

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成29年2月9日 (2017.2.9)

【公表番号】特表2016-505621 (P2016-505621A)

【公表日】平成28年2月25日 (2016.2.25)

【年通号数】公開・登録公報2016-012

【出願番号】特願2015-551794 (P2015-551794)

【国際特許分類】

C 0 7 D 211/88 (2006.01)  
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 35/02 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/45 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/425 (2006.01)  
 C 0 7 D 277/34 (2006.01)  
 C 0 7 D 401/06 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/4439 (2006.01)  
 C 0 7 D 471/04 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/4375 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/4709 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/5383 (2006.01)  
 C 0 7 D 498/04 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/437 (2006.01)  
 G 0 1 N 33/15 (2006.01)  
 G 0 1 N 33/50 (2006.01)  
 G 0 1 N 33/68 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 211/88 C S P  
 A 6 1 P 43/00 1 1 1  
 A 6 1 P 35/00  
 A 6 1 P 35/02  
 A 6 1 K 31/45  
 A 6 1 K 31/425  
 C 0 7 D 277/34  
 C 0 7 D 401/06  
 A 6 1 K 31/4439  
 C 0 7 D 471/04 1 1 4 A  
 A 6 1 K 31/4375  
 A 6 1 K 31/4709  
 A 6 1 K 31/5383  
 C 0 7 D 498/04 1 1 2 T  
 C 0 7 D 471/04 1 0 4 Z  
 A 6 1 K 31/437  
 G 0 1 N 33/15 Z  
 G 0 1 N 33/50 P  
 G 0 1 N 33/68

【手続補正書】

【提出日】平成29年1月4日 (2017.1.4)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

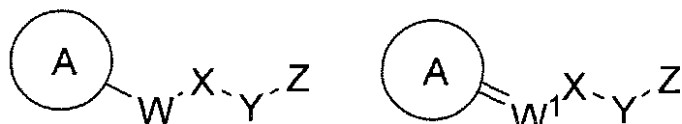
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

任意の立体異性体、エナンチオマーもしくはジアステレオ異性体を含む、式 (I) もしくは (II) の化合物

【化 8 4】



(I)

(II)

またはその各々の薬学的に許容され得る塩であって、式中、

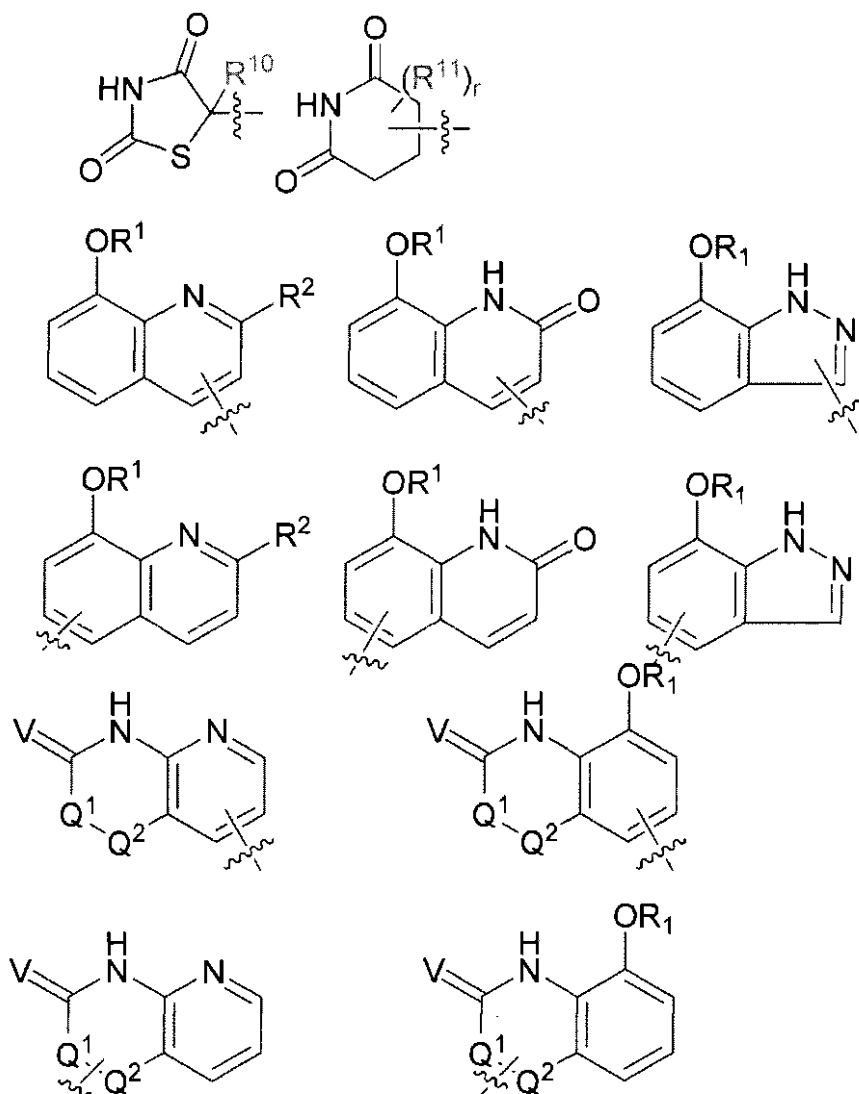
【化 8 5】



はウラシルアイソスターであり；

該ウラシルアイソスターは任意選択的に置換されたシクロアルキルまたは任意選択的に置換されたヘテロシクリル環から選択され、該環は単環式、二環式、三環式または四環式であり、ここで、該環は、-C(=V)-NH-C(=V)-、-C(=V)-CH<sub>2</sub>-C(=V)-、任意選択的に置換されたメタ-ジハロフェニル、例えばメタ-ジフルオロフェニル、

【化 8 6】



から選択される部分を含むものであり、

ここで、各 V は独立して O または S であり、

各  $R^1$  は、独立して、水素、 $C_3 \sim C_8$  シクロアルキルで任意選択的に置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキル、または  $C_3 \sim C_8$  シクロアルキルであり、

各  $R^2$  は、独立して、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-OR^1$ 、 $-SR^1$ 、またはハロであり、ここで、 $R^1$  は上で定義したとおりであり、

$R^{10}$  は水素、 $R^{12}$  または  $-O-R^{12}$  であり、ここで、 $R^{12}$  は、1 ~ 3 個のヒドロキシ、フルオロ、クロロおよびアミノ置換基で任意選択的に置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニルまたは  $C_2 \sim C_6$  アルキニルであり、

$R^{11}$  は水素、ハロ、 $R^{12}$  または  $-O-R^{12}$  であり、ここで、 $R^{12}$  は上で定義したとおりであり、

r は 1、2 または 3 であり、

$Q^1$  および  $Q^2$  は各々独立して、 $-CH_2-$ 、O、S もしくはその酸化形態、NH もしくはその酸化形態であるか、あるいは  $Q^1$  と  $Q^2$  が一体となって  $-CH=CH-$  部分を形成しているが、

ただし、 $Q^1$  と  $Q^2$  はともに O でも、S でもその酸化形態でも、NH でもその酸化形態でも、その各々の組合せでもなく、

ここで、各  $-CH=$ 、各  $-CH_2-$ 、および各  $-NH-$  は任意選択的に置換されており

、

Wは結合または任意選択的に置換された - CH<sub>2</sub> - であり；

W<sup>1</sup>は結合、N、または任意選択的に置換されたCH基であり；

Xは結合、O、S、NR<sup>1 9</sup>、任意選択的に置換されたC<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>アルキレン、任意選択的に置換されたC<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>アルケニレンまたは任意選択的に置換されたC<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>アルキニレン基、二価の任意選択的に置換されたC<sub>6</sub> ~ C<sub>10</sub>芳香族炭化水素基、または二価の任意選択的に置換された飽和もしくは不飽和のC<sub>2</sub> ~ C<sub>10</sub>複素環式基または任意選択的に置換されたC<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>ヘテロアリール基であり；

R<sup>1 9</sup>は水素、任意選択的に置換されたC<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>アルキルまたは任意選択的に置換されたC<sub>3</sub> ~ C<sub>8</sub>シクロアルキルであり；

Yは結合または直鎖もしくは分枝鎖状の任意選択的に置換されたC<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>アルキレン（該アルキレンは任意選択でさらに、1個の炭素原子上にシクロアルキリデン構造を有している）であるか、あるいは任意選択的に置換されたC<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>アルケニレンまたは任意選択的に置換されたC<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub>アルキニレン基であり；

Zは、- PO<sub>2</sub> - NR<sup>3 1</sup> R<sup>3 2</sup>、- SO<sub>2</sub> NR<sup>3 1</sup> R<sup>3 2</sup>、- NR<sup>3</sup> PO<sub>2</sub> - R<sup>4</sup>、または - NR<sup>3</sup> SO<sub>2</sub> - R<sup>4</sup>であり、ここで、R<sup>3 1</sup>とR<sup>3 2</sup>は同じであるか異なっており、各々は水素原子、任意選択的に置換されたC<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>アルキル基を表し、該C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>アルキル基はアリール基で任意選択的に置換されており、ここで、該アリール基は該R<sup>3 1</sup>またはR<sup>3 2</sup>と一体となって二環式の縮合炭化水素を形成していてもよい、あるいはR<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>は、隣接している窒素原子と一体となって、任意選択的に置換されたC<sub>2</sub> ~ C<sub>10</sub>複素環式基を形成しており；

Z<sup>1</sup>は、- PO<sub>2</sub> - NR<sup>3 1</sup> R<sup>3 2</sup>またはR<sup>3</sup> PO<sub>2</sub> - R<sup>4</sup>であり、ここで、R<sup>3 1</sup>とR<sup>3 2</sup>は独立して、水素原子、任意選択的に置換されたC<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>アルキル基であり、該C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>アルキル基はアリール基で任意選択的に置換されており、ここで、該アリール基は該R<sup>3 1</sup>またはR<sup>3 2</sup>と一体となって二環式の縮合炭化水素を形成していてもよい、あるいはR<sup>3 1</sup>およびR<sup>3 2</sup>は、隣接している窒素原子と一体となって、任意選択的に置換されたC<sub>2</sub> ~ C<sub>10</sub>複素環式基を形成しており；

R<sup>3</sup>は水素または任意選択的に置換されたC<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>アルキルであり；

R<sup>4</sup>は、任意選択的に置換されたC<sub>6</sub> ~ C<sub>10</sub>アリールまたは任意選択的に置換されたC<sub>2</sub> ~ C<sub>10</sub>複素環式基である、  
化合物またはその各々の薬学的に許容され得る塩。

【請求項2】

- W - X - Y - が、- CH<sub>2</sub> - X - SO<sub>2</sub> - NH - CH(R<sup>Y</sup>) -、- CH<sub>2</sub> - X - SO<sub>2</sub> - NH - C(R<sup>Y</sup>)<sub>2</sub> - または - CH<sub>2</sub> - X - B - CH<sub>2</sub> CR<sup>Z</sup> R<sup>W</sup> - であり、

Xは、任意選択的に置換されたC<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>アルキレンであり、ここで、該アルキレン鎖内のメチレン基のうちの一つが、Xが任意選択的に置換されたアルキレンまたはヘテロアルキレンとなるようにOまたはS原子で任意選択的に置き換えられており；

Bは、任意選択的に置換されたC<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub>ヘテロアリールであり；

R<sup>Y</sup>およびR<sup>W</sup>は、独立して、水素または任意選択的に置換されたC<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>アルキルであり；

