

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6047149号
(P6047149)

(45) 発行日 平成28年12月21日 (2016.12.21)

(24) 登録日 平成28年11月25日 (2016.11.25)

(51) Int. Cl.	F I
A 6 1 K 31/337 (2006.01)	A 6 1 K 31/337
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	A 6 1 K 31/519

請求項の数 15 (全 266 頁)

(21) 出願番号	特願2014-509505 (P2014-509505)	(73) 特許権者	510186720
(86) (22) 出願日	平成24年5月4日 (2012.5.4)		インテリカイン, エルエルシー
(65) 公表番号	特表2014-513138 (P2014-513138A)		アメリカ合衆国 カリフォルニア 920
(43) 公表日	平成26年5月29日 (2014.5.29)		37, ラ ホヤ, ノース トーリー
(86) 国際出願番号	PCT/US2012/036688		パインズ ロード 10931, スイー
(87) 国際公開番号	W02012/151562		ト 103
(87) 国際公開日	平成24年11月8日 (2012.11.8)	(74) 代理人	100078282
審査請求日	平成27年5月1日 (2015.5.1)		弁理士 山本 秀策
(31) 優先権主張番号	61/482, 568	(74) 代理人	100113413
(32) 優先日	平成23年5月4日 (2011.5.4)		弁理士 森下 夏樹
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(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】 併用の医薬組成物およびその使用

(57) 【特許請求の範囲】

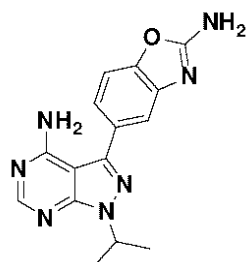
【請求項 1】

増殖性障害を治療する必要がある対象において増殖性障害を治療するための、第一の薬剤を含む医薬組成物およびm T o r 阻害剤を含む医薬組成物の組み合わせ物であって、前記治療は、前記対象に前記第一の薬剤を投与し、続いて前記m T O R 阻害剤を投与することを含み、ここで、

前記第一の薬剤は、パクリタキセルであり、

前記m T o r 阻害剤は、 、

【化 3 0 9】



または医薬的に許容可能なその塩である、組み合わせ物。

【請求項 2】

任意の有効量の前記m T o r 阻害剤が投与される前に、前記対象に前記第一の薬剤が別

々に投与される、請求項 1 に記載の組み合わせ物。

【請求項 3】

前記第一の薬剤が、前記 m T O R 阻害剤を投与する前に少なくとも 1 回投与される、請求項 1 に記載の組み合わせ物。

【請求項 4】

前記第一の薬剤が少なくとも 2 週間にわたり毎週投与される、請求項 1 に記載の組み合わせ物。

【請求項 5】

前記第一の薬剤が、1、2、3、4、5、6、7 日またはそれ以上おきに 1 回以上投与され、その後に前記 m T O R 阻害剤が投与される、請求項 1 に記載の組み合わせ物。

10

【請求項 6】

前記 m T O R 阻害剤が、前記第一の薬剤の投与の、約 1、2、3、4、5、6、12、18、24、30、36、42 または 48 時間後に投与される、請求項 1 に記載の組み合わせ物。

【請求項 7】

前記 m T O R 阻害剤が、前記第一の薬剤の投与の、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13 または 14 日より後に投与される、請求項 1 に記載の組み合わせ物。

【請求項 8】

前記増殖性障害が腫瘍性状態である、請求項 1 に記載の組み合わせ物。

20

【請求項 9】

前記腫瘍性状態が、N S C L C、頭頸部扁平上皮細胞癌、膵臓癌、乳癌、卵巣癌、カボジ肉腫、腎細胞癌、前立腺癌、神経内分泌癌、結直腸癌および子宮内膜癌からなる群から選択される、請求項 8 に記載の組み合わせ物。

【請求項 10】

前記腫瘍性状態が、子宮内膜癌である、請求項 8 に記載の組み合わせ物。

【請求項 11】

請求項 1 に規定される第一の薬剤および m T O R 阻害剤を含む医薬組成物であって、前記医薬組成物が前記第一の薬剤を放出した後に前記 m T O R 阻害剤を放出させるように製剤化される、医薬組成物。

30

【請求項 12】

経口投薬または薬剤溶出ステントにおいて処方される、請求項 11 に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

前記 m T O R 阻害剤は、前記第一の薬剤に対して遅れて放出させるように製剤化される、請求項 11 に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

増殖性障害を治療する必要がある対象において増殖性障害を治療するためのものである、請求項 11 に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

40

前記増殖性障害が、N S C L C、頭頸部扁平上皮細胞癌、膵臓癌、乳癌、卵巣癌、カボジ肉腫、腎細胞癌、前立腺癌、神経内分泌癌、結直腸癌および子宮内膜癌からなる群から選択される、請求項 14 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

相互参照

本願は、2011年5月4日出願の米国特許仮出願第 61 / 482 , 568 号の利益を要求し、その全体が全ての目的のために参照により本明細書に援用される。

【背景技術】

50

【 0 0 0 2 】

真核生物の細胞分裂は、G 1 期と称される相で開始し、それに S 期（DNA 合成）、G 2 期および M 期（有糸分裂）と呼ばれる相が続く連続した相を含む、高度に調節された細胞周期を通じて進行する。細胞周期または細胞周期制御の乱れは、癌などの細胞の異常または疾患状態を生じ得、これは、増殖の制限された細胞を、増殖の正常な制御に非応答性である極めて侵襲性の細胞に変える、多数の遺伝子変化から生じる。正常な細胞の癌細胞への移行は、DNA 複製および DNA 修復の機構における正確な機構の損失を通じて生じ得る。正常な細胞分裂は、異常な細胞の停止または破壊の誘導によってゲノムの完全性を維持する、細胞周期チェックポイントとして知られる多数の制御機構の支配を受ける。細胞周期の進行および制御の究明は、結果として、抗癌剤を設計するのに重要な目標である（非特許文献 1；非特許文献 2）。

10

【 0 0 0 3 】

細胞周期の進行は、多数の細胞周期調節因子の規定された時間的および空間的な発現、局在化および破壊によって緊密に調節され、それらの細胞周期調節因子は、細胞周期の間に極めて動的な挙動を示す（非特許文献 3）。例えば、特定の細胞周期相では、いくつかのタンパク質は、核から細胞質に移行し、その逆もまた同様であり、いくつかは急速に分解される（非特許文献 4）。

【 0 0 0 4 】

多くの癌細胞は、G 1 チェックポイント関連のタンパク質、例えば、p 5 3、R b、M D M - 2、p 1 6 I N K 4 および p 1 9 A R F の異常を担持する（非特許文献 5）。あるいは、変異は、癌遺伝子産物、例えば、R a s、M D M - 2 およびサイクリン D（G 1 チェックポイントの厳密性を低下させる）の過剰発現および / または過剰活性化をもたらすことができる。これらの変異に加えて、過剰な増殖因子シグナル伝達が、増殖因子の過剰発現によって生じ得、そして G 1 チェックポイントの厳密性を低下させ得る。機能消失の変異および機能獲得の変異と相まって、増殖因子レセプターまたは下流のシグナル誘導性の分子による連続的な活性化は、G 1 チェックポイントを覆すことによって細胞の形質転換を生じ得る。乱されるか、または無効にされた G 1 チェックポイントは、癌細胞で観察される、より高い変異速度、および多くの変異に寄与する。結果として、多くの癌細胞は、過剰な DNA 損傷に対する生存に関して G 2 チェックポイントに依存する（非特許文献 6）。

20

30

【 0 0 0 5 】

G 2 の細胞周期のチェックポイントは、DNA の複製および修復が完了するまで有糸分裂の発現を制限する。G 2 チェックポイントの機能不全は、DNA 複製および修復の完了前の有糸分裂の早発性の発現を可能にし、ゲノム DNA または保有する変異のかなりの部分を欠いている娘細胞を生成する。G 2 チェックポイントの機能は、DNA 損傷を検出すること、および DNA 損傷が検出されるとき細胞周期停止をもたらすシグナルの生成を包含する。DNA 損傷後に細胞周期 G 2 停止を促進する機構は、酵母からヒトまでの種の中で保存されていると考えられている。

【 0 0 0 6 】

キナーゼは、細胞周期調節において中心的な役割を果たす。シグナル伝達経路における種々の構成要素の欠損によって、多数の形態の癌、炎症性障害、代謝性障害、血管障害、および神経疾患を含めて、膨大な数の疾患が説明されることが見出されている（非特許文献 7）。近年では、発癌性のシグナル伝達経路に関連するキナーゼが、多くの種類の癌を含めて種々の疾患の治療において重要な薬物標的として浮かび上がった。

40

【 0 0 0 7 】

ラパマイシンの哺乳動物標的（mammalian target of rapamycin）（mTOR）はまた、ラパマイシンの機構的な標的として公知でもあるが、細胞増殖、翻訳制御、血管形成および / または細胞生存を調節するセリン / トロニンタンパク質キナーゼである。mTOR は、F K 5 0 6 結合性タンパク質 1 2 - ラパマイシン関連タンパク質 1（FRAP1）遺伝子によってコードされる。mTOR は、2 つの複合体

50

であるmTORC1およびmTORC2の酵素サブユニットである。mTORC1は、mTOR、mTORの調節性関連タンパク質(Raptor)、哺乳動物LST8/G-タンパク質 - サブユニット様タンパク質(mLST8/GL)、PRAS40、およびDEPTORから構成される。mTOR複合体(Complex)2(mTORC2)は、mTOR、mTORのラパマイシン - 非感受性コンパニオン(Rictor)、GL、および哺乳動物ストレス活性化タンパク質キナーゼ相互作用タンパク質1(mSIN1)から構成される。

【0008】

それらのサブユニット以外に、mTORC1およびmTORC2は、ラパマイシンおよびその類似体(ラパログとしても公知)に対するそれらの異なる感受性によって識別される。ラパマイシンは、mTORC1に結合して、mTORC1をアロステリックに阻害するが、mTORC2は一般的にラパマイシン - 非感受性である。このmTORC2によって媒介されるラパマイシン - 非感受性mTORシグナル伝達の結果として、ラパマイシン類似体で処理された癌細胞は通常、mTORシグナル伝達の部分的な阻害しか示さず、これは、ラパマイシン処理に対する生存および耐性の増強をもたらす。典型的には、mTOR阻害剤は、G1期における細胞周期進行を抑制する。

パクリタキセルは、卵巣癌、乳癌、肺癌の治療において、およびAIDS関連カポジ肉腫の治療において抗腫瘍剤として用いられる細胞毒性の化学療法剤である。パクリタキセルは、セイヨウイチイ(Taxus brevifolia)からもともと得られ、薬物を全身に術前に投与することによって乳癌を治療するために用いられている。分子レベルでは、パクリタキセルは、チューブリン二量体から微小管のアセンブリを誘導すること、および微小管が脱重合しないよう防ぐことによって、パクリタキセルがアポトーシスを促進する能力を通じて抗腫瘍活性を発揮する。安定化された微小管は、極めて重要な間期および有糸分裂の機能に必須である微小管網目状構造の正常な動的な再組織化を阻害する。さらに、パクリタキセルは、細胞周期全体にわたり微小管の異常なアレイまたは「バンドル」、および有糸分裂の間に微小管の複数の星状体を誘導する。結果として、パクリタキセルは、G2期またはM期の細胞の割合を増大する。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0009】

【非特許文献1】Flatt, P. M. およびPietenpol, J. A. Drug Metab. Rev., (2000), 32(3-4), 283-305;

【非特許文献2】Buolamwini, J. K. Current Pharmaceutical Design, (2000), 6, 379-392

【非特許文献3】Pines, J., Nature Cell Biology, (1999), 1, E73-E79

【非特許文献4】Kohn, Molecular Biology of the Cell (1999), 10, 2703-2734

【非特許文献5】Levine (1997) Cell, 88: 323

【非特許文献6】O'ConnorおよびFan (1996) Prog. Cell Cycle Res., 2: 165

【非特許文献7】Gaestelら、Current Medicinal Chemistry (2007) 14: 2214-2234

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

このアプローチを用いて印象的な成功が達成されたが、いくつかの腫瘍は、パクリタキセルでの治療にตอบสนองしないか、耐性となる。さらに、多数の症例で、腫瘍が低減されないせいで、またはパクリタキセルの投薬中止を要する副作用のせいで、そのいずれかで、臨床的に満足な結果を生じない。

【課題を解決するための手段】

【0011】

本発明は、キナーゼの調節不全に関連する広範な種々の疾患に対す治療の改善の必要性に対処する。一態様では、本発明は、限定するものではないが、癌を含む増殖性障害を治療する方法を提供する。いくつかの実施形態では、この方法は、対象に、第一の薬剤を投与し、続いて上記対象にmTOR阻害剤を投与することを含み、上記第一の薬剤は、G1期後の1つ以上の細胞周期相の進行を抑制する。いくつかの実施形態では、いかなる有効な量のmTOR阻害剤が上記対象に投与される前に、この第一の薬剤が投与される。いくつかの実施形態では、この第一の薬剤は、G2期、M期、およびG2/M移行期からなる群より選択される1つ以上の細胞周期相の進行を抑制する。いくつかの実施形態では、この第一の薬剤は、mTOR阻害剤を投与する前に2回以上異なる時点で投与される。いくつかの実施形態では、この方法はさらに、mTOR阻害剤を投与した後に1回以上、少なくとも2週間にわたって毎週など、この第一の薬剤を投与することを含み、この第一の薬剤の投与の各々には、場合によってその後にmTOR阻害剤の投与が続く。いくつかの実施形態では、この第一の薬剤は、重合化チューブリンに結合する因子のようなチューブリン調節因子であって、これには限定するものではないが、パクリタキセルまたはその類似体が挙げられる。いくつかの実施形態では、第一の薬剤およびmTOR阻害剤は、増殖性障害を治療するのにおいて相乗効果を生じる。いくつかの実施形態では、この第一の薬剤および/またはmTOR阻害剤は、個々に治療量未満の量で投与される。いくつかの実施形態では、増殖性障害は、腫瘍性状態であり、これには、限定するものではないが、NSCLC、頭頸部扁平上皮細胞癌、膵臓癌、乳癌、卵巣癌、カポジ肉腫、腎細胞癌、前立腺癌、神経内分泌癌、結直腸癌および子宮内膜癌が挙げられる。いくつかの実施形態では、mTOR阻害剤は、前記第一の薬剤の後、6、12、18、24、30、36、42、または48時間より後に投与され、または上記第一の薬剤の後1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、または14日より後に投与される。いくつかの実施形態では、前記第一の薬剤および/またはmTOR阻害剤は、非経口的に、経口的に、腹腔内に、静脈内に、経皮的に、筋肉内に、リポソームにより、カテーテルまたはステントによる局所送達を介して、皮下に、脂肪内に、または髄腔内に投与される。

【0012】

別の態様では、本発明は、医薬組成物を提供する。いくつかの実施形態では、この医薬組成物は、所定量の第一の薬剤と所定量のmTOR阻害剤の組み合わせを含み、(i)上記第一の薬剤は、G1期の後に1つ以上の細胞周期相の進行を抑制し、(ii)上記医薬組成物は、上記第一の薬剤を放出した後に、上記mTOR阻害剤を放出するように処方される。いくつかの実施形態では、上記組み合わせは、相乗効果の量の上記第一の薬剤と上記mTOR阻害剤とを含む。いくつかの実施形態では、G1期の後の1つ以上の細胞周期相は、G2期、M期、およびG2/M移行期からなる群より選択される。いくつかの実施形態では、この医薬組成物は、経口投薬中に、または薬物溶出性ステント中に処方される。いくつかの実施形態では、この第一の薬剤および/またはmTOR阻害剤は、個々に治療量未満の量で存在する。いくつかの実施形態では、前記第一の薬剤は、チューブリン調節因子、例えば、重合化チューブリンに結合する因子であり、これには限定するものではないが、パクリタキセルまたはその類似体が挙げられる。

【0013】

いくつかの実施形態では、本発明の方法および組成物におけるmTOR阻害剤は、mTORC1を選択的に阻害する。例えば、mTOR阻害剤は、インビトロキナーゼにおいて確認した場合に、約1000nM以下、500nM以下、100nM以下、50nM以下、10nM以下のIC50値でmTORC1を阻害する。いくつかの実施形態では、mTOR阻害剤はラパマイシンまたはラパマイシンの類似体である。他の実施形態では、mTOR阻害剤は、シロリムス(ラパマイシン)、デフォロリムス(AP23573, MK-8669)、エベロリムス(RAD-001)、テムシロリムス(CCI-779)、ゾタロリムス(ABT-578)、またはバイオリムスA9(ウミロリムス(umirorol

10

20

30

40

50

imus))である。

【0014】

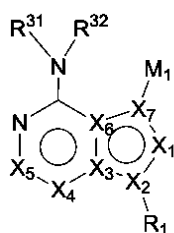
本発明の方法および組成物のいくつかの実施形態では、mTOR阻害剤は、mTORC1およびmTORC2の両方に結合して、これを直接阻害する。例えば、mTOR阻害剤は、mTORC1およびmTORC2の両方を、インヒトリキナーゼにおいて確認した場合に、約500nM以下、400nM以下、300nM以下、200nM以下、100nM以下、50nM以下、10nM以下、または1nM以下のIC50値で阻害する。別の実施形態では、mTOR阻害剤は、mTORC1およびmTORC2の両方を、インヒトリキナーゼにおいて確認した場合に、約10nM以下のIC50値で阻害し、mTOR阻害剤は、PI3-キナーゼ、PI3-キナーゼ、PI3-キナーゼ、およびPI3-キナーゼからなる群より選択される1つ以上のI型のPI3-キナーゼに対して実質的に不活性である。あるいは、mTOR阻害剤は、mTORC1およびmTORC2の両方を、インヒトリキナーゼにおいて確認した場合に、約100nM以下のIC50値で阻害し、IC50値は、PI3-キナーゼ、PI3-キナーゼ、PI3-キナーゼ、およびPI3-キナーゼからなる群より選択される全ての他のI型のPI3-キナーゼに対してそのIC50値よりも少なくとも2、5または10倍小さい。

10

【0015】

本発明の方法および組成物のいくつかの実施形態では、mTOR阻害剤は、式I：

【化1】



20

式 I

または医薬的に許容可能なその塩であって、式中：

X₁は、NまたはC-E¹であり、X₂は、NまたはC、X₃は、NまたはCであり、X₄は、C-R⁹またはNであり、X₅はNまたはC-E¹であり、X₆はCまたはNであり、かつX₇はCまたはNであり；2より多い窒素環原子が隣接することはなく；

30

R₁がH、-L-C₁₋₁₀アルキル、-L-C₃₋₈シクロアルキル、-L-C₁₋₁₀アルキル-C₃₋₈シクロアルキル、-L-アリール、-L-ヘテロアリール、-L-C₁₋₁₀アルキルアリール、-L-C₁₋₁₀アルキルヘタリール、-L-C₁₋₁₀アルキルヘテロシクリル、-L-C₂₋₁₀アルケニル、-L-C₂₋₁₀アルキニル、-L-C₂₋₁₀アルケニル-C₃₋₈シクロアルキル、-L-C₂₋₁₀アルキニル-C₃₋₈シクロアルキル、-L-ヘテロアルキル、-L-ヘテロアルキルアリール、-L-ヘテロアルキルヘテロアリール、-L-ヘテロアルキル-ヘテロシクリル、-L-ヘテロアルキル-C₃₋₈シクロアルキル、-L-アラルキル、-L-ヘテロアラルキル、または- L -ヘテロシクリルであり、その各々が、未置換であるか、または1以上の独立したR³によって置換されており；

40

Lは、存在しないか、-(C=O)-、-C(=O)O-、-C(=O)N(R³¹)-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)₂N(R³¹)-、または-N(R³¹)-であり；

E¹およびE²は独立して、-(W¹)_j-R⁴であり；

M₁は5、6、7、8、9、または10員環系であり、この環系は、単環式または二環式であり、R₅で置換され、さらに1つ以上の-(W²)_k-R²で場合によって置換されており；

各々のkは0または1であり；

E¹のjまたはE²のjは独立して、0または1であり；

50

W¹ は、-O-、-NR⁷-、-S(O)₀₋₂-、-C(O)-、-C(O)N(R⁷)-、-N(R⁷)C(O)-、-N(R⁷)S(O)-、-N(R⁷)S(O)₂-、
 -C(O)O-、-CH(R⁷)N(C(O)OR⁸)-、-CH(R⁷)N(C(O)
)R⁸)-、-CH(R⁷)N(SO₂R⁸)-、-CH(R⁷)N(R⁸)-、-CH
 (R⁷)C(O)N(R⁸)-、-CH(R⁷)N(R⁸)C(O)-、-CH(R⁷)
 N(R⁸)S(O)-、または-CH(R⁷)N(R⁸)S(O)₂-であり；

W² は、-O-、-NR⁷-、-S(O)₀₋₂-、-C(O)-、-C(O)N(R⁷)-、-N(R⁷)C(O)-、-N(R⁷)C(O)N(R⁸)-、-N(R⁷)S
 (O)-、-N(R⁷)S(O)₂-、-C(O)O-、-CH(R⁷)N(C(O)O
 R⁸)-、-CH(R⁷)N(C(O)R⁸)-、-CH(R⁷)N(SO₂R⁸)-、
 -CH(R⁷)N(R⁸)-、-CH(R⁷)C(O)N(R⁸)-、-CH(R⁷)N
 (R⁸)C(O)-、-CH(R⁷)N(R⁸)S(O)-、または-CH(R⁷)N(R⁸)S(O)₂-であり；

R² は、水素、ハロゲン、-OH、-R^{3 1}、-CF₃、-OCF₃、-OR^{3 1}、-
 NR^{3 1}R^{3 2}、-NR^{3 4}R^{3 5}、-C(O)R^{3 1}、-CO₂R^{3 1}、-C(=O)
 NR^{3 1}R^{3 2}、-C(=O)NR^{3 4}R^{3 5}、-NO₂、-CN、-S(O)₀₋₂R^{3 1}、-SO₂NR^{3 1}R^{3 2}、-SO₂NR^{3 4}R^{3 5}、-NR^{3 1}C(=O)R^{3 2}
 、-NR^{3 1}C(=O)OR^{3 2}、-NR^{3 1}C(=O)NR^{3 2}R^{3 3}、-NR^{3 1}S
 (O)₀₋₂R^{3 2}、-C(=S)OR^{3 1}、-C(=O)SR^{3 1}、-NR^{3 1}C(=
 NR^{3 2})NR^{3 3}R^{3 2}、-NR^{3 1}C(=NR^{3 2})OR^{3 3}、-NR^{3 1}C(=N
 R^{3 2})SR^{3 3}、-OC(=O)OR^{3 3}、-OC(=O)NR^{3 1}R^{3 2}、-OC(
 =O)SR^{3 1}、-SC(=O)OR^{3 1}、-P(O)OR^{3 1}OR^{3 2}、-SC(=O)
)NR^{3 1}R^{3 2}、アリール（例えば、二環式アリール、未置換のアリール、または置換
 されている単環式アリール）、ヘタリール、C₁₋₁₀ アルキル、C₃₋₈ シクロアルキ
 ル、C₁₋₁₀ アルキル-C₃₋₈ シクロアルキル、C₃₋₈ シクロアルキル-C₁₋₁
 0 アルキル、C₃₋₈ シクロアルキル-C₂₋₁₀ アルケニル、C₃₋₈ シクロアルキル
 -C₂₋₁₀ アルキニル、C₁₋₁₀ アルキル-C₂₋₁₀ アルケニル、C₁₋₁₀ アル
 キル-C₂₋₁₀ アルキニル、C₁₋₁₀ アルキルアリール（例えば、C₂₋₁₀ アルキ
 ル-単環式アリール、C₁₋₁₀ アルキル-未置換の単環式アリール、またはC₁₋₁₀
 アルキルビシクロアリール）、C₁₋₁₀ アルキルヘタリール、C₁₋₁₀ アルキルヘテ
 ロシクリル、C₂₋₁₀ アルケニル、C₂₋₁₀ アルキニル、C₂₋₁₀ アルケニル-C
 1-10 アルキル、C₂₋₁₀ アルキニル-C₁₋₁₀ アルキル、C₂₋₁₀ アルケニル
 アリール、C₂₋₁₀ アルケニルヘタリール、C₂₋₁₀ アルケニルヘテロアルキル、C
 2-10 アルケニルヘテロシクリル、C₂₋₁₀ アルケニル-C₃₋₈ シクロアルキル、
 C₂₋₁₀ アルキニルアリール、C₂₋₁₀ アルキニルヘタリール、C₂₋₁₀ アルキニ
 ルヘテロアルキル、C₂₋₁₀ アルキニルヘテロシクリル (alkynyl hetero
 cycl y l)、C₂₋₁₀ アルキニル-C₃₋₈ シクロアルケニル、C₁₋₁₀ アルコキ
 シC₁₋₁₀ アルキル、C₁₋₁₀ アルコキシ-C₂₋₁₀ アルケニル、C₁₋₁₀ アル
 コキシ-C₂₋₁₀ アルキニル、ヘテロシクリル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル-C
 1-10 アルキル、ヘテロシクリル-C₂₋₁₀ アルケニル、ヘテロシクリル-C₂₋₁
 0 アルキニル、アリール-C₁₋₁₀ アルキル（例えば、単環式アリール-C₂₋₁₀ ア
 ルキル、置換の単環式アリール-C₁₋₁₀ アルキル、またはビシクロアリール-C₁₋
 10 アルキル）、アリール-C₂₋₁₀ アルケニル、アリール-C₂₋₁₀ アルキニル、
 アリール-ヘテロシクリル、ヘタリール-C₁₋₁₀ アルキル、ヘタリール-C₂₋₁₀
 アルケニル、ヘタリール-C₂₋₁₀ アルキニル、ヘタリール-C₃₋₈ シクロアルキル
 、ヘタリール-ヘテロアルキル、またはヘタリール-ヘテロシクリルであり、上記二環式
 アリールまたはヘテロアリール部分の各々は、未置換であるか、または二環式アリール、
 ヘテロアリール部分もしくは単環式アリール部分の各々は、1以上の独立したアルキル、
 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、ハロ、-OH、

10

20

30

40

50

- R^{3 1}、- CF₃、- OCF₃、- OR^{3 1}、- NR^{3 1}R^{3 2}、- NR^{3 4}R^{3 5}、
 - C(O)R^{3 1}、- CO₂R^{3 1}、- C(=O)NR^{3 1}R^{3 2}、- C(=O)NR^{3 4}R^{3 5}、- NO₂、- CN、- S(O)₀₋₂R^{3 1}、- SO₂NR^{3 1}R^{3 2}、- S
 O₂NR^{3 4}R^{3 5}、- NR^{3 1}C(=O)R^{3 2}、- NR^{3 1}C(=O)OR^{3 2}、-
 NR^{3 1}C(=O)NR^{3 2}R^{3 3}、- NR^{3 1}S(O)₀₋₂R^{3 2}、- C(=S)O
 R^{3 1}、- C(=O)SR^{3 1}、- NR^{3 1}C(=NR^{3 2})NR^{3 3}R^{3 2}、- NR^{3 1}
 C(=NR^{3 2})OR^{3 3}、- NR^{3 1}C(=NR^{3 2})SR^{3 3}、- OC(=O)O
 R^{3 3}、- OC(=O)NR^{3 1}R^{3 2}、- OC(=O)SR^{3 1}、- SC(=O)OR^{3 1}、- P(O)OR^{3 1}OR^{3 2}、または- SC(=O)NR^{3 1}R^{3 2}で置換されて
 おり、上記アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロアルキル部分の各々
 は、未置換であるか、または1つ以上のアルキル、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、ハロ、- OH、- R^{3 1}、- CF₃、- OCF₃、
 - OR^{3 1}、- O-アリール、- NR^{3 1}R^{3 2}、- NR^{3 4}R^{3 5}、- C(O)R^{3 1}
 、- CO₂R^{3 1}、- C(=O)NR^{3 4}R^{3 5}、または- C(=O)NR^{3 1}R^{3 2}で
 置換されており；

10

R³およびR⁴は独立して、水素、ハロゲン、- OH、- R^{3 1}、- CF₃、- OCF₃、
 - OR^{3 1}、- NR^{3 1}R^{3 2}、- NR^{3 4}R^{3 5}、- C(O)R^{3 1}、- CO₂R^{3 1}、
 - C(=O)NR^{3 1}R^{3 2}、- C(=O)NR^{3 4}R^{3 5}、- NO₂、- CN、
 - S(O)₀₋₂R^{3 1}、- SO₂NR^{3 1}R^{3 2}、- SO₂NR^{3 4}R^{3 5}、- NR^{3 1}C(=O)R^{3 2}、
 - NR^{3 1}C(=O)OR^{3 2}、- NR^{3 1}C(=O)NR^{3 2}R^{3 3}、- NR^{3 1}S(O)₀₋₂R^{3 2}、- C(=S)OR^{3 1}、
 - C(=O)SR^{3 1}、- NR^{3 1}C(=NR^{3 2})NR^{3 3}R^{3 2}、- NR^{3 1}C(=NR^{3 2})OR^{3 3}、
 - NR^{3 1}C(=NR^{3 2})SR^{3 3}、- OC(=O)OR^{3 3}、- OC(=O)NR^{3 1}R^{3 2}、
 - OC(=O)SR^{3 1}、- SC(=O)OR^{3 1}、- P(O)OR^{3 1}OR^{3 2}、- SC(=O)NR^{3 1}R^{3 2}、
 アリール、ヘタリール、C₁₋₄アルキル、C₁₋₁₀アルキル、C₃₋₈シクロアルキル、
 C₁₋₁₀アルキル-C₃₋₈シクロアルキル、C₃₋₈シクロアルキル-C₁₋₁₀アルキル、
 C₃₋₈シクロアルキル-C₂₋₁₀アルケニル、C₃₋₈シクロアルキル-C₂₋₁₀アルキニル、
 C₁₋₁₀アルキル-C₂₋₁₀アルケニル、C₁₋₁₀アルキル-C₂₋₁₀アルキニル、
 C₁₋₁₀アルキルアリール、C₁₋₁₀アルキルヘタリール、C₁₋₁₀アルキルヘテロシクリル、
 C₂₋₁₀アルケニル、C₂₋₁₀アルキニル、C₂₋₁₀アルケニル-C₁₋₁₀アルキル、
 C₂₋₁₀アルキニル-C₁₋₁₀アルキル、C₂₋₁₀アルケニルアリール、C₂₋₁₀
 アルケニルヘタリール、C₂₋₁₀アルケニルヘテロアルキル、C₂₋₁₀アルケニル
 ヘテロシクリル、C₂₋₁₀アルケニル-C₃₋₈シクロアルキル、C₂₋₁₀アルキ
 ニル-C₃₋₈シクロアルキル、C₂₋₁₀アルキニルアリール、C₂₋₁₀アルキニル
 ヘタリール、C₂₋₁₀アルキニルヘテロアルキル、C₂₋₁₀アルキニルヘテロシクリ
 ル(al k y n y l h e t e r o c y l y l)、C₂₋₁₀アルキニル-C₃₋₈シクロ
 アルケニル、C₁₋₁₀アルコキシC₁₋₁₀アルキル、C₁₋₁₀アルコキシ-C₂₋₁₀
 アルケニル、C₁₋₁₀アルコキシ-C₂₋₁₀アルキニル、ヘテロシクリル、ヘテ
 ロシクリル-C₁₋₁₀アルキル、ヘテロシクリル-C₂₋₁₀アルケニル、ヘテロシク
 リル-C₂₋₁₀アルキニル、アリール-C₁₋₁₀アルキル、アリール-C₂₋₁₀アル
 ケニル、アリール-C₂₋₁₀アルキニル、アリール-ヘテロシクリル、ヘタリール-
 C₁₋₁₀アルキル、ヘタリール-C₂₋₁₀アルケニル、ヘタリール-C₂₋₁₀アル
 キニル、ヘタリール-C₃₋₈シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘタリール-ヘテロア
 ルキル、またはヘタリール-ヘテロシクリルであり、上記アリールまたはヘテロアリー
 ル部分は未置換であるか、または1以上の独立したハロ、- OH、- R^{3 1}、- CF₃、-
 OCF₃、- OR^{3 1}、- NR^{3 1}R^{3 2}、- NR^{3 4}R^{3 5}、- C(O)R^{3 1}、- C
 O₂R^{3 1}、- C(=O)NR^{3 1}R^{3 2}、- C(=O)NR^{3 4}R^{3 5}、- NO₂、-
 CN、- S(O)₀₋₂R^{3 1}、- SO₂NR^{3 1}R^{3 2}、- SO₂NR^{3 4}R^{3 5}、-

20

30

40

50

$\text{NR}^{31}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{32}$ 、 $-\text{NR}^{31}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{32}$ 、 $-\text{NR}^{31}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{32}\text{R}^{33}$ 、 $-\text{NR}^{31}\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^{32}$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{OR}^{31}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{31}$ 、 $-\text{NR}^{31}\text{C}(=\text{NR}^{32})\text{NR}^{33}\text{R}^{32}$ 、 $-\text{NR}^{31}\text{C}(=\text{NR}^{32})\text{OR}^{33}$ 、 $-\text{NR}^{31}\text{C}(=\text{NR}^{32})\text{SR}^{33}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{33}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{31}\text{R}^{32}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{SR}^{31}$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{OR}^{31}$ 、 $-\text{P}(\text{O})\text{OR}^{31}\text{OR}^{32}$ 、または $-\text{SC}(=\text{O})\text{NR}^{31}\text{R}^{32}$ で置換されており、上記アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロアルキル部分の各々が未置換であるか、または1つ以上のハロ、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{R}^{31}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OR}^{31}$ 、 $-\text{O}$ -アリール、 $-\text{NR}^{31}\text{R}^{32}$ 、 $-\text{NR}^{34}\text{R}^{35}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{31}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{31}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{34}\text{R}^{35}$ 、または $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{31}\text{R}^{32}$ で置換されており；

10

R^5 は、水素、ハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{R}^{31}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OR}^{31}$ 、 $-\text{NR}^{31}\text{R}^{32}$ 、 $-\text{NR}^{34}\text{R}^{35}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{31}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{31}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{31}\text{R}^{32}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{34}\text{R}^{35}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^{31}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{31}\text{R}^{32}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{34}\text{R}^{35}$ 、 $-\text{NR}^{31}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{32}$ 、 $-\text{NR}^{31}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{32}$ 、 $-\text{NR}^{31}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{32}\text{R}^{33}$ 、 $-\text{NR}^{31}\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^{32}$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{OR}^{31}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{31}$ 、 $-\text{NR}^{31}\text{C}(=\text{NR}^{32})\text{NR}^{33}\text{R}^{32}$ 、 $-\text{NR}^{31}\text{C}(=\text{NR}^{32})\text{OR}^{33}$ 、 $-\text{NR}^{31}\text{C}(=\text{NR}^{32})\text{SR}^{33}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{33}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{31}\text{R}^{32}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{SR}^{31}$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{OR}^{31}$ 、 $-\text{P}(\text{O})\text{OR}^{31}\text{OR}^{32}$ 、または $-\text{SC}(=\text{O})\text{NR}^{31}\text{R}^{32}$ であり；

20

R^{31} 、 R^{32} 、および R^{33} の各々は独立して、 H または C_{1-10} アルキルであり、 C_{1-10} アルキルは、未置換であるか、または1つ以上のアリール、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、またはヘタリール基で置換されており、上記アリール、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、またはヘタリール基の各々は、未置換であるか、または1つ以上のハロ、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{C}_{1-10}$ アルキル、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}$ -アリール、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OC}_{1-10}$ アルキル、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-10}\text{アルキル})(\text{C}_{1-10}\text{アルキル})$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-10}\text{アルキル})$ 、 $-\text{NH}(\text{アリール})$ 、 $-\text{NR}^{34}\text{R}^{35}$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-10}\text{アルキル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-10}\text{アルキル}-\text{アリール})$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{アリール})$ 、 $-\text{CO}_2-\text{C}_{1-10}\text{アルキル}$ 、 $-\text{CO}_2-\text{C}_{1-10}\text{アルキルアリール}$ 、 $-\text{CO}_2-\text{アリール}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-10}\text{アルキル})(\text{C}_{1-10}\text{アルキル})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-10}\text{アルキル})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{34}\text{R}^{35}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{O}(\text{C}_{1-10}\text{アルキル})$ 、 $-\text{O}$ -アリール、 $-\text{N}(\text{アリール})(\text{C}_{1-10}\text{アルキル})$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{C}_{1-10}\text{アルキル}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{C}_{1-10}\text{アルキルアリール}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{アリール}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{アリール})$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_{1-10}\text{アルキル})(\text{C}_{1-10}\text{アルキル})$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_{1-10}\text{アルキル})$ または $-\text{SO}_2\text{NR}^{34}\text{R}^{35}$ で置換されており；

30

$-\text{NR}^{34}\text{R}^{35}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{34}\text{R}^{35}$ 、または $-\text{SO}_2\text{NR}^{34}\text{R}^{35}$ の中の R^{34} および R^{35} は、それらが結合されている窒素原子とともに、3～10員の飽和または不飽和の環を形成し；上記環は、独立して未置換であるか、または1つ以上の $-\text{NR}^{31}\text{R}^{32}$ 、ヒドロキシル、ハロゲン、オキソ、アリール、ヘタリール、 C_{1-6} アルキル、または O -アリールによって置換されており、上記3～10員の飽和または不飽和の環は、独立に、窒素原子に加えて0、1、または2以上のヘテロ原子を含有し；

40

R^7 および R^8 の各々は独立して、水素、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたは C_{3-10} シクロアルキルであり、水素以外の各々は、未置換であるか、または1以上の独立した R^6 によって置換されており；

R^6 はハロ、 $-\text{OR}^{31}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^{34}\text{R}^{35}$ 、 $-\text{NR}^{31}\text{R}^{32}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{31}$ 、 $-\text{CO}_2$ アリール、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{31}\text{R}^{32}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{34}\text{R}^{35}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{C}_{1-10}\text{アルキル}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{0-2}$ アリール、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{34}\text{R}^{35}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{31}\text{R}^{32}$ 、 C_{1-10} アルキル、 C_2

50

- C_{1-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル；アリール - C_{1-10} アルキル、アリール - C_{2-10} アルケニル、アリール - C_{2-10} アルキニル、ヘタリール - C_{1-10} アルキル、ヘタリール - C_{2-10} アルケニル、ヘタリール - C_{2-10} アルキニルであり、上記アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、またはヘタリール基の各々は、未置換であるか、または1以上の独立したハロ、シアノ、ニトロ、 $-OC_{1-10}$ アルキル、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、ハロ C_{1-10} アルキル、ハロ C_{2-10} アルケニル、ハロ C_{2-10} アルキニル、 $-COOH$ 、 $-C(=O)NR^3R^3R^3$ 、 $-C(=O)NR^3R^3R^3$ 、 $-SO_2NR^3R^3R^3$ 、 $-SO_2NR^3R^3R^3$ 、 $-NR^3R^3R^3$ 、または $-NR^3R^3R^3$ で置換されており；

10

R^9 は、H、ハロ、 $-OR^3R^3R^3$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NR^3R^3R^3$ 、 $-NR^3R^3R^3$ 、 $-CO_2R^3R^3R^3$ 、 $-CO_2$ アリール、 $-C(=O)NR^3R^3R^3$ 、 $C(=O)NR^3R^3R^3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_0C_{1-10}$ アルキル、 $-S(O)_0C_{1-10}$ アリール、 $-SO_2NR^3R^3R^3$ 、 $-SO_2NR^3R^3R^3$ 、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル；アリール - C_{1-10} アルキル、アリール - C_{2-10} アルケニル、アリール - C_{2-10} アルキニル、ヘタリール - C_{1-10} アルキル、ヘタリール - C_{2-10} アルケニル、ヘタリール - C_{2-10} アルキニルであり、上記アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、またはヘタリール基の各々は、未置換であるか、または1以上の独立したハロ、シアノ、ニトロ、 $-OC_{1-10}$ アルキル、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、ハロ C_{1-10} アルキル、ハロ C_{2-10} アルケニル、ハロ C_{2-10} アルキニル、 $-COOH$ 、 $-C(=O)NR^3R^3R^3$ 、 $-C(=O)NR^3R^3R^3$ 、 $-SO_2NR^3R^3R^3$ 、 $-SO_2NR^3R^3R^3$ 、 $-NR^3R^3R^3$ 、または $-NR^3R^3R^3$ で置換されている。

20

【0016】

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)

対象に第一の薬剤を投与し、続いて前記対象にmTOR阻害剤を投与することを含み、前記第一の薬剤が、G1期の後の1以上の細胞周期相の進行を抑制する、増殖性障害を治療する方法。

30

(項目2)

前記対象に有効量のmTOR阻害剤が投与される前に、前記対象に前記第一の薬剤が投与される、項目1に記載の方法。

(項目3)

G1期の後の前記1以上の細胞周期相が、G2期、M期およびG2/M移行期からなる群から選択される、項目1に記載の方法。

(項目4)

前記第一の薬剤が、前記mTOR阻害剤を投与する前に2回以上の異なる時間に投与される、項目1に記載の方法。

(項目5)

前記mTOR阻害剤を投与した後に1回以上、前記第一の薬剤を投与することをさらに含む、項目1に記載の方法。

40

(項目6)

前記第一の薬剤の各投与の後に、前記mTOR阻害剤の投与が続く、項目5に記載の方法。

(項目7)

前記第一の薬剤が少なくとも2週間にわたり毎週投与される、項目5に記載の方法。

(項目8)

前記第一の薬剤がチューブリン調節因子である、項目1に記載の方法。

(項目9)

50

前記チューブリン調節因子が重合化チューブリンと結合する、項目 8 に記載の方法。

(項目 10)

前記チューブリン調節因子がパクリタキセルまたはその類似体である、項目 8 に記載の方法。

(項目 11)

前記第一の薬剤および前記 mTOR 阻害剤が、前記増殖性障害を治療することにおいて相乗効果を生み出す、項目 1 に記載の方法。

(項目 12)

前記第一の薬剤及び / 又は前記 mTOR 阻害剤が、個別に治療量未満の量で投与される、項目 11 に記載の方法。

(項目 13)

前記増殖性障害が腫瘍性状態である、項目 1 に記載の方法。

(項目 14)

前記腫瘍性状態が、NSCLC、頭頸部扁平上皮細胞癌、膵臓癌、乳癌、卵巣癌、カボジ肉腫、腎細胞癌、前立腺癌、神経内分泌癌、結直腸癌および子宮内膜癌からなる群から選択される、項目 13 に記載の方法。

(項目 15)

前記 mTOR 阻害剤が mTORC1 を選択的に阻害する、項目 1 に記載の方法。

(項目 16)

前記 mTOR 阻害剤が、インビトロキナーゼにおいて確認した場合、約 1000 nM 以下となる IC50 値で mTORC1 を阻害する、項目 15 に記載の方法。

(項目 17)

前記 mTOR 阻害剤が、ラパマイシンまたはラパマイシンの類似体である、項目 15 に記載の方法。

(項目 18)

前記 mTOR 阻害剤が、シロリムス (ラパマイシン)、デフォロリムス (AP23573、MK-8669)、エベロリムス (RAD-001)、テムシロリムス (CCI-779)、ゾタロリムス (ABT-578) またはバイオリムス A9 (ウミロリムス (umirorimus)) である、項目 17 に記載の方法。

(項目 19)

前記 mTOR 阻害剤が、mTORC1 および mTORC2 の両方に結合し、直接阻害する、項目 1 に記載の方法。

(項目 20)

前記 mTOR 阻害剤が、インビトロキナーゼアッセイで確認した場合に約 100 nM 以下の IC50 値で mTORC1 および mTORC2 の両方を阻害する、項目 1 に記載の方法。

(項目 21)

前記 mTOR 阻害剤が、インビトロキナーゼアッセイで確認した場合に約 10 nM 以下の IC50 値で mTORC1 および mTORC2 の両方を阻害する、項目 1 に記載の方法。

(項目 22)

前記 mTOR 阻害剤が、前記第一の薬剤の後、6、12、18、24、30、36、42 または 48 時間より後に投与される、項目 1 に記載の方法。

(項目 23)

前記 mTOR 阻害剤が、前記第一の薬剤の後、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13 または 14 日より後に投与される、項目 1 に記載の方法。

(項目 24)

前記第一の薬剤及び / 又は前記 mTOR 阻害剤が、非経口的に、経口的に、腹腔内に、静脈内に、動脈内に、経皮的に、筋肉内に、リボソームにより、カテーテルまたはステントによる局所送達を介して、皮下に、脂肪内にまたは髄腔内に投与される、項目 1 に記

10

20

30

40

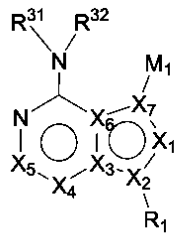
50

載の方法。

(項目 25)

前記 m T O R 阻害剤が、式 I の化合物：

【化 901】



式 I

10

または医薬的に許容可能なその塩であって、式中：

X_1 は、N または C - E^1 であり、 X_2 は、N または C であり、 X_3 は、N または C であり、 X_4 は、C - R^9 または N であり、 X_5 は、N または C - E^1 であり、 X_6 は、C または N であり、 X_7 は、C または N であり；2 より多い窒素環原子が隣接することはない；

R_1 は、H、- L - C_{1-10} アルキル、- L - C_{3-8} シクロアルキル、- L - C_{1-10} アルキル - C_{3-8} シクロアルキル、- L - アリール、- L - ヘテロアリール、- L - C_{1-10} アルキルアリール、- L - C_{1-10} アルキルヘタリール、- L - C_{1-10} アルキルヘテロシクリル、- L - C_{2-10} アルケニル、- L - C_{2-10} アルキニル、- L - C_{2-10} アルケニル - C_{3-8} シクロアルキル、- L - C_{2-10} アルキニル - C_{3-8} シクロアルキル、- L - ヘテロアルキル、- L - ヘテロアルキルアリール、- L - ヘテロアルキルヘテロアリール、- L - ヘテロアルキル - ヘテロシクリル、- L - ヘテロアルキル - C_{3-8} シクロアルキル、- L - アラルキル、- L - ヘテロアラルキルまたは - L - ヘテロシクリルであり、これらのそれぞれは未置換であるかまたは 1 以上の独立した R^3 により置換されており；

20

L は、存在しないか、- (C=O) -、- C(=O)O -、- C(=O)N(R^{31}) -、- S -、- S(O) -、- S(O)₂ -、- S(O)₂N(R^{31}) - または - N(R^{31}) - であり；

30

E^1 および E^2 は、独立に - (W^1)_j - R^4 であり；

M_1 は、5、6、7、8、9 または 10 員環系であり、該環系は、 R_5 で置換されており、さらに場合によっては 1 以上の - (W^2)_k - R^2 で置換されている、単環式または二環式であり；

各 k は 0 または 1 であり；

E^1 中の j または E^2 中の j は独立に 0 または 1 であり；

W^1 は、- O -、- NR⁷ -、- S(O)₀₋₂ -、- C(O) -、- C(O)N(R^7) -、- N(R^7)C(O) -、- N(R^7)S(O) -、- N(R^7)S(O)₂ -、- C(O)O -、- CH(R^7)N(C(O)OR⁸) -、- CH(R^7)N(C(O) R^8) -、- CH(R^7)N(SO₂ R^8) -、- CH(R^7)N(R^8) -、- CH(R^7)C(O)N(R^8) -、- CH(R^7)N(R^8)C(O) -、- CH(R^7)N(R^8)S(O) - または - CH(R^7)N(R^8)S(O)₂ - であり；

40

W^2 は、- O -、- NR⁷ -、- S(O)₀₋₂ -、- C(O) -、- C(O)N(R^7) -、- N(R^7)C(O) -、- N(R^7)C(O)N(R^8) -、- N(R^7)S(O) -、- N(R^7)S(O)₂ -、- C(O)O -、- CH(R^7)N(C(O)OR⁸) -、- CH(R^7)N(C(O) R^8) -、- CH(R^7)N(SO₂ R^8) -、- CH(R^7)N(R^8) -、- CH(R^7)C(O)N(R^8) -、- CH(R^7)N(R^8)C(O) -、- CH(R^7)N(R^8)S(O) - または - CH(R^7)N(R^8)S(O)₂ - であり；

50

R^2 は、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-R^{31}$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^{31}$ 、 $-NR^{31}R^{32}$ 、 $-NR^{34}R^{35}$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-CO_2R^{31}$ 、 $-C(=O)NR^{31}R^{32}$ 、 $-C(=O)NR^{34}R^{35}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_{0-2}R^{31}$ 、 $-SO_2NR^{31}R^{32}$ 、 $-SO_2NR^{34}R^{35}$ 、 $-NR^{31}C(=O)R^{32}$ 、 $-NR^{31}C(=O)OR^{32}$ 、 $-NR^{31}C(=O)NR^{32}R^{33}$ 、 $-NR^{31}S(O)_{0-2}R^{32}$ 、 $-C(=S)OR^{31}$ 、 $-C(=O)SR^{31}$ 、 $-NR^{31}C(=NR^{32})NR^{33}R^{32}$ 、 $-NR^{31}C(=NR^{32})OR^{33}$ 、 $-NR^{31}C(=NR^{32})SR^{33}$ 、 $-OC(=O)OR^{33}$ 、 $-OC(=O)NR^{31}R^{32}$ 、 $-OC(=O)SR^{31}$ 、 $-SC(=O)OR^{31}$ 、 $-P(O)OR^{31}OR^{32}$ 、 $-SC(=O)NR^{31}R^{32}$ 、アリーール（例えば二環式アリーール、未置換アリーールまたは置換されている単環式アリーール）、ヘタリール、 C_{1-10} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-10} アルキル- C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルキル- C_{1-10} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル- C_{2-10} アルケニル、 C_{3-8} シクロアルキル- C_{2-10} アルキニル、 C_{1-10} アルキル- C_{2-10} アルケニル、 C_{1-10} アルキル- C_{2-10} アルキニル、 C_{1-10} アルキルアリーール（例えば C_{2-10} アルキル-単環式アリーール、 C_{1-10} アルキル-置換単環式アリーールまたは C_{1-10} アルキルビスシクロアリーール）、 C_{1-10} アルキルヘタリール、 C_{1-10} アルキルヘテロシクリル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、 C_{2-10} アルケニル- C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルキニル- C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニルアリーール、 C_{2-10} アルケニルヘタリール、 C_{2-10} アルケニルヘテロアルキル、 C_{2-10} アルケニルヘテロシクリル、 C_{2-10} アルケニル- C_{3-8} シクロアルキル、 C_{2-10} アルキニルアリーール、 C_{2-10} アルキニルヘタリール、 C_{2-10} アルキニルヘテロアルキル、 C_{2-10} アルキニルヘテロシクリル、 C_{2-10} アルキニル- C_{3-8} シクロアルケニル、 C_{1-10} アルコキシ C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} アルコキシ- C_{2-10} アルケニル、 C_{1-10} アルコキシ- C_{2-10} アルキニル、ヘテロシクリル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル- C_{1-10} アルキル、ヘテロシクリル- C_{2-10} アルケニル、ヘテロシクリル- C_{2-10} アルキニル、アリーール- C_{1-10} アルキル（例えば単環式アリーール- C_{2-10} アルキル、置換単環式アリーール- C_{1-10} アルキルまたはビスシクロアリーール- C_{1-10} アルキル）、アリーール- C_{2-10} アルケニル、アリーール- C_{2-10} アルキニル、アリーール-ヘテロシクリル、ヘタリール- C_{1-10} アルキル、ヘタリール- C_{2-10} アルケニル、ヘタリール- C_{2-10} アルキニル、ヘタリール- C_{3-8} シクロアルキル、ヘタリール-ヘテロアルキルまたはヘタリール-ヘテロシクリルであり、前記二環式アリーールまたはヘテロアリーール部分のそれぞれは、未置換であるか、または二環式アリーール、ヘテロアリーール部分または単環式アリーール部分のそれぞれは、1以上の独立したアルキル、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、アリーール、アリーールアルキル、ヘテロアリーール、ヘテロアリーールアルキル、ハロ、 $-OH$ 、 $-R^{31}$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^{31}$ 、 $-NR^{31}R^{32}$ 、 $-NR^{34}R^{35}$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-CO_2R^{31}$ 、 $-C(=O)NR^{31}R^{32}$ 、 $-C(=O)NR^{34}R^{35}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_{0-2}R^{31}$ 、 $-SO_2NR^{31}R^{32}$ 、 $-SO_2NR^{34}R^{35}$ 、 $-NR^{31}C(=O)R^{32}$ 、 $-NR^{31}C(=O)OR^{32}$ 、 $-NR^{31}C(=O)NR^{32}R^{33}$ 、 $-NR^{31}S(O)_{0-2}R^{32}$ 、 $-C(=S)OR^{31}$ 、 $-C(=O)SR^{31}$ 、 $-NR^{31}C(=NR^{32})NR^{33}R^{32}$ 、 $-NR^{31}C(=NR^{32})OR^{33}$ 、 $-NR^{31}C(=NR^{32})SR^{33}$ 、 $-OC(=O)OR^{33}$ 、 $-OC(=O)NR^{31}R^{32}$ 、 $-OC(=O)SR^{31}$ 、 $-SC(=O)OR^{31}$ 、 $-P(O)OR^{31}OR^{32}$ または $-SC(=O)NR^{31}R^{32}$ で置換されており、前記アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロアルキル部分のそれぞれは、未置換であるかまたは、1以上のアルキル、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、アリーール、アリーールアルキル、ヘテロアリーール、ヘテロアリーールアルキル、ハロ、 $-OH$ 、 $-R^{31}$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^{31}$ 、 $-O$ -アリーール、 $-NR^{31}R^{32}$ 、 $-NR^{34}R^{35}$

10

20

30

40

50

R^3 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-CO_2R^{31}$ 、 $-C(=O)NR^{34}R^{35}$ または $-C(=O)NR^{31}R^{32}$ で置換されており；

R^3 および R^4 は、独立に水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-R^{31}$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^{31}$ 、 $-NR^{31}R^{32}$ 、 $-NR^{34}R^{35}$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-CO_2R^{31}$ 、 $-C(=O)NR^{31}R^{32}$ 、 $-C(=O)NR^{34}R^{35}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_{0-2}R^{31}$ 、 $-SO_2NR^{31}R^{32}$ 、 $-SO_2NR^{34}R^{35}$ 、 $-NR^{31}C(=O)R^{32}$ 、 $-NR^{31}C(=O)OR^{32}$ 、 $-NR^{31}C(=O)NR^{32}R^{33}$ 、 $-NR^{31}S(O)_{0-2}R^{32}$ 、 $-C(=S)OR^{31}$ 、 $-C(=O)SR^{31}$ 、 $-NR^{31}C(=NR^{32})NR^{33}R^{32}$ 、 $-NR^{31}C(=NR^{32})OR^{33}$ 、 $-NR^{31}C(=NR^{32})SR^{33}$ 、 $-OC(=O)OR^{33}$ 、 $-OC(=O)NR^{31}R^{32}$ 、 $-OC(=O)SR^{31}$ 、 $-SC(=O)OR^{31}$ 、 $-P(O)OR^{31}OR^{32}$ 、 $-SC(=O)NR^{31}R^{32}$ 、アリーール、ヘタリール、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-10} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-10} アルキル- C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルキル- C_{1-10} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル- C_{2-10} アルケニル、 C_{3-8} シクロアルキル- C_{2-10} アルキニル、 C_{1-10} アルキル- C_{2-10} アルケニル、 C_{1-10} アルキル- C_{2-10} アルキニル、 C_{1-10} アルキルアリーール、 C_{1-10} アルキルヘタリール、 C_{1-10} アルキルヘテロシクリル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、 C_{2-10} アルケニル- C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルキニル- C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニルアリーール、 C_{2-10} アルケニルヘタリール、 C_{2-10} アルケニルヘテロアルキル、 C_{2-10} アルケニルヘテロシクリル、 C_{2-10} アルケニル- C_{3-8} シクロアルキル、 C_{2-10} アルキニル- C_{3-8} シクロアルキル、 C_{2-10} アルキニルアリーール、 C_{2-10} アルキニルヘタリール、 C_{2-10} アルキニルヘテロアルキル、 C_{2-10} アルキニルヘテロシクリル、 C_{2-10} アルキニル- C_{3-8} シクロアルケニル、 C_{1-10} アルコキシ C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} アルコキシ- C_{2-10} アルケニル、 C_{1-10} アルコキシ- C_{2-10} アルキニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル- C_{1-10} アルキル、ヘテロシクリル- C_{2-10} アルケニル、ヘテロシクリル- C_{2-10} アルキニル、アリーール- C_{1-10} アルキル、アリーール- C_{2-10} アルケニル、アリーール- C_{2-10} アルキニル、アリーール-ヘテロシクリル、ヘタリール- C_{1-10} アルキル、ヘタリール- C_{2-10} アルケニル、ヘタリール- C_{2-10} アルキニル、ヘタリール- C_{3-8} シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘタリール-ヘテロアルキルまたはヘタリール-ヘテロシクリルであり、前記アリーールまたはヘテロアリーール部分のそれぞれは、未置換であるかまたは、1以上の独立したハロ、 $-OH$ 、 $-R^{31}$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^{31}$ 、 $-NR^{31}R^{32}$ 、 $-NR^{34}R^{35}$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-CO_2R^{31}$ 、 $-C(=O)NR^{31}R^{32}$ 、 $-C(=O)NR^{34}R^{35}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_{0-2}R^{31}$ 、 $-SO_2NR^{31}R^{32}$ 、 $-SO_2NR^{34}R^{35}$ 、 $-NR^{31}C(=O)R^{32}$ 、 $-NR^{31}C(=O)OR^{32}$ 、 $-NR^{31}C(=O)NR^{32}R^{33}$ 、 $-NR^{31}S(O)_{0-2}R^{32}$ 、 $-C(=S)OR^{31}$ 、 $-C(=O)SR^{31}$ 、 $-NR^{31}C(=NR^{32})NR^{33}R^{32}$ 、 $-NR^{31}C(=NR^{32})OR^{33}$ 、 $-NR^{31}C(=NR^{32})SR^{33}$ 、 $-OC(=O)OR^{33}$ 、 $-OC(=O)NR^{31}R^{32}$ 、 $-OC(=O)SR^{31}$ 、 $-SC(=O)OR^{31}$ 、 $-P(O)OR^{31}OR^{32}$ または $-SC(=O)NR^{31}R^{32}$ により置換されており、前記アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロアルキル部分のそれぞれは、未置換であるかまたは、1以上のハロ、 $-OH$ 、 $-R^{31}$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^{31}$ 、 $-O$ -アリーール、 $-NR^{31}R^{32}$ 、 $-NR^{34}R^{35}$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-CO_2R^{31}$ 、 $-C(=O)NR^{34}R^{35}$ または $-C(=O)NR^{31}R^{32}$ で置換されており；

R^5 は、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-R^{31}$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^{31}$ 、 $-NR^{31}R^{32}$ 、 $-NR^{34}R^{35}$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-CO_2R^{31}$ 、 $-C(=O)NR^{31}R^{32}$ 、 $-C(=O)NR^{34}R^{35}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_{0-2}R^{31}$ 、 $-SO_2NR^{31}R^{32}$ 、 $-SO_2NR^{34}R^{35}$ 、 $-NR^{31}C(=O)R^{32}$

10

20

30

40

50

、 $-NR^{31}C(=O)OR^{32}$ 、 $-NR^{31}C(=O)NR^{32}R^{33}$ 、 $-NR^{31}S(=O)R^{32}$ 、 $-C(=S)OR^{31}$ 、 $-C(=O)SR^{31}$ 、 $-NR^{31}C(=NR^{32})NR^{33}R^{32}$ 、 $-NR^{31}C(=NR^{32})OR^{33}$ 、 $-NR^{31}C(=NR^{32})SR^{33}$ 、 $-OC(=O)OR^{33}$ 、 $-OC(=O)NR^{31}R^{32}$ 、 $-OC(=O)SR^{31}$ 、 $-SC(=O)OR^{31}$ 、 $-P(O)OR^{31}OR^{32}$ または $-SC(=O)NR^{31}R^{32}$ であり；

R^{31} 、 R^{32} および R^{33} のそれぞれは、独立に H または C_{1-10} アルキルであり、 C_{1-10} アルキルは、未置換であるかまたは 1 以上のアリール、ヘテロアルキル、ヘテロシクリルまたはヘタリール基で置換されており、前記アリール、ヘテロアルキル、ヘテロシクリルまたはヘタリール基のそれぞれは、未置換であるかまたは、1 以上のハロ、 $-OH$ 、 $-C_{1-10}$ アルキル、 $-CF_3$ 、 $-O$ -アリール、 $-OCF_3$ 、 $-OC_{1-10}$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-N(C_{1-10} \text{ アルキル})(C_{1-10} \text{ アルキル})$ 、 $-NH(C_{1-10} \text{ アルキル})$ 、 $-NH(\text{アリール})$ 、 $-NR^{34}R^{35}$ 、 $-C(O)(C_{1-10} \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)(C_{1-10} \text{ アルキル}-\text{アリール})$ 、 $-C(O)(\text{アリール})$ 、 $-CO_2-C_{1-10} \text{ アルキル}$ 、 $-CO_2-C_{1-10} \text{ アルキルアリール}$ 、 $-CO_2$ -アリール、 $-C(=O)N(C_{1-10} \text{ アルキル})(C_{1-10} \text{ アルキル})$ 、 $-C(=O)NH(C_{1-10} \text{ アルキル})$ 、 $-C(=O)NR^{34}R^{35}$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-O(C_{1-10} \text{ アルキル})$ 、 $-O$ -アリール、 $-N(\text{アリール})(C_{1-10} \text{ アルキル})$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_{0-2}C_{1-10} \text{ アルキル}$ 、 $-S(O)_{0-2}C_{1-10} \text{ アルキルアリール}$ 、 $-S(O)_{0-2}$ アリール、 $-SO_2N(\text{アリール})$ 、 $-SO_2N(C_{1-10} \text{ アルキル})(C_{1-10} \text{ アルキル})$ 、 $-SO_2NH(C_{1-10} \text{ アルキル})$ または $-SO_2NR^{34}R^{35}$ で置換されており；

$-NR^{34}R^{35}$ 、 $-C(=O)NR^{34}R^{35}$ または $-SO_2NR^{34}R^{35}$ における R^{34} および R^{35} は、それらが結合されている窒素原子とともに、3 ~ 10 員の飽和または不飽和環を形成し；前記環は、独立に、未置換であるかまたは、1 以上の $-NR^{31}R^{32}$ 、ヒドロキシル、ハロゲン、オキソ、アリール、ヘタリール、 C_{1-6} アルキルまたは O -アリールにより置換されており、前記 3 ~ 10 員の飽和または不飽和環は、独立に、窒素原子に加えて 0、1 または 2 以上のヘテロ原子を含有し；

R^7 および R^8 のそれぞれは、独立に水素、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたは C_{3-10} シクロアルキルであり、水素を除きこれらのそれぞれは、未置換であるかまたは 1 以上の独立した R^6 により置換されており；

R^6 は、ハロ、 $-OR^{31}$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NR^{34}R^{35}$ 、 $-NR^{31}R^{32}$ 、 $-CO_2R^{31}$ 、 $-CO_2$ アリール、 $-C(=O)NR^{31}R^{32}$ 、 $C(=O)NR^{34}R^{35}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_{0-2}C_{1-10} \text{ アルキル}$ 、 $-S(O)_{0-2}$ アリール、 $-SO_2NR^{34}R^{35}$ 、 $-SO_2NR^{31}R^{32}$ 、 $C_{1-10} \text{ アルキル}$ 、 $C_{2-10} \text{ アルケニル}$ 、 $C_{2-10} \text{ アルキニル}$ ；アリール- $C_{1-10} \text{ アルキル}$ 、アリール- $C_{2-10} \text{ アルケニル}$ 、アリール- $C_{2-10} \text{ アルキニル}$ 、ヘタリール- $C_{1-10} \text{ アルキル}$ 、ヘタリール- $C_{2-10} \text{ アルケニル}$ 、ヘタリール- $C_{2-10} \text{ アルキニル}$ であり、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアルキル、ヘテロシクリルまたはヘタリール基のそれぞれは、未置換であるかまたは、1 以上の独立したハロ、シアノ、ニトロ、 $-OC_{1-10} \text{ アルキル}$ 、 $C_{1-10} \text{ アルキル}$ 、 $C_{2-10} \text{ アルケニル}$ 、 $C_{2-10} \text{ アルキニル}$ 、ハロ $C_{1-10} \text{ アルキル}$ 、ハロ $C_{2-10} \text{ アルケニル}$ 、ハロ $C_{2-10} \text{ アルキニル}$ 、 $-COOH$ 、 $-C(=O)NR^{31}R^{32}$ 、 $-C(=O)NR^{34}R^{35}$ 、 $-SO_2NR^{34}R^{35}$ 、 $-SO_2NR^{31}R^{32}$ 、 $-NR^{31}R^{32}$ または $-NR^{34}R^{35}$ により置換されており；

R^9 は、H、ハロ、 $-OR^{31}$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NR^{34}R^{35}$ 、 $-NR^{31}R^{32}$ 、 $-CO_2R^{31}$ 、 $-CO_2$ アリール、 $-C(=O)NR^{31}R^{32}$ 、 $C(=O)NR^{34}R^{35}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_{0-2}C_{1-10} \text{ アルキル}$ 、 $-S(O)_{0-2}$ アリール、 $-SO_2NR^{34}R^{35}$ 、 $-SO_2NR^{31}R^{32}$ 、 $C_{1-10} \text{ アルキル}$

、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル；アリール- C_{1-10} アルキル、アリール- C_{2-10} アルケニル、アリール- C_{2-10} アルキニル、ヘタリール- C_{1-10} アルキル、ヘタリール- C_{2-10} アルケニル、ヘタリール- C_{2-10} アルキニルであり、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアルキル、ヘテロシクリルまたはヘタリール基のそれぞれは、未置換であるかまたは1以上の独立したハロ、シアノ、ニトロ、 $-OC_{1-10}$ アルキル、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、ハロ C_{1-10} アルキル、ハロ C_{2-10} アルケニル、ハロ C_{2-10} アルキニル、 $-COOH$ 、 $-C(=O)NR^{31}R^{32}$ 、 $-C(=O)NR^{34}R^{35}$ 、 $-SO_2NR^{34}R^{35}$ 、 $-SO_2NR^{31}R^{32}$ 、 $-NR^{31}R^{32}$ または $-NR^{34}R^{35}$ で置換されている、

10

化合物、または医薬的に許容可能なその塩である、
項目1に記載の方法。

(項目26)

所定量の第一の薬剤および所定量のmTOR阻害剤の組み合わせを含む医薬組成物であって、(i)前記第一の薬剤がG1期の後の1以上の細胞周期相の進行を抑制し、(ii)前記医薬組成物が前記第一の薬剤を放出した後に前記mTOR阻害剤を放出させるように製剤化される、医薬組成物。

(項目27)

G1期の後の前記1以上の細胞周期相が、G2、MおよびG2/M移行期からなる群から選択される、項目26に記載の方法。

20

(項目28)

経口投薬または薬剤溶出ステントにおいて処方される、項目26に記載の医薬組成物。

(項目29)

前記第一の薬剤及び/又は前記mTOR阻害剤が治療量未満の量で存在する、項目26に記載の医薬組成物。

(項目30)

前記第一の薬剤がチューブリン調節因子である、項目26に記載の医薬組成物。

(項目31)

前記チューブリン調節因子が、重合化チューブリンと結合する、項目30に記載の医薬組成物。

30

(項目32)

前記チューブリン調節因子がパクリタキセルまたはその類似体である、項目30に記載の医薬組成物。

(項目33)

前記mTOR阻害剤がmTORC1を選択的に阻害する、項目26に記載の医薬組成物。

(項目34)

前記mTOR阻害剤が、インピトロキナーゼにおいて確認した場合に約1000nM以下のIC50値でmTORC1を阻害する、項目33に記載の医薬組成物。

40

(項目35)

前記mTOR阻害剤がラパマイシンまたはラパマイシンの類似体である、項目33に記載の医薬組成物。

(項目36)

前記mTOR阻害剤が、シロリムス(ラパマイシン)、デフォロリムス(AP23573、MK-8669)、エベロリムス(RAD-001)、テムシロリムス(CCI-779)、ゾタロリムス(ABT-578)またはバイオリムスA9(ウミロリムス)である、項目35に記載の医薬組成物。

(項目37)

前記mTOR阻害剤が、mTORC1およびmTORC2の両方に結合し、直接阻害す

50

る、項目 26 に記載の医薬組成物。

(項目 38)

前記 mTOR 阻害剤が、インビトロキナーゼアッセイで確認した場合に約 100 nM 以下の IC50 値で mTORC1 および mTORC2 の両方を阻害する、項目 26 に記載の医薬組成物。

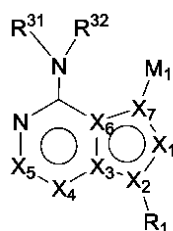
(項目 39)

前記 mTOR 阻害剤が、インビトロキナーゼアッセイで確認した場合に約 10 nM 以下の IC50 値で mTORC1 および mTORC2 の両方を阻害する、項目 26 に記載の医薬組成物。

(項目 40)

前記 mTOR 阻害剤が、式 I の化合物：

【化 902】



式 I

または医薬的に許容可能なその塩であって、式中：

X_1 は、N または C - E¹ であり、 X_2 は、N または C であり、 X_3 は、N または C であり、 X_4 は、C - R⁹ または N であり、 X_5 は、N または C - E¹ であり、 X_6 は、C または N であり、 X_7 は、C または N であり；2 より多い窒素環原子が隣接することはない；

R_1 は、H、-L-C₁₋₁₀ アルキル、-L-C₃₋₈ シクロアルキル、-L-C₁₋₁₀ アルキル-C₃₋₈ シクロアルキル、-L-アリール、-L-ヘテロアリール、-L-C₁₋₁₀ アルキルアリール、-L-C₁₋₁₀ アルキルヘタリール、-L-C₁₋₁₀ アルキルヘテロシクリル、-L-C₂₋₁₀ アルケニル、-L-C₂₋₁₀ アルキニル、-L-C₂₋₁₀ アルケニル-C₃₋₈ シクロアルキル、-L-C₂₋₁₀ アルキニル-C₃₋₈ シクロアルキル、-L-ヘテロアルキル、-L-ヘテロアルキルアリール、-L-ヘテロアルキルヘテロアリール、-L-ヘテロアルキル-ヘテロシクリル、-L-ヘテロアルキル-C₃₋₈ シクロアルキル、-L-アラルキル、-L-ヘテロアラルキルまたは -L-ヘテロシクリルであり、これらのそれぞれは未置換であるかまたは 1 以上の独立した R³ により置換されており；

L は、存在しないか、- (C=O) -、- C(=O)O -、- C(=O)N(R³¹) -、- S -、- S(O) -、- S(O)₂ -、- S(O)₂N(R³¹) - または - N(R³¹) - であり；

E¹ および E² は、独立に - (W¹)_j - R⁴ であり；

M₁ は、5、6、7、8、9 または 10 員環系であり、該環系は、R₅ で置換されており、さらに場合によっては 1 以上の - (W²)_k - R² で置換されている、単環式または二環式であり；

各 k は 0 または 1 であり；

E¹ 中の j または E² 中の j は独立に 0 または 1 であり；

W¹ は、-O-、-NR⁷-、-S(O)₀₋₂-、-C(O)-、-C(O)N(R⁷)-、-N(R⁷)C(O)-、-N(R⁷)S(O)-、-N(R⁷)S(O)₂-、-C(O)O-、-CH(R⁷)N(C(O)OR⁸)-、-CH(R⁷)N(C(O)R⁸)-、-CH(R⁷)N(SO₂R⁸)-、-CH(R⁷)N(R⁸)-、-CH(R⁷)C(O)N(R⁸)-、-CH(R⁷)N(R⁸)C(O)-、-CH(R⁷)

$N(R^8)S(O)$ - または $-CH(R^7)N(R^8)S(O)_2$ - であり ;

W^2 は、 $-O-$ 、 $-NR^7-$ 、 $-S(O)_{0-2}-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^7)-$ 、 $-N(R^7)C(O)-$ 、 $-N(R^7)C(O)N(R^8)-$ 、 $-N(R^7)S(O)-$ 、 $-N(R^7)S(O)_2-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-CH(R^7)N(C(O)OR^8)-$ 、 $-CH(R^7)N(C(O)R^8)-$ 、 $-CH(R^7)N(SO_2R^8)-$ 、 $-CH(R^7)N(R^8)-$ 、 $-CH(R^7)C(O)N(R^8)-$ 、 $-CH(R^7)N(R^8)C(O)-$ 、 $-CH(R^7)N(R^8)S(O)-$ または $-CH(R^7)N(R^8)S(O)_2-$ であり ;

R^2 は、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-R^{31}$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^{31}$ 、 $-NR^{31}R^{32}$ 、 $-NR^{34}R^{35}$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-CO_2R^{31}$ 、 $-C(=O)NR^{31}R^{32}$ 、 $-C(=O)NR^{34}R^{35}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_{0-2}R^{31}$ 、 $-SO_2NR^{31}R^{32}$ 、 $-SO_2NR^{34}R^{35}$ 、 $-NR^{31}C(=O)R^{32}$ 、 $-NR^{31}C(=O)OR^{32}$ 、 $-NR^{31}C(=O)NR^{32}R^{33}$ 、 $-NR^{31}S(O)_{0-2}R^{32}$ 、 $-C(=S)OR^{31}$ 、 $-C(=O)SR^{31}$ 、 $-NR^{31}C(=NR^{32})NR^{33}R^{32}$ 、 $-NR^{31}C(=NR^{32})OR^{33}$ 、 $-NR^{31}C(=NR^{32})SR^{33}$ 、 $-OC(=O)OR^{33}$ 、 $-OC(=O)NR^{31}R^{32}$ 、 $-OC(=O)SR^{31}$ 、 $-SC(=O)OR^{31}$ 、 $-P(O)OR^{31}OR^{32}$ 、 $-SC(=O)NR^{31}R^{32}$ 、アリール (例えば二環式アリール、未置換アリールまたは置換単環式アリール)、ヘタリール、 C_{1-10} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-10} アルキル - C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルキル - C_{1-10} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル - C_{2-10} アルケニル、 C_{3-8} シクロアルキル - C_{2-10} アルキニル、 C_{1-10} アルキル - C_{2-10} アルケニル、 C_{1-10} アルキル - C_{2-10} アルキニル、 C_{1-10} アルキルアリール (例えば C_{2-10} アルキル - 単環式アリール、 C_{1-10} アルキル - 置換単環式アリールまたは C_{1-10} アルキルビスシクロアリール)、 C_{1-10} アルキルヘタリール、 C_{1-10} アルキルヘテロシクリル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、 C_{2-10} アルケニル - C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルキニル - C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニルアリール、 C_{2-10} アルケニルヘタリール、 C_{2-10} アルケニルヘテロアルキル、 C_{2-10} アルケニルヘテロシクリル、 C_{2-10} アルケニル - C_{3-8} シクロアルキル、 C_{2-10} アルキニルアリール、 C_{2-10} アルキニルヘタリール、 C_{2-10} アルキニルヘテロアルキル、 C_{2-10} アルキニルヘテロシクリル、 C_{2-10} アルキニル - C_{3-8} シクロアルケニル、 C_{1-10} アルコキシ C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} アルコキシ - C_{2-10} アルケニル、 C_{1-10} アルコキシ - C_{2-10} アルキニル、ヘテロシクリル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル - C_{1-10} アルキル、ヘテロシクリル - C_{2-10} アルケニル、ヘテロシクリル - C_{2-10} アルキニル、アリール - C_{1-10} アルキル (例えば単環式アリール - C_{2-10} アルキル、置換単環式アリール - C_{1-10} アルキルまたはビスシクロアリール - C_{1-10} アルキル)、アリール - C_{2-10} アルケニル、アリール - C_{2-10} アルキニル、アリール - ヘテロシクリル、ヘタリール - C_{1-10} アルキル、ヘタリール - C_{2-10} アルケニル、ヘタリール - C_{2-10} アルキニル、ヘタリール - C_{3-8} シクロアルキル、ヘタリール - ヘテロアルキルまたはヘタリール - ヘテロシクリルであり、前記二環式アリールまたはヘテロアリール部分のそれぞれは、未置換であるか、または二環式アリール、ヘテロアリール部分または単環式アリール部分のそれぞれは、1以上の独立したアルキル、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、ハロ、 $-OH$ 、 $-R^{31}$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^{31}$ 、 $-NR^{31}R^{32}$ 、 $-NR^{34}R^{35}$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-CO_2R^{31}$ 、 $-C(=O)NR^{31}R^{32}$ 、 $-C(=O)NR^{34}R^{35}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_{0-2}R^{31}$ 、 $-SO_2NR^{31}R^{32}$ 、 $-SO_2NR^{34}R^{35}$ 、 $-NR^{31}C(=O)R^{32}$ 、 $-NR^{31}C(=O)OR^{32}$ 、 $-NR^{31}C(=O)NR^{32}R^{33}$ 、 $-NR^{31}S(O)_{0-2}R^{32}$ 、 $-C(=S)OR^{31}$ 、 $-C(=O)SR^{31}$ 、 $-NR^{31}C(=NR^{32})NR^{33}R^{32}$ 、

10

20

30

40

50

$^3 2$ 、 $-NR^{31}C(=NR^{32})OR^{33}$ 、 $-NR^{31}C(=NR^{32})SR^{33}$ 、 $-OC(=O)OR^{33}$ 、 $-OC(=O)NR^{31}R^{32}$ 、 $-OC(=O)SR^{31}$ 、 $-SC(=O)OR^{31}$ 、 $-P(O)OR^{31}OR^{32}$ または $-SC(=O)NR^{31}R^{32}$ で置換されており、前記アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロアルキル部分のそれぞれは、未置換であるかまたは、1以上のアルキル、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、ハロ、 $-OH$ 、 $-R^{31}$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^{31}$ 、 $-O$ -アリール、 $-NR^{31}R^{32}$ 、 $-NR^{34}R^{35}$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-CO_2R^{31}$ 、 $-C(=O)NR^{34}R^{35}$ または $-C(=O)NR^{31}R^{32}$ で置換されており；

R^3 および R^4 は、独立に水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-R^{31}$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^{31}$ 、 $-NR^{31}R^{32}$ 、 $-NR^{34}R^{35}$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-CO_2R^{31}$ 、 $-C(=O)NR^{31}R^{32}$ 、 $-C(=O)NR^{34}R^{35}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_{0-2}R^{31}$ 、 $-SO_2NR^{31}R^{32}$ 、 $-SO_2NR^{34}R^{35}$ 、 $-NR^{31}C(=O)R^{32}$ 、 $-NR^{31}C(=O)OR^{32}$ 、 $-NR^{31}C(=O)NR^{32}R^{33}$ 、 $-NR^{31}S(O)_{0-2}R^{32}$ 、 $-C(=S)OR^{31}$ 、 $-C(=O)SR^{31}$ 、 $-NR^{31}C(=NR^{32})NR^{33}R^{32}$ 、 $-NR^{31}C(=NR^{32})OR^{33}$ 、 $-NR^{31}C(=NR^{32})SR^{33}$ 、 $-OC(=O)OR^{33}$ 、 $-OC(=O)NR^{31}R^{32}$ 、 $-OC(=O)SR^{31}$ 、 $-SC(=O)OR^{31}$ 、 $-P(O)OR^{31}OR^{32}$ 、 $-SC(=O)NR^{31}R^{32}$ 、アリール、ヘタリール、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-10} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-10} アルキル- C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルキル- C_{1-10} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル- C_{2-10} アルケニル、 C_{3-8} シクロアルキル- C_{2-10} アルキニル、 C_{1-10} アルキル- C_{2-10} アルケニル、 C_{1-10} アルキル- C_{2-10} アルキニル、 C_{1-10} アルキルアリール、 C_{1-10} アルキルヘタリール、 C_{1-10} アルキルヘテロシクリル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、 C_{2-10} アルケニル- C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルキニル- C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニルアリール、 C_{2-10} アルケニルヘタリール、 C_{2-10} アルケニルヘテロアルキル、 C_{2-10} アルケニルヘテロシクリル、 C_{2-10} アルケニル- C_{3-8} シクロアルキル、 C_{2-10} アルキニル- C_{3-8} シクロアルキル、 C_{2-10} アルキニルアリール、 C_{2-10} アルキニルヘタリール、 C_{2-10} アルキニルヘテロアルキル、 C_{2-10} アルキニルヘテロシクリル、 C_{2-10} アルキニル- C_{3-8} シクロアルケニル、 C_{1-10} アルコキシ C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} アルコキシ- C_{2-10} アルケニル、 C_{1-10} アルコキシ- C_{2-10} アルキニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル- C_{1-10} アルキル、ヘテロシクリル- C_{2-10} アルケニル、ヘテロシクリル- C_{2-10} アルキニル、アリール- C_{1-10} アルキル、アリール- C_{2-10} アルケニル、アリール- C_{2-10} アルキニル、アリール-ヘテロシクリル、ヘタリール- C_{1-10} アルキル、ヘタリール- C_{2-10} アルケニル、ヘタリール- C_{2-10} アルキニル、ヘタリール- C_{3-8} シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘタリール-ヘテロアルキルまたはヘタリール-ヘテロシクリルであり、前記アリールまたはヘテロアリール部分のそれぞれは、未置換であるかまたは、1以上の独立のハロ、 $-OH$ 、 $-R^{31}$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^{31}$ 、 $-NR^{31}R^{32}$ 、 $-NR^{34}R^{35}$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-CO_2R^{31}$ 、 $-C(=O)NR^{31}R^{32}$ 、 $-C(=O)NR^{34}R^{35}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_{0-2}R^{31}$ 、 $-SO_2NR^{31}R^{32}$ 、 $-SO_2NR^{34}R^{35}$ 、 $-NR^{31}C(=O)R^{32}$ 、 $-NR^{31}C(=O)OR^{32}$ 、 $-NR^{31}C(=O)NR^{32}R^{33}$ 、 $-NR^{31}S(O)_{0-2}R^{32}$ 、 $-C(=S)OR^{31}$ 、 $-C(=O)SR^{31}$ 、 $-NR^{31}C(=NR^{32})NR^{33}R^{32}$ 、 $-NR^{31}C(=NR^{32})OR^{33}$ 、 $-NR^{31}C(=NR^{32})SR^{33}$ 、 $-OC(=O)OR^{33}$ 、 $-OC(=O)NR^{31}R^{32}$ 、 $-OC(=O)SR^{31}$ 、 $-SC(=O)OR^{31}$ 、 $-P(O)OR^{31}OR^{32}$ または $-SC(=O)NR^{31}R^{32}$ で置換されており、前記アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリルまたはヘ

10

20

30

40

50

テロアルキル部分のそれぞれは、未置換であるかまたは、1以上のハロ、 $-OH$ 、 $-R^{31}$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^{31}$ 、 $-O$ -アリール、 $-NR^{31}R^{32}$ 、 $-NR^{34}R^{35}$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-CO_2R^{31}$ 、 $-C(=O)NR^{34}R^{35}$ または $-C(=O)NR^{31}R^{32}$ で置換されており；

R^5 は、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-R^{31}$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^{31}$ 、 $-NR^{31}R^{32}$ 、 $-NR^{34}R^{35}$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-CO_2R^{31}$ 、 $-C(=O)NR^{31}R^{32}$ 、 $-C(=O)NR^{34}R^{35}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_{0-2}R^{31}$ 、 $-SO_2NR^{31}R^{32}$ 、 $-SO_2NR^{34}R^{35}$ 、 $-NR^{31}C(=O)R^{32}$ 、 $-NR^{31}C(=O)OR^{32}$ 、 $-NR^{31}C(=O)NR^{32}R^{33}$ 、 $-NR^{31}S(O)_{0-2}R^{32}$ 、 $-C(=S)OR^{31}$ 、 $-C(=O)SR^{31}$ 、 $-NR^{31}C(=NR^{32})NR^{33}R^{32}$ 、 $-NR^{31}C(=NR^{32})OR^{33}$ 、 $-NR^{31}C(=NR^{32})SR^{33}$ 、 $-OC(=O)OR^{33}$ 、 $-OC(=O)NR^{31}R^{32}$ 、 $-OC(=O)SR^{31}$ 、 $-SC(=O)OR^{31}$ 、 $-P(O)OR^{31}OR^{32}$ または $-SC(=O)NR^{31}R^{32}$ であり；

R^{31} 、 R^{32} および R^{33} のそれぞれは、独立にHまたは C_{1-10} アルキルであり、 C_{1-10} アルキルは、未置換であるかまたは、1以上のアリール、ヘテロアルキル、ヘテロシクリルまたはヘタリール基で置換されており、前記アリール、ヘテロアルキル、ヘテロシクリルまたはヘタリール基のそれぞれは、未置換であるかまたは、1以上のハロ、 $-OH$ 、 $-C_{1-10}$ アルキル、 $-CF_3$ 、 $-O$ -アリール、 $-OCF_3$ 、 $-OC_{1-10}$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-N(C_{1-10}アルキル)(C_{1-10}アルキル)$ 、 $-NH(C_{1-10}アルキル)$ 、 $-NH(アリール)$ 、 $-NR^{34}R^{35}$ 、 $-C(O)(C_{1-10}アルキル)$ 、 $-C(O)(C_{1-10}アルキル-アリール)$ 、 $-C(O)(アリール)$ 、 $-CO_2-C_{1-10}アルキル$ 、 $-CO_2-C_{1-10}アルキルアリール$ 、 $-CO_2-アリール$ 、 $-C(=O)N(C_{1-10}アルキル)(C_{1-10}アルキル)$ 、 $-C(=O)NH(C_{1-10}アルキル)$ 、 $-C(=O)NR^{34}R^{35}$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-O(C_{1-10}アルキル)$ 、 $-O$ -アリール、 $-N(アリール)(C_{1-10}アルキル)$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_{0-2}C_{1-10}アルキル$ 、 $-S(O)_{0-2}C_{1-10}アルキルアリール$ 、 $-S(O)_{0-2}アリール$ 、 $-SO_2N(アリール)$ 、 $-SO_2N(C_{1-10}アルキル)(C_{1-10}アルキル)$ 、 $-SO_2NH(C_{1-10}アルキル)$ または $-SO_2NR^{34}R^{35}$ で置換されており；

$-NR^{34}R^{35}$ 、 $-C(=O)NR^{34}R^{35}$ または $-SO_2NR^{34}R^{35}$ 中の R^{34} および R^{35} は、それらが結合されている窒素原子とともに、3～10員の飽和または不飽和環を形成し；前記環は、独立に、未置換であるかまたは、1以上の $-NR^{31}R^{32}$ 、ヒドロキシル、ハロゲン、オキソ、アリール、ヘタリール、 C_{1-6} アルキルまたは O -アリールで置換されており、前記3～10員の飽和または不飽和環は、窒素原子に加えて独立に0、1または2以上のヘテロ原子を含有し；

R^7 および R^8 のそれぞれは、独立に水素、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたは C_{3-10} シクロアルキルであり、水素を除きこれらのそれぞれは、未置換であるかまたは1以上の独立した R^6 で置換されており；

R^6 は、ハロ、 $-OR^{31}$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NR^{34}R^{35}$ 、 $-NR^{31}R^{32}$ 、 $-CO_2R^{31}$ 、 $-CO_2$ アリール、 $-C(=O)NR^{31}R^{32}$ 、 $-C(=O)NR^{34}R^{35}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_{0-2}C_{1-10}アルキル$ 、 $-S(O)_{0-2}アリール$ 、 $-SO_2NR^{34}R^{35}$ 、 $-SO_2NR^{31}R^{32}$ 、 $C_{1-10}アルキル$ 、 $C_{2-10}アルケニル$ 、 $C_{2-10}アルキニル$ ；アリール- $C_{1-10}アルキル$ 、アリール- $C_{2-10}アルケニル$ 、アリール- $C_{2-10}アルキニル$ 、ヘタリール- $C_{1-10}アルキル$ 、ヘタリール- $C_{2-10}アルケニル$ 、ヘタリール- $C_{2-10}アルキニル$ であり、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアルキル、ヘテロシクリルまたはヘタリール基のそれぞれは、未置換であるかまたは、1以上の独立したハロ、シアノ、ニトロ、 $-OC_{1-10}アルキル$ 、 $C_{1-10}アルキル$ 、 $C_{2-10}アルケニル$ 、 C

10

20

30

40

50

C_{2-10} アルキニル、ハロ C_{1-10} アルキル、ハロ C_{2-10} アルケニル、ハロ C_{2-10} アルキニル、 $-COOH$ 、 $-C(=O)NR^{31}R^{32}$ 、 $-C(=O)NR^{34}R^{35}$ 、 $-SO_2NR^{34}R^{35}$ 、 $-SO_2NR^{31}R^{32}$ 、 $-NR^{31}R^{32}$ または $-NR^{34}R^{35}$ で置換されており；
 R^9 は、H、ハロ、 $-OR^{31}$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NR^{34}R^{35}$ 、 $-NR^{31}R^{32}$ 、 $-CO_2R^{31}$ 、 $-CO_2$ アリール、 $-C(=O)NR^{31}R^{32}$ 、 $C(=O)NR^{34}R^{35}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_0-2C_{1-10}$ アルキル、 $-S(O)_0-2$ アリール、 $-SO_2NR^{34}R^{35}$ 、 $-SO_2NR^{31}R^{32}$ 、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル；アリール- C_{1-10} アルキル、アリール- C_{2-10} アルケニル、アリール- C_{2-10} アルキニル、ヘタリール- C_{1-10} アルキル、ヘタリール- C_{2-10} アルケニル、ヘタリール- C_{2-10} アルキニルであり、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアルキル、ヘテロシクリルまたはヘタリール基のそれぞれは、未置換であるかまたは、1以上の独立したハロ、シアノ、ニトロ、 $-OC_{1-10}$ アルキル、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、ハロ C_{1-10} アルキル、ハロ C_{2-10} アルケニル、ハロ C_{2-10} アルキニル、 $-COOH$ 、 $-C(=O)NR^{31}R^{32}$ 、 $-C(=O)NR^{34}R^{35}$ 、 $-SO_2NR^{34}R^{35}$ 、 $-SO_2NR^{31}R^{32}$ 、 $-NR^{31}R^{32}$ または $-NR^{34}R^{35}$ で置換されている、
 化合物、または医薬的に許容可能なその塩である、
 項目 26 に記載の医薬組成物。

参照による援用

本明細書に言及される、全ての刊行物、特許および特許出願は、あたかも各々の個々の刊行物、特許および特許出願が、詳細にかつ個々に、参照によって援用されるとして示されるのと同じ程度まで参照によって本明細書に援用される。

【0017】

本発明の新規な特徴は、添付の特許請求の範囲に詳細に示される。本発明の特徴および利点のより良好な理解が、本発明の原理を利用する、例となる実施形態を示す以下の詳細な説明、および以下の添付図面を参照することにより得られるであろう。

【図面の簡単な説明】

【0018】

【図1】ヒトの癌で活性化されたシグナル伝達経路の模式図である。

【図2】マウスにおける腫瘍増殖に対する、本発明の方法による処置の相乗効果を示しており、右側のグラフは、左のグラフの拡大図である。

【図3】マウスにおける腫瘍増殖に対する、本発明の方法による処置の相乗効果を示しており、右側のグラフは、左のグラフの拡大図である。

【図4】A) mTORC1 および mTORC2 によって媒介される別個のシグナル伝達経路の図、ならびに B) 化合物 B に対する（ただしラパマイシンに対しては）mTORC1 依存性の NRDG1 リン酸化の感度を示すウエスタンブロットを示している。

【図5】化合物 B によるトレオニン 308 を超えるセリン 473 での Akt リン酸化の異なる阻害を示すウエスタンブロット（上のパネル）、および汎 PI3K 阻害剤対化合物 B の Akt リン酸化阻害の比較を示す。

【図6】図 6A は、化合物 B の追加によって阻害される、パクリタキセルによる pS6 の誘導を示しているウエスタンブロットを示す。図 6B は、パクリタキセルと組み合わせた、化合物 B によって切断された PARP の誘導を示す。

【図7】図 7A は、AN3-CA 細胞の増殖に対する化合物 B およびタキソールの効果を示す。図 7B は、Hec-1A および AN-3CA 細胞における併用係数の研究によって示される、腫瘍増殖に対する本発明の方法による処理の相乗効果を示す。

【図8】図 8 は、化合物 B とパクリタキセルとの組み合わせが、いずれかの因子単独の使用を上回る G0/G1 の小集団の増大を誘導することを示している細胞周期集団研究を示す。

10

20

30

40

50

【図 9】図 9 A は、パクリタキセルによる H E C 5 9 (パクリタキセル耐性細胞株) 細胞の増殖の部分的な阻害を示すが、化合物 B による阻害が大幅により高いことを示す。図 9 B は、化合物 B とパクリタキセルとを H E C 5 9 細胞中で組み合わせることの効果を示す。

【図 10】化合物 B とパクリタキセルとの組み合わせた使用によるパクリタキセルにより誘導される倍数性の軽減を示す。

【図 11】マウスにおける腫瘍退行および腫瘍増殖に対する本発明の方法による処置の相乗効果を示す。

【図 12】図 12 A は、処置の中断の際のマウスでの腫瘍再増殖の遅延によって証明される、本発明の方法による処置の相乗効果を示す (H e c - 1 A)。図 12 B は、化合物 B とパクリタキセルとの組み合わせによる、腫瘍溶解物中の P I 3 K / A K T / m T o r 経路の活性化の予防を示す。

【図 13】マウスにおけるパクリタキセル - 耐性子宮内膜腫瘍モデルにおける腫瘍増殖阻害の増強によって証明される、本発明の方法による処置の相乗効果を示す (H E C 5 9)。

【発明を実施するための形態】

【0019】

発明の詳細な説明

本発明のいくつかの局面は、図示のための実施例の適用を参照して下に記載される。多数の具体的な詳細、関係、および方法が本発明の完全な理解を得るために示されていることが理解されるべきである。しかし、当業者は、本発明が 1 つ以上の詳細なしで、または他の方法で実施され得ることを容易に理解する。他に言及しない限り、本発明は行為または事象の図示された順序によって限定されない。なぜならいくつかの行為は、異なる順序で、および / または他の行為もしくは事象と同時に生じてよいからである。さらに、本発明による方法論を実行するには、全ての例示された行為または事象が、必要なわけではない。

【0020】

本明細書において用いられる用語は、特定の実施形態のみを記載する目的でしかなく、本発明を限定する意図はない。本明細書において用いる場合、単数形「1つの、ある(不定冠詞: a、an)」および「この、その(定冠詞: the)」は、文脈がそうでないことを明白に記載していない限り、複数の指示対象物を含むものとする。さらに、「含んでいる、備えている(including)」、「含む、包含する、備える(includes)」、「有している、備えている(having)」、「有する、備える(has)」、「有する、備える(with)」という用語、またはその変化型は、詳細な説明および / または特許請求の範囲のいずれかで用いられる限りは、このような用語は、「含んでいる、包含している、備えている(comprising)」という用語と同様の方式で包含されるものとする。

【0021】

「約」または「ほぼ」という用語は、当業者によって決定される特定の値について許容される誤差範囲であって、その値が測定されるかまたは決定される方法、すなわち、測定系の限界に部分的に依存する、誤差範囲内であることを意味する。例えば、「約」とは、当該分野での 1 回の実施あたり 1 標準偏差以内または 1 標準偏差より多くを意味し得る。あるいは「約」とは、所定の値の最大 20 %、最大 10 %、最大 5 % または最大 1 % までの範囲を意味し得る。あるいは、特に、生物学的な系またはプロセスに関して、この用語は、ある値のある倍数内、好ましくは 5 倍内、およびさらに好ましくは 2 倍内であることを意味し得る。特定の値がこの出願および特許請求の範囲内に記載される場合、別段言及しない限り、特定の値について許容される誤差範囲内を意味する「約」という用語が仮定されるべきである。

【0022】

本明細書において使用される場合、「処置、治療」、「処置、治療(する)」、「寛解

10

20

30

40

50

(する)」、および「改善(する)」という用語は、交換可能に用いられる。これらの用語は、有利な結果または所望の結果(治療的利益および/または予防的利益を含むが、これらに限定されない)を得るためのアプローチを指す。治療的利益は、処置を受けている基礎障害の根絶または改善を意味する。また、治療的利益は、患者が依然として基礎障害に罹患し得るにもかかわらず、その患者に改善が認められるような、基礎疾患に関連する1つ以上の生理学的症候の根絶または改善をもって達成される。予防的利益のためには、特定の疾患が診断されていないが、その疾患の発症の危険がある患者、またはその疾患の1つ以上の生理学的症状が報告されている患者に組成物を投与し得る。

【0023】

本明細書において用いる場合、「新生物(腫瘍性)状態」という用語は、異常な増殖特徴、例えば、制御されていない増殖、不死、転移能、急速増殖および増殖速度、攪乱された発癌性のシグナル伝達、ならびにある種の特徴的な形態学的特徴を有する細胞の存在を指す。これには、限定するものではないが、以下の増殖が挙げられる：(1)チロシンまたはセリン/トレオニンキナーゼの過剰発現と関連する良性または悪性の細胞(例えば、腫瘍細胞)；(2)異常に高いレベルのチロシンまたはセリン/トレオニンキナーゼ活性と関連する良性または悪性の細胞(例えば、腫瘍細胞)。新生物の状態に関与する例となるチロシンキナーゼとしては、限定するものではないが、レセプターチロシンキナーゼ類、例えば、上皮成長因子レセプター(EGFレセプター)、血小板由来増殖因子(PDGF)レセプター、および細胞質のチロシンキナーゼ類、例えば、srcおよびablキナーゼが挙げられる。新生物の条件に関与する非限定的なセリン/トレオニンキナーゼ類としては、限定するものではないが、rafおよびmekが挙げられる。

【0024】

「有効量」または「治療有効量」という用語は、下に定義されるような、疾患治療を含むが、これらに限定されない、意図した適用を達成するのに十分な、本明細書に記載の阻害剤の量を指す。治療有効量は、意図した適用(インビトロまたはインビボ)、または治療を受けている対象および疾患、例えば被験者の体重および年齢、病状の重症度、投与方式などに応じて変化し得るが、これらは当業者によって容易に決定することができる。この用語はまた、標的細胞における特定の反応、例えば、増殖の軽減、または標的タンパク質の活性の下方制御を誘発する用量に適用される。具体的な用量は、選択される特定の化合物、従うべき投与レジメン、他の薬剤と組み合わせるかどうか、投与のタイミング、この化合物が投与される組織、およびこの化合物が運搬される物理的な送達系に応じて変化する。

【0025】

ある薬剤または治療の「治療量未満の量(sub-therapeutic amount)」とは、その薬剤または治療について有効な量未満であるが、別の薬剤または治療の有効な量または治療量未満の量と組み合わせられた場合、例えば、得られた有効な効果、または副作用の減少における相乗効果に起因して、医師が望む結果を生じ得る量である。

【0026】

ある薬剤または処置の「相乗的に効果的な処置量」または「相乗的に効果的な量」とは、別の薬剤または治療の有効な量または治療量未満の量と組み合わせられた場合、その2つの薬剤のいずれかを単独で用いる場合よりも大きい効果を生じる量である。いくつかの実施形態では、ある薬剤または治療の相乗作用的に有効な処置量は、単独で用いられる場合の、2つの薬剤または処置の各々の相加的な効果よりも、組み合わせる場合に大きい効果を生じる。

【0027】

本明細書において用いる場合、「薬剤」または「生物学的に活性な薬剤」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。非限定的な例としては、単一または複雑な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、抗体フラグメント、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。種々のコア構造に基づいて、種々の化合物、例えば、小分子およびオリゴ

マー（例えば、オリゴペプチドおよびオリゴヌクレオチド）、および合成の有機化合物が合成され得る。さらに、種々の天然の供給源により、スクリーニングのための化合物、例えば、植物抽出物または動物抽出物などが提供され得る。当業者には、本発明の薬剤の構造的性質に関して制限はないことが容易に認識できると考えられる。

【0028】

「アゴニスト」という用語は、本明細書で用いる場合、標的タンパク質の活性の阻害によってであれ、発現の阻害によってであれ、その標的タンパク質の生物学的機能を起始または増強する能力を有する化合物を指す。したがって、「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連において定義される。本明細書における好ましいアゴニストは、標的と特異的に相互作用する（例えば、結合する）ものであるが、標的ポリペプチドがメンバーであ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起始または増強する化合物もまた、この定義に具体的には包含される。

10

【0029】

「アンタゴニスト」および「阻害剤」という用語は互換的に用いており、これらは、標的タンパク質の活性の阻害によってであれ、発現の阻害によってであれ、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いう。したがって、「アンタゴニスト」および「阻害剤」という用語は、標的タンパク質の生物学的役割との関連において定義される。本明細書における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（例えば、結合する）ものであるが、標的タンパク質がメンバーであ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、この定義に具体的には包含される。アンタゴニストによって阻害される好ましい生物学的活性は、腫瘍の発生、増殖もしくは伝播、または自己免疫疾患において顕在化する望ましくない免疫応答と関連しているものである。

20

【0030】

「mTORC1およびmTORC2キナーゼの両方に結合して直接阻害するmTOR阻害剤」という句は、mTORC1およびmTORC2複合体の両方のキナーゼ活性と相互作用して低減するmTOR阻害剤を指す。

【0031】

「抗癌剤」、「抗腫瘍剤」または「化学療法剤」は、腫瘍性状態の治療に有用な任意の剤を指す。抗癌剤の1分類としては、化学療法剤を含む。「化学療法」とは、1種類以上の化学療法薬および/または他の剤を癌患者に対して、種々の方法、例として、静脈内、経口、筋肉内、腹腔内、膀胱内、皮下、経皮、口腔内もしくは吸入によって、または坐剤の形態で投与することを意味する。

30

【0032】

「細胞増殖」という用語は、細胞の数が分裂の結果として変化した現象を指す。また、この用語は、増殖シグナルに整合して細胞形態が変化した（例えば、大きさが増大した）細胞成長も包含する。

【0033】

「同時投与」、「～と併用して（組み合わせて）投与される」という用語、およびこれらの文法的同等表現は、2種類以上の薬剤を動物に、その両方の薬剤および/またはその代謝産物がその動物内に同時に存在するように投与することを包含する。同時投与は、別々の組成物での同時投与、異なる時点での別々の組成物での投与、または両方の剤が存在する組成物での投与を包含する。同時投与される薬剤は、同じ処方物中であってもよい。同時投与される薬剤はまた、異なる処方物中であってもよい。

40

【0034】

「治療効果」は、本明細書で用いる場合、上記の治療的有益性および/または予防的有益性を包含する。予防効果としては、疾患もしくは病状の出現の遅延もしくは排除、疾患もしくは病状の症状の発現の遅延もしくは排除、疾患もしくは病状の進行の遅滞、停止もしくは逆転（reversing）、またはその任意の組合せが挙げられる。

50

【0035】

「薬学的に許容され得る塩」という用語は、当該技術分野で周知のさまざまな有機および無機のカイオンから誘導される塩を指す。薬学的に許容され得る酸付加塩は、無機酸および有機酸と形成され得るものである。塩が誘導され得る無機酸としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などが挙げられる。この塩が誘導され得る有機酸としては、例えば、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、サリチル酸などが挙げられる。薬学的に許容され得る塩基付加塩は、無機塩基および有機塩基と形成され得るものである。この塩が誘導され得る無機塩基としては、例えば、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、アルミニウムなどが挙げられる。この塩が誘導され得る有機塩基としては、例えば、第一級、第二級および第三級のアミン、置換アミン（天然に存在している置換アミンが挙げられる）、環状アミン、塩基性イオン交換樹脂など、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などが挙げられる。いくつかの実施形態では、薬学的に許容され得る塩基付加塩は、アンモニウム、カリウム、ナトリウム、カルシウムおよびマグネシウムの塩から選択される。

10

【0036】

「薬学的に許容され得る担体」または「薬学的に許容され得る賦形剤」としては、任意のおよび全ての溶媒、分散媒体、コーティング、抗菌剤および抗真菌剤、等張剤ならびに吸収遅延剤などが挙げられる。薬学的に活性な物質に対するこのような媒体および剤の使用は当該技術分野で周知である。慣用的な媒体または剤が活性成分と不適合性である場合を除き、本発明の治療用組成物におけるこれらの使用が想定される。補助的活性成分もまた、この組成物に組み込まれてもよい。

20

【0037】

「シグナル伝達」とは、刺激シグナルまたは阻害シグナルが細胞内および細胞内部に伝達されて細胞内応答が誘起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は、同じ特異的シグナル伝達経路にマッピングされる1種類以上の細胞タンパク質の活性をモジュレートする化合物を指す。モジュレータは、シグナル伝達分子の活性を増進するもの（アゴニスト）であっても、または抑制するもの（アンタゴニスト）であってもよい。

30

【0038】

「選択的阻害」または「選択的に阻害する」という用語は、生物学的に活性な剤に対して適用される場合、標的との直接的または間接的な相互作用によって、オフターゲットのシグナル伝達活性と比べて、標的のシグナル伝達活性を選択的に低減させる薬剤（薬剤）の能力を指す。

【0039】

「対象」とは、哺乳動物、例えば、ヒトなどの動物をいう。本明細書に記載の方法は、ヒトの治療、前臨床および獣医学的用途のどちらにも有用であり得る。いくつかの実施形態では対象は哺乳動物であり、いくつかの実施形態では対象はヒトである。

【0040】

「インビボ」という用語は、事象が対象の体内で起こることを指す。

40

【0041】

「インビトロ」という用語は、事象が対象の体外で起こることを指す。例えば、インビトロアッセイは、対象のアッセイの外側で実行される任意のアッセイを包含する。インビトロアッセイは、細胞が生存状態または死滅状態で使用される細胞系アッセイを包含する。インビトロアッセイはまた、インタクトな細胞を使用しない無細胞アッセイを包含する。

【0042】

別段言及しない限り、化合物の名称の部分の接続は、挙げた部分の最も右側である。すなわち、置換基の名称は、末端部分で始まり、任意の連結部分とつながり、その連結部分

50

で終わる。例えば、ヘテロアリールチオ C_{1-4} アルキルは、チオイオウを通じて C_{1-4} アルキルラジカル（置換基を保有する化学種に対して接続する）に接続されたヘテロアリール基を有する。この条件は、例えば、「 $-L-C_{1-10}$ アルキル- C_{3-8} シクロアルキル」のような式が示される場合はあてはまらない。このような場合、末端基は、要素 L （これはそれ自体が置換基を保有する化学種に接続される）に結合される、連結する C_{1-10} アルキル部分に結合される C_{3-8} シクロアルキル基である。

【0043】

「アルキル」とは、炭素原子と水素原子とのみからなり、不飽和を含まず、1～10個の炭素原子（例えば、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル）を有する直鎖または分枝鎖の炭化水素鎖ラジカルをいう。本明細書において示す場合はいつでも、「1～10」などの数値範囲は、所定の範囲の各整数を指す；例えば、「1～10個の炭素原子」とは、アルキル基が1個の炭素原子、2個の炭素原子、3個の炭素原子など、最大10個（を含む）までの炭素原子からなるものであってもよいことを意味するが、本定義はまた、数値範囲が指定されていない「アルキル」という用語の存在も包含する。いくつかの実施形態では、これは $C_1 \sim C_4$ アルキル基である。典型的なアルキル基としては、なんら限定されないが、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、第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（septyl）、オクチル、ノニル、デシルなどが挙げられる。アルキルは分子の残部に単結合によって結合され、例えば、メチル（Me）、エチル（Et）、 n -プロピル、1-メチルエチル（イソ-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-メチルヘキシルなどである。本明細書において別段具体的に言及していない限り、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、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、トリメチルシリル、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)N(R^a)_2$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$ 、 $N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ （式中、 t は1もしくは2である）、 $-S(O)_tOR^a$ （式中、 t は1もしくは2である）、 $-S(O)_tN(R^a)_2$ （式中、 t は1もしくは2である）、または $PO_3(R^a)_2$ （式中、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、ヘテロアリールもしくはヘテロアリールアルキルである）である1つ以上の置換基で場合によって置換されている。

【0044】

「ハロ」または「ハロゲン」という用語は、フルオロ、クロロ、ブロモまたはヨードを指す。

【0045】

「ハロアルキル」という用語は、1つ以上のハロ基で置換されているアルキル基を指し、例えば、クロロメチル、2-ブロモメチル、3-ヨードプロピル、トリフルオロメチル、ペルフルオロプロピル、8-クロロノニルなどである。

【0046】

「アシル」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、この基は親構造に対して、カルボニル官能部を通じて結合される。いくつかの実施形態では、これは $C_1 \sim C_{10}$ アシルラジカルであり、これは、アシルオキシ基のアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル部に加えてアシルのカルボニル炭素、すなわち、他の3つの環内または鎖内の原子+カルボニルの、鎖内または環内の原子総数を指す。Rラジカルが、ヘテロアリールまたはヘテロシクロ

10

20

30

40

50

アルキルである場合、このヘテロ環内または鎖内の原子は、鎖内または環内の原子の総数に寄与する。本明細書においてそうでないことを明確に記載していない限り、アシルオキシ基の「R」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、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 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)N(R^a)_2$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$ 、 $N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ （式中、 t は1もしくは2である）、 $-S(O)_tOR^a$ （式中、 t は1もしくは2である）、 $-S(O)_tN(R^a)_2$ （式中、 t は1もしくは2である）、または $PO_3(R^a)_2$ （式中、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、ヘテロアリールもしくはヘテロアリールアルキルである）である1つ以上の置換基で場合によって置換されている。

