

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6513095号  
(P6513095)

(45) 発行日 令和1年5月15日 (2019.5.15)

(24) 登録日 平成31年4月19日 (2019.4.19)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 403/06 (2006.01)

C O 7 D 403/06 C S P

C O 7 D 413/06 (2006.01)

C O 7 D 413/06

A 6 1 K 31/496 (2006.01)

A 6 1 K 31/496

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)

A 6 1 K 31/5377

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 1 1 1

請求項の数 14 (全 69 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-544133 (P2016-544133)  
 (86) (22) 出願日 平成27年1月2日 (2015.1.2)  
 (65) 公表番号 特表2017-502967 (P2017-502967A)  
 (43) 公表日 平成29年1月26日 (2017.1.26)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2015/010059  
 (87) 国際公開番号 W02015/103489  
 (87) 国際公開日 平成27年7月9日 (2015.7.9)  
 審査請求日 平成29年12月20日 (2017.12.20)  
 (31) 優先権主張番号 61/923, 534  
 (32) 優先日 平成26年1月3日 (2014.1.3)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 504043048  
 ユニバーシティ オブ サザン カリフォルニア  
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 900  
 15, ロサンゼルス, サウス オリー  
 ブ ストリート 1150, スイート  
 2300  
 (74) 代理人 100078282  
 弁理士 山本 秀策  
 (74) 代理人 100113413  
 弁理士 森下 夏樹  
 (74) 代理人 100181674  
 弁理士 飯田 貴敏  
 (74) 代理人 100181641  
 弁理士 石川 大輔

最終頁に続く

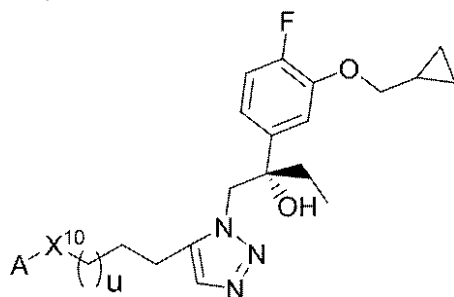
(54) 【発明の名称】 ヘテロ原子含有デオキシウリジントリホスファターゼ阻害剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

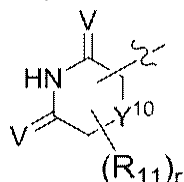
式：

【化 6 3】



の化合物、互変異性体、あるいは薬学的に受容可能な塩および／もしくは溶媒和物であって、ここでAは：

## 【化 6 4】



であり、

各 V は、O 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、1 個～3 個のヒドロキシ置換基、フルオロ置換基、クロロ置換基、およびアミノ置換基で必要に応じて置換されている、 $C_1 \sim C_6$  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、

$r$  は、1、2、または 3 であり、

$Y^{10}$  は、O であるか、あるいは  $Y^{10}$  が窒素原子であって、 $X^{10}$  が  $Y^{10}$  に結合しており；

$R^{15}$  は、1 個～3 個の  $C_1 \sim C_6$  アルコキシ基、ヒドロキシ基、アミノ基、およびオキシ基で必要に応じて置換されている、 $C_1 \sim C_6$  アルキルであり；

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

$R^{20}$  は、1 個～3 個の  $C_6 \sim C_{10}$  アリール基で必要に応じて置換されている、 $C_1 \sim C_6$  アルキルであり；そして

$u$  は、0、1、2、3、または 4 である、

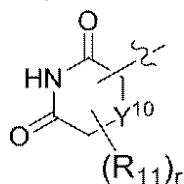
化合物、互変異性体、あるいは薬学的に受容可能な塩および／もしくは溶媒和物。

## 【請求項 2】

任意の立体異性体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体を含めた、請求項 1 に記載の化合物、またはその互変異性体、あるいはその各々の薬学的に受容可能な塩および／または溶媒和物であって、

A は：

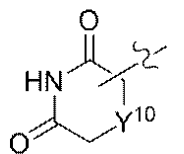
## 【化 6 5】



であり、ここで  $Y^{10}$  は、O である；あるいは

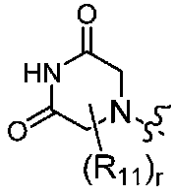
A は：

## 【化 6 6】



または

## 【化 6 7】



である；あるいは

$X^{10}$  は、 $CH_2$ 、 $NH$ 、または  $-CO-$  である；あるいは

$u$  は 1 である；あるいは

$u$  は 2 である；あるいは

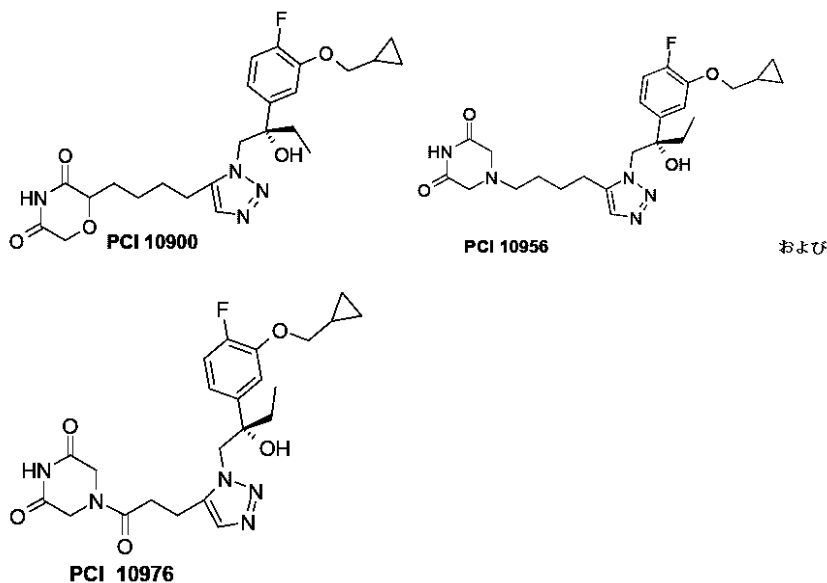
$u$  は 3 である、

化合物、またはその互変異性体、あるいはその各々の薬学的に受容可能な塩および／または溶媒和物。

## 【請求項 3】

任意の立体異性体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体を含めた、請求項 1 に記載の化合物、またはその互変異性体、あるいはその各々の薬学的に受容可能な塩および／または溶媒和物であって、前記化合物が、

## 【化 6 8】



から選択される、化合物、またはその互変異性体、あるいはその各々の薬学的に受容可能な塩および／または溶媒和物。

## 【請求項 4】

請求項 1 ～ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物の、立体化学的に純粋な鏡像異性体。

## 【請求項 5】

請求項 1 ～ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物、互変異性体、あるいは薬学的に受容可能な塩および／もしくは溶媒和物、あるいは立体化学的に純粋な鏡像異性体、およびキャリアまたは賦形剤を含有する、薬学的組成物。

## 【請求項 6】

dUTP アーゼによる加水分解を阻害すること、または dUTP アーゼ指向型療法 の効力を増強すること、または dUTP アーゼ指向型療法 に対する抵抗性を逆転させることのうちの 1 つまたは複数のための、請求項 5 に記載の 薬学的組成物 または請求項 1 ～ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物、互変異性体、あるいは薬学的に受容可能な塩および／もしくは溶媒和物、あるいは立体化学的に純粋な鏡像異性体を含む 薬学的組成物 であって、該組成物が該 dUTP アーゼ と接触されることを特徴とする、薬学的組成物。

## 【請求項 7】

前記 d U T P アーゼは、d U T P アーゼ指向型療法と接触される；あるいは

前記 d U T P アーゼは、ヒト d U T P アーゼである；あるいは

前記 d U T P アーゼは、D U T - NまたはD U T - Mである；あるいは

前記接触は、インビトロで無細胞でか、または細胞とエキソビボでか、または細胞培養物中で行われる；あるいは

前記接触はインビボで行われる、請求項 6 に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 8】

d U T P アーゼの発現または過剰発現によって処置が妨害される疾患の患者を処置するための、請求項 5 に記載の薬学的組成物あるいは請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物、互変異性体、または薬学的に受容可能な塩および／もしくは溶媒和物または立体化学的に純粋な鏡像異性体を含む薬学的組成物。

10

## 【請求項 9】

前記疾患が、がん、ウイルス感染、細菌感染または自己免疫障害である、請求項 8 に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 10】

がん細胞の増殖を阻害するための、請求項 5 に記載の薬学的組成物または請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物、互変異性体、あるいは薬学的に受容可能な塩および／もしくは溶媒和物または立体化学的に純粋な鏡像異性体を含む薬学的組成物であって、該組成物が、該細胞と接触されること、および該細胞が有効量の d U T P アーゼ指向型治療剤と接触されることを特徴とする、薬学的組成物。

20

## 【請求項 11】

前記 d U T P アーゼ指向型治療剤との接触は、前記組成物との接触前、接触と同時、または接触後である；

前記接触は、インビトロで無細胞でか、または細胞とエキソビボでか、または細胞培養物中で行われる；あるいは

前記接触はインビボで行われる；あるいは

前記接触は、インビトロまたはインビボにおいてであり、そして前記細胞は、d U T P アーゼを過剰発現する、請求項 10 に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 12】

30

前記 d U T P アーゼはヒト d U T P アーゼであり、そして前記細胞はヒト細胞である；  
あるいは

前記 d U T P アーゼは、D U T - NまたはD U T - Mである、  
請求項 10 に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 13】

前記細胞は、動物細胞またはヒト細胞である；あるいは

前記がん細胞は、結腸がん細胞、結腸直腸がん細胞、胃のがん細胞、頭頸部がん細胞、乳がん細胞、肺がん細胞または血球から選択される、  
請求項 10 に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 14】

40

請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物、互変異性体、あるいは薬学的に受容可能な塩および／もしくは溶媒和物または請求項 5 に記載の薬学的組成物、ならびにさらに 1 つの d U T P アーゼ療法剤および抗腫瘍剤の投与についての指示書を備える、キット。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

関連出願の引用

本願は、米国特許法第 119 条第 (e) 項のもとで、米国仮出願第 61 / 923 , 534 号 (2014 年 1 月 3 日出願) の利益を主張する。この仮出願の全内容は、本明細書中に参考として援用される。

50

## 【背景技術】

## 【0002】

## 背景

チミジル酸 (thymidylate) の代謝は、分裂中の細胞内でのDNAの複製に必要な不可欠の構成ブロックが作製されるのに必要とされ、長い間、基礎的な制がん薬の重要な治療標的となっている。この経路を標的化する5-フルオロウラシル (5-FU) などの薬物は、酵素チミジル酸シンターゼ (TS) を阻害し、現在、極めて重要な標準治療の治療薬である。TS標的化剤は、さまざまながん、例えばとりわけ、結腸、胃、頭頸部、乳房、肺および血液に関連する悪性腫瘍の処置のために使用されている。Grem, J. L., 5-Fluorouracil plus leucovorin in cancer therapy, in Principals and Practice of Oncology Update Series, J. De Vita, V. T., S. Hellman, および A. Rosenberg 編, 1988, J. B. Lippincott: Philadelphia, Pa.

10

## 【0003】

TS酵素を標的化する薬物には二つの類型：フルオロピリミジンと抗葉酸薬がある。フルオロピリミジンである5-FU、S-1およびカペシタビン (Xeloda (登録商標)) は胃腸のがんおよび乳がんの処置において幅広く使用されているが、抗葉酸薬であるペメトレキセド (Alimta (登録商標)) は、現在、非小細胞肺癌 (NSCLC) の処置に使用されている。50年以上前のCharles Heidelbergerによる5-FUの知得以来、フルオロピリミジンは相変わらず、世界中で使用されている最も一般的で有効な抗がん制がん薬の一つである。この事実のため、このような剤の作用機序に対する臨床実績および見識は豊富に存在している。

20

## 【0004】

TS阻害剤である5-フルオロウラシル (5-FU) は相変わらず、結腸がんの処置における多くの第一選択および第二選択レジメンの基盤である。単剤療法、例えば、オキサリプラチン、イリノテカン、アービタックスおよびアバスチンは5-FUと比べて、結腸がんにおいて示される活性が低い。結腸がんに加え、TS阻害剤は、いくつかの他の充実性腫瘍型においても有効性が示されている。治療の標準は、現在、5-FUを背景薬物として組み込み、オキサリプラチンもしくはイリノテカン、または他の剤と組み合わせる。

30

デオキシウリジントリホスファターゼ (「dUTPアーゼ」) は、原核生物および真核生物の両方の生物体のバイアピリティに不可欠な遍在酵素である；dUTPプールの主要調節因子として、dUTPアーゼの発現は、チミジル酸の生合成を阻害する化学療法の有効性に対して顕著な効果を有し得る。通常、dUTPアーゼは、dUTPプールの拡張を制限し、ウラシル誤取込の細胞傷害効果に対抗することにより保護的役割を媒介する。このモデルによれば、高レベルのdUTPアーゼによりTS阻害薬誘発性dUTP蓄積が抑制され、薬物抵抗性が誘発され得る。dUTPアーゼの過剰発現により、対照と比べて有意なdUTP蓄積の減少および薬物処置に対する抵抗性の増大がもたらされることが示されている。

## 【0005】

40

デノボチミジル酸代謝を標的化する化学療法剤はさまざまな充実性腫瘍の処置のために極めて重要であるが、多くの場合、臨床的有効性が薬物抵抗性によって障害される。このような剤に対する抵抗性はよく起こることであるため、この経路内の治療有用性が実証された薬物感受性の新規な決定因子の同定および探索が重要である。Ladnerらによる米国特許出願公開公報番号US2011/0212467に開示されているように、dUTPアーゼ酵素およびウラシル-DNA誤取込経路は、TS指向型化学療法に対する細胞傷害性の媒介において駆動的役割を果たしている可能性がある。

例えば、がん患者のほぼ半数は、内因的または後天的な薬物抵抗性のため5-FU系処置の恩恵を受けない。この事実により、薬物抵抗性の基本的な課題を解決し、新たな治療ストラテジーを提供して患者の転帰を改善する極めて重要な必要性が存在している。本開

50

示は、この必要性を満たし、また、関連する利点をもたらすものである。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0006】

【特許文献1】米国特許出願公開第2011/0212467号明細書

【非特許文献】

【0007】

【非特許文献1】Grem, J. L., 5-Fluorouracil plus leucovorin in cancer therapy, in Principles and Practice of Oncology Update Series, J. De Vita, V. T., S. Hellman, および A. Rosenberg 編. 1988, J. B. Lippincott: Philadelphia, Pa

10

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0008】

要旨

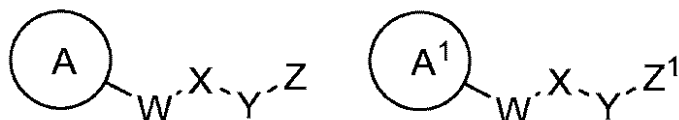
いくつかの局面において、本開示は、単独または少なくとも1種類のdUTPアーゼ指向型化学療法と併用して使用される場合に、dUTPアーゼを阻害する化合物、組成物および方法を提供する。一部の局面では、本開示は、少なくとも1種類のTS指向型化学療法と併用して使用される場合にがんを処置する、がん細胞を死滅させる、およびがん細胞の増殖を阻害するための化合物、組成物および方法を提供する。このタイプの化合物としては下記の式(I)、(II)および(III)の化合物が挙げられる。

20

【0009】

従って、1つの局面において、式(I)および(II)：

【化1】



(I)

(II)

30

の化合物またはその互変異性体、あるいはその薬学的に受容可能な塩および/または溶媒和物、あるいはその各々の立体化学的に純粋または富化された立体異性体が、本明細書中に提供され、式(I)および(II)において

【化2】



または

40

は、ウラシルアイソスターであり、

これは、-C(=V)-NH-C(=V)-部分(ここでVは独立して、OまたはSである)、および少なくとも別の環ヘテロ原子を含む、6員複素環であり、ここでこの複素環式環は、本明細書中で以下に提供されるように、必要に応じて置換されており；

Wは、結合または必要に応じて置換された-CH<sub>2</sub>-であり；

Xは、結合、O、S、NR<sup>19</sup>、必要に応じて置換されたC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキレン、必要に応じて置換されたC<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>アルケニレンまたは必要に応じて置換されたC<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>アルキニレン基、二価の必要に応じて置換されたC<sub>6</sub>~C<sub>10</sub>芳香族炭化水素基、または二価の必要に応じて置換された飽和もしくは不飽和のC<sub>2</sub>~C<sub>10</sub>複素環式基または必要に

50

応じて置換された  $C_1 \sim C_{10}$  ヘテロアリール基であり；

$R^{19}$  は、水素、必要に応じて置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキルまたは必要に応じて置換された  $C_3 \sim C_8$  シクロアルキルであり；

$Y$  は、結合または必要に応じて置換された  $C_1 \sim C_{10}$  アルキレン（このアルキレンは必要に応じてさらに、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、あるいは必要に応じて置換された  $C_2 \sim C_6$  アルケニレンまたは必要に応じて置換された  $C_2 \sim C_6$  アルキニレン基であるか、あるいは  $Y$  は  $-L^{10}-B^1-L^{11}-$  であり；

$L^{10}$  および  $L^{11}$  は独立して、必要に応じて置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキレン基、必要に応じて置換された  $C_2 \sim C_6$  アルケニレン基または必要に応じて置換された  $C_2 \sim C_6$  アルキニレン基であり；

$B^1$  は、二価の必要に応じて置換された  $C_6 \sim C_{10}$  芳香族炭化水素基、あるいは二価の必要に応じて置換された飽和もしくは不飽和の  $C_2 \sim C_{10}$  複素環式基または必要に応じて置換された  $C_1 \sim C_{10}$  ヘテロアリール基であり；

$Z$  は、 $-PO_2-NR^{31}R^{32}$ 、 $-SO_2NR^{31}R^{32}$ 、 $-NR^3PO_2-R^4$ 、 $-NR^3SO_2-R^4$  または  $R^4$  であり、ここで、 $R^{31}$  および  $R^{32}$  は同じであるかまたは異なり、各々は、水素原子、必要に応じて置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキル基を表し、この  $C_1 \sim C_6$  アルキル基はアリール基で必要に応じて置換されており、ここで、該アリール基は  $R^{31}$  または  $R^{32}$  と一緒になって縮合二環式炭化水素を形成していてもよいが、あるいは  $R^{31}$  と  $R^{32}$  が、隣接する窒素原子と一緒に、必要に応じて置換された  $C_2 \sim C_{10}$  複素環式基または必要に応じて置換された  $C_1 \sim C_{10}$  ヘテロアリール基を形成しており；

$Z^1$  は、 $-PO_2-NR^{31}R^{32}$  または  $-(OR^3)P(O)-R^4$  であり、ここで、 $R^{31}$  および  $R^{32}$  は独立して、水素原子、必要に応じて置換された  $C_1 \sim C_6$  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必要に応じて置換されており、ここで、該アリール基は  $R^{31}$  または  $R^{32}$  と一緒になって縮合二環式炭化水素を形成していてもよいが、あるいは  $R^{31}$  と  $R^{32}$  が、隣接する窒素原子と一緒に、必要に応じて置換された  $C_2 \sim C_{10}$  複素環式基または必要に応じて置換された  $C_1 \sim C_{10}$  ヘテロアリール基を形成しており；

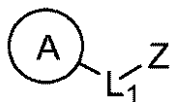
$R^3$  は水素または必要に応じて置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキルであり；

$R^4$  は、必要に応じて置換された  $C_6 \sim C_{10}$  アリール、必要に応じて置換された  $C_2 \sim C_{10}$  複素環式基、または必要に応じて置換された  $C_1 \sim C_{10}$  ヘテロアリール基である。

【0010】

別の局面において、式 (III)：

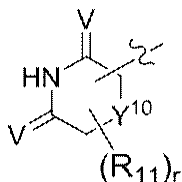
【化3】



(III)

の化合物が、本明細書中に提供され、式 (III) において、 $A$  は

【化4】



10

20

30

40

50





アリールであり、ここで  $R^6$  と  $R^{60}$  とは、互いに対して 1, 2 に位置しており、

$R^6$  は、水素、必要に応じて置換された  $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、またはハロゲンであり、そして

$R^{60}$  は、 $-OR^7$  または  $-NHR^7R^{70}$  であり、

$R^7$  は、必要に応じて置換された  $C_1 \sim C_{10}$  アルキル、必要に応じて置換された  $C_2 \sim C_6$  アルケニル、必要に応じて置換された  $C_2 \sim C_6$  アルキニル、必要に応じて置換された  $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル、必要に応じて置換された  $C_3 \sim C_{10}$  ヘテロアリール、必要に応じて置換された  $C_3 \sim C_{10}$  ヘテロシクリル、または必要に応じて置換されたフェニルであり、そして

$R^{70}$  は、水素または  $R^7$  である。

10

#### 【0011】

また、本開示は、本明細書に開示した化合物の互変異性体 (tautomer) またはその薬学的に受容可能な塩および/または溶媒和物を提供する。そのようなものの調製方法は当該分野において公知である。

#### 【0012】

また、本開示は、本明細書に記載の化合物の立体化学的に純粋な鏡像異性体、その互変異性体、ジアステレオ異性体またはその薬学的に受容可能な塩および/または溶媒和物を提供する。純粋な鏡像異性体の精製方法および同定方法は当該分野において公知であり、本明細書に記載されている。

#### 【0013】

20

別の局面において、上記の提供される化合物のうちの 1 つまたは複数およびキャリアを含む組成物が、本明細書中に提供される。1 つの実施形態において、該組成物は薬学的組成物であり、従って、少なくとも薬学的に受容可能なキャリアまたは薬学的に受容可能な賦形剤をさらに含むものである。該組成物は、種々の送達様式 (例えば、全身用 (経口) または局所用) のために製剤化される。

#### 【0014】

別の局面において、本開示は、本明細書において提供する 1 つまたは複数の化合物と dUTPアーゼ指向型化学療法およびキャリア、例えば、薬学的に受容可能なキャリアを含む組成物を提供する。該化合物と化学療法は種々の量であり得、そして 1 つの局面において、各々を有効量で併用して使用すると、本明細書において記載のような治療有益性がもたらされる。該組成物は、種々の送達様式 (例えば、全身用 (経口) または局所用) のために製剤化される。

30

#### 【0015】

別の局面において、デオキシウリジントリホスファターゼ (dUTPアーゼ) を有効量の本明細書において提供する化合物または組成物と接触させることを含む、dUTPアーゼを阻害する方法が提供される。別の局面において、該方法は、さらに、dUTPアーゼを、単独または本明細書において提供する化合物との併用での dUTPアーゼ指向型化学療法と接触させることを含む。該接触はインビトロであっても、インビボであっても、同時であっても、並行であってもよい。さらなる局面において、dUTPアーゼ指向型化学療法を本明細書に記載の化合物または組成物の前に接触させる。別の局面において、dUTPアーゼ指向型化学療法を該化合物または組成物の後に接触させる。またさらなる局面において、該化合物または組成物と dUTPアーゼ指向型化学療法は数回の治療で逐次投与される。該接触は同時であっても並行であってもよく、そして/またはインビトロ (無細胞) であってもエキソビボであってもインビボであってもよい。さらなる局面において、本開示の化合物または組成物は、患者が dUTPアーゼを過剰発現する腫瘍または腫瘍を有することを判定することにより該治療薬のために認定または選択された患者に投与される。かかる患者を認定するための方法は当該分野において公知であり、本明細書に組み込まれる。該方法は、ヒト患者などの被検体に投与する場合、第一選択療法であっても、第二選択療法であっても、第三選択療法であっても、第四選択療法であっても、さらなる療法であってもよい。

40

50

## 【 0 0 1 6 】

また、d U T P アーゼを過剰発現している細胞を、単独またはd U T P アーゼ指向型化学療法との併用での有効量の本明細書において提供する化合物または組成物と接触させることを含む、d U T P アーゼ指向型化学療法に対する抵抗性を逆転させる方法が提供される。1つの局面において、細胞をまず、米国特許第5,962,246号に開示されたようなスクリーニングにより、d U T P アーゼを過剰発現していると認定する。別の局面において、該方法は、さらに、d U T P アーゼを発現している細胞を続いてd U T P アーゼ指向型化学療法と接触させることを含む。該方法は、第二選択療法、第三選択療法、第四選択療法、またはさらなる療法として投与され得る。

## 【 0 0 1 7 】

さらに、細胞、例えば、1つの局面においてd U T P アーゼを過剰発現している細胞を、有効量の本明細書において提供する化合物または組成物と接触させることを含む、d U T P アーゼ指向型化学療法の有効性を増強するための方法が提供される。別の局面において、該方法は、さらに、該細胞をd U T P アーゼ指向型化学療法と接触させることを含む。該接触は同時であっても並行であってもよく、そして/またはインピトロ（無細胞）であってもエキソピボであってもインピボであってもよい。さらなる局面において、d U T P アーゼ指向型化学療法が本明細書に記載の化合物または組成物の前に接触させられるか、あるいはその逆である。該方法は、ヒト患者などの被検体に投与する場合、第一選択療法であっても、第二選択療法であっても、第三選択療法であっても、第四選択療法であっても、さらなる療法であってもよい。

