

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2019-529419

(P2019-529419A)

(43) 公表日 令和1年10月17日 (2019. 10. 17)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/5377 (2006. 01)	A 6 1 K 31/5377	4 C 0 8 4
A 6 1 P 29/00 (2006. 01)	A 6 1 P 29/00	4 C 0 8 6
A 6 1 P 35/00 (2006. 01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 37/02 (2006. 01)	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 43/00 (2006. 01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 143 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2019-514769 (P2019-514769)	(71) 出願人	518374697
(86) (22) 出願日	平成29年9月18日 (2017. 9. 18)		エムイーアイ ファーマ, インク.
(85) 翻訳文提出日	令和1年5月10日 (2019. 5. 10)		アメリカ合衆国 9 2 1 3 0 カリフォル
(86) 国際出願番号	PCT/US2017/052086		ニア州 サンディエゴ バレー・センター
(87) 国際公開番号	W02018/053437		・ドライブ 3 6 1 1 スイート 5 0 0
(87) 国際公開日	平成30年3月22日 (2018. 3. 22)	(74) 代理人	100082072
(31) 優先権主張番号	62/396, 734		弁理士 清原 義博
(32) 優先日	平成28年9月19日 (2016. 9. 19)	(72) 発明者	ゴールド, ダニエル ピー.
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		アメリカ合衆国 9 2 0 1 4 カリフォル
(31) 優先権主張番号	62/412, 720		ニア州 デル・マー エル・アミーゴ・ロ
(32) 優先日	平成28年10月25日 (2016. 10. 25)		ード 2 2 4 4
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		

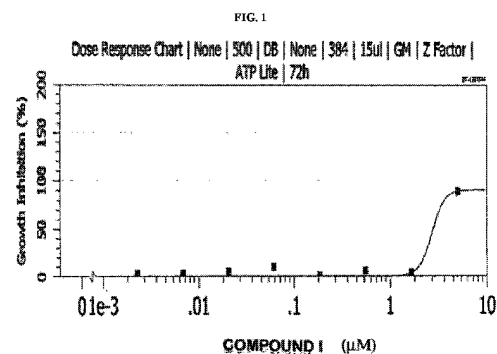
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 併用療法

(57) 【要約】

併用療法を用いて癌などの疾患を処置する方法が本明細書で提供される。特定の実施形態において、前記方法は、有効な量のホスホイノシチドー 3-キナーゼ (P I 3 K) 阻害剤と、ブルトン型チロシンキナーゼ (B T K) 阻害剤、B c 1-2 阻害剤、E Z H 2 阻害剤、及びそれらの組み合わせから選択された有効な量の第 2 の薬剤とを患者に投与する工程を含む。

【選択図】 図 1



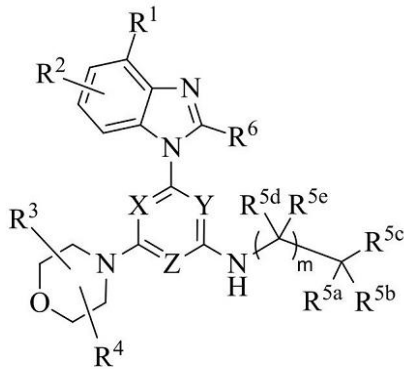
【特許請求の範囲】

【請求項 1】

疾患を処置又は予防するための方法であって、該方法は、被験体に以下の (i) 及び (i i) を投与する工程を含み：

(i) 有効な量の式 (I) の化合物；

【化 1】



式 (I),

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

X、Y及びZは、X、Y及びZのうち少なくとも2つが窒素原子であるという条件で、各々独立してN又はC R^xであり；R^xは水素又はC₁ - 6 アルキルであり；

R¹とR²は各々独立して、(a) 水素、シアノ、ハロ、又はニトロ；(b) C₁ - 6 アルキル、C₂ - 6 アルケニル、C₂ - 6 アルキニル、C₃ - 10 シクロアルキル、C₆ - 14 アリール、C₇ - 15 アラルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリル；又は (c) -C(O) R^{1a}、-C(O) OR^{1a}、-C(O) NR^{1b} R^{1c}、-C(NR^{1a}) NR^{1b} R^{1c}、-OR^{1a}、-OC(O) R^{1a}、-OC(O) OR^{1a}、-OC(O) NR^{1b} R^{1c}、-OC(=NR^{1a}) NR^{1b} R^{1c}、-OS(O) R^{1a}、-OS(O)₂ R^{1a}、-OS(O) NR^{1b} R^{1c}、-OS(O)₂ NR^{1b} R^{1c}、-NR^{1b} R^{1c}、-NR^{1a} C(O) R^{1d}、-NR^{1a} C(O) OR^{1d}、-NR^{1a} C(O) NR^{1b} R^{1c}、-NR^{1a} C(=NR^{1d}) NR^{1b} R^{1c}、-NR^{1a} S(O) R^{1d}、-NR^{1a} S(O)₂ R^{1d}、-NR^{1a} S(O) NR^{1b} R^{1c}、-NR^{1a} S(O)₂ NR^{1b} R^{1c}、-SR^{1a}、-S(O) R^{1a}、-S(O)₂ R^{1a}、-S(O) NR^{1b} R^{1c}、又は-S(O)₂ NR^{1b} R^{1c}であり；各R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、及びR^{1d}は独立して、(i) 水素；(i i) C₁ - 6 アルキル、C₂ - 6 アルケニル、C₂ - 6 アルキニル、C₃ - 10 シクロアルキル、C₆ - 14 アリール、C₇ - 15 アラルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリル；又は (i i i) 結合されるN原子と一体となってヘテロシクリルを形成するR^{1b}及びR^{1c}であり；

R³とR⁴は各々独立して、水素又はC₁ - 6 アルキルであり；或いは、R³とR⁴は共に結合することで、単結合、C₁ - 6 アルキレン、C₁ - 6 ヘテロアルキレン、C₂ - 6 アルケニレン、又はC₂ - 6 ヘテロアルケニレンを形成し；

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

$^a C (=NR^{1d}) NR^{1b} R^{1c}$ 、 $-NR^{1a} S(O) R^{1d}$ 、 $-NR^{1a} S(O)_2 R^{1d}$ 、 $-NR^{1a} S(O) NR^{1b} R^{1c}$ 、 $-NR^{1a} S(O)_2 NR^{1b} R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O) R^{1a}$ 、 $-S(O)_2 R^{1a}$ 、 $-S(O) NR^{1b} R^{1c}$ 、又は $-S(O)_2 NR^{1b} R^{1c}$ であり；

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

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

R^{5d} と R^{5e} は各々独立して、(a) 水素又はハロ；(b) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリル；又は(c) $-C(O) R^{1a}$ 、 $-C(O) OR^{1a}$ 、 $-C(O) NR^{1b} R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a}) NR^{1b} R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O) R^{1a}$ 、 $-OC(O) OR^{1a}$ 、 $-OC(O) NR^{1b} R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a}) NR^{1b} R^{1c}$ 、 $-OS(O) R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2 R^{1a}$ 、 $-OS(O) NR^{1b} R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2 NR^{1b} R^{1c}$ 、 $-NR^{1b} R^{1c}$ 、 $-NR^{1a} C(O) R^{1d}$ 、 $-NR^{1a} C(O) OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a} C(O) NR^{1b} R^{1c}$ 、 $-NR^{1a} C(=NR^{1d}) NR^{1b} R^{1c}$ 、 $-NR^{1a} S(O) R^{1d}$ 、 $-NR^{1a} S(O)_2 R^{1d}$ 、 $-NR^{1a} S(O) NR^{1b} R^{1c}$ 、 $-NR^{1a} S(O)_2 NR^{1b} R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O) R^{1a}$ 、 $-S(O)_2 R^{1a}$ 、 $-S(O) NR^{1b} R^{1c}$ 、又は $-S(O)_2 NR^{1b} R^{1c}$ であり；

R^{5f} と R^{5g} は各々独立して、(a) 水素又はハロ；(b) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリル；又は(c) $-C(O) R^{1a}$ 、 $-C(O) OR^{1a}$ 、 $-C(O) NR^{1b} R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a}) NR^{1b} R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O) R^{1a}$ 、 $-OC(O) OR^{1a}$ 、 $-OC(O) NR^{1b} R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a}) NR^{1b} R^{1c}$ 、 $-OS(O) R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2 R^{1a}$ 、 $-OS(O) NR^{1b} R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2 NR^{1b} R^{1c}$ 、 $-NR^{1b} R^{1c}$ 、 $-NR^{1a} C(O) R^{1d}$ 、 $-NR^{1a} C(O) OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a} C(O) NR^{1b} R^{1c}$ 、 $-NR^{1a} C(=NR^{1d}) NR^{1b} R^{1c}$ 、 $-NR^{1a} S(O) R^{1d}$ 、 $-NR^{1a} S(O)_2 R^{1d}$ 、 $-NR^{1a} S(O) NR^{1b} R^{1c}$ 、 $-NR^{1a} S(O)_2 NR^{1b} R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O) R^{1a}$ 、 $-S(O)_2 R^{1a}$ 、 $-S(O) NR^{1b} R^{1c}$ ；又は $-S(O)_2 NR^{1b} R^{1c}$ ；或いは(d) R^{5f} の1つの発生及び R^{5g} の1つの発生が同じ炭素原子に結合されている時、結合される炭素原子と一体となつて C_{3-10} シクロアルキル又はヘテロシクリルを形成する R^{5f} と R^{5g} であり；

