ

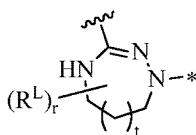
各 R^L は、独立に、(i)水素；又は(ii)それぞれ、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、若しくはヘテロシクリル；又は(iii)- $\text{C}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(=\text{NR}^{1d})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{SR}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、若しくは $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ であるか；或いは同じ環に結合する2つ以上の R^L がある場合に、2つの R^L は結合して、(i)結合、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^N-$ 、若しくは $-\text{S}-$ ；又は(ii)それぞれ、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている、 C_{1-6} アルキレン、 C_{1-6} ヘテロアルキレン、 C_{2-6} アルケニレン、若しくは C_{2-6} ヘテロアルケニレンを形成する)。

20

(構成50)

L^2 が

(化23)



30

である、構成46記載の化合物

(式中、 r は、0、1、2、3、4、5、又は6の整数であり；

t は、0、1、2、3、4、5、又は6の整数であり；且つ

各 R^L は、独立に、(i)水素；又は(ii)それぞれ、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、若しくはヘテロシクリル；又は(iii)- $\text{C}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(=\text{NR}^{1d})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{SR}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、若しくは $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ であるか；或いは同じ環に結合する2つ以上の R^L がある場合に、2つの R^L は結合して、(i)結合、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^N-$ 、若しくは $-\text{S}-$ ；又は(ii)それぞれ、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている、 C_{1-6} アルキレン、 C_{1-6} ヘテロアルキレン、 C_{2-6} アルケニレン、若しくは C_{2-6} ヘテロアルケニレンを形成する)。

40

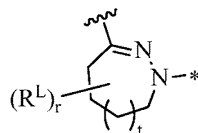
50

ンを形成する)。

(構成 5 1)

L^2 が

(化 2 4)



である、構成 4 6 記載の化合物

(式中、 r は、0、1、2、3、4、5、又は6の整数であり；

10

t は、0、1、2、3、4、5、又は6の整数であり；且つ

各 R^L は、独立に、(i)水素；又は(ii)それぞれ、1つ以上の置換基 Q により任意に置換されている、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、若しくはヘテロシクリル；又は(iii)- $C(O)R^{1a}$ 、- $C(O)OR^{1a}$ 、- $C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、- $C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、- OR^{1a} 、- $OC(O)R^{1a}$ 、- $OC(O)OR^{1a}$ 、- $OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、- $OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、- $OS(O)R^{1a}$ 、- $OS(O)_2R^{1a}$ 、- $OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、- $OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、- $NR^{1b}R^{1c}$ 、- $NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、- $NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、- $NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、- $NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、- $NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、- $NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、- $NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、- $NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、- SR^{1a} 、- $S(O)R^{1a}$ 、- $S(O)_2R^{1a}$ 、- $S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、若しくは- $S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であるか；或いは

同じ環に結合する2つ以上の R^L がある場合に、2つの R^L は結合して、(i)結合、- O -、- NR^N -、若しくは- S -；又は(ii)それぞれ、1つ以上の置換基 Q により任意に置換されている、 C_{1-6} アルキレン、 C_{1-6} ヘテロアルキレン、 C_{2-6} アルケニレン、若しくは C_{2-6} ヘテロアルケニレンを形成する)。

20

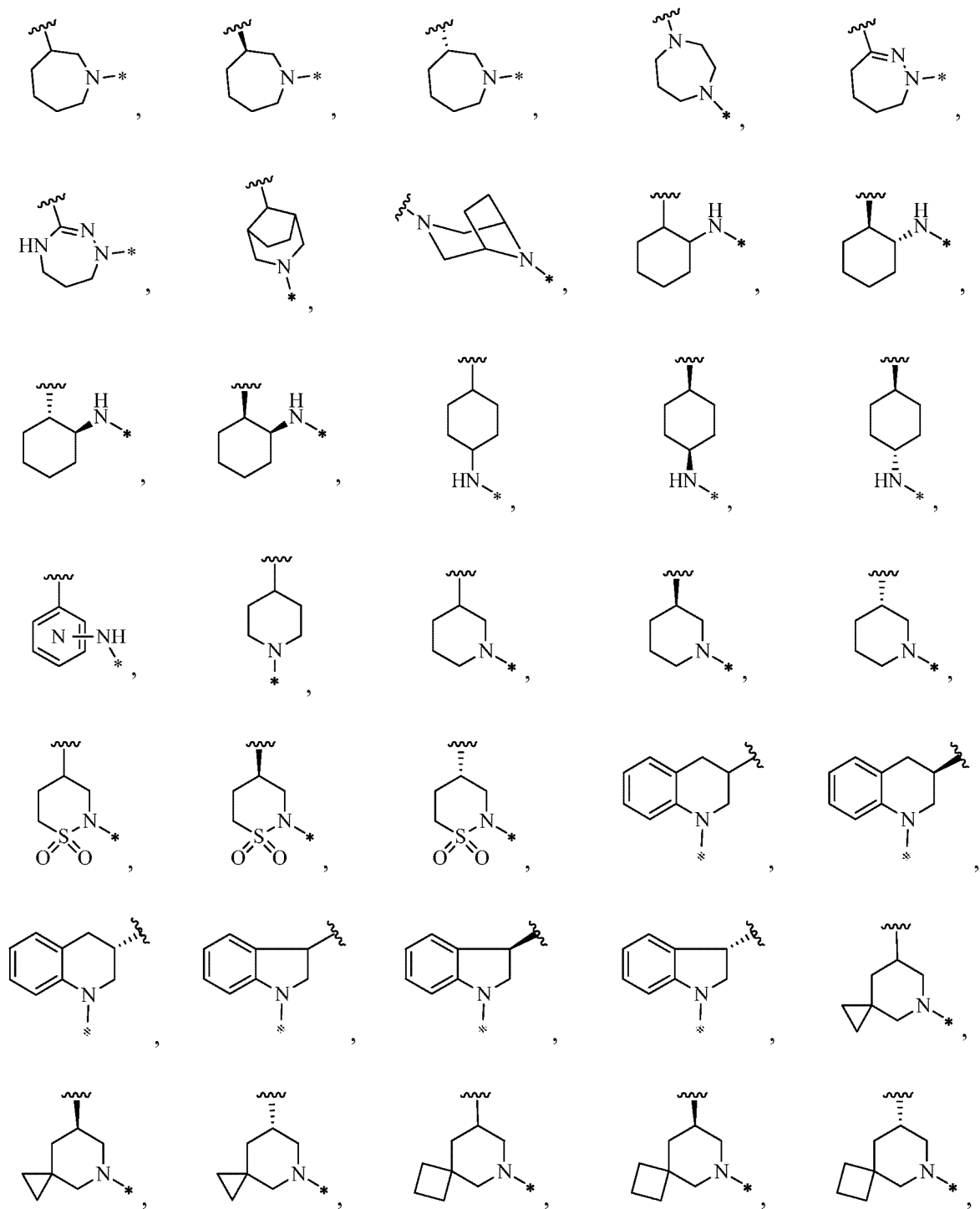
(構成 5 2)

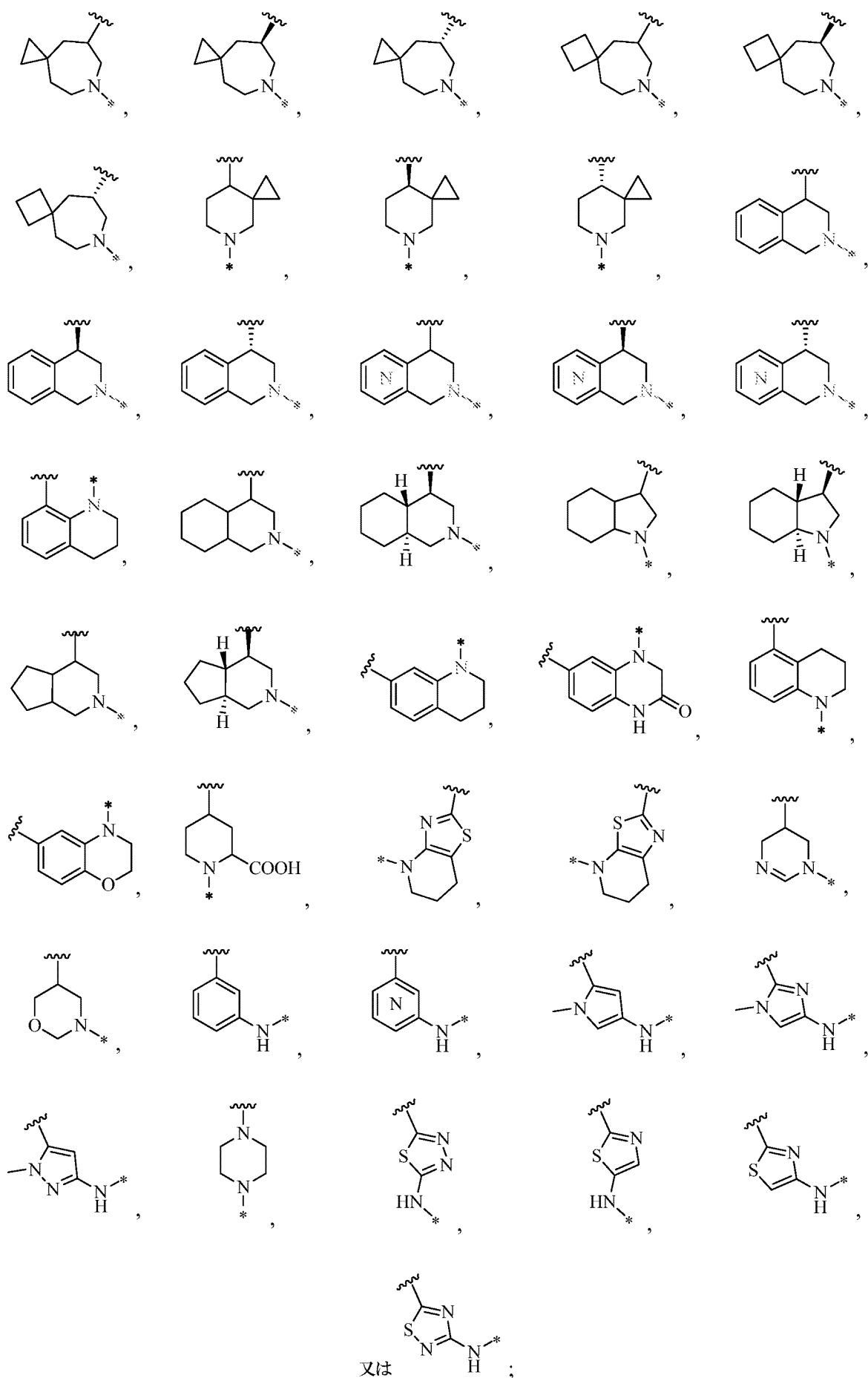
r が0である、構成 4 8 ~ 5 1 のいずれか一項記載の化合物。

(構成 5 3)