## 【 0 0 1 8 】

別の局面において、本明細書において、d U T P アーゼ経路と関連している疾患、例えば、がん、ウイルス感染、細菌感染または自己免疫障害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、有効量の本明細書において提供する化合物または本明細書において提供される組成物を、該疾患の処置に好適な剤と併用して投与し、それにより該疾患を処置することを含む方法が提供される。本発明の化合物と該疾患に好適な剤（例えば、d U T P アーゼ阻害剤）の投与は同時であっても並行であってもよく、そして/またはインピトロ（無細胞）であってもエキソピボであってもインピボであってもよい。さらなる局面において、該疾患の処置に好適な剤が本明細書に記載の化合物または組成物の前に投与されるか、あるいはその逆である。1つの局面において、処置対象の患者は、該患者から単離した細胞サンプルまたは組織サンプルをd U T P アーゼの過剰発現に関してスクリーニングすることにより、該治療薬のために選択される。次いで、該治療薬がこの患者にスクリーニング後に投与され、そしてこの患者は、治療のために以前に選択されている。

## 【 0 0 1 9 】

別の局面において、本明細書において、本明細書において提供される化合物または本明細書において提供される組成物を備えたキットを提供する。このキットは、もう1つのd U T P アーゼ阻害剤（例えば、抗腫瘍剤）および該剤を投与するための指示書をさらに備え得る。またさらに、このキットには、試薬およびd U T P アーゼ発現をスクリーニングするための指示書がさらに備えられる。

## 【 0 0 2 0 】

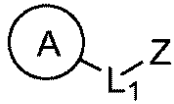
上記の各実施形態において、d U T P アーゼ媒介型化学療法の非限定的な一例には、T S 阻害薬、例えば、5 - F U または5 - F U 含有治療薬、例えば5 - F U 系補助療法、およびその化学的等価体が含まれる。

特定の実施形態では、例えば、以下が提供される：

( 項 目 1 )

任意の立体異性体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体を含めた、式 ( I I I ) :

【化 4 3】



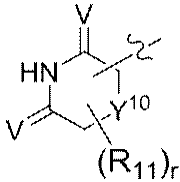
(III)

の化合物、またはその互変異性体、あるいはその各々の薬学的に受容可能な塩および／または溶媒和物であって、

10

式 ( I I I ) において、A は

【化 4 4】



であり、

20

各 V は独立して、O または S であり、

$\text{R}^{11}$  は、水素、ハロ、 $\text{R}^{12}$  または  $-\text{O}-\text{R}^{12}$  であり、ここで  $\text{R}^{12}$  は、1 個 ~ 3 個のヒドロキシ置換基、フルオロ置換基、クロロ置換基、およびアミノ置換基で必要に応じて置換されている、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  アルキル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$  アルケニル、または  $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$  アルキニルであり、

$r$  は、1、2、または 3 であり、

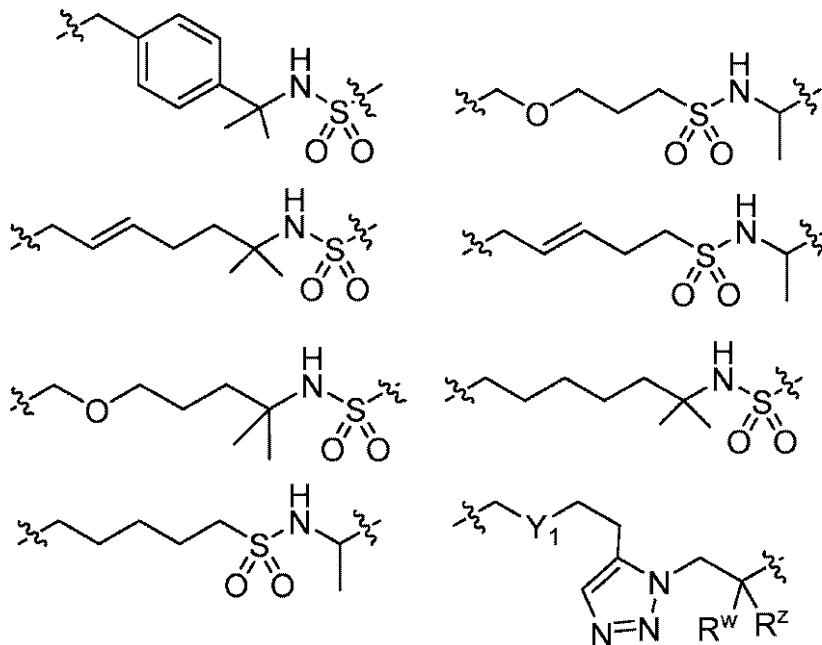
$\text{Y}^{10}$  は、O、S、SO、 $\text{SO}_2$ 、NH または  $\text{NR}^{15}$  であるか、あるいは  $\text{Y}^{10}$  が窒素原子であって、 $\text{L}^1$  が  $\text{Y}^{10}$  に結合しており；

$\text{R}^{15}$  は、1 個 ~ 3 個の  $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  アルコキシ基、ヒドロキシ基、アミノ基、およびオキソ基で必要に応じて置換されている、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  アルキルであり、

30

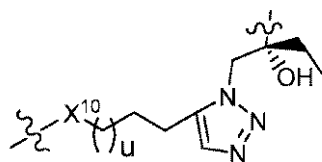
$\text{L}^1$  - は

## 【化 4 5】



10

20



であり、

 $Y^1$  は、 $CH_2$ 、 $O$ 、 $S$ であり、 $X^{10}$  は、 $NH$ 、 $NCO_2R^{20}$ 、 $O$ 、 $-CO-$ 、 $-CO-NH-$ 、または $CH_2$ であ

30

り、 $R^{20}$  は、1個～3個の $C_6 \sim C_{10}$ アリール基で必要に応じて置換されている、 $C_1 \sim C_6$ 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、そして該フェニレン環および該ヘテロアリーレン環は、必要に応じて置換されており、 $Z$  は、 $R^6$ 基および $R^{60}$ 基で置換されている、フェニルまたは5員もしくは6員のヘテロアリールであり、ここで該 $R^6$ と該 $R^{60}$ とは、互いに対して1, 2に位置しており

40

、 $R^6$  は、水素、必要に応じて置換された $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、またはハロであり、そして $R^{60}$  は、 $-OR^7$ または $-NHR^7R^{70}$ であり、 $R^7$  は、必要に応じて置換された $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、必要に応じて置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル、必要に応じて置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニル、必要に応じて置換された $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、必要に応じて置換された $C_3 \sim C_{10}$ ヘテロアリール、必要に応じて置換された $C_3 \sim C_{10}$ ヘテロシクリル、または必要に応じて置換されたフェニルであり、そして $R^{70}$  は、水素または $R^7$ である、任意の立体異性体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体を含めた、化合物、またはそ

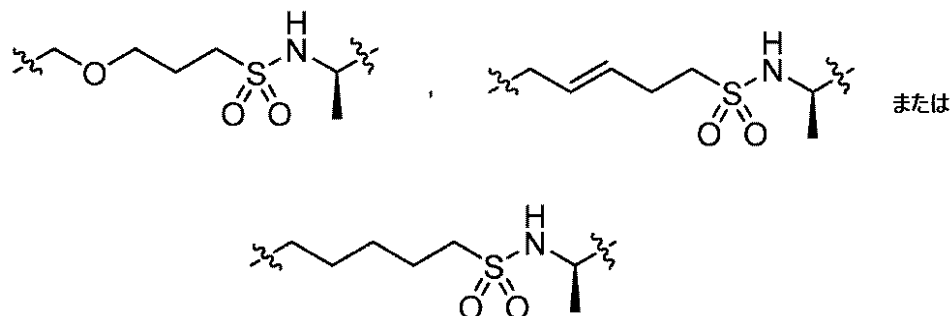
50

の互変異性体、あるいはその各々の薬学的に受容可能な塩および／またはその溶媒和物。

( 項目 2 )

$L^1$  は

【化 4 6】



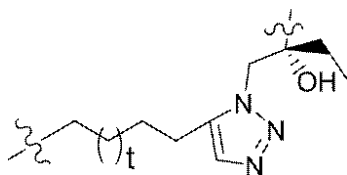
10

である、項目 1 に記載の化合物。

( 項目 3 )

 $L^1$  は

【化 4 7】



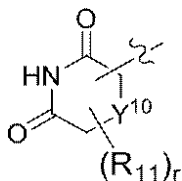
20

である、項目 1 に記載の化合物。

( 項目 4 )

前記ウラシルアイソスターは：

【化 4 8】



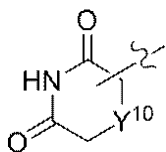
30

であり、ここで  $Y^{10}$  は、O、S、SO、SO<sub>2</sub>、またはNHである、項目1に記載の化合物。

( 項目 5 )

前記ウラシルアイソスターは：

【化 4 9】



40

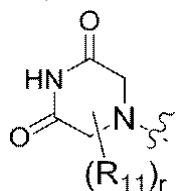
である、項目 1 に記載の化合物。

( 項目 6 )

前記ウラシルアイソスターは：

50

【化 5 0】



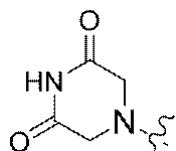
である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 7)

前記ウラシルアイソスターは：

10

【化 5 1】



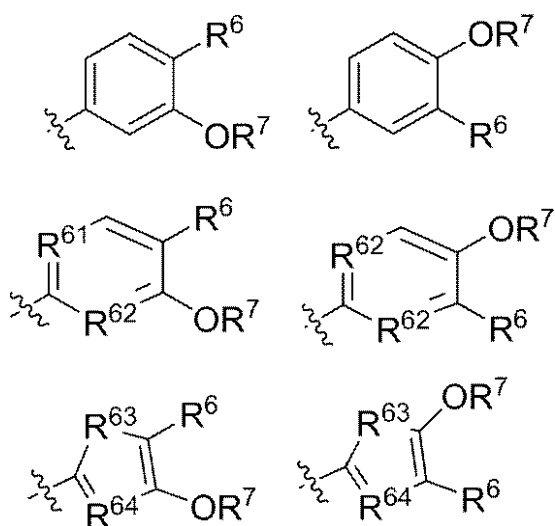
である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 8)

Z は：

20

【化 5 2】



30

から選択され、ここで  $R^6$  および  $R^7$  の各々は独立して、上記項目 1 においての通りに定義され、

$R^{61}$  および  $R^{62}$  の各々は独立して、N または CH であり、ただし、 $R^{61}$  および  $R^{62}$  のうちの少なくとも 1 つは N であり、

40

各  $R^{63}$  は独立して、N、 $R^7$ 、S、O であり、そして

各  $R^{64}$  は独立して、N または CH である、

項目 1 に記載の化合物。

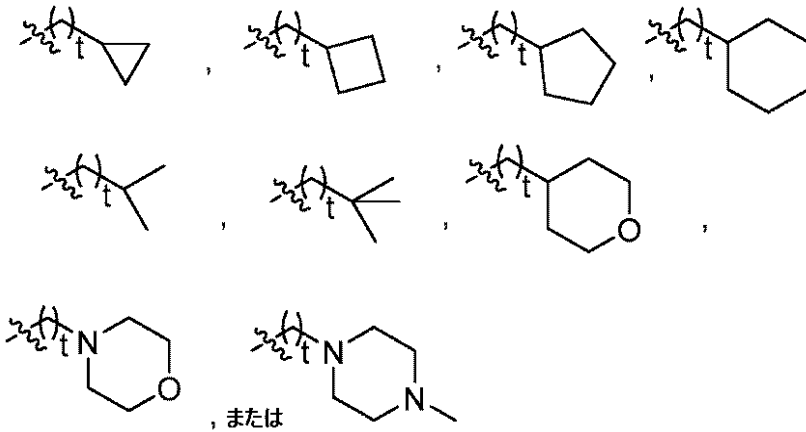
(項目 9)

$L^1$  は、項目 1 においての通りに定義され、

$R^6$  は、水素、F、Cl、OMe、または  $OCF_3$  であり、そして

$R^7$  は

## 【化 5 3】



10

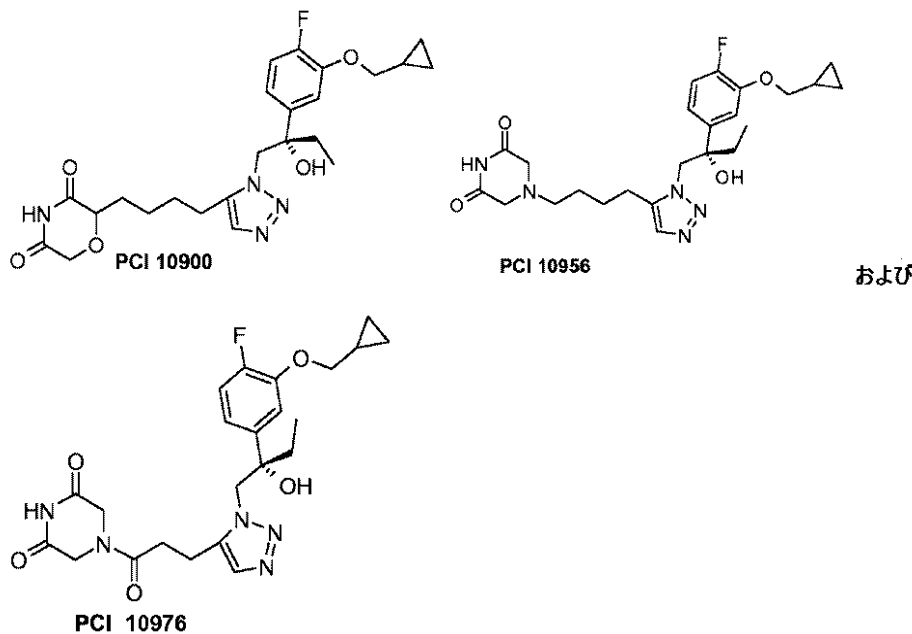
であり、ここで  $t$  は、1、2、または3である、  
 項目 1 に記載の化合物。

## ( 項目 1 0 )

任意の立体異性体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体を含めた、化合物、または  
 その互変異性体、ならびにその各々の薬学的に受容可能な塩および / またはその溶媒和物  
 であって、該化合物は：

20

## 【化 5 4】



30

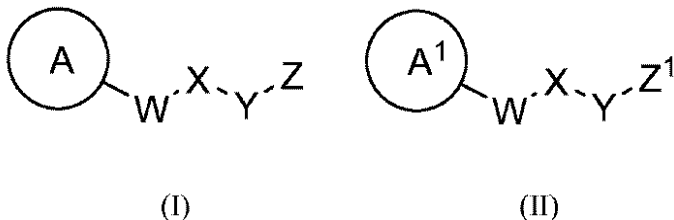
から選択される、任意の立体異性体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体を含めた、  
 化合物、またはその互変異性体、ならびにその各々の薬学的に受容可能な塩および / また  
 はその溶媒和物。

40

## ( 項目 1 1 )

式 ( I ) または ( II ) :

## 【化 5 5】



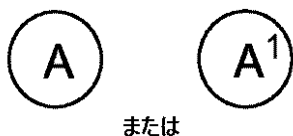
の化合物または任意の立体異性体、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体を含めたその互変異性体、

または式 (I) および (II) の、その各々の薬学的に受容可能な塩および / もしくは溶媒和物：

あるいはその互変異性体、またはその各々の薬学的に受容可能な塩であって、

式 (I) および (II) において、

## 【化 5 6】



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、 $-C(=V)-NH-C(=V)-$  部分および少なくとも別の環ヘテロ原子を含む 6 員複素環であり、ここで V は独立して、O または S であり、そして該環は、必要に応じて置換されており；

W は、結合または必要に応じて置換された  $-CH_2-$  であり；

X は、結合、O、S、 $NR^{19}$ 、必要に応じて置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキレン基、必要に応じて置換された  $C_2 \sim C_6$  アルケニレン基、または必要に応じて置換された  $C_2 \sim C_6$  アルキニレン基、二価の必要に応じて置換された  $C_6 \sim C_{10}$  芳香族炭化水素基、または二価の必要に応じて置換された飽和もしくは不飽和の  $C_2 \sim C_{10}$  複素環式基もしくは必要に応じて置換された  $C_1 \sim C_{10}$  ヘテロアリール基であり；

$R^{19}$  は、水素、必要に応じて置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキルまたは必要に応じて置換された  $C_3 \sim C_8$  シクロアルキルであり；

Y は、結合または必要に応じて置換された  $C_1 \sim C_{10}$  アルキレンであり、該必要に応じて置換された  $C_1 \sim C_{10}$  アルキレンはさらに、1 個の炭素原子上に、シクロアルキリデン構造を必要に応じて有するか、あるいは Y は、必要に応じて置換された  $C_2 \sim C_6$  アルケニレン、または必要に応じて置換された  $C_2 \sim C_6$  アルキニレン基であるか、あるいは Y は、 $-L^{10}-B^1-L^{11}-$  であり；

$L^{10}$  および  $L^{11}$  は独立して、必要に応じて置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキレン基、必要に応じて置換された  $C_2 \sim C_6$  アルケニレン基、または必要に応じて置換された  $C_2 \sim C_6$  アルキニレン基であり；

$B^1$  は、二価の必要に応じて置換された  $C_6 \sim C_{10}$  芳香族炭化水素基、あるいは二価の必要に応じて置換された飽和もしくは不飽和の  $C_2 \sim C_{10}$  複素環式基または必要に応じて置換された  $C_1 \sim C_{10}$  ヘテロアリール基であり；

Z は、 $-PO_2-NR^{31}R^{32}$ 、 $-SO_2NR^{31}R^{32}$ 、 $-NR^3PO_2-R^4$ 、 $-NR^3SO_2-R^4$ 、または  $R^4$  であり、ここで  $R^{31}$  および  $R^{32}$  は、同じであるかまたは異なり、そして各々が、水素原子、必要に応じてアリール基で置換された必要に応じて置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキル基を表し、ここで該アリール基は、該  $R^{31}$  または  $R^{32}$  と一緒になって、縮合二環式炭化水素を形成し得るか、あるいは  $R^1$  および  $R^2$  は、隣接する窒素原子と一緒に、必要に応じて置換された  $C_2 \sim C_{10}$  複素環式基また

10

20

30

40

50



は必要に応じて置換された  $C_1 \sim C_{10}$  ヘテロアリール基を形成し；

$Z^1$  は、 $-PO_2-NR^{31}R^{32}$  または  $-(OR^3)P(O)-R^4$  であり、ここで  $R^{31}$  および  $R^{32}$  は独立して、水素原子、必要に応じてアリール基で置換された必要に応じて置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキル基であり、ここで該アリール基は、該  $R^{31}$  または  $R^{32}$  と一緒になって、縮合二環式炭化水素を形成し得るか、あるいは  $R^{31}$  および  $R^{32}$  は、隣接する窒素原子と一緒に、必要に応じて置換された  $C_2 \sim C_{10}$  複素環式基または必要に応じて置換された  $C_1 \sim C_{10}$  ヘテロアリール基を形成し；

$R^3$  は、水素または必要に応じて置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキルであり；そして

$R^4$  は、必要に応じて置換された  $C_6 \sim C_{10}$  アリール、必要に応じて置換された  $C_2 \sim C_{10}$  複素環式基、または必要に応じて置換された  $C_1 \sim C_{10}$  ヘテロアリール基である、  
化合物。

(項目 12)

各  $R^1$  は独立して、水素またはメチルである、項目 11 に記載の化合物。

(項目 13)

各  $R^1$  は水素である、項目 11 に記載の化合物。

(項目 14)

各  $R^1$  はメチルである、項目 11 に記載の化合物。

(項目 15)

各  $V$  は独立して  $O$  である、項目 11 に記載の化合物。

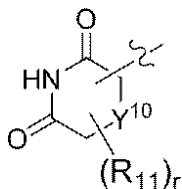
(項目 16)

各  $V$  は独立して  $S$  である、項目 11 に記載の化合物。

(項目 17)

前記ウラシルアイソスター A または  $A^1$  は：

【化 57】

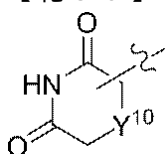


であり、ここで  $Y^{10}$  は、 $O$ 、 $S$ 、 $SO$ 、 $SO_2$ 、 $NH$  または  $NR^{15}$  である、項目 11 に記載の化合物。

(項目 18)

前記ウラシルアイソスター A または  $A^1$  は：

【化 58】



である、項目 11 に記載の化合物。

(項目 19)

前記ウラシルアイソスターは：

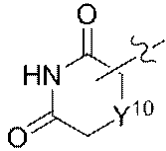
10

20

30

40

【化 5 9】



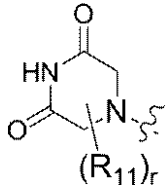
である、項目 1 1 に記載の化合物。

( 項目 2 0 )

前記ウラシルアイソスターは：

10

【化 6 0】



である、項目 1 1 に記載の化合物。

( 項目 2 1 )

20

- W - X - Y - は、 $-CH_2-X-SO_2-NH-CH(R^Y)-$ 、 $-CH_2-X-SO_2-NH-C(R^Y)_2-$ 、または  $-CH_2-X-B-CH_2CR^ZR^W-$  であり、

X は、必要に応じて置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキレンであり、ここで該アルキレンの鎖内のメチレン基のうちの 1 つは、O 原子または S 原子で必要に応じて置き換えられており、その結果、X は、必要に応じて置換されたアルキレンまたはヘテロアルキレンであり；

B は、必要に応じて置換された  $C_3 \sim C_{10}$  ヘテロアリールであり；

$R^Y$  および  $R^W$  は独立して、水素または必要に応じて置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキルであり；そして

$R^Z$  は、水素またはヒドロキシである、

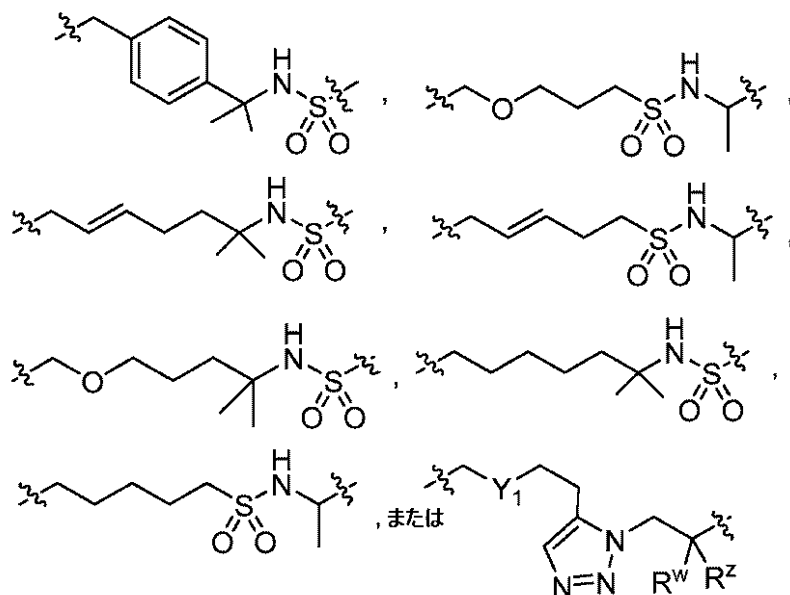
項目 1 1 に記載の化合物。

30

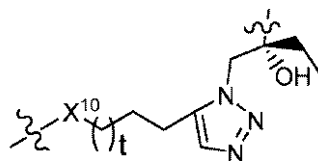
( 項目 2 2 )

- W - X - Y - は

## 【化 6 1】



10



20

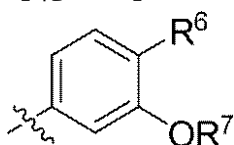
であり、ここで  $Y^1$  は、 $CH_2$ 、O または S であり、 $X^{10}$  は、NH、 $NCOR^{20}$ 、O、 $-CO-NH-$ 、または  $CH_2$  であり、そして  $R^2$  は、ヒドロキシまたは水素であり、そして  $R^w$  は、 $C_1 \sim C_6$  アルキルまたは水素であり、そして該フェニレン環および該ヘテロアリーレン環は、必要に応じて置換されている、項目 11 に記載の化合物。

(項目 23)

Z は：

30

## 【化 6 2】



であり；

$R^6$  は、水素またはハロゲンであり、そして

$R^7$  は、必要に応じて置換された  $C_1 \sim C_{10}$  アルキル、必要に応じて置換された  $C_2 \sim C_6$  アルケニル、必要に応じて置換された  $C_2 \sim C_6$  アルキニル、必要に応じて置換された  $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル、必要に応じて置換された  $C_3 \sim C_{10}$  ヘテロアリール、必要に応じて置換された  $C_3 \sim C_{10}$  ヘテロシクリル、または必要に応じて置換されたフェニルである、

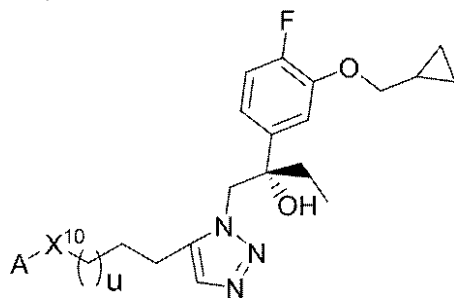
40

項目 11 に記載の化合物。

(項目 24)

式：

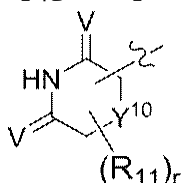
## 【化 6 3】



10

の、項目 1 1 に記載の化合物であって、ここで A は：

## 【化 6 4】



20

であり、

各 V は独立して、O または S 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、1 個～3 個のヒドロキシ置換基、フルオロ置換基、クロロ置換基、およびアミノ置換基で必要に応じて置換されている、 $C_1 \sim C_6$  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、

$r$  は、1、2、または 3 であり、

$Y^{10}$  は、O、S、SO、SO<sub>2</sub>、NH または NR<sup>15</sup> であるか、あるいは  $Y^{10}$  が窒素原子であって、L<sup>1</sup> が  $Y^{10}$  に結合しており；