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

m は0又は1であり；及び

n は0、1、2、3、又は4であり；

ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^x 、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 、 R^{5e} 、 R^{5f} 、及び R^{5g} におけるアルキル、アル

キレン、ヘテロアルキレン、アルケニル、アルケニレン、ヘテロアルケニレン、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、及びヘテロシクリルは各々、1、2、3、4、又は5つの置換基Qで随意に置換され、各置換基Qは独立して、(a) オキソ、シアノ、ハロ、及びニトロ；(b) 各々1、2、3、又は4つの置換基Q^aで更に随意に置換される、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、C₃₋₁₀ シクロアルキル、C₆₋₁₄ アリール、C₇₋₁₅ アラルキル、ヘテロアリール、及びヘテロシクリル；及び(c) -C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)NR^bR^c、-C(NR^a)NR^bR^c、-OR^a、-OC(O)R^a、-OC(O)OR^a、-OC(O)NR^bR^c、-OC(=NR^a)NR^bR^c、-OS(O)R^a、-OS(O)₂R^a、-OS(O)NR^bR^c、-OS(O)₂NR^bR^c、-NR^bR^c、-NR^aC(O)R^d、-NR^aC(O)OR^d、-NR^aC(O)NR^bR^c、-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c、-NR^aS(O)R^d、-NR^aS(O)₂R^d、-NR^aS(O)NR^bR^c、-NR^aS(O)₂NR^bR^c、-SR^a、-S(O)R^a、-S(O)₂R^a、-S(O)NR^bR^c、及び-S(O)₂NR^bR^cから選択され、R^a、R^b、R^c、及びR^dはそれぞれ独立して、(i) 水素；(ii) 各々1、2、3、又は4つの置換基Q^aで更に随意に置換される、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、C₃₋₁₀ シクロアルキル、C₆₋₁₄ アリール、C₇₋₁₅ アラルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリル；又は(iii) 1、2、3、又は4つの置換基Q^aで更に随意に置換される、結合されるN原子と一体となってヘテロシクリルを形成するR^bとR^cであり；

ここで、各Q^aは、(a) オキソ、シアノ、ハロ、及びニトロ；(b) C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、C₃₋₁₀ シクロアルキル、C₆₋₁₄ アリール、C₇₋₁₅ アラルキル、ヘテロアリール、及びヘテロシクリル；及び(c) -C(O)R^e、-C(O)OR^e、-C(O)NR^fR^g、-C(NR^e)NR^fR^g、-OR^e、-OC(O)R^e、-OC(O)OR^e、-OC(O)NR^fR^g、-OC(=NR^e)NR^fR^g、-OS(O)R^e、-OS(O)₂R^e、-OS(O)NR^fR^g、-OS(O)₂NR^fR^g、-NR^fR^g、-NR^eC(O)R^h、-NR^eC(O)OR^h、-NR^eC(O)NR^fR^g、-NR^eC(=NR^h)NR^fR^g、-NR^eS(O)R^h、-NR^eS(O)₂R^h、-NR^eS(O)NR^fR^g、-NR^eS(O)₂NR^fR^g、-SR^e、-S(O)R^e、-S(O)₂R^e、-S(O)NR^fR^g、及び-S(O)₂NR^fR^gからなる群から選択され；ここで、R^e、R^f、R^g、及びR^hはそれぞれ独立して、(i) 水素；(ii) C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、C₃₋₁₀ シクロアルキル、C₆₋₁₄ アリール、C₇₋₁₅ アラルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリル；又は(iii) 結合されるN原子と一体となってヘテロシクリルを形成するR^f及びR^gであり；

ここで、互いに隣接する2つの置換基Qは、各々1、2、3、又は4つの置換基Q^aで随意に置換される、C₃₋₁₀ シクロアルケニル、C₆₋₁₄ アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルを随意に形成し；及び

(ii) BTK阻害剤、Bcl-2阻害剤、EZH2阻害剤、又はそれらの任意の組み合わせから選択される、有効な量の第2の薬剤であって、ここで疾患は、癌、自己免疫疾患、又は炎症性疾患である、方法。

【請求項2】

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

^1c 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、又は $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ である、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

R^{5a} と R^{5b} は各々独立して、(a) ハロ；(b) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラールキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリル；又は(c) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、又は $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ である、請求項1に記載の方法。

【請求項4】

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

【請求項5】

n が1である、請求項1乃至4の何れか1つに記載の方法。

【請求項6】

R^{5f} と R^{5g} がそれぞれ水素である、請求項1乃至5の何れか1つに記載の方法。

【請求項7】

n が0である、請求項1乃至4の何れか1つに記載の方法。

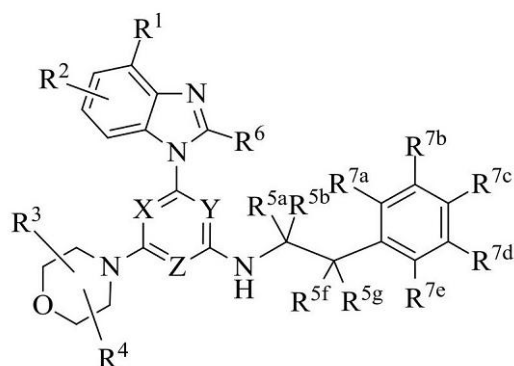
【請求項8】

m が0である、請求項1乃至7の何れか1つに記載の方法。

【請求項9】

式(I)の化合物は、式(XI)：

【化2】



式(XI).

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

R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、及び R^{7e} は各々独立して、(a) 水素、シアノ、ハロ、又はニトロ；(b) 各々1、2、3、又は4つの置換基 Q^a で随意に置換される、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラールキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリル

ル；又は (c) $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-C(NR^a)NR^bR^c$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)OR^a$ 、 $-OC(O)NR^bR^c$ 、 $-OC(=NR^a)NR^bR^c$ 、 $-OS(O)R^a$ 、 $-OS(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)NR^bR^c$ 、 $-OS(O)_2NR^bR^c$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(O)R^d$ 、 $-NR^aC(O)OR^d$ 、 $-NR^aC(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)R^d$ 、 $-NR^aS(O)_2R^d$ 、 $-NR^aS(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-S(O)NR^bR^c$ 、又は $-S(O)_2NR^bR^c$ であり；或いは

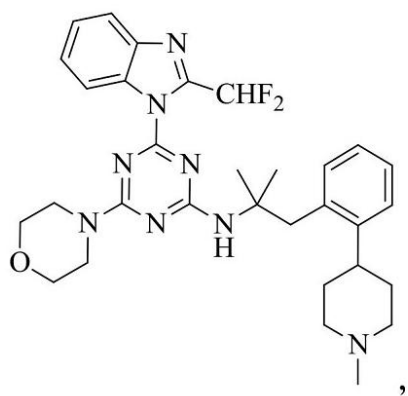
互いに隣接する R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、及び R^{7e} のうち 2 つは、各々 1、2、3、又は 4 つの置換基 Q^a で随意に置換される、 C_{3-10} シクロアルケニル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルを形成する、請求項 1 乃至 8 の何れか 1 つに記載の方法。

10

【請求項 10】

式 (I) の化合物は、化合物 I：

【化 3】



20

化合物 I

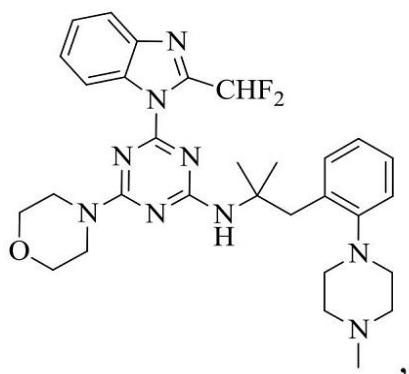
その同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグである、請求項 1 乃至 9 の何れか 1 つに記載の方法。

30

【請求項 11】

式 (I) の化合物は、化合物 II：

【化 4】



40

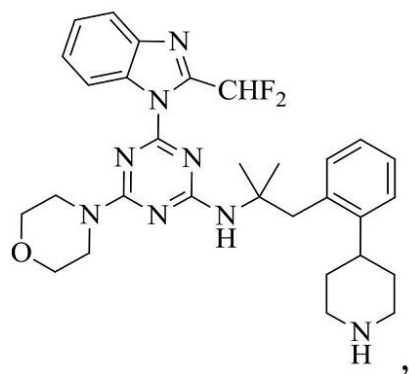
化合物 II

その同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグである、請求項 1 乃至 9 の何れか 1 つに記載の方法。

