(19)日本国特許庁(JP)　(12)公開特許公報(A)　(11)特許出願公開番号
特開2017-186385
(P2017-186385A)
(43)公開日　平成29年10月12日(2017.10.12)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
A61K 31/4965	(2006.01)	A61K	31/4965		4C084
A61P 35/00	(2006.01)	A61P	35/00		4C086
A61K 45/00	(2006.01)	A61K	45/00		4C206
A61P 43/00	(2006.01)	A61P	43/00	121	
A61K 31/497	(2006.01)	A61K	31/497		

審査請求 有　請求項の数 1　ＯＬ　外国語出願　（全 66 頁）　最終頁に続く

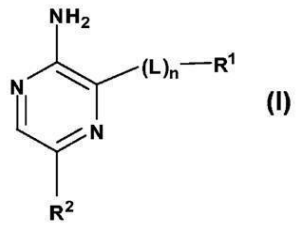
(21)出願番号　特願2017-143696 (P2017-143696)
(22)出願日　平成29年7月25日 (2017.7.25)
(62)分割の表示　特願2015-504748 (P2015-504748)の分割
原出願日　平成25年4月5日 (2013.4.5)
(31)優先権主張番号　61/620,717
(32)優先日　平成24年4月5日 (2012.4.5)
(33)優先権主張国　米国 (US)

(71)出願人　598032106
バーテックス　ファーマシューティカルズ　インコーポレイテッド
ＶＥＲＴＥＸ　ＰＨＡＲＭＡＣＥＵＴＩＣＡＬＳ　ＩＮＣＯＲＰＯＲＡＴＥＤ
アメリカ合衆国　マサチューセッツ　０２２１０，　ボストン，　ノーザン　アベニュー　５０
(74)代理人　100078282
弁理士　山本　秀策
(74)代理人　100113413
弁理士　森下　夏樹

最終頁に続く

(54)【発明の名称】ＡＴＲキナーゼの阻害剤として有用な化合物及びそれらの併用療法

(57)【要約】
【課題】ＡＴＲキナーゼの阻害剤として有用な化合物及びそれらの併用療法を提供すること。
【解決手段】本発明は、ＡＴＲタンパク質キナーゼの阻害剤として有用な化合物、及びそれらの併用療法に関する。本発明は更に、本発明の化合物を含む製薬上許容される組成物、本発明の化合物を用いて様々な疾病、疾患、及び病状を治療する方法、本発明の化合物を調製するためのプロセス、本発明の化合物を調製するための中間体、並びに、生物学的及び病理学的現象におけるキナーゼの研究などのインビトロ用途における本化合物使用の方法、そのようなキナーゼによって媒介される細胞内シグナル変換経路の研究、並びに新たなキナーゼ阻害剤の比較評価に関する。本発明の化合物は式Ｉを有する：

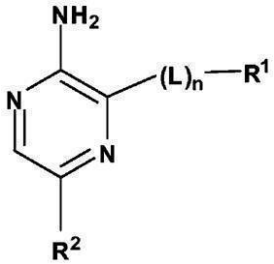


(I)

式中、変形例は、本明細書に定義される通りである。
【選択図】なし

【特許請求の範囲】
【請求項１】
明細書中に記載の発明。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
（関連出願の相互参照）
本発明は、米国特許法第１１９条（ｅ）項の下で、２０１２年４月５日出願の米国仮出願第６１／６２０，７１７号に対する利益を主張するものであり、その全内容は、参照により本明細書に組み込まれる。
【背景技術】
【０００２】
ＡＴＲ（「ＡＴＭ及びＲａｄ３関連物」）キナーゼは、ＤＮＡ損傷に対する細胞応答に関与するプロテインキナーゼである。ＡＴＲキナーゼはＡＴＭ（「毛細血管拡張性運動失調変異遺伝子」）キナーゼ及び数多くの他のタンパク質と協働して、ＤＮＡ損傷に対する細胞応答の調節を行う。これは一般にＤＮＡ損傷応答（「ＤＤＲ」）と呼ばれる。ＤＤＲはＤＮＡ修復を刺激し、生存を促進し、細胞周期チェックポイントの活性化により細胞周期進行を失速させることで修復の時間を稼ぐ。ＤＤＲがない場合、細胞はＤＮＡ損傷に対してより敏感になり、ＤＮＡ複製などの内因性細胞プロセスや、癌治療に一般的に使用される外因性ＤＮＡ損傷剤によって生じるＤＮＡ疾患によって容易に細胞死する。
【０００３】
健康な細胞は、ＤＤＲキナーゼＡＴＲを含むＤＮＡ修復用の様々なタンパク質の宿主に依存し得る。いくつかの場合において、これらのタンパク質は、機能的に冗長なＤＮＡ修復プロセスを活性化することによって、互いに補償することができる。一方、多くの癌細胞はいくつかのＤＮＡ修復プロセス（例えばＡＴＭシグナル伝達）における欠陥を内包しており、よって、ＡＴＲを含む無傷の残存ＤＮＡ修復タンパク質に対してより大きな依存性を呈する。
【０００４】
加えて、多くの癌細胞は活性化された腫瘍遺伝子を発現しているか、あるいは主な腫瘍抑制遺伝子を欠いており、これによりこれらの癌細胞はＤＮＡ複製の調節不全フェーズの影響を受けやすく、これによってＤＮＡ損傷が起こる。ＡＴＲは、ＤＮＡ複製の破壊に応答するＤＤＲの重要な構成要素とされている。その結果、これらの癌細胞は、健康な細胞に比べ、生存するためにＡＴＲ活性により依存的になる。したがってＡＴＲ阻害剤は、単独使用で、又はＤＮＡ損傷剤と組み合わせて使用することによって、癌治療に有用であり得る。これは、多くの癌細胞にとって、健康な正常細胞にとってよりも、細胞生存のためにＤＮＡ修復メカニズムが重要であり、ＡＴＲ阻害剤はこのＤＮＡ修復メカニズムをシャットダウンするからである。
【０００５】
実際に、ＡＴＲ機能の破壊（例えば遺伝子欠損により）は、ＤＮＡ損傷剤の不在下と存在下の両方において、癌細胞の死を促進することが示されている。このことは、ＡＴＲ阻害剤が単剤として、及び放射線療法又は遺伝子毒性化学療法に対する有効な増感剤としての両方において、有効であり得ることを示す。
ＡＴＲペプチドは、文献で知られている様々な方法を用いて発現させ分離することができる（例えば、Ｕｎｓａｌ－Ｋａｃｍａｚら、ＰＮＡＳ　９９：１０，ｐｐ６６７３～６６７８（２００２年5月１４日）、またＫｕｍａｇａｉら、Ｃｅｌｌ　１２４，ｐｐ９４３～９５５（２００６年3月１０日）、Ｕｎｓａｌ－Ｋａｃｍａｚら、Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　ａｎｄ　Ｃｅｌｌｕｌａｒ　Ｂｉｏｌｏｇｙ（２００４年2月）ｐ１２９２～１３００、及びＨａｌｌ－Ｊａｃｋｓｏｎら、Ｏｎｃｏｇｅｎｅ　１９９９，１８，６７０７～６７１３）を参照のこと）。
【先行技術文献】

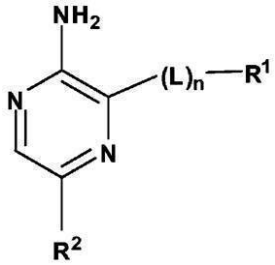
【非特許文献】
【０００６】
【非特許文献１】Ｕｎｓａｌ－Ｋａｃｍａｚら、ＰＮＡＳ　９９：１０，ｐｐ６６７３～６６７８（２００２年５月１４日）
【非特許文献２】Ｋｕｍａｇａｉら、Ｃｅｌｌ　１２４，ｐｐ９４３～９５５（２００６年３月１０日）
【非特許文献３】Ｕｎｓａｌ－Ｋａｃｍａｚら、Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　ａｎｄ　Ｃｅｌｌｕｌａｒ　Ｂｉｏｌｏｇｙ（２００４年２月）ｐ１２９２～１３００
【非特許文献４】Ｈａｌｌ－Ｊａｃｋｓｏｎら、Ｏｎｃｏｇｅｎｅ　１９９９，１８，６７０７～６７１３）
【発明の概要】
【発明が解決しようとする課題】
【０００７】
これらすべての理由から、単剤又は併用療法の一部のいずれかとして、癌治療用の強力かつ選択的なＡＴＲ阻害剤の開発の必要性が存在する。
【課題を解決するための手段】
【０００８】
本発明は、ＡＴＲプロテインキナーゼの阻害剤として有用な化合物に関する。本発明は更に、本発明の化合物を含む製薬上許容される組成物、本発明の化合物を用いて様々な疾病、疾患、及び病状を治療する方法、本発明の化合物を調製するためのプロセス、本発明の化合物を調製するための中間体、並びに、生物学的及び病理学的現象におけるキナーゼの研究などのインビトロ用途における本化合物使用の方法、そのようなキナーゼによって媒介される細胞内シグナル変換経路の研究、並びに新たなキナーゼ阻害剤の比較評価に関する。
【０００９】
本発明の化合物は、非常に効力のあるＡＴＲ阻害剤である。
本発明は、例えば、以下を提供する。
（項目１）
患者における癌を治療する方法であって、式Ｉの化合物：
【化４１】



Ｉ
又はその製薬上許容される塩を投与することを含み、式中、
Ｒ^{1}が、窒素、酸素、又は硫黄から独立して選択される０～４個のヘテロ原子を有する５～６員単環式アリール又はヘテロアリール環であって、前記単環式アリール又はヘテロアリール環が別の環に任意に融合して窒素、酸素、又は硫黄から独立して選択される０～６個のヘテロ原子を有する８～１０員二環式アリール又はヘテロアリール環を形成し、各Ｒ^{1}が、１～５個のＪ^{1}基で任意に置換され、
Ｒ^{2}が、窒素、酸素、又は硫黄から独立して選択される０～３個のヘテロ原子を有する５～６員単環式アリール又はヘテロアリール環であり、前記単環式アリール又はヘテロアリール環が別の環に任意に融合して窒素、酸素、又は硫黄から独立して選択される０～４個のヘテロ原子を有する８～１０員二環式アリール又はヘテロアリール環を形成し、各Ｒ^{2}が、１～５個のＪ^{2}基で任意に置換され、

Ｌが、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－又は－Ｃ（Ｏ）Ｎ（$Ｃ_{1～6}$アルキル）－であり、
ｎが、０又は１であり、
各$Ｊ^{1}$及び$Ｊ^{2}$が、独立して、ハロ、－ＣＮ、$－ＮＯ_{2}$、$－Ｖ^{1}－Ｒ$、又は$－（Ｖ^{2}）_{m}－Ｑ$であり、
$Ｖ^{1}$が、$Ｃ_{1～10}$脂肪族鎖であり、０～３個のメチレン単位が、Ｏ、ＮＲ”、Ｓ、Ｃ（Ｏ）、Ｓ（Ｏ）、又は$Ｓ（Ｏ）_{2}$と任意に独立して置換され、$Ｖ^{1}$が、１～６回発生の$Ｊ^{Ｖ1}$で任意に置換され、
$Ｖ^{2}$が、$Ｃ_{1～10}$脂肪族鎖であり、０～３個のメチレン単位が、Ｏ、ＮＲ”、Ｓ、Ｃ（Ｏ）、Ｓ（Ｏ）、又は$Ｓ（Ｏ）_{2}$と任意に独立して置換され、$Ｖ^{2}$が、１～６回発生の$Ｊ^{Ｖ2}$で任意に置換され、
ｍが、０又は１であり、
Ｑが、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される０～４個のヘテロ原子を有する３～８員飽和若しくは不飽和単環式環、又は窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される０～６個のヘテロ原子を有する９～１０員飽和若しくは不飽和二環式環であり、各Ｑが、０～５個の$Ｊ^{Ｑ}$で任意に置換され、
各$Ｊ^{Ｖ1}$又は$Ｊ^{Ｖ2}$が、独立して、ハロゲン、ＣＮ、$ＮＨ_{2}$、$ＮＯ_{2}$、$Ｃ_{1～4}$脂肪族、ＮＨ（$Ｃ_{1～4}$脂肪族）、Ｎ（$Ｃ_{1～4}$脂肪族）$_{2}$、ＯＨ、Ｏ（$Ｃ_{1～4}$脂肪族）、$ＣＯ_{2}Ｈ$、$ＣＯ_{2}$（$Ｃ_{1～4}$脂肪族）、Ｃ（Ｏ）$ＮＨ_{2}$、Ｃ（Ｏ）ＮＨ（$Ｃ_{1～4}$脂肪族）、Ｃ（Ｏ）Ｎ（$Ｃ_{1～4}$脂肪族）$_{2}$、ＮＨＣＯ（$Ｃ_{1～4}$脂肪族）、Ｎ（$Ｃ_{1～4}$脂肪族）ＣＯ（$Ｃ_{1～4}$脂肪族）、$ＳＯ_{2}$（$Ｃ_{1～4}$脂肪族）、$ＮＨＳＯ_{2}$（$Ｃ_{1～4}$脂肪族）、又はＮ（$Ｃ_{1～4}$脂肪族）$ＳＯ_{2}$（$Ｃ_{1～4}$脂肪族）であり、前記$Ｃ_{1～4}$脂肪族が、ハロで任意に置換され、
Ｒが、Ｈ又は$Ｃ_{1～6}$脂肪族であり、前記$Ｃ_{1～6}$脂肪族が、１～４回発生の$ＮＨ_{2}$、ＮＨ（$Ｃ_{1～4}$脂肪族）、Ｎ（$Ｃ_{1～4}$脂肪族）$_{2}$、ハロゲン、$Ｃ_{1～4}$脂肪族、ＯＨ、Ｏ（$Ｃ_{1～4}$脂肪族）、$ＮＯ_{2}$、ＣＮ、$ＣＯ_{2}Ｈ$、$ＣＯ_{2}$（$Ｃ_{1～4}$脂肪族）、ＣＯ（$Ｃ_{1～4}$脂肪族）、Ｏ（ハロ$Ｃ_{1～4}$脂肪族）、又はハロ$Ｃ_{1～4}$脂肪族で任意に置換され、
各$Ｊ^{Ｑ}$が、独立して、ハロ、オキソ、ＣＮ、$ＮＯ_{2}$、Ｘ－Ｒ、又は$－（Ｘ）_{p}－Ｑ^{4}$であり、
ｐが、０又は１であり、
Ｘが、$Ｃ_{1～10}$脂肪族であり、前記$Ｃ_{1～6}$脂肪族の１～３個のメチレン単位が、－ＮＲ、－Ｏ－、－Ｓ－、Ｃ（Ｏ）、Ｓ（Ｏ）$_{2}$、又はＳ（Ｏ）と任意に置換され、Ｘが、１～４回発生の$ＮＨ_{2}$、ＮＨ（$Ｃ_{1～4}$脂肪族）、Ｎ（$Ｃ_{1～4}$脂肪族）$_{2}$、ハロゲン、$Ｃ_{1～4}$脂肪族、ＯＨ、Ｏ（$Ｃ_{1～4}$脂肪族）、$ＮＯ_{2}$、ＣＮ、ＣＯ（$Ｃ_{1～4}$脂肪族）、$ＣＯ_{2}Ｈ$、$ＣＯ_{2}$（$Ｃ_{1～4}$脂肪族）、Ｃ（Ｏ）$ＮＨ_{2}$、Ｃ（Ｏ）ＮＨ（$Ｃ_{1～4}$脂肪族）、Ｃ（Ｏ）Ｎ（$Ｃ_{1～4}$脂肪族）$_{2}$、ＳＯ（$Ｃ_{1～4}$脂肪族）、$ＳＯ_{2}$（$Ｃ_{1～4}$脂肪族）、$ＳＯ_{2}ＮＨ$（$Ｃ_{1～4}$脂肪族）、$ＳＯ_{2}Ｎ$（$Ｃ_{1～4}$脂肪族）$_{2}$、ＮＨＣ（Ｏ）（$Ｃ_{1～4}$脂肪族）、Ｎ（$Ｃ_{1～4}$脂肪族）Ｃ（Ｏ）（$Ｃ_{1～4}$脂肪族）で任意に独立して置換され、前記$Ｃ_{1～4}$脂肪族が、１～３回発生のハロで任意に置換され、
$Ｑ^{4}$が、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される０～４個のヘテロ原子を有する３～８員飽和若しくは不飽和単環式環、又は窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される０～６個のヘテロ原子を有する８～１０員飽和若しくは不飽和二環式環であり、各$Ｑ^{4}$が、１～５個の$Ｊ^{Ｑ4}$で任意に置換され、
$Ｊ^{Ｑ4}$が、ハロ、ＣＮ、又は$Ｃ_{1～4}$アルキルであり、最大２個のメチレン単位が、Ｏ、ＮＲ＊、Ｓ、Ｃ（Ｏ）、Ｓ（Ｏ）、又はＳ（Ｏ）$_{2}$と任意に置換され、
Ｒが、Ｈ又は$Ｃ_{1～4}$アルキルであり、前記$Ｃ_{1～4}$アルキルが、１～４個のハロで任意に置換され、
Ｒ’、Ｒ”、及びＲ＊が各々独立して、Ｈ、$Ｃ_{1～4}$アルキルであるか、又は不在であり、前記$Ｃ_{1～4}$アルキルが、１～４個のハロで任意に置換され、
前記癌が、ＡＴＭシグナル伝達経路及び／又は塩基除去修復に１つ以上の欠陥を有する

、方法。
（項目２）
前記癌が、塩基除去修復タンパク質に欠陥を有する、項目１に記載の方法。
（項目３）
前記塩基除去修復タンパク質が、ＵＮＧ、ＳＭＵＧ１、ＭＢＤ４、ＴＤＧ、ＯＧＧ１、ＭＹＨ、ＮＴＨ１、ＭＰＧ、ＮＥＩＬ１、ＮＥＩＬ２、ＮＥＩＬ３（ＤＮＡグリコシラーゼ）；ＡＰＥ１、ＡＰＥＸ２（ＡＰエンドヌクレアーゼ）；ＬＩＧ１、ＬＩＧ３（ＤＮＡリガーゼＩ及びＩＩＩ）；ＸＲＣＣ１（ＬＩＧ３付属物）；ＰＮＫ、ＰＮＫＰ（ポリヌクレオチドキナーゼ及びホスファターゼ）；ＰＡＲＰ１、ＰＡＲＰ２（ポリ（ＡＤＰリボース）ポリメラーゼ）；ＰｏｌＢ、ＰｏｌＧ（ポリメラーゼ）；ＦＥＮ１（エンドヌクレアーゼ）；又はアプラタキシンである、項目２に記載の方法。
（項目４）
前記塩基除去修復タンパク質が、ＰＡＲＰ１、ＰＡＲＰ２、又はＰｏｌＢである、項目３に記載の方法。
（項目５）
前記塩基除去修復タンパク質が、ＰＡＲＰ１又はＰＡＲＰ２である、項目４に記載の方法。
（項目６）
前記患者に追加治療薬を投与することを更に含み、前記追加治療薬が、塩基除去修復タンパク質を阻害又は調節する、項目１～５のいずれか一項に記載の方法。
（項目７）
前記癌がＡＴＭシグナル伝達経路に欠陥を有し、前記欠陥が、ＭＣＰＨ１／ＢＲＩＴ１、ＣＴＩＰ、又はＳＭＣ１のうちの１つ以上の変化した発現又は活性である、項目１～６のいずれか一項に記載の方法。
（項目８）
患者における癌を治療する方法であって、前記患者に式Ｉの化合物：
【化４２】



Ｉ
又はその製薬上許容される塩と（式中、変形例が項目１に定義される通りである）、
塩基除去修復タンパク質を阻害又は調節する追加治療薬と、を投与することを含む、方法。
（項目９）
前記塩基除去修復タンパク質が、ＵＮＧ、ＳＭＵＧ１、ＭＢＤ４、ＴＤＧ、ＯＧＧ１、ＭＹＨ、ＮＴＨ１、ＭＰＧ、ＮＥＩＬ１、ＮＥＩＬ２、ＮＥＩＬ３（ＤＮＡグリコシラーゼ）；ＡＰＥ１、ＡＰＥＸ２（ＡＰエンドヌクレアーゼ）；ＬＩＧ１、ＬＩＧ３（ＤＮＡリガーゼＩ及びＩＩＩ）；ＸＲＣＣ１（ＬＩＧ３付属物）；ＰＮＫ、ＰＮＫＰ（ポリヌクレオチドキナーゼ及びホスファターゼ）；ＰＡＲＰ１、ＰＡＲＰ２（ポリ（ＡＤＰ－リボース）ポリメラーゼ）；ＰｏｌＢ、ＰｏｌＧ（ポリメラーゼ）；ＦＥＮ１（エンドヌクレアーゼ）；又はアプラタキシンから選択される、項目６～８のいずれか一項に記載の方法。
（項目１０）
前記塩基除去修復タンパク質が、ＰＡＲＰ１、ＰＡＲＰ２、又はＰｏｌＢから選択され

る、項目９に記載の方法。
（項目１１）
前記塩基除去修復タンパク質が、ＰＡＲＰ１又はＰＡＲＰ２から選択される、項目１０に記載の方法。
（項目１２）
前記治療薬が、オラパリブ（別名ＡＺＤ２２８１又はＫＵ－００５９４３６）、イニパリブ（別名ＢＳＩ－２０１又はＳＡＲ２４０５５０）、ベリパリブ（別名ＡＢＴ－８８８）、ルカパリブ（別名ＰＦ－０１３６７３３８）、ＣＥＰ－９７２２、ＩＮＯ－１００１、ＭＫ－４８２７、Ｅ７０１６、ＢＭＮ６７３、又はＡＺＤ２４６１から選択される、項目６～８のいずれか一項に記載の方法。
（項目１３）
前記治療薬が、ベリパリブ（別名ＡＢＴ－８８８）又はルカパリブである、項目１２に記載の方法。
（項目１４）
前記患者にＤＮＡ損傷剤から選択される追加治療薬を投与することを更に含み、前記追加治療薬が、治療される疾患に適切であり、前記追加治療薬が、単回剤形として前記化合物と一緒に、又は複数回剤形の一部として前記化合物とは別々に投与される、項目１～１３のいずれか一項に記載の方法。
（項目１５）
前記ＤＮＡ損傷剤が、化学療法又は放射線治療から選択される、項目１４に記載の方法。
（項目１６）
前記ＤＮＡ損傷剤が、電離放射線、放射線様作用薬ネオカルチノスタチン、白金酸塩剤、トポイソメラーゼＩ阻害薬、トポイソメラーゼＩＩ阻害薬、代謝拮抗薬、アルキル化剤、スルホン酸アルキル、又は抗生物質から選択される、項目１４に記載の方法。
（項目１７）
前記ＤＮＡ損傷剤が、電離放射線、白金酸塩剤、トポイソメラーゼＩ阻害薬、トポイソメラーゼＩＩ阻害薬、代謝拮抗薬、アルキル化剤、又はスルホン酸アルキルから選択される、項目１６に記載の方法。
（項目１８）
前記ＤＮＡ損傷剤が、電離放射線、白金酸塩剤、トポイソメラーゼＩ阻害薬、トポイソメラーゼＩＩ阻害薬、又は抗生物質から選択される、項目１６に記載の方法。
（項目１９）
前記白金酸塩剤が、シスプラチン、オキサリプラチン、カルボプラチン、ネダプラチン、ロバプラチン、四硝酸トリプラチン、ピコプラチン、サトラプラチン、ＰｒｏＬｉｎｄａｃ、及びアロプラチンから選択され、前記トポイソメラーゼＩ阻害薬が、カンポトテシン、トポテカン、イリノテカン／ＳＮ３８、ルビテカン、及びベロテカンから選択され、前記トポイソメラーゼＩＩ阻害薬が、エトポシド、ダウノルビシン、ドキソルビシン、アクラルビシン、エピルビシン、イダルビシン、アムルビシン、ピラルビシン、バルルビシン、ゾルビシン、及びテニポシドから選択され、前記代謝拮抗薬が、アミノプテリン、メトトレキサート、ペメトレキセド、ラルチトレキセド、ペントスタチン、クラドリビン、クロファラビン、フルダラビン、チオグアニン、メルカプトプリン、フルオロウラシル、カペシタビン、テガフール、カルモフール、フロクスリジン、シタラビン、ゲムシタビン、アザシチジン、及びヒドロキシウレアから選択され、前記アルキル化剤が、メクロレタミン、シクロホスファミド、イホスファミド、トロフォスファミド、クロラムブシル、メルファラン、プレドニムスチン、ベンダムスチン、ウラムスチン、エストラムスチン、カルムスチン、ロムスチン、セムスチン、フォテムスチン、ニムスチン、ラニムスチン、ストレプトゾシン、ブスルファン、マンノスルファン、トレオスルファン、カルボクオン、チオテパ、トリアジクオン、トリエチレンメラミン、プロカルバジン、ダカルバジン、テモゾロミド、アルトレタミン、ミトブロニトール、アクチノマイシン、ブレオマイシン、

ミトマイシン、及びプリカマイシンから選択される、項目１７に記載の方法。
（項目２０）
前記白金酸塩剤が、シスプラチン、オキサリプラチン、カルボプラチン、ネダプラチン、又はサトラプラチンから選択され、前記トポイソメラーゼＩ阻害剤が、カンポトテシン、トポテカン、イリノテカン／ＳＮ３８、ルビテカンから選択され、前記トポイソメラーゼＩＩ阻害剤が、エトポシドから選択され、前記代謝拮抗薬が、メトトレキサート、ペメトレキセド、チオグアニン、フルダラビン、シタラビン、ゲムシタビン、６－メルカプトプリン、又は５－フルオロウラシルから選択され、前記アルキル化剤が、ナイトロジェンマスタード、ニトロソウレア、トリアゼン、スルホン酸アルキル、プロカルバジン、又はアジリジンから選択され、前記抗生物質が、ヒドロキシウレア、アントラサイクリン、アントラセンジオン、又はストレプトミセス系から選択される、項目１７に記載の方法。
（項目２１）
前記ＤＮＡ損傷剤が白金酸塩剤である、項目１６～２０のいずれか一項に記載の方法。
（項目２２）
前記ＤＮＡ損傷剤がシスプラチンから選択される白金酸塩剤である、項目２１に記載の方法。
（項目２３）
前記ＤＮＡ損傷剤がカルボプラチンから選択される白金酸塩剤である、項目２１に記載の方法。
（項目２４）
前記ＤＮＡ損傷剤が電離放射線である、項目１６に記載の方法。
（項目２５）
前記ＤＮＡ損傷剤がゲムシタビンから選択される代謝拮抗薬である、項目１６に記載の方法。
（項目２６）
前記ＤＮＡ損傷剤が電離放射線である、項目１６に記載の方法。
（項目２７）
前記ＤＮＡ損傷剤が、カンプトセシン、トポテカン、イリノテカン／ＳＮ３８、ルビテカン、又はベロテカンから選択されるトポイソメラーゼＩ阻害剤である、項目１６に記載の方法。
（項目２８）
前記ＤＮＡ損傷剤が、エトポシドから選択されるトポイソメラーゼＩＩ阻害剤である、項目１６に記載の方法。
（項目２９）
前記ＤＮＡ損傷剤が、テモゾロミドから選択されるアルキル化（ａｌｋｙａｔｉｎｇ）剤である、項目１６に記載の方法。
（項目３０）
前記ＤＮＡ損傷剤が、シスプラチン、カルボプラチン、ゲムシタビン、エトポシド、テモゾロミド、又は電離放射線のうちの１つ以上から選択される、項目１６に記載の方法。
（項目３１）
前記癌が、口腔癌、肺癌、消化管癌、尿生殖路癌、肝臓癌、骨癌、神経系癌、婦人科癌、皮膚癌、甲状腺癌、又は副腎腺癌から選択される固形腫瘍である、項目１～３０のいずれか一項に記載の方法。
（項目３２）
前記癌が、口腔癌（口腔、口唇、舌、口、咽頭）；心臓癌（肉腫（血管肉腫、線維肉腫、横紋筋肉腫、脂肪肉腫）、粘液腫、横紋筋腫、線維腫、脂肪腫、及び奇形種）；肺癌（気管支癌（扁平細胞又は類表皮、未分化小細胞、未分化大細胞、腺癌）、肺胞（細気管支）癌、気管支腺腫、肉腫、リンパ腫、軟骨性過誤腫、中皮腫）；消化管癌（食道（扁平上皮細胞癌、喉頭、腺癌、平滑筋肉腫、リンパ腫）；胃（癌、リンパ腫、平滑筋肉腫）；膵臓癌（膵管腺癌、膵島細胞腺腫、グルカゴノーマ、ガストリノーマ、カルチノイド腫瘍、

ビポーマ）、小腸（ｓｍａｌｌ　ｂｏｗｅｌ）又は小腸（ｓｍａｌｌ　ｉｎｔｅｓｔｉｎｅ）（腺癌、リンパ腫、カルチノイド腫瘍、カポジ肉腫、平滑筋腫、血管腫、脂肪腫、神経線維腫線維腫）、大腸（ｌａｒｇｅ　ｂｏｗｅｌ）又は大腸（ｌａｒｇｅ　ｉｎｔｅｓｔｉｎｅ）（腺癌、管状腺腫、絨毛腺腫、血管腫、平滑筋腫）、結腸、結腸－直腸、結腸直腸、直腸）；尿生殖路癌（腎臓（腺癌、ウィルムス腫瘍［腎芽腫］、リンパ腫）、膀胱及び尿道癌（扁平上皮癌、移行上皮癌、腺癌）；前立腺癌（腺癌、肉腫）、精巣癌（精上皮腫、奇形腫、胎生期癌、奇形癌腫、絨毛腫瘍、肉腫、間質細胞癌、線維腫、線維腺腫、良性中皮腫、脂肪腫）；肝臓癌（肝癌（肝細胞癌）、胆管癌、肝芽細胞腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、血管腫、胆汁道）；骨癌（骨原性肉腫（骨肉腫）、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性リンパ腫（細網肉腫）、多発性骨髄腫、悪性巨細胞軟骨腫、骨軟骨腫（骨軟骨性外骨症）、良性軟骨腫、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液線維腫、骨様骨腫瘍、及び巨細胞腫瘍）；神経系癌（頭蓋（骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色腫、変形性骨炎）、髄膜（髄膜腫、髄膜肉腫、神経膠腫症）、脳（星状細胞腫、髄芽腫、神経膠腫、上衣芽腫、胚細胞腫［松果体腫］、多形膠芽細胞腫、乏特記神経膠腫、神経鞘腫、網膜芽腫、先天性腫瘍）、脊髄神経線維腫、髄膜腫、神経膠腫、肉腫）；婦人科癌（子宮（子宮内膜癌）、子宮頸部（子宮頸部癌、前癌子宮頸部異形成）、卵巣（卵巣癌［漿液性嚢胞腺癌、粘液性嚢胞腺癌、非分類癌］、悪性顆粒膜・莢膜細胞腫、セルトリ・ライディッヒ細胞腫、未分化胚細胞腫、悪性奇形種）、外陰（扁平上皮癌、上皮内癌、腺癌、線維肉腫、黒色腫）、膣（明細胞癌、扁平上皮癌、ブドウ状肉腫（胎児性横紋筋肉腫）、卵管（癌）、乳）；皮膚癌（悪性黒色腫、基底細胞癌、扁平上皮癌、カポジ肉腫、角化棘細胞腫、異形成母斑、脂肪腫、血管腫、皮膚線維腫、ケロイド、乾癬）；甲状腺癌（甲状腺乳頭癌、甲状腺濾胞癌、甲状腺未分化癌、甲状腺髄様癌、多発性内分泌腺腫瘍２Ａ型、多発性内分泌腺腫瘍２Ｂ型、家族性甲状腺髄様癌、褐色細胞腫、傍神経節腫）；並びに副腎腺癌（神経芽腫）から選択される固形腫瘍である、項目３１に記載の方法。

