

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5808826号
(P5808826)

(45) 発行日 平成27年11月10日 (2015.11.10)

(24) 登録日 平成27年9月18日 (2015.9.18)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 471/04 (2006.01)

C O 7 D 471/04 1 O 8 Q

C O 7 D 519/00 (2006.01)

C O 7 D 471/04 1 O 1

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)

C O 7 D 519/00 3 1 1

A 6 1 K 31/437 (2006.01)

C O 7 D 519/00 3 O 1

A 6 1 K 31/5386 (2006.01)

C O 7 D 471/04 C S P

請求項の数 3 (全 182 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2013-555580 (P2013-555580)
 (86) (22) 出願日 平成24年2月23日 (2012.2.23)
 (65) 公表番号 特表2014-506601 (P2014-506601A)
 (43) 公表日 平成26年3月17日 (2014.3.17)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2012/026406
 (87) 国際公開番号 W02012/116237
 (87) 国際公開日 平成24年8月30日 (2012.8.30)
 審査請求日 平成27年2月20日 (2015.2.20)
 (31) 優先権主張番号 61/445,999
 (32) 優先日 平成23年2月23日 (2011.2.23)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 510186720
 インテリカイン, エルエルシー
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 920
 37, ラ ホヤ, ノース トーリー
 パインズ ロード 10931, スー
 ト 103
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹
 (74) 代理人 100181674
 弁理士 飯田 貴敏
 (74) 代理人 100181641
 弁理士 石川 大輔

最終頁に続く

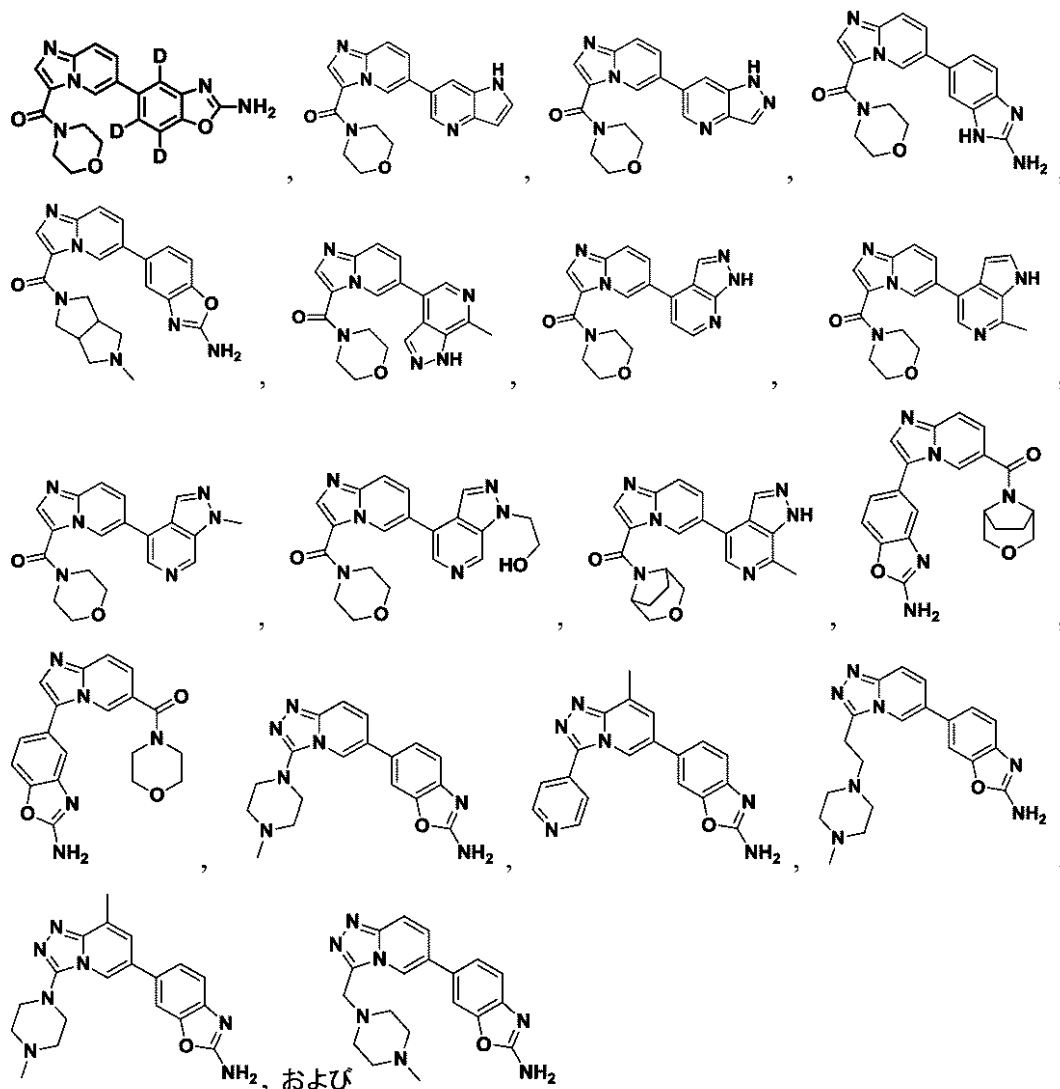
(54) 【発明の名称】 複素環化合物およびその使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下：

【化 1 0 1】



10

20

30

からなる群から選択される化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 2】

請求項 1 に記載の化合物または薬学的に許容可能な塩を含む、医薬組成物。

【請求項 3】

ぜんそく、肺気腫、気管支炎、乾癬、アレルギー、アナフィラキシー、関節リウマチ、移植片対宿主疾患、エリテマトーデス、乾癬、再狭窄、前立腺肥大症、糖尿病、瘰癧、増殖性糸球体腎炎、糖尿病誘導性腎疾患、炎症性腸疾患、アテローム性動脈硬化症、湿疹、強皮症、糖尿病性網膜症、未熟児網膜症、加齢性黄斑変性症、血管腫、グリオーマ、メラ
ノーマ、カポジ肉腫、ならびに卵巣癌、乳癌、肺癌、膀胱癌、前立腺癌、大腸癌および扁平
上皮癌からなる群から選択される障害の治療のための、請求項 2 に記載の医薬組成物。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

相互参照

本出願は、2011年2月23日に出願された米国仮特許出願番号 61 / 445, 999 の利益を主張し、参照によりその全体が本明細書に援用される。

50

【背景技術】

【0002】

細胞の活性は、細胞内イベントを刺激または阻害する外部シグナルにより調節することができる。細胞内応答を誘導するための、刺激性または阻害性のシグナルが、細胞内へ、および細胞内で伝達されるプロセスは、シグナル伝達と呼ばれている。過去数十年にわたり、シグナル伝達イベントのカスケードが解明され、様々な生物学的応答において中心的役割を果たすことが判明している。シグナル伝達経路の様々な構成要素の欠損が、膨大な数の疾患（癌、炎症疾患、代謝性疾患、血管系および神経系疾患の多数の形態を含む）の主要因として見いだされている（非特許文献1）。

【0003】

キナーゼは、ある種の重要なシグナル伝達分子の代表である。キナーゼは、通常、タンパク質キナーゼおよび脂質キナーゼに分類することができ、あるキナーゼ類は、二重の特異性を示す。タンパク質キナーゼは、他のタンパク質をリン酸化する、および／またはそれ自身をリン酸化する（すなわち、自己リン酸化）酵素である。タンパク質キナーゼは、通常、その基質利用に基づき、3つの主要な群に分類することができる：主にチロシン残基上の基質をリン酸化するチロシンキナーゼ（たとえば、*erbB2*、*PDGF*受容体、*EGF*受容体、*VEGF*受容体、*src*、*abl*）、主にセリンおよび／またはスレオニン残基上の基質をリン酸化するセリン／スレオニンキナーゼ（たとえば、*mtorC1*、*mtorC2*、*ATM*、*ATR*、*DNA-PK*、*Akt*）、およびチロシン、セリン／およびまたはスレオニン残基上の基質をリン酸化する二重特異性キナーゼ。

【0004】

脂質キナーゼは、細胞内脂質のリン酸化を触媒する酵素である。これらの酵素、および得られるリン酸化脂質、および脂質由来の生物学的に活性な有機分子は、細胞増殖、移動、付着および分化を含む多くの異なる生理学的プロセスにおいて、役割を果たす。脂質キナーゼの特定の群には、膜脂質キナーゼ（すなわち、細胞膜と関連または細胞膜中に含有される脂質のリン酸化を触媒するキナーゼ）が含まれる。そのような酵素の例には、ホスホイノシチド（複数含む）キナーゼ（たとえば、*PI3-キナーゼ*、*PI4-キナーゼ*）、ジアシルグリセロールキナーゼ、およびスフィンゴシンキナーゼが挙げられる。

【0005】

ホスホイノシチド3-キナーゼ（*PI3K*）シグナル伝達経路は、ヒトの癌において、最も高度に変異が起きているシステムの一つである。*PI3K*シグナル伝達は、アレルギー性接触性皮膚炎、関節リウマチ、骨関節炎、炎症性腸疾患、慢性閉塞性肺疾患、乾癬、多発性硬化症、ぜんそく、糖尿病合併症に関連した障害および、たとえば急性冠動脈症候群等の心循環系システムの炎症性合併症を含む、多くの他の疾患状態に関与している。

【0006】

*PI3K*は、ホスファチジルイノシトールまたはホスホイノシチド上の3'-OH基をリン酸化する、ユニークで、保存された細胞内脂質キナーゼファミリーの一員である。*PI3K*ファミリーは、明確な基質特異性、発現パターン、および制御様式を有する15のキナーゼを含有する（*Katsos et al.*, 2001）。クラスIの*PI3K*（*p110α*、*p110β*、*p110δ*、および*p110γ*）は、主には、*PIP3*を産生する受容体に連結されたチロシンキナーゼまたはGタンパク質により活性化され、たとえば*Akt*／*PDK1*、*mTOR*、*Tec*ファミリーキナーゼおよび*Rho*ファミリーGTPaseの経路における下流エフェクター等を引き込む。クラスIIおよびクラスIIIの*PI3-K*は、*PI(3)P*および*PI(3,4)P₂*の合成を通じ、細胞内輸送において役割を果たす。

【0007】

*PI3K*のアルファ（α）アイソフォームは、たとえば、様々なヒトの癌に関与している。血管新生は、内皮細胞の移動制御において、*PI3K*のαアイソフォームを選択的に必要とすることが示されている。（非特許文献2）。*PI3Kα*をコードする遺伝子における変異、または*PI3Kα*のアップレギュレーションを導く変異が、例えば、肺癌、胃

10

20

30

40

50

癌、子宮内膜癌、卵巣癌、膀胱癌、乳癌、大腸癌、脳腫瘍および皮膚癌等の多くのヒトの癌において発生していると考えられている。P I 3 K α をコードする遺伝子における変異は、多くの場合、例えば E 5 4 2 K、E 5 4 5 K および H 1 0 4 7 R 等の、らせんキナーゼドメイン内における、いくつかのホットスポット内に群生する点変異である。これらの変異の多くは、発がん機能を獲得する変異であることが示されている。P I 3 K α 変異の発生率が高いため、この経路を標的とすることにより、有益な治療機会を提供しうる。たとえば P I 3 K δ または P I 3 K γ 等の他の P I 3 K アイソフォームは造血細胞で主に発現されている一方で、P I 3 K α は、P I 3 K β とともに、構造的に発現される。

【0008】

クラス I の P I 3 K のデルタ (δ) アイソフォームは、多くの疾患および生物学的プロセスに関与している。P I 3 K δ は、たとえば T 細胞、樹状細胞、好中球、肥満細胞、B 細胞およびマクロファージ等の白血球を含む造血細胞において主に発現している。P I 3 K δ は、例えば T 細胞機能、B 細胞活性化、肥満細胞活性化、樹状細胞機能、および好中球活性化等の哺乳類の免疫システム機能に、一体的に関わっている。免疫システム機能における、その重要な役割のために、P I 3 K δ はまた、例えばアレルギー反応、炎症性疾患、炎症介在性血管新生、関節リウマチ、自己免疫性疾患（たとえば、紅斑性狼瘡）、ぜんそく、気腫および他の呼吸器疾患等の望ましくない免疫応答に関連した多くの疾患に関与している。免疫システム機能に関与する他のクラス I の P I 3 K には、白血球のシグナル伝達において役割を果たし、炎症、関節リウマチおよび紅斑性狼瘡等の自己免疫性疾患に関与する、P I 3 K γ が挙げられる。

【0009】

P I 3 K シグナル伝達経路の下流メディエーターには、A k t およびラパマイシンの哺乳類標的 (m T O R) が挙げられる。A k t は、P I P 3 に結合し、A k t キナーゼの活性化をもたらす、プレクストリン相同性 (P H) ドメインを保有している。A k t は、多くの基質をリン酸化し、様々な細胞性応答に対する P I 3 K の中心的な下流エフェクターである。A k t の重要な機能の一つは、T S C 2 のリン酸化および他のメカニズムを通じた、m T O R の活性を増加させることである。m T O R は P I 3 K ファミリーの脂質キナーゼに関連したセリンスレオニンキナーゼである。m T O R は、細胞成長、細胞増殖、細胞運動性および生存を含む広範囲の生物学的プロセスに関与している。m T O R 経路の異常調節が、様々なタイプの癌において報告されている。m T O R は、タンパク質翻訳、栄養取込、オートファジーおよびミトコンドリア機能を調節する増殖因子および栄養シグナルを統合する、多機能のキナーゼである。

【0010】

他の多くのキナーゼにより調節されるシグナル伝達経路の異常調節は、ヒトの疾患発現における重要な要因である。異常な、もしくは過剰なタンパク質キナーゼ活性または発現が、たとえばアレルギー性接触性皮膚炎、関節リウマチ、骨関節炎、炎症性腸疾患、慢性閉塞性肺疾患、乾癬、多発性硬化症、ぜんそく、糖尿病合併症に関連した疾患、および、たとえば急性冠動脈症候群等の心循環系システムの炎症性合併症等の、良性および悪性増殖性疾患、障害を含む、多くの疾患状態において観察されている。

そのようにして、キナーゼ、特に、たとえば P I 3 K 等の脂質キナーゼ、およびたとえば m T o r 等のタンパク質キナーゼは、薬剤開発の第一標的となる。本発明は、キナーゼ阻害剤の新たな種類を提供することにより、当分野における需要に取り組むものである。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0011】

【非特許文献1】Gaestel et al. Current Medicinal Chemistry (2007) 14: 2214-2234

【非特許文献2】Graupera et al., Nature 2008; 453; 662-6

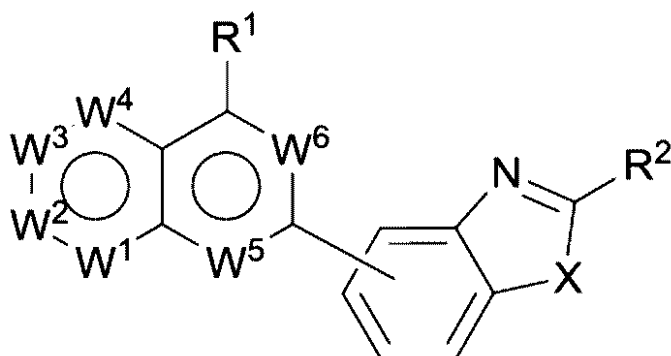
【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0012】

一つの実施態様において、本発明は、式 I の化合物：

【化 1】



式 I

またはその薬学的に許容可能な塩を提供するものであり、ここで、

XはOまたはSまたはNである；

W¹はN、NR³、CR³、またはC=Oであり、W²はN、NR⁴、CR⁴、またはC=Oであり、W³はN、NR⁵、またはCR⁵であり、W⁴はN、C=OまたはCR⁶であり、ここで、2つ以下のN原子および2つ以下のC=O基が隣接している；

W⁵はN、またはCR⁷である；

W⁶はN、またはCR⁸である；

R¹およびR²は、独立して、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルコキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アミド、アミノ、アシル、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、スルホンアミド、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、リン酸塩、尿素、炭酸塩またはNR'R''であり、ここで、R'およびR''は、環状部を形成するために窒素と共に取り込まれる；

R³およびR⁴は、独立して、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルコキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アミド、アミノ、アシル、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、スルホンアミド、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、リン酸塩、尿素、炭酸塩またはNR'R''であり、ここで、R'およびR''は、環状部を形成するために窒素と共に取り込まれる；

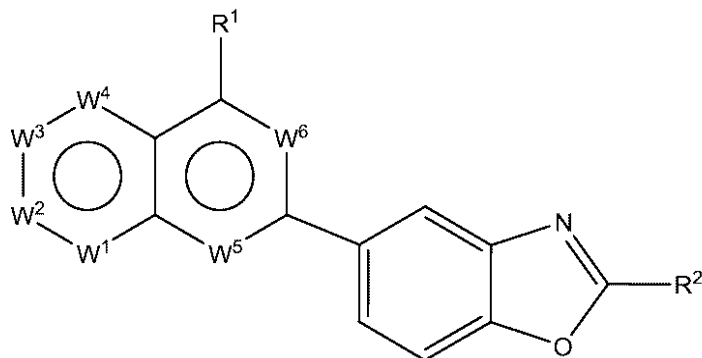
または共に取り込まれたR³およびR⁴が、環状部を形成する；および

R⁵、R⁶、R⁷およびR⁸は、独立して、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルコキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アミド、アミノ、アシル、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、スルホンアミド、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、リン酸塩、尿素、炭酸塩、またはNR'R''であり、ここで、R'およびR''は、環状部を形成するために窒素と共に取り込まれる。

【0013】

一部の実施態様において、化合物は以下の化学式：

【化 2】



10

を有する。

【0014】

式 I の化合物のさらなる他の実施態様において、 W^1 は CR^3 であり、 W^2 は CR^4 であり、 W^3 は CR^5 であり、 W^4 は N であり、 W^5 は CR^7 であり、および W^6 は CR^8 である； W^1 は N であり、 W^2 は CR^4 であり、 W^3 は CR^5 であり、 W^4 は N であり、 W^5 は CR^7 であり、および W^6 は CR^8 である；または W^1 は CR^3 であり、 W^2 は N であり、 W^3 は CR^5 であり、 W^4 は N であり、 W^5 は CR^7 であり、および W^6 は CR^8 である。一部の実施態様において、 W^5 および W^6 は CH である。他の実施態様において、 R^2 はアミノである。さらなる他の実施態様において、 R^1 は H である。

20

【0015】

式 I の化合物の一部の実施態様において、 W^1 は CR^3 であり、 R^3 はアルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルコキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アミド、アミノ、アシル、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、スルホンアミド、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、リン酸塩、尿素、炭酸塩、または $NR'R''$ であり、ここで、 R' および R'' は、環状部を形成するために窒素と共に取り込まれる。一部の実施態様において、 R^3 はアリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、または $NR'R''$ であり、ここで、 R' および R'' は、環状部を形成するために窒素と共に取り込まれる。他の実施態様において、 W^1 は CR^3 であり、 W^2 は CR^4 である；および共に取り込まれた R^3 および R^4 は、環状部を形成する。一つの実施態様において、共に取り込まれた R^3 および R^4 は、5 員複素環を形成する。一部の実施態様において、 W^4 は N である。他の実施態様において、X は O である。

30

【0016】

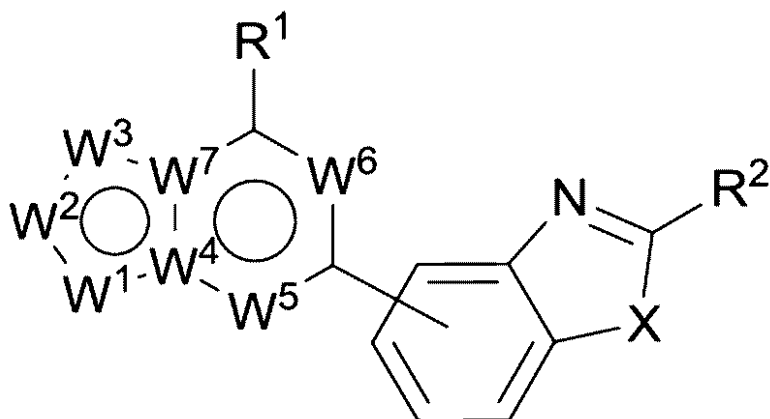
式 I の化合物はまた、環状部がアルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルコキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アミド、アミノ、アシル、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、スルホンアミド、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、リン酸塩、尿素、炭酸塩または $NR'R''$ (R' および R'' は、環状部を形成するために窒素と共に取り込まれる) とさらに置換されて、提供される。

40

【0017】

他の態様において、本発明は、式 I I の化合物：

【化 3】



10

式 I I

またはその薬学的に許容可能な塩を提供するものであり、ここで、

XはOまたはSまたはNである；

W¹はS、N、NR³またはCR³であり、W²はNまたはCR⁴であり、W³はS、
N、またはCR⁵であり、W⁴はNまたはCであり、W⁷はNまたはCであり、ここで、
2つ以下のN原子および2つ以下のC=O基が隣接している；

20

W⁵はNまたはCR⁷である；

W⁶はNまたはCR⁸である；

R¹およびR²は、独立して、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキ
ニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロア
リール、ヘテロアリールアルキル、アルコキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アミド、
アミノ、アシル、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、スルホンアミド、ハロ、シアノ
、ヒドロキシ、ニトロ、リン酸塩、尿素、炭酸塩またはNR'R''であり、ここで、R'
およびR''は、環状部を形成するために窒素と共に取り込まれる；

R³およびR⁴は、独立して、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキ
ニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロア
リール、ヘテロアリールアルキル、アルコキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アミド、
アミノ、アシル、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、スルホンアミド、ハロ、シアノ
、ヒドロキシ、ニトロ、リン酸塩、尿素、炭酸塩またはNR'R''であり、ここで、R'
およびR''は、環状部を形成するために窒素と共に取り込まれる；

30

または、共に取り込まれたR³およびR⁴が、環状部を形成する；および

R⁵、R⁷およびR⁸は、独立して、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、
アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘ
テロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルコキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、ア
ミド、アミノ、アシル、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、スルホンアミド、ハロ、
シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、リン酸塩、尿素、炭酸塩、またはNR'R''であり、こ
こで、R'およびR''は、環状部を形成するために窒素と共に取り込まれる。

40

【0018】

一つの実施態様において、本発明の化合物は以下の化学式：

【 0 0 1 9 】

10

【 0 0 2 0 】

20

【 0 0 2 1 】

30

40

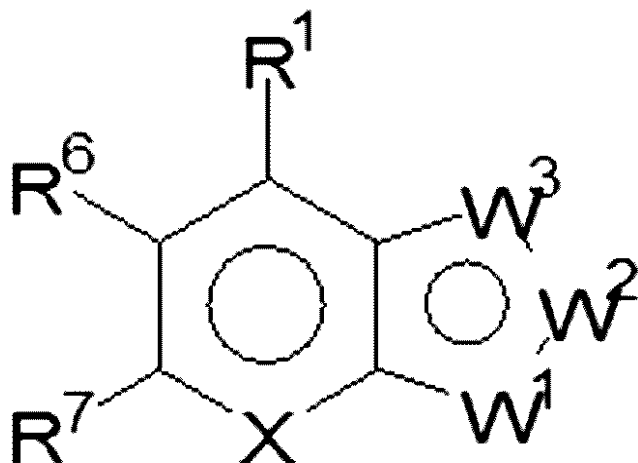
50

R' 'であり、ここで、R' およびR' 'は、環状部を形成するために窒素と共に取り込まれる。式 I I の化合物の一部の実施態様において、XはOである。式 I I の化合物の他の実施態様において、W⁷ はCである。

【0022】

本発明は、式 I I I の化合物：

【化5】



10

20

またはその薬学的に許容可能な塩をさらに提供するものであり、ここで、

W¹ はC R³ であり、W² はR² で置換されたC-ベンゾオキサゾリルであり、W³ はSである；

W¹ はC R³ であり、W² はR² で置換されたC-ベンゾオキサゾリルであり、W³ はC R⁵ である；

W¹ はNまたはN R³ であり、W² はC R⁴ であり、W³ はR² で置換されたC-ベンゾオキサゾリルである；

W¹ はC R³ であり、W² はC R⁴ であり、W³ はR² で置換されたC-ベンゾオキサゾリルである；または、

W¹ はNまたはN R³ であり、W² はN R⁴ であり、W³ はR² で置換されたC-ベンゾオキサゾリルである；

30

XはNである；

R¹ およびR² は、独立して、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルコキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アミド、アミノ、アシル、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、スルホンアミド、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、リン酸塩、尿素、炭酸塩またはN R' R' 'であり、ここで、R' およびR' 'は、環状部を形成するために窒素と共に取り込まれる；

R³ およびR⁴ は、独立して、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルコキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アミド、アミノ、アシル、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、スルホンアミド、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、リン酸塩、尿素、炭酸塩またはN R' R' 'であり、ここで、R' およびR' 'は、環状部を形成するために窒素と共に取り込まれる；

40

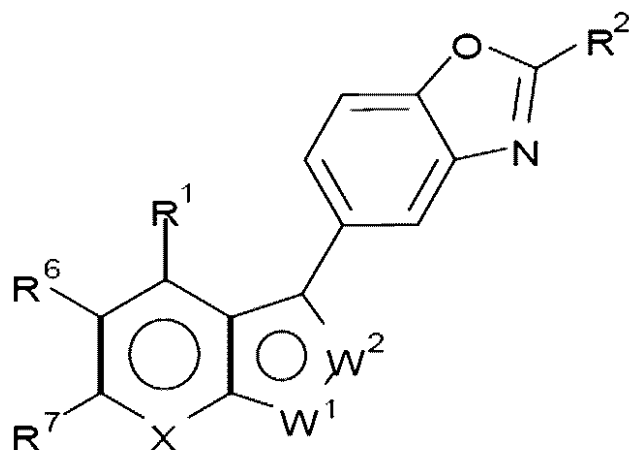
R⁵、R⁶、R⁷ およびR⁸ は、独立して、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルコキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アミド、アミノ、アシル、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、スルホンアミド、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、リン酸塩、尿素、炭酸塩またはN R' R' 'であり、ここで、R' およびR' 'は、環状部を形成するために窒素と共に取り込まれる。

50

【0023】

式 I I I の化合物の一部の実施態様において、化合物は下記：

【化6】



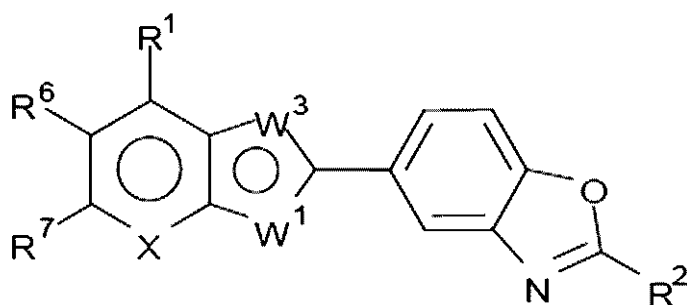
10

であり、ここで、 W^1 は CR^3 または NR^3 であり、 W^2 は CR^4 である。

【0024】

一部の実施態様において、化合物は下記：

【化7】



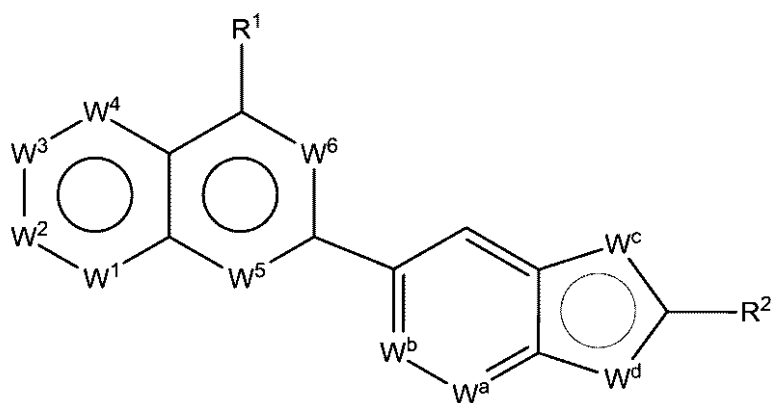
20

であり、ここで、 W^1 は CR^3 または NR^3 であり、 W^3 は CR^5 である。

【0025】

他の態様において、本発明は式 I V の化合物：

【化8】



30

40

式 I V

またはその薬学的に許容可能な塩を提供するものであり、ここで、

 W^1 は N、 NR^3 、 CR^3 または $C=O$ である； W^2 は N、 NR^4 、 CR^4 または $C=$

50

Oである； W^3 はN、 NR^5 または CR^5 である； W^4 はN、 $C=O$ または CR^6 であり、ここで2つ以下のN原子および2つ以下の $C=O$ 基が隣接している；

W^5 はNまたは CR^7 である；

W^6 はNまたは CR^8 である；

W^a および W^b は、独立してNまたは CR^9 である；

W^c および W^d のうちの一つは、Nであり、他はO、 NR^{10} またはSである；

R^1 および R^2 は、独立して、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルコキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アミド、アミノ、アシル、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、スルホンアミド、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、リン酸塩、尿素、炭酸塩または $NR'R''$ であり、ここで、 R' および R'' は、環状部を形成するために窒素と共に取り込まれる；

R^3 および R^4 は、独立して、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルコキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アミド、アミノ、アシル、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、スルホンアミド、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、リン酸塩、尿素、炭酸塩または $NR'R''$ であり、ここで、 R' および R'' は、環状部を形成するために窒素と共に取り込まれる；

または、共に取り込まれた R^3 および R^4 が、環状部を形成する；

R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は、独立して、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルコキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アミド、アミノ、アシル、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、スルホンアミド、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、リン酸塩、尿素、炭酸塩、または $NR'R''$ であり、ここで、 R' および R'' は、環状部を形成するために窒素と共に取り込まれる；

R^9 はアルキルまたはハロである；および

R^{10} は、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルコキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アミド、アミノ、アシル、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、スルホンアミド、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、リン酸塩、尿素、炭酸塩、または $NR'R''$ であり、ここで、 R' および R'' は、環状部を形成するために窒素と共に取り込まれる。

【0026】

式IVの化合物の一部の実施態様において、 W^1 は CR^3 であり、 W^2 は CR^4 であり、 W^3 は CR^5 であり、 W^4 はNであり、 W^5 は CR^7 であり、および W^6 は CR^8 である； W^1 はNであり、 W^2 は CR^4 であり、 W^3 は CR^5 であり、 W^4 はNであり、 W^5 は CR^7 であり、および W^6 は CR^8 である；または、 W^1 は CR^3 であり、 W^2 はNであり、 W^3 は CR^5 であり、 W^4 はNであり、 W^5 は CR^7 であり、および W^6 は CR^8 である。式IVの化合物の一部の実施態様において、 W^b はNである。他の実施態様において、 W^a は CR^9 であり、 R^9 はアルキルである。

【0027】

本発明はまた、式Vの化合物：

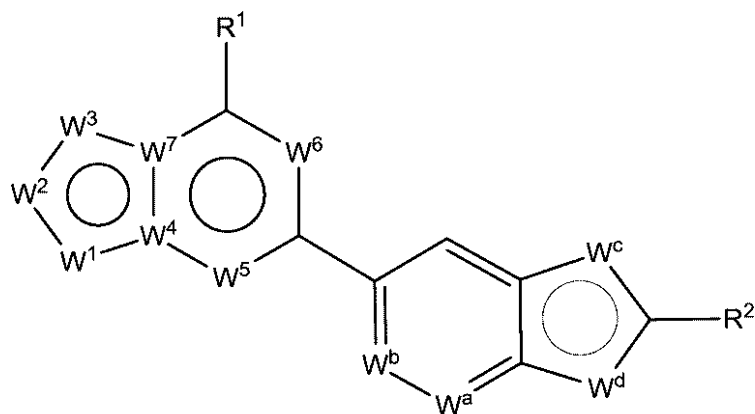
10

20

30

40

【化 9】



10

式 V

またはその薬学的に許容可能な塩を提供するものであり、ここで、

W^1 は S、N、 NR^3 または CR^3 であり、 W^2 は N または CR^4 であり、 W^3 は S、N または CR^5 であり、 W^4 は N または C であり、および W^7 は N または C であり、ここで、2 つ以下の N 原子および 2 つ以下の C=O 基が隣接している；

W^5 は、N または CR^7 である；

20

W^6 は、N または CR^8 である；

W^a および W^b は、独立して N または CR^9 である；

W^c および W^d のうち一つは N であり、他は O、 NR^{10} 、または S である；

R^1 および R^2 は、独立して、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルコキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アミド、アミノ、アシル、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、スルホンアミド、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、リン酸塩、尿素、炭酸塩または $NR'R''$ であり、ここで、 R' および R'' は、環状部を形成するために窒素と共に取り込まれる；

R^3 および R^4 は、独立して、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルコキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アミド、アミノ、アシル、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、スルホンアミド、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、リン酸塩、尿素、炭酸塩または $NR'R''$ であり、ここで、 R' および R'' は、環状部を形成するために窒素と共に取り込まれる；

30

または共に取り込まれた R^3 および R^4 が、環状部を形成する；

R^5 、 R^7 および R^8 は、独立して、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルコキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アミド、アミノ、アシル、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、スルホンアミド、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、リン酸塩、尿素、炭酸塩、または $NR'R''$ であり、ここで、 R' および R'' は、環状部を形成するために窒素と共に取り込まれる；

40

R^9 は、アルキルまたはハロである；および、

R^{10} は、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルコキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アミド、アミノ、アシル、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、スルホンアミド、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、リン酸塩、尿素、炭酸塩、または $NR'R''$ であり、ここで、 R' および R'' は、環状部を形成するために窒素と共に取り込まれる。

【0028】

50

式Vの化合物の一部の実施態様において、 W^1 は CR^3 であり、 W^2 は CR^4 であり、 W^3 はNであり、 W^4 はNであり、 W^5 は CR^7 であり、および W^6 は CR^8 である。他の実施態様において、 W^1 は CR^3 であり、 W^2 は CR^4 であり、 W^3 はNであり、 W^4 はNであり、 W^5 は CR^7 であり、および W^6 は CR^8 である。他の実施態様において、 W^1 は CR^3 であり、 W^2 は CR^4 であり、 W^3 はNであり、 W^4 はNであり、 W^5 はNであり、および W^6 は CR^8 である。さらに他の実施態様において、 W^1 は NR^3 であり、 W^2 は CR^4 であり、 W^3 はNであり、 W^4 はCであり、 W^5 は CR^7 であり、および W^6 は CR^8 である。他の実施態様において、 W^1 はSであり、 W^2 は CR^4 であり、 W^3 はNであり、 W^4 はCであり、 W^5 は CR^7 であり、および W^6 は CR^8 である。他の実施態様において、 W^1 は CR^3 であり、 W^2 は CR^4 であり、 W^3 はSであり、 W^4 はCであり、 W^5 はNであり、および W^6 はNである。

10

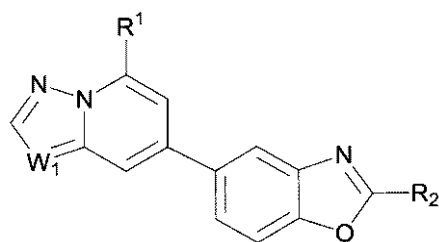
【0029】

式Vの化合物の一部の実施態様において、 W^b はNである。他の実施態様において、 W^a は CR^9 であり、 R^9 はアルキルである。

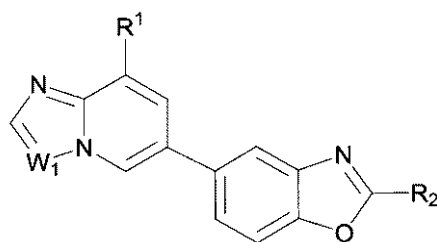
【0030】

本発明は、式V-AおよびV-Bの化合物：

【化10】



または



20

式V-A

式V-B

またはその薬学的に許容可能な塩をさらに提供するものであり、ここで、

W^1 は CR^3 である；

R^1 および R^2 は、独立して、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルコキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アミド、アミノ、アシル、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、スルホンアミド、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、リン酸塩、尿素、炭酸塩または $NR'R''$ であり、ここで、 R' および R'' は、環状部を形成するために窒素と共に取り込まれる；

30

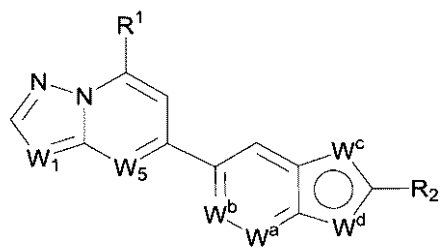
および R^3 は、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルコキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アミド、アミノ、アシル、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、スルホンアミド、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、リン酸塩、尿素、炭酸塩または $NR'R''$ であり、ここで、 R' および R'' は、環状部を形成するために窒素と共に取り込まれる。

40

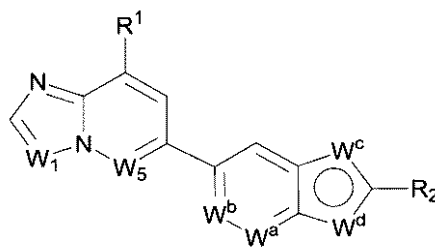
【0031】

本明細書において、式V-CおよびV-Dの化合物：

【化 1 1】



または



式V-C

式V-D

10

またはその薬学的に許容可能な塩がさらに提供され、ここで、

W^1 は CR^3 である；

W^5 は、N または CR^7 である；

W^a および W^b は、独立して N または CR^9 である；

W^c および W^d のうち一つは N であり、他は O、 NR^{10} 、または S である；

R^1 および R^2 は、独立して、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルコキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アミド、アミノ、アシル、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、スルホンアミド、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、リン酸塩、尿素、炭酸塩または $NR'R''$ であり、ここで、 R' および R'' は、環状部を形成するために窒素と共に取り込まれる；

20

R^3 は、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルコキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アミド、アミノ、アシル、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、スルホンアミド、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、リン酸塩、尿素、炭酸塩または $NR'R''$ であり、ここで、 R' および R'' は、環状部を形成するために窒素と共に取り込まれる；

R^7 は、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルコキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アミド、アミノ、アシル、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、スルホンアミド、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、リン酸塩、尿素、炭酸塩または $NR'R''$ であり、ここで、 R' および R'' は、環状部を形成するために窒素と共に取り込まれる；

30

R^9 はアルキルまたはハロである；および

R^{10} は、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルコキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アミド、アミノ、アシル、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、スルホンアミド、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、リン酸塩、尿素、炭酸塩または $NR'R''$ であり、ここで、 R' および R'' は、環状部を形成するために窒素と共に取り込まれる。

40

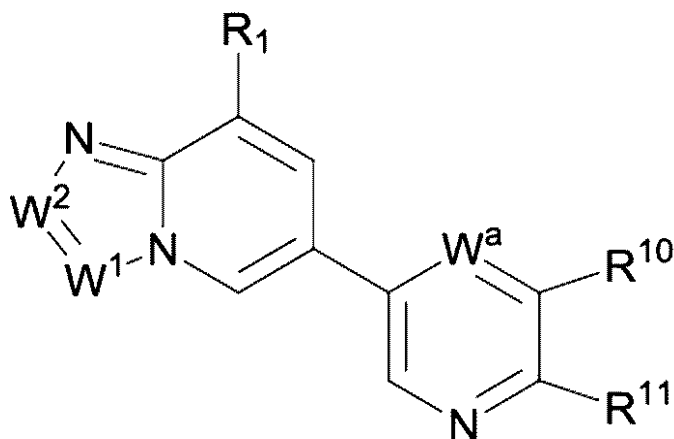
【0032】

式V-CまたはV-Dの化合物の一部の実施態様において、 W^b はNである。他の実施態様において、 W^a は CR^9 であり、 R^9 はアルキルである。

【0033】

本明細書において、式VIの化合物：

【化 1 2】



10

たはその薬学的に許容可能な塩がさらに提供され、ここで、

W^1 は CR^3 である； W^2 は CR^4 である；

W^a は CH または N である；

R^1 は、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルコキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アミド、アミノ、アシル、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、スルホンアミド、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、リン酸塩、尿素、炭酸塩または $NR'R''$ であり、ここで、 R' および R'' は、環状部を形成するために窒素と共に取り込まれる；

20

R^3 は、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アミド、アミノ、アシル、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、スルホンアミド、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、リン酸塩、尿素、炭酸塩または $NR'R''$ であり、ここで、 R' および R'' は、環状部を形成するために窒素と共に取り込まれる；

R^4 は、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルコキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アミド、アミノ、アシル、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、スルホンアミド、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、リン酸塩、尿素、炭酸塩または $NR'R''$ であり、ここで、 R' および R'' は、環状部を形成するために窒素と共に取り込まれる；

30

または、共に取り込まれた R^3 および R^4 が、環状部を形成する；および

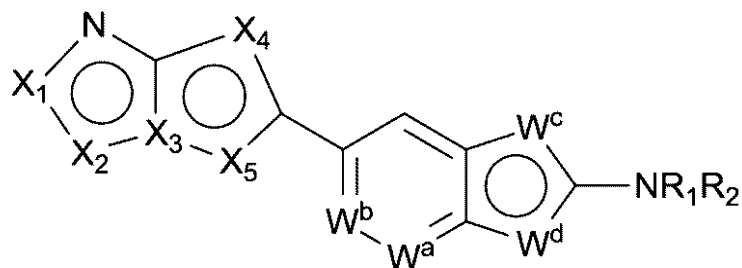
R^{10} および R^{11} は、独立して、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルコキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アミド、アミノ、アシル、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、スルホンアミド、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、リン酸塩、尿素、炭酸塩または $NR'R''$ であり、ここで、 R' および R'' は、環状部を形成するために窒素と共に取り込まれる。

40

【0034】

本発明は、式 VII の化合物：

【化 1 3 - 1】



10

またはその薬学的に許容可能な塩をさらに提供するものであり、ここで、

X_1 は CR^3 、 NR^3 または S である；

X_2 は

【化 1 3 - 2】

CR^4 , NR^4 , $CR^4 \equiv CR^5$, または $CR^4 \equiv NR^5$

である；

X_3 および X_4 は独立して C または N である；

X_5 は CR^6 、 NR^6 または S である；

X_4 は

【化 1 3 - 3】

CR^7 , NR^7 , $CR^7 \equiv CR^8$, または $CR^7 \equiv NR^8$

である；

W^a および W^b は、独立して N または CR^9 である；

W^c および W^d のうち一つは N であり、他は O 、 NR^{10} 、または S である；

R^1 および R^2 は、独立して、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルコキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アミド、アミノ、アシル、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、スルホンアミド、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、リン酸塩、尿素、炭酸塩または $NR'R''$ であり、ここで、 R' および R'' は、環状部を形成するために窒素と共に取り込まれる；

30

R^3 および R^4 は、独立して、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルコキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アミド、アミノ、アシル、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、スルホンアミド、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、リン酸塩、尿素、炭酸塩または $NR'R''$ であり、ここで、 R' および R'' は、環状部を形成するために窒素と共に取り込まれる；

または共に取り込まれた R^3 および R^4 が環状部を形成する；

R^5 、 R^6 、 R^7 または R^8 は、独立して、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルコキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アミド、アミノ、アシル、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、スルホンアミド、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、リン酸塩、尿素、炭酸塩または $NR'R''$ であり、ここで、 R' および R'' は、環状部を形成するために窒素と共に取り込まれる；

40

R^9 はアルキルまたはハロである；および

R^{10} は、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルコキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アミド、アミノ、アシル、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、スルホンアミド、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、ニト

50

ロ、リン酸塩、尿素、炭酸塩または $\text{NR}^{\prime}\text{R}^{\prime\prime}$ であり、ここで、 $\text{R}^{\prime}$ および $\text{R}^{\prime\prime}$ は、環状部を形成するために窒素と共に取り込まれる。

【0035】

式VIIの化合物の一部の実施態様において、 W^b はNである。他の実施態様において、 W^a は CR^9 であり、 R^9 はアルキルである。

【0036】

さらに他の実施態様において、本発明は、本明細書に開示される1つ以上の化合物および薬学的に許容可能な賦形剤を含有する組成物を提供する。一部の実施態様において、組成物は液体、固体、半固体、ゲル、またはエアロゾルの形態である。

【0037】

さらなる他の実施態様において、本発明は、ホスファチジルイノシトール-3キナーゼ(PI3キナーゼ)と有効量の本明細書に開示される化合物を接触させることを含む、PI3キナーゼを阻害するための方法を提供する。一部の実施態様において、PI3キナーゼは、PI3キナーゼアルファである。接触の工程は、PI3キナーゼアルファを含むタイプIのPI3キナーゼを1つ以上発現する細胞と接触することをさらに含んでもよい。一部の実施態様において、本方法は、細胞に第二の治療剤を投与することをさらに含む。

【0038】

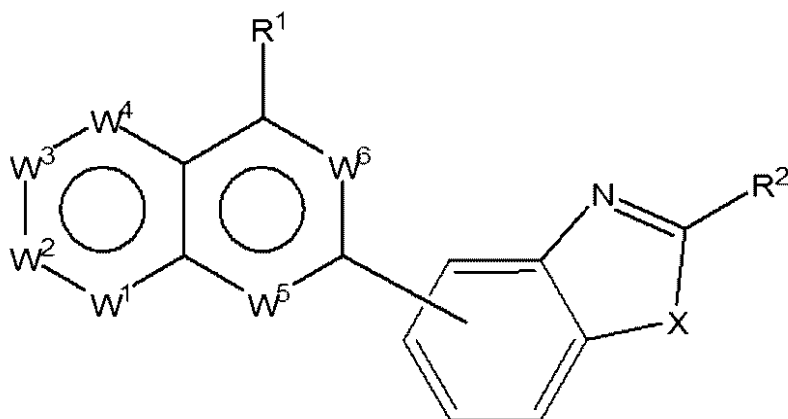
本発明は、有効量の本明細書に開示される化合物を、必要とする対象に投与することを含む、PI3キナーゼに関連する疾患を治療するための方法もまた提供する。一部の実施態様において、PI3キナーゼに関連する疾患は、ぜんそく、肺気腫、気管支炎、乾癬、アレルギー、アナフィラキシー、関節リウマチ、移植片対宿主疾患、エリテマトーデス、乾癬、再狭窄、前立腺肥大症、糖尿病、膵炎、増殖性糸球体腎炎、糖尿病誘導性腎疾患、炎症性腸疾患、アテローム性動脈硬化症、湿疹、強皮症、糖尿病、糖尿病性網膜症、未熟児網膜症、加齢性黄斑変性症、血管腫、グリオーマ、メラノーマ、カポジ肉腫、ならびに卵巣癌、乳癌、肺癌、膵癌、前立腺癌、大腸癌および扁平上皮癌からなる群から選択される。

本発明の好ましい実施形態において、例えば以下の項目が提供される。

(項目1)

式Iの化合物：

【化83】



式 I

またはその薬学的に許容可能な塩であって、

XはOまたはSまたはNである；

W^1 はN、 NR^3 、 CR^3 、または $\text{C}=\text{O}$ であり、 W^2 はN、 NR^4 、 CR^4 、または $\text{C}=\text{O}$ であり、 W^3 はN、 NR^5 、または CR^5 であり、 W^4 はN、 $\text{C}=\text{O}$ または CR^6 であり、ここで、2つ以下のN原子および2つ以下の $\text{C}=\text{O}$ 基が隣接している；

W^5 はN、または CR^7 である；

W^6 はN、または CR^8 である；

R^1 および R^2 は、独立して、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルコキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アミド、アミノ、アシル、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、スルホンアミド、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、リン酸塩、尿素、炭酸塩または $NR'R''$ であり、ここで、 R' および R'' は、環状部を形成するために窒素と共に取り込まれる；

R^3 および R^4 は、独立して、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルコキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アミド、アミノ、アシル、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、スルホンアミド、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、リン酸塩、尿素、炭酸塩または $NR'R''$ であり、ここで、 R' および R'' は、環状部を形成するために窒素と共に取り込まれる；

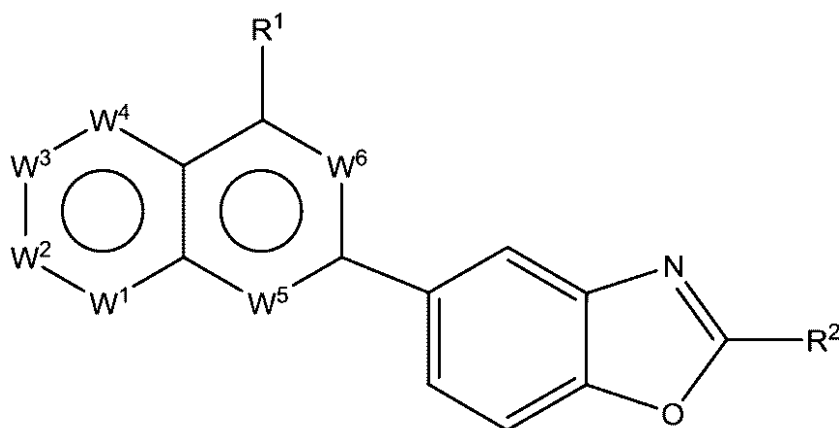
または共に取り込まれた R^3 および R^4 が、環状部を形成する；および

R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は、独立して、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルコキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アミド、アミノ、アシル、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、スルホンアミド、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、リン酸塩、尿素、炭酸塩、または $NR'R''$ であり、ここで、 R' および R'' は、環状部を形成するために窒素と共に取り込まれる。

(項目2)

前記化合物が、以下の化学式：

【化84】



を有する、項目1に記載の化合物。

(項目3)

W^1 は CR^3 であり、 W^2 は CR^4 であり、 W^3 は CR^5 であり、 W^4 はNであり、 W^5 は CR^7 であり、および W^6 は CR^8 である；

W^1 はNであり、 W^2 は CR^4 であり、 W^3 は CR^5 であり、 W^4 はNであり、 W^5 は CR^7 であり、および W^6 は CR^8 である；または、

W^1 は CR^3 であり、 W^2 はNであり、 W^3 は CR^5 であり、 W^4 はNであり、 W^5 は CR^7 であり、および W^6 は CR^8 である、

項目1に記載の化合物。

(項目4)

W^5 および W^6 はCHである、項目1に記載の化合物。

(項目5)

R^2 はアミノである、項目1に記載の化合物。

(項目 6)

R^1 は H である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 7)

W^1 は CR^3 であり、 R^3 はアルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルコキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アミド、アミノ、アシル、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、スルホンアミド、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、リン酸塩、尿素、炭酸塩、または $NR'R''$ であり、ここで、 R' および R'' は、環状部を形成するために窒素と共に取り込まれる、

項目 1 に記載の化合物。

10

(項目 8)

R^3 はアリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、または $NR'R''$ であり、ここで、 R' および R'' は、環状部を形成するために窒素と共に取り込まれる、

項目 7 に記載の化合物。

(項目 9)

W^1 は CR^3 であり、 W^2 は CR^4 である；および共に取り込まれた R^3 および R^4 は、環状部を形成する、

項目 1 に記載の化合物。

(項目 10)

共に取り込まれた R^3 および R^4 は、5 員複素環を形成する、

20

項目 9 に記載の化合物。

(項目 11)

W^4 は N である、項目 10 に記載の化合物。

(項目 12)

前記環状部がアルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルコキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アミド、アミノ、アシル、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、スルホンアミド、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、リン酸塩、尿素、炭酸塩または $NR'R''$ でさらに置換され、ここで R' および R'' は、環状部を形成するために窒素と共に取り込まれる、

30

項目 9 に記載の化合物。

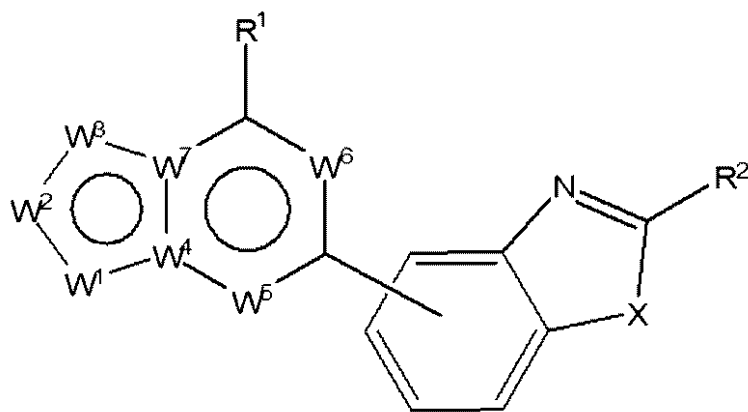
(項目 13)

X は O である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 14)

式 I I の化合物：

【化 8 5】



40

式 I I

50

またはその薬学的に許容可能な塩であって、

XはOまたはSまたはNである；

W^1 はS、N、 NR^3 または CR^3 であり、 W^2 はNまたは CR^4 であり、 W^3 はS、N、または CR^5 であり、 W^4 はNまたはCであり、 W^7 はNまたはCであり、ここで、2つ以下のN原子および2つ以下のC=O基が隣接している；

W^5 はNまたは CR^7 である；

W^6 はNまたは CR^8 である；

R^1 および R^2 は、独立して、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルコキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アミド、アミノ、アシル、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、スルホンアミド、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、リン酸塩、尿素、炭酸塩または $NR'R''$ であり、ここで、 R' および R'' は、環状部を形成するために窒素と共に取り込まれる；

R^3 および R^4 は、独立して、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルコキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アミド、アミノ、アシル、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、スルホンアミド、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、リン酸塩、尿素、炭酸塩または $NR'R''$ であり、ここで、 R' および R'' は、環状部を形成するために窒素と共に取り込まれる；

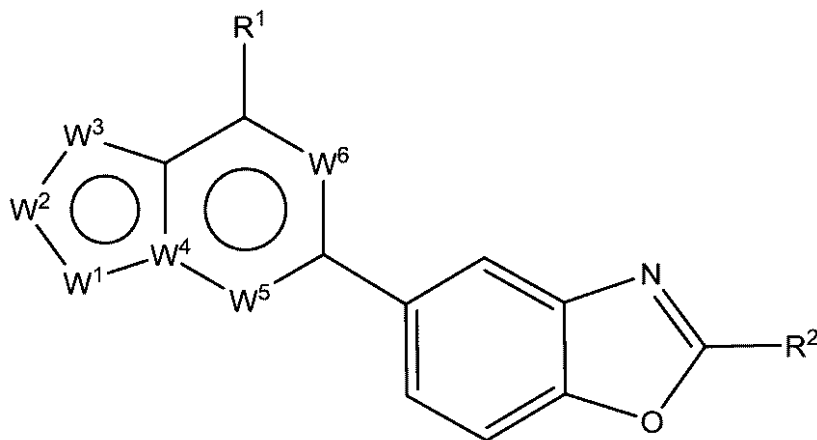
または、共に取り込まれた R^3 および R^4 が、環状部を形成する；および

R^5 、 R^7 および R^8 は、独立して、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルコキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アミド、アミノ、アシル、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、スルホンアミド、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、リン酸塩、尿素、炭酸塩、または $NR'R''$ であり、ここで、 R' および R'' は、環状部を形成するために窒素と共に取り込まれる。

(項目15)

前記化合物が、以下の化学式：

【化86】



を有する、項目14に記載の化合物。

(項目16)

W^1 は CR^3 であり、 W^2 は CR^4 であり、 W^3 はNであり、 W^4 はNであり、 W^5 は CR^7 であり、および W^6 は CR^8 である；

W^1 は CR^3 であり、 W^2 は CR^4 であり、 W^3 はNであり、 W^4 はNであり、 W^5 は

CR^7 であり、および W^6 は CR^8 である；

W^1 は CR^3 であり、 W^2 は CR^4 であり、 W^3 はNであり、 W^4 はNであり、 W^5 はNであり、および W^6 は CR^8 である；

W^1 は NR^3 であり、 W^2 は CR^4 であり、 W^3 はNであり、 W^4 はCであり、 W^5 は CR^7 であり、および W^6 は CR^8 である；

W^1 はSであり、 W^2 は CR^4 であり、 W^3 はNであり、 W^4 はCであり、 W^5 は CR^7 であり、および W^6 は CR^8 である；または、

W^1 は CR^3 であり、 W^2 は CR^4 であり、 W^3 はSであり、 W^4 はCであり、 W^5 はNであり、および W^6 はNである、

項目14に記載の化合物。

(項目17)

W^5 および W^6 はCHである、項目14に記載の化合物。

(項目18)

R^2 はアミノである、項目14に記載の化合物。

(項目19)

R^1 はHである、項目14に記載の化合物。

(項目20)

W^1 は CR^3 であり、 R^3 はアルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルコキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アミド、アミノ、アシル、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、スルホンアミド、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、リン酸塩、尿素、炭酸塩または $NR'R''$ であり、ここで、 R' および R'' は、環状部を形成するために窒素と共に取り込まれる、

項目14に記載の化合物。

(項目21)

R^3 はアリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、または $NR'R''$ であり、ここで、 R' および R'' は、環状部を形成するために窒素と共に取り込まれる、項目20に記載の化合物。

(項目22)

W^1 は CR^3 であり、 W^2 は CR^4 である；および共に取り込まれた R^3 および R^4 は環状部を形成する、項目14に記載の化合物。

(項目23)

共に取り込まれた R^3 および R^4 は5員複素環を形成する、項目22に記載の化合物。

(項目24)

W^4 はNである、項目23に記載の化合物。

(項目25)

前記環状部が、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルコキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アミド、アミノ、アシル、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、スルホンアミド、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、リン酸塩、尿素、炭酸塩または $NR'R''$ でさらに置換され、ここで、 R' および R'' は、環状部を形成するために窒素と共に取り込まれる、

項目22に記載の化合物。

(項目26)

R^1 はアルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルコキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アミド、アミノ、アシル、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、スルホンアミド、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、リン酸塩、尿素、炭酸塩または $NR'R''$ であり、ここで、 R' および R'' は、環状部を形成するために窒素と共に取り込まれる、

項目 1 4 に記載の化合物。

(項目 2 7)

X は O である、項目 1 4 に記載の化合物。

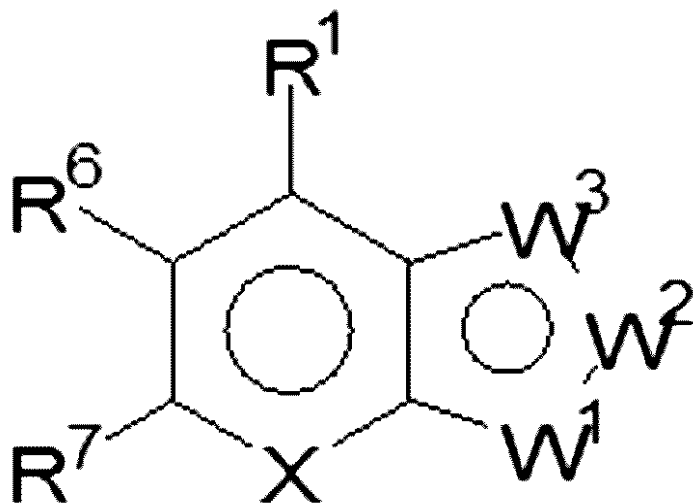
(項目 2 8)

W⁷ は C である、項目 1 4 に記載の化合物。

(項目 2 9)

式 I I I の化合物：

【化 8 7】



10

20

またはその薬学的に許容可能な塩であって、

W¹ は C R³ であり、W² は R² で置換された C-ベンゾオキサゾリルであり、W³ は S である；

W¹ は C R³ であり、W² は R² で置換された C-ベンゾオキサゾリルであり、W³ は C R⁵ である；

W¹ は N または N R³ であり、W² は C R⁴ であり、W³ は R² で置換された C-ベンゾオキサゾリルである；

30

W¹ は C R³ であり、W² は C R⁴ であり、W³ は R² で置換された C-ベンゾオキサゾリルである；または、

W¹ は N または N R³ であり、W² は N R⁴ であり、W³ は R² で置換された C-ベンゾオキサゾリルである；

X は N である；

R¹ および R² は、独立して、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルコキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アミド、アミノ、アシル、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、スルホンアミド、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、リン酸塩、尿素、炭酸塩または N R' R'' であり、ここで、R' および R'' は、環状部を形成するために窒素と共に取り込まれる；

40

R³ および R⁴ は、独立して、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルコキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アミド、アミノ、アシル、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、スルホンアミド、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、リン酸塩、尿素、炭酸塩または N R' R'' であり、ここで、R' および R'' は、環状部を形成するために窒素と共に取り込まれる；

R⁵、R⁶、R⁷ および R⁸ は、独立して、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキ

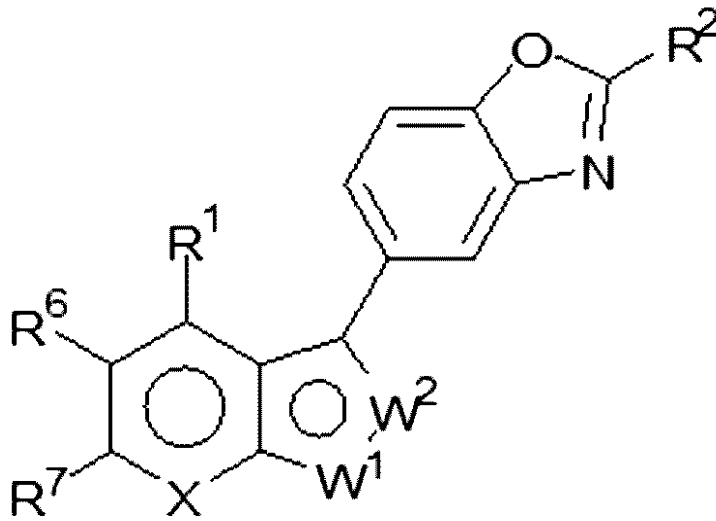
50

ル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルコキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アミド、アミノ、アシル、アシルオキシ、アルコシカルボニル、スルホンアミド、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、リン酸塩、尿素、炭酸塩または $\text{NR}'\text{R}''$ であり、ここで、 R' および R'' は、環状部を形成するために窒素と共に取り込まれる。

(項目 30)

前記化合物が、以下：

【化 88】



10

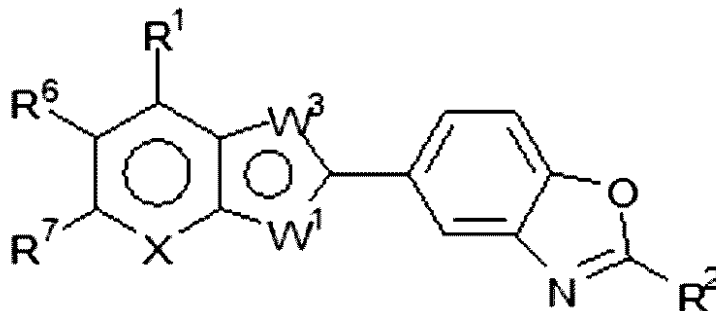
20

であり、ここで W^1 は CR^3 または NR^3 であり、 W^2 は CR^4 である、項目 29 に記載の化合物。

(項目 31)

前記化合物が、以下：

【化 89】



30

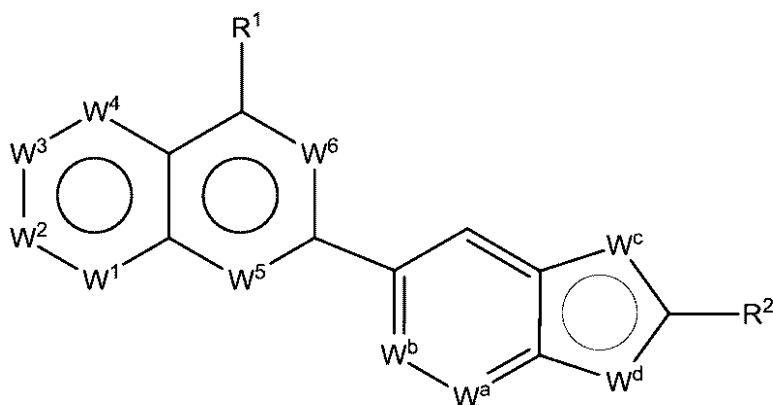
40

であり、ここで W^1 は CR^3 または NR^3 であり、 W^3 は CR^5 である、項目 29 に記載の化合物。

(項目 32)

式 I V の化合物：

【化 9 0】



式 I V

またはその薬学的に許容可能な塩であって、

W^1 は N、 NR^3 、 CR^3 または $C=O$ である； W^2 は N、 NR^4 、 CR^4 または $C=O$ である； W^3 は N、 NR^5 または CR^5 である； W^4 は N、 $C=O$ または CR^6 であり、ここで 2 つ以下の N 原子および 2 つ以下の $C=O$ 基が隣接している；

W^5 は N または CR^7 である；

W^6 は N または CR^8 である；

W^a および W^b は、独立して N または CR^9 である；

W^c および W^d のうちの 하나는、N であり、他は O、 NR^{10} または S である；

R^1 および R^2 は、独立して、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルコキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アミド、アミノ、アシル、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、スルホンアミド、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、リン酸塩、尿素、炭酸塩または $NR'R''$ であり、ここで、 R' および R'' は、環状部を形成するために窒素と共に取り込まれる；

R^3 および R^4 は、独立して、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルコキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アミド、アミノ、アシル、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、スルホンアミド、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、リン酸塩、尿素、炭酸塩または $NR'R''$ であり、ここで、 R' および R'' は、環状部を形成するために窒素と共に取り込まれる；

または、共に取り込まれた R^3 および R^4 が、環状部を形成する；

R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は、独立して、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルコキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アミド、アミノ、アシル、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、スルホンアミド、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、リン酸塩、尿素、炭酸塩、または $NR'R''$ であり、ここで、 R' および R'' は、環状部を形成するために窒素と共に取り込まれる；

R^9 はアルキルまたはハロである；および

R^{10} は、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルコキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アミド、アミノ、アシル、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、スルホンアミド、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、リン酸塩、尿素、炭酸塩、または $NR'R''$ であり、ここで、 R' および R'' は、環状部を形成するために窒素と共に取り込まれる。

(項目 3 3)

W^b は N である、項目 3 2 に記載の化合物。

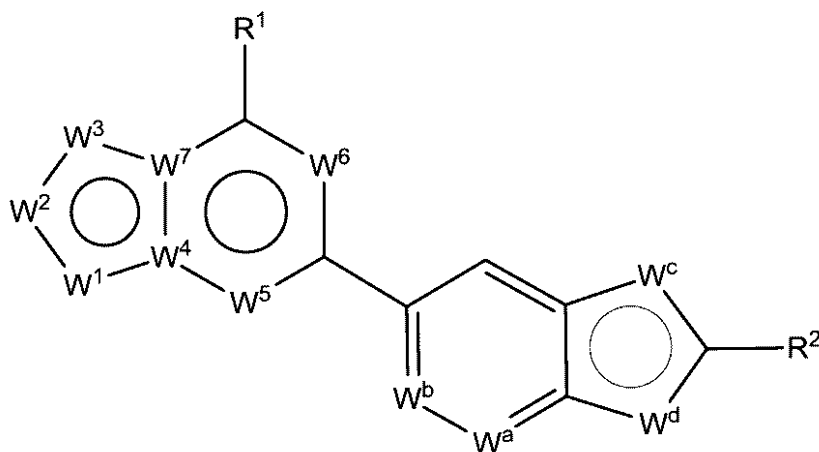
(項目 3 4)

W^a は CR^9 であり、 R^9 はアルキルである、項目 3 2 に記載の化合物。

(項目 3 5)

式 V の化合物：

【化 9 1】



式 V

またはその薬学的に許容可能な塩であって、

W^1 は S、N、 NR^3 または CR^3 であり、 W^2 は N または CR^4 であり、 W^3 は S、N または CR^5 であり、 W^4 は N または C であり、および W^7 は N または C であり、ここで、2 つ以下の N 原子および 2 つ以下の C=O 基が隣接している；

W^5 は、N または CR^7 である；

W^6 は、N または CR^8 である；

W^a および W^b は、独立して N または CR^9 である；

W^c および W^d のうち一つは N であり、他は O、 NR^{10} 、または S である；

R^1 および R^2 は、独立して、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルコキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アミド、アミノ、アシル、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、スルホンアミド、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、リン酸塩、尿素、炭酸塩または $NR'R''$ であり、ここで、 R' および R'' は、環状部を形成するために窒素と共に取り込まれる；

R^3 および R^4 は、独立して、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルコキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アミド、アミノ、アシル、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、スルホンアミド、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、リン酸塩、尿素、炭酸塩または $NR'R''$ であり、ここで、 R' および R'' は、環状部を形成するために窒素と共に取り込まれる；

または共に取り込まれた R^3 および R^4 が、環状部を形成する；

R^5 、 R^7 および R^8 は、独立して、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルコキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アミド、アミノ、アシル、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、スルホンアミド、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、リン酸塩、尿素、炭酸塩、または $NR'R''$ であり、ここで、 R' および R'' は、環状部を形成するために窒素と共に取り込まれる；

R^9 は、アルキルまたはハロである；および、

R^{10} は、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルコキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アミド、アミノ、アシル、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、スルホンアミド、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、リン酸塩、尿素、炭酸塩、または $NR'R''$ であり、ここで、 R' および R'' は、環状部を形成するために窒素と共に取り込まれる。

(項目 36)

W^b は N である、項目 35 に記載の化合物。

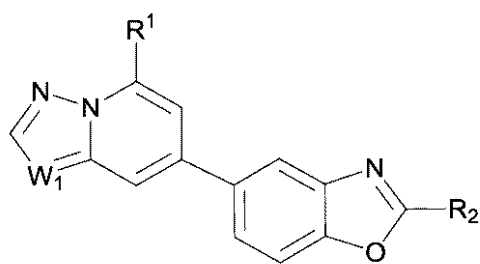
(項目 37)

W^a は CR^9 であり、 R^9 はアルキルである、項目 35 に記載の化合物。

(項目 38)

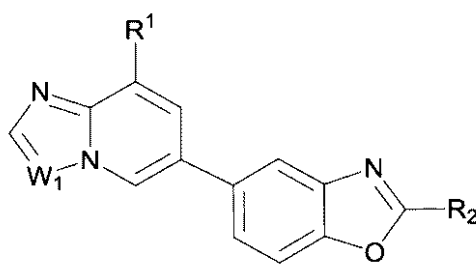
式 V-A または V-B の化合物：

【化 92】



式 V-A

または



式 V-B

またはその薬学的に許容可能な塩であって、

W^1 は CR^3 である；

R^1 および R^2 は、独立して、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルコキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アミド、アミノ、アシル、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、スルホンアミド、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、リン酸塩、尿素、炭酸塩または $NR'R''$ であり、ここで、 R' および R'' は、環状部を形成するために窒素と共に取り込まれる；

および R^3 は、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルコキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アミド、アミノ、アシル、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、スルホンアミド、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、リン酸塩、尿素、炭酸塩または $NR'R''$ であり、ここで、 R' および R'' は、環状部を形成するために窒素と共に取り込まれる。

(項目 39)

式 V-C または V-D の化合物：

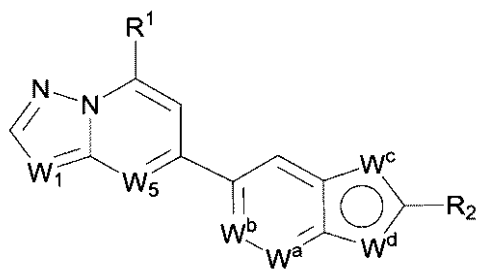
10

20

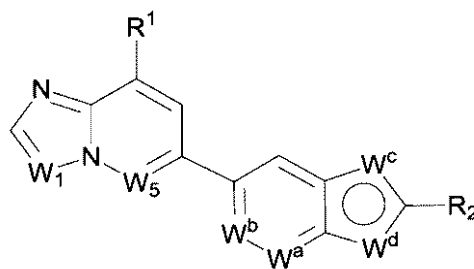
30

40

【化 9 3】



または



式 V - C

式 V - D

10

またはその薬学的に許容可能な塩であって、

W^1 は CR^3 である；

W^5 は、N または CR^7 である；

W^a および W^b は、独立して N または CR^9 である；

W^c および W^d のうち一つは N であり、他は O、または NR^{10} 、または S である；

R^1 および R^2 は、独立して、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルコキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アミド、アミノ、アシル、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、スルホンアミド、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、リン酸塩、尿素、炭酸塩または $NR'R''$ であり、ここで、 R' および R'' は、環状部を形成するために窒素と共に取り込まれる；

20

R^3 は、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルコキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アミド、アミノ、アシル、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、スルホンアミド、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、リン酸塩、尿素、炭酸塩または $NR'R''$ であり、ここで、 R' および R'' は、環状部を形成するために窒素と共に取り込まれる；

R^7 は、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルコキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アミド、アミノ、アシル、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、スルホンアミド、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、リン酸塩、尿素、炭酸塩または $NR'R''$ であり、ここで、 R' および R'' は、環状部を形成するために窒素と共に取り込まれる；

30

R^9 はアルキルまたはハロである；および

R^{10} は、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルコキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アミド、アミノ、アシル、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、スルホンアミド、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、リン酸塩、尿素、炭酸塩または $NR'R''$ であり、ここで、 R' および R'' は、環状部を形成するために窒素と共に取り込まれる。

40

(項目 4 0)

W^b は N である、項目 3 9 に記載の化合物。

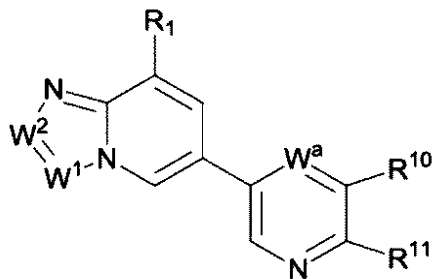
(項目 4 1)

W^a は CR^9 であり、 R^9 はアルキルである、項目 3 9 に記載の化合物。

(項目 4 2)

式 V I の化合物：

【化 9 4】



式 V I

10

またはその薬学的に許容可能な塩であって、

W^1 は CR^3 である； W_2 は CR^4 である；

W^a は CH または N である；

R^1 は、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルコキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アミド、アミノ、アシル、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、スルホンアミド、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、リン酸塩、尿素、炭酸塩または $NR'R''$ であり、ここで、 R' および R'' は、環状部を形成するために窒素と共に取り込まれる；

20

R^3 は、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アミド、アミノ、アシル、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、スルホンアミド、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、リン酸塩、尿素、炭酸塩または $NR'R''$ であり、ここで、 R' および R'' は、環状部を形成するために窒素と共に取り込まれる；

R^4 は、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルコキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アミド、アミノ、アシル、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、スルホンアミド、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、リン酸塩、尿素、炭酸塩または $NR'R''$ であり、ここで、 R' および R'' は、環状部を形成するために窒素と共に取り込まれる；

30

または、共に取り込まれた R^3 および R^4 が、環状部を形成する；および

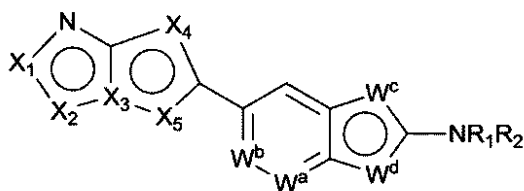
R^{10} および R^{11} は、独立して、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルコキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アミド、アミノ、アシル、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、スルホンアミド、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、リン酸塩、尿素、炭酸塩または $NR'R''$ であり、ここで、 R' および R'' は、環状部を形成するために窒素と共に取り込まれる。

40

(項目 4 3)

式 V I I の化合物：

【化 9 5 - 1】



式 V I I

またはその薬学的に許容可能な塩であって、

X_1 は CR^3 、 NR^3 または S である；

X_2 は

【化 9 5 - 2】

CR^4 , NR^4 , $CR^4 \equiv CR^5$, または $CR^4 \equiv NR^5$

である；

X_3 および X_4 は独立して C または N である；

X_5 は CR^6 、 NR^6 または S である；

X_4 は

【化 9 5 - 3】

CR^7 , NR^7 , $CR^7 \equiv CR^8$, または $CR^7 \equiv NR^8$

である；

W^a および W^b は、独立して N または CR^9 である；

W^c および W^d のうち一つは N であり、他は O 、 NR^{10} 、または S である；

R^1 および R^2 は、独立して、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルコキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アミド、アミノ、アシル、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、スルホンアミド、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、リン酸塩、尿素、炭酸塩または $NR'R''$ であり、ここで、 R' および R'' は、環状部を形成するために窒素と共に取り込まれる；

R^3 および R^4 は、独立して、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルコキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アミド、アミノ、アシル、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、スルホンアミド、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、リン酸塩、尿素、炭酸塩または $NR'R''$ であり、ここで、 R' および R'' は、環状部を形成するために窒素と共に取り込まれる；

または共に取り込まれた R^3 および R^4 が環状部を形成する；

R^5 、 R^6 、 R^7 または R^8 は、独立して、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルコキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アミド、アミノ、アシル、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、スルホンアミド、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、リン酸塩、尿素、炭酸塩または $NR'R''$ であり、ここで、 R' および R'' は、環状部を形成するために窒素と共に取り込まれる；

R^9 はアルキルまたはハロである；および

R^{10} は、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルコキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アミド、アミノ、アシル、ア