【請求項 12】

式 (I) の化合物は、化合物 III：

【化 5】



10

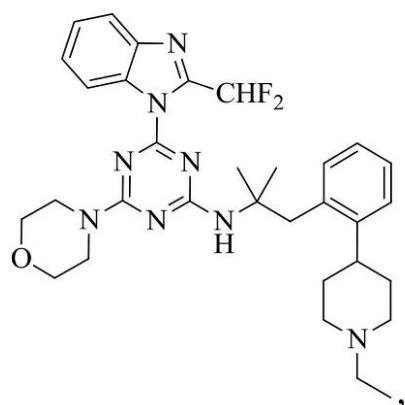
化合物 III

その同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグである、請求項 1 乃至 9 の何れか 1 つに記載の方法。

【請求項 1 3】

式 (I) の化合物は、化合物 I V :

【化 6】



20

化合物 IV

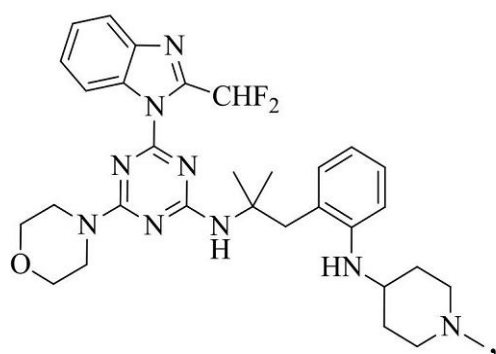
30

その同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグである、請求項 1 乃至 9 の何れか 1 つに記載の方法。

【請求項 1 4】

式 (I) の化合物は、化合物 V :

【化 7】



40

化合物 V

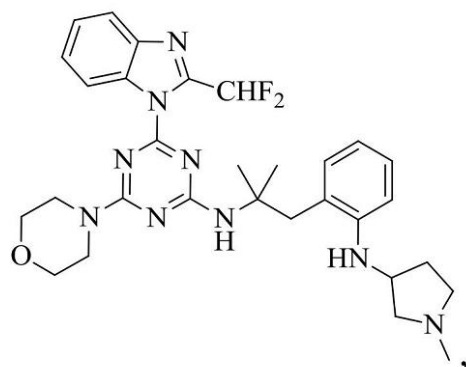
その同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグである、請求項 1 乃至 9 の何れか 1 つに記載の方法。

50

【請求項 15】

式 (I) の化合物は、化合物 V I :

【化 8】



10

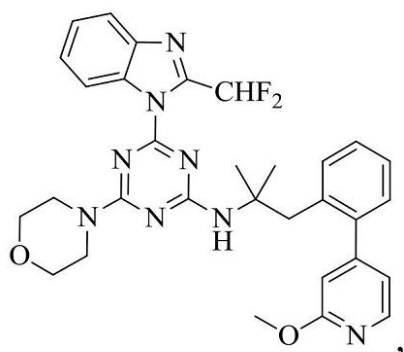
化合物 VI

その同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグである、請求項 1 乃至 9 の何れか 1 つに記載の方法。

【請求項 16】

式 (I) の化合物は、化合物 V I I :

【化 9】



20

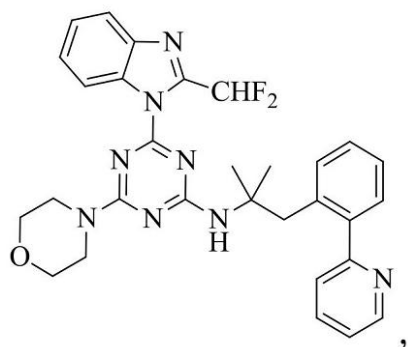
化合物 VII

その同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグである、請求項 1 乃至 9 の何れか 1 つに記載の方法。

【請求項 17】

式 (I) の化合物は、化合物 V I I I :

【化 10】



40

化合物 VIII

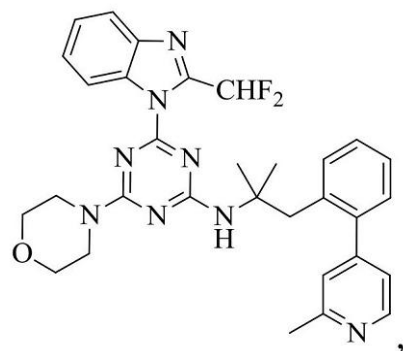
その同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグである、請求項 1 乃至 9 の何れか 1 つに記載の方法。

50

【請求項 18】

式 (I) の化合物は、化合物 IX :

【化 11】



化合物 IX

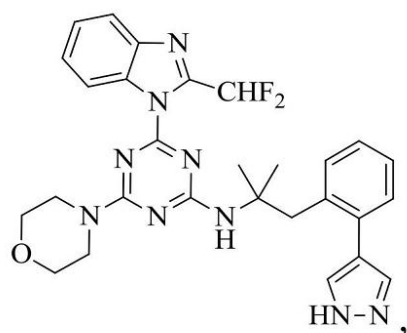
10

その同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグである、請求項 1 乃至 9 の何れか 1 つに記載の方法。

【請求項 19】

式 (I) の化合物は、化合物 X :

【化 12】



化合物 X

20

30

その同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグである、請求項 1 乃至 9 の何れか 1 つに記載の方法。

【請求項 20】

第 2 の薬剤が BTK 阻害剤である、請求項 1 乃至 19 の何れか 1 つに記載の方法。

【請求項 21】

BTK 阻害剤は、イブルチニブ、BGB31111、CC-292、ACP196、CNX-774、CGI1746、LFM-A13、CNX-774、ONO-4059、RN486、CPI-0610、DUAL946、GSK525762、I-BET151、JQ1、OTX015、PFI-1、RVX-208、RVX2135、TEN-010、及びそれらの組み合わせから選択される、請求項 1 乃至 20 の何れか 1 つに記載の方法。

40

【請求項 22】

BTK 阻害剤はイブルチニブ及び BGB31111 から選択される、請求項 1 乃至 20 の何れか 1 つに記載の方法。

【請求項 23】

BTK 阻害剤はイブルチニブである、請求項 1 乃至 20 の何れか 1 つに記載の方法。

【請求項 24】

BTK 阻害剤は BGB31111 である、請求項 1 乃至 20 の何れか 1 つに記載の方法。

【請求項 25】

50

第2の薬剤がBcl-2阻害剤である、請求項1乃至19の何れか1つに記載の方法。

【請求項26】

Bcl-2阻害剤はベネトクラックス及びPNT2258から選択される、請求項1乃至19及び25の何れか1つに記載の方法。

【請求項27】

第2の薬剤はEZH2阻害剤である、請求項1乃至19の何れか1つに記載の方法。

【請求項28】

EZH2阻害剤はタゼメトスタットである、請求項1乃至19及び27の何れか1つに記載の方法。

【請求項29】

疾患は癌である、請求項1乃至28の何れか1つに記載の方法。

【請求項30】

癌は慢性リンパ性白血病又は非ホジキンリンパ腫である、請求項29に記載の方法。

【請求項31】

非ホジキンリンパ腫は、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)である、請求項30に記載の方法。

【請求項32】

びまん性大細胞型B細胞リンパ腫は、活性化B細胞(ABC DLBCL)又は胚中心B細胞(GCB DLBCL)のものである、請求項31に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願への相互参照

本出願は、2016年10月25日出願の米国仮特許出願第62/412,720号と、2016年9月19日出願の米国仮特許出願第62/396,734号の利益を主張するものである。前記出願の各々の開示は、本出願の開示において、その一部として考慮され、且つその全体において参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

技術分野

本明細書には、癌、自己免疫疾患、及び炎症性疾患を含む増殖性疾患の処置のために併用療法を用いて疾患を処置する方法が提供される。特定の実施形態において、前記方法は、有効な量のホスホイノシチド-3-キナーゼ(PI3K)阻害剤と、ブルトン型チロシンキナーゼ(BTK)阻害剤、Bcl-2阻害剤、EZH2阻害剤、又はそれらの組み合わせから選択された有効な量の第2の薬剤とを患者に投与する工程を含む。

【背景技術】

【0003】

ホスホイノシチド-3-キナーゼ(PI3K)は、正常組織生理機能において様々な役割を果たすものであり(Foukas & Shepherd, Biochem. Soc. Trans. 2004, 32, 330; Shepherd, Acta Physiol. Scand. 2005, 183, 3)、p110 α には癌の増殖における特異的な役割があり、p110 β にはインテグリン α I β 3により媒介される血栓形成における役割があり(Jackson et al., Nat. Med. 2005, 11, 507)、p110 γ には、炎症、関節リウマチ、及びその他慢性炎症状態における役割がある(Barber et al., Nat. Med. 2005, 11, 933; Camps et al., Nat. Med. 2005, 11, 936; Rommel et al., Nat. Rev. 2007, 7, 191; and Ito, et al., J. Pharm. Exp. Therap. 2007, 321, 1)。PI3Kの阻害剤には、癌を含む様々な増殖性疾患の処置における治療可能性がある。

【0004】

10

20

30

40

50

ブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）阻害剤は、ブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）、即ちB細胞抗原受容体（SCR）シグナル伝達における非常に異なる役割を有するキナーゼのTecファミリーのメンバーを阻害する薬物の種類である。