（項目３３）

前記癌が、肺癌又は膵臓癌から選択される、項目３２に記載の方法。

（項目３４）

前記癌が、肺癌、頭頸部癌、膵臓癌、胃癌、又は脳癌から選択される、項目１～３０のいずれか一項に記載の方法。

（項目３５）

前記癌が、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、膵臓癌、胆管癌、頭頸部癌、膀胱癌、大腸直腸癌、膠芽腫、食道癌、乳癌、肝細胞癌、又は卵巣癌から選択される、項目１～３０のいずれか一項に記載の方法。

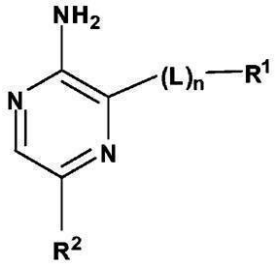
（項目３６）

前記追加治療薬がゲムシタビン及びシスプラチンであり、癌が非小細胞肺癌の扁平上皮亜型である、項目３５に記載の方法。

（項目３７）

膵臓癌を治療する方法であって、患者に式Ｉの化合物：

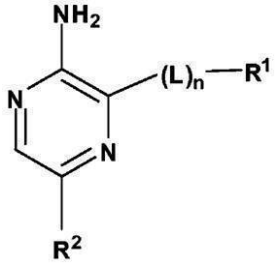
【化４３】



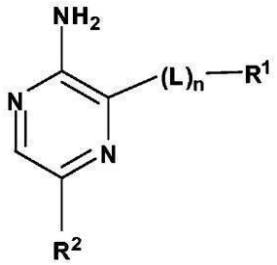
Ｉ

又はその製薬上許容される塩（式中、変形例が項目１に定義される通りである）を、ゲムシタビン、放射線療法、又はゲムシタビン及び放射線療法の両方から選択される追加治

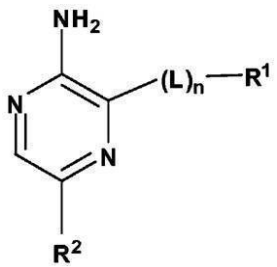
療薬と組み合わせて投与することを含む、方法。
（項目３８）
患者に式Ｉの化合物：
【化４４】



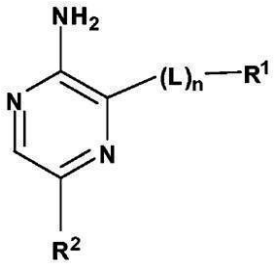
Ｉ
又はその製薬上許容される塩（式中、変形例が項目１に定義される通りである）を投与することによって、化学療法又は放射線療法から選択される癌療法に対する膵臓癌細胞の感受性を増加させる方法。
（項目３９）
前記化学療法がゲムシタビンである、項目３８に記載の方法。
（項目４０）
前記癌療法がゲムシタビンである、項目３８に記載の方法。
（項目４１）
前記癌療法が放射線である、項目３８に記載の方法。
（項目４２）
前記癌療法がゲムシタビン及び放射線である、項目３８に記載の方法。
（項目４３）
膵臓癌細胞におけるＣｈｋ１（Ｓｅｒ　３４５）のリン酸化を阻害する方法であって、式Ｉの化合物：
【化４５】



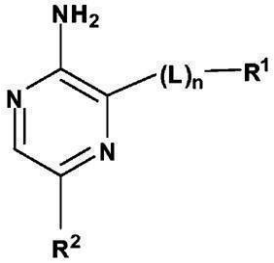
Ｉ
又はその製薬上許容される塩（式中、変形例が項目１に定義される通りである）をゲムシタビン（１００ｎＭ）及び／又は放射線（６Ｇｙ）と組み合わせて投与することを含む、方法。
（項目４４）
式Ｉの化合物：
【化４６】



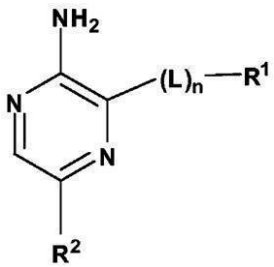
Ｉ
又はその製薬上許容される塩（式中、変形例が項目１に定義される通りである）を化学放射線療法と組み合わせて投与することによって、化学放射線療法に対する膵臓癌細胞の感受性を高める方法。
（項目４５）
前記化学放射線療法がゲムシタビン及び放射線である、項目４４に記載の方法。
（項目４６）
式Ｉの化合物：
【化４７】



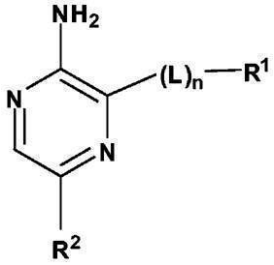
Ｉ
又はその製薬上許容される塩（式中、変形例が項目１に定義される通りである）を放射線療法と組み合わせて投与することによって、低酸素膵臓癌細胞の放射線感受性を高める方法。
（項目４７）
式Ｉの化合物：
【化４８】



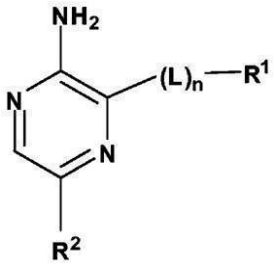
Ｉ
又はその製薬上許容される塩（式中、変形例が項目１に定義される通りである）を化学療法と組み合わせて投与することによって、低酸素膵臓癌細胞の感受性を高める方法。
（項目４８）
前記癌細胞が、ＰＳＮ－１、ＭｉａＰａＣａ－２、又はＰａｎｃＭ癌細胞である、項目４３～４７のいずれか一項に記載の方法。
（項目４９）
式Ｉの化合物：
【化４９】



I
又はその製薬上許容される塩（式中、変形例が項目１に定義される通りである）を放射線療法及び／又はゲムシタビンと組み合わせて投与することによって、損傷による細胞周期チェックポイントを破壊する方法。
（項目５０）
式Ｉの化合物：
【化５０】

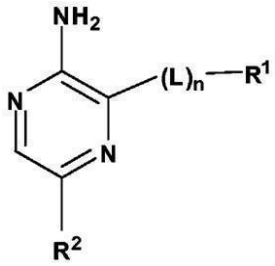


I
又はその製薬上許容される塩（式中、変形例が項目１に定義される通りである）を放射線療法及び／又はゲムシタビンと組み合わせて投与することによって、膵臓癌細胞における相同組換えによるＤＮＡ損傷の修復を阻害する方法。
（項目５１）
前記化合物が患者に投与される、項目４３～５０のいずれか一項に記載の方法。
（項目５２）
前記化合物が膵臓癌細胞に投与される、項目４３～５０のいずれか一項に記載の方法。
（項目５３）
前記膵臓癌細胞が、ＰＳＮ－１、ＭｉａＰａＣａ－２、又はＰａｎｃ－１から選択される膵臓細胞株から得られる、項目５２に記載の方法。
（項目５４）
患者における癌を治療する方法であって、前記患者に式Ｉの化合物：
【化５１】

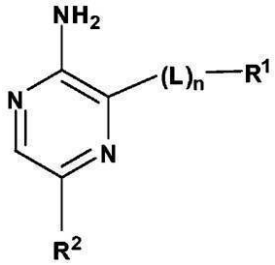


I
又はその製薬上許容される塩（式中、変形例が項目１に定義される通りである）を、ゲムシタビン、シスプラチン又はカルボプラチン、電離放射線、及びエトポシドのうちの１つ以上の追加治療薬と組み合わせて投与することを含む、方法。
（項目５５）
前記追加治療薬が、ゲムシタビン、シスプラチン又はカルボプラチン、及びエトポシドのうちの１つ以上から選択される、項目５４に記載の方法。
（項目５６）
前記追加治療薬が、シスプラチン又はカルボプラチン、エトポシド、及び電離放射線のうちの１つ以上から選択される、項目５４に記載の方法。
（項目５７）
前記癌が肺癌である、項目５４に記載の方法。
（項目５８）

前記肺癌が非小細胞肺癌又は小細胞肺癌である、項目５４に記載の方法。
（項目５９）
前記肺癌が小細胞肺癌であり、前記追加治療薬がシスプラチン及びエトポシドである、項目５８に記載の方法。
（項目６０）
前記肺癌が非小細胞肺癌であり、前記追加治療薬がゲムシタビン及びシスプラチンである、項目５８に記載の方法。
（項目６１）
前記非小細胞肺癌が扁平上皮非小細胞肺癌である、項目６０に記載の方法。
（項目６２）
前記癌が膵臓癌であり、前記追加治療薬がゲムシタビンである、項目５４に記載の方法。
（項目６３）
前記癌が乳癌であり、前記追加治療薬がシスプラチンである、項目５４に記載の方法。
（項目６４）
前記乳癌がトリプルネガティブ乳癌である、項目６３に記載の方法。
（項目６５）
前記化合物がＶＥ－８２２である、項目５４～６４のいずれか一項に記載の方法。
（項目６６）
癌細胞における細胞死を促進する方法であって、患者に式Ｉの化合物：
【化５２】

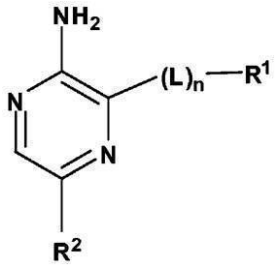


Ｉ
又はその製薬上許容される塩（式中、変形例が項目１に定義される通りである）を投与することを含む、方法。
（項目６７）
ＤＮＡ損傷からの細胞修復を阻止する方法であって、患者に式Ｉの化合物：
【化５３】



Ｉ
又はその製薬上許容される塩（式中、変形例が項目１に定義される通りである）を投与することを含む、方法。
（項目６８）
生物学的サンプルにおけるＡＴＲを阻害する方法であって、式Ｉの化合物：

【化５４】



I

又はその製薬上許容される塩（式中、変形例が項目１に定義される通りである）を前記生物学的サンプルと接触させる工程を含む、方法。

（項目６９）

前記生物学的サンプルが細胞である、項目６８に記載の方法。

（項目７０）

項目１の化合物を患者に投与することを含む、ＤＮＡ損傷剤に対する細胞の感受性を高める方法。

（項目７１）

前記細胞が、ＡＴＭシグナル伝達カスケードに欠陥を有する癌細胞である、項目１～７０のいずれか一項に記載の方法。

（項目７２）

前記欠陥が、ＡＴＭ、ｐ５３、ＣＨＫ２、ＭＲＥ１１、ＲＡＤ５０、ＮＢＳ１、５３ＢＰ１、ＭＤＣ１、Ｈ２ＡＸ、ＭＣＰＨ１／ＢＲＩＴ１、ＣＴＩＰ、又はＳＭＣ１のうちの１つ以上の変化した発現又は活性である、項目７１に記載の方法。

（項目７３）

前記欠陥が、ＡＴＭ、ｐ５３、ＣＨＫ２、ＭＲＥ１１、ＲＡＤ５０、ＮＢＳ１、５３ＢＰ１、ＭＤＣ１又はＨ２ＡＸのうちの１つ以上の変化した発現又は活性である、項目７１に記載の方法。

（項目７４）

前記細胞が、ＤＮＡ損傷性癌遺伝子を発現する癌細胞である、項目１～７０のいずれか一項に記載の方法。

（項目７５）

前記癌細胞が、Ｋ－Ｒａｓ、Ｎ－Ｒａｓ、Ｈ－Ｒａｓ、Ｒａｆ、Ｍｙｃ、Ｍｏｓ、Ｅ２Ｆ、Ｃｄｃ２５Ａ、ＣＤＣ４、ＣＤＫ２、サイクリンＥ、サイクリンＡ、及びＲｂのうちの１つ以上の変化した発現又は活性を有する、項目７４に記載の方法。

（項目７６）

前記癌、癌細胞、又は細胞が、塩基除去修復タンパク質に欠陥を有する、項目３７～７４のいずれか一項に記載の方法。

（項目７７）

前記塩基除去修復タンパク質が、ＵＮＧ、ＳＭＵＧ１、ＭＢＤ４、ＴＤＧ、ＯＧＧ１、ＭＹＨ、ＮＴＨ１、ＭＰＧ、ＮＥＩＬ１、ＮＥＩＬ２、ＮＥＩＬ３（ＤＮＡグリコシラーゼ）；ＡＰＥ１、ＡＰＥＸ２（ＡＰエンドヌクレアーゼ）；ＬＩＧ１、ＬＩＧ３（ＤＮＡリガーゼＩ及びＩＩＩ）；ＸＲＣＣ１（ＬＩＧ３付属物）；ＰＮＫ、ＰＮＫＰ（ポリヌクレオチドキナーゼ及びホスファターゼ）；ＰＡＲＰ１、ＰＡＲＰ２（ポリ（ＡＤＰリボース）ポリメラーゼ）；ＰｏｌＢ、ＰｏｌＧ（ポリメラーゼ）；ＦＥＮ１（エンドヌクレアーゼ）；又はアプラタキシンである、項目７６に記載の方法。

（項目７８）

前記塩基除去修復タンパク質が、ＰＡＲＰ１、ＰＡＲＰ２、又はＰｏｌＢである、項目７７に記載の方法。

（項目７９）

前記塩基除去修復タンパク質が、ＰＡＲＰ１又はＰＡＲＰ２である、項目７８に記載の方法。

（項目８０）

前記患者に追加治療薬を投与することを更に含み、前記追加治療薬が、塩基除去修復タンパク質を阻害又は調節する、項目３７～７９のいずれか一項に記載の方法。

（項目８１）

前記塩基除去修復タンパク質が、ＵＮＧ、ＳＭＵＧ１、ＭＢＤ４、ＴＤＧ、ＯＧＧ１、ＭＹＨ、ＮＴＨ１、ＭＰＧ、ＮＥＩＬ１、ＮＥＩＬ２、ＮＥＩＬ３（ＤＮＡグリコシラーゼ）；ＡＰＥ１、ＡＰＥＸ２（ＡＰエンドヌクレアーゼ）；ＬＩＧ１、ＬＩＧ３（ＤＮＡリガーゼＩ及びＩＩＩ）；ＸＲＣＣ１（ＬＩＧ３付属物）；ＰＮＫ、ＰＮＫＰ（ポリヌクレオチドキナーゼ及びホスファターゼ）；ＰＡＲＰ１、ＰＡＲＰ２（ポリ（ＡＤＰリボース）ポリメラーゼ）；ＰｏｌＢ、ＰｏｌＧ（ポリメラーゼ）；ＦＥＮ１（エンドヌクレアーゼ）；又はアプラタキシンから選択される、項目８０に記載の方法。

（項目８２）

前記塩基除去修復タンパク質が、ＰＡＲＰ１、ＰＡＲＰ２、又はＰｏｌＢから選択される、項目８１に記載の方法。

（項目８３）

前記塩基除去修復タンパク質が、ＰＡＲＰ１又はＰＡＲＰ２から選択される、項目８２に記載の方法。

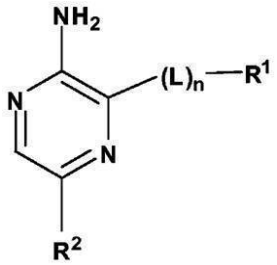
（項目８４）

前記治療薬が、オラパリブ（別名ＡＺＤ２２８１又はＫＵ－００５９４３６）、イニパリブ（別名ＢＳＩ－２０１又はＳＡＲ２４０５５０）、ベリパリブ（別名ＡＢＴ－８８８）、ルカパリブ（別名ＰＦ－０１３６７３３８）、ＣＥＰ－９７２２、ＩＮＯ－１００１、ＭＫ－４８２７、Ｅ７０１６、ＢＭＮ６７３、又はＡＺＤ２４６１から選択される、項目８３に記載の方法。

（項目８５）

式Ｉの化合物：

【化５５】



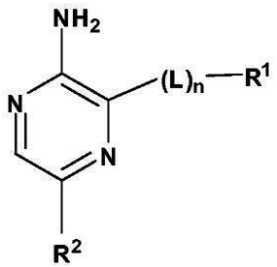
Ｉ

又はその製薬上許容される塩（式中、変形例が項目１に定義される通りである）の、放射線増感剤又は化学増感剤としての使用。

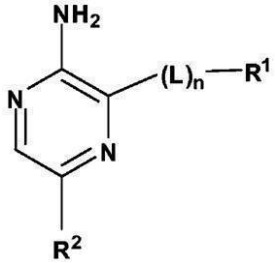
（項目８６）

式Ｉの化合物：

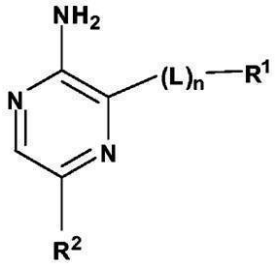
【化５６】



Ｉ
又はその製薬上許容される塩（式中、変形例が項目１に定義される通りである）の、癌を治療するための単剤（単剤療法）としての使用。
（項目８７）
式Ｉの化合物：
【化５７】

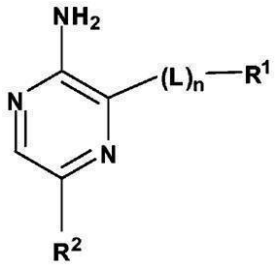


Ｉ
又はその製薬上許容される塩（式中、変形例が項目１に定義される通りである）の、ＤＮＡ損傷応答（ＤＤＲ）欠陥を伴う癌を有する患者を治療するための使用。
（項目８８）
前記欠陥が、ＡＴＭ、ｐ５３、ＣＨＫ２、ＭＲＥ１１、ＲＡＤ５０、ＮＢＳ１、５３ＢＰ１、ＭＤＣ１、又はＨ２ＡＸの突然変異又は欠損である、項目８７に記載の使用。
（項目８９）
前記欠陥が、ＡＴＭ、ｐ５３、ＣＨＫ２、ＭＲＥ１１、ＲＡＤ５０、ＮＢＳ１、５３ＢＰ１、ＭＤＣ１、Ｈ２ＡＸ、ＭＣＰＨ１／ＢＲＩＴ１、ＣＴＩＰ、又はＳＭＣ１の突然変異又は欠損である、項目８７に記載の使用。
（項目９０）
式Ｉに従う化合物：
【化５８】



Ｉ
又はその製薬上許容される塩（式中、変形例が項目１に定義される通りである）の、癌を治療するための使用。
（項目９１）
前記化合物が、項目８～３０及び８０～８４のいずれか一項に記載の治療薬から選択される追加治療薬と組み合わせられる、項目９０に記載の使用。
（項目９２）
前記癌が、項目１～７、７１～７９、及び９５～９７に記載の経路のうちのいずれか１つから選択される経路に欠陥を有する、項目９０又は項目９１に記載の使用。
（項目９３）
式Ｉの化合物：

【化５９】



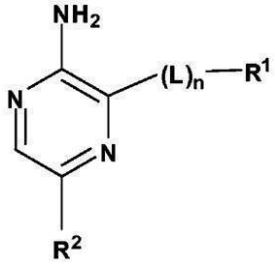
Ｉ

又はその製薬上許容される塩（式中、変形例が項目１に定義される通りである）の、放射線増感剤又は化学増感剤として用いる薬剤を製造するための使用。

（項目９４）

式Ｉの化合物：

【化６０】



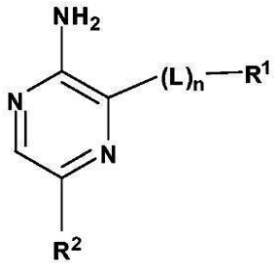
Ｉ

又はその製薬上許容される塩（式中、変形例が項目１に定義される通りである）の、癌治療用の単剤（単剤療法）として用いる薬剤を製造するための使用。

（項目９５）

式Ｉに従う化合物：

【化６１】



Ｉ

又はその製薬上許容される塩（式中、変形例が項目１に定義される通りである）の、ＤＮＡ損傷応答（ＤＤＲ）欠陥を伴う癌を有する患者の治療用の薬剤を製造するための使用。

（項目９６）

前記欠陥が、ＡＴＭ、ｐ５３、ＣＨＫ２、ＭＲＥ１１、ＲＡＤ５０、ＮＢＳ１、５３ＢＰ１、ＭＤＣ１、Ｈ２ＡＸ、ＭＣＰＨ１／ＢＲＩＴ１、ＣＴＩＰ、又はＳＭＣ１の突然変異又は欠損である、項目９５に記載の使用。

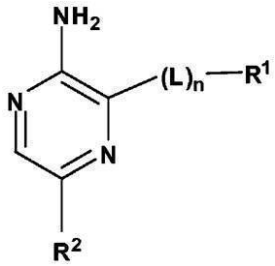
（項目９７）

前記欠陥が、ＡＴＭ、ｐ５３、ＣＨＫ２、ＭＲＥ１１、ＲＡＤ５０、ＮＢＳ１、５３ＢＰ１、ＭＤＣ１、又はＨ２ＡＸの突然変異又は欠損である、項目９６に記載の使用。

（項目９８）

式Ｉの化合物：

【化６２】



Ｉ

又はその製薬上許容される塩（式中、変形例が項目１に定義される通りである）の、癌治療用の薬剤を製造するための使用。

（項目９９）

前記化合物が、項目８～３０及び８０～８４のいずれか一項に記載の治療薬から選択される追加治療薬と組み合わせられる、項目９０又は項目９８に記載の使用。

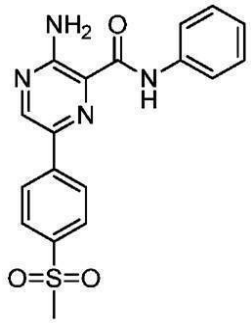
（項目１００）

前記癌が、項目１～７、７１～７９、及び９５～９７に記載の経路のいずれか１つから選択される経路に欠陥を有する、項目９０又は項目９８に記載の使用。

（項目１０１）

前記化合物が、

【化６３】



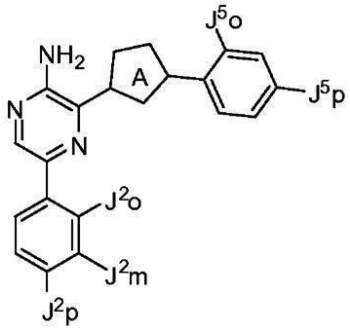
ＶＥ－８２１

である、項目１～１３のいずれか一項に記載の方法。

（項目１０２）

前記化合物が、式ＩＡ－ｉｉｉ：

【化６４】



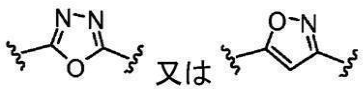
ＩＡ－ｉｉｉ：

を有し、

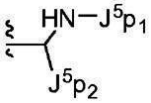
式中、

環Ａが、

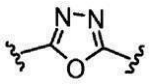
【化６５】



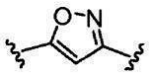
であり、
Ｊ^{5}ｏが、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、Ｃ$_{1\sim4}$脂肪族、Ｏ（Ｃ$_{1\sim3}$脂肪族）、又はＯＨであり、
Ｊ^{5}ｐが、
【化６６】



であり、
Ｊ^{5}ｐ１が、Ｈ、Ｃ$_{1\sim4}$脂肪族、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニルであり、Ｊ^{5}ｐ１が、１～２回発生のＯＨ又はハロで任意に置換され、
Ｊ^{5}ｐ２が、Ｈ、メチル、エチル、ＣＨ$_{2}$Ｆ、ＣＦ$_{3}$、又はＣＨ$_{2}$ＯＨであり、
Ｊ^{2}ｏが、Ｈ、ＣＮ、又はＳＯ$_{2}$ＣＨ$_{3}$であり、
Ｊ^{2}ｍが、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、又はメチルであり、
Ｊ^{2}ｐが、－ＳＯ$_{2}$（Ｃ$_{1\sim6}$アルキル）、－ＳＯ$_{2}$（Ｃ$_{3\sim6}$シクロアルキル）、－ＳＯ$_{2}$（４～６員ヘテロシクリル）、－ＳＯ$_{2}$（Ｃ$_{1\sim4}$アルキル）Ｎ（Ｃ$_{1\sim4}$アルキル）$_{2}$、又は－ＳＯ$_{2}$（Ｃ$_{1\sim4}$アルキル）－（４～６員ヘテロシクリル）であり、前記ヘテロシクリルが、酸素、窒素、又は硫黄から選択される１個のヘテロ原子を含有し、前記Ｊ^{2}ｐが、１～３回発生のハロ、ＯＨ、又はＯ（Ｃ$_{1\sim4}$アルキル）で任意に置換される、項目１～１３のいずれか一項に記載の方法。
（項目１０３）
環Ａが、
【化６７】

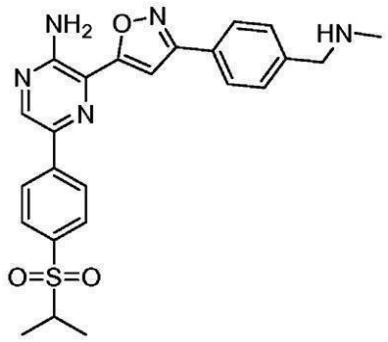


である、項目１０２に記載の方法。
（項目１０４）
環Ａが、
【化６８】



である、項目１０２に記載の方法。
（項目１０５）
前記化合物が、

【化６９】



ＶＥ－８２２

である、項目１０２に記載の方法。

【図面の簡単な説明】

【００１０】

【図１】ＶＥ－８２１、ＡＢＴ－８８８、及び電離放射線で処理したときのＭＤＡ－ＭＢ－２３１乳癌細胞株由来の癌細胞のクローン原性生存率である。

【図２】ＶＥ－８２２、ＡＢＴ－８８８、及び電離放射線で処理したときのＲＫＯ及びＭＤＡ－ＭＢ－２３１乳癌細胞株由来の癌細胞のクローン原性生存率である。

【図３】ＶＥ－８２２、ＡＢＴ－８８８、及び電離放射線で処理したときのＲＫＯ及びＭＤＡ－ＭＢ－２３１乳癌細胞株由来の癌細胞のクローン原性生存率である。

【図４－１】様々な癌細胞株におけるＶＥ－８２２とＰＡＲＰ阻害剤ルカパリブとの組み合わせの癌選択的相乗効果である。

【図４－２】様々な癌細胞株におけるＶＥ－８２２とＰＡＲＰ阻害剤ルカパリブとの組み合わせの癌選択的相乗効果である。

【図５】正常な細胞と比較した、癌細胞におけるＶＥ－８２２とＰＡＲＰ阻害剤ルカパリブとの組み合わせの癌選択的相乗効果である。

【図６ａ】ＶＥ－８２２、ＰＡＲＰ阻害剤ルカパリブ、及び電離放射線（ＩＲ）の組み合わせの癌選択的相乗効果である。

【図６ｂ】ＶＥ－８２２、ＰＡＲＰ阻害剤ルカパリブ、及びシスプラチンの組み合わせの癌選択的相乗効果である。

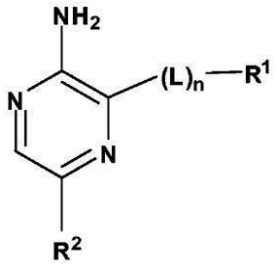
【発明を実施するための形態】

【００１１】

本発明の一態様は、式Ｉの化合物：

【００１２】

【化１】



Ｉ

又はその製薬上許容される塩を提供し、

式中、

R^1が、窒素、酸素、又は硫黄から独立して選択される０～４個のヘテロ原子を有する５～６員単環式アリール又はヘテロアリール環であって、前記単環式アリール又はヘテロアリール環が別の環に任意に融合して窒素、酸素、又は硫黄から独立して選択される０～

６個のヘテロ原子を有する８～１０員二環式アリール又はヘテロアリール環を形成し、各R^1が、１～５個のJ^1基で任意に置換され、
R^2が、窒素、酸素、又は硫黄から独立して選択される０～３個のヘテロ原子を有する５～６員単環式アリール又はヘテロアリール環であり、前記単環式アリール又はヘテロアリール環が別の環に任意に融合して窒素、酸素、又は硫黄から独立して選択される０～４個のヘテロ原子を有する８～１０員二環式アリール又はヘテロアリール環を形成し、各R^2が、１～５個のJ^2基で任意に置換され、
Ｌが、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－又は－Ｃ（Ｏ）Ｎ（$C_{1\sim6}$アルキル）－であり、
ｎが、０又は１であり、
各J^1及びJ^2が、独立して、ハロ、－ＣＮ、－NO_2、－V^1－Ｒ、又は－（V^2）$_m$－Ｑであり、
V^1が、$C_{1\sim10}$脂肪族鎖であり、０～３個のメチレン単位が、Ｏ、ＮＲ”、Ｓ、Ｃ（Ｏ）、Ｓ（Ｏ）、又はＳ（Ｏ）$_2$と任意に独立して置換され、V^1が、１～６回発生のJ^{V1}で任意に置換され、
V^2が、$C_{1\sim10}$脂肪族鎖であり、０～３個のメチレン単位が、Ｏ、ＮＲ”、Ｓ、Ｃ（Ｏ）、Ｓ（Ｏ）、又はＳ（Ｏ）$_2$と任意に独立して置換され、V^2が、１～６回発生のJ^{V2}で任意に置換され、
ｍが、０又は１であり、
Ｑが、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される０～４個のヘテロ原子を有する３～８員飽和若しくは不飽和単環式環、又は窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される０～６個のヘテロ原子を有する９～１０員飽和若しくは不飽和二環式環であり、各Ｑが、０～５個のJ^Qで任意に置換され、
各J^{V1}又はJ^{V2}が、独立して、ハロゲン、ＣＮ、NH_2、NO_2、$C_{1\sim4}$脂肪族、ＮＨ（$C_{1\sim4}$脂肪族）、Ｎ（$C_{1\sim4}$脂肪族）$_2$、ＯＨ、Ｏ（$C_{1\sim4}$脂肪族）、CO_2H、CO_2（$C_{1\sim4}$脂肪族）、Ｃ（Ｏ）NH_2、Ｃ（Ｏ）ＮＨ（$C_{1\sim4}$脂肪族）、Ｃ（Ｏ）Ｎ（$C_{1\sim4}$脂肪族）$_2$、ＮＨＣＯ（$C_{1\sim4}$脂肪族）、Ｎ（$C_{1\sim4}$脂肪族）ＣＯ（$C_{1\sim4}$脂肪族）、SO_2（$C_{1\sim4}$脂肪族）、$NHSO_2$（$C_{1\sim4}$脂肪族）、又はＮ（$C_{1\sim4}$脂肪族）SO_2（$C_{1\sim4}$脂肪族）であり、前記$C_{1\sim4}$脂肪族が、ハロで任意に置換され、
Ｒが、Ｈ又は$C_{1\sim6}$脂肪族であり、前記$C_{1\sim6}$脂肪族が、１～４回発生のNH_2、ＮＨ（$C_{1\sim4}$脂肪族）、Ｎ（$C_{1\sim4}$脂肪族）$_2$、ハロゲン、$C_{1\sim4}$脂肪族、ＯＨ、Ｏ（$C_{1\sim4}$脂肪族）、NO_2、ＣＮ、CO_2H、CO_2（$C_{1\sim4}$脂肪族）、ＣＯ（$C_{1\sim4}$脂肪族）、Ｏ（ハロ$C_{1\sim4}$脂肪族）、又はハロ$C_{1\sim4}$脂肪族で任意に置換され、
各J^Qが、独立して、ハロ、オキソ、ＣＮ、NO_2、Ｘ－Ｒ、又は－（Ｘ）$_p$－Q^4であり、
ｐが、０又は１であり、
Ｘが、$C_{1\sim10}$脂肪族であり、前記$C_{1\sim6}$脂肪族の１～３個のメチレン単位が、－ＮＲ、－Ｏ－、－Ｓ－、Ｃ（Ｏ）、Ｓ（Ｏ）$_2$、又はＳ（Ｏ）と任意に置換され、Ｘが、１～４回発生のNH_2、ＮＨ（$C_{1\sim4}$脂肪族）、Ｎ（$C_{1\sim4}$脂肪族）$_2$、ハロゲン、$C_{1\sim4}$脂肪族、ＯＨ、Ｏ（$C_{1\sim4}$脂肪族）、NO_2、ＣＮ、ＣＯ（$C_{1\sim4}$脂肪族）、CO_2H、CO_2（$C_{1\sim4}$脂肪族）、Ｃ（Ｏ）NH_2、Ｃ（Ｏ）ＮＨ（$C_{1\sim4}$脂肪族）、Ｃ（Ｏ）Ｎ（$C_{1\sim4}$脂肪族）$_2$、ＳＯ（$C_{1\sim4}$脂肪族）、SO_2（$C_{1\sim4}$脂肪族）、SO_2NH（$C_{1\sim4}$脂肪族）、SO_2N（$C_{1\sim4}$脂肪族）$_2$、ＮＨＣ（Ｏ）（$C_{1\sim4}$脂肪族）、Ｎ（$C_{1\sim4}$脂肪族）Ｃ（Ｏ）（$C_{1\sim4}$脂肪族）で任意に独立して置換され、前記$C_{1\sim4}$脂肪族が、１～３回発生のハロで任意に置換され、
Q^4が、窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される０～４個のヘテロ原子を有する３～８員飽和若しくは不飽和単環式環、又は窒素、酸素、若しくは硫黄から独立して選択される０～６個のヘテロ原子を有する８～１０員飽和若しくは不飽和二環式環であり、各Q^4が、１～５個のJ^{Q4}で任意に置換され、