【0047】

「シクロアルキル」は、炭素および水素のみを含み、飽和されていてもよいし、部分的に不飽和であってもよい、単環式または多環式ラジカルを指す。シクロアルキル基としては、3～10個の環原子を有する基（すなわち、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル）が挙げられる。本明細書において示す場合はいつでも、「3～10」などの数値範囲は、示した該範囲の各整数をいう；例えば、「3～10個の炭素原子」とは、シクロアルキル基が3個の炭素原子など、最大10個（を含む）までの炭素原子からなってもよいことを意味する。いくつかの実施形態では、これは $C_3 - C_8$ シクロアルキルラジカルである。いくつかの実施形態では、これは $C_3 - C_5$ 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としては、限定されないが、以下の部分が挙げられる：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、シクロヘキセニル、シクロセブチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシル、ノルボルニルなど。本明細書においてそうでないことを明確に記載していない限り、シクロアルキル基は、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、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 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)N(R^a)_2$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$ 、 $N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ （式中、 t は1もしくは2である）、 $-S(O)_tOR^a$ （式中、 t は1もしくは2である）、 $-S(O)_tN(R^a)_2$ （式中、 t は1もしくは2である）、または $PO_3(R^a)_2$ （式中、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、ヘテロアリールもしくはヘテロアリールアルキルである）である1つ以上の置換基で場合によって置換されている。

【0048】

「 C_{1-10} アルキル- C_{3-8} シクロアルキル」という用語は、例えば、2-メチルシクロプロピルなどのような、3～8個の炭素を含む連結シクロアルキル基に結合された、アルキル基（分岐または直鎖）であって、1～10個の炭素原子を含んでいるアルキル基を記述するために用いられる。この部分のいずれの部位も、未置換であるか、または置換されている。

【0049】

「ビスシクロアルキル」という用語は、共通して2つ以上の原子を有する、未置換の、または置換されている2つのシクロアルキル部分からなる構造を指す。シクロアルキル部分

が、共通して正確に2つの原子を有する場合、それらは、「縮合された」と言われる。例としては限定するものではないが、ピシクロ[3.1.0]ヘキシル、ペルヒドロナフチルなどが挙げられる。シクロアルキル部分が共通して3つ以上の原子を有する場合、それらは、「架橋されている」と言われる。例としては、限定するものではないが、ピシクロ[3.2.1]ヘプチル(「ノルボルニル」)、ピシクロ[2.2.2]オクチルなどが挙げられる。

【0050】

本明細書において用いる場合、「ヘテロ原子」または「環ヘテロ原子」という用語は、酸素(O)、窒素(N)、イオウ(S)、リン(P)、およびケイ素(Si)を含むことを意味する。

10

【0051】

「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」とは、場合によって置換されているアルキル、アルケニルおよびアルキニルラジカルであって、炭素以外の原子、例えば、酸素、窒素、イオウ、リンまたはその組合せから選択される1個以上の骨格鎖内原子を有するものを包含する。数値範囲を示している場合があり、例えば、 $C_1 \sim C_4$ ヘテロアルキルは合計の鎖長を示し、この例では4原子長である。例えば、 $-CH_2OCH_2CH_3$ ラジカルは「 C_4 」ヘテロアルキルと呼ばれ、これは、記載の原子鎖長内にヘテロ原子中心を含むものである。分子の残部に対する連結は、このヘテロアルキル鎖内のヘテロ原子または炭素のいずれを介するものであり得る。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、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (式中、 t は1もしくは2である)、 $-S(O)_tOR^a$ (式中、 t は1もしくは2である)、 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (式中、 t は1もしくは2である)、または $PO_3(R^a)_2$ (式中、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、ヘテロアリールもしくはヘテロアリールアルキルである)である1つ以上の置換基で置換されていてもよい。

20

30

【0052】

「ヘテロアルキルアリール」という用語は、上記のようなヘテロアルキル基であって、アリール基に結合されており、末端点で、またはヘテロアルキルの分岐部分、例えば、ベンジルオキシメチル部分を通じて結合されてもよいヘテロアルキル基を指す。この部分のいずれの部位も、未置換であるか、または置換されている。

【0053】

「ヘテロアルキルヘテロアリール」という用語は同様に、ヘテロアリール部分に結合されている、ヘテロアルキル基であって、例えば、エトキシメチルピリジル基を指す。この部分のいずれの部位も、未置換であるか、または置換されている。

【0054】

「ヘテロアルキル-ヘテロシクリル」という用語は、複素環式基に結合している、上で定義されたヘテロアルキル基、例えば4(3-アミノプロピル)-N-ピペラジニルを指す。この部分のいずれの部位も、未置換であるか、または置換されている。

40

【0055】

「ヘテロアルキル- C_{3-8} シクロアルキル」という用語は、3~8個の炭素を含む環状アルキルに結合されている、上で定義されたヘテロアルキル基、例えば1-アミノブチル-4-シクロヘキシルを表す。この部分のいずれの部位も、未置換であるか、または置換されている。

【0056】

「ヘテロピシクロアルキル」という用語は、未置換または置換であり、少なくとも1個

50

の炭素原子が酸素、窒素、およびイオウから、独立して選択されるヘテロ原子で置換されている、ビシクロアルキル構造を指す。

【0057】

「ヘテロスピロアルキル」という用語は、未置換または置換であり、少なくとも1個の炭素原子が酸素、窒素、およびイオウから、独立して選択されるヘテロ原子で置換されている、スピロアルキル構造を指す。

【0058】

「アルケン」部分は、少なくとも2個の炭素原子および少なくとも1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2個の炭素原子および少なくとも1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、飽和型であれ不飽和であれ、分枝鎖であっても直鎖であっても環状であってもよい。

【0059】

「アルケニル」は、炭素原子と水素原子のみからなり、少なくとも1つの二重結合を含み、2～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖の炭化水素鎖ラジカル基（すなわち、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル）を指す。本明細書において示す場合はいつでも、「2～10」などの数値範囲は、示した所定の範囲の各整数をいう；例えば、「2～10個の炭素原子」とは、アルケニル基が2個の炭素原子、3個の炭素原子などの最大10個（を含む）までの炭素原子からなるものであり得ることを意味する。ある特定の実施形態では、アルケニルは2～8個の炭素原子を含む。他の実施形態では、アルケニルは2～5個の炭素原子を含む（例えば、 $C_2 \sim C_5$ アルケニル）。アルケニルは分子の残部に、単結合によって結合され、例えば、エテニル（すなわち、ビニル）、プロパ-1-エニル（すなわち、アリル）、ブタ-1-エニル、ペンタ-1-エニル、ペンタ-1,4-ジエニルなどである。本明細書においてそうでないことを明確に記載していない限り、アルケニル基は、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、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、トリメチルシリル、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)N(R^a)_2$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$ 、 $N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ （式中、 t は1もしくは2である）、 $-S(O)_tOR^a$ （式中、 t は1もしくは2である）、 $-S(O)_tN(R^a)_2$ （式中、 t は1もしくは2である）、または $PO_3(R^a)_2$ （式中、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、ヘテロアリールもしくはヘテロアリールアルキルである）である1つ以上の置換基で場合によって置換されている。

【0060】

「 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル-ヘテロアルキル」という用語は、2～10個の炭素原子を有し、分岐または直鎖であるアルケニル部分を有する基であって、このアルケニル部分が、連結するヘテロアルキル基に結合されている基、例えばアリルオキシなどを指す。この部分のいずれの部位も、未置換であるか、または置換されている。

【0061】

「 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル-ヘテロアルキル」という用語は、未置換または置換であり、2～10個の炭素原子を含んでおり、かつ分岐または直鎖であるアルキニル部分を有する基であって、このアルキニル部分が、連結するヘテロアルキル基に結合する、例えば4-ブト-1-イノキシなどの基を指す。この部分のいずれの部位も、未置換であるか、または置換されている。

【0062】

「ハロアルケニル」という用語は、1つ以上のハロ基で置換されたアルケニル基を指す。

10

20

30

40

50

【 0 0 6 3 】

特段の断りが無い限り、「シクロアルケニル」という用語は、場合によってアルキル、ヒドロキシ、およびハロで置換され、1個または2個のエチレン結合を有する、脂環式の3～8員の環構造、例えばメチルシクロプロペニル、トリフルオロメチルシクロプロペニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、1,4-シクロヘキサジエニルなどを指す。

【 0 0 6 4 】

「アルキニル」は、炭素および水素原子のみからなり、少なくとも1つの三重結合を含み、2～10個の炭素原子を有する、直鎖または分岐鎖の炭化水素鎖ラジカル基を指す(すなわち、 $C_2 - C_{10}$ アルキニル)。本明細書に記載されるときはいつでも、「2～10」などの数字の範囲は、所与の範囲内の各整数を指す。例えば、「2～10個の炭素原子」とは、アルキニル基が2個の炭素原子、3個の炭素原子など、最大10個までの炭素原子(10個を含む)からなることができることを意味する。特定の実施形態において、アルキニルは2～8個の炭素原子を含む。他の実施形態において、アルキニルは2～5個の炭素原子を有する(例えば $C_2 - C_5$ アルキニル)。アルキニルは、例えばエチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニルなどの単結合によって、分子の残りに結合する。本明細書において別段言及しない限り、アルキニル基は、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、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、トリメチルシリル、 $-OR^a$ 、 SR^a 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)N(R^a)_2$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$ 、 $N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (式中、 t は1もしくは2である)、 $-S(O)_tOR^a$ (式中、 t は1もしくは2である)、 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (式中、 t は1もしくは2である)、または $PO_3(R^a)_2$ (式中、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、ヘテロアリールもしくはヘテロアリールアルキルである)である1つ以上の置換基で場合によって置換されている。

【 0 0 6 5 】

$C_2 - C_{10}$ アルキニル - $C_3 - C_8$ シクロアルキルという用語は、2～10個の炭素を含み、分岐または直鎖であるアルキニル基を含む基であって、3～8個の炭素を含んでいる、連結するシクロアルキル基に結合される、例えば3-プロポ-3-イニル-シクロペント-1-イルなどの基を指す。この部分のいずれの部位も、未置換であるか、または置換されている。

【 0 0 6 6 】

「ハロアルキニル」という用語は、1以上の独立したハロ基で置換されたアルキニル基を指す。

【 0 0 6 7 】

「アミノ」または「アミン」は、 $-N(R^a)_2$ ラジカルを指し、本明細書で他に特段の言及がない限り、各々の 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、ヘテロシクリルアルキルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルである。 $-N(R^a)_2$ 基が水素以外に2つの R^a 基を有する場合、それらは窒素原子と組み合わせられて、4、5、6、または7員の環を形成し得る。例えば、 $-N(R^a)_2$ は、限定するものではないが、1-ピロリジニルおよび4-モルホリニルを包含することが意図される。本明細書で他に特段の言及がない限り、アミノ基は場合によって1つ以上の置換基で置換されており、この置換基は独立して、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、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、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)N(R^a)_2$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (式中、 t は1もしくは2である)、 $-S(O)_tOR^a$ (式中、 t は1もしくは2である)、 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (式中、 t は1もしくは2である)、または $PO_3(R^a)_2$ (式中、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、ヘテロアリールもしくはヘテロアリールアルキルである)である1つ以上の置換基で場合によって置換されており、これらの各部分は、本明細書において規定したとおりに場合によって置換されていてもよい。

10

【0068】

「アミド (amide)」または「アミド (amido)」は、式 $-C(O)N(R)_2$ または $-NHC(O)R$ を有する化学的部分を表し、 R は水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、(環炭素を介して結合した)ヘテロアリール、および(環炭素を介して結合した)ヘテロ脂環式からなる群から選択され、その各々の部分は、それ自体、場合によって置換されていてもよい。いくつかの実施形態において、これは $C_1 - C_4$ アミド (amido) またはアミド (amide) ラジカルであり、これはこのラジカル中の炭素の総数で、アミドカルボニルを含む。アミドの $-N(R)_2$ の R^2 は場合によって、これが結合している窒素原子と一緒にあって4、5、6、または7員の環を形成し得る。本明細書で他に特段の言及がない限り、アミド基は場合によって独立して、本明細書で述べられた、1つ以上のアルキル、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リルである置換基で置換される。アミドは、式(I)の化合物に結合する、アミノ酸またはペプチド分子の場合があり、これによりプロドラッグが形成される。本明細書で述べら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を、アミド化することができる。このようなアミドを作製する手順および具体的な基は、当業者に公知であり、GreeneおよびWuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第3版, John Wiley & Sons, New York, N.Y., 1999などの参考文献から容易に見出すことができ、その全体は参照により本明細書に組み込まれる。

20

30

【0069】

「芳香族」または「アリール」とは、6~10個の環原子(例えば、 $C_6 - C_{10}$ 芳香族または $C_6 - C_{10}$ アリール)を有し、共役電子系を有する少なくとも1つの環を有し、炭素環式である芳香族ラジカルを表す(例えば、フェニル、フルオレニル、およびナフチル)。置換ベンゼン誘導体から形成され、環原子で自由原子価を有する二価のラジカルを、置換フェニレンラジカルと呼称する。自由原子価を有する炭素原子から1個の水素原子を除去することによって、名称が「-イル(-yl)」で終わる一価の多環式炭化水素ラジカルから誘導される二価のラジカルは、対応する一価のラジカルの名称に「-イデン(-idene)」を付けて呼称し、例えば、2つの結合点を有するナフチル基はナフチリデンと呼称する。本明細書において示す場合はいつでも、「6~10」などの数値範囲は、示した所定の範囲の各々の整数を指す; 例えば、「6~10個の環原子」とは、アリール基が6個の環原子、7個の環原子などの最大10個(を含む)までの環原子からなってもよいことを意味する。この用語は、単環式または縮合環多環式(すなわち、隣接している対の環原子を共有している環)基を包含する。本明細書においてそうでないことを明確に記載していない限り、アリール部分は、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、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、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)N(R^a)_2$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-N(R$

40

50

^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 (式中、tは1もしくは2である)、-S(O)_tOR^a (式中、tは1もしくは2である)、-S(O)_tN(R^a)₂ (式中、tは1もしくは2である)、またはPO₃(R^a)₂ (式中、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、ヘテロアリールもしくはヘテロアリールアルキルである)である1つ以上の置換基で場合によって置換されている。

【0070】

「ヘテロアリール」または、代わりに「ヘテロ芳香族」とは、5～18員の環の芳香族ラジカル(例えばC₅-C₁₃ヘテロアリール)であって、窒素、酸素、およびイオウから選択される1つ以上の環ヘテロ原子を含み、単環、二環、三環、または四環系であり得る芳香族ラジカルを指す。本明細書に記載されるときはいつでも、「5～18」などの数字の範囲は、その所定の範囲の各々の整数を表し、例えば「5～18個の環原子」とは、ヘテロアリール基が5個の環原子、6個の環原子など、最大18個までの環原子(18個の環原子を含む)からなってもよいことを意味する。自由原子価を有する原子から1個の水素原子を除去することによって、名称が「-イル(-yl)」で終わる一価のヘテロアリールラジカルから誘導される二価のラジカルは、対応する一価のラジカルの名称に「-イデン(-idene)」を付けて呼称し、例えば、2つの結合点を有するピリジル基はピリジリデンである。N含有「ヘテロ芳香族」または「ヘテロアリール」部分は、環の骨格内原子の少なくとも1個が窒素原子である芳香族基をいう。多環式のヘテロアリール基は縮合型であっても非縮合型であってもよい。ヘテロアリールラジカルのヘテロ原子(単数または複数)は場合によって酸化されている。1個以上の窒素原子(存在する場合)は、場合によって四級化されている。ヘテロアリールは分子の残部に、環(単数または複数)の任意の原子を介して結合されている。ヘテロアリールの例としては、限定されないが、アゼピニル、アクリジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾインドリル、1,3-ベンゾジオキサリル、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、ベンゾオキサゾリル、ベンゾジオキサリル、ベンゾジオキシニル、ベンゾオキサゾリル、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(ベンゾチオフエニル)、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、ジベンゾチオフエニル、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、イソオキサゾリル、5,8-メタノ-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-オキサアゼピニル、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

10

20

30

40

50

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 - 5 H - 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。本明細書においてそうでないことを明確に記載していない限り、ヘテロアリール部分は、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、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ （式中、 t は1もしくは2である）、 $-S(O)_tOR^a$ （式中、 t は1もしくは2である）、 $-S(O)_tN(R^a)_2$ （式中、 t は1もしくは2である）、または $PO_3(R^a)_2$ （式中、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、ヘテロアリールもしくはヘテロアリールアルキルである）である1つ以上の置換基で場合によって置換されている。

【0071】

「アリール - アルキル」、「アリールアルキル」および「アラルキル」という用語は、アルキル鎖がアリール - アルキル部分の、上で定義された末端アリールと、連結部分を形成する分岐または直鎖となり得る基を指すのに用いられる。アリール - アルキル基の例としては、限定するものではないが、場合によって置換されたベンジル、フェネチル、フェンプロピルおよびフェンブチル、例えば、4 - クロロベンジル、2, 4 - ジブromoベンジル、2 - メチルベンジル、2 - (3 - フルオロフェニル)エチル、2 - (4 - メチルフェニル)エチル、2 - (4 - (トリフルオロメチル)フェニル)エチル、2 - (2 - メトキシフェニル)エチル、2 - (3 - ニトロフェニル)エチル、2 - (2, 4 - ジクロロフェニル)エチル、2 - (3, 5 - ジメトキシフェニル)エチル、3 - フェニルプロピル、3 - (3 - クロロフェニル)プロピル、3 - (2 - メチルフェニル)プロピル、3 - (4 - メトキシフェニル)プロピル、3 - (4 - (トリフルオロメチル)フェニル)プロピル、3 - (2, 4 - ジクロロフェニル)プロピル、4 - フェニルブチル、4 - (4 - クロロフェニル)ブチル、4 - (2 - メチルフェニル)ブチル、4 - (2, 4 - ジクロロフェニル)ブチル、4 - (2 - メトキシフェニル)ブチル、および10 - フェニルデシルが挙げられる。この部分のいずれの部位も、未置換であるか、または置換されている。

【0072】

「 C_{1-10} アルキルアリール」という用語は、本明細書で使用される場合、1 ~ 10個の炭素原子を含み、分岐または直鎖である、上で定義されたアルキル基であって、このアルキル基の1つの水素がアリール基で置換されたアルキル基、例えば3 - フェニルプロピルを指す。この部分のいずれの部位も、未置換であるか、または置換されている。

【0073】

「 C_{2-10} アルキルモノシクロアリール」という用語は、分岐または直鎖であり、環を1つのみ有する連結するアリール基に結合した、2 ~ 10個の原子を有する、末端のアルキル基を含む基、例えば2 - フェニルエチルなどを指す。この部分のいずれの部位も、未置換であるか、または置換されている。

【0074】

「 C_{1-10} アルキルビシクロアリール」という用語は、分岐または直鎖であり、二環である連結するアリール基に結合した、2 ~ 10個の原子を含んでいる、末端のアルキル基を含む基、例えば2 - (1 - ナフチル) - エチルを指す。この部分のいずれの部位も、未置換であるか、または置換されている。

【 0 0 7 5 】

「アリール - シクロアルキル」および「アリールシクロアルキル」という用語は、末端のアリール基がシクロアルキル基に結合されている基、例えばフェニルシクロペンチルなどを表すのに用いられる。この部分のいずれの部位も、未置換であるか、または置換されている。

【 0 0 7 6 】

「ヘテロアリール - $C_3 - 8$ シクロアルキル」および「ヘテロアリール - $C_3 - 8$ シクロアルキル」という用語は、末端のヘテロアリール基が、3 ~ 8 個の炭素を有するシクロアルキル基に結合する基、例えばピリド - 2 - イル - シクロペンチルなどを表すのに用いられる。この部分のいずれの部位も、未置換であるか、または置換されている。

10

【 0 0 7 7 】

「ヘテロアリール - ヘテロアルキル」という用語は、末端のヘテロアリール基が、連結するヘテロアルキル基に結合する基、例えばピリド - 2 - イルメチレンオキシなどを指す。この部分のいずれの部位も、未置換であるか、または置換されている。

【 0 0 7 8 】

「アリール - アルケニル」、「アリールアルケニル」および「アラルケニル」という用語は、アルケニル鎖が、上で定義された末端のアリール部と、アラルケニル部分の連結部を形成する、分岐鎖または直鎖となり得る基、例えばスチリル (2 - フェニルビニル)、フェンプロペニルなどを表すのに用いられる。この部分のいずれの部位も、未置換であるか、または置換されている。

20

【 0 0 7 9 】

「アリール - $C_{2 - 10}$ アルケニル」という用語は、例えばスチリル (2 - フェニルビニル) などのような、アルケニル部分が 2 ~ 10 個の炭素原子を有する、上述したアリールアルケニルを意味する。この部分のいずれの部位も、未置換であるか、または置換されている。

【 0 0 8 0 】

「 $C_{2 - 10}$ アルケニル - アリール」という用語は、例えば 3 - プロペニル - ナフト - 1 - イルなどのような、2 ~ 10 個の炭素原子を含み、分岐または直鎖となり得る、末端のアルケニル基が、アルケニル - アリール部分の連結部を形成するアリール部分に結合されている基を表すのに用いられる。この部分のいずれの部位も、未置換であるか、または置換されている。

30

【 0 0 8 1 】

「アリール - アルキニル」、「アリールアルキニル」および「アラルキニル」という用語は、例えば 3 - フェニル - 1 - プロピルなどのような、アルキニル鎖が上で定義された、末端のアリール部とアリール - アルキニル部分の連結部を形成する、分岐または直鎖となり得る基を表すのに用いられる。この部分のいずれの部位も、未置換であるか、または置換されている。

【 0 0 8 2 】

「アリール - $C_{2 - 10}$ アルキニル」という用語は、例えば 3 - フェニル - 1 - プロピニルなどのような、アルキニル部分が 2 ~ 10 個の炭素を含む、上述のアリールアルキルを意味する。この部分のいずれの部位も、未置換であるか、または置換されている。

40

【 0 0 8 3 】

「 $C_{2 - 10}$ アルキニル - アリール」という用語は、両方ともが上述の、アリール連結基に結合されているアルキニル部分を含んでいる基であって、アルキニル部分が 2 ~ 10 個の炭素を含む基、例えば 3 - プロピニル - ナフト - 1 - イルなどを意味する。この部分のいずれの部位も、未置換であるか、または置換されている。

【 0 0 8 4 】

「アリール - オキシ」、「アリールオキシ」および「アロキシ」という用語は、連結酸素原子に結合した末端のアリール基を指すのに用いられる。典型的なアリール - オキシ基としては、フェノキシ、3, 4 - ジクロロフェノキシなどが挙げられる。この部分のい

50

れの部位も、未置換であるか、または置換されている。

【0085】

「アリール - オキシアルキル」、「アリールオキシアルキル」および「アロキシアルキル」という用語は、アルキル基が末端のアリール - オキシ基で置換された基、例えばペンタフルオロフェノキシメチルなどを表すのに用いられる。この部分のいずれの部位も、未置換であるか、または置換されている。

【0086】

「 C_{1-10} アルコキシ - C_{1-10} アルキル」という用語は、例えばメトキシプロピルなどのような、分岐または直鎖内に1～10個の炭素原子および酸素原子を含んでいるアルコキシ基が、1～10個の炭素原子を含む分岐または直鎖である、連結アルキル基に結合されている基を指す。この部分のいずれの部位も、未置換であるか、または置換されている。

10

【0087】

「 C_{1-10} アルコキシ - C_{2-10} アルケニル」という用語は、分岐または直鎖内に1～10個の炭素原子および酸素原子を含んでいるアルコキシ基が、1～10個の炭素原子を含む分岐または直鎖である、連結アルケニル基に結合されている基、例えば3 - メトキシブト - 2 - エン - 1 - イルなどを指す。この部分のいずれの部位も、未置換であるか、または置換されている。

【0088】

「 C_{1-10} アルコキシ - C_{2-10} アルキニル」という用語は、例えば3 - メトキシブト - 2 - イン - 1 - イルなどのような、分岐または直鎖内に1～10個の炭素原子および酸素原子を含むアルコキシ基が、1～10個の炭素原子を含む分岐または直鎖である、連結アルキニル基に結合されている基を指す。この部分のいずれの部位も、未置換であるか、または置換されている。

20

【0089】

「ヘテロシクロアルケニル」という用語は、少なくとも1つの炭素原子が酸素、窒素、およびイオウから選択されるヘテロ原子で置換されている、未置換または置換である、シクロアルケニル構造を指す。

【0090】

「ヘテロアリール - オキシ」、「ヘテロアリール - オキシ」、「ヘテロアリールオキシ」、「ヘテロアリールオキシ」、「ヘタロキシ (hetarox y)」および「ヘテロアロキシ (heteroarox y)」という用語は、未置換または置換であり、連結酸素原子に結合する、末端ヘテロアリール基を指すのに用いられる。典型的なヘテロアリール - オキシ基には、4, 6 - ジメトキシピリミジン - 2 - イロキシなどが挙げられる。

30

【0091】

「ヘテロアリールアルキル」、「ヘテロアリールアルキル」、「ヘテロアリール - アルキル」、「ヘテロアリール - アルキル」、「ヘタルキル (hetaralkyl)」および「ヘテロアラルキル」という用語は、例えば3 - フリルメチル、テニル、フルフリルなどのような、アルキル鎖が上で定義された、末端ヘテロアリール部分とヘテロアラルキル部分の連結部を形成する、分岐または直鎖となり得る基を表すのに用いられる。この部分のいずれの部位も、未置換であるか、または置換されている。

40

【0092】

「ヘテロアリール - C_{1-10} アルキル」という用語は、アルキル基が1～10個の炭素原子を含む、上述された、ヘテロアリールアルキル基を表すのに用いられる。この部分のいずれの部位も、未置換であるか、または置換されている。

【0093】

「 C_{1-10} アルキル - ヘテロアリール」という用語は、アルキル基が1～10個の炭素原子を含む、上述された、ヘタリ (hetary) 基に結合されるアルキルを表すのに用いられる。この部分のいずれの部位も、未置換であるか、または置換されている。

【0094】

50

「ヘテロアリーールアルケニル」、「ヘテロアリーールアルケニル」、「ヘテロアリーールアルケニル」、「ヘテロアリーールアルケニル」、「ヘタラルケニル」、および「ヘテロアラルケニル」という用語は、アルケニル鎖が、上で定義された、末端のヘテロアリーール部とヘテロアラルケニル部分の連結部を形成する、分岐または直鎖となり得るヘテロアリーールアルケニル基、例えば3-(4-ピリジル)-1-プロベニルを表すのに用いられる。この部分のいずれの部位も、未置換であるか、または置換されている。

【0095】

「ヘテロアリーール-C₂₋₁₀アルケニル」基という用語は、アルケニル基が2~10個の炭素原子を含む、上述の基を指すのに用いられる。この部分のいずれの部位も、未置換であるか、または置換されている。

【0096】

「C₂₋₁₀アルケニル-ヘテロアリーール」という用語は、例えば2-スチリル-4-ピリジルなどのような、分岐または直鎖であり、2~10個の炭素原子を含んでおり、アルケニル基を含み、連結ヘテロアリーール基に結合されている基を表すのに用いられる。この部分のいずれの部位も、未置換であるか、または置換されている。

【0097】

「ヘテロアリーールアルキニル」、「ヘテロアリーールアルキニル」、「ヘテロアリーールアルキニル」、「ヘテロアリーールアルキニル」、「ヘタラルキニル(hetarakynyl)」、および「ヘテロアラルキニル」という用語は、例えば4-(2-チエニル)-1-ブチニルなどのような、アルキニル鎖が、上で定義された、ヘテロアリーール部と、ヘテロアラルキニル部分の連結部を形成する、分岐または直鎖となり得る基を表すのに用いられる。この部分のいずれの部位も、未置換であるか、または置換されている。

【0098】

「ヘテロアリーール-C₂₋₁₀アルキニル」という用語は、アルキニル基が2~10個の炭素原子を含む、上述されたヘテロアリーールアルキニル基を指すのに用いられる。この部分のいずれの部位も、未置換であるか、または置換されている。

【0099】

「C₂₋₁₀アルキニル-ヘテロアリーール」という用語は、例えば4(ブト-1-インイル)チエン-2-イルなどのような、2~10個の炭素原子を含み、分岐または直鎖であるアルキニル基を含んでいる基であって、連結ヘテロアリーール基に結合する基を指すのに用いられる。この部分のいずれの部位も、未置換であるか、または置換されている。

【0100】

「ヘテロシクリル」という用語は、窒素、酸素、およびイオウから独立して選択される、1つ、2つ、3つ、または4つのヘテロ原子を含んでいる、4、5、6または7員の環を指す。この4員の環は、含む二重結合がゼロ個であり、5員の環は、0~2個の二重結合を有し、6員および7員の環は、0~3個の二重結合を有する。「ヘテロシクリル」という用語はまた、二環式の基であって、ヘテロシクリル環が、別の単環式のヘテロシクリル基、または4員~6員の芳香族もしくは非芳香族の炭素環に縮合されている基を包含する。ヘテロシクリル基は、その基の中の任意の炭素原子または窒素原子を通じて親分子部分に結合され得る。

【0101】

「ヘテロシクロアルキル」は、2~12個の炭素原子と、窒素、酸素およびイオウから選択される1~6個のヘテロ原子とを含む、安定な3~18員の非芳香族環ラジカルを指す。本明細書で出現する場合は常に、「3~18」などの数値範囲は、所定の範囲の各整数を指し、例えば「3~18の環原子」とは、そのヘテロシクロアルキル基が、3個の炭素原子、4個の炭素原子等、18を含めて最大18個の環原子からなってもよいことを意味する。いくつかの実施形態において、それはC₅~C₁₀ヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施形態において、それはC₄~C₁₀ヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施形態において、それはC₃~C₁₀ヘテロシクロアルキルである。本明細書において別段明確に言及しない限り、ヘテロシクロアルキルラジカルは、単環式、二環式、

10

20

30

40

50

三環式または四環式の環系であってもよく、これは縮合または架橋環系を含んでいてもよい。ヘテロシクロアルキルラジカル中のヘテロ原子は場合によって、酸化されていてもよい。存在する場合、1個以上の窒素原子は、場合によって、四級化されている。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ている。ヘテロシクロアルキルは、環（単数または複数）の任意の原子を通じて分子の残部に結合されていてもよい。そのようなヘテロシクロアルキルラジカルの例としては、限定されないが、ジオキサニル、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、モルホリニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、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。本明細書において別段明確に言及しない限り、ヘテロシクロアルキル部分は、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、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ （ t は1または2である）、 $-S(O)_tOR^a$ （ t は1または2である）、 $-S(O)_tN(R^a)_2$ （ t は1または2である）、または $PO_3(R^a)_2$ （各々の 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）である1個以上の置換基によって、場合によって置換されている。

【0102】

「ヘテロシクロアルキル」は、二環式環系も含み、一方の非芳香族環は、通常3～7個の環原子を有しており、酸素、イオウおよび窒素から独立して選択される1～3個のヘテロ原子に加えて、少なくとも2個の炭素原子、ならびに前述のヘテロ原子の少なくとも1個を含む組み合わせを含み、他方の環は、通常は3～7個の環原子を有し、場合によって、酸素、イオウおよび窒素から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を含み、芳香族ではない。

【0103】

「ヘテロシクリルアルキル」、「ヘテロシクリル - アルキル」、「ヘトシクリルアルキル (heterocyclylalkyl)」および「ヘトシクリル - アルキル (heterocyclyl-alkyl)」という用語は、アルキル鎖が、上で定義された末端のヘテロシクリル部と、ヘテロシクリルアルキル部分の連結部を形成する、分岐または直鎖であり得る基、例えば3 - ピペリジニルメチルなどを表すのに用いられる。「ヘテロシクロアルキレン」という用語は、ヘテロシクロアルキルの二価誘導体を指す。

【0104】

「 C_{1-10} アルキル - ヘテロシクリル (heterocyclyl)」という用語は、アルキル部分が1～10個の炭素原子を含む、上で定義された基を指す。この部分のいずれの部位も、未置換であるか、または置換されている。

【0105】

「ヘテロシクリル - C_{1-10} アルキル (heterocyclyl- C_{1-10} alkyl)」という用語は、例えば、4 - モルホリニルエチルなどのような、連結するアルキル基に結合した、末端の複素環式基を含む基であり、アルキル基が1～10個の炭素を有し、分岐または直鎖である基を指す。この部分のいずれの部位も、未置換であるか、または置換されている。

【0106】

「ヘテロシクリルアルケニル」、「ヘテロシクリル - アルケニル」、「ヘトシクリルアルケニル (heterocyclalkenyl)」および「ヘトシクリル - アルケニル (heterocyclalkenyl)」という用語は、アルケニル鎖が、上で定義された末端のヘテロシクリル部と、ヘテロシクリルアルケニル部分の連結部を形成する、分岐または直鎖であり得る基、例えば 2 - モルホリニル - 1 - プロベニルなどを表すのに使われる。「ヘテロシクロアルケニレン」という用語は、ヘテロシクリルアルケニルの二価誘導体を指す。この部分のいずれの部位も、未置換であるか、または置換されている。

【0107】

「ヘテロシクリル - C₂₋₁₀ アルケニル (heterocycl-C₂₋₁₀alkenyl)」という用語は、アルケニル基が 2 ~ 10 個の炭素原子を含み、分岐または直鎖である、上で定義された基、例えば 4 - (N - ピペラジニル) - ブト - 2 - エン - 1 - イルなどを指す。この部分のいずれの部位も、未置換であるか、または置換されている。

10

【0108】

「ヘテロシクリルアルキニル」、「ヘテロシクリル - アルキニル」、「ヘトシクリルアルキニル (heterocyclalkynyl)」および「ヘトシクリル - アルキニル (heterocyclalkynyl)」という用語は、アルキニル鎖が、上で定義された末端のヘテロシクリル部と、ヘテロシクリルアルキニル部分の連結部を形成する、分岐または直鎖であり得る基、例えば 2 - ピロリジニル - 1 - ブチニルなどを表すのに用いられる。この部分のいずれの部位も、未置換であるか、または置換されている。

20

【0109】

「ヘテロシクリル - C₂₋₁₀ アルキニル (heterocyclalkynyl)」という用語は、例えば 4 - (N - ピペラジニル) - ブト - 2 - イン - 1 - イルなどのような、アルキニル基が 2 ~ 10 個の炭素原子を有し、分岐または直鎖である、上で定義された基を指す。

【0110】

「アリール - ヘテロシクリル (aryl-heterocycl)」という用語は、連結複素環式基に結合した、末端のアリール基を含んでいる基、例えば N4 - (4 - フェニル) - ピペラジニルなどを指す。この部分のいずれの部位も、未置換であるか、または置換されている。

30

【0111】

「ヘテロアリール - ヘテロシクリル (heteroaryl-heterocycl)」という用語は、例えば N4 - (4 - ピリジル) - ピペラジニルなどのような、連結複素環式基に結合された、末端のヘテロアリール基を含んでいる基を指す。この部分のいずれの部位も、未置換であるか、または置換されている。

【0112】

「カルボキシルアルキル」という用語は、上で定義された、分岐または直鎖のアルキル基に結合された、末端のカルボキシル (-COOH) 基を指す。

【0113】

「カルボキシルアルケニル」という用語は、上で定義された、分岐または直鎖のアルケニル基に結合した、末端のカルボキシル (-COOH) 基を指す。

40

【0114】

「カルボキシルアルキニル」という用語は、上で定義された、分岐または直鎖のアルキニル基に結合した、末端のカルボキシル (-COOH) 基を指す。

【0115】

「カルボキシルシクロアルキル」という用語は、上で定義された、脂環式環構造に結合した、末端のカルボキシル (-COOH) 基を指す。

【0116】

「カルボキシルシクロアルケニル」という用語は、上で定義されたように、エチレン結合を有する脂環式環構造に結合した、末端のカルボキシル (-COOH) 基を指す。

50

【 0 1 1 7 】

「シクロアルキルアルキル」および「シクロアルキル - アルキル」という用語は、アルキル基に結合した、上で定義された末端のシクロアルキル基、例えばシクロプロピルメチル、シクロヘキシルエチルなどを指す。この部分のいずれの部位も、未置換であるか、または置換されている。

【 0 1 1 8 】

「シクロアルキルアルケニル」および「シクロアルキル - アルケニル」という用語は、アルケニル基に結合した、上で定義された末端のシクロアルキル基、例えばシクロヘキシルビニル、シクロヘプチルアリルなどを指す。この部分のいずれの部位も、未置換であるか、または置換されている。

10

【 0 1 1 9 】

「シクロアルキルアルキニル」および「シクロアルキル - アルキニル」という用語は、アルキニル基に結合された、上で定義された末端のシクロアルキル基、例えば、シクロプロピルプロパルギル、4 - シクロペンチル - 2 - ブチニルなどを指す。この部分のいずれの部位も、未置換であるか、または置換されている。

【 0 1 2 0 】

「シクロアルケニルアルキル」および「シクロアルケニル - アルキル」という用語は、アルキル基に結合された、上で定義された末端のシクロアルケニル基、例えば、2 - (シクロペンテン - 1 - イル) エチルなどを指す。この部分のいずれの部位も、未置換であるか、または置換されている。

20

【 0 1 2 1 】

「シクロアルケニルアルケニル」および「シクロアルケニル - アルケニル」という用語は、アルケニル基に結合した、上で定義された末端のシクロアルケニル基、例えば 1 - (シクロヘキセン - 3 - イル) アリルなどを指す。

【 0 1 2 2 】

「シクロアルケニルアルキニル」および「シクロアルケニル - アルキニル」という用語は、アルキニル基に結合された、上で定義された末端のシクロアルケニル基、例えば 1 - (シクロヘキセン - 3 - イル) プロパルギルなどを指す。この部分のいずれの部位も、未置換であるか、または置換されている。

【 0 1 2 3 】

「アルコキシ」という用語は、酸素を通じて親構造に結合されている直鎖、分枝鎖、環状の形状およびその組合せの 1 ~ 8 個の炭素原子を含む基 - O - アルキルを指す。例としては、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などが挙げられる。「低級アルコキシ」とは、1 ~ 6 個の炭素を含むアルコキシ基を指す。いくつかの実施形態では、C₁ ~ C₄ アルキルは、1 ~ 4 個の炭素原子の直鎖および分枝鎖の両方のアルキルとも包含するアルキル基である。

30

【 0 1 2 4 】

「ハロアルコキシ」という用語は、1 つ以上のハロ基で置換されたアルコキシ基、例えばクロロメトキシ、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、ペルフルオロイソブトキシなどを指す。

40

【 0 1 2 5 】

「アルコキシアルコキシアルキル」という用語は、アルコキシ部分で置換され、次にそのアルコキシ部分が第二のアルコキシ部分で置換されたアルキル基、例えば、メトキシメトキシメチル、イソプロポキシメトキシエチルなどを指す。この部分はさらなる置換基で置換されるか、またはほかの置換基では置換されない。

【 0 1 2 6 】

「アルキルチオ」という用語は、連結イオウ原子に結合された、分岐および直鎖の両方の、アルキル基、例えばメチルチオなどを包含する。

【 0 1 2 7 】

「アルコキシアルキル」という用語は、アルコキシ基で置換されたアルキル基、例えば

50

イソプロボキシメチルなどを指す。この部分のいずれの部位も、未置換であるか、または置換されている。

【0128】

「アルコシアルケニル」という用語は、アルコキシ基で置換されたアルケニル基、例えば3-メトキシアリルなどを指す。この部分のいずれの部位も、未置換であるか、または置換されている。

【0129】

「アルコシアルキニル」という用語は、アルコキシ基で置換されたアルキニル基、例えば3-メトキシプロパルギルなどを指す。この部分のいずれの部位も、未置換であるか、または置換されている。

10

【0130】

「 C_{2-10} アルケニル C_{3-8} シクロアルキル」という用語は、3～8員のシクロアルキル基で置換された、上で定義された、アルケニル基、例えば4-(シクロプロピル)-2-ブテニルなどを指す。この部分のいずれの部位も、未置換であるか、または置換されている。

【0131】

「 C_{2-10} アルキニル C_{3-8} シクロアルキル」という用語は、3～8員のシクロアルキル基で置換された、上で定義された、アルキニル基、例えば4-(シクロプロピル)-2-ブチニルなどを指す。この部分のいずれの部位も、未置換であるか、または置換されている。

20

【0132】

「ヘテロシクリル- C_{1-10} アルキル」という用語は、1～10個の炭素を有する、上で定義されたアルキル基で置換された、上で定義された複素環式基、例えば、4-(N-メチル)-ピペラジニルなどを指す。この部分のいずれの部位も、未置換であるか、または置換されている。

【0133】

「ヘテロシクリル- C_{2-10} アルケニル」という用語は、2～10個の炭素を有する、上で定義されたアルケニル基で置換された、上で定義された複素環式基、例えば4-(N-アリル)ピペラジニルなどを指す。複素環式基の炭素原子がアルケニル基で置換された部分も含まれる。この部分のいずれの部位も、未置換であるか、または置換されている。

30

【0134】

「ヘテロシクリル- C_{2-10} アルキニル」という用語は、2～10個の炭素を有する、上で定義されたような、アルキニル基で置換された、上で定義されたような、複素環式基、例えば4-(N-プロパルギル)ピペラジニルなどを指す。複素環式基の炭素原子がアルケニル基で置換された部分も含まれる。この部分のいずれの部位も、未置換であるか、または置換されている。

【0135】

「オキソ」という用語は、炭素原子に二重結合で結合した酸素を指す。「オキソ」は、オキソと結合する原子から、2つめの結合が必要であることを、当業者は理解している。したがって、互変異性体として芳香系の一部を形成しない限り、オキソをアリールまたはヘテロアリール環上に置換することができないということが理解される。

40

【0136】

「オリゴマー」という用語は、低分子量ポリマーを表し、その数平均分子量は、一般に約5000 g/molより小さく、重合の程度(1鎖あたりのモノマー単位の平均数)は1より大きく、一般に約50以下である。

【0137】

「スルホンアミジル」または「スルホンアミド」は、 $-S(=O)_2-NR'R'$ ラジカルを表し、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した)、ヘテロ脂環式(環炭素を介して結合した)からな

50

る群から選択される。-S(=O)₂-NR'R'ラジカルの-NR'R'のR'基は、それが結合する窒素と一緒に、4、5、6、または7員の環を形成し得る。スルホンアミド基は、場合によってそれぞれアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールに関して記述された1つ以上の置換基で置換される。

【0138】

記述された化合物は、1つ以上の不斉中心を含有することができ、したがって、ジアステレオマーおよび光学異性体を生じ得る。本発明には、全てのこのような可能性のあるジアステレオマー、ならびにそのラセミ混合物、実質上純粋に分割されたその鏡像体、全ての可能性のある幾何異性体、ならびにそれらの薬学的に許容される塩が包含される。化合物は、特定の位置で決定的な立体化学なしで示され得る。本発明には、開示された化合物の全ての立体異性体、および医薬的に許容可能なその塩が包含される。さらに、立体異性体の混合物ならびに単離された特異的立体異性体も含まれる。このような化合物を調製するのに用いられる合成手順の経過の間、または当業者に公知のラセミ化またはエピマー化手順を用いる際には、このような手順からの生成物は、光学異性体の混合物であってもよい。

【0139】

本発明は、本発明の阻害剤の回転異性体の全ての形態、および立体配座を制限された状態を包含する。

【0140】

アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキルの一価および二価誘導体ラジカルの置換基(アルキレン、アルケニル、ヘテロアルキレン、ヘテロアルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルケニル、およびヘテロシクロアルケニルと呼ばれる場合が多い基を含む)は、限定されないが：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、-OR'、=O、=NR'、=N-OR'、-NR'R''、-SR'、-ハロゲン、-SiR'R''R''、-OC(O)R'、-C(O)R'、-CO₂R'、-C(O)NR'R''、-OC(O)NR'R''、-NR'R''C(O)R'、-NR'-C(O)NR'R''R''、-NR'R''-C(O)OR'、-NR-C(NR'R'')=NR'、-S(O)R'、-S(O)₂R'、-S(O)₂NR'R''、-NRSO₂R'、-CNおよび-NO₂から選択される種々の基のうちの1つ以上であってもよい(m'がこのようなラジカル中の炭素原子の総数である、0~(2m'+1)の範囲の数で)。R'、R''、R'''、およびR''''は各々、好ましくは、独立して、水素、置換または未置換のヘテロアルキル、置換または未置換のシクロアルキル、置換または未置換のヘテロシクロアルキル、置換または未置換のアリール(例えば、1~3個のハロゲンで置換されたアリール)、置換または未置換のアルキル、アルコキシまたはチオアルコキシ基、あるいはアリールアルキル基を指す。本発明の阻害剤が2個以上のR基を含むとき、例えば、2個以上のこれらの基が存在する場合、各々のR基は独立して、各R'、R''、R'''、およびR''''基として選択される。

【0141】

R'およびR''、またはR''およびR'''が同じ窒素原子に結合されるとき、これらは窒素原子と組み合わせられて、4、5、6、または7員環を形成し得る。例えば、-NR'R''は、限定するものではないが、1-ピロリジニル、4-ピペラジニル、および4-モルホリニルを含むことが意図される。上記置換基の考察から、「アルキル」という語には、ハロアルキル(例えば、-CF₃および-CH₂CF₃)およびアシル(例えば、-C(O)CH₃、-C(O)CF₃、-C(O)CH₂OCH₃など)など、水素基以外の基に結合された、炭素原子を含めた基を包含することを意図することを、当業者は理解すると考えられる。

【0142】

上記のアルキルラジカルに関して記述された置換基と同様に、アリールおよびヘテロア

リール基（およびこれらの二価誘導体）の例となる置換基は、多様であり、0 から芳香環系の開殻の原子価の総数までの範囲の数で、例えば、ハロゲン、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、 $-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-SR'$ 、 $-H$ 、ハロゲン、 $-SiR'R''R'''$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-C(O)NR'R''$ 、 $-OC(O)NR'R''$ 、 $-NR'R''C(O)R'$ 、 $-NR'-C(O)NR'R''R'''$ 、 $-NR'R''C(O)OR'$ 、 $-NR-C(NR'R'')=NR'$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2NR'R''$ 、 $-NRSO_2R'$ 、 $-CN$ および $-NO_2$ 、 $-R'$ 、 $-N_3$ 、 $-CH(Ph)_2$ 、フルオロ(C_1-C_4)アルコキシ、およびフルオロ(C_1-C_4)アルキルから選択され；式中、 R' 、 R'' 、 R''' 、および R'''' は、好ましくは、独立して、水素、置換または未置換のアルキル、置換または未置換のヘテロアルキル、置換または未置換のシクロアルキル、置換または未置換のヘテロシクロアルキル、置換または未置換のアリール、置換または未置換のヘテロアリールから選択される。本発明の阻害剤が、例えば2個以上のR基を含むとき、各々のR基は独立して選択され、 R' 、 R'' 、 R''' 、および R'''' 基も、2個以上のこれらの基が存在する場合、同様に独立して選択される。

【0143】

本明細書で使用される、 $-S(O)_{(0-2)}$ - 中の0 - 2は、0、1、および2の整数である。

【0144】

アリールまたはヘテロアリール環の隣接する原子上の置換基のうちのは2つが、場合によって式 $-T-C(O)-(CRR')$ _q-U-の環を形成してもよく、式中、TおよびUは独立して、 $-NR-$ 、 $-O-$ 、 $-CRR'$ - または単結合であり、qは0 ~ 3の整数である。あるいは、アリールまたはヘテロアリール環の隣接する原子上の置換基のうちのは2つが、場合によって式 $-A-(CH_2)_r-B-$ の置換基で置換されていてもよく、式中、AおよびBは独立して $-CRR'$ 、 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NR'$ 、または単結合であり、rは1 ~ 4の整数である。このように形成された新しい環の単結合の1つを、場合によって二重結合で置き換えてもよい。あるいは、アリールまたはヘテロアリール環の隣接する原子上の置換基のうちのは2つのが、場合によって式 $-(CRR')_s-X'-(C'R''R''')_d-$ の置換基で置換されてもよく、sおよびdは独立して、0 ~ 3の整数であり、 X' は $-O-$ 、 $-NR'$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、または $-S(O)_2NR'$ - である。置換基 R 、 R' 、 R'' 、 R''' 、および R'''' は、好ましくは独立して、水素、置換または未置換のアルキル、置換または未置換のシクロアルキル、置換または未置換のヘテロシクロアルキル、置換または未置換のアリール、および置換または未置換のヘテロアリールから選択される。

【0145】

別途言及しない限り、本明細書に示す構造は、1つ以上の同位体が富化された原子の存在だけが異なる化合物を含むことも意図される。例えば、水素の二重水素もしくは三重水素による置換、または炭素の ^{13}C もしくは ^{14}C 富化炭素による置換を除いて、この構造を有する化合物は本発明の範囲である。

【0146】

本発明の化合物はまた、このような化合物を構成する1つ以上の原子において、自然ではない割合の同位元素を含む場合もある。例えば、この化合物は、放射活性な同位体、例えば、二重水素(3H)、ヨウ素-125(^{125}I)または炭素-14(^{14}C)などによって放射標識されてもよい。本発明の化合物の全ての同位体の変異は、放射活性か否かに関わらず本発明の範囲に包含される。

【0147】

方法

10

20

30

40

50

一態様では、本発明は、対象における増殖性障害を治療するための方法であって、対象に、第一の薬剤を投与し、続いて、上記対象にmTOR阻害剤を投与することによる方法を提供し、上記第一の薬剤は、G1期後の1つ以上の細胞周期相の進行を抑制する。いくつかの実施形態では、G1期の後の1つ以上の細胞周期相は、G2期、M期、およびG2/M移行期からなる群より選択される。一般には、この第一の薬剤の投与は、治療レジメンの一部としてmTOR阻害剤の最初の投与より先に行われる。いくつかの実施形態では、この第一の薬剤を投与すること、続いてmTOR阻害剤を投与することによって相乗効果が得られる。この相乗効果は、同等の条件下で同等量で単独で用いられるいずれかの薬剤よりも大きい治療効果であり得る。相乗効果は、各々の因子単独の効果を加えることによって期待される結果よりも大きい治療効果であり得る。いくつかの実施形態では、この相乗効果とは、その薬剤を同時に、または逆の順番で投与する効果よりも大きい治療効果である。この方法は、mTOR阻害剤と第一の薬剤との両方を含んでいる組成物の送達であって、このmTOR阻害剤がその組成物から活性型で、第一の薬剤の活性型での放出よりも遅い時点で、実質的に放出される送達を包含し得る。

【0148】

本明細書において用いる場合、本明細書で開示される順番で投与される第一の薬剤とmTOR阻害剤との組み合わせの治療上有効な量は、この組み合わせが、限定するものではないが、本明細書に規定されるような、疾患治療を含む意図される適用を発揮するのに十分である、第一の薬剤とmTOR阻害剤との組み合わせを指す。本発明の方法に包含されるのは、このような治療を達成するための組み合わせられた治療上有効な量の第一の薬剤および/またはmTOR阻害剤の使用である。また本発明の方法では、意図される疾患状態を治療するために組み合わせられた、治療量未満の量の第一の薬剤および/またはmTOR阻害剤の使用も考慮される。この組み合わせの個々の構成要素は、治療量未満の量で存在するが、意図される適用において、相乗効果的に、有効な効果および/または副作用の減少を生じる。

【0149】

本明細書で開示される順序で投与される第一の薬剤およびmTOR阻害剤の量は、意図される適用（インピトロまたはインピボ）、または処置されている対象および病状、例えば、対象の体重および年齢、病状の重篤度、投与方法などに依存して変化し得、これは当業者によって容易に決定され得る。

【0150】

例となる第一の薬剤

本発明の方法における使用のために適切な第一の薬剤は、様々な種類の分子から選択され得る。例えば、この第一の薬剤は、生物学的または化学的な化合物、例えば、単純なまたは複雑な有機または無機の分子、ペプチド、ペプチド模倣物、タンパク質（例えば、抗体）、リボソーム、またはポリヌクレオチド（例えば、低分子干渉RNA、マイクロRNA、アンチセンス、アプタマー、リボザイム、または三重らせん）であってもよい。本発明の方法における使用に適切な化合物のいくつかの例となる分類は、以下のセクションに詳述される。本発明における使用のための第一の薬剤は、G1期の後の1つ以上の細胞周期相の進行を抑制することが当該分野で公知の任意の第一の薬剤であり得る。好ましくは、この第一の薬剤は、G1期の進行を抑制しない。いくつかの実施形態では、この第一の薬剤は、単一の細胞周期相の進行またはG1後の相移行を優先的にまたは特異的に抑制する。G1に続く細胞周期相は、S（すなわち、合成）、G2、およびM（すなわち、有糸分裂）期、および各々の相の間の移行（すなわち、G1/Sの移行、S/G2の移行、およびG2/M移行期）が挙げられる。M期はさらに、分裂前期、分裂中期、分裂後期、分裂終期を通じた進行を含み、細胞質分裂で終わる。本発明の第一の薬剤は、任意の組み合わせで、G1後の1つ以上の細胞周期相を抑制し得る。第一の薬剤による抑制は、増殖性障害（例えば、良性または悪性にかかわらず、癌）に関連する細胞に特異的であってもよく、または疾患に関連する細胞および疾患に関連しない（例えば、正常）細胞の両方に影響し得る。いくつかの実施形態では、第一の薬剤は、分裂中の細胞に特異的である。一般

には、細胞周期のある相での進行の抑制は、処置されてない細胞のコントロール集団に対して、細胞の処理された集団における抑制相の細胞の蓄積によって証明される。一般には、細胞周期の相移行の抑制は、未処理細胞の対照集団と比較した、移行の直前の相の細胞の蓄積（例えば、G 2 / M 移行の抑制因子については後期 G 2 期での蓄積）によって証明される。いくつかの実施形態では、細胞周期相の抑制因子は、細胞周期の進行を、未処理細胞の対照集団と比して、処理された細胞のうち少なくとも約 10 %、20 %、30 %、40 %、50 %、60 %、70 %、80 %、90 %、95 %、99 % 以上において抑制する。

【 0 1 5 1 】

1 つ以上の細胞周期相の抑制は、公知のかつ新規な因子について、当該分野で公知の任意の方法によって日常的に決定され得る。例えば、細胞集団の細胞周期の状況は、細胞核の DNA 内容物を染色する蛍光色素を用いてフローサイトメトリーによって決定され得る (Barlogie, B. ら, Cancer Res., (1983), 43(9), 3982-97)。フローサイトメトリーによって、細胞の DNA 含量に対する定量的な情報が得られ、これによって細胞周期の G 1 期、S 期および G 2 / M 期の相対細胞数を決定することが可能になる。細胞核の DNA 内容物は、細胞周期を通じて、合理的に予測できる方式で変化する、すなわち、G 2 または M 中の細胞は、G 1 中の細胞の 2 倍の DNA 内容物を有し、S 期に DNA 合成を受けている細胞は、中間量の DNA を有するので、細胞周期の異なる相の間で細胞の相対分布をモニターすることが可能になる。さらなる例としては、欧州特許第 7 9 8 3 8 6 号は、異種細胞試料に存在する細胞小集団の細胞周期の分析のための方法を記載する。この方法は、試料と、蛍光的に標識されたモノクローナル抗体との順次インキュベーションを用いて、核酸に特異的に結合する特定の細胞種類および蛍光色素を特定する。Hauser および Bauer (Plant および Soil, (2000), 226, 1~10) は、- ガラクトシダーゼ (GUS) を用いて、植物の分裂組織において細胞分裂を研究し、Brandeis および Hunt (EMBO J., (1996), 15, 5280~5289) は、クロラムフェニコール (chloramphenicol) アセチルトランスフェラーゼ (CAT) 融合タンパク質を用いて、サイクリンレベルにおける変動を研究しており、米国特許第 6, 048, 693 号は、細胞周期調節性タンパク質に影響する化合物についてスクリーニングする方法を記載しており、レポーター遺伝子の発現が、サイクリンまたは他の細胞周期制御タンパク質による作用を受ける制御エレメントに関連付けられている。この方法では、レポーター遺伝子産物の一時的な発現は、細胞周期に特異的な方式で駆動されて、1 つ以上の細胞周期制御成分に作用する化合物は、発現レベルを増大または減少し得る。Jones ら (Nat. Biotech., (2004), 23, 306-312) は、原形質膜標的化シグナルおよび EYFP に融合した SV40 大型 T 抗原 NLS に基づく有糸分裂の蛍光的なバイオセンサーを記述している。細胞周期全体を通じてレポーターは核に存在するが、有糸分裂の間に、核エンベロープ破壊と再形成の間に原形質膜に転位する。国際公開第 03 / 031612 は、細胞周期相に特異的な発現制御エレメントおよび破壊制御エレメントによって、生きている哺乳動物細胞の細胞周期の位置を決定するための DNA レポーター構築物および方法を記載している。レポーターおよびマーカーの使用を含めて、因子の細胞周期の影響を決定するための当該分野で公知の方法のさらなる例は、米国特許第 7, 612, 189 号に記載されている。

【 0 1 5 2 】

いくつかの実施形態では、第一の薬剤は、1 つ以上のチューブリン調節因子（例えば、抗 - 微小管または抗 - 有糸分裂剤）を含む。チューブリン調節因子は、重合化阻害、脱重合化阻害、およびそうでなければ微小管の機能の活性を破壊することのような細胞内でチューブリンの機能を調節できる任意の因子を含む。チューブリン調節因子は、細胞周期の M 期または有糸分裂相の間に腫瘍細胞の微小管に対して活性な相特異的な因子を包含する。抗 - 微小管因子の例としては、限定するものではないが、ジテルペノイド類およびビンカルカロイド類が挙げられる。天然の供給源に由来するジテルペノイドは、細胞周期の

G₂期/M期で作動する、相特異的な抗癌剤である。ジテルペノイドは、微小管の - チューブリンサブユニットを、このタンパク質との結合によって安定化すると考えられている。次いで、タンパク質の分解は、有糸分裂の停止と、その後の細胞死によって阻害される様である。ジテルペノイドの例としては限定するものではないが、パクリタキセルおよびその類似体のドセタキセルが挙げられる。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5, 20 - エポキシ - 1, 2, 4, 7, 10, 13 - 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、タイヘイヨウイチイの木 *Taxus brevifolia* から単離される天然のジテルペン生成物であり、注射溶液 TAXOL (登録商標) として市販されている。これは、テルペンのテキサンファミリーのメンバーである。その活性に関する1つの機構は、パクリタキセルがチューブリンに結合して、それによって癌細胞増殖を阻害する能力に関する。パクリタキセルは、米国の難治性の卵巣癌の治療における臨床使用に、および乳癌の治療のために承認されている。これは、皮膚および頭頸部癌腫での新生物の治療のための可能性のある候補である。この化合物はまた、多臓器性腎疾患、肺癌およびマラリアの治療の能力を示す。パクリタキセルでの対象の治療によって、閾値濃度(50 nM)を超える投薬の期間に関連して(Kearns, C. M. ら, *Seminars in Oncology*, 3(6) p. 16 - 23, 1995)、骨髄抑制(複数の細胞系列, Ignoff, R. J. ら, *Cancer Chemotherapy Pocket Guide*, 1998)が生じた。ドセタキセル、すなわち5, 20 - エポキシ - 1, 2, 4, 7, 10, 13 - 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、トリヒドレートとの(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 - エステルとは、注射溶液として、TAXOTERE (登録商標) として市販されている。ドセタキセルは、乳癌の治療について適用される。ドセタキセルは、セイヨウイチイ(*European Yew*)の木の針葉から抽出された、天然の前駆体である10 - デスアセチル - パッカチンIIIを用いて調製されたパクリタキセルの半合成誘導体(q.v.)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。

【0153】

いくつかの実施形態では、第一の薬剤は、1つ以上のピンカアルカロイド類を含み、これにはニチニチソウ(*periwinkle*)植物由来の相特異的な抗悪性腫瘍薬が挙げられる。ピンカアルカロイド類は、細胞周期のM期(有糸分裂)で、チューブリンに対して特異的に結合することによって作用する。結果として、結合したチューブリン分子は、微小管へ重合することができない。有糸分裂は、中期で停止され、細胞死が続くと考えられている。ピンカアルカロイド類の例としては、限定するものではないが、ビンブラスチン、ピンクリスチンおよびビノレルピンが挙げられる。ビンブラスチン、すなわち硫酸リンカロイコブラスチンは、VELBAN (登録商標) として、注射溶液として市販されている。これは、種々の固形腫瘍の第二選択の治療剤として可能性のある適応を有するが、主に精巣癌および種々のリンパ腫、例としては、ホジキン病、リンパ球性および組織球性のリンパ腫の処置において適用される。骨髄抑制がビンブラスチンの用量制限的な副作用である。ピンクリスチン、すなわちピンカロイコブラスチン、22 - オキソ - 、硫酸塩は、ONCOVIN (登録商標) として、注射溶液として市販されている。ピンクリスチンは、急性白血病の処置について適応され、ホジキンおよび非ホジキンの悪性リンパ腫の処置レジメンにおいても用途を見出す。脱毛症および神経学的影響がピンクリスチンの最も一般的な副作用であり、それより少ない程度で骨髄抑制および胃腸の粘膜炎症の影響が生じる。ビノレルピン、すなわち3', 4' - ジヒドロ - 4' - デオキシ - C' - ノルピ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)](酒石酸ビノレルピンの注射溶液(NAVELBINE (登録商標) として市販される)は、半合成のピンカアルカロイドである。ビノレルピンは、単一の薬剤として、または他の化学療法剤、例えば、シスプラチンと組み合わせて、種々の固形腫瘍、特に非小細胞肺癌、進行性乳癌、およびホルモン不応性前立腺癌の処置に適応される。骨髄

抑制は、ビノレルピンの最も一般的な用量制限の副作用である。

【 0 1 5 4 】

いくつかの実施形態では、第一の薬剤は、1つ以上のトポイソメラーゼII阻害剤類を含み、これには限定するものではないが、エポドフィロトキシン類が挙げられる。エポドフィロトキシン類は、マンドレーク植物由来の相特異的な抗悪性腫瘍剤である。エポドフィロトキシン類は典型的には、細胞周期のS期およびG₂期の細胞に、トポイソメラーゼIIとDNAとの三重複合体を形成してDNA鎖の破壊を生じることによって影響する。鎖の切断が蓄積し、細胞死が続く。エポドフィロトキシン類の例としては、限定するものではないが、エトポシドおよびテニポシドが挙げられる。エトポシド、4'-デメチル-エポドフィロトキシン9[4,6-0-(R)-エチリデン-D-グルコピラノシド]は、注射溶液またはカプセルとしてVepesid(登録商標)として市販されており、一般にはVP-16として公知である。エトポシドは、精巣癌および非小細胞肺癌の治療において、単一剤として、または他の化学療法剤と組み合わせて適応される。骨髄抑制がエトポシドの最も一般的な副作用である。白血球減少症の発生は、血小板減少よりも重篤である傾向にある。テニポシド、すなわち4'-デメチル-エポドフィロトキシン9[4,6-0-(R)-テニリデン-D-グルコピラノシド]は、注射溶液として、Vumon(登録商標)として市販されており、一般には、VM-26として公知である。テニポシドは、小児の急性白血病の治療において、単一の薬剤としてまたは他の化学療法剤と組み合わせて適用される。骨髄抑制がテニポシドの最も一般的な用量制限性の副作用である。テニポシドは、白血球減少症および血小板減少症の両方を誘発し得る。他のトポイソメラーゼII阻害剤としては、エビルピシン、イダルピシン、ネモルピシン、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。

【 0 1 5 5 】

いくつかの実施形態では、第一の薬剤は、1つ以上の代謝拮抗の腫瘍剤を含み、これには、DNA合成を阻害することによって、またはプリンもしくはピリミジン塩基合成を阻害することによって、細胞周期のS期(DNA合成)に作用して、それによってDNA合成を制限する、相特異的な抗悪性腫瘍剤が挙げられる。結果として、S期は進行せず、細胞死が続く。代謝拮抗性の抗悪性腫瘍剤の例としては、限定するものではないが、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ピンが挙げられる。5-フルオロウラシル、すなわち5-フルオロ-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により、チミジレート合成の阻害がもたらされ、また、RNAとDNAの両方に組み込まれる。その結果は、典型的には細胞死である。5-フルオロウラシルは、単独剤として、または他の化学療法剤と併用して、乳房、結腸、直腸、胃および膵臓の癌の治療に適応される。骨髄抑制および粘膜炎症が5-フルオロウラシルの用量制限性の副作用である。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ナーリン酸が挙げられる。シタラビン、すなわち4-アミノ-1-D-アラビノフラノシル-2(1H)-ピリミジノンは、Cytosar-U(登録商標)として市販されており、一般にはAra-Cとして公知である。シタラビンは、成長中のDNA鎖内へのシタラビンの末端組み込みによってDNA鎖の伸長を阻害することにより、S期に細胞分裂期特異性を示すと考えられている。シタラビンは、単独剤として、または他の化学療法剤と併用して、急性白血病の処置に適応される。他のシチジン類似体としては、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(ゲムシタピン)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症を誘発する。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、Purine-thiol(登録商標)として市販されている。メルカプトプリンは、今のところまだ特定されていない機構によってDNA合成を阻害することによりS期に細胞分裂期特異性を示す。メルカプトプリンは、単独剤として、または他の化学療法剤と併用して、急性白血病の治療に適応される。抑制および胃腸粘膜炎症が高用量のメルカプトプリンで予測される副作用である。有用なメルカプトプリン類似

体は、アザチオプリンである。チオグアニン、すなわち2 - アミノ - 1 , 7 - ジヒドロ - 6 H - プリン - 6 - チオンは、T A B L O I D (登録商標)として市販されている。チオグアニンは、今のところまだ特定されていない機構によってDNA合成を阻害することにより、S期に細胞分裂期特異性を示す。チオグアニンは、単独剤として、または他の化学療法剤と併用して、急性白血病の治療に適應される。骨髓抑制(白血球減少、血小板減少および貧血を含む)がチオグアニン投与の最も一般的な用量制限性の副作用である。しかしながら、胃腸の副作用も生じ、用量制限となり得る。他のプリン類似体としては、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、およびクラドリピンが挙げられる。ゲムシタピン、すなわち2' - デオキシ - 2' , 2' - ジフルオロシチジン塩酸塩(- 異性体)は、G E M Z A R (登録商標)として市販されている。ゲムシタピンはS期に、G 1 / S境界を通じた細胞の進行をブロックすることにより細胞分裂期特異性を示す。ゲムシタピンは、シスプラチンと併用して局所進行非小細胞肺癌の治療に、および単独で局所進行膵臓がんの治療に適應される。骨髓抑制(白血球減少、血小板減少および貧血を含む)がゲムシタピン投与の最も一般的な用量制限性の副作用である。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によってDNAの合成、修復および/または複製を阻害することにより、S期に特異的な細胞分裂期の効果を示す。メトトレキサートは、単独剤として、または他の化学療法剤と併用して、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應される。骨髓抑制(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の予測される副作用である。

【 0 1 5 6 】

いくつかの実施形態では、第一の薬剤は、1つ以上のトポイソメラーゼI阻害剤を含み、これには、カンプトテシン類、例えば、カンプトテシンおよびカンプトテシン誘導体が挙げられ、典型的には、S期および/またはG 2期の間の細胞周期の抑制によって機能する。カンプトテシン細胞傷害活性は、そのトポイソメラーゼI阻害活性に関連していると考えられている。カンプトテシン類の例としては、限定されないが、イリノテカンおよびトポテカンが挙げられる。イリノテカンH C 1、すなわち(4 S) - 4 , 1 1 - 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] - 1 H - ピラノ[3' , 4' , 6 , 7]インドリジノ[1 , 2 - b]キノリン - 3 , 1 4 (4 H , 1 2 H) - ジオン塩酸塩は、注射用液剤C A M P T O S A R (登録商標)として市販されている。イリノテカンは、その活性な代謝産物S N - 3 8とともにトポイソメラーゼI - D N A複合体に結合するカンプトテシンの誘導体である。細胞毒性は、トポイソメラーゼI : D N A : イリノテカンまたはS N - 3 8三重複合体と複製酵素との相互作用によって引き起こされる修復不能な二本鎖の破断の結果として、生じると考えられている。イリノテカンは、結腸または直腸の転移性の癌の治療に適應される。イリノテカンH C 1の用量制限性の副作用は、骨髓抑制(好中球減少を含む)、および消化管への影響(下痢を含む)である。トポテカンH C 1((S) - 1 0 - [(ジメチルアミノ)メチル] - 4 - エチル - 4 , 9 - ジヒドロキシ - 1 H - ピラノ[3' , 4' , 6 , 7] - インドリジノ[1 , 2 - b]キノリン - 3 , 1 4 - (4 H , 1 2 H) - ジオン塩酸塩)は、注射用液剤H Y C A M T I N (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 - D N A複合体に結合し、DNA分子のねじれ歪みに応答してトポイソメラーゼIによって引き起こされる一本鎖の破断の再ライゲーションを妨げる、カンプトテシンの誘導体である。トポテカンは、卵巣および小細胞肺癌の転移性の癌の第二選択の治療のために適應される。トポテカンH C 1の用量制限性の副作用は、骨髓抑制、主に好中球減少である。

【 0 1 5 7 】

G 1期の後の細胞周期相の進行を抑制する細胞周期特異的な剤の他の例は当該分野で公知であり、これとしては、限定するものではないが、ブレオマイシン、ヒドロキシウレア

10

20

30

40

50

、およびピンデシンが挙げられる。また第一の薬剤として有用なのは、G 1 期の後の細胞周期相を抑制することが公知であるか、または当該分野で公知の任意の方法（本明細書に記載され引用される細胞周期決定方法を含む）を用いてG 1 後に細胞周期相を抑制することが決定され得る、本明細書に記載の任意の化学療法化合物である。

【 0 1 5 8 】

例となるmT O r 阻害剤化合物

本発明における使用のためのmT O R 阻害剤は、当該分野で公知の任意のmT O R 阻害剤であってもよく、これには、患者に対する投与の際に、患者のmT O R の阻害を生じる任意の化合物を挙げることができる。mT O R 阻害剤は、A T P 結合部位での競合、mT O R キナーゼの触媒部位で他のいずれかでの競合、非競合阻害、非可逆性阻害（例えば、共有結合的なタンパク質修飾）、または、mT O R キナーゼ活性の阻害を生じる方式での、他のタンパク質サブユニットもしくは結合タンパク質とmT O R キナーゼとの相互作用の調節（mT O R とF K B P 1 2、G L、（mL S T 8）、R A P T O R（mK O G 1）、またはR I C T O R（m A V O 3）との相互作用の修飾）を含めて、任意の生化学的機構によってmT O R を阻害し得る。mT O R 阻害剤の特定の例としては以下が挙げられる：ラパマイシン；他のラパマイシンマクロライド類、またはラパマイシン類似体類、誘導体類またはプロドラッグ類；R A D 0 0 1（E v e r o l i m u s として公知、R A D 0 0 1 は、米国特許第 5 , 6 6 5 , 7 7 2 号に記載される、アルキル化ラパマイシン（4 0 - O - （2 - ヒドロキシエチル） - ラパマイシン）である；N o v a r t i s）；C C I - 7 7 9（また、テムシロリムスとしても公知、C C I - 7 7 9 は、米国特許第 5 , 3 6 2 , 7 1 8 号に開示のラパマイシンのエステルである（4 2 - エステルと3 - ヒドロキシ - 2 - ヒドロキシメチル - 2 - メチルプロピオン酸）；W y e t h）；A P 2 3 5 7 3 またはA P 2 3 8 4 1（A r i a d P h a r m a c e u t i c a l s）；A B T - 5 7 8（4 0 - エピ - （テトラゾリル） - ラパマイシン；A b b o t t L a b o r a t o r i e s）；K U - 0 0 5 9 4 7 5（K u d u s P h a r m a c e u t i c a l s）；T A F A - 9 3（ラパマイシンプロドラッグ；I s o t e c h n i k a）。当該分野で公知のラパマイシン類似体および誘導体の例としては、米国特許第 6 , 3 2 9 , 3 8 6 号；同第 6 , 2 0 0 , 9 8 5 号；同第 6 , 1 1 7 , 8 6 3 号；同第 6 , 0 1 5 , 8 1 5 号；同第 6 , 0 1 5 , 8 0 9 号；同第 6 , 0 0 4 , 9 7 3 号；同第 5 , 9 8 5 , 8 9 0 号；同第 5 , 9 5 5 , 4 5 7 号；同第 5 , 9 2 2 , 7 3 0 号；同第 5 , 9 1 2 , 2 5 3 号；同第 5 , 7 8 0 , 4 6 2 号；同第 5 , 6 6 5 , 7 7 2 号；同第 5 , 6 3 7 , 5 9 0 号；同第 5 , 5 6 7 , 7 0 9 号；同第 5 , 5 6 3 , 1 4 5 号；同第 5 , 5 5 9 , 1 2 2 号；同第 5 , 5 5 9 , 1 2 0 号；同第 5 , 5 5 9 , 1 1 9 号；同第 5 , 5 5 9 , 1 1 2 号；同第 5 , 5 5 0 , 1 3 3 号；同第 5 , 5 4 1 , 1 9 2 号；同第 5 , 5 4 1 , 1 9 1 号；同第 5 , 5 3 2 , 3 5 5 号；同第 5 , 5 3 0 , 1 2 1 号；同第 5 , 5 3 0 , 0 0 7 号；同第 5 , 5 2 5 , 6 1 0 号；同第 5 , 5 2 1 , 1 9 4 号；同第 5 , 5 1 9 , 0 3 1 号；同第 5 , 5 1 6 , 7 8 0 号；同第 5 , 5 0 8 , 3 9 9 号；同第 5 , 5 0 8 , 2 9 0 号；同第 5 , 5 0 8 , 2 8 6 号；同第 5 , 5 0 8 , 2 8 5 号；同第 5 , 5 0 4 , 2 9 1 号；同第 5 , 5 0 4 , 2 0 4 号；同第 5 , 4 9 1 , 2 3 1 号；同第 5 , 4 8 9 , 6 8 0 号；同第 5 , 4 8 9 , 5 9 5 号；同第 5 , 4 8 8 , 0 5 4 号；同第 5 , 4 8 6 , 5 2 4 号；同第 5 , 4 8 6 , 5 2 3 号；同第 5 , 4 8 6 , 5 2 2 号；同第 5 , 4 8 4 , 7 9 1 号；同第 5 , 4 8 4 , 7 9 0 号；同第 5 , 4 8 0 , 9 8 9 号；同第 5 , 4 8 0 , 9 8 8 号；同第 5 , 4 6 3 , 0 4 8 号；同第 5 , 4 4 6 , 0 4 8 号；同第 5 , 4 3 4 , 2 6 0 号；同第 5 , 4 1 1 , 9 6 7 号；同第 5 , 3 9 1 , 7 3 0 号；同第 5 , 3 8 9 , 6 3 9 号；同第 5 , 3 8 5 , 9 1 0 号；同第 5 , 3 8 5 , 9 0 9 号；同第 5 , 3 8 5 , 9 0 8 号；同第 5 , 3 7 8 , 8 3 6 号；同第 5 , 3 7 8 , 6 9 6 号；同第 5 , 3 7 3 , 0 1 4 号；同第 5 , 3 6 2 , 7 1 8 号；同第 5 , 3 5 8 , 9 4 4 号；同第 5 , 3 4 6 , 8 9 3 号；同第 5 , 3 4 4 , 8 3 3 号；同第 5 , 3 0 2 , 5 8 4 号；同第 5 , 2 6 2 , 4 2 4 号；同第 5 , 2 6 2 , 4 2 3 号；同第 5 , 2 6 0 , 3 0 0 号；同第 5 , 2 6 0 , 2 9 9 号；同第 5 , 2 3 3 , 0 3 6 号；同第 5 , 2 2 1 , 7 4 0 号；同第 5 , 2 2 1 , 6 7 0 号；同第 5 , 2 0 2 , 3 3 2 号；同第 5 , 1 9 4 , 4 4 7

10

20

30

40

50

号；同第5，177，203号；同第5，169，851号；同第5，164，399号；同第5，162，333号；同第5，151，413号；同第5，138，051号；同第5，130，307号；同第5，120，842号；同第5，120，727号；同第5，120，726号；同第5，120，725号；同第5，118，678号；同第5，118，677号；同第5，100，883号；同第5，023，264号；同第5，023，263号；および同第5，023，262号（その全てが参照によって本明細書に援用される）に開示される化合物が挙げられる。ラパマイシン誘導体は、例えば、参照によって本明細書に援用される、国際公開第94/09010、国際公開第95/16691、国際公開第96/41807、または国際公開第99/15530に開示される。このような類似体および誘導体としては、32-デオキシラパマイシン、16-ペント-2-イニルオキシ-32-デオキシラパマイシン、16-ペント-2-イニルオキシ-32（SまたはR）-ジヒドロ-ラパマイシン、16-ペント-2-イニルオキシ-32（SまたはR）-ジヒドロ-40-O-（2-ヒドロキシエチル）-ラパマイシン、40-O-（2-ヒドロキシエチル）-ラパマイシン、32-デオキシラパマイシンおよび16-ペント-2-イニルオキシ-32（S）-ジヒドロ-ラパマイシンが挙げられる。ラパマイシン誘導体としてはまた、例えば、国際公開第98/02441号および国際公開第01/14387号に開示されるような、いわゆるラパログ類（rapalog）が挙げられる（例えば、AP23573、AP23464、AP23675またはAP23841）。ラパマイシン誘導体のさらなる例は、バイオリムス-7またはバイオリムス-9の名称で開示されるものである（BIOLIMUS A9（商標））（Biosensors International, Singapore）。上記のラパマイシン類似体または誘導体のいずれかは、上記の参考文献に記載されるような手順によって容易に調製され得る。

【0159】

本明細書に記載の本発明において有用なmTOR阻害剤の追加の例としては、米国特許第7700594号および米国特許第7651687号に開示され特許請求される阻害剤、mTORC1およびmTORC2キナーゼの両方に結合して、直接阻害することによってmTORを阻害する一連の化合物が挙げられる。同様の結果を、mTORC1およびmTORC2キナーゼ（その構造が本明細書に開示されるもの）の両方に結合して直接阻害することによってmTORを阻害する任意の化合物を用いて得ることができる。追加のこのような化合物は、それらがmTORC1およびmTORC2キナーゼの両方の活性を阻害する能力を、mTORC1およびmTORC2複合体のラプター（raptor）またはリクター（ric）タンパク質のいずれかに対して特異的な抗体による免疫沈降-キナーゼアッセイを用いて、決定することによって容易に特定され得る（このようなアッセイの例に関しては、Jacinto, E.ら、(2004) Nature Cell Biol. 6(11): 1122-1128を参照のこと）。また、本明細書に記載される本発明に有用なのは、Fan, Q-Wら、(2006) Cancer Cell 9: 341-349、およびKnight, Z.A.ら、(2006) Cell 125: 733-747に記載されるような、例えば、化合物PI-103などの、二重PI3K/mTORキナーゼ阻害剤であるmTOR阻害剤である。

【0160】

いくつかの実施形態では、mTOR阻害剤がmTORを阻害する能力は、IC50値によって表現される。本明細書において用いる場合、「IC50」という用語は、生物学的機能または生化学的機能を阻害するにおける阻害剤の最大半分の阻害濃度を指す。この定量的な測定値は、所定の生物学的プロセス（またはプロセスの構成要素、すなわち、酵素、細胞、細胞レセプターまたは微生物）を半分まで阻害するのに特定の阻害剤がどれくらい多く必要かを示す。言い換えれば、これは、ある物質の最大半分（50%）の阻害濃度（IC）（50%のIC、またはIC50）である。EC50とは、インビボで最大効果の50%を得るために必要な血漿濃度を指す。

【0161】

10

20

30

40

50

IC50の決定は、用量応答曲線を決定すること、および作製すること、ならびにアゴニスト活性を逆転することに対する阻害剤の異なる濃度の効果を試験することによって、行われ得る。これらの決定を行うのにおいて有用なインビトロアッセイは、「インビトロキナーゼアッセイ」と呼ばれる。

【0162】

いくつかの実施形態では、インビトロキナーゼアッセイは、標識されたATPのホスドナーとしての使用を含み、キナーゼ反応に続いて、基質ペプチドが適切なフィルターに捕獲される。未反応の標識ATPおよび代謝物は、トリクロロ酢酸沈殿および大々的な洗浄などを含む、種々の技術によって放射性ペプチ德基質から分離される。いくつかの正に荷電された残基の付加によって、ホスホセルロース紙上の捕獲、続いて洗浄が可能になる。基質ペプチドに組み込まれた放射性活性は、シンチレーションカウントによって検出される。このアッセイは比較的単純で、適度に鋭敏であり、ペプチ德基質は、アッセイの要件を満たすために、順序および濃度の両方に関して調節され得る。他の例となるキナーゼアッセイは、米国特許第5,759,787号および米国特許出願第12/728,926号（その両方が参照によって本明細書に援用される）に詳細に記載される。

【0163】

本発明の方法で利用されるmTOR阻害剤は典型的には、標的分子に高度に選択性である。一態様では、mTOR阻害剤は、mTORC1およびmTORC2の両方に結合して、直接阻害する。このような能力は、当該分野で公知であるか、または本明細書に記載される任意の方法を用いて確認され得る。例えば、mTORC1および/またはmTORC2活性の阻害は、PI3K/Akt/mTOR経路のシグナル伝達の減少によって決定され得る。広範な種々の読み出しを利用して、このようなシグナル伝達経路の出力の低下を確立することができる。いくつかの非限定的な例となる読み出しとしては、(1)S473およびT308を含むがこれに限定されない残基でのAktのリン酸化の減少；(2)FoxO1/O3a T24/32、GSK3 / S21/9、およびTSC2 T1462を含むがこれに限定されない、Akt基質のリン酸化の減少によって証明されるようなAktの活性の低下；(3)リボソームS6 S240/244、70S6K T389、および4EBP1 T37/46を含むがこれに限定されないmTORの下流のシグナル伝達分子のリン酸化の低下；(4)正常細胞または新生物細胞、マウス胚線維芽細胞、白血球性芽細胞、癌幹細胞および自己免疫反応を媒介する細胞を含むがこれに限定されない細胞の増殖の阻害；(5)細胞のアポトーシスまたは細胞周期停止の誘導（例えば、G1期の細胞の蓄積）；(6)細胞走化性の減少；ならびに(7)eIF4Eに対する4EBP1の結合の増大が挙げられる。

【0164】

mTORは、2種類の複合体、すなわちレセプターサブユニットを含んでいるmTORC1と、リクター(riCTOR)を含んでいるmTORC2とで存在する。当該分野で公知のとおり、「リクター(riCTOR)」は、ヒト遺伝子座5p13.1を有する細胞増殖調節性タンパク質を指す。これらの複合体は、示差的に調節されており、異なるスペクトルの基質を有する。例えば、mTORC1は、S6キナーゼ(S6K)および4EBP1をリン酸化し、転位の増大およびリボソーム生合成を促進して、細胞増殖および細胞周期進行を促進する。S6Kはまた、フィードバック経路で作用してPI3K/Akt活性化を軽減する。これによって、mTORC1の阻害（例えば、本明細書に考察されるような生物学的に活性な因子による）は、4EBP1の活性化を生じ、これがRNA翻訳の阻害（例えば、その減少）を生じる。

【0165】

mTORC2は一般的には、ラパマイシンおよび選択性の阻害剤に対して非感受性であり、AktのようないくつかのAGCキナーゼのC末端疎水性モチーフをリン酸化することによって増殖因子シグナル伝達を調節すると考えられている。多くの細胞状況では、mTORC2は、AktのS473部位のリン酸化に必要である。従って、mTORC1活性は、Aktによって部分的に制御されるが、Akt自体は、mTORC2によって部分

的に制御される。

【0166】

P I 3 K の増殖因子刺激は、2つの重要な部位 S 4 7 3 および T 3 0 8 でのリン酸化によって A k t の活性化を生じる。A k t の完全な活性化は、S 4 7 3 および T 3 0 8 活性の両方のリン酸化を必要とすることが報告されている。A k t は、細胞の生存および増殖を多くの方法、例としては、アポトーシスの抑制、グルコース取り込みの促進、および細胞代謝の改変で促進する。A k t での2つのリン酸化部位のうち、P D K 1 によって媒介される、T 3 0 8 での活性化ループリン酸化は、キナーゼ活性に必要不可欠であると考えられているが、S 4 7 3 での疎水性モチーフリン酸化は、A k t キナーゼ活性を増強する。

10

【0167】

A k t リン酸化の阻害は、当該分野で公知、または本明細書に記載の任意の方法を用いて決定され得る。代表的なアッセイとしては、限定はしないが、特定のリン酸化タンパク質を認識する抗ホスホチロシン抗体のような抗体を用いるイムノブロットおよび免疫沈降が挙げられる。細胞ベースの E L I S A キットは、総 A k t タンパク質（これも利用可能）に対する活性化された（S 4 7 3 でリン酸化された）A k t の量を定量する（S u p e r A r r a y B i o s c i e n c e s ）。

【0168】

選択的な m T o r 阻害はまた、m T o r 遺伝子、その下流のシグナル伝達遺伝子の発現レベル（例えば、R T - P C R による）、またはタンパク質の発現レベル（例えば、免疫細胞化学、免疫組織化学、ウエスタンブロットによる）によって、他の P I 3 - キナーゼまたはタンパク質キナーゼと比較して、決定され得る。

20

【0169】

m T o r C 1 および / または m T o r C 2 の選択阻害を確立するための細胞ベースのアッセイは、種々の形態をとってもよい。これは一般には、検討中の生物学的活性および / またはシグナル伝達読み出しに依存する。例えば、この因子が、m T o r C 1 および / または m T o r C 2 を阻害して、下流の基質（単数または複数）をリン酸化する能力は、当該分野で公知の種々のキナーゼアッセイによって決定され得る。代表的なアッセイとしては、限定はしないが、リン酸化タンパク質を認識する抗ホスホチロシン、抗ホスホセリンまたは抗ホスホトレオニン抗体のような抗体を用いるイムノブロットおよび免疫沈降が挙げられる。あるいは、キナーゼ基質の特定のリン酸化型を特異的に認識する（例えば、抗 - ホスホ A K T S 4 7 3 または抗 - ホスホ A K T T 3 0 8 ）を用いることができる。さらに、キナーゼ活性は、ハイスループット化学発光アッセイ、例えば、A l p h a S c r e e n （商標）（P e r k i n E l m e r から入手できる）および e T a g （商標）アッセイによって検出できる（C h a n - H u i , ら、（2003）C l i n i c a l I m m u n o l o g y 111:162-174）。別の態様では、単一の細胞アッセイ、例えば、p h o s f l o w 実験に記載のフローサイトメトリーを用いて、混合された細胞集団中の複数の下流の m T O R 基質のリン酸化を測定することができる。

30

【0170】

イムノブロットおよび p h o s f l o w 法の1つの利点は、多数のキナーゼ基質のリン酸化が、同時に測定できるということである。これによって、有効性および選択性が、同時に測定できるという利点が得られる。例えば、細胞は、種々の濃度で m T O R 阻害剤と接触され得、m T O R および他のキナーゼの両方の基質のリン酸化レベルが測定され得る。一態様では、「包括的キナーゼサーベイ」と呼ばれる方法において多数のキナーゼ基質をアッセイする。選択的な m T O R 阻害剤は、他のキナーゼの基質のリン酸化を阻害することなく、m T O R 基質のリン酸化を阻害することが予想される。あるいは、選択的な m T O R 阻害剤は、フィードバックループまたは冗長性のような予想される、または予想されない機構を通じて他のキナーゼの基質のリン酸化を阻害し得る。

40

【0171】

m T o r C 1 および / または m T o r C 2 の阻害の効果は、細胞コロニー形成アッセイ

50

または他の形態の細胞増殖アッセイによって達成され得る。広範な細胞増殖アッセイが当該分野で可能であり、その多くがキットとして利用可能である。細胞増殖アッセイの非限定的な例としては、トリチウム化チミジン取り込みアッセイ、BrdU(5'-プロモ-2'-デオキシウリジン)取り込みについて試験すること(Calibiochemによって市販されるキット)、MTS取り込み(Promegaが市販するキット)、MTT取り込み(Cayman Chemicalが市販するキット)、CyQUANT(登録商標)色素取り込み(Invitrogenが市販する)が挙げられる。

【0172】

アポトーシスおよび細胞周期停止分析は、本明細書で例示される任意の方法、ならびに当該分野で公知の他の方法で行ってもよい。多くの異なる方法がアポトーシスを検出するために考案された。例となるアッセイとしては、限定するものではないが、TUNEL(TdT-媒介性のdUTP Nick-End Labeling)分析、ISEL(インサイチュおよび標識)、および細胞の集団中、または個々の細胞中のDNAの断片化の検出のためのDNAラダー分析、原形質膜中の変化を測定するAnnexin-V分析、p53およびFasのようなアポトーシス関連タンパク質の検出が挙げられる。

【0173】

細胞ベースのアッセイは典型的には、標的細胞(例えば、培養培地中)を、可能性のあるmTorC1および/またはmTorC2選択的阻害剤である試験化合物に曝すこと、次いで検討中の読み出しについてアッセイすることで進行する。候補のmTor阻害剤の性質次第で、それらは、直接細胞に添加しても、または担体と組み合わせることもできる。例えば、前記因子が核酸である場合、これは、当該分野で周知の方法(限定するものではないが、リン酸塩沈殿、マイクロ注射またはエレクトロポレーションを含む)によって細胞培養物に添加することができる。あるいは、核酸は、細胞中への組み込みのための発現ベクターまたは挿入ベクター中に組み込むことができる。プロモーターおよびクロニング部位(そこにポリヌクレオチドが作動可能に連結される)の両方を含むベクターは、当該分野で周知である。このようなベクターは、インビトロまたはインビボでRNAを転写可能であり、Stratagene(La Jolla, CA)およびPromega Biotech(Madison, WI)のような供給源から市販されている。発現および/またはインビトロ転写を最適化するために、クローンの5'および/または3'非翻訳部分を除去、付加または変更して、余計な、可能性のある不適切な別の翻訳開始コドンまたは他の配列(転写または翻訳のいずれかのレベルで発現を妨害または低減し得る)を取り除く必要がある場合がある。あるいは、コンセンサスリボゾーム結合部位を、開始コドンのすぐ5'側に挿入して、発現を増強することができる。ベクターの例は、ウイルス、例えば、バキュロウイルスおよびレトロウイルス、バクテリオファージ、アデノウイルス、アデノ随伴ウイルス、コスミド、プラスミド、真菌ベクターおよび当該分野で通常用いられる他の組み換えビヒクル(種々の真核生物宿主および原核生物宿主における発現について記載されており、遺伝子処置におよび単純なタンパク質発現に用いられ得る)である。その中には、いくつかの非ウイルスのベクターであって、これは、DNA/リボソーム複合体、および標的されたウイルスタンパク質DNA複合体を含むものがある。細胞への送達を増強するため、本発明の核酸またはタンパク質は、抗体またはその結合フラグメント(細胞表面抗原に結合する)に対して複合体化されてもよい。リボソーム(これはまた、標的抗体またはそのフラグメントも含む)を、本発明の方法で用いることができる。他の生物学的に受容可能な担体を利用されてもよく、これには、例えば、本発明の化合物と組み合わせ、REMYINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, 第19版.(2000)に記載の担体が挙げられる。細胞周期進行に対する因子の効果を決定するための細胞ベースのアッセイについてのさらなる方法は、参照によって本明細書に援用される、米国特許第7612189号に記載される。

【0174】

本発明の方法を行うのに、PI3-キナーゼ、mTorC1、mTorC2および/またはAktを発現する任意の細胞が標的細胞であり得る。増殖が阻害され得る特定の

10

20

30

40

50

細胞種類の非限定的な例としては、繊維芽細胞、骨格組織（骨および軟骨）の細胞、上皮組織（例えば、肝臓、肺、乳房、皮膚、膀胱および腎臓）の細胞、心筋および平滑筋の細胞、神経細胞（グリアおよびニューロン）、内分泌細胞（副腎、下垂体、膵臓の島細胞）、メラニン形成細胞、および多くの異なる種類の造血細胞（例えば、B細胞またはT細胞系列の細胞、およびそれらの対応する幹細胞、リンパ芽球）が挙げられる。また対象とするのは、新生物の傾向または表現型を示す細胞である。特に対象とするのは、疾患の原因遺伝子を示差的に発現する（過剰発現または過小発現）する種類の細胞である。遺伝子の異常な機能に関与する種類の疾患としては限定はしないが、自己免疫疾患、癌、肥満、高血圧、糖尿病、神経および/または筋肉の変性性疾患、心疾患、内分泌障害およびそれらの任意の組み合わせが挙げられる。

10

【0175】

いくつかの実施形態では、mTOR阻害剤は、mTORC1およびmTORC2の両方を、インビトロキナーゼにおいて確認した場合に、約1 nM、2 nM、5 nM、7 nM、10 nM、20 nM、30 nM、40 nM、50 nM、60 nM、70 nM、80 nM、90 nM、100 nM、120 nM、140 nM、150 nM、160 nM、170 nM、180 nM、190 nM、200 nM、225 nM、250 nM、275 nM、300 nM、325 nM、350 nM、375 nM、400 nM、425 nM、450 nM、475 nM、500 nM、550 nM、600 nM、650 nM、700 nM、750 nM、800 nM、850 nM、900 nM、950 nM、1 μM、1.2 μM、1.3 μM、1.4 μM、1.5 μM、1.6 μM、1.7 μM、1.8 μM、1.9 μM、2 μM、5 μM、10 μM、15 μM、20 μM、25 μM、30 μM、40 μM、50 μM、60 μM、70 μM、80 μM、90 μM、100 μM、200 μM、300 μM、400 μM、または500 μM以下のIC50で阻害し、このようなIC50値は、PI3-キナーゼ、PI3-キナーゼ、PI3-キナーゼ、およびPI3-キナーゼからなる群より選択されるすべての他の種類のPI3-キナーゼに対してそのIC50値よりも少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、100、または1000倍小さい。例えば、mTOR阻害剤は、mTORC1およびmTORC2の両方を、インビトロキナーゼアッセイで確認して約200、100、75、50、25、10、5、1または0.5 nMのIC50値で阻害する。1つの場合には、mTOR阻害剤は、mTORC1およびmTORC2の両方を、インビトロキナーゼにおいて確認した場合に、約100 nM以下のIC50値で阻害する。別の例として、mTOR阻害剤は、mTORC1およびmTORC2の両方を、インビトロキナーゼにおいて確認した場合に、約10 nM以下のIC50値で阻害する。

20

30

【0176】

いくつかの実施形態では、本発明は、mTOR阻害剤の使用を提供し、mTOR阻害剤は、直接mTORC1およびmTORC2の両方に結合して、インビトロキナーゼアッセイで確認した場合、所定の値程度またはそれ未満のIC50値で阻害する。いくつかの実施形態では、mTOR阻害剤は、mTORC1およびmTORC2の両方を、約1 nM以下、2 nM以下、5 nM以下、7 nM以下、10 nM以下、20 nM以下、30 nM以下、40 nM以下、50 nM以下、60 nM以下、70 nM以下、80 nM以下、90 nM以下、100 nM以下、120 nM以下、140 nM以下、150 nM以下、160 nM以下、170 nM以下、180 nM以下、190 nM以下、200 nM以下、225 nM以下、250 nM以下、275 nM以下、300 nM以下、325 nM以下、350 nM以下、375 nM以下、400 nM以下、425 nM以下、450 nM以下、475 nM以下、500 nM以下、550 nM以下、600 nM以下、650 nM以下、700 nM以下、750 nM以下、800 nM以下、850 nM以下、900 nM以下、950 nM以下、1 μM以下、1.2 μM以下、1.3 μM以下、1.4 μM以下、1.5 μM以下、1.6 μM以下、1.7 μM以下、1.8 μM以下、1.9 μM以下、2 μM以下、5 μM以下、10 μM以下、15 μM以下、20 μM以下、25 μM以下、30 μM以下、40 μM以下、50 μM以下、60 μM以下、70 μM以下、80 μM以下、90 μM以

40

50

下、100 μ M以下、200 μ M以下、300 μ M以下、400 μ M以下、または500 μ M以下のIC50値で阻害する。

【0177】

いくつかの実施形態では、mTOR阻害剤は、mTORC1およびmTORC2の両方を、約1 nM以下、2 nM以下、5 nM以下、7 nM以下、10 nM以下、20 nM以下、30 nM以下、40 nM以下、50 nM以下、60 nM以下、70 nM以下、80 nM以下、90 nM以下、100 nM以下、120 nM以下、140 nM以下、150 nM以下、160 nM以下、170 nM以下、180 nM以下、190 nM以下、200 nM以下、225 nM以下、250 nM以下、275 nM以下、300 nM以下、325 nM以下、350 nM以下、375 nM以下、400 nM以下、425 nM以下、450 nM以下、475 nM以下、500 nM以下、550 nM以下、600 nM以下、650 nM以下、700 nM以下、750 nM以下、800 nM以下、850 nM以下、900 nM以下、950 nM以下、1 μ M以下、1.2 μ M以下、1.3 μ M以下、1.4 μ M以下、1.5 μ M以下、1.6 μ M以下、1.7 μ M以下、1.8 μ M以下、1.9 μ M以下、2 μ M以下、5 μ M以下、10 μ M以下、15 μ M以下、20 μ M以下、25 μ M以下、30 μ M以下、40 μ M以下、50 μ M以下、60 μ M以下、70 μ M以下、80 μ M以下、90 μ M以下、100 μ M以下、200 μ M以下、300 μ M以下、400 μ M以下、または500 μ M以下のIC50値で阻害し、このmTOR阻害剤は、PI3-キナーゼ、PI3-キナーゼ、PI3-キナーゼ、およびPI3-キナーゼからなる群より選択される1種類以上のI PI3-キナーゼに対して実質的に不活性である。いくつかの実施形態では、mTOR阻害剤は、mTORC1およびmTORC2の両方を、インビトロのキナーゼアッセイで確認した場合、約10 nM以下のIC50値で阻害し、このmTOR阻害剤は、PI3-キナーゼ、PI3-キナーゼ、PI3-キナーゼ、およびPI3-キナーゼからなる群より選択される1種類以上のI PI3-キナーゼに対して実質的に不活性である。

【0178】

本明細書において用いる場合、「実質的に不活性」という用語は、インビトロの酵素アッセイ（例えば、インビトロのキナーゼアッセイ）によって決定した場合、阻害剤の非存在下でその最大活性の約1%、5%、10%、15%または20%未満までその標的の活性を阻害する阻害剤を指す。

【0179】

他の実施形態では、mTOR阻害剤は、mTORC1およびmTORC2の両方を、インビトロのキナーゼアッセイで確認した場合、約1000、500、100、75、50、25、10、5、1、または0.5 nM以下のIC50値で阻害し、このIC50値は、PI3-キナーゼ、PI3-キナーゼ、PI3-キナーゼ、およびPI3-キナーゼからなる群より選択される全ての他の種類のI PI3-キナーゼに対してそのIC50値よりも少なくとも2、5、10、15、20、50、100または100倍小さい。例えば、mTOR阻害剤は、mTORC1およびmTORC2の両方を、インビトロのキナーゼアッセイで確認した場合、約100 nM以下のIC50値で阻害し、このIC50値は、PI3-キナーゼ、PI3-キナーゼ、PI3-キナーゼ、およびPI3-キナーゼからなる群より選択される全ての他の種類のI PI3-キナーゼに対してそのIC50値よりも少なくとも5倍小さい。

【0180】

いくつかの実施形態では、mTOR阻害剤は、mTORC1およびmTORC2の両方を、インビトロのキナーゼアッセイで確認した場合、約100 nM以下のIC50値で阻害し、このIC50値は、PI3-キナーゼ、PI3-キナーゼ、PI3-キナーゼ、およびPI3-キナーゼからなる群より選択される全ての他の種類のI PI3-キナーゼに対してそのIC50値よりも少なくとも5倍小さい。

【0181】

いくつかの実施形態では、本発明で利用されるmTOR阻害剤は、mTORC1および

mTORC2のうちの一方を、インビトロのキナーゼで確認した場合、約1000、500、100、75、50、25、10、5、1、または0.5 nM以下のIC50値で選択的に阻害する。例えば、本発明で利用されるmTOR阻害剤は、インビトロのキナーゼアッセイで確認した場合、mTORC1を、約1000、500、100、75、50、25、10、5、1、または0.5 nM以下のIC50値で選択的に阻害する。例えば、ラパマイシンおよびラパマイシン誘導体または類似体は、主にmTORC1を阻害するがmTORC2は阻害しないことが示されている。適切なmTORC1阻害剤化合物としては、例えば、シロリムス(ラパマイシン)、デフォロリムス(AP23573、MK-8669)、エベロリムス(RAD-001)、テムシロリムス(CCI-779)、ゾタロリムス(ABT-578)、およびバイオリムスA9(ウミロリムス)が挙げられる。

10

【0182】

本発明の方法における使用に適切なmTOR阻害剤は、種々の種類の分子から選択され得る。例えば、阻害剤は、生物学的化合物または化学的化合物、例えば、単純または複雑な有機または無機の分子、ペプチド、ペプチド模倣物、タンパク質(例えば、抗体)、リポソーム、またはポリヌクレオチド(例えば、低分子干渉性RNA、マイクロRNA、アンチセンス、アプタマー、リボザイム、または三重らせん)であってもよい。本発明の方法における使用に適切な化合物のいくつかの例となる分類は、以下のセクションに詳細に記載される。

【0183】

このような標的によって媒介される疾患状態を治療する方法として細胞標的の選択的な阻害の利点は、多岐にわたる。健常な細胞は、生存のために癌で活性化されるシグナル伝達経路に依存するので、癌治療の間のこれらの経路の阻害は、有害な副作用を生じ得る。健常な細胞に対して過剰な障害を生じずに癌を治療する方法が成功するためには、異常なシグナル伝達成分(単数または複数)を標的とすることにおいて、極めて高い程度の特異性が望ましい。さらに癌細胞は、その生存のために過活動のシグナル伝達に依存し得る(癌遺伝子中毒仮説として公知)。このようにして、癌細胞は、薬物の効果を克服する同じ経路での変異を選択することによって異常なシグナル伝達の構成要素の薬物阻害に順応することが観察される場合が多い。従って、癌治療は、それらが、シグナル伝達経路を全体として標的する場合、またはシグナル伝達経路内の2つ以上の成分を標的する場合、薬物耐性の問題を克服するのにさらに成功を収め得る。

20

30

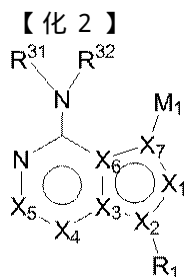
【0184】

mTORを含むいくつかのシグナル伝達経路が図1に図示される。mTORシグナル伝達の1つの主要な下流のエフェクターは、Aktセリン/トレオニンキナーゼである。Aktは、PHドメインとして知られるタンパク質ドメイン、またはPleckstrin Homologyドメイン(高い親和性でホスホイノシチドに結合する)を保有する。AktのPHドメインの場合、これは、PIP3(ホスファチジルイノシトール(3,4,5)-トリホスフェート、PtdIns(3,4,5)P3)またはPIP2(ホスファチジルイノシトール(3,4)-ビスホスフェート、PtdIns(3,4)P2)のいずれかに結合する。PI3Kは、Gタンパク質結合レセプターまたはレセプターチロシンキナーゼに対して結合するリガンドのように、化学的メッセンジャーからのシグナルに

40

【0185】

1つの態様では、本発明は、式I:



式 I の m T o r の阻害剤である化合物、または医薬的に許容可能なその塩を提供し、式中

10

；
 X_1 は N または C - E^1 であり、 X_2 は、N または C、 X_3 であり、 X_3 は、N または C であり、 X_4 は、C - R^9 または N であり、 X_5 は N または C - E^1 であり、 X_6 は C または N であり、かつ X_7 は C または N であり；2 より多い窒素環原子が隣接することはなく；

R_1 は H、- L - C_{1-10} アルキル、- L - C_{3-8} シクロアルキル、- L - C_{1-10} アルキル - C_{3-8} シクロアルキル、- L - アリール、- L - ヘテロアリール、- L - C_{1-10} アルキルアリール、- L - C_{1-10} アルキルヘタリール、- L - C_{1-10} アルキルヘテロシクリル、L - C_{2-10} アルケニル、- L - C_{2-10} アルキニル、- L - C_{2-10} アルケニル - C_{3-8} シクロアルキル、- L - C_{2-10} アルキニル - C_{3-8} シクロアルキル、- L - ヘテロアルキル、- L - ヘテロアルキルアリール、- L - ヘテロアルキルヘテロアリール、- L - ヘテロアルキル - ヘテロシクリル、- L - ヘテロアルキル - C_{3-8} シクロアルキル、- L - アラルキル、- L - ヘテロアラルキル、または - L - ヘテロシクリルであり、その各々が、未置換であるか、または 1 以上の独立した R^3 によって置換されており；

20

L は、存在しないか、- (C = O) -、- C (= O) O -、- C (= O) N (R^{31}) -、- S -、- S (O) -、- S (O)₂ -、- S (O)₂ N (R^{31}) -、または - N (R^{31}) - であり；

E^1 および E^2 は独立して、- (W^1)_j - R^4 であり；

M_1 は 5、6、7、8、9、または 10 員環系であり、この環系は、単環式または二環式であり、 R_5 で置換され、さらに 1 つ以上の - (W^2)_k - R^2 で場合によって置換されており；

30

各々の k は 0 または 1 であり；

E^1 の j または E^2 の j は独立して、0 または 1 であり；

W^1 は、- O -、- NR⁷ -、- S (O)₀₋₂ -、- C (O) -、- C (O) N (R^7) -、- N (R^7) C (O) -、- N (R^7) S (O) -、- N (R^7) S (O)₂ -、- C (O) O -、- CH (R^7) N (C (O) OR⁸) -、- CH (R^7) N (C (O) R⁸) -、- CH (R^7) N (SO₂ R⁸) -、- CH (R^7) N (R⁸) -、- CH (R^7) C (O) N (R^8) -、- CH (R^7) N (R⁸) C (O) -、- CH (R^7) N ($R^8) S (O) -、または - CH (R^7) N (R⁸) S (O)₂ - であり；$

40

W^2 は、- O -、- NR⁷ -、- S (O)₀₋₂ -、- C (O) -、- C (O) N (R^7) -、- N (R^7) C (O) -、- N (R^7) C (O) N (R^8) -、- N (R^7) S (O) -、- N (R^7) S (O)₂ -、- C (O) O -、- CH (R^7) N (C (O) OR⁸) -、- CH (R^7) N (C (O) R⁸) -、- CH (R^7) N (SO₂ R⁸) -、- CH (R^7) N (R⁸) -、- CH (R^7) C (O) N (R^8) -、- CH (R^7) N ($R^8) C (O) -、- CH (R^7) N (R⁸) S (O) -、または - CH (R^7) N (R⁸) S (O)₂ - であり；$

R^2 は、水素、ハロゲン、- OH、- R^{31} 、- CF₃、- OCF₃、- OR³¹、- NR³¹ R³²、- NR³⁴ R³⁵、- C (O) R³¹、- CO₂ R³¹、- C (= O) NR³¹ R³²、- C (= O) NR³⁴ R³⁵、- NO₂、- CN、- S (O)₀₋₂ R

