

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2020-521739

(P2020-521739A)

(43) 公表日 令和2年7月27日 (2020.7.27)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	4 C 0 6 3
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	4 C 0 7 6
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 4
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	4 C 0 8 5
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395 T	4 C 0 8 6
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 158 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2019-564162 (P2019-564162)	(71) 出願人	518374697 エムイーアイ ファーマ, インク. アメリカ合衆国 92130 カリフォル ニア州 サンディエゴ バレー・センター ・ドライブ 3611 スイート 500
(86) (22) 出願日	平成30年5月22日 (2018.5.22)	(74) 代理人	100082072 弁理士 清原 義博
(85) 翻訳文提出日	令和2年1月20日 (2020.1.20)	(72) 発明者	ゴールド, ダニエル ピー. アメリカ合衆国 92130 カリフォル ニア州 サンディエゴ バレー・センター ・ドライブ 3611 スイート 500
(86) 国際出願番号	PCT/US2018/033936	F ターム (参考)	4C063 AA03 BB02 BB09 CC43 DD03 DD10 DD12 DD22 DD26 EE01 4C076 AA11 AA29 AA36 AA53 BB01 BB11 CC27 FF01 FF11 FF68 最終頁に続く
(87) 国際公開番号	W02018/217787		
(87) 国際公開日	平成30年11月29日 (2018.11.29)		
(31) 優先権主張番号	62/510, 204		
(32) 優先日	平成29年5月23日 (2017.5.23)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	62/518, 359		
(32) 優先日	平成29年6月12日 (2017.6.12)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		

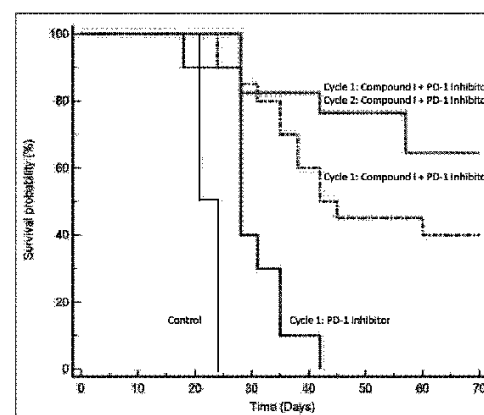
(54) 【発明の名称】 併用療法

(57) 【要約】

併用療法を使用して癌などの疾患を処置する方法が本明細書で提供される。特定の実施形態では、上記方法は、有効な量のホスホイノシチドー 3-キナーゼ (P I 3 K) 阻害剤と、有効な量の P D-1 あるいは P D-L 1 阻害剤を患者へ投与する工程を含む。

【選択図】 図 1

FIG. 1



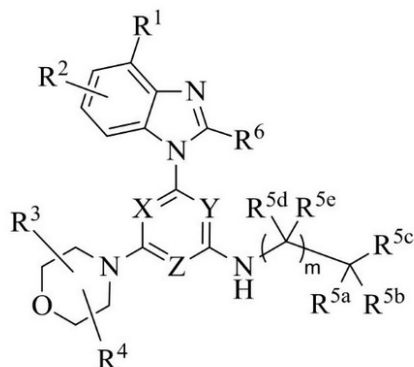
【特許請求の範囲】

【請求項 1】

癌を処置あるいは予防するための方法であって、前記方法は：

(i) 有効な量の式 (I) の化合物：

【化 1】



式 (I),

10

または、そのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、2つ以上のジアステレオマーの混合物、あるいは同位体変異体；または、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグであって；

20

式中、

X、Y、およびZはそれぞれ独立して、NあるいはC R^Xであり、

ただし、X、Y、およびZの少なくとも2つが窒素原子であるとし；R^Xは水素またはC₁₋₆アルキルであり；

R¹とR²はそれぞれ独立して、(a) 水素、シアノ、ハロ、あるいはニトロ；(b) C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₆₋₁₄アリール、C₇₋₁₅アラルキル、ヘテロアリール、あるいはヘテロシクリル；または、(c) -C(O)R^{1a}、-C(O)OR^{1a}、-C(O)NR^{1b}R^{1c}、-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OR^{1a}、-OC(O)R^{1a}、-OC(O)OR^{1a}、-OC(O)NR^{1b}R^{1c}、-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)R^{1a}、-OS(O)₂R^{1a}、-OS(O)NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(O)R^{1d}、-NR^{1a}C(O)OR^{1d}、-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}S(O)R^{1d}、-NR^{1a}S(O)₂R^{1d}、-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}、-SR^{1a}、-S(O)R^{1a}、-S(O)₂R^{1a}、-S(O)NR^{1b}R^{1c}、あるいは-S(O)₂NR^{1b}R^{1c}であり；ここで、各R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、およびR^{1d}は独立して、(i) 水素；(ii) C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₆₋₁₄アリール、C₇₋₁₅アラルキル、ヘテロアリール、あるいはヘテロシクリルであり；または、(iii) R^{1b}とR^{1c}はそれらが結合しているN原子と一体とな

30

40

なってヘテロシクリルを形成し；R³とR⁴はそれぞれ独立して、水素あるいはC₁₋₆アルキルであり；あるいは、R³とR⁴は一体となって結合して、C₁₋₆アルキレン、C₁₋₆ヘテロアルキレン、C₂₋₆アルケニレン、あるいはC₂₋₆ヘテロアルケニレンを形成し；

R^{5a}は(a) 水素あるいはハロ；(b) C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₆₋₁₄アリール、C₇₋₁₅アラルキル、ヘテロアリール、あるいはヘテロシクリル；または、(c) -C(O)R^{1a}、-C(O)OR^{1a}、-C(O)NR^{1b}R^{1c}、-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OR^{1a}、-OC(O)R^{1a}、-OC(O)OR^{1a}、-OC(O)NR^{1b}R^{1c}、-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)R^{1a}、-OS(O)₂R^{1a}、-OS

50

(O) NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(O)R^{1d}、-NR^{1a}C(O)OR^{1d}、-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}S(O)R^{1d}、-NR^{1a}S(O)₂R^{1d}、-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}、-SR^{1a}、-S(O)R^{1a}、-S(O)₂R^{1a}、-S(O)NR^{1b}R^{1c}、あるいは-S(O)₂NR^{1b}R^{1c}であり；

R^{5b}は(a)ハロ；(b)C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₆₋₁₄アリール、C₇₋₁₅アラルキル、ヘテロアリール、あるいはヘテロシクリル；または、(c)-C(O)R^{1a}、-C(O)OR^{1a}、-C(O)NR^{1b}R^{1c}、-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OR^{1a}、-OC(O)R^{1a}、-OC(O)OR^{1a}、-OC(O)NR^{1b}R^{1c}、-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)R^{1a}、-OS(O)₂R^{1a}、-OS(O)NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(O)R^{1d}、-NR^{1a}C(O)OR^{1d}、-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}S(O)R^{1d}、-NR^{1a}S(O)₂R^{1d}、-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}、-SR^{1a}、-S(O)R^{1a}、-S(O)₂R^{1a}、-S(O)NR^{1b}R^{1c}、あるいは-S(O)₂NR^{1b}R^{1c}であり；

R^{5c}は-(CR^{5f}R^{5g})_n-(C₆₋₁₄アリール)または-(CR^{5f}R^{5g})_n-ヘテロアリールであり；

R^{5d}とR^{5e}はそれぞれ独立して、(a)水素あるいはハロ；(b)C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₆₋₁₄アリール、C₇₋₁₅アラルキル、ヘテロアリール、あるいはヘテロシクリル；または、(c)-C(O)R^{1a}、-C(O)OR^{1a}、-C(O)NR^{1b}R^{1c}、-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OR^{1a}、-OC(O)R^{1a}、-OC(O)OR^{1a}、-OC(O)NR^{1b}R^{1c}、-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)R^{1a}、-OS(O)₂R^{1a}、-OS(O)NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(O)R^{1d}、-NR^{1a}C(O)OR^{1d}、-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}S(O)R^{1d}、-NR^{1a}S(O)₂R^{1d}、-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}、-SR^{1a}、-S(O)R^{1a}、-S(O)₂R^{1a}、-S(O)NR^{1b}R^{1c}、あるいは-S(O)₂NR^{1b}R^{1c}であり；

R^{5f}とR^{5g}はそれぞれ独立して、(a)水素あるいはハロ；(b)C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₆₋₁₄アリール、C₇₋₁₅アラルキル、ヘテロアリール、あるいはヘテロシクリル；または、(c)-C(O)R^{1a}、-C(O)OR^{1a}、-C(O)NR^{1b}R^{1c}、-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OR^{1a}、-OC(O)R^{1a}、-OC(O)OR^{1a}、-OC(O)NR^{1b}R^{1c}、-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)R^{1a}、-OS(O)₂R^{1a}、-OS(O)NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(O)R^{1d}、-NR^{1a}C(O)OR^{1d}、-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}S(O)R^{1d}、-NR^{1a}S(O)₂R^{1d}、-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}、-SR^{1a}、-S(O)R^{1a}、-S(O)₂R^{1a}、-S(O)NR^{1b}R^{1c}、あるいは-S(O)₂NR^{1b}R^{1c}であり；あるいは、(d)R^{5f}の1つの出現とR^{5g}の1つの出現が同じ炭素原子と結合している時、R^{5f}とR^{5g}はそれらが結合している炭素原子と一体となって、C₃₋₁₀シクロアルキルあるいはヘテロシクリルを形成し；

R⁶は、水素、C₁₋₆アルキル、-S-C₁₋₆アルキル、-S(O)-C₁₋₆アルキル、あるいは-SO₂-C₁₋₆アルキルであり；

mは0あるいは1であり；および、

10

20

30

40

50

n は 0、1、2、3、あるいは 4 であり；

ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^x 、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 、 R^{5e} 、 R^{5f} 、および R^{5g} 中の各アルキル、アルキレン、ヘテロアルキレン、アルケニル、アルケニレン、ヘテロアルケニレン、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、およびヘテロシクリルは、1、2、3、4、あるいは 5 つの置換基 Q で随意に置換され、

ここで、各置換基 Q は以下から独立して選択される：(a) オキソ、シアノ、ハロ、およびニトロ；(b) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、および、ヘテロシクリルであり、

これらはそれぞれさらに、1、2、3、あるいは 4 つの置換基 Q^a で随意に置換される；および、(c) $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-C(NR^a)NR^bR^c$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)OR^a$ 、 $-OC(O)NR^bR^c$ 、 $-OC(=NR^a)NR^bR^c$ 、 $-OS(O)R^a$ 、 $-OS(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)NR^bR^c$ 、 $-OS(O)_2NR^bR^c$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(O)R^d$ 、 $-NR^aC(O)OR^d$ 、 $-NR^aC(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)R^d$ 、 $-NR^aS(O)_2R^d$ 、 $-NR^aS(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-S(O)NR^bR^c$ 、および、 $-S(O)_2NR^bR^c$ であり、

ここで、各 R^a 、 R^b 、 R^c 、および R^d は独立して、(i) 水素；(ii) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、あるいはヘテロシクリルであり、

これらはそれぞれさらに、1、2、3、あるいは 4 つの置換基 Q^a で随意に置換される；または、(iii) R^b と R^c はそれらが結合している N 原子と一体となってヘテロシクリルを形成し、

これらはさらに、1、2、3、あるいは 4 つの置換基 Q^a で随意に置換され；

ここで、各 Q^a は以下から選択される：(a) オキソ、シアノ、ハロ、およびニトロ；(b) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、および、ヘテロシクリル；および、(c) $-C(O)R^e$ 、 $-C(O)OR^e$ 、 $-C(O)NR^fR^g$ 、 $-C(NR^e)NR^fR^g$ 、 $-OR^e$ 、 $-OC(O)R^e$ 、 $-OC(O)OR^e$ 、 $-OC(O)NR^fR^g$ 、 $-OC(=NR^e)NR^fR^g$ 、 $-OS(O)R^e$ 、 $-OS(O)_2R^e$ 、 $-OS(O)NR^fR^g$ 、 $-OS(O)_2NR^fR^g$ 、 $-NR^fR^g$ 、 $-NR^eC(O)R^h$ 、 $-NR^eC(O)OR^h$ 、 $-NR^eC(O)NR^fR^g$ 、 $-NR^eC(=NR^h)NR^fR^g$ 、 $-NR^eS(O)R^h$ 、 $-NR^eS(O)_2R^h$ 、 $-NR^eS(O)NR^fR^g$ 、 $-NR^eS(O)_2NR^fR^g$ 、 $-SR^e$ 、 $-S(O)R^e$ 、 $-S(O)_2R^e$ 、 $-S(O)NR^fR^g$ 、および $-S(O)_2NR^fR^g$ ；ここで、各 R^e 、 R^f 、 R^g 、および R^h は独立して、(i) 水素；(ii) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、あるいはヘテロシクリルであり；または、(iii) R^f と R^g はそれらが結合している N 原子と一体となってヘテロシクリルを形成し；

または、互いに隣接している 2 つの置換基 Q は随意に、 C_{3-10} シクロアルケニル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、あるいはヘテロシクリルを形成し、各々は、1、2、3、あるいは 4 つの置換基 Q^a で随意に置換される；

有効な量の式 (I) の化合物；

および、

(ii) 有効な量の PD-1 あるいは PD-L1 阻害剤を投与する工程を含む、方法。

【請求項 2】

R^{5b} は (a) ハロ；(b) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニ

10

20

30

40

50

ル、 $C_3 - 10$ シクロアルキル、 $C_6 - 14$ アリール、 $C_7 - 15$ アラルキル、あるいはヘテロアリール；または、 $(c) - C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、あるいは $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

R^{5a} と R^{5b} はそれぞれ独立して、 (a) ハロ； (b) $C_1 - 6$ アルキル、 $C_2 - 6$ アルケニル、 $C_2 - 6$ アルキニル、 $C_3 - 10$ シクロアルキル、 $C_6 - 14$ アリール、 $C_7 - 15$ アラルキル、ヘテロアリール、あるいはヘテロシクリル；または、 $(c) - C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、あるいは $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

R^{5a} と R^{5b} はそれぞれ、1、2、あるいは3つのハロで随意に置換されたメチルである、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

n は 1 である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

R^{5f} と R^{5g} はそれぞれ水素である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 7】

n は 0 である、請求項 1 に記載の方法。

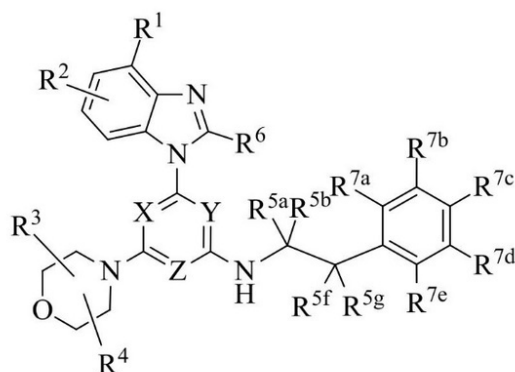
【請求項 8】

m は 0 である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 9】

式 (I) の化合物は、式 (XI)：

【化 2】



式 (XI),

または、そのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、2つ以上のジアステレオマーの混合物、あるいは同位体変異体；または、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグであって；

式中、

R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} はそれぞれ独立して、(a) 水素、シアノ、ハロ、あるいは、ニトロ；(b) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、あるいはヘテロシクリルであり、

これらはそれぞれ、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換される；または、(c) $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-C(NR^a)NR^bR^c$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)OR^a$ 、 $-OC(O)NR^bR^c$ 、 $-OC(=NR^a)NR^bR^c$ 、 $-OS(O)R^a$ 、 $-OS(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)NR^bR^c$ 、 $-OS(O)_2NR^bR^c$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(O)R^d$ 、 $-NR^aC(O)OR^d$ 、 $-NR^aC(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)R^d$ 、 $-NR^aS(O)_2R^d$ 、 $-NR^aS(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-S(O)NR^bR^c$ 、あるいは、 $-S(O)_2NR^bR^c$ であり、あるいは、

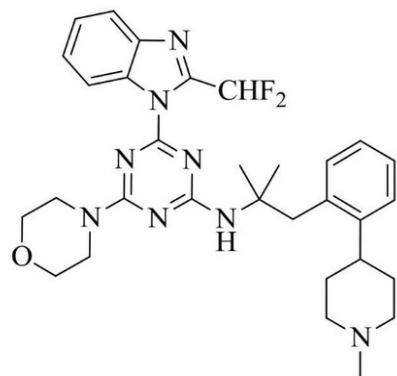
互いに隣接している R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} のうちの2つは、 C_{3-10} シクロアルケニル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、あるいはヘテロシクリルを形成し、

各々は、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換される、請求項1に記載の方法。

【請求項10】

式(I)の化合物は化合物I：

【化3】



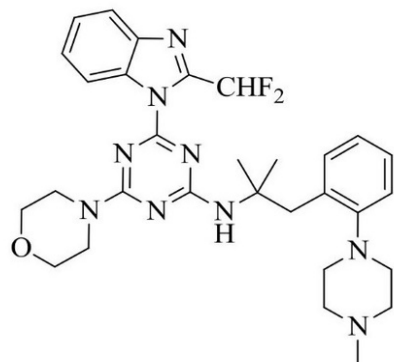
化合物I,

あるいは、その同位体変異体、あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグである、請求項1に記載の方法。

【請求項11】

式(I)の化合物は化合物II：

【化 4】



化合物 II,

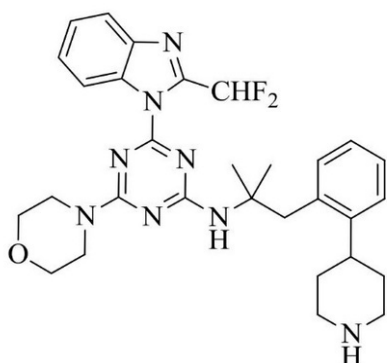
10

あるいは、その同位体変異体、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 2】

式 (I) の化合物は化合物 I I I :

【化 5】



化合物 III,

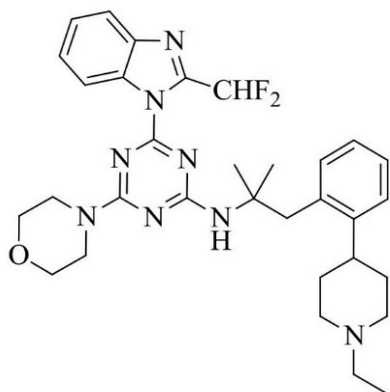
20

あるいは、その同位体変異体、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 3】

式 (I) の化合物は化合物 I V :

【化 6】



化合物 IV,

40

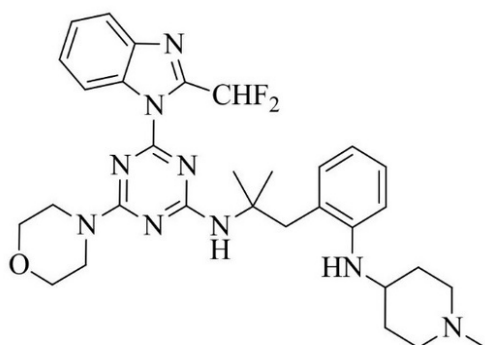
あるいは、その同位体変異体、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグである、請求項 1 に記載の方法。

50

【請求項 14】

式 (I) の化合物は化合物 V :

【化 7】



10

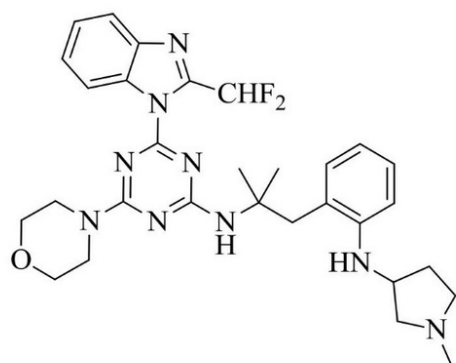
化合物 V,

あるいは、その同位体変異体、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 15】

式 (I) の化合物は化合物 VI :

【化 8】



20

化合物 VI,

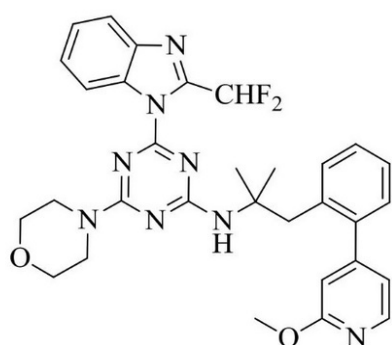
30

あるいは、その同位体変異体、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 16】

式 (I) の化合物は化合物 VII :

【化 9】



40

化合物 VII,

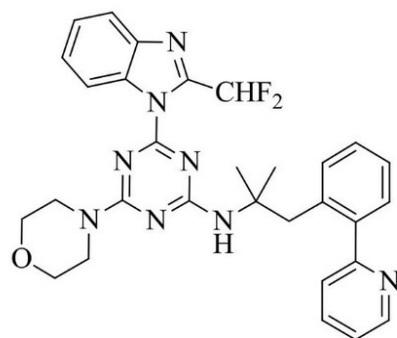
あるいは、その同位体変異体、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 17】

50

式 (I) の化合物は化合物 V I I I :

【化 1 0】



10

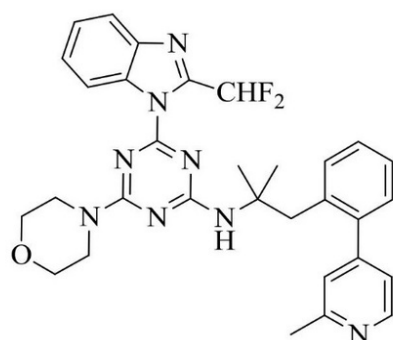
化合物 VIII,

あるいは、その同位体変異体、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 8】

式 (I) の化合物は化合物 I X :

【化 1 1】



20

化合物 IX,

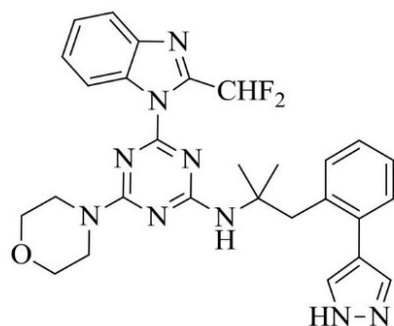
あるいは、その同位体変異体、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグである、請求項 1 に記載の方法。

30

【請求項 1 9】

式 (I) の化合物は化合物 X :

【化 1 2】



40

化合物 X,

あるいは、その同位体変異体、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 2 0】

P D - 1 あるいは P D - L 1 阻害剤は、ピディリズマブ、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、B M S - 9 3 6 5 5 9、B G B - A 3 1 7、P D R 0 0

50

1、REGN2810、あるいはデュルバルマブ、または、その変異体あるいはバイオシミラー、またはその組み合わせである、請求項1に記載の方法。

【請求項21】

PD-1あるいはPD-L1阻害剤はピディリズマブ、またはその変異体あるいはバイオシミラーである、請求項20に記載の方法。

【請求項22】

PD-1あるいはPD-L1阻害剤はニボルマブ、またはその変異体あるいはバイオシミラーである、請求項20に記載の方法。

【請求項23】

PD-1あるいはPD-L1阻害剤はペンブロリズマブ、またはその変異体あるいはバイオシミラーである、請求項20に記載の方法。

【請求項24】

PD-1あるいはPD-L1阻害剤はアテゾリズマブ、またはその変異体あるいはバイオシミラーである、請求項20に記載の方法。

【請求項25】

PD-1あるいはPD-L1阻害剤はBMS-936559、またはその変異体あるいはバイオシミラーである、請求項20に記載の方法。

【請求項26】

PD-1あるいはPD-L1阻害剤はデュルバルマブ、またはその変異体あるいはバイオシミラーである、請求項20に記載の方法。

【請求項27】

PD-1あるいはPD-L1阻害剤はBGB-A317、またはその変異体あるいはバイオシミラーである、請求項20に記載の方法。

【請求項28】

PD-1あるいはPD-L1阻害剤はPDR001、またはその変異体あるいはバイオシミラーである、請求項20に記載の方法。

【請求項29】

PD-1あるいはPD-L1阻害剤はREGN2810、またはその変異体あるいはバイオシミラーである、請求項20に記載の方法。

【請求項30】

癌は、非ホジキンリンパ腫、非小細胞肺癌、黒色腫、腎細胞癌、頭頸部癌、結腸癌、あるいは中皮腫である、請求項1に記載の方法。

【請求項31】

癌は黒色腫である、請求項1に記載の方法。

【請求項32】

化合物の投与は1つ以上のサイクルで生じる、請求項1に記載の方法。

【請求項33】

被験体における複数サイクルの化学療法のための方法であって、

前記方法は、少なくとも2つの化学療法サイクルを前記被験体に施す工程を含み、

ここで、各化学療法サイクルにおいて、PI3K阻害剤、および、PD-1あるいはPD-L1阻害剤が被験体に投与される、方法。

【請求項34】

化合物は互いの6時間以内に投与される、請求項33に記載の方法。

【請求項35】

化合物は互いの1時間以内に投与される、請求項33に記載の方法。

【請求項36】

化合物は同時に投与される、請求項33に記載の方法。

【請求項37】

化合物は順次投与される、請求項33に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 38】

PI3K 阻害剤は、PD-1 あるいは PD-L1 阻害剤の前に投与される、請求項 33 に記載の方法。

【請求項 39】

PI3K 阻害剤は、PD-1 あるいは PD-L1 阻害剤の後に投与される、請求項 33 に記載の方法。

【請求項 40】

PI3K 阻害剤は経口的に投与され、PD-1 あるいは PD-L1 阻害剤は注射によって投与される、請求項 33 に記載の方法。

【請求項 41】

第 2 のサイクルの適用は第 1 のサイクルの完了の 50 日以内である、請求項 24 に記載の方法。

【請求項 42】

任意の追加のサイクルの適用は前のサイクルの完了の 50 日以内である、請求項 24 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照本出願は、2017 年 5 月 23 日出願の米国特許出願第 62/510,204 号、および 2017 年 6 月 12 日出願の米国特許出願第 62/518,359 号の利益を主張するものであり、これらの出願はすべて全体として参照することにより本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0002】

ホスホイノシチド-3-キナーゼ (PI3Ks) は正常組織生理機能において様々な役割を果たしており (Foukas & Shepherd, Biochem. Soc. Trans. 2004, 32, 330; Shepherd, Acta Physiol. Scand. 2005, 183, 3)、p110 α は癌の成長で特定の役割を持ち、p110 β はインテグリン $\alpha_{II\beta_3}$ によって媒介された血栓形成で特定の役割を持ち (Jackson et al., Nat. Med. 2005, 11, 507)、および、p110 γ は炎症、関節リウマチ、および他の慢性炎症状態で特定の役割を有する (Barber et al., Nat. Med. 2005, 11, 933; Camps et al., Nat. Med. 2005, 11, 936; Rommel et al., Nat. Rev. 2007, 7, 191; および、Ito, et al., J. Pharm. Exp. Therap. 2007, 321, 1)。PI3Ks の阻害剤は癌を含む様々な増殖性疾患の処置において治療可能性を有している。

【発明の概要】

【0003】

疾患を処置または予防するための方法が本明細書で開示され、上記方法は：(i) 有効な量の式 (I) の化合物：

【0004】

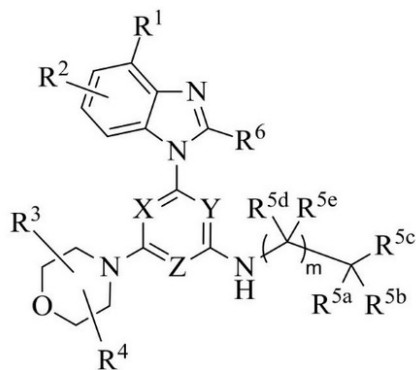
10

20

30

40

【化 1】



式 (I),

10

または、そのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、2つ以上のジアステレオマーの混合物、あるいは同位体変異体；または、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグであって；

式中、X、Y、およびZはそれぞれ独立して、Nあるいは CR^X であり、ただし、X、Y、およびZの少なくとも2つが窒素原子であるとし； R^X は水素または C_{1-6} アルキルであり；

R^1 と R^2 はそれぞれ独立して、(a) 水素、シアノ、ハロ、あるいはニトロ；(b) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラールキル、ヘテロアリール、あるいはヘテロシクリル；または、(c) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、あるいは $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり；ここで、各 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、および R^{1d} は独立して、(i) 水素；(ii) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラールキル、ヘテロアリール、あるいはヘテロシクリルであり；または、(iii) R^{1b} と R^{1c} はそれらが結合しているN原子と一体となってヘテロシクリルを形成し；

R^3 と R^4 はそれぞれ独立して、水素あるいは C_{1-6} アルキルであり；あるいは、 R^3 と R^4 は一体となって結合して、 C_{1-6} アルキレン、 C_{1-6} ヘテロアルキレン、 C_{2-6} アルケニレン、あるいは C_{2-6} ヘテロアルケニレンを形成し；

R^{5a} は(a) 水素あるいはハロ；(b) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラールキル、ヘテロアリール、あるいはヘテロシクリル；または、(c) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、

20

30

40

50

あるいは $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり；

R^{5b} は (a) ハロ； (b) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、あるいはヘテロシクリル；または、(c) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、あるいは $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり；

R^{5c} は $-(CR^{5f}R^{5g})_n-(C_{6-14}$ アリール) または $-(CR^{5f}R^{5g})_n$ -ヘテロアリールであり；

R^{5d} と R^{5e} はそれぞれ独立して、(a) 水素あるいはハロ；(b) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、あるいはヘテロシクリル；または、(c) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、あるいは $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり；

R^{5f} と R^{5g} はそれぞれ独立して、(a) 水素あるいはハロ；(b) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、あるいはヘテロシクリル；または、(c) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、あるいは $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり；あるいは、(d) R^{5f} の1つの出現と R^{5g} の1つの出現が同じ炭素原子と結合している時、 R^{5f} と R^{5g} はそれらが結合している炭素原子と一体となって、 C_{3-10} シクロアルキルあるいはヘテロシクリルを形成し；

R^6 は、水素、 C_{1-6} アルキル、 $-S-C_{1-6}$ アルキル、 $-S(O)-C_{1-6}$ アルキル、あるいは $-SO_2-C_{1-6}$ アルキルであり；

m は0あるいは1であり；および、

n は0、1、2、3、あるいは4であり；

ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^x 、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 、 R^{5e} 、 R^{5f} 、および R^{5g} 中の各アルキル、アルキレン、ヘテロアルキレン、アルケニル、アルケニレン、ヘテロアルケニレン、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、およびヘテロシクリルは、1

10

20

30

40

50

、2、3、4、あるいは5つの置換基Qで随意に置換され、ここで、各置換基Qは以下から独立して選択される：(a) オキソ、シアノ、ハロ、およびニトロ；(b) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、および、ヘテロシクリルであり、これらはそれぞれさらに、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換される；および、(c) $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-C(NR^a)NR^bR^c$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)OR^a$ 、 $-OC(O)NR^bR^c$ 、 $-OC(=NR^a)NR^bR^c$ 、 $-OS(O)R^a$ 、 $-OS(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)NR^bR^c$ 、 $-OS(O)_2NR^bR^c$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(O)R^d$ 、 $-NR^aC(O)OR^d$ 、 $-NR^aC(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)R^d$ 、 $-NR^aS(O)_2R^d$ 、 $-NR^aS(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-S(O)NR^bR^c$ 、および、 $-S(O)_2NR^bR^c$ であり、ここで、各 R^a 、 R^b 、 R^c 、および R^d は独立して、(i) 水素；(ii) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、あるいはヘテロシクリルであり、これらはそれぞれさらに、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換される；または、(iii) R^b と R^c はそれらが結合しているN原子と一体となってヘテロシクリルを形成し、これらはさらに、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換され；

ここで、各 Q^a は以下から選択される：(a) オキソ、シアノ、ハロ、およびニトロ；(b) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、および、ヘテロシクリル；および、(c) $-C(O)R^e$ 、 $-C(O)OR^e$ 、 $-C(O)NR^fR^g$ 、 $-C(NR^e)NR^fR^g$ 、 $-OR^e$ 、 $-OC(O)R^e$ 、 $-OC(O)OR^e$ 、 $-OC(O)NR^fR^g$ 、 $-OC(=NR^e)NR^fR^g$ 、 $-OS(O)R^e$ 、 $-OS(O)_2R^e$ 、 $-OS(O)NR^fR^g$ 、 $-OS(O)_2NR^fR^g$ 、 $-NR^fR^g$ 、 $-NR^eC(O)R^h$ 、 $-NR^eC(O)OR^h$ 、 $-NR^eC(O)NR^fR^g$ 、 $-NR^eC(=NR^h)NR^fR^g$ 、 $-NR^eS(O)R^h$ 、 $-NR^eS(O)_2R^h$ 、 $-NR^eS(O)NR^fR^g$ 、 $-NR^eS(O)_2NR^fR^g$ 、 $-SR^e$ 、 $-S(O)R^e$ 、 $-S(O)_2R^e$ 、 $-S(O)NR^fR^g$ 、および $-S(O)_2NR^fR^g$ ；ここで、各 R^e 、 R^f 、 R^g 、および R^h は独立して、(i) 水素；(ii) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、あるいはヘテロシクリルであり；または、(iii) R^f と R^g はそれらが結合しているN原子と一体となってヘテロシクリルを形成し；

または、互いに隣接している2つの置換基Qは随意に、 C_{3-10} シクロアルケニル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、あるいはヘテロシクリルを形成し、各々は、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換される；有効な量の式(I)の化合物：および、

(ii) 有効な量のPD-1阻害剤あるいはPD-L1阻害剤、を患者に投与する工程を含む。

【0005】

いくつかの実施形態において、 R^{5b} は(a) ハロ；(b) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、あるいはヘテロアリール；または、(c) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)$

O)₂R^{1d}、-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}、-SR^{1a}、-S(O)R^{1a}、-S(O)₂R^{1a}、-S(O)NR^{1b}R^{1c}、あるいは-S(O)₂NR^{1b}R^{1c}である。

【0006】

いくつかの実施形態において、R^{5a}とR^{5b}はそれぞれ独立して、(a)ハロ；(b)C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₆₋₁₄アリール、C₇₋₁₅アラルキル、ヘテロアリール、あるいはヘテロシクリル；または、(c)-C(O)R^{1a}、-C(O)OR^{1a}、-C(O)NR^{1b}R^{1c}、-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OR^{1a}、-OC(O)R^{1a}、-OC(O)OR^{1a}、-OC(O)NR^{1b}R^{1c}、-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)R^{1a}、-OS(O)₂R^{1a}、-OS(O)NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(O)R^{1d}、-NR^{1a}C(O)OR^{1d}、-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}S(O)R^{1d}、-NR^{1a}S(O)₂R^{1d}、-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}、-SR^{1a}、-S(O)R^{1a}、-S(O)₂R^{1a}、-S(O)NR^{1b}R^{1c}、あるいは-S(O)₂NR^{1b}R^{1c}である。

10

【0007】

いくつかの実施形態において、R^{5a}とR^{5b}はそれぞれ、1、2、あるいは3つのハロで随意に置換されたメチルである。いくつかの実施形態において、nは1である。いくつかの実施形態において、nは1であり、R^{5f}とR^{5g}はそれぞれ水素である。いくつかの実施形態において、nは0である。いくつかの実施形態において、mは0である。

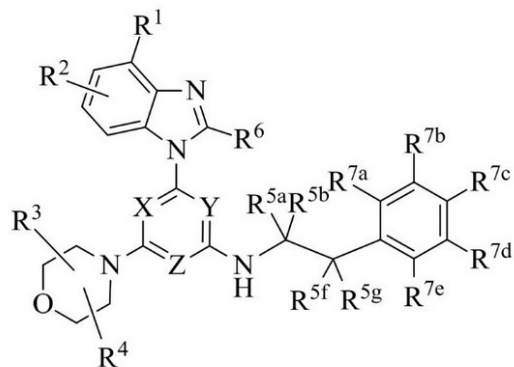
20

【0008】

いくつかの実施形態では、式(I)の化合物は式(XI)：

【0009】

【化2】



30

式(XI),

または、そのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、2つ以上のジアステレオマーの混合物、あるいは同位体変異体；または、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグであって；

40

式中、

R^{7a}、R^{7b}、R^{7c}、R^{7d}、およびR^{7e}はそれぞれ独立して、(a)水素、シアノ、ハロ、あるいは、ニトロ；(b)C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₆₋₁₄アリール、C₇₋₁₅アラルキル、ヘテロアリール、あるいはヘテロシクリルであり、これらはそれぞれ、1、2、3、あるいは4つの置換基Q^aで随意に置換される；または、(c)-C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)NR^bR^c、-C(NR^a)NR^bR^c、-OR^a、-OC(O)R^a、-OC(O)OR^a、-OC(O)NR^bR^c、-OC(=NR^a)NR^bR^c、-OS(O)R^a、-OS(O)₂R^a、-OS(O)NR^bR^c、-OS(O)₂NR^b

50

R^c 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(O)R^d$ 、 $-NR^aC(O)OR^d$ 、 $-NR^aC(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)R^d$ 、 $-NR^aS(O)_2R^d$ 、 $-NR^aS(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-S(O)NR^bR^c$ 、あるいは、 $-S(O)_2NR^bR^c$ であり、あるいは、

互いに隣接している R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} のうちの 2 つは、 C_{3-10} シクロアルケニル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、あるいはヘテロシクリルを形成し、各々は、1、2、3、あるいは 4 つの置換基 Q^a で随意に置換される。

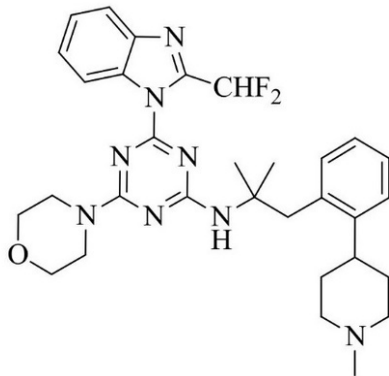
【0010】

特定の実施形態において、式 (I) の化合物は、化合物 I :

10

【0011】

【化 3】



20

化合物 I,

その同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグである。

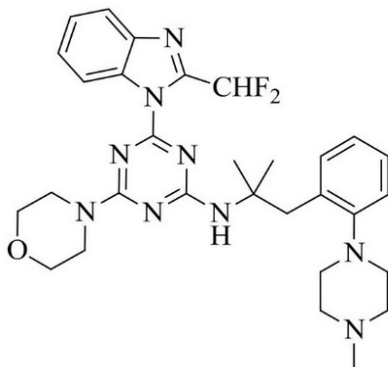
【0012】

特定の実施形態において、式 (I) の化合物は、化合物 II :

【0013】

【化 4】

30



40

化合物 II,

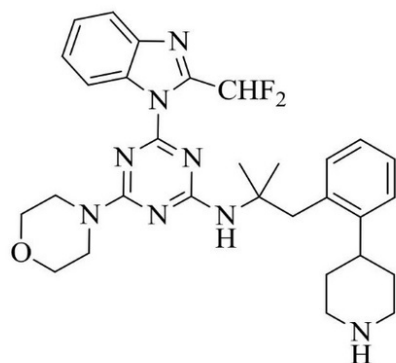
その同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグである。

【0014】

特定の実施形態において、式 (I) の化合物は、化合物 III :

【0015】

【化 5】



化合物 III,

10

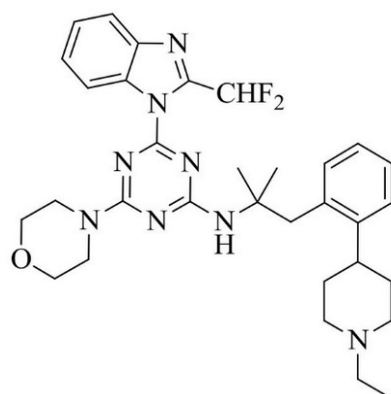
その同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグである。

【0016】

特定の実施形態において、式 (I) の化合物は、化合物 I V :

【0017】

【化 6】



化合物 IV,

20

30

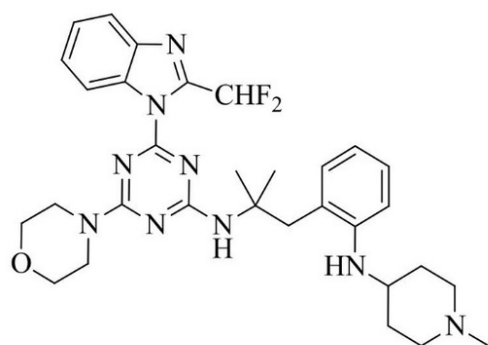
その同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグである。

【0018】

特定の実施形態において、式 (I) の化合物は、化合物 V :

【0019】

【化 7】



化合物 V,

40

その同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグで

50

ある。

【0020】

いくつかの実施形態において、PD-1あるいはPD-L1阻害剤は、ピディリズマブ、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、BMS-936559、デュルバルマブ、あるいはこれらの組み合わせである。いくつかの実施形態において、PD-1あるいはPD-L1阻害剤は、ピディリズマブ、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、BMS-936559、BGB-A317、PDR001、REGN2810、デュルバルマブ、あるいはこれらの組み合わせである。

【0021】

いくつかの実施形態において、処置されている疾患または疾病は癌である。

10

【0022】

引用による組み込み

本明細書に言及される全ての刊行物、特許、および特許出願は、あたかも個々の刊行物、特許、あるいは特許出願が参照によって組み込まれるよう具体的かつ個別に示されるかのように、同じ程度まで参照により本明細書に組み込まれる。

【図面の簡単な説明】

【0023】

本開示の新規な特徴は、とりわけ添付の請求項で説明される。本発明の特徴と利点についてのよりよい理解は、本発明の原則が用いられている例証的な実施形態と添付の図面を説明する以下の詳細な記載を参照することによって得られる：

20

【図1】実施例2aから得られたカプラン・マイヤー生存曲線を例証しており、ここで、MC38マウス腺癌モデルにおいて、化合物IおよびPD-1阻害剤(RPM1-14)の併用療法の有効性を評価する試験が実施された。図は、併用療法の単一のサイクルあるいはPD-1阻害剤の単一のサイクルと比較して、併用療法の2つのサイクルの有効性を描いている。

【図2】実施例2aから得られたカプラン・マイヤー生存曲線を例証しており、ここで、MC38マウス腺癌モデルにおいて、化合物IおよびPD-1阻害剤(RPM1-14)の併用療法の有効性を評価する試験が実施された。図は、併用療法の単一のサイクル、あるいは、化合物Iの追加のサイクルを含む併用療法の単一のサイクルと比較した、併用療法の2つのサイクルの有効性を描いている。

30

【図3】実施例2aから得られたカプラン・マイヤー生存曲線を例証しており、ここで、MC38マウス腺癌モデルにおいて、化合物IおよびPD-1阻害剤(RPM1-14)の併用療法の有効性を評価する試験が実施された。図は、併用療法の単一のサイクル、あるいは、PD-1阻害剤の追加のサイクルを含む併用療法の単一のサイクルと比較した、併用療法の2つのサイクルの有効性を描いている。

【発明を実施するための形態】

【0024】

PI3K阻害剤およびPD-1あるいはPD-L1阻害剤を含む医薬組成物が本明細書に記載されている。いくつかの例では、本明細書に記載される医薬組成物は、癌などの過剰な細胞増殖に関連する疾患あるいは障害を処置するために使用されることもある。さらに、i) PI3K阻害剤、および、ii) PD-1あるいはPD-L1阻害剤で増殖性疾患および障害を処置する方法が本明細書に記載されている。

40

【0025】

定義

本明細書で説明される開示の理解を促すために、多くの用語を以下に定義する。

【0026】

通常、本明細書で使用される命名法と本明細書に記載される有機化学、医薬品化学、および薬理学における検査法は、当技術分野において周知でありかつ一般的に使用されるものである。別段の定めのない限り、本明細書で使用される全ての技術用語と科学用語は、本開示が属する分野の当業者に共通して理解されるものと同じ意味を有する。用語「被

50

験体」とは、限定されないが、霊長類（例えば、ヒト）、ウシ、ブタ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、あるいはマウスを含む動物を指す。用語「被験体」および「患者」とは、例えば、ヒト被験体、一実施形態ではヒトなどの哺乳動物の被験体を参照する際に、本明細書では互換的に使用される。

【0027】

「処置する」、「処置すること」、および「処置」との用語は、障害、疾患、あるいは疾病、または障害、疾患、あるいは疾病に関連する症候の1つ以上を軽減あるいは抑止すること；または、障害、疾患、または疾病自体の原因を軽減または根絶することを含むように意味する。

【0028】

「予防する」、「予防すること」、および「予防」との用語は、障害、疾患、あるいは疾病、および／または、その付随する症状の発症を遅らせるおよび／または排除すること；被験体が障害、疾患、あるいは疾病を獲得するのを阻むこと；または、被検体が障害、疾患、あるいは疾病を獲得するリスクを減らすことを含む。

【0029】

「治療上有効な量」および「有効な量」との用語は、投与時に、処置される障害、疾患、または疾病の症状の1以上の進行を予防する、またはある程度軽減するのに十分な化合物の量を含むことを意味する。「治療上有効な量」あるいは「有効な量」との用語は、研究者、獣医、医師、あるいは臨床医によって求められている、生体分子（例えば、タンパク質、酵素、RNA、あるいはDNA）、細胞、組織、系、動物、あるいはヒトの生体反応または医学的反応を誘発するのに十分な化合物の量を指す。

【0030】

「薬学的に許容可能な担体」、「薬学的に許容可能な賦形剤」、「生理的に許容可能な担体」、および「生理的に許容可能な賦形剤」との用語は、液体または固体の充填剤、希釈剤、溶媒、またはカプセル化材料などの、薬学的に許容可能な材料、組成物、またはビヒクルを指す。1つの実施形態では、各成分は、医薬製剤の他の成分と適合し、および、過度の毒性、炎症、アレルギー応答、免疫原性、あるいは他の問題または合併症のないヒトおよび動物の組織または臓器に接する使用に適しており、適切なベネフィット・リスク比に見合うという意味で、「薬学的に許容可能」である。Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2005; Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5th Edition, Rowe et al., Eds., The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2005; and Handbook of Pharmaceutical Additives, 3rd Edition, Ash and Ash Eds., Gower Publishing Company: 2007; Pharmaceutical Preformulation and Formulation, 2nd Edition, Gibson Ed., CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2009を参照。

【0031】

「約」および「ほぼ」との用語は、当該技術分野の当業者によって決定されるような特定の値についての許容可能な誤差を意味し、これは、値がどのように測定または決定されるかに部分的に依存する。特定の実施形態では、「約」および「ほぼ」との用語は、1、2、3、あるいは4の標準偏差内であることを意味する。特定の実施形態では、「約」および「ほぼ」との用語は、所定の値あるいは範囲の50%、20%、15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%、あるいは0.05%以内であることを意味する。

【0032】

「有効成分」および「活性物質」との用語は、障害、疾患、あるいは疾病の1つ以上の症状を処置、予防、あるいは改善するために、被験体に単独でまたは1つ以上の薬学的に許容可能な賦形剤と組み合わせて投与される化合物を指す。本明細書で使用されるように、「有効成分」および「活性物質」は本明細書に記載される化合物の光学活性異性体であってもよい。

【0033】

「薬物」、「治療剤」、および「化学療法剤」との用語は、化合物あるいはその医薬組成物を指し、これは、障害、疾患、または疾病の1つ以上の症状を処置、予防、または改善するために、被験体に投与される。

【0034】

「自然発生の」および「天然の」との用語は、核酸分子、ポリペプチド、宿主細胞などの生体材料と関連して使用されるときには、自然界で見られ、かつ、ヒトによって操作されていない材料を指す。同様に、「非自然発生の」または「非天然の」との用語は、自然界で見られない材料、あるいは、ヒトによって構造上改変または合成された材料を指す。

【0035】

用語「PI3K」とは、ホスホイノシチド3-キナーゼまたはその変異体を指し、これは、D-3位置のPIのイノシトール環をリン酸化することができる。用語「PI3K変異体」とは、天然のPI3Kのアミノ酸配列と比較して、天然のPI3Kに実質的に相同なタンパク質、つまり、1つ以上の自然発生または非自然発生のアミノ酸の欠失、挿入、あるいは置換（例えば、PI3K誘導体、ホモログ、および断片）を含むように意図されている。PI3K変異体のアミノ酸配列は、天然のPI3Kと少なくとも約80%同一であり、少なくとも約90%同一であり、あるいは少なくとも約95%同一である。PI3Kの例としては、限定されないが、p110 α 、p110 β 、p110 δ 、p110 γ 、PI3K-C2 α 、PI3K-C2 β 、PI3K-C2 γ 、Vps34、mTOR、ATM、ATR、およびDNA-PKが挙げられる。Fry、Biochem. Biophys. Acta 1994、1226、237-268； Vanhaesebroeck and Waterfield、Exp. Cell. Res. 1999、253、239-254； and Fry、Breast Cancer Res. 2001、3、304-312を参照。PI3Ksは少なくとも4つのクラスに分類される。クラスIはp110 α 、p110 β 、p110 δ 、およびp110 γ を含む。クラスIIはPI3K-C2 α 、PI3K-C2 β 、および、PI3K-C2 γ を含む。クラスIIIはVps34を含む。クラスIVはmTOR、ATM、ATR、およびDNA-PKを含む。特定の実施形態では、PI3KはクラスIキナーゼである。特定の実施形態では、PI3Kはp110 α 、p110 β 、p110 δ 、あるいはp110 γ である。特定の実施形態では、PI3KはクラスIキナーゼの変異体である。特定の実施形態では、PI3Kはp110 α 突然変異体である。p110 α 突然変異体の例は、限定されないが、R38H、G106V、K111N、K227E、N345K、C420R、P539R、E542K、E545A、E545G、E545K、Q546K、Q546P、E453Q、H710P、I800L、T1025S、M1043I、M1043V、H1047L、H1047R、およびH1047Yを含む（Ikenoue et al., Cancer Res. 2005、65、4562-4567； Gymnopoulos et al., Proc. Natl. Acad. Sci., 2007、104、5569-5574）。特定の実施形態では、PI3KはクラスIIキナーゼである。特定の実施形態では、PI3KはPI3K-C2 α 、PI3K-C2 β 、あるいはPI3K-C2 γ である。特定の実施形態では、PI3KはクラスIIIキナーゼである。特定の実施形態では、PI3KはVps34である。特定の実施形態では、PI3KはクラスIVキナーゼである。特定の実施形態では、PI3KはmTOR、ATM、ATR、あるいはDNA-PKである。

【0036】

用語「PD-1」とは、分化279（CD279）のクラスタとしても知られている、

10

20

30

40

50

プログラム細胞死-1受容体あるいはプログラム細胞死タンパク質1を指す。ヒトにおけるPD-1タンパク質はPDCD1遺伝子によってコードされる。PD-1は、免疫系をダウンレギュレートし、および、T細胞炎症性活性を抑えることにより自己寛容を促す際に重要な役割を果たす細胞表面受容体である。PD-1は活性化T細胞の表面上で発現され、リンパ節中の抗原特異的T細胞においてアポトーシス（プログラム細胞死）を促しつつ、制御性T細胞（抗炎症性の抑制性T細胞）におけるアポトーシスを同時に減少させる二重の機構を介して自己免疫から守る。PD-1阻害剤は免疫系を活性化して腫瘍を攻撃することから、いくつかのタイプの癌を治療するために使用される。

【0037】

用語「PD-L1」とは、分化274（CD274）あるいはB7ホモログ1（B7-H1）のクラスタとしても知られている、プログラム死リガンド1を指す。PD-L1はCD274遺伝子によってコードされたタンパク質である。PD-L1は、免疫系を抑制する際に主要な役割を果たす膜貫通タンパク質である。PD-L1は、その受容体、PD-1（活性化T細胞、B細胞、および骨髄性細胞で見られる）と結合して、T細胞応答の活性化あるいは阻害を調節する。PD-1のためのリガンドであるPD-L1は複数の癌で高度に発現される。PD-1とPD-L1との間の相互作用の阻害は、癌細胞または腫瘍に対するT細胞応答を増強することができるため、癌の処置に役立つことができる。

【0038】

本明細書で使用されるような「相乗作用」、「相乗性」、および、「相乗的である」との用語は、任意の2つ以上の単一の治療の予想される相加効果よりも有効な治療薬の組み合わせ（例えば、式（I）のPI3K阻害剤と、PD-1阻害剤あるいはPD-L1阻害剤の使用）を指す。例えば、治療の組み合わせの相乗効果は、治療の1つ以上のより低投与量の使用、および／または、被験体に対する上記治療の低頻度の適用を可能にする。低投与量の治療を利用する、および／または、上記治療を低頻度で実施する能力は、自己免疫疾患、炎症性疾患、あるいは、限定されないが、慢性リンパ性白血病または非ホジキンリンパ腫を含む癌などの所定の疾患の予防、管理、処置、あるいは改善において、上記治療の有効性を減少させることなく、上記治療の被験体への適用に関連した毒性を減少させる。加えて、相乗効果は、自己免疫疾患、炎症性疾患、あるいは、限定されないが、慢性リンパ性白血病または非ホジキンリンパ腫を含む癌などの所定の疾患の予防、管理、処置、あるいは改善において、上記治療の有効性を改善させることができる。最後に、治療の組み合わせの相乗効果は、任意の単一の治療の使用に関連する有害な、または、望ましくない副作用を回避または減少させることもある。組み合わせの「相乗作用」、「相乗性」、あるいは「相乗」効果は、Chou et al., および／またはClarke et al.によって本明細書に決定されることがある。Ting-Chao Chou, Theoretical Basis, Experimental Design, and Computerized Simulation of Synergism and Antagonism in Drug Combination Studies, Pharmacol Rev 58:621-681 (2006)、および、Clarke et al., Issues in experimental design and endpoint analysis in the study of experimental cytotoxic agents in vivo in breast cancer and other models, Breast Cancer Research and Treatment 46:255-278 (1997)を参照。両文献とも組み合わせの「相乗作用」、「相乗性」、あるいは「相乗」効果を判定する方法に関して参照により組み込まれる。

【0039】

用語「同位体変異体」とは、化合物を構成する原子の1つ以上で不自然な割合の同位元素を含む化合物を指す。特定の実施形態では、化合物の「同位体変異体」は、限定されないが、水素（ ^1H ）、重水素（ ^2H ）、トリチウム（ ^3H ）、炭素-11（ ^{11}C ）、炭素-12（ ^{12}C ）、炭素-13（ ^{13}C ）、炭素-14（ ^{14}C ）、窒素-13（ ^{13}N ）

N)、窒素-14 (^{14}N)、窒素-15 (^{15}N)、酸素-14 (^{14}O)、酸素-15 (^{15}O)、酸素-16 (^{16}O)、酸素-17 (^{17}O)、酸素-18 (^{18}O)、フッ素-17 (^{17}F)、フッ素-18 (^{18}F)、リン-31 (^{31}P)、リン-32 (^{32}P)、リン-33 (^{33}P)、硫黄-32 (^{32}S)、硫黄-33 (^{33}S)、硫黄-34 (^{34}S)、硫黄-35 (^{35}S)、硫黄-36 (^{36}S)、塩素-35 (^{35}Cl)、塩素-36 (^{36}Cl)、塩素-37 (^{37}Cl)、臭素-79 (^{79}Br)、臭素-81 (^{81}Br)、ヨウ素-123 (^{123}I)、ヨウ素-125 (^{125}I)、ヨウ素-127 (^{127}I)、ヨウ素-129 (^{129}I)、および、ヨウ素-131 (^{131}I)を含む、不自然な割合の1つ以上の同位元素を含む。特定の実施形態では、化合物の「同位体変異体」は安定した形態、すなわち、非放射性である。特定の実施形態では、化合物の「同位体変異体」は、限定されないが、水素 (^1H)、重水素 (^2H)、炭素-12 (^{12}C)、炭素-13 (^{13}C)、窒素-14 (^{14}N)、窒素-15 (^{15}N)、酸素-16 (^{16}O)、酸素-17 (^{17}O)、酸素-18 (^{18}O)、フッ素-17 (^{17}F)、リン-31 (^{31}P)、硫黄-32 (^{32}S)、硫黄-33 (^{33}S)、硫黄-34 (^{34}S)、硫黄-36 (^{36}S)、塩素-35 (^{35}Cl)、塩素-37 (^{37}Cl)、臭素-79 (^{79}Br)、臭素-81 (^{81}Br)、および、ヨウ素-127 (^{127}I)を含む、不自然な割合の1つ以上の同位元素を含む。特定の実施形態では、化合物の「同位体変異体」は安定していない形態、すなわち、放射性である。特定の実施形態では、化合物の「同位体変異体」は、限定されないが、トリチウム (^3H)、炭素-11 (^{11}C)、炭素-14 (^{14}C)、窒素-13 (^{13}N)、酸素-14 (^{14}O)、酸素-15 (^{15}O)、フッ素-18 (^{18}F)、リン-32 (^{32}P)、リン-33 (^{33}P)、硫黄-35 (^{35}S)、塩素-36 (^{36}Cl)、ヨウ素-123 (^{123}I)、ヨウ素-125 (^{125}I)、ヨウ素-129 (^{129}I)、および、ヨウ素-131 (^{131}I)を含む、不自然な割合の1つ以上の同位元素を含む。本明細書で提供されるような化合物において、当業者の判断に従って実現可能な場合には、任意の水素は例えば、 ^2H であり得、あるいは、任意の炭素は例えば、 ^{13}C であり得、あるいは、任意の窒素は例えば、 ^{15}N であり得、あるいは、任意の酸素は例えば、 ^{18}O であり得るということを理解されたい。特定の実施形態では、化合物の「同位体変異体」は、不自然な割合の重水素 (D) を含む。

【0040】

「アルキル」との用語は、直鎖状または分枝状の飽和した一価の炭化水素ラジカルを指し、ここで、アルキレンは本明細書に記載されるような1つ以上の置換基Qで随意に置換されてもよい。「アルキル」との用語は、別段の定めのない限り、直鎖状および分枝状のアルキルも包含する。特定の実施形態では、アルキルは、1~20 (C_{1-20})、1~15 (C_{1-15})、1~10 (C_{1-10})、あるいは1~6 (C_{1-6})の炭素原子を有する直鎖状の飽和した一価の炭化水素ラジカル、または、3~20 (C_{3-20})、3~15 (C_{3-15})、3~10 (C_{3-10})、あるいは3~6 (C_{3-6})の炭素原子の分枝状の飽和した一価の炭化水素ラジカルである。本明細書で使用されるように、直鎖状の C_{1-6} と分枝状の C_{3-6} アルキル基も「低級アルキル」と呼ばれる。アルキル基の例としては、限定されないが、メチル、エチル、プロピル (すべての異性型を含む)、n-プロピル、イソプロピル、ブチル (すべての異性型を含む)、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル、ペンチル (すべての異性型を含む)、およびヘキシル (すべての異性型を含む) が挙げられる。例えば、 C_{1-6} アルキルは、1~6の炭素原子の直鎖状の飽和した一価の炭化水素ラジカル、あるいは3~6の炭素原子の分枝状の飽和した一価の炭化水素ラジカルを指す。

【0041】

「アルキレン」との用語は、直鎖状または分枝状の飽和した二価の炭化水素ラジカルを指し、ここで、アルキレンは本明細書に記載されるような1つ以上の置換基Qで随意に置換されてもよい。「アルキレン」との用語は、別段の定めのない限り、直鎖状および分枝状のアルキレンも包含する。特定の実施形態では、アルキレンは、1~20 (C_{1-20})