シルオキシ、アルコキシカルボニル、スルホンアミド、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、リン酸塩、尿素、炭酸塩または $\text{NR}'\text{R}''$ であり、ここで、 R' および R'' は、環状部を形成するために窒素と共に取り込まれる。

(項目 4 4)

W^b は N である、項目 4 3 に記載の化合物。

(項目 4 5)

W^a は CR^9 であり、 R^9 はアルキルである、項目 4 3 に記載の化合物。

(項目 4 6)

表 2 から選択される、化合物。

(項目 4 7)

有効量の前述の項目のいずれか一つの化合物とホスファチジルイノシトール-3 キナーゼ (PI3 キナーゼ) を接触させることを含む、PI3 キナーゼを阻害する方法。

(項目 4 8)

前記接触させる工程が、前記 PI3 キナーゼを発現している細胞を接触させることを含む、項目 4 7 に記載の方法。

(項目 4 9)

前記 PI3 キナーゼが、PI3 キナーゼアルファである、項目 4 7 に記載の方法。

(項目 5 0)

前記細胞に第二の治療剤を投与することを含む、項目 4 7 に記載の方法。

(項目 5 1)

前記接触工程が *in vivo* で行われる、項目 4 7 に記載の方法。

(項目 5 2)

前記接触工程が、*in vitro* で行われる、項目 4 7 に記載の方法。

(項目 5 3)

有効量の項目 1 ~ 4 6 のいずれか一つの化合物を、それを必要としている対象に投与することを含む、PI3 キナーゼに関連した疾患を治療する方法。

(項目 5 4)

前記疾患が、ぜんそく、肺気腫、気管支炎、乾癬、アレルギー、アナフィラキシー、関節リウマチ、移植片対宿主疾患、エリテマトーデス、乾癬、再狭窄、前立腺肥大症、糖尿病、膵炎、増殖性糸球体腎炎、糖尿病誘導性腎疾患、炎症性腸疾患、アテローム性動脈硬化症、湿疹、強皮症、糖尿病、糖尿病性網膜症、未熟児網膜症、加齢性黄斑変性症、血管腫、グリオーマ、メラノーマ、カポジ肉腫、ならびに卵巣癌、乳癌、肺癌、膵癌、前立腺癌、大腸癌および扁平上皮癌からなる群から選択される、項目 5 3 に記載の方法。

【0039】

参照による組み込み。

本明細書において言及される全ての公表文献、特許、および特許出願は、各個の公表文献、特許または特許出願が、参照により組み込まれることが明確かつ個々に示されているのと同程度に、参照により本明細書に援用される。

【発明を実施するための形態】

【0040】

本発明の詳細な説明。

本発明のより好ましい実施態様が本明細書に記載され、示されているが、当業者であれば、そのような実施態様が例示の目的でのみ提示されていることが明らかであろう。当業者であれば、本発明から逸脱することなく、非常に多くの変動、変化および置換をすぐに想起するであろう。本明細書に記載される発明の実施態様に対する様々な代替手段が、本発明の実施に採用されることが理解される。添付のクレームは、本発明の範囲を定義し、これらのクレームおよびその相当物の範囲内の方法および構成は、それにより対象とされることが意図される。

【0041】

他に定義されない限り、本明細書に使用される全ての技術的および科学的用語は、本発

10

20

30

40

50

明が属する分野における当業者により通常に理解されるものと同じ意味を有する。本明細書に引用されるすべての特許および公表文献は、参照により援用される。

【0042】

明細書およびクレームにおいて使用される、単数形の「一つの (a)」、「一つの (an)」および「その (the)」は、文脈で他に明確に指定されない限り、複数の参照を含む。

【0043】

本明細書に使用される、「剤」または「生物学的に活性な剤」は、生物学的、薬学的、または化学的な化合物または他の部分を指す。非制限的な例示として、単一もしくは複数の有機または無機分子、ペプチド、タンパク質、オリゴヌクレオチド、抗体、抗体誘導体、抗体断片、ビタミン誘導体、炭水化物、毒素、または化学療法化合物が挙げられる。たとえば、小分子およびオリゴマー（たとえば、オリゴペプチドおよびオリゴヌクレオチド）、様々なコア構造に基づく合成有機化合物等の、様々な化合物を合成することができる。さらに、たとえば植物または動物抽出物等の、様々な天然材料により、スクリーニングのための化合物が提供される。当業者であれば、本発明の剤の構造的な特性に関して何らの制限も無いことが容易に理解される。

【0044】

本明細書に使用される「アゴニスト」という用語は、標的タンパク質の発現を阻害、または活性を阻害することのいずれかにより、標的タンパク質の生物学的機能を引き起こす、または増強させる能力を有する化合物を指す。従って、「アゴニスト」という用語は、標的ポリペプチドの生物学的役割との関係の中で、定義される。本明細書において、好ましいアゴニストは、標的と特異的に相互作用する（たとえば、結合する）が、標的ポリペプチドがメンバーとなっているシグナル伝達経路の他のメンバーと相互作用することにより、標的ポリペプチドの生物学的活性を引き起こす、または増強する化合物もまた、この定義の中に具体的に含有される。

【0045】

「アンタゴニスト」および「阻害剤」という用語は、相互交換可能に用いられ、標的タンパク質の活性を阻害または発現を阻害することのいずれかにより、標的タンパク質の生物学的機能を阻害する能力を有する化合物を指す。従って、「アンタゴニスト」および「阻害剤」は、標的タンパク質の生物学的役割との関係の中で定義される。本明細書において、好ましいアンタゴニストは、標的と特異的に相互作用する（たとえば、結合する）が、標的タンパク質がメンバーとなっているシグナル伝達経路の他のメンバーと相互作用することにより、標的タンパク質の生物学的活性を阻害する化合物もまた、この定義の中に具体的に含有される。アンタゴニストにより阻害される生物学的活性は、腫瘍の発生、成長もしくは拡散、または自己免疫性疾患において現れるような望ましくない免疫応答と関連していることが好ましい。

【0046】

「抗癌剤」、「抗腫瘍剤」または「化学療法剤」は、腫瘍性疾患の治療において有用な任意の剤を指す。抗癌剤の一つの分類には、化学療法剤が含有される。「化学療法」とは、一つ以上の化学療法剤および／または他の剤を、静脈内、経口、筋肉内、腹膜内、膀胱内、皮下、経皮、口腔もしくは吸入または座薬の形態においてを含む、様々な方法により、癌患者に投与することを意味する。

【0047】

「細胞増殖」という用語は、細胞数が、分裂の結果として変化する現象を指す。この用語は、増加シグナルに一致して細胞形態が変化する（たとえば、サイズ増加）細胞の成長もまた包含する。

【0048】

「同時投与」、「組み合わせ投与」およびそれらと文法的に同等の用語は、両方の剤および／またはそれらの代謝物が、同時に動物内に存在するように、動物に2つ以上の剤を投与することを含有する。同時投与には、別個の組成物での同時投与、別個の組成物で異

10

20

30

40

50

なる時間での投与、または両方の剤が存在する組成物での投与が含まれる。

【0049】

「有効量」または「治療的に有効な量」という用語は、以下に規定するように、限定されないが、疾患治療を含む、対象用途に効果があるために十分である、本明細書に記載される化合物の量を指す。治療的に有効な量は、対象用途（*in vitro*または*in vivo*）、または治療されるべき対象および疾患の状態（たとえば、対象の体重、年齢、疾患状態の重篤度、投与方法等）に基づき、変化してもよく、それらは当業者により、容易に決定されうる。当該用語はまた、標的細胞における特定の反応（たとえば、血小板接着の減少および／または細胞移動）を引き起こす投与量にも適用される。具体的な投与量は、選択された特定の化合物、従うべき投与計画、他の化合物と組み合わせて投与されるかどうか、投与のタイミング、投与される組織、および運び込まれる物質的なデリバリーシステムにもとづき変化する。

10

【0050】

本明細書において「治療（Treatment）」、「治療すること（treating）」、「緩和すること（palliating）」および「改善すること（ameliorating）」は、相互交換可能に用いられる。これらの用語は、限定されないが、治療的利益および／または予防的利益を含む、有益または所望の結果を得るためのアプローチを指す。治療的利益とは、治療されるべき根本的な疾患を根絶または改善することを意味する。また、たとえ患者がいまだに根本的な疾患で苦しんでいるとしても、患者において改善がみられるように、根本的な疾患に関連した生理学的な症状の一つ以上を根絶または改善することで、治療的利益は達成される。予防的利益のために、組成物は、特定の疾患を発症するリスクのある患者に対して、または、この疾患の診断がなされていないが、疾患の生理学的な症状の一つ以上が報告されている患者に対して、投与されてもよい。

20

【0051】

本明細書において使用される「治療効果」は、上述の治療的利益および／または予防的利益を包含する。予防的効果は、疾患もしくは疾病の発現を遅らせる、または除去すること、疾患もしくは疾病の症状の発症を遅らせる、または除去すること、疾患もしくは疾病の進行を遅らせる、中断させる、または逆転させること、またはそれらの組み合わせを含む。

【0052】

「薬学的に許容可能な塩」という用語は、当分野において良く知られている様々な有機および無機対イオンから誘導される塩を指す。薬学的に許容可能な酸を追加した塩は、無機酸および有機酸で形成されうる。塩が誘導される無機酸には、たとえば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等が含まれる。塩が誘導される有機酸には、たとえば、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸等が含まれる。薬学的に許容可能な塩基を追加した塩は、無機および有機塩基で形成されうる。塩が誘導される無機塩基には、たとえば、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、アルミニウム等が含まれる。塩が誘導される有機塩基には、たとえば、1級、2級、および3級アミン、自然発生の置換アミンを含む置換アミン、環状アミン、塩基イオン交換レジン等、特にイソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミンおよびエタノールアミン等を含む。一部の実施形態において、薬学的に許容可能な塩基を追加した塩は、アンモニウム塩、カリウム塩、ナトリウム塩、カルシウム塩およびマグネシウム塩から選択される。

30

40

【0053】

「薬学的に許容可能な担体」または「薬学的に許容可能な賦形剤」には、任意およびすべての溶媒、分散媒、コーティング剤、抗細菌剤および抗真菌剤、等張剤および吸収遅延剤等が含まれる。薬学的に活性な基質に対するそのような媒および剤の使用は、当分野において良く知られている。任意の従来的な媒または剤が活性成分と不適合である場合を除

50

いて、本発明の治療的組成物において、その使用が予期される。補足的な活性成分もまた、本組成物の中に包含されうる。

【0054】

「シグナル伝達」は、細胞内応答を引き起こす細胞内へ、および細胞内で刺激性シグナルまたは阻害性シグナルが伝達されるプロセスである。シグナル伝達経路のモジュレーターは、同一の特異的なシグナル伝達経路に位置している細胞内タンパク質の一つ以上の活性を調節する化合物を指す。モジュレーターは、シグナル伝達分子の活性を増加（アゴニスト）させても、または抑制（アンタゴニスト）させてもよい。

【0055】

生物学的活性剤に適用される「選択阻害」または「選択的に阻害する」という用語は、標的との直接的または間接的相互作用を介して、的外れのシグナル伝達活性と比較して、標的のシグナル伝達活性を選択的に減少させる剤の能力を指す。

10

【0056】

本明細書に用いられる「B-A L L」という用語は、B細胞急性リンパ芽球性白血病を指す。

【0057】

「対象」とは、たとえばヒト等の、哺乳類などの動物を指す。本明細書に記述される方法は、ヒトの治療および獣医学的な応用のいずれにおいても有用でありうる。一部の実施態様において、患者は哺乳類であり、一部の実施態様において、患者はヒトである。

【0058】

20

「放射線治療」とは、施術者に既知の所定の方法および組成物を用いて、たとえばアルファ粒子放出放射性ヌクレオチド（たとえば、アクチニウムおよびトリウム放射性核種）、低線エネルギー付与（L E T）放射線放射体（たとえば、ベータ放射体）、転換電子放射体（たとえば、ストロンチウム-89およびサマリウム-153-EDTMP）、または高エネルギー放射線（X線、ガンマ線、およびニュートロンを含むが限定されない）等の放射線放射体に患者を曝すことを意味する。

【0059】

「プロドラッグ」とは、生理学的条件下または加溶媒分解により、本明細書に記述される生物学的活性化合物に転換されうる化合物を指すことを意味する。ゆえに、「プロドラッグ」という用語は、薬学的に許容可能である生物学的活性化合物の前駆体を指す。プロドラッグは、対象に投与された際には非活性であってもよく、しかし、*in vivo*で、たとえば加水分解により活性化合物に転換される。プロドラッグ化合物は多くの場合、哺乳類の器官において、優れた可溶性、組織適合性または遅延放出を示す（たとえば、Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985), pp. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam)を参照のこと）。プロドラッグの詳解は、Higuchi, T., et al., "Prodrugs as Novel Delivery Systems," A. C. S. Symposium Series, Vol. 14、およびBioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987において提示され、それら両方ともが、参照により、本明細書に全体が援用される。「プロドラッグ」という用語はまた、哺乳類の対象にそのようなプロドラッグが投与された際に、*in vivo*で活性化合物を放出する、任意の共有結合担体を含むことが意味される。本明細書に記述される活性化合物のプロドラッグは、改変体が、所定の操作または*in vivo*のいずれかにおいて、元の活性化合物へと開裂されるように、活性化合物中に存在する官能基を改変することにより、調整されてもよい。プロドラッグには、活性化合物のプロドラッグが哺乳類対象に投与された際に、遊離ヒドロキシ、遊離アミノまたは遊離メルカプト基がそれぞれ形成されるように開裂する任意の基にヒドロキシ、アミノ、またはメルカプト基が結合している化合物が含まれる。プロドラッグの例には、限定されないが、活性化合物

30

40

50

のアミン官能基のアセトアミド、ホルムアミドおよびベンズアミド誘導体またはアルコール等の酢酸塩、ギ酸塩および安息香酸エステル塩誘導体が含まれる。

【0060】

「*in vivo*」という用語は、対象の身体中で行われる事象を指す。

【0061】

「*in vitro*」という用語は、対象の身体の外で行われる事象を指す。たとえば、*in vitro*アッセイには、対象の外で動作する任意のアッセイを含有する。*in vitro*アッセイは、生細胞または死細胞が用いられる細胞ベースのアッセイを含有する。*in vitro*アッセイはまた、無傷の細胞が用いられない細胞フリーのアッセイも含有する。

10

【0062】

他で述べられない限り、本明細書で描写される構造はまた、同位体が補強された原子の一つ以上の存在においてのみ異なる化合物を含むことが意図される。たとえば、水素が重水素またはトリチウムで置換された現行構造、または炭素原子が ^{13}C - または ^{14}C - で補強された炭素で置換された現行構造を有する化合物は、本発明の範囲内である。

【0063】

本発明の化合物はまた、そのような化合物を構成する原子の一つ以上で、原子同位体の非天然の比率を含有してもよい。たとえば、化合物は、たとえばトリチウム (^3H)、ヨウ素-125 (^{125}I) または炭素-14 (^{14}C) 等の放射性同位体で放射性標識されていてもよい。本発明の化合物のすべての同位体の変動は、放射性であろうとなかろうと、本発明の範囲に含有される。

20

【0064】

たとえば分子量等の物理的特性、または、たとえば化学式等の化学的特性に対する範囲が本明細書において用いられた場合、それらの範囲および具体的な実施態様の組み合わせおよびサブコンビネーションのすべてが含まれることが意図される。数値または数字の範囲を指す際の「約」という用語は、指された数値または数字の範囲が、実験変動内（または統計的実験誤差内）の近似値であり、ゆえに、数値または数字の範囲は、たとえば、提示された数値または数字の範囲の1%~15%の間で変化しうることを意味する。「含有すること」という用語（およびたとえば「含有する（*comprise*）」、「含有する（*comprises*）」または「有する（*having*）」または「含む（*including*）」等の関連用語）は、たとえば、「記述された特徴からなる」もしくは「本質的に、記述された特徴からなる」物質、組成物、方法またプロセス等の任意の構成の実施態様を含む。

30

【0065】

以下の略語および用語は、本明細書全体において、以下の指定された意味を有する。PI3-K=ホスホイノシチド3-キナーゼ；PI=ホスファチジルイノシトール；PK=ホスホイノシチド依存性キナーゼ；DNA-PK=デオキシリボース核酸依存性タンパク質キナーゼ；PIKK=ホスホイノシチドキナーゼ様キナーゼ；AIDS=後天性免疫不全症候群；TLC=薄層クロマトグラフィー；MeOH=メタノール；および CHCl_3 =クロロホルム。

40

【0066】

本明細書において使用される略語は、化学および生物学分野内でのそれらの標準的な意味を有する。

【0067】

「アルキル」とは、炭素および水素原子のみからなり、不飽和を含まず、1~10の炭素原子（たとえば、 C_1 - C_{10} アルキル）を有する、直鎖または分枝した炭化水素鎖ラジカルを指す。本明細書においては、たとえば「1~10」といった数字の範囲は、与えられた範囲内の各整数を指す；数字の範囲を指定していない「アルキル」という用語の発生にまで本定義が及ぶが、たとえば「1~10炭素原子」は、アルキル基が1炭素原子、2炭素原子、3炭素原子等~10炭素原子以内からなりうる。一部の実施態様において、

50

それはC₁ - C₄ アルキル基である。典型的なアルキル基には、限定されないが、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、イソブチル、3級ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、セプチル、オクチル、ノニル、デシル等が含まれる。アルキルは、一重結合（たとえば、メチル（Me）、エチル（Et）、n-プロピル、1-メチルエチル（i s o-プロピル）、n-ブチル、n-ペンチル、1, 1-ジメチルエチル（t-ブチル）、3-メチルヘキシル、2-メチルヘキシル等）により分子の残りに付着される。明細書において他に具体的に述べられない限り、アルキル基は、任意選択的に、独立して、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、トリメチルシラニル、-OR^a、-SR^a、-OC(O)-R^a、-N(R^a)₂、-C(O)R^a、-C(O)OR^a、-OC(O)N(R^a)₂、-C(O)N(R^a)₂、-N(R^a)C(O)OR^a、-N(R^a)C(O)R^a、-N(R^a)C(O)N(R^a)₂、N(R^a)C(NR^a)N(R^a)₂、-N(R^a)S(O)_tR^a（tは1または2）、-S(O)_tOR^a（tは1または2）、-S(O)_tN(R^a)₂（tは1または2）、またはPO₃(R^a)₂であり、各R^aは、独立して、水素、アルキル、フルオロアルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルである置換基の一つ以上により置換される。

10

20

【0068】

「アルケン」部分とは、少なくとも二つの炭素原子および少なくとも一つの炭素-炭素二重結合からなる基を指し、「アルキン」部分は、少なくとも二つの炭素原子および少なくとも一つの炭素-炭素三重結合からなる基を指す。アルキル部分は、飽和であろうと不飽和であろうと、分枝、直鎖、または環状であってもよい。

【0069】

「アルケニル」とは、少なくとも一つの二重結合を含み、2~10の炭素原子を有する（すなわち、C₂ - C₁₀ アルケニル）、炭素および水素原子だけからなる、直鎖または分枝した炭化水素鎖ラジカル基を指す。本明細書にあるときは、例えば「2~10」等の数字の範囲は、与えられた範囲内の各整数を指す；たとえば「2~10炭素原子」は、アルケニル基が2炭素原子、3炭素原子等~10炭素原子以内からなりうるということの意味する。ある実施態様において、アルケニルは、2~8の炭素原子を含む。他の実施態様において、アルケニルは2~5の炭素原子（たとえば、C₂ - C₅ アルケニル）を含む。アルケニルは、一重結合（たとえば、エチニル（すなわち、ビニル）、prop-1-エニル（すなわち、アリル）、but-1-エニル、pent-1-エニル、pent-1, 4-ジエニル等）により分子の残りに付着される。明細書において他に具体的に述べられない限り、アルケニル基は、任意選択的に、独立して、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、トリメチルシラニル、-OR^a、-SR^a、-OC(O)-R^a、-N(R^a)₂、-C(O)R^a、-C(O)OR^a、-OC(O)N(R^a)₂、-C(O)N(R^a)₂、-N(R^a)C(O)OR^a、-N(R^a)C(O)R^a、-N(R^a)C(O)N(R^a)₂、N(R^a)C(NR^a)N(R^a)₂、-N(R^a)S(O)_tR^a（tは1または2）、-S(O)_tOR^a（tは1または2）、-S(O)_tN(R^a)₂（tは1または2）、またはPO₃(R^a)₂であり、各R^aは、独立して、水素、アルキル、フルオロアルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルである置換基の一つ以上により置換される。

30

40

【0070】

50

「アルキニル」とは、少なくとも一つの三重結合を含み、2～10の炭素原子を有する（すなわち、 $C_2 - C_{10}$ アルキニル）、炭素および水素原子だけからなる、直鎖または分枝した炭化水素鎖ラジカル基を指す。本明細書にあるときは、例えば「2～10」等の数字の範囲は、与えられた範囲内の各整数を指す；たとえば「2～10炭素原子」は、アルキニル基が2炭素原子、3炭素原子等～10炭素原子以内からなりうるということの意味する。ある実施態様において、アルキニルは、2～8の炭素原子を含む。他の実施態様において、アルキニルは2～5の炭素原子（たとえば、 $C_2 - C_5$ アルキニル）を含む。アルキニルは、一重結合（たとえば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル等）により分子の残りに付着される。明細書において他に具体的に述べられない限り、アルキニル基は、任意選択的に、独立して、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、トリメチルシラニル、 $-OR^a$ 、 SR^a 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)N(R^a)_2$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$ 、 $N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ （ t は1または2）、 $-S(O)_tOR^a$ （ t は1または2）、 $-S(O)_tN(R^a)_2$ （ t は1または2）、または $PO_3(R^a)_2$ であり、各 R^a は、独立して、水素、アルキル、フルオロアルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルである置換基の一つ以上により置換される。

【0071】

「カルボアルデヒド」とは、 $-(C=O)H$ ラジカル基を指す。

【0072】

「カルボキシル」とは、 $-(C=O)OH$ ラジカルを指す。

【0073】

「シアノ」とは、 $-CN$ ラジカルを指す。

【0074】

「シクロアルキル」とは、炭素および水素のみを含み、飽和もしくは部分的に不飽和してもよい単環式または多環式のラジカルを指す。シクロアルキル基は、3～10環原子（すなわち、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル）を有する基を含む。本明細書にあるときは、「3～10」等の数字の範囲は、与えられた範囲内の各整数を指す；たとえば「3～10炭素原子」は、シクロアルキル基が3炭素原子等～10炭素原子以内からなりうるということの意味する。一部の実施態様において、それは $C_3 - C_8$ シクロアルキルラジカルである。一部の実施態様において、それは $C_3 - C_5$ シクロアルキルラジカルである。シクロアルキル基の実例には、限定されないが、以下の部分を含む：シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキシニル、シクロセプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシル、ノルボルニル等。明細書において他に具体的に述べられない限り、シクロアルキル基は、任意選択的に、独立して、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、トリメチルシラニル、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)N(R^a)_2$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$ 、 $N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ （ t は1または2）、 $-S(O)_tOR^a$ （ t は1または2）、 $-S(O)_tN(R^a)_2$ （ t は1または2）、または $PO_3(R^a)_2$ であり、各 R^a は、独立して、水素、アルキル、フルオロアルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシク

ロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルである置換基の一つ以上により置換される。

【0075】

「アルコキシ」という用語は、酸素を介して親構造に付着された、直鎖、分枝、環状構造の1～8炭素原子およびそれらの組み合わせを含む、 —O— アルキル基を指す。例として、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、シクロプロピルオキシ、シクロヘキシルオキシ等が挙げられる。「低級アルコキシ」とは、1～6の炭素を含むアルコキシ基を指す。一部の実施態様において、 $\text{C}_1\text{—C}_4$ アルキルは、1～4炭素原子の直鎖および分枝鎖アルキルの両方を包含するアルキル基である。

【0076】

「置換アルコキシ」という用語は、アルキルの構成要素が置換された（すなわち、 —O— （置換アルキル））アルコキシを指す。明細書において他に具体的に述べられない限り、アルコキシ基のアルキル部分は、任意選択的に、独立して、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、トリメチルシラニル、 —OR^a 、 SR^a 、 —OC(O)—R^a 、 $\text{—N(R}^a\text{)}_2$ 、 —C(O)R^a 、 —C(O)OR^a 、 $\text{—OC(O)N(R}^a\text{)}_2$ 、 $\text{—C(O)N(R}^a\text{)}_2$ 、 $\text{—N(R}^a\text{)C(O)OR}^a$ 、 $\text{—N(R}^a\text{)C(O)R}^a$ 、 $\text{—N(R}^a\text{)C(O)N(R}^a\text{)}_2$ 、 $\text{N(R}^a\text{)C(NR}^a\text{)N(R}^a\text{)}_2$ 、 $\text{—N(R}^a\text{)S(O)}_t\text{R}^a$ （ t は1または2）、 $\text{—S(O)}_t\text{OR}^a$ （ t は1または2）、 $\text{—S(O)}_t\text{N(R}^a\text{)}_2$ （ t は1または2）、または $\text{PO}_3\text{(R}^a\text{)}_2$ であり、各 R^a は、独立して、水素、アルキル、フルオロアルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルである置換基の一つ以上により置換される。

【0077】

「アルコキシカルボニル」という用語は、カルボニル炭素を介して付着した化学式（アルコキシ） (C=O)— の基を指し、該アルコキシ基は炭素原子の指示された数値を有する。ゆえに、 $\text{C}_1\text{—C}_6$ アルコキシカルボニル基は、その酸素を介してカルボニルリンカーへと付着した1～6炭素原子を有するアルコキシ基である。「低級アルコキシカルボニル」とは、アルコキシ基が低級アルコキシ基である、アルコキシカルボニル基を指す。一部の実施態様において、 $\text{C}_1\text{—C}_4$ アルコキシは、1～4炭素原子の直鎖アルコキシ基および分枝鎖アルコキシ基の両方を含有するアルコキシ基である。

【0078】

「置換アルコキシカルボニル」という用語は、（置換アルキル） —O—C(O)— 基を指し、該基は、カルボニル官能基を介して親構造に付着される。明細書において他に具体的に述べられない限り、アルコキシカルボニル基のアルキル部分は、任意選択的に、独立して、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、トリメチルシラニル、 —OR^a 、 —SR^a 、 —OC(O)—R^a 、 $\text{—N(R}^a\text{)}_2$ 、 —C(O)R^a 、 —C(O)OR^a 、 $\text{—OC(O)N(R}^a\text{)}_2$ 、 $\text{—C(O)N(R}^a\text{)}_2$ 、 $\text{—N(R}^a\text{)C(O)OR}^a$ 、 $\text{—N(R}^a\text{)C(O)R}^a$ 、 $\text{—N(R}^a\text{)C(O)N(R}^a\text{)}_2$ 、 $\text{N(R}^a\text{)C(NR}^a\text{)N(R}^a\text{)}_2$ 、 $\text{—N(R}^a\text{)S(O)}_t\text{R}^a$ （ t は1または2）、 $\text{—S(O)}_t\text{OR}^a$ （ t は1または2）、 $\text{—S(O)}_t\text{N(R}^a\text{)}_2$ （ t は1または2）、または $\text{PO}_3\text{(R}^a\text{)}_2$ であり、各 R^a は、独立して、水素、アルキル、フルオロアルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルである置換基の一つ以上により置換される。

【0079】

「アシル」とは、(アルキル) - C (O) -、(アリール) - C (O) -、(ヘテロアリール) - C (O) -、(ヘテロアルキル) - C (O) -、および(ヘテロシクロアルキル) - C (O) -基を指し、該基は、カルボニル官能基を介して親構造に付着される。一部の実施態様において、それは、アシルのカルボニル炭素を加えたアシルオキシ基のアルキル、アリール、ヘテロアリールもしくはヘテロシクロアルキル部の鎖原子または環原子(すなわち、カルボニルを加えた3つの他の環原子または鎖原子)の総数を指す、 $C_1 - C_{10}$ アシルラジカルである。Rラジカルがヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルである場合、ヘテロ環原子またはヘテロ鎖原子は、鎖原子または環原子の総数に貢献する。明細書において他に具体的に述べられない限り、アシルオキシ基の「R」は、任意選択的に、独立して、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、トリメチルシラニル、 $-OR^a$ 、 SR^a 、 $-OC(O) - R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)N(R^a)_2$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$ 、 $N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (t は1または2)、 $-S(O)_tOR^a$ (t は1または2)、 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (t は1または2)、または $PO_3(R^a)_2$ であり、各 R^a は、独立して、水素、アルキル、フルオロアルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルである置換基の一つ以上により置換される。

【0080】

「アシルオキシ」とは、 $R(C=O)O$ -ラジカルを指し、本明細書に記述されるように、「R」はアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアルキルまたはヘテロシクロアルキルである。一部の実施態様において、それは、アシルのカルボニル炭素を加えたアシルオキシ基のアルキル、アリール、ヘテロアリールもしくはヘテロシクロアルキル部の鎖原子または環原子(すなわち、カルボニルを加えた3つの他の環原子または鎖原子)の総数を指す、 $C_1 - C_4$ アシルオキシラジカルである。Rラジカルがヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルである場合、ヘテロ環原子またはヘテロ鎖原子は、鎖原子または環原子の総数に貢献する。明細書において他に具体的に述べられない限り、アシルオキシ基の「R」は、任意選択的に、独立して、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、トリメチルシラニル、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O) - R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)N(R^a)_2$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$ 、 $N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (t は1または2)、 $-S(O)_tOR^a$ (t は1または2)、 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (t は1または2)、または $PO_3(R^a)_2$ であり、各 R^a は、独立して、水素、アルキル、フルオロアルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルである置換基の一つ以上により置換される。

【0081】

「アミノ」または「アミン」とは、 $-N(R^a)_2$ ラジカル基を指し、各 R^a は、明細書で他に具体的に述べられない限り、独立して、水素、アルキル、フルオロアルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルである。 $-N(R^a)_2$ 基が、水素の他に2つの R^a を有する場合、それらは窒素原子と組み合わせて、4員環、5員環、6員環、7員環を形成することができる。たとえば、 $-N(R^a)$

₂ は、限定されないが、1-ピロリジニルおよび4-モルホリニルを含むことが意図される。明細書で他に具体的に述べられない限り、アミノ基は、任意選択的に、独立して、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、トリメチルシラニル、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)N(R^a)_2$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (t は1または2)、 $-S(O)_tOR^a$ (t は1または2)、 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (t は1または2)、または $PO_3(R^a)_2$ であり、各 R^a は、独立して、水素、アルキル、フルオロアルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、アリール、アラールキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルである置換基の一つ以上により置換され、これらの部分のそれぞれは、任意選択的に、本明細書に定義されるように置換されてもよい。

【0082】

「置換アミノ」という用語はまた、それぞれ上述の NHR^a および NR^aR^a 基の N -オキシドを指す。 N -オキシドは、たとえば過酸化水素または m -クロロペルオキシ安息香酸とともに、対応するアミノ基の処理により調整することができる。当業者であれば、 N -酸化を実施するための反応条件を熟知している。

【0083】

「アミド (amide)」または「アミド (amido)」とは、化学式 $-C(O)N(R)_2$ または $-NHC(O)R$ を有する化学的部分を指し、 R は、水素、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール (環炭素を介して結合されている) およびヘテロ脂環式 (環炭素を介して結合されている) からなる群から選択され、各部分は、それ自身を任意選択的に置換されていてもよい。一部の実施態様において、それは C_1-C_4 アミドまたはアミドラジカルであり、ラジカル中の炭素の総数においてアミドカルボニルを含む。アミドの $-N(R)_2$ の R_2 が、任意選択的に、4-、5-、6-、または7-員環を形成するために付着される窒素とともに取り込まれてもよい。明細書で他に具体的に述べられない限り、アミド基は、任意選択的に、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルに対して、本明細書に記載される置換基の一つ以上により独立して置換される。アミドは、化学式 (I) に付着するアミノ酸またはペプチド分子であってもよく、それによりプロドラッグを形成する。本明細書に記載される化合物上の任意のアミン、ヒドロキシまたはカルボキシ側鎖は、アミド化 (amidify) することができる。そのようなアミドを作製するための手順および具体的な基は、当分野の当業者に既知であり、たとえば Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 第三版, John Wiley & Sons, New York, N. Y., 1999 (参照により全体が本明細書に援用される) 等の、参考文献において容易に見出すことができる。

【0084】

「芳香族化合物」または「アリール」とは、炭素環式である (たとえば、フェニル、フルオレニルおよびナフチル)、接合 π 電子系を有する環を少なくとも一つ有する、6~10の環原子 (たとえば、 C_6-C_{10} 芳香族または C_6-C_{10} アリール) を備える芳香族ラジカルを指す。置換されたベンゼン誘導体から形成され、環原子が自由原子価を有する二価ラジカルは、置換フェニレンラジカルと名付けられる。一価の多環式炭化水素ラジカル (名称が、「-イル」で終わる) から、自由原子価を備える炭素原子から水素原子を一つ除去することにより誘導される二価ラジカルは、対応する一価のラジカルの名前に「-イデン (-idene)」を加えることにより名付けられ、たとえば2つの付着点を有するナフチル基は、ナフチリデン (naphthylidene) と名付けられる。本明細書にあるときは、「6~10」等の数字の範囲は、与えられた範囲内の各整数を指す；

たとえば「6～10環原子」は、アリール基が6環原子、7環原子等～10環原子以内からなりうるということを意味する。この語は、単環式または融合環多環式（すなわち、環原子の隣接ペアを共有する環）の基を含む。明細書で他に具体的に述べられない限り、アリール部分は、任意選択的に、独立して、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、トリメチルシラニル、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)N(R^a)_2$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$ 、 $N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (t は1または2)、 $-S(O)_tOR^a$ (t は1または2)、 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (t は1または2)、または $PO_3(R^a)_2$ であり、各 R^a は、独立して、水素、アルキル、フルオロアルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルである置換基の一つ以上により置換される。

10

【0085】

「アラルキル」または「アリールアルキル」とは、(アリール)アルキルラジカルを指し、アリールアルキル部分は、該部分のアルキル部を介して付着されている。アリールおよびアルキルは、本明細書に記述されており、任意選択的に、アリールおよびアルキルそれぞれに対して適した置換基として記載されている置換基の一つ以上により置換される。

20

【0086】

「エステル」とは、化学式 $-COOR$ の化学的ラジカルを指し、 R はアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール（環炭素を介して結合されている）およびヘテロ脂環式（環炭素を介して結合されている）からなる群から選択される。本明細書に記載される化合物上の任意のアミン、ヒドロキシまたはカルボキシル側鎖は、エステル化することができる。そのようなエステルを作製するための手順および特定の基は、当分野の当業者に既知であり、たとえばGreene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第三版, John Wiley & Sons, New York, N. Y., 1999（参照により全体が本明細書に援用される）等の、参考文献において容易に見出すことができる。明細書で他に具体的に述べられない限り、エステル基は、任意選択的に、独立して、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、トリメチルシラニル、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)N(R^a)_2$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$ 、 $N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (t は1または2)、 $-S(O)_tOR^a$ (t は1または2)、 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (t は1または2)、または $PO_3(R^a)_2$ であり、各 R^a は、独立して、水素、アルキル、フルオロアルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルである置換基の一つ以上により置換される。

30

40

【0087】

「フルオロアルキル」とは、上で定義されるように、アルキルラジカルを指し、上で定義されるように、たとえばトリフルオロメチル、ジフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロメチル、1-フルオロメチル-2-フルオロエチル等のフルオロラジカルの一つ以上により置換される。フルオロアルキルラジカルは、任意選択的に、アルキ

50

ル基に対して前述で定義されるように、置換されてもよい。

【0088】

「ハロ」、「ハロゲン化物」または代替的に「ハロゲン」とは、フルオロ、クロロ、ブロモまたはヨードを意味する。「ハロアルキル」、「ハロアルケニル」、「ハロアルキニル」および「ハロアルコキシ」という用語は、ハロ基の一つ以上、またはそれらの組み合わせと置換される、アルキル、アルケニル、アルキニルおよびアルコキシ構造を有する。たとえば、「フルオロアルキル」および「フルオロアルコキシ」という用語は、ハロアルキル基およびハロアルコキシ基をそれぞれ含み、ハロはフッ素を含む。

【0089】

「ヘテロアルキル」、「ヘテロアルケニル」および「ヘテロアルキニル」は、任意選択的に、置換アルキルラジカル、置換アルケニルラジカルおよび置換アルキニルラジカルを含み、それらは炭素以外の原子（たとえば、酸素、窒素、硫黄、リンまたはそれらの組み合わせ）から選択される骨格鎖原子の一つ以上を有している。たとえばトータルでの鎖の長さを指す、 $C_1 - C_4$ ヘテロアルキル（この例では4原子の長さである）等の数字の範囲が与えられてもよい。たとえば、 $-CH_2OCH_2CH_3$ ラジカルは、「 C_4 」ヘテロアルキルと呼ばれ、原子鎖の長さの説明において、ヘテロ原子中心が挙げられる。分子の残りへの結合は、ヘテロアルキル鎖のヘテロ原子または炭素のいずれかを介するものでも良い。ヘテロアルキル基は、独立して、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、トリメチルシラニル、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ （ t は1または2）、 $-S(O)_tOR^a$ （ t は1または2）、 $-S(O)_tN(R^a)_2$ （ t は1または2）、または $PO_3(R^a)_2$ であり、各 R^a は、独立して、水素、アルキル、フルオロアルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルである置換基の一つ以上と置換されてもよい。

【0090】

「ヘテロアルキルアリール」とは、 $-(\text{ヘテロアルキル})$ アリールラジカルを指し、ヘテロアルキルおよびアリールは、本明細書に記載されるとおりであり、それは任意選択的に、ヘテロアルキルおよびアリールのそれぞれに対して適した置換基として記載される置換基の一つ以上により置換される。

【0091】

「ヘテロアリール」または代替的に、「ヘテロ芳香族」とは、窒素、酸素および硫黄から選択される環ヘテロ原子の一つ以上を含む5～18員の芳香族ラジカル（たとえば、 $C_5 - C_{13}$ ヘテロアリール）を指し、それは単環式、二環式、三環式または四環式系であってもよい。本明細書にあるときは、「5～18」等の数字の範囲は、与えられた範囲内の各整数を指す；たとえば「5～18環原子」は、ヘテロアリール基が5環原子、6環原子等～18環原子以内からなりうるということを意味する。一価のヘテロアリールラジカル（名称が、「-イル」で終わる）から、自由原子価を備える原子から水素原子を一つ除去することにより誘導される二価ラジカルは、対応する一価のラジカルの名前に「-イデン（-idene）」を加えることにより名付けられ、たとえば2つの付着点を有するピリジル基は、ピリジリデン（pyridyldiene）と名付けられる。N含有「ヘテロ芳香族」部分またはN含有「ヘテロアリール」部分は、環の骨格原子の少なくとも一つが窒素原子である芳香族基を指す。多環式ヘテロアリール基は、融合されていても、融合されていなくともよい。ヘテロアリールラジカル中のヘテロ原子（複数含む）は、任意選択的に酸化される。窒素原子は、もしあれば、一つ以上が任意選択的に四級化される。ヘテロアリールは、環（複数含む）の任意の原子を介して、分子の残りに付着される。ヘテロアリールの例として、限定されないが、アゼビニル、アクリジニル、ベンジミダゾリル

10

20

30

40

50

、ベンジンドリル、1, 3-ベンゾジオキサソリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾ[d]チアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾ[b][1, 4]ジオキセピニル、ベンゾ[b][1, 4]オキサジニル、1, 4-ベンゾジオキサニル、ベンゾナフトフラニル、ベンゾキサゾリル、ベンゾジオキサソリル、ベンゾジオキシニル、ベンゾキサゾリル、ベンゾピラニル、ベンゾピラノニル、ベンゾフラニル、ベンゾフラノニル、ベンゾフラザニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチエニル（ベンゾチオフェニル）、ベンゾチエノ[3, 2-d]ピリミジニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾ[4, 6]イミダゾ[1, 2-a]ピリジニル、カルバゾリル、シンノリニル、シクロペンタ[d]ピリミジニル、6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[4, 5]チエノ[2, 3-d]ピリミジニル、5, 6-ジヒドロベンゾ[h]キナゾリニル、5, 6-ジヒドロベンゾ[h]シンノリニル、6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[6, 7]シクロヘプタ[1, 2-c]ピリダジニル、ジベンゾフラニル、ジベンゾチオフェニル、フラニル、フラザニル、フラノニル、フロ[3, 2-c]ピリジニル、5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロシクロオクタ[d]ピリミジニル、5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロシクロオクタ[d]ピリダジニル、5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロシクロオクタ[d]ピリジニル、イソチアゾリル、イミダゾリル、インダゾリル、インドリル、インダゾリル、イソインドリル、インドリニル、イソインドリニル、イソキノリル、インドリジニル、イソキサゾリル、5, 8-メタノー5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリニル、ナフチリジニル、1, 6-ナフチリジノニル、オキサジアゾリル、2-オキソアゼピニル、オキサゾリル、オキシラニル、5, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a-オクタヒドロベンゾ[h]キナゾリニル、1-フェニル1H-ピロリル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、ピラニル、ピロリル、ピラゾリル、ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジニル、ピリジニル、ピリド[3, 2-d]ピリミジニル、ピリド[3, 4-d]ピリミジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピロリル、キナゾリニル、キノキサリニル、キノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリニル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロベンゾ[4, 5]チエノ[2, 3-d]ピリミジニル、6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[4, 5]チエノ[2, 3-d]ピリミジニル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 5-c]ピリダジニル、チアゾリル、チアジアゾリル、チアピラニル、トリアゾリル、テトラゾリル、トリアジニル、チエノ[2, 3-d]ピリミジニル、チエノ[3, 2-d]ピリミジニル、チエノ[2, 3-c]プリジニル、およびチオフェニル（すなわち、チエニル）が挙げられる。明細書で他に具体的に述べられない限り、ヘテロアリール部分は、任意選択的に、独立して、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、トリメチルシラニル、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ （ t は1または2）、 $-S(O)_tOR^a$ （ t は1または2）、 $-S(O)_tN(R^a)_2$ （ t は1または2）、または $PO_3(R^a)_2$ であり、各 R^a は、独立して、水素、アルキル、フルオロアルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルである置換基の一つ以上により置換される。

【0092】

置換ヘテロアリールはまた、たとえばピリジニルN-オキシド等のオキシド（-O-）置換基の一つ以上と置換された環系を含む。

【0093】

「ヘテロアリールアルキル」とは、本明細書に記載されるアルキル部分に結合される、本明細書に記載されるヘテロアリール部分を有する部分を指し、分子の残りへの結合は、アルキル基を介している。ヘテロアリールおよびアルキルは、本明細書に開示されるよう

10

20

30

40

50

に、任意選択的に、ヘテロアリールおよびアルキルのそれぞれに対して適した置換基として記載される置換基の一つ以上により置換される。

【0094】

「ヘテロシクロアルキル」とは、2～12の炭素原子、ならびに窒素、酸素および硫黄から選択される1～6のヘテロ原子を含む、安定した3～18員の非芳香族環ラジカルを指す。本明細書にあるときは、「3～18」等の数字の範囲は、与えられた範囲内の各整数を指す；たとえば「3～18環原子」は、ヘテロシクロアルキル基が3環原子、4環原子等～18環原子以内からなりうるということを意味する。一部の実施態様において、それはC₅－C₁₀ヘテロシクロアルキルである。一部の実施態様において、それはC₄－C₁₀ヘテロシクロアルキルである。一部の実施態様において、それはC₃－C₁₀ヘテロシクロアルキルである。明細書で他に具体的に述べられない限り、ヘテロシクロアルキルラジカルは、単環式、二環式、三環式または四環式であり、融合または架橋された環式を含んでもよい。ヘテロシクロアルキルラジカル中のヘテロ原子は、任意選択的に、酸化されてもよい。窒素原子がもし存在すれば、窒素原子の一つ以上が任意選択的に四級化される。ヘテロシクロアルキルラジカルは、部分的に、または完全に飽和される。ヘテロシクロアルキルは、環（複数含む）の任意の原子を介して分子の残りに付着されてもよい。そのようなヘテロシクロアルキルラジカルの例示として、限定されないが、ジオキソラニル、チエニル [1, 3] ジチアニル、デカヒドロイソキノリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イソチアゾリジニル、イソキサゾリジニル、モルホルニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、2-オキソピペラジニル、2-オキソピペリジニル、2-オキソピロリジニル、オキサゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、4-ピペリドニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、キヌクリジニル、チアゾリジニル、テトラヒドロフリル、トリチアニル、テトラヒドロピラニル、チオモルホリニル、チアモルホリニル、1-オキソチオモルホリニルおよび1, 1-ジオキソチオモルホリニルが挙げられる。明細書で他に具体的に述べられない限り、ヘテロシクロアルキル部分は、任意選択的に、独立して、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、トリメチルシラニル、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (tは1または2)、 $-S(O)_tOR^a$ (tは1または2)、 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (tは1または2)、またはPO₃(R^a)₂であり、各R^aは、独立して、水素、アルキル、フルオロアルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルである置換基の一つ以上により置換される。

【0095】

「ヘテロシクロアルキル」はまた、二環式を含み、ここで、一つの非芳香族環は、通常3～7環原子とともに、酸素、硫黄および窒素ならびに前述のヘテロ原子の少なくとも一つを含む組み合わせから独立して選択される1～3ヘテロ原子に加えて、少なくとも2つの炭素原子を含有する；そして他の環は、通常3～7環原子とともに、任意選択的に、独立して酸素、硫黄および窒素から選択される1～3ヘテロ原子を含有し、芳香族ではない。

【0096】

「ヘテロシクロアルキルオキシ」とは、(ヘテロシクロアルキル)-O-部分を指し、ヘテロシクロアルキル部分は、炭素原子を介して酸素に付着され、ここで酸素は、該部分を化合物に付着させるためのリンカーとして機能する。ヘテロシクロアルキルは、本明細書に記載されるように、任意選択的に、ヘテロシクロアルキルに対して適していると本明細書に記載される置換基の一つ以上により置換される。

【0097】

「異性体」は、同じ分子式を有する異なる化合物である。「立体異性体」は、原子の空間配置の点においてのみ異なる異性体である。「光学異性体」は、互いに重ね合わせることができない鏡像である、立体異性体の対である。光学異性体対の1:1の混合物は、「ラセミ」混合物である。「(±)」という用語は、適した部分でラセミ混合物を指定するために用いられる。「ジアステレオマー」は、少なくとも2つの非対称の原子を有する立体異性体であるが、互いに鏡像でない。完全な立体化学は、Cahn-Ingold-Prelog R-Sシステムに従い、規定される。化合物が純粋な光学異性体である場合、各キラル炭素での立体化学は、RまたはSのいずれかにより規定することができる。分割された化合物（その完全な構造は未知である）は、ナトリウムD線の波長でそれらが平面偏光を回転する方向（右旋性—または左旋性）に依存して（+）または（-）と指定することができる。本明細書のある化合物は、一つ以上の不斉中心を含有し、それゆえに、完全な立体化学に関して、（R）—または（S）—として定義されうる光学異性体、ジアステレオマーおよび他の立体異性体の形態を生じさせることができる。本発明の化学物質、医薬組成物および方法は、そのような可能性のある異性体（ラセミ混合物、光学的に純粋な形態、および中間混合物を含む）のすべてを含むことが意図される。光学的に活性な（R）—および（S）—異性体は、キラルシントンまたはキラル試薬を用いて調整することができ、または従来の技術を用いて分割することができる。化合物の光学的な活性は、限定されないが、キラルクロマトグラフィーおよび偏光分析法を含む任意の適した方法を介して分析することができ、一つの立体異性体の他の異性体と比較した優位性の程度を決定することができる。

10

20

【0098】

本明細書に記載される化合物がオレフィンの二重結合または他の幾何学的非対称を含む場合、および他で明記されない限りは、化合物は、EおよびZ幾何異性体の両方を含むことが意図される。

【0099】

「部分 (moiety)」とは、分子の特定の部分または官能基を指す。化学的な部分は、多くの場合、分子に組み込まれた、または分子に付け加えられた化学物質と認識される。

【0100】

「ニトロ」とは、 $-\text{NO}_2$ ラジカルを指す。

30

【0101】

「オキサ」とは、 $-\text{O}-$ ラジカルを指す。

【0102】

「オキソ」とは、 $=\text{O}$ ラジカルを指す。

【0103】

「互変異性体」は、互変異性化により相互転換する、構造的にはっきりと異なる異性体である。「互変異性化」は、異性体化の形態であり、屈光性またはプロトン移動の互変異性化を含み、酸塩基化学のサブセットとみなされている。「屈光性の互変異性化」または「プロトン移動の互変異性化」は、結合次数の変化（多くの場合、隣接する二重結合と一重結合の交換）に付随して起こるプロトンの移動を引き起こす。互変異性化が起こりうるところでは（たとえば、溶液中）、互変体の化学平衡に達することができる。互変異性化の例は、ケト・エノール互変異性化である。ケト・エノール互変異性化の具体的な例は、ペンタン-2, 4-ジオンおよび4-ヒドロキシペンタ-3-エン-2-オン互変異性体の相互変換である。互変異性化の他の例は、フェノール・ケト互変異性化である。フェノール・ケト互変異性化の具体的な例は、ピリジン-4-オールおよびピリジン-4 (1H)-オン互変体の相互変換である。

40

【0104】

本発明の化合物はまた、そのような化合物を構成する原子の一つ以上で、原子同位体の非天然の比率を含有してもよい。たとえば、化合物は、放射能のある同位体でラベル付けされてもよく、そのような例として、トリチウム (^3H)、ヨード-125 (^{125}I)

50

または炭素-14 (^{14}C) がある。本発明の化合物のすべての同位体のバリエーションは、放射能があろうとなかろうと、本発明の範囲内に包含される。

【0105】

「脱離基または脱離原子」は、反応条件下で、開始材料から開裂し、特定の部位で反応を促進する任意の基または原子である。他で明記されない限り、そのような基の適切な例として、ハロゲン原子、メシロキシ、p-ニトロベンゼンスルホニルオキシおよびトシロキシ基がある。

【0106】

「保護基」とは、有機合成において、従来それに関連した意味、すなわち、保護されていない他の反応部位上で選択的に化学反応を起こさせるために、多機能化合物中の一つ以上の反応部位を選択的にブロックする基という意味を有し、当該基は当該選択反応が完了した後、容易に除去することができる。たとえば、T. H. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第三版, John Wiley & Sons, New York (1999) において様々な保護基が開示されている。たとえば、ヒドロキシ保護の形態は、化合物中で存在している少なくとも一つのヒドロキシ基が、ヒドロキシ保護基で保護される場合である。同様に、アミンおよび他の反応基が同じように保護される。

10

【0107】

「溶媒和物」とは、薬学的に許容可能な溶媒の一つ以上の分子と物理的に結合する化合物（たとえば、式 I またはその薬学的に許容可能な塩から選択される化合物）を指す。「式 I の化合物」は、式 I の化合物および該化合物の溶媒和物ならびにそれらの混合物を包含すると理解される。

20

【0108】

「置換された」とは、参照基が個々に追加の基（複数含む）の一つ以上と置換され得、および独立してアシル、アルキル、アルキルアリール、シクロアルキル、アラルキル、アリール、炭水化物、炭酸塩、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、メルカプト、アルキルチオ、アリールチオ、シアノ、ハロ、カルボニル、エステル、チオカルボニル、イソシアナート、チオシアナート、イソチオシアナート、ニトロ、オキソ、パーハロアルキル、パーフルオロアルキル、リン酸塩、シリル、スルフィニル、スルホニル、スルホナミジル、スフホキシル、スルホン酸塩、尿素、ならびにモノ-およびジ-置換アミノ基を含むアミノ、ならびにそれらの保護誘導体から選択され得ることを意味する。ジ-置換アミノ基は、アミノ基の窒素と共に環を形成するものを含有し、そのような例としてモルホリノがある。それら自身の置換基も置換されてもよく、たとえば、シクロアルキルの置換基は、一つ以上の環炭素等で置換されたハロゲン化物を有してもよい。上述の置換基の保護誘導体を形成しうる保護基は、当業者に既知であり、たとえば上述の Greene and Wuts 等の参考文献において見出すことができる。

30

【0109】

「スルホニル」とは、以下の基を指す： $-\text{S}(\text{O}_2)-\text{H}$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)-$ （任意選択的に置換アルキル）、 $-\text{S}(\text{O}_2)-$ （任意選択的に置換アミノ）、 $-\text{S}(\text{O}_2)-$ （任意選択的に置換アリール）、 $-\text{S}(\text{O}_2)-$ （任意選択的に置換ヘテロアリール）、および $-\text{S}(\text{O}_2)-$ （任意選択的に置換ヘテロシクロアルキル）。

40

【0110】

「スルホンアミジル」または「スルホンアミド」とは、 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NRR}$ ラジカルを指し、各 R は、独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール（環炭素を介して結合されている）およびヘテロ脂環（環炭素を介して結合されている）からなる群から選択される。 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NRR}$ ラジカル中の R 基は、4-、5-、6-または7-員環を形成するために付着される窒素とともに取り込まれてもよい。一部の実施態様において、それは C_1-C_{10} スルホンアミドであり、スルホ

50

ンアミド中の各Rは、トータルで1炭素、2炭素、3炭素または4炭素を含む。スルホンアミド基は、任意選択的に、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールのそれぞれに対して記載された置換基の一つ以上により置換される。

【0111】

「スルホキシル」とは、 $-S(=O)_2OH$ ラジカルを指す。

【0112】

「スルホン酸塩」とは、 $-S(=O)_2-OR$ ラジカルを指し、Rは、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール（環炭素を介して結合されている）、およびヘテロ脂環（環炭素を介して結合されている）からなる群から選択される。スルホン酸基は、任意選択的に、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールのそれぞれに対して記載された置換基の一つ以上により、Rで置換される。

10

【0113】

置換基が、それらの従来的な化学式（左から右に記述される）により明記される場合、それらは、右から左に構造が書かれたことに由来する化学的に同一な置換基（たとえば、 $-CH_2O-$ は、 $-OCH_2-$ と等しい）を等しく包含する。

【0114】

本発明の化合物はまた、たとえば、化合物の多形体、擬似多形体、溶媒和物、水和物、非溶媒和の多形体（非水和物を含む）、配座多形体および非晶形の形態、ならびにそれらの混合物を含む、それらの化合物の結晶形および非晶形を含む。「結晶形」「多形体」および「新規形態」は、本明細書において相互交換可能に用いられてもよく、特定の結晶形または非晶形の形態が言及されない限り、たとえば多形体、擬似多形体、溶媒和物、水和物、非溶媒和の多形体（非水和物を含む）、配座多形体および非晶形の形態、ならびにそれらの化合物を含む、化合物のすべての結晶形および非晶形の形態を含むことが意図される。

20

【0115】

「溶媒和物」「有機溶媒」および「不活性溶媒」はそれぞれ、たとえば、ベンゼン、トルエン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン（THF）、ジメチルホルムアミド（DMF）、クロロホルム、塩化メチレン（またはジクロロメタン）、ジエチルエーテル、メタノール、N-メチルピロリドン（NMP）、ピリジン等を含む、それらと共に併せて記載される、反応条件下で不活性な溶媒を意味する。そうではないと明記されない限り、本明細書に記載される反応において用いられる溶媒は、不活性な有機溶媒である。そうではないと明記されない限り、限定試薬の各グラムに対し、溶媒の1cc（または、mL）は、等しい体積を構成する。

30

【0116】

本明細書に記載される化学物質および中間物の単離および精製は、もし所望すれば、たとえば、ろ過、抽出、結晶化、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィーもしくは厚層クロマトグラフィーまたはそれらの方法の組み合わせ等のような、任意の適した分離または精製方法により達成することができる。適した分離および単離方法の具体的な図示は、本明細書に後述する実施例への参照により見ることができる。しかしながら、他の同等の分離または単離方法もまた、用いることができる。

40

【0117】

希望する場合、もし存在すれば、本発明の化合物の（R）-および（S）-異性体を、当業者に公知の方法により分解してもよく、たとえば、結晶化により、分離されうるジアステレオイソメリック（diastereoisomeric）な塩または複合体の形成等により；たとえば、結晶化、ガス液体クロマトグラフィーまたは液体クロマトグラフィーにより、分離されうるジアステレオイソメリックな誘導体の形成を介して；たとえば、酵素的酸化もしくは酵素的還元、続いて修飾および非修飾光学異性体の分離等の、光学異性体特異的試薬とともに、一つの光学異性体の選択反応により；または、キラル環境中（たとえば、キラル支持体（たとえば結合されたキラルリガンドを有するシリカ、またはキラル溶媒の存在中でのシリカ）上で）でのガス液体クロマトグラフィーまたは液体クロマ

50

トグラフィーにより分解されてもよい。あるいは、特定の光学異性体を、光学的に活性な試薬、基質、触媒または溶媒を用いた不斉合成により、または不斉転換により一つの光学異性体を他の光学異性体に転換することにより、合成してもよい。

【0118】

本明細書に記載される化合物は、対応する酸付加塩を形成するために、任意選択的に、薬学的に許容可能な酸と接触させることができる。本明細書に列举される化合物の薬学的に許容可能な形態は、薬学的に許容可能な塩、キレート、非共有結合複合体、プロドラッグおよびそれらの混合物が挙げられる。ある実施態様において、本明細書に記載される化合物は、薬学的に許容可能な塩の形態にある。さらに、もし本明細書に記載される化合物が酸付加塩として得られる場合、当該酸塩の溶液を塩基性化することにより、遊離塩基を得ることができる。反対に、もし産生物が遊離塩基である場合、塩基性化合物から酸付加塩を調整するための従来法に従い、適切な有機溶媒中に遊離塩基を溶解し、酸でその溶液を処理することにより、付加塩、特に薬学的に許容可能な付加塩を産生しうる。当業者であれば、毒性がない薬学的に許容可能な付加塩を調整するために用いられうる様々な合成方法を理解するであろう。

10

【0119】

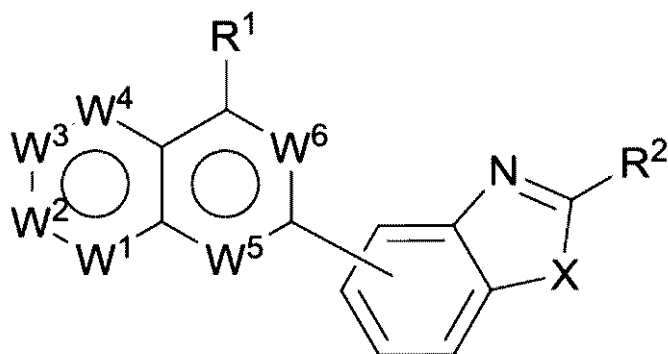
上記で記述のように、本発明は、脂質キナーゼおよび／またはタンパク質キナーゼの一つ以上に対するアンタゴニストとして有用な様々な化合物を提供する。

【0120】

一つの態様において、本発明は以下の式 I の化合物：

20

【化14】



30

式 I

またはその薬学的に許容可能な塩を提供するものであり、ここで、

XはOまたはSまたはNである；

W¹はN、NR³、CR³、またはC=Oであり、W²はN、NR⁴、CR⁴、またはC=Oであり、W³はN、NR⁵、またはCR⁵であり、W⁴はN、C=OまたはCR⁶であり、ここで、2つ以下のN原子および2つ以下のC=O基が隣接している；

40

W⁵はN、またはCR⁷である；

W⁶はN、またはCR⁸である；

R¹およびR²は、独立して、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルコキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アミド、アミノ、アシル、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、スルホンアミド、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、リン酸塩、尿素、炭酸塩またはNR'R''であり、ここで、R'およびR''は、環状部を形成するために窒素と共に取り込まれる；

50

R^3 および R^4 は、独立して、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルコキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アミド、アミノ、アシル、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、スルホンアミド、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、リン酸塩、尿素、炭酸塩または $NR'R''$ であり、ここで、 R' および R'' は、環状部を形成するために窒素と共に取り込まれる；

または共に取り込まれた R^3 および R^4 が、環状部を形成する；および

R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は、独立して、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルコキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アミド、アミノ、アシル、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、スルホンアミド、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、リン酸塩、尿素、炭酸塩、または $NR'R''$ であり、ここで、 R' および R'' は、環状部を形成するために窒素と共に取り込まれる。

10

【0121】

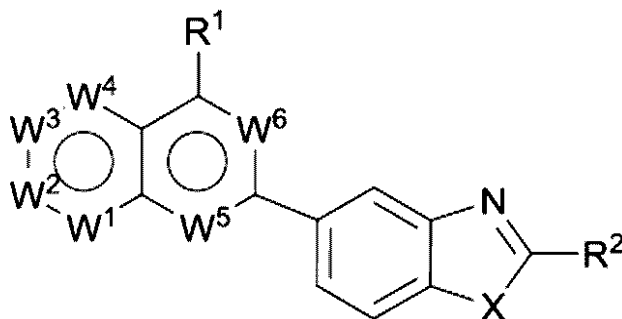
一部の実施態様において、式 I の化合物は、互変異性体として存在し、そのような互変異性体が本発明により予期される。

【0122】

一部の実施態様において、式 I は以下の化学式：

【化15】

20



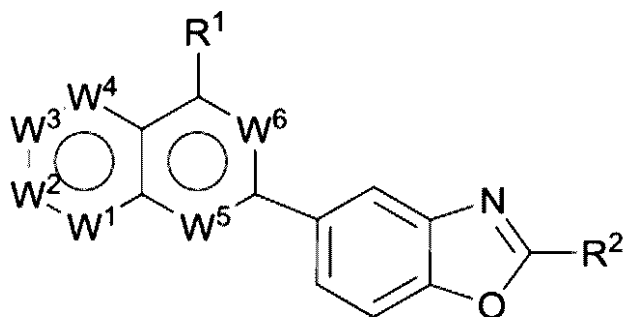
30

を有する。

【0123】

たとえば、式 I の化合物は、以下である。

【化16】



40

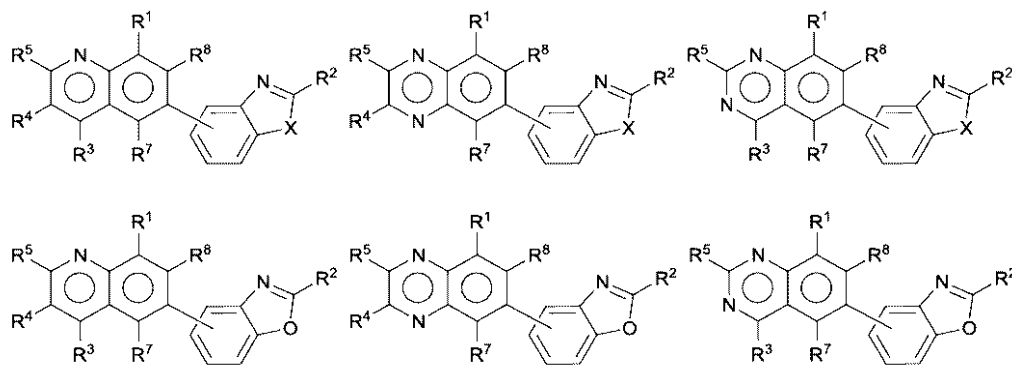
【0124】

式 I の化合物の一部の実施態様において、 W^1 は CR^3 であり、 W^2 は CR^4 であり、 W^3 は CR^5 であり、 W^4 は N であり、 W^5 は CR^7 であり、および W^6 は CR^8 である； W^1 は N であり、 W^2 は CR^4 であり、 W^3 は CR^5 であり、 W^4 は N であり、 W^5 は CR^7 であり、および W^6 は CR^8 である；または W^1 は CR^3 であり、 W^2 は N であり

50

、 W^3 は CR^5 であり、 W^4 はNであり、 W^5 は CR^7 であり、および W^6 は CR^8 である。そのような実施態様の化学式を以下に示す。

【化17】



10

【0125】

一部の実施態様において、XはOである。他の実施態様において、XはSである。

【0126】

一部の実施態様において、 R^1 は水素である。他の実施態様において、 R^1 はアルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルコキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アミド、アミノ、アシル、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、スルホンアミド、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、リン酸塩、尿素、炭酸塩または $NR'R''$ であり、ここで、 R' および R'' は、環状部を形成するために窒素と共に取り込まれる。

20

【0127】

一部の実施態様において、 R^2 は水素である。他の実施態様において、 R^2 は、たとえば、非置換または置換アルキル（限定されないが、 CH_3 、 $-CH_2CH_3$ 、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 $tert$ -ブチル、 sec -ブチル、ペンチル、ヘキシルおよびヘプチルを含む）である。他の実施態様において、 R^2 は、非置換もしくは置換アルケニル（限定されないが、たとえばビニル、アリル、1-メチルプロペン-1-イル、ブテニル、またはペンテニル等の、非置換または置換 C_2-C_5 アルケニルを含む）、または非置換もしくは置換アルキニル（限定されないが、たとえばアセチレニル、プロパギル、ブチニルまたはペンチニル等の、非置換または置換 C_2-C_5 アルキニルを含む）である。あるいは、 R^2 は、非置換もしくは置換アリール（限定されないが、単環または二環アリールを含む）または非置換もしくは置換アリールアルキル（限定されないが、アルキル（限定されないが、アルキルは CH_3 、 $-CH_2CH_3$ 、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 sec -ブチルおよびペンチルを含む）に結合された単環または二環のアリールを含む）である。一部の実施態様において、 R^2 は、非置換または置換ヘテロアリールであり、限定されないが、単環および二環ヘテロアリールを含む。単環ヘテロアリール R^2 は、限定されないが、ピロリル、チエニル、フリル、ピリジニル、ピラニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、イミダゾリル、チアゾリル、ピラゾリルおよびオキサゾリルを含む。二環ヘテロアリール R^2 は、限定されないが、ベンゾチオフェニル、ベンゾフリル、インドリル、キノリニル、イソキノリニル、ベンジミダゾリル、ベンゾキサゾリル、ベンゾチアゾリル、キナゾリニル、アザインドリル、ピラゾロピリミジニル、プリニル、ピロロ[1, 2-b]ピリダジニル、ピロロピリミジニル、インダゾリル、ピラゾリルピリジニル、イミダゾ[1, 2-a]ピリジニルおよびピロロ[1, 2-f][1, 2, 4]トリアジニルを含む。本発明はまた、 R^2 が非置換または置換ヘテロアリールアルキル（限定されないが、アルキル（同様に、限定されないが CH_3 、 $-CH_2CH_3$ 、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 sec -ブチルおよびペンチルを含

30

40

50

む)に結合された上述の単環および二環ヘテロアリアルを含む)である化合物を提供する。一部の実施態様において、 R^2 は非置換もしくは置換シクロアルキル(限定されないが、シクロプロピル、シクロブチルおよびシクロペンチルを含む)または非置換もしくは置換ヘテロアルキル(比限定的な例として、エトキシメチル、メトキシメチルおよびジエチルアミノメチルを含む)である。さらなる一部の実施態様において、 R^2 は非置換または置換ヘテロシクロアルキルであり、それらは限定されないが、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、チアゾリジニル、イミダゾリジニル、モルホリニルおよびピペラジニルを含む。式Iの化合物のさらに他の実施態様において、 R^2 は、限定されないが、たとえばメトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等の C_1-C_4 アルコキシを含む、非置換または置換アルコキシである。 R^2 はまた、限定されないが、4-NHピペリジン-1-イル-オキシ、4-メチルピペリジン-1-イル-オキシ、4-エチルピペリジン-1-イル-オキシ、4-イソプロピル-ピペリジン-1-イル-オキシおよびピロリジン-3-イル-オキシを含む、非置換または置換ヘテロシクロアルキルオキシであることができる。他の実施態様において、 R^2 は、非置換または置換アミノであり、置換アミノには、限定されないが、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジ-イソプロピルアミノ、N-メチルN-エチルアミノおよびジブチルアミノが含まれる。一部の実施態様において、 R^2 は、非置換もしくは置換アシル、非置換もしくは置換アシルオキシ、非置換もしくは置換 C_1-C_4 アシルオキシ、非置換もしくは置換アルコキシカルボニル、非置換もしくは置換アミド、または非置換もしくは置換スルホンアミドである。他の実施態様において、 R^2 はハロであり、ハロは-I、-F、-Cl、または-Brである。一部の実施態様において、 R^2 は、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、リン酸塩、尿素および炭酸塩からなる群から選択される。また、 R^2 は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、tert-ブチル、sec-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ または $-CF_3$ であることが予期される。

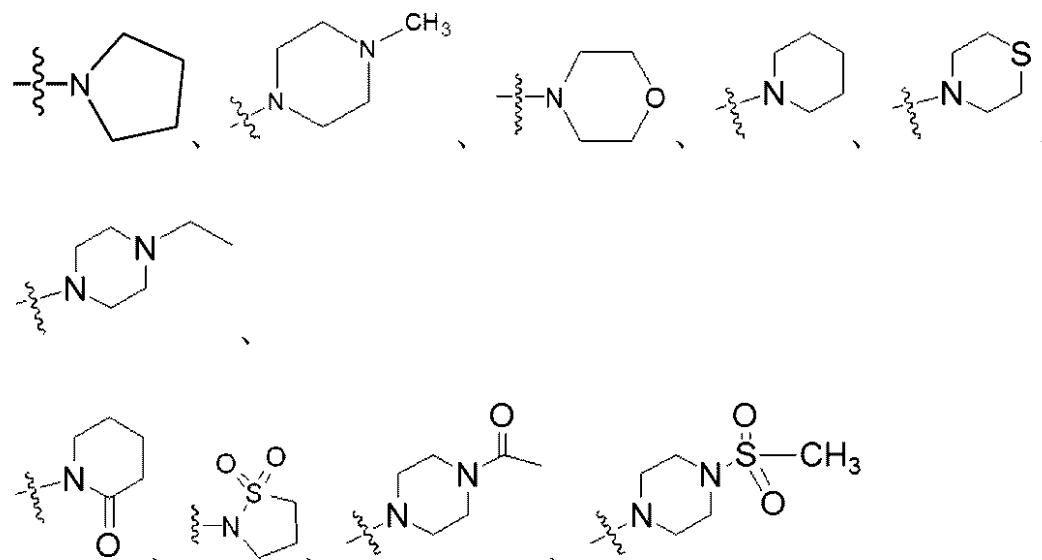
【0128】

式Iの化合物の一部の実施態様において、 W^1 は CR^3 である。 R^3 は、たとえば、水素、非置換または置換アルキル(限定されないが、 CH_3 、 $-CH_2CH_3$ 、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、tert-ブチル、sec-ブチル、ペンチル、ヘキシル、およびヘプチルを含む)であることができる。他の実施態様において、 R^3 は、非置換もしくは置換アルケニル(限定されないが、ビニル、アリル、1-メチルプロペン-1-イル、ブテニル、またはペンテニル等の、非置換または置換 C_2-C_5 アルケニルを含む)、または非置換もしくは置換アルキニル(限定されないが、たとえばアセチレニル、プロパギル、ブチニルまたはペンチニル等の、非置換または置換 C_2-C_5 アルキニルを含む)である。あるいは、 R^3 は、非置換もしくは置換アリアル(限定されないが、単環または二環アリアルを含む)または非置換もしくは置換アリアルアルキル(限定されないが、アルキル(限定されないが、アルキルは CH_3 、 $-CH_2CH_3$ 、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、sec-ブチルおよびペンチルを含む)に結合された単環または二環のアリアルを含む)である。一部の実施態様において、 R^3 は、非置換または置換ヘテロアリアルであり、限定されないが、単環および二環ヘテロアリアルを含む。単環ヘテロアリアル R^3 は、限定されないが、ピロリル、チエニル、フリル、ピリジニル、ピラニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、イミダゾリル、チアゾリル、ピラゾリルおよびオキサゾリルを含む。二環ヘテロアリアル R^3 は、限定されないが、ベンゾチオフェニル、ベンゾフリル、インドリル、キノリニル、イソキノリニル、ベンジミダゾリル、ベンゾキサゾリル、ベンゾチアゾリル、キナゾリニル、アザインドリル、ピラゾロピリミジニル、プリニル、ピロロ[1, 2-b]ピリダジニル、ピロロピリミジニル、インダゾリル、ピラゾリルピリジニル、イミダゾ[1, 2-a]ピリジニルおよびピロロ[1, 2-f][1, 2, 4]トリアジニルを含む。本発明はまた、 R^3 が非置換または置換ヘテロアリアルアルキル(限定されないが、アルキル(同様に、限定されないが CH_3 、 $-CH_2CH_3$ 、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、sec-ブチルおよびペンチ

ルを含む)に結合された上述の単環および二環ヘテロアリールを含む)である式 I の化合物を提供する。一部の実施態様において、 R^3 は非置換もしくは置換シクロアルキル(限定されないが、シクロプロピル、シクロブチルおよびシクロペンチルを含む)または非置換もしくは置換ヘテロアルキル(非限定的な例として、エトキシメチル、メトキシメチルおよびジエチルアミノメチルを含む)である。さらなる一部の実施態様において、 R^3 は非置換または置換ヘテロシクロアルキルであり、それらは限定されないが、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、チアゾリジニル、イミダゾリジニル、モルホリニルおよびピペラジニルを含む。式 I の化合物のさらに他の実施態様において、 R^3 は、限定されないが、たとえばメトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等の $C_1 - C_4$ アルコキシを含む、非置換または置換アルコキシである。 R^3 はまた、限定されないが、4-NHピペリジン-1-イル-オキシ、4-メチルピペリジン-1-イル-オキシ、4-エチルピペリジン-1-イル-オキシ、4-イソプロピルピペリジン-1-イル-オキシおよびピロリジン-3-イル-オキシを含む、非置換または置換ヘテロシクロアルキルオキシであることができる。他の実施態様において、 R^3 は、非置換または置換アミノであり、置換アミノには、限定されないが、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジ-イソプロピルアミノ、N-メチルN-エチルアミノおよびジブチルアミノが含まれる。一部の実施態様において、 R^3 は、非置換もしくは置換アシル、非置換もしくは置換アシルオキシ、非置換もしくは置換 $C_1 - C_4$ アシルオキシ、非置換もしくは置換アルコキシカルボニル、非置換もしくは置換アミド、または非置換もしくは置換スルホンアミドである。他の実施態様において、 R^3 はハロであり、ハロは-I、-F、-Cl、または-Brである。一部の実施態様において、 R^3 は、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、リン酸塩、尿素および炭酸塩からなる群から選択される。また、 R^3 は、-CH₃、-CH₂CH₃、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、tert-ブチル、sec-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、-OCH₃、-OCH₂CH₃ または -CF₃ であることが予想される。

【0129】

式 I の化合物の R^3 は、 $NR'R''$ であることもでき、 R' および R'' は、3~8 環原子を有する環状部を形成するために、窒素とともに取り込まれる。そのように形成される環状部はさらに、S、O および N からなる群から選択されるヘテロ原子の一つ以上を含んでもよい。そのように形成される環状部は、非置換または置換されており、限定されないが、モルホリニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、イソチアゾリジニル 1, 2, ジオキシドおよびチオモルホリニルを含む。環状部のさらなる非限定的な例示として以下が挙げられる：



【化18】

10

20

30

40

50

【0130】

本発明はまた、 R^3 が、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルオキシ、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アシル、アルコキシ、アミド、アミノ、スルホンアミド、アシルオキシ、アルコキシカルボニルおよび NR^3R^4 (R^3 および R^4 は、環状部を形成するために窒素と共に取り込まれる) からなる群の一要素であり、次いで R^3 が任意選択的に以下の置換基の一つ以上と置換される式 I の化合物を提供するものである：アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルオキシ、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アシル、ヘテロシクロアルキルオキシ、アルコキシ、アミド、アミノ、スルホンアミド、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、リン酸塩、尿素、炭酸塩、または NR^3R^4 (R^3 および R^4 は、環状部を形成するために窒素と共に取り込まれる)。上記の各置換基は、アルキル、アルコキシ、アミド、アミノ、スルホンアミド、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、オキソ、リン酸塩、尿素および炭酸塩からなる群から選択される置換基の一つ以上とさらに置換されてもよい。

10

【0131】

たとえば、本発明は R^3 がアルキルである場合、該アルキルは NR^3R^4 (R^3 および R^4 は、環状部を形成するために窒素と共に取り込まれる) と置換されている、化合物を提供する。そのように形成された環状部は、非置換であっても置換されていてもよい。環状部の非限定的な例示として、限定されないが、モルホリニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルおよびチオモルホリニルが挙げられる。式 I の化合物の他の例において、 R^3 がアルキルである場合、該アルキルは、オクセタニル、アゼチジニル、テトラヒドロフラニル、ピロリル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、モルホリニルおよびピペラジニルを含む、ヘテロシクロアルキルと置換されている。上記で列記されたヘテロシクロアルキル置換基のすべては、非置換でも置換されていてもよい。