J^{Q4}が、ハロ、ＣＮ、又は$C_{1\sim4}$アルキルであり、最大２個のメチレン単位が、Ｏ、ＮＲ＊、Ｓ、Ｃ（Ｏ）、Ｓ（Ｏ）、又は$S(O)_2$と任意に置換され、

Ｒが、Ｈ又は$C_{1\sim4}$アルキルであり、前記$C_{1\sim4}$アルキルが、１～４個のハロで任意に置換され、

Ｒ’、Ｒ”、及びＲ＊が各々独立して、Ｈ、$C_{1\sim4}$アルキルであるか、又は不在であり、前記$C_{1\sim4}$アルキルが、１～４個のハロで任意に置換される。

【００１３】

別の実施形態は、ＡＴＭシグナル伝達カスケード又は塩基除去修復タンパク質に欠陥を有する癌の治療に用いる式Ｉの化合物を提供する。

【００１４】

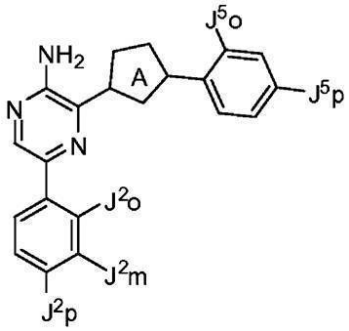
いくつかの実施形態において、Ｌは、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－であり、R^1及びR^2は、フェニルである。

【００１５】

別の実施形態は、式Ｉの化合物Ａ－ｉｉｉ：

【００１６】

【化２】



ＩＡ－ｉｉｉ：

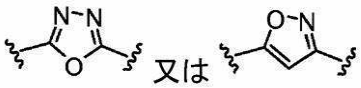
を提供し、

式中、

環Ａが、

【００１７】

【化３】



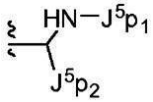
であり、

J^5oが、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、$C_{1\sim4}$脂肪族、Ｏ（$C_{1\sim3}$脂肪族）、又はＯＨであり、

J^5pが、

【００１８】

【化４】



であり、

J^5p1が、Ｈ、$C_{1\sim4}$脂肪族、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニルであり、J^5p1が、１～２回発生のＯＨ又はハロで任意に置換され、

J^5p2が、Ｈ、メチル、エチル、CH_2F、CF_3、又はCH_2OHであり、

J^2oが、Ｈ、ＣＮ、又はSO_2CH_3であり、

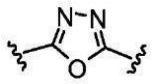
J^2ｍが、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、又はメチルであり、
J^2ｐが、－ＳＯ$_2$（Ｃ$_{1\sim6}$アルキル）、－ＳＯ$_2$（Ｃ$_{3\sim6}$シクロアルキル）、－ＳＯ$_2$（４～６員ヘテロシクリル）、－ＳＯ$_2$（Ｃ$_{1\sim4}$アルキル）Ｎ（Ｃ$_{1\sim4}$アルキル）$_2$、又は－ＳＯ$_2$（Ｃ$_{1\sim4}$アルキル）－（４～６員ヘテロシクリル）であり、前記ヘテロシクリルが、酸素、窒素、又は硫黄から選択される１個のヘテロ原子を含有し、前記J^2ｐが、１～３回発生のハロ、ＯＨ、又はＯ（Ｃ$_{1\sim4}$アルキル）で任意に置換される、請求項１～１３のいずれか一項に記載の方法。

【００１９】

いくつかの実施形態において、環Ａは、

【００２０】

【化５】

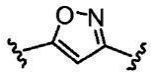


である。

他の実施形態において、環Ａは、

【００２１】

【化６】

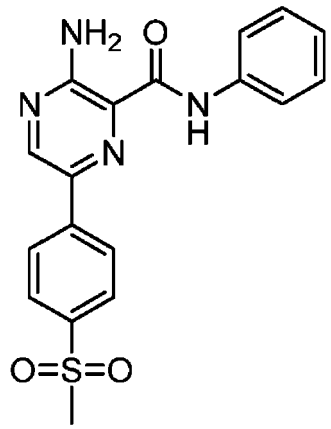


である。

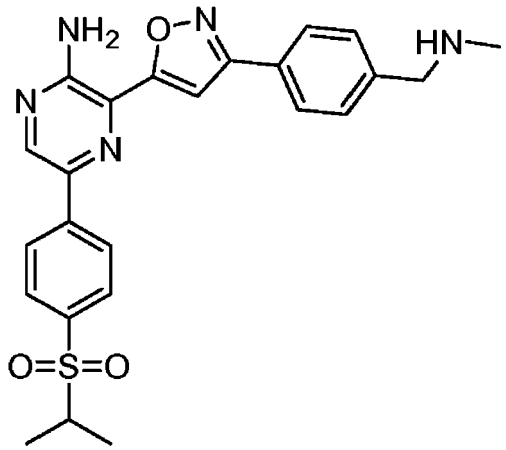
別の一実施形態は、下記から選択される化合物を提供する：

【００２２】

【化７】



ＶＥ－８２１



ＶＥ－８２２

【００２３】

更に別の実施形態において、化合物は、国際公開第ＷＯ　２０１０／０７１８３７号に記載の化合物から選択される。

【００２４】

いくつかの実施形態において、変形例は、本明細書の表内の化合物を含む本開示の化合物に示される通りである。

【００２５】

本発明の化合物には、本明細書に一般的に記載されるものが含まれ、更に本明細書で開示される分類、小分類、及び種によって表わされる。本明細書に記載されるとき、別途記載のない限り、以下の定義が適用されるものとする。本発明の目的のために、化学元素は

、元素の周期表（Ｐｅｒｉｏｄｉｃ Ｔａｂｌｅ ｏｆ ｔｈｅ Ｅｌｅｍｅｎｔｓ），ＣＡＳ ｖｅｒｓｉｏｎ，Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ａｎｄ Ｐｈｙｓｉｃｓ，７５ｔｈ Ｅｄに従って同定されている。更に、有機化学の一般原理は、「Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ」，Ｔｈｏｍａｓ Ｓｏｒｒｅｌｌ，Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ Ｓｃｉｅｎｃｅ Ｂｏｏｋｓ，Ｓａｕｓａｌｉｔｏ：１９９９、及び「Ｍａｒｃｈ’ｓ Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ」，５ｔｈ Ｅｄ．，Ｅｄ．：Ｓｍｉｔｈ，Ｍ．Ｂ．ａｎｄ Ｍａｒｃｈ，Ｊ．，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ：２００１に記載されており、全内容が参照により本明細書に組み込まれる。

【００２６】

本明細書に記載されるとき、指定された原子の数の範囲は、その中の任意の整数を含む。例えば、１～４個の原子を有する基は、１、２、３、又は４個の原子を有し得る。

【００２７】

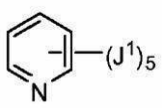
本明細書に記載されるとき、本発明の化合物は、本明細書に一般的に示されるように、又は本発明の特定の分類、小分類、及び種によって例示されるように、１つ以上の置換基で任意に置換され得る。「任意に置換された」という表現は、「置換された又は置換されていない」という表現と互換可能に使用されることが理解されよう。一般に、用語「置換された」は、先行する用語「任意に」の有無を問わず、所与の構造中の水素ラジカルの特定された置換基のラジカルとの置換を指す。別途記載のない限り、任意に置換された置換基は、その基のそれぞれ置換可能な位置に置換基を有することができ、任意の特定の構造における複数の位置が、指定の基から選択された複数の置換基で置換され得るとき、この置換基はそれぞれの位置で同じであっても異なっていてもよい。本発明によって構想される置換基の組み合わせは、好ましくは、安定化合物、又は化学的に実現可能な化合物の形態をもたらすものである。

【００２８】

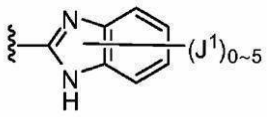
別途記載のない限り、環の中央から引かれた結合線で結合している置換基は、その置換基がその環の任意の位置で結合することができることを意味する。例えば、下の例ｉにおいて、Ｊ^{1}は、ピリジル環の任意の位置に結合することができる。二環式においては、両方の環を貫通して引かれた結合線は、その置換基がその二環の任意の位置で結合できることを示す。例えば下の例ｉｉにおいて、Ｊ^{1}は５員環（例えば、窒素原子上）と６員環に結合することができる。

【００２９】

【化８】



ｉ



ｉｉ

【００３０】

用語「安定な」は、本明細書で使用されるとき、それらの製造、検出、回収、精製、並びに本明細書で開示される１つ以上の目的のための使用を可能にする条件下に置かれたときに、実質的に変化しない化合物を指す。いくつかの実施形態において、安定な化合物又は化学的に実現可能な化合物とは、少なくとも１週間、水分又はその他の化学的に反応性の条件がない状態で４０℃以下の温度に保持された時に、実質的に変化しないものである。

【００３１】

用語「脂肪族」又は「脂肪族基」は、本明細書で使用されるとき、直鎖状（すなわち分枝していない）、分枝状、又は環状の、飽和若しくは不飽和の炭化水素鎖で、完全に飽和しているもの、又は分子の残りの部分への単一の結合点を有する１つ以上の不飽和単位を含むものを意味する。

【００３２】
別途記載のない限り、脂肪族基は１～２０個の脂肪族炭素原子を含む。いくつかの実施形態において、脂肪族基は１～１０個の脂肪族炭素原子を含む。他の実施形態において、脂肪族基は１～８個の脂肪族炭素原子を含む。更に他の実施形態において、脂肪族基は１～６個の脂肪族炭素原子を含み、なお更に他の実施形態においては、脂肪族基は１～４個の脂肪族炭素原子を含む。脂肪族基は、直鎖状又は分枝状の、置換又は無置換の、アルキル基、アルケニル基、又はアルキニル基であり得る。具体的な例としては、メチル、エチル、イソプロピル、ｎ－プロピル、ｓｅｃ－ブチル、ビニル、ｎ－ブテニル、エチニル、及びｔｅｒｔ－ブチルが挙げられるが、これらに限定されない。脂肪族基は環状でもあり得、又は直鎖状若しくは分枝状と環状との組み合わせを有してもよい。そのような脂肪族基のタイプの例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、－CH_2－シクロプロピル、$CH_2CH_2CH(CH_3)$－シクロヘキシルが挙げられるが、これらに限定されない。

【００３３】
用語「環式脂肪族」（又は「炭素環」又は「炭素環式」）は、完全に飽和している、又は１つ以上の不飽和単位を含むが、非芳香族ではなく、分子の残りの部分への単一の結合点を有する単環式C_3～C_8炭化水素、又は二環式C_8～C_{12}炭化水素で、この二環式環系において任意の個々の環が３～７員を有するものを指す。脂環基の例としては、シクロアルキル基及びシクロアルケニル基が挙げられるが、これらに限定されない。具体的な例としては、シクロヘキシル、シクロプロペニル、及びシクロブチルが挙げられるが、これらに限定されない。

【００３４】
用語「複素環」、「ヘテロシクリル」、又は「複素環式」は、本明細書で使用されるとき、１つ以上の環員が、ヘテロ原子から独立に選択される、非芳香環の、単環、二環、又は三環系を意味する。いくつかの実施形態において、「複素環」、「ヘテロシクリル」、又は「複素環式」基は、３～１４個の環員を有し、このうち１つ以上の環員が、酸素、硫黄、窒素、又はリンから独立に選択されたヘテロ原子であり、系内の各環が３～７環員を含む。

【００３５】
複素環の例としては、３－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－オン、３－（１－アルキル）－ベンズイミダゾール－２－オン、２－テトラヒドロフラニル、３－テトラヒドロフラニル、２－テトラヒドロチオフェニル、３－テトラヒドロチオフェニル、２－モルフォリノ、３－モルフォリノ、４－モルフォリノ、２－チオモルフォリノ、３－チオモルフォリノ、４－チオモルフォリノ、１－ピロリジニル、２－ピロリジニル、３－ピロリジニル、１－テトラヒドロピペラジニル、２－テトラヒドロピペラジニル、３－テトラヒドロピペラジニル、１－ピペリジニル、２－ピペリジニル、３－ピペリジニル、１－ピラゾリニル、３－ピラゾリニル、４－ピラゾリニル、５－ピラゾリニル、１－ピペリジニル、２－ピペリジニル、３－ピペリジニル、４－ピペリジニル、２－チアゾリジニル、３－チアゾリジニル、４－チアゾリジニル、１－イミダゾリジニル、２－イミダゾリジニル、４－イミダゾリジニル、５－イミダゾリジニル、インドリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、ベンゾチオラン、ベンゾジチアン、及び１，３－ジヒドロ－イミダゾール－２－オンが挙げられるが、これらに限定されない。

【００３６】
環状基（例えば環式脂肪族基及び複素環基）は、線形的に融合、架橋してもよく、又はスピロ環状でもあり得る。

【００３７】
用語「ヘテロ原子」は、１つ以上の酸素、硫黄、窒素、リン又はケイ素を意味する（任意の酸化形態の窒素、硫黄、リン又はケイ素；四級化形態の任意の塩基性窒素；又は複素環の置換可能な窒素を含み、例えばＮ（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピロリルの場合）、ＮＨ（ピロリジニルの場合）又は$NRNR^+$（Ｎ－置換ピロリジニルの場合）が挙げられる

）。

【００３８】

用語「不飽和」は、本明細書で使用されるとき、ある部分が１つ以上の不飽和単位を有することを意味する。当業者には理解されるように、不飽和基は部分的に不飽和であっても、また完全に不飽和であってもよい。部分的に不飽和である基の例としては、ブテン、シクロヘキセン、テトラヒドロピリジンが挙げられるが、これらに限定されない。完全不飽和である基は、芳香族、反芳香族、又は非芳香族であり得る。完全不飽和である基の例としては、フェニル、シクロオクタテトラエン、ピリジル、チエニル、及び１－メチルピリジン－２（１Ｈ）－オンが挙げられるが、これらに限定されない。

【００３９】

用語「アルコキシ」又は「チオアルキル」は、本明細書で使用されるとき、上記に定義したとおり、酸素（「アルコキシ」）又は硫黄（「チオアルキル」）原子を介して結合したアルキル基を指す。

【００４０】

用語「ハロアルキル」、「ハロアルケニル」、「ハロ脂肪族」、及び「ハロアルコキシ」は、場合によっては、１つ以上のハロゲン原子で置換されるアルキル、アルケニル、又はアルコキシを意味する。この用語には、例えば－ＣＦ$_3$及び－ＣＦ$_2$ＣＦ$_3$などのペルフルオロ化アルキル基が含まれる。

【００４１】

用語「ハロゲン」、「ハロ」又は「ハル」は、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、又はＩを意味する。

【００４２】

用語「アリール」は、単独で使用されるとき、又はより大きな部分「アラルキル」、「アラルコキシ」、若しくは「アリーロキシアルキル」の一部として使用されるとき、合計５～１４個の環員を有し、ここにおいて系内の少なくとも１つの環が芳香環であり、系内の各環がそれぞれ３～７個の環員を含む単環、二環、及び三環系を指す。用語「アリール」は、用語「アリール環」と互換可能に使用され得る。

【００４３】

用語「ヘテロアリール」は、単独で使用されるとき、又は「ヘテロアラルキル」若しくは「ヘテロアラルコキシ」などのより大きな部分の一部として使用されるとき、合計５～１４個の環員を有し、ここにおいて系内の少なくとも１つの環が芳香環であり、系内の少なくとも１つの環が１つ以上のヘテロ原子を含み、かつ系内の各環がそれぞれ３～７個の環員を含む単環、二環、及び三環系を指す。用語「ヘテロアリール」は、用語「ヘテロアリール環」又は用語「ヘテロ芳香環」と互換可能に使用され得る。ヘテロアリール環の例としては、２－フラニル、３－フラニル、Ｎ－イミダゾリル、２－イミダゾリル、４－イミダゾリル、５－イミダゾリル、ベンズイミダゾリル、３－イソオキサゾリル、４－イソオキサゾリル、５－イソオキサゾリル、２－オキサゾリル、４－オキサゾリル、５－オキサゾリル、Ｎ－ピロリル、２－ピロリル、３－ピロリル、２－ピリジル、３－ピリジル、４－ピリジル、２－ピリミジニル、４－ピリミジニル、５－ピリミジニル、ピリダジニル（例えば３－ピリダジニル）、２－チアゾリル、４－チアゾリル、５－チアゾリル、テトラゾリル（例えば５－テトラゾリル）、トリアゾリル（例えば２－トリアゾリル及び５－トリアゾリル）、２－チエニル、３－チエニル、ベンゾフリル、ベンゾチオフェニル、インドリル（例えば２－インドリル）、ピラゾリル（例えば２－ピラゾリル）、イソチアゾリル、１，２，３－オキサジアゾリル、１，２，５－オキサジアゾリル、１，２，４－オキサジアゾリル、１，２，３－トリアゾリル、１，２，３－チアジアゾリル、１，３，４－チアジアゾリル、１，２，５－チアジアゾリル、プリニル、ピラジニル、１，３，５－トリアジニル、キノリニル（例えば２－キノリニル、３－キノリニル、４－キノリニル）、及びイソキノリニル（例えば１－イソキノリニル、３－イソキノリニル、又は４－イソキノリニル）が挙げられるが、これらに限定されない。

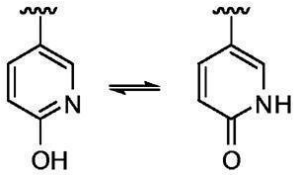
【００４４】

用語「ヘテロアリール」には、２つの形態の間の平衡として存在する特定タイプのヘテ

ロアリール環が含まれることが理解されよう。より具体的には、例えば、ヒドロピリジンとピリジノン（及び同様に、ヒドロキシピリミジンとピリミジノン）などの種は、「ヘテロアリール」の定義内に包含されると見なされる。

【００４５】

【化９】



【００４６】

用語「保護基」（「ｐｒｏｔｅｃｔｉｎｇ　ｇｒｏｕｐ」及び「ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ　ｇｒｏｕｐ」）は、本明細書で使用されるとき、多数の反応部位を備える化合物において、１つ以上の望む官能基を一時的にブロックするために使用される薬剤を指す。特定の実施形態において、保護基は、次の特性のうち１つ以上、又は好ましくはすべてを有する：ａ）保護された基質を得るためにある官能基に良好な収率で選択的に付加され、この基質がｂ）１つ以上の他の反応部位で起こる反応に対して安定であり、かつ、ｃ）再生され脱保護された官能基を攻撃しない試薬によって良好な収率で選択的に除去可能である。当業者には理解され得るように、いくつかの場合では、この試薬は化合物の他の反応基を攻撃しない。また他の場合では、この試薬は化合物内の他の反応基とも反応し得る。保護基の例は、Ｇｒｅｅｎｅ，Ｔ．Ｗ．、Ｗｕｔｓ，Ｐ．Ｇ．の「Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ」、第三版、Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ、Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ：１９９９（及び同書の他の版）に詳述されており、この全内容が参照により本明細書に組み込まれる。用語「窒素保護基」は、本明細書で使用されるとき、多官能基化合物において１つ以上の望む窒素反応部位を一時的にブロックするために使用される薬剤を指す。好ましい窒素保護基も、上述の保護基について例示されている特徴を有し、特定の代表的な窒素保護基はまた、Ｇｒｅｅｎｅ、Ｔ．Ｗ．、Ｗｕｔｓ、Ｐ．Ｇ．「Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ」、第三版、Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ、Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ：１９９９の第７章に詳述されており、この全内容が参照により本明細書に組み込まれる。

【００４７】

いくつかの実施形態において、アルキル鎖又は脂肪族鎖のメチレン単位は、別の原子又は基と任意に置換される。そのような原子又は基の例としては、窒素、酸素、硫黄、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｎ－ＣＮ）－、－Ｃ（＝ＮＲ）－、－Ｃ（＝ＮＯＲ）－、－ＳＯ－、及び－SO_2－が挙げられるが、これらに限定されない。これらの原子又は基は、組み合わせてより大きな基を形成することもできる。そのようなより大きな基の例としては、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）ＣＯ－、－CO_2－、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ－、－Ｃ（＝Ｎ－ＣＮ）、－ＮＲＣＯ－、－ＮＲＣ（Ｏ）Ｏ－、－SO_2ＮＲ－、－ＮＲSO_2－、－ＮＲＣ（Ｏ）ＮＲ－、－ＯＣ（Ｏ）ＮＲ－、及び－ＮＲSO_2ＮＲ－（式中Ｒは例えばＨ又は$C_{1\sim6}$脂肪族）が挙げられるが、これらに限定されない。これらの基は、一重結合、二重結合、又は三重結合を介して脂肪族鎖のメチレン単位に結合し得ることが理解されよう。二重結合を介して脂肪族鎖に結合している任意の置換（この場合は窒素原子）の一例は、－CH_2ＣＨ＝Ｎ－CH_3である。いくつかの場合において、特に末端で、任意の置換は、三重結合を介して脂肪族基に結合し得る。この一例は、$CH_2CH_2CH_2$Ｃ≡Ｎであり得る。この場合、末端窒素は他の原子に結合していないことが理解されよう。

【００４８】

用語「メチレン単位」はまた、分枝した又は置換されたメチレン単位も指し得ることが理解されよう。例えば、イソプロピル部分［－ＣＨ（CH_3）$_2$］において、最初に列挙された「メチレン単位」を置換する窒素原子（例えば、ＮＲ）は、ジメチルアミン［－Ｎ（CH_3）$_2$］をもたらすであろう。これらのような場合において、この窒素原子は他の

原子への結合を有しておらず、この場合「ＮＲ」の「Ｒ」は欠如していることが当業者には理解されよう。

【００４９】

別途記載のない限り、任意の置換によって化学的に安定な化合物が形成される。任意の置換は、鎖内及び／又は鎖のいずれかの末端部（すなわち、結合部位及び／又は末端の両方）で生じ得る。２つの任意の置換は、化学的に安定な化合物をもたらす限りにおいて、鎖内で互いに隣接していてもよい。例えば、C_3脂肪族は、２個の窒素原子によって任意に置換されて、－Ｃ－Ｎ≡Ｎを形成することができる。任意の置換は、鎖内のすべての炭素原子を完全に置換することもできる。例えば、C_3脂肪族は、－ＮＲ－、－Ｃ（Ｏ）－、及び－ＮＲ－によって任意に置換されて、－ＮＲＣ（Ｏ）ＮＲ－（尿素）を形成することができる。

【００５０】

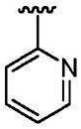
別途記載のない限り、置換が末端で生じる場合、置換原子は末端の水素原子に結合する。例えば、－$CH_2CH_2CH_3$のメチレン単位が－Ｏ－と任意に置換された場合、結果として生じる化合物は－OCH_2CH_3、－CH_2OCH_3、又は－CH_2CH_2OHであり得る。末端原子がいずれの自由原子価電子を含んでいない場合、水素原子は末端にある必要はないことが理解されよう（例えば、－CH_2CH_2CH＝Ｏ又は－CH_2CH_2C≡Ｎ）。

【００５１】

別途記載のない限り、本明細書に示される構造は、その構造のすべての異性体（例えばエナンチオマー、ジアステレオマー、幾何異性体、配座異性体、及び回転異性体）も含むことも意図される。例えば、各不斉中心に対する立体配置Ｒ及びＳ、二重結合異性体（Ｚ）及び（Ｅ）、並びに配座異性体（Ｚ）及び（Ｅ）が本発明に含まれる。当業者には理解され得るように、置換基は任意の回転可能な結合を中心として自由に回転し得る。例えば、

【００５２】

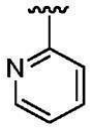
【化１０】



として描写される置換基は、

【００５３】

【化１１】



も表わす。

【００５４】

よって、本化合物の単一の立体化学異性体、並びにエナンチオマー、ジアステレオマー、幾何学異性体、配座異性体、及び回転異性体の混合物が、本発明の範囲内となる。

【００５５】

別途記載のない限り、本発明の化合物のすべての互換体が、本発明の範囲内となる。

【００５６】

更に、別途記載のない限り、本明細書に示される構造は、１つ以上の同位体濃縮された原子の存在のみが異なる化合物もを含むことも意図される。例えば、水素の重水素又は三重水素による置換、あるいは炭素の^{13}C又は^{14}C濃縮炭素による置換以外は、本構造

を有する化合物は、本発明の範囲内となる。そのような化合物は、例えば分析用ツール又は生物学的アッセイのプローブとして有用である。

【００５７】

製薬上許容される塩

本発明の化合物は、治療用に遊離形態で存在していてよく、また適切な場合には、製薬上許容される塩として存在していてもよい。

【００５８】

「製薬上許容される塩」とは、本発明の化合物の非毒性塩を意味し、レシピエントに投与したときに、直接的又は間接的に、本発明の化合物、又はその阻害活性を有する代謝物若しくはその残留物を提供することができる。本明細書で使用されるとき、用語「阻害活性を有する代謝物又はその残留物」は、その代謝物又はその残留物もまた、ＡＴＲプロテインキナーゼの阻害剤であることを意味する。

【００５９】

製薬上許容される塩は、当該技術分野において既知である。例えば、Ｓ．Ｍ．Ｂｅｒｇｅらは、参照により本明細書に組み込まれる、Ｊ．Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，１９７７，６６，１～１９において製薬上許容される塩について詳細に説明している。本発明の化合物の製薬上許容される塩には、好適な無機及び有機酸及び塩基由来のものが含まれる。これらの塩は、化合物の最終的分離及び精製中にその場で調製され得る。酸付加塩は、１）遊離塩基形態での精製化合物を好適な有機又は無機酸と反応させ、２）それにより生じる塩を分離することによって調製することができる。

【００６０】

製薬上許容される非毒性の酸付加塩の例としては、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、及び過塩素酸などの無機酸、又は酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸、若しくはマロン酸などの有機酸とで形成されるアミノ基の塩、又はイオン交換などの当該技術分野において使用されるその他の方法を用いて生成されるものが挙げられる。その他の製薬上許容される塩には、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、カンフォレート（ｃａｍｐｈｏｒａｔｅ）、カンフォスルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グリコール酸塩、グルコン酸塩、グリコール酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、２－ヒドロキシ－エタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、２－ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パルモエート（ｐａｌｍｏａｔｅ）、ペクチン酸塩、過硫酸塩、３－フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩、及び同様物が挙げられる。

【００６１】

塩基付加塩は、１）酸形態での精製化合物を好適な有機又は無機塩基と反応させ、２）それにより生じる塩を分離することによって調製することができる。適切な塩基由来の塩には、アルカリ金属（例えばナトリウム、リチウム、及びカリウム）、アルカリ土類金属（例えばマグネシウム及びカルシウム）、アンモニウム、及びN^+（$C_{1\sim4}$アルキル）$_4$の塩が挙げられる。本発明はまた、本明細書で開示される化合物の任意の塩基性窒素含有基の四級化も構想する。水又は油に可溶性又は分散性の生成物が、そのような四級化によって得られることがある。

【００６２】

更なる製薬上許容される塩には、適切な場合、非毒性のアンモニウム、四級アンモニウム、及び対イオン（例えばハロゲン化イオン、水酸化イオン、カルボン酸イオン、硫酸イオン、リン酸イオン、硝酸イオン、低級アルキルスルホン酸イオン、及びアリールスルホ

ン酸イオン）を用いて形成されるアミンカチオンが挙げられる。その他の酸及び塩基は、それ自体は製薬上許容されなくとも、本発明の化合物及びそれらの製薬上許容される酸付加塩又は塩基付加塩を得るための中間体として有用な塩の調製に採用することができる。

【００６３】

略語

下記の略語が使用される：

【００６４】

【表１】

DMSO	ジメチルスルホキシド
ATP	アデノシン三リン酸
^{1}HNMR	プロトン核磁気共鳴
HPLC	高性能液体クロマトグラフィー
LCMS	液体クロマトグラフィー･質量分析法
TLC	薄層クロマトグラフィー
Rt	保持時間

【００６５】

化合物の使用

本発明の一態様は、ＡＴＲキナーゼの阻害剤である化合物を提供し、それ故に、ＡＴＲが関与する疾病、病状、若しくは疾患において、その疾病、病状、若しくは疾患を治療する、又はそれらの重症度を軽減するために有用である。

【００６６】

本発明の別の一態様は、過剰又は異常な細胞増殖により特徴付けられる疾病、疾患及び病状の治療に有用な化合物を提供する。そのような疾病には、増殖性又は過剰増殖性疾患が含まれる。増殖性又は過剰増殖性疾患の例としては、癌及び骨髄増殖性疾患が含まれるがこれらに限定されない。