L^1 - L^2 が

(化 2 5)





(式中、記号
(化 2 6)



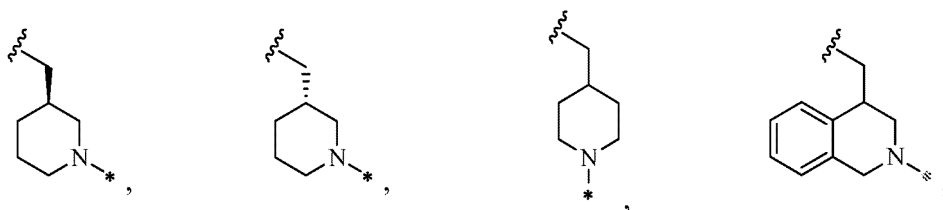
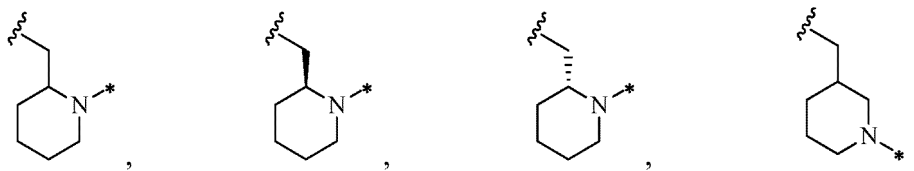
は、該6員環が、該環中に1~3つのN原子を含むことを表し、各硫黄は任意にスルホキシド又はスルホンとして酸化されている)。

(構成 5 4)

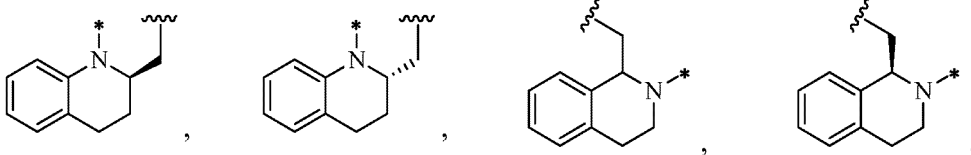
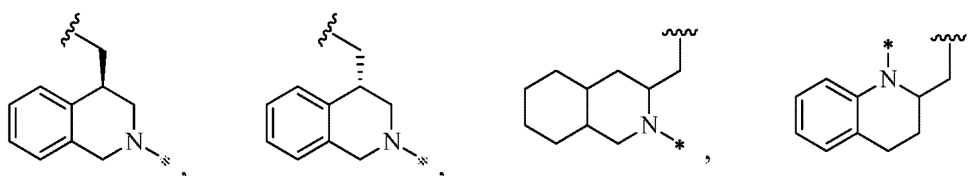
L^1 - L^2 が

(化 2 7)

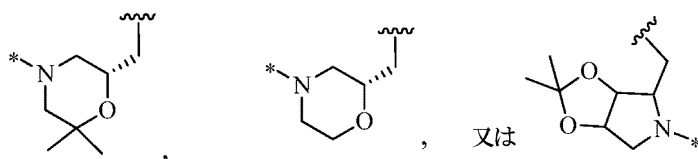
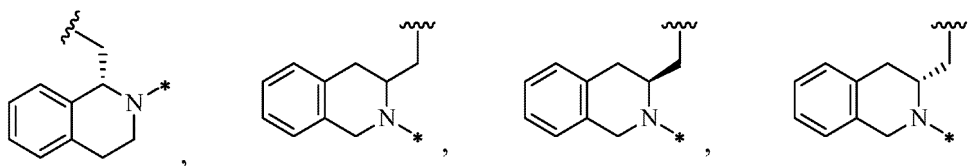
10



20



30



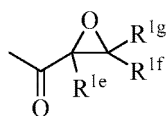
40

である、構成 4 6 記載の化合物。

(構成 5 5)

R^1 が、 $-C(O)CR^{1e}=CR^{1f}CR^{1g}$ 又は

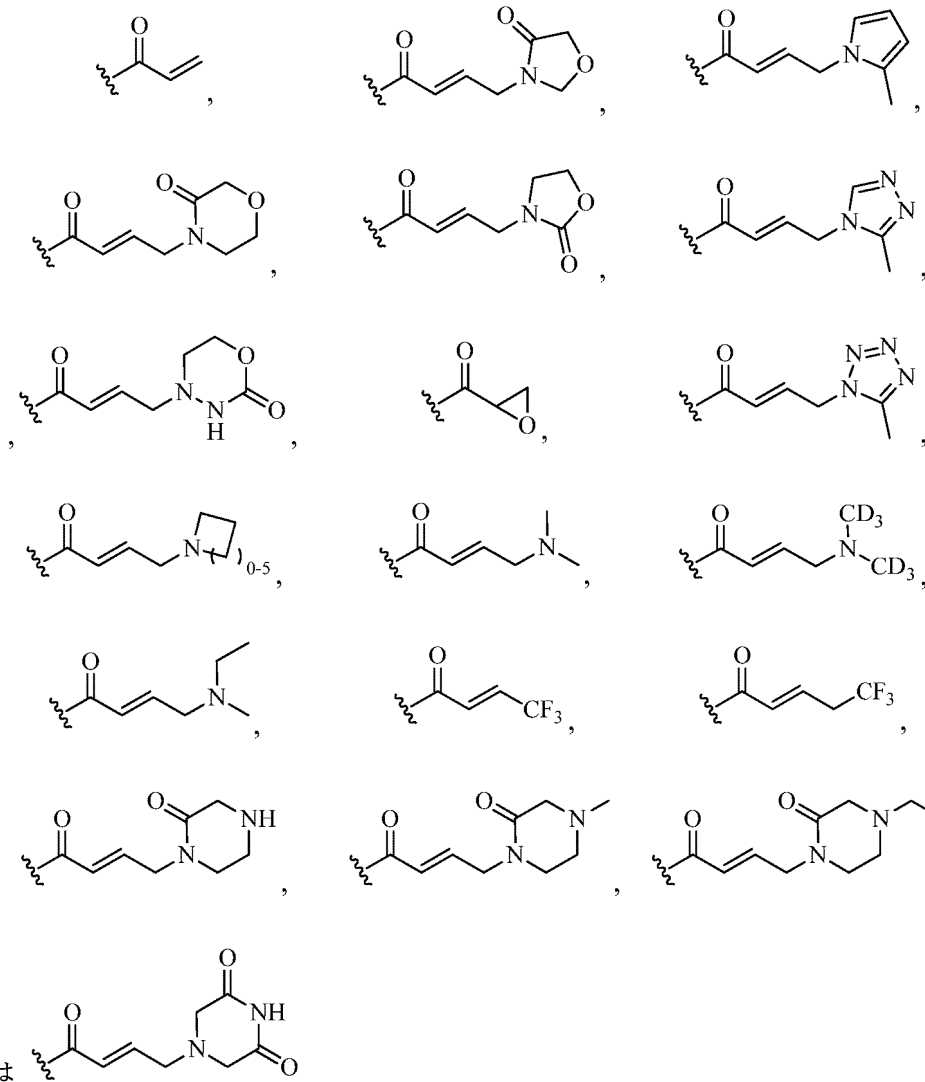
(化 2 8)



(構成 5 6)

 R^1 が

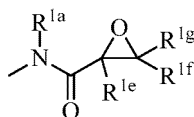
(化 2 9)



(構成 5 7)

$$R^1 \text{ が、 } -N^{1a}C(O)CR^{1e}=CR^{1f}CR^{1g} \text{ 又は}$$

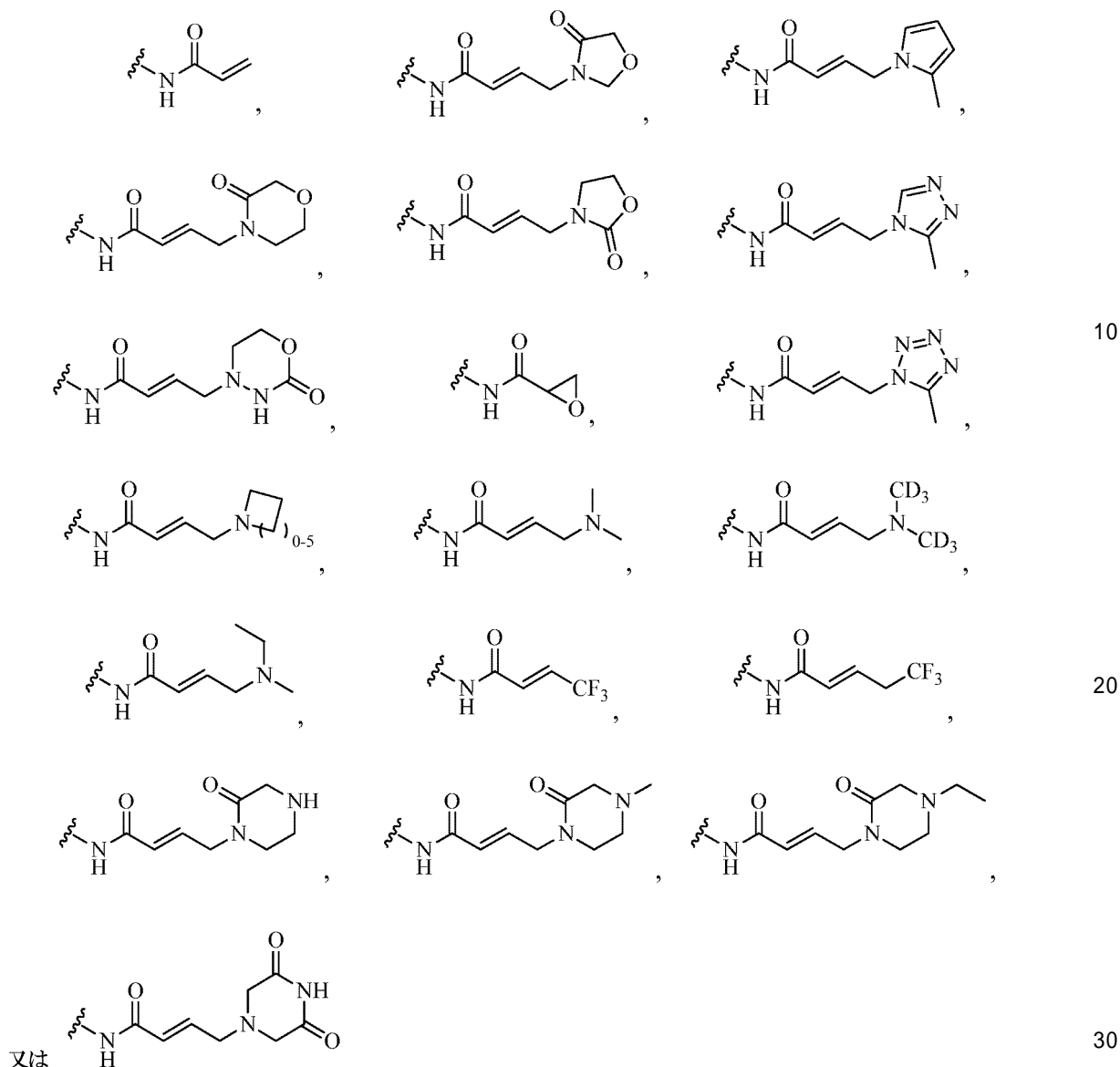
(化 3 0)