20

【0132】

式 I の化合物のさらに他の例において、 R^3 がアルキルである場合、該アルキルは、非置換または置換されている 5, 6, 7, 8, 9 または 10 員単環または二環ヘテロアリールと置換されている。単環ヘテロアリールには、限定されないが、ピロリル、チエニル、フリル、ピリジニル、ピラニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、イミダゾリル、チアゾリル、ピラゾリルおよびオキサゾリルが含まれる。二環ヘテロアリールには、限定されないが、ベンゾチオフェニル、ベンゾフリル、インドリル、キノリニル、イソキノリニル、ベンジミダゾリル、ベンゾキサゾリル、ベンゾチアゾリル、キナゾリニル、アザインドリル、ピラゾロピリミジニル、プリニル、ピロロ [1, 2-b] ピリダジニル、ピロロピリミジニル、インダゾリル、ピラゾリルピリジニル、イミダゾ [1, 2-a] ピリジニルおよびピロロ [1, 2-f] [1, 2, 4] トリアジニルが含まれる。

30

【0133】

式 I の化合物の他の実施態様において、 R^3 は、 $-NHR^3$ 、 $-N(CH_3)R^3$ 、 $-N(CH_2CH_3)R^3$ 、 $-N(CH(CH_3)_2)R^3$ 、または $-OR^3$ であり、 R^3 は、非置換もしくは置換ヘテロシクロアルキル (それらの非限定的な例として、4-NHピペリジン-1-イル、4-メチルピペリジン-1-イル、4-エチルピペリジン-1-イル、4-イソプロピル-ピペリジン-1-イルおよびピロリジン-3-イルが含まれる)、非置換もしくは置換単環アリール、または非置換もしくは置換単環ヘテロアリール (限定されないが、ピロリル、チエニル、フリル、ピリジニル、ピラニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、イミダゾリル、チアゾリル、ピラゾリルおよびオキサゾリルを含む) である。一つの例において、 R^3 は、 $-O$ -アリール、すなわちフェノキシである。他の例において、 R^3 は、 $-O$ -(4-メチル)ピペリジン-1-イル、または、 $-O$ -(4-イソプロピル)ピペリジン-1-イルである。

40

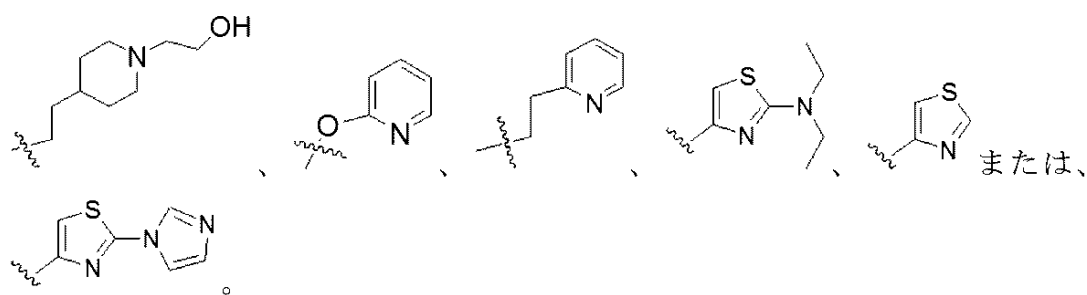
【0134】

50

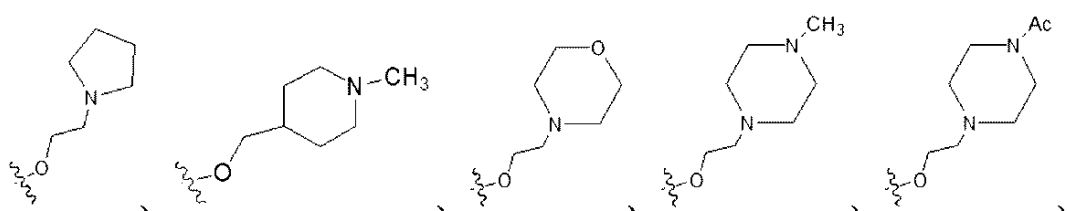
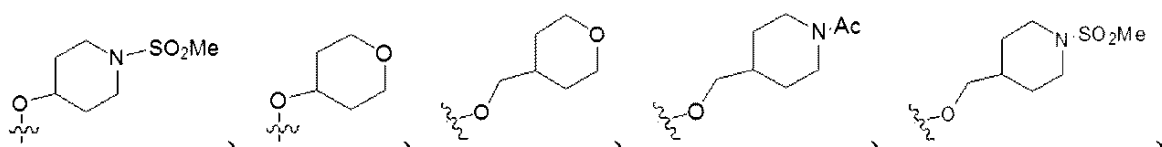
【化 1 9 a】



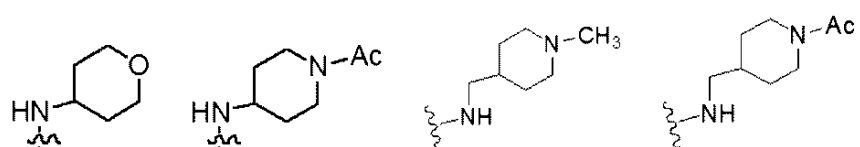
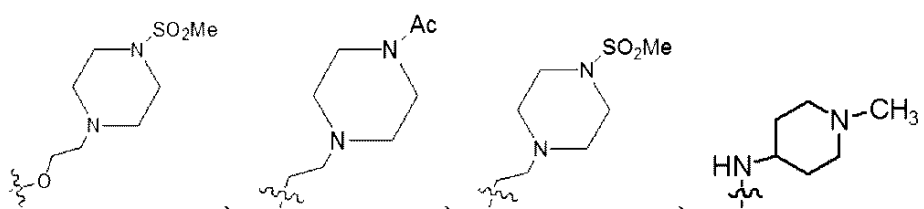
【化 19 b】



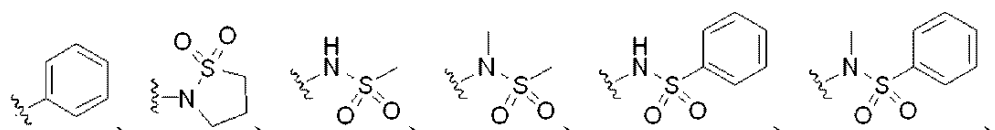
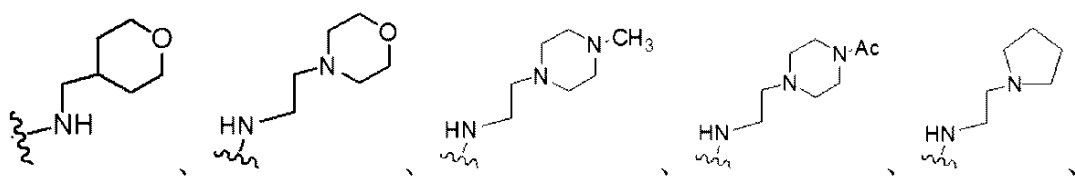
10



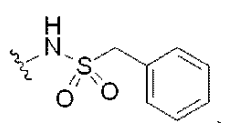
20



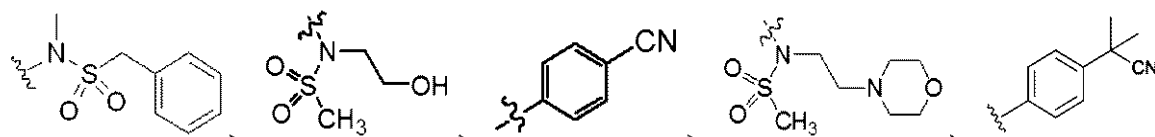
30



40



【化 19 c】



【0135】

式 I の化合物の一部の実施態様において、 W^1 は NR^3 であり、ここで R^3 は水素、非置換もしくは置換 $C_1 - C_{10}$ アルキル（限定されないが、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 $tert$ -ブチル、 sec -ブチル、ペンチル、ヘキシル、およびヘプチルを含む）、または非置換もしくは置換 $C_3 - C_7$ シクロアルキル（限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルを含む）である。式 I の化合物の他の実施態様において、 R^3 は、非置換もしくは置換ヘテロシクロアルキル（限定されないが、オキセタニル、テトラヒドロフラン、ピロリジニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニルおよびピペラジニルを含む）、または非置換もしくは置換 $C_2 - C_{10}$ ヘテロアルキル（限定されないが、メトキシエトキシ、メトキシメチルおよびジエチルアミノエチルを含む）である。あるいは、 R^3 は、非置換もしくは置換単環ヘテロアリール（限定されないが、ピロリル、チエニル、フリル、ピリジニル、ピラニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、イミダゾリル、チアゾリル、ピラゾリルおよびオキサゾリルを含む）、または非置換もしくは置換単環アリールである。

【0136】

さらなる他の実施態様において、 W^1 は $C=O$ である。

【0137】

式 I の一部の実施態様において、 W^2 は CR^4 である。 R^4 は、たとえば、水素、または非置換もしくは置換アルキル（限定されないが、 CH_3 、 $-CH_2CH_3$ 、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 $tert$ -ブチル、 sec -ブチル、ペンチル、ヘキシル、およびヘプチルを含む）であることができる。他の実施態様において、 R^4 は、非置換もしくは置換アルケニル（限定されないが、たとえばビニル、アリル、1-メチルプロペン-1-イル、ブテニルもしくはペンテニルのような非置換または置換 $C_2 - C_5$ アルケニルを含む）、または非置換もしくは置換アルキニル（限定されないが、たとえばアセチルエニル、プロパルジル、ブチニルもしくはペンチニル等の非置換または置換 $C_2 - C_5$ アルキニルを含む）である。あるいは、 R^4 は、非置換もしくは置換アリール（限定されないが、単環または二環アリールを含む）、または非置換もしくは置換アリールアルキル（限定されないが、アルキル（限定されないが、 CH_3 、 $-CH_2CH_3$ 、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 sec -ブチルおよびペンチルを含む）に結合された単環または二環アリールを含む）である。他の一部の実施態様において、 R^4 は、限定されないが、単環および二環ヘテロアリールを含む非置換または置換ヘテロアリールである。単環ヘテロアリール R^4 は、限定されないが、ピロリル、チエニル、フリル、ピリジニル、ピラニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、イミダゾリル、チアゾリル、ピラゾリルおよびオキサゾリルを含む。二環ヘテロアリール R^4 は、限定されないが、ベンゾチオフェニル、ベンゾフリル、インドリル、キノリニル、イソキノリニル、ベンジミダゾリル、ベンゾキサゾリル、ベンゾチアゾリル、キナゾリニル、アザインドリル、ピラゾピリミジニル、プリニル、ピロロ [1, 2-b] ピリダジニル、ピロロピリミジニル、インダゾリル、ピラゾリルピリジニル、イミダゾ [1, 2-a] ピリジニル、およびピロロ [1, 2-f] [1, 2, 4] トリアジニルを含む。

【0138】

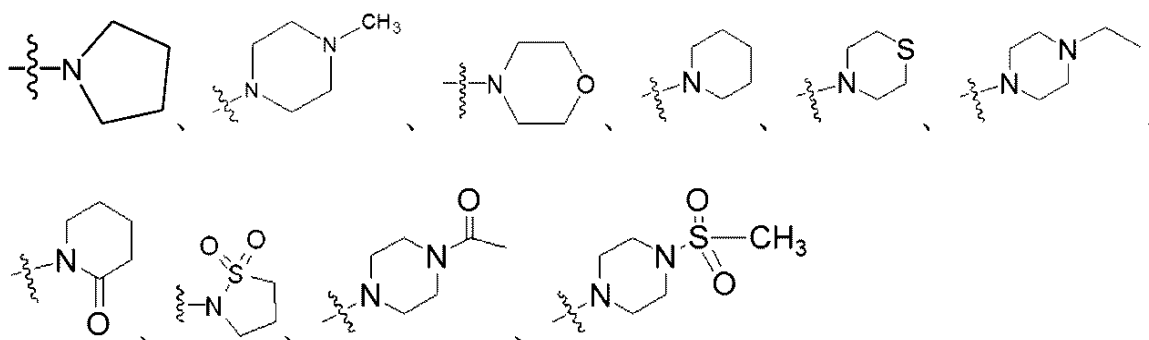
本発明はまた、 R^4 が非置換または置換ヘテロアリールアルキル（限定されないが、ア

ルキル（同様に、限定されないが CH_3 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 sec -ブチルおよびペンチルを含む）に結合された上述の単環および二環ヘテロアリアルを含む）である式 I の化合物を提供する。一部の実施態様において、 R^4 は非置換もしくは置換シクロアルキル（限定されないが、シクロプロピル、シクロブチルおよびシクロペンチルを含む）または非置換もしくは置換ヘテロアルキル（非限定的な例として、エトキシメチル、メトキシメチルおよびジエチルアミノメチルを含む）である。さらなる一部の実施態様において、 R^4 は非置換または置換ヘテロシクロアルキルであり、それらは限定されないが、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、チアゾリジニル、イミダゾリジニル、モルホリニルおよびピペラジニルを含む。式 I の化合物のさらに他の実施態様において、 R^4 は、限定されないが、たとえばメトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等の C_1-C_4 アルコキシを含む、非置換または置換アルコキシである。 R^4 はまた、限定されないが、4-NHピペリジン-1-イル-オキシ、4-メチルピペリジン-1-イル-オキシ、4-エチルピペリジン-1-イル-オキシ、4-イソプロピル-ピペリジン-1-イル-オキシおよびピロリジン-3-イル-オキシを含む、非置換または置換ヘテロシクロアルキルオキシであることができる。他の実施態様において、 R^4 は、非置換または置換アミノであり、置換アミノには、限定されないが、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジ-イソプロピルアミノ、 N -メチル N -エチルアミノおよびジブチルアミノが含まれる。一部の実施態様において、 R^4 は、非置換もしくは置換アシル、非置換もしくは置換アシルオキシ、非置換もしくは置換 C_1-C_4 アシルオキシ、非置換もしくは置換アルコキシカルボニル、非置換もしくは置換アミド、または非置換もしくは置換スルホンアミドである。他の実施態様において、 R^4 はハロであり、ハロは $-\text{I}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、または $-\text{Br}$ である。一部の実施態様において、 R^4 は、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、リン酸塩、尿素および炭酸塩からなる群から選択される。また、 R^4 は、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 $tert$ -ブチル、 sec -ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ または $-\text{CF}_3$ であることが予期される。

【0139】

式 I の化合物の R^4 は、 $\text{NR}'\text{R}''$ であることもでき、 R' および R'' は、3~8 環原子を有する環状部を形成するために、窒素とともに取り込まれる。そのように形成される環状部はさらに、S、O および N からなる群から選択されるヘテロ原子の一つ以上を含んでもよい。そのように形成される環状部は、非置換または置換されており、限定されないが、モルホリニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、イソチアゾリジニル 1, 2, ジオキシドおよびチオモルホリニルを含む。環状部のさらなる非限定的な例示として以下が挙げられる：

【化 20】



。

【0140】

本発明はまた、 R^4 が、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルオキシ、アリアル、アリアルア

ルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アシル、アルコキシ、アミド、アミノ、スルホンアミド、アシルオキシ、アルコキシカルボニルおよび $\text{NR}^{\prime}\text{R}^{\prime\prime}$ ($\text{R}^{\prime}$ および $\text{R}^{\prime\prime}$ は、環状部を形成するために窒素と共に取り込まれる) からなる群の一要素であり、次いで R^4 が任意選択的に以下の置換基の一つ以上と置換される式 I の化合物を提供するものである：アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルオキシ、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アシル、アルコキシ、アミド、アミノ、スルホンアミド、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、リン酸塩、尿素、炭酸塩、または $\text{NR}^{\prime}\text{R}^{\prime\prime}$ ($\text{R}^{\prime}$ および $\text{R}^{\prime\prime}$ は、環状部を形成するために窒素と共に取り込まれる)。上記の各置換基は、アルキル、アルコキシ、アミド、アミノ、スルホンアミド、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、オキソ、リン酸塩、尿素および炭酸塩からなる群から選択される置換基の一つ以上とさらに置換されてもよい。

10

【0141】

たとえば、本発明は、 R^4 がアルキルである場合、該アルキルは $\text{NR}^{\prime}\text{R}^{\prime\prime}$ ($\text{R}^{\prime}$ および $\text{R}^{\prime\prime}$ は、環状部を形成するために窒素と共に取り込まれる) と置換されている、化合物を提供する。そのように形成された環状部は、非置換であっても置換されていてもよい。環状部の非限定的な例示として、限定されないが、モルホリニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、イソチアゾリジニル 1, 2, ジオキシドおよびチオモルホリニルが挙げられる。式 I の化合物の他の例において、 R^4 がアルキルである場合、該アルキルは、オクセタニル、アゼチジニル、テトラヒドロフラニル、ピロリル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、モルホリニルおよびピペラジニルを含む、ヘテロシクロアルキルと置換されている。上記で列記されたヘテロシクロアルキル置換基のすべては、非置換でも置換されていてもよい。

20

【0142】

式 I の化合物のさらに他の例において、 R^4 がアルキルである場合、該アルキルは、非置換または置換されている 5, 6, 7, 8, 9 または 10 員単環または二環ヘテロアリールと置換されている。単環ヘテロアリールには、限定されないが、ピロリル、チエニル、フリル、ピリジニル、ピラニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、イミダゾリル、チアゾリル、ピラゾリルおよびオキサゾリルが含まれる。二環ヘテロアリールには、限定されないが、ベンゾチオフェニル、ベンゾフリル、インドリル、キノリニル、イソキノリニル、ベンジミダゾリル、ベンゾキサゾリル、ベンゾチアゾリル、キナゾリニル、アザインドリル、ピラゾロピリミジニル、プリニル、ピロロ [1, 2-b] ピリダジニル、ピロロピリミジニル、インダゾリル、ピラゾリルピリジニル、イミダゾ [1, 2-a] ピリジニルおよびピロロ [1, 2-f] [1, 2, 4] トリアジニルが含まれる。

30

【0143】

式 I の化合物の一部の実施態様において、 W^2 は NR^4 であり、ここで R^4 は水素、非置換もしくは置換 C_1-C_{10} アルキル (限定されないが、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、tert-ブチル、sec-ブチル、ペンチル、ヘキシル、およびヘプチルを含む)、または非置換もしくは置換 C_3-C_7 シクロアルキル (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、およびシクロヘキシルを含む) である。式 I の化合物の他の実施態様において、 R^4 は非置換もしくは置換ヘテロシクロアルキル (限定されないが、オクセタニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニルおよびピペラジニルを含む)、または非置換もしくは置換 C_2-C_{10} ヘテロアルキル (限定されないが、メトキシエトキシ、メトキシメチルおよびジエチルアミノエチルを含む) である。あるいは、 R^4 は、非置換もしくは置換単環ヘテロアリール (限定されないが、ピロリル、チエニル、フリル、ピリジニル、ピラニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、イミダゾリル、チアゾリル、ピラゾリルおよびオキサゾリルを含む)、または非置換もしくは置換単環アリールである。

40

50

【0144】

一部の実施態様において、共に取り込まれた R^3 および R^4 は、環状部を形成する。そのような部分は、たとえば、3～8環原子を有してもよい。そのように形成された環状部はさらに、S、OおよびNからなる群から選択されるヘテロ原子の一つ以上を含んでもよい。そのように形成された環状部は、非置換または置換されている。一部の実施態様において、置換基は、 C_1-C_{10} アルキル（限定されないが、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 $tert$ -ブチル、 sec -ブチル、ペンチル、ヘキシル、およびヘプチルを含む）、または C_3-C_7 シクロアルキル（限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルを含む）；ヘテロシクロアルキル（限定されないが、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニルおよびピペラジニルを含む）、 C_2-C_{10} ヘテロアルキル（限定されないが、メトキシエトキシ、メトキシメチルおよびジエチルアミノエチルを含む）；単環ヘテロアリール（限定されないが、ピロリル、チエニル、フリル、ピリジニル、ピラニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、イミダゾリル、チアゾリル、ピラゾリルおよびオキサゾリルを含む）または非置換もしくは置換単環アリールである。環状部は、同じか、もしくは異なってもよい置換基の一つ以上を有してもよい。

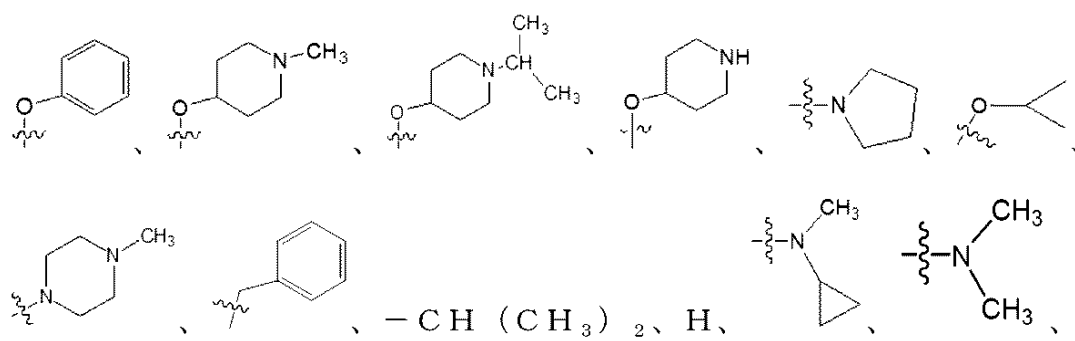
10

【0145】

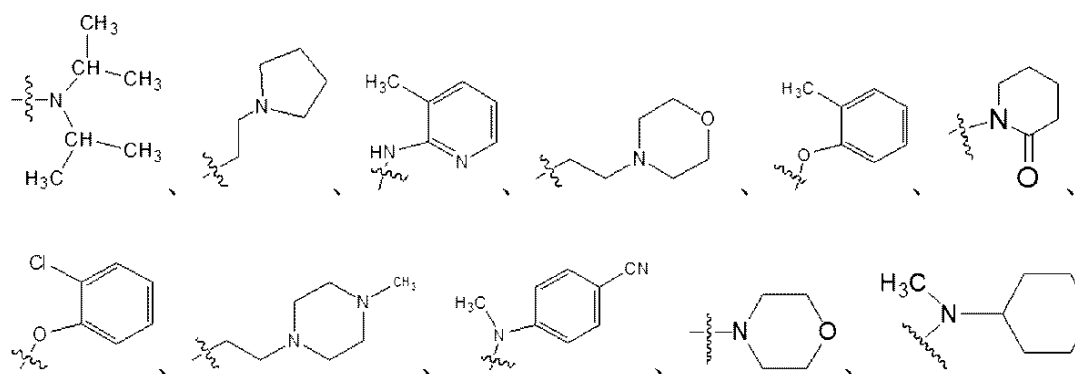
一部の実施態様において、 R^3 および R^4 により形成される環状部は、以下の置換基の少なくとも一つと置換されている。

20

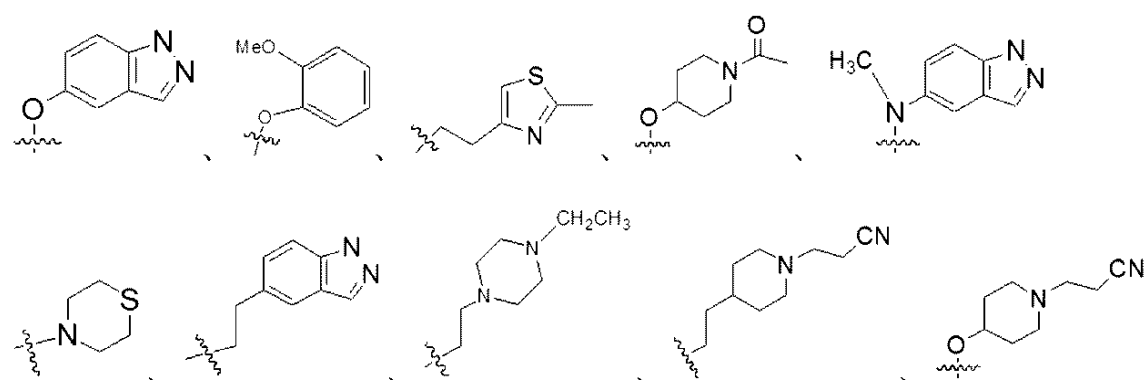
【化 2 1 a】



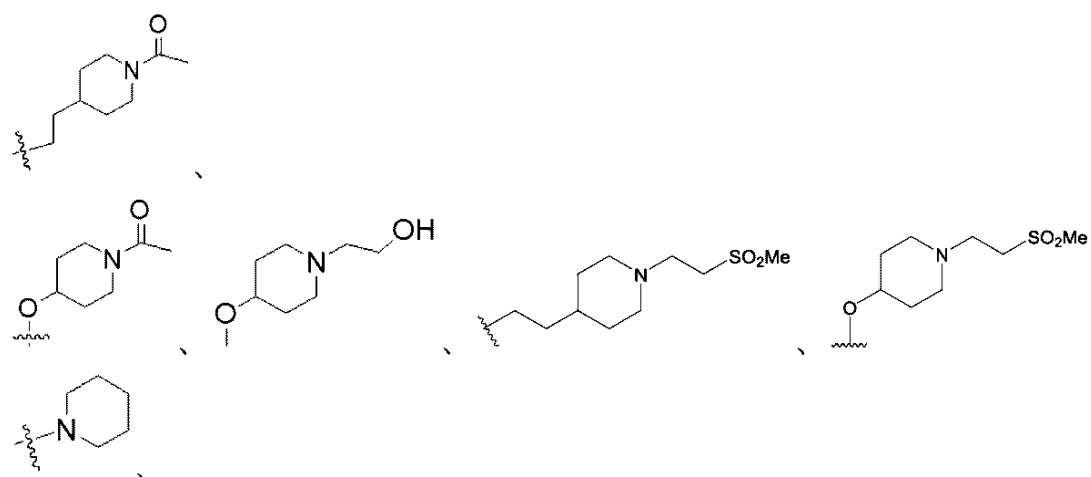
10



20

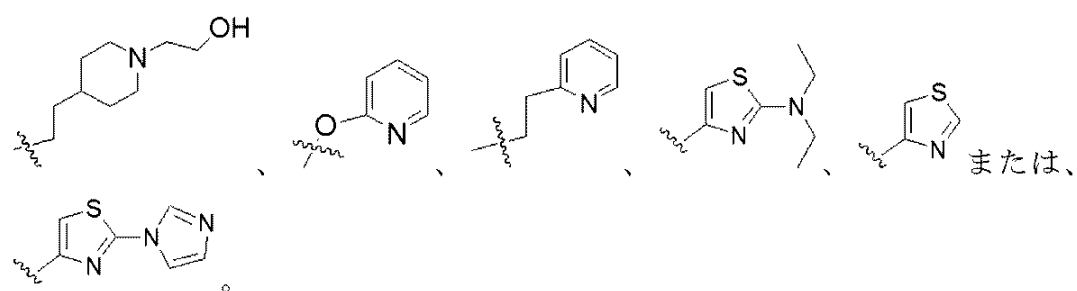


30

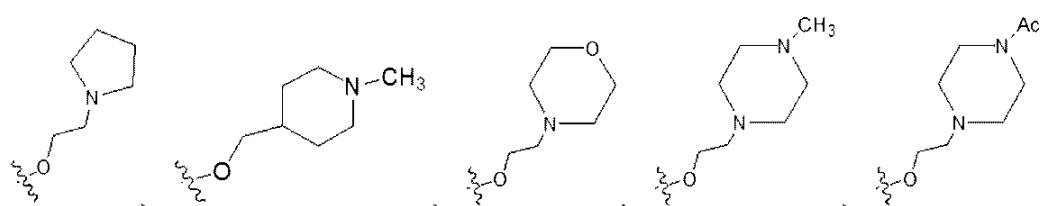
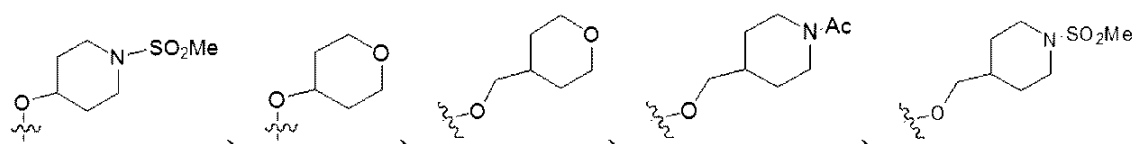


40

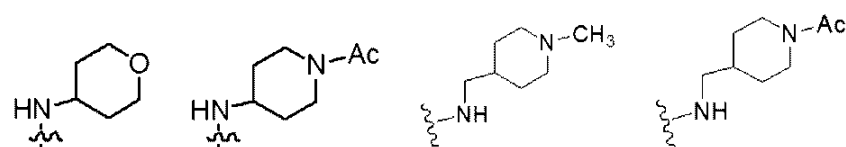
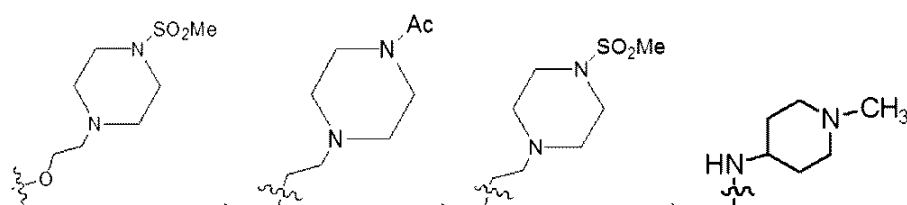
【化 2 1 b】



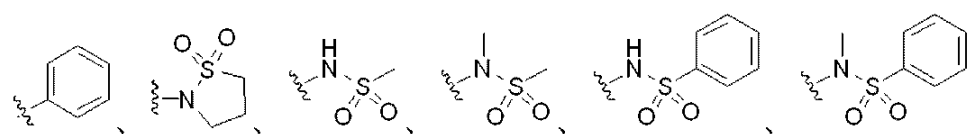
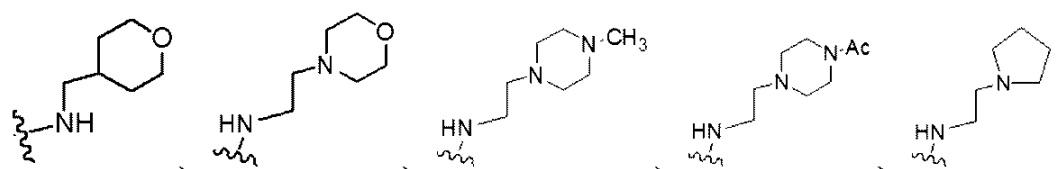
10



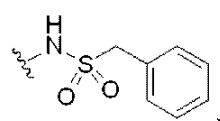
20



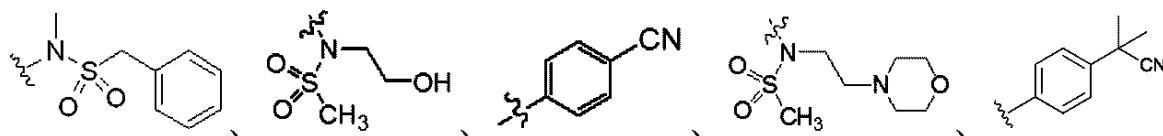
30



40



【化 2 1 c】



【0146】

式 I の化合物の一部の実施態様において、 W^3 は CR^5 である。 R^5 は、たとえば、水素、または非置換もしくは置換アルキル（限定されないが、 CH_3 、 $-CH_2CH_3$ 、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 $tert$ -ブチル、 sec -ブチル、ペンチル、ヘキシル、およびヘプチルを含む）であってもよい。ひとつの実施態様において、 R^5 は H である。他の実施態様において、 R^5 は、非置換もしくは置換アルケニル（限定されないが、たとえばビニル、アリル、1-メチルプロペン-1-イル、ブテニルもしくはペンテニルのような非置換または置換 C_2-C_5 アルケニルを含む）、または非置換もしくは置換アルキニル（限定されないが、たとえばアセチルエニル、プロパルジル、ブチニルもしくはペンチニル等の非置換または置換 C_2-C_5 アルキニルを含む）である。あるいは、 R^5 は、非置換もしくは置換アリール（限定されないが、単環または二環アリールを含む）、または非置換もしくは置換アリールアルキル（限定されないが、アルキル（限定されないが、 CH_3 、 $-CH_2CH_3$ 、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 sec -ブチルおよびペンチルを含む）に結合された単環または二環アリールを含む）である。他の一部の実施態様において、 R^5 は、限定されないが、単環および二環ヘテロアリールを含む非置換または置換ヘテロアリールである。単環ヘテロアリール R^5 は、限定されないが、ピロリル、チエニル、フリル、ピリジニル、ピラニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、イミダゾリル、チアゾリル、ピラゾリルおよびオキサゾリルを含む。二環ヘテロアリール R^5 は、限定されないが、ベンゾチオフェニル、ベンゾフリル、インドリル、キノリニル、イソキノリニル、ベンジミダゾリル、ベンゾキサゾリル、ベンゾチアゾリル、キナゾリニル、アザインドリル、ピラゾロピリミジニル、プリニル、ピロロ [1, 2-b] ピリダジニル、ピロロピリミジニル、インダゾリル、ピラゾリルピリジニル、イミダゾ [1, 2-a] ピリジニル、およびピロロ [1, 2-f] [1, 2, 4] トリアジニルを含む。

【0147】

式 I の化合物の一部の実施態様において、 W^3 は N または NR^5 であり、ここで R^5 は水素、非置換もしくは置換 C_1-C_{10} アルキル（限定されないが、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 $tert$ -ブチル、 sec -ブチル、ペンチル、ヘキシル、およびヘプチルを含む）、または非置換もしくは置換 C_3-C_7 シクロアルキル（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、およびシクロヘキシルを含む）である。式 I の化合物の他の実施態様において、 R^5 は非置換もしくは置換ヘテロシクロアルキル（限定されないが、オキセタニル、テトラヒドロフランニル、ピロリジニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニルおよびピペラジニルを含む）、または非置換もしくは置換 C_2-C_{10} ヘテロアルキル（限定されないが、メトキシエトキシ、メトキシメチルおよびジエチルアミノエチルを含む）である。あるいは、 R^5 は、非置換もしくは置換単環ヘテロアリール（限定されないが、ピロリル、チエニル、フリル、ピリジニル、ピラニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、イミダゾリル、チアゾリル、ピラゾリルおよびオキサゾリルを含む）、または非置換もしくは置換単環アリールである。

【0148】

式 I の化合物の一部の実施態様において、 W^4 は CR^6 である。 R^6 は、たとえば、水素、または非置換もしくは置換アルキル（限定されないが、 CH_3 、 $-CH_2CH_3$ 、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 $tert$ -ブチル、 sec -ブチル、ペンチル

、ヘキシル、およびヘプチルを含む)であってもよい。ひとつの実施態様において、 R^6 はHである。他の実施態様において、 R^6 は、非置換もしくは置換アルケニル(限定されないが、たとえばビニル、アリル、1-メチルプロペン-1-イル、ブテニルもしくはペンテニルのような非置換または置換 C_2-C_5 アルケニルを含む)、または非置換もしくは置換アルキニル(限定されないが、たとえばアセチルエニル、プロパルジル、ブチニルもしくはペンチニル等の非置換または置換 C_2-C_5 アルキニルを含む)である。あるいは、 R^6 は、非置換もしくは置換アリール(限定されないが、単環または二環アリールを含む)、または非置換もしくは置換アリールアルキル(限定されないが、アルキル(限定されないが、 CH_3 、 $-CH_2CH_3$ 、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、sec-ブチルおよびペンチルを含む)に結合された単環または二環アリールを含む)である。他の一部の実施態様において、 R^6 は、限定されないが、単環および二環ヘテロアリールを含む非置換または置換ヘテロアリールである。単環ヘテロアリール R^6 は、限定されないが、ピロリル、チエニル、フリル、ピリジニル、ピラニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、イミダゾリル、チアゾリル、ピラゾリルおよびオキサゾリルを含む。二環ヘテロアリール R^6 は、限定されないが、ベンゾチオフェニル、ベンゾフリル、インドリル、キノリニル、イソキノリニル、ベンジミダゾリル、ベンゾキサゾリル、ベンゾチアゾリル、キナゾリニル、アザインドリル、ピラゾロピリミジニル、プリニル、ピロロ[1, 2-b]ピリダジニル、ピロロピリミジニル、インダゾリル、ピラゾリルピリジニル、イミダゾ[1, 2-a]ピリジニル、およびピロロ[1, 2-f][1, 2, 4]トリアジニルを含む。

【0149】

式Iの化合物の一部の実施態様において、 W^4 はNまたは NR^6 であり、ここで R^6 は、水素、非置換もしくは置換 C_1-C_{10} アルキル(限定されないが、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、tert-ブチル、sec-ブチル、ペンチル、ヘキシル、およびヘプチルを含む)、または非置換もしくは置換 C_3-C_7 シクロアルキル(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、およびシクロヘキシルを含む)である。式Iの化合物の他の実施態様において、 R^6 は非置換もしくは置換ヘテロシクロアルキル(限定されないが、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニルおよびピペラジニルを含む)、または非置換もしくは置換 C_2-C_{10} ヘテロアルキル(限定されないが、メトキシエトキシ、メトキシメチルおよびジエチルアミノエチルを含む)である。あるいは、 R^6 は、非置換もしくは置換単環ヘテロアリール(限定されないが、ピロリル、チエニル、フリル、ピリジニル、ピラニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、イミダゾリル、チアゾリル、ピラゾリルおよびオキサゾリルを含む)、または非置換もしくは置換単環アリールである。

【0150】

他の実施態様において、 W^4 は $C=O$ である。

【0151】

式Iの化合物の一部の実施態様において、 W^5 はNである。式Iの化合物の他の実施態様において、 W^5 は CR^7 である。 R^7 は、たとえば、水素、または非置換もしくは置換アルキル(限定されないが、 CH_3 、 $-CH_2CH_3$ 、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、tert-ブチル、sec-ブチル、ペンチル、ヘキシル、およびヘプチルを含む)であってもよい。一つの実施態様において、 R^7 はHである。他の実施態様において、 R^7 は、非置換もしくは置換アルケニル(限定されないが、たとえばビニル、アリル、1-メチルプロペン-1-イル、ブテニルもしくはペンテニルのような非置換または置換 C_2-C_5 アルケニルを含む)、または非置換もしくは置換アルキニル(限定されないが、たとえばアセチルエニル、プロパルジル、ブチニルもしくはペンチニル等の非置換または置換 C_2-C_5 アルキニルを含む)である。あるいは、 R^7 は、非置換もしくは置換アリール(限定されないが、単環または二環アリールを含む)、または非置換もしくは置換アリールアルキル(限定されないが、アルキル(限定されないが、 CH_3 、 $-CH_2C$

H₃、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチルおよびペンチルを含む)に結合された単環または二環アリールを含む)である。他の一部の実施態様において、R⁷は、限定されないが、単環および二環ヘテロアリールを含む非置換または置換ヘテロアリールである。単環ヘテロアリールR⁷は、限定されないが、ピロリル、チエニル、フリル、ピリジニル、ピラニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、イミダゾリル、チアゾリル、ピラゾリルおよびオキサゾリルを含む。二環ヘテロアリールR⁷は、限定されないが、ベンゾチオフェニル、ベンゾフリル、インドリル、キノリニル、イソキノリニル、ベンジミダゾリル、ベンゾキサゾリル、ベンゾチアゾリル、キナゾリニル、アザインドリル、ピラゾロピリミジニル、プリニル、ピロロ[1, 2-*b*]ピリダジニル、ピロロピリミジニル、インダゾリル、ピラゾリルピリジニル、イミダゾ[1, 2-*a*]ピリジニル、およびピロロ[1, 2-*f*][1, 2, 4]トリアジニルを含む。

10

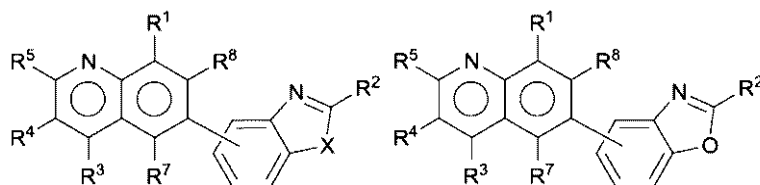
【0152】

式Iの化合物の一部の実施態様において、W⁶はNである。式Iの化合物の他の実施態様において、W⁶はCR⁸である。R⁸は、たとえば、水素、または非置換もしくは置換アルキル(限定されないが、CH₃、-CH₂CH₃、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*tert*-ブチル、*sec*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、およびヘプチルを含む)であってもよい。一つの実施態様において、R⁸はHである。他の実施態様において、R⁸は、非置換もしくは置換アルケニル(限定されないが、たとえばビニル、アリル、1-メチルプロペン-1-イル、ブテニルもしくはペンテニルのような非置換または置換C₂-C₅アルケニルを含む)、または非置換もしくは置換アルキニル(限定されないが、たとえばアセチルエニル、プロパルジル、ブチニルもしくはペンチニル等の非置換または置換C₂-C₅アルキニルを含む)である。あるいは、R⁸は、非置換もしくは置換アリール(限定されないが、単環または二環アリールを含む)、または非置換もしくは置換アリールアルキル(限定されないが、アルキル(限定されないが、CH₃、-CH₂CH₃、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチルおよびペンチルを含む)に結合された単環または二環アリールを含む)である。他の一部の実施態様において、R⁸は、限定されないが、単環および二環ヘテロアリールを含む非置換または置換ヘテロアリールである。単環ヘテロアリールR⁸は、限定されないが、ピロリル、チエニル、フリル、ピリジニル、ピラニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、イミダゾリル、チアゾリル、ピラゾリルおよびオキサゾリルを含む。二環ヘテロアリールR⁸は、限定されないが、ベンゾチオフェニル、ベンゾフリル、インドリル、キノリニル、イソキノリニル、ベンジミダゾリル、ベンゾキサゾリル、ベンゾチアゾリル、キナゾリニル、アザインドリル、ピラゾロピリミジニル、プリニル、ピロロ[1, 2-*b*]ピリダジニル、ピロロピリミジニル、インダゾリル、ピラゾリルピリジニル、イミダゾ[1, 2-*a*]ピリジニル、およびピロロ[1, 2-*f*][1, 2, 4]トリアジニルを含む。

20

30

【化22】



40

サブ式 I a

サブ式 I b

【0153】

他の態様において、本発明は、サブ式I aおよびI bの化合物を提供し、ここで、W¹はCR³であり、W²はCR⁴であり、W³はCR⁵であり、W⁴はNであり、W⁵はCR⁷であり、およびW⁶はCR⁸である。一つの実施態様において、R¹、R³、R⁴、R⁵、R⁷およびR⁸は水素である。他の実施態様において、R¹、R⁴、R⁵、R⁷お

50

よび R^8 は、水素であり、 R^3 はアルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルコキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アミド、アミノ、アシル、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、スルホンアミド、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、リン酸塩、尿素、炭酸塩、または $NR'R''$ であり、ここで、 R' および R'' は、環状部を形成するために窒素と共に取り込まれる。 R^3 は、たとえば、水素、非置換または置換アルキル（限定されないが、 CH_3 、 $-CH_2CH_3$ 、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 $tert$ -ブチル、 sec -ブチル、ペンチル、ヘキシル、およびヘプチルを含む）であってもよい。他の実施態様において、 R^3 は、非置換もしくは置換アルケニル（限定されないが、たとえばビニル、アリル、1-メチルプロペン-1-イル、ブテニルもしくはペンテニルのような非置換または置換 C_2-C_5 アルケニルを含む）、または非置換もしくは置換アルキニル（限定されないが、たとえばアセチルエニル、プロパルジル、ブチニルもしくはペンチニル等の非置換または置換 C_2-C_5 アルキニルを含む）である。あるいは、 R^3 は、非置換もしくは置換アリール（限定されないが、単環または二環アリールを含む）、または非置換もしくは置換アリールアルキル（限定されないが、アルキル（限定されないが、 CH_3 、 $-CH_2CH_3$ 、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 sec -ブチルおよびペンチルを含む）に結合された単環または二環アリールを含む）である。他の一部の実施態様において、 R^3 は、限定されないが、単環および二環ヘテロアリールを含む非置換または置換ヘテロアリールである。単環ヘテロアリール R^3 は、限定されないが、ピロリル、チエニル、フリル、ピリジニル、ピラニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、イミダゾリル、チアゾリル、ピラゾリルおよびオキサゾリルを含む。二環ヘテロアリール R^3 は、限定されないが、ベンゾチオフェニル、ベンゾフリル、インドリル、キノリニル、イソキノリニル、ベンジミダゾリル、ベンゾキサゾリル、ベンゾチアゾリル、キナゾリニル、アザインドリル、ピラゾロピリミジニル、プリニル、ピロロ [1, 2-b] ピリダジニル、ピロロピリミジニル、インダゾリル、ピラゾリルピリジニル、イミダゾ [1, 2-a] ピリジニル、およびピロロ [1, 2-f] [1, 2, 4] トリアジニルを含む。本発明はまた、 R^3 が、非置換または置換ヘテロアリールアルキル（限定されないが、アルキル（同様に、限定されないが CH_3 、 $-CH_2CH_3$ 、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 sec -ブチルおよびペンチルを含む）に結合された上述の単環および二環ヘテロアリールを含む）である式 I の化合物を提供する。一部の実施態様において、 R^3 は非置換もしくは置換シクロアルキル（限定されないが、シクロプロピル、シクロブチルおよびシクロペンチルを含む）または非置換もしくは置換ヘテロアルキル（非限定的な例として、エトキシメチル、メトキシメチルおよびジエチルアミノメチルを含む）である。さらなる一部の実施態様において、 R^3 は非置換または置換ヘテロシクロアルキルであり、それらは限定されないが、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、チアゾリジニル、イミダゾリジニル、モルホリニルおよびピペラジニルを含む。式 I の化合物のさらに他の実施態様において、 R^3 は、限定されないが、たとえばメトキシ、エトキシ、プロボキシまたはブトキシ等の C_1-C_4 アルコキシを含む、非置換または置換アルコキシである。 R^3 はまた、限定されないが、4-NHピペリジン-1-イル-オキシ、4-メチルピペリジン-1-イル-オキシ、4-エチルピペリジン-1-イル-オキシ、4-イソプロピル-ピペリジン-1-イル-オキシおよびピロリジン-3-イル-オキシを含む、非置換または置換ヘテロシクロアルキルオキシであることができる。他の実施態様において、 R^3 は、非置換または置換アミノであり、置換アミノには、限定されないが、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジ-イソプロピルアミノ、 N -メチル N -エチルアミノおよびジブチルアミノが含まれる。一部の実施態様において、 R^3 は、非置換もしくは置換アシル、非置換もしくは置換アシルオキシ、非置換もしくは置換 C_1-C_4 アシルオキシ、非置換もしくは置換アルコキシカルボニル、非置換もしくは置換アミド、または非置換もしくは置換スルホンアミドである。他の実施態様において、 R^3 はハロであり、ハロは $-I$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、または $-Br$ である。一部の実施態様において、 R^3 は、シアノ、ヒドロ

10

20

30

40

50

10

【化 2 3】



【化 2 4】



サブ式 I d

40

ニルもしくはペンテニルのような非置換または置換 $C_2 - C_5$ アルケニルを含む)、または非置換もしくは置換アルキニル(限定されないが、たとえばアセチルエニル、プロパルジル、ブチニルもしくはペンチニル等の非置換または置換 $C_2 - C_5$ アルキニルを含む)である。あるいは、 R^4 は、非置換もしくは置換アリール(限定されないが、単環または二環アリールを含む)、または非置換もしくは置換アリールアルキル(限定されないが、アルキル(限定されないが、 CH_3 、 $-CH_2CH_3$ 、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 sec -ブチルおよびペンチルを含む)に結合された単環または二環アリールを含む)である。他の一部の実施態様において、 R^4 は、限定されないが、単環および二環ヘテロアリールを含む非置換または置換ヘテロアリールである。単環ヘテロアリール R^4 は、限定されないが、ピロリル、チエニル、フリル、ピリジニル、ピラニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、イミダゾリル、チアゾリル、ピラゾリルおよびオキサゾリルを含む。二環ヘテロアリール R^4 は、限定されないが、ベンゾチオフェニル、ベンゾフリル、インドリル、キノリニル、イソキノリニル、ベンジミダゾリル、ベンゾキサゾリル、ベンゾチアゾリル、キナゾリニル、アザインドリル、ピラゾロピリミジニル、プリニル、ピロロ [1, 2-b] ピリダジニル、ピロロピリミジニル、インダゾリル、ピラゾリルピリジニル、イミダゾ [1, 2-a] ピリジニル、およびピロロ [1, 2-f] [1, 2, 4] トリアジニルを含む。本発明はまた、 R^4 が、非置換または置換ヘテロアリールアルキル(限定されないが、アルキル(同様に、限定されないが CH_3 、 $-CH_2CH_3$ 、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 sec -ブチルおよびペンチルを含む)に結合された上述の単環および二環ヘテロアリールを含む)である式 I の化合物を提供する。一部の実施態様において、 R^4 は非置換もしくは置換シクロアルキル(限定されないが、シクロプロピル、シクロブチルおよびシクロペンチルを含む)または非置換もしくは置換ヘテロアルキル(非限定的な例として、エトキシメチル、メトキシメチルおよびジエチルアミノメチルを含む)である。さらなる一部の実施態様において、 R^4 は非置換または置換ヘテロシクロアルキルであり、それらは限定されないが、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、チアゾリジニル、イミダゾリジニル、モルホリニルおよびピペラジニルを含む。式 I の化合物のさらに他の実施態様において、 R^4 は、限定されないが、たとえばメトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等の $C_1 - C_4$ アルコキシを含む、非置換または置換アルコキシである。 R^3 はまた、限定されないが、4-NHピペリジン-1-イル-オキシ、4-メチルピペリジン-1-イル-オキシ、4-エチルピペリジン-1-イル-オキシ、4-イソプロピル-ピペリジン-1-イル-オキシおよびピロリジン-3-イル-オキシを含む、非置換または置換ヘテロシクロアルキルオキシであることができる。他の実施態様において、 R^4 は、非置換または置換アミノであり、置換アミノには、限定されないが、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジ-イソプロピルアミノ、 N -メチル N -エチルアミノおよびジブチルアミノが含まれる。一部の実施態様において、 R^4 は、非置換もしくは置換アシル、非置換もしくは置換アシルオキシ、非置換もしくは置換 $C_1 - C_4$ アシルオキシ、非置換もしくは置換アルコキシカルボニル、非置換もしくは置換アミド、または非置換もしくは置換スルホンアミドである。他の実施態様において、 R^4 はハロであり、ハロは $-I$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、または $-Br$ である。一部の実施態様において、 R^4 は、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、リン酸塩、尿素および炭酸塩からなる群から選択される。また、 R^4 は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 $tert$ -ブチル、 sec -ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ または $-CF_3$ であることが予期される。一部の実施態様において、 R^4 は、 $NR'R''$ であることもでき、 R' および R'' は、3~8 環原子を有する環状部を形成するために、窒素とともに取り込まれる。そのように形成される環状部はさらに、 S 、 O および N からなる群から選択されるヘテロ原子の一つ以上を含んでもよい。そのように形成される環状部は、非置換または置換されており、限定されないが、モルホリニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、イソチアゾリジニル 1, 2, ジオキシドおよびチオモルホリニルを含む。環状部のさらなる非限定的な例示として以下が挙げられる：

10

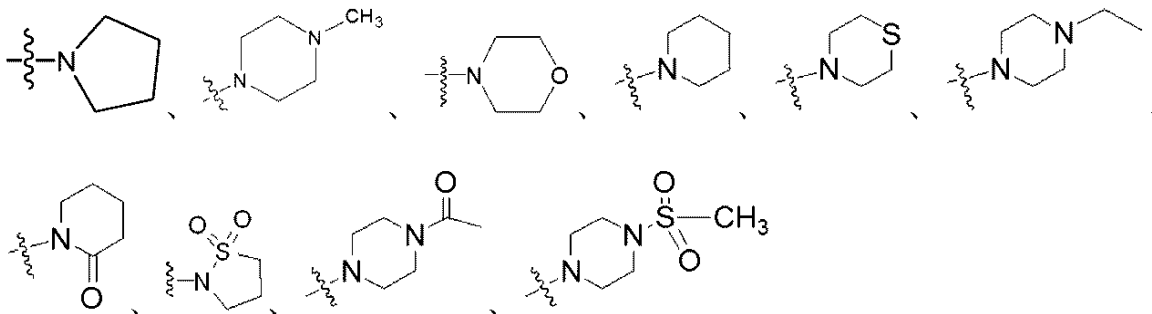
20

30

40

50

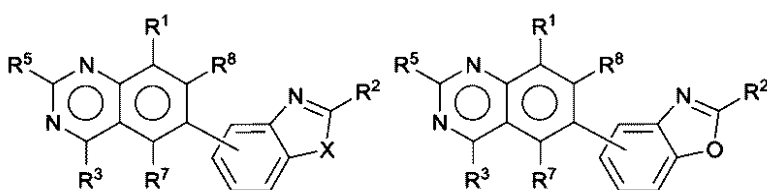
【化 2 5】



10

【0157】

【化 2 6】



20

サブ式 I e

サブ式 I f

【0158】

他の態様において、本発明は、サブ式 I e および I f の化合物を提供し、ここで、 W^1 は CR^3 であり、 W^2 は N であり、 W^3 は CR^5 であり、 W^4 は N であり、 W^5 は CR^7 であり、および W^6 は CR^8 である。

【0159】

一つの実施態様において、 R^1 、 R^3 、 R^5 、 R^7 および R^8 は水素である。他の実施態様において、 R^1 、 R^5 、 R^7 および R^8 は、水素であり、 R^3 は、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルコキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アミド、アミノ、アシル、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、スルホンアミド、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、リン酸塩、尿素、炭酸塩、または $NR'R''$ であり、ここで、 R' および R'' は、環状部を形成するために窒素と共に取り込まれる。 R^3 は、たとえば、水素、非置換または置換アルキル（限定されないが、 CH_3 、 $-CH_2CH_3$ 、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 $tert$ -ブチル、 sec -ブチル、ペンチル、ヘキシル、およびヘプチルを含む）であってもよい。他の実施態様において、 R^3 は、非置換もしくは置換アルケニル（限定されないが、たとえばビニル、アリル、1-メチルプロペン-1-イル、ブテニルもしくはペンテニルのような非置換または置換 C_2-C_5 アルケニルを含む）、または非置換もしくは置換アルキニル（限定されないが、たとえばアセチルエニル、プロパルジル、ブチニルもしくはペンチニル等の非置換または置換 C_2-C_5 アルキニルを含む）である。あるいは、 R^3 は、非置換もしくは置換アリール（限定されないが、単環または二環アリールを含む）、または非置換もしくは置換アリールアルキル（限定されないが、アルキル（限定されないが、 CH_3 、 $-CH_2CH_3$ 、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 sec -ブチルおよびペンチルを含む）に結合された単環または二環アリールを含む）である。他の一部の実施態様において、 R^3 は、限定されないが、単環および二環ヘテロアリールを含む非置換または置換ヘテロアリールである。単環ヘテロアリール R^3 は、限定されないが、ピロリル、チエニル、フリル、ピリジニル、ピラニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、イミダゾリル、チアゾリル、ピラゾリルおよびオキサゾリルを含む。二環ヘテロアリー

30

40

50

30

40



【0160】

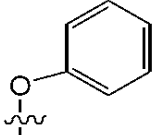
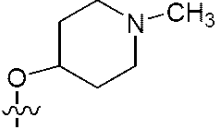
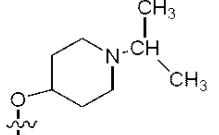
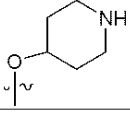
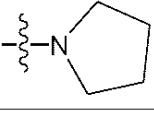
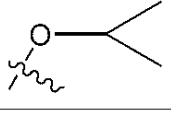
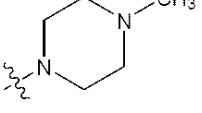
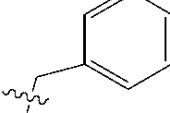
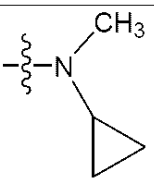
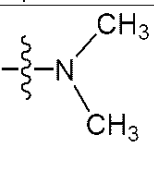
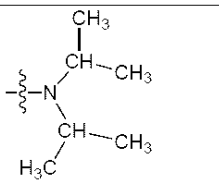
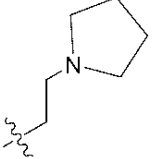
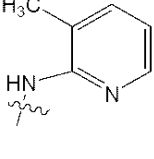
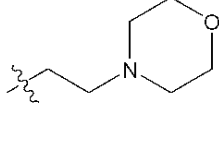
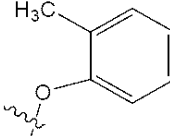
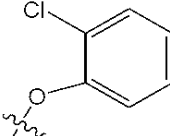
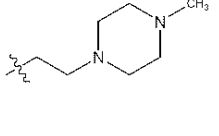
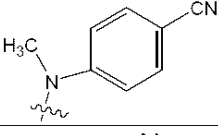
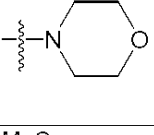
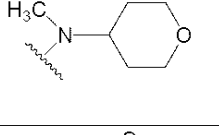
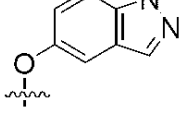
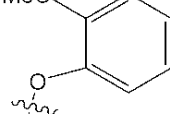
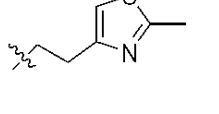
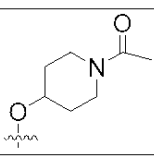
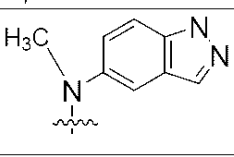
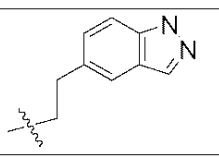
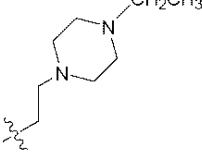
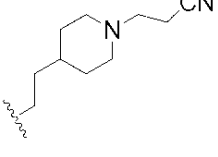
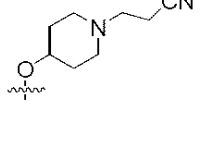
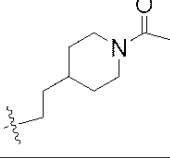
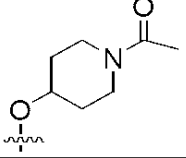
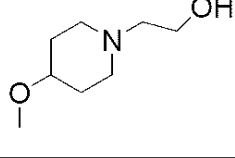
一部の実施態様において、置換基 R^3 、 R^4 、 R^5 または R^6 は、表 1 に示される置換基のいずれかであってもよい。

【表 1 a】

式 I の化合物の R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 部分は、それぞれ独立して、
限定されないが、以下を含む：

サブ クラ ス 番	R	サブ クラ ス 番	R	サブ クラ ス 番	R

【表 1 b】

号				号	
R-1		R-2		R-3	
R-4		R-5		R-6	
R-7		R-8		R-9	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
R-10		R-11		R-12	
R-13		R-14		R-15	
R-16		R-17		R-18	
R-19		R-20		R-21	
R-22		R-23		R-24	
R-25		R-26		R-27	
R-28		R-29		R-30	
R-31		R-32		R-33	

10

20

30

40

【表 1 c】

R-34		R-35		R-36	
R-37		R-38		R-39	
R-40	H	R-41		R-42	
R-43		R-44		R-45	
R-46		R-47		R-48	
R-49		R-50		R-51	
R-52		R-53		R-54	
R-55		R-56		R-57	
R-58		R-59		R-60	
R-61		R-62		R-63	
R-64		R-65		R-66	

10

20

30

40

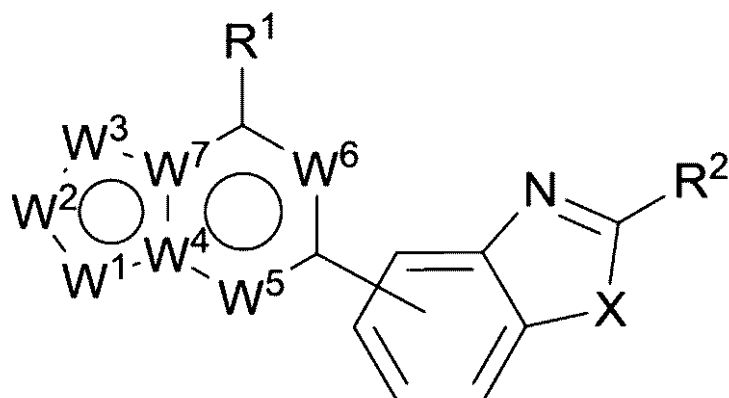
【表 1 d】

R-67		R-68		R-69	
R-70		R-71		R-72	
R-73		R-74		R-75	
R-76		R-77		R-78	
R-79		R-80		R-81	

【 0 1 6 1 】

他の態様において、本発明は、式 I I の化合物：

【化 2 8】



またはその薬学的に許容可能な塩を提供するものであり、ここで、

XはOまたはSまたはNである；

W^1 は S、N、 NR^3 または CR^3 であり、 W^2 は N または CR^4 であり、 W^3 は S、N、または CR^5 であり、 W^4 は N または C であり、および W^7 は N または C であり、ここで、2 つ以下の N 原子および 2 つ以下の C=O 基が隣接している；

W^5 は N または CR^7 である ;

W^6 は N または CR^8 である；

R¹ および R² は、独立して、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルコキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アミド、アミノ、アシル、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、スルホンアミド、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、リン酸塩、尿素、炭酸塩または NR¹ R² であり、ここで、R¹ および R² は、環状部を形成するために窒素と共に取り込まれる；

R³ および R⁴ は、独立して、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルコキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アミド、

アミノ、アシル、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、スルホンアミド、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、リン酸塩、尿素、炭酸塩または $\text{NR}'\text{R}''$ であり、ここで、 R' および R'' は、環状部を形成するために窒素と共に取り込まれる；

または、共に取り込まれた R^3 および R^4 が、環状部を形成する；および

R^5 、 R^7 および R^8 は、独立して、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルコキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アミド、アミノ、アシル、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、スルホンアミド、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、リン酸塩、尿素、炭酸塩、または $\text{NR}'\text{R}''$ であり、ここで、 R' および R'' は、環状部を形成するために窒素と共に取り込まれる。

10

【0162】

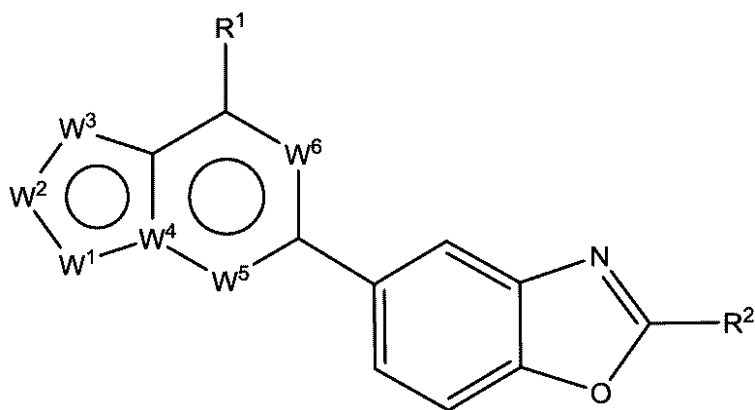
一部の実施態様において、式 I I の化合物は、互変異性体として存在し、そのような互変異性体は本発明により予期される。

【0163】

一部の実施態様において、式 I I の化合物は以下の式を有する：

【0164】

【化29】



20

【0165】

さらに他の実施態様において、 W^1 は CR^3 であり、 W^2 は CR^4 であり、 W^3 は N であり、 W^4 は N であり、 W^5 は CR^7 であり、および W^6 は CR^8 である。他の実施態様において、 W^1 は CR^3 であり、 W^2 は CR^4 であり、 W^3 は N であり、 W^4 は N であり、 W^5 は CR^7 であり、および W^6 は CR^8 である。他の実施態様において、 W^1 は CR^3 であり、 W^2 は CR^4 であり、 W^3 は N であり、 W^4 は N であり、 W^5 は N であり、および W^6 は CR^8 である。さらに他の実施態様において、 W^1 は NR^3 であり、 W^2 は CR^4 であり、 W^3 は N であり、 W^4 は C であり、 W^5 は CR^7 であり、および W^6 は CR^8 である。他の実施態様において、 W^1 は S であり、 W^2 は CR^4 であり、 W^3 は N であり、 W^4 は C であり、 W^5 は CR^7 であり、および W^6 は CR^8 である。他の実施態様において、 W^1 は CR^3 であり、 W^2 は CR^4 であり、 W^3 は S であり、 W^4 は C であり、 W^5 は N であり、および W^6 は N である。

30

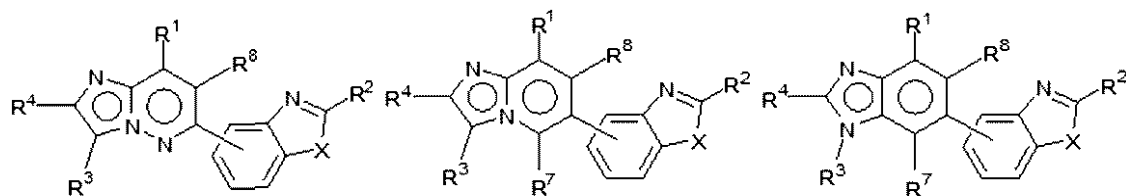
40

【0166】

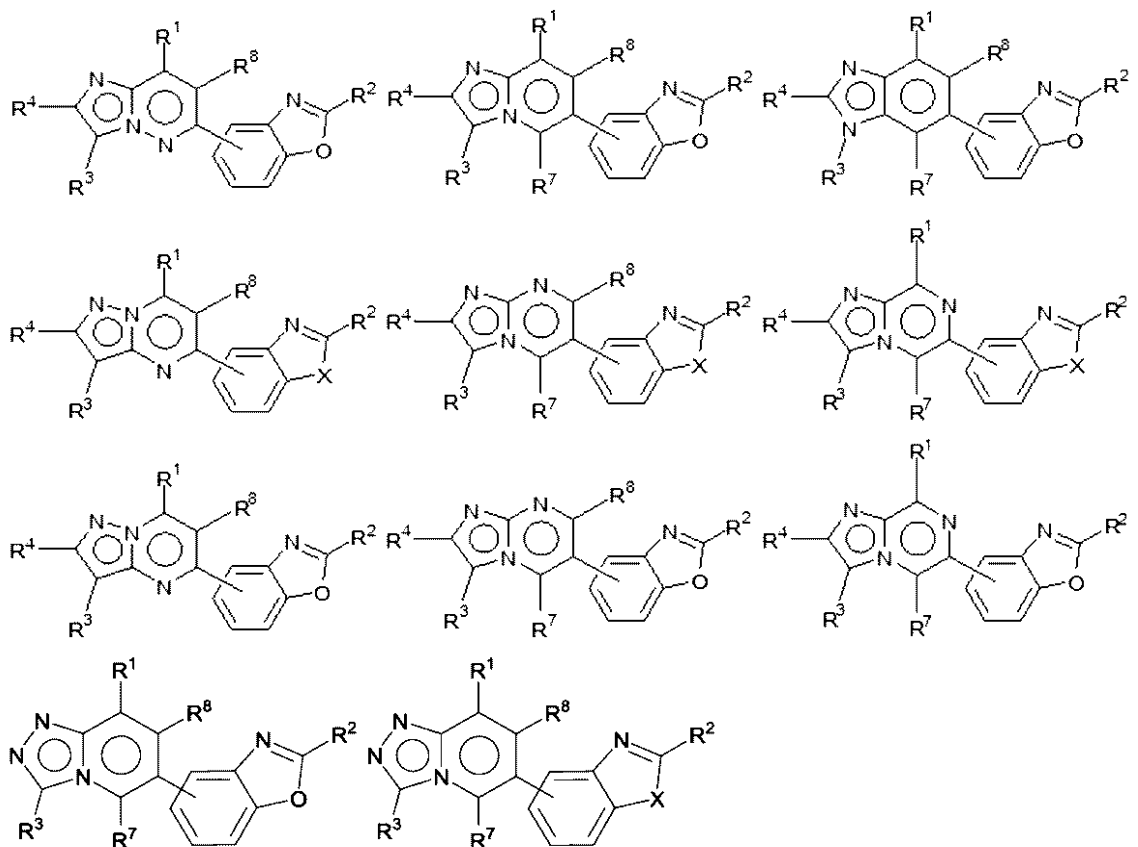
他の実施態様において、式 I I の化合物は、以下の化学式のうちの一つに一致する化合物である。

【0167】

【化 3 0 a】



【化 3 0 b】



【0168】

一部の実施態様において、XはOである。他の実施態様において、XはSである。

【0169】

一部の実施態様において、 R^1 は水素である。他の実施態様において、 R^1 はアルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルコキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アミド、アミノ、アシル、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、スルホンアミド、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、リン酸塩、尿素、炭酸塩または $NR'R''$ であり、ここで、 R' および R'' は、環状部を形成するために窒素と共に取り込まれる

【0170】

一部の実施態様において、 R^2 は水素である。他の実施態様において、 R^2 は、たとえば、非置換または置換アルキル（限定されないが、 CH_3 、 $-CH_2CH_3$ 、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 $tert$ -ブチル、 sec -ブチル、ペンチル、ヘキシル、およびヘプチルを含む）である。他の実施態様において、 R^2 は、非置換もしくは置換アルケニル（限定されないが、たとえばビニル、アリル、1-メチルプロペン-1-イル、ブテニルもしくはペンテニルのような非置換または置換 C_2-C_5 アルケニルを含む）、または非置換もしくは置換アルキニル（限定されないが、たとえばアセチルエニル、

10

20

30

40

50

プロパルジル、ブチニルもしくはペンチニル等の非置換または置換 $C_2 - C_5$ アルキニルを含む)である。あるいは、 R^2 は、非置換もしくは置換アリール(限定されないが、単環または二環アリールを含む)、または非置換もしくは置換アリールアルキル(限定されないが、アルキル(限定されないが、 CH_3 、 $-CH_2CH_3$ 、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 sec -ブチルおよびペンチルを含む)に結合された単環または二環アリールを含む)である。他の一部の実施態様において、 R^2 は、限定されないが、単環および二環ヘテロアリールを含む非置換または置換ヘテロアリールである。単環ヘテロアリール R^2 は、限定されないが、ピロリル、チエニル、フリル、ピリジニル、ピラニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、イミダゾリル、チアゾリル、ピラゾリルおよびオキサゾリルを含む。二環ヘテロアリール R^2 は、限定されないが、ベンゾチオフェニル、ベンゾフリル、インドリル、キノリニル、イソキノリニル、ベンジミダゾリル、ベンゾキサゾリル、ベンゾチアゾリル、キナゾリニル、アザインドリル、ピラゾロピリミジニル、プリニル、ピロロ[1, 2-b]ピリダジニル、ピロロピリミジニル、インダゾリル、ピラゾリルピリジニル、イミダゾ[1, 2-a]ピリジニル、およびピロロ[1, 2-f][1, 2, 4]トリアジニルを含む。本発明はまた、 R^2 が、非置換または置換ヘテロアリールアルキル(限定されないが、アルキル(同様に、限定されないが CH_3 、 $-CH_2CH_3$ 、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 sec -ブチルおよびペンチルを含む)に結合された上述の単環および二環ヘテロアリールを含む)である化合物を提供する。一部の実施態様において、 R^2 は非置換もしくは置換シクロアルキル(限定されないが、シクロプロピル、シクロブチルおよびシクロペンチルを含む)または非置換もしくは置換ヘテロアルキル(非限定的な例として、エトキシメチル、メトキシメチルおよびジエチルアミノメチルを含む)である。さらなる一部の実施態様において、 R^2 は非置換または置換ヘテロシクロアルキルであり、それらは限定されないが、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、チアゾリジニル、イミダゾリジニル、モルホリニルおよびピペラジニルを含む。式 I I の化合物のさらに他の実施態様において、 R^2 は、限定されないが、たとえばメトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等の $C_1 - C_4$ アルコキシを含む、非置換または置換アルコキシである。 R^2 はまた、限定されないが、4-NHピペリジン-1-イル-オキシ、4-メチルピペリジン-1-イル-オキシ、4-エチルピペリジン-1-イル-オキシ、4-イソプロピル-ピペリジン-1-イル-オキシおよびピロリジン-3-イル-オキシを含む、非置換または置換ヘテロシクロアルキルオキシであることができる。他の実施態様において、 R^2 は、非置換または置換アミノであり、置換アミノには、限定されないが、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジ-イソプロピルアミノ、 N -メチル N -エチルアミノおよびジブチルアミノが含まれる。一部の実施態様において、 R^2 は、非置換もしくは置換アシル、非置換もしくは置換アシルオキシ、非置換もしくは置換 $C_1 - C_4$ アシルオキシ、非置換もしくは置換アルコキシカルボニル、非置換もしくは置換アミド、または非置換もしくは置換スルホンアミドである。他の実施態様において、 R^2 はハロであり、ハロは $-I$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、または $-Br$ である。一部の実施態様において、 R^2 は、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、リン酸塩、尿素および炭酸塩からなる群から選択される。また、 R^3 は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 $tert$ -ブチル、 sec -ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ または $-CF_3$ であることが予期される。

【0171】

式 I I の化合物の一部の実施態様において、 W^1 は CR^3 である。 R^3 は、たとえば、水素、非置換または置換アルキル(限定されないが、 CH_3 、 $-CH_2CH_3$ 、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 $tert$ -ブチル、 sec -ブチル、ペンチル、ヘキシル、およびヘプチルを含む)であってもよい。他の実施態様において、 R^3 は、非置換もしくは置換アルケニル(限定されないが、たとえばビニル、アリル、1-メチルプロペン-1-イル、ブテニルもしくはペンテニルのような非置換または置換 $C_2 - C_5$ アルケニルを含む)、または非置換もしくは置換アルキニル(限定されないが、たとえばアセチ

10

20

30

40

50

ルエニル、プロパルジル、ブチニルもしくはペンチニル等の非置換または置換 C_2-C_5 アルキニルを含む)である。あるいは、 R^3 は、非置換もしくは置換アリール(限定されないが、単環または二環アリールを含む)、または非置換もしくは置換アリールアルキル(限定されないが、アルキル(限定されないが、 CH_3 、 $-CH_2CH_3$ 、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、*sec*-ブチルおよびペンチルを含む)に結合された単環または二環アリールを含む)である。他の一部の実施態様において、 R^3 は、限定されないが、単環および二環ヘテロアリールを含む非置換または置換ヘテロアリールである。単環ヘテロアリール R^3 は、限定されないが、ピロリル、チエニル、フリル、ピリジニル、ピラニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、イミダゾリル、チアゾリル、ピラゾリルおよびオキサゾリルを含む。二環ヘテロアリール R^3 は、限定されないが、ベンゾチオフェニル、ベンゾフリル、インドリル、キノリニル、イソキノリニル、ベンジミダゾリル、ベンゾキサゾリル、ベンゾチアゾリル、キナゾリニル、アザインドリル、ピラゾピリミジニル、プリニル、ピロロ[1, 2-b]ピリダジニル、ピロロピリミジニル、インドアゾリル、ピラゾリルピリジニル、イミダゾ[1, 2-a]ピリジニル、およびピロロ[1, 2-f][1, 2, 4]トリアジニルを含む。本発明はまた、 R^3 が、非置換または置換ヘテロアリールアルキル(限定されないが、アルキル(同様に、限定されないが CH_3 、 $-CH_2CH_3$ 、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、*sec*-ブチルおよびペンチルを含む)に結合された上述の単環および二環ヘテロアリールを含む)である式 I I の化合物を提供する。一部の実施態様において、 R^3 は非置換もしくは置換シクロアルキル(限定されないが、シクロプロピル、シクロブチルおよびシクロペンチルを含む)または非置換もしくは置換ヘテロアルキル(非限定的な例として、エトキシメチル、メトキシメチルおよびジエチルアミノメチルを含む)である。さらなる一部の実施態様において、 R^3 は非置換または置換ヘテロシクロアルキルであり、それらは限定されないが、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、チアゾリジニル、イミダゾリジニル、モルホリニルおよびピペラジニルを含む。式 I I の化合物のさらに他の実施態様において、 R^3 は、限定されないが、たとえばメトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等の C_1-C_4 アルコキシを含む、非置換または置換アルコキシである。 R^3 はまた、限定されないが、4-NHピペリジン-1-イル-オキシ、4-メチルピペリジン-1-イル-オキシ、4-エチルピペリジン-1-イル-オキシ、4-イソプロピル-ピペリジン-1-イル-オキシおよびピロリジン-3-イル-オキシを含む、非置換または置換ヘテロシクロアルキルオキシであることができる。他の実施態様において、 R^3 は、非置換または置換アミノであり、置換アミノには、限定されないが、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジ-イソプロピルアミノ、 N -メチル N -エチルアミノおよびジブチルアミノが含まれる。一部の実施態様において、 R^3 は、非置換もしくは置換アシル、非置換もしくは置換アシルオキシ、非置換もしくは置換 C_1-C_4 アシルオキシ、非置換もしくは置換アルコキシカルボニル、非置換もしくは置換アミド、または非置換もしくは置換スルホンアミドである。他の実施態様において、 R^3 はハロであり、ハロは $-I$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、または $-Br$ である。一部の実施態様において、 R^3 は、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、リン酸塩、尿素および炭酸塩からなる群から選択される。また、 R^3 は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、*tert*-ブチル、*sec*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ または $-CF_3$ であることが予期される。