）、 $1 \sim 15$ (C_{1-15})、 $1 \sim 10$ (C_{1-10})、あるいは $1 \sim 6$ (C_{1-6})の炭素原子を有する直鎖状の飽和した二価の炭化水素ラジカル、または、 $3 \sim 20$ (C_{3-20})、 $3 \sim 15$ (C_{3-15})、 $3 \sim 10$ (C_{3-10})、あるいは $3 \sim 6$ (C_{3-6})の炭素原子の分枝状の飽和した二価の炭化水素ラジカルである。本明細書で使用されるように、直鎖状の C_{1-6} と分枝状の C_{3-6} アルキレン基も「低級アルキレン」と呼ばれる。アルキレン基の例としては、限定されないが、メチレン、エチレン、プロピレン（すべての異性型を含む）、 n -プロピレン、イソプロピレン、ブチレン（すべての異性型を含む）、 n -ブチレン、イソブチレン、 t -ブチレン、ペンチレン（すべての異性型を含む）、およびヘキシレン（すべての異性型を含む）が挙げられる。例えば、 C_{1-6} アルキレンは、 $1 \sim 6$ の炭素原子の直鎖状の飽和した二価の炭化水素ラジカル、あるいは $3 \sim 6$ の炭素原子の分枝状の飽和した二価の炭化水素ラジカルを指す。

10

【0042】

「ヘテロアルキレン」との用語は、炭化水素鎖中のO、S、およびNから各々独立して選択された1つ以上のヘテロ原子を含む、直鎖状または分枝状の飽和した二価炭化水素ラジカルを指す。例えば、 C_{1-6} ヘテロアルキレンは、 $1 \sim 6$ の炭素原子の直鎖状の飽和した二価の炭化水素ラジカル、あるいは $3 \sim 6$ の炭素原子の分枝状の飽和した二価の炭化水素ラジカルを指す。特定の実施形態では、ヘテロアルキレンは、 $1 \sim 20$ (C_{1-20})、 $1 \sim 15$ (C_{1-15})、 $1 \sim 10$ (C_{1-10})、あるいは $1 \sim 6$ (C_{1-6})の炭素原子を有する直鎖状の飽和した二価の炭化水素ラジカル、または、 $3 \sim 20$ (C_{3-20})、 $3 \sim 15$ (C_{3-15})、 $3 \sim 10$ (C_{3-10})、あるいは $3 \sim 6$ (C_{3-6})の炭素原子の分枝状の飽和した二価の炭化水素ラジカルである。本明細書で使用されるように、直鎖状の C_{1-6} と分枝状の C_{3-6} ヘテロアルキレン基も「低級ヘテロアルキレン」と呼ばれる。ヘテロアルキレン基の例としては、限定されないが、 $-CH_2O-$ 、 $-CH_2OCH_2-$ 、 $-CH_2CH_2O-$ 、 $-CH_2NH-$ 、 $-CH_2NHCH_2-$ 、 $-CH_2CH_2NH-$ 、 $-CH_2S-$ 、 $-CH_2SCH_2-$ 、および、 $-CH_2CH_2S-$ を含む。特定の実施形態では、ヘテロアルキレンも本明細書に記載されるような1つ以上の置換基Qで随意に置換されることがある。

20

【0043】

「アルケニル」との用語は直鎖状または分枝状の一価の炭化水素ラジカルを指し、これは、1つ以上の、特定の実施形態では、1、2、3、4、あるいは5の、別の実施形態では、1つの炭素炭素二重結合を含む。アルケニルは本明細書に記載されるような1つ以上の置換基Qで随意に置換されてもよい。「アルケニル」との用語は、当業者によって理解されるように、「シス」および「トランス」配置、あるいは、代替的に「Z」および「E」配置を有するラジカルも包含する。本明細書で使用されるように、「アルケニル」との用語は、別段の定めがない限り直鎖状または分枝状のアルケニルを包含する。例えば、 C_{2-6} アルケニルは、 $2 \sim 6$ の炭素原子の直鎖状の非飽和の一価の炭化水素ラジカル、あるいは $3 \sim 6$ の炭素原子の分枝状の非飽和の一価の炭化水素ラジカルを指す。特定の実施形態では、アルケニルは、 $2 \sim 20$ (C_{2-20})、 $2 \sim 15$ (C_{2-15})、 $2 \sim 10$ (C_{2-10})、あるいは $2 \sim 6$ (C_{1-6})の炭素原子の直鎖状の一価の炭化水素ラジカル、または、 $3 \sim 20$ (C_{3-20})、 $3 \sim 15$ (C_{3-15})、 $3 \sim 10$ (C_{3-10})、あるいは $3 \sim 6$ (C_{3-6})の炭素原子の分枝状の一価の炭化水素ラジカルである。アルケニル基の例としては、限定されないが、エテニル、プロペン-1-イル、プロペン-2-イル、アリル、ブテニル、および4-メチルブテニルが挙げられる。

30

40

【0044】

「アルケニレン」との用語は直鎖状または分枝状の二価の炭化水素ラジカルを指し、これは、1つ以上の、特定の実施形態では、1、2、3、4、あるいは5の、別の実施形態では、1つの炭素炭素二重結合を含む。アルケニレンは本明細書に記載されるような1つ以上の置換基Qで随意に置換されてもよい。同様に、「アルケニレン」との用語は、「シス」および「トランス」配置、あるいは、代替的に「E」および「Z」配置を有するラジカルを包含する。本明細書で使用されるように、「アルケニレン」との用語は、別段の定

50

めがない限り直鎖状または分枝状のアルケニレンを包含する。例えば、 C_{2-6} アルケニレンは、2～6の炭素原子の直鎖状の非飽和の二価の炭化水素ラジカル、あるいは3～6の炭素原子の分枝状の非飽和の二価の炭化水素ラジカルを指す。特定の実施形態では、アルケニレンは、2～20 (C_{2-20})、2～15 (C_{2-15})、2～10 (C_{2-10})、あるいは2～6 (C_{1-6})の炭素原子の直鎖状の二価の炭化水素ラジカル、または、3～20 (C_{3-20})、3～15 (C_{3-15})、3～10 (C_{3-10})、あるいは3～6 (C_{3-6})の炭素原子の分枝状の二価の炭化水素ラジカルである。アルケニレン基の例としては、限定されないが、エテニレン、アリレン、プロペニレン、ブテニレン、および4-メチルブテニレンが挙げられる。

【0045】

「ヘテロアルケニレン」との用語は、直鎖状または分枝状の二価の炭化水素ラジカルを指し、これは、1つ以上の、特定の実施形態では、1、2、3、4、あるいは5の、別の実施形態では、1つの炭素炭素二重結合を含み、および、これは、炭化水素鎖中のO、S、およびNから各々独立して選択された1つ以上ヘテロ原子を含有する。ヘテロアルケニレンは本明細書に記載されるような1つ以上の置換基Qで随意に置換されてもよい。「ヘテロアルケニレン」との用語は、当業者によって理解されるように、「シス」あるいは「トランス」配置あるいはその混合物、または、代替的に「Z」および「E」配置あるいはその混合物を有するラジカルも包含する。例えば、 C_{2-6} ヘテロアルケニレンは、2～6の炭素原子の直鎖状の非飽和の二価の炭化水素ラジカル、あるいは3～6の炭素原子の分枝状の非飽和の二価の炭化水素ラジカルを指す。特定の実施形態では、ヘテロアルケニレンは、2～20 (C_{2-20})、2～15 (C_{2-15})、2～10 (C_{2-10})、あるいは2～6 (C_{1-6})の炭素原子の直鎖状の二価の炭化水素ラジカル、または、3～20 (C_{3-20})、3～15 (C_{3-15})、3～10 (C_{3-10})、あるいは3～6 (C_{3-6})の炭素原子の分枝状の二価の炭化水素ラジカルである。ヘテロアルケニレン基の例としては、限定されないが、 $-CH=CHO-$ 、 $-CH=CHOCH_2-$ 、 $-CH=CHCH_2O-$ 、 $-CH=CHS-$ 、 $-CH=CHSCH_2-$ 、 $-CH=CHCH_2S-$ 、あるいは $-CH=CHCH_2NH-$ が挙げられる。

【0046】

「アルキニル」との用語は直鎖状または分枝状の一価の炭化水素ラジカルを指し、これは、1つ以上の、特定の実施形態では、1、2、3、4、あるいは5の、別の実施形態では、1つの炭素炭素三重結合を含む。アルキニルは本明細書に記載されるような1つ以上の置換基Qで随意に置換されてもよい。「アルキニル」との用語は、別段の定めのない限り、直鎖状および分枝状のアルキニルも包含する。特定の実施形態では、アルキニルは、2～20 (C_{2-20})、2～15 (C_{2-15})、2～10 (C_{2-10})、あるいは2～6 (C_{1-6})の炭素原子の直鎖状の一価の炭化水素ラジカル、または、3～20 (C_{3-20})、3～15 (C_{3-15})、3～10 (C_{3-10})、あるいは3～6 (C_{3-6})の炭素原子の分枝状の一価の炭化水素ラジカルである。アルキニル基の例としては、限定されないが、エチニル ($-C\equiv CH$) およびプロパルギル ($-CH_2C\equiv CH$) が挙げられる。例えば、 C_{2-6} アルキニルは、2～6の炭素原子の直鎖状の非飽和の一価の炭化水素ラジカル、あるいは3～6の炭素原子の分枝状の非飽和の一価の炭化水素ラジカルを指す。

【0047】

「シクロアルキル」との用語は、環状の飽和した架橋したおよび／または架橋していない一価の炭化水素ラジカルを指し、これは本明細書に記載されるような1つ以上の置換基Qで随意に置換されてもよい。特定の実施形態では、シクロアルキルは、3～20 (C_{3-20})、3～15 (C_{3-15})、3～10 (C_{3-10})、あるいは3～7 (C_{3-7})の炭素原子を有する。シクロアルキル基の例としては、限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、ビスクロ [2.1.1] ヘキシル、ビスクロ [2.2.1] ヘプチル、デカリニル、およびアダマンチルが挙げられる。

【0048】

「シクロアルケニル」との用語は、環状の非飽和の非芳香族の架橋したおよび／または架橋していない一価の炭化水素ラジカルを指し、これは本明細書に記載されるような1つ以上の置換基Qで随意に置換されてもよい。特定の実施形態では、シクロアルケニルは、3～20 ($C_3 - 20$)、3～15 ($C_3 - 15$)、3～10 ($C_3 - 10$)、あるいは3～7 ($C_3 - 7$)の炭素原子を有する。シクロアルキル基の例としては、限定されないが、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、あるいはシクロヘプテニルが挙げられる。

【0049】

「アリール」との用語は、単環式の芳香族基および／または多環式の一価の芳香族基を指し、これは少なくとも1つの芳香族炭化水素環を含有している。特定の実施形態では、アリールは、6～20 ($C_6 - 20$)、6～15 ($C_6 - 15$)、あるいは6～10 ($C_6 - 10$)の環原子を有する。アリール基の例としては、限定されないが、フェニル、ナフチル、フルオレニル、アズレニル、アントリル、フェナントリル、ピレニル、ピフェニル、およびテルフェニルが挙げられる。アリールは二環式または三環式の炭素環を指し、環のうちの1つは芳香族であり、環の他のものは飽和し、部分的に未飽和であり、あるいは、芳香族、例えば、ジヒドロナフチル、インデニル、インダニル、あるいはテトラヒドロナフチル（テトラリニル）であり得る。特定の実施形態では、アリールは本明細書に記載されるような1つ以上の置換基Qで随意に置換されることがある。

【0050】

「アラルキル」および「アリールアラルキル」との用語は、1つ以上のアリール基で置換された一価のアラルキル基を指す。特定の実施形態では、アラルキルは、7～30 ($C_7 - 30$)、7～20 ($C_7 - 20$)、あるいは7～16 ($C_7 - 16$)の炭素原子を有する。アラルキル基の例としては、限定されないが、ベンジル、2-フェニルエチル、および3-フェニルプロピルが挙げられる。特定の実施形態では、アラルキルは本明細書に記載されるような1つ以上の置換基Qで随意に置換される。

【0051】

「ヘテロアリール」との用語は、一価の単環式の芳香族基あるいは一価の多環式の芳香族基を指し、これは少なくとも1つの芳香族環を含有し、ここで、少なくとも1つの芳香族環は環中のO、S、N、およびPから独立して選択された1つ以上のヘテロ原子を含有している。ヘテロアリール基はその芳香族環を介して分子の残りに結合する。ヘテロアリール基の各環は、1つあるいは2つのO原子、1つあるいは2つのS原子、1～4 Nの原子、および／または、1つあるいは2つのP原子を含有することができ、ただし、各環中のヘテロ原子の合計数は4以下であり、各環は少なくとも1つの炭素原子を含有するとする。特定の実施形態では、ヘテロアリールは、5～20、5～15、あるいは、5～10の環原子を有する。単環式のヘテロアリール基の例としては、限定されないが、フラニル、イミダゾリル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリル、チアジアゾリル、チアゾリル、チエニル、テトラゾリル、トリアジニル、および、トリアゾリルが挙げられる。二環式ヘテロアリール基の例としては、限定されないが、ベンゾフラニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾピラニル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾオキサゾリル、フロピリジル (furOPYRIDYL)、イミダゾピリジニル、イミダゾチアゾリル、インドリジニル、インドリル、インダゾリル、イソベンゾフラニル、イソベンゾチエニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、ナフチリジニル、オキサゾロピリジニル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、ピリドピリジル、ピロロピリジル、キノリニル、キノキサリニル、キナゾリニル、チアジアゾロピリミジル、およびチエノピリジルが挙げられる。三環式ヘテロアリール基の例としては、限定されないが、アクリジニル、ベンズインドリル、カルバゾイル、ジベンゾフラニル、ペリミジニル、フェナントロリニル、フェナントリジニル、フェナルサジニル、フェナジニル、フェ

ノチアジニル、フェノキサジニル、およびキサントニルが挙げられる。特定の実施形態では、ヘテロアリールも本明細書に記載されるような1つ以上の置換基Qで随意に置換されることがある。

【0052】

「ヘテロシクリル」および「複素環式」との用語は、一価の単環式非芳香族環系、あるいは少なくとも1つの非芳香族環を含有する一価の多環式の環系を指し、ここで、非芳香族環原子の1つ以上は、O、S、N、およびPから独立して選択されたヘテロ原子であり；残りの環原子は炭素原子である。特定の実施形態では、3～20、3～15、3～10、3～8、4～7、あるいは5～6の環原子を有する。ヘテロシクリル基はその非芳香族環を介して分子の残りに結合する。特定の実施形態では、ヘテロシクリルは単環式、二環式、三環式、あるいは四環式の環系であり、これは、スピロであり、縮合され得、あるいは架橋され得、ここで、窒素または硫黄の原子は随意に酸化されることもあり、窒素原子は随意に四級化されることもあり、複数の環は部分的にあるいは完全に飽和されることもあれば、芳香族であることもある。ヘテロシクリルは、安定した化合物の生成をもたらす任意のヘテロ原子あるいは炭素原子で主要な構造に結合されることもある。そのような複素環基の例としては、限定されないが、アゼピニル、ベンゾジオキサニル、ベンゾジオキソリル、ベンゾフラノニル、ベンゾピラノニル、ベンゾピラニル、ベンゾテトラヒドロフラニル、ベンゾテトラヒドロチエニル、ベンゾチオピラニル、ベンゾオキサジニル、 β -カルボリニル、クロマニル、クロモニル、シンノリニル、クマリニル、デカヒドロイソキノリニル、ジヒドロベンズイソチアジニル、ジヒドロベンズイソキサジニル、ジヒドロフラニル、ジヒドロイソインドリル、ジヒドロピラニル、ジヒドロピラゾリル、ジヒドロピラジニル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロピリミジニル、ジヒドロピロリル、ジオキソラニル、1, 4-ジチアニル、フラノニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、インドリニル、イソベンゾテトラヒドロフラニル、イソベンゾテトラヒドラチエニル、イソクロマニル、イソクマリニル、イソインドリニル、イソチアゾリジニル、イソキサゾリジニル、モルホリニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、オキサゾリジノニル、オキサゾリジニル、オキシラニル、ペラジニル、ペリジニル、4-ペペリドニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピロリジニル、ピロリニル、キヌクリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチエニル、チアモルホリニル、チアゾリジニル、テトラヒドロキノリニル、および、1, 3, 5-トリチアニルが挙げられる。特定の実施形態では、ヘテロシクリルは本明細書に記載されるような1つ以上の置換基Qで随意に置換されることもある。

【0053】

「ハロゲン」、「ハロゲン化物」、および「ハロ」との用語は、フッ素、塩素、臭素、および/またはヨウ素を指す。

【0054】

「随意に置換される」との用語は、基あるいは置換基、例えば、アルキル、アルキレン、ヘテロアルキレン、アルケニル、アルケニレン、ヘテロアルケニレン、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール-C₁₋₆アルキル、およびヘテロシクリル基が1つ以上の置換基Qで置換され得ることを意味することを目的とし、この各々は独立して以下から選択される：(a) オキソ(=O)、ハロ、シアノ(-CN)、およびニトロ(-NO₂)；(b) C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₆₋₁₄アリール、C₇₋₁₅アラルキル、ヘテロアリール、および、ヘテロシクリルであり、この各々はさらに、1つ以上の、特定の実施形態では、1、2、3、4、あるいは5の置換基Q^aで随意に置換される；および、(c) -C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)NR^bR^c、-C(NR^a)NR^bR^c、-OR^a、-OC(O)R^a、-OC(O)OR^a、-OC(O)NR^bR^c、-OC(=NR^a)NR^bR^c、-OS(O)R^a、-OS(O)₂R^a、-OS(O)NR^bR^c、-OS(O)₂NR^bR^c、-NR^bR^c、-NR^aC(O)R^d、-NR^aC(O)OR^d、-NR^aC(O)NR^bR^c、

$-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)R^d$ 、 $-NR^aS(O)_2R^d$ 、
 $-NR^aS(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$ 、 $-P(O)R^aR^d$ 、
 $-P(O)(OR^a)R^d$ 、 $-P(O)(OR^a)(OR^d)$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、
 $-S(O)_2R^a$ 、 $-S(O)NR^bR^c$ 、および、 $-S(O)_2NR^bR^c$ であって、
 ここで、各 R^a 、 R^b 、 R^c 、および R^d は独立して、(i) 水素；(ii) C_{1-6}
 アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14}
 アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、あるいはヘテロシクリルであ
 り、この各々は、1つ以上の、特定の実施形態では、1、2、3、あるいは4の置換基 Q^a
 で随意に置換される；あるいは、(iii) R^b と R^c はそれらが結合しているN原子
 と一体となってヘテロアリールあるいはヘテロシクリルを形成し、これらは、1つ以上
 の、特定の実施形態では、1、2、3、あるいは4の置換基 Q^a で随意に置換される。本
 明細書で使用されるように、別段の定めのない限り、置換することができる基はすべて「
 随意に置換される」。

10

【0055】

一実施形態において、各置換基 Q^a は以下からなる群から独立して選択される：(a)
 オキソ、シアノ、ハロ、およびニトロ；および、(b) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アル
 ケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15}
 アラルキル、ヘテロアリール、および、ヘテロシクリル；および、(c) $-C(O)$
 R^e 、 $-C(O)OR^e$ 、 $-C(O)NR^fR^g$ 、 $-C(NR^e)NR^fR^g$ 、 $-OR^e$
 $-OC(O)R^e$ 、 $-OC(O)OR^e$ 、 $-OC(O)NR^fR^g$ 、 $-OC(=NR^e)$
 NR^fR^g 、 $-OS(O)R^e$ 、 $-OS(O)_2R^e$ 、 $-OS(O)NR^fR^g$ 、 $-O$
 $S(O)_2NR^fR^g$ 、 $-NR^fR^g$ 、 $-NR^eC(O)R^h$ 、 $-NR^eC(O)OR^h$
 $-NR^eC(O)NR^fR^g$ 、 $-NR^eC(=NR^h)NR^fR^g$ 、 $-NR^eS(O)$
 R^h 、 $-NR^eS(O)_2R^h$ 、 $-NR^eS(O)NR^fR^g$ 、 $-NR^eS(O)_2NR^fR^g$ 、
 $-P(O)R^eR^h$ 、 $-P(O)(OR^e)R^h$ 、 $-P(O)(OR^e)(OR^h)$ 、
 $-SR^e$ 、 $-S(O)R^e$ 、 $-S(O)_2R^e$ 、 $-S(O)NR^fR^g$ 、および、
 $-S(O)_2NR^fR^g$ ；ここで、各 R^e 、 R^f 、 R^g 、および R^h は独立して、(i)
 水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロ
 アルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、あるいはヘテ
 ロシクリルであり；または、(ii) R^f と R^g はそれらが結合しているN原子と一体と
 なってヘテロアリールあるいはヘテロシクリルを形成する。

20

30

【0056】

ある実施形態において、「光学的に活性な」および「鏡像異性的に純粋な」とは、分子
 の集合物を指し、これは、約50%以上、約70%以上、約80%以上、約90%以上、
 約91%以上、約92%以上、約93%以上、約94%以上、約95%以上、約96%以
 上、約97%以上、約98%以上、約99%以上、約99.5%以上、あるいは約99.
 8%以上の鏡像体過剰率を有する。特定の実施形態では、化合物は、問題のラセミ化合物
 の全重量に基づいて、所望のエナンチオマーの約95%以上、あるいは、好ましくないエ
 ナンチオマーの約5%以下を含む。

【0057】

光学的に活性な化合物を記載する際に、接頭辞RとSは、そのキラル中心周りの分子の
 絶対配置を表示するために使用される。(+)と(-)は化合物の旋光度、すなわち、偏
 光面が光学的に活性な化合物によって回転する方向を表示するために使用される。(一)
 接頭辞は、化合物が左旋性であること、すなわち、化合物は偏光面を左にあるいは左回
 りに回転させることを示す。(+)接頭辞は、化合物が右旋性であること、すなわち、化
 合物は偏光面を右にあるいは右回りに回転させることを示す。しかしながら、旋光度の記号
 (+)と(-)は、分子に絶対配置RとSには関連しない。

40

【0058】

「エナンチオマー、エナンチオマーの混合物、2つ以上のジアステレオマーの混合物、
 あるいはその同位体変異体；または、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あ

50

るいはプロドラッグ」との句は、「エナンチオマー、エナンチオマーの混合物、2つ以上のジアステレオマーの混合物、あるいは本明細書で参照される化合物の同位体変異体；または、本明細書で参照される化合物の薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグ；または、エナンチオマー、エナンチオマーの混合物、2つ以上のジアステレオマーの混合物、あるいは本明細書で参照される化合物の同位体変異体の薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグと同じ意味を有する。

【0059】

「溶媒和物」との用語は、溶質（例えば、本明細書で提供される化合物の1つ以上の分子、および、溶媒の1つ以上の分子によって形成された複合体または凝集体を指し、これは化学量論的または非化学量論的な量で存在する適切な溶媒としては、限定されないが、水、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、および酢酸が挙げられる。特定の実施形態において、溶媒は薬学的に許容可能である。一実施形態では、複合体あるいは凝集体は結晶形態である。別の実施形態では、複合体あるいは凝集体は非結晶形態である。溶媒が水である場合、溶媒和物は水和物である。水和物の例としては、限定されないが、半水化物、一水和物、二水和物、三水和物、四水和物、および五水和物が挙げられる。

10

【0060】

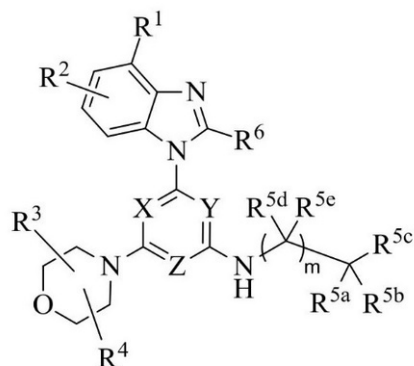
化合物

本明細書では式(I)のPI3K阻害剤：

【0061】

20

【化8】



30

式(I),

または、そのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、2つ以上のジアステレオマーの混合物、あるいは同位体変異体；または、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグであって；

式中、

X、Y、およびZはそれぞれ独立して、NあるいはCR^Xであり、ただし、X、Y、およびZの少なくとも2つが窒素原子であるとし；R^Xは水素またはC₁₋₆アルキルであり；

40

R¹とR²はそれぞれ独立して、(a)水素、シアノ、ハロ、あるいはニトロ；(b)C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₆₋₁₄アリール、C₇₋₁₅アラルキル、ヘテロアリール、あるいはヘテロシクリル；または、(c)-C(O)R^{1a}、-C(O)OR^{1a}、-C(O)NR^{1b}R^{1c}、-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OR^{1a}、-OC(O)R^{1a}、-OC(O)OR^{1a}、-OC(O)NR^{1b}R^{1c}、-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)R^{1a}、-OS(O)₂R^{1a}、-OS(O)NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(O)R^{1d}、-NR^{1a}C(O)OR^{1d}、-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}S(O)R^{1d}、-NR^{1a}S(O)₂R^{1d}、-NR^{1a}S(O)NR^{1b}

50

R^{1c} 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、あるいは $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり；ここで、各 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、および R^{1d} は独立して、(i) 水素；(ii) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、あるいはヘテロシクリルであり；または、(iii) R^{1b} と R^{1c} はそれらが結合しているN原子と一体となってヘテロシクリルを形成し；

R^3 と R^4 はそれぞれ独立して、水素あるいは C_{1-6} アルキルであり；あるいは、 R^3 と R^4 は一体となって結合して、 C_{1-6} アルキレン、 C_{1-6} ヘテロアルキレン、 C_{2-6} アルケニレン、あるいは C_{2-6} ヘテロアルケニレンを形成し；

R^{5a} は(a) 水素あるいはハロ；(b) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、あるいはヘテロシクリル；または、(c) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、あるいは $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり；

R^{5b} は(a) ハロ；(b) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、あるいはヘテロシクリル；または、(c) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、あるいは $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり；

R^{5c} は $-(CR^{5f}R^{5g})_n$ (C_{6-14} アリール) または $-(CR^{5f}R^{5g})_n$ -ヘテロアリールであり；

R^{5d} と R^{5e} はそれぞれ独立して、(a) 水素あるいはハロ；(b) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、あるいはヘテロシクリル；または、(c) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、あるいは $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり；

R^{5f} と R^{5g} はそれぞれ独立して、(a) 水素あるいはハロ；(b) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} ア

10

20

30

40

50

リール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、あるいはヘテロシクリル；または、
 $(c) -C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、あるいは $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり；あるいは、
 $(d) R^{5f}$ の1つの出現と R^{5g} の1つの出現が同じ炭素原子と結合している時、 R^{5f} と R^{5g} はそれらが結合している炭素原子と一体となって、 C_{3-10} シクロアルキルあるいはヘテロシクリルを形成し；

R^6 は、水素、 C_{1-6} アルキル、 $-S-C_{1-6}$ アルキル、 $-S(O)-C_{1-6}$ アルキル、あるいは $-SO_2-C_{1-6}$ アルキルであり；

m は0あるいは1であり；および、

n は0、1、2、3、あるいは4であり；

ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^x 、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 、 R^{5e} 、 R^{5f} 、および R^{5g} 中の各アルキル、アルキレン、ヘテロアルキレン、アルケニル、アルケニレン、ヘテロアルケニレン、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、およびヘテロシクリルは、1つ以上、特定の実施形態では、1、2、3、4、あるいは5つの置換基 Q で随意に置換され、ここで、各置換基 Q は以下から独立して選択される：(a) オキソ、シアノ、ハロ、およびニトロ；(b) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、および、ヘテロシクリルであり、この各々はさらに、1つ以上の、特定の実施形態では、1、2、3、あるいは4の置換基 Q^a で随意に置換される；および、
 $(c) -C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-C(NR^a)NR^bR^c$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)OR^a$ 、 $-OC(O)NR^bR^c$ 、 $-OC(=NR^a)NR^bR^c$ 、 $-OS(O)R^a$ 、 $-OS(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)NR^bR^c$ 、 $-OS(O)_2NR^bR^c$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(O)R^d$ 、 $-NR^aC(O)OR^d$ 、 $-NR^aC(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)R^d$ 、 $-NR^aS(O)_2R^d$ 、 $-NR^aS(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-S(O)NR^bR^c$ 、および、 $-S(O)_2NR^bR^c$ であり、ここで、各 R^a 、 R^b 、 R^c 、および R^d は独立して、
 (i) 水素； (ii) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、あるいはヘテロシクリルであり、この各々はさらに、1つ以上の、特定の実施形態では、1、2、3、あるいは4の置換基 Q^a で随意に置換され；または、
 (iii) R^b と R^c はそれらが結合しているN原子と一体となってヘテロシクリルを形成し、これはさらに、1つ以上の、特定の実施形態では、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換され；

ここで、各 Q^a は以下から選択される：(a) オキソ、シアノ、ハロ、およびニトロ；(b) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、および、ヘテロシクリル；および、
 $(c) -C(O)R^e$ 、 $-C(O)OR^e$ 、 $-C(O)NR^fR^g$ 、 $-C(NR^e)NR^fR^g$ 、 $-OR^e$ 、 $-OC(O)R^e$ 、 $-OC(O)OR^e$ 、 $-OC(O)NR^fR^g$ 、 $-OC(=NR^e)NR^fR^g$ 、 $-OS(O)R^e$ 、 $-OS(O)_2R^e$ 、 $-OS(O)NR^fR^g$ 、 $-OS(O)_2NR^fR^g$ 、 $-NR^fR^g$ 、 $-NR^eC(O)R^h$ 、 $-NR^eC(O)OR^h$ 、 $-NR^eC(O)NR^fR^g$ 、 $-NR^eC(=N$

10

20

30

40

50

R^h) $NR^f R^g$ 、 $-NR^e S(O) R^h$ 、 $-NR^e S(O)_2 R^h$ 、 $-NR^e S(O) NR^f R^g$ 、 $-NR^e S(O)_2 NR^f R^g$ 、 $-SR^e$ 、 $-S(O) R^e$ 、 $-S(O)_2 R^e$ 、 $-S(O) NR^f R^g$ 、および $-S(O)_2 NR^f R^g$ ；ここで、各 R^e 、 R^f 、 R^g 、および R^h は独立して、(i) 水素；(ii) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、あるいはヘテロシクリルであり；または、(iii) R^f と R^g はそれらが結合しているN原子と一体となってヘテロシクリルを形成し；または、互いに隣接している2つの置換基Qは随意に、 C_{3-10} シクロアルケニル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、あるいはヘテロシクリルを形成し、各々は、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換される。

10

【0062】

式(I)の化合物の1つの実施形態では、

X、Y、およびZはそれぞれ独立してNまたは CR^X であり、ただし、X、Y、およびZの少なくとも2つが窒素原子であるとし； R^X は水素または C_{1-6} アルキルであり； R^1 と R^2 はそれぞれ独立して、(a) 水素、シアノ、ハロ、あるいはニトロ；(b) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、あるいはヘテロシクリル；または、(c) $-C(O) R^{1a}$ 、 $-C(O) OR^{1a}$ 、 $-C(O) NR^{1b} R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a}) NR^{1b} R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O) R^{1a}$ 、 $-OC(O) OR^{1a}$ 、 $-OC(O) NR^{1b} R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a}) NR^{1b} R^{1c}$ 、 $-OS(O) R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2 R^{1a}$ 、 $-OS(O) NR^{1b} R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2 NR^{1b} R^{1c}$ 、 $-NR^{1b} R^{1c}$ 、 $-NR^{1a} C(O) R^{1d}$ 、 $-NR^{1a} C(O) OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a} C(O) NR^{1b} R^{1c}$ 、 $-NR^{1a} C(=NR^{1d}) NR^{1b} R^{1c}$ 、 $-NR^{1a} S(O) R^{1d}$ 、 $-NR^{1a} S(O)_2 R^{1d}$ 、 $-NR^{1a} S(O) NR^{1b} R^{1c}$ 、 $-NR^{1a} S(O)_2 NR^{1b} R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O) R^{1a}$ 、 $-S(O)_2 R^{1a}$ 、 $-S(O) NR^{1b} R^{1c}$ 、あるいは $-S(O)_2 NR^{1b} R^{1c}$ であり；ここで、各 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、および R^{1d} は独立して、(i) 水素；(ii) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、あるいはヘテロシクリルであり；または、(iii) R^{1b} と R^{1c} はそれらが結合しているN原子と一体となってヘテロシクリルを形成し；

20

30

R^3 と R^4 はそれぞれ独立して、水素あるいは C_{1-6} アルキルであり；あるいは、 R^3 と R^4 は一体となって結合して、 C_{1-6} アルキレン、 C_{1-6} ヘテロアルキレン、 C_{2-6} アルケニレン、あるいは C_{2-6} ヘテロアルケニレンを形成し；

R^{5a} は(a) 水素あるいはハロ；(b) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、あるいはヘテロシクリル；または、(c) $-C(O) R^{1a}$ 、 $-C(O) OR^{1a}$ 、 $-C(O) NR^{1b} R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a}) NR^{1b} R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O) R^{1a}$ 、 $-OC(O) OR^{1a}$ 、 $-OC(O) NR^{1b} R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a}) NR^{1b} R^{1c}$ 、 $-OS(O) R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2 R^{1a}$ 、 $-OS(O) NR^{1b} R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2 NR^{1b} R^{1c}$ 、 $-NR^{1b} R^{1c}$ 、 $-NR^{1a} C(O) R^{1d}$ 、 $-NR^{1a} C(O) OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a} C(O) NR^{1b} R^{1c}$ 、 $-NR^{1a} C(=NR^{1d}) NR^{1b} R^{1c}$ 、 $-NR^{1a} S(O) R^{1d}$ 、 $-NR^{1a} S(O)_2 R^{1d}$ 、 $-NR^{1a} S(O) NR^{1b} R^{1c}$ 、 $-NR^{1a} S(O)_2 NR^{1b} R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O) R^{1a}$ 、 $-S(O)_2 R^{1a}$ 、 $-S(O) NR^{1b} R^{1c}$ 、あるいは $-S(O)_2 NR^{1b} R^{1c}$ であり；

40

R^{5b} は(a) ハロ；(b) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、あるいはヘテロシクリル；または、(c) $-C(O) R^{1a}$ 、 $-C(O) OR^{1a}$

50

a 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、あるいは $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり；

R^{5c} は $-(CR^{5f}R^{5g})_n-(C_{6-14}\text{アリール})$ または $-(CR^{5f}R^{5g})_n$ -ヘテロアリールであり；

R^{5d} と R^{5e} はそれぞれ独立して、(a) 水素あるいはハロ；(b) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、あるいはヘテロシクリル；または、(c) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、あるいは $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり；

R^{5f} と R^{5g} はそれぞれ独立して、(a) 水素あるいはハロ；(b) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、あるいはヘテロシクリル；または、(c) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、あるいは $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり；あるいは、(d) R^{5f} の1つの出現と R^{5g} の1つの出現が同じ炭素原子と結合している時、 R^{5f} と R^{5g} はそれらが結合している炭素原子と一体となって、 C_{3-10} シクロアルキルあるいはヘテロシクリルを形成し；

R^6 は、水素、 C_{1-6} アルキル、 $-S-C_{1-6}$ アルキル、 $-S(O)-C_{1-6}$ アルキル、あるいは $-SO_2-C_{1-6}$ アルキルであり；

m は0あるいは1であり；および、

n は0、1、2、3、あるいは4であり；

ここで、各アルキル、アルキレン、ヘテロアルキレン、アルケニル、アルケニレン、ヘテロアルケニレン、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、およびヘテロシクリルは、1つ以上の、特定の実施形態では、1、2、3、4、あるいは5つの本明細書に定義されるような置換基Qで随意に置換される。

【0063】

式(I)の化合物の別の実施形態では、

X、Y、およびZはそれぞれ独立してNまたは CR^X であり、ただし、X、Y、およびZの少なくとも2つが窒素原子であるとし； R^X は水素または C_{1-6} アルキルであり；

R^1 と R^2 はそれぞれ独立して、(a) 水素、シアノ、ハロ、あるいはニトロ；(b) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、あるいはヘテロシクリル；または、(c) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、あるいは $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり；ここで、各 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、および R^{1d} は独立して、(i) 水素；(ii) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、あるいはヘテロシクリルであり；または、(iii) R^{1b} と R^{1c} はそれらが結合している N 原子と一体となってヘテロシクリルを形成し；

R^3 と R^4 はそれぞれ独立して、水素あるいは C_{1-6} アルキルであり；あるいは、 R^3 と R^4 は一体となって結合して、 C_{1-6} アルキレン、 C_{1-6} ヘテロアルキレン、 C_{2-6} アルケニレン、あるいは C_{2-6} ヘテロアルケニレンを形成し；

R^{5a} は (a) 水素あるいはハロ；(b) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、あるいはヘテロシクリル；または、(c) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、あるいは $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり；

R^{5b} は (a) ハロ；(b) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、あるいはヘテロシクリル；または、(c) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、あるいは $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり；

R^{5c} は $-(CR^{5f}R^{5g})_n$ $-(C_{6-14}$ アリール) または $-(CR^{5f}R^{5g})_n$ $-$ ヘテロアリールであり；

R^{5d} と R^{5e} はそれぞれ独立して、(a) 水素あるいはハロ；(b) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、あるいはヘテロシクリル；または、(c) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、あるいは $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり；

a) $\text{NR}^1\text{R}^1\text{R}^1$ 、 $-\text{OR}^1$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^1$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^1$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^1\text{R}^1$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^1)\text{NR}^1\text{R}^1\text{R}^1$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^1$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^1$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^1\text{R}^1$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^1\text{R}^1\text{R}^1$ 、 $-\text{NR}^1\text{R}^1\text{R}^1$ 、 $-\text{NR}^1\text{R}^1\text{C}(\text{O})\text{R}^1$ 、 $-\text{NR}^1\text{R}^1\text{C}(\text{O})\text{OR}^1$ 、 $-\text{NR}^1\text{R}^1\text{C}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^1\text{R}^1$ 、 $-\text{NR}^1\text{R}^1\text{C}(=\text{NR}^1)\text{NR}^1\text{R}^1\text{R}^1$ 、 $-\text{NR}^1\text{R}^1\text{S}(\text{O})\text{R}^1$ 、 $-\text{NR}^1\text{R}^1\text{S}(\text{O})_2\text{R}^1$ 、 $-\text{NR}^1\text{R}^1\text{S}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^1\text{R}^1$ 、 $-\text{NR}^1\text{R}^1\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^1\text{R}^1\text{R}^1$ 、 $-\text{SR}^1$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^1$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^1$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^1\text{R}^1$ 、あるいは $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^1\text{R}^1\text{R}^1$ であり；

R^5f と R^5g はそれぞれ独立して、(a) 水素あるいはハロ；(b) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、あるいはヘテロシクリル；または、(c) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^1$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^1$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^1\text{R}^1$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^1\text{R}^1\text{R}^1)\text{NR}^1\text{R}^1\text{R}^1$ 、 $-\text{OR}^1$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^1$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^1$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^1\text{R}^1$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^1)\text{NR}^1\text{R}^1\text{R}^1$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^1$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^1$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^1\text{R}^1$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^1\text{R}^1\text{R}^1$ 、 $-\text{NR}^1\text{R}^1\text{R}^1$ 、 $-\text{NR}^1\text{R}^1\text{C}(\text{O})\text{R}^1$ 、 $-\text{NR}^1\text{R}^1\text{C}(\text{O})\text{OR}^1$ 、 $-\text{NR}^1\text{R}^1\text{C}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^1\text{R}^1$ 、 $-\text{NR}^1\text{R}^1\text{C}(=\text{NR}^1)\text{NR}^1\text{R}^1\text{R}^1$ 、 $-\text{NR}^1\text{R}^1\text{S}(\text{O})\text{R}^1$ 、 $-\text{NR}^1\text{R}^1\text{S}(\text{O})_2\text{R}^1$ 、 $-\text{NR}^1\text{R}^1\text{S}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^1\text{R}^1$ 、 $-\text{NR}^1\text{R}^1\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^1\text{R}^1\text{R}^1$ 、 $-\text{SR}^1$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^1$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^1$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^1\text{R}^1$ 、あるいは $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^1\text{R}^1\text{R}^1$ であり；あるいは、(d) R^5f の1つの出現と R^5g の1つの出現が同じ炭素原子と結合している時、 R^5f と R^5g はそれらが結合している炭素原子と一体となって、 C_{3-10} シクロアルキルあるいはヘテロシクリルを形成し；

R^6 は、水素、 C_{1-6} アルキル、 $-\text{S}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{S}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$ アルキル、あるいは $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-6}$ アルキルであり；

m は0あるいは1であり；および、

n は0、1、2、3、あるいは4であり；

ここで、各アルキル、アルキレン、ヘテロアルキレン、アルケニル、アルケニレン、ヘテロアルケニレン、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、およびヘテロシクリルは、1つ以上の、特定の実施形態では、1、2、3、4、あるいは5つの本明細書に定義されるような置換基Qで随意に置換される。

【0064】

式(I)の化合物のさらに別の実施形態では、

X、Y、およびZはそれぞれ独立してNまたは CR^X であり、ただし、X、Y、およびZの少なくとも2つが窒素原子であるとし； R^X は水素または C_{1-6} アルキルであり；

R^1 と R^2 はそれぞれ独立して、(a) 水素、シアノ、ハロ、あるいはニトロ；(b) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、あるいはヘテロシクリル；または、(c) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^1$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^1$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^1\text{R}^1$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^1\text{R}^1\text{R}^1)\text{NR}^1\text{R}^1\text{R}^1$ 、 $-\text{OR}^1$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^1$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^1$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^1\text{R}^1$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^1)\text{NR}^1\text{R}^1\text{R}^1$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^1$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^1$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^1\text{R}^1$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^1\text{R}^1\text{R}^1$ 、 $-\text{NR}^1\text{R}^1\text{R}^1$ 、 $-\text{NR}^1\text{R}^1\text{C}(\text{O})\text{R}^1$ 、 $-\text{NR}^1\text{R}^1\text{C}(\text{O})\text{OR}^1$ 、 $-\text{NR}^1\text{R}^1\text{C}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^1\text{R}^1$ 、 $-\text{NR}^1\text{R}^1\text{C}(=\text{NR}^1)\text{NR}^1\text{R}^1\text{R}^1$ 、 $-\text{NR}^1\text{R}^1\text{S}(\text{O})\text{R}^1$ 、 $-\text{NR}^1\text{R}^1\text{S}(\text{O})_2\text{R}^1$ 、 $-\text{NR}^1\text{R}^1\text{S}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^1\text{R}^1$ 、 $-\text{NR}^1\text{R}^1\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^1\text{R}^1\text{R}^1$ 、 $-\text{SR}^1$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^1$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^1$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^1\text{R}^1$ 、あるいは $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^1\text{R}^1\text{R}^1$ であり；ここで、各 R^1 、 R^1 、 R^1 、および R^1 は独立して、(i) 水素；(ii)

C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、あるいはヘテロシク

10

20

30

40

50

リルであり；または、(i i i) R^{1b} と R^{1c} はそれらが結合しているN原子と一体となってヘテロシクリルを形成し；

R^3 と R^4 はそれぞれ独立して、水素あるいは C_{1-6} アルキルであり；あるいは、 R^3 と R^4 は一体となって結合して、 C_{1-6} アルキレン、 C_{1-6} ヘテロアルキレン、 C_{2-6} アルケニレン、あるいは C_{2-6} ヘテロアルケニレンを形成し；

R^{5a} は (a) ハロ；(b) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、あるいはヘテロシクリル；または、(c) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、あるいは $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり；

R^{5b} は (a) ハロ；(b) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、あるいはヘテロシクリル；または、(c) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、あるいは $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり；

R^{5c} は $-(CR^{5f}R^{5g})_n - (C_{6-14}$ アリール) または $-(CR^{5f}R^{5g})_n -$ ヘテロアリールであり；

R^{5d} と R^{5e} はそれぞれ独立して、(a) 水素あるいはハロ；(b) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、あるいはヘテロシクリル；または、(c) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、あるいは $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり；

R^{5f} と R^{5g} はそれぞれ独立して、(a) 水素あるいはハロ；(b) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、あるいはヘテロシクリル；または、(c) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-$

10

20

30

40

50

$\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(=\text{NR}^{1d})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{SR}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、あるいは $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ であり；あるいは、(d) R 5 f の 1 つの出現と R 5 g の 1 つの出現が同じ炭素原子と結合している時、 R^{5f} と R^{5g} はそれらが結合している炭素原子と一体となって、 C_{3-10} シクロアルキルあるいはヘテロシクリルを形成し；

R^6 は、水素、 C_{1-6} アルキル、 $-\text{S}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{S}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$ アルキル、あるいは $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-6}$ アルキルであり；

m は 0 あるいは 1 であり；および、

n は 0、1、2、3、あるいは 4 であり；

ここで、各アルキル、アルキレン、ヘテロアルキレン、アルケニル、アルケニレン、ヘテロアルケニレン、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、およびヘテロシクリルは、1 つ以上の、特定の実施形態では、1、2、3、4、あるいは 5 つの本明細書に定義されるような置換基 Q で随意に置換される。

【0065】

式 (I) の化合物のさらに別の実施形態では、

X、Y、および Z は N であり；

R^1 と R^2 はそれぞれ独立して、(a) 水素、シアノ、ハロ、あるいはニトロ；(b) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、あるいはヘテロシクリル；または、(c) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(=\text{NR}^{1d})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{SR}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、あるいは $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ であり；ここで、各 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、および R^{1d} は独立して、(i) 水素；(ii) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、あるいはヘテロシクリルであり；または、(iii) R^{1b} と R^{1c} はそれらが結合している N 原子と一体となってヘテロシクリルを形成し；

R^3 と R^4 はそれぞれ独立して、水素あるいは C_{1-6} アルキルであり；あるいは、 R^3 と R^4 は一体となって結合して、 C_{1-6} アルキレン、 C_{1-6} ヘテロアルキレン、 C_{2-6} アルケニレン、あるいは C_{2-6} ヘテロアルケニレンを形成し；

R^{5a} は (a) 水素あるいはハロ；(b) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、あるいはヘテロシクリル；または、(c) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{1a}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{C}(=\text{NR}^{1d})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1d}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、 $-\text{SR}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ 、

10

20

30

40

50

あるいは $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり；

R^{5b} は (a) ハロ； (b) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、あるいはヘテロアリール；または、(c) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、あるいは $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり；

R^{5c} は $-(CR^{5f}R^{5g})_n-(C_{6-14}$ アリール) または $-(CR^{5f}R^{5g})_n$ -ヘテロアリールであり；

R^{5d} と R^{5e} はそれぞれ独立して、(a) 水素あるいはハロ；(b) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、あるいはヘテロシクリル；または、(c) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、あるいは $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり；

R^{5f} と R^{5g} はそれぞれ独立して、(a) 水素あるいはハロ；(b) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、あるいはヘテロシクリル；または、(c) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、あるいは $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり；あるいは、(d) R^{5f} の1つの出現と R^{5g} の1つの出現が同じ炭素原子と結合している時、 R^{5f} と R^{5g} はそれらが結合している炭素原子と一体となって、 C_{3-10} シクロアルキルあるいはヘテロシクリルを形成し；

R^6 は、水素、 C_{1-6} アルキル、 $-S-C_{1-6}$ アルキル、 $-S(O)-C_{1-6}$ アルキル、あるいは $-SO_2-C_{1-6}$ アルキルであり；

m は0あるいは1であり；および、

n は0、1、2、3、あるいは4であり；

ここで、各アルキル、アルキレン、ヘテロアルキレン、アルケニル、アルケニレン、ヘテロアルケニレン、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、およびヘテロシクリルは、1つ以上の、特定の実施形態では、1、2、3、4、あるいは5つの本明細書に定義されるような置換基Qで随意に置換される。

10

20

30

40

50

【0066】

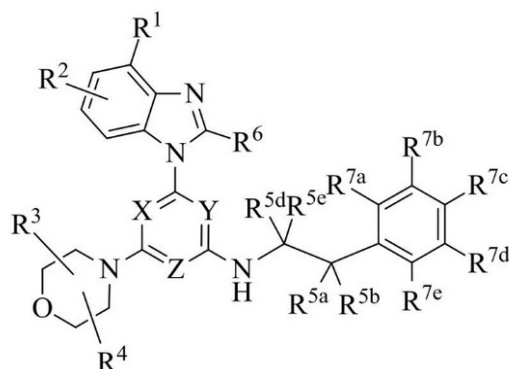
式（I）の化合物の合成は米国特許第特許第9,056,852B2に記載されており、この文献はこうした開示のために参照によって組み込まれる。

【0067】

さらに、式（IX）の化合物：

【0068】

【化9】



式 (IX),

または、そのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、2つ以上のジアステレオマーの混合物、あるいは同位体変異体；または、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグが本明細書で開示され；

式中、

R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} はそれぞれ独立して、（a）水素、シアノ、ハロ、あるいは、ニトロ；（b） C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、あるいはヘテロシクリルであり、これらはそれぞれ、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換される；または、（c） $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-C(NR^a)NR^bR^c$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)OR^a$ 、 $-OC(O)NR^bR^c$ 、 $-OC(=NR^a)NR^bR^c$ 、 $-OS(O)R^a$ 、 $-OS(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)NR^bR^c$ 、 $-OS(O)_2NR^bR^c$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(O)R^d$ 、 $-NR^aC(O)OR^d$ 、 $-NR^aC(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)R^d$ 、 $-NR^aS(O)_2R^d$ 、 $-NR^aS(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-S(O)NR^bR^c$ 、あるいは、 $-S(O)_2NR^bR^c$ であり、あるいは、

互いに隣接している R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} のうちの2つは、 C_{3-10} シクロアルケニル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、あるいはヘテロシクリルを形成し、各々は、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換され；および、

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5d} 、 R^{5e} 、X、Y、およびZはそれぞれ、本明細書に定義されるとおりである。

【0069】

式（IX）の化合物の合成は米国特許第特許第9,056,852B2に記載されており、この文献はこうした開示のために参照によって組み込まれる。

【0070】

一実施形態において、式（IX）の化合物は式（IXa）の構造：

【0071】

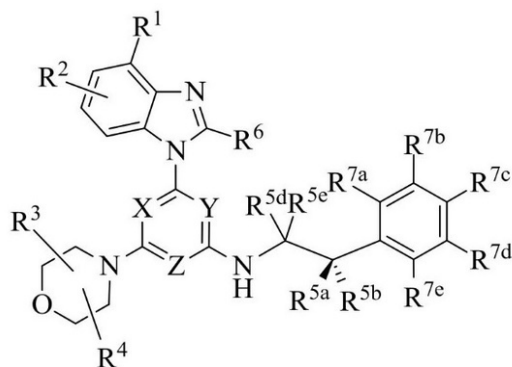
10

20

30

40

【化 10】



式 (IXa),

10

あるいはその同位体変異体；または、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグを有し；ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5d} 、 R^{5e} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、X、Y、およびZはそれぞれ、本明細書に定義されるとおりである。

【0072】

式 (IXa) の化合物の合成は米国特許第特許第 9, 056, 852 B2 に記載されており、この文献はこうした開示のために参照によって組み込まれる。

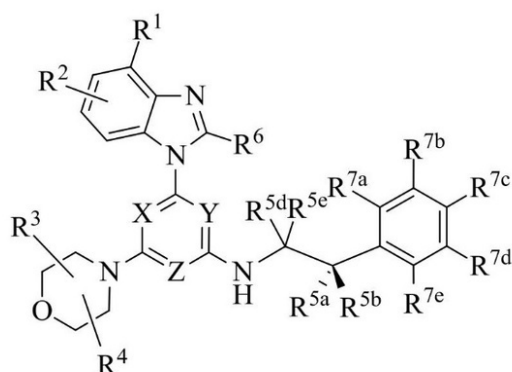
20

【0073】

別の実施形態において、式 (IXb) の化合物は、式 (IXb) の構造：

【0074】

【化 11】



式 (IXb),

30

あるいはその同位体変異体；または、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグを有し；ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5d} 、 R^{5e} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、X、Y、およびZはそれぞれ、本明細書に定義されるとおりである。

40

【0075】

式 (IXb) の化合物の合成は米国特許第特許第 9, 056, 852 B2 に記載されており、この文献はこうした開示のために参照によって組み込まれる。

【0076】

式 (IX)、(IXa)、あるいは (IXb) の化合物の特定の実施形態では、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} の 1 つは、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、あるいはヘテロシクリルであり、これらはそれぞれ、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換され；特定の実施形態では、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} のうちの 1 つは、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換された、 C_{6-14} アリール、例えば、フェニルであり；特定の実施形態では、 R^{7a} 、 R^{7b}

50

、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} のうちの1つは、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換された、ヘテロアリール、例えば、5員または6員のヘテロアリールであり；特定の実施形態では、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} のうちの1つは、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換された、ヘテロシクリル、例えば、5員または6員のヘテロシクリルであり；特定の実施形態では、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} のうちの1つは、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a でそれぞれ随意に置換された、フェニル、イミダゾリル、ピロゾリル、ピリジニル、ピペリジニル、あるいはピペラジニルであり；特定の実施形態では、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} のうちの1つは、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a でそれぞれ随意に置換された、フェニル、イミダゾリル、ピロゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、あるいはピペラジニルであり；特定の実施形態では、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} のうちの1つは、フェニル、2-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、2-ブロモフェニル、2-メチルフェニル、2-メトキシフェニル、3-フルオロフェニル、3-クロロフェニル、3-メチルフェニル、3-メトキシフェニル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、4-ブロモフェニル、4-メチルフェニル、4-メトキシフェニル、イミダゾール-1-イル、ピロゾール-4-イル、1-メチル-ピロゾール-4-イル、2-メチルピロゾール-3-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、2-メチルピリジン-4-イル、2-メトキシピリジン-4-イル、1-メチルピペリジン-4-イル、あるいは4-メチルピペラジン-1-イルであり；および、特定の実施形態では、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} のうちの1つは、フェニル、2-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、2-ブロモフェニル、2-メチルフェニル、2-(3-ジメチルアミノプロピル)フェニル、2-メトキシフェニル、3-フルオロフェニル、3-クロロフェニル、3-メチルフェニル、3-メトキシフェニル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、4-ブロモフェニル、4-メチルフェニル、4-メトキシフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、2,6-ジフルオロフェニル、4-フルオロ-3-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、3-モルホリン-4-イルメチルフェニル、イミダゾール-1-イル、ピロゾール-4-イル、1-メチル-ピロゾール-イル、2-メチルピロゾール-3-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、2-フルオロピリジン-3-イル、2-メチルピリジン-4-イル、2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-4-イル、2-メトキシピリジン-4-イル、ピリミジン-5-イル、ピロリジン-3-イル、1-メチルピロリジン-3-イル、ピペリジン-4-イル、1-メチルピペリジン-4-イル、1-エチルピペリジン-4-イル、1-イソプロピルピペリジン-4-イル、1-アセチルピペリジン-4-イル、1-メチルスルホニルピペリジン-4-イル、あるいは4-メチルピペラジン-1-イルである。

10

20

30

【0077】

式(IX)、(IXa)、あるいは(IXb)の化合物の特定の実施形態では、 R^{7a} は、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、あるいはヘテロシクリルであり、これらはそれぞれ、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換され；特定の実施形態では、 R^{7a} は、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換された、 C_{6-14} アリール、例えば、フェニルであり；特定の実施形態では、 R^{7a} は、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換された、ヘテロアリール、例えば、5員または6員のヘテロアリールであり；特定の実施形態では、 R^{7a} は、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換された、ヘテロシクリル、例えば、5員または6員のヘテロシクリルであり；特定の実施形態では、 R^{7a} は、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a でそれぞれ随意に置換された、フェニル、イミダゾリル、ピロゾリル、ピリジニル、ピペリジニル、あるいはピペラジニルであり；特定の実施形態では、 R^{7a} は、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a でそれぞれ随意に置換された、フェニル、イミダゾリル、ピロゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、あるいはピペラジニルであり；特定の実施形態では、 R^{7a} は、フェニル、2-フルオロフェニル、2-クロロフェ

40

50

ニル、2-ブロモフェニル、2-メチルフェニル、2-メトキシフェニル、3-フルオロフェニル、3-クロロフェニル、3-メトキシフェニル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、4-ブロモフェニル、4-メトキシフェニル、イミダゾール-1-イル、ピロゾール-4-イル、1-メチルピロゾール-4-イル、2-メチルピロゾール-3-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、2-メチルピリジン-4-イル、2-メトキシピリジン-4-イル、1-メチルピペリジン-4-イル、あるいは4-メチルピペラジン-1-イルであり；および、特定の実施形態では、 R^{7a} は、フェニル、2-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、2-ブロモフェニル、2-メチルフェニル、2-(3-ジメチルアミノプロピル)フェニル、2-メトキシフェニル、3-フルオロフェニル、3-クロロフェニル、3-メチルフェニル、3-メトキシフェニル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、4-ブロモフェニル、4-メトキシフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、2,6-ジフルオロフェニル、4-フルオロ-3-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、3-モルホリン-4-イルメチルフェニル、イミダゾール-1-イル、ピロゾール-4-イル、1-メチルピロゾール-イル、2-メチルピロゾール-3-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、2-フルオロピリジン-3-イル、2-メチルピリジン-4-イル、2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-4-イル、2-メトキシピリジン-4-イル、ピリミジン-5-イル、ピロリジン-3-イル、1-メチルピロリジン-3-イル、ピペリジン-4-イル、1-メチルピペリジン-4-イル、1-エチルピペリジン-4-イル、1-イソプロピルピペリジン-4-イル、1-アセチルピペリジン-4-イル、1-メチルスルホニルピペリジン-4-イル、あるいは4-メチルピペラジン-1-イルである。

10

20

30

40

50

【0078】

式(I X)、(I X a)、あるいは(I X b)の化合物の特定の実施形態では、 R^1 は水素あるいは $-OR^{1a}$ であり、 R^{1a} は、1、2、3、4、あるいは5つの置換基Qで随意に置換された、 C_{1-6} アルキルであり； R^2 は水素であり； R^3 と R^4 は水素であり； R^6 は、1、2、3、4、あるいは5つの置換基Qで随意に置換された、 C_{1-6} アルキルであり； R^{5a} と R^{5b} はそれぞれ独立して、水素、ハロ、1、2、3、4、あるいは5つの置換基Qで随意に置換された C_{1-6} アルキルであり； R^{5d} と R^{5e} はそれぞれ独立して、1、2、3、4、あるいは5つの置換基Qで随意に置換された C_{1-6} アルキルであり； R^{7a} は C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、あるいはヘテロシクリルであり、これらはそれぞれ、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換され； R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} は水素であり；ならびに、X、Y、およびZはそれぞれ独立して、Nあるいは CR^X であり、ただし、X、Y、およびZの少なくとも2つがNであるとし； R^X は水素、または、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換された C_{1-6} アルキルである。

【0079】

式(I X)、(I X a)、あるいは(I X b)の化合物の特定の実施形態では、 R^1 は水素あるいはメトキシであり； R^2 は水素であり； R^3 と R^4 は水素であり； R^6 は、1つ以上のハロで随意に置換された、 C_{1-6} アルキルであり； R^{5a} と R^{5b} は水素であり； R^{5d} と R^{5e} はそれぞれ独立して C_{1-6} アルキルであり； R^{7a} は C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、あるいはヘテロシクリルであり、これらはそれぞれ、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換され；

R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} は水素であり；ならびに、
X、Y、およびZはそれぞれ独立して、NあるいはCHである。

【0080】

式(I X)、(I X a)、あるいは(I X b)の化合物の特定の実施形態では、

R^1 は水素あるいはメトキシであり；

R^2 は水素であり；

R^3 と R^4 は水素であり；

R^6 はジフルオロメチルであり；

R^{5a} と R^{5b} は水素であり；

R^{5d} と R^{5e} はメチルであり；

10

R^{7a} は C_{6-14} アリール、単環式のヘテロアリール、あるいは単環式のヘテロシクリルであり、これらはそれぞれ、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換され；