(構成 5 8)

 R^1 が

(化 3 1)



から選択される、構成 5 7 記載の化合物。

(構成 5 9)

R^2 が、それぞれ、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルである、構成 1 ~ 2 0、2 3 ~ 3 5、及び 3 8 ~ 5 8 のいずれか一項記載の化合物。

(構成 6 0)

R^2 が、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている6員 ~ 10員の単環式又は二環式のアリールである、構成 5 9 記載の化合物。

(構成 6 1)

R^2 が、N、O、及びSから選択される1~4つのヘテロ原子を含み、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている、5員 ~ 10員の単環式又は二環式のヘテロアリールである、構成 5 9 記載の化合物。

(構成 6 2)

R^2 が、N、O、及びSから選択される1~4つのヘテロ原子を含み、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている、5員 ~ 10員の単環式又は二環式の複素環である、構成 5 9 記載の化合物。

(構成 6 3)

R^2 が、それぞれ、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている、フェニル、ピリジニル、ピリダジニル、ベンゾ[c][1,2,5]オキソジアゾリル、又はベンゾ[c][1,2,5]チオジア

10

20

30

40

50

ゾリルである、構成 5 9 記載の化合物。

(構成 6 4)

R^4 が水素である、構成 1、2、4 ~ 20、23 ~ 35、及び 38 ~ 63 のいずれか一項記載の化合物。

(構成 6 5)

R^5 が水素である、構成 1 ~ 4、6 ~ 20、23 ~ 35、及び 38 ~ 64 のいずれか一項記載の化合物。

(構成 6 6)

R^5 が $-OR^{5a}$ であり、式中、 R^{5a} が、それぞれ、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルである、構成 1 ~ 4、6 ~ 20、23 ~ 35、及び 38 ~ 64 のいずれか一項記載の化合物。

10

(構成 6 7)

R^6 が水素である、構成 1 ~ 6、8 ~ 20、23 ~ 35、及び 38 ~ 66 のいずれか一項記載の化合物。

(構成 6 8)

R^6 が $-OR^{6a}$ であり、式中、 R^{6a} が、それぞれ、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルである、構成 1 ~ 6、8 ~ 20、23 ~ 35、及び 38 ~ 66 のいずれか一項記載の化合物。

20

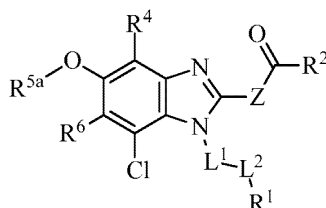
(構成 6 9)

Z が NH である、構成 1 ~ 20、23 ~ 34、及び 38 ~ 68 のいずれか一項記載の化合物。

(構成 7 0)

式XXIの化合物、又はその単一のエナンチオマー、ラセミ混合物、ジアステレオマーの混合物、若しくは同位体変種;又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグ

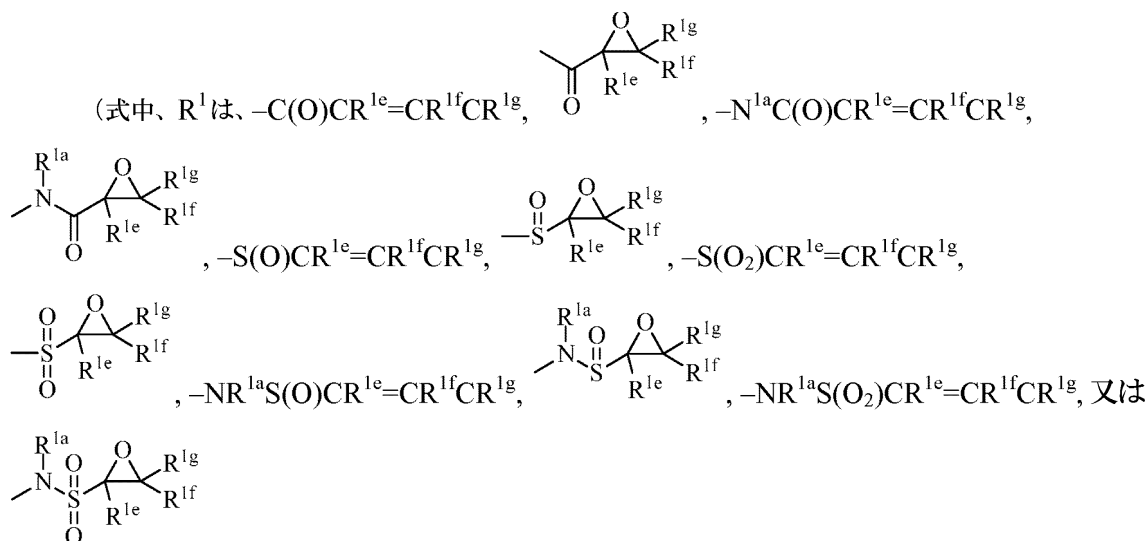
(化 3 2)



30

(XXI)

(化 3 3)



10

であり;

R^2 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであり;

L^1 は、結合、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{1A})-$ 、又は $-\text{C}(\text{R}^{1A}\text{R}^{1B})-$ であり(式中、各 R^{1A} 及び R^{1B} は、独立に、水素、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルである);

20

L^2 は、 C_{3-10} シクロアルキレン、 C_{6-14} アリーレン、 C_{7-15} アラルキレン、ヘテロアリーレン、又はヘテロシクリレンであり;

Z は、 NR^{2A} 又は $\text{CR}^{2A}\text{R}^{2B}$ であり(式中、各 R^{2A} 及び R^{2B} は、独立に、水素、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルである);

R^4 及び R^6 は、それぞれ独立に、(a)水素、シアノ、ハロ、若しくはニトロ;(b) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、若しくはヘテロシクリル;又は(c) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(=\text{NR}^{1d})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{SR}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、若しくは $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ であり;

30

R^{5a} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであり;

各 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、及び R^{1d} は、独立に、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであるか;或いは、 R^{1a} と R^{1c} とは、それらが結合しているC及びN原子と共に、ヘテロシクリルを形成するか;或いは R^{1b} と R^{1c} とは、それらが結合するN原子と共に、ヘテロシクリルを形成し;且つ

40

各 R^{1e} 、 R^{1f} 、及び R^{1g} は、独立に、水素、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであり;

ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキレン、アリール、アリーレン、アラルキル、アラルキレン、ヘテロアリール、ヘテロアリーレン、ヘテロシクリル、及びヘテロシクリレンは、1つ以上の、一実施態様において、1、2、3、又は4つの置換基Qにより任意に置換されており、ここで、各Qは、(a)オキソ、シアノ、ハロ、及びニトロ;(b)それぞれ、1つ以上、一実施態様において、1、2、3、又は4つの置換基 Q^a により任意にさらに置換されている、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル

50

ル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、及びヘテロシクリル;並びに(c)-C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)NR^bR^c、-C(NR^a)NR^bR^c、-OR^a、-OC(O)R^a、-OC(O)OR^a、-OC(O)NR^bR^c、-OC(=NR^a)NR^bR^c、-OP(O)(OR^a)₂、-OS(O)R^a、-OS(O)₂R^a、-OS(O)NR^bR^c、-OS(O)₂NR^bR^c、-NR^bR^c、-NR^aC(O)R^d、-NR^aC(O)OR^d、-NR^aC(O)NR^bR^c、-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c、-NR^aS(O)R^d、-NR^aS(O)₂R^d、-NR^aS(O)NR^bR^c、-NR^aS(O)₂NR^bR^c、-SR^a、-S(O)R^a、-S(O)₂R^a、-S(O)NR^bR^c、及び-S(O)₂NR^bR^cから独立に選択され(ここで、各R^a、R^b、R^c、及びR^dは、独立に、(i)水素;(ii)それぞれ、1つ以上、一実施態様において、1、2、3、又は4つの置換基Q^aにより任意に置換されている、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであるか;或いは、(iii)R^bとR^cとは、それらが結合しているN原子と共に、1つ以上、一実施態様において、1、2、3、又は4つの置換基Q^aにより任意に置換されているヘテロシクリルを形成する);

10

ここで、各Q^aは、(a)オキソ、シアノ、ハロ、及びニトロ;(b) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、及びヘテロシクリル;並びに(c)-C(O)R^f、-C(O)OR^f、-C(O)NR^gR^h、-C(NR^f)NR^gR^h、-OR^f、-OC(O)R^f、-OC(O)OR^f、-OC(O)NR^gR^h、-OC(=NR^f)NR^gR^h、-OP(O)(OR^f)₂、-OS(O)R^f、-OS(O)₂R^f、-OS(O)NR^gR^h、-OS(O)₂NR^gR^h、-NR^gR^h、-NR^fC(O)R^k、-NR^fC(O)OR^k、-NR^fC(O)NR^gR^h、-NR^fC(=NR^k)NR^gR^h、-NR^fS(O)R^k、-NR^fS(O)₂R^k、-NR^fS(O)NR^gR^h、-NR^fS(O)₂NR^gR^h、-SR^f、-S(O)R^f、-S(O)₂R^f、-S(O)NR^gR^h、及び-S(O)₂NR^gR^hからなる群から独立に選択され;ここで、各R^f、R^g、R^h、及びR^kは、独立に、(i)水素;(ii) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであるか;或いは、(iii)R^gとR^hとは、それらが結合しているN原子と共に、ヘテロシクリルを形成する)。

20

(構成 7 1)

L¹が、結合、-O-、-N(R^{1A})-、又は-C(R^{1A}R^{1B})-である、構成 7 0 記載の化合物。

(構成 7 2)

L¹が結合である、構成 7 1 記載の化合物。

(構成 7 3)

L¹が-O-である、構成 7 1 記載の化合物。

(構成 7 4)

L¹が、-NH-又は-CH₂-である、構成 7 1 記載の化合物。

30

(構成 7 5)

L²が、それぞれ、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている、 C_{3-10} シクロアルキレン、ヘテロアリーレン、又はヘテロシクリレンである、構成 7 0 ~ 7 4 のいずれか一項記載の化合物。