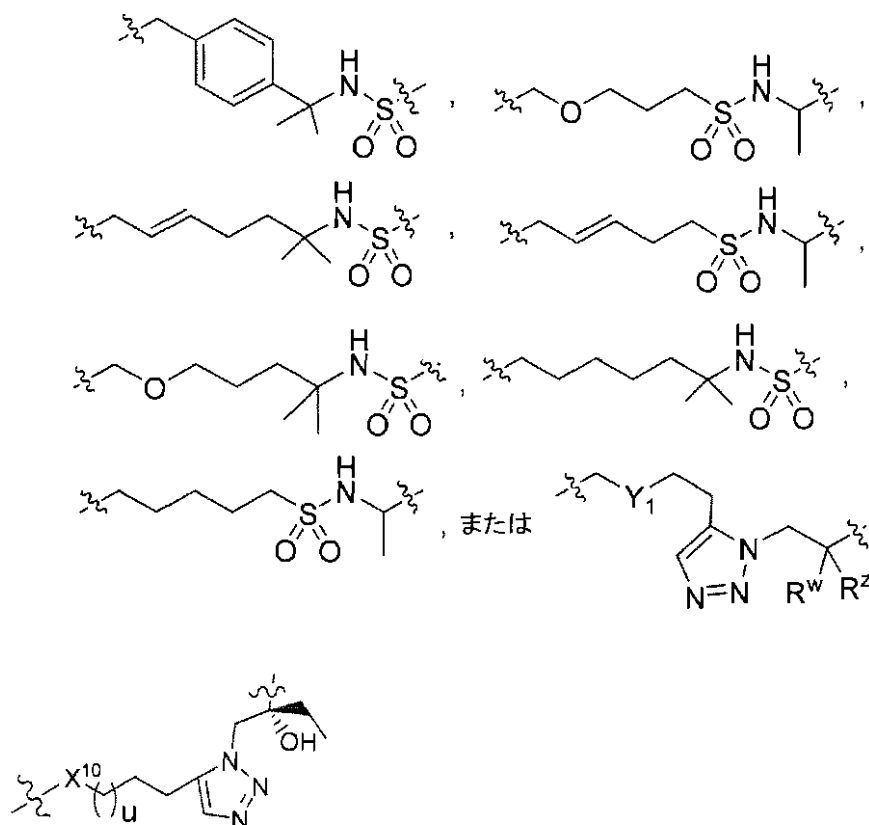
R<sup>Z</sup>は水素またはヒドロキシである、

請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

- W - X - Y - が

## 【化 9 2】

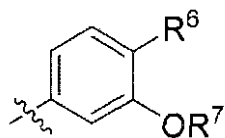


であり、ここで、 $Y^1$  は  $CH_2$ 、O または S であり、 $X^{10}$  は NH、 $NCOR^{20}$ 、O または  $CH_2$  であり、 $R^{20}$  は、1 ~ 3 個の  $C_6 \sim C_{10}$  アリール基で任意選択的に置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキルであり、u は 0、1、2、3 または 4 であり、 $R^2$  はヒドロキシまたは水素であり、 $R^w$  は  $C_1 \sim C_6$  アルキルまたは水素であり、該フェニレンおよび該ヘテロアリーレン環は任意選択的に置換されている、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

## 【請求項 4】

Z が

## 【化 9 3】



であり；

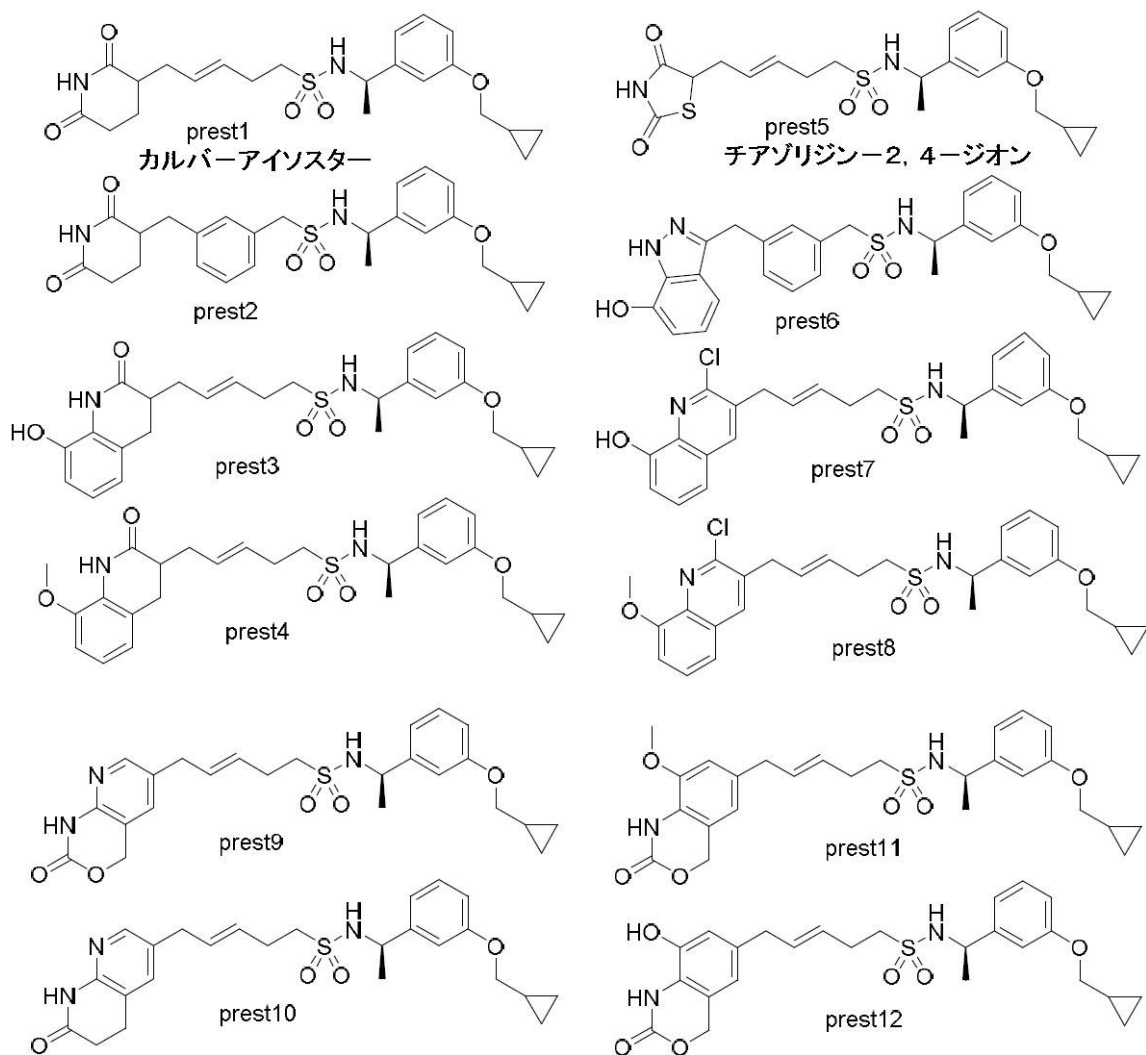
$R^6$  が水素またはハロゲンであり、

$R^7$  が、任意選択的に置換された  $C_1 \sim C_{10}$  アルキル、任意選択的に置換された  $C_2 \sim C_6$  アルケニル、任意選択的に置換された  $C_2 \sim C_6$  アルキニル、任意選択的に置換された  $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル、任意選択的に置換された  $C_3 \sim C_{10}$  ヘテロアリール、任意選択的に置換された  $C_3 \sim C_{10}$  ヘテロシクリル、または任意選択的に置換されたフェニルである、

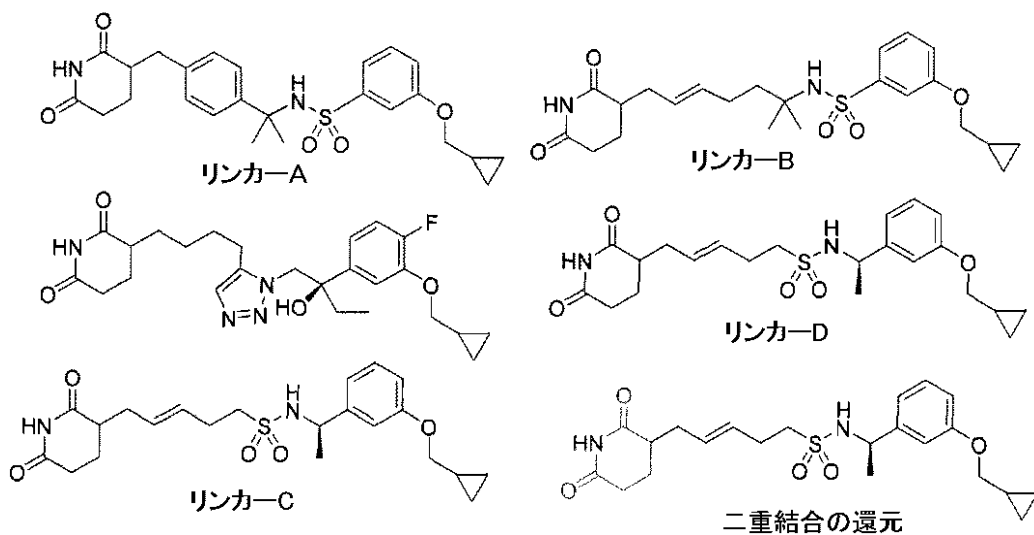
請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 5】

## 【化 9 4 - 1】



## 【化 9 4 - 2】

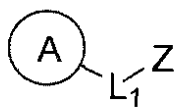


から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

式 (III) の化合物

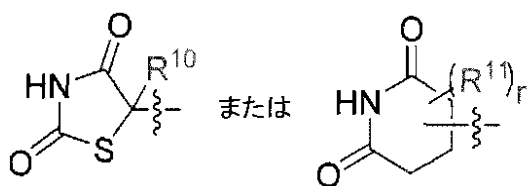
【化 95】



(III)

であって、式中、A は

【化 96】



であり、

 $R^{10}$  は水素、 $R^{12}$  または  $-O-R^{12}$  であり、

$R^{12}$  は、1 ~ 3 個のヒドロキシ、フルオロ、クロロおよびアミノ置換基で任意選択的に置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニルまたは  $C_2 \sim C_6$  アルキニルであり、

$R^{11}$  は水素、ハロ、 $R^{12}$  または  $-O-R^{12}$  であり、ここで、 $R^{12}$  は上で定義したとおりであり、

 $r$  は 1、2 または 3 であり、 $L^1$  は

Chemical structures 1-10 are shown below:

- Structure 1: A sulfonamide derivative with a 4-(4-oxo-4H-chromen-2-yl)phenyl group attached to a central carbon atom, which is also bonded to a methyl group and a sulfonamide group ( $\text{NH-SO}_2\text{R}^1$ ).
- Structure 2: A sulfonamide derivative with a 4-(4-oxo-4H-chromen-2-yl)phenyl group attached to a central carbon atom, which is also bonded to a methyl group and a sulfonamide group ( $\text{NH-SO}_2\text{R}^1$ ).
- Structure 3: A sulfonamide derivative with a 4-(4-oxo-4H-chromen-2-yl)phenyl group attached to a central carbon atom, which is also bonded to a methyl group and a sulfonamide group ( $\text{NH-SO}_2\text{R}^1$ ).
- Structure 4: A sulfonamide derivative with a 4-(4-oxo-4H-chromen-2-yl)phenyl group attached to a central carbon atom, which is also bonded to a methyl group and a sulfonamide group ( $\text{NH-SO}_2\text{R}^1$ ).
- Structure 5: A sulfonamide derivative with a 4-(4-oxo-4H-chromen-2-yl)phenyl group attached to a central carbon atom, which is also bonded to a methyl group and a sulfonamide group ( $\text{NH-SO}_2\text{R}^1$ ).
- Structure 6: A sulfonamide derivative with a 4-(4-oxo-4H-chromen-2-yl)phenyl group attached to a central carbon atom, which is also bonded to a methyl group and a sulfonamide group ( $\text{NH-SO}_2\text{R}^1$ ).
- Structure 7: A sulfonamide derivative with a 4-(4-oxo-4H-chromen-2-yl)phenyl group attached to a central carbon atom, which is also bonded to a methyl group and a sulfonamide group ( $\text{NH-SO}_2\text{R}^1$ ).
- Structure 8: A sulfonamide derivative with a 4-(4-oxo-4H-chromen-2-yl)phenyl group attached to a central carbon atom, which is also bonded to a methyl group and a sulfonamide group ( $\text{NH-SO}_2\text{R}^1$ ).
- Structure 9: A sulfonamide derivative with a 4-(4-oxo-4H-chromen-2-yl)phenyl group attached to a central carbon atom, which is also bonded to a methyl group and a sulfonamide group ( $\text{NH-SO}_2\text{R}^1$ ).
- Structure 10: A sulfonamide derivative with a 4-(4-oxo-4H-chromen-2-yl)phenyl group attached to a central carbon atom, which is also bonded to a methyl group and a sulfonamide group ( $\text{NH-SO}_2\text{R}^1$ ).