【0172】

式 I I の化合物の R^3 は、 $NR'R''$ であることもでき、 R' および R'' は、3~8 環原子を有する環状部を形成するために、窒素とともに取り込まれる。そのように形成される環状部はさらに、S、O および N からなる群から選択されるヘテロ原子の一つ以上を含んでもよい。そのように形成される環状部は、非置換または置換されており、限定されないが、モルホリニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、イソチアゾリジニル 1, 2, ジオキシドおよびチオモルホリニルを含む。環状部のさらなる非限定的な例示として以下が挙げられる：

10

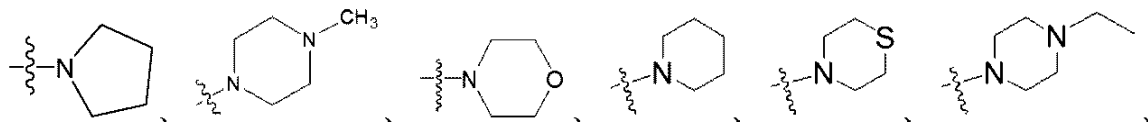
20

30

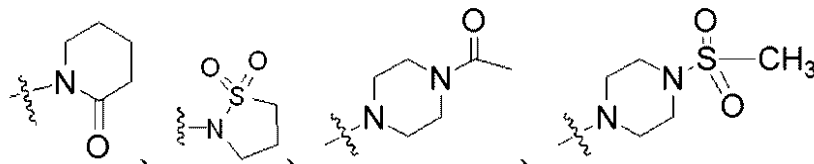
40

50

【化 3 1 a】



【化 3 1 b】



10

【0173】

本発明はまた、 R^3 が、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルオキシ、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アシル、アルコキシ、アミド、アミノ、スルホンアミド、アシルオキシ、アルコキシカルボニルおよび $NR'R''$ (R' および R'' は、環状部を形成するために窒素と共に取り込まれる) からなる群の一要素であり、次いで R^3 が任意選択的に以下の置換基の一つ以上と置換される式 I I の化合物を提供するものである：アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルオキシ、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アシル、ヘテロシクロアルキルオキシ、アルコキシ、アミド、アミノ、スルホンアミド、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、リン酸塩、尿素、炭酸塩、または $NR'R''$ (R' および R'' は、環状部を形成するために窒素と共に取り込まれる)。上記の各置換基は、アルキル、アルコキシ、アミド、アミノ、スルホンアミド、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、オキソ、リン酸塩、尿素および炭酸塩からなる群から選択される置換基の一つ以上とさらに置換されてもよい。

20

30

【0174】

たとえば、本発明は R^3 がアルキルである場合、該アルキルは $NR'R''$ (R' および R'' は、環状部を形成するために窒素と共に取り込まれる) と置換されている、化合物を提供する。そのように形成された環状部は、非置換であっても置換されていてもよい。環状部の非限定的な例示として、限定されないが、モルホリニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ペペリジニル、ペペラジニルおよびチオモルホリニルが挙げられる。式 I I の化合物の他の例において、 R^3 がアルキルである場合、該アルキルは、オクセタニル、アゼチジニル、テトラヒドロフラニル、ピロリル、テトラヒドロピラニル、ペペリジニル、モルホリニルおよびペペラジニルを含む、ヘテロシクロアルキルと置換されている。上記で列記されたヘテロシクロアルキル置換基のすべては、非置換でも置換されていてもよい。

40

【0175】

式 I I の化合物のさらに他の例において、 R^3 がアルキルである場合、該アルキルは、非置換または置換されている 5, 6, 7, 8, 9 または 10 員単環または二環ヘテロアリールと置換されている。単環ヘテロアリールには、限定されないが、ピロリル、チエニル、フリル、ピリジニル、ピラニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、イミダゾリル、チアゾリル、ピラゾリルおよびオキサゾリルが含まれる。二環ヘテロアリールには、限定されないが、ベンゾチオフェニル、ベンゾフリル、インドリル、キノリニル、イソキノリニル、ベンジミダゾリル、ベンゾキサゾリル、ベンゾチアゾリル、キナゾリニル、

50

アザインドリル、ピラゾロピリミジニル、プリニル、ピロロ [1, 2-b] ピリダジニル、ピロロピリミジニル、インダゾリル、ピラゾリルピリジニル、イミダゾ [1, 2-a] ピリジニルおよびピロロ [1, 2-f] [1, 2, 4] トリアジニルが含まれる。

【0176】

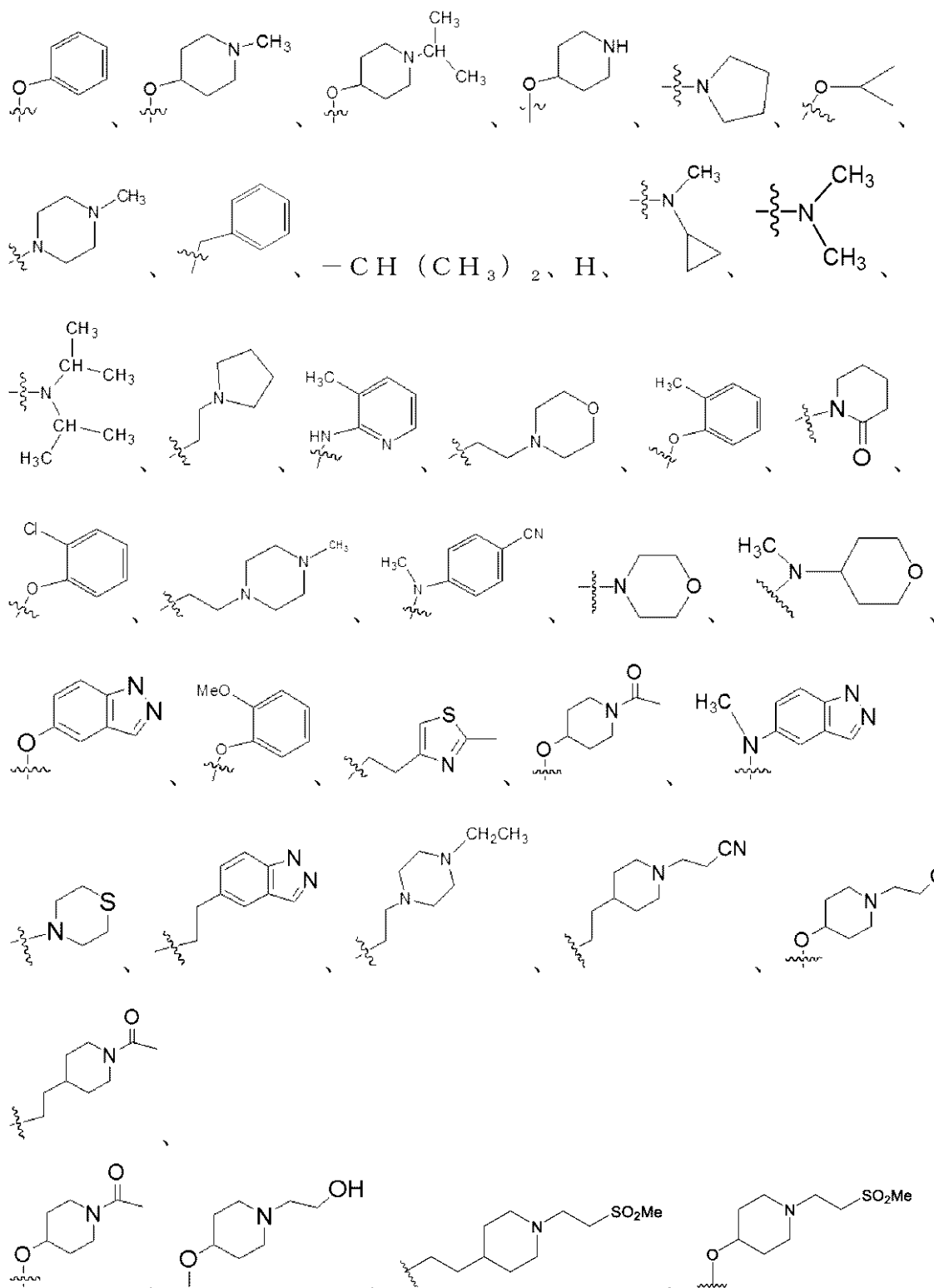
式 I I の化合物の他の実施態様において、 R^3 は、 $-NHR^{3'}$ 、 $-N(CH_3)R^{3'}$ 、 $-N(CH_2CH_3)R^{3'}$ 、 $-N(CH(CH_3)_2)R^{3'}$ 、または $-OR^{3'}$ であり、 $R^{3'}$ は、非置換もしくは置換ヘテロシクロアルキル（それらの非限定的な例として、4-NHピペリジン-1-イル、4-メチルピペリジン-1-イル、4-エチルピペリジン-1-イル、4-イソプロピル-ピペリジン-1-イルおよびピロリジン-3-イルが含まれる）、非置換もしくは置換単環アリール、または非置換もしくは置換単環ヘテロアリール（限定されないが、ピロリル、チエニル、フリル、ピリジニル、ピラニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、イミダゾリル、チアゾリル、ピラゾリルおよびオキサゾリルを含む）である。一つの例において、 R^3 は、 $-O$ -アリール、すなわちフェノキシである。他の例において、 R^3 は、 $-O$ -(4-メチル)ピペリジン-1-イル、または、 $-O$ -(4-イソプロピル)ピペリジン-1-イルである。

10

【0177】

式 I I の化合物の一部の実施態様において、 R^3 は、以下の部分の一つである：

【化 3 2 a】



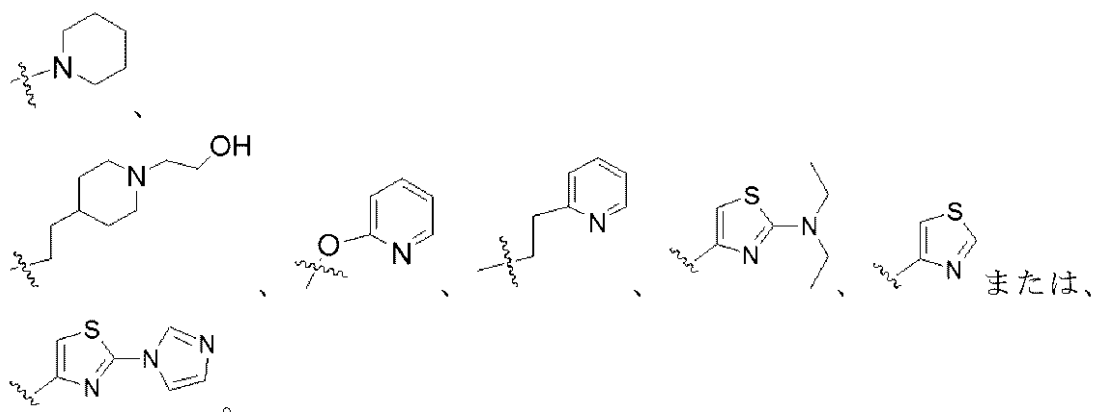
10

20

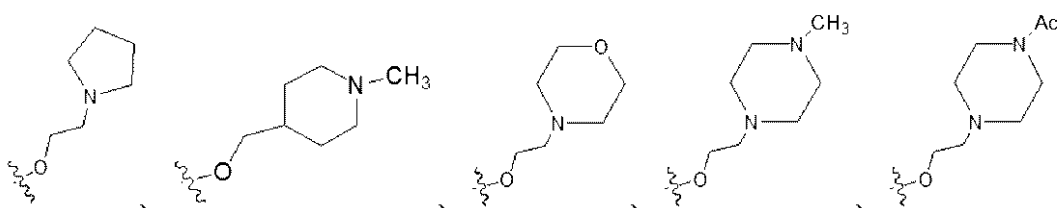
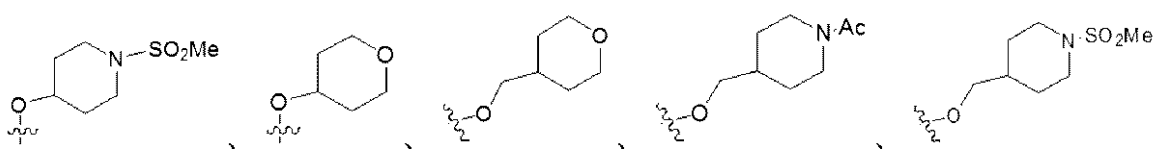
30

40

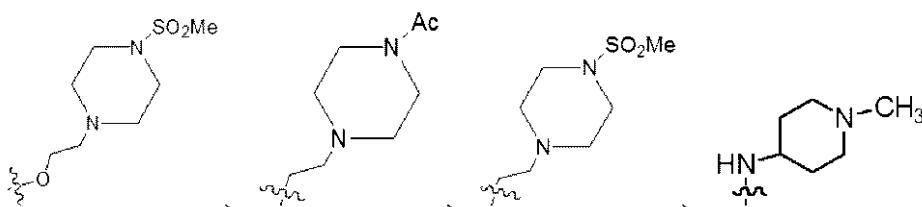
【化 3 2 b】



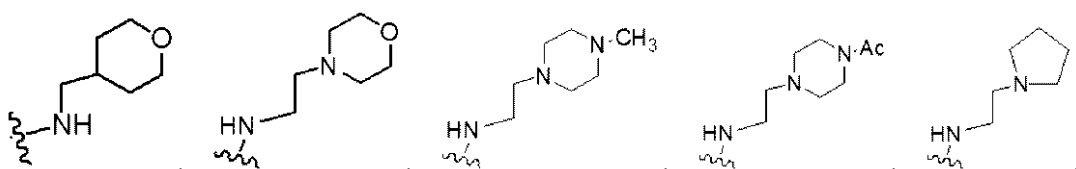
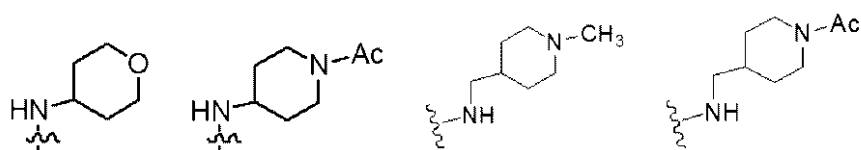
10



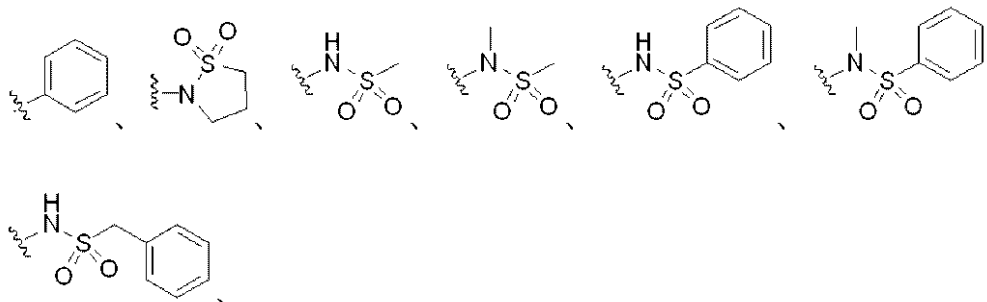
20



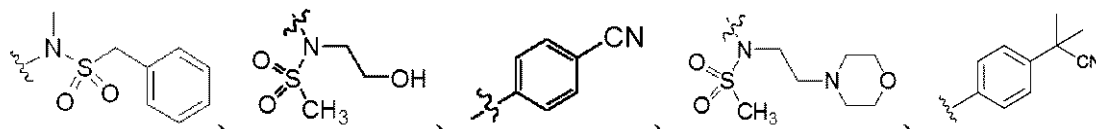
30



40



【化 3 2 c】



。

【0178】

式 I I の化合物の一部の実施態様において、 W^1 は NR^3 であり、 R^3 は、水素、非置換もしくは置換 $C_1 - C_{10}$ アルキル（限定されないが、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 $tert$ -ブチル、 sec -ブチル、ペンチル、ヘキシル、およびヘプチルを含む）、または非置換もしくは置換 $C_3 - C_7$ シクロアルキル（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、およびシクロヘキシルを含む）である。式 I I の化合物の他の実施態様において、 R^3 は非置換もしくは置換ヘテロシクロアルキル（限定されないが、オキサタニル、テトラヒドロフラン、ピロリジニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニルおよびピペラジニルを含む）、または非置換もしくは置換 $C_2 - C_{10}$ ヘテロアルキル（限定されないが、メトキシエトキシ、メトキシメチルおよびジエチルアミノエチルを含む）である。あるいは、 R^3 は、非置換もしくは置換単環ヘテロアリール（限定されないが、ピロリル、チエニル、フリル、ピリジニル、ピラニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、イミダゾリル、チアゾリル、ピラゾリルおよびオキサゾリルを含む）、または非置換もしくは置換単環アリールである。

【0179】

他の実施態様において、 W^1 は N である。さらに他の実施態様において、 W^1 は S である。

【0180】

式 I I の化合物の一部の実施態様において、 W^2 は CR^4 である。 R^4 は、たとえば、水素、または非置換もしくは置換アルキル（限定されないが、 CH_3 、 $-CH_2CH_3$ 、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 $tert$ -ブチル、 sec -ブチル、ペンチル、ヘキシル、およびヘプチルを含む）であってもよい。他の実施態様において、 R^4 は、非置換もしくは置換アルケニル（限定されないが、たとえばビニル、アリル、1-メチルプロペン-1-イル、ブテニルもしくはペンテニルのような非置換または置換 $C_2 - C_5$ アルケニルを含む）、または非置換もしくは置換アルキニル（限定されないが、たとえばアセチルエニル、プロパルジル、ブチニルもしくはペンチニル等の非置換または置換 $C_2 - C_5$ アルキニルを含む）である。あるいは、 R^4 は、非置換もしくは置換アリール（限定されないが、単環または二環アリールを含む）、または非置換もしくは置換アリールアルキル（限定されないが、アルキル（限定されないが、 CH_3 、 $-CH_2CH_3$ 、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 sec -ブチルおよびペンチルを含む）に結合された単環または二環アリールを含む）である。他の一部の実施態様において、 R^4 は、限定されないが、単環および二環ヘテロアリールを含む非置換または置換ヘテロアリールである。単環ヘテロアリール R^4 は、限定されないが、ピロリル、チエニル、フリル、ピリジニル、ピラニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、イミダゾリル、チアゾリル、ピラゾリルおよびオキサゾリルを含む。二環ヘテロアリール R^4 は、限定されないが、ベンゾチオフェニル、ベンゾフリル、インドリル、キノリニル、イソキノリニル、ベンジミダゾリル、ベンゾキサゾリル、ベンゾチアゾリル、キナゾリニル、アザインドリル、ピラゾロピリミジニル、プリニル、ピロロ [1, 2-b] ピリダジニル、ピロロピリミジニル、インダゾリル、ピラゾリルピリジニル、イミダゾ [1, 2-a] ピリジニル、およびピロロ [1, 2-f] [1, 2, 4] トリアジニルを含む。

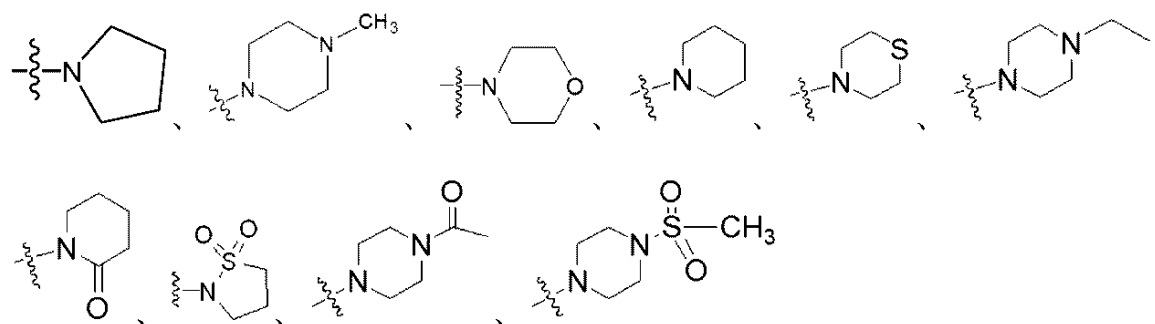
【0181】

本発明はまた、 R^4 が、非置換または置換ヘテロアリールアルキル（限定されないが、アルキル（同様に、限定されないが CH_3 、 $-CH_2CH_3$ 、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 sec -ブチルおよびペンチルを含む）に結合された上述の単環および二環ヘテロアリールを含む）である式 I I の化合物を提供する。一部の実施態様において、 R^4 は非置換もしくは置換シクロアルキル（限定されないが、シクロプロピル、シクロブチルおよびシクロペンチルを含む）または非置換もしくは置換ヘテロアルキル（非限定的な例として、エトキシメチル、メトキシメチルおよびジエチルアミノメチルを含む）である。さらなる一部の実施態様において、 R^4 は非置換または置換ヘテロシクロアルキルであり、それらは限定されないが、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、チアゾリジニル、イミダゾリジニル、モルホリニルおよびピペラジニルを含む。式 I I の化合物のさらに他の実施態様において、 R^4 は、限定されないが、たとえばメトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等の C_1-C_4 アルコキシを含む、非置換または置換アルコキシである。 R^4 はまた、限定されないが、4-NHピペリジニル-1-イル-オキシ、4-メチルピペリジニル-1-イル-オキシ、4-エチルピペリジニル-1-イル-オキシ、4-イソプロピル-ピペリジニル-1-イル-オキシおよびピロリジニル-3-イル-オキシを含む、非置換または置換ヘテロシクロアルキルオキシであることができる。他の実施態様において、 R^4 は、非置換または置換アミノであり、置換アミノには、限定されないが、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジ-イソプロピルアミノ、 N -メチル N -エチルアミノおよびジブチルアミノが含まれる。一部の実施態様において、 R^4 は、非置換もしくは置換アシル、非置換もしくは置換アシルオキシ、非置換もしくは置換 C_1-C_4 アシルオキシ、非置換もしくは置換アルコキシカルボニル、非置換もしくは置換アミド、または非置換もしくは置換スルホンアミドである。他の実施態様において、 R^4 はハロであり、ハロは $-I$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、または $-Br$ である。一部の実施態様において、 R^4 は、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、リン酸塩、尿素および炭酸塩からなる群から選択される。また、 R^4 は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 $tert$ -ブチル、 sec -ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ または $-CF_3$ であることが予期される。

【0182】

式 I I の化合物の R^4 は、 $NR'R''$ であることもでき、 R' および R'' は、3～8 環原子を有する環状部を形成するために、窒素とともに取り込まれる。そのように形成される環状部はさらに、S、O および N からなる群から選択されるヘテロ原子の一つ以上を含んでもよい。そのように形成される環状部は、非置換または置換されており、限定されないが、モルホリニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、イソチアゾリジニル 1, 2, ジオキシドおよびチオモルホリニルを含む。環状部のさらなる非限定的な例示として以下が挙げられる：

【化 33】



。

【0183】

本発明はまた、 R^4 が、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルオキシ、アリール、アリールア

ルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アシル、アルコキシ、アミド、アミノ、スルホンアミド、アシルオキシ、アルコキシカルボニルおよび $\text{NR}'\text{R}''$ (R' および R'' は、環状部を形成するために窒素と共に取り込まれる) からなる群の一要素であり、次いで R^4 が任意選択的に以下の置換基の一つ以上と置換される式 I I の化合物を提供するものである：アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルオキシ、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アシル、ヘテロシクロアルキルオキシ、アルコキシ、アミド、アミノ、スルホンアミド、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、リン酸塩、尿素、炭酸塩、または $\text{NR}'\text{R}''$ (R' および R'' は、環状部を形成するために窒素と共に取り込まれる)。上記の各置換基は、アルキル、アルコキシ、アミド、アミノ、スルホンアミド、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、オキソ、リン酸塩、尿素および炭酸塩からなる群から選択される置換基の一つ以上とさらに置換されてもよい。

10

【0184】

たとえば、本発明は、 R^4 がアルキルである場合、該アルキルは $\text{NR}'\text{R}''$ (R' および R'' は、環状部を形成するために窒素と共に取り込まれる) と置換されている、化合物を提供する。そのように形成された環状部は、非置換であっても置換されていてもよい。環状部の非限定的な例示として、限定されないが、モルホリニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、イソチアゾリジニル 1, 2, ジオキシドおよびチオモルホリニルが挙げられる。式 I I の化合物の他の例において、 R^4 がアルキルである場合、該アルキルは、オクセタニル、アゼチジニル、テトラヒドロフラニル、ピロリル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、モルホリニルおよびピペラジニルを含む、ヘテロシクロアルキルと置換されている。上記で列記されたヘテロシクロアルキル置換基のすべては、非置換でも置換されていてもよい。

20

【0185】

式 I I の化合物のさらに他の実施態様において、 R^4 がアルキルである場合、該アルキルは、非置換または置換されている 5, 6, 7, 8, 9 または 10 員単環または二環ヘテロアリールと置換されている。単環ヘテロアリールには、限定されないが、ピロリル、チエニル、フリル、ピリジニル、ピラニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、イミダゾリル、チアゾリル、ピラゾリルおよびオキサゾリルが含まれる。二環ヘテロアリールには、限定されないが、ベンゾチオフェニル、ベンゾフリル、インドリル、キノリニル、イソキノリニル、ベンジミダゾリル、ベンゾキサゾリル、ベンゾチアゾリル、キナゾリニル、アザインドリル、ピラゾロピリミジニル、プリニル、ピロロ [1, 2-b] ピリダジニル、ピロロピリミジニル、インダゾリル、ピラゾリルピリジニル、イミダゾ [1, 2-a] ピリジニルおよびピロロ [1, 2-f] [1, 2, 4] トリアジニルが含まれる。式 I I の化合物の一部の実施態様において、 W^2 はNである。

30

【0186】

一部の実施態様において、共に取り込まれた R^3 および R^4 は、環状部を形成する。そのような部分は、たとえば、3~8環原子を有してもよい。そのように形成された環状部はさらに、S、OおよびNからなる群から選択されるヘテロ原子の一つ以上を含んでもよい。そのように形成された環状部は、非置換または置換されている。一部の実施態様において、置換基は、 C_1-C_{10} アルキル (限定されないが、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、tert-ブチル、sec-ブチル、ペンチル、ヘキシル、およびヘプチルを含む)、または C_3-C_7 シクロアルキル (限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルを含む)；ヘテロシクロアルキル (限定されないが、オクセタニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニルおよびピペラジニルを含む)、 C_2-C_{10} ヘテロアルキル (限定されないが、メトキシエトキシ、メトキシメチルおよびジエチルアミノエチルを含む)；単環ヘテロアリール (限定されないが、ピロリル、チエニル、フリル、ピリジニル、ピラニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、イミダゾリル

40

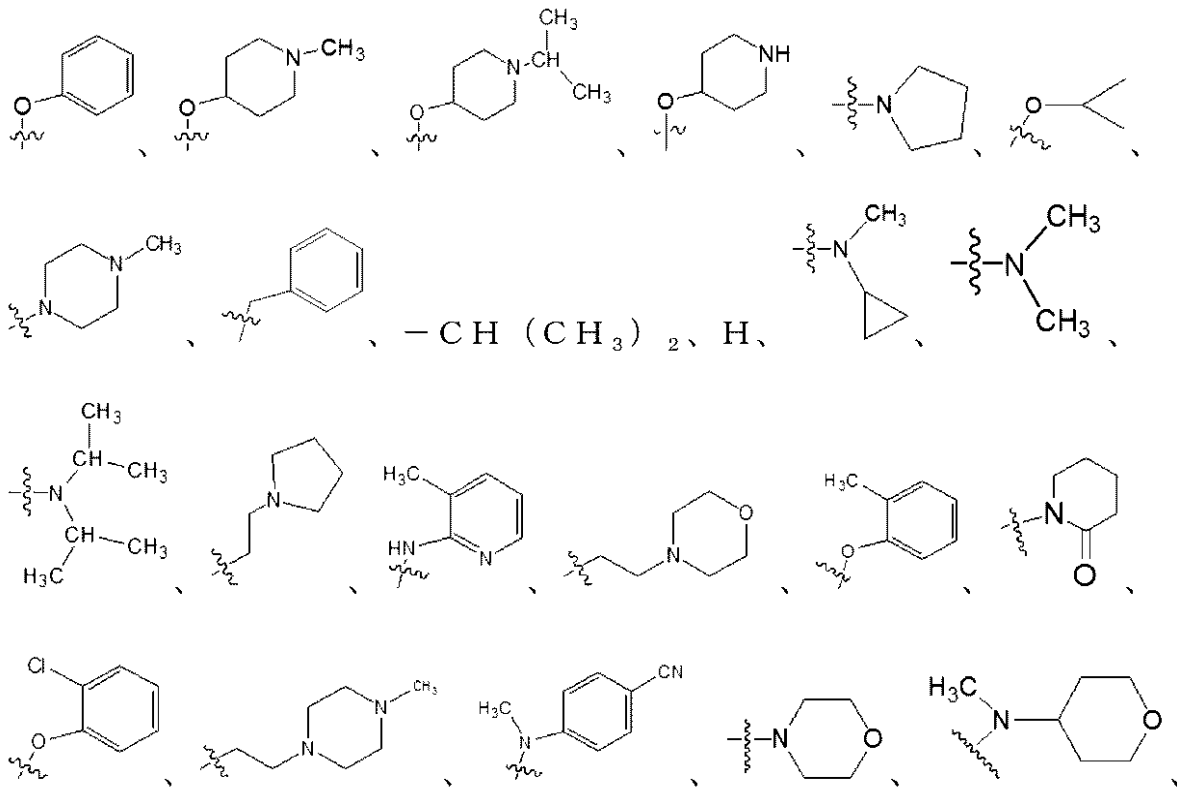
50

、チアゾリル、ピラゾリルおよびオキサゾリルを含む) または非置換もしくは置換単環アリールである。環状部は、同じか、もしくは異なってもよい置換基の一つ以上を有してもよい。

【0187】

一部の実施態様において、 R^3 および R^4 により形成される環状部は、以下の置換基の少なくとも一つと置換されている：

【化34a】

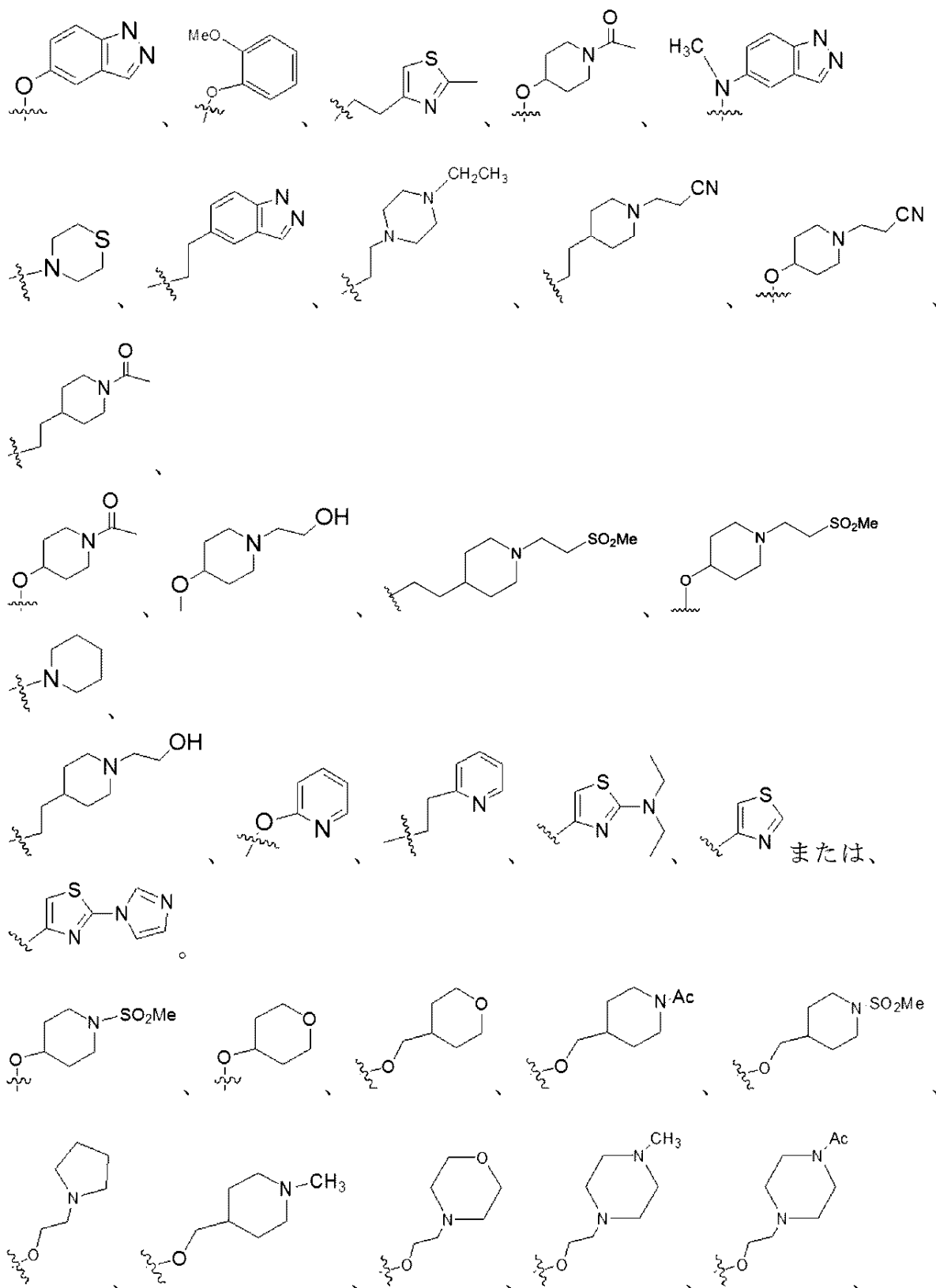


10

20

30

【化 3 4 b】



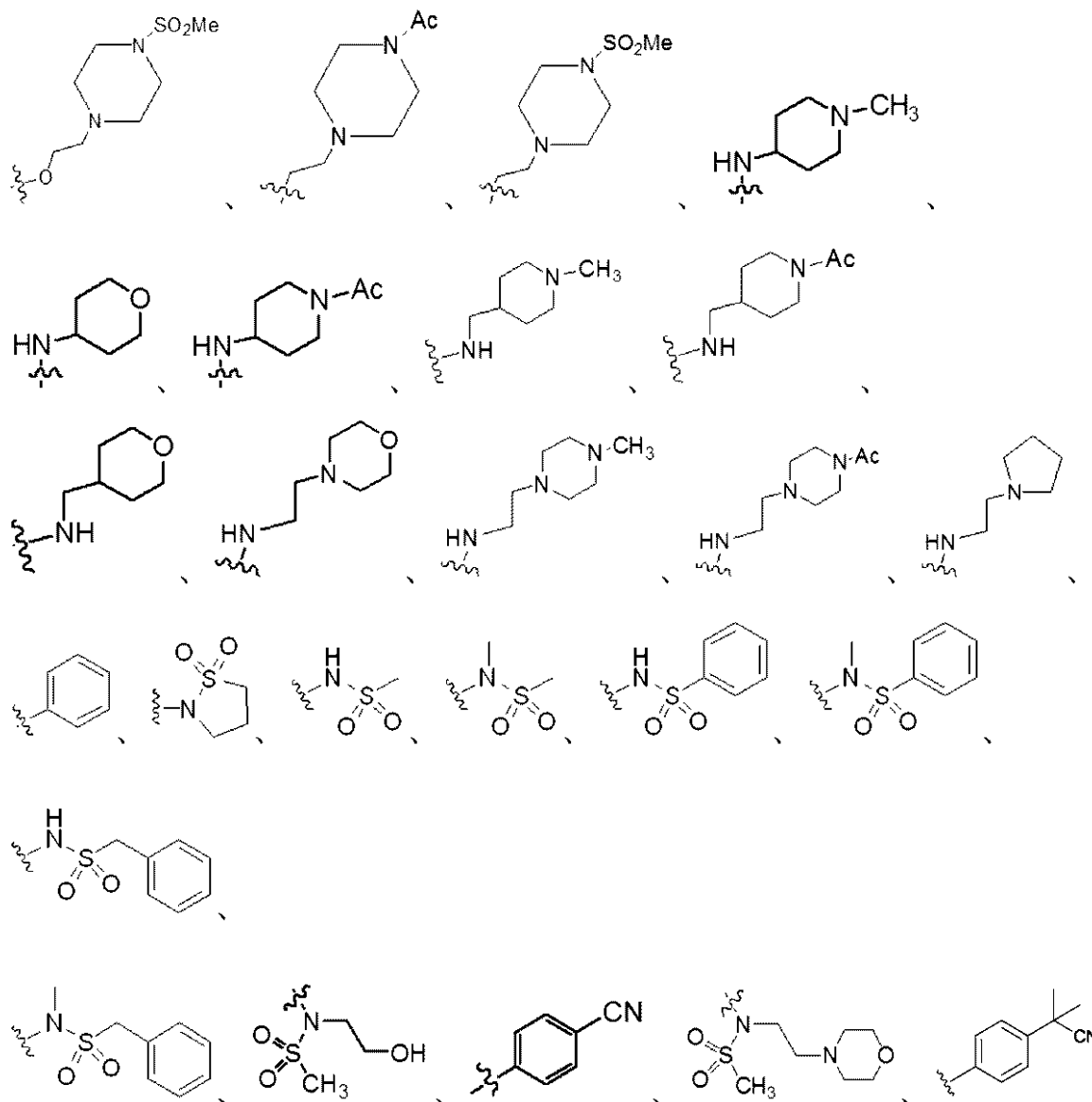
10

20

30

40

【化 3 4 c】



10

20

30

【0188】

式 I I の化合物の一部の実施態様において、 W^3 は CR^5 である。 R^5 は、たとえば、水素、または非置換もしくは置換アルキル（限定されないが、 CH_3 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 tert -ブチル、 sec -ブチル、ペンチル、ヘキシル、およびヘプチルを含む）であってもよい。ひとつの実施態様において、 R^5 は H である。他の実施態様において、 R^5 は、非置換もしくは置換アルケニル（限定されないが、たとえばビニル、アリル、1-メチルプロペン-1-イル、ブテニルもしくはペンテニルのような非置換または置換 C_2-C_5 アルケニルを含む）、または非置換もしくは置換アルキニル（限定されないが、たとえばアセチルエニル、プロパルジル、ブチニルもしくはペンチニル等の非置換または置換 C_2-C_5 アルキニルを含む）である。あるいは、 R^5 は、非置換もしくは置換アリール（限定されないが、単環または二環アリールを含む）、または非置換もしくは置換アリールアルキル（限定されないが、アルキル（限定されないが、 CH_3 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 sec -ブチルおよびペンチルを含む）に結合された単環または二環アリールを含む）である。他の一部の実施態様において、 R^5 は、限定されないが、単環および二環ヘテロアリールを含む非置換または置換ヘテロアリールである。単環ヘテロアリール R^5 は、限定さ

40

50

れないが、ピロリル、チエニル、フリル、ピリジニル、ピラニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、イミダゾリル、チアゾリル、ピラゾリルおよびオキサゾリルを含む。二環ヘテロアリール R^5 は、限定されないが、ベンゾチオフェニル、ベンゾフリル、インドリル、キノリニル、イソキノリニル、ベンジミダゾリル、ベンゾキサゾリル、ベンゾチアゾリル、キナゾリニル、アザインドリル、ピラゾロピリミジニル、プリニル、ピロロ [1, 2-b] ピリダジニル、ピロロピリミジニル、インダゾリル、ピラゾリルピリジニル、イミダゾ [1, 2-a] ピリジニル、およびピロロ [1, 2-f] [1, 2, 4] トリアジニルを含む。式 I I の化合物の一部の実施態様において、 W^3 は N である。他の実施態様において、 W^3 は S である。

【0189】

式 I I の化合物の一部の実施態様において、 W^4 は C である。他の実施態様において、 W^4 は N である。

【0190】

式 I I の化合物の一部の実施態様において、 W^5 は N である。式 I I の化合物の他の実施態様において、 W^5 は CR^7 である。 R^7 は、たとえば、水素、または非置換もしくは置換アルキル（限定されないが、 CH_3 、 $-CH_2CH_3$ 、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、*tert*-ブチル、*sec*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、およびヘプチルを含む）であってもよい。一つの実施態様において、 R^7 は H である。他の実施態様において、 R^7 は、非置換もしくは置換アルケニル（限定されないが、たとえばビニル、アリル、1-メチルプロペン-1-イル、ブテニルもしくはペンテニルのような非置換または置換 C_2-C_5 アルケニルを含む）、または非置換もしくは置換アルキニル（限定されないが、たとえばアセチルエニル、プロパルジル、ブチニルもしくはペンチニル等の非置換または置換 C_2-C_5 アルキニルを含む）である。あるいは、 R^7 は、非置換もしくは置換アリール（限定されないが、単環または二環アリールを含む）、または非置換もしくは置換アリールアルキル（限定されないが、アルキル（限定されないが、 CH_3 、 $-CH_2CH_3$ 、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、*sec*-ブチルおよびペンチルを含む）に結合された単環または二環アリールを含む）である。他の一部の実施態様において、 R^7 は、限定されないが、単環および二環ヘテロアリールを含む非置換または置換ヘテロアリールである。単環ヘテロアリール R^7 は、限定されないが、ピロリル、チエニル、フリル、ピリジニル、ピラニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、イミダゾリル、チアゾリル、ピラゾリルおよびオキサゾリルを含む。二環ヘテロアリール R^7 は、限定されないが、ベンゾチオフェニル、ベンゾフリル、インドリル、キノリニル、イソキノリニル、ベンジミダゾリル、ベンゾキサゾリル、ベンゾチアゾリル、キナゾリニル、アザインドリル、ピラゾロピリミジニル、プリニル、ピロロ [1, 2-b] ピリダジニル、ピロロピリミジニル、インダゾリル、ピラゾリルピリジニル、イミダゾ [1, 2-a] ピリジニル、およびピロロ [1, 2-f] [1, 2, 4] トリアジニルを含む。

【0191】

式 I I の化合物の一部の実施態様において、 W^6 は N である。式 I I の化合物の他の実施態様において、 W^6 は CR^8 である。 R^8 は、たとえば、水素、または非置換もしくは置換アルキル（限定されないが、 CH_3 、 $-CH_2CH_3$ 、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、*tert*-ブチル、*sec*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、およびヘプチルを含む）であってもよい。一つの実施態様において、 R^8 は H である。他の実施態様において、 R^8 は、非置換もしくは置換アルケニル（限定されないが、たとえばビニル、アリル、1-メチルプロペン-1-イル、ブテニルもしくはペンテニルのような非置換または置換 C_2-C_5 アルケニルを含む）、または非置換もしくは置換アルキニル（限定されないが、たとえばアセチルエニル、プロパルジル、ブチニルもしくはペンチニル等の非置換または置換 C_2-C_5 アルキニルを含む）である。あるいは、 R^8 は、非置換もしくは置換アリール（限定されないが、単環または二環アリールを含む）、または非置換もしくは置換アリールアルキル（限定されないが、アルキル（限定されないが、 CH_3 、 $-CH_2CH_3$ 、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、*sec*-ブチルおよびペンチルを

含む)に結合された単環または二環アリールを含む)である。他の一部の実施態様において、 R^8 は、限定されないが、単環および二環ヘテロアリールを含む非置換または置換ヘテロアリールである。単環ヘテロアリール R^8 は、限定されないが、ピロリル、チエニル、フリル、ピリジニル、ピラニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、イミダゾリル、チアゾリル、ピラゾリルおよびオキサゾリルを含む。二環ヘテロアリール R^8 は、限定されないが、ベンゾチオフェニル、ベンゾフリル、インドリル、キノリニル、イソキノリニル、ベンジミダゾリル、ベンゾキサゾリル、ベンゾチアゾリル、キナゾリニル、アザインドリル、ピラゾロピリミジニル、プリニル、ピロロ[1, 2-b]ピリダジニル、ピロロピリミジニル、インダゾリル、ピラゾリルピリジニル、イミダゾ[1, 2-a]ピリジニル、およびピロロ[1, 2-f][1, 2, 4]トリアジニルを含む。

10

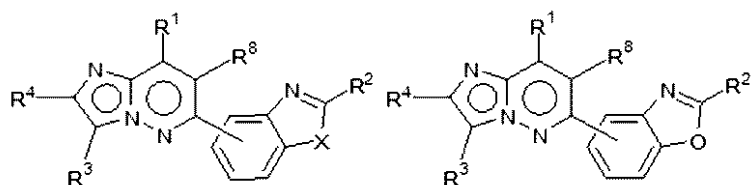
【0192】

式 I I の化合物の一部の実施態様において、 W^7 はCである。他の実施態様において、 W^7 はNである。

【0193】

本発明はまた、以下のサブクラスにより特徴づけられるように定義される式 I I の化合物を提供する。

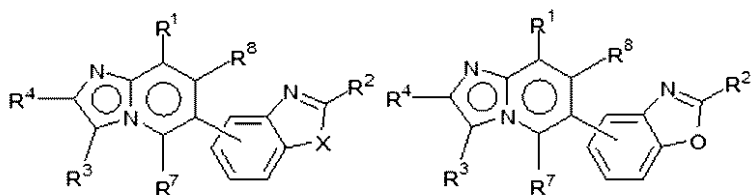
【化35a】



20

サブクラス I I a

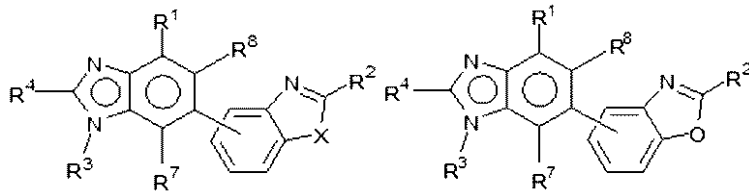
サブクラス I I b



30

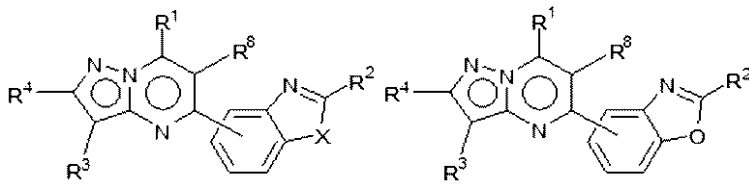
【化 3 5 b】

サブクラス I I c サブクラス I I d



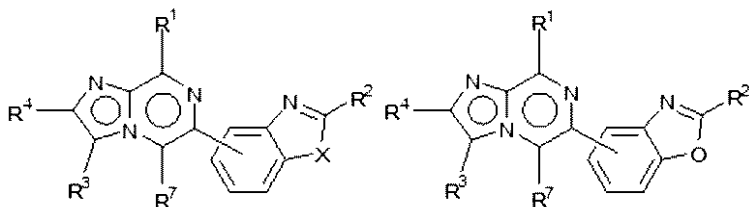
10

サブクラス I I e サブクラス I I f



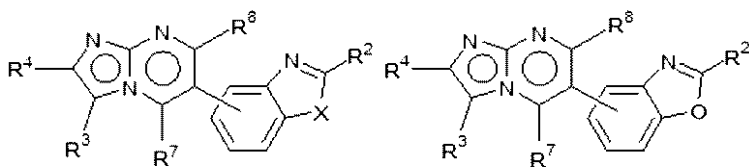
20

サブクラス I I g サブクラス I I h



30

サブクラス I I i サブクラス I I j



40

サブクラス I I k サブクラス I I l

【0194】

サブクラス I I a ~ I I j の化合物の一部の実施態様において、 R^1 は水素である。サブクラス I I a ~ I I l の化合物の他の実施態様において、 R^2 は NHCO (アルキル) の NH_2 である。サブクラス I I a ~ I I l の化合物の他の実施態様において、 R^4 は水素である。サブクラス I I c ~ I I f および I I i ~ I I l の化合物の他の実施態様において、 R^7 は水素である。サブクラス I I a ~ I I h および I I k ~ I I l の化合物の他の実施態様において、 R^8 は水素である。

【0195】

50

サブクラス I I a ~ I I l の化合物の一部の実施態様において、 R^3 は、水素、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルコキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アミド、アミノ、アシル、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、スルホンアミド、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、リン酸塩、尿素、炭酸塩または $NR'R''$ であり、ここで、 R' および R'' は、環状部を形成するために窒素と共に取り込まれる。 R^3 はまた、たとえば、水素、非置換または置換アルキル（限定されないが、 CH_3 、 $-CH_2CH_3$ 、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、*tert*-ブチル、*sec*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、およびヘプチルを含む）であってもよい。他の実施態様において、 R^3 は、非置換もしくは置換アルケニル（限定されないが、たとえばビニル、アリル、1-メチルプロペン-1-イル、ブテニルもしくはペンテニルのような非置換または置換 C_2-C_5 アルケニルを含む）、または非置換もしくは置換アルキニル（限定されないが、たとえばアセチルエニル、プロパルジル、ブチニルもしくはペンチニル等の非置換または置換 C_2-C_5 アルキニルを含む）である。あるいは、 R^3 は、非置換もしくは置換アリール（限定されないが、単環または二環アリールを含む）、または非置換もしくは置換アリールアルキル（限定されないが、アルキル（限定されないが、 CH_3 、 $-CH_2CH_3$ 、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、*sec*-ブチルおよびペンチルを含む）に結合された単環または二環アリールを含む）である。他の一部の実施態様において、 R^3 は、限定されないが、単環および二環ヘテロアリールを含む非置換または置換ヘテロアリールである。単環ヘテロアリール R^3 は、限定されないが、ピロリル、チエニル、フリル、ピリジニル、ピラニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、イミダゾリル、チアゾリル、ピラゾリルおよびオキサゾリルを含む。二環ヘテロアリール R^3 は、限定されないが、ベンゾチオフェニル、ベンゾフリル、インドリル、キノリニル、イソキノリニル、ベンジミダゾリル、ベンゾキサゾリル、ベンゾチアゾリル、キナゾリニル、アザインドリル、ピラゾロピリミジニル、プリニル、ピロロ [1, 2-b] ピリダジニル、ピロロピリミジニル、インダゾリル、ピラゾリルピリジニル、イミダゾ [1, 2-a] ピリジニル、およびピロロ [1, 2-f] [1, 2, 4] トリアジニルを含む。本発明はまた、 R^3 が、非置換または置換ヘテロアリールアルキル（限定されないが、アルキル（同様に、限定されないが CH_3 、 $-CH_2CH_3$ 、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、*sec*-ブチルおよびペンチルを含む）に結合された上述の単環および二環ヘテロアリールを含む）である式 I の化合物を提供する。一部の実施態様において、 R^3 は非置換もしくは置換シクロアルキル（限定されないが、シクロプロピル、シクロブチルおよびシクロペンチルを含む）または非置換もしくは置換ヘテロアルキル（非限定的な例として、エトキシメチル、メトキシメチルおよびジエチルアミノメチルを含む）である。さらなる一部の実施態様において、 R^3 は非置換または置換ヘテロシクロアルキルであり、それらは限定されないが、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、チアゾリジニル、イミダゾリジニル、モルホリニルおよびピペラジニルを含む。式 I の化合物のさらに他の実施態様において、 R^3 は、限定されないが、たとえばメトキシ、エトキシ、プロポキシまたはブトキシ等の C_1-C_4 アルコキシを含む、非置換または置換アルコキシである。 R^3 はまた、限定されないが、4-NHピペリジン-1-イル-オキシ、4-メチルピペリジン-1-イル-オキシ、4-エチルピペリジン-1-イル-オキシ、4-イソプロピル-ピペリジン-1-イル-オキシおよびピロリジン-3-イル-オキシを含む、非置換または置換ヘテロシクロアルキルオキシであることができる。他の実施態様において、 R^3 は、非置換または置換アミノであり、置換アミノには、限定されないが、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジ-イソプロピルアミノ、*N*-メチル*N*-エチルアミノおよびジブチルアミノが含まれる。一部の実施態様において、 R^3 は、非置換もしくは置換アシル、非置換もしくは置換アシルオキシ、非置換もしくは置換 C_1-C_4 アシルオキシ、非置換もしくは置換アルコキシカルボニル、非置換もしくは置換アミド、または非置換もしくは置換スルホンアミドである。他の実施態様において、 R^3 はハロであり、ハロは -I、-F、-Cl、または -Br である。一部の実施態様において、 R

10

20

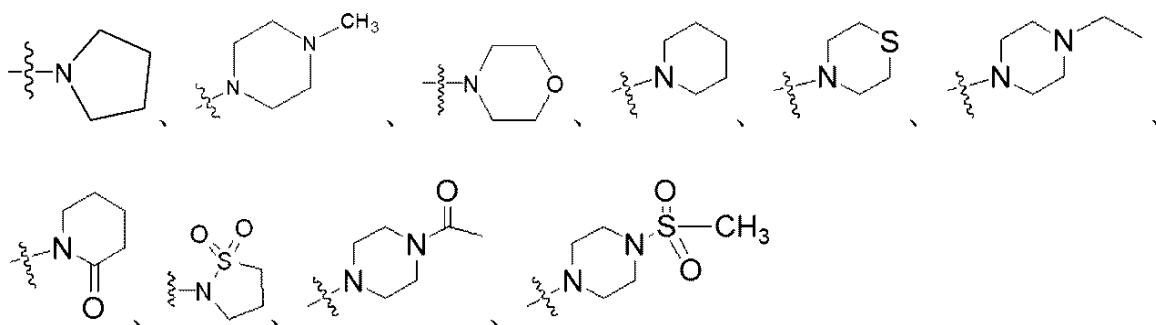
30

40

50

³ は、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、リン酸塩、尿素および炭酸塩からなる群から選択される。また、 R^3 は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 $tert$ -ブチル、 sec -ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ または $-CF_3$ であることが予期される。一部の実施態様において、 R^3 は、 $NR'R''$ であることもでき、 R' および R'' は、3～8 環原子を有する環状部を形成するために、窒素とともに取り込まれる。そのように形成される環状部はさらに、S、O および N からなる群から選択されるヘテロ原子の一つ以上を含んでもよい。そのように形成される環状部は、非置換または置換されており、限定されないが、モルホリニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、イソチアゾリジニル 1, 2, ジオキシドおよびチオモルホリニルを含む。環状部のさらなる非限定的な例示として以下が挙げられる：

【化 36】

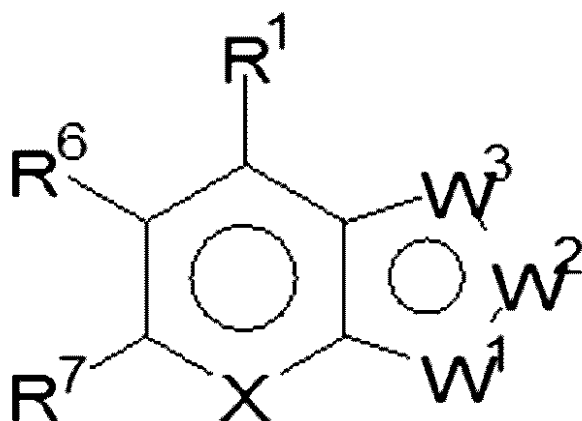


。

【0196】

本発明はさらに、式 I I I の化合物：

【化 37】



またはその薬学的に許容可能な塩を提供するものであり、ここで、

W^1 は CR^3 であり、 W^2 は R^2 で置換された C-ベンゾオキサゾリルであり、 W^3 は S である；

W^1 は CR^3 であり、 W^2 は R^2 で置換された C-ベンゾオキサゾリルであり、 W^3 は CR^5 である；

W^1 は N または NR^3 であり、 W^2 は CR^4 であり、 W^3 は R^2 で置換された C-ベンゾオキサゾリルである；

W^1 は CR^3 であり、 W^2 は CR^4 であり、 W^3 は R^2 で置換された C-ベンゾオキサゾリルである；または、

W^1 は N または NR^3 であり、 W^2 は NR^4 であり、 W^3 は R^2 で置換された C-ベンゾオキサゾリルである；

XはNである；

R^1 および R^2 は、独立して、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルコキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アミド、アミノ、アシル、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、スルホンアミド、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、リン酸塩、尿素、炭酸塩または $NR'R''$ であり、ここで、 R' および R'' は、環状部を形成するために窒素と共に取り込まれる；

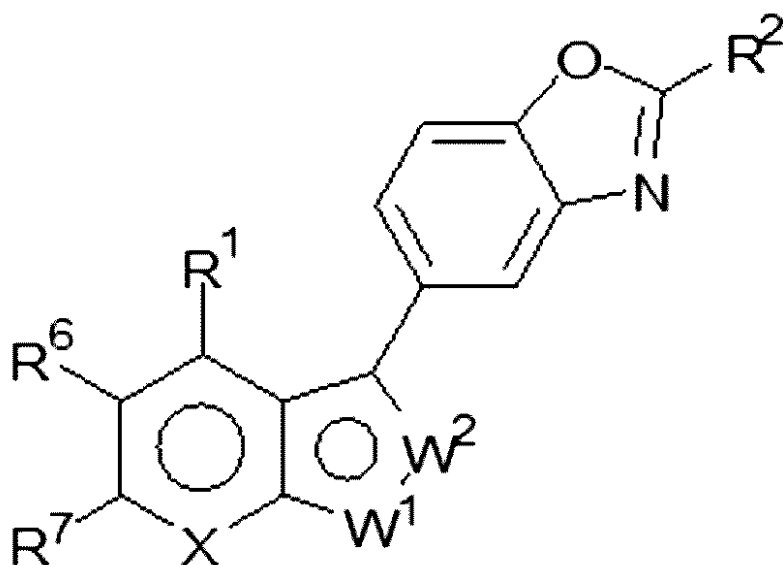
R^3 および R^4 は、独立して、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルコキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アミド、アミノ、アシル、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、スルホンアミド、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、リン酸塩、尿素、炭酸塩または $NR'R''$ であり、ここで、 R' および R'' は、環状部を形成するために窒素と共に取り込まれる；

R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は、独立して、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルコキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アミド、アミノ、アシル、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、スルホンアミド、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、リン酸塩、尿素、炭酸塩または $NR'R''$ であり、ここで、 R' および R'' は、環状部を形成するために窒素と共に取り込まれる。

【0197】

式 I I I の化合物の一部の実施態様において、該化合物は以下：

【化38】

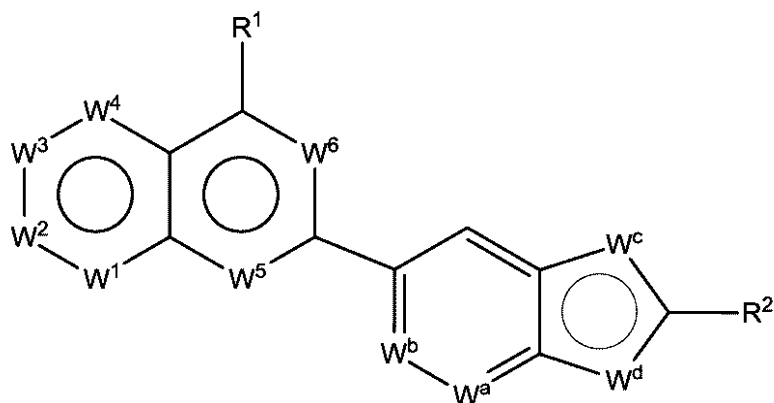


であり、ここで W^1 は CR^3 または NR^3 であり、 W^2 は CR^4 である。

【0198】

他の態様において、本発明は式 I V の化合物：

【化 3 9】



10

式 I V

またはその薬学的に許容可能な塩を提供するものであり、ここで、

W^1 は N、 NR^3 、 CR^3 または $C=O$ である； W^2 は N、 NR^4 、 CR^4 または $C=O$ である； W^3 は N、 NR^5 または CR^5 である； W^4 は N、 $C=O$ または CR^6 であり、ここで 2 つ以下の N 原子および 2 つ以下の $C=O$ 基が隣接している；

W^5 は N または CR^7 である；

20

W^6 は N または CR^8 である；

W^a および W^b は、独立して N または CR^9 である；

W^c および W^d のうちのの一つは、N であり、他は O、 NR^{10} または S である；

R^1 および R^2 は、独立して、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルコキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アミド、アミノ、アシル、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、スルホンアミド、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、リン酸塩、尿素、炭酸塩または $NR'R''$ であり、ここで、 R' および R'' は、環状部を形成するために窒素と共に取り込まれる；

R^3 および R^4 は、独立して、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルコキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アミド、アミノ、アシル、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、スルホンアミド、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、リン酸塩、尿素、炭酸塩または $NR'R''$ であり、ここで、 R' および R'' は、環状部を形成するために窒素と共に取り込まれる；

30

または、共に取り込まれた R^3 および R^4 が、環状部を形成する；

R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 は、独立して、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルコキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アミド、アミノ、アシル、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、スルホンアミド、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、リン酸塩、尿素、炭酸塩、または $NR'R''$ であり、ここで、 R' および R'' は、環状部を形成するために窒素と共に取り込まれる；

40

R^9 はアルキルまたはハロである；および

R^{10} は、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルコキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アミド、アミノ、アシル、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、スルホンアミド、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、リン酸塩、尿素、炭酸塩、または $NR'R''$ であり、ここで、 R' および R'' は、環状部を形成するために窒素と共に取り込まれる。

【0199】

50

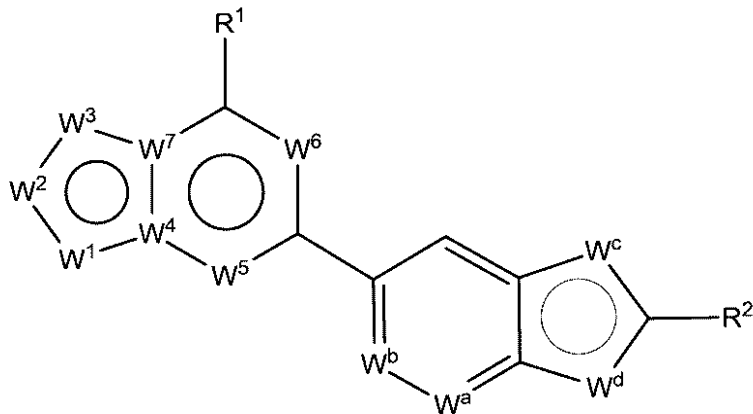
式 I V の化合物の一部の実施態様において、 W^1 は CR^3 であり、 W^2 は CR^4 であり、 W^3 は CR^5 であり、 W^4 は N であり、 W^5 は CR^7 であり、および W^6 は CR^8 である； W^1 は N であり、 W^2 は CR^4 であり、 W^3 は CR^5 であり、 W^4 は N であり、 W^5 は CR^7 であり、および W^6 は CR^8 である；または、 W^1 は CR^3 であり、 W^2 は N であり、 W^3 は CR^5 であり、 W^4 は N であり、 W^5 は CR^7 であり、および W^6 は CR^8 である。式 I V の化合物の一部の実施態様において、 W^b は N である。他の実施態様において、 W^a は CR^9 であり、 R^9 はアルキルである。

【0200】

本発明はまた、式 V の化合物：

【化40】

10



20

式 V

またはその薬学的に許容可能な塩を提供するものであり、ここで、

W^1 は S、N、 NR^3 または CR^3 であり、 W^2 は N または CR^4 であり、 W^3 は S、N または CR^5 であり、 W^4 は N または C であり、および W^7 は N または C であり、ここで、2 つ以下の N 原子および 2 つ以下の C=O 基が隣接している；

W^5 は、N または CR^7 である；

W^6 は、N または CR^8 である；

30

W^a および W^b は、独立して N または CR^9 である；

W^c および W^d のうち一つは N であり、他は O、 NR^{10} 、または S である；

R^1 および R^2 は、独立して、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルコキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アミド、アミノ、アシル、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、スルホンアミド、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、リン酸塩、尿素、炭酸塩または $NR'R''$ であり、ここで、 R' および R'' は、環状部を形成するために窒素と共に取り込まれる；

R^3 および R^4 は、独立して、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルコキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アミド、アミノ、アシル、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、スルホンアミド、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、リン酸塩、尿素、炭酸塩または $NR'R''$ であり、ここで、 R' および R'' は、環状部を形成するために窒素と共に取り込まれる；

40

または共に取り込まれた R^3 および R^4 が、環状部を形成する；

R^5 、 R^7 および R^8 は、独立して、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルコキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アミド、アミノ、アシル、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、スルホンアミド、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、リン酸塩、尿素、炭酸塩、または $NR'R''$ であり、こ

50

R⁹ は、アルキルまたはハロである；および、

【 0 2 0 1 】

20

式Vの化合物の一部の実施態様において、W^bはNである。他の実施態様において、W^aはCR⁹であり、R⁹はアルキルである。

本発明は、式 V-A および V-B の化合物：

または

式 V-B

W^1 は CR^3 である ;

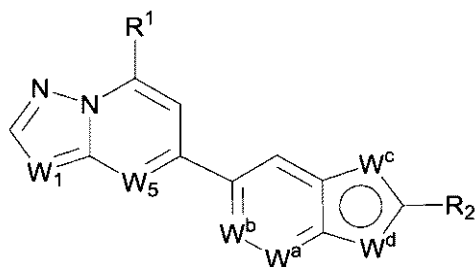
40

50

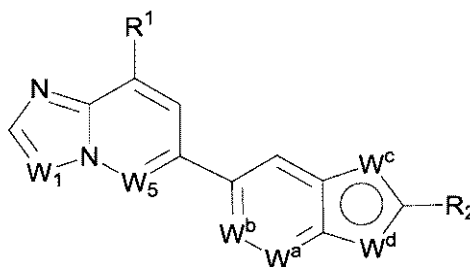
【0204】

本明細書において、式V-CおよびV-Dの化合物：

【化42】



または



式V-C

式V-D

10

またはその薬学的に許容可能な塩もまた提供され、ここで、

W^1 は CR^3 である；

W^5 は、Nまたは CR^7 である；

W^a および W^b は、独立してNまたは CR^9 である；

W^c および W^d のうち一つはNであり、他はO、 NR^{10} 、またはSである；

R^1 および R^2 は、独立して、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルコキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アミド、アミノ、アシル、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、スルホンアミド、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、リン酸塩、尿素、炭酸塩または $NR'R''$ であり、ここで、 R' および R'' は、環状部を形成するために窒素と共に取り込まれる；

20

R^3 は、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルコキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アミド、アミノ、アシル、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、スルホンアミド、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、リン酸塩、尿素、炭酸塩または $NR'R''$ であり、ここで、 R' および R'' は、環状部を形成するために窒素と共に取り込まれる；

30

R^7 は、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルコキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アミド、アミノ、アシル、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、スルホンアミド、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、リン酸塩、尿素、炭酸塩または $NR'R''$ であり、ここで、 R' および R'' は、環状部を形成するために窒素と共に取り込まれる；

R^9 はアルキルまたはハロである；および

R^{10} は、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルコキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アミド、アミノ、アシル、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、スルホンアミド、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、リン酸塩、尿素、炭酸塩または $NR'R''$ であり、ここで、 R' および R'' は、環状部を形成するために窒素と共に取り込まれる。

40

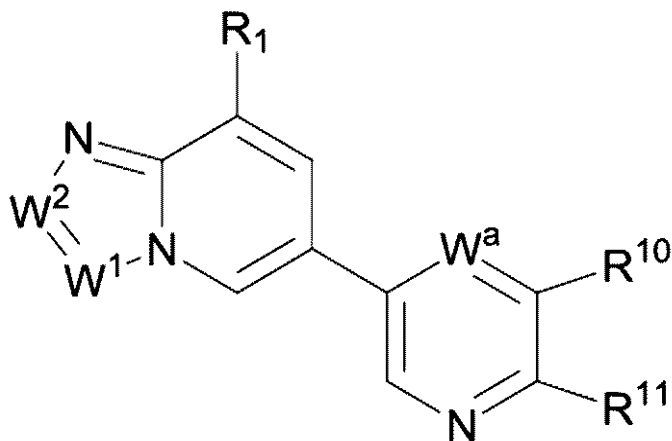
【0205】

式V-CまたはV-Dの化合物の一部の実施態様において、 W^b はNである。他の実施態様において、 W^a は CR^9 であり、 R^9 はアルキルである。

【0206】

本明細書において、式VIの化合物：

【化 4 3】



10

またはその薬学的に許容可能な塩もまた提供され、ここで、

W^1 は CR^3 である； W^2 は CR^4 である；

W^a は CH または N である；

R^1 は、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルコキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アミド、アミノ、アシル、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、スルホンアミド、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、リン酸塩、尿素、炭酸塩または $NR'R''$ であり、ここで、 R' および R'' は、環状部を形成するために窒素と共に取り込まれる；

20

R^3 は、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アミド、アミノ、アシル、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、スルホンアミド、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、リン酸塩、尿素、炭酸塩または $NR'R''$ であり、ここで、 R' および R'' は、環状部を形成するために窒素と共に取り込まれる；

R^4 は、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルコキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アミド、アミノ、アシル、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、スルホンアミド、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、リン酸塩、尿素、炭酸塩または $NR'R''$ であり、ここで、 R' および R'' は、環状部を形成するために窒素と共に取り込まれる；

30

または、共に取り込まれた R^3 および R^4 が、環状部を形成する；および

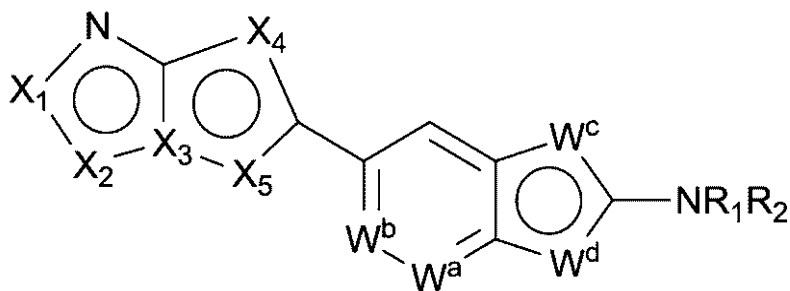
R^{10} および R^{11} は、独立して、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルコキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アミド、アミノ、アシル、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、スルホンアミド、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、リン酸塩、尿素、炭酸塩または $NR'R''$ であり、ここで、 R' および R'' は、環状部を形成するために窒素と共に取り込まれる。

40

【0207】

本発明は、式 V I I の化合物：

【化 4 4】



10

またはその薬学的に許容可能な塩をさらに提供するものであり、ここで、

X_1 は CR^3 、 NR^3 または S である；

X_2 は

【化 4 4 - 2】

CR^4 , NR^4 , $CR^4 \equiv CR^5$, または $CR^4 \equiv NR^5$

である；

X_3 および X_4 は独立して C または N である；

X_5 は CR^6 、 NR^6 または S である；

X_4 は

【化 4 4 - 3】

CR^7 , NR^7 , $CR^7 \equiv CR^8$, または $CR^7 \equiv NR^8$

である；

W^a および W^b は、独立して N または CR^9 である；

W^c および W^d のうち一つは N であり、他は O 、 NR^{10} 、または S である；

R^1 および R^2 は、独立して、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルコキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アミド、アミノ、アシル、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、スルホンアミド、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、リン酸塩、尿素、炭酸塩または $NR'R''$ であり、ここで、 R' および R'' は、環状部を形成するために窒素と共に取り込まれる；

30

R^3 および R^4 は、独立して、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルコキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アミド、アミノ、アシル、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、スルホンアミド、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、リン酸塩、尿素、炭酸塩または $NR'R''$ であり、ここで、 R' および R'' は、環状部を形成するために窒素と共に取り込まれる；

または共に取り込まれた R^3 および R^4 が環状部を形成する；

R^5 、 R^6 、 R^7 または R^8 は、独立して、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルコキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アミド、アミノ、アシル、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、スルホンアミド、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、リン酸塩、尿素、炭酸塩または $NR'R''$ であり、ここで、 R' および R'' は、環状部を形成するために窒素と共に取り込まれる；

40

R^9 はアルキルまたはハロである；および

R^{10} は、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルコキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アミド、アミノ、アシル、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、スルホンアミド、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、ニト

50

ロ、リン酸塩、尿素、炭酸塩または $\text{NR}^{\prime}\text{R}^{\prime\prime}$ であり、ここで、 $\text{R}^{\prime}$ および $\text{R}^{\prime\prime}$ は、環状部を形成するために窒素と共に取り込まれる。

【0208】

式V I Iの化合物の一部の実施態様において、 W^b はNである。他の実施態様において、 W^a は CR^9 であり、 R^9 はアルキルである。

【0209】

一部の実施態様において、本発明の化合物は、本明細書に開示される機能的特徴の一つ以上を示す。たとえば、一つ以上の対象化合物がP I 3キナーゼに特異的に結合する。一部の実施態様において、p 1 1 0 α 、p 1 1 0 β 、p 1 1 0 γ またはp 1 1 0 δ に対する対象化合物のI C 5 0は、約1 μM 未満、約1 0 0 nM未満、約5 0 nM未満、約1 0 nM未満、約1 nM未満、約0. 5 nM未満、約1 0 0 pM未満、約5 0 pM未満である。

10

【0210】

一部の実施態様において、対象化合物の一つ以上が、タイプIまたはクラスIホスファチジルイノシトール-3キナーゼ(P I 3キナーゼ)のメンバーの一つ以上を、i n v i t r oキナーゼアッセイにおいて測定される約1 0 0 nM、5 0 nM、1 0 nM、5 nM、1 0 0 pM、1 0 pMまたは1 pM以下のI C 5 0値で選択的に阻害してもよい。

【0211】

一部の実施態様において、対象化合物の一つ以上が、P I 3-キナーゼ α 、P I 3-キナーゼ β 、P I 3-キナーゼ γ およびP I 3-キナーゼ δ からなるタイプIまたはクラスIホスファチジルイノシトール-3キナーゼ(P I 3キナーゼ)のメンバーの一つまたは二つを選択的に阻害してもよい。一部の態様において、対象化合物の一部は、他のすべてのタイプI P I 3-キナーゼと比較して、P I 3-キナーゼ α を選択的に阻害する。他の態様において、対象化合物の一部は、残りのタイプI P I 3-キナーゼと比較してP I 3-キナーゼ α およびP I 3-キナーゼ γ を選択的に阻害する。さらに他の態様において、対象化合物の一部は、残りのタイプI P I 3-キナーゼと比較してP I 3-キナーゼ α およびP I 3-キナーゼ β を選択的に阻害する。さらなる一部の態様において、対象化合物の一部は、残りのタイプI P I 3-キナーゼと比較してP I 3-キナーゼ δ およびP I 3-キナーゼ β を選択的に阻害、または残りのタイプI P I 3-キナーゼと比較してP I 3-キナーゼ δ およびP I 3-キナーゼ α を選択的に阻害、または残りのタイプI P I 3-キナーゼと比較してP I 3-キナーゼ α およびP I 3-キナーゼ γ を選択的に阻害、または残りのタイプI P I 3-キナーゼと比較してP I 3-キナーゼ γ およびP I 3-キナーゼ β を選択的に阻害する。

20

30

【0212】

あるいは、さらに他の態様において、タイプI P I 3-キナーゼの一つ以上のメンバーを選択的に阻害する阻害剤、またはシグナル伝達経路を媒介したタイプI P I 3-キナーゼの一つ以上を選択的に阻害する阻害剤は、他のタイプI P I 3-キナーゼに対する当該阻害剤の5 0 %阻害濃度(I C 5 0)よりも、所与のタイプI P I 3-キナーゼに対して、少なくとも1 0 倍、少なくとも2 0 倍、少なくとも5 0 倍、少なくとも1 0 0 倍、少なくとも1 0 0 0 倍、または少なくとも1 0、1 0 0 倍以下のI C 5 0を示す化合物を指すと理解されることもできる。

40

【0213】

本明細書に記載される化学物質は、本明細書に図示されるスキームおよび／または当分野に既知の技術の一つ以上に従い合成することができる。

【0214】

反することが明記されない限り、本明細書に記載される反応は、大気圧で、通常は-1 0 $^{\circ}\text{C}$ ~2 0 0 $^{\circ}\text{C}$ の温度範囲内で行われる。さらに、他で明記されるものを除き、反応時間および条件は、近似値であることが意図され、たとえば、約1~約2 4時間の期間以上で、約-1 0 $^{\circ}\text{C}$ ~約1 1 0 $^{\circ}\text{C}$ の温度範囲内、およそ大気圧で実施；約1 6時間の平均期間