R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} は水素であり；ならびに、

X、Y、およびZはそれぞれ独立して、NあるいはCHである。

【0081】

式(I X)、(I X a)、あるいは(I X b)の化合物の実施形態では、

R^1 は水素あるいはメトキシであり；

R^2 は水素であり；

R^3 と R^4 は水素であり；

20

R^6 はジフルオロメチルであり；

R^{5a} と R^{5b} は水素であり；

R^{5d} と R^{5e} はメチルであり；

R^{7a} はフェニル、5員または6員のヘテロアリール、あるいは5員または6員のヘテロシクリルであり、これらはそれぞれ、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換され；

R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} は水素であり；ならびに、

X、Y、およびZはそれぞれ独立して、NあるいはCHである。

【0082】

式(I X)、(I X a)、あるいは(I X b)の化合物の実施形態では、

30

R^1 は水素あるいはメトキシであり；

R^2 は水素であり；

R^3 と R^4 は水素であり；

R^6 はジフルオロメチルであり；

R^{5a} と R^{5b} は水素であり；

R^{5d} と R^{5e} はメチルであり；

R^{7a} は、フェニル、イミダゾリル、ピロゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、あるいはピペラジニルであり、これらはそれぞれ、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換され；

R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} は水素であり；ならびに、

40

X、Y、およびZはそれぞれ独立して、NあるいはCHである。

【0083】

式(I X)、(I X a)、あるいは(I X b)の化合物の実施形態では、

R^1 は水素あるいはメトキシであり；

R^2 は水素であり；

R^3 と R^4 は水素であり；

R^6 はジフルオロメチルであり；

R^{5a} と R^{5b} は水素であり；

R^{5d} と R^{5e} はメチルであり；

R^{7a} は、フェニル、イミダゾリル、ピロゾリル、ピリジニル、ピペリジニル、あるいは

50

ピペラジニルであり、これらはそれぞれ、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換され；

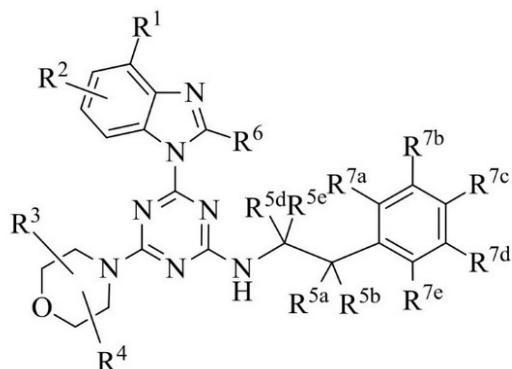
R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} は水素であり；ならびに、
X、Y、および Z はそれぞれ独立して、N あるいは CH である。

【0084】

さらに、式 (X) の化合物：

【0085】

【化12】



式 (X),

10

20

または、そのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、2つ以上のジアステレオマーの混合物、あるいは同位体変異体；または、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグが本明細書で提供され；

ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5d} 、 R^{5e} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} はそれぞれ、本明細書に定義されたとおりである。

【0086】

式 (X) の化合物の合成は米国特許第特許第 9, 056, 852 B2 に記載されており、この文献はこうした開示のために参照によって組み込まれる。

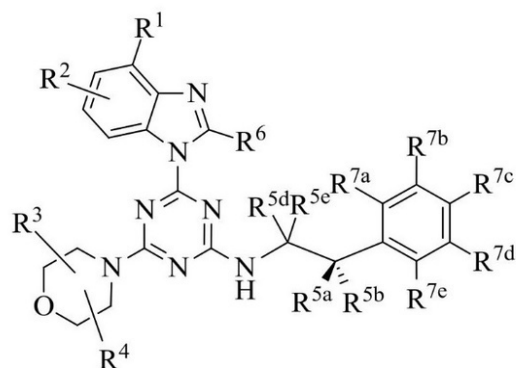
【0087】

一実施形態において、式 (X) の化合物は式 (Xa) の構造：

30

【0088】

【化13】



式 (Xa),

40

あるいはその同位体変異体；または、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグを有し；ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5d} 、 R^{5e} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} はそれぞれ、本明細書に定義されたとおりである。

【0089】

式 (Xa) の化合物の合成は米国特許第特許第 9, 056, 852 B2 に記載されてお

50

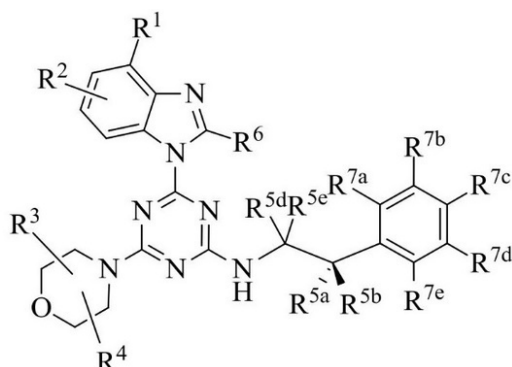
り、この文献はこうした開示のために参照によって組み込まれる。

【0090】

実施形態において、式 (X) の化合物は式 (Xb) の構造：

【0091】

【化14】



式 (Xb),

10

あるいはその同位体変異体；または、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグを有し；ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5d} 、 R^{5e} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} はそれぞれ、本明細書

20

【0092】

式 (Xb) の化合物の合成は米国特許第特許第 9, 056, 852 B2 に記載されており、この文献はこうした開示のために参照によって組み込まれる。

【0093】

式 (X)、(Xa)、あるいは (Xb) の化合物の実施形態では、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} の 1 つは、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、あるいはヘテロシクリルであり、これらはそれぞれ、1、2、3、あるいは 4 つの置換基 Q^a で随意に置換され；特定の実施形態では、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} のうちの 1 つは、1、2、3、あるいは 4 つの置換基 Q^a で随意に置換された、 C_{6-14} アリール、例えば、フェニルであり；特定の実施形態では、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} のうちの 1 つは、1、2、3、あるいは 4 つの置換基 Q^a で随意に置換された、ヘテロアリール、例えば、5 員または 6 員のヘテロアリールであり；特定の実施形態では、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} のうちの 1 つは、1、2、3、あるいは 4 つの置換基 Q^a で随意に置換された、ヘテロシクリル、例えば、5 員または 6 員のヘテロシクリルであり；特定の実施形態では、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} のうちの 1 つは、1、2、3、あるいは 4 つの置換基 Q^a でそれぞれ随意に置換された、フェニル、イミダゾリル、ピロゾリル、ピリジニル、ピペリジニル、あるいはピペラジニルであり；特定の実施形態では、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} のうちの 1 つは、1、2、3、あるいは 4 つの置換基 Q^a でそれぞれ随意に置換された、フェニル、イミダゾリル、ピロゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、あるいはピペラジニルであり；特定の実施形態では、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} のうちの 1 つは、フェニル、2-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、2-ブロモフェニル、2-メチルフェニル、2-メトキシフェニル、3-フルオロフェニル、3-クロロフェニル、3-メトキシフェニル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、4-ブロモフェニル、4-メトキシフェニル、イミダゾール-1-イル、ピロゾール-4-イル、1-メチルピロゾール-4-イル、2-メチルピロゾール-3-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、2-メチルピリジン-4-イル、2-メトキシピリジン-4-イル、1-メチルピペリジン-4-イル、あるいは 4-メチルピペラジン-1-イルであり；および、特定の実施形

30

40

50

態では、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} のうちの1つは、フェニル、2-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、2-ブロモフェニル、2-メチルフェニル、2-(3-ジメチルアミノプロピル)フェニル、2-メトキシフェニル、3-フルオロフェニル、3-クロロフェニル、3-メチルフェニル、3-メトキシフェニル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、4-ブロモフェニル、4-メトキシフェニル、2, 4-ジフルオロフェニル、2, 6-ジフルオロフェニル、4-フルオロ-3-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、3-モルホリン-4-イルメチルフェニル、イミダゾール-1-イル、ピロゾール-4-イル、1-メチル-ピロゾール-イル、2-メチルピロゾール-3-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、2-フルオロピリジン-3-イル、2-メチルピリジン-4-イル、2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-4-イル、2-メトキシピリジン-4-イル、ピリミジン-5-イル、ピロリジン-3-イル、1-メチルピロリジン-3-イル、ピペリジン-4-イル、1-メチルピペリジン-4-イル、1-エチルピペリジン-4-イル、1-イソプロピルピペリジン-4-イル、1-アセチルピペリジン-4-イル、1-メチルスルホニルピペリジン-4-イル、あるいは4-メチルピペラジン-1-イルである。

10

【0094】

式(X)、(Xa)、あるいは(Xb)の化合物の実施形態では、 R^{7a} は C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、あるいはヘテロシクリルであり、これらはそれぞれ、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換され；特定の実施形態では、 R^{7a} は、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換された、 C_{6-14} アリール、例えば、フェニルであり；特定の実施形態では、 R^{7a} は、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換された、ヘテロアリール、例えば、5員または6員のヘテロアリールであり；特定の実施形態では、 R^{7a} は、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換された、ヘテロシクリル、例えば、5員または6員のヘテロシクリルであり；特定の実施形態では、 R^{7a} は、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a でそれぞれ随意に置換された、フェニル、イミダゾリル、ピロゾリル、ピリジニル、ピペリジニル、あるいはピペラジニルであり；特定の実施形態では、 R^{7a} は、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a でそれぞれ随意に置換された、フェニル、イミダゾリル、ピロゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、あるいはピペラジニルであり；特定の実施形態では、 R^{7a} は、フェニル、2-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、2-ブロモフェニル、2-メチルフェニル、2-メトキシフェニル、3-フルオロフェニル、3-クロロフェニル、3-メトキシフェニル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、4-ブロモフェニル、4-メトキシフェニル、イミダゾール-1-イル、ピロゾール-4-イル、1-メチル-ピロゾール-4-イル、2-メチルピロゾール-3-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、2-メチルピリジン-4-イル、2-メトキシピリジン-4-イル、1-メチルピペリジン-4-イル、あるいは4-メチルピペラジン-1-イルであり；および、特定の実施形態では、 R^{7a} は、フェニル、2-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、2-ブロモフェニル、2-メチルフェニル、2-(3-ジメチルアミノプロピル)フェニル、2-メトキシフェニル、3-フルオロフェニル、3-クロロフェニル、3-メチルフェニル、3-メトキシフェニル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、4-ブロモフェニル、4-メトキシフェニル、2, 4-ジフルオロフェニル、2, 6-ジフルオロフェニル、4-フルオロ-3-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、3-モルホリン-4-イルメチルフェニル、イミダゾール-1-イル、ピロゾール-4-イル、1-メチル-ピロゾール-イル、2-メチルピロゾール-3-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、2-フルオロピリジン-3-イル、2-メチルピリジン-4-イル、2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-4-イル、2-メトキシピリジン-4-イル、ピリミジン-5-イル、ピロリジン-3-イル、1-メチルピロリジン-3-イル、ピペリジン-4-イル、1-メチルピペリジン-4-イル、1-エチルピペリ

20

30

40

50

ジン-4-イル、1-イソプロピルピペリジン-4-イル、1-アセチルピペリジン-4-イル、1-メチルスルホニルピペリジン-4-イル、あるいは4-メチルピペラジン-1-イルである。

【0095】

式(X)、(Xa)、あるいは(Xb)の化合物の実施形態では、
 R^1 は水素あるいは $-OR^{1a}$ であり、 R^{1a} は、1、2、3、4、あるいは5つの置換基Qで随意に置換された、 C_{1-6} アルキルであり；
 R^2 は水素であり；
 R^3 と R^4 は水素であり；
 R^6 は、1、2、3、4、あるいは5つの置換基Qで随意に置換された、 C_{1-6} アルキルであり；
 R^{5a} と R^{5b} はそれぞれ独立して、水素、ハロ、1、2、3、4、あるいは5つの置換基Qで随意に置換された C_{1-6} アルキルであり；
 R^{5d} と R^{5e} はそれぞれ独立して、1、2、3、4、あるいは5つの置換基Qで随意に置換された C_{1-6} アルキルであり；
 R^{7a} は C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、あるいはヘテロシクリルであり、これらはそれぞれ、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換され；
 ならびに、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} は水素である。

10

【0096】

式(X)、(Xa)、あるいは(Xb)の化合物の実施形態では、
 R^1 は水素あるいはメトキシであり；
 R^2 は水素であり；
 R^3 と R^4 は水素であり；
 R^6 は、1つ以上のハロで随意に置換された、 C_{1-6} アルキルであり；
 R^{5a} と R^{5b} は水素であり；
 R^{5d} と R^{5e} はそれぞれ独立して C_{1-6} アルキルであり；
 R^{7a} は C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、あるいはヘテロシクリルであり、これらはそれぞれ、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換され；
 ならびに、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} は水素である。

20

【0097】

式(X)、(Xa)、あるいは(Xb)の化合物の実施形態では、
 R^1 は水素あるいはメトキシであり；
 R^2 は水素であり；
 R^3 と R^4 は水素であり；
 R^6 はジフルオロメチルであり；
 R^{5a} と R^{5b} は水素であり；
 R^{5d} と R^{5e} はメチルであり；
 R^{7a} は C_{6-14} アリール、単環式のヘテロアリール、あるいは単環式のヘテロシクリルであり、これらはそれぞれ、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換され；
 ならびに、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} は水素である。

30

40

【0098】

式(X)、(Xa)、あるいは(Xb)の化合物の実施形態では、
 R^1 は水素あるいはメトキシであり；
 R^2 は水素であり；
 R^3 と R^4 は水素であり；
 R^6 はジフルオロメチルであり；
 R^{5a} と R^{5b} は水素であり；
 R^{5d} と R^{5e} はメチルであり；
 R^{7a} はフェニル、5員または6員のヘテロアリール、あるいは5員または6員のヘテロ

50

シクリルであり、これらはそれぞれ、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換され；

ならびに、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} は水素である。

【0099】

式 (X)、(Xa)、あるいは (Xb) の化合物の実施形態では、

R^1 は水素あるいはメトキシであり；

R^2 は水素であり；

R^3 と R^4 は水素であり；

R^6 はジフルオロメチルであり；

R^{5a} と R^{5b} は水素であり；

R^{5d} と R^{5e} はメチルであり；

R^{7a} は、フェニル、イミダゾリル、ピロゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、あるいはピペラジニルであり、これらはそれぞれ、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換され；ならびに、

R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} は水素である。

【0100】

式 (X)、(Xa)、あるいは (Xb) の化合物の実施形態では、

R^1 は水素あるいはメトキシであり；

R^2 は水素であり；

R^3 と R^4 は水素であり；

R^6 はジフルオロメチルであり；

R^{5a} と R^{5b} は水素であり；

R^{5d} と R^{5e} はメチルであり；

R^{7a} は、フェニル、イミダゾリル、ピロゾリル、ピリジニル、ピペリジニル、あるいはピペラジニルであり、これらはそれぞれ、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換され；

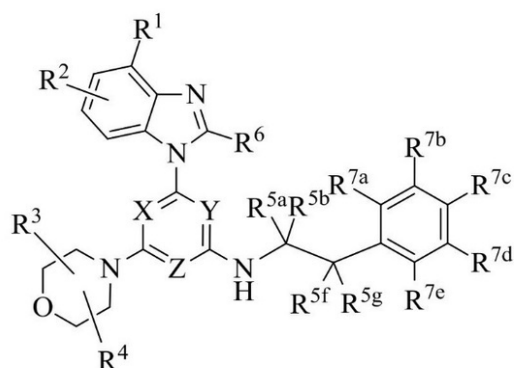
ならびに、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} は水素である。

【0101】

さらに、式 (XI) の化合物：

【0102】

【化15】



式 (XI),

または、そのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、2つ以上のジアステレオマーの混合物、あるいは同位体変異体；または、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグであって；

式中、

R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} はそれぞれ独立して、(a) 水素、シアノ、ハロ、あるいは、ニトロ；(b) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、

ヘテロアリール、あるいはヘテロシクリルであり、これらはそれぞれ、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換される；または、 $(c) - C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-C(NR^a)NR^bR^c$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)OR^a$ 、 $-OC(O)NR^bR^c$ 、 $-OC(=NR^a)NR^bR^c$ 、 $-OS(O)R^a$ 、 $-OS(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)NR^bR^c$ 、 $-OS(O)_2NR^bR^c$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(O)R^d$ 、 $-NR^aC(O)OR^d$ 、 $-NR^aC(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)R^d$ 、 $-NR^aS(O)_2R^d$ 、 $-NR^aS(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-S(O)NR^bR^c$ 、あるいは、 $-S(O)_2NR^bR^c$ であり、あるいは、

互いに隣接している R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} のうちの2つは、 C_{3-10} シクロアルケニル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、あるいはヘテロシクリルを形成し、各々は、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換され；
ならびに、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 、 X 、 Y 、および Z はそれぞれ、本明細書に定義されるとおりである。

10

【0103】

式(XI)の化合物の合成は米国特許第特許第9,056,852B2に記載されており、この文献はこうした開示のために参照によって組み込まれる。

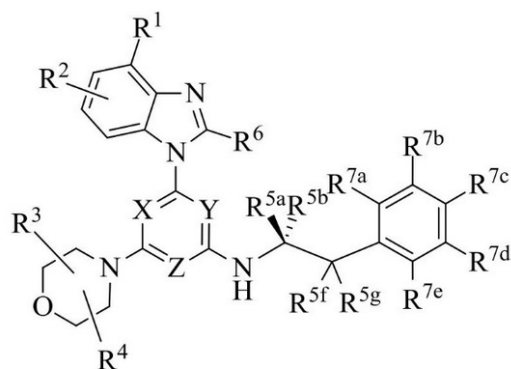
【0104】

一実施形態において、式(XI)の化合物は、式(XIa)の構造：

20

【0105】

【化16】



30

式(XIa),

あるいはその同位体変異体；または、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグであって；

ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、 X 、 Y 、および Z はそれぞれ、本明細書に定義されるとおりである。

40

【0106】

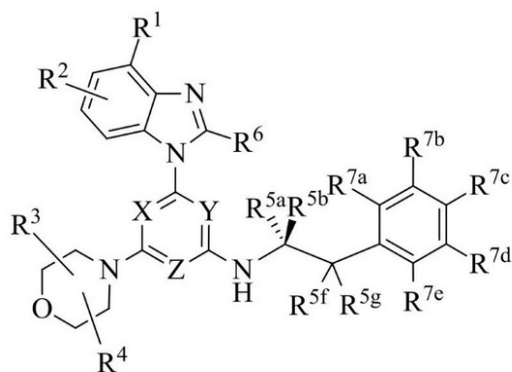
式(XIa)の化合物の合成は米国特許第特許第9,056,852B2に記載されており、この文献はこうした開示のために参照によって組み込まれる。

【0107】

実施形態において、式(XI)の化合物は、式(XIb)の構造：

【0108】

【化 17】



式 (XIIb),

10

あるいはその同位体変異体；または、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグであって；

ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、 X 、 Y 、および Z はそれぞれ、本明細書に定義されたとおりである。

【0109】

式 (XIIb) の化合物の合成は米国特許第特許第 9, 056, 852 B2 に記載されており、この文献はこうした開示のために参照によって組み込まれる。

20

【0110】

式 (XI)、(XIa)、あるいは (XIIb) の化合物の実施形態では、 R^{5a} と R^{5b} はそれぞれ独立して、(a) ハロ；(b) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、あるいはヘテロシクリル；または、(c) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、あるいは $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり；ならびに、

30

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{5f} 、 R^{5g} 、 R^6 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、 X 、 Y 、 Z 、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、および R^{1d} は、本明細書の他の部分で定義される。

【0111】

式 (XI)、(XIa)、あるいは (XIIb) の化合物の実施形態では、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} の1つは、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、あるいはヘテロシクリルであり、これらはそれぞれ、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換され；特定の実施形態では、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} のうちの1つは、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換された、 C_{6-14} アリール、例えば、フェニルであり；特定の実施形態では、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} のうちの1つは、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換された、ヘテロアリール、例えば、5員または6員のヘテロアリールであり；特定の実施形態では、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} のうちの1つは、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換された、ヘテロシクリル、例えば、5員または6員のヘテロシクリルであり；特定の実施形態では、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、

40

50

R^{7d} 、および R^{7e} のうちの 1 つは、1、2、3、あるいは 4 つの置換基 Q^a でそれぞれ随意に置換された、フェニル、イミダゾリル、ピロゾリル、ピリジニル、ピペリジニル、あるいはピペラジニルであり；特定の実施形態では、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} のうちの 1 つは、1、2、3、あるいは 4 つの置換基 Q^a でそれぞれ随意に置換された、フェニル、イミダゾリル、ピロゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、あるいはピペラジニルであり；特定の実施形態では、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} のうちの 1 つは、フェニル、2-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、2-ブロモフェニル、2-メチルフェニル、2-メトキシフェニル、3-フルオロフェニル、3-クロロフェニル、3-メトキシフェニル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、4-ブロモフェニル、4-メトキシフェニル、イミダゾール-1-イル、ピロゾール-4-イル、1-メチル-ピロゾール-4-イル、2-メチルピロゾール-3-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、2-メチルピリジン-4-イル、2-メトキシピリジン-4-イル、1-メチルピペリジン-4-イル、あるいは 4-メチルピペラジン-1-イルであり；および、特定の実施形態では、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} のうちの 1 つは、フェニル、2-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、2-ブロモフェニル、2-メチルフェニル、2-(3-ジメチルアミノプロピル)フェニル、2-メトキシフェニル、3-フルオロフェニル、3-クロロフェニル、3-メチルフェニル、3-メトキシフェニル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、4-ブロモフェニル、4-メトキシフェニル、2, 4-ジフルオロフェニル、2, 6-ジフルオロフェニル、4-フルオロ-3-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、3-モルホリン-4-イルメチルフェニル、イミダゾール-1-イル、ピロゾール-4-イル、1-メチル-ピロゾール-イル、2-メチルピロゾール-3-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、2-フルオロピリジン-3-イル、2-メチルピリジン-4-イル、2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-4-イル、2-メトキシピリジン-4-イル、ピリミジン-5-イル、ピロリジン-3-イル、1-メチルピロリジン-3-イル、ピペリジン-4-イル、1-メチルピペリジン-4-イル、1-エチルピペリジン-4-イル、1-イソプロピルピペリジン-4-イル、1-アセチルピペリジン-4-イル、1-メチルスルホニルピペリジン-4-イル、あるいは 4-メチルピペラジン-1-イルである。

【0112】

式 (XI)、(XIa)、あるいは (XIb) の化合物の実施形態では、 R^{7a} は C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、あるいはヘテロシクリルであり、これらはそれぞれ、1、2、3、あるいは 4 つの置換基 Q^a で随意に置換され；特定の実施形態では、 R^{7a} は、1、2、3、あるいは 4 つの置換基 Q^a で随意に置換された、 C_{6-14} アリール、例えば、フェニルであり；特定の実施形態では、 R^{7a} は、1、2、3、あるいは 4 つの置換基 Q^a で随意に置換された、ヘテロアリール、例えば、5 員または 6 員のヘテロアリールであり；特定の実施形態では、 R^{7a} は、1、2、3、あるいは 4 つの置換基 Q^a で随意に置換された、ヘテロシクリル、例えば、5 員または 6 員のヘテロシクリルであり；特定の実施形態では、 R^{7a} は、1、2、3、あるいは 4 つの置換基 Q^a でそれぞれ随意に置換された、フェニル、イミダゾリル、ピロゾリル、ピリジニル、ピペリジニル、あるいはピペラジニルであり；特定の実施形態では、 R^{7a} は、1、2、3、あるいは 4 つの置換基 Q^a でそれぞれ随意に置換された、フェニル、イミダゾリル、ピロゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、あるいはピペラジニルであり；特定の実施形態では、 R^{7a} は、フェニル、2-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、2-ブロモフェニル、2-メチルフェニル、2-メトキシフェニル、3-フルオロフェニル、3-クロロフェニル、3-メトキシフェニル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、4-ブロモフェニル、4-メトキシフェニル、イミダゾール-1-イル、ピロゾール-4-イル、1-メチル-ピロゾール-4-イル、2-メチルピロゾール-3-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、2-メチルピリジン-

4-イル、2-メトキシピリジン-4-イル、1-メチルピペリジン-4-イル、あるいは4-メチルピペラジン-1-イルであり；および、特定の実施形態では、 R^{7a} は、フェニル、2-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、2-ブロモフェニル、2-メチルフェニル、2-(3-ジメチルアミノプロピル)フェニル、2-メトキシフェニル、3-フルオロフェニル、3-クロロフェニル、3-メチルフェニル、3-メトキシフェニル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、4-ブロモフェニル、4-メトキシフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、2,6-ジフルオロフェニル、4-フルオロ-3-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、3-モルホリン-4-イルメチルフェニル、イミダゾール-1-イル、ピロゾール-4-イル、1-メチルピロゾール-イル、2-メチルピロゾール-3-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、2-フルオロピリジン-3-イル、2-メチルピリジン-4-イル、2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-4-イル、2-メトキシピリジン-4-イル、ピリミジン-5-イル、ピロリジン-3-イル、1-メチルピロリジン-3-イル、ピペリジン-4-イル、1-メチルピペリジン-4-イル、1-エチルピペリジン-4-イル、1-イソプロピルピペリジン-4-イル、1-アセチルピペリジン-4-イル、1-メチルスルホニルピペリジン-4-イル、あるいは4-メチルピペラジン-1-イルである。

10

【0113】

式(XI)、(XIa)、あるいは(XIb)の化合物の実施形態では、
 R^1 は水素あるいは $-OR^{1a}$ であり、 R^{1a} は、1、2、3、4、あるいは5つの置換基Qで随意に置換された、 C_{1-6} アルキルであり；
 R^2 は水素であり；
 R^3 と R^4 は水素であり；
 R^6 は、1、2、3、4、あるいは5つの置換基Qで随意に置換された、 C_{1-6} アルキルであり；
 R^{5a} と R^{5b} はそれぞれ独立して、1、2、3、4、あるいは5つの置換基Qで随意に置換された C_{1-6} アルキルであり；
 R^{5f} と R^{5g} はそれぞれ独立して、水素、ハロ、1、2、3、4、あるいは5つの置換基Qで随意に置換された C_{1-6} アルキルであり；
 または、 R^{5f} と R^{5g} は、それらが結合している炭素原子と一体となって、 C_{1-C10} シクロアルキルまたはヘテロシクリルを形成し、これらはそれぞれ、1、2、3、4、あるいは5つの置換基Qで随意に置換され；
 R^{7a} は C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、あるいはヘテロシクリルであり、これらはそれぞれ、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換され；
 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} は水素であり；ならびに、
 X、Y、およびZはそれぞれ独立して、Nあるいは CR^X であり、ただし、X、Y、およびZの少なくとも2つがNであるとし； R^X は水素、または、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換された C_{1-6} アルキルである。

20

30

【0114】

式(XI)、(XIa)、あるいは(XIb)の化合物の実施形態では、
 R^1 は水素あるいはメトキシであり；
 R^2 は水素であり；
 R^3 と R^4 は水素であり；
 R^6 は、1つ以上のハロで随意に置換された、 C_{1-6} アルキルであり；
 R^{5a} と R^{5b} はそれぞれ独立して C_{1-6} アルキルであり；
 R^{5f} と R^{5g} はそれぞれ独立して、水素あるいは C_{1-6} アルキルであり；
 または、 R^{5f} と R^{5g} は、それらが結合している炭素原子と一体となって、 C_{1-C10} シクロアルキルを形成し；
 R^{7a} は C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、あるいはヘテロシクリルであり、これらはそれぞれ、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換され；

40

50

R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} は水素であり；ならびに、
X、Y、およびZはそれぞれ独立して、NあるいはCHである。

【0115】

式(XI)、(XIa)、あるいは(XIb)の化合物の実施形態では、

R^1 は水素あるいはメトキシであり；

R^2 は水素であり；

R^3 と R^4 は水素であり；

R^6 はジフルオロメチルであり；

R^{5a} と R^{5b} はメチルであり；

R^{5f} と R^{5g} は水素であり；

10

あるいは、 R^{5f} と R^{5g} は、それらが結合している炭素原子と一緒に、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、あるいはシクロヘキシルを形成し；

R^{7a} は C_{6-14} アリール、単環式のヘテロアリール、あるいは単環式のヘテロシクリルであり、これらはそれぞれ、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換され；

R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} は水素であり；ならびに、

X、Y、およびZはそれぞれ独立して、NあるいはCHである。

【0116】

式(XI)、(XIa)、あるいは(XIb)の化合物の実施形態では、

R^1 は水素あるいはメトキシであり；

20

R^2 は水素であり；

R^3 と R^4 は水素であり；

R^6 はジフルオロメチルであり；

R^{5a} と R^{5b} はメチルであり；

R^{5f} と R^{5g} は水素であり；

あるいは、 R^{5f} と R^{5g} は、それらが結合している炭素原子と一緒に、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、あるいはシクロヘキシルを形成し；

R^{7a} はフェニル、5員または6員のヘテロアリール、あるいは5員または6員のヘテロシクリルであり、これらはそれぞれ、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換され；

30

R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} は水素であり；ならびに、

X、Y、およびZはそれぞれ独立して、NあるいはCHである。

【0117】

式(XI)、(XIa)、あるいは(XIb)の化合物の実施形態では、

R^1 は水素あるいはメトキシであり；

R^2 は水素であり；

R^3 と R^4 は水素であり；

R^6 はジフルオロメチルであり；

R^{5a} と R^{5b} はメチルであり；

R^{5f} と R^{5g} は水素であり；

40

あるいは、 R^{5f} と R^{5g} は、それらが結合している炭素原子と一緒に、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、あるいはシクロヘキシルを形成し；

R^{7a} は、フェニル、イミダゾリル、ピロゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、あるいはピペラジニルであり、これらはそれぞれ、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換され；

R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} は水素であり；ならびに、

X、Y、およびZはそれぞれ独立して、NあるいはCHである。

【0118】

式(XI)、(XIa)、あるいは(XIb)の化合物の実施形態では、

R^1 は水素あるいはメトキシであり；

50

R^2 は水素であり；

R^3 と R^4 は水素であり；

R^6 はジフルオロメチルであり；

R^{5a} と R^{5b} はメチルであり；

R^{5f} と R^{5g} は水素であり；

あるいは、 R^{5f} と R^{5g} は、それらが結合している炭素原子と一緒に、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、あるいはシクロヘキシルを形成し；

R^{7a} は、フェニル、イミダゾリル、ピロゾリル、ピリジニル、ピペリジニル、あるいはピペラジニルであり、これらはそれぞれ、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換され；

10

R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} は水素であり；ならびに、

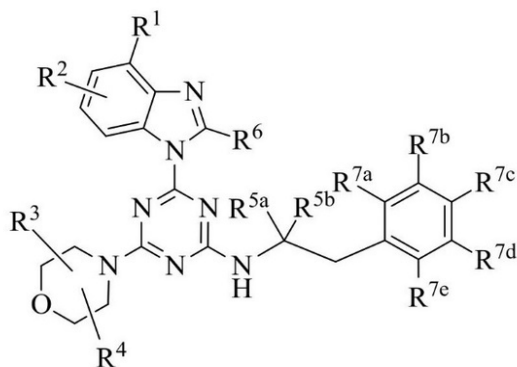
X、Y、および Z はそれぞれ独立して、N あるいは CH である。

【0119】

さらに、式 (XVI) の化合物：

【0120】

【化18】



20

式 (XVI),

または、そのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、2つ以上のジアステレオマーの混合物、あるいは同位体変異体；または、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグであって；

30

ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} はそれぞれ、本明細書に定義されたとおりである。

【0121】

式 (XVI) の化合物の合成は米国特許第特許第 9, 056, 852 B2 に記載されており、この文献はこうした開示のために参照によって組み込まれる。

【0122】

1つの実施形態では、式 (XVI) の化合物があり、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} の1つは、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、あるいはヘテロシクリルであり、これらはそれぞれ、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換され；ならびに、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} の残り、X、Y、および Z はそれぞれ、本明細書に定義されたとおりである。

40

【0123】

式 (XVI) の化合物の別の実施形態では、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} のうちの1つは、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換された、 C_{6-14} アリールであり；ならびに、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} の残り、X、Y、および Z はそれぞれ、本明細書に定義されたとおりである。

【0124】

50

式 (X V I) の化合物のさらに別の実施形態では、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} のうちの 1 つは、1、2、3、あるいは 4 つの置換基 Q^a で随意に置換された、ヘテロアリールであり；ならびに、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} の残り、X、Y、および Z はそれぞれ、本明細書に定義されたとおりである。

【0125】

式 (X V I) の化合物のさらに別の実施形態では、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} のうちの 1 つは、1、2、3、あるいは 4 つの置換基 Q^a で随意に置換された、5 員または 6 員のヘテロアリールであり；ならびに、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} の残り、X、Y、および Z はそれぞれ、本明細書に定義されたとおりである。

10

【0126】

式 (X V I) の化合物のさらに別の実施形態では、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} のうちの 1 つは、1、2、3、あるいは 4 つの置換基 Q^a で随意に置換された、ヘテロシクリルであり；ならびに、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} の残り、X、Y、および Z はそれぞれ、本明細書に定義されたとおりである。

【0127】

式 (X V I) の化合物のさらに別の実施形態では、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} のうちの 1 つは、1、2、3、あるいは 4 つの置換基 Q^a で随意に置換された、5 員または 6 員のヘテロシクリルであり；ならびに、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} の残り、X、Y、および Z はそれぞれ、本明細書に定義されたとおりである。

20

【0128】

式 (X V I) の化合物のさらに別の実施形態では、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} のうちの 1 つは、1、2、3、あるいは 4 つの置換基 Q^a で随意に置換された、フェニル、イミダゾリル、ピロゾリル、ピリジニル、ピペリジニル、あるいはピペラジニルであり；ならびに、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} の残り、X、Y、および Z はそれぞれ、本明細書に定義されたとおりである。

30

【0129】

式 (X V I) の化合物のさらに別の実施形態では、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} のうちの 1 つは、1、2、3、あるいは 4 つの置換基 Q^a で随意に置換された、フェニル、イミダゾリル、ピロゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、あるいはピペラジニルであり；ならびに、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} の残り、X、Y、および Z はそれぞれ、本明細書に定義されたとおりである。

【0130】

式 (X V I) の化合物のさらに別の実施形態では、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} のうちの 1 つは、フェニル、2-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、2-ブロモフェニル、2-メチルフェニル、2-(3-ジメチルアミノプロピル)フェニル、2-メトキシフェニル、3-フルオロフェニル、3-クロロフェニル、3-メチルフェニル、3-メトキシフェニル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、4-ブロモフェニル、4-メトキシフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、2,6-ジフルオロフェニル、4-フルオロ-3-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、3-モルホリン-4-イルメチルフェニル、イミダゾール-1-イル、ピロゾール-4-イル、1-メチルピロゾール-イル、2-メチルピロゾール-3-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、2-フルオロピリジン-3-イル、2-メチルピリジン-4-イル、2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-4-イル、2-メトキシピリジン-4-イル、ピリミジン-5-イル、ピロリジ

40

50

ン-3-イル、1-メチルピロリジン-3-イル、ピペリジン-4-イル、1-メチルピペリジン-4-イル、1-エチルピペリジン-4-イル、1-イソプロピルピペリジン-4-イル、1-アセチルピペリジン-4-イル、1-メチルスルホニルピペリジン-4-イル、あるいは4-メチルピペラジン-1-イルである。

【0131】

式(XVI)の化合物のさらに別の実施形態では、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} のうちの1つは、フェニル、2-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、2-ブロモフェニル、2-メチルフェニル、2-メトキシフェニル、3-フルオロフェニル、3-クロロフェニル、3-メトキシフェニル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、4-ブロモフェニル、4-メトキシフェニル、イミダゾール-1-イル、ピロゾール-4-イル、1-メチルピロゾール-4-イル、2-メチルピロゾール-3-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、2-メチルピリジン-4-イル、2-メトキシピリジン-4-イル、1-メチルピペリジン-4-イル、あるいは4-メチルピペラジン-1-イルであり；ならびに、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} の残り、X、Y、およびZはそれぞれ、本明細書に定義されたとおりである。

10

【0132】

1つの実施形態では、式(XVI)の化合物があり、 R^{7a} は C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、あるいはヘテロシクリルであり、これらはそれぞれ、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換され；ならびに、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、X、Y、およびZはそれぞれ、本明細書に定義されたとおりである。

20

【0133】

式(XVI)の化合物の別の実施形態では、 R^{7a} は、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換される、 C_{6-14} アリールであり；ならびに、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、X、Y、およびZはそれぞれ、本明細書に定義されたとおりである。

【0134】

式(XVI)の化合物のさらに別の実施形態では、 R^{7a} は、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換される、ヘテロアリールであり；ならびに、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、X、Y、およびZはそれぞれ、本明細書に定義されたとおりである。

30

【0135】

式(XVI)の化合物のさらに別の実施形態では、 R^{7a} は、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換される、5員または6員のヘテロアリールであり；ならびに、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、X、Y、およびZはそれぞれ、本明細書に定義されたとおりである。

【0136】

式(XVI)の化合物のさらに別の実施形態では、 R^{7a} は、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換される、ヘテロシクリルであり；ならびに、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、X、Y、およびZはそれぞれ、本明細書に定義されたとおりである。

40

【0137】

式(XVI)の化合物のさらに別の実施形態では、 R^{7a} は、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換される、5員または6員のヘテロシクリルであり；ならびに、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、X、Y、およびZはそれぞれ、本明細書に定義されたとおりである。

【0138】

式(XVI)の化合物のさらに別の実施形態では、 R^{7a} は、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a でそれぞれ随意に置換された、フェニル、イミダゾリル、ピロゾリル、ピ

50

リジニル、ピペリジニル、あるいはピペラジニルであり；ならびに、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、X、Y、およびZはそれぞれ、本明細書に定義されるとおりである。

【0139】

式(XVI)の化合物のさらに別の実施形態では、 R^{7a} は、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a でそれぞれ随意に置換された、フェニル、イミダゾリル、ピロゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、あるいはピペラジニルであり；ならびに、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、X、Y、およびZはそれぞれ、本明細書に定義されるとおりである。

【0140】

式(XVI)の化合物のさらに別の実施形態では、 R^{7a} は、フェニル、2-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、2-ブロモフェニル、2-メチルフェニル、2-(3-ジメチルアミノプロピル)フェニル、2-メトキシフェニル、3-フルオロフェニル、3-クロロフェニル、3-メチルフェニル、3-メトキシフェニル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、4-ブロモフェニル、4-メトキシフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、2,6-ジフルオロフェニル、4-フルオロ-3-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、3-モルホリン-4-イルメチルフェニル、イミダゾール-1-イル、ピロゾール-4-イル、1-メチル-ピロゾール-イル、2-メチルピロゾール-3-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、2-フルオロピリジン-3-イル、2-メチルピリジン-4-イル、2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-4-イル、2-メトキシピリジン-4-イル、ピリミジン-5-イル、ピロリジン-3-イル、1-メチルピロリジン-3-イル、ピペリジン-4-イル、1-メチルピペリジン-4-イル、1-エチルピペリジン-4-イル、1-イソプロピルピペリジン-4-イル、1-アセチルピペリジン-4-イル、1-メチルスルホニルピペリジン-4-イル、あるいは4-メチルピペラジン-1-イルである。

【0141】

式(XVI)の化合物のさらに別の実施形態では、 R^{7a} は、フェニル、2-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、2-ブロモフェニル、2-メチルフェニル、2-メトキシフェニル、3-フルオロフェニル、3-クロロフェニル、3-メトキシフェニル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、4-ブロモフェニル、4-メトキシフェニル、イミダゾール-1-イル、ピロゾール-4-イル、1-メチル-ピロゾール-4-イル、2-メチルピロゾール-3-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、2-メチルピリジン-4-イル、2-メトキシピリジン-4-イル、1-メチルピペリジン-4-イル、あるいは4-メチルピペラジン-1-イルであり；ならびに、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、X、Y、およびZはそれぞれ、本明細書に定義されるとおりである。

【0142】

1つの実施形態では、式(XVI)の化合物があり、 R^1 は水素あるいは $-OR^{1a}$ であり、 R^{1a} は、1、2、3、4、あるいは5つの置換基Qで随意に置換された、 C_{1-6} アルキルであり； R^2 は水素であり； R^3 と R^4 は水素であり； R^6 は、1、2、3、4、あるいは5つの置換基Qで随意に置換された、 C_{1-6} アルキルであり； R^{5a} と R^{5b} はそれぞれ独立して、1、2、3、4、あるいは5つの置換基Qで随意に置換された C_{1-6} アルキルであり； R^{7a} は C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、あるいはヘテロシクリルであり、これらはそれぞれ、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換され；ならびに、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} は水素である。

【0143】

1つの実施形態では、式(XVI)の化合物があり、 R^1 は水素あるいはメトキシであり；
 R^2 は水素であり；
 R^3 と R^4 は水素であり；
 R^6 は、1つ以上のハロで随意に置換された、 C_{1-6} アルキルであり；
 R^{5a} と R^{5b} はそれぞれ独立して C_{1-6} アルキルであり；
 R^{7a} は C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、あるいはヘテロシクリルであり、これらはそれぞれ、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換され；ならびに、
 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} は水素である。

10

【0144】

1つの実施形態では、式(XVI)の化合物があり、 R^1 は水素あるいはメトキシであり；
 R^2 は水素であり；
 R^3 と R^4 は水素であり；
 R^6 はジフルオロメチルであり；
 R^{5a} と R^{5b} はメチルであり；
 R^{7a} は C_{6-14} アリール、単環式のヘテロアリール、あるいは単環式のヘテロシクリルであり、これらはそれぞれ、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換され；ならびに、
 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} は水素である。

20

【0145】

1つの実施形態では、式(XVI)の化合物があり、 R^1 は水素あるいはメトキシであり；
 R^2 は水素であり；
 R^3 と R^4 は水素であり；
 R^6 はジフルオロメチルであり；
 R^{5a} と R^{5b} はメチルであり；
 R^{7a} はフェニル、5員または6員のヘテロアリール、あるいは5員または6員のヘテロシクリルであり、これらはそれぞれ、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換され；ならびに、
 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} は水素である。

30

【0146】

1つの実施形態では、式(XVI)の化合物があり、 R^1 は水素あるいはメトキシであり；
 R^2 は水素であり；
 R^3 と R^4 は水素であり；
 R^6 はジフルオロメチルであり；
 R^{5a} と R^{5b} はメチルであり；
 R^{7a} は、フェニル、イミダゾリル、ピロゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、あるいはピペラジニルであり、これらはそれぞれ、1、2、3、4、あるいは5つの置換基 Q で随意に置換され；
ならびに、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} は水素である。

40

【0147】

1つの実施形態では、式(XVI)の化合物があり、 R^1 は水素あるいはメトキシであり；
 R^2 は水素であり；
 R^3 と R^4 は水素であり；
 R^6 はジフルオロメチルであり；
 R^{5a} と R^{5b} はメチルであり；

50

R^{7a} は、フェニル、イミダゾリル、ピロゾリル、ピリジニル、ピペリジニル、あるいはピペラジニルであり、これらはそれぞれ、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換され；ならびに、

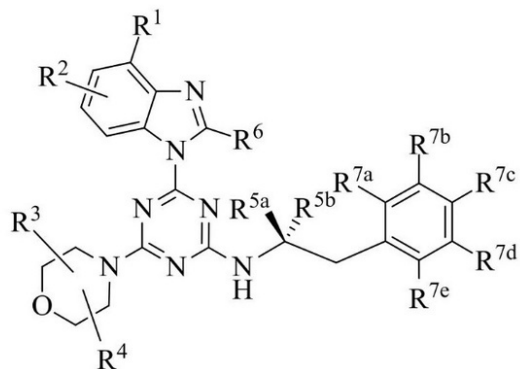
R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} は水素である。

【0148】

一実施形態において、式 (XVI) の化合物は、式 (XVIa) の構造：

【0149】

【化19】



式 (XVIa),

10

20

あるいはその同位体変異体；または、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグを有し；ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} はそれぞれ、本明細書に定義されたとおりである。

【0150】

式 (XVIa) の化合物の合成は米国特許第特許第9, 056, 852 B2に記載されており、この文献はこうした開示のために参照によって組み込まれる。

【0151】

式 (XVIa) の化合物の1つの実施形態では、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} のうちの1つは、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、あるいはヘテロシクリルであり、これらはそれぞれ、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換され；ならびに、

30

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} の残り、X、Y、およびZはそれぞれ、本明細書に定義されたとおりである。

【0152】

1つの実施形態では、式 (XVIa) の化合物があり、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} のうちの1つは、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換された、 C_{6-14} アリールであり；ならびに、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} の残り、X、Y、およびZはそれぞれ、本明細書に定義されたとおりである。

40

【0153】

1つの実施形態では、式 (XVIa) の化合物があり、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} のうちの1つは、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換された、ヘテロアリールであり；ならびに、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} の残り、X、Y、およびZはそれぞれ、本明細書に定義されたとおりである。

【0154】

1つの実施形態では、式 (XVIa) の化合物があり、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} のうちの1つは、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換された、5員または6員のヘテロアリールであり；ならびに、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、

50

R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} の残り、X、Y、およびZはそれぞれ、本明細書に定義されたとおりである。

【0155】

1つの実施形態では、式(XVI a)の化合物があり、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} のうちの1つは、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換された、ヘテロシクリルであり；ならびに、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} の残り、X、Y、およびZはそれぞれ、本明細書に定義されたとおりである。

【0156】

1つの実施形態では、式(XVI a)の化合物があり、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} のうちの1つは、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換された、5員または6員のヘテロシクリルであり；ならびに、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} の残り、X、Y、およびZはそれぞれ、本明細書に定義されたとおりである。

10

【0157】

1つの実施形態では、式(XVI a)の化合物があり、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} のうちの1つは、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換された、フェニル、イミダゾリル、ピロゾリル、ピリジニル、ピペリジニル、あるいはピペラジニルであり；ならびに、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} の残り、X、Y、およびZはそれぞれ、本明細書に定義されたとおりである。

20

【0158】

1つの実施形態では、式(XVI a)の化合物があり、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} のうちの1つは、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換された、フェニル、イミダゾリル、ピロゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、あるいはピペラジニルであり；ならびに、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} の残り、X、Y、およびZはそれぞれ、本明細書に定義されたとおりである。

【0159】

1つの実施形態では、式(XVI a)の化合物があり、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} のうちの1つは、フェニル、2-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、2-ブロモフェニル、2-メチルフェニル、2-(3-ジメチルアミノプロピル)フェニル、2-メトキシフェニル、3-フルオロフェニル、3-クロロフェニル、3-メチルフェニル、3-メトキシフェニル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、4-ブロモフェニル、4-メトキシフェニル、2, 4-ジフルオロフェニル、2, 6-ジフルオロフェニル、4-フルオロ-3-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、3-モルホリン-4-イルメチルフェニル、イミダゾール-1-イル、ピロゾール-4-イル、1-メチル-ピロゾール-イル、2-メチルピロゾール-3-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、2-フルオロピリジン-3-イル、2-メチルピリジン-4-イル、2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-4-イル、2-メトキシピリジン-4-イル、ピリミジン-5-イル、ピロリジン-3-イル、1-メチルピロリジン-3-イル、ピペリジン-4-イル、1-メチルピペリジン-4-イル、1-エチルピペリジン-4-イル、1-イソプロピルピペリジン-4-イル、1-アセチルピペリジン-4-イル、1-メチルスルホニルピペリジン-4-イル、あるいは4-メチルピペラジン-1-イルである。

30

40

【0160】

1つの実施形態では、式(XVI a)の化合物があり、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} のうちの1つは、フェニル、2-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、2-ブロモフェニル、2-メチルフェニル、2-メトキシフェニル、3-フルオロフェニル、3-クロロフェニル、3-メトキシフェニル、4-フルオロフェニル、4-クロ

50

ロフェニル、4-ブロモフェニル、4-メトキシフェニル、イミダゾール-1-イル、ピロゾール-4-イル、1-メチルピロゾール-4-イル、2-メチルピロゾール-3-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、2-メチルピリジン-4-イル、2-メトキシピリジン-4-イル、1-メチルピペリジン-4-イル、あるいは4-メチルピペラジン-1-イルであり；ならびに、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} の残り、X、Y、およびZはそれぞれ、本明細書に定義されたとおりである。

【0161】

1つの実施形態では、式(XVI a)の化合物があり、 R^{7a} は C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、あるいはヘテロシクリルであり、これらはそれぞれ、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換され；ならびに、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、X、Y、およびZはそれぞれ、本明細書に定義されたとおりである。

10

【0162】

1つの実施形態では、式(XVI a)の化合物があり、 R^{7a} は、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換される、 C_{6-14} アリールであり；ならびに、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、X、Y、およびZはそれぞれ、本明細書に定義されたとおりである。

【0163】

1つの実施形態では、式(XVI a)の化合物があり、 R^{7a} は、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換される、ヘテロアリールであり；ならびに、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、X、Y、およびZはそれぞれ、本明細書に定義されたとおりである。

20

【0164】

1つの実施形態では、式(XVI a)の化合物があり、 R^{7a} は、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換される、5員または6員のヘテロアリールであり；ならびに、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、X、Y、およびZはそれぞれ、本明細書に定義されたとおりである。

【0165】

1つの実施形態では、式(XVI a)の化合物があり、 R^{7a} は、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換される、ヘテロシクリルであり；ならびに、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、X、Y、およびZはそれぞれ、本明細書に定義されたとおりである。

30

【0166】

1つの実施形態では、式(XVI a)の化合物があり、 R^{7a} は、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換される、5員または6員のヘテロシクリルであり；ならびに、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、X、Y、およびZはそれぞれ、本明細書に定義されたとおりである。

【0167】

1つの実施形態では、式(XVI a)の化合物があり、 R^{7a} は、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a でそれぞれ随意に置換された、フェニル、イミダゾリル、ピロゾリル、ピリジニル、ピペリジニル、あるいはピペラジニルであり；ならびに、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、X、Y、およびZはそれぞれ、本明細書に定義されたとおりである。

40

【0168】

1つの実施形態では、式(XVI a)の化合物があり、 R^{7a} は、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a でそれぞれ随意に置換された、フェニル、イミダゾリル、ピロゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、あるいはピペラジニルであり；ならびに、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、X、Y、およびZはそれぞれ、本明細書に定義されたとおりである。

50

【0169】

1つの実施形態では、式(XVI a)の化合物があり、 R^{7a} は、フェニル、2-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、2-ブロモフェニル、2-メチルフェニル、2-(3-ジメチルアミノプロピル)フェニル、2-メトキシフェニル、3-フルオロフェニル、3-クロロフェニル、3-メチルフェニル、3-メトキシフェニル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、4-ブロモフェニル、4-メトキシフェニル、2, 4-ジフルオロフェニル、2, 6-ジフルオロフェニル、4-フルオロ-3-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、3-モルホリン-4-イルメチルフェニル、イミダゾール-1-イル、ピロゾール-4-イル、1-メチル-ピロゾール-イル、2-メチルピロゾール-3-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、2-フルオロピリジン-3-イル、2-メチルピリジン-4-イル、2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-4-イル、2-メトキシピリジン-4-イル、ピリミジン-5-イル、ピロリジン-3-イル、1-メチルピロリジン-3-イル、ペリジン-4-イル、1-メチルペリジン-4-イル、1-エチルペリジン-4-イル、1-イソプロピルペリジン-4-イル、1-アセチルペリジン-4-イル、1-メチルスルホニルペリジン-4-イル、あるいは4-メチルピペラジン-1-イルである。

10

【0170】

1つの実施形態では、式(XVI a)の化合物があり、 R^{7a} は、フェニル、2-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、2-ブロモフェニル、2-メチルフェニル、2-メトキシフェニル、3-フルオロフェニル、3-クロロフェニル、3-メトキシフェニル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、4-ブロモフェニル、4-メトキシフェニル、イミダゾール-1-イル、ピロゾール-4-イル、1-メチル-ピロゾール-4-イル、2-メチルピロゾール-3-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、2-メチルピリジン-4-イル、2-メトキシピリジン-4-イル、1-メチルペリジン-4-イル、あるいは4-メチルピペラジン-1-イルであり；ならびに、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、X、Y、およびZはそれぞれ、本明細書に定義されるとおりである。

20

【0171】

1つの実施形態では、式(XVI a)の化合物があり、
 R^1 は水素あるいは $-OR^{1a}$ であり、 R^{1a} は、1、2、3、4、あるいは5つの置換基Qで随意に置換された、 C_{1-6} アルキルであり；
 R^2 は水素であり；
 R^3 と R^4 は水素であり；
 R^6 は、1、2、3、4、あるいは5つの置換基Qで随意に置換された、 C_{1-6} アルキルであり；
 R^{5a} と R^{5b} はそれぞれ独立して、水素、または、1、2、3、4、あるいは5つの置換基Qで随意に置換された C_{1-6} アルキルであり；
 R^{7a} は C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、あるいはヘテロシクリルであり、これらはそれぞれ、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換され；ならびに、
 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} は水素である。

30

40

【0172】

1つの実施形態では、式(XVI a)の化合物があり、
 R^1 は水素あるいはメトキシであり；
 R^2 は水素であり；
 R^3 と R^4 は水素であり；
 R^6 は、1つ以上のハロで随意に置換された、 C_{1-6} アルキルであり；
 R^{5a} と R^{5b} はそれぞれ独立して、水素あるいは C_{1-6} アルキルであり；
 R^{7a} は C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、あるいはヘテロシクリルであり、これらはそれぞれ、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換され；ならびに、

50

R^{7b}、R^{7c}、R^{7d}、およびR^{7e}は水素である。

【0173】

1つの実施形態では、式(XVI a)の化合物があり、

R¹は水素あるいはメトキシであり；

R²は水素であり；

R³とR⁴は水素であり；

R⁶はジフルオロメチルであり；

R^{5a}とR^{5b}はそれぞれ独立して、水素あるいはC₁ - 6アルキルであり；

R^{7a}はC₆ - 14アリール、単環式のヘテロアリール、あるいは単環式のヘテロシクリルであり、これらはそれぞれ、1、2、3、あるいは4つの置換基Q^aで随意に置換され；ならびに、

10

R^{7b}、R^{7c}、R^{7d}、およびR^{7e}は水素である。

【0174】

1つの実施形態では、式(XVI a)の化合物があり、

R¹は水素あるいはメトキシであり；

R²は水素であり；

R³とR⁴は水素であり；

R⁶はジフルオロメチルであり；

R^{5a}とR^{5b}はそれぞれ独立して、水素あるいはC₁ - 6アルキルであり；

R^{7a}はフェニル、5員または6員のヘテロアリール、あるいは5員または6員のヘテロシクリルであり、これらはそれぞれ、1、2、3、あるいは4つの置換基Q^aで随意に置換され；ならびに、

20

R^{7b}、R^{7c}、R^{7d}、およびR^{7e}は水素である。

【0175】

1つの実施形態では、式(XVI a)の化合物があり、

R¹は水素あるいはメトキシであり；

R²は水素であり；

R³とR⁴は水素であり；

R⁶はジフルオロメチルであり；

R^{5a}とR^{5b}はそれぞれ独立して、水素あるいはC₁ - 6アルキルであり；

30

R^{7a}は、フェニル、イミダゾリル、ピロゾリル、ピリジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペリジニル、あるいはピペラジニルであり、これらはそれぞれ、1、2、3、あるいは4つの置換基Q^aで随意に置換され；ならびに、

R^{7b}、R^{7c}、R^{7d}、およびR^{7e}は水素である。

【0176】

1つの実施形態では、式(XVI a)の化合物があり、

R¹は水素あるいはメトキシであり；

R²は水素であり；

R³とR⁴は水素であり；

R⁶はジフルオロメチルであり；

40

R^{5a}とR^{5b}はそれぞれ独立して、水素あるいはC₁ - 6アルキルであり；

R^{7a}は、フェニル、イミダゾリル、ピロゾリル、ピリジニル、ピペリジニル、あるいはピペラジニルであり、これらはそれぞれ、1、2、3、あるいは4つの置換基Q^aで随意に置換され；ならびに、

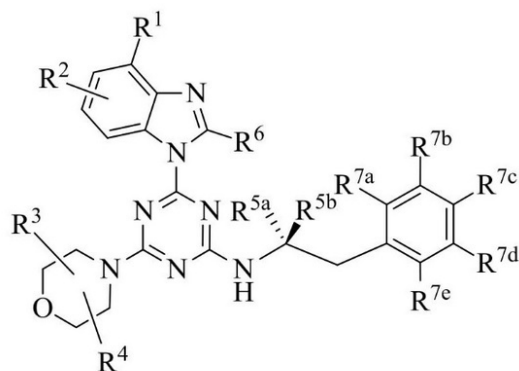
R^{7b}、R^{7c}、R^{7d}、およびR^{7e}は水素である。

【0177】

別の実施形態において、式(XVI)の化合物は、式(XVI b)の構造：

【0178】

【化 20】



式 (XVIIb),

10

あるいはその同位体変異体；または、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグを有し；ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} はそれぞれ、本明細書に定義されたとおりである。

【0179】

1つの実施形態では、式 (XVIIb) の化合物があり、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} の1つは、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、あるいはヘテロシクリルであり、これらはそれぞれ、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換され；ならびに、

20

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} の残り、X、Y、およびZはそれぞれ、本明細書に定義されたとおりである。

【0180】

1つの実施形態では、式 (XVIIb) の化合物があり、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} のうちの1つは、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換された、 C_{6-14} アリールであり；ならびに、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} の残り、X、Y、およびZはそれぞれ、本明細書に定義されたとおりである。

30

【0181】

1つの実施形態では、式 (XVIIb) の化合物があり、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} のうちの1つは、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換された、ヘテロアリールであり；ならびに、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} の残り、X、Y、およびZはそれぞれ、本明細書に定義されたとおりである。

【0182】

1つの実施形態では、式 (XVIIb) の化合物があり、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} のうちの1つは、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換された、5員または6員のヘテロアリールであり；ならびに、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} の残り、X、Y、およびZはそれぞれ、本明細書に定義されたとおりである。

40

【0183】

1つの実施形態では、式 (XVIIb) の化合物があり、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} のうちの1つは、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換された、ヘテロシクリルであり；ならびに、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} の残り、X、Y、およびZはそれぞれ、本明細書に定義されたとおりである。

【0184】

1つの実施形態では、式 (XVIIb) の化合物があり、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} のうちの1つは、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換された、ヘテロシクリルであり；ならびに、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} の残り、X、Y、およびZはそれぞれ、本明細書に定義されたとおりである。

50

^d、および R^{7e} のうちの 1 つは、1、2、3、あるいは 4 つの置換基 Q^a で随意に置換された、5 員または 6 員のヘテロシクリルであり；ならびに、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} の残り、X、Y、および Z はそれぞれ、本明細書に定義されたとおりである。

【0185】

1 つの実施形態では、式 (XVI b) の化合物があり、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} のうちの 1 つは、1、2、3、あるいは 4 つの置換基 Q^a で随意に置換された、フェニル、イミダゾリル、ピロゾリル、ピリジニル、ピペリジニル、あるいはピペラジニルであり；ならびに、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} の残り、X、Y、および Z はそれぞれ、本明細書に定義されたとおりである。

10

【0186】

1 つの実施形態では、式 (XVI b) の化合物があり、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} のうちの 1 つは、1、2、3、あるいは 4 つの置換基 Q^a で随意に置換された、フェニル、イミダゾリル、ピロゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、あるいはピペラジニルであり；ならびに、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} の残り、X、Y、および Z はそれぞれ、本明細書に定義されたとおりである。