$R^{15}$  は、1 個～3 個の  $C_1 \sim C_6$  アルコキシ基、ヒドロキシ基、アミノ基、およびオキソ基で必要に応じて置換されている、 $C_1 \sim C_6$  アルキルであり；

30

$X^{10}$  は、NH、NCO<sub>2</sub>R<sup>20</sup>、O、-CO-、-CONH-、または CH<sub>2</sub> であり；

$R^{20}$  は、1 個～3 個の  $C_6 \sim C_{10}$  アリール基で必要に応じて置換されている、 $C_1 \sim C_6$  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、ここで各アルキル、アルケニル、およびアルキニルは、1 個～3 個のヒドロキシ置換基、フルオロ置換基、クロロ置換基、およびアミノ置換基で必要に応じて置換されており；そして

40

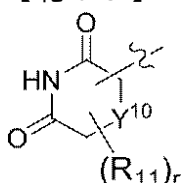
$r$  は、1、2、または 3 である、

化合物。

(項目 2 5)

A は：

## 【化 6 5】



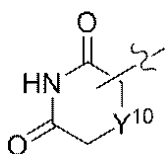
50

であり、ここで  $Y^{10}$  は、O、S、SO、SO<sub>2</sub>、NH または NR<sup>15</sup> である、項目 24 に記載の化合物。

(項目 26)

A は：

【化 66】



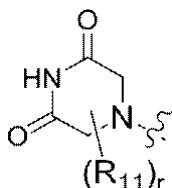
10

である、項目 25 に記載の化合物。

(項目 27)

A は：

【化 67】



20

から選択される、項目 26 に記載の化合物。

(項目 28)

$X^{10}$  は、CH<sub>2</sub>、NH、または -CO- である、項目 24 ~ 27 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 29)

u は 1 である、項目 24 ~ 28 のいずれか 1 項に記載の化合物。

30

(項目 30)

u は 2 である、項目 24 ~ 28 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 31)

u は 3 である、項目 24 ~ 28 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 32)

項目 1 ~ 31 のいずれか 1 項に記載の化合物の、立体化学的に純粋な鏡像異性体。

(項目 33)

項目 1 ~ 32 のいずれか 1 項に記載の化合物、およびキャリアまたは賦形剤を含有する組成物。

(項目 34)

40

前記キャリアまたは前記賦形剤は、薬学的に受容可能なキャリアまたは賦形剤である、項目 33 に記載の組成物。

(項目 35)

dUTPアーゼを阻害すること、または dUTPアーゼ指向型療法の効力を増強することのうちの 1 つまたは複数の方法であって、該 dUTPアーゼを、項目 1 ~ 32 のいずれか 1 項に記載の化合物または項目 33 もしくは 34 に記載の組成物と接触させる工程を包含する、方法。

(項目 36)

前記 dUTPアーゼを dUTPアーゼ指向型療法と接触させる工程をさらに包含する、項目 35 に記載の方法。

50

(項目 37)

前記 d U T P アーゼ指向型療法を接触させる工程は、項目 1 ~ 32 のいずれか 1 項に記載の化合物または項目 33 もしくは 34 に記載の組成物との接触前、接触と同時、または接触後である、項目 35 に記載の方法。

(項目 38)

前記 d U T P アーゼはヒト d U T P アーゼである、項目 35 ~ 37 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 39)

前記 d U T P アーゼは、U T P - N または U T P - M である、項目 35 ~ 38 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

(項目 40)

前記接触させる工程は、インビトロで無細胞でか、または細胞とエキソビボでか、または細胞培養物中で行われる、項目 35 ~ 39 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 41)

前記接触させる工程はインビボで行われる、項目 35 ~ 40 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 42)

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 アーゼを接触させる工程、あるいは項目 1 ~ 32 のいずれか 1 項に記載の化合物または項目 33 もしくは 34 に記載の組成物と接触させる工程を包含する、方法。

20

(項目 43)

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工程をさらに包含する、項目 42 に記載の方法。

(項目 44)

前記 d U T P アーゼ指向型療法を接触させる工程は、項目 1 ~ 32 のいずれか 1 項に記載の化合物または項目 33 もしくは 34 に記載の組成物との接触の前、接触と同時、または接触後である、項目 43 に記載の方法。

(項目 45)

前記 d U T P アーゼはヒト d U T P アーゼである、項目 42 ~ 44 のいずれか 1 項に記載の方法。

30

(項目 46)

前記 d U T P アーゼは、D U T - N または D U T - M である、項目 42 ~ 45 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 47)

前記接触させる工程は、インビトロで無細胞でか、または細胞とエキソビボでか、または細胞培養物中で行われる、項目 42 ~ 46 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 48)

前記接触させる工程はインビボで行われる、項目 42 ~ 47 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 49)

d U T P アーゼの発現または過剰発現によって処置が妨害される疾患を処置する方法であって、該処置を必要とする患者に、有効量の項目 1 ~ 32 のいずれか 1 項に記載の化合物または項目 33 もしくは 34 に記載の組成物を投与する工程を包含する、方法。

40

(項目 50)

細胞サンプルまたは組織サンプルを前記患者から単離する工程、および d U T P アーゼの発現レベルについてスクリーニングする工程をさらに包含し、ここで対照サンプルと比較した場合の、該サンプル中での d U T P アーゼの過剰発現が、該患者を前記方法に適切であるとして選択するための根拠として働く、項目 49 に記載の方法。

(項目 51)

前記患者は、動物またはヒト患者である、項目 49 または 50 に記載の方法。

50

( 項目 5 2 )

前記動物は、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 5 1 に記載の方法。

( 項目 5 3 )

前記疾患はがんである、項目 4 9 ~ 5 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

( 項目 5 4 )

前記疾患はがんであり、そして該がんは、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 5 )

前記化合物または組成物は、d U T P アーゼ指向型療法の投与に対する第二選択療法、第三選択療法、または第四もしくはその後の選択療法のうちの 1 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 5 6 )

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

( 項目 5 7 )

前記 d U T P アーゼ指向型療法は、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物のうちの 1 つまたは複数である、項目 5 5 に記載の方法。

( 項目 5 8 )

がん細胞の増殖を阻害する方法であって、該細胞を、有効量の項目 1 ~ 3 2 のいずれか 1 項に記載の化合物または項目 3 3 もしくは 3 4 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る工程を包含し、これによって、該がん細胞の増殖を阻害する、方法。

( 項目 5 9 )

前記 d U T P アーゼ指向型療法を接触させる工程は、項目 1 ~ 3 2 のいずれか 1 項に記載の化合物または項目 3 3 もしくは 3 4 に記載の組成物との接触前、接触と同時、または接触後である、項目 5 8 に記載の方法。

( 項目 6 0 )

前記 d U T P アーゼはヒト d U T P アーゼであり、そして前記細胞はヒト細胞である、項目 5 8 または 5 9 に記載の方法。

( 項目 6 1 )

前記 d U T P アーゼは、D U T - N または D U T - M である、項目 5 8 ~ 6 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

( 項目 6 2 )

前記接触させる工程は、インビトロで無細胞でか、または細胞とエキソビボでか、または細胞培養物中で行われる、項目 5 8 ~ 6 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

( 項目 6 3 )

前記接触させる工程はインビボで行われる、項目 5 8 ~ 6 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

( 項目 6 4 )

前記接触させる工程は、インビトロまたはインビボにおいてであり、そして前記細胞は、d U T P アーゼを過剰発現する、項目 5 8 ~ 6 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

( 項目 6 5 )

前記細胞は、動物細胞またはヒト細胞である、項目 5 8 ~ 6 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

( 項目 6 6 )

前記動物細胞は、イヌ、ウマ、ウシ、ネコ、ヒツジ、マウス、ラット、およびサルの群

10

20

30

40

50

の種の細胞である、項目 6 5 に記載の方法。

(項目 6 7)

前記がん細胞は、結腸がん細胞、結腸直腸がん細胞、胃のがん細胞、頭頸部がん細胞、乳がん細胞、肺がん細胞または血球から選択される、項目 5 8 ~ 6 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 6 8)

前記化合物または組成物は、d U T P アーゼ指向型療法の投与に対する第二選択療法、第三選択療法、または第四もしくはその後の選択療法のうちの 1 つまたは複数として投与される、項目 6 7 に記載の方法。

(項目 6 9)

前記 d U T P アーゼ指向型療法は、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物である、項目 6 8 に記載の方法。

(項目 7 0)

前記 d U T P アーゼ指向型療法は、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ベメトトレキセドまたはその化学的等価物のうちの 1 つまたは複数である、項目 6 7 または 6 8 に記載の方法。

(項目 7 1)

項目 1 ~ 3 2 のいずれか 1 項に記載の化合物または項目 3 3 もしくは 3 4 に記載の組成物、ならびにさらに 1 つの d U T P アーゼ療法剤および抗腫瘍剤の投与についての指示書を備える、キット。

(項目 7 2)

d U T P アーゼの発現または過剰発現によって処置が妨害される患者において、疾患を処置する方法であって：

- a . 該患者から単離された細胞サンプルまたは組織サンプルをスクリーニングする工程；
- b . 該サンプル中での d U T P アーゼの発現レベルを決定する工程、
- c . そのサンプルが 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 2 のいずれか 1 項に記載の化合物または項目 3 3 もしくは 3 4 に記載の組成物を投与する工程を包含する、方法。

(項目 7 3)

前記疾患はがんである、項目 7 2 に記載の方法。

(項目 7 4)

前記がんは、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、卵巣がん、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を含むもののからなる群より選択される、項目 7 3 に記載の方法。

【発明を実施するための形態】

【0 0 2 1】

詳細な説明

本開示全体を通して、種々の刊行物、特許および公開特許明細書を列挙による特定によって引用している。これらの刊行物、特許および公開特許明細書の開示内容は、本明細書において引用により本開示にその全体が、本発明が関連する当該分野の水準をより十分に記載するために組み込まれる。

定義

【0 0 2 2】

本技術の実施には、特に記載のない限り、有機化学、薬理学、免疫学、分子生物学、微生物学、細胞生物学および組換え DNA の慣用的な当該分野の技量の範囲内である手法が使用される。例えば、Sambrook, Fritsch および Maniatis, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 第 2 版 (1989); Current Protocols In Molecular Bio

10

20

30

40

50



logy (F. M. Ausubelら編, (1987)); the series Methods in Enzymology (Academic Press, Inc.): PCR 2: A Practical Approach (M. J. MacPherson, B. D. HamesおよびG. R. Taylor編 (1995)), HarlowおよびLane編. (1988) Antibodies, a Laboratory Manual, and Animal Cell Culture (R. I. Freshney編. (1987))を参照のこと。

#### 【0023】

本明細書および特許請求の範囲で用いる場合、その文脈にそうでないことを明示していない限り、単数形「a」、「an」および「the」は複数の指示対象物を包含している。例えば、用語「細胞 (a cell)」、は複数の細胞 (その混合物を含めて) を包含する。

10

#### 【0024】

本明細書で用いる場合、用語「～を含む (comprising)」は、化合物、組成物および方法が、記載の要素を含むものであるが他のものを除外しないことを意味していることを意図する。「本質的に～からなる」とは、化合物、組成物および方法を定義するために用いている場合、当該組合せに対して重要で不可欠な他の要素はいずれも除外されることを意味しているものとする。従って、本質的に本明細書に定義されるような要素からなる組成物は、例えば単離および精製方法による微量の混入物、ならびに薬学的に受容可能なキャリア、防腐剤などを除外しない。「～からなる」とは、微量にとどまらない量の要素である他の成分は除外されることを意味しているものとする。このような各移行句によって定義される実施形態は本技術の範囲に含まれる。

20

#### 【0025】

数値表示、例えば、pH、温度、時間、濃度および分子量 (範囲を含む) はすべて近似値であり、これは1%、5%または10%の増加量で変化 (+) または (-) する。常に明示はしていないが、数値表示にはすべて、用語「約」が前にあると理解されたい。また、常に明示はしていないが、本明細書に記載の試薬は単なる例示であり、かかるものの等価体は当該分野において公知であることも理解されたい。

#### 【0026】

「アルキル」は、1～10個の炭素原子、好ましくは1～6個の炭素原子を有する一価の飽和脂肪族ヒドロカルビル基をいう。この用語は、例として、直鎖および分枝鎖状のヒドロカルビル基、例えば、メチル ( $\text{CH}_3-$ )、エチル ( $\text{CH}_3\text{CH}_2-$ )、n-プロピル ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2-$ )、イソプロピル ( $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$ )、n-ブチル ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ )、イソブチル ( $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2-$ )、sec-ブチル ( $(\text{CH}_3)(\text{CH}_3\text{CH}_2)\text{CH}-$ )、t-ブチル ( $(\text{CH}_3)_3\text{C}-$ )、n-ペンチル ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) およびネオペンチル ( $(\text{CH}_3)_3\text{CCCH}_2-$ ) を包含している。

30

#### 【0027】

「アルケニル」は、2～6個の炭素原子、好ましくは2～4個の炭素原子を有し、少なくとも一つ、好ましくは1～2個のビニル ( $>\text{C}=\text{C}<$ ) 不飽和部位を有する一価の直鎖または分枝鎖のヒドロカルビル基をいう。かかる基としては、例えば、ビニル、アリル、およびブタ-3-エン-1-イルが例示される。この用語は、シスおよびトランス異性体またはこれらの異性体の混合物を包含している。

40

#### 【0028】

「アルキニル」は、2～6個の炭素原子、好ましくは2～3個の炭素原子を有し、少なくとも一つ、好ましくは1～2個のアセチレン性 ( $-\text{C}\equiv\text{C}-$ ) 不飽和部位を有する直鎖または分枝鎖の一価のヒドロカルビル基をいう。かかるアルキニル基の例としては、アセチレニル ( $-\text{C}\equiv\text{CH}$ ) およびプロパルギル ( $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ ) が挙げられる。

#### 【0029】

「置換アルキル」は、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオ

50

キシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、アリアル、置換アリアル、アリアルオキシ、置換アリアルオキシ、アリアルチオ、置換アリアルチオ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、シクロアルキルチオ、置換シクロアルキルチオ、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、シクロアルケニルオキシ、置換シクロアルケニルオキシ、シクロアルケニルチオ、置換シクロアルケニルチオ、グアニジノ、置換グアニジノ、ハロ、ヒドロキシ、ヘテロアリアル、置換ヘテロアリアル、ヘテロアリアルオキシ、置換ヘテロアリアルオキシ、ヘテロアリアルチオ、置換ヘテロアリアルチオ、複素環式、置換複素環式、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルチオ、置換ヘテロシクリルチオ、ニトロ、 $\text{SO}_3\text{H}$ 、置換スルホニル、置換スルホニルオキシ、チオアシル、チオール、アルキルチオ、および置換アルキルチオ(ここで、前記置換基は本明細書に定義したとおりである)からなる群より選択される1~5個、好ましくは1~3個、またはより好ましくは1~2個の置換基を有するアルキル基をいう。

#### 【0030】

「置換アルケニル」は、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、アリアル、置換アリアル、アリアルオキシ、置換アリアルオキシ、アリアルチオ、置換アリアルチオ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、シクロアルキルチオ、置換シクロアルキルチオ、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、シクロアルケニルオキシ、置換シクロアルケニルオキシ、シクロアルケニルチオ、置換シクロアルケニルチオ、グアニジノ、置換グアニジノ、ハロ、ヒドロキシル、ヘテロアリアル、置換ヘテロアリアル、ヘテロアリアルオキシ、置換ヘテロアリアルオキシ、ヘテロアリアルチオ、置換ヘテロアリアルチオ、複素環式、置換複素環式、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルチオ、置換ヘテロシクリルチオ、ニトロ、 $\text{SO}_3\text{H}$ 、置換スルホニル、置換スルホニルオキシ、チオアシル、チオール、アルキルチオ、および置換アルキルチオ(ここで、前記置換基は本明細書に定義したとおりであるが、ヒドロキシル置換部またはチオール置換部(あれば)はビニル(不飽和)炭素原子に結合されないものとする)からなる群より選択される1~3個の置換基、好ましくは1~2個の置換基を有するアルケニル基をいう。

#### 【0031】

「置換アルキニル」は、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、アリアル、置換アリアル、アリアルオキシ、置換アリアルオキシ、アリアルチオ、置換アリアルチオ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、シクロアルキルチオ、置換シクロアルキルチオ、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、シクロアルケニルオキシ、置換シクロアルケニルオキシ、シクロアルケニルチオ、置換シクロアルケニルチオ、グアニジノ、置換グアニジノ、ハロ、ヒドロキシ、ヘテロアリアル、置換ヘテロアリアル、ヘテロアリアルオキシ、置換ヘテロアリアルオキシ、ヘテロアリアルチオ、置換ヘテロアリアルチオ、複素環式、置換複素環式、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルチオ、置換ヘテロシクリルチオ、ニトロ、 $\text{SO}_3\text{H}$ 、置換スルホニル、置換スルホニルオキシ、チオア

10

20

30

40

50

シル、チオール、アルキルチオ、および置換アルキルチオ（ここで、前記置換基は本明細書に定義したとおりであるが、ヒドロキシル置換部またはチオール置換部（あれば）はアセチレン性炭素原子に結合されないものとする）からなる群より選択される 1 ~ 3 個の置換基、好ましくは 1 ~ 2 個の置換基を有するアルキニル基をいう。

#### 【0032】

「アルキレン」は、好ましくは 1 ~ 6 個、より好ましくは 1 ~ 3 個の炭素原子を有し、直鎖または分枝鎖のいずれかである二価の飽和脂肪族ヒドロカルビル基をいう。この用語は、例えば、メチレン（ $-\text{CH}_2-$ ）、エチレン（ $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ）、*n*-プロピレン（ $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ）、イソ-プロピレン（ $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ）または  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ ）、ブチレン（ $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ）、イソブチレン（ $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ ）、*sec*-ブチレン（ $-\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_3)\text{CH}-$ ）などの基により例示される。同様に、「アルケニレン」および「アルキニレン」は、それぞれ、1 または 2 個の炭素炭素二重結合または炭素炭素三重結合を含むアルキレン部分をいう。

#### 【0033】

「置換アルキレン」は、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、カルボキシル、カルボキシルエステル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式、置換複素環式およびオキソ（ここで、前記置換基は本明細書に定義したものである）からなる群より選択される置換基で、1 ~ 3 個の水素が置き換えられたアルキレン基をいう。いくつかの実施形態において、該アルキレンは、前述の基のうちの 1 ~ 2 個を有するもの、または  $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$  もしくは  $-\text{NR}^Q$  - 部分（式中、 $\text{R}^Q$  は H または  $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  アルキルである）で 1 ~ 3 個の炭素原子が置き換えられたものである。アルキレンがオキソ基で置換される場合、該アルキレン基の同じ炭素に結合している 2 個の水素が「 $=\text{O}$ 」で置き換えられることに注意されたい。「置換アルケニレン」および「置換アルキニレン」は、置換アルキレンについて記載した置換基で置換されたアルケニレン部分および置換アルキニレン部分をいう。

#### 【0034】

「アルコキシ」は、基  $-\text{O}-$  アルキルをいい、ここで、アルキルは本明細書に定義したものである。アルコキシとしては、例として、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、*t*-ブトキシ、*sec*-ブトキシおよび *n*-ペントキシが挙げられる。

#### 【0035】

「置換アルコキシ」は基  $-\text{O}-$ （置換アルキル）をいい、ここで、置換アルキルは本明細書に定義したものである。

#### 【0036】

「アシル」は、基  $\text{H}-\text{C}(\text{O})-$ 、アルキル  $-\text{C}(\text{O})-$ 、置換アルキル  $-\text{C}(\text{O})-$ 、アルケニル  $-\text{C}(\text{O})-$ 、置換アルケニル  $-\text{C}(\text{O})-$ 、アルキニル  $-\text{C}(\text{O})-$ 、置換アルキニル  $-\text{C}(\text{O})-$ 、シクロアルキル  $-\text{C}(\text{O})-$ 、置換シクロアルキル  $-\text{C}(\text{O})-$ 、シクロアルケニル  $-\text{C}(\text{O})-$ 、置換シクロアルケニル  $-\text{C}(\text{O})-$ 、アリール  $-\text{C}(\text{O})-$ 、置換アリール  $-\text{C}(\text{O})-$ 、ヘテロアリール  $-\text{C}(\text{O})-$ 、置換ヘテロアリール  $-\text{C}(\text{O})-$ 、複素環式  $-\text{C}(\text{O})-$ 、および置換複素環式  $-\text{C}(\text{O})-$  をいい、ここで、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式および置換複素環式は本明細書に定義したとおりである。アシルとしては「アセチル」基  $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})-$  が挙げられる。

#### 【0037】

「アシルアミノ」は、基  $-\text{NR}^{4,7}\text{C}(\text{O})$  アルキル、 $-\text{NR}^{4,7}\text{C}(\text{O})$  置換アルキ

ル、 $-NR^{4,7}C(O)$ シクロアルキル、 $-NR^{4,7}C(O)$ 置換シクロアルキル、 $-NR^{4,7}C(O)$ シクロアルケニル、 $-NR^{4,7}C(O)$ 置換シクロアルケニル、 $-NR^{4,7}C(O)$ アルケニル、 $-NR^{4,7}C(O)$ 置換アルケニル、 $-NR^{4,7}C(O)$ アルキニル、 $-NR^{4,7}C(O)$ 置換アルキニル、 $-NR^{4,7}C(O)$ アリール、 $-NR^{4,7}C(O)$ 置換アリール、 $-NR^{4,7}C(O)$ ヘテロアリール、 $-NR^{4,7}C(O)$ 置換ヘテロアリール、 $-NR^{4,7}C(O)$ 複素環式、および $-NR^{4,7}C(O)$ 置換複素環式をいい、ここで、 $R^{4,7}$ は水素またはアルキルであり、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式および置換複素環式は本明細書に定義したとおりである。

10

#### 【0038】

「アシロキシ」は、基アルキル $-C(O)O-$ 、置換アルキル $-C(O)O-$ 、アルケニル $-C(O)O-$ 、置換アルケニル $-C(O)O-$ 、アルキニル $-C(O)O-$ 、置換アルキニル $-C(O)O-$ 、アリール $-C(O)O-$ 、置換アリール $-C(O)O-$ 、シクロアルキル $-C(O)O-$ 、置換シクロアルキル $-C(O)O-$ 、シクロアルケニル $-C(O)O-$ 、置換シクロアルケニル $-C(O)O-$ 、ヘテロアリール $-C(O)O-$ 、置換ヘテロアリール $-C(O)O-$ 、複素環式 $-C(O)O-$ 、および置換複素環式 $-C(O)O-$ をいい、ここで、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式および置換複素環式は本明細書に定義したとおりである。

20

#### 【0039】

診断または処置のための動物、被検体または患者は、動物、例えば、哺乳動物、またはヒト、ヒツジ、ウシ、ネコ、イヌ、ウマ、サルなどをいう。診断または処置の非ヒト動物被検体としては、例えば、サル、ネズミ、例えば、ラット、マウス、イヌ、ウサギ、家畜、競技用動物、および愛玩動物が挙げられる。

#### 【0040】

「アミノ」は基 $-NH_2$ をいう。

#### 【0041】

「置換アミノ」は基 $-NR^{4,8}R^{4,9}$ をいい、ここで、 $R^{4,8}$ および $R^{4,9}$ は独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式、置換複素環式、 $-SO_2$ -アルキル、 $-SO_2$ -置換アルキル、 $-SO_2$ -アルケニル、 $-SO_2$ -置換アルケニル、 $-SO_2$ -シクロアルキル、 $-SO_2$ -置換シクロアルキル、 $-SO_2$ -シクロアルケニル、 $-SO_2$ -置換シクロアルケニル、 $-SO_2$ -アリール、 $-SO_2$ -置換アリール、 $-SO_2$ -ヘテロアリール、 $-SO_2$ -置換ヘテロアリール、 $-SO_2$ -複素環式、および $-SO_2$ -置換複素環式からなる群より選択され、ここで、 $R^{4,8}$ と $R^{4,9}$ は必要に応じて、これらが結合している窒素と一緒に結合されて複素環式または置換複素環式の基を形成しているが、ただし、 $R^{4,8}$ と $R^{4,9}$ がともに水素であることはないものとし、ここで、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式および置換複素環式は本明細書に定義したとおりである。 $R^{4,8}$ が水素であり、 $R^{4,9}$ がアルキルである場合、置換アミノ基は、場合によっては、本明細書においてアルキルアミノと称している。 $R^{4,8}$ と $R^{4,9}$ がアルキルである場合、置換アミノ基は、場合によっては、本明細書においてジアルキルアミノと称している。一置換アミノに言及している場合、 $R^{4,8}$ または $R^{4,9}$ のいずれかが水素であるが両方ではないことを意図している。二置換アミノに言及している場合、 $R^{4,8}$ も $R^{4,9}$ も水素でないこと

30

40

50

を意図している。

【0042】

「アミノカルボニル」は基 - C ( O ) N R <sup>5 0</sup> R <sup>5 1</sup> をいい、ここで、R <sup>5 0</sup> および R <sup>5 1</sup> は独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式および置換複素環式からなる群より選択され、R <sup>5 0</sup> と R <sup>5 1</sup> は必要に応じて、これらが結合している窒素と一緒に結合されて複素環式または置換複素環式の基を形成しており、ここで、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式および置換複素環式は本明細書に定義したとおりである。