50

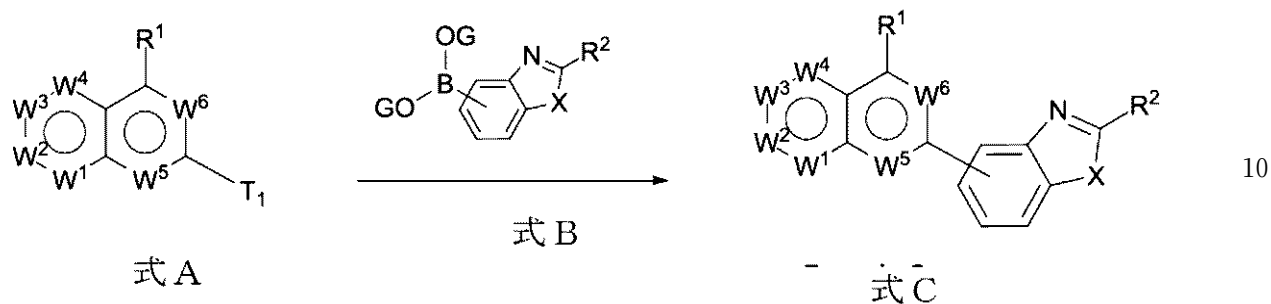
で、一晚、実行のために放置される反応。

【0215】

概して、本発明の化合物は以下の反応スキームにより調製することができる。

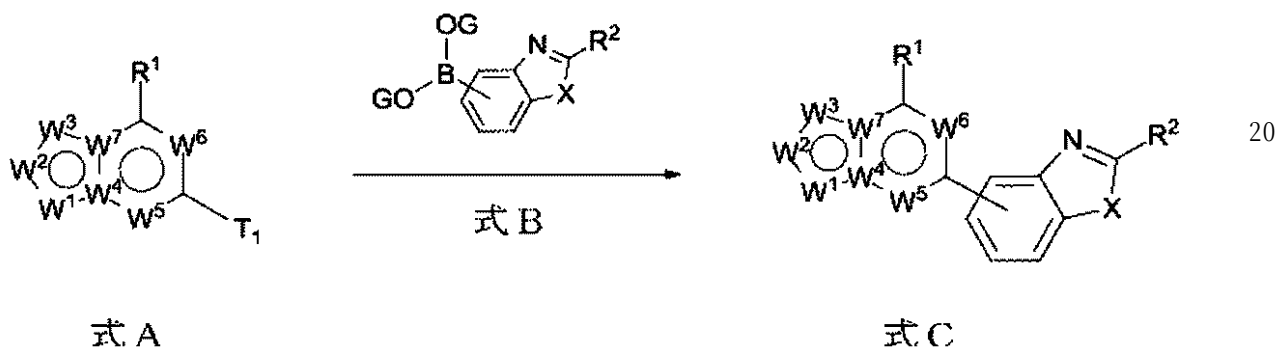
スキーム A :

【化45】



スキーム B :

【化46】



【0216】

本発明の化合物は、概要を表すスキーム A、スキーム B の反応スキームを通じて合成できる。この合成は、式 A の化合物と式 B の化合物とのカップリングを通じて進行し、式 C の化合物をもたらす。このカップリングステップは、一般に、パラジウム触媒（パラジウムテトラキス（トリフェニルホスフィン）を含むが、これに限定されない）を用いた触媒作用を受ける。このカップリングは、一般に、適切な塩基（非限定的な一例は炭酸ナトリウム）の存在下で行われる。この反応に適切な溶剤の一例として、含水ジオキサンが挙げられる。

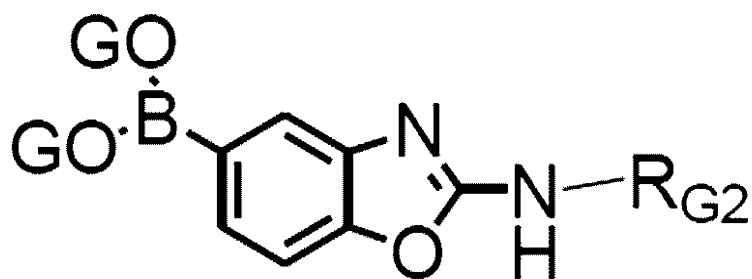
【0217】

スキーム A で使用する式 A の化合物は、式 A の構造を有し、式中、 T_1 は、ブromo、クロロ、フルオロ、およびヨードを含むハロであり、残りの置換基は、本発明の化合物の式 I と式 II で定義されている。式 B に示されるボロン酸および酸誘導体に関して、X は O または S であり、ベンゾオキサゾール部分またはベンゾチアゾール部分は 4 位、5 位、6 位、または 7 位で結合できる。

【0218】

式 B の化合物に関して、G は水素または R_{G1} であり、ここで R_{G1} はアルキル、アルケニル、またはアリールである。あるいは、 $B(OG)_2$ が一緒になって 5 員または 6 員の環状部分を形成する。いくつかの実施形態では、式 B の化合物は、式 E の構造を有する化合物である。

【化 4 7】



10

式 E

【0 2 1 9】

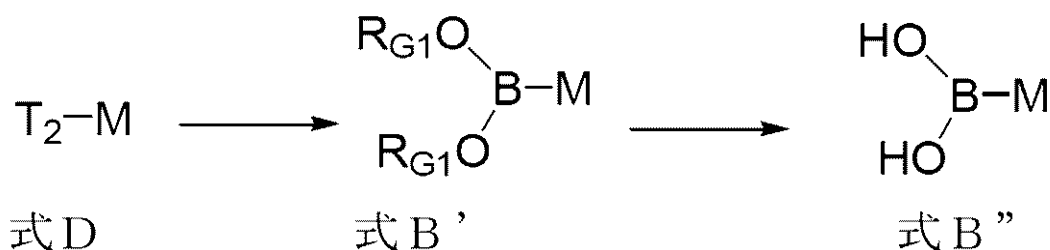
式中、GはHまたは R_{G1} であり、 R_{G1} はアルキル、アルケニル、またはアリールである。あるいは、 $B(OG)_2$ が一緒になって5員または6員の環状部分を形成し、 R_{G2} はH、カルバミン酸tert-ブチル、またはアシルである。

【0 2 2 0】

スキームC：

【化 4 8】

20



式 D

式 B'

式 B''

スキームCは、反応スキームCで使用する式B'の化合物、または任意で式B''の化合物を合成するための代表的なスキームを示す。Mは、式Bで表されるベンゾオキサゾリル部分またはベンゾチアゾリル部分である。この反応は、式Dの化合物とホウ酸トリアルキルまたはボロン酸誘導体との反応を通じて進行し、式B'の化合物を生成する。ホウ酸トリアルキルにはホウ酸トリスプロピルが含まれ（ただしこれに限定されない）、ボロン酸誘導体にはビス（ピナコラト）二ホウ素が含まれる（ただしこれに限定されない）。この反応は、一般に、塩基（非限定的な一例は酢酸カリウム）の存在下で行われる。この反応は、ジオキサン、テトラヒドロフラン等の溶剤中で行ってよい。

30

【0 2 2 1】

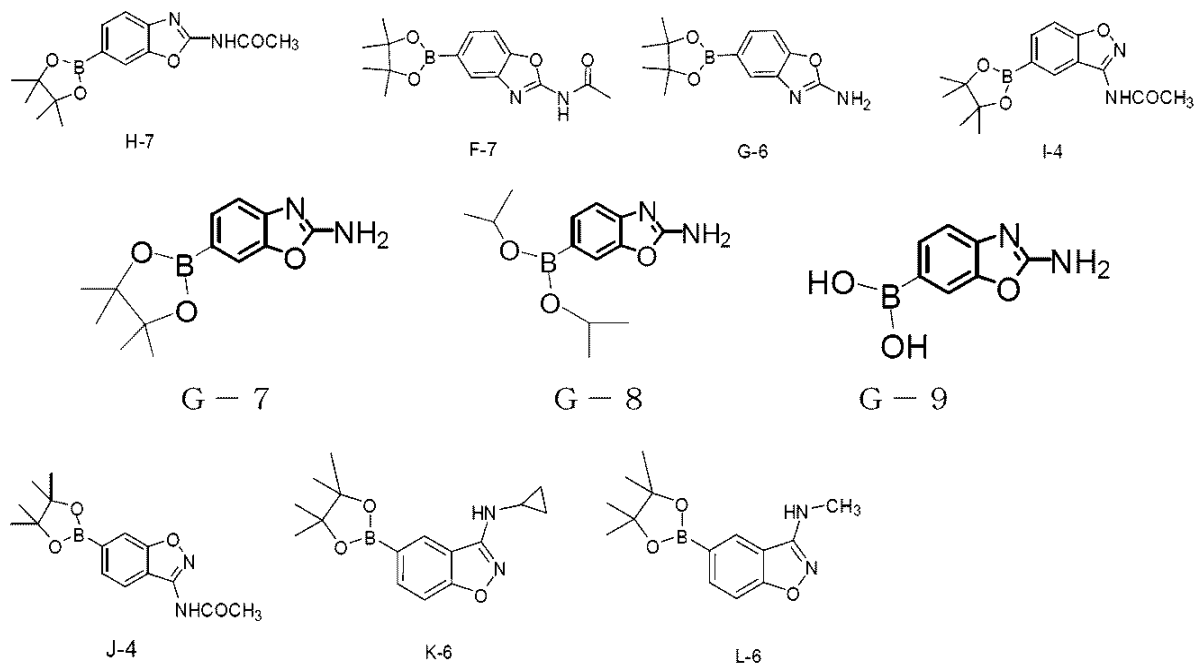
スキームCで使用される式Dの化合物は、 T_2 がハロまたは別の脱離基であり、Mは上記定義の通りである化合物である。式B'の化合物を、塩酸等の酸で処理することにより、式B''の化合物にさらに変換してもよい。

40

【0 2 2 2】

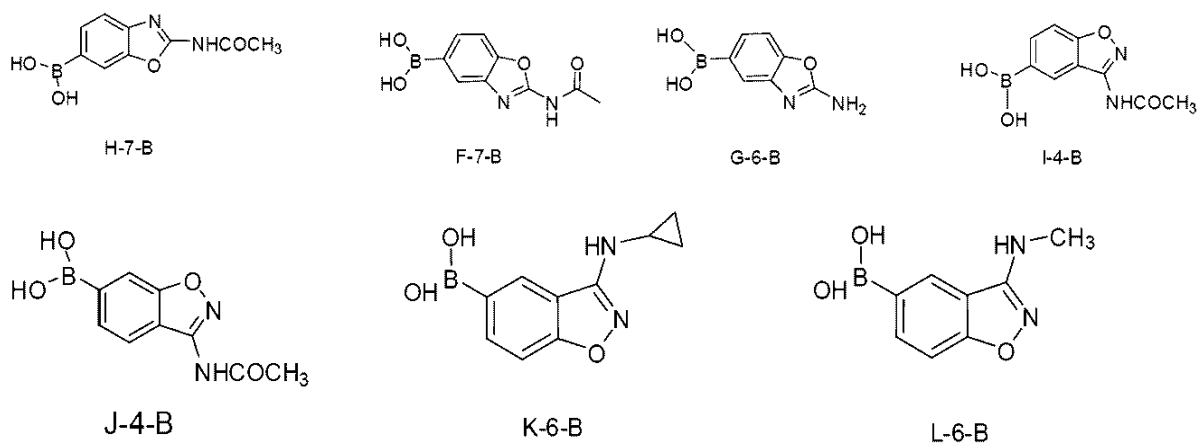
スキームCを通じて合成可能な式Bのいくつか代表的な化合物として、以下の式の化合物が挙げられるが、これらに限定されない。

【化 4 9 a】



10

【化 4 9 b】



20

30

【0 2 2 3】

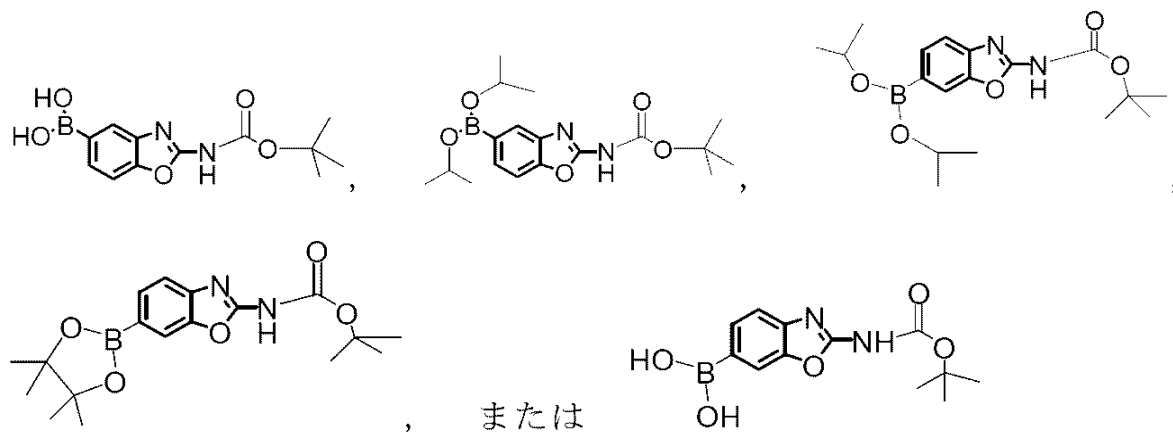
所望される場合は、式 B の化合物を式 A の化合物とカップリングした後、ベンゾオキサゾリル部分（すなわち式 C の M 1）上の置換基の脱保護（例えばアミノ置換基からの Boc 保護の除去）を行う。

【0 2 2 4】

このような保護基を有するいくつか代表的な化合物として、以下の式の化合物が挙げられるが、これらに限定されない。

40

【化 5 0】



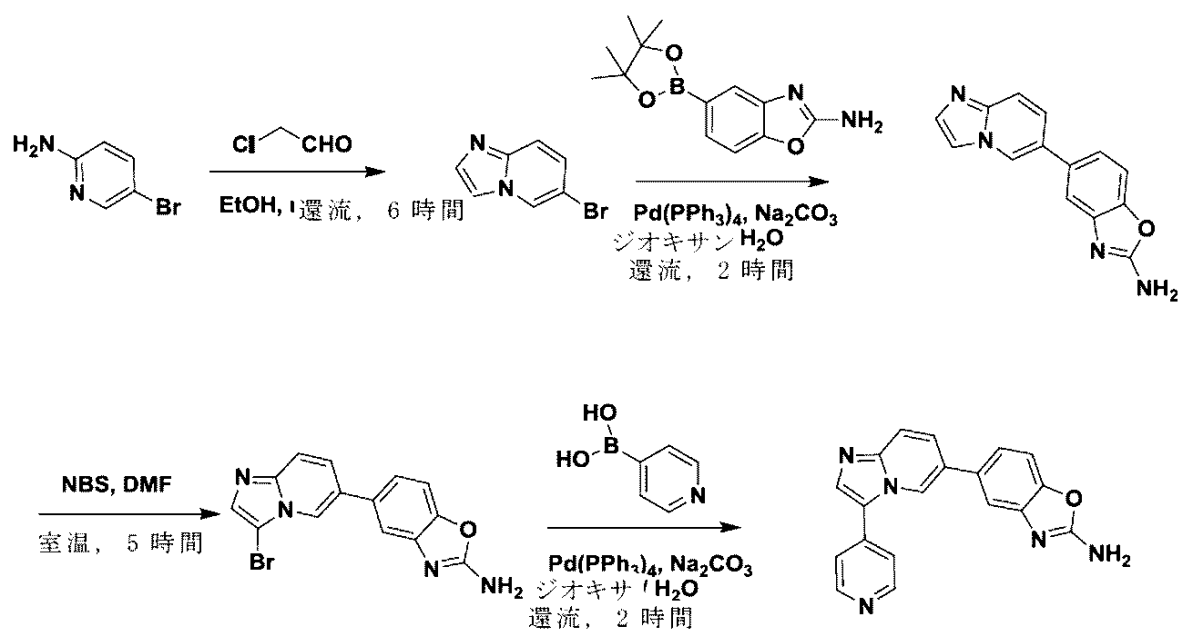
10

【0 2 2 5】

以下の反応スキームは、本発明のいくつかの化合物の調製を図示したものである。

反応スキーム D :

【化 5 1】



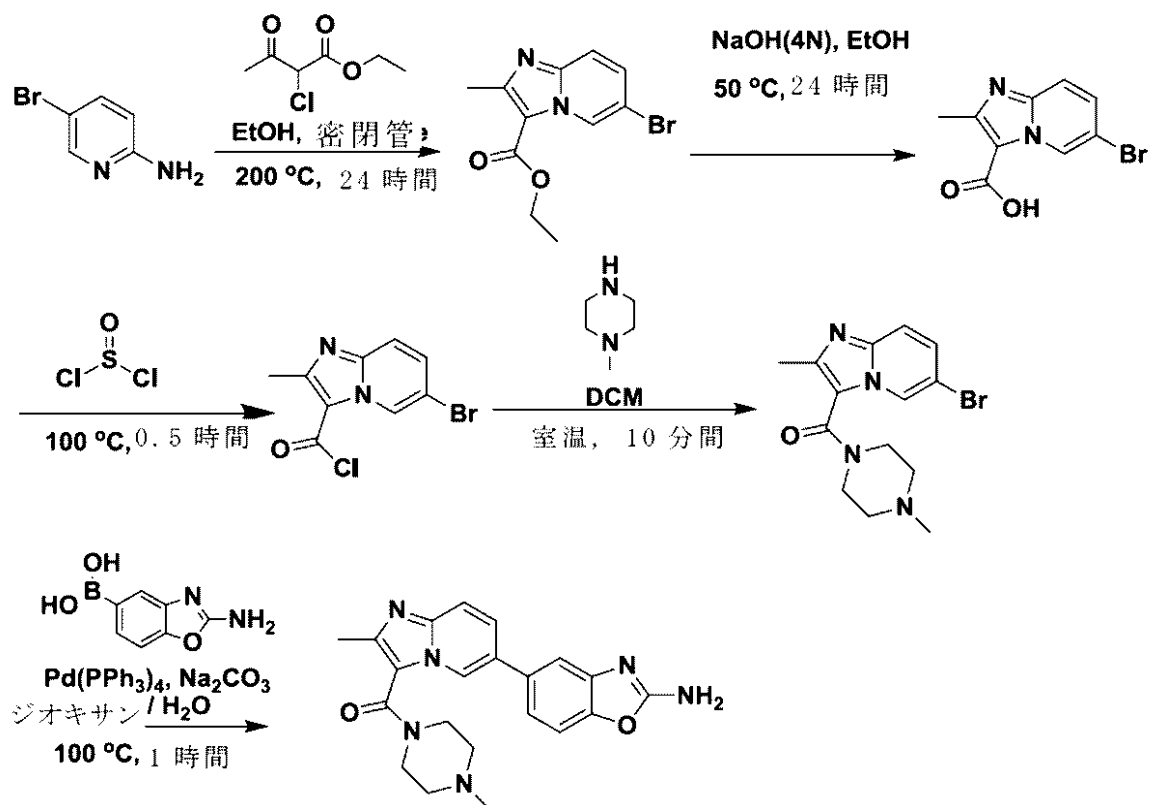
20

30

反応スキーム E :

40

【化 5 2】

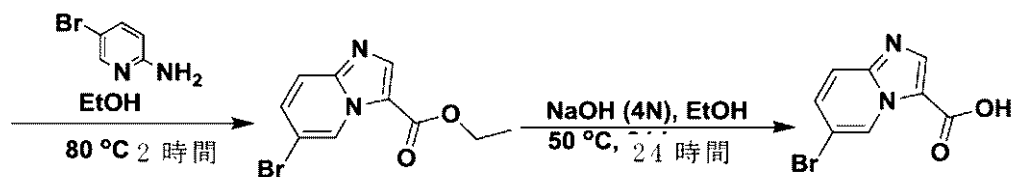
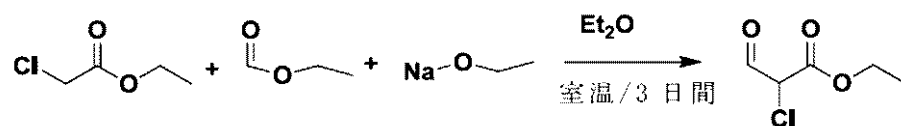


10

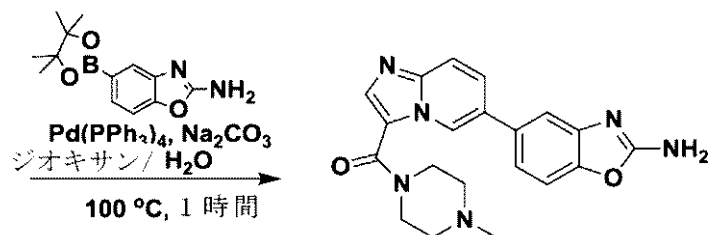
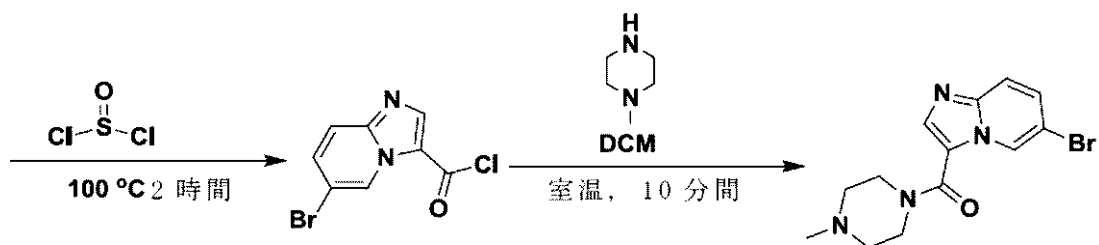
20

反応スキーム F :

【化 5 3】



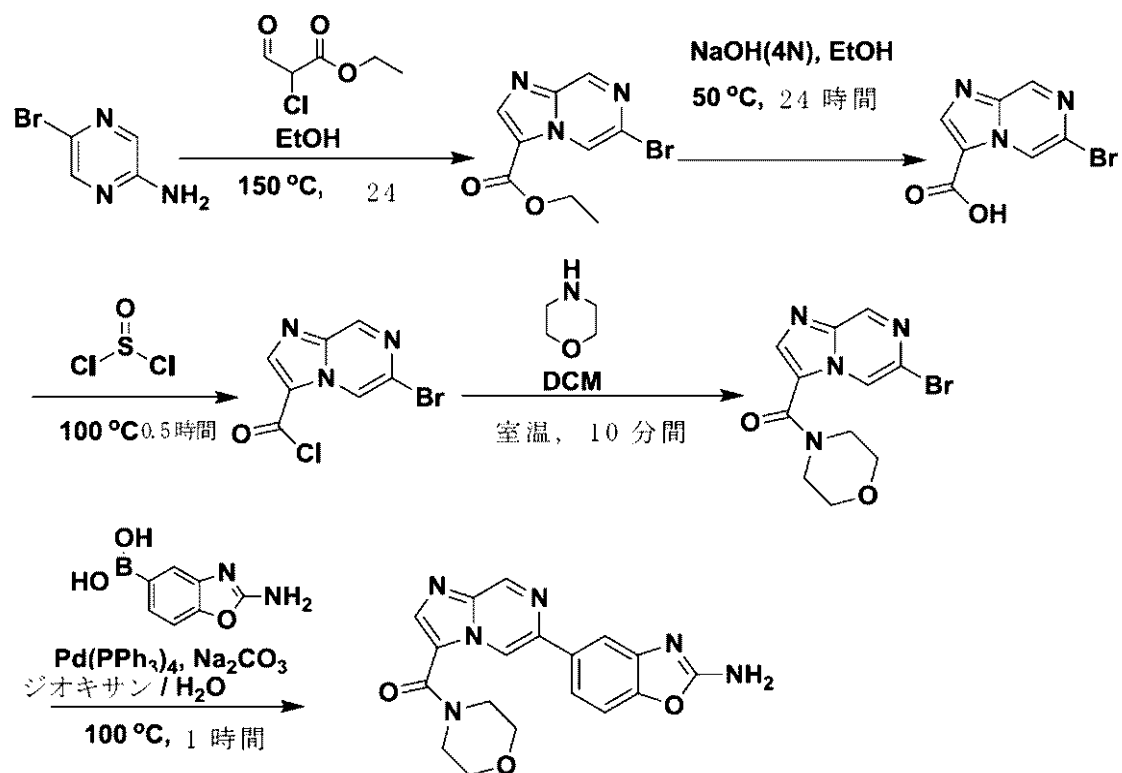
10



20

反応スキーム G :

【化 5 4】

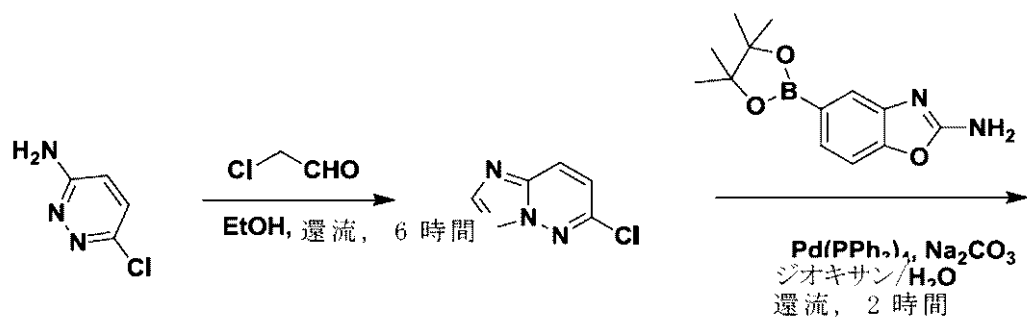


10

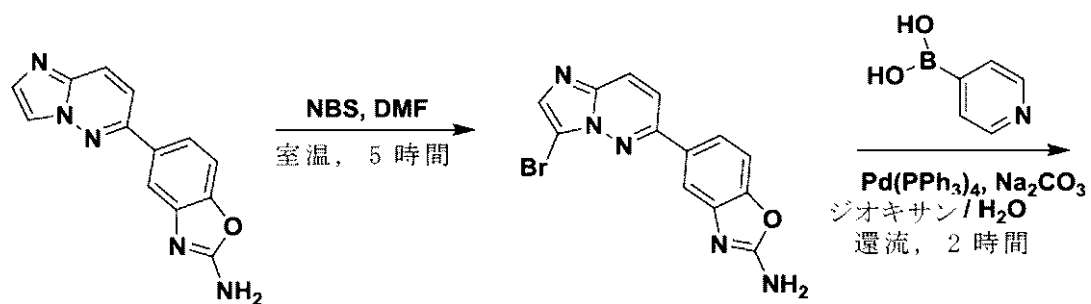
20

反応スキームH：

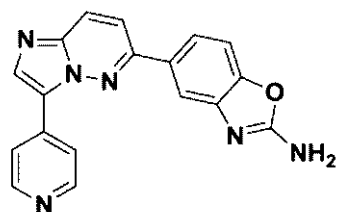
【化 5 5】



10



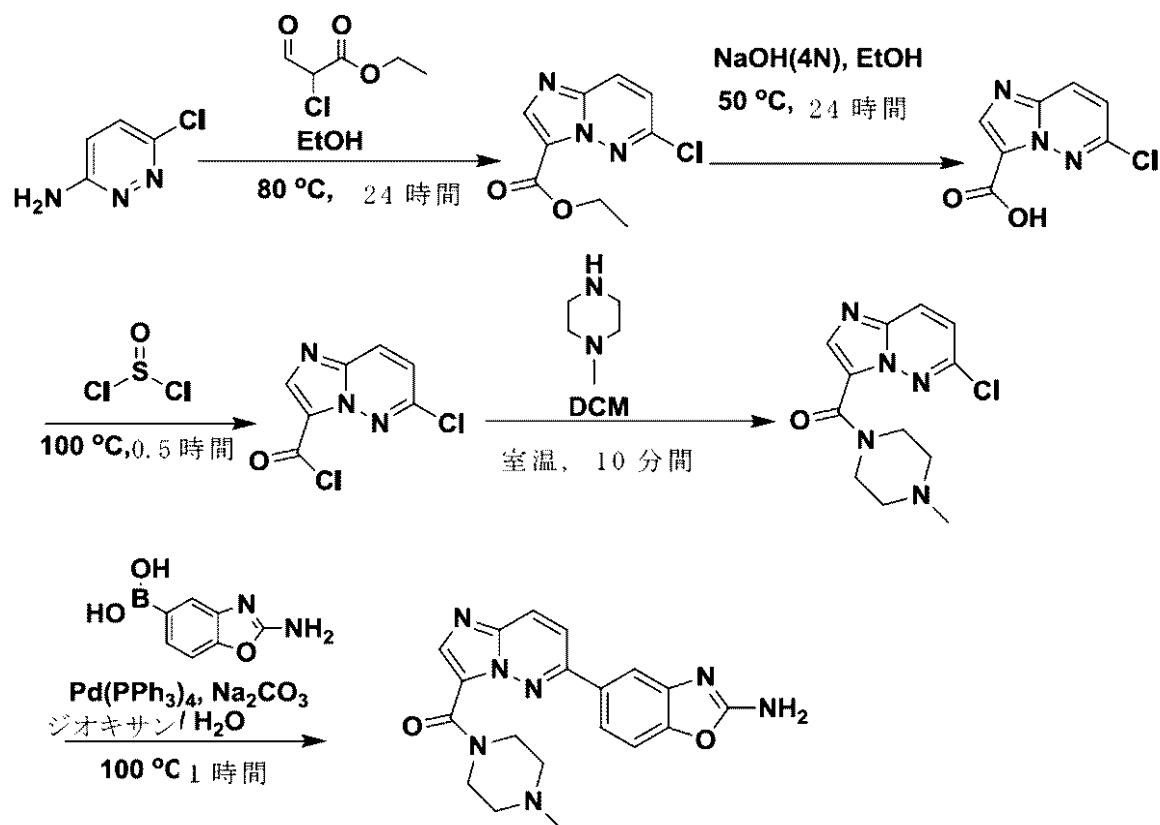
20



30

反応スキーム I :

【化 5 6】

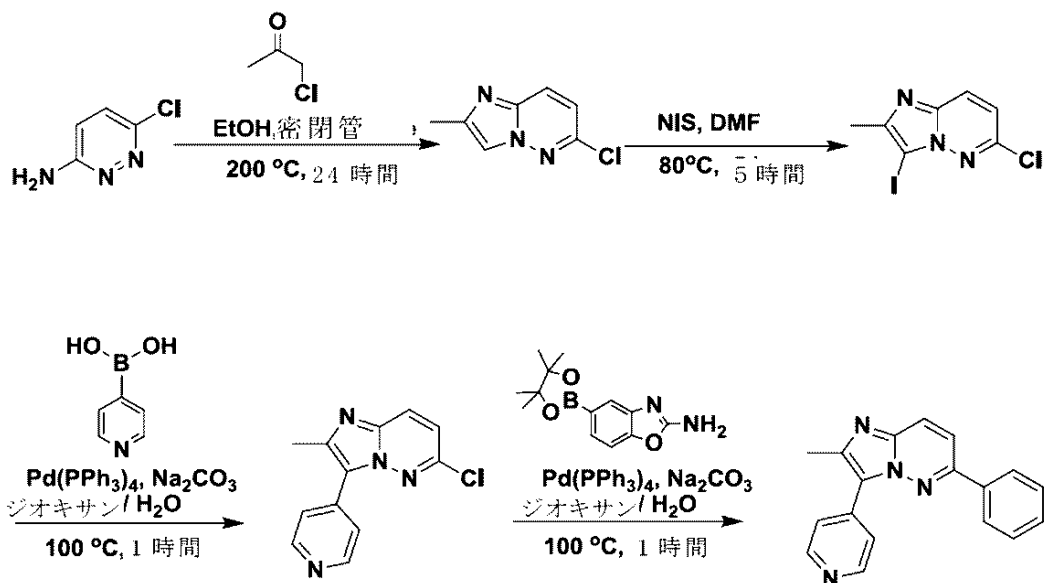


10

20

反応スキーム J :

【化 5 7】

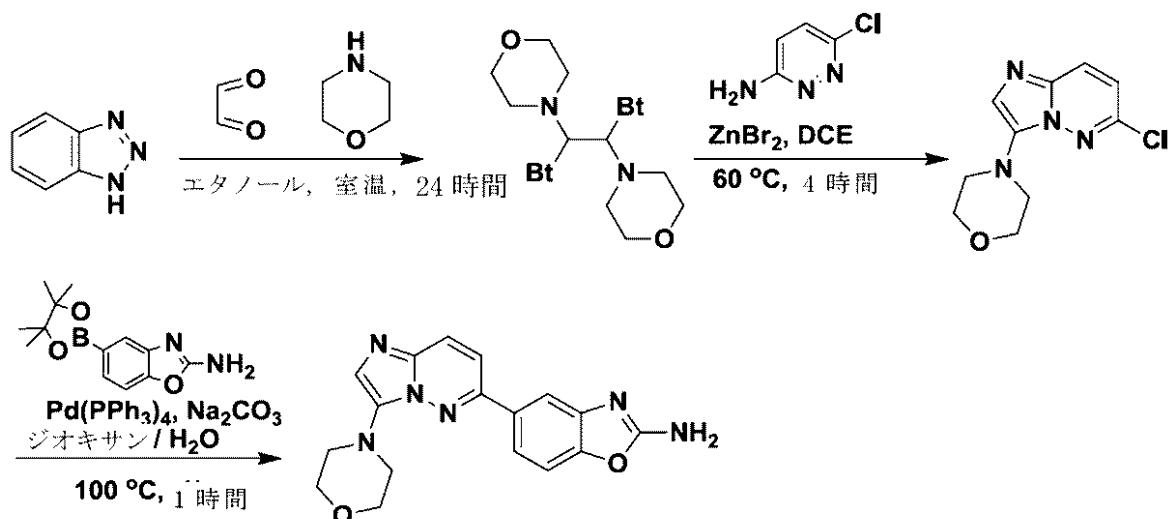


30

40

反応スキーム K :

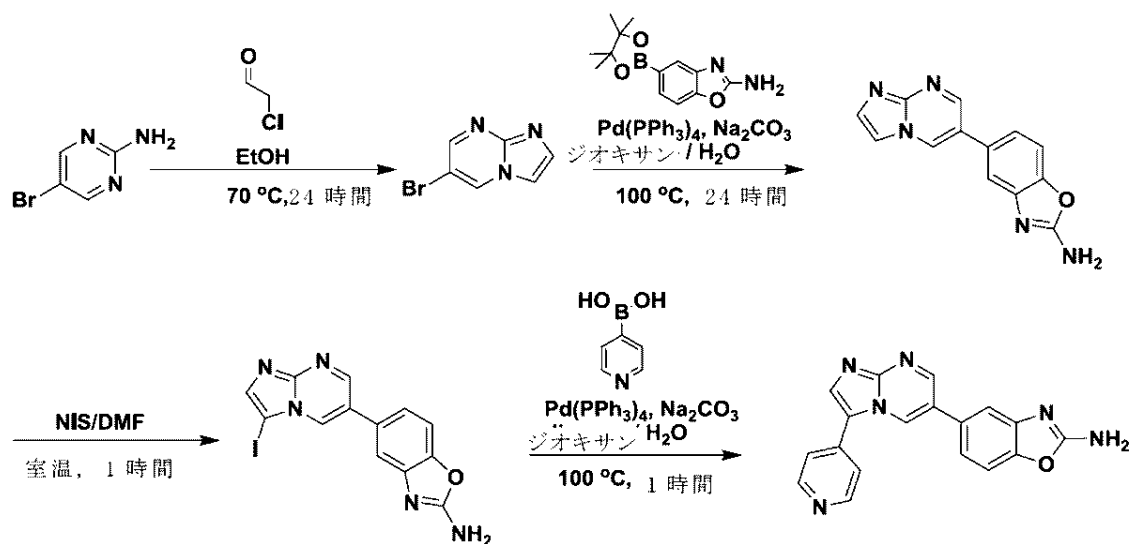
【化 5 8】



10

反応スキーム L :

【化 5 9】

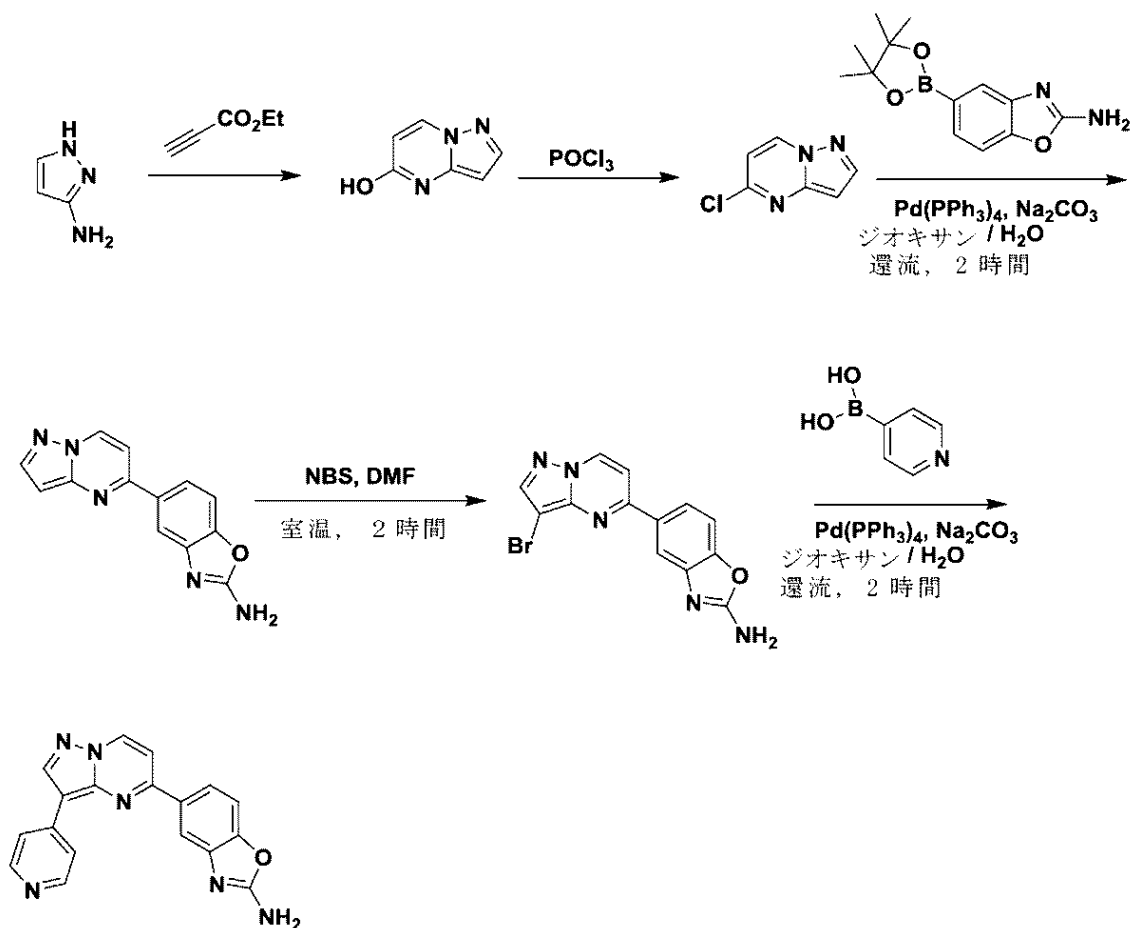


30

反応スキーム M :

40

【化 6 0】

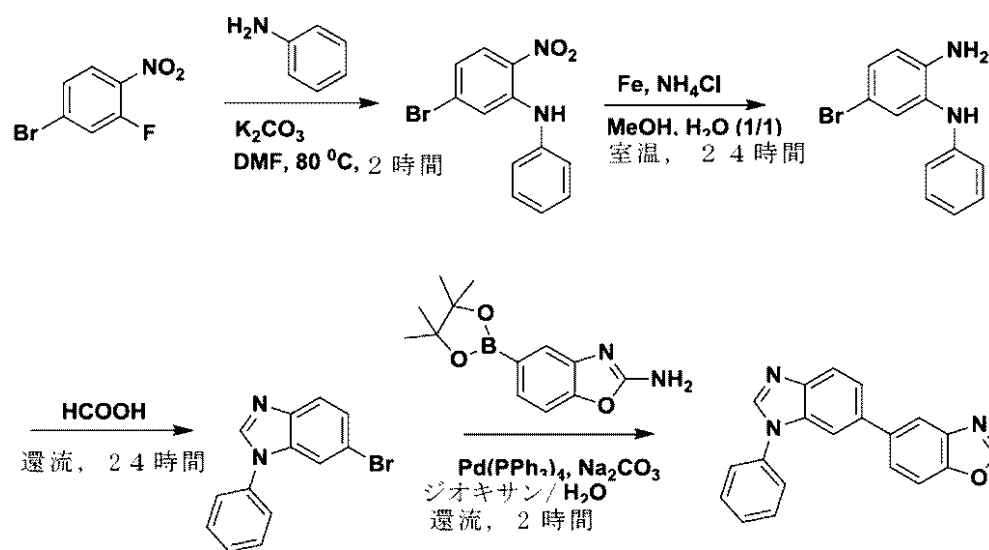


10

20

反応スキーム N :

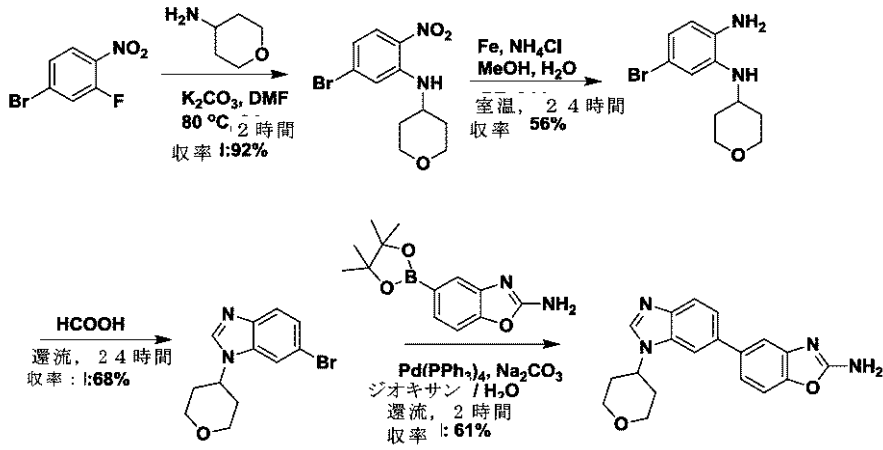
【化 6 1】



40

反応スキーム O :

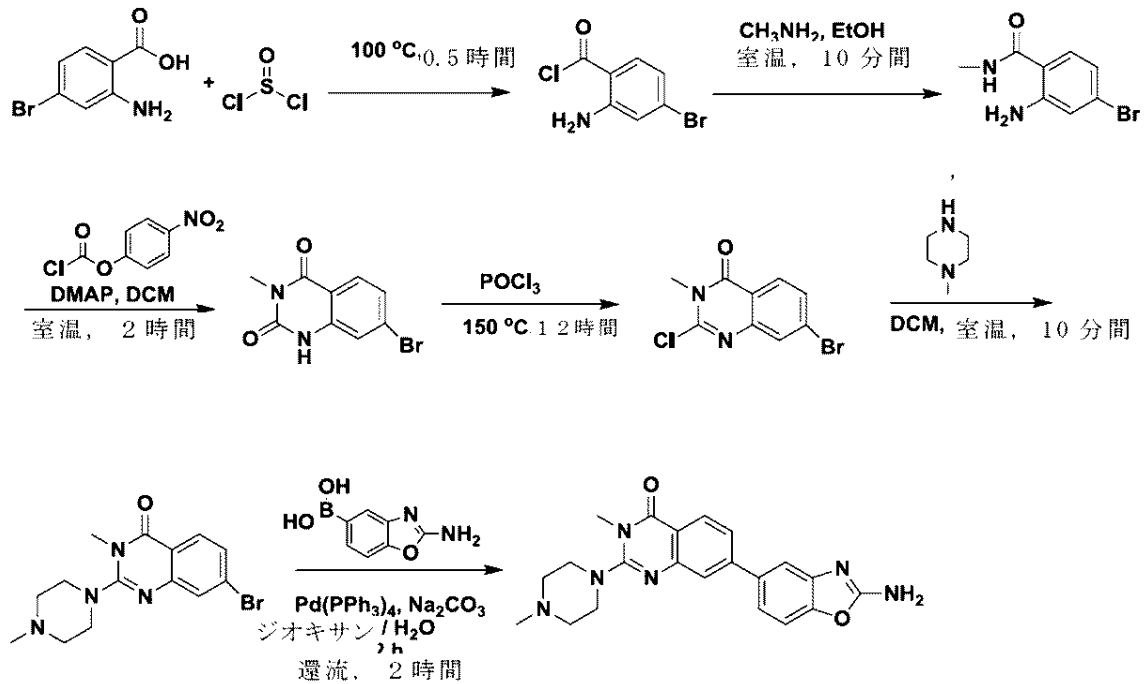
【化 6 2】



10

反応スキーム P :

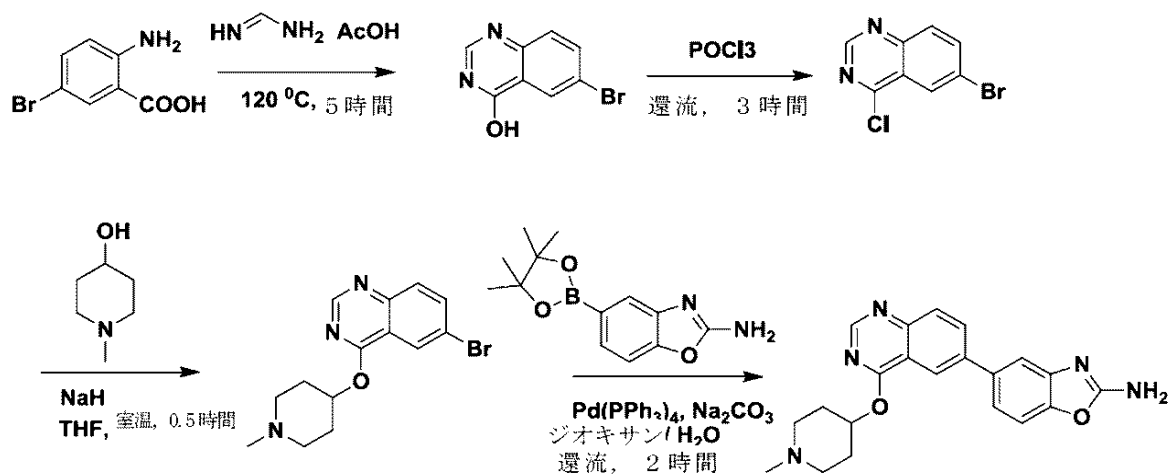
【化 6 3】



30

反応スキーム Q :

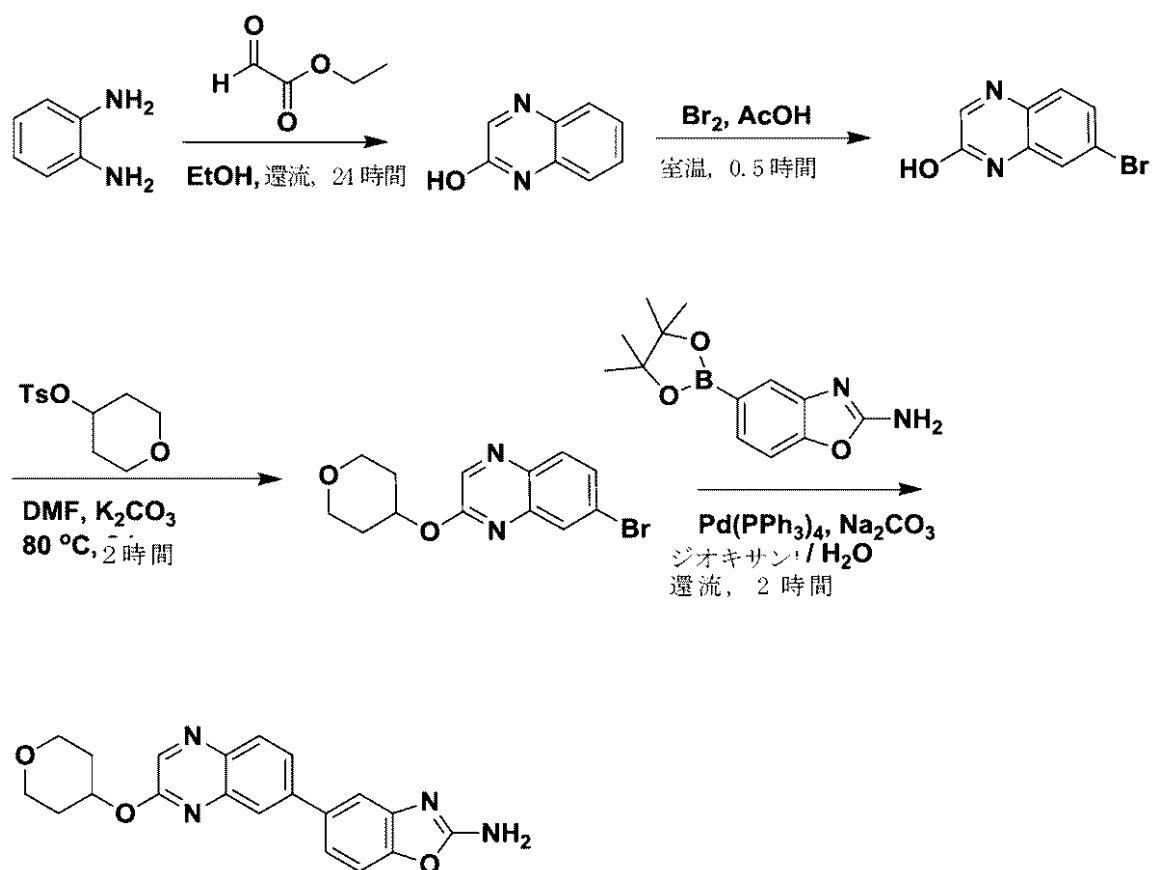
【化 6 4】



10

反応スキーム R :

【化 6 5】



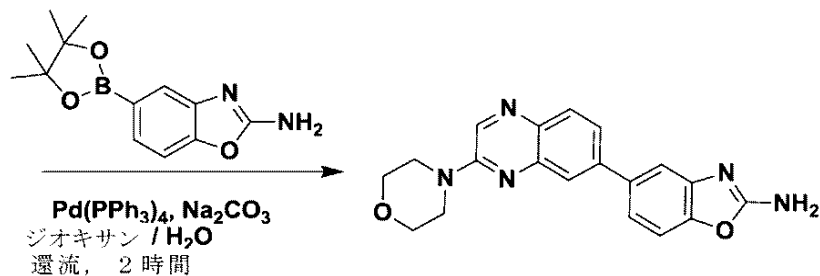
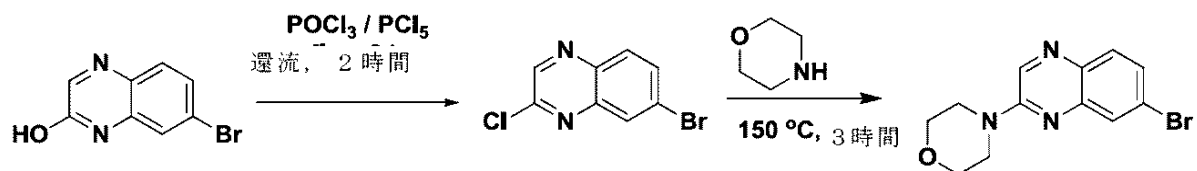
20

30

40

反応スキーム S :

【化 6 6】

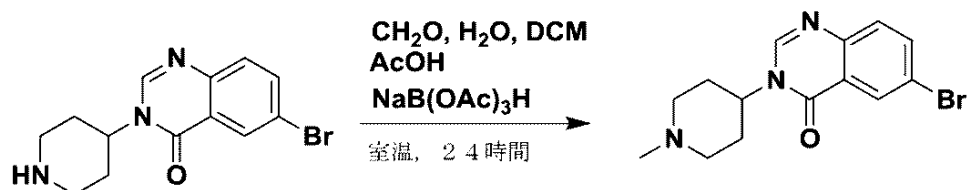
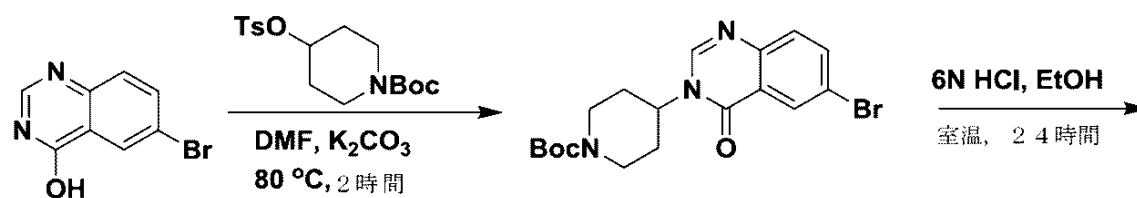


10

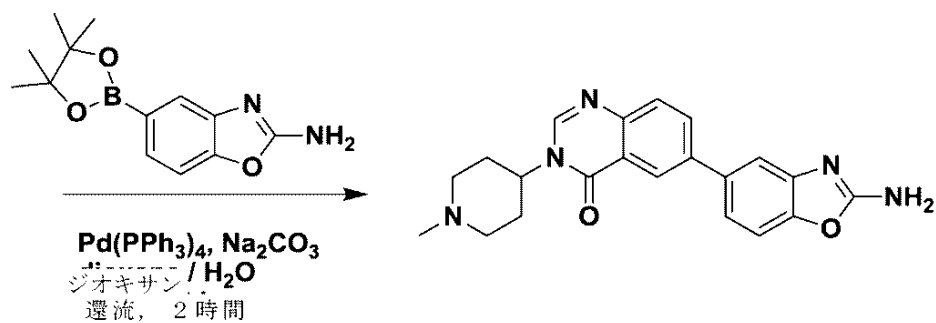
反応スキーム T :

20

【化 6 7】



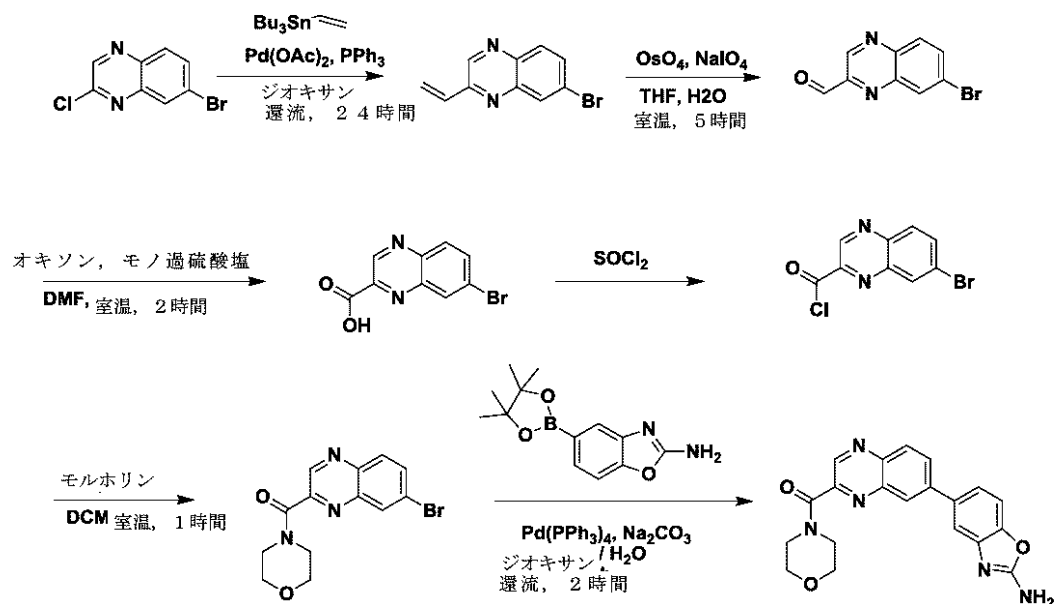
30



40

反応スキーム U :

【化 6 8】

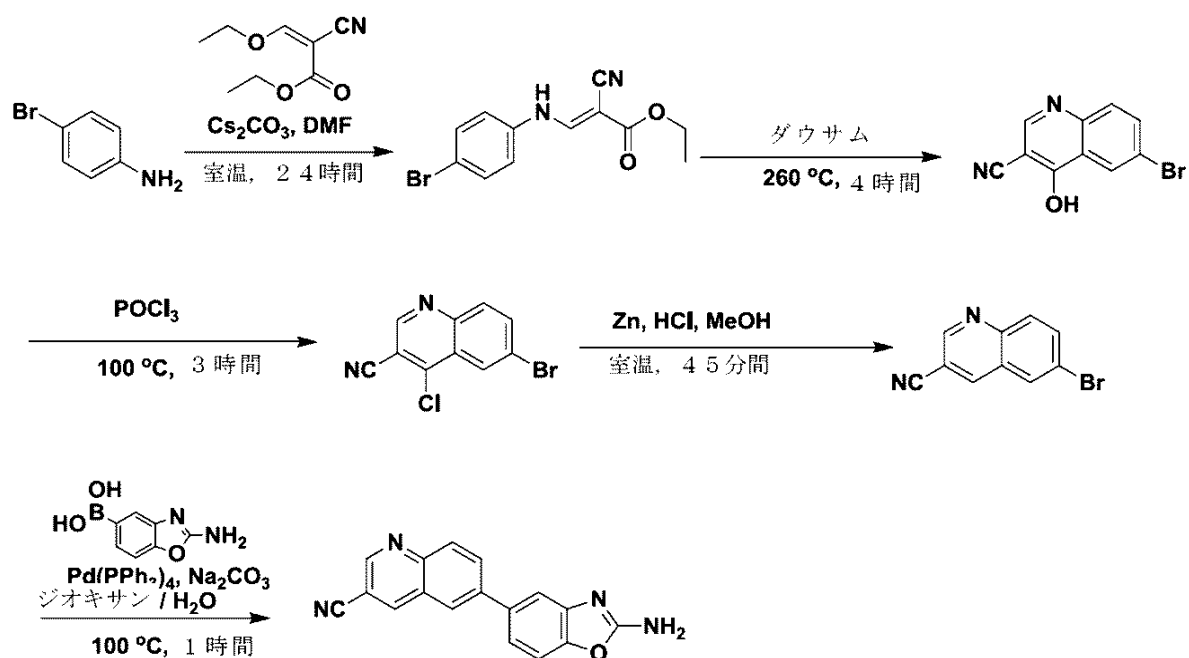


10

反応スキーム V :

20

【化 6 9】

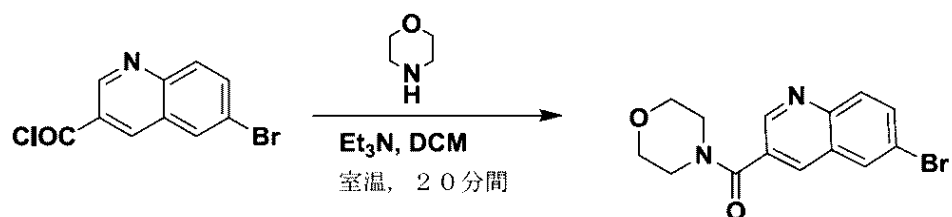
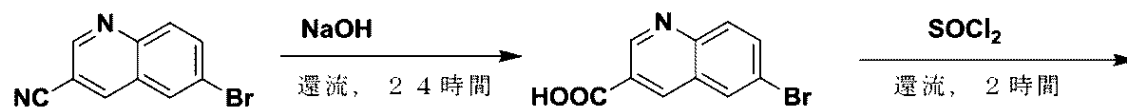


30

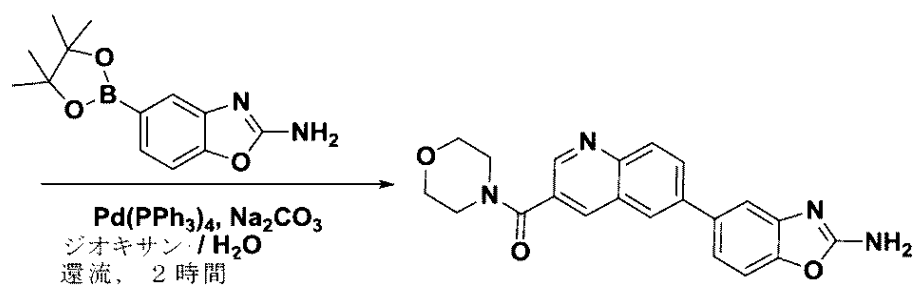
反応スキーム W :

40

【化 7 0】



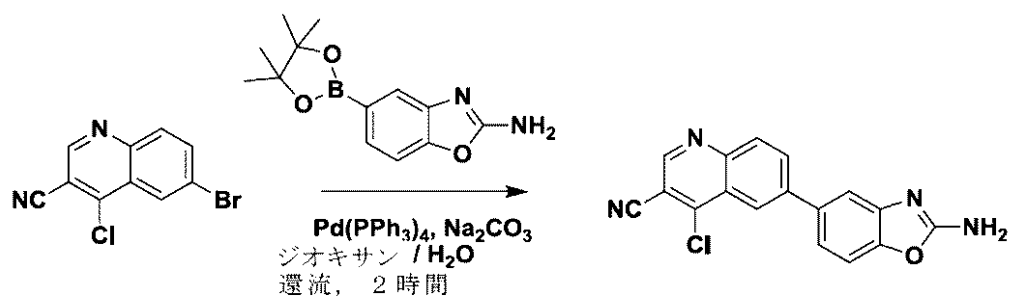
10



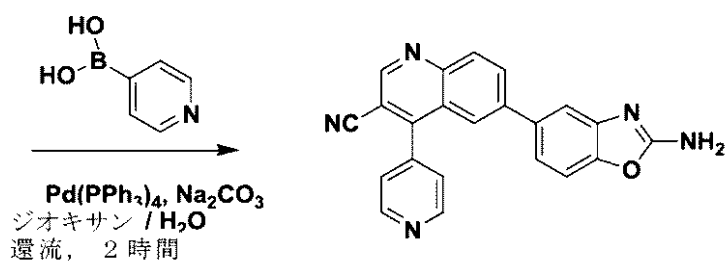
20

反応スキーム X :

【化 7 1】



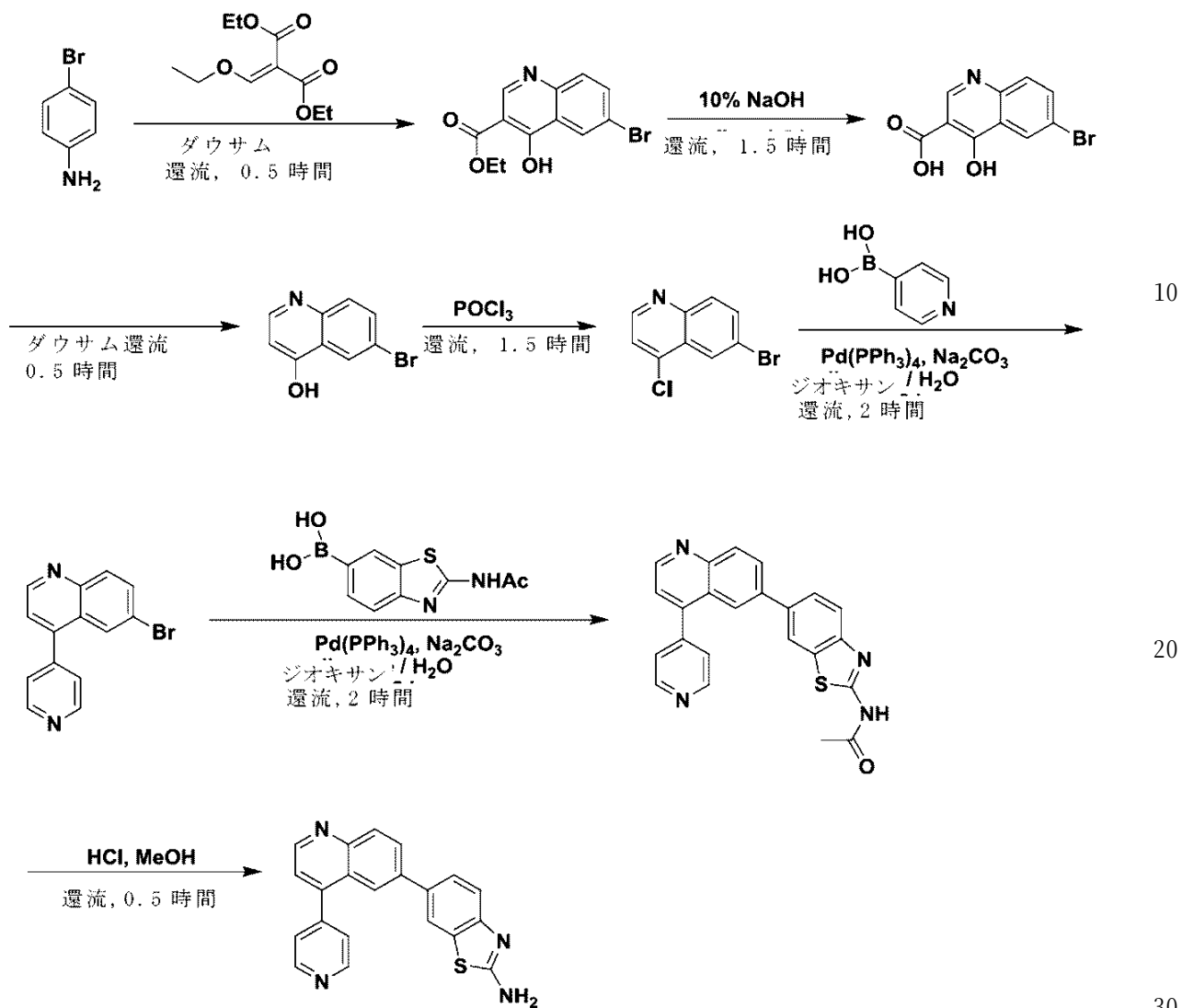
30



40

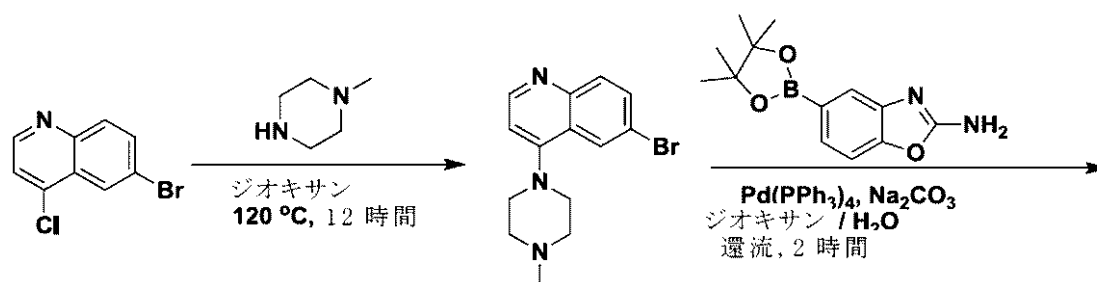
反応スキーム Y :

【化 7 2】

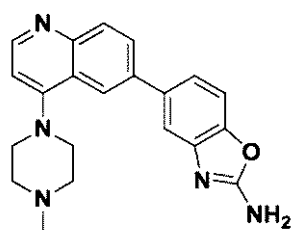


反応スキーム Z :

【化 7 3】



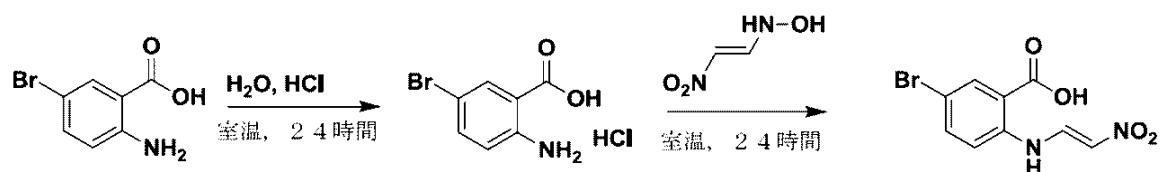
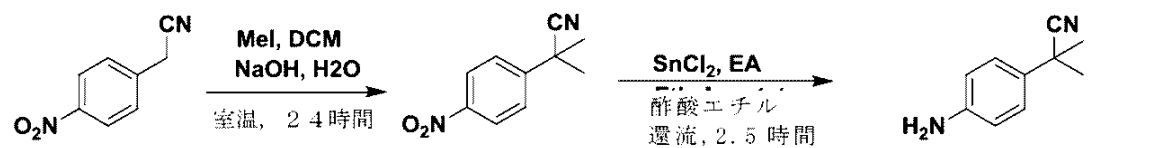
10



反応スキーム A A :

20

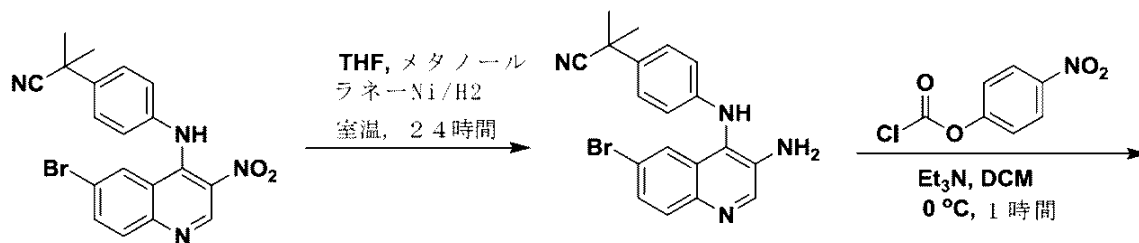
【化 7 4】



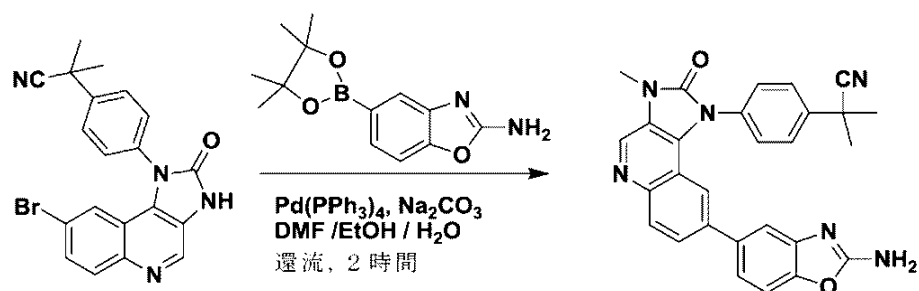
10



20



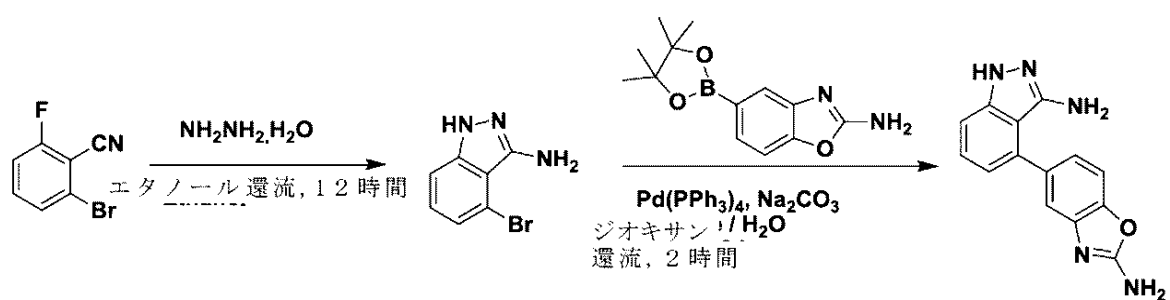
30



反応スキーム A B :

40

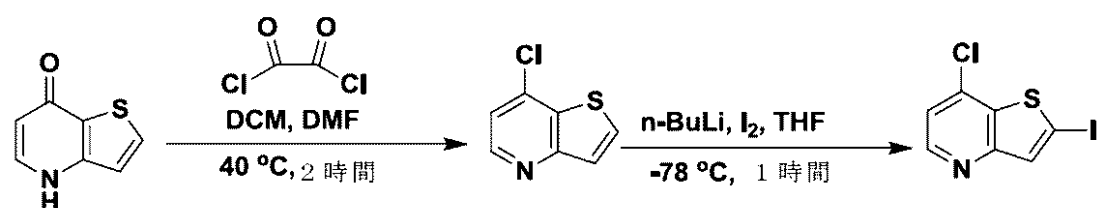
【化 7 5】



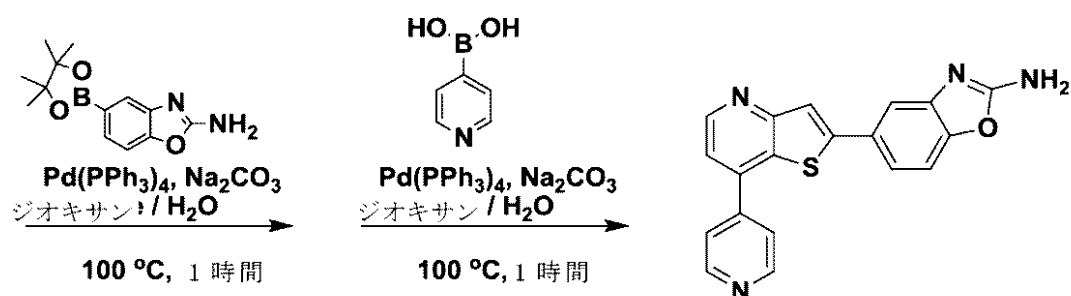
10

反応スキーム A C :

【化 7 6】



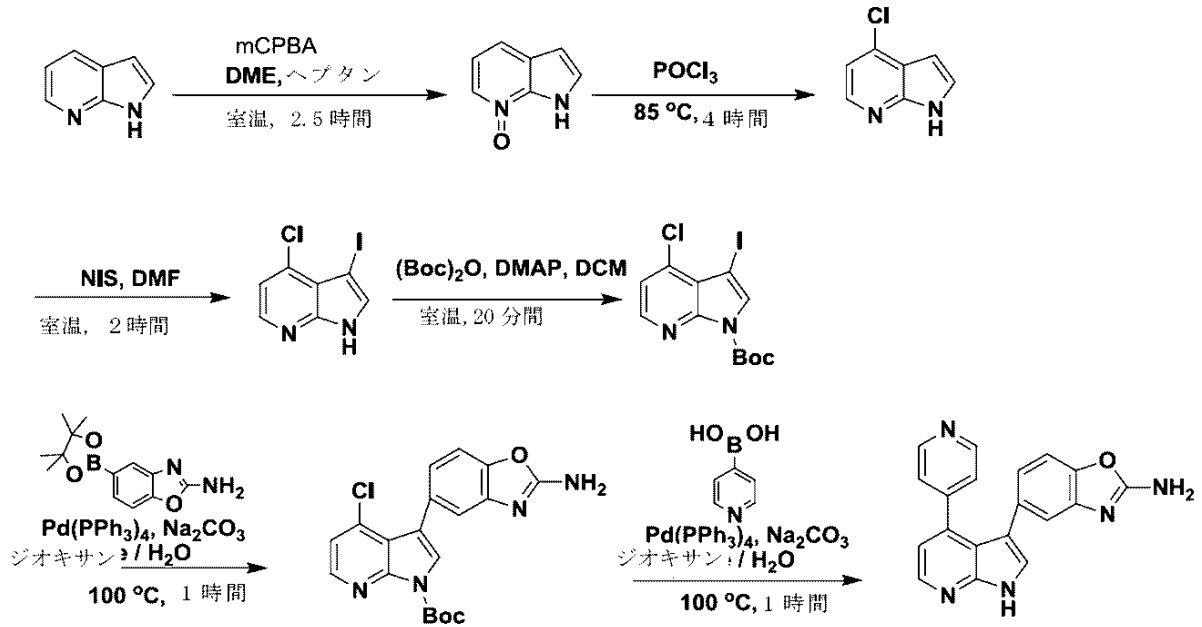
20



30

反応スキーム A D :

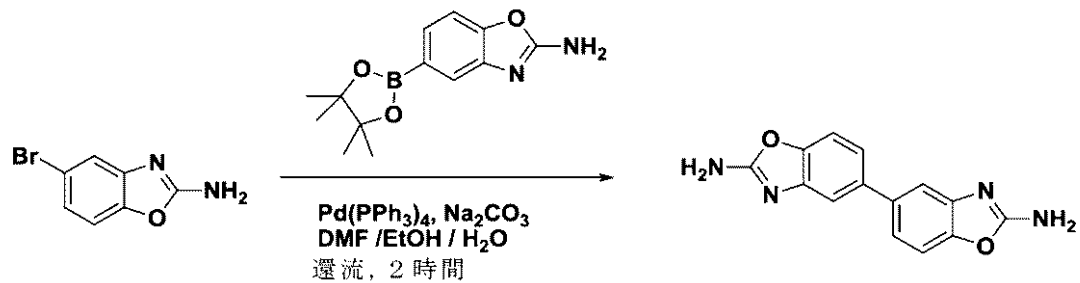
【化 7 7】



10

反応スキーム A E :

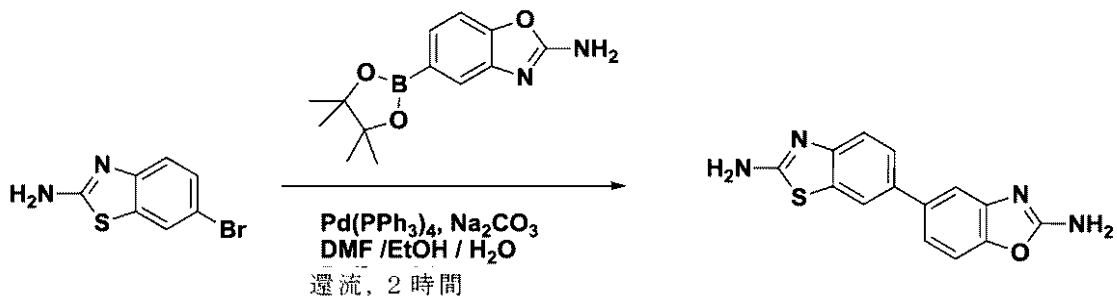
【化 7 8】



30

反応スキーム A F :