【0005】

癌、自己免疫疾患、及び／又は炎症性疾患を含む様々な増殖性疾患の処置、予防、及び管理において第2の薬剤と組み合わせてPI3K阻害剤及びBTK阻害剤を投与するための有効な用量及び投薬レジメンの開発が、依然として必要とされている。

【発明の概要】

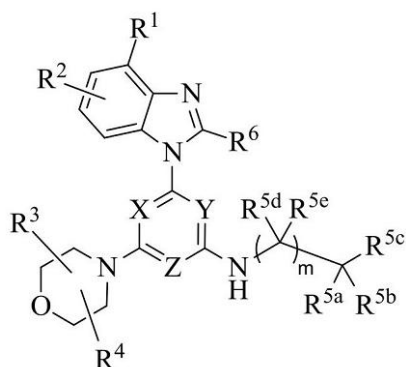
【0006】

本明細書には、疾患を処置または予防するための方法が開示され、該方法は、患者に以下の（i）及び（ii）を投与する工程を含む：

（i）有効な量の式（I）の化合物：

【0007】

【化1】



式(I),

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

X、Y及びZは、X、Y及びZのうち少なくとも2つが窒素原子であるという条件で、各々独立してN又はCR^Xであり；R^Xは水素又はC₁₋₆アルキルであり；

R¹とR²は各々独立して、（a）水素、シアノ、ハロ、又はニトロ；（b）C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₆₋₁₄アリール、C₇₋₁₅アラルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリル；又は（c）-C(O)R^{1a}、-C(O)OR^{1a}、-C(O)NR^{1b}R^{1c}、-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OR^{1a}、-OC(O)R^{1a}、-OC(O)OR^{1a}、-OC(O)NR^{1b}R^{1c}、-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)R^{1a}、-OS(O)₂R^{1a}、-OS(O)NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(O)R^{1d}、-NR^{1a}C(O)OR^{1d}、-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}S(O)R^{1d}、-NR^{1a}S(O)₂R^{1d}、-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}、-SR^{1a}、-S(O)R^{1a}、-S(O)₂R^{1a}、-S(O)NR^{1b}R^{1c}、又は-S(O)₂NR^{1b}R^{1c}であり；各R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、及びR^{1d}は独立して、（i）水素；（ii）C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₆₋₁₄アリール、C₇₋₁₅アラルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリル；又は（iii）結合されるN原子と一体となってヘテロシクリルを形成するR^{1b}及びR^{1c}であり；

R³とR⁴は各々独立して、水素又はC₁₋₆アルキルであり；或いは、R³とR⁴は共に結合することで、単結合、C₁₋₆アルキレン、C₁₋₆ヘテロアルキレン、C₂₋₆アルケニレン、又はC₂₋₆ヘテロアルケニレンを形成し；

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

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

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

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

R^{5f} と R^{5g} は各々独立して、(a) 水素又はハロ；(b) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリル；又は(c) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ ；又は $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ ；或いは(d) R^{5f} の1つの発生及び

10

20

30

40

50

R^{5g} の 1 つの発生が同じ炭素原子に結合されている時、結合される炭素原子と一体となって C_{3-10} シクロアルキル又はヘテロシクリルを形成する R^{5f} と R^{5g} であり；

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

m は 0 又は 1 であり；及び

n は 0、1、2、3、又は 4 であり；

ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^x 、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 、 R^{5e} 、 R^{5f} 、及び R^{5g} におけるアルキル、アルキレン、ヘテロアルキレン、アルケニル、アルケニレン、ヘテロアルケニレン、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、及びヘテロシクリルは各々、1、2、3、4、又は 5 つの置換基 Q で随意に置換され、各置換基 Q は独立して、(a) オキソ、シアノ、ハロ、及びニトロ；(b) 各々 1、2、3、又は 4 つの置換基 Q^a で更に随意に置換される、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、及びヘテロシクリル；及び (c) $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-C(NR^a)NR^bR^c$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)OR^a$ 、 $-OC(O)NR^bR^c$ 、 $-OC(=NR^a)NR^bR^c$ 、 $-OS(O)R^a$ 、 $-OS(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)NR^bR^c$ 、 $-OS(O)_2NR^bR^c$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(O)R^d$ 、 $-NR^aC(O)OR^d$ 、 $-NR^aC(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)R^d$ 、 $-NR^aS(O)_2R^d$ 、 $-NR^aS(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-S(O)NR^bR^c$ 、及び $-S(O)_2NR^bR^c$ から選択され、 R^a 、 R^b 、 R^c 、及び R^d はそれぞれ独立して、(i) 水素；(ii) 各々 1、2、3、又は 4 つの置換基 Q^a で更に随意に置換される、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリル；又は (iii) 1、2、3、又は 4 つの置換基 Q^a で更に随意に置換される、結合される N 原子と一体となってヘテロシクリルを形成する R^b と R^c であり；

ここで、各 Q^a は、(a) オキソ、シアノ、ハロ、及びニトロ；(b) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、及びヘテロシクリル；及び (c) $-C(O)R^e$ 、 $-C(O)OR^e$ 、 $-C(O)NR^fR^g$ 、 $-C(NR^e)NR^fR^g$ 、 $-OR^e$ 、 $-OC(O)R^e$ 、 $-OC(O)OR^e$ 、 $-OC(O)NR^fR^g$ 、 $-OC(=NR^e)NR^fR^g$ 、 $-OS(O)R^e$ 、 $-OS(O)_2R^e$ 、 $-OS(O)NR^fR^g$ 、 $-OS(O)_2NR^fR^g$ 、 $-NR^fR^g$ 、 $-NR^eC(O)R^h$ 、 $-NR^eC(O)OR^h$ 、 $-NR^eC(O)NR^fR^g$ 、 $-NR^eC(=NR^h)NR^fR^g$ 、 $-NR^eS(O)R^h$ 、 $-NR^eS(O)_2R^h$ 、 $-NR^eS(O)NR^fR^g$ 、 $-NR^eS(O)_2NR^fR^g$ 、 $-SR^e$ 、 $-S(O)R^e$ 、 $-S(O)_2R^e$ 、 $-S(O)NR^fR^g$ 、及び $-S(O)_2NR^fR^g$ からなる群から選択され；ここで、 R^e 、 R^f 、 R^g 、及び R^h はそれぞれ独立して、(i) 水素；(ii) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリル；又は (iii) 結合される N 原子と一体となってヘテロシクリルを形成する R^f 及び R^g であり；

ここで、互いに隣接する 2 つの置換基 Q は、各々 1、2、3、又は 4 つの置換基 Q^a で随意に置換される、 C_{3-10} シクロアルケニル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルを随意に形成し；及び

(ii) BTK 阻害剤、Bcl-2 阻害剤、EZH2 阻害剤、又はそれらの任意の組み合わせから選択される、有効な量の第 2 の薬剤であって、ここで疾患は、癌、自己免疫疾患、又は炎症性疾患である。

【0008】

10

20

30

40

50

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

【0009】

幾つかの実施形態において、 R^{5a} と R^{5b} は各々独立して、(a) ハロ；(b) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリル；又は(c) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、又は $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ である。

【0010】

幾つかの実施形態において、 R^{5a} と R^{5b} は各々、1、2又は3つのハロで随意に置換されたメチルである。幾つかの実施形態において、 n は1である。幾つかの実施形態において、 n は1であり、 R^{5f} と R^{5g} は各々、水素である。幾つかの実施形態において、 n は0である。幾つかの実施形態において、 m は0である。

【0011】

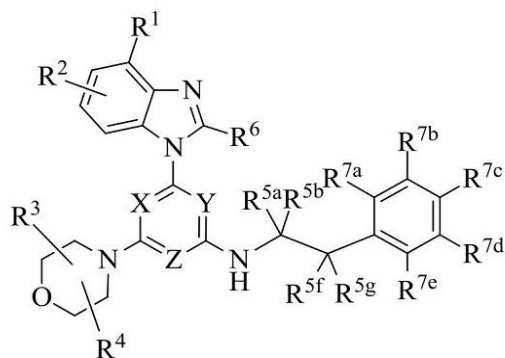
式(I)の化合物の合成は、開示のために参照により組み込まれる米国特許第9,056,852B2号に記載されている。

【0012】

幾つかの実施形態において、式(I)の化合物は、式(XI)：

【0013】

【化2】



式(XI)

或いはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、2つ以上のジアステレオマーの混

合物、又は同位体変異体；或いはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグであって；式中：

R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、及び R^{7e} は各々独立して、（a）水素、シアノ、ハロ、又はニトロ；（b）各々1、2、3、又は4つの置換基 Q^a で随意に置換される、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリル；又は（c） $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-C(NR^a)NR^bR^c$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)OR^a$ 、 $-OC(O)NR^bR^c$ 、 $-OC(=NR^a)NR^bR^c$ 、 $-OS(O)R^a$ 、 $-OS(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)NR^bR^c$ 、 $-OS(O)_2NR^bR^c$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(O)R^d$ 、 $-NR^aC(O)OR^d$ 、 $-NR^aC(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)R^d$ 、 $-NR^aS(O)_2R^d$ 、 $-NR^aS(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-S(O)NR^bR^c$ 、又は $-S(O)_2NR^bR^c$ であり；或いは互いに隣接する R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、及び R^{7e} のうち2つは、各々1、2、3、又は4つの置換基 Q^a で随意に置換される、 C_{3-10} シクロアルケニル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルを形成する。