【0187】

1 つの実施形態では、式 (XVI b) の化合物があり、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} のうちの 1 つは、フェニル、2-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、2-ブロモフェニル、2-メチルフェニル、2-(3-ジメチルアミノプロピル)フェニル、2-メトキシフェニル、3-フルオロフェニル、3-クロロフェニル、3-メチルフェニル、3-メトキシフェニル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、4-ブロモフェニル、4-メトキシフェニル、2, 4-ジフルオロフェニル、2, 6-ジフルオロフェニル、4-フルオロ-3-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、3-モルホリン-4-イルメチルフェニル、イミダゾール-1-イル、ピロゾール-4-イル、1-メチル-ピロゾール-イル、2-メチルピロゾール-3-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、2-フルオロピリジン-3-イル、2-メチルピリジン-4-イル、2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-4-イル、2-メトキシピリジン-4-イル、ピリミジン-5-イル、ピロリジン-3-イル、1-メチルピロリジン-3-イル、ピペリジン-4-イル、1-メチルピペリジン-4-イル、1-エチルピペリジン-4-イル、1-イソプロピルピペリジン-4-イル、1-アセチルピペリジン-4-イル、1-メチルスルホニルピペリジン-4-イル、あるいは 4-メチルピペラジン-1-イルである。

20

30

【0188】

1 つの実施形態では、式 (XVI b) の化合物があり、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} のうちの 1 つは、フェニル、2-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、2-ブロモフェニル、2-メチルフェニル、2-メトキシフェニル、3-フルオロフェニル、3-クロロフェニル、3-メトキシフェニル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、4-ブロモフェニル、4-メトキシフェニル、イミダゾール-1-イル、ピロゾール-4-イル、1-メチル-ピロゾール-4-イル、2-メチルピロゾール-3-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、2-メチルピリジン-4-イル、2-メトキシピリジン-4-イル、1-メチルピペリジン-4-イル、あるいは 4-メチルピペラジン-1-イルであり；ならびに、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} の残り、X、Y、および Z はそれぞれ、本明細書に定義されたとおりである。

40

【0189】

1 つの実施形態では、式 (XVI b) の化合物があり、 R^{7a} は C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、あるいはヘテロシクリルであり、これらはそれぞれ、1、2、3、4、

50

あるいは5つの置換基Qで随意に置換され；

ならびに、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、X、Y、およびZはそれぞれ、本明細書に定義されるとおりである。

【0190】

1つの実施形態では、式(XVI b)の化合物があり、 R^{7a} は、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換される、 C_{6-14} アリールであり；ならびに、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、X、Y、およびZはそれぞれ、本明細書に定義されるとおりである。

【0191】

1つの実施形態では、式(XVI b)の化合物があり、 R^{7a} は、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換される、ヘテロアリールであり；ならびに、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、X、Y、およびZはそれぞれ、本明細書に定義されるとおりである。

10

【0192】

1つの実施形態では、式(XVI b)の化合物があり、 R^{7a} は、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換される、5員または6員のヘテロアリールであり；ならびに、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、X、Y、およびZはそれぞれ、本明細書に定義されるとおりである。

【0193】

1つの実施形態では、式(XVI b)の化合物があり、 R^{7a} は、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換される、ヘテロシクリルであり；ならびに、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、X、Y、およびZはそれぞれ、本明細書に定義されるとおりである。

20

【0194】

1つの実施形態では、式(XVI b)の化合物があり、 R^{7a} は、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換される、5員または6員のヘテロシクリルであり；ならびに、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、X、Y、およびZはそれぞれ、本明細書に定義されるとおりである。

【0195】

1つの実施形態では、式(XVI b)の化合物があり、 R^{7a} は、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a でそれぞれ随意に置換された、フェニル、イミダゾリル、ピロゾリル、ピリジニル、ピペリジニル、あるいはピペラジニルであり；ならびに、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、X、Y、およびZはそれぞれ、本明細書に定義されるとおりである。

30

【0196】

1つの実施形態では、式(XVI b)の化合物があり、 R^{7a} は、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a でそれぞれ随意に置換された、フェニル、イミダゾリル、ピロゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、あるいはピペラジニルであり；ならびに、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、X、Y、およびZはそれぞれ、本明細書に定義されるとおりである。

40

【0197】

1つの実施形態では、式(XVI b)の化合物があり、 R^{7a} は、フェニル、2-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、2-ブロモフェニル、2-メチルフェニル、2-(3-ジメチルアミノプロピル)フェニル、2-メトキシフェニル、3-フルオロフェニル、3-クロロフェニル、3-メチルフェニル、3-メトキシフェニル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、4-ブロモフェニル、4-メトキシフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、2,6-ジフルオロフェニル、4-フルオロ-3-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、3-モルホリン-4-イルメチルフェニル、イミダゾール-1-イル、ピロゾール-4-イル、1-メチル-ピロゾール-イル、2-メチルピロゾール-3-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン

50

ー４－イル、２－フルオロピリジンー３－イル、２－メチルピリジンー４－イル、２－（４－メチルピペラジンー１－イル）ピリジンー４－イル、２－メトキシピリジンー４－イル、ピリミジンー５－イル、ピロリジンー３－イル、１－メチルピロリジンー３－イル、ピペリジンー４－イル、１－メチルピペリジンー４－イル、１－エチルピペリジンー４－イル、１－イソプロピルピペリジンー４－イル、１－アセチルピペリジンー４－イル、１－メチルスルホニルピペリジンー４－イル、あるいは４－メチルピペラジンー１－イルである。

【０１９８】

１つの実施形態では、式（X V I b）の化合物があり、 R^{7a} は、フェニル、２－フルオロフェニル、２－クロロフェニル、２－ブロモフェニル、２－メチルフェニル、２－メトキシフェニル、３－フルオロフェニル、３－クロロフェニル、３－メトキシフェニル、４－フルオロフェニル、４－クロロフェニル、４－ブロモフェニル、４－メトキシフェニル、イミダゾールー１－イル、ピロゾールー４－イル、１－メチルピロゾールー４－イル、２－メチルピロゾールー３－イル、ピリジンー２－イル、ピリジンー３－イル、ピリジンー４－イル、２－メチルピリジンー４－イル、２－メトキシピリジンー４－イル、１－メチルピペリジンー４－イル、あるいは４－メチルピペラジンー１－イルであり；ならびに、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、X、Y、およびZはそれぞれ、本明細書に定義されるとおりである。

10

【０１９９】

１つの実施形態では、式（X V I b）の化合物があり、
 R^1 は水素あるいは $-OR^{1a}$ であり、 R^{1a} は、１、２、３、４、あるいは５つの置換基Qで随意に置換された、 C_{1-6} アルキルであり；
 R^2 は水素であり；
 R^3 と R^4 は水素であり；
 R^6 は、１、２、３、４、あるいは５つの置換基Qで随意に置換された、 C_{1-6} アルキルであり；
 R^{5a} と R^{5b} はそれぞれ独立して、水素、または、１、２、３、４、あるいは５つの置換基Qで随意に置換された C_{1-6} アルキルであり；
 R^{7a} は C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、あるいはヘテロシクリルであり、これらはそれぞれ、１、２、３、あるいは４つの置換基 Q^a で随意に置換され；ならびに、
 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} は水素である。

20

30

【０２００】

１つの実施形態では、式（X V I b）の化合物があり、
 R^1 は水素あるいはメトキシであり；
 R^2 は水素であり；
 R^3 と R^4 は水素であり；
 R^6 は、１つ以上のハロで随意に置換された、 C_{1-6} アルキルであり；
 R^{5a} と R^{5b} はそれぞれ独立して、水素あるいは C_{1-6} アルキルであり；
 R^{7a} は C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、あるいはヘテロシクリルであり、これらはそれぞれ、１、２、３、あるいは４つの置換基 Q^a で随意に置換され；ならびに、
 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} は水素である。

40

【０２０１】

１つの実施形態では、式（X V I b）の化合物があり、
 R^1 は水素あるいはメトキシであり；
 R^2 は水素であり；
 R^3 と R^4 は水素であり；
 R^6 はジフルオロメチルであり；
 R^{5a} と R^{5b} はそれぞれ独立して、水素あるいは C_{1-6} アルキルであり；
 R^{7a} は C_{6-14} アリール、単環式のヘテロアリール、あるいは単環式のヘテロシクリルであり、これらはそれぞれ、１、２、３、あるいは４つの置換基 Q^a で随意に置換され

50

；ならびに、

R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} は水素である。

【0202】

1つの実施形態では、式 (XVI b) の化合物があり、

R^1 は水素あるいはメトキシであり；

R^2 は水素であり；

R^3 と R^4 は水素であり；

R^6 はジフルオロメチルであり；

R^{5a} と R^{5b} はそれぞれ独立して、水素あるいは C_{1-6} アルキルであり；

R^{7a} はフェニル、5員または6員のヘテロアリール、あるいは5員または6員のヘテロシクリルであり、これらはそれぞれ、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換され；ならびに、

R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} は水素である。

【0203】

1つの実施形態では、式 (XVI b) の化合物があり、

R^1 は水素あるいはメトキシであり；

R^2 は水素であり；

R^3 と R^4 は水素であり；

R^6 はジフルオロメチルであり；

R^{5a} と R^{5b} はそれぞれ独立して、水素あるいは C_{1-6} アルキルであり；

R^{7a} は、フェニル、イミダゾリル、ピロゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリジニル、ペペリジニル、あるいはピペラジニルであり、これらはそれぞれ、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換され；ならびに、

R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} は水素である。

【0204】

1つの実施形態では、式 (XVI b) の化合物があり、

R^1 は水素あるいはメトキシであり；

R^2 は水素であり；

R^3 と R^4 は水素であり；

R^6 はジフルオロメチルであり；

R^{5a} と R^{5b} はそれぞれ独立して、水素あるいは C_{1-6} アルキルであり；

R^{7a} は、フェニル、イミダゾリル、ピロゾリル、ピリジニル、ペペリジニル、あるいはピペラジニルであり、これらはそれぞれ、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換され；ならびに、

R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} は水素である。

【0205】

式 (XVI)、(XVI a)、あるいは (XVI b) の化合物の実施形態では、 R^{5a} と R^{5b} はそれぞれ独立して、(a) ハロ；(b) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、あるいはヘテロシクリル；または、(c) $-C(O)R^1$ 、 $-C(O)OR^1$ 、 $-C(O)NR^1$ 、 $-C(NR^1)NR^1$ 、 $-OR^1$ 、 $-OC(O)R^1$ 、 $-OC(O)OR^1$ 、 $-OC(O)NR^1$ 、 $-OC(=NR^1)NR^1$ 、 $-OS(O)R^1$ 、 $-OS(O)_2R^1$ 、 $-OS(O)NR^1$ 、 $-OS(O)_2NR^1$ 、 $-NR^1$ 、 $-NR^1C(O)R^1$ 、 $-NR^1C(O)OR^1$ 、 $-NR^1C(O)NR^1$ 、 $-NR^1C(=NR^1)NR^1$ 、 $-NR^1S(O)R^1$ 、 $-NR^1S(O)_2R^1$ 、 $-NR^1S(O)NR^1$ 、 $-NR^1S(O)_2NR^1$ 、 $-SR^1$ 、 $-S(O)R^1$ 、 $-S(O)_2R^1$ 、 $-S(O)NR^1$ 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、 R^1 、 R^1 、 R^1 、および

R^{1d} は、本明細書の他の部分で定義される。

【0206】

本明細書で提供される式のうちのいずれかの化合物の1つの実施形態では、
 R^1 は水素あるいは $-OR^{1a}$ であり、 R^{1a} は、1、2、3、4、あるいは5つの置換基 Q で随意に置換された、 C_{1-6} アルキルであり；
 R^2 は水素であり；
 R^3 と R^4 は水素であり；
 R^6 は、1、2、3、4、あるいは5つの置換基 Q で随意に置換された、 C_{1-6} アルキルであり；
 R^{5a} と R^{5b} はそれぞれ独立して、水素、または、1、2、3、4、あるいは5つの置換基 Q で随意に置換された C_{1-6} アルキルであり；
 R^{7a} は C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、あるいはヘテロシクリルであり、これらはそれぞれ、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換される；
 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} は水素であり；ならびに、
 X 、 Y 、および Z はそれぞれ独立して、 N あるいは CR^X であり、ただし、 X 、 Y 、および Z の少なくとも2つが N であるとし； R^X は水素、または、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換された C_{1-6} アルキルである。

10

【0207】

本明細書で提供される式のうちのいずれかの化合物の1つの実施形態では、
 R^1 は水素あるいはメトキシであり；
 R^2 は水素であり；
 R^3 と R^4 は水素であり；
 R^6 は、1つ以上のハロで随意に置換された、 C_{1-6} アルキルであり；
 R^{5a} と R^{5b} はそれぞれ独立して、水素あるいは C_{1-6} アルキルであり；
 R^{7a} は C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、あるいはヘテロシクリルであり、これらはそれぞれ、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換される；
 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} は水素であり；ならびに、
 X 、 Y 、および Z はそれぞれ独立して、 N あるいは CH である。

20

【0208】

本明細書で提供される式のうちのいずれかの化合物の1つの実施形態では、
 R^1 は水素あるいはメトキシであり；
 R^2 は水素であり；
 R^3 と R^4 は水素であり；
 R^6 はジフルオロメチルであり；
 R^{5a} と R^{5b} はそれぞれ独立して、水素あるいは C_{1-6} アルキルであり；
 R^{7a} は C_{6-14} アリール、単環式のヘテロアリール、あるいは単環式のヘテロシクリルであり、これらはそれぞれ、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換される；
 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} は水素であり；ならびに、
 X 、 Y 、および Z はそれぞれ独立して、 N あるいは CH である。

30

40

【0209】

本明細書で提供される式のうちのいずれかの化合物の1つの実施形態では、
 R^1 は水素あるいはメトキシであり；
 R^2 は水素であり；
 R^3 と R^4 は水素であり；
 R^6 はジフルオロメチルであり；
 R^{5a} と R^{5b} はそれぞれ独立して、水素あるいは C_{1-6} アルキルであり；
 R^{7a} はフェニル、5員または6員のヘテロアリール、あるいは5員または6員のヘテロシクリルであり、これらはそれぞれ、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換される；

50

R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} は水素であり；ならびに、
X、Y、およびZはそれぞれ独立して、NあるいはCHである。

【0210】

本明細書で提供される式のうちのいずれかの化合物の1つの実施形態では、
 R^1 は水素あるいはメトキシであり；
 R^2 は水素であり；
 R^3 と R^4 は水素であり；
 R^6 はジフルオロメチルであり；
 R^{5a} と R^{5b} はそれぞれ独立して、水素あるいは C_{1-6} アルキルであり；
 R^{7a} は、フェニル、イミダゾリル、ピロゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリジニル、
 ピペリジニル、あるいはピペラジニルであり、これらはそれぞれ、1、2、3、あ
 るいは4つの置換基 Q^a で随意に置換される；
 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} は水素であり；ならびに、
 X、Y、およびZはそれぞれ独立して、NあるいはCHである。

10

【0211】

本明細書で提供される式のうちのいずれかの化合物の1つの実施形態では、
 R^1 は水素あるいはメトキシであり；
 R^2 は水素であり；
 R^3 と R^4 は水素であり；
 R^6 はジフルオロメチルであり；
 R^{5a} と R^{5b} はそれぞれ独立して、水素あるいは C_{1-6} アルキルであり；
 R^{7a} は、フェニル、イミダゾリル、ピロゾリル、ピリジニル、ピペリジニル、あるいは
 ピペラジニルであり、これらはそれぞれ、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意
 に置換される；
 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} は水素であり；ならびに、
 X、Y、およびZはそれぞれ独立して、NあるいはCHである。

20

【0212】

本明細書で提供される式、例えば、(I)、(IX)、(X)、(XI)、(XVI)、
 (IXa)、(Xa)、(XIa)、(XVIa)、(IXb)、(Xb)、(XIb)
)、(XVIb)のいずれかにおける群または変数、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 、 R^{5e} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、m、n、X、Y、および、Zはさらに、本明細書に記載された実施形態で
 定義される。そのような群および／または変数に関して本明細書で提供される実施形態の
 すべての組み合わせは、本開示の範囲内である。

30

【0213】

特定の実施形態において、 R^1 は、水素である。特定の実施形態において、 R^1 は、シ
 アノである。特定の実施形態において、 R^1 は、ハロである。特定の実施形態において、
 R^1 は、フルオロ、クロロ、ブロモ、またはヨードである。特定の実施形態において、 R^1
 R^1 は、ニトロである。特定の実施形態では、 R^1 は、本明細書に記載されるように1、2
 、3、4、あるいは5つの置換基Qで随意に置換された、 C_{1-6} アルキルである。特定
 の実施形態では、 R^1 は、本明細書に記載されるように1、2、3、4、あるいは5つの
 置換基Qで随意に置換された、 C_{2-6} アルケニルである。特定の実施形態では、 R^1 は
 、本明細書に記載されるように1、2、3、4、あるいは5つの置換基Qで随意に置換さ
 れた、 C_{2-6} アルキニルである。特定の実施形態では、 R^1 は、本明細書に記載される
 ように1、2、3、4、あるいは5つの置換基Qで随意に置換された、 C_{3-10} シクロ
 アルキルである。特定の実施形態では、 R^1 は、本明細書に記載されるように1、2、3
 、4、あるいは5つの置換基Qで随意に置換された、 C_{6-14} アリールである。特定
 の実施形態では、 R^1 は、本明細書に記載されるように1、2、3、4、あるいは5つの置
 換基Qで随意に置換された、 C_{7-15} アラルキルである。特定の実施形態では、 R^1 は
 、本明細書に記載されるように1、2、3、4、あるいは5つの置換基Qで随意に置換さ

40

50

れた、ヘテロアリールである。特定の実施形態では、 R^1 は、本明細書に記載されるように1、2、3、4、あるいは5つの置換基Qで随意に置換された、ヘテロシクリルである。

【0214】

特定の実施形態において、 R^1 は $-C(O)R^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^1 は $-C(O)OR^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^1 は $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1b} と R^{1c} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^1 は $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1a} 、 R^{1b} 、および R^{1c} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^1 は $-OR^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^1 は $-O-C_{1-6}$ アルキルであり、アルキルは、本明細書に記載されるように1、2、3、4、あるいは5つの置換基Qで随意に置換される。特定の実施形態において、 R^1 はメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、あるいは3-ジメチルアミノプロポキシである。特定の実施形態において、 R^1 は $-OC(O)R^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^1 は $-OC(O)OR^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^1 は $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1b} と R^{1c} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^1 は $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1a} 、 R^{1b} 、および R^{1c} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^1 は $-OS(O)R^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は本明細書に定義される通りである。特定の実施形態において、 R^1 は $-OS(O)_2R^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は本明細書に定義される通りである。特定の実施形態において、 R^1 は $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1b} と R^{1c} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^1 は $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1b} と R^{1c} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^1 は $-NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1b} と R^{1c} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^1 は $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ であり、ここで、 R^{1a} と R^{1d} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^1 は $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ であり、ここで、 R^{1a} と R^{1d} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^1 は $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1a} 、 R^{1b} 、および R^{1c} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^1 は $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、および R^{1d} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^1 は $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ であり、ここで、 R^{1a} と R^{1d} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^1 は $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ であり、ここで、 R^{1a} と R^{1d} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^1 は $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1a} 、 R^{1b} 、および R^{1c} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^1 は $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1a} 、 R^{1b} 、および R^{1c} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^1 は $-SR^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^1 は $-S(O)R^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は本明細書に定義される通りである。特定の実施形態において、 R^1 は $-S(O)_2R^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は本明細書に定義される通りである。特定の実施形態において、 R^1 は $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1b} と R^{1c} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^1 は $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり；ここで、 R^{1b} と R^{1c} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。

【0215】

特定の実施形態において、 R^2 は、水素である。特定の実施形態において、 R^2 は、シアノである。特定の実施形態において、 R^2 は、ハロである。特定の実施形態において、 R^2 は、フルオロ、クロロ、プロモ、またはヨードである。特定の実施形態において、 R^2 は、ニトロである。特定の実施形態では、 R^2 は、本明細書に記載されるように1、2、3、4、あるいは5つの置換基Qで随意に置換された、 C_{1-6} アルキルである。特定の実施形態では、 R^2 は、本明細書に記載されるように1、2、3、4、あるいは5つの置換基Qで随意に置換された、 C_{2-6} アルケニルである。特定の実施形態では、 R^2 は、本明細書に記載されるように1、2、3、4、あるいは5つの置換基Qで随意に置換された、 C_{2-6} アルキニルである。特定の実施形態では、 R^2 は、本明細書に記載されるように1、2、3、4、あるいは5つの置換基Qで随意に置換された、 C_{3-10} シクロアルキルである。特定の実施形態では、 R^2 は、本明細書に記載されるように1、2、3、4、あるいは5つの置換基Qで随意に置換された、 C_{3-7} シクロアルキルである。特定の実施形態では、 R^2 は、本明細書に記載されるように1、2、3、4、あるいは5つの置換基Qで随意に置換された、 C_{6-14} アリールである。特定の実施形態では、 R^2 は、本明細書に記載されるように1、2、3、4、あるいは5つの置換基Qで随意に置換された、 C_{7-15} アラキルである。特定の実施形態では、 R^2 は、本明細書に記載されるように1、2、3、4、あるいは5つの置換基Qで随意に置換された、ヘテロアリールである。特定の実施形態では、 R^2 は、本明細書に記載されるように1、2、3、4、あるいは5つの置換基Qで随意に置換された、ヘテロシクリルである。

10

20

【0216】

特定の実施形態において、 R^2 は $-C(O)R^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は本明細書に定義される通りである。特定の実施形態において、 R^2 は $-C(O)OR^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^2 は $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1b} と R^{1c} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^2 は $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1a} 、 R^{1b} 、および R^{1c} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^2 は $-OR^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^1 は $-O-C_{1-6}$ アルキルであり、アルキルは、本明細書に記載されるように1、2、3、4、あるいは5つの置換基Qで随意に置換される。特定の実施形態において、 R^1 はメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、あるいは3-ジメチルアミノプロポキシである。特定の実施形態において、 R^2 は $-OC(O)R^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^2 は $-OC(O)OR^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^2 は $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1b} と R^{1c} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^2 は $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1a} 、 R^{1b} 、および R^{1c} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^2 は $-OS(O)R^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は本明細書に定義される通りである。特定の実施形態において、 R^2 は $-OS(O)_2R^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は本明細書に定義される通りである。特定の実施形態において、 R^2 は $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1b} と R^{1c} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^2 は $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1b} と R^{1c} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^2 は $-NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1b} と R^{1c} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^2 はアミノ($-NH_2$)である。特定の実施形態において、 R^2 は $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ であり、ここで、 R^{1a} と R^{1d} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^2 は $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ であり、ここで、 R^{1a} と R^{1d} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^2 は $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ で

30

40

50

あり、ここで、 R^{1a} 、 R^{1b} 、および R^{1c} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^2 は $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、および R^{1d} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^2 は $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ であり、ここで、 R^{1a} と R^{1d} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^2 は $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ であり、ここで、 R^{1a} と R^{1d} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^2 は $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1a} 、 R^{1b} 、および R^{1c} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^2 は $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1a} 、 R^{1b} 、および R^{1c} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^2 は $-SR^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^2 は $-S(O)R^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は本明細書に定義される通りである。特定の実施形態において、 R^2 は $-S(O)_2R^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は本明細書に定義される通りである。特定の実施形態において、 R^2 は $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1b} と R^{1c} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^2 は $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり；ここで、 R^{1b} と R^{1c} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。

10

【0217】

特定の実施形態において、 R^3 は水素である。特定の実施形態では、 R^3 は、本明細書に記載されるように1、2、3、4、あるいは5つの置換基Qで随意に置換された、 C_{1-6} アルキルである。特定の実施形態において、 R^3 は、水素、メチル、エチル、あるいはプロピル（例えば、*n*-プロピル、イソプロピル、あるいは2-イソプロピル）である。

20

【0218】

特定の実施形態において、 R^4 は水素である。特定の実施形態では、 R^4 は、本明細書に記載されるように1、2、3、4、あるいは5つの置換基Qで随意に置換された、 C_{1-6} アルキルである。特定の実施形態において、 R^4 は、水素、メチル、エチル、あるいはプロピル（例えば、*n*-プロピル、イソプロピル、あるいは2-イソプロピル）である。

30

【0219】

特定の実施形態では、 R^3 と R^4 はともに結合して単結合を形成する。特定の実施形態では、 R^3 と R^4 はともに結合して、本明細書に記載されるように1、2、3、4、あるいは5つの置換基Qで随意に置換された、 C_{1-6} アルキレンを形成する。特定の実施形態では、 R^3 と R^4 はともに結合して、本明細書に記載されるように1、2、3、4、あるいは5つの置換基Qで随意に置換されたメチレン、エチレン、あるいはプロピレンを形成する。特定の実施形態では、 R^3 と R^4 はともに結合して、本明細書に記載されるように1、2、3、4、あるいは5つの置換基Qで随意に置換された、 C_{1-6} ヘテロアルキレンを形成する。特定の実施形態では、 R^3 と R^4 はともに結合して、本明細書に記載されるように1、2、3、4、あるいは5つの置換基Qで随意に置換された、 C_{2-6} アルケニレンを形成する。特定の実施形態では、 R^3 と R^4 はともに結合して、本明細書に記載されるように1、2、3、4、あるいは5つの置換基Qで随意に置換された、 C_{2-6} ヘテロアルケニレンを形成する。

40

【0220】

いくつかの実施形態では、 R^6 は水素である。特定の実施形態では、 R^6 は、本明細書に記載されるように1、2、3、4、あるいは5つの置換基Qで随意に置換された、 C_{1-6} アルキルである。特定の実施形態では、 R^6 は、1つ以上の、特定の実施形態では、1、2、あるいは3つのハロで随意に置換された、 C_{1-6} アルキルである。特定の実施形態では、 R^6 は、1つ以上の、特定の実施形態では、1、2、あるいは3つのフルオロで随意に置換された、 C_{1-6} アルキルである。特定の実施形態では、 R^6 はメチル、フ

50

ルオロメチル、ジフルオロメチル、あるいはトリフルオロメチルである。特定の実施形態において、 R^6 はジフルオロメチルである。特定の実施形態において、 R^6 は $-S-C_{1-6}$ アルキルであり、アルキルは、本明細書に記載されるように 1、2、3、4、あるいは 5 つの置換基 Q で随意に置換される。特定の実施形態において、 R^6 は $-S(O)-C_{1-6}$ アルキルであり、アルキルは、本明細書に記載されるように 1、2、3、4、あるいは 5 つの置換基 Q で随意に置換される。特定の実施形態において、 R^6 は $-SO_2-C_{1-6}$ アルキルであり、アルキルは、本明細書に記載されるように 1、2、3、4、あるいは 5 つの置換基 Q で随意に置換される。

【0221】

いくつかの実施形態では、 R^{5a} は水素である。特定の実施形態において、 R^{5a} は水素ではない。特定の実施形態において、 R^{5a} は、ハロである。特定の実施形態において、 R^{5a} は、フルオロ、クロロ、ブロモ、またはヨードである。特定の実施形態では、 R^{5a} は、本明細書に記載されるように 1、2、3、4、あるいは 5 つの置換基 Q で随意に置換された、 C_{1-6} アルキルである。特定の実施形態では、 R^{5a} は、本明細書に記載されるように 1、2、3、4、あるいは 5 つの置換基 Q で随意に置換されたメチル、エチル、プロピル、あるいはブチルである。特定の実施形態では、 R^{5a} は、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、あるいは t -ブチルである。特定の実施形態において、 R^{5a} はメチルである。特定の実施形態では、 R^{5a} は、本明細書に記載されるように 1、2、3、4、あるいは 5 つの置換基 Q で随意に置換された、 C_{2-6} アルケニルである。特定の実施形態では、 R^{5a} は、本明細書に記載されるように 1、2、3、4、あるいは 5 つの置換基 Q で随意に置換された、 C_{2-6} アルキニルである。特定の実施形態では、 R^{5a} は、本明細書に記載されるように 1、2、3、4、あるいは 5 つの置換基 Q で随意に置換された、 C_{3-10} シクロアルキルである。特定の実施形態では、 R^{5a} は、本明細書に記載されるように 1、2、3、4、あるいは 5 つの置換基 Q で随意に置換された、 C_{3-7} シクロアルキルである。特定の実施形態では、 R^{5a} は、本明細書に記載されるように 1、2、3、4、あるいは 5 つの置換基 Q で随意に置換された、 C_{6-14} アリールである。特定の実施形態では、 R^{5a} は、本明細書に記載されるように 1、2、3、4、あるいは 5 つの置換基 Q で随意に置換された、 C_{7-15} アラルキルである。特定の実施形態では、 R^{5a} は、本明細書に記載されるように 1、2、3、4、あるいは 5 つの置換基 Q で随意に置換された、ヘテロアリールである。特定の実施形態では、 R^{5a} は、本明細書に記載されるように 1、2、3、4、あるいは 5 つの置換基 Q で随意に置換された、ヘテロシクリルである。

【0222】

特定の実施形態において、 R^{5a} は $-C(O)R^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は本明細書に定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5a} は $-C(O)OR^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5a} は $-C(O)OR^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は、本明細書に記載されるように 1、2、3、4、あるいは 5 つの置換基 Q で随意に置換された、 C_{1-6} アルキルである。特定の実施形態において、 R^{5a} は $-C(O)OCH_3$ である。特定の実施形態において、 R^{5a} は $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1b} と R^{1c} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5a} は $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1a} 、 R^{1b} 、および R^{1c} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5a} は $-OR^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5a} は $-OC(O)R^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5a} は $-OC(O)OR^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5a} は $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1b} と R^{1c} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5a} は $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1a} 、 R^{1b} 、および R^{1c} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5a}

a は $-OS(O)R^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は本明細書に定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5a} は $-OS(O)_2R^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は本明細書に定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5a} は $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1b} と R^{1c} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5a} は $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1b} と R^{1c} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5a} は $-NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1b} と R^{1c} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5a} はアミノ ($-NH_2$) である。特定の実施形態において、 R^{5a} は $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ であり、ここで、 R^{1a} と R^{1d} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5a} は $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ であり、ここで、 R^{1a} と R^{1d} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5a} は $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1a} 、 R^{1b} 、および R^{1c} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5a} は $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、および R^{1d} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5a} は $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ であり、ここで、 R^{1a} と R^{1d} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5a} は $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ であり、ここで、 R^{1a} と R^{1d} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5a} は $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1a} 、 R^{1b} 、および R^{1c} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5a} は $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1a} 、 R^{1b} 、および R^{1c} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5a} は $-SR^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5a} は $-S(O)R^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は本明細書に定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5a} は $-S(O)_2R^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は本明細書に定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5a} は $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1b} と R^{1c} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5a} は $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり；ここで、 R^{1b} と R^{1c} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。

10

20

30

【0223】

特定の実施形態において、 R^{5a} は (a) 水素あるいはハロ；(b) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、あるいはヘテロアリール、これらはそれぞれ、1、2、3、4、あるいは5つの置換基Qで随意に置換され；または、(c) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、あるいは $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ である。特定の実施形態では、 R^{5a} は (a) 水素あるいはハロ；または、(b) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、あるいはヘテロアリールであり、これらはそれぞれ、1、2、3、4、あるいは5つの置換基Qで随意に置換される。

40

【0224】

特定の実施形態では、 R^{5b} はハロである。特定の実施形態では、 R^{5b} はフルオロ、

50

クロロ、ブロモ、またはヨードである。特定の実施形態では、 R^{5b} は、本明細書に記載されるように1、2、3、4、あるいは5つの置換基Qで随意に置換された、 C_{1-6} アルキルである。特定の実施形態では、 R^{5b} は、本明細書に記載されるように1、2、3、4、あるいは5つの置換基Qで随意に置換されたメチル、エチル、プロピル、あるいはブチルである。特定の実施形態では、 R^{5b} は、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、あるいは t -ブチルである。特定の実施形態では、 R^{5b} はメチルである。特定の実施形態では、 R^{5b} は、本明細書に記載されるように1、2、3、4、あるいは5つの置換基Qで随意に置換された、 C_{2-6} アルケニルである。特定の実施形態では、 R^{5b} は、本明細書に記載されるように1、2、3、4、あるいは5つの置換基Qで随意に置換された、 C_{2-6} アルキニルである。特定の実施形態では、 R^{5b} は、本明細書に記載されるように1、2、3、4、あるいは5つの置換基Qで随意に置換された、 C_{3-10} シクロアルキルである。特定の実施形態では、 R^{5b} は、本明細書に記載されるように1、2、3、4、あるいは5つの置換基Qで随意に置換された、 C_{3-7} シクロアルキルである。特定の実施形態では、 R^{5b} は、本明細書に記載されるように1、2、3、4、あるいは5つの置換基Qで随意に置換された、 C_{6-14} アリールである。特定の実施形態では、 R^{5b} は、本明細書に記載されるように1、2、3、4、あるいは5つの置換基Qで随意に置換された、 C_{7-15} アラルキルである。特定の実施形態では、 R^{5b} は、本明細書に記載されるように1、2、3、4、あるいは5つの置換基Qで随意に置換された、ヘテロアリールである。特定の実施形態では、 R^{5b} は、本明細書に記載されるように1、2、3、4、あるいは5つの置換基Qで随意に置換された、ヘテロシクリルである。特定の実施形態では、 R^{5b} はヘテロシクリルではない。

10

20

【0225】

特定の実施形態において、 R^{5b} は $-C(O)R^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は本明細書に定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5b} は $-C(O)OR^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5b} は $-C(O)OR^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は、本明細書に記載されるように1、2、3、4、あるいは5つの置換基Qで随意に置換された、 C_{1-6} アルキルである。特定の実施形態において、 R^{5b} は $-C(O)OCH_3$ である。特定の実施形態において、 R^{5b} は $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1b} と R^{1c} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5b} は $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1a} 、 R^{1b} 、および R^{1c} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5b} は $-OR^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5b} は $-OC(O)R^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5b} は $-OC(O)OR^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5b} は $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1b} と R^{1c} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5b} は $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1a} 、 R^{1b} 、および R^{1c} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5b} は $-OS(O)R^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は本明細書に定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5b} は $-OS(O)_2R^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は本明細書に定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5b} は $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1b} と R^{1c} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5b} は $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1b} と R^{1c} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5b} は $-NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1b} と R^{1c} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5b} はアミノ($-NH_2$)である。特定の実施形態において、 R^{5b} は $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ であり、ここで、 R^{1a} と R^{1d} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5b} は $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ であり、ここで、 R^{1a} と R^{1d} はそれぞれ、本明細書で定義され

30

40

50

る通りである。特定の実施形態において、 R^{5b} は $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1a} 、 R^{1b} 、および R^{1c} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5b} は $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、および R^{1d} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5b} は $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ であり、ここで、 R^{1a} と R^{1d} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5b} は $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ であり、ここで、 R^{1a} と R^{1d} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5b} は $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1a} 、 R^{1b} 、および R^{1c} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5b} は $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1a} 、 R^{1b} 、および R^{1c} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5b} は $-SR^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5b} は $-S(O)R^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は本明細書に定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5b} は $-S(O)_2R^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は本明細書に定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5b} は $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1b} と R^{1c} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5b} は $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり；ここで、 R^{1b} と R^{1c} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。

10

【0226】

20

特定の実施形態において、 R^{5a} と R^{5b} はそれぞれ独立して、本明細書に記載されるように1、2、3、4、あるいは5つの置換基Qでそれぞれが随意に置換される、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、あるいは*t*-ブチルである。特定の実施形態では、 R^{5a} と R^{5b} はそれぞれ独立して、1つ以上のハロでそれぞれ随意に置換された、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、あるいは*t*-ブチルである。特定の実施形態では、 $R^{5a}R^{5b}$ はそれぞれ独立して、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、あるいは*t*-ブチルである。特定の実施形態では、 R^{5a} と R^{5b} はそれぞれメチルである。

【0227】

30

特定の実施形態では、 R^{5c} は、本明細書に記載されるように1、2、3、4、あるいは5つの置換基Qで随意に置換された、 C_{6-14} アリールである。特定の実施形態では、 R^{5b} は、本明細書に記載されるように1つの置換基Qで2つの位置で置換された、 C_{6-14} アリールである。特定の実施形態では、 R^{5c} は、本明細書に記載されるように1、2、3、4、あるいは5つの置換基Qで随意に置換された、フェニルまたはナフチルである。特定の実施形態では、 R^{5c} は、本明細書に記載されるように1、2、3、4、あるいは5つの置換基Qで随意に置換された、ナフター1-イルまたはナフター2-イルである。特定の実施形態では、 R^{5c} は、フェニル、4-クロロフェニル、4-メトキシフェニル、あるいはナフター2-イルである。特定の実施形態では、 R^{5c} は、本明細書に記載されるように1つ以上の置換基で随意に置換された、ヘテロアリールである。特定の実施形態では、 R^{5c} は、本明細書に記載されるように1つ以上の置換基で随意に置換された、単環式のヘテロアリールである。特定の実施形態では、 R^{5c} は、本明細書に記載されるように1つ以上の置換基で随意に置換された、5員または6員のヘテロアリールである。特定の実施形態では、 R^{5c} は、本明細書に記載されるように1つ以上の置換基で随意に置換された、二環式のヘテロアリールである。

40

【0228】

特定の実施形態において、 R^{5c} は $-(CR^{5f}R^{5g})_n-(C_{6-14}アリール)$ であり、ここで、 C_{6-14} アリールは、本明細書に記載されるように1、2、3、4、あるいは5つの置換基Qで随意に置換される。特定の実施形態では、 R^{5c} は、ベンジル、2-フェネチル、3-フェニルプロピル、あるいは4-フェニルブチルであり、フェニ

50

特定の実施形態において、 R^{5c} は $-(CH_3)_2-(C_{6-14}アリール)$ であり、ここで、 C_{6-14} アリールは、本明細書に記載されるように1、2、3、4、あるいは5つの置換基Qで随意に置換される。特定の実施形態では、 R^{5c} は $-CH_2-$ フェニルあるいは $-CH_2-$ ナフチルであり、ここで、フェニルまたはナフチルはそれぞれ、例えば、1つ以上のF、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、あるいは $-OCF_3$ で随意に置換されるなど、本明細書に記載されるように1、2、3、4、あるいは5つの置換基Qで随意に置換される。特定の実施形態では、 R^{5c} は $-CH_2-$ フェニル、 $-CH_2-$ ナフター1-イル、あるいは $-CH_2-$ ナフター2-イルであり、ここで、フェニルまたはナフチルはそれぞれ、例えば、1つ以上のF、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、あるいは $-OCF_3$ で随意に置換されるなど、本明細書に記載されるように1、2、3、4、あるいは5つの置換基Qで随意に置換される。特定の実施形態では、 R^{5c} は $-CH_2-$ フェニル、 $-CH_2-$ ナフター1-イル、あるいは $-CH_2-$ ナフター2-イルであり、ここで、フェニルまたはナフチルはそれぞれ、1つ以上のF、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ で随意に置換される。他の実施形態では、 R^{5c} は $-CH_2-$ フェニル、 $-CH_2-$ ナフター1-イル、あるいは $-CH_2-$ ナフター2-イルであり、ここで、フェニルまたはナフチルはそれぞれ、1つ以上のF、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-O-(C_{1-4}アルキレン)-N-(C_{1-4}アルキル)_2$ (例えば、 $-O-CH_2CH_2-N(CH_3)_2$)、 $-O-$ ヘテロシクリル(例えば、 $-O-(N-メチルピペリジニル)$ あるいは $-O-$ ピペリジニル)、 $-O-$ ヘテロアリール(例えば、 $-O-$ ピリジル)、 $-NH-$ ヘテロシクリル(例えば、 $-NH-(N-メチルピペリジニル)$ 、 $-NH-(N-メチルピロリジニル)$ 、 $-NH-$ ピペリジニル、あるいは $-NH-$ ピロリジニル)、 $-NH-$ ヘテロアリール(例えば、 $-NH-$ ピリジル)、 $-NCH_3-$ ヘテロシクリル(例えば、 $-NCH_3-(N-メチルピペリジニル)$ 、 $-NCH_3-(N-メチルピロリジニル)$ 、 $-NCH_3-$ ピペリジニル、あるいは $-NCH_3-$ ピロリジニル)、 $-NCH_3-$ ヘテロアリール(例えば、 $-NCH_3-$ ピリジル)、ヘテロシクリル(例えば、ピペリジニル、ピペラジニル、 $N-メチルピペリジニル$ 、あるいは $N-メチルピペラジニル$)、あるいはヘテロアリール(例えば、ピリジルあるいはイミダゾリル)で随意に置換される。特定の実施形態では、 R^{5c} は、 $-CH_2-$ フェニル、 $-C(CH_3)_2-$ フェニル、 $-CH_2-(2-メチルフエニル)$ 、 $-CH_2-(2-メトキシルフエニル)$ 、 $-CH_2-(2-フルオロフェニル)$ 、 $-CH_2-(2-クロロフェニル)$ 、 $-CH_2-(2-ブロモフェニル)$ 、 $-CH_2-(3-メチルフエニル)$ 、 $-CH_2-(3-メトキシルフエニル)$ 、 $-CH_2-(3-フルオロフェニル)$ 、 $-CH_2-(3-クロロフェニル)$ 、 $-CH_2-(3-ブロモフェニル)$ 、 $-CH_2-(4-メチルフエニル)$ 、 $-CH_2-(4-メトキシルフエニル)$ 、 $-CH_2-(4-フルオロフェニル)$

特定の実施形態において、 R^{5c} は $-(CH_3)_2-(C_{6-14}アリール)$ であり、ここで、 C_{6-14} アリールは、本明細書に記載されるように1、2、3、4、あるいは5つの置換基Qで随意に置換される。特定の実施形態では、 R^{5c} は $-CH_2-$ フェニルあるいは $-CH_2-$ ナフチルであり、ここで、フェニルまたはナフチルはそれぞれ、例えば、1つ以上のF、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、あるいは $-OCF_3$ で随意に置換されるなど、本明細書に記載されるように1、2、3、4、あるいは5つの置換基Qで随意に置換される。特定の実施形態では、 R^{5c} は $-CH_2-$ フェニル、 $-CH_2-$ ナフター1-イル、あるいは $-CH_2-$ ナフター2-イルであり、ここで、フェニルまたはナフチルはそれぞれ、例えば、1つ以上のF、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、あるいは $-OCF_3$ で随意に置換されるなど、本明細書に記載されるように1、2、3、4、あるいは5つの置換基Qで随意に置換される。特定の実施形態では、 R^{5c} は $-CH_2-$ フェニル、 $-CH_2-$ ナフター1-イル、あるいは $-CH_2-$ ナフター2-イルであり、ここで、フェニルまたはナフチルはそれぞれ、1つ以上のF、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ で随意に置換される。他の実施形態では、 R^{5c} は $-CH_2-$ フェニル、 $-CH_2-$ ナフター1-イル、あるいは $-CH_2-$ ナフター2-イルであり、ここで、フェニルまたはナフチルはそれぞれ、1つ以上のF、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-O-(C_{1-4}アルキレン)-N-(C_{1-4}アルキル)_2$ (例えば、 $-O-CH_2CH_2-N(CH_3)_2$)、 $-O-$ ヘテロシクリル(例えば、 $-O-(N-メチルピペリジニル)$ あるいは $-O-$ ピペリジニル)、 $-O-$ ヘテロアリール(例えば、 $-O-$ ピリジル)、 $-NH-$ ヘテロシクリル(例えば、 $-NH-(N-メチルピペリジニル)$ 、 $-NH-(N-メチルピロリジニル)$ 、 $-NH-$ ピペリジニル、あるいは $-NH-$ ピロリジニル)、 $-NH-$ ヘテロアリール(例えば、 $-NH-$ ピリジル)、 $-NCH_3-$ ヘテロシクリル(例えば、 $-NCH_3-(N-メチルピペリジニル)$ 、 $-NCH_3-(N-メチルピロリジニル)$ 、 $-NCH_3-$ ピペリジニル、あるいは $-NCH_3-$ ピロリジニル)、 $-NCH_3-$ ヘテロアリール(例えば、 $-NCH_3-$ ピリジル)、ヘテロシクリル(例えば、ピペリジニル、ピペラジニル、 $N-メチルピペリジニル$ 、あるいは $N-メチルピペラジニル$)、あるいはヘテロアリール(例えば、ピリジルあるいはイミダゾリル)で随意に置換される。特定の実施形態では、 R^{5c} は、 $-CH_2-$ フェニル、 $-C(CH_3)_2-$ フェニル、 $-CH_2-(2-メチルフエニル)$ 、 $-CH_2-(2-メトキシルフエニル)$ 、 $-CH_2-(2-フルオロフェニル)$ 、 $-CH_2-(2-クロロフェニル)$ 、 $-CH_2-(2-ブロモフェニル)$ 、 $-CH_2-(3-メチルフエニル)$ 、 $-CH_2-(3-メトキシルフエニル)$ 、 $-CH_2-(3-フルオロフェニル)$ 、 $-CH_2-(3-クロロフェニル)$ 、 $-CH_2-(3-ブロモフェニル)$ 、 $-CH_2-(4-メチルフエニル)$ 、 $-CH_2-(4-メトキシルフエニル)$ 、 $-CH_2-(4-フルオロフェニル)$

ル)、 $-\text{CH}_2-$ (4-クロロフェニル)、 $-\text{CH}_2-$ (4-ブロモフェニル)、 $-\text{CH}_2-$ ナフタ-1-イル、あるいは $-\text{CH}_2-$ ナフタ-2-イルである。

【0230】

特定の実施形態において、 R^{5c} は $-(\text{CR}^{5f}\text{R}^{5g})-(\text{C}_{6-14}\text{アリール})$ であり、ここで、 C_{6-14} アリールは、本明細書に記載されるように1、2、3、4、あるいは5つの置換基Qで随意に置換され、ここで、 R^{5f} と R^{5g} は、それらが結合している炭素原子と一緒に、6員のシクロアルキルまたはヘテロシクリルを形成する。1つの実施形態において、 R^{5c} は-シクロプロピルフェニルである。1つの実施形態において、 R^{5c} は-シクロブチルフェニルである。1つの実施形態において、 R^{5c} は-シクロペンチルフェニルである。1つの実施形態において、 R^{5c} は-シクロヘキシルフェニルである。

10

【0231】

特定の実施形態において、 R^{5c} は $-(\text{CR}^{5f}\text{R}^{5g})_n-\text{ヘテロアリール}$ であり、ヘテロアリールは、本明細書に記載されるように1、2、3、4、あるいは5つの置換基Qで随意に置換され、ここで、 n は本明細書の他の部分で定義される。特定の実施形態では、 R^{5c} は $-\text{CH}_2-$ (単環式のヘテロアリール)であり、ここで、ヘテロアリールは本明細書に記載されるような1つ以上の置換基で随意に置換される。特定の実施形態では、 R^{5c} は $-\text{CH}_2-$ (5または6員のヘテロアリール)であり、ここで、ヘテロアリールは本明細書に記載されるような1つ以上の置換基で随意に置換される。特定の実施形態では、 R^{5c} は $-\text{CH}_2-$ (二環式のヘテロアリール)であり、ここで、ヘテロアリールは本明細書に記載されるような1つ以上の置換基で随意に置換される。

20

【0232】

いくつかの実施形態では、 R^{5d} は水素である。特定の実施形態において、 R^{5d} はハロである。特定の実施形態では、 R^{5d} はフルオロ、クロロ、ブロモ、またはヨードである。特定の実施形態では、 R^{5d} は、本明細書に記載されるように1、2、3、4、あるいは5つの置換基Qで随意に置換された、 C_{1-6} アルキルである。特定の実施形態では、 R^{5d} は、本明細書に記載されるように1、2、3、4、あるいは5つの置換基Qで随意に置換された、メチルである。特定の実施形態では、 R^{5d} はメチルである。特定の実施形態では、 R^{5d} は、本明細書に記載されるように1、2、3、4、あるいは5つの置換基Qでそれぞれが随意に置換された、メチル、エチル、プロピル、あるいはブチルである。特定の実施形態では、 R^{5d} は、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、あるいは t -ブチルである。特定の実施形態では、 R^{5d} は、本明細書に記載されるように1、2、3、4、あるいは5つの置換基Qで随意に置換された、 C_{2-6} アルケニルである。特定の実施形態では、 R^{5d} は、本明細書に記載されるように1、2、3、4、あるいは5つの置換基Qで随意に置換された、 C_{2-6} アルキニルである。特定の実施形態では、 R^{5d} は、本明細書に記載されるように1、2、3、4、あるいは5つの置換基Qで随意に置換された、 C_{3-10} シクロアルキルである。特定の実施形態では、 R^{5d} は、本明細書に記載されるように1、2、3、4、あるいは5つの置換基Qで随意に置換された、 C_{6-14} アリールである。特定の実施形態では、 R^{5d} は、本明細書に記載されるように1、2、3、4、あるいは5つの置換基Qで随意に置換された、 C_{7-15} アラルキルである。特定の実施形態では、 R^{5d} は、本明細書に記載されるように1、2、3、4、あるいは5つの置換基Qで随意に置換された、ヘテロアリールである。特定の実施形態では、 R^{5d} は、本明細書に記載されるように1、2、3、4、あるいは5つの置換基Qで随意に置換された、ヘテロシクリルである。

30

40

【0233】

特定の実施形態において、 R^{5d} は $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は本明細書に定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5d} は $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5d} は $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は、本明細書に記載されるように1、2、3、4、あるいは5つの置換基Qで随意に置換された、 C_{1-6} アルキルである。特定

50

の実施形態において、 R^{5d} は $-C(O)OCH_3$ である。特定の実施形態において、 R^{5d} は $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1b} と R^{1c} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5d} は $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1a} 、 R^{1b} 、および R^{1c} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5d} は $-OR^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5d} は $-OC(O)R^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5d} は $-OC(O)OR^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5d} は $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1b} と R^{1c} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5d} は $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1a} 、 R^{1b} 、および R^{1c} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5d} は $-OS(O)R^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は本明細書に定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5d} は $-OS(O)_2R^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は本明細書に定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5d} は $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1b} と R^{1c} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5d} は $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1b} と R^{1c} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5d} は $-NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1b} と R^{1c} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5d} はアミノ($-NH_2$)である。特定の実施形態において、 R^{5d} は $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ であり、ここで、 R^{1a} と R^{1d} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5d} は $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ であり、ここで、 R^{1a} と R^{1d} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5d} は $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1a} 、 R^{1b} 、および R^{1c} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5d} は $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、および R^{1d} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5d} は $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ であり、ここで、 R^{1a} と R^{1d} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5d} は $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ であり、ここで、 R^{1a} と R^{1d} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5d} は $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1a} 、 R^{1b} 、および R^{1c} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5d} は $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1a} 、 R^{1b} 、および R^{1c} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5d} は $-SR^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5d} は $-S(O)R^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は本明細書に定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5d} は $-S(O)_2R^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は本明細書に定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5d} は $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1b} と R^{1c} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5d} は $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり；ここで、 R^{1b} と R^{1c} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。

10

20

30

40

50

【0234】

特定の実施形態では、 R^{5e} は水素である。特定の実施形態において、 R^{5d} はハロである。特定の実施形態では、 R^{5d} はフルオロ、クロロ、ブロモ、またはヨードである。特定の実施形態では、 R^{5d} は、本明細書に記載されるように1、2、3、4、あるいは5つの置換基Qで随意に置換された、 C_{1-6} アルキルである。特定の実施形態では、 R^{5d} は、本明細書に記載されるように1、2、3、4、あるいは5つの置換基Qで随意に置換された、メチルである。特定の実施形態では、 R^{5d} はメチルである。特定の実施形態では、 R^{5d} は、本明細書に記載されるように1、2、3、4、あるいは5つの置換基

Qでそれぞれが随意に置換された、メチル、エチル、プロピル、あるいはブチルである。特定の実施形態では、 R^{5d} は、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、あるいは t -ブチルである。特定の実施形態では、 R^{5d} は、本明細書に記載されるように1、2、3、4、あるいは5つの置換基Qで随意に置換された、 C_{2-6} アルケニルである。特定の実施形態では、 R^{5d} は、本明細書に記載されるように1、2、3、4、あるいは5つの置換基Qで随意に置換された、 C_{2-6} アルキニルである。特定の実施形態では、 R^{5d} は、本明細書に記載されるように1、2、3、4、あるいは5つの置換基Qで随意に置換された、 C_{3-10} シクロアルキルである。特定の実施形態では、 R^{5d} は、本明細書に記載されるように1、2、3、4、あるいは5つの置換基Qで随意に置換された、 C_{6-14} アリールである。特定の実施形態では、 R^{5d} は、本明細書に記載されるように1、2、3、4、あるいは5つの置換基Qで随意に置換された、 C_{7-15} アラルキルである。特定の実施形態では、 R^{5d} は、本明細書に記載されるように1、2、3、4、あるいは5つの置換基Qで随意に置換された、ヘテロアリールである。特定の実施形態では、 R^{5d} は、本明細書に記載されるように1、2、3、4、あるいは5つの置換基Qで随意に置換された、ヘテロシクリルである。

10

【0235】

特定の実施形態において、 R^{5e} は $-C(O)R^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は本明細書に定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5e} は $-C(O)OR^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5e} は $-C(O)OR^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は、本明細書に記載されるように1、2、3、4、あるいは5つの置換基Qで随意に置換された、 C_{1-6} アルキルである。特定の実施形態において、 R^{5e} は $-C(O)OCH_3$ である。特定の実施形態において、 R^{5e} は $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1b} と R^{1c} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5e} は $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1a} 、 R^{1b} 、および R^{1c} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5e} は $-OR^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5e} は $-OC(O)R^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5e} は $-OC(O)OR^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5e} は $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1b} と R^{1c} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5e} は $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1a} 、 R^{1b} 、および R^{1c} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5e} は $-OS(O)R^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は本明細書に定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5e} は $-OS(O)_2R^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は本明細書に定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5e} は $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1b} と R^{1c} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5e} は $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1b} と R^{1c} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5e} は $-NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1b} と R^{1c} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5e} はアミノ($-NH_2$)である。特定の実施形態において、 R^{5e} は $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ であり、ここで、 R^{1a} と R^{1d} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5e} は $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ であり、ここで、 R^{1a} と R^{1d} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5e} は $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1a} 、 R^{1b} 、および R^{1c} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5e} は $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、および R^{1d} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5e} は $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ であり、ここで、 R^{1a} と R^{1d} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態に

20

30

40

50

において、 R^{5e} は $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ であり、ここで、 R^{1a} と R^{1d} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5e} は $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1a} 、 R^{1b} 、および R^{1c} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5e} は $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1a} 、 R^{1b} 、および R^{1c} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5e} は $-SR^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5e} は $-S(O)R^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は本明細書に定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5e} は $-S(O)_2R^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は本明細書に定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5e} は $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1b} と R^{1c} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5e} は $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり；ここで、 R^{1b} と R^{1c} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。

10

【0236】

特定の実施形態では、 R^{5f} は水素である。特定の実施形態において、 R^{5f} はハロである。特定の実施形態では、 R^{5f} はフルオロ、クロロ、ブロモ、またはヨードである。特定の実施形態では、 R^{5f} は、本明細書に記載されるように1、2、3、4、あるいは5つの置換基Qで随意に置換された、 C_{1-6} アルキルである。特定の実施形態では、 R^{5f} は、本明細書に記載されるように1、2、3、4、あるいは5つの置換基Qで随意に置換された、メチルである。特定の実施形態では、 R^{5f} はメチルである。特定の実施形態では、 R^{5f} は、本明細書に記載されるように1、2、3、4、あるいは5つの置換基Qでそれぞれが随意に置換された、メチル、エチル、プロピル、あるいはブチルである。特定の実施形態では、 R^{5f} は、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、あるいは t -ブチルである。特定の実施形態では、 R^{5f} は、本明細書に記載されるように1、2、3、4、あるいは5つの置換基Qで随意に置換された、 C_{2-6} アルケニルである。特定の実施形態では、 R^{5f} は、本明細書に記載されるように1、2、3、4、あるいは5つの置換基Qで随意に置換された、 C_{2-6} アルキニルである。特定の実施形態では、 R^{5f} は、本明細書に記載されるように1、2、3、4、あるいは5つの置換基Qで随意に置換された、 C_{3-10} シクロアルキルである。特定の実施形態では、 R^{5f} は、本明細書に記載されるように1、2、3、4、あるいは5つの置換基Qで随意に置換された、 C_{6-14} アリールである。特定の実施形態では、 R^{5f} は、本明細書に記載されるように1、2、3、4、あるいは5つの置換基Qで随意に置換された、 C_{7-15} アラルキルである。特定の実施形態では、 R^{5f} は、本明細書に記載されるように1、2、3、4、あるいは5つの置換基Qで随意に置換された、ヘテロアリールである。特定の実施形態では、 R^{5f} は、本明細書に記載されるように1、2、3、4、あるいは5つの置換基Qで随意に置換された、ヘテロシクリルである。

20

30

【0237】

特定の実施形態において、 R^{5f} は $-C(O)R^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は本明細書に定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5f} は $-C(O)OR^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5f} は $-C(O)OR^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は、本明細書に記載されるように1、2、3、4、あるいは5つの置換基Qで随意に置換された、 C_{1-6} アルキルである。特定の実施形態において、 R^{5f} は $-C(O)OCH_3$ である。特定の実施形態において、 R^{5f} は $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1b} と R^{1c} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5f} は $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1a} 、 R^{1b} 、および R^{1c} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5f} は $-OR^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5f} は $-OC(O)R^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5f} は $-OC(O)OR^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は本明細書で定義される通りで

40

50

ある。特定の実施形態において、 R^{5f} は $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1b} と R^{1c} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5f} は $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1a} 、 R^{1b} 、および R^{1c} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5f} は $-OS(O)R^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は本明細書に定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5f} は $-OS(O)_2R^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は本明細書に定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5f} は $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1b} と R^{1c} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5f} は $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1b} と R^{1c} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5f} は $-NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1b} と R^{1c} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5f} はアミノ($-NH_2$)である。特定の実施形態において、 R^{5f} は $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ であり、ここで、 R^{1a} と R^{1d} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5f} は $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ であり、ここで、 R^{1a} と R^{1d} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5f} は $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1a} 、 R^{1b} 、および R^{1c} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5f} は $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、および R^{1d} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5f} は $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ であり、ここで、 R^{1a} と R^{1d} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5f} は $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ であり、ここで、 R^{1a} と R^{1d} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5f} は $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1a} 、 R^{1b} 、および R^{1c} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5f} は $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1a} 、 R^{1b} 、および R^{1c} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5f} は $-SR^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5f} は $-S(O)R^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は本明細書に定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5f} は $-S(O)_2R^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は本明細書に定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5f} は $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1b} と R^{1c} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5f} は $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり；ここで、 R^{1b} と R^{1c} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。

10

20

30

40

50

【0238】

特定の実施形態では、 R^{5g} は水素である。特定の実施形態において、 R^{5g} はハロである。特定の実施形態では、 R^{5g} はフルオロ、クロロ、プロモ、またはヨードである。特定の実施形態では、 R^{5g} は、本明細書に記載されるように1、2、3、4、あるいは5つの置換基Qで随意に置換された、 C_{1-6} アルキルである。特定の実施形態では、 R^{5g} は、本明細書に記載されるように1、2、3、4、あるいは5つの置換基Qで随意に置換された、メチルである。特定の実施形態では、 R^{5g} はメチルである。特定の実施形態では、 R^{5g} は、本明細書に記載されるように1、2、3、4、あるいは5つの置換基Qでそれぞれが随意に置換された、メチル、エチル、プロピル、あるいはブチルである。特定の実施形態では、 R^{5g} は、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、あるいは t -ブチルである。特定の実施形態では、 R^{5g} は、本明細書に記載されるように1、2、3、4、あるいは5つの置換基Qで随意に置換された、 C_{2-6} アルケニルである。特定の実施形態では、 R^{5g} は、本明細書に記載されるように1、2、3、4、あるいは5つの置換基Qで随意に置換された、 C_{2-6} アルキニルである。特定の実施形態では、 R^{5g} は、本明細書に記載されるように1、2、3、4、あるいは5つの置換基Qで随意に置換された、 C_{3-10} シクロアルキルである。特定の実施