【００６７】

いくつかの実施形態において、この化合物は式Ｉの化合物からなる群から選択される。用語「癌」には、以下の種類の癌：口腔癌、肺癌、消化管癌、尿生殖路癌、肝臓癌、骨癌、神経系癌、婦人科癌、皮膚癌、甲状腺癌、又は副腎腺癌が含まれるが、これらに限定されない。より具体的には、「癌」には、以下の癌：口腔癌（口腔、口唇、舌、口、咽頭）；心臓癌（肉腫（血管肉腫、線維肉腫、横紋筋肉腫、脂肪肉腫）、粘液腫、横紋筋腫、線維腫、脂肪腫、及び奇形種）；肺癌（気管支癌（扁平細胞又は類表皮、未分化小細胞、未分化大細胞、腺癌）、肺胞（細気管支）癌、気管支腺腫、肉腫、リンパ腫、軟骨性過誤腫、中皮腫）；消化管癌（食道（扁平上皮細胞癌、喉頭、腺癌、平滑筋肉腫、リンパ腫）；胃（癌、リンパ腫、平滑筋肉腫）；膵臓癌（膵管腺癌、膵島細胞腺腫、グルカゴノーマ、ガストリノーマ、カルチノイド腫瘍、ビポーマ）、小腸（ｓｍａｌｌ　ｂｏｗｅｌ）又は小腸（ｓｍａｌｌ　ｉｎｔｅｓｔｉｎｅ）（腺癌、リンパ腫、カルチノイド腫瘍、カポジ肉腫、平滑筋腫、血管腫、脂肪腫、神経線維腫線維腫）、大腸（ｌａｒｇｅ　ｂｏｗｅｌ）又は大腸（ｌａｒｇｅ　ｉｎｔｅｓｔｉｎｅ）（腺癌、管状腺腫、絨毛腺腫、血管腫、平滑筋腫）、結腸、結腸－直腸、結腸直腸、直腸）；尿生殖路癌（腎臓（腺癌、ウィルムス腫瘍［腎芽腫］、リンパ腫）、膀胱及び尿道癌（扁平上皮癌、移行上皮癌、腺癌）；前立腺癌（腺癌、肉腫）、精巣癌（精上皮腫、奇形腫、胎生期癌、奇形癌腫、絨毛腫瘍、肉腫、間質細胞癌、線維腫、線維腺腫、良性中皮腫、脂肪腫）；肝臓癌（肝癌（肝細胞癌）、胆管癌、肝芽細胞腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、血管腫、胆汁道）；骨癌（骨原性肉腫（骨肉腫）、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性リンパ腫（細網肉腫）、多発性骨髄腫、悪性巨細胞軟骨腫、骨軟骨腫（骨軟骨性外骨症）、良性軟骨腫、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液線維腫、骨様骨腫瘍、及び巨細胞腫瘍）；神経系癌（頭蓋（

骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色腫、変形性骨炎）、髄膜（髄膜腫、髄膜肉腫、神経膠腫症）、脳（星状細胞腫、髄芽腫、神経膠腫、上衣芽腫、胚細胞腫［松果体腫］、多形膠芽細胞腫、乏特記神経膠腫、神経鞘腫、網膜芽腫、先天性腫瘍）、脊髄神経線維腫、髄膜腫、神経膠腫、肉腫）；婦人科癌（子宮（子宮内膜癌）、子宮頸部（子宮頸部癌、前癌子宮頸部異形成）、卵巣（卵巣癌［漿液性嚢胞腺癌、粘液性嚢胞腺癌、非分類癌］、悪性顆粒膜・莢膜細胞腫、セルトリ・ライディッヒ細胞腫、未分化胚細胞腫、悪性奇形種）、外陰（扁平上皮癌、上皮内癌、腺癌、線維肉腫、黒色腫）、膣（明細胞癌、扁平上皮癌、ブドウ状肉腫（胎児性横紋筋肉腫）、卵管（癌）、乳）；血液癌（血液（骨髄性白血病［急性及び慢性］、急性リンパ性白血病、慢性リンパ性白血病、骨髄増殖性疾患、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群）、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫［悪性リンパ腫］毛様細胞、リンパ障害）；皮膚癌（悪性黒色腫、基底細胞癌、扁平上皮癌、カポジ肉腫、角化棘細胞腫、異形成母斑、脂肪腫、血管腫、皮膚線維腫、ケロイド、乾癬）；甲状腺癌（甲状腺乳頭癌、甲状腺濾胞癌、甲状腺未分化癌、甲状腺髄様癌、多発性内分泌腺腫瘍２Ａ型、多発性内分泌腺腫瘍２Ｂ型、家族性甲状腺髄様癌、褐色細胞腫、傍神経節腫）；並びに副腎腺癌（神経芽腫）が含まれるが、これらに限定されない。

【００６８】

いくつかの実施形態において、癌は、肺又は膵臓の癌から選択される。いくつかの他の実施形態において、癌は、肺癌、頭頸部癌、膵臓癌、胃癌、又は脳癌から選択される。更に別の実施形態において、癌は、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、膵臓癌、胆管癌、頭頸部癌、膀胱癌、大腸直腸癌、膠芽腫、食道癌、乳癌、肝細胞癌、又は卵巣癌から選択される。

【００６９】

よって、用語「癌細胞」は、本明細書で使用されるとき、上記の病状のいずれか１つに冒された細胞を含む。いくつかの実施形態において、癌は、大腸直腸癌、甲状腺癌、又は乳癌から選択される。

【００７０】

用語「骨髄増殖性疾患」には、例えば真性多血症、血小板血症、骨髄線維症を伴う骨髄様化生、好酸球増加症候群、若年性骨髄単球性白血病、全身性マスト細胞症、及び造血疾患などの疾患が含まれ、特に、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、急性前骨髄球性白血病（ＡＰＬ）、及び急性リンパ性白血病（ＡＬＬ）が含まれる。

【００７１】

製薬上許容される誘導体又はプロドラッグ

本発明の化合物に加えて、本発明の化合物の製薬上許容される誘導体又はプロドラッグも、本明細書で特定される疾患を治療又は防止するための組成物に採用することができる。

【００７２】

本発明の化合物は更に、製薬上許容される誘導体として存在することもできる。

【００７３】

「製薬上許容される誘導体」は、必要としている患者に投与したときに、別様に本明細書に記載される化合物、又はその代謝産物若しくは残留物を直接的又は間接的に提供することができる付加物又は誘導体である。製薬上許容される誘導体の例には、エステル、及びそのようなエステルの塩が挙げられるが、これらに限定されない。

【００７４】

「製薬上許容される誘導体又はプロドラッグ」は、本発明の化合物の、任意の製薬上許容されるエステル、エステルの塩、又はその他の誘導体若しくはその塩を意味し、これらは、レシピエントに投与されたときに、直接的又は間接的に、本発明の化合物を提供することができるか、あるいは阻害活性を有する代謝物又はその残留物を提供することができる。特に好ましい誘導体若しくはプロドラッグは、そのような化合物が患者に投与されたときに本発明の化合物の生物学的利用能を高めるもの（例えば経口投与された化合物を血中により吸収されやすくすることによって）、又は、親化学種に比べ、生物学的区画（例えば脳若しくはリンパ系）に対して親化合物の送達を向上させるものである。

【００７５】
本発明の化合物の製薬上許容されるプロドラッグには、エステル、アミノ酸エステル、リン酸エステル、金属塩、及びスルホン酸エステルが挙げられるが、これらに限定されない。
【００７６】
医薬組成物
本発明は更に、ＡＴＲキナーゼの阻害剤として有用な化合物及び組成物を提供する。
【００７７】
本発明の一態様は、本明細書に記載の化合物のうちのいずれかを含む製薬上許容される組成物を提供し、製薬上許容される担体、補助剤、又は賦形剤を任意に含む。
【００７８】
製薬上許容される担体、希釈剤、補助剤、又は賦形剤は、本明細書で使用されるとき、望ましい具体的な投与形態に好適な、任意のあらゆる溶媒、希釈剤、又はその他の液体賦形剤、分散又は懸濁補助剤、表面活性剤、等張剤、濃化剤又は乳化剤、保存料、固体結合剤、潤滑剤及び同様物を含む。Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，Ｓｉｘｔｅｅｎｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｅ．Ｗ．Ｍａｒｔｉｎ（Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏ．，Ｅａｓｔｏｎ，Ｐａ．，１９８０）は、製薬上許容される組成物の製剤化に用いられる様々な担体及びそれを調製するための既知の技法を開示している。何らかの従来の担体媒体が本発明の化合物と不適合である（例えば、製薬上許容される組成物の他の構成成分と共にあると、何らかの望ましくない生物学的影響をもたらす、又はその他有害な様式で相互作用する）範囲を除き、この使用は、本発明の範囲内にあるよう企図される。
【００７９】
製薬上許容される担体として用いることができる材料の例としては、イオン交換樹脂、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清タンパク質（例えばヒト血清アルブミンなど）、緩衝剤（例えばリン酸塩、グリシン、ソルビン酸、又はソルビン酸カリウム）、植物性飽和脂肪酸の部分的グリセリド混合物、水、塩又は電解質（例えば硫酸プロタミン、リン酸一水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、又は亜鉛塩）、コロイダルシリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、ポリアクリレート、蝋、ポリエチレン－ポリオキシプロピレン－ブロックコポリマー、羊毛脂、糖（例えば乳糖、ブドウ糖、及びショ糖）；デンプン（例えばコーンスターチ及びジャガイモデンプン）；セルロース及びその誘導体（カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース及び酢酸セルロース）；粉末トラガカント；モルト；ゼラチン；タルク；賦形剤（例えばカカオバター及び座薬用蝋）；油（例えばピーナッツオイル、綿実油、サフラワーオイル、ゴマ油、オリーブオイル、コーン油及び大豆油）；グリコール（例えばプロピレングリコール又はポリエチレングリコール）；エステル（例えばオレイン酸エチル及びラウリン酸エチル）；寒天；緩衝剤（例えば水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウム）；アルギン酸；発熱性物質非含有水；等張生理食塩水；リンゲル液；エチルアルコール、及びリン酸緩衝液、並びにその他の非毒性適合性潤滑剤（例えばラウリル硫酸ナトリウム及びステアリン酸マグネシウム）が上げられるがこれらに限定されず、同様に着色剤、剥離剤、コーティング剤、甘味料、香味料及び香料、保存料及び抗酸化性物質も、製剤者の判断に従って本組成物中に含めることができる。
【００８０】
併用療法
本発明の別の一態様は、治療を必要としている被験者における癌の治療方法を目的とし、本発明の化合物又はその製薬上許容される塩と、追加の治療薬との投与を含む。いくつかの実施形態において、この方法には、この化合物又はその製薬上許容される塩と、追加の治療薬との、連続的投与又は同時投与が含まれる。
【００８１】
いくつかの実施形態において、この追加治療薬は抗癌剤である。いくつかの他の実施形

態において、この追加治療薬はＤＮＡ損傷剤である。追加治療薬が１つ以上の療法を含み得ることが理解されよう。更に別の実施形態において、この追加治療薬は、放射線療法、化学療法、又は放射線療法若しくは化学療法と一般に併用されるその他の薬剤（例えば放射線増感剤及び化学療法増感剤）から選択される。更に別の実施形態において、この追加治療薬は電離放射線である。いくつかの実施形態において、この追加治療薬は、電離放射線及びＤＮＡ損傷剤を含む。

【００８２】

当業者に知られているとおり、放射線増感剤は、放射線療法と併用して使用することができる薬剤である。放射線増感剤は様々な異なる様相で作用し、例えば、癌細胞を放射線療法に対してより感受性を高くする、放射線療法との共同作用により改善された相乗効果を提供する、放射線療法と相加的に作用する、又は周囲の健康な細胞を放射線療法によるダメージから保護する、といったことが挙げられるが、これらに限定されない。同様に、化学療法増感剤は、化学療法に併用して使用できる薬剤である。同様に、化学療法増感剤は様々な異なる様相で作用し、例えば、癌細胞を化学療法に対してより感受性を高くする、化学療法との共同作用により改善された相乗効果を提供する、化学療法に対する追加として作用する、又は周囲の健康な細胞を化学療法によるダメージから保護する、といったことが挙げられるが、これらに限定されない。

【００８３】

本発明の化合物と組み合わせて用いられ得るＤＮＡ損傷剤の例としては、白金酸塩剤、例えば、カルボプラチン、ネダプラチン、サトラプラチン、及び他の誘導体；トポイソメラーゼＩ阻害剤、例えば、トポテカン、イリノテカン／ＳＮ３８、ルビテカン、及び他の誘導体；トポイソメラーゼＩＩ阻害剤、例えば、エトポシド（ＶＰ－１６）、ダウノルビシン、ドキソルビシン、ミトキサントロン、アクラルビシン、エピルビシン、イダルビシン、アムルビシン、アムサクリン、ピラルビシン、バルルビシン、ゾルビシン、テニポシド、及び他の誘導体；代謝拮抗薬、例えば、葉酸系（メトトレキサート、ペメトレキセド、及び類縁物）；プリン拮抗薬及びピリミジン拮抗薬（チオグアニン、フルダラビン、クラドリビン、シタラビン、ゲムシタビン、６－メルカプトプリン、５－フルオロウラシル（５ＦＵ）、及び類縁物）；アルキル化剤、例えば、ナイトロジェンマスタード（シクロホスファミド、メルファラン、クロラムブシル、メクロレタミン、イホスファミド、及び類縁物）；ニトロソウレア（例えば、カルムスチン）；トリアゼン（ダカルバジン、テモゾロマイド）；スルホン酸アルキル（例えば、ブスルファン）；プロカルバジン及びアジリジン；抗生物質、例えば、ヒドロキシウレア、アントラサイクリン（ドキソルビシン、ダウノルビシン、エピルビシン、及び他の誘導体）；アントラセンジオン（ミトキサントロン及び類縁物）；ストレプトミセス系（ブレオマイシン、マイトマイシンＣ、アクチノマイシン）；並びに紫外線光が挙げられるが、これらに限定されない。

【００８４】

本発明の発明薬と併用し得る他の治療又は抗癌剤には、外科手術、放射線療法（例えば、ガンマ線照射、中性子ビーム放射線療法、電子ビーム放射線療法、プロトン療法、小線源治療、全身放射性アイソトープ治療などが挙げられるが、ほんの数例である）、内分泌治療、生物応答調節療法（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）などが挙げられるが、ほんの数例である）、温熱療法と低温療法、副作用を軽減する薬剤（例えば制吐剤）、並びにその他の認可された化学療法薬が挙げられ、これには、ここに列記されているＤＮＡ損傷剤、スピンドル毒（ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビノレルビン、パクリタキセル）、ポドフィロトキシン（エトポシド、イリノテカン、トポテカン）、ニトロソウレア（カルムスチン、ロムスチン）、無機イオン（シスプラチン、カルボプラチン）、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、メゲストロール）、Ｇｌｅｅｖｅｃ（商標）、アドリアマイシン、デキサメタゾン、及びシクロホスファミドが挙げられるが、これらに限定されない。

【００８５】

本発明の化合物は、以下の治療薬のうちのいずれかと組み合わせて癌を治療する際にも有用であり得る：アバレリクス（Ｐｌｅｎａｘｉｓ ｄｅｐｏｔ（登録商標））、アルデスロイキン（Ｐｒｏｋｉｎｅ（登録商標））、アルデスロイキン（Ｐｒｏｌｅｕｋｉｎ（登録商標））、アレムツズマブ（Ｃａｍｐａｔｈ（登録商標））、アリトレチノイン（Ｐａｎｒｅｔｉｎ（登録商標））、アロプリノール（Ｚｙｌｏｐｒｉｍ（登録商標））、アルトレタミン（Ｈｅｘａｌｅｎ（登録商標））、アミフォスチン（Ｅｔｈｙｏｌ（登録商標））、アナストロゾール（Ａｒｉｍｉｄｅｘ（登録商標））、三酸化ひ素（Ｔｒｉｓｅｎｏｘ（登録商標））、アスパラギナーゼ（Ｅｌｓｐａｒ（登録商標））、アザシチジン（Ｖｉｄａｚａ（登録商標））、ベバシズマブ（ｂｅｖａｃｕｚｉｍａｂ）（Ａｖａｓｔｉｎ（登録商標））、ベキサロテン・カプセル剤（Ｔａｒｇｒｅｔｉｎ（登録商標））、ベキサロテン・ゲル剤（Ｔａｒｇｒｅｔｉｎ（登録商標））、ブレオマイシン（Ｂｌｅｎｏｘａｎｅ（登録商標））、ボルテゾミブ（Ｖｅｌｃａｄｅ（登録商標））、ブスルファン静注（Ｂｕｓｕｌｆｅｘ（登録商標））、ブスルファン経口（Ｍｙｌｅｒａｎ（登録商標））、カルステロン（Ｍｅｔｈｏｓａｒｂ（登録商標））、カペシタビン（Ｘｅｌｏｄａ（登録商標））、カルボプラチン（Ｐａｒａｐｌａｔｉｎ（登録商標））、カルムスチン（ＢＣＮＵ（登録商標）、ＢｉＣＮＵ（登録商標））、カルムスチン（Ｇｌｉａｄｅｌ（登録商標））、カルムスチンとポリフェプロサン２０インプラント（Ｇｌｉａｄｅｌ Ｗａｆｅｒ（登録商標））、セレコキシブ（Ｃｅｌｅｂｒｅｘ（登録商標））、セツキシマブ（Ｅｒｂｉｔｕｘ（登録商標））、クロラムブシル（Ｌｅｕｋｅｒａｎ（登録商標））、シスプラチン（Ｐｌａｔｉｎｏｌ（登録商標））、クラドリビン（Ｌｅｕｓｔａｔｉｎ（登録商標）、２－ＣｄＡ（登録商標））、クロファラビン（Ｃｌｏｌａｒ（登録商標））、シクロホスファミド（Ｃｙｔｏｘａｎ（登録商標）、Ｎｅｏｓａｒ（登録商標））、シクロホスファミド（Ｃｙｔｏｘａｎ Ｉｎｊｅｃｔｉｏｎ（登録商標））、シクロホスファミド（Ｃｙｔｏｘａｎ Ｔａｂｌｅｔ（登録商標））、シタラビン（Ｃｙｔｏｓａｒ－Ｕ（登録商標））、シタラビン リポソーマル（ＤｅｐｏＣｙｔ（登録商標））、ダカルバジン（ＤＴＩＣ－Ｄｏｍｅ（登録商標））、ダクチノマイシン、アクチノマイシンＤ（Ｃｏｓｍｅｇｅｎ（登録商標））、ダルベポエチン・アルファ（Ａｒａｎｅｓｐ（登録商標））、ダウノルビシン・リポソーマル（ＤａｎｕｏＸｏｍｅ（登録商標））、ダウノルビシン、ダウノマイシン（Ｄａｕｎｏｒｕｂｉｃｉｎ（登録商標））、ダウノルビシン、ダウノマイシン（Ｃｅｒｕｂｉｄｉｎｅ（登録商標））、デニロイキン・ディフティトックス（Ｏｎｔａｋ（登録商標））、デキストラゾキサン（Ｚｉｎｅｃａｒｄ（登録商標））、ドセタキセル（Ｔａｘｏｔｅｒｅ（登録商標））、ドキソルビシン（Ａｄｒｉａｍｙｃｉｎ ＰＦＳ（登録商標））、ドキソルビシン（Ａｄｒｉａｍｙｃｉｎ（登録商標）、Ｒｕｂｅｘ（登録商標））、ドキソルビシン（Ａｄｒｉａｍｙｃｉｎ ＰＦＳ Ｉｎｊｅｃｔｉｏｎ（登録商標））、ドキソルビシン・リポソーマル（Ｄｏｘｉｌ（登録商標））、プロピオン酸ドロモスタノロン（ｄｒｏｍｏｓｔａｎｏｌｏｎｅ（登録商標））、プロピオン酸ドロモスタノロン（ｍａｓｔｅｒｏｎｅ ｉｎｊｅｃｔｉｏｎ（登録商標））、エリオットＢ液（Ｅｌｌｉｏｔｔ’ｓ Ｂ Ｓｏｌｕｔｉｏｎ（登録商標））、エピルビシン（Ｅｌｌｅｎｃｅ（登録商標））、エポエチンアルファ（ｅｐｏｇｅｎ（登録商標））、エルロチニブ（Ｔａｒｃｅｖａ（登録商標））、エストラムスチン（Ｅｍｃｙｔ（登録商標））、リン酸エトポシド（Ｅｔｏｐｏｐｈｏｓ（登録商標））、エトポシド、ＶＰ－１６（Ｖｅｐｅｓｉｄ（登録商標））、エキセメスタン（Ａｒｏｍａｓｉｎ（登録商標））、フィルグラスチム（Ｎｅｕｐｏｇｅｎ（登録商標））、フロクスリジン（ｉｎｔｒａａｒｔｅｒｉａｌ）（ＦＵＤＲ（登録商標））、フルダラビン（Ｆｌｕｄａｒａ（登録商標））、フルオロウラシル、５－ＦＵ（Ａｄｒｕｃｉｌ（登録商標））、フルベストラント（Ｆａｓｌｏｄｅｘ（登録商標））、ゲフィチニブ（Ｉｒｅｓｓａ（登録商標））、ゲムシタビン（Ｇｅｍｚａｒ（登録商標））、ゲムツズマブ・オゾガマイシン（Ｍｙｌｏｔａｒｇ（登録商標））、酢酸ゴセレリン（Ｚｏｌａｄｅｘ Ｉｍｐｌａｎｔ（登録商標））、酢酸ゴセレリン（Ｚｏｌａｄｅｘ（登録商標））、酢酸ヒストレリン（Ｈｉｓｔｒｅｌｉｎ ｉｍｐｌａｎｔ（登録商標））、ヒドロキシウレア（Ｈｙｄｒｅａ（登録

商標））、イブリツモマブ・チウキセタン（Ｚｅｖａｌｉｎ（登録商標））、イダルビシン（Ｉｄａｍｙｃｉｎ（登録商標））、イホスファミド（ＩＦＥＸ（登録商標））、メシル酸イマチニブ（Ｇｌｅｅｖｅｃ（登録商標））、インターフェロン・アルファ２ａ（Ｒｏｆｅｒｏｎ　Ａ（登録商標））、インターフェロン・アルファ２ｂ（Ｉｎｔｒｏｎ　Ａ（登録商標））、イリノテカン（Ｃａｍｐｔｏｓａｒ（登録商標））、レナリドミド（Ｒｅｖｌｉｍｉｄ（登録商標））、レトロゾール（Ｆｅｍａｒａ（登録商標））、ロイコボリン（Ｗｅｌｌｃｏｖｏｒｉｎ（登録商標）、Ｌｅｕｃｏｖｏｒｉｎ（登録商標））、酢酸ロイプロリド（Ｅｌｉｇａｒｄ（登録商標））、レバミソール（Ｅｒｇａｍｉｓｏｌ（登録商標））、ロムスチン、ＣＣＮＵ（ＣｅｅＢＵ（登録商標））、メクロレタミン、ナイトロジェンマスタード（Ｍｕｓｔａｒｇｅｎ（登録商標））、酢酸メゲストロール（Ｍｅｇａｃｅ（登録商標））、メルファラン、Ｌ－ＰＡＭ（Ａｌｋｅｒａｎ（登録商標））、メルカプトプリン、６－ＭＰ（Ｐｕｒｉｎｅｔｈｏｌ（登録商標））、メスナ（Ｍｅｓｎｅｘ（登録商標））、メスナ（Ｍｅｓｎｅｘ　ｔａｂｓ（登録商標））、メトトレキサート（Ｍｅｔｈｏｔｒｅｘａｔｅ（登録商標））、メトキサレン（Ｕｖａｄｅｘ（登録商標））、ミトマイシンＣ（Ｍｕｔａｍｙｃｉｎ（登録商標））、ミトタン（Ｌｙｓｏｄｒｅｎ（登録商標））、ミトキサントロン（Ｎｏｖａｎｔｒｏｎｅ（登録商標））、フェニルプロピオン酸ナンドロロン（Ｄｕｒａｂｏｌｉｎ－５０（登録商標））、ネララビン（Ａｒｒａｎｏｎ（登録商標））、ノフェツモマブ（Ｖｅｒｌｕｍａ（登録商標））、オプレルベキン（Ｎｅｕｍｅｇａ（登録商標））、オキサリプラチン（Ｅｌｏｘａｔｉｎ（登録商標））、パクリタキセル（Ｐａｘｅｎｅ（登録商標））、パクリタキセル（Ｔａｘｏｌ（登録商標））、パクリタキセルタンパク質結合粒子（Ａｂｒａｘａｎｅ（登録商標））、パリフェルミン（Ｋｅｐｉｖａｎｃｅ（登録商標））、パミドロネート（Ａｒｅｄｉａ（登録商標））、ペガデマーゼ（Ａｄａｇｅｎ（Ｐｅｇａｄｅｍａｓｅ　Ｂｏｖｉｎｅ）（登録商標））、ペガスパルガーゼ（Ｏｎｃａｓｐａｒ（登録商標））、ペグフィルグラスチム（Ｎｅｕｌａｓｔａ（登録商標））、ペメトレキセド二ナトリウム（Ａｌｉｍｔａ（登録商標））、ペントスタチン（Ｎｉｐｅｎｔ（登録商標））、ピポブロマン（Ｖｅｒｃｙｔｅ（登録商標））、プリカマイシン、ミトラマイシン（Ｍｉｔｈｒａｃｉｎ（登録商標））、ポルフィマーナトリウム（Ｐｈｏｔｏｆｒｉｎ（登録商標））、プロカルバジン（Ｍａｔｕｌａｎｅ（登録商標））、キナクリン（Ａｔａｂｒｉｎｅ（登録商標））、ラスブリカーゼ（Ｅｌｉｔｅｋ（登録商標））、リツキシマブ（Ｒｉｔｕｘａｎ（登録商標））、サルグラモスチム（Ｌｅｕｋｉｎｅ（登録商標））、サルグラモスチム（Ｐｒｏｋｉｎｅ（登録商標））、ソラフェニブ（Ｎｅｘａｖａｒ（登録商標））、ストレプトゾシン（Ｚａｎｏｓａｒ（登録商標））、マレイン酸（ｍａｌｅａｔｅ）スニチニブ（Ｓｕｔｅｎｔ（登録商標））、タルク（Ｓｃｌｅｒｏｓｏｌ（登録商標））、タモキシフェン（Ｎｏｌｖａｄｅｘ（登録商標））、テモゾロミド（Ｔｅｍｏｄａｒ（登録商標））、テニポシド、ＶＭ－２６（Ｖｕｍｏｎ（登録商標））、テストラクトン（Ｔｅｓｌａｃ（登録商標））、チオグアニン、６－ＴＧ（Ｔｈｉｏｇｕａｎｉｎｅ（登録商標））、チオテパ（Ｔｈｉｏｐｌｅｘ（登録商標））、トポテカン（Ｈｙｃａｍｔｉｎ（登録商標））、トレミフェン（Ｆａｒｅｓｔｏｎ（登録商標））、トシツモマブ（Ｂｅｘｘａｒ（登録商標））、トシツモマブ／Ｉ－１３１トシツモマブ（Ｂｅｘｘａｒ（登録商標））、トラスツズマブ（Ｈｅｒｃｅｐｔｉｎ（登録商標））、トレチノイン、ＡＴＲＡ（Ｖｅｓａｎｏｉｄ（登録商標））、ウラシルマスタード（Ｕｒａｃｉｌ　Ｍｕｓｔａｒｄ　Ｃａｐｓｕｌｅｓ（登録商標））、バルルビシン（Ｖａｌｓｔａｒ（登録商標））、ビンブラスチン（Ｖｅｌｂａｎ（登録商標））、ビンクリスチン（Ｏｎｃｏｖｉｎ（登録商標））、ビノレルビン（Ｎａｖｅｌｂｉｎｅ（登録商標））、ゾレドロネート（Ｚｏｍｅｔａ（登録商標））及びボリノスタット（Ｚｏｌｉｎｚａ（登録商標））。

【００８６】

最新の癌治療についての包括的な考察については、ｈｔｔｐ：／／ｗｗｗ．ｎｃｉ．ｎｉｈ．ｇｏｖ／、ＦＤＡ承認抗癌剤リストｈｔｔｐ：／／ｗｗｗ．ｆｄａ．ｇｏｖ／ｃｄｅｒ／ｃａｎｃｅｒ／ｄｒｕｇｌｉｓｔｆｒａｍｅ．ｈｔｍ、及び「Ｔｈｅ　Ｍｅｒｃｋ

Ｍａｎｕａｌ」第１７版（１９９９年）を参照されたく、これらの全内容は、参照により本明細書に組み込まれる。

【００８７】

被験体に投与するための組成物

ＡＴＲキナーゼ阻害剤又はその製薬塩は、動物又はヒトに投与するための医薬組成物に製剤化することができる。これらの医薬組成物は、本明細書に記載の疾病又は病状を治療又は予防するために有効な量のＡＴＲ阻害剤と、製薬上許容される担体とを含み、これらは本発明の別の実施形態である。

【００８８】

治療に必要な化合物の正確な量は、被験体の種、年齢、及び全身状態、感染の重症度、具体的な薬剤、投与方法などに応じて、被験体ごとに異なる。本発明の化合物は好ましくは、投与の容易さ及び投与量の均一性のために、投与単位の形態に製剤化される。本明細書で使用される表現「投与単位の形態」は、治療を受ける患者に適した、物理的に別個になっている薬剤単位を指す。ただし、本発明の化合物及び組成物の一日合計投与量は、妥当な医学的判断の範囲内で主治医が決定するものであることが理解されよう。特定の患者又は生物に対する具体的な有効用量レベルは、治療される疾患とその疾患の重症度；採用される具体的な化合物の活性；採用される具体的な化合物；患者の年齢、体重、全体的な健康状態、性別及び食習慣；投与時間、投与経路、及び採用される具体的な化合物の排出率；治療の持続時間；採用される具体的な化合物、採用される具体的な化合物と併用又は同時に使用される薬剤、及び医学分野に周知である同様の要素を含む、様々な要素に応じて異なる。用語「患者」は、本明細書で使用されるとき、動物、好ましくは哺乳類、最も好ましくはヒトを意味する。

【００８９】

いくつかの実施形態において、これらの組成物は、１つ以上の追加の治療薬を任意に更に含む。例えば、増殖性疾患及び癌の治療のために、化学療法薬又はその他の抗増殖剤を本発明の化合物と組み合わせることができる。これらの組成物を組み合わせることができる既知の薬剤の例は、「併用療法」の項ならびに本明細書全体にわたって列記されている。いくつかの実施形態は、組み合わせた調製物の同時使用、別個使用、又は連続使用を提供する。

【００９０】

投与方法と剤形

本発明の製薬上許容される組成物は、治療される感染の重症度に応じて、ヒト及び他の動物に、経口、経直腸、腸管外、大槽内、膣内、腹膜内、局所的（粉末、軟膏、又は滴下薬として）、口内、口内又は鼻腔スプレーとして、及び同様物によって、投与することができる。特定の実施形態において、本発明の化合物は、経口又は非経口で、望ましい治療効果を得るために、１日に１回又はそれ以上、被験者の体重当たり１日に約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約５０ｍｇ／ｋｇ、好ましくは約１ｍｇ／ｋｇ～約２５ｍｇ／ｋｇの投与レベルで投与することができる。

【００９１】

経口投与の液体用量形状には、製薬上許容される乳剤、マイクロエマルション、溶液、懸濁液、シロップ、及びエリキシルが挙げられるが、これらに限定されない。活性化合物に加えて、この液体用量形態には、当該技術分野において一般的に使用される不活性希釈剤（例えば、水又はその他の溶媒）、可溶化剤及び乳化剤、例えば、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、１，３－ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油（特に、綿実油、落花生油、コーン油、胚芽油、オリーブオイル、ヒマシ油、及びゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコール、及びソルビタンの脂肪酸エステル、並びにこれらの混合物が挙げられる。不活性希釈剤の他に、経口組成物には、湿潤剤、乳化剤及び懸濁剤、甘味料、香味料、及び芳香剤などの補助剤も含めることができる。