10

【0014】

式（XI）の化合物の合成は、開示のために参照により組み込まれる米国特許第9,056,852 B2号に記載されている。

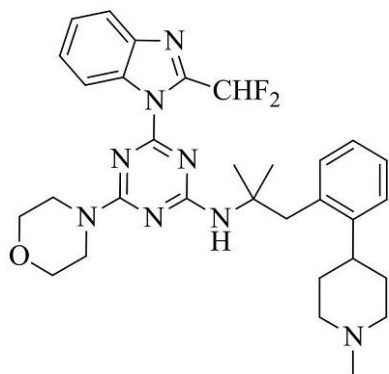
20

【0015】

幾つかの実施形態の実施形態において、式（I）の化合物は、化合物I：

【0016】

【化3】



30

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

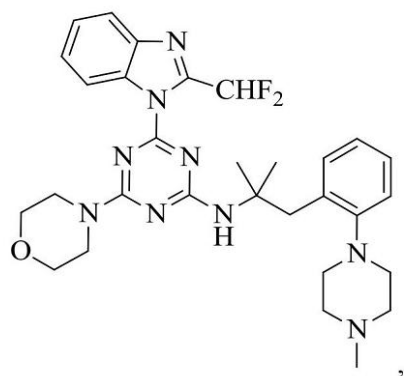
【0017】

幾つかの実施形態の実施形態において、式（I）の化合物は、化合物II：

【0018】

40

【化 4】



化合物 II

10

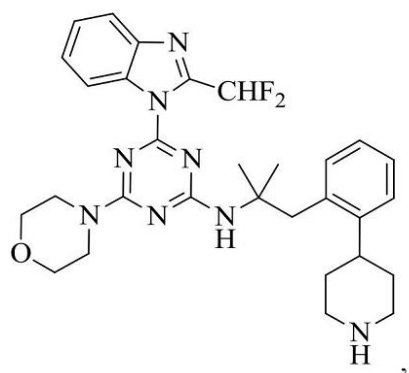
その同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグである。

【0019】

幾つかの実施形態の実施形態において、式（I）の化合物は、化合物 I I I：

【0020】

【化 5】



化合物 III

20

30

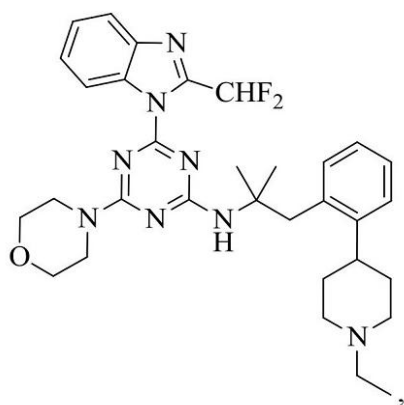
その同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグである。

【0021】

幾つかの実施形態の実施形態において、式（I）の化合物は、化合物 I V：

【0022】

【化 6】



化合物 IV

40

50

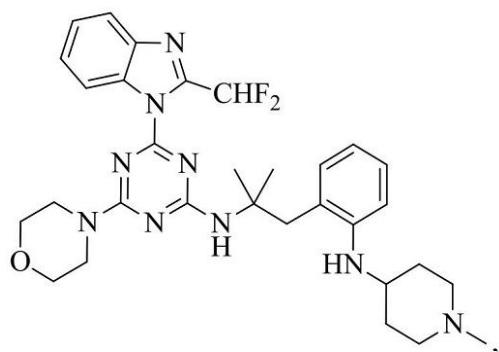
その同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグである。

【0023】

幾つかの実施形態の実施形態において、式（I）の化合物は、化合物V：

【0024】

【化7】



化合物V

10

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

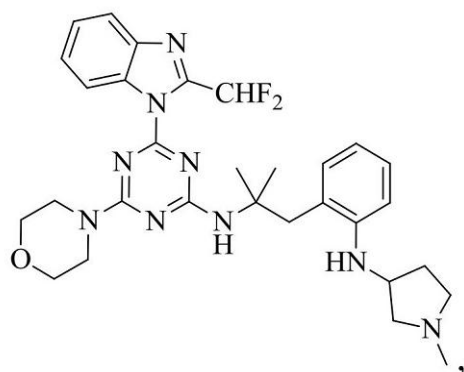
20

【0025】

幾つかの実施形態の実施形態において、式（I）の化合物は、化合物VI：

【0026】

【化8】



化合物VI

30

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

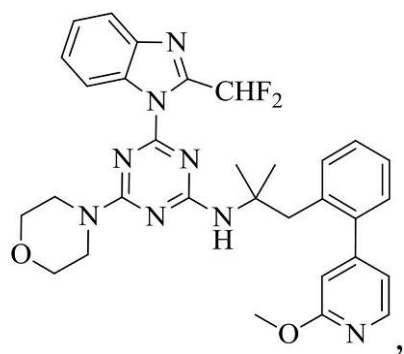
【0027】

幾つかの実施形態の実施形態において、式（I）の化合物は、化合物VII：

40

【0028】

【化 9】



化合物 VII

10

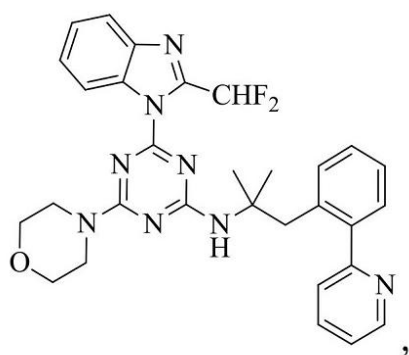
その同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグである。

【0029】

幾つかの実施形態の実施形態において、式（I）の化合物は、化合物VIII：

【0030】

【化10】



化合物 VIII

20

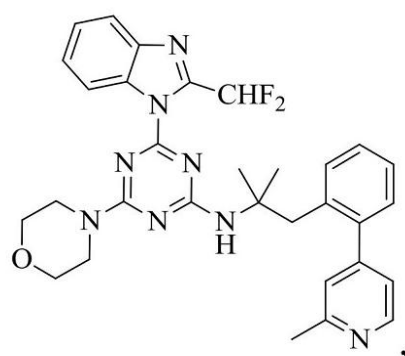
その同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグである。

【0031】

幾つかの実施形態の実施形態において、式（I）の化合物は、化合物IX：

【0032】

【化11】



化合物 IX

40

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

50

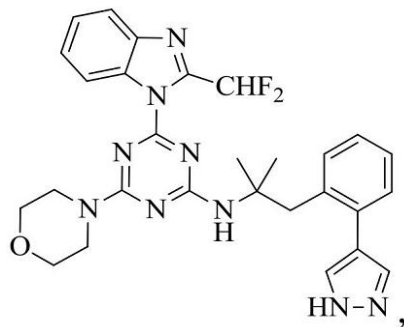
。

【0033】

幾つかの実施形態の実施形態において、式（I）の化合物は、化合物X：

【0034】

【化12】



化合物 X

10

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

。

【0035】

幾つかの実施形態において、第2の薬剤はBTK阻害剤である。幾つかの実施形態において、第2の薬剤は、イブルチニブ、BGB3111、CC-292、ACP196、CNX-774、CGI1746、LFM-A13、CNX-774、ONO-4059、RN486、CPI-0610、DUAL946、GSK525762、I-BET151、JQ1、OTX015、PFI-1、RVX-208、RVX2135、TEN-010、及びそれらの組み合わせから選択されたBTK阻害剤である。幾つかの実施形態において、第2の薬剤は、イブルチニブ及びBGB3111から選択されたBTK阻害剤である。別の実施形態において、第2の薬剤はBTK阻害剤、即ちイブルチニブである。また別の実施形態において、第2の薬剤はBTK阻害剤、即ちBGB3111である。幾つかの実施形態において、第2の薬剤はBc1-2阻害剤である。幾つかの実施形態において、第2の薬剤は、ベネトクラックス及びPNT2258から選択されたBc1-2阻害剤である。幾つかの実施形態において、第2の薬剤はEZH2阻害剤である。幾つかの実施形態において、第2の薬剤はEZH2阻害剤、即ちタゼメトスタット（tazemetostat）である。

20

30

【0036】

幾つかの実施形態において、処置される疾患は癌である。幾つかの実施形態において、処置される癌は、慢性リンパ性白血病又は非ホジキンリンパ腫である。幾つかの実施形態において、処置される癌は非ホジキンリンパ腫であり、非ホジキンリンパ腫はびまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）である。幾つかの実施形態において、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫は、活性化B細胞（ABC DLBCL）又は胚中心B細胞（GCB DLBCL）のものである。

40

【0037】

引用による組み込み

本明細書で言及される出願公開、特許、及び特許出願は全て、あたかも個々の出願公開、特許、或いは特許出願がそれぞれ参照により組み込まれるように具体的且つ個々に指示されるように同じ程度にまで、参照により本明細書に組込まれる。