10

【0043】

「アミノチオカルボニル」は基 - C ( S ) N R <sup>5 0</sup> R <sup>5 1</sup> をいい、ここで、R <sup>5 0</sup> および R <sup>5 1</sup> は独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式および置換複素環式からなる群より選択され、R <sup>5 0</sup> と R <sup>5 1</sup> は必要に応じて、これらが結合している窒素と一緒に結合されて複素環式または置換複素環式の基を形成しており、ここで、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式および置換複素環式は本明細書に定義したとおりである。

20

【0044】

「アミノカルボニルアミノ」は基 - N R <sup>4 7</sup> C ( O ) N R <sup>5 0</sup> R <sup>5 1</sup> をいい、ここで、R <sup>4 7</sup> は水素またはアルキルであり、R <sup>5 0</sup> および R <sup>5 1</sup> は独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式および置換複素環式からなる群より選択され、R <sup>5 0</sup> と R <sup>5 1</sup> は必要に応じて、これらが結合している窒素と一緒に結合されて複素環式または置換複素環式の基を形成しており、ここで、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式および置換複素環式は本明細書に定義したとおりである。

30

【0045】

「アミノチオカルボニルアミノ」は基 - N R <sup>4 7</sup> C ( S ) N R <sup>5 0</sup> R <sup>5 1</sup> をいい、ここで、R <sup>4 7</sup> は水素またはアルキルであり、R <sup>5 0</sup> および R <sup>5 1</sup> は独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式および置換複素環式からなる群より選択され、R <sup>5 0</sup> と R <sup>5 1</sup> は必要に応じて、これらが結合している窒素と一緒に結合されて複素環式または置換複素環式の基を形成しており、ここで、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式および置換複素環式は本明細書に定義したとおりである。

40

【0046】

「アミノカルボニルオキシ」は基 - O - C ( O ) N R <sup>5 0</sup> R <sup>5 1</sup> をいい、ここで、R <sup>5 0</sup> および R <sup>5 1</sup> は独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニ

50

ル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式および置換複素環式からなる群より選択され、 $R^{50}$ と $R^{51}$ は必要に応じて、これらが結合している窒素と一緒に結合されて複素環式または置換複素環式の基を形成しており、ここで、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式および置換複素環式は本明細書に定義したとおりである。

#### 【0047】

「アミノスルホニル」は基 -  $SO_2NR^{50}R^{51}$  をいい、ここで、 $R^{50}$  および  $R^{51}$  は独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式および置換複素環式からなる群より選択され、 $R^{50}$ と $R^{51}$ は必要に応じて、これらが結合している窒素と一緒に結合されて複素環式または置換複素環式の基を形成しており、ここで、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式および置換複素環式は本明細書に定義したとおりである。

#### 【0048】

「アミノスルホニルオキシ」は基 -  $O-SO_2NR^{50}R^{51}$  をいい、ここで、 $R^{50}$  および  $R^{51}$  は独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式および置換複素環式からなる群より選択され、 $R^{50}$ と $R^{51}$ は必要に応じて、これらが結合している窒素と一緒に結合されて複素環式または置換複素環式の基を形成しており、ここで、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式および置換複素環式は本明細書に定義したとおりである。

#### 【0049】

「アミノスルホニルアミノ」は基 -  $NR^{47}SO_2NR^{50}R^{51}$  をいい、ここで、 $R^{47}$  は水素またはアルキルであり、 $R^{50}$  および  $R^{51}$  は独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式および置換複素環式からなる群より選択され、 $R^{50}$ と $R^{51}$ は必要に応じて、これらが結合している窒素と一緒に結合されて複素環式または置換複素環式の基を形成しており、ここで、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式および置換複素環式は本明細書に定義したとおりである。

#### 【0050】

「アミジノ」は基 -  $C(=NR^{52})NR^{50}R^{51}$  をいい、ここで、 $R^{50}$ 、 $R^{51}$  および  $R^{52}$  は独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式および置換複素環式からなる群より選択され、 $R^{50}$ と $R^{51}$ は必要に応じて、これらが結合している窒素と一緒に結合されて複素環式または置換複素環式の基を形成しており、ここで、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキ

10

20

30

40

50

ニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式および置換複素環式は本明細書に定義したとおりである。

【 0 0 5 1 】

「アリール」または「Ar」は、単独の環（例えば、フェニル）または多重縮合環（例えば、ナフチルもしくはアントリル）を有する 6 ~ 14 個の炭素原子の一価の炭素環式の芳香族基をいい、該縮合環は芳香族であってもそうでなくてもよい（例えば、2 - ベンゾオキサゾリノン、2H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 3 (4H) - オン - 7 - イルなど）が、ただし、結合点は芳香族炭素原子に存在するものとする。好ましいアリール基としてはフェニルおよびナフチルが挙げられる。

10

【 0 0 5 2 】

「置換アリール」は、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、アリールチオ、置換アリールチオ、カルボキシル、カルボキシルエステル、（カルボキシルエステル）アミノ、（カルボキシルエステル）オキシ、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、シクロアルキルチオ、置換シクロアルキルチオ、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、シクロアルケニルオキシ、置換シクロアルケニルオキシ、シクロアルケニルチオ、置換シクロアルケニルチオ、グアニジノ、置換グアニジノ、ハロ、ヒドロキシ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールチオ、置換ヘテロアリールチオ、複素環式、置換複素環式、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルチオ、置換ヘテロシクリルチオ、ニトロ、SO<sub>3</sub>H、置換スルホニル、置換スルホニルオキシ、チオアシル、チオール、アルキルチオ、および置換アルキルチオ（ここで、前記置換基は本明細書に定義したとおりである）からなる群より選択される 1 ~ 5 個、好ましくは 1 ~ 3 個、またはより好ましくは 1 ~ 2 個の置換基で置換されているアリール基をいう。

20

【 0 0 5 3 】

「アリールオキシ」は基 - O - アリールをいい、ここでアリールは本明細書に定義したとおりであり、例としてフェノキシおよびナフトキシが挙げられる。

30

【 0 0 5 4 】

「置換アリールオキシ」は基 - O - （置換アリール）をいい、ここで、置換アリールは本明細書に定義したとおりである。

【 0 0 5 5 】

「アリールチオ」は基 - S - アリールをいい、ここで、アリールは本明細書に定義したとおりである。

【 0 0 5 6 】

「置換アリールチオ」は基 - S - （置換アリール）をいい、ここで、置換アリールは本明細書に定義したとおりである。

40

【 0 0 5 7 】

「カルボニル」は二価の基 - C (O) - をいい、これは - C (=O) - と等価である。

【 0 0 5 8 】

「カルボキシル」または「カルボキシ」は - COOH またはその塩をいう。

【 0 0 5 9 】

「カルボキシルエステル」または「カルボキシエステル」は基 - C (O) O - アルキル、- C (O) O - 置換アルキル、- C (O) O - アルケニル、- C (O) O - 置換アルケニル、- C (O) O - アルキニル、- C (O) O - 置換アルキニル、- C (O) O - アリール、- C (O) O - 置換アリール、- C (O) O - シクロアルキル、- C (O) O - 置

50

換シクロアルキル、 $-C(O)O$ -シクロアルケニル、 $-C(O)O$ -置換シクロアルケニル、 $-C(O)O$ -ヘテロアリール、 $-C(O)O$ -置換ヘテロアリール、 $-C(O)O$ -複素環式および $-C(O)O$ -置換複素環式をいい、ここで、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式および置換複素環式は本明細書に定義したとおりである。

【0060】

「(カルボキシエステル)アミノ」は基 $-NR^{4,7}C(O)O$ -アルキル、 $-NR^{4,7}C(O)O$ -置換アルキル、 $-NR^{4,7}C(O)O$ -アルケニル、 $-NR^{4,7}C(O)O$ -置換アルケニル、 $-NR^{4,7}C(O)O$ -アルキニル、 $-NR^{4,7}C(O)O$ -置換アルキニル、 $-NR^{4,7}C(O)O$ -アリール、 $-NR^{4,7}C(O)O$ -置換アリール、 $-NR^{4,7}C(O)O$ -シクロアルキル、 $-NR^{4,7}C(O)O$ -置換シクロアルキル、 $-NR^{4,7}C(O)O$ -シクロアルケニル、 $-NR^{4,7}C(O)O$ -置換シクロアルケニル、 $-NR^{4,7}C(O)O$ -ヘテロアリール、 $-NR^{4,7}C(O)O$ -置換ヘテロアリール、 $-NR^{4,7}C(O)O$ -複素環式および $-NR^{4,7}C(O)O$ -置換複素環式をいい、ここで、 $R^{4,7}$ はアルキルまたは水素であり、ここで、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式および置換複素環式は本明細書に定義したとおりである。

【0061】

「(カルボキシエステル)オキシ」は基 $-O-C(O)O$ -アルキル、 $-O-C(O)O$ -置換アルキル、 $-O-C(O)O$ -アルケニル、 $-O-C(O)O$ -置換アルケニル、 $-O-C(O)O$ -アルキニル、 $-O-C(O)O$ -置換アルキニル、 $-O-C(O)O$ -アリール、 $-O-C(O)O$ -置換アリール、 $-O-C(O)O$ -シクロアルキル、 $-O-C(O)O$ -置換シクロアルキル、 $-O-C(O)O$ -シクロアルケニル、 $-O-C(O)O$ -置換シクロアルケニル、 $-O-C(O)O$ -ヘテロアリール、 $-O-C(O)O$ -置換ヘテロアリール、 $-O-C(O)O$ -複素環式および $-O-C(O)O$ -置換複素環式をいい、ここで、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式および置換複素環式は本明細書に定義したとおりである。

【0062】

「組成物」は、本明細書で用いる場合、本明細書に開示した化合物などの活性作用物質および不活性または活性なキャリアを意図する。キャリアは、限定されないが、固形、例えば、ビーズもしくは樹脂、または液状、例えば、リン酸緩衝生理食塩水であり得る。

【0063】

「併用」での投与または処置は、2種類の剤をこれらの薬理学的効果が同時に現れるように投与することをいう。併用は、同時または実質的に同時の投与を必要とするものではないが、併用にはかかる投与も包含され得る。

【0064】

「シアノ」は基 $-CN$ をいう。

【0065】

「シクロアルキル」は、単環式または多環式の環(例えば、縮合、橋状およびスピロ環系)を有する3~10個の炭素原子の環状アルキル基をいう。縮合環はアリール環であってもよいが、ただし、非アリール部分が分子の残部に結合されているものとする。好適なシクロアルキル基の例としては、例えば、アダマンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロオクチルが挙げられる。

【0066】



「シクロアルケニル」は、単環式または多環式の環を有し、少なくとも一つの  $>C=C<$  環内不飽和、好ましくは 1 ~ 2 個の  $>C=C<$  環内不飽和部位を有する 3 ~ 10 個の炭素原子の非芳香族環状アルキル基をいう。

【0067】

「置換シクロアルキル」および「置換シクロアルケニル」は、オキソ、チオキソ、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、アリールチオ、置換アリールチオ、カルボキシル、カルボキシルエステル、（カルボキシルエステル）アミノ、（カルボキシルエステル）オキシ、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、シクロアルキルチオ、置換シクロアルキルチオ、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、シクロアルケニルオキシ、置換シクロアルケニルオキシ、シクロアルケニルチオ、置換シクロアルケニルチオ、グアニジノ、置換グアニジノ、ハロ、ヒドロキシ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールチオ、置換ヘテロアリールチオ、複素環式、置換複素環式、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルチオ、置換ヘテロシクリルチオ、ニトロ、 $SO_3H$ 、置換スルホニル、置換スルホニルオキシ、チオアシル、チオール、アルキルチオ、および置換アルキルチオ（ここで、前記置換基は本明細書に定義したとおりである）からなる群より選択される 1 ~ 5 個、または好ましくは 1 ~ 3 個の置換基を有するシクロアルキルまたはシクロアルケニル基をいう。

【0068】

「シクロアルキルオキシ」は - O - シクロアルキルをいう。

【0069】

「置換シクロアルキルオキシ」は - O - （置換シクロアルキル）をいう。

【0070】

「シクロアルキルチオ」は - S - シクロアルキルをいう。

【0071】

「置換シクロアルキルチオ」は - S - （置換シクロアルキル）をいう。

【0072】

「シクロアルケニルオキシ」は - O - シクロアルケニルをいう。

【0073】

「置換シクロアルケニルオキシ」は - O - （置換シクロアルケニル）をいう。

【0074】

「シクロアルケニルチオ」は - S - シクロアルケニルをいう。

【0075】

「置換シクロアルケニルチオ」は - S - （置換シクロアルケニル）をいう。

【0076】

「グアニジノ」は基 -  $NHC(=NH)NH_2$  をいう。

【0077】

「置換グアニジノ」は -  $NR^{53}C(=NR^{53})N(R^{53})_2$  をいい、ここで、各  $R^{53}$  は独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、複素環式および置換複素環式からなる群より選択され、共通のグアニジノ窒素原子に結合している二つの  $R^{53}$  基は、必要に応じて、これらが結合している窒素と一緒に結合されて複素環式または置換複素環式の基を形成しているが、ただし、少なくとも一つの  $R^{53}$  は水素でないものとし、前記置換基は本明細書に定義したとおりである。

【0078】

10

20

30

40

50

「ハロ」または「ハロゲン」はフルオロ、クロロ、ブロモおよびヨードをいう。

【0079】

「ヒドロキシ」または「ヒドロキシル」は基 - OH をいう。

【0080】

「ヘテロアリール」は、環内において 1 ~ 10 個の炭素原子ならびに酸素、窒素および硫黄からなる群より選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子の芳香族基をいう。かかるヘテロアリール基は単独の環（例えば、ピリジニルもしくはフリル）を有するものであってもよく、多重縮合環（例えば、インドリジニルもしくはベンゾチエニル）を有するものであってもよく、ここで、該縮合環は芳香族であってもそうでなくてもよい、および/またはヘテロ原子を含むものであってもよいが、ただし、結合点は芳香族ヘテロアリール基の原子によるものであるものとする。1つの実施形態において、該ヘテロアリール基の窒素および/または硫黄環内原子（1個または複数）が、N - オキシド（N - O）、スルフィニルまたはスルホニル部分がもたらされるように必要に応じて酸化されている。非限定的な例としては、ピリジニル、ピロリル、インドリル、チオフェニル、オキサゾリル、チアゾリル、およびフラニルが挙げられる。

10

【0081】

「置換ヘテロアリール」は、置換アリールについて定義したものと同一置換基の群からなる群より選択される 1 ~ 5 個、好ましくは 1 ~ 3 個、またはより好ましくは 1 ~ 2 個の置換基で置換されているヘテロアリール基をいう。

【0082】

「ヘテロアリールオキシ」は - O - ヘテロアリールをいう。

20

【0083】

「置換ヘテロアリールオキシ」は基 - O - （置換ヘテロアリール）をいう。

【0084】

「ヘテロアリールチオ」は基 - S - ヘテロアリールをいう。

【0085】

「置換ヘテロアリールチオ」は基 - S - （置換ヘテロアリール）をいう。

【0086】

「複素環」または「複素環式」または「ヘテロシクロアルキル」または「ヘテロシクリル」は、1 ~ 10 個の環炭素原子ならびに窒素、硫黄または酸素からなる群より選択される 1 ~ 4 個の環ヘテロ原子を有する飽和または部分飽和であるが芳香族ではない基をいう。複素環は、単独の環または多重縮合環、例えば、縮合 橋状およびスピロ環系を包含している。縮合環系において、環の一つまたは複数がシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり得るが、ただし、結合点は非芳香族環によるものであるものとする。1つの実施形態において、該複素環式基の窒素および/または硫黄原子（1個または複数）は、N - オキシド、スルフィニルまたはスルホニル部分がもたらされるように必要に応じて酸化されている。

30

【0087】

「置換複素環式」または「置換ヘテロシクロアルキル」または「置換ヘテロシクリル」は、置換シクロアルキルについて定義したものと同一置換基のうちの 1 ~ 5 個、または好ましくは 1 ~ 3 個で置換されたヘテロシクリル基をいう。

40

【0088】

「ヘテロシクリルオキシ」は基 - O - ヘテロシクリル（heterocycl）をいう。

【0089】

「置換ヘテロシクリルオキシ」は基 - O - （置換ヘテロシクリル（heterocycl））をいう。

【0090】

「ヘテロシクリルチオ」は基 - S - ヘテロシクリル（heterocycl）をいう。

50

## 【 0 0 9 1 】

「置換ヘテロシクリルチオ」は基 - S - (置換ヘテロシクリル(c y c y l))をいう。

## 【 0 0 9 2 】

複素環およびヘテロアリーの例としては、限定されないが、アゼチジン、ピロール、フラン、チオフェン、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドリジン、イソインドール、インドール、ジヒドロインドール、インダゾール、プリン、キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチルピリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、プテリジン、カルバゾール、カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナントロリン、イソチアゾール、フェナジン、イソオキサゾール、フェノキサジン、フェノチアジン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピペリジン、ピペラジン、インドリン、フタルイミド、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン、4, 5, 6, 7 - テトラヒドロベンゾ[ b ]チオフェン、チアゾール、チアゾリジン、チオフェン、ベンゾ[ b ]チオフェン、モルホリニル、チオモルホリニル(チアモルホリニルとも称される)、1, 1 - ジオキソチオモルホリニル、ピペリジニル、ピロリジン、およびテトラヒドロフラニルが挙げられる。

10

## 【 0 0 9 3 】

「ニトロ」は基 - NO<sub>2</sub> をいう。

## 【 0 0 9 4 】

「オキソ」は原子(=O)をいう。

20

## 【 0 0 9 5 】

フェニレンは二価のアリール環であって、その環が6個の炭素原子を含むものをいう。

## 【 0 0 9 6 】

置換フェニレンは、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、アリールチオ、置換アリールチオ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、シクロアルキルチオ、置換シクロアルキルチオ、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、シクロアルケニルオキシ、置換シクロアルケニルオキシ、シクロアルケニルチオ、置換シクロアルケニルチオ、グアニジノ、置換グアニジノ、ハロ、ヒドロキシ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールチオ、置換ヘテロアリールチオ、複素環式、置換複素環式、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルチオ、置換ヘテロシクリルチオ、ニトロ、SO<sub>3</sub>H、置換スルホニル、置換スルホニルオキシ、チオアシル、チオール、アルキルチオおよび置換アルキルチオ(ここで、前記置換基は本明細書に定義したとおりである)からなる群より選択される1~4個、好ましくは1~3個、またはより好ましくは1~2個の置換基で置換されたフェニレンをいう。

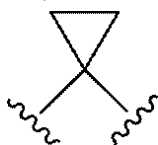
30

40

## 【 0 0 9 7 】

「スピロシクロアルキル」および「スピロ環系」は、下記の構造

## 【 化 6 】



に例示するようなスピロ単位(環の唯一の共通構成員である単一の原子によって形成され

50

た単位)を有するシクロアルキル環またはヘテロシクロアルキル環を有する3～10個の炭素原子の二価の環式基をいう。

【0098】

「スルホニル」は二価の基 - S(O)<sub>2</sub> - をいう。

【0099】

「置換スルホニル」は、基 - SO<sub>2</sub> - アルキル、- SO<sub>2</sub> - 置換アルキル、- SO<sub>2</sub> - アルケニル、- SO<sub>2</sub> - 置換アルケニル、- SO<sub>2</sub> - シクロアルキル、- SO<sub>2</sub> - 置換シクロアルキル、- SO<sub>2</sub> - シクロアルケニル、- SO<sub>2</sub> - 置換シクロアルケニル、- SO<sub>2</sub> - アリール、- SO<sub>2</sub> - 置換アリール、- SO<sub>2</sub> - ヘテロアリール、- SO<sub>2</sub> - 置換ヘテロアリール、- SO<sub>2</sub> - 複素環式、- SO<sub>2</sub> - 置換複素環式をいい、ここで、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式および置換複素環式は本明細書に定義したとおりである。置換スルホニルとしては、メチル - SO<sub>2</sub> - 、フェニル - SO<sub>2</sub> - および4 - メチルフェニル - SO<sub>2</sub> - などの基が挙げられる。

10

【0100】

「置換スルホニルオキシ」は、基 - OSO<sub>2</sub> - アルキル、- OSO<sub>2</sub> - 置換アルキル、- OSO<sub>2</sub> - アルケニル、- OSO<sub>2</sub> - 置換アルケニル、- OSO<sub>2</sub> - シクロアルキル、- OSO<sub>2</sub> - 置換シクロアルキル、- OSO<sub>2</sub> - シクロアルケニル、- OSO<sub>2</sub> - 置換シクロアルケニル、- OSO<sub>2</sub> - アリール、- OSO<sub>2</sub> - 置換アリール、- OSO<sub>2</sub> - ヘテロアリール、- OSO<sub>2</sub> - 置換ヘテロアリール、- OSO<sub>2</sub> - 複素環式、- OSO<sub>2</sub> - 置換複素環式をいい、ここで、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式および置換複素環式は本明細書に定義したとおりである。

20

【0101】

「チオアシル」は、基 H - C(S) - 、アルキル - C(S) - 、置換アルキル - C(S) - 、アルケニル - C(S) - 、置換アルケニル - C(S) - 、アルキニル - C(S) - 、置換アルキニル - C(S) - 、シクロアルキル - C(S) - 、置換シクロアルキル - C(S) - 、シクロアルケニル - C(S) - 、置換シクロアルケニル - C(S) - 、アリール - C(S) - 、置換アリール - C(S) - 、ヘテロアリール - C(S) - 、置換ヘテロアリール - C(S) - 、複素環式 - C(S) - および置換複素環式 - C(S) - をいい、ここで、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式および置換複素環式は本明細書に定義したとおりである。

30

【0102】

「チオール」は基 - SH をいう。

【0103】

「チオカルボニル」は二価の基 - C(S) - をいい、これは - C(=S) - と等価である。

40

【0104】

「チオキソ」は原子 (=S) をいう。

【0105】

「アルキルチオ」は基 - S - アルキルをいい、ここで、アルキルは本明細書に定義したとおりである。

【0106】

「置換アルキルチオ」は基 - S - (置換アルキル) をいい、ここで、置換アルキルは本明細書に定義したとおりである。

【0107】

50

「必要に応じて置換された」とは、ある基が該基および該基の置換された形態から選択されることをいう。置換された基は本明細書に定義したものである。1つの実施形態において、置換基 ( s u b t i t u e n t s ) は、 $C_1 \sim C_{10}$  または  $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール、 $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル、 $C_2 \sim C_{10}$  ヘテロシクリル、 $C_1 \sim C_{10}$  ヘテロアリール、ハロ、ニトロ、シアノ、 $-CO_2H$  またはその  $C_1 \sim C_6$  アルキルエステルから選択される。

#### 【0108】

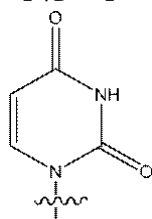
「互変異性体」は、化合物のプロトンの位置が異なる択一的な形態、例えば、エノール - ケトおよびイミン - エナミン互変異性体、または環内 - NH - 部分と環内 = N - 部分の両方に結合している環内原子を含有しているヘテロアリール基、例えば、ピラゾール、イミダゾール、ベンゾイミダゾール、トリアゾールおよびテトラゾールの互変異性形態をいう。

10

#### 【0109】

「ウラシル」は、本明細書中でいわれる場合、式：

#### 【化7】



20

を有する。

#### 【0110】

「ウラシルアイソスター」はウラシルのアイソスターをいい、そしてウラシルもハロウラシルも含まない。ハロウラシル (例えば、5 - フルオロウラシルまたは他のハロゲンを含むウラシル) は、当業者に周知である。かかる部分は、ウラシルの水素結合受容体 - 供与体 - 受容体特性の一部または全部をもたらす、必要に応じて、ウラシルの他の構造的特徴をもたらすものである。当業者には、本明細書において提供するかかるウラシルアイソスターの非限定的な例を読むことにより、この用語の意味がさらに認識されよう。

30

#### 【0111】

本明細書で用いる場合、立体化学的に純粋なという用語は、化合物が80重量%もしくは80重量%超の指示立体異性体および20重量%もしくは20重量%未満の他の立体異性体を有することを表す。さらなる1つの実施形態において、式 ( I )、( II ) または ( III ) の化合物は、90重量%もしくは90重量%超の記載の立体異性体および10重量%もしくは10重量%未満の他の立体異性体を有するものである。またさらなる1つの実施形態において、式 ( I )、( II ) または ( III ) の化合物は95重量%もしくは95重量%超の記載の立体異性体および5重量%もしくは5重量%未満の他の立体異性体を有するものである。なおさらなる1つの実施形態において、式 ( I )、( II ) または ( III ) の化合物は、97重量%もしくは97重量%超の記載の立体異性体および3重量%もしくは3重量%未満の他の立体異性体を有するものである。

40

#### 【0112】

「薬学的に受容可能な塩」は、化合物の塩であって、薬学的な使用に適しており、当該分野において周知であるさまざまな有機対イオンおよび無機対イオンから誘導される塩をいい、化合物が酸性官能部を含むものである場合、ほんの例として、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウムおよびテトラアルキルアンモニウム；分子が塩基性官能部を含むものである場合、有機酸または無機酸の塩、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、酒石酸塩、メシル酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩およびシュウ酸塩が挙げられる。( Stahl および Wermuth 編, 「Handbook of Pharmaceutically Acceptable Salts」, (2002), Verlag

50

Helvetica Chimica Acta, Zurich, Switzerland 参照) (薬学的な塩、その選択、調製および使用の論考について)。

【0113】

一般的に、薬学的に受容可能な塩は、親化合物の所望の薬理学的活性の実質的に一つまたは複数を保持しており、インビボ投与に適した塩である。薬学的に受容可能な塩としては、無機酸または有機酸と形成される酸付加塩が挙げられる。薬学的に受容可能な酸付加塩の形成に適した無機酸としては、例として限定されないが、ハロゲン化水素酸 (hydrohalide acids) (例えば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸など)、硫酸、硝酸、リン酸などが挙げられる。