【００９２】
例えば注入可能な滅菌水性又は油性懸濁液などの注入可能な調製物は、好適な分散剤又は湿潤剤及び懸濁剤を用いて、既知の技術に従って製剤化することができる。注入可能な滅菌調製物は、腸管外投与に許容される非毒性の希釈剤又は溶媒（例えば１，３－ブタンジオール溶液）中の、注入可能な滅菌溶液、懸濁液、又は乳剤であってもよい。許容される賦形剤及び溶媒で、使用可能なのは、水、リンゲル液（米国薬局方）、及び塩化ナトリウム等張液である。加えて、滅菌済み不揮発性油が、溶媒又は懸濁媒体として従来通り用いられる。この目的のため、合成のモノグリセリド又はジグリセリドを含む、任意の無刺激性不揮発性油を採用することができる。加えて、オレイン酸などの脂肪酸を、注入可能物の調製に使用することができる。

【００９３】
注入可能な製剤は、例えば、細菌保持フィルターで濾過することによって、又は殺菌性固形組成物（これは滅菌水又はその他の注入可能な溶媒に、使用前に溶解又は分散させることができる）の形態で殺菌剤を組み込むことによって、滅菌することができる。

【００９４】
本発明の化合物の効果を延長させるために、皮下又は筋肉注入からのこの化合物の吸収を遅くすることがしばしば望ましい。これは、水溶性が低い結晶又はアモルファス金属の液体懸濁液を使用することによって達成され得る。この化合物の吸収速度は、溶解速度に依存し、これは結晶の大きさ及び結晶形状に依存し得る。あるいは、腸管外投与された化合物形態の吸収の遅延化は、油賦形剤中にこの化合物を溶解又は懸濁させることによって達成される。注入可能なデポー形態は、例えばポリラクチド－ポリグリコライドなどの生分解性ポリマー中にこの化合物のマイクロカプセルマトリックスを形成することによって形成される。化合物のポリマーに対するの比、及び採用される個々のポリマーの性質によって、化合物放出速度を制御することができる。他の生分解性ポリマーの例としては、ポリ（オルトエステル）及びポリ（無水物）が挙げられる。注入可能なデポー製剤は、生体組織に適合性のリポソーム又はマイクロエマルション中に化合物を封入することによっても調製される。

【００９５】
経直腸及び経膣投与の組成物は好ましくは座薬であり、これは、本発明の化合物を、好適な非刺激性添加剤又は担体（例えば、室温では固体であるが体温では液体となるため、直腸又は膣内で融解し、活性化合物を放出するカカオバター、ポリエチレングリコール又は座薬用蝋など）と混合することによって調製され得る。

【００９６】
経口投与用の固体用量形状には、カプセル、錠剤、ピル、粉末、及び顆粒が挙げられる。そのような固体用量形態において、活性化合物は、少なくとも１つの不活性な、製薬上許容される賦形剤又は担体（例えば、クエン酸ナトリウム又はリン酸二カルシウム）、及び／又はａ）デンプン、乳糖、ショ糖、グルコース、マンニトール、及びケイ酸などの充填剤又は増量剤、ｂ）例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、ショ糖、及びアカシアなどの結合剤、ｃ）グリセロールなどの保湿剤、ｄ）寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモデンプン又はタピオカデンプン、アルギン酸、特定のケイ酸塩、炭酸ナトリウムなどの崩壊剤、ｅ）パラフィンなどの溶液遅延剤、ｆ）四級アンモニウム化合物などの吸収促進剤、ｇ）セチルアルコール及びモノステアリン酸グリセロールなどの湿潤剤、ｈ）カオリン及びベントナイト粘土などの吸収剤、並びにｉ）タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウムなどの潤滑剤、並びにこれらの混合物、と共に混合される。カプセル、錠剤及びピルの場合、用量形態は緩衝剤をも含み得る。

【００９７】
同様のタイプの固体組成物は、ラクトース（乳糖）などの賦形剤並びに高分子量ポリエチレングリコール、及び同様物を用いて、軟質及び硬質の充填ゼラチンカプセルの充填剤として採用され得る。錠剤、ドラゼー、カプセル、ピル、及び顆粒の固体用量形状は、医

薬製剤化分野で周知の腸溶性コーティング及びその他のコーティングなどのコーティング及びシェルを用いて調製することができる。これらは不透明化剤を任意に含んでよく、活性成分を、腸管の特定の部分のみで（又は優先的に）、所望により遅延状態で放出する組成物であってもよい。使用可能な包埋組成物の例には、ポリマー材料及び蝋が挙げられる。同様のタイプの固体組成物は、ラクトース（乳糖）などの賦形剤並びに高分子量ポリエチレングリコール、及び同様物を用いて、軟質及び硬質の充填ゼラチンカプセルの充填剤として採用され得る。

【００９８】

活性化合物は、上述の１つ以上の賦形剤と共にマイクロカプセル形状であってもよい。錠剤、ドラゼー、カプセル、ピル、及び顆粒の固体用量形態は、医薬製剤化分野で周知の腸溶性コーティング、放出制御コーティング、及びその他のコーティングなどのコーティング及びシェルを用いて調製することができる。そのような固体用量形状において、活性化合物は、ショ糖、乳糖又はデンプンなどの少なくとも１つの不活性希釈剤と混合され得る。そのような用量形状は更に、通常の実務と同様、不活性希釈剤以外の追加物質、例えば錠剤化潤滑剤及びその他の錠剤化助剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム及び微結晶セルロース）をも含み得る。カプセル、錠剤及びピルの場合、用量形態は緩衝剤をも含み得る。これらは不透明化剤を任意に含んでよく、活性成分を、腸管の特定の部分のみで（又は優先的に）、任意に遅延状態で放出する組成物であってもよい。使用可能な包埋組成物の例には、ポリマー材料及び蝋が挙げられる。

【００９９】

本発明の化合物の局所的又は経皮的投与のための剤形には、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、粉末、溶液、スプレー、吸入剤、又はパッチが挙げられる。活性成分は、滅菌条件下で、製薬上許容される担体及び任意の必要な保存料又は必要に応じて緩衝剤と混合される。眼科用製剤、点耳剤、及び点眼剤も、本発明の範囲内であるものとして企図される。加えて本発明は、経皮パッチの使用を企図し、これは身体内への化合物の制御された送達を提供するのに付加的な利点を有する。そのような用量形状は、適切な媒体中に化合物を溶解又は懸濁させることによって形成することができる。吸収強化剤も、皮膚を通しての化合物の流入を増大させるのに使用され得る。この速度は、速度制御膜の提供によって、又はポリマーマトリックス若しくはゲル内に化合物を分散させることによって、制御することができる。

【０１００】

本発明の化合物は、経口、非経口、吸入スプレーによって、局所、経直腸、経鼻、口内、経膣、又はインプラントされたリザーバによって投与され得る。用語「非経口」は、本明細書で使用されるとき、皮下、静脈内、筋肉内、関節内、滑液内、胸骨内、髄腔内、肝臓内、病変内及び頭蓋内注入又は点滴技法が挙げられるが、これらに限定されない。好ましくは、この組成物は、経口、腹膜内、又は静脈内投与される。

【０１０１】

本発明の化合物の注入可能な滅菌形態は、水性又は油性懸濁液であり得る。これらの懸濁液は、好適な分散剤又は湿潤剤と懸濁剤を用いて、当該技術分野において既知の技法に従って製剤化され得る。注入可能な滅菌調製物は、腸管外投与に許容される非毒性の希釈剤又は溶媒（例えば１，３－ブタジエンジオール）中の、注入可能な滅菌溶液又は懸濁液であってもよい。許容される賦形剤及び溶媒で、使用可能なのは、水、リンゲル液、及び塩化ナトリウム等張液である。加えて、滅菌済み不揮発性油が、溶媒又は懸濁媒体として従来通り用いられる。この目的のため、合成のモノグリセリド又はジグリセリドを含む、任意の無刺激性不揮発性油を採用することができる。脂肪酸（オレイン酸及びそのグリセリド誘導体など）は、天然の製薬上許容される油（例えばオリーブオイル又はヒマシ油）として、特にそのポリオキシエチレン化されたものが、注入可能物の調製に有用である。これらの油溶液又は懸濁液は、長鎖アルコール希釈剤又は分散剤（例えばカルボキシメチルセルロース又は類似の分散剤）をも含み得、これらは乳液及び懸濁液を含む製薬上許容される剤形の製剤に一般的に使用されている。Ｔｗｅｅｎ、Ｓｐａｎ、及びその他の乳化

剤などの他の一般的に使用されている界面活性剤、あるいは、製薬上許容される固体、液体、又はその他の剤形の製造に一般的に使用されている生物学的利用能強化剤も、製剤化目的のために使用することができる。

【０１０２】

本発明の医薬組成物は、カプセル、錠剤、水性懸濁液又は溶液を含むがこれらに限定されない任意の許容される経口剤形で経口投与され得る。経口使用の錠剤の場合、一般的に使用される担体には、乳糖及びコーンスターチが挙げられるが、これらに限定されない。ステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤も一般的に追加される。カプセル形状での経口投与については、有用な希釈剤には乳糖及び乾燥コーンスターチが挙げられる。経口使用に水性懸濁液が必要な場合は、活性成分は、乳化剤及び懸濁剤と混合される。望ましい場合は、特定の甘味料、香味剤、又は着色料を追加してもよい。

【０１０３】

又は、本発明の医薬組成物は、経直腸投与のための座薬の形態で投与され得る。これは、薬剤を、室温では固体であるが直腸温度では液体であり、したがって直腸内で融けて薬剤を放出する、好適な非刺激性賦形剤と混合することによって調製することができる。そのような材料には、カカオバター、蜜蝋、及びポリエチレングリコールが挙げられるが、これらに限定されない。

【０１０４】

本発明の医薬組成物はまた、特に治療の標的が容易に局所適用できる領域又は器官（目、皮膚、又は下部腸管を含む）を含む場合に、局所的に投与することもできる。好適な局所製剤は、これらの領域又は器官それぞれのために容易に調製される。

【０１０５】

下部腸管の局所適用は、直腸座薬製剤（上記参照）又は好適な浣腸製剤で実現することができる。局所的経皮パッチも使用することができる。

【０１０６】

局所適用について、この医薬組成物は、１つ以上の担体中に懸濁又は溶解した活性成分を含む好適な軟膏に製剤化することができる。本発明の化合物の局所投与のための担体には、鉱物油、流動ワセリン、白色ワセリン、プロピレングリコール、ポリオキシエチレン、ポリオキシプロピレン化合物、乳化蝋、及び水が挙げられるが、これらに限定されない。あるいは、この医薬組成物は、１つ以上の製薬上許容される担体中に懸濁又は溶解した活性成分を含む好適なローション又はクリームに製剤化することができる。好適な担体には、鉱物油、モノステアリン酸ソルビタン、ポリソルベート６０、セチルエステル蝋、セテアリルアルコール、２－オクチルドデカノール、ベンジルアルコール、及び水が挙げられるが、これらに限定されない。

【０１０７】

眼科用には、この医薬組成物は、ｐＨ調整された等張滅菌生理食塩水中の微細化懸濁液として製剤化するか、又は、好ましくは、塩化ベンジルアルコニウムなどの保存料を含む、若しくは含まずに、ｐＨ調整された等張滅菌生理食塩水中の溶液として調剤することができる。あるいは、眼科用に、この医薬組成物は、ワセリンなどの軟膏として製剤化することができる。

【０１０８】

本発明の医薬組成物は、鼻用エアロゾル又は吸入によって投与することができる。そのような組成物は、医薬製剤の分野において周知の技法に従って調製され、ベンジルアルコール又はその他の好適な保存料、生物学的利用能を強化するための吸収促進剤、フルオロカーボン、及び／又はその他の従来の可溶化剤又は分散剤を用いた、生理食塩水中の溶液として調製することができる。

【０１０９】

１回分の剤形を形成するために担体材料と組み合わせることができるプロテインキナーゼ阻害剤の量は、治療を受ける受容者、及び具体的な投与方法によって異なる。好ましくは、この組成物は、体重に対して１日当たり０．０１～１００ｍｇ／ｋｇの阻害剤用量を

、この組成物を与えられる患者に投与することができるように、製剤化されるべきである。

【０１１０】

また、任意の特定の患者についての具体的な用量と治療レジメンは、様々な要素に依存し、これには採用される具体的な化合物の活性、年齢、体重、全体的な健康状態、性別、食事、投与時間、排出率、薬剤の組み合わせ、並びに治療担当医師の判断と、治療対象の特定疾病の重症度が挙げられることが理解されよう。阻害剤の量はまた、組成物中の特定の化合物に依存する。

【０１１１】

別の薬剤を伴った投与

治療又は予防の対象となる特定のプロテインキナーゼ媒介の病状によっては、その病状を治療又は予防するために通常投与される追加の薬剤を、本発明の化合物と共に投与することができる。

【０１１２】

これらの追加薬剤は、複数用量レジメンの一部として、プロテインキナーゼ阻害剤含有化合物又は組成物とは別個に投与することができる。あるいは、これらの薬剤は、単一の組成物中にプロテインキナーゼ阻害剤と混合された、単一の剤形の一部とすることができる。

【０１１３】

本発明の別の態様は、治療を必要とする対象における癌を治療する方法を対象とし、この方法は、本発明の化合物又はその製薬上許容される塩、及び１つ以上の追加治療薬を連続投与又は同時投与することを含む。追加治療薬の例としては、ＤＮＡ損傷剤、抗癌剤、及び塩基除去修復タンパク質を阻害又は調節する薬剤が挙げられるが、これらに限定されない。

【０１１４】

本発明の別の一態様は、治療を必要としている被験者における癌の治療方法を目的とし、本発明の化合物又はその製薬上許容される塩と、抗癌剤との連続投与又は併用投与から成る。いくつかの実施形態において、この抗癌剤は、白金酸塩剤、例えば、シスプラチン、オキサリプラチン、カルボプラチン、ネダプラチン、又はサトラプラチン、及び他の誘導体；トポイソメラーゼＩ阻害剤、例えば、カンプトセシン、トポテカン、イリノテカン／ＳＮ３８、ルビテカン、及び他の誘導体；トポイソメラーゼＩＩ阻害剤、例えば、エトポシド（ＶＰ－１６）、ダウノルビシン、ドキソルビシン、ミトキサントロン、アクラルビシン、エピルビシン、イダルビシン、アムルビシン、アムサクリン、ピラルビシン、バルルビシン、ゾルビシン、テニポシド、及び他の誘導体；代謝拮抗薬、例えば、葉酸系（メトトレキサート、ペメトレキセド、及び類縁物）；プリン系（チオグアニン、フルダラビン、クラドリビン、６－メルカプトプリン、及び類縁物）；ピリミジン系（シタラビン、ゲムシタビン、５－フルオロウラシル、及び類縁物）；アルキル化剤、例えば、ナイトロジェンマスタード（シクロホスファミド、メルファラン、クロラムブシル、メクロレタミン、イホスファミド、及び類縁物）；ニトロソウレア（例えば、カルムスチン）；トリアゼン（ダカルバジン、テモゾロマイド）；スルホン酸アルキル（例えば、ブスルファン）；プロカルバジン及びアジリジン；抗生物質、例えば、ヒドロキシウレア；アントラサイクリン（ドキソルビシン、ダウノルビシン、エピルビシン、及び他の誘導体）；アントラセンジオン（ミトキサントロン及び類縁物）；ストレプトミセス系（ブレオマイシン、マイトマイシンＣ、アクチノマイシン）；並びに紫外線光から選択される。

【０１１５】

別の実施形態は、治療を必要とする対象における癌を治療する方法を提供し、この方法は、本発明の化合物を塩基除去修復タンパク質を阻害又は調節する追加治療薬とともに投与することを含む。いくつかの実施形態において、この塩基除去修復タンパク質は、ＵＮＧ、ＳＭＵＧ１、ＭＢＤ４、ＴＤＧ、ＯＧＧ１、ＭＹＨ、ＮＴＨ１、ＭＰＧ、ＮＥＩＬ１、ＮＥＩＬ２、ＮＥＩＬ３（ＤＮＡグリコシラーゼ）；ＡＰＥ１、ＡＰＥＸ２（ＡＰエン

ドヌクレアーゼ）；ＬＩＧ１、ＬＩＧ３（ＤＮＡリガーゼＩ及びＩＩＩ）；ＸＲＣＣ１（ＬＩＧ３アクセサリー）；ＰＮＫ、ＰＮＫＰ（ポリヌクレオチドキナーゼ及びホスファターゼ）；ＰＡＲＰ１、ＰＡＲＰ２（ポリ（ＡＤＰリボース）ポリメラーゼ）；ＰｏｌＢ、ＰｏｌＧ（ポリメラーゼ）；ＦＥＮ１（エンドヌクレアーゼ）；又はアプラタキシンから選択される。いくつかの他の実施形態において、この塩基除去修復タンパク質は、ＰＡＲＰ１、ＰＡＲＰ２、又はＰｏｌＢから選択される。更に別の実施形態において、この塩基除去修復タンパク質は、ＰＡＲＰ１又はＰＡＲＰ２から選択される。

【０１１６】

いくつかの実施形態において、本発明の化合物及び塩基除去修復タンパク質を阻害又は調節する治療薬は、追加治療薬とともに更に投与される。いくつかの実施形態において、この追加治療薬は、電離放射線又はシスプラチンから選択されるＤＮＡ損傷剤である。いくつかの実施形態において、この塩基除去修復タンパク質は、ＰＡＲＰ１又はＰＡＲＰ２である。他の実施形態において、ＰＡＲＰ１又はＰＡＲＰ２を阻害又は調節する薬剤は、オラパリブ（別名ＡＺＤ２２８１又はＫＵ－００５９４３６）、イニパリブ（別名ＢＳＩ－２０１又はＳＡＲ２４０５５０）、ベリパリブ（別名ＡＢＴ－８８８）、ルカパリブ（別名ＰＦ－０１３６７３３８）、ＣＥＰ－９７２２、ＩＮＯ－１００１、ＭＫ－４８２７、Ｅ７０１６、ＢＭＮ６７３、又はＡＺＤ２４６１から選択される。

【０１１７】

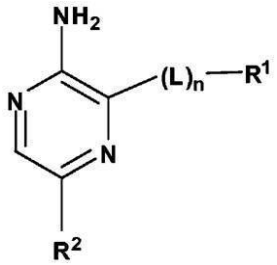
別の実施形態は、癌を治療する方法を提供し、この方法は、本発明の化合物を電離放射線又はシスプラチンから選択されるＤＮＡ損傷剤及びＰＡＲＰ１又はＰＡＲＰ２を阻害又は調節する薬剤とともに投与することを含む。いくつかの実施形態において、ＤＮＡ損傷剤は、シスプラチンである。他の実施形態において、ＤＮＡ損傷剤は、電離放射線である。いくつかの実施形態において、化合物は、ＶＥ－８２１である。他の実施形態において、化合物は、ＶＥ－８２２である。

【０１１８】

別の実施形態は、癌を治療する方法を提供し、この方法は、式Ｉの化合物：

【０１１９】

【化１２】



Ｉ

又はその製薬上許容される塩（式中、変形例が本明細書に定義される通りである）をＰＡＲＰ１又はＰＡＲＰ２を阻害又は調節する薬剤とともに投与することを含む。

【０１２０】

いくつかの実施形態において、この方法は、患者にＤＮＡ損傷剤を投与することを更に含む。いくつかの実施形態において、このＤＮＡ損傷剤は、シスプラチンである。他の実施形態において、このＤＮＡ損傷剤は、電離放射線である。

【０１２１】

いくつかの実施形態において、ＰＡＲＰ１又はＰＡＲＰ２を阻害又は調節する薬剤は、オラパリブ（別名ＡＺＤ２２８１又はＫＵ－００５９４３６）、イニパリブ（別名ＢＳＩ－２０１又はＳＡＲ２４０５５０）、ベリパリブ（別名ＡＢＴ－８８８）、ルカパリブ（別名ＰＦ－０１３６７３３８）、ＣＥＰ－９７２２、ＩＮＯ－１００１、ＭＫ－４８２７、Ｅ７０１６、ＢＭＮ６７３、又はＡＺＤ２４６１から選択される。他の実施形態において、ＰＡＲＰ１又はＰＡＲＰ２を阻害又は調節する薬剤は、ベリパリブ（別名ＡＢＴ－８

８８）又はルカパリブである。
【０１２２】
いくつかの実施形態において、化合物は、ＶＥ－８２１又はＶＥ－８２２である。
【０１２３】
生物学的サンプル
本発明の化合物及び組成物は、ＡＴＲキナーゼの阻害剤として、生物学的サンプルにおいても有用である。本発明の一態様は、生物学的サンプルにおけるＡＴＲキナーゼ活性の阻害に関するものであり、この方法は、本明細書に記載の化合物、又はその化合物を含む組成物と、当該生物学的サンプルとを接触させる工程を含む。用語「生物学的サンプル」は、本明細書で使用されるとき、インビトロ又はエクスビボサンプルを意味し、これには、細胞培養物若しくはその抽出物、哺乳類から得られた生検材料若しくはその抽出物、及び血液、唾液、尿、便、精液、涙、又はその他の体液若しくはその抽出物が含まれるがこれらに限定されない。用語「本明細書に記載の化合物」には、式Ｉの化合物が含まれる。
【０１２４】
生物学的サンプルにおけるＡＴＲキナーゼ活性の阻害は、当業者に知られるの様々な目的に有用である。そのような目的の例としては、輸血、臓器移植、及び生物学的検体保存が挙げられるが、これらに限定されない。
【０１２５】
プロテインキナーゼの研究
本発明の別の態様は、生物学的及び病理学的現象におけるプロテインキナーゼの研究、そのようなプロテインキナーゼによって媒介される細胞内シグナル変換経路の研究、並びに新たなプロテインキナーゼ阻害剤の比較評価に関連する。そのような用途の例には、酵素アッセイ及び細胞株アッセイなどの生物学的アッセイが挙げられるが、これらに限定されない。
【０１２６】
化合物のプロテインキナーゼ阻害剤としての活性は、インビトロ、インビボ、又は細胞株において分析することができる。インビトロアッセイには、活性化したキナーゼのキナーゼ活性又はＡＴＰアーゼ活性のいずれかの阻害を判定するアッセイが含まれる。別のインビトロアッセイは、プロテインキナーゼに結合する阻害剤の能力を定量化し、これは阻害剤が結合する前に放射標識し、阻害剤／キナーゼ複合体を分離して、放射標識結合物の量を判定する、又は新しい阻害剤が既知の放射性配位子に結合するようキナーゼで培養される競合実験を実施することにより、測定することができる。ＡＴＲ阻害剤として本発明に利用される化合物を分析する際の詳細な条件は、以下の実施例で説明されている。
【０１２７】
本発明の別の態様は、本明細書に記載の化合物をＡＴＲキナーゼと接触させることにより酵素活性を調節する方法を提供する。
【０１２８】
治療方法
一態様において、本発明は、ＡＴＲキナーゼが疾病状態に関与する疾病、病状若しくは疾患を治療する、又はその重症度を軽減するための方法を提供する。別の一態様において、本発明は、酵素活性の阻害が疾病の治療に関与するＡＴＲキナーゼ疾病、病状若しくは疾患を治療する、又はその重症度を軽減するための方法を提供する。別の一態様において、本発明は、ＡＴＲキナーゼに結合することにより酵素活性を阻害する化合物で、疾病、病状若しくは疾患を治療する、又はその重症度を軽減するための方法を提供する。別の一態様は、ＡＴＲキナーゼの酵素活性をＡＴＲキナーゼ阻害剤で阻害することにより、キナーゼ疾病、病状若しくは疾患を治療する、又はその重症度を軽減するための方法を提供する。
【０１２９】
本発明の一態様は、患者におけるＡＴＲキナーゼ活性を阻害する方法に関しており、この方法は、本明細書に記載の化合物、又はその化合物を含む組成物を患者に投与する工程

が含まれる。いくつかの実施形態において、この方法は、癌などの増殖性及び過剰増殖性疾患から選択される病状を治療又は予防するために使用される。

【０１３０】

本発明の別の一態様は、有効量の化合物、又は化合物を含む製薬上許容される組成物を、それらを必要としている被験者に投与する工程を含む、増殖性又は過剰増殖性疾患を治療、予防、又は程度を軽減するための方法を提供する。いくつかの実施形態において、この被験者は患者である。用語「患者」は、本明細書で使用されるとき、動物、好ましくはヒトを意味する。

【０１３１】

いくつかの実施形態において、この方法は、癌の治療又は予防に使用される。いくつかの実施形態において、この方法は、固形腫瘍を伴うタイプの癌の治療又は予防に使用される。更に別の実施形態において、この癌は、次の癌から選択される：口腔癌（口腔、口唇、舌、口、咽頭）；心臓癌（肉腫（血管肉腫、線維肉腫、横紋筋肉腫、脂肪肉腫）、粘液腫、横紋筋腫、線維腫、脂肪腫、及び奇形種）；肺癌（気管支癌（扁平細胞又は類表皮、未分化小細胞、未分化大細胞、腺癌）、肺胞（細気管支）癌、気管支腺腫、肉腫、リンパ腫、軟骨性過誤腫、中皮腫）；消化管癌（食道（扁平上皮細胞癌、喉頭、腺癌、平滑筋肉腫、リンパ腫）、胃（癌、リンパ腫、平滑筋肉腫）、膵臓（膵管腺癌、膵島細胞腺腫、グルカゴノーマ、ガストリノーマ、カルチノイド腫瘍、ビポーマ）、小腸（ｓｍａｌｌ ｂｏｗｅｌ）又は小腸（ｓｍａｌｌ ｉｎｔｅｓｔｉｎｅ）（腺癌、リンパ腫、カルチノイド腫瘍、カポジ肉腫、平滑筋腫、血管腫、脂肪腫、神経線維腫、大腸（ｌａｒｇｅ ｂｏｗｅｌ）又は大腸（ｌａｒｇｅ ｉｎｔｅｓｔｉｎｅ）（腺癌、管状腺腫、絨毛腺腫、血管腫、平滑筋腫）、結腸、結腸・直腸、大腸直腸、直腸）；尿生殖路癌（腎臓（腺癌、ウィルムス腫瘍［腎芽腫］、リンパ腫）、膀胱及び尿道（扁平上皮癌、移行上皮癌、腺癌）、前立腺（腺癌、肉腫）、精巣（精上皮腫、奇形腫、胎生期癌、奇形癌腫、絨毛腫瘍、肉腫、間質細胞癌、線維腫、線維腺腫、良性中皮腫、脂肪腫））；肝臓癌（肝癌（肝細胞癌）、胆管癌、肝芽細胞腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、血管腫、胆汁道）；骨癌（骨原性肉腫（骨肉腫）、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性リンパ腫（細網肉腫）、多発性骨髄腫、悪性巨細胞軟骨腫、骨軟骨腫（骨軟骨性外骨症）、良性軟骨腫、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液線維腫、骨様骨腫瘍、及び巨細胞腫瘍）；神経系癌（頭蓋（骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色腫、変形性骨炎）、髄膜（髄膜腫、髄膜肉腫、神経膠腫症）、脳（星状細胞腫、髄芽腫、神経膠腫、上衣芽腫、胚細胞腫［松果体腫］、多形膠芽細胞腫、乏特記神経膠腫、神経鞘腫、網膜芽腫、先天性腫瘍）、脊髄神経線維腫、髄膜腫、神経膠腫、肉腫））；婦人科癌（子宮（子宮内膜癌）、子宮頸部（子宮頸部癌、前癌子宮頸部異形成）、卵巣（卵巣癌［漿液性嚢胞腺癌、粘液性嚢胞腺癌、非分類癌］、悪性顆粒膜・莢膜細胞腫、セルトリ・ライディッヒ細胞腫、未分化胚細胞腫、悪性奇形種）、外陰（扁平上皮癌、上皮内癌、腺癌、線維肉腫、黒色腫）、膣（明細胞癌、扁平上皮癌、ブドウ状肉腫（胎児性横紋筋肉腫）、卵管（癌）、乳）；皮膚癌（悪性黒色腫、基底細胞癌、扁平上皮癌、カポジ肉腫、角化棘細胞腫、異形成母斑、脂肪腫、血管腫、皮膚線維腫、ケロイド、乾癬）；甲状腺癌（甲状腺乳頭癌、甲状腺濾胞癌、甲状腺未分化癌、甲状腺髄様癌、多発性内分泌腺腫瘍２Ａ型、多発性内分泌腺腫瘍２Ｂ型、家族性甲状腺髄様癌、褐色細胞腫、傍神経節腫）；並びに副腎腺癌（神経芽腫）。

【０１３２】

いくつかの実施形態において、癌は、本明細書に記載の癌から選択される。いくつかの実施形態において、この癌は、肺癌、頭頸部癌、膵臓癌、胃癌、又は脳癌である。いくつかの他の実施形態において、癌は、肺又は膵臓の癌から選択される。いくつかの実施形態において、肺癌は、非小細胞肺癌又は小細胞肺癌、例えば、扁平上皮非小細胞肺癌である。他の実施形態において、癌は、乳癌、例えば、トリプルネガティブ乳癌から選択される。

【０１３３】

更に別の実施形態において、癌は、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、膵臓癌、胆管癌、頭頸

部癌、膀胱癌、大腸直腸癌、膠芽腫、食道癌、乳癌、肝細胞癌、又は卵巣癌から選択される。

【０１３４】

特定の実施形態において、化合物又は製薬上許容される組成物の「有効量」は、前述の疾病を治療するために効果のある量である。化合物及び組成物は、本発明の方法に従って、この疾病を治療するか、又は重症度を軽減するのに有効な任意の量及び投与経路を用いて投与することができる。

【０１３５】

一態様は、本明細書に記載の化合物を、本明細書に記載されるように投与する工程を含む、患者内のＡＴＲを阻害する方法を提供する。別の実施形態は、本明細書に記載の化合物を患者に投与する工程を含む癌を治療する方法を提供し、変形例は、本明細書に定義される通りである。

【０１３６】

いくつかの実施形態は、ＤＮＡ損傷剤から選択される追加治療薬をこの患者に投与することを含み、ここにおいてこの追加治療薬は治療されている疾病に適切なものであり、かつ、この追加治療薬は、前述の化合物と単一用量形態として一緒に投与、又は複数剤形の一部として前述の化合物とは別個に投与される。

【０１３７】

いくつかの実施形態において、このＤＮＡ損傷剤は、電離放射線、放射線様作用薬ネオカルチノスタチン、白金酸塩剤、トポイソメラーゼＩ阻害薬、トポイソメラーゼＩＩ阻害薬、代謝拮抗薬、アルキル化剤、スルホン酸アルキル、代謝拮抗薬、又は抗生物質から選択される。いくつかの他の実施形態において、このＤＮＡ損傷剤は、電離放射線、白金酸塩剤、トポイソメラーゼＩ阻害薬、トポイソメラーゼＩＩ阻害薬、又は抗生物質から選択される。

【０１３８】

白金酸塩剤の例には、シスプラチン、オキサリプラチン、カルボプラチン、ネダプラチン、サトラプラチン、及びその他の誘導体が挙げられる。その他の白金酸塩剤には、ロバプラチン、及びトリプラチンが挙げられる。その他の白金酸塩剤には、四硝酸塩、ピコプラチン、サトラプラチン、ＰｒｏＬｉｎｄａｃ及びアロプラチンが挙げられる。