50

R^{31} 、 $-SO_2NR^{31}R^{32}$ 、 $-SO_2NR^{34}R^{35}$ 、 $-NR^{31}C(=O)R^{32}$ 、 $-NR^{31}C(=O)OR^{32}$ 、 $-NR^{31}C(=O)NR^{32}R^{33}$ 、 $-NR^{31}S(O)_0R^{32}$ 、 $-C(=S)OR^{31}$ 、 $-C(=O)SR^{31}$ 、 $-NR^{31}C(=NR^{32})NR^{33}R^{32}$ 、 $-NR^{31}C(=NR^{32})OR^{33}$ 、 $-NR^{31}C(=NR^{32})SR^{33}$ 、 $-OC(=O)OR^{33}$ 、 $-OC(=O)NR^{31}R^{32}$ 、 $-OC(=O)SR^{31}$ 、 $-SC(=O)OR^{31}$ 、 $-P(O)OR^{31}OR^{32}$ 、 $-SC(=O)NR^{31}R^{32}$ 、アリーール（例えば、二環式アリーール、未置換のアリーール、または置換されている単環式アリーール）、ヘタリーール、 C_{1-10} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-10} アルキル - C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルキル - C_{1-10} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル - C_{2-10} アルケニル、 C_{3-8} シクロアルキル - C_{2-10} アルキニル、 C_{1-10} アルキル - C_{2-10} アルケニル、 C_{1-10} アルキル - C_{2-10} アルキニル、 C_{1-10} アルキルアリーール（例えば、 C_{2-10} アルキル - 単環式アリーール、 C_{1-10} アルキル - 未置換の単環式アリーール、または C_{1-10} アルキルビスシクロアリーール）、 C_{1-10} アルキルヘタリーール、 C_{1-10} アルキルヘテロシクリル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、 C_{2-10} アルケニル - C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルキニル - C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニルアリーール、 C_{2-10} アルケニルヘタリーール、 C_{2-10} アルケニルヘテロアルキル、 C_{2-10} アルケニルヘテロシクリル、 C_{2-10} アルケニル - C_{3-8} シクロアルキル、 C_{2-10} アルキニルアリーール、 C_{2-10} アルキニルヘタリーール、 C_{2-10} アルキニルヘテロアルキル、 C_{2-10} アルキニルヘテロシクリル (alkynyl heterocyclic)、 C_{2-10} アルキニル - C_{3-8} シクロアルケニル、 C_{1-10} アルコキシ C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} アルコキシ - C_{2-10} アルケニル、 C_{1-10} アルコキシ - C_{2-10} アルキニル、ヘテロシクリル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル - C_{1-10} アルキル、ヘテロシクリル - C_{2-10} アルケニル、ヘテロシクリル - C_{2-10} アルキニル、アリーール - C_{1-10} アルキル（例えば、単環式アリーール - C_{2-10} アルキル、置換の単環式アリーール - C_{1-10} アルキル、またはビスシクロアリーール - C_{1-10} アルキル）、アリーール - C_{2-10} アルケニル、アリーール - C_{2-10} アルキニル、アリーール - ヘテロシクリル、ヘタリーール - C_{1-10} アルキル、ヘタリーール - C_{2-10} アルケニル、ヘタリーール - C_{2-10} アルキニル、ヘタリーール - C_{3-8} シクロアルキル、ヘタリーール - ヘテロアルキル、またはヘタリーール - ヘテロシクリルであり、上記二環式アリーールまたはヘテロアリーール部分の各々は、未置換であるか、または二環式アリーール、ヘテロアリーール部分もしくは単環式アリーール部分の各々は、1以上の独立したアルキル、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、アリーール、アリーールアルキル、ヘテロアリーール、ヘテロアリーールアルキル、ハロ、 $-OH$ 、 $-R^{31}$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^{31}$ 、 $-NR^{31}R^{32}$ 、 $-NR^{34}R^{35}$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-CO_2R^{31}$ 、 $-C(=O)NR^{31}R^{32}$ 、 $-C(=O)NR^{34}R^{35}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_0R^{31}$ 、 $-SO_2NR^{31}R^{32}$ 、 $-SO_2NR^{34}R^{35}$ 、 $-NR^{31}C(=O)R^{32}$ 、 $-NR^{31}C(=O)OR^{32}$ 、 $-NR^{31}C(=O)NR^{32}R^{33}$ 、 $-NR^{31}S(O)_0R^{32}$ 、 $-C(=S)OR^{31}$ 、 $-C(=O)SR^{31}$ 、 $-NR^{31}C(=NR^{32})NR^{33}R^{32}$ 、 $-NR^{31}C(=NR^{32})OR^{33}$ 、 $-NR^{31}C(=NR^{32})SR^{33}$ 、 $-OC(=O)OR^{33}$ 、 $-OC(=O)NR^{31}R^{32}$ 、 $-OC(=O)SR^{31}$ 、 $-SC(=O)OR^{31}$ 、 $-P(O)OR^{31}OR^{32}$ 、または $-SC(=O)NR^{31}R^{32}$ で置換されており、上記アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロアルキル部分の各々は、未置換であるか、または1つ以上のアルキル、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、アリーール、アリーールアルキル、ヘテロアリーール、ヘテロアリーールアルキル、ハロ、 $-OH$ 、 $-R^{31}$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^{31}$ 、 $-O$ -アリーール、 $-NR^{31}R^{32}$ 、 $-NR^{34}R^{35}$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-CO_2R^{31}$ 、 $-C(=O)NR^{34}R^{35}$ 、または $-C(=O)NR^{31}R^{32}$ で置換されており；

10

20

30

40

50

R^3 および R^4 は独立して、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-R^{31}$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^{31}$ 、 $-NR^{31}R^{32}$ 、 $-NR^{34}R^{35}$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-CO_2R^{31}$ 、 $-C(=O)NR^{31}R^{32}$ 、 $-C(=O)NR^{34}R^{35}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_0-2R^{31}$ 、 $-SO_2NR^{31}R^{32}$ 、 $-SO_2NR^{34}R^{35}$ 、 $-NR^{31}C(=O)R^{32}$ 、 $-NR^{31}C(=O)OR^{32}$ 、 $-NR^{31}C(=O)NR^{32}R^{33}$ 、 $-NR^{31}S(O)_0-2R^{32}$ 、 $-C(=S)OR^{31}$ 、 $-C(=O)SR^{31}$ 、 $-NR^{31}C(=NR^{32})NR^{33}R^{32}$ 、 $-NR^{31}C(=NR^{32})OR^{33}$ 、 $-NR^{31}C(=NR^{32})SR^{33}$ 、 $-OC(=O)OR^{33}$ 、 $-OC(=O)NR^{31}R^{32}$ 、 $-OC(=O)SR^{31}$ 、 $-SC(=O)OR^{31}$ 、 $-P(O)OR^{31}OR^{32}$ 、 $-SC(=O)NR^{31}R^{32}$ 、アリーール、ヘタリーール、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-10} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-10} アルキル- C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルキル- C_{1-10} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル- C_{2-10} アルケニル、 C_{3-8} シクロアルキル- C_{2-10} アルキニル、 C_{1-10} アルキル- C_{2-10} アルケニル、 C_{1-10} アルキル- C_{2-10} アルキニル、 C_{1-10} アルキルアリーール、 C_{1-10} アルキルヘタリーール、 C_{1-10} アルキルヘテロシクリル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、 C_{2-10} アルケニル- C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルキニル- C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニルアリーール、 C_{2-10} アルケニルヘタリーール、 C_{2-10} アルケニルヘテロアルキル、 C_{2-10} アルケニルヘテロシクリル、 C_{2-10} アルケニル- C_{3-8} シクロアルキル、 C_{2-10} アルキニル- C_{3-8} シクロアルキル、 C_{2-10} アルキニルアリーール、 C_{2-10} アルキニルヘタリーール、 C_{2-10} アルキニルヘテロアルキル、 C_{2-10} アルキニルヘテロシクリル(alkynylheterocyclyl)、 C_{2-10} アルキニル- C_{3-8} シクロアルケニル、 C_{1-10} アルコキシ C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} アルコキシ- C_{2-10} アルケニル、 C_{1-10} アルコキシ- C_{2-10} アルキニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル- C_{1-10} アルキル、ヘテロシクリル- C_{2-10} アルケニル、ヘテロシクリル- C_{2-10} アルキニル、アリーール- C_{1-10} アルキル、アリーール- C_{2-10} アルケニル、アリーール- C_{2-10} アルキニル、アリーール-ヘテロシクリル、ヘタリーール- C_{1-10} アルキル、ヘタリーール- C_{2-10} アルケニル、ヘタリーール- C_{2-10} アルキニル、ヘタリーール- C_{3-8} シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘタリーール-ヘテロアルキル、またはヘタリーール-ヘテロシクリルであり、上記アリーールまたはヘテロアリーール部分は未置換であるか、または1以上の独立したハロ、 $-OH$ 、 $-R^{31}$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^{31}$ 、 $-NR^{31}R^{32}$ 、 $-NR^{34}R^{35}$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-CO_2R^{31}$ 、 $-C(=O)NR^{31}R^{32}$ 、 $-C(=O)NR^{34}R^{35}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_0-2R^{31}$ 、 $-SO_2NR^{31}R^{32}$ 、 $-SO_2NR^{34}R^{35}$ 、 $-NR^{31}C(=O)R^{32}$ 、 $-NR^{31}C(=O)OR^{32}$ 、 $-NR^{31}C(=O)NR^{32}R^{33}$ 、 $-NR^{31}S(O)_0-2R^{32}$ 、 $-C(=S)OR^{31}$ 、 $-C(=O)SR^{31}$ 、 $-NR^{31}C(=NR^{32})NR^{33}R^{32}$ 、 $-NR^{31}C(=NR^{32})OR^{33}$ 、 $-NR^{31}C(=NR^{32})SR^{33}$ 、 $-OC(=O)OR^{33}$ 、 $-OC(=O)NR^{31}R^{32}$ 、 $-OC(=O)SR^{31}$ 、 $-SC(=O)OR^{31}$ 、 $-P(O)OR^{31}OR^{32}$ 、または $-SC(=O)NR^{31}R^{32}$ で置換されており、上記アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロアルキル部分の各々が未置換であるか、または1つ以上のハロ、 $-OH$ 、 $-R^{31}$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^{31}$ 、 $-O$ -アリーール、 $-NR^{31}R^{32}$ 、 $-NR^{34}R^{35}$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-CO_2R^{31}$ 、 $-C(=O)NR^{34}R^{35}$ 、または $-C(=O)NR^{31}R^{32}$ で置換されており；

R^5 は、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-R^{31}$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^{31}$ 、 $-NR^{31}R^{32}$ 、 $-NR^{34}R^{35}$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-CO_2R^{31}$ 、 $-C(=O)NR^{31}R^{32}$ 、 $-C(=O)NR^{34}R^{35}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_0-2R^{31}$ 、 $-SO_2NR^{31}R^{32}$ 、 $-SO_2NR^{34}R^{35}$ 、 $-NR^{31}C(=O)R^{32}$ 、 $-NR^{31}C(=O)OR^{32}$ 、 $-NR^{31}C(=O)NR^{32}R^{33}$ 、 $-NR^{31}S(O)_0-2R^{32}$ 、 $-C(=S)OR^{31}$ 、 $-C(=O)SR^{31}$ 、 $-NR^{31}C(=$

10

20

30

40

50

$\text{NR}^{32})\text{NR}^{33}\text{R}^{32}$ 、 $-\text{NR}^{31}\text{C}(=\text{NR}^{32})\text{OR}^{33}$ 、 $-\text{NR}^{31}\text{C}(=\text{NR}^{32})\text{SR}^{33}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{33}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{31}\text{R}^{32}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{SR}^{31}$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{OR}^{31}$ 、 $-\text{P}(\text{O})\text{OR}^{31}\text{OR}^{32}$ 、または $-\text{SC}(=\text{O})\text{NR}^{31}\text{R}^{32}$ であり；

R^{31} 、 R^{32} 、および R^{33} の各々は独立して、Hまたは C_{1-10} アルキルであり、 C_{1-10} アルキルは、未置換であるか、または1つ以上のアリール、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、またはヘタリール基で置換されており、上記アリール、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、またはヘタリール基の各々は、未置換であるか、または1つ以上のハロ、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{C}_{1-10}$ アルキル、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}$ -アリール、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OC}_{1-10}$ アルキル、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-10}\text{アルキル})(\text{C}_{1-10}\text{アルキル})$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-10}\text{アルキル})$ 、 $-\text{NH}(\text{アリール})$ 、 $-\text{NR}^{34}\text{R}^{35}$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-10}\text{アルキル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-10}\text{アルキル}-\text{アリール})$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{アリール})$ 、 $-\text{CO}_2-\text{C}_{1-10}\text{アルキル}$ 、 $-\text{CO}_2-\text{C}_{1-10}\text{アルキル}-\text{アリール}$ 、 $-\text{CO}_2-\text{アリール}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-10}\text{アルキル})(\text{C}_{1-10}\text{アルキル})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-10}\text{アルキル})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{34}\text{R}^{35}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{O}(\text{C}_{1-10}\text{アルキル})$ 、 $-\text{O}-\text{アリール}$ 、 $-\text{N}(\text{アリール})(\text{C}_{1-10}\text{アルキル})$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{C}_{1-10}\text{アルキル}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{C}_{1-10}\text{アルキル}-\text{アリール}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{アリール}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{アリール})$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_{1-10}\text{アルキル})(\text{C}_{1-10}\text{アルキル})$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_{1-10}\text{アルキル})$ または $-\text{SO}_2\text{NR}^{34}\text{R}^{35}$ で置換されており；

$-\text{NR}^{34}\text{R}^{35}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{34}\text{R}^{35}$ 、または $-\text{SO}_2\text{NR}^{34}\text{R}^{35}$ 中の R^{34} および R^{35} は、それらが結合されている窒素原子とともに、3~10員の飽和または不飽和の環を形成し；上記環は、独立して未置換であるか、または1つ以上の $-\text{NR}^{31}\text{R}^{32}$ 、ヒドロキシル、ハロゲン、オキソ、アリール、ヘタリール、 C_{1-6} アルキル、または O -アリールによって置換されており、上記3~10員の飽和または不飽和の環は、独立に、窒素原子に加えて0、1、または2以上のヘテロ原子を含有し；

R^7 および R^8 の各々は独立して、水素、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたは C_{3-10} シクロアルキルであり、水素以外の各々は、未置換であるか、または1以上の独立した R^6 によって置換されており；

R^6 はハロ、 $-\text{OR}^{31}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^{34}\text{R}^{35}$ 、 $-\text{NR}^{31}\text{R}^{32}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{31}$ 、 $-\text{CO}_2$ アリール、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{31}\text{R}^{32}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{34}\text{R}^{35}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{C}_{1-10}\text{アルキル}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{0-2}$ アリール、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{34}\text{R}^{35}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{31}\text{R}^{32}$ 、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル；アリール- C_{1-10} アルキル、アリール- C_{2-10} アルケニル、アリール- C_{2-10} アルキニル、ヘタリール- C_{1-10} アルキル、ヘタリール- C_{2-10} アルケニル、ヘタリール- C_{2-10} アルキニルであり、上記アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、またはヘタリール基の各々は、未置換であるか、または1以上の独立したハロ、シアノ、ニトロ、 $-\text{OC}_{1-10}\text{アルキル}$ 、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、ハロ C_{1-10} アルキル、ハロ C_{2-10} アルケニル、ハロ C_{2-10} アルキニル、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{31}\text{R}^{32}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{34}\text{R}^{35}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{34}\text{R}^{35}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{31}\text{R}^{32}$ 、 $-\text{NR}^{31}\text{R}^{32}$ 、または $-\text{NR}^{34}\text{R}^{35}$ で置換されており；

R^9 は、H、ハロ、 $-\text{OR}^{31}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^{34}\text{R}^{35}$ 、 $-\text{NR}^{31}\text{R}^{32}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{31}$ 、 $-\text{CO}_2$ アリール、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{31}\text{R}^{32}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{34}\text{R}^{35}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{C}_{1-10}\text{アルキル}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{0-2}$ アリール、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{34}\text{R}^{35}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{31}\text{R}^{32}$ 、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル；アリール- C_{1-10} アルキル、アリール- C_{2-10} アルケニル、アリール- C_{2-10} アルキニル、ヘタリール- C_{1-10}

10

20

30

40

50

$_0$ アルキル、ヘタリール - C_{2-10} アルケニル、ヘタリール - C_{2-10} アルキニルであり、上記アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、またはヘタリール基の各々は、未置換であるか、または1以上の独立したハロ、シアノ、ニトロ、 $-OC_{1-10}$ アルキル、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、ハロ C_{1-10} アルキル、ハロ C_{2-10} アルケニル、ハロ C_{2-10} アルキニル、 $-COOH$ 、 $-C(=O)NR^{31}R^{32}$ 、 $-C(=O)NR^{34}R^{35}$ 、 $-SO_2NR^{34}R^{35}$ 、 $-SO_2NR^{31}R^{32}$ 、 $-NR^{31}R^{32}$ 、または $-NR^{34}R^{35}$ で置換されている。

【0186】

M_1 は、5、6、7、8、9、または10員環系であり、この環系は、単環式または二環式である。単環式の M_1 環は、未置換であるか、または1つ以上の R^5 置換基(0、1、2、3、4、または5個の R^5 置換基を含む)で置換されている。いくつかの実施形態では、単環式の M_1 環は、芳香族(フェニルを含む)または複素環式芳香族(限定するものではないが、ピリジニル、ピロリル、イミダゾリル、チアゾリル、またはピリミジニルを含む)である。単環式の M_1 環は、5員または6員の環であってもよい(限定するものではないが、ピリジニル、ピロリル、イミダゾリル、チアゾリル、またはピリミジニルを含む)。いくつかの実施形態では、 M_2 は、1つのヘテロ原子を有する5員のヘテロ芳香族基であり、このヘテロ原子は、N、S、またはOである。別の実施形態では、 M_2 は、2つのヘテロ原子を有する5員のヘテロ芳香族基であり、ヘテロ原子は、窒素および酸素または窒素およびイオウである。

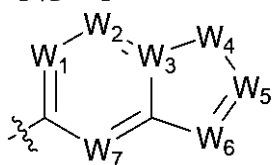
【0187】

二環式 M_1 環は、未置換であるか、または1つ以上の R^5 置換基(0、1、2、3、4、5、6または7個の R^5 置換基を含む)で置換されている。二環式の M_1 環は、7、8、9、または10員の芳香族またはヘテロ芳香族である。芳香族二環式 M_1 環の例としては、ナフチルが挙げられる。他の実施形態では、二環式 M_1 環は、ヘテロ芳香族であり、限定するものではないが、ベンゾチアゾリル、キノリニル、キナゾリニル、ベンゾオキサゾリル、およびベンゾイミダゾリルを含む。

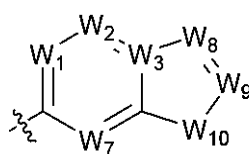
【0188】

本発明はまた、 M_1 が式M1-Aまたは式M1-Bの構造を有する部分である化合物を提供する：

【化3】



式M1-A



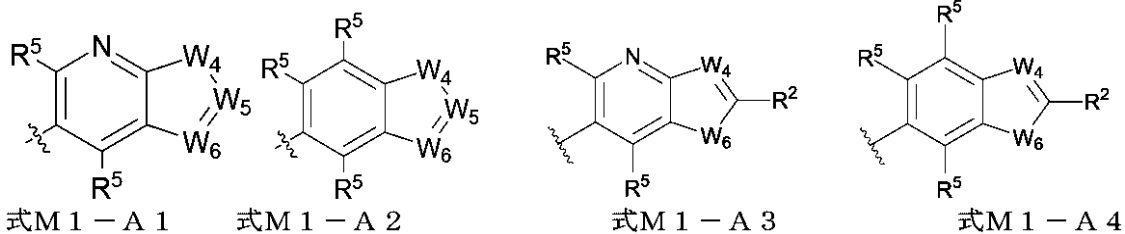
式M1-B

式中 W_1 、 W_2 、および W_7 は独立して、Nまたは $C-R^5$ であり； W_4 および W_{10} は独立して、 $N-R^5$ 、O、またはSであり； W_6 および W_8 は独立して、Nまたは $C-R^5$ であり； W_5 および W_9 は独立して、Nまたは $C-R^2$ であり；および、 W_3 は、CまたはNであり、ただし2つより多くのNおよび/または $N-R^5$ が隣接することはないこと、2つのOまたはSが隣接することはないことを条件とする。

【0189】

本発明のいくつかの実施形態では、式M1-Aの M_1 部分は、式M1-A1、式M1-A2、式M1-A3、または式M1-A4の一部である：

【化4】



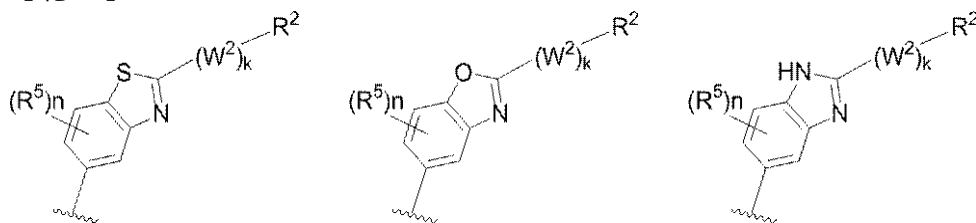
式中 W_4 は、N - R^5 、O、またはSであり； W_6 は、NまたはC - R^5 であり、および W_5 はNまたはC - R^2 である。

10

【0190】

式M1-Aの M_1 部分のいくつかの非限定的な例としては以下が挙げられ：

【化5】



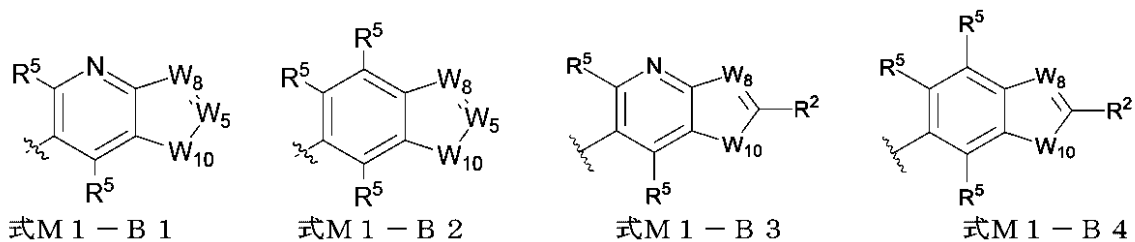
20

式中 R^5 は、 $-(W^1)_k - R^{53}$ または R^{55} であり；各々の k は独立して、0または1であり、 n は、0、1、2、または3であり、ならびに $-(W^1)_k - R^{53}$ および R^{55} は、上記のとおりである。

【0191】

本発明の他の実施形態では、式M1-Bの M_1 部分は、式M1-B1、式M1-B2、式M1-B3、または式M1-B4の一部であり：

【化6】



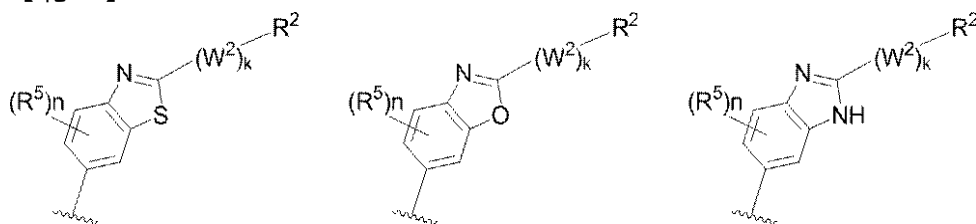
30

式中 W_{10} は、N - R^5 、O、またはS、 W_8 は、NまたはC - R^5 、および W_5 は、NまたはC - R^2 である。

【0192】

式M1-Bの M_1 部分のいくつかの非限定的な例としては以下が挙げられ：

【化7】



40

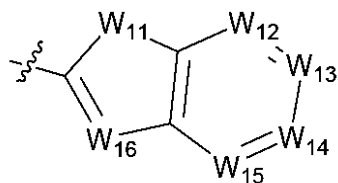
R^5 は、 $-(W^1)_k - R^{53}$ または R^{55} であり； k は0または1であり、 n は、0、1、2、または3であり、かつ $-(W^1)_k - R^{53}$ および R^{55} は、上記のとおりである。

【0193】

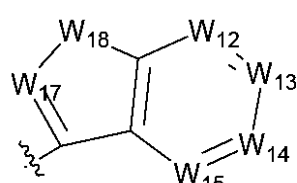
50

本発明はまた、 M_1 が、式 $M1-C$ または式 $M1-D$ の構造を有する部分である化合物を提供し：

【化 8】



式 $M1-C$



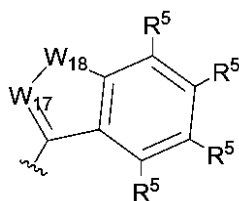
式 $M1-D$

式中 W_{12} , W_{13} , W_{14} 、および W_{15} は独立して、N または $C-R^5$ であり； W_{11} および W_{18} は独立して、 $N-R^5$ 、O、または S であり； W_{16} および W_{17} は独立して、N または $C-R^5$ であり；ただし、2 つより多くの N が隣接することはない。

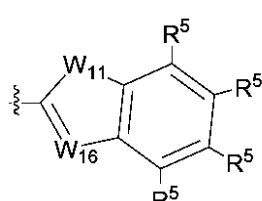
【0194】

本発明の他の実施形態では、式 $M1-C$ または式 $M1-D$ の M_1 部分は、式 $M1-C1$ または式 $M1-D1$ の一部分であり：

【化 9】



式 $M1-D1$



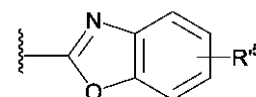
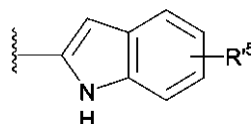
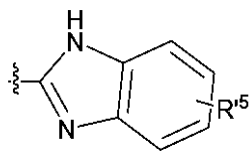
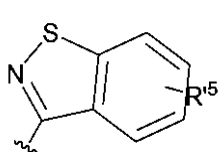
式 $M1-C1$

式中 W_{11} および W_{18} は、 $N-R^5$ 、O、または S であり； W_{16} および W_{17} は、N または $C-R^5$ である。

【0195】

式 $M1-C$ および式 $M1-D$ の M_1 部分のいくつかの非限定的な例としては以下が挙げられ：

【化 10】

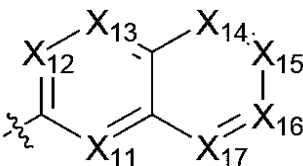


R^5 は、 $-(W^1)_k-R^{53}$ または R^{55} であり； k は 0 または 1 であり、 $-(W^1)_k-R^{53}$ および R^{55} は上記のとおりである。

【0196】

本発明はまた、 M_1 が式 $M1-E$ の構造：

【化 11】



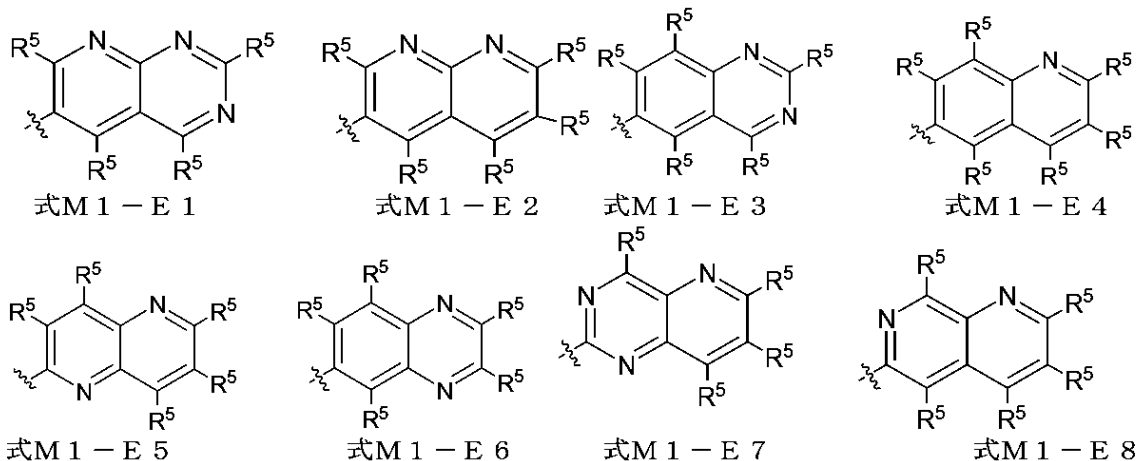
式 $M1-E$

を有する部分である化合物であって、式中 X_{11} 、 X_{12} 、 X_{13} 、 X_{14} 、 X_{15} 、 X_{16} 、および X_{17} が独立して、N、または $C-R^5$ であり；ただし 2 つより多くの N が隣接することはない化合物を提供する。

【 0 1 9 7 】

本発明のいくつかの実施形態では、式 M 1 - E の構造を有する M₁ 部分は、式 M 1 - E 1、M 1 - E 2、M 1 - E 3、M 1 - E 4、M 1 - E 5、M 1 - E 6、M 1 - E 7、または M 1 - E 8 の構造を有する部分である：

【 化 1 2 】

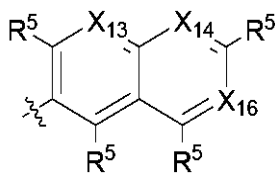


10

【 0 1 9 8 】

本発明のいくつかの実施形態では、式 M 1 - E の構造を有する M₁ 部分は、以下の構造を有する部分である：

【 化 1 3 】

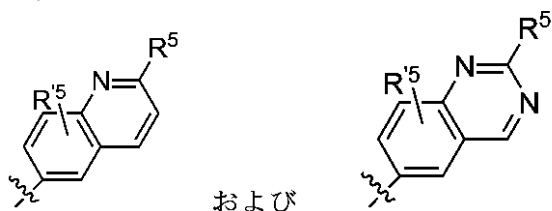


20

【 0 1 9 9 】

式 M 1 - E の M₁ 部分のいくつかの非限定的な例としては以下が挙げられ：

【 化 1 4 】



30

R⁵ は、- (W¹)_k - R^{5 3} または R^{5 5} であり；k は 0 または 1 であり、n は、0、1、2、または 3 であり、- (W¹)_k - R^{5 3} または R^{5 5} は、上記のとおりである。いくつかの実施形態では、k は、0 であり、および R⁵ は R^{5 3} である。

【 0 2 0 0 】

いくつかの実施形態では、R^{5 3} は、水素、未置換または置換されている C₁ - C₁₀ アルキル（これには、限定するものではないが、-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）、または未置換であるか、または置換されている C₃ - C₈ シクロアルキル（これには、限定するものではないが、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）。他の実施形態では、R^{5 3} は単環式または二環式アリールであり、R^{5 3} アリールは未置換であるか、または置換されている。アリールのいくつかの例としては、限定するものではないが、フェニル、ナフチルまたはフルオレニルが挙げられる。一部の他の実施形態では、R^{5 3} は、未置換であるか、または置換されているヘテロアリールであり、これには、限定するものではないが、単環式および二環式のヘテロアリールが挙げられる。単環式ヘテロアリール R^{5 3} としては、限定

40

50

するものではないが、ピロリル、チエニル、フリル、ピリジニル、ピラニル、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挙げられる。二環式のヘテロアリール R^{53} としては、限定するものではないが、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、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、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、およびプリニルが挙げられる。さらに、 R^{53} は、アルキルシクロアルキル（例としては、限定するものではないが、シクロプロピルエチル、シクロペンチルエチル、およびシクロブチルプロピルを含む）、-アルキルアリール（例としては、限定するものではないが、ベンジル、フェニルエチル、およびフェニルナフチルを含む）、-アルキルヘタリル（例としては、限定するものではないが、ピリジニルメチル、ピロリルエチル、およびイミダゾリルプロピルを含む）、または-アルキルヘテロシクリル（非限定的な例は、モルホリニルメチル、1-ピペラジニルメチル、およびアゼチジニルプロピルである）であってもよい。各々のアルキルシクロアルキル、アルキルアリール、アルキルヘタリル、または-アルキルヘテロシクリルについて、この部分は、この部分のアルキル部分を通じて M_1 に接続される。他の実施形態では、 R^{53} は未置換であるか、または置換されている $C_2 - C_{10}$ アルケニル（例としては、限定するものではないが、アルケニル、例えば、ビニル、アリル、1-メチルプロペン-1-イル、ブテニル、またはペンテニルなどを含む）または未置換であるか、または置換されているアルキニル（例としては、限定するものではないが、未置換であるか、または置換されている $C_2 - C_{10}$ アルキニル、例えば、アセチルエニル、プロパルギル、ブチニル、またはペンチニルを含む）である。

【0201】

さらなる実施形態では、 R^{53} が提供され、 R^{53} は、アルケニルアリール、アルケニルヘテロアリール、アルケニルヘテロアルキル、またはアルケニルヘテロシクリルであり、各々のアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアルキル、およびヘテロシクリルは、本明細書に記載されたとおりであり、アルケニルアリール、アルケニルヘタリル、アルケニルヘテロアルキル、またはアルケニルヘテロシクリル部分は、アルケニルを通じて M_1 に結合される。一部の非限定的な例には、スチリル、3-ピリジニルアリル、2-メトキシエトキシビニル、および3-モルホリニルアリル (*morpholinyl*) が挙げられる。他の実施形態では、 R^{53} は、-アルキニルアリール、-アルキニルヘタリル、-アルキニルヘテロアルキル、-アルキニルヘテロシクリル (*alkynyl heterocycl*)、-アルキニルシクロアルキル、または-アルキニル $C_3 - C_8$ シクロアルケニルであり、各々のアルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアルキル、およびヘテロシクリルは、本明細書に記載されたとおりであり、アルキニルアリール、アルキニルヘタリル、アルキニルヘテロアルキル、またはアルキニルヘテロシクリル部分は、アルキニルを通じて M_1 に結合される。あるいは、 R^{53} は、-アルコキシアルキル、-アルコキシアルケニル、または-アルコキシアルキニルであり、各々のアルコキシ、アルキル、アルケニル、およびアルキニルは本明細書に記載されたとおりであり、この-アルコキシアルキル、-アルコキシアルケニル、または-アルコキシアルキニル部分は、アルコキシを通じて M_1 に結合されている。さらに他の実施形態では、 R^{53} は、-ヘテロシクリルアルキル、-ヘテロシクリルアルケニル、または-ヘテロシクリルアルキニルであり、このヘテロシクリル、アルキル、アルケニル、またはアルキニルは本明細書に記載されたとおりであり、この-ヘテロシクリルアルキル、-ヘテロシクリルアルケニル、または-ヘテロシクリルアルキニルは、この部分のヘテロシクリル部分を通じて M_1 に結合されている。さらに、 R^{53} は、アリール-アルケニル、アリール-アルキニル、またはアリール-ヘテロシクリルであってもよく、このアリール、アルケニル、アルキニル、またはヘテロシクリルは、本明細書に記載されたとおりであり、このアリール-アルケニル、アリール-アルキニル、またはアリール-ヘテロシクリル部分は、この部分のアリール部分を通じて M_1 に結合されている。一部の他の実施形態では、 R^{53} は、ヘテロアリール-アルキル、ヘテロアリール-アルケニル、ヘテロアリール-アルキニル、ヘテロアリール-シクロアルキル、ヘテロアリール-ヘテロアルキル、またはヘテ

ロアリール - ヘテロシクリルであり、各々のヘテロアリール、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、およびヘテロシクリルは、本明細書に記載されたとおりであり、このヘテロアリール - アルキル、ヘテロアリール - アルケニル、ヘテロアリール - アルキニル、ヘテロアリール - シクロアルキル、ヘテロアリール - ヘテロアルキル、またはヘテロアリール - ヘテロシクリル部分は、この部分のヘテロアリール部分を通じて M_1 に結合されている。

【0202】

R^{53} の一部または全てを形成するアリールまたはヘテロアリール部分の各々について、アリールまたはヘテロアリールは、未置換であるか、または1以上の独立した八口、
 $-OH$ 、 $-R^{31}$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^{31}$ 、 $-NR^{31}R^{32}$ 、 $-NR^{34}R^{35}$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-CO_2R^{31}$ 、 $-C(=O)NR^{31}R^{32}$ 、 $-C(=O)NNR^{34}R^{35}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_0-2R^{31}$ 、 $-SO_2NR^{31}R^{32}$ 、 $-SO_2NR^{34}R^{35}$ 、 $-NR^{31}C(=O)R^{32}$ 、 $-NR^{31}C(=O)OR^{32}$ 、 $-NR^{31}C(=O)NR^{32}R^{33}$ 、 $-NR^{31}S(O)_0-2R^{32}$ 、 $-C(=S)OR^{31}$ 、 $-C(=O)SR^{31}$ 、 $-NR^{31}C(=NR^{32})NR^{33}R^{32}$ 、 $-NR^{31}C(=NR^{32})OR^{33}$ 、 $-NR^{31}C(=NR^{32})SR^{33}$ 、 $-OC(=O)OR^{33}$ 、 $-OC(=O)NR^{31}R^{32}$ 、 $-OC(=O)SR^{31}$ 、 $-SC(=O)OR^{31}$ 、 $-P(O)OR^{31}OR^{32}$ 、または $-SC(=O)NR^{31}R^{32}$ 置換基で置換されている。さらに、 R^{53} の一部または全てを形成する各々のアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロアルキル部分は、未置換であるか、または1
 つ以上の八口、 $-OH$ 、 $-R^{31}$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^{31}$ 、 $-O$ -アリール、 $-NR^{31}R^{32}$ 、 $-NR^{34}R^{35}$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-CO_2R^{31}$ 、 $-C(=O)NNR^{34}R^{35}$ 、または $-C(=O)NR^{31}R^{32}$ 置換基で置換されている。

【0203】

他の実施形態では、 R^5 は、 $-W^1-R^{53}$ である。いくつかの実施形態では、 R^5 は、 $-OR^{53}$ であり、これには、限定するものではないが、 O アルキル（例としては、限定するものではないが、メトキシまたはエトキシを含む）、 O アリール（例としては、限定するものではないが、フェノキシを含む）、 O -ヘテロアリール（例としては、限定するものではないが、ピリジノキシを含む）および O -ヘテロシクロキシ（例としては、限定するものではないが、4 - N - ピペリジノキシを含む）が挙げられる。いくつか
 の実施形態では、 R^5 は、 $-NR^6R^{53}$ であり、これには限定するものではないが、アニリニル、ジエチルアミノ、および4 - N - ピペリジニルアミノが挙げられる。さらに他の実施形態では、 R^5 は、 $-S(O)_0-2R^{53}$ であり、これには限定するものではないが、フェニルスルホニルおよびピリジニルスルホニルを含む。本発明はまた、 R^5 が、 $-C(O)$ （限定するものではないが、アセチル、ベンゾイル、およびピリジノイルを含む）または $-C(O)OR^{53}$ （限定するものではないが、カルボキシエチル、およびカルボキシベンジルを含む）である化合物を提供する。他の実施形態では、 R^5 は、 $-C(O)N(R^6)R^{53}$ （限定するものではないが、 $C(O)NH$ （シクロプロピル）および $C(O)N(Me)$ （フェニル）を含む）または $-CH(R^6)N(R^7)R^{53}$ （限定するものではないが、 $-CH_2-NH$ - ピロリジニル、 CH_2-NH シクロプロピル、
 および CH_2 - アニリニルを含む）である。あるいは、 R^5 は、 $-N(R^6)C(O)R^{53}$ （限定するものではないが、 $-NHC(O)$ フェニル、 $-NHC(O)$ シクロペンチル、および $-NHC(O)$ ピペリジニルを含む）または $-N(R^6)S(O)_2R^{53}$ （限定するものではないが、 $-NHS(O)_2$ フェニル、 $-NHS(O)_2$ ピペラジニル、
 および $-NHS(O)_2$ メチルを含む）である。さらに、 R^5 は、 $-N(R^6)S(O)R^{53}$ 、 $-CH(R^6)N(C(O)OR^7)R^{53}$ 、 $-CH(R^7)N(C(O)R^7)R^{53}$ 、 $-CH(R^6)N(SO_2R^7)R^{53}$ 、 $-CH(R^6)N(R^7)R^{53}$ 、 $-CH(R^6)C(O)N(R^7)R^{53}$ 、 $-CH(R^6)N(R^7)C(O)R^{53}$ 、 $-CH(R^6)N(R^7)S(O)R^{53}$ 、または $-CH(R^6)N(R^7)S(O)_2R^{53}$ である。

【0204】

あるいは、 R^5 は R^{55} である。 R^{55} は、ハロ、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、または $-CN$ である。一部の他の実施形態では、 R^{55} は、 $-R^{31}$ 、 $-OR^{31}$ (限定するものではないが、メトキシ、エトキシ、およびブトキシを含む)、 $-C(O)R^{31}$ (限定するものではないが、アセチル、プロピオニル、およびペンタノイルを含む)、または $-CO_2R^{31}$ (限定するものではないが、カルボキシメチル、カルボキシエチル、およびカルボキシプロピルを含む) が挙げられる。さらなる実施形態では、 R^{55} は、 $-NR^{31}R^{32}$ 、 $-C(=O)NR^{31}R^{32}$ 、 $-SO_2NR^{31}R^{32}$ 、または $-S(O)_0-2R^{31}$ である。他の実施形態では、 R^{55} は、 $-NR^{34}R^{35}$ または $-SO_2NR^{34}R^{35}$ であり、 $R^{34}R^{35}$ は、 $R^{34}R^{35}$ が結合されている窒素と一緒にあって、環状部分を形成する。そのように形成されたこの環状部分は、未置換であってもよいし、または置換されていてもよく、この置換基は、アルキル、 $-C(O)$ アルキル、 $-S(O)_2$ アルキル、および $-S(O)_2$ アリールからなる群より選択される。例としては、限定するものではないが、モルホリニル、ピペラジニル、または $-SO_2-(4-N-メチル-ピペラジン-1-イル)$ が挙げられる。さらに、 R^{55} は、 $-NR^{31}C(=O)R^{32}$ 、 $-NR^{31}C(=O)OR^{32}$ 、 $-NR^{31}C(=O)NR^{32}R^{33}$ 、 $-NR^{31}S(O)_0-2R^{32}$ 、 $-C(=S)OR^{31}$ 、 $-C(=O)SR^{31}$ 、 $-NR^{31}C(=NR^{32})NR^{33}R^{32}$ 、 $-NR^{31}C(=NR^{32})OR^{33}$ 、 $-NR^{31}C(=NR^{32})SR^{33}$ 、 $-OC(=O)OR^{33}$ 、 $-OC(=O)NR^{31}R^{32}$ 、 $-C(=O)NNR^{34}R^{35}$ 、 $-OC(=O)SR^{31}$ 、 $-SC(=O)OR^{31}$ 、 $-P(O)OR^{31}OR^{32}$ 、または $-SC(=O)NR^{31}R^{32}$; である。さらに別の実施形態では、 R^{55} は、 $-O$ -アリールであり、限定するものではないが、フェノキシ、およびナフチルオキシを含む。

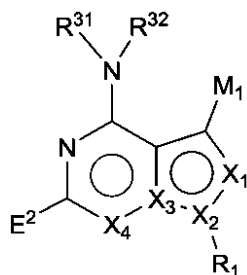
10

20

【0205】

本発明はさらに、 $mTorr$ 阻害剤である化合物であって、この化合物は、式 I - A :

【化15】



式 I - A

30

または医薬的に許容可能なその塩を提供し、式中：

X_1 は、N または $C-E^1$ 、 X_2 は、N、 X_3 は、C であり、および X_4 は、 $C-R^9$ もしくは N であるか；または X_1 は、N もしくは $C-E^1$ であり、 X_2 は、C であり、 X_3 は、N であり、および X_4 は、 $C-R^9$ もしくは N であり；

R_1 は、 $-H$ 、 $-L-C_{1-10}$ アルキル、 $-L-C_{3-8}$ シクロアルキル、 $-L-C_{1-10}$ アルキル- C_{3-8} シクロアルキル、 $-L$ -アリール、 $-L$ -ヘテロアリール、 $-L-C_{1-10}$ アルキルアリール、 $-L-C_{1-10}$ アルキルヘテロアリール、 $-L-C_{1-10}$ アルキルヘテロシクリル、 $-L-C_{2-10}$ アルケニル、 $-L-C_{2-10}$ アルキニル、 $-L-C_{2-10}$ アルケニル- C_{3-8} シクロアルキル、 $-L-C_{2-10}$ アルキニル- C_{3-8} シクロアルキル、 $-L$ -ヘテロアルキル、 $-L$ -ヘテロアルキルアリール、 $-L$ -ヘテロアルキルヘテロアリール、 $-L$ -ヘテロアルキル-ヘテロシクリル、 $-L$ -ヘテロアルキル- C_{3-8} シクロアルキル、 $-L$ -アラルキル、 $-L$ -ヘテロアラルキル、または $-L$ -ヘテロシクリルであり、各々は未置換であるか、または 1 以上の独立した R^3 で置換されており；

40

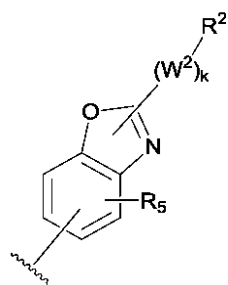
L は存在しないか、 $-(C=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)N(R^{31})-$

50

、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R^{31})-$ 、または $-N(R^{31})-$ であり；

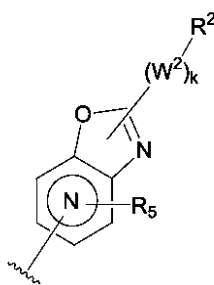
M_1 は、式 $M1-F1$ または $M1-F2$ の構造を有する部分であり；

【化 16】



式 $M1-F1$

または



式 $M1-F2$

；

k は 0 または 1 であり；

E^1 および E^2 は独立して、 $-(W^1)_j-R^4$ であり；

j は、各々の場合に（すなわち、 E^1 中で、または E^2 中の j ）、独立して 0 または 1 であり

W^1 は、 $-O-$ 、 $-NR^7-$ 、 $-S(O)_{0-2}-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^7)-$ 、 $-N(R^7)C(O)-$ 、 $-N(R^7)S(O)-$ 、 $-N(R^7)S(O)_2-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-CH(R^7)N(C(O)OR^8)-$ 、 $-CH(R^7)N(C(O)R^8)-$ 、 $-CH(R^7)N(SO_2R^8)-$ 、 $-CH(R^7)N(R^8)-$ 、 $-CH(R^7)C(O)N(R^8)-$ 、 $-CH(R^7)N(R^8)C(O)-$ 、 $-CH(R^7)N(R^8)S(O)-$ 、または $-CH(R^7)N(R^8)S(O)_2-$ であり；

W^2 は、 $-O-$ 、 $-NR^7-$ 、 $-S(O)_{0-2}-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^7)-$ 、 $-N(R^7)C(O)-$ 、 $-N(R^7)C(O)N(R^8)-$ 、 $-N(R^7)S(O)-$ 、 $-N(R^7)S(O)_2-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-CH(R^7)N(C(O)OR^8)-$ 、 $-CH(R^7)N(C(O)R^8)-$ 、 $-CH(R^7)N(SO_2R^8)-$ 、 $-CH(R^7)N(R^8)-$ 、 $-CH(R^7)C(O)N(R^8)-$ 、 $-CH(R^7)N(R^8)C(O)-$ 、 $-CH(R^7)N(R^8)S(O)-$ 、または $-CH(R^7)N(R^8)S(O)_2-$ であり；

R^2 は、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-R^{31}$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^{31}$ 、 $-NR^{31}R^{32}$ 、 $-NR^{34}R^{35}$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-CO_2R^{31}$ 、 $-C(=O)NR^{31}R^{32}$ 、 $-C(=O)NR^{34}R^{35}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_{0-2}R^{31}$ 、 $-SO_2NR^{31}R^{32}$ 、 $-SO_2NR^{34}R^{35}$ 、 $-NR^{31}C(=O)R^{32}$ 、 $-NR^{31}C(=O)OR^{32}$ 、 $-NR^{31}C(=O)NR^{32}R^{33}$ 、 $-NR^{31}S(O)_{0-2}R^{32}$ 、 $-C(=S)OR^{31}$ 、 $-C(=O)SR^{31}$ 、 $-NR^{31}C(=NR^{32})NR^{33}R^{32}$ 、 $-NR^{31}C(=NR^{32})OR^{33}$ 、 $-NR^{31}C(=NR^{32})SR^{33}$ 、 $-OC(=O)OR^{33}$ 、 $-OC(=O)NR^{31}R^{32}$ 、 $-OC(=O)SR^{31}$ 、 $-SC(=O)OR^{31}$ 、 $-P(O)OR^{31}OR^{32}$ 、 $-SC(=O)NR^{31}R^{32}$ 、アリーール（例えば、二環式アリーール、未置換のアリーール、または置換されている単環式アリーール）、ヘテロアリーール、 C_{1-10} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-10} アルキル- C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルキル- C_{1-10} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル- C_{2-10} アルケニル、 C_{3-8} シクロアルキル- C_{2-10} アルキニル、 C_{1-10} アルキル- C_{2-10} アルケニル、 C_{1-10} アルキル- C_{2-10} アルキニル、 C_{1-10} アルキルアリーール（例えば、 C_{2-10} アルキル-単環式アリーール、 C_{1-10} アルキル-置換の単環式アリーール、または C_{1-10} アルキルビスシクロアリーール）、 C_{1-10} アルキルヘテロアリーール、 C_{1-10} アルキルヘテロシクリル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、 C_{2-10} アルケニル- C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルキニル- C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アル

10

20

30

40

50

ケニルアリール、 C_{2-10} アルケニルヘテロアリール、 C_{2-10} アルケニルヘテロアルキル、 C_{2-10} アルケニルヘテロシクリル、 C_{2-10} アルケニル- C_{3-8} シクロアルキル、 C_{2-10} アルキニルアリール、 C_{2-10} アルキニルヘテロアリール、 C_{2-10} アルキニルヘテロアルキル、 C_{2-10} アルキニルヘテロシクリル、 C_{2-10} アルキニル- C_{3-8} シクロアルケニル、 C_{1-10} アルコキシ C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} アルコキシ- C_{2-10} アルケニル、 C_{1-10} アルコキシ- C_{2-10} アルキニル、ヘテロシクリル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル- C_{1-10} アルキル、ヘテロシクリル- C_{2-10} アルケニル、ヘテロシクリル- C_{2-10} アルキニル、アリール- C_{1-10} アルキル (例えば、単環式アリール- C_{2-10} アルキル、置換の単環式アリール- C_{1-10} アルキル、またはビスシクロアリール- C_{1-10} アルキル)、アリール- C_{2-10} アルケニル、アリール- C_{2-10} アルキニル、アリール-ヘテロシクリル、ヘテロアリール- C_{1-10} アルキル、ヘテロアリール- C_{2-10} アルケニル、ヘテロアリール- C_{2-10} アルキニル、ヘテロアリール- C_{3-8} シクロアルキル、ヘテロアリール-ヘテロアルキル、またはヘテロアリール-ヘテロシクリルであり、各々の上記二環式アリールまたはヘテロアリール部分は、未置換であるか、または各々の二環式アリール、ヘテロアリール部分または単環式アリール部分は、1以上の独立したアルキル、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、ハロ、-OH、-R^{3 1}、-CF₃、-OCF₃、-OR^{3 1}、-NR^{3 1}R^{3 2}、-NR^{3 4}R^{3 5}、-C(O)R^{3 1}、-CO₂R^{3 1}、-C(=O)NR^{3 1}R^{3 2}、-C(=O)NR^{3 4}R^{3 5}、-NO₂、-CN、-S(O)₀₋₂R^{3 1}、-SO₂NR^{3 1}R^{3 2}、-SO₂NR^{3 4}R^{3 5}、-NR^{3 1}C(=O)R^{3 2}、-NR^{3 1}C(=O)OR^{3 2}、-NR^{3 1}C(=O)NR^{3 2}R^{3 3}、-NR^{3 1}S(O)₀₋₂R^{3 2}、-C(=S)OR^{3 1}、-C(=O)SR^{3 1}、-NR^{3 1}C(=NR^{3 2})NR^{3 3}R^{3 2}、-NR^{3 1}C(=NR^{3 2})OR^{3 3}、-NR^{3 1}C(=NR^{3 2})SR^{3 3}、-OC(=O)OR^{3 3}、-OC(=O)NR^{3 1}R^{3 2}、-OC(=O)SR^{3 1}、-SC(=O)OR^{3 1}、-P(O)OR^{3 1}OR^{3 2}、または-SC(=O)NR^{3 1}R^{3 2}で置換されており、各々の上記アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロアルキル部分は未置換であるか、または1つ以上のアルキル、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、ハロ、-OH、-R^{3 1}、-CF₃、-OCF₃、-OR^{3 1}、-O-アリール、-NR^{3 1}R^{3 2}、-NR^{3 4}R^{3 5}、-C(O)R^{3 1}、-CO₂R^{3 1}、-C(=O)NR^{3 4}R^{3 5}、または-SC(=O)NR^{3 1}R^{3 2}で置換されており；

R³ および R⁴ は独立して、水素、ハロゲン、-OH、-R^{3 1}、-CF₃、-OCF₃、-OR^{3 1}、-NR^{3 1}R^{3 2}、-NR^{3 4}R^{3 5}、-C(O)R^{3 1}、-CO₂R^{3 1}、-C(=O)NR^{3 1}R^{3 2}、-C(=O)NR^{3 4}R^{3 5}、-NO₂、-CN、-S(O)₀₋₂R^{3 1}、-SO₂NR^{3 1}R^{3 2}、-SO₂NR^{3 4}R^{3 5}、-NR^{3 1}C(=O)R^{3 2}、-NR^{3 1}C(=O)OR^{3 2}、-NR^{3 1}C(=O)NR^{3 2}R^{3 3}、-NR^{3 1}S(O)₀₋₂R^{3 2}、-C(=S)OR^{3 1}、-C(=O)SR^{3 1}、-NR^{3 1}C(=NR^{3 2})NR^{3 3}R^{3 2}、-NR^{3 1}C(=NR^{3 2})OR^{3 3}、-NR^{3 1}C(=NR^{3 2})SR^{3 3}、-OC(=O)OR^{3 3}、-OC(=O)NR^{3 1}R^{3 2}、-OC(=O)SR^{3 1}、-SC(=O)OR^{3 1}、-P(O)OR^{3 1}OR^{3 2}、-SC(=O)NR^{3 1}R^{3 2}、アリール、ヘテロアリール、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-10} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-10} アルキル- C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルキル- C_{1-10} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル- C_{2-10} アルケニル、 C_{3-8} シクロアルキル- C_{2-10} アルキニル、 C_{1-10} アルキル- C_{2-10} アルケニル、 C_{1-10} アルキル- C_{2-10} アルキニル、 C_{1-10} アルキルアリール、 C_{1-10} アルキルヘテロアリール、 C_{1-10} アルキルヘテロシクリル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、 C_{2-10} アルケニル- C_{1-10}

アルキル、 C_{2-10} アルキニル - C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニルアリール、 C_{2-10} アルケニルヘテロアリール、 C_{2-10} アルケニルヘテロアルキル、 C_{2-10} アルケニルヘテロシクリル、 C_{2-10} アルケニル - C_{3-8} シクロアルキル、 C_{2-10} アルキニル - C_{3-8} シクロアルキル、 C_{2-10} アルキニルアリール、 C_{2-10} アルキニルヘテロアリール、 C_{2-10} アルキニルヘテロアルキル、 C_{2-10} アルキニルヘテロシクリル、 C_{2-10} アルキニル - C_{3-8} シクロアルケニル、 C_{1-10} アルコキシ C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} アルコキシ - C_{2-10} アルケニル、 C_{1-10} アルコキシ - C_{2-10} アルキニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル - C_{1-10} アルキル、ヘテロシクリル - C_{2-10} アルケニル、ヘテロシクリル - C_{2-10} アルキニル、アリール - C_{1-10} アルキル、アリール - C_{2-10} アルケニル、アリール - C_{2-10} アルキニル、アリール - ヘテロシクリル、ヘテロアリール - C_{1-10} アルキル、ヘテロアリール - C_{2-10} アルケニル、ヘテロアリール - C_{2-10} アルキニル、ヘテロアリール - C_{3-8} シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアリール - ヘテロアルキル、またはヘテロアリール - ヘテロシクリルであり、各々の上記アリールまたはヘテロアリール部分は、未置換であるか、または、1つ以上の独立した八口、 $-OH$ 、 $-R^{31}$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^{31}$ 、 $-NR^{31}R^{32}$ 、 $-NR^{34}R^{35}$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-CO_2R^{31}$ 、 $-C(=O)NR^{31}R^{32}$ 、 $-C(=O)NR^{34}R^{35}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_0-2R^{31}$ 、 $-SO_2NR^{31}R^{32}$ 、 $-SO_2NR^{34}R^{35}$ 、 $-NR^{31}C(=O)R^{32}$ 、 $-NR^{31}C(=O)OR^{32}$ 、 $-NR^{31}C(=O)NR^{32}R^{33}$ 、 $-NR^{31}S(O)_0-2R^{32}$ 、 $-C(=S)OR^{31}$ 、 $-C(=O)SR^{31}$ 、 $-NR^{31}C(=NR^{32})NR^{33}R^{32}$ 、 $-NR^{31}C(=NR^{32})OR^{33}$ 、 $-NR^{31}C(=NR^{32})SR^{33}$ 、 $-OC(=O)OR^{33}$ 、 $-OC(=O)NR^{31}R^{32}$ 、 $-OC(=O)SR^{31}$ 、 $-SC(=O)OR^{31}$ 、 $-P(O)OR^{31}OR^{32}$ 、または $-SC(=O)NR^{31}R^{32}$ で置換されており、そして、各々の上記アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロアルキル部分は、未置換であるか、または1つ以上の八口、 $-OH$ 、 $-R^{31}$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^{31}$ 、 $-O$ -アリール、 $-NR^{31}R^{32}$ 、 $-NR^{34}R^{35}$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-CO_2R^{31}$ 、 $-C(=O)NR^{34}R^{35}$ 、または $-C(=O)NR^{31}R^{32}$ で置換されており；

R^5 は、水素、八口ゲン、 $-OH$ 、 $-R^{31}$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^{31}$ 、 $-NR^{31}R^{32}$ 、 $-NR^{34}R^{35}$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-CO_2R^{31}$ 、 $-C(=O)NR^{31}R^{32}$ 、 $-C(=O)NR^{34}R^{35}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_0-2R^{31}$ 、 $-SO_2NR^{31}R^{32}$ 、 $-SO_2NR^{34}R^{35}$ 、 $-NR^{31}C(=O)R^{32}$ 、 $-NR^{31}C(=O)OR^{32}$ 、 $-NR^{31}C(=O)NR^{32}R^{33}$ 、 $-NR^{31}S(O)_0-2R^{32}$ 、 $-C(=S)OR^{31}$ 、 $-C(=O)SR^{31}$ 、 $-NR^{31}C(=NR^{32})NR^{33}R^{32}$ 、 $-NR^{31}C(=NR^{32})OR^{33}$ 、 $-NR^{31}C(=NR^{32})SR^{33}$ 、 $-OC(=O)OR^{33}$ 、 $-OC(=O)NR^{31}R^{32}$ 、 $-OC(=O)SR^{31}$ 、 $-SC(=O)OR^{31}$ 、 $-P(O)OR^{31}OR^{32}$ 、または $-SC(=O)NR^{31}R^{32}$ であり；

R^{31} 、 R^{32} 、および R^{33} は、各々の場合に、独立して、 H または C_{1-10} アルキルであり、 C_{1-10} アルキルは、未置換であるか、または1つ以上のアリール、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロアリール基で置換されており、各々の上記アリール、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロアリール基は、未置換であるか、または1つ以上の八口、 $-OH$ 、 $-C_{1-10}$ アルキル、 $-CF_3$ 、 $-O$ -アリール、 $-OCF_3$ 、 $-OC_{1-10}$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-N(C_{1-10}$ アルキル)(C_{1-10} アルキル)、 $-NH(C_{1-10}$ アルキル)、 $-NH$ (アリール)、 $-NR^{34}R^{35}$ 、 $-C(O)(C_{1-10}$ アルキル)、 $-C(O)(C_{1-10}$ アルキル - アリール)、 $-C(O)$ (アリール)、 $-CO_2 - C_{1-10}$ アルキル、 $-CO_2 - C_{1-10}$ アルキルアリール、 $-CO_2$ -アリール、 $-C(=O)N(C_{1-10}$ アルキル)(C_{1-10} アルキル)、 $-C(=O)NH(C_{1-10}$ アルキル)、 $-C(=O)NR^{34}R^{35}$

、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-O(C_{1-10} \text{ アルキル})$ 、 $-O$ -アリール、 $-N(\text{アリール})(C_{1-10} \text{ アルキル})$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_{0-2}C_{1-10} \text{ アルキル}$ 、 $-S(O)_{0-2}C_{1-10} \text{ アルキルアリール}$ 、 $-S(O)_{0-2} \text{ アリール}$ 、 $-SO_2N(\text{アリール})$ 、 $-SO_2N(C_{1-10} \text{ アルキル})(C_{1-10} \text{ アルキル})$ 、 $-SO_2NH(C_{1-10} \text{ アルキル})$ または $-SO_2NR^{3,4}R^{3,5}$ で置換されており；

$-NR^{3,4}R^{3,5}$ 、 $-C(=O)NR^{3,4}R^{3,5}$ 、または $-SO_2NR^{3,4}R^{3,5}$ 中の $R^{3,4}$ および $R^{3,5}$ は、それらが結合されている窒素原子と一緒に、3～10員の飽和または不飽和の環を形成し；上記環は、独立して未置換であるか、または1つ以上の $-NR^{3,1}R^{3,2}$ 、ヒドロキシル、ハロゲン、オキソ、アリール、ヘテロアリール、 $C_{1-6} \text{ アルキル}$ 、または O -アリールによって置換されており、上記3～10員の飽和または不飽和の環は、独立して0、1、または2個以上のヘテロ原子を、窒素原子に加えて含み；

R^7 および R^8 は各々独立して、水素、 $C_{1-10} \text{ アルキル}$ 、 $C_{2-10} \text{ アルケニル}$ 、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたは $C_{3-10} \text{ シクロアルキル}$ であり、それらの各々は水素を除いて未置換であるか、または1以上の独立した R^6 で置換されており；

R^6 は、ハロ、 $-OR^{3,1}$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NR^{3,4}R^{3,5}$ 、 $-NR^{3,1}R^{3,2}$ 、 $-CO_2R^{3,1}$ 、 $-CO_2 \text{ アリール}$ 、 $-C(=O)NR^{3,1}R^{3,2}$ 、 $C(=O)NR^{3,4}R^{3,5}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_{0-2}C_{1-10} \text{ アルキル}$ 、 $-S(O)_{0-2} \text{ アリール}$ 、 $-SO_2NR^{3,4}R^{3,5}$ 、 $-SO_2NR^{3,1}R^{3,2}$ 、 $C_{1-10} \text{ アルキル}$ 、 $C_{2-10} \text{ アルケニル}$ 、 $C_{2-10} \text{ アルキニル}$ ；アリール- $C_{1-10} \text{ アルキル}$ 、アリール- $C_{2-10} \text{ アルケニル}$ 、アリール- $C_{2-10} \text{ アルキニル}$ 、ヘテロアリール- $C_{1-10} \text{ アルキル}$ 、ヘテロアリール- $C_{2-10} \text{ アルケニル}$ 、ヘテロアリール- $C_{2-10} \text{ アルキニル}$ であり、各々の上記アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロアリール基は未置換であるか、または1以上の独立したハロ、シアノ、ニトロ、 $-OC_{1-10} \text{ アルキル}$ 、 $C_{1-10} \text{ アルキル}$ 、 $C_{2-10} \text{ アルケニル}$ 、 $C_{2-10} \text{ アルキニル}$ 、ハロ $C_{1-10} \text{ アルキル}$ 、ハロ $C_{2-10} \text{ アルケニル}$ 、ハロ $C_{2-10} \text{ アルキニル}$ 、 $-COOH$ 、 $-C(=O)NR^{3,1}R^{3,2}$ 、 $-C(=O)NR^{3,4}R^{3,5}$ 、 $-SO_2NR^{3,4}R^{3,5}$ 、 $-SO_2NR^{3,1}R^{3,2}$ 、 $-NR^{3,1}R^{3,2}$ 、または $-NR^{3,4}R^{3,5}$ で置換されており；

R^9 は、 H 、ハロ、 $-OR^{3,1}$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NR^{3,4}R^{3,5}$ 、 $-NR^{3,1}R^{3,2}$ 、 $-CO_2R^{3,1}$ 、 $-CO_2 \text{ アリール}$ 、 $-C(=O)NR^{3,1}R^{3,2}$ 、 $C(=O)NR^{3,4}R^{3,5}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_{0-2}C_{1-10} \text{ アルキル}$ 、 $-S(O)_{0-2} \text{ アリール}$ 、 $-SO_2NR^{3,4}R^{3,5}$ 、 $-SO_2NR^{3,1}R^{3,2}$ 、 $C_{1-10} \text{ アルキル}$ 、 $C_{2-10} \text{ アルケニル}$ 、 $C_{2-10} \text{ アルキニル}$ ；アリール- $C_{1-10} \text{ アルキル}$ 、アリール- $C_{2-10} \text{ アルケニル}$ 、アリール- $C_{2-10} \text{ アルキニル}$ 、ヘテロアリール- $C_{1-10} \text{ アルキル}$ 、ヘテロアリール- $C_{2-10} \text{ アルケニル}$ 、ヘテロアリール- $C_{2-10} \text{ アルキニル}$ であり、各々の上記アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロアリール基は、未置換であるか、または1以上の独立したハロ、シアノ、ニトロ、 $-OC_{1-10} \text{ アルキル}$ 、 $C_{1-10} \text{ アルキル}$ 、 $C_{2-10} \text{ アルケニル}$ 、 $C_{2-10} \text{ アルキニル}$ 、ハロ $C_{1-10} \text{ アルキル}$ 、ハロ $C_{2-10} \text{ アルケニル}$ 、ハロ $C_{2-10} \text{ アルキニル}$ 、 $-COOH$ 、 $-C(=O)NR^{3,1}R^{3,2}$ 、 $-C(=O)NR^{3,4}R^{3,5}$ 、 $-SO_2NR^{3,4}R^{3,5}$ 、 $-SO_2NR^{3,1}R^{3,2}$ 、 $-NR^{3,1}R^{3,2}$ 、または $-NR^{3,4}R^{3,5}$ で置換されている。

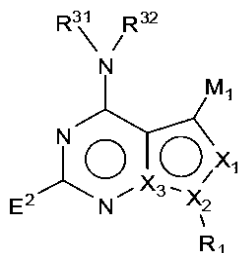
【0206】

いくつかの実施形態では、 X_4 は、 $C-R^9$ である。

【0207】

本発明はまた、上記のような阻害剤を提供し、この化合物は、式Iの化合物：

【化 17】



式 I - B

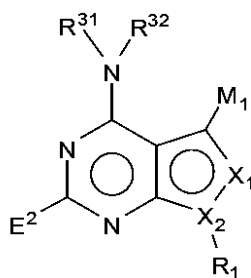
または医薬的に許容可能なその塩であり、この置換基は、上記のとおりである。

10

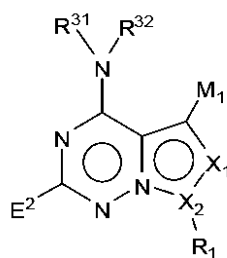
【0208】

種々の実施形態では、式 I - B の化合物または医薬的に許容可能なその塩は、式 I - B 1 または式 I - B 2 の構造を有する化合物：

【化 18】



式 I - B 1



式 I - B 2

20

または医薬的に許容可能なその塩である。

【0209】

式 I - B 1 の種々の実施形態では、 X_1 は、N であり、 X_2 は、N である。他の実施形態では、 X_1 は、C - E^1 であり、 X_2 は、N である。さらに他の実施形態では、 X_1 は、NH であり、および X_2 は、C である。さらなる実施形態では、 X_1 は、CH - E^1 であり、および X_2 は、C である。

【0210】

式 I - B 2 の種々の実施形態では、 X_1 は、N であり、および X_2 は、C である。さらなる実施形態では、 X_1 は、C - E^1 であり、および X_2 は、C である。

30

【0211】

種々の実施形態では、 X_1 は、C - (W^1)_j - R^4 であり、j は、0 である。

【0212】

別の実施形態では、 X_1 は、CH である。さらに別の実施形態では、 X_1 は、C - ハロゲンであり、ハロゲンは、Cl、F、Br、または I である。

【0213】

X_1 の種々の実施形態では、それは、C - (W^1)_j - R^4 である。 X_1 の種々の実施形態では、j は 1 であり、および W^1 は、-O- である。 X_1 の種々の実施形態では、j は 1 であり、 W^1 は、-NR⁷- である。 X_1 の種々の実施形態では、j は 1 であり、 W^1 は、-NH- である。 X_1 の種々の実施形態では、j は 1 であり、 W^1 は、-S(O)₀₋₂- である。 X_1 の種々の実施形態では、j は 1 であり、 W^1 は、-C(O)- である。 X_1 の種々の実施形態では、j は 1 であり、 W^1 は、-C(O)N(R⁷)- である。 X_1 の種々の実施形態では、j は 1 であり、 W^1 は、-N(R⁷)C(O)- である。 X_1 の種々の実施形態では、j は 1 であり、 W^1 は、-N(R⁷)S(O)- である。 X_1 の種々の実施形態では、j は 1 であり、 W^1 は、-N(R⁷)S(O)₂- である。 X_1 の種々の実施形態では、j は 1 であり、 W^1 は、-C(O)O- である。 X_1 の種々の実施形態では、j は 1 であり、 W^1 は、CH(R⁷)N(C(O)OR⁸)- である。 X_1 の種々の実施形態では j は 1 であり、 W^1 は、-CH(R⁷)N(C(O)R⁸)- である。 X_1 の種々の実施形態では、j は 1 であり、 W^1 は、-CH(R⁷)N(SO₂R

40

50

⁸) - である。X₁の種々の実施形態では、jは1であり、W¹は、-CH(R⁷)N(R⁸)-である。X₁の種々の実施形態では、jは1であり、W¹は、-CH(R⁷)C(O)N(R⁸)-である。X₁の種々の実施形態では、jは1であり、W¹は、-CH(R⁷)N(R⁸)C(O)-である。X₁の種々の実施形態では、jは1であり、W¹は、-CH(R⁷)N(R⁸)S(O)-である。X₁の種々の実施形態では、jは1であり、W¹は、-CH(R⁷)N(R⁸)S(O)₂-である。

【0214】

別の実施形態では、X₁は、CH₂である。さらに別の実施形態では、X₁は、CH-ハロゲンであり、ハロゲンは、Cl、F、Br、またはIである。

【0215】

別の実施形態では、X₁は、Nである。

【0216】

種々の実施形態では、X₂は、Nである。他の実施形態では、X₂は、Cである。

【0217】

種々の実施形態では、E²は、-(W¹)_j-R⁴であり、jは、0である。

【0218】

別の実施形態では、E²は、CHである。さらに別の実施形態では、E²は、C-ハロゲンであり、ハロゲンは、Cl、F、Br、またはIである。

【0219】

E²の種々の実施形態では、それは、-(W¹)_j-R⁴である。E²の種々の実施形態では、jは1であり、W¹は、-O-である。E²の種々の実施形態では、jは1であり、W¹は、-NR⁷-である。E²の種々の実施形態では、jは1であり、W¹は、-NH-である。E²の種々の実施形態では、jは1であり、W¹は、-S(O)₀₋₂-である。E²の種々の実施形態では、jは1であり、W¹は、-C(O)-である。E²の種々の実施形態では、jは1であり、W¹は、-C(O)N(R⁷)-である。E²の種々の実施形態では、jは1であり、W¹は、-N(R⁷)C(O)-である。E²の種々の実施形態では、jは1であり、W¹は、-N(R⁷)S(O)-である。E²の種々の実施形態では、jは1であり、W¹は、-N(R⁷)S(O)₂-である。E²の種々の実施形態では、jは1であり、W¹は、-C(O)O-である。E²の種々の実施形態では、jは1であり、W¹は、CH(R⁷)N(C(O)OR⁸)-である。E²の種々の実施形態では、jは1であり、W¹は、-CH(R⁷)N(C(O)R⁸)-である。E²の種々の実施形態では、jは1であり、W¹は、-CH(R⁷)N(SO₂R⁸)-である。E²の種々の実施形態では、jは1であり、W¹は、-CH(R⁷)N(R⁸)-である。E²の種々の実施形態では、jは1であり、W¹は、-CH(R⁷)C(O)N(R⁸)-である。E²の種々の実施形態では、jは1であり、W¹は、-CH(R⁷)N(R⁸)C(O)-である。E²の種々の実施形態では、jは1であり、W¹は、-CH(R⁷)N(R⁸)S(O)-である。E²の種々の実施形態では、jは1であり、W¹は、-CH(R⁷)N(R⁸)S(O)₂-である。

【0220】

種々の実施形態では、M₁が、式M1-F1の部分である場合、M₁は、-(W₂)_k-R₂で置換されているベンゾオキサゾリルである。いくつかの実施形態では、M₁は、2位置で-(W²)_j-R²で置換されているベンゾオキサゾリルである。いくつかの実施形態では、M₁は、-(W²)_j-R²で、場合によって2位で置換されている5-ベンゾオキサゾリルまたは6-ベンゾオキサゾリル部分のいずれかである。例となる式M1-F1のM₁部分としては、限定するものではないが、以下が挙げられる：

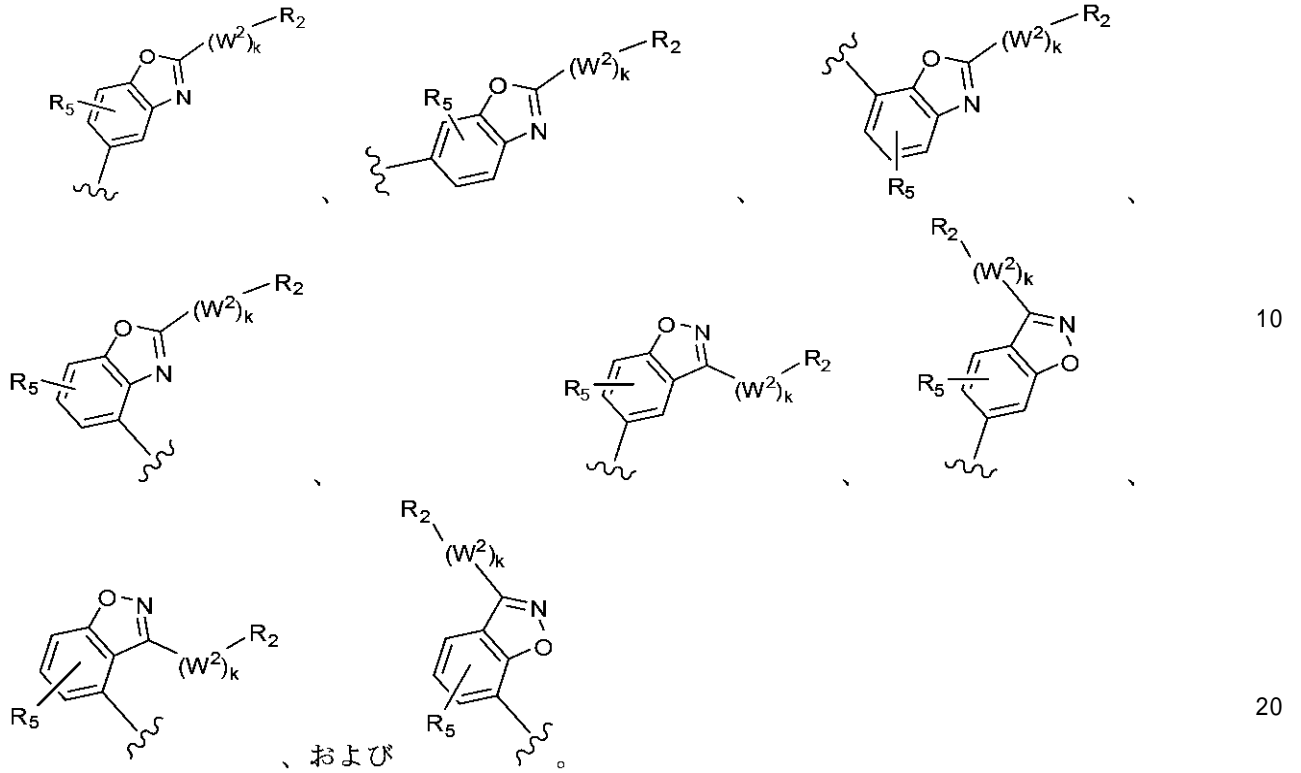
10

20

30

40

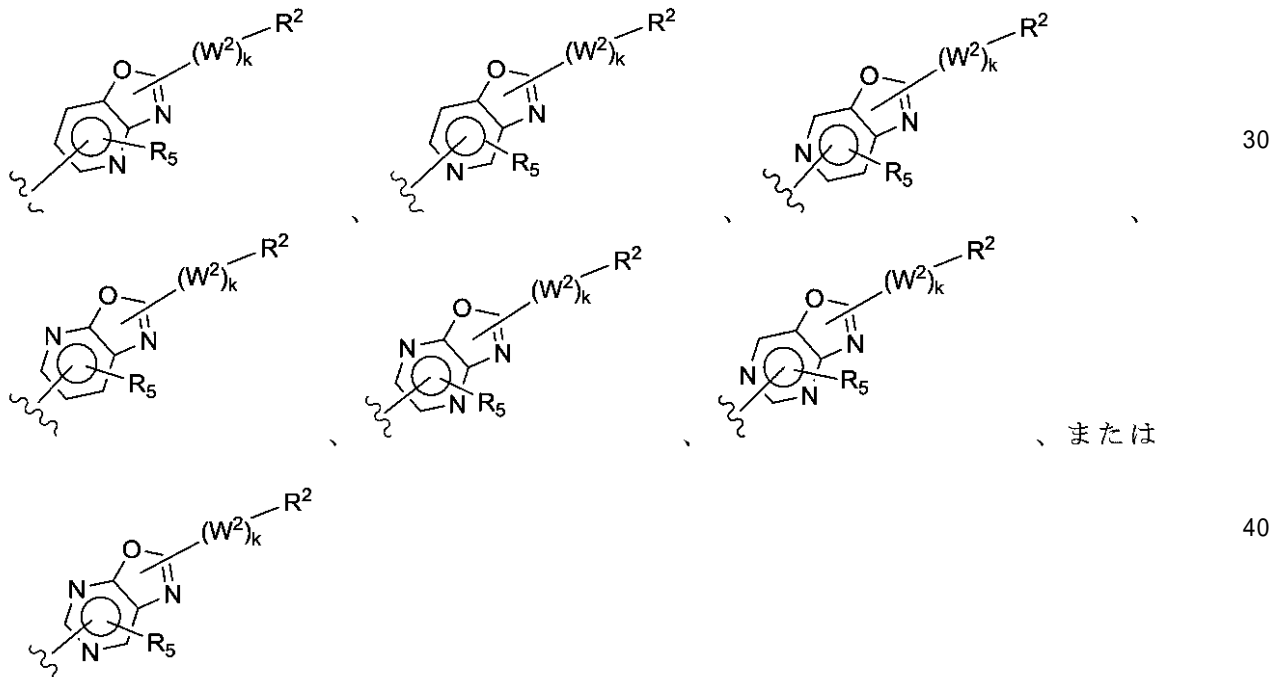
【化 19】



【0221】

種々の実施形態では、 M_1 が、式 M 1 - F 2 の部分である場合、式 M 1 - F 2 は、以下の構造のうちの 1 つの構造を有しているアザ - 置換のベンゾオキサゾリル部分である：

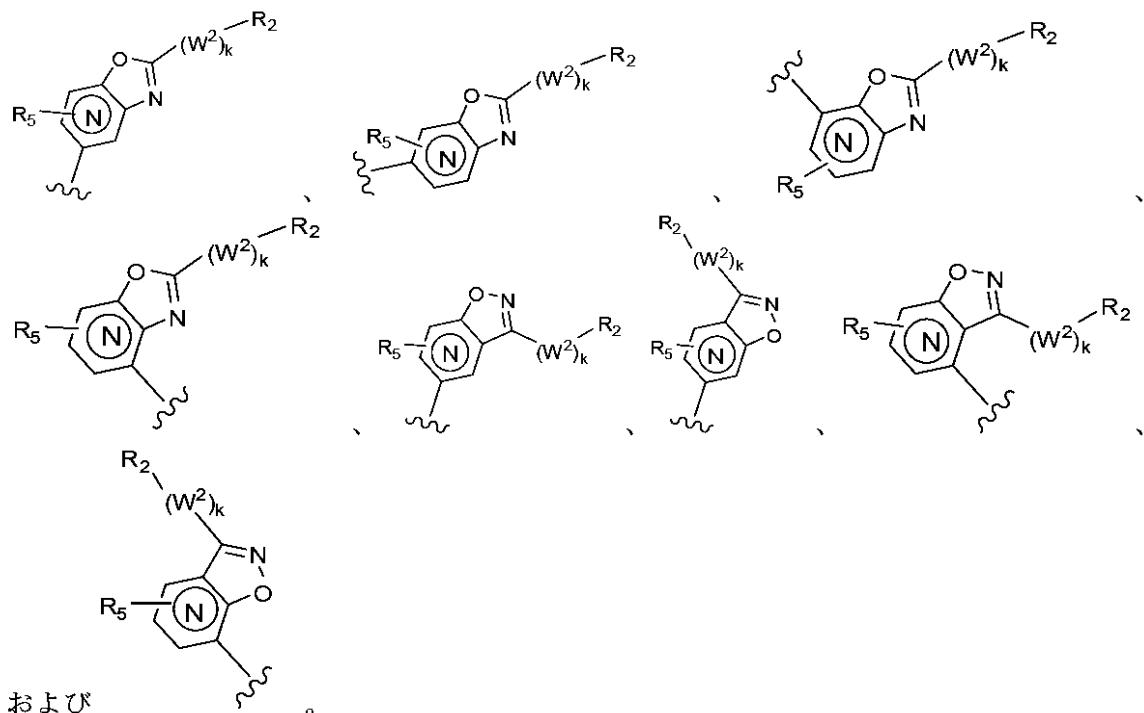
【化 20】



【0222】

例となる式 M 1 - F 2 の M_1 部分としては、限定するものではないが、以下が挙げられる：

【化 2 1】



10

20

【 0 2 2 3 】

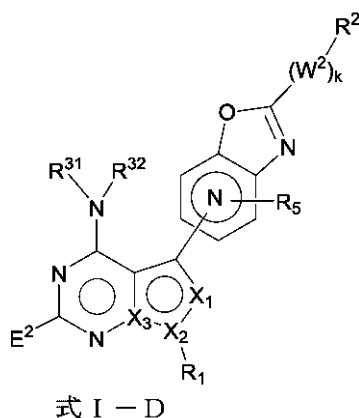
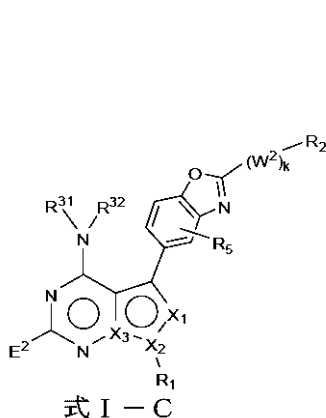
M₁ の種々の実施形態では、k は、0 である。M₁ の他の実施形態では、k は 1 であり、および W² は、以下のうちの 1 つから選択される：- O -、- N R⁷ -、- S (O)₀ -₂ -、- C (O) -、- C (O) N (R⁷) -、- N (R⁷) C (O) -、または - N (R⁷) C (O) N (R⁸) -。M₁ のさらに別の実施形態では、k は 1 であり、および W² は、- N (R⁷) S (O) -、- N (R⁷) S (O)₂ -、- C (O) O -、- C H (R⁷) N (C (O) O R⁸) -、- C H (R⁷) N (C (O) R⁸) -、または - C H (R⁷) N (S O₂ R⁸) - である。M₁ のさらなる実施形態では、k は 1 であり、および W² は、- C H (R⁷) N (R⁸) -、- C H (R⁷) C (O) N (R⁸) -、- C H (R⁷) N (R⁸) C (O) -、または - C H (R⁷) N (R⁸) S (O) - である。M₁ のさらに別の実施形態では、k は 1 であり、および W² は、- C H (R⁷) N (R⁸) S (O)₂ - である。

30

【 0 2 2 4 】

本発明は、式 I - C もしくは式 I - D の化合物である、m T o r の阻害剤：

【化 2 2】



40

または医薬的に許容可能なその塩を提供し、X₁ は、N または C - E¹ であり、X₂ は、N であり、および X₃ は、C であるか；または X₁ は、N または C - E¹ であり、X₂ は、C であり、および X₃ は、N であり；

50

R^1 は、 $-H$ 、 $-L-C_{1-10}$ アルキル、 $-L-C_{3-8}$ シクロアルキル、 $-L-C_{1-10}$ アルキル- C_{3-8} シクロアルキル、 $-L$ -アリール、 $-L$ -ヘテロアリール、 $-L-C_{1-10}$ アルキルアリール、 $-L-C_{1-10}$ アルキルヘテロアリール、 $-L-C_{1-10}$ アルキルヘテロシクリル、 $-L-C_{2-10}$ アルケニル、 $-L-C_{2-10}$ アルキニル、 $-L-C_{2-10}$ アルケニル- C_{3-8} シクロアルキル、 $-L-C_{2-10}$ アルキニル- C_{3-8} シクロアルキル、 $-L$ -ヘテロアルキル、 $-L$ -ヘテロアルキルアリール、 $-L$ -ヘテロアルキルヘテロアリール、 $-L$ -ヘテロアルキル-ヘテロシクリル、 $-L$ -ヘテロアルキル- C_{3-8} シクロアルキル、 $-L$ -アラルキル、 $-L$ -ヘテロアラルキル、または $-L$ -ヘテロシクリルであり、これらの各々は未置換であるか、または1以上の独立した R^3 で置換されており；

10

L は存在しないか、 $-(C=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)N(R^{31})-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R^{31})-$ 、または $-N(R^{31})-$ であり；

E^1 および E^2 は独立して、 $-(W^1)_j-R^4$ であり；

E^1 の中の j または E^2 の中の j は独立して0または1であり；

W^1 は、 $-O-$ 、 $-NR^7-$ 、 $-S(O)_{0-2}-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^7)-$ 、 $-N(R^7)C(O)-$ 、 $-N(R^7)S(O)-$ 、 $-N(R^7)S(O)_2-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-CH(R^7)N(C(O)OR^8)-$ 、 $-CH(R^7)N(C(O)R^8)-$ 、 $-CH(R^7)N(SO_2R^8)-$ 、 $-CH(R^7)N(R^8)-$ 、 $-CH(R^7)C(O)N(R^8)-$ 、 $-CH(R^7)N(R^8)C(O)-$ 、 $-CH(R^7)N(R^8)S(O)-$ 、または $-CH(R^7)N(R^8)S(O)_2-$ であり；

20

W^2 は、 $-O-$ 、 $-NR^7-$ 、 $-S(O)_{0-2}-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^7)-$ 、 $-N(R^7)C(O)-$ 、 $-N(R^7)C(O)N(R^8)-$ 、 $-N(R^7)S(O)-$ 、 $-N(R^7)S(O)_2-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-CH(R^7)N(C(O)OR^8)-$ 、 $-CH(R^7)N(C(O)R^8)-$ 、 $-CH(R^7)N(SO_2R^8)-$ 、 $-CH(R^7)N(R^8)-$ 、 $-CH(R^7)C(O)N(R^8)-$ 、 $-CH(R^7)N(R^8)C(O)-$ 、 $-CH(R^7)N(R^8)S(O)-$ 、または $-CH(R^7)N(R^8)S(O)_2-$ であり；

k は0または1であり；

R^2 は、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-R^{31}$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^{31}$ 、 $-NR^{31}R^{32}$ 、 $-NR^{34}R^{35}$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-CO_2R^{31}$ 、 $-C(=O)NR^{31}R^{32}$ 、 $-C(=O)NR^{34}R^{35}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_{0-2}R^{31}$ 、 $-SO_2NR^{31}R^{32}$ 、 $-SO_2NR^{34}R^{35}$ 、 $-NR^{31}C(=O)R^{32}$ 、 $-NR^{31}C(=O)OR^{32}$ 、 $-NR^{31}C(=O)NR^{32}R^{33}$ 、 $-NR^{31}S(O)_{0-2}R^{32}$ 、 $-C(=S)OR^{31}$ 、 $-C(=O)SR^{31}$ 、 $-NR^{31}C(=NR^{32})NR^{33}R^{32}$ 、 $-NR^{31}C(=NR^{32})OR^{33}$ 、 $-NR^{31}C(=NR^{32})SR^{33}$ 、 $-OC(=O)OR^{33}$ 、 $-OC(=O)NR^{31}R^{32}$ 、 $-OC(=O)SR^{31}$ 、 $-SC(=O)OR^{31}$ 、 $-P(O)OR^{31}OR^{32}$ 、 $-SC(=O)NR^{31}R^{32}$ 、アリール（例えば、二環式アリール、未置換のアリール、または置換されている単環式アリール）、ヘテロアリール、 C_{1-10} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-10} アルキル- C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルキル- C_{1-10} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル- C_{2-10} アルケニル、 C_{3-8} シクロアルキル- C_{2-10} アルキニル、 C_{1-10} アルキル- C_{2-10} アルケニル、 C_{1-10} アルキル- C_{2-10} アルキニル、 C_{1-10} アルキルアリール（例えば、 C_{2-10} アルキル-単環式アリール、 C_{1-10} アルキル-置換の単環式アリール、または C_{1-10} アルキルビスシクロアリール）、 C_{1-10} アルキルヘテロアリール、 C_{1-10} アルキルヘテロシクリル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、 C_{2-10} アルケニル- C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルキニル- C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニルアリール、 C_{2-10} アルケニルヘテロアリール、 C_{2-10} アルケニルヘテロアルキル、 C_{2-10} アルケニルヘテロシクリル、 C_{2-10} アルケニル- C_{3-8} シクロ

30

40

50

アルキル、 C_{2-10} アルキニルアリール、 C_{2-10} アルキニルヘテロアリール、 C_{2-10} アルキニルヘテロアルキル、 C_{2-10} アルキニルヘテロシクリル、 C_{2-10} アルキニル - C_{3-8} シクロアルケニル、 C_{1-10} アルコキシ C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} アルコキシ - C_{2-10} アルケニル、 C_{1-10} アルコキシ - C_{2-10} アルキニル、ヘテロシクリル - C_{1-10} アルキル、ヘテロシクリル - C_{2-10} アルケニル、ヘテロシクリル - C_{2-10} アルキニル、アリール - C_{1-10} アルキル (例えば、単環式アリール - C_{2-10} アルキル、置換の単環式アリール - C_{1-10} アルキル、またはビスクロアリール - C_{1-10} アルキル)、アリール - C_{2-10} アルケニル、アリール - C_{2-10} アルキニル、アリール - ヘテロシクリル、ヘテロアリール - C_{1-10} アルキル、ヘテロアリール - C_{2-10} アルケニル、ヘテロアリール - C_{2-10} アルキニル、ヘテロアリール - C_{3-8} シクロアルキル、ヘテロアリール - ヘテロアルキル、またはヘテロアリール - ヘテロシクリルであり、各々の上記二環式アリールまたはヘテロアリール部分は、未置換であるか、または各々の二環式アリール、ヘテロアリール部分または単環式アリール部分は、1以上の独立したアルキル、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、ハロ、 $-OH$ 、 $-R^{31}$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^{31}$ 、 $-NR^{31}R^{32}$ 、 $-NR^{34}R^{35}$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-CO_2R^{31}$ 、 $-C(=O)NR^{31}R^{32}$ 、 $-C(=O)NR^{34}R^{35}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_0-2R^{31}$ 、 $-SO_2NR^{31}R^{32}$ 、 $-SO_2NR^{34}R^{35}$ 、 $-NR^{31}C(=O)R^{32}$ 、 $-NR^{31}C(=O)OR^{32}$ 、 $-NR^{31}C(=O)NR^{32}R^{33}$ 、 $-NR^{31}S(O)_0-2R^{32}$ 、 $-C(=S)OR^{31}$ 、 $-C(=O)SR^{31}$ 、 $-NR^{31}C(=NR^{32})NR^{33}R^{32}$ 、 $-NR^{31}C(=NR^{32})OR^{33}$ 、 $-NR^{31}C(=NR^{32})SR^{33}$ 、 $-OC(=O)OR^{33}$ 、 $-OC(=O)NR^{31}R^{32}$ 、 $-OC(=O)SR^{31}$ 、 $-SC(=O)OR^{31}$ 、 $-P(O)OR^{31}OR^{32}$ 、または $-SC(=O)NR^{31}R^{32}$ で置換されており、各々の上記アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロアルキル部分は、未置換であるか、または1つ以上のアルキル、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、ハロ、 $-OH$ 、 $-R^{31}$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^{31}$ 、 $-O$ -アリール、 $-NR^{31}R^{32}$ 、 $-NR^{34}R^{35}$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-CO_2R^{31}$ 、 $-C(=O)NR^{34}R^{35}$ 、または $-C(=O)NR^{31}R^{32}$ で置換されており；

R^3 および R^4 は独立して、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-R^{31}$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^{31}$ 、 $-NR^{31}R^{32}$ 、 $-NR^{34}R^{35}$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-CO_2R^{31}$ 、 $-C(=O)NR^{31}R^{32}$ 、 $-C(=O)NR^{34}R^{35}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_0-2R^{31}$ 、 $-SO_2NR^{31}R^{32}$ 、 $-SO_2NR^{34}R^{35}$ 、 $-NR^{31}C(=O)R^{32}$ 、 $-NR^{31}C(=O)OR^{32}$ 、 $-NR^{31}C(=O)NR^{32}R^{33}$ 、 $-NR^{31}S(O)_0-2R^{32}$ 、 $-C(=S)OR^{31}$ 、 $-C(=O)SR^{31}$ 、 $-NR^{31}C(=NR^{32})NR^{33}R^{32}$ 、 $-NR^{31}C(=NR^{32})OR^{33}$ 、 $-NR^{31}C(=NR^{32})SR^{33}$ 、 $-OC(=O)OR^{33}$ 、 $-OC(=O)NR^{31}R^{32}$ 、 $-OC(=O)SR^{31}$ 、 $-SC(=O)OR^{31}$ 、 $-P(O)OR^{31}OR^{32}$ 、 $-SC(=O)NR^{31}R^{32}$ 、アリール、ヘテロアリール、 C_{1-10} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-10} アルキル - C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルキル - C_{1-10} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル - C_{2-10} アルケニル、 C_{3-8} シクロアルキル - C_{2-10} アルキニル、 C_{1-10} アルキル - C_{2-10} アルケニル、 C_{1-10} アルキル - C_{2-10} アルキニル、 C_{1-10} アルキルアリール、 C_{1-10} アルキルヘテロアリール、 C_{1-10} アルキルヘテロシクリル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、 C_{2-10} アルケニル - C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルキニル - C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニルアリール、 C_{2-10} アルケニルヘテロアリール、 C_{2-10} アルケニルヘテロアルキル、 C_{2-10} アルケニルヘテロシクリル、 C_{2-10} アルケニル - C_{3-8} シクロアルキル、 C_{2-10} アルキニルア

10

20

30

40

50

リール、 C_{2-10} アルキニルヘテロアリール、 C_{2-10} アルキニルヘテロアルキル、
 C_{2-10} アルキニルヘテロシクリル、 C_{2-10} アルキニル- C_{3-8} シクロアルケニ
 ル、 C_{1-10} アルコキシ C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} アルコキシ- C_{2-10} アル
 ケニル、 C_{1-10} アルコキシ- C_{2-10} アルキニル、ヘテロシクリル- C_{1-10} アル
 キル、ヘテロシクリル- C_{2-10} アルケニル、ヘテロシクリル- C_{2-10} アルキニ
 ル、アリール- C_{1-10} アルキル、アリール- C_{2-10} アルケニル、アリール- C_{2-10}
 アルキニル、アリール-ヘテロシクリル、ヘテロアリール- C_{1-10} アルキル、
 ヘテロアリール- C_{2-10} アルケニル、ヘテロアリール- C_{2-10} アルキニル、ヘテ
 ロアリール- C_{3-8} シクロアルキル、ヘテロアリール-ヘテロアルキル、またはヘテロ
 アリール-ヘテロシクリルであり、各々の上記アリールまたはヘテロアリール部分は、未
 置換であるか、または1以上の独立したアルキル、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、ハロ、-OH、- R^{31} 、- CF_3 、- OCF_3 、-
 OR^{31} 、- $NR^{31}R^{32}$ 、- $NR^{34}R^{35}$ 、- $C(O)R^{31}$ 、- CO_2R^{31} 、
 - $C(=O)NR^{31}R^{32}$ 、- $C(=O)NR^{34}R^{35}$ 、- NO_2 、-CN、-S(
 O) $_0-2R^{31}$ 、- $SO_2NR^{31}R^{32}$ 、- $SO_2NR^{34}R^{35}$ 、- $NR^{31}C(=O)R^{32}$ 、
 - $NR^{31}C(=O)OR^{32}$ 、- $NR^{31}C(=O)NR^{32}R^{33}$ 、
 - $NR^{31}S(O)_0-2R^{32}$ 、- $C(=S)OR^{31}$ 、- $C(=O)SR^{31}$ 、- $NR^{31}C(=NR^{32})NR^{33}R^{32}$ 、
 - $NR^{31}C(=NR^{32})OR^{33}$ 、- $NR^{31}C(=NR^{32})SR^{33}$ 、- $OC(=O)OR^{33}$ 、- $OC(=O)NR^{31}R^{32}$ 、
 - $OC(=O)SR^{31}$ 、- $SC(=O)OR^{31}$ 、- $P(O)OR^{31}OR^{32}$ 、
 または- $SC(=O)NR^{31}R^{32}$ で置換されており、各々の上記アルキル、シクロアル
 キル、ヘテロシクリル、またはヘテロアルキル部分は、未置換であるか、または1つ以
 上のアルキル、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、
 ハロ、-OH、- R^{31} 、- CF_3 、- OCF_3 、- OR^{31} 、-O-アリール、- $NR^{31}R^{32}$ 、- $NR^{34}R^{35}$ 、- $C(O)R^{31}$ 、- CO_2R^{31} 、- $C(=O)NR^{34}R^{35}$ 、または- $C(=O)NR^{31}R^{32}$ で置換されており；

10

20

R^5 は、水素、ハロゲン、-OH、- R^{31} 、- CF_3 、- OCF_3 、- OR^{31} 、-
 $NR^{31}R^{32}$ 、- $NR^{34}R^{35}$ 、- $C(O)R^{31}$ 、- CO_2R^{31} 、- $C(=O)NR^{31}R^{32}$ 、- $C(=O)NR^{34}R^{35}$ 、- NO_2 、-CN、-S(O) $_0-2R^{31}$ 、- $SO_2NR^{31}R^{32}$ 、- $SO_2NR^{34}R^{35}$ 、- $NR^{31}C(=O)R^{32}$ 、
 - $NR^{31}C(=O)OR^{32}$ 、- $NR^{31}C(=O)NR^{32}R^{33}$ 、- $NR^{31}S(O)_0-2R^{32}$ 、- $C(=S)OR^{31}$ 、- $C(=O)SR^{31}$ 、- $NR^{31}C(=NR^{32})NR^{33}R^{32}$ 、- $NR^{31}C(=NR^{32})OR^{33}$ 、- $NR^{31}C(=NR^{32})SR^{33}$ 、- $OC(=O)OR^{33}$ 、- $OC(=O)NR^{31}R^{32}$ 、- $OC(=O)SR^{31}$ 、- $SC(=O)OR^{31}$ 、- $P(O)OR^{31}OR^{32}$ 、または- $SC(=O)NR^{31}R^{32}$ であり；

30

R^{31} 、 R^{32} 、および R^{33} は、各々の場合に、独立してHまたは C_{1-10} アルキ
 ルであり、 C_{1-10} アルキルは、未置換であるか、または1つ以上のアリール、ヘテロ
 アルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロアリール基で置換されており、各々の上記アリ
 ール、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロアリール基は未置換であるか、ま
 たは1つ以上のハロ、-OH、- C_{1-10} アルキル、- CF_3 、-O-アリール、- OCF_3 、- OC_{1-10} アルキル、- NH_2 、-N(C_{1-10} アルキル)(C_{1-10} アルキル)、-NH(C_{1-10} アルキル)、-NH(アリール)、- $NR^{34}R^{35}$ 、
 - $C(O)(C_{1-10}$ アルキル)、- $C(O)(C_{1-10}$ アルキル-アリール)、-
 $C(O)(アリール)$ 、- CO_2-C_{1-10} アルキル、- CO_2-C_{1-10} アルキル
 アリール、- CO_2 -アリール、- $C(=O)N(C_{1-10}$ アルキル)(C_{1-10} アルキル)、- $C(=O)NH(C_{1-10}$ アルキル)、- $C(=O)NR^{34}R^{35}$ 、-
 $C(=O)NH_2$ 、- OCF_3 、-O(C_{1-10} アルキル)、-O-アリール、-N(

40

50

アリール) (C_{1-10} アルキル)、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_{0-2}C_{1-10}$ アルキル、 $-S(O)_{0-2}C_{1-10}$ アルキルアリール、 $-S(O)_{0-2}$ アリール、 $-SO_2N$ (アリール)、 $-SO_2N$ (C_{1-10} アルキル) (C_{1-10} アルキル)、 $-SO_2NH$ (C_{1-10} アルキル) または $-SO_2NR^{34}R^{35}$ で置換されており;
 $-NR^{34}R^{35}$ 、 $-C(=O)NR^{34}R^{35}$ 、または $-SO_2NR^{34}R^{35}$ 中の R^{34} および R^{35} は、それらが結合されている窒素原子と一緒に、3 ~ 10 員の飽和または不飽和の環を形成し; 上記環は、独立して未置換であるか、または 1 つ以上の $-NR^{31}R^{32}$ 、ヒドロキシル、ハロゲン、オキシ、アリール、ヘテロアリール、 C_{1-6} アルキル、または O -アリールによって置換されており、上記 3 ~ 10 員の飽和または不飽和の環は独立して 0、1、または 2 個以上のヘテロ原子を窒素原子に加えて含み;

10

R^7 および R^8 は、各々独立して水素、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたは C_{3-10} シクロアルキルであり、これらの各々は、水素を除いて、未置換であるか、または 1 以上の独立した R^6 で置換されており; および R^6 は、ハロ、 $-OR^{31}$ 、 $-SH$ 、 NH_2 、 $-NR^{34}R^{35}$ 、 $-NR^{31}R^{32}$ 、 $-CO_2R^{31}$ 、 $-CO_2$ アリール、 $-C(=O)NR^{31}R^{32}$ 、 $C(=O)NR^{34}R^{35}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_{0-2}C_{1-10}$ アルキル、 $-S(O)_{0-2}$ アリール、 $-SO_2NR^{34}R^{35}$ 、 $-SO_2NR^{31}R^{32}$ 、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、または C_{2-10} アルキニルであるか; あるいは R^6 は、アリール- C_{1-10} アルキル、アリール- C_{2-10} アルケニル、アリール- C_{2-10} アルキニル、ヘテロアリール- C_{1-10} アルキル、ヘテロアリール- C_{2-10} アルケニル、ヘテロアリール- C_{2-10} アルキニルであり、各々は未置換であるか、または 1 以上の独立したハロ、シアノ、ニトロ、 $-OC_{1-10}$ アルキル、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、ハロ C_{1-10} アルキル、ハロ C_{2-10} アルケニル、ハロ C_{2-10} アルキニル、 $-COOH$ 、 $-C(=O)NR^{31}R^{32}$ 、 $-C(=O)NR^{34}R^{35}$ 、 $-SO_2NR^{34}R^{35}$ 、 $-SO_2NR^{31}R^{32}$ 、 $-NR^{31}R^{32}$ 、または $-NR^{34}R^{35}$ で置換されている。

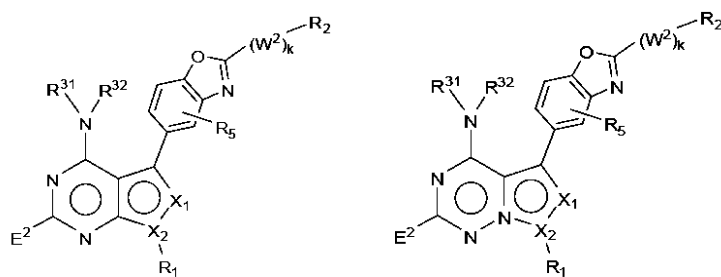
20

【0225】

式 I - C の化合物の種々の実施形態では、この化合物は、式 I - C 1 もしくは式 I - C 2 の構造:

30

【化23】



式 I - C 1

式 I - C 2

または医薬的に許容可能なその塩を有する。

40

【0226】

式 I - C 1 のいくつかの実施形態では、 X_1 は、 N であり、 X_2 は、 N である。他の実施形態では、 X_1 は、 $C-E^1$ であり、 X_2 は、 N である。さらに他の実施形態では、 X_1 は、 NH であり、 X_2 は、 C である。さらなる実施形態では、 X_1 は、 $CH-E^1$ であり、 X_2 は、 C である。

【0227】

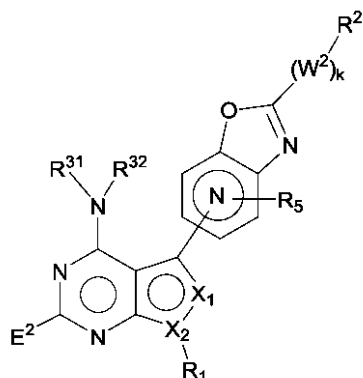
式 I - C 2 のいくつかの実施形態では、 X_1 は、 N であり、 X_2 は、 C である。さらに他の実施形態では、 X_1 は、 NH であり、 X_2 は、 C である。さらなる実施形態では、 X_1 は、 $CH-E^1$ であり、 X_2 は、 C である。

【0228】

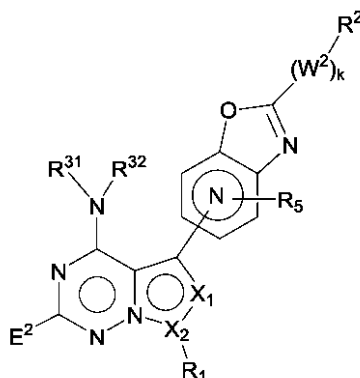
50

式 I - D の化合物の種々の実施形態では、この化合物は、式 I - D 1 もしくは式 I - D 2 の構造：

【化 2 4】



式 I - D 1



式 I - D 2

または医薬的に許容可能なその塩を有する。

【0229】

式 I - D 1 のいくつかの実施形態では、 X_1 は、N であり、 X_2 は、N である。他の実施形態では、 X_1 は、C - E^1 であり、 X_2 は、N である。さらに他の実施形態では、 X_1 は、NH であり、 X_2 は、C である。さらなる実施形態では、 X_1 は、CH - E^1 であり、 X_2 は、C である。

【0230】

式 I - D 2 のいくつかの実施形態では、 X_1 は、N であり、 X_2 は、C である。さらなる実施形態では、 X_1 は、C - E^1 であり、 X_2 は、C である。

【0231】

種々の実施形態では、 X_1 は、C - (W^1) $_j$ - R^4 であって、 j は、0 である。

【0232】

別の実施形態では、 X_1 は、CH である。さらに別の実施形態では、 X_1 は、C - ハロゲンであり、ハロゲンは、Cl、F、Br、または I である。

【0233】

X_1 の種々の実施形態では、これは、C - (W^1) $_j$ - R^4 である。 X_1 の種々の実施形態では、 j は 1 であり、 W^1 は、-O- である。 X_1 の種々の実施形態では、 j は 1 であり、 W^1 は、-NR⁷- である。 X_1 の種々の実施形態では、 j は 1 であり、 W^1 は、-NH- である。 X_1 の種々の実施形態では、 j は 1 であり、 W^1 は、-S(O)₀₋₂- である。 X_1 の種々の実施形態では、 j は 1 であり、 W^1 は、-C(O)- である。 X_1 の種々の実施形態では、 j は 1 であり、 W^1 は、-C(O)N(R⁷)- である。 X_1 の種々の実施形態では、 j は 1 であり、 W^1 は、-N(R⁷)C(O)- である。 X_1 の種々の実施形態では、 j は 1 であり、 W^1 は、-N(R⁷)S(O)- である。 X_1 の種々の実施形態では、 j は 1 であり、 W^1 は、-N(R⁷)S(O)₂- である。 X_1 の種々の実施形態では、 j は 1 であり、 W^1 は、-C(O)O- である。 X_1 の種々の実施形態では、 j は 1 であり、 W^1 は、CH(R⁷)N(C(O)OR⁸)- である。 X_1 の種々の実施形態では、 j は 1 であり、 W^1 は、-CH(R⁷)N(C(O)R⁸)- である。 X_1 の種々の実施形態では、 j は 1 であり、 W^1 は、-CH(R⁷)N(SO₂R⁸)- である。 X_1 の種々の実施形態では、 j は 1 であり、 W^1 は、-CH(R⁷)N(R⁸)- である。 X_1 の種々の実施形態では、 j は 1 であり、 W^1 は、-CH(R⁷)C(O)N(R⁸)- である。 X_1 の種々の実施形態では、 j は 1 であり、 W^1 は、-CH(R⁷)N(R⁸)C(O)- である。 X_1 の種々の実施形態では、 j は 1 であり、 W^1 は、-CH(R⁷)N(R⁸)S(O)- である。 X_1 の種々の実施形態では、 j は 1 であり、 W^1 は、-CH(R⁷)N(R⁸)S(O)₂- である。

【0234】

10

20

30

40

50

種々の実施形態では、 X_1 は、 $CH - (W^1)_j - R^4$ であり、 j は、0 である。

【0235】

別の実施形態では、 X_1 は、 CH_2 である。さらに別の実施形態では、 X_1 は、 CH - ハロゲンであり、ハロゲンは、 Cl 、 F 、 Br 、または I である。

【0236】

X_1 の種々の実施形態では、これは、 $CH - (W^1)_j - R^4$ である。 X_1 の種々の実施形態では、 j は1であり、 W^1 は、 $-O-$ である。 X_1 の種々の実施形態では、 j は1であり、 W^1 は、 $-NR^7-$ である。 X_1 の種々の実施形態では、 j は1であり、 W^1 は、 $-NH-$ である。 X_1 の種々の実施形態では、 j は1であり、 W^1 は、 $-S(O)_{0-2}-$ である。 X_1 の種々の実施形態では、 j は1であり、 W^1 は、 $-C(O)-$ である。 X_1 の種々の実施形態では、 j は1であり、 W^1 は、 $-C(O)N(R^7)-$ である。 X_1 の種々の実施形態では、 j は1であり、 W^1 は、 $-N(R^7)C(O)-$ である。 X_1 の種々の実施形態では、 j は1であり、 W^1 は、 $-N(R^7)S(O)-$ である。 X_1 の種々の実施形態では、 j は1であり、 W^1 は、 $-N(R^7)S(O)_2-$ である。 X_1 の種々の実施形態では、 j は1であり、 W^1 は、 $-C(O)O-$ である。 X_1 の種々の実施形態では、 j は1であり、 W^1 は、 $CH(R^7)N(C(O)OR^8)-$ である。 X_1 の種々の実施形態では、 j は1であり、 W^1 は、 $-CH(R^7)N(C(O)R^8)-$ である。 X_1 の種々の実施形態では、 j は1であり、 W^1 は、 $-CH(R^7)N(SO_2R^8)-$ である。 X_1 の種々の実施形態では、 j は1であり、 W^1 は、 $-CH(R^7)N(R^8)-$ である。 X_1 の種々の実施形態では、 j は1であり、 W^1 は、 $-CH(R^7)N(R^8)C(O)-$ である。 X_1 の種々の実施形態では、 j は1であり、 W^1 は、 $-CH(R^7)N(R^8)S(O)-$ である。 X_1 の種々の実施形態では、 j は1であり、 W^1 は、 $-CH(R^7)N(R^8)S(O)_2-$ である。