形態では、 R^5g は、本明細書に記載されるように1、2、3、4、あるいは5つの置換基Qで随意に置換された、 C_{6-14} アリールである。特定の実施形態では、 R^5g は、本明細書に記載されるように1、2、3、4、あるいは5つの置換基Qで随意に置換された、 C_{7-15} アラルキルである。特定の実施形態では、 R^5g は、本明細書に記載されるように1、2、3、4、あるいは5つの置換基Qで随意に置換された、ヘテロアリールである。特定の実施形態では、 R^5g は、本明細書に記載されるように1、2、3、4、あるいは5つの置換基Qで随意に置換された、ヘテロシクリルである。

【0239】

特定の実施形態において、 R^5g は $-C(O)R^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は本明細書に定義される通りである。特定の実施形態において、 R^5g は $-C(O)OR^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^5g は $-C(O)OR^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は、本明細書に記載されるように1、2、3、4、あるいは5つの置換基Qで随意に置換された、 C_{1-6} アルキルである。特定の実施形態において、 R^5g は $-C(O)OCH_3$ である。特定の実施形態において、 R^5g は $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1b} と R^{1c} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^5g は $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1a} 、 R^{1b} 、および R^{1c} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^5g は $-OR^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^5g は $-OC(O)R^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^5g は $-OC(O)OR^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^5g は $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1b} と R^{1c} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^5g は $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1a} 、 R^{1b} 、および R^{1c} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^5g は $-OS(O)R^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は本明細書に定義される通りである。特定の実施形態において、 R^5g は $-OS(O)_2R^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は本明細書に定義される通りである。特定の実施形態において、 R^5g は $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1b} と R^{1c} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^5g は $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1b} と R^{1c} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^5g は $-NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1b} と R^{1c} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^5g はアミノ($-NH_2$)である。特定の実施形態において、 R^5g は $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ であり、ここで、 R^{1a} と R^{1d} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^5g は $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ であり、ここで、 R^{1a} と R^{1d} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^5g は $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1a} 、 R^{1b} 、および R^{1c} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^5g は $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、および R^{1d} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^5g は $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ であり、ここで、 R^{1a} と R^{1d} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^5g は $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ であり、ここで、 R^{1a} と R^{1d} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^5g は $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1a} 、 R^{1b} 、および R^{1c} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^5g は $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1a} 、 R^{1b} 、および R^{1c} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^5g は $-SR^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^5g は $-S(O)R^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は本明細書に定義される通りである。特定の実施形態に

10

20

30

40

50

において、 R^{5g} は $-S(O)_2 R^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は本明細書に定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5g} は $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで、 R^{1b} と R^{1c} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{5g} は $-S(O)_2 NR^{1b}R^{1c}$ であり；ここで、 R^{1b} と R^{1c} はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。

【0240】

特定の実施形態では、 R^{5f} の1つの出現と R^{5g} の1つの出現が、同じ炭素原子と結合している時、 R^{5f} と R^{5g} はそれらが結合している炭素原子と一体となって、本明細書に記載されるように1、2、3、4、あるいは5つの置換基Qで随意に置換された、 C_{3-10} シクロアルキルを形成する。特定の実施形態では、 R^{5f} の1つの出現と R^{5g} の1つの出現が、同じ炭素原子と結合している時、 R^{5f} と R^{5g} はそれらが結合している炭素原子と一体となって、本明細書に記載されるように1、2、3、4、あるいは5つの置換基Qで随意に置換された、 C_{3-7} シクロアルキルを形成する。特定の実施形態では、 R^{5f} の1つの出現と R^{5g} の1つの出現が、同じ炭素原子と結合している時、 R^{5f} と R^{5g} はそれらが結合している炭素原子と一体となって、本明細書に記載されるように1、2、3、4、あるいは5つの置換基Qで随意に置換された、シクロプロピルを形成する。特定の実施形態では、 R^{5f} の1つの出現と R^{5g} の1つの出現が、同じ炭素原子と結合している時、 R^{5f} と R^{5g} はそれらが結合している炭素原子と一体となって、本明細書に記載されるように1、2、3、4、あるいは5つの置換基Qで随意に置換された、シクロブチルを形成する。特定の実施形態では、 R^{5f} の1つの出現と R^{5g} の1つの出現が、同じ炭素原子と結合している時、 R^{5f} と R^{5g} はそれらが結合している炭素原子と一体となって、本明細書に記載されるように1、2、3、4、あるいは5つの置換基Qで随意に置換された、シクロペンチルを形成する。特定の実施形態では、 R^{5f} の1つの出現と R^{5g} の1つの出現が、同じ炭素原子と結合している時、 R^{5f} と R^{5g} はそれらが結合している炭素原子と一体となって、本明細書に記載されるように1、2、3、4、あるいは5つの置換基Qで随意に置換された、シクロヘキシルを形成する。特定の実施形態では、 R^{5f} の1つの出現と R^{5g} の1つの出現が、同じ炭素原子と結合している時、 R^{5f} と R^{5g} はそれらが結合している炭素原子と一体となって、本明細書に記載されるように1、2、3、4、あるいは5つの置換基Qで随意に置換された、シクロヘプチルを形成する。特定の実施形態では、(d) R^{5f} の1つの出現と R^{5g} の1つの出現が同じ炭素原子と結合している時、 R^{5f} と R^{5g} はそれらが結合している炭素原子と一体となって、シクロプロピルを形成する。

【0241】

特定の実施形態では、 R^{5f} の1つの出現と R^{5g} の1つの出現が、同じ炭素原子と結合している時、 R^{5f} と R^{5g} はそれらが結合している炭素原子と一体となって、本明細書に記載されるように1、2、3、4、あるいは5つの置換基Qで随意に置換された、ヘテロシクリルを形成する。特定の実施形態では、 R^{5f} の1つの出現と R^{5g} の1つの出現が、同じ炭素原子と結合している時、 R^{5f} と R^{5g} はそれらが結合している炭素原子と一体となって、本明細書に記載されるように1、2、3、4、あるいは5つの置換基Qで随意に置換された、3員のヘテロシクリルを形成する。特定の実施形態では、 R^{5f} の1つの出現と R^{5g} の1つの出現が、同じ炭素原子と結合している時、 R^{5f} と R^{5g} はそれらが結合している炭素原子と一体となって、本明細書に記載されるように1、2、3、4、あるいは5つの置換基Qで随意に置換された、4員のヘテロシクリルを形成する。特定の実施形態では、 R^{5f} の1つの出現と R^{5g} の1つの出現が、同じ炭素原子と結合している時、 R^{5f} と R^{5g} はそれらが結合している炭素原子と一体となって、本明細書に記載されるように1、2、3、4、あるいは5つの置換基Qで随意に置換された、5員のヘテロシクリルを形成する。特定の実施形態では、 R^{5f} の1つの出現と R^{5g} の1つの出現が、同じ炭素原子と結合している時、 R^{5f} と R^{5g} はそれらが結合している炭素原子と一体となって、本明細書に記載されるように1、2、3、4、あるいは5つの置換基Qで随意に置換された、6員のヘテロシクリルを形成する。

【0242】

特定の実施形態では、 R^{7a} は水素である。特定の実施形態において、 R^{7a} は、シアノである。特定の実施形態において、 R^{7a} はハロである。特定の実施形態では、 R^{7a} はフルオロ、クロロ、プロモ、またはヨードである。特定の実施形態において、 R^{7a} は、ニトロである。特定の実施形態では、 R^{7a} は、本明細書に記載されるように1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換された、 C_{1-6} アルキルである。特定の実施形態では、 R^{7a} は、本明細書に記載されるように1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換された、 C_{2-6} アルケニルである。特定の実施形態では、 R^{7a} は、本明細書に記載されるように1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換された、 C_{2-6} アルキニルである。特定の実施形態では、 R^{7a} は、本明細書に記載されるように1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換された、 C_{3-7} シクロアルキルである。特定の実施形態では、 R^{7a} は、本明細書に記載されるように1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換された、 C_{3-10} シクロアルキルである。特定の実施形態では、 R^{7a} は、本明細書に記載されるように1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換された、 C_{6-14} アリールである。特定の実施形態では、 R^{7a} は、本明細書に記載されるように1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換された、フェニルである。特定の実施形態では、1つ以上の置換基で随意に置換された、 R^{7a} はフェニルであり、この各々は、フルオロ、クロロ、プロモ、メチル、およびメトキシからなる群から独立して選択される。特定の実施形態では、 R^{7a} は、フェニル、2-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、2-プロモフェニル、2-メチルフェニル、2-ジメチルアミノプロピル、-メトキシフェニル、3-フルオロフェニル、-クロロフェニル、3-メチルフェニル、3-メトキシフェニル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、4-プロモフェニル、4-メトキシフェニルである。特定の実施形態では、 R^{7a} は、本明細書に記載されるように1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換された、 C_{7-15} アラルキルである。特定の実施形態では、 R^{7a} は、本明細書に記載されるように1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換された、ヘテロアリールである。特定の実施形態では、 R^{7a} は、本明細書に記載されるように1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換された、単環式のヘテロアリールである。特定の実施形態では、 R^{7a} は、本明細書に記載されるように1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換された、5員のヘテロアリールである。特定の実施形態では、 R^{7a} は、明細書に記載されるように1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換された、イミダゾールまたはピロゾールである。特定の実施形態では、 R^{7a} は、イミダゾール-1-イル、ピロゾール-4-イル、1-メチルピロゾール-4-イル、あるいは2-メチルピロゾール-3-イルである。特定の実施形態では、 R^{7a} は、本明細書に記載されるように1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換された、6員のヘテロアリールである。特定の実施形態では、 R^{7a} は、本明細書に記載されるように1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換された、ピリジニルである。特定の実施形態では、 R^{7a} は、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、2-メチルピリジン-4-イル、あるいは2-メトキシピリジン-4-イルである。特定の実施形態では、 R^{7a} は、本明細書に記載されるように1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換された、ヘテロシクリルである。特定の実施形態では、 R^{7a} は、本明細書に記載されるように1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換された、単環式のヘテロシクリルである。特定の実施形態では、 R^{7a} は、本明細書に記載されるように1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換された、5員のヘテロシクリルである。特定の実施形態では、 R^{7a} は、本明細書に記載されるように1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換された、6員のヘテロシクリルである。特定の実施形態では、 R^{7a} は、明細書に記載されるように1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換された、ペペリジニルあるいはペペラジニルである。特定の実施形態では、 R^{7a} は1-メチルペペリジン-4-イル、あるいは4-メチルペペラジン-1-イルである。

10

20

30

40

50

【0243】

特定の実施形態において、 R^7a は $-C(O)R^a$ であり、ここで、 R^a は本明細書に定義される通りである。特定の実施形態において、 R^7a は $-C(O)OR^a$ であり、ここで、 R^a は本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^7a は $-C(O)NR^bR^c$ であり、ここで、 R^b と R^c はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^7a は $-C(NR^a)NR^bR^c$ であり、ここで、 R^a 、 R^b 、および R^c はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^7a は $-OR^a$ であり、ここで、 R^a は本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^a は $-O-C_{1-6}$ アルキルであり、アルキルは、本明細書に記載されるように1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換される。特定の実施形態において、 R^a はメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、あるいは3-ジメチルアミノプロポキシである。特定の実施形態において、 R^7a は $-OC(O)R^a$ であり、ここで、 R^a は本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^7a は $-OC(O)OR^a$ であり、ここで、 R^a は本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^7a は $-OC(O)NR^bR^c$ であり、ここで、 R^b と R^c はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^7a は $-OC(=NR^a)NR^bR^c$ であり、ここで、 R^a 、 R^b 、および R^c はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^7a は $-OS(O)R^a$ であり、ここで、 R^a は本明細書に定義される通りである。特定の実施形態において、 R^7a は $-OS(O)_2R^a$ であり、ここで、 R^a は本明細書に定義される通りである。特定の実施形態において、 R^7a は $-OS(O)NR^bR^c$ であり、ここで、 R^b と R^c はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^7a は $-OS(O)_2NR^bR^c$ であり、ここで、 R^b と R^c はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^7a は $-NR^bR^c$ であり、ここで、 R^b と R^c はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^7a はアミノ($-NH_2$)である。特定の実施形態において、 R^7a は $-NR^aC(O)R^d$ であり、ここで、 R^a と R^d はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^7a は $-NR^aC(O)OR^d$ であり、ここで、 R^a と R^d はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^7a は $-NR^aC(O)NR^bR^c$ であり、ここで、 R^a 、 R^b 、および R^c はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^7a は $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$ であり、ここで、 R^a 、 R^b 、 R^c 、および R^d はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^7a は $-NR^aS(O)R^d$ であり、ここで、 R^a と R^d はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^7a は $-NR^aS(O)_2R^d$ であり、ここで、 R^a と R^d はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^7a は $-NR^aS(O)NR^bR^c$ であり、ここで、 R^a 、 R^b 、および R^c はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^7a は $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$ であり、ここで、 R^a 、 R^b 、および R^c はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^7a は $-SR^a$ であり、ここで、 R^a は本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^7a は $-S(O)R^a$ であり、ここで、 R^a は本明細書に定義される通りである。特定の実施形態において、 R^7a は $-S(O)_2R^a$ であり、ここで、 R^a は本明細書に定義される通りである。特定の実施形態において、 R^7a は $-S(O)NR^bR^c$ であり、ここで、 R^b と R^c はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^7a は $-S(O)_2NR^bR^c$ であり；ここで、 R^b と R^c はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。

【0244】

特定の実施形態では、 R^7a は、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a でそれぞれ随意に置換された、フェニル、イミダゾリル、ピロゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、あるいはピペラジニルである。特定の実施形態では、 R^7a

は、フェニル、2-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、2-ブロモフェニル、2-メチルフェニル、2-(3-ジメチルアミノプロピル)フェニル、2-メトキシフェニル、3-フルオロフェニル、3-クロロフェニル、3-メチルフェニル、3-メトキシフェニル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、4-ブロモフェニル、4-メトキシフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、2,6-ジフルオロフェニル、4-フルオロ-3-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、3-モルホリン-4-イルメチルフェニル、イミダゾール-1-イル、ピロゾール-4-イル、1-メチル-ピロゾール-イル、2-メチルピロゾール-3-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、2-フルオロピリジン-3-イル、2-メチルピリジン-4-イル、2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-4-イル、2-メトキシピリジン-4-イル、ピリミジン-5-イル、ピロリジン-3-イル、1-メチルピロリジン-3-イル、ピペリジン-4-イル、1-メチルピペリジン-4-イル、1-エチルピペリジン-4-イル、1-イソプロピルピペリジン-4-イル、1-アセチルピペリジン-4-イル、1-メチルスルホニルピペリジン-4-イル、あるいは4-メチルピペラジン-1-イルである。

10

【0245】

特定の実施形態では、 R^{7b} は水素である。特定の実施形態において、 R^{7b} はシアノである。特定の実施形態において、 R^{7b} はハロである。特定の実施形態では、 R^{7b} はフルオロ、クロロ、ブロモ、またはヨードである。特定の実施形態において、 R^{7b} は、ニトロである。特定の実施形態では、 R^{7b} は、本明細書に記載されるように1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換された、 C_{1-6} アルキルである。特定の実施形態では、 R^{7b} は、本明細書に記載されるように1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換された、 C_{2-6} アルケニルである。特定の実施形態では、 R^{7b} は、本明細書に記載されるように1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換された、 C_{2-6} アルキニルである。特定の実施形態では、 R^{7b} は、本明細書に記載されるように1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換された、 C_{3-10} シクロアルキルである。特定の実施形態では、 R^{7b} は、本明細書に記載されるように1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換された、 C_{3-7} シクロアルキルである。特定の実施形態では、 R^{7b} は、本明細書に記載されるように1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換された、 C_{6-14} アリールである。特定の実施形態では、 R^{7b} は、本明細書に記載されるように1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換された、 C_{7-15} アラールキルである。特定の実施形態では、 R^{7b} は、本明細書に記載されるように1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換された、ヘテロアリールである。特定の実施形態では、 R^{7b} は、本明細書に記載されるように1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換された、ヘテロシクリルである。

20

30

【0246】

特定の実施形態において、 R^{7b} は $-C(O)R^a$ であり、ここで、 R^a は本明細書に定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{7b} は $-C(O)OR^a$ であり、ここで、 R^a は本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{7b} は $-C(O)NR^bR^c$ であり、ここで、 R^b と R^c はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{7b} は $-C(NR^a)NR^bR^c$ であり、ここで、 R^a 、 R^b 、および R^c はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{7b} は $-OR^a$ であり、ここで、 R^a は本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^a は $-O-C_{1-6}$ アルキルであり、アルキルは、本明細書に記載されるように1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換される。特定の実施形態において、 R^a はメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、あるいは3-ジメチルアミノプロポキシである。特定の実施形態において、 R^{7b} は $-OC(O)R^a$ であり、ここで、 R^a は本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{7b} は $-OC(O)OR^a$ であり、ここで、 R^a は本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{7b} は $-OC(O)NR^bR^c$ であり、ここで、 R^b と R^c

40

50

はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^7b は $-OC(=NR^a)NR^bR^c$ であり、ここで、 R^a 、 R^b 、および R^c はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^7b は $-OS(O)R^a$ であり、ここで、 R^a は本明細書に定義される通りである。特定の実施形態において、 R^7b は $-OS(O)_2R^a$ であり、ここで、 R^a は本明細書に定義される通りである。特定の実施形態において、 R^7b は $-OS(O)NR^bR^c$ であり、ここで、 R^b と R^c はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^7b は $-OS(O)_2NR^bR^c$ であり、ここで、 R^b と R^c はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^7b は $-NR^bR^c$ であり、ここで、 R^b と R^c はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^7b はアミノ($-NH_2$)である。特定の実施形態において、 R^7b は $-NR^aC(O)R^d$ であり、ここで、 R^a と R^d はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^7b は $-NR^aC(O)OR^d$ であり、ここで、 R^a と R^d はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^7b は $-NR^aC(O)NR^bR^c$ であり、ここで、 R^a 、 R^b 、および R^c はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^7b は $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$ であり、ここで、 R^a 、 R^b 、 R^c 、および R^d はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^7b は $-NR^aS(O)R^d$ であり、ここで、 R^a と R^d はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^7b は $-NR^aS(O)_2R^d$ であり、ここで、 R^a と R^d はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^7b は $-NR^aS(O)NR^bR^c$ であり、ここで、 R^a 、 R^b 、および R^c はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^7b は $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$ であり、ここで、 R^a 、 R^b 、および R^c はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^7b は $-SR^a$ であり、ここで、 R^a は本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^7b は $-S(O)R^a$ であり、ここで、 R^a は本明細書に定義される通りである。特定の実施形態において、 R^7b は $-S(O)_2R^a$ であり、ここで、 R^a は本明細書に定義される通りである。特定の実施形態において、 R^7b は $-S(O)NR^bR^c$ であり、ここで、 R^b と R^c はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^7b は $-S(O)_2NR^bR^c$ であり；ここで、 R^b と R^c はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。

【0247】

特定の実施形態では、 R^7b は、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a でそれぞれ随意に置換された、フェニル、イミダゾリル、ピロゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、あるいはピペラジニルである。特定の実施形態では、 R^7b は、フェニル、2-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、2-ブロモフェニル、2-メチルフェニル、2-(3-ジメチルアミノプロピル)フェニル、2-メトキシフェニル、3-フルオロフェニル、3-クロロフェニル、3-メチルフェニル、3-メトキシフェニル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、4-ブロモフェニル、4-メトキシフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、2,6-ジフルオロフェニル、4-フルオロ-3-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、3-モルホリン-4-イルメチルフェニル、イミダゾール-1-イル、ピロゾール-4-イル、1-メチル-ピロゾール-イル、2-メチルピロゾール-3-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、2-フルオロピリジン-3-イル、2-メチルピリジン-4-イル、2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-4-イル、2-メトキシピリジン-4-イル、ピリミジン-5-イル、ピロリジン-3-イル、1-メチルピロリジン-3-イル、ピペリジン-4-イル、1-メチルピペリジン-4-イル、1-エチルピペリジン-4-イル、1-イソプロピルピペリジン-4-イル、1-アセチルピペリジン-4-イル、1-メチルスルホニルピペリジン-4-イル、あるいは4-メチルピペラジン-1-イルである。

【0248】

特定の実施形態では、 R^7c は水素である。特定の実施形態において、 R^7c はシアノである。特定の実施形態において、 R^7c はハロである。特定の実施形態では、 R^7c はフルオロ、クロロ、プロモ、またはヨードである。特定の実施形態において、 R^7c は、ニトロである。特定の実施形態では、 R^7c は、本明細書に記載されるように1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換された、 C_{1-6} アルキルである。特定の実施形態では、 R^7c は、本明細書に記載されるように1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換された、 C_{2-6} アルケニルである。特定の実施形態では、 R^7c は、本明細書に記載されるように1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換された、 C_{2-6} アルキニルである。特定の実施形態では、 R^7c は、本明細書に記載されるように1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換された、 C_{3-10} シクロアルキルである。特定の実施形態では、 R^7c は、本明細書に記載されるように1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換された、 C_{3-7} シクロアルキルである。特定の実施形態では、 R^7c は、本明細書に記載されるように1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換された、 C_{6-14} アリールである。特定の実施形態では、 R^7c は、本明細書に記載されるように1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換された、 C_{7-15} アラルキルである。特定の実施形態では、 R^7c は、本明細書に記載されるように1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換された、ヘテロアリールである。特定の実施形態では、 R^7c は、本明細書に記載されるように1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換された、ヘテロシクリルである。

10

20

【0249】

特定の実施形態において、 R^7c は $-C(O)R^a$ であり、ここで、 R^a は本明細書に定義される通りである。特定の実施形態において、 R^7c は $-C(O)OR^a$ であり、ここで、 R^a は本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^7c は $-C(O)NR^bR^c$ であり、ここで、 R^b と R^c はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^7c は $-C(NR^a)NR^bR^c$ であり、ここで、 R^a 、 R^b 、および R^c はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^7c は $-OR^a$ であり、ここで、 R^a は本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^a は $-O-C_{1-6}$ アルキルであり、アルキルは、本明細書に記載されるように1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換される。特定の実施形態において、 R^a はメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、あるいは3-ジメチルアミノプロポキシである。特定の実施形態において、 R^7c は $-OC(O)R^a$ であり、ここで、 R^a は本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^7c は $-OC(O)OR^a$ であり、ここで、 R^a は本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^7c は $-OC(O)NR^bR^c$ であり、ここで、 R^b と R^c はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^7c は $-OC(=NR^a)NR^bR^c$ であり、ここで、 R^a 、 R^b 、および R^c はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^7c は $-OS(O)R^a$ であり、ここで、 R^a は本明細書に定義される通りである。特定の実施形態において、 R^7c は $-OS(O)_2R^a$ であり、ここで、 R^a は本明細書に定義される通りである。特定の実施形態において、 R^7c は $-OS(O)NR^bR^c$ であり、ここで、 R^b と R^c はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^7c は $-OS(O)_2NR^bR^c$ であり、ここで、 R^b と R^c はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^7c は $-NR^bR^c$ であり、ここで、 R^b と R^c はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^7c はアミノ($-NH_2$)である。特定の実施形態において、 R^7c は $-NR^aC(O)R^d$ であり、ここで、 R^a と R^d はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^7c は $-NR^aC(O)OR^d$ であり、ここで、 R^a と R^d はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^7c は $-NR^aC(O)NR^bR^c$ であり、ここで、 R^a 、 R^b 、および R^c はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。

30

40

50

特定の実施形態において、 R^7c は $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$ であり、ここで、 R^a 、 R^b 、 R^c 、および R^d はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^7c は $-NR^aS(O)R^d$ であり、ここで、 R^a と R^d はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^7c は $-NR^aS(O)_2R^d$ であり、ここで、 R^a と R^d はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^7c は $-NR^aS(O)NR^bR^c$ であり、ここで、 R^a 、 R^b 、および R^c はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^7c は $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$ であり、ここで、 R^a 、 R^b 、および R^c はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^7c は $-SR^a$ であり、ここで、 R^a は本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^7c は $-S(O)R^a$ であり、ここで、 R^a は本明細書に定義される通りである。特定の実施形態において、 R^7c は $-S(O)_2R^a$ であり、ここで、 R^a は本明細書に定義される通りである。特定の実施形態において、 R^7c は $-S(O)NR^bR^c$ であり、ここで、 R^b と R^c はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^7c は $-S(O)_2NR^bR^c$ であり；ここで、 R^b と R^c はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。

10

【0250】

特定の実施形態では、 R^7c は、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a でそれぞれ随意に置換された、フェニル、イミダゾリル、ピロゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、あるいはピペラジニルである。特定の実施形態では、 R^7c は、フェニル、2-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、2-ブロモフェニル、2-メチルフェニル、2-(3-ジメチルアミノプロピル)フェニル、2-メトキシフェニル、3-フルオロフェニル、3-クロロフェニル、3-メチルフェニル、3-メトキシフェニル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、4-ブロモフェニル、4-メトキシフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、2,6-ジフルオロフェニル、4-フルオロ-3-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、3-モルホリン-4-イルメチルフェニル、イミダゾール-1-イル、ピロゾール-4-イル、1-メチル-ピロゾール-イル、2-メチルピロゾール-3-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、2-フルオロピリジン-3-イル、2-メチルピリジン-4-イル、2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-4-イル、2-メトキシピリジン-4-イル、ピリミジン-5-イル、ピロリジン-3-イル、1-メチルピロリジン-3-イル、ピペリジン-4-イル、1-メチルピペリジン-4-イル、1-エチルピペリジン-4-イル、1-イソプロピルピペリジン-4-イル、1-アセチルピペリジン-4-イル、1-メチルスルホニルピペリジン-4-イル、あるいは4-メチルピペラジン-1-イルである。

20

30

【0251】

特定の実施形態では、 R^7d は水素である。特定の実施形態において、 R^7d はシアノである。特定の実施形態において、 R^7d はハロである。特定の実施形態では、 R^7d はフルオロ、クロロ、ブロモ、またはヨードである。特定の実施形態において、 R^7d は、ニトロである。特定の実施形態では、 R^7d は、本明細書に記載されるように1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換された、 C_{1-6} アルキルである。特定の実施形態では、 R^7d は、本明細書に記載されるように1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換された、 C_{2-6} アルケニルである。特定の実施形態では、 R^7d は、本明細書に記載されるように1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換された、 C_{2-6} アルキニルである。特定の実施形態では、 R^7d は、本明細書に記載されるように1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換された、 C_{3-10} シクロアルキルである。特定の実施形態では、 R^7d は、本明細書に記載されるように1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換された、 C_{3-7} シクロアルキルである。特定の実施形態では、 R^7d は、本明細書に記載されるように1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換された、 C_{6-14} アリールである。特定の実施形態では、 R^7d は、

40

50

本明細書に記載されるように1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換された、 C_{7-15} アルキルである。特定の実施形態では、 R^{7d} は、本明細書に記載されるように1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換された、ヘテロアリールである。特定の実施形態では、 R^{7d} は、本明細書に記載されるように1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換された、ヘテロシクリルである。

【0252】

特定の実施形態において、 R^{7d} は $-C(O)R^a$ であり、ここで、 R^a は本明細書に定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{7d} は $-C(O)OR^a$ であり、ここで、 R^a は本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{7d} は $-C(O)NR^bR^c$ であり、ここで、 R^b と R^c はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{7d} は $-C(NR^a)NR^bR^c$ であり、ここで、 R^a 、 R^b 、および R^c はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{7d} は $-OR^a$ であり、ここで、 R^a は本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^a は $-O-C_{1-6}$ アルキルであり、アルキルは、本明細書に記載されるように1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換される。特定の実施形態において、 R^a はメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、あるいは3-ジメチルアミノプロポキシである。特定の実施形態において、 R^{7d} は $-OC(O)R^a$ であり、ここで、 R^a は本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{7d} は $-OC(O)OR^a$ であり、ここで、 R^a は本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{7d} は $-OC(O)NR^bR^c$ であり、ここで、 R^b と R^c はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{7d} は $-OC(=NR^a)NR^bR^c$ であり、ここで、 R^a 、 R^b 、および R^c はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{7d} は $-OS(O)R^a$ であり、ここで、 R^a は本明細書に定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{7d} は $-OS(O)_2R^a$ であり、ここで、 R^a は本明細書に定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{7d} は $-OS(O)NR^bR^c$ であり、ここで、 R^b と R^c はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{7d} は $-OS(O)_2NR^bR^c$ であり、ここで、 R^b と R^c はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{7d} は $-NR^bR^c$ であり、ここで、 R^b と R^c はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{7d} はアミノ($-NH_2$)である。特定の実施形態において、 R^{7d} は $-NR^aC(O)R^d$ であり、ここで、 R^a と R^d はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{7d} は $-NR^aC(O)OR^d$ であり、ここで、 R^a と R^d はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{7d} は $-NR^aC(O)NR^bR^c$ であり、ここで、 R^a 、 R^b 、および R^c はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{7d} は $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$ であり、ここで、 R^a 、 R^b 、 R^c 、および R^d はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{7d} は $-NR^aS(O)R^d$ であり、ここで、 R^a と R^d はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{7d} は $-NR^aS(O)_2R^d$ であり、ここで、 R^a と R^d はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{7d} は $-NR^aS(O)NR^bR^c$ であり、ここで、 R^a 、 R^b 、および R^c はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{7d} は $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$ であり、ここで、 R^a 、 R^b 、および R^c はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{7d} は $-SR^a$ であり、ここで、 R^a は本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{7d} は $-S(O)R^a$ であり、ここで、 R^a は本明細書に定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{7d} は $-S(O)_2R^a$ であり、ここで、 R^a は本明細書に定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{7d} は $-S(O)NR^bR^c$ であり、ここで、 R^b と R^c はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{7d} は $-S(O)_2NR^bR^c$ であり；ここで、 R^b と R^c はそれぞれ、本明細書で

定義される通りである。

【0253】

特定の実施形態では、 R^{7d} は、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a でそれぞれ随意に置換された、フェニル、イミダゾリル、ピロゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、あるいはピペラジニルである。特定の実施形態では、 R^{7d} は、フェニル、2-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、2-ブロモフェニル、2-メチルフェニル、2-(3-ジメチルアミノプロピル)フェニル、2-メトキシフェニル、3-フルオロフェニル、3-クロロフェニル、3-メチルフェニル、3-メトキシフェニル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、4-ブロモフェニル、4-メトキシフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、2,6-ジフルオロフェニル、4-フルオロ-3-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、3-モルホリン-4-イルメチルフェニル、イミダゾール-1-イル、ピロゾール-4-イル、1-メチル-ピロゾール-イル、2-メチルピロゾール-3-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、2-フルオロピリジン-3-イル、2-メチルピリジン-4-イル、2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-4-イル、2-メトキシピリジン-4-イル、ピリミジン-5-イル、ピロリジン-3-イル、1-メチルピロリジン-3-イル、ピペリジン-4-イル、1-メチルピペリジン-4-イル、1-エチルピペリジン-4-イル、1-イソプロピルピペリジン-4-イル、1-アセチルピペリジン-4-イル、1-メチルスルホニルピペリジン-4-イル、あるいは4-メチルピペラジン-1-イルである。

10

20

【0254】

特定の実施形態では、 R^{7e} は水素である。特定の実施形態において、 R^{7e} はシアノである。特定の実施形態において、 R^{7e} はハロである。特定の実施形態では、 R^{7e} はフルオロ、クロロ、ブロモ、またはヨードである。特定の実施形態において、 R^{7e} は、ニトロである。特定の実施形態では、 R^{7e} は、本明細書に記載されるように1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換された、 C_{1-6} アルキルである。特定の実施形態では、 R^{7e} は、本明細書に記載されるように1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換された、 C_{2-6} アルケニルである。特定の実施形態では、 R^{7e} は、本明細書に記載されるように1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換された、 C_{2-6} アルキニルである。特定の実施形態では、 R^{7e} は、本明細書に記載されるように1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換された、 C_{3-10} シクロアルキルである。特定の実施形態では、 R^{7e} は、本明細書に記載されるように1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換された、 C_{3-7} シクロアルキルである。特定の実施形態では、 R^{7e} は、本明細書に記載されるように1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換された、 C_{6-14} アリールである。特定の実施形態では、 R^{7e} は、本明細書に記載されるように1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換された、 C_{7-15} アラルキルである。特定の実施形態では、 R^{7e} は、本明細書に記載されるように1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換された、ヘテロアリールである。特定の実施形態では、 R^{7e} は、本明細書に記載されるように1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換された、ヘテロシクリルである。

30

40

【0255】

特定の実施形態において、 R^{7e} は $-C(O)R^a$ であり、ここで、 R^a は本明細書に定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{7e} は $-C(O)OR^a$ であり、ここで、 R^a は本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{7e} は $-C(O)NR^bR^c$ であり、ここで、 R^b と R^c はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{7e} は $-C(NR^a)NR^bR^c$ であり、ここで、 R^a 、 R^b 、および R^c はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{7e} は $-OR^a$ であり、ここで、 R^a は本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^a は $-O-C_{1-6}$ アルキルであり、アルキルは、本明細書に記載されるように1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換される。特定の実

50

施形態において、 R^a はメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、あるいは3-ジメチルアミノプロポキシである。特定の実施形態において、 R^{7e} は $-OC(O)R^a$ であり、ここで、 R^a は本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{7e} は $-OC(O)OR^a$ であり、ここで、 R^a は本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{7e} は $-OC(O)NR^bR^c$ であり、ここで、 R^b と R^c はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{7e} は $-OC(=NR^a)NR^bR^c$ であり、ここで、 R^a 、 R^b 、および R^c はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{7e} は $-OS(O)R^a$ であり、ここで、 R^a は本明細書に定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{7e} は $-OS(O)_2R^a$ であり、ここで、 R^a は本明細書に定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{7e} は $-OS(O)NR^bR^c$ であり、ここで、 R^b と R^c はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{7e} は $-OS(O)_2NR^bR^c$ であり、ここで、 R^b と R^c はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{7e} は $-NR^bR^c$ であり、ここで、 R^b と R^c はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{7e} はアミノ ($-NH_2$) である。特定の実施形態において、 R^{7e} は $-NR^aC(O)R^d$ であり、ここで、 R^a と R^d はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{7e} は $-NR^aC(O)OR^d$ であり、ここで、 R^a と R^d はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{7e} は $-NR^aC(O)NR^bR^c$ であり、ここで、 R^a 、 R^b 、および R^c はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{7e} は $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$ であり、ここで、 R^a 、 R^b 、 R^c 、および R^d はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{7e} は $-NR^aS(O)R^d$ であり、ここで、 R^a と R^d はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{7e} は $-NR^aS(O)_2R^d$ であり、ここで、 R^a と R^d はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{7e} は $-NR^aS(O)NR^bR^c$ であり、ここで、 R^a 、 R^b 、および R^c はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{7e} は $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$ であり、ここで、 R^a 、 R^b 、および R^c はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{7e} は $-SR^a$ であり、ここで、 R^a は本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{7e} は $-S(O)R^a$ であり、ここで、 R^a は本明細書に定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{7e} は $-S(O)_2R^a$ であり、ここで、 R^a は本明細書に定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{7e} は $-S(O)NR^bR^c$ であり、ここで、 R^b と R^c はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、 R^{7e} は $-S(O)_2NR^bR^c$ であり；ここで、 R^b と R^c はそれぞれ、本明細書で定義される通りである。

10

20

30

40

50

【0256】

特定の実施形態では、 R^{7d} は、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a でそれぞれ随意に置換された、フェニル、イミダゾリル、ピロゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、あるいはピペラジニルである。特定の実施形態では、 R^{7e} は、フェニル、2-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、2-ブロモフェニル、2-メチルフェニル、2-(3-ジメチルアミノプロピル)フェニル、2-メトキシフェニル、3-フルオロフェニル、3-クロロフェニル、3-メチルフェニル、3-メトキシフェニル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、4-ブロモフェニル、4-メトキシフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、2,6-ジフルオロフェニル、4-フルオロ-3-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、3-モルホリン-4-イルメチルフェニル、イミダゾール-1-イル、ピロゾール-4-イル、1-メチル-ピロゾール-イル、2-メチルピロゾール-3-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、2-フルオロピリジン-3-イル、2-メチルピリジン-4-イル、2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-4-イル、2-メ

トキシピリジン-4-イル、ピリミジン-5-イル、ピロリジン-3-イル、1-メチルピロリジン-3-イル、ピペリジン-4-イル、1-メチルピペリジン-4-イル、1-エチルピペリジン-4-イル、1-イソプロピルピペリジン-4-イル、1-アセチルピペリジン-4-イル、1-メチルスルホニルピペリジン-4-イル、あるいは4-メチルピペラジン-1-イルである。

【0257】

特定の実施形態では、 R^{7a} と R^{7b} は、それらが結合している炭素原子と一体となって、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a でそれぞれが随意に置換された、 C_{3-10} シクロアルケニル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、あるいはヘテロシクリルを形成する。特定の実施形態では、 R^{7a} と R^{7b} は、それらが結合している炭素原子と一体となつて、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換された、 C_{3-10} シクロアルケニルを形成する。特定の実施形態では、 R^{7a} と R^{7b} は、それらが結合している炭素原子と一体となつて、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換された、シクロヘキセニルを形成する。特定の実施形態では、 R^{7a} と R^{7b} は、それらが結合している炭素原子と一体となつて、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換された、 C_{6-14} アリールを形成する。特定の実施形態では、 R^{7a} と R^{7b} は、それらが結合している炭素原子と一体となつて、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換された、フェニルを形成する。特定の実施形態では、 R^{7a} と R^{7b} は、それらが結合している炭素原子と一体となつて、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換された、ヘテロアリールを形成する。特定の実施形態では、 R^{7a} と R^{7b} は、それらが結合している炭素原子と一体となつて、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換された、単環式のヘテロアリールを形成する。特定の実施形態では、 R^{7a} と R^{7b} は、それらが結合している炭素原子と一体となつて、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換された、5員あるいは6員のヘテロアリールを形成する。特定の実施形態では、 R^{7a} と R^{7b} は、それらが結合している炭素原子と一体となつて、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換された、二環式のヘテロアリールを形成する。特定の実施形態では、 R^{7a} と R^{7b} は、それらが結合している炭素原子と一体となつて、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換された、ヘテロシクリルを形成する。特定の実施形態では、 R^{7a} と R^{7b} は、それらが結合している炭素原子と一体となつて、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換された、単環式のヘテロシクリルを形成する。特定の実施形態では、 R^{7a} と R^{7b} は、それらが結合している炭素原子と一体となつて、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換された、5員あるいは6員のヘテロシクリルを形成する。特定の実施形態では、 R^{7a} と R^{7b} は、それらが結合している炭素原子と一体となつて、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換された、二環式のヘテロシクリルを形成する。

【0258】

特定の実施形態では、 R^{7b} と R^{7c} は、それらが結合している炭素原子と一体となつて、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a でそれぞれが随意に置換された、 C_{3-10} シクロアルケニル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、あるいはヘテロシクリルを形成する。特定の実施形態では、 R^{7b} と R^{7c} は、それらが結合している炭素原子と一体となつて、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換された、 C_{3-10} シクロアルケニルを形成する。特定の実施形態では、 R^{7b} と R^{7c} は、それらが結合している炭素原子と一体となつて、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換された、シクロヘキセニルを形成する。特定の実施形態では、 R^{7b} と R^{7c} は、それらが結合している炭素原子と一体となつて、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換された、 C_{6-14} アリールを形成する。特定の実施形態では、 R^{7b} と R^{7c} は、それらが結合している炭素原子と一体となつて、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換された、フェニルを形成する。特定の実施形態では、 R^{7b} と R^{7c} は、それらが結合している炭素原子と一体となつて、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換された、ヘテロアリールを形成する。特定の実施形態では、 R^{7b} と R^{7c} は、そ

10

20

30

40

50

となって、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換された、 C_{3-10} シクロアルケニルを形成する。特定の実施形態では、 R^{7d} と R^{7e} は、それらが結合している炭素原子と一体となって、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換された、シクロヘキセニルを形成する。特定の実施形態では、 R^{7d} と R^{7e} は、それらが結合している炭素原子と一体となって、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換された、フェニルを形成する。特定の実施形態では、 R^{7d} と R^{7e} は、それらが結合している炭素原子と一体となって、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換された、ヘテロアリールを形成する。特定の実施形態では、 R^{7d} と R^{7e} は、それらが結合している炭素原子と一体となって、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換された、単環式のヘテロアリールを形成する。特定の実施形態では、 R^{7d} と R^{7e} は、それらが結合している炭素原子と一体となって、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換された、5員あるいは6員のヘテロアリールを形成する。特定の実施形態では、 R^{7d} と R^{7e} は、それらが結合している炭素原子と一体となって、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換された、二環式のヘテロアリールを形成する。特定の実施形態では、 R^{7d} と R^{7e} は、それらが結合している炭素原子と一体となって、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換された、ヘテロシクリルを形成する。特定の実施形態では、 R^{7d} と R^{7e} は、それらが結合している炭素原子と一体となって、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換された、単環式のヘテロシクリルを形成する。特定の実施形態では、 R^{7d} と R^{7e} は、それらが結合している炭素原子と一体となって、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換された、5員あるいは6員のヘテロシクリルを形成する。特定の実施形態では、 R^{7d} と R^{7e} は、それらが結合している炭素原子と一体となって、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換された、二環式のヘテロシクリルを形成する。

10

20

30

40

【0261】

特定の実施形態において、 m は0である。特定の実施形態において、 m は1である。

【0262】

特定の実施形態において、 n は0である。特定の実施形態において、 n は1である。特定の実施形態において、 n は2である。特定の実施形態において、 n は3である。特定の実施形態において、 n は4である。特定の実施形態において、 n は0、1、または2である。特定の実施形態において、 n は0、1、2、または3である。特定の実施形態において、 n は1、2、または3である。特定の実施形態において、 n は1または2である。

【0263】

特定の実施形態では、 m は0であり、 n は0、1、2、あるいは3である。特定の実施形態において、 m は0であり、 n は0、1、または2である。特定の実施形態において、 m は0であり、 n は0または1である。特定の実施形態において、 m は0であり、 n は1である。特定の実施形態において、 m は1であり、 n は0、1、2、または3である。特定の実施形態において、 m は1であり、 n は0、1、または2である。特定の実施形態において、 m は1であり、 n は0または1である。特定の実施形態において、 m は1であり、 n は0である。特定の実施形態において、 m は1であり、 n は1である。

【0264】

特定の実施形態では、 m は0であり、 n は1であり、 R^{5a} と R^{5b} はそれぞれメチルである。

【0265】

特定の実施形態において、 X はNである。特定の実施形態において、 X は CR^X であり、ここで、 R^X は本明細書で定義される通りである。特定の実施形態では、 X はCHである。

【0266】

50

特定の実施形態において、YはNである。特定の実施形態において、YはC R^Xであり、ここで、R^Xは本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、YはCHである。

【0267】

特定の実施形態において、ZはNである。特定の実施形態において、ZはC R^Xであり、ここで、R^Xは本明細書で定義される通りである。特定の実施形態において、ZはCHである。

【0268】

特定の実施形態では、X、Y、およびZはNである。特定の実施形態では、XとYはNであり、ZはCHである。特定の実施形態では、XとZはNであり、YはCHである。特定の実施形態では、YとZはNであり、XはCHである。

10

【0269】

特定の実施形態では、本明細書で提供される化合物は、4-(2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-6-モルホリノ-N-(2-フェニル-2-(ピロリジン-1-イル)エチル)-1,3,5-トリアジン-2-アミンではない。特定の実施形態では、本明細書で提供される化合物は、6-(2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-N-(1-(4-((R)-3-(メトキシメチル)モルホリノ)フェニル)エチル)-2-モルホリノピリミジン-4-アミンではない。

【0270】

20

特定の実施形態では、X、Y、およびZがNであり、R^{5a}が水素である場合、R^{5b}はヘテロシクリルではない。特定の実施形態では、X、Y、およびZがNであり、R^{5a}は水素である場合、R^{5b}は5員のヘテロシクリルではない。特定の実施形態では、X、Y、およびZがNであり、R^{5a}が水素である場合、R^{5b}はピロリジニルではない。特定の実施形態では、X、Y、およびZがNであり、R^{5a}が水素である場合、R^{5b}はピロリジン-1-イルではない。

【0271】

特定の実施形態では、XとZがNであり、YがCHであり、および、R^{5a}が水素である場合、R^{5b}はモルホリノに置換されたフェニルである。特定の実施形態では、XとZがNであり、YがCHであり、および、R^{5a}が水素である場合、R^{5b}は4-((R)-3-(メトキシメチル)モルホリノ)フェニルではない。

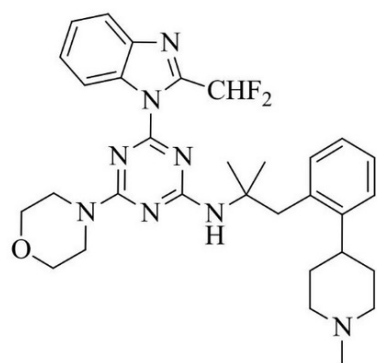
30

【0272】

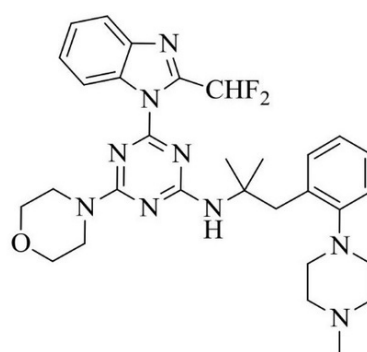
1つの実施形態において、以下から選択される化合物が提供される：

【0273】

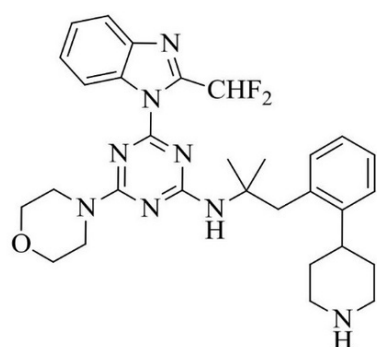
【化 2 1】



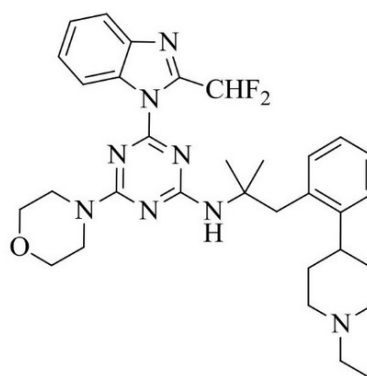
化合物 I,



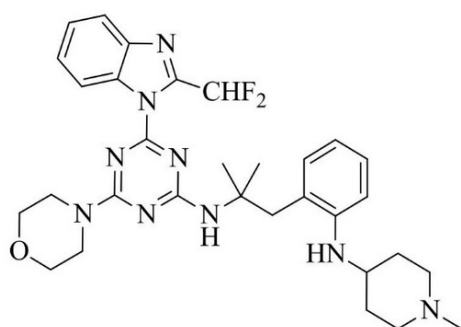
化合物 II,



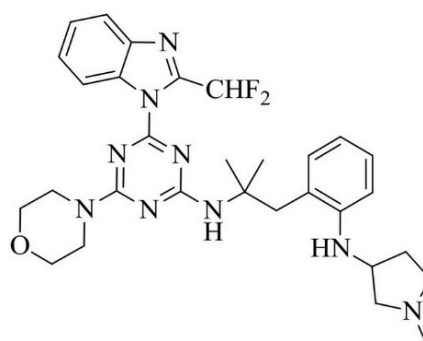
化合物 III,



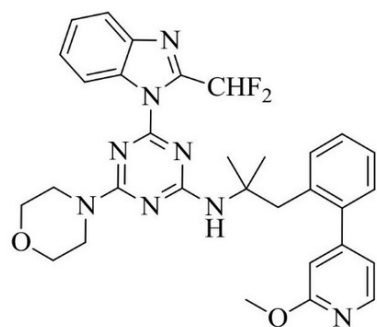
化合物 IV,



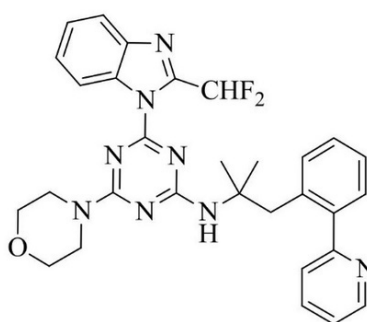
化合物 V,



化合物 VI,



化合物 VII,



化合物 VIII,

【 0 2 7 4】

10

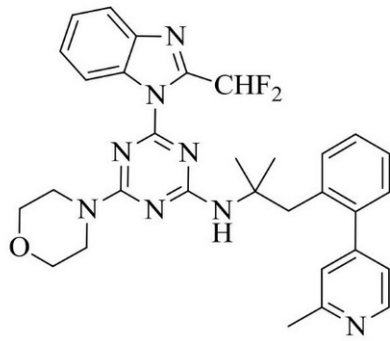
20

30

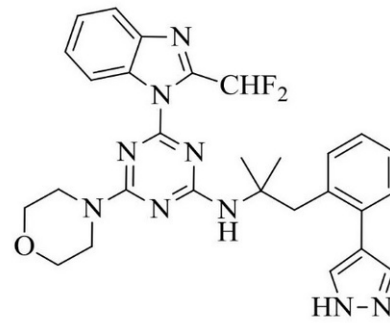
40

50

【化 2 2】

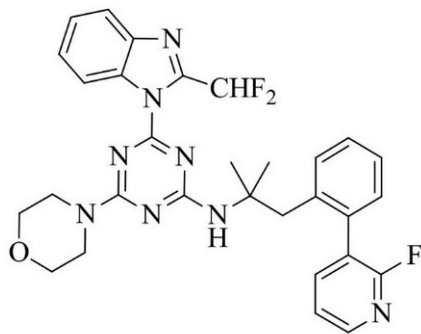


化合物 IX,

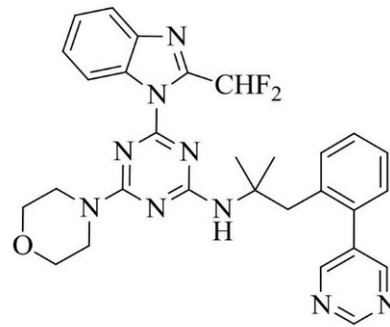


化合物 X,

10

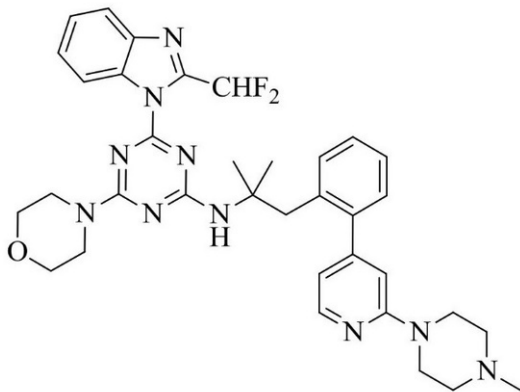


化合物 XI,

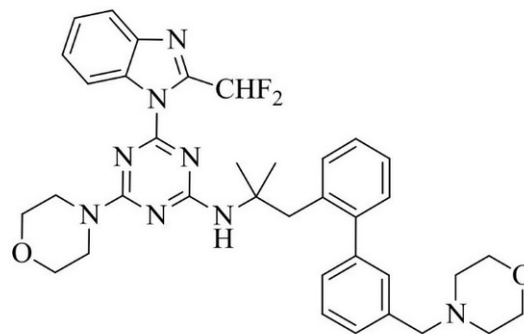


化合物 XII,

20

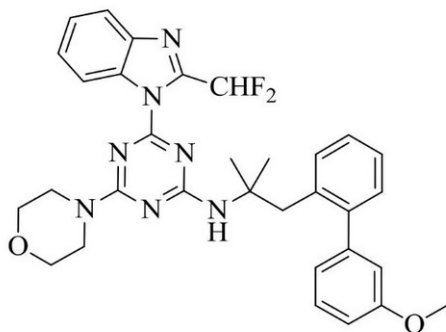


化合物 XIII,

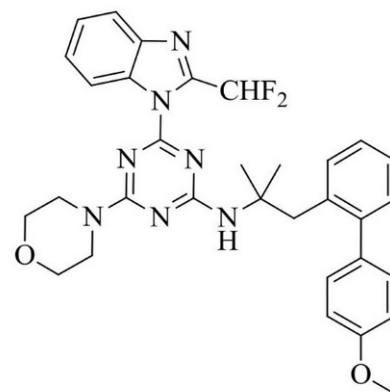


化合物 XIV,

30



化合物 XV, 及び



化合物 XVI.