【化 7 9】



40

【0 2 2 6】

本発明は、本発明の 1 つ以上の化合物を含む医薬組成物を提供する。

【0 2 2 7】

いくつかの実施形態では、本発明は、癌（例えば、急性骨髄性白血病、胸腺、脳、肺、扁平上皮、皮膚、眼、網膜芽細胞腫、眼球内黒色腫、口腔・口咽頭、膀胱、胃（g a s t r i c）、胃（s t o m a c h）、膵臓、膀胱、乳房、子宮頸部、頭部、頸部、腎性、腎臓、肝臓、卵巣、前立腺、結腸直腸、食道、食道性、精巣、婦人科、甲状腺、C N S、P

50

NS、AIDS関連（例えばリンパ腫、カポジ肉腫）、ウイルス誘導性の癌）を含むが、癌に限定されない過剰増殖性障害等の障害を治療するための医薬組成物を提供する。いくつかの実施形態では、上記医薬組成物は、非癌性の過剰増殖性障害、例えば皮膚の良性過形成（例えば乾癬）、再狭窄、または前立腺（例えば良性前立腺肥大（BPH））を治療するためのものである。

【0228】

いくつかの実施形態では、本発明は、哺乳動物における、望ましくない、過敏性の、有害または有毒な免疫応答に関連する疾患または状態を治療するための医薬組成物を提供する。このような望ましくない免疫応答は、例えば喘息、肺気腫、気管支炎、乾癬、アレルギー、アナフィラキシー、自己免疫疾患、関節リウマチ、移植片対宿主病、移植拒絶反応、肺損傷、エリテマトーデスに付随するか、またはこれらをもたらし得る。本発明の医薬組成物は、他の呼吸器疾患（肺葉、胸膜腔、気管支、器官、上気道、または呼吸のための神経と筋肉に影響する疾患を含むが、これらに限定されない）の治療に使用できる。本発明の組成物はさらに、多臓器不全の治療に使用することもできる。

10

【0229】

本発明は、哺乳動物の肝疾患（糖尿病を含む）、膵炎もしくは腎疾患（増殖性糸球体腎炎、糖尿病誘発性の腎疾患を含む）、または疼痛を治療するための組成物も提供する。

【0230】

本発明は、精子運動能を治療するための組成物も提供する。本発明はさらに、神経疾患または神経変性疾患（アルツハイマー病、ハンチントン病、CNS外傷、脳卒中発作を含むが、これらに限定されない）を治療するための組成物を提供する。

20

【0231】

本発明はさらに、哺乳動物における未分化胚芽細胞の着床を防止するための組成物を提供する。

【0232】

本発明は、哺乳動物の脈管形成または血管新生に関連する疾患、すなわち腫瘍血管新生、慢性炎症性疾患（例えば関節リウマチ）、炎症性腸疾患、アテローム性動脈硬化症、皮膚疾患（例えば乾癬、湿疹、強皮症）、糖尿病、糖尿病網膜症、未熟児網膜症、加齢性黄斑変性症、血管腫、神経膠腫、黒色腫、カポジ肉腫、卵巣癌、乳癌、肺癌、膵癌、前立腺癌、結腸癌、扁平上皮癌として顕在化し得る疾患を治療するための組成物にも関連する。

30

【0233】

本発明はさらに、血小板凝集または血小板粘着を伴う障害（ベルナール・スーリエ症候群、گرانツマン血小板無力症、スコット症候群、フォンウィルブランド病、ヘルマンズキー・パドラック症候群、および灰色血小板症候群を含むが、これらに限定されない）を治療するための組成物を提供する。

【0234】

いくつかの実施形態では、骨格筋萎縮、骨格筋肥大、癌組織中の白血球動員、浸潤転移、黒色腫、カポジ肉腫、急性慢性細菌・ウイルス感染、敗血症、糸球体硬化症、糸球体腎炎、または進行性腎線維症である疾患を治療するための組成物を提供する。

【0235】

主題の医薬組成物は、一般に、活性成分、またはその薬剤的に許容可能な塩、エステル、プロドラッグ、溶媒和物、水和物、もしくは誘導体として、本発明の治療効果量の化合物を提供するように製剤化される。所望される場合、医薬組成物は、薬剤的に許容可能な塩および／またはその配位錯体、ならびに1つ以上の薬剤的な許容可能な賦形剤、担体（不活性固体希釈剤および充填剤を含む）、希釈剤（滅菌水溶液および各種有機溶剤を含む）、透過促進剤、可溶化剤、およびアジュバントを含有する。

40

【0236】

主題の医薬組成物は、単独で投与しても、1つ以上の他の薬剤と組み合わせて投与してもよく、これらの他の薬剤も、通常は医薬組成物の形態で投与される。所望される場合、主題の化合物と他の薬剤を混合して単一の調製物にしてよく、あるいは、両成分を個別の

50

調製物に製剤化して、別々または同時に組み合わせて使用してもよい。

【0237】

いくつかの実施形態では、本発明の医薬組成物において提供される化合物の1つ以上の濃度は、 w/w 、 w/v 、または v/v で100%未満、90%未満、80%未満、70%未満、60%未満、50%未満、40%未満、30%未満、20%未満、19%未満、18%未満、17%未満、16%未満、15%、14%未満、13%未満、12%未満、11%未満、10%未満、9%未満、8%未満、7%未満、6%未満、5%未満、4%未満、3%未満、2%未満、1%未満、0.5%未満、0.4%未満、0.3%未満、0.2%未満、0.1%未満、0.09%未満、0.08%未満、0.07%未満、0.06%未満、0.05%未満、0.04%未満、0.03%未満、0.02%未満、0.01%未満、0.009%未満、0.008%未満、0.007%未満、0.006%未満、0.005%未満、0.004%未満、0.003%未満、0.002%未満、0.001%未満、0.0009%未満、0.0008%未満、0.0007%未満、0.0006%未満、0.0005%未満、0.0004%未満、0.0003%未満、0.0002%未満、または0.0001%未満である。

10

【0238】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物のうちの1つ以上の濃度は、 w/w 、 w/v 、または v/v で90%超、80%超、70%超、60%超、50%超、40%超、30%超、20%超、19.75%超、19.50%超、19.25%超、19%超、18.75%超、18.50%超、18.25%超、18%超、17.75%超、17.50%超、17.25%超、17%超、16.75%超、16.50%超、16.25%超、16%超、15.75%超、15.50%超、15.25%超、15%超、14.75%超、14.50%超、14.25%超、14%超、13.75%超、13.50%超、13.25%超、13%超、12.75%超、12.50%超、12.25%超、12%超、11.75%超、11.50%超、11.25%超、11%超、10.75%超、10.50%超、10.25%超、10%超、9.75%超、9.50%超、9.25%超、9%超、8.75%超、8.50%超、8.25%超、8%超、7.75%超、7.50%超、7.25%超、7%超、6.75%超、6.50%超、6.25%超、6%超、5.75%超、5.50%超、5.25%超、5%超、4.75%超、4.50%超、4.25%超、4%超、3.75%超、3.50%超、3.25%超、3%超、2.75%超、2.50%超、2.25%超、2%超、1.75%超、1.50%超、1.25%超、1%超、0.5%超、0.4%超、0.3%超、0.2%超、0.1%超、0.09%超、0.08%超、0.07%超、0.06%超、0.05%超、0.04%超、0.03%超、0.02%超、0.01%超、0.009%超、0.008%超、0.007%超、0.006%超、0.005%超、0.004%超、0.003%超、0.002%超、0.001%超、0.0009%超、0.0008%超、0.0007%超、0.0006%超、0.0005%超、0.0004%超、0.0003%超、0.0002%超、または0.0001%超である。

20

30

【0239】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物のうちの1つ以上の濃度は、 w/w 、 w/v 、または v/v で約0.0001%～約50%、約0.001%～約40%、約0.01%～約30%、約0.02%～約29%、約0.03%～約28%、約0.04%～約27%、約0.05%～約26%、約0.06%～約25%、約0.07%～約24%、約0.08%～約23%、約0.09%～約22%、約0.1%～約21%、約0.2%～約20%、約0.3%～約19%、約0.4%～約18%、約0.5%～約17%、約0.6%～約16%、約0.7%～約15%、約0.8%～約14%、約0.9%～約12%、約1%～約10%の範囲にある。

40

【0240】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物のうちの1つ以上の濃度は、約0.001%～約10%、約0.01%～約5%、約0.02%～約4.5%、約0.03%～約4%

50

、約 0.04%～約 3.5%、約 0.05%～約 3%、約 0.06%～約 2.5%、約 0.07%～約 2%、約 0.08%～約 1.5%、約 0.09%～約 1%、約 0.1%～約 0.9% の範囲にある。

【0241】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物のうちの 1 つ以上の量は、10 g 以下、9.5 g 以下、9.0 g 以下、8.5 g 以下、8.0 g 以下、7.5 g 以下、7.0 g 以下、6.5 g 以下、6.0 g 以下、5.5 g 以下、5.0 g 以下、4.5 g 以下、4.0 g 以下、3.5 g 以下、3.0 g 以下、2.5 g 以下、2.0 g 以下、1.5 g 以下、1.0 g 以下、0.95 g 以下、0.9 g 以下、0.85 g 以下、0.8 g 以下、0.75 g 以下、0.7 g 以下、0.65 g 以下、0.6 g 以下、0.55 g 以下、0.5 g 以下、0.45 g 以下、0.4 g 以下、0.35 g 以下、0.3 g 以下、0.25 g 以下、0.2 g 以下、0.15 g 以下、0.1 g 以下、0.09 g 以下、0.08 g 以下、0.07 g 以下、0.06 g 以下、0.05 g 以下、0.04 g 以下、0.03 g 以下、0.02 g 以下、0.01 g 以下、0.009 g 以下、0.008 g 以下、0.007 g 以下、0.006 g 以下、0.005 g 以下、0.004 g 以下、0.003 g 以下、0.002 g 以下、0.001 g 以下、0.0009 g 以下、0.0008 g 以下、0.0007 g 以下、0.0006 g 以下、0.0005 g 以下、0.0004 g 以下、0.0003 g 以下、0.0002 g 以下、または 0.0001 g 以下である。

10

【0242】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物のうちの 1 つ以上の量は、0.0001 g 超、0.0002 g 超、0.0003 g 超、0.0004 g 超、0.0005 g 超、0.0006 g 超、0.0007 g 超、0.0008 g 超、0.0009 g 超、0.001 g 超、0.0015 g 超、0.002 g 超、0.0025 g 超、0.003 g 超、0.0035 g 超、0.004 g 超、0.0045 g 超、0.005 g 超、0.0055 g 超、0.006 g 超、0.0065 g 超、0.007 g 超、0.0075 g 超、0.008 g 超、0.0085 g 超、0.009 g 超、0.0095 g 超、0.01 g 超、0.015 g 超、0.02 g 超、0.025 g 超、0.03 g 超、0.035 g 超、0.04 g 超、0.045 g 超、0.05 g 超、0.055 g 超、0.06 g 超、0.065 g 超、0.07 g 超、0.075 g 超、0.08 g 超、0.085 g 超、0.09 g 超、0.095 g 超、0.1 g 超、0.15 g 超、0.2 g 超、0.25 g 超、0.3 g 超、0.35 g 超、0.4 g 超、0.45 g 超、0.5 g 超、0.55 g 超、0.6 g 超、0.65 g 超、0.7 g 超、0.75 g 超、0.8 g 超、0.85 g 超、0.9 g 超、0.95 g 超、1 g 超、1.5 g 超、2 g 超、2.5 g 超、3 g 超、3.5 g 超、4 g 超、4.5 g 超、5 g 超、5.5 g 超、6 g 超、6.5 g 超、7 g 超、7.5 g 超、8 g 超、8.5 g 超、9 g 超、9.5 g 超、または 10 g 超である。

20

30

【0243】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物のうちの 1 つ以上の量は、0.0001～10 g、0.0005～9 g、0.001～8 g、0.005～7 g、0.01～6 g、0.05～5 g、0.1～4 g、0.5～4 g、または 1～3 g の範囲にある。

【0244】

本発明による化合物は、広い用量範囲で効果を有する。例えば、成人の治療において使用できる用量の例として、1 日あたり 0.01～1000 mg、0.5～100 mg、1～50 mg、および 5～40 mg が挙げられる。代表的な用量は、1 日あたり 10～30 mg である。正確な用量は、投与経路、化合物の投与形態、治療対象、治療対象の体重、および担当医の選択と経験によって決まる。

40

【0245】

本発明の医薬組成物は、通常、活性成分（例えば本発明の化合物）またはその薬剤的に許容可能な塩および／もしくは配位錯体、ならびに 1 つ以上の薬剤的に許容可能な賦形剤、担体（不活性固体希釈剤および充填剤を含む）、希釈剤、滅菌水溶液および各種有機溶剤、透過促進剤、可溶化剤、およびアジュバントを含有する。

50

【0246】

以下、医薬組成物およびその調製方法の非限定的な代表例を記載する。

【0247】

経口投与用の医薬組成物。いくつかの実施形態では、本発明は、本発明の化合物および経口投与に適した医薬賦形剤を含有した、経口投与用の医薬組成物を提供する。

【0248】

いくつかの実施形態では、本発明は、(i) 本発明の効果量の化合物、任意で(ii) 効果量の第2薬剤、および(iii) 経口投与に適した医薬賦形剤を含有する、経口投与用の固体医薬組成物を提供する。いくつかの実施形態では、この組成物はさらに、(iv) 効果量の第3薬剤を含有する。

10

【0249】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、経口消費に適した液体の医薬組成物であり得る。経口投与に適した本発明の医薬組成物は、分離した剤形（例えばカプセル、カシェ剤、錠剤）、粉末状もしくは顆粒状の所定量の活性成分を各々含有する液体もしくはエアロゾルスプレー、溶液、水溶性液体もしくは非水溶性液体中の懸濁剤、水中油型乳剤、または油中水滴型液体乳剤として呈示できる。このような剤形は、任意の調剤方法で調製できるが、いずれの方法も、活性成分に、1つ以上の必要成分を構成する担体を付随させるステップを含む。一般に、組成物は、活性成分と、液体担体および微粉化した固体担体の一方または両方を均一かつ密に混合し、必要に応じて生成物を所望の呈示物に成形することにより調製する。例えば錠剤は、圧縮または成形を行い、任意で1つ以上の補助成分を用いて調製することができる。圧縮錠剤は、粉末、顆粒といった自由流動形態の活性成分を適切な機械で圧縮し、任意で賦形剤（例えば結合剤、滑沢剤、不活性希釈剤、および／または界面活性剤もしくは分散剤、ただしこれらに限定されない）と混合することにより、調製できる。成形錠剤は、適切な機械で、不活性の液体希釈剤で浸潤した粉末化合物の混合物を成形することによって製造できる。

20

【0250】

水は一部の化合物の分解を促進することがあるため、本発明は、活性成分を含む無水の医薬組成物および剤形をさらに包含する。例えば、医薬分野においては、貯蔵寿命や製剤の経時的安定性等の特性を判定する目的で、長期貯蔵をシミュレートする手段として水を添加（例えば5%）する場合がある。無水または低含水率の成分と、低水分または低湿度条件を使用することにより、本発明の無水の医薬組成物および剤形を調製することができる。製造、梱包、および／または保管時に水分および／または湿気との実質的接触が予想される場合、ラクトースを含有する本発明の医薬組成物および剤形を無水にすることができる。無水の医薬組成物を、その無水の性質を維持するように調製し貯蔵することができる。したがって、水への曝露を防止することが公知となっている材料を用いて無水組成物を包装でき、適切な処方キット（*formulary kit*）に含めることができる。適切な包装の例として、密閉されたフォイル、プラスチック等、単位用量容器、ブリスター包装、およびストリップ包装が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0251】

従来の医薬調剤手法に従って、密に混合した混合物中で活性成分を医薬担体と組み合わせることができる。所望される投与剤形に応じて、担体は多種多様な形態をとることができる。経口投与剤形用の組成物を調製する際、通常の医薬媒体のいずれも担体として使用することができる。例えば、経口液体製剤（懸濁液、溶液、エリキシル剤等）の場合は、水、グリコール、油、アルコール、香味剤、保存剤、着色剤等を使用でき、経口固体製剤の場合は、デンプン、糖、微結晶性セルロース、希釈剤、造粒剤、滑沢剤、結合剤、および崩壊剤を使用でき、いくつかの実施形態ではラクトースの使用を採用しない。例えば、固体経口製剤と共に使用する適切な担体には、粉末、カプセル、錠剤が含まれる。所望される場合は、標準の含水手法または非水手法により錠剤をコーティングしてよい。

40

【0252】

医薬組成物および剤形での使用に適した結合剤には、コーンスターチ、ジャガイモデンプン

50

ブン、その他のデンプン、ゼラチン、アカシア等の天然・合成ゴム、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸、その他のアルギン酸塩、粉末トラガント、グアーガム、セルロースおよびその誘導体（例えば、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）、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、アルファ化デンプン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、微結晶性セルロース、ならびにこれらの混合物が含まれる。

【0253】

本明細書に開示される医薬組成物および剤形での使用に適した充填剤の例としては、タルク、炭酸カルシウム（例えば顆粒または粉末）、微結晶性セルロース、粉末セルロース、デキストレート、カオリン、マンニトール、ケイ酸、ソルビトール、デンプン、アルファ化デンプン、およびこれらの混合物が含まれるが、これらに限定されない。

10

【0254】

本発明の組成物に崩壊剤を使用して、水性環境に曝露したときに崩壊する錠剤を提供することができる。崩壊剤の量が多すぎる場合、ボトル内で崩壊する錠剤が作製され得る。少なすぎる場合は崩壊発生に不十分であり得るため、剤形から活性成分が放出する速度と程度が変更され得る。したがって、活性成分の放出を不利益に変化させるほど少なすぎず、かつ多すぎない、十分な量の崩壊剤を用いて、本明細書に開示される化合物の剤形を形成し得る。使用する崩壊剤の量は、製剤の種類と投与方式に応じて変動してよく、当業者には容易に認識可能であり得る。医薬組成物中に約0.5～約15重量パーセントの崩壊剤、または約1～約5重量パーセントの崩壊剤を使用してよい。本発明の医薬組成物および剤形を形成するために使用できる崩壊剤には、カンテン、アルギン酸、炭酸カルシウム、微結晶性セルロース、クロスカルメロースナトリウム、クロスボビドン、ポラクリンカリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、ジャガイモもしくはタピオカデンプン、その他のデンプン、アルファ化デンプン、その他のデンプン、粘土、その他のアルギン、その他のセルロース、ゴム、またはこれらの混合物が含まれるが、これらに限定されない。

20

【0255】

本発明の医薬組成物および剤形を形成するために使用できる滑沢剤には、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ミネラルオイル、軽油、グリセリン、ソルビトール、マンニトール、ポリエチレングリコール、その他のグリコール、ステアリン酸、ラウリル硫酸ナトリウム、タルク、硬化植物油（例えばピーナッツ油、綿実油、ヒマワリ油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油、およびダイズ油）、ステアリン酸亜鉛、オレイン酸エチル、ラウリン酸エチル（ethyl laurate）、またはこれらの混合物が含まれるが、これらに限定されない。さらなる滑沢剤には、例えば、シロイド（sylod）シリカゲル、合成シリカの凝固エアロゾル、またはこれらの混合物が含まれる。医薬組成物の約1重量パーセント未満の量の滑沢剤を任意に添加することができる。

30

【0256】

水性懸濁剤および／またはエリキシル剤が経口投与にとって望ましい場合、その中の必須の活性成分を、様々な甘味剤または香味剤、着色物質、または染料と組み合わせよく、また所望される場合には、水、エタノール、プロピレングリコール、グリセリン、およびこれらの様々な組み合わせ等の希釈剤と一緒に、乳化剤および／または懸濁化剤と組み合わせよく。

40

【0257】

錠剤はコーティングされていなくてもよく、あるいは消化管における崩壊および吸収を遅延させるために公知の手法でコーティングして、より長期にわたって持続作用を提供することもできる。例えば、モノステアリン酸グリセリル、ジステアリン酸グリセリル等の時間遅延物質を使用することができる。経口使用のための製剤は、硬質ゼラチンカプセル剤として提供でき、この場合、活性成分は不活性な固体希釈剤、例えば炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、またはカオリンと混合され、あるいは軟質ゼラチンカプセル剤として提供でき、この場合、活性成分は水または油性媒体、例えばピーナッツ油、液体パラフィン、またはオリーブ油と混合される。

50

【0258】

本発明の医薬組成物および剤形の形成に使用できる界面活性剤には、親水性界面活性剤、親油性界面活性剤、およびこれらの混合物が含まれるが、これらに限定されない。すなわち、親水性界面活性剤の混合物を使用してよく、親油性界面活性剤の混合物を使用してよく、または少なくとも1種の親水性界面活性剤と少なくとも1種の親油性界面活性剤の混合物を使用してよい。

【0259】

適切な親水性界面活性剤は、一般に、少なくとも10のHLB値を有し得、適切な親油性界面活性剤は、一般に約10以下のHLB値を有し得る。非イオン性両親媒性化合物の相対的な親水性と疎水性を特徴付けるために使用される経験的パラメーターは、親水-親油性バランス（「HLB」値）である。HLB値の低い界面活性剤は、親油性すなわち疎水性が高く、油での溶解度が高いのに対し、HLB値の高い界面活性剤は、親水性が高く、水溶液での溶解度が高い。親水性界面活性剤は一般に、約10を超えるHLB値を有する化合物であるとみなされ、加えて、HLB尺度が一般に適用できない陰イオン性、陽イオン性、または双性イオン性化合物であるとみなされる。同様に、親油性（すなわち疎水性）の界面活性剤は、約10以下のHLB値を有する化合物である。ただし、界面活性剤のHLB値は、工業用、医薬用、および化粧品用の乳剤の製剤化を可能にするために一般に使われる大まかな指針にすぎない。

【0260】

親水性界面活性剤は、イオン性、非イオン性のどちらであってもよい。適切なイオン性界面活性剤には、アルキルアンモニウム塩；フシジン酸塩；アミノ酸、オリゴペプチド、およびポリペプチドの脂肪酸誘導体；アミノ酸、オリゴペプチド、およびポリペプチドのグリセリド誘導体；レシチンおよび水素化レシチン；リゾレシチンおよび水素化リゾレシチン；リン脂質およびその誘導体；リゾリン脂質およびその誘導体；カルニチン脂肪酸エステル塩；硫酸アルキルの塩；脂肪酸塩；ナトリウムドクセート；アシルアクチレート（acylates）；モノーおよびジグリセリドのモノーおよびジアセチル化酒石酸エステル；スクシニル化モノーおよびジグリセリド；モノーおよびジグリセリドのクエン酸エステル；ならびにこれらの混合物が含まれるが、これらに限定されない。

【0261】

上記グループの中で、イオン性界面活性剤の例として、レシチン、リゾレシチン、リン脂質、リゾリン脂質およびその誘導体；カルニチン脂肪酸エステル塩；アルキル硫酸塩；脂肪酸塩；ナトリウムドクセート；アシルアクチレート（acylates）；モノーおよびジグリセリドのモノーおよびジアセチル化酒石酸エステル；スクシニル化モノーおよびジグリセリド；モノーおよびジグリセリドのクエン酸エステル；ならびにこれらの混合物が挙げられる。

【0262】

イオン性界面活性剤は、レシチン、リゾレシチン、ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジン酸、ホスファチジルセリン、リゾホスファチジルコリン、リゾホスファチジルエタノールアミン、リゾホスファチジルグリセロール、リゾホスファチジン酸、リゾホスファチジルセリン、PEG-ホスファチジルエタノールアミン、PVP-ホスファチジルエタノールアミン、脂肪酸のラクチル酸エステル、ステアロイル-2-ラクチレート、ラクチル酸ステアロイル、スクシニル化モノグリセリド、モノ/ジグリセリドのモノ/ジアセチル化酒石酸エステル、モノ/ジグリセリドのクエン酸エステル、コリルサルコシン、カプロエート、カプリレート、カプレート、ラウレート、ミリステート、パルミテート、オレエート、リシノレエート、リノレエート、リノレネート、ステアレート、硫酸ラウリル、硫酸テラセシル、ドクセート、ラウロイルカルニチン、パルミトイルカルニチン、ミリストイルカルニチン、ならびにこれらの塩および混合物のイオン化形態であり得る。

【0263】

親水性の非イオン性界面活性剤には、アルキルグルコシド；アルキルマルトシド；アルキルチオグルコシド；ラウリルマクロゴールグリセリド；ポリエチレングリコールアルキルエーテル等のポリオキシアルキレンアルキルエーテル；ポリエチレングリコールアルキルフェノール等のポリオキシアルキレンアルキルフェノール；ポリエチレングリコール脂肪酸モノエステル、ポリエチレングリコール脂肪酸ジエステル等のポリオキシアルキレンアルキルフェノール脂肪酸エステル；ポリエチレングリコールグリセロール脂肪酸エステル；ポリグリセロール脂肪酸エステル；ポリエチレングリコールソルビタン脂肪酸エステル等のポリオキシアルキレンソルビタン脂肪酸エステル；グリセリド、植物油、水素化植物油、脂肪酸、およびステロールからなる群の少なくとも1つのメンバーとポリオールとの親水性エステル転移反応生成物；ポリオキシエチレンステロール、その誘導体および類似体；ポリオキシエチレン化ビタミンおよびその誘導体；ポリオキシエチレンーポリオキシプロピレンブロックコポリマー；およびこれらの混合物；ポリエチレングリコールソルビタン脂肪酸エステル、ならびにトリグリセリド、植物油、および水素化植物油からなる群の少なくとも1つのメンバーとポリオールとの親水性エステル転移反応生成物が含まれるが、これらに限定されない。ポリオールは、グリセロール、エチレングリコール、ポリエチレングリコール、ソルビトール、プロピレングリコール、ペンタエリスリトール、またはサッカライドであり得る。

【0264】

その他の親水性非イオン性界面活性剤には、ラウリン酸PEG-10、ラウリン酸PEG-12、ラウリン酸PEG-20、ラウリン酸PEG-32、ジラウリン酸PEG-32、オレイン酸PEG-12、オレイン酸PEG-15、オレイン酸PEG-20、ジオレイン酸PEG-20、オレイン酸PEG-32、オレイン酸PEG-200、オレイン酸PEG-400、ステアリン酸PEG-15、ジステアリン酸PEG-32、ステアリン酸PEG-40、ステアリン酸PEG-100、ジラウリン酸PEG-20、トリオレイン酸PEG-25グリセリル、ジオレイン酸PEG-32、ラウリン酸PEG-20グリセリル、ラウリン酸PEG-30グリセリル、ステアリン酸PEG-20グリセリル、オレイン酸PEG-20グリセリル、オレイン酸PEG-30グリセリル、ラウリン酸PEG-30グリセリル、ラウリン酸PEG-40グリセリル、PEG-40パーム核油、PEG-50水素化ヒマシ油、PEG-40ヒマシ油、PEG-35ヒマシ油、PEG-60ヒマシ油、EG-40水素化ヒマシ油、PEG-60水素化ヒマシ油、PEG-60トウモロコシ油、カプリン酸／カプリル酸PEG-6グリセリド、カプリン酸／カプリル酸PEG-8グリセリド、ラウリン酸ポリグリセリル-10、PEG-30コレステロール、PEG-25フィトステロール、PEG-30ソイステロール、トリオレイン酸PEG-20、オレイン酸PEG-40ソルビタン、ラウリン酸PEG-80ソルビタン、ポリソルベート20、ポリソルベート80、POE-9ラウリルエーテル、POE-23ラウリルエーテル、POE-10オレイルエーテル、POE-20オレイルエーテル、POE-20ステアリルエーテル、トコフェリルコハク酸PEG-100、PEG-24コレステロール、オレイン酸ポリグリセリル-10、Tween40、Tween60、モノステアリン酸スクロース、モノラウリル酸スクロース、モノパルミチン酸スクロース、PEG10-100ノニルフェノールシリーズ、PEG15-100オクチルフェノールシリーズ、およびポロキサマーが含まれるが、これらに限定されない。

【0265】

適切な親油性界面活性剤としては、単なる例として、脂肪アルコール；グリセロール脂肪酸エステル；アセチル化グリセロール脂肪酸エステル；低級アルコール脂肪酸エステル；プロピレングリコール脂肪酸エステル；ソルビタン脂肪酸エステル；ポリエチレングリコールソルビタン脂肪酸エステル；ステロールおよびステロール誘導体；ポリオキシエチレン化ステロールおよびステロール誘導体；ポリエチレングリコールアルキルエーテル；糖エステル；糖エーテル；モノーおよびジグリセリドの乳酸誘導体；グリセリド、植物油、水素化植物油、脂肪酸、およびステロールからなる群の少なくとも1つのメンバーとポリオールとの疎水性エステル転移反応生成物；油溶性ビタミン／ビタミン誘導体；なら

10

20

30

40

50

びにこれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。このグループのうちの好適な親油性界面活性剤として、グリセロール脂肪酸エステル、プロピレングリコール脂肪酸エステル、およびこれらの混合物が挙げられ、あるいは、好適な親油性界面活性剤は、植物油、水素化植物油、およびトリグリセリドからなる群の少なくとも1つのメンバーとポリオールとの疎水性エステル転移反応生成物である。

【0266】

一実施形態では、組成物は可溶化剤を含んでよく、これにより、本発明の化合物の十分な可溶化および／または溶解を確実にし、かつ本発明の化合物の沈殿を最小化する。このことは、非経口使用のための組成物、例えば注射用組成物にとって特に重要であり得る。また、親水性薬物および／または他の成分（界面活性剤等）の溶解度を増加させ、あるいは組成物を安定または均質な溶液または分散液として維持する目的で、可溶化剤を添加してもよい。

10

【0267】

適切な可溶化剤には以下が含まれるが、これらに限定されない：アルコールおよびポリオール、例えばエタノール、イソプロパノール、ブタノール、ベンジルアルコール、エチレングリコール、プロピレングリコール、ブタンジオール、およびこれらの異性体、グリセロール、ペンタエリスリトール、ソルビトール、マンニトール、トランスクトール、ジメチルイソソルビド、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、および他のセルロース誘導体、シクロデキストリンおよびシクロデキストリン誘導体；テトラヒドロフルフリルアルコールP E Gエーテル（グリコフロール）、メトキシP E G等の、平均分子量が約200～約6000のポリエチレングリコールのエーテル；アミドその他の窒素含有化合物、例えば2-ピロリドン、2-ピペリドン、イプシロン-カプロラクタム、N-アルキルピロリドン、N-ヒドロキシアルキルピロリドン、N-アルキルピペリドン、N-アルキルカプロラクタム、ジメチルアセトアミド、ポリビニルピロリドン等；エステル、例えばプロピオン酸エチル、クエン酸トリブチル、アセチルクエン酸トリエチル、アセチルクエン酸トリブチル、クエン酸トリエチル、オレイン酸エチル、カプリル酸エチル、ブチル酸エチル、トリアセチン、プロピレングリコールモノアセテート、プロピレングリコールジアセテート、ε-カプロラクトン、およびその異性体、δ-バレロラクトンおよびその異性体、β-ブチロラクトンおよびその異性体；ならびに当技術分野で公知の他の可溶化剤、例えばジメチルアセトアミド、ジメチルイソソルビド、N-メチルピロリドン、モノオクタノイン、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、および水。

20

30

【0268】

可溶化剤の混合物を使用してもよい。例としては、トリアセチン、クエン酸トリエチル、オレイン酸エチル、カプリル酸エチル、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、N-ヒドロキシエチルピロリドン、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルシクロデキストリン、エタノール、ポリエチレングリコール200-100、グリコフロール、トランスクトール、プロピレングリコール、およびジメチルイソソルビドが挙げられるが、これらに限定されない。特に好適な可溶化剤には、ソルビトール、グリセロール、トリアセチン、エチルアルコール、P E G-400、グリコフロール、およびプロピレングリコールが含まれる。

40

【0269】

含めることのできる可溶化剤の量は、特に限定されない。所与の可溶化剤の量は生物学的に許容される量に限定され得るが、これは当業者により容易に決定され得る。いくつかの状況において、生物学的に許容される量をはるかに過える可溶化剤を入れて、例えば薬物濃度を最大限にし、患者に組成物を提供する前に、蒸留または蒸発等の従来の技術を使用して過剰な可溶化剤を除去することが有利であり得る。したがって、可溶化剤が存在する場合、可溶化剤は、薬物および他の賦形剤を合わせた重量に対して、10重量%、25重量%、50重量%、100重量%、または最大約200重量%の重量比であってよい。所望される場合、5%、2%、1%、またはさらに少量等の非常に少量の可溶化剤を使用

50

してもよい。一般に、可溶化剤は、約1重量%～約100重量%の量、より一般的には約5重量%～約25重量%の量で存在し得る。

【0270】

組成物は、1つ以上の薬剂的に許容可能な添加剤および賦形剤をさらに含むことができる。このような添加剤および賦形剤には、脱粘着剤、消泡剤、緩衝剤、ポリマー、抗酸化剤、保存剤、キレート剤、粘度調節剤、等張化剤、香味剤、着色剤、着臭剤、乳白剤、懸濁化剤、結合剤、充填剤、可塑剤、滑沢剤、およびこれらの混合物が含まれるが、これらに限定されない。

【0271】

加えて、処理の促進、安定性の増大、または他の理由で、酸または塩基を組成物に組み込んでよい。薬剂的に許容される塩基の例としては、アミノ酸、アミノ酸エステル、水酸化アンモニウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化アルミニウム、炭酸カルシウム、水酸化マグネシウム、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、合成ケイ酸アルミニウム、合成ヒドロカルサイト (hydrocalcite)、水酸化マグネシウムアルミニウム、ジイソプロピルエチルアミン、エタノールアミン、エチレンジアミン、トリエタノールアミン、トリエチルアミン、トリイソプロパノールアミン、トリメチルアミン、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン (TRIS) 等が挙げられる。また、酢酸、アクリル酸、アジピン酸、アルギン酸、アルカンスルホン酸、アミノ酸、アスコルビン酸、安息香酸、ホウ酸、酪酸、炭酸、クエン酸、脂肪酸、ギ酸、フマル酸、グルコン酸、ヒドロキシスルホン酸、イソアスコルビン酸、乳酸、マレイン酸、シュウ酸、パラ-プロモフェニルスルホン酸、プロピオン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸、ステアリン酸、コハク酸、タンニン酸、酒石酸、チオグリコール酸、トルエンスルホン酸、尿酸等の薬剂的に許容可能な酸の塩である塩基も適している。リン酸ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム等の多塩基酸の塩も使用できる。塩基が塩である場合、陽イオンは、アンモニウム、アルカリ金属、アルカリ土類金属等、任意の好都合な薬剂的に許容可能な陽イオンであってよい。例としては、ナトリウム、カリウム、リチウム、マグネシウム、カルシウム、およびアンモニウムが含まれ得るが、これらに限定されない。

【0272】

適切な酸は、薬剂的に許容可能な有機酸または無機酸である。適切な無機酸の例としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、ホウ酸、リン酸等が挙げられる。適切な有機酸の例として、酢酸、アクリル酸、アジピン酸、アルギン酸、アルカンスルホン酸、アミノ酸、アスコルビン酸、安息香酸、ホウ酸、酪酸、炭酸、クエン酸、脂肪酸、ギ酸、フマル酸、グルコン酸、ヒドロキシスルホン酸、イソアスコルビン酸、乳酸、マレイン酸、メタンスルホン酸、シュウ酸、パラ-プロモフェニルスルホン酸、プロピオン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸、ステアリン酸、コハク酸、タンニン酸、酒石酸、チオグリコール酸、トルエンスルホン酸、尿酸等が挙げられる。

【0273】

注射用の医薬組成物。いくつかの実施形態では、本発明は、本発明の化合物および注射に適した医薬賦形剤を含有する、注射用の医薬組成物を提供する。組成物中の薬剤の成分および量は、本明細書に記載の通りである。

【0274】

本発明の新規組成物が注射による投与のために組み込まれ得る形態としては、ゴマ油、トウモロコシ油、綿実油、またはラッカセイ油、およびエリキシル剤、マンニトール、デキストロース、または滅菌水溶液、および類似の医薬ビヒクルを用いた、水性または油性の懸濁剤または乳剤が挙げられる。

【0275】

従来、食塩水中水溶液も注射に使用されている。エタノール、グリセロール、プロピレングリコール、液体ポリエチレングリコール等（およびこれらの適切な混合物）、シクロデキストリン誘導体、および植物油を使用してもよい。例えば、分散剤の場合には必要な

粒径を維持するために、レシチン等のコーティングを使用することにより、および界面活性剤を使用することにより、適切な流動性を維持することができる。様々な抗菌剤および抗真菌剤、例えばパラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、チメロサル等によって、微生物作用を予防することができる。

【0276】

滅菌注射剤の調製は、必要量の本発明の化合物を、必要に応じて、上に列挙した他の様々な成分と共に適切な溶媒中に組み入れ、次いでろ過滅菌することにより行う。一般に、分散剤の調製は、滅菌した様々な活性成分を、基礎分散媒および上で列挙した成分のうち必要な他の成分を含有する滅菌媒体中に組み入れることにより行う。滅菌注射剤の調製のための滅菌粉末の場合、ある特定の望ましい調製法は真空乾燥法および凍結乾燥法であり、これらの手法では、有効成分に所望の成分を加えたものを事前に滅菌ろ過溶液とし、その溶液から粉末を得る。

10

【0277】

局所（例えば経皮）送達用の医薬組成物。いくつかの実施形態では、本発明は、本発明の化合物および経皮送達に適した医薬賦形剤とを含有する、経皮送達用の医薬組成物を提供する。

【0278】

本発明の組成物は、局所（local or topical）投与に適した固体、半固体、または液体形態の調製物、例えばゲル剤、水溶性ゼリー剤、クリーム剤、ローション剤、懸濁剤、泡沫剤、粉末剤、スラリー剤、軟膏剤、溶液剤、油剤、ペースト剤、坐剤、スプレー剤、乳剤、生理食塩水液剤、ジメチルスルホキシド（DMSO）系溶液等に製剤化することができる。一般に、高密度の担体は、ある領域に活性成分を長時間曝露することができる。これに対して、溶液製剤は、選択領域に活性成分をより即時的に曝露し得る。

20

【0279】

医薬組成物はまた、皮膚の角質層透過性障壁を通る治療用分子の浸透を増大させ、またはその送達の一助となる化合物である、適切な固体またはゲル相の担体または賦形剤を含むことができる。これらの浸透促進分子の多くは、局所製剤分野において公知である。このような担体および賦形剤の例としては、保湿剤（例えば尿素）、グリコール（例えばプロピレングリコール）、アルコール（例えばエタノール）、脂肪酸（例えばオレイン酸）、界面活性剤（例えば、ミリスチン酸イソプロピルおよびラウリル硫酸ナトリウム）、ピロリドン、モノラウリン酸グリセロール、スルホキシド、テルペン（例えばメントール）、アミン、アミド、アルカン、アルカノール、水、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、種々の糖類、デンプン、セルロース誘導体、ゼラチン、およびポリエチレングリコール等のポリマーが挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0280】

本発明の方法で使用する別の代表的な製剤は、経皮送達デバイス（「パッチ」）を用いる。このような経皮パッチを用いて、制御された量の本発明の化合物を、別の薬剤を伴うか伴わずに、連続的または非連続的に注入することができる。

【0281】

医薬品送達用の経皮パッチの構造および使用は、当技術分野で周知である。例えば、米国特許第5,023,252号、第4,992,445号および第5,001,139を参照のこと。このようなパッチを、医薬品の連続的もしくは拍動的送達、または要求に応じた送達用に構築し得る。

40

【0282】

吸入用の医薬組成物。吸入または吹送用の組成物には、薬剤的に許容可能な水性もしくは有機性の溶媒中の溶液および懸濁剤、またはこれらの混合物、および粉末剤が含まれる。液体または固体の組成物は、前述の薬剤的に許容可能な適切な賦形剤を含有してよい。好ましくは、組成物は、局所性または全身性作用のために、経口または経鼻呼吸経路により投与される。好適に薬剤的に許容可能な溶媒中の組成物を、不活性ガスを用いて噴霧し

50

てよい。噴霧液剤は、噴霧装置から直接吸入してよく、あるいは、噴霧装置をフェイスマスクテントまたは間欠的陽圧呼吸機器に取り付けてもよい。溶液、懸濁剤、または粉末の組成物を、製剤を適切な方法で送達する装置から、好ましくは経口的または経鼻的に投与することができる。

【0283】

他の医薬組成物。医薬組成物はまた、本明細書に記載の組成物、および舌下、経頬、直腸内、骨内、眼内、鼻腔内、硬膜外、または脊髄内投与に適した1つ以上の薬剤的に許容可能な賦形剤からも調製できる。このような医薬組成物の調製は当技術分野で周知である。例えば、Anderson, Philip O.; Knoben, James E.; Troutman, William G, eds., Handbook of Clinical Drug Data, Tenth Edition, McGraw-Hill, 2002; Pratt and Taylor, eds., Principles of Drug Action, Third Edition, Churchill Livingstone, New York, 1990; Katzung, ed., Basic and Clinical Pharmacology, Ninth Edition, McGraw Hill, 2003; Goodman and Gilman, eds., The Pharmacological Basis of Therapeutics, Tenth Edition, McGraw Hill, 2001; Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Ed., Lippincott Williams & Wilkins., 2000; Martindale, The Extra Pharmacopoeia, Thirty-Second Edition (The Pharmaceutical Press, London, 1999) (これらの全文献は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる)を参照のこと。

【0284】

本発明の化合物または医薬組成物の投与は、化合物を作用部位に送達できる任意の方法で行うことができる。これらの方法には、経口経路、十二指腸内経路、非経口注射（静脈内、動脈内、皮下、筋肉内、血管内、腹腔内、または注入を含む）、局所（例えば経皮適用）、直腸投与、カテーテルもしくはステントによる局所送達、または吸入による方法が含まれる。化合物を脂肪内（intradiposally）または髄腔内投与することもできる。

【0285】

投与する化合物の量は、治療を受ける哺乳動物、障害または状態の重症度、投与速度、化合物の性質、および処方医師の裁量によって異なる。しかし、効果用量は、単回または分割投与で、1日につき体重1kg当たり約0.001～約100mg、好ましくは約1～約35mg/kg/日の範囲である。70kgのヒトの場合、この量は約0.05～7g/日、好ましくは約0.05～約2.5g/日になると考えられる。場合によっては、上記範囲の下限よりも低い投与量レベルで十分以上であり得るのに対し、別の場合には、例えば1日を通して投与するために多用量をいくつかの少用量に分割することにより、さらに多量の投与量を有害な副作用を全く生じずに使用し得る。

【0286】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物を単回投与で投与する。通常、このような投与は、薬剤を迅速に導入するために、注射、例えば静脈内注射によって行う。しかし、必要に応じて他の経路を使用してもよい。急性状態の治療においても、本発明の化合物の単回投与を使用してよい。

【0287】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物を複数回投与で投与する。投与は、1日当たり約1回、2回、3回、4回、5回、6回、または6回超であり得る。投与は、およそ1ヶ月に1回、2週間ごとに1回、1週間に1回、または1日おきに1回であり得る。別の

実施形態では、1日当たり約1回～1日当たり約6回、本発明の化合物と別の薬剤を一緒に投与する。別の実施形態では、本発明の化合物および別の薬剤の投与を約7日未満の間継続する。さらに別の実施形態では、この投与を約6日超、10日超、14日超、28日超、2ヶ月超、6ヶ月超、または1年超の間継続する。いくつかの場合には、継続的投与を必要な期間だけ行い、維持する。

【0288】

本発明の薬剤の投与は、必要な期間だけ継続してよい。いくつかの実施形態では、本発明の薬剤を1日超、2日超、3日超、4日超、5日超、6日超、7日超、14日超、または28日超の間投与する。いくつかの実施形態では、本発明の薬剤を28日未満、14日未満、7日未満、6日未満、5日未満、4日未満、3日未満、2日未満、または1日未満の間投与する。いくつかの実施形態では、本発明の薬剤を、例えば慢性作用の治療のために、慢性的に継続して投与する。

10

【0289】

本発明の効果量の化合物を、単回投与または複数回投与で、直腸経路、経頬経路、鼻腔経路内、および経皮経路を含む、類似の有用性を有する許容される薬剤投与方法のいずれかによって、動脈内注射によるか、静脈内、腹腔内、非経口、筋肉内、皮下、経口的、局所的に、または吸入剤として投与してよい。

【0290】

本発明の組成物を、例えばステント等の含浸もしくはコーティング済みデバイス、または動脈挿入型円筒ポリマーで送達してもよい。このような投与方法は、バルーン血管形成術等の手技の後の再狭窄の予防または寛解に役立ち得る。理論に拘束されるものではないが、本発明の化合物は、再狭窄に寄与する動脈壁内平滑筋細胞の移動および増殖を遅延または阻害し得る。本発明の化合物は、例えばステントの支柱から、ステントグラフトから、グラフトから、またはステントのカバーもしくは外筒からの局所送達により投与してよい。いくつかの実施形態では、本発明の化合物をマトリックスと混合する。このようなマトリックスは、ポリマーマトリックスであってよく、化合物をステントと結合させるのに役立ち得る。このような使用に適したポリマーマトリックスの例として、ポリラクチド、ポリカプロラクトングリコリド、ポリオルトエステル、ポリ無水物、ポリアミノ酸、多糖類、ポリホスファゼン、ポリ（エーテルエステル）コポリマー（例えばPEO-PLLA）等のラクトン系ポリエステルまたはコポリエステル；ポリジメチルシロキサン、ポリ（エチレン酢酸ビニル）、アクリレート系ポリマー、またはコポリマー（例えばポリヒドロキシエチルメチルメタクリレート、ポリビニルピロリドン）、ポリテトラフルオロエチレン等のフッ素化ポリマー、およびセルロースエステルが含まれる。適切なマトリックスは、非分解性であってよく、あるいは経時的に分解して、化合物（複数可）を放出してもよい。本発明の化合物を、浸漬／スピンコーティング、スプレーコーティング、浸漬コーティング、および／またははけ塗り等の様々な方法によって、ステントの表面に塗布してよい。化合物を溶媒中に適用し、溶媒を蒸発させることによって、化合物の層をステント上に形成してもよい。あるいは、化合物を、ステントまたはグラフトの本体内、例えばマイクロチャンネルまたは微細孔内に置いてもよい。化合物を埋め込む場合、化合物は、ステント本体から拡散して動脈壁と接触する。このようなステントの調製は、上記の微細孔またはマイクロチャンネルを含有するように製造されたステントを、適切な溶媒中の本発明の化合物の溶液に浸漬し、続いて溶媒を蒸発することに行うことができる。ステント表面上に余分な薬物がある場合は、追加の短時間の溶媒洗浄により除去できる。さらに他の実施形態では、本発明の化合物を、ステントまたはグラフトと共有結合させ得る。インビボで分解する共有結合リンカーを使用して、本発明の化合物を放出させることができる。このような目的で、エステル結合、アミド結合、無水物結合等の生体不安定性の任意の結合を使用してよい。本発明の化合物は、さらに、血管形成術時に使用するバルーンから血管内に投与してもよい。本発明の製剤の心膜適用または外膜適用により化合物の血管外投与を行って、再狭窄を減少させることもできる。

20

30

40

【0291】

50

記載の通りに使用できる様々なステントデバイスが開示されており、例えば、以下の文献：米国特許第5451233号；米国特許第5040548号；米国特許第5061273号；米国特許第5496346号；米国特許第5292331号；米国特許第5674278号；米国特許第3657744号；米国特許第4739762号；米国特許第5195984号；米国特許第5292331号；米国特許第5674278号；米国特許第5879382号；米国特許第6344053号に開示されている（これらのすべてが、参照により本明細書に組み込まれる）。

【0292】

本発明の化合物は、種々の用量で投与し得る。対象間で化合物の薬物動態にばらつきがあるため、最適治療のためには投与計画の個別化が必要であることが、当技術分野で公知である。本発明の化合物の用量は、本開示に鑑みて日常的な実験により見出し得る。

10

【0293】

本発明の化合物を1つ以上の薬剤を含む組成物で投与し、かつその薬剤が本発明の化合物よりも半減期が短い場合、その薬剤および本発明の化合物の単位用量形態を適宜調節してよい。

【0294】

主題の医薬組成物は、例えば、錠剤、カプセル剤、丸剤、粉末剤、徐放性製剤、溶液、もしくは懸濁剤として経口投与に適した形態、滅菌溶液、懸濁剤、もしくは乳剤として非経口的注射に適した形態、軟膏もしくはクリーム剤として局所投与に適した形態、または坐剤として直腸投与に適した形態、のいずれであってもよい。医薬組成物は、正確な用量の単回投与に適した単位投与剤形であってよい。医薬組成物は、従来の医薬担体または賦形剤と、有効成分としての本発明による化合物とを含む。加えて、医薬組成物は、他の薬剤、医薬品、担体、アジュバント等を含むことができる。

20

【0295】

代表的な非経口投与形態には、滅菌水溶液、例えば、水溶性プロピレングリコールまたはデキストロース溶液中の活性化合物の溶液または懸濁剤が含まれる。所望される場合、このような剤形を緩衝液で処理してよい。

【0296】

本発明はキットも提供する。キットは、適切な包装に入った明細書に記載の本発明の1つまたは複数の化合物、および使用に関する指示、臨床研究の考察、副作用の一覧等を含み得る文書資料を含む。このようなキットは、組成物の活性および／もしくは利点を示し、または定め、かつ／または用量、投与、副作用、薬物相互作用、もしくは医療提供者にとって有用な他の情報を記載した、科学参考文献、添付文書資料、臨床試験の結果および／もしくはこれらの概要等の情報を含んでもよい。このような情報は、様々な研究、例えば、インビボのモデルを伴う実験動物を用いた研究およびヒト臨床試験に基づく研究の結果に基づいてよい。キットは、別の薬剤をさらに含有してよい。いくつかの実施形態では、本発明の化合物および薬剤は、キット内の別個の容器に入れた別個の組成物として提供される。いくつかの実施形態では、本発明の化合物および薬剤は、キット内の1つの容器に入れた単一組成物として提供される。適切な包装および使用のための追加の物品（例えば、液体調製物用の計量カップ、空気への曝露を最小限に抑えるためのホイルラッピング等）は、当技術分野で公知であり、キットに含めることができる。本明細書に記載のキットは、医師、看護師、薬剤師、薬局職員等を含む医療提供者に提供、販売、および／または販促することができる。いくつかの実施形態では、キットを消費者に直接販売してもよい。

30

40

【0297】

本発明はまた、本発明の化合物または医薬組成物を用いて、疾患状態（1種以上のPI3キナーゼ（特にPI3キナーゼ α ）および／またはmTORの機能低下に関連する疾患を含むが、これに限定されない）を治療する方法も提供する。p110 δ キナーゼ活性により媒介される状態および障害の詳細な記述は、Saduらの国際公開第01/81346号に記載されている（この文献は、あらゆる目的でその全体が参照により本明細書に組

50

み込まれる)。

【0298】

本発明はまた、哺乳動物の過剰増殖性障害を治療する方法に関し、この治療方法は、治療効果量の本発明の化合物またはその薬剤的に許容可能な塩、エステル、プロドラッグ、溶媒和物、水和物、または誘導体を哺乳動物に投与することを含む。いくつかの実施形態では、上記の方法は、癌、例えば、白血病、胸腺、脳、肺、扁平上皮、皮膚、眼、網膜芽細胞腫、眼球内黒色腫、口腔・口咽頭、膀胱、胃 (g a s t r i c)、胃 (s t o m a c h)、膵臓、膀胱、乳房、子宮頸部、頭部、頸部、腎性、腎臓、肝臓、卵巣、前立腺、結腸直腸、食道、食道性、精巣、婦人科、甲状腺、C N S、P N S、A I D S 関連 (例えばリンパ腫、カポジ肉腫)、ウイルス誘導性の癌の治療に関する。いくつかの実施形態では、癌は、脳神経膠腫、膠芽腫、白血病、パナヤーンゾナナ症候群、カウデン病、レルミットーデクロ病、乳癌、炎症性乳癌、ウィルムス腫瘍、ユーイング肉腫、横紋筋肉腫、上衣腫、髄芽腫、肉腫、骨肉腫、または骨もしくは甲状腺の巨細胞腫である。他の実施形態では、リンパ性T細胞白血病、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、有毛細胞白血病、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、慢性好中球性白血病、急性リンパ性T細胞白血病、形質細胞腫、免疫芽球性大細胞型白血病、多発性骨髄腫、マントル細胞白血病、巨核芽球性白血病、急性巨核芽球性白血病、前骨髄球性白血病、または赤白血病を治療するために、本発明の化合物を使用する。さらに他の実施形態では、本発明は、悪性リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、リンパ芽球性T細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、または濾胞性リンパ腫の治療のための化合物を提供する。他の実施形態では、本発明は、神経芽細胞腫、膀胱癌、尿路上皮癌、外陰癌、子宮内膜癌、中皮腫、唾液腺癌、肝細胞癌、上咽頭癌、口腔癌、胃腸管間質腫瘍である癌の治療に関する。

【0299】

いくつかの実施形態では、上記方法は、非癌性の過剰増殖性障害、例えば皮膚の良性過形成 (例えば乾癬)、再狭窄、前立腺 (例えば良性前立腺肥大 (B P H)) の治療に関する。

【0300】

本明細書で提供する治療方法は、治療効果量の本発明の化合物を対象に投与することを含む。一実施形態では、本発明は、哺乳動物の自己免疫疾患を含む炎症性障害を治療する方法を提供する。本方法は、上記哺乳動物に、治療効果量の本発明の化合物、またはその薬剤的に許容可能な塩、エステル、プロドラッグ、溶媒和物、水和物、もしくは誘導体を投与することを含む。自己免疫疾患の例には、急性散在性脳脊髄炎 (A D E M)、アジソン病、抗リン脂質抗体症候群 (A P S)、再生不良性貧血、自己免疫性肝炎、セリアック病、クローン病、糖尿病 (1 型)、グッドパスチャー症候群、グレイブス病、ギランバレー症候群 (G B S)、橋本病、紅斑性狼瘡、多発性硬化症、重症筋無力症、オプソクロノスミオクロノス症候群 (O M S)、視神経炎、オルド (O r d) 甲状腺炎、天疱瘡、多発性関節炎、原発性胆汁性肝硬変、乾癬、関節リウマチ、ライター症候群、高安動脈炎、一時的動脈炎 (「巨細胞性動脈炎」とも呼ばれる)、温式自己免疫性溶血性貧血、ウェゲナー肉芽腫症、全身性脱毛症、シャーガス病、慢性疲労症候群、自律神経障害、子宮内膜症、汗腺膿瘍、間質性膀胱炎、神経性筋強直症、サルコイドーシス、強皮症、潰瘍性大腸炎、白斑、および外陰部痛が含まれるが、これらに限定されない。他の障害として、骨吸収障害、血栓症、肺炎症、脳の感染症／炎症、髄膜炎、および脳炎が挙げられる。

【0301】

一態様において、主題の方法の1つ以上は、関節リウマチに関連する症状の寛解 (関節の腫脹の低減、血清抗コラーゲンレベルの低減、ならびに／または、骨吸収、軟骨損傷、パンスオおよび／もしくは炎症等の関節病態の低減を含むが、これらに限定されない) に有効であり得る。別の態様において、主題の方法は、足首の炎症を少なくとも約2%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、50%、60%、または約75%~90%低減するのに有効である。別の態様において、主題の方法は、膝の炎症を少なくとも約2%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、50%、60%、または約75

10

20

30

40

50

%～90%以上低減するのに有効である。さらに別の態様において、主題の方法は、血清抗ⅠⅠ型コラーゲンレベルを少なくとも約10%、12%、15%、20%、24%、25%、30%、35%、50%、60%、約75%、80%、86%、87%、または約90%、または90%超低減するのに有効である。別の態様において、主題の方法は、足首の組織病理スコアを約5%、10%、15%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、75%、80%、90%、または90%超低減するのに有効である。さらに別の態様において、主題の方法は、膝の組織病理スコアを約5%、10%、15%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、75%、80%、90%、または90%超低減するのに有効である。

【0302】

10

他の実施形態では、本発明は、呼吸器疾患（肺葉、胸膜腔、気管支、気管、上気道、または呼吸のための神経および筋肉に影響する疾患を含むが、これに限定されない）を治療するために、化合物または医薬組成物を使用する方法を提供する。例えば、閉塞性肺疾患を治療する方法を提供する。慢性閉塞性肺疾患（COPD）は、気道閉塞または気流制限を特徴とする気道疾患群の包括的用語である。この包括的用語に含まれる状態として、慢性気管支炎、肺気腫、および気管支拡張症が挙げられる。

【0303】

別の実施形態では、本明細書に記載の化合物を喘息の治療に使用する。また、本明細書に記載の化合物または医薬組成物を、内毒血症および敗血症の治療に使用することができる。一実施形態では、本明細書に記載の化合物または医薬組成物を、関節リウマチ（RA）の治療に使用する。さらに別の実施形態では、本明細書に記載の化合物または医薬組成物を、接触性またはアトピー性皮膚炎の治療に使用する。接触性皮膚炎には、刺激性皮膚炎、光毒性皮膚炎、アレルギー性皮膚炎、光アレルギー性皮膚炎、接触じん麻疹、全身性接触性皮膚炎等が含まれる。刺激性皮膚炎は、皮膚に過剰量の物質が使用されたとき、または皮膚が特定物質に敏感であるときに発生し得る。アトピー性皮膚炎は、湿疹と呼ばれることもあり、皮膚炎の一種であるアトピー性皮膚疾患である。

20

【0304】

他の実施形態では、心臓の状態（アテローム硬化症、心肥大、心筋細胞機能障害、血圧上昇、および血管収縮を含む）の治療に本明細書に記載の化合物を使用する。本発明はまた、哺乳動物の脈管形成または血管新生に関連する疾患を治療する方法に関し、この方法は、治療効果量の本発明の化合物またはその薬剤的に許容可能な塩、エステル、プロドラッグ、溶媒和物、水和物、もしくは誘導体を当該哺乳動物に投与することを含む。いくつかの実施形態では、上記方法は、腫瘍血管新生、慢性炎症性疾患（関節リウマチ等）、アテローム性動脈硬化症、炎症性腸疾患、皮膚疾患（乾癬、湿疹、強皮症等）、糖尿病、糖尿病性網膜症、未熟児網膜症、加齢黄斑変性症、血管腫、神経膠腫、黒色腫、カポジ肉腫、卵巣癌、乳癌、肺癌、膵臓癌、前立腺癌、結腸癌、および扁平上皮癌からなる群より選ばれる疾患を治療するためのものである。

30

【0305】

本発明の方法に従って、本発明の化合物または当該化合物の薬剤的に許容される塩、エステル、プロドラッグ、溶媒和物、水和物、もしくは誘導体を用いて治療できる患者には、例えば以下を有すると診断された患者が含まれる：乾癬；再狭窄；アテローム性動脈硬化症；BPH；乳腺の管組織の腺癌、髄様癌、膠様癌、管状癌、および炎症性乳癌等の乳癌；卵巣の腺癌および卵巣から腹腔に転位した腺癌等の上皮卵巣腫瘍を含む卵巣癌；子宮癌；扁平上皮細胞癌および腺癌を含む子宮頸部上皮における線癌等の子宮頸部癌；腺癌または骨に転移した腺癌から選ばれる前立腺癌等の前立腺癌；膵臓管組織の類上皮癌および膵臓管の腺癌等の膵臓癌；膀胱の移行上皮癌、尿路上皮癌（移行上皮癌）、膀胱の内側を覆う尿路上皮細胞の腫瘍、扁平上皮細胞癌、腺癌、および小細胞癌等の膀胱癌；急性骨髄性白血病（AML）、急性リンパ性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、毛様細胞性白血病、脊髄形成異常症、骨髄増殖性疾患、急性骨髄性白血病（AML）、慢性骨髄性白血病（CML）、肥満細胞症、慢性リンパ性白血病（CLL）、多発性骨髄腫

40

50

(MM)、および骨髄異形成症候群(MDS)等の白血病；骨癌；扁平上皮細胞癌、扁平上皮癌、腺癌、および未分化大細胞癌に分割される非小細胞肺癌(NSCLC)ならびに小細胞肺癌等の肺癌；基底細胞癌、黒色腫、扁平上皮細胞癌、および時に扁平上皮細胞癌に進展する皮膚状態である日光角化症等の皮膚癌；目網膜芽細胞腫；皮膚または眼内(目)黒色腫；原発性肝癌(肝臓から始まる癌)；腎臓癌；乳頭、濾胞、髓質、および未分化等の甲状腺癌；びまん性大型B細胞リンパ腫、B細胞免疫芽細胞リンパ腫、および小型非切れ込み核細胞性リンパ腫等のAIDS関連リンパ腫；カポジ肉腫；肝炎Bウイルス(HBV)、肝炎Cウイルス(HCV)、および幹細胞癌を含むウイルス誘発性癌；ヒト白血球ウイルス1型(HTLV-1)および成人T細胞白血病／リンパ腫；ならびにヒトパピローマウイルス(HPV)および子宮頸癌；神経膠腫(星状細胞腫、未分化星状細胞腫、または多形神経膠芽腫)、乏突起膠腫、上衣腫、髓膜腫、リンパ腫、シュワン腫、および髓芽腫を含む、原発性脳腫瘍等の中枢神経系癌(CNS)；聴神経腫瘍、ならびに神経線維腫およびシュワン腫を含む悪性末梢神経鞘腫(MPNST)、悪性線維性組織球腫、悪性髓膜腫、悪性中皮腫、ならびに悪性ミューラー管混合腫瘍等の末梢神経系(PNS)癌；下咽頭癌、喉頭癌、上咽頭癌、および中咽頭癌等の口腔癌および口腔咽頭癌；リンパ腫、胃の間質腫瘍、およびカルチノイド腫瘍等の胃癌；精上皮腫および非精巢上皮腫を含む胚細胞性腫瘍(GCT)、ならびにライディッヒ細胞腫およびセルトリ細胞腫を含む性腺間質腫瘍等の精巢癌；胸腺腫、胸腺癌、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫カルチノイド、またはカルチノイド腫瘍等の胸腺癌；直腸癌；ならびに結腸癌。

10

【0306】

20

本発明はまた、哺乳動物の糖尿病を治療する方法に関し、この方法は、治療効果量の本発明の化合物またはその薬剤的に許容可能な塩、エステル、プロドラッグ、溶媒和物、水和物、もしくは誘導体を当該哺乳動物に投与することを含む。

【0307】

加えて、本明細書に記載の化合物は、座瘡の治療に使用することができる。

【0308】

加えて、本明細書に記載の化合物は、アテローム性動脈硬化症を含む動脈硬化症の治療に使用することができる。動脈硬化症は、中動脈または大動脈の硬化を表す一般用語である。アテローム性動脈硬化症は、特に粥状斑に起因する動脈硬化である。

【0309】

30

さらに、本明細書に記載の化合物は、糸球体腎炎の治療に使用することができる。糸球体腎炎は、糸球体の炎症を特徴とする、原発性または続発性の自己免疫腎臓疾患である。糸球体腎炎は無症候性の場合もあれば、血尿および／またはタンパク尿を発症することもある。多くの種類が認識されており、急性、亜急性、または慢性の糸球体腎炎に類別される。原因は、感染(細菌、ウイルス、もしくは寄生性病原体)、自己免疫、または腫瘍随伴である。

【0310】

加えて、本明細書に記載の化合物は、滑液包炎、狼瘡、急性散在性脳脊髄炎(ADEM)、アジソン病、抗リン脂質抗体症候群(APS)、再生不良性貧血、自己免疫性肝炎、セリアック病、クローン病、糖尿病(1型)、グッドパスチャー症候群、グレーブス病、ギランバレー症候群(GBS)、橋本病、炎症性腸疾患、紅斑性狼瘡、重症筋無力症、オプソクロノスミオクロノス症候群(OMS)、視神経炎、オールド甲状腺炎、骨関節症、網膜ブドウ膜炎、天疱瘡、多発性関節炎、原発性胆汁性肝硬変、ライター症候群、高安動脈炎、一時的動脈炎、温式自己免疫性溶血性貧血、ウェゲナー肉芽腫症、全身性脱毛症、シャーガス病、慢性疲労症候群、自律神経障害、子宮内膜症、汗腺膿瘍、間質性膀胱炎、神経性筋強直症、サルコイドーシス、強皮症、潰瘍性大腸炎、白斑、外陰部痛、虫垂炎、動脈炎、関節炎、眼瞼炎、細気管支炎、気管支炎、子宮頸管炎、胆管炎、胆嚢炎、絨毛羊膜炎、大腸炎、結膜炎、膀胱炎、涙腺炎、皮膚筋炎、心内膜炎、子宮内膜炎、腸炎、腸炎、上顎炎、精巢上体炎、筋膜炎、結合織炎、胃炎、胃腸炎、歯肉炎、肝炎、汗腺炎、回腸炎、虹彩炎、喉頭炎、乳腺炎、髓膜炎、脊髓炎、心筋炎、筋炎、腎炎、臍炎、卵巣炎

40

50

、精巣炎、骨炎、耳炎、腭炎、耳下腺炎、心膜炎、腹膜炎、咽頭炎、胸膜炎、静脈炎、間質性肺炎、直腸炎、前立腺炎、腎盂腎炎、鼻炎、卵管炎、副鼻腔炎、口内炎、滑膜炎、腱炎、扁桃炎、ブドウ膜炎、腔炎、血管炎、または外陰炎の治療に使用することができる。

【0311】

本発明はまた、哺乳動物の心血管疾患を治療する方法に関し、この方法は、治療効果量の本発明の化合物またはその薬剂的に許容可能な塩、エステル、プロドラッグ、溶媒和物、水和物、もしくは誘導体を当該哺乳動物に投与することを含む。心血管病態の例として、アテローム性動脈硬化症、再狭窄、血管閉塞、頸動脈閉塞性疾患、または虚血状態が挙げられるが、これらに限定されない。

【0312】

別の態様では、本発明は、白血球の機能を破壊する、あるいは破骨細胞の機能を破壊する方法を提供する。本方法は、白血球または破骨細胞を、機能破壊量の本発明の化合物と接触させることを含む。

【0313】

本発明の別の態様では、主題の化合物または医薬組成物の1つ以上を対象の眼に投与することにより眼疾患を治療する方法を提供する。

【0314】

さらに、点眼剤、眼内注射、硝子体内注射により、局所に、または薬物溶出デバイス、マイクロカプセル、移植片、もしくはマイクロ流体デバイスを用いて本発明の化合物を投与する方法を提供する。いくつかの場合、本発明の化合物を、界面膜で囲まれた油性核を有するコロイド粒子を含む油と水の乳剤等の、化合物の眼球内浸透度を増大させる担体または賦形剤と共に投与する。

【0315】

いくつかの場合、コロイド粒子には、少なくとも1つのカチオン性薬剤および少なくとも1つの非イオン性界面活性剤、例えばポロキサマー、チロキサポール、ポリソルベート、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体、ソルビタンエステル、またはステアリン酸ポリオキシルが含まれる。いくつかの場合、カチオン性薬剤は、アルキルアミン、第3級アルキルアミン、第4級アンモニウム化合物、カチオン性脂質、アミノアルコール、ビグアニジン塩、カチオン性化合物、またはこれらの混合物である。いくつかの場合、カチオン性薬剤は、クロルヘキシジン、ポリアミノプロピルビグアニジン、フェンホルミン、アルキルビグアニジン、またはこれらの混合物等のビグアニジン塩である。いくつかの場合、第4級アンモニウム化合物は、ハロゲン化ベンザルコニウム、ハロゲン化ラウラルコニウム、セトリミド、ハロゲン化ヘキサデシルトリメチルアンモニウム、ハロゲン化テトラデシルトリメチルアンモニウム、ハロゲン化ドデシルトリメチルアンモニウム、ハロゲン化セトリモニウム、ハロゲン化ベンゼトニウム、ハロゲン化ベヘンアルコニウム、ハロゲン化セタルコニウム、ハロゲン化セテチルジモニウム、ハロゲン化セチルピリジニウム、ハロゲン化ベンゾドデシニウム、ハロゲン化クロラルメテナミン、ハロゲン化ミリスチルアルコニウム、ハロゲン化ステアラルコニウム、またはこれらの2つ以上の混合物である。いくつかの場合、カチオン性薬剤は、塩化ベンザルコニウム、塩化ラウラルコニウム、臭化ベンゾドデシニウム、塩化ベンゼテニウム、臭化ヘキサデシルトリメチルアンモニウム、臭化テトラデシルトリメチルアンモニウム、臭化ドデシルトリメチルアンモニウム、またはこれらの2つ以上の混合物である。いくつかの場合、油相は、鉱油および軽質鉱油、中鎖脂肪酸トリグリセリド(MCT)、ヤシ油；水素化綿実油、水素化パーム油、水素化ヒマシ油、または水素化ダイズ油を含む水素化油；ポリオキシルー40水素化ヒマシ油、ポリオキシルー60水素化ヒマシ油、またはポリオキシルー100水素化ヒマシ油を含むポリオキシエチレン水素化ヒマシ油誘導体である。

【0316】

本発明はさらに、PI3Kおよび／またはmTORキナーゼの活性を調節する方法を提供する。この調節は、キナーゼを本発明の効果量の化合物と接触させることにより行う。調節は、キナーゼ活性を阻害または活性化することであり得る。いくつかの実施形態では

10

20

30

40

50

、本発明は、キナーゼを溶液中の効果量の本発明の化合物と接触させることにより、キナーゼの活性を阻害する方法を提供する。いくつかの実施形態では、本発明は、目的とするキナーゼを発現する細胞、組織、器官にキナーゼを接触させることによってキナーゼの活性を阻害する方法を提供する。いくつかの実施形態では、本発明は、対象（げっ歯類および哺乳動物（例えばヒト）を含むが、これらに限定されない）におけるキナーゼ活性を、本発明の効果量の化合物を対象内に投与することにより阻害する方法を提供する。いくつかの実施形態では、阻害の割合は、50%、60%、70%、80%、または90%を超える。

【0317】

いくつかの実施形態では、キナーゼは、PI3キナーゼ α 、PI3キナーゼ β 、PI3キナーゼ γ 、PI3キナーゼ δ 等の様々なアイソフォームを含むPI3キナーゼ；DNA-PK；mTOR；Abl，VEGFR，エフリン受容体B4（EphB4）；TEK受容体チロシンキナーゼ（TIE2）；FMS関連チロシンキナーゼ3（FLT-3）；血小板由来増殖因子受容体（PDGFR）；RET；ATM；ATR；hSmg-1；Hck；Src；上皮成長因子受容体（EGFR）；KIT；インスリン（Insulin）受容体（IR）、およびIGF Rからなる群より選ばれる。

【0318】

本発明は、併用療法の方法も提供する。この併用療法では、他の経路、または同一経路の他の構成要素、または標的酵素の重複するセットも調節することが知られている薬剤を、本発明の化合物、またはその薬剤的に許容可能な塩、エステル、プロドラッグ、溶媒和物、水和物、もしくは誘導体と併用して使用する。一態様では、このような療法には、主題の化合物と、化学療法剤、治療用抗体、および放射線治療と組み合わせて、相乗的または相加的な治療効果を得ることが含まれるが、これに限定されない。

【0319】

自己免疫疾患の治療では、主題の化合物または医薬組成物を、一般に処方されている薬剤（Enbrel（登録商標）、Remicade（登録商標）、Humira（登録商標）、Avonex（登録商標）、Rebif（登録商標）を含むが、これらに限定されない）と組み合わせて使用することができる。呼吸器疾患の治療では、主題の化合物または医薬組成物を、一般に処方されている薬剤（Xolair（登録商標）、Advair（登録商標）、Singulair（登録商標）、Spiriva（登録商標）を含むが、これらに限定されない）と組み合わせて投与することができる。

【0320】

本発明の化合物は、脳脊髄炎、喘息、および本明細書に記載の他の疾患等の炎症症状の症候を軽減するように作用する他の薬剤と組み合わせて製剤化または投与してよい。このような薬剤には、非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）、例えば、アセチルサリチル酸；イブプロフェン；ナプロキセン；インドメタシン；ナブメトン；トルメチン等が含まれる。炎症を減少させ免疫系の活性を抑制するために、副腎皮質ステロイドが使用される。この種の最も一般的に処方されている薬物は、プレドニゾンである。クロロキン（Aralen）またはヒドロキシクロロキン（Plaquenil）も、狼瘡を有する一部の個体に非常に有用となり得る。これらは、狼瘡の皮膚および関節症候に対して処方されることが最も多い。アザチオプリン（Imuran）およびシクロホスファミド（Cytoxan）は、炎症を抑制し、また免疫系を抑制する傾向がある。狼瘡の症状を制御するために、他の薬剤、例えば、メトトレキサートおよびシクロスポリンが使用される。血液が急速に凝固するのを防ぐため、抗凝固剤が使用される。抗凝固剤は、血小板の付着を防ぐ非常に低用量のアスピリンから、ヘパリン／クマジンまで様々なものがある。

【0321】

別の一態様では、本発明は、哺乳動物における異常な細胞増殖を阻害する方法および医薬組成物にも関連する。本方法および医薬組成物は、ある量の抗癌剤（例えば化学療法剤）と組み合わせた、ある量の本発明の化合物またはその薬剤的に許容可能な塩、エステル、プロドラッグ、溶媒和物、水和物、もしくは誘導体を含む。現在、多くの化学療法剤が

当技術分野で公知であり、本発明の化合物と組み合わせて使用できる。

【0322】

いくつかの実施形態では、化学療法剤は、有糸分裂阻害剤、アルキル化剤、代謝拮抗薬、挿入抗生物質、増殖因子阻害薬、細胞周期阻害剤、酵素、トポイソメラーゼ阻害剤、生物学的応答修飾物質、抗ホルモン剤、血管新生阻害剤、免疫療法剤、アポトーシス促進剤、および抗アンドロゲン剤からなる群より選ばれる。非限定的な例として、化学療法剤、細胞毒性薬、および非ペプチド小分子、例えばGleevec（メシル酸イマチニブ）、Velcade（ボルテゾミブ）、Casodex（ビカルタミド）、Iressa（ゲフィチニブ）、アドリアマイシン等、ならびに多くの化学療法剤が挙げられる。化学療法剤の非限定的な例として、チオテパおよびシクロホスファミド（CYTOXAN（商標））等のアルキル化剤；ブスルファン、インプロスルファン、およびピボスルファン等のスルホン酸アルキル；ベンゾドーパ（benzodopa）、カルボコン、メツレドーパ（meturedopa）、およびウレドーパ（uredopa）等のアジリジン；アルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホルアミド、トリエチレンチオホスホルアミド、およびトリメチロールメラミンを含むエチレンイミンおよびメチラメラミン；クロラムブシル、クロルナファジン、コロホスファミド、エストラムスチン、イホスファミド、メクロレスアミン、メクロレスアミンオキシド塩酸塩、メルファラン、ノベンピチン、フェネステリン、プレドニムスチン、トロホスファミド、ウラシルマスタード等のナイトロジェンマスタード；カルムスチン、クロロゾトシン、フォテムスチン、ロムスチン、ニムスチン、ラニムスチン等のニトロソウレア；オキサザホスホリン；ニトロソウレア；トリアゼン；アクラシノマイシン、アクチノマイシン、アントラマイシン、アザセリン、ブレオマイシン、カクチノマイシン、カリチアマイシン、カラビシン、カルミノマイシン、カルジノフィリン、Casodex（商標）、クロモマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、デトルビシン、6-ジアゾ-5-オキソ-L-ノルロイシン、ドキシルビシン、エピルビシン、エソルビシン、イダルビシン、マルセロマイシン、マイトマイシン、ミコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン、ペプロマイシン、ポトフィロマイシン、ピューロマイシン、クエラマイシン、ロドルビシン、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ツベルシジン、ウベニメクス、ジノスタチン、ゾルビシンを含むアントラサイクリン、アクチノマイシン、およびブレオマイシン等の抗生物質；メトトレキサートおよび5-フルオロウラシル（5-FU）等の抗代謝物質；デノプテリン、メトトレキサート、プテロプテリン、トリメトトレキサート等の葉酸類似体；フルダラビン、6-メルカプトプリン、チアミプリン、チオグアニン等のプリン類似体；アンシタビン、アザシチジン、6-アザウリジン、カルモフル、シタラビン、ジデオキシウリジン、ドキシフルリジン、エノシタビン、フロクスウリジン等のピリミジン類似体、カルステロン、ドロモスタノロンプロピオネート、エピチオスタノール、メピチオスタン、テストラクトン等のアンドロゲン；アミノグルテチミド、ミトタン、トリロスタン等の抗副腎物質；フロリン酸等の葉酸補充物質；アセグラトン；アルドホスファミドグリコシド；アミノレブリン酸；アムサクリン；ベストラブシル；ビスアントレン；エダトラキセート；デホファミン；デメコルシン；ジアジクオン；エルホミチン；酢酸エリプチニウム；エトグルシド；硝酸ガリウム；ヒドロキシウレア；レンチナン；ロニダミン；ミトグアゾン；ミトキサントロン；モピダモール；ニトラクリン；ペントスタチン；フェナメト；ピラルビシン；ポドフィリン酸；2-エチルヒドラジド；プロカルバジン；PSK-R（商標）；ラゾキサン；シゾフィラン；スピロゲルマニウム；テヌアゾン酸；トリアジクオン；2, 2', 2''-トリクロロトリエチルアミン；ウレタン；ビンデシン；ダカルバジン；マンノムスチン；ミトブロニトール；ミトラクトール；ピボプロマン；ガシトシン；アラビノシド（「Ara-C」）；シクロホスファミド；チオテパ；タキサン、例えばパクリタキセル（TAXOL（商標））、ブリストル・マイヤーズスクイブオンコロジー、ニュージャージー州プリンストン）およびドセタキセル（TAXOTERE（商標））、ローヌ・プーラン・ローラー、フランス国アントニー）；レチノイン酸；エスペラマイシン；カペシタビン；ゲムシタビン、ならびに上記の任意の薬剤の薬剤的に許容可能な塩、酸、または誘導体が含まれ