【0114】

薬学的に受容可能な酸付加塩の形成に適した有機酸としては、例として限定されないが、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、ヘキサン酸、シクロペンタンプロピオン酸、グリコール酸、シュウ酸、ピルビン酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、パルミチン酸、安息香酸、3-(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、アルキルスルホン酸 (例えば、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、1,2-エタン-ジスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸など)、アリースルホン酸 (例えば、ベンゼンスルホン酸、4-クロロベンゼンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、4-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸など)、グルタミン酸、ヒドロキシナフトエ酸、サリチル酸、ステアリン酸、ムコン酸などが挙げられる。

【0115】

また、薬学的に受容可能な塩としては、親化合物に存在している酸性プロトンが、金属イオン (例えば、アルカリ金属イオン、アルカリ土類金属イオン、もしくはアルミニウムイオン) またはアンモニウムイオン (例えば、有機塩基、例えば、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、モルホリン、ピペリジン、ジメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミンおよびアンモニアから誘導されるアンモニウムイオン) のいずれかによって置き換えられた場合に形成される塩も挙げられる。

【0116】

化合物の溶媒和物とは、1分子未満、1分子、または1分子より多くの溶媒を、その結晶格子の内側に含んで結晶化している、化合物の固体形態である。溶媒和物 (例えば、薬学的に受容可能な溶媒和物) を作製するために使用され得る溶媒のほんの数個の例としては、一般には、水、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub> アルコール (例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール、ブタノールであり、必要に応じて置換され得る) が挙げられ、テトラヒドロフラン、アセトン、エチレングリコール、プロピレングリコール、酢酸、ギ酸、およびこれらの溶媒の混合物が挙げられるが、これらに限定されない。薬学的に受容可能な溶媒和物を作製する補助になり得る他のこのような生体適合性溶媒は、当該分野において周知である。さらに、種々の有機酸および無機酸、ならびに有機塩基および無機塩基が、所望の溶媒和物を作製するために、添加され得る。このような酸および塩基は、当該分野において公知である。この溶媒が水である場合、その溶媒和物は、水和物と称され得る。いくつかの実施形態において、1分子の化合物は、0.1分子~5分子の溶媒 (例えば、0.5分子の溶媒 (半溶媒和物、例えば半水和物)、1分子の溶媒 (一溶媒和物、例えば一水和物) および2分子の溶媒 (二溶媒和物、例えば二水和物) ) と、溶媒和物を形成し得る。

【0117】

「有効量」は、有益な結果または所望の結果がもたらされるのに十分な量である。有効量は、1回もしくは複数回の投与、適用または投薬で投与され得る。かかる送達は、いくつかの可変量、例えば、個々の投薬単位が使用されるべき期間、治療剤のバイオアベイラビリティ、投与経路などに依存する。しかしながら、任意の特定の被検体に対する本明細書に開示した治療剤の具体的な用量レベルは、さまざまな要素、例えば、使用される具体的な化合物の活性、化合物のバイオアベイラビリティ、投与経路、動物の年齢ならびにその動物の体重、一般健康状態、性別、食事、投与期間、排出速度、薬物併用、ならびに処

10

20

30

40

50

置対象の具体的な障害の重症度および投与形態に依存することは理解されよう。一般に、インビボで有効であることがわかっている濃度に相応する血清レベルを得るのに有効な量の化合物を投与することが所望される。このような考慮事項ならびに有効な製剤および投与手順は当該分野において周知であり、標準的な教本に記載されている。この定義に整合して本明細書で用いる場合、用語「治療有効量」は、特定の障害もしくは疾患が処置されるのに十分な量、あるいはまたdUTPアーゼの阻害などの薬理的応答が得られるのに十分な量である。

#### 【0118】

本明細書で用いる場合、患者の疾患を「処置すること」または「処置」とは、(1)疾患の素因を有するか、もしくは疾患の症状がまだ現れていない動物において、該症状もしくは疾患が起こるのを妨げること；(2)疾患を抑止すること、もしくはその発症を停止させること；または(3)疾患もしくは疾患の症状を改善すること、もしくはその消退を引き起こすことをいう。当該分野において理解されているように、「処置」は、有益な結果または所望の結果、例えば臨床結果を得るためのアプローチである。本技術の解釈上、有益な成果または所望の成果としては、限定されないが、一つまたは複数の症状の緩和または改善、病状（疾患を含む）の程度の縮小、病状（疾患を含む）の安定化（すなわち、悪化していない）状態、病状（疾患を含む）、進行の遅延または遅滞、病状（疾患を含む）、状態の改善または待期、および寛解（一部であれ完全であれ）の一つまたは複数（検出可能であれ検出不可能であれ）が挙げられ得る。

#### 【0119】

「dUTPアーゼ」は、以下のもの（同義であるとみなす）、「デオキシウリジン三リン酸ヌクレオチドヒドロラーゼ」、「デオキシウリジン三リン酸ピロホスファターゼ」、「dUTPヌクレオチドヒドロラーゼ」、「dUTPピロホスファターゼ」、および他のdUTPアーゼ酵素に対する等価な命名のいずれかを意味する。1つの局面において、dUTPアーゼはDUT-NおよびDUT-Mを意図する。他の局面において、これはDUT-Nだけ、あるいはまたDUT-Mだけである。dUTPアーゼのアミノ酸配列およびコード配列は当該分野において公知であり、米国特許第5,962,246号に開示されている。該酵素の発現方法および発現レベルのスクリーニング方法は米国特許第5,962,246号およびLadnerら（米国特許出願公開公報第2011/0212467A1号）に開示されている。

#### 【0120】

「DUT-N」はdUTPアーゼの核内形態を意味する。

#### 【0121】

「DUT-M」はdUTPアーゼのミトコンドリア内または細胞質内形態を意味する。

#### 【0122】

「dUTPアーゼ指向型療法」は、dUTPアーゼ経路を標的化する治療剤を意図し、例えば、がんの場合、例えば、TS指向型治療薬およびフルオロピリミジン（5-FUなど）、ペメトレキセド（Alimta（登録商標））、カペシタビン（Xeloda（登録商標））、S-1および抗葉酸薬（メトトレキサートなど）ならびにその化学的等価体を意図する。非限定的な例としては5-フルオロ（fluro）ウラシル（5-FU）、TS指向型療法および5-FU系補助療法が挙げられる。併用療法としては、ヌクレオチドプールを改変する、および/またはdUTPアーゼ阻害剤に対して免疫細胞もしくはウイルスを増感させる、当業者に周知である任意の介入が挙げられ得る。関節リウマチのためには、例えば、組合せは、ジヒドロ葉酸レダクターゼ（DHFR）阻害剤、例えばメトトレキサートとの組合せであり得る。

#### 【0123】

5-フルオロウラシル（5-FU）は、ピリミジン系代謝拮抗物質と称される治療薬物のファミリーに属する。これはピリミジン類似体であり、異なる細胞傷害性代謝産物に変換され、次いで、該代謝産物がDNAおよびRNAに組み込まれ、それにより細胞周期の停止およびアポトーシスが誘導される。化学的等価体は、DNA複製の破壊をもたらすピ

10

20

30

40

50

リミジン類似体である。化学的等価体は細胞周期の進行をS期で阻止し、細胞周期の破壊およびその後にはアポトーシスをもたらすものである。5-FUの等価体としては、そのプロドラッグ、類似体および誘導体、例えば、5'-デオキシ-5-フルオロウリジン(ドキシフルオロウリジン(doxifluoridine))、1-テトラヒドロフルニル-5-フルオロウラシル(フトラフル)、カペシタビン(Xeloda(登録商標))、S-1(MBMS-247616, テガフルと2種類のモジュレータ、5-クロロ-2,4-ジヒドロキシピリジンおよびオキソン酸カリウムとからなる)、ラルチトレキセド(ralitrexed)(トムデックス)、ノラトレキセド(Thymitaq, AG337)、LY231514およびZD9331(例えば、Papamichal(1999) The Oncologist 4: 478-487に記載のような)が挙げられる。

10

#### 【0124】

「5-FU系補助療法」は、5-FU単独あるいは5-FUと他の処置との組合せをいい、該処置としては、限定されないが、放射線、メチル-CCNU、ロイコボリン、オキサリプラチン、イリノテシン(irinotecin)、マイトマイシン、シタラビン、レバミゾールが挙げられる。具体的な処置の補助レジメンは、FOLFOX、FOLFOX4、FOLFIRI、MOF(セムスチン(メチル-CCNU)、ビンクリスチン(vincristine)(Oncovin(登録商標))および5-FU)として当該分野において公知である。このような治療薬の概説については、BeavenおよびGoldberg(2006) Oncology 20(5): 461-470を参照のこと。かかるものの一例は有効量の5-FUとロイコボリンである。他の化学療法剤、例えば、オキサリプラチンまたはイリノテカンを添加してもよい。

20

#### 【0125】

カペシタビンは、三つの酵素的工程ならびに二つの中間代謝産物5'-デオキシ-5-フルオロシチジン(5'-DFCR)および5'-デオキシ-5-フルオロウリジン(5'-DFUR)の経路後に腫瘍特異的酵素PyroPアーゼによって、その活性な形態に変換される(5-FU)のプロドラッグである。カペシタビンは、Rocheにより商標名Xeloda(登録商標)で市販されている。

#### 【0126】

ロイコボリン(フォリン酸)はがん治療に使用される補助薬である。これは、化学療法剤の有効性を改善するために5-FUと相乗的併用で使用される。理論に拘束されないが、ロイコボリンの添加により、チミジル酸シンターゼが阻害されることによって5-FUの有効性が増強されると考えられる。これは解毒薬として、正常細胞を高用量の抗がん薬メトトレキサートから保護するため、ならびにフルオロウラシル(5-FU)およびテガフル-ウラシルの抗腫瘍効果を増大させるために使用されている。また、これは、シトロバラム因子およびウェルコボリンとしても公知である。この化合物は、L-グルタミン酸N[4[[ (2-アミノ-5-ホルミル1,4,5,6,7,8ヘキサヒドロ4オキソ6-プテリジニル)メチル]アミノ]ベンゾイル], カルシウム塩(1:1)という化学表示を有する。

30

#### 【0127】

「オキサリプラチン」(エロキサチン)は、シスプラチンおよびカルボプラチンと同じファミリーの白金系化学療法薬物である。これは、典型的にはフルオロウラシルおよびロイコボリンと併用して、FOLFOXとして知られる組合せ物で結腸直腸がんの処置のために投与される。シスプラチンと比較すると、抗腫瘍活性の改善のために二つのアミン基がシクロヘキシルジアミンで置き換えられている。塩素配位子は、水溶性を改善するために、シュウ酸から誘導されるオキサラト二座配位子で置き換えられている。オキサリプラチンの等価物は当該分野において公知であり、限定されないが、シスプラチン、カルボプラチン、アロプラチン、ロバプラチン、ネダプラチンおよびJM-216が挙げられる(McKeageら(1997) J. Clin. Oncol. 201: 1232-1237および一般的には、Series Basic and Clinical Oncol

40

50



ogy, Angioliniら編, 2004のChemotherapy for Gynecological Neoplasm, Curr. Therapy and Novel Approaches参照)。

【0128】

「FOLFOX」は、がんを処置するために使用される併用療法の型の一つの略号である。この治療薬は、5-FU、オキサリプラチンおよびロイコボリンを含むものである。「FOLFIRI」は、がんを処置するために使用される併用療法の型の一つの略号であり、5-FU、ロイコボリンおよびイリノテカンを含む、あるいはまた本質的にこれらからなる、またさらにはこれらからなるものである。これらの処置薬に関する情報は、米国立がん研究所のウェブサイト、cancer.gov（最終アクセス時は2008年1月16日）において入手可能である。

10

【0129】

イリノテカン(CPT-11)はカンプトサールの商標名で販売されている。これはアルカロイドカンプトテシンの半合成類似体であり、加水分解によってSN-38に活性化され、トポイソメラーゼIを標的化する。化学的等価体は、トポイソメラーゼIとDNAの相互作用を阻害して触媒活性なトポイソメラーゼI-DNA複合体を形成するものである。化学的等価体は細胞周期の進行をG2-M期で阻止し、細胞増殖の破壊をもたらす。

【0130】

用語「補助」療法は、手術による腫瘍の除去後の患者への治療または化学療法レジメンの施与をいう。補助療法は、典型的にはがん再発の可能性を最小限にするため、または予防するために施される。あるいはまた、「新補助」療法は、典型的には、外科処置の前に該処置の際に取り除く組織の程度を最小限にするために腫瘍の縮小を試みた手術前の治療または化学療法レジメンの施与をいう。

20

【0131】

語句「第一選択」または「第二選択」または「第三選択」などは、患者が受ける処置の順序をいう。第一選択療法レジメンは最初に施される処置であり、一方、第二選択または第三選択療法は、それぞれ、第一選択療法の後または第二選択療法の後に施される。米国立がん研究所では、第一選択療法を「疾患または病状に対する最初の処置と定義している。がんを有する患者では、一次処置は手術、化学療法、放射線療法、これらの治療の組合せであり得る。また、第一選択療法は当業者により一次治療および一次処置と称される」。米国立がん研究所のウェブサイトwww.cancer.gov（最終訪問時は2008年5月1日）を参照のこと。典型的には、患者は第一選択療法に対してプラスの臨床応答または準臨床的応答を示さなかったか、または第一選択療法を中止したため、患者にはその後、化学療法レジメンが施される。

30

【0132】

本明細書で用いる場合、用語「抗葉酸薬」は、葉酸の機能を障害する薬物または生物製剤、例えば、代謝産物の使用を阻害する代謝拮抗剤、すなわち、通常の代謝の一部である別の化学物質を意図する。がんの処置では、代謝拮抗物質はDNAの生成を妨害し、従って、腫瘍の細胞分裂および増殖を妨害する。このような剤の非限定的な例は、ジヒドロ葉酸レダクターゼ阻害剤、例えば、メトトレキサート、アミノプテリン、およびペメトレキセド；チミジル酸シンターゼ阻害剤、例えば、ラルチトレキセドまたはペメトレキセド；プリン系、すなわち、アデノシンデアミナーゼ阻害剤、例えば、ペントスタチン、チオプリン、例えば、チオグアニンおよびメルカプトプリン、ハロゲン化ノリボヌクレオチドレダクターゼ阻害剤、例えば、クラドリビン、クロファラビン、フルダラビン、またはグアニン/グアノシン：チオプリン、例えば、チオグアニン；またはピリミジン系すなわち、シトシン/シチジン：低メチル化剤、例えば、アザシチジンおよびデシタビン、DNAポリメラーゼ阻害剤、例えば、シタラビン、リボヌクレオチドレダクターゼ阻害剤、例えば、ゲムシタビン、またはチミン/チミジン：チミジル酸シンターゼ阻害剤、例えば、フルオロウラシル(5-FU)である。

40

【0133】

50

1つの局面において、用語「化学的等価体」は、化学物質がその標的タンパク質、DNA、RNAまたはその断片と選択的に相互作用できる能力（この標的タンパク質の不活化、該化学物質の該DNAもしくはRNAへの組込みまたは他の適切な方法により測定される場合）を意味する。化学的等価体としては、限定されないが、同じまたは同様の生物学的活性を有する剤が包含され、限定されないが、参照化学物質と同じ標的タンパク質、DNAまたはRNAと相互作用し、そして/または不活化するその薬学的に受容可能な塩、および/もしくはその溶媒和物、または混合物が挙げられる。

#### 【0134】

用語「オリゴヌクレオチド」または「ポリヌクレオチド」またはその「一部」もしくは「セグメント」は、mRNAまたはDNA分子の同一部分または関連部分を同定または増幅するためにPCRまたは種々のハイブリダイゼーション手順において使用されるのに十分に長いポリヌクレオチド残基の伸長をいう。本発明のポリヌクレオチド組成物としてはRNA、cDNA、ゲノムDNA、合成形態および混合型ポリマー（センス鎖およびアンチセンス鎖どちらも）が挙げられ、化学的または生化学的に修飾されていてもよく、非天然または誘導体化ヌクレオチド塩基を含むものであってもよく、これらは当業者に容易に認識されよう。かかる修飾としては、例えば、天然に存在するヌクレオチドのうちの1つまたは複数の、類似体、ヌクレオチド間修飾、例えば、非電荷結合（例えば、メチルホスホネート、ホスホトリエステル、ホスホアミデート、カルバメートなど）、電荷結合（例えば、ホスホロチオエート、ホスホロジチオエートなど）、懸垂部分（例えば、ポリペプチド）、インターカレータ（例えば、アクリジン、ソラレンなど）、キレート剤、アルキル化剤、および修飾結合（例えば、アノマー核酸など）での標識、メチル化、置換が挙げられる。また、水素結合または他の化学的相互作用によって指定配列に結合するポリヌクレオチドの能力を模倣する合成分子も包含される。かかる分子は当該分野において公知であり、例えば、分子の主鎖内でリン酸結合がペプチド結合に置き換えられたものが挙げられる。

#### 【0135】

遺伝子マーカー、例えばdUTPアーゼの過剰発現を、患者を本明細書に記載の処置のために選択する根拠として使用する場合、遺伝子マーカーは処置前および/または処置中に測定され、得られた値が臨床医により、以下：（a）たぶんもしくはおそらく個体は最初に処置（単数または複数）を受けるのに適していること；（b）たぶんもしくはおそらく個体は最初に処置（単数または複数）を受けるのに適していないこと；（c）処置に対する応答性；（d）たぶんもしくはおそらく個体は処置（単数または複数）を受けることを継続するのに適していること；（e）たぶんもしくはおそらく個体は処置（単数もしくは複数）を受けることを継続するのに適していないこと；（f）投薬の調整；（g）臨床的有益性の尤度の予測；あるいは（h）毒性のいずれかの評価に使用される。当業者には十分に理解されるが、臨床場面における遺伝子マーカーの測定は、このパラメータを本明細書に記載の処置薬の投与の開始、継続、調整および/または中止の根拠として使用したという明白な表示になる。

#### 【0136】

「がん」は、医学的には悪性新生物として公知であり、無秩序な細胞増殖を伴う広一群の疾患である。がんでは、細胞が制御不能に分裂して増殖して悪性腫瘍を形成し、身体の一部に浸潤する。非限定的な例としては、結腸がん、結腸直腸がん、胃のがん、食道（esophageal）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が挙げられる。

#### 【0137】

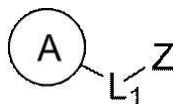
以下は、本開示の非限定的な局面である。

#### 【0138】

化合物

1つの実施形態において、式（III）：

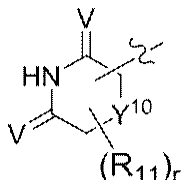
## 【化 8】



の化合物である、式 (I) の化合物が、本明細書中に提供され、

式 (III) において、A は、式：

## 【化 9】



10

のウラシルアイソスターであり、

各 V は独立して、O または S 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、1 個 ~ 3 個のヒドロキシ置換基、フルオロ置換基、クロロ置換基、およびアミノ置換基で必要に応じて置換されている、 $C_1 \sim C_6$  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、

20

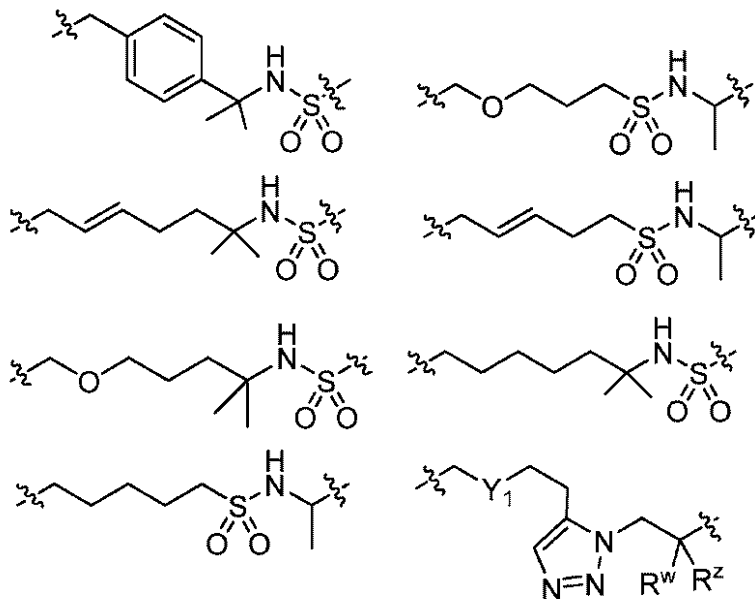
$r$  は、1、2、または 3 であり、

$Y^{10}$  は、O、S、SO、 $SO_2$ 、NH または  $NR^{15}$  であるか、あるいは  $Y^{10}$  が窒素原子であって、 $L^1$  が  $Y^{10}$  に結合しており；

$R^{15}$  は、1 個 ~ 3 個の  $C_1 \sim C_6$  アルコキシ基、ヒドロキシ基、アミノ基、およびオキソ基で必要に応じて置換されている、 $C_1 \sim C_6$  アルキルであり、

$L^1$  - は

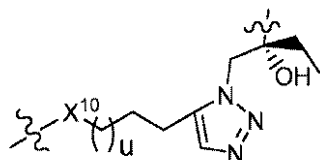
## 【化 10】



30

40

または



50

であり、

$Y^{10}$  は、 $CH_2$ 、 $O$ 、 $S$ であり、

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

$R^{20}$  は、1個～3個の $C_6 \sim C_{10}$ アリール基で必要に応じて置換されている、 $C_1 \sim C_6$ 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、そして

フェニレン環およびヘテロアリーレン環は、必要に応じて置換されており、

$Z$  は、 $R^6$ 基および $R^{60}$ 基で置換された、フェニルまたは5員もしくは6員のヘテロアリールであり、ここで $R^6$ と $R^{60}$ とは、互いに対して1, 2に位置しており、

$R^6$  は、水素、必要に応じて置換された $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、またはハロゲンであり、そして

$R^{60}$  は、 $-OR^7$ または $-NHR^7R^{70}$ であり、

$R^7$  は、必要に応じて置換された $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、必要に応じて置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル、必要に応じて置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニル、必要に応じて置換された $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、必要に応じて置換された $C_3 \sim C_{10}$ ヘテロアリール、必要に応じて置換された $C_3 \sim C_{10}$ ヘテロシクリル、または必要に応じて置換されたフェニルであり、そして

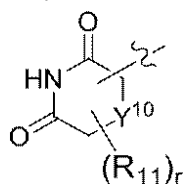
$R^{70}$  は、水素または $R^7$ である。

1つの実施形態において、各 $V$ は $O$ である。別の実施形態において、各 $V$ は $S$ である。別の実施形態において、 $X^{10}$ は $NH$ である。別の実施形態において、 $X^{10}$ は $NCOR^{20}$ である。別の実施形態において、 $X^{10}$ は $O$ である。別の実施形態において、 $X^{10}$ は $-CO-$ である。別の実施形態において、 $X^{10}$ は $-CO-NH-$ である。別の実施形態において、 $X^{10}$ は $CH_2$ である。

【0139】

別の実施形態において、このウラシルアイソスターは：

【化11】

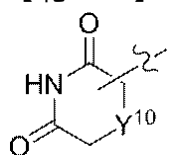


であり、ここで $Y^{10}$ は、 $O$ 、 $S$ 、 $SO$ 、 $SO_2$ 、 $NH$ または $NR^{15}$ である。

【0140】

いくつかの実施形態において、このウラシルアイソスターは：

【化12】



である。

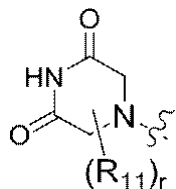
【0141】

別の実施形態において、 $Y^{10}$ は $O$ である。別の実施形態において、 $Y^{10}$ は $NH$ である。

【0142】

いくつかの実施形態において、このウラシルアイソスターは：

## 【化 1 3】



である。

## 【0 1 4 3】

別の実施形態において、 $R^{11}$  は水素である。別の実施形態において、 $R^{11}$  は、1個 ~ 3個のヒドロキシ置換基、フルオロ置換基、クロロ置換基、およびアミノ置換基で必要に応じて置換されている、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、または  $C_2 \sim C_6$  アルキニルである。別の実施形態において、 $R^{11}$  はメチルである。別の実施形態において、 $R^{11}$  は水素ではない置換基であり、そして  $r$  は 1 である。別の実施形態において、 $R^{11}$  は水素ではない置換基であり、そして  $r$  は 2 である。別の実施形態において、 $R^{11}$  は水素ではない置換基であり、そして  $r$  は 3 である。

10

## 【0 1 4 4】

別の実施形態において、 $-W-X-Y-$  は、 $-CH_2-X-SO_2-NH-CH(R^Y)-$  ;  $-CH_2-X-SO_2-NH-C(R^Y)_2-$  ; または  $-CH_2-X-B-CH_2-CR^Z R^W-$  であり、

20

$X$  は、必要に応じて置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキレンであり、ここで、このアルキレン鎖内のメチレン基のうちの一つは、 $X$  が必要に応じて置換されたアルキレンまたは必要に応じて置換されたヘテロアルキレンとなるように  $O$  または  $S$  原子で必要に応じて置き換えられており；

$B$  は、必要に応じて置換された  $C_3 \sim C_{10}$  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  $C_1 \sim C_6$  アルキルであり；