40

【0 2 7 5】

1つの実施形態では、PI3K阻害剤は、化合物I、あるいはその同位体変異体、薬学

50

的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグである。1つの実施形態では、P I 3 K 阻害剤は、化合物 I I、あるいはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグである。1つの実施形態では、P I 3 K 阻害剤は、化合物 I I I、あるいはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグである。1つの実施形態では、P I 3 K 阻害剤は、化合物 I V、あるいはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグである。1つの実施形態では、P I 3 K 阻害剤は、化合物 V、あるいはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグである。1つの実施形態では、P I 3 K 阻害剤は、化合物 V I、あるいはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグである。1つの実施形態では、P I 3 K 阻害剤は、化合物 V I I、あるいはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグである。1つの実施形態では、P I 3 K 阻害剤は、化合物 V I I I、あるいはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグである。1つの実施形態では、P I 3 K 阻害剤は、化合物 I X、あるいはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグである。1つの実施形態では、P I 3 K 阻害剤は、化合物 X、あるいはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグである。1つの実施形態では、P I 3 K 阻害剤は、化合物 X I、あるいはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグである。1つの実施形態では、P I 3 K 阻害剤は、化合物 X I I、あるいはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグである。1つの実施形態では、P I 3 K 阻害剤は、化合物 X I I I、あるいはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグである。1つの実施形態では、P I 3 K 阻害剤は、化合物 X I V、あるいはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグである。1つの実施形態では、P I 3 K 阻害剤は、化合物 X V、あるいはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグである。1つの実施形態では、P I 3 K 阻害剤は、化合物 X V I、あるいはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグである。P D-1 および プレグナジオール L 1 阻害剤

10

20

【0276】

30

P D-1 あるいは P D-L 1 阻害剤と組み合わされる P I 3 K 阻害剤が本明細書に記載されている。

【0277】

P D-1 (プログラム細胞死-1) 受容体 (C D 2 7 9 としても知られている) は、活性化 T 細胞の表面上で発現される。そのリガンド P D-L 1 は一般的に、樹状細胞またはマクロファージの表面上で発現される。いくつかの例では、P D 1 および P D-L 1 相互作用は、T 細胞応答の発生を停止あるいは制限する。P D-L 1 が P D-1 に結合するとき、抑制的なシグナルが T 細胞へ送信され、これがサイトカイン産生を減少させ、T 細胞増殖を抑える。いくつかの例では、癌または腫瘍細胞は、検出を回避して免疫応答を阻害するメカニズムとしてこのシグナル伝達経路を利用する。いくつかの例では、P D-L 1 は、癌または腫瘍細胞上で、あるいは、腫瘍微小環境中の非形質転換細胞の上で過剰発現される。いくつかの例では、腫瘍細胞上で発現された P D-L 1 は、活性化 T 細胞上の P D-1 受容体に結合して、これが細胞傷害性 T 細胞の阻害を引き起こす。これらの非活性化 T 細胞は腫瘍微小環境中で阻害され続ける。P D 1 / P D-L 1 経路は、内因性の抗腫瘍活性に応答して癌または腫瘍細胞によってもたらされる適応性の免疫抵抗メカニズムを表す。

40

【0278】

P D-1 阻害剤 (あるいは抗-P D-1 剤) および P D-L 1 阻害剤 (あるいは抗-P D-L 1 剤) は、P D-1 と P D-L 1 の間の相互作用を遮断し、癌細胞に対する免疫応答を高める。いくつかの例では、受容体結合の遮断は、癌細胞に対する抗原特異性の T 細胞

50

胞応答の増幅をもたらす。いくつかの例では、PD-1 / PD-L1 相互作用を遮断する抗体は、内因性の抗腫瘍活性を増強するためにリンパ球受容体またはそのリガンドを標的とする。いくつかの例では、PD-1 阻害剤およびPD-L1 阻害剤は、腫瘍微小環境内の特徴的な免疫抑制経路を克服する。いくつかの例では、PD-1 阻害剤および／またはPD-L1 阻害剤は癌を処置するのに役立つ。

【0279】

任意の適切なPD-1 阻害剤あるいはPD-L1 阻害剤が本明細書に記載されるPI3K 阻害剤と組み合わせて使用されてもよい。いくつかの実施形態では、PD-1 の阻害剤はPD-1 のアンタゴニストである。いくつかの実施形態では、PD-L1 の阻害剤はPD-L1 アンタゴニストである。いくつかの実施形態において、PD-1 阻害剤またはPD-L1 阻害剤は、その抗体、変異体、あるいはバイオシミラーである。いくつかの実施形態において、PD-1 阻害剤またはPD-L1 阻害剤はモノクローナル抗体である。いくつかの実施形態において、PD-1 あるいはPD-L1 阻害剤と組み合わせて本明細書に記載されるPI3K 阻害剤を用いて癌を処置する方法は、全身的な免疫抑制のレベルの一時的な減少をもたらす。

【0280】

本明細書にもたらされたいくつかの実施形態は、PI3K 阻害剤を含む医薬組成物がPD-1 阻害剤と結合して本明細書に記載された使用のための医薬組成物あるいは方法を記載されている。本明細書で提供される医薬組成物と方法で使用されるPD-1 阻害剤は、限定されないが、ニボルマブ（オプジーボ（登録商標））、ペンブロリズマブ（キイトルーダ（登録商標））、MED10680（AMP-514）、AMP-224、AMP-514（Aplimmune）、BGB-A317、PDR001、REGN2810、JS001、AGEN2034、および、これらの変異体とバイオシミラーを含む。いくつかの実施形態において、PD-1 阻害剤は、ニボルマブ（オプジーボ（登録商標））、ペンブロリズマブ（キイトルーダ（登録商標））、MED10680（AMP-514）、AMP-224、AMP-514（Aplimmune）、または、その変異体あるいはバイオシミラーである。いくつかの実施形態において、PD-1 阻害剤は、ピディリズマブ（CT-011）、または、その変異体あるいはバイオシミラーである。いくつかの実施形態において、PD-1 阻害剤は、ニボルマブ（オプジーボ（登録商標））、ペンブロリズマブ（キイトルーダ（登録商標））、または、その変異体あるいはバイオシミラーである。いくつかの実施形態において、PD-1 阻害剤はニボルマブ（オプジーボ（登録商標））、ニボルマブ変異体、あるいはニボルマブバイオシミラーである。いくつかの実施形態において、PD-1 阻害剤はペンブロリズマブ（キイトルーダ（登録商標））、ペンブロリズマブ変異体、あるいはペンブロリズマブバイオシミラーである。いくつかの実施形態において、PD-1 阻害剤はBGB-A317、BGB-A317 変異体、あるいはBGB-A317、バイオシミラーである。いくつかの実施形態において、PD-1 阻害剤はPDR001、PDR001 変異体、あるいは、PDR001 バイオシミラーである。いくつかの実施形態において、PD-1 阻害剤はREGN2810、REGN2810 変異体、あるいはREGN2810 バイオシミラーである。

【0281】

本明細書で提供されるいくつかの実施形態は、PD-L1 阻害剤と組み合わせて本明細書に記載されるPI3K 阻害剤を含む医薬組成物、あるいはこの医薬組成物を使用するための方法を記載している。本明細書で提供される医薬組成物と方法で使用されるPD-L1 阻害剤は、限定されないが、アテゾリズマブ（テセントリク（登録商標）またはMPDL3280A）、アベルマブ（バベンチオ（登録商標））、デュルバルマブ（MED4736）、MPDL3280A（RG7446）、BMS-936559（MDX-1105）、MSB0010718C、YW243.55.S70、およびこれらの変異体とバイオシミラーを含む。いくつかの実施形態において、PD-L1 阻害剤はアテゾリズマブ（テセントリク（登録商標）あるいはMPDL3280A）、アベルマブ（バベンチオ（登録商標））あるいはデュルバルマブ（MED4736）、または、その変異体ある

いはバイオシミラーである。いくつかの実施形態において、PD-L1阻害剤はアテゾリズマブ（テセントリク（登録商標）あるいはMPDL3280A）あるいはアベルマブ（バベンチオ（登録商標））、または、その変異体あるいはバイオシミラーである。いくつかの実施形態において、PD-L1阻害剤は、アテゾリズマブ（テセントリク（登録商標））またはMPDL3280A）、アテゾリズマブ変異体あるいはアテゾリズマブバイオシミラーである。いくつかの実施形態において、PD-L1阻害剤はアベルマブ（バベンチオ（登録商標））、アベルマブ変異体、あるいは、アベルマブバイオシミラーである。いくつかの実施形態において、PD-L1阻害剤はBMS-936559（MDX-1105）、BMS-936559変異体、あるいはBMS-936559バイオシミラーである。いくつかの実施形態において、PD-L1阻害剤はデュルバルマブ（MED14736）、デュルバルマブ変異体、あるいはデュルバルマブバイオシミラーである。

10

【0282】

いくつかの実施形態において、式（I）の化合物、または、その同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグは、限定されないが、イデラリシブを含む他のPI3K阻害剤と比較して、PI3K（例えば、PI3Kδ）に対するより高いアビディティと生物学的活性を実証する。いくつかの実施形態において、式（I）の化合物、または、その同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグは、限定されないが、イデラリシブを含む他のPI3K阻害剤と比較して、血液細胞に対する改善されたまたは優れた薬物分布を実証する。

【0283】

20

いくつかの実施形態において、式（I）のPD-1あるいはPD-L1阻害剤および化合物、あるいはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグの併用療法は、正常細胞に対する低い毒性を示す。様々な実施形態において、式（I）の化合物、あるいはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグと、PD-1あるいはPD-L1阻害剤との組み合わせは、選択的に毒性であるか、あるいは、正常な細胞よりも、急速に増殖する細胞（例えば、癌性の腫瘍）に対して毒性が強い。

【0284】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載された併用療法は、PI3K阻害剤（例えば、イデラリシブ）および／またはPD-1あるいはPD-L1阻害剤の使用に関連する、有害なまたは望ましくない、深刻な、あるいは致命的な副作用を回避するか、あるいは、減少させる。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される併用療法は、併用療法を受ける患者における（深刻な）感染、好中球減少症、（深刻な）下痢、結腸炎症、大腸炎、肺組織炎症（肺炎）、腸穿孔、肺炎、貧血症、血小板減少症、悪心、熱、疲労、咳、腹痛症、寒け、発疹、嘔吐、高トリグリセライド血症、高血糖症、肝酵素（例えばALTとALST）のレベルの上昇、肝臓毒性、四肢の腫れ、あるいはこれらの組み合わせを回避するか、減少させるか、最小限に抑える。特定の実施形態では、本明細書に記載された併用療法は、深刻な感染を含む感染の発生を回避するか、減少させるか、最小限に抑える。特定の実施形態では、本明細書に記載された併用療法は、好中球減少症の発生を回避するか、減少させるか、最小限に抑える。特定の実施形態では、本明細書に記載された併用療法は、深刻な下痢を含む下痢の発生を回避するか、減少させるか、最小限に抑える。特定の実施形態では、本明細書に記載された併用療法は、結腸炎症の発生を回避するか、減少させるか、最小限に抑える。特定の実施形態では、本明細書に記載された併用療法は、大腸炎の発生を回避するか、減少させるか、最小限に抑える。特定の実施形態では、本明細書に記載された併用療法は、肺組織炎症（肺炎）の発生を回避するか、減少させるか、最小限に抑える。特定の実施形態では、本明細書に記載された併用療法は、腸穿孔の発生を回避するか、減少させるか、最小限に抑える。特定の実施形態では、本明細書に記載された併用療法は、肺炎の発生を回避するか、減少させるか、最小限に抑える。特定の実施形態では、本明細書に記載された併用療法は、貧血症の発生を回避するか、減少させるか、最小限に抑える。特定の実施形態では、本明細書に記載された併用療法は、血小板

30

40

50

減少症の発生を回避するか、減少させるか、最小限に抑える。特定の実施形態では、本明細書に記載された併用療法は、悪心の発生を回避するか、減少させるか、最小限に抑える。特定の実施形態では、本明細書に記載された併用療法は、熱の発生を回避するか、減少させるか、最小限に抑える。特定の実施形態では、本明細書に記載された併用療法は、疲労の発生を回避するか、減少させるか、最小限に抑える。特定の実施形態では、本明細書に記載された併用療法は、咳の発生を回避するか、減少させるか、最小限に抑える。特定の実施形態では、本明細書に記載された併用療法は、腹痛症の発生を回避するか、減少させるか、最小限に抑える。特定の実施形態では、本明細書に記載された併用療法は、寒けの発生を回避するか、減少させるか、最小限に抑える。特定の実施形態では、本明細書に記載された併用療法は、発疹の発生を回避するか、減少させるか、最小限に抑える。特定の実施形態では、本明細書に記載された併用療法は、嘔吐の発生を回避するか、減少させるか、最小限に抑える。特定の実施形態では、本明細書に記載された併用療法は、高トリグリセライド血症の発生を回避するか、減少させるか、最小限に抑える。

10

【0285】

特定の実施形態では、本明細書に記載された併用療法は、高血糖症の発生を回避するか、減少させるか、最小限に抑える。特定の実施形態では、本明細書に記載された併用療法は、肝酵素（例えばALTとALST）のレベルの上昇の発生を回避するか、減少させるか、最小限に抑える。特定の実施形態では、本明細書に記載された併用療法は、肝臓毒性の発生を回避するか、減少させるか、最小限に抑える。特定の実施形態では、本明細書に記載された併用療法は、四肢の腫れの発生を回避するか、減少させるか、最小限に抑える。

20

【0286】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載された併用療法は、化学療法、放射線療法、あるいは癌治療に関連する、有害なあるいは望ましくない副作用を回避するか減少させる。いくつかの例では、本明細書に記載された併用療法および／または組成物は、非癌細胞に対する化学的予防および／または放射線防護特性を与える。さらなるあるいは追加の実施形態では、低量／低投与のPI3K阻害剤は、化学療法に関連する任意の望ましくない副作用も減少させるか、最小限に抑える。化学療法、放射線療法、あるいは癌治療に関連する副作用の非限定的な例は、疲労、貧血症、食欲変化、出血問題、下痢、便秘、脱毛、悪心、嘔吐、疼痛、末梢神経障害、腫脹、皮膚と爪の変化、尿と膀胱変化の変化、呑み込む際の問題を含む。

30

【0287】

使用の方法

本明細書で提供されるいくつかの実施形態は、PD-1阻害剤あるいはPD-L1阻害剤と組み合わせて、PI3K阻害剤を投与する工程を含む、増殖性疾患あるいは障害を処置あるいは予防するための方法を記載している。特定の実施形態では、疾患を処置あるいは予防するための方法が本明細書で提供され、該方法は、有効な量の式(I)の化合物、または、その同位体変異体、溶媒和物、水和物、あるいは、薬学的に許容可能な塩、あるいはプロドラッグ、および、有効な量のPD-1あるいはPD-L1阻害剤を投与する工程を含む。いくつかの実施形態において、式(I)の化合物は、化合物I、または、その同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグである。いくつかの実施形態において、式(I)の化合物は、化合物II、または、その同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグである。いくつかの実施形態において、式(I)の化合物は、化合物III、または、その同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグである。いくつかの実施形態において、式(I)の化合物は、化合物IV、または、その同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグである。いくつかの実施形態において、式(I)の化合物は、化合物V、または、その同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグである。いくつかの実施形態において、式(I)の化合物は、化合物VI、または、その同位体変異体、薬学的に許容可

40

50

能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグである。いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、化合物V I I、または、その同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグである。いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、化合物V I I I、または、その同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグである。いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、化合物I X、または、その同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグである。いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、化合物X、または、その同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグである。いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、化合物X I、または、その同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグである。いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、化合物X I I、または、その同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグである。いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、化合物X I I I、または、その同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグである。いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、化合物X I V、または、その同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグである。いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、化合物X V、または、その同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグである。いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、化合物X V I、または、その同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグである。いくつかの実施形態において、PD-1あるいはPD-L1阻害剤は、ピディリズマブ、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、BMS-936559、BGB-A317、PDR001、REGN2810、あるいはデュルバルマブである。他の実施形態において、PD-1あるいはPD-L1阻害剤は、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、アテゾリズマブ、BGB-A317、PDR001、REGN2810、あるいはアベルマブである。いくつかの実施形態において、PD-1あるいはPD-L1阻害剤は、ピディリズマブ、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、BMS-936559、あるいはデュルバルマブである。他の実施形態では、PD-1あるいはPD-L1阻害剤は、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、アテゾリズマブ、あるいはアベルマブである。

10

20

30

【0288】

いくつかの実施形態において、増殖性疾患は癌である。特定の実施形態では、増殖性疾患は血液の癌である。特定の実施形態では、増殖性疾患は、乳癌、皮膚癌、前立腺癌、頸部癌、子宮癌、卵巣癌、精巣癌、膀胱癌、肺癌、肝臓癌、喉頭癌、口腔癌、結腸と胃腸管（例えば、食道、胃、膵臓）の癌、脳癌、甲状腺癌、血液の癌、およびリンパ系癌である。

【0289】

ある実施形態では、本明細書で提供される方法で治療可能な癌としては、限定されないが、以下を含む：（1）急性白血病、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、例えば、骨髄芽球、前骨髄球、骨髄単球性、単球、赤白血病の白血病など、および骨髄異形成症候群あるいはその症状（貧血症、血小板減少症、好中球減少症、二血球減少症、あるいは汎血球減少症）、不応性貧血（RA）、環状鉄芽球性RA（RARS）、過剰芽細胞を伴うRA（RAEB）、形質転換RAEB（RAEBT）、前白血病、および、慢性骨髄性単球性白血病（CMML）を含む、白血病；（2）限定されないが、慢性骨髄球性（顆粒球性）白血病、慢性リンパ性白血病、およびヘアリー細胞白血病を含む、慢性白血病；（3）真性赤血球増加症；（4）限定されないが、ホジキン病および非ホジキン病を含む、リンパ腫；（5）限定されないが、くすぶり型多発性骨髄腫、非分泌性骨髄腫、骨硬化性骨髄腫、形質細胞性白血病、孤立性形質細胞腫、および髄外形質細胞腫を含む、多発性骨髄腫；（6）ワルデンシュトレームマクログロブリン血症；（7）意義不明の単クローン性ガンマグロブリン血症；（8）良性単クローン性ガンマグロブリン血症；（9）H鎖病；

40

50

(10) 限定されないが、骨肉腫 (bone sarcoma)、骨肉腫 (osteosarcoma)、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性巨細胞腫、骨線維肉腫、脊索腫、骨膜肉腫、軟部組織肉腫、血管肉腫 (angiosarcoma) (血管肉腫 (hemangiosarcoma))、線維肉腫、カポジ肉腫、平滑筋肉腫、脂肪肉腫、リンパ管肉腫、転移性癌、神経鞘腫、横紋筋肉腫、および滑膜肉腫を含む、骨と結合組織の肉腫；(11) 限定されないが、神経膠腫、星細胞腫、脳幹神経膠腫、上衣腫、乏突起神経膠腫、非グリア腫瘍、聴神経腫、頭蓋咽頭腫、髄芽腫、髄膜腫、ピネオサイトーマ、松果体芽腫、および原発性脳リンパ腫を含む、脳腫瘍；(12) 限定されないが、腺癌、小葉(小細胞)癌、分泌管内癌、髄質性乳癌、粘液性乳癌、管状乳癌、乳頭状乳癌、原発性癌、パジェット病、および炎症性乳癌を含む、乳癌；(13) 限定されないが、褐色細胞腫と副腎皮質細胞腫を含む、副腎癌；(14) 限定されないが、乳頭癌または濾胞性甲状腺癌、甲状腺髓様癌、および組織非形成性甲状腺癌を含む、甲状腺癌；(15) 限定されないが、インスリノーマ、ガストリノーマ、グルカゴノーマ、ビポーマ、ソマトスタチンを分泌する腫瘍、およびカルチノイドあるいは島細胞腫を含む、膵臓癌；(16) 限定されないが、クッシング病、プロラクチン分泌腫瘍、先端巨大症、および尿崩症を含む、下垂体癌；(17) 限定されないが、虹彩黒色腫と毛様体黒色腫、および、網膜芽細胞腫などの眼の黒色腫を含む、眼癌；(18) 限定されないが、有棘細胞癌、腺癌、および黒色腫を含む、陰癌；(19) 限定されないが、扁平上皮癌、黒色腫、腺癌、基底細胞癌、肉腫、およびパジェット病を含む、外陰癌；(20) 限定されないが、扁平上皮癌および腺癌を含む、子宮頸癌；(21) 限定されないが、子宮内膜癌と子宮肉腫を含む、子宮癌；(22) 限定されないが、卵巣上皮癌、境界型腫瘍、胚細胞性腫瘍、および間質性腫瘍を含む、卵巣癌；(23) 限定されないが、扁平上皮癌、腺癌、腺様嚢胞癌、粘液性類表皮癌、腺扁平上皮癌、肉腫、黒色腫、形質細胞腫、いぼ状癌、および燕麦細胞(小細胞)細胞腫を含む、食道癌；(24) 限定されないが、腺癌、肉芽腫性(ポリープ状)、潰瘍性、表在拡大型、散在性拡大型、悪性リンパ腫、脂肪肉腫、線維肉腫、および癌肉腫を含む、胃癌；(25) 結腸癌；(26) 直腸癌；(27) 限定されないが、肝細胞癌と肝芽腫を含む、肝臓癌；(28) 限定されないが、腺癌を含む、胆嚢癌；(29) 限定されないが、乳頭状、結節性、および、拡散性を含む、胆管細胞癌；(30) 限定されないが、非小細胞肺癌、扁平上皮癌(類表皮癌)、腺癌、大細胞癌、および小細胞肺癌を含む、肺癌；(31) 限定されないが、胚腫瘍、精上皮腫、未分化の、古典的(典型的)、精子細胞、非セミノーマ、胎児性癌、奇形腫細胞腫、および絨毛癌(卵黄嚢腫瘍)を含む、精巣癌；(32) 限定されないが、腺癌、平滑筋肉腫、および横紋筋肉腫を含む、前立腺癌；(33) 陰茎癌；(34) 限定されないが、扁平上皮癌を含む、口腔癌；(35) 基底癌；(36) 限定されないが、腺癌、粘液性類表皮癌、および腺様嚢胞癌を含む、唾液腺癌；(37) 限定されないが、扁平上皮癌およびいぼ状癌を含む、咽頭癌；(38) 限定されないが、基底細胞癌、扁平上皮癌、および黒色腫、表在拡大型黒色腫、結節性黒色腫、黒子悪性黒色腫、および末端性黒子性黒色腫を含む、皮膚癌；(39) 限定されないが、腎細胞癌、腺癌、副腎腫、線維肉腫、および移行細胞癌(腎盂および／または腎尿管)を含む、腎癌；(40) ウィルムス腫瘍；(41) 限定されないが、移行上皮癌、扁平上皮癌、腺癌、および癌肉腫を含む、膀胱癌；(42) 子宮頸癌、子宮癌、卵巣癌、あるいは精巣癌などの生殖癌；(43) 食道癌；(44) 喉頭癌；(45) 頭頸部癌(口、鼻、咽喉、喉頭、洞、あるいは唾液腺の癌など)；ならびに、他の癌、限定されないが、粘液肉腫、骨原性肉腫、内皮肉腫、リンパ管内皮肉腫、中皮腫、滑膜腫、血管芽細胞腫、上皮癌、嚢胞腺癌、気管支原生癌、汗腺癌、脂腺癌、乳頭状癌、および、乳頭状腺癌((Fishman et al., 1985, Medicine, 2d Ed., J. B. Lippincott Co., Philadelphia and Murphy et al., 1997, Informed Decisions: The Complete Book of Cancer Diagnosis, Treatment, and Recovery, Viking Penguin, Penguin Books U. S. A., Inc., United States of Americaを参照)いくつかの実

10

20

30

40

50

施形態において、癌は、非小細胞肺癌、黒色腫、腎細胞癌、頭頸部癌、結腸癌、あるいは中皮腫である。いくつかの実施形態では、癌は非小細胞肺癌である。いくつかの実施形態では、癌は黒色腫である。

【0290】

特定の実施形態では、患者において、有効な量の式（I）の化合物、あるいはその同位体変異体、または、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグ、および有効な量のPD-1あるいはPD-L1阻害剤の組み合わせを用いて、血液悪性腫瘍を処置する方法が本明細書で提供される。特定の実施形態では、血液悪性腫瘍は、白血病、リンパ腫、骨髄腫、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、T細胞悪性腫瘍、あるいはB細胞悪性腫瘍である。いくつかの実施形態において、血液悪性腫瘍は、ホジキンリンパ腫である。いくつかの実施形態において、血液悪性腫瘍は、慢性リンパ性白血病、濾胞性リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、あるいは非ホジキンリンパ腫である。いくつかの実施形態において、血液悪性腫瘍は慢性リンパ性白血病または非ホジキンリンパ腫である。いくつかの実施形態において、血液悪性腫瘍は慢性リンパ性白血病である。他の実施形態では、血液悪性腫瘍は非ホジキンリンパ腫である。いくつかの実施形態において、血液悪性腫瘍は濾胞性リンパ腫である。他の実施形態において、血液悪性腫瘍は、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫である。いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、化合物I、または、その同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグである。いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、化合物II、または、その同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグである。いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、化合物III、または、その同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグである。いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、化合物IV、または、その同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグである。いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、化合物V、または、その同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグである。いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、化合物VI、または、その同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグである。いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、化合物VII、または、その同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグである。いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、化合物VIII、または、その同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグである。いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、化合物IX、または、その同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグである。いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、化合物X、または、その同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグである。いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、化合物XI、または、その同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグである。いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、化合物XII、または、その同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグである。いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、化合物XIII、または、その同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグである。いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、化合物XIV、または、その同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグである。いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、化合物XV、または、その同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグである。いくつかの実施形態において、式（I）の化合物は、化合物XVI、または、その同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグである。

【0291】

いくつかの実施形態において、血液悪性腫瘍はT細胞悪性腫瘍である。特定の実施形態

10

20

30

40

50

において、T細胞悪性腫瘍は、非特定型末梢T細胞リンパ腫（peripheral T-cell lymphoma not otherwise specified）（PTCL-NOS）、未分化大細胞リンパ腫、血液免疫芽細胞リンパ腫、皮膚T細胞リンパ腫、成人T細胞白血病／リンパ腫（ATLL）、分芽型NK細胞リンパ腫、腸疾患型T細胞リンパ腫、肝脾（hematosplenic）ガンマデルタT細胞リンパ腫、リンパ芽球性リンパ腫、鼻のNK／T細胞リンパ腫、あるいは処置に関連するT細胞リンパ腫である。

【0292】

いくつかの実施形態において、血液悪性腫瘍はB細胞悪性腫瘍である。特定の実施形態において、B細胞悪性腫瘍は、急性リンパ芽球性白血病（ALL）、急性骨髄性白血病（AML）、慢性骨髄性白血病（CML）、急性単球性白血病（AMoL）、慢性リンパ性白血病（CLL）、ハイリスク慢性リンパ性白血病（CLL）、小リンパ球性リンパ腫（SLL）、ハイリスク小リンパ球性リンパ腫（SLL）、濾胞性リンパ腫（FL）、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、マントル細胞リンパ腫（MCL）、ワルデンシュトレーム型マクログロブリン血症、多発性骨髄腫、結節外辺縁帯B細胞リンパ腫、結節性辺縁帯B細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、非バーキット高悪性度B細胞リンパ腫、原発性縦隔洞B細胞リンパ腫（PMBL）、免疫芽細胞性大細胞型リンパ腫、前駆Bリンパ芽球性リンパ腫、B細胞前リンパ球性白血病、リンパ形質細胞性リンパ腫、脾臓周辺帯リンパ腫、形質細胞性骨髄腫、形質細胞腫、縦隔洞（胸腺）大細胞型B細胞リンパ腫、血管内大細胞型B細胞リンパ腫、原発性体腔性リンパ腫、あるいはリンパ腫様肉芽腫症である。特定の実施形態では、B細胞悪性腫瘍は、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）である。特定の実施形態において、血液悪性腫瘍は、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）である。特定の実施形態では、DLBCLは、活性化B細胞DLBCL（ABC-DLBCL）、DLBCLのような胚中心B細胞（GBC-DLBCL）、ダブルヒットDLBCL（DH-DLBCL）、あるいはトリプルヒットDLBCL（TH-DLBCL）である。特定の実施形態において、血液悪性腫瘍は、再発性難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫（r／rDLBCL）である。

【0293】

特定の実施形態では、血液悪性腫瘍は再発性または難治性の血液悪性腫瘍である。特定の実施形態において、再発性または難治性の血液悪性腫瘍は再発性または難治性のT細胞悪性腫瘍である。特定の実施形態では、再発性または難治性の血液悪性腫瘍は、再発性または難治性のB細胞悪性腫瘍である。

【0294】

処置される障害、疾患、あるいは疾病、および、被検体の状態に依存して、本明細書で提供される化合物あるいは医薬組成物は、経口、非経口（例えば、筋肉内、腹腔内、静脈内で、ICV、大槽内の注射あるいは注入、皮下注射、または移植）、吸入、鼻、膣、直腸、舌下、あるいは局所（例えば、経皮あるいは局所）投与経路で投与可能であり、および、本明細書の他の場所で記載されるような各投与経路に適切な薬学的に許容可能な賦形剤、担体、アジュバント、およびビヒクルを用いて適切な投与ユニットで、単独であるいは一緒に、製剤化可能である。

【0295】

投与量と投与レジメン

特定の実施形態では、本明細書で提供される方法は、式（I）の化合物、あるいはその同位体変異体；または、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグ、および、PD-1あるいはPD-L1阻害剤を、同じまたは異なる投与経路によって、同時にあるいは順次に、患者へ投与する工程を含む。

【0296】

特定の活性な薬剤に採用された特定の投与経路の適切性は、活性薬剤それ自体（例えば、それが血流に入る前に分解することなく経口投与可能であるかどうか）および処置されている疾患に依存する。第2の活性な薬剤に推奨される投与経路は、当業者に知られてい

10

20

30

40

50

る。例えば、Physicians' Desk Reference, 1755-1760 (56th ed., 2002)を参照。

【0297】

特定の実施形態において、式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体；または、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグ、および、PD-1あるいはPD-L1阻害剤は、同時に、本質的に同時に、あるいは順次に投与される。投与が順次起こる場合、PD-1あるいはPD-L1阻害剤は、式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体；または、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグの投与の前後に投与されてもよい。いくつかの実施形態において、PD-1あるいはPD-L1阻害剤は、式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体；または、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグの投与前に投与される。いくつかの実施形態において、PD-1あるいはPD-L1阻害剤は、式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体；または、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグの投与と同時に投与される。いくつかの実施形態において、PD-1あるいはPD-L1阻害剤は、式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体；または、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグの投与の後に投与される。

10

【0298】

特定の実施形態において、式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体；または、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグ、および、PD-1あるいはPD-L1阻害剤は、同じビヒクルによって投与される必要はない。いくつかの実施形態において、PD-1あるいはPD-L1阻害剤、および、式(I)の化合物あるいはその同位体変異体；または、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグは、様々なビヒクルで投与される。PD-1あるいはPD-L1阻害剤は1回以上投与されてもよく、組み合わせの各成分の投与の数は同じこともあれば異なることもある。加えて、式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体、または、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグ、および、PD-1あるいはPD-L1阻害剤は、同じ部位で投与される必要はない。

20

【0299】

いくつかの例では、本明細書に記載される方法は、各サイクル間に休息期間がある規則的なスケジュールで繰り返される複数のサイクルにおいて患者あるいは被験体に、PD-1あるいはPD-L1阻害剤と組み合わせてPI3K阻害剤を投与する工程をさらに含む。例えば、いくつかの例では、処置が1週間与えられ、その後、3週間の休息が与えられて、1つの処置サイクルである。

30

【0300】

いくつかの例では、サイクルは、PD-1あるいはPD-L1阻害剤の投与と同時のPI3K阻害剤の投与を含む。いくつかの例では、PI3K阻害剤およびPD-1あるいはPD-L1阻害剤は、約1日、約2日、約3日、約4日、約5日、約6日、約7日、約8日、約9日、約10日、約11日、約12日、約13日、約14日、約15日、約16日、約17日、約18日、約19日、約20日、約21日、約22日、約23日、約24日、約25日、約26日、約27日、あるいは約28日にわたって投与される。

40

【0301】

いくつかの例では、サイクルは、まずPI3K阻害剤の投与と、その後、二番目にPD-1あるいはPD-L1阻害剤の投与を含む。いくつかの例では、PI3K阻害剤は、約1日、約2日、約3日、約4日、約5日、約6日、約7日、約8日、約9日、約10日、約11日、約12日、約13日、あるいは約14日にわたって投与され、その後、約1日、約2日、約3日、約4日、約5日、約6日、約7日、約8日、約9日、約10日、約11日、約12日、約13日、あるいは約14日にわたって、PD-1あるいはPD-L1阻害剤が投与される。

【0302】

50

いくつかの例では、サイクルは、まず P I 3 K 阻害剤の投与と、その後、PD-1 あるいは PD-L1 阻害剤の併用投与を含む。いくつかの例では、P I 3 K 阻害剤がまず、約 1 日、約 2 日、約 3 日、約 4 日、約 5 日、約 6 日、約 7 日、約 8 日、約 9 日、約 10 日、約 11 日、約 12 日、約 13 日、あるいは約 14 日にわたって投与され、その後、約 1 日、約 2 日、約 3 日、約 4 日、約 5 日、約 6 日、約 7 日、約 8 日、約 9 日、約 10 日、約 11 日、約 12 日、約 13 日、あるいは約 14 日にわたって、PD-1 あるいは PD-L1 阻害剤が併用投与される。いくつかの例では、P I 3 K 阻害剤がまず、約 1 日、約 2 日、約 3 日、約 4 日、約 5 日、約 6 日、あるいは約 7 日にわたって投与され、その後、約 1 日、約 2 日、約 3 日、約 4 日、約 5 日、約 6 日、約 7 日、約 8 日、約 9 日、約 10 日、約 11 日、約 12 日、約 13 日、あるいは約 14 日にわたって、PD-1 あるいは PD-L1 阻害剤が併用投与される。いくつかの例では、P I K 阻害剤がまず 7 日間投与され、その後、約 1 日、約 2 日、約 3 日、約 4 日、約 5 日、約 6 日、約 7 日、約 8 日、約 9 日、約 10 日、約 11 日、約 12 日、約 13 日、あるいは約 14 日にわたって、PD-1 あるいは PD-L1 阻害剤が併用投与される。いくつかの例では、P I 3 K 阻害剤はまず約 7 日間投与され、その後、約 10 日、約 11 日、約 12 日、約 13 日、あるいは約 14 日にわたって、PD-1 あるいは PD-L1 阻害剤が併用投与される。

10

【0303】

いくつかの例では、サイクルは、P I 3 K 阻害剤のみの投与を含む。いくつかの例では、P I 3 K 阻害剤は、約 1 日、約 2 日、約 3 日、約 4 日、約 5 日、約 6 日、約 7 日、約 8 日、約 9 日、約 10 日、約 11 日、約 12 日、約 13 日、約 14 日、約 15 日、約 16 日、約 17 日、約 18 日、約 19 日、約 20 日、約 21 日、約 22 日、約 23 日、約 24 日、約 25 日、約 26 日、約 27 日、あるいは約 28 日にわたって投与される。

20

【0304】

いくつかの例では、サイクルは、PD-1 あるいは PD-L1 阻害剤のみの投与を含む。いくつかの例では、PD-1 あるいは PD-L1 阻害剤は、約 1 日、約 2 日、約 3 日、約 4 日、約 5 日、約 6 日、約 7 日、約 8 日、約 9 日、約 10 日、約 11 日、約 12 日、約 13 日、約 14 日、約 15 日、約 16 日、約 17 日、約 18 日、約 19 日、約 20 日、約 21 日、約 22 日、約 23 日、約 24 日、約 25 日、約 26 日、約 27 日、あるいは約 28 日にわたって投与される。

【0305】

いくつかの例では、多サイクル化学療法のための方法は、約 60 日以内あるいは約 3 ヶ月以内に第 2 のサイクルの適用を含む。いくつかの例では、多サイクル化学療法のための方法は、50 日以内に第 2 のサイクルの適用を含む。別の例では、第 2 のサイクルは第 1 のサイクルの 45、40、35、30、25、21、20、15、14、10、9、8、7、6、5、4、3、2、あるいは 1 日以内に適用される。いくつかの実施形態において、任意の追加のサイクルの投与は前のサイクルの 50 日以内である。いくつかの実施形態において、任意の追加のサイクルの投与が前のサイクルの 10 日以内である。いくつかの実施形態において、任意の追加のサイクルの投与が前のサイクルの 9 日以内である。いくつかの実施形態において、任意の追加のサイクルの投与が前のサイクルの 8 日以内である。いくつかの実施形態において、任意の追加のサイクルの投与が前のサイクルの 7 日以内である。いくつかの実施形態において、任意の追加のサイクルの投与が前のサイクルの 6 日以内である。いくつかの実施形態において、任意の追加のサイクルの投与が前のサイクルの 5 日以内である。いくつかの実施形態において、任意の追加のサイクルの投与が前のサイクルの 4 日以内である。いくつかの実施形態において、任意の追加のサイクルの投与が前のサイクルの 3 日以内である。いくつかの実施形態において、任意の追加のサイクルの投与が前のサイクルの 2 日以内である。いくつかの実施形態において、任意の追加のサイクルの投与が前のサイクルの 1 日以内である。別の実施形態では、追加のサイクルは、前のサイクルの 45、40、35、30、25、21、20、15、14、10、9、8、7、6、5、4、3、2、あるいは 1 日以内に投与される。

30

40

【0306】

50

処置サイクルの長さは、与えられている処置に依存する。いくつかの実施形態において、処置サイクルの長さは2～6週間までで変動する。いくつかの実施形態において、処置サイクルの長さは4～6週間までで変動する。いくつかの実施形態において、処置サイクルの長さは28日である。いくつかの実施形態において、処置サイクルの長さは56日である。いくつかの実施形態では、処置サイクルは、1、2、3、または4週間続く。いくつかの実施形態では、処置サイクルは、4週間続く。各サイクル内でスケジュールを組まれた処置投与の回数は与えられている薬物によっても変わる。

【0307】

いくつかの例では、複数の化合物の投与のための方法は、互いの48時間以内で化合物を投与する工程を含む。いくつかの実施形態において、投与は、24時間、12時間、6時間、3時間、1時間、あるいは15分以内に生じる。いくつかの例では、化合物は同時に投与される。同時の投与の1つの例は、第2の化合物の経口投与のすぐ前、すぐ後、またはその最中の1つの化合物の注射であり、すぐとは約5分未満の時間を指す。

10

【0308】

いくつかの例では、複数の化合物の投与のための方法は連続した順序で生じ、ここで、PI3K阻害剤はPD-1あるいはPD-L1阻害剤の前に投与される。別の例では、PD-1あるいはPD-L1阻害剤はPI3K阻害剤の前に投与される。

【0309】

いくつかの例では、PI3K阻害剤を投与するための方法は経口であり、PD-1あるいはPD-L1阻害剤を投与する方法は注射による。いくつかの例では、PI3K阻害剤を投与するための方法は吸入により、PD-1あるいはPD-L1阻害剤を投与するための方法は注射による。いくつかの例では、PI3K阻害剤を投与するための方法は注射により、PD-1あるいはPD-L1阻害剤を投与するための方法は注射による。

20

【0310】

特定の実施形態において、式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体；または、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグ、および、PD-1あるいはPD-L1阻害剤は、患者に臨床的に投与される。上に議論されるように、サイクリング療法は、一定の期間にわたる活性な薬剤あるいは活性な薬剤の組み合わせの投与と、その後の一定期間の休息とを含み、この連続する投与を繰り返す。いくつかの実施形態において、サイクリング療法は、1つ以上の治療に対する耐性の発生を減少させ、治療の1つの副作用を回避するか減少させ、および／または、処置の有効性を改善する。

30

【0311】

いくつかの実施形態において、式(I)の化合物は、毎日、一日おきに、一日おきに週に3日、2週ごとに、3週ごとに、4週ごとに、5週ごとに、3日おきに、4日おきに、5日おきに、6日おきに、毎週、隔週、週に3回、週に4回、週に5回、週に6回、月に一度、月に二度、月に三度、2ヶ月に一度、3ヶ月に一度、4ヶ月に一度、5ヶ月に一度、あるいは6ヶ月に一度、投与される。いくつかの実施形態において、式(I)の化合物は毎日投与される。

【0312】

いくつかの実施形態において、PD-1あるいはPD-L1阻害剤は、毎日、一日おきに、一日おきに週に3回、3日おきに、4日おきに、5日おきに、6日おきに、毎週、2週ごとに、3週ごとに、4週ごとに、5週ごとに、隔週、週に3回、週に4回、週に5回、週に6回、月に一度、月に二度、月に三度、2ヶ月に一度、3ヶ月に一度、4ヶ月に一度、5ヶ月に一度、あるいは6ヶ月に一度、投与される。

40

【0313】

いくつかの例では、式(I)の化合物あるいはPD-1あるいはPD-L1阻害剤は、随意に継続的に与えられ；あるいは、投与される薬物の投与量は、特定の期間、一時的に減らされるか、一時的に中止される（すなわち、休薬期間）。いくつかの実施形態において、休薬期間の長さは、ほんの一例として、2日、3日、4日、5日、6日、7日、8日、9日、10日、12日、14日、15日、20日、21日、28日、35日、50日、

50

70日、100日、120日、150日、180日、200日、250日、280日、300日、320日、350日、あるいは365日を含む、2日～1年の間で変動する。休薬期間の用量減少は、10%～100%であり得、これは、一例として、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、および100%を含む。

【0314】

特定の実施形態では、障害、疾患、あるいは疾病の1つ以上の症状の処置、予防、あるいは改善では、本明細書に記載される式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体；または、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグの適切な投与量レベルは通常、単一投与または複数回投与で投与可能な、約1～約1000mg、約1～約500mg、約5～約500mg、約5～約200mg、約5～約250mg、あるいは約10～約150mgまでで変動する。特定の実施形態において、式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体；または、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグは、約1、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、150、155、160、165、170、175、180、185、190、195、200、225、250、275、300、325、350、375、400、450、あるいは500mgの量で投与される。特定の実施形態において、式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体；または、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグは、約1、約5、約10、約15、約20、約25、約30、約35、約40、約45、約50、約55、約60、約65、約70、約75、約80、約85、約90、約95、約100、約105、約110、約115、約120、約125、約130、約135、約140、約145、約150、約155、約160、約165、約170、約175、約180、約185、約190、約195、約200、約225、約250、約275、約300、約325、約350、約375、約400、約450、あるいは約500mgの量で投与される。特定の実施形態において、式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体；または、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグは、約30mgの量で投与される。特定の実施形態において、式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体；または、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグは、約45mgの量で投与される。特定の実施形態において、式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体；または、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグは、約60mgの量で投与される。特定の実施形態において、式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体；または、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグは、約90mgの量で投与される。特定の実施形態において、式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体；または、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグは、約120mgの量で投与される。特定の実施形態において、式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体；または、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグは、約150mgの量で投与される。特定の実施形態において、式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体；または、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグは、約180mgの量で投与される。特定の実施形態において、式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体；または、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグは、約1、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、150、155、160、165、170、175、180、185、190、195、200、225、250、275、300、325、350、375、400、450、あるいは500mg／日の量で投与される。特定の実施形態において、式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体；または、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグは、約30

mg/日の量で投与される。特定の実施形態において、式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体；または、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグは、約45mg/日の量で投与される。特定の実施形態において、式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体；または、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグは、約60mg/日の量で投与される。特定の実施形態において、式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体；または、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグは、約90日/mgの量で投与される。特定の実施形態において、式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体；または、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグは、約120日/mgの量で投与される。特定の実施形態において、式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体；または、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグは、約150日/mgの量で投与される。特定の実施形態において、式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体；または、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグは、約180日/mgの量で投与される。

10

【0315】

経口投与については、本明細書で提供される医薬組成物は、約1.0～約1,000mgの式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体；または、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、一実施形態では、処置される患者への投与量の微候的な調整のために、約1、約5、約10、約15、約20、約25、約50、約75、約100、約150、約200、約250、約300、約400、約500、約600、約750、約800、約900、および約1,000mgの式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体；または、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグを含有する錠剤またはカプセル剤の形態で製剤化可能である。いくつかの実施形態において、本明細書で提供される医薬組成物は、約60mgの式(I)の化合物あるいはその同位体変異体；または、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグを含有する形態で製剤化可能である。医薬組成物は、1日当たり1回、2回、3回、および4回を含む、1日当たり1～4回のレジメンで投与可能である。いくつかの実施形態において、式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体；または、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグは、一日に一度投与される。いくつかの実施形態において、約30mg、約45mg、あるいは約60mgの式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体；または、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグは、一日に一度投与される。いくつかの実施形態において、式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体；または、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグは、28日あるいは56日にわたって毎日、約60mgの量で必要としている患者に投与される。ある特定の実施形態において、式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体；または、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグは、28日にわたって、約60mgの量で必要としている患者に投与される。他の実施形態において、式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体；または、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグは、56日にわたって、約60mgの量で必要としている患者に投与される。

20

30

40

【0316】

本明細書に記載される障害、疾患、あるいは疾病の1つ以上の症状の処置、予防、あるいは改善では、PD-1あるいはPD-L1阻害剤の適切な投与量レベルは通常、1日当たり約0.1～2000mgまで変動する。いくつかの実施形態において、1日当たり一回または複数回では1～500mgが所望の結果を得るのに有効である。

【0317】

特定の実施形態では、PD-1あるいはPD-L1阻害剤はピディリズマブであり、投与されるピディリズマブの量は約10mg/日であり、最大で1000mg/日である。特定の実施形態において、投与されるピディリズマブの量は約10mg/日～600mg/日である。特定の実施形態において、投与されるピディリズマブの量は約100mg/

50

日～600mg/日である。ある実施形態では、1日当たり投与されるピディリズマブの量は、約10mg、約50mg、約100mg、約120mg、約240mg、約420mg、あるいは約560mgである。

【0318】

特定の実施形態において、本明細書に記載される方法はさらに、毎週1～10mg/kgの投与量でピディリズマブを静脈内に投与する工程を含む。特定の実施形態において、ピディリズマブは、毎週3mg/kgの投与量で静脈内に投与される。別の実施形態では、ピディリズマブは、毎週約100mg、約150mg、約240mg、約360mg、あるいは約450mgの投与量で静脈内に投与される。

【0319】

特定の実施形態では、PD-1あるいはPD-L1阻害剤はニボルマブであり、投与されるニボルマブの量は約10mg/日であり、最大で1000mg/日である。特定の実施形態において、投与されるニボルマブの量は約10mg/日～600mg/日である。特定の実施形態において、投与されるニボルマブの量は約100mg/日～600mg/日である。ある実施形態では、1日当たり投与されるニボルマブの量は、約10mg、約60mg、約120mg、約180mg、約240mg、約420mg、あるいは約560mgである。

【0320】

特定の実施形態において、明細書に記載される方法はさらに、2週ごとに1～10mg/kgの投与量でニボルマブを静脈内に投与する工程を含む。特定の実施形態において、ニボルマブは、2週ごとに3mg/kgの投与量で静脈内に投与される。特定の実施形態において、3mg/kgのニボルマブは、2週ごとに60分かけて静脈内注入として投与される。別の実施形態では、投与されるニボルマブの量は、2週ごとに約100mg、約150mg、約240mg、約360mg、あるいは約450mgである。

【0321】

特定の実施形態では、PD-1あるいはPD-L1阻害剤はペンブロリズマブであり、投与されるペンブロリズマブの量は約10mg/日であり、最大で1000mg/日である。特定の実施形態において、投与されるペンブロリズマブの量は約10mg/日～600mg/日である。特定の実施形態において、投与されるペンブロリズマブの量は約100mg/日～600mg/日である。ある実施形態では、1日当たり投与されるペンブロリズマブの量は、約10mg、約60mg、約120mg、約180mg、約240mg、約420mg、あるいは約560mgである。

【0322】

特定の実施形態において、明細書に記載される方法はさらに、3週ごとに1～10mg/kgの投与量でペンブロリズマブを静脈内に投与する工程を含む。特定の実施形態において、ペンブロリズマブは、3週ごとに2mg/kgの投与量で静脈内に投与される。特定の実施形態において、2mg/kgのペンブロリズマブは、3週ごとに30分かけて静脈内注入として投与される。別の実施形態では、投与されるペンブロリズマブの量は、3週ごとに約50mg、約100mg、約200mg、約300mg、あるいは約400mgである。

【0323】

特定の実施形態において、PD-1あるいはPD-L1阻害剤はBGB-A317であり、BGB-A317は、0.5～10mg/kgに及ぶ投与量で必要としている被験体に投与される。いくつかの実施形態において、BGB-A317は、約2mg/kgあるいは約5mg/kgの投与量で投与される。いくつかの実施形態において、BGB-A317は約2mg/kgの投与量で投与される。いくつかの実施形態において、BGB-A317は約5mg/kgの投与量で投与される。

【0324】

特定の実施形態において、PD-1あるいはPD-L1阻害剤はBGB-A317であり、BGB-A317は、0.5～10mg/kgに及ぶ隔週の静注投与量で必要として

10

20

30

40

50

いる被験体に投与される。いくつかの実施形態において、BGB-A317は、約2mg/kgあるいは約5mg/kgの投与量で隔週投与される。いくつかの実施形態において、BGB-A317は約2mg/kgの投与量で隔週投与される。いくつかの実施形態において、BGB-A317は約5mg/kgの投与量で隔週投与される。いくつかの実施形態において、BGB-A317は、約2mg/kgあるいは約5mg/kgの投与量で隔週、静脈内投与される。

【0325】

いくつかの実施形態において、BGB-A317は、約0.5~10mg/kgに及ぶ投与量で3週間に一度、静脈内投与される。いくつかの実施形態において、BGB-A317は、約2mg/kgあるいは約5mg/kgの投与量で3週間に一度投与される。いくつかの実施形態において、BGB-A317は約2mg/kgの投与量で3週間に一度投与される。いくつかの実施形態において、BGB-A317は約5mg/kgの投与量で3週間に一度投与される。いくつかの実施形態において、BGB-A317は、約2mg/kgあるいは約5mg/kgの投与量で3週間に一度、静脈内投与される。

【0326】

いくつかの実施形態において、BGB-A317は、約200mgあるいは300mgの量で必要としている被験体に投与される。いくつかの実施形態において、BGB-A317は、2週間に一度、約200mgの量で必要としている被験体に投与される。いくつかの実施形態において、BGB-A317は、2週間に一度、約300mgの量で必要としている被験体に投与される。いくつかの実施形態において、BGB-A317は、3週間に一度、約200mgの量で必要としている被験体に投与される。いくつかの実施形態において、BGB-A317は、3週間に一度、約300mgの量で必要としている被験体に投与される。

【0327】

いくつかの実施形態において、PD-1あるいはPD-L1阻害剤はPDR001であり、PDR001は30分かけて静脈内注入によって必要としている被験体に投与される。他の実施形態では、PDR001は最大2時間、静脈内注入によって必要としている被験体に投与される。いくつかの実施形態において、PDR001は、4あるいは8週間に一度、必要としている被験体に投与される。特定の実施形態において、PDR001は、4週間に一度、必要としている被験体に投与される。特定の実施形態において、PDR001は、8週間に一度、必要としている被験体に投与される。

【0328】

いくつかの実施形態において、PD-1あるいはPD-L1阻害剤はREGN2810であり、REGN2810は2週間ごとに必要としている被験体に静脈内投与される。いくつかの実施形態において、REGN2810は、約200mgの量で必要としている被験体に投与される。いくつかの実施形態において、REGN2810は、約3mg/kgの量で必要としている被験体に投与される。いくつかの実施形態において、REGN2810は、約1mg/kgの量で必要としている被験体に投与される。いくつかの実施形態において、REGN2810は、2週間に一度、約200mgの量で必要としている被験体に投与される。いくつかの実施形態において、REGN2810は、2週間に一度、約3mg/kgの量で必要としている被験体に投与される。他の実施形態において、REGN2810は、2週間に一度、約1mg/kgの量で必要としている被験体に投与される。

【0329】

特定の実施形態では、PD-1あるいはPD-L1阻害剤はアテゾリズマブであり、投与されるアテゾリズマブの量は約10mg/日であり、最大で1200mg/日である。特定の実施形態において、投与されるアテゾリズマブの量は約10mg/日~600mg/日である。特定の実施形態において、投与されるアテゾリズマブの量は約100mg/日~600mg/日である。ある実施形態では、1日当たり投与されるアテゾリズマブの量は、約10mg、約60mg、約120mg、約180mg、約240mg、約420

mg、あるいは約560mgである。

【0330】

特定の実施形態において、本明細書に記載される方法は、一回投与量で1200mg/20mLの投与量でアテゾリズマブを投与する工程をさらに含む。特定の実施形態において、アテゾリズマブは、一回投与量で15mg/kgの投与量で投与される。いくつかの実施形態において、アテゾリズマブは静脈内注入として1200mgの投与量で投与される。いくつかの実施形態において、アテゾリズマブは、3週ごとに静脈内注入として1200mgの投与量で投与される。いくつかの実施形態において、アテゾリズマブは、3週ごとに60分かけて、静脈内注入として1200mgの投与量で投与される。別の実施形態では、投与されるアテゾリズマブの量は、一回投与量で、約600mg、約900mg、約1000mg、約1100mg、約1200mg、約1300mg、約1500mg、あるいは約1800mgである。

10

【0331】

特定の実施形態では、PD-1あるいはPD-L1阻害剤はアベルマブであり、投与されるアベルマブの量は約10mg/日であり、最大で1000mg/日である。特定の実施形態において、投与されるアベルマブの量は約10mg/日～600mg/日である。特定の実施形態において、投与されるアベルマブの量は約100mg/日～600mg/日である。ある実施形態では、1日当たり投与されるアベルマブの量は、約10mg、約50mg、約100mg、約300mg、約500mg、約700mg、あるいは約900mgである。

20

【0332】

特定の実施形態において、明細書に記載される方法はさらに、2週ごとに1-10mg/kgの投与量でアベルマブを投与する工程をさらに含む。いくつかの実施形態において、10mg/kgのアベルマブは、2週ごとにかけて静脈内注入として投与される。いくつかの実施形態において、10mg/kgのアベルマブは、2週ごとに60分かけて静脈内注入として投与される。特定の実施形態において、アベルマブは、2週ごとに20mg/kgの投与量で静脈内に投与される。別の実施形態では、投与されるアベルマブの量は、2週ごとに約100mg、300mg、500mg、750mg、1200mg、あるいは1500mgである。いくつかの例では、患者は、最初の4回の注入でアセトアミノフェンおよび/または抗ヒスタミンを事前投与され、その後、必要に応じて投与される。

30

【0333】

特定の実施形態では、PD-1あるいはPD-L1阻害剤はBMS-936559であり、投与されるBMS-936559の量は約10mg/日であり、最大で1000mg/日である。特定の実施形態において、投与されるBMS-936559の量は約10mg/日～600mg/日である。特定の実施形態において、投与されるBMS-936559の量は約100mg/日～600mg/日である。特定の実施形態において、1日当たり投与されるBMS-936559の量は、約10mg、約30mg、約80mg、約100mg、約200mg、約300mg、あるいは約500mgである。

【0334】

特定の実施形態において、PD-1あるいはPD-L1阻害剤はBMS-936559であり、投与されるBMS-936559の量は2週間ごとに3mg/kgである。特定の実施形態において、投与されるBMS-936559の量は2週間ごとに2mg/kgである。別の実施形態では、投与されるBMS-936559の量は、2週ごとに約50mg、100mg、100mg、250mg、350mg、あるいは500mgである。

40

【0335】

特定の実施形態では、PD-1あるいはPD-L1阻害剤はデュルバルマブであり、投与されるデュルバルマブの量は約10mg/日であり、最大で1000mg/日である。特定の実施形態において、投与されるデュルバルマブの量は約10mg/日～600mg/日である。特定の実施形態において、投与されるデュルバルマブの量は約100mg/日～600mg/日である。ある実施形態では、1日当たり投与されるデュルバルマブの

50

量は、約 10 mg、約 50 mg、約 100 mg、約 300 mg、約 500 mg、約 700 mg、あるいは約 900 mg である。

【0336】

特定の実施形態において、PD-1 あるいは PD-L1 阻害剤はデュルバルマブであり、投与されるデュルバルマブの量は 2 週間ごとに 10 mg/kg である。特定の実施形態において、投与されるデュルバルマブの量は 4 週間ごとに 20 mg/kg である。別の実施形態では、投与されるデュルバルマブの量は、一回投与量で約 100 mg、400 mg、800 mg、1200 mg、1500 mg、あるいは 2000 mg である。

【0337】

特定の実施形態において、PD-1 あるいは PD-L1 阻害剤は、1 日 1 回、1 日 2 回、あるいは 1 日 3 回投与される。特定の実施形態において、PD-1 あるいは PD-L1 は一日一度投与される。特定の実施形態において、PD-1 あるいは PD-L1 は、1 日 1 回、1 日 2 回、あるいは 1 日 3 回投与される。特定の実施形態において、PD-1 あるいは PD-L1 は 1 日 1 回投与される。特定の実施形態において、PD-1 あるいは PD-L1 阻害剤は、（例えば、単一の剤形で）1 日 1 回同時投与される。

10

【0338】

特定の実施形態において、PD-1 あるいは PD-L1 は 1 週間に 1 回投与される。特定の実施形態において、PD-1 あるいは PD-L1 阻害剤は 2、3、4、あるいは 5 週間ごとに 1 回投与される。特定の実施形態において、PD-1 あるいは PD-L1 は、静脈内投与されるか、あるいは、直接注入によって投与される。本明細書に記載される併用療法

20

【0339】

しかしながら、任意の特別な患者に対する投与量の特定の投与量レベルと頻度は変動することがあり、採用される特定の化合物の活性、その化合物の投与の代謝性安定性と作用時間、年齢、体重、健康状態、性別、食事、投与の手法と時間、排泄の速度、複合薬、特定の疾患の重症度、および治療を受ける宿主を含む、様々な要因によって依存することが理解されよう。

【0340】

付加的な併用療法

30

特定の実施形態において、式 (I) の化合物、その同位体変異体；または、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグ、および、PD-1 あるいは PD-L1 阻害剤を含む併用療法の方法は、増殖性の障害、疾患、あるいは疾病の 1 つ以上の症状の処置、予防、あるいは改善に役立つ第 3 の薬剤あるいは治療と組み合わせても併用あるいは使用可能である。

【0341】

治療の適切な第 3 の薬剤としては、限定されないが、以下が挙げられる：(1) アルファアドレナリン作動薬；(2) 抗不整脈薬；(3) ACAT インヒビターなどの抗アテローム性動脈硬化剤；(4) アントラサイクリン、ブレオマイシン、マイトマイシン、ダクチノマイシン、およびプリカマイシンなどの抗生物質；(5) 抗癌剤および細胞毒性薬剤、例えば、ナイトロジェンマスタード、スルホン酸アルキル、ニトロソウレア、エチレンイミン、およびトリアゼンなどのアルキル化剤；(6) アセノクマロール、アルガトロバン、ビバリルジン、レピルジン、フォンダパリヌクス、ヘパリン、フェニンジオン、ワルファリン、およびキシメラガトランなどの抗凝固剤、(7) ビグアニド（例えば、メトホルミン）、グルコシダーゼインヒビター（例えば、アカルボース）、インスリン、メグリチニド（例えば、レパグリニド）、スルホニル尿素（例えば、グリメピリド、グリブライド、およびグリピジド）、チアゾリジンジオン（例えば、トログリタゾン、ロシグリタゾン、およびピオグリタゾン）、ならびに PPAR ガンマモニストなどの、抗糖尿病薬；(8) アモロルフィン、アムホテリシン B、アニデュラファンギン、ビホナゾール、ブテナフィン、ブトコナゾール、カスポファンギン、シクロピロックス、クロトリマゾール、エ

40

50

コナゾール、フェンチコナゾール、フィリピン、フルコナゾール、イソコナゾール、イト
 ラコナゾール、ケトコナゾール、ミカファンギン、ミコナゾール、ナフチフィン、ナタマ
 イシン、ナイスタチン、オキシコナゾール、ラブコナゾール、ボサコナゾール、リモシジ
 ン、セルタコナゾール、スルコナゾール、テルビナフィン、テルコナゾール、チオコナゾ
 ール、およびポリコナゾールなどの抗真菌薬；（９）抗炎症薬、例えば、アセクロフェナ
 ク、アセメタシン、アモキシプリン、アスピリン、アザプロパゾン、ベノリラート、ブロ
 ムフェナク、カプロフェン、セレコキシブ、サリチル酸コリンマグネシウム、ジクロフェ
 ナク、ジフルニサル、エトドラク、エトリコキシブ、ファイスラミン、フェンブフェン、
 フェノプロフェン、フルルビプロフェン、イブプロフェン、インドメタシン、ケトプロフ
 ェン、ケトロラク、ロルノキシカム、ロキソプロフェン、ルミラコキシブ、メクロフェナ
 ム酸、メフェナム酸、メロキシカム、メタミゾール、サリチル酸メチル、サリチル酸マグ
 ネシウム、ナブメトン、ナプロキセン、ニメスリド、オキシフェンブタゾン、パレコキシ
 ブ、フェニルブタゾン、ピロキシカム、サリチル・サリチラート、スリンダク、スルフィ
 ンピラゾン、スプロフェン、テノキシカム、チアプロフェン酸、およびトルメチンなどの
 非ステロイド性の抗炎症薬；（１０）葉酸アンタゴニスト、プリンアナログ、およびピリ
 ジンアナログなどの代謝拮抗剤；（１１）G P I I b / I I I a 遮断薬（例えば、アブシ
 キシマブ、エプチフィバチド、およびチロフィバン）、P 2 Y (A C) アンタゴニスト（
 例えば、クロピドグレル、チクロピジン、およびC S - 7 4 7）、シロスタゾール、ジピ
 リダモール、およびアスピリンなどの抗血小板剤；（１２）メトトレキセート、F K 5 0
 6（タクロリムス）、およびミコフェノール酸モフェチルなどの抗増殖剤；（１３）エタ
 ネルセプト、ラバマイシン、およびレフルノミドなどの抗T N F抗体または可溶性のT N
 F受容体；（１４）a P 2 阻害剤；（１５）カルベジロールおよびメトプロロールなどの
 ベータアドレナリン作動薬；（１６）クエストランなどの胆汁酸金属イオン封鎖剤；（１
 ７）ベシル酸アムロジピンなどのカルシウムチャネル遮断薬；（１８）化学療法剤；（１
 ９）セレコキシブおよびロフェコキシブなどの、シクロオキシゲナーゼ２（C O X - 2
 ）阻害剤；（２０）シクロスポリン；（２１）アザチオプリンとシクロホスファミドなど
 の細胞障害性薬物；（２２）クロロチアジド、ヒドロクロロチアジド、フルメチアジド、
 ヒドロフルメチアジド、ベンドロフルメチアジド、メチルクロロチアジド、トリクロロメ
 チアジド（t r i c h l o r o m e t h i a z i d e）、ポリチアジド、ベンゾチアジド
 （b e n z o t h i a z i d e）、エタクリン酸、チクリナフェン、クロルサリドン、フロ
 セミド（f u r o s e n i d e）、ムゾリミン（m u s o l i m i n e）、ブメタニド
 、トリウムテレン、アミロライド、およびスピロノラクトンなどの利尿剤、（２３）フォ
 スフォラミドンなどのエンドセリン変換酵素（E C E）阻害剤；（２４）L - アスパラギ
 ナーゼなどの酵素；（２５）第V I I a 因子阻害剤および第X a 因子阻害剤；（２６）フ
 ァルネシルータンパク質トランスフェラーゼ阻害剤；（２７）フィブラート；（２８）P
 D G F 活性のモジュレーターなどの成長因子阻害剤；（２９）成長ホルモン分泌促進因子
 ；（３０）プラバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、シンバスタチン、N K -
 1 0 4（別名、イタバスタチン、ニスバスタチン（n i s v a s t a t i n）、ニスバス
 タチン（n i s b a s t a t i n）、および（ロスバスタチン、アトルバスタチン（a
 t a v a s t a t i n）、あるいはビスバスタチンとしても知られる）Z D - 4 5 2 2 などの
 の、H M G C o A リダクターゼ阻害剤；中性エンドペプチダーゼ（N E P）阻害剤；（
 ３１）グルココルチコイド（例えば、コルチゾン）、エストロゲン／抗エストロゲン、ア
 ンドロゲン／抗アンドロゲン、プロゲステロン、および黄体形成ホルモン放出ホルモンアン
 タゴニスト、ならびに酢酸オクトレオチドなどのホルモン剤；（３２）免疫抑制薬；（３
 ３）スピロノラクトンおよびエプレレノンなどの、無機質コルチコイド受容体アンタゴニ
 スト；（３４）エクテイナシジンなどの微小管崩壊剤；（３５）パシタキセル、ドセタキ
 セル、およびエポチロン A - F などの微小管安定剤；（３６）M T P 阻害剤；（３７）
 ナイアシン；（３８）P D E I I I 阻害剤（例えば、シロスタゾール）およびP D E
 V 阻害剤（例えば、シルデナフィル、タダラフィル、およびバルデナフィル）などのホス
 ホジエステラーゼ阻害剤；（３９）ビンカアルカロイド、エピボドフィロトキシン、およ

びタキサンなどの植物由来の生成物；（４０）血小板活性化因子（PAF）アンタゴニスト；（４１）シスプラチン、サトラプラチン、およびカルボプラチンなどのプラチナ配位化合物；（４２）カリウムチャネル開口薬；（４３）プレニルータンパク質トランスフェラーゼ阻害剤；（４４）タンパク質チロシンキナーゼ阻害剤；（４５）レニン阻害剤；（４６）スクワレン・シンテターゼ阻害剤；（４７）アルドステロン、ベクロメタゾン、ベタメタゾン、デオキシコルチコナテロン酢酸、フルドロコルチゾン、ヒドロコルチゾン（コルチゾール）、プレドニゾロン、プレドニゾン、メチルプレドニゾロン、デキサメタゾン、およびトリアムシノロンなどのステロイド；（４８）テニダップなどのTNF-α阻害剤；（４９）ヒルジンなどのトロニン阻害剤；（５０）アニストレプラゼ、レテプラゼ、テネクテプラゼ、組織プラスミノゲン活性化因子（tPA）、組み換えtPA、ストレプトキナーゼ、ウロキナーゼ、プロウロキナーゼ、およびアニソイル化プラスミノゲンストレプトキナーゼ活性化因子複合体（APSAC）などの血栓溶解剤；（５１）イフェトロバンなどのトロポキサン受容体アンタゴニスト；（５２）トポイソメラーゼ阻害剤；（５３）オマパトリラトおよびゲモパトリラトなどの、バソペプチダーゼ阻害剤（デュアルNEP-ACE阻害剤）；ならびに、（５４）ヒドロキシ尿素、プロカルバジン、ミトタン、ヘキサメチルメラミン、および金化合物などの他の様々な薬剤。