ここで、 $Y^1$  は  $CH_2$ 、 $O$ 、 $S$  であり、

R<sup>20</sup> は、1 ~ 3 個の C<sub>6</sub> ~ C<sub>10</sub> アリール基で任意選択的に置換された C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルであり、

$R^Z$  はヒドロキシまたは水素であり、

該フェニレンおよび該ヘテロアリーレン環は任意選択的に置換されており、

R<sup>6</sup> は水素、任意選択的に置換された C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコキシまたはハロであり、

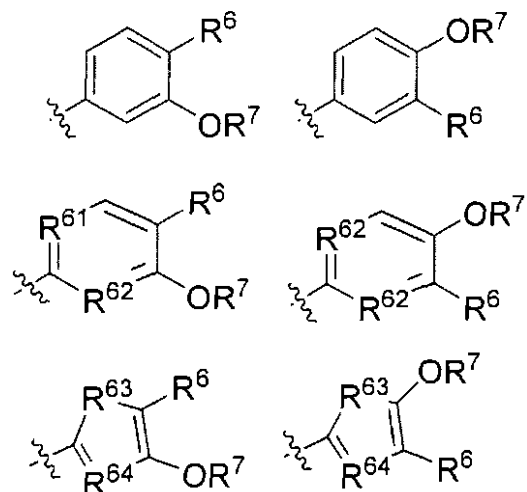
R<sup>7</sup> は、任意選択的に置換された C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> アルキル、任意選択的に置換された C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルケニル、任意選択的に置換された C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキニル、任意選択的に置換された C<sub>3</sub> ~ C<sub>8</sub> シクロアルキル、任意選択的に置換された C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub> ヘテロアリール、任意選択的に置換された C<sub>3</sub> ~ C<sub>10</sub> ヘテロシクリル、または任意選択的に置換されたフェニルであり、

請求項 1 に記載の化合物。

Z が



## 【化 1 0 4】



から選択され、

ここで、 $R^6$  と  $R^7$  は各々独立して、先の請求項 6 に定義したとおりであり、

$R^{61}$  と  $R^{62}$  は各々独立して N または CH であるが、ただし、 $R^{61}$  と  $R^{62}$  のうちの少なくとも一方は N であるものとし、

各  $R^{63}$  は、独立して  $NR^{70}$ 、S、O であり、

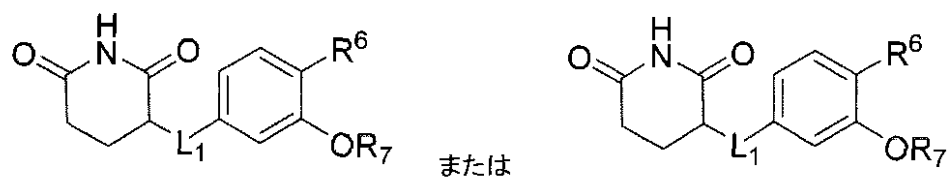
各  $R^{64}$  は、独立して N または CH である、

請求項 6 に記載の化合物。

## 【請求項 8】

式

## 【化 1 0 5】



の請求項 6 に記載の化合物。

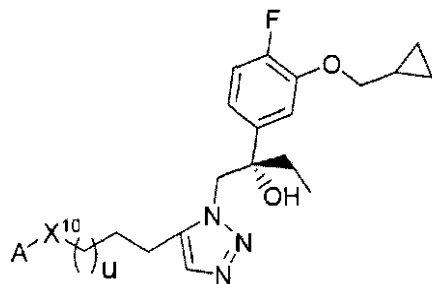
## 【請求項 9】

化合物 PCI 10586 またはその薬学的に許容され得る塩。

## 【請求項 10】

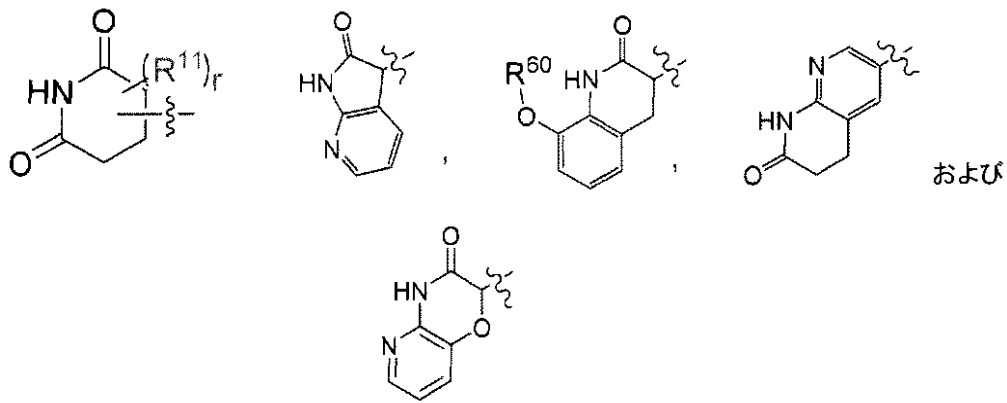
以下の式の

## 【化 1 0 7】



請求項 1 に記載の化合物であって、式中、A は

【化 1 0 8】



から選択され、

$X^{10}$  は  $NH$ 、 $NCOR^{20}$ 、 $O$  または  $CH_2$  であり；

$R^{20}$  は、1～3 個の  $C_6 \sim C_{10}$  アリール基で任意選択的に置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキルであり；

$u$  は 0、1、2、3 または 4 であり；

$R^{11}$  は水素、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニルまたは  $C_2 \sim C_6$  アルキニルであり、ここで、アルキル、アルケニルおよびアルキニルは各々、1～3 個のヒドロキシ、フルオロ、クロロおよびアミノ置換基で任意選択的に置換されており；

$R_{60}$  は  $C_1 \sim C_6$  アルキルであり、

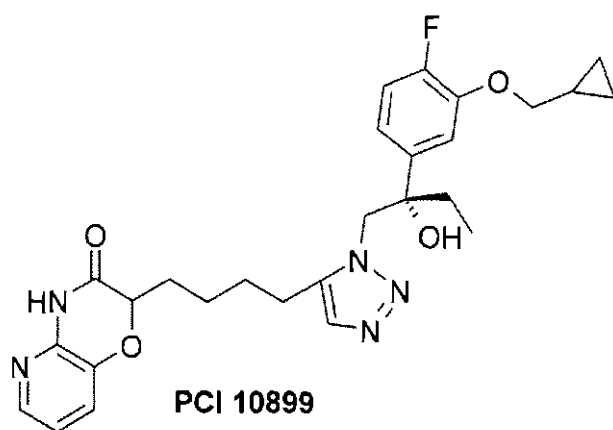
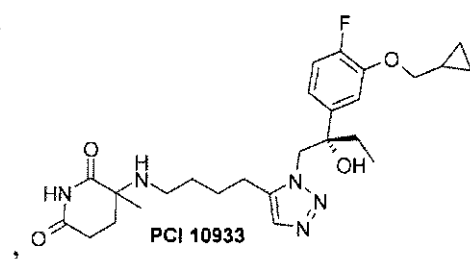
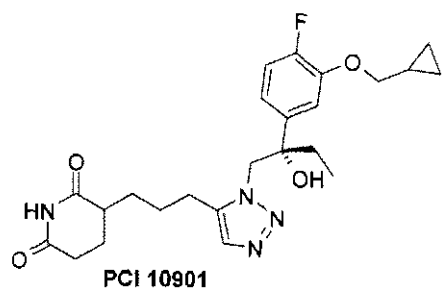
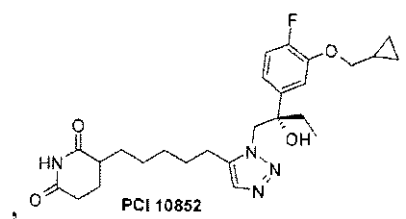
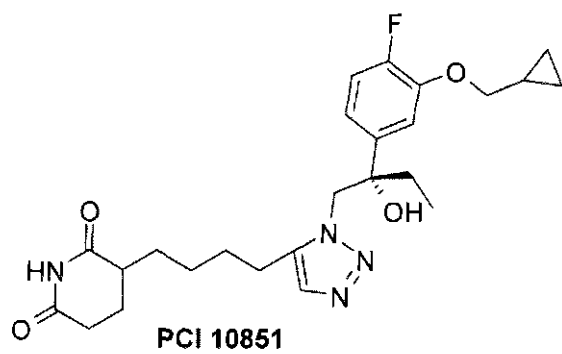
$r$  は 1、2 または 3 である、

化合物。

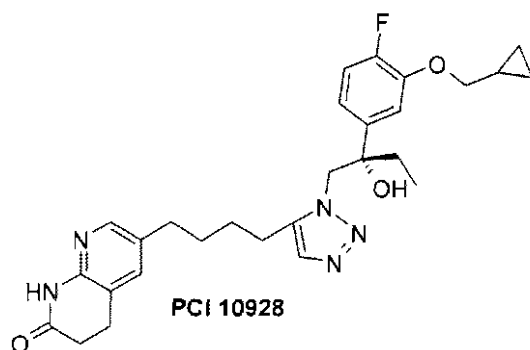
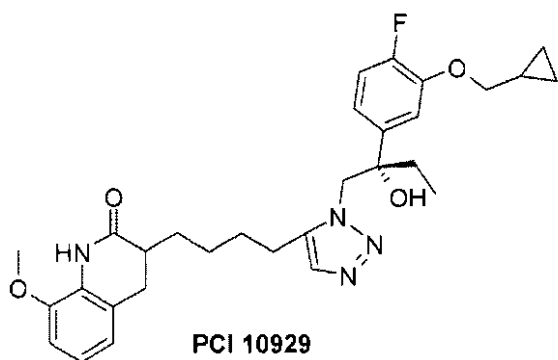
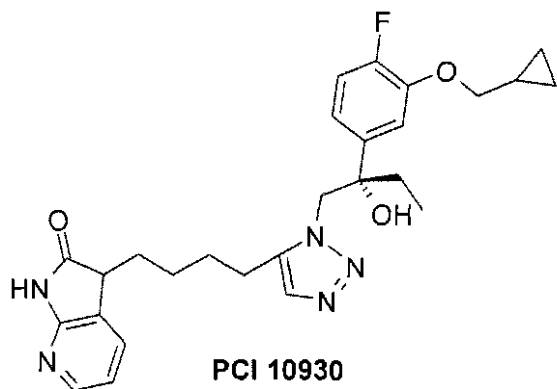
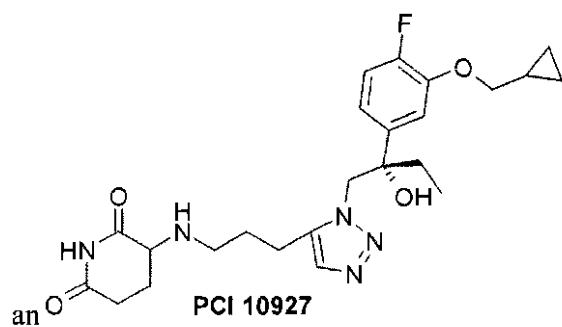
【請求項 11】