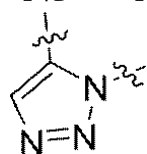
$R^Z$  は、水素またはヒドロキシである。

## 【0 1 4 5】

1つの実施形態において、 $B$  は、窒素、硫黄および酸素から選択される3個または4個までのヘテロ原子を含む5員のヘテロアリールである。1つの実施形態において、 $B$  は

30

## 【化 1 4】

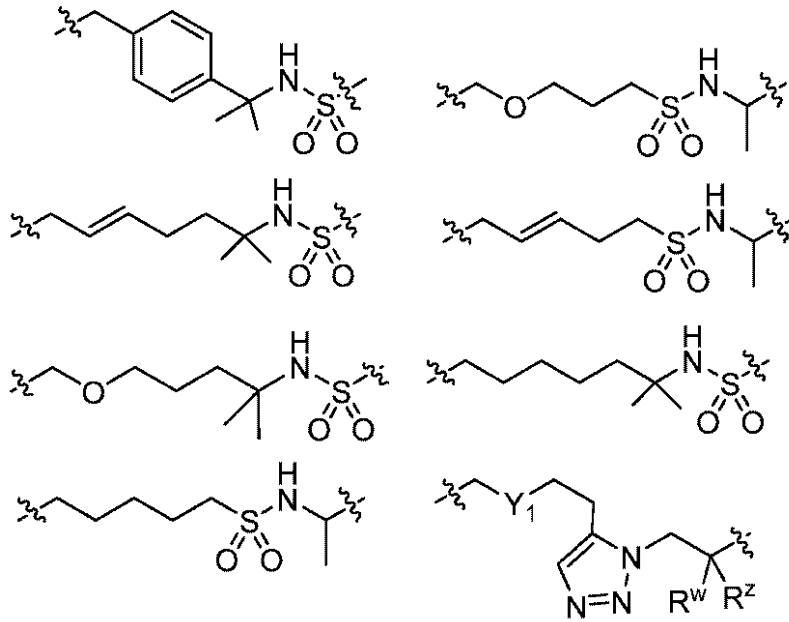


である。

## 【0 1 4 6】

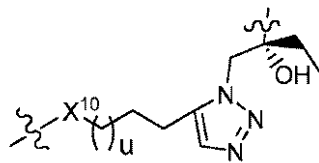
別の実施形態において、 $-W-X-Y-$  または  $L^{11}$  は

## 【化 1 5】



10

20



であり、

Y<sup>1</sup> は、C H<sub>2</sub>、O または S であり、X<sup>10</sup> および u は、本明細書中で定義されるとおりであり、R<sup>z</sup> は、ヒドロキシまたは水素であり、R<sup>w</sup> は、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルまたは水素であり、

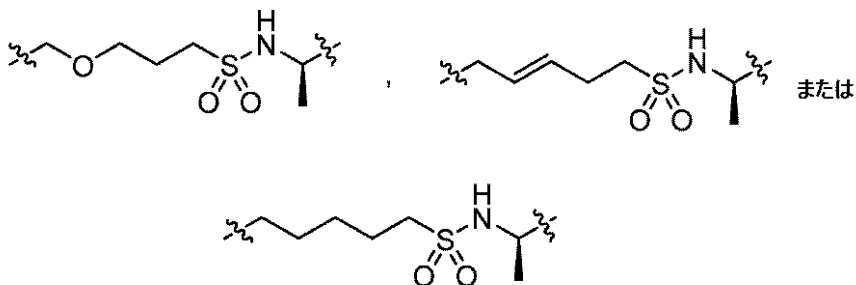
フェニレン環およびヘテロアリーレン環は、必要に応じて置換されている。

30

## 【 0 1 4 7】

いくつかの実施形態において、- W - X - Y - または L<sup>1</sup> は

## 【化 1 6】

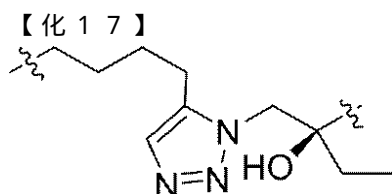


40

である。

## 【 0 1 4 8】

いくつかの実施形態において、- W - X - Y - または L<sup>1</sup> は



である。

【0149】

別の実施形態において、 $R^4$  は、必要に応じて置換された  $C_6 \sim C_{10}$  アリールである。別の実施形態において、 $R^4$  は、必要に応じて置換された  $C_2 \sim C_{10}$  複素環式基である。別の実施形態において、 $R^4$  は、必要に応じて置換された  $C_1 \sim C_{10}$  ヘテロアリール基である。別の実施形態において、 $Y$  が  $-L^{10}-B^1-L^{11}-$  である場合、 $Z$  は  $R^4$  である。

10

【0150】

いくつかの実施形態において、 $Z$  は、 $R^6$  基および  $R^{60}$  基で置換された、フェニルまたは5員もしくは6員のヘテロアリールであり、ここで、 $R^6$  と  $R^{60}$  とは、互いに対して1, 2位に位置しており、

$R^6$  は、水素、必要に応じて置換された  $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、またはハロゲンであり、

$R^{60}$  は、 $-OR^7$  または  $-NHR^7R^{70}$  であり、

$R^7$  は、必要に応じて置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキル、必要に応じて置換された  $C_2 \sim C_6$  アルケニル、必要に応じて置換された  $C_2 \sim C_6$  アルキニル、必要に応じて置換された  $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル、必要に応じて置換された  $C_3 \sim C_{10}$  ヘテロアリール、必要に応じて置換された  $C_3 \sim C_{10}$  ヘテロシクリル、または必要に応じて置換されたフェニルであり、そして

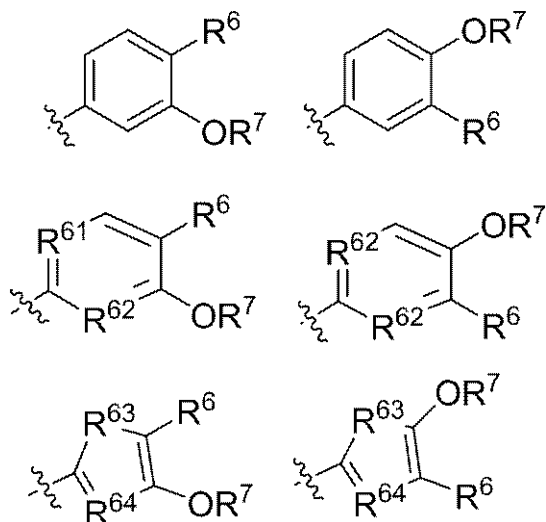
20

$R^{70}$  は、水素または  $R^7$  である。

【0151】

いくつかの実施形態において、 $Z$  または  $R^4$  は：

【化 18】



30

40

から選択され、

式中、 $R^6$  および  $R^7$  は各々独立して、上記のいずれかの局面または実施形態において定義されるとおりであり、

$R^{61}$  および  $R^{62}$  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、

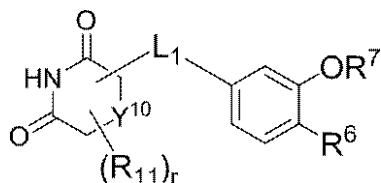
各  $R^{64}$  は独立して、NまたはCHである。

50

## 【 0 1 5 2 】

いくつかの実施形態において、式：

## 【 化 1 9 】



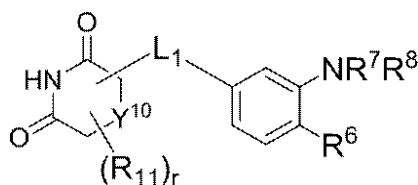
の化合物が、本明細書中で提供され、ここでその可変物は、本明細書中で定義されるとおりである。

10

## 【 0 1 5 3 】

いくつかの実施形態において、式：

## 【 化 2 0 】



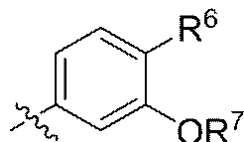
の化合物が、本明細書中で提供され、ここでその可変物は、本明細書中で定義されるとおりであり、そして  $R^8$  は、 $R^7$  の通りに、互いに独立して定義される。

20

## 【 0 1 5 4 】

別の実施形態において、Z は：

## 【 化 2 1 】



であり；

$R^6$  は、水素、必要に応じて置換された  $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、またはハロゲンであり、そして

$R^7$  は、必要に応じて置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキル、必要に応じて置換された  $C_2 \sim C_6$  アルケニル、必要に応じて置換された  $C_2 \sim C_6$  アルキニル、必要に応じて置換された  $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル、必要に応じて置換された  $C_3 \sim C_{10}$  ヘテロアリール、必要に応じて置換された  $C_3 \sim C_{10}$  ヘテロシクリル、または必要に応じて置換されたフェニルである。

## 【 0 1 5 5 】

1つの実施形態において、 $R^6$  が水素である。1つの実施形態において、 $R^6$  がハロゲンである。別の実施形態において、 $R^6$  がフルオロである。1つの実施形態において、 $R^6$  が  $C_1 \sim C_6$  アルコキシである。1つの実施形態において、 $R^6$  が、1～3個のフルオロ基で置換された  $C_1 \sim C_6$  アルコキシである。いくつかの実施形態において、 $R^6$  が水素、F、Cl、OMeまたはOCF<sub>3</sub>である

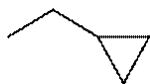
40

## 【 0 1 5 6 】

1つの実施形態において、 $R^7$  が、 $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル、 $C_2 \sim C_{10}$  ヘテロシクリルまたは  $C_1 \sim C_{10}$  ヘテロアリールで置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。1つの実施形態において、 $R^7$  が



## 【化 2 2】



である。

## 【 0 1 5 7】

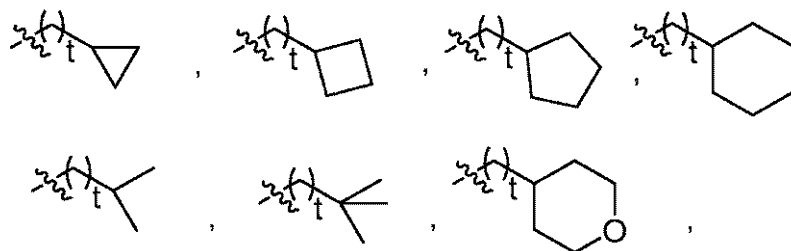
1つの実施形態において、 $R^7$ が、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、4～8員のヘテロシクリルで必要に応じて置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか、または $R^7$ が、1～3個のフルオロ原子で置換された(substitute with) $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

10

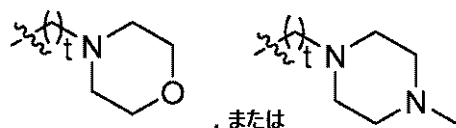
## 【 0 1 5 8】

別の実施形態において、 $R^7$ が

## 【化 2 3】



20



であり、式中、 $t$ は1、2または3である。別の実施形態において、 $t$ が1である。別の実施形態において、 $t$ が2である。別の実施形態において、 $t$ が3である。

## 【 0 1 5 9】

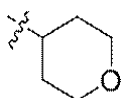
別の実施形態において、シクロアルキルがシクロプロピルである。別の実施形態において、シクロアルキルがシクロブチルである。別の実施形態において、シクロアルキルがシクロペンチルである。別の実施形態において、シクロアルキルがシクロヘキシルである。別の実施形態において、 $R^7$ がイソブチルである。別の実施形態において、 $R^7$ がネオペンチルである。

30

## 【 0 1 6 0】

別の実施形態において、このヘテロシクリルは

## 【化 2 4】



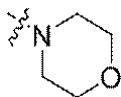
40

である。

## 【 0 1 6 1】

別の実施形態において、このヘテロシクリルは：

## 【化 2 5】



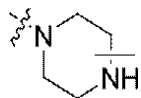
である。

## 【 0 1 6 2】

50

別の実施形態において、このヘテロシクリルは：

【化 2 6】

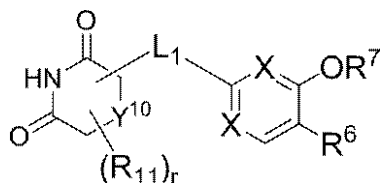


である。

【 0 1 6 3 】

別の実施形態において、この化合物は、式：

【化 2 7】



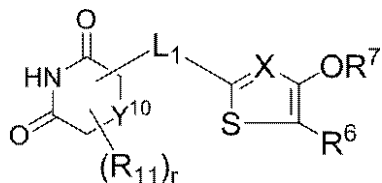
10

の化合物であり、ここで  $L_1$  は、上で定義されたとおりである。

【 0 1 6 4 】

別の実施形態において、この化合物は、式：

【化 2 8】



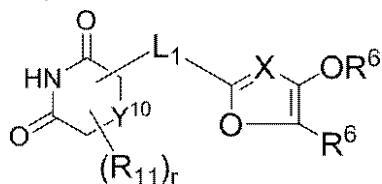
20

の化合物であり、ここで  $L_1$  は、上で定義されたとおりである。

【 0 1 6 5 】

別の実施形態において、この化合物は、式：

【化 2 9】



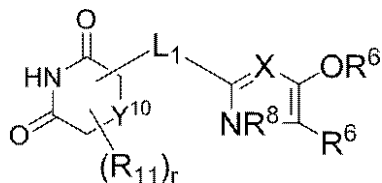
30

の化合物であり、ここで  $L_1$  は、上で定義されたとおりである。

【 0 1 6 6 】

別の実施形態において、この化合物は、式：

【化 3 0】



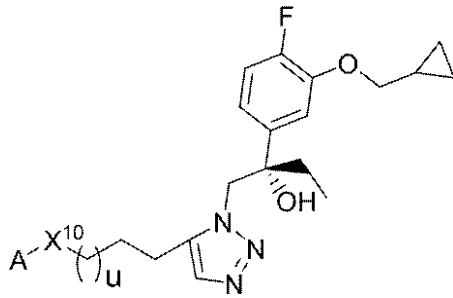
40

の化合物であり、ここで  $L_1$  は、上で定義されたとおりである。

【 0 1 6 7 】

1つの実施形態において、式：

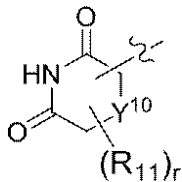
## 【化 3 1】



10

の化合物が、本明細書中に提供され、ここで A は：

## 【化 3 2】



から選択され；

ここで  $Y^{10}$ 、 $R^{11}$  および  $r$  は、本明細書中で定義されるとおりであり；

20

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

$R^{20}$  は、1 個～3 個の  $C_6 \sim C_{10}$  アリール基で必要に応じて置換されている、 $C_1 \sim C_6$  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、ここで各アルキル、アルケニル、およびアルキニルは、1 個～3 個のヒドロキシ置換基、フルオロ置換基、クロロ置換基、およびアミノ置換基で必要に応じて置換されており；そして

$r$  は、1 または 2 である。

## 【0168】

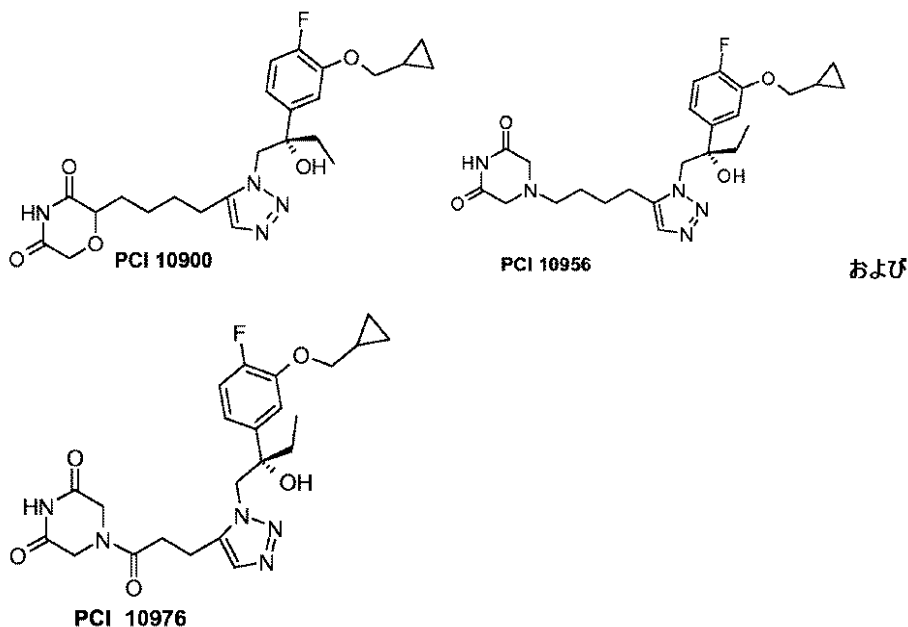
30

別の実施形態において、 $X^{10}$  は  $CH_2$  である。別の実施形態において、 $X^{10}$  は  $NH$  である。別の実施形態において、 $X^{10}$  は  $-CO-NH-$  である。別の実施形態において、 $u$  は 1 である。別の実施形態において、 $u$  は 2 である。別の実施形態において、 $u$  は 3 である。

## 【0169】

別の実施形態において：

## 【化 3 3】



10

から選択される化合物、およびそのジアステレオマーまたは鏡像異性体が、本明細書中で提供される。

20

## 【0170】

本明細書中に提供される化合物は、個々の分離された鏡像異性体、および立体化学的に純粋であるかまたは富化されたジアステレオマー、互変異性体、ならびにその薬学的に受容可能な塩および/または溶媒和物を、適用可能である場合は常に、包含する。本明細書で用いる場合、立体化学的に純粋なという用語は、化合物が80重量%もしくは80重量%超の指示立体異性体および20重量%もしくは20重量%未満の他の立体異性体を有していることを表す。さらなる局面において、本明細書に記載の化合物は、90重量%もしくは90重量%超の表示した立体異性体および10重量%もしくは10重量%未満の他の立体異性体を有するものである。またさらなる1つの実施形態において、本開示の化合物は、95重量%もしくは95重量%超の表示した立体異性体および5重量%もしくは5重量%未満の他の立体異性体を有するものである。なおさらなる1つの実施形態において、該化合物は、97重量%もしくは97重量%超の表示した立体異性体および3重量%もしくは3重量%未満の他の立体異性体を有するものである。これらの化合物のうちの任意の1つまたは複数が、例えば、その薬学的に受容可能な塩および/または溶媒和物の組成物として、提供され得る。

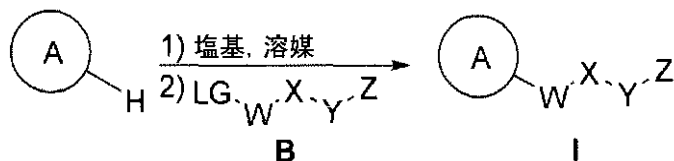
30

## 合成

## 【0171】

以下の一般合成スキームが、本明細書において提供する化合物を調製するために使用される。例えば、式Iの化合物は、以下の反応スキームに示すようにして合成される：

## 【化 3 4】



40

ここでA、X-Y、L<sub>1</sub>、およびZは、本明細書中で定義されるとおりであり、そしてHは水素である。一般に、ウラシル、ウラシルアイソスター、またはハロウラシルは、適切な塩基（例えば、ブチルリチウム）で、溶媒（例えば、テトラヒドロフランまたはジメ

50

チルホルムアミド) 中で処理される。A - H 部分の脱保護、およびまた、A - ハロのハロゲン交換によって得られる、この A ( - ) 陰イオンは、アルキルリチウムと結合する。次いで、これは化合物 B (ここで LG は、ハロゲン、トシレートまたはメシレートなどの脱離基である) とカップリングして、式 (I) の化合物を与える。いくつかの実施形態において、ウラシル部分、ウラシルアイソスター部分、ハロウラシル部分、または - W - X - Y - Z 部分の、NH 基、OH 基、またはこのような他の基の保護が、必要とされる。式 (III) の化合物もまた、類似の様式で合成され得る。- NH - 基または NH<sub>2</sub> 基を含むウラシルアイソスターはまた、当業者に周知であるような還元的アミノ化に従って、アルキル化され得る。

#### 【0172】

本明細書において提供する A 環置換化合物は、以下に示すようにして、そしてまたは本開示に鑑みて当該分野において周知である方法に従って合成される。また、Journal of Heterocyclic Chemistry (2005) 第 42 巻, 2 号 第 201 ~ 207 頁、Journal of the American Chemical Society (2009) 第 131 巻, 第 8196 ~ 8210 頁、Journal of Heterocyclic Chemistry (1994) 第 31 巻, 2 号 第 565 ~ 568 頁、および Journal of Medicinal Chemistry (1994) 第 37 巻, 13 号 第 2059 ~ 2070 頁 (これらは各々、引用により本明細書に組み込まれる) も参照のこと。

#### 【0173】

さらなる - W - X - Y - Z 部分は、US 2011/0082163; US 2012/0225838; Miyahara, J. Med. Chem. (2012) 55, 2970 - 2980; Miyakoshi, J. Med. Chem. (2012) 55, 2960 - 2969; Miyahara, J. Med. Chem. (2012) 55 (11), 第 5483 ~ 5496 頁; および Miyakoshi, J. Med. Chem. (2012) 55 (14), 第 6427 ~ 6437 頁 (これらは各々、引用により本明細書に組み込まれる) に開示されており、本明細書に開示した A 部分とともに使用され得る。

#### 【0174】

本明細書において提供するこれらおよび他の化合物は、当該分野で認知された方法に従い、必要に応じて市販の試薬の適切な置き換えを伴って合成される。例えば限定されないが、一部の特定の他の化合物の合成方法は、US 2011/0082163; US 2012/0225838; Miyahara, J. Med. Chem. (2012) 55, 2970 - 2980; Miyakoshi, J. Med. Chem. (2012) 55, 2960 - 2969; Miyahara, J. Med. Chem. (2012) 55 (11), 第 5483 ~ 5496 頁; および Miyakoshi, J. Med. Chem. (2012) 55 (14), 第 6427 ~ 6437 頁 (各々は上掲) に記載されており、当業者はこれらの方法を、本開示を読み、そして/または当該分野において周知である合成方法に基づいて、本明細書において提供する化合物が調製されるように適合させることができよう。保護および脱保護の方法ならびにかかる目的に有用な保護基は当該分野において、例えば、Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 第 4 版, Wiley, 2006 またはこの本の後続の版において周知である。

#### 【0175】

該化合物および中間体は、所望される場合、反応混合物から当該分野において公知である方法、例えば、晶出、クロマトグラフィー、蒸留などに従って分離される。該化合物および中間体は、当該分野において公知である方法、例えば、薄層クロマトグラフィー、核磁気共鳴分光法、高速液体クロマトグラフィーなどによって特性評価される。本明細書において詳述しているように、該化合物のラセミ混合物またはジアステレオマー混合物を、鏡像異性体およびジアステレオマーに分離または富化し、本明細書において記載のように診断的または治療的に試験および使用してもよい。

## 【0176】

本明細書において提供する化合物の試験方法および使用方法は、当該分野で認知されたインビトロ（無細胞）、エキソピボまたはインピボでの方法に従って行われる。例えば限定されないが、一部の他の化合物の特定の試験方法および使用方法は、US 2011/0082163；US 2012/0225838；Miyahara, J. Med. Chem. (2012) 55, 2970-2980；Miyakoshi, J. Med. Chem. (2012) 55, 2960-2969；Miyahara, J. Med. Chem. (2012) 55 (11), 第5483～5496頁；Miyakoshi, J. Med. Chem. (2012) 55 (14), 第6427～6437頁（これらは各々、引用により組み込まれる）に記載されており、当業者はこれらの方法を、本開示を  
10

## 組成物

## 【0177】

本明細書に記載の化合物を含む組成物、例えば薬学的組成物は、慣用的な混合、溶解、造粒、糖衣作製 研和、乳化、封入、閉じ込めまたは凍結乾燥のプロセスによって製造され得る。該組成物は慣用的な様式で、1つまたは複数の生理学的に許容され得るキャリア、希釈剤、賦形剤または、本明細書において提供する化合物を医薬として使用され得る調製物に加工成形するのを容易にする助剤を用いて製剤化され得る。

## 【0178】

本技術の化合物は、非経口（例えば、筋肉内、腹腔内、静脈内、ICV、大槽内注射もしくは輸注、皮下注射、または埋め込み）、経口、吸入スプレー剤による経鼻、経膈、経直腸、舌下、尿道内（例えば、尿道内坐薬）あるいは経表面経路の投与（例えば、ゲル剤、軟膏、クリーム剤、エーロゾル剤など）によって投与され得、単独または一体で、各投与経路に適切な慣用的な無毒性の薬学的に受容可能なキャリア、佐剤、賦形剤およびビヒクルを含む適切な投薬単位製剤に製剤化され得る。

## 【0179】

1つの実施形態において、本開示は、本明細書に記載の化合物およびキャリアを含む組成物に関する。

## 【0180】

別の実施形態において、本開示は、本明細書に記載の化合物および薬学的に受容可能なキャリアを含む薬学的組成物に関する。

## 【0181】

別の実施形態において、本開示は、治療有効量の明細書に記載の化合物および薬学的に受容可能なキャリアを含む薬学的組成物に関する。

## 【0182】

該化合物の投与のための薬学的組成物は単位剤形で簡便に提示され得、製薬技術分野において周知である任意の方法によって調製され得る。薬学的組成物は、例えば、本明細書において提供する化合物を液状キャリア、微粉状固形キャリアまたは両方と均一かつ十分に合わせ、次いで、必要であれば、生成物を所望の製剤に成形することにより調製され得る。薬学的組成物には、本明細書において提供する化合物を所望の治療効果がもたらされるのに十分な量で含める。例えば、本開示の薬学的組成物には、事実上任意の投与様式、例えば、経表面、経眼、経口、口腔内、全身用、経鼻、注射、輸注、経皮、経直腸および経膈などに適した形態、または吸入もしくは吹送による投与に適した形態が採用され得る。  
40