【0237】

別の実施形態では、 X_1 は、 N である。

【0238】

種々の実施形態では、 X_2 は、 N である。他の実施形態では、 X_2 は、 C である。

【0239】

種々の実施形態では、 E^2 は、 $-(W^1)_j - R^4$ であり、 j は、0 である。

【0240】

別の実施形態では、 E^2 は、 CH である。さらに別の実施形態では、 E^2 は、 C - ハロゲンであり、ハロゲンは、 Cl 、 F 、 Br 、または I である。

【0241】

E^2 の種々の実施形態では、これは、 $-(W^1)_j - R^4$ である。 E^2 の種々の実施形態では、 j は1であり、 W^1 は、 $-O-$ である。 E^2 の種々の実施形態では、 j は1であり、 W^1 は、 $-NR^7-$ である。 E^2 の種々の実施形態では、 j は1であり、 W^1 は、 $-NH-$ である。 E^2 の種々の実施形態では、 j は1であり、 W^1 は、 $-S(O)_{0-2}-$ である。 E^2 の種々の実施形態では、 j は1であり、 W^1 は、 $-C(O)-$ である。 E^2 の種々の実施形態では、 j は1であり、 W^1 は、 $-C(O)N(R^7)-$ である。 E^2 の種々の実施形態では、 j は1であり、 W^1 は、 $-N(R^7)C(O)-$ である。 E^2 の種々の実施形態では、 j は1であり、 W^1 は、 $-N(R^7)S(O)-$ である。 E^2 の種々の実施形態では、 j は1であり、 W^1 は、 $-N(R^7)S(O)_2-$ である。 E^2 の種々の実施形態では、 j は1であり、 W^1 は、 $-C(O)O-$ である。 E^2 の種々の実施形態では、 j は1であり、 W^1 は、 $CH(R^7)N(C(O)OR^8)-$ である。 E^2 の種々の実施形態では、 j は1であり、 W^1 は、 $-CH(R^7)N(C(O)R^8)-$ である。 E^2 の種々の実施形態では、 j は1であり、 W^1 は、 $-CH(R^7)N(SO_2R^8)-$ である。 E^2 の種々の実施形態では、 j は1であり、 W^1 は、 $-CH(R^7)N(R^8)-$ である。 E^2 の種々の実施形態では、 j は1であり、 W^1 は、 $-CH(R^7)N(R^8)C(O)-$ である。 E^2 の種々の実施形態では、 j は1であり、 W^1 は、 $-CH(R^7)N(R^8)S(O)-$ である。 E^2 の種々の実施形態では、 j は1であり、 W^1 は、 $-CH(R^7)N(R^8)S(O)_2-$ である。

) $N(R^8)C(O)-$ である。E² の種々の実施形態では、j は 1 であり、W¹ は、 $-CH(R^7)N(R^8)S(O)-$ である。E² の種々の実施形態では、j は 1 であり、W¹ は、 $-CH(R^7)N(R^8)S(O)_2-$ である。

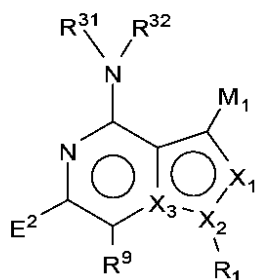
【0242】

種々の実施形態では、k は、0 である。他の実施形態では、k は、1 であり、W² は、 $-O-$ である。別の実施形態では、k は、1 であり、W² は、 $-NR^7-$ である。さらに別の実施形態では、k は 1 であり、W² は、 $-S(O)_{0-2}-$ である。別の実施形態では、k は、1 であり、W² は、 $-C(O)-$ である。さらなる実施形態では、k は、1 であり、W² は、 $-C(O)N(R^7)-$ である。別の実施形態では、k は 1 であり、W² は、 $-N(R^7)C(O)-$ である。別の実施形態では、k は、1 であり、W² は、 $-N(R^7)C(O)N(R^8)-$ である。さらに別の実施形態では、k は、1 であり、W² は、 $-N(R^7)S(O)-$ である。さらになお別の実施形態では、k は、1 であり、W² は、 $-N(R^7)S(O)_2-$ である。さらなる実施形態では、k は、1 であり、W² は、 $-C(O)O-$ である。別の実施形態では、k は、1 であり、W² は、 $-CH(R^7)N(C(O)OR^8)-$ である。別の実施形態では、k は、1 であり、W² は、 $-CH(R^7)N(C(O)R^8)-$ である。別の実施形態では、k は、1 であり、W² は、 $-CH(R^7)N(SO_2R^8)-$ である。さらなる実施形態では、k は、1 であり、W² は、 $-CH(R^7)N(R^8)-$ である。別の実施形態では、k は、1 であり、W² は、 $-CH(R^7)C(O)N(R^8)-$ である。さらに別の実施形態では、k は、1 であり、W² は、 $-CH(R^7)N(R^8)C(O)-$ である。別の実施形態では、k は、1 であり、W² は、 $-CH(R^7)N(R^8)S(O)-$ である。さらに別の実施形態では、k は、1 であり、W² は、 $-CH(R^7)N(R^8)S(O)_2-$ である。

【0243】

本発明はまた、式 I - E の m T o r 阻害剤である化合物：

【化25】



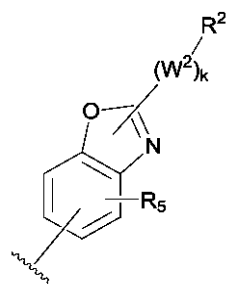
式 I - E

または医薬的に許容可能なその塩を提供し、式中：X₁ は、N または C - E¹、X₂ は、N であり、および X₃ は、C であるか；または X₁ は、N または C - E¹ であり、X₂ は、C であり、および X₃ は、N であり；

R₁ は、 $-H-$ 、 $-L-C_{1-10}$ アルキル、 $-L-C_{3-8}$ シクロアルキル、 $-L-C_{1-10}$ アルキル - C₃₋₈ シクロアルキル、 $-L$ - アリール、 $-L$ - ヘテロアリール、 $-L-C_{1-10}$ アルキルアリール、 $-L-C_{1-10}$ アルキルヘテロアリール、 $-L-C_{1-10}$ アルキルヘテロシクリル、 $-L-C_{2-10}$ アルケニル、 $-L-C_{2-10}$ アルキニル、 $-L-C_{2-10}$ アルケニル - C₃₋₈ シクロアルキル、 $-L-C_{2-10}$ アルキニル - C₃₋₈ シクロアルキル、 $-L$ - ヘテロアルキル、 $-L$ - ヘテロアルキルアリール、 $-L$ - ヘテロアルキルヘテロアリール、 $-L$ - ヘテロアルキル - ヘテロシクリル、 $-L$ - ヘテロアルキル - C₃₋₈ シクロアルキル、 $-L$ - アラルキル、 $-L$ - ヘテロアラルキル、または $-L$ - ヘテロシクリルであり、その各々は未置換であるか、または 1 以上の独立した R³ で置換されており；

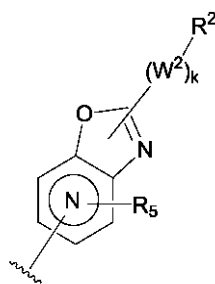
L は存在しないか、 $-(C=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)N(R^{31})-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R^{31})-$ 、または $-N(R^{31})-$ であり；

M₁ は、式 M 1 - F 1 または式 M 1 - F 2 の構造を有する部分であり；
【化 2 6】



式M1-F1

または



式M1-F2

10

k は 0 または 1 であり；

E¹ および E² は独立して、- (W¹)_j - R⁴ であり；

E¹ における j または E² における j は、独立して 0 または 1 であり；

W¹ は、- O -、- NR⁷ -、- S(O)₀₋₂ -、- C(O) -、- C(O)N(R⁷) -、- N(R⁷)C(O) -、- N(R⁷)S(O) -、- N(R⁷)S(O)₂ -、
- C(O)O -、- CH(R⁷)N(C(O)OR⁸) -、- CH(R⁷)N(C(O)
)R⁸ -、- CH(R⁷)N(SO₂R⁸) -、- CH(R⁷)N(R⁸) -、- CH
(R⁷)C(O)N(R⁸) -、- CH(R⁷)N(R⁸)C(O) -、- CH(R⁷)
N(R⁸)S(O) -、または - CH(R⁷)N(R⁸)S(O)₂ - であり；

20

W² は、- O -、- NR⁷ -、- S(O)₀₋₂ -、- C(O) -、- C(O)N(R⁷) -、
- N(R⁷)C(O) -、- N(R⁷)C(O)N(R⁸) -、- N(R⁷)S
(O) -、- N(R⁷)S(O)₂ -、- C(O)O -、- CH(R⁷)N(C(O)O
R⁸) -、- CH(R⁷)N(C(O)R⁸) -、- CH(R⁷)N(SO₂R⁸) -、
- CH(R⁷)N(R⁸) -、- CH(R⁷)C(O)N(R⁸) -、- CH(R⁷)N
(R⁸)C(O) -、- CH(R⁷)N(R⁸)S(O) -、または - CH(R⁷)N
(R⁸)S(O)₂ - であり；

R² は、水素、ハロゲン、- OH、- R^{3 1}、- CF₃、- OCF₃、- OR^{3 1}、-
NR^{3 1}R^{3 2}、- NR^{3 4}R^{3 5}、- C(O)R^{3 1}、- CO₂R^{3 1}、- C(=O)
NR^{3 1}R^{3 2}、- C(=O)NR^{3 4}R^{3 5}、- NO₂、- CN、- S(O)₀₋₂R^{3 1}、
- SO₂NR^{3 1}R^{3 2}、- SO₂NR^{3 4}R^{3 5}、- NR^{3 1}C(=O)R^{3 2}
、- NR^{3 1}C(=O)OR^{3 2}、- NR^{3 1}C(=O)NR^{3 2}R^{3 3}、- NR^{3 1}S
(O)₀₋₂R^{3 2}、- C(=S)OR^{3 1}、- C(=O)SR^{3 1}、- NR^{3 1}C(=
NR^{3 2})NR^{3 3}R^{3 2}、- NR^{3 1}C(=NR^{3 2})OR^{3 3}、- NR^{3 1}C(=N
R^{3 2})SR^{3 3}、- OC(=O)OR^{3 3}、- OC(=O)NR^{3 1}R^{3 2}、- OC(
=O)SR^{3 1}、- SC(=O)OR^{3 1}、- P(O)OR^{3 1}OR^{3 2}、- SC(=O)
)NR^{3 1}R^{3 2}、アリール（例えば、二環式アリール、未置換のアリール、または置換
されている単環式アリール）、ヘテロアリール、C₁₋₁₀ アルキル、C₃₋₈ シクロア
ルキル、C₁₋₁₀ アルキル - C₃₋₈ シクロアルキル、C₃₋₈ シクロアルキル - C₁
- 10 アルキル、C₃₋₈ シクロアルキル - C₂₋₁₀ アルケニル、C₃₋₈ シクロアル
キル - C₂₋₁₀ アルキニル、C₁₋₁₀ アルキル - C₂₋₁₀ アルケニル、C₁₋₁₀ アル
キル - C₂₋₁₀ アルキニル、C₁₋₁₀ アルキルアリール（例えば、C₂₋₁₀ ア
ルキル - 単環式アリール、C₁₋₁₀ アルキル - 置換の単環式アリール、または C₁₋₁
0 アルキルビシクロアリール）、C₁₋₁₀ アルキルヘテロアリール、C₁₋₁₀ アルキ
ルヘテロシクリル、C₂₋₁₀ アルケニル、C₂₋₁₀ アルキニル、C₂₋₁₀ アルケニ
ル - C₁₋₁₀ アルキル、C₂₋₁₀ アルキニル - C₁₋₁₀ アルキル、C₂₋₁₀ アル
ケニルアリール、C₂₋₁₀ アルケニルヘテロアリール、C₂₋₁₀ アルケニルヘテロア
ルキル、C₂₋₁₀ アルケニルヘテロシクリル、C₂₋₁₀ アルケニル - C₃₋₈ シクロ
アルキル、C₂₋₁₀ アルキニルアリール、C₂₋₁₀ アルキニルヘテロアリール、C₂
- 10 アルキニルヘテロアルキル、C₂₋₁₀ アルキニルヘテロシクリル、C₂₋₁₀ ア

30

40

50

ルキニル - $C_3 - 8$ シクロアルケニル、 $C_1 - 10$ アルコキシ $C_1 - 10$ アルキル、 $C_1 - 10$ アルコキシ - $C_2 - 10$ アルケニル、 $C_1 - 10$ アルコキシ - $C_2 - 10$ アルキニル、ヘテロシクリル - $C_1 - 10$ アルキル、ヘテロシクリル - $C_2 - 10$ アルケニル、ヘテロシクリル - $C_2 - 10$ アルキニル、アリール - $C_1 - 10$ アルキル (例えば、単環式アリール - $C_2 - 10$ アルキル、置換の単環式アリール - $C_1 - 10$ アルキル、またはビスクロアリール - $C_1 - 10$ アルキル)、アリール - $C_2 - 10$ アルケニル、アリール - $C_2 - 10$ アルキニル、アリール - ヘテロシクリル、ヘテロアリール - $C_1 - 10$ アルキル、ヘテロアリール - $C_2 - 10$ アルケニル、ヘテロアリール - $C_2 - 10$ アルキニル、ヘテロアリール - $C_3 - 8$ シクロアルキル、ヘテロアリール - ヘテロアルキル、またはヘテロアリール - ヘテロシクリルであり、各々の上記二環式アリールまたはヘテロアリール部分は、未置換であるか、または各々の二環式アリール、ヘテロアリール部分または単環式アリール部分は、1以上の独立したアルキル、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、ハロ、-OH、- R^{31} 、- CF_3 、- OCF_3 、- OR^{31} 、- $NR^{31}R^{32}$ 、- $NR^{34}R^{35}$ 、- $C(O)R^{31}$ 、- CO_2R^{31} 、- $C(=O)NR^{31}R^{32}$ 、- $C(=O)NR^{34}R^{35}$ 、- NO_2 、-CN、- $S(O)_0 - 2R^{31}$ 、- $SO_2NR^{31}R^{32}$ 、- $SO_2NR^{34}R^{35}$ 、- $NR^{31}C(=O)R^{32}$ 、- $NR^{31}C(=O)OR^{32}$ 、- $NR^{31}C(=O)NR^{32}R^{33}$ 、- $NR^{31}S(O)_0 - 2R^{32}$ 、- $C(=S)OR^{31}$ 、- $C(=O)SR^{31}$ 、- $NR^{31}C(=NR^{32})NR^{33}R^{32}$ 、- $NR^{31}C(=NR^{32})OR^{33}$ 、- $NR^{31}C(=NR^{32})SR^{33}$ 、- $OC(=O)OR^{33}$ 、- $OC(=O)NR^{31}R^{32}$ 、- $OC(=O)SR^{31}$ 、- $SC(=O)OR^{31}$ 、- $P(O)OR^{31}OR^{32}$ 、または- $SC(=O)NR^{31}R^{32}$ で置換されており、各々の上記アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロアルキル部分は、未置換であるか、または1つ以上のアルキル、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、ハロ、-OH、- R^{31} 、- CF_3 、- OCF_3 、- OR^{31} 、-O-アリール、- $NR^{31}R^{32}$ 、- $NR^{34}R^{35}$ 、- $C(O)R^{31}$ 、- CO_2R^{31} 、- $C(=O)NR^{34}R^{35}$ 、または- $C(=O)NR^{31}R^{32}$ で置換されており；

R^3 および R^4 は独立して、水素、ハロゲン、-OH、- R^{31} 、- CF_3 、- OCF_3 、- OR^{31} 、- $NR^{31}R^{32}$ 、- $NR^{34}R^{35}$ 、- $C(O)R^{31}$ 、- CO_2R^{31} 、- $C(=O)NR^{31}R^{32}$ 、- $C(=O)NR^{34}R^{35}$ 、- NO_2 、-CN、- $S(O)_0 - 2R^{31}$ 、- $SO_2NR^{31}R^{32}$ 、- $SO_2NR^{34}R^{35}$ 、- $NR^{31}C(=O)R^{32}$ 、- $NR^{31}C(=O)OR^{32}$ 、- $NR^{31}C(=O)NR^{32}R^{33}$ 、- $NR^{31}S(O)_0 - 2R^{32}$ 、- $C(=S)OR^{31}$ 、- $C(=O)SR^{31}$ 、- $NR^{31}C(=NR^{32})NR^{33}R^{32}$ 、- $NR^{31}C(=NR^{32})OR^{33}$ 、- $NR^{31}C(=NR^{32})SR^{33}$ 、- $OC(=O)OR^{33}$ 、- $OC(=O)NR^{31}R^{32}$ 、- $OC(=O)SR^{31}$ 、- $SC(=O)OR^{31}$ 、- $P(O)OR^{31}OR^{32}$ 、- $SC(=O)NR^{31}R^{32}$ 、アリール、ヘテロアリール、 $C_1 - 4$ アルキル、 $C_1 - 10$ アルキル、 $C_3 - 8$ シクロアルキル、 $C_1 - 10$ アルキル - $C_3 - 8$ シクロアルキル、 $C_3 - 8$ シクロアルキル - $C_1 - 10$ アルキル、 $C_3 - 8$ シクロアルキル - $C_2 - 10$ アルケニル、 $C_3 - 8$ シクロアルキル - $C_2 - 10$ アルキニル、 $C_1 - 10$ アルキル - $C_2 - 10$ アルケニル、 $C_1 - 10$ アルキル - $C_2 - 10$ アルキニル、 $C_1 - 10$ アルキルアリール、 $C_1 - 10$ アルキルヘテロアリール、 $C_1 - 10$ アルキルヘテロシクリル、 $C_2 - 10$ アルケニル、 $C_2 - 10$ アルキニル、 $C_2 - 10$ アルケニル - $C_1 - 10$ アルキル、 $C_2 - 10$ アルキニル - $C_1 - 10$ アルキル、 $C_2 - 10$ アルケニルアリール、 $C_2 - 10$ アルケニルヘテロアリール、 $C_2 - 10$ アルケニルヘテロアルキル、 $C_2 - 10$ アルケニルヘテロシクリル、 $C_2 - 10$ アルケニル - $C_3 - 8$ シクロアルキル、 $C_2 - 10$ アルキニル - $C_3 - 8$ シクロアルキル、 $C_2 - 10$ アルキニルアリール、 $C_2 - 10$ アルキニルヘテロアリール、 $C_2 - 10$ アルキニルヘテロアルキル、 $C_2 - 10$ アルキ

10

20

30

40

50

ニルヘテロシクリル、 C_{2-10} アルキニル - C_{3-8} シクロアルケニル、 C_{1-10} アルコキシ C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} アルコキシ - C_{2-10} アルケニル、 C_{1-10} アルコキシ - C_{2-10} アルキニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル - C_{1-10} アルキル、ヘテロシクリル - C_{2-10} アルケニル、ヘテロシクリル - C_{2-10} アルキニル、アリール - C_{1-10} アルキル、アリール - C_{2-10} アルケニル、アリール - C_{2-10} アルキニル、アリール - ヘテロシクリル、ヘテロアリール - C_{1-10} アルキル、ヘテロアリール - C_{2-10} アルケニル、ヘテロアリール - C_{2-10} アルキニル、ヘテロアリール - C_{3-8} シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアリール - ヘテロアルキル、またはヘテロアリール - ヘテロシクリルであり、各々の上記アリールまたはヘテロアリール部分は、未置換であるか、または1以上の独立した八口、 $-OH$ 、 $-R^{31}$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^{31}$ 、 $-NR^{31}R^{32}$ 、 $-NR^{34}R^{35}$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-CO_2R^{31}$ 、 $-C(=O)NR^{31}R^{32}$ 、 $-C(=O)NR^{34}R^{35}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_0-2R^{31}$ 、 $-SO_2NR^{31}R^{32}$ 、 $-SO_2NR^{34}R^{35}$ 、 $-NR^{31}C(=O)R^{32}$ 、 $-NR^{31}C(=O)OR^{32}$ 、 $-NR^{31}C(=O)NR^{32}R^{33}$ 、 $-NR^{31}S(O)_0-2R^{32}$ 、 $-C(=S)OR^{31}$ 、 $-C(=O)SR^{31}$ 、 $-NR^{31}C(=NR^{32})NR^{33}R^{32}$ 、 $-NR^{31}C(=NR^{32})OR^{33}$ 、 $-NR^{31}C(=NR^{32})SR^{33}$ 、 $-OC(=O)OR^{33}$ 、 $-OC(=O)NR^{31}R^{32}$ 、 $-OC(=O)SR^{31}$ 、 $-SC(=O)OR^{31}$ 、 $-P(O)OR^{31}OR^{32}$ 、または $-SC(=O)NR^{31}R^{32}$ で置換されており、各々の上記アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロアルキル部分は、未置換であるか、または1つ以上の八口、 $-OH$ 、 $-R^{31}$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^{31}$ 、 $-O$ -アリール、 $-NR^{31}R^{32}$ 、 $-NR^{34}R^{35}$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-CO_2R^{31}$ 、 $-C(=O)NR^{34}R^{35}$ 、または $-C(=O)NR^{31}R^{32}$ で置換されており；

R^5 は、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-R^{31}$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^{31}$ 、 $-NR^{31}R^{32}$ 、 $-NR^{34}R^{35}$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-CO_2R^{31}$ 、 $-C(=O)NR^{31}R^{32}$ 、 $-C(=O)NR^{34}R^{35}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_0-2R^{31}$ 、 $-SO_2NR^{31}R^{32}$ 、 $-SO_2NR^{34}R^{35}$ 、 $-NR^{31}C(=O)R^{32}$ 、 $-NR^{31}C(=O)OR^{32}$ 、 $-NR^{31}C(=O)NR^{32}R^{33}$ 、 $-NR^{31}S(O)_0-2R^{32}$ 、 $-C(=S)OR^{31}$ 、 $-C(=O)SR^{31}$ 、 $-NR^{31}C(=NR^{32})NR^{33}R^{32}$ 、 $-NR^{31}C(=NR^{32})OR^{33}$ 、 $-NR^{31}C(=NR^{32})SR^{33}$ 、 $-OC(=O)OR^{33}$ 、 $-OC(=O)NR^{31}R^{32}$ 、 $-OC(=O)SR^{31}$ 、 $-SC(=O)OR^{31}$ 、 $-P(O)OR^{31}OR^{32}$ 、または $-SC(=O)NR^{31}R^{32}$ であり；

R^{31} 、 R^{32} 、および R^{33} は、各々の場合に、独立してHまたは C_{1-10} アルキルであり、この C_{1-10} アルキルは、未置換であるか、または1つ以上のアリール、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロアリール基で置換されており、各々の上記アリール、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロアリール基は、未置換であるか、または1つ以上の八口、 $-OH$ 、 $-C_{1-10}$ アルキル、 $-CF_3$ 、 $-O$ -アリール、 $-OCF_3$ 、 $-OC_{1-10}$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-N(C_{1-10}アルキル)(C_{1-10}アルキル)$ 、 $-NH(C_{1-10}アルキル)$ 、 $-NH(アリール)$ 、 $-NR^{34}R^{35}$ 、 $-C(O)(C_{1-10}アルキル)$ 、 $-C(O)(C_{1-10}アルキル-アリール)$ 、 $-C(O)(アリール)$ 、 $-CO_2-C_{1-10}アルキル$ 、 $-CO_2-C_{1-10}アルキルアリール$ 、 $-CO_2-アリール$ 、 $-C(=O)N(C_{1-10}アルキル)(C_{1-10}アルキル)$ 、 $-C(=O)NH(C_{1-10}アルキル)$ 、 $-C(=O)NR^{34}R^{35}$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-O(C_{1-10}アルキル)$ 、 $-O$ -アリール、 $-N(アリール)(C_{1-10}アルキル)$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_0-2C_{1-10}アルキル$ 、 $-S(O)_0-2C_{1-10}アルキルアリール$ 、 $-S(O)_0-2アリール$ 、 $-SO_2N(アリール)$ 、 $-SO_2N(C_{1-10}アルキル)(C_{1-10}アルキル)$ 、 $-SO_2NH(C_{1-10}アルキル)$ または $-SO_2NR^{34}R^{35}$ で置換されてお

10

20

30

40

50

り；

- NR^{3 4} R^{3 5}、- C(=O) NR^{3 4} R^{3 5}、または- SO₂ NR^{3 4} R^{3 5}中の R^{3 4} および R^{3 5} は、それらが結合されている窒素原子とともに、3～10員の飽和または不飽和の環を形成し；上記環は、独立して未置換であるか、または1つ以上の- NR^{3 1} R^{3 2}、ヒドロキシル、ハロゲン、オキソ、アリール、ヘテロアリール、C₁₋₆ アルキル、またはO-アリールで置換されており、上記3～10員の飽和または不飽和の環は、独立して0、1、または2個以上のヘテロ原子を窒素原子に加えて含み；

R⁷ および R⁸ は、各々独立して水素、C₁₋₁₀ アルキル、C₂₋₁₀ アルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたは C₃₋₁₀ シクロアルキルであり、この各々は、水素を除いては、未置換であるか、または1以上の独立した R⁶ で置換されており；

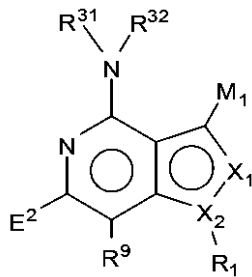
R⁶ は、ハロ、- OR^{3 1}、- SH、- NH₂、- NR^{3 4} R^{3 5}、- NR^{3 1} R^{3 2}、- CO₂ R^{3 1}、- CO₂ アリール、- C(=O) NR^{3 1} R^{3 2}、C(=O) NR^{3 4} R^{3 5}、- NO₂、- CN、- S(O)₀₋₂ C₁₋₁₀ アルキル、- S(O)₀₋₂ アリール、- SO₂ NR^{3 4} R^{3 5}、- SO₂ NR^{3 1} R^{3 2}、C₁₋₁₀ アルキル、C₂₋₁₀ アルケニル、C₂₋₁₀ アルキニル；アリール-C₁₋₁₀ アルキル、アリール-C₂₋₁₀ アルケニル、アリール-C₂₋₁₀ アルキニル、ヘテロアリール-C₁₋₁₀ アルキル、ヘテロアリール-C₂₋₁₀ アルケニル、ヘテロアリール-C₂₋₁₀ アルキニルであり、各々の上記アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロアリール基は、未置換であるか、または1以上の独立したハロ、シアノ、ニトロ、- OC₁₋₁₀ アルキル、C₁₋₁₀ アルキル、C₂₋₁₀ アルケニル、C₂₋₁₀ アルキニル、ハロC₁₋₁₀ アルキル、ハロC₂₋₁₀ アルケニル、ハロC₂₋₁₀ アルキニル、- COOH、- C(=O) NR^{3 1} R^{3 2}、- C(=O) NR^{3 4} R^{3 5}、- SO₂ NR^{3 4} R^{3 5}、- SO₂ NR^{3 1} R^{3 2}、- NR^{3 1} R^{3 2}、または- NR^{3 4} R^{3 5} で置換されており；

R⁹ は、H、ハロ、- OR^{3 1}、- SH、- NH₂、- NR^{3 4} R^{3 5}、- NR^{3 1} R^{3 2}、- CO₂ R^{3 1}、- CO₂ アリール、- C(=O) NR^{3 1} R^{3 2}、C(=O) NR^{3 4} R^{3 5}、- NO₂、- CN、- S(O)₀₋₂ C₁₋₁₀ アルキル、- S(O)₀₋₂ アリール、- SO₂ NR^{3 4} R^{3 5}、- SO₂ NR^{3 1} R^{3 2}、C₁₋₁₀ アルキル、C₂₋₁₀ アルケニル、C₂₋₁₀ アルキニル；アリール-C₁₋₁₀ アルキル、アリール-C₂₋₁₀ アルケニル、アリール-C₂₋₁₀ アルキニル、ヘテロアリール-C₁₋₁₀ アルキル、ヘテロアリール-C₂₋₁₀ アルケニル、ヘテロアリール-C₂₋₁₀ アルキニルであり、各々の上記アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロアリール基は、未置換であるか、または1以上の独立したハロ、シアノ、ニトロ、- OC₁₋₁₀ アルキル、C₁₋₁₀ アルキル、C₂₋₁₀ アルケニル、C₂₋₁₀ アルキニル、ハロC₁₋₁₀ アルキル、ハロC₂₋₁₀ アルケニル、ハロC₂₋₁₀ アルキニル、- COOH、- C(=O) NR^{3 1} R^{3 2}、- C(=O) NR^{3 4} R^{3 5}、- SO₂ NR^{3 4} R^{3 5}、- SO₂ NR^{3 1} R^{3 2}、- NR^{3 1} R^{3 2}、または- NR^{3 4} R^{3 5} で置換されている。

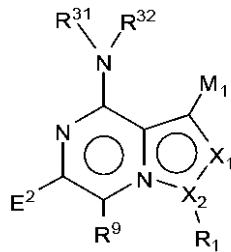
【0244】

式 I - E の化合物の種々の実施形態では、この化合物は、式 I - E 1 もしくは式 I - E 2 の構造を有する化合物：

【化 27】



式 I - E 1



式 I - E 2

または医薬的に許容可能なその塩を有する。

10

【0245】

式 I - E 1 のいくつかの実施形態では、 X_1 は、N であり、 X_2 は、N である。他の実施形態では、 X_1 は、C - E¹ であり、 X_2 は、N である。さらに他の実施形態では、 X_1 は、NH であり、 X_2 は、C である。さらなる実施形態では、 X_1 は、CH - E¹ であり、 X_2 は、C である。

【0246】

式 I - E 2 のいくつかの実施形態では、 X_1 は N であり、 X_2 は、C である。さらなる実施形態では、 X_1 は、C - E¹ であり、 X_2 は、C である。

【0247】

種々の実施形態では、 X_1 は、C - (W¹)_j - R⁴ であり、j は、0 である。

20

【0248】

別の実施形態では、 X_1 は、CH である。さらに別の実施形態では、 X_1 は、C - ハロゲンであり、ハロゲンは、Cl、F、Br、または I である。

【0249】

X_1 の種々の実施形態では、これは、C - (W¹)_j - R⁴ である。 X_1 の種々の実施形態では、j は 1 であり、W¹ は、- O - である。 X_1 の種々の実施形態では、j は 1 であり、W¹ は、- NR⁷ - である。 X_1 の種々の実施形態では、j は 1 であり、W¹ は、- NH - である。 X_1 の種々の実施形態では、j は 1 であり、W¹ は、- S(O)₀₋₂ - である。 X_1 の種々の実施形態では、j は 1 であり、W¹ は、- C(O) - である。 X_1 の種々の実施形態では、j は 1 であり、W¹ は、- C(O)N(R⁷) - である。 X_1 の種々の実施形態では、j は 1 であり、W¹ は、- N(R⁷)C(O) - である。 X_1 の種々の実施形態では、j は 1 であり、W¹ は、- N(R⁷)S(O) - である。 X_1 の種々の実施形態では、j は 1 であり、W¹ は、- N(R⁷)S(O)₂ - である。 X_1 の種々の実施形態では、j は 1 であり、W¹ は、- C(O)O - である。 X_1 の種々の実施形態では、j は 1 であり、W¹ は、CH(R⁷)N(C(O)OR⁸) - である。 X_1 の種々の実施形態では、j は 1 であり、W¹ は、- CH(R⁷)N(C(O)R⁸) - である。 X_1 の種々の実施形態では、j は 1 であり、W¹ は、- CH(R⁷)N(SO₂R⁸) - である。 X_1 の種々の実施形態では、j は 1 であり、W¹ は、- CH(R⁷)N(R⁸) - である。 X_1 の種々の実施形態では、j は 1 であり、W¹ は、- CH(R⁷)C(O)N(R⁸) - である。 X_1 の種々の実施形態では、j は 1 であり、W¹ は、- CH(R⁷)N(R⁸)C(O) - である。 X_1 の種々の実施形態では、j は 1 であり、W¹ は、- CH(R⁷)N(R⁸)S(O) - である。 X_1 の種々の実施形態では、j は 1 であり、W¹ は、- CH(R⁷)N(R⁸)S(O)₂ - である。

30

40

【0250】

別の実施形態では、 X_1 は、N である。

【0251】

種々の実施形態では、 X_2 は、N である。他の実施形態では、 X_2 は、C である。

【0252】

種々の実施形態では、E² は、- (W¹)_j - R⁴ であり、j は、0 である。

【0253】

50

別の実施形態では、 E^2 は、 CH である。さらに別の実施形態では、 E^2 は、 C - ハロゲンであり、ハロゲンは、 Cl 、 F 、 Br 、または I である。

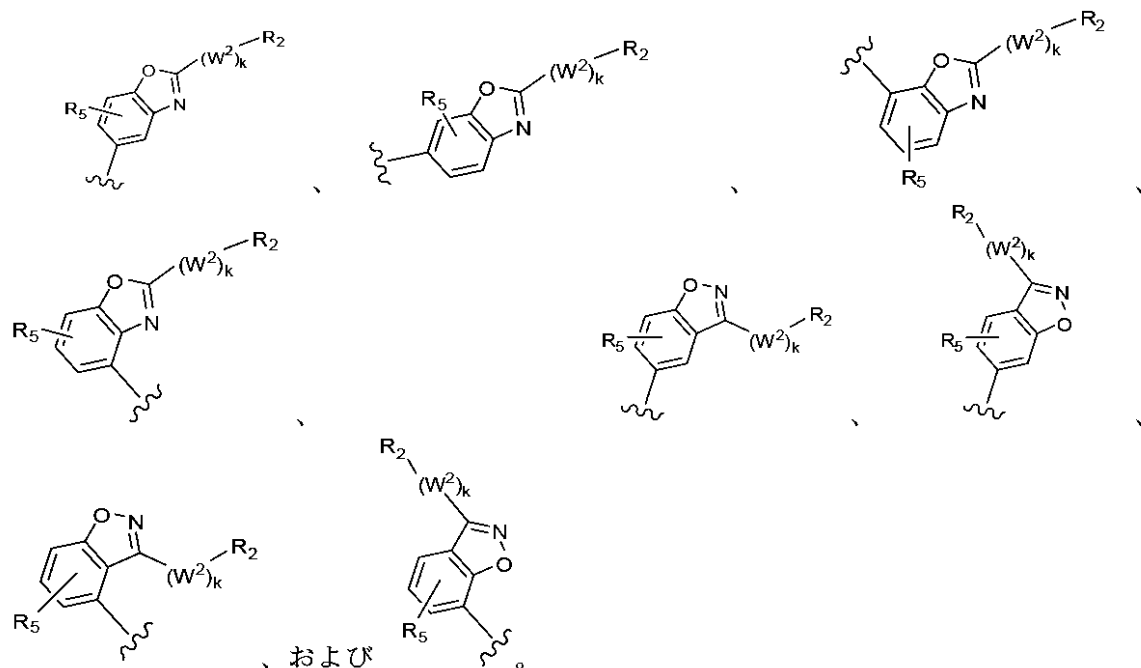
【0254】

E^2 の種々の実施形態では、これは、 $-(W^1)_j - R^4$ である。 E^2 の種々の実施形態では、 j は 1 であり、 W^1 は、 $-O-$ である。 E^2 の種々の実施形態では、 j は 1 であり、 W^1 は、 $-NR^7-$ である。 E^2 の種々の実施形態では、 j は 1 であり、 W^1 は、 $-NH-$ である。 E^2 の種々の実施形態では、 j は 1 であり、 W^1 は、 $-S(O)_0-2-$ である。 E^2 の種々の実施形態では、 j は 1 であり、 W^1 は、 $-C(O)-$ である。 E^2 の種々の実施形態では、 j は 1 であり、 W^1 は、 $-C(O)N(R^7)-$ である。 E^2 の種々の実施形態では、 j は 1 であり、 W^1 は、 $-N(R^7)C(O)-$ である。 E^2 の種々の実施形態では、 j は 1 であり、 W^1 は、 $-N(R^7)S(O)-$ である。 E^2 の種々の実施形態では、 j は 1 であり、 W^1 は、 $-N(R^7)S(O)_2-$ である。 E^2 の種々の実施形態では、 j は 1 であり、 W^1 は、 $-C(O)O-$ である。 E^2 の種々の実施形態では、 j は 1 であり、 W^1 は、 $CH(R^7)N(C(O)OR^8)-$ である。 E^2 の種々の実施形態では、 j は 1 であり、 W^1 は、 $-CH(R^7)N(C(O)R^8)-$ である。 E^2 の種々の実施形態では、 j は 1 であり、 W^1 は、 $-CH(R^7)N(SO_2R^8)-$ である。 E^2 の種々の実施形態では、 j は 1 であり、 W^1 は、 $-CH(R^7)N(R^8)-$ である。 E^2 の種々の実施形態では、 j は 1 であり、 W^1 は、 $-CH(R^7)C(O)N(R^8)-$ である。 E^2 の種々の実施形態では、 j は 1 であり、 W^1 は、 $-CH(R^7)N(R^8)C(O)-$ である。 E^2 の種々の実施形態では、 j は 1 であり、 W^1 は、 $-CH(R^7)N(R^8)S(O)-$ である。 E^2 の種々の実施形態では、 j は 1 であり、 W^1 は、 $-CH(R^7)N(R^8)S(O)_2-$ である。

【0255】

種々の実施形態では、 M_1 が、式 I - E 1 の一部である場合、 M_1 は、 $-(W_2)_k - R_2$ で置換されているベンゾオキサゾリルである。いくつかの実施形態では、 M_1 は、2 位置で、 $-(W_2)_k - R_2$ で置換されている、ベンゾオキサゾリル部分である。いくつかの実施形態では、 M_1 は、 $-(W_2)_k - R_2$ で場合によって置換されている、5 - ベンゾオキサゾリルまたは 6 - ベンゾオキサゾリル部分のいずれかである。例となる式 I - E 1 の M_1 部分としては、限定するものではないが、以下が挙げられる：

【化 28】



【0256】

種々の実施形態では、 M_1 が、式 I - E 2 の一部である場合、式 I - E 2 は、以下の式

10

20

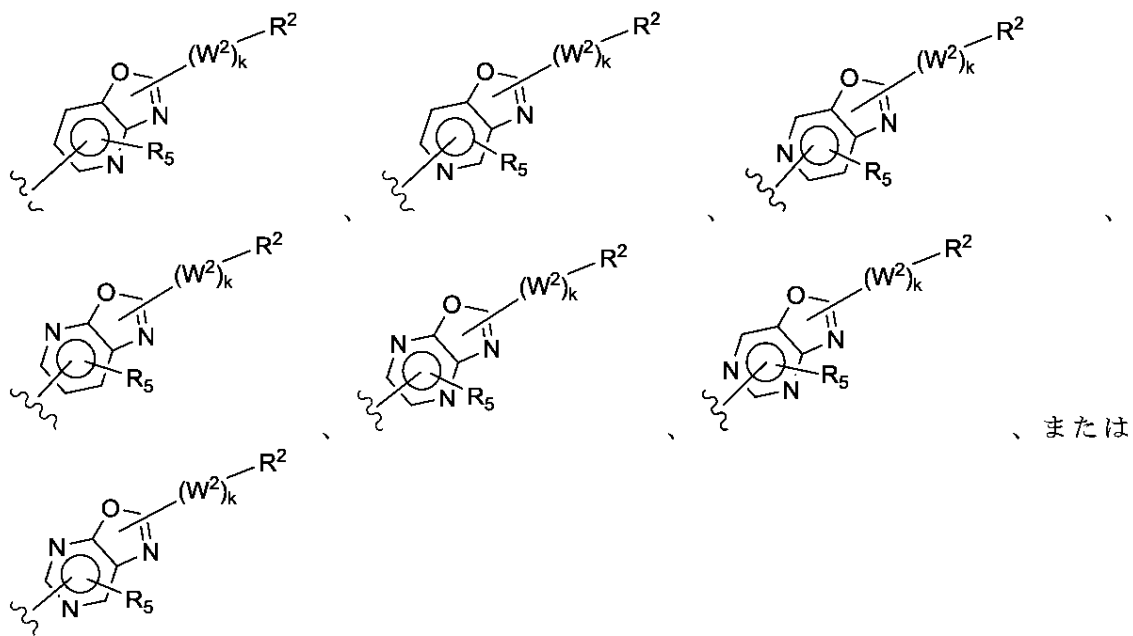
30

40

50

のうちの 1 つの構造を有するアザ - 置換のベンゾオキサゾリル部分である：

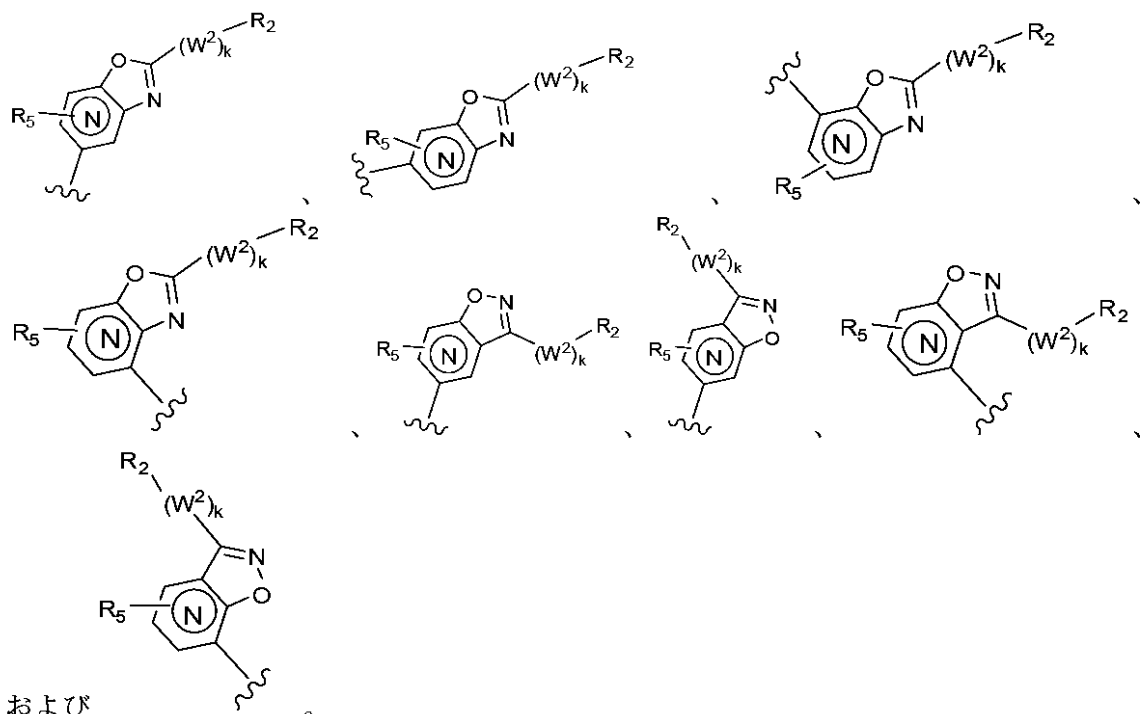
【化 29】



【0257】

例となる式 I - E 2 の M_1 部分としては、限定するものではないが、以下が挙げられる：

【化 30】



【0258】

M_1 の種々の実施形態では、 k は、0 である。 M_1 の他の実施形態では、 k は、1 であり、 W^2 は、 $-O-$ である。 M_1 の別の実施形態では k は、1 であり、 W^2 は、 $-NR^7-$ である。 M_1 のさらに別の実施形態では、 k は、1 であり、 W^2 は、 $-S(O)_{0-2}-$ である。 M_1 の別の実施形態では、 k は、1 であり、 W^2 は、 $-C(O)-$ である。 M_1 のさらなる実施形態では、 k は、1 であり、 W^2 は、 $-C(O)N(R^7)-$ である。 M_1 の別の実施形態では、 k は、1 であり、 W^2 は、 $-N(R^7)C(O)-$ である。別の実施形態では、 k は、1 であり、 W^2 は、 $-N(R^7)C(O)N(R^8)-$ である。

M₁のさらに別の実施形態では、kは、1であり、W²は、-N(R⁷)S(O)-である。M₁のなおさらに別の実施形態では、kは、1であり、W²は、-N(R⁷)S(O)₂-である。M₁のさらなる実施形態では、kは、1であり、W²は、-C(O)O-である。M₁の別の実施形態では、kは、1であり、W²は、-CH(R⁷)N(C(O)OR⁸)-である。M₁の別の実施形態ではkは、1であり、W²は、-CH(R⁷)N(C(O)R⁸)-である。M₁の別の実施形態では、kは、1であり、W²は、-CH(R⁷)N(SO₂R⁸)-である。M₁のさらなる実施形態では、kは、1であり、W²は、-CH(R⁷)N(R⁸)-である。M₁の別の実施形態では、kは、1であり、W²は、-CH(R⁷)C(O)N(R⁸)-である。M₁のさらに別の実施形態では、kは、1であり、W²は、-CH(R⁷)N(R⁸)C(O)-である。M₁の別の実施形態では、kは、1であり、W²は、-CH(R⁷)N(R⁸)S(O)-である。M₁のさらに別の実施形態では、kは、1であり、W²は、-CH(R⁷)N(R⁸)S(O)₂-である。

10

【0259】

式Iの化合物の追加の実施形態(I-A、I-B、I-C、I-D、I-Eおよびその他を含む)が下に記載される。

【0260】

式Iの化合物の種々の実施形態では、Lは、存在しない。別の実施形態では、Lは、-(C=O)-である。別の実施形態では、Lは、C(=O)O-である。さらなる実施形態では、Lは、-C(=O)NR^{3 1}-である。さらに別の実施形態では、Lは、-S-である。一実施形態では、Lは、-S(O)-である。別の実施形態では、Lは、-S(O)₂-である。さらに別の実施形態では、Lは、-S(O)₂NR^{3 1}-である。別の実施形態では、Lは、-NR^{3 1}-である。

20

【0261】

式Iの化合物の種々の実施形態では、R₁は、-L-C₁₋₁₀アルキルであり、これは、未置換である。別の実施形態では、R₁は、-L-C₁₋₁₀アルキルであり、これは、1以上の独立したR³によって置換されている。さらに別の実施形態では、R₁は、-L-未置換のC₁₋₁₀アルキルであり、Lは、存在しない。別の実施形態では、R₁は、-L-C₁₋₁₀アルキルであり、これは、1以上の独立したR³によって置換されており、およびLは、存在しない。

30

【0262】

式Iの化合物の種々の実施形態では、R₁は、-L-C₃₋₈シクロアルキルであり、これは、未置換である。別の実施形態では、R₁は、L-C₃₋₈シクロアルキルであり、これは、1以上の独立したR³によって置換されている。さらに別の実施形態では、R₁は、-L-C₃₋₈シクロアルキルであり、これは、未置換であり、およびLは、存在しない。さらなる実施形態では、R₁は、-L-C₃₋₈シクロアルキルであり、これは、1以上の独立したR³によって置換されており、およびLは、存在しない。

【0263】

式Iの化合物の種々の実施形態では、R₁は、Hである。

【0264】

式Iの化合物の種々の実施形態では、R₁は、-L-アリールであり、これは、未置換である。別の実施形態では、R₁は、-L-アリールであり、これは、1以上の独立したR³によって置換されている。別の実施形態では、R₁は、-L-アリールであり、これは、未置換であり、およびLは、存在しない。さらに別の実施形態では、R₁は、-L-アリールであり、これは、1以上の独立したR³によって置換されており、およびLは、存在しない。

40

【0265】

式Iの化合物の種々の実施形態では、R₁は、-L-ヘテロアリールであり、これは、未置換である。別の実施形態では、R₁は、-L-ヘテロアリールであり、これは、1以上の独立したR³によって置換されている。さらなる実施形態では、R₁は、-L-ヘテ

50

ロアリールであり、これは、未置換であり、および L は、存在しない。さらに別の実施形態では、 R_1 は、- L - ヘテロアリールであり、これは、1 以上の独立した R^3 によって置換されており、および L は、存在しない。

【0266】

式 I の化合物の種々の実施形態では、 R_1 は、- L - C_{1-10} アルキル - C_{3-8} シクロアルキルであり、これは、未置換である。別の実施形態では、 R_1 は、- L - C_{1-10} アルキル - C_{3-8} シクロアルキルであり、これは、1 以上の独立した R^3 によって置換されている。さらなる実施形態では、 R_1 は、- L - C_{1-10} アルキル - C_{3-8} シクロアルキルであり、これは、未置換であり、および L は、存在しない。さらに別の実施形態では、 R_1 は、- L - C_{1-10} アルキル - C_{3-8} シクロアルキルであり、これは、1 以上の独立した R^3 によって置換されており、および L は、存在しない。

10

【0267】

式 I の化合物の種々の実施形態では、 R_1 は、- L - C_{1-10} アルキルアリールであり、これは、未置換である。別の実施形態では、 R_1 は、- L - C_{1-10} アルキルアリールであり、これは、1 以上の独立した R^3 によって置換されている。さらなる実施形態では、 R_1 は、- L - C_{1-10} アルキルアリールであり、これは、未置換であり、および L は、存在しない。さらに別の実施形態では、 R_1 は、- L - C_{1-10} アルキルアリールであり、これは、1 以上の独立した R^3 によって置換されており、L は、存在しない。

【0268】

20

式 I の化合物の種々の実施形態では、 R_1 は、- L - C_{1-10} アルキルヘテロアリールであり、これは、未置換である。別の実施形態では、 R_1 は、- L - C_{1-10} アルキルヘテロアリールであり、これは、1 以上の独立した R^3 によって置換されている。さらなる実施形態では、 R_1 は、- L - C_{1-10} アルキルヘテロアリールであり、これは、未置換であり、および L は、存在しない。さらに別の実施形態では、 R_1 は、- L - C_{1-10} アルキルヘテロアリールであり、これは、1 以上の独立した R^3 によって置換されており、L は、存在しない。

【0269】

式 I の化合物の種々の実施形態では、 R_1 は、- L - C_{1-10} アルキルヘテロシクリルであり、これは、未置換である。別の実施形態では、 R_1 は、- L - C_{1-10} アルキルヘテロシクリルであり、これは、1 以上の独立した R^3 によって置換されている。さらなる実施形態では、 R_1 は、- L - C_{1-10} アルキルヘテロシクリルであり、これは、未置換であり、および L は、存在しない。さらに別の実施形態では、 R_1 は、- L - C_{1-10} アルキルヘテロシクリルであり、これは、1 以上の独立した R^3 によって置換されており、L は、存在しない。

30

【0270】

式 I の化合物の種々の実施形態では、 R_1 は、- L - C_{2-10} アルケニルであり、これは、未置換である。別の実施形態では、 R_1 は、- L - C_{2-10} アルケニルであり、これは、1 以上の独立した R^3 によって置換されている。さらなる実施形態では、 R_1 は、- L - C_{2-10} アルケニルであり、これは、未置換であり、および L は、存在しない。さらに別の実施形態では、 R_1 は、- L - C_{2-10} アルケニルであり、これは、1 以上の独立した R^3 によって置換されており、L は、存在しない。

40

【0271】

式 I の化合物の種々の実施形態では、 R_1 は、- L - C_{2-10} アルキニルであり、これは、未置換である。別の実施形態では、 R_1 は、- L - C_{2-10} アルキニルであり、これは、1 以上の独立した R^3 によって置換されている。さらなる実施形態では、 R_1 は、- L - C_{2-10} アルキニルであり、これは、未置換であり、および L は、存在しない。さらに別の実施形態では、 R_1 は、- L - C_{2-10} アルキニルであり、これは、1 以上の独立した R^3 によって置換されており、L は、存在しない。

【0272】

50

【 0 2 7 3 】

10

【 0 2 7 4 】

20

【 0 2 7 5 】

30

【 0 2 7 6 】

【 0 2 7 7 】

40

【 0 2 7 8 】

50

あり、およびLは、存在しない。さらに別の実施形態では、 R_1 は、-L-ヘテロアルキル-ヘテロシクリルであり、これは、1以上の独立した R^3 によって置換されており、Lは、存在しない。

【0279】

式Iの化合物の種々の実施形態では、 R_1 は、-L-ヘテロアルキル- C_{3-8} シクロアルキルであり、これは、未置換である。別の実施形態では、 R_1 は、-L-ヘテロアルキル- C_{3-8} シクロアルキルであり、これは、1以上の独立した R^3 によって置換されている。さらなる実施形態では、 R_1 は、-L-ヘテロアルキル- C_{3-8} シクロアルキルであり、これは、未置換であり、およびLは、存在しない。さらに別の実施形態では、 R_1 は、-L-ヘテロアルキル- C_{3-8} シクロアルキルであり、これは、1以上の独立した R^3 によって置換されており、Lは、存在しない。

10

【0280】

式Iの化合物の種々の実施形態では、 R_1 は、-L-アラルキルであり、これは、未置換である。別の実施形態では、 R_1 は、-L-アラルキルであり、これは、1以上の独立した R^3 によって置換されている。さらなる実施形態では、 R_1 は、-L-アラルキルであり、これは、未置換である。さらに別の実施形態では、 R_1 は、-L-アラルキルであり、これは、1以上の独立した R^3 によって置換されており、Lは、存在しない。

【0281】

式Iの化合物の種々の実施形態では、 R_1 は、-L-ヘテロアラルキルであり、これは、未置換である。別の実施形態では、 R_1 は、-L-ヘテロアラルキルであり、これは、1以上の独立した R^3 によって置換されている。さらなる実施形態では、 R_1 は、-L-ヘテロアラルキルであり、これは、未置換であり、およびLは、存在しない。さらに別の実施形態では、 R_1 は、-L-ヘテロアラルキルであり、これは、1以上の独立した R^3 によって置換されており、Lは、存在しない。

20

【0282】

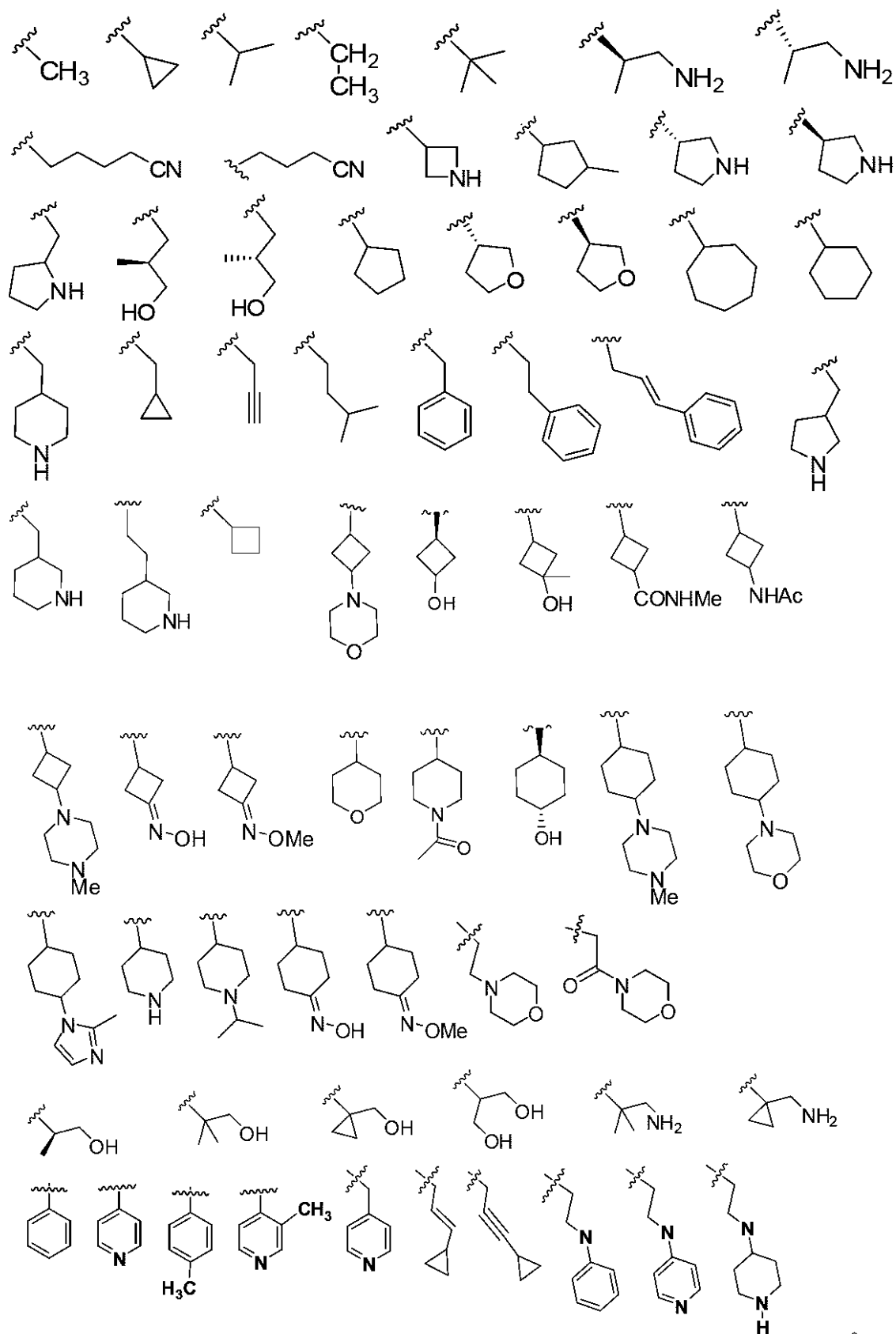
式Iの化合物の種々の実施形態では、 R_1 は、-L-ヘテロシクリルであり、これは、未置換である。別の実施形態では、 R_1 は、-L-ヘテロシクリルであり、これは、1以上の独立した R^3 によって置換されている。さらなる実施形態では、 R_1 は、-L-ヘテロシクリルであり、これは、未置換であり、およびLは、存在しない。さらに別の実施形態では、 R_1 は、-L-ヘテロシクリルであり、これは、1以上の独立した R^3 によって置換されており、Lは、存在しない。

30

【0283】

式Iの化合物の種々の実施形態では、 R_1 は、下に示されるような置換基である：

【化 3 1】



【 0 2 8 4 】

式 I の化合物の種々の実施形態では、 R^2 は、水素である。別の実施形態では、 R^2 は、ハロゲンである。別の実施形態では、 R^2 は、 $-OH$ である。別の実施形態では、 R^2 は、 $-R^{3'}$ である。別の実施形態では、 R^2 は、 $-CF_3$ である。別の実施形態では、

R^2 は、 $-OCF_3$ である。別の実施形態では、 R^2 は、 $-OR^{31}$ である。別の実施形態では、 R^2 は、 $-NR^{31}R^{32}$ である。別の実施形態では、 R^2 は、 $-NR^{34}R^{35}$ である。別の実施形態では、 R^2 は、 $-C(O)R^{31}$ である。別の実施形態では、 R^2 は、 $-CO_2R^{31}$ である。別の実施形態では、 R^2 は、 $-C(=O)NR^{31}R^{32}$ である。別の実施形態では、 R^2 は、 $-C(=O)NR^{34}R^{35}$ である。別の実施形態では、 R^2 は、 $-NO_2$ である。別の実施形態では、 R^2 は、 $-CN$ である。別の実施形態では、 R^2 は、 $-S(O)_{0-2}R^3$ である。別の実施形態では、 R^2 は、 $-SO_2NR^{31}R^{32}$ である。別の実施形態では、 R^2 は、 $-SO_2NR^{34}R^{35}$ である。別の実施形態では、 R^2 は、 $-NR^{31}C(=O)R^{32}$ である。別の実施形態では、 R^2 は、 $-NR^{31}C(=O)NR^{32}R^{33}$ である。別の実施形態では、 R^2 は、 $-NR^{31}S(O)_{0-2}R^3$ である。別の実施形態では、 R^2 は、 $-C(=S)OR^{31}$ である。別の実施形態では、 R^2 は、 $-C(=O)SR^{31}$ である。別の実施形態では、 R^2 は、 $-NR^{31}C(=NR^{32})NR^{33}R^{32}$ である。別の実施形態では、 R^2 は、 $-NR^{31}C(=NR^{32})OR^{33}$ である。別の実施形態では、 R^2 は、 $-NR^{31}C(=NR^{32})SR^{33}$ である。別の実施形態では、 R^2 は、 $-OC(=O)OR^{33}$ である。別の実施形態では、 R^2 は、 $-OC(=O)NR^{31}R^{32}$ である。別の実施形態では、 R^2 は、 $-OC(=O)SR^{31}$ である。別の実施形態では、 R^2 は、 $-SC(=O)OR^{31}$ である。別の実施形態では、 R^2 は、 $-P(O)OR^{31}OR^{32}$ である。別の実施形態では、 R^2 は、 $-SC(=O)NR^{31}R^{32}$ である。別の実施形態では、 R^2 は、単環式アリールである。別の実施形態では、 R^2 は、二環式アリールである。別の実施形態では、 R^2 は、置換されている単環式アリールである。別の実施形態では、 R^2 は、ヘテロアリールである。別の実施形態では、 R^2 は、 C_{1-4} アルキルである。別の実施形態では、 R^2 は、 C_{1-10} アルキルである。別の実施形態では、 R^2 は、 C_{3-8} シクロアルキルである。別の実施形態では、 R^2 は、 C_{3-8} シクロアルキル- C_{1-10} アルキルである。別の実施形態では、 R^2 は、 C_{1-10} アルキル- C_{3-8} シクロアルキルである。別の実施形態では、 R^2 は、 C_{1-10} アルキル-単環式アリールである。別の実施形態では、 R^2 は、 C_{2-10} アルキル-単環式アリールである。別の実施形態では、 R^2 は、単環式アリール- C_{2-10} アルキルである。別の実施形態では、 R^2 は、 C_{1-10} アルキル-二環式アリールである。別の実施形態では、 R^2 は、二環式アリール- C_{1-10} アルキルである。別の実施形態では、 R^2 は、 $-C_{1-10}$ アルキルヘテロアリールである。別の実施形態では、 R^2 は、 $-C_{1-10}$ アルキルヘテロシクリルである。別の実施形態では、 R^2 は、 $-C_{2-10}$ アルケニルである。別の実施形態では、 R^2 は、 $-C_{2-10}$ アルキニルである。別の実施形態では、 R^2 は、 C_{2-10} アルケニルアリールである。別の実施形態では、 R^2 は、 C_{2-10} アルケニルヘテロアリールである。別の実施形態では、 R^2 は、 C_{2-10} アルケニルヘテロアルキルである。別の実施形態では、 R^2 は、 C_{2-10} アルケニルヘテロシクリルである。別の実施形態では、 R^2 は、 $-C_{2-10}$ アルキニルアリールである。別の実施形態では、 R^2 は、 $-C_{2-10}$ アルキニルヘテロアリールである。別の実施形態では、 R^2 は、 $-C_{2-10}$ アルキニルヘテロアルキルである。別の実施形態では、 R^2 は、 $-C_{2-10}$ アルキニルヘテロシクリルである。別の実施形態では、 R^2 は、 $-C_{2-10}$ アルキニル C_{3-8} シクロアルキルである。別の実施形態では、 R^2 は、 $-C_{2-10}$ アルキニル C_{3-8} シクロアルケニルである。別の実施形態では、 R^2 は、 $-C_{1-10}$ アルコキシ- C_{1-10} アルキルである。別の実施形態では、 R^2 は、 $-C_{1-10}$ アルコキシ- C_{2-10} アルケニルである。別の実施形態では、 R^2 は、 $-C_{1-10}$ アルコキシ- C_{2-10} アルキニルである。別の実施形態では、 R^2 は、ヘテロシクリル C_{1-10} アルキルである。別の実施形態では、 R^2 は、ヘテロシクリル C_{2-10} アルケニルである。別の実施形態では、 R^2 は、ヘテロシクリル C_{2-10} アルキニルである。別の実施形態では、 R^2 は、アリール- C_{2-10} アルキルである。別の実施形態では、 R^2 は、アリール- C_{1-10} アルキルである。別の実施形態では、 R^2 は、アリール- C_{2-10} アルケニルである。別の実施形態では、

10

20

30

40

50

【 0 2 8 5 】

50

50

[illegible]

50

50

れは、1以上の独立したアリールで置換されている。別の実施形態では、 R^2 が、二環式アリール、単環式アリール、ヘテロアリール、 C_{1-10} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、単環式アリール- C_{2-10} アルキル、ヘテロシクリル C_{1-10} アルキル、または C_{3-8} シクロアルキル- C_{1-10} アルキルである場合、これは、1以上の独立したアリールアルキルで置換されている。

別の実施形態では、 R^2 が、二環式アリール、単環式アリール、ヘテロアリール、 C_{1-10} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、単環式アリール- C_{2-10} アルキル、ヘテロシクリル C_{1-10} アルキル、または C_{3-8} シクロアルキル- C_{1-10} アルキルである場合、これは、1以上の独立したヘテロアリールで置換されている。別の実施形態では、 R^2 が、二環式アリール、単環式アリール、ヘテロアリール、 C_{1-10} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、単環式アリール- C_{2-10} アルキル、ヘテロシクリル C_{1-10} アルキル、または C_{3-8} シクロアルキル- C_{1-10} アルキルである場合、これは、1以上の独立したヘテロアリールアルキルで置換されている。

【0286】

式Iの化合物の種々の実施形態では、 R^3 は、水素である。別の実施形態では、 R^3 は、ハロゲンである。別の実施形態では、 R^3 は、 $-OH$ である。別の実施形態では、 R^3 は、 $-R^{31}$ である。別の実施形態では、 R^3 は、 $-CF_3$ である。別の実施形態では、 R^3 は、 $-OCF_3$ である。別の実施形態では、 R^3 は、 $-OR^{31}$ である。別の実施形態では、 R^3 は、 $-NR^{31}R^{32}$ である。別の実施形態では、 R^3 は、 $-NR^{34}R^{35}$ である。別の実施形態では、 R^3 は、 $-C(O)R^{31}$ である。別の実施形態では、 R^3 は、 $-CO_2R^{31}$ である。別の実施形態では、 R^3 は、 $-C(=O)NR^{31}R^{32}$ である。別の実施形態では、 R^3 は、 $-C(=O)NR^{34}R^{35}$ である。別の実施形態では、 R^3 は、 $-NO_2$ である。別の実施形態では、 R^3 は、 $-CN$ である。別の実施形態では、 R^3 は、 $-S(O)_0-2R^3$ である。別の実施形態では、 R^3 は、 $-SO_2NR^{31}R^{32}$ である。別の実施形態では、 R^3 は、 $-SO_2NR^{34}R^{35}$ である。別の実施形態では、 R^3 は、 $-NR^{31}C(=O)R^{32}$ である。別の実施形態では、 R^3 は、 $-NR^{31}C(=O)OR^{32}$ である。別の実施形態では、 R^3 は、 $-NR^{31}C(=O)NR^{32}R^{33}$ である。別の実施形態では、 R^3 は、 $-NR^{31}S(O)_0-2R^3$ である。別の実施形態では、 R^3 は、 $-C(=S)OR^{31}$ である。別の実施形態では、 R^3 は、 $-C(=O)SR^{31}$ である。別の実施形態では、 R^3 は、 $-NR^{31}C(=NR^{32})NR^{33}R^{32}$ である。別の実施形態では、 R^3 は、 $-NR^{31}C(=NR^{32})OR^{33}$ である。別の実施形態では、 R^3 は、 $-NR^{31}C(=NR^{32})SR^{33}$ である。別の実施形態では、 R^3 は、 $-OC(=O)OR^{33}$ である。別の実施形態では、 R^3 は、 $-OC(=O)NR^{31}R^{32}$ である。別の実施形態では、 R^3 は、 $-OC(=O)SR^{31}$ である。別の実施形態では、 R^3 は、 $-SC(=O)OR^{31}$ である。別の実施形態では、 R^3 は、 $-P(O)OR^{31}OR^{32}$ である。別の実施形態では、 R^3 は、 $-SC(=O)NR^{31}R^{32}$ である。別の実施形態では、 R^3 は、アリールである。別の実施形態では、 R^2 は、ヘテロアリールである。別の実施形態では、 R^3 は、 C_{1-4} アルキルである。別の実施形態では、 R^3 は、 C_{1-10} アルキルである。別の実施形態では、 R^3 は、 C_{3-8} シクロアルキルである。別の実施形態では、 R^3 は、 C_{3-8} シクロアルキル- C_{1-10} アルキルである。別の実施形態では、 R^3 は、 $-C_{1-10}$ アルキル- C_{3-8} シクロアルキルである。別の実施形態では、 R^3 は、 C_{2-10} アルキル-単環式アリールである。別の実施形態では、 R^3 は、単環式アリール- C_{2-10} アルキルである。別の実施形態では、 R^3 は、 C_{1-10} アルキル-二環式アリールである。別の実施形態では、 R^3 は、二環式アリール- C_{1-10} アルキルである。別の実施形態では、 R^3 は、 C_{1-10} アルキルヘテロアリールである。別の実施形態では、 R^3 は、 C_{1-10} アルキルヘテロシクリルである。別の実施形態では、 R^3 は、 C_{2-10}

10

20

30

40

50

20

30

50

50

20

50

では、 R^3 が、アリーール、ヘテロアリーール、 C_{1-10} アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、アリーール - C_{2-10} アルキル、ヘテロシクリル C_{1-10} アルキル、または C_{3-8} シクロアルキル - C_{1-10} アルキルである場合、これは、1 以上の独立した $-SC(=O)NR^3$ R^3 で置換されている。

【0288】

式 I の化合物の種々の実施形態では、 R^4 は、水素である。別の実施形態では、 R^4 は、ハロゲンである。別の実施形態では、 R^4 は、 $-OH$ である。別の実施形態では、 R^4 は、 $-R^3$ である。別の実施形態では、 R^4 は、 $-CF_3$ である。別の実施形態では、 R^4 は、 $-OCF_3$ である。別の実施形態では、 R^4 は、 $-OR^3$ である。別の実施形態では、 R^4 は、 $-NR^3$ R^3 である。別の実施形態では、 R^4 は、 $-NR^3$ R^3 R^3 である。別の実施形態では、 R^4 は、 $-C(O)R^3$ である。別の実施形態では、 R^4 は、 $-CO_2R^3$ である。別の実施形態では、 R^4 は、 $-C(=O)NR^3$ R^3 である。別の実施形態では、 R^4 は、 $-C(=O)NR^3$ R^3 R^3 である。別の実施形態では、 R^4 は、 $-C(=O)NR^3$ R^3 R^3 R^3 である。別の実施形態では、 R^4 は、 $-NO_2$ である。別の実施形態では、 R^4 は、 $-CN$ である。別の実施形態では、 R^4 は、 $-S(O)_0-2R^3$ である。別の実施形態では、 R^4 は、 $-SO_2NR^3$ R^3 R^3 である。別の実施形態では、 R^4 は、 $-SO_2NR^3$ R^3 R^3 R^3 である。別の実施形態では、 R^4 は、 $-NR^3$ $C(=O)R^3$ である。別の実施形態では、 R^4 は、 $-NR^3$ $C(=O)OR^3$ である。別の実施形態では、 R^4 は、 $-NR^3$ $C(=O)NR^3$ R^3 である。別の実施形態では、 R^4 は、 $-NR^3$ $S(O)_0-2R^3$ である。別の実施形態では、 R^4 は、 $-C(=S)OR^3$ である。別の実施形態では、 R^4 は、 $-C(=O)SR^3$ である。別の実施形態では、 R^4 は、 $-NR^3$ $C(=NR^3)NR^3$ R^3 である。別の実施形態では、 R^4 は、 $-NR^3$ $C(=NR^3)OR^3$ である。別の実施形態では、 R^4 は、 $-NR^3$ $C(=NR^3)SR^3$ である。別の実施形態では、 R^4 は、 $-OC(=O)OR^3$ である。別の実施形態では、 R^4 は、 $-OC(=O)NR^3$ R^3 である。別の実施形態では、 R^4 は、 $-SC(=O)OR^3$ である。別の実施形態では、 R^4 は、 $-P(O)OR^3$ OR^3 である。別の実施形態では、 R^4 は、 $-SC(=O)NR^3$ R^3 である。別の実施形態では、 R^4 は、アリーールである。別の実施形態では、 R^4 は、ヘテロアリーールである。別の実施形態では、 R^4 は、 C_{1-4} アルキルである。別の実施形態では、 R^4 は、 C_{1-10} アルキルである。別の実施形態では、 R^4 は、 C_{3-8} シクロアルキルである。別の実施形態では、 R^4 は、 C_{1-10} アルキル - C_{3-8} シクロアルキルである。別の実施形態では、 R^4 は、 C_{1-10} アルキルアリーールである。別の実施形態では、 R^4 は、 C_{1-10} アルキルヘテロアリーールである。別の実施形態では、 R^4 は、 C_{1-10} アルキルヘテロシクリルである。別の実施形態では、 R^4 は、 C_{2-10} アルケニルである。別の実施形態では、 R^4 は、 C_{2-10} アルキニルである。別の実施形態では、 R^4 は、 C_{2-10} アルキニル - C_{3-8} シクロアルキルである。別の実施形態では、 R^4 は、 C_{2-10} アルケニル - C_{3-8} シクロアルキルである。別の実施形態では、 R^4 は、 C_{2-10} アルケニルアリーールである。別の実施形態では、 R^4 は、 C_{2-10} アルケニル - ヘテロアリーールである。別の実施形態では、 R^4 は、 C_{2-10} アルケニルヘテロアルキルである。別の実施形態では、 R^4 は、 C_{2-10} アルケニルヘテロシクリルである。別の実施形態では、 R^4 は、 $-C_{2-10}$ アルキニルアリーールである。別の実施形態では、 R^4 は、 C_{2-10} アルキニルヘテロアリーールである。別の実施形態では、 R^4 は、 C_{2-10} アルキニルヘテロアルキルである。別の実施形態では、 R^4 は、 C_{2-10} アルキニルヘテロシクリルである。別の実施形態では、 R^4 は、 C_{2-10} アルキニル C_{3-8} シクロアルキルである。別の実施形態では、 R^4 は、ヘテロシクリル C_{1-10} アルキルである。別の実施形態では、 R^4 は、ヘテロシクリル C_{2-10} アルケニルである。別の実施形態では、 R^4 は、ヘテロシクリル - C_{2-10} アルキニルである。別の実施形態では、 R^4 は、アリーール - C_{1-10} アルキルである。別の実施形態では、 R^4 は、アリーール - C_{2-10} アルケニルである。別の実施形態では、

10

20

30

40

50

【 0 2 8 9 】

50

50

C_{1-10} アルキル、またはヘテロアルキルである場合、これは、1以上の独立した $-NR^{31}C(=NR^{32})NR^{33}R^{32}$ で置換されている。別の実施形態では、 R^4 が、アリール、ヘテロアリール、 C_{1-10} アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、アリール- C_{2-10} アルキル、ヘテロシクリル C_{1-10} アルキル、または C_{3-8} シクロアルキル- C_{1-10} アルキルである場合、これは、1以上の独立した、 $-NR^{31}C(=NR^{32})OR^{33}$ で置換されている。

別の実施形態では、 R^4 が、アリール、ヘテロアリール、 C_{1-10} アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、アリール- C_{2-10} アルキル、ヘテロシクリル C_{1-10} アルキル、または C_{3-8} シクロアルキル- C_{1-10} アルキルである場合、これは、1以上の独立した $-NR^{31}C(=NR^{32})SR^{33}$ で置換されている。別の実施形態では、 R^4 が、アリール、ヘテロアリール、 C_{1-10} アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、アリール- C_{2-10} アルキル、ヘテロシクリル C_{1-10} アルキル、または C_{3-8} シクロアルキル- C_{1-10} アルキルである場合、これは、1以上の独立した $-OC(=O)OR^{33}$ で置換されている。別の実施形態では、 R^4 が、アリール、ヘテロアリール、 C_{1-10} アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、アリール- C_{2-10} アルキル、ヘテロシクリル C_{1-10} アルキル、または C_{3-8} シクロアルキル- C_{1-10} アルキルである場合、これは、1以上の独立した $-OC(=O)NR^{31}R^{32}$ で置換されている。別の実施形態では、 R^4 が、アリール、ヘテロアリール、 C_{1-10} アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、アリール- C_{2-10} アルキル、ヘテロシクリル C_{1-10} アルキル、または C_{3-8} シクロアルキル- C_{1-10} アルキルである場合、これは、1以上の独立した $-OC(=O)SR^{31}$ で置換されている。別の実施形態では、 R^4 が、アリール、ヘテロアリール、 C_{1-10} アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、アリール- C_{2-10} アルキル、ヘテロシクリル C_{1-10} アルキル、または C_{3-8} シクロアルキル- C_{1-10} アルキルである場合、これは、1以上の独立した $-SC(=O)OR^{31}$ で置換されている。別の実施形態では、 R^4 が、アリール、ヘテロアリール、 C_{1-10} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルキル- C_{1-10} アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル C_{1-10} アルキル、またはヘテロアルキルである場合、これは、1以上の独立した $-P(O)OR^{31}OR^{32}$ で置換されている。別の実施形態では、 R^4 が、アリール、ヘテロアリール、 C_{1-10} アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、アリール- C_{2-10} アルキル、ヘテロシクリル C_{1-10} アルキル、または C_{3-8} シクロアルキル- C_{1-10} アルキルである場合、これは、1以上の独立した $-SC(=O)NR^{31}R^{32}$ で置換されている。

【0290】

式 I の化合物の種々の実施形態では、 R^5 は、水素である。別の実施形態では、 R^5 は、ハロゲンである。別の実施形態では、 R^5 は、 $-OH$ である。別の実施形態では、 R^5 は、 $-R^{31}$ である。別の実施形態では、 R^5 は、 $-CF_3$ である。別の実施形態では、 R^5 は、 $-OCF_3$ である。別の実施形態では、 R^5 は、 $-OR^{31}$ である。別の実施形態では、 R^5 は、 $-NR^{31}R^{32}$ である。別の実施形態では、 R^5 は、 $-NR^{34}R^{35}$ である。別の実施形態では、 R^5 は、 $-C(O)R^{31}$ である。別の実施形態では、 R^5 は、 $-CO_2R^{31}$ である。別の実施形態では、 R^5 は、 $-C(=O)NR^{31}R^{32}$ である。別の実施形態では、 R^5 は、 $-C(=O)NR^{34}R^{35}$ である。別の実施形態では、 R^5 は、 $-NO_2$ である。別の実施形態では、 R^5 は、 $-CN$ である。別の実施形態では、 R^5 は、 $-S(O)_0-2R^{31}$ である。別の実施形態では、 R^5 は、 $-SO_2NR^{31}R^{32}$ である。別の実施形態では、 R^5 は、 $-SO_2NR^{34}R^{35}$ である。別

10

20

30

40

50

の実施形態では、 R^5 は、 $-NR^{31}C(=O)R^{32}$ である。別の実施形態では、 R^5 は、 $-NR^{31}C(=O)OR^{32}$ である。別の実施形態では、 R^5 は、 $-NR^{31}C(=O)NR^{32}R^{33}$ である。別の実施形態では、 R^5 は、 $-NR^{31}S(O)_{0-2}R^{32}$ である。別の実施形態では、 R^5 は、 $-C(=S)OR^{31}$ である。別の実施形態では、 R^5 は、 $-C(=O)SR^{31}$ である。別の実施形態では、 R^5 は、 $-NR^{31}C(=NR^{32})NR^{33}R^{32}$ である。別の実施形態では、 R^5 は、 $-NR^{31}C(=NR^{32})OR^{33}$ である。別の実施形態では、 R^5 は、 $-NR^{31}C(=NR^{32})SR^{33}$ である。別の実施形態では、 R^5 は、 $-OC(=O)OR^{33}$ である。別の実施形態では、 R^5 は、 $-OC(=O)NR^{31}R^{32}$ である。別の実施形態では、 R^5 は、 $-OC(=O)SR^{31}$ である。別の実施形態では、 R^5 は、 $-SC(=O)OR^{31}$ である。別の実施形態では、 R^5 は、 $-P(O)OR^{31}OR^{32}$ である。別の実施形態では、 R^5 は、または $-SC(=O)NR^{31}R^{32}$ である。

10

【0291】

式 I の化合物の種々の実施形態では、 R^7 は、水素である。別の実施形態では、 R^7 は、未置換の C_{1-10} アルキルである。別の実施形態では、 R^7 は、未置換の C_{2-10} アルケニルである。別の実施形態では、 R^7 は、未置換のアリールである。別の実施形態では、 R^7 は、未置換のヘテロアリールである。別の実施形態では、 R^7 は、未置換のヘテロシクリルである。別の実施形態では、 R^7 は、未置換の C_{3-10} シクロアルキルである。別の実施形態では、 R^7 は、1 以上の独立した R^6 によって置換されている C_{1-10} アルキルである。別の実施形態では、 R^7 は、1 以上の独立した R^6 によって置換されている C_{2-10} アルケニルである。別の実施形態では、 R^7 は、1 以上の独立した R^6 によって置換されているアリールである。別の実施形態では、 R^7 は、1 以上の独立した R^6 によって置換されているヘテロアリールである。別の実施形態では、 R^7 は、1 以上の独立した R^6 で置換されているヘテロシクリル (heterocycl y) である。別の実施形態では、 R^7 は、1 以上の独立した R^6 で置換されている C_{3-10} シクロアルキルである。

20

【0292】

式 I の化合物の種々の実施形態では、 R^8 は、水素である。別の実施形態では、 R^8 は、未置換の C_{1-10} アルキルである。別の実施形態では、 R^8 は、未置換の C_{2-10} アルケニルである。別の実施形態では、 R^8 は、未置換のアリールである。別の実施形態では、 R^8 は、未置換のヘテロアリールである。別の実施形態では、 R^8 は、未置換のヘテロシクリルである。別の実施形態では、 R^8 は、未置換の C_{3-10} シクロアルキルである。別の実施形態では、 R^8 は、1 以上の独立した R^6 で置換されている C_{1-10} アルキルである。別の実施形態では、 R^8 は、1 以上の独立した R^6 で置換されている C_{2-10} アルケニルである。別の実施形態では、 R^8 は、1 以上の独立した R^6 で置換されているアリールである。別の実施形態では、 R^8 は、1 以上の独立した R^6 で置換されているヘテロアリールである。別の実施形態では、 R^8 は、1 以上の独立した R^6 で置換されているヘテロシクリルである。別の実施形態では、 R^8 は、1 以上の独立した R^6 で置換されている C_{3-10} シクロアルキルである。

30

【0293】

式 I の化合物の種々の実施形態では、 R^6 は、ハロであり、別の実施形態では、 R^6 は、 $-OR^{31}$ である。別の実施形態では、 R^6 は、 $-SH$ である。別の実施形態では、 R^6 は、 NH_2 である。別の実施形態では、 R^6 は、 $-NR^{34}R^{35}$ である。別の実施形態では、 R^6 は、 $-NR^{31}R^{32}$ である。別の実施形態では、 R^6 は、 $-CO_2R^{31}$ である。別の実施形態では、 R^6 は、 $-CO_2$ アリールである。別の実施形態では、 R^6 は、 $-C(=O)NR^{31}R^{32}$ である。別の実施形態では、 R^6 は、 $C(=O)NR^{34}R^{35}$ である。別の実施形態では、 R^6 は、 $-NO_2$ である。別の実施形態では、 R^6 は、 $-CN$ である。別の実施形態では、 R^6 は、 $-S(O)_{0-2}C_{1-10}$ アルキルである。別の実施形態では、 R^6 は、 $-S(O)_{0-2}$ アリールである。別の実施形態では、 R^6 は、 $-SO_2NR^{34}R^{35}$ である。別の実施形態では、 R^6 は、 $-SO_2NR^{31}$

40

50

50

アリール - C_{1-10} アルキル、アリール - C_{2-10} アルケニル、アリール - C_{2-10} アルキニル、ヘテロアリール - C_{1-10} アルキル、またはヘテロアリール - C_{2-10} アルケニルである。別の実施形態では、 R^6 は、1以上の独立した - $SO_2NR^{31}R^{32}$ で置換されている、アリール - C_{1-10} アルキル、アリール - C_{2-10} アルケニル、アリール - C_{2-10} アルキニル、ヘテロアリール - C_{1-10} アルキル、またはヘテロアリール - C_{2-10} アルケニルである。別の実施形態では、 R^6 は、1つ以上の独立の - $NR^{31}R^{32}$ で置換されている、アリール - C_{1-10} アルキル、アリール - C_{2-10} アルケニル、アリール - C_{2-10} アルキニル、ヘテロアリール - C_{1-10} アルキル、またはヘテロアリール - C_{2-10} アルケニルである。別の実施形態では、 R^6 は、1以上の独立した - $NR^{34}R^{35}$ で置換されているアリール - C_{1-10} アルキル、アリール - C_{2-10} アルケニル、アリール - C_{2-10} アルキニル、ヘテロアリール - C_{1-10} アルキル、またはヘテロアリール - C_{2-10} アルケニルである。

【0294】

式 I の化合物の種々の実施形態では、 R^9 は、H である。別の実施形態では、 R^9 は、ハロである。別の実施形態では、 R^9 は、- OR^{31} である。別の実施形態では、 R^9 は、- SH である。別の実施形態では、 R^9 は、 NH_2 である。別の実施形態では、 R^9 は、- $NR^{34}R^{35}$ である。別の実施形態では、 R^9 は、- $NR^{31}R^{32}$ である。別の実施形態では、 R^9 は、- CO_2R^{31} である。別の実施形態では、 R^9 は、- CO_2 アリールである。別の実施形態では、 R^9 は、- $C(=O)NR^{31}R^{32}$ である。別の実施形態では、 R^9 は、 $C(=O)NR^{34}R^{35}$ である。別の実施形態では、 R^9 は、- NO_2 である。別の実施形態では、 R^9 は、- CN である。別の実施形態では、 R^9 は、- $S(O)_{0-2}C_{1-10}$ アルキルである。別の実施形態では、 R^9 は、- $S(O)_{0-2}$ アリールである。別の実施形態では、 R^9 は、- $SO_2NR^{34}R^{35}$ である。別の実施形態では、 R^9 は、- $SO_2NR^{31}R^{32}$ である。別の実施形態では、 R^9 は、 C_{1-10} アルキルである。別の実施形態では、 R^9 は、 C_{2-10} アルケニルである。別の実施形態では、 R^9 は、 C_{2-10} アルキニルである。別の実施形態では、 R^9 は、未置換のアリール - C_{1-10} アルキルである。別の実施形態では、 R^9 は、未置換のアリール - C_{2-10} アルケニルである。別の実施形態では、 R^9 は、未置換のアリール - C_{2-10} アルキニルである。別の実施形態では、 R^9 は、未置換のヘテロアリール - C_{1-10} アルキルである。別の実施形態では、 R^9 は、未置換のヘテロアリール - C_{2-10} アルケニルである。別の実施形態では、 R^9 は、1以上の独立したハロで置換されている、アリール - C_{1-10} アルキル、アリール - C_{2-10} アルケニル、アリール - C_{2-10} アルキニル、ヘテロアリール - C_{1-10} アルキル、またはヘテロアリール - C_{2-10} アルケニルである。別の実施形態では、 R^9 は、1以上の独立したシアノで置換されている、アリール - C_{1-10} アルキル、アリール - C_{2-10} アルケニル、アリール - C_{2-10} アルキニル、ヘテロアリール - C_{1-10} アルキル、またはヘテロアリール - C_{2-10} アルケニルである。別の実施形態では、 R^9 は、1以上の独立したニトロで置換されている、アリール - C_{1-10} アルキル、アリール - C_{2-10} アルケニル、アリール - C_{2-10} アルキニル、ヘテロアリール - C_{1-10} アルキル、またはヘテロアリール - C_{2-10} アルケニルである。別の実施形態では、 R^9 は、1つ以上の独立の - C_{1-10} アルキルで置換されている、アリール - C_{1-10} アルキル、アリール - C_{2-10} アルケニル、アリール - C_{2-10} アルキニル、ヘテロアリール - C_{1-10} アルキル、またはヘテロアリール - C_{2-10} アルケニルである。別の実施形態では、 R^9 は、1つ以上の独立の - C_{2-10} アルケニルで置換されている、アリール - C_{1-10} アルキル、アリール - C_{2-10} アルケニル、アリール - C_{2-10} アルキニル、ヘテロアリール - C_{1-10} アルキル、またはヘテロアリール - C_{2-10} アルケニルである。別の実施形態では、 R^9 は、1つ以上の独立の - C_{2-10} アルキ

ニルで置換されている、アリール - C_{1-10} アルキル、アリール - C_{2-10} アルケニル、アリール - C_{2-10} アルキニル、ヘテロアリール - C_{1-10} アルキル、またはヘテロアリール - C_{2-10} アルケニルである。別の実施形態では、 R^9 は、1以上の独立した - (ハロ) C_{1-10} アルキルで置換されている、アリール - C_{1-10} アルキル、アリール - C_{2-10} アルケニル、アリール - C_{2-10} アルキニル、ヘテロアリール - C_{1-10} アルキル、またはヘテロアリール - C_{2-10} アルケニルである。別の実施形態では、 R^9 は、1以上の独立した - (ハロ) C_{2-10} アルケニルで置換されている、アリール - C_{1-10} アルキル、アリール - C_{2-10} アルケニル、アリール - C_{2-10} アルキニル、ヘテロアリール - C_{1-10} アルキル、またはヘテロアリール - C_{2-10} アルケニルである。別の実施形態では、 R^9 は、1以上の独立した - (ハロ) C_{2-10} アルケニルである。別の実施形態では、 R^9 は、1以上の独立した - (ハロ) C_{2-10} アルキニルで置換されている、アリール - C_{1-10} アルキル、アリール - C_{2-10} アルケニル、アリール - C_{2-10} アルキニル、ヘテロアリール - C_{1-10} アルキル、またはヘテロアリール - C_{2-10} アルケニルである。別の実施形態では、 R^9 は、1以上の独立した - COOH で置換されている、アリール - C_{1-10} アルキル、アリール - C_{2-10} アルケニル、アリール - C_{2-10} アルキニル、ヘテロアリール - C_{1-10} アルキル、またはヘテロアリール - C_{2-10} アルケニルである。別の実施形態では、 R^9 は、1以上の独立した - C(=O)NR³¹R³² で置換されている、アリール - C_{1-10} アルキル、アリール - C_{2-10} アルケニル、アリール - C_{2-10} アルキニル、ヘテロアリール - C_{1-10} アルキル、またはヘテロアリール - C_{2-10} アルケニルである。別の実施形態では、 R^9 は、1以上の独立した - C(=O)NR³⁴R³⁵ で置換されている、アリール - C_{1-10} アルキル、アリール - C_{2-10} アルケニル、アリール - C_{2-10} アルキニル、ヘテロアリール - C_{1-10} アルキル、またはヘテロアリール - C_{2-10} アルケニルである。別の実施形態では、 R^9 は、1以上の独立した - SO₂NR³⁴R³⁵ で置換されている、アリール - C_{1-10} アルキル、アリール - C_{2-10} アルケニル、アリール - C_{2-10} アルキニル、ヘテロアリール - C_{1-10} アルキル、またはヘテロアリール - C_{2-10} アルケニルである。別の実施形態では、 R^9 は、1以上の独立した - SO₂NR³¹R³² で置換されている、アリール - C_{1-10} アルキル、アリール - C_{2-10} アルケニル、アリール - C_{2-10} アルキニル、ヘテロアリール - C_{1-10} アルキル、またはヘテロアリール - C_{2-10} アルケニルである。別の実施形態では、 R^9 は、1つ以上の独立した - NR³¹R³² で置換されている、アリール - C_{1-10} アルキル、アリール - C_{2-10} アルケニル、アリール - C_{2-10} アルキニル、ヘテロアリール - C_{1-10} アルキル、またはヘテロアリール - C_{2-10} アルケニルである。別の実施形態では、 R^9 は、1以上の独立した - NR³⁴R³⁵ で置換されている、アリール - C_{1-10} アルキル、アリール - C_{2-10} アルケニル、アリール - C_{2-10} アルキニル、ヘテロアリール - C_{1-10} アルキル、またはヘテロアリール - C_{2-10} アルケニルである。

【0295】

式 I の化合物の種々の実施形態では、 R^{31} は H である。いくつかの実施形態では、 R^{31} は、未置換の C_{1-10} アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{31} は、置換されている C_{1-10} アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{31} は、1つ以上のアリールで置換されている C_{1-10} アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{31} は、1つ以上のヘテロアルキルで置換されている C_{1-10} アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{31} は、1つ以上のヘテロシクリルで置換されている C_{1-10} アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{31} は、1つ以上のヘテロアリールで置換されている C_{1-10} アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{31} が、1つ以上のアリールで置換されている C_{1-10} アルキルである場合、各々の上記アリール置換基は、未置換であるか、または1つ以上のハロ、-OH、- C_{1-10} アルキル、-CF₃、-O-アリール、-OCF₃、-OC C_{1-10} アルキル、-NH₂、-N(C_{1-10} アルキル)(C_{1-10} アルキル)、-NH(C_{1-10} アルキル)、-NH(アリール)、-NR³⁴R³⁵、-C(O)(C_{1-10} アルキル)、-C(O)(C_{1-10} アルキル -

10

20

30

40

50

アリール)、 $-C(O)(\text{アリール})$ 、 $-CO_2-C_{1-10}$ アルキル、 $-CO_2-C_{1-10}$ アルキルアリール、 $-CO_2$ -アリール、 $-C(=O)N(C_{1-10}$ アルキル)
 $(C_{1-10}$ アルキル)、 $-C(=O)NH(C_{1-10}$ アルキル)、 $-C(=O)NR^{3,4}R^{3,5}$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-O(C_{1-10}$ アルキル)、 $-O$ -ア
 リール、 $-N(\text{アリール})(C_{1-10}$ アルキル)、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_0-2$ C_{1-10} アルキル、 $-S(O)_0-2$ C_{1-10} アルキルアリール、 $-S(O)_0-2$ アリール、 $-SO_2N(\text{アリール})$ 、 $-SO_2N(C_{1-10}$ アルキル) $(C_{1-10}$ アルキル)、 $-SO_2NH(C_{1-10}$ アルキル)または $-SO_2NR^{3,4}R^{3,5}$ で置換
 されている。いくつかの実施形態では、 $R^{3,1}$ が、1つ以上のヘテロアルキルで置換され
 ている C_{1-10} アルキルである場合、各々の上記ヘテロアルキル基は、未置換であるか
 、または1つ以上のハロ、 $-OH$ 、 $-C_{1-10}$ アルキル、 $-CF_3$ 、 $-O$ -アリール、
 $-OCF_3$ 、 $-OC_{1-10}$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-N(C_{1-10}$ アルキル) $(C_{1-10}$ アルキル)、 $-NH(C_{1-10}$ アルキル)、 $-NH(\text{アリール})$ 、 $-NR^{3,4}R^{3,5}$ 、
 $-C(O)(C_{1-10}$ アルキル)、 $-C(O)(C_{1-10}$ アルキル-アリール)
 $-C(O)(\text{アリール})$ 、 $-CO_2-C_{1-10}$ アルキル、 $-CO_2-C_{1-10}$ アル
 キルアリール、 $-CO_2$ -アリール、 $-C(=O)N(C_{1-10}$ アルキル) $(C_{1-10}$ アルキル)、 $-C(=O)NH(C_{1-10}$ アルキル)、 $-C(=O)NR^{3,4}R^{3,5}$
 $-C(=O)NH_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-O(C_{1-10}$ アルキル)、 $-O$ -アリール、 $-N$
 $(\text{アリール})(C_{1-10}$ アルキル)、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_0-2$ C_{1-10} アルキル、 $-S(O)_0-2$ C_{1-10} アルキルアリール、 $-S(O)_0-2$ アリール
 $-SO_2N(\text{アリール})$ 、 $-SO_2N(C_{1-10}$ アルキル) $(C_{1-10}$ アルキル)
 $-SO_2NH(C_{1-10}$ アルキル)または $-SO_2NR^{3,4}R^{3,5}$ 置換基で置換され
 ている。いくつかの実施形態では、 $R^{3,1}$ が、1つ以上のヘテロシクリルで置換されてい
 る C_{1-10} アルキルである場合、各々の上記ヘテロシクリル基は、未置換であるか、ま
 たは1つ以上のハロ、 $-OH$ 、 $-C_{1-10}$ アルキル、 $-CF_3$ 、 $-O$ -アリール、 $-O$
 CF_3 、 $-OC_{1-10}$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-N(C_{1-10}$ アルキル) $(C_{1-10}$ アルキル)、 $-NH(C_{1-10}$ アルキル)、 $-NH(\text{アリール})$ 、 $-NR^{3,4}R^{3,5}$ 、
 $-C(O)(C_{1-10}$ アルキル)、 $-C(O)(C_{1-10}$ アルキル-アリール)、 $-C(O)(\text{アリール})$ 、 $-CO_2-C_{1-10}$ アルキル、 $-CO_2-C_{1-10}$ アルキル
 アリール、 $-CO_2$ -アリール、 $-C(=O)N(C_{1-10}$ アルキル) $(C_{1-10}$ アルキル)、 $-C(=O)NH(C_{1-10}$ アルキル)、 $-C(=O)NR^{3,4}R^{3,5}$ 、
 $-C(=O)NH_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-O(C_{1-10}$ アルキル)、 $-O$ -アリール、 $-N$
 $(\text{アリール})(C_{1-10}$ アルキル)、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_0-2$ C_{1-10} アルキル、 $-S(O)_0-2$ C_{1-10} アルキルアリール、 $-S(O)_0-2$ アリール、
 $-SO_2N(\text{アリール})$ 、 $-SO_2N(C_{1-10}$ アルキル) $(C_{1-10}$ アルキル)、
 $-SO_2NH(C_{1-10}$ アルキル)または $-SO_2NR^{3,4}R^{3,5}$ で置換されている。い
 くつかの実施形態では、 $R^{3,1}$ が、1つ以上のヘテロアリールで置換されている C_{1-10}
 アルキルである場合、各々の上記ヘテロアリール基は、未置換であるか、または1つ以
 上のハロ、 $-OH$ 、 $-C_{1-10}$ アルキル、 $-CF_3$ 、 $-O$ -アリール、 $-OCF_3$ 、 $-O$
 CF_3 、 $-OC_{1-10}$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-N(C_{1-10}$ アルキル) $(C_{1-10}$ アルキル)
 $-NH(C_{1-10}$ アルキル)、 $-NH(\text{アリール})$ 、 $-NR^{3,4}R^{3,5}$ 、 $-C(O)$
 $(C_{1-10}$ アルキル)、 $-C(O)(C_{1-10}$ アルキル-アリール)、 $-C(O)(\text{アリール})$ 、 $-CO_2-C_{1-10}$ アルキル、 $-CO_2-C_{1-10}$ アルキルアリール、
 $-CO_2$ -アリール、 $-C(=O)N(C_{1-10}$ アルキル) $(C_{1-10}$ アルキル)、
 $-C(=O)NH(C_{1-10}$ アルキル)、 $-C(=O)NR^{3,4}R^{3,5}$ 、 $-C(=O)$
 NH_2 、 $-OCF_3$ 、 $-O(C_{1-10}$ アルキル)、 $-O$ -アリール、 $-N(\text{アリール})$
 $(C_{1-10}$ アルキル)、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_0-2$ C_{1-10} アルキル、 $-S(O)_0-2$ C_{1-10} アルキルアリール、 $-S(O)_0-2$ アリール、 $-SO_2N$
 (アリール) 、 $-SO_2N(C_{1-10}$ アルキル) $(C_{1-10}$ アルキル)、 $-SO_2NH$
 $(C_{1-10}$ アルキル)または $-SO_2NR^{3,4}R^{3,5}$ で置換されている。いくつかの実

10

20

30

40

50

施形態では、 $R^{3\ 1}$ が置換されている C_{1-10} アルキルである場合、これは、アリール、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロアリール基の組み合わせによって置換されている。

【0296】

式 I の化合物の種々の実施形態では、 $R^{3\ 2}$ は、H である。いくつかの実施形態では、 $R^{3\ 2}$ は、未置換の C_{1-10} アルキルである。いくつかの実施形態では、 $R^{3\ 2}$ は、置換されている C_{1-10} アルキルである。いくつかの実施形態では、 $R^{3\ 2}$ は、1つ以上のアリールで置換されている C_{1-10} アルキルである。いくつかの実施形態では、 $R^{3\ 2}$ は、1つ以上のヘテロアルキルで置換されている C_{1-10} アルキルである。いくつかの実施形態では、 $R^{3\ 2}$ は、1つ以上のヘテロシクリルで置換されている C_{1-10} アルキルである。いくつかの実施形態では、 $R^{3\ 2}$ は、1つ以上のヘテロアリールで置換されている C_{1-10} アルキルである。いくつかの実施形態では、 $R^{3\ 2}$ が、1つ以上のアリールで置換されている C_{1-10} アルキルである場合、各々の上記アリール基は、未置換であるか、または1つ以上のハロ、-OH、- C_{1-10} アルキル、- CF_3 、-O-アリール、- OCF_3 、- OC_{1-10} アルキル、- NH_2 、- $N(C_{1-10}$ アルキル) (C_{1-10} アルキル)、- $NH(C_{1-10}$ アルキル)、- NH (アリール)、- $NR^{3\ 4} R^{3\ 5}$ 、- $C(O)(C_{1-10}$ アルキル)、- $C(O)(C_{1-10}$ アルキル-アリール)、- $C(O)$ (アリール)、- CO_2-C_{1-10} アルキル、- CO_2-C_{1-10} アルキルアリール、- CO_2 -アリール、- $C(=O)N(C_{1-10}$ アルキル) (C_{1-10} アルキル)、- $C(=O)NH(C_{1-10}$ アルキル)、- $C(=O)NR^{3\ 4} R^{3\ 5}$ 、- $C(=O)NH_2$ 、- OCF_3 、- $O(C_{1-10}$ アルキル)、-O-アリール、- N (アリール) (C_{1-10} アルキル)、- NO_2 、-CN、- $S(O)_0-2$ C_{1-10} アルキル、- $S(O)_0-2$ C_{1-10} アルキルアリール、- $S(O)_0-2$ アリール、- SO_2N (アリール)、- $SO_2N(C_{1-10}$ アルキル) (C_{1-10} アルキル)、- $SO_2NH(C_{1-10}$ アルキル) または - $SO_2NR^{3\ 4} R^{3\ 5}$ で置換されている。いくつかの実施形態では、 $R^{3\ 2}$ は、1つ以上のヘテロアルキルで置換されている C_{1-10} アルキルであり、各々の上記ヘテロアルキル基は、未置換であるか、または1つ以上のハロ、-OH、- C_{1-10} アルキル、- CF_3 、-O-アリール、- OCF_3 、- OC_{1-10} アルキル、- NH_2 、- $N(C_{1-10}$ アルキル) (C_{1-10} アルキル)、- $NH(C_{1-10}$ アルキル)、- NH (アリール)、- $NR^{3\ 4} R^{3\ 5}$ 、- $C(O)(C_{1-10}$ アルキル)、- $C(O)(C_{1-10}$ アルキル-アリール)、- $C(O)$ (アリール)、- CO_2-C_{1-10} アルキル、- CO_2-C_{1-10} アルキルアリール、- CO_2 -アリール、- $C(=O)N(C_{1-10}$ アルキル) (C_{1-10} アルキル)、- $C(=O)NH(C_{1-10}$ アルキル)、- $C(=O)NR^{3\ 4} R^{3\ 5}$ 、- $C(=O)NH_2$ 、- OCF_3 、- $O(C_{1-10}$ アルキル)、-O-アリール、- N (アリール) (C_{1-10} アルキル)、- NO_2 、-CN、- $S(O)_0-2$ C_{1-10} アルキル、- $S(O)_0-2$ C_{1-10} アルキルアリール、- $S(O)_0-2$ アリール、- SO_2N (アリール)、- $SO_2N(C_{1-10}$ アルキル) (C_{1-10} アルキル)、- $SO_2NH(C_{1-10}$ アルキル) または - $SO_2NR^{3\ 4} R^{3\ 5}$ で置換されている。いくつかの実施形態では、 $R^{3\ 2}$ が、1つ以上のヘテロシクリルで置換されている、 C_{1-10} アルキルである場合、各々の上記ヘテロシクリル基は、未置換であるか、または1つ以上のハロ、-OH、- C_{1-10} アルキル、- CF_3 、-O-アリール、- OCF_3 、- OC_{1-10} アルキル、- NH_2 、- $N(C_{1-10}$ アルキル) (C_{1-10} アルキル)、- $NH(C_{1-10}$ アルキル)、- NH (アリール)、- $NR^{3\ 4} R^{3\ 5}$ 、- $C(O)(C_{1-10}$ アルキル)、- $C(O)(C_{1-10}$ アルキル-アリール)、- $C(O)$ (アリール)、- CO_2-C_{1-10} アルキル、- CO_2-C_{1-10} アルキルアリール、- CO_2 -アリール、- $C(=O)N(C_{1-10}$ アルキル) (C_{1-10} アルキル)、- $C(=O)NH(C_{1-10}$ アルキル)、- $C(=O)NR^{3\ 4} R^{3\ 5}$ 、- $C(=O)NH_2$ 、- OCF_3 、- $O(C_{1-10}$ アルキル)、-O-アリール、- N (アリール) (C_{1-10} アルキル)、- NO_2 、-CN、- $S(O)_0-2$ C_{1-10} アルキル、-

10

20

30

40

50

S(O)₀₋₂C₁₋₁₀アルキルアリール、-S(O)₀₋₂アリール、-SO₂N(アリール)、-SO₂N(C₁₋₁₀アルキル)(C₁₋₁₀アルキル)、-SO₂NH(C₁₋₁₀アルキル)または-SO₂NR^{3 4}R^{3 5}で置換されている。いくつかの実施形態では、R^{3 2}が、1つ以上のヘテロアリールで置換されているC₁₋₁₀アルキルである場合、各々の上記ヘテロアリール基は、未置換であるか、または1つ以上のハロ、-OH、-C₁₋₁₀アルキル、-CF₃、-O-アリール、-OCF₃、-OC₁₋₁₀アルキル、-NH₂、-N(C₁₋₁₀アルキル)(C₁₋₁₀アルキル)、-NH(C₁₋₁₀アルキル)、-NH(アリール)、-NR^{3 4}R^{3 5}、-C(O)(C₁₋₁₀アルキル)、-C(O)(C₁₋₁₀アルキル-アリール)、-C(O)(アリール)、-CO₂-C₁₋₁₀アルキル、-CO₂-C₁₋₁₀アルキルアリール、-CO₂-アリール、-C(=O)N(C₁₋₁₀アルキル)(C₁₋₁₀アルキル)、-C(=O)NH(C₁₋₁₀アルキル)、-C(=O)NR^{3 4}R^{3 5}、-C(=O)NH₂、-OCF₃、-O(C₁₋₁₀アルキル)、-O-アリール、-N(アリール)(C₁₋₁₀アルキル)、-NO₂、-CN、-S(O)₀₋₂C₁₋₁₀アルキル、-S(O)₀₋₂C₁₋₁₀アルキルアリール、-S(O)₀₋₂アリール、-SO₂N(アリール)、-SO₂N(C₁₋₁₀アルキル)(C₁₋₁₀アルキル)、-SO₂NH(C₁₋₁₀アルキル)または-SO₂NR^{3 4}R^{3 5}で置換されている。いくつかの実施形態では、R^{3 2}が置換されているC₁₋₁₀アルキルである場合、これは、アリール、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロアリール基の組み合わせによって置換されている。