【０１３９】

トポイソメラーゼＩ阻害薬の例には、カンポトテシン、トポテカン、イリノテカン／ＳＮ３８、ルビテカン、及びその他の誘導体が挙げられる。その他のトポイソメラーゼＩ阻害薬にはベロテカンが挙げられる。

【０１４０】

トポイソメラーゼＩＩ阻害剤の例には、エトポシド、ダウノルビシン、ドキソルビシン、ミトキサントロン、アクラルビシン、エピルビシン、イダルビシン、アムルビシン、アムサクリン、ピラルビシン、バルルビシン、ゾルビシン、及びテニポシドが挙げられる。

【０１４１】

代謝拮抗薬の例には、葉酸系、プリン系（プリン拮抗薬）、又はピリミジン系（ピリミジン拮抗薬）が挙げられる。葉酸系の例には、メトトレキサート、ペメトレキセド、及び類縁物が挙げられる。プリン系の例には、チオグアニン、フルダラビン、クラドリビン、６－メルカプトプリン、及び類縁物が挙げられる。ピリミジン系の例には、シタラビン、ゲムシタビン、５－フルオロウラシル（５ＦＵ）、及び類縁物が挙げられる。

【０１４２】

代謝拮抗薬のその他の具体的な例には、アミノプテリン、メトトレキサート、ペメトレキセド、ラルチトレキセド、ペントスタチン、クラドリビン、クロファラビン、フルダラビン、チオグアニン、メルカプトプリン、フルオロウラシル、カペシタビン、テガフール、カルモフール、フロクスリジン、シタラビン、ゲムシタビン、アザシチジン、及びヒドロキシウレアが挙げられる。

【０１４３】

アルキル化剤の例には、ナイトロジェンマスタード、トリアゼン、スルホン酸アルキル、プロカルバジン及びアジリジンが挙げられる。ナイトロジェンマスタードの例には、シクロホスファミド、メルファラン、クロラムブシル、及び類縁物が挙げられる。ニトロソウレアの例には、カルムスチンが挙げられる。トリアゼンの例には、ダカルバジン及びテモゾロミドが挙げられる。スルホン酸アルキルの例には、ブスルファンが挙げられる。

【０１４４】

アルキル化剤の他の具体的な例には、メクロレタミン、シクロホスファミド、イホスファミド、トロフォスファミド、クロラムブシル、メルファラン、プレドニムスチン、ベンダムスチン、ウラムスチン、エストラムスチン、カルムスチン、ロムスチン、セムスチン、フォテムスチン、ニムスチン、ラニムスチン、ストレプトゾシン、ブスルファン、マンノスルファン、トレオスルファン、カルボクオン、チオテパ、トリアジクオン、トリエチレンメラミン、プロカルバジン、ダカルバジン、テモゾロミド、アルトレタミン、ミトブロニトール、アクチノマイシン、ブレオマイシン、ミトマイシン、及びプリカマイシンが挙げられる。

【０１４５】

抗生物質の例には、ミトマイシン、ヒドロキシウレア、アントラサイクリン、アントラセンジオン、ストレプトミセス系が挙げられる。アントラサイクリンの例には、ドキソルビシン、ダウノルビシン、エピルビシン、及び類縁物が挙げられる。アントラセンジオンの例には、ミトキサントロン及び類縁物が挙げられる。ストレプトミセス系の例には、ブレオマイシン、ミトマイシンＣ、及びアクチノマイシンが挙げられる。

【０１４６】

いくつかの特定の実施形態において、前述の白金酸塩剤はシスプラチン又はオキサリプラチンであり、前述のトポイソメラーゼＩ阻害薬はエトポシドであり、前述のトポイソメラーゼＩＩ阻害薬はエトポシドであり、前述の抗生物質はミトマイシンである。いくつかの他の実施形態において、前述の白金酸塩剤は、シスプラチン、オキサリプラチン、カルボプラチン、ネダプラチン、又はサトラプラチンから選択される。前述のトポイソメラーゼＩ阻害剤は、カンポトテシン、トポテカン、イリノテカン／ＳＮ３８、ルビテカンから選択される。前述のトポイソメラーゼＩＩ阻害剤は、エトポシドから選択される。前述の代謝拮抗薬は、葉酸系、プリン系、又はピリミジン系の中から選択される。アルキル化剤は、ナイトロジェンマスタード、ニトロソウレア、トリアゼン、スルホン酸アルキル、プロカルバジン、又はアジリジンから選択される。前述の抗生物質は、ヒドロキシウレア、アントラサイクリン、アントラセンジオン、又はストレプトミセス系から選択される。

【０１４７】

いくつかの実施形態において、追加の治療薬は電離放射線である。いくつかの他の実施形態において、追加の治療薬はシスプラチン又はカルボプラチンである。更に別の実施形態において、追加の治療薬はエトポシドである。更に別の実施形態において、追加の治療薬はテモゾロミドである。

【０１４８】

いくつかの特定の実施形態において、追加の治療薬は、シスプラチン、カルボプラチン、ゲムシタビン、エトポシド、テモゾロミド、又は電離放射線のうち１つ以上から選択される。

【０１４９】

他の実施形態において、追加治療薬は、ゲムシタビン、シスプラチン又はカルボプラチン、及びエトポシドのうちの１つ以上から選択される。更に他の実施形態において、追加治療薬は、シスプラチン又はカルボプラチン、エトポシド、及び電離放射線のうちの１つ以上から選択される。いくつかの実施形態において、癌は、肺癌である。いくつかの実施形態において、肺癌は、非小細胞肺癌又は小細胞肺癌である。

【０１５０】

別の実施形態は、小細胞肺癌を治療する方法を提供し、この方法は、患者に本発明の化合物をシスプラチン及びエトポシドと組み合わせて投与することを含む。

【０１５１】
別の実施形態は、非小細胞肺癌を治療する方法を提供し、この方法は、患者に式Ｉの化合物をゲムシタビン及びシスプラチンと組み合わせて投与することを含む。いくつかの実施形態において、非小細胞肺癌は、扁平上皮非小細胞肺癌である。
【０１５２】
別の実施形態は、乳癌を治療する方法を提供し、この方法は、患者に式Ｉの化合物をシスプラチンと組み合わせて投与することを含む。いくつかの実施形態において、乳癌は、トリプルネガティブ乳癌である。
【０１５３】
いくつかの実施形態において、化合物は、式Ｉの化合物である。他の実施形態において、化合物は、ＶＥ－８２１である。他の実施形態において、化合物は、ＶＥ－８２２である。
【０１５４】
他の一実施形態は、本明細書に記載の化合物を、他の既知の膵臓癌治療と併用して投与することにより、膵臓癌を治療する方法を提供する。本発明の一態様には、本明細書に記載の化合物をゲムシタビンと併用して投与することが含まれる。いくつかの実施形態において、膵臓癌は、ＰＳＮ－１、ＭｉａＰａＣａ－２又はＰａｎｃ－１の細胞株のうち１つを含む。別の態様に従って、癌は、原発性腫瘍細胞株Ｐａｎｃ－Ｍ又はＭＲＣ５のうち１つを含む。
【０１５５】
別の実施形態は、白金酸塩剤と組み合わせた本明細書に記載の化合物で乳癌を治療する方法を提供する。いくつかの実施形態において、乳癌は、トリプルネガティブ乳癌である。他の実施形態において、白金酸塩剤は、シスプラチンである。別の実施形態は、シスプラチンと組み合わせた本明細書に記載の化合物でトリプルネガティブ乳癌を治療する方法を提供する。
【０１５６】
別の実施形態は、シスプラチン及びエトポシドと組み合わせた本明細書に記載の化合物で小細胞肺癌を治療する方法を提供する。
【０１５７】
別の実施形態は、シスプラチン及びゲムシタビンと組み合わせた本明細書に記載の化合物で非小細胞肺癌を治療する方法を提供する。いくつかの実施形態において、非小細胞肺癌は、扁平上皮非小細胞肺癌である。いくつかの実施形態において、化合物は、式Ｉの化合物である。他の実施形態において、化合物は、ＶＥ－８２２である。
【０１５８】
本発明の別の態様は、本明細書に記載の化合物を放射線療法と組み合わせて投与することを含む。更に別の一態様は、本明細書に記載の化合物を放射線治療と組み合わせることにより、放射誘起されたＧ２／Ｍチェックポイントを破壊する方法を提供する。
【０１５９】
別の態様は、本明細書に記載の化合物を、１つ以上の癌治療と組み合わせて、膵臓癌細胞に投与することにより、膵臓癌を治療する方法が提供される。いくつかの実施形態において、この化合物は化学放射線、化学療法、及び／又は放射線療法と組み合わせられる。当業者には理解されるように、化学放射線は、化学療法（例えばゲムシタビンなど）と放射線との両方を含む治療レジメンを指す。いくつかの実施形態において、化学療法はゲムシタビンである。
【０１６０】
更に別の一態様は、本明細書に記載の化合物を癌治療と組み合わせて投与することにより、ゲムシタビン又は放射線療法から選択された癌治療に対する、膵臓癌細胞の感受性を増加させる方法を提供する。
【０１６１】
いくつかの実施形態において、この癌治療はゲムシタビンである。他の実施形態におい

て、この癌治療は放射線療法である。更に別の実施形態において、この癌治療は化学放射線療法である。

【０１６２】

別の一態様は、膵臓癌細胞中のＣｈｋ１（Ｓｅｒ　３４５）のリン酸化を阻害する方法を提供し、これには、膵臓癌細胞に対してゲムシタビン（１００ｎＭ）及び／又は放射線照射（６Ｇｙ）による治療を行った後、本明細書に記載の化合物を投与することを含む。

【０１６３】

別の一態様は、放射線療法と組み合わせて、本明細書に記載の化合物を腫瘍細胞に投与することにより、低酸素ＰＳＮ－１、ＭｉａＰａＣａ－２又はＰａｎｃＭ腫瘍細胞の放射線感受性を増強する方法を提供する。

【０１６４】

更に別の一態様は、ゲムシタビンと組み合わせて、本明細書に記載の化合物を腫瘍細胞に投与することにより、低酸素ＰＳＮ－１、ＭｉａＰａＣａ－２又はＰａｎｃＭ腫瘍細胞の感受性を増強する方法を提供する。

【０１６５】

別の一態様は、化学放射線療法と組み合わせて、本明細書に記載の化合物を腫瘍細胞に投与することにより、ＰＳＮ－１及びＭｉａＰａＣａ－２腫瘍細胞の感受性を増強する方法を提供する。

【０１６６】

別の一態様は、放射線療法と組み合わせて、本明細書に記載の化合物を膵臓癌細胞に投与することにより、損傷誘発による細胞サイクルチェックポイントを妨害する方法を提供する。

【０１６７】

別の一態様は、化学放射線療法、化学療法、及び放射線療法のうちの１療法以上と組み合わせて、本明細書に記載の化合物を投与することにより、膵臓癌細胞中の相同組換えによるＤＮＡ損傷の修復を阻害する方法を提供する。

【０１６８】

いくつかの実施形態において、化学療法はゲムシタビンである。

【０１６９】

別の一態様は、ゲムシタビン及び放射線療法と組み合わせて、本明細書に記載の化合物を投与することにより、膵臓癌細胞中の相同組換えによるＤＮＡ損傷の修復を阻害する方法を提供する。

【０１７０】

いくつかの実施形態において、膵臓癌細胞は、ＰＳＮ－１、ＭｉａＰａＣａ－２又はＰａｎｃ－１から選択される膵臓細胞株から得られる。

【０１７１】

いくつかの他の実施形態において、膵臓癌細胞は、癌患者体内にある。

【０１７２】

本発明の別の一態様は、シスプラチン又はカルボプラチン、エトポシド、及び電離放射線の追加治療薬のうち１つ以上と組み合わせて、本明細書に記載の化合物を患者に投与することを含む、非小細胞肺癌の治療方法を提供する。いくつかの実施形態は、シスプラチン又はカルボプラチン、エトポシド、及び電離放射線と組み合わせて、本明細書に記載の化合物を患者に投与することを含む。いくつかの実施形態において、この組み合わせは、シスプラチン、エトポシド、及び電離放射線である。別のいくつかの実施形態において、この組み合わせは、カルボプラチン、エトポシド、及び電離放射線である。

【０１７３】

別の実施形態は、本明細書に記載の化合物、又はその化合物を含む組成物を患者に投与することを含む、癌細胞における細胞死を促進する方法を提供する。

【０１７４】

更に別の実施形態は、本明細書に記載の化合物、又はその化合物を含む組成物を患者に

投与することを含む、癌細胞におけるＤＮＡ損傷の細胞修復を阻害する方法を提供する。更に別の実施形態は、癌細胞におけるＤＮＡ損傷によって生じた細胞修復を阻止する方法を提供し、この方法は、患者に式Ｉの化合物又はこの化合物を含む組成物を投与することを含む。

【０１７５】

別の実施形態は、本明細書に記載の化合物、又はその化合物を含む組成物を患者に投与することを含む、ＤＮＡ損傷剤に対する細胞の感受性を増強する方法を提供する。

【０１７６】

いくつかの実施形態において、この方法は、ＡＴＭシグナル伝達カスケードに欠陥を有する癌細胞に使用される。いくつかの実施形態において、この欠陥は、ＡＴＭ、ｐ５３、ＣＨＫ２、ＭＲＥ１１、ＲＡＤ５０、ＮＢＳ１、５３ＢＰ１、ＭＤＣ１、Ｈ２ＡＸ、ＭＣＰＨ１／ＢＲＩＴ１、ＣＴＩＰ、又はＳＭＣ１のうち１つ以上の変化した発現又は活性である。他の実施形態において、この欠陥は、ＡＴＭ、ｐ５３、ＣＨＫ２、ＭＲＥ１１、ＲＡＤ５０、ＮＢＳ１、５３ＢＰ１、ＭＤＣ１又はＨ２ＡＸのうち１つ以上の変化した発現又は活性である。別の実施形態において、この細胞は、ＤＮＡを損傷する癌遺伝子を発現している癌細胞である。いくつかの実施形態において、この癌細胞は、Ｋ－Ｒａｓ、Ｎ－Ｒａｓ、Ｈ－Ｒａｓ、Ｒａｆ、Ｍｙｃ、Ｍｏｓ、Ｅ２Ｆ、Ｃｄｃ２５Ａ、ＣＤＣ４、ＣＤＫ２、サイクリンＥ、サイクリンＡ及びＲｂのうち１つ以上の変化した発現又は活性を有する。

【０１７７】

別の実施形態に従って、この方法は、癌、癌細胞、又は、塩基除去修復に関与するタンパク質（「塩基除去修復タンパク質」）に欠陥を有する細胞に対して使用される。腫瘍が塩基除去修復の欠陥を有しているかどうかを判定するための当該技術分野における既知の方法が数多く存在する。例えば、各塩基除去修復遺伝子のゲノムＤＮＡ又はｍＲＮＡ生成物いずれかの配列（例えばＵＮＧ、ＰＡＲＰ１、又はＬＩＧ１）は、遺伝子生成物の機能又は発現を調節すると考えられる突然変異が存在するかどうかを確証するために腫瘍サンプルに対して実施することができる（Ｗａｎｇら、Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓｅａｒｃｈ ５２：４８２４（１９９２））。突然変異による不活性化に加え、腫瘍細胞は、ＤＮＡ修復遺伝子のプロモーター領域を過剰メチル化することによって調節を行い、遺伝子発現の低減をもたらし得る。これは最も一般的に、関心のある塩基除去修復遺伝子のプロモーターにおけるメチル化レベルを定量化するためのメチル化固有のポリメラーゼ連鎖反応（ＰＣＲ）を用いて評価される。塩基除去修復遺伝子プロモーターメチル化の分析は、市販されている（ｈｔｔｐ：／／ｗｗｗ．ｓａｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ．ｃｏｍ／ｄｎａ＿ｍｅｔｈｙｌａｔｉｏｎ＿ｐｒｏｄｕｃｔ／ＨＴＭＬ／ＭＥＡＨ－４２１Ａ．ｈｔｍｌ）。

【０１７８】

最後に、塩基除去修復遺伝子の発現レベルは、例えば定量的逆転写酵素結合ポリメラーゼ連鎖反応（ＲＴ－ＰＣＲ）及び免疫組織化学（ｉｍｍｕｎｈｏｈｉｓｔｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ）（ＩＨＣ）などの標準技法を用いて、それぞれ各遺伝子のｍＲＮＡ及びタンパク質生成物のレベルを直接定量することによって評価することができる（Ｓｈｉｎｍｕｒａら、Ｃａｒｃｉｎｏｇｅｎｅｓｉｓ ２５：２３１１（２００４）、Ｓｈｉｎｍｕｒａら、Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｐａｔｈｏｌｏｇｙ ２２５：４１４（２０１１））。

【０１７９】

いくつかの実施形態において、この塩基除去修復タンパク質は、ＵＮＧ、ＳＭＵＧ１、ＭＢＤ４、ＴＤＧ、ＯＧＧ１、ＭＹＨ、ＮＴＨ１、ＭＰＧ、ＮＥＩＬ１、ＮＥＩＬ２、ＮＥＩＬ３（ＤＮＡグリコシラーゼ）；ＡＰＥ１、ＡＰＥＸ２（ＡＰエンドヌクレアーゼ）；ＬＩＧ１、ＬＩＧ３（ＤＮＡリガーゼＩ及びＩＩＩ）；ＸＲＣＣ１（ＬＩＧ３アクセサリー）；ＰＮＫ、ＰＮＫＰ（ポリヌクレオチドキナーゼ及びホスファターゼ）；ＰＡＲＰ１、ＰＡＲＰ２（ポリ（ＡＤＰリボース）ポリメラーゼ）；ＰｏｌＢ、ＰｏｌＧ（ポリメラーゼ）；ＦＥＮ１（エンドヌクレアーゼ）又はアプラタキシンである。

【０１８０】

いくつかの実施形態において、この塩基除去修復タンパク質は、ＰＡＲＰ１、ＰＡＲＰ２、又はＰｏｌＢである。他の実施形態において、この塩基除去修復タンパク質は、ＰＡＲＰ１又はＰＡＲＰ２である。

【０１８１】

上記の方法（遺伝子配列、プロモーターメチル化及びｍＲＮＡ発現）は、例えば腫瘍によって発現したＤＮＡ損傷癌遺伝子、又は細胞のＡＴＭシグナル伝達カスケード内の欠陥など、関心のある他の遺伝子又はタンパク質の状態（例えば発現又は突然変異）を特性付けるためにも使用することができる。

【０１８２】

更に別の実施形態は、本明細書に記載の化合物の放射線増感剤又は化学療法増感剤としての使用を提供する。

【０１８３】

更に別の実施形態は、癌治療のための、式Ｉの化合物の単剤（単剤療法）としての使用を提供する。いくつかの実施形態において、式Ｉの化合物は、ＤＮＡ損傷応答（ＤＤＲ）欠陥を伴う癌を有する患者の治療に使用される。いくつかの他の実施形態において、この欠陥は、ＡＴＭ、ｐ５３、ＣＨＫ２、ＭＲＥ１１、ＲＡＤ５０、ＮＢＳ１、５３ＢＰ１、ＭＤＣ１、又はＨ２ＡＸの突然変異又は欠損である。別の実施形態に従って、この方法は、癌、癌細胞、又はＤＮＡを損傷する癌遺伝子を発現している細胞に使用される。

【０１８４】

使用する化合物及び組成物

一実施形態は、放射線増感剤又は化学療法増感剤として使用するための、本明細書に記載の化合物又は組成物を提供する。別の実施形態は、癌治療に単剤（単剤療法）として使用するための、本明細書に記載の化合物又は組成物を提供する。

【０１８５】

別の実施形態は、ＤＮＡ損傷応答（ＤＤＲ）欠陥を伴う癌を有する患者の治療のための、本明細書に記載の化合物又は組成物を提供する。いくつかの実施形態において、この欠陥は、ＡＴＭ、ｐ５３、ＣＨＫ２、ＭＲＥ１１、ＲＡＤ５０、ＮＢＳ１、５３ＢＰ１、ＭＤＣ１、又はＨ２ＡＸの突然変異又は欠損である。いくつかの他の実施形態において、この欠陥は、ＡＴＭ、ｐ５３、ＣＨＫ２、ＭＲＥ１１、ＲＡＤ５０、ＮＢＳ１、５３ＢＰ１、ＭＤＣ１、Ｈ２ＡＸ、ＭＣＰＨ１／ＢＲＩＴ１、ＣＴＩＰ、又はＳＭＣ１の突然変異又は欠損である。

【０１８６】

別の実施形態は、癌治療用に本明細書に記載の化合物又は組成物を提供する。いくつかの実施形態において、この化合物又は組成物は更に、本明細書に記載の追加治療薬と組み合わせられる。いくつかの実施形態において、この化合物又は組成物は更に、本明細書に記載のＤＮＡ損傷剤と組み合わせられる。

【０１８７】

いくつかの実施形態において、癌は、本明細書に記載の経路に欠陥を有する。

【０１８８】

薬剤の製造

一実施形態は、放射線増感剤又は化学療法増感剤として使用するための薬剤製造における、本明細書に記載の化合物又は組成物の使用を提供する。別の実施形態は、癌治療の単剤（単剤療法）として使用するための薬剤製造における、本明細書に記載の化合物又は組成物の使用を提供する。

【０１８９】

更に別の実施形態は、ＤＮＡ損傷応答（ＤＤＲ）欠陥を伴う癌を有する患者の治療のための薬剤製造における、本明細書に記載の化合物又は組成物の使用を提供する。

【０１９０】

いくつかの実施形態において、この欠陥は、ＡＴＭ、ｐ５３、ＣＨＫ２、ＭＲＥ１１、ＲＡＤ５０、ＮＢＳ１、５３ＢＰ１、ＭＤＣ１、又はＨ２ＡＸの突然変異又は欠損である

。いくつかの他の実施形態において、この欠陥は、ＡＴＭ、ｐ５３、ＣＨＫ２、ＭＲＥ１１、ＲＡＤ５０、ＮＢＳ１、５３ＢＰ１、ＭＤＣ１、Ｈ２ＡＸ、ＭＣＰＨ１／ＢＲＩＴ１、ＣＴＩＰ、又はＳＭＣ１の突然変異又は欠損である。

【０１９１】

別の実施形態は、癌治療に使用するための薬剤製造における、本明細書に記載の化合物又は組成物の使用を提供する。いくつかの実施形態において、この化合物又は組成物は、本明細書に記載の追加治療薬（例えばＤＮＡ損傷剤）と組み合わせられる。別の実施形態において、癌は、本明細書に記載の経路に欠陥を有する。

【実施例】

【０１９２】

スキームと実施例

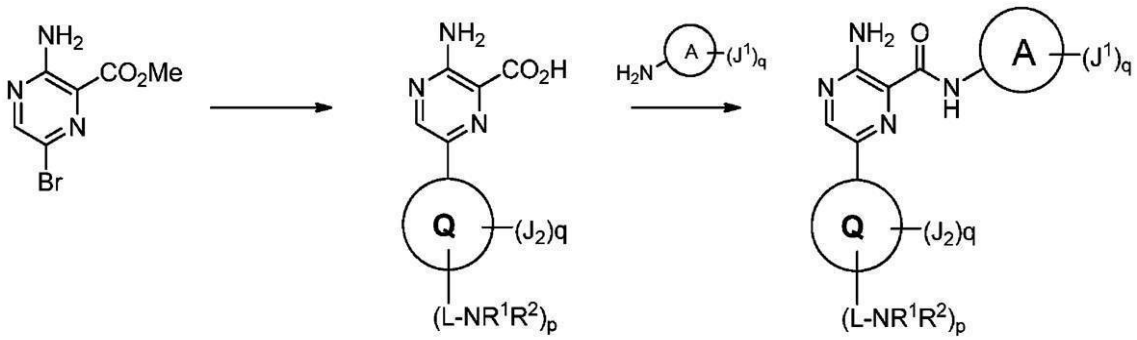
本開示の化合物は、一般に当業者に既知の工程に従って調製することができる。より具体的には、化合物は、国際公開第ＷＯ　２０１０／０７１８３７号に記載のスキーム及び実施例に従って調製することができ、その内容は、参照により本明細書に組み込まれる。それらの化合物は、ＬＣＭＳ（液体クロマトグラフィー質量分析法）及びＮＭＲ（核磁気共鳴）を含むがこれらに限定されない既知の方法によって分析され得る。以下の一般的なスキームは、本開示の化合物を調製する方法を例証する。任意の実施例は、例証目的のみにすぎず、決して本発明の範囲を限定するものとして解釈されるべきではない。^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトルは、Ｂｒｕｋｅｒ　ＤＰＸ　４００装置を用い、４００ＭＨｚで記録された。質量分析サンプルは、ＭｉｃｒｏＭａｓｓ　Ｑｕａｔｔｒｏ　Ｍｉｃｒｏ質量分析計を用い、電子噴霧イオン化の単独ＭＳモードで分析した。

【０１９３】

スキームＩ－Ａ１：－Ｌ－Ｒ^{1}が芳香族アミドである化合物の調製

【０１９４】

【化１３】



1　　**2**　　**IA-1**

【０１９５】

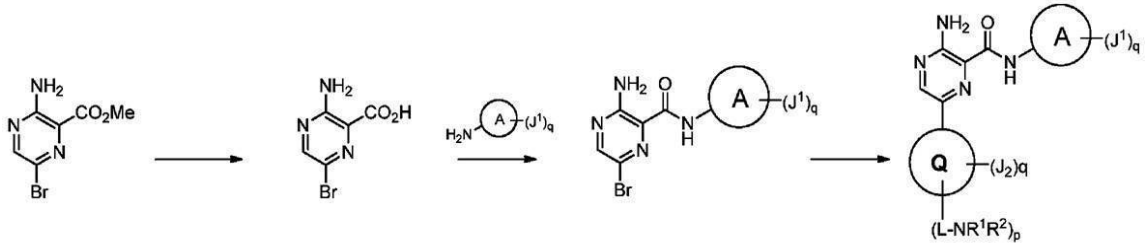
－Ｌ－Ｒ^{1}が芳香族アミドである本開示の環状アミド化合物を、スキームＩ－Ａ１に示される方法と同様の方法に従って調製することができる：市販のエステル１を鈴木条件下でボロン酸と反応させて中間体２を得る。カルボン酸基をカップリング反応においてアミンと結合させて、式ＩＡ－１の環状アミド化合物を得る。

【０１９６】

スキームＩ－Ａ２：－Ｌ－Ｒ^{1}が芳香族アミドである化合物の調製

【０１９７】

【化１４】



1 3 4 IA-2

【０１９８】

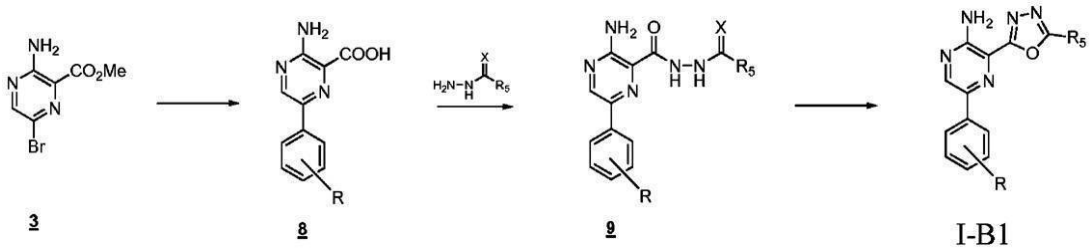
あるいは、－Ｌ－Ｒ[1]が芳香族アミドである本開示の化合物を、メチルエステル１から始まるスキームＩ－Ａ１に示される合成順序の変形例であるスキームＩ－Ａ２に示される方法と同様の方法に従って調製することができる。エステル１をカルボン酸３に形質転換し、これをカップリング反応においてアミンと結合させて、アミド４を得る。これを鈴木条件下でボロン酸と反応させて、式ＩＡ－２の化合物を得る。

【０１９９】

スキームＩ－Ｂ１：環Ａが１，３，４－オキサジアゾールである化合物の調製

【０２００】

【化１５】



3 8 9 I-B1

式中、Ｒは、－（Ｌ－ＮＲ[1]Ｒ[2]）[p]又は－（Ｊ[2]）[q]である。

【０２０１】

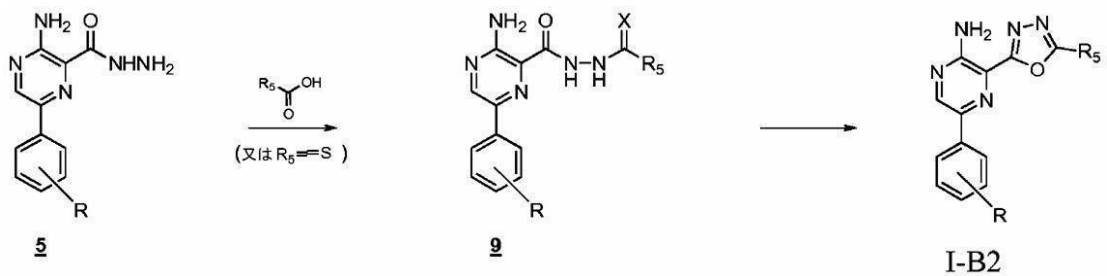
環Ａが１，３，４－オキサジアゾールである本開示の化合物を、スキームＩ－Ｂ１に示される方法と同様の方法に従って調製することができる：メチルエステル３を鈴木条件下でボロン酸と反応させて中間体８を得る。次いで、８のカルボン酸をカップリング反応においてヒドラジド（Ｘ＝Ｏ）又はチオヒドラジド（Ｘ＝Ｓ）と結合させて９を形成する。最後に、９のアシルヒドラジドを脱水環化に供して本開示の化合物（スキームＩ－Ｂ１の式Ｉ）を得る。中間体８の式ＩＢ－１の化合物への形質転換は、２つの目的（カップリング及び脱水環化）を果たす試薬を用いたワンポット法において行われている。

【０２０２】

スキームＩ－Ｂ２：環Ａが１，３，４－オキサジアゾールである化合物の調製

【０２０３】

【化１６】



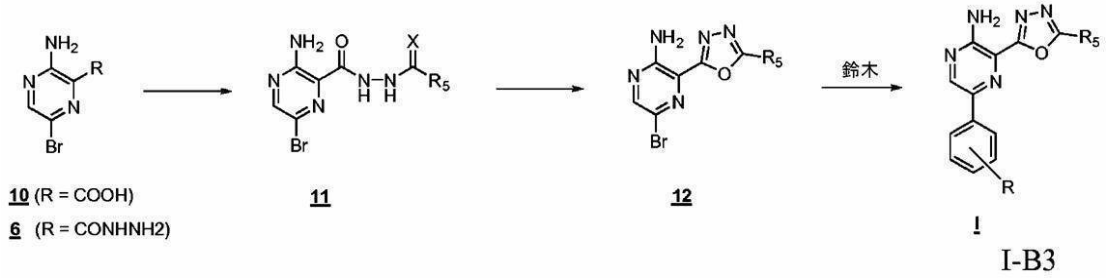
5 9 I-B2

式中、Ｒは、－（Ｌ－ＮＲ[1]Ｒ[2]）[p]又は－（Ｊ[2]）[q]である。

【０２０４】
あるいは、環Ａが１，３，４－オキサジアゾールである本開示の化合物を、スキームＩ－Ｂ１に示される合成順序の変形例であるスキームＩ－Ｂ２に示される方法と同様の方法に従って調製することができる。ヒドラジド５をカップリング反応においてカルボン酸性官能基と結合させて中間体９（Ｘ＝Ｏ）を形成する。スキームＩ－Ｂ１において見られるように、その後、アシルヒドラジドを脱水環化に供して式ＩＢ－２の化合物を得る。Ｒ５がＣ－Ｎ結合を介してオキサジアゾール環に結合する部分である場合、チオイソシアネートを用いて中間体９（Ｘ＝Ｓ）を生成することができ、その後、チオアシルヒドラジドを脱水環化に供して式ＩＢ－２の化合物を得る。