以下の

【化 1 1 1 - 1】



## 【化 1 1 1 - 2】



ならびにこれらのジアステレオマーもしくはエナンチオマーから選択される、請求項 1 0 に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

## 【請求項 1 2】

請求項 1 ~ 1 1 のいずれか一項に記載の化合物および薬学的に許容され得る担体または賦形剤を含む組成物。

## 【請求項 1 3】

d U T P アーゼの阻害または d U T P アーゼ指向型療法の有効性の増強の一つまたは複

数を行う方法において使用するための、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の化合物を含む組成物または請求項 12 に記載の組成物であって、ここで、該方法は該 d U T P アーゼを該組成物と接触させることを含む、組成物。

【請求項 14】

処置が d U T P アーゼの発現または過剰発現によって妨害される疾患を処置する方法において使用するための、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の化合物を含む組成物または請求項 12 に記載の組成物であって、ここで、該方法はかかる処置を必要とする患者に有効量の該組成物を投与することを含む、組成物。

【請求項 15】

がん細胞の増殖を抑止する方法において使用するための、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の化合物を含む組成物または請求項 12 に記載の組成物であって、ここで、該方法は該細胞を該組成物および有効量の d U T P アーゼ指向型治療剤と接触させ、それにより該がん細胞の増殖を抑止することを含む、組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0020

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0020】

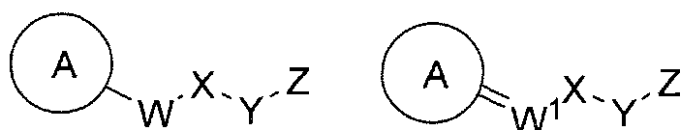
上記の各実施形態において、d U T P アーゼ媒介型化学療法の実施形態の非限定的な一例には、T S - 阻害薬、例えば、5 - F U または 5 - F U 含有治療薬、例えば 5 - F U 系補助療法、およびその化学的等価体が含まれる。

本発明の実施形態において、例えば以下の項目が提供される。

(項目 1)

任意の立体異性体、エナンチオマーもしくはジアステレオ異性体を含む、式 (I) もしくは (II) の化合物

【化 84】



(I)

(II)

もしくはその互変異性体またはその各々の薬学的に許容され得る塩であって、式中、

【化 85】



はウラシルアイソスターであり；

W は結合または任意選択的に置換された - C H<sub>2</sub> - であり；

W<sup>1</sup> は結合、N、または任意選択的に置換された C H 基であり；

X は結合、O、S、N R<sup>1 9</sup>、任意選択的に置換された C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキレン、任意選択的に置換された C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルケニレンまたは任意選択的に置換された C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アル

キニレン基、二価の任意選択的に置換された  $C_6 \sim C_{10}$  芳香族炭化水素基、または二価の任意選択的に置換された飽和もしくは不飽和の  $C_2 \sim C_{10}$  複素環式基または任意選択的に置換された  $C_1 \sim C_{10}$  ヘテロアリール基であり；

$R^{19}$  は水素、任意選択的に置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキルまたは任意選択的に置換された  $C_3 \sim C_8$  シクロアルキルであり；

Y は結合または直鎖もしくは分枝鎖状の任意選択的に置換された  $C_1 \sim C_{10}$  アルキレン（該アルキレンは任意選択でさらに、1 個の炭素原子上にシクロアルキリデン構造を有している）であるか、あるいは任意選択的に置換された  $C_2 \sim C_6$  アルケニレンまたは任意選択的に置換された  $C_2 \sim C_6$  アルキニレン基であり；

Z は、 $-PO_2-NR^{31}R^{32}$ 、 $-SO_2NR^{31}R^{32}$ 、 $-NR^3PO_2-R^4$ 、または  $-NR^3SO_2-R^4$  であり、ここで、 $R^{31}$  と  $R^{32}$  は同じであるか異なっており、各々は水素原子、任意選択的に置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキル基を表し、該  $C_1 \sim C_6$  アルキル基はアリール基で任意選択的に置換されており、ここで、該アリール基は該  $R^{31}$  または  $R^{32}$  と一体となって二環式の縮合炭化水素を形成していてもよいが、あるいは  $R^1$  と  $R^2$  は、隣接している窒素原子と一体となって、任意選択的に置換された  $C_2 \sim C_{10}$  複素環式基を形成しており；

$Z^1$  は、 $-PO_2-NR^{31}R^{32}$  または  $R^3PO_2-R^4$  であり、ここで、 $R^{31}$  と  $R^{32}$  は独立して、水素原子、任意選択的に置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキル基であり、該  $C_1 \sim C_6$  アルキル基はアリール基で任意選択的に置換されており、ここで、該アリール基は該  $R^{31}$  または  $R^{32}$  と一体となって二環式の縮合炭化水素を形成していてもよいが、あるいは  $R^{31}$  および  $R^{32}$  は、隣接している窒素原子と一体となって、任意選択的に置換された  $C_2 \sim C_{10}$  複素環式基を形成しており；

$R^3$  は水素または任意選択的に置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキルであり；

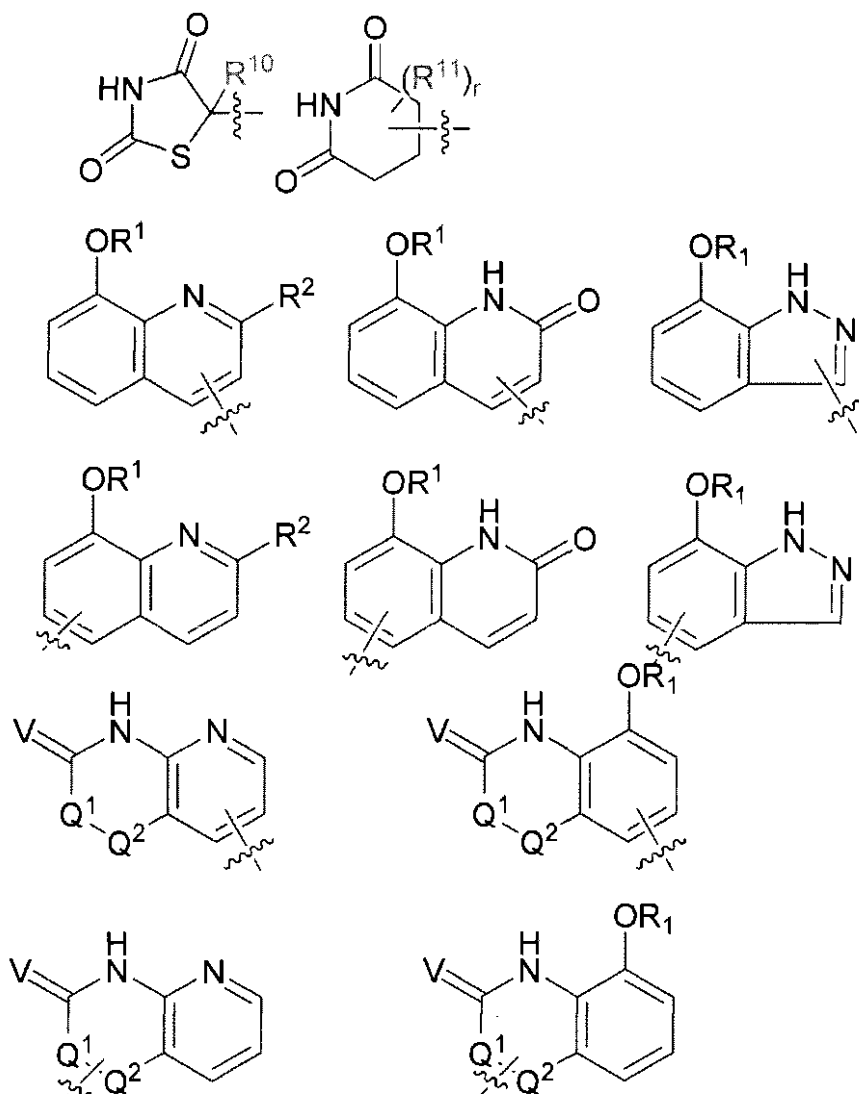
$R^4$  は、任意選択的に置換された  $C_6 \sim C_{10}$  アリールまたは任意選択的に置換された  $C_2 \sim C_{10}$  複素環式基である、

化合物もしくはその互変異性体またはその各々の薬学的に許容され得る塩。

（項目 2）

前記ウラシルアイソスターが任意選択的に置換されたシクロアルキルまたは任意選択的に置換されたヘテロシクリル環であり、該環は単環式、二環式、三環式または四環式であり、ここで、該環は、 $-C(=V)-NH-C(=V)-$ 、 $-C(=V)-CH_2-C(=V)-$ 、任意選択的に置換されたメタ-ジハロフェニル、例えばメタ-ジフルオロフェニル、

【化 8 6】



から選択される部分を含むものであり、

ここで、各 V は独立して O または S であり、

各  $R^1$  は、独立して、水素、 $C_3 \sim C_8$  シクロアルキルで任意選択的に置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキル、または  $C_3 \sim C_8$  シクロアルキルであり、

各  $R^2$  は、独立して、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-OR^1$ 、 $-SR^1$ 、またはハロであり、ここで、 $R^1$  は上で定義したとおりであり、

$R^{10}$  は水素、 $R^{12}$  または  $-O-R^{12}$  であり、ここで、 $R^{12}$  は、1～3 個のヒドロキシ、フルオロ、クロロおよびアミノ置換基で任意選択的に置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニルまたは  $C_2 \sim C_6$  アルキニルであり、

$R^{11}$  は水素、ハロ、 $R^{12}$  または  $-O-R^{12}$  であり、ここで、 $R^{12}$  は上で定義したとおりであり、

$r$  は 1、2 または 3 であり、

$Q^1$  および  $Q^2$  は各々独立して、 $-CH_2-$ 、O、S もしくはその酸化形態、NH もしくはその酸化形態であるか、あるいは  $Q^1$  と  $Q^2$  が一体となって  $-CH=CH-$  部分を形成しているが、

ただし、 $Q^1$  と  $Q^2$  はともに O でも、S でもその酸化形態でも、NH でもその酸化形態でも、その各々の組合せでもなく、

ここで、各  $-CH=$ 、各  $-CH_2-$ 、および各  $-NH-$  は任意選択的に置換されている

、

項目 1 に記載の化合物。

( 項目 3 )

各  $R^1$  が、独立して水素またはメチルである、項目 1 または 2 に記載の化合物。

( 項目 4 )

各  $R^1$  が水素である、項目 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物。

( 項目 5 )

各  $R^1$  がメチルである、項目 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物。

( 項目 6 )

各  $V$  が、独立して  $O$  である、項目 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物。

( 項目 7 )

各  $V$  が、独立して  $S$  である、項目 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物。

( 項目 8 )

各  $Q^1$  が、独立して  $O$  である、項目 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物。

( 項目 9 )

各  $Q^1$  が、独立して  $S$  である、項目 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物。

( 項目 10 )

各  $Q^1$  が、独立して、任意選択的に置換された  $-CH_2-$  である、項目 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物。

( 項目 11 )

各  $Q^1$  が、独立して、任意選択的に置換された  $-NH-$  である、項目 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物。

( 項目 12 )

各  $Q^2$  が、独立して  $O$  である、項目 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の化合物。

( 項目 13 )

各  $Q^2$  が、独立して  $S$  である、項目 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の化合物。

( 項目 14 )

各  $Q^2$  が、独立して、任意選択的に置換された  $-CH_2-$  である、項目 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の化合物。