10

20

【0297】

式Iの化合物の種々の実施形態では、R^{3 3}は、未置換のC₁₋₁₀アルキルである。いくつかの実施形態では、R^{3 3}は、置換されているC₁₋₁₀アルキルである。いくつかの実施形態では、R^{3 3}は、1つ以上のアリールで置換されているC₁₋₁₀アルキルである。いくつかの実施形態では、R^{3 3}は、1つ以上のヘテロアルキルで置換されているC₁₋₁₀アルキルである。いくつかの実施形態では、R^{3 3}は、1つ以上のヘテロシクリルで置換されているC₁₋₁₀アルキルである。いくつかの実施形態では、R^{3 3}は、1つ以上のヘテロアリールで置換されているC₁₋₁₀アルキルである。いくつかの実施形態では、R^{3 3}が、1つ以上のアリールで置換されているC₁₋₁₀アルキルである場合、各々の上記アリール基は、未置換であるか、または1つ以上のハロ、-OH、-C₁₋₁₀アルキル、-CF₃、-O-アリール、-OCF₃、-OC₁₋₁₀アルキル、-NH₂、-N(C₁₋₁₀アルキル)(C₁₋₁₀アルキル)、-NH(C₁₋₁₀アルキル)、-NH(アリール)、-NR^{3 4}R^{3 5}、-C(O)(C₁₋₁₀アルキル)、-C(O)(C₁₋₁₀アルキル-アリール)、-C(O)(アリール)、-CO₂-C₁₋₁₀アルキル、-CO₂-C₁₋₁₀アルキルアリール、-CO₂-アリール、-C(=O)N(C₁₋₁₀アルキル)(C₁₋₁₀アルキル)、-C(=O)NH(C₁₋₁₀アルキル)、-C(=O)NR^{3 4}R^{3 5}、-C(=O)NH₂、-OCF₃、-O(C₁₋₁₀アルキル)、-O-アリール、-N(アリール)(C₁₋₁₀アルキル)、-NO₂、-CN、-S(O)₀₋₂C₁₋₁₀アルキル、-S(O)₀₋₂C₁₋₁₀アルキルアリール、-S(O)₀₋₂アリール、-SO₂N(アリール)、-SO₂N(C₁₋₁₀アルキル)(C₁₋₁₀アルキル)、-SO₂NH(C₁₋₁₀アルキル)または-SO₂NR^{3 4}R^{3 5}で置換されている。いくつかの実施形態では、R^{3 3}が、1つ以上のヘテロアルキルで置換されている、C₁₋₁₀アルキルである場合、各々の上記ヘテロアルキル基は、未置換であるか、または1つ以上のハロ、-OH、-C₁₋₁₀アルキル、-CF₃、-O-アリール、-OCF₃、-OC₁₋₁₀アルキル、-NH₂、-N(C₁₋₁₀アルキル)(C₁₋₁₀アルキル)、-NH(C₁₋₁₀アルキル)、-NH(アリール)、-NR^{3 4}R^{3 5}、-C(O)(C₁₋₁₀アルキル)、-C(O)(C₁₋₁₀アルキル-アリール)、-C(O)(アリール)、-CO₂-C₁₋₁₀アルキル、-CO₂-C₁₋₁₀アルキルアリール、-CO₂-アリール、-C(=O)N(C₁₋₁₀アルキル)(C₁₋₁₀アルキル)、-C(=O)NH(C₁₋₁₀ア

30

40

50

ルキル)、 $-C(=O)NR^{34}R^{35}$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-O(C_{1-10}$ アルキル)、 $-O$ -アリール、 $-N$ (アリール)(C_{1-10} アルキル)、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_{0-2}C_{1-10}$ アルキル、 $-S(O)_{0-2}C_{1-10}$ アルキルアリール、 $-S(O)_{0-2}$ アリール、 $-SO_2N$ (アリール)、 $-SO_2N(C_{1-10}$ アルキル)(C_{1-10} アルキル)、 $-SO_2NH(C_{1-10}$ アルキル)または $-SO_2NR^{34}R^{35}$ で置換されている。いくつかの実施形態では、 R^{33} が、1つ以上のヘテロシクリルで置換されている C_{1-10} アルキルである場合、各々の上記ヘテロシクリル基は、未置換であるか、または1つ以上のハロ、 $-OH$ 、 $-C_{1-10}$ アルキル、 $-CF_3$ 、 $-O$ -アリール、 $-OCF_3$ 、 $-OC_{1-10}$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-N(C_{1-10}$ アルキル)(C_{1-10} アルキル)、 $-NH(C_{1-10}$ アルキル)、 $-NH$ (アリール)、 $-NR^{34}R^{35}$ 、 $-C(O)(C_{1-10}$ アルキル)、 $-C(O)(C_{1-10}$ アルキル-アリール)、 $-C(O)$ (アリール)、 $-CO_2-C_{1-10}$ アルキル、 $-CO_2-C_{1-10}$ アルキルアリール、 $-CO_2$ -アリール、 $-C(=O)N(C_{1-10}$ アルキル)(C_{1-10} アルキル)、 $-C(=O)NH(C_{1-10}$ アルキル)、 $-C(=O)NR^{34}R^{35}$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-O(C_{1-10}$ アルキル)、 $-O$ -アリール、 $-N$ (アリール)(C_{1-10} アルキル)、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_{0-2}C_{1-10}$ アルキル、 $-S(O)_{0-2}C_{1-10}$ アルキルアリール、 $-S(O)_{0-2}$ アリール、 $-SO_2N$ (アリール)、 $-SO_2N(C_{1-10}$ アルキル)(C_{1-10} アルキル)、 $-SO_2NH(C_{1-10}$ アルキル)または $-SO_2NR^{34}R^{35}$ で置換されている。いくつかの実施形態では、 R^{33} が、1つ以上のヘテロアリールで置換されている C_{1-10} アルキルである場合、各々の上記ヘテロアリール基は、未置換であるか、または1つ以上のハロ、 $-OH$ 、 $-C_{1-10}$ アルキル、 $-CF_3$ 、 $-O$ -アリール、 $-OCF_3$ 、 $-OC_{1-10}$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-N(C_{1-10}$ アルキル)(C_{1-10} アルキル)、 $-NH(C_{1-10}$ アルキル)、 $-NH$ (アリール)、 $-NR^{34}R^{35}$ 、 $-C(O)(C_{1-10}$ アルキル)、 $-C(O)(C_{1-10}$ アルキル-アリール)、 $-C(O)$ (アリール)、 $-CO_2-C_{1-10}$ アルキル、 $-CO_2-C_{1-10}$ アルキルアリール、 $-CO_2$ -アリール、 $-C(=O)N(C_{1-10}$ アルキル)(C_{1-10} アルキル)、 $-C(=O)NH(C_{1-10}$ アルキル)、 $-C(=O)NR^{34}R^{35}$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-O(C_{1-10}$ アルキル)、 $-O$ -アリール、 $-N$ (アリール)(C_{1-10} アルキル)、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_{0-2}C_{1-10}$ アルキル、 $-S(O)_{0-2}C_{1-10}$ アルキルアリール、 $-S(O)_{0-2}$ アリール、 $-SO_2N$ (アリール)、 $-SO_2N(C_{1-10}$ アルキル)(C_{1-10} アルキル)、 $-SO_2NH(C_{1-10}$ アルキル)または $-SO_2NR^{34}R^{35}$ で置換されている。いくつかの実施形態では、 R^{33} が、置換されている C_{1-10} アルキルである場合、これは、アリール、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロアリール基の組み合わせによって置換されている。

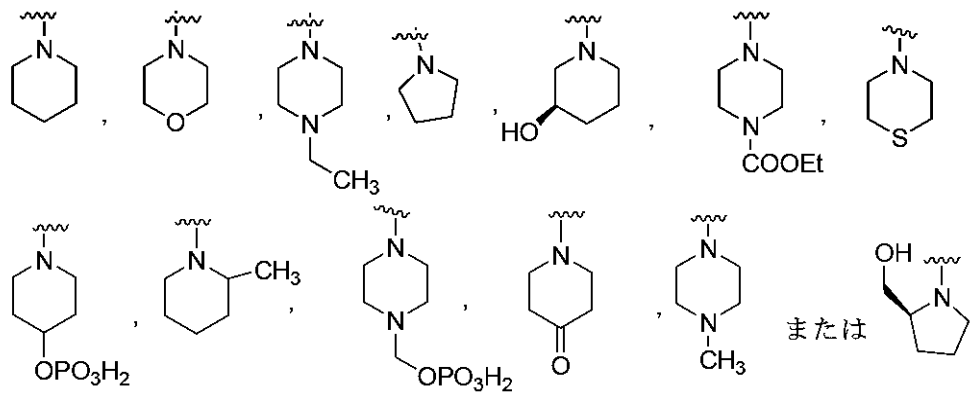
【0298】

式Iの化合物の種々の実施形態では、 $-NR^{34}R^{35}$ 、 $-C(=O)NR^{34}R^{35}$ 、または $-SO_2NR^{34}R^{35}$ 中の R^{34} および R^{35} は、それらが結合されている窒素原子とともに、3～10員の飽和または不飽和の環を形成する；上記環は、独立して未置換であるか、または、1つ以上の $-NR^{31}R^{32}$ 、ヒドロキシル、ハロゲン、オキソ、アリール、ヘテロアリール、 C_{1-6} アルキル、または O -アリールによって置換されており、上記3～10員の飽和または不飽和の環は独立して、0、1、または2個以上のヘテロ原子を、窒素に加えて含む。

【0299】

いくつかの実施形態では、 $-NR^{34}R^{35}$ 、 $-C(=O)NR^{34}R^{35}$ 、または $-SO_2NR^{34}R^{35}$ 中の R^{34} および R^{35} は、それらが結合されている窒素原子とともに、以下を形成する：

【化 3 2】



10

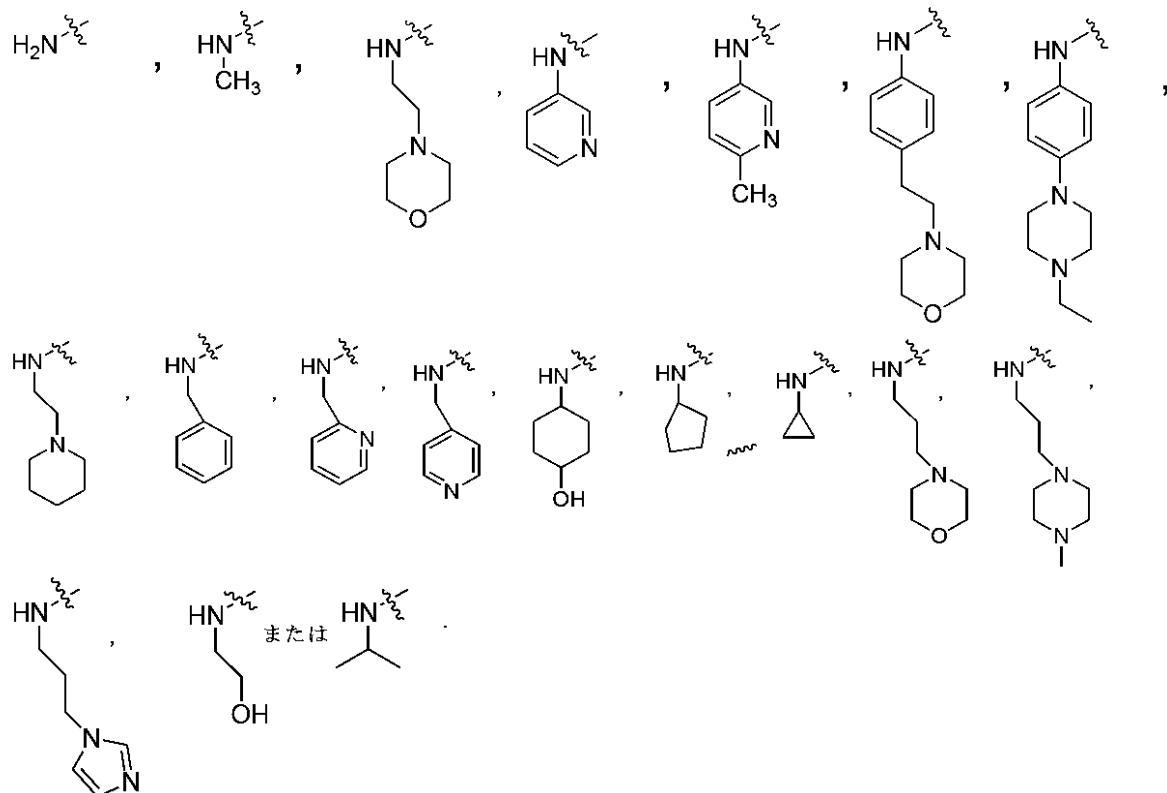
【 0 3 0 0】

別の実施形態では、 X_1 は、 $C-NH_2$ である。

【 0 3 0 1】

種々の実施形態では、 X_1 は、 $C-NH-R^4$ であり、 $-NH-R^4$ は以下である：

【化 3 3】



20

30

【 0 3 0 2】

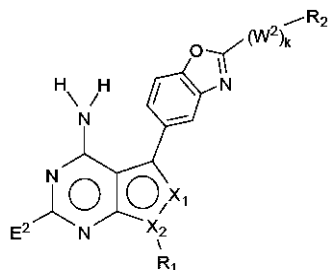
一実施形態では、本発明は、 R^5 が、Hである、式 I - C 1 の阻害剤を提供する。別の実施形態では、本発明は、 R^5 が、Hである、式 I - C 2 の阻害剤を提供する。

【 0 3 0 3】

いくつかの実施形態では、本発明は、式 I - C 1 a の阻害剤：

40

【化 3 4】



式 I - C 1 a

10

または医薬的に許容可能なその塩を提供し、

E^2 は、 $-H$ であり；

X_1 および X_2 は、 N であり；

R_1 は、 $-L-C_{1-10}$ アルキル、 $-L-C_{3-8}$ シクロアルキル、 $-L-C_{1-10}$ アルキルヘテロシクリル、または $-L-$ ヘテロシクリルであり、この各々は、未置換であるか、または、1以上の独立した R^3 によって置換されており；

L は存在しないか、 $-(C=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)N(R^{31})-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R^{31})-$ 、または $-N(R^{31})-$ であり；

R^3 は、水素、 $-OH$ 、 $-OR^{31}$ 、 $-NR^{31}R^{32}$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-C(=O)NR^{31}R^{32}$ 、 $-C(=O)NR^{34}R^{35}$ 、アリール、ヘテロアリール、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-10} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、またはヘテロシクリル、各々の上記アリールまたはヘテロアリール部分は、未置換であるか、または1以上の独立したアルキル、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、ハロ、 $-OH$ 、 $-R^{31}$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^{31}$ 、 $-NR^{31}R^{32}$ 、 $-NR^{34}R^{35}$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-CO_2R^{31}$ 、 $-C(=O)NR^{31}R^{32}$ 、 $-C(=O)NR^{34}R^{35}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_0-2R^{31}$ 、 $-SO_2NR^{31}R^{32}$ 、 $-SO_2NR^{34}R^{35}$ 、 $-NR^{31}C(=O)R^{32}$ 、 $-NR^{31}C(=O)OR^{32}$ 、 $-NR^{31}C(=O)NR^{32}R^{33}$ 、 $-NR^{31}S(O)_0-2R^{32}$ 、 $-C(=S)OR^{31}$ 、 $-C(=O)SR^{31}$ 、 $-NR^{31}C(=NR^{32})NR^{33}R^{32}$ 、 $-NR^{31}C(=NR^{32})OR^{33}$ 、 $-NR^{31}C(=NR^{32})SR^{33}$ 、 $-OC(=O)OR^{33}$ 、 $-OC(=O)NR^{31}R^{32}$ 、 $-OC(=O)SR^{31}$ 、 $-SC(=O)OR^{31}$ 、 $-P(O)OR^{31}OR^{32}$ 、または $-SC(=O)NR^{31}R^{32}$ で置換されており、各々の上記アルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクリル部分は、未置換であるか、または1つ以上のアルキル、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、ハロ、 $-OH$ 、 $-R^{31}$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^{31}$ 、 $-O-$ アリール、 $-NR^{31}R^{32}$ 、 $-NR^{34}R^{35}$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-CO_2R^{31}$ 、 $-C(=O)NR^{34}R^{35}$ 、または $-C(=O)NR^{31}R^{32}$ で置換されており；

$-(W^2)_k-$ は、 $-NH-$ 、 $-N(H)C(O)-$ または $-N(H)S(O)_2-$ であり；

【0304】

R^2 は、水素、ハロゲン、 $-OR^{31}$ 、 $-NR^{31}R^{32}$ 、 $-NR^{34}R^{35}$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-CO_2R^{31}$ 、 $-C(=O)NR^{31}R^{32}$ 、 $-C(=O)NR^{34}R^{35}$ 、 $-S(O)_0-2R^{31}$ 、 $-SO_2NR^{31}R^{32}$ 、 $-SO_2NR^{34}R^{35}$ 、二環式アリール、置換の単環式アリール、ヘテロアリール、 C_{1-10} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-10} アルキル- C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルキル- C_{1-10} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル- C_{2-10} アルケニル、 C_{3-8} シク

20

30

40

50

ロアルキル - C_{2-10} アルキニル、 C_{2-10} アルキル - 単環式アリール、単環式アリール - C_{2-10} アルキル、 C_{1-10} アルキルビシクロアリール、ビシクロアリール - C_{1-10} アルキル、置換の C_{1-10} アルキルアリール、置換のアリール - C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} アルキルヘテロアリール、 C_{1-10} アルキルヘテロシクリル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、 C_{2-10} アルケニルアリール、 C_{2-10} アルケニルヘテロアリール、 C_{2-10} アルケニルヘテロアルキル、 C_{2-10} アルケニルヘテロシクリル、 C_{2-10} アルキニルアリール、 C_{2-10} アルキニルヘテロアリール、 C_{2-10} アルキニルヘテロアルキル、 C_{2-10} アルキニルヘテロシクリル、 C_{2-10} アルケニル - C_{3-8} シクロアルキル、 C_{2-10} アルキニル - C_{3-8} シクロアルケニル、 C_{1-10} アルコキシ C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} アルコキシ C_{2-10} アルケニル、 C_{1-10} アルコキシ C_{2-10} アルキニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル C_{1-10} アルキル、ヘテロシクリル C_{2-10} アルケニル、ヘテロシクリル - C_{2-10} アルキニル、アリール - C_{2-10} アルケニル、アリール - C_{2-10} アルキニル、アリール - ヘテロシクリル、ヘテロアリール - C_{1-10} アルキル、ヘテロアリール - C_{2-10} アルケニル、ヘテロアリール - C_{2-10} アルキニル、ヘテロアリール - C_{3-8} シクロアルキル、ヘテロアリール - ヘテロアルキルもしくはヘテロアリール - ヘテロシクリルであり、各々の上記二環式アリールまたはヘテロアリール部分は、未置換であるか、または各々の二環式アリール、ヘテロアリール部分もしくは単環式アリール部分は、1以上の独立したハロ、-OH、- R^{31} 、- CF_3 、- OCF_3 、- OR^{31} 、- $NR^{31}R^{32}$ 、- $NR^{34}R^{35}$ 、- $C(O)R^{31}$ 、- CO_2R^{31} 、- $C(=O)NR^{31}R^{32}$ 、- $C(=O)NR^{34}R^{35}$ 、- NO_2 、-CN、- $S(O)_0-2R^{31}$ 、- $SO_2NR^{31}R^{32}$ 、- $SO_2NR^{34}R^{35}$ 、- $NR^{31}C(=O)R^{32}$ 、- $NR^{31}C(=O)OR^{32}$ 、- $NR^{31}C(=O)NR^{32}R^{33}$ 、- $NR^{31}S(O)_0-2R^{32}$ 、- $C(=S)OR^{31}$ 、- $C(=O)SR^{31}$ 、- $NR^{31}C(=NR^{32})NR^{33}R^{32}$ 、- $NR^{31}C(=NR^{32})OR^{33}$ 、- $NR^{31}C(=NR^{32})SR^{33}$ 、- $OC(=O)OR^{33}$ 、- $OC(=O)NR^{31}R^{32}$ 、- $OC(=O)SR^{31}$ 、- $SC(=O)OR^{31}$ 、- $P(O)OR^{31}OR^{32}$ 、または - $SC(=O)NR^{31}R^{32}$ で置換されており、各々の上記アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロアルキル部分は、未置換であるか、または1つ以上のハロ、-OH、- R^{31} 、- CF_3 、- OCF_3 、- OR^{31} 、-O-アリール、- $NR^{31}R^{32}$ 、- $NR^{34}R^{35}$ 、- $C(O)R^{31}$ 、- CO_2R^{31} 、- $C(=O)NR^{34}R^{35}$ 、または - $C(=O)NR^{31}R^{32}$ で置換されており；

R^{31} 、 R^{32} 、および R^{33} は、各々の場合に、独立してHまたは C_{1-10} アルキルであり、この C_{1-10} アルキルは、未置換であり；

- $NR^{34}R^{35}$ 、- $C(=O)NR^{34}R^{35}$ 、または - $SO_2NR^{34}R^{35}$ 中の R^{34} および R^{35} は、それらが結合されている窒素原子とともに、3～10員の飽和または不飽和の環を形成し；上記環は、独立して未置換であるか、または、1つ以上の - $NR^{31}R^{32}$ 、ヒドロキシル、ハロゲン、オキソ、アリール、ヘテロアリール、 C_{1-6} アルキル、またはO-アリールで置換されており、上記3～10員の飽和または不飽和の環は、独立して0、1、または2個以上のヘテロ原子を窒素に加えて含む。

【0305】

別の態様では、式 I - C 1 の阻害剤は、式 I - C 1 a の化合物：

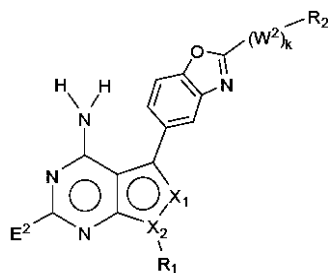
10

20

30

40

【化 35】



式 I - C 1 b

または医薬的に許容可能なその塩であって、式中：E²は、-Hであり；X₁は、CH 10
であり、およびX₂は、Nであり；

R₁は、-L-C₁₋₁₀アルキル、-L-C₃₋₈シクロアルキル、-L-C₁₋₁₀アルキルヘテロシクリル、または-L-ヘテロシクリルであり、この各々は、未置換であるか、または1以上の独立したR³で置換されており；

Lは存在しないか、-(C=O)-、-C(=O)O-、-C(=O)N(R^{3 1})-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)₂N(R^{3 1})-、または-N(R^{3 1})-であり；

R³は、水素、-OH、-OR^{3 1}、-NR^{3 1}R^{3 2}、-C(O)R^{3 1}、-C(=O)NR^{3 1}R^{3 2}、-C(=O)NR^{3 4}R^{3 5}、アリール、ヘテロアリール、C₁₋₄アルキル、C₁₋₁₀アルキル、C₃₋₈シクロアルキル、またはヘテロシクリルであり、各々の上記アリールまたはヘテロアリール部分は、未置換であるか、または、1以上の独立したアルキル、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、ハロ、-OH、-R^{3 1}、-CF₃、-OCF₃、-OR^{3 1}、-NR^{3 1}R^{3 2}、-NR^{3 4}R^{3 5}、-C(O)R^{3 1}、-CO₂R^{3 1}、-C(=O)NR^{3 1}R^{3 2}、-C(=O)NR^{3 4}R^{3 5}、-NO₂、-CN、-S(O)₀₋₂R^{3 1}、-SO₂NR^{3 1}R^{3 2}、-SO₂NR^{3 4}R^{3 5}、-NR^{3 1}C(=O)R^{3 2}、-NR^{3 1}C(=O)OR^{3 2}、-NR^{3 1}C(=O)NR^{3 2}R^{3 3}、-NR^{3 1}S(O)₀₋₂R^{3 2}、-C(=S)OR^{3 1}、-C(=O)SR^{3 1}、-NR^{3 1}C(=NR^{3 2})NR^{3 3}R^{3 2}、-NR^{3 1}C(=NR^{3 2})OR^{3 3}、-NR^{3 1}C(=NR^{3 2})SR^{3 3}、-OC(=O)OR^{3 3}、-OC(=O)NR^{3 1}R^{3 2}、-OC(=O)SR^{3 1}、-SC(=O)OR^{3 1}、-P(O)OR^{3 1}OR^{3 2}、または-SC(=O)NR^{3 1}R^{3 2}で置換されており、各々の上記アルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクリル部分は、未置換であるか、または1つ以上のアルキル、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、ハロ、-OH、-R^{3 1}、-CF₃、-OCF₃、-OR^{3 1}、-O-アリール、-NR^{3 1}R^{3 2}、-NR^{3 4}R^{3 5}、-C(O)R^{3 1}、-CO₂R^{3 1}、-C(=O)NR^{3 4}R^{3 5}、または-C(=O)NR^{3 1}R^{3 2}で置換されており；

-(W²)_k-は、-NH-、-N(H)C(O)-または-N(H)S(O)₂-であり； 40

R²は、水素、ハロゲン、-OR^{3 1}、-NR^{3 1}R^{3 2}、-NR^{3 4}R^{3 5}、-C(O)R^{3 1}、-CO₂R^{3 1}、-C(=O)NR^{3 1}R^{3 2}、-C(=O)NR^{3 4}R^{3 5}、-S(O)₀₋₂R^{3 1}、-SO₂NR^{3 1}R^{3 2}、-SO₂NR^{3 4}R^{3 5}、二環式アリール、置換の単環式アリール、ヘテロアリール、C₁₋₁₀アルキル、C₃₋₈シクロアルキル、C₁₋₁₀アルキル-C₃₋₈シクロアルキル、C₃₋₈シクロアルキル-C₁₋₁₀アルキル、C₂₋₁₀アルキル-単環式アリール、単環式アリール-C₂₋₁₀アルキル、C₁₋₁₀アルキルビスシクロアリール、ビスシクロアリール-C₁₋₁₀アルキル、置換のC₁₋₁₀アルキルアリール、置換のアリール-C₁₋₁₀アルキル、C₁₋₁₀アルキルヘテロアリール、C₁₋₁₀アルキルヘテロシクリル、C₂₋₁₀アル 50

ケニル、 C_{2-10} アルキニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル C_{1-10} アルキル、ヘテロシクリル - C_{2-10} アルケニル、ヘテロシクリル - C_{2-10} アルキニル、アリーール - ヘテロシクリル、ヘテロアリーール - C_{1-10} アルキル、ヘテロアリーール - ヘテロアルキルもしくはヘテロアリーール - ヘテロシクリルであり、各々の上記二環式アリーールまたはヘテロアリーール部分は、未置換であるか、または各々の二環式アリーール、ヘテロアリーール部分もしくは単環式アリーール部分は、1以上の独立したハロ、 $-OH$ 、 $-R^{31}$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^{31}$ 、 $-NR^{31}R^{32}$ 、 $-NR^{34}R^{35}$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-CO_2R^{31}$ 、 $-C(=O)NR^{31}R^{32}$ 、 $-C(=O)NR^{34}R^{35}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_0-2R^{31}$ 、 $-SO_2NR^{31}R^{32}$ 、 $-SO_2NR^{34}R^{35}$ 、 $-NR^{31}C(=O)R^{32}$ 、 $-NR^{31}C(=O)OR^{32}$ 、 $-NR^{31}C(=O)NR^{32}R^{33}$ 、 $-NR^{31}S(O)_0-2R^{32}$ 、 $-C(=S)OR^{31}$ 、 $-C(=O)SR^{31}$ 、 $-NR^{31}C(=NR^{32})NR^{33}R^{32}$ 、 $-NR^{31}C(=NR^{32})OR^{33}$ 、 $-NR^{31}C(=NR^{32})SR^{33}$ 、 $-OC(=O)OR^{33}$ 、 $-OC(=O)NR^{31}R^{32}$ 、 $-OC(=O)SR^{31}$ 、 $-SC(=O)OR^{31}$ 、 $-P(O)OR^{31}OR^{32}$ 、または $-SC(=O)NR^{31}R^{32}$ で置換されており、各々の上記アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロアルキル部分は、未置換であるか、または、1つ以上のハロ、 $-OH$ 、 $-R^{31}$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^{31}$ 、 $-O$ -アリーール、 $-NR^{31}R^{32}$ 、 $-NR^{34}R^{35}$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-CO_2R^{31}$ 、 $-C(=O)NR^{34}R^{35}$ 、または $-C(=O)NR^{31}R^{32}$ で置換されており；

10

20

R^{31} 、 R^{32} 、および R^{33} は各々の場合に、独立してHまたは C_{1-10} アルキルであり、この C_{1-10} アルキルは、未置換であり；

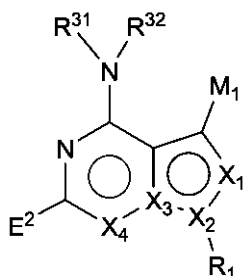
$-NR^{34}R^{35}$ 、 $-C(=O)NR^{34}R^{35}$ 、または $-SO_2NR^{34}R^{35}$ 中の R^{34} および R^{35} は、それらが結合されている窒素原子とともに、3~10員の飽和または不飽和の環を形成し；上記環は、独立して未置換であるか、または1つ以上の $-NR^{31}R^{32}$ 、ヒドロキシル、ハロゲン、オキソ、アリーール、ヘテロアリーール、 C_{1-6} アルキル、またはO-アリーールで、置換されており、上記3~10員の飽和または不飽和の環は、独立して0、1、または2個以上のヘテロ原子を、窒素に加えて含む。

【0306】

本発明はさらに、mTorr 阻害剤である化合物を提供し、この化合物は、式I-A：

30

【化36】



式I-A

40

または医薬的に許容可能なその塩を有し、式中：

X_1 は、NまたはC-E¹であり、 X_2 は、N、 X_3 は、Cであり、および X_4 は、C- R^9 もしくはNであるか；または X_1 は、NまたはC-E¹であり、 X_2 は、C、 X_3 は、Nであり、および X_4 は、C- R^9 もしくはNであり；

R_1 は、 $-H$ 、 $-L$ - C_{1-10} アルキル、 $-L$ - C_{3-8} シクロアルキル、 $-L$ - C_{1-10} アルキル- C_{3-8} シクロアルキル、 $-L$ -アリーール、 $-L$ -ヘテロアリーール、 $-L$ - C_{1-10} アルキルアリーール、 $-L$ - C_{1-10} アルキルヘテロアリーール、 $-L$ - C_{1-10} アルキルヘテロシクリル、 $-L$ - C_{2-10} アルケニル、 $-L$ - C_{2-10} アルキニル、 $-L$ - C_{2-10} アルケニル- C_{3-8} シクロアルキル、 $-L$ - C_{2-10} アルキニル- C_{3-8} シクロアルキル、 $-L$ -ヘテロアルキル、 $-L$ -ヘテロアルキルアリ

50

ール、-L-ヘテロアルキルヘテロアリール、-L-ヘテロアルキル-ヘテロシクリル、
-L-ヘテロアルキル-C₃₋₈シクロアルキル、-L-アラルキル、-L-ヘテロアラ
ルキル、または-L-ヘテロシクリルであり、この各々は、未置換であるか、または1以
上の独立したR^{3 1}で置換されており；

Lは存在しないか、-(C=O)-、-C(=O)O-、-C(=O)N(R^{3 1})-
、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)₂N(R^{3 1})-、または-N(R^{3 1})-であり；

M₁は、-(W²)_k-R²で置換されているベンゾチアゾリルであり；

kは0または1であり；

E¹およびE²は独立して、-(W¹)_j-R⁴であり；

10

jは各々の場合において(すなわち、E¹において、またはE²のj)独立して0また
は1であり；

W¹は、-O-、-NR⁷-、-S(O)₀₋₂-、-C(O)-、-C(O)N(R⁷)-、-N(R⁷)C(O)-、-N(R⁷)S(O)-、-N(R⁷)S(O)₂-
、-C(O)O-、-CH(R⁷)N(C(O)OR⁸)-、-CH(R⁷)N(C(O)
)R⁸)-、-CH(R⁷)N(SO₂R⁸)-、-CH(R⁷)N(R⁸)-、-CH
(R⁷)C(O)N(R⁸)-、-CH(R⁷)N(R⁸)C(O)-、-CH(R⁷)
N(R⁸)S(O)-、または-CH(R⁷)N(R⁸)S(O)₂-であり；

W²は、-O-、-NR⁷-、-S(O)₀₋₂-、-C(O)-、-C(O)N(R⁷)-、-N(R⁷)C(O)-、-N(R⁷)C(O)N(R⁸)-、-N(R⁷)S
(O)-、-N(R⁷)S(O)₂-、-C(O)O-、-CH(R⁷)N(C(O)O
R⁸)-、-CH(R⁷)N(C(O)R⁸)-、-CH(R⁷)N(SO₂R⁸)-、
-CH(R⁷)N(R⁸)-、-CH(R⁷)C(O)N(R⁸)-、-CH(R⁷)N
(R⁸)C(O)-、-CH(R⁷)N(R⁸)S(O)-、または-CH(R⁷)N(R⁸)S(O)₂-であり；

20

R²は、水素、ハロゲン、-OH、-R^{3 1}、-CF₃、-OCF₃、-OR^{3 1}、-
NR^{3 1}R^{3 2}、-NR^{3 4}R^{3 5}、-C(O)R^{3 1}、-CO₂R^{3 1}、-C(=O)
NR^{3 1}R^{3 2}、-C(=O)NR^{3 4}R^{3 5}、-NO₂、-CN、-S(O)₀₋₂R^{3 1}、-SO₂NR^{3 1}R^{3 2}、-SO₂NR^{3 4}R^{3 5}、-NR^{3 1}C(=O)R^{3 2}
、-NR^{3 1}C(=O)OR^{3 2}、-NR^{3 1}C(=O)NR^{3 2}R^{3 3}、-NR^{3 1}S
(O)₀₋₂R^{3 2}、-C(=S)OR^{3 1}、-C(=O)SR^{3 1}、-NR^{3 1}C(=
NR^{3 2})NR^{3 3}R^{3 2}、-NR^{3 1}C(=NR^{3 2})OR^{3 3}、-NR^{3 1}C(=N
R^{3 2})SR^{3 3}、-OC(=O)OR^{3 3}、-OC(=O)NR^{3 1}R^{3 2}、-OC(=
O)SR^{3 1}、-SC(=O)OR^{3 1}、-P(O)OR^{3 1}OR^{3 2}、-SC(=O)
)NR^{3 1}R^{3 2}、アリール(例えば、二環式アリール、未置換のアリール、または置換
されている単環式アリール)、ヘテロアリール、C₁₋₁₀アルキル、C₃₋₈シクロア
ルキル、C₁₋₁₀アルキル-C₃₋₈シクロアルキル、C₃₋₈シクロアルキル-C₁
-₁₀アルキル、C₃₋₈シクロアルキル-C₂₋₁₀アルケニル、C₃₋₈シクロアル
キル-C₂₋₁₀アルキニル、C₁₋₁₀アルキル-C₂₋₁₀アルケニル、C₁₋₁₀
アルキル-C₂₋₁₀アルキニル、C₁₋₁₀アルキルアリール(例えば、C₂₋₁₀アル
キル-単環式アリール、C₁₋₁₀アルキル-置換の単環式アリール、またはC₁₋₁
-₀アルキルビスシクロアリール)、C₁₋₁₀アルキルヘテロアリール、C₁₋₁₀アルキ
ルヘテロシクリル、C₂₋₁₀アルケニル、C₂₋₁₀アルキニル、C₂₋₁₀アルケニ
ル-C₁₋₁₀アルキル、C₂₋₁₀アルキニル-C₁₋₁₀アルキル、C₂₋₁₀アル
ケニルアリール、C₂₋₁₀アルケニルヘテロアリール、C₂₋₁₀アルケニルヘテロア
ルキル、C₂₋₁₀アルケニルヘテロシクリル、C₂₋₁₀アルケニル-C₃₋₈シクロ
アルキル、C₂₋₁₀アルキニルアリール、C₂₋₁₀アルキニルヘテロアリール、C₂
-₁₀アルキニルヘテロアルキル、C₂₋₁₀アルキニルヘテロシクリル、C₂₋₁₀アル
キニル-C₃₋₈シクロアルケニル、C₁₋₁₀アルコキシC₁₋₁₀アルキル、C₁
-₁₀アルコキシ-C₂₋₁₀アルケニル、C₁₋₁₀アルコキシ-C₂₋₁₀アルキニ

30

40

50

ル、ヘテロシクリル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル - C_{1-10} アルキル、ヘテロシクリル - C_{2-10} アルケニル、ヘテロシクリル - C_{2-10} アルキニル、アリール - C_{1-10} アルキル (例えば、単環式アリール - C_{2-10} アルキル、置換の単環式アリール - C_{1-10} アルキル、またはビシクロアリール - C_{1-10} アルキル)、アリール - C_{2-10} アルケニル、アリール - C_{2-10} アルキニル、アリール - ヘテロシクリル、ヘテロアリール - C_{1-10} アルキル、ヘテロアリール - C_{2-10} アルケニル、ヘテロアリール - C_{2-10} アルキニル、ヘテロアリール - C_{3-8} シクロアルキル、ヘテロアリール - ヘテロアルキル、またはヘテロアリール - ヘテロシクリルであり、各々の上記二環式アリールまたはヘテロアリール部分は、未置換であるか、または各々の二環式アリール、ヘテロアリール部分または単環式アリール部分は、1以上の独立したアルキル、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、ハロ、-OH、-R^{3 1}、-CF₃、-OCF₃、-OR^{3 1}、-NR^{3 1}R^{3 2}、-NR^{3 4}R^{3 5}、-C(O)R^{3 1}、-CO₂R^{3 1}、-C(=O)NR^{3 1}R^{3 2}、-C(=O)NR^{3 4}R^{3 5}、-NO₂、-CN、-S(O)₀₋₂R^{3 1}、-SO₂NR^{3 1}R^{3 2}、-SO₂NR^{3 4}R^{3 5}、-NR^{3 1}C(=O)R^{3 2}、-NR^{3 1}C(=O)OR^{3 2}、-NR^{3 1}C(=O)NR^{3 2}R^{3 3}、-NR^{3 1}S(O)₀₋₂R^{3 2}、-C(=S)OR^{3 1}、-C(=O)SR^{3 1}、-NR^{3 1}C(=NR^{3 2})NR^{3 3}R^{3 2}、-NR^{3 1}C(=NR^{3 2})OR^{3 3}、-NR^{3 1}C(=NR^{3 2})SR^{3 3}、-OC(=O)OR^{3 3}、-OC(=O)NR^{3 1}R^{3 2}、-OC(=O)SR^{3 1}、-SC(=O)OR^{3 1}、-P(O)OR^{3 1}OR^{3 2}、または-SC(=O)NR^{3 1}R^{3 2}で置換されており；各々の上記アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロアルキル部分は、未置換であるか、または、1つ以上のアルキル、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、ハロ、-OH、-R^{3 1}、-CF₃、-OCF₃、-OR^{3 1}、-O-アリール、-NR^{3 1}R^{3 2}、-NR^{3 4}R^{3 5}、-C(O)R^{3 1}、-CO₂R^{3 1}、-C(=O)NR^{3 4}R^{3 5}、または-C(=O)NR^{3 1}R^{3 2}で置換されており；

R³ および R⁴ は独立して、水素、ハロゲン、-OH、-R^{3 1}、-CF₃、-OCF₃、-OR^{3 1}、-NR^{3 1}R^{3 2}、-NR^{3 4}R^{3 5}、-C(O)R^{3 1}、-CO₂R^{3 1}、-C(=O)NR^{3 1}R^{3 2}、-C(=O)NR^{3 4}R^{3 5}、-NO₂、-CN、-S(O)₀₋₂R^{3 1}、-SO₂NR^{3 1}R^{3 2}、-SO₂NR^{3 4}R^{3 5}、-NR^{3 1}C(=O)R^{3 2}、-NR^{3 1}C(=O)OR^{3 2}、-NR^{3 1}C(=O)NR^{3 2}R^{3 3}、-NR^{3 1}S(O)₀₋₂R^{3 2}、-C(=S)OR^{3 1}、-C(=O)SR^{3 1}、-NR^{3 1}C(=NR^{3 2})NR^{3 3}R^{3 2}、-NR^{3 1}C(=NR^{3 2})OR^{3 3}、-NR^{3 1}C(=NR^{3 2})SR^{3 3}、-OC(=O)OR^{3 3}、-OC(=O)NR^{3 1}R^{3 2}、-OC(=O)SR^{3 1}、-SC(=O)OR^{3 1}、-P(O)OR^{3 1}OR^{3 2}、-SC(=O)NR^{3 1}R^{3 2}、アリール、ヘテロアリール、C₁₋₄ アルキル、C₁₋₁₀ アルキル、C₃₋₈ シクロアルキル、C₁₋₁₀ アルキル - C₃₋₈ シクロアルキル、C₃₋₈ シクロアルキル - C₁₋₁₀ アルキル、C₃₋₈ シクロアルキル - C₂₋₁₀ アルケニル、C₃₋₈ シクロアルキル - C₂₋₁₀ アルキニル、C₁₋₁₀ アルキル - C₂₋₁₀ アルケニル、C₁₋₁₀ アルキル - C₂₋₁₀ アルキニル、C₁₋₁₀ アルキルアリール、C₁₋₁₀ アルキルヘテロアリール、C₁₋₁₀ アルキルヘテロシクリル、C₂₋₁₀ アルケニル、C₂₋₁₀ アルキニル、C₂₋₁₀ アルケニル - C₁₋₁₀ アルキル、C₂₋₁₀ アルキニル - C₁₋₁₀ アルキル、C₂₋₁₀ アルケニルアリール、C₂₋₁₀ アルケニルヘテロアリール、C₂₋₁₀ アルケニルヘテロアルキル、C₂₋₁₀ アルケニルヘテロシクリル、C₂₋₁₀ アルケニル - C₃₋₈ シクロアルキル、C₂₋₁₀ アルキニル - C₃₋₈ シクロアルキル、C₂₋₁₀ アルキニルアリール、C₂₋₁₀ アルキニルヘテロアリール、C₂₋₁₀ アルキニルヘテロアルキル、C₂₋₁₀ アルキニルヘテロシクリル、C₂₋₁₀ アルキニル - C₃₋₈ シクロアルケニル、C₁₋₁₀ ア

10

20

30

40

50

ルコキシ C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} アルコキシ - C_{2-10} アルケニル、 C_{1-10} アルコキシ - C_{2-10} アルキニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル - C_{1-10} アルキル、ヘテロシクリル - C_{2-10} アルケニル、ヘテロシクリル - C_{2-10} アルキニル、アリール - C_{1-10} アルキル、アリール - C_{2-10} アルケニル、アリール - C_{2-10} アルキニル、アリール - ヘテロシクリル、ヘテロアリール - C_{1-10} アルキル、ヘテロアリール - C_{2-10} アルケニル、ヘテロアリール - C_{2-10} アルキニル、ヘテロアリール - C_{3-8} シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアリール - ヘテロアルキル、またはヘテロアリール - ヘテロシクリルであり、各々の上記アリールまたはヘテロアリール部分は、未置換であるか、または、1以上の独立したハロ、-OH、- R^{31} 、- CF_3 、- OCF_3 、- OR^{31} 、- $NR^{31}R^{32}$ 、- $NR^{34}R^{35}$ 、- $C(O)R^{31}$ 、- CO_2R^{31} 、- $C(=O)NR^{31}R^{32}$ 、- $C(=O)NR^{34}R^{35}$ 、- NO_2 、-CN、- $S(O)_{0-2}R^{31}$ 、- $SO_2NR^{31}R^{32}$ 、- $SO_2NR^{34}R^{35}$ 、- $NR^{31}C(=O)R^{32}$ 、- $NR^{31}C(=O)OR^{32}$ 、- $NR^{31}C(=O)NR^{32}R^{33}$ 、- $NR^{31}S(O)_{0-2}R^{32}$ 、- $C(=S)OR^{31}$ 、- $C(=O)SR^{31}$ 、- $NR^{31}C(=NR^{32})NR^{33}R^{32}$ 、- $NR^{31}C(=NR^{32})OR^{33}$ 、- $NR^{31}C(=NR^{32})SR^{33}$ 、- $OC(=O)OR^{33}$ 、- $OC(=O)NR^{31}R^{32}$ 、- $OC(=O)SR^{31}$ 、- $SC(=O)OR^{31}$ 、- $P(O)OR^{31}OR^{32}$ 、または- $SC(=O)NR^{31}R^{32}$ で置換されており、各々の上記アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロアルキル部分は、未置換であるか、または1つ以上のハロ、-OH、- R^{31} 、- CF_3 、- OCF_3 、- OR^{31} 、-O-アリール、- $NR^{31}R^{32}$ 、- $NR^{34}R^{35}$ 、- $C(O)R^{31}$ 、- CO_2R^{31} 、- $C(=O)NR^{34}R^{35}$ 、または- $C(=O)NR^{31}R^{32}$ で置換されており；

10

20

R^5 は、水素、ハロゲン、-OH、- R^{31} 、- CF_3 、- OCF_3 、- OR^{31} 、- $NR^{31}R^{32}$ 、- $NR^{34}R^{35}$ 、- $C(O)R^{31}$ 、- CO_2R^{31} 、- $C(=O)NR^{31}R^{32}$ 、- $C(=O)NR^{34}R^{35}$ 、- NO_2 、-CN、- $S(O)_{0-2}R^{31}$ 、- $SO_2NR^{31}R^{32}$ 、- $SO_2NR^{34}R^{35}$ 、- $NR^{31}C(=O)R^{32}$ 、- $NR^{31}C(=O)OR^{32}$ 、- $NR^{31}C(=O)NR^{32}R^{33}$ 、- $NR^{31}S(O)_{0-2}R^{32}$ 、- $C(=S)OR^{31}$ 、- $C(=O)SR^{31}$ 、- $NR^{31}C(=NR^{32})NR^{33}R^{32}$ 、- $NR^{31}C(=NR^{32})OR^{33}$ 、- $NR^{31}C(=NR^{32})SR^{33}$ 、- $OC(=O)OR^{33}$ 、- $OC(=O)NR^{31}R^{32}$ 、- $OC(=O)SR^{31}$ 、- $SC(=O)OR^{31}$ 、- $P(O)OR^{31}OR^{32}$ 、または- $SC(=O)NR^{31}R^{32}$ であり；

30

R^{31} 、 R^{32} 、および R^{33} は、各々の場合に、独立してHまたは C_{1-10} アルキルであり、この C_{1-10} アルキルは、未置換であるか、または1つ以上のアリール、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロアリール基で置換されており、各々の上記アリール、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロアリール基は、未置換であるか、または、1つ以上のハロ、-OH、- C_{1-10} アルキル、- CF_3 、-O-アリール、- OCF_3 、- OC_{1-10} アルキル、- NH_2 、- $N(C_{1-10}$ アルキル)(C_{1-10} アルキル)、- $NH(C_{1-10}$ アルキル)、- NH (アリール)、- $NR^{34}R^{35}$ 、- $C(O)(C_{1-10}$ アルキル)、- $C(O)(C_{1-10}$ アルキル-アリール)、- $C(O)$ (アリール)、- CO_2-C_{1-10} アルキル、- CO_2-C_{1-10} アルキルアリール、- CO_2 -アリール、- $C(=O)N(C_{1-10}$ アルキル)(C_{1-10} アルキル)、- $C(=O)NH(C_{1-10}$ アルキル)、- $C(=O)NR^{34}R^{35}$ 、- $C(=O)NH_2$ 、- OCF_3 、- $O(C_{1-10}$ アルキル)、-O-アリール、- N (アリール)(C_{1-10} アルキル)、- NO_2 、-CN、- $S(O)_{0-2}C_{1-10}$ アルキル、- $S(O)_{0-2}C_{1-10}$ アルキルアリール、- $S(O)_{0-2}$ アリール、- SO_2N (アリール)、- $SO_2N(C_{1-10}$ アルキル)(C_{1-10} アルキル)、- $SO_2NH(C_{1-10}$ アルキル)または- $SO_2NR^{34}R^{35}$ で置換されており；

40

50

-NR^{3 4}R^{3 5}、-C(=O)NR^{3 4}R^{3 5}、または-SO₂NR^{3 4}R^{3 5}中のR^{3 4}およびR^{3 5}は、それらが結合されている窒素原子とともに、3～10員の飽和または不飽和の環を形成し；上記環は、独立して未置換であるか、または1つ以上の-NR^{3 1}R^{3 2}、ヒドロキシル、ハロゲン、オキソ、アリール、ヘテロアリール、C₁₋₆アルキル、またはO-アリールで置換されており、上記3～10員の飽和または不飽和の環は、独立して0、1、または2個以上のヘテロ原子を窒素原子に加えて含み；

R⁷およびR⁸は、各々独立して水素、C₁₋₁₀アルキル、C₂₋₁₀アルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはC₃₋₁₀シクロアルキルであり、この各々は、水素を除いては、未置換であるか、または1以上の独立したR⁶で置換されており；

R⁶は、ハロ、-OR^{3 1}、-SH、-NH₂、-NR^{3 4}R^{3 5}、-NR^{3 1}R^{3 2}、-CO₂R^{3 1}、-CO₂アリール、-C(=O)NR^{3 1}R^{3 2}、C(=O)NR^{3 4}R^{3 5}、-NO₂、-CN、-S(O)₀₋₂C₁₋₁₀アルキル、-S(O)₀₋₂アリール、-SO₂NR^{3 4}R^{3 5}、-SO₂NR^{3 1}R^{3 2}、C₁₋₁₀アルキル、C₂₋₁₀アルケニル、C₂₋₁₀アルキニル；アリール-C₁₋₁₀アルキル、アリール-C₂₋₁₀アルケニル、アリール-C₂₋₁₀アルキニル、ヘテロアリール-C₁₋₁₀アルキル、ヘテロアリール-C₂₋₁₀アルケニル、ヘテロアリール-C₂₋₁₀アルキニル、各々の上記アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロアリール基は、未置換であるか、または1以上の独立したハロ、シアノ、ニトロ、-OC₁₋₁₀アルキル、C₁₋₁₀アルキル、C₂₋₁₀アルケニル、C₂₋₁₀アルキニル、ハロC₁₋₁₀アルキル、ハロC₂₋₁₀アルケニル、ハロC₂₋₁₀アルキニル、-COOH、-C(=O)NR^{3 1}R^{3 2}、-C(=O)NR^{3 4}R^{3 5}、-SO₂NR^{3 4}R^{3 5}、-SO₂NR^{3 1}R^{3 2}、-NR^{3 1}R^{3 2}、または-NR^{3 4}R^{3 5}で置換されており；

R⁹は、H、ハロ、-OR^{3 1}、-SH、-NH₂、-NR^{3 4}R^{3 5}、-NR^{3 1}R^{3 2}、-CO₂R^{3 1}、-CO₂アリール、-C(=O)NR^{3 1}R^{3 2}、C(=O)NR^{3 4}R^{3 5}、-NO₂、-CN、-S(O)₀₋₂C₁₋₁₀アルキル、-S(O)₀₋₂アリール、-SO₂NR^{3 4}R^{3 5}、-SO₂NR^{3 1}R^{3 2}、C₁₋₁₀アルキル、C₂₋₁₀アルケニル、C₂₋₁₀アルキニル；アリール-C₁₋₁₀アルキル、アリール-C₂₋₁₀アルケニル、アリール-C₂₋₁₀アルキニル、ヘテロアリール-C₁₋₁₀アルキル、ヘテロアリール-C₂₋₁₀アルケニル、ヘテロアリール-C₂₋₁₀アルキニルであり、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロアリール基はそれぞれ、未置換であるか、または1個または複数の独立したハロ、シアノ、ニトロ、-OC₁₋₁₀アルキル、C₁₋₁₀アルキル、C₂₋₁₀アルケニル、C₂₋₁₀アルキニル、ハロC₁₋₁₀アルキル、ハロC₂₋₁₀アルケニル、ハロC₂₋₁₀アルキニル、-COOH、-C(=O)NR^{3 1}R^{3 2}、-C(=O)NR^{3 4}R^{3 5}、-SO₂NR^{3 4}R^{3 5}、-SO₂NR^{3 1}R^{3 2}、-NR^{3 1}R^{3 2}、または-NR^{3 4}R^{3 5}で置換されている。

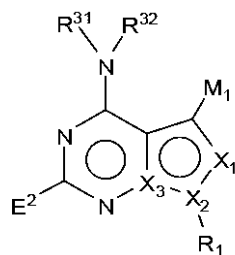
【0307】

いくつかの実施形態では、X₄は、C-R⁹である。

【0308】

本発明はまた、式I-Bの化合物または医薬的に許容可能なその塩である、上記で定義されたとおりの阻害剤を提供する；

【化 3 7】



式 I - B

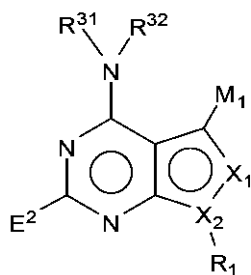
[式中、置換基は、上記で定義されたとおりである]。

10

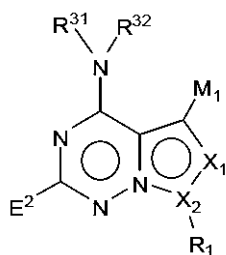
【 0 3 0 9】

様々な実施形態では、式 I の化合物 - B または医薬的に許容可能なその塩は、式 I - B 1 または式 I - B 2 の構造を有する阻害剤または医薬的に許容可能なその塩である：

【化 3 8】



式 I - B 1



式 I - B 2

20

【 0 3 1 0】

式 I - B 1 の様々な実施形態では、 X_1 は N であり、 X_2 は N である。他の実施形態では、 X_1 は C - E^1 であり、 X_2 は N である。さらに他の実施形態では、 X_1 は NH であり、 X_2 は C である。さらなる実施形態では、 X_1 は CH - E^1 であり、 X_2 は C である。

【 0 3 1 1】

式 I - B 2 の様々な実施形態では、 X_1 は N であり、 X_2 は C である。さらなる実施形態では、 X_1 は C - E^1 であり、 X_2 は C である。

30

【 0 3 1 2】

様々な実施形態では、 X_1 は C - $(W^1)_j$ - R^4 であり、 j は 0 である。

【 0 3 1 3】

他の実施形態では、 X_1 は CH である。さらに他の実施形態では、 X_1 は C - ハロゲンであり、ハロゲンは Cl、F、Br、または I である。

【 0 3 1 4】

X_1 の様々な実施形態では、これは、C - $(W^1)_j$ - R^4 である。 X_1 の様々な実施形態では、 j は 1 であり、 W^1 は - O - である。 X_1 の様々な実施形態では、 j は 1 であり、 W^1 は - NR⁷ - である。 X_1 の様々な実施形態では、 j は 1 であり、 W^1 は - NH - である。 X_1 の様々な実施形態では、 j は 1 であり、 W^1 は - S(O)₀₋₂ - である。 X_1 の様々な実施形態では、 j は 1 であり、 W^1 は - C(O) - である。 X_1 の様々な実施形態では、 j は 1 であり、 W^1 は - C(O)N(R⁷) - である。 X_1 の様々な実施形態では、 j は 1 であり、 W^1 は - N(R⁷)C(O) - である。 X_1 の様々な実施形態では、 j は 1 であり、 W^1 は - N(R⁷)S(O) - である。 X_1 の様々な実施形態では、 j は 1 であり、 W^1 は - N(R⁷)S(O)₂ - である。 X_1 の様々な実施形態では、 j は 1 であり、 W^1 は - C(O)O - である。 X_1 の様々な実施形態では、 j は 1 であり、 W^1 は CH(R⁷)N(C(O)OR⁸) - である。 X_1 の様々な実施形態では、 j は 1 であり、 W^1 は - CH(R⁷)N(C(O)R⁸) - である。 X_1 の様々な実施形態では、 j は 1 であり、 W^1 は - CH(R⁷)N(SO₂R⁸) - である。 X_1 の様々な実施

40

50

形態では、 j は 1 であり、 W^1 は $-CH(R^7)N(R^8)-$ である。 X_1 の様々な実施形態では、 j は 1 であり、 W^1 は $-CH(R^7)C(O)N(R^8)-$ である。 X_1 の様々な実施形態では、 j は 1 であり、 W^1 は $-CH(R^7)N(R^8)C(O)-$ である。 X_1 の様々な実施形態では、 j は 1 であり、 W^1 は $-CH(R^7)N(R^8)S(O)-$ である。 X_1 の様々な実施形態では、 j は 1 であり、 W^1 は $-CH(R^7)N(R^8)S(O)_2-$ である。

【0315】

他の実施形態では、 X_1 は CH_2 である。さらに他の実施形態では、 X_1 は CH - ハロゲンであり、ハロゲンは Cl 、 F 、 Br 、または I である。

【0316】

他の実施形態では、 X_1 は N である。

【0317】

様々な実施形態では、 X_2 は N である。他の実施形態では、 X_2 は C である。

【0318】

様々な実施形態では、 E^2 は、 $-(W^1)_j-R^4$ であり、 j は 0 である。

【0319】

他の実施形態では、 E^2 は CH である。さらに他の実施形態では、 E^2 は C - ハロゲンであり、ハロゲンは、 Cl 、 F 、 Br 、または I である。

【0320】

E^2 の様々な実施形態では、これは、 $-(W^1)_j-R^4$ である。 E^2 の様々な実施形態では、 j は 1 であり、 W^1 は $-O-$ である。 E^2 の様々な実施形態では、 j は 1 であり、 W^1 は $-NR^7-$ である。 E^2 の様々な実施形態では、 j は 1 であり、 W^1 は $-NH-$ である。 E^2 の様々な実施形態では、 j は 1 であり、 W^1 は $-S(O)_0-2-$ である。 E^2 の様々な実施形態では、 j は 1 であり、 W^1 は $-C(O)-$ である。 E^2 の様々な実施形態では、 j は 1 であり、 W^1 は $-C(O)N(R^7)-$ である。 E^2 の様々な実施形態では、 j は 1 であり、 W^1 は $-N(R^7)C(O)-$ である。 E^2 の様々な実施形態では、 j は 1 であり、 W^1 は $-N(R^7)S(O)-$ である。 E^2 の様々な実施形態では、 j は 1 であり、 W^1 は $-N(R^7)S(O)_2-$ である。 E^2 の様々な実施形態では、 j は 1 であり、 W^1 は $-C(O)O-$ である。 E^2 の様々な実施形態では、 j は 1 であり、 W^1 は $CH(R^7)N(C(O)OR^8)-$ である。 E^2 の様々な実施形態では、 j は 1 であり、 W^1 は $-CH(R^7)N(C(O)R^8)-$ である。 E^2 の様々な実施形態では、 j は 1 であり、 W^1 は $-CH(R^7)N(SO_2R^8)-$ である。 E^2 の様々な実施形態では、 j は 1 であり、 W^1 は $-CH(R^7)N(R^8)-$ である。 E^2 の様々な実施形態では、 j は 1 であり、 W^1 は $-CH(R^7)C(O)N(R^8)-$ である。 E^2 の様々な実施形態では、 j は 1 であり、 W^1 は $-CH(R^7)N(R^8)C(O)-$ である。 E^2 の様々な実施形態では、 j は 1 であり、 W^1 は $-CH(R^7)N(R^8)S(O)-$ である。 E^2 の様々な実施形態では、 j は 1 であり、 W^1 は $-CH(R^7)N(R^8)S(O)_2-$ である。

【0321】

式 I - A、I - B、I - B 1 および I - B 2 の様々な実施形態では、 M_1 は下式である：

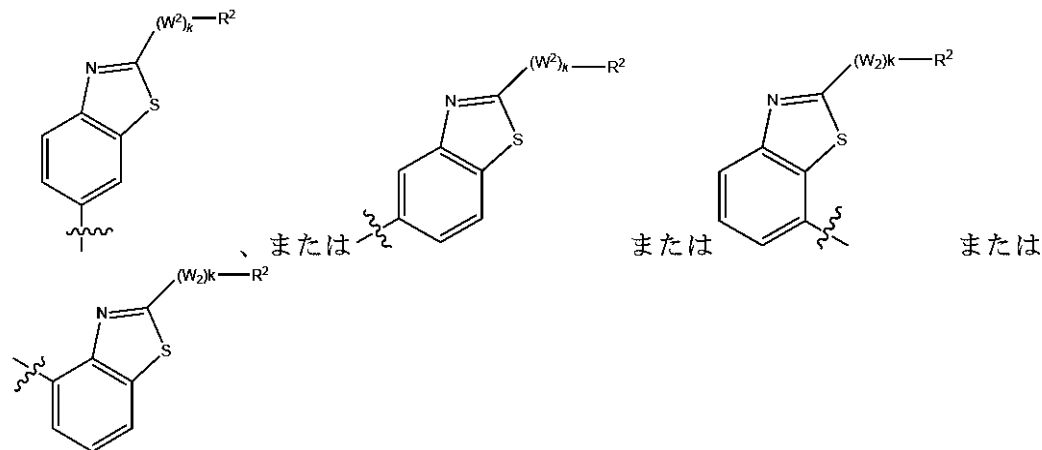
10

20

30

40

【化 3 9】



10

【 0 3 2 2 】

本発明のいくつかの実施形態では、 M_1 は、 $-(W^2)_k-R^2$ で置換されているベンゾチアゾリルである。 W^2 は、 $-O-$ 、 $-S(O)_0-2-$ (限られないが、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、および $-S(O)_2-$ を包含)、 $-C(O)-$ 、または $-C(O)O-$ であってよい。他の実施形態では、 W^1 は、 $-NR^6-$ または $-CH(R^6)N(R^7)-$ であり、 R^6 および R^7 はそれぞれ独立に、水素、未置換または置換の $C_1 \sim C_{10}$ アルキル (限られないが、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 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、およびヘプチルを包含)、未置換または置換の $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル (限られないが、例えば、ビニル、アリル、1-メチルプロペン-1-イル、ブテニル、またはペンテニルなどのアルケニルを包含) である。加えて、 W^2 が $-NR^6-$ または $-CH(R^6)N(R^7)-$ である場合、 R^6 および R^7 はそれぞれ独立に、未置換または置換のアリール (フェニルおよびナフチルを包含) である。また他の実施形態では、 W^2 が $-NR^6-$ または $-CH(R^6)N(R^7)-$ である場合、 R^6 および R^7 はそれぞれ独立に、ヘテロアリールであり、そのヘテロアリールは、未置換であるか、または置換されている。 R^6 および R^7 ヘテロアリールは、単環式ヘテロアリールであり、それには、限られないが、イミダゾリル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、およびピリジニルが包含される。一部の他の実施形態では、 W^2 が $-NR^6-$ または $-CH(R^6)N(R^7)-$ である場合、 R^6 および R^7 はそれぞれ独立に、未置換もしくは置換のヘテロシクリル (限られないが、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包含) または未置換もしくは置換の $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル (限られないが、シクロプロピル、シクロブチル、およびシクロペンチルを包含) である。非限定的で例となる W^2 には、 $-NH-$ 、 $-N$ (シクロプロピル)、および $-N$ (4- N -ピペリジニル) が包含される。

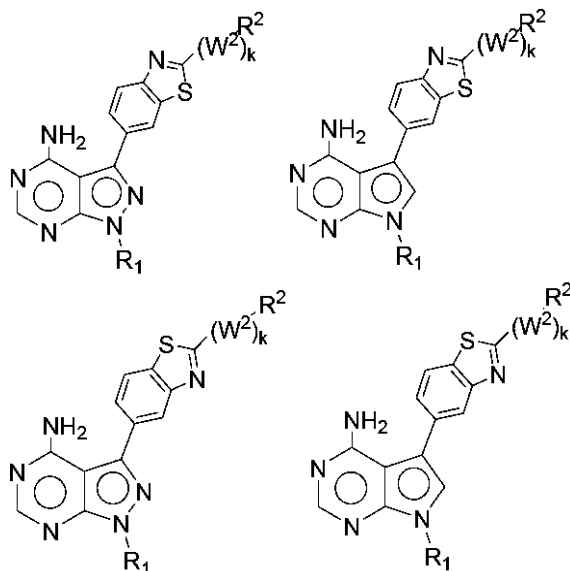
20

30

【 0 3 2 3 】

例えば、例となる本発明の $mTorr$ 阻害剤は、下式を有する：

【化 4 0】



10

【 0 3 2 4 】

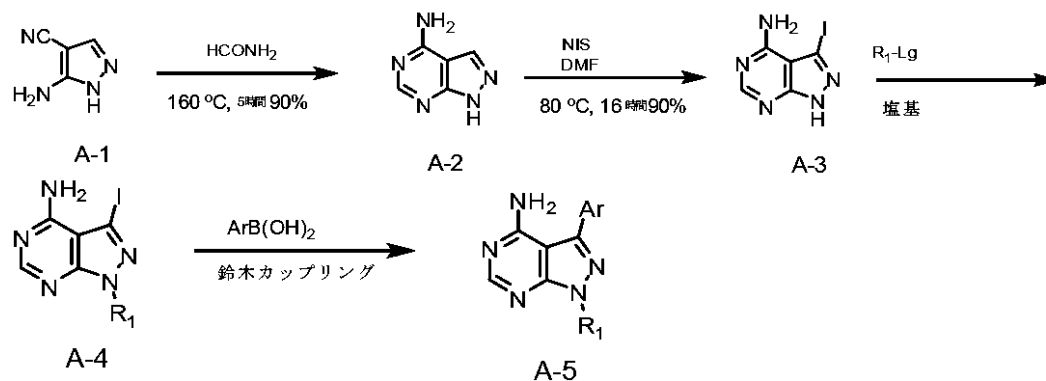
反応スキーム - m T o r 阻害剤化合物

本明細書に開示されている m T o r 阻害剤化合物は、下記の経路によって調製することができる。本明細書で使用される物質は、市販されているか、または当技術分野で一般に公知の合成方法によって調製されるかのいずれかである。これらのスキームは、列挙されている化合物に限定されるものではないか、または説明を目的として使用される任意の特定の置換基によって限定されない。付番は、特許請求の範囲または他の表における付番に必ずしも対応していない。

20

【化 4 1】

スキーム A



30

【 0 3 2 5 】

一実施形態では、官能化複素環 A - 1 をホルムアミドと縮合させて、ピラゾロピリミジン A - 2 を得ることによって、化合物を合成する。ピラゾロピリミジンを N - ヨードスクシンイミドで処理し、これによって、ヨード置換基をピラゾール環に導入して A - 3 にする。炭酸カリウムなどの塩基の存在下で、ピラゾロピリミジン A 3 を式 R₁ - L g の化合物と反応させることによって、R₁ 置換基を導入して、式 A - 4 の化合物を生じさせる。このステップで使用するために適した他の塩基には、限られないが、水素化ナトリウムおよびカリウム t - ブトキシドが包含される。式 R₁ - L g の化合物は、式 I - A の化合物の R₁ について定義されたとおりの部分 R₁ を有し、- L g は、ハライド (ブromo、ヨード、およびクロロを包含)、トシラートなどの適切な脱離基、または他の適切な脱離基である。

40

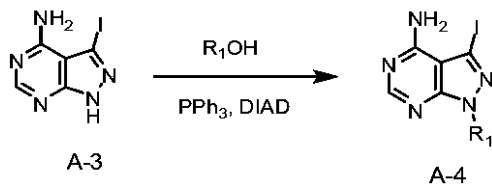
【 0 3 2 6 】

その後、アリールまたはヘテロアリールボロン酸を式 A - 4 の化合物と反応させることによって M₁ に対応する置換基を導入し、化合物 A - 5 を得る。

50

【化 4 2】

スキーム A - 1

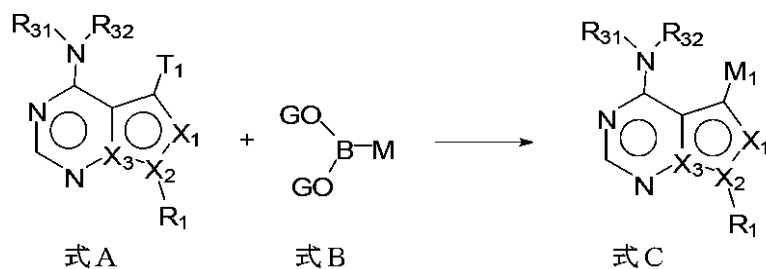


【 0 3 2 7 】

別法では、スキーム A - 1 に示されているとおり、光延化学を使用して、アルキル化ピラゾロピリミジン A - 4 を得ることができる。トリフェニルホスフィンおよびジイソプロピルアゾジカルボキシレート (DIAD) の存在下で、ヨードピラゾロピリミジン A - 3 を適切なアルコールと反応させて、ピラゾロピリミジン A - 4 を生じさせる。

【化 4 3】

スキーム B



【 0 3 2 8 】

本発明の化合物は、スキーム B に一般的に表されている反応スキームを介して合成することができる。式 A の化合物と式 B の化合物とのカップリングを介して、合成を進行させて、式 C の化合物を得る。カップリングステップを典型的には、例えば限られないが、パラジウムテトラキス (トリフェニルホスフィン) を包含するパラジウム触媒を使用することによって触媒する。カップリングを一般に、非限定的な例が炭酸ナトリウムである適切な塩基の存在下で行う。反応に適した溶媒の一例は、ジオキサン水溶液である。

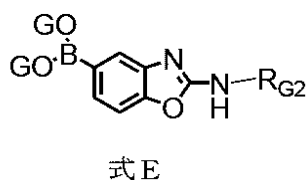
【 0 3 2 9 】

スキーム B で使用するための式 A の化合物は、 T_1 がトリフラートまたはハロ (ブromo、クロロ、およびヨードを包含) であり、 R_1 、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 R_{31} および R_{32} が式 I - A の化合物についてのとおり定義される式 A の構造を有する。式 B で示されるボロン酸および酸誘導体について、M は、 M_1 または M_2 のいずれかである。 M_1 は、式 I - A の化合物についてのとおり定義される。例えば、 M_1 は、限られないが、本明細書に開示されている M_1 部分を包含する、5 - ベンゾオキサゾリルまたは 6 - ベンゾオキサゾリル部分であってよい。 M_2 は、 M_2 部分が式 A の化合物の二環式核にカップリングされた後に、合成で変換されて M_1 を形成する部分である。

【 0 3 3 0 】

式 B の化合物について、G は水素または 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。別法では、 $B(OG)_2$ は一緒になって、5 員または 6 員の環部分を形成する。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 4】



10

20

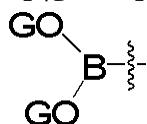
30

40

50

[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]。別法では、

【化 4 5】

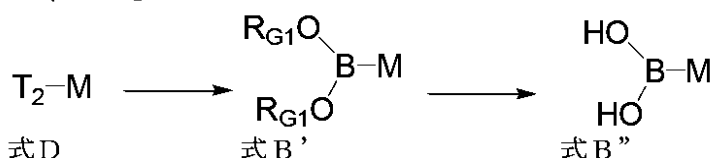


は、5 員または 6 員の環部分を形成しており ; R_2 は R_{G2} 部分であり、 R_{G2} 部分は H、アシル、または限られないが、tert-ブチルカルバマート (Boc)、カルボベンジルオキシ (Cbz)、ベンジル (Bz)、フルオレニルメチルオキシカルボニル (FMOC)、p-メトキシベンジル (PMB) などを含むアミノ保護基である。

10

【化 4 6】

スキーム C



【0331】

いくつかの実施形態では、式 B の化合物は、G が R_{G1} である式 B' の化合物、または G が水素である式 B'' の化合物である。スキーム C は、反応スキーム C で使用するための式 B'、または場合によっては式 B'' の化合物を合成するための例となるスキームを表している。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介して、この反応を進行させて、式 B' の化合物を生じさせる。反応を典型的には、ジオキサンまたはテトラヒドロフランなどの溶媒中で実行する。ホウ酸トリアルキルには、限られないが、ホウ酸トリスプロピルが包含され、ボロン酸誘導体には、限られないが、ビス(ピナコラト)ジボロンが包含される。

20

【0332】

反応をホウ酸トリアルキルを用いて行う場合、n-ブチリチウムなどの塩基を式 D の化合物に初めに加えてアニオンを生じさせ、その後、ホウ酸エステルを加える。反応をビス(ピナコラト)ジボロンなどのボロン酸誘導体を用いて行う場合、パラジウム触媒および塩基を使用する。代表的なパラジウム触媒には、限られないが、パラジウムクロリド(ジフェニルホスフィノ)フェロセンが包含される。適切な塩基には、限られないが、酢酸カリウムが包含される。

30

【0333】

スキーム C で使用するための式 D の化合物は、 T_2 がハロまたは他の脱離基であり、M がスキーム B において上記で定義されたとおりである化合物である。塩酸などの酸で処理することによって、式 B' の化合物を式 B'' の化合物にさらに変換することができる。

【0334】

式 B、B'、B''、または E の化合物の一実施形態では、G 基は水素である。他の式 B、B'、B''、または E の化合物では、G 基は R_{G1} である。

40

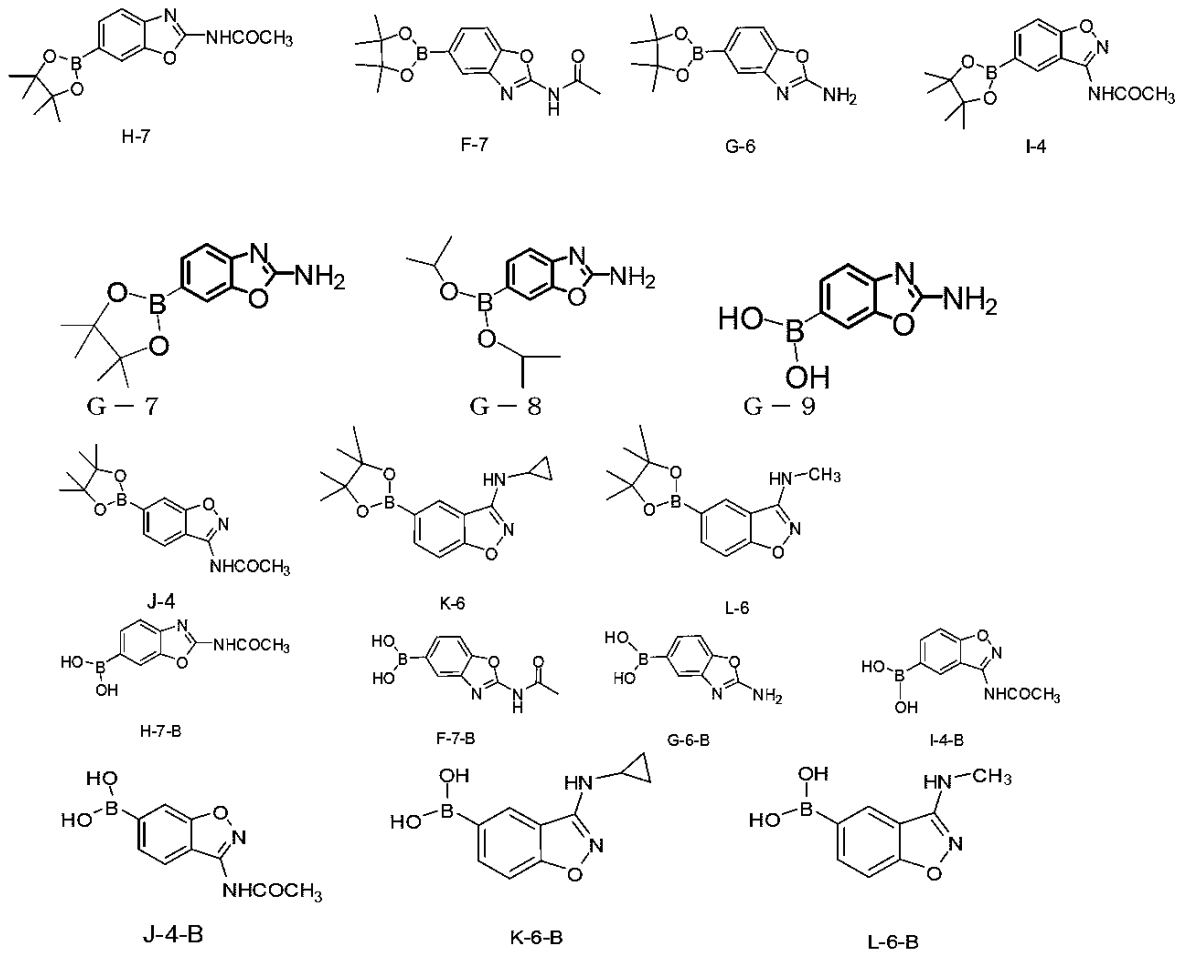
【0335】

いくつかの実施形態では、例えば M_1 が 2-N-アセチル-ベンゾオキサゾール-5-イルである場合、カップリング反応の後、 M_1 部分のさらなる合成変換を行わない。

【0336】

スキーム C を介して合成することができる一部の例となる式 B の化合物には、限られないが、下式の化合物が包含される：

【化 4 7】

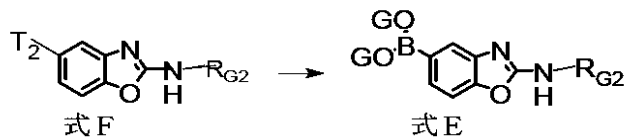


【 0 3 3 7】

本発明の他の実施形態では、スキーム C - 1 に示されているとおり、式 E の化合物を式 F の化合物から合成する：

【化 4 8】

スキーム C - 1



【 0 3 3 8】

スキーム C - 1 は、式 E の化合物を合成するための例となるスキームを表している。式 F 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介して、この反応を進行させて、式 E の化合物を生じさせる。反応の条件は、スキーム C において上記のとおりである。

【 0 3 3 9】

スキーム C - 1 で使用するための式 F の化合物は、T₂ がハロ（Br、Cl、および I を包含する）または他の脱離基（限られないが、トリフラート、トシラート、およびメシラートを包含）であり、G_p 部分が H、アシル、または限られないが、tert-ブチルカルバマート（Boc）、カルボベンジルオキシ（Cbz）、ベンジル（Bz）、フルオレニルメチルオキシカルボニル（FMOC）、p-メトキシベンジル（PMB）などを包含するアミノ保護基である化合物である。

【 0 3 4 0】

10

20

30

40

50

塩酸などの酸で処理することによって、Gがアルキルである式Eの化合物を、Gが水素である式Eの化合物にさらに変換することができる。

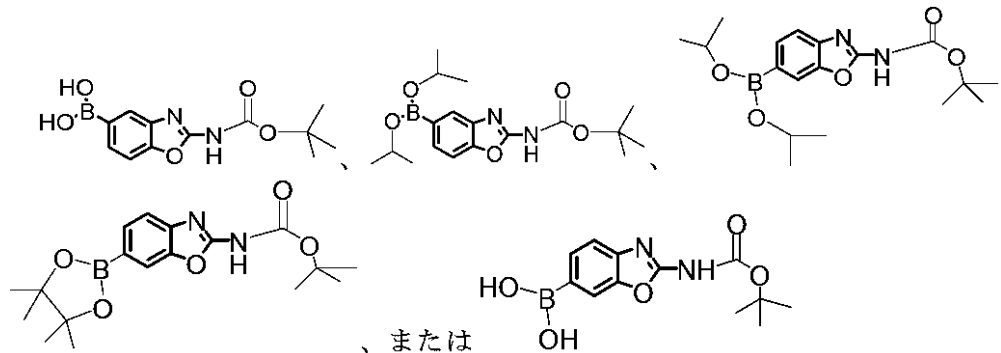
【0341】

所望の場合には、式Bの化合物を式Aの化合物にカップリングさせた後に、ベンゾオキサゾリル部分（すなわち、式CのM₁）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。

【0342】

そのような保護基を有する一部の例となる化合物には、限られないが、下式の化合物が包含される：

【化49】

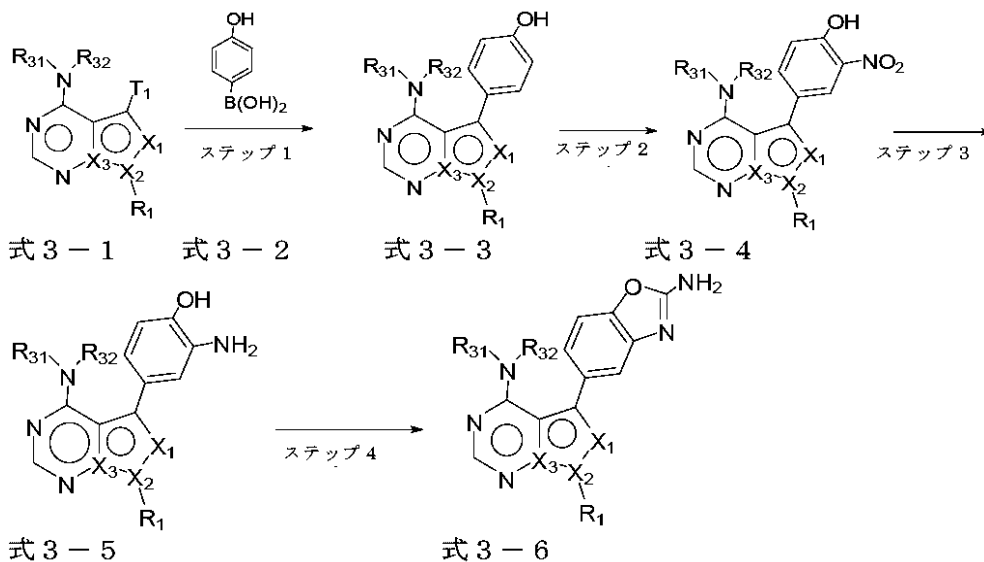


【0343】

M₂からM₁への例となる変換は、以下に示されているスキームDを介して実施することができる。

【化50】

スキームD



【0344】

ステップ1では、パラジウムテトラキス（トリフェニルホスフィン）、および炭酸ナトリウムなどの適切な塩基の存在下、水／有機溶媒混合物中で、式3-1の化合物をボロン酸3-2と反応させて、式3-3の化合物を生じさせる。ステップ2では、溶媒としての酢酸中で、式3-3の化合物を約2当量の硝酸と反応させて、式3-4の化合物を生じさせる。2つの別の変換を使用して、次のステップ3の変換を行うことができる。第1の方法では、水中で式3-4の化合物を、亜ジチオン酸ナトリウムおよび水酸化ナトリウムで処理して、式3-5の化合物を生じさせる。別法では、適切な溶媒中、水素雰囲気下で炭素上のパラジウムを使用して、式3-4の化合物を還元し、式3-5の化合物を得る。

【0345】

ステップ4では、メタノール/テトラヒドロフラン混合物などの溶媒中、化合物3-5を約1.2当量の臭化シアンと反応させて、式3-6の化合物を生じさせる。他の置換または誘導体化によって、式3-6の化合物をさらに変換することができる。

【0346】

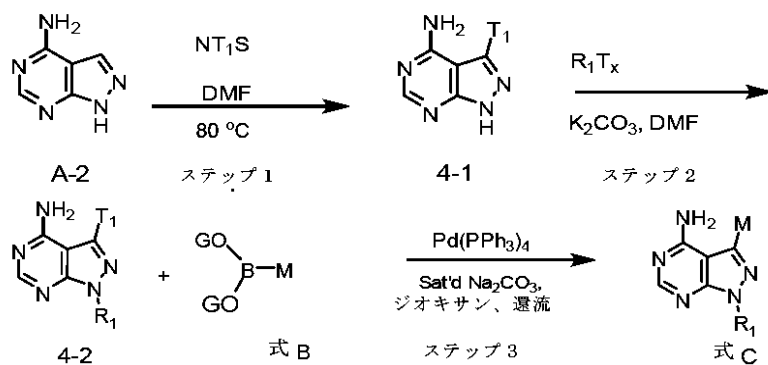
スキームDの方法で有用な式3-1の化合物は、 T_1 がトリフラートまたはハロ（ブromo、クロロ、およびヨードを包含）であり、 R_1 、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 R_{31} および R_{32} が式I-Aの化合物についてのとおり定義される式3-1の構造を有する化合物である。

【0347】

ピラゾロピリミジン核を有する例となる化合物は、スキームEを介して合成することができる。

【化51】

スキームE



【0348】

スキームEのステップ1では、ジメチルホルムアミド (DMF) 中の化合物A-2をN-ハロスクシンイミド (NT_1S) と約80 で反応させて、 T_1 がヨードまたはブromoである化合物4-1を得る。ステップ2では、炭酸カリウムの存在下で、DMF中の化合物4-1を化合物 R_1T_x と反応させて、化合物4-2を得る。ステップ4では、炭酸ナトリウムの存在下で、パラジウムテトラキス (トリフェニルホスフィン) などのパラジウム触媒作用を使用して、化合物4-2を式Bの化合物とカップリングさせ、示されているとおりのピラゾロピリミジン化合物を得る。

【0349】

反応スキームEで使用するために適した式 R_1T_x の化合物は、 R_1 がシクロアルキルまたはアルキルであり、 T_x がハロ（ブromo、ヨード、またはクロロを包含）、または限られないがメシラートまたはトシラートを包含する脱離基である化合物である。

【0350】

反応スキームF~Mは、上記の反応スキームA、B、およびEに記載されているとおりの本発明の化合物の合成において、 M_1 置換基を導入するために使用される中間体を調製する際に有用なボラン試薬を合成する方法を示している。

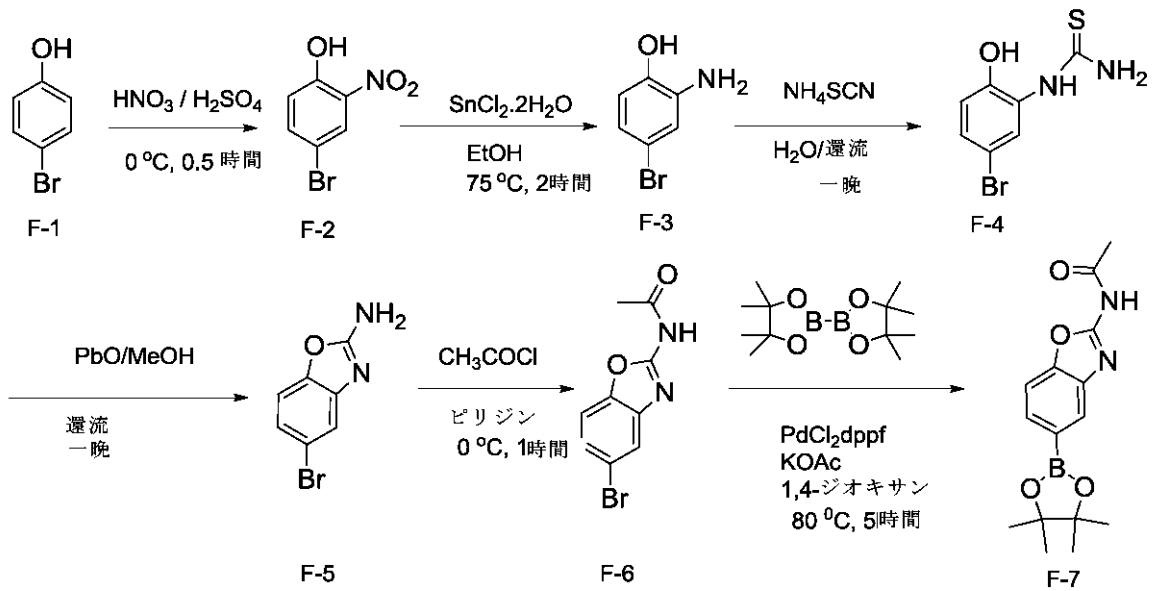
10

20

30

【化 5 2】

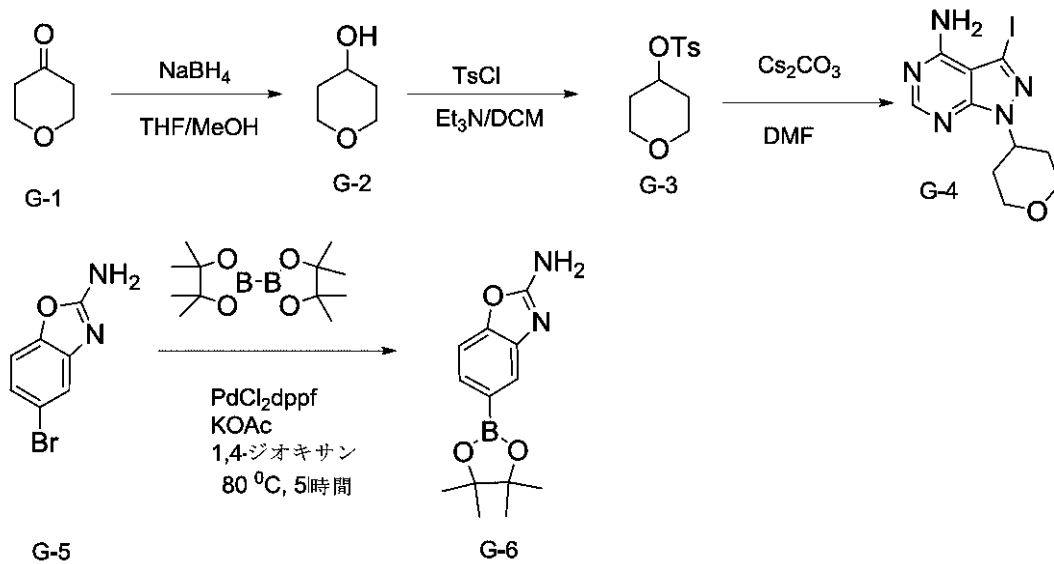
反応スキーム F



10

【化 5 3】

反応スキーム G

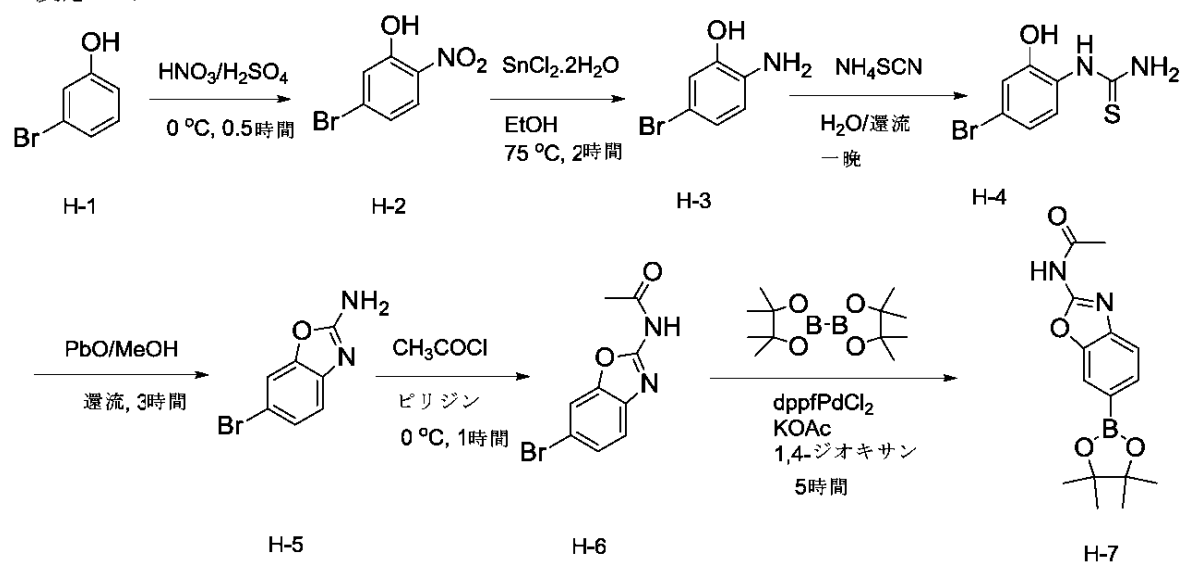


20

30

【化54】

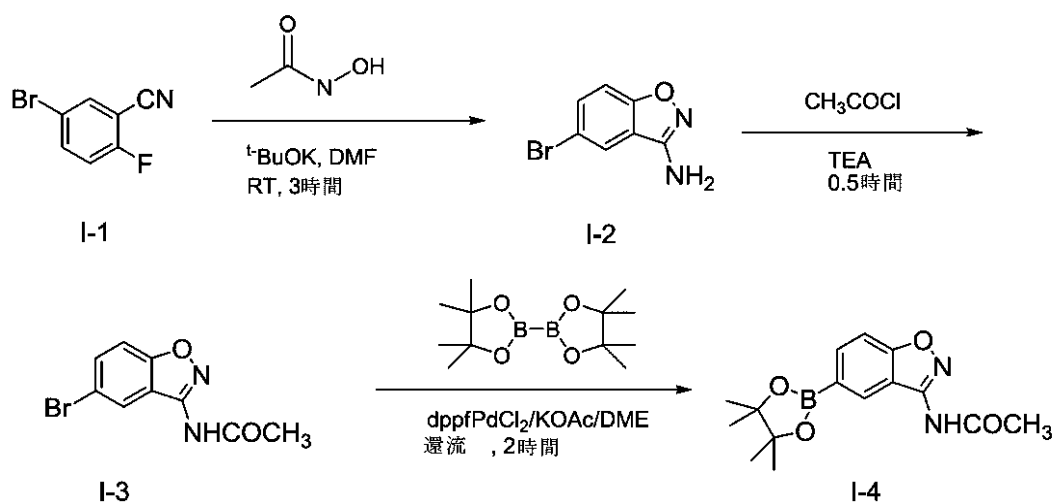
反応スキームH



10

【化55】

反応スキームI

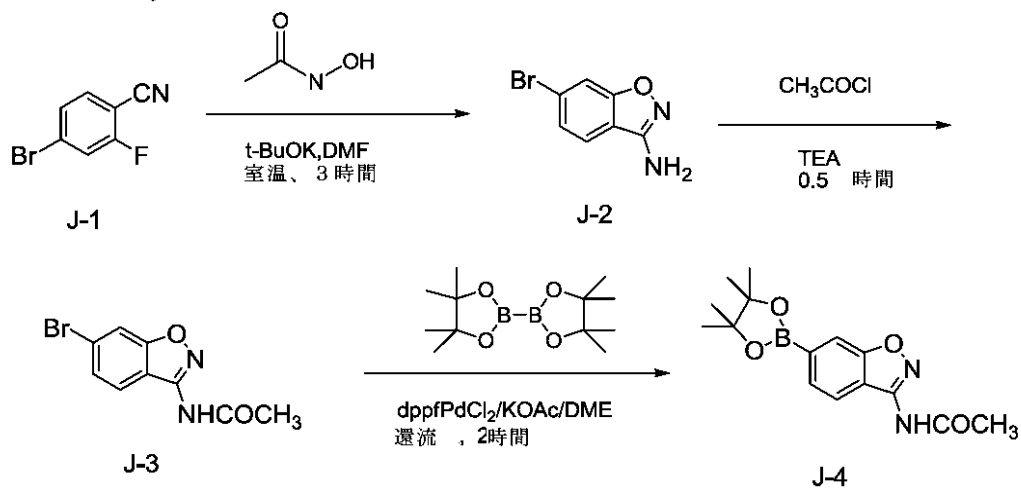


20

30

【化56】

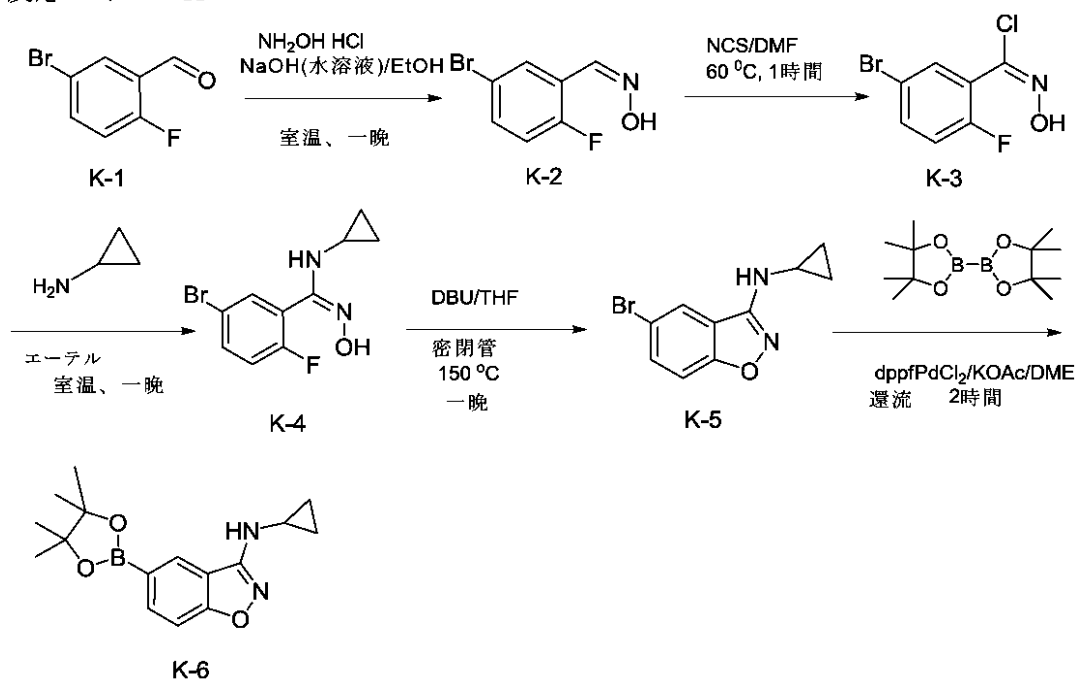
反応スキームJ



40

【化 5 7】

反応スキーム K

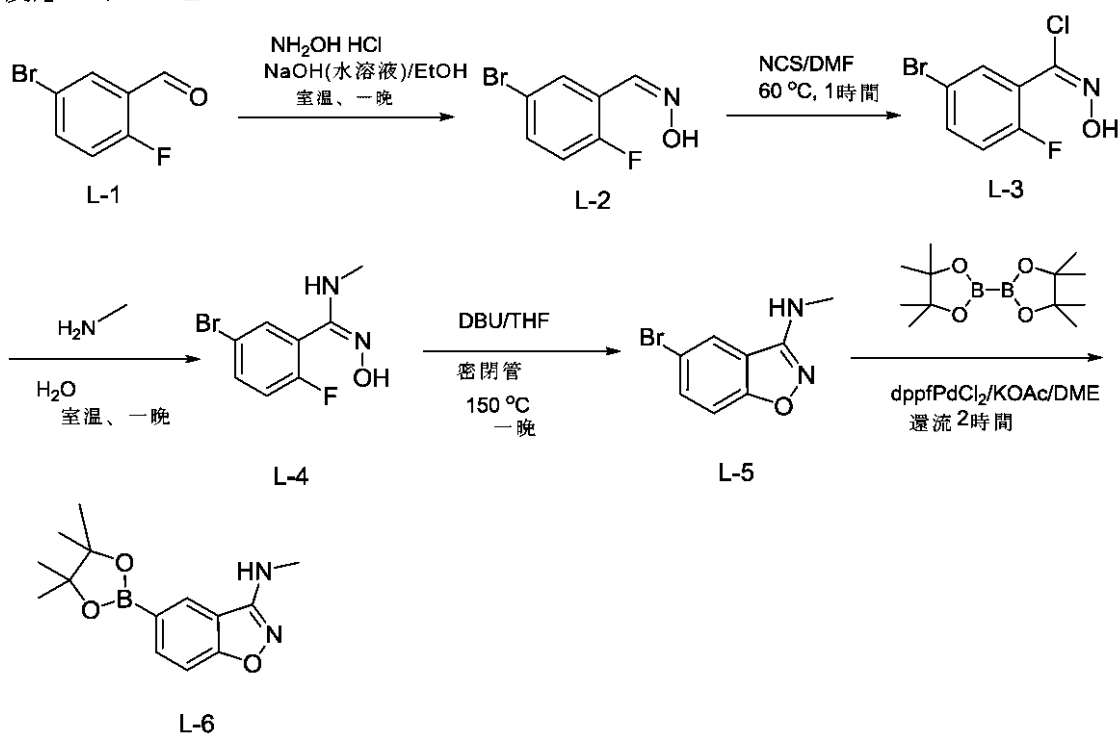


10

20

【化 5 8】

反応スキーム L

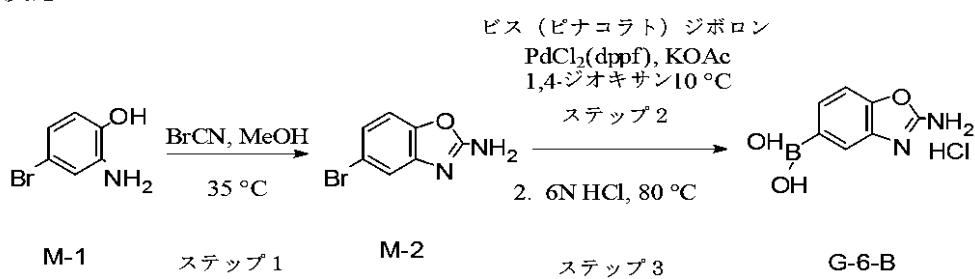


30

40

【化 5 9】

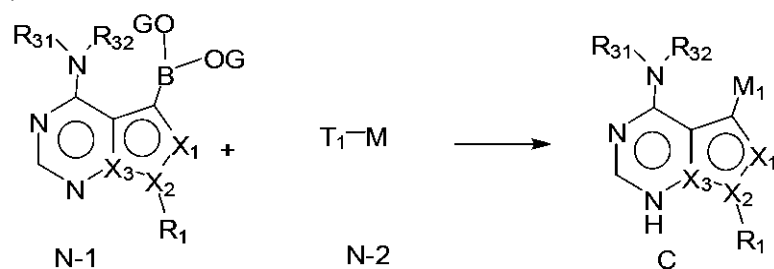
反応スキーム M



50

【化 6 0】

反応スキーム N



【0351】

別の合成方法では、式 N - 1 の化合物および N - 2 の化合物をカップリングさせて、式 C の化合物を生じさせる。カップリングステップを典型的には、例えば限られないが、パラジウムテトラキス(トリフェニルホスフィン)を包含するパラジウム触媒を使用することによって触媒する。カップリングを一般に、非限定的な例が炭酸ナトリウムである適切な塩基の存在下で行う。反応に適した溶媒の一例は、ジオキサン水溶液である。

【0352】

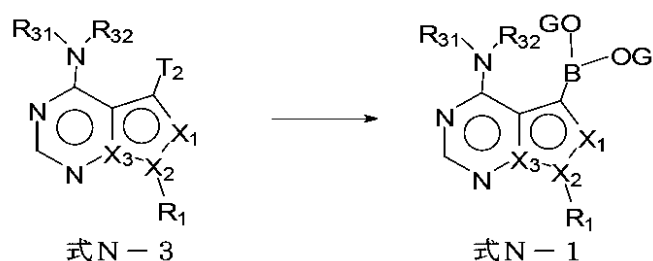
スキーム N で使用するための式 N - 1 の化合物は、G が水素または R_{G1} であり、 R_{G1} がアルキル、アルケニル、またはアリールである式 N - 1 の構造を有する。別法では、式 N - 1 の化合物の $B(OG)_2$ は一緒になって、5 員または 6 員の環部分を形成する。式 N - 1 の化合物の R_1 、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 R_{31} および R_{32} は、式 I - A の化合物

【0353】

スキーム N で使用するための式 N - 2 の化合物は、 T_1 がトリフラートまたはハロ(ブromo、クロロ、およびヨードを包含)である式 N - 2 の構造を有する。式 N - 2 の化合物の M は、 M_1 または M_2 のいずれかである。 M_1 は、式 I の化合物についてののとおり定義される。例えば、 M_1 は、限られないが、本明細書に開示されている M_1 部分を包含する 5 - ベンゾオキサゾリルまたは 6 - ベンゾオキサゾリル部分であってよい。 M_2 は、 M_2 部分が式 N - 1 の化合物の二環式核にカップリングされた後に、合成で変換されて M_1 を形成する部分である。

【化 6 1】

スキーム N - 1



【0354】

式 N - 1 の化合物は、スキーム N - 1 に示されているとおり合成することができる。式 N - 1 の化合物を、ホウ酸トリアルキルまたはボロン酸誘導体と反応させて、式 N - 1 の化合物を生じさせる。反応を典型的には、ジオキサンまたはテトラヒドロフランなどの溶媒中で実行する。ホウ酸トリアルキルには、限られないが、ホウ酸トリスプロピルが包含され、ボロン酸誘導体には、限られないが、ビス(ピナコラト)ジボロンが包含される。

【0355】

反応を、ホウ酸トリアルキルを用いて行う場合、n - ブチルリチウムなどの塩基を式 N - 3 の化合物に初めに加えて、アニオンを生じさせ、その後、ホウ酸エステルを加える。反応をビス(ピナコラト)ジボロンなどのボロン酸誘導を用いて行う場合、パラジウム触媒および塩基を使用する。代表的なパラジウム触媒には、限られないが、パラジウムクロ

10

20

30

40

50

リド（ジフェニルホスフィノ）フェロセン）が包含される。適切な塩基には、限られないが、酢酸カリウムが包含される。

【0356】

スキームN-1で使用するために適した式N-3の化合物は、 T_2 がハロ、またはメシラート、トシラート、もしくはトリフラートなどの他の脱離基である化合物である。式N-3の化合物の X_1 、 X_2 、 X_3 、 R_1 、 R_{31} 、および R_{32} は、式I-Aの化合物について定義されたとおりである。

【0357】

本発明のいくつかの実施形態では、式A、B、B'、B''、C、C''、D、E、E''、3-1、3-2、3-3、3-4、3-5、3-6、N-1''、N-3''、3-1''、3-3''、3-4''、3-5''、3-6''、N-1''、またはN-3''の化合物を、限られないが、塩酸塩、酢酸塩、ギ酸塩、硝酸塩、硫酸塩、およびボロン酸塩を包含する、その塩として提供する。

【0358】

本発明のいくつかの実施形態では、限られないが、パラジウムクロリド（ジフェニルホスフィノ）フェロセン）およびパラジウムテトラキス（トリフェニルホスフィン）を包含するパラジウム化合物を、式A、B、B'、B''、C、C''、D、E、E''、3-1、3-2、3-3、3-4、3-5、3-6、N-1''、N-3''、3-1''、3-3''、3-4''、3-5''、3-6''、N-1''、またはN-3''の化合物を合成する際に使用する。パラジウム化合物が式A、B、B'、B''、C、C''、D、E、E''、3-1、3-2、3-3、3-4、3-5、3-6、N-1''、N-3''、3-1''、3-3''、3-4''、3-5''、3-6''、N-1''、またはN-3''の化合物を合成する際に存在する場合、これは、式A、B、B'、B''、C、D、E、3-1、3-2、3-3、3-4、3-5、3-6、N-1、またはN-3の化合物の約0.005モル当量から約0.5モル当量まで、約0.05モル当量から約0.20モル当量まで、約0.05モル当量から約0.25モル当量まで、約0.07モル当量から約0.15モル当量まで、または約0.8モル当量から約0.1モル当量までの範囲の量で存在する。いくつかの実施形態では、限られないが、パラジウムクロリド（ジフェニルホスフィノ）フェロセン）およびパラジウムテトラキス（トリフェニルホスフィン）を包含するパラジウム化合物は、式A、B、B'、B''、C、C''、D、E、E''、3-1、3-2、3-3、3-4、3-5、3-6、N-1''、N-3''、3-1''、3-3''、3-4''、3-5''、3-6''、N-1''、またはN-3''の化合物を合成する際に、式A、B、B'、B''、C、C''、D、E、E''、3-1、3-2、3-3、3-4、3-5、3-6、N-1''、N-3''、3-1''、3-3''、3-4''、3-5''、3-6''、N-1''、またはN-3''の化合物を合成するために使用される式A、B、B'、B''、C、C''、D、E、E''、3-1、3-2、3-3、3-4、3-5、3-6、N-1''、N-3''、3-1''、3-3''、3-4''、3-5''、3-6''、N-1''、またはN-3''の出発物質の約0.07、約0.08、約0.09、約0.10、約0.11、約0.12、約0.13、約0.14、または約0.15モル当量で存在する。

【0359】

上記の反応スキームB、D、E、NまたはN-1のいくつかの実施形態では、式A、C、3-1、3-3、3-4、3-5、3-6、A-2、4-1、4-2、N-1およびN-3の化合物の他の実施形態は、下記のスキームB'、D'、E'、N'またはN-1'に示されているとおりである。これらの別の合成では、式C、3-1、3-3、3-4、3-5、3-6、A-2、4-1、4-2、N-1またはN-3の化合物の生成は、合成ステップのうちの1つまたは複数の間に存在する R_{G2} 部分を有するアミノ部分を含む化合物を使用し、 R_{G2} は、限られないが、tert-ブチルカルバマート（Boc）、カルボベンジルオキシ（Cbz）、ベンジル（Bz）、フルオレニルメチルオキシカルボニル（FMOC）、p-メトキシベンジル（PMB）などを包含するアミノ保護基である。これらの化合物には、式A''、C''、3-1''、3-3''、3-4''、3-5''、3-6

10

20

30

40

50

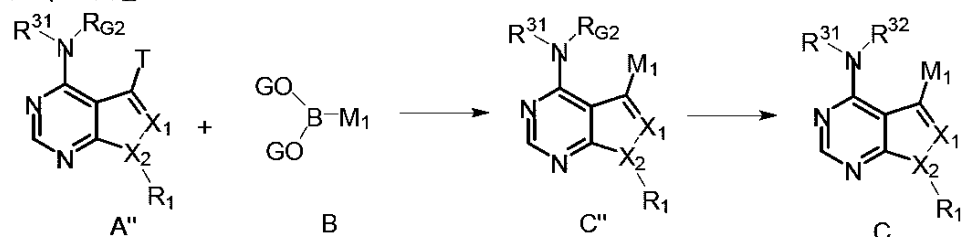
”、A - 2 ”、4 - 1 ”、4 - 2 ”、N - 1 ”またはN - 3 ”の化合物が包含される。