10

20

30

40

50

る。また、適切な化学療法細胞調整剤として、腫瘍に対するホルモン作用を調節または阻害するように作用する抗ホルモン剤、例えば、タモキシフェン（Nolvadex（登録商標））、ラロキシフェン、アロマターゼ阻害4（5）-イミダゾール、4-ヒドロキシタモキシフェン、トリオキシフェン、ケオキシフェン、LY117018、オナプリストン、およびトレミフェン（Fareston）を含めた抗エストロゲン剤；フルタミド、ニルタミド、ビカルタミド、ロイプロリド、およびゴセレリン等の抗アンドロゲン薬；クロランブシル；ゲムシタピン；6-チオグアニン；メルカプトプリン；メトトレキサート；白金、またはシスプラチンおよびカルボプラチン等の白金類似体および白金錯体；パクリタキセルおよびドセタキセルを含むジテルペノイド、またはビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンフルニン、ビンデシン、およびビノレルビンを含むビンカアルカロイド等の微小管阻害剤；エトポシド（VP-16）；イホスファミド；マイトマイシンC；ミトキサントロン；ビンクリスチン；ビノレルビン；ナベルピン；ノバントロン；テニポシド；ダウノマイシン；アミノプテリン；キセロダ；イバンドロネート；カンプトテシン（例えばカンプトテシン-11）、トポテカン、イリノテカンおよびエポドフィロトキシンを含むトポイソメラーゼIおよびII阻害剤；トポイソメラーゼ阻害剤RFS2000；エポシロンAまたはB；ジフルオロメチルオルニチン（DMFO）；ヒストンデアセチラーゼ阻害剤；細胞分化プロセスを誘発する化合物；ゴナドレリンアゴニスト；メチオニン・アミノペプチダーゼ阻害剤；タンパク質または脂質キナーゼ活性を標的化／低減する化合物；タンパク質または脂質ホスファターゼの活性を標的化、低減、または阻害する化合物；抗アンドロゲン薬；ビスホスホネート；生物学的応答調節物質；抗増殖性抗体；ヘパルナーゼ阻害剤；Ras発癌アイソフォーム阻害剤；テロメラーゼ阻害剤；プロテアソーム阻害剤；血液悪性腫瘍の治療で使われる化合物；Flt-3の活性を標的化、低減、または阻害する化合物；Hsp90阻害剤；テモゾロミド（TEMODAL（登録商標））；コンフォーマ・セラピューティクスが提供する17-AAAG（17-アリルアミノゲルダナマイシン、NSC330507）、17-DMAG（17-ジメチルアミノエチルアミノ-17-デメトキシゲルダナマイシン、NSC707545）、IPI-504、CNF1010、CNF2024、CNF1010等のHsp90阻害剤；テモゾロミド（TEMODAL（登録商標））、グラクソ・スミスクラインが提供するSB715992、SB743921、またはコンビナートRxが提供するペンタミジン／クロルプロマジン等のキネシン紡錘体タンパク質阻害剤；アレイ・パイオファーマ（Array Pharma）が提供するARRY142886、アストラ・ゼネカが提供するAZD6244、ファイザーが提供するPD181461またはPD0325901等のMEK阻害剤、ロイコボリン、EDG結合剤、抗白血病化合物、リボヌクレオチドレダクターゼ阻害剤、S-アデノシルメチオニンデカルボキシラーゼ阻害剤、抗増殖性抗体、その他の化学療法化合物が挙げられる。所望される場合、本発明の化合物または医薬組成物を、一般に処方されている抗癌薬、例えばHerceptin（登録商標）、Avastin（登録商標）、Erbix（登録商標）、Rituxan（登録商標）、Taxol（登録商標）、Arimidex（登録商標）、Taxotere（登録商標）、およびVelcade（登録商標）と組み合わせて使用することができる。本発明の化合物と併用できる化合物のさらなる情報を以下に示す。

【0323】

プロテオソーム阻害剤には、プロテオソームの活性を標的化、低減、または阻害する化合物が含まれる。プロテオソームの活性を標的化、低減、または阻害する化合物の例として、ボルテゾミド（Bortezomid）（Velcade（商標））およびMLN341が挙げられる。マトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤（「MMP」阻害剤）には、コラーゲンペプチド模倣および非ペプチド模倣阻害剤、テトラサイクリン誘導体、例えばヒドロキサム酸ペプチド模倣阻害剤であるバチマスタット、およびその経口投与可能な類似体であるマリマスタット（marimastat）（BB-2516）、プリノマスタット（prinomastat）（AG3340）、メタスタット（metastat）（NSC683551）BMS-279251、BAY12-9566、TAA211、

10

20

30

40

50

MMI 270B、またはAAJ 996が含まれる。血液悪性腫瘍の治療で使われる化合物には、FMS様チロシンキナーゼ阻害剤、例えばFMS様チロシンキナーゼ受容体 (Flt-3R) の活性を標的化、低減、または阻害する化合物；インターフェロン、1-β-D-アラビノフラノシルシトシン (ara-c) およびビスルファン (bisulfan)；ならびにALK阻害剤、例えば、未分化リンパ腫キナーゼを標的化、低減、または阻害する化合物が含まれるが、これらに限定されない。FMS様チロシンキナーゼ受容体 (Flt-3R) の活性を標的化、低減、または阻害する化合物は、特に、Flt-3R受容体キナーゼファミリーのメンバーを阻害する化合物、タンパク質、または抗体であり、例えばPKC 412、ミドスタウリン、スタウロスポリン誘導体、SU11248、およびMLN518である。

10

【0324】

Hsp90阻害剤には、コンフォーマ・セラピューティクスが提供する17-AG (17-アリルアミノゲルダナマイシン、NSC330507)、17-DMAG (17-ジメチルアミノエチルアミノ-17-デメトキシゲルダナマイシン、NSC707545)、IPI-504、CNF1010、CNF2024、CNF1010等の化合物；テモゾロミド (TEMODAL (登録商標))、グラクソ・スミスクラインが提供するSB715992、SB743921、またはコンビナートRxが提供するペンタミジン／クロルプロマジン等のキネシン紡錘体タンパク質阻害剤；アレイ・パイオファーマが提供するARRY142886、アストラ・ゼネカが提供するAZD6244、ファイザーが提供するPD181461等のMEK阻害剤、ロイコボリン、EDG結合剤、抗白血病化合物、リボヌクレオチドレダクターゼ阻害剤、S-アデノシルメチオニンデカルボキシラーゼ阻害剤、抗増殖性抗体、その他の化学療法化合物が含まれる。

20

【0325】

ヒストンデアセチラーゼ阻害剤 (「HDAC阻害剤」) には、ヒストンデアセチラーゼを阻害し抗増殖活性を保有する化合物が含まれる。これには、国際公開第02/22577号で開示されている化合物、特にN-ヒドロキシ-3-[4-[[(2-ヒドロキシエチル) [2-(1H-インドール-3-イル) エチル] -アミノ] メチル] フェニル] -2E-2-プロペンアミド、N-ヒドロキシ-3-[4-[[[2-(2-メチル-1H-インドール-3-イル) -エチル] アミノ] メチル] フェニル] -2E-2-プロペンアミド、およびこれらの薬剤的に許容可能な塩が含まれる。さらに、スベロイルアニリド

30

【0326】

本発明の化合物と組み合わせて使用されるビスホスホネートには、エトリドン酸 (etidronic)、クロドロロン酸、チルドロン酸、パミドロロン酸、アレンドロン酸、イバンドロン酸、リセドロロン酸、およびゾレドロロン酸が含まれるが、これらに限定されない。

【0327】

本発明の化合物は、タンパク質または脂質キナーゼ活性を標的化もしくは低減する化合物、タンパク質もしくは脂質ホスファターゼ活性、または、さらなる抗血管新生化合物と併用してもよい。このような化合物には、タンパク質チロシンキナーゼおよび／またはセリンおよび／またはトレオニンキナーゼ阻害剤または脂質キナーゼが含まれ、例として以下の化合物が挙げられるが、これらに限定されない。血小板由来増殖因子受容体 (PDGFR) の活性を標的化、低減、または阻害する化合物、例えばPDGFRの活性を標的化、低減、または阻害する化合物、特に、PDGF受容体を阻害する化合物、例えばN-フェニル-2-ピリミジン-アミン誘導体、例えばイマチニブ、SU101、SU6668、およびGFB-111；線維芽細胞増殖因子受容体 (FGFR) の活性を標的化、低減、または阻害する化合物；インスリン様増殖因子受容体 I (IGF-IR) の活性を標的化、低減、または阻害する化合物、例えば、IGF-IRの活性を標的化、低減、または阻害する化合物、特にIGF-I受容体のキナーゼ活性を阻害する化合物、例えば国際公開第02/092599号に開示されている化合物、または例えばOSI906、またはIGF-I受容体細胞外ドメインもしくはその増殖因子を標的とする抗体、例えばCp-

40

50

751871、R1507、AVE1642、IMC-A12、AMG479、MK-0646、SCH717454；Trk受容体チロシンキナーゼファミリーの活性を標的化、低減、または阻害する化合物、またはエフリンB4阻害剤；AxI受容体チロシンキナーゼファミリーの活性を標的化、低減、または阻害する化合物；Ret受容体チロシンキナーゼの活性を標的化、低減、または阻害する化合物；Kit/SCFR受容体チロシンキナーゼの活性を標的化、低減、または阻害する化合物、例えばイマチニブ；C-kit受容体チロシンキナーゼ（PDGFRファミリーの一部）の活性を標的化、低減、または阻害する化合物、例えば、c-kit受容体チロシンキナーゼファミリーの活性を標的化、低減、または阻害する化合物、特にc-kit受容体を阻害する化合物、例えばイマチニブ；PD180970；AG957；NSC680410；パークデービスからのPD173955；またはダサチニブ（BMS-354825）；c-Ab1ファミリーのメンバー、これらの遺伝子融合産物（例えばBCR-Ab1キナーゼ）および突然変異体の活性を標的化、低減、または阻害する化合物、例えば、c-Ab1ファミリーメンバーおよびこれらの遺伝子融合産物の活性を標的化、低減、または阻害する化合物、例えば、N-フェニル-2-ピリミジン-アミン誘導体、例えば、イマチニブまたはニロチニブ（AMN107）；PD180970；AG957；NSC680410；パークデービスからのPD173955又はダサチニブ（BMS-354825）；プロテインキナーゼC（PKC）及びセリン/スレオニンキナーゼのRafファミリーのメンバー、MEK，SRC，JAK，FAK，PDK1，PKB/Aktのメンバー、及び/又はサイクリン依存性キナーゼファミリー（CDK）のメンバー、とくに米国特許5,093,330に開示されたスタウロスポリン誘導体、例えば、ミドスタウリンの活性を標的とし、減少させ又は阻害する化合物；さらなる化合物の例は、UCN-01、サフィンゴール（saffinrol）、BAY43-9006、プリオスタチン1、ペリフォシン（Perifosine）；イルモフォシン（Irmofosine）；RO318220およびRO320432；GO6976；Isis3521；LY333531/LY379196；国際公開第00/09495号に開示されている化合物等のイソキノリン（isochinoline）化合物；FTI；PD184352またはQAN697（P13K阻害剤）またはAT7519（CDK阻害剤）；タンパク質チロシンキナーゼ阻害剤の活性を標的化、低減、または阻害する化合物、例えば、タンパク質チロシンキナーゼ阻害剤（メシル酸イマチニブ（GLEEVEC）またはチロホスチンを含む）の活性を標的化、低減、または阻害する化合物。チロホスチンは、好ましくは低分子量（Mr<1500）化合物、またはその薬剂的に許容可能な塩であり、特に、ベンジリデンマロニトリルクラスまたはS-アリアルベンゼンマロニルもしくは二基質キノリノリンクラスの化合物から選択される化合物であり；より特定のには、チロホスチンA23/RG-50810；AG99；チロホスチンAG213；チロホスチンAG1748；チロホスチンAG490；チロホスチンB44；チロホスチンB44（+）エナンチオマー；チロホスチンAG555；AG494；チロホスチンAG556、AG957、およびアダホスチン（4-〔（2,5-ジヒドロキシフェニル）メチル〕アミノ}-安息香酸アダマンチルエステル；NSC680410、アダホスチン；からなる群より選ばれる化合物である。

【0328】

本発明の化合物は、受容体チロシンキナーゼの上皮増殖因子ファミリー（ホモまたはヘテロ二量体であるEGFR、ErbB2、ErbB3、ErbB4）およびその変異体の活性を標的化、低減、もしくは阻害する化合物と組み合わせて使用してもよい。上皮増殖因子受容体ファミリーの活性を標的化、低減、もしくは阻害する化合物とは、特に、EGF受容体チロシンキナーゼファミリーのメンバー、例えばEGF受容体、ErbB2、ErbB3、およびErbB4の活性を標的化、低減、もしくは阻害し、またはEGFもしくはEGF関連リガンドに結合する化合物、タンパク質、もしくは抗体であり、特に、国際公開第97/02266号（例えば実施例39の化合物）、または欧州特許第0564409号、国際公開第99/03854号、欧州特許第0520722号、欧州特許第0566226号、欧州特許第0787722号、欧州特許第0837063号、米国特許

10

20

30

40

50

第5, 747, 498号、国際公開第98/10767号、国際公開第97/30034号、国際公開第97/49688号、国際公開第97/38983号、および特に国際公開第96/30347号（例えば、CP358774と呼ばれる化合物）、国際公開第96/33980号（例えば、化合物ZD1839）、および国際公開第95/03283号（例えば、化合物ZM105180）に包括的かつ具体的に開示される化合物、タンパク質、またはモノクローナル抗体；例えば、トラスツズマブ（Herceptin（商標））、セツキシマブ（Erbix（商標））、Iressa、Tarceva、OSI-774、CI-1033、EKB-569、GW-2016、E1.1、E2.4、E2.5、E6.2、E6.4、E2.11、E6.3、またはE7.6.3、および国際公開第03/013541号に開示されている7H-ピロロー[2,3-d]ピリミジン誘導体であり；c-Met受容体の活性を標的化、低減、もしくは阻害する化合物、例えばc-Metの活性を標的化、低減、もしくは阻害する化合物であり、特に、c-Met受容体のキナーゼ活性を阻害する化合物、またはc-Metの細胞外ドメインを標的化し、もしくはHGFに結合する抗体である。さらなる抗血管新生化合物には、例えばタンパク質または脂質キナーゼ阻害に関連していない別の活性機序を有する化合物、例えばサリドマイド（THALOMID）およびTNP-470が含まれる。

10

【0329】

非受容体キナーゼ血管新生阻害剤も、本発明の化合物と併用する場合に有用であり得る。erbB2およびEGFRの阻害剤が血管新生、主にVEGF発現を阻害することが示されていることから、概して血管新生は、erbB2/EGFRシグナル伝達に関連する。したがって、非受容体チロシンキナーゼ阻害剤を、本発明の化合物と併用してよい。例えば、VEGFR（受容体チロシンキナーゼ）を認識しないが、リガンドに結合する抗VEGF抗体；血管新生を阻害する小分子の阻害剤インテグリン（アルファvベータ3）；エンドスタチンおよびアンジオスタチン（非RTK）も、開示化合物と組み合わせると有用であることが明らかとなり得る。（Bruns C J et al. (2000), Cancer Res., 60: 2926-2935; Schreiber A B, Winkler M E, and Derynck R. (1986), Science, 232: 1250-1253; Yen L et al. (2000), Oncogene 19: 3460-3469を参照のこと。）

20

【0330】

タンパク質または脂質ホスファターゼの活性を標的化、低減、または阻害する化合物には、例えば、ホスファターゼ1、ホスファターゼ2A、またはCDC25の阻害剤、例えば、オカダ酸またはその誘導体が含まれる。細胞分化プロセスを誘発する化合物は、例えば、レチノイン酸、 α -、 γ -、もしくは δ -トコフェロール、または α -、 γ -、もしくは δ -トコトリエノールである。シクロオキシゲナーゼ阻害剤には、例えば、Cox-2阻害剤、5-アルキル置換2-アリールアミノフェニル酢酸および誘導体、例えばセレコキシブ（CELEBREX）、ロフェコキシブ（VIOXX）、エトリコキシブ、バルデコキシブ、または5-アルキル-2-アリールアミノフェニル酢酸、例えば、5-メチル-2-(2'-クロロ-6'-フルオロアニリノ)フェニル酢酸、およびルミラコキシブが含まれるが、これらに限定されない。

40

【0331】

ヘパラーゼ阻害剤には、ヘパリン硫酸分解を標的化、低減、または阻害する化合物が含まれる（PI-88が含まれるが、これに限定されない）。生物学的応答調節物質には、リンフォカインおよびインターフェロン、例えば、インターフェロン γ が含まれる。Ras発癌アイソフォームの阻害剤には、H-Ras、K-Ras、N-Rasの他、Rasの発癌活性を標的化、低減、または阻害する他の化合物が含まれる。ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤には、例えば、L-744832、DK8G557、およびR115777（Zarnestra）が含まれるが、これらに限定されない。

【0332】

テロメラーゼ阻害剤には、テロメラーゼの活性を標的化、低減、または阻害する化合物

50

が含まれる。テロメラーゼの活性を標的化、低減、または阻害する化合物とは、特にテロメラーゼ受容体を阻害する化合物、例えば、テロメスタチンである。メチオニンアミノペプチダーゼ阻害剤は、例えば、メチオニンアミノペプチダーゼの活性を標的化、低減、または阻害する化合物である。メチオニンアミノペプチダーゼの活性を標的化、低減、または阻害する化合物は、例えば、ベンガミドまたはその誘導体である。

【0333】

抗増殖性抗体には、トラスツズマブ（Herceptin（商標））、トラスツズマブ-DM1、エルビタックス、ペバシズマブ（Avastin（商標））、リツキシマブ（Rituxan（登録商標））、PRO64553（抗CD40）、および2C4抗体が含まれるが、これらに限定されない。抗体とは、例えば、所望の生物学的活性を示す限り、少なくとも2つの無傷の抗体および抗体断片から形成される、無傷のモノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、多特異的抗体を意味する。

10

【0334】

急性骨髄性白血病（AML）の治療では、本発明の化合物は、標準の白血病治療薬、特にAMLの治療に使われる治療薬と併用することができる。特に、本発明の化合物は、例えば、ダウノルビシン、アドリアマイシン、Ara-C、VP-16、テニポシド、ミトキサントロン、イダルビシン、カルボ白金（Carboplatinum）、およびPKC412等の、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤および／またはAMLの治療に有用な他の薬物と組み合わせて投与することができる。

【0335】

20

本発明の化合物と併用される抗白血病性化合物には、例えば、Ara-C、ピリミジン類似体（デオキシシチジンの2'-アルファーヒドロキシリボース（アラビノシド）誘導体）が含まれる。また、ヒポキサンチンのプリン類似体、6-メルカプトプリン（6-MP）、およびリン酸フルダラビンも含まれる。ヒストンデアセチラーゼ（HDAC）阻害剤の活性を標的化し、低減、または阻害する化合物、例えば酪酸ナトリウムおよびスベロイルアニリドヒドロキサム酸（SAHA）は、ヒストンデアセチラーゼと呼ばれる酵素の活性を阻害する。具体的なHDAC阻害剤には、MS275、SAHA、FK228（以前のFR901228）、トリコスタチンA、および米国特許第6,552,065号に開示されている化合物、特に、 Λ -ヒドロキシ-3-[4-[(2-ヒドロキシエチル){2-(1-インドール-3-イル)エチル}-アミノ]メチル]フェニル]-2E-2-プロペンアミド、またはその薬剂的に許容可能な塩、および Λ -ヒドロキシ-3-[4-[(2-ヒドロキシエチル){2-(1-インドール-3-イル)エチル}-アミノ]メチル]フェニル]-2E-2-プロペンアミド、またはその薬剂的に許容可能な塩、例えば、乳酸塩が含まれる。

30

【0336】

ソマトスタチン受容体アンタゴニストには、オクトレオチド、SOM230（パシレオチド）等のソマトスタチン受容体を標的化、処理、または阻害する化合物が含まれる。腫瘍細胞損傷アプローチには、電離放射線、例えば、電磁線（X線、ガンマ線等）または粒子（ α 粒子、 β ベータ粒子等）として生じる電離放射線等のアプローチが含まれる。電離放射線は、放射線療法において提供され（ただしこれに限定されない）、当技術分野で公知である。Hellman, Principles of Radiation Therapy, Cancer, in Principles and Practice of Oncology, Devita et al., Eds., 4th Edition, Vol. 1, pp. 248-275 (1993)を参照のこと。EDG結合剤には、リンパ球再循環を調節する免疫抑制剤（FTY720等）が含まれる。

40

【0337】

リボヌクレオチドレダクターゼ阻害剤には、ピリミジンまたはプリンヌクレオシド類似体が含まれ、具体的には、フルダラビンおよび／またはシトシンアラビノシド（ara-C）、6-チオグアニン、5-フルオロウラシル、クラドリビン、6-メルカプトプリン

50

(特にALLに対するara-Cと組み合わせられる)、および／またはペントスタチンが含まれるが、これらに限定されない。リボスクレオチドレダクターゼ阻害剤は、例えばヒドロキシウレアまたは2-ヒドロキシ-1-/-イソインドール-1, 3-ジオン誘導体であり、例えば、Nandy et al., Acta Oncologica, Vol. 33, No. 8, pp. 953-961 (1994)で言及されているPL-1、PL-2、PL-3、PL-4、PL-5、PL-6、PL-7、PL-8等である。

【0338】

S-アデノシルメチオニンデカルボキシラーゼ阻害剤には、米国特許第5, 461, 076号に開示されている化合物が含まれるが、これに限定されない。

10

【0339】

また、特に国際公開第98/35958号に開示されているVEGFの化合物、タンパク質、またはモノクローナル抗体、例えば、1-(4-クロロアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル)フトラジン、もしくはその薬剤的に許容可能な塩、例えばコハク酸塩、または、国際公開第00/09495号、国際公開第00/27820号、国際公開第00/59509号、国際公開第98/11223号、国際公開第00/27819号、および欧州特許第0769947号に開示されているもの；Prewett et al., Cancer Res, Vol. 59, pp. 5209-5218 (1999)；Yuan et al., Proc Natl Acad Sci U S A, Vol. 93, pp. 14765-14770 (1996)；Zhu et al., Cancer Res, Vol. 58, pp. 3209-3214 (1998)；and Mordenti et al., Toxicol Pathol, Vol. 27, No. 1, pp. 14-21 (1999)；国際公開第00/37502号および国際公開第94/10202号に説明されているもの；O'Reilly et al., Cell, Vol. 79, pp. 315-328 (1994)に説明されているアンジオスタチン；O'Reilly et al., Cell, Vol. 88, pp. 277-285 (1997)に説明されているエンドスタチン；アンスラニル酸アミド；ZD4190；ZD6474；SU5416；SU6668；ベバシズマブ；または抗VEGF抗体もしくは抗VEGF受容体抗体、例えばrhumAbおよびRHUFab、VEGFアプタマー、例えばマクゴン(Macugon)；FLT-4阻害剤、FLT-3阻害剤、VEGFR-2 IgGI抗体、アンジオザイム(RPI4610)、およびベバシズマブ(Avastin(商標))も含まれる。

20

30

【0340】

本発明の化合物は、抗炎症原薬、気管支拡張原薬、または抗ヒスタミン原薬等の他の原薬と併用する併用療法化合物としても有用であり、特に、上記で言及しているような閉塞性または炎症性気道疾患等の治療において、例えば、上記薬剤の治療活性の増強剤として、または上記薬剤の必要投薬量もしくは潜在的副作用を低減する手段として、有用である。本発明の化合物は、固定された医薬組成物中で他の原薬と混合されてもよく、あるいは、他の原薬の前、他の原薬と同時、もしくは他の原薬の後に個別に投与されてもよい。したがって、本発明は、記載の本発明の化合物と、抗炎症原薬、気管支拡張原薬、抗ヒスタミン原薬、または鎮咳性原薬との組み合わせを含み、本発明の化合物と原薬は、同一または異なる医薬組成物中にある。適切な抗炎症薬には以下が含まれる：ステロイド、特に糖質コルチコステロイド(例えばブデソニド、ジプロピオン酸ベクロメタゾン、プロピオン酸フルチカゾン、シクレソニド、フロ酸モメタゾン)、国際公開第02/88167号、国際公開第02/12266号、国際公開第02/100879号、国際公開第02/00679号(特に実施例3、11、14、17、19、26、34、37、39、51、60、67、72、73、90、99、および101)、国際公開第03/035668号、国際公開第03/048181号、国際公開第03/062259号、国際公開第03/064445号、国際公開第03/072592号に記載のもの；非ステロイド性糖

40

50

質コルチコイド受容体アゴニスト、例えば国際公開第00/00531号、国際公開第02/10143号、国際公開第03/082280号、国際公開第03/082787号、国際公開第03/104195号、国際公開第04/005229号に記載のもの；LTB4アンタゴニスト、例えばLY293111、CGS025019C、CP-195543、SC-53228、BII L284、ONO4057、SB209247、および米国特許第5451700号に記載のもの；LTD4アンタゴニスト、例えばモンテルカストおよびザフィルカスト；PDE4阻害剤、例えばシロミラスト（A r i f l o（登録商標）、グラクソスミスクライン）、ロフルミラスト（B y k G u l d e n）、V-11294A（N a p p）、BAY19-8004（バイエル）、SCH-351591（シェリング・プラウ）、アロフィリン（アルミラル・プロデスファーマ）、PD189659/PD168787（パークデービス）、AWD-12-281（アスタメディカ）、CDC-801（セルジーン）、Se I C I D（商標）CC-10004（セルジーン）、VM554/UM565（バーナリス）、T-440（田辺）、KW-4490（協和発酵工業）、ならびに国際公開第92/19594号、国際公開第93/19749号、国際公開第93/19750号、国際公開第93/19751号、国際公開第98/18796号、国際公開第99/16766号、国際公開第01/13953号、国際公開第03/104204号、国際公開第03/104205号、国際公開第03/39544号、国際公開第04/000814号、国際公開第04/000839号、国際公開第04/005258号、国際公開第04/018450号、国際公開第04/018451号、国際公開第04/018457号、国際公開第04/018465号、国際公開第04/018431号、国際公開第04/018449号、国際公開第04/018450号、国際公開第04/018451号、国際公開第04/018457号、国際公開第04/018465号、国際公開第04/019944号、国際公開第04/019945号、国際公開第04/045607号、および国際公開第04/037805号に開示されているもの；A2aアゴニスト、例えば欧州特許第409595A2号、欧州特許第1052264号、欧州特許第1241176号、国際公開第94/17090号、国際公開第96/02543号、国際公開第96/02553号、国際公開第98/28319号、国際公開第99/24449号、国際公開第99/24450号、国際公開第99/24451号、国際公開第99/38877号、国際公開第99/41267号、国際公開第99/67263号、国際公開第99/67264号、国際公開第99/67265号、国際公開第99/67266号、国際公開第00/23457号、国際公開第00/77018号、国際公開第00/78774号、国際公開第01/23399号、国際公開第01/27130号、国際公開第01/27131号、国際公開第01/60835号、国際公開第01/94368号、国際公開第02/00676号、国際公開第02/22630号、国際公開第02/96462号、国際公開第03/086408号、国際公開第04/039762号、国際公開第04/039766号、国際公開第04/045618号、および国際公開第04/046083号に開示されているもの；A2bアンタゴニスト、例えば国際公開第02/42298号に記載のもの； β 2アドレナリン受容体アゴニスト、例えばアルブテロール（サルブタモール）、メタプロテレノール、テルブタリン、サルメテロールフェノテロール、プロカテロール、および特にホルモテロール、ならびにその薬剤的に許容可能な塩、ならびに国際公開第0075114号（この文書は参照により本明細書に組み込まれる）の式Iの化合物（遊離もしくは塩もしくは溶媒和の形態）、好ましくはその実施例の化合物、ならびに国際公開第04/16601号の式Iの化合物（遊離もしくは塩もしくは溶媒和の形態）、さらに国際公開第04/033412号の化合物。適切な気管支拡張薬剤には、抗コリン作働性または抗ムスカリン性化合物、特に臭化イプラトロピウム、臭化オキシトロピウム、チオトロピウム塩、およびCHF4226（チェジ）、およびグリコピロレートが含まれるほか、国際公開第01/04118号、国際公開第02/51841号、国際公開第02/53564号、国際公開第03/00840号、国際公開第03/87094号、国際公開第04/05285号、国際公開第02/00652号、国際公開第03/53966号、欧州特許第42

10

20

30

40

50

4021号、米国特許第5171744号、米国特許第3714357号、国際公開第03/33495号、および国際公開第04/018422号に記載されているものも含まれる。

【0341】

適切な抗ヒスタミン原薬には、塩酸セチリジン、アセトアミノフェン、フマル酸クレマスチン、プロメタジン、ロラチジン (loratidine)、デスロラチジン (desloratidine)、ジフェンヒドラミン、および塩酸フェキソフェナジン、アクチバスチン (activastine)、アステミゾール、アゼラスチン、エバスチン、エピナスチン、ミゾラスチン、およびテフェナジン (tefenadine)、ならびに国際公開第03/099807号、国際公開第04/026841号、および日本特許第2004107299号に開示されているものが含まれる。

10

【0342】

本発明の化合物と抗炎症薬剤との他の有用な組み合わせは、ケモカイン受容体のアンタゴニスト、例えばCCR-1、CCR-2、CCR-3、CCR-4、CCR-5、CCR-6、CCR-7、CCR-8、CCR-9、およびCCR10、CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4、CXCR5、特にCCR-5等のアンタゴニスト、例えばシェリング・プラウのアンタゴニストであるSC-351125、SCH-55700、およびSCH-D、武田のTAK-770等のアンタゴニスト、ならびに米国特許第6166037号（特に請求項18と19）、国際公開第00/66558号（特に請求項8）、国際公開第00/66559号（特に請求項9）、国際公開第04/018425号、および国際公開第04/026873号に記載のCCR-5アンタゴニストとの組み合わせである。

20

【0343】

抗微小管薬剤または抗有糸分裂薬剤には、細胞周期のM期または有糸分裂期中の腫瘍細胞の微小管に対して活性がある期特異的な (phase specific) 薬剤が含まれる。抗微小管薬剤の例としては、ジテルペノイドおよびビンカアルカロイドが挙げられるが、これらに限定されない。ジテルペノイドは、天然源に由来し、細胞周期のG₂/M期に作用する期特異的な抗癌剤である。ジテルペノイドは、微小管のβ-チューブリンサブユニットを、このタンパク質と結合することによって安定化させると考えられる。次に、有糸分裂が阻止され、続いて細胞死が起こることにより、タンパク質の分解が阻害されると見られる。ジテルペノイドの例としては、パクリタキセルおよびその類似体ドセタキセルが挙げられるが、これらに限定されない。パクリタキセル、すなわち(2R, 3S)-N-ベンゾイル-3-フェニルイソセリンとの5β, 20-エポキシ-1, 2α, 4, 7β, 10β, 13α-ヘキサ-ヒドロキシタキサ-11-エン-9-オン-4, 10-ジアセテート2-ベンゾエート13-エステルは、太平洋イチイ (Taxus brevifolia) から単離される天然ジテルペン産物であり、注射剤TAXOL（登録商標）として市販されている。これはテルペンのタキサンファミリーの一メンバーである。その活性機序の1つは、パクリタキセルがチューブリンに結合し、それにより癌細胞増殖を阻害する能力に関する。パクリタキセルは、米国における不応性卵巣癌の治療の臨床使用、および乳癌の治療用として認可されている。パクリタキセルは、皮膚新生物および頭頸部癌の治療剤の潜在的候補である。この化合物は、多嚢胞腎臓病、肺癌、およびマラリアの治療の潜在能力も示している。パクリタキセルを用いた患者の治療は、閾値濃度(50nM)を超える投薬の持続期間(Kearns, C. M. et. al., Seminars in Oncology, 3(6) p. 16-23, 1995)に関連する骨髄抑制(複数の細胞系統、Ignoff, R. J. et. al, Cancer Chemotherapy Pocket Guide, 1998)をもたらす。ドセタキセル、すなわち5β-20-エポキシ-1, 2α, 4, 7β, 10β, 13α-ヘキサヒドロキシタキサ-11-エン-9-オン-4-アセテート2-ベンゾエート、三水和物を有する、(2R, 3S)-N-カルボキシ-3-フェニルイソセリン、N-tert-ブチルエステル、13-エステルは、注射剤TAXOTERE（登録商標）

30

40

50

として市販されている。ドセタキセルは、乳癌の治療に適応がある。ドセタキセルは、ヨーロッパイチイの針から抽出される天然前駆体である10-デアセチルバッカチンIIを用いて調製される、所要量のパクリタキセルの半合成誘導体である。ドセタキセルの用量制限毒性は、好中球減少症である。

【0344】

ビンカアルカロイドには、ニチニチソウ植物に由来する期特異的な抗悪性腫瘍薬が含まれる。ビンカアルカロイドは、チューブリンに特異的に結合することにより、細胞周期のM期（有糸分裂）に作用する。その結果、結合したチューブリン分子は、微小管へと重合することができなくなる。有糸分裂は分裂中期に阻止され、続いて細胞死が起こると考えられる。ビンカアルカロイドの例としては、ビンブラスチン、ビンクリスチン、およびビノレルビンが挙げられるが、これらに限定されない。ビンブラスチン、すなわち硫酸ビンカロイコブラスチンは、注射剤VELBAN（登録商標）として市販されている。ビンブラスチンは種々の固体腫瘍の第二選択治療として適応がある可能性を有するが、精巣癌および種々のリンパ腫（ホジキン病、リンパ球性リンパ腫、組織球性リンパ腫を含む）の治療において一次療法の適応がある。骨髄抑制がビンブラスチンの用量制限副作用である。ビンクリスチン、すなわち22-オキソビンカロイコブラスチン硫酸塩は、注射剤ONCOVIN（登録商標）として市販されている。ビンクリスチンは、急性白血病の治療に適応があり、ホジキンおよび非ホジキン悪性リンパ腫の治療計画でも利用が見出されている。脱毛および神経学的作用がビンクリスチンの最も一般的な副作用であり、より低い程度では骨髄抑制および胃腸粘膜炎症作用が生じる。ビノレルビン、すなわち3',4'-ジデヒドロ-4'-デオキシ-C'-ノルビンカロイコブラスチン[$R-(R^*, R^*)-2,3$ -ジヒドロキシブタンジオエート(1:2)(塩)]は、半合成ビンカアルカロイドであり、酒石酸ビノレルビンの注射剤(NAVELBINE（登録商標）)として市販されている。ビノレルビンは、単一薬剤として、またはシスプラチン等の他の化学療法剤と組み合わせ、種々の固体腫瘍、特に非小細胞肺、進行性乳癌、およびホルモン不応性前立腺癌の治療に適応がある。骨髄抑制が、ビノレルビンの最も一般的な用量制限副作用である。

【0345】

白金配位錯体には、DNAと相互作用する非期特異的な抗癌剤が含まれる。白金錯体は、腫瘍細胞に入り、アクア化を経てDNAとの鎖内および鎖間架橋を形成して、腫瘍に対する生物学的副作用を引き起こす。白金配位錯体の例としては、シスプラチンとカルボプラチンが挙げられるが、これらに限定されない。シスプラチン、すなわちシス-ジアンミンジクロロ白金は、注射剤PLATINOL（登録商標）として市販されている。シスプラチンは主に、転移性精巣癌および卵巣癌ならびに進行性膀胱癌の治療に適応がある。シスプラチンの主な用量制限副作用は、水和および利尿によって制御され得る腎毒性、および聴器毒性である。カルボプラチン、すなわちジアミン[1,1'-シクロブタン-ジカルボキシレート(2-)-O,O']白金は、注射剤PARAPLATIN（登録商標）として市販されている。カルボプラチンは主に、進行性卵巣癌の第一および第二選択治療に適応がある。骨髄抑制がカルボプラチンの用量制限毒性である。

【0346】

アルキル化薬剤には、非期特異的な抗癌剤および強い求電子剤が含まれる。一般に、アルキル化薬剤は、アルキル化により、リン酸基、アミノ基、スルフヒドリル基、ヒドロキシル基、カルボキシル基、イミダゾール基等のDNA分子の求核性部分を通じてDNAと共有結合を形成する。このようなアルキル化は核酸機能を破壊し、細胞死をもたらす。アルキル化剤の例としては、ナイトロジェンマスタード、例えばシクロホスファミド、メルファラン、およびクロラムブシル；スルホン酸アルキル、例えばブスルファン；ニトロソウレア、例えばカルムスチン；およびトリアゼン、例えばダカルバジンが挙げられるが、これらに限定されない。シクロホスファミド、すなわち2-[ビス(2-クロロエチル)アミノ]テトラヒドロ-2H-1,3,2-オキサザホスホリン2-オキシド-水和物は、注射剤または錠剤のCYTOXAN（登録商標）として市販されている。シクロホスフ

10

20

30

40

50

ファミドは、単一薬剤として、または他の化学療法剤と組み合わせて、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、および白血病の治療に適応がある。脱毛、吐き気、嘔吐、および白血球減少がシクロホスファミドの最も一般的な用量制限副作用である。メルファラン、すなわち 4-〔ビス(2-クロロエチル)アミノ〕-L-フェニルアラニン、は、注射剤または錠剤の ALLKERAN (登録商標) として市販されている。メルファランは、多発性骨髄腫および卵巣の切除不能上皮癌の対症療法に適応がある。骨髄抑制がメルファランの最も一般的な用量制限副作用である。クロラムブシル、すなわち 4-〔ビス(2-クロロエチル)アミノ〕ベンゼンブタン酸は、錠剤 LEUKERAN (登録商標) として市販されている。クロラムブシルは、慢性リンパ性白血病、ならびにリンパ肉腫、巨大濾胞性リンパ腫、およびホジキン病等の悪性リンパ腫の対症療法に適応がある。骨髄抑制がクロラムブシルの最も一般的な用量制限副作用である。ブスルファン、すなわち 1, 4-ブタンジオールジメタンスルホネートは、MYLERAN (登録商標) 錠剤として市販されている。ブスルファンは、慢性骨髄性白血病の対症療法に適応がある。骨髄抑制がブスルファンの最も一般的な用量制限副作用である。カルムスチン、すなわち 1, 3-〔ビス(2-クロロエチル)-1-ニトロソウレア〕は、凍結乾燥物質の個別バイアルの形で BiCNU (登録商標) として市販されている。カルムスチンは、単一薬剤として、または他の薬剤と組み合わせて、脳腫瘍、多発性骨髄腫、ホジキン病、および非ホジキンリンパ腫に対する対症療法に適応がある。遅延性骨髄抑制がカルムスチンの最も一般的な用量制限副作用である。ダカルバジン、すなわち 5-〔3, 3-ジメチル-1-トリアゼノ〕-イミダゾール-4-カルボキサミドは、物質の個別バイアルの形で, DTIC-Dome (登録商標) として市販されている。ダカルバジンは、転移性悪性黒色腫の治療に適合があり、また、他の薬剤と組み合わせてホジキン病の第二選択治療に適応がある。吐き気、嘔吐、および食欲不振がダカルバジンの最も一般的な用量制限副作用である。

【0347】

抗腫瘍抗生物質には、DNAに結合またはインターカレートする非期特異的な薬剤が含まれる。一般に、このような作用は、安定なDNA複合体または鎖の切断をもたらし、それにより核酸の通常の機能を破壊し、細胞死を引き起こす。抗腫瘍抗生物質製剤の例としては、ダクチノマイシン等のアクチノマイシン、ダウノルビシンおよびドキソルビシン等のアントロサイクリン (anthracyclins) ; ならびにブレオマイシンが挙げられるが、これらに限定されない。ダクチノマイシンはアクチノマイシンDとしても知られ、注射剤形態の COSMEGEN (登録商標) として市販されている。ダクチノマイシンは、ウィルムス腫瘍および横紋筋肉腫の治療に適応がある。吐き気、嘔吐、および食欲不振がダクチノマイシンの最も一般的な用量制限副作用である。ダウノルビシン、すなわち (8S-シス)-8-アセチル-10-〔(3-アミノ-2, 3, 6-トリデオキシ- α -L-リキソ-ヘキソピラノシル) オキシ]-7, 8, 9, 10-テトラヒドロ-6, 8, 11-トリヒドロキシ-1-メトキシ-5, 12-ナフタセンジオンヒドロクロリドは、リボソーム注射剤形態の DAUNOXOME (登録商標) として、または注射剤の CERUBIDINE (登録商標) として市販されている。ダウノルビシンは、急性非リンパ性白血病および進行性 HIV 関連カポジ肉腫の治療において、寛解導入に適応がある。骨髄抑制がダウノルビシンの最も一般的な用量制限副作用である。ドキソルビシン、すなわち (8S, 10S)-10-〔(3-アミノ-2, 3, 6-トリデオキシ- α -L-リキソ-ヘキソピラノシル) オキシ]-8-グリコイル、7, 8, 9, 10-テトラヒドロ-6, 8, 11-トリヒドロキシ-1-メトキシ-5, 12-ナフタセンジオンヒドロクロリドは、注射剤形態の RUBEX (登録商標) または ADRIAMYCIN RDF (登録商標) として市販されている。ドキソルビシンは、主に急性リンパ芽球性白血病および急性骨髄芽球性白血病の治療に適応があるほか、いくつかの固体腫瘍およびリンパ腫の治療における有用な構成成分でもある。骨髄抑制がドキソルビシンの最も一般的な用量制限副作用である。ブレオマイシンは、ストレプトマイセス・ベルチシルス (Streptomyces verticillus) 株から単離された細胞毒性グリコペプチド抗生物質の混合物であり、BLENOXANE (登録商標) として市販されている。ブレオ

マイシンは、単一薬剤として、または他の薬剤と組み合わせて、扁平上皮癌、リンパ腫、および精巣癌の対症療法に適応がある。肺毒性と皮膚毒性がブレオマイシンの最も一般的な用量制限副作用である。

【0348】

トポイソメラーゼ II 阻害剤としては、エピポドフィロトキシンが挙げられるが、これに限定されない。エピポドフィロトキシンは、マンドレーク植物に由来する期特異的な抗悪性腫瘍薬である。エピポドフィロトキシンは、通常、トポイソメラーゼ II および DNA との三元複合体を形成することによって、細胞周期の S 期および G₂ 期における細胞に影響を及ぼし、DNA 鎖切断を引き起こす。鎖切断が蓄積し、続いて細胞死が起こる。エピポドフィロトキシンの例としては、エトポシドおよびテニポシドが挙げられるが、これらに限定されない。エトポシド、すなわち 4'-デメチルーエピポドフィロトキシン 9 [4, 6-O-(R)-エチリデン-β-D-グルコピラノシド] は、注射剤またはカプセル剤の VEPESID (登録商標) として市販されており、一般に VP-16 と呼ばれる。エトポシドは、単一薬剤として、または他の化学療法薬剤と組み合わせて、精巣癌および非小細胞肺癌の治療に適応がある。骨髄抑制がエトポシドの最も一般的な副作用である。白血球減少の発生は、血小板減少よりも重症である傾向がある。テニポシド、すなわち 4'-デメチルーエピポドフィロトキシン 9 [4, 6-O-(R)-テニリデン-β-D-グルコピラノシド] は、注射剤 VUMON (登録商標) として市販されており、一般に VM-26 と呼ばれる。テニポシドは、単一薬剤として、または他の化学療法薬剤と組み合わせて、小児の急性白血病の治療に適応がある。骨髄抑制がテニポシドの最も一般的な用量制限副作用である。テニポシドは、白血球減少と血小板減少の両方を誘発し得る。他のトポイソメラーゼ II 阻害剤として、エピルビシン、イダルビシン、ネモルビシン、ミトキサントロン、およびロソキサントロンが挙げられる。

【0349】

代謝拮抗抗腫瘍薬には、DNA 合成を阻害することによって、またはプリン塩基もしくはピリミジン塩基の合成を阻害することによって、細胞周期の S 期 (DNA 合成) に作用し、それにより DNA 合成を制限する、期特異的な抗悪性腫瘍薬が含まれる。結果として、S 期は進行せず、続いて細胞死が起こる。代謝拮抗抗腫瘍薬の例としては、フルオロウラシル、メトトレキサート、シタラビン、メルカプトプリン、チオグアニン、およびゲムシタビンが挙げられるが、これらに限定されない。5-フルオロウラシル、すなわち 5-フルオロー 2, 4-(1H, 3H) ピリミジンジオンは、フルオロウラシルとして市販されている。5-フルオロウラシルの投与は、チミジル酸合成の阻害をもたらす、また RNA と DNA の両方に組み入れられる。その結果、通常は細胞死に至る。5-フルオロウラシルは、単一薬剤として、または他の化学療法薬剤と組み合わせて、乳房、結腸、直腸、胃、および膵臓の癌の治療に適応がある。骨髄抑制および粘膜炎が、5-フルオロウラシルの用量制限副作用である。他のフルオロピリミジン類似体としては、5-フルオロデオキシウリジン (フロクスウリジン) および 5-フルオロデオキシウリジン-リン酸塩が挙げられる。シタラビン、すなわち 4-アミノ-1-β-D-アラビノフラノシル-2 (1H)-ピリミジンは、CYTOSAR-U (登録商標) として市販されており、一般に Ara-C と呼ばれる。シタラビンは、成長中の DNA 鎖の末端にシタラビンを組み入れることにより DNA 鎖の伸長を阻害し、これにより S 期に細胞期特異性を示すと考えられる。シタラビンは、単一薬剤として、または他の化学療法薬剤と組み合わせて、急性白血病の治療に適応がある。他のシチジン類似体として、5-アザシチジンおよび 2', 2'-ジフルオロデオキシシチジン (ゲムシタビン) が挙げられる。シタラビンは、白血球減少、血小板減少、および粘膜炎を誘発する。メルカプトプリン、すなわち 1, 7-ジヒドロ-6H-プリン-6-チオン-水和物は、PURINETHOL (登録商標) として市販されている。メルカプトプリンは、現時点で未だ明確にされていない機構により DNA 合成を阻害することによって、S 期に細胞期特異性を示す。メルカプトプリンは、単一薬剤として、または他の化学療法薬剤と組み合わせて急性白血病の治療に適応がある。骨髄抑制および胃腸粘膜炎が、高用量のメルカプトプリンで予想される副作用である。有用な

メルカプトプリン類似体として、アザチオプリンがある。チオグアニン、すなわち 2-アミノ-1,7-ジヒドロ-6H-プリン-6-チオンは、TABLOID（登録商標）として市販されている。チオグアニンは、現時点で未だ明確にされていない機構により DNA 合成を阻害することによって、S 期に細胞期特異性を示す。チオグアニンは、単一薬剤として、または他の化学療法薬剤と組み合わせて、急性白血病の治療に適応がある。骨髄抑制（白血球減少、血小板減少、貧血を含む）がチオグアニン投与の最も一般的な用量制限副作用である。しかしながら、胃腸の副作用が生じ、用量制限となる可能性もある。他のプリン類似体として、ペントスタチン、エリスロヒドロキシノニルアデニン、リン酸フルダラビン、およびクラドリビンが挙げられる。ゲムシタビン、すなわち 2'-デオキシ-2',2'-ジフルオロシチジンモノヒドロクロリド（β-異性体）は、GEMZAR（登録商標）として市販されている。ゲムシタビンは、G1/S 期の境界で細胞進行を阻止することにより、S 期に細胞期特異性を示す。ゲムシタビンは、シスプラチンと組み合わせて、局所進行性非小細胞肺癌の治療に適応があり、単独で、局所進行性膵臓癌の治療に適応がある。白血球減少、血小板減少、および貧血を含む骨髄抑制が、ムシタビン投与の最も一般的な用量制限副作用である。メトトレキサート、すなわち N-[4-[[(2,4-ジアミノ-6-プテリジニル)メチル]メチルアミノ]ベンゾイル]-L-グルタミン酸は、メトトレキサートナトリウムとして市販されている。メトトレキサートは、プリンヌクレオチドおよびチミジレートの合成に必要とされるジヒドロ葉酸レダクターゼの阻害を通じて DNA の合成、修復、および/または複製を阻害することにより、特に S 期に細胞期効果を示す。メトトレキサートは、単一薬剤として、または他の化学療法薬剤と組み合わせて、絨毛癌、髄膜白血病、非ホジキンリンパ腫、ならびに乳房、頭部、頸部、卵巣、および膀胱の癌の治療に適応がある。骨髄抑制（白血球減少、血小板減少、および貧血）ならびに粘膜炎が、メトトレキサート投与で予想される副作用である。

【0350】

トポイソメラーゼ I 阻害剤の例として、カンプトテシンおよびカンプトテシン誘導体等のカンプトテシン類が挙げられる。カンプトテシン細胞毒性活性は、そのトポイソメラーゼ I 阻害活性に関連すると考えられる。カンプトテシン類の例としては、イリノテカンおよびトポテカンが挙げられるが、これらに限定されない。イリノテカン HCl、すなわち (4S)-4,11-ジエチル-4-ヒドロキシ-9-[(4-ピペリジノピペリジノ)カルボニルオキシ]-1H-ピラノ[3',4',6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-3,14(4H,12H)-ジオンヒドロクロリドは、注射剤 CAMPTOSAR（登録商標）として市販されている。イリノテカンはカンプトテシンの誘導体であり、その活性代謝物 SN-38 と共に、トポイソメラーゼ I-DNA 複合体に結合する。トポイソメラーゼ I : DNA : イリノテカンまたは SN-38 三元複合体と複製酵素との相互作用によって回復不能の 2 本鎖切断が生じ、その結果、細胞毒性が発生すると考えられる。イリノテカンは、結腸または直腸の転移性癌の治療に適応がある。イリノテカン HCl の用量制限副作用は、骨髄抑制（好中球減少を含む）および胃腸作用（下痢を含む）である。トポテカン HCl、すなわち (S)-10-[(ジメチルアミノ)メチル]-4-エチル-4,9-ジヒドロキシ-1H-ピラノ[3',4',6,7]-インドリジノ[1,2-b]キノリン-3,14-(4H,12H)-ジオンモノヒドロクロリドは、注射剤 HYCAMTIN（登録商標）として市販されている。トポテカンは、トポイソメラーゼ I-DNA 複合体と結合するカンプトテシン誘導体であり、DNA 分子のねじれ歪みに応答してトポイソメラーゼ I が引き起こす一本鎖切断の再連結を防止する。トポテカンは、卵巣癌および小細胞肺癌の転移性癌の第二選択治療に適応がある。トポテカン HCl の用量制限副作用は骨髄抑制であり、主として好中球減少である。

【0351】

ホルモンおよびホルモン類似体は、ホルモンと、癌の増殖および/または増殖欠如との間に関係がある癌を治療する上で有用な化合物である。癌治療に有用なホルモンおよびホルモン類似体の例としては、悪性リンパ腫および小児急性白血病の治療に有用なプレドニゾン、プレドニゾロン等の副腎皮質ステロイド；アミノグルテチミドおよび他のアロマト

10

20

30

40

50

ーゼ阻害剤、例えば、副腎皮質癌およびエストロゲン受容体を含有するホルモン依存性乳癌の治療に有用な、アミノグルテチミド、ログレチミド (roglethimide)、ピリドグルテチミド、トリロスタン、テストラクトン、ケトコナゾール、ボロゾール、ファドロゾール、アナストロゾール、レトラゾール (letrozole)、ホルメスタン、アタメスタン、およびエクセメスタン；プロゲステリン類、例えば、ホルモン依存性乳癌および子宮内膜癌の治療に有用な酢酸メゲストロール；エストロゲン類、アンドロゲン類、および抗アンドロゲン類、例えば、フルタミド、ニルタミド、ビカルタミド、酢酸シプロテロン、および5 α -レダクターゼ類、例えばフィナステリドおよびデュタステライド；抗エストロゲン作用薬、例えば、ホルモン依存性乳癌および他の感受性の高い癌の治療に有用な、フルベストラント、タモキシフェン、トレミフェン、ラロキシフェン、ドロロキシフェン、ヨードキシフェン、ならびに選択的エストロゲン受容体調節物質 (SERMS)、例えば米国特許第5,681,835号、第5,877,219号、および第6,207,716号に記載のもの；ならびに前立腺癌の治療のための黄体形成ホルモン (LH) および／または卵胞刺激ホルモン (FSH) の放出を刺激するゴナドトロピン放出ホルモン (GnRH) およびその類似体、例えば、LHRHアゴニストおよびアンタゴニスト、例えばアバレリックス、ゴセレリン、酢酸ゴセレリン、およびルプロリド (luprolide) が挙げられるが、これらに限定されない。SH2／SH3ドメインブロッカーは、様々な酵素またはアダプタータンパク質におけるSH2またはSH3ドメイン結合を破壊する薬剤であり、この酵素またはアダプタータンパク質には、PI3-K p85サブユニット、Srcファミリーキナーゼ、アダプター分子 (Shc、Crk、Nck、Grb2)、およびRas-GAPが含まれる。抗癌剤の標的としてのSH2／SH3ドメインは、Smithgall, T. E. (1995), Journal of Pharmacological and Toxicological Methods. 34 (3) 125-32で考察されている。セリン／トレオニンキナーゼの阻害剤の例としては、Rafキナーゼ (rafk)、マイトジェンまたは細胞外調節キナーゼ (MEK)、および細胞外調節キナーゼ (ERK) のブロッカーを含むMAPキナーゼカスケードブロッカー；ならびにPKC (アルファ、ベータ、ガンマ、イプシロン、ミュー、ラムダ、イオタ、ゼータ) のブロッカーを含むタンパク質キナーゼCファミリーメンバーブロッカーが挙げられる。IkBキナーゼファミリー (IKK α 、IKK β)、PKBファミリーキナーゼ、aktキナーゼファミリーメンバー、およびTGF β 受容体キナーゼ。このようなセリン／トレオニンキナーゼ、およびその阻害剤は、Yamamoto, T., Taya, S., Kaibuchi, K., (1999), Journal of Biochemistry. 126 (5) 799-803; Brodt, P, Samani, A., and Navab, R. (2000), Biochemical Pharmacology, 60. 1101-1107; Massague, J., Weis-Garcia, F. (1996) Cancer Surveys. 27:41-64; Philip, P. A., and Harris, A. L. (1995), Cancer Treatment and Research. 78: 3-27, Lackey, K. et al Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, (10), 2000, 223-226; U. S. Pat. No. 6,268,391; and Martinez-Iacaci, L., et al, Int. J. Cancer (2000), 88 (1), 44-52に記載されている。

【0352】

また、本発明の化合物と併用する薬剤として、ホスホリパーゼCブロッカー、ミオイノシトール類似体等のミオ-イノシトルシグナル伝達阻害剤にも関心が寄せられる。このようなシグナル伝達阻害剤は、Powis, G., and Kozikowski A., (1994) New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy ed., Paul Workman and Da

10

20

30

40

50

vid Kerr, CRC press 1994, Londonに記載されている。

【0353】

阻害剤の別の群として、Ras癌遺伝子の阻害剤等のシグナル伝達経路阻害剤が挙げられる。このような阻害剤には、ファルネシルトランスフェラーゼ、ゲラニルゲラニルトランスフェラーゼ、およびCAAXプロテアーゼの阻害剤、ならびにアンチセンスオリゴヌクレオチド、リボザイム、および免疫療法が含まれる。このような阻害剤は、野生型変異体rasを含む細胞中のras活性化を遮断し、それにより抗増殖薬剤として作用することが示されている。Ras癌遺伝子の阻害については、Scharovsky, O. G., Rozados, V. R., Gervasoni, S. I. Mat 10
ar, P. (2000), Journal of Biomedical Science. 7 (4) 292-8; Ashby, M. N. (1998), Current Opinion in Lipidology. 9 (2) 99-102; and Biochim. Biophys. Acta, (1989) 1423 (3): 19-30で考察されている。

【0354】

本発明はさらに、本化合物または医薬組成物を、外科手術、電離放射、光力学療法、または移植を含む、他の腫瘍治療アプローチ（例えば、コルチコステロイド、ホルモンの使用、または放射線増感剤としての使用）と組み合わせて使用する方法に関する。

【0355】

このようなアプローチの1つは、例えば、哺乳動物における異常な細胞増殖を阻害する、または過剰増殖性障害を治療する際の放射線療法であり得る。放射線療法を施すための各種技術は当技術分野で公知であり、これらの技術を、本明細書に記載の併用療法で使用するができる。この併用療法における本発明の化合物の投与は、本明細書に記載の通りに決定することができる。

【0356】

放射線療法は、いくつかの方法のいずれか1つ、またはその組み合わせを通じて施すことができ、これらの方法には、体外照射療法、体内放射線療法、組織内照射、定位放射線手術、全身放射線療法、放射線療法、および永久的または一時的な間質近接照射療法が含まれる。本明細書で使用する「近接照射療法」という用語は、体内の腫瘍または他の増殖性の組織疾患部位もしくはその近くに挿入される、空間的に閉じ込められた放射性物質により送達される放射線療法を指す。この用語は、放射性同位体（例えば、At-211、I-131、I-125、Y-90、Re-186、Re-188、Sm-153、Bi-212、P-32、およびLuの放射性同位体）への曝露を含むことが意図されるが、これに限定されない。本発明の細胞前処置剤として使用するのに適切な放射線源には、固体と液体の両方が含まれる。非限定的例として、放射線源は、固体源としてI-125、I-131、Yb-169、Ir-192、固体源としてI-125等の放射性核種であってよく、または、光子、ベータ粒子、ガンマ線、その他の治療用放射線を放出する他の放射性核種であってもよい。放射性物質はまた、放射性核種（複数可）の任意の溶液、例えばI-125もしくはI-131の溶液から生成された流体であってもよく、あるいは 40
、Au-198、Y-90等の固体放射性核種の小粒子を含有する適切な流体のスラリーを用いて放射性流体を生成してもよい。さらに、放射性核種（複数可）をゲルまたは放射性ミクロスフェア中に組み込むことができる。

【0357】

いかなる理論にも制限されるものではないが、本発明の化合物は、異常細胞を死滅させ、かつ／またはその増殖を阻害する目的で、放射線を用いた治療に対する異常細胞の感受性を高めることができる。したがって、本発明はさらに、放射線を用いる治療に対して哺乳動物の異常細胞を感作する方法に関し、この方法は、放射線を用いる治療に対して異常細胞を感作するのに効果的な量の本発明の化合物、またはその薬剤的に許容可能な塩、エステル、プロドラッグ、溶媒和物、水和物、もしくは誘導体を当該哺乳動物に投与するこ 50

とを含む。この方法における化合物、塩、または溶媒和物の量は、本明細書に記載の当該化合物の効果量を確認する手段に従って決定することができる。

【0358】

光線力学療法には、癌を治療または予防する目的で、光感作性化合物と呼ばれるある特定の化学物質を使用する療法が含まれる。光線力学的療法の例としては、例えばVISUDYNEやポルフィマーナトリウム等の化合物を用いた治療が挙げられる。血管新生抑制ステロイドには、例えば、アネコルタブ、トリアムシノロン、ヒドロコルチゾン、 11α -エピヒドロコルチゾール、コルテキソロン、 17α -ヒドロキシprogesterone、コルチコステロン、デスオキシコルチコステロン、テストステロン、エストロン、およびデキサメタゾン等の、血管新生を遮断または阻害する化合物が含まれる。

10

【0359】

コルチコステロイドを含有する移植片には、例えば、フルオシノロンおよびデキサメタゾン等の化合物が含まれる。他の化学療法化合物には、植物アルカロイド、ホルモン化合物、およびアンタゴニスト；生物学的応答調節物質、好ましくはリンフォカインまたはインターフェロン；アンチセンスオリゴヌクレオチドもしくはオリゴヌクレオチド誘導体；shRNAもしくはsiRNA；またはその他の化合物、または他のもしくは未知の作用機序を有する化合物が含まれるが、これらに限定されない。

【0360】

本発明の化合物または医薬組成物は、抗血管新生薬剤、シグナル伝達阻害剤、および抗増殖性薬剤から選ばれる、ある量の1つ以上の物質と組み合わせて使用することができる。

20

【0361】

MMP-2（マトリックスメタロプロテアーゼ2）阻害剤、MMP-9（マトリックスメタロプロテアーゼ9）阻害剤、およびCOX-11（シクロオキシゲナーゼ11）阻害剤等の抗血管新生薬剤を、本発明の化合物および本明細書に記載の医薬組成物と組み合わせて使用することができる。有用なCOX-II阻害剤の例として、CELEBREX（商標）（アレコキシブ）、バルデコキシブ、およびロフェコキシブが挙げられる。有用なマトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤の例は、国際公開第96/33172号（1996年10月24日公開）、国際公開第96/27583号（1996年3月7日公開）、欧州特許出願第97304971.1号（1997年7月8日出願）、欧州特許出願第99308617.2号（1999年10月29日出願）、国際公開第98/07697号（1998年2月26日公開）、国際公開第98/03516号（1998年1月29日公開）、国際公開第98/34918号（1998年8月13日公開）、国際公開第98/34915号（1998年8月13日公開）、国際公開第98/33768号（1998年8月6日公開）、国際公開第98/30566号（1998年7月16日公開）、欧州特許公開第606,046号（1994年7月13日公開）、欧州特許公開第931,788号（1999年7月28日公開）、国際公開第90/05719号（1990年5月31日公開）、国際公開第99/52910号（1999年10月21日公開）、国際公開第99/52889号（1999年10月21日公開）、国際公開第99/29667号（1999年6月17日公開）、PCT国際出願第PCT/IB98/01113号（1998年7月21日出願）、欧州特許出願第99302232.1号（1999年3月25日出願）、英国特許出願第9912961.1号（1999年6月3日出願）、米国特許仮出願第60/148,464号（1999年8月12日出願）、米国特許第5,863,949号（1999年1月26日発行）、米国特許第5,861,510号（1999年1月19日発行）、および欧州特許公開第780,386号（1997年6月25日公開）に記載されており、これらのすべては、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。いくつかの実施形態では、MMP-2およびMMP-9阻害剤は、MMP-1を阻害する活性をほとんど有さないか全く有さず、あるいは、他のマトリックスメタロプロテアーゼ（すなわち、MAP-1、MMP-3、MMP-4、MMP-5、MMP-6、MMP-7、MMP-8、MMP-10、MMP-11、MMP-12、および

30

40

50

MMP-13)と比べて、MMP-2および／またはMMP-9を選択的に阻害する。本発明において有用なMMP阻害薬のいくつか特定の例は、AG-3340、RO32-3555、およびRS13-0830である。

【0362】

本発明はまた、哺乳動物の心血管疾患を治療する方法および医薬組成物にも関し、この医薬組成物は、ある量の本発明の化合物、またはその薬剤的に許容可能な塩、エステル、プロドラッグ、溶媒和物、水和物、もしくは誘導体、またはその同位体標識された誘導体、および心血管疾患の治療に使われるある量の1つ以上の治療剤を含む。

【0363】

心血管疾患適用での使用のための代表的な薬剤は、抗血栓剤、例えばプロスタサイクリンおよびサリチル酸、血栓溶解剤、例えばストレプトキナーゼ、ウロキナーゼ、組織プラスミノゲン活性化因子(TPA)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)、抗血小板剤、例えばアセチルサリチル酸(ASA)およびクロピドグレル、血管拡張剤、例えば硝酸、カルシウムチャンネル遮断薬、抗増殖剤、例えばコルヒチンおよびアルキル化剤、挿入剤、増殖調節因子、例えばインターロイキン、トランスフォーメーション増殖因子 β 、および血小板由来増殖因子の同類物、増殖因子に対するモノクローナル抗体、ステロイド性、非ステロイド性の両方の抗炎症剤、ならびに血管の緊張度、機能、動脈硬化および介入後の血管または器官損傷に対する治療反応を調節し得るその他の薬剤である。抗生物質も、本発明に含まれる組み合わせまたはコーティングに含まれ得る。さらに、コーティングを用いて、血管壁内に局所的に治療剤を送達することができる。活性薬剤を膨潤性ポリマーに組み込むことにより、ポリマーの膨潤時に活性薬剤が放出される。

【0364】

本明細書に記載の化合物を、滑沢剤とも呼ばれる液体または固体の組織バリアと共に製剤化または投与してよい。組織バリアの例としては、多糖類、ポリグリカン、セプラフィラム、インターシード、およびヒアルロン酸が挙げられるが、これらに限定されない。

【0365】

本明細書に記載の化合物と共に投与し得る薬剤としては、吸入により有用に送達される任意の適切な薬剤、例えば、鎮痛剤、例えばコデイン、ジヒドロモルヒネ、エルゴタミン、フェンタニル、またはモルヒネ；狭心症剤、例えばジルチアゼム；抗アレルギー剤、例えば、クロモグリク酸、ケトチフェン、またはネドクロミル；抗感染症剤、例えば、セファロスポリン、ペニシリン、ストレプトマイシン、スルホンアミド、テトラサイクリン、またはペンタミジン；抗ヒスタミン剤、例えばメタピリレン；抗炎症剤、例えば、ベクロメタゾン、フルニソリド、ブデソニド、チプレダン、トリアムシノロンアセトニド、またはフルチカゾン；鎮咳剤、例えばノスカピン；気管支拡張剤、例えば、エフェドリン、アドレナリン、フェノテロール、ホルモテロール、イソプレナリン、メタプロテレノール、フェニレフリン、フェニルプロパノールアミン、ピルブテロール、レプロテロール、リミテロール、サルブタモール、サルメテロール、テルブタリン、イソエタリン、ツロブテロール、オルシプレナリン、または(一)-4-アミノ-3,5-ジクロロ- α -[[[6-[2-(2-ピリジニル)エトキシ]ヘキシル]-アミノ]メチル]ベンゼンメタノール；利尿剤、例えばアミロライド；抗コリン剤、例えば、イプラトロピウム、アトロピン、またはオキシトロピウム；ホルモン剤、例えば、コルチゾン、ヒドロコルチゾン、またはプレドニゾロン；キサンチン、例えば、アミノフィリン、コリンテオフィリネート、リジンテオフィリネートまたはテオフィリン；ならびに治療用タンパク質およびペプチド、例えばインスリンまたはグルカゴンが挙げられる。薬剤は、適宜、塩の形態で(例えば、アルカリ金属塩もしくはアミン塩として、または酸付加塩として)、またはエステルとして(例えば低級アルキルエステル)、または溶媒和物(例えば水和物)として用いて、薬剤の活性および／または安定性を最大化し得ることは、当業者には明らかであろう。

【0366】

併用療法に有用なその他の代表的な治療剤として、上記薬剤、放射線療法、ホルモンア

10

20

30

40

50

ンタゴニスト、ホルモンおよびその放出因子、甲状腺および抗甲状腺剤、エストロゲンおよびプロゲステン、アンドロゲン、副腎皮質刺激ホルモン；副腎皮質ステロイドおよびその合成類似体；副腎皮質ホルモンの合成および作用阻害剤、インスリン、経口血糖降下剤、および膵内分泌部の薬品作用、石灰化と骨代謝回転に影響を及ぼす薬剤：カルシウム、リン酸、副甲状腺ホルモン、ビタミンD、カルシトニン、ビタミン、例えば水溶性ビタミン、ビタミンB複合体、アスコルビン酸、脂溶性ビタミン、ビタミンA、K、およびE、増殖因子、サイトカイン、ケモカイン、ムスカリン受容体アゴニストおよびアンタゴニスト；抗コリンエステラーゼ剤；神経筋接合部および／または自律神経節に作用する薬剤；カテコールアミン、交感神経刺激剤、およびアドレナリン作動性受容体アゴニストまたはアンタゴニスト；ならびに5-ヒドロキシトリプタミン（5-HT、セロトニン）受容体アゴニストおよびアンタゴニストが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0367】

治療剤はまた、疼痛および炎症のための薬剤、例えばヒスタミンおよびヒスタミンアンタゴニスト、ブラジキニンおよびブラジキニンアンタゴニスト、5-ヒドロキシトリプタミン（セロトニン）、膜リン脂質の選択的加水分解産物の生体内変換により生じる脂質物質、エイコサノイド、プロスタグランジン、トロンボキサン、ロイコトリエン、アスピリン、非ステロイド性抗炎症剤、鎮痛解熱剤、プロスタグランジンおよびトロンボキサンの合成を阻害する薬剤、誘導型シクロオキシゲナーゼの選択的阻害剤、誘導型シクロオキシゲナーゼ2の選択的阻害剤、オータコイド、パラクリンホルモン、ソマトスタチン、ガストリン、体液性および細胞性免疫応答に関与する相互作用を仲介するサイトカイン、脂質由来オータコイド、エイコサノイド、 β -アドレナリンアゴニスト、イプラトロピウム、糖質コルチコイド、メチルキサンチン、ナトリウムチャンネルブロッカー、オピオイド受容体アゴニスト、カルシウムチャンネルブロッカー、膜安定化剤、およびロイコトリエン阻害剤等を含み得る。

20

【0368】

本明細書で企図されるさらなる治療剤としては、利尿剤、バソプレッシン、腎臓の水保持に影響を与える薬剤、レンニン、アンジオテンシン、心筋虚血の治療に有用な薬剤、降圧剤、アンジオテンシン変換酵素阻害剤、 β -アドレナリン受容体アンタゴニスト、高コレステロール血症治療のための薬剤、および脂質代謝異常の治療のための薬剤が挙げられる。

30

【0369】

企図される他の治療剤として、胃液酸性度の制御に使用される薬物、消化性潰瘍治療のための薬剤、胃食道逆流症治療のための薬剤、消化管運動促進剤、制吐剤、過敏性腸症候群で使用される薬剤、下痢に使用される薬剤、便秘症に使用される薬剤、炎症性腸疾患に使用される薬剤、胆道疾患に使用される薬剤、膵疾患に使用される薬剤が挙げられる。原虫感染症を治療するために使用される治療剤、マラリア、アメーバ症、ジアルジア症、トリコモナス症、トリパノソーマ症および／もしくはリーシュマニア症を治療するために使用される薬物、ならびに／または蠕虫症の化学療法で使用される薬物。その他の薬剤としては、抗菌剤、スルホンアミド、トリメトプリムスルファメトキサゾールキノロン、および尿路感染症用の薬剤、ペニシリン、セファロスポリン、およびその他の β ラクタム系抗生物質、アミノグリコシドを含む薬剤、タンパク質合成阻害剤、結核、マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス疾患、およびハンセン病の化学療法で使用される薬物、抗真菌剤、抗ウイルス剤（非レトロウイルス剤および抗レトロウイルス剤を含む）が挙げられる。

40

【0370】

主題の化合物と併用できる治療用抗体の例として、抗受容体チロシンキナーゼ抗体（セツキシマブ、パニツムマブ、トラスツズマブ）、抗CD20抗体（リツキシマブ、トシツモマブ）、およびアレムツズマブ、ベバシズマブデムツズマブ等の他の抗体が挙げられるが、これらに限定されない。

【0371】

50

さらに、免疫調節に使用される治療剤、例えば免疫調節剤、免疫抑制剤、寛容原、および免疫刺激剤等が本明細書の方法で企図されている。加えて、血液および造血器官に作用する治療剤、造血剤、増殖因子、ミネラル、およびビタミン、抗凝固剤、血栓溶解剤、ならびに抗血小板薬。

【0372】

主題の化合物と併用できるさらなる治療剤は、Goodman and Gilman's 「The Pharmacological Basis of Therapeutics」 Tenth Edition edited by Hardman, Limbird and GilmanまたはPhysician's Desk Referenceに見出すことができる（両方とも、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）。

10

【0373】

本明細書に記載の化合物は、治療対象の状態に応じて、本明細書に開示される薬剤または他の適切な薬剤と組み合わせて使用できる。したがって、いくつかの実施形態では、本発明の化合物を上記のような他の薬剤と同時投与する。併用療法で使用する場合、本明細書に記載の化合物を、第二の薬剤と同時に、または分離して投与してよい。この併用投与は、2つの薬剤の同一剤形での同時投与、別々の剤形での同時投与、および分離投与を含み得る。すなわち、本明細書に記載の化合物および上記の任意の薬剤を一緒にして、同一剤形中に製剤化し、同時に投与することができる。あるいは、本発明の化合物および上記の任意の薬剤を、両薬剤が別々の製剤中に存在した状態で同時に投与することもできる。あるいは、本発明の化合物の直後に上記の任意の薬剤を投与するか、その逆の順で投与することもできる。分離投与プロトコルでは、本発明の化合物および上記の任意の薬剤を、数分間空けて、または数時間空けて、または数日間空けて投与し得る。

20

【0374】

本発明の化合物の投与は、作用部位への化合物の送達を可能にする任意の方法で行うことができる。本発明の効果量の化合物を、直腸経路、経頬経路、鼻腔経路内、および経皮経路を含む、同様の有用性を有する任意の許容される薬剤投与方法により、動脈内注射によるか、静脈内、腹腔内、非経口的、筋肉内、皮下、経口的、局所的に、もしくは吸入剤として、または例えばステント等の含浸またはコーティング済みデバイス、または動脈挿入型円筒ポリマーを介して、単回投与または複数回投与で投与してよい。

30

【0375】

投与する化合物の量は、治療を受ける哺乳動物、障害または状態の重症度、投与速度、化合物の性質、および処方医師の裁量によって異なる。しかし、効果用量は、単回または分割投与で、1日につき体重1kgあたり約0.001～約100mg、好ましくは約1～約35mg/kg/日の範囲である。70kgのヒトの場合、この量は約0.05～7g/日、好ましくは約0.05～約2.5g/日になると考えられる。場合によっては、上記範囲の下限よりも低い投与量レベルで十分以上であり得るのに対し、別の場合には、例えば1日を通して投与するために多用量をいくつかの少用量に分割することにより、さらに多量の投与量を有害な副作用を全く生じずに使用し得る。

【0376】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物を単回投与で投与する。通常、このような投与は、薬剤を迅速に導入するために、注射、例えば静脈内注射によって行う。しかし、必要に応じて他の経路を使用してもよい。急性状態の治療においても、本発明の化合物の単回投与を使用してよい。

40

【0377】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物を複数回投与で投与する。投与は、1日当たり約1回、2回、3回、4回、5回、6回、または6回超であり得る。投与は、およそ1ヶ月に1回、2週間ごとに1回、1週間に1回、または1日おきに1回であり得る。別の実施形態では、1日当たり約1回～1日当たり約6回、本発明の化合物と別の薬剤と一緒に投与する。別の実施形態では、本発明の化合物および別の薬剤の投与を約7日未満の間

50

継続する。さらに別の実施形態では、この投与を約6日超、10日超、14日超、28日超、2ヶ月超、6ヶ月超、または1年超の間継続する。いくつかの場合には、継続的投与を必要な期間だけ行い、維持する。

【0378】

本発明の薬剤の投与は、必要な期間だけ継続してよい。いくつかの実施形態では、本発明の薬剤を1日超、2日超、3日超、4日超、5日超、6日超、7日超、14日超、または28日超の間投与する。いくつかの実施形態では、本発明の薬剤を28日未満、14日未満、7日未満、6日未満、5日未満、4日未満、3日未満、2日未満、または1日未満の間投与する。いくつかの実施形態では、本発明の薬剤を、例えば慢性作用の治療のために、慢性的に継続して投与する。

10

【0379】

本発明の化合物を1つ以上の薬剤を含む組成物で投与し、かつその薬剤が本発明の化合物よりも半減期が短い場合、その薬剤および本発明の化合物の単位用量形態を適宜調節してよい。

【0380】

いくつかの実施形態では、薬物動態特性および予想される副作用プロファイルを推定する目的で、本発明の化合物を試験する。この目的では、種々のアッセイが当技術分野で公知である。例えば、Caco-2透過性アッセイを行うことによって、薬物開発の早期段階で経口アベイラビリティを推定できる。さらに、マウス、ラット、またはサルにおけるアッセイの結果から外挿することにより、ヒトにおける経口薬物動態の近似値を得ることができる。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、複数種の生物にわたって良好な経口アベイラビリティを示す。

20

【0381】

他のアッセイとして、薬物候補が肝機能および代謝に及ぼす影響を調べるものがある。シトクロムP450 (CYP) タンパク質は、哺乳類生物に投与される薬物の代謝に関与する主要酵素である。このため、薬物候補の望ましくない相互作用は、有害な薬物相互作用の有意な源であり得る。概して、薬物はCYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4等のCYPアイソザイムと相互作用しないことが望ましい。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、またはCYP3A4に対して10 μM超のIC50を示す。加えて、ヒト調製物を用いた肝ミクロソームおよび肝細胞代謝アッセイを使用して、薬物候補のインビトロの半減期を推定することができる。