(構成 7 6)

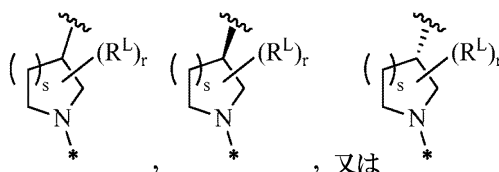
L²が、それぞれ、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている、ヘテロアリーレン又はヘテロシクリレンである、構成 7 5 記載の化合物。

(構成 7 7)

L²が

40

(化 3 4)



である、構成 7 5 記載の化合物

(式中、rは、0、1、2、3、4、5、又は6の整数であり;

sは、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、又は10の整数であり;且つ

各R^Lは、独立に、(i)水素;又は(ii)それぞれ、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されて

50

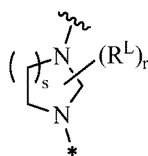
いる、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、若しくはヘテロシクリル；又は(iii)-C(O)R^{1a}、-C(O)OR^{1a}、-C(O)NR^{1b}R^{1c}、-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OR^{1a}、-OC(O)R^{1a}、-OC(O)OR^{1a}、-OC(O)NR^{1b}R^{1c}、-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)R^{1a}、-OS(O)₂R^{1a}、-OS(O)NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(O)R^{1d}、-NR^{1a}C(O)OR^{1d}、-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}S(O)R^{1d}、-NR^{1a}S(O)₂R^{1d}、-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}、-SR^{1a}、-S(O)R^{1a}、-S(O)₂R^{1a}、-S(O)NR^{1b}R^{1c}、若しくは-S(O)₂NR^{1b}R^{1c}であるか；或いは同じ環に結合した2つ以上のR^Lがある場合に、2つのR^Lは結合して、(i)結合、-O-、-NR^N-、若しくは-S-；又は(ii)それぞれ、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている、 C_{1-6} アルキレン、 C_{1-6} ヘテロアルキレン、 C_{2-6} アルケニレン、若しくは C_{2-6} ヘテロアルケニレンを形成する)。

10

(構成 7 8)

L²が

(化 3 5)



である、構成 7 5 記載の化合物

20

(式中、rは、0、1、2、3、4、5、又は6の整数であり；

sは、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、又は10の整数であり；且つ

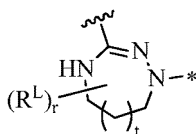
各R^Lは、独立に、(i)水素；又は(ii)それぞれ、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、若しくはヘテロシクリル；又は(iii)-C(O)R^{1a}、-C(O)OR^{1a}、-C(O)NR^{1b}R^{1c}、-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OR^{1a}、-OC(O)R^{1a}、-OC(O)OR^{1a}、-OC(O)NR^{1b}R^{1c}、-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)R^{1a}、-OS(O)₂R^{1a}、-OS(O)NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(O)R^{1d}、-NR^{1a}C(O)OR^{1d}、-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}S(O)R^{1d}、-NR^{1a}S(O)₂R^{1d}、-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}、-SR^{1a}、-S(O)R^{1a}、-S(O)₂R^{1a}、-S(O)NR^{1b}R^{1c}、若しくは-S(O)₂NR^{1b}R^{1c}であるか；或いは同じ環に結合する2つ以上のR^Lがある場合に、2つのR^Lは結合して、(i)結合、-O-、-NR^N-、若しくは-S-；又は(ii)それぞれ、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている、 C_{1-6} アルキレン、 C_{1-6} ヘテロアルキレン、 C_{2-6} アルケニレン、若しくは C_{2-6} ヘテロアルケニレンを形成する)。

30

(構成 7 9)

L²が

(化 3 6)



40

である、構成 7 5 記載の化合物

(式中、rは、0、1、2、3、4、5、又は6の整数であり；

tは、0、1、2、3、4、5、又は6の整数であり；且つ

各R^Lは、独立に、(i)水素；又は(ii)それぞれ、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、若しくはヘテロシクリル；又は(iii)-C(O)R^{1a}、-C(O)OR^{1a}、-C(O)NR^{1b}R^{1c}、-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OR^{1a}、-OC(O)R^{1a}、-OC(O)OR^{1a}、-OC(O)NR^{1b}R^{1c}、-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)R^{1a}、-OS(O)₂R^{1a}、-OS(O)NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(O)R^{1d}、-NR^{1a}C(O)OR^{1d}、-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}

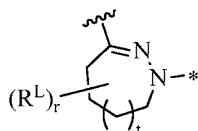
50

、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{SR}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、若しくは $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ であるか;或いは
同じ環に結合する2つ以上の R^L がある場合に、2つの R^L は結合して、(i)結合、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^N-$ 、
若しくは $-\text{S}-$;又は(ii)それぞれ、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている、 C_{1-6}
アルキレン、 C_{1-6} ヘテロアルキレン、 C_{2-6} アルケニレン、若しくは C_{2-6} ヘテロアルケニレンを形成する)。

(構成 8 0)

L^2 が

(化 3 7)



10

である、構成 7 5 記載の化合物

(式中、 r は、0、1、2、3、4、5、又は6の整数であり;

t は、0、1、2、3、4、5、又は6の整数であり;且つ

各 R^L は、独立に、(i)水素;又は(ii)それぞれ、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、若しくはヘテロシクリル;又は(iii)- $\text{C}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(=\text{NR}^{1d})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{SR}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、若しくは $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ であるか;或いは

20

同じ環に結合する2つ以上の R^L がある場合に、2つの R^L は結合して、(i)結合、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^N-$ 、若しくは $-\text{S}-$;又は(ii)それぞれ、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている、 C_{1-6} アルキレン、 C_{1-6} ヘテロアルキレン、 C_{2-6} アルケニレン、若しくは C_{2-6} ヘテロアルケニレンを形成する)。

(構成 8 1)

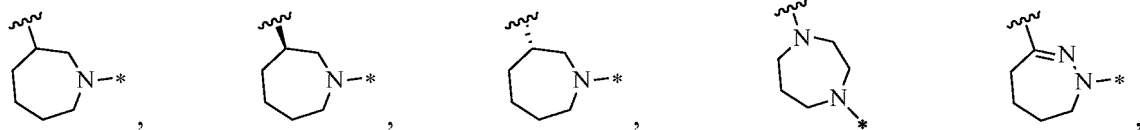
r が0である、構成 7 7 ~ 8 0 のいずれか一項記載の化合物。

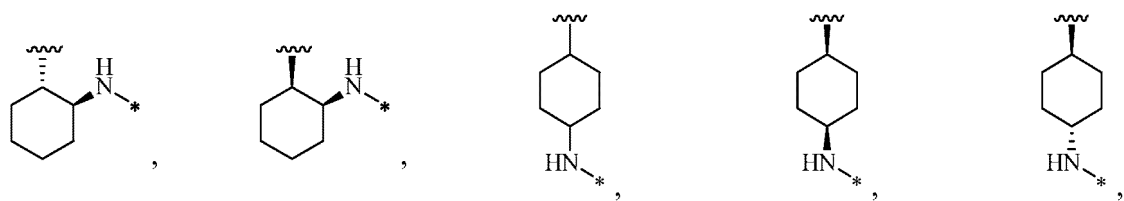
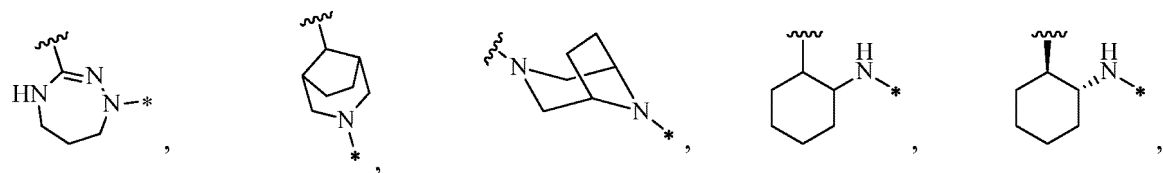
30

(構成 8 2)

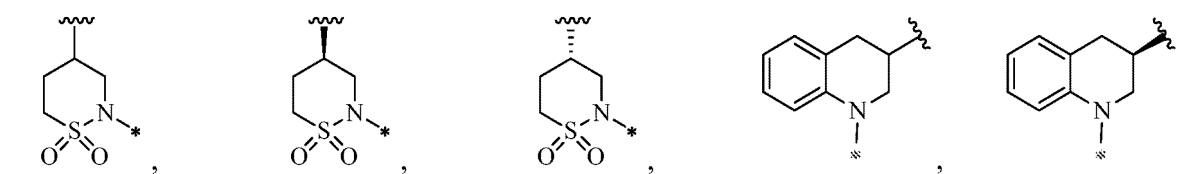
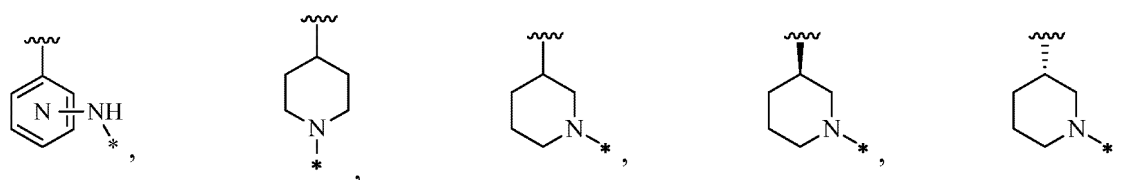
L^1 - L^2 が

(化 3 8)

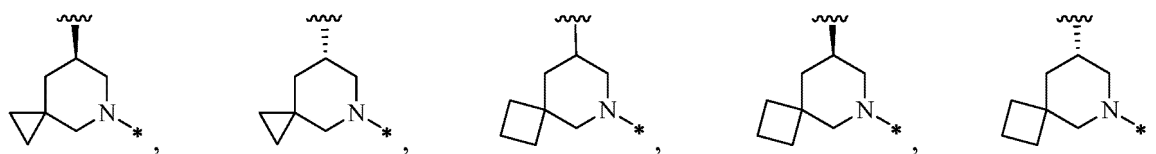
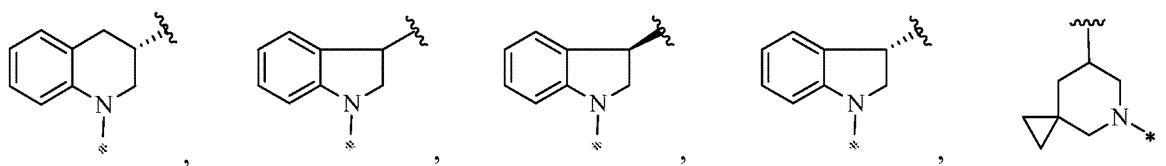