【0360】

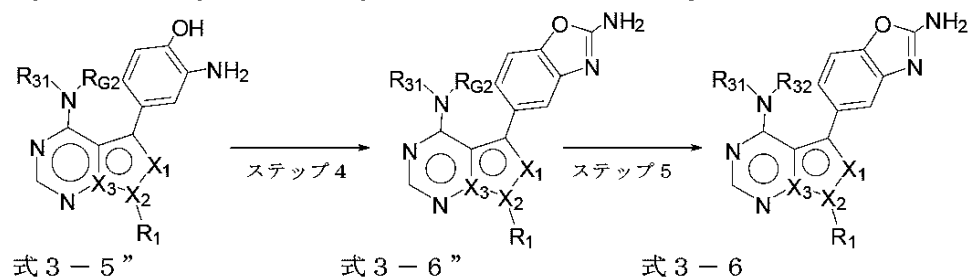
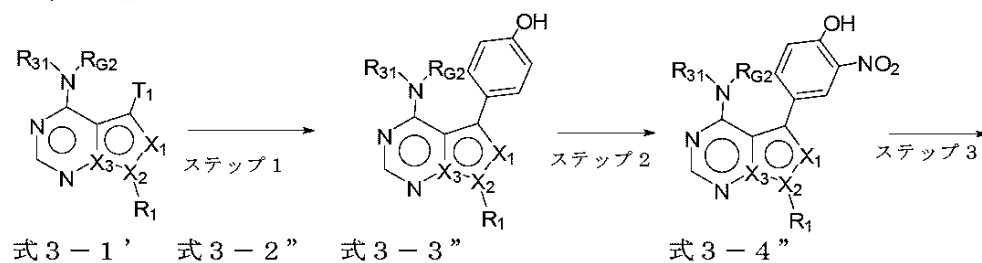
任意の所望の時点で、適切な方法を使用して R_{G2} 部分を除去すると、式C、3 - 1、3 - 3、3 - 4、3 - 5、3 - 6、A - 2、4 - 1、4 - 2、N - 1またはN - 3の化合物は、アミノ部分上に R_{G2} 部分に代わって R_{31} 水素を有する。この変換は、式C”の化合物から式Cの化合物への変換（すなわち、スキームE’のステップ4においてのとおり）で、かつ式3 - 6”の化合物から式3 - 6の化合物への変換（すなわち、スキームD’のステップ5においてのとおり）で特に示されている。この実例は、 $NR_{31}R_{G2}$ 部分を含む化合物を、 R_{32} 部分が水素である $NR_{31}R_{32}$ 部分を含む化合物に変換することができるステップの選択に関して限定するものではない。

【化 6 2】

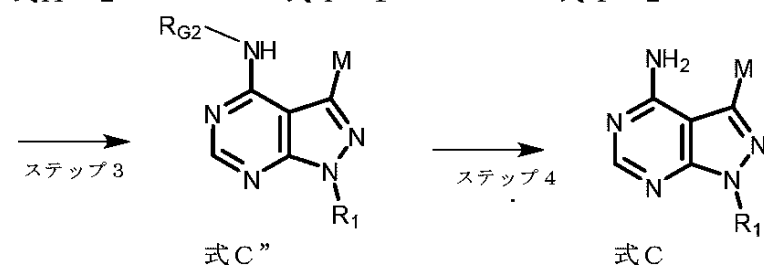
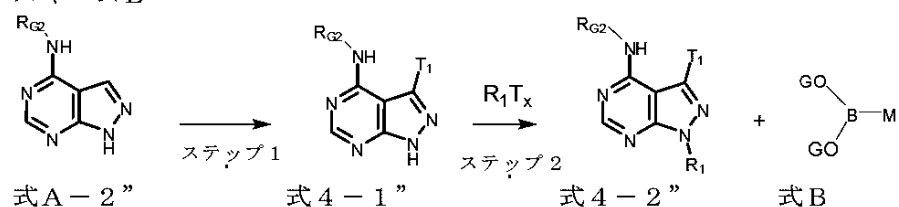
スキーム B'



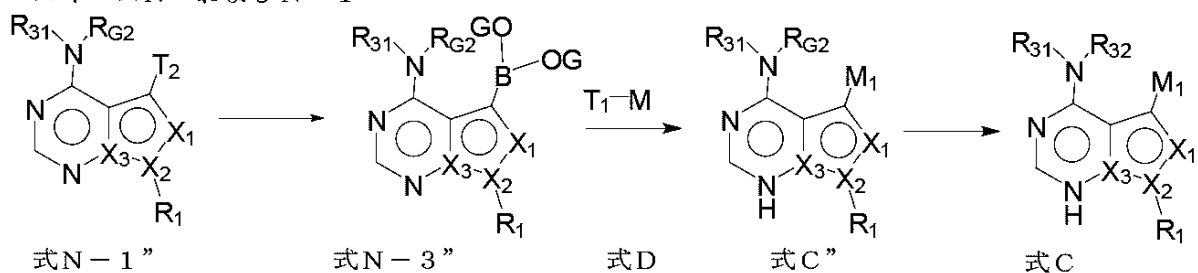
スキーム D'



スキーム E'



スキーム N' および N-1''



【 0 3 6 1】

加えて、本発明は、M、M₁、またはR₁のうちの1個または複数が、合成の1つまたは複数のステップの間に存在する保護基を有するA、B、B'、B''、C、E、3-1、3-2、3-3、3-4、3-5、3-6、N-1またはN-3の化合物を合成する方法を包含する。M、M₁、またはR₁部分のための使用に適した保護基、さらには、導入お

10

20

30

40

50

よび除去方法、ならびにそのような変換に適した試薬は、当技術分野で周知である。

【0362】

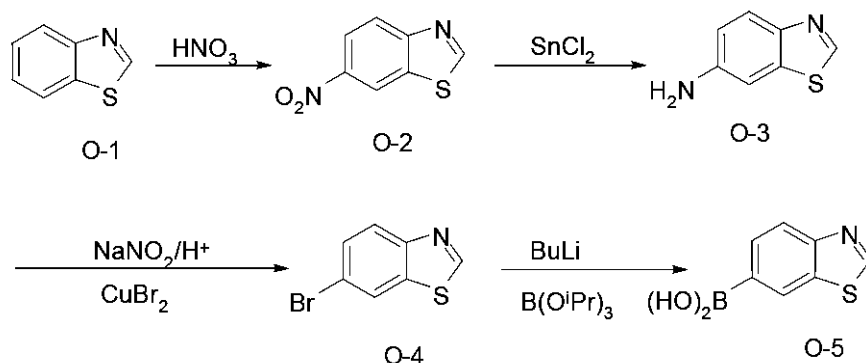
X_4 が C - R⁹ である本発明の化合物は、上記で示したスキームに記載されている方法と同様の方法によって調製することができる。

【0363】

反応スキーム O、P および Q は、上記の反応スキーム 1 および 2 に記載されているとおり本発明の化合物の合成において、ベンゾチアゾリル置換基を導入するために使用される中間体を調製する際に有用なボラン試薬を合成する方法を示している。

【化63】

スキーム O



10

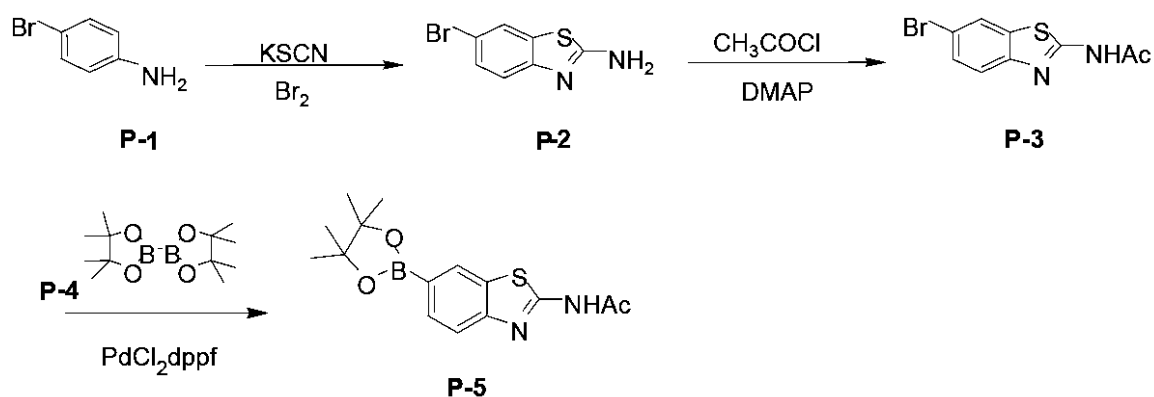
20

【0364】

式 O - 1 の化合物を例えば硝酸で処理して、式 O - 2 の化合物を生じさせる。式 O - 2 の化合物を塩化第一スズなどの還元剤で処理して、式 O - 3 の化合物を生じさせる。O - 3 の化合物を酸中の硝酸ナトリウムおよび臭化銅で処理して、式 O - 4 の化合物を生じさせる。O - 4 の化合物をブチルリチウムおよびボロントリス - イソプロポキシドなどの塩基で処理して、式 O - 5 の化合物を生じさせる。

【化64】

スキーム P



30

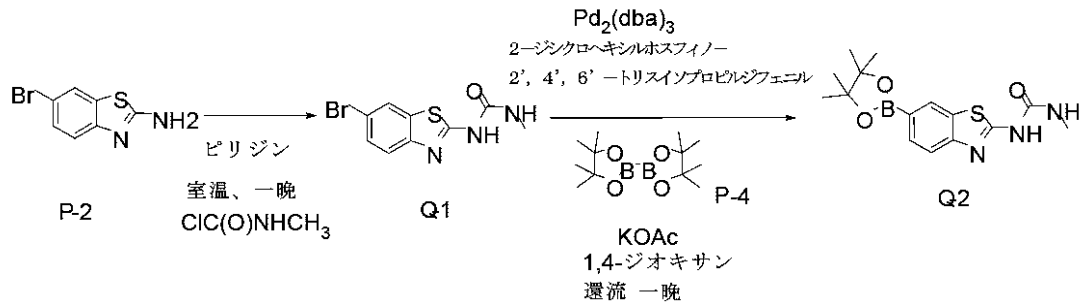
40

【0365】

式 P - 1 の化合物を酢酸中で、例えば、チオシアン酸カリウムおよび臭素で処理して、式 P - 2 の化合物を生じさせる。式 P - 2 の化合物を塩化アセチルなどのアセチル化試薬で処理して、式 P - 3 の化合物を生じさせる。P - 3 の化合物を塩化パラジウムなどの触媒の存在下、例えば、ビス(ピナコラト)ジボロン(化合物 P - 4)と反応させて、式 P - 5 の化合物を生じさせる。

【化 6 5】

スキーム Q



10

【 0 3 6 6】

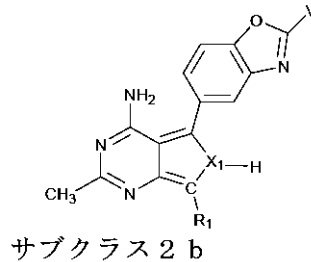
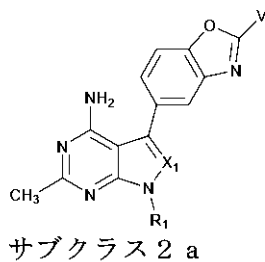
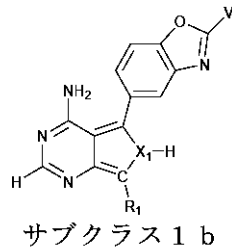
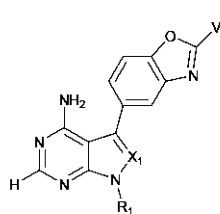
式 P - 2 の化合物を、例えばメチルカルバミン酸クロリドと反応させて、式 Q - 1 の化合物を生じさせる。Pd₂(dba)₃、2 - クロロヘキシルホスフィノー - 2, 4, 6 - トリイソプロピルピフェニルなどの触媒、酢酸カリウムなどの塩基の存在下で、式 Q - 1 の化合物をビス(ピナコラト)ジボロン(化合物 P - 4)と反応させて、式 Q - 2 の化合物を生じさせる。

【 0 3 6 7】

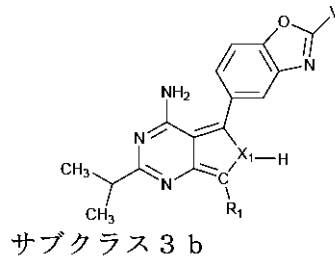
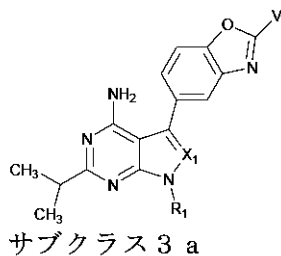
m T o r 阻害剤である一部の本発明の化合物の実例を以下に示す。本発明の化合物は、本明細書に例示されている化合物に限定されるものでは決していない。

20

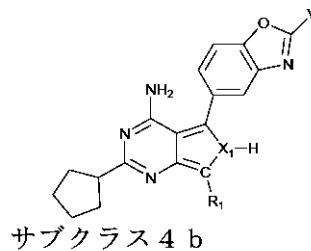
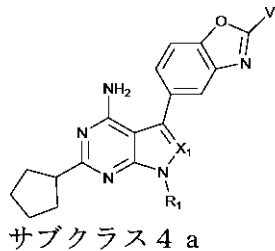
【化 6 6 - 1】



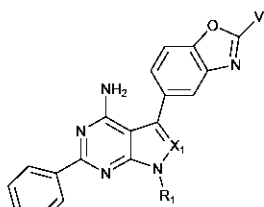
30



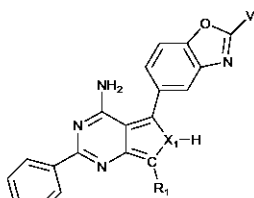
40



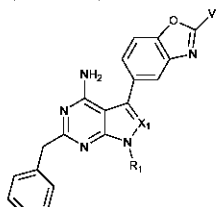
【化 6 6 - 2】



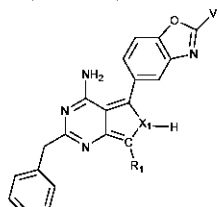
サブクラス 5 a



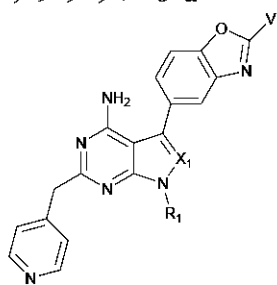
サブクラス 5 b



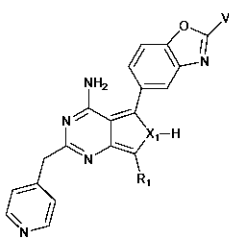
サブクラス 6 a



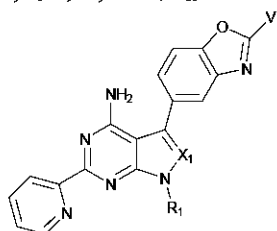
サブクラス 6 b



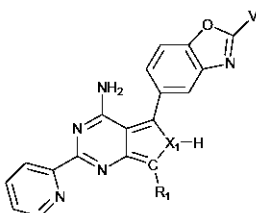
サブクラス 7 a



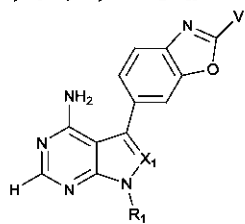
サブクラス 7 b



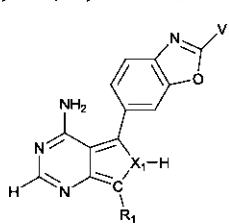
サブクラス 8 a



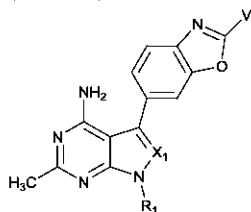
サブクラス 8 b



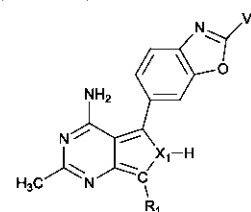
サブクラス 9 a



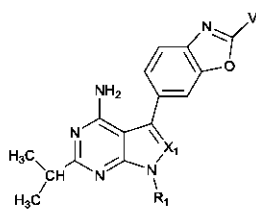
サブクラス 9 b



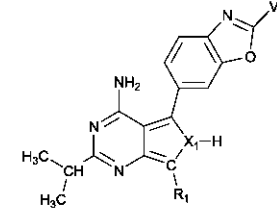
サブクラス 10 a



サブクラス 10 b



サブクラス 11 a



サブクラス 11 b

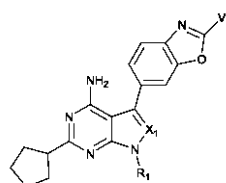
10

20

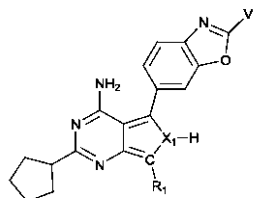
30

40

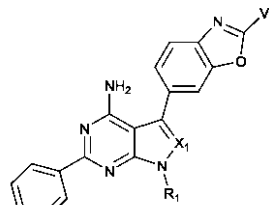
【化 6 6 - 3】



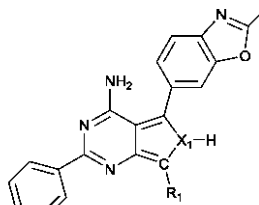
サブクラス 1 2 a



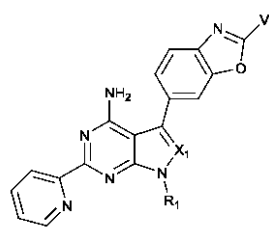
サブクラス 1 2 b



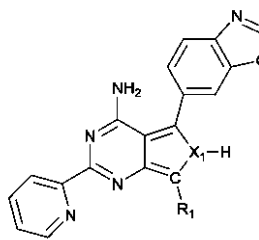
サブクラス 1 3 a



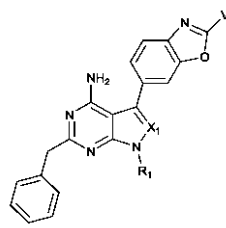
サブクラス 1 3 b



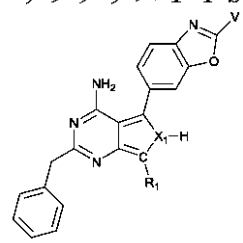
サブクラス 1 4 a



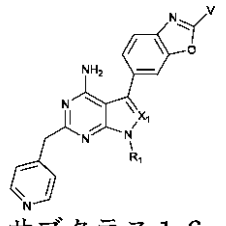
サブクラス 1 4 b



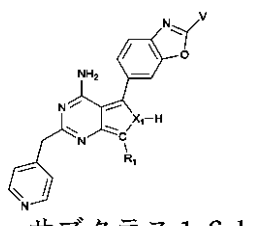
サブクラス 1 5 a



サブクラス 1 5 b



サブクラス 1 6 a



サブクラス 1 6 b

【 0 3 6 8】

本発明の化合物の実例には、置換基 R_1 、 X_1 、および V が下記のとおりであるサブクラス 1 a、1 b、2 a、2 b、3 a、3 b、4 a、4 b、5 a、5 b、6 a、6 b、7 a、7 b、8 a、8 b、9 a、9 b、10 a、10 b、11 a、11 b、12 a、12 b、13 a、13 b、14 a、14 b、15 a、15 b、16 a、または 16 b の化合物が含まれる。

【 0 3 6 9】

いくつかの実施形態では、 R_1 が H であり、 X_1 が CH である場合、 V は、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、NHMe、 NH_2 、NHEt、NHCOH、NHCOMe、NHCOEt、NHCOiPr、NHCOOMe、CONHMe、または $NHSO_2Me$ である。他の実施形態では、 R_1 が H であり、 X_1 が N である場合、 V はフェニルアミノ、ベンジル、フェニル、NHMe、 NH_2 、NHEt、NHCOH、NHCOMe、NHCOEt、NHCOiPr、NHCOOMe、CONHMe、または $NHSO_2Me$ である。他の実施形態では、 R_1 が CH_3 であり、 X_1 が CH である場合、 V は、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、NHMe、 NH_2 、NHEt、NHCOH、NHCOMe、

10

20

30

40

50

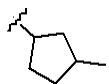
50

施形態では、 R_1 が N - メチルピペリジン - 4 - イルであり、 X_1 が CH である場合、V は、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、NHMe、 NH_2 、NHEt、NHCOH、NHCOMe、NHCOEt、NHCOiPr、NHCOOMe、CONHMe、または $NHSO_2Me$ である。他の実施形態では、 R_1 が N - メチルピペリジン - 4 - イルであり、 X_1 が N である場合、V は、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、NHMe、 NH_2 、NHEt、NHCOH、NHCOMe、NHCOEt、NHCOiPr、NHCOOMe、CONHMe、または $NHSO_2Me$ である。他の実施形態では、 R_1 が N - メチルアミノシクロブタ - 3 - イルであり、 X_1 が CH である場合、V は、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、NHMe、 NH_2 、NHEt、NHCOH、NHCOMe、NHCOEt、NHCOiPr、NHCOOMe、CONHMe、または $NHSO_2Me$ である。他の実施形態では、 R_1 が N - メチルアミノシクロブタ - 3 - イルであり、 X_1 が N である場合、V は、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、NHMe、 NH_2 、NHEt、NHCOH、NHCOMe、NHCOEt、NHCOiPr、NHCOOMe、CONHMe、または $NHSO_2Me$ である。他の実施形態では、 R_1 が tert - ブチルであり、 X_1 が CH である場合、V は、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、NHMe、 NH_2 、NHEt、NHCOH、NHCOMe、NHCOEt、NHCOiPr、NHCOOMe、CONHMe、または $NHSO_2Me$ である。他の実施形態では、 R_1 が tert - ブチルであり、 X_1 が N である場合、V は、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、NHMe、 NH_2 、NHEt、NHCOH、NHCOMe、NHCOEt、NHCOiPr、NHCOOMe、CONHMe、または $NHSO_2Me$ である。他の実施形態では、 R_1 が 1 - シアノ - ブタ - 4 - イルであり、 X_1 が CH である場合、V は、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、NHMe、 NH_2 、NHEt、NHCOH、NHCOMe、NHCOEt、NHCOiPr、NHCOOMe、CONHMe、または $NHSO_2Me$ である。他の実施形態では、 R_1 が 1 - シアノ - ブタ - 4 - イルであり、 X_1 が N である場合、V は、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、NHMe、 NH_2 、NHEt、NHCOH、NHCOMe、NHCOEt、NHCOiPr、NHCOOMe、CONHMe、または $NHSO_2Me$ である。他の実施形態では、 R_1 が 1 - シアノ - プロパ - 3 - イルであり、 X_1 が CH である場合、V は、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、NHMe、 NH_2 、NHEt、NHCOH、NHCOMe、NHCOEt、NHCOiPr、NHCOOMe、CONHMe、または $NHSO_2Me$ である。他の実施形態では、 R_1 が 1 - シアノ - プロパ - 3 - イルであり、 X_1 が N である場合、V は、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、NHMe、 NH_2 、NHEt、NHCOH、NHCOMe、NHCOEt、NHCOiPr、NHCOOMe、CONHMe、または $NHSO_2Me$ である。他の実施形態では、 R_1 が 3 - アゼチジニルであり、 X_1 が CH である場合、V は、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、NHMe、 NH_2 、NHEt、NHCOH、NHCOMe、NHCOEt、NHCOiPr、NHCOOMe、CONHMe、または $NHSO_2Me$ である。他の実施形態では、 R_1 が 3 - アゼチジニルであり、 X_1 が N である場合、V は、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、NHMe、 NH_2 、NHEt、NHCOH、NHCOMe、NHCOEt、NHCOiPr、NHCOOMe、CONHMe、または $NHSO_2Me$ である。

【0370】

他の実施形態では、 R_1 が

【化67】



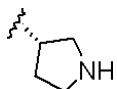
であり、 X_1 が CH である場合、V は、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、NHMe、 NH_2 、NHEt、NHCOH、NHCOMe、NHCOEt、NHCOiPr、NHCOOMe、CONHMe、または $NHSO_2Me$ である。他の実施形態では、 R_1 が

【化 6 8】



であり、 X_1 が N である場合、V は、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、NHMe、 NH_2 、NHEt、NHCOH、NHCOMe、NHCOEt、NHCOiPr、NHCOOMe、CONHMe、または $NHSO_2Me$ である。他の実施形態では、 R_1 が

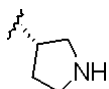
【化 6 9】



10

であり、 X_1 が CH である場合、V は、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、NHMe、 NH_2 、NHEt、NHCOH、NHCOMe、NHCOEt、NHCOiPr、NHCOOMe、CONHMe、または $NHSO_2Me$ である。他の実施形態では、 R_1 が

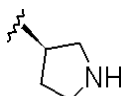
【化 7 0】



20

であり、 X_1 が N である場合、V は、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、NHMe、 NH_2 、NHEt、NHCOH、NHCOMe、NHCOEt、NHCOiPr、NHCOOMe、CONHMe、または $NHSO_2Me$ である。他の実施形態では、 R_1 が

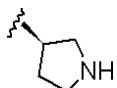
【化 7 1】



であり、 X_1 が CH である場合、V は、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、NHMe、 NH_2 、NHEt、NHCOH、NHCOMe、NHCOEt、NHCOiPr、NHCOOMe、CONHMe、または $NHSO_2Me$ である。他の実施形態では、 R_1 が

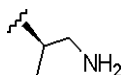
30

【化 7 2】



であり、 X_1 が N である場合、V は、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、NHMe、 NH_2 、NHEt、NHCOH、NHCOMe、NHCOEt、NHCOiPr、NHCOOMe、CONHMe、または $NHSO_2Me$ である。他の実施形態では、 R_1 が

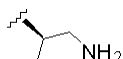
【化 7 3】



40

であり、 X_1 が CH である場合、V は、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、NHMe、 NH_2 、NHEt、NHCOH、NHCOMe、NHCOEt、NHCOiPr、NHCOOMe、CONHMe、または $NHSO_2Me$ である。他の実施形態では、 R_1 が

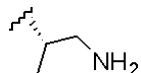
【化 7 4】



50

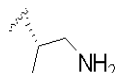
であり、 X_1 がNである場合、Vは、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、NHMe、 NH_2 、NHEt、NHCOH、NHCOMe、NHCOEt、NHCOiPr、NHCOOMe、CONHMe、またはNH SO_2 Meである。他の実施形態では、 R_1 が

【化75】



であり、 X_1 がCHである場合、Vは、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、NHMe、 NH_2 、NHEt、NHCOH、NHCOMe、NHCOEt、NHCOiPr、NHCOOMe、CONHMe、またはNH SO_2 Meである。他の実施形態では、 R_1 が

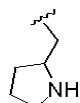
【化76】



10

であり、 X_1 がNである場合、Vは、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、NHMe、 NH_2 、NHEt、NHCOH、NHCOMe、NHCOEt、NHCOiPr、NHCOOMe、CONHMe、またはNH SO_2 Meである。他の実施形態では、 R_1 が

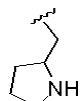
【化77】



20

であり、 X_1 がCHである場合、Vは、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、NHMe、 NH_2 、NHEt、NHCOH、NHCOMe、NHCOEt、NHCOiPr、NHCOOMe、CONHMe、またはNH SO_2 Meである。他の実施形態では、 R_1 が

【化78】



30

であり、 X_1 がNである場合、Vは、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、NHMe、 NH_2 、NHEt、NHCOH、NHCOMe、NHCOEt、NHCOiPr、NHCOOMe、CONHMe、またはNH SO_2 Meである。他の実施形態では、 R_1 が

【化79】



であり、 X_1 がCHである場合、Vは、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、NHMe、 NH_2 、NHEt、NHCOH、NHCOMe、NHCOEt、NHCOiPr、NHCOOMe、CONHMe、またはNH SO_2 Meである。他の実施形態では、 R_1 が

【化80】



40

であり、 X_1 がNである場合、Vは、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、NHMe、 NH_2 、NHEt、NHCOH、NHCOMe、NHCOEt、NHCOiPr、NHCOOMe、CONHMe、またはNH SO_2 Meである。他の実施形態では、 R_1 が

50

【化 8 1】



であり、 X_1 がCHである場合、Vは、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、NHMe、 NH_2 、NHEt、NHCOH、NHCOMe、NHCOEt、NHCOiPr、NHCOOMe、CONHMe、またはNH SO_2 Meである。他の実施形態では、 R_1 が

【化 8 2】



10

であり、 X_1 がNである場合、Vは、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、NHMe、 NH_2 、NHEt、NHCOH、NHCOMe、NHCOEt、NHCOiPr、NHCOOMe、CONHMe、またはNH SO_2 Meである。他の実施形態では、 R_1 が

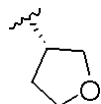
【化 8 3】



20

であり、 X_1 がCHである場合、Vは、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、NHMe、 NH_2 、NHEt、NHCOH、NHCOMe、NHCOEt、NHCOiPr、NHCOOMe、CONHMe、またはNH SO_2 Meである。他の実施形態では、 R_1 が

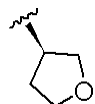
【化 8 4】



であり、 X_1 がNである場合、Vは、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、NHMe、 NH_2 、NHEt、NHCOH、NHCOMe、NHCOEt、NHCOiPr、NHCOOMe、CONHMe、またはNH SO_2 Meである。他の実施形態では、 R_1 が

30

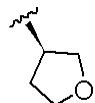
【化 8 5】



であり、 X_1 がCHである場合、Vは、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、NHMe、 NH_2 、NHEt、NHCOH、NHCOMe、NHCOEt、NHCOiPr、NHCOOMe、CONHMe、またはNH SO_2 Meである。他の実施形態では、 R_1 が

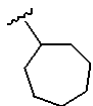
40

【化 8 6】



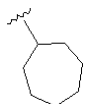
であり、 X_1 がNである場合、Vは、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、NHMe、 NH_2 、NHEt、NHCOH、NHCOMe、NHCOEt、NHCOiPr、NHCOOMe、CONHMe、またはNH SO_2 Meである。他の実施形態では、 R_1 が

【化 8 7】



であり、 X_1 が CH である場合、V は、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、NHMe、 NH_2 、NHEt、NHCOH、NHCOMe、NHCOEt、NHCOiPr、NHCOOMe、CONHMe、または $NHSO_2Me$ である。他の実施形態では、 R_1 が

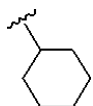
【化 8 8】



10

であり、 X_1 が N である場合、V は、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、NHMe、 NH_2 、NHEt、NHCOH、NHCOMe、NHCOEt、NHCOiPr、NHCOOMe、CONHMe、または $NHSO_2Me$ である。他の実施形態では、 R_1 が

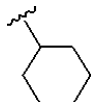
【化 8 9】



20

であり、 X_1 が CH である場合、V は、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、NHMe、 NH_2 、NHEt、NHCOH、NHCOMe、NHCOEt、NHCOiPr、NHCOOMe、CONHMe、または $NHSO_2Me$ である。他の実施形態では、 R_1 が

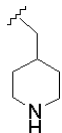
【化 9 0】



30

であり、 X_1 が N である場合、V は、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、NHMe、 NH_2 、NHEt、NHCOH、NHCOMe、NHCOEt、NHCOiPr、NHCOOMe、CONHMe、または $NHSO_2Me$ である。他の実施形態では、 R_1 が

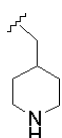
【化 9 1】



であり、 X_1 が CH である場合、V は、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、NHMe、 NH_2 、NHEt、NHCOH、NHCOMe、NHCOEt、NHCOiPr、NHCOOMe、CONHMe、または $NHSO_2Me$ である。他の実施形態では、 R_1 が

40

【化 9 2】



であり、 X_1 が N である場合、V は、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、NHMe、 NH_2 、NHEt、NHCOH、NHCOMe、NHCOEt、NHCOiPr、NHCOOMe、CONHMe、または $NHSO_2Me$ である。他の実施形態では、 R_1 が

50

OOMe、CONHMe、またはNH₂SO₂Meである。他の実施形態では、R₁が
【化93】



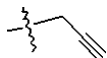
であり、X₁がCHである場合、Vは、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、NHMe、NH₂、NHEt、NHCOH、NHCOMe、NHCOEt、NHCOiPr、NHCOOMe、CONHMe、またはNH₂SO₂Meである。他の実施形態では、R₁が
【化94】

10

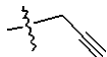


であり、X₁がNである場合、Vは、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、NHMe、NH₂、NHEt、NHCOH、NHCOMe、NHCOEt、NHCOiPr、NHCOOMe、CONHMe、またはNH₂SO₂Meである。他の実施形態では、R₁が
【化95】

20

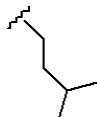


であり、X₁がCHである場合、Vは、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、NHMe、NH₂、NHEt、NHCOH、NHCOMe、NHCOEt、NHCOiPr、NHCOOMe、CONHMe、またはNH₂SO₂Meである。他の実施形態では、R₁が
【化96】



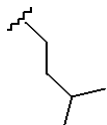
であり、X₁がNである場合、Vは、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、NHMe、NH₂、NHEt、NHCOH、NHCOMe、NHCOEt、NHCOiPr、NHCOOMe、CONHMe、またはNH₂SO₂Meである。他の実施形態では、R₁が
【化97】

30



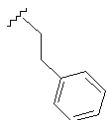
であり、X₁がCHである場合、Vは、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、NHMe、NH₂、NHEt、NHCOH、NHCOMe、NHCOEt、NHCOiPr、NHCOOMe、CONHMe、またはNH₂SO₂Meである。他の実施形態では、R₁が
【化98】

40



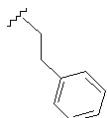
であり、X₁がNである場合、Vは、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、NHMe、NH₂、NHEt、NHCOH、NHCOMe、NHCOEt、NHCOiPr、NHCOOMe、CONHMe、またはNH₂SO₂Meである。他の実施形態では、R₁が

【化 9 9】



であり、 X_1 がCHである場合、Vは、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、NHMe、 NH_2 、NHEt、NHCOH、NHCOMe、NHCOEt、NHCOiPr、NHCOOMe、CONHMe、またはNH SO_2 Meである。他の実施形態では、 R_1 が

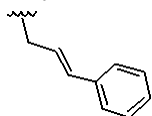
【化 1 0 0】



10

であり、 X_1 がNである場合、Vは、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、NHMe、 NH_2 、NHEt、NHCOH、NHCOMe、NHCOEt、NHCOiPr、NHCOOMe、CONHMe、またはNH SO_2 Meである。他の実施形態では、 R_1 が

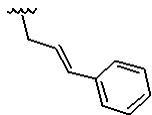
【化 1 0 1】



20

であり、 X_1 がCHである場合、Vは、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、NHMe、 NH_2 、NHEt、NHCOH、NHCOMe、NHCOEt、NHCOiPr、NHCOOMe、CONHMe、またはNH SO_2 Meである。他の実施形態では、 R_1 が

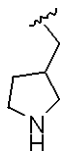
【化 1 0 2】



であり、 X_1 がNである場合、Vは、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、NHMe、 NH_2 、NHEt、NHCOH、NHCOMe、NHCOEt、NHCOiPr、NHCOOMe、CONHMe、またはNH SO_2 Meである。他の実施形態では、 R_1 が

30

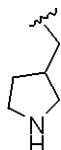
【化 1 0 3】



であり、 X_1 がCHである場合、Vは、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、NHMe、 NH_2 、NHEt、NHCOH、NHCOMe、NHCOEt、NHCOiPr、NHCOOMe、CONHMe、またはNH SO_2 Meである。他の実施形態では、 R_1 が

40

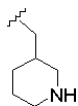
【化 1 0 4】



であり、 X_1 がNである場合、Vは、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、NHMe、 NH_2 、NHEt、NHCOH、NHCOMe、NHCOEt、NHCOiPr、NHCOOMe、CONHMe、またはNH SO_2 Meである。他の実施形態では、 R_1 が

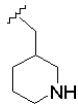
50

【化 105】



であり、 X_1 がCHである場合、Vは、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、NHMe、 NH_2 、NHEt、NHCOH、NHCOMe、NHCOEt、NHCOiPr、NHCOOMe、CONHMe、またはNH SO_2 Meである。他の実施形態では、 R_1 が

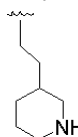
【化 106】



10

であり、 X_1 がNである場合、Vは、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、NHMe、 NH_2 、NHEt、NHCOH、NHCOMe、NHCOEt、NHCOiPr、NHCOOMe、CONHMe、またはNH SO_2 Meである。他の実施形態では、 R_1 が

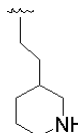
【化 107】



20

であり、 X_1 がCHである場合、Vは、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、NHMe、 NH_2 、NHEt、NHCOH、NHCOMe、NHCOEt、NHCOiPr、NHCOOMe、CONHMe、またはNH SO_2 Meである。他の実施形態では、 R_1 が

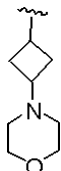
【化 108】



30

であり、 X_1 がNである場合、Vは、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、NHMe、 NH_2 、NHEt、NHCOH、NHCOMe、NHCOEt、NHCOiPr、NHCOOMe、CONHMe、またはNH SO_2 Meである。他の実施形態では、 R_1 が

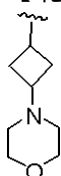
【化 109】



40

であり、 X_1 がCHである場合、Vは、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、NHMe、 NH_2 、NHEt、NHCOH、NHCOMe、NHCOEt、NHCOiPr、NHCOOMe、CONHMe、またはNH SO_2 Meである。他の実施形態では、 R_1 が

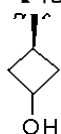
【化 110】



50

であり、 X_1 がNである場合、Vは、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、NHMe、 NH_2 、NHEt、NHCOH、NHCOMe、NHCOEt、NHCOiPr、NHCOOMe、CONHMe、または $NHSO_2Me$ である。他の実施形態では、 R_1 が

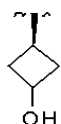
【化111】



10

であり、 X_1 がCHである場合、Vは、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、NHMe、 NH_2 、NHEt、NHCOH、NHCOMe、NHCOEt、NHCOiPr、NHCOOMe、CONHMe、または $NHSO_2Me$ である。他の実施形態では、 R_1 が

【化112】



であり、 X_1 がNである場合、Vは、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、NHMe、 NH_2 、NHEt、NHCOH、NHCOMe、NHCOEt、NHCOiPr、NHCOOMe、CONHMe、または $NHSO_2Me$ である。他の実施形態では、 R_1 が

【化113】



20

であり、 X_1 がCHである場合、Vは、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、NHMe、 NH_2 、NHEt、NHCOH、NHCOMe、NHCOEt、NHCOiPr、NHCOOMe、CONHMe、または $NHSO_2Me$ である。他の実施形態では、 R_1 が

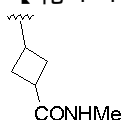
【化114】



30

であり、 X_1 がNである場合、Vは、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、NHMe、 NH_2 、NHEt、NHCOH、NHCOMe、NHCOEt、NHCOiPr、NHCOOMe、CONHMe、または $NHSO_2Me$ である。他の実施形態では、 R_1 が

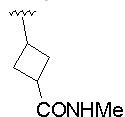
【化115】



40

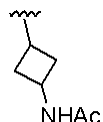
であり、 X_1 がCHである場合、Vは、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、NHMe、 NH_2 、NHEt、NHCOH、NHCOMe、NHCOEt、NHCOiPr、NHCOOMe、CONHMe、または $NHSO_2Me$ である。他の実施形態では、 R_1 が

【化 1 1 6】



であり、 X_1 が N である場合、V は、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、NHMe、 NH_2 、NHEt、NHCOH、NHCOMe、NHCOEt、NHCOiPr、NHCOOMe、CONHMe、または $NHSO_2Me$ である。他の実施形態では、 R_1 が

【化 1 1 7】



10

であり、 X_1 が CH である場合、V は、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、NHMe、 NH_2 、NHEt、NHCOH、NHCOMe、NHCOEt、NHCOiPr、NHCOOMe、CONHMe、または $NHSO_2Me$ である。他の実施形態では、 R_1 が

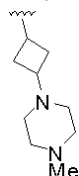
【化 1 1 8】



20

であり、 X_1 が N である場合、V は、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、NHMe、 NH_2 、NHEt、NHCOH、NHCOMe、NHCOEt、NHCOiPr、NHCOOMe、CONHMe、または $NHSO_2Me$ である。他の実施形態では、 R_1 が

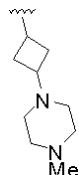
【化 1 1 9】



30

であり、 X_1 が CH である場合、V は、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、NHMe、 NH_2 、NHEt、NHCOH、NHCOMe、NHCOEt、NHCOiPr、NHCOOMe、CONHMe、または $NHSO_2Me$ である。他の実施形態では、 R_1 が

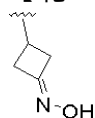
【化 1 2 0】



40

であり、 X_1 が N である場合、V は、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、NHMe、 NH_2 、NHEt、NHCOH、NHCOMe、NHCOEt、NHCOiPr、NHCOOMe、CONHMe、または $NHSO_2Me$ である。他の実施形態では、 R_1 が

【化 1 2 1】

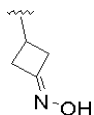


であり、 X_1 が CH である場合、V は、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、NHMe

50

、 NH_2 、 NHEt 、 NHCOH 、 NHCOMe 、 NHCOEt 、 NHCOiPr 、 NHCOOMe 、 CONHMe 、または NHSO_2Me である。他の実施形態では、 R_1 が

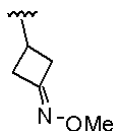
【化122】



であり、 X_1 がNである場合、Vは、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、 NHMe 、 NH_2 、 NHEt 、 NHCOH 、 NHCOMe 、 NHCOEt 、 NHCOiPr 、 NHCOOMe 、 CONHMe 、または NHSO_2Me である。他の実施形態では、 R_1 が

10

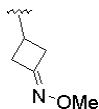
【化123】



であり、 X_1 がCHである場合、Vは、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、 NHMe 、 NH_2 、 NHEt 、 NHCOH 、 NHCOMe 、 NHCOEt 、 NHCOiPr 、 NHCOOMe 、 CONHMe 、または NHSO_2Me である。他の実施形態では、 R_1 が

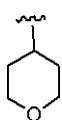
【化124】

20



であり、 X_1 がNである場合、Vは、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、 NHMe 、 NH_2 、 NHEt 、 NHCOH 、 NHCOMe 、 NHCOEt 、 NHCOiPr 、 NHCOOMe 、 CONHMe 、または NHSO_2Me である。他の実施形態では、 R_1 が

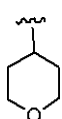
【化125】



30

であり、 X_1 がCHである場合、Vは、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、 NHMe 、 NH_2 、 NHEt 、 NHCOH 、 NHCOMe 、 NHCOEt 、 NHCOiPr 、 NHCOOMe 、 CONHMe 、または NHSO_2Me である。他の実施形態では、 R_1 が

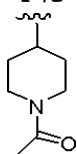
【化126】



40

であり、 X_1 がNである場合、Vは、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、 NHMe 、 NH_2 、 NHEt 、 NHCOH 、 NHCOMe 、 NHCOEt 、 NHCOiPr 、 NHCOOMe 、 CONHMe 、または NHSO_2Me である。他の実施形態では、 R_1 が

【化127】

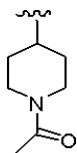


であり、 X_1 がCHである場合、Vは、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、 NHMe

50

、 NH_2 、 NHEt 、 NHCOH 、 NHCOMe 、 NHCOEt 、 NHCOiPr 、 NHCOOMe 、 CONHMe 、または NHSO_2Me である。他の実施形態では、 R_1 が

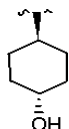
【化128】



であり、 X_1 がNである場合、Vは、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、 NHMe 、 NH_2 、 NHEt 、 NHCOH 、 NHCOMe 、 NHCOEt 、 NHCOiPr 、 NHCOOMe 、 CONHMe 、または NHSO_2Me である。他の実施形態では、 R_1 が

10

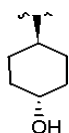
【化129】



であり、 X_1 がCHである場合、Vは、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、 NHMe 、 NH_2 、 NHEt 、 NHCOH 、 NHCOMe 、 NHCOEt 、 NHCOiPr 、 NHCOOMe 、 CONHMe 、または NHSO_2Me である。他の実施形態では、 R_1 が

20

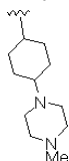
【化130】



であり、 X_1 がNである場合、Vは、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、 NHMe 、 NH_2 、 NHEt 、 NHCOH 、 NHCOMe 、 NHCOEt 、 NHCOiPr 、 NHCOOMe 、 CONHMe 、または NHSO_2Me である。他の実施形態では、 R_1 が

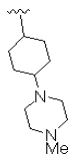
30

【化131】



であり、 X_1 がCHである場合、Vは、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、 NHMe 、 NH_2 、 NHEt 、 NHCOH 、 NHCOMe 、 NHCOEt 、 NHCOiPr 、 NHCOOMe 、 CONHMe 、または NHSO_2Me である。他の実施形態では、 R_1 が

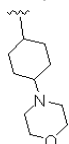
【化132】



40

であり、 X_1 がNである場合、Vは、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、 NHMe 、 NH_2 、 NHEt 、 NHCOH 、 NHCOMe 、 NHCOEt 、 NHCOiPr 、 NHCOOMe 、 CONHMe 、または NHSO_2Me である。他の実施形態では、 R_1 が

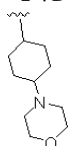
【化 1 3 3】



であり、 X_1 が CH である場合、V は、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、NHMe、 NH_2 、NHEt、NHCOH、NHCOMe、NHCOEt、NHCOiPr、NHCOOMe、CONHMe、または $NHSO_2Me$ である。他の実施形態では、 R_1 が

【化 1 3 4】

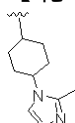
10



であり、 X_1 が N である場合、V は、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、NHMe、 NH_2 、NHEt、NHCOH、NHCOMe、NHCOEt、NHCOiPr、NHCOOMe、CONHMe、または $NHSO_2Me$ である。他の実施形態では、 R_1 が

【化 1 3 5】

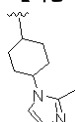
20



であり、 X_1 が CH である場合、V は、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、NHMe、 NH_2 、NHEt、NHCOH、NHCOMe、NHCOEt、NHCOiPr、NHCOOMe、CONHMe、または $NHSO_2Me$ である。他の実施形態では、 R_1 が

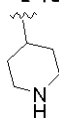
【化 1 3 6】

30



であり、 X_1 が N である場合、V は、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、NHMe、 NH_2 、NHEt、NHCOH、NHCOMe、NHCOEt、NHCOiPr、NHCOOMe、CONHMe、または $NHSO_2Me$ である。他の実施形態では、 R_1 が

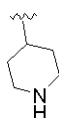
【化 1 3 7】



であり、 X_1 が CH である場合、V は、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、NHMe、 NH_2 、NHEt、NHCOH、NHCOMe、NHCOEt、NHCOiPr、NHCOOMe、CONHMe、または $NHSO_2Me$ である。他の実施形態では、 R_1 が

【化 1 3 8】

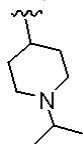
40



であり、 X_1 が N である場合、V は、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、NHMe、 NH_2 、NHEt、NHCOH、NHCOMe、NHCOEt、NHCOiPr、NHCOOMe、CONHMe、または $NHSO_2Me$ である。他の実施形態では、 R_1 が

50

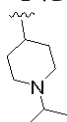
【化 1 3 9】



であり、 X_1 が CH である場合、V は、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、NHMe、 NH_2 、NHEt、NHCOH、NHCOMe、NHCOEt、NHCOiPr、NHCOOMe、CONHMe、または $NHSO_2Me$ である。他の実施形態では、 R_1 が

【化 1 4 0】

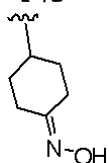
10



であり、 X_1 が N である場合、V は、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、NHMe、 NH_2 、NHEt、NHCOH、NHCOMe、NHCOEt、NHCOiPr、NHCOOMe、CONHMe、または $NHSO_2Me$ である。他の実施形態では、 R_1 が

【化 1 4 1】

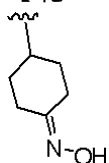
20



であり、 X_1 が CH である場合、V は、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、NHMe、 NH_2 、NHEt、NHCOH、NHCOMe、NHCOEt、NHCOiPr、NHCOOMe、CONHMe、または $NHSO_2Me$ である。他の実施形態では、 R_1 が

【化 1 4 2】

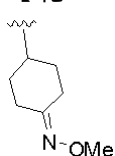
30



であり、 X_1 が N である場合、V は、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、NHMe、 NH_2 、NHEt、NHCOH、NHCOMe、NHCOEt、NHCOiPr、NHCOOMe、CONHMe、または $NHSO_2Me$ である。他の実施形態では、 R_1 が

【化 1 4 3】

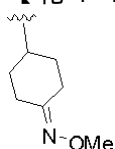
40



であり、 X_1 が CH である場合、V は、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、NHMe、 NH_2 、NHEt、NHCOH、NHCOMe、NHCOEt、NHCOiPr、NHCOOMe、CONHMe、または $NHSO_2Me$ である。他の実施形態では、 R_1 が

【化 1 4 4】

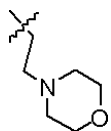
50



であり、 X_1 が N である場合、V は、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、NHMe、

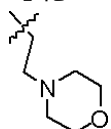
NH_2 、 NHEt 、 NHCOH 、 NHCOMe 、 NHCOEt 、 NHCOiPr 、 NHCOOMe 、 CONHMe 、または NHSO_2Me である。他の実施形態では、 R_1 が

【化145】



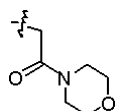
であり、 X_1 が CH である場合、 V は、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、 NHMe 、 NH_2 、 NHEt 、 NHCOH 、 NHCOMe 、 NHCOEt 、 NHCOiPr 、 NHCOOMe 、 CONHMe 、または NHSO_2Me である。他の実施形態では、 R_1 が

【化146】



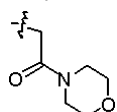
であり、 X_1 が N である場合、 V は、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、 NHMe 、 NH_2 、 NHEt 、 NHCOH 、 NHCOMe 、 NHCOEt 、 NHCOiPr 、 NHCOOMe 、 CONHMe 、または NHSO_2Me である。他の実施形態では、 R_1 が

【化147】



であり、 X_1 が CH である場合、 V は、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、 NHMe 、 NH_2 、 NHEt 、 NHCOH 、 NHCOMe 、 NHCOEt 、 NHCOiPr 、 NHCOOMe 、 CONHMe 、または NHSO_2Me である。他の実施形態では、 R_1 が

【化148】

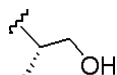


であり、 X_1 が N である場合、 V は、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、 NHMe 、 NH_2 、 NHEt 、 NHCOH 、 NHCOMe 、 NHCOEt 、 NHCOiPr 、 NHCOOMe 、 CONHMe 、または NHSO_2Me である。

【0371】

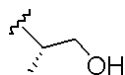
他の実施形態では、 R_1 が

【化149】



であり、 X_1 が CH である場合、 V は、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、 NHMe 、 NH_2 、 NHEt 、 NHCOH 、 NHCOMe 、 NHCOEt 、 NHCOiPr 、 NHCOOMe 、 CONHMe 、または NHSO_2Me である。他の実施形態では、 R_1 が

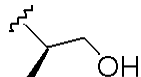
【化150】



であり、 X_1 が N である場合、 V は、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、 NHMe 、

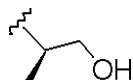
NH_2 、 NHMe 、 NHCOH 、 NHCOMe 、 NHCOEt 、 NHCOiPr 、 NHCOOMe 、 CONHMe 、または NHSO_2Me である。他の実施形態では、 R_1 が

【化151】



であり、 X_1 がCHである場合、Vは、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、 NHMe 、 NH_2 、 NHMe 、 NHCOH 、 NHCOMe 、 NHCOEt 、 NHCOiPr 、 NHCOOMe 、 CONHMe 、または NHSO_2Me である。他の実施形態では、 R_1 が

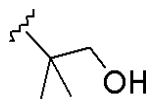
【化152】



10

であり、 X_1 がNである場合、Vは、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、 NHMe 、 NH_2 、 NHMe 、 NHCOH 、 NHCOMe 、 NHCOEt 、 NHCOiPr 、 NHCOOMe 、 CONHMe 、または NHSO_2Me である。他の実施形態では、 R_1 が

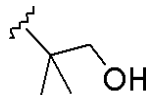
【化153】



20

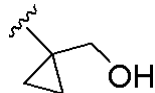
であり、 X_1 がCHである場合、Vは、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、 NHMe 、 NH_2 、 NHMe 、 NHCOH 、 NHCOMe 、 NHCOEt 、 NHCOiPr 、 NHCOOMe 、 CONHMe 、または NHSO_2Me である。他の実施形態では、 R_1 が

【化154】



であり、 X_1 がNである場合、Vは、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、 NHMe 、 NH_2 、 NHMe 、 NHCOH 、 NHCOMe 、 NHCOEt 、 NHCOiPr 、 NHCOOMe 、 CONHMe 、または NHSO_2Me である。他の実施形態では、 R_1 が

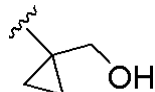
【化155】



30

であり、 X_1 がCHである場合、Vは、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、 NHMe 、 NH_2 、 NHMe 、 NHCOH 、 NHCOMe 、 NHCOEt 、 NHCOiPr 、 NHCOOMe 、 CONHMe 、または NHSO_2Me である。他の実施形態では、 R_1 が

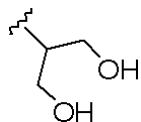
【化156】



40

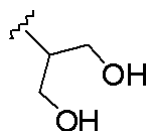
であり、 X_1 がNである場合、Vは、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、 NHMe 、 NH_2 、 NHMe 、 NHCOH 、 NHCOMe 、 NHCOEt 、 NHCOiPr 、 NHCOOMe 、 CONHMe 、または NHSO_2Me である。他の実施形態では、 R_1 が

【化 1 5 7】



であり、 X_1 がCHである場合、Vは、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、NHMe、 NH_2 、NHEt、NHCOH、NHCOMe、NHCOEt、NHCOiPr、NHCOOMe、CONHMe、またはNH SO_2 Meである。他の実施形態では、 R_1 が

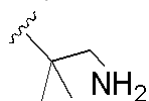
【化 1 5 8】



10

であり、 X_1 がNである場合、Vは、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、NHMe、 NH_2 、NHEt、NHCOH、NHCOMe、NHCOEt、NHCOiPr、NHCOOMe、CONHMe、またはNH SO_2 Meである。他の実施形態では、 R_1 が

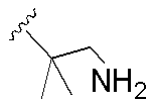
【化 1 5 9】



20

であり、 X_1 がCHである場合、Vは、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、NHMe、 NH_2 、NHEt、NHCOH、NHCOMe、NHCOEt、NHCOiPr、NHCOOMe、CONHMe、またはNH SO_2 Meである。他の実施形態では、 R_1 が

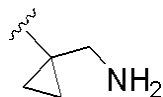
【化 1 6 0】



30

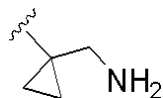
であり、 X_1 がNである場合、Vは、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、NHMe、 NH_2 、NHEt、NHCOH、NHCOMe、NHCOEt、NHCOiPr、NHCOOMe、CONHMe、またはNH SO_2 Meである。他の実施形態では、 R_1 が

【化 1 6 1】



であり、 X_1 がCHである場合、Vは、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、NHMe、 NH_2 、NHEt、NHCOH、NHCOMe、NHCOEt、NHCOiPr、NHCOOMe、CONHMe、またはNH SO_2 Meである。他の実施形態では、 R_1 が

【化 1 6 2】



40

であり、 X_1 がNである場合、Vは、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、NHMe、 NH_2 、NHEt、NHCOH、NHCOMe、NHCOEt、NHCOiPr、NHCOOMe、CONHMe、またはNH SO_2 Meである。 X_1 がCHであり、Vは、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、NHMe、 NH_2 、NHEt、NHCOH、NHCO

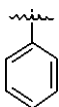
50

Me、NHCOEt、NHCOiPr、NHCOOMe、CONHMe、またはNH₂SO₂Meである。

【0372】

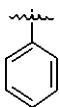
他の実施形態では、R₁が

【化163】



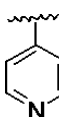
であり、X₁がCHである場合、Vは、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、NHMe、NH₂、NHEt、NHCOH、NHCOMe、NHCOEt、NHCOiPr、NHCOOMe、CONHMe、またはNH₂SO₂Meである。他の実施形態では、R₁が

【化164】



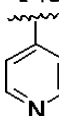
であり、X₁がNである場合、Vは、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、NHMe、NH₂、NHEt、NHCOH、NHCOMe、NHCOEt、NHCOiPr、NHCOOMe、CONHMe、またはNH₂SO₂Meである。他の実施形態では、R₁が

【化165】



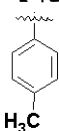
であり、X₁がCHである場合、Vは、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、NHMe、NH₂、NHEt、NHCOH、NHCOMe、NHCOEt、NHCOiPr、NHCOOMe、CONHMe、またはNH₂SO₂Meである。他の実施形態では、R₁が

【化166】



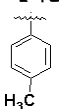
であり、X₁がNである場合、Vは、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、NHMe、NH₂、NHEt、NHCOH、NHCOMe、NHCOEt、NHCOiPr、NHCOOMe、CONHMe、またはNH₂SO₂Meである。他の実施形態では、R₁が

【化167】



であり、X₁がCHである場合、Vは、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、NHMe、NH₂、NHEt、NHCOH、NHCOMe、NHCOEt、NHCOiPr、NHCOOMe、CONHMe、またはNH₂SO₂Meである。他の実施形態では、R₁が

【化168】



10

20

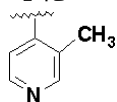
30

40

50

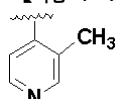
であり、 X_1 がNである場合、Vは、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、NHMe、 NH_2 、NHEt、NHCOH、NHCOMe、NHCOEt、NHCOiPr、NHCOOMe、CONHMe、またはNH SO_2 Meである。他の実施形態では、 R_1 が

【化169】



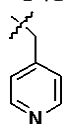
であり、 X_1 がCHである場合、Vは、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、NHMe、 NH_2 、NHEt、NHCOH、NHCOMe、NHCOEt、NHCOiPr、NHCOOMe、CONHMe、またはNH SO_2 Meである。他の実施形態では、 R_1 が

【化170】



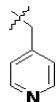
であり、 X_1 がNである場合、Vは、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、NHMe、 NH_2 、NHEt、NHCOH、NHCOMe、NHCOEt、NHCOiPr、NHCOOMe、CONHMe、またはNH SO_2 Meである。他の実施形態では、 R_1 が

【化171】



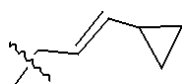
であり、 X_1 がCHである場合、Vは、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、NHMe、 NH_2 、NHEt、NHCOH、NHCOMe、NHCOEt、NHCOiPr、NHCOOMe、CONHMe、またはNH SO_2 Meである。他の実施形態では、 R_1 が

【化172】



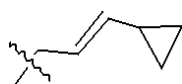
であり、 X_1 がNである場合、Vは、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、NHMe、 NH_2 、NHEt、NHCOH、NHCOMe、NHCOEt、NHCOiPr、NHCOOMe、CONHMe、またはNH SO_2 Meである。他の実施形態では、 R_1 が

【化173】



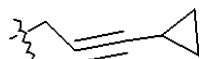
であり、 X_1 がCHである場合、Vは、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、NHMe、 NH_2 、NHEt、NHCOH、NHCOMe、NHCOEt、NHCOiPr、NHCOOMe、CONHMe、またはNH SO_2 Meである。他の実施形態では、 R_1 が

【化174】



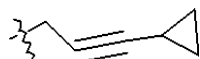
であり、 X_1 がNである場合、Vは、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、NHMe、 NH_2 、NHEt、NHCOH、NHCOMe、NHCOEt、NHCOiPr、NHCOOMe、CONHMe、またはNH SO_2 Meである。他の実施形態では、 R_1 が

【化 175】



であり、 X_1 がCHである場合、Vは、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、NHMe、 NH_2 、NHEt、NHCOH、NHCOMe、NHCOEt、NHCOiPr、NHCOOMe、CONHMe、または $NHSO_2Me$ である。他の実施形態では、 R_1 が

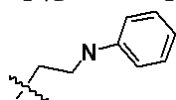
【化 176】



10

であり、 X_1 がNである場合、Vは、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、NHMe、 NH_2 、NHEt、NHCOH、NHCOMe、NHCOEt、NHCOiPr、NHCOOMe、CONHMe、または $NHSO_2Me$ である。他の実施形態では、 R_1 が

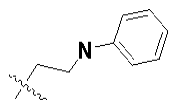
【化 177】



であり、 X_1 がCHである場合、Vは、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、NHMe、 NH_2 、NHEt、NHCOH、NHCOMe、NHCOEt、NHCOiPr、NHCOOMe、CONHMe、または $NHSO_2Me$ である。他の実施形態では、 R_1 が

20

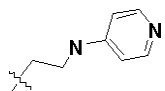
【化 178】



であり、 X_1 がNである場合、Vは、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、NHMe、 NH_2 、NHEt、NHCOH、NHCOMe、NHCOEt、NHCOiPr、NHCOOMe、CONHMe、または $NHSO_2Me$ である。他の実施形態では、 R_1 が

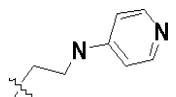
30

【化 179】



であり、 X_1 がCHである場合、Vは、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、NHMe、 NH_2 、NHEt、NHCOH、NHCOMe、NHCOEt、NHCOiPr、NHCOOMe、CONHMe、または $NHSO_2Me$ である。他の実施形態では、 R_1 が

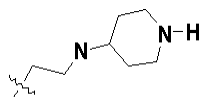
【化 180】



40

であり、 X_1 がNである場合、Vは、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、NHMe、 NH_2 、NHEt、NHCOH、NHCOMe、NHCOEt、NHCOiPr、NHCOOMe、CONHMe、または $NHSO_2Me$ である。他の実施形態では、 R_1 が

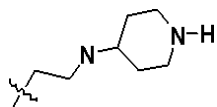
【化 181】



50

であり、 X_1 がCHである場合、Vは、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、NHMe、 NH_2 、NHEt、NHCOH、NHCOMe、NHCOEt、NHCOiPr、NHCOOMe、CONHMe、またはNH SO_2 Meである。他の実施形態では、 R_1 が

【化182】

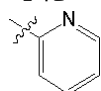


であり、 X_1 がNである場合、Vは、フェニルアミノ、ベンジル、フェニル、NHMe、 NH_2 、NHEt、NHCOH、NHCOMe、NHCOEt、NHCOiPr、NHCOOMe、CONHMe、またはNH SO_2 Meである。

【0373】

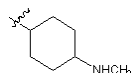
特記される実施形態では、ピリジン - 2 - イルは

【化183】



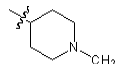
であり、N - メチルアミノシクロヘキサ - 4 - イルは

【化184】



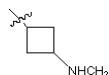
であり、N - メチルピペリジン - 4 - イルは

【化185】



であり、N - メチルアミノシクロブタ - 3 - イルは

【化186】



である。

【0374】

本発明の化合物の実例には、置換基 R_1 、 X_1 、およびVが下記のとおりであるサブクラス1a、1b、2a、2b、3a、3b、4a、4b、5a、5b、6a、6b、7a、7b、8a、8b、9a、9b、10a、10b、11a、11b、12a、12b、13a、13b、14a、14b、15a、15b、16a、または16bのものが包含される。いくつかの実施形態では、 R_1 がHであり、 X_1 がCHである場合、Vは、シクロプロパンカルボキサミド、シクロプロピルアミノ、モルホリノエチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、またはN - モルホリノである。他の実施形態では、 R_1 がHであり、 X_1 がNである場合、Vは、シクロプロパンカルボキサミド、シクロプロピルアミノ、モルホリノエチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、またはN - モルホリノである。いくつかの実施形態では、 R_1 が CH_3 であり、 X_1 がCHである場合、Vは、シクロプロパンカルボキサミド、シクロプロピルアミノ、モルホリノエチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、またはN - モルホリノである。他の実施形態では、 R_1 が CH_3 であり、 X_1 がNである場合、Vは、シクロプロパンカルボキサミド、シクロプロピルアミノ、モルホリノエチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、またはN - モルホリノである。いくつかの実施形

10

20

30

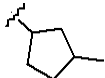
40

50

50

る場合、Vは、シクロプロパンカルボキサミド、シクロプロピルアミノ、モルホリノエチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、またはN - モルホリノである。他の実施形態では、 R_1 が1 - シアノ - ブタ - 4 - イルであり、 X_1 がCHである場合、Vは、シクロプロパンカルボキサミド、シクロプロピルアミノ、モルホリノエチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、またはN - モルホリノである。他の実施形態では、 R_1 が1 - シアノ - ブタ - 4 - イルであり、 X_1 がNである場合、Vは、シクロプロパンカルボキサミド、シクロプロピルアミノ、モルホリノエチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、またはN - モルホリノである。他の実施形態では、 R_1 が1 - シアノ - プロパ - 3 - イルであり、 X_1 がCHである場合、Vは、シクロプロパンカルボキサミド、シクロプロピルアミノ、モルホリノエチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、またはN - モルホリノである。他の実施形態では、 R_1 が1 - シアノ - プロパ - 3 - イルであり、 X_1 がNである場合、Vは、シクロプロパンカルボキサミド、シクロプロピルアミノ、モルホリノエチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、またはN - モルホリノである。他の実施形態では、 R_1 が3 - アゼチジニルであり、 X_1 がCHである場合、Vは、シクロプロパンカルボキサミド、シクロプロピルアミノ、モルホリノエチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、またはN - モルホリノである。他の実施形態では、 R_1 が3 - アゼチジニルであり、 X_1 がNである場合、Vは、シクロプロパンカルボキサミド、シクロプロピルアミノ、モルホリノエチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、またはN - モルホリノである。他の実施形態では、 R_1 が

【化187】



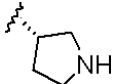
であり、 X_1 がCHである場合、Vは、シクロプロパンカルボキサミド、シクロプロピルアミノ、モルホリノエチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、またはN - モルホリノである。他の実施形態では、 R_1 が

【化188】



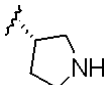
であり、 X_1 がNである場合、Vは、シクロプロパンカルボキサミド、シクロプロピルアミノ、モルホリノエチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、またはN - モルホリノである。他の実施形態では、 R_1 が

【化189】



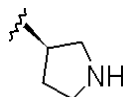
であり、 X_1 がCHである場合、Vは、シクロプロパンカルボキサミド、シクロプロピルアミノ、モルホリノエチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、またはN - モルホリノである。他の実施形態では、 R_1 が

【化190】



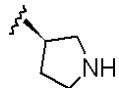
であり、 X_1 がNである場合、Vは、シクロプロパンカルボキサミド、シクロプロピルアミノ、モルホリノエチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、またはN - モルホリノである。他の実施形態では、 R_1 が

【化 1 9 1】



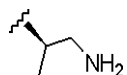
であり、 X_1 が C H である場合、V は、シクロプロパンカルボキサミド、シクロプロピルアミノ、モルホリノエチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、または N - モルホリノである。他の実施形態では、 R_1 が

【化 1 9 2】



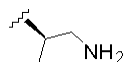
であり、 X_1 が N である場合、V は、シクロプロパンカルボキサミド、シクロプロピルアミノ、モルホリノエチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、または N - モルホリノである。他の実施形態では、 R_1 が

【化 1 9 3】



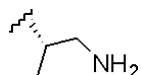
であり、 X_1 が C H である場合、V は、シクロプロパンカルボキサミド、シクロプロピルアミノ、モルホリノエチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、または N - モルホリノである。他の実施形態では、 R_1 が

【化 1 9 4】



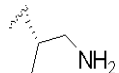
であり、 X_1 が N である場合、V は、シクロプロパンカルボキサミド、シクロプロピルアミノ、モルホリノエチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、または N - モルホリノである。他の実施形態では、 R_1 が

【化 1 9 5】



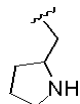
であり、 X_1 が C H である場合、V は、シクロプロパンカルボキサミド、シクロプロピルアミノ、モルホリノエチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、または N - モルホリノである。他の実施形態では、 R_1 が

【化 1 9 6】



であり、 X_1 が N である場合、V は、シクロプロパンカルボキサミド、シクロプロピルアミノ、モルホリノエチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、または N - モルホリノである。他の実施形態では、 R_1 が

【化 1 9 7】



であり、 X_1 が C H である場合、V は、シクロプロパンカルボキサミド、シクロプロピル

10

20

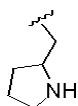
30

40

50

アミノ、モルホリノエチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、またはN - モルホリノである。他の実施形態では、 R_1 が

【化198】



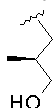
であり、 X_1 がNである場合、Vは、シクロプロパンカルボキサミド、シクロプロピルアミノ、モルホリノエチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、またはN - モルホリノである。他の実施形態では、 R_1 が

【化199】



であり、 X_1 がCHである場合、Vは、シクロプロパンカルボキサミド、シクロプロピルアミノ、モルホリノエチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、またはN - モルホリノである。他の実施形態では、 R_1 が

【化200】



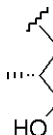
であり、 X_1 がNである場合、Vは、シクロプロパンカルボキサミド、シクロプロピルアミノ、モルホリノエチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、またはN - モルホリノである。他の実施形態では、 R_1 が

【化201】



であり、 X_1 がCHである場合、Vは、シクロプロパンカルボキサミド、シクロプロピルアミノ、モルホリノエチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、またはN - モルホリノである。他の実施形態では、 R_1 が

【化202】



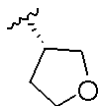
であり、 X_1 がNである場合、Vは、シクロプロパンカルボキサミド、シクロプロピルアミノ、モルホリノエチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、またはN - モルホリノである。他の実施形態では、 R_1 が

【化203】



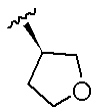
であり、 X_1 がCHである場合、Vは、シクロプロパンカルボキサミド、シクロプロピルアミノ、モルホリノエチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、またはN - モルホリノである。他の実施形態では、 R_1 が

【化 2 0 4】



であり、 X_1 が N である場合、V は、シクロプロパンカルボキサミド、シクロプロピルアミノ、モルホリノエチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、または N - モルホリノである。他の実施形態では、 R_1 が

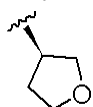
【化 2 0 5】



10

であり、 X_1 が CH である場合、V は、シクロプロパンカルボキサミド、シクロプロピルアミノ、モルホリノエチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、または N - モルホリノである。他の実施形態では、 R_1 が

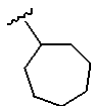
【化 2 0 6】



20

であり、 X_1 が N である場合、V は、シクロプロパンカルボキサミド、シクロプロピルアミノ、モルホリノエチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、または N - モルホリノである。他の実施形態では、 R_1 が

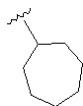
【化 2 0 7】



であり、 X_1 が CH である場合、V は、シクロプロパンカルボキサミド、シクロプロピルアミノ、モルホリノエチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、または N - モルホリノである。他の実施形態では、 R_1 が

30

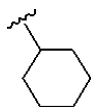
【化 2 0 8】



であり、 X_1 が N である場合、V は、シクロプロパンカルボキサミド、シクロプロピルアミノ、モルホリノエチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、または N - モルホリノである。他の実施形態では、 R_1 が

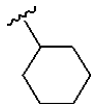
40

【化 2 0 9】



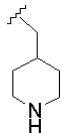
であり、 X_1 が CH である場合、V は、シクロプロパンカルボキサミド、シクロプロピルアミノ、モルホリノエチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、または N - モルホリノである。他の実施形態では、 R_1 が

【化 2 1 0】



であり、 X_1 が N である場合、V は、シクロプロパンカルボキサミド、シクロプロピルアミノ、モルホリノエチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、または N - モルホリノである。他の実施形態では、 R_1 が

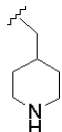
【化 2 1 1】



10

であり、 X_1 が C H である場合、V は、シクロプロパンカルボキサミド、シクロプロピルアミノ、モルホリノエチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、または N - モルホリノである。他の実施形態では、 R_1 が

【化 2 1 2】



20

であり、 X_1 が N である場合、V は、シクロプロパンカルボキサミド、シクロプロピルアミノ、モルホリノエチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、または N - モルホリノである。他の実施形態では、 R_1 が

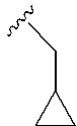
【化 2 1 3】



30

であり、 X_1 が C H である場合、V は、シクロプロパンカルボキサミド、シクロプロピルアミノ、モルホリノエチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、または N - モルホリノである。他の実施形態では、 R_1 が

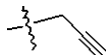
【化 2 1 4】



40

であり、 X_1 が N である場合、V は、シクロプロパンカルボキサミド、シクロプロピルアミノ、モルホリノエチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、または N - モルホリノである。他の実施形態では、 R_1 が

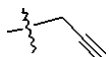
【化 2 1 5】



であり、 X_1 が C H である場合、V は、シクロプロパンカルボキサミド、シクロプロピルアミノ、モルホリノエチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、または N - モルホリノである。他の実施形態では、 R_1 が

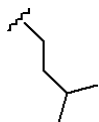
50

【化 2 1 6】



であり、 X_1 が N である場合、V は、シクロプロパンカルボキサミド、シクロプロピルアミノ、モルホリノエチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、または N - モルホリノである。他の実施形態では、 R_1 が

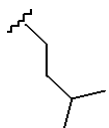
【化 2 1 7】



10

であり、 X_1 が C H である場合、V は、シクロプロパンカルボキサミド、シクロプロピルアミノ、モルホリノエチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、または N - モルホリノである。他の実施形態では、 R_1 が

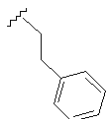
【化 2 1 8】



20

であり、 X_1 が N である場合、V は、シクロプロパンカルボキサミド、シクロプロピルアミノ、モルホリノエチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、または N - モルホリノである。他の実施形態では、 R_1 が

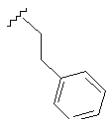
【化 2 1 9】



であり、 X_1 が C H である場合、V は、シクロプロパンカルボキサミド、シクロプロピルアミノ、モルホリノエチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、または N - モルホリノである。他の実施形態では、 R_1 が

30

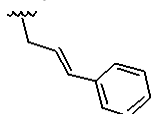
【化 2 2 0】



であり、 X_1 が N である場合、V は、シクロプロパンカルボキサミド、シクロプロピルアミノ、モルホリノエチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、または N - モルホリノである。他の実施形態では、 R_1 が

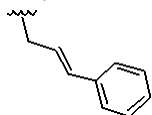
40

【化 2 2 1】



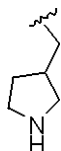
であり、 X_1 が C H である場合、V は、シクロプロパンカルボキサミド、シクロプロピルアミノ、モルホリノエチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、または N - モルホリノである。他の実施形態では、 R_1 が

【化 2 2 2】



であり、 X_1 が N である場合、V は、シクロプロパンカルボキサミド、シクロプロピルアミノ、モルホリノエチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、または N - モルホリノである。他の実施形態では、 R_1 が

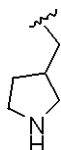
【化 2 2 3】



10

であり、 X_1 が C H である場合、V は、シクロプロパンカルボキサミド、シクロプロピルアミノ、モルホリノエチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、または N - モルホリノである。他の実施形態では、 R_1 が

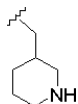
【化 2 2 4】



20

であり、 X_1 が N である場合、V は、シクロプロパンカルボキサミド、シクロプロピルアミノ、モルホリノエチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、または N - モルホリノである。他の実施形態では、 R_1 が

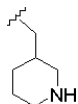
【化 2 2 5】



30

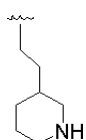
であり、 X_1 が C H である場合、V は、シクロプロパンカルボキサミド、シクロプロピルアミノ、モルホリノエチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、または N - モルホリノである。他の実施形態では、 R_1 が

【化 2 2 6】



であり、 X_1 が N である場合、V は、シクロプロパンカルボキサミド、シクロプロピルアミノ、モルホリノエチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、または N - モルホリノである。他の実施形態では、 R_1 が

【化 2 2 7】

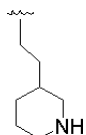


であり、 X_1 が C H である場合、V は、シクロプロパンカルボキサミド、シクロプロピルアミノ、モルホリノエチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、または N - モルホリノであ

50

る。他の実施形態では、 R_1 が

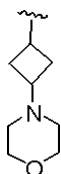
【化 2 2 8】



であり、 X_1 が N である場合、V は、シクロプロパンカルボキサミド、シクロプロピルアミノ、モルホリノエチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、または N - モルホリノである。他の実施形態では、 R_1 が

10

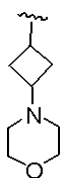
【化 2 2 9】



であり、 X_1 が CH である場合、V は、シクロプロパンカルボキサミド、シクロプロピルアミノ、モルホリノエチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、または N - モルホリノである。他の実施形態では、 R_1 が

20

【化 2 3 0】



であり、 X_1 が N である場合、V は、シクロプロパンカルボキサミド、シクロプロピルアミノ、モルホリノエチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、または N - モルホリノである。他の実施形態では、 R_1 が

30

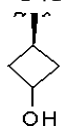
【化 2 3 1】



であり、 X_1 が CH である場合、V は、シクロプロパンカルボキサミド、シクロプロピルアミノ、モルホリノエチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、または N - モルホリノである。他の実施形態では、 R_1 が

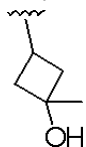
【化 2 3 2】

40



であり、 X_1 が N である場合、V は、シクロプロパンカルボキサミド、シクロプロピルアミノ、モルホリノエチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、または N - モルホリノである。他の実施形態では、 R_1 が

【化 2 3 3】



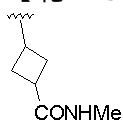
であり、 X_1 が C H である場合、V は、シクロプロパンカルボキサミド、シクロプロピルアミノ、モルホリノエチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、または N - モルホリノである。他の実施形態では、 R_1 が

【化 2 3 4】



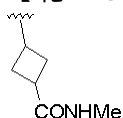
であり、 X_1 が N である場合、V は、シクロプロパンカルボキサミド、シクロプロピルアミノ、モルホリノエチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、または N - モルホリノである。他の実施形態では、 R_1 が

【化 2 3 5】



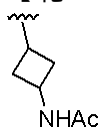
であり、 X_1 が C H である場合、V は、シクロプロパンカルボキサミド、シクロプロピルアミノ、モルホリノエチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、または N - モルホリノである。他の実施形態では、 R_1 が

【化 2 3 6】



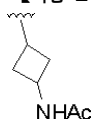
であり、 X_1 が N である場合、V は、シクロプロパンカルボキサミド、シクロプロピルアミノ、モルホリノエチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、または N - モルホリノである。他の実施形態では、 R_1 が

【化 2 3 7】



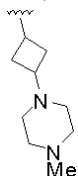
であり、 X_1 が C H である場合、V は、シクロプロパンカルボキサミド、シクロプロピルアミノ、モルホリノエチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、または N - モルホリノである。他の実施形態では、 R_1 が

【化 2 3 8】



であり、 X_1 が N である場合、V は、シクロプロパンカルボキサミド、シクロプロピルアミノ、モルホリノエチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、または N - モルホリノである。他の実施形態では、 R_1 が

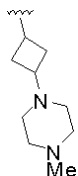
【化 2 3 9】



であり、 X_1 が C H である場合、V は、シクロプロパンカルボキサミド、シクロプロピルアミノ、モルホリノエチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、または N - モルホリノである。他の実施形態では、 R_1 が

10

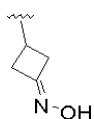
【化 2 4 0】



であり、 X_1 が N である場合、V は、シクロプロパンカルボキサミド、シクロプロピルアミノ、モルホリノエチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、または N - モルホリノである。他の実施形態では、 R_1 が

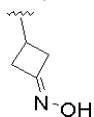
20

【化 2 4 1】



であり、 X_1 が C H である場合、V は、シクロプロパンカルボキサミド、シクロプロピルアミノ、モルホリノエチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、または N - モルホリノである。他の実施形態では、 R_1 が

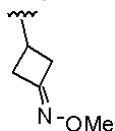
【化 2 4 2】



30

であり、 X_1 が N である場合、V は、シクロプロパンカルボキサミド、シクロプロピルアミノ、モルホリノエチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、または N - モルホリノである。他の実施形態では、 R_1 が

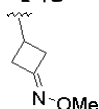
【化 2 4 3】



40

であり、 X_1 が C H である場合、V は、シクロプロパンカルボキサミド、シクロプロピルアミノ、モルホリノエチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、または N - モルホリノである。他の実施形態では、 R_1 が

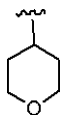
【化 2 4 4】



50

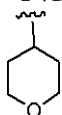
であり、 X_1 が N である場合、V は、シクロプロパンカルボキサミド、シクロプロピルアミノ、モルホリノエチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、または N - モルホリノである。他の実施形態では、 R_1 が

【化 2 4 5】



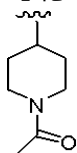
であり、 X_1 が CH である場合、V は、シクロプロパンカルボキサミド、シクロプロピルアミノ、モルホリノエチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、または N - モルホリノである。他の実施形態では、 R_1 が

【化 2 4 6】



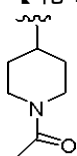
であり、 X_1 が N である場合、V は、シクロプロパンカルボキサミド、シクロプロピルアミノ、モルホリノエチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、または N - モルホリノである。他の実施形態では、 R_1 が

【化 2 4 7】



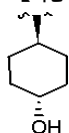
であり、 X_1 が CH である場合、V は、シクロプロパンカルボキサミド、シクロプロピルアミノ、モルホリノエチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、または N - モルホリノである。他の実施形態では、 R_1 が

【化 2 4 8】



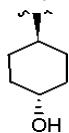
であり、 X_1 が N である場合、V は、シクロプロパンカルボキサミド、シクロプロピルアミノ、モルホリノエチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、または N - モルホリノである。他の実施形態では、 R_1 が

【化 2 4 9】



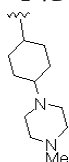
であり、 X_1 が CH である場合、V は、シクロプロパンカルボキサミド、シクロプロピルアミノ、モルホリノエチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、または N - モルホリノである。他の実施形態では、 R_1 が

【化 2 5 0】



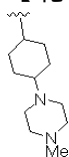
であり、 X_1 が N である場合、V は、シクロプロパンカルボキサミド、シクロプロピルアミノ、モルホリノエチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、または N - モルホリノである。他の実施形態では、 R_1 が

【化 2 5 1】



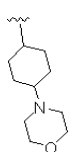
であり、 X_1 が C H である場合、V は、シクロプロパンカルボキサミド、シクロプロピルアミノ、モルホリノエチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、または N - モルホリノである。他の実施形態では、 R_1 が

【化 2 5 2】



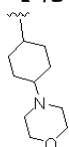
であり、 X_1 が N である場合、V は、シクロプロパンカルボキサミド、シクロプロピルアミノ、モルホリノエチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、または N - モルホリノである。他の実施形態では、 R_1 が

【化 2 5 3】



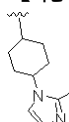
であり、 X_1 が C H である場合、V は、シクロプロパンカルボキサミド、シクロプロピルアミノ、モルホリノエチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、または N - モルホリノである。他の実施形態では、 R_1 が

【化 2 5 4】



であり、 X_1 が N である場合、V は、シクロプロパンカルボキサミド、シクロプロピルアミノ、モルホリノエチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、または N - モルホリノである。他の実施形態では、 R_1 が

【化 2 5 5】



10

20

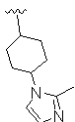
30

40

50

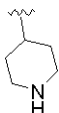
であり、 X_1 が C H である場合、V は、シクロプロパンカルボキサミド、シクロプロピルアミノ、モルホリノエチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、または N - モルホリノである。他の実施形態では、 R_1 が

【化 2 5 6】



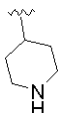
であり、 X_1 が N である場合、V は、シクロプロパンカルボキサミド、シクロプロピルアミノ、モルホリノエチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、または N - モルホリノである。他の実施形態では、 R_1 が

【化 2 5 7】



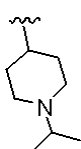
であり、 X_1 が C H である場合、V は、シクロプロパンカルボキサミド、シクロプロピルアミノ、モルホリノエチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、または N - モルホリノである。他の実施形態では、 R_1 が

【化 2 5 8】



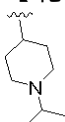
であり、 X_1 が N である場合、V は、シクロプロパンカルボキサミド、シクロプロピルアミノ、モルホリノエチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、または N - モルホリノである。他の実施形態では、 R_1 が

【化 2 5 9】



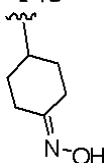
であり、 X_1 が C H である場合、V は、シクロプロパンカルボキサミド、シクロプロピルアミノ、モルホリノエチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、または N - モルホリノである。他の実施形態では、 R_1 が

【化 2 6 0】



であり、 X_1 が N である場合、V は、シクロプロパンカルボキサミド、シクロプロピルアミノ、モルホリノエチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、または N - モルホリノである。他の実施形態では、 R_1 が

【化 2 6 1】



10

20

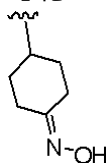
30

40

50

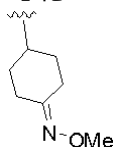
であり、 X_1 が C H である場合、V は、シクロプロパンカルボキサミド、シクロプロピルアミノ、モルホリノエチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、または N - モルホリノである。他の実施形態では、 R_1 が

【化 2 6 2】



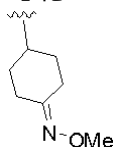
であり、 X_1 が N である場合、V は、シクロプロパンカルボキサミド、シクロプロピルアミノ、モルホリノエチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、または N - モルホリノである。他の実施形態では、 R_1 が

【化 2 6 3】



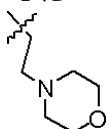
であり、 X_1 が C H である場合、V は、シクロプロパンカルボキサミド、シクロプロピルアミノ、モルホリノエチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、または N - モルホリノである。他の実施形態では、 R_1 が

【化 2 6 4】



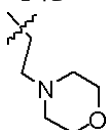
であり、 X_1 が N である場合、V は、シクロプロパンカルボキサミド、シクロプロピルアミノ、モルホリノエチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、または N - モルホリノである。他の実施形態では、 R_1 が

【化 2 6 5】



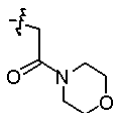
であり、 X_1 が C H である場合、V は、シクロプロパンカルボキサミド、シクロプロピルアミノ、モルホリノエチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、または N - モルホリノである。他の実施形態では、 R_1 が

【化 2 6 6】



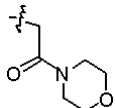
であり、 X_1 が N である場合、V は、シクロプロパンカルボキサミド、シクロプロピルアミノ、モルホリノエチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、または N - モルホリノである。他の実施形態では、 R_1 が

【化 2 6 7】



であり、 X_1 が C H である場合、V は、シクロプロパンカルボキサミド、シクロプロピルアミノ、モルホリノエチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、または N - モルホリノである。他の実施形態では、 R_1 が

【化 2 6 8】



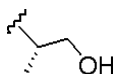
10

であり、 X_1 が N である場合、V は、シクロプロパンカルボキサミド、シクロプロピルアミノ、モルホリノエチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、または N - モルホリノ。

【 0 3 7 5】

他の実施形態では、 R_1 が

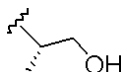
【化 2 6 9】



20

であり、 X_1 が C H である場合、V は、シクロプロパンカルボキサミド、シクロプロピルアミノ、モルホリノエチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、または N - モルホリノである。他の実施形態では、 R_1 が

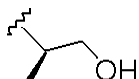
【化 2 7 0】



であり、 X_1 が N である場合、V は、シクロプロパンカルボキサミド、シクロプロピルアミノ、モルホリノエチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、または N - モルホリノである。他の実施形態では、 R_1 が

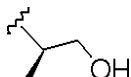
30

【化 2 7 1】



であり、 X_1 が C H である場合、V は、シクロプロパンカルボキサミド、シクロプロピルアミノ、モルホリノエチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、または N - モルホリノである。他の実施形態では、 R_1 が

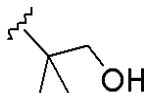
【化 2 7 2】



40

であり、 X_1 が N である場合、V は、シクロプロパンカルボキサミド、シクロプロピルアミノ、モルホリノエチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、または N - モルホリノである。他の実施形態では、 R_1 が

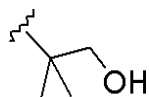
【化 2 7 3】



50

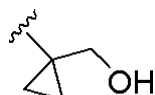
であり、 X_1 が C H である場合、V は、シクロプロパンカルボキサミド、シクロプロピルアミノ、モルホリノエチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、または N - モルホリノである。他の実施形態では、 R_1 が

【化 2 7 4】



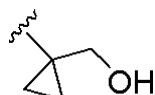
であり、 X_1 が N である場合、V は、シクロプロパンカルボキサミド、シクロプロピルアミノ、モルホリノエチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、または N - モルホリノである。他の実施形態では、 R_1 が

【化 2 7 5】



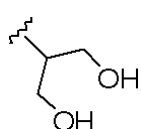
であり、 X_1 が C H である場合、V は、シクロプロパンカルボキサミド、シクロプロピルアミノ、モルホリノエチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、または N - モルホリノである。他の実施形態では、 R_1 が

【化 2 7 6】



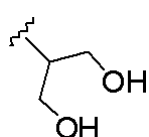
であり、 X_1 が N である場合、V は、シクロプロパンカルボキサミド、シクロプロピルアミノ、モルホリノエチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、または N - モルホリノである。他の実施形態では、 R_1 が

【化 2 7 7】



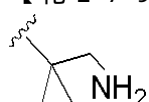
であり、 X_1 が C H である場合、V は、シクロプロパンカルボキサミド、シクロプロピルアミノ、モルホリノエチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、または N - モルホリノである。他の実施形態では、 R_1 が

【化 2 7 8】



であり、 X_1 が N である場合、V は、シクロプロパンカルボキサミド、シクロプロピルアミノ、モルホリノエチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、または N - モルホリノである。他の実施形態では、 R_1 が

【化 2 7 9】



であり、 X_1 が C H である場合、V は、シクロプロパンカルボキサミド、シクロプロピル

10

20

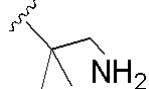
30

40

50

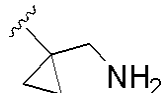
アミノ、モルホリノエチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、またはN - モルホリノである。他の実施形態では、 R_1 が

【化280】



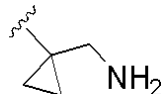
であり、 X_1 がNである場合、Vは、シクロプロパンカルボキサミド、シクロプロピルアミノ、モルホリノエチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、またはN - モルホリノである。他の実施形態では、 R_1 が

【化281】



であり、 X_1 がCHである場合、Vは、シクロプロパンカルボキサミド、シクロプロピルアミノ、モルホリノエチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、またはN - モルホリノである。他の実施形態では、 R_1 が

【化282】

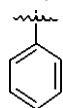


であり、 X_1 がNである場合、Vは、シクロプロパンカルボキサミド、シクロプロピルアミノ、モルホリノエチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、またはN - モルホリノである。 X_1 はCHであり、Vは、シクロプロパンカルボキサミド、シクロプロピルアミノ、モルホリノエチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、またはN - モルホリノである。

【0376】

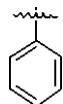
他の実施形態では、 R_1 が

【化283】



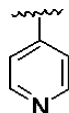
であり、 X_1 がCHである場合、Vは、シクロプロパンカルボキサミド、シクロプロピルアミノ、モルホリノエチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、またはN - モルホリノである。他の実施形態では、 R_1 が

【化284】



であり、 X_1 がNである場合、Vは、シクロプロパンカルボキサミド、シクロプロピルアミノ、モルホリノエチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、またはN - モルホリノである。他の実施形態では、 R_1 が

【化285】



10

20

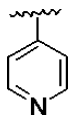
30

40

50

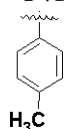
であり、 X_1 が C H である場合、V は、シクロプロパンカルボキサミド、シクロプロピルアミノ、モルホリノエチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、または N - モルホリノである。他の実施形態では、 R_1 が

【化 2 8 6】



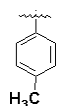
であり、 X_1 が N である場合、V は、シクロプロパンカルボキサミド、シクロプロピルアミノ、モルホリノエチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、または N - モルホリノである。他の実施形態では、 R_1 が

【化 2 8 7】



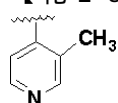
であり、 X_1 が C H である場合、V は、シクロプロパンカルボキサミド、シクロプロピルアミノ、モルホリノエチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、または N - モルホリノである。他の実施形態では、 R_1 が

【化 2 8 8】



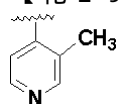
であり、 X_1 が N である場合、V は、シクロプロパンカルボキサミド、シクロプロピルアミノ、モルホリノエチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、または N - モルホリノである。他の実施形態では、 R_1 が

【化 2 8 9】



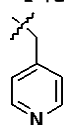
であり、 X_1 が C H である場合、V は、シクロプロパンカルボキサミド、シクロプロピルアミノ、モルホリノエチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、または N - モルホリノである。他の実施形態では、 R_1 が

【化 2 9 0】



であり、 X_1 が N である場合、V は、シクロプロパンカルボキサミド、シクロプロピルアミノ、モルホリノエチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、または N - モルホリノである。他の実施形態では、 R_1 が

【化 2 9 1】



であり、 X_1 が C H である場合、V は、シクロプロパンカルボキサミド、シクロプロピル

10

20

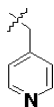
30

40

50

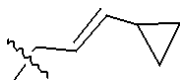
アミノ、モルホリノエチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、またはN - モルホリノである。他の実施形態では、 R_1 が

【化292】



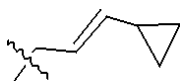
であり、 X_1 がNである場合、Vは、シクロプロパンカルボキサミド、シクロプロピルアミノ、モルホリノエチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、またはN - モルホリノである。他の実施形態では、 R_1 が

【化293】



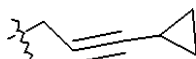
であり、 X_1 がCHである場合、Vは、シクロプロパンカルボキサミド、シクロプロピルアミノ、モルホリノエチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、またはN - モルホリノである。他の実施形態では、 R_1 が

【化294】



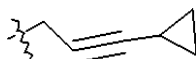
であり、 X_1 がNである場合、Vは、シクロプロパンカルボキサミド、シクロプロピルアミノ、モルホリノエチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、またはN - モルホリノである。他の実施形態では、 R_1 が

【化295】



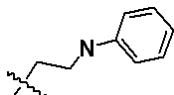
であり、 X_1 がCHである場合、Vは、シクロプロパンカルボキサミド、シクロプロピルアミノ、モルホリノエチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、またはN - モルホリノである。他の実施形態では、 R_1 が

【化296】



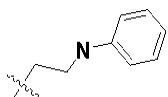
であり、 X_1 がNである場合、Vは、シクロプロパンカルボキサミド、シクロプロピルアミノ、モルホリノエチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、またはN - モルホリノである。他の実施形態では、 R_1 が

【化297】



であり、 X_1 がCHである場合、Vは、シクロプロパンカルボキサミド、シクロプロピルアミノ、モルホリノエチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、またはN - モルホリノである。他の実施形態では、 R_1 が

【化298】



10

20

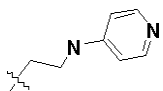
30

40

50

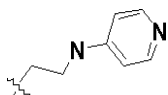
であり、 X_1 が N である場合、V は、シクロプロパンカルボキサミド、シクロプロピルアミノ、モルホリノエチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、または N - モルホリノである。他の実施形態では、 R_1 が

【化 2 9 9】



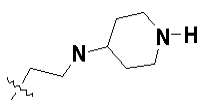
であり、 X_1 が CH である場合、V は、シクロプロパンカルボキサミド、シクロプロピルアミノ、モルホリノエチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、または N - モルホリノである。他の実施形態では、 R_1 が

【化 3 0 0】



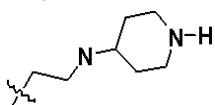
であり、 X_1 が N である場合、V は、シクロプロパンカルボキサミド、シクロプロピルアミノ、モルホリノエチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、または N - モルホリノである。他の実施形態では、 R_1 が

【化 3 0 1】



であり、 X_1 が CH である場合、V は、シクロプロパンカルボキサミド、シクロプロピルアミノ、モルホリノエチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、または N - モルホリノである。他の実施形態では、 R_1 が

【化 3 0 2】

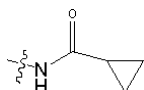


であり、 X_1 が N である場合、V は、シクロプロパンカルボキサミド、シクロプロピルアミノ、モルホリノエチルアミノ、ヒドロキシエチルアミノ、または N - モルホリノである。

【0 3 7 7】

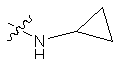
特記される実施形態では、シクロプロパンカルボキサミドは

【化 3 0 3】



であり、シクロプロピルアミノは

【化 3 0 4】



であり、2 - モルホリノエチルアミノは

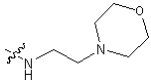
10

20

30

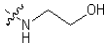
40

【化 3 0 5】



であり、ヒドロキシエチルアミノは

【化 3 0 6】



であり、N - モルホリノは

【化 3 0 7】



である。

【表 1 - 1】

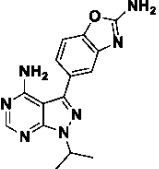
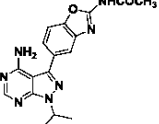
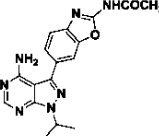
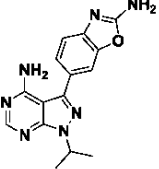
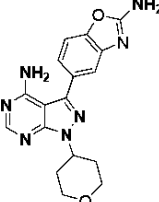
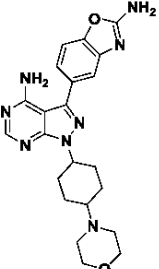
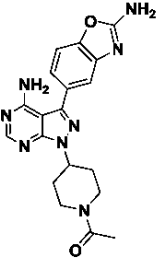
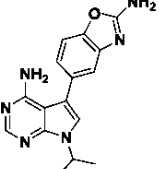
表 1. 数種の本発明の m T o r 阻害剤化合物の実例の生物学的活性：

構造	m T O R I C ₅₀ (nM)	P I 3 K α I C ₅₀ (nM)	P I 3 K β I C ₅₀ (nM)	P I 3 K γ I C ₅₀ (nM)	P I 3 K δ I C ₅₀ (nM)	P C 3 E C ₅₀ (nM)

10

20

【表 1 - 2】

1		++++	+++	++	++++	+++	++++
2		++++	++	+	+++	+++	+++
3		++	+	++	++	++	
4		+++	++	++	+++	+++	++
5		++++	+++	++	++++	+++	++++
6		++++	++	+	++	+++	+++
7		++++	+++	++	++	+++	++
8		++++	+++	+	+++	+++	++++

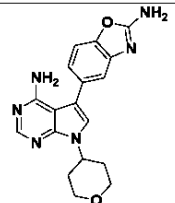
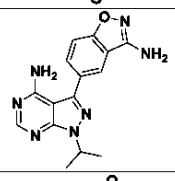
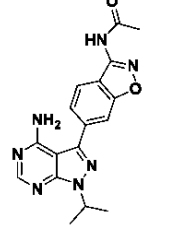
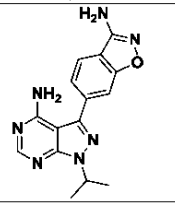
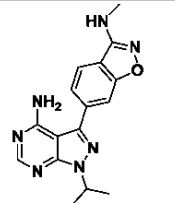
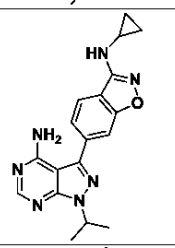
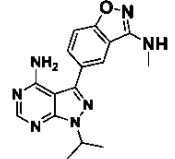
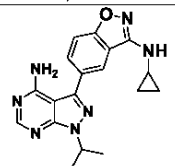
10

20

30

40

【表 1 - 3】

9		++++	++	+	+++	+++	++++
10		++					+
11		+++					+
12		+++					+
13		++	++		+++	+++	
14		++	++		+++	++	
15		+	+		+	+	
16		+	+		++	+	

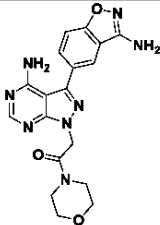
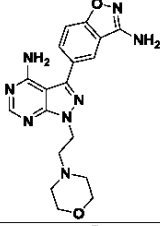
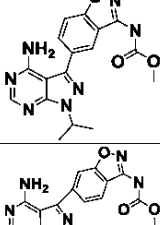
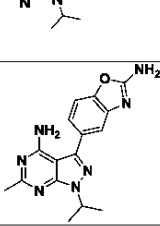
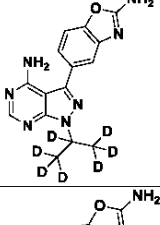
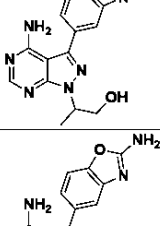
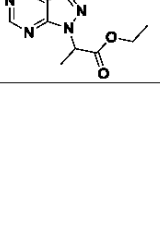

10

20

30

40

【表 1 - 4】

1 7		+	+		+	+	
1 8		+	+		+	+	
1 9		++	+	+		+	
2 0		++	++	+		++	
2 1		+++	+	+	+	+	
2 2		++++	++++	++	+++	+++	++
2 3		++++	++	+	++	++	
2 4			+	+	+	+	

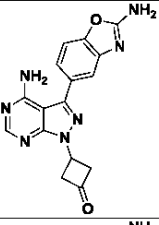
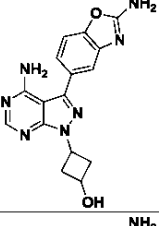
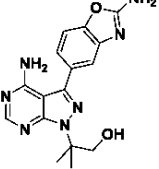
10

20

30

40

【表 1 - 5】

2 5			+++	++	++++	+++	
2 6			++++	+++	++++	+++	
2 7			++	+	+	+++	

10

【 0 3 7 8 】

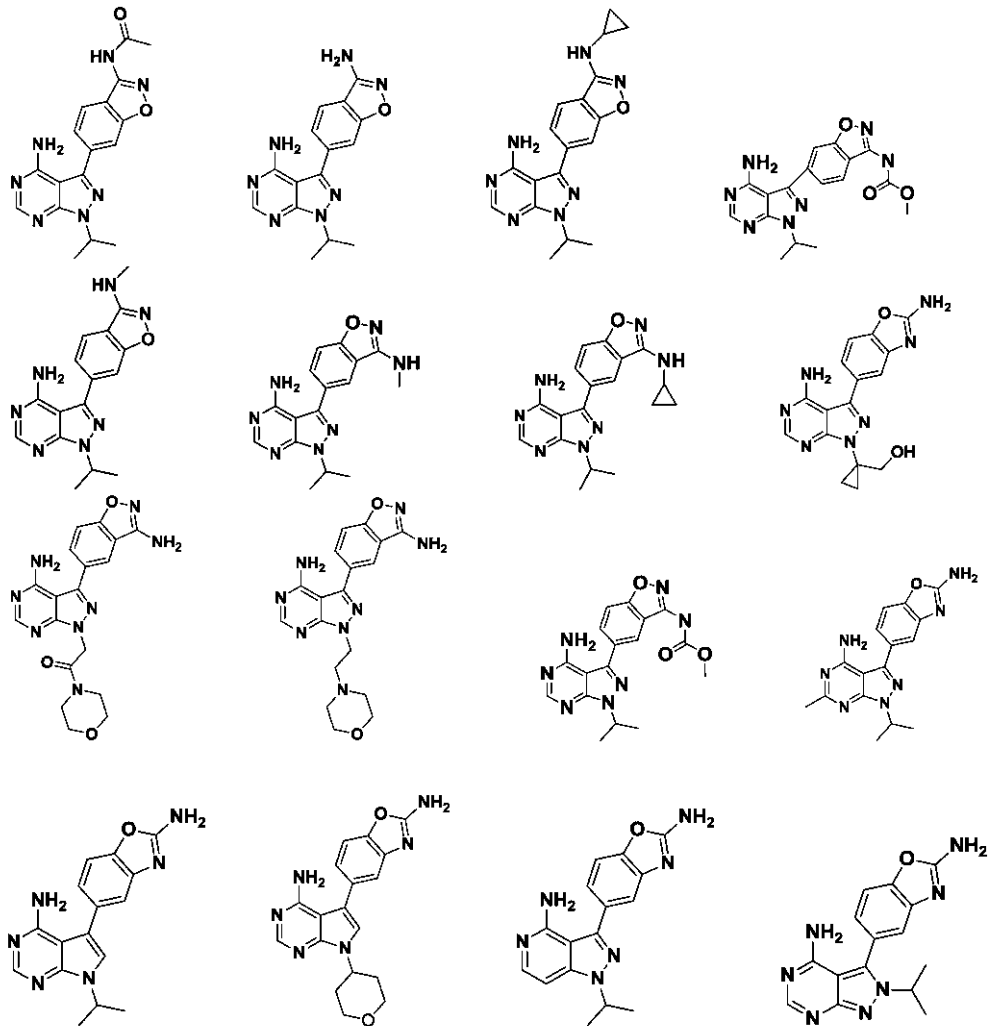
表 1 は、m T O R および P I 3 K キナーゼアッセイにおける数種の本発明の化合物の生物学的活性を示している。表 1 中で利用されているスケールは、次のとおりである： ++ ++ は 1 0 0 n M 未満； +++ は 1 . 0 μ M 未満； ++ は 1 0 μ M 未満； + は 1 0 μ M 超。

20

【 0 3 7 9 】

他の実施形態では、本発明は、次の化合物を提供する：

【化 3 0 8】



10

20

【 0 3 8 0】

30

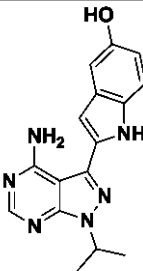
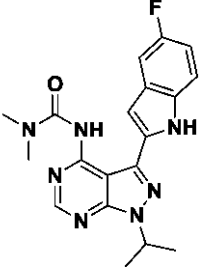
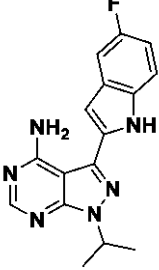
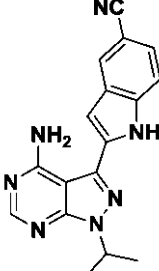
上記に示した化合物はいずれも、mTORまたはPI3K阻害アッセイにおいて、約0.5 nMから25 μM (IC₅₀)の間の生物学的活性を示し得る。

【 0 3 8 1】

本発明のmTOR阻害剤である追加の化合物を表2に示す。

【表 2 - 1】

表 2. 本発明の m T o r 阻害剤化合物の実例でのインビトロ I C₅₀ 値

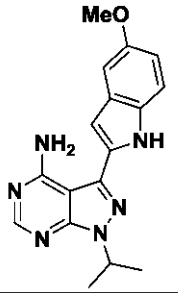
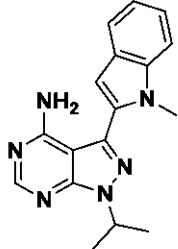
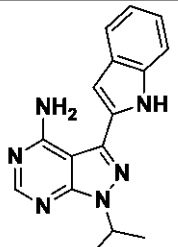
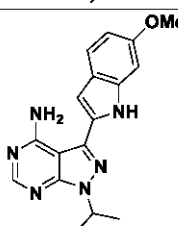
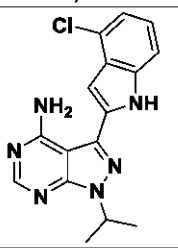
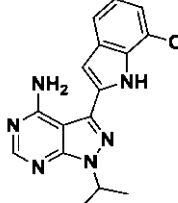
#	構造	m T O R C I C ₅₀ (n M)	P I 3 K α I C ₅₀ (n M)	P I 3 K β I C ₅₀ (n M)	P I 3 K γ I C ₅₀ (n M)	P I 3 K δ I C ₅₀ (n M)	P C 3 増殖 (n M)
1		+++ +	+	+	++	++	+++
2		+	-	-	-	-	-
3		++	+	-	-	-	-
4		+	+				-

10

20

30

【表 2 - 2】

#	構造	mT O R C I C ₅₀ (nM)	P I 3 K α I C ₅₀ (nM)	P I 3 K β I C ₅₀ (nM)	P I 3 K γ I C ₅₀ (nM)	P I 3 K δ I C ₅₀ (nM)	P C 3 増殖 (nM)
5		+	+				+
6		+	+				+
7		+++	+				+
8		+	+				+
9		+++ +	+				+
10		+++ ++	+	+	+	+	+

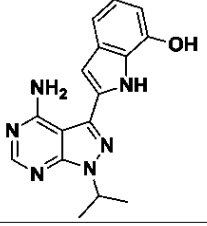
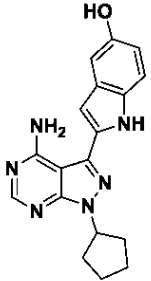
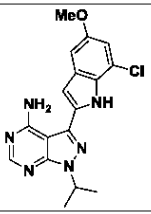
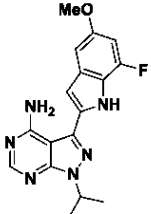
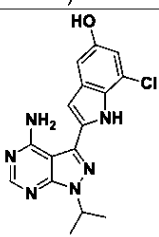
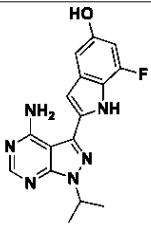
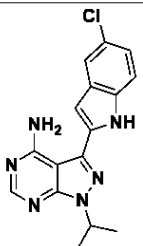
10

20

30

40

【表 2 - 3】

#	構造	mT O R C I C ₅₀ (nM)	P I 3 K α I C ₅₀ (nM)	P I 3 K β I C ₅₀ (nM)	P I 3 K γ I C ₅₀ (nM)	P I 3 K δ I C ₅₀ (nM)	P C 3 増殖 (nM)
1 1		+++ +++ +	+	+	++	++	+++ +
1 2		+++ +++	+	+	++	+	+++ +
1 3		+	+				+
1 4		+	+				—
1 5		+++ +++ +	+	+	+++ +	+++ +	+++ +
1 6		+++ +++ +	+	+	++	+++	++
1 7		+	+				+