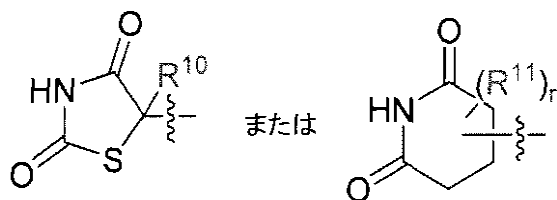
( 項目 15 )

各  $Q^1$  が、独立して、任意選択的に置換された  $-NH-$  である、項目 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の化合物。

( 項目 16 )

前記ウラシルアイソスターが

【化 87】



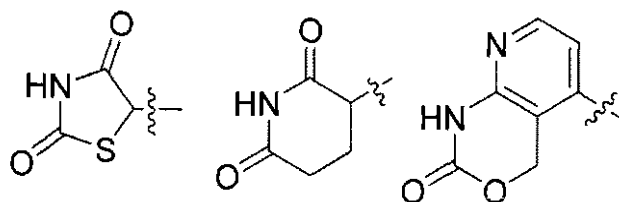
である、項目 1 および 2 のいずれか一項に記載の化合物。

( 項目 17 )

前記ウラシルアイソスターが



## 【化 8 8】

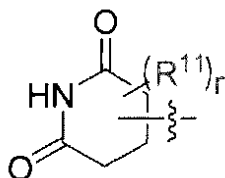


である、項目 1 または 2 のいずれか一項に記載の化合物。

( 項目 1 8 )

前記ウラシルアイソスターが

## 【化 8 9】

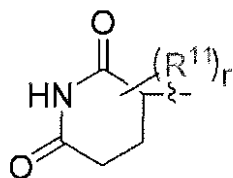


である、項目 1 および 2 のいずれか一項に記載の化合物。

( 項目 1 9 )

前記ウラシルアイソスターが

## 【化 9 0】

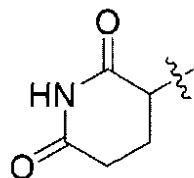


である、項目 1 および 2 のいずれか一項に記載の化合物。

( 項目 2 0 )

前記ウラシルアイソスターが

## 【化 9 1】



である、項目 1 および 2 のいずれか一項に記載の化合物。

( 項目 2 1 )

- W - X - Y - が、 $-CH_2 - X - SO_2 - NH - CH(R^Y) -$ 、 $-CH_2 - X - SO_2 - NH - C(R^Y)_2 -$  または  $-CH_2 - X - B - CH_2 - CR^Z - R^W -$  であり、

X は、任意選択的に置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキレンであり、ここで、該アルキレン鎖内のメチレン基のうちの 하나가、X が任意選択的に置換されたアルキレンまたはヘテロアルキレンとなるように O または S 原子で任意選択的に置き換えられており；

B は、任意選択的に置換された  $C_3 \sim C_{10}$  ヘテロアリールであり；

$R^Y$  および  $R^W$  は、独立して、水素または任意選択的に置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキルであり；

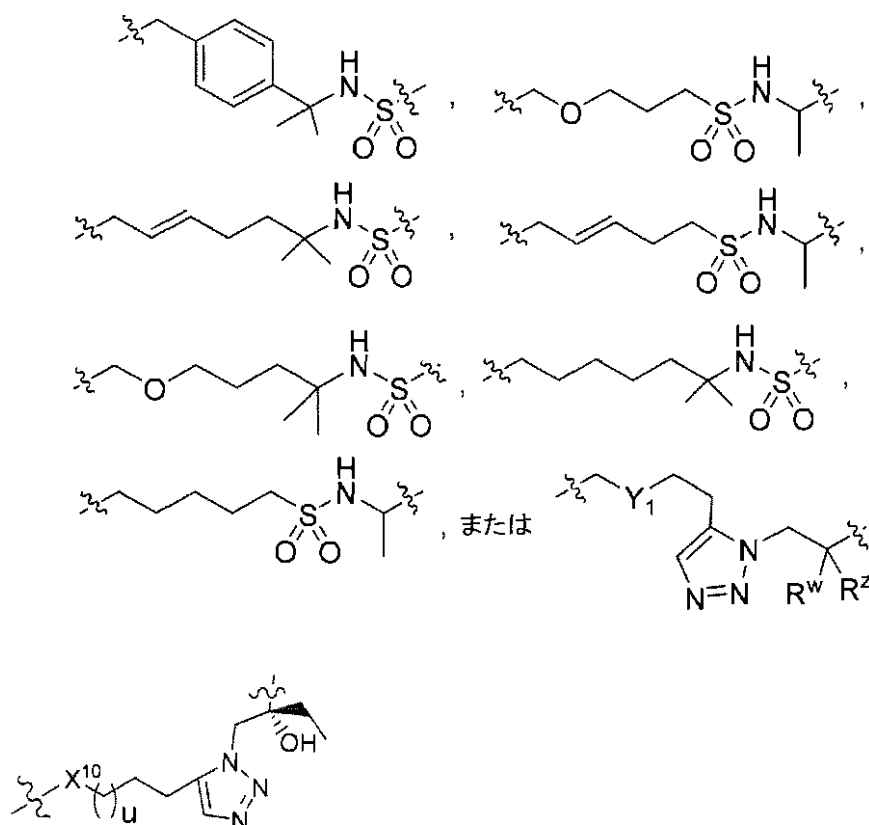
$R^Z$  は水素またはヒドロキシである、

項目 1 ~ 20 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 22)

- W - X - Y - が

【化 9 2】

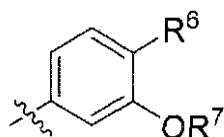


であり、ここで、 $Y^1$  は  $CH_2$ 、O または S であり、 $X^{10}$  は NH、 $NC(O)R^{20}$ 、O または  $CH_2$  であり、 $R^{20}$  は、1 ~ 3 個の  $C_6 \sim C_{10}$  アリール基で任意選択的に置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキルであり、u は 0、1、2、3 または 4 であり、 $R^Z$  はヒドロキシまたは水素であり、 $R^W$  は  $C_1 \sim C_6$  アルキルまたは水素であり、該フェニレンおよび該ヘテロアリーレン環は任意選択的に置換されている、項目 1 ~ 20 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 23)

Z が

【化 9 3】



であり；

$R^6$  が水素またはハロゲンであり、

$R^7$  が、任意選択的に置換された  $C_1 \sim C_{10}$  アルキル、任意選択的に置換された  $C_2 \sim C_6$  アルケニル、任意選択的に置換された  $C_2 \sim C_6$  アルキニル、任意選択的に置換さ

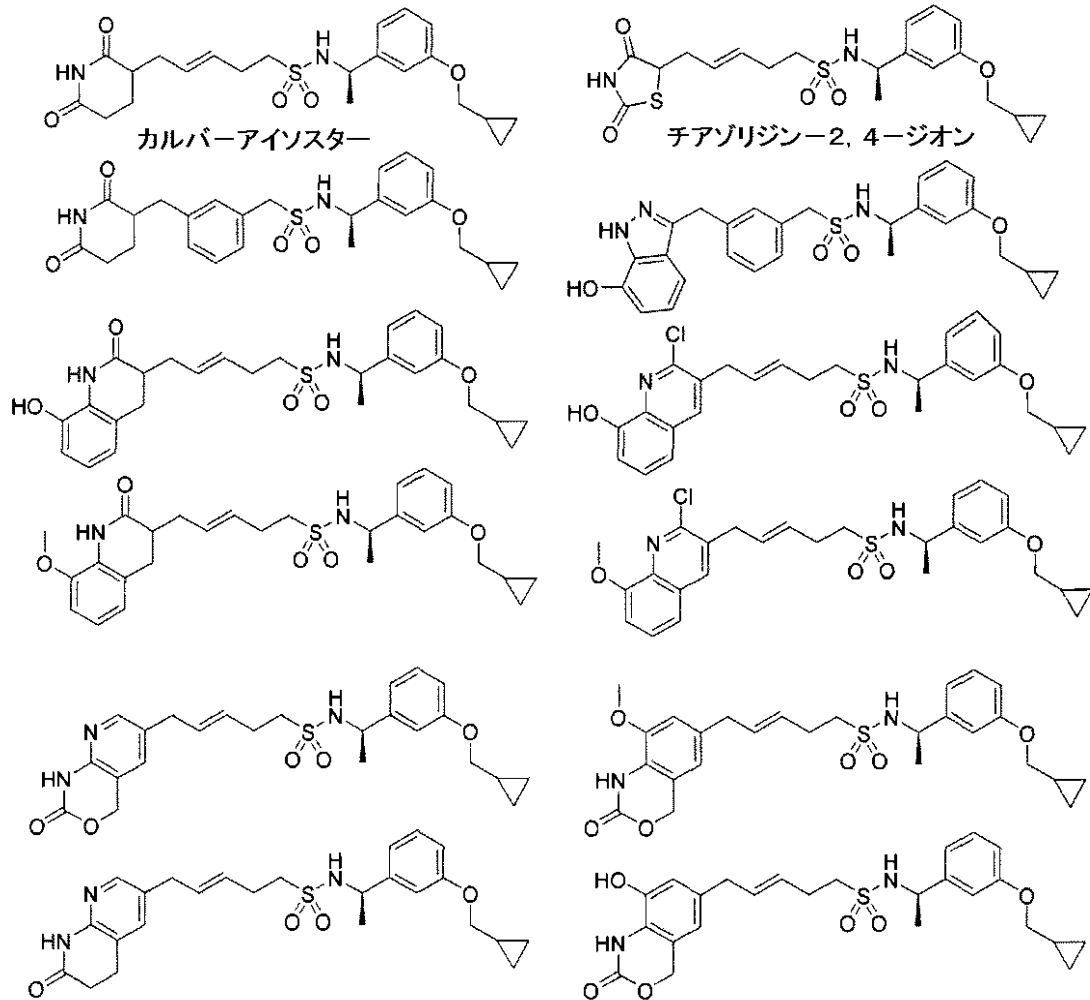
れた  $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル、任意選択的に置換された  $C_3 \sim C_{10}$  ヘテロアリール、任意選択的に置換された  $C_3 \sim C_{10}$  ヘテロシクリル、または任意選択的に置換されたフェニルである、

項目 1 ~ 22 のいずれか一項に記載の化合物。

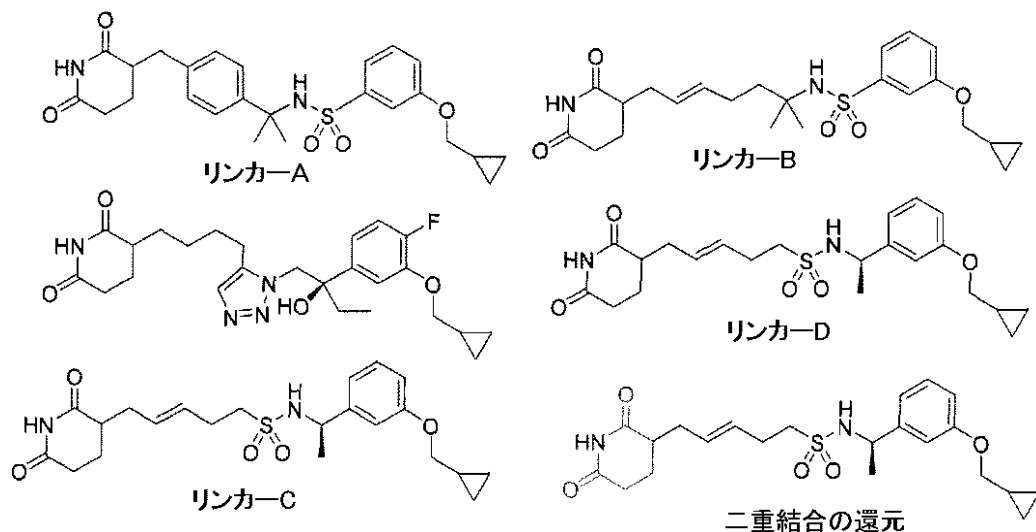
(項目 24)