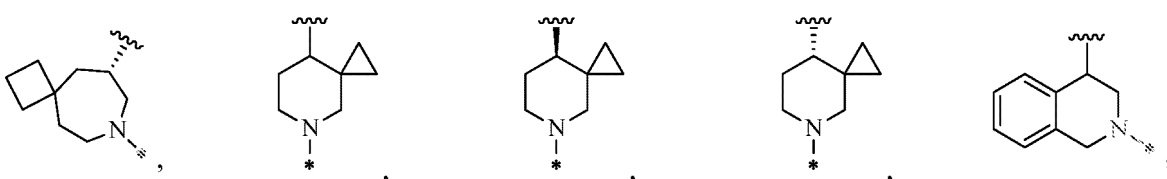
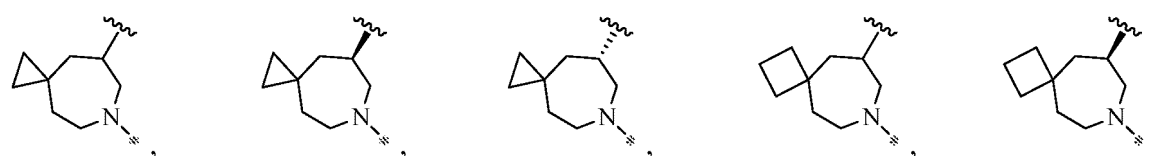
10



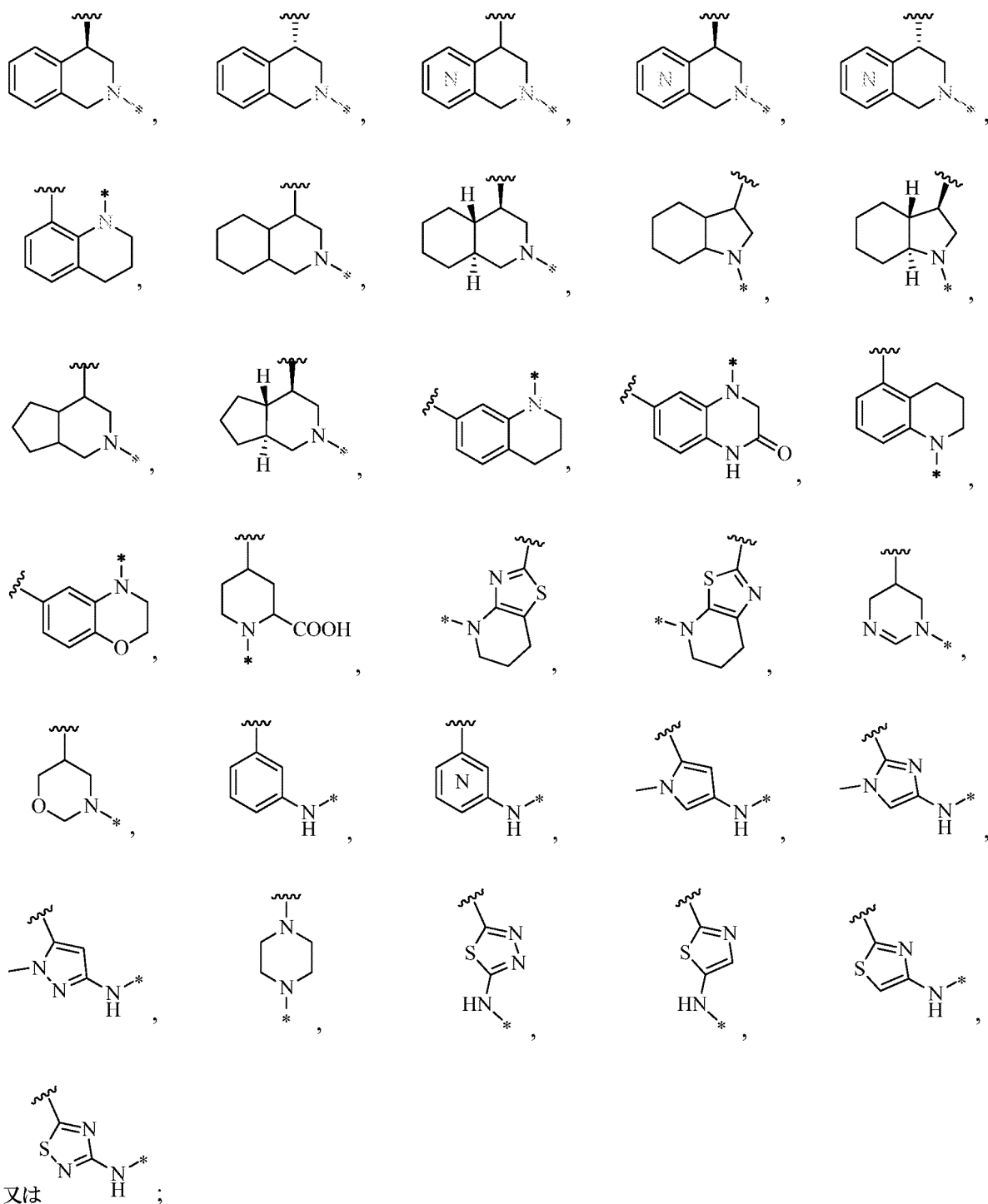
20



30



40



である、構成 7 5 記載の化合物
 (式中、記号
 (化 3 9)

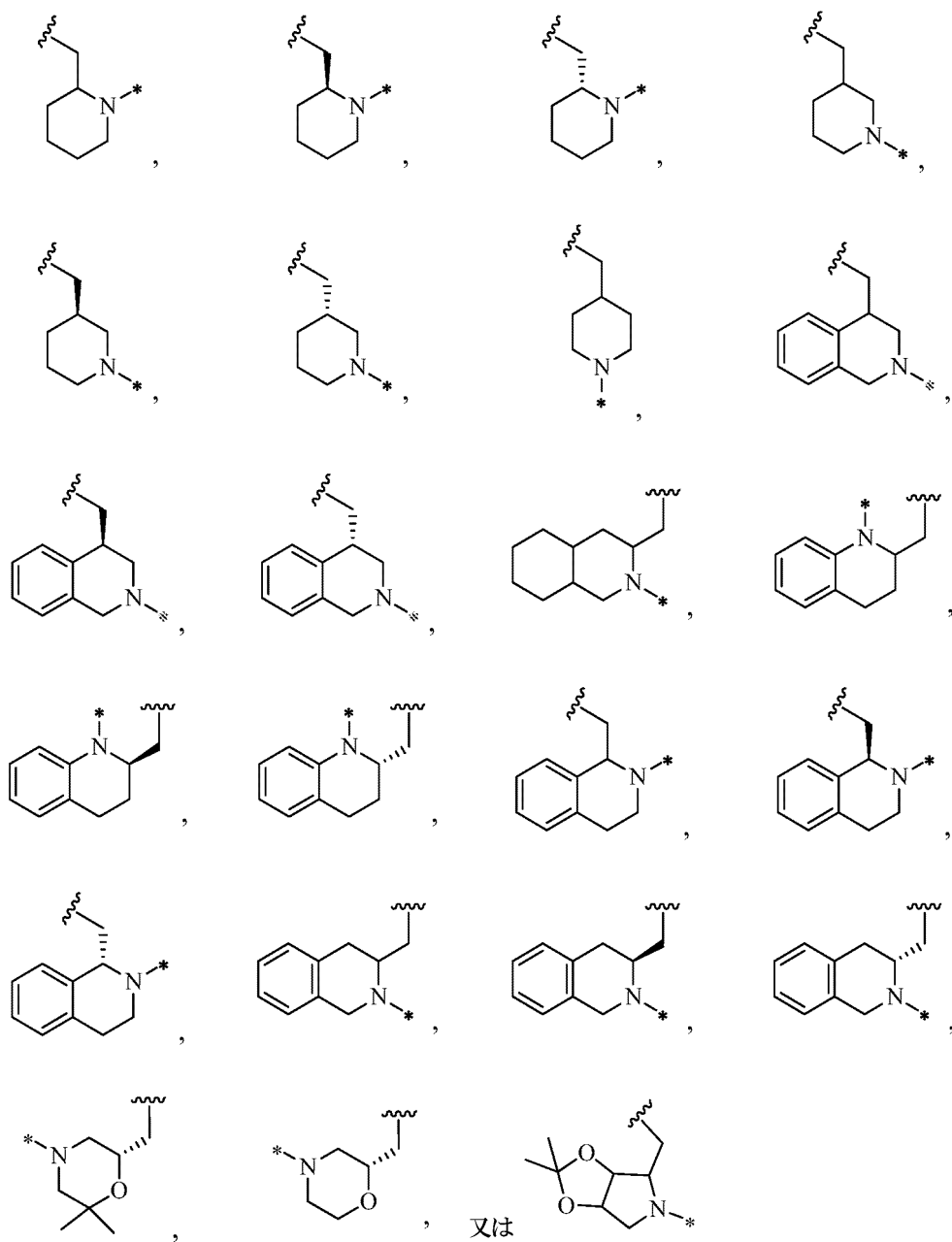
40



は、該6員環が、該環中に1~3つのN原子を含むことを表し、各硫黄は任意にスルホキシド
 又はスルホンとして酸化されている)。

(構成 8 3)
 L^1 - L^2 が
 (化 4 0)

50

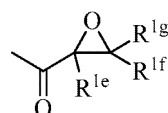


である、構成 7 5 記載の化合物。

(構成 8 4)

R^1 が、 $-C(O)CR^{1e}=CR^{1f}CR^{1g}$ 又は

(化 4 1)