【図面の簡単な説明】

【0038】

本発明の新規な特徴は、特に、添付の特許請求の範囲内に明記される。本発明の特徴及び利点のより良い理解は、本発明の原理が用いられる例示的实施形態を説明する以下の詳細な説明と、以下の添付図面とを引用することによって得られるであろう。

50

【図 1】ATPLite アッセイにおいて測定されるような、DB 細胞における増殖阻害の % vs 化合物 I の濃度を例示する。

【図 2】ATPLite アッセイにおいて測定されるような、DOHH-2 細胞における増殖阻害の % vs 化合物 I の濃度を例示する。

【図 3】ATPLite アッセイにおいて測定されるような、HT 細胞における増殖阻害の % vs 化合物 I の濃度を例示する。

【図 4】ATPLite アッセイにおいて測定されるような、NU-DHL-1 細胞における増殖阻害の % vs 化合物 I の濃度を例示する。

【図 5】ATPLite アッセイにおいて測定されるような、OCI-Ly 19 細胞における増殖阻害の % vs 化合物 I の濃度を例示する。

【図 6】ATPLite アッセイにおいて測定されるような、OCI-Ly 3 細胞における増殖阻害の % vs 化合物 I の濃度を例示する。

【図 7】ATPLite アッセイにおいて測定されるような、Pfeiffer 細胞における増殖阻害の % vs 化合物 I の濃度を例示する。

【図 8】ATPLite アッセイにおいて測定されるような、SU-DHL-10 細胞における増殖阻害の % vs 化合物 I の濃度を例示する。

【図 9】試験された細胞株における化合物 I に関する増殖阻害 (GI_{50}) を例示する。

【図 10】試験された細胞株における化合物 I に関する増殖阻害の % を例示する。

【発明を実施するための形態】

【0039】

本明細書には、i) PI3K 阻害剤；及び ii) BTK 阻害剤、Bcl-2 阻害剤、EZH2 阻害剤、又はそれらの任意の組み合わせを含む、医薬組成物が記載される。幾つかの例において、本明細書に記載される医薬組成物は、癌、自己免疫疾患、又は炎症性疾患などの疾患又は障害を処置するために使用され得る。また本明細書には、癌、自己免疫疾患、又は炎症性疾患などの疾患及び障害を、i) PI3K 阻害剤；及び ii) BTK 阻害剤、Bcl-2 阻害剤、EZH2 阻害剤、又はそれらの任意の組み合わせの併用により処置する方法が記載される。

【0040】

本明細書に記載される開示の理解を容易にするために、多くの用語を以下に定める。

【0041】

通常、本明細書で使用される名称、及び、本明細書に記載される有機化学、医薬品化学、及び薬理学における検査法は、当技術分野において周知であり且つ共通して利用されるものである。他に定義されない限り、本明細書で使用される全ての技術用語及び科学用語は通常、本開示が属する分野における当業者により共通して理解されるものと同じ意味を有する。

【0042】

定義

用語「被験体」は、霊長類（例えばヒト）、ウシ、ブタ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、又はマウスを含むがこれらに限定されない動物を指す。用語「被験体」と「患者」は、例えば、ヒト被験体、一実施形態ではヒトなどの哺乳動物被験体を指すように、本明細書で互換的に使用される。

【0043】

用語「処置する」、「処置すること」、及び「処置」は、障害、疾患、又は疾病、或いは障害、疾患、又は疾病に関連付けられる症状の 1 つ以上を緩和又は阻止すること；或いは障害、疾患、又は疾病自体の原因を緩和又は根絶することを含むように意図されている。

【0044】

用語は「予防する」、「予防すること」、及び「予防」は、障害、疾患、又は疾病、及び／又はその付随する症状の発症を遅らせる及び／又は妨げる；被験体が障害、疾患、又は疾病に罹患することを妨げる；或いは被験体が障害、疾患、又は疾病に罹患するリスク

10

20

30

40

50

を減少させる方法を含むように意図されている。

【0045】

用語「治療上有効な量」及び「有効な量」は、投与時に、処置されている障害、疾患、又は疾病の1以上の症状の進行を防ぐ、又はある程度まで緩和するのに十分な化合物の量を含むように意図されている。用語「治療上有効な量」又は「有効な量」はまた、研究者、獣医、医師、又は臨床医によって求められている、生体分子（例えばタンパク質、酵素、RNA、又はDNA）、細胞、組織、系、動物、又はヒトの生物学的又は医学的な応答を誘発するのに十分な化合物の量を指す。

【0046】

用語「薬学的に許容可能な担体」、「薬学的に許容可能な賦形剤」、「生理学的に許容可能な担体」、及び「生理学的に許容可能な賦形剤」は、液体又は固体の充填剤、希釈剤、溶剤、又は封入材料などの薬学的に許容可能な材料、組成物、或いはビヒクルを指す。一実施形態において、各成分は、医薬製剤の他の成分と適合し、且つ、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、免疫原性、又は他の問題或いは合併症のないヒト及び動物の組織又は臓器に接触させての使用に適している、合理的なベネフィット・リスク比に見合っているという意味で、「薬学的に許容可能」である。Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2005; Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5th Edition, Rowe et al., Eds., The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2005; and Handbook of Pharmaceutical Additives, 3rd Edition, Ash and Ash Eds., Gower Publishing Company: 2007; Pharmaceutical Preformulation and Formulation, 2nd Edition, Gibson Ed., CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2009を参照。

【0047】

用語「約」及び「およそ」は、当業者により定められるような特定の値に関する許容可能な誤差を意味し、これは、値がどのように測定又は判定されるかに部分的に依存する。特定の実施形態において、用語「約」及び「およそ」は、1、2、3、又は4の標準偏差内であることを意味する。特定の実施形態において、用語「約」又は「およそ」は、与えられた値又は範囲の50%、20%、15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%、又は0.05%内であることを意味する。

【0048】

用語「有効成分」及び「活性物質」は、障害、疾患、又は疾病の1つ以上の症状を処置、予防、又は改善するために、被験体に単独で又は1つ以上の薬学的に許容可能な賦形剤と組み合わせて投与される化合物を指す。本明細書で使用されるように、「有効成分」及び「活性物質」は、本明細書に記載される化合物の光学的に活性な異性体でもよい。

【0049】

用語「薬物」、「治療薬」、及び「化学療法薬」は、障害、疾患、又は疾病の1つ以上の症状を処置、予防、又は改善するために被験体に投与される、化合物或いはその医薬組成物を指す。

【0050】

用語「自然発生の」及び「天然の」は、核酸分子、ポリペプチド、宿主細胞などの生体物質に関して使用されたとき、自然に見出され且つヒトによって操作されていない物質を指す。同様に、「自然発生でない」又は「非天然の」は、自然に見出されない又はヒトにより構造的に修飾或いは合成されている物質を指す。

【0051】

10

20

30

40

50

用語「PI3K」は、ホスホイノシチド3-キナーゼ又はその変異体を指し、これはD-3位置においてPIのイノシトール環をリン酸化することができる。用語「PI3K変異体」は、天然PI3Kのアミノ酸配列と比較して、天然PI3Kに実質的に相同するタンパク質、即ち自然発生の又は自然発生でないアミノ酸の欠失、挿入、又は置換を持つタンパク質（例えば、PI3Kの誘導体、ホモログ、及び断片）を含むように意図される。PI3K変異体のアミノ酸配列は、天然PI3Kに対し少なくとも約80%、少なくとも約90%、又は少なくとも約95%同一である。PI3Kの例は、限定されないが、p110 α 、p110 β 、p110 δ 、p110 γ 、PI3K-C2 α 、PI3K-C2 β 、PI3K-C2 γ 、Vps34、mTOR、ATM、ATR、及びDNA-PKを含む。Fry, Biochem. Biophys. Acta 1994, 1226, 237-268; Vanhaesebroeck and Waterfield, Exp. Cell. Res. 1999, 253, 239-254; 及びFry, Breast Cancer Res. 2001, 3, 304-312を参照。PI3Kは少なくとも4つの分類に分けられる。分類Iは、p110 α 、p110 β 、p110 δ 、及びp110 γ を含む。分類IIは、PI3K-C2 α 、PI3K-C2 β 、及びPI3K-C2 γ を含む。分類IIIはVps34を含む。分類IVは、mTOR、ATM、ATR、及びDNA-PKを含む。特定の実施形態において、PI3Kは分類Iのキナーゼである。特定の実施形態において、PI3Kは、p110 α 、p110 β 、p110 δ 、又はp110 γ である。特定の実施形態において、PI3Kは分類Iのキナーゼの変異体である。特定の実施形態において、PI3Kはp110 α 突然変異体である。p110 α 突然変異体の例は、限定されないが、R38H、G106V、K111N、K227E、N345K、C420R、P539R、E542K、E545A、E545G、E545K、Q546K、Q546P、E453Q、H710P、I800L、T1025S、M1043I、M1043V、H1047L、H1047R、及びH1047Yを含む(Ikenoue et al., Cancer Res. 2005, 65, 4562-4567; Gymnopoulos et al., Proc. Natl. Acad. Sci., 2007, 104, 5569-5574)。特定の実施形態において、PI3Kは分類IIのキナーゼである。特定の実施形態において、PI3Kは、PI3K-C2 α 、PI3K-C2 β 、又はPI3K-C2 γ である。特定の実施形態において、PI3Kは分類IIIのキナーゼである。特定の実施形態において、PI3KはVps34である。特定の実施形態において、PI3Kは分類IVのキナーゼである。特定の実施形態において、PI3KはmTOR、ATM、ATR、又はDNA-PKである。