【０３４２】

特定の実施形態において、本明細書で提供される方法と組み合わせて使用され得る第３の治療は、限定されないが、手術、内分泌療法、生物学的な応答調節剤（例えば、インターフェロン、インターロイキン、および腫瘍壊死因子（TNF））、発熱療法、および寒冷療法、ならびにいかなる副作用（例えば鎮吐薬）も弱める薬剤を含む。

【０３４３】

特定の実施形態において、本明細書で提供される化合物と組み合わせて使用され得る第３の治療剤は、限定されないが、アルキル化剤（メクロレタミン、クロラムブチル、シクロホスファミド、メルファラン、およびイホスファミド）、代謝拮抗薬（シタラビン（サイトシンアラビノサイドまたはAra-Cとしても知られている）およびメトトレキセート）、プリンアンタゴニストおよびピリミジンアンタゴニスト（６-メルカプトプリン、５-フルオロウラシル、シタラビン、およびゲムシタビン）、紡錘体阻害剤（ビンブラスチン、ビンクリスチン、およびビノレルビン）、ポドフィロトキシン（エトポシド、イリノテカン、およびトポテカン）、抗生物質（ダウノルビシン、ドキソルビシン、ブレオマイシン、およびマイトマイシン）、ニトロソ尿素（カルムスチンとロムスチン）、酵素（アスパラギナーゼ）、ならびにホルモン（タモキシフェン、リュープロリド、フルタミド、およびメゲストロール）、イマチニブ、アドリアマイシン、デキサメタゾン、およびシクロホスファミドを含む。最新の癌治療のより包括的な議論については、以下を参照：<http://www.nci.nih.gov/>、<http://www.fda.gov/cder/cancer/dniglistframe.htm>のFDAにより承認された腫瘍薬のリスト、および、The Merck Manual, Seventeenth Ed., 1999。これらのすべての内容は参照することにより本明細書に組み込まれる。

【０３４４】

別の実施形態では、本明細書で提供される方法は、以下から選択された１つ以上の化学療法剤および／または治療の適用と合わせて、式（I）の化合物、あるいはその同位体変異体、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグ、および、PD-1あるいはPD-L1阻害剤の投与を含む：アルキル化剤（例えば、シスプラチン、カルボプラチン）；代謝拮抗薬（例えば、メトトレキセートと5-FU）；抗腫瘍抗生物質（例えば、アドリアマイシンとブレオマイシン）；抗腫瘍植物性アルカロイド（例えば、タキソールとエトポシド）；抗腫瘍ホルモン（例えば、デキサメタゾンとタモキシフェン）；抗腫瘍免疫剤（例えば、インターフェロンα、β、およびγ）；放射線治療；ならびに、手術。特定の実施形態において、１つ以上の化学療法剤および／または治療は、式（I）の化合物、あるいはその同位体変異体、またはその薬学的に許容可能な塩

、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグ、およびPD-1あるいはPD-L1阻害剤の投与の前、最中、あるいは後に、被験体に投与される。

【0345】

そのような他の薬剤あるいは薬物は、式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグ、およびPD-1あるいはPD-L1阻害剤と同時にあるいは連続的に、一般的に使用される経路および量で投与可能である。式(I)の化合物およびPD-1あるいはPD-L1阻害剤が、1つ以上の他の薬物と同時に使用されるとき、式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体；またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグ、およびPD-1あるいはPD-L1阻害剤に加えて、そのような薬物を含む医薬組成物が利用可能であるが、要求されるわけではない。これに応じて、本明細書で提供される医薬組成物は、式(I)の化合物に加えて1つ以上の他の有効成分または治療剤をさらに含有するものを含む。

10

【0346】

医薬組成物と投与経路

式(I)の化合物、PD-1あるいはPD-L1阻害剤、および薬学的に許容可能な賦形剤、アジュバント、担体、緩衝液、あるいは安定化剤を含む医薬組成物が本明細書で提供される。いくつかの実施形態において、式(I)の化合物およびPD-1あるいはPD-L1阻害剤は、同じ医薬組成物中に存在する。いくつかの実施形態において、式(I)の化合物およびPD-1あるいはPD-L1阻害剤は、異なる医薬組成物中に存在する。

20

【0347】

1つの実施形態において、医薬組成物は、経口投与用の剤形で提供され、これは、本明細書で提供される化合物、および1つ以上の薬学的に許容可能な賦形剤あるいは担体を含む。経口投与のために製剤化される本明細書で提供される医薬組成物は、錠剤、カプセル、粉末、あるいは液体形態であってもよい。いくつかの実施形態において、錠剤は固体担体あるいはアジュバントを含む。液体の医薬組成物は通常、水、石油、動物油あるいは植物油、鉱油、または合成石油などの液体担体を含む。生理食塩液、デキストロース、または他のサッカライド溶液、あるいはエチレングリコール、プロピレングリコール、またはポリエチレングリコールなどのグリコールが含まれることもある。いくつかの実施形態において、カプセル剤はゼラチンなどの固体担体を含む。

30

【0348】

別の実施形態において、医薬組成物は、非経口投与の剤形で提供され、これは、本明細書で提供される化合物、および1つ以上の薬学的に許容可能な賦形剤あるいは担体を含む。医薬組成物が静脈内、皮膚、あるいは皮下注射のために製剤化され得る場合、有効成分は、発熱物質を含まずに、適切なpH、等張性、および安定性を有する、非経口的に許容可能な水溶液の形態であってもよい。当業者は、例えば、塩化ナトリウム注入、リンガー液注入、あるいは乳酸加ゲル液注入などの等張のビヒクルを使用して、適切な溶液を十分に調製することができる。いくつかの実施形態において、防腐剤、安定化剤、緩衝液、抗酸化剤、および／または他の添加剤は、必要に応じて含まれる。

【0349】

さらに別の実施形態において、医薬組成物は、局所投与のための剤形で提供され、これは、本明細書で提供される化合物、および1つ以上の薬学的に許容可能な賦形剤あるいは担体を含む。

40

【0350】

医薬組成物は、遅延放出、持続放出、長期放出、徐放、パルス放出、制御放出、加速的放出、高速放出、標的放出、および、プログラム放出の剤形、ならびに胃貯留剤形を含む、調節放出剤形として製剤化され得る。これらの剤形は、当業者に知られている従来の方法と技術に従って調製可能である(Remington: The Science and Practice of Pharmacy, supra; Modified-Release Drug Delivery Technology, 2nd Edi

50

tion, Rathbone et al., Eds., Marcel Dekker, Inc.: New York, NY, 2008を参照)。

【0351】

本明細書で提供される医薬組成物は、単位用量剤形または複数回用量剤形で提供されてもよい。本明細書で使用されるように、単位用量剤形は、ヒトと動物の被験体への投与に適した、および、当該技術分野で知られているように個別に包装された、物理的に分離した単位を指す。それぞれの単位用量は、必要とされた医薬担体または賦形剤に伴って、所望の治療効果を生み出すのに十分なあらかじめ決められた量の有効成分を包含する。単位用量剤形の例は、アンプル、シリンジ、および個々にパッケージ化された錠剤とカプセル剤を含む。単位用量剤形は分割してまたはその倍数単位で投与されてもよい。複数回用量剤形は、分離した単位剤形で投与される単一の容器に入れられた複数の同一の単位剤形である。複数回用量剤形の例は、バイアル、錠剤あるいはカプセルの瓶、または数ポイントあるいは数ガロンの瓶を含む。

10

【0352】

本明細書で提供される医薬組成物は、1回、あるいは、間隔をおいて複数回投与可能である。正確な投与量と処置の期間は、処置を受けている患者の年齢、体重、および状態によって変動することもあり、試験プロトコルを用いて、または、インビボあるいはインビトロの試験、または診断上のデータからの推定によって経験的に決定され得ることを理解されたい。任意の特定の個体について、特定の投与レジメンは、製剤の投与を行うか監督する人の職業的な判断に従って、経時的に調節されなければならないことも理解されよう。

20

【0353】

特定の実施形態では、本明細書で提供される医薬組成物は、本明細書に定義されるような1つ以上の化学療法剤をさらに含む。

【0354】

A. 経口投与

経口投与のための本明細書で提供される医薬組成物は、経口投与のための固体、半固体、あるいは液体の剤形で提供され得る。本明細書で使用されるように、経口投与はバックル、舌側、および舌下の投与をさらに含む。適切な経口剤形は、限定されないが、錠剤、急速溶解剤、咀嚼錠剤、カプセル、丸剤、トローチ剤、ロゼンジ剤、パステル剤、カシェ剤、ベレット剤、薬用チューインガム、混合散剤、発泡性または非発泡性の粉末または果粒剤、経口ミスト、溶液、乳剤、懸濁液、ウェーファー、スプリンクル、エリキシル剤、およびシロップを含む。有効成分に加えて、医薬組成物は、限定されないが、結合剤、充填剤、希釈液、崩壊剤、湿潤剤、潤滑剤、滑剤、着色料、色素移動阻害剤、甘味剤、香料、乳化剤、懸濁剤および分散剤、防腐剤、溶媒、非水性の液体、有機酸、ならびに二酸化炭素源を含む、1つ以上の薬学的に許容可能な担体または賦形剤を含有することができる。

30

【0355】

結合剤または造粒機は、圧縮後に残りの錠剤を傷つけないようにするために錠剤に粘着性を与える。適切な結合剤または造粒機の例としては、限定されないが、トウモロコシデンプン、ジャガイモデンプン、およびあらかじめゼラチンで覆われたデンプン（例えば、STARCH 1500）のようなデンプン；ゼラチン；ショ糖、グルコース、デキストロース、糖蜜、および、ラクトースなどの砂糖、アラビアゴム、アルギン酸、アルギン酸塩、アイリッシュ・モスの抽出ぶつ、パンワールガム（Panwar gum）、ガティガム（ghattigum）、イサゴール殻（isabgol husk）の粘液、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン（PVP）、Veegum（登録商標）、カラマツのアラビノガラクトサン（larch arabogalactan）、トラガント粉末、および、グアーガムのような天然および合成のガム；エチルセルロース、酢酸セルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース（HE

40

50

C)、ヒドロキシプロピルセルロース (HPC)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC) などのセルロース; AVICEL-PH-101、AVICEL-PH-103、AVICEL-RC-581、AVICEL-PH-105 (FMC Corp., Marcus Hook, PA) などの微結晶性セルロース; および、その合剤。適切な充填剤としては、限定されないが、タルク、炭酸カルシウム、微結晶性セルロース、粉末セルロース、デキストレート (dextrans)、カオリン、マンニトール、ケイ酸、ソルビトール、デンプン、あらかじめゼラチンで覆われたデンプン、および、これらの混合物が挙げられる。医薬組成物中の結合剤あるいは充填剤の量は、製剤の型で変わり、当業者に容易に識別可能である。結合剤または充填剤は、本明細書で提供される医薬組成物において約 50 乃至約 99 重量%までに存在し得る。

10

【0356】

適切な希釈剤としては、限定されないが、リン酸二カルシウム、硫酸カルシウム、ラクトース、ソルビトール、ショ糖、イノシトール、セルロース、カオリン、マンニトール、塩化ナトリウム、乾燥したデンプン、および粉糖が挙げられる。マンニトール、ラクトース、ソルビトール、スクロース、およびイノシトールなどの特定の希釈剤は、口の中で噛み砕くのを許容するいくつかの圧縮錠剤に特性を与えることができる。そのような圧縮錠剤は、咀嚼錠剤として使用することができる。本明細書で提供される医薬組成物中の希釈剤の量は、製剤の型で変わり、当業者に容易に識別可能である。

【0357】

適切な崩壊剤は、限定されないが、寒天、ベントナイト; メチルセルロースおよびカルボキシメチルセルロースなどのセルロース、木製品; 天然のスポンジ; 陽イオン交換樹脂; アルギン酸; グアーガムおよび V e e g u m H V のようなゴム; 柑橘類の果肉; クロスカルメロースなどの架橋セルロース; クロスポビドンなどの架橋ポリマー; 架橋デンプン; 炭酸カルシウム; ナトリウム・デンプン・グリコレートなどの微結晶性セルロース; ポラクリリン (polacrilin) カリウム; トウモロコシデンプン、ジャガイモデンプン、タピオカデンプン、および、あらかじめゼラチンで覆われたデンプンのようなデンプン; 粘土; a l i g n s ; および、これらの混合物を含む。本明細書で提供される医薬組成物中の崩壊剤の量は、製剤の型で変わり、当業者に容易に識別可能である。本明細書で提供される医薬組成物中の崩壊剤の量は、製剤の型で変わり、当業者に容易に識別可能である。本明細書で提供される医薬組成物は、崩壊剤の約 0.5 乃至約 15 重量%まで、または約 1 乃至約 5 重量%までを含み得る。

20

30

【0358】

適切な滑剤は、限定されないが、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム; 鉱油; 軽油; グリセリン; ソルビトール; マンニトール; グリセロール b e h e n a t e およびポリエチレングリコール (PEG) のようなグリコール; ステアリン酸; ラウリル硫酸ナトリウム; タルク; 落花生油、綿実油、ひまわり油、ゴマ油、オリーブオイル、トウモロコシ油、およびダイズ植物油のような油; ステアリン酸亜鉛; オレイン酸エチル; エチル受賞者; 寒天; デンプン; 石松子; A E R O S I L R 200 (W. R. グレイス社、B a l t i m o r e, MD) および C A B - O - S I L R (ボストン、MA の C a b o t 社) のような、シリカまたはシリカゲル; および、これらの混合物を含む。本明細書で提供される医薬組成物は、潤滑剤の約 0.1 乃至約 5 重量%を含み得る。

40

【0359】

適切な滑剤は、限定されないが、コロイド状二酸化ケイ素、C A B - O - S I L R (マサチューセッツ州ボストンの C a b o t 社) およびアスベストを含まないタルクを含む。適切な着色料としては、限定されないが、承認された、保証された、水溶性の F D & C 色素、および、アルミナ水和物で懸濁された不溶性の F D & C 色素、および、レーキ顔料、ならびにこれらの混合物のいずれかが挙げられる。レーキ顔料は、重金属の水和酸化物への水溶性の色素の吸着による組み合わせであり、色素の不溶性の形態をもたらす。適切な香料としては、限定されないが、果物などの植物から抽出された天然香料、およびペパーミントやサリチル酸メチルなどの心地よい味覚をもたらす化合物の合成混合物が挙げられ

50

る。適切な甘味剤は、限定されないが、スクロース、ラクトース、マンニトール、シロップ、グリセリン、および、サッカリンやアスパルテムなどの人工甘味剤を含む。適切な乳化剤は、限定されないが、ゼラチン、アカシア、トラガカント、ベントナイト、および、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレアート（T W E E N（登録商標）20）、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレアート80（T W E E N（登録商標）80）、ならびにトリエタノールアミンオレアートなどの界面活性剤を含む。適切な懸濁剤と分散剤は、限定されないが、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ペクチン、トラガカント、V e e g u m、アカシア、カルボメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびポリビニルピロリドンを含む。適切な防腐剤は、限定されないが、グリセリン、メチルとプロピルパラベン、安息香酸、安息香酸ナトリウム、およびアルコールを含む。適切な湿潤剤は、限定されないが、モノステアリン酸プロピレングリコール、ソルビタンモノオレエート、モノラウリン酸ジエチレングリコール、およびポリオキシエチレンラウリルエーテルを含む。適切な溶媒は、限定されないが、グリセリン、ソルビトール、エチルアルコール、およびシロップを含む。エマルジョン中で利用される適切な非水性の液体は、限定されないが、鉱油と綿実油を含む。適切な有機酸は、限定されないが、クエン酸と酒石酸を含む。適切な二酸化炭素源は、限定されないが、炭酸水素ナトリウムと炭酸ナトリウムを含む。

【0360】

多くの担体と賦形剤が同じ製剤内でも複数の機能を果たし得ることを理解しなければならない。

【0361】

本明細書で提供される経口投与のための医薬組成物は、圧縮錠剤、湿製錠剤、咀嚼可能なロゼンジ、速溶錠剤、多重圧縮錠剤、または、腸溶コーティング錠剤、糖衣錠剤、あるいはフィルムコーティング錠剤として提供可能である。腸溶性錠剤は、胃酸の作用に耐えるが、腸で溶けるか崩れて、胃の酸性環境から有効成分を保護する物質でコーティングされた圧縮錠剤である。腸溶コーティングは、限定されないが、脂肪酸、脂肪、サリチル酸フェニル、ろう、セラック、アンモニア化セラック、および酢酸フタル酸セルロースを含む。糖衣錠は、糖衣によって囲まれた圧縮錠剤であり、それは、不愉快な味または臭いを隠す際に、および酸化から錠剤を保護する際に有益であり得る。フィルムコーティング錠剤は、水溶性の物質の薄い層またはフィルムで覆われた圧縮錠剤である。フィルム・コーティングは限定されないが、ヒドロキシエチルセルロース、ナトリウム・カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール4000および酢酸フタル酸セルロースを含んでいる。フィルム・コーティングは糖衣と同じ一般的な特色を与える。多重圧縮錠剤は、階層状の錠剤、および、プレスコーティングされた錠剤あるいはドライコーティングされた錠剤を含む、1つを超える圧縮サイクルによって作られた圧縮錠剤である。

【0362】

錠剤剤形は、粉末の形態、結晶の形態、または粒状の形態の有効成分から、単独で、あるいは、結合剤、崩壊剤、制御放出ポリマー、潤滑剤、希釈剤、および／または着色剤を含む、本明細書に記載される1つ以上の担体または賦形剤と組み合わせて、調製可能である。香料と甘味剤は、咀嚼錠剤と咀嚼可能なロゼンジの形成に特に役立つ。

【0363】

本明細書で提供される経口投与のための医薬組成物は、ソフトカプセルまたはハードカプセルとして提供可能であり、それは、ゼラチン、メチルセルロース、デンプン、またはアルギン酸カルシウムから作ることができる。乾燥充填カプセル（D F C）としても知られているハードカプセルは、一方がもう一方の上でスライドする2つの部分からなり、有効成分を完全に囲んでいる。ソフトカプセル（S E C）はゼラチンシェルなどの柔らかくて球状のシェルであり、これは、グリセリン、ソルビトール、あるいは同様のポリオールの追加によって可塑化される。柔らかいゼラチンシェルは、微生物の増殖を防ぐため防腐剤を含み得る。適切な防腐剤は、メチルパラベンとプロピルパラベン、およびソルビン酸を含む、本明細書に記載されるようなものである。本明細書で提供される液体、半固体、

および固体の剤形は、カプセルの中に閉じ込められもよい。適切な液体および半固体の剤形は、炭酸プロピレン、植物油、またはトリグリセリド中に溶液および懸濁液を含む。そのような溶液を含有するカプセル剤は、米国特許第4,328,245号；第4,409,239号；および、第4,410,545号に記載されるように調製可能である。カプセルは、有効成分の溶解を変更あるいは維持するために、当業者に知られているようにコーティングされてもよい。

【0364】

他の実施形態において、本明細書で提供される経口投与のための医薬組成物は、乳剤、溶液、懸濁液、エリキシル剤、およびシロップ剤を含む、液体および半固体の剤形で提供可能である。エマルジョンは二相系であり、そこでは、1つの液体が、水中油型または油中水型であり得る別の液体全体に小さな小球の形態で分散する。エマルジョンは、薬学的に許容可能な非水性の流体あるいは溶媒、乳化剤、および防腐剤を含み得る。懸濁液は、薬学的に許容可能な懸濁剤および防腐剤を含み得る。アルコール性水溶液は、低級アルキルアルデヒド（例えば、アセトアルデヒドジエチルアセタール）のジ（低級アルキル）アセタールなどの、薬学的に許容可能なアセタール；および、プロピレングリコールやエタノールなどの1つ以上のヒドロキシル基を有する水混和性の溶媒を含む。エリキシル剤は、透明で甘い水アルコール性の溶液である。シロップ剤は、糖（例えば、スクロース）の濃縮水溶液であり、防腐剤も含み得る。液体剤形に関して、例えば、ポリエチレングリコール中の溶液は、投与のため都合良く測定されるのに十分な量の薬学的に許容可能な液体担体（例えば、水）で希釈され得る。

【0365】

他の有用な液体および半固体の剤形としては、限定されないが、本明細書で提供される有効成分、および、1,2-ジメトキシメタン、ダイグライム、トリグライム、テトラグライム、ポリエチレングリコール-350-ジメチルエーテル、ポリエチレングリコール-550-ジメチルエーテル、ポリエチレングリコール-750-ジメチルエーテルを含む、ジアルキル化したモノーまたはポリーアルキレングリコールを含有するものが挙げられ、ここで、350、550、および750は、ポリエチレングリコールのおよその平均分子量を指す。これらの製剤は、ブチルヒドロキシトルエン（BHT）、ブチル化ヒドロキシアニソール（BHA）、プロピルガレート、ビタミンE、ヒドロキノン、ヒドロシクマリン、エタノールアミン、レシチン、ケファリン、アスコルビン酸、リンゴ酸、ソルビトール、リン酸、亜硫酸水素塩、ピロ亜硫酸ナトリウム、チオジプロピオン酸とそのエステル、およびジチオカルバマートなどの1つ以上の抗酸化剤をさらに含み得る。

【0366】

経口投与のための本明細書で提供される医薬組成物は、リボソーム、ミセル、微粒子、またはナノシステムの形態で提供可能である。ミセル剤形は、米国特許第6,350,458号に記載されるように調製可能である。

【0367】

本明細書で提供される経口投与のための医薬組成物は、液体の剤形へと再構成される、非発泡性あるいは発泡性の果粒剤および粉末として提供可能である。非発泡性の顆粒剤または粉末に使用される薬学的に許容可能な担体および賦形剤は、希釈剤、甘味剤、および湿潤剤を含み得る。非発泡性の顆粒剤または粉末に使用される薬学的に許容可能な担体および賦形剤は、有機酸、および二酸化炭素源を含み得る。

【0368】

着色料と香料は上記の剤形のすべてで使用可能である。

【0369】

本明細書で提供される経口投与のための医薬組成物は、遅延放出、徐放、パルス放出、制御放出、標的放出、および、プログラム放出の剤形を含む、即時あるいは調節放出の剤形として製剤化可能である。

【0370】

B. 非経口投与

10

20

30

40

50

本明細書で提供される医薬組成物は、局所投与あるいは全身投与のために、注射、注入、あるいは移植によって非経口的に投与可能である。本明細書に使用されているように、非経口投与とは、静脈内、動脈内、腹腔内、鞘内、脳室内、尿道内、胸骨内、頭蓋内、筋肉内、滑液内、膀胱内、および皮下の投与を含む。

【0371】

本明細書で提供される非経口投与のための医薬組成物は、溶液、懸濁液、エマルジョン、ミセル、リポソーム、ミクロスフェア、ナノシステム、および注射前の液体の溶液または懸濁液に適した固体剤形を含む、非経口投与に適した任意の剤形で製剤化可能である。そのような剤形は、製薬科学の当業者に知られている従来の方法に従って調製可能である（上記の Remington: The Science and Practice of Pharmacy を参照）。

10

【0372】

非経口投与を意図した医薬組成物は、1つ以上の薬学的に許容可能な担体および賦形剤を含み得、これは、限定されないが、水性ビヒクル、水混和性ビヒクル、非水性ビヒクル、微生物の増殖に対する抗菌剤または防腐剤、安定化剤、溶解促進剤、等張化剤、緩衝剤、抗酸化剤、局所麻酔剤、懸濁剤と分散剤、湿潤剤あるいは乳化剤、錯化剤、金属イオン封鎖剤またはキレート剤、凍結保護物質、溶解保護剤、増粘剤、pH調整剤、および不活性ガスを含む。

【0373】

適切な水性ビヒクルとしては、限定されないが、水、食塩水、生理食塩水あるいはリン酸緩衝生理食塩水（PBS）、塩化ナトリウム注射液、リンゲル注射液、等張性デキストロース注射液、滅菌水注射液、デキストロースおよび乳酸リンゲル注射液が挙げられる。非水性のビヒクルは、限定されないが、野菜起源の固定油、ヒマシ油、トウモロコシ油、綿実油、オリーブオイル、落花生油、ペパーミント油、ベニバナ油、胡麻油、ダイズ油、硬化植物油、硬化ダイズ油、およびココナッツオイルの中鎖トリグリセリド、ならびにパーム核油を含む。適切な水混和性のビヒクルは、限定されないが、エタノール、1,3-ブタンジオール、液体のポリエチレングリコール（例えば、ポリエチレングリコール300およびポリエチレングリコール400）、プロピレングリコール、グリセリン、N-メチル1-2-ピロリドン、N,N-ジメチルアセトアミド、およびジメチルスルホキシドを含む。

20

30

【0374】

適切な抗菌剤または防腐剤としては、限定されないが、フェノール、クレゾール、水銀、ベンジルアルコール、クロロブタノール、メチルおよびp-ヒドロキシ安息香酸プロピル、チメロサル、塩化ベンザルコニウム（例えば、塩化ベンゼトニウム）、メチルーおよびプロピルーパラベン、ならびにソルビン酸が挙げられる。適切な等張化剤は、限定されないが、塩化ナトリウム、グリセリン、およびデキストロースを含む。適切な緩衝剤は、限定されないが、リン酸塩とクエン酸塩を含む。適切な抗酸化剤は、亜硫酸水素塩とメタ重亜硫酸ナトリウムを含む、本明細書に記載されるようなものである。適切な局所麻酔薬は、限定されないが、塩酸プロカインを含む。適切な懸濁剤と分散剤は、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびポリビニルピロリドンを含む、本明細書に記載されるようなものである。適切な乳化剤は、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレアート、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレアート80、およびトリエタノールアミンオレアートを含む、本明細書に記載されるものである。適切な金属イオン封鎖剤またはキレート剤としては、限定されないが、EDTAが挙げられる。適切なpH調整剤としては、限定されないが、水酸化ナトリウム、塩酸、クエン酸、および乳酸が挙げられる。適切な錯化剤としては、限定されないが、 α -シクロデキストリン、 β -シクロデキストリン、ヒドロキシプロピルー β -シクロデキストリン、スルホブチルエーテル β -シクロデキストリン、およびスルホブチルエーテル7- β -シクロデキストリン（CAPTISOLR、CyDex、Lenexa、KS）を含むシクロデキストリンが挙げられる。

40

50

【0375】

本明細書で提供される医薬組成物が複数投与量の投与のために製剤化される場合、複数回投与のための非経口製剤は、静菌的あるいは静真菌的な濃度の抗菌薬を含有していなければならない。当該技術内で周知かつ実行されているように、非経口製剤はすべて無菌でなければならない。

【0376】

1つの実施形態では、非経口適用のための医薬組成物は、使用する準備ができていない無菌液として提供される。別の実施形態では、医薬組成物は、使用前にビヒクルで再構成されるための、凍結乾燥された粉末および皮下錠剤を含む無菌の乾燥した可溶性の生成物として提供される。さらに別の実施形態では、医薬組成物は、使用する準備ができていない無菌の懸濁液として提供される。さらに別の実施形態では、医薬組成物は、使用前にビヒクルで再構成されるために、無菌の乾燥した不溶性の生成物として提供される。さらに別の実施形態では、医薬組成物は、使用する準備ができていない無菌のエマルジョンとして提供される。

10

【0377】

本明細書で提供される非経口投与のための医薬組成物は、遅延放出、徐放、パルス放出、制御放出、標的放出、および、プログラム放出の剤形を含む、即時あるいは調節放出の剤形として製剤化可能である。

【0378】

本明細書で提供される非経口適用のための医薬組成物は、移植されたデポー剤としての投与のための懸濁液、固体、半固体、あるいはチキソトロピー液体として製剤化可能である。1つの実施形態では、本明細書で提供される医薬組成物は、体液中では不溶性であるが医薬組成物中の有効成分を分散させる外部のポリマー膜によって囲まれた固体の内部マトリックス中で分散する。

20

【0379】

適切な内部マトリックスは、限定されないが、ポリメチルメタクリレート、ポリブチルメタクリレート、可塑化あるいは非可塑化ポリ塩化ビニル、可塑化されたナイロン、可塑化されたポリエチレンテレフタレート、天然ゴム、ポリイソブレン、ポリイソブチレン、ポリブタジエン、ポリエチレン、エチレン酢酸ビニル共重合体、シリコーンゴム、ポリジメチルシロキサン、シリコーンカーボネート共重合体、アクリル酸とメタクリル酸のエステルのヒドロゲルなどの親水性ポリマー、コラーゲン、架橋されたポリビニルアルコール、および架橋された部分的に加水分解されたポリ酢酸ビニルを含む。

30

【0380】

適切な外部のポリマー膜は、限定されないが、ポリエチレン、ポリプロピレン、エチレン／プロピレン共重合体、エチレン／アクリル酸エチル共重合体、エチレン／酢酸ビニル共重合体、シリコーンゴム、ポリジメチルシロキサン、ネオプレンゴム、塩素化ポリエチレン、ポリ塩化ビニル、酢酸ビニル、塩化ビニリデン、エチレン、およびプロピレンを有する塩化ビニル共重合体、アイオノマーポリエチレンテレフタレート、ブチルゴムエピクロロヒドリンゴム、エチレン／ビニルアルコール共重合体、エチレン／酢酸ビニル／ビニルアルコール三元共重合体、およびエチレン／ビニルオキシエタノール共重合体を含む。

40

【0381】

C. 局所投与

本明細書で提供される医薬組成物は、皮膚、開口部、あるいは粘膜に局所的に投与可能である。局所投与は、本明細書で使用されるように、（皮内）皮膚、結膜、角膜内、眼内、眼、耳、経皮、鼻、膣、尿道、呼吸器系、および直腸への投与を含む。

【0382】

本明細書で提供される医薬組成物は、エマルジョン、溶液、懸濁液、クリーム剤、ゲル、ヒドロゲル、軟膏、散布粉剤、手当用品、エリキシル剤、ローション剤、懸濁液、チンキ剤、ペースト剤、フォーム、フィルム、エアロゾル、灌注剤、噴霧剤、坐薬、包帯、および皮膚のパッチを含む、局所あるいは全身効果のための局所投与に適したあらゆる任意

50

の剤形で製剤化可能である。本明細書で提供される医薬組成物の局所的な製剤は、そのリポソーム、ミセル、マイクロスフェア、ナノシステム、および混合物をさらに含むことができる。

【0383】

本明細書で提供される局所製剤での使用に適した薬学的に許容可能な担体および賦形剤は、限定されないが、水性ビヒクル、水混和性ビヒクル、非水性ビヒクル、微生物の増殖に対する抗菌剤または防腐剤、安定化剤、溶解促進剤、等張化剤、緩衝剤、抗酸化剤、局所麻酔剤、懸濁剤と分散剤、湿潤剤あるいは乳化剤、錯化剤、金属イオン封鎖剤またはキレート剤、浸透促進剤、凍結保護物質、溶解保護剤、増粘剤、および不活性ガスを含む。

【0384】

医薬組成物は、エレクトロポレーション、イオン浸透療法、音波泳動法、ソノフォレーシス、または、POWDERJECT（商標）（Chiron Corp., Emeryville, CA）およびBIOJECT（商標）（Bioject Medical Technologies Inc., Tualatin, OR）などのマイクロニードルあるいは針のない注射によって局所的に投与可能である。

【0385】

本明細書で提供される医薬組成物は、軟膏、クリーム剤、およびゲルの形態で提供可能である。適切な軟膏ビヒクルは、ラード、安息香豚脂、オリーブオイル、綿実油、および他の油、白色ワセリンを含む油性のビヒクルあるいは炭化水素ビヒクル；親水性ワセリン、硫酸ヒドロキシステアリン、および無水ラノリンなどの乳化可能なビヒクルあるいは吸収ビヒクル；親水性の軟膏などの水を除去可能なビヒクル；分子量の変動するポリエチレングリコールを含む水溶性の軟膏ビヒクル；セチルアルコール、モノステアリン酸グリセリン、ラノリン、およびステアリン酸を含む、油中水型（W/O）エマルジョンあるいは水中油型（O/W）エマルジョンのいずれかのエマルジョンビヒクルを含む（上記の Remington: The Science and Practice of Pharmacyを参照）。これらのビヒクルは皮膚軟化剤であるが、通常、抗酸化剤と防腐剤の添加を必要とする。

【0386】

適切なクリーム基材は水中油型あるいは油中水型であり得る。適切なクリームビヒクルは水洗い可能であり、油相、乳化剤、および水相を含む。油相は「内」相とも呼ばれ、これは、ペトロラタム、および、セチルあるいはステアリルアルコールなどの脂肪族アルコールで一般的に構成される。水相は通常、量で油相を超えるが、必ずしも超えるというわけではなく、一般的に湿潤剤を含む。いくつかの実施形態において、クリーム製剤中の乳化剤は、非イオン性、陰イオン性、陽イオン性、または両性界面活性剤である。

【0387】

ゲル剤は半固体の懸濁型システムである。単相のゲルは、液体担体全体にわたって実質的に均一に分布した有機的な高分子を含有している。適切なゲル化剤は、限定されないが、カルボマー、カルボキシポリアルキレン、およびCARBOPOL（登録商標）などの架橋アクリル酸ポリマー；ポリエチレンオキシド、ポリオキシエチレンーポリオキシプロピレン共重合体、およびポリビニルアルコールなどの親水性ポリマー；ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびメチルセルロースなどのセルロースポリマー；トラガントおよびキサンタンガムなどのガム；アルギン酸ナトリウム；および、ゼラチンを含む。均一のゲルを調製するために、アルコールまたはグリセリンなどの分散剤を添加可能であり、ゲル化剤を粉碎、機械的混合、および／または攪拌によって分散させることができる。

【0388】

本明細書で提供される医薬組成物は、坐薬、ペッサリー、ブジー剤、パップ剤あるいはパップ、ペースト、粉末、手当用品、クリーム剤、硬膏剤、避妊薬、軟膏、溶液、エマルジョン、懸濁液、タンポン、ゲル、フォーム、噴霧剤、あるいは浣腸剤の形態で、直腸に

10

20

30

40

50

、尿道に、経腔的に、あるいは腔周囲に投与可能である。これらの剤形は、上記の Remington: The Science and Practice of Pharmacy に記載されるような従来のプロセスを使用して製造可能である。

【0389】

直腸、尿道、および、腔の座薬は、身体開口部へ挿入される固体本体であり、これは、常温では固体であるが、体温では溶けるか柔らかくなって、開口部の内部に有効成分を放出する。直腸と腔の座薬で利用される薬学的に許容可能な担体は、本明細書で提供される医薬組成物を用いて製剤化されると体温に近い融点をもたらす、硬化剤などの塩基あるいはビヒクル；および、亜硫酸水素塩とメタ重亜硫酸ナトリウムを含む、本明細書に記載されるような抗酸化剤を含む。適切なビヒクルとしては、限定されないが、ココアバター（カカオ脂）、グリセリン-ゼラチン、カーボワックス（ポリオキシエチレングリコール）、鯨ろう、パラフィン、白蠟と黄蠟、脂肪酸のモノグリセリド、ジグリセリド、およびトリグリセリドの適切な混合物、ポリビニルアルコール、メタクリル酸ヒドロキシエチル、およびポリアクリル酸などのヒドロゲルが挙げられる。様々なビヒクルの組み合わせも使用することができる。直腸と腔の坐剤は圧縮または成型により調製され得る。直腸と腔の坐剤の典型的な重量は約2～約3gである。

【0390】

本明細書で提供される医薬組成物は、溶液、懸濁液、軟膏、エマルジョン、ゲル形成溶液、溶液のための粉末、ゲル、眼の挿入物、および移植片の形態で経眼投与可能である。

【0391】

本明細書で提供される医薬組成物は、鼻腔内に、あるいは、気道への吸入によって投与可能である。医薬組成物は、加圧容器、ポンプ、噴霧剤、アトマイザー、例えば、単独で、あるいは、1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタンあるいは1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘプタフルオロプロパンなどの適切な噴射剤と組み合わせて、微細なミストあるいは噴霧を生成するために電気流体力学を使用するアトマイザーを用いる送達のためのエアロゾルまたは溶液の形態で提供可能である。医薬組成物は、単独で、あるいはラクトースまたはリン脂質などの不活性な担体と組み合わせて、吸入される乾燥粉末、および点鼻液として提供可能である。鼻腔内での使用に関して、粉末は、キトサンあるいはシクロデキストリンを含む生体付着性薬剤を含み得る。

【0392】

加圧容器、ポンプ、噴霧剤、アトマイザー、あるいは噴霧器で使用される溶液あるいは懸濁液は、本明細書で提供される有効成分、溶媒としての噴射剤；および／または、ソルビタントリオレエート、オレイン酸、あるいはオリゴ乳酸などの界面活性剤の放出を分散、可溶化、あるいは延長するために、エタノール、水性エタノール、あるいは適切な代替的な薬剤を含有するように製剤化可能である。

【0393】

本明細書で提供される医薬組成物は、約50マイクロメートル以下あるいは約10マイクロメートル以下などの吸入による送達に適したサイズまで微粉化可能である。そのようなサイズの粒子は、スパイラルジェットミル、流動層ジェットミル、ナノ粒子を形成するための超臨界流体処理、高圧均質化、あるいはスプレー乾燥などの当業者に知られている粉砕方法を使用して調製可能である。

【0394】

吸入器または注入器で使用されるカプセル、プリスター、およびカートリッジは、本明細書で提供される医薬組成物の粉末混合物；ラクトースまたはでんぷんなどの適切な粉末基材；および、1-ロイシン、マンニトール、あるいはステアリン酸マグネシウムなどのパフォーマンス改質剤を含有するように製剤化可能である。ラクトースは無水であるか、あるいは一水化物の形態であり得る。他の適切な賦形剤あるいは担体は、限定されないが、デキストラン、グルコース、マルトース、ソルビトール、キシリトール、フルクトース、スクロース、およびトレハロースを含む。本明細書で提供される吸入投与／鼻腔内投与のための医薬組成物は、メントールとレボメントールなどの適切な風味；および／または

、サッカリンやサッカリンナトリウムなどの甘味剤をさらに含むことができる。

【0395】

本明細書で提供される局所投与のための医薬組成物は、遅延放出、徐放、パルス放出、制御放出、標的放出、および、プログラム放出を含む、即時放出あるいは調節放出の剤形として製剤化可能である。

【0396】

D. 調節放出

本明細書で提供される医薬組成物は、調節放出剤形として製剤化可能である。本明細書で使用されているように、用語「調節放出」とは、同じ経路によって投与されるとき、有効成分の放出の速度または場所が即時剤形のそれとは異なる剤形を指す。調節放出としては、限定されないが、遅延放出、持続放出、長期放出、徐放、パルス放出、制御放出、促進放出、および即時放出、標的放出、プログラム放出、ならびに、胃貯留剤形が挙げられる。調節放出剤形中の医薬組成物は、限定されないが、マトリックス制御放出デバイス、浸透圧制御放出デバイス、多重微粒子放出デバイス、イオン交換樹脂、腸溶コーティング、多層コーティング、マイクロスフェア、リボソーム、およびその組み合わせを含む、当業者に知られている様々な調節放出デバイスおよび方法を使用して、調製可能である。有効成分の放出速度はさらに、有効成分の粒子径と多型を変えることによって調節可能である。

【0397】

調節放出の例としては、限定されないが、米国特許第3,845,770号；第3,916,899号；第3,536,809号；第3,598,123号；第4,008,719号；第5,674,533号；第5,059,595号；第5,591,767号；第5,120,548号；第5,073,543号；第5,639,476号；第5,354,556号；第5,639,480号；第5,733,566号；第5,739,108号；第5,891,474号；第5,922,356号；第5,972,891号；第5,980,945号；第5,993,855号；第6,045,830号；第6,087,324号；第6,113,943号；第6,197,350号；第6,248,363号；第6,264,970号；第6,267,981号；第6,376,461号；第6,419,961号；第6,589,548号；第6,613,358号；および、第6,699,500号を参照。

【0398】

1. マトリックス制御放出デバイス

本明細書で提供される医薬組成物は、当業者に知られているマトリックス制御放出デバイスを用いて作製可能である (Takada et al. in "Encyclopedia of Controlled Drug Delivery," Vol. 2, Mathiowitz Ed., Wiley, 1999を参照)。

【0399】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される調節放出剤形の医薬組成物は、限定されないが、合成ポリマー、および、天然に存在するポリマーとその誘導体、例えば、多糖類およびタンパク質を含む、水膨潤性、浸食性、あるいは可溶性のポリマーである、浸食性マトリックスデバイスを用いて製剤化される。

【0400】

侵食可能なマトリックスを形成するのに役立つ材料としては、限定されないが、キチン、キトサン、デキストラン、およびプルラン；ゴム寒天、アラビアゴム、カラヤガム、ローカストビーンガム、トラガカントゴム、カラギーナン、ガディガム、グアーガム、キサンタンガム、およびスクレログルカン；デキストリンとマルトデキストリンなどのでんぷん；ペクチンなどの親水コロイド；レシチンなどのリン脂質；アルギン酸塩；アルギン酸プロピレングリコールエステル；ゼラチン；コラーゲン；エチルセルロース (EC)、メチルエチルセルロース (MEC)、カルボキシメチルセルロース (CMC)、CMEC、ヒドロキシエチルセルロース (HEC)、ヒドロキシプロピルセルロース (HPC)、酢

酸セルロース（CA）、プロピオン酸セルロース（CP）、酪酸セルロース（CB）、酢酸酪酸セルロース（CAB）、CAP、CAT、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、HPMCP、HPMCAS、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートトリメリテート（HPMCAT）、およびエチルヒドロキシエチルセルロース（EHEC）などのセルロース化合物；ポリビニルピロリドン；ポリビニルアルコール；ポリ酢酸ビニル；グリセロール脂肪酸エステル；ポリアクリルアミド；ポリアクリル酸；エタクリル酸あるいはメタクリル酸のコポリマー（EUDRAGIT（登録商標）、Roehm America, Inc., Piscataway, NJ）；ポリ（2-ヒドロキシエチルメタクリレート）、ポリラクチド；L-グルタミン酸およびエチル-L-グルタミン酸塩のコポリマー；分解性の乳酸グリコール酸コポリマー；ポリ-D-（-）-3-ヒドロキシ酪酸；ならびに、他のアクリル酸誘導体、例えば、メタクリル酸ブチル、メタクリル酸メチル、メタクリル酸エチル、アクリル酸エチル、（2-ジメチルアミノエチル）メタクリレート、および、（トリメチルアミノエチル）メタクリレートクロリドのホモポリマーとコポリマーが挙げられる。

【0401】

特定の実施形態では、本明細書で提供される医薬組成物は、非侵食可能なマトリックスデバイスで製剤化される。有効成分は、不活性マトリックス中に溶解または分散し、いったん投与されると、主に不活性マトリックス全体での分散によって放出される。非侵食可能なマトリックスデバイスとして使用するのに適している材料としては、限定されないが、不溶性のプラスチック、例えば、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリイソブレン、ポリイソブチレン、ポリブタジエン、ポリメタクリル酸メチル、ポリメタクリル酸ブチル、塩素化ポリエチレン、ポリ塩化ビニル、アクリル酸メチル-メタクリル酸メチル共重合体、エチレン-酢酸ビニル共重合体、エチレン/プロピレン共重合体、エチレン/アクリル酸エチル共重合体、酢酸ビニルを備えた塩化ビニル共重合体、塩化ビニリデン、エチレン、およびプロピレン、イオノマーポリエチレンテレフタレート、ブチルゴム、エピクロロヒドリンゴム、エチレン/ビニルアルコール共重合体、エチレン/酢酸ビニル/ビニルアルコール三元共重合体、エチレン/ビニルオキシエタノール共重合体、ポリ塩化ビニル、可塑化されたナイロン、可塑化されたポリエチレンテレフタレート、天然ゴム、シリコンゴム、ポリジメチルシロキサン、およびシリコンカーボネート共重合体；親水性重合体、例えば、エチルセルロース、酢酸セルロース、クロスボリドン、および架橋結合した部分的に加水分解された酢酸ビニル；ならびに、カルナウバ蠟、微小蠟、およびトリグリセリドのような脂肪族化合物が挙げられる。

【0402】

マトリックス制御放出系において、例えば、採用されるポリマー型、ポリマー粘度、ポリマーおよび/または有効成分の粒径、有効成分対ポリマーの比率、および組成物中の他の賦形剤または担体によって、所望の放出動態を制御することができる。

【0403】

本明細書で提供される調節放出剤形の医薬組成物は、直接圧縮、乾式または湿式造粒、その後の圧縮、および、溶融造粒、その後の圧縮を含む、当業者に知られている方法により調製可能である。

【0404】

2. 浸透圧制御放出デバイス

本明細書で提供される調節放出剤形の医薬組成物は、限定されないが、1チャンバースystem、2チャンバースystem、非対称膜技術（AMT）、および押し出しコアシステム（ECS）を含む、浸透圧制御放出デバイスを使用して作製可能である。一般に、そのようなデバイスには少なくとも2つの構成要素：（a）有効成分を含有するコア；および、（b）コアをカプセルに入れる少なくとも1つの送達ポートを備えた半透膜を含む。半透膜は、送達ポートを介する押し出しにより薬物放出を引き起こすために、使用される水性環境からコアまで水の流入を制御する。

【0405】

有効成分に加えて、浸透圧デバイスのコアは、使用環境からデバイスのコアまでの水の輸送に対する推進力を生み出す随意に浸透圧剤を含む。1つのクラスの浸透圧剤は水膨潤性の親水性ポリマーであり、これは「オスモポリマー (osmopolymers)」や「ヒドロゲル」とも呼ばれる。浸透圧剤として適切な水膨潤性の親水性ポリマーとしては、限定されないが、親水性ビニルおよびアクリルポリマー、多糖類、例えば、アルギン酸カルシウム、ポリエチレンオキシド (PEO)、ポリエチレングリコール (PEG)、ポリプロピレングリコール (PPG)、ポリ (2-ヒドロキシエチルメタクリレート)、ポリ (アクリル) 酸、ポリ (メタクリル酸) 酸、ポリビニルピロリドン (PVP)、架橋 PVP、およびポリビニルアルコール (PVA)、PVA/PVP 共重合体、メタクリル酸メチルと酢酸ビニルなどの疎水性モノマーを備えた PVA/PVP 共重合体、大きな PEO ブロックを包含する親水性のポリウレタン、クロスカルメロースナトリウム、カラギーナン、ヒドロキシエチルセルロース (HEC)、ヒドロキシプロピルセルロース (HPC)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC)、カルボキシメチルセルロース (CMC)、およびカルボキシエチルセルロース (CEC)、アルギン酸ナトリウム、ポリカルボフィル、ゼラチン、キサンタンガム、およびデンプングリコール酸ナトリウムが挙げられる。

10

【0406】

他のクラスの浸透圧剤はオスモゲンであり、これは、周囲のコーティングのバリアを超えて浸透圧勾配に影響を与えるために水を吸収することができる。適切なオスモゲンは、限定されないが、硫酸マグネシウム、塩化マグネシウム、塩化カルシウム、塩化ナトリウム、塩化リチウム、硫酸カリウム、カリウム・リン酸塩、炭酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、リチウム硫酸塩、塩化カリウムおよび硫酸ナトリウムのような無機塩類；デキストロース、フルクトース、グルコース、イノシトール、ラクトース、麦芽糖、マンニトール、ラフィノース、ソルビトール、ショ糖、トレハロース、およびキシリトールなどの砂糖；アスコルビン酸、安息香酸、フマル酸、クエン酸、マレイン酸、セバシン酸、ソルビン酸、アジピン酸、エデト酸、グルタミン酸、p-トルエンスルホン酸、コハク酸、および酒石酸などの有機酸；尿素；および、これらの混合物を含む。

20

【0407】

異なる溶出速度の浸透圧剤は、有効成分が、どれくらい早く剤形から最初に送達されるかに影響を及ぼすために採用され得る。例えば、MANN OGEM (商標) (SPI Pharma, Lewis, DE) などの非晶質糖を使用して、所望の治療効果を迅速に与えるために最初の数時間、高速送達を提供し、長期間にわたって所望のレベルの治療効果あるいは予防効果を維持するために残りの量の段階的かつ継続的な放出をもたらすことができる。この場合、有効成分は、代謝および排泄された有効成分の量を交換するような速度で放出される。

30

【0408】

コアは剤形の性能を高めるために、または、安定性あるいは処理を促進するために、本明細書に記載されるような多種多様な他の賦形剤および担体を含むことができる。

【0409】

半透過性膜の形成に有用な材料は、水透過性であり、かつ、生理学的に関連する pH で水不溶性を有するか、または架橋などの化学変化によって水不溶性となる、様々なグレードのアクリル、ビニル、エーテル、ポリアミド、ポリエステル、およびセルロース誘導体を含む。コーティングを形成するのに役立つ適切な重合体の例としては、可塑化し、非可塑化し、および、強化した、酢酸セルロース (CA)、二酢酸セルロース、三酢酸セルロース、CA プロピオン酸塩、ニトロセルロース、酢酸酪酸セルロース (CAB)、CA カルバミン酸エチル、CAP、CA カルバミン酸メチル、CA コハク酸塩、トリメリト酸酢酸セルロース (CAT)、CA ジメチルアミノアセテート、CA 炭酸エチル、CA クロロ酢酸、CA シュウ酸エチル、CA スルホン酸メチル、CA スルホン酸ブチル、CA p-トルエンスルホン酸塩、酢酸寒天、アミローストリアセテート、ベータグルカンアセテート、ベータグルカントリアセテート、アセトアルデヒドジメチルアセテート、ローカスト

40

50

ビーンガムのトリアセテート、ヒドロキシル化エチレン酢酸ビニル酢酸ビニル、E C、P E G、P P G、P E G / P P G 共重合体、P V P、H E C、H P C、C M C、C M E C、H P M C、H P M C P、H P M C A S、H P M C A T、ポリ（アクリル）酸およびエステル、ならびにポリ（メタクリル）酸およびエステルおよび共重合体、デンプン、デキストラン、デキストリン、キトサン、コラーゲン、ゼラチン、ポリアルケン、ポリエーテル、ポリスルホン、ポリエーテルスルホン、ポリスチレン、ポリビニルハロゲン化物、ポリビニルエステルおよびエーテル、天然ワックス、および合成ワックスが挙げられる。

【0410】

半透過性膜は疎水性の微孔性膜であってもよく、米国特許第5,798,119号で開示されるように、細孔はガスで十分に満たされ、水性の媒体で濡れてはいないが、水蒸気に対して浸透性を有する。こうした疎水性であるが水蒸気透過性の膜は、典型的には、疎水性ポリマー、例えば、ポリアルケン、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリテトラフルオロエチレン、ポリアクリル酸誘導体、ポリエーテル、ポリスルホン、ポリエーテルスルホン、ポリスチレン、ポリビニルハロゲン化物、ポリフッ化ビニリデン、ポリビニルエステルおよびエーテル、天然ワックス、および合成ワックスからなる。

10

【0411】

半透過性膜の送達ポートは、機械的またはレーザードリルにより、コーティング後に形成可能である。送達ポートは、水溶性材料のプラグの浸食によって、あるいは、コアのくぼみにわたる膜の薄膜部分の破裂によって、インサイツでも形成可能である。加えて、米国特許第5,612,059号と第5,698,220号に開示された型の非対称膜コーティングの場合のように、送達ポートはコーティングプロセスの間に形成可能である。

20

【0412】

放出された有効成分の総量と放出速度は、半透過性膜の厚みおよび多孔度、コアの組成物、また数、および、送達ポートの数、大きさ、ならびに位置によって実質的に調節可能である。

【0413】

浸透圧制御放出剤形の医薬組成物は、製剤の性能または処理を促進するために、本明細書に記載されるような追加の従来の賦形剤または担体をさらに含み得る。

【0414】

浸透圧制御放出剤型は、当業者に知られている従来の方法と技術によって調製可能である（Remington: The Science and Practice of Pharmacy, supra; Santus and Baker, J. Controlled Release 1995, 35, 1-21; Verma et al., Drug Development and Industrial Pharmacy 2000, 26, 695-708; Verma et al., J. Controlled Release 2002, 79, 7-27を参照）。

30

【0415】

特定の実施形態では、本明細書で提供される医薬組成物は、AMT制御放出剤形として製剤化され、これは、有効成分および他の薬学的に許容可能な賦形剤または担体を含むコアをコーティングする非対称な浸透膜を含む。米国特許第5,612,059号とWO2002/17918号を参照。AMT制御放出剤形は、直接の圧縮、乾式造粒法、湿式製粒法、および浸漬コーティング方法を含む当業者に知られている従来の方法と技術によって調製可能である。

40

【0416】

特定の実施形態では、本明細書で提供される医薬組成物は、ESC制御放出剤形として製剤化され、これは、有効成分、ヒドロキシルエチルセルロース、および他の薬学的に許容可能な賦形剤または担体を含むコアをコーティングする浸透膜を含む。

【0417】

3. 多粒子制御放出デバイス

本明細書で提供される調節放出剤形の医薬組成物は、多粒子制御放出デバイスとして作

50

製可能であり、これは、直径約10 μm～約3 mm、約50 μm～約2.5 mm、あるいは約100 μm～約1 mmの範囲の多数の粒子、顆粒、またはペレットを含む。こうした多粒子は、湿式造粒法および乾式造粒法、押し出し／球形化、ローラー圧縮、溶解－凝固、および、種の核を噴霧コーティングすることを含む、当業者に知られているプロセスによって作ることができる。例えば、Multiparticulate Oral Drug Delivery; Marcel Dekker: 1994; and Pharmaceutical Pelletization Technology; Marcel Dekker: 1989を参照。

【0418】

本明細書に記載されるような他の賦形剤あるいは担体は、多粒子の処理および形成を補助するために、医薬組成物と混ぜ合わせることが可能である。結果として生じる粒子はそれ自体が多粒子デバイスを構成することもでき、あるいは、腸溶性ポリマー、水膨潤性および水溶性ポリマーなどの様々なフィルム形成材料によってコーティング可能である。多粒子はカプセルまたは錠剤としても処理することができる。

【0419】

4. 標的送達

本明細書で提供される医薬組成物はリボソーム、再密封された赤血球、および抗体ベースの送達システムを含む、処置される被験体の特定の組織、受容体、あるいは身体の他の領域を標的とするように製剤化可能である。例としては、限定されないが、米国特許第6,316,652号；第6,274,552号；第6,271,359号；第6,253,872号；第6,139,865号；第6,131,570号；第6,120,751号；第6,071,495号；第6,060,082号；第6,048,736号；第6,039,975号；第6,004,534号；第5,985,307号；第5,972,366号；第5,900,252号；第5,840,674号；第5,759,542号；

および、第5,709,874号が挙げられる。

【0420】

製品

本明細書で提供される化合物は、当業者に周知の包装材料を使用して、製品として提供可能である。例えば、米国特許第5,323,907号；第5,052,558号；および、第5,033,252号を参照。医薬包装材料の例としては、限定されないが、ブリスターパック、瓶、チューブ、吸入器、ポンプ、バッグ、バイアル、容器、注射器、および選択された製剤および意図された投与と処置の様式に適切な任意の包装材料が挙げられる。

【0421】

医師によって使用される際に被験体への適切な量の有効成分の投与を単純化することができるキットも本明細書で提供される。特定の実施形態において、本明細書で提供されるキットは、1つ以上の容器と、式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体；または、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグ、および、PD-1あるいはPD-L1阻害剤の剤形とを含む。

【0422】

特定の実施形態において、本明細書で提供されるキットは、1つ以上の容器と、式(I)の化合物、あるいはその同位体変異体；または、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグ、および、PD-1あるいはPD-L1阻害剤の剤形とを含む。本明細書で提供されるキットは、有効成分を投与するために使用されるデバイスをさらに含むことができる。そのようなデバイスの例としては、限定されないが、シリンジ、針の少ない注射器ドリップバッグ、パッチ、および、吸入器が挙げられる。

【0423】

本明細書で提供されるキットは、1つ以上の有効成分を投与するために使用することができる薬学的に許容可能なビヒクルをさらに含むことができる。例えば、有効成分が非経

10

20

30

40

50

口投与のために再構成されなければならない固体形態で提供される場合、キットは、有効成分が溶けて非経口投与に適した微粒子のない無菌液を形成することができる、適切なビクルの密封容器を含むことができる。薬学的に許容可能なビクルの例としては、限定されないが、以下が挙げられる：限定されないが、注射用水 USP、塩化ナトリウム注射液、リンガー液、デキストロース注射液、デキストロースおよび塩化ナトリウム注射液、ならびに、乳酸加リンガー液を含む、水性のビクル；限定されないが、エチルアルコール、ポリエチレングリコール、およびポリプロピレングリコールを含む、水混和性のビクル；ならびに、限定されないが、トウモロコシ油、綿実油、ピーナッツ油、ゴマ油、オレイン酸エチル、イソプロピルミリステート、および安息香酸ベンジルを含む、非水性のビクル。

10

【0424】

本開示は以下の非限定的な例によってさらに理解される。

【0425】

追加の実施形態

【0426】

実施形態は以下の実施形態 P 1 ~ P 3 1 を含む。

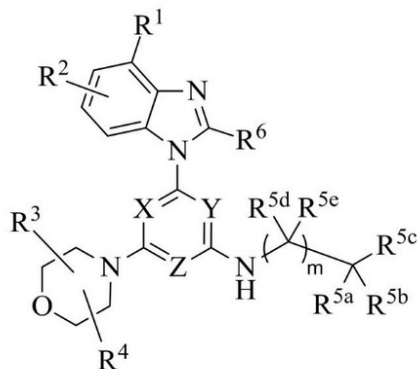
【0427】

実施形態 P 1。疾患を処置あるいは予防するための方法であって、上記方法は：(i) 有効な量の式 (I) の化合物：

【0428】

【化 2 3】

20



式 (I),

30

または、そのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、2つ以上のジアステレオマーの混合物、あるいは同位体変異体；または、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグであって；

式中、

X、Y、および Z はそれぞれ独立して、N あるいは C R^x であり、ただし、X、Y、および Z の少なくとも 2 つが窒素原子であるとし；R^x は水素または C₁ - 6 アルキルであり；

40

R¹ と R² はそれぞれ独立して、(a) 水素、シアノ、ハロ、あるいはニトロ；(b) C₁ - 6 アルキル、C₂ - 6 アルケニル、C₂ - 6 アルキニル、C₃ - 10 シクロアルキル、C₆ - 14 アリール、C₇ - 15 アラルキル、ヘテロアリール、あるいはヘテロシクリル；または、(c) -C(O)R^{1a}、-C(O)OR^{1a}、-C(O)NR^{1b}R^{1c}、-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OR^{1a}、-OC(O)R^{1a}、-OC(O)OR^{1a}、-OC(O)NR^{1b}R^{1c}、-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)R^{1a}、-OS(O)₂R^{1a}、-OS(O)NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(O)R^{1d}、-NR^{1a}C(O)OR^{1d}、-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}S(O)R^{1d}、-NR^{1a}S(O)₂R^{1d}、-NR^{1a}S(O)NR^{1b}

50

R^{1c} 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、あるいは $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり；ここで、各 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、および R^{1d} は独立して、(i) 水素；(ii) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、あるいはヘテロシクリルであり；または、(iii) R^{1b} と R^{1c} はそれらが結合しているN原子と一体となってヘテロシクリルを形成し；

R^3 と R^4 はそれぞれ独立して、水素あるいは C_{1-6} アルキルであり；あるいは、 R^3 と R^4 は一体となって結合して、 C_{1-6} アルキレン、 C_{1-6} ヘテロアルキレン、 C_{2-6} アルケニレン、あるいは C_{2-6} ヘテロアルケニレンを形成し；

R^{5a} は(a) 水素あるいはハロ；(b) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、あるいはヘテロシクリル；または、(c) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、あるいは $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり；

R^{5b} は(a) ハロ；(b) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、あるいはヘテロシクリル；または、(c) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、あるいは $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり；

R^{5c} は $-(CR^{5f}R^{5g})_n$ (C_{6-14} アリール) または $-(CR^{5f}R^{5g})_n$ -ヘテロアリールであり；

R^{5d} と R^{5e} はそれぞれ独立して、(a) 水素あるいはハロ；(b) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、あるいはヘテロシクリル；または、(c) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、あるいは $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり；

R^{5f} と R^{5g} はそれぞれ独立して、(a) 水素あるいはハロ；(b) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} ア

10

20

30

40

50

リール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、あるいはヘテロシクリル；または、
 (c) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、あるいは $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり；あるいは、
 (d) R^{5f} の1つの出現と R^{5g} の1つの出現が同じ炭素原子と結合している時、 R^{5f} と R^{5g} はそれらが結合している炭素原子と一体となって、 C_{3-10} シクロアルキルあるいはヘテロシクリルを形成し；
 R^6 は、水素、 C_{1-6} アルキル、 $-S-C_{1-6}$ アルキル、 $-S(O)-C_{1-6}$ アルキル、あるいは $-SO_2-C_{1-6}$ アルキルであり；
 m は0あるいは1であり；および、
 n は0、1、2、3、あるいは4であり；
 ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^x 、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 、 R^{5e} 、 R^{5f} 、および R^{5g} 中の各アルキル、アルキレン、ヘテロアルキレン、アルケニル、アルケニレン、ヘテロアルケニレン、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、およびヘテロシクリルは、1、2、3、4、あるいは5つの置換基 Q で随意に置換され、ここで、各置換基 Q は以下から独立して選択される：(a) オキソ、シアノ、ハロ、およびニトロ；(b) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、および、ヘテロシクリルであり、これらはそれぞれさらに、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換される；および、(c) $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-C(NR^a)NR^bR^c$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)OR^a$ 、 $-OC(O)NR^bR^c$ 、 $-OC(=NR^a)NR^bR^c$ 、 $-OS(O)R^a$ 、 $-OS(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)NR^bR^c$ 、 $-OS(O)_2NR^bR^c$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(O)R^d$ 、 $-NR^aC(O)OR^d$ 、 $-NR^aC(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)R^d$ 、 $-NR^aS(O)_2R^d$ 、 $-NR^aS(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-S(O)NR^bR^c$ 、および、 $-S(O)_2NR^bR^c$ であり、ここで、各 R^a 、 R^b 、 R^c 、および R^d は独立して、(i) 水素；(ii) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、あるいはヘテロシクリルであり、これらはそれぞれさらに、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換される；または、(iii) R^b と R^c はそれらが結合しているN原子と一体となってヘテロシクリルを形成し、これらはさらに、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換され；
 ここで、各 Q^a は以下から選択される：(a) オキソ、シアノ、ハロ、およびニトロ；(b) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、および、ヘテロシクリル；および、(c) $-C(O)R^e$ 、 $-C(O)OR^e$ 、 $-C(O)NR^fR^g$ 、 $-C(NR^e)NR^fR^g$ 、 $-OR^e$ 、 $-OC(O)R^e$ 、 $-OC(O)OR^e$ 、 $-OC(O)NR^fR^g$ 、 $-OC(=NR^e)NR^fR^g$ 、 $-OS(O)R^e$ 、 $-OS(O)_2R^e$ 、 $-OS(O)NR^fR^g$ 、 $-OS(O)_2NR^fR^g$ 、 $-NR^fR^g$ 、 $-NR^eC(O)R^h$ 、 $-NR^eC(O)OR^h$ 、 $-NR^eC(O)NR^fR^g$ 、 $-NR^eC(=NR^h)NR^fR^g$ 、 $-NR^eS(O)R^h$ 、 $-NR^eS(O)_2R^h$ 、 $-NR^eS(O)NR^fR^g$ 、 $-NR^eS(O)_2NR^fR^g$ 、 $-SR^e$ 、 $-S(O)R^e$ 、 $-S(O)_2$

R^e 、 $-S(O)NR^fR^g$ 、および $-S(O)_2NR^fR^g$ ；ここで、各 R^e 、 R^f 、 R^g 、および R^h は独立して、(i) 水素；(ii) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、あるいはヘテロシクリルであり；または、(iii) R^f と R^g はそれらが結合しているN原子と一体となってヘテロシクリルを形成し；

または、互いに隣接している2つの置換基Qは随意に、 C_{3-10} シクロアルケニル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、あるいはヘテロシクリルを形成し、各々は、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換される；有効な量の式(I)の化合物：および、

(ii) 有効な量のPD1あるいはPD-L1阻害剤を投与する工程を含み、疾患は癌である。

10

【0429】

実施形態P2。実施形態P1の方法であって、ここで、 R^{5b} は(a) ハロ；(b) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、あるいはヘテロアリール；または、(c) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、あるいは $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ である。

20

【0430】

実施形態P3。実施形態P1の方法であって、ここで、 R^{5a} と R^{5b} はそれぞれ独立して、(a) ハロ；(b) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、あるいはヘテロシクリル；または、(c) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、あるいは $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ である。

30

【0431】

実施形態P4。実施形態P3の方法であって、ここで、 R^{5a} と R^{5b} はそれぞれ、1、2、あるいは3つのハロで随意に置換されたメチルである。

40

【0432】

実施形態P5。実施形態P1からP4のいずれか1つの方法であって、ここで、nは1である。

【0433】

実施形態P6。実施形態P1からP5のいずれか1つの方法であって、ここで、 R^{5f} と R^{5g} はそれぞれ水素である。

【0434】

実施形態P7。実施形態P1からP4のいずれか1つの方法であって、ここで、nは0である。

50

【0435】

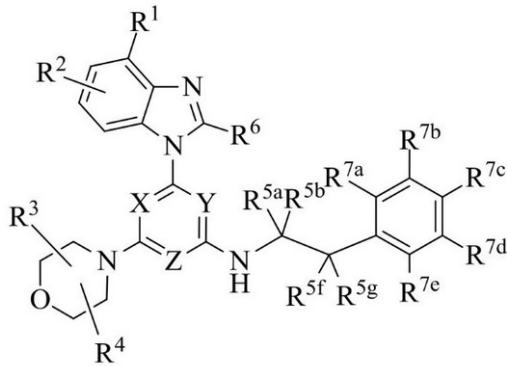
実施形態 P 8。実施形態 P 1 から P 7 のいずれか 1 つの方法であって、ここで、m は 0 である。

【0436】

実施形態 P 9。実施形態 P 1 から P 8 のいずれか 1 つの方法であって、ここで、式 (I) の化合物は、式 (XI)：

【0437】

【化 2 4】



式 (XI),

または、そのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、2 つ以上のジアステレオマーの混合物、あるいは同位体変異体；または、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグであって；

式中、

R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} はそれぞれ独立して、(a) 水素、シアノ、ハロ、あるいは、ニトロ；(b) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、あるいはヘテロシクリルであり、これらはそれぞれ、1、2、3、あるいは 4 つの置換基 Q^a で随意に置換される；または、(c) $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-C(NR^a)NR^bR^c$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)OR^a$ 、 $-OC(O)NR^bR^c$ 、 $-OC(=NR^a)NR^bR^c$ 、 $-OS(O)R^a$ 、 $-OS(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)NR^bR^c$ 、 $-OS(O)_2NR^bR^c$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(O)R^d$ 、 $-NR^aC(O)OR^d$ 、 $-NR^aC(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)R^d$ 、 $-NR^aS(O)_2R^d$ 、 $-NR^aS(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-S(O)NR^bR^c$ 、あるいは、 $-S(O)_2NR^bR^c$ であり、あるいは、

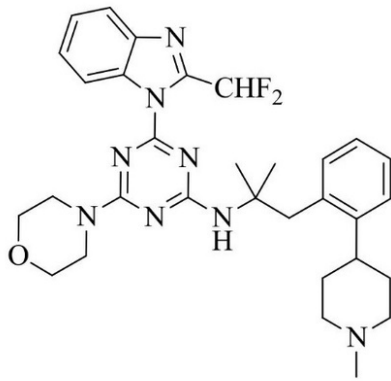
互いに隣接している R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} のうちの 2 つは、 C_{3-10} シクロアルケニル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、あるいはヘテロシクリルを形成し、各々は、1、2、3、あるいは 4 つの置換基 Q^a で随意に置換される。

【0438】

実施形態 P 10。実施形態 P 1 から P 9 のいずれか 1 つの方法であって、ここで、式 (I) の化合物は化合物 I：

【0439】

【化 2 5】



化合物 I.