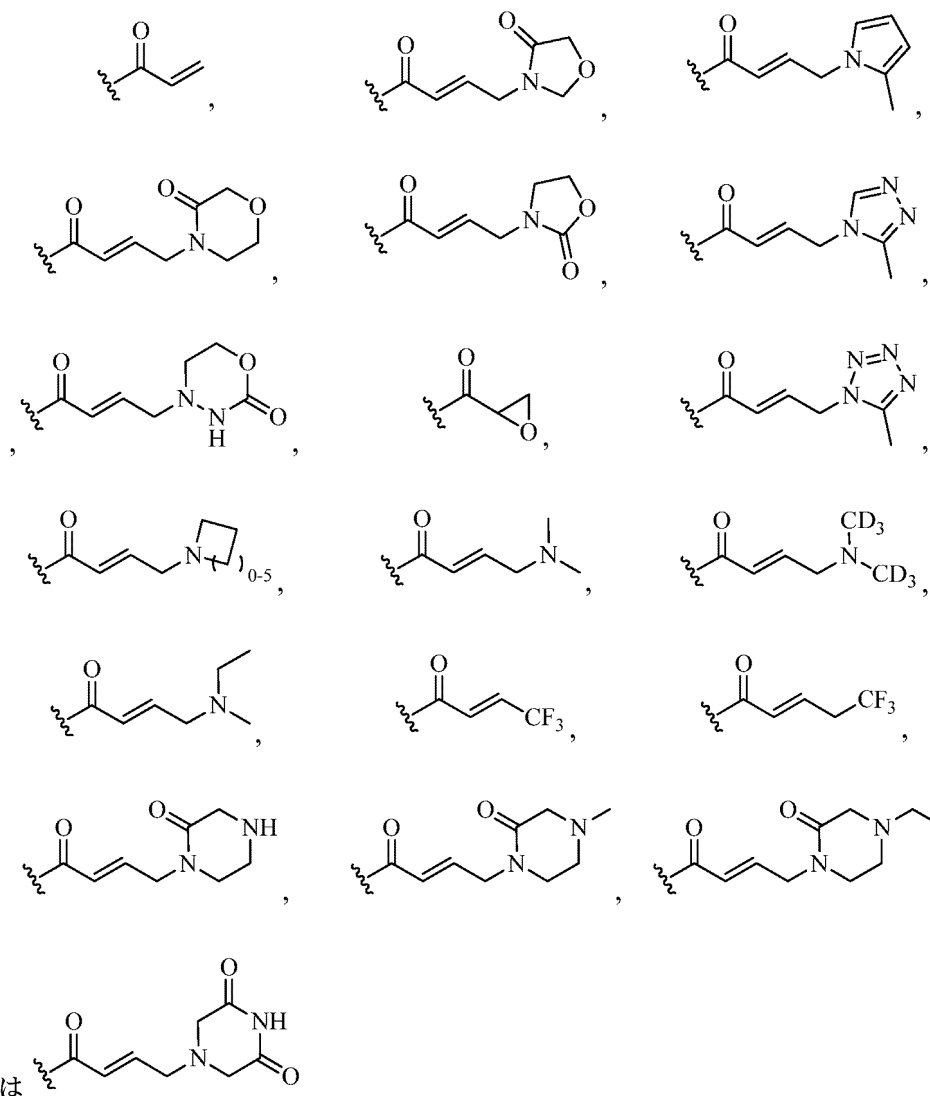
40

である、構成 7 0 ~ 8 3 のいずれか一項記載の化合物。

(構成 8 5)

R^1 が、

(化 4 2)



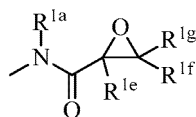
から選択される、構成 8 4 記載の化合物。

30

(構成 8 6)

R^1 が、 $-N^{1a}C(O)CR^{1e}=CR^{1f}CR^{1g}$ 又は

(化 4 3)



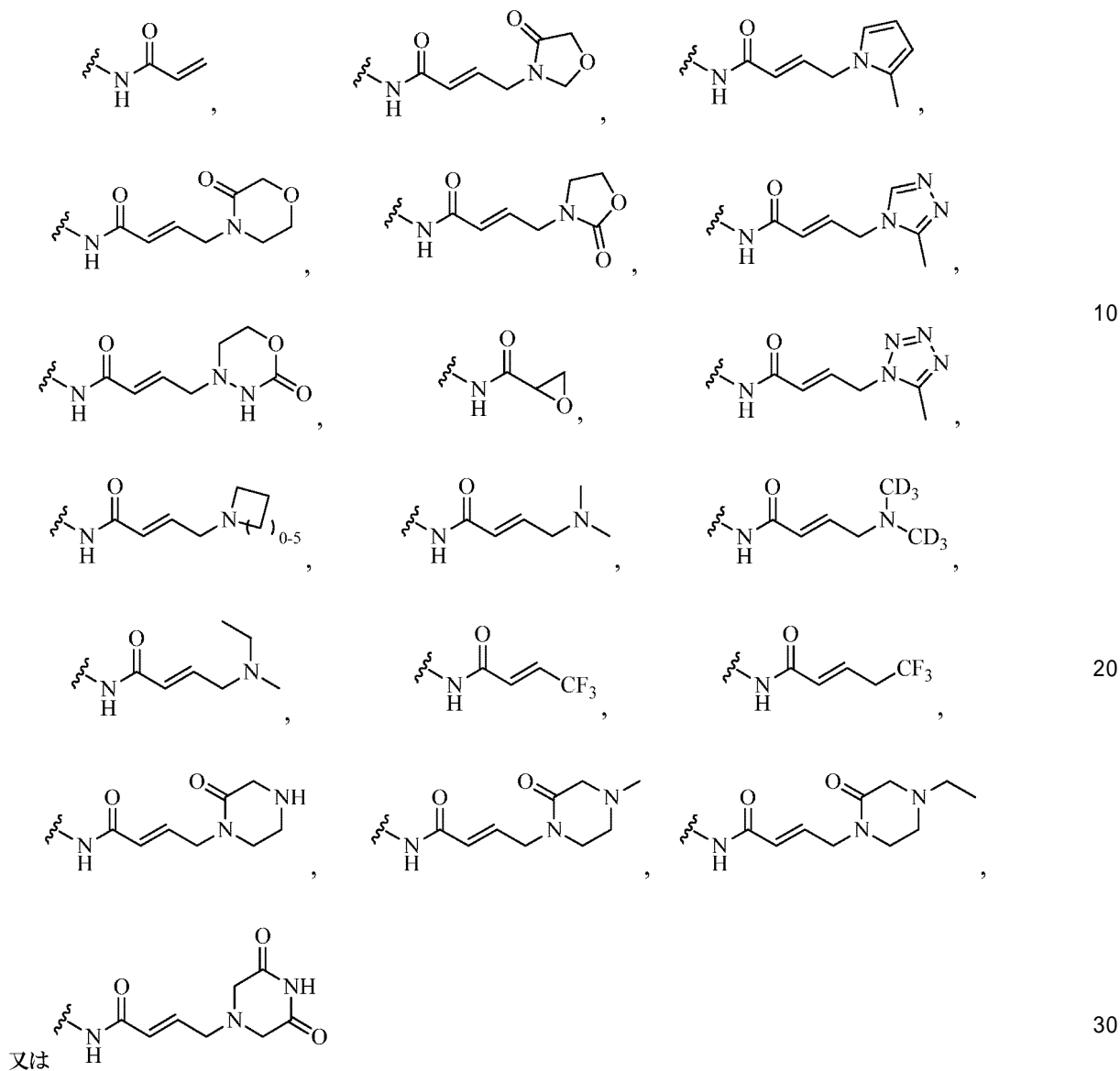
である、構成 7 0 ~ 8 3 のいずれか一項記載の化合物。

(構成 8 7)

R^1 が

(化 4 4)

40



から選択される、構成 8 6 記載の化合物。

(構成 8 8)

R^2 が、それぞれ、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルである、構成 7 0 ~ 8 7 のいずれか一項記載の化合物

。

(構成 8 9)

R^2 が、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている6員~10員の単環式又は二環式のアリールである、構成 8 8 記載の化合物。

(構成 9 0)

R^2 が、N、O、及びSから選択される1~4つのヘテロ原子を含み、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている、5員~10員の単環式又は二環式のヘテロアリールである、構成 8 8 記載の化合物。

(構成 9 1)

R^2 が、N、O、及びSから選択される1~4つのヘテロ原子を含み、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている、5員~10員の単環式又は二環式の複素環である、構成 8 8 記載の化合物。

(構成 9 2)

R^2 が、それぞれ、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている、フェニル、ピリジニ

10

20

30

40

50

ル、ピリダジニル、ベンゾ[c][1,2,5]オキソジアゾリル、又はベンゾ[c][1,2,5]チオジアゾリルである、構成 8 8 記載の化合物。

(構成 9 3)

R^4 が水素である、構成 7 0 ~ 9 2 のいずれか一項記載の化合物。

(構成 9 4)

R^6 が水素である、構成 7 0 ~ 9 3 のいずれか一項記載の化合物。

(構成 9 5)

R^6 が $-OR^{6a}$ であり、ここで、 R^{5a} が、それぞれ、1つ以上の置換基Qにより任意に置換されている、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルである、構成 7 0 ~ 9 3 のいずれか一項記載の化合物。

10

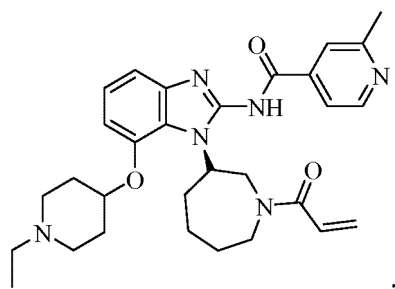
(構成 9 6)

ZがNHである、構成 7 0 ~ 9 5 のいずれか一項記載の化合物。

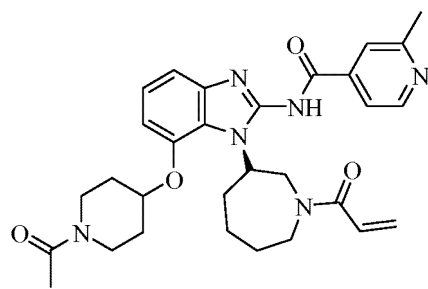
(構成 9 7)

下記から選択される化合物:

(化 4 5)