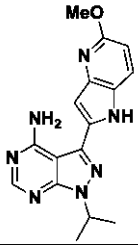
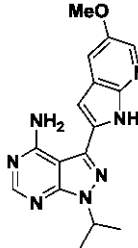

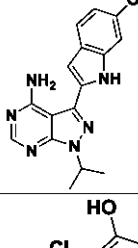
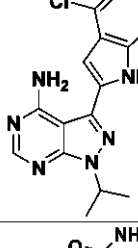
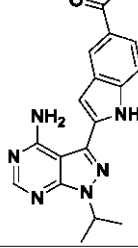
10

20

30

40

【表 2 - 4】

#	構造	m T O R C I C ₅₀ (n M)	P I 3 K α I C ₅₀ (n M)	P I 3 K β I C ₅₀ (n M)	P I 3 K γ I C ₅₀ (n M)	P I 3 K δ I C ₅₀ (n M)	P C 3 増殖 (n M)
18		+	*				*
19		+	+				—
20		+	+				—
21		+++ +	++	+	++	++	+
22		+++ +++ +	+	+	—	+	++
23		+	+				—

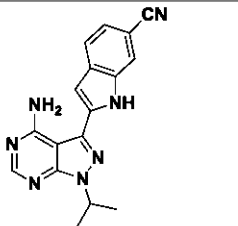
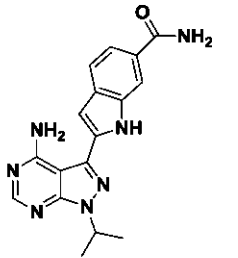
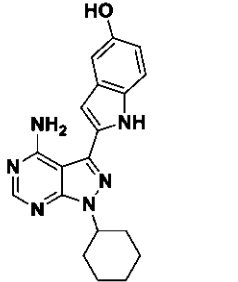
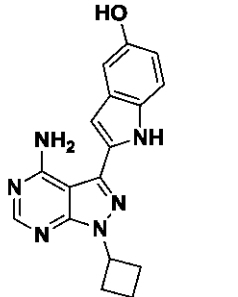
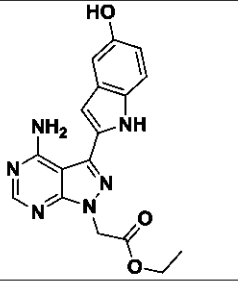
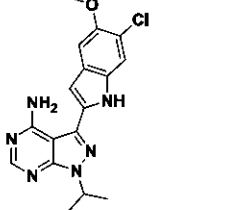
10

20

30

40

【表 2 - 5】

#	構造	mT O R C I C ₅₀ (nM)	P I 3 K α I C ₅₀ (nM)	P I 3 K β I C ₅₀ (nM)	P I 3 K γ I C ₅₀ (nM)	P I 3 K δ I C ₅₀ (nM)	P C 3 増殖 (nM)
24		+	+				+
25		++	+				+
26		+++ +++	+	+	++	+++	++
27		+++ ++					++
28		++	+	+	-	+	+
29		+					-

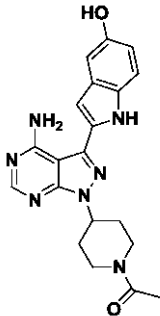
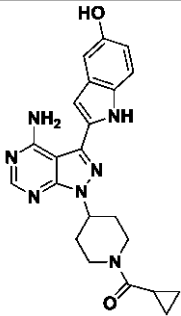
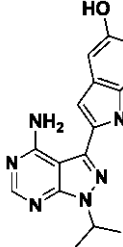
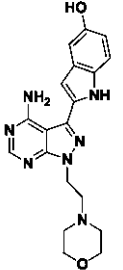
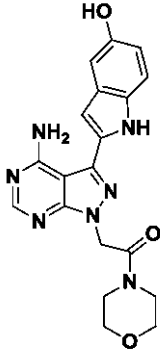
10

20

30

40

【表 2 - 6】

#	構造	mT O R C I C ₅₀ (nM)	P I 3 K α I C ₅₀ (nM)	P I 3 K β I C ₅₀ (nM)	P I 3 K γ I C ₅₀ (nM)	P I 3 K δ I C ₅₀ (nM)	P C 3 増殖 (nM)
30		+++ ++	+	+	—	+	+
31		+++ ++	+	+	—	++	+
32		++	+	—	+	+	+
33		++	+	—	+	+	+
34		+	+	—	+	+	—

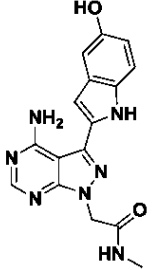
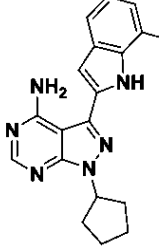
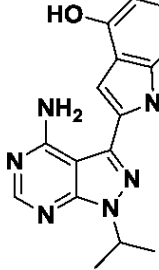
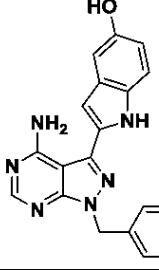
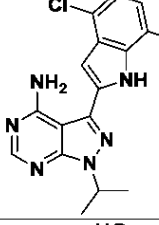
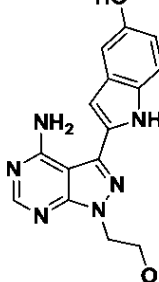
10

20

30

40

【表 2 - 7】

#	構造	mT O R C I C ₅₀ (nM)	P I 3 K α I C ₅₀ (nM)	P I 3 K β I C ₅₀ (nM)	P I 3 K γ I C ₅₀ (nM)	P I 3 K δ I C ₅₀ (nM)	P C 3 増殖 (nM)
35		+	+	—	+	+	—
36		+++ +++	+	—	+++	++	+++
37		+	++	—	++	++	—
38		++	+	—	+	+	+
39		+++ +++	+	—	+	+	+
40		+++	+	—	+	+	+

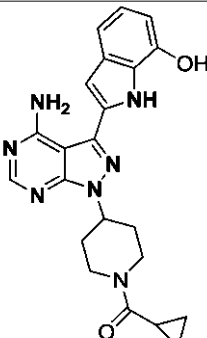
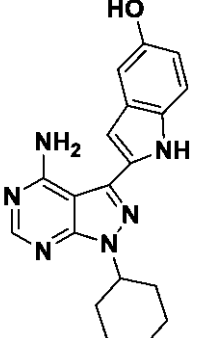
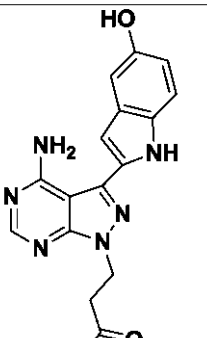
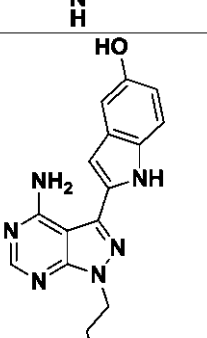
10

20

30

40

【表 2 - 8】

#	構造	mT O R C I C ₅₀ (nM)	P I 3 K α I C ₅₀ (nM)	P I 3 K β I C ₅₀ (nM)	P I 3 K γ I C ₅₀ (nM)	P I 3 K δ I C ₅₀ (nM)	P C 3 増殖 (nM)
4 1		+++ +++	+	+	+++ +	+	+
4 2		+++ +++ +	+	+	—	+++	+
4 3		+	+	+	—	+	—
4 4		+++	+	+	—	+	—

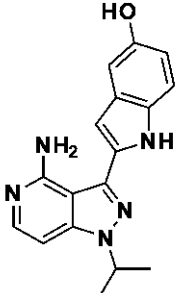
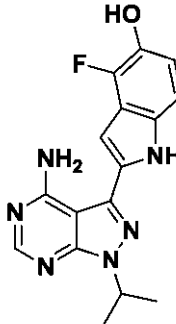
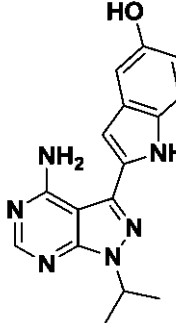
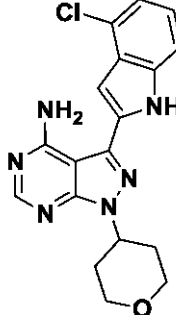
10

20

30

40

【表 2 - 9】

#	構造	mT O R C I C ₅₀ (nM)	P I 3 K α I C ₅₀ (nM)	P I 3 K β I C ₅₀ (nM)	P I 3 K γ I C ₅₀ (nM)	P I 3 K δ I C ₅₀ (nM)	P C 3 増殖 (nM)
4 5		+					
4 6							—
4 7							—
4 8		+++ +	+	+	+	+	

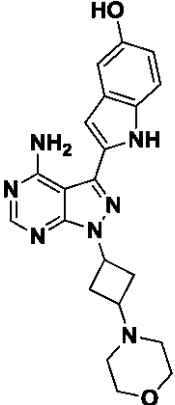
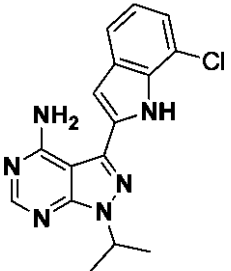
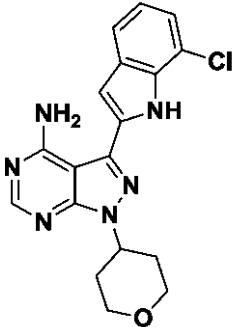
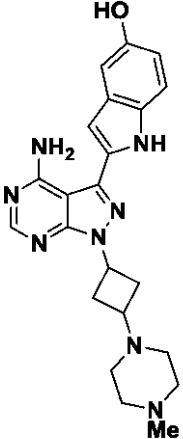
10

20

30

40

【表 2 - 1 0】

#	構造	mT O R C I C ₅₀ (nM)	P I 3 K α I C ₅₀ (nM)	P I 3 K β I C ₅₀ (nM)	P I 3 K γ I C ₅₀ (nM)	P I 3 K δ I C ₅₀ (nM)	P C 3 増殖 (nM)
4 9		+++ +++	+	+	++	++	
5 0		+++ +	+	+	++	++	
5 1		+++ +	+	+	++	++	
5 2		++	+	+	+	++	

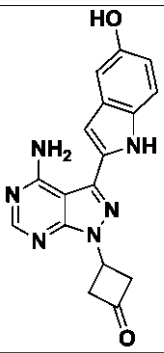

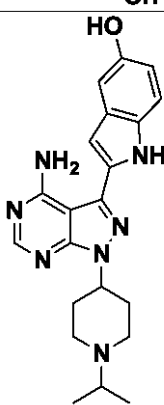
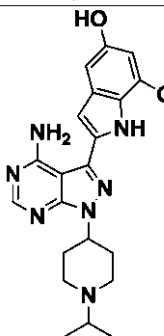
10

20

30

40

【表 2 - 1 1】

#	構造	mT O R C I C ₅₀ (nM)	P I 3 K α I C ₅₀ (nM)	P I 3 K β I C ₅₀ (nM)	P I 3 K γ I C ₅₀ (nM)	P I 3 K δ I C ₅₀ (nM)	P C 3 増殖 (nM)
5 3		+++	+	+	+	—	
5 4		+++ ++	+	+	+	—	
5 5		++	+	+	+	—	
5 6		+	+	+	+	—	

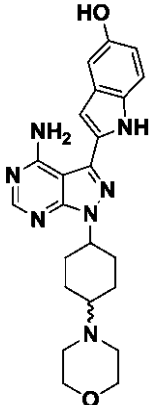
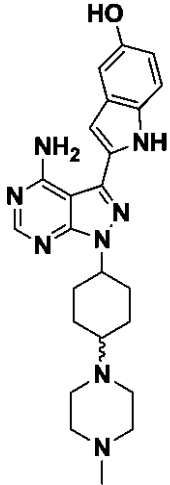
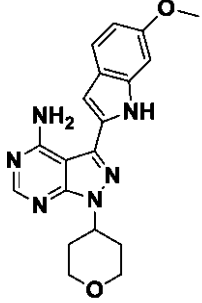
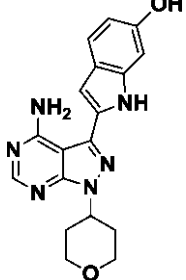
10

20

30

40

【表 2 - 1 2】

#	構造	mT O R C I C ₅₀ (nM)	P I 3 K α I C ₅₀ (nM)	P I 3 K β I C ₅₀ (nM)	P I 3 K γ I C ₅₀ (nM)	P I 3 K δ I C ₅₀ (nM)	P C 3 増殖 (nM)
5 7		+++ ++	+	+	+	—	
5 8		+	+	+	+	—	
5 9		+	+	+	+	—	
6 0		+++	+	+	+++	—	

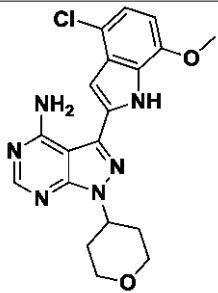
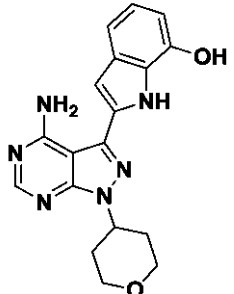
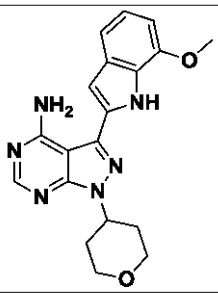
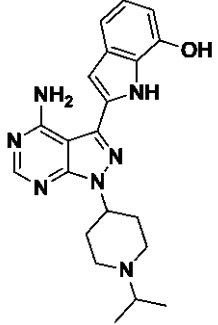
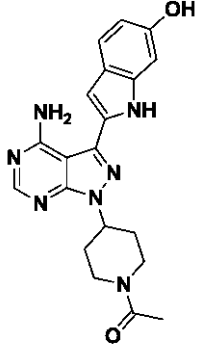
10

20

30

40

【表 2 - 1 3】

#	構造	mT O R C I C ₅₀ (nM)	P I 3 K α I C ₅₀ (nM)	P I 3 K β I C ₅₀ (nM)	P I 3 K γ I C ₅₀ (nM)	P I 3 K δ I C ₅₀ (nM)	P C 3 増殖 (nM)
6 1		+++ ++	+	+	+	+	
6 2		+++ +++ +	+	+	+	+++	
6 3		+++ +++ +	++	+	+++ ++	+++ ++	
6 4		+++ ++	+	+	++	++	
6 5		+++ +++	+++ +	+	+++ ++	+++ ++	

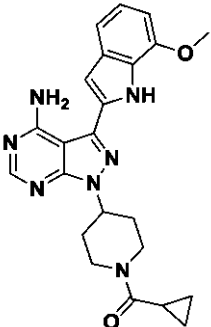
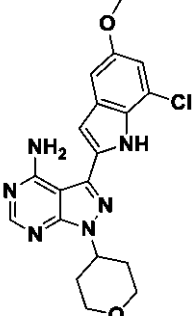
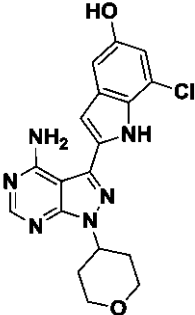
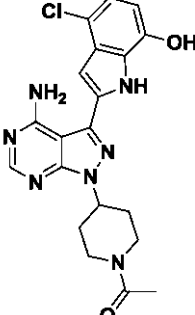
10

20

30

40

【表 2 - 1 4】

#	構造	m T O R C I C ₅₀ (n M)	P I 3 K α I C ₅₀ (n M)	P I 3 K β I C ₅₀ (n M)	P I 3 K γ I C ₅₀ (n M)	P I 3 K δ I C ₅₀ (n M)	P C 3 増殖 (n M)
6 6		+	+	+	+	+	
6 7		+	+	+	+	+	
6 8		+++ +++ +	++	+	+++ +	+++ ++	
6 9		+++ +++ +	+	+	+	++	

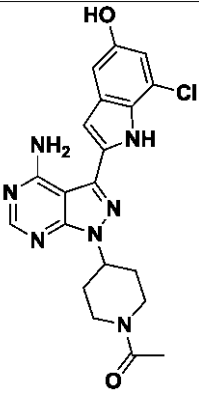
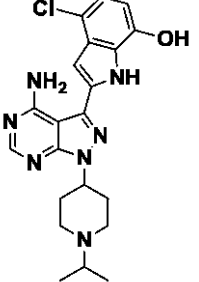
10

20

30

40

【表 2 - 15】

#	構造	mT O R C I C ₅₀ (nM)	P I 3 K α I C ₅₀ (nM)	P I 3 K β I C ₅₀ (nM)	P I 3 K γ I C ₅₀ (nM)	P I 3 K δ I C ₅₀ (nM)	P C 3 増殖 (nM)
70		+++ +++ +	++	+	+++	+++ ++	
71		+++	+	+	+	+	

10

20

【0382】

上記表 2 では、++++++ は、5 nM 以下の I C₅₀ を示し；++++++ は、10 nM 以下の I C₅₀ を示し；++++++ は、25 nM 以下の I C₅₀ を示し；++++++ は、50 nM 以下の I C₅₀ を示し、++++++ は、100 nM 以下の I C₅₀ を示し、++++++ は、500 nM 以下の I C₅₀ を示し、+ は、500 nM 超の I C₅₀ を示す

【0383】

いくつかの実施形態では、本発明は、本明細書で提供される化合物であることができる mT o r 阻害剤と、同じく本明細書で提供される第一の薬剤とを含む併用治療を提供する。いくつかの実施形態では、mT o r 阻害剤は、式 I、式 I - A、式 I - B 1、式 I - C、式 I - C 1 a の化合物、または表 1 もしくは表 2 の化合物であり、第一の薬剤は、G 1 期の後の細胞周期の 1 つまたは複数の期の進行を抑制する作用物質である。例えば、mT o r 阻害剤は、M 1 が、例えばベンゾチアゾリル、キノリニル、キナゾリニル、ベンゾオキサゾリル、およびベンゾイミダゾリルを包含する二環式ヘテロアリール系である式 I の化合物であり、第一の薬剤は、G 1 期の後の細胞周期の 1 つまたは複数の期の進行を抑制する作用物質である。他の実施形態では、mT o r 阻害剤は、M 1 が式 M 1 - A、M 1 - B、M 1 - C または M 1 - D を有する式 I の化合物であり、第一の薬剤は、G 1 期の後の細胞周期の 1 つまたは複数の期の進行を抑制する作用物質である。また他の実施形態では、mT o r 阻害剤は、式 I - B 1 を有し、M 1 は式 M 1 - F 1 を有し、第一の薬剤は、G 1 期の後の細胞周期の 1 つまたは複数の期の進行を抑制する作用物質である。なお他の実施形態では、mT o r 阻害剤は式 I - C を有し、第一の薬剤は、G 1 期の後の細胞周期の 1 つまたは複数の期の進行を抑制する作用物質である。なお他の実施形態では、mT o r 阻害剤は式 I - C 1 a を有し、第一の薬剤は、G 1 期の後の細胞周期の 1 つまたは複数の期の進行を抑制する作用物質である。

30

40

【0384】

いくつかの実施形態では、mT o r 阻害剤は、式 I、式 I - A、式 I - B 1、式 I - C、式 I - C 1 a の化合物、または表 1 もしくは表 2 の化合物であり、第一の薬剤は、重合

50

チューブリンに結合するチューブリン調節薬である。他の実施形態では、mT o r 阻害剤は、式 I、式 I - A、式 I - B 1、式 I - C、式 I - C 1 a の化合物、または表 1 もしくは表 2 の化合物であり、第一の薬剤は、重合チューブリンに結合するチューブリン調節薬である。なお他の実施形態では、mT o r 阻害剤は、式 I、式 I - A、式 I - B 1、式 I - C、式 I - C 1 a の化合物、または表 1 もしくは表 2 の化合物であり、第一の薬剤は、重合チューブリンに結合するチューブリン調節薬である。なお他の実施形態では、mT o r 阻害剤は、式 I、式 I - A、式 I - B 1、式 I - C、式 I - C 1 a の化合物、または表 1 もしくは表 2 の化合物であり、第一の薬剤は、重合チューブリンに結合するチューブリン調節薬である。

【 0 3 8 5 】

10

いくつかの実施形態では、mT o r 阻害剤は、M 1 が式 M 1 - A、M 1 - B、M 1 - C または M 1 - D を有する式 I の化合物であり、第一の薬剤は、パクリタキセル、またはその類似体である。

【 0 3 8 6 】

本方法は、mT O R および / または細胞周期の調節不全に関連する病状を治療するために有用である。mT O R の異常な活性または発現レベルから直接的または間接的に生じている病状はいずれも、意図される病状であり得る。いくつかの実施形態では、その病状は、限られないが、癌を包含する本明細書に記載されている増殖性障害である。

【 0 3 8 7 】

疾患標的

20

mT O R および / または P I 3 - キナーゼに関連する非常に多様な病状が報告されている。I 型 P I 3 - キナーゼの 4 種のアイソフォームのうちの 1 種である P I 3 - キナーゼが、例えば、癌などの様々なヒトの増殖性障害に関連付けられている。血管形成は、内皮細胞遊走の制御において、P I 3 K の 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 (G r a u p e r a ら、N a t u r e 2 0 0 8 ; 4 5 3 ; 6 6 2 - 6) 。 P I 3 K をコードする遺伝子における突然変異または P I 3 K の上方調節をもたらす突然変異が、肺、胃、子宮内膜、卵巣、膀胱、乳房、結腸、脳、および皮膚癌などの多くのヒト癌において生じていると考えられている。多くの場合に、P I 3 K をコードする遺伝子における突然変異は、E 5 4 2 K、E 5 4 5 K、および H 1 0 4 7 R などのらせんドメインおよびキナーゼドメインにおけるいくつかのホットスポット内に集中している点突然変異である。これらの突然変異のうちの多くは、発癌性機能獲得変異であることが示されている。高率の P I 3 K 突然変異によって、この経路を標的化することで、重要な治療の機会が得られる。P I 3 K または P I 3 K などの他の P I 3 K アイソフォームは造血細胞において主に発現されるが、P I 3 K は P I 3 K と共に、構成的に発現される。

30

【 0 3 8 8 】

P I 3 - キナーゼおよび / または mT O R に関連する病状は、mT O R および P I 3 - キナーゼの下流メッセンジャーの異常に高いレベルの活性および / または発現によっても特徴付けられ得る。例えば、P I P 2、P I P 3、P D K、A k t、P T E N、P R A S 4 0、G S K - 3、p 2 1、p 2 7 などのタンパク質またはメッセンジャーが異常な量で存在することがあり、それらは、当技術分野で公知の任意のアッセイによって特定され得る。

40

【 0 3 8 9 】

多様なヒト疾患における共通テーマとして、かつ mT O R を標的化する薬物は処置効果を有するという結論として、mT O R 経路の調節解除が浮上している。mT O R C 1 の調節解除に関連する疾患には、限られないが、結節性硬化症複合体 (T S C) およびリンパ管平滑筋腫症 (L A M) が包含され、それらは両方とも、T S C 1 または T S C 2 腫瘍抑制因子における突然変異が原因である。T S C 患者は、良性腫瘍を発生させるが、その良性腫瘍は、脳に存在する場合、発作、精神遅滞、および死亡の原因となり得る。L A M は重症の肺疾患である。mT O R C 1 を阻害することによって、L K B 1 突然変異が原因

50

であるポイツ - ジェガーズ易癌性症候群の患者は助かり得る。mTORC1はまた、散発性の癌の発生において役割を有し得る。いくつかの腫瘍抑制因子、特にPTEN、p53、VHLおよびNF1の不活性化が、mTORC1活性化に結びつけられている。ラパマイシンおよびその類似体（例えばCCI-779、RAD001、およびAP23573）はTORC1を阻害し、相I試験において中程度の抗癌活性を示している。しかしながら、S6K1からインスリン/PI3K/Akt経路への負のシグナルのため、ラパログ（rapalog）のようなmTORC1阻害剤はPKB/Aktを活性化し得ることに留意することが重要である。この作用が長期ラパマイシン処置と共に持続する場合、癌細胞に生存シグナルの上昇をもたらし得、このことは、臨床的に望ましくない可能性がある。多くの癌において、PI3K/Akt経路が活性化されている。活性化されたAktは、BAD、FOXO、NF- κ B、p21Cip1、p27Kip1、GSK3などのタンパク質をリン酸化することによって、細胞生存、細胞増殖および代謝を調節する。Aktは、TSC2をリン酸化することによっても、細胞増殖を促進し得る。成長、増殖および生存を総じて促進する一方で、アポトーシス経路を阻害することによって、Akt活性化は、細胞形質転換およびアポトーシスに対する抵抗性を促進し得る。

【0390】

所望の場合には、第一の薬剤またはmTOR阻害剤に対する腫瘍細胞の感受性を決定するための診断アッセイを使用して、治療を受ける対象を治療前に試験する。第一の薬剤またはmTOR阻害剤に対する対象の腫瘍細胞の感受性を決定することができる当技術分野で公知の任意の方法を使用することができる。第一の薬剤またはmTOR阻害剤に対する腫瘍細胞の感受性を決定するための診断アッセイを使用して、対象を処置前に試験する場合、一実施形態では、対象が、その腫瘍細胞が単一作用物質としての第一の薬剤に対して低い感受性を有すると予測され、mTOR阻害剤が追加的に存在すると、感受性の増強を示す可能性があるか、またはその逆である対象であると特定されたときには、対象に、治療有効量の第一の薬剤とmTOR阻害剤との組合せを投与するが、その際、mTOR阻害剤を、第一の薬剤の後に投与する。他の実施形態では、対象が、その腫瘍細胞が単一の作用物質としての第一の薬剤に対しては高い感受性を有すると予測されるが、本明細書に記載されている結果に基づき、mTOR阻害剤の存在下でも感受性の増強を示し得る対象であると特定されたときには、対象に、治療有効量の第一の薬剤とmTOR阻害剤との組合せを投与するが、その際、mTOR阻害剤を、第一の薬剤の後に投与する。これらの方法では、第一の薬剤およびmTOR阻害剤の組合せに対して対象が応答する可能性が有るとの予測と、個々の対象に関する任意の追加の状況との組み合わせをふまえて、投与する医師によって適切であると判断されるように、1種または複数の追加の抗癌剤または治療を第一の薬剤およびmTOR阻害剤（mTOR阻害剤を、第一の薬剤の後に投与する）と同時に、または順次に同時投与することができる。

【0391】

本明細書の下記の実施例において示されているデータによって、第一の薬剤およびmTOR阻害剤の組合せ（その際、mTOR阻害剤を第一の薬剤の後に投与する）の抗腫瘍作用は、阻害剤単独、または同時か、もしくは逆の順序で投与されたそれら両方のいずれかの抗腫瘍作用よりも優れていることが証明される。したがって、本方法は特に、新生物状態などの増殖性障害を治療するために有用である。そのような状態の非限定的例には、限られないが、棘細胞腫、腺房細胞癌、聴神経腫、末端性黒子性黒色腫、先端汗腺腫、急性好酸球性白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性巨核芽球性白血病、急性単球性白血病、成熟急性骨髄芽球性白血病、急性骨髄性樹状細胞白血病、急性骨髄性白血病、急性前骨髄球性白血病、アダマンチノーマ、腺癌、腺様嚢胞癌、腺腫、腺様歯源性腫瘍、副腎皮質癌、成人T細胞白血病、侵襲性NK細胞白血病、エイズ関連癌、エイズ関連リンパ腫、胞状軟部肉腫、エナメル上皮線維腫、肛門癌、未分化大細胞リンパ腫、甲状腺未分化癌、血管免疫芽細胞性T細胞リンパ腫、血管筋脂肪腫、血管肉腫、虫垂癌、神経膠星状細胞腫、非定型奇形腫様横紋筋様腫瘍、基底細胞癌、基底細胞型癌腫、B細胞白血病、B細胞リンパ腫、ペリ二管癌、胆道癌、膀胱癌、芽細胞腫、骨癌、骨腫瘍、脳幹神経膠腫、脳腫瘍、乳癌

、ブレンナー腫瘍、気管支腫瘍、細気管支肺胞上皮癌、褐色腫、パーキットリンパ腫、未知の原発部位の癌、カルチノイド腫瘍、癌腫、上皮内癌、陰茎癌、未知の原発部位の癌腫、癌肉腫、キャッスルマン病、中枢神経系胚芽腫、小脳星細胞腫、大脳星細胞腫、子宮頸癌、胆管癌、軟骨腫、軟骨肉腫、脊索腫、絨毛腫、脈絡叢乳頭腫、慢性リンパ球性白血病、慢性単球性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性骨髄増殖性疾患、慢性好中球性白血病、透明細胞腫瘍、結腸癌、結直腸癌、頭蓋咽頭腫、皮膚T細胞性リンパ腫、デゴス病、隆起性皮膚線維肉腫、皮様囊腫、線維形成性小円形細胞腫瘍、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、胚芽異形成性神経上皮腫瘍、胎生期癌、内胚葉洞腫瘍、子宮内膜癌、子宮内膜子宮癌、子宮内膜性腫瘍、腸疾患関連T細胞リンパ腫、上衣芽細胞腫、上衣細胞腫、類上皮肉腫、赤白血病、食道癌、鼻腔神経芽細胞腫、ユーイング腫瘍ファミリー、ユーイング肉腫ファミリー、ユーイング肉腫、頭蓋外胚細胞腫瘍、性腺外胚細胞腫瘍、肝外胆管癌、乳房外ページェット病、卵管癌、封入奇形、線維腫、線維肉腫、濾胞性リンパ腫、濾胞性甲状腺癌、胆嚢癌、胆嚢癌、神経節膠腫、神経節細胞腫、胃癌、胃リンパ腫、消化管癌、消化管カルチノイド腫瘍、消化管間質腫瘍、消化管間質腫瘍、胚細胞腫瘍、胚細胞腫、妊娠性絨毛癌、妊娠性絨毛腫瘍、骨巨細胞腫、多形性膠芽腫、神経膠腫、大脳膠腫症、グロムス腫瘍、グルカゴン産生腫瘍、性腺芽細胞腫、顆粒膜細胞腫、ヘアリー細胞白血病、ヘアリー細胞白血病、頭頸部癌、頭頸部癌、心臓癌、血管芽細胞腫、血管周囲細胞腫、血管肉腫、血液学的悪性腫瘍、肝細胞癌、肝脾T細胞リンパ腫、遺伝性乳 - 卵巣癌症候群、ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、下咽頭癌、視床下部膠腫、炎症性乳癌、眼内黒色腫、島細胞癌、島細胞腫、若年性骨髄単球性白血病、カボジ肉腫、カボジ肉腫、腎臓癌、クラッキン腫瘍、クルッケンベルグ腫瘍、喉頭癌、喉頭癌、悪性黒子型黒色腫、白血病、白血病、口唇癌および口腔癌、脂肪肉腫、肺癌、黄体腫、リンパ管腫、リンパ管肉腫、リンパ上皮腫、リンパ性白血病、リンパ腫、マクログロブリン血症、悪性線維性組織球腫、悪性線維性組織球腫、骨悪性線維性組織球腫、悪性神経膠腫、悪性中皮腫、悪性末梢神経鞘腫瘍、悪性横紋筋様腫瘍、悪性トリトン腫瘍、MALTリンパ腫、マントル細胞リンパ腫、マスト細胞白血病、縦隔胚細胞腫瘍、縦隔腫瘍、甲状腺髄様癌、髄芽細胞腫、髄芽細胞腫、髄様上皮腫、黒色腫、黒色腫、髄膜腫、メルケル細胞癌、中皮腫、中皮腫、原発不明転移性扁平上皮性頸部癌、転移性尿路上皮癌、ミューラー管混合腫瘍、単球性白血病、口腔癌、粘液性腫瘍、多発性内分泌腫瘍症候群、多発性骨髄腫、多発性骨髄腫、菌状息肉腫、菌状息肉腫、骨髄異形成疾患、骨髄異形成症候群、骨髄性白血病、骨髄性肉腫、骨髄増殖性疾患、粘液腫、鼻腔癌、上咽頭癌、鼻咽腔癌、新生物、神経線維腫症、神経芽細胞腫、神経芽細胞腫、神経纖維腫、神経腫、結節型黒色腫、非ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、非黒色腫皮膚癌、非小細胞肺癌、眼癌、乏突起星細胞腫、乏突起膠腫、好酸性顆粒細胞腫、視神経鞘膜腫、口腔癌、口腔癌、口腔咽頭癌、骨肉腫、骨肉腫、卵巣癌、卵巣癌、上皮性卵巣癌、卵巣胚細胞腫瘍、卵巣低悪性度腫瘍、乳房ページェット病、パンコースト腫瘍、脾臓癌、脾臓癌、甲状腺乳頭癌、乳頭腫、傍神経節腫、副鼻腔癌、副甲状腺癌、陰茎癌、血管周囲類上皮細胞腫瘍、咽頭癌、褐色細胞腫、中間分化型松果体実質腫瘍、松果体芽細胞腫、下垂体細胞腫、下垂体腺腫、下垂体部腫瘍、形質細胞腫、胸膜肺芽腫、多胚芽腫、前駆Tリンパ芽球性リンパ腫、中枢神経系原発リンパ腫、原発性滲出液リンパ腫、原発性肝細胞癌、原発性肝臓癌、原発性腹膜癌、原始神経外胚葉腫瘍、前立腺癌、腹膜偽粘液腫、直腸癌、腎細胞癌、第15染色体上のNUT遺伝子に関連する気道癌、網膜芽細胞腫、横紋筋腫、横紋筋肉腫、リヒタートランスフォーメーション、仙尾部奇形腫、唾液腺癌、肉腫、シュワン細胞腫、脂腺癌、二次腫瘍、精上皮腫、漿液腫、セルトリライディッヒ細胞腫瘍、性索間質腫瘍、セザリー症候群、印環細胞癌、皮膚癌、小青色円形細胞腫瘍、小細胞癌腫、小細胞肺癌、小細胞リンパ腫、小腸癌、軟部組織肉腫、ソマトスタチン産生腫瘍、煤煙性疣贅、脊髄腫瘍、脊髄腫瘍、脾性辺縁帯リンパ腫、扁平上皮細胞癌、胃癌、表在拡大型黒色腫、テント上原始神経外胚葉腫瘍、表層上皮性間質性腫瘍、滑膜肉腫、T細胞急性リンパ性白血病、T細胞大型顆粒リンパ球性白血病、T細胞白血病、T細胞リンパ腫、T細胞前リンパ球性白血病、奇形腫、末端リンパ腺癌、睾丸癌、莖膜細胞腫、咽喉癌、胸腺癌、胸腺腫、甲状腺癌、腎盂および尿管の移行上皮癌、移行上皮癌、尿管癌、

10

20

30

40

50

尿道癌、泌尿生殖器腫瘍、子宮肉腫、ブドウ膜黒色腫、膣癌、ヴァーナーモリソン症候群、疣状癌、視経路神経膠腫、外陰癌、ヴァルデンストレームマクログロブリン血症、ワルチン腫瘍、ウィルムス腫瘍、またはそれらの任意の組み合わせが包含される。

【0392】

他の実施形態では、第一の薬剤を投与し、続いて、本明細書に記載されているmTOR阻害薬を投与することを含む方法を、アテローム硬化症、心臓肥大、心筋細胞機能不全、血圧上昇、および血管収縮を包含する心臓状態の治療に適用する。本発明はまた、哺乳動物における脈管形成または血管形成に関連する処置疾患を治療する方法に関し、その方法は、前記哺乳動物に、治療有効量の第一の薬剤と、本発明のmTOR阻害剤、または医薬的に許容可能なその任意の塩医薬的に許容可能なその塩、エステル、プロドラッグ、溶媒和物、水和物または誘導体を投与することを含む。

10

【0393】

いくつかの実施形態では、前記方法は、腫瘍血管形成、関節リウマチなどの慢性炎症性疾患、アテローム硬化症、炎症性腸疾患、乾癬、湿疹、および強皮症などの皮膚疾患、糖尿病、糖尿病性網膜症、未熟児網膜症、加齢性黄斑変性、血管腫、膠腫、黒色腫、カボジ肉腫、ならびに卵巣、乳房、肺、脾臓、前立腺、結腸、および扁平上皮の癌からなる群から選択される疾患を治療するための方法である。

【0394】

いくつかの実施形態では、本発明は、限られないが、哺乳動物における望ましくないか、過活動性か、有害か、または有毒な免疫応答に関連し、「自己免疫疾患」と総じて称される状態を包含する、PI3-キナーゼ および/またはmTORに関連する病状を治療するために、第一の薬剤を投与し、続いて、mTOR阻害薬を投与することを提供する。自己免疫障害には、限られないが、クローン病、潰瘍性大腸炎、乾癬、乾癬性関節炎、若年性関節炎、および強直性脊椎炎が包含され、自己免疫障害の他の非限定的例には、自己免疫性糖尿病、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス(SLE)、リウマチ様脊椎炎、通風性関節炎、アレルギー、自己免疫性ブドウ膜炎、ネフローゼ症候群、多発性(multisystem)自己免疫疾患、自己免疫性難聴、成人呼吸窮迫症候群、ショック肺、慢性肺炎症性疾患、肺サルコイドーシス、肺線維症、珪肺症、特発性間質性肺疾患、慢性閉塞性肺疾患、喘息、再狭窄、脊椎関節症、ライター症候群、自己免疫性肝炎、炎症性皮膚障害、大血管、中血管、または症血管の脈管炎、子宮内膜症、前立腺炎、ならびにシェーグレン症候群が包含される。望ましくない免疫応答はまた、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、移植片対宿主疾患、移植拒絶、肺損傷、および紅斑性狼瘡に関連するか、またはそれらをもたらし得る。本発明の医薬組成物は、限られないが、肺の葉、胸腔、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を及ぼす疾患を包含する、他の呼吸器処置疾患を治療するために使用することができる。本発明の組成物はさらに、多臓器不全を治療するために使用することができる。

20

30

【0395】

本発明はまた、哺乳動物における肝臓疾患(糖尿病を包含)、脾臓炎、もしくは腎臓疾患(増殖性糸球体腎炎および糖尿病誘発腎疾患を包含)、または疼痛を治療するために、第一の薬剤を投与し、続いて、mTOR阻害薬を投与することを含む方法を提供する。

40

【0396】

本発明はまた、精子運動性を治療するために、第一の薬剤を投与し、続いて、mTOR阻害薬を投与することを含む方法を提供する。本発明はさらに、限られないが、アルツハイマー病、ハンチントン病、CNS損傷、および卒中を包含する神経疾患または神経変性治療疾患を治療するために、第一の薬剤を投与し、続いて、mTOR阻害薬を投与することを含む方法を提供する。

【0397】

本発明はさらに、哺乳動物における未分化胚芽細胞移植を予防するために、第一の薬剤を投与し、続いて、mTOR阻害薬を投与することを含む方法を提供する。

50

【0398】

本発明はまた、腫瘍血管形成、関節リウマチなどの慢性炎症性疾患、炎症性腸疾患、アテローム硬化症、乾癬、湿疹、および強皮症などの皮膚疾患、糖尿病、糖尿病性網膜症、未熟児網膜症、加齢性黄斑変性、血管腫、膠腫、黒色腫、カポジ肉腫、ならびに卵巣、乳房、肺、脾臓、前立腺、結腸、および扁平上皮癌として発現し得る、哺乳動物における脈管形成または血管形成に関連する疾患を治療するために、本明細書に開示されている順序で投与される第一の薬剤およびmT oR阻害剤を使用する方法に関する。

【0399】

本発明はさらに、限られないが、ベルナル - スリエ症候群、グランツマン血小板無力症、スコット症候群、フォン・ヴィレブランド病、ヘルマンスキー - ブドゥラック症候群、および灰色血小板症候群を包含する、血小板凝集または血小板接着を伴う障害を治療するために、第一の薬剤を投与し、続いて、mT oR阻害剤を投与することを含む方法を提供する。

10

【0400】

いくつかの実施形態では、骨格筋萎縮、骨格筋肥大、癌組織への白血球動員、侵襲転移、黒色腫、カポジ肉腫、急性および慢性細菌感染およびウイルス感染、敗血症、糸球体硬化症、糸球体、腎炎、または進行性腎臓線維症である疾患を治療するために、第一の薬剤を投与し、続いて、mT oR阻害剤を投与することを含む方法を提供する。

【0401】

ある種の実施形態は、増殖性障害状態を有するか、またはそれを発症または獲得する危険性を有すると診断されている対象などのヒト対象を企図している。ある種の他の実施形態は、非ヒト対象、例えば、マカク、チンパンジー、ゴリラ、尾長ザル、オランウータン、ヒヒなどの非ヒト霊長類、または炎症性障害のための前臨床モデルを包含する、前臨床モデルとして当分野で知られている非ヒト対象などを包含する他の非ヒト霊長類を企図している。ある種の他の実施形態は、哺乳動物、例えば、マウス、ラット、ウサギ、ブタ、ヒツジ、ウマ、ウシ、ヤギ、アレチネズミ、ハムスター、モルモット、または他の哺乳動物である非ヒト対象を企図している。また、対象または生物学的源が、非哺乳動物の脊椎動物、例えば、他の高等脊椎動物、または鳥類、両生類、もしくは爬虫類種、あるいは他の対象または生物学的源であってよい他の実施形態を企図している。本発明のある種の実施形態では、トランスジェニック動物を利用する。トランスジェニック動物は、その動物の細胞のうちの1つまたは複数が、非内因性（すなわち、異種）で、かつその細胞の一部内で染色体外因子として存在するか、または生殖細胞系DNAに（すなわち、多くの、または全てのその細胞のゲノム配列中に）安定的に組み込まれている核酸を包含する非ヒト動物である。

20

30

【0402】

治療効力

いくつかの実施形態では、治療効力を、癌などの増殖性障害を治療する効果に基づき測定する。一般に、増殖性障害（良性または悪性に関わらず、例えば癌）の治療に関して、本発明の方法および組成物の治療効力は、本方法および組成物が、腫瘍細胞増殖の阻害、腫瘍血管新生の阻害、腫瘍細胞の根絶、および/または少なくとも1つの腫瘍のサイズの縮小を促進して、ヒトがその増殖性障害について治療される程度によって測定することができる。治療効力を決定する際に考慮すべきいくつかのパラメータを本明細書で論じる。臨床家であれば、特定の状況について適正なパラメータの組合せを確立することができる。癌の治療における本発明の方法の進行（例えば、腫瘍サイズの縮小または癌性細胞の根絶）は、腫瘍サイズおよび癌進行を追跡するために臨床で現在使用されている方法などの任意の適切な方法を使用して確認することができる。本発明の方法および組成物による癌の治療を評価するために使用される一次有効性パラメータは好ましくは、腫瘍サイズの縮小である。腫瘍サイズは、寸法の測定、または腫瘍体積を正確に推定することができる、Wake Forest Universityで開発されたFreeFlightソフトウェアなどの利用可能なコンピュータソフトウェアを使用する腫瘍体積の推定な

40

50

どの任意の適切な技術を使用して計算することができる。腫瘍サイズは、例えば、ＣＴ、超音波、ＳＰＥＣＴ、スパイラルＣＴ、ＭＲＩ、写真などを使用する腫瘍可視化によって決定することができる。治療期間の終了後に腫瘍を外科的に切除する実施形態では、切除される組織の肉眼解析によって、かつ／または切除された組織の病理学的解析によって、腫瘍組織の有無および腫瘍サイズを決定することができる。

【 0 4 0 3 】

望ましくは、本発明の方法および組成物の結果として、腫瘍の増殖は安定化される（すなわち、１つまたは複数の腫瘍が、サイズにおいて１％、５％、１０％、１５％、または２０％超増大せず、かつ／または転移しない）。いくつかの実施形態では、腫瘍は、少なくとも約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２週、またはそれより多い週にわたって安定化される。いくつかの実施形態では、腫瘍は、少なくとも約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２ヶ月、又はそれより多い月にわたって安定化される。いくつかの実施形態では、腫瘍は、少なくとも約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０年、またはそれより多い年にわたって安定化される。好ましくは、本発明の方法は、腫瘍サイズを少なくとも約５％（例えば、少なくとも約１０％、１５％、２０％、または２５％）縮小する。より好ましくは、腫瘍サイズは少なくとも約３０％（例えば、少なくとも約３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、または６５％）縮小する。なおより好ましくは、腫瘍サイズは、少なくとも約７０％（例えば、少なくとも約７５％、８０％、８５％、９０％、または９５％）縮小する。最も好ましくは、腫瘍は完全に除去されるか、検出レベル未満まで縮小する。いくつかの実施形態では、対象は、治療後少なくとも約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２週、又はそれより多い週にわたって、腫瘍を有さないままである（例えば、緩解において）。いくつかの実施形態では、対象は、治療後少なくとも約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２ヶ月、又はそれより多い月にわたって、腫瘍を有さないままである。いくつかの実施形態では、対象は、治療後少なくとも約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０年、またはそれより多い年にわたって、腫瘍を有さないままである。

【 0 4 0 4 】

治療期間の完了後に、腫瘍に外科的切除を施す場合には、壊死している（すなわち、死滅している）切除組織の百分率を測定することによって、腫瘍サイズの縮小における本発明の方法の有効性を決定することができる。いくつかの実施形態では、切除組織の壊死百分率が約２０％超（例えば、少なくとも約３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、または１００％）、より好ましくは約９０％以上（例えば、約９０％、９５％、または１００％）であれば、治療は治療上有効である。最も好ましくは、切除組織の壊死百分率は１００％である。すなわち、腫瘍組織は、存在しないか、または検出できない。

【 0 4 0 5 】

いくつかの二次パラメーターを使用して、本発明の方法の有効性を決定することができる。二次パラメーターの例には、限られないが、新たな腫瘍の検出、腫瘍抗原またはマーカー（例えば、ＣＥＡ、ＰＳＡ、またはＣＡ－１２５）の検出、生検、外科手術上のダウンスタージング（すなわち、腫瘍の外科手術上の相が、切除不可能から切除可能へと転換すること）、ＰＥＴスキャン、生存率、疾患進行の存在しない生存率、無増悪期間、臨床利益反応基準（Clinical Benefit Response Assessment）などの生活の質の評価などが包含され、これらは全て、ヒトにおける癌の全体的な進行（または退縮）を示し得る。組織内の癌性細胞の根絶を検出するには、生検が特に有用である。放射免疫検出法（ＲＡＩＤ）は、腫瘍により産生され、かつ／または腫瘍に関連するマーカー（抗原）（「腫瘍マーカー」または「腫瘍関連抗原」）の血清レベルを用いて腫瘍を位置づけ、期を決定するために使用され、治療前診断前提（diagnostic predicate）、治療後の再発診断指標、および治療効力の治療後指標として有用であり得る。治療効力の指標として評価し得る腫瘍マーカーまたは腫瘍関連抗原の例には、限られないが、性抗原（ＣＥＡ）、前立腺特異的抗原（ＰＳＡ）、ＣＡ－１２

10

20

30

40

50

5、CA19-9、ガングリオシド分子（例えば、GM2、GD2、およびGD3）、MART-1、熱ショック蛋白質（例えば、gp96）、シアリルTn（STn）、チロシナーゼ、MUC-1、HER-2/neu、c-erb-B2、KSA、PSMA、p53、RAS、EGF-R、VEGF、MAGE、およびgp100が包含される。他の腫瘍関連抗原は、当技術分野で公知である。内視鏡検出系と組み合わせたRAID技術によって、小さな腫瘍と周囲の組織とが効率的に区別される（例えば、米国特許第4,932,412号を参照されたい）。

【0406】

望ましくは、本発明の方法では、ヒト患者における癌の治療を、次の結果のうちの1つまたは複数によって証明する：（a）腫瘍の完全な消失（すなわち、完全応答）、（b）治療前の腫瘍サイズと比較して、治療期間の完了後少なくとも4週間にわたる腫瘍サイズの約25%～約50%の縮小、（c）治療期間前の腫瘍サイズと比較して、治療期間の完了後少なくとも4週間にわたる腫瘍サイズの少なくとも約50%の縮小、および（d）治療期間前の腫瘍関連抗原レベルと比較して、治療期間の完了後、約4～12週で、特異的腫瘍関連抗原レベルの少なくとも2%の低下（例えば、約5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、または90%の低下）。腫瘍関連抗原レベルの少なくとも2%の低下が好ましいが、腫瘍関連抗原レベルにおける低下はいずれも、本発明の方法による、患者における癌の治療の証拠となる。例えば、切除不可能で局所的進行性の膵臓癌では、治療期間前のCA19-9レベルと比較して、治療期間の完了後、4～12週でのCA19-9腫瘍関連抗原レベルの少なくとも10%の低下によって、治療が証明され得る。同様に、局所的進行性の直腸癌では、治療期間前のCEAレベルと比較して、治療期間の完了後、4～12週でのCEA腫瘍関連抗原レベルの少なくとも10%の低下によって、治療が証明され得る。

【0407】

臨床利益反応基準などの生活の質の評価に関しては、本発明による治療の治療効果は、疼痛の強度、鎮痛剤消費量、および/またはカルノフスキーパフォーマンススケールスコアの観点から証明され得る。カルノフスキーパフォーマンススケールスコアは、機能障害に従って患者を分類し得る。カルノフスキーパフォーマンススケールは、0～100でスコアリングされる。一般に、カルノフスキースコアは低いほど、生存に関して不良な予後を予測する。したがって、ヒト患者における癌治療は代替的に、または追加的に（a）治療前に患者によって報告された疼痛強度と比較して、治療完了後の12週間のうち任意の連続した4週間などにわたって、患者によって報告される疼痛強度が少なくとも50%低下（例えば、少なくとも60%、70%、80%、90%、または100%低下）することによって、（b）治療前に患者によって報告された鎮痛剤消費量と比較して、治療完了後の12週間のうち任意の連続した4週間などにわたって、患者によって報告される鎮痛剤消費量が少なくとも50%低下（例えば、少なくとも60%、70%、80%、90%、または100%の低下）することによって、および/または（c）治療期間前に患者によって報告されたカルノフスキーパフォーマンススケールと比較して、治療期間完了後の12週間のうち任意の連続した4週間などにわたって、患者によって報告されるカルノフスキーパフォーマンススケールが少なくとも20ポイント上昇（例えば、少なくとも30ポイント、50ポイント、70ポイント、または90ポイント上昇）することによって証明される。

【0408】

ヒト患者における増殖性障害（良性か、または悪性かに関わらず、例えば癌）の治療は望ましくは、1つまたは複数（任意の組み合わせで）の前述の結果によって証明されるが、参考試験および/または他の試験の代替的または追加的結果も治療有効性を証明し得る。

【0409】

いくつかの実施形態では、腫瘍サイズが、本発明の方法の結果として、好ましくは対象において重大な有害事象を伴うことなく縮小する。米国国立癌研究所（NCI）の癌治療

10

20

30

40

50

評価プログラム (CTEP) によって、有害事象は分類または「グレード化」されており、その際、グレード0は軽微な有害副作用を表し、グレード4は最も重篤な有害事象を表す。NCI毒性基準(1999年4月発行)および共通毒性基準マニュアル(1999年8月更新)はNCIを通じて、例えば、NCIのインターネットウェブサイト <http://www.ctep.info.nhi.gov> を通じて、またはNCI癌治療診断部門(1998年3月更新)の後援による治験薬の治験関係者のためのInvestigator's Handbook内で入手可能である。望ましくは、本発明の方法は、軽微な有害事象、例えばCTEP/NCIによってグレード化した場合のグレード0、グレード1、またはグレード2の有害事象を伴う。しかしながら、本明細書で論じたとおり、腫瘍細胞の根絶にも関わらず、実際の腫瘍サイズが収縮しないこともあるので、腫瘍サイズの縮小は、好ましくはあるが必要ではない。治療効果を実現するためには、癌性細胞の根絶で十分である。同様に、治療効果を実現するためには、腫瘍サイズの縮小でいずれも十分である。

10

【0410】

ヒトにおける様々な癌の検出、モニタリング、および格付けは、Cancer Facts and Figures 2001, American Cancer Society, New York, NYおよび国際特許出願国際公開第01/24684にさらに記載されている。したがって、臨床家は癌治療における本発明の方法の様々な実施形態の有効性を決定するために、標準的な試験を使用することができる。しかしながら、腫瘍サイズおよび腫瘍の拡大に加えて、治療有効性を評価する場合において、臨床家は生活の質および患者の生存率も考慮してよい。

20

【0411】

いくつかの実施形態では、第一の薬剤を投与し、続いて、mTOR阻害薬を投与すること(その際、第一の薬剤は、G1後の細胞周期の進行を抑制し、かつmTOR阻害剤の何らかの投与前に少なくとも一回は投与される)によって、作用物質単独での治療、同時送達される両方の作用物質での治療、および/または逆の順序での両方の作用物質での治療のいずれをも上回る改善された治療効力が得られる。限られないが、本明細書に記載されている方法を包含する、当技術分野で公知の任意の方法を使用して、改善された有効性を測定することができる。いくつかの実施形態では、改善された治療効力は、適切な尺度(例えば、腫瘍サイズの縮小、腫瘍サイズの安定期間、転移事象を伴わない期間、疾患を伴わない生存期間)を使用すると、少なくとも約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、90%、95%、100%、110%、120%、150%、200%、300%、400%、500%、600%、700%、1000%、10000%またはそれ以上の改善である。改善された有効性は、適切な尺度(例えば、腫瘍サイズの縮小、腫瘍サイズの安定期間、転移事象を伴わない期間、疾患を伴わない生存期間)を使用すると、少なくとも約2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、20倍、30倍、40倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍、100倍、1000倍、10000倍、またはそれ以上などの改善倍数で表すこともできる。

30

【0412】

医薬組成物および投与

40

本発明は一態様では、対象に第一の薬剤を投与し、続いてmTOR阻害薬を投与することを含む併用治療を提供し、その際、第一の薬剤は、G1期の後の細胞周期の1つまたは複数の期の進行を抑制する。第一の薬剤は、単独か、または1種もしくは複数の他のそのような第一の薬剤と組み合わされているかいずれかの本明細書に記載されている任意の第一の薬剤であってもよい。mTOR阻害剤は、単独か、または1種もしくは複数の他のmTOR阻害剤と組み合わされているかいずれかの本明細書に記載されている任意のmTOR阻害剤であってもよい。一般に、mTOR阻害剤を、第一の薬剤を投与した後の時点で投与する。後の時点での投与は、第一の薬剤およびmTOR阻害剤の両方を含むが、mTOR阻害剤が、第一の薬剤に対して遅延して放出されるように製剤化されている組成物の投与を包含する。いくつかの実施形態では、第一の薬剤およびmTOR阻害剤の両方を

50

含む組成物は、第一の薬剤の大部分（例えば、少なくとも60%、70%、80%、85%、90%、95%、99%以上）が活性化合物として放出された後に、mT o R 阻害剤の大部分（例えば、少なくとも60%、70%、80%、85%、90%、95%、99%以上）を活性化合物として放出する。いくつかの実施形態では、第一の薬剤をmT o R 阻害剤の投与前に、mT o R 阻害剤の投与とは別に投与する。いくつかの実施形態では、mT o R 阻害剤を、第一の薬剤の投与後約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、30、36、42、48、72時間目またはそれ以降に投与する。いくつかの実施形態では、mT o R 阻害剤を、第一の薬剤の投与後約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、21、28、30、60、90日目またはそれ以降に投与する。いくつかの実施形態では、mT o R 阻害剤を、第一の薬剤の投与後約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12週目または以降に投与する。

【0413】

いくつかの実施形態では、第一の薬剤および/またはmT o R 阻害剤を対象に、1回より多く投与する。いくつかの実施形態では、第一の薬剤を1回または複数回（例えば1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25回またはそれ以上）、1、2、3、4、5、6、7日以上おきに（例えば、毎日、1日おき、7日おき）投与し、その際、第一の薬剤を1回または複数回投与した後に、本明細書に記載されているような任意の所望の時間的間隔を空けて、mT o R 阻害剤を1回または複数回（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25回またはそれ以上）投与する。いくつかの実施形態では、第一の薬剤を1回または複数回（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25回またはそれ以上）、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12週またはそれ以上おきに投与し（例えば、連続する日であっても、連続する日でなくてもよい1週のうちの1、2、3、4、5、6、および/または7日間で投与する）、その際、第一の薬剤を1回または複数回投与した後に、本明細書に記載されているような任意の所望の時間的間隔を空けて、mT o R 阻害剤を1回または複数回（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25回またはそれ以上）投与する。いくつかの実施形態では、第一の薬剤の1回または複数回の投与およびmT o R 阻害剤の1回または複数回の投与を含む所与の投薬スケジュール（ここで、本明細書に記載されているように、mT o R 阻害剤の少なくとも1回の投与は、第一の薬剤の少なくとも1回の投与の後である）を毎日、毎週、二週ごとに、毎月、二ヶ月毎に、毎年、半年ごとに、または医学の専門家が決定し得るとおりの任意の他の期間繰り返すことができる。繰り返しの投薬スケジュールをスケジュールの開始時に決定された固定期間にわたって繰り返すことができるか；検出可能な疾患組織の存在における縮小レベル（例えば、少なくとも50%、60%、70%、80%、90%、95%、99%、または100%の縮小）などの治療効果の尺度に基づき、終了、延長、または別段に調節することができるか；または医学の専門家が決定するとおりに任意の他の理由で終了、延長、または別段に調節することができる。

【0414】

併用治療は、第一の薬剤候補として本明細書に記載されている1種または複数追加の作用物質、およびmT o R 阻害剤候補として本明細書に記載されている1種または複数の追加の作用物質を包含する、1種または複数の追加の治療薬の投与をさらに含んでよい。そのような1種または複数の追加の作用物質は、第一の薬剤、mT o R 阻害剤、またはそれら両方と同時に、または別々に投与することができる。1種または複数の追加の作用物質を利用する併用投与には、例えば、同一の剤形での2種の作用物質の同時投与、別々の剤形での同時投与、および別々の投与が包含される。例えば、複数の治療薬と一緒に同じ剤形に製剤化し、同時に投与することができる。別法では、複数の治療薬を、作用物質を両方とも別々の製剤に存在させて同時に投与することができる。別の選択肢では、本発明の阻害剤を投与し、その直後に上記の作用物質のいずれかを投与するか、またはその逆で投

与することができる。別の投与プロトコルでは、本発明の阻害剤および上記の作用物質のいずれかを、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することができる。用語「併用治療」は、本明細書に記載されている治療薬を、他の生物学的に活性な化合物または成分および非薬物療法（例えば、外科手術または放射線治療）とさらに組み合わせることも包含する。

【0415】

本発明の化合物の投与は、作用部位に化合物を送達し得る任意の方法によって行うことができる。これらの方法には、経口経路、十二指腸内経路、非経口注入（静脈内、動脈内、皮下、筋肉内、血管内、腹腔内または点滴を包含）、局所（例えば、経皮適用）、直腸投与、カテーテルまたはステントによる局所送達を介するもの、または吸入を介するものが包含される。化合物を、脂肪内または髄腔内で投与することもできる。単回または多回用量のいずれかで、直腸、頬側、鼻腔内および経皮経路での、静脈内注射による、静脈内、腹腔内、非経口、筋肉内、皮下、経口、局所での、吸入剤としての、または例えばステントなどの含浸もしくはコーティングされたデバイス、または動脈に挿入された円柱ポリマーを介しての投与様式を包含する同様の有用性を有する作用物質の許容される投与様式のいずれかによって、有効量の本発明の阻害剤を投与することができる。第一の薬剤、mTOR阻害剤、および/または任意の追加の治療薬の連続または実質的に同時の投与は、限られないが、経口経路、静脈内経路、筋肉内経路、および粘膜組織を介しての直接吸収を包含する上述の任意の適切な経路によって行うことができる。治療薬は、同じ経路によって、または異なる経路によって投与することができる。例えば、選択された組合せのうちの第1の治療薬を静脈内注射によって投与することができ、組合せのうちの他の治療薬を経口で投与することができる。別法では例えば、全ての治療薬を経口で投与することができるか、または全ての治療薬を静脈内注射によって投与することができる。

【0416】

投与の最も有効な手段および投薬量を決定する方法は、当業者に周知であり、療法に使用される組成物、療法の目的、治療される標的細胞または組織、および治療される対象に応じて様々である。治療医師によって選択された用量レベルおよびパターンで、単回または多回投与（例えば約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30回またはそれ以上の投薬）を実施することができる。

【0417】

任意の適切な量で、かつ本明細書に開示されている順序で、第一の薬剤を投与することができる。いくつかの実施形態では、第一の薬剤を対象に、1日当たり約0.1mg/kg ~ 50mg/kgの範囲内で、例えば1日当たり約1mg/kg、2mg/kg、3mg/kg、4mg/kg、5mg/kg、6mg/kg、7mg/kg、8mg/kg、9mg/kg、10mg/kg、11mg/kg、12mg/kg、13mg/kg、14mg/kg、15mg/kg、16mg/kg、17mg/kg、18mg/kg、19mg/kg、20mg/kg、25mg/kg、30mg/kg、35mg/kg、40mg/kg、45mg/kg、または50mg/kg以下または以上で投与する。いくつかの実施形態では、第一の薬剤を対象に、1週当たり約0.1mg/kg ~ 400mg/kgの範囲内で、例えば1週当たり約1mg/kg、5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、20mg/kg、25mg/kg、30mg/kg、35mg/kg、40mg/kg、45mg/kg、50mg/kg、100mg/kg、150mg/kg、200mg/kg、250mg/kg、300mg/kg、350mg/kg、または400mg/kg以下または以上で投与する。いくつかの実施形態では、第一の薬剤を対象に、1ヶ月当たり約0.1mg/kg ~ 1500mg/kgの範囲内で、例えば約50mg/kg、100mg/kg、150mg/kg、200mg/kg、250mg/kg、300mg/kg、350mg/kg、400mg/kg、450mg/kg、500mg/kg、550mg/kg、600mg/kg、650mg/kg、700mg/kg、750mg/kg、800mg/kg、850mg/kg、900mg/kg、

950 mg/kg、または1000 mg/kg以下または以上で投与する。いくつかの実施形態では、第一の薬剤を対象に、1週当たり約0.1 mg/m² ~ 200 mg/m²の範囲内で、例えば1週当たり約5 mg/m²、10 mg/m²、15 mg/m²、20 mg/m²、25 mg/m²、30 mg/m²、35 mg/m²、40 mg/m²、45 mg/m²、50 mg/m²、55 mg/m²、60 mg/m²、65 mg/m²、70 mg/m²、75 mg/m²、100 mg/m²、125 mg/m²、150 mg/m²、175 mg/m²、または200 mg/m²以下または以上で投与する。目的用量を単回用量で投与することができる。別法では、目的用量を約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30回またはそれ以上投与することができる。例えば、1週当たり約20 mg/kgの用量を、約20 mg/kgの用量で毎週送達することができるか、または約6.67 mg/kgの用量で、これを連続していてもよいし、連続していなくてもよい週のうちの3日間でそれぞれ投与して送達することができる。投与スケジュールは、本明細書に記載されている任意の投与スケジュールを包含する任意の処方レジメンに従って繰り返すことができる。いくつかの実施形態では、第一の薬剤を対象に、約0.1 mg/m² ~ 500 mg/m²の範囲で、例えば約5 mg/m²、10 mg/m²、15 mg/m²、20 mg/m²、25 mg/m²、30 mg/m²、35 mg/m²、40 mg/m²、45 mg/m²、50 mg/m²、55 mg/m²、60 mg/m²、65 mg/m²、70 mg/m²、75 mg/m²、100 mg/m²、130 mg/m²、135 mg/m²、155 mg/m²、175 mg/m²、200 mg/m²、225 mg/m²、250 mg/m²、300 mg/m²、350 mg/m²、400 mg/m²、420 mg/m²、450 mg/m²、または500 mg/m²以下または以上で投与する。

【0418】

投与される阻害剤または化合物それぞれの量は、治療される哺乳動物、障害または状態の重症度、投与速度、化合物の素質、および処方医師の判断に左右される。しかしながら、mT o r阻害剤の有効な投薬量は、単回または分割用量で1日当たり体重1 kg当たり約0.001 ~ 約100 mg、好ましくは約1 ~ 約35 mg/kg/日の範囲であり得る。70 kgのヒトでは、投薬量は、約0.05 ~ 7 g/日、好ましくは約0.05 ~ 約2.5 g/日であり得る。いくつかの例では、上述の範囲の下限未満の投薬量レベルで十分以上である場合があるが、他の場合には、例えば、大きな用量を、一日を通じて投与するためのいくつかの小さな用量に分割することによって、何らの有害な副作用も引き起こすことなく、より多い用量を使用することもできる。

【0419】

いくつかの実施形態では、第一の薬剤、mT o R阻害剤、および/または任意の追加の治療用の本発明の化合物を、多回用量で投与する。投薬は、1日当たり1回、2回、3回、4回、5回、6回以上であってよい。投薬は、ほぼ1ヶ月に1回、2週間おきに1回、1週間に1回、または1日おきに1回であってよい。いくつかの実施形態では、第一の薬剤を投与し、続いてmT o R阻害剤を1回または複数回投与するサイクルを、約6、10、14、28日超、2ヶ月超、6ヶ月超、または1年超繰り返す。場合によっては、第一の薬剤を投与し、続いて、mT o R阻害剤を1回または複数回投与することを含む投薬サイクルの繰り返しを、必要なだけ長期間継続する。

【0420】

本発明の併用治療の投与は、必要なだけの期間継続することができる。いくつかの実施形態では、第一の薬剤および/または本発明のmT o R阻害剤を1、2、3、4、5、6、7、14、または28日間超にわたって投与するが、その際、mT o R阻害剤の投与は、第一の薬剤の投与の後である。いくつかの実施形態では、第一の薬剤および/または本発明のmT o R阻害剤を28、14、7、6、5、4、3、2、または1日間未満にわたって投与するが、その際、mT o R阻害剤の投与は、第一の薬剤の投与の後である。いくつかの実施形態では、第一の薬剤および/または本発明のmT o R阻害剤を、例えば長期間作用で治療するために、長期間、継続ベースで投与し、その際、mT o R阻害剤の投与は

、第一の薬剤の投与の後である。

【0421】

本発明の併用治療を、1種または複数の化合物を含む組成物として投与し、一方の化合物が他方の化合物よりも短期の半減期を有する場合、相応して単位用量形態を調節することができる。

【0422】

いくつかの実施形態では、薬物動態特性および予測される副作用プロファイルを推定するために、本発明の併用治療を試験する。このために、様々なアッセイが当技術分野では公知である。例えば、Caco-2透過性アッセイを行うことによって、経口利用率を創薬の初期段階の間に推定することができる。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って、ヒトにおける経口薬物動態を概算することができる。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、多種の生物にわたって良好な経口利用率を示す。

10

【0423】

他のアッセイによって、肝機能および代謝に対する阻害剤の作用を試験する。シトクロムP450(CYP)タンパク質が、哺乳動物生物に投与された薬物の代謝に関与する主な酵素である。したがって、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重大な源であり得る。一般に、薬物は、CYPアイソザイム、例えば、CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、またはCYP3A4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、本発明の阻害剤は、CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、またはCYP3A4について10 μM超のIC50を示す。加えて、薬物候補のインビトロ半減期を推定するために、ヒト試料を使用する肝臓ミクロソームおよび肝細胞代謝アッセイを使用することができる。

20

【0424】

心臓毒性も、化合物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ンネルをコードする遺伝子であり、一種のタンパク質が、心臓での心筋活動電位において再分極電流の媒介に関与している。hERG遺伝子産物が薬物候補によって阻害されることによって、突然死のリスクが上昇し得、したがって、そ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、適切な濃度で投与された場合、本発明の阻害剤は、10%未満のhERG阻害を示す。

30

【0425】

例えば肝臓S9系を使用するエイムス試験または改変エイムス試験を介して、化合物の変異原性をアッセイすることができる。いくつかの実施形態では、化合物は、そのような試験において、負の活性を示す。

【0426】

阻害剤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、本発明の併用治療について、重大な相互作用は検出されない。本医薬組成物を製剤化して、治療有効量の本発明の治療薬、または医薬的に許容可能なその塩、エステル、プロドラッグ、溶媒和物、水和物、もしくは誘導体の組合せを得ることができる。所望の場合には、医薬組成物は、薬学的に許容される塩および/またはその配位錯体と、1種または複数の薬学的に許容される賦形剤、不活性固体希釈剤および増量剤を包含する担体、滅菌水溶液および様々な有機溶媒を包含する希釈剤、透過促進剤、溶解補助剤、ならびにアジュバントを含有する。

40

【0427】

本医薬組成物は、第一の薬剤およびmTOR阻害剤の組合せとして、または医薬組成物の形態でも典型的には投与される1種または複数の他の作用物質とさらに組み合わせて投与ことができ、その際、mTOR阻害剤の大部(例えば、約50%、40%、30%、20%、10%、5%、4%、3%、2%、1%未満、またはそれ未満)が放出される前に、第一の薬剤の相当な部(例えば、少なくとも70%、80%、85%、90%、95%、99%以上)が組成物から放出されるように、組成物を製剤化する。例えば、薬物

50

溶出ステントは、m T o R阻害剤を含む第2の層のコーティングと、それよりも露出表面に近い第一の薬剤の層とを含んでよい。別法では、経口投与のための組成物は、実質的にm T o R阻害剤の放出前に、第一の薬剤が組成物から対象に放出されるように、遅延放出のために製剤化されているm T o R阻害剤を含んでよい。コーティングされている薬物溶出ステントおよび他の遅延放出製剤を調製するための方法および組成物は、当技術分野で知られている。所望の場合には、m T o R阻害剤の投与前に第一の薬剤の投与がなお行われるようにしつつ、本組合せおよび他の作用物質（複数可）を調製物中で混合することができるか、または両方の成分を、別々に、または同時に組み合わせて使用するための別々の調製物に製剤化することができる。

【0428】

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

【0429】

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

【0430】

いくつかの実施形態では、1種または複数の本発明の化合物の濃度は、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% w/w、w/v、またはv/v、v/vの範囲内である。

【0431】

いくつかの実施形態では、１種または複数の本発明の化合物の濃度は、約 0.001% ~ 約 10%、約 0.01% ~ 約 5%、約 0.02% ~ 約 4.5%、約 0.03% ~ 約 4%、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% w/w、w/v、または v/v の範囲内である。

【0432】

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

10

【0433】

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

20

30

【0434】

いくつかの実施形態では、１種または複数の本発明の化合物の量は、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 の範囲内である。

【0435】

本発明による併用治療は、幅広い投薬量範囲にわたって有効である。例えば、成人の治療では、１日当たり 0.01 ~ 1000 mg、0.5 ~ 100 mg、1 ~ 50 mg、および 1 日当たり 5 ~ 40 mg の投薬量が、使用することができる投薬量の例である。例となる投薬量は、１日当たり 10 ~ 30 mg である。正確な投薬量は、選択された作用物質、投与経路、化合物が投与される形態、治療される対象、治療される対象の体重、ならびに担当医師の選択および経験に依存するであろう。

40

【0436】

本発明の医薬組成物は典型的には、活性成分（例えば、本発明の阻害剤、または医薬的に許容可能なその塩および／または配位錯体）と、１種または複数の薬学的に許容される賦形剤、限られないが、不活性固体希釈剤および増量剤を包含する担体、希釈剤、滅菌水溶液、および様々な有機溶媒、透過促進剤、溶解補助剤、ならびにアジュバントとを含有する。

【0437】

50

非限定的で例となる医薬組成物およびその調製方法を以下に記載する。

【0438】

経口投与用医薬組成物

いくつかの実施形態では、本発明は、少なくとも1種の治療薬と、経口投与に適した医薬賦形剤とを含有する経口投与用の医薬組成物を提供する。

【0439】

いくつかの実施形態では、本発明は、(i) G1期の後の細胞周期の1つまたは複数の期の進行を抑制する第一の薬剤；(ii) 第一の薬剤の放出後に実質的に放出されるように製剤化されているmT o r阻害剤である第2の化合物（例えば、mT o r阻害剤の少なくとも70%、80%、85%、90%、95%、99%、またはそれ以上が、第一の薬剤の相当な部分、例えば第一の薬剤の少なくとも70%、80%、85%、90%、95%、99%、またはそれ以上の放出後に放出される）；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、組成物は、(iv) 第3の作用物質または、さらに第4の作用物質をさらに含有する。いくつかの実施形態では、化合物または作用物質はそれぞれ、治療有効量で存在する。他の実施形態では、1種または複数の化合物または作用物質は、治療量未満の量の量で存在し、化合物または作用物質は、相乗作用的に作用して、治療上有効な医薬組成物をもたらす。

10

【0440】

いくつかの実施形態では、本発明は、第一の薬剤およびmT o R阻害剤の組合せを含む医薬組成物を提供する。いくつかの実施形態では、第一の薬剤およびmT o R阻害剤を、単一の経口用剤形としてパッケージングするが、その際、第一の薬剤の放出後に、mT o R阻害剤が実質的に放出されるように製剤化する（例えば、第一の薬剤の相当な部分、例えば、第一の薬剤の少なくとも70%、80%、85%、90%、95%、99%、またはそれ以上の放出の後に、mT o R阻害剤の少なくとも70%、80%、85%、90%、95%、99%、またはそれ以上が放出される）。他の実施形態では、第一の薬剤およびmT o R阻害剤を、別々の錠剤など、別々の剤形としてパッケージングすることができる。

20

【0441】

一実施形態では、本発明は、本発明の阻害剤100mg～1.5gを含む経口用剤形を提供する。経口用剤形は、錠剤であってよい、液体の形態に製剤化されていてよい、即時または持続放出様式であってよい。

30

【0442】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、経口摂取に適した液体医薬組成物であってよい。経口投与に適した本発明の医薬組成物は、予め決定された量の活性成分をそれぞれ含有する別個の剤形、例えばカプセル剤、カシェ剤、または錠剤、または液体もしくはエアロゾル噴霧剤として、散剤として、あるいは顆粒剤、液体剤形（例えば、懸濁液剤またはスラリー）を包含する水性または非水性液体中の液剤または懸濁剤、水中油型乳剤または油中水型液体乳剤、および経口固体剤形（例えば、錠剤またはバルク散剤）で提供することができる。本明細書で使用される場合、用語「錠剤」は一般に、錠剤、カプレット剤、軟ゼラチンカプセル剤を包含するカプセル剤、およびトロッチ剤を指す。経口用剤形は、治療を受けている個人または患者が経口摂取するための錠剤、丸剤、糖剤、カプセル剤、乳剤、親油性および親水性懸濁剤、液剤、ゲル剤、シロップ剤、スラリー剤、懸濁剤などとして製剤化することができる。そのような剤形は、任意の薬学の方法によって調製することができるが、いずれの方法も、活性成分を、1種または複数の必要な成分を構成する担体と合わせるステップを包含する。一実施形態では、本発明の阻害剤をカプセル剤内に含有させる。経口投与に適したカプセル剤には、ゼラチン製の押し込み型カプセル剤、さらにゼラチンとグリセロールまたはソルビトールなどの可塑剤とから製造される密閉軟カプセル剤が包含される。押し込み型カプセル剤は活性成分を、ラクトースなどの増量剤、デンプンなどの結合剤、および/またはタルクもしくはステアリン酸マグネシウムなどの

40

50

滑沢剤、および場合によって、安定剤と混合された形で含有してよい。場合によって、第一の薬剤またはm T o r 阻害剤を固体賦形剤と混合し、場合によって、生じた混合物を摩砕し、適切な補助剤を加えた後に、顆粒の混合物を加工して、所望の場合には錠剤または糖剤核を得ることによって、経口用途のための本発明の組成物を得ることができる。適切な賦形剤は特に、ラクトース、スクロース、マンニトール、またはソルビトールを包含する糖などの増量剤；例えば、トウモロコシデンプン、コムギデンプン、コメデンプン、バレイショデンプン、ゼラチン、ゴムトラガカント、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、および/またはポリビニルピロリドン(PVP)などのセルロース調製物である。一般に、活性成分を液体担体もしくは微粉固体担体と、またはそれら両方と均一かつ十分に混合し、次いで、必要ならば、生成物を所望の提供形態に整形することによって、組成物を調製する。例えば、場合によって1種または複数の補助成分を用いて、圧縮または成形することによって、錠剤を調製することができる。適切な機械内で、活性成分を、場合によって、限られないが、結合剤、滑沢剤、不活性希釈剤、および/または表面活性剤もしくは分散剤などの賦形剤と混合されている粉末または顆粒などの易流動性形態で圧縮することによって、圧縮錠剤を調製することができる。適切な機械内で、不活性液体希釈剤で湿らせた粉末化合物の混合物を成形することによって、成形錠剤を製造することができる。

10

【0443】

水が一部の化合物の分解を促進し得るので、本発明はさらに、活性成分を含む無水医薬組成物および剤形を包含する。例えば、医薬分野では長期貯蔵をシミュレーションする手段として、貯蔵寿命または製剤の安定性などの特性を経時的に決定するために、水を加えることができる(例えば、5%)。無水または低水分を含有する成分、および低水分または低湿度条件を使用して、本発明の無水医薬組成物および剤形を調製することができる。製造、包装、および/または貯蔵の間に水分および/または湿度との相当な接触が予測される場合、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で製造することができる。その無水の性質が維持されるように、無水医薬組成物を調製および貯蔵することができる。したがって、水への曝露を防ぐために知られている材料を使用して、それらが適切な処方キット内に包含され得るように、無水組成物を包装することができる。適切な包装の例には、限られないが、気密ホイル、プラスチックなど、単位用量容器、ブリスターパック、およびストリップパックが包含される。

20

30

【0444】

活性成分を、従来の医薬配合技術に従って、密接に混合された形で医薬担体と組み合わせることができる。担体は、投与に望ましい調製物の形態に応じて、幅広い様々な形態を取ってよい。経口用剤形のための組成物を調製する際には、通常の医薬媒質をいずれも、経口液体調製物(懸濁剤、液剤、およびエリキシル剤など)の場合には、例えば水、グリコール、オイル、アルコールなどの担体、香味剤、保存剤、着色剤など、またはエアロゾルとして使用することができるか；または経口固体調製物の場合には、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、および崩壊剤などの担体を、いくつかの実施形態では、ラクトースを用いることなく使用することができる。例えば適切な担体は、固体経口調製物と共に散剤、カプセル剤、および錠剤を包含する。所望の場合には、錠剤を、標準的な水性または非水性技術によってコーティングすることができる。

40

【0445】

医薬組成物および剤形において使用するために適した結合剤には、限られないが、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、または他のデンプン、ゼラチン、アラビアゴムなどの天然および合成ゴム、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸、他のアルギン酸塩、粉末化トラガカント、ガーゴム、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、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、ならびにその混合物が包含される。

【0446】

50

本明細書に開示されている医薬組成物および剤形で使用するために適した増量剤の例には、限られないが、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、粉末化セルロース、デキストレイト、カオリン、マンニトール、ケイ酸、ソルビトール、デンプン、化デンプン、およびその混合物が包含される。

【0447】

崩壊剤を、本発明の組成物中で使用して、水性環境に曝露されると崩壊する錠剤を得ることができる。崩壊剤が多すぎると、ボトル内で分解し得る錠剤が生じてしまう。少なすぎると、分解が十分に起こらず、剤形から活性成分（複数可）が放出する速度および規模が変化してしまう。したがって、活性成分（複数可）の放出を有害に変化させないように少なすぎず、また多すぎない十分な量の崩壊剤を使用すると、本明細書に開示されている化合物の剤形を形成することができる。使用される崩壊剤の量は、製剤の種類、投与様式に基づき様々であり得、当業者であれば、容易に認識することができる。崩壊剤約0.5～約15重量パーセントまたは崩壊剤約1～約5重量パーセントを医薬組成物中で使用することができる。本発明の医薬組成物および剤形を形成するために使用することができる崩壊剤には、限られないが、寒天、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、クロスポビドン、ポラクリリンカリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、パレイショまたはタピオカデンプン、他のデンプン、化デンプン、他のデンプン、粘土、他のアルギン、他のセルロース、ゴム、またはその混合物が包含される。

【0448】

本発明の医薬組成物および剤形を形成するために使用することができる滑沢剤には、限られないが、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、鉱油、軽油、グリセリン、ソルビトール、マンニトール、ポリエチレングリコール、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、水素化植物油（例えば、ラッカセイ油、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、エチラウレアート（ethyl laureate）、寒天、またはその混合物が包含される。追加の滑沢剤には例えば、シロイドシリカゲル（syloid silica gel）、合成シリカの凝固エアロゾル、またはその混合物が包含される。医薬組成物に対して約1重量パーセント未満の量で、滑沢剤を場合によって加えることができる。

【0449】

滑沢剤はまた、限られないが、多糖、ポリグリカン、セブラフィルム、インターシード、およびヒアルロン酸を包含する組織バリアと一緒に使用することができる。

【0450】

水性懸濁剤および/またはエリキシル剤が経口投与のために望ましい場合には、その中の必須の活性成分を、様々な甘味剤または香味剤、着色剤または色素、ならびに所望ならば、乳化剤および/または懸濁化剤と、水、エタノール、プロピレングリコール、グリセリン、およびその様々な組合せなどの希釈剤と一緒に混合することができる。

【0451】

錠剤はコーティングされていなくてよいが、または胃腸管内での崩壊および吸収を遅延させて、長期間に及ぶ持続作用を得るための公知の技術によってコーティングされていてよい。例えば、モノステアリン酸グリセリンまたはジステアリン酸グリセリルなどの時間遅延材料を使用することができる。経口使用のための製剤はまた、活性成分が不活性固体希釈剤、例えば炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、もしくはカオリンと混合されている硬ゼラチンカプセル剤として、または活性成分が水またはオイル媒質、例えばラッカセイ油、流動パラフィン、もしくはオリーブ油と混合されている軟ゼラチンカプセル剤として提供することができる。

【0452】

本発明の医薬組成物および剤形を形成するために使用することができる界面活性剤には、限られないが、親水性界面活性剤、親油性界面活性剤、およびその混合物が包含される

。即ち、親水性界面活性剤の混合物を使用することができるか、親油性界面活性剤の混合物を使用することができるか、または少なくとも１種の親水性界面活性剤および少なくとも１種の親油性界面活性剤の混合物を使用することができる。

【 0 4 5 3 】

適切な親水性界面活性剤は一般に、少なくとも１０のＨＬＢ値を有し得る一方で、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な親水性および疎水性を特徴付けるために使用される実験的パラメーターが、親水性親油性バランス（「ＨＬＢ」値）である。低いＨＬＢ値を有する界面活性剤ほど、より親油性または疎水性であり、油中への高い溶解性を有する一方で、高いＨＬＢ値を有する界面活性剤ほど、より親水性であり、水溶液中に高い溶解性を有する。親水性界面活性剤は一般に、約１０超のＨＬＢ値を有する化合物、ならびにＨＬＢスケールが一般に適用不可能である陰イオン性、陽イオン性、または双性イオン性化合物とされる。同様に、親油性（すなわち、疎水性）界面活性剤は、約１０以下のＨＬＢ値を有する化合物である。しかしながら、界面活性剤のＨＬＢ値は、工業用、医薬用、および化粧品用乳剤の製剤を可能にするために一般に使用される大まかな指針に過ぎない。

10

【 0 4 5 4 】

親水性界面活性剤は、イオン性または非イオン性のいずれかであってよい。適切なイオン性界面活性剤には、限られないが、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するリゾレシチン；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；アルキル硫酸塩；脂肪酸塩；ナトリウムドクサート；アシルアクチラート；モノ - およびジ - グリセリドのモノ - およびジ - アセチル化酒石酸エステル；スクシニル化モノ - およびジ - グリセリド；モノ - およびジ - グリセリドのクエン酸エステル；その混合物が包含される。

20

【 0 4 5 5 】

前述の群のうちで、イオン性界面活性剤には例として：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；ナトリウムドクサート；アシルアクチラート；モノ - およびジ - グリセリドのモノ - およびジ - アセチル化酒石酸エステル；スクシニル化モノ - およびジ - グリセリド；モノ - およびジ - グリセリドのクエン酸エステル；その混合物が包含される。

30

【 0 4 5 6 】

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、リゾホスファチド酸、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、脂肪酸のラクチルエステル、ステアロイル - 2 - ラクチラート、ステアロイルラクチラート、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、カプロアート、カプリラート、カブラート、ラウラート、ミリストアート、パルミタート、オレアート、リシノレアート、リノレアート、リノレナート、ステアラート、ラウリルスルファート、テルアセチルスルファート（teracylsulfate）、ドクサート、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、ならびにその塩および混合物のイオン化形態であり得る。

40

【 0 4 5 7 】

親水性非イオン性界面活性剤には、限られないが、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；ポリオキシアルキレンアルキルエーテル、例えばポリエチレングリコールアルキルエーテル；ポリオキシアルキレンアルキルフェノール、例えばポリエチレングリコールアルキルフェノール；ポリ

50

オキシアルキレンアルキルフェノール脂肪酸エステル、例えばポリエチレングリコール脂肪酸モノエステルおよびポリエチレングリコール脂肪酸ジエステル；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；ポリオキシアルキレンソルビタン脂肪酸エステル、例えばポリエチレングリコールソルビタン脂肪酸エステル；ポリオールと、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からの少なくとも１員との親水性エステル交換生成物；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；ポリオキシエチル化ビタミンおよびその誘導体；ポリオキシエチレン - ポリオキシプロピレンブロックコポリマー；およびその混合物；ポリエチレングリコールソルビタン脂肪酸エステル、ならびにポリオールと、トリグリセリド、植物油、および水素化植物油からなる群からの少なくとも１員との親水性エステル交換生成物が包含され得る。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、ペンタエリトリトール、または糖であってよい。

10

【 0 4 5 8 】

他の親水性 - 非イオン性界面活性剤には、限定ではないが、PEG - 10 ラウラート、PEG - 12 ラウラート、PEG - 20 ラウラート、PEG - 32 ラウラート、PEG - 32 ジラウラート、PEG - 12 オレアート、PEG - 15 オレアート、PEG - 20 オレアート、PEG - 20 ジオレアート、PEG - 32 オレアート、PEG - 200 オレアート、PEG - 400 オレアート、PEG - 15 ステアラート、PEG - 32 ジステアラート、PEG - 40 ステアラート、PEG - 100 ステアラート、PEG - 20 ジラウラート、PEG - 25 グリセリルトリオレアート、PEG - 32 ジオレアート、PEG - 20 グリセリルラウラート、PEG - 30 グリセリルラウラート、PEG - 20 ステアリン酸グリセリン、PEG - 20 オレイン酸グリセリル、PEG - 30 オレイン酸グリセリル、PEG - 30 グリセリルラウラート、PEG - 40 グリセリルラウラート、PEG - 40 パーム核油、PEG - 50 硬化ヒマシ油、PEG - 40 ヒマシ油、PEG - 35 ヒマシ油、PEG - 60 ヒマシ油、PEG - 40 硬化ヒマシ油、PEG - 60 硬化ヒマシ油、PEG - 60 トウモロコシ油、PEG - 6 カプラート / カプリラートグリセリド、PEG - 8 カプラート / カプリラートグリセリド、ポリグリセリル - 10 ラウラート、PEG - 30 コレステロール、PEG - 25 フィトステロール、PEG - 30 ソヤステロール (soyasterol)、PEG - 20 トリオレアート、PEG - 40 ソルビタンオレアート、PEG - 80 ソルビタンラウラート、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 PEG - 100 スクシナート、PEG - 24 コレステロール、ポリグリセリル - 10 オレアート、Tween 40、Tween 60、スクロースモノステアラート、スクロースモノラウラート、スクロースモノパルミタート、PEG 10 - 100 ノニルフェノールシリーズ、PEG 15 - 100 オクチルフェノールシリーズ、およびボロキサマーが包含される

20

30

【 0 4 5 9 】

適切な親油性界面活性剤には例にすぎないが、脂肪族アルコール；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；ポリオキシエチル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 - およびジグリセリドの乳酸誘導体；ポリオールと、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員との疎水性エステル交換生成物；油溶性ビタミン / ビタミン誘導体；その混合物が包含される。この群のうち、好ましい親油性界面活性剤には、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、およびその混合物が包含されるか、または好ましい親油性界面活性剤は、ポリオールと、植物油、水素化植物油、およびトリグリセリドからなる群

40

50

の少なくとも 1 員との疎水性エステル交換生成物である。

【 0 4 6 0 】

一実施形態では、組成物は、本発明の化合物の良好な可溶化および／または溶解性を保証し、本発明の化合物の沈殿を最小限にする溶解補助剤を包含してよい。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では特に重要であり得る。溶解補助剤はまた、親水性薬物および／または他の成分、例えば界面活性剤の溶解性を上昇させるか、または組成物を、安定しているか、もしくは均一な溶液または分散液として維持するために加えることができる。

【 0 4 6 1 】

適切な溶解補助剤の例には、限られないが、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その異性体、グリセロール、ペンタエリトリール、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；約 200 ~ 約 6000 の平均分子量を有するポリエチレングリコールのエーテル、例えば、テトラヒドロフルフリルアルコール PEG エーテル（グリコフロール）またはメトキシ PEG；アミドおよび他の窒素含有化合物、例えば 2 - ピロリドン、2 - ピペリドン、 γ -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、およびポリビニルピロリドン；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、トリエチルクエン酸アセチル、トリブチルクエン酸アセチル、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、酪酸エチル、トリアセチン、プロピレングリコールモノアセタート、プロピレングリコールジアセタート、 γ -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、 ϵ -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溶解補助剤、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、および水が包含される。

【 0 4 6 2 】

溶解補助剤の混合物も使用することができる。例には、限られないが、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 - 1000、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包含される。特に好ましい溶解補助剤には、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、PEG - 400、グリコフロール、およびプロピレングリコールが包含される。

【 0 4 6 3 】

包含されてよい溶解補助剤の量に、特に制限はない。所与の溶解補助剤の量は、生物学的に許容される (bio acceptable) 量に限られ得、これは、当業者であれば容易に決定することができる。場合によって、例えば薬物の濃度を最低限にするために、生物学的に許容される量よりもかなり過剰な量の溶解補助剤を包含することが有利であることもあり、その際、対象に組成物を与える前に、蒸留または蒸発などの従来の技術を使用して、過剰の溶解補助剤は除去される。したがって、存在するなら、溶解補助剤は、薬物および他の賦形剤の合計重量に対して、重量で 10 %、25 %、50 %、100 %、または約 200 % までの重量比であり得る。所望の場合には、非常に少量、例えば 5 %、2 %、1 % 以下の溶解補助剤を使用することもできる。典型的には、溶解補助剤は、重量で約 1 % ~ 約 100 %、より典型的には約 5 % ~ 約 25 % の量で存在してよい。

【 0 4 6 4 】

組成物は 1 種または複数の薬学的に許容される添加剤および賦形剤をさらに包含し得る

10

20

30

40

50

。そのような添加剤および賦形剤には、限定ではないが、粘着防止剤、消泡剤、緩衝剤、ポリマー、抗酸化剤、保存剤、キレート化剤、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、増量剤、可塑剤、滑沢剤、およびその混合物が含まれる。

【0465】

加えて、加工を促進するか、安定性を増強するか、または他の理由で、酸または塩基を組成物に組み込むことができる。薬学的に許容される塩基の例には、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、合成ハイドロカルサイト、水酸化アルミニウム、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、トリエタノールアミン、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(T R I S)などが含まれる。酢酸、アクリル酸、アジピン酸、アルギン酸、アルカンサルホン酸、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、ヒドロキノスルホン酸(hydroquin sulfonic acid)、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-トルエンサルホン酸、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、トルエンサルホン酸、尿酸などの薬学的に許容される酸の塩である塩基も適している。多塩基酸の塩、例えば、リン酸ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、およびリン酸二水素ナトリウムも使用することができる。塩基が塩である場合、カチオンは、任意の簡便で、薬学的に許容されるカチオン、例えば、アンモニウム、アルカリ金属、アルカリ土類金属などであってよい。例には、限られないが、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。

【0466】

適切な酸は、医薬的に許容可能な有機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、などが挙げられる。適切な有機酸の例としては、酢酸、アクリル酸、アジピン酸、アルギン酸、アルカンサルホン酸、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、ヒドロキノスルホン酸、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-トルエンサルホン酸、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、トルエンサルホン酸、尿酸などが挙げられる。

【0467】

注射用の医薬組成物

いくつかの実施形態において、本発明は、本発明の少なくとも1つの化合物と、注射に適切な医薬賦形剤と、を含有する注射用の医薬組成物を提供する。例えば、G1期後の1以上の細胞周期相の進行を抑制する第一の薬剤(例えばパクリタキセル)及び/又はmT o r 阻害剤を含む注射用の医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態において、第一の薬剤およびmT O R 阻害剤の両方を含む注射用組成物は、mT O R 阻害剤が最初は不活性な成分であり、第一の薬剤の後に実質的に活性となるように製剤化される(例えば、第一の薬剤の70%、80%、85%、90%、95%、99%、またはそれ以上が活性のある形態になった後、mT O R 阻害剤の少なくとも70%、80%、85%、90%、95%、99%、またはそれ以上が活性となる。)。例えば、第一の薬剤は、注射直後に活性となるように製剤化され得、一方でmT O R 阻害剤は、より遅い時間に活性となるように製剤化される。第一の薬剤を含む医薬組成物およびmT o r 阻害剤を含む医薬組成物も提供されるが、この場合、第一の薬剤は、mT o r 阻害剤の前に投与される。第一の薬剤およびmT o r 阻害剤は、個別に製剤化され得、第三の治療薬をさらに含み得る。本組成物中の薬剤の成分および量は本明細書中に記載のとおりである。

【0468】

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、水性もしくは油性懸濁液または、ゴマ油、トウモロコシ油、綿実油もしくはピーナツ油とのエマルジョンならびにエリキシル、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が挙げられる。

【0469】

塩水中の水溶液も、注射用に従来から使用されている。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など（および適切なそれらの混合物）、シクロデキストリン誘導体および植物油も使用され得る。例えば、分散液の場合、必要とされる粒径の維持のためのレシチンなどのコーティングの使用によって、および界面活性剤の使用によって、的確な流動性を維持し得る。様々な抗菌および抗真菌剤、例えば、

10

【0470】

場合によって、上記で挙げられるような様々な他の成分とともに適切な溶媒中、必要な量で本発明の化合物を組み込み、その後、ろ過滅菌することによって、滅菌注射用溶液が調製される。一般に、基本的な分散媒および上記で挙げるものからの必要なその他の成分を含有する滅菌ビヒクルに様々な滅菌活性成分を組み込むことによって、分散液が調製される。滅菌注射溶液の調製用の滅菌粉末の場合、ある種の望ましい調製方法は、既にろ過滅菌したその溶液から活性成分と何らかのさらなる所望の成分との粉末を得る、真空乾燥

20

【0471】

局所（例えば経皮）送達のための医薬組成物

いくつかの実施形態において、本発明は、本発明の少なくとも1つの化合物と、経皮送達に適切な医薬賦形剤と、を含有する経皮送達のための医薬組成物を提供する。例えば、少なくとも1つの第一の薬剤及び/又はmT o r 阻害剤を含む局所送達のための医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態において、第一の薬剤およびmT O R 阻害剤の両方を含む組成物は、第一の薬剤の後にmT O R 阻害剤が実質的に送達されるように製剤化される（例えば、第一の薬剤の70%、80%、85%、90%、95%、99%、または以上が送達された後、mT O R 阻害剤の少なくとも70%、80%、85%、90%、95%、99%、またはそれ以上が送達される。）。例えば、経皮パッチは、mT O R 阻害剤を含む被覆層よりも皮膚に近く、この層を被覆する、第一の薬剤（例えばパクリタキセル）を含む層を含み得る。第一の薬剤を含む局所送達用の医薬組成物およびmT o r 阻害剤を含む局所送達用の医薬組成物も提供されるが、この場合、第一の薬剤は、mT o r 阻害剤の前に投与される。第一の薬剤およびmT o r 阻害剤は、個別に製剤化され得、第三の治療薬をさらに含み得る。

30

【0472】

本発明の組成物は、局部または局所投与に適切な、固体、半固体または液体形態、例えば、ゲル、水溶性ゼリー、クリーム、ローション、懸濁液、泡状物質、粉末、スラリー、軟膏、溶液、油状物質、ペースト、坐薬、スプレー、エマルジョン、食塩溶液、ジメチルスルホキシド（DMSO）ベースの溶液中で製剤へと製剤化され得る。一般に、担体が高密度であるほど、ある部位の活性成分への曝露を延長させることができる。一方で、溶液製剤は、選択部位へ活性成分をより速やかに曝露させ得る。

40

【0473】

本医薬組成物は、適切な固体またはゲル相担体または賦形剤も含み得るが、これらは、皮膚の角質層の透過障壁を越える浸透を向上させるかまたは送達を促進する化合物である。局所処方の技術分野の熟練者にとって公知であるこれらの浸透促進分子が多数ある。このような担体および賦形剤の例としては、湿潤剤（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（例えばイソプロピルミリスレートおよびラウリル硫酸ナトリウム）、ピロリドン、グリセロールモノラウレート、スルホキシド、テルペン（例えばメントール）、

50

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、様々な糖、デンプン、セルロース誘導体、ゼラチンおよびポリマー、例えばポリエチレングリコールなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0474】

本発明の方法での使用に対する別の代表的な処方は、経皮送達装置（「パッチ」）を使用する。このような経皮パッチは、別の薬剤とともに、または別の薬剤なしの何れかで、量が制御されている、本発明の阻害剤の連続的または不連続浸出物を提供するために使用され得る。

【0475】

医薬の送達のための経皮パッチの構築および使用は、当技術分野で周知である。例えば米国特許第5,023,252号、同第4,992,445号および同第5,001,139号を参照のこと。このようなパッチは、連続的、脈動的またはオンデマンド型医薬送達用に構築され得る。

【0476】

吸入用の医薬組成物

吸入または吹送用の組成物としては、医薬的に許容可能な水性または有機溶媒またはそれらの混合物中の溶液および懸濁液ならびに粉末が挙げられる。液体または固体組成物は、既に記載のような適切な医薬的に許容可能な賦形剤を含有し得る。好ましくは、局所的または全身の効果のために、経口または鼻腔吸入経路により組成物が投与される。好ましくは医薬的に許容可能な溶媒中の組成物が、不活性ガスの使用により噴霧され得る。霧状化溶液は、噴霧装置から直接吸入され得るか、または噴霧装置が顔面マスク Tent または断続的陽圧呼吸器に連結され得る。溶液、懸濁液または粉末組成物は、好ましくは経口または経鼻的に、適切な方式で処方物を送達する装置から投与され得る。例えば、G1期の後の細胞周期相の進行を抑制する少なくとも1つの第一の薬剤またはmTOR阻害剤を含む、局所送達のための医薬組成物が提供される。第一の薬剤を含む局所送達用の医薬組成物およびmTOR阻害剤を含む局所送達用の医薬組成物も提供され、この場合、第一の薬剤は、mTOR阻害剤の前に投与される。第一の薬剤およびmTOR阻害剤を含む組成物は個別に処方され得、mTOR阻害剤の送達が遅れるように製剤化され得、第三の治療薬をさらに含み得る。

【0477】

他の医薬組成物

医薬組成物は、本明細書中に記載の組成物および舌下、バツカル錠口腔剤、直腸、骨内、眼内、鼻腔内、硬膜外または髄腔内投与に適切な1以上の医薬的に許容可能な賦形剤からも調製され得る。このような医薬組成物に対する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)を参照のこと（これらは全て、それらの全体において本明細書中で参照により組み込まれる。）。

【0478】

本発明の組成物はまた、ステントなどの含浸または被覆装置を介して、例えばまたは大動脈に挿入される円筒状ポリマーなどの装置を介して送達することもできる。このような投与方法は、例えば、バルーン血管形成などの手順後、再狭窄の予防または改善に役立ち得る。理論に縛られるものではないが、本発明の化合物は、再狭窄に關与する動脈壁の平滑筋細胞の遊走および増殖を遅延させ得るかまたは阻害し得る。例えば、ステントストラットからの、ステントグラフトからの、グラフトからの、またはステントカバーもしくはステントシースからの局所送達により、本発明の阻害剤を投与し得る。いくつかの実施形態において、本発明の阻害剤は、マトリックスと混合される。このようなマトリックスは、ポリマー性マトリックスであり得、ステントに本化合物を結合させるために役立ち得る。このような使用に適切なポリマー性マトリックスとしては、例えば、ラクトン系ポリエステルまたはコポリエステル、例えばポリラクチド、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)；ポリジメチルシロキサン、ポリ(エチレン-ビニルアセテート)、アクリル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、ポリビニルピロリジノン)、フッ素化ポリマー、例えばポリテトラフルオロエチレンおよびセルロースエステルが挙げられる。適切なマトリックスは、非分解性であり得るか、または時間とともに分解し得、化合物を放出させる。本発明の化合物は、ディップ/スピンコーティング、スプレーコーティング、ディップコーティング及び/又は刷け塗りなどの様々な方法によりステント表面に塗布し得る。本化合物は溶媒中に適用し得、この溶媒を蒸発させ得、したがって、ステント上に化合物層を形成させ得る。あるいは、本化合物は、ステントまたはグラフトの本体、例えばマイクロチャンネルまたは微小孔にあり得る。埋め込まれる場合、本化合物は、ステント本体から出て拡散し、動脈壁に接触する。このようなステントは、適切な溶媒中の本発明の化合物の溶液中に、このような微小孔またはマイクロチャンネルを含有するように製造したステントを浸漬し、その後溶媒を蒸発させることにより、調製され得る。さらなる短時間の溶媒洗浄を介してステント表面上の過剰な薬物を除去し得る。さらに他の実施形態において、本発明の化合物は、ステントまたはグラフトに共有結合され得る。インビボで分解され、それにより本発明の化合物の放出へと導く、共有リンカーを使用し得る。このような目的のために、エステル、アミドまたは無水物結合など、任意の生体内で不安定な結合を使用し得る。本発明の化合物は、さらに、血管形成術中、使用されるバルーンから血管内投与され得る。再狭窄を減少させるために、本発明の製剤の心膜を介するかまたは外膜(adv ential)適用を介した本化合物の血管外投与も行われ得る。

【0479】

記載のように使用され得る様々なステント装置が、例えば、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号に開示されており、これらは参照により本明細書に組み込まれる。

【0480】

本発明の化合物は、適量で投与され得る。化合物薬物動態の対象間のばらつきゆえに、投与計画を個人に合わせて変化させることが、最適な治療に必要なことは当技術分野で公知である。本発明の阻害剤のための投薬は、本開示に照らして、日常の実験により見出され得る。

【0481】

対象医薬組成物は、例えば、錠剤、カプセル、丸剤、粉末、持続放出製剤、溶液、懸濁液のような経口投与、滅菌溶液、懸濁液またはエマルションのような非経口注入、軟膏もしくはクリームのような局所投与または坐薬のような直腸投与に適切な形態であり得る。本医薬組成物は、正確な投与量の単回投与に適切な単位投与形態であり得る。本医薬組成

物は、従来からの医薬担体または賦形剤および、活性成分としての本発明による阻害剤を含む。さらに、これは、他の薬効のある物質または医薬物質、担体、アジュバントなどを含み得る。

【0482】

代表的な非経口投与形態としては、例えば、プロピレングリコールまたはデキストロース水溶液などの滅菌水溶液中の、活性化合物の溶液または懸濁液が挙げられる。このような投与形態は、場合によって適切に緩衝化され得る。

【0483】

本発明はまた、キットも提供する。本キットは、適切な包装中に、1以上の第一の薬剤、1以上のmTOR阻害剤及び/又は本明細書中で記載のような本発明の他の化合物、および、使用説明、臨床試験の考察、副作用リストなどを含み得る資料を含む。このようなキットはまた、組成物の活性及び/又は長所を示し、裏付け、及び/又は投薬、投与、副作用、薬物相互作用または、医療従事者に有用な他の情報を記載する、科学文参考文献、添付文書、臨床試験の結果及び/又はこれらの要約などの情報も含み得る。このような情報は、様々な試験、例えば、インビボモデルを含む実験動物を使用した試験およびヒト臨床試験に基づく研究の結果に基づき得る。本キットは、別の薬剤をさらに含有し得る。いくつかの実施形態において、本発明の化合物および薬剤は、キット内の個別の容器中の個別の組成物として提供される。いくつかの実施形態において、本発明の化合物および薬剤は、キット中の容器内の1つの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さらなる物品（例えば液体製剤用の計量カップ、空気への曝露を最小限に抑えるためのアルミ箔ラップなど）は当技術分野で公知であり、キット中に含まれ得る。本明細書中に記載のキットは、医師、看護師、薬剤師、処方担当者（formulary officials）などを含む医療従事者に対して、提供され、販売され、及び/又は宣伝され得る。キットはまた、いくつかの実施形態において、消費者に直接販売され得る。

【0484】

いくつかの実施形態において、対象は、癌または前癌状態または病変に対する治療を必要とするヒトであり、この場合、癌は、好ましくはNSCL、乳癌、結腸癌または膵臓癌である。本発明の併用療法または、本発明の方法による治療薬の薬学的に許容されるそれらの塩、エステル、プロドラッグ、溶媒和物、水和物または誘導体で治療され得る対象としては、例えば、乾癬；再狭窄；アテローム性動脈硬化症；BPH；乳癌、例えば乳腺の腺管組織における腺管癌、髄様癌、膠様癌、管状腺癌および炎症性乳癌；卵巣における腺癌および卵巣から腹腔に移動した腺癌など、上皮卵巣腫瘍を含む卵巣癌；子宮癌；子宮頸癌、例えば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腺癌など；前立腺癌、例えば次のものから選択される前立腺癌など：骨に移動した腺癌またはアデノカリノーマ（adenocarcinoma）；膵臓癌、例えば膵管組織における類上皮（epithelioid）癌および膵管における腺癌など；膀胱癌、例えば膀胱における移行上皮癌、尿路上皮癌（移行上皮癌）、膀胱を裏打ちする尿路上皮細胞における腫瘍、扁平上皮細胞癌、腺癌および小細胞癌など；白血病、例えば急性骨髄性白血病（AML）、急性リンパ性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄白血病、ヘアリー細胞白血病、骨髄異形成、骨髄増殖性障害、急性骨髄性白血病（AML）、慢性骨髄性白血病（CML）、肥満細胞症、慢性リンパ球性白血病（CLL）、多発性骨髄腫（MM）および骨髄異形成症候群（MDS）など；骨癌；肺癌、例えば、扁平上皮細胞癌、腺癌および大細胞未分化癌に分類される非小細胞肺癌（NSCLC）および小細胞肺癌など；皮膚癌、例えば基底細胞癌、メラノーマ、扁平上皮細胞癌および、扁平上皮細胞癌へと進行することがある皮膚状態である光線性角化症など；網膜芽細胞腫；皮膚または眼内（目）メラノーマ；原発性肝臓癌（肝臓で始まった癌）；腎臓癌；甲状腺癌、例えば、乳頭、濾胞、髄質および未分化型など；AIDS関連リンパ腫、例えば、びまん性大細胞型B-細胞リンパ腫、B-細胞免疫芽細胞性リンパ腫および小型非開裂細胞リンパ腫など；カポジ肉腫；B型肝炎ウイルス（HBV）、C型肝炎ウイルス（HCV）および肝細胞癌を含むウイルス誘導性の癌；ヒトリンパ球指向性ウイルスタイプ1（HTLV-1）および成人T-細胞白血病/リンパ腫；

およびヒトパピローマウイルス（HPV）および子宮頸癌；中枢神経系癌（CNS）、例えば、神経膠腫（星状細胞腫、退形成性星細胞腫または多形膠芽細胞腫）、乏突起膠腫、上衣腫、髄膜腫、リンパ腫、神経鞘腫および髄芽腫を含む原発性脳腫瘍など；末梢神経系（PNS）癌、例えば聴神経腫および、神経繊維腫および神経鞘腫を含む悪性末梢神経腫（MPNST）、悪性線維性細胞腫、悪性線維性組織球腫、悪性髄膜腫、悪性中皮腫および悪性ミューラー管混合腫瘍など；口腔および口腔咽頭癌、例えば、下咽頭癌、喉頭癌、鼻咽腔癌および口腔咽頭癌など；胃癌、例えば、リンパ腫、胃間質性腫瘍およびカルチノイド腫瘍など；精巣癌、例えば、精上皮腫および非精上皮腫を含む胚細胞腫瘍（GCT）および、ライディッヒ細胞腫瘍およびセルトリ細胞腫瘍を含む性腺間質腫瘍など；胸腺癌、例えば、胸腺腫、胸腺癌腫、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など；直腸癌；および結腸癌を有すると診断された対象が挙げられる。

10

【0485】

本発明はまた、治療有効量の本発明の併用治療薬を哺乳動物に投与することを含む、哺乳動物において糖尿病を治療する方法にも関する。

【0486】

さらに、本明細書中に記載の併用療法は、座瘡を治療するために使用され得る。

【0487】

さらに、本明細書中に記載の併用療法は、アテローム性動脈硬化症を含む動脈硬化の治療のために使用され得る。動脈硬化は、中程度または大きい動脈の何らかの硬化を説明する一般的な用語である。アテローム性動脈硬化症は、特にアテローム斑による動脈の硬化である。

20

【0488】

さらに、本明細書中に記載の併用療法は、糸球体腎炎の治療のために使用され得る。糸球体腎炎は、糸球体の炎症を特徴とする原発性または二次性自己免疫腎臓疾患である。これは無症状性または、血尿及び／又はタンパク尿を伴う症状を呈し得る。多くのタイプが認識されているが、これは、急性、亜急性または慢性糸球体腎炎に分類される。原因は、感染性（細菌、ウイルスまたは寄生病原体）、自己免疫または腫瘍随伴性である。