【０２０５】
スキームＩ－Ｂ３：環Ａが１，３，４－オキサジアゾールである化合物の調製

【０２０６】
【化１７】

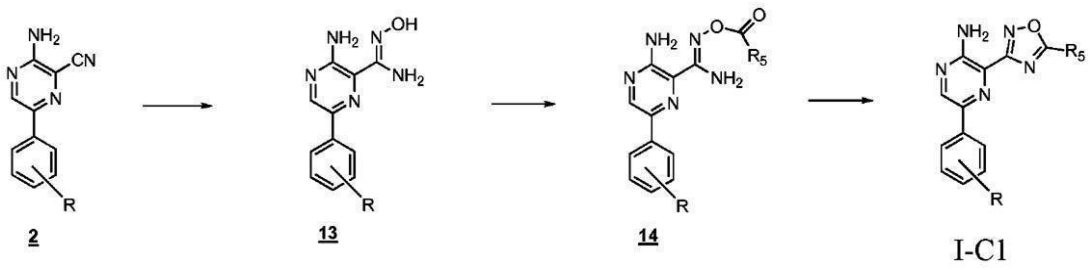


式中、Ｒは、－（Ｌ－ＮＲ^{1}Ｒ^{2}）$_{p}$又は－（Ｊ$_{2}$）$_{q}$である。

【０２０７】
あるいは、環Ａが１，３，４－オキサジアゾールである本開示の化合物を、スキームＩ－Ｂ３に示される方法と同様の方法に従って調製することができる：１０又は６（それぞれ、酸及びヒドラジド、これら両方ともに、それぞれ、加水分解及びヒドラジン分解によりメチルエステル３から調製される）のＲ官能基をカップリングにおいて好適なパートナー（１０から始まる場合、Ｒ$_{5}$ＣＸＮＨＮＨ$_{2}$；６から始まる場合、Ｒ$_{5}$ＣＯＯＨ／Ｒ$_{5}$＝＝Ｓ）と結合させて、アシルヒドラジド中間体１１を形成する。その後の脱水環化によって化合物１２を得て、そこで１，３，４－オキサジアゾール環が構築されている。開始点１０又は６の中間体１２への形質転換は、２つの目的（カップリング及び脱水環化）を果たす試薬を用いたワンポット法においても行われている。次いで、オキサジアゾール１２のブロモハンドルを鈴木条件下でボロン酸と反応させて式ＩＢ－３の化合物を得る。式ＩＢ－３中のＲ基がカルボン酸部分を含む場合、当技術分野で既知の条件を用いてこれを（例えば、アミドに）更に形質転換することができる。

【０２０８】
スキームＩ－Ｃ１：環Ａが１，２，４－オキサジアゾールである化合物の調製

【０２０９】
【化１８】



式中、Ｒは、－（Ｌ－ＮＲ^{1}Ｒ^{2}）$_{p}$又は－（Ｊ$_{2}$）$_{q}$である。

【０２１０】

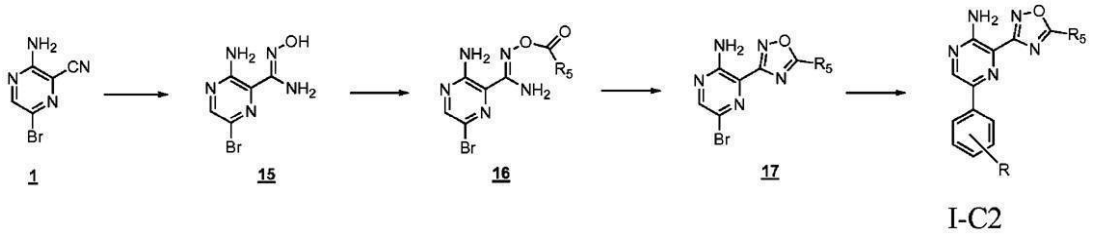
環Ａが１，２，４－オキサジアゾールである本開示の化合物を、スキームＩ－Ｃ１に示される方法と同様の方法に従って調製することができる：ニトリル２をヒドロキシルアミンと反応させて中間体１３を得る。１３のヒドロキシ基を酸塩化物と反応させて中間体１４を得て、これを脱水環化に供して式ＩＣ－１の化合物を得る。

【０２１１】

スキームＩ－Ｃ２：環Ａが１，２，４－オキサジアゾールである化合物の調製

【０２１２】

【化１９】



式中、Ｒは、－（Ｌ－ＮＲ^{1}Ｒ^{2}）$_{p}$又は－（Ｊ$_{2}$）$_{q}$である。

【０２１３】

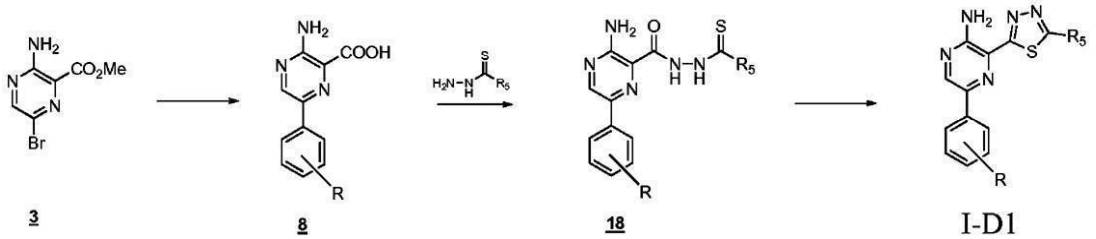
あるいは、環Ａが１，２，４－オキサジアゾールである本開示の化合物を、スキームＩ－Ｃ２に示される方法と同様の方法に従って調製することができる：市販のニトリル１をヒドロキシルアミンと反応させて中間体１５を得る。１５のヒドロキシ基を酸塩化物と反応させて中間体１６を得て、これを脱水環化に供して中間体１７を得る。その後、１７のブロモハンドルを用いてボロン酸カップリングパートナーとの鈴木反応を行い、式ＩＣ－２の化合物を得る。式ＩＣ－２中のＲ基がカルボン酸部分を含む場合、当技術分野で既知の条件を用いてこれを（例えば、アミドに）更に形質転換することができる。

【０２１４】

スキームＩ－Ｄ１：環Ａが１，３，４－チアジアゾールである化合物の調製

【０２１５】

【化２０】



式中、Ｒは、－（Ｌ－ＮＲ^{1}Ｒ^{2}）$_{p}$又は－（Ｊ$_{2}$）$_{q}$である。

【０２１６】

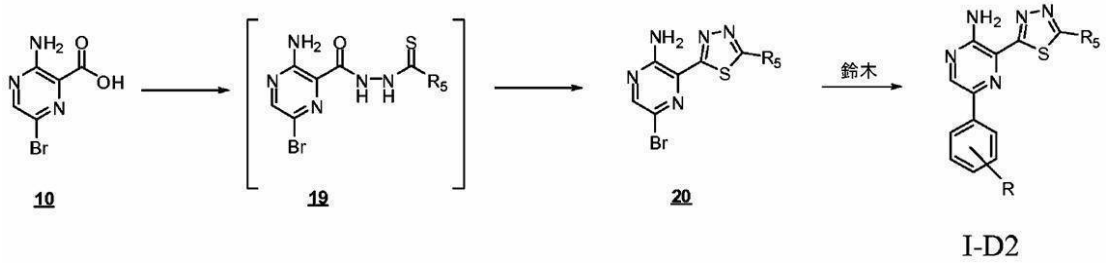
環Ａが１，３，４－チアジアゾールである本開示の化合物を、スキームＩ－Ｄ１に示される方法と同様の方法に従って調製することができる：メチルエステル３を鈴木条件下でボロン酸と反応させて、中間体８を得る。次いで、８のカルボン酸をカップリング反応においてチオヒドラジドと反応させて１８を形成する。最後に、１８のチオアシルヒドラジドを脱水環化に供して式ＩＤ－１の化合物を得る。中間体８の式Ｉ－Ｄ１の化合物への形質転換を２つの目的（カップリング及び脱水環化）を果たす試薬を用いたワンポット法において行うことができる。

【０２１７】

スキームＩ－Ｄ２：環Ａが１，３，４－チアジアゾールである化合物の調製

【０２１８】

【化２１】



式中、Ｒは、－（Ｌ－ＮＲ^{1}Ｒ^{2}）$_{p}$又は－（Ｊ$_{2}$）$_{q}$である。

【０２１９】

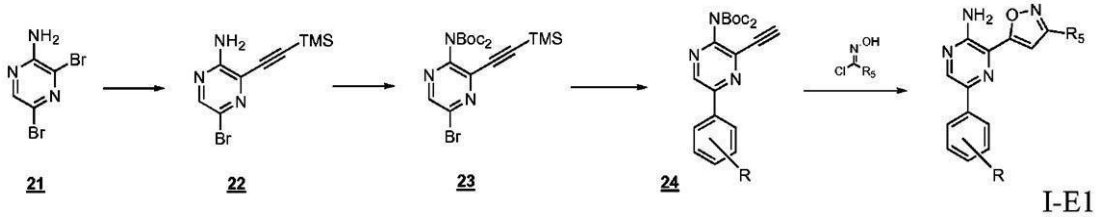
あるいは、環Ａが１，３，４－チアジアゾールである本開示の化合物を、スキームＩ－Ｄ２に示される方法と同様の方法に従って調製することができる：１０の酸性官能基をカップリングにおいて好適なパートナー（Ｒ$_{5}$ＣＳＮＨＮＨ$_{2}$）と結合させて、チオアシルヒドラジド中間体１９を形成する。その後の脱水環化によって化合物２０を得て、そこで１，３，４－チアジアゾール環が構築されている。開始点１０の２０への形質転換は、２つの目的（カップリング及び脱水環化）を果たす試薬を用いたワンポット法において行われている。次いで、チアジアゾール２０のブロモハンドルを鈴木条件下でボロン酸と反応させて、式Ｉ－Ｄ２の化合物を得る。式Ｉ－Ｄ２中のＲ基がカルボン酸部分を含む場合、当技術分野で既知の条件を用いてこれを（例えば、アミドに）形質転換することができる。

【０２２０】

スキームＩ－Ｅ１：環Ａがイソオキサゾールである化合物の調製

【０２２１】

【化２２】



式中、Ｒは、－（Ｌ－ＮＲ^{1}Ｒ^{2}）$_{p}$又は－（Ｊ$_{2}$）$_{q}$である。

【０２２２】

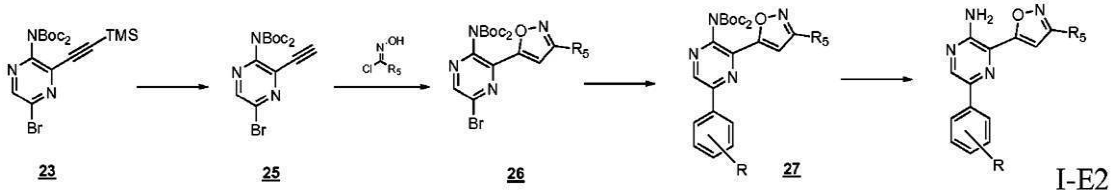
環Ａがイソオキサゾールである本開示の化合物を、スキームＩ－Ｅ１に示される方法と同様の方法に従って調製することができる：市販の２－アミノ－３，５－ジブロモピラジン２１をＴＭＳ－アセチレンとの薗頭カップリングに供して中間体２２を得て、このアミノ基をｄｉＢｏｃ種２３として完全に保護することができる。ＴＭＳ脱保護と同時に残りのブロモハンドルと鈴木カップリングして、中間体２４を得る。最後にアルキン２４を環化縮合においてＮ－ヒドロキシアロイルクロリドと反応させて式Ｉ－Ｅ１の化合物を得る。

【０２２３】

スキームＩ－Ｅ２：環Ａがイソオキサゾールである化合物の調製

【０２２４】

【化２３】



式中、Ｒは、－（Ｌ－ＮＲ^{1}Ｒ^{2}）$_{p}$又は－（Ｊ$_{2}$）$_{q}$である。

【０２２５】

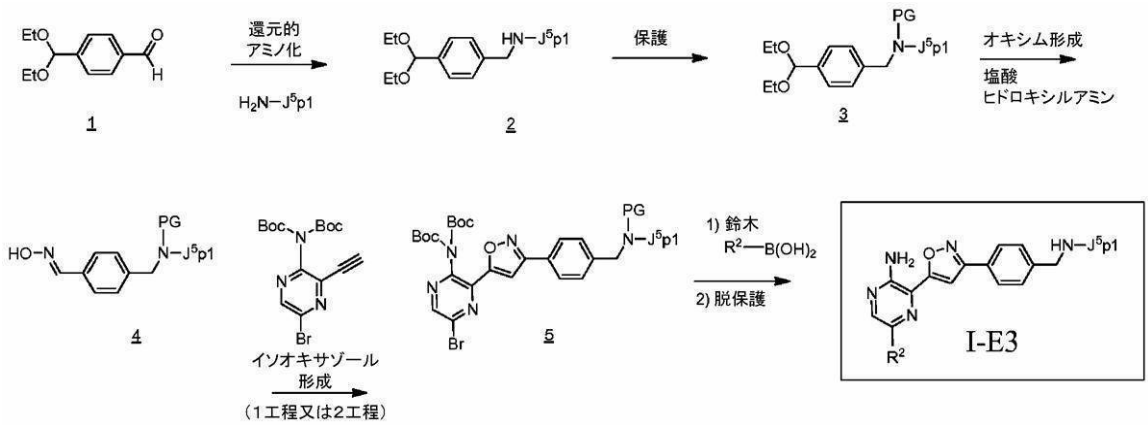
あるいは、環Ａがイソオキサゾールである本開示の化合物を、スキームＩ－Ｅ２に示される方法と同様の方法に従って調製することができる：スキームＩ－Ｅ１に記載のＴＭＳで保護された中間体２３を脱保護してアルキン化合物２５を得ることができる。アルキン２５を環化縮合においてＮ－ヒドロキシアロイルクロリドと反応させて中間体２６を得て、そこでイソオキサゾール環が構築されている。次いで、イソオキサゾール２６のブロモハンドルを鈴木条件下でボロン酸と反応させて化合物２７を得る。２７のＮ保護基の最後の脱保護によって、式Ｉの化合物を得ることができる。式Ｉ－Ｅ２中のＲ基がカルボン酸部分を含む場合、当技術分野で既知の条件を用いてこれを（例えば、アミドに）形質転換することができる。

【０２２６】

スキームＩ－Ｅ３：環Ａがイソオキサゾールである化合物の調製

【０２２７】

【化２４】



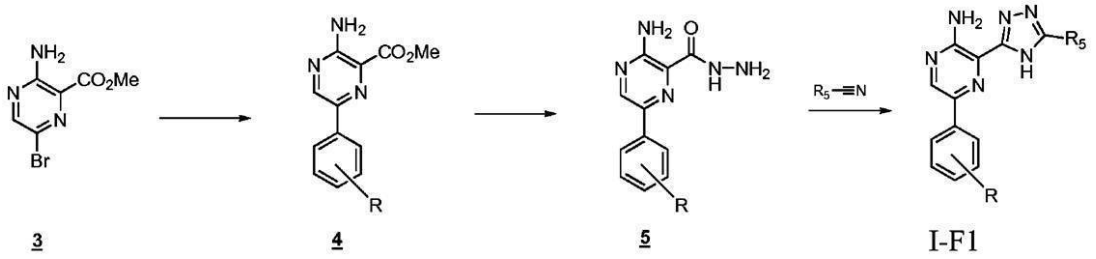
【０２２８】

式Ｉ－Ｅ３の化合物をスキームＩ－Ｅ３に概説される工程に従って作製することができる。化合物１とアミン（例えば、Ｊ^{5}ｐ１－ＮＨ$_{2}$）との間の還元的アミノ化により、化合物２を得る。還元的アミノ化の条件には、例えば、化合物１をメタノール中のＪ^{5}ｐ１－ＮＨ$_{2}$と合わせてイミン中間体を形成し、これをＮａＢＨ$_{4}$で還元して化合物２を形成することが含まれる。次いで、化合物２を当業者に既知の窒素保護基で保護することができる。例えば、化合物２をＤＣＭ中の（Ｂｏｃ）$_{2}$Ｏ及びＥｔ$_{3}$Ｎと合わせて、化合物３（式中、ＰＧ＝Ｂｏｃ）を形成することができる。

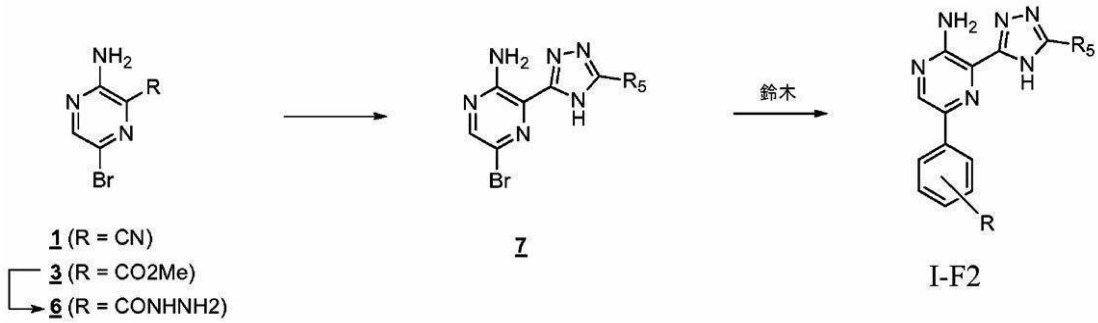
【０２２９】

化合物３を好適なオキシム形成条件下で塩酸ヒドロキシルアミンと合わせて、化合物４を形成することができる。好適なオキシム形成条件には、１工程手順又は２工程手順のいずれかが含まれる。１工程手順には、１当量の化合物３を１０：１（ｖ／ｖ）のＴＨＦ／水混合物中の１．１当量のＮＨ$_{2}$ＯＨ．ＨＣｌと撹拌することが含まれる。２工程手順には、最初に好適な脱保護条件下で化合物３のケタール基を脱保護してアルデヒドにし、その後、好適な２段階オキシム形成条件下でオキシムを形成して化合物４を形成することが含まれる。

【０２３０】
好適なイソオキサゾール形成条件下で化合物４をスキームＩ－Ｅ３に示されるＢＯＣで保護されたアミノピラジンと合わせて、化合物５を形成することができる。化合物４を形質転換して［３＋２］環状付加させることにより、イソオキサゾール５が形成される。この形質転換は、１つの容器内で実施されるが、２つのはっきりと異なる工程を必要とする。第１の工程は、オキシム官能基を酸化してニトロン（又は同じ酸化数を有する類似の中間体、例えばクロロオキシム）にする。この反応種が次にアルキンと［３＋２］環状付加反応し、イソオキサゾール付加物を形成する。
【０２３１】
最後に、化合物５を金属支援カップリング反応に供して化合物６を形成する。例えば、化合物５を鈴木クロスカップリング条件下でボロン酸と合わせて式６の化合物を形成する。
【０２３２】
スキームＩ－Ｆ１：環Ａが１，２，４－トリアゾールである化合物の調製
【０２３３】
【化２５】



式中、Ｒは、－（Ｌ－ＮＲ^{1}Ｒ^{2}）$_{p}$又は－（Ｊ$_{2}$）$_{q}$である。
【０２３４】
あるいは、環Ａが１，２，４－トリアゾールである本開示の化合物を、メチルエステル３から始まるスキームＩ－Ｆ１に示される方法と同様の方法に従って調製することができる。エステル３を鈴木条件下でボロン酸と反応させて、中間体４を得る。Ｒ基がカルボン酸部分を含む場合、当技術分野で既知の条件を用いてこれをこの段階で（例えば、アミドに）形質転換することができる。次いで、４のメチルエステル基をヒドラジンと反応させてヒドラジドに形質転換して、５を得る。最後に、５のヒドラジド基をカップリング反応においてニトリルと結合させ、その後、脱水環化に供して、式Ｉ－Ｆ１の化合物を得る。
【０２３５】
スキームＩ－Ｆ２：環Ａが１，２，４－トリアゾールである化合物の調製
【０２３６】
【化２６】



式中、Ｒは、－（Ｌ－ＮＲ^{1}Ｒ^{2}）$_{p}$又は－（Ｊ$_{2}$）$_{q}$である。
【０２３７】
あるいは、環Ａが１，２，４－トリアゾールである本開示の化合物を、スキームＩ－Ｆ

２に示される方法と同様の方法に従って調製することができる：１又は３（それぞれ、ニトリル及びメチルエステル）のＲ官能基をカップリングにおいて（３のヒドラジド６への適切な形質転換後）好適なカップリングパートナー（１から始まる場合、$R_5CONHNH_2$；６を用いる場合、R_5CN）と結合させる。その後の脱水環化により中間体７が得られ、ここで１，２，４－トリアゾール環が構築されている。次いで、トリアゾール７中のブロモハンドルを鈴木条件下でボロン酸と反応させて式Ｉ－Ｆ２の化合物を得る。式Ｉ－Ｆ２中のＲ基がカルボン酸部分を含む場合、当技術分野で既知の条件を用いてこれを（例えば、アミドに）形質転換することができる。

【０２３８】

スキームＩ－Ｇ１：環Ａがベンゾオキサゾールである化合物の調製

【０２３９】

【化２７】

1　　2　　I-G1

式中、Ｒは、－（Ｌ－ＮＲ^{1}Ｒ^2）$_p$又は－（Ｊ$_2$）$_q$である。

【０２４０】

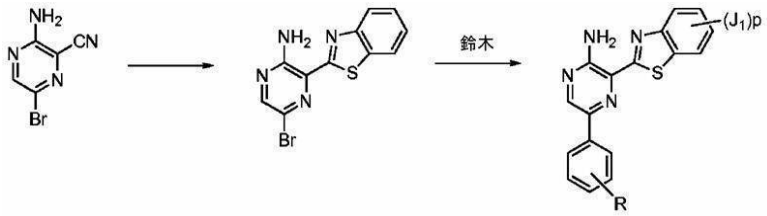
式ＶＩのベンゾオキサゾール化合物を、スキームＩ－Ｇ１に示される方法と同様の方法に従って調製することができる：市販のニトリル１をアミノフェノールと反応させてベンゾオキサゾールを得て、次いで、これを鈴木条件下でボロン酸と反応させて式Ｉ－Ｇ１の化合物を得る。

【０２４１】

スキームＩ－Ｈ１：環Ａがベンゾチアゾールである化合物の調製

【０２４２】

【化２８】



1　　2　　I-H1

式中、Ｒは、－（Ｌ－ＮＲ^{1}Ｒ^2）$_p$又は－（Ｊ$_2$）$_q$である。

【０２４３】

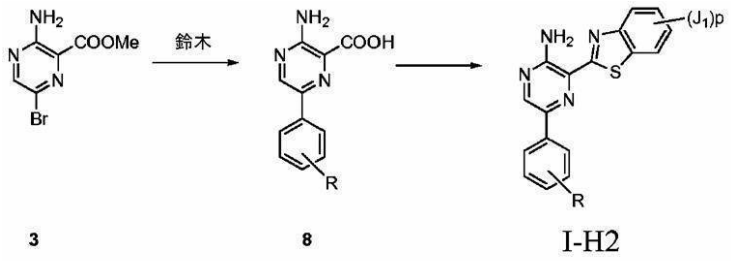
式ＶＩのベンゾチアゾール化合物を、スキームＩ－Ｈ１に示される方法と同様の方法に従って調製することができる：市販のニトリル１をアミノベンゼンチオールと反応させてベンゾチアゾールを得て、次いで、これを鈴木条件下でボロン酸と反応させて式Ｉ－Ｈ１の化合物を得る。

【０２４４】

スキームＩ－Ｈ２：ベンゾチアゾールである化合物の調製

【０２４５】

【化２９】



3　　8　　I-H2

式中、Ｒは、－（Ｌ－ＮＲ^{1}Ｒ^{2}）$_{p}$又は－（Ｊ$_{2}$）$_{q}$である。

【０２４６】

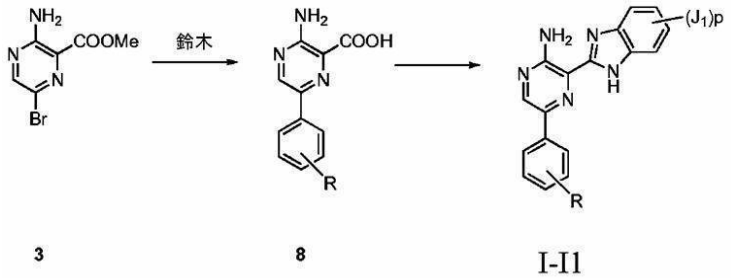
あるいは、式ＶＩのベンゾチアゾール化合物をスキームＩ－Ｈ２に従って調製することができる：メチルエステル３を鈴木条件下でボロン酸と反応させて、中間体８を得る。中間体８のアミノベンゼンチオールとの環化により、式Ｉ－Ｈ２の化合物が得られる。

【０２４７】

スキームＩ－Ｉ１：環Ａがイミダゾールである化合物の調製

【０２４８】

【化３０】



3　　8　　I-I1

式中、Ｒは、－（Ｌ－ＮＲ^{1}Ｒ^{2}）$_{p}$又は－（Ｊ$_{2}$）$_{q}$である。

【０２４９】

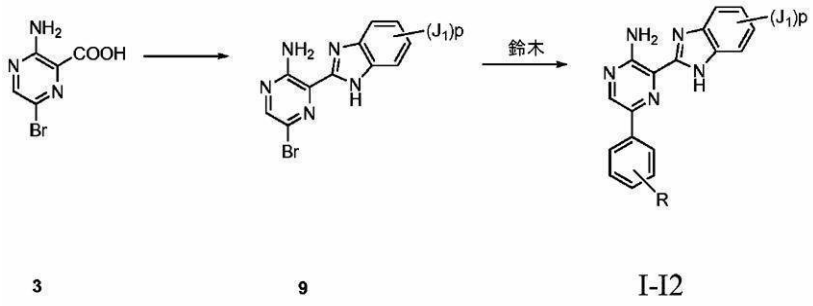
式Ｉのベンズイミダゾール化合物を、スキームＩ－Ｉ１に示される方法と同様の方法に従って調製することができる：メチルエステル３を鈴木条件下でボロン酸と反応させて、中間体８を得る。中間体８のベンゼン１，２－ジアミンとの環化により、式Ｉ－Ｉ１の化合物が得られる。

【０２５０】

スキームＩ－Ｉ２：環Ａがイミダゾールである化合物の調製

【０２５１】

【化３１】



3　　9　　I-I2

式中、Ｒは、－（Ｌ－ＮＲ^{1}Ｒ^{2}）$_{p}$又は－（Ｊ$_{2}$）$_{q}$である。

【０２５２】

あるいは、式Ｉのベンズイミダゾール化合物を、スキームＩ－Ｉ２に示される方法と同様の方法に従って調製することができる：３の酸性官能基をベンゼン１，２－ジアミンと反応させてベンズイミダゾール中間体９を得る。次いで、中間体９を鈴木条件下でボロン酸と反応させて式Ｉ－Ｉ２の化合物を得る。

【０２５３】

実施例２：細胞ＡＴＲ阻害アッセイ

化合物は、ヒドロキシウレア処理細胞において、ＡＴＲ基質ヒストンＨ２ＡＸのリン酸化を検出する免疫蛍光顕微鏡アッセイを用いて、細胞内ＡＴＲを阻害する能力についてのスクリーニングを行うことができる。ＨＴ２９細胞は、９６ウェルの黒色撮像プレート（ＢＤ　３５３２１９）を用い、ＭｃＣｏｙの５Ａ培地（Ｓｉｇｍａ　Ｍ８４０３）に１０％ウシ胎児血清（ＪＲＨ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ　１２００３）、ペニシリン／ストレプトマイシン溶液の１：１００希釈液（Ｓｉｇｍａ　Ｐ７５３９）、及び２ｍＭのＬ－グルタミン（Ｓｉｇｍａ　Ｇ７５１３）を補った中に、ウェル当たり細胞１４，０００個を配置し、５％　CO_2中、３７℃で一晩付着させる。次に、最終濃度を２５μＭとした３倍連続希釈で、細胞培地に化合物を加え、この細胞を５％　CO_2中、３７℃で培養する。１５分後、ヒドロキシウレア（Ｓｉｇｍａ　Ｈ８６２７）を加えて、最終濃度を２ｍＭとする。

【０２５４】

ヒドロキシウレア処理から４５分後、細胞をＰＢＳで洗い、４％ホルムアルデヒドＰＢＳ希釈液（Ｐｏｌｙｓｃｉｅｎｃｅｓ　Ｉｎｃ　１８８１４）で１０分間固定し、０．２％　Ｔｗｅｅｎ－２０　ＰＢＳ希釈液（洗浄緩衝液）で洗い、０．５％　Ｔｒｉｔｏｎ　Ｘ－１００　ＰＢＳ希釈液で１０分間透過処理する（これらはすべて室温で行う）。次に、細胞を洗浄緩衝液で１回洗い、室温で３０分間、１０％ヤギ血清（Ｓｉｇｍａ　Ｇ９０２３）洗浄緩衝液希釈液（ブロック緩衝液）中でブロック処理を行う。Ｈ２ＡＸリン酸化レベルを検出するため、次に１次抗体（マウスモノクローナル抗リン酸化ヒストンＨ２ＡＸ　Ｓｅｒ１３９抗体；Ｕｐｓｔａｔｅ　０５－６３６）をブロック緩衝液で１：２５０に希釈し、細胞を更に１時間室温で培養する。細胞を次に洗浄緩衝液で５回洗ってから、２次抗体（ヤギ抗マウスＡｌｅｘａ　Ｆｌｕｏｒ　４８８抗体複合体；Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ　Ａ１１０２９）とＨｏｅｃｈｓｔ染料（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ　Ｈ３５７０）をそれぞれ洗浄緩衝液で１：５００及び１：５０００に希釈した混合液中で、暗域において室温で１時間培養する。細胞を次に、洗浄緩衝液で５回洗い、最後に各ウェルに１００μＬＰＢＳを加えてから撮像を行う。