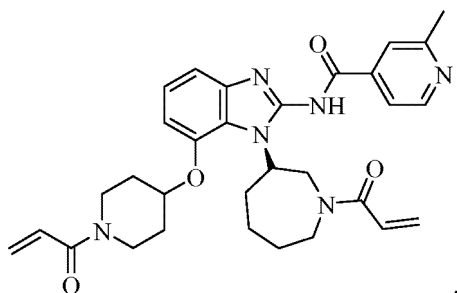


A1

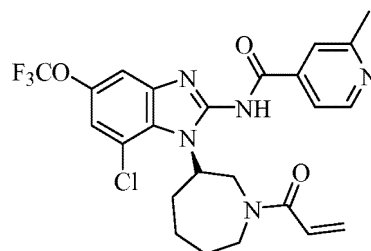


A2

20

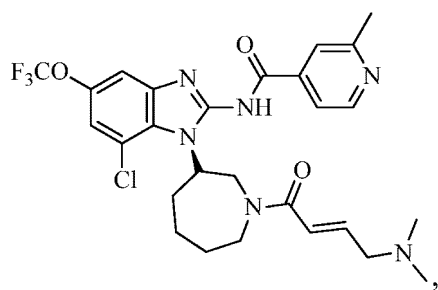
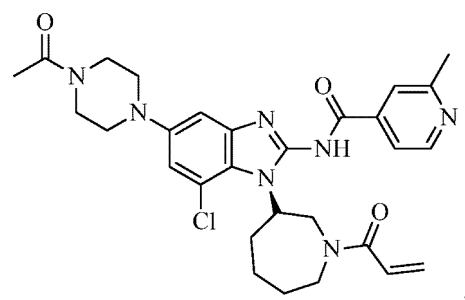
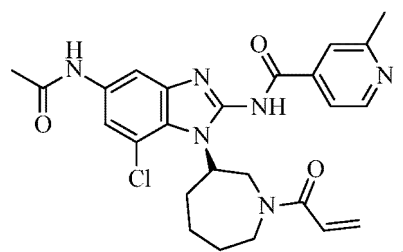
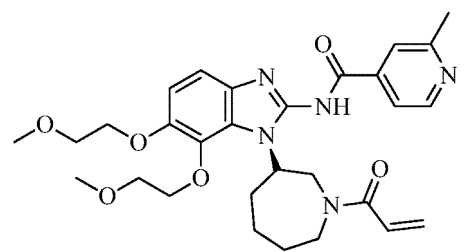
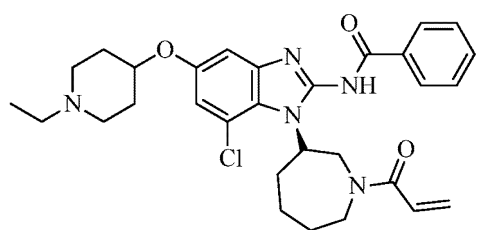
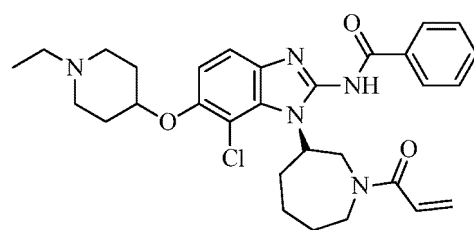
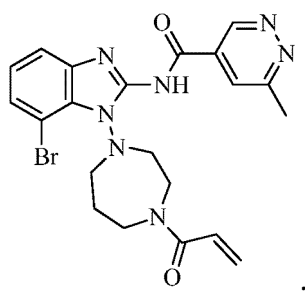
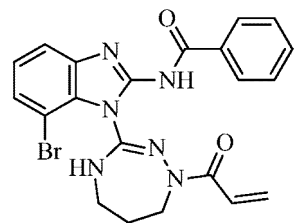
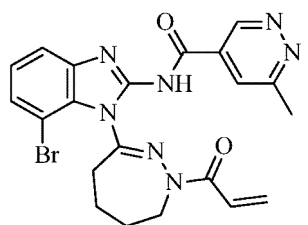


A3



A4

30

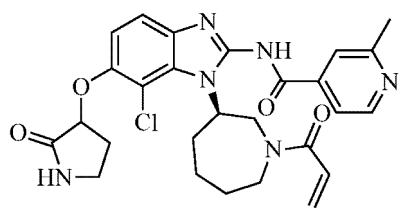
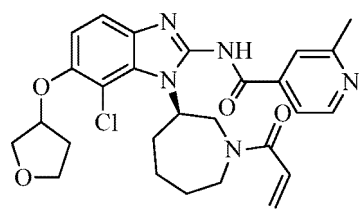
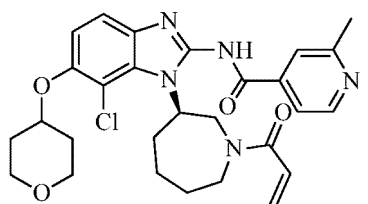
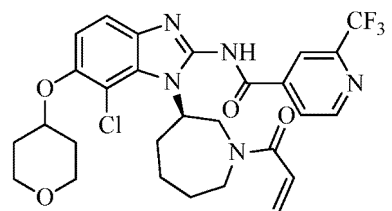
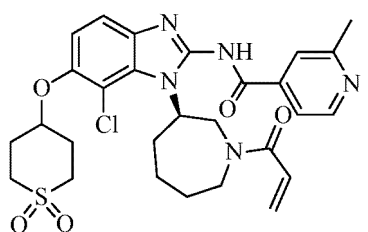
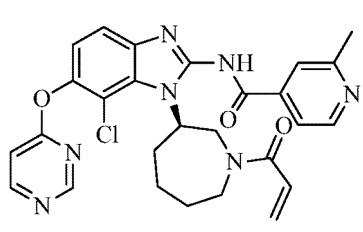
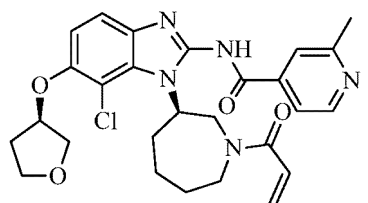
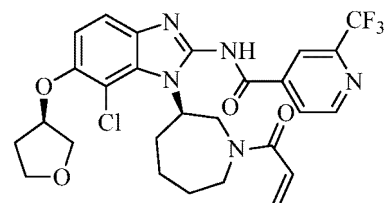
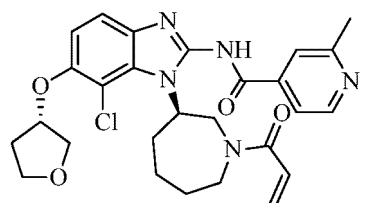
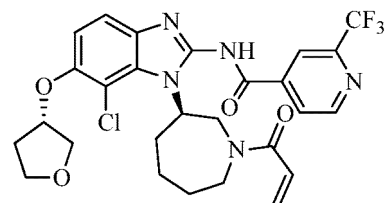
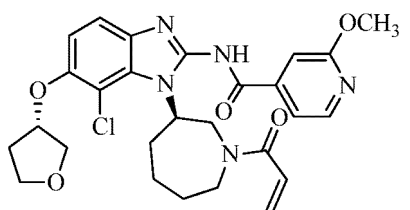
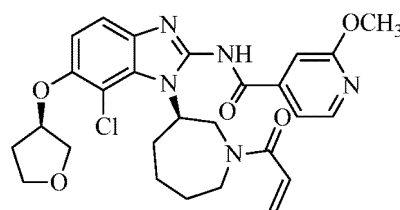
**A5****A6****A7****A8****A9****A10****A11****A12****A13**

10

20

30

40

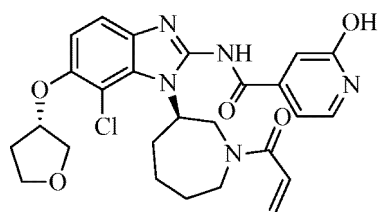
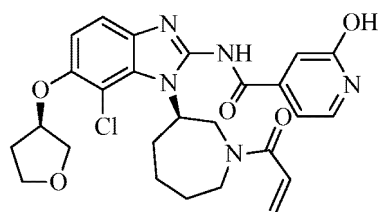
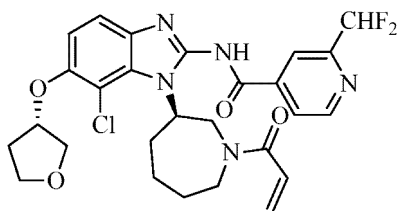
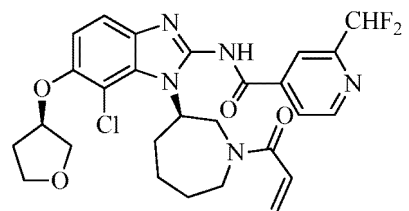
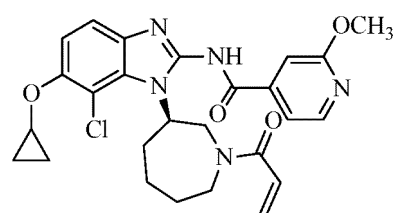
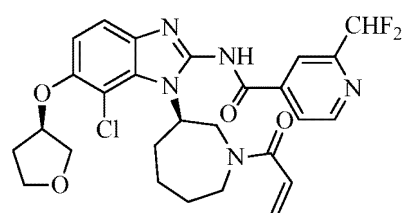
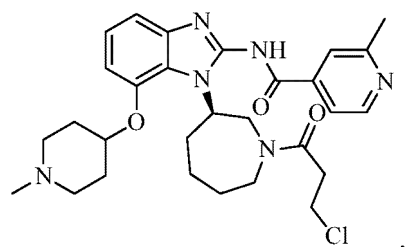
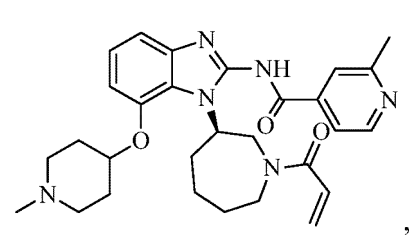
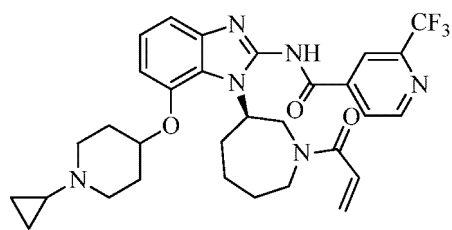
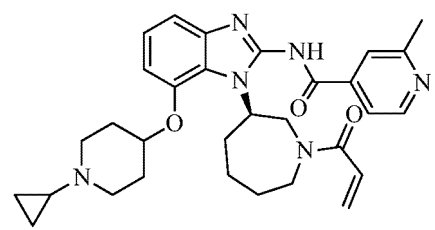
**C1****C2****C3****C4****C5****C6****C7****C8****C9****C10****C11****C12**

10

20

30

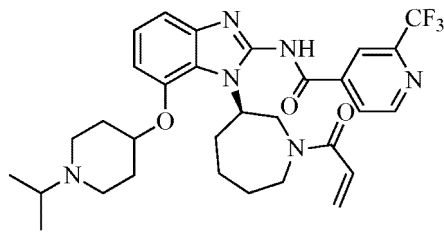
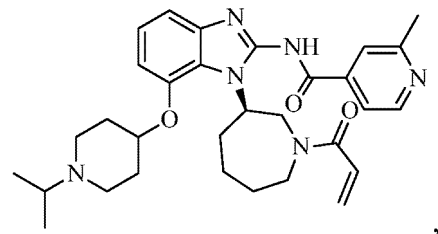
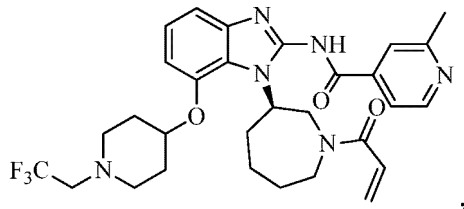
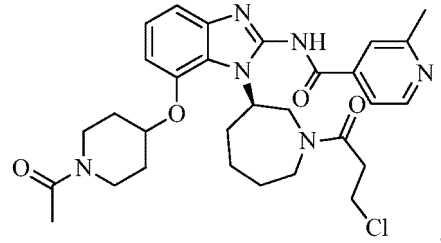
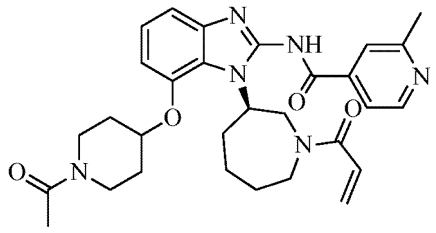
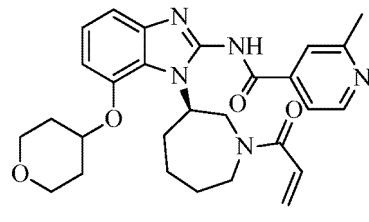
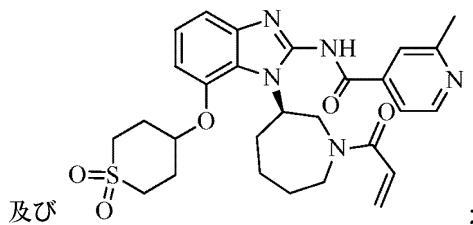
40