【0489】

さらに、本明細書中に記載の併用療法を、滑液包炎、狼瘡、急性播種性脳脊髄炎（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、眼球クローヌスミオクローヌス症候群（OMS）、視神経炎、オード甲状腺炎、骨関節炎、網膜ぶどう膜炎、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、側頭動脈炎、温式自己免疫性溶血性貧血（warm autoimmune hemolytic anemia）、ヴェーゲナー肉芽腫症、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、化膿性汗腺炎、間質性膀胱炎、神経性筋緊張病、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、小腸結腸炎、上顎炎、精巣上体炎、筋膜炎、結合組織炎、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、髄膜炎、脊髄炎、心筋炎、筋炎、腎炎、臍炎、卵巣炎、精巣炎、骨炎、耳炎、脾炎、耳下腺炎、心膜炎、腹膜炎、咽頭炎、胸膜炎、静脈炎、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、膣炎、血管炎または外陰炎の治療のために使用し得る。

30

40

【0490】

本発明はまた、治療有効量の本発明の併用治療薬を哺乳動物に投与することを含む、哺乳動物において循環器疾患を治療する方法にも関する。心血管系状態の例としては、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。

50

【0491】

別の態様において、本発明は、白血球の機能を乱すかまたは破骨細胞の機能を乱す方法を提供する。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併用療法薬と接触させることを含む。

【0492】

本発明の別の態様において、1以上の対象併用療法を対象の眼に適用することにより眼の疾患を治療するための方法が提供される。点眼薬、眼内注射、硝子体内注射を介して、局所的に、または薬物溶出装置、マイクロカプセル、インプラントまたはマイクロ流体デバイスの使用を通じて、本発明の併用療法薬を投与するための方法がさらに提供される。いくつかの場合において、油性コアがあり、界面膜により囲まれているコロイド粒子を有する油性および水性エマルジョンなど、化合物の眼内浸透を向上させる、担体または賦形剤とともに併用療法薬が投与される。

【0493】

いくつかの場合において、コロイド粒子は、少なくとも1つの陽イオン物質および少なくとも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などを含む。いくつかの場合において、陽イオン性物質は、アルキルアミン、三級アルキルアミン、四級アンモニウム化合物、陽イオン性脂質、アミノアルコール、ピグアニジン塩、陽イオン性化合物またはそれらの混合物である。いくつかの場合において、陽イオン性物質は、ピグアニジン塩、例えば、クロルヘキシジン、ポリアミノプロピルピグアニジン、フェンホルミン、アルキルピグアニジンまたはそれらの混合物などである。いくつかの場合において、四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(cetethyl dimonium)、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、ハロゲン化クロロアリルメテナミン、ハロゲン化ミリスチルアルコニウム(rnystylalkonium)、ハロゲン化ステアラルコニウムまたはこれらの2以上の混合物である。いくつかの場合において、陽イオン性物質は、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(benzethonium)、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以上の混合物である。いくつかの場合において、油相は、鉱物油および軽油、中鎖脂肪酸トリグリセリド(MCT)、ココナツ油；水素添加綿実油、水素添加パーム油、水素添加ヒマシ油または水素添加大豆油を含む水素添加油；ポリオキシル(polyoxy)-40水素添加ヒマシ油、ポリオキシル-60水素添加ヒマシ油またはポリオキシル-100水素添加ヒマシ油を含むポリオキシエチレン水素添加ヒマシ油誘導体である。

【0494】

本発明は、併用有効量の第一の薬剤およびmTOr阻害剤を対象に投与することによって、増殖性障害を治療する方法をさらに提供するが、この場合、第一の薬剤は、G1期の後の1以上の細胞周期相の進行を抑制し、mTOR阻害剤の前に投与される。いくつかの実施形態において、本発明は、G1期の後の細胞周期相の進行を抑制し、続いて、第一の薬剤を含む組成物の量と細胞を接触させ、続いて溶液中で所定量のmTOr阻害剤と細胞を接触させることによって（合わせた量は、細胞の増殖性障害を治療するために有効である。）G1期の進行を抑制する方法を提供する。いくつかの実施形態において、本発明は、関心のあるキナーゼを発現する細胞、組織または器官を接触させることによって、キナーゼ活性を阻害する方法を提供する。いくつかの実施形態において、治療される対象は、げっ歯類または他の哺乳動物（例えばヒト）である。いくつかの実施形態において、mTOR阻害剤によるキナーゼ阻害の％は、50％、60％、70％、80％または90％を

超える。

【0495】

さらなる併用療法

本発明はまた、第一の薬剤およびmT o r 阻害剤に加えて、他の経路または同じ経路の他の成分または重複する一連の標的酵素さえも調節することが知られている1以上の第三の薬剤または医薬的に許容可能なその塩、エステル、プロドラッグ、溶媒和物、水和物もしくは誘導体が使用される、さらなる併用療法のための方法も提供する。ある態様において、このような治療は、場合によって、相乗または相加的治療効果を提供するための、本明細書中で記載のような第一の薬剤及び/又はmT o r 阻害剤を含む組成物と、本明細書中で記載のような他の第一の薬剤、化学療法剤、治療用抗体および放射線治療との併用を含むがこれらに限定されない。第三の薬剤を投与することにより標的とされ得る経路としては、MAPキナーゼ、Akt、NFkB、WNT、RAS/RAF/MEK/ERK、JNK/SAPK、p38MAPK、Srcファミリーキナーゼ、JAK/STAT及び/又はPKCシグナル伝達経路が挙げられるが、これらに限定されない。第三の薬剤は、1以上のシグナル伝達経路の1以上のメンバーを標的とし得る。代表的な核因子- B (NFkB) 経路のメンバーとしては、RelA (p65)、RelB、c-Rel、p50/p105 (NF- B1)、p52/p100 (NF- B2)、IκBおよびIκBキナーゼが挙げられるが、これらに限定されない。1以上の第三の薬剤により標的とされ得るホスファチジルイノシトール3-キナーゼ (PI3K) /AKT経路のメンバーである受容体チロシンキナーゼの非限定例としては、FLT3リガンド、EGFR、IGF-1R、HER2/neu、VEGFRおよびPDGFRが挙げられる。本発明の方法による第三の薬剤により標的とされ得るPI3K/AKT経路の下流メンバーとしては、フォークヘッドボックスO転写因子、Bad、GSK-3、I-B、mTOR、MDM-2およびS6リボソームサブユニットが挙げられるが、これらに限定されない。

【0496】

本発明の方法において有用な第三の薬剤としては、標的分子を直接または間接の何れかで調節可能な何らかのものが挙げられる。第三の薬剤により調節される標的分子の非限定例としては、酵素、酵素基質、転位産物 (products of transitions)、抗体、抗原、膜タンパク質、核タンパク質、細胞質タンパク質、ミトコンドリアタンパク質、リソソームタンパク質、足場タンパク質、脂質ラフト、リンタンパク質、糖タンパク質、膜受容体、G-タンパク質共役受容体、核内受容体、タンパク質チロシンキナーゼ、タンパク質セリン/スレオニンキナーゼ、ホスファターゼ、プロテアーゼ、ヒドロラーゼ、リパーゼ、ホスホリパーゼ、リガーゼ、レダクターゼ、オキシダーゼ、シンターゼ、転写因子、イオンチャネル、RNA、DNA、RNAse、DNAse、リン脂質、スフィンゴ脂質、核内受容体、イオンチャネルタンパク質、ヌクレオチド結合タンパク質、カルシウム結合タンパク質、シャペロン、DNA結合タンパク質、RNA結合タンパク質、スキャフォールドタンパク質、腫瘍抑制因子、細胞周期タンパク質およびヒストンが挙げられる。

【0497】

第三の薬剤は、以下を含むがこれらに限定されない、1以上のシグナル伝達分子を標的とし得る：HER受容体、PDGF受容体、キット受容体、FGF受容体、Eph受容体、Trk受容体、IGF受容体、インスリン受容体、Met受容体、Ret、VEGF受容体、TIE1、TIE2、FAK、Jak1、Jak2、Jak3、Tyk2、Src、Lyn、Fyn、Lck、Fgr、Yes、Csk、Abl、Btk、ZAP70、Syk、IRAK、cRaf、ARaf、BRAF、Mos、Limキナーゼ、ILK、Tpl、ALK、TGF受容体、BMP受容体、MEKK、ASK、MLK、DLK、PAK、Mek1、Mek2、MKK3/6、MKK4/7、ASK1、Cot、NIK、Bub、Myt1、Wee1、カゼインキナーゼ、PDK1、SGK1、SGK2、SGK3、Akt1、Akt2、Akt3、p90Rsk、p70S6キナーゼ、Prk、PKC、PKA、ROCK1、ROCK2、オーロラ、CamK、MNK、AMPK、ME

L K、M A R K、C h k 1、C h k 2、L K B - 1、M A P K A P K、P i m 1、P i m 2、P i m 3、I K K、C d k、J n k、E r k、I K K、G S K 3、G S K 3、C d k、C L K、P K R、P I 3 - キナーゼクラス1、クラス2、クラス3、m T o r、S A P K / J N K 1、2、3、p 3 8、P K R、D N A - P K、A T M、A T R、受容体タンパク質チロシンホスファターゼ (R P T P)、L A Rホスファターゼ、C D 4 5、非受容体チロシンホスファターゼ (N P R T P)、S H P、M A Pキナーゼホスファターゼ (M K P)、二重特異性ホスファターゼ (D U S P)、C D C 2 5ホスファターゼ、低分子量チロシンホスファターゼ、アイズ・アブセント (E y e s a b s e n t) (E Y A)チロシンホスファターゼ、スリングショットホスファターゼ (S S H)、セリンホスファターゼ、P P 2 A、P P 2 B、P P 2 C、P P 1、P P 5、イノシトールホスファターゼ、P T E N、S H I P、ミオチューブラリン、ホスホイノシチドキナーゼ、ホスホリパーゼ、プロスタグランジンシンターゼ、5 - リボキシゲナーゼ、スフィンゴシンキナーゼ、スフィンゴミエリナーゼ、アダプター / スキャフォールドタンパク質、S h c、G r b 2、B L N K、L A T、P I 3 - キナーゼに対するB細胞アダプター (B C A P)、S L A P、D o k、K S R、M y D 8 8、C r k、C r k L、G A D、N c k、G r b 2 関連結合因子 (G r b 2 a s s o c i a t e d b i n d e r、G A B)、F a s 結合ドメイン (F A D D)、T R A D D、T R A F 2、R I P、T - 細胞白血病ファミリー、I L - 2、I L - 4、I L - 8、I L - 6、インターフェロン、インターフェロン、サイトカインシグナル伝達の抑制因子 (S O C)、C b 1、S C Fユビキチン化リガーゼ複合体 (u b i q u i t i n a t i o n l i g a s e c o m p l e x)、A P C / C、接着分子、インテグリン、免疫グロブリン様接着分子、セ렉チン、カドヘリン、カテニン、接着斑キナーゼ、p 1 3 0 C A S、フォドリン、アクチン、パキシリン、ミオシン、ミオシン結合タンパク質、チューブリン、e g 5 / K S P、C E N P、 - アドレナリン受容体、ムスカリン受容体、アデニルシクラーゼ受容体、低分子量G T P a s e、H - R a s、K - R a s、N - R a s、R a n、R a c、R h o、C d c 4 2、A r f、R A B、R H E B、V a v、T i a m、S o s、D b 1、P R K、T S C 1、2、R a s - G A P、A r f - G A P、R h o - G A P、カスパーゼ、カスパーゼ2、カスパーゼ3、カスパーゼ6、カスパーゼ7、カスパーゼ8、カスパーゼ9、B c l - 2、M c l - 1、B c l - X L、B c l - w、B c l - B、A 1、B a x、B a k、B o k、B i k、B a d、B i d、B i m、B m f、H r k、N o x a、P u m a、I A P、X I A P、S m a c、C d k 4、C d K 6、C d K 2、C d k 1、C d K 7、サイクリンD、サイクリンE、サイクリンA、サイクリンB、R b、p 1 6、p 1 4 A r f、p 2 7 K I P、p 2 1 C I P、分子シャペロン、H s p 9 0、H s p 7 0、H s p 2 7、代謝酵素、アセチル - C o A aカルボキシラーゼ、A T Pクエン酸リアーゼ、一酸化窒素シンターゼ、カベオリン、エンドソーム輸送選別複合体 (E S C R T) タンパク質、小胞タンパク質選別 (V s p s)、ヒドロキシラーゼ、プロリル - ヒドロキシラーゼ P H D - 1、2 および 3、アスバラギンヒドロキシラーゼ F I Hトランスフェラーゼ、P i n 1プロリルイソメラーゼ、トポイソメラーゼ、デアセチラーゼ、ヒストンデアセチラーゼ、サーチュイン、ヒストンアセチラーゼ、C B P / P 3 0 0ファミリー、M Y S Tファミリー、A T F 2、D N Aメチルトランスフェラーゼ、ヒストンH 3 K 4デメチラーゼ、H 3 K 2 7、J H D M 2 A、U T X、V H L、W T - 1、p 5 3、H d m、ユビキチンプロテアーゼ、ウロキナーゼ型ブラスミノゲン活性化因子 (u P A) および u P A 受容体 (u P A R) 系、カテプシン、メタロプロテイナーゼ、エステラーゼ、ヒドロラーゼ、セパララーゼ、カリウムチャネル、ナトリウムチャネル、多剤耐性タンパク質、P - 糖タンパク質、ヌクレオシドトランスポーター、E t s、E l k、S M A D、R e l - A (p 6 5 - N F K B)、C R E B、N F A T、A T F - 2、A F T、M y c、F o s、S p 1、E g r - 1、T - b e t、 - カテニン、H I F、F O X O、E 2 F、S R F、T C F、E g r - 1、{ t i l d e o v e r () } - カテニン、F O X O S T A T 1、S T A T 3、S T A T 4、S T A T 5、S T A T 6、p 5 3、W T - 1、H M G A、p S 6、4 E P B - 1、e I F 4 E - 結合タンパク質、R N Aポリメラーゼ、開始因子および伸長因子。

10

20

30

40

50

【 0 4 9 8 】

自己免疫疾患の治療のために、限定されないが、エンブレル（登録商標）、レミカド（登録商標）、ヒュミラ（登録商標）、アボネックス（登録商標）およびレピフ（登録商標）を含む一般に処方されている薬物と組み合わせて本対象化合物または医薬組成物を使用することができる。呼吸器疾患の治療のために、限定されないが、X o l a i r（登録商標）、A d v a i r（登録商標）、S i n g u l a i r（登録商標）およびS p i r i v a（登録商標）を含む一般に処方されている薬物と組み合わせて本対象化合物または医薬組成物を使用することができる。

【 0 4 9 9 】

本発明の化合物は、脳脊髄炎、喘息および本明細書中に記載の他の疾患などの炎症状態の症状を緩和するために作用する他の薬剤と組み合わせて製剤化されるかまたは投与され得る。これらの薬剤としては、非ステロイド抗炎症薬（N S A I D）、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；トルメチンなどが挙げられる。炎症を軽減し、免疫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。最も一般的に処方されているこのタイプの薬物はプレドニゾンである。クロロキン（アラレン）またはヒドロキシクロロキン（プラケニル）も、狼瘡に罹患している一部の者において非常に有用であり得る。これらは、狼瘡の皮膚および関節症状に対して最も頻繁に処方される。アザチオプリン（イムラン）およびシクロホスファミド（シトキサン）は、炎症を抑制し、免疫系を抑制する傾向がある。狼瘡の症状を調節するために、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。血液が急激に凝固するのを防ぐために抗凝固剤が使用される。これらは、血小板が粘着状態になるのを防ぐ非常に低用量のアスピリンからヘパリン/クマジンに及ぶ。

【 0 5 0 0 】

ある態様において、本発明は、所定量の抗癌剤（例えば化学療法剤）と組み合わせられた、所定量の本発明の第一の薬剤及び/又はm T O R 阻害剤または医薬的に許容可能なその塩、エステル、プロドラッグ、溶媒和物、水和物または誘導体を含む、哺乳動物において異常な細胞増殖を阻害するための方法および医薬組成物にも関する。多くの化学療法剤が現在、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することができる。

【 0 5 0 1 】

いくつかの実施形態において、化学療法剤は、有糸分裂阻害剤、アルキル化剤、代謝拮抗剤、挿入抗生物質、成長因子阻害剤、細胞周期阻害剤、酵素、トポイソメラーゼ阻害剤、生体応答修飾物質、抗ホルモン剤、血管形成阻害剤、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から選択される。非限定例は、化学療法剤、細胞毒性剤および非ペプチド低分子、例えばタイケルブ/タイバープ（ラパチニブ）、グリベック（イマチニブメシル酸塩）、ベルケイド（ボルテゾミブ）、カソデックス（ピカルタミド）、イレッサ（ゲフィチニブ）およびアドリアマイシンならびに数多くの化学療法剤である。化学療法剤の非限定例としては、アルキル化剤、例えばチオテパおよびシクロホスファミド（c y c l o s p h o s p h a m i d e）（シトキサン（商標））など；アルキルスルホン酸、例えばブスルファン、インプロスルファンおよびピボスルファンなど；アジリジン、例えばベンゾドーパ（b e n z o d o p a）、カルボコン、メツレドーパ（m e t u r e d o p a）およびウレドーパ（u r e d o p a）など；エチレンイミンおよびメチラメラミン（m e t h y l a m e l a m i n e）（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ールアミド、トリエチレンチオホスファオールアミド（t h i o p h o s p h a o r a m i d e）およびトリメチロロメラミンを含む。）；ナイトロジェンマスタード、例えばクロランブシル、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、メクロレタミン、メクロレタミンオキシド塩酸塩、メルファラン、ノブエンピキン、フェネステリン（p h e n e s t e r i n e）、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；ニトロソウレア、例えば、カルムスチン、クロロゾトシン、ホテムスチン、ロムスチン、ニムスチン、ラニムスチンなど；オキ

サアザホスホリン；ニトロソウレア；トリアゼン；抗生物質、例えば、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（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、カリケアマイシン、カラビシン（carabycin）、カルミノマイシン、カルジノフィリン、カソデックス（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（detorubicin）、6 - ジアゾ - 5 - オキソ - L - ノルロイシン、ドキシソルビシン、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（potfiromycin）、ピューロマイシン、クエラマイシン（quelamycin）、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。）；代謝拮抗剤、例えば、メトトレキサートおよび5 - フルオロウラシル（5 - FU）など；葉酸類似体、例えば、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など；プリン類似体、例えばフルダラビン、6 - メルカプトプリン、チアミプリン、チオグアニンなど；ピリミジン類似体、例えば、アンシタピン、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、エノシタピン、フロクスウリジンなど、アンドロゲン類、例えば、カルステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン（dromostanolone propionate）、エピチオスタノール、メピチオスタン、テストラクトンなど；抗アドレナル類（anti adrenals）、例えば、アミノグルテチミド、ミトタン、トリロスタンなど；葉酸補充剤、例えば、フロリン酸（frolinonic acid）など；アセグラトン；アルドホスファミドグリコシド；アミノレプリン酸；アムサクリン；ベストラブシル（bestrabucil）；ビスアントレン；エダトラキサート（edatraxate）；デフォファミン（defofamine）；デメコルシン；ジアジクオン；エルフォミチン（elfomithine）；酢酸エリプチニウム（elliptinium acetate）；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；モビダモール；ニトラクリン；ペントスタチン；フェナメット；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；トリアジコン；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（gacytosine）；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（タキソール（商標）、Bristol - Myers Squibb Oncology, Princeton, N. J.）およびドセタキセル（タキソテル（商標）、Rhone - Poulenc Rorer, Antony, France）；レチノイン酸；エスペラマイシン；カベシタピン；ゲムシタピンおよび上記の何れかの薬学的に許容されるそれらの塩、酸または誘導体が挙げられる。適切な化学療法細胞調整剤として、例えば、タモキシフェン（Nolvadex（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）を含む抗エストロゲン剤；および抗アンドロゲン剤、例えばフルタミド、ニルタミド、ピカルタミド、ロイプロリドおよびゴセレリンなど；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；白金または白金類似体およびシスプラチンおよびカルボプラチンなどの錯体；抗微小管薬、例えば、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ピンを含むビンカルカロイド；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；ビノレルピン；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；ゼローダ；イバンドロン酸；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ピボドフィロトキシシンを含む、トポイソメラーゼIおよびII

10

20

30

40

50

阻害剤；トポイソメラーゼ阻害剤 R F S 2 0 0 0；エポチロン A または B；ジフルオロメチルオルニチン（D M F O）；ヒストンデアセチラーゼ阻害剤；細胞分化の進行を誘導する化合物；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とする / 低下させる化合物；タンパク質または脂質ホスファターゼの活性を標的とするか、低下させるかまたは阻害する化合物；抗アンドロゲン剤；ビスホスホネート；生体応答修飾物質；抗増殖性抗体；ヘパラナーゼ阻害剤；R a s 発癌性アイソフォームの阻害剤；テロメラーゼ阻害剤；プロテアソーム阻害剤；血液系悪性腫瘍の治療で使用される化合物；F l t - 3 の活性を標的とするか、低下させるかまたは阻害する化合物；H s p 9 0 阻害剤；テモゾロミド（テモダール（登録商標））；H s p 9 0 阻害剤、例えば 1 7 - A A G（1 7 - アリルアミノゲルダマイシン、N S C 3 3 0 5 0 7）、1 7 - D M A G（1 7 - ジメチルアミノエチルアミノ - 1 7 - デメトキシ - ゲルダマイシン、N S C 7 0 7 5 4 5）、I P I - 5 0 4、C o n f o r m a T h e r a p e u t i c s からの C N F 1 0 1 0、C N F 2 0 2 4、C N F 1 0 1 0；テモゾロミド（テモダール（登録商標））；キネシンスピンドルトンタンパク質阻害剤、例えば G l a x o S m i t h K l i n e からの S B 7 1 5 9 9 2 もしくは S B 7 4 3 9 2 1 または C o m b i n a t o r x からのペンタミジン / クロルプロマジン；M E K 阻害剤、例えば、A r r a y P i o P h a r m a からの A R R Y 1 4 2 8 8 6、A s t r a Z e n e c a からの A Z D 6 2 4 4、P f i z e r からの P D 1 8 1 4 6 1 または P D 0 3 2 5 9 0 1、ロイコボリン、E D G 結合物、抗白血病性化合物、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、抗増殖性抗体または他の化学療法化合物など、腫瘍におけるホルモンの作用を制御または阻害するように作用する抗ホルモン剤も挙げられる。望ましい場合、本発明の化合物または医薬組成物を、一般的に処方される抗癌薬、例えば、ハーセプチン（登録商標）、アバスチン（登録商標）、エルピタックス（登録商標）、リツキサソ（登録商標）、タキソール（登録商標）、アリミデックス（登録商標）、タキソテル（登録商標）およびベルケイド（登録商標）など、と併用し得る。本発明の化合物とともに使用され得る化合物におけるさらなる情報を下記で提供する。

【 0 5 0 2 】

プロテアソーム阻害剤は、プロテアソームの活性を標的とするか、低下させるかまたは阻害する化合物を含む。プロテアソームの活性を標的とするか、低下させるかまたは阻害する化合物としては、例えばボルテゾミド（B o r t e z o m i d）（ベルケイド（商標））および M L N 3 4 1 が挙げられる。マトリクスメタロプロテイナーゼ阻害剤（「M M P」阻害剤）としては、コラーゲンペプチド模倣体および非ペプチド模倣体阻害剤、テトラサイクリン誘導体、例えばヒドロキサメートペプチド模倣体阻害剤バチマスタットおよびその経口投与可能な類似体マリマスタット（B B - 2 5 1 6）、プリノマスタット（A G 3 3 4 0）、メタスタット（N S C 6 8 3 5 5 1）B M S - 2 7 9 2 5 1、B A Y 1 2 - 9 5 6 6、T A A 2 1 1、M M I 2 7 0 B または A A J 9 9 6 が挙げられるが、これらに限定されない。血液系悪性腫瘍の治療で使用される化合物としては、F M S - 様チロシンキナーゼ阻害剤、例えば、F M S 様チロシンキナーゼ受容体（F l t - 3 R）の活性を標的化するか、低下させるかまたは阻害する化合物；インターフェロン、1 - b - D - アラビノフランシルシトシン（a r a - c）およびビスルファン；および A L K 阻害剤、例えば未分化リンパ腫キナーゼを標的化するか、低下させるかまたは阻害する化合物が挙げられるが、これらに限定されない。F M S 様チロシンキナーゼ受容体（F l t - 3 R）の活性を標的化するか、低下させるかまたは阻害する化合物は、特に、F l t - 3 R 受容体キナーゼファミリー、例えば P K C 4 1 2、ミドスタウリン、スタウロスポリン誘導体、S U 1 1 2 4 8 および M L N 5 1 8 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る。

【 0 5 0 3 】

H s p 9 0 阻害剤としては、1 7 - A A G（1 7 - アリルアミノゲルダナマイシン、N S C 3 3 0 5 0 7）、1 7 - D M A G（1 7 - ジメチルアミノエチルアミノ - 1 7 - デメトキシ - ゲルダナマイシン、N S C 7 0 7 5 4 5）、I P I - 5 0 4、C o n f o r m a

10

20

30

40

50

TherapeuticsからのCNF1010、CNF2024、CNF1010；テモゾロミド（テモダール（登録商標））；キネシンスピンドルタンパク質阻害剤、例えば、GlaxoSmithKlineからのSB715992もしくはSB743921またはCombinaToRxからのペンタミジン／クロルプロマジンなど；MEK阻害剤、例えば、Array PiopharmaからのARRY142886、AstraZenecaからのAZD6244、PfizerからのPD181461、ロイコボリン、EDG結合物、抗白血病性化合物、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、抗増殖性抗体または他の化学療法化合物などの化合物が挙げられる。

【0504】

10

ヒストンデアセチラーゼ阻害剤（または「HDAC阻害剤」）としては、ヒストンデアセチラーゼを阻害し、抗増殖性活性を保持する化合物が挙げられる。これには、国際公開第02/22577号に開示される化合物、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医薬的に許容可能なその塩が含まれる。これはさらに、特に、スベロイルアニリドヒドロキサム酸（SAHA）を含む。

【0505】

20

本発明の化合物と組み合わせて使用するためのビスホスホネートとしては、エトリドンク（etridonic）酸、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挙げられるが、これらに限定されない。

【0506】

本発明の化合物はまた、タンパク質または脂質キナーゼ活性、タンパク質または脂質ホスファターゼ活性を標的とするかまたは低下させる化合物またはさらなる抗血管形成化合物と組み合わせても使用され得る。そのような化合物としては、タンパク質チロシンキナーゼ及び／又はセリン及び／又はスレオニンキナーゼ阻害剤または脂質キナーゼ阻害剤、例えば、血小板由来増殖因子-受容体（PDGFR）の活性を標的とするか、低下させるかまたは阻害する化合物、例えば、PDGFRの活性を標的とするか、低下させるか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など；繊維芽細胞増殖因子-受容体（FGFR）の活性を標的とするか、低下させるかまたは阻害する化合物；インスリン様成長因子受容体I（IGF-IR）の活性を標的とするか、低下させるかまたは阻害する化合物、例えば、IGF-IRの活性を標的とするか、低下させるかまたは阻害する化合物など、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で開示される化合物など、または、例えばOSI906など、またはIGF-I受容体の細胞外ドメインを標的とする抗体、例えば、CP-751871、R1507、AVE1642、IMC-A12、AMG479、MK-0646、SCH717454またはその増殖因子など；Trk受容体チロシンキナーゼファミリーの活性を標的とするか、低下させるか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とするか、低下させるか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とするか、低下させるか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とするか、低下させるかまたは阻害する化合物、例えばイマチニブ；C-キット受容体チロシンキナーゼ-（PDGFRファミリーの一部）の活性を標的とするか、低下させるか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とするか、低下させるかまたは阻害する化合物、特に、c-キット受容体を阻害する化合物、例えばイマチニブ；c-Ab1ファミリーのメンバー、それらの遺伝子融合産物（例えばBCR-AbIキナーゼ）および突然変異体の活性を標的と

30

40

50

するか、低下させるかまたは阻害する化合物、例えば、c - A b l ファミリーメンバーおよびそれらの遺伝子融合産物の活性を標的とするか、低下させるか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 (AMN 107) ; PD 180970 ; AG 957 ; NSC 680410 ; Park e D a v i s からのPD 173955 ; またはダサチニブ (BMS - 354825) ; タンパク質キナーゼC (PKC) およびセリン / スレオニンキナーゼのR a f ファミリーのメンバー、MEKのメンバー、SRC、JAK、FAK、PDK1、PKB / Akt およびRas / MAPKファミリーメンバー及び / 又はサイクリン依存性キナーゼファミリー (CDK) のメンバーの活性を標的とするか、低下させるかまたは阻害する化合物が挙げられるが、これらに限定されず、特に米国特許第5,093,330号に開示されるスタウロsporin誘導体、例えばミドスタウリンであり ; さらなる化合物の例としては、例えばUCN - 01、サフィンゴール、BAY 43 - 9006、プリオスタチン1、ペリフォシン ; イルモフォシン (ilmofosine) ; RO 318220 およびRO 320432 ; GO 6976 ; Isis 3521 ; LY 333531 / LY 379196 ; イソキノリン (isochinolone) 化合物、例えば国際公開第00 / 09495号に開示されるものなど ; FTI ; PD 184352またはQAN 697 (P13K阻害剤) またはAT 7519 (CDK阻害剤) が挙げられ ; タンパク質 - チロシンキナーゼ阻害剤の活性を標的とするか、低下させるか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の活性を標的とするか、低下させるかまたは阻害する化合物などとしては、イマチニブメシル酸塩 (グリベック) またはチルホスチンが挙げられる。チルホスチンは、好ましくは低分子量 ($M_r < 1500$) の化合物または医薬的に許容可能なその塩、特に、ベンジリデンマロニトリルクラスまたはS - アリールベンゼンマロニトリルまたは化合物の二基質キノリノクラスから選択される化合物、とりわけ、チルホスチンA 23 / RG - 50810 ; AG 99 ; チルホスチンAG 213 ; チルホスチンAG 1748 ; チルホスチンAG 490 ; チルホスチンB 44 ; チルホスチンB 44 (+) 鏡像異性体 ; チルホスチンAG 555 ; AG 494 ; チルホスチンAG 556、AG 957 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 ; NSC 680410、アダホスチン) からなる群から選択される何らかの化合物である。

【0507】

本発明の化合物はまた、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としてのEGFR、ErbB2、ErbB3、ErbB4) およびそれらの突然変異体の活性を標的とするか、低下させるかまたは阻害する化合物、例えば、上皮増殖因子受容体ファミリーの活性を標的とするか、低下させるかまたは阻害する化合物と併用することもでき、これらは、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を阻害するか、またはEGFまたはEGF関連リガンドに結合する化合物、タンパク質または抗体であり、特に、一般的におよび具体的に国際公開第97 / 02266号に開示される、化合物、タンパク質またはモノクローナル抗体、例えば、ex . 39の、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、米国特許第5,747,498号、国際公開第98 / 10767号、国際公開第97 / 30034、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CP 358774として知られる化合物)、国際公開第96 / 33980 (例えば化合物ZD 1839) および国際公開第95 / 03283号における化合物 (例えば化合物ZM 105180) ; 例えばトラスツズマブ (ハーセプチン (商標))、セツキシマブ (エルピタックス (商標))、イレッサ、タルセバ、OSI - 774、C1 - 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号で開示される7H - ピロロ - [2,3 - d] ピリミジン誘導体 ; およ

び c - M e t 受容体の活性を標的とするか、低下させるかまたは阻害する化合物、例えば、c - M e t の活性を標的とするか、低下させるかまたは阻害する化合物、特に、c - M e t 受容体または、c - M e t の細胞外ドメインを標的とするかまたは H G F に結合する抗体のキナーゼ活性を阻害する化合物などと併用することもできる。さらなる抗血管形成化合物としては、それらの活性に対する別の機構を有する化合物、例えばタンパク質または脂質キナーゼ阻害に無関係であるもの、例えばサリドマイド (T H A L O M I D) および T N P - 4 7 0 が挙げられる。

【 0 5 0 8 】

非受容体キナーゼ血管形成阻害剤もまた、本発明の化合物との併用において有用であり得る。e r b B 2 および E G F R の阻害剤が血管形成、主に V E G F 発現を阻害することが示されているので、血管形成は、一般に、e r b B 2 1 E G F R シグナル伝達と結び付けられる。従って、本発明の化合物と組み合わせて、非受容体チロシンキナーゼ阻害剤を使用し得る。例えば、V E G F R (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 V E G F 抗体 ; 血管形成を阻害するインテグリン (a l p h a v b e t a 3) の低分子阻害剤 ; エンドスタチンおよびアンジオスタチン (非 R T K) もまた、開示される化合物との組み合わせにおいて有用であることが分かり得る。(B r u n s C J ら (2 0 0 0) , C a n c e r R e s . , 6 0 : 2 9 2 6 - 2 9 3 5 ; S c h r e i b e r A B , W i n k l e r M E および D e r y n c k R . (1 9 8 6) , S c i e n c e , 2 3 2 : 1 2 5 0 - 1 2 5 3 ; Y e n L ら (2 0 0 0) , O n c o g e n e 1 9 : 3 4 6 0 - 3 4 6 9 参照) 。

【 0 5 0 9 】

タンパク質または脂質ホスファターゼの活性を標的とするか、低下させるかまたは阻害する化合物としては、例えばホスファターゼ 1、ホスファターゼ 2 A または C D C 2 5 の阻害剤、例えばオカダ酸またはそれらの誘導体が挙げられる。細胞分化過程を誘導する化合物は、例えばレチノイン酸、 - - もしくは - トコフェロールまたは - - もしくは - トコトリエノールである。シクロオキシゲナーゼ阻害剤としては、例えば C o x - 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 (C E L E B R E X)、ロフェコキシブ (V I O X X)、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挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 5 1 0 】

ヘパラーゼ阻害剤としては、P I - 8 8 を含むが、これらに限定されない、ヘパリン硫酸分解を標的とするか、低下させるかまたは阻害する化合物が挙げられる。生体応答修飾物質としては、リンホ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 が挙げられる。R a s 発癌性アイソフォームの阻害剤としては、H - R a s、K - R a s、N - R a および、R a s の発癌性活性を標的とするか、低下させるかまたは阻害する他の化合物が挙げられる。ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤としては、例えば L - 7 4 4 8 3 2、D K 8 G 5 5 7 および R 1 1 5 7 7 7 (ザルネストラ) が挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 5 1 1 】

テロメラーゼ阻害剤としては、テロメラーゼの活性を標的とするか、低下させるかまたは阻害する化合物が挙げられる。テロメラーゼの活性を標的とするか、低下させるかまたは阻害する化合物は、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とするか、低下させるか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とするか、低下させるかまたは阻害する化合物は、例えばベンガミドまたはそれらの誘導体である。

【 0 5 1 2 】

抗増殖性抗体としては、トラストズマブ (ハーセプチン (商標))、トラストズマブ -

10

20

30

40

50

DM 1、エルビタックス、ペバシズマブ（アバスチン（商標））、リツキシマブ（リツキサン（登録商標））、PRO 6 4 5 5 3（抗CD 4 0）および2 C 4抗体が挙げられるが、これらに限定されない。抗体とは、例えばインタクトなモノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、少なくとも2つのインタクト抗体から形成される多特異性抗体および抗体断片（それらが望ましい生物学的活性を示す限り）を意味する。

【0513】

急性骨髄性白血病（AML）の治療のために、本発明の化合物は、標準的な白血病治療と、特に、AMLの治療に対して使用される治療と併用することができる。特に、本発明の化合物は、例えばファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤及び/又はAMLの治療に有用なその他の薬物、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、カルボプラチナム（Carboplatinum）およびPKC 4 1 2など、と組み合わせて投与することができる。

10

【0514】

本発明の化合物との併用のための抗白血病性化合物としては、例えば、デオキシシチジンの2'-ヒドロキシリボース（アラビノシド）誘導体である、Ara-C、ピリミジン類似体が挙げられる。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とするか、低下させるか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して知られる酵素の活性を阻害する。具体的なHDAC阻害剤としては、MS 2 7 5、SAHA、FK 2 2 8（以前のFR 9 0 1 2 2 8）、トリコスタチンAおよび米国特許第6,552,065号に開示される化合物、特に、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-プロペンアミドまたは医薬的に許容可能なその塩およびN-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医薬的に許容可能なその塩、例えば乳酸塩が挙げられる。

20

【0515】

ソマトスタチン受容体アンタゴニストとしては、ソマトスタチン受容体を標的とするか、治療するかまたは阻害する化合物、例えば、オクトレオチドおよびSOM 2 3 0（パシレオチド）が挙げられる。腫瘍細胞に損傷を与えるアプローチとしては、電離放射線、例えば電磁波（X線およびγ線など）または粒子（αおよびβ粒子など）の何れかとして生じる電離放射線などのアプローチが挙げられる。電離放射線は、放射線療法において提供されるがこれに限定されず、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結合物としては、リンパ球再循環を調節する免疫抑制剤、例えばFTY 7 2 0などが挙げられる。

30

【0516】

リボヌクレオチドレダクターゼ阻害剤としては、フルダラビン及び/又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（特に、全てに対してara-Cと併用して）及び/又はペントスタチンを含むが限定されない、ピリミジンまたはプリンヌクレオシド類似体が挙げられる。リボヌ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、例えば、PL-1、PL-2、PL-3、PL-4、PL-5、PL-6、PL-7またはPL-8（Nandyら、Acta Oncologica, Vol. 33, No. 8, pp. 953-961 (1994)で言及）である。

40

【0517】

50

S - アデノシルメチオニンデカルボキシラーゼ阻害剤としては、米国特許第 5 , 4 6 1 , 0 7 6 号に開示される化合物が挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 5 1 8 】

特に、国際公開第 9 8 / 3 5 9 5 8 号に開示される、化合物、タンパク質または V E G F の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) フタラジンまたは医薬的に許容可能なその塩、例えばコハク酸塩または、国際公開第 0 0 / 0 9 4 9 5 号、国際公開第 0 0 / 2 7 8 2 0 号、国際公開第 0 0 / 5 9 5 0 9 、国際公開第 9 8 / 1 1 2 2 3 号、国際公開第 0 0 / 2 7 8 1 9 号および欧州特許第 0 7 6 9 9 4 7 号で開示されるもの ; P r e w e t t ら、C a n c e r R e s , V o l . 5 9 , p p . 5 2 0 9 - 5 2 1 8 (1 9 9 9) ; Y u a n ら、P r o c N a t l A c a d S c i U S A , V o l . 9 3 , p p . 1 4 7 6 5 - 1 4 7 7 0 (1 9 9 6) ; Z h u ら、C a n c e r R e s , V o l . 5 8 , p p . 3 2 0 9 - 3 2 1 4 (1 9 9 8) ; および M o r d e n t i ら、T o x i c o l P a t h o l , V o l . 2 7 , N o . 1 , p p . 1 4 - 2 1 (1 9 9 9) により ; 国際公開第 0 0 / 3 7 5 0 2 号および国際公開第 9 4 / 1 0 2 0 2 号に記載のようなもの ; O ' R e i l l y ら、C e l l , V o l . 7 9 , p p . 3 1 5 - 3 2 8 (1 9 9 4) に記載のアンジオスタチン ; O ' R e i l l y ら、C e l l , V o l . 8 8 , p p . 2 7 7 - 2 8 5 (1 9 9 7) に記載のエンドスタチン ; アントラニル酸アミド ; Z D 4 1 9 0 ; Z D 6 4 7 4 ; S U 5 4 1 6 ; S U 6 6 6 8 ; ベバシズマブ ; または抗 V E G F 抗体または抗 V E G F 受容体抗体、例えば r h u M A b および R H U F a b 、V E G F アプタマー、例えばマキュゴン (M a c u g o n) ; F L T - 4 阻害剤、F L T - 3 阻害剤、V E G F R - 2 I g G I 抗体、アンジオザイム (A n g i o z y m e) (R P I 4 6 1 0) およびベバシズマブ (アバスチン (商標)) も含まれる。

【 0 5 1 9 】

本発明の化合物はまた、特に本明細書中で前に言及したものなどの閉塞性または炎症性気道疾患の治療において、例えば、このような薬物の治療活性の増強物質としての、またはこのような薬物の必要投与量を減少させるかまたは副作用の可能性を低下させる手段としての、抗炎症、気管支拡張または抗ヒスタミン製剤原料などの他の製剤原料との併用のための、併用治療化合物としても有用である。第一の薬剤及び / 又は本発明の阻害剤は、固定医薬組成物中で他の製剤原料と混合され得るか、または、他の製剤原料と個別に、この前に、同時にまたは後に投与され得る。従って、本発明は、抗炎症、気管支拡張、抗ヒスタミンまたは鎮咳製剤原料との、記載のような本発明の阻害剤の併用を含むが、この本発明の化合物および製剤原料は、同じまたは異なる医薬組成物中にある。適切な抗炎症薬としては、ステロイド、特に糖質副腎皮質ステロイド、例えばブデソニド、ジプロピオン酸ベクラメタゾン (b e c l a m e t h a s o n e d i p r o p i o n a t e) 、プロピオン酸フルチカゾン、シクレソニドまたはフロ酸モメタゾンまたは、国際公開第 0 2 / 8 8 1 6 7 、国際公開第 0 2 / 1 2 2 6 6 号、国際公開第 0 2 / 1 0 0 8 7 9 号、国際公開第 0 2 / 0 0 6 7 9 号 (特に実施例 3 、 1 1 、 1 4 、 1 7 、 1 9 、 2 6 、 3 4 、 3 7 、 3 9 、 5 1 、 6 0 、 6 7 、 7 2 、 7 3 、 9 0 、 9 9 および 1 0 1 に記載のもの) 、国際公開第 0 3 / 0 3 5 6 6 8 号、国際公開第 0 3 / 0 4 8 1 8 1 号、国際公開第 0 3 / 0 6 2 2 5 9 号、国際公開第 0 3 / 0 6 4 4 4 5 号、国際公開第 0 3 / 0 7 2 5 9 2 号に記載のステロイド、非ステロイド糖コルチコイド受容体アゴニスト、例えば国際公開第 0 0 / 0 0 5 3 1 、国際公開第 0 2 / 1 0 1 4 3 号、国際公開第 0 3 / 0 8 2 2 8 0 号、国際公開第 0 3 / 0 8 2 7 8 7 号、国際公開第 0 3 / 1 0 4 1 9 5 号、国際公開第 0 4 / 0 0 5 2 2 9 号に記載のものなど ; L T B 4 アンタゴニスト、例えば L Y 2 9 3 1 1 1 、C G S 0 2 5 0 1 9 C 、C P - 1 9 5 5 4 3 、S C - 5 3 2 2 8 、B I I L 2 8 4 、O N O 4 0 5 7 、S B 2 0 9 2 4 7 および米国特許第 5 4 5 1 7 0 0 号に記載のものなど ; L T D 4 アンタゴニスト、例えば、モンテルカストおよびザフィルルカストなど ; P D E 4 阻害剤、例えばシロミラスト (アリフロ (登録商標) G l a x o S m i t h K l i n e) 、ロフルミラスト (B y K G u l d e n) 、V - 1 1 2 9 4 A (N a p p) 、B A Y 1 9 - 8

004 (Bayer)、SCH-351591 (Schering-Plough)、アロフィリン (Almirall Prodesfarma)、PD189659/PD168787 (Parke-Davis)、AWD-12-281 (Asta Medica)、CDC-801 (Celgene)、SeICID (TM) CC-10004 (Celgene)、VM554/UM565 (Vernalis)、T-440 (Tanabe)、KW-4490 (協和発酵工業) および国際公開第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、国際公開第04/018451、国際公開第04/018457号、国際公開第04/018465号、国際公開第04/019944、国際公開第04/019945、国際公開第04/045607号および国際公開第04/037805号に記載のものなど；A2aアゴニスト、例えば、欧州特許出願公開第409595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、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、国際公開第04/039766、国際公開第04/045618号および国際公開第04/046083号に開示されるものなど；A2bアンタゴニスト、例えば国際公開第02/42298号に記載のものなど；および-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フォルモテロールおよび医薬的に許容可能なその塩および書類が参照により本明細書中に組み込まれる国際公開第0075114の式Iの化合物 (遊離または塩または溶媒和物形態)、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の式Iの化合物 (遊離または塩または溶媒和物形態) および、また、国際公開第04/033412の化合物が挙げられる。適切な気管支拡張薬としては、抗コリン性または抗ムスカリン化合物、特に臭化イプラトロピウム、オキシトロピウム臭化物、チオトロピウム塩およびCHF4226 (Chiesi) およびグリコピロラートだけでなく、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、国際公開第04/05285、国際公開第02/00652号、国際公開第03/53966号、欧州特許第424021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号に記載のものも挙げられる。

【0520】

適切な抗ヒスタミン製剤原料としては、セチリジン塩酸塩、アセトアミノフェン、クレマスチンフマル酸塩、プロメタジン、ロラチジン、デスロラチジン、ジフェンヒドラミンおよびフェキソフェナジン塩酸塩、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/

10

20

30

40

50

0 2 6 8 4 1 号および特開 2 0 0 4 - 1 0 7 2 9 9 号公報で開示されるものが挙げられる。

【 0 5 2 1 】

抗炎症薬と本発明の化合物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 C C R - 1、C C R - 2、C C R - 3、C C R - 4、C C R - 5、C C R - 6、C C R - 7、C C R - 8、C C R - 9 および C C R 1 0、C X C R 1、C X C R 2、C X C R 3、C X C R 4、C X C R 5、特に C C R - 5 アンタゴニスト、例えば、S c h e r i n g - P l o u g h アンタゴニスト、S C - 3 5 1 1 2 5、S C H - 5 5 7 0 0 および S C H - D など、T a k e d a アンタゴニスト、例えば T A K - 7 7 0 など、および米国特許第 6 1 6 6 0 3 7 号（特に請求項 1 8 および 1 9）、国際公開第 0 0 / 6 6 5 5 8 号（特に請求項 8）、国際公開第 0 0 / 6 6 5 5 9 号（特に請求項 9）、国際公開第 0 4 / 0 1 8 4 2 5 号および国際公開第 0 4 / 0 2 6 8 7 3 号に記載の C C R - 5 アンタゴニストとの組み合わせである。

10

【 0 5 2 2 】

アポトーシスを制御し得る他の化合物（例えば B C L - 2 阻害剤）を併用することができる。

【 0 5 2 3 】

白金配位錯体としては、D N A と相互作用する非相特異的抗癌剤が挙げられる。白金錯体は、腫瘍細胞に入り、アクア化を受け、D N A との鎖内および鎖間架橋を形成し、それにより、腫瘍に対して有害な生物学的効果を生じさせる。白金配位錯体の例としては、シスプラチンおよび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、シス - ジアミンジクロロ白金は、注射用溶液としてプラチノール（登録商標）として市販されている。シスプラチンは主に、転移性精巣および卵巣癌および進行性の膀胱癌の治療において適応がある。シスプラチンの副作用を制限する一次用量は、水分補給および利尿により制御され得る腎臓毒性および中毒性難聴である。カルボプラチン、白金、ジアミン [1 , 1 - シクロブタン - ジカルボキシレート (2 -) - O , O '] は、注射用溶液としてパラプラチン（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おいて適応がある。骨髄抑制は、カルボプラチンの用量制限毒性である。

20

【 0 5 2 4 】

アルキル化剤としては、非相抗癌特異的薬剤および強力な求電子試薬が挙げられる。一般的には、アルキル化剤は、リン酸、アミノ、スルフィドリル、ヒドロキシル、カルボキシルおよびイミダゾール基など、D N A 分子の求核部分を通じて D N A に対してアルキル化により共有結合を形成する。このようなアルキル化は、核酸機能を乱し、細胞死へと導く。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ンブシルなど；アルキルスルホン酸、例えばブスルファンなど；ニトロソウレア、例えばカルムスチンなど；およびトリアゼン、例えばダカルバジンなどが挙げられるが、これらに限定されない。シクロホスファミド、2 - [ビス (2 - クロロエチル) アミノ] テトラヒドロ - 2 H - 1 , 3 , 2 - オキサアザホスホリン 2 - オキシド - 水和物は、注射用溶液または錠剤として、シトキサン（登録商標）として市販されている。シクロホスファミドは、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫および白血病の治療において、単剤として、または他の化学療法剤と併用して適応がある。脱毛症、悪心、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、4 - [ビス (2 - クロロエチル) アミノ] - L - フェニルアラニンは、注射用溶液または錠剤として、アルケラン（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切除不可能な卵巣上皮癌の緩和治療に対して適応がある。骨髄抑制は、メルファランの最も一般的な用量制限副作用である。クロランブシル、4 - [ビス (2 - クロロエチル) アミノ] ベンゼンブタン酸は、リユーケラン（登録商標）錠剤として市販されている。クロランブシルは、慢性リンパ性白血病および悪性リンパ腫、例えばリンパ肉腫、巨大濾胞性リンパ腫およびホジキン病などの緩和治療に対して適応がある。骨髄抑

30

40

50

制は、クロラン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、1, 4 - ブタンジオールジメタンスルホネートは、ミレラン（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緩和治療に対して適応がある。骨髄抑制は、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、1, 3 - [ビス(2 - クロロエチル) - 1 - ニトロソウレアは、凍結乾燥物の単バイアルとして、BiCNU（登録商標）として市販されている。カルムスチンは、単剤として、または脳腫瘍、多発性骨髄腫、ホジキン病および非ホジキンリンパ腫用の他の薬剤と併用して、緩和治療に対して適応がある。遅延型の骨髄抑制が、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、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、物質の単バイアルとして、DTIC - Dome（登録商標）として市販されている。ダカルバジンは、転移性悪性メラノーマの治療に対して、および、ホジキン病の第二選択治療に対して、適応がある。悪心、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。

10

【0525】

抗生物質抗腫瘍剤としては、DNAに結合するかまたは挿入する、非相特異的薬剤が挙げられる。一般的には、このような作用の結果、安定なDNA複合体が生じるか、または鎖分解が起こり、これにより、核酸の通常の機能が妨害され、細胞死へとつながる。抗生物質抗腫瘍剤の例としては、アクチノマイシン、例えばダクチノマイシンなど、アントロサイクリン(anthracyclins)、例えばダウノルビシンおよびドキソルビシンなど；およびブレオマイシンが挙げられるが、これらに限定されない。アクチノマイシンDとしても知られるダクチノマイシンは、注射用形態で、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対して適応がある。悪心、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、(8S - シス -) - 8 - アセチル - 10 - [(3 - アミノ - 2, 3, 6 - トリデオキシ - 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ナフタセンジオン塩酸塩は、リポソーム注射用形態として、ダウノキソーム（登録商標）として、または注射用としてセルピジン(CERUBIDINE)（登録商標）として市販されている。ダウノルビシンは、急性非リンパ球性白血病および進行したHIV関連カポジ肉腫の治療における寛解導入に対して適応がある。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、(8S, 10S) - 10 - [(3 - アミノ - 2, 3, 6 - トリデオキシ - L - リキソ - ヘキソピラノシル)オキシ] - 8 - グリコロイル、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ナフタセンジオン塩酸塩は、注射用形態として、ルベックス（登録商標）またはアドリアマイシン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対して適応があるが、一部の固形腫瘍およびリンパ腫の治療においても有用な成分である。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、ストレプトミセス・ベルチシルス(*Streptomyces verticillus*)の株から単離される細胞毒性ペプチド抗生物質の混合物は、BLENOXANE（登録商標）として市販されている。ブレオマイシンは、扁平上皮細胞癌、リンパ腫および精巣癌の緩和治療として、単剤としてまたは他の薬剤と併用して、適応がある。肺および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。

20

30

40

【0526】

ホルモンおよびホルモン類似体は、ホルモンと癌の成長及び/又は成長の欠如との間に関係がある癌を治療するのに有用な化合物である。癌の治療において有用なホルモンおよびホルモン類似体の例としては、副腎皮質ステロイド、例えば、悪性リンパ腫および小児の急性白血病の治療において有用であるプレドニゾンおよびプレドニゾロンなど；アミノグルテチミドおよび他のアロマターゼ阻害剤、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おいて有用な、アミノグルテチミド、ログレ

50

チミド、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 (letrazole)、ホルメスタン、アタメスタンおよびエキセメスタンなど；プロゲストリン (progesterins)、例えば、ホルモン依存性乳癌および子宮内膜癌の治療において有用な酢酸メゲストロール；エストロゲン、アンドロゲンおよび抗アンドロゲン剤、例えば、フルタミド、ニルタミド、ピカルタミド、酢酸シプロテロンなど、および 5 α -レダクターゼ、例えば、前立腺癌および良性前立腺肥大の治療において有用な、フィナステリドおよびデュタステリドなど；抗エストロゲン剤、例えば、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、イオドキシフェン (iodoxyfene)、ならびに選択的エストロゲン受容体調節因子 (SERMS) など、ホルモン依存性乳癌およびその他の感受性のある癌の治療において有用な米国特許第 5,681,835 号、同第 5,877,219 号および同第 6,207,716 号に記載のものなど；および前立腺癌の治療のための黄体形成ホルモン (LH) 及び/又は卵胞刺激ホルモン (FSH) の放出を刺激する性腺刺激ホルモン放出ホルモン (GnRH) およびそれらの類似体、例えば LHRH アゴニストなど、およびアンタゴニスト、例えば アバレリクス、ゴセレリン、ゴセレリン酢酸塩およびルプロリド (luprolide) などが挙げられるが、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 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 を含む、アダプタータンパク質において、SH2 または SH3 ドメイン結合を妨害する薬剤である。抗癌薬の標的としての SH2 / SH3 ドメインは、Smithgall, T. E. (1995), Journal of Pharmacological and Toxicological Methods. 34 (3) 125 - 32 で論じられている。MAP キナーゼカスケードブロッカーを含むセリン / スレオニンキナーゼの阻害剤は、Raf キナーゼ (rafk)、有糸分裂または細胞外制御キナーゼ (MEK) および細胞外制御キナーゼ (ERK) のブロッカー；および PKC (、 、 、 μ 、 、) 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のブロッカーを含む。Ikb キナーゼファミリー (IKKa、IKKb)、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 受容体キナーゼ。このようなセリン / ス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. および Navab, R. (2000), Biochemical Pharmacology, 60. 1101 - 1107; Massague, J., Weiss-Garcia, F. (1996) Cancer Surveys. 27: 41 - 64; Philip, P. A. および Harris, A. L. (1995), Cancer Treatment and Research. 78: 3 - 27, Lackey, K. ら、Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, (10), 2000, 223 - 226; 米国特許第 6,268,391 号；および Martinez-Iacaci, L. ら、Int. J. Cancer (2000), 88 (1), 44 - 52 に記載されている。

【0527】

ホスホリパーゼ C ブロッカーおよびミオイノシトール類似体などのミオイノシトールシグナル伝達阻害剤も、本発明の化合物との使用に対して関心のあるものである。このようなシグナル阻害剤は、Powis, G. および Kozikowski A., (1994) New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy ed., Paul Workman および David Kerr, CRC press 1994, London に記載されている。

【0528】

阻害剤の別のグループは、シグナル伝達経路阻害剤、例えば Ras 癌遺伝子の阻害剤などである。このような阻害剤としては、ファルネシルトランスフェラーゼ、ゲラニル - ゲ

10

20

30

40

50

ラニルトランスフェラーゼおよびC A A Xプロテアーゼ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の阻害剤が挙げられる。このような阻害剤は、野生型突然変異体 *r a s* を含有する細胞において *r a s* 活性化を阻止し、それにより抗増殖剤として作用することが示されている。R a s 癌遺伝子阻害は、S c h a r o v s k y , O . G . , R o z a d o s , V . R . , G e r v a s o n i , S . I . M a t a r , P . (2 0 0 0) , J o u r n a l o f B i o m e d i c a l S c i e n c e . 7 (4) 2 9 2 - 8 ; A s h b y , M . N . (1 9 9 8) , C u r r e n t O p i n i o n i n L i p i d o l o g y . 9 (2) 9 9 - 1 0 2 ; および B i o C h i m . B i o p h y s . A c t a , (1 9 8 9 9) 1 4 2 3 (3) : 1 9 - 3 0 で論じられている。

【 0 5 2 9 】

10

本発明は、手術、電離放射線、光線力学的治療法または、例えば副腎皮質ステロイド、ホルモンとともに、もしくは放射線増感剤として使用される埋め込みを含む他の腫瘍治療アプローチと組み合わせて、本化合物または医薬組成物を使用するための方法にさらに関する。

【 0 5 3 0 】

あるこのようなアプローチは、例えば、哺乳動物における異常な細胞増殖を阻害するかまたは増殖性障害を治療することにおける放射線療法であり得る。放射線療法を行うための技術は当技術分野で公知であり、これらの技術は、本明細書中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、本明細書中で記載のように決定することができる。

20

【 0 5 3 1 】

放射線療法を、体外照射療法、体内放射線療法、内照射療法、定位的放射線治療、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組織内小線源療法を含むが限定されない、いくつかの方法のうち1つまたは方法の組み合わせを通じて、行うことができる。

「小線源療法」という用語は、本明細書中で使用される場合、体内の腫瘍にもしくはその付近にまたは他の増殖性組織疾患部位にまたはその付近に挿入された空間的に制限さ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 A t - 2 1 1、I - 1 3 1、I - 1 2 5、Y - 9 0、R e - 1 8 6、R e - 1 8 8、S m - 1 5 3、B i - 2 1 2、P - 3 2 および L u の放射性同位体）への曝露を含むものとするが、限定されない。本発明の細胞調節剤としての使用のために適切な放射線源には、固形物および液体の両方が含まれる。非限定例として、放射線源は、固形の線源として、放射性核種、例えば I - 1 2 5、I - 1 3 1、Y b - 1 6 9、I r - 1 9 2 など、固形の線源としての I - 1 2 5、または光子、粒子、線または他の治療用放射線を放射する他の放射性核種であり得る。放射性物質はまた、放射性核種の何らかの溶液、例えば I - 1 2 5 もしくは I - 1 3 1 の溶液から調製される液体でもあり得るか、または、放射性液体は、固体放射性核種、例えば A u - 1 9 8、Y - 9 0 などの小粒子を含有する適切な液体のスラリーを用いて作製され得る。さらに、放射性核種をゲルまたは放射性ミクロスフェアに組み入れ得る。

30

【 0 5 3 2 】

何らかの理論に制限されるものではないが、本発明の化合物は、異常細胞を殺滅し及び/又はその増殖を阻害する目的で、放射線での治療に対してこのような異常細胞をより感受性にし得る。従って、本発明は、第一の薬剤量を哺乳動物に投与し、続いて本発明の m T O R 阻害剤または医薬的に許容可能なその塩、エステル、プロドラッグ、溶媒和物、水和物またはそれらの誘導体量を投与する（合わせた量は放射線での治療に対して異常細胞の感受性を高めることにおいて有効である。）ことを含む、放射線での治療に対して哺乳動物における異常細胞の感受性を高めるための方法にさらに関する。この方法において、化合物、塩または溶媒和物の量は、有効量の明細書中に記載のこのような化合物を確認するための手段に従い決定され得る。

40

【 0 5 3 3 】

光線力学的治療法としては、癌を治療又は予防するために、光感作化合物として知られ

50

るある種の化学物質を使用する治療が挙げられる。光線力学的治療法の例としては、化合物、例えばVISUDYNEおよびポルフィマーナトリウムなどによる治療が挙げられる。血管新生抑制ステロイドとしては、血管形成を阻止または阻害する化合物、例えばアネコルタブ、トリウムシノロン、ヒドロコルチゾン、11-エピヒドロコチゾール(epihydrocortisol)、コルテキソロン、17-ヒドロキシプロゲステロン、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などが挙げられる。

【0534】

副腎皮質ステロイドを含有する埋め込み物としては、例えばフルオシノロンおよびデキサメタゾンなどの化合物が挙げられる。他の化学療法化合物としては、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；生体応答修飾物質、好ましくはリンホ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またはオリゴヌクレオチド誘導体；shRNAもしくはsiRNA；または混合型の化合物または、他のもしくは未知の作用機構を有する化合物が挙げられるが、これらに限定されない。

【0535】

抗血管形成剤、所定量の、シグナル伝達阻害剤および抗増殖剤から選択される1以上の物質と組み合わせて本発明の化合物または医薬組成物を使用することができる。

【0536】

本発明の阻害剤および本明細書中に記載の医薬組成物と組み合わせて、抗血管形成剤、例えばMMP-2(マトリックス-メタロプロテイナーゼ2)阻害剤、MMP-9(マトリックス-メタロプロテイナーゼ9)阻害剤およびCOX-11(シクロオキシゲナーゼ11)阻害剤などを使用することができる。有用なCOX-II阻害剤の例としては、セレブレックス(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イナーゼ阻害剤の例は、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日提出)、欧州特許出願第99308617.2号(1999年10月29日提出)、国際公開第98/07697(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(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日提出)、欧州特許出願第99302232.1号(1999年3月25日提出)、英国特許出願第9912961.1号(1999年6月3日提出)、米国仮出願第60/148,464号(1999年8月12日提出)、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)(これらは全て、参照によりその全体において本明細書中に組み込まれる。)に記載されている。いくつかの実施形態において、MMP-2およびMMP-9阻害剤は、MMP-1を阻害するかまたは、他のマトリックス-メタロプロテイナーゼ(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MMP-13)に対して、MMP-2及び/又はAMP-9を選択的に阻害する活性が殆どまたは全くない。本発明において有用なMMP阻害剤のいくつかの具体例は、AG-3340、RO32-3555およびRS13-0830である。

【0537】

本発明はまた、所定量の第一の薬剤を投与し、続いて所定量の、本発明のmTOR阻害剤または医薬的に許容可能なその塩、エステル、プロドラッグ、溶媒和物、水和物または誘導体または放射性標識されるそれらの誘導体を投与し、個別に、または第一の薬剤及び/又はmTOR阻害剤と組み合わせて、循環器疾患の治療に有用な所定量の1以上の治療薬を投与することを含む、哺乳動物において循環器疾患を治療する方法および医薬組成物にも関する。

【0538】

循環器疾患適応における使用のための代表的な薬剤は、抗抗血栓薬、例えばプロスタサイクリンおよびサリチル酸塩、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(anisoylated)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)、抗血小板薬、例えばアセチル-サリチル酸(ASA)およびクロピドログル、血管拡張剤、例えば硝酸塩、カルシウムチャンネルブロック薬、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、形質転換増殖因子- および血小板由来増殖因子のコンジナーなど、増殖因子に対するモノクローナル抗体、抗炎症剤、ステロイドおよび非ステロイドの両方および、血管緊張、機能、動脈硬化および介入後の血管または器官の損傷に対する治癒反応を調節し得る他の薬剤である。抗生物質もまた、組み合わせの中にまたは本発明により含まれるコーティングの中にも含まれ得る。さらに、コーティングは、血管壁内で局所的に治療送達を果たすために使用され得る。膨張性ポリマーにおける活性薬剤の組み込みによって、ポリマーが膨張すると、活性薬剤が放出される。

【0539】

本明細書中に記載の化合物と組み合わせて投与され得る医薬としては、吸入によって有用に送達される何らかの適切な薬物、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；狭心症製剤、例えばジルチアゼム；抗アレルギー剤、例えばクロモグリケイト、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、チブレダン、トリアムシノロンアセトニドまたはフルチカゾン；咳止め、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、フォルモテロール、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、オルシブレナリンまたは() - 4 - アミノ - 3 , 5 - ジクロロ - [[[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；利尿薬、例えばアミロリド；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、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、コリンテオフィリナート、リジンテオフィリナートまたはテオフィリン；および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。医薬の活性及び/又は安定性を最適化するために、場合によって、塩(例えばアルカリ金属またはアミン塩としてまたは酸付加塩として)の形態でまたはエステル(例えば低級アルキルエステル)としてまたは溶媒和物(例えば水和物)として薬剤を使用し得ることは、当業者にとって明らかである。

【0540】

併用療法に有用な他の代表的な治療薬としては、上述のような薬剤、放射線療法、ホルモンアンタゴニスト、ホルモンおよびそれらの放出因子、甲状腺および抗甲状腺薬、エストロゲンおよびプロゲステロン、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れらの合成類似体；副腎皮質ホルモンの合成および作用の阻害剤、インスリン、経口血糖降下薬および内分泌臓器の薬理学(pharmacology of the endocrine pancreas)、石灰化および骨代謝回転に影響を与える物

10

20

30

40

50

質：カルシウム、リン酸塩、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；神経筋接合部及び/又は自律神経節で作用する物質；カテコールアミン、交感神経興奮様薬およびアドレナリン受容体アゴニストまたはアンタゴニスト；および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。

【0541】

治療薬としては、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の生成物の生体内変化により生成される脂質物質、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、非ステロイド抗炎症剤、解熱鎮痛薬、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、誘導性シクロオキシゲナーゼの選択的阻害剤、誘導性シクロオキシゲナーゼ-2の選択的阻害剤、オータコイド、傍分泌ホルモン、ソマトスタチン、ガストリン、液性および細胞性免疫反応に関与する相互作用に介在するサイトカイン、脂質由来オータコイド、エイコサノイド、- アドレナリンアゴニスト、イプラトロピウム、グルココルチコイド、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も挙げることができる。

【0542】

本明細書中で企図されるさらなる治療薬としては、利尿薬、バソプレシン、腎臓の水保持能に影響を与える薬剤、レニン、アンジオテンシン、心筋虚血の治療において有用な薬剤、血圧降下剤、アンジオテンシン変換酵素阻害剤、- 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の治療のための薬剤および脂質異常症の治療のための薬剤が挙げられる。

【0543】

企図される他の治療薬としては、胃の酸性度を調節するために使用される薬物、消化性潰瘍の治療のための薬剤、胃食道逆流疾患の治療のための薬剤、運動促進薬、制吐薬、過敏性大腸症候群において使用される薬剤、下痢に対して使用される薬剤、便秘のために使用される薬剤、炎症性腸疾患のために使用される薬剤、胆道疾患のために使用される薬剤、膵臓疾患のために使用される薬剤が挙げられる。原生動物感染を治療するために使用される治療薬、マラリア、アメーバ症、ジアルジア症、トリコモナス症、トリパノソーマ症及び/又はリーシュマニア症を治療するために使用される薬物及び/又は蠕虫病の化学療法において使用される薬物。他の治療薬としては、抗微生物剤、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管感染のための薬剤、ペニシリン、セファロsporinおよび他の - ラクタム抗生物質、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（*mycobacterium avium*）複合体疾患およびハンセン病の化学療法において使用される薬剤、抗真菌剤、非レトロウイルス剤および抗レトロウイルス剤を含む抗ウイルス剤が挙げられる。

【0544】

対象化合物と併用され得る治療用抗体の例としては、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）および他の抗体、例えばアレムツズマブ、ベバシズマブおよびゲムツズマブが挙げられるが、これらに限定されない。

【0545】

さらに、免疫調整のために使用される治療薬、例えば、免疫調節物質、免疫抑制剤、トレロゲンおよび免疫刺激剤などが本明細書中の方法により企図される。さらに、血液および造血器官において作用する治療薬、造血剤、増殖因子、ミネラルおよびビタミン、抗凝固剤、血栓溶解および抗血小板薬。

【0546】

さらに、対象化合物と併用され得る治療薬は、GoodmanおよびGilmanの「The Pharmacological Basis of Therapeutics」Tenth Edition edited by Hardman, Limbird and Gilmanまたはthe Physician's Desk Reference（両方ともそれらの全体において参照により本明細書中に組み込まれる。）において見出され得る。

【0547】

下記に提供される実施例および調製は、本発明の化合物およびこのような化合物を調製する方法をさらに例示し、例証する。本発明の範囲は、次の実施例および調製の範囲によって何ら限定されるものではないことを理解されたい。次の実施例において、不斉中心が1個である分子は、別段の断りがない限り、ラセミ混合物として存在する。2個以上の不斉中心がある分子は、別段の断りがない限り、ジアステレオマーのラセミ混合物として存在する。当業者にとって公知の方法によって、1個の鏡像異性体/ジアステレオマーを得ることができる。

【実施例】

【0548】

（実施例1）：腫瘍マウスモデルにおける併用療法

P T E NおよびF G F R 2において突然変異を含有する子宮内膜癌細胞をマウスに移植した。腫瘍体積が約 150 mm^3 であるマウスを処置スケジュールによってグループ分けし、処置開始を第0日とした。対照マウスには処置を行わなかった。1群のマウスには静脈内注射により、パクリタキセルのみ（「Pac」）を 20 mg/kg で毎週投与した（Q 1 W、第0および第7日）。1群のマウスには、毎週繰り返すスケジュールで（第0および第7日）、強制経口投与で、化合物Bのみ（「化合物B」、表1の化合物1）を 1 mg/kg で3日間にわたり毎日投与し（Q D x 3）、続いて4日間処置を行わなかった。1群のマウスには、上述のように 20 mg/kg パクリタキセルおよび上述のように 1 mg/kg 化合物Bの両方を与え、パクリタキセルをQ 1 W投与スケジュールで投与し、化合物BはQ D x 3 - 4 offスケジュールで、同じ日に開始した（「S T」スケジュール）。別の群には、上述のように 20 mg/kg パクリタキセルおよび上述のように 1 mg/kg 化合物Bの両方を投与し、パクリタキセルはQ 1 W投与スケジュールで、化合物BのQ D x 3 - 4 o f fスケジュールの1日前に開始した（「P R T X」スケジュール）。2種類の併用投与スケジュールの概略図を図2で提供する。22日間にわたり定期的に腫瘍体積を測定し、結果を図2のグラフで示す。左のグラフは、全データ点を示し、一方で右のグラフは、左のグラフの円で囲んだデータの拡大図を提供する。化合物B単独の結果、第22日までに約 150 mm^3 から約 2400 mm^3 （1600%拡大）と、腫瘍体積の平均成長が遅延した。パクリタキセル単独の結果、腫瘍体積の平均拡大が、第22日までに約 150 mm^3 から約 175 mm^3 （17%拡大）となった。S Tスケジュール下での化合物Bと組み合わせたパクリタキセル投与の結果、腫瘍体積の平均縮小は、第22日までに約 150 mm^3 から約 100 mm^3 （33%低下）となった。P R T Xスケジュール下での化合物Bと組み合わせたパクリタキセル投与の結果、腫瘍体積の平均縮小は、第22日までに約 150 mm^3 から約 5 mm^3 （97%低下）となった。したがって、単独使用で腫瘍体積を縮小させることができた薬剤はなく、P R T Xスケジュール下での併用療法では、S Tスケジュール下での併用療法よりも、（相対的に見て）約290%（2.9倍）効果が高かった。このデータは、S Tスケジュール下での併用によって、何れの薬剤単独使用よりも処置結果が向上したことを示す。このデータは、P R T Xスケジュール下では併用処置の処置効率がさらに大きく向上することをさらに示し、このことから、第一の用量の第一の薬剤との同時投与を含む投与スケジュールではなく、m T O R C 1 / C 2 阻害剤化合物Bの何らかの投与前に第一の薬剤としてパクリタキセルを投与することによる相乗効果が明らかとなる。理論により束縛されることを望むものではないが、G 1期の後の細胞周期の相（例えばパクリタキセルにより抑制されるG 2及び/又はM）

10

20

30

40

50

の進行を抑制し、続いてmTOR阻害剤によってG1期の進行を抑制することにより相乗効果が生じ得る。このように、G1後の細胞周期相の進行を抑制する他の第一の薬剤の投与と、それに続く他のmTOR阻害剤の投与を組み合わせることに対して、同様の相乗効果が予想され得る。

【0549】

さらなる実施例において、上述のように子宮内膜癌細胞をマウスに移植した。腫瘍体積が約150mm³であるマウスを処置スケジュールによってグループ分けし、処置開始を第0日とした。対照マウスには処置を行わなかった。1群のマウスには静脈内注射により、パクリタキセルのみ(「Pac」)を20mg/kgで毎週投与した(Q1W、第0および第7日)。1群のマウスには、毎週、強制経口投与により化合物Bのみ(「化合物B」、表1の化合物1)を3mg/kgで投与した(Q1W、第0および第7日)。1群のマウスには、上述のように20mg/kgパクリタキセルおよび上述のように3mg/kg化合物Bの両方を与え、パクリタキセルをQ1W投与スケジュールで投与し、化合物BはQ1Wスケジュールで、同じ日に開始した(「ST」スケジュール)。別の群には、上述のような20mg/kgパクリタキセルおよび上述のような3mg/kg化合物Bの両方を与え、パクリタキセルのQ1W投与スケジュールを化合物BのQ1Wスケジュールの1日前に開始した(「PRTX」スケジュール)。2種類の併用投与スケジュールの概略図を図3で与える。22日間にわたり定期的に腫瘍体積を測定し、結果を図3のグラフで示す。左のグラフは、全データ点を示し、一方で右のグラフは、左のグラフからの低い方の3つのプロットの拡大図を提供する。PRTXスケジュール下で併用投与を受けた群のみで、第22日に腫瘍体積が減少していた。このデータは、STスケジュール下での併用処置ならびに何れの薬剤単独をも凌ぐ、PRTXスケジュール下での併用投与の向上をさらに示す。マウス群におけるPRTX投与スケジュールに対する結果はまた、前のPRTX群のQD×3-4 off投与を受けたマウスでのPRTX投与スケジュールの結果と同等であり、このことから、少なくともこれらの条件下で、本発明の方法による交互交差的投与によって、治療薬の投与回数を減少させられることが示される。STスケジュールでの併用投与を受けたマウスのプロットから、パクリタキセル単独と比較して処置効率が低下したことが示されるので、このデータは、第一の薬剤としてのパクリタキセルおよびmTOR阻害剤としての化合物Bの両方を実質的に同時に投与することによって、第一の薬剤の活性が妨害され得、一方で第一の薬剤の後にmTOR阻害剤を送達することにより、予想外の相乗効果がもたらされることをさらに示唆する。

【0550】

小さな(およそ150から250mg)子宮内膜癌腫瘍(AN3CA、Hec-1AまたはHec-59)を有するヌードマウスにおいて、化合物B、パクリタキセル、カルボプラチンおよび、化合物Bとパクリタキセルおよびカルボプラチンの併用の抗腫瘍活性も評価した。指示されるような溶液として化合物Bを経口投与した。パクリタキセルを5mg/kgで毎日、5日間にわたり静脈内投与するか、または20mg/kgを週に1回投与した。カルボプラチンは、3週間ごとに1回、100mg/kgで腹腔内投与した。結果は図11から13で示す。図12の場合、最後の投与から2時間後に腫瘍を回収し、示されるマーカーについて、ウエスタンブロットによって溶解液を分析した。

【0551】

(実施例2): mTORの発現および阻害アッセイ

mTORの阻害は、当技術分野で公知である何らかの手順または下記で開示される方法により測定され得る。50mM HEPES、pH7.5、1mM EGTA、10mM MgCl₂、2.5mM、0.01% Tween、10μM ATP(2.5μCiのμ-32P-ATP)および3μg/mL BSAを含有するアッセイにおいて、組み換えmTOR(Invitrogen)に対して、本明細書中に記載の化合物および当技術分野で公知の任意の他のmTOR阻害剤を試験し得る。ラット組み換えPHAS-1/4EBP1(Calbiochem; 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添加することによって反応を終了させ、これを1M NaCl/1%リ

10

20

30

40

50

ン酸で洗浄する（約6回、各5から10分間）。シートを乾燥させ、転写された放射活性をホスホリメージング（phosphorimaging）により定量する。

【0552】

mTOR活性をアッセイするための他のキットまたは系が市販されている。例えば、本明細書中で開示されるmTORの阻害剤を試験するために、InvitrogenのLanthaScreen（商標）キナーゼアッセイを使用することができる。このアッセイは、mTORキナーゼによるGFP標識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ウェルマイクロタイタープレートにおいてキナーゼ反応を行う。総反応体積は、20 μ L/ウェルであり、反応緩衝液の組成は、50mM HEPES pH7.5、0.01%ポリソルベート20、1mM EGTA、10mM MnCl₂ および2mM DTTである。第一のステップにおいて、各ウェルに、20%ジメチルスルホキシド中の2 μ Lの試験化合物を入れ、その結果、2%DMSO最終濃度となる。次に、反応緩衝液中で希釈した8 μ LのmTORを最終濃度が60ng/mLとなるようにウェルごとに添加する。反応を開始させるために、10 μ LのATP/GFP-4EBP1混合物（反応緩衝液中で希釈）を最終濃度が10 μ M ATPおよび0.5 μ M GFP-4EBP1となるようにウェルごとに添加する。プレートを密封し、室温で1時間インキュベートする。10 μ L/ウェルのTb-抗pT46 4EBP1抗体/EDTA混合物（TR-FRET緩衝液中で希釈）を最終濃度が1.3nM抗体および6.7mM EDTAとなるように添加することによって、反応を停止させる。プレートを密封し、室温で1時間インキュベートし、次いでLanthaScreen（商標）TR-FRETに対するプレートリーダー設定で読み取りを行う。データを分析し、GraphPad Prism 5を使用してIC50を算出する。

【0553】

実施例3：B細胞活性化および増殖アッセイ

第一の薬剤を投与し、続いてmTOR阻害剤を投与することによるB細胞活性化および増殖の阻害を当技術分野で公知の標準的手順に従い判定する。例えば、生きている細胞の代謝活性を測定するインビトロ細胞増殖アッセイを確立する。Alamar Blue還元を用いて、96ウェルマイクロタイタープレートにおいて本アッセイを行う。Ficoll-Paque（商標）PLUS勾配上でBa1b/c脾臓B細胞を精製し、続いてMACS B細胞単離キット（Miltenyi）を用いて磁気細胞分離を行う。B細胞培地（RPMI + 10% FBS + Penn/Strep + 50 μ M bME + 5mM HEPES）中で、90 μ L中、細胞50,000個/ウェルとなるように細胞を播種する。本明細書中で開示される化合物をB細胞培地中で希釈し、10 μ L体積を添加する。プレートを37 °Cおよび5%CO₂で30分間インキュベートする（0.2%DMSO最終濃度）。mTOR阻害剤など、第二の薬剤の添加のためにこのインキュベーションのステップを繰り返すことができる。次に、B細胞培地中の10 μ g/mL LPSまたは5 μ g/mL F(ab')₂ロバ抗マウスIgM + 2ng/mL組み換えマウスIL4の何れかを含有する50 μ LのB細胞刺激カクテルを添加する。プレートを37 °Cおよび5%CO₂で72時間インキュベートする。15 μ Lの体積のAlamar Blue試薬を各ウェルに添加し、プレートを37 °Cおよび5%CO₂で5時間インキュベートする。Alamar Blue蛍光を560Ex/590Emで読み取り、GraphPad Prism 5を用いてIC50またはEC50値を計算する。

【0554】

（実施例4）：腫瘍細胞株増殖アッセイ

当技術分野で公知の標準的手順に従い、対象方法による腫瘍細胞株増殖の阻害を判定する。例えば、生きている細胞の代謝活性を測定するためにインビトロ細胞増殖アッセイを行い得る。Alamar Blue還元を用いて、96ウェルマイクロタイタープレートにおいて本アッセイを行う。ATCCからヒト腫瘍細胞株を入手し（例えばMCF7、U-87MG、MDA-MB-468、PC-3）、T75フラスコ中で密集するまで増殖させ、0.25%トリプシンでトリプシン処理し、腫瘍細胞培地（DMEM + 10% FBS

S) で1回洗浄し、腫瘍細胞培地中の細胞5,000個/ウェルで90 μ L中で播種する。本明細書中で開示される化合物を腫瘍細胞培地中で希釈し、10 μ L体積を添加する。プレートを37 $^{\circ}$ Cおよび5%CO₂で72時間インキュベートする。第一の化合物の添加後、この続く72時間の間など(例えば24時間後)、mTOR阻害剤などの第二の薬剤を細胞に同様に添加し得る。10 μ Lの体積のAlamar Blue試薬を各ウェルに添加し、プレートを37 $^{\circ}$ Cおよび5%CO₂で3時間インキュベートする。Alamar Blue蛍光を560Ex/590Emで読み取り、GraphPad Prism 5を用いてIC50値を計算する。

【0555】

(実施例5): インビボでの抗腫瘍活性

10

次のマウス腫瘍モデルによって、対象方法による腫瘍成長の阻害を判定することができる。

【0556】

パクリタキセル - 不応性腫瘍モデル

1. 臨床由来卵巢癌モデル

この腫瘍モデルは、卵巢癌患者の腫瘍生検から確立される。腫瘍生検を患者から採取する。

【0557】

病期分類腫瘍を有するヌードマウスに本明細書中に記載の化合物を投与するが、このマウスにはパクリタキセルを毎週投与し、各パクリタキセル投与の1日後にmTOR阻害剤を投与する。

20

【0558】

2. A2780 Tax ヒト卵巢癌異種移植 (突然変異チューブリン)

A2780 Tax は、パクリタキセル耐性ヒト卵巢癌モデルである。これは、パクリタキセルおよびベラパミル、MDR克服剤とともに細胞を同時にインキュベートすることによって、感受性親A2780株から得られる。この耐性機構は、非MDR関連であることが示されており、 β -チューブリンタンパク質をコードする遺伝子における突然変異に起因する。

【0559】

病期分類腫瘍を有するヌードマウスに本明細書中に記載の化合物を投与するが、このマウスにはパクリタキセルを毎週投与し、各パクリタキセル投与の1日後にmTOR阻害剤を投与する。

30

【0560】

3. HCT116 / VM46 ヒト結腸癌異種移植 (多剤耐性)

HCT116 / VM46 は、感受性HCT116親株から発生したMDR耐性結腸癌である。インビボで、ヌードマウスにおいて増殖させたところ、HCT116 / VM46 は、一貫してパクリタキセルに対する高い耐性を示している。

病期分類腫瘍を有するヌードマウスに本明細書中に記載の化合物を投与するが、このマウスにはパクリタキセルを毎週投与し、各パクリタキセル投与の1日後にmTOR阻害剤を投与する。

40

【0561】

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対して本質的に不応性であるマウス線維肉腫である。

【0562】

病期分類腫瘍を有するヌードマウスに本明細書中に記載の化合物を投与するが、このマウスにはパクリタキセルを毎週投与し、各パクリタキセル投与の1日後にmTOR阻害剤を投与する。

【0563】

多剤耐性ヒト結腸癌異種移植片HCT / VM46または本明細書中に記載のものを含む

50

当技術分野で公知の何らかの他のモデルにおいて、インビボで本発明の方法による処置を他の治療薬と併用することができる。

【0564】

この結果から、第一の薬剤、例えばパクリタキセルによる処置と、続くmTOR阻害剤による処置が、試験条件下で、インビボでの腫瘍成長の処置に対する強力な治療レジメンであることが示されると予想される。

【0565】

(実施例6) : Aktキナーゼアッセイ

次のアッセイによって、対象方法によるAktの阻害を判定することができる。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+)およびマウス胚繊維芽細胞を含むが限定されない、Akt/mTOR経路の成分を含む細胞を、一般的には、ウシ胎仔血清及び/又は抗生物質を補給したDMEMなどの細胞増殖培地中で増殖させ、密集するまで増殖させる。

【0566】

細胞を一晩血清飢餓状態にし、第一の薬剤、続いてmTOR阻害剤とともに約1分から約1時間インキュベートし、その後、インスリン(例えば100nM)で約1分から約1時間刺激する。細胞を剥離して、ドデシル硫酸ナトリウムなどの界面活性剤およびプロテアーゼ阻害剤(例えばPMSE)を含有する氷冷溶解緩衝液に入れることによって細胞を溶解させる。細胞を溶解緩衝液と接触させた後、この溶液を短時間超音波処理し、遠心により透明化し、SDS-PAGEによって分離し、ニトロセルロースまたはPVDFに転写し、ホスホ-Akt S473、ホスホ-Akt T308、Aktおよび-Aクチンに対する抗体(Cell Signaling Technologies)を用いて免疫ブロッティング処理する。

【0567】

(実施例7) : 血液中でのキナーゼシグナル伝達

ホスフロー(phosflow)法(Methods Enzymol. 2007; 434: 131-54)を使用して、血液細胞においてPI3K/Akt/mTORシグナル伝達を測定する。この方法の長所は、性質上、単一細胞アッセイであるので、集団的な平均ではなく、細胞の不均一性を検出することができることである。これによって、他のマーカーにより定められる異なる集団において、シグナル伝達状態を同時に区別(distribution)できるようになる。ホスフロー(phosflow)はまた、非常に定量性に優れている。分画化していない脾臓細胞または末梢血液単核細胞を抗CD3で刺激して、T細胞受容体シグナル伝達を開始させる。次に、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に対して染色する。

【0568】

同様に、ビヒクル(例えば0.1%DMSO)または様々な濃度のキナーゼ阻害剤とともに全血のアリコートをして15分間インキュベートし、その後、刺激を与え、抗軽鎖抗体(Fab'2断片)を用いてT細胞受容体(TCR)(二次抗体と抗CD3)またはB細胞受容体(BCR)を架橋する。約5および15分後、(例えば冷4%パラホルムアルデヒドで)試料を固定し、ホスフロー(phosflow)のために使用する。当技術分野で公知の細胞表面マーカーに対する抗体を使用し、TおよびB細胞を区別するために表面染色を使用する。次に、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ともに固定細胞をインキュベートすることによって、AktおよびS6などのキナーゼ基質のリン酸レベルを測定する。次いで、フローサイトメトリーによって細胞集団を分析する。

【0569】

(実施例8) コロニー形成アッセイ

約30%血清中で、約7日間にわたり、組み換えヒトIL-7とともに、M3630メチルセルロース培地中でp190BCR-Ablレトロウイルスを新たに形質導入したマ

10

20

30

40

50

ウス骨髓細胞（本明細書中でp 1 9 0形質導入細胞と呼ぶ。）を様々な薬物の組み合わせの存在下に置き、顕微鏡下での目視検査により、形成されるコロニー数を数える。

【0570】

あるいは、最初の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⁻）患者からヒト末梢血液単核細胞を得る。生きている細胞を単離し、CD 1 9 + CD 3 4 + B細胞前駆体を濃縮する。一晚液体培養した後、サイトカイン（IL - 3、IL - 6、IL - 7、G - C S F、GM - C S F、C F、F l t 3リガンドおよびエリスロポエチン）を補給したメソカルトGF + H 4 4 3 5、Stem Cell Technologies）中に細胞を入れ、様々な濃度の既知の化学療法剤を培養に添加し、次いで、後の時点で（例えば24時間）、mTOR阻害剤を添加する。12から14日後、顕微鏡によりコロニーを数える。この方法を使用して、付加的または相乗的活性の証拠を調べることができる。この結果から、第一の薬剤およびmTOR阻害剤を使用した秩序ある、決められた順序の処置が、コロニー形成阻害において有効であることが示されると予想される。

【0571】

（実施例9）：白血病細胞におけるキナーゼ阻害剤のインビボ効果

約4時間あけて2回、それぞれ約5 Gyで線源から雌レシピエントマウスに致死的に放射線照射する。2回目の放射線照射から約1時間後、白血病細胞約 1×10^6 個（例えばPh⁺ヒトまたはマウス細胞またはp 1 9 0形質導入骨髓細胞）をマウスにi.v.注射する。3から5週齢ドナーマウスからの放射線防護用量の約 5×10^6 個の正常骨髓細胞と一緒にこれらの細胞を投与する。受容マウスに抗生物質水溶液を与え、毎日監視する。約14日後に発病したマウスを安楽死させ、リンパ系器官を分析のために摘出する。パクリタキセルなどの第一の薬剤での処置を毎週行うが、これは白血病細胞注射から約10日後に開始し、マウスが発病するまで毎日継続するか、または最長で移植後約35日間継続する。第10日、第11日および第12日の1以上で開始してmTOR阻害剤での処置を行い、毎週繰り返す。例えば、一部のマウスに第一の薬剤およびmTOR阻害剤の両方を第10日に与え、第11日および第12日にさらなるmTOR阻害剤処置を行い、このサイクルを第17日から開始して繰り返す。一部のマウスには第10日に第一の薬剤のみを与え、第11日にmTOR阻害剤を与え、このサイクルを毎週繰り返す。相乗効果を調べるために、一部のマウスには、併用療法を受けるマウスに合致したスケジュールに従い、第一の薬剤またはmTOR阻害剤のみを与える。強制経口投与により阻害剤を与える。

【0572】

第10日前後（処置前）に末梢血液細胞を回収し、安楽死時に（処置後）標識した抗hCD 4抗体と接触させ、フローサイトメトリーにより数える。さらなる化学療法剤でのさらなる処置によって、さらなる公知の化学療法剤との併用の相乗効果を示すために、この方法を使用することもできる。相乗効果は、試験した条件下での何らかの化合物（例えばパクリタキセル、mTOR阻害剤、グリベック）単独での処置と比較した場合の、白血病性血液細胞数の顕著な減少によっても示され得る。

【0573】

（実施例10）：マウス骨髓移植アッセイ

ガンマ線源から雌レシピエントマウスに致死的に放射線照射する。放射線照射から約1時間後、継代数が少ないp 1 9 0形質導入培養物由来の白血病細胞約 1×10^6 個（例えばCancer Genet Cytogenet. 2005 Aug; 161(1): 51-6に記載のようなもの）をマウスに注射する。3から5週齢ドナーマウス由来の放射線防護用量の約 5×10^6 個の正常骨髓細胞と一緒にこれらの細胞を投与する。受容マウスに抗生物質水溶液を与え、毎日監視する。約14日後に発病したマウスを安楽死させ、リンパ系器官をフローサイトメトリー及び/又は磁気濃縮のために摘出する。処置は、第10日前後に開始し、マウスが発病するまで、または最長で移植後約35日間継続する。パクリタキセルなどの第一の薬剤での処置を毎週行うが、これは第10日前後に開始する。mTOR阻害剤での処置は、第10日、第11日、第12日および第13日の1以上

で開始して行い、毎週繰り返す。例えば、一部のマウスに第一の薬剤およびmTOR阻害剤の両方を第10日に与え、第11日および第12日にさらにmTOR阻害剤のみを与え、このサイクルを第17日に開始して繰り返す。一部のマウスには第10日に第一の薬剤のみを与え、第11、12および13日にmTOR阻害剤のみを与え、このサイクルを毎週繰り返す。一部のマウスに第10日に第一の薬剤およびmTOR阻害剤の両方を与え、第17日から毎週繰り返す。一部のマウスには、第10日に第一の薬剤のみを与え、続いてmTOR阻害剤のみを第11日に与え、このサイクルを第17日から毎週繰り返す。相乗効果を判定するために、一部のマウスには、併用療法を受けるマウスに合致したスケジュールに従い、第一の薬剤またはmTOR阻害剤のみを与える。強制経口投与(p.o.)によりmTOR阻害剤を与える。パイロット実験において、白血病を治癒させないが、約1週間以下、白血病発症を遅延させる第一の薬剤の用量を特定し；対照はビヒクル処置するかまたは、このモデルにおいて白血病誘発性を遅延させるが治癒させないことが以前に示されている第一の薬剤で処置する(例えば約70mg/kgイマチニブを1日2回)。第一段階で、eGFPを発現するp190細胞を使用し、フローサイトメトリーによって骨髄、脾臓およびリンパ節(LN)における白血病細胞の%の列挙に事後分析を限定する。第二段階で、ヒトCD4のテイルレス(tailless)形態を発現するp190細胞を使用し、事後分析には、脾臓からのhCD4+細胞の磁気選別と、それに続く主要なシグナル伝達エンドポイント:pAkt-T308およびS473;pS6およびp4EBP-1の免疫プロット分析が含まれる。免疫プロット検出に対する対照として、溶解前に、本開示阻害剤のキナーゼ阻害剤の存在下または非存在下で選別細胞をインキュベートする。場合によっては、事前選別なく、hCD4-ゲート細胞において、pAkt-S473およびpS6-S235/236を検出するために、「ホスフロー(phosflow)」を使用する。これらのシグナル伝達研究は、例えば薬物処置マウスが臨床白血病を35日の時点で発症していない場合、特に有用である。生存率のカプラン-マイヤープロットを作成し、当技術分野で公知の方法に従い、統計学的解析を行う。p190細胞からの結果を個別にならびに累積的に分析する。

【0574】

処置開始直前第10日から、末梢血液の試料(100~200μL)を全マウスから毎週得る。薬物濃度を測定するために血漿を使用し、本明細書中で記載のように白血病マーカー(eGFPまたはhCD4)およびシグナル伝達バイオマーカーに対して細胞を分析する。

【0575】

対象方法が白血病細胞の増殖を阻害することにおいて有効であることを裏付けるために、当技術分野で公知のこの一般的なアッセイを使用し得る。

【0576】

(実施例11): 本発明の第一の薬剤の投与とそれに続く腫瘍増殖の阻害のためのmTOR阻害剤

腫瘍細胞増殖を阻害することにおいて対象方法が有効であることを裏付けるために、次の細胞および動物モデルを使用することができる。

細胞株

American Type Culture Collection(ATCC, Manassas, VA)から、関心のある細胞株(A549、U87、ZR-75-1および786-O)を入手する。細胞を増殖させ、継代数が少ない(例えば継代数3)うちに凍結保存する。1回のTGI実験に対して十分な細胞を得るためのさらなる増殖のために、1つのアリコートを使用する(継代数約9)。

【0577】

動物

雌無胸腺ヌードマウスがHarlanより供給される。4から6週齢でマウスを受領する。マウスは全て、取り扱い前に約1日から2週間にわたり順応させる。マウスは、マイクロアイソレーターケージに収容し、特定病原体を含まない状態で維持する。このマウ

10

20

30

40

50

スには、照射マウス餌を与え、オートクレーブ処理水を自由に摂取できるようにする。

【0578】

腫瘍異種移植モデル

マウスの右側腹部皮下に0.01から0.5mLの腫瘍細胞（細胞約 1.0×10^5 から 1.0×10^8 個/マウス）を接種する。接種から5から10日後、測径器を用いて腫瘍を測定し、例えば、Study Director V.1.6.70（Study Log）などの動物研究管理ソフトウェアを用いて腫瘍重量を計算する。Study Directorを用いて、腫瘍サイズが約120mgのマウスを望ましい群にペアマッチングする（第1日）。マウスをペアマッチングする際、体重を記録する。腫瘍体積および体重測定を週に1から4回行い、総括的な観察を少なくとも1日1回行う。第1日に、実施例9に記載のようなスケジュールに従うなど、指示どおりに、本発明の化合物および参照化合物ならびにビヒクル対照を強制経口投与するかまたはi.v.投与する。実験最終日に、マウスを屠殺し、最後の投与から1から4時間後、それらの腫瘍を摘出する。腫瘍を切り出し、2つに切る。腫瘍の3分の1をホルマリン中で固定し、パラフィンブロック中に包埋し、腫瘍の残りの3分の2は即時凍結し、-80℃で保存する。

10

【0579】

データおよび統計学的解析

次の式を利用して平均腫瘍成長阻害（TGI）を計算する：

【数1】

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

20

【0580】

第1日の出発サイズから退行した腫瘍を計算から除く。第1日の腫瘍重量と比較して退行を示す腫瘍に対して下記の式を使用して、個々の腫瘍縮小（TS）を計算する。各群の平均腫瘍縮小を計算し、報告する。

【0581】

本発明の化合物が、試験条件下で、腎臓癌細胞増殖、乳癌細胞増殖、肺癌細胞増殖または膠芽細胞腫細胞増殖などの腫瘍細胞増殖を阻害し得るか否かを示すために

30

【数2】

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

このモデルを使用することができる。

【0582】

（実施例12）：PI3K 突然変異による、腫瘍細胞のPI3K経路および増殖の阻害

乳癌細胞（例えばMDA-MB-361、T47D、SKOV-3）を含むが限定されないPI3Kにおいて1以上の突然変異を含む細胞および前立腺癌細胞（例えばPC3）を含むが限定されない、PTENにおいて1以上の突然変異を含む細胞を、一般的には、ウシ胎仔血清及び/又は抗生物質を補給したDMEMなどの細胞増殖培地中で増殖させ、密集するまで増殖させる。次いで、細胞を様々な濃度の試験化合物で約2時間処理し、続いて細胞溶解緩衝液中で溶解させる。溶解物をSDS-PAGEにかけ、次いで、pAKT（S473）、pAKT（T308）、pS6およびp4E-BP1を含むが限定されない下流シグナル伝達マーカーを検出するために、ウェスタンブロット分析を行う。化合物B（表1の化合物1）などの本発明の化合物の様々な用量で細胞に対して、増殖（および増殖阻害）度も測定することができる。適正なローディングを確認するために、ハウスキーピングタンパク質として、 α -アクチンを使用し得る。図5は、PC3モデルにお

40

50

ける、化合物 B（一番上のパネル）による、スレオニン 308 と比較した、セリン 473 での Akt リン酸化の阻害の差異を示すウエスタンブロットを示す。SKOV-3 モデルにおける、汎 PI3K 阻害剤と化合物 B との Akt リン酸化阻害の比較も示す。

【0583】

（実施例 13）：血管形成のインビトロ阻害

血管形成を阻害することにおいて対象方法が有効であることを裏付けるために、次のアッセイを使用することができる。ヒト臍静脈内皮細胞（HUEC）などの内皮細胞株を用いてインビトロで血管形成能を測定することができる。化合物の存在下または非存在下で、キットの説明書に従い、このアッセイを行う。簡潔に述べると、ゲルマトリックスを細胞培養表面に適用し、マトリックス被覆面に増殖因子とともに細胞を添加し、一部の試料には阻害剤化合物も加え、細胞を 37°C および 5% CO₂ で、対照試料（化合物添加なし）が管構造を形成するのに十分に長い時間（一晩など）インキュベートし、細胞透過性色素（例えばカルセイン）を用いて細胞を染色し、管形成度を確認するために細胞を視覚化する。阻害なしの対照細胞と比べて管形成が減少していることが血管形成阻害の指標である。試験用量および対応する管形成阻害度に基づき、管形成に対する IC50 値を計算する。生きている細胞と死んだ細胞を区別する染色法（例えば Invitrogen から市販されている Image-iT DEAD Green viability stain）など、当技術分野で公知の何らかの多くの方法を用いて、細胞生存能に対する IC50 値を測定することができる。

【0584】

（実施例 14）：細胞周期分析

増殖 48 時間後に細胞を染色するために、Guava 細胞周期試薬を使用し、次いで GUAVA EasyCyt FACS 機器で細胞を分析した。Guava Cytosoft 5.2 ソフトウェアを用いて結果を分析したが、図 8 および 10 で示す。

【0585】

（実施例 15）：併用指数の研究

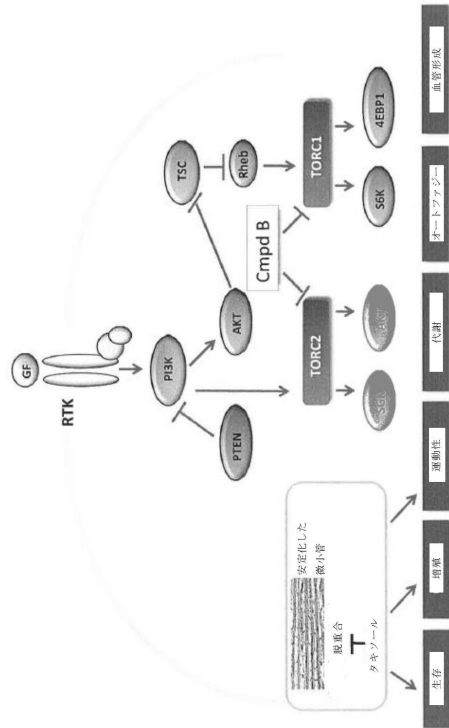
子宮内膜細胞株においてタキソールと組み合わせた場合の化合物 B の相乗性、拮抗性または相加性を判定するために、メディアン - エフェクト（median-effect）分析を適用した。Chou / Talalay の式を使用して併用指数（CI）を調べた。72 時間 Cell Titer - Glo アッセイにおいて、各個別の化合物に対する IC50 を決定した。併用アッセイの場合、それらの等効力比で薬物を使用した（例えばそれらの IC50 の比）。用量効果分析のために CalcuSyn ソフトウェア（BioSoft による）を使用した。結果を図 7 で示す。

【0586】

本明細書中で本発明の好ましい実施形態を示し、記載してきたが、このような実施形態が単なる例として提供されることは当業者にとって明らかであろう。本発明から逸脱せずに、当業者は多くの変形、変更および置き換えに気付くであろう。本発明の実施において、本明細書中に記載の本発明の実施形態に対する様々な変更が採用され得ることを理解されたい。次の特許請求の範囲は、本発明の範囲を定めるものであり、これらの特許請求の範囲内の方法および構造ならびにそれらの同等物が本発明の範囲に包含されることが意図される。

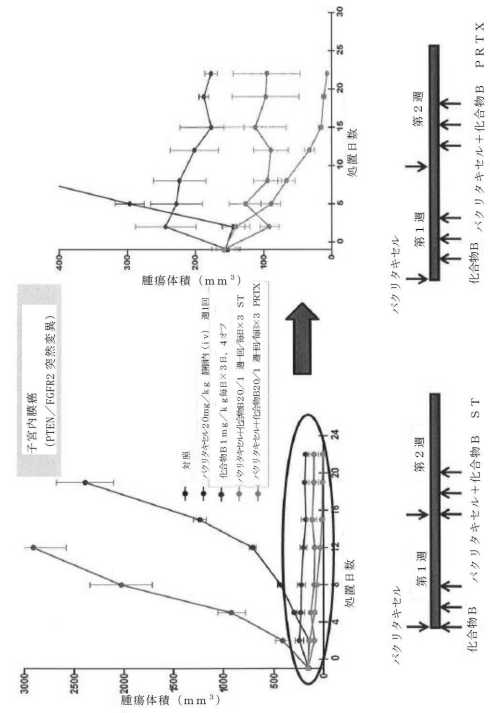
【図 1】

図 1



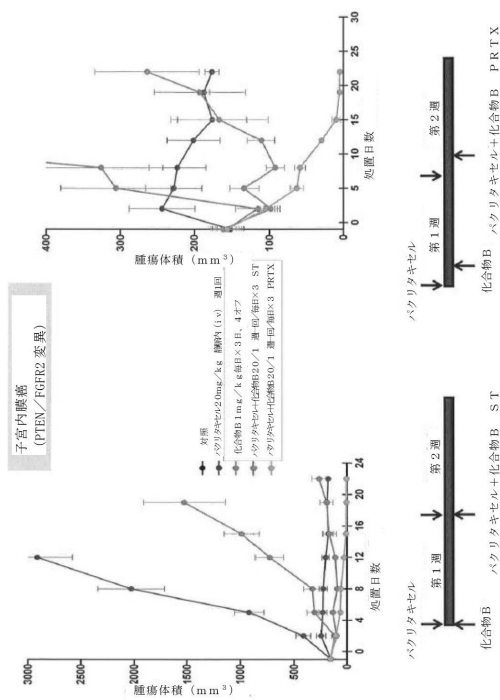
【図 2】

図 2



【図 3】

図 3



【図 4】

図 4

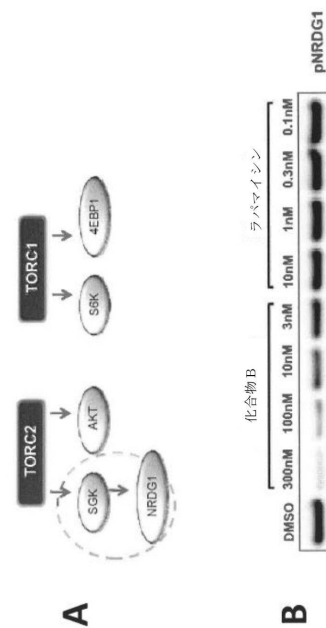


図 7

【 図 7 】

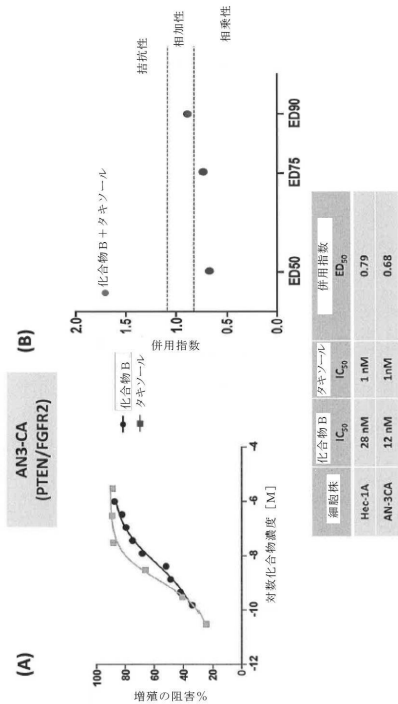


図 5

【 図 5 】

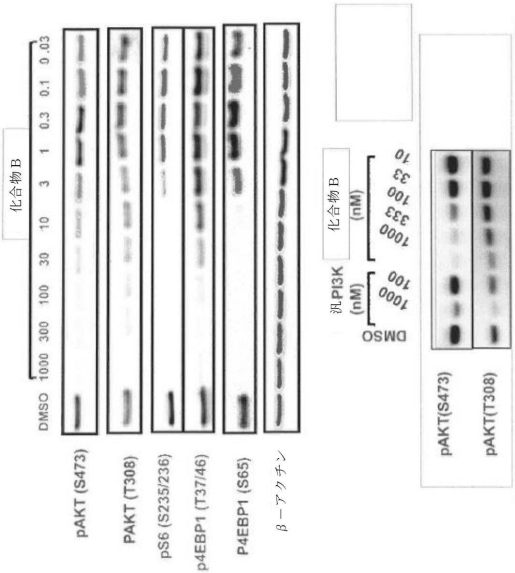


図 8

【 図 8 】

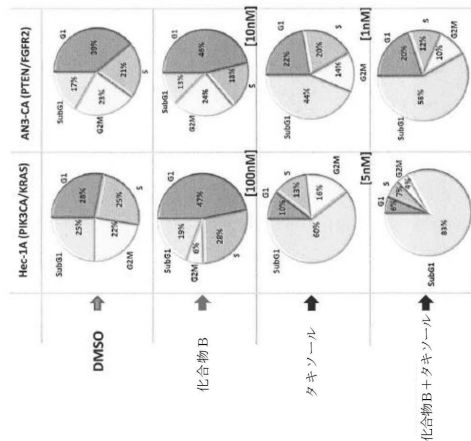
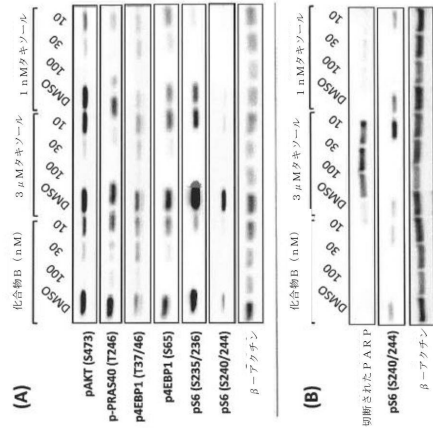


図 6

【 図 6 】



【図 13】

図 13

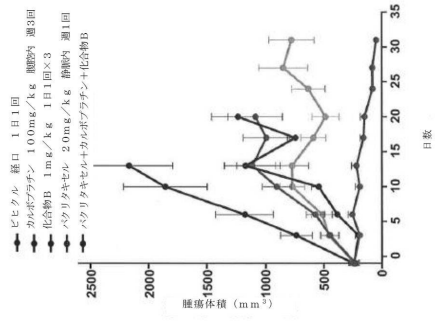
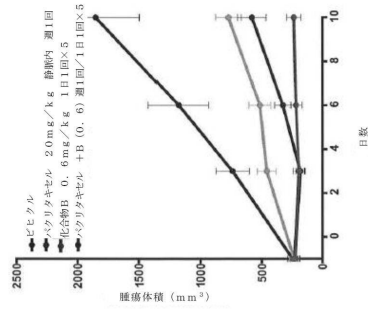


図 6 HEC59 (PTEN/PIK3CA-R48C)



フロントページの続き

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(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 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 ジェッセン, カタューン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 3 1, サンディエゴ, シャルドネイ ストリート
1 2 1 8 5

(72)発明者 グオ, シン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 3 1, サンディエゴ, ビレッジ リッジ ロード
5 1 6

(72)発明者 ロメル, クリスチャン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 0 3 7, ラ ホヤ, ウェストボーン ストリート 5
2 8

審査官 砂原 一公

(56)参考文献 米国特許出願公開第2 0 1 0 / 0 1 8 4 7 6 0 (U S , A 1)

NASREDINE, Aissat, Antiproliferative effects of rapamycin as a single agent and in combination with carboplatin and paclitaxel in head and neck cancer cell lines, Cancer chemotherapy and pharmacology, 2 0 0 8 年, Vol.62, No.2, p.305-313

Ragazzi E. et al., Cytotoxicity of paclitaxel in combination with cisplatin and a new Pt-mercaptopyridine complex, Anticancer research, 2 0 0 2 年, Vol.22, No.5, p.2783-2788

PATHAK, Ashutosh K. et al., Potentiation of the effect of paclitaxel and carboplatin by antioxidant mixture on human lung cancer H520 cells, Journal of the American College of Nutrition, 2 0 0 2 年, Vol.21, No.5, p.416-421

McDAID, Hayley M. et al., Synergistic interaction between paclitaxel and 8-chloro-adenosine 3',5'-monophosphate in human ovarian carcinoma cell lines, Clinical cancer research, 1 9 9 9 年, Vol.5, No.1, p.215-220

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C A p l u s / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)

J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)