【0052】

本明細書で使用されるように、「BTK」はブルトン型チロシンキナーゼを指す。BTKは、Tecチロシンキナーゼファミリーに属する(etrice et al., Nature 361: 226-233, 1993; Bradshaw, Cell Signal. 22: 1175-84, 2010)。BTKは主に、B細胞、マスト細胞、及びマクロファージなどの大半の造血細胞において発現され(Smith et al., J. Immunol. 152: 557-565, 1994)、骨髓、脾臓、及びリンパ節組織中で局在化される。BTKは、B細胞受容体(BCR)及びFcRシグナル伝達経路において重要な役割を果たし、これらはB細胞の発達、分化に関与する(Khan, Immunol. Res. 23: 147, 2001)。BTK阻害剤は、以下に開示される化合物から選択されてもよい：米国特許第8,084,620B2号；7,514,444B2号；7,718,662B1号；及び7,393,848B1号；米国特許公開2016/0083392A1号；2015/0005277A1号；2015/0259354A1号；2012/053189A1号；2010/254905A1号；2008/0139582A1号；2012/0077832A1号；2012/0232054A1号；2012/082702A1号；2010/0160303A1号；2012/129852A1号；2006/0178367A1号

; 2006/0183746A1号; 2012/040961A1号; 2010/144705A1号; 2012/0028981A1号; 2012/058996A1号; 2009/0318448A1号; 2010/0016301A1号; 2009/105209A1号; 2010/0222325A1号; 及び2010/0004231A1号; 国際公開WO2011/153514; WO2011/046964; WO2010/009342; WO2008/121742; WO2008/054827; WO2007/087068; WO2011/090760; WO2010/028236; WO2009/158571; WO2009/051822、WO2010/123870; WO2010/126960; WO2011/162515; WO2012/135801; WO2011/152351; WO2007/136790A2; WO2002/050071; WO2008/116064; WO2010/011837; WO2011/159857; WO2011/019780; WO2011/029043; WO2011/029046; WO2005/005429; WO2005/014599; WO2005/047290; WO2006/053121; WO2008/033834; WO2008/033858; WO2006/099075; WO2008/033854; WO2008/033857; WO2009/039397、WO2009/137596; WO2010/056875; WO2010/068788; WO2010/068806; WO2010/068810; WO2011/140488; WO2012/030990; WO2012/031004; WO2005/011597; WO2008/045627; WO2008/144253、WO2007/140222; WO2013/008095; WO2012/170976A2; WO2012/135944A1; WO2010/065898A2; WO2012/158795A1; WO2012/158764A1; WO2012/158810A1; WO2012156334A1; WO2012020008; WO2010122038; WO2010006970; WO2010006947; WO2010000633; WO2009077334; WO2009098144; WO2006065946; WO2007027594; WO2007027729及びEP2068849。BTK阻害剤はまた、イブルチニブ、BGB3111、CC-292 (AVL-292)、ACP196 (アカラブルチニブ)、CNX-774、CGI1746、LFM-A13、CNX-774、ONO-4059、RN486 CPl-0610、DUAL946、GSK525762、I-BET151、JQ1、OTX015、PFI-1、RVX-208、RVX2135、TEN-010、及びそれらの組み合わせから選択されてもよい。一実施形態において、BTK阻害剤はイブルチニブ又はBGB3111である。

【0053】

本明細書で使用されるように、「Bcl-2」は、慢性リンパ性白血病、黒色腫、乳癌、前立腺癌、及び肺癌を含む多数の種類の癌に関係する、B細胞リンパ腫2、抗アポトーシスタンパク質を指す。一実施形態において、Bcl-2阻害剤は、ABT-199 (ベネトクラックス)、ABT-737、ABT-263 (ナビトクラックス)、又はPNT2258である。別の実施形態では、Bcl-2阻害剤はベネトクラックスまたはPNT2258である。

【0054】

本明細書で使用されるように、「EZH2」はゼステホモログ2 (zeste homolog 2) のエンハンサーを指し、これは、DNAメチル化、及び最終的に転写の抑圧に関与するEZH2遺伝子によってコードされたヒストンリジンN-メチルトランスフェラーゼ酵素 (EC 2.1.1.43) である。EZH2の突然変異又は過剰発現は癌を形成する多くのものに関連付けられる。一実施形態において、EZH2阻害剤は、EPZ-6438 (タゼメトスタット (tazemetostat)、E7438)、DNZep (3-デアザネプラノシン)、GSK2816126、EPZ005687又はEI1である。別の実施形態において、EZH2阻害剤はタゼメトスタット (EPZ-6438) である。

【0055】

用語「相乗効果」、「相乗作用」、及び「相乗的である」は、本明細書で使用されるように、任意の2つ以上の単一の治療の予想される相加効果よりも効果的な治療の組み合わせ（例えば、式（I）のPI3K阻害剤と、BTK阻害剤、Bcl-2阻害剤、EZH2阻害剤、又は任意のそれらの組み合わせとの使用）を指す。例えば、治療の組み合わせの相乗効果は、より低用量の1つ以上の治療薬の使用、及び／又は被験体への前記治療薬のあまり頻繁でない投与を可能にする。低用量の治療薬を使用し及び／又は治療薬をあまり頻繁に投与しない性能は、自己免疫疾患、炎症性疾患、或いは慢性リンパ性白血病又は非ホジキンリンパ腫を含むがこれらに限定されない癌などの与えられた疾患の予防、管理、処置、又は改善における前記治療薬の効果を減らすことなく、被験体への治療薬の投与に関連する毒性を減らす。加えて、相乗効果は結果として、自己免疫疾患、炎症性疾患、或いは慢性リンパ性白血病又は非ホジキンリンパ腫を含むがこれらに限定されない癌などの与えられた疾患の予防、管理、処置、又は改善における治療薬の効果の改善をもたらすことができる。最終的に、治療薬の組み合わせの相乗効果は、単一の治療薬の使用に関連付けられる有害な又は望まれない副作用を回避又は低減することができる。組み合わせの「相乗効果」、「相乗作用」、又は「相乗的な」効果は、Chou et al. 及び／又はClarke et al.により本明細書で決定することができる。組み合わせの「相乗効果」、「相乗作用」、又は「相乗的な」効果を決定する方法について参照により本明細書に組み込まれている、Ting-Chao Chou, Theoretical Basis, Experimental Design, and Computerized Simulation of Synergism and Antagonism in Drug Combination Studies, Pharmacol Rev 58:621-681 (2006)、及びClarke et al., Issues in experimental design and endpoint analysis in the study of experimental cytotoxic agents in vivo in breast cancer and other models, Breast Cancer Research and Treatment 46:255-278 (1997)を参照。

10

20

【0056】

用語「同位体変異体」は、そのような化合物を構成する原子の1つ以上に不自然な割合の同位体を含む化合物を指す。特定の実施形態において、化合物の「同位体変異体」は、限定されないが、水素（ ^1H ）、重水素（ ^2H ）、トリチウム（ ^3H ）、炭素-11（ ^{11}C ）、炭素-12（ ^{12}C ）、炭素-13（ ^{13}C ）、炭素-14（ ^{14}C ）、窒素-13（ ^{13}N ）、窒素-14（ ^{14}N ）、窒素-15（ ^{15}N ）、酸素-14（ ^{14}O ）、酸素-15（ ^{15}O ）、酸素-16（ ^{16}O ）、酸素-17（ ^{17}O ）、酸素-18（ ^{18}O ）、フッ素-17（ ^{17}F ）、フッ素-18（ ^{18}F ）、リン-31（ ^{31}P ）、リン-32（ ^{32}P ）、リン-33（ ^{33}P ）、硫黄-32（ ^{32}S ）、硫黄-33（ ^{33}S ）、硫黄-34（ ^{34}S ）、硫黄-35（ ^{35}S ）、硫黄-36（ ^{36}S ）、塩素-35（ ^{35}Cl ）、塩素-36（ ^{36}Cl ）、塩素-37（ ^{37}Cl ）、臭素-79（ ^{79}Br ）、臭素-81（ ^{81}Br ）、ヨウ素-123（ ^{123}I ）、ヨウ素-125（ ^{125}I ）、ヨウ素-127（ ^{127}I ）、ヨウ素-129（ ^{129}I ）及びヨウ素131（ ^{131}I ）を含む、不自然な割合の1つ以上の同位体を含む。特定の実施形態において、化合物の「同位体変異体」は非放射性である安定形である。特定の実施形態において、化合物の「同位体変異体」は、限定されないが、水素（ ^1H ）、重水素（ ^2H ）、炭素-12（ ^{12}C ）、炭素-13（ ^{13}C ）、窒素-14（ ^{14}N ）、窒素-15（ ^{15}N ）、酸素-16（ ^{16}O ）、酸素-17（ ^{17}O ）、酸素-18（ ^{18}O ）、フッ素-17（ ^{17}F ）、リン-31（ ^{31}P ）、硫黄-32（ ^{32}S ）、硫黄-33（ ^{33}S ）、硫黄-34（ ^{34}S ）、硫黄-36（ ^{36}S ）、塩素-35（ ^{35}Cl ）、塩素-37（ ^{37}Cl ）、臭素-79（ ^{79}Br ）、臭素-81（ ^{81}Br ）、及びヨウ素-127（ ^{127}I ）を含む。