10

あるいは、その同位体変異体；または、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグのものである。

【0440】

実施形態 P 1 1。実施形態 P 1 から P 1 0 のいずれか 1 つの方法であって、PD-1 あるいは PD-L 1 阻害剤は、ピディリズマブ、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、BMS-936559、BGB-A317、PDR001、REGN2810、あるいはデュルバルマブ、または、その変異体あるいはバイオシミラー、またはその組み合わせである。

20

【0441】

実施形態 P 1 2。実施形態 P 1 1 の方法であって、ここで、PD-1 あるいは PD-L 1 阻害剤はピディリズマブ、またはその変異体あるいはバイオシミラーである。

【0442】

実施形態 P 1 3。実施形態 P 1 1 の方法であって、ここで、PD-1 あるいは PD-L 1 阻害剤はニボルマブ、またはその変異体あるいはバイオシミラーである。

【0443】

実施形態 P 1 4。実施形態 P 1 1 の方法であって、ここで、PD-1 あるいは PD-L 1 阻害剤はペンブロリズマブ、またはその変異体あるいはバイオシミラーである。

30

【0444】

実施形態 P 1 5。実施形態 P 1 1 の方法であって、ここで、PD-1 あるいは PD-L 1 阻害剤はアテゾリズマブ、またはその変異体あるいはバイオシミラーである。

【0445】

実施形態 P 1 6。実施形態 P 1 1 の方法であって、ここで、PD-1 あるいは PD-L 1 阻害剤は BMS-936559、またはその変異体あるいはバイオシミラーである。

【0446】

実施形態 P 1 7。実施形態 P 1 1 の方法であって、ここで、PD-1 あるいは PD-L 1 阻害剤はデュルバルマブ、またはその変異体あるいはバイオシミラーである。

【0447】

実施形態 P 1 8。実施形態 P 1 1 の方法であって、ここで、PD-1 あるいは PD-L 1 阻害剤は BGB-A317、またはその変異体あるいはバイオシミラーである。

40

【0448】

実施形態 P 1 9。実施形態 P 1 1 の方法であって、ここで、PD-1 あるいは PD-L 1 阻害剤は PDR001、またはその変異体あるいはバイオシミラーである。

【0449】

実施形態 P 2 0。実施形態 P 1 1 の方法であって、ここで、PD-1 あるいは PD-L 1 阻害剤は REGN2810、またはその変異体あるいはバイオシミラーである。

【0450】

実施形態 P 2 1。実施形態 P 1 から P 2 0 のいずれか 1 つの方法であって、ここで、癌

50

は、非ホジキンリンパ腫、非小細胞肺癌、黒色腫、腎細胞癌、頭頸部癌、結腸癌、あるいは中皮腫である。

【0451】

実施形態 P 2 2。実施形態 P 1 から P 2 1 のいずれか 1 つの方法であって、ここで、癌は黒色腫である。

【0452】

実施形態 P 2 3。実施形態 P 1 から P 2 2 のいずれか 1 つの方法であって、ここで、化合物の投与は 1 つ以上のサイクルで生じる。

【0453】

実施形態 P 2 4。被験体における複数サイクルの化学療法のための方法であって、上記方法は、少なくとも 2 つの化学療法サイクルを上記被験体に施す工程を含み、ここで、各化学療法サイクルにおいて、P I 3 K 阻害剤、および、PD-1 あるいは PD-L1 阻害剤が被験体に投与される。

10

【0454】

実施形態 P 2 5。実施形態 2 4 の方法であって、ここで、化合物は互いの 6 時間以内に投与される。

【0455】

実施形態 P 2 6。実施形態 P 2 4 あるいは P 2 5 のいずれかの方法であって、ここで、化合物は互いの 1 時間以内に投与される。

【0456】

20

実施形態 P 2 7。実施形態 P 2 4 から P 2 6 のいずれか 1 つの方法であって、ここで、化合物は同時に投与される。

【0457】

実施形態 P 2 8。実施形態 P 2 4 から P 2 6 のいずれか 1 つの方法であって、ここで、化合物は順次投与される。

【0458】

実施形態 P 2 9。実施形態 P 2 4 から P 2 8 のいずれか 1 つの方法であって、ここで、P I 3 K 阻害剤は経口的に投与され、PD-1 あるいは PD-L1 阻害剤は注射によって投与される。

【0459】

30

実施形態 P 3 0。実施形態 P 2 4 から P 2 9 のいずれか 1 つの方法であって、ここで、第 2 のサイクルの適用は 50 日以内である。

【0460】

実施形態 P 3 1。実施形態 P 2 4 から P 2 9 のいずれか 1 つの方法であって、任意の追加のサイクルの適用は前のサイクルの 50 日以内である。

【0461】

さらなる実施形態は以下の実施形態 1～42 を含む。

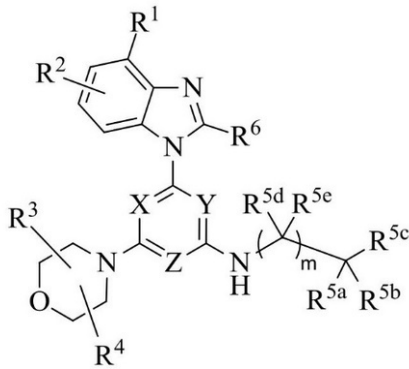
【0462】

実施形態 1。癌を処置あるいは予防するための方法であって、上記方法は：(i) 有効な量の式 (I) の化合物：

40

【0463】

【化 26】



式 (I),

または、そのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、2つ以上のジアステレオマーの混合物、あるいは同位体変異体；または、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグであって；

式中、

X、Y、およびZはそれぞれ独立して、NあるいはC R^Xであり、ただし、X、Y、およびZの少なくとも2つが窒素原子であるとし；R^Xは水素またはC₁ - 6 アルキルであり；

R¹とR²はそれぞれ独立して、(a) 水素、シアノ、ハロ、あるいはニトロ；(b) C₁ - 6 アルキル、C₂ - 6 アルケニル、C₂ - 6 アルキニル、C₃ - 10 シクロアルキル、C₆ - 14 アリール、C₇ - 15 アラルキル、ヘテロアリール、あるいはヘテロシクリル；または、(c) -C(O)R^{1a}、-C(O)OR^{1a}、-C(O)NR^{1b}R^{1c}、-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OR^{1a}、-OC(O)R^{1a}、-OC(O)OR^{1a}、-OC(O)NR^{1b}R^{1c}、-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)R^{1a}、-OS(O)₂R^{1a}、-OS(O)NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(O)R^{1d}、-NR^{1a}C(O)OR^{1d}、-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}S(O)R^{1d}、-NR^{1a}S(O)₂R^{1d}、-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}、-SR^{1a}、-S(O)R^{1a}、-S(O)₂R^{1a}、-S(O)NR^{1b}R^{1c}、あるいは-S(O)₂NR^{1b}R^{1c}であり；ここで、各R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、およびR^{1d}は独立して、(i) 水素；(ii) C₁ - 6 アルキル、C₂ - 6 アルケニル、C₂ - 6 アルキニル、C₃ - 10 シクロアルキル、C₆ - 14 アリール、C₇ - 15 アラルキル、ヘテロアリール、あるいはヘテロシクリルであり；または、(iii) R^{1b}とR^{1c}はそれらが結合しているN原子と一体となってヘテロシクリルを形成し；

R³とR⁴はそれぞれ独立して、水素あるいはC₁ - 6 アルキルであり；あるいは、R³とR⁴は一体となって結合して、C₁ - 6 アルキレン、C₁ - 6 ヘテロアルキレン、C₂ - 6 アルケニレン、あるいはC₂ - 6 ヘテロアルケニレンを形成し；

R^{5a}は(a) 水素あるいはハロ；(b) C₁ - 6 アルキル、C₂ - 6 アルケニル、C₂ - 6 アルキニル、C₃ - 10 シクロアルキル、C₆ - 14 アリール、C₇ - 15 アラルキル、ヘテロアリール、あるいはヘテロシクリル；または、(c) -C(O)R^{1a}、-C(O)OR^{1a}、-C(O)NR^{1b}R^{1c}、-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OR^{1a}、-OC(O)R^{1a}、-OC(O)OR^{1a}、-OC(O)NR^{1b}R^{1c}、-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)R^{1a}、-OS(O)₂R^{1a}、-OS(O)NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(O)R^{1d}、-NR^{1a}C(O)OR^{1d}、-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}S(O)R^{1d}、-NR^{1a}S(O)₂R^{1d}、-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}、

10

20

30

40

50

c 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、
あるいは $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり；

R^{5b} は (a) ハロ； (b) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、あるいはヘテロシクリル；または、 (c) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、あるいは $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり；

R^{5c} は $-(CR^{5f}R^{5g})_n-(C_{6-14}$ アリール) または $-(CR^{5f}R^{5g})_n$ ヘテロアリールであり；

R^{5d} と R^{5e} はそれぞれ独立して、 (a) 水素あるいはハロ； (b) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、あるいはヘテロシクリル；または、 (c) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、あるいは $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり；

R^{5f} と R^{5g} はそれぞれ独立して、 (a) 水素あるいはハロ； (b) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、あるいはヘテロシクリル；または、 (c) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、あるいは $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり；あるいは、 (d) R^{5f} の1つの出現と R^{5g} の1つの出現が同じ炭素原子と結合している時、 R^{5f} と R^{5g} はそれらが結合している炭素原子と一体となって、 C_{3-10} シクロアルキルあるいはヘテロシクリルを形成し；

R^6 は、水素、 C_{1-6} アルキル、 $-S-C_{1-6}$ アルキル、 $-S(O)-C_{1-6}$ アルキル、あるいは $-SO_2-C_{1-6}$ アルキルであり；

m は0あるいは1であり；および、

n は0、1、2、3、あるいは4であり；

ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^x 、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 、 R^{5e} 、 R^{5f} 、および R^{5g} 中の各アルキル、アルキレン、ヘテロアルキレン、アルケニル、アルケニレン、ヘテロアルケニレン、アルキニル、

10

20

30

40

50

シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、およびヘテロシクリルは、1、2、3、4、あるいは5つの置換基Qで随意に置換され、ここで、各置換基Qは以下から独立して選択される：(a) オキソ、シアノ、ハロ、およびニトロ；(b) C₁ - 6 アルキル、C₂ - 6 アルケニル、C₂ - 6 アルキニル、C₃ - 10 シクロアルキル、C₆ - 14 アリール、C₇ - 15 アラルキル、ヘテロアリール、および、ヘテロシクリルであり、これらはそれぞれさらに、1、2、3、あるいは4つの置換基Q^aで随意に置換される；および、(c) -C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)NR^bR^c、-C(NR^a)NR^bR^c、-OR^a、-OC(O)R^a、-OC(O)OR^a、-OC(O)NR^bR^c、-OC(=NR^a)NR^bR^c、-OS(O)R^a、-OS(O)₂R^a、-OS(O)NR^bR^c、-OS(O)₂NR^bR^c、-NR^bR^c、-NR^aC(O)R^d、-NR^aC(O)OR^d、-NR^aC(O)NR^bR^c、-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c、-NR^aS(O)R^d、-NR^aS(O)₂R^d、-NR^aS(O)NR^bR^c、-NR^aS(O)₂NR^bR^c、-SR^a、-S(O)R^a、-S(O)₂R^a、-S(O)NR^bR^c、および、-S(O)₂NR^bR^cであり、ここで、各R^a、R^b、R^c、およびR^dは独立して、(i) 水素；(ii) C₁ - 6 アルキル、C₂ - 6 アルケニル、C₂ - 6 アルキニル、C₃ - 10 シクロアルキル、C₆ - 14 アリール、C₇ - 15 アラルキル、ヘテロアリール、あるいはヘテロシクリルであり、これらはそれぞれさらに、1、2、3、あるいは4つの置換基Q^aで随意に置換される；または、(iii) R^bとR^cはそれらが結合しているN原子と一体となってヘテロシクリルを形成し、これらはさらに、1、2、3、あるいは4つの置換基Q^aで随意に置換され；
 ここで、各Q^aは以下から選択される：(a) オキソ、シアノ、ハロ、およびニトロ；(b) C₁ - 6 アルキル、C₂ - 6 アルケニル、C₂ - 6 アルキニル、C₃ - 10 シクロアルキル、C₆ - 14 アリール、C₇ - 15 アラルキル、ヘテロアリール、および、ヘテロシクリル；および、(c) -C(O)R^e、-C(O)OR^e、-C(O)NR^fR^g、-C(NR^e)NR^fR^g、-OR^e、-OC(O)R^e、-OC(O)OR^e、-OC(O)NR^fR^g、-OC(=NR^e)NR^fR^g、-OS(O)R^e、-OS(O)₂R^e、-OS(O)NR^fR^g、-OS(O)₂NR^fR^g、-NR^fR^g、-NR^eC(O)R^h、-NR^eC(O)OR^h、-NR^eC(O)NR^fR^g、-NR^eC(=NR^h)NR^fR^g、-NR^eS(O)R^h、-NR^eS(O)₂R^h、-NR^eS(O)NR^fR^g、-NR^eS(O)₂NR^fR^g、-SR^e、-S(O)R^e、-S(O)₂R^e、-S(O)NR^fR^g、および-S(O)₂NR^fR^g；ここで、各R^e、R^f、R^g、およびR^hは独立して、(i) 水素；(ii) C₁ - 6 アルキル、C₂ - 6 アルケニル、C₂ - 6 アルキニル、C₃ - 10 シクロアルキル、C₆ - 14 アリール、C₇ - 15 アラルキル、ヘテロアリール、あるいはヘテロシクリルであり；または、(iii) R^fとR^gはそれらが結合しているN原子と一体となってヘテロシクリルを形成し；
 または、互いに隣接している2つの置換基Qは随意に、C₃ - 10 シクロアルケニル、C₆ - 14 アリール、ヘテロアリール、あるいはヘテロシクリルを形成し、各々は、1、2、3、あるいは4つの置換基Q^aで随意に置換される；有効な量の式(I)の化合物：および、

(ii) 有効な量のPD1あるいはPD-L1阻害剤を投与する工程を含む。

【0464】

実施形態2. 実施形態1の方法であって、ここで、R^{5b}は(a) ハロ；(b) C₁ - 6 アルキル、C₂ - 6 アルケニル、C₂ - 6 アルキニル、C₃ - 10 シクロアルキル、C₆ - 14 アリール、C₇ - 15 アラルキル、あるいはヘテロアリール；または、(c) -C(O)R^{1a}、-C(O)OR^{1a}、-C(O)NR^{1b}R^{1c}、-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OR^{1a}、-OC(O)R^{1a}、-OC(O)OR^{1a}、-OC(O)NR^{1b}R^{1c}、-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)R^{1a}、-OS(O)₂R^{1a}、-OS(O)NR^{1b}R^{1c}、-S(O)₂NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(O)R^{1d}、-NR^{1a}C(O)OR^{1d}、-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}S(O)R¹

d 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、あるいは $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ である。

【0465】

実施形態3．実施形態1の方法であって、ここで、 R^{5a} と R^{5b} はそれぞれ独立して、(a)ハロ；(b) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、あるいはヘテロシクリル；または、(c) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、あるいは $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ である。

10

【0466】

実施形態4．実施形態3の方法であって、ここで、 R^{5a} と R^{5b} はそれぞれ、1、2、あるいは3つのハロで随意に置換されたメチルである。

20

【0467】

実施形態5．実施形態1-4のいずれか1つの方法であって、ここで、 n は1である。

【0468】

実施形態6．実施形態1-5のいずれか1つの方法であって、ここで、 R^{5f} と R^{5g} はそれぞれ水素である。

【0469】

実施形態7．実施形態1-4のいずれか1つの方法であって、ここで、 n は0である。

【0470】

実施形態8．実施形態1-7のいずれか1つの方法であって、ここで、 m は0である。

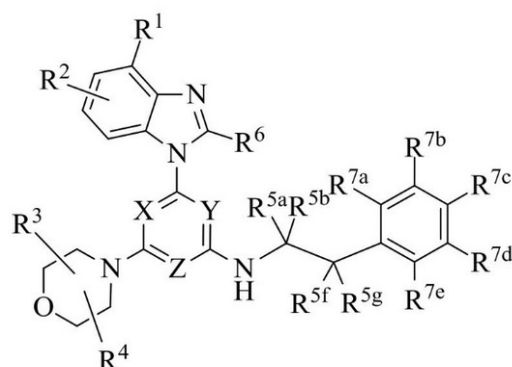
【0471】

30

実施形態9．実施形態1-6あるいは8のいずれか1つの方法であって、ここで、式(I)の化合物は、式(XI)：

【0472】

【化27】



40

式(XI),

または、そのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、2つ以上のジアステレオマーの混合物、あるいは同位体変異体；または、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、あるいはプロドラッグであって；

式中、

50

R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} はそれぞれ独立して、(a) 水素、シアノ、ハロ、あるいは、ニトロ；(b) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、あるいはヘテロシクリルであり、これらはそれぞれ、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換される；または、(c) $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-C(NR^a)NR^bR^c$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)OR^a$ 、 $-OC(O)NR^bR^c$ 、 $-OC(=NR^a)NR^bR^c$ 、 $-OS(O)R^a$ 、 $-OS(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)NR^bR^c$ 、 $-OS(O)_2NR^bR^c$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(O)R^d$ 、 $-NR^aC(O)OR^d$ 、 $-NR^aC(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)R^d$ 、 $-NR^aS(O)_2R^d$ 、 $-NR^aS(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-S(O)NR^bR^c$ 、あるいは、 $-S(O)_2NR^bR^c$ であり、あるいは、互いに隣接している R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、および R^{7e} のうちの2つは、 C_{3-10} シクロアルケニル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、あるいはヘテロシクリルを形成し、各々は、1、2、3、あるいは4つの置換基 Q^a で随意に置換される。

10

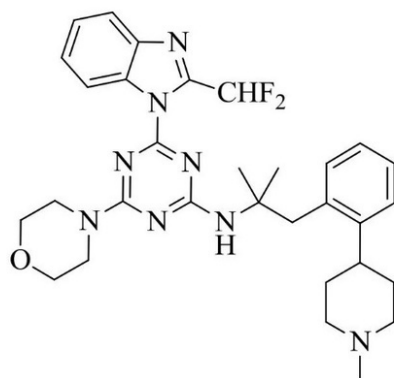
【0473】

実施形態10．実施形態1－9のいずれか1つの方法であって、ここで、式(I)の化合物は化合物I：

【0474】

20

【化28】



30

化合物I,

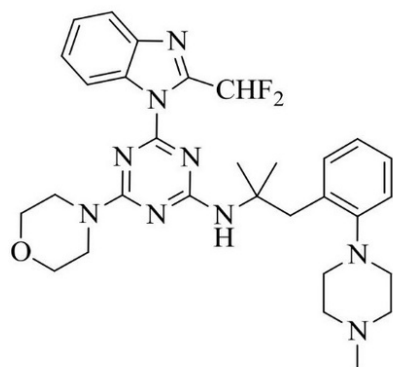
あるいは、その同位体変異体、あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグである。

【0475】

実施形態11．実施形態1－9のいずれか1つの方法であって、ここで、式(I)の化合物は化合物II：

【0476】

【化 2 9】



10

化合物 II,

あるいは、その同位体変異体、あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグである。

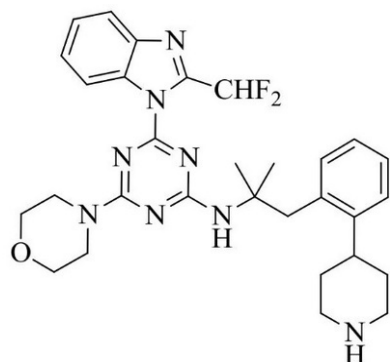
【0 4 7 7】

実施形態 1 2. 実施形態 1 - 9 のいずれか 1 つの方法であって、ここで、式 (I) の化合物は化合物 I I I :

【0 4 7 8】

【化 3 0】

20



30

化合物 III,

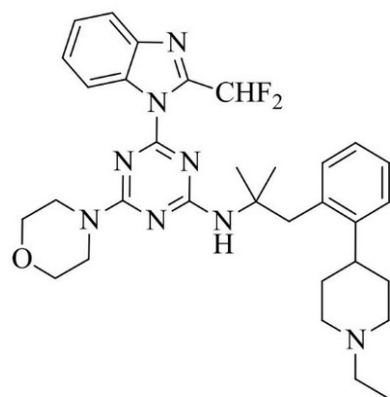
あるいは、その同位体変異体、あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグである。

【0 4 7 9】

実施形態 1 3. 実施形態 1 - 9 のいずれか 1 つの方法であって、ここで、式 (I) の化合物は化合物 I V :

【0 4 8 0】

【化 3 1】



化合物 IV,

10

あるいは、その同位体変異体、あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグである。

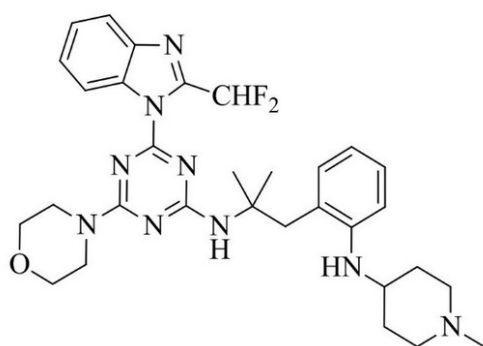
【0 4 8 1】

実施形態 1 4. 実施形態 1 - 9 のいずれか 1 つの方法であって、ここで、式 (I) の化合物は化合物 V :

【0 4 8 2】

20

【化 3 2】



化合物 V,

30

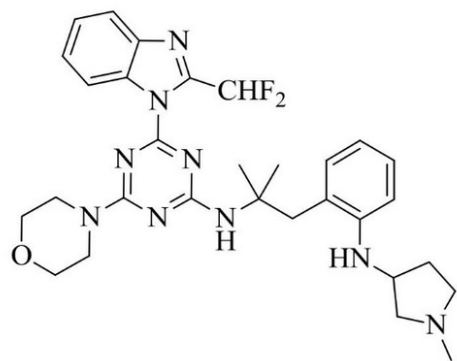
あるいは、その同位体変異体、あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグである。

【0 4 8 3】

実施形態 1 5. 実施形態 1 - 9 のいずれか 1 つの方法であって、ここで、式 (I) の化合物は化合物 V I :

【0 4 8 4】

【化 3 3】



10

化合物 VI,

あるいは、その同位体変異体、あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグである。

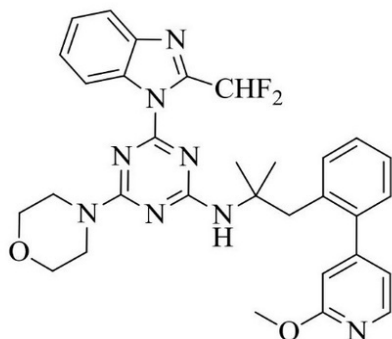
【0485】

実施形態 16. 実施形態 1-9 のいずれか 1 つの方法であって、ここで、式 (I) の化合物は化合物 VII :

【0486】

【化 3 4】

20



化合物 VII,

30

あるいは、その同位体変異体、あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグである。

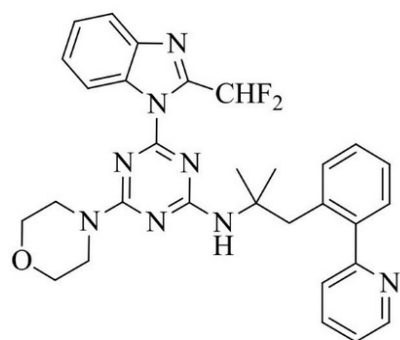
【0487】

実施形態 17. 実施形態 1-9 のいずれか 1 つの方法であって、ここで、式 (I) の化合物は化合物 VIII :

【0488】

【化 3 5】

40



化合物 VIII,

50

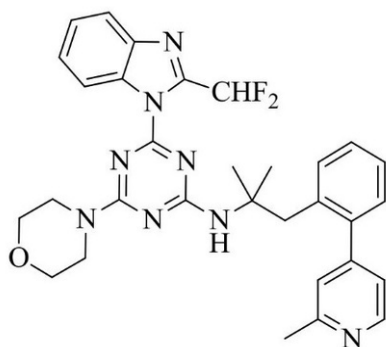
あるいは、その同位体変異体、あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグである。

【0489】

実施形態18．実施形態1－9のいずれか1つの方法であって、ここで、式(I)の化合物は化合物IX：

【0490】

【化36】



化合物 IX,

10

あるいは、その同位体変異体、あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグである。

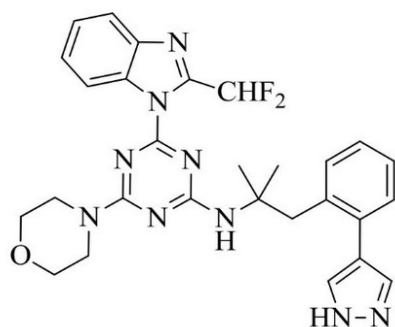
20

【0491】

実施形態19．実施形態1－9のいずれか1つの方法であって、ここで、式(I)の化合物は化合物X：

【0492】

【化37】



化合物 X,

30

あるいは、その同位体変異体、あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、またはプロドラッグである。

40

【0493】

実施形態20．実施形態1－9のいずれか1つの方法であって、PD－1あるいはPD－L1阻害剤は、ピディリズマブ、ニボルマブ、ペンプロリズマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、BMS－936559、BGB－A317、PDR001、REGN2810、あるいはデュルバルマブ、または、その変異体あるいはバイオシミラー、またはその組み合わせである。

【0494】

実施形態21．実施形態20の方法であって、ここで、PD－1あるいはPD－L1阻害剤はピディリズマブ、またはその変異体あるいはバイオシミラーである。

【0495】

実施形態22．実施形態20の方法であって、ここで、PD－1あるいはPD－L1阻

50

害剤はニボルマブ、またはその変異体あるいはバイオシミラーである。

【0496】

実施形態23．実施形態20の方法であって、ここで、PD-1あるいはPD-L1阻害剤はペンブロリズマブ、またはその変異体あるいはバイオシミラーである。

【0497】

実施形態24．実施形態20の方法であって、ここで、PD-1あるいはPD-L1阻害剤はアテゾリズマブ、またはその変異体あるいはバイオシミラーである。

【0498】

実施形態25．実施形態20の方法であって、ここで、PD-1あるいはPD-L1阻害剤はBMS-936559、またはその変異体あるいはバイオシミラーである。

10

【0499】

実施形態26．実施形態20の方法であって、ここで、PD-1あるいはPD-L1阻害剤はデュルバルマブ、またはその変異体あるいはバイオシミラーである。

【0500】

実施形態27．実施形態20の方法であって、ここで、PD-1あるいはPD-L1阻害剤はBGB-A317、またはその変異体あるいはバイオシミラーである。

【0501】

実施形態28．実施形態20の方法であって、ここで、PD-1あるいはPD-L1阻害剤はPDR001、またはその変異体あるいはバイオシミラーである。

【0502】

20

実施形態29．実施形態20の方法であって、ここで、PD-1あるいはPD-L1阻害剤はREGN2810、またはその変異体あるいはバイオシミラーである。

【0503】

実施形態30．実施形態1-9のいずれか1つの方法であって、ここで、癌は、非ホジキンリンパ腫、非小細胞肺癌、黒色腫、腎細胞癌、頭頸部癌、結腸癌、あるいは中皮腫である。

【0504】

実施形態31．実施形態1-30のいずれか1つの方法であって、ここで、癌は黒色腫である。

【0505】

30

実施形態32．実施形態1-31のいずれか1つの方法であって、ここで、化合物の投与は1つ以上のサイクルで生じる。

【0506】

実施形態33．被験体における複数サイクルの化学療法のための方法であって、上記方法は、少なくとも2つの化学療法サイクルを上記被験体に施す工程を含み、ここで、各化学療法サイクルにおいて、PI3K阻害剤、および、PD-1あるいはPD-L1阻害剤が被験体に投与される。

【0507】

実施形態34．実施形態33の方法であって、ここで、化合物は互いの6時間以内に投与される。

40

【0508】

実施形態35．実施形態33あるいは34のいずれかの方法であって、ここで、化合物は互いの1時間以内に投与される。

【0509】

実施形態36．実施形態33-35のいずれか1つの方法であって、ここで、化合物は同時に投与される。

【0510】

実施形態37．実施形態33-35のいずれか1つの方法であって、ここで、化合物は順次投与される。

【0511】

50

実施形態 38. 実施形態 33-35 あるいは 37 のいずれか 1 つの方法であって、ここで、PI3K 阻害剤は、PD-1 あるいは PD-L1 阻害剤の前に投与される。

【0512】

実施形態 39. 実施形態 33-35 あるいは 37 のいずれか 1 つの方法であって、ここで、PI3K 阻害剤は、PD-1 あるいは PD-L1 阻害剤の後に投与される。

【0513】

実施形態 40. 実施形態 33-39 のいずれか 1 つの方法であって、ここで、PI3K 阻害剤は経口的に投与され、PD-1 あるいは PD-L1 阻害剤は注射によって投与される。

【0514】

実施形態 41. 実施形態 33-40 のいずれか 1 つの方法であって、ここで、第 2 のサイクルの適用は第 1 のサイクルの完了の 50 日以内である。

【0515】

実施形態 42. 実施形態 33-40 のいずれか 1 つの方法であって、ここで、任意の追加のサイクルの適用は前のサイクルの完了の 50 日以内である。

【実施例】

【0516】

本明細書で使用されるように、これらのプロセス、スキーム、および実施例で使用する記号と慣例は、特定の略語が具体的に定義されているかどうかにかかわらず、同時代の科学文献、例えば、Journal of the American Chemical Society or the Journal of Biological Chemistry で使用されるものと一致している。具体的には、限定されるものではないが、以下の略語が実施例および明細書全体にわたって使用されてもよい：g (グラム)；mg (ミリグラム)；mL (ミリリットル)；μL (マイクロリットル)；M (モル)；mM (ミリモル)、μM (マイクロモル)；eq. (当量)；mmol (ミリモル)；Hz (ヘルツ)；MHz (メガヘルツ)；hr あるいは hrs (時間)；min (分)；および、MS (質量分析法)。

【0517】

以下の例のすべてについて、当業者に知られている標準的なワークアップおよび精製方法が利用可能である。別段の定めのない限り、すべての温度は°C (摂氏度) で表現される。特に明記しない限り、すべての反応は室温で実施された。本明細書に例示された合成方法は、特定の例の使用を介して利用可能な化学反応を例証することを意図しており、本開示の範囲を示すものではない。

【0518】

化合物 I の合成は、米国特許第 9, 056, 852 B2 に開示されており、これは開示のために参照によって取り込まれる。

【0519】

実施例 1：4-(2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-N-(2-メチル-1-(2-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル)プロパノ-2-イル)-6-モルホリノ-1, 3, 5-トリアジン-2-アミン、化合物 I の合成

メタノール (2 mL) 中の 4-(2-(ジフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)-N-(2-メチル-1-(2-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル)プロパン-2-イル)-6-モルホリノ-1, 3, 5-トリアジン-2-アミン (80 mg、0.14 モル)、水性のホルムアルデヒド (37%、23 mg)、およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム (11 mg、0.17 mmol) の混合物を、1 時間室温で攪拌した。粗製生成物を分取 HPLC によって精製することで、白色固形物として化合物 I (11 mg、13% の収率) を得た。99% の純度 (HPLC)；MS m/z：577.3 (M+1)；¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 8.37 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.64 (t, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.32 (

10

20

30

40

50

d, 1H), 7.24 (1, 1H), 7.13 (t, 1H), 7.07 (d, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.00-3.70 (m, 8H), 3.28 (s, 2H), 2.94 (m, 2H), 2.78 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.89-1.60 (m, 6H), 1.53 (s, 6H) ppm.

【0520】

実施例2：PI3K阻害剤とPD-1阻害剤の組み合わせのためのMC38マウス結腸癌モデル

雌の免疫適格性C57BL/6マウス中のMC38マウス結腸癌同系モデルを利用して、PI3K阻害剤（化合物I）およびPD-1阻害剤（RPM1-14）の組み合わせが評価された。試験は、化合物IおよびPD-1阻害剤の組み合わせで処置されたときのマウス検体の生存時間をプロットするように設計された。

10

【0521】

化合物I投与溶液は毎週調製された。化合物Iの製剤は、適切な量の20%のVE-T PGS、80%の100mMのクエン酸塩緩衝液、pH3.5の溶液（ビヒクル）を、化合物Iに加えることにより調製された。結果として生じる懸濁液を夜通し攪拌して、5mg/mLの投与溶液を得た。この溶液は、10mL/kgの投与量中で50mg/kgの投与量を提供した。使用されていない時、化合物I投与溶液は4°Cで保存された。

【0522】

PD-1阻害剤（抗-PD-1抗体クローンRMP1-14およびロットNo. 5792-599016J1）を、Bio X CellからのCR Discovery Servicesによって購入され、受領時は4°Cで保存された。抗-PD-1抗体投与溶液は、ストックのアリコート（6.37mg/mL）を無菌PBS中で0.5mg/mLまで希釈することにより調製され、動物あたり0.2mLの固定された投与量中で動物あたり100μgの投与量が得られた。

20

【0523】

腫瘍を週に2度測定した。処置反応は、腫瘍成長遅延（TGD）、処置されたマウスVS対照マウスにおけるエンドポイントまでの時間の中央値（TTE）の増加、ならびに、logrank分析を使用する生存曲線の比較から評価されることになっていた。各動物は、腫瘍が1000mm³の体積エンドポイントに到達した時に腫瘍進行についてマーキングされ、上記エンドポイントに到達しなかった動物を試験の終わりに安楽死させ、試験の最終日（45日目）と等しいTTE値を割り当てた。

30

【0524】

対照群1の中央TTEは19.0日目であり、この試験で137%の最大TGDを確立した。試験で評価されたすべての処置は、許容可能な平均BW損失と無処置関連（TR）死とともに、容認できるように許容された。

【0525】

腫瘍成長遅延（TGD）分析

動物を45日目まで腫瘍成長について個々にモニタリングした。研究プロトコルは、処置された群対対照群におけるエンドポイント（TTE）に対する時間の中央値に基づいて腫瘍成長遅延アッセイを規定した。各動物は、腫瘍が1000mm³の体積エンドポイントに到達した時に腫瘍進行（TP）についてマーキングされた。各マウスのTTEは以下の方程式で計算された：

40

【0526】

【化38】

$$TTE = \frac{\log_{10}(\text{エンドポイント体積}) - b}{m}$$

ここで、bは切片であり、mは、対数変換された腫瘍増殖データセットの直線回帰によって得られた線の勾配である。データセットは、試験エンドポイント体積を超えた第1の観

50

察と、エンドポイント体積の到達直前の3つの連続する観察とで構成される。エンドポイントに到達しなかった任意の動物を試験の最後に安楽死させ、試験（45日目）の最終日と等しいTTE値を割り当てた。対数変換された計算されたTTEが、エンドポイントに到達する前の日よりも先であったか、腫瘍体積エンドポイントに到達した日よりも後であった例では、線状の補間はTTEに近似するように行われた。

【0527】

45日目に、MTV(n)は、最終日まで生き残ってその腫瘍が主要エンドポイントに到達しなかった動物の数nの腫瘍体積の中央値として定義された。TRが原因で死んだと判断されたいかなる動物に死亡日と等しいTTE値を割り当てることとした。NTRが原因で死んだいかなる動物も分析から除外されることになっていた。処置成績はTGDから

10

【0528】

【化39】

$$TGD = T - C$$

日数で表現されるか、あるいは、対照群の中央値のTTEの割合として表現され、

【0529】

【化40】

$$\%TGD = \frac{T - C}{C} \times 100$$

20

ここで、

T = 処置群の中央値のTTE

C = 対照群の中央値のTTE。

【0530】

生存はカプラン-マイヤー法によって分析された。logrank（マントルピース・コックス）およびGehan-Breslow-ウィルコクソン検定は、TTE値に基づいて、2つの群の全生存期間経験（生存曲線）間の違いの有意さを判定した。散布図は、群ごとに、個々のマウスに対するTTE値を示すために構築された。群の中央値の腫瘍体積は時間の関数としてプロットされた。動物が腫瘍サイズゆえに試験から排除されたとき、動物について記録された最終腫瘍体積は、後の時点の中央値の体積を計算するために使用されるデータとともに含まれていた。Kaplan-Meierプロットは試験対時間について残っている各群における動物の割合を示すために構築された。

30

【0531】

実施例2a

試験の1日目に、C57BL/6マウスの4つの群（対照群とPD-1単独療法でn = 10；併用療法でn = 20）で投薬を始めた。化合物Iは、10mL/kgの投与量中で50mg/kgの投与量で経口胃管栄養（p.o.）によって投与され、最近の体重測定値に従って調節された。PD-1阻害剤は、動物あたり0.2mLの固定された投与量で動物あたり100μgの投与量で腹腔内（i.p.）投与された。

40

【0532】

群1は未処理のままであり、%TGDの対照群として役立った。

【0533】

群2は2週間、週に2度、動物あたり100μgの投与量でi.p.でPD-1阻害剤を用いて処置された。

【0534】

群3は、1日目から50mg/kgでqdx7で化合物Iをp.o.で受けた。8日目から、この群を、biwkx2で動物あたり100μgでPD-1阻害剤を用いてi.p.

50

．で処置した。

【0535】

群4は、1日目から50mg/kgのqdx7で化合物Iをp.o.で受けた。8日目から開始して、この群を動物あたり100μgでi.p.でbiwkx2、PD-1阻害剤で処置し、最終的な投与を18日目に行った。22日目に、化合物Iを用いる処置を5日間、一日一度、50mg/kgで再開した（qdx5、22日目に開始）。

【0536】

群5は、1日目からqdx7で50mg/kgの化合物Iをp.o.で受けた。8日目に、これらの動物は、動物あたり100μgでi.p.でbiwkx2、PD-1阻害剤を受け取り、最終的な投与を18日目に行った。PD-1阻害剤の第2のコースは、27日目に始まり、biwkx2で投与された。

10

【0537】

群6は、1日目からqdx7で50mg/kgの化合物Iをp.o.で受けた。8日目に、これらの動物は、動物あたり100μgでi.p.でbiwkx2、PD-1阻害剤を受け取り、最終的な投与を18日目に行った。22日目に、化合物Iを用いる処置がqdx5で、50mg/kgで再開した。PD-1阻害剤の第2のコースは、27日目に始まり、biwkx2で投与された。

【0538】

化合物IとPD-1阻害剤を用いる処置は耐性が良好であった。化合物/PD-1阻害剤の組み合わせのすべてが、統計的に有意な生存利益をもたらした。2つの化学療法サイクルで化合物IとPD-1阻害剤を投与した併用レジメンは、1つの化学療法サイクルよりも有効であり（群6対群3）、PD-1阻害剤の単一サイクルよりも有効であった（群6対群2）。その結果を図1に示す。

20

【0539】

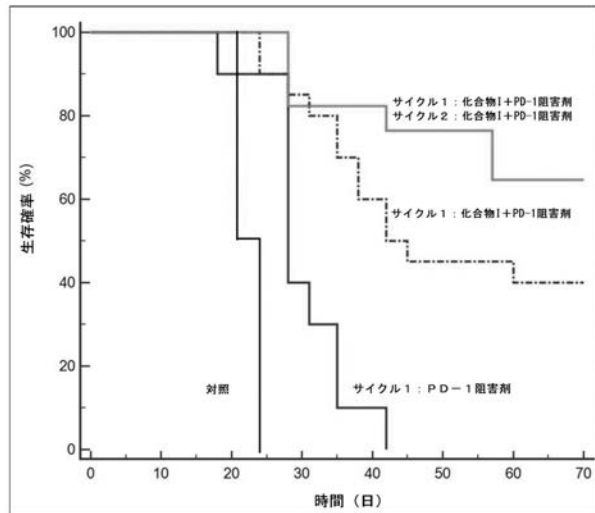
2つの化学療法サイクルで化合物IとPD-1阻害剤を投与した併用レジメンは、1つの併用サイクルと1つの化合物Iサイクルの適用よりも有効であり（群6対群4）、化合物IとPD-1阻害剤を用いる併用療法の単一サイクルの適用よりも有効であった（群6対群3）。その結果を図2に示す。

【0540】

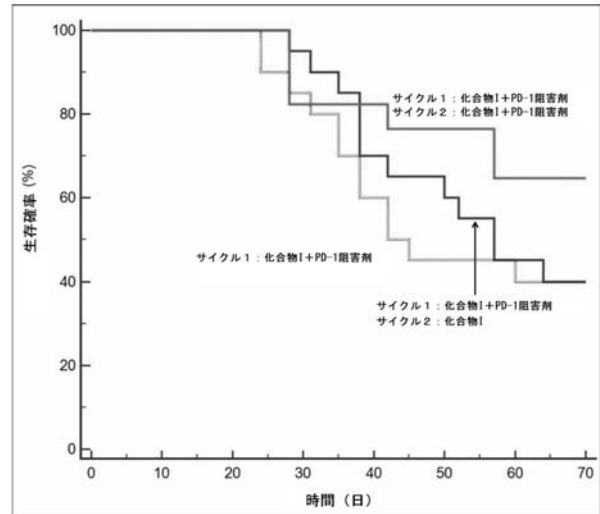
2つの化学療法サイクルで化合物IとPD-1阻害剤を投与した併用レジメンは、1つの併用サイクルと1つのPD-1阻害剤サイクルの適用よりも有効であり（群6対群5）、化合物IとPD-1阻害剤を用いる併用療法の単一サイクルの適用よりも有効であった（群6対群3）。その結果を図3に示す。

30

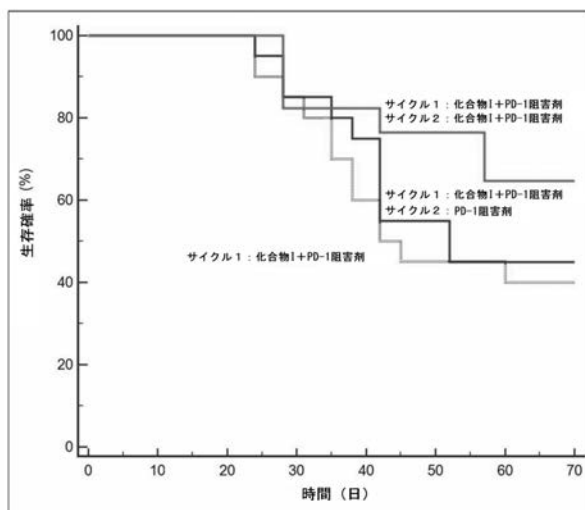
【図 1】



【図 2】



【図 3】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2018/033936

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(8) - A61K 31/53; A61P 35/00; C07D 401/14; C07D 413/14 (2018.01)

CPC - A61K 31/53; A61P 35/00; C07D 401/14; C07D 413/14 (2018.08)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

See Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2016/024228 A1 (ACERTA PHARMA B V) 18 February 2016 (18.02.2016) entire document	1-6, 13, 14, 16-20
A	US 2012/0252802 A1 (BROWN et al) 04 October 2012 (04.10.2012) entire document	1-6, 13, 14, 16-20
A	US 2011/0009405 A1 (REWCASTLE et al) 13 January 2011 (13.01.2011) entire document	1-6, 13, 14, 16-20
A	WO 2017/059224 A2 (GILEAD SCIENCES INC et al) 06 April 2017 (06.04.2017) entire document	1-6, 13, 14, 16-20

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 August 2018

Date of mailing of the international search report

17 SEP 2018

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents

P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450

Facsimile No. 571-273-8300

Authorized officer

Blaine R. Copenheaver

PCT Helpdesk: 571-272-4300

PCT OSP: 571-272-7774

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2018/033936

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

See Extra Sheet

Claims 1-6, 13, 14, and 16-20 have been analyzed subject to the restriction that the claims read on the formula (I) as described in the Lack of Unity of Invention (See Extra Sheet). The claims are restricted to a method for treating or preventing cancer, comprising administering: (i) an effective amount of a compound of Formula (I); as shown, wherein: X, Y, and Z are each independently N; R1 and R2 are each independently hydrogen; R3 and R4 are each independently hydrogen; R5a is hydrogen; R5b is C1 alkyl; R5c is - (CR5fR5g)n-(C6 aryl); R5d and R5e are each independently hydrogen; R5f and R5g are each independently hydrogen; R6 is hydrogen; m is 0; and n is 0; wherein each alkyl and aryl in R5b and R5c is unsubstituted; and (ii) an effective amount of a PD-1 inhibitor; wherein the PD-1 inhibitor is pidilizumab; wherein the cancer is non-Hodgkin's lymphoma.

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-6, 13, 14, and 16-20

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2018/033938

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees need to be paid.

Group I+: claims 1-32, 41, and 42 are drawn to methods for treating or preventing cancer, comprising administering: (i) an effective amount of a compound of Formula (I); as shown; and (ii) an effective amount of a PD-1 or PD-L1 inhibitor.

Group II: claims 33-40 are drawn to methods for multiple cycle chemotherapy.

The first invention of Group I+ is restricted to a method for treating or preventing cancer, comprising administering: (i) an effective amount of a compound of Formula (I); as shown, wherein: X, Y, and Z are each independently N; R1 and R2 are each independently hydrogen; R3 and R4 are each independently hydrogen; R5a is hydrogen; R5b is C1 alkyl; R5c is $-(CR_5fR_5g)_n-(C_6 \text{ aryl})$; R5d and R5e are each independently hydrogen; R5f and R5g are each independently hydrogen; R6 is hydrogen; m is 0; and n is 0; wherein each alkyl and aryl in R5b and R5c is unsubstituted; and (ii) an effective amount of a PD-1 inhibitor; wherein the PD-1 inhibitor is pidilizumab; wherein the cancer is non-Hodgkin's lymphoma. It is believed that claims 1, 2, 4-6, 13, 14, and 16-20 read on this first named invention and thus these claims will be searched without fee to the extent that they read on the above embodiment.

Applicant is invited to elect additional formula(e) for each additional compound to be searched in a specific combination by paying an additional fee for each set of election. Each additional elected formula(e) requires the selection of a single definition for each compound variable. An exemplary election would be a method for treating or preventing cancer, comprising administering: (i) an effective amount of a compound of Formula (I); as shown, wherein: X, Y, are each independently N, and Z is CR_x; where R_x is hydrogen; R1 and R2 are each independently hydrogen; R3 and R4 are each independently hydrogen; R5a is hydrogen; R5b is C1 alkyl; R5c is $-(CR_5fR_5g)_n-(C_6 \text{ aryl})$; R5d and R5e are each independently hydrogen; R5f and R5g are each independently hydrogen; R6 is hydrogen; m is 0; and n is 0; wherein each alkyl and aryl in R5b and R5c is unsubstituted; and (ii) an effective amount of a PD-1 inhibitor; wherein the PD-1 inhibitor is pidilizumab; wherein the cancer is non-Hodgkin's lymphoma. Additional formula(e) will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the claims that read on any additional elected inventions. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which read on the first named invention if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched/examined.

The inventions listed in Groups I+ and II do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1, because under PCT Rule 13.2 they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

The special technical features of Group I+, methods for treating or preventing cancer, are not present in Group II, and the special technical features of Group II, methods for multiple cycle chemotherapy, are not present in Group I+.

The Groups I+ formulae do not share a significant structural element requiring the selection of alternatives for the m, X, Y, Z, R1, R2, R3, R4, R5a, R5b, R5c, R5d, R5e, and R6.

Additionally, even if Groups I+ and II were considered to share the technical features of a method for treating or preventing cancer, comprising administering: (i) an effective amount of a compound of Formula (I); as shown; and (ii) an effective amount of a PD-1 or PD-L1 inhibitor; and a method for multiple cycle chemotherapy in a subject, wherein the method comprises administering to the subject at least two chemotherapy cycles, wherein in each chemotherapy cycle, a P13K inhibitor and a PD-1 or PD-L1 inhibitor are administered to the subject, these shared technical features do not represent a contribution over the prior art as disclosed by WO 2016/024228 A1 to Acerta Pharma B.V. and US 2012/0252802 A1 to Brown et al.

WO 2016/024228 A1 to Acerta Pharma B.V. teach a method for treating or preventing cancer (Para. [0014], ... the invention provides a method of treating leukemia, lymphoma or a solid tumor cancer in a subject ...), comprising administering: (i) an effective amount of a PD-1 or PD-L1 inhibitor (Para. [0014], ... co-administering to a mammal in need thereof a therapeutically effective amount of a PD-1 inhibitor ...); and a method for multiple cycle chemotherapy in a subject (Paras. [01039]-[01042], ... clinical study is to evaluate tumor responses in patients treated with Formula (XVIII) ... 100 mg/day for 28 days (= 1 cycle) ... Radiologic tumor assessment will be done at screening and at the end of Cycle 2, Cycle 4, and Cycle 12 ... Para. [01088], ... Formula (XVIII) in combination with obinutuzumab for patients with relapsed/refractory or untreated CLL/SLL/PLL are as follows. 6 patients have been treated in the study to date with the combination of Formula (XVIII) and obinutuzumab. Patients are first treated with a month run-in of Formula (XVIII) alone, then on cycle 2, day 1, patients are given obinutuzumab ...; Para. [006], ... chronic lymphocytic leukemia (CLL) and small lymphocytic leukemia (SLL) ...), wherein the method comprises administering to the subject at least two chemotherapy cycles (Paras. [01039]-[01042], [01086]), wherein in each chemotherapy cycle, a P13K inhibitor and a PD-1 or PD-L1 inhibitor are administered to the subject (Para. [0015], ... co-administering to a mammal in need thereof a therapeutically effective amount of a P13K inhibitor, a PD-1 inhibitor and/or a PD-L1 inhibitor ...).

Additionally, US 2012/0252802 A1 to Brown et al. teach (i) an effective amount of a compound of Formula (I); as shown, wherein: X, Y, and Z are each independently N; R1 and R2 are each independently hydrogen; R3 and R4 are each independently hydrogen; R5a is hydrogen; R5b is C1 alkyl; R5c is $-(CR_5fR_5g)_n-(C_6 \text{ aryl})$; R5d and R5e are each independently hydrogen; R5f and R5g are each independently hydrogen; R6 is C1 alkyl; m is 0; and n is 0; wherein alkyl in R5b is substituted with two substituents Q, wherein each substituent Q is independently selected as halo; and aryl in R5c is unsubstituted (Para. [1118], ... 4-(2-(difluoromethyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-6-morpholino-N-(1-phenylethyl)-1,3,5-triazin-2-amine ... as shown).

The inventions listed in Groups I+ and II therefore lack unity under Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical feature.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K	9/20	(2006.01)	A 6 1 K	9/20
A 6 1 K	9/48	(2006.01)	A 6 1 K	9/48
A 6 1 K	9/14	(2006.01)	A 6 1 K	9/14
A 6 1 K	9/08	(2006.01)	A 6 1 K	9/08
C 0 7 D	401/14	(2006.01)	C 0 7 D	401/14
C 0 7 D	403/04	(2006.01)	C 0 7 D	403/04
C 0 7 D	403/14	(2006.01)	C 0 7 D	403/14

(81)指定国・地域 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT

Fターム(参考) 4C084 AA19 MA02 MA17 MA35 MA37 MA43 MA52 MA66 NA05 NA14
 ZB26 ZC75
 4C085 AA14 EE03 GG01
 4C086 AA01 AA02 BC73 GA07 GA08 GA12 MA01 MA02 MA04 MA17
 MA35 MA37 MA43 MA52 MA66 NA05 NA14 ZB26 ZC75