任意の立体異性体、エナンチオマーもしくはジアステレオ異性体を含む、化合物またはその互変異性体およびその各々の薬学的に許容され得る塩であって、該化合物が

【化 94 - 1】



## 【化 9 4 - 2】

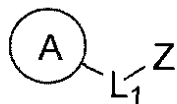


から選択される、化合物またはその互変異性体およびその各々の薬学的に許容され得る塩

(項目 2 5)

任意の立体異性体、エナンチオマーもしくはジアステレオ異性体を含む、式 ( I I I ) の化合物

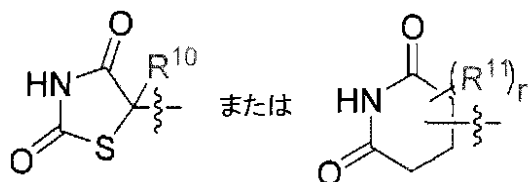
## 【化 9 5】



(III)

もしくはその互変異性体またはその各々の薬学的に許容され得る塩であって、式中、A は

## 【化 9 6】



であり、

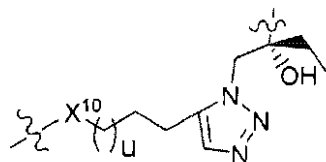
$R^{10}$  は水素、 $R^{12}$  または  $-O-R^{12}$  であり、

$R^{12}$  は、1 ~ 3 個のヒドロキシ、フルオロ、クロロおよびアミノ置換基で任意選択的に置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニルまたは  $C_2 \sim C_6$  アルキニルであり、

$R^{11}$  は水素、ハロ、 $R^{12}$  または  $-O-R^{12}$  であり、ここで、 $R^{12}$  は上で定義したとおりであり、

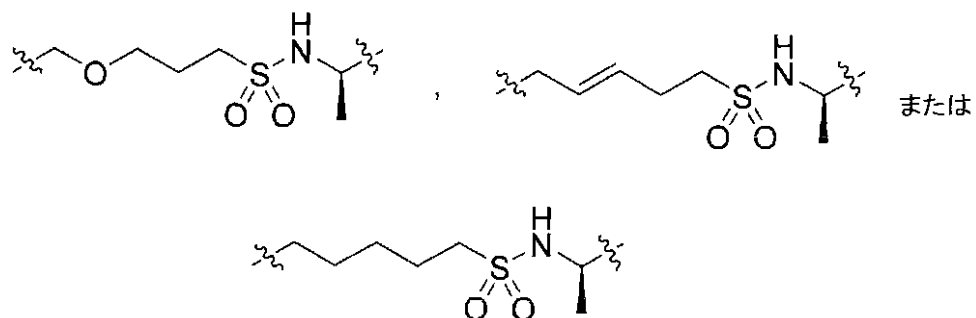
$r$  は 1、2 または 3 であり、

$L^1$  は

[illegible]

L<sup>1</sup>が

【化 9 8】

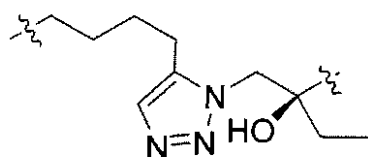


である、項目 2 5 に記載の化合物。

(項目 2 7 )

L<sup>1</sup> が

【化 9 9】

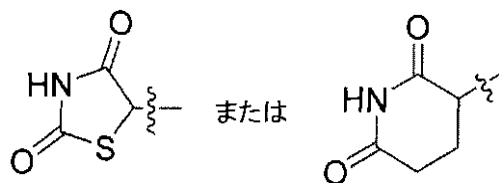


である、項目 2 7 に記載の化合物。

(項目 2 8 )

前記ウラシルアイソスターが

【化 1 0 0】

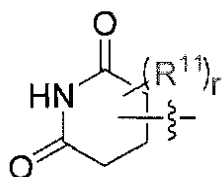


である、項目 2 5 ~ 2 7 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 2 9 )

前記ウラシルアイソスターが

【化 1 0 1】

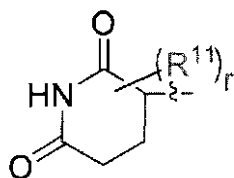


である、項目 2 5 ~ 2 8 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 3 0 )

前記ウラシルアイソスターが

## 【化 1 0 2】

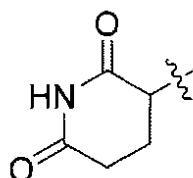


である、項目 2 5 ~ 2 9 のいずれか一項に記載の化合物。

( 項目 3 1 )

前記ウラシルアイソスターが

## 【化 1 0 3】

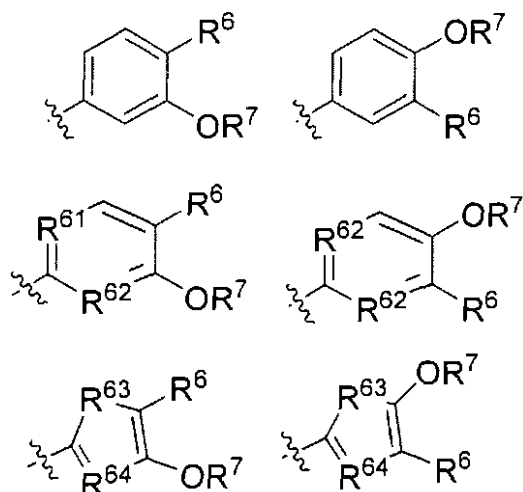


である、項目 2 5 ~ 3 0 のいずれか一項に記載の化合物。

( 項目 3 2 )

Z が

## 【化 1 0 4】



から選択され、

ここで、 $R^6$  と  $R^7$  は各々独立して、先の項目 2 5 に定義したとおりであり、

$R^{61}$  と  $R^{62}$  は各々独立して N または CH であるが、ただし、 $R^{61}$  と  $R^{62}$  のうちの少なくとも一方は N であるものとし、

各  $R^{63}$  は、独立して  $NR^{70}$ 、S、O であり、

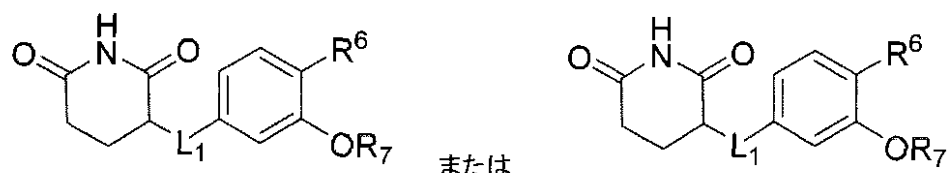
各  $R^{64}$  は、独立して N または CH である、

項目 2 5 ~ 3 1 のいずれか一項に記載の化合物。

( 項目 3 3 )

式

## 【化 1 0 5】



の項目 2 5 に記載の化合物。

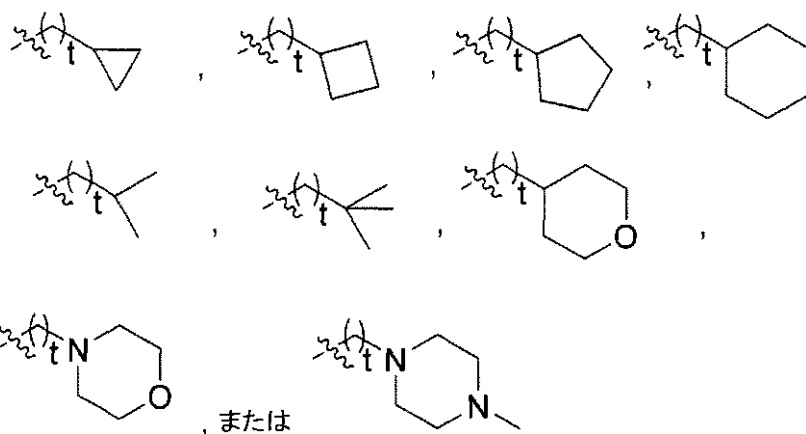
(項目 3 4)

$L^1$  が先の項目 2 4 に定義したとおりであり、

$R^6$  が水素、F、Cl、OMe または  $OCF_3$  であり、

$R^7$  が

## 【化 1 0 6】



であり、

ここで、t は 1、2 または 3 である、

項目 2 5 に記載の化合物。

(項目 3 5)

項目 1 ~ 3 4 のいずれか一項に記載の化合物の立体化学的に純粋なエナンチオマー、またはその薬学的に許容され得る塩。

(項目 3 6)

化合物 PCI 1 0 5 8 6 またはその薬学的に許容され得る塩。

(項目 3 7)

項目 1 ~ 3 6 のいずれか一項に記載の化合物および担体または賦形剤を含む組成物。

(項目 3 8)

前記担体または前記賦形剤が薬学的に許容され得る担体または賦形剤である、項目 3 7 に記載の組成物。

(項目 3 9)

dUTP アーゼの阻害または dUTP アーゼ指向型療法の有効性の増強の一つまたは複数を行う方法であって、該 dUTP アーゼを項目 1 ~ 3 6 のいずれか一項に記載の化合物または項目 3 7 もしくは 3 8 に記載の組成物と接触させることを含む、方法。

(項目 4 0)

さらに、前記 dUTP アーゼを dUTP アーゼ指向型療法と接触させることを含む、項目 3 9 に記載の方法。

(項目 4 1)

前記 dUTP アーゼ指向型療法との接触が、項目 1 ~ 3 6 のいずれか一項に記載の化合



物または項目 37 もしくは 38 に記載の組成物との接触より前であるか、それと並行であるか、またはその後である、項目 40 に記載の方法。

(項目 42)

前記 d U T P アーゼがヒト d U T P アーゼである、項目 39 ~ 40 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 43)

前記 d U T P アーゼが U T P - N または U T P - M である、項目 37 ~ 40 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 44)

前記接触が無細胞のインビトロで、または細胞を伴うエキソビボで、または細胞培養物において行われる、項目 39 ~ 43 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 45)

前記接触がインビボで行われる、項目 39 ~ 43 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 46)

d U T P アーゼ指向型療法に対する抵抗性を逆転させる方法であって、該 d U T P アーゼを項目 1 ~ 36 のいずれか一項に記載の化合物または項目 37 もしくは 38 に記載の組成物と接触させることを含む、方法。

(項目 47)

さらに、前記 d U T P アーゼを d U T P アーゼ指向型療法と接触させることを含む、項目 46 に記載の方法。

(項目 48)

前記 d U T P アーゼ指向型療法との接触が、項目 1 ~ 36 のいずれか一項に記載の化合物または項目 37 もしくは 38 に記載の組成物との接触より前であるか、それと並行であるか、またはその後である、項目 47 に記載の方法。

(項目 49)

前記 d U T P アーゼがヒト d U T P アーゼである、項目 39 ~ 40 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 50)

前記 d U T P アーゼが U T P - N または U T P - M である、項目 37 ~ 40 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 51)

前記接触が無細胞のインビトロで、または細胞を伴うエキソビボで、または細胞培養物において行われる、項目 39 ~ 43 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 52)

前記接触がインビボで行われる、項目 39 ~ 43 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 53)

処置が d U T P アーゼの発現または過剰発現によって妨害される疾患の処置方法であって、かかる処置を必要とする患者に有効量の項目 1 ~ 36 のいずれか一項に記載の化合物または項目 37 もしくは 38 に記載の組成物を投与することを含む、方法。

(項目 54)

さらに、細胞試料または組織試料を前記患者から単離すること、および d U T P アーゼの発現レベルをスクリーニングすることを含む項目 53 に記載の方法であって、対照試料と比べたときの該試料中の d U T P アーゼの過剰発現が、該患者を該方法に適している患者として選択するための根拠として役立つ、方法。

(項目 55)

前記患者が動物またはヒト患者である、項目 53 または 54 に記載の方法。

(項目 56)

前記動物がイヌ、ウマ、ウシ、ネコ、ヒツジ、マウス、ラットまたはサルである、項目 55 に記載の方法。

(項目 57)