30

【0382】

心毒性も、薬物候補を評価する際の重要な考慮事項である。例えば、hERGは、Kv11.1カリウムイオンチャネルをコードする遺伝子であり、タンパク質は、心臓の心筋活動電位における再分極化電流を媒介することに関与する。薬物候補がhERG遺伝子産物を阻害すれば、突然死リスクの上昇につながる可能性があるため、この阻害は望ましくない特性である。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、適切な濃度で投与されたとき、10%未満のhERG阻害を示す。

【0383】

薬物候補化合物の変異原性を、例えば、肝臓S9系を用いてAmes試験または改変Ames試験を介してアッセイすることができる。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、この試験で負の活性を示す。

40

【0384】

薬物候補の他の望ましくない相互作用を、受容体パネルスクリーンを介して確認することもできる。いくつかの実施形態では、本発明の化合物に対して有意な相互作用は一切検出されない。

【0385】

以下に示す実施例および調製物は、本発明の化合物および当該化合物の調製法をさらに解説し例示するものである。本発明の範囲は、以下の実施例および調製物の範囲に何ら制

50

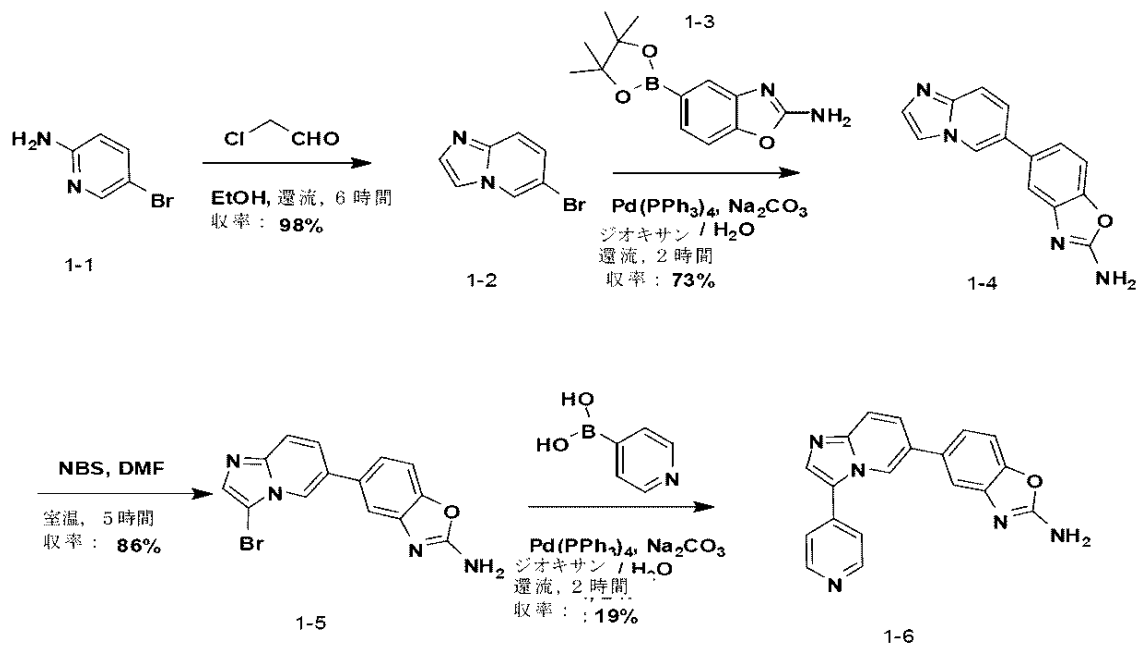
限されないと理解するべきである。以下の実施例では、単一のキラル中心を有する分子は、別段の注記がない限りラセミ混合物として存在する。2つ以上のキラル中心を有する分子は、別段の注記がない限り、ジアステレオマーのラセミ混合物として存在する。単一のエナンチオマー／ジアステレオマーは、当業者に公知となっている方法で取得できる。

【実施例】

【0386】

実施例1：5-(3-(ピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミンの合成

【化80】



上記スキームは、本発明の化合物の合成を表す。化合物1-1等の置換ピリジンを、2-クロロアセトアルデヒドと反応させ、ハロゲン化イミダゾピリジン化合物1-2を得る。化合物1-2を、鈴木条件でベンゾオキサゾリルボロン酸エステルとカップリングして、化合物1-4を生成する。例えば、 NBS 、 DMF を用いて、化合物1-4のさらなる誘導体化を行い、イミダゾピリジン部分をハロゲン化した後、さらにこれを、ピリジンボロン酸を用いた追加の鈴木カップリングで反応させて、化合物1-6を得る。

【0387】

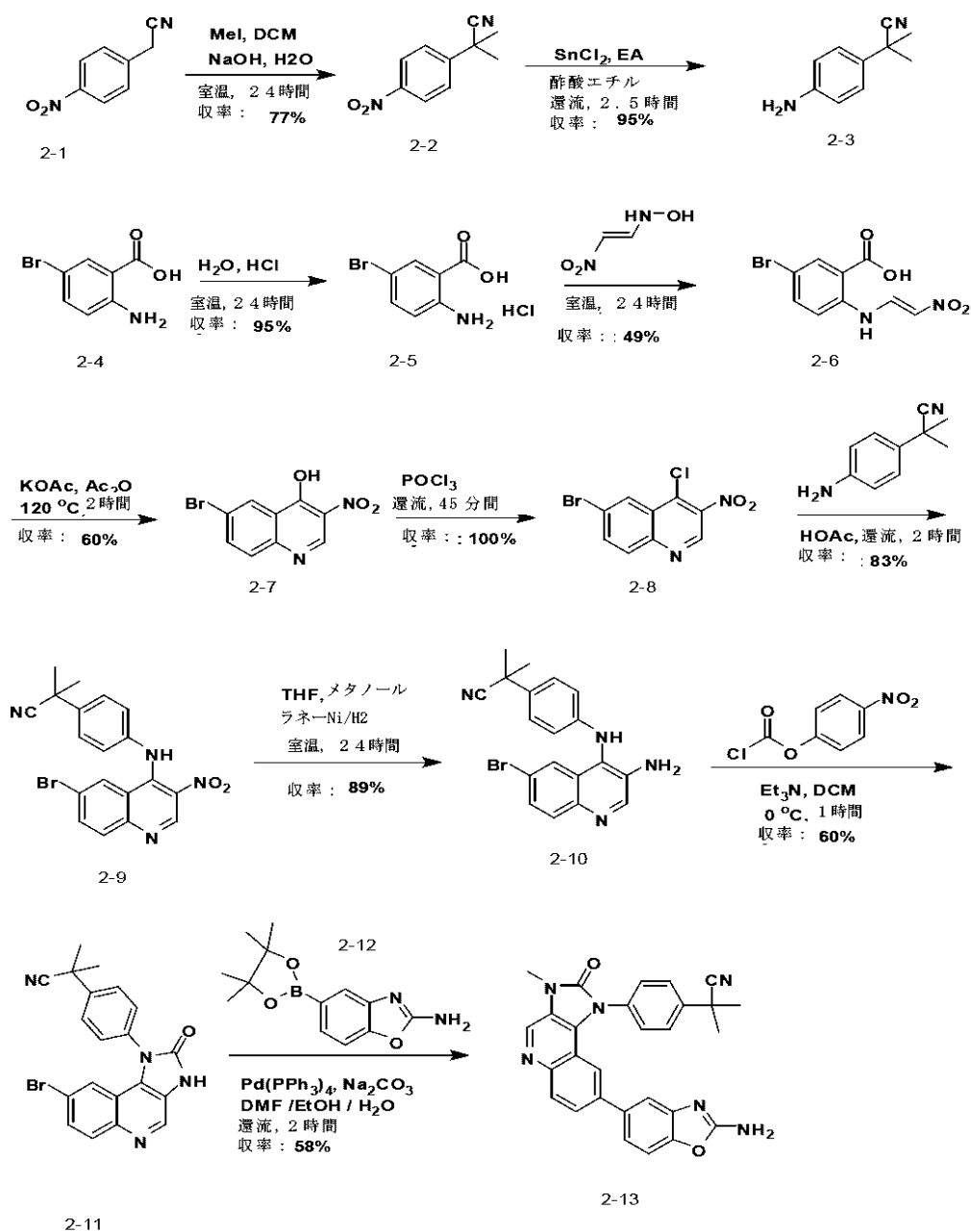
実施例2：2-(4-(8-(2-アミノベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル)フェニル)-2-メチルプロパンニトリルの合成

10

20

30

【化 8 1】



上記スキームは、本発明の化合物 2-13 の合成を図示したものである。出発物質 2-1 のメチル化により化合物 2-2 を生成し、続いてこの化合物をアミン 2-3 に還元する。別個の反応において、化合物 2-4 を HCl 塩等の塩に変換した後、この塩を、例えば 2-ニトロビニル-ヒドロキシルアミンと反応させて、化合物 2-6 を得る。さらなる環化により、化合物 2-7 を得る。POCl₃ 等の試薬を用いたハロゲン化により、化合物 2-8 を得た後、この化合物を中間体 2-3 とカップリングして、2-9 を得ることができる。次いで、2-9 のニトロ部分をアミンに還元し、4-ニトロフェニルカルボクロリジン酸塩とのさらなる反応により、複素環 2-11 を得る。次いで、例えば鈴木カップリングにおいて、ボロン酸ベンゾオキサゾリル 2-12 とカップリングすることにより、所望の化合物 2-13 が調製される。

【0388】

実施例 3: 6-(4-(ピリジン-4-イル)キノリン-6-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-アミンの合成

10

20

30

40



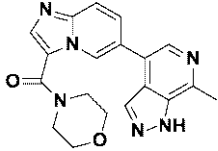
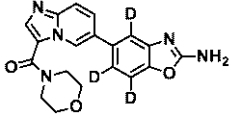
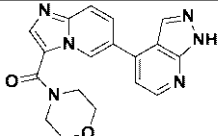
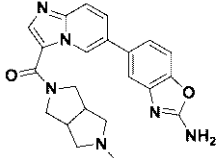
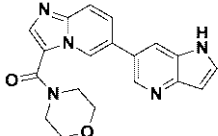
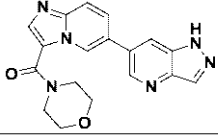
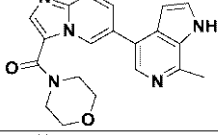
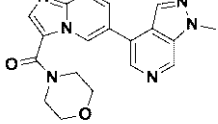
30

プロモアニリン 3-1 から、2-(エトキシメチレン)マロン酸ジエチルまたは類似の試薬を用いて、二環式化合物 3-2 を調製する。脱保護およびカルボン酸の除去、続いてオキシ塩化リン等の試薬を用いたハロゲン化により、化合物 3-5 を得る。鈴木カップリング条件におけるピリジンボロン酸塩との誘導体化により 3-6 を得て、これを第 2 の鈴木反応においてベンゾチアゾリルボロン酸塩と反応させ、化合物 3-7 を得る。次いで、メタノール等の溶媒中の塩酸中での加熱により、アセチル基を除去する。

実施例 4：選定化合物の IC₅₀ 値

【表 2 a】

本発明の選定化合物のインビトロの IC_{50} データ。次の記号を使用する：
 +（10 マイクロモル超）、++（10 マイクロモル未満）、+++（1 マイクロモル未満）、++++（100 nM 未満）

番号	構造	mTORC IC_{50} (nM)	PI3K α IC_{50} (nM)	PI3K β IC_{50} (nM)	PI3K δ IC_{50} (nM)	PI3K γ IC_{50} (nM)	質量 特性決定
1			++++	+	++	+	
2			++++	++	+	++++	
3		+	++	+	+	+	
4		+	++++	+++	+++	+++	
5			++	+	+	+	
6			++	+	+	+	
7			++	+	+	+	
8			++	+	+	++	

10

20

30

40

【表 2 b】

番号	構造	mTORC IC ₅₀ (nM)	PI3K α IC ₅₀ (nM)	PI3K β IC ₅₀ (nM)	PI3K δ IC ₅₀ (nM)	PI3K γ IC ₅₀ (nM)	質量 特性決定
9		+	++++	+	++	+	
10			+	+	+	+	
11			+	+	+	+	計算値: 389.15 実測値: 390.2 [M+H] ⁺
12			+	+	+		計算値: 363.13 実測値: 364.2 [M+H] ⁺
13			+	+	+	+	計算値: 349.17 実測値: 350.20 [M+H] ⁺
14			+	++	+	+	計算値: 342.12 実測値: 343.2 [M+H] ⁺
15			+++	+	+	+	計算値: 362.15 実測値: 363.20 [M+H] ⁺
16			+	+	+	+	計算値: 377.20 実測値: 378.20 [M+H] ⁺
17			+	+	+	+	計算値: 363.18 実測値: 364.2 [M+H] ⁺
18			+	+	+	+	計算値: 363.18 実測値: 364.2 [M+H] ⁺

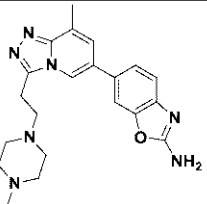
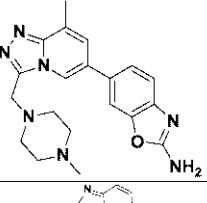
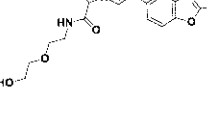
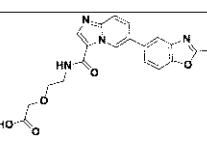
10

20

30

40

【表 2 c】

番号	構造	mTORC IC ₅₀ (nM)	PI3K α IC ₅₀ (nM)	PI3K β IC ₅₀ (nM)	PI3K δ IC ₅₀ (nM)	PI3K γ IC ₅₀ (nM)	質量 特性決定
19			+	+	+	+	計算値: 391.2 実測値: 392.2 [M+H] ⁺
20			+	+	+	+	計算値: 377.2 実測値: 378.2 [M+H] ⁺
21			+++	++	++	+++	計算値: 381.1 実測値: 382.2 [M+H] ⁺
22			++++	+++	++	++++	計算値: 395.1 実測値: 396.0 [M+H] ⁺

【0390】

実施例 5 : p 1 1 0 α / p 8 5 α、p 1 1 0 β / p 8 5 α、p 1 1 0 δ / p 8 5 α、および p 1 1 0 γ の発現および阻害アッセイ

P I 3 - K 活性をアッセイするためのキットまたはシステムは市販されている。この市販のキットまたはシステムを使用して、P I 3 - K (P I 3 - キナーゼ α、β、δ、および γ を含むが、これらに限定されない) の阻害剤および / またはアゴニストをスクリーニングすることができる。代表的なシステムは、アップステートが提供する P I 3 - キナーゼ (ヒト) H T R F (商標) アッセイである。製造者が推奨する手順に従ってアッセイを実施できる。手短かに述べると、本アッセイは、P I 3 - K の活性によって形成された P I P 3 産物を間接的に測定する時間分解 F R E T アッセイである。マイクロタイタープレート (例えば、384 ウェルのマイクロタイタープレート) 中でキナーゼ反応を行う。総反応容量は、1 ウェル当たり約 20 μ l である。第 1 のステップでは、各ウェルに 20 % ジメチルスルホキシド中 2 μ l の試験化合物を入れ、2 % D M S O の最終濃度にする。次に、1 ウェル当たり約 14.5 μ l のキナーゼ / P I P 2 混合物 (1 × 反応緩衝液中に希釈) を添加し、最終濃度を 0.25 ~ 0.3 μ g / m L のキナーゼおよび 10 μ M の P I P 2 にする。プレートを密閉し、室温で 15 分間インキュベートする。反応を開始するため、1 ウェル当たり 3.5 μ l の A T P (1 × 反応緩衝液中に希釈) を添加し、10 μ M A T P の最終濃度にする。プレートを密閉し、室温で 1 時間インキュベートする。1 ウェル当たり 5 μ l の停止液を添加することにより反応を停止させ、次いで 1 ウェル当たり 5 μ l の検出ミックスを添加する。プレートを密閉し、室温で 1 時間インキュベートし、次いで適切なプレートリーダー上で読み取る。データを分析し、GraphPad Prism 5 を用いて I C 50 を生成する。P I 3 K α、β、δ、および γ に関して、I C 50 に達するための阻害剤の n M 濃度が提供される。P I 3 K α の阻害濃度が β、δ、および γ より低濃度であれば、このキナーゼ群における特異性の証拠となる。類似のアッセイおよび当技術分野で公知の他のアッセイを使用して、他のキナーゼ (P I 3 K クラス I I キナーゼ、ホスホイノシチド 4 キナーゼ (P I 4 K)、およびホスホイノシチド 5 キナーゼ (P I 5 K) を含むが、これらに限定されない) の阻害率を測定することができる。

10

20

30

40

50

【0391】

実施例6：Ablの発現および阻害アッセイ

本発明の1つ以上の化合物の、Ablキナーゼに対する交差活性またはその欠如を、当技術分野で公知の任意の手順または以下に開示する方法に従って測定することができる。例えば、本明細書に記載の化合物を、25mM HEPES、pH7.4、10mM MgCl₂、200μM ATP（2.5μCiのγ-32P-ATP）、および0.5mg/ml BSAを含有するアッセイにおいて、組換え完全長AblまたはAbl（T315I）（アップステート）に対して3回繰り返してアッセイすることができる。最適化されたAblペプチド基質EAIYAAPFAKKKを、ホスホアクセプター（200μM）として使用する。リン酸セルロースシート上にスポットすることにより反応を終了させ、0.5%リン酸（約6回、各5～10分間）で洗浄する。シートを乾燥させ、移された放射能をリン光イメージング（phosphorimaging）によって定量化する。

10

【0392】

実施例7：Hckの発現および阻害アッセイ

本発明の1つ以上の化合物の、Hckキナーゼに対する交差活性またはその欠如を、当技術分野で公知の任意の手順または以下に開示する方法に従って測定することができる。本明細書に記載の化合物を、25mM HEPES、pH7.4、10mM MgCl₂、200μM ATP（2.5μCiのγ-32P-ATP）、および0.5mg/ml BSAを含有するアッセイにおいて、組換え完全長Hckに対して3回繰り返してアッセイすることができる。最適化されたSrcファミリーキナーゼペプチド基質EITYGEFKKKを、ホスホアクセプター（200μM）として使用する。リン酸セルロースシート上にスポットすることにより反応を終了させ、0.5%リン酸（約6回、各5～10分間）で洗浄する。シートを乾燥させ、移された放射能をリン光イメージングによって定量化する。

20

【0393】

実施例8：インスリン（Insulin）受容体（IR）の発現および阻害アッセイ

本発明の1つ以上の化合物の、IR受容体キナーゼに対する交差活性またはその欠如を、当技術分野で公知の任意の手順または以下に開示する方法に従って測定することができる。本明細書に記載の化合物を、25mM HEPES、pH7.4、10mM MgCl₂、10mM MnCl₂、200μM ATP（2.5μCiのγ-32P-ATP）、および0.5mg/ml BSAを含有するアッセイにおいて、組換えインスリン受容体キナーゼドメイン（アップステート）に対して3回繰り返してアッセイすることができる。ポリE-Y（シグマ、2mg/ml）を基質として使用する。ニトロセルロース上にスポットすることにより反応を終了させ、1M NaCl/1%リン酸（約6回、各5～10分間）で洗浄する。シートを乾燥させ、移された放射能をリン光イメージングによって定量化する。

30

【0394】

実施例9：Srcの発現および阻害アッセイ

本発明の1つ以上の化合物の、Srcキナーゼに対する交差活性またはその欠如を、当技術分野で公知の任意の手順または以下に開示する方法に従って測定することができる。本明細書に記載の化合物を、25mM HEPES、pH7.4、10mM MgCl₂、200μM ATP（2.5μCiのγ-32P-ATP）、および0.5mg/ml BSAを含有するアッセイにおいて、組換え全長SrcまたはSrc（T338I）に対して3回繰り返してアッセイすることができる。最適化されたSrcファミリーキナーゼペプチド基質EITYGEFKKKを、ホスホアクセプター（200μM）として使用する。リン酸セルロースシート上にスポットすることにより反応を終了させ、0.5%リン酸（約6回、各5～10分間）で洗浄する。シートを乾燥させ、移された放射能をリン光イメージングによって定量化する。

40

【0395】

50

実施例 10：DNA-PK (DNAK) の発現および阻害アッセイ

本発明の 1 つ以上の化合物の、DNAK キナーゼに対する交差活性またはその欠如を、当技術分野で公知の任意の手順に従って測定することができる。DNA-PK はプロメガから購入でき、製造者の指示に従って DNA-PK アッセイシステム (プロメガ) を用いてアッセイすることができる。

【0396】**実施例 11：mTOR の発現および阻害アッセイ**

本発明の 1 つ以上の化合物の、mTOR に対する交差活性またはその欠如を、当技術分野で公知の任意の手順または以下に開示する方法に従って測定することができる。本明細書に記載の化合物を、50 mM HEPES、pH 7.5、1 mM EGTA、10 mM MgCl₂、2.5 mM、0.01% Tween、10 μM ATP (2.5 μCi の μ-32P-ATP)、および 3 μg/mL BSA を含有するアッセイにおいて、組換え mTOR (インビトロジェン) に対して試験することができる。ラット組換え PHAS-1/4EBP1 (カルビオケム、2 mg/mL) を基質として使用する。ニトロセルロース上にスポットすることにより反応を終了させ、1 M NaCl/1% リン酸 (約 6 回、各 5~10 分間) で洗浄する。シートを乾燥させ、移された放射能をリン光イメージングによって定量化する。

【0397】

mTOR 活性をアッセイするための他のキットまたはシステムは、市販されている。例えば、インビトロジェンの Lanthascreen (商標) キナーゼアッセイを用いて、本明細書に開示される mTOR 阻害剤を試験できる。このアッセイは、mTOR キナーゼによる GFP 標識化 4EBP1 のリン酸化を測定する時間分解 FRET プラットフォームである。白色 384 ウェルのマイクロタイタープレート内でキナーゼ反応を行う。総反応容量は 1 ウェル当たり 20 μl であり、反応緩衝液の組成は、50 mM HEPES、pH 7.5、0.01% ポリソルベート 20、1 mM EGTA、10 mM MnCl₂、および 2 mM DTT である。第 1 のステップでは、各ウェルに 20% ジメチルスルホキシド中 2 μl の試験化合物を入れ、2% DMSO の最終濃度にする。次に、反応緩衝液中に希釈した 1 ウェル当たり 8 μl の mTOR を添加して、60 ng/mL の最終濃度にする。反応を開始するため、1 ウェル当たり 10 μl の ATP/GFP-4EBP1 混合物 (反応緩衝液中に希釈) を添加し、最終濃度を 10 μM ATP および 0.5 μM GFP-4EBP1 にする。プレートを密閉し、室温で 1 時間インキュベートする。1 ウェル当たり 10 μl の Tb-抗 pT46 4EBP1 抗体/EDTA 混合物 (TR-FRET 緩衝液中に希釈) を添加して反応を停止させ、最終濃度を 1.3 nM 抗体および 6.7 mM EDTA にする。プレートを密閉し、室温で 1 時間インキュベートし、次いで Lanthascreen (商標) TR-FRET 用に設定されたプレートリーダー上で読み取る。データを分析し、GraphPad Prism 5 を用いて IC₅₀ を生成する。

【0398】**実施例 12：血管内皮増殖受容体の発現および阻害アッセイ**

本発明の 1 つ以上の化合物の、VEGF 受容体に対する交差活性またはその欠如を、当技術分野で公知の任意の手順または以下に開示する方法に従って測定することができる。本明細書に記載の化合物を、25 mM HEPES、pH 7.4、10 mM MgCl₂、0.1% BME、10 μM ATP (2.5 μCi の μ-32P-ATP)、および 3 μg/mL BSA を含有するアッセイにおいて、組換え KDR 受容体キナーゼドメイン (インビトロジェン) に対して試験することができる。ポリ E-Y (シグマ、2 mg/mL) を基質として使用する。ニトロセルロース上にスポットすることにより反応を終了させ、1 M NaCl/1% リン酸 (約 6 回、各 5~10 分間) で洗浄する。シートを乾燥させ、移された放射能をリン光イメージングによって定量化する。

【0399】**実施例 13：エフリン受容体 B4 (EphB4) の発現および阻害アッセイ**

本発明の1つ以上の化合物の、E p h B 4に対する交差活性またはその欠如を、当技術分野で公知の任意の手順または以下に開示する方法に従って測定することができる。本明細書に記載の化合物を、25 mM HEPES、pH 7.4、10 mM MgCl₂、0.1% BME、10 μM ATP (2.5 μCiのμ-32 P-ATP)、および3 μg/mL BSAを含有するアッセイにおいて、組換えエフリン受容体B4キナーゼドメイン (インビトロジェン) に対して試験することができる。ポリE-Y (シグマ、2 mg/mL) を基質として使用する。ニトロセルロース上にスポットすることにより反応を終了させ、1 M NaCl / 1% リン酸 (約6回、各5~10分間) で洗浄する。シートを乾燥させ、移された放射能をリン光イメージングによって定量化する。

【0400】

10

実施例14：上皮細胞増殖因子受容体 (EGFR) の発現および阻害アッセイ

本発明の1つ以上の化合物の、EGFRキナーゼに対する交差活性またはその欠如を、当技術分野で公知の任意の手順または以下に開示する方法に従って測定することができる。本明細書に記載の化合物を、25 mM HEPES、pH 7.4、10 mM MgCl₂、0.1% BME、10 μM ATP (2.5 μCiのμ-32 P-ATP)、および3 μg/mL BSAを含有するアッセイにおいて、組換えEGF受容体キナーゼドメイン (インビトロジェン) に対して試験することができる。ポリE-Y (シグマ、2 mg/mL) を基質として使用する。ニトロセルロース上にスポットすることにより反応を終了させ、1 M NaCl / 1% リン酸 (約6回、各5~10分間) で洗浄する。シートを乾燥させ、移された放射能をリン光イメージングによって定量化する。

20

【0401】

実施例15：KITアッセイの発現および阻害アッセイ

本発明の1つ以上の化合物の、KITキナーゼに対する交差活性またはその欠如を、当技術分野で公知の任意の手順または以下に開示する方法に従って測定することができる。本明細書に記載の化合物を、25 mM HEPES、pH 7.4、10 mM MgCl₂、1 mM DTT、10 mM MnCl₂、10 μM ATP (2.5 μCiのμ-32 P-ATP)、および3 μg/mL BSAを含有するアッセイにおいて、組換えKIT受容体キナーゼドメイン (インビトロジェン) に対して試験することができる。ポリE-Y (シグマ、2 mg/mL) を基質として使用する。ニトロセルロース上にスポットすることにより反応を終了させ、1 M NaCl / 1% リン酸 (約6回、各5~10分間) で洗浄する。シートを乾燥させ、移された放射能をリン光イメージングによって定量化する。

30

【0402】

実施例16：RETの発現および阻害アッセイ

本発明の1つ以上の化合物の、RETキナーゼに対する交差活性またはその欠如を、当技術分野で公知の任意の手順または以下に開示する方法に従って測定することができる。本明細書に記載の化合物を、25 mM HEPES、pH 7.4、10 mM MgCl₂、2.5 mM DTT、10 μM ATP (2.5 μCiのμ-32 P-ATP)、および3 μg/mL BSAを含有するアッセイにおいて、組換えRETキナーゼドメイン (インビトロジェン) に対して試験することができる。最適化されたAb1ペプチド基質E A I Y A A P F A K K Kを、ホスホアクセプター (200 μM) として使用する。リン酸セルロースシート上にスポットすることにより反応を終了させ、0.5% リン酸 (約6回、各5~10分間) で洗浄する。シートを乾燥させ、移された放射能をリン光イメージングによって定量化する。

40

【0403】

実施例17：血小板由来増殖因子受容体 (PDGFR) の発現および阻害アッセイ

本発明の1つ以上の化合物の、PDGFRキナーゼに対する交差活性またはその欠如を、当技術分野で公知の任意の手順または以下に開示する方法に従って測定することができる。本明細書に記載の化合物を、25 mM HEPES、pH 7.4、10 mM MgCl₂、2.5 mM DTT、10 μM ATP (2.5 μCiのμ-32 P-ATP)、

50

および $3 \mu\text{g}/\text{mL}$ BSA を含有するアッセイにおいて、組換え PDG 受容体キナーゼドメイン（インビトロジェン）に対して試験することができる。最適化された Ab1 ペプチド基質 EAIYAAPFAKKK を、ホスホアクセプター（ $200 \mu\text{M}$ ）として使用する。リン酸セルロースシート上にスポットすることにより反応を終了させ、 0.5% リン酸（約 6 回、各 5～10 分間）で洗浄する。シートを乾燥させ、移された放射能をリン光イメージングによって定量化する。

【0404】

実施例 18：FMS 関連チロシンキナーゼ 3（FLT-3）の発現および阻害アッセイ

本発明の 1 つ以上の化合物の、FLT-3 キナーゼに対する交差活性またはその欠如を、当技術分野で公知の任意の手順または以下に開示する方法に従って測定することができる。本明細書に記載の化合物を、 25mM HEPES、 $\text{pH} 7.4$ 、 10mM MgCl_2 、 2.5mM DTT、 $10 \mu\text{M}$ ATP（ $2.5 \mu\text{Ci}$ の $\mu\text{-}^{32}\text{P}\text{-ATP}$ ）、および $3 \mu\text{g}/\text{mL}$ BSA を含有するアッセイにおいて、組換え FLT-3 受容体キナーゼドメイン（インビトロジェン）に対して試験することができる。最適化された Ab1 ペプチド基質 EAIYAAPFAKKK を、ホスホアクセプター（ $200 \mu\text{M}$ ）として使用する。リン酸セルロースシート上にスポットすることにより反応を終了させ、 0.5% リン酸（約 6 回、各 5～10 分間）で洗浄する。シートを乾燥させ、移された放射能をリン光イメージングによって定量化する。

【0405】

実施例 19：TEK 受容体チロシンキナーゼ（TIE2）の発現および阻害アッセイ

本発明の 1 つ以上の化合物の、TIE2 キナーゼに対する交差活性またはその欠如を、当技術分野で公知の任意の手順または以下に開示する方法に従って測定することができる。本明細書に記載の化合物を、 25mM HEPES、 $\text{pH} 7.4$ 、 10mM MgCl_2 、 2mM DTT、 10mM MnCl_2 、 $10 \mu\text{M}$ ATP（ $2.5 \mu\text{Ci}$ の $\mu\text{-}^{32}\text{P}\text{-ATP}$ ）、および $3 \mu\text{g}/\text{mL}$ BSA を含有するアッセイにおいて、組換え TIE2 キナーゼドメイン（インビトロジェン）に対して試験することができる。ポリ E-Y（シグマ、 $2 \text{mg}/\text{mL}$ ）を基質として使用する。ニトロセルロース上にスポットすることにより反応を終了させ、 1M $\text{NaCl}/1\%$ リン酸（約 6 回、各 5～10 分間）で洗浄する。シートを乾燥させ、移された放射能をリン光イメージングによって定量化する。

【0406】

実施例 20：B 細胞の活性化および増殖アッセイ

1 つ以上の主題化合物が B 細胞の活性化と増殖を阻害する能力を、当技術分野で公知の標準の手順に従って測定する。例えば、生細胞の代謝活性を測定するインビトロの細胞増殖アッセイが確立されている。このアッセイは、アラマーブルー還元を用いて 96 ウェルのマイクロタイタープレート内で行う。Balb/c 脾臓 B 細胞を Ficol1-Paque（商標）PLUS 勾配により精製し、続いて MACS B 細胞単離キット（ミルテニー）を用いて磁気細胞分離を行う。B 細胞培地（RPMI + 10% FBS + Penn/Strep + $50 \mu\text{M}$ bME + 5mM HEPES）中に、 $90 \mu\text{l}$ 、50,000 細胞/ウェルで細胞をプレーティングする。本明細書に開示される化合物を B 細胞培地中に希釈し、 $10 \mu\text{l}$ 容量で添加する。プレートを 37°C 、 $5\% \text{CO}_2$ （ 0.2% DMSO の最終濃度）で 30 分間インキュベートする。次いで、B 細胞培地中に、 $10 \mu\text{g}/\text{ml}$ の LPS または $5 \mu\text{g}/\text{ml}$ の F(ab')₂ ロバ抗マウス IgM と $2 \text{ng}/\text{ml}$ の組換えマウス IL4 とを含有する $50 \mu\text{l}$ の B 細胞刺激カクテルを加える。プレートを 37°C 、 $5\% \text{CO}_2$ で 72 時間インキュベートする。 $15 \mu\text{L}$ 容量のアラマーブルー試薬を各ウェルに添加し、プレートを 37°C 、 $5\% \text{CO}_2$ で 5 時間インキュベートする。アラマーブルー蛍光を $560 \text{Ex}/590 \text{Em}$ で読み取り、Graph Pad Prism 5 を用いて IC50 値または EC50 値を算出する。

【0407】

実施例 21：腫瘍細胞株増殖アッセイ

1 つ以上の主題化合物が腫瘍細胞株の増殖を阻害する能力を、当技術分野で公知の標準

の手順に従って測定する。例えば、インビトロの細胞増殖アッセイを行って、生細胞の代謝活性を測定することができる。このアッセイは、アラマブルー還元を用いて96ウェルのマイクロタイタープレート内で行う。ヒト腫瘍細胞株を、ATCCから入手し（例えば、MCF7、U-87MG、MDA-MB-468、PC-3）、T75フラスコ内で飽和密度まで増殖させ、0.25%トリプシンでトリプリン処理し、腫瘍細胞培地（DMEM+10%FBS）で1回洗浄し、腫瘍細胞培地中に90 μ l、5,000細胞/ウェルでプレATINGする。本明細書に開示される化合物を腫瘍細胞培地中に希釈し、10 μ l容量で添加する。プレートを37 $^{\circ}$ C、5%CO₂で72時間インキュベートする。10 μ l容量のアラマブルー試薬を各ウェルに添加し、プレートを37 $^{\circ}$ C、5%CO₂で3時間インキュベートする。アラマブルー蛍光を560Ex/590Emで読み取り、GraphPad Prism 5を用いてIC50値を算出する。結果は、試験条件において、本発明の一部の化合物が腫瘍細胞株増殖の強力な阻害剤であることを示すことが予想される。

10

【0408】

実施例22：インビボの抗腫瘍活性

本明細書に記載の化合物を、ヒトおよびマウス腫瘍モデルのパネルにおいて評価することができる。

【0409】

パクリタキセル不応性腫瘍モデル

1. 臨床由来卵巣癌モデル

20

この腫瘍モデルは、卵巣癌患者の腫瘍生検試料から確立される。腫瘍生検試料は患者から採取する。

【0410】

段階付けられた腫瘍を有するヌードマウスに、本明細書に記載の化合物を、2日おき×5回のスケジュールを用いて投与する。

【0411】

2. A2780Taxヒト卵巣癌異種移植片（変異チューブリン）

A2780Taxは、パクリタキセル抵抗性ヒト卵巣癌モデルである。これは、感受性親A2780系から、細胞をパクリタキセルおよびMDR逆転剤であるベラパミルと共にインキュベーションすることにより得られる。その耐性機構は、非MDR関連であることが示されており、耐性機構の原因は、 β チューブリンタンパク質をコードする遺伝子の変異にある。

30

【0412】

段階付けされた腫瘍を有するマウスに、本明細書に記載の化合物を、2日おき×5回のスケジュールを用いて投与することができる。

【0413】

3. HCT116/VM46ヒト結腸癌異種移植片（多剤耐性）

HCT116/VM46は、感受性のHCT116親株から生じるMDR耐性結腸癌である。インビボでヌードマウスに増殖したHCT116/VM46は、パクリタキセルに対して高い耐性があることを一貫して示した。

40

【0414】

段階付けされた腫瘍を有するマウスに、本明細書に記載の化合物を、2日おき×5回のスケジュールを用いて投与することができる。

【0415】

5. M5076マウス肉腫モデル

M5076は、インビボでパクリタキセルに本質的に不応性であるマウス線維肉腫である。

【0416】

段階付けされた腫瘍を有するマウスに、本明細書に記載の化合物を、2日おき×5回のスケジュールを用いて投与することができる。

50

【0417】

多剤耐性ヒト結腸癌異種移植片HCT/VM46または本明細書に記載のモデルを含む当技術分野で公知の他の任意のモデルにおいて、1つ以上の本発明の化合物を、他の治療剤と組み合わせてインビボで使用するができる。

【0418】

結果は、試験条件下において、本発明の1つ以上の化合物がインビボで腫瘍増殖の強力な阻害剤であることを示すことが予想される。

【0419】

実施例23：マイクロソーム安定性アッセイ

1つ以上の主題化合物の安定性を、当技術分野で公知の標準の手順に従って測定する。例えば、1つ以上の主題化合物の安定性をインビトロのアッセイにより立証する。特に、マウス、ラット、またはヒトの肝臓由来のマイクロソームと反応させたときの1つ以上の主題化合物の安定性を測定する、インビトロのマイクロソーム安定性アッセイが確立されている。マイクロソームと化合物との反応は、1.5mLエッペンドルフチューブ内で行う。各チューブに、10.0mg/mLのNADPHを0.1μL、20.0mg/mLのマウス、ラットまたはヒト肝臓マイクロソームを75μL、0.2Mのリン酸緩衝液を0.4μL、ddH₂Oを425μL入れる。陰性対照（NADPHなし）チューブに、20.0mg/mLのマウス、ラットまたはヒト肝臓マイクロソームを75μL；0.2Mのリン酸緩衝液を0.4μL、ddH₂Oを525μL入れる。10.0mMの試験化合物を1.0μL添加することによって、反応を開始する。反応チューブを37℃でインキュベートする。反応0分、5分、10分、15分、30分、および60分の時点で、冷メタノール300μLを入れた新しいエッペンドルフ管に試料100μLを回収する。試料を15,000rpmで遠心分離にかけて、タンパク質を除去する。遠心分離にかけた試料の上清を、新しいチューブに移す。マイクロソームと反応した後の安定な化合物の上清中濃度を、液体クロマトグラフィー／質量分析（LC-MS）で測定する。

【0420】

実施例24：血漿安定性アッセイ

血漿中の1つ以上の主題化合物の安定性を、当技術分野で公知の標準の手順に従って測定する。例えば、Rapid Commun. Mass Spectrom., 10: 1019-1026を参照のこと。以下の手順は、ヒトの血漿を使用したHPLC-MS/MSアッセイであるが、サル、イヌ、ラット、およびマウスを含む他の種も利用可能である。冷凍したヘパリン化ヒト血漿を冷水浴中で解凍し、使用前に、4℃、2000rpmで10分間回転させる。事前に温めた分注量の血漿に、400μMの原液からの本発明の化合物を添加して、5μMの試験化合物および0.5% DMSOを含有する400μL（半減期を求める場合は800μL）の最終アッセイ体積を得る。37℃で0分および60分間、半減期を求める場合は37℃で0、15、30、45、および60分間、反応物を振とうしながらインキュベートする。50μLのインキュベーション混合物を200μLの氷冷アセトニトリルに移すことによって反応を停止させ、5分間振とうすることにより混合する。試料を4℃、6000xgで15分間遠心分離し、上清120μLを取り出して清浄なチューブに入れる。次いで試料を蒸発乾固させ、HPLC-MS/MS分析にかける。

【0421】

所望される場合、次の1つ以上の対照または基準化合物（5μM）を、試験化合物と同時に試験する：1つの化合物は、血漿安定性の低いプロポキシカイン、別の化合物は、血漿中安定性が中程度のプロバンテリン。

【0422】

試料をアセトニトリル／メタノール／水（1／1／2、v／v／v）中で再構成し、選択反応モニタリング（SRM）を用いて（RP）HPLC-MS/MSにより分析する。HPLC条件は、オートサンプラーを備えたバイナリLCポンプ、混合モード、C12、2×20mmカラム、および勾配プログラムからなる。分析物に対応するピーク面積をH

10

20

30

40

50

PLC-MS/MSにより記録する。ゼロ時間時に残存する量に対する60分後に残存する親化合物の比をパーセントで表し、血漿中安定性として報告する。半減期を求める場合、一次反応則を仮定して、残存化合物(%)対時間の対数曲線の最初の線形範囲の傾斜から半減期を推定する。

【0423】

実施例25：化学的安定性

1つ以上の主題化合物の化学的安定性を、当技術分野で公知の標準の手順に従って測定する。主題化合物の化学的安定性を確認するための代表的手順を以下に詳述する。化学的安定性アッセイに使用する既定の緩衝液は、pH7.4のリン酸緩衝生理食塩水(PBS)であるが、他の適切な緩衝液を使用してもよい。分注量のPBSに、100μMの原液から主題化合物を加え(2回繰り返す)、5μMの試験化合物および1% DMSOを含有する400μLの最終アッセイ体積を得る(半減期を求める場合は、700μLの総試料体積を調製する)。反応物を、振とうしながら37℃で0分間および24時間インキュベートし、半減期を求める場合は試料を0、2、4、6、および24時間インキュベートする。100μLのインキュベーション混合物を100μLのアセトニトリルに直ちに添加することによって反応を停止させ、5分間ボルテックスする。次いで、HPLC-MS/MSによる分析時まで、試料を-20℃で保管する。対象とする主題化合物は、24時間で大部分が加水分解されるため、所望される場合は、クロラムブシル(5μM)等の対照化合物または基準化合物を主題化合物と同時に試験する。選択反応モニタリング(SRM)を用いて、試料を(RP)HPLC-MS/MSにより分析する。HPLC条件は、オートサンプラーを備えたバイナリLCポンプ、混合モード、C12、2×20mmカラム、および勾配プログラムからなる。分析物に対応するピーク面積をHPLC-MS/MSにより記録する。ゼロ時間時に残存する量に対する24時間後に残存する親化合物の比をパーセントで表し、化学的安定性として報告する。半減期を求める場合、一次反応則を仮定して、残存化合物(%)対時間の対数曲線の最初の線形範囲の傾斜から半減期を推定する。

【0424】

実施例26：Aktキナーゼアッセイ

Akt/mTOR経路の構成要素を含む細胞、例えばL6筋芽細胞、B-ALL細胞、B細胞、T細胞、白血病細胞、骨髄細胞、p190形質導入細胞、フィラデルフィア染色体陽性細胞(Ph+)、およびマウス胚性線維芽細胞を含む(ただしこれらに限定されない)細胞を、一般に、ウシ胎仔血清および/または抗生物質を補充したDMEM等の細胞増殖培地中で増殖させ、飽和密度まで増殖させる。

【0425】

本明細書に開示される1つ以上の化合物の、Akt活性化に対する効果を比較するため、上記細胞を一晩血清不足にし、本明細書に開示される1つ以上の化合物または約0.1% DMSOと共に約1分間〜約1時間インキュベートした後、インスリン(例えば100nM)で約1分間〜約1時間刺激する。細胞を、ドデシル硫酸ナトリウム等の洗浄剤およびプロテアーゼ阻害剤(例えばPMSEF)を含有する氷冷溶解緩衝液中にこすり入れることによって溶解させる。細胞を溶解緩衝液と接触させた後、溶液を手短に超音波処理し、遠心分離によって清澄化し、SDS-PAGEにより分解し、ニトロセルロースまたはPVDFに移し、ホスホ-Akt S473、ホスホ-Akt T308、Akt、およびβ-アクチンに対する抗体(セルシグナリングテクノロジー)を用いて免疫ブロットする。

【0426】

実施例27：血液中のキナーゼシグナル伝達

ホスフロー法(phospho flow method)(Methods Enzymol. 2007; 434: 131-54)を用いて、血液細胞中のPI3K/Akt/mTORシグナル伝達を測定する。この方法の利点は、本質的に単一細胞アッセイであるため、集団平均でなく細胞の不均質性を検出できることである。このため、他のマーカーに定

義される様々な集団において、シグナル伝達状態を同時に区別することができる。またホスフローは、高度に定量的でもある。本明細書に開示される1つ以上の化合物の効果を試験するため、未分画の脾細胞、または末梢血単核球を抗CD3で刺激して、T細胞受容体シグナル伝達を開始させる。次いで細胞を固定し、表面マーカーおよび細胞内リンタンパク質を染色する。試験条件下において、本明細書に開示される阻害剤はAkt-S473およびS6の抗CD3媒介型リン酸化を阻害する一方で、ラパマイシンはS6リン酸化を阻害し、Aktリン酸化を亢進することが予想される。

【0427】

同様に、分注量の全血を種々の濃度のビヒクル（例えば、0.1% DMSO）またはキナーゼ阻害剤と共に15分間インキュベートした後、刺激を加えて、抗カップ軽鎖抗体（Fab'2断片）を用いてT細胞受容体（TCR）（二次抗体を有する抗CD3）またはB細胞受容体（BCR）を架橋する。約5分後と15分後、試料を固定し（例えば、冷4%パラホルムアルデヒドを用いる）、ホスフローで使用する。当技術分野で公知の細胞表面マーカーを対象とした抗体を使用して、表面染色によりT細胞とB細胞を区別する。次いで、Akt、S6等のキナーゼ基質のリン酸化レベルを、これらのタンパク質のリン酸化アイソフォームに特異的な標識抗体と共に固定細胞をインキュベートすることにより測定する。次いで、細胞集団をフローサイトメトリーにより分析する。

【0428】

結果は、試験条件下において、本発明の化合物の1つ以上が、血液細胞中のPI3K、mTOR、およびAktシグナル伝達のうちの1つ以上のうちの1つ以上のメンバーの強力かつ選択的な阻害剤であることを示すと予想される。

【0429】

実施例28：コロニー形成アッセイ

p190BCR-Ablレトロウイルスで新しく形質転換したマウス骨髓細胞（本明細書ではp190形質導入細胞と称する）を、約30%血清中に組換えヒトIL-7を含むM3630メチルセルロース培地中、様々な薬物の組み合わせの存在下で約7日間、平板培養し、形成したコロニーの数を、顕微鏡下で目視検査により計数する。

【0430】

あるいは、初期診断または再発時に、フィラデルフィア染色体陽性（Ph+）および陰性（Ph-）の患者からヒト末梢血単核細胞を得る。生細胞を単離し、CD19+CD34+B細胞前駆細胞に関して濃縮する。一晚の液体培養後、サイトカイン（IL-3、IL-6、IL-7、G-CSF、GM-CSF、CF、Flt3リガンド、およびエリスロポエチン）および本開示のいずれかの化合物と組み合わせた種々の濃度の公知の化学療法剤を補充したメトカルト（methocult）GF+H4435（ステムセルテクノロジー）中の細胞をプレーティングする。12～14日後に、顕微鏡によりコロニー数をカウントする。この方法で試験することにより、相加的または相乗的活性の証拠を得ることができる。

【0431】

結果は、試験条件下において、本発明の1つ以上の化合物が、p190形質導入細胞コロニー形成の強力かつ選択的な阻害剤であることを示すと予想される。

【0432】

実施例29：キナーゼ阻害剤が白血病細胞にインビボで及ぼす効果

雌性レシピエントマウスに、γ源からそれぞれ約5 Gyで、約4時間空けた2回の投与で致死放射線を照射する。2回目の放射線投与の約1時間後、マウスに約 1×10^6 個の白血病細胞（例えば、Ph+ヒトもしくはマウス細胞、またはp190形質導入骨髓細胞）を静脈内注射する。これらの細胞を、3～5週齢ドナーマウス由来の約 5×10^6 個の正常骨髓細胞の放射線防護量と共に投与する。水に入れた抗生物質をレシピエントに与え、毎日モニタリングする。約14日後に罹患したマウスを安楽死させ、リンパ器官を分析用に回収する。白血病細胞注射の約10日後にキナーゼ阻害薬処置を開始し、マウスが罹患するか移植後最長約35日まで、毎日継続する。阻害剤は口腔洗浄により投与する。

【0433】

約10日目（治療前）および安楽死時（治療後）に末梢血細胞を回収し、標識抗hCD4抗体と接触させ、フローサイトメトリーにより計数する。この方法を使用すると、本明細書に開示される1つ以上の化合物と公知の化学療法剤との併用による相乗効果が、試験条件下の公知の化学療法剤（例えばGleevec）単独での治療に比べて、白血病血液細胞数を有意に減少させることを実証することができる。

【0434】

実施例30：狼瘡疾患モデルマウスの処置

B細胞におけるPI3Kシグナル伝達に対抗する阻害性受容体FcγRIIbを持たないマウスは、高浸透度の狼瘡を発症する。FcγRIIbノックアウトマウス（R2KO、ジャクソン研究所）は、一部の狼瘡患者がFcγRIIbの発現または機能の低下を示すことから、ヒト疾患の有効なモデルとみなされている（S. Bolland and J. V. Ravtech 2000, Immunity 12:277-285）。

10

【0435】

R2KOMausは、月齢約4～6ヶ月以内に、抗核抗体、糸球体腎炎、およびタンパク尿を伴う狼瘡様疾患を発症する。本実験では、ラパマイシン類似体RAD001（LCラボラトリーズから入手可能）をベンチマーク化合物として使用し、経口投与する。この化合物は、B6.Sle1z.Sle3zモデルにおいて狼瘡症状を寛解することが示されている（T. Wu et al. J. Clin Invest. 117:2186-2196）。

20

【0436】

R2KO、BXSb、MLR/lpr等の狼瘡疾患モデルマウスを、月齢約2ヶ月時に約2ヶ月処置する。マウスに、ビヒクル、約10mg/kgのRAD001、または約1mg/kg～約500mg/kgの本明細書に開示される化合物を投与する。ほぼ試験期間全体を通して血液および尿試料を採取し、抗核抗体（血清希釈液中）またはタンパク質濃度（尿中）を試験する。血清も、ELISAにより抗ssDNA抗体および抗dsDNA抗体に関して試験する。60日目に動物を安楽死させ、脾臓重量および腎臓疾患の測定用に組織を回収する。H&Eで染色した腎臓切片において糸球体腎炎を評価する。処置停止後約2ヶ月間、同じエンドポイントを使用して他の動物を試験する。

30

【0437】

当技術分野で確立されている本モデルを用いて、本明細書に開示されるキナーゼ阻害剤が、狼瘡疾患モデルマウスにおいて狼瘡症状の発症を抑制または遅延し得ることを試験することができる。

【0438】

実施例31：マウス骨髄移植アッセイ

雌性レシピエントマウスに、γ線源から致死量の放射線を照射する。放射線投与の約1時間後に、初期継代p190形質導入培養物（例えばCancer Genet Cytogenet. 2005 Aug;161(1):51-6に記載）由来の約1×10⁶個の白血病細胞をマウスに注射する。この細胞は、3～5週齢ドナーマウス由来の約5×10⁶個の正常骨髄細胞の放射線防護量と共に投与する。水に入れた抗生物質をレシピエントに与え、毎日モニタリングする。約14日後に罹患したマウスを安楽死させ、フローサイトメトリーおよび／または磁気濃縮用にリンパ器官を回収する。約10日目に処置を開始し、マウスが罹患するか移植後最長約35日後まで、毎日継続する。薬物は経口強制投与（p.o.）により与える。パイロット実験において、治癒性はないが白血病の発症を約1週間以下遅延させる化学療法剤の用量を特定する。対照は、ビヒクルで処置するか、このモデルにおける白血病誘発を遅延させるが治癒しないことが以前に示されている化学療法剤（例えば、イマチニブ約70mg/kgを1日2回）で処置する。第1段階では、eGFPを発現するp190細胞を使用し、死後解析は、フローサイトメトリーによる骨髄、脾臓、およびリンパ節（LN）中の白血病細胞のパーセンテージの計数に限定す

40

50

る。第２段階では、尾の無い形態のヒトCD4を発現するp190細胞を使用し、死後解析は、脾臓由来hCD4+細胞を磁気分類し、次いで、鍵となるシグナル伝達エンドポイントであるpAkt-T308およびS473；pS6およびp4EBP-1を免疫プロット分析することを含む。免疫プロット検出のための対照として、分類した細胞を、本開示の阻害剤のキナーゼ阻害剤の存在下または非存在下でインキュベートした後、溶解させる。任意で、事前に分類せずに、「ホスフロー」を用いてhCD4依存性細胞中のpAkt-T308およびpS6-S235/236を検出する。これらのシグナル伝達試験は、例えば薬物処理したマウスが35日目の時点で臨床的白血病を発症していない場合に、特に有用である。当技術分野で公知の方法に従って、 Kaplan-Meier生存プロットを作成し、統計分析を行う。p190細胞の結果を、個別および累積的に分析する。

10

【0439】

処置開始直前の10日目から、週に一度、すべてのマウスの末梢血試料（100～200 μ l）を採取する。薬物濃度測定に血漿を使用し、本明細書に記載のように、細胞の白血病マーカー（eGFPまたはhCD4）およびシグナル伝達バイオマーカーを分析する。

【0440】

当技術分野で公知のこの一般的なアッセイを用いて、本明細書に開示される化合物の治療効果量を白血病細胞の増殖阻害に使用し得ることを試験することができる。

【0441】

実施例32：ラット発症II型コラーゲン誘発性関節炎のアッセイ

20

自己免疫性疾患関節炎に対する本発明の化合物の効果を試験する目的で、コラーゲン誘発性関節炎発症モデルを用いる。0日目に雌性Lewisラットにコラーゲンを注射する。ウシII型コラーゲンを0.01N酢酸中の4mg/ml溶液として調製する。等体積のコラーゲンとフロイント不完全アジュバントを、乳化物質の球が水中でその形態を保持するまで、手で混合して乳化させる。各注射時に、300 μ lの混合物を各げっ歯動物に注射し、背部の3つの皮下部位に拡散させる。

【0442】

毎日12時間間隔のビヒクル（5%NMP、85%PEG400、10%Solutol）またはビヒクル中の本発明の化合物または対照（例えば、メトトレキサート）を用いた経口化合物投与を、0日目に開始し、16日目まで継続する。0、3、6、9～17日目にラットの重量を測定し、9～17日目に足首をカリパスで測定する。17日目に、最終体重を測定した後で動物を安楽死させる。安楽死後に、血液を採取し、後足および膝を除去する。薬物動態実験および抗II型コラーゲン抗体ELISAアッセイ用に、血液をさらに処理する。後足の重量を測定し、次いで膝と共に10%ホルマリン中で保存する。続いて、後足および膝を顕微鏡観察用に処理する。肝臓、脾臓、および胸腺の重量を測定する。坐骨神経を病理組織診断用に準備する。

30

【0443】

膝および足首の関節を1～2日間固定し、4～5日間脱灰する。足首関節を縦方向に半分に切断し、膝を前頭面に沿って半分に切断する。関節を処理し、包埋し、切片化し、トルイジンブルーで染色する。以下の基準に従って関節をスコア付けする。

40

【0444】

膝および足首の炎症

0 = 正常

1 = 滑膜／関節周囲組織における炎症細胞の最小限の浸潤

2 = 軽度の浸潤

3 = 中等度の浮腫を伴う中等度の浸潤

4 = 顕著な浮腫を伴う顕著な浸潤

5 = 重度の浮腫を伴う重度の浸潤

【0445】

足首パンス

50

0 = 正常

1 = 軟骨および軟骨下骨におけるパンスの最小限の浸潤

2 = 軽度の浸潤（辺縁帯において脛骨または足根骨の 1 / 4 未満が罹患）

3 = 中等度の浸潤（辺縁帯において脛骨または小足根骨の 1 / 4 ~ 1 / 3 が罹患）

4 = 顕著な浸潤（辺縁帯において脛骨または足根骨の 1 / 2 ~ 3 / 4 が罹患）

5 = 重度の浸潤（辺縁帯において脛骨または足根骨の 3 / 4 超が罹患、全体構造の重度の歪み）

【0446】

膝パンス

0 = 正常

10

1 = 軟骨および軟骨下骨におけるパンスの最小限の浸潤

2 = 軽度の浸潤（脛骨または大腿骨の表面または肋軟骨下領域の最大 1 / 4 まで拡大）

3 = 中等度の浸潤（脛骨または大腿骨の表面または肋軟骨下領域の 1 / 4 超 1 / 2 未満まで拡大）

4 = 顕著な浸潤（脛骨または大腿骨の表面の 1 / 2 ~ 3 / 4 にわたって拡大）

5 = 重度の浸潤（表面の 3 / 4 超にわたる）

【0447】

軟骨損傷（足首；小足根骨を重視）

0 = 正常

1 = 最小 = 明白な軟骨細胞喪失またはコラーゲン破壊を伴わない、トルイジンブルー染色の最小限～軽度の減少

20

2 = 軽度 = 限局性の軽度（表在性）軟骨細胞喪失および／またはコラーゲン破壊を伴う、トルイジンブルー染色の軽度の減少

3 = 中等度 = 多巣性で中等度（中間帯までの深さ）の軟骨細胞喪失および／またはコラーゲン破壊を伴い、小足根骨が 1 / 2 ~ 3 / 4 の深さまで罹患した、トルイジンブルー染色の中等度の減少

4 = 顕著 = 多巣性で顕著な（深部帯までの深さ）軟骨細胞喪失および／またはコラーゲン破壊を伴い、1 つ以上の小足根骨が全層の軟骨喪失を有する、トルイジンブルー染色の顕著な減少

5 = 重度 = 多巣性で重度（タイドマークまでの深さ）の軟骨細胞喪失および／またはコラーゲン破壊を伴う、トルイジンブルー染色の重度で広範性の減少

30

【0448】

軟骨損傷（膝；大腿骨顆を重視）

0 = 正常

1 = 最小 = 明白な軟骨細胞喪失またはコラーゲン破壊を伴わない、トルイジンブルー染色の最小限～軽度の減少

2 = 軽度 = 限局性の軽度（表在性）軟骨細胞喪失および／またはコラーゲン破壊を伴う、トルイジンブルー染色の軽度の減少

3 = 中等度 = 多巣性～広範性の中等度の（中間帯までの深さ）の軟骨細胞喪失および／またはコラーゲン破壊を伴う、トルイジンブルー染色の中等度の減少

40

4 = 顕著 = 多巣性～広範性の顕著な（深部帯までの深さ）軟骨細胞喪失および／またはコラーゲン破壊を伴い、あるいは単一の大腿骨表面が完全またはほぼ完全に喪失した、トルイジンブルー染色の顕著な減少

5 = 重度 = 両方の大腿骨および／または脛骨において多巣性で重度（タイドマークまでの深さ）の軟骨細胞喪失および／またはコラーゲン破壊を伴う、トルイジンブルー染色の重度で広範性の減少

【0449】

骨吸収（足首）

0 = 正常

1 = 最小 = 低倍率では容易に明白にならない小領域の再吸収、まれに破骨細胞

50

2 = 軽度 = 低倍率では容易に明白にならない、比較的多数の領域の再吸収、比較的多数の破骨細胞、辺縁帯において脛骨または足根骨の 1 / 4 未満が再吸収

3 = 中等度 = 皮質の全層欠損を伴わない髓質骨梁および皮質骨の明白な再吸収、一部の髓質骨梁の喪失、低倍率で明白になる病変、比較的多数の破骨細胞、脛骨または足根骨の 1 / 4 ~ 1 / 3 が辺縁帯において罹患

4 = 顕著 = 残りの皮質表面の外形の歪みをしばしば伴う皮質骨の全層欠損、髓質骨の顕著な喪失、多数の破骨細胞、脛骨または足根骨の 1 / 2 ~ 3 / 4 が辺縁帯において罹患

5 = 重度 = 残りの皮質表面の外形の歪みをしばしば伴う皮質骨の全層欠損、髓質骨の顕著な喪失、多数の破骨細胞、脛骨または足根骨の 3 / 4 超が辺縁帯において罹患、全体構造の重度の歪み

10

【0450】

骨吸収（膝）

0 = 正常

1 = 最小 = 低倍率では容易に明白にならない小領域の再吸収、まれに破骨細胞

2 = 軽度 = 比較的多数の領域の再吸収、脛骨または大腿骨表面（内側または側方）の 1 / 4 に及ぶ肋軟骨下骨の明白な喪失

3 = 中等度 = 脛骨または大腿骨表面（内側または側方）の 1 / 4 超 1 / 2 未満に及ぶ軟骨下骨の明白な再吸収

4 = 顕著 = 脛骨または大腿骨表面（内側または側方）の 1 / 2 以上 3 / 4 未満に及ぶ軟骨下骨の明白な再吸収

20

5 = 重度 = 脛骨または大腿骨表面（内側または側方）の 3 / 4 超に及ぶ破壊による関節全体の歪み

【0451】

体重 / 足重量、足の AUC パラメーター、および病理組織学的パラメーターの統計分析を、スチューデント t 検定または他の適切な検定（事後試験を伴う ANOVA）を使用して、有意性を 5 % 有意性レベルに設定して評価した。足重量および AUC の阻害率を、以下の式を用いて算出した。

$$\% \text{阻害} = A - B / A \times 100$$

A = 疾患対照の平均 - 正常の平均

B = 処置の平均 - 正常の平均

30

【0452】

結果は、ビヒクルのみの対照またはメトトレキサート対照に比べて、本発明の化合物は関節炎誘発性の経時的な足首直径増の有意な減少を示し、かつ上述の炎症、パンス、軟骨損傷、および骨吸収のカテゴリーのうちの少なくとも 1 つ以上における足首組織の病的変化の減少を示すことが予想される。結果は、本発明の 1 つ以上の化合物が、関節炎疾患症状の治療および低減に有用であり得ることを示すことが予想される。

【0453】

結果はさらに、選定された試験化合物の 10、20、および 60 mg / kg の投与量レベルでの血清抗 I I 型コラーゲンレベルの低下を示すことが予想され、このことは、本発明の 1 つ以上の化合物が関節炎疾患症状の治療および低減に有用であり得るだけでなく、自己免疫反応自体の阻害にも有用であり得ることを示唆する。

40

【0454】

実施例 33：ラットに樹立する I I 型コラーゲン誘発性関節炎のアッセイ

ラットにおいて 10 日で樹立する I I 型コラーゲン誘発性関節炎の炎症、軟骨破壊、および骨再吸収を阻害する、本発明の化合物の用量反応性の効果を調べるため、6 日間、化合物を 1 日 1 回または 1 日 2 回経口投与する。

【0455】

0 日目に、雌性 Lewis ラットを麻酔し、上記のようにコラーゲン注射を調製し投与する。6 日目に動物を麻酔し、2 回目のコラーゲン注射を行う。9 日目に、正常な（疾患前の）左右の足首関節をカリパスで測定する。通常は 10 ~ 11 日目に関節炎が生じ、ラ

50

ットを無作為に処置群に分ける。無作為化は、足首関節の腫脹が明白に樹立し、両側性疾患の証拠が見られた後に行う。

【0456】

実験に登録する動物を選択した後、経口経路により処置を開始する。1日2回または1日1回（それぞれB I DまたはQ D）、動物にビヒクル、対照（エンブレル）、または化合物を与える。投与は、1～6日目に、経口溶液用の2.5 ml/kg（B I D）または5 ml/kg（Q D）の用量を用いて行う。関節炎樹立後の1～7日目にラットの重量を測定し、足首のカリパス測定を毎日行う。7日目に最終体重を測定し、動物を安楽死させる。

【0457】

結果は、試験条件下において、選定された試験化合物の経時的な平均足首直径増の減少を示すことが予想される。

【0458】

実施例34：アジュバント誘発性関節炎アッセイ

ラットの髄腔内カテーテル挿入

イソフルランで麻酔したLewi sラット（200～250 g）に髄腔内（I T）カテーテルを植え込む。6日間の回復期間の後、感覚障害または運動異常を有すると見られる動物（一般に総数の5%未満）を除くすべての動物を実験に用いる。I T投与として、10 μlの薬物または生理食塩水、続いて10 μlの等張食塩水をカテーテルから注入する。

【0459】

アジュバント関節炎および薬物処置

カテーテル植え込みから数日後の0日目に、Lewi sラットの尾底部において0.1 mlの完全フロイントアジュバント（C F A）により免疫する（n = 6 / グループ）。薬物（例えば、本発明の1つ以上の化合物またはビヒクル）処置を、概ね8日目に開始し、20日目まで毎日継続する。関節炎の臨床徴候は概ね10日目に開始する。水置換体積変動測定法により足腫脹を1日おきに測定する。

【0460】

結果は、本発明の1つ以上の化合物が、本明細書に記載の疾患または病態のうちの1つ以上の治療に有用であり得ることを示すことが予想される。

【0461】

実施例35：げっ歯類の薬物動態アッセイ

本発明の化合物の薬物動態を調べるため、4～10週齢のマウス群を以下の表に従ってグループ分けする。

【表3】

グループ番号	マウス数／グループ	化合物投与		
		(mg/kg)	経路	投与計画
1	3	1	経口	単回投与
2	3	3		
3	3	10		
4	3	30		
5	3	60		

【0462】

本発明の化合物を、適切なビヒクル（例えば、5%1-メチル-2-ピロリジノン、8%ポリエチレングリコール400、10% S o l u t o r）に溶解し、毎日12時間間

10

20

30

40

50

隔で経口投与する。最終化合物の投与から2時間後に、すべての動物をCO₂中で安楽死させる。直ちに血液を回収し、血漿単離用に氷上で維持する。5000rpm、10分間の遠心分離により血漿を単離する。回収した血漿を薬物動態検出用に冷凍する。

【0463】

結果は、本発明の化合物の吸収、分布、代謝、排泄、毒性等の薬物動態パラメーターを示すと予想される。

【0464】

実施例36：Basotestアッセイ

Orpegen Pharma Basotest 試薬キットを用いて、basotestアッセイを行う。ヘパリン化全血を試験化合物または溶媒と共に、37℃で20分間プレインキュベートする。次いで、血液をアッセイキット刺激緩衝液と共に（応答するよう細胞を予備刺激する）、次いでアレルゲン（イエダニ抽出物または草抽出物）と共に20分間インキュベートする。血液試料を氷上でインキュベートすることにより、脱顆粒過程を停止させる。次いで、細胞を抗IgE-PEで標識して好塩基性顆粒球を検出し、抗gp53-FITCで標識してgp53（活性化好塩基球上で発現する糖タンパク質）を検出する。染色後、溶解溶液の添加により赤血球を溶解させる。細胞を洗浄し、フローサイトメトリーで分析する。このアッセイで評価した場合、試験化合物は、マイクロモル以下の範囲で好塩基性顆粒球のアレルゲン誘発性の活性化を阻害する。結果は、試験条件下において、本発明の1つ以上の化合物がアレルゲン誘発性の好塩基球活性化を阻害できることを実証すると予想される。

【0465】

実施例37：腫瘍増殖を阻害するための本発明の化合物の使用
細胞株

目的の細胞株（A549、U87、ZR-75-1、および786-O）をアメリカ培養細胞系統保存機関（American Type Culture Collection）（ATCC、バージニア州マナッサス）から入手する。細胞を増殖させ、初期継代（例えば、継代3代目）で低温保存する。一分注量をさらなる増殖に使用して、1つのTGI実験に十分な細胞を得る（継代約9代目）。

【0466】

動物

ハーランから雌性の胸腺欠損ヌードマウスが提供されている。4～6週齢のマウスを受け取る。取扱い前に約1日～2週間、すべてのマウスを順応させる。マウスをマイクロアイソレーターケージに収容し、特定の病原体不存在条件下で維持する。マウスには、放射線照射したマウス固形飼料を餌として与え、自由に摂取できるオートクレーブ処理水を与える。

【0467】

腫瘍異種移植片モデル

マウスの右側腹部に0.01～0.5mlの腫瘍細胞（細胞数約 $1.0 \times 10^5 \sim 1.0 \times 10^8$ /マウス）を皮下接種する。接種の5～10日後に、腫瘍をカリパスで測定し、例えば、Study Director V. 1.6.70（Study Log）等の動物実験管理ソフトウェアを用いて腫瘍重量を計算する。約120mgの腫瘍サイズを有するマウスを、Study Directorを用いて所望のグループにペアマッチする（1日目）。マウスをペアマッチしたときに体重を記録する。腫瘍体積および体重の測定を1週間に1～4回行い、少なくとも1日1回、総括的観察を行う。1日目に、本発明の化合物および基準化合物ならびにビヒクル対照を、記載の通りに強制経口投与または静脈内投与する。実験最終日の最終投与の1～4時間後にマウスを屠殺し、その腫瘍を回収する。腫瘍を切除し、2つの切片に切り分ける。腫瘍の3分の1をホルマリン中に固定して、パラフィンブロック内に包埋し、腫瘍の残りの3分の2を急速凍結して-80℃で保管する。

【0468】

データおよび統計分析

以下の式を用いて、平均の腫瘍増殖阻害（TGI）を計算する。

【数1】

$$TGI = \left[1 - \frac{(\bar{\chi}_{\text{処置(最終)}} - \bar{\chi}_{\text{処置(1日目)}})}{(\bar{\chi}_{\text{対照(最終)}} - \bar{\chi}_{\text{対照(1日目)}})} \right] \times 100\%$$

【0469】

10

1日目の開始サイズから退縮する腫瘍は計算から除外する。1日目の腫瘍重量に比べて退縮を示す腫瘍に関して、次式を用いて個々の腫瘍縮小（TS）を計算する。各グループの平均腫瘍縮小を計算して報告する。

【数2】

$$TS = \left[1 - \frac{(\text{腫瘍重量}_{\text{(最終)}})}{(\text{腫瘍重量}_{\text{(1日目)}})} \right] \times 100\%$$

20

【0470】

このモデルを用いて、本発明の化合物が、試験条件下で腫瘍細胞の増殖、例えば、腎癌細胞増殖、乳癌細胞増殖、肺癌細胞増殖、または膠芽腫細胞増殖等を阻害し得るか否かを示すことができる。

【0471】

実施例38：PI3Kα変異を伴う腫瘍細胞のPI3K経路および増殖の阻害

PI3Kαにおける1つ以上の変異を含む細胞（乳癌細胞（例えばMDA-MB-361およびT47D）を含むが、これに限定されない）、およびPTENにおける1つ以上の変異を含む細胞（前立腺癌細胞（例えばPC3）を含むが、これに限定されない）を、一般に、ウシ胎仔血清および／または抗生物質を補充したDMEM等の細胞増殖培地中で増殖させ、飽和密度まで増殖させる。次に、細胞を種々の濃度の試験化合物で約2時間処置し、次いで細胞溶解緩衝液中で溶解させる。溶解物をSDS-PAGE、続いてウェスタンブロット分析に供して、下流シグナル伝達マーカー（pAKT（S473）、pAKT（T308）、pS6、およびp4E-BP1を含むが、これらに限定されない）を検出する。本発明の化合物の用量を多様に変えた細胞の、増殖（および増殖阻害）の程度を測定することもできる。これらの結果により示されるpAKTおよび増殖の阻害率に基づき、IC50値を計算する。

30

【0472】

実施例39：血管新生のインビトロの阻害

管形成アッセイキット（例えば、インビトロジェンから市販されているキット）を用いるなどして、管形成アッセイキットを用いて試験化合物の存在下で血管新生の阻害を評価する。ヒト臍帯静脈内皮細胞（HUEC）等の内皮細胞株を用いて、血管新生能力をインビトロで測定することができる。化合物の存在または非存在下で、キットの指示書に従ってアッセイを行う。手短に述べると、ゲルマトリックスを細胞培養表面に塗布し、細胞を、マトリックスで覆われた表面に増殖因子と共に添加し、いくつかの試料には阻害剤化合物も加えて、細胞を、37℃、5%CO₂で、（化合物が添加されていない）対照試料が管構造を形成するのに十分な期間（例えば一晚）インキュベートし、細胞浸潤性染料（例えばカルセイン）を用いて細胞を染色し、細胞を可視化して、管形成の程度を特定する。阻害されない対照細胞と比べて管形成が少ない場合は、血管新生の阻害を示す。試験用量および対応する管形成阻害の程度に基づき、管形成のIC50値を計算する。細胞生存

40

50

率は、当技術分野で公知の任意の数の方法、例えば、生細胞と死細胞を区別する染色方法（例えば、インビトロジェンから市販されているImage-iT DEAD生存染色）を用いて測定することができる。概して、結果は、血管新生の阻害に関して、本発明の化合物がPan-P I 3 K阻害剤と匹敵する効力、またはそれより高い効力を有し、P I 3 K α 阻害に対する特異性を有する化合物で達成されることを示すことが予想される。

【0473】

実施例40：乳癌のゼノジニックマウスモデルにおけるインビボの効力

ヒト乳腺癌細胞MDA-MB-361（P I 3 K α / H E R 2 癌）の移入に由来する腫瘍を保有するヌードマウスを、無処置対照（ビヒクルのみ）と処置群に分ける。処置群のマウスを、70 mg / kg（70 mpk）のPan-P I 3 K阻害剤、または30 mpk 10
もしくは60 mpkの試験化合物が投与されるマウスにさらに分ける。処置群のマウスに、所定用量を20～50日間の毎日与え、その期間中、腫瘍重量を実施例37の記載の通りに算出する。処置剤の投与後、血糖を定期的にモニタリングする。最終処置の2時間後、腫瘍を回収し、タンパク質を上述のウェスタンブロットにより分析する。処置の終わりに、化合物が脾臓の辺縁帯B細胞の限局化／生存能に及ぼす効果も評価する。概して、結果は、本発明の化合物が、Pan-P I 3 K阻害剤に匹敵するキナーゼ阻害活性および腫瘍増殖阻害活性を有するが、後者に見られる血糖への影響がないことを示すことが予想される。

【0474】

786-O細胞、すなわちMDA細胞の代わりに非変異型P I 3 K α を有するヒト腎臓癌細胞株を用いる類似の実験により、試験化合物の特異性をさらに実証する。例えば、試験化合物を、mT o rに対する特異性を有するキナーゼ阻害剤と比較する。 20

【0475】

実施例41：他のキナーゼ阻害剤との相乗的な組み合わせ

いくつかの実施形態では、本発明の化合物を別のキナーゼ阻害剤と組み合わせる。いくつかの実施形態では、組み合わせられるキナーゼ阻害剤はMEK阻害剤である。中央値効果（median-effect）分析を用いて、MEK阻害剤と組み合わせたときの本発明の化合物の相乗作用、拮抗作用、または相加作用を決定する。チョウ／タラレイ（Chou / Talalay）の方程式を用いて併用指数（Combination Index）（CI）を決定する。個々の各化合物のIC50値は、72時間Cell Titer 30
-Gloアッセイで決定する。組み合わせアッセイについては、各薬物をその等効力比（例えば各々のIC50の比率）で使用する。用量効果分析には、（バイオソフトの）CalcuSynソフトウェアを使用する。

【0476】

キナーゼ阻害剤間の相乗効果をさらに実証するために、細胞停止アッセイを使用して、処置細胞の周期段階に及ぼす阻害剤単独の効果および併用効果を測定する。HCT116細胞、すなわちヒト結腸癌細胞株を、DMSO（担体）、3 μ Mの本発明の化合物、0.3 μ MのPD0325901、または3 μ Mの本発明の化合物と0.3 μ MのMEK阻害剤の組み合わせで処置する。次いで、細胞をDMSOまたは阻害剤の存在下で20時間インキュベートする。細胞周期の各段階の細胞数を測定し、総数に占める割合（％）として 40
表す。この場合、G0 / G1前に停止する細胞の増加は、細胞周期進行の効果的阻害を示す。結果は、本発明の化合物と他の阻害剤との組み合わせが相乗的であり得ることを示すことが予想される。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K	31/496	(2006.01)	A 6 1 K	31/5377	
A 6 1 K	31/444	(2006.01)	A 6 1 K	31/437	
A 6 1 K	45/00	(2006.01)	A 6 1 K	31/5386	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 K	31/496	
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 K	31/444	
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P	17/06	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	37/08	(2006.01)	A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	37/06	(2006.01)	A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	37/02	(2006.01)	A 6 1 P	37/08	
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	13/08	(2006.01)	A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P	37/02	
A 6 1 P	1/18	(2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	13/12	(2006.01)	A 6 1 P	13/08	
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	1/18	
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	27/02	(2006.01)	A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	35/02	(2006.01)	A 6 1 P	17/00	
			A 6 1 P	27/02	
			A 6 1 P	35/00	
			A 6 1 P	35/02	

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 レン, ピンダ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 3 0, サンディエゴ, トワイライト リッジ 4 1 4 8

(72)発明者 リュー, イー

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 3 0, サンディエゴ, バーローズ ランディング コーブ 4 8 4 1

(72)発明者 リー, リャンシェン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 2 2, サンディエゴ, カーギル アベニュー 8 1 5 5, アpartment 3 9

(72)発明者 チャン, カトリーナ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 2 6, サンディエゴ, バタビア サークル 1 1 1 7 8

(72)発明者 ウィルソン, トロイ エドワード

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 1 1 0 8, サン マリノ, オールド ミル ロード 5 7 5

(72)発明者 キャンベル, サイモン フレイザー

イギリス国 シーティー 1 4 8 エーティー ケント, ディール, キングスダウン, チャーチ クリフ ハウス

審査官 吉田 直裕

(56)参考文献 米国特許出願公開第2010/0184760 (US, A1)

国際公開第2010/036380 (WO, A1)

特表2013-502423 (JP, A)

国際公開第2010/138487 (WO, A1)

国際公開第2010/132598 (WO, A1)

国際公開第2010/007316 (WO, A1)

特表2010-528027 (JP, A)

国際公開第2010/008847 (WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

CAplus/REGISTRY (STN)