## 【0183】

経表面投与のためには、該化合物は、液剤、ゲル剤、軟膏、クリーム剤、懸濁剤など（当該分野において周知であるような）として製剤化され得る。

## 【0184】

全身用製剤としては、注射（例えば、皮下、静脈内、輸注、筋肉内、髄腔内または腹腔  
50

内注射)による投与のために設計されたもの、ならびに経皮、経粘膜、経口または経肺投与のために設計されたものが挙げられる。

【0185】

有用な注射用調製物としては、本明細書において提供する化合物の水性または油性のビヒクル中の滅菌懸濁剤、液剤、または乳剤が挙げられる。また、該組成物に、製剤化剤、例えば、懸濁化剤、安定化剤および/または分散剤を含めてもよい。注射のための製剤は、単位剤形で、例えば、アンプルまたは反復用量容器内に提示され得、防腐剤の添加を含めてもよい。

【0186】

あるいはまた、注射用製剤を、適切なビヒクル、例えば限定されないが、滅菌ピロジェンフリー水、バッファーおよびデキストロース液で使用前に再構成するための粉末形態で提供してもよい。この目的で、本明細書において提供する化合物は、任意の当該分野において公知である手法、例えば凍結乾燥によって乾燥され、そして使用前に再構成され得る。

【0187】

経粘膜投与のためには、透過すべきバリアに適切な浸透剤が製剤に使用される。かかる浸透剤は当該分野において公知である。

【0188】

経口投与のためには、薬学的組成物には、慣用的な手段によって薬学的に受容可能な賦形剤、例えば、結合剤(例えば、アルファー化トウモロコシデンプン、ポリビニルピロリドン、もしくはヒドロキシプロピルメチルセルロース);充填剤(例えば、ラクトース、微結晶性セルロース、もしくはリン酸水素カルシウム);滑沢剤(例えば、ステアリン酸マグネシウム、滑石、もしくはシリカ);崩壊剤(例えば、ジャガイモデンプンもしくはデンプングリコール酸ナトリウム);または湿潤剤(例えば、ラウリル硫酸ナトリウム)を用いて調製される例えばロゼンジ剤、錠剤またはカプセル剤の形態が採用され得る。錠剤を当該分野において周知である方法により、例えば、糖、フィルムまたは腸溶コーティングでコーティングしてもよい。

【0189】

経口使用が意図される組成物は、薬学的組成物の製造のための当該分野において公知である任意の方法に従って調製され得、かかる組成物には、医薬品として優美で口当たりのよい調製物を得るために、甘味剤、フレーバー剤、着色剤および保存剤からなる群より選択される1つまたは複数の剤が含まれ得る。錠剤には、本明細書において提供する化合物を、錠剤の製造に適した無毒性の薬学的に受容可能な賦形剤との混合状態で含める。このような賦形剤は、例えば、不活性な希釈剤、例えば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウムまたはリン酸ナトリウム;造粒剤および崩壊剤(例えば、コーンスターチまたはアルギン酸);結合剤(例えば、デンプン、ゼラチン、またはアカシア);ならびに滑沢剤(例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、または滑石)であり得る。錠剤は、コーティングなしのままにしてもよく、胃腸管内での崩壊および吸収を遅延させ、それにより持続的作用を長期間にわたってもたらすために公知の手法によってコーティングしてもよい。例えば、時間遅延物質、例えば、モノステアリン酸グリセリンまたはジステアリン酸グリセリルが使用され得る。また、錠剤は、当業者に周知である手法によってコーティングされ得る。また、本技術の薬学的組成物は水中油型の乳剤の形態であってもよい。

【0190】

経口投与のための液状調製物には、例えば、エリキシル剤、液剤、シロップ剤もしくは懸濁剤の形態が採用され得るか、または使用前に水もしくは他の適切なビヒクルで構成するための乾燥製剤品として提示され得る。かかる液状調製物は、慣用的な手段により薬学的に受容可能な添加剤、例えば、懸濁化剤(例えば、ソルビトールシロップ、セルロース誘導体、または水添食用脂肪);乳化剤(例えば、レシチン、またはアカシア);非水性ビヒクル(例えば、アーモンド油、油性エステル、エチルアルコール、c r e m o p h o

10

20

30

40

50

re (商標)、または分別植物油) ; および防腐剤 (例えば、メチルまたはプロピル - p - ヒドロキシベンゾエートまたはソルビン酸) を用いて調製され得る。また、該調製物に適宜、バッファー塩、防腐剤、フレーバー剤、着色剤および甘味剤を含めてもよい。

医薬の調製のための化合物の使用

【0191】

また、本発明の化合物および組成物は、本明細書において記載のようなさまざまな病態を処置するための医薬の調製においても有用である。組成物の医薬を調製するための方法および手法は当該分野において公知である。単なる例示の目的で、医薬用製剤および送達経路を本明細書において詳述する。

【0192】

従って、当業者であれば、上記の組成物 (例えば、多くの具体的な実施形態) の任意の1種もしくは複数種が、標準的な医薬製造手順を適用して医薬を調製することにより本明細書に記載の多くの障害を処置するために使用され得ることを容易に認識し得る。かかる医薬は被検体に、製薬技術分野において公知である送達方法を使用することにより送達され得る。

方法および治療

【0193】

本明細書に開示した組成物および化合物は、dUTPアーゼの阻害方法またはdUTPアーゼ指向型療法の有効性の増強方法、またはなおさらには、dUTPアーゼ治療薬に対する抵抗性を逆転させる方法に有用である。該方法は、dUTPアーゼを有効量の本明細書に開示した化合物または組成物と接触させることを含むもの、あるいはまた、本質的に該接触からなるもの、またさらには該接触からなるものである。1つの実施形態において、該方法はさらに、dUTPアーゼを有効量のdUTPアーゼ指向型療法と接触させることを含むもの、あるいはまた、本質的に該接触からなるもの、またさらには該接触からなるものである。1つの局面において、dUTPアーゼ指向型療法との接触は、本開示の化合物または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。

【0194】

また、当業者は、化合物または組合せ物がdUTPアーゼをインビトロで阻害するかどうかを、該化合物または組合せ物を精製または組換えdUTPアーゼと無細胞系において接触させることによって判定することができよう。精製または組換えdUTPアーゼは、任意の種、例えば、サル、イヌ、ウシ、ヒツジ、ラット、マウスまたはヒトに由来するものであり得る。1つの局面において、dUTPアーゼはDUT - NまたはDUT - Mである。dUTPアーゼアイソフォームの単離、特性評価および発現は米国特許第5,962,246号に開示されており、当該分野において公知である。

【0195】

該接触は、インビトロで無細胞で、または細胞とエキソピボで、または細胞培養物において行なわれ得る。インビトロまたはエキソピボで行う場合、化合物、組成物または剤を直接、酵素溶液に添加してもよく、細胞培養培地に添加してもよい。インビトロまたはエキソピボで行う場合、該方法は、動物またはヒト患者に投与する前に新規の併用療法、製剤または処置レジメンをスクリーニングするために使用され得る。阻害の定量方法は当該分野において公知であり、米国特許出願公開公報第2010/0075924号および同第2011/0212467号ならびに米国特許第7,601,702号を参照のこと。例えば、固定用量のdUTPアーゼ指向型療法 (例えば、5-FUまたはペメトレキセド) が系に添加され得、続いて、種々の量の該化合物が系に添加され得る。あるいはまた、固定用量の本発明の化合物が系に添加され得、続いて、種々の量のdUTPアーゼ指向型療法 (例えば、5-FUまたはペメトレキセド) 化合物が系に添加され得る。

【0196】

1つの局面において、該接触はエキソピボであり、接触対象の細胞または組織はdUTPアーゼを過剰発現するものである。このような細胞は、患者から該患者への投与前に単

10

20

30

40

50



離してもよく、アメリカンタイプカルチャーコレクション (ATCC) などの寄託機関から購入してもよい。dUTPアーゼを過剰発現することが既知である動物 (例えば、イヌ、ウマ、ウシ、ネコ、ヒツジ、マウス、ラットまたはサル) 細胞およびヒトの細胞の非限定的な例としては、限定されないが、がん細胞、例えば、結腸がん、結腸直腸がん、胃のがん、頭頸部がん、乳がん、胃がんまたは肺がんが挙げられる。がんは転移性であっても非転移性であってもよい。阻害の定量方法は当該分野において公知であり、米国特許出願公開公報第2010/0075924号および同第2011/0212467号ならびに米国特許第7,601,702号ならびにWilsonら(2012)Mol. Cancer Ther. 11:616-628を参照のこと。

#### 【0197】

10

動物またはヒトなどの患者においてインビボで行う場合、化合物、組成物または剤は有効量で、処置担当医が患者、疾患および他の要素を考慮して決定した適切な投与経路によって投与される。非ヒト動物、例えば適切なマウスモデルで行う場合、該方法は、ヒト患者への投与の前に新規な併用療法、製剤または処置レジメンをスクリーニングするために使用され得る。

#### 【0198】

また、本開示は、処置がdUTPアーゼの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本開示の化合物または組成物を投与し、それにより該疾患を処置する工程を含むもの、あるいはまた、本質的に該工程からなるもの、またはまたさらには該工程からなるもの方法を提供する。1つの局面において、該方法はさらに、細胞サンプルまたは組織サンプルを患者から単離すること、およびdUTPアーゼの発現レベルをスクリーニングすることを含み、ここで、対照サンプルと比べたときのサンプル中のdUTPアーゼの過剰発現が、上記患者を該方法および療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。dUTPアーゼの定量方法は当該分野において公知である。有効量は、患者、疾患および患者の一般健康状態により異なり、処置担当医によって決定される。阻害の定量方法は当該分野において公知であり、米国特許出願公開公報第2010/0075924号および同第2011/0212467号ならびに米国特許第7,601,702号ならびにWilsonら(2012)Mol. Cancer Ther. 11:616-628を参照のこと。患者のサンプルがdUTPアーゼの過剰発現を示す場合、該治療薬が該患者に投与される。患者のサンプルが過剰発現を示さない場合、代替りの治療薬が選択される。スクリーニングは、治療薬および/または投薬レジメンをモニタリングするための手段として治療全体を通して繰り返してもよい。

20

30

#### 【0199】

この方法を行うためには、サンプルは、腫瘍組織、前記腫瘍に隣接している正常組織、前記腫瘍に遠位の正常組織または末梢血リンパ球を含む患者のサンプルである。さらなる局面において、処置対象の患者または患者集団はまた、処置を受けていない患者である。

#### 【0200】

1つの局面において、この方法はまた、マーカーを含むサンプルを、処置されるべき患者から単離することを必要とする。当業者は、将来のある時点で、マーカーをインサイチュで分析および同定することが可能になることが考えられる。従って、1つの局面において、本願の発明は、分析前に患者サンプルの単離を必要とするものに、限定されない。

40

#### 【0201】

これらの方法はまた、dUTPアーゼまたは他の関連する酵素もしくはマーカーの発現レベルを同定するために使用される技術によって、限定されない。好適な方法としては、限定されないが、ハイブリダイゼーションプローブ、抗体、PCR解析用プライマー、および遺伝子チップ、スライドならびにハイスループット解析のためのソフトウェアの使用が挙げられる。さらなるマーカーをアッセイして陰性対照として使用してもよい。

#### 【0202】

1つの局面において、被検体または患者は動物またはヒト患者である。動物の非限定的な例としてはネコ、イヌ、ウシ、ウマ、ヒツジ、マウス、ラットまたはサルが挙げられる

50

。

## 【0203】

処置がdUTPアーゼの発現によって妨害される疾患としては、限定されないが、がん、ウイルス感染、細菌感染または自己免疫障害が挙げられる。例えば、関節リウマチ、炎症性腸疾患または他の自己免疫障害において、dUTPアーゼ阻害剤は、抗葉酸薬またはフルオロピリミジンまたは他のチミジル酸シンターゼとジヒドロ葉酸レダクターゼ阻害剤を併用して使用され得；寄生虫、ウイルスまたは細菌感染は、dUTPアーゼ阻害剤を含む併用療法を用いて同様に処置され得る。がんの非限定的な例としては、結腸がん、結腸直腸がん、胃のがん、頭頸部がん、乳がん、卵巣がん、胃がん、肺がんまたは白血病が挙げられる。がんは転移性であっても非転移性であってもよい。

10

## 【0204】

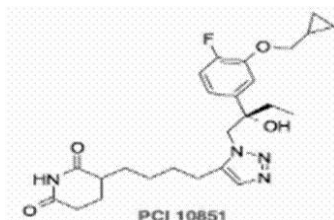
1つの局面において、該化合物または組成物は、第一選択療法、あるいはdUTPアーゼ指向型療法の投与に対する第二選択療法、第三選択療法、または第四選択療法、もしくはそれより後の選択療法の一つまたは複数として投与される。dUTPアーゼ指向型療法の非限定的な例としては、代謝拮抗物質もしくはフルオロピリミジン(fluoropyrimidine)療法もしくは5-FU系補助療法またはその各々の等価体、例えば、5-FU、テガフル、ギメラシル、オテラシルカリウム、カベシタビン(capcitabine)、5-フルオロ-2'-デオキシウリジン、メトトレキサート、もしくはペトトレキセドまたはその各々の等価体が挙げられる。

## 【0205】

20

本明細書中に提供される特定の化合物は、本明細書中以下に記載される条件下および/または当業者に公知である条件下で、例えば、陽性対照：

## 【化35】



30

と比較して、かなりの、例えば5～100%のdUTPアーゼ阻害効果(dUTPアーゼを阻害する能力)を実証した。

キット

## 【0206】

本明細書に記載の化合物および組成物はキットで提供され得る。キットにさらに、さらなるdUTPアーゼ阻害剤および必要に応じて、使用のための指示書を含めてもよい。さらなる局面において、キットに試薬、および上記の治療薬に対してより応答し易い患者を認定するためのスクリーニングを行うための指示書を含める。

スクリーニングアッセイ

## 【0207】

40

また、本発明は、公知および新規の化合物および組合せ物の潜在的治療剤を同定するためのスクリーニングアッセイを提供する。また、例えば、当業者は、化合物または組合せ物がdUTPアーゼをインビトロで阻害するかどうかを、該化合物または組合せ物を精製または組換えdUTPアーゼを無細胞系において接触させることによって判定することができよう。精製または組換えdUTPアーゼは、任意の種、例えば、サル、イヌ、ウシ、ヒツジ、ラット、マウスまたはヒトに由来するものであり得る。1つの局面において、dUTPアーゼはDUT-NまたはDUT-Mである。dUTPアーゼアイソフォームの単離、特性評価および発現は米国特許第5,962,246号に開示されており、当該分野において公知である。

## 【0208】

50

該接触は、インビトロで無細胞で、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なわれ得る。インビトロまたはエキソビボで行う場合、化合物、組成物または剤を直接、酵素溶液に添加してもよく、細胞培養培地に添加してもよい。インビトロまたはエキソビボで行う場合、該方法は、動物またはヒト患者に投与する前に新規な併用療法、製剤または処置レジメンをスクリーニングするために使用され得る。阻害の定量方法は当該分野において公知であり、米国特許出願公開公報第2010/0075924号および同第2011/0212467号ならびに米国特許第7,601,702号を参照のこと。例えば、固定用量のdUTPアーゼ指向型療法（例えば、5-FUまたはペメトレキセド）が系に添加され得、続いて、種々の量の該化合物が系に添加され得る。あるいはまた、固定用量の本発明の化合物が系に添加され得、続いて、種々の量のdUTPアーゼ指向型療法（例えば、5-FUまたはペメトレキセド）化合物が系に添加され得る。

10

#### 【0209】

別の局面において、アッセイは、適切な細胞または組織を含む第1サンプル（「対照サンプル」）を有効量の本発明の組成物および必要に応じてdUTPアーゼ阻害剤と接触させること、ならびに該適切な細胞または組織の第2サンプル（「試験サンプル」）をアッセイ対象の剤および必要に応じてdUTPアーゼ阻害剤と接触させることを必要とするものである。1つの局面において、細胞または組織はdUTPアーゼを過剰発現するものである。第1および第2の細胞サンプルの増殖の阻害を測定する。第2サンプルの増殖の阻害が第1サンプルと実質的に同じであるかより大きいならば、該剤は治療のための潜在的薬物である。1つの局面において、実質的に同じであるかより大きい細胞増殖の阻害は、約1%未満、あるいはまた約5%未満、あるいはまた約10%未満、あるいはまた約10%より大きい、あるいはまた約20%より大きい、あるいはまた約50%より大きい、あるいはまた約90%より大きい差である。該接触はインビトロであってもインビボであってもよい。細胞増殖の阻害を測定するための手段は当該分野において周知である。

20

#### 【0210】

さらなる局面において、試験剤を、対応する正常な細胞または組織を含む細胞または組織の第3サンプルと、対照（あるいはまたdUTPアーゼを過剰発現しない細胞）および試験サンプルと接触させ、細胞または組織の第2サンプルを処理するが第3サンプルに悪影響を及ぼさない剤を選択する。本明細書に記載のアッセイの目的で、適切な細胞または組織は、本明細書において、例えば、本明細書において記載のようながんまたは他の疾患を示す。かかるものの例としては、限定されないが、生検によって得られるがんの細胞または組織、血液、乳房細胞、結腸細胞が挙げられる。

30

#### 【0211】

試験組成物の有効性は、当該分野において公知である方法を用いて決定され、該方法としては、限定されないが、細胞バイアピリティアッセイまたはアポトーシス評価が挙げられる。

#### 【0212】

またさらなる局面において、該アッセイは少なくとも2種類の細胞型を必要とするものであり、第1のものは適切な対照細胞である。

#### 【0213】

また、該アッセイは、組成物を処置対象の細胞を含むサンプルに送達し、病態により異なる処置または新たな薬物および組合せ物のスクリーニングをアッセイすることにより、被検体が本開示によって好適に処置されるかどうかを予測するのに有用である。1つの局面において、細胞または組織は被検体または患者から生検によって採取される。本出願人は、病的細胞または患者がこの治療薬で好適に処置されるかどうかを決定するためのキットを、少なくとも1種類の本発明の組成物および使用のための指示書を提供することにより提供する。

40

#### 【0214】

試験細胞は、小型のマルチウェルプレート内で増殖させ得、試験化合物の生物学的活性を検出するために使用される。本発明の解釈上、成功裡の候補薬物とは、病原体を死滅さ

50

せるかまたはその増殖を阻止するが、対照細胞型には無害のままのものである。

【0215】

以下の実施例は、本開示の一部の実施形態の実例を示すために含める。しかしながら、当業者には、本開示に鑑みて、開示した具体的な実施形態において、本発明の趣旨および範囲から逸脱することなく多くの変更が行われ得、それでもなお同様または類似の結果が得られ得ることが認識されよう。

【実施例】

【0216】

実施例 1

化合物の合成

重要中間体 I

(S)-1-アジド-2-(3-(シクロプロピルメトキシ)-4-フルオロフェニル)ブタン-2-オール

重要中間体 I を、文献のデータ (J. Med. Chem. 2012, 55, 6427) に従って調製した。

一般手順 A: LiHMDS でのアルキル化

【化36】



【0217】

-40 で、1 M のリチウムビス(トリメチルシリル)アミドのテトラヒドロフラン (38.9 mmol, 38.9 mL, 2.2 当量) 溶液を、グルタリイミド (2.0 g, 17.7 mmol, 1.0 当量) のテトラヒドロフラン (30 mL) 溶液に滴下により添加した。ヨードアルカン (53.1 mmol, 3.0 当量) を直ちに添加した。-40 で 15 分後、混合物を昇温させ、混合物を室温で 18 時間撹拌した。反応を塩化アンモニウムの飽和溶液 (10 mL) でクエンチし、水相を塩化メチレン (3 x 20 mL) で抽出した。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下でエバポレートした。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シクロヘキサンと酢酸エチル (100/0 から 0/100 まで) を使用) によって精製し、予測した化合物を得た。

一般手順 B: LDA でのアルキル化

【化37】



【0218】

0 で、2 M のリチウムジイソプロピルアミドのテトラヒドロフラン/ヘプタン/エチルベンゼン (38.9 mmol, 19.5 mL, 2.2 当量) 溶液を、グルタリイミド (2.0 g, 17.7 mmol, 1.0 当量) のテトラヒドロフラン (30 mL) 溶液に滴下により添加した。ヨードアルカン (53.1 mmol, 3.0 当量) を直ちに添加した。0 で 15 分後、混合物を昇温させ、次いで、室温で 18 時間撹拌した。反応を水 (10 mL) でクエンチし、水相を塩化メチレン (3 x 20 mL) で抽出した。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下でエバポレートした。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シクロヘキサンと酢酸エチル (100/0 から 0/100 まで) を使用) によって精製し、予測した化合物を得た。

一般手順 C: 還元的アミノ化

## 【化 3 8】



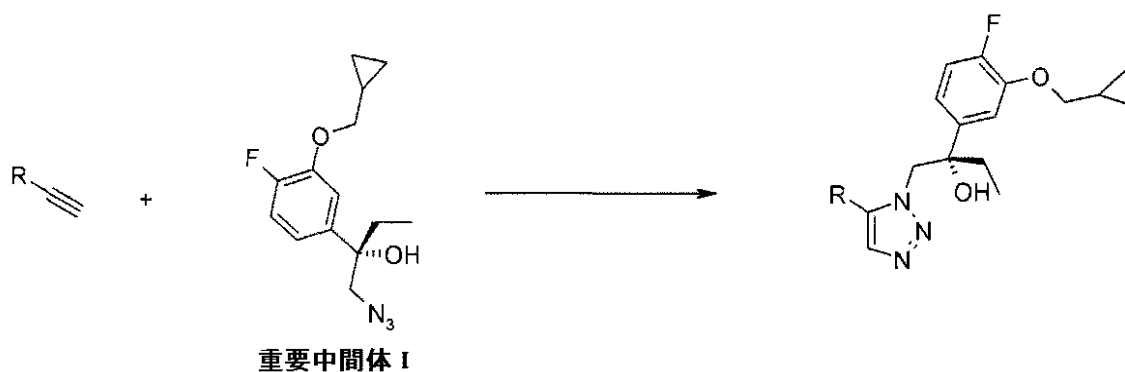
## 【0219】

アミノ化合物（HCl塩）（1.0当量）のメタノール（10mL）溶液に7Nのアンモニアのメタノール溶液（3.0当量）を添加した。混合物を室温で15分間攪拌し、pH = 5になるまで酢酸を添加した。アルデヒド（1.0当量）とナトリウムシアノボロヒドリド（3.0当量）を添加し、混合物を室温で18時間攪拌した。反応混合物を炭酸水素ナトリウムの飽和溶液（10mL）で注意深くクエンチした。水相を酢酸エチル（3 × 15mL）で抽出した。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下でエバポレートした。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（シクロヘキサンと酢酸エチル（100/0から0/100まで）を使用）によって精製し、予測した化合物を得た。

10

一般手順D：「クリックケミストリー」

## 【化 3 9】



20

## 【0220】

アルキニル化合物（1.0当量）と重要中間体 I（1.0当量）のジオキサン（10mL）溶液（アルゴンで脱気）に、クロロ（1,5-シクロオクタジエン）（ペンタメチルシクロペンタジエニル）ルテニウム II（0.1当量）を添加した。反応混合物を80℃で3時間攪拌した。冷却後、反応混合物を真空下でエバポレートし、残渣をシリカゲル上に吸収させて、フラッシュクロマトグラフィー（シクロヘキサンと酢酸エチル（100/0から0/100まで）を使用）によって精製し、予測した化合物を得た。

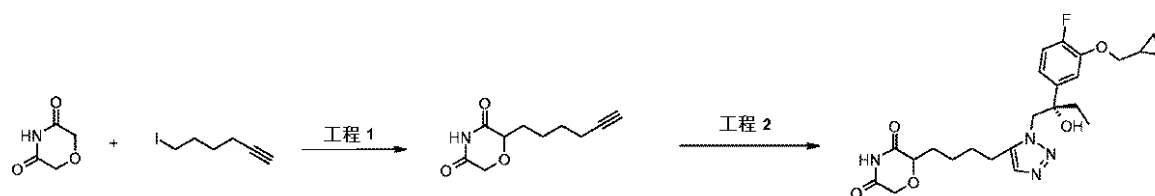
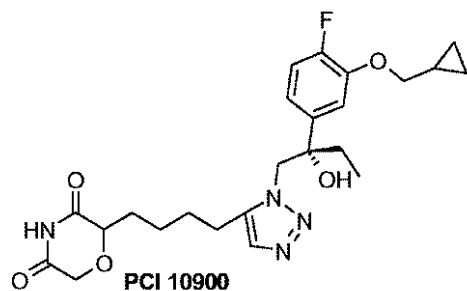
30

実施例 1 A：

2 - (4 - { 3 - [ (S) - 2 - (3 - シクロプロピルメトキシ - 4 - フルオロ - フェニル) - 2 - ヒドロキシ - ブチル ] - 3 H - [ 1, 2, 3 ] トリアゾール - 4 - イル } - ブチル) - モルホリン - 3, 5 - ジオン

40

## 【化 40】



## 【0221】

## 工程 1 :

2 - ヘキサ - 5 - イニル - モルホリン - 3 , 5 - ジオンを、一般手順 A に従って、モルホリン - 3 , 5 - ジオン ( 300 mg , 2.6 mmol ) および 6 - ヨード - 1 - ヘキシ