【０２５５】

細胞は、ＢＤ　Ｐａｔｈｗａｙ　８５５　Ｂｉｏｉｍａｇｅｒ及びＡｔｔｏｖｉｓｉｏｎソフトウェア（ＢＤ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ、バージョン１．６／８５５）を用いて、Ａｌｅｘａ　Ｆｌｕｏｒ　４８８及びＨｏｅｃｈｓｔの強度について撮像され、これによりそれぞれ、リン酸化Ｈ２ＡＸ　Ｓｅｒ１３９とＤＮＡ染色の定量が行われる。倍率２０ｘでの画像９枚のモンタージュで、ＢＤ　Ｉｍａｇｅ　Ｄａｔａ　Ｅｘｐｌｏｒｅｒソフトウェア（ＢＤ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ、バージョン２．２．１５）を用いて、各ウェルごとにリン酸化Ｈ２ＡＸ陽性の核の割合を計算する。リン酸化Ｈ２ＡＸ陽性の核は、ヒドロキシウレアで処理されていない細胞の平均Ａｌｅｘａ　Ｆｌｕｏｒ　４８８強度の１．７５倍であるＡｌｅｘａ　Ｆｌｕｏｒ　４８８強度を含む対象のＨｏｅｃｈｓｔ陽性領域として定義される。Ｈ２ＡＸ陽性の核のパーセンテージを、最終的に各化合物の濃度に対してプロットし、細胞内ＡＴＲ阻害のＩＣ５０を、Ｐｒｉｓｍソフトウェア（ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍ、バージョン３．０ｃｘ（Ｍａｃｉｎｔｏｓｈ用）、ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｓｏｆｔｗａｒｅ、Ｓａｎ　Ｄｉｅｇｏ　Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ、ＵＳＡ）を用いて決定する。

【０２５６】

本明細書に記載の化合物を当技術分野で既知の他の方法に従って試験することができる（Ｓａｒｋａｒｉａら、「Ｉｎｈｉｂｉｔｉｏｎ　ｏｆ　ＡＴＭ　ａｎｄ　ＡＴＲ　Ｋｉ

nase Activities by the Radiosensitizing Agent, Caffeine：Cancer Research 59：4375～5382（1999）、Hicksonら、「Identification and Characterization of a Novel and Specific Inhibitor of the Ataxia−Telangiectasia Mutated Kinase ATM」Cancer Research 64：9152～9159（2004）、Kimら、「Substrate Specificities and Identification of Putative Substrates of ATM Kinase Family Members」The Journal of Biological Chemistry, 274（53）：37538～37543（1999）、及びChiangら、「Determination of the catalytic activities of mTOR and other members of the phosphoinositide−3−kinase−related kinase family」Methods Mol. Biol. 281：125～41（2004）を参照のこと）。

【0257】

実施例3：ATR阻害アッセイ：

化合物に対し、放射性同位体リン酸塩取込みアッセイを用いて、ATRキナーゼの阻害能力のスクリーニングを行うことができる。アッセイは、50mM Tris／HCl（pH 7.5）と、10mM $MgCl_2$と、1mM DTTの混合液中で実施される。最終的な基質濃度は、10μM［γ−33P］ATP（3mCi 33P ATP／mmol ATP、Perkin Elmer）及び800μM標的ペプチド（ASELPASQPQPFSAKKK）である。

【0258】

アッセイは、5nMの完全長ATRの存在下で、25℃で実施される。アッセイ用ストック緩衝液は、ATP及び対象の試験化合物を除く上記のすべての試薬を含めて調製する。13.5μLのストック溶液を96ウェルプレートに入れ、次に、試験化合物の連続希釈（典型的には最終濃度15μMで、3倍連続希釈）を含むDMSOストック2μLを2連で加える（最終DMSO濃度は7％）。プレートを25℃で10分間予備インキュベーションし、15μL［γ−33P］ATPを加えて反応を開始させる（最終濃度10μM）。

【0259】

24時間後、2mM ATPを含む0.1Mリン酸30μLを加えて、反応を止める。マルチスクリーンリン酸セルロースフィルター96ウェルプレート（Millipore、カタログ番号MAPHN0B50）を0.2Mリン酸100μLで前処理してから、停止したアッセイ混合液45μLを加える。プレートを、0.2Mリン酸（5回×200μL）で洗う。乾燥後、100μLのOptiphase「SuperMix」液体シンチレーションカクテル（Perkin Elmer）をウェルに加えてから、シンチレーション計数を行う（1450 Microbeta Liquid Scintillation Counter、Wallac）。

【0260】

すべてのデータポイントについて平均バックグラウンド値を差し引いた後、Prismソフトウェアパッケージ（GraphPad Prism、バージョン3.0cx（Macintosh用）、GraphPad Software、San Diego、California、USA）を用いて、初期速度データの非線形回帰分析から、Ki（app）データを計算する。

【0261】

実施例4：シスプラチン増強作用アッセイ：

化合物は、96h細胞バイアビリティ（MTS）アッセイを用いて、シスプラチンに対するHCT116大腸直腸癌細胞の感受性を増強する能力に関してスクリーニングを行う

ことができる。シスプラチンに対するＡＴＭシグナル伝達の欠陥（Ｋｉｍら、Ｏｎｃｏｇｅｎｅ　２１：３８６４（２００２）を参照し、Ｔａｋｅｍｕｒａら、ＪＢＣ　２８１：３０８１４（２００６）も参照のこと）を有するＨＣＴ１１６細胞を、９６ウェルのポリスチレンプレート（Ｃｏｓｔａｒ　３５９６）で、ＭｃＣｏｙの５Ａ培地（Ｓｉｇｍａ　Ｍ８４０３）１５０μＬに１０％ウシ胎児血清（ＪＲＨ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ　１２００３）、ペニシリン／ストレプトマイシン溶液の１：１００希釈液（Ｓｉｇｍａ　Ｐ７５３９）、及び２ｍＭのＬ－グルタミン（Ｓｉｇｍａ　Ｇ７５１３）を補った中に、ウェル当たり細胞４７０個を配置し、５％　CO_2中、３７℃で一晩付着させる。次に、最終細胞体積２００μＬ中の濃度のフルマトリックスとしてのトップ最終濃度１０μＭから２倍連続希釈で、化合物とシスプラチンを同時に細胞培地に追加し、次に細胞を５％　CO_2中、３７℃でインキュベーションする。９６時間後、４０μＬのＭＴＳ試薬（Ｐｒｏｍｅｇａ　Ｇ３５８ａ）を各ウェルに加え、細胞を５％　CO_2中、３７℃で１時間インキュベーションする。最後に、ＳｐｅｃｔｒａＭａｘ　Ｐｌｕｓ　３８４測定器（Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｄｅｖｉｃｅｓ）を用いて４９０ｎｍでの吸光度を測定し、シスプラチンのみのＩＣ５０を少なくとも３倍（小数点以下１桁）低減させるのに必要な化合物の濃度を報告することができる。

【０２６２】

実施例５：単剤ＨＣＴ１１６の活性

化合物は、９６ｈ細胞バイアビリティ（ＭＴＳ）アッセイを用いて、ＨＣＴ１１６大腸直腸癌細胞に対する単剤活性に関してスクリーニングを行うことができる。ＨＣＴ１１６細胞は、９６ウェルのポリスチレンプレート（Ｃｏｓｔａｒ　３５９６）を用い、ＭｃＣｏｙの５Ａ培地（Ｓｉｇｍａ　Ｍ８４０３）１５０μＬに１０％ウシ胎児血清（ＪＲＨ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ　１２００３）、ペニシリン／ストレプトマイシン溶液の１：１００希釈液（Ｓｉｇｍａ　Ｐ７５３９）、及び２ｍＭのＬ－グルタミン（Ｓｉｇｍａ　Ｇ７５１３）を補った中に、ウェル当たり細胞４７０個を配置し、５％　CO_2中、３７℃で一晩付着させる。次に、最終細胞体積２００μＬ中の全基質濃度としての最高最終濃度１０μＭから２倍連続希釈で、化合物を細胞培地に追加し、次に細胞を５％　CO_2中、３７℃でインキュベーションする。９６時間後、４０μＬのＭＴＳ試薬（Ｐｒｏｍｅｇａ　Ｇ３５８ａ）を各ウェルに加え、細胞を５％　CO_2中、３７℃で１時間インキュベーションする。最後に、ＳｐｅｃｔｒａＭａｘ　Ｐｌｕｓ　３８４測定器（Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｄｅｖｉｃｅｓ）を用いて４９０ｎｍでの吸光度を測定し、ＩＣ５０値を計算することができる。

【０２６３】

実施例６：薬物動態学

Ｗａｔｓｏｎ　Ｂｉｏａｎａｌｙｔｉｃａｌ　ＬＩＭＳ（バージョン７．４；Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を用いて非区画薬物動態パラメーターを血液又は血漿サンプルのいずれかから分析する。下記のパラメーターを、次の静脈内（ＩＶ）投与量のために推定する：最終消失相半減期（$T_{1/2}=ln(2)/\lambda z$、式中、λｚは曲線の消失相（ｌｏｇ－線形）部分を伴う一次速度定数である）。

【０２６４】

曲線下面積（AUC_{last}＝投与時点から最後の測定可能濃度までの曲線下面積）。曲線下面積は、無限性を推定する（$AUC_{0-\infty}=AUC_{last}+C_{last}/\lambda z$）。クリアランス（Ｃｌ；$Cl=Dose_{IV}/AUC_{0-\infty}$）。一次モーメント曲線下面積（$AUMC_{last}$＝投与時点から最後の測定可能濃度までの、濃度下面積×時間対時間曲線）。一次モーメント曲線下面積は、無限性を推定する（$AUMC_{0-\infty}=AUMC_{last}+C_{last}x\ t/\lambda z+C_{last}/\lambda z^2$）。平均滞留時間（$MRT=AUMC_{0-\infty}/AUC_{0-\infty}$）及び定常状態分布容積（Ｖｄｓｓ＝ＭＲＴｘＣｌ）。

【０２６５】

クリアランスと分布容積は、当業者に周知の方法を用いて取得することもできる（例えば、Ｈａｎｄｂｏｏｋ　ｏｆ　Ｅｓｓｅｎｔｉａｌ　Ｐｈａｒｍａｃｏｋｉｎｅｔｉｃｓ

，Ｐｈａｒｍａｃｏｄｙｎａｍｉｃｓ ａｎｄ Ｄｒｕｇ Ｍｅｔａｂｏｌｉｓｍ ｆｏｒ Ｉｎｄｕｓｔｒｉａｌ Ｓｃｉｅｎｔｉｓｔｓ，Ｙｏｕｎｇｇｉｌ Ｋｗｏｎ，ｐｐ１８～２８（Ｎｏｎ－ｃｏｍｐａｒｔｍｅｎｔａｌ Ａｐｐｒｏａｃｈ）を参照のこと）。

【０２６６】

実施例７：クローン原性細胞生存率アッセイ

化合物を当業者に既知の条件下でクローン原性細胞生存率アッセイにおいて試験して、癌細胞における様々な併用療法の有効性を評価することができる。

【０２６７】

ＡＴＲ阻害剤ＶＥ－８２１及びＶＥ－８２２をクローン原性細胞生存率アッセイにおいて照射（電離放射線）のみで試験し、同様に強力なＰＡＲＰ１及びＰＡＲＰ２阻害剤であるＡＢＴ－８８８と組み合わせて試験した。ＲＫＯ及びＭＤＡ－ＭＢ－２３１癌細胞株由来の癌細胞のクローン原性生存率を評価し、その結果が図１、２、及び３に示される。

【０２６８】

実施例８：ＶＥ－８２２とルカパリブとの癌選択的相乗効果

図４．Ｈ２３非小細胞肺癌（ａ）、Ｕ２ＯＳ骨肉腫（ｂ）、ＨＣＴ１１６結腸直腸癌（ｃ）、ＭＣＦ７乳癌（ｄ）、ＨＴ１４４黒色腫（ｅ）、ＨＴ２９結腸直腸癌（ｆ）、及びＰＳＮ１膵臓癌（ｇ）細胞をＶＥ－８２２及びルカパリブの指示された濃度で９６時間三重に処理し、細胞密度を３－（４，５－ジメチルチアゾール－２－イル）－５－（３－カルボキシメトキシフェニル）－２－（４－スルホフェニル）－２Ｈ－テトラゾリウム（ＭＴＳ）アッセイで測定し、ＭａｃＳｙｎｅｒｇｙ ＩＩソフトウェアを用いて９５％の信頼区間で相乗作用を分析した。強い（ａ）～わずか（ｇ）までの相乗作用の範囲を観察した。相乗作用プロットを、Ｒｅａｐｅｒら、「Ｓｅｌｅｃｔｉｖｅ Ｋｉｌｌｉｎｇ ｏｆ ＡＴＭ－ｏｒ ｐ５３－ｄｅｆｉｃｉｅｎｔ ｃａｎｃｅｒ ｃｅｌｌｓ ｔｈｒｏｕｇｈ ｉｎｈｉｂｉｔｉｏｎ ｏｆ ＡＴＲ」，Ｎａｔ．Ｃｈｅｍ．Ｂｉｏ．２０１１，Ａｐｒｉｌ １３；９（７）：４２８～４３０に記載の方法を用いて分析することができる。データは、インビトロでＶＥ－８２２が（すべてではないが）多くの癌細胞株においてＰＡＲＰ阻害剤ルカパリブと相乗作用することを示す。

【０２６９】

実施例９：癌細胞及び非癌細胞におけるＶＥ－８２２とルカパリブとの相乗効果

図５．Ｈ２３非小細胞肺癌（ａ）及びＨＦＬ１正常肺（ｂ）細胞をＶＥ－８２２及びルカパリブの指示された濃度で９６時間三重に処理し、細胞密度を３－（４，５－ジメチルチアゾール－２－イル）－５－（３－カルボキシメトキシフェニル）－２－（４－スルホフェニル）－２Ｈ－テトラゾリウム（ＭＴＳ）アッセイで測定し、ＭａｃＳｙｎｅｒｇｙ ＩＩソフトウェアを用いて９５％の信頼区間で相乗作用を分析した。相乗作用プロットを、Ｒｅａｐｅｒら、「Ｓｅｌｅｃｔｉｖｅ Ｋｉｌｌｉｎｇ ｏｆ ＡＴＭ－ｏｒ ｐ５３－ｄｅｆｉｃｉｅｎｔ ｃａｎｃｅｒ ｃｅｌｌｓ ｔｈｒｏｕｇｈ ｉｎｈｉｂｉｔｉｏｎ ｏｆ ＡＴＲ」，Ｎａｔ．Ｃｈｅｍ．Ｂｉｏ．２０１１，Ａｐｒｉｌ １３；９（７）：４２８～４３０に記載の方法を用いて分析することができる。データは、ＶＥ－８２２が、インビトロで癌細胞においてＰＡＲＰ阻害剤ルカパリブと相乗作用するが、正常な細胞では相乗作用しないことを示す。

【０２７０】

実施例１０：ＶＥ－８２２とルカパリブ及び電離放射線との相乗効果

図６ａ．Ｈ２３非小細胞肺癌（ａ）及びＨＦＬ１正常肺（ｂ）細胞を２グレイ（Ｇｙ）の電離放射線とともにＶＥ－８２２及びルカパリブの指示された濃度で三重に処理し、９６時間後に細胞密度を３－（４，５－ジメチルチアゾール－２－イル）－５－（３－カルボキシメトキシフェニル）－２－（４－スルホフェニル）－２Ｈ－テトラゾリウム（ＭＴＳ）アッセイで測定し、三重組み合わせ試験（Ｎｇｕｙｅｎら、ＰＬＯＳ Ｏｎｅ ５：９３３２）のために修正されたＭａｃＳｙｎｅｒｇｙ ＩＩソフトウェアを用いて９５％の信頼区間で相乗作用を分析した。相乗作用プロットを、Ｒｅａｐｅｒら、「Ｓｅｌｅｃ

ｔｉｖｅ Ｋｉｌｌｉｎｇ ｏｆ ＡＴＭ－ｏｒ ｐ５３－ｄｅｆｉｃｉｅｎｔ ｃａｎｃｅｒ ｃｅｌｌｓ ｔｈｒｏｕｇｈ ｉｎｈｉｂｉｔｉｏｎ ｏｆ ＡＴＲ」，Ｎａｔ．Ｃｈｅｍ．Ｂｉｏ．２０１１，Ａｐｒｉｌ １３；９（７）：４２８～４３０に記載の方法を用いて分析することができる。データは、ＶＥ－８２２、ＰＡＲＰ阻害剤ルカパリブ、及び電離放射線（ＩＲ）の組み合わせの癌選択的相乗効果を示す。

【０２７１】

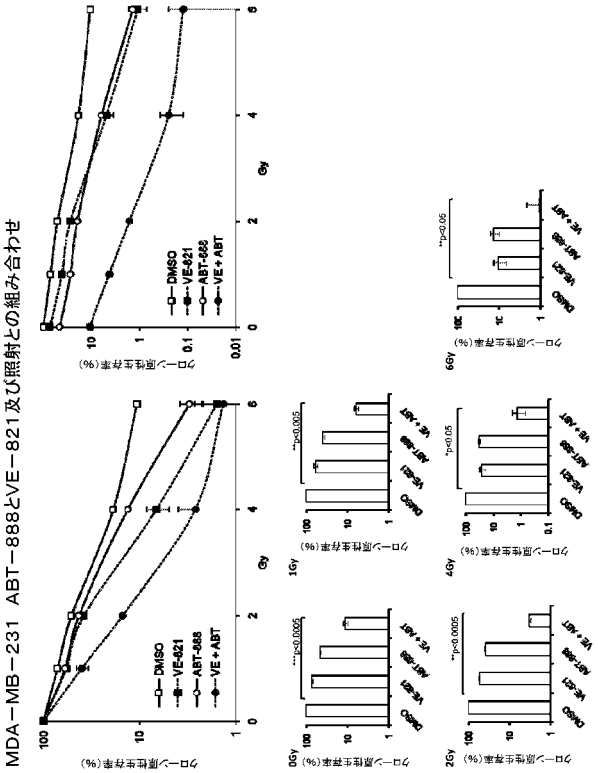
実施例１１：ＶＥ－８２２とルカパリブ及びシスプラチンとの相乗効果

図６ｂ．Ｈ２３非小細胞肺癌（ａ）及びＨＦＬ１正常肺（ｂ）細胞を８０ｎＭシスプラチンとともにＶＥ－８２２及びルカパリブの指示された濃度で三重に処理し、９６時間後に細胞密度を３－（４，５－ジメチルチアゾール－２－イル）－５－（３－カルボキシメトキシフェニル）－２－（４－スルホフェニル）－２Ｈ－テトラゾリウム（ＭＴＳ）アッセイで測定し、三重組み合わせ試験（Ｎｇｕｙｅｎら、ＰＬＯＳ Ｏｎｅ ５：９３３２）のために修正されたＭａｃＳｙｎｅｒｇｙ ＩＩソフトウェアを用いて９５％の信頼区間で相乗作用を分析した。相乗作用プロットを、Ｒｅａｐｅｒら、「Ｓｅｌｅｃｔｉｖｅ Ｋｉｌｌｉｎｇ ｏｆ ＡＴＭ－ｏｒ ｐ５３－ｄｅｆｉｃｉｅｎｔ ｃａｎｃｅｒ ｃｅｌｌｓ ｔｈｒｏｕｇｈ ｉｎｈｉｂｉｔｉｏｎ ｏｆ ＡＴＲ」，Ｎａｔ．Ｃｈｅｍ．Ｂｉｏ．２０１１，Ａｐｒｉｌ １３；９（７）：４２８～４３０に記載の方法を用いて分析することができる。データは、ＶＥ－８２２、ＰＡＲＰ阻害剤ルカパリブ、及びシスプラチンの組み合わせの癌選択的相乗効果を示す。

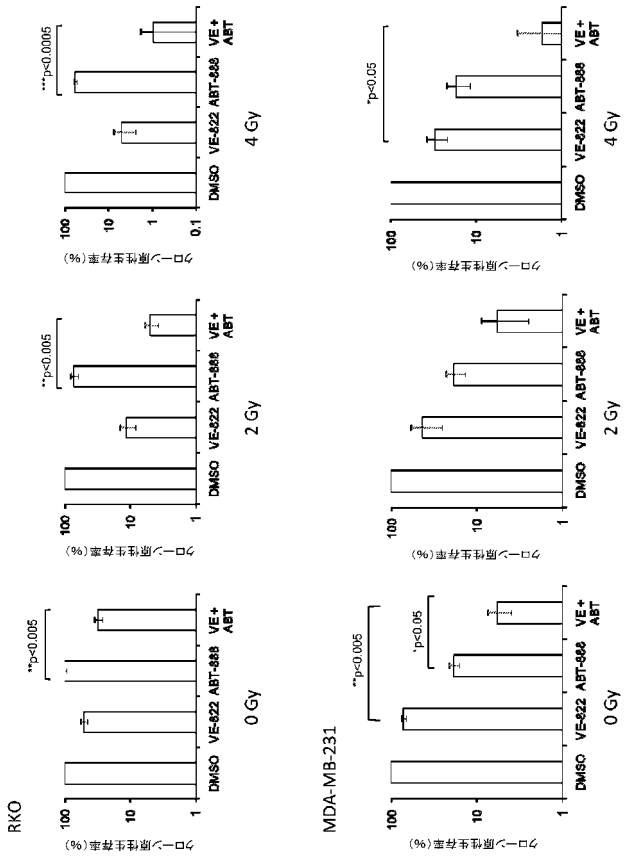
【０２７２】

本発明の数多くの実施形態について説明してきたが、本発明の化合物、方法、及びプロセスを利用する他の実施形態を提供するために、これらの基本的な例を変更することができるのは明らかである。したがって、本発明の範囲が、本明細書において例として提示されている特定の実施形態によってではなく、添付の特許請求の範囲によって定義されるべきであることが理解されよう。

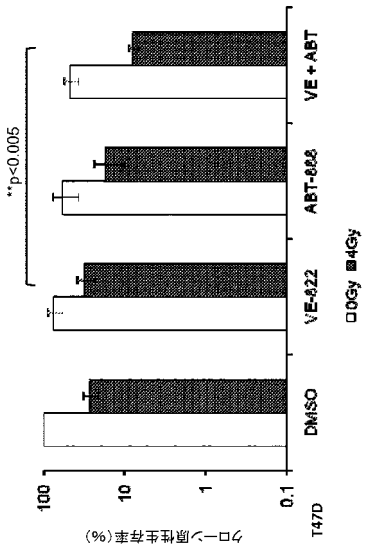
【図１】



【図２】



【図３】



【図４－１】

（パート1）
VE－822とルカパリブとの癌選択的相乗効果

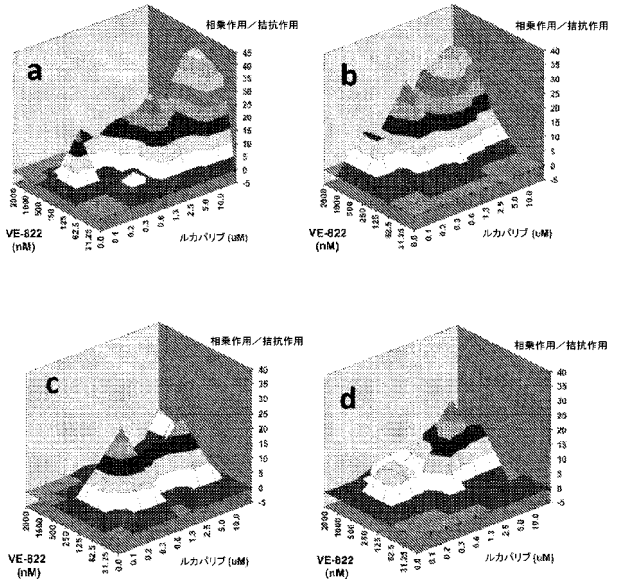


図4. VE－822は、インビトロで（すべてではないが）多くの癌細胞株においてPARP阻害剤ルカパリブと相乗作用する。H23非小細胞肺癌（a）、U2OS骨肉腫（b）、HCT116結腸直腸癌（c）、MCF7乳癌（d）をVE－822及びルカパリブの指示された濃度で96時間三重に処理し、細胞密度を3－（4，5－ジメチルチアゾール－2－イル）－5－（3－カルボキシメトキシフェニル）－2－（4－スルホフェニル）－2H－テトラゾリウム（MTS）アッセイで測定し、MacSynergy IIソフトウェアを用いて95%の信頼区間で相乗作用を分析した。強い（a）～わずか（g）までの相乗作用の範囲を観察した。

【図４－２】

（パート2）
VE－822とルカパリブとの癌選択的相乗効果

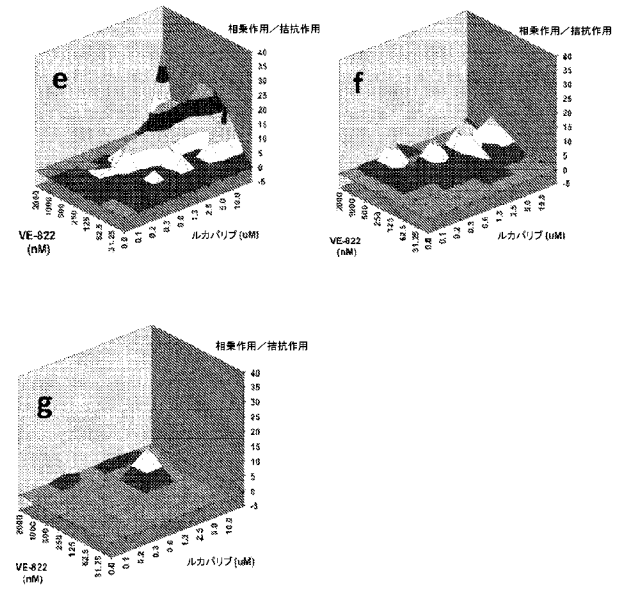


図4. VE－822は、インビトロで（すべてではないが）多くの癌細胞株においてPARP阻害剤ルカパリブと相乗作用する。HT144黒色腫（e）、HT29結腸直腸癌（f）、及びPSN1膵臓癌（g）細胞をVE－822及びルカパリブの指示された濃度で96時間三重に処理し、細胞密度を3－（4，5－ジメチルチアゾール－2－イル）－5－（3－カルボキシメトキシフェニル）－2－（4－スルホフェニル）－2H－テトラゾリウム（MTS）アッセイで測定し、MacSynergy IIソフトウェアを用いて95%の信頼区間で相乗作用を分析した。強い（a）～わずか（g）までの相乗作用の範囲を観察した。

【図５】

癌細胞及び非癌細胞におけるVE－822とルカパリブとの相乗効果

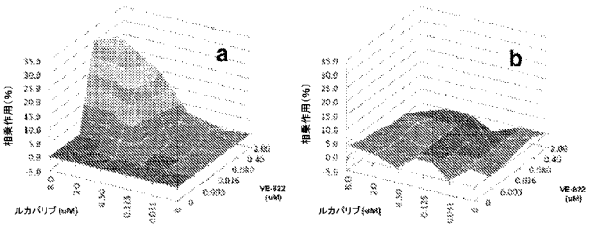


図5. VE－822は、インビトロで癌細胞においてPARP阻害剤ルカパリブと相乗作用するが、正常な細胞では相乗作用しない。H23非小細胞肺癌（a）及びHFL1正常肺（b）細胞をVE－822及びルカパリブの指示された濃度で96時間三重に処理し、細胞密度を3－（4，5－ジメチルチアゾール－2－イル）－5－（3－カルボキシメトキシフェニル）－2－（4－スルホフェニル）－2H－テトラゾリウム（MTS）アッセイで測定し、MacSynergy IIソフトウェアを用いて95%の信頼区間で相乗作用を分析した。

【図６ａ】

VE－822とルカパリブ及び電離放射線との相乗効果

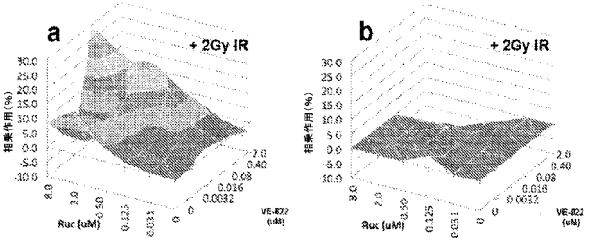


図6a. VE－822、PARP阻害剤ルカパリブ、及び電離放射線（IR）の組み合わせの癌選択的相乗効果H23非小細胞肺癌（a）及びHFL1正常肺（b）細胞を2グレイ（Gy）の電離放射線とともにVE－822及びルカパリブの指示された濃度で三重に処理し、96時間後に細胞密度を3－（4，5－ジメチルチアゾール－2－イル）－5－（3－カルボキシメトキシフェニル）－2－（4－スルホフェニル）－2H－テトラゾリウム（MTS）アッセイで測定し、三重組み合わせ試験（Nguyen et al、PLOS One 5:9332）のために修正されたMacSynergy IIソフトウェアを用いて95%の信頼区間で相乗作用を分析した。

【図６ｂ】

VE－822とルカパリブ及びシスプラチンとの相乗効果

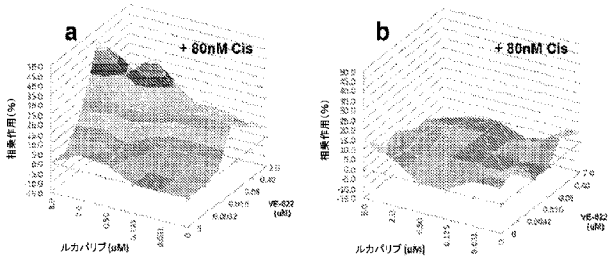


図6b. VE－822、PARP阻害剤ルカパリブ、及びシスプラチンの組み合わせの癌選択的相乗効果H23非小細胞肺癌(a)及びHFL1正常肺(b)細胞を80nMシスプラチンとともにVE－822及びルカパリブの指示された濃度で三重に処理し、96時間後に細胞密度を3－(4, 5－ジメチルチアゾール－2－イル)－5－(3－カルボキシメトキシフェニル)－2－(4－スルホフェニル)－2H－テトラゾリウム(MTS)アッセイで測定し、三重組み合わせ試験(Nguyen et al、PLOS One 5:9332)のために修正されたMacSynergy IIソフトウェアを用いて95%の信頼区間で相乗作用を分析した。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI			テーマコード（参考）
A61K 33/24	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ	43/00	１１１	
A61K 31/282	***(2006.01)***	Ａ６１Ｋ	33/24		
A61K 31/7068	***(2006.01)***	Ａ６１Ｋ	31/282		
A61K 31/7048	***(2006.01)***	Ａ６１Ｋ	31/7068		
A61K 31/4188	***(2006.01)***	Ａ６１Ｋ	31/7048		
A61K 31/4184	***(2006.01)***	Ａ６１Ｋ	31/4188		
A61K 31/55	***(2006.01)***	Ａ６１Ｋ	31/4184		
		Ａ６１Ｋ	31/55		

(72)発明者　ジョン　ロバート　ポラード
イギリス国　オーエックス１４　４アールダブリュー　オックスフォードシャー，　アビンドン，　ミルトン　パーク，　ジュビリー　アベニュー　８６－８８
(72)発明者　フィリップ　マイケル　リーパー
イギリス国　オーエックス１４　４アールダブリュー　オックスフォードシャー，　アビンドン，　ミルトン　パーク，　ジュビリー　アベニュー　８６－８８
(72)発明者　モハメド　アスマル
アメリカ合衆国　マサチューセッツ　０２４６０，　ニュートン，　フェア　オークス　アベニュー　６９

Ｆターム(参考)　4C084 AA19 AA23 MA28 MA31 MA35 MA37 MA41 MA43 MA52 MA55
MA56 MA57 MA60 NA14 ZB26 ZC41
4C086 AA01 AA02 BC39 BC48 BC67 CB06 CB11 EA11 EA17 GA07
HA12 HA28 MA28 MA31 MA35 MA37 MA41 MA43 MA52 MA55
MA56 MA57 MA60 ZB26 ZC41 ZC75
4C206 AA01 AA02 JB16 KA01 MA48 MA51 MA55 MA57 MA61 MA63
MA72 MA75 MA76 MA77 MA80 ZB26 ZC41 ZC75

【外国語明細書】
2017186385000001.pdf