30

40

50

^{27}I)を含む、不自然な割合の1つ以上の同位体を含む。特定の実施形態において、化合物の「同位体変異体」は放射性である非安定形である。特定の実施形態において、化合物の「同位体変異体」は、限定されないが、トリチウム(^3H)、炭素-11(^{11}C)、炭素-14(^{14}C)、窒素-13(^{13}N)、酸素-14(^{14}O)、酸素-15(^{15}O)、フッ素-18(^{18}F)、リン-32(^{32}P)、リン-33(^{33}P)、硫黄-35(^{35}S)、塩素-36(^{36}Cl)、ヨウ素-123(^{123}I)、ヨウ素-125(^{125}I)、ヨウ素-129(^{129}I)及びヨウ素131(^{131}I)を含む、不自然な割合の1つ以上の同位体を含む。本明細書で提供されるような化合物において、当業者の判断に従い実現可能な場合、水素は例えば ^2H であり、炭素は例えば ^{13}C であり、窒素は例えば ^{15}N であり、酸素は例えば ^{18}O であり得る、例えば本明細書の提供されるような化合物において、あらゆる水素も ^2H であり得ることが、理解される。特定の実施形態において、化合物の「同位体変異体」は、不自然な割合の重水素(D)を含んでいる。

10

【0057】

用語「アルキル」は直鎖又は分子鎖の飽和した一価の炭化水素ラジカルを指し、ここでアルキレンは、本明細書に記載されるような1つ以上の置換基Qで随意に置換され得る。用語「アルキル」はまた、別段の定めがない限り直鎖又は分子鎖のアルキルを含む。特定の実施形態において、アルキルは、1-20(C_{1-20})、1-15(C_{1-15})、1-10(C_{1-10})、又は1-6(C_{1-6})の炭素原子を持つ直鎖の飽和した一価の炭化水素ラジカル、或いは、3-20(C_{3-20})、3-15(C_{3-15})、3-10(C_{3-10})、又は3-6(C_{3-6})の炭素原子)の分子鎖の飽和した一価の炭化水素ラジカルである。本明細書で使用されるように、直鎖の C_{1-6} 及び分子鎖の C_{3-6} アルキル基も、「低級アルキル」と称される。アルキル基の例は、限定されないが、メチル、エチル、プロピル(全ての異性型を含む)、n-プロピル、イソプロピル、ブチル(全ての異性型を含む)、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル、ペンチル(全ての異性型を含む)、及びヘキシル(全ての異性型を含む)を含む。例えば、 C_{1-6} アルキルは、1-6の炭素原子の直鎖の飽和した一価の炭化水素ラジカル、又は3-6の炭素原子の分子鎖の飽和した一価の炭化水素ラジカルを指す。

20

【0058】

用語「アルキレン」は直鎖又は分子鎖の飽和した二価の炭化水素ラジカルを指し、ここでアルキレンは、本明細書に記載されるような1つ以上の置換基Qで随意に置換され得る。用語「アルキレン」は、別段の定めがない限り直鎖又は分子鎖のアルキレンを含む。特定の実施形態において、アルキレンは、1-20(C_{1-20})、1-15(C_{1-15})、1-10(C_{1-10})、又は1-6(C_{1-6})の炭素原子を持つ直鎖の飽和した二価の炭化水素ラジカル、或いは、3-20(C_{3-20})、3-15(C_{3-15})、3-10(C_{3-10})、又は3-6(C_{3-6})の炭素原子)の分子鎖の飽和した二価の炭化水素ラジカルである。本明細書で使用されるように、直鎖の C_{1-6} 及び分子鎖の C_{3-6} アルキレン基も、「低級アルキレン」と称される。アルキレン基の例は、限定されないが、メチレン、エチレン、プロピレン(全ての異性型を含む)、n-プロピレン、イソプロピレン、ブチレン(全ての異性型を含む)、n-ブチレン、イソブチレン、t-ブチレン、ペンチレン(全ての異性型を含む)、及びヘキシレン(全ての異性型を含む)を含む。例えば、 C_{1-6} アルキレンは、1-6の炭素原子の直鎖の飽和した二価の炭化水素ラジカル、又は3-6の炭素原子の分子鎖の飽和した二価の炭化水素ラジカルを指す。

30

40

【0059】

用語「ヘテロアルキレン」は、炭化水素鎖中のO、S及びNから各々独立して選択された1つ以上ヘテロ原子を含む、直鎖又は分子鎖の飽和した二価の炭化水素ラジカルを指す。例えば、 C_{1-6} ヘテロアルキレンは、1-6の炭素原子の直鎖の飽和した二価の炭化水素ラジカル、又は3-6の炭素原子の分子鎖の飽和した二価の炭化水素ラジカルを指す。特定の実施形態において、ヘテロアルキレンは、1-20(C_{1-20})、1-15(C_{1-15})

50

C_{1-15} ）、 $1-10$ (C_{1-10})、又は $1-6$ (C_{1-6})の炭素原子を持つ直鎖の飽和した二価の炭化水素ラジカル、或いは、 $3-20$ (C_{3-20})、 $3-15$ (C_{3-15})、 $3-10$ (C_{3-10})、又は $3-6$ (C_{3-6})の炭素原子)の分子鎖の飽和した二価の炭化水素ラジカルである。本明細書で使用されるように、直鎖の C_{1-6} 及び分子鎖の C_{3-6} ヘテロアルキレン基も、「低級ヘテロアルキレン」と称される。ヘテロアルキレン基の例は、限定されないが、 $-CH_2O-$ 、 $-CH_2OCH_2-$ 、 $-CH_2CH_2O-$ 、 $-CH_2NH-$ 、 $-CH_2NHCH_2-$ 、 $-CH_2CH_2NH-$ 、 $-CH_2S-$ 、 $-CH_2SCH_2-$ 、及び $-CH_2CH_2S-$ を含む。特定の実施形態において、ヘテロアルキレンはまた、本明細書に記載されるような1つ以上の置換基Qで随意に置換され得る。

10

【0060】

用語「アルケニル」は直鎖又は分子鎖の一価の炭化水素ラジカルを指し、これは、1つ以上、一実施形態では、1、2、3、4、又は5、別の実施形態では1つの炭素炭素二重結合を含む。アルケニルは、本明細書に記載されるような1つ以上の置換基Qで随意に置換され得る。用語「アルケニル」はまた、当業者により認識されるように、「シス」及び「トランス」の配置、又は代替的に「Z」及び「E」の配置を持つラジカルを包含する。本明細書で使用されるように、用語「アルケニル」は別段の定めがない限り、直鎖又は分子鎖のアルケニルを含む。例えば、 C_{2-6} アルケニルは、 $1-6$ の炭素原子の直鎖の不飽和の一価の炭化水素ラジカル、又は $3-6$ の炭素原子の分子鎖の不飽和の一価の炭化水素ラジカルを指す。特定の実施形態において、アルケニルは、 $2-20$ (C_{2-20})、 $2-15$ (C_{2-15})、 $2-10$ (C_{2-10})、又は $2-6$ (C_{2-6})の炭素原子の直鎖の一価の炭化水素ラジカル、或いは、 $3-20$ (C_{3-20})、 $3-15$ (C_{3-15})、 $3-10$ (C_{3-10})、又は $3-6$ (C_{3-6})の炭素原子)の分子鎖の一価の炭化水素ラジカルである。アルケニル基の例は、限定されないが、エテニル、プロペン-1-イル、プロペン-2-イル、アリル、ブテニル、及び4-メチルブテニルを含む。

20

【0061】

用語「アルケニレン」は直鎖又は分子鎖の二価の炭化水素ラジカルを指し、これは、1つ以上、一実施形態では、1、2、3、4、又は5、別の実施形態では1つの炭素炭素二重結合を含む。アルケニレンは、本明細書に記載されるような1つ以上の置換基Qで随意に置換され得る。同様に、用語「アルケニレン」はまた、「シス」及び「トランス」の配置、又は代替的に「E」及び「Z」の配置を持つラジカルを包含する。本明細書で使用されるように、用語「アルケニレン」は別段の定めがない限り、直鎖又は分子鎖のアルケニレンを含む。例えば、 C_{2-6} アルケニレンは、 $1-6$ の炭素原子の直鎖の不飽和の二価の炭化水素ラジカル、又は $3-6$ の炭素原子の分子鎖の不飽和の二価の炭化水素ラジカルを指す。特定の実施形態において、アルケニレンは、 $2-20$ (C_{2-20})、 $2-15$ (C_{2-15})、 $2-10$ (C_{2-10})、又は $2-6$ (C_{2-6})の炭素原子の直