## 【0222】

## 工程 2 :

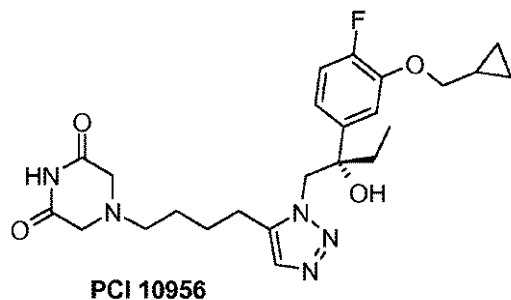
表題化合物を、一般手順 D に従って、工程 1 で調製した 2 - ヘキサ - 5 - イニル - モルホリン - 3 , 5 - ジオン ( 65 mg , 0.3 mmol ) および重要中間体 I ( 93 mg , 0.3 mmol ) を使用して調製した。精製および凍結乾燥後に、予測した化合物を、白色固体として、53 % の収率 ( 83 mg ) で単離した。

$^1\text{H}$  NMR (  $\text{CDCl}_3$  ) : 8.02 ( s , 1 H ) , 7.39 ( s , 1 H ) , 6.94 ( m , 2 H ) , 6.78 ( m , 1 H ) , 4.46 ( m , 2 H ) , 4.35 ( d ,  $J = 14.0$  Hz , 1 H ) , 4.21 ( d ,  $J = 14.0$  Hz , 1 H ) , 4.06 ( m , 1 H ) , 3.79 ( d ,  $J = 7.0$  Hz , 2 H ) , 2.32 ( m , 2 H ) , 2.00 ( m , 2 H ) , 1.84 ( m , 2 H ) , 1.64 - 1.44 ( m , 4 H ) , 1.24 ( m , 1 H ) , 0.82 ( t ,  $J = 7.2$  Hz , 3 H ) , 0.62 ( m , 2 H ) , 0.34 ( m , 2 H ) 。

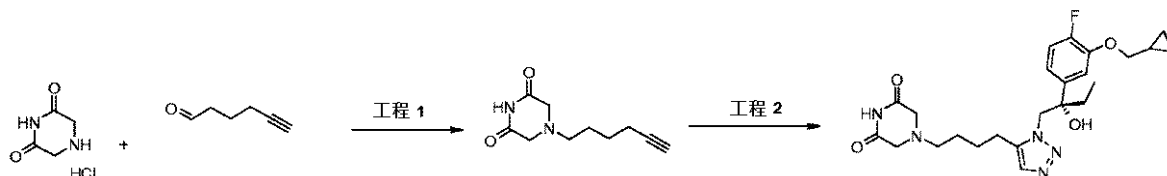
## 実施例 1 B :

4 - ( 4 - { 3 - [ ( S ) - 2 - ( 3 - シクロプロピルメトキシ - 4 - フルオロ - フェニル ) - 2 - ヒドロキシ - ブチル ] - 3 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾール - 4 - イル } - ブチル ) - ピペラジン - 2 , 6 - ジオン

## 【化 4 1】



10



## 【 0 2 2 3 】

## 工程 1 :

4 - ヘキサ - 5 - イニル - ピペラジン - 2 , 6 - ジオンを、一般手順 C に従って、ピペラジン - 2 , 6 - ジオン塩酸塩 ( 6 0 0 m g , 4 . 0 m m o l )、およびヘキサ - 5 - イナル ( 4 6 0 m g , 4 . 8 m m o l , 1 . 2 e q ) (ヘキサ - 5 - イン - 1 - オールから文献 ( U S 2 0 1 1 / 3 0 6 5 5 1 ) に記載される手順に従って調製した) を使用して調製した。4 - ヘキサ - 5 - イニル - ピペラジン - 2 , 6 - ジオンを 5 0 % の収率 ( 3 8 6 m g ) で単離した。

20

## 【 0 2 2 4 】

## 工程 2 :

表題化合物を、一般手順 D に従って、工程 1 で調製した 4 - ヘキサ - 5 - イニル - ピペラジン - 2 , 6 - ジオン ( 1 5 0 m g , 0 . 8 m m o l ) および重要中間体 I ( 2 1 6 m g , 0 . 8 m m o l ) を使用して調製した。精製および凍結乾燥後、予測した化合物を、白色粉末として 2 7 % の収率 ( 1 0 0 m g ) で得た。

<sup>1</sup> H NMR ( DMSO ) : 11 . 1 0 ( s , 1 H ) , 7 . 3 8 ( s , 1 H ) , 7 . 0 7 ( d d , J = 8 . 5 and 11 . 3 H z , 1 H ) , 6 . 9 3 ( d d , J = 2 . 0 and 8 . 5 H z , 1 H ) , 6 . 8 3 ( m , 1 H ) , 5 . 2 9 ( s , 1 H ) , 4 . 4 1 ( s , 2 H ) , 3 . 7 8 ( d , J = 7 . 0 H z , 2 H ) , 3 . 2 7 ( s , 4 H ) , 2 . 2 9 ( m , 4 H ) , 1 . 9 9 ( m , 1 H ) , 1 . 7 7 ( m , 1 H ) , 1 . 5 8 - 1 . 3 8 ( m , 4 H ) , 1 . 1 7 ( m , 1 H ) , 0 . 6 9 ( t , J = 7 . 2 H z , 3 H ) , 0 . 5 5 ( m , 2 H ) , 0 . 3 1 ( m , 2 H )

30

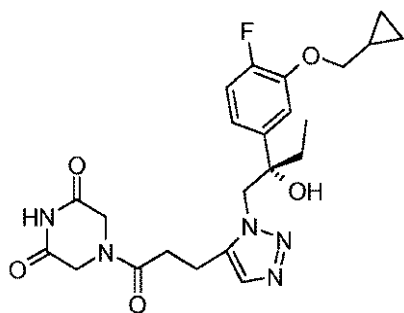
。

## 実施例 1 C :

4 - ( 3 - { 3 - [ ( S ) - 2 - ( 3 - シクロプロピルメトキシ - 4 - フルオロ - フェニル ) - 2 - ヒドロキシ - ブチル ] - 3 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾール - 4 - イル } - プロピオニル ) - ピペラジン - 2 , 6 - ジオン

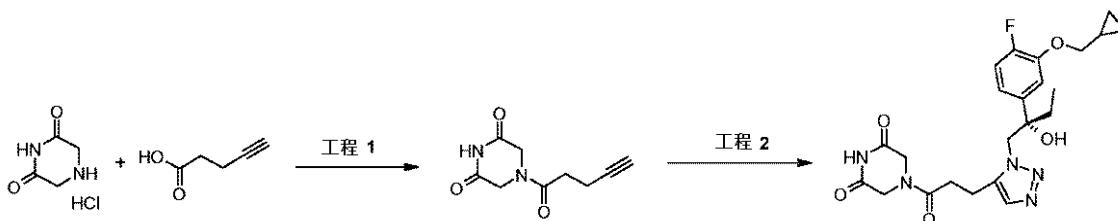
40

## 【化 4 2】



PCI 10976

10



## 【 0 2 2 5】

## 工程 1:

20

ピペラジン - 2 , 6 - ジオン塩酸塩 ( 1 . 0 g , 6 . 6 m m o l ) の塩化メチレン ( 5 0 m L ) 中の溶液に、ペンタ - 4 - イン酸 ( 7 8 2 m g , 8 . 0 m m o l , 1 . 2 e q ) 、 H O B t ( 1 . 2 g , 8 . 0 m m o l , 1 . 2 e q ) 、 E D C I ( 1 . 5 g , 8 . 0 m m o l , 1 . 2 e q ) および D I E A ( 3 . 4 m L , 1 9 . 9 m m o l , 3 . 0 e q ) を添加した。この反応混合物を室温で 1 8 時間撹拌した。水 ( 1 5 m L ) を添加し、そしてその水相を塩化メチレン ( 1 × 1 0 m L ) および酢酸エチル ( 2 × 1 0 m L ) で抽出した。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧下でエバポレートする。その残渣を、シクロヘキサンおよび酢酸エチル ( 1 0 0 / 0 から 0 / 1 0 0 ) を使用するフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、4 - ペンタ - 4 - イノイル - ピペラジン - 2 , 6 - ジオンを白色固体として 5 6 % の収率 ( 7 2 5 m g ) で得た。

30

## 【 0 2 2 6】

## 工程 2:

表題化合物を、一般手順 D に従って、工程 1 で調製した 4 - ペンタ - 4 - イノイル - ピペラジン - 2 , 6 - ジオン ( 1 5 0 m g , 0 . 8 m m o l ) および重要中間体 I ( 2 1 6 m g , 0 . 8 m m o l ) を使用して調製した。精製した残渣の凍結乾燥により、予測した化合物をオフホワイトの固体として 4 6 % の収率 ( 1 6 9 m g ) で得た。

$^1\text{H}$  NMR ( DMSO ) : 11 . 3 6 ( s , 1 H ) , 7 . 4 4 ( s , 1 H ) , 7 . 0 8 ( d d , J = 8 . 5 and 11 . 3 H z , 1 H ) , 6 . 9 3 ( d d , J = 1 . 9 and 8 . 4 H z , 1 H ) , 6 . 8 6 ( m , 1 H ) , 5 . 3 0 ( s , 1 H ) , 4 . 5 1 ( d , J = 14 . 2 H z , 1 H ) , 4 . 4 4 ( d , J = 14 . 2 H z , 1 H ) , 4 . 3 1 ( m , 2 H ) , 4 . 2 4 ( m , 2 H ) , 3 . 8 1 ( d , J = 7 . 0 H z , 2 H ) , 2 . 6 5 ( m , 4 H ) , 1 . 9 9 ( m , 1 H ) , 1 . 7 4 ( m , 1 H ) , 1 . 1 7 ( m , 1 H ) , 0 . 6 6 ( t , J = 7 . 2 H z , 3 H ) , 0 . 5 5 ( m , 2 H ) , 0 . 3 5 ( m , 2 H ) 。

40

## 【 0 2 2 7】

式 ( I ) および ( I I ) の他の化合物を、類似の様式で調製する。いくつかの場合において、ペペリジン - 2 , 4 - ジオンの「NH」基の保護が必要とされる。

## 【 0 2 2 8】

## 実施例 2

50



## 立体化学的に純粋な化合物の調製

本開示の化合物は、2つのジアステレオマーとして存在し得る。この実施例は、分離プロトコルを実証する。立体化学的に純粋な化合物を調製し、次いでその生物学的活性が一方の立体異性体に起因するのかまたは両方の立体異性体に起因するのかを決定するために、試験する。

## 【0229】

ジアステレオマーの分離を、分取キラル高速液体クロマトグラフィー (HPLC) によって、250 × 30 mm の CHIRALPAK IA (5 μm) カラム、42.5 mL/min の流量のヘプタン/イソ-プロパノール (70/30)、および UV 検出 (25 で = 270 nm) を使用して実施する。分析用キラル HPLC を、250 × 4.6 mm の CHIRALPAK IA (5 μm) カラム、1 mL/min の流量のヘプタン/イソ-プロパノール/ジエチルアミン (70/30/0.1)、および UV 検出 (25 で = 230 nm) を使用して実施する。

## 実施例 3

## 生物学的的方法

## A. 薬物、試薬および細胞系統

## 【0230】

試験化合物を、DMSO 中に、例えば 100 mmol/L の濃度で懸濁させる。フルオロデオキシウリジン (FdR) は Sigma (St. Louis, MO) から得られ得、滅菌 2 回蒸留水中に 50 mmol/L のストック濃度で維持され得る。

## 【0231】

組換えヒトデオキシウリジンヌクレオチドヒドロラーゼ (dUTPアーゼ) を、Ladner RD, Carr SA, Huddleston MJ, McNulty DE, Caradonna SJ. J Biol Chem. 1996 Mar 29; 271 (13): 7752-7 に記載のようにして発現させ、精製する。薬物ストックはすべて、使用前にアリコートに分け、適宜希釈する。オリゴヌクレオチド (oligonucleotide) プライマー、鋳型ならびにフルオロフォア-およびクエンチャー-標識検出プローブは Integrated DNA Technologies (Coralville, IA) で合成され、ポリアクリルアミドゲル電気泳動精製に供され、Omni-pur 滅菌ヌクレアーゼ無含有水 (EMD Chemicals USA, Gibbstown NJ) 中に 100 μmol/L のストック濃度で再構成される。検出プローブに組み込まれる 2 種類の非発光性 (暗) クエンチング分子としては、Iowa black フルオレセインクエンチャー (IBFQ; 吸収極大 531 nm) および ZEN (非短縮形; 吸収極大 532 nm) が挙げられる。使用した蛍光標識は、6-FAM (5'-カルボキシフルオレセイン; 励起極大 = 494 nm, 発光極大 = 520 nm) である。プローブをさらに 10 μmol/L の作業ストック濃度まで希釈し、アリコートに分けて凍結/解凍サイクルの反復を回避した。AmpliTaq Gold DNA ポリメラーゼ、GeneAmp 10 × PCR バッファー 2、MgCl<sub>2</sub> および MicroAmp Optical 96-well Reaction Plate を Applied Biosystems (Carlsbad, CA) から購入する。dNTP を個々に 100 mmol/L のストック濃度で New England Biolabs から HPLC 認定 > 99% 純度で購入する (Ipswich, MA)。

## B. アッセイ成分、機器類およびリアルタイム蛍光条件

## 【0232】

反応混合物にはプライマー、プローブおよび鋳型を 0.4 μmol/L の等モル終濃度で含めた。塩化マグネシウム (MgCl<sub>2</sub>) を 2 mmol/L の終濃度で含める。非制限 dNTP を反応ミックス中に 100 μmol/L の終濃度で過剰に含める (dUTP/dTTP は除外する)。AmpliTaq Gold DNA ポリメラーゼを 0.875 U/反応液で添加し、2.5 μl の 10 × PCR バッファー 2 を添加し、ヌクレアーゼ無含有 ddH<sub>2</sub>O を 25 μl の最終反応容量まで添加する。dUTP 阻害解析用に、ddH<sub>2</sub>

Oの容量を、さらに1  $\mu$ lのdNTPアーゼ(10 ng /  $\mu$ l)および1  $\mu$ lの阻害剤またはDMSO対照に適応するようにさらに改良する。熱プロファイリングおよび蛍光検出は、Applied Biosystems 7500 Real-Time PCR Systemに搭載された「等温」プログラムを用いて行なう。dNTPの解析では、熱プロファイルは、37 で8分間の工程、その後、Taqポリメラーゼの「ホットスタート」のための95 で10分間の工程、および適用に応じて60 で30分間までのプライマー伸長時間からなる。6-FAMの未加工蛍光スペクトルを、フィルターAを用いて指定の時間間隔で測定し、アッセイの進行を、Sequence Detection Software (SDS Version 1.4, Applied Biosystems)を用いて追跡し、Microsoft Excel (Microsoft, Redmond WA)およびPrism (GraphPad Software, La Jolla CA)にエクスポートして解析する。ブランク反応(制限dNTPを省く)の蛍光の値を差し引き、バックグラウンド蛍光を考慮するために標準化した蛍光単位(NFU)を得る。

10

#### C. MTS増殖阻害アッセイ

##### 【0233】

Cell Titer Aqueous MTSアッセイ(Promega)を製造者のガイドラインに従って行なう。IC<sub>50</sub>(72時間)の値を用量応答シグモイド曲線から、Prism (GraphPad, San Diego, CA)を用いて計算する。併用効果は、CalcuSynソフトウェア(Biosoft, Ferguson, MO)を用いた併用係数(CI)法によって決定する。影響を受けた割合(FA)を増殖阻害パーセントから計算する:  $FA = (100 - \% \text{増殖阻害}) / 100$ 。CI値<1, 相乗性; 1~1.2, 付加的および>1.2, 拮抗。

20

#### D. コロニー形成アッセイ

##### 【0234】

結腸(SW620, HCT116)、非小細胞肺(A549, H460, H1299およびH358)ならびに乳房(MCF7)のがん細胞が、試験化合物、FudRおよび組合せ物への一過的24時間曝露後に生存し、増殖する能力を示す、コロニー形成アッセイを決定する。具体的には、細胞を50~100細胞/ウェルの密度で24ウェルプレート内に播種する。24時間後、細胞を次第に増加する濃度の試験化合物、固定用量のFudRおよびこれらの組合せ物で処理する。24時間後、薬物を除去し、細胞をすすぎ洗浄し、10~14日間派生させる。派生終了時、細胞を60%氷冷メタノール中に固定し、0.1%クリスタルバイオレットで染色し、スキャンし、計数する。データを、未処理対照に対するパーセンテージ(平均 $\pm$ SD)として示す。影響を受けた割合および併用係数をChou-Talalayの方法に従って計算し、このとき、<1は薬物の相乗的相互作用を示す。

30

#### E. インビボ解析

##### 【0235】

異種移植片実験を、6~8週齢の雄NU/NUヌードマウス(Charles River, Wilmington, MA)において実施する。皮下A549異種移植片を確立させ、約50 mm<sup>3</sup>に達するまで増殖させる(1日目)。動物を処置群: ビヒクル、ペメトレキセド50 mg/kg、試験化合物およびペメトレキセド+試験化合物の組合せ物(n=5/群)に無作為化する。ペメトレキセドを、50 mg/kgで腹腔内注射により2日毎に投与する。試験化合物を、例えば75 mg/kgで腹腔内注射により2日毎に投与する。ペメトレキセドと試験化合物との組合せ物を、腹腔内注射により例えば2日毎に投与する。腫瘍の垂直方向の二つの直径を2日毎に、同じ調査員がデジタルカリパスで測定する。腫瘍体積を下記の式:  $TV(\text{mm}^3) = (\text{長さ}[\text{mm}] \times (\text{幅}[\text{mm}])^2) / 2$ に従って計算する。マウスを毎日、全般的な健康状態について検査し、体重を毒性の指標として2日毎に測定する。動物プロトコルはすべて、USC所内動物実験委員会(Institutional Animal Care and Use Committee)

40

50

I A C U C ) ) によって承認されたものである。

#### 実施例 4

##### d U T P アーゼ阻害

#### 【 0 2 3 6 】

試験化合物を蛍光ベースのアッセイにおいてスクリーニングする。このアッセイでは、三つの相違する領域：3'プライマー結合領域、鋳型の中間のd U T P / チミジン三リン酸 ( T T P ) 検出領域およびブラックホールクエンチング部分が組み込まれた5'6 - フラビンアデニンモノヌクレオチド ( F A M ) 標識プローブ結合領域を有するオリゴヌクレオチド鋳型を用いるDNAポリメラーゼベースのアプローチを使用する。反応中、プローブおよびプライマーがオリゴヌクレオチド鋳型にハイブリダイズして、鋳型：プライマー：プローブ複合体が形成される。T a q ポリメラーゼがT P P 複合体内のプライマーに結合し、d U T P が存在する場合、生成中の鎖の成功裡の伸長が起こり、T a q ポリメラーゼの固有の5'3'エキソヌクレアーゼ活性により6 - F A M - 標識プローブが切断されて5'3'方向に置換され、6 - F A M フルオロフォアがその三つのクエンチャーの近傍から放出される。この置換によりフェルスター共鳴エネルギー移動 ( F R E T ) が有効に妨害され、その結果、励起時に検出される蛍光はアッセイでの取込みに利用可能なd U T P の量に正比例する。逆に、d U T P が利用可能でないか、消耗しているか、またはd U T P アーゼによって分解されており、もはや取込みに利用可能でない場合、T a q ポリメラーゼは失速し、伸長が遅くなる、および/または生成中の鎖の伸長停止が起こる。この場合、プローブの加水分解/分解は起こらず、蛍光がF R E T によってクエンチされたままになるため、プローブは暗いままである。蛍光はd U T P の濃度に正比例するため、アッセイを、d U T P および酵素d U T P アーゼによるd U T P 加水分解に対する阻害剤の効果が測定されるように容易に改良する。60 p m o l までのd U T P を検出するための鋳型B H Q - D T 6 ( B l a c k H o l e Q u e n c h e r - D e t e c t i o n T e m p l a t e 6 ) を、このアッセイの適用のために、50 p m o l のd U T P および5 n g の組換えd U T P アーゼとともに含める。反応を37℃で8分間インキュベートし、95℃で10分間のインキュベーションによって終了すると同時にd U T P アーゼを失活させ、ホットスタートT a q ポリメラーゼを活性化させる。検出工程中に発生する蛍光は、8分間のインキュベーション後に残留しているd U T P の濃度に正比例する。反応終了時のd U T P の濃度、従って、阻害剤の存在下および非存在下、ならびに適切なジメチルスルホキシド ( D M S O ) 対照でのd U T P アーゼの阻害が測定され得る。

#### 【 0 2 3 7 】

##### 実施例 5

試験化合物を、M T S 増殖阻害アッセイを使用して、結腸直腸がん細胞におけるこれらの化合物の抗腫瘍活性について評価する。H C T 1 1 6 細胞およびS W 6 2 0 細胞を、次第に増大する濃度の各剤に72時間曝露し、そして増殖阻害を、ビヒクルで処置した対照と直接比較する。N S C L C 細胞系統A 5 4 9 およびH 1 2 9 9 を、次第に増大する濃度の各剤に72時間曝露し、そして増殖阻害を、ビヒクルで処置した対照と直接比較する。

##### 実施例 6

##### 増殖阻害

#### 【 0 2 3 8 】

M T S 増殖阻害アッセイを行ない、試験化合物単独およびフルオロピリミジンチミジル酸シンターゼ ( T S ) 阻害剤5 - フルオロウラシル ( 5 - F U ) との併用での有効性を、結腸直腸 ( H C T 1 1 6 およびS W 6 2 0 ) 細胞系統モデルの増殖の阻害において評価する。0 ~ 100 μ m o l / L の次第に増加する濃度の5 - F U では、評価した両方の結腸直腸がん細胞系統において用量依存性の増殖阻害の増大が示された。次第に増加する濃度の5 - F U と、25 μ m o l / L の一定濃度の試験化合物とでの、同時の処理を決定する。

##### 実施例 7

##### がん細胞のバイアビリティの低減

## 【0239】

コロニー形成アッセイを行ない、試験化合物単独およびフルオロピリミジンチミジル酸シンターゼ (TS) 阻害剤フルオロデオキシウリジン (FUdR) との併用での有効性を、結腸直腸 (HCT116)、乳房 (MCF-7) ならびに非小細胞肺 (H1299、A549、H358およびH460) 細胞系統モデルでのがん細胞のバイアビリティの低減において評価する。0.5 ~ 2.5  $\mu\text{mol/L}$  の次第に増加する濃度のFUdRでは、評価したすべての細胞系統で、形成されるコロニーの用量依存性の減少が示された。結腸直腸がん細胞において、例えば、3.1  $\mu\text{mol/L}$  ~ 50  $\mu\text{mol/L}$  の範囲の試験化合物の濃度を、HCT116細胞において0.5  $\mu\text{mol/L}$  のFUdR、およびSW620細胞において1  $\mu\text{mol/L}$  のFUdRと組み合わせる。

10

## 【0240】

本発明を一部の特定の局面、実施形態および任意選択の特長によって具体的に開示したが、かかる局面、実施形態および任意選択の特長の改良、改善および変形が当業者によってなされ得ること、ならびにかかる改良、改善および変形は本開示の範囲に含まれるとみなされることを理解されたい。

## 【0241】

本発明を本明細書において広く一般的に説明した。一般的な本開示の範囲に含まれるより狭い種および下位概念の各々もまた、本発明の一部を構成する。また、本発明の特長または局面をマーカッシュによる群によって記載している場合、当業者には、本発明がまた、それにより該マーカッシュによる群の任意の個々の構成員または下位群の構成員によっても説明されていることが認識されよう。

20

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P 35/00 (2006.01)		A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 35/02 (2006.01)		A 6 1 P 35/02
A 6 1 K 31/513 (2006.01)		A 6 1 K 31/513
A 6 1 K 31/4412 (2006.01)		A 6 1 K 31/4412
A 6 1 K 31/53 (2006.01)		A 6 1 K 31/53
A 6 1 K 31/7068 (2006.01)		A 6 1 K 31/7068
A 6 1 K 31/7072 (2006.01)		A 6 1 K 31/7072
A 6 1 K 31/519 (2006.01)		A 6 1 K 31/519
A 6 1 K 31/517 (2006.01)		A 6 1 K 31/517
C 1 2 Q 1/02 (2006.01)		C 1 2 Q 1/02
C 1 2 Q 1/42 (2006.01)		C 1 2 Q 1/42

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 ラードナー, ロバート ディー.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 0 0 1 5, ロサンゼルス, サウス オリーブ ストリート 1 1 5 0, スイート 2 3 0 0, ユニバーシティ オブ サザン カリフォルニア 気付

(72)発明者 ギトラン, ブルーノ

フランス国 エフ - 6 7 4 0 0 イルキルキ, パルク ディノバシオン, ブールバード ゴンティエ ドンデルナク, エスアーエス, プレストウィック ケミカル 気付

審査官 三木 寛

(56)参考文献 国際公開第 2 0 0 9 / 1 4 7 8 4 3 (WO, A 1)

国際公開第 2 0 1 0 / 0 2 3 9 4 6 (WO, A 1)

国際公開第 2 0 1 1 / 0 6 5 5 4 1 (WO, A 1)

特開昭 6 2 - 2 8 1 8 7 0 (JP, A)

特表 2 0 0 4 - 5 2 7 5 3 5 (JP, A)

特表平 1 0 - 5 0 8 6 0 3 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D 4 0 3 / 0 6

C 0 7 D 4 1 3 / 0 6

CAplus / REGISTRY (STN)