**C13****C14****C15****C16****C17****C18****D1****D2****D3****D4**

10

20

30

**D5****D6****D7****D8****D9****D10****D11**

並びにその単一のエナンチオマー、ラセミ混合物、ジアステレオマーの混合物、及び同位体変種；並びにその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、及びプロドラッグ。

(構成 9 8)

構成 1 ~ 9 7 のいずれか一項記載の化合物及び医薬として許容し得る賦形剤を含む医薬組成物。

(構成 9 9)

前記組成物が、経口、鼻腔内、気管支、又は局所投与のために製剤される、構成 9 8 記載の医薬組成物。

(構成 1 0 0)

前記組成物が単一の剤形として製剤される、構成 9 8 又は 9 9 記載の医薬組成物。

(構成 1 0 1)

前記組成物が、経口、非経口、鼻腔内、呼吸器、経肺、又は静脈内剤形として製剤される、構成 9 8 ~ 1 0 0 のいずれか一項記載の医薬組成物。

(構成 1 0 2)

前記医薬組成物が経口剤形である、構成 1 0 1 記載の医薬組成物。

(構成 1 0 3)

前記経口剤形が、錠剤又はカプセル剤である、構成 1 0 2 記載の医薬組成物。

(構成 1 0 4)

10

20

30

40

50

<u>第二の治療剤をさらに含む、構成 98 ~ 103 のいずれか一項記載の医薬組成物。</u>	
<u>(構成 105)</u>	
<u>対象におけるERBB媒介性の病態、障害、又は疾患の1つ以上の症状を治療し、予防し、又は寛解させる方法であって、該対象に、構成 1 ~ 97 のいずれか一項記載の化合物又は構成 98 ~ 104 のいずれか一項記載の医薬組成物を投与することを含む、前記方法。</u>	
<u>(構成 106)</u>	
<u>前記ERBB媒介性の病態、障害、又は疾患が増殖性疾患である、構成 105 記載の方法。</u>	
<u>(構成 107)</u>	
<u>対象における増殖性疾患(a proliferative or disease)の1つ以上の症状を治療し、予防し、又は寛解させる方法であって、該対象に、構成 1 ~ 97 のいずれか一項記載の化合物又は構成 98 ~ 104 のいずれか一項記載の医薬組成物を投与することを含む、前記方法。</u>	10
<u>(構成 108)</u>	
<u>前記増殖性疾患が癌である、構成 106 又は 107 記載の方法。</u>	
<u>(構成 109)</u>	
<u>前記癌が薬剤耐性である、構成 108 記載の方法。</u>	
<u>(構成 110)</u>	
<u>前記癌がERBBバリエントを含む、構成 108 又は 109 記載の方法。</u>	
<u>(構成 111)</u>	
<u>前記ERBBバリエントがEGFRバリエントである、構成 110 記載の方法。</u>	20
<u>(構成 112)</u>	
<u>前記EGFRバリエントが、689、700、709、715、719、720、746-759、761-765、767-775、783、784、790、796、826、839、846、858、861、及び863のアミノ酸位置で、1つ以上の欠失、挿入、又は置換を含む、構成 111 記載の方法。</u>	
<u>(構成 113)</u>	
<u>前記EGFRバリエントが、719、746-751、790、及び858のアミノ酸位置で、1つ以上の欠失、挿入、又は置換を含む、構成 111 記載の方法。</u>	
<u>(構成 114)</u>	
<u>前記EGFRバリエントが、G719C、G719S、G719A、E746-A750、E746-T751、E746-A750(ins RP)、D761-E762(ins EAFQ)、S768-D770(dup SVD)、V769-D770(ins ASV)、D770-N771(ins SVQ)、P772-H773(ins PR)、H773-V774(ins NPH)、H773-V774(ins H)、H773-V774(ins PH)、及び H773-V774(ins GNPH)、T790M、並びに L858Rからそれぞれ独立に選択される、1、2、又はそれ以上の欠失、挿入、及び/又は置換を含む、構成 111 記載の方法。</u>	30
<u>(構成 115)</u>	
<u>前記EGFRバリエントが、T790M、L858R、又はこれらの組み合わせを含む、構成 111 記載の方法。</u>	
<u>(構成 116)</u>	
<u>前記ERBBバリエントがHER2バリエントである、構成 110 記載の方法。</u>	
<u>(構成 117)</u>	
<u>前記HER2が癌中で過剰発現されている、構成 108 ~ 116 のいずれか一項記載の方法。</u>	40
<u>(構成 118)</u>	
<u>前記癌が、EGFR阻害剤に耐性である、構成 108 ~ 117 のいずれか一項記載の方法。</u>	
<u>(構成 119)</u>	
<u>前記癌が、アファチニブ、カネルチニブ、ダコミチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、イコチニブ、ラパチニブ、ネラチニブ、ペリチニブ、バルリチニブ、又はこれらの組み合わせに耐性である、構成 118 記載の方法。</u>	
<u>(構成 120)</u>	
<u>前記癌が、膀胱癌、脳腫瘍、乳癌、口及び喉の癌、大腸癌、肺癌、又は脾臓癌、前立腺</u>	50

癌、胃癌、又は子宮癌である、構成 1 0 8 ~ 1 1 9 のいずれか一項記載の方法。

(構成 1 2 1)

前記癌が肺癌である、構成 1 2 0 記載の方法。

(構成 1 2 2)

前記癌が非小細胞肺癌である、構成 1 2 0 記載の方法。

(構成 1 2 3)

前記癌が、再発性又は不応性である、構成 1 0 8 ~ 1 2 2 のいずれか一項記載の方法。

(構成 1 2 4)

前記対象がヒトである、構成 1 0 5 ~ 1 2 3 のいずれか一項記載の方法。

(構成 1 2 5)

細胞の成長を阻害する方法であって、該細胞を、構成 1 ~ 9 7 のいずれか一項記載の化合物と接触させることを含む、前記方法。

(構成 1 2 6)

前記細胞が癌細胞である、構成 1 2 5 記載の方法。

(構成 1 2 7)

前記細胞がERBBバリエントを含む、構成 1 2 5 又は 1 2 6 記載の方法。

(構成 1 2 8)

前記ERBBバリエントがEGFRバリエントである、構成 1 2 7 記載の方法。

(構成 1 2 9)

前記EGFRバリエントが、689、700、709、715、719、720、746-759、761-765、767-775、783、784、790、796、826、839、846、858、861、及び863のアミノ酸位置で、1つ以上の欠失、挿入、又は置換を含む、構成 1 2 8 記載の方法。

(構成 1 3 0)

前記EGFRバリエントが、719、746-751、790、及び858のアミノ酸位置で、1つ以上の欠失、挿入、又は置換を含む、構成 1 2 8 記載の方法。

(構成 1 3 1)

前記EGFRバリエントが、G719C、G719S、G719A、E746-A750、E746-T751、E746-A750(ins RP)、D761-E762(ins EAFQ)、S768-D770(dup SVD)、V769-D770(ins ASV)、D770-N771(ins SVQ)、P772-H773(ins PR)、H773-V774(ins NPH)、H773-V774(ins H)、H773-V774(ins PH)、及び H773-V774(ins GNPH)、T790M、並びにL858Rからそれぞれ独立に選択される、1、2、又はそれ以上の欠失、挿入、及び/又は置換を含む、構成 1 2 8 記載の方法。

(構成 1 3 2)

前記EGFRバリエントが、T790M、L858R、又はこれらの組み合わせを含む、構成 1 2 8 記載の方法。

(構成 1 3 3)

ERBBの活性を調節する方法であって、該ERBBを、構成 1 ~ 9 7 のいずれか一項記載の化合物と接触させることを含む、前記方法。

(構成 1 3 4)

前記ERBBがERBBバリエントである、構成 1 3 3 記載の方法。

(構成 1 3 5)

前記ERBBバリエントがEGFRバリエントである、構成 1 3 4 記載の方法。

(構成 1 3 6)

前記EGFRバリエントが、689、700、709、715、719、720、746-759、761-765、767-775、783、784、790、796、826、839、846、858、861、及び863のアミノ酸位置で、1つ以上の欠失、挿入、又は置換を含む、構成 1 3 5 記載の方法。

(構成 1 3 7)

前記EGFRバリエントが、719、746-751、790、及び858のアミノ酸位置で、1つ以上の欠失、挿入、又は置換を含む、構成 1 3 5 記載の方法。

(構成 1 3 8)

10

20

30

40

50

前記EGFRバリエントが、G719C、G719S、G719A、E746-A750、E746-T751、E746-A750(ins RP)、D761-E762(ins EAFQ)、S768-D770(dup SVD)、V769-D770(ins ASV)、D770-N771(ins SVQ)、P772-H773(ins PR)、H773-V774(ins NPH)、H773-V774(ins H)、H773-V774(ins PH)、及びH773-V774(ins GNPH)、T790M、並びにL858Rからそれぞれ独立に選択される、1、2、又はそれ以上の欠失、挿入、及び/又は置換を含む、構成135記載の方法。

(構成139)

前記EGFRバリエントが、T790M、L858R、又はこれらの組み合わせを含む、構成135記載の方法。

 フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I		
A 6 1 K	9/20	(2006.01)	A 6 1 K	9/20	
A 6 1 K	9/48	(2006.01)	A 6 1 K	9/48	
A 6 1 K	45/00	(2006.01)	A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
			A 6 1 P	43/00	1 1 1

(56)参考文献 国際公開第2013/184757(WO,A1)
 国際公開第2014/036016(WO,A1)
 国際公開第2013/184766(WO,A1)
 国際公開第2013/074518(WO,A1)
 特表2013-511378(JP,A)
 特表2002-522431(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl.,DB名)

C 0 7 D
 A 6 1 K
 A 6 1 P
 C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)