前記疾患ががんである、項目 5 3 ~ 5 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 5 8 )

前記疾患ががんであり、該がんが、結腸がん、結腸直腸がん、胃のがん、食道がん、頭頸部がん、乳がん、肺がん、胃がん、肝臓がん、胆嚢がん、もしくは膵臓がんまたは白血病から選択される、項目 5 3 に記載の方法。

(項目 5 9 )

前記化合物または組成物が、d U T P アーゼ指向型療法の実施に対する第二選択療法、第三選択療法、または第四選択療法、もしくはそれより後の選択療法の一つまたは複数として投与される、項目 5 3 に記載の方法。

(項目 6 0 )

前記 d U T P アーゼ指向型療法が代謝拮抗物質もしくはフルオロピリミジン療法またはその等価体である、項目 5 3 に記載の方法。

(項目 6 1 )

前記 d U T P アーゼ指向型療法が、5 - F U、5 - F U 系補助療法、テガフル、ギメラシル、オテラシルカリウム、カペシタビン、5 - フルオロ - 2 ' - デオキシウリジン、メトトレキサート、ラルチトレキセドもしくはペメトレキセドまたはその各々の等価体のうちの 1 種もしくは複数種である、項目 6 0 に記載の方法。

(項目 6 2 )

がん細胞の増殖を抑止する方法であって、該細胞を有効量の項目 1 ~ 3 6 のいずれか一項に記載の化合物または項目 3 7 もしくは 3 8 に記載の組成物および有効量の d U T P アーゼ指向型治療剤と接触させ、それにより該がん細胞の増殖を抑止することを含む、方法。

(項目 6 3 )

前記 d U T P アーゼ指向型療法との接触が、項目 1 ~ 3 6 のいずれか一項に記載の化合物または項目 3 7 もしくは 3 8 に記載の組成物との接触より前であるか、それと並行であるか、またはその後である、項目 6 2 に記載の方法。

(項目 6 4 )

前記 d U T P アーゼがヒト d U T P アーゼであり、前記細胞がヒト細胞である、項目 6 2 または 6 3 に記載の方法。

(項目 6 5 )

前記 d U T P アーゼが D U T - N または D U T - M である、項目 6 2 ~ 6 4 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 6 6 )

前記接触が無細胞のインビトロで、または細胞を伴うエキソビボで、または細胞培養物において行われる、項目 6 2 ~ 6 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 6 7 )

前記接触がインビボで行われる、項目 6 2 ~ 6 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 6 8 )

前記接触がインビトロまたはインビボであり、前記細胞が d U T P アーゼを過剰発現するものである、項目 6 2 ~ 6 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 6 9 )

前記細胞が動物細胞またはヒト細胞である、項目 6 2 ~ 6 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 7 0 )

前記動物細胞が、イヌ、ウマ、ウシ、ネコ、ヒツジ、マウス、ラットおよびサルの中の種のものである、項目 6 9 に記載の方法。

(項目 7 1 )

前記がん細胞が、結腸がん細胞、結腸直腸がん細胞、胃のがんの細胞、頭頸部がん細胞、乳がん細胞、肺がん細胞または血液細胞から選択される、項目 6 2 ~ 6 5 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 7 2 )

前記化合物または組成物が、d U T P アーゼ指向型療法の実施に対する第二選択療法、第三選択療法、または第四選択療法、もしくはそれより後の選択療法の一つまたは複数として投与される、項目 6 2 に記載の方法。

( 項目 7 3 )

前記 d U T P アーゼ指向型療法が代謝拮抗物質もしくはフルオロピリミジン療法、5 - F U 系補助療法またはその等価体である、項目 6 2 ~ 7 2 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 7 4 )

前記 d U T P アーゼ指向型療法が、5 - F U、テガフル、ギメラシル、オテラシルカリウム、カペシタビン、5 - フルオロ - 2 ' - デオキシウリジン、メトトレキサート、ラルチトレキセドもしくはペメトレキセドまたはその化学的等価体のうちの 1 種または複数種である、項目 6 7 2 または 7 3 に記載の方法。

( 項目 7 5 )

項目 1 ~ 3 6 のいずれか一項に記載の化合物または項目 3 7 もしくは 3 8 に記載の組成物および 1 種または複数種の d U T P アーゼ療法ならびに前記抗腫瘍剤を投与するための指示を備えるキット。

( 項目 7 6 )

処置が d U T P アーゼの発現または過剰発現によって妨害される患者の疾患を処置する方法であって、

- a . 該患者から単離した細胞試料または組織試料をスクリーニングすること ;
- b . 該試料中の d U T P アーゼの発現レベルを測定すること、
- c . 試料が d U T P アーゼの過剰発現を示す患者に有効量の項目 1 ~ 3 6 のいずれか一項に記載の化合物または項目 3 7 もしくは 3 8 に記載の組成物を投与することを含む、方法。

( 項目 7 7 )

前記疾患ががんである、項目 7 6 に記載の方法。

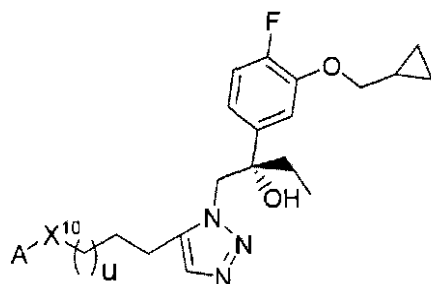
( 項目 7 8 )

前記がんが、結腸がん、結腸直腸がん、胃のがん、食道がん、頭頸部がん、乳がん、肺がん、胃がん、肝臓がん、胆嚢がん、もしくは脾臓がんまたは白血病からなる群より選択される、項目 7 7 に記載の方法。

( 項目 7 9 )

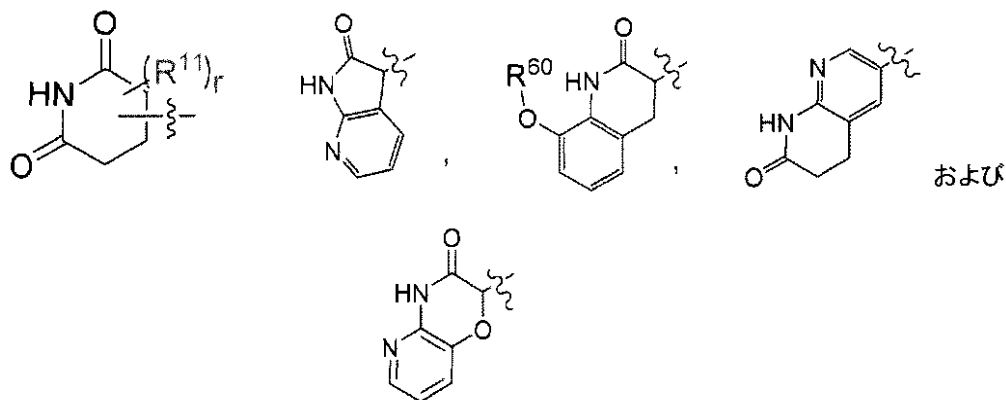
以下の式の

**【化 1 0 7】**



項目 1 に記載の化合物であって、式中、A は

## 【化 1 0 8】



から選択され、

$X^{10}$  は NH、 $NCOR^{20}$ 、O または  $CH_2$  であり；

$R^{20}$  は、1 ~ 3 個の  $C_6 \sim C_{10}$  アリール基で任意選択的に置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキルであり；

u は 0、1、2、3 または 4 であり；

$R^{11}$  は水素、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニルまたは  $C_2 \sim C_6$  アルキニルであり、ここで、アルキル、アルケニルおよびアルキニルは各々、1 ~ 3 個のヒドロキシ、フルオロ、クロロおよびアミノ置換基で任意選択的に置換されており；

$R_{60}$  は  $C_1 \sim C_6$  アルキルであり、

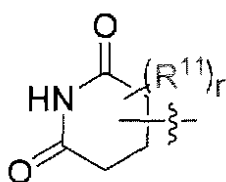
r は 1、2 または 3 である、

化合物。

(項目 8 0)

A が

## 【化 1 0 9】

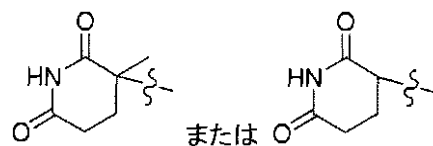


である、項目 7 9 に記載の化合物。

(項目 8 1)

A が

## 【化 1 1 0】



から選択される、項目 8 0 に記載の化合物。

(項目 8 2)

$X^{10}$  が  $CH_2$  または NH である、項目 7 9 ~ 8 1 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 8 3)

t が 1 である、項目 7 9 ~ 8 2 のいずれか一項に記載の化合物。

( 項 目 8 4 )

t が 2 である、項目 7 9 ~ 8 2 のいずれか一項に記載の化合物。

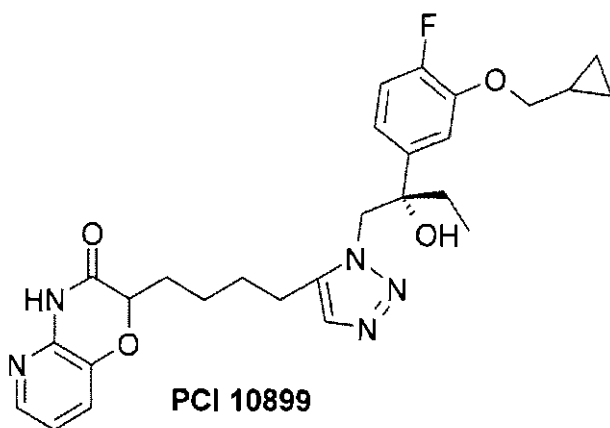
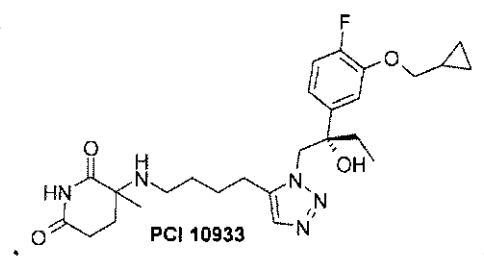
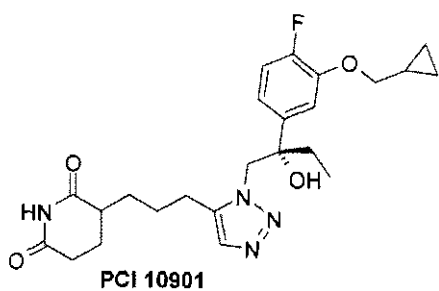
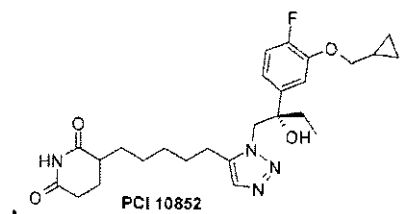
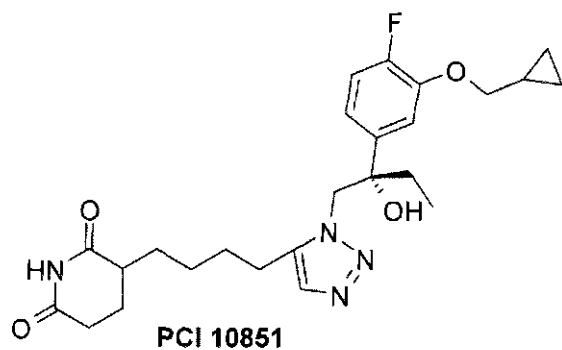
( 項 目 8 5 )

t が 3 である、項目 7 9 ~ 8 2 のいずれか一項に記載の化合物。

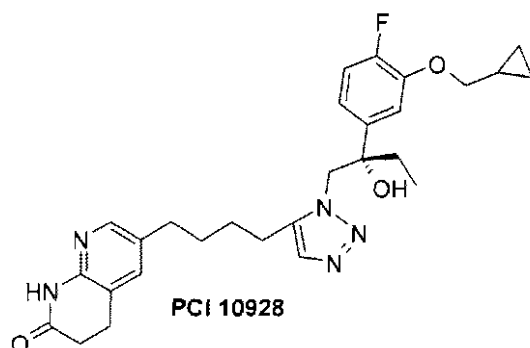
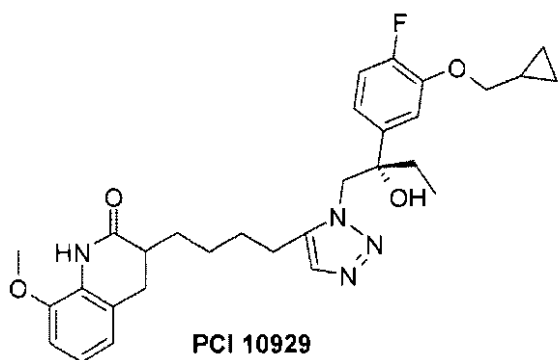
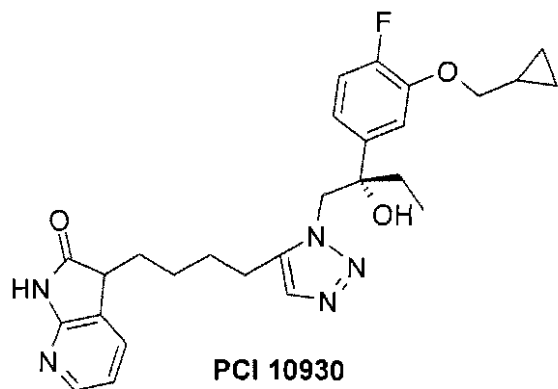
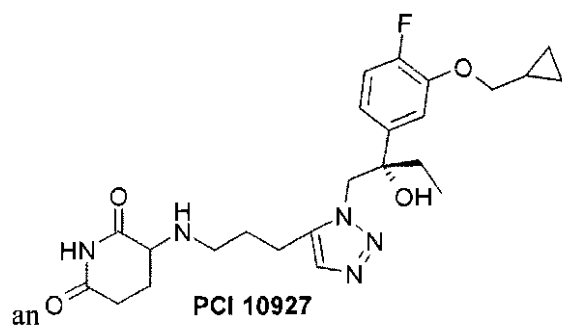
( 項 目 8 6 )

以下の

【 化 1 1 1 - 1 】



## 【化 1 1 1 - 2】



, および

ならびにこれらのジアステレオマーもしくはエナンチオマーから選択される、項目 7 9 に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

( 項目 8 7 )

項目 7 9 ~ 8 6 のいずれか一項に記載の化合物および担体または賦形剤を含む組成物。

( 項目 8 8 )

前記担体または前記賦形剤が薬学的に許容され得る担体または賦形剤である、項目 8 7 に記載の組成物。

( 項目 8 9 )

d U T P アーゼの阻害または d U T P アーゼ指向型療法の有効性の増強の一つまたは複数を行う方法であって、該 d U T P アーゼを項目 7 9 ~ 8 6 のいずれか一項に記載の化合物または項目 7 7 もしくは 8 8 に記載の組成物と接触させることを含む、方法。

( 項目 9 0 )

さらに、前記 d U T P アーゼを d U T P アーゼ指向型療法と接触させることを含む、項目 8 9 に記載の方法。

( 項目 9 1 )

前記 d U T P アーゼ指向型療法との接触が、項目 7 9 ~ 8 6 のいずれか一項に記載の化合物または項目 8 7 もしくは 8 8 に記載の組成物との接触より前であるか、それと並行であるか、またはその後である、項目 9 0 に記載の方法。

( 項目 9 2 )

前記 d U T P アーゼがヒト d U T P アーゼである、項目 8 9 ~ 9 1 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 9 3 )

前記 d U T P アーゼが U T P - N または U T P - M である、項目 8 9 ~ 9 2 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 9 4 )

前記接触が無細胞のインビトロで、または細胞を伴うエキソビボで、または細胞培養物において行われる、項目 8 9 ~ 9 3 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 9 5 )

前記接触がインビボで行われる、項目 8 9 ~ 9 3 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 9 6 )

d U T P アーゼ指向型療法に対する抵抗性を逆転させる方法であって、前記 d U T P アーゼを項目 7 9 ~ 8 6 のいずれか一項に記載の化合物または項目 8 7 もしくは 8 8 に記載の組成物と接触させることを含む、方法。

( 項目 9 7 )

さらに、前記 d U T P アーゼを d U T P アーゼ指向型療法と接触させることを含む、項目 9 6 に記載の方法。

( 項目 9 8 )

前記 d U T P アーゼ指向型療法との接触が、項目 7 9 ~ 8 6 のいずれか一項に記載の化合物または項目 9 7 もしくは 9 8 に記載の組成物との接触より前であるか、それと並行であるか、またはその後である、項目 9 7 に記載の方法。

( 項目 9 9 )

前記 d U T P アーゼがヒト d U T P アーゼである、項目 9 6 ~ 9 8 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 1 0 0 )

前記 d U T P アーゼが U T P - N または U T P - M である、項目 9 6 ~ 9 9 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 1 0 1 )

前記接触が無細胞のインビトロで、または細胞を伴うエキソビボで、または細胞培養物において行われる、項目 9 6 ~ 1 0 0 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 1 0 2 )

前記接触がインビボで行われる、項目 9 6 ~ 1 0 1 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 1 0 3 )

処置が d U T P アーゼの発現または過剰発現によって妨害される疾患を処置する方法であって、かかる処置を必要とする患者に有効量の項目 7 9 ~ 8 6 のいずれか一項に記載の化合物または項目 8 7 もしくは 8 8 に記載の組成物を投与することを含む、方法。

( 項目 1 0 4 )

さらに、細胞試料または組織試料を前記患者から単離すること、および d U T P アーゼ

の発現レベルをスクリーニングすることを含む項目 1 0 3 に記載の方法であって、対照試料と比べたときの該試料中の d U T P アーゼの過剰発現が、該患者を該方法に適している患者として選択するための根拠として役立つ、方法。

( 項目 1 0 5 )

前記患者が動物またはヒト患者である、項目 1 0 3 または 1 0 4 に記載の方法。

( 項目 1 0 6 )

前記動物がイヌ、ウマ、ウシ、ネコ、ヒツジ、マウス、ラットまたはサルである、項目 1 0 5 に記載の方法。

( 項目 1 0 7 )

前記疾患ががんである、項目 1 0 3 ~ 1 0 6 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 1 0 8 )

前記疾患ががんであり、前記がんが、結腸がん、結腸直腸がん、胃のがん、食道がん、頭頸部がん、乳がん、肺がん、胃がん、肝臓がん、胆嚢がん、もしくは膵臓がんまたは白血病から選択される、項目 1 0 3 に記載の方法。

( 項目 1 0 9 )

前記化合物または組成物が、d U T P アーゼ指向型療法の実施に対する第二選択療法、第三選択療法、または第四選択療法、もしくはそれより後の選択療法の一つまたは複数として投与される、項目 1 0 3 に記載の方法。

( 項目 1 1 0 )

前記 d U T P アーゼ指向型療法が代謝拮抗物質もしくはフルオロピリミジン療法またはその等価体である、項目 1 0 3 に記載の方法。

( 項目 1 1 1 )

前記 d U T P アーゼ指向型療法が、5 - F U、5 - F U 系補助療法、テガフル、ギメラシル、オテラシルカリウム、カベシタピン、5 - フルオロ - 2 ' - デオキシウリジン、メトトレキサート、ラルチトレキセドもしくはペメトレキセドまたはその各々の等価体のうちの 1 種または複数種である、項目 1 1 0 に記載の方法。

( 項目 1 1 2 )

がん細胞の増殖を抑止する方法であって、該細胞を有効量の項目 7 9 ~ 8 6 のいずれか一項に記載の化合物または項目 8 7 もしくは 8 8 に記載の組成物および有効量の d U T P アーゼ指向型治療剤と接触させ、それにより該がん細胞の増殖を抑止することを含む、方法。

( 項目 1 1 3 )

前記 d U T P アーゼ指向型療法との接触が、項目 7 9 ~ 8 6 のいずれか一項に記載の化合物または項目 8 7 もしくは 8 8 に記載の組成物との接触より前であるか、それと並行であるか、またはその後である、項目 1 0 2 に記載の方法。

( 項目 1 1 4 )

前記 d U T P アーゼがヒト d U T P アーゼであり、前記細胞がヒト細胞である、項目 1 1 2 または 1 1 3 に記載の方法。

( 項目 1 1 5 )

前記 d U T P アーゼが D U T - N または D U T - M である、項目 1 1 2 ~ 1 1 4 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 1 1 6 )

前記接触が無細胞のインビトロで、または細胞を伴うエキソビボで、または細胞培養物において行われる、項目 1 1 2 ~ 1 1 5 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 1 1 7 )

前記接触がインビボで行われる、項目 1 1 2 ~ 1 1 5 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 1 1 8 )

前記接触がインビトロまたはインビボであり、前記細胞が d U T P アーゼを過剰発現するものである、項目 1 1 2 ~ 1 1 5 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 1 1 9 )



前記細胞が動物細胞またはヒト細胞である、項目 1 1 2 ~ 1 1 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 2 0)

前記動物細胞が、イヌ、ウマ、ウシ、ネコ、ヒツジ、マウス、ラットおよびサル一群の種のものである、項目 1 1 9 に記載の方法。

(項目 1 2 1)

前記がん細胞が、結腸がん細胞、結腸直腸がん細胞、胃のがんの細胞、頭頸部がん細胞、乳がん細胞、肺がん細胞または血液細胞から選択される、項目 1 1 2 ~ 1 1 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 2 2)

前記化合物または組成物が、d U T P アーゼ指向型療法の実施に対する第二選択療法、第三選択療法、または第四選択療法、もしくはそれより後の選択療法の一つまたは複数として投与される、項目 1 1 2 に記載の方法。

(項目 1 2 3)

前記 d U T P アーゼ指向型療法が代謝拮抗物質もしくはフルオロピリミジン療法、5 - F U 系補助療法またはその等価体である、項目 1 1 2 ~ 1 1 2 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 2 4)

前記 d U T P アーゼ指向型療法が、5 - F U、テガフル、ギメラシル、オテラシルカリウム、カペシタビン、5 - フルオロ - 2 ' - デオキシウリジン、メトトレキサート、ラルチトレキセドもしくはベメトレキセドまたはその化学的等価体のうちの 1 種または複数種である、項目 1 2 2 または 1 2 3 に記載の方法。

(項目 1 2 5)

項目 7 9 ~ 8 6 のいずれか一項に記載の化合物または項目 8 7 もしくは 8 8 に記載の組成物および 1 種または複数種の d U T P アーゼ療法ならびに前記抗腫瘍剤を投与するための指示を備えるキット。

(項目 1 2 6)

処置が d U T P アーゼの発現または過剰発現によって妨害される患者の疾患を処置する方法であって、

a . 該患者から単離した細胞試料または組織試料をスクリーニングすること、

b . 該試料中の d U T P アーゼの発現レベルを測定すること、

c . 試料が d U T P アーゼの過剰発現を示す患者に有効量の項目 7 9 ~ 8 6 のいずれか一項に記載の化合物または項目 8 7 もしくは 8 8 に記載の組成物を投与することを含む、方法。

(項目 1 2 7)

前記疾患ががんである、項目 1 2 6 に記載の方法。

(項目 1 2 8)

前記がんが、結腸がん、結腸直腸がん、胃のがん、食道がん、頭頸部がん、乳がん、肺がん、胃がん、肝臓がん、胆嚢がん、もしくは脾臓がんまたは白血病からなる群より選択される、項目 1 2 7 に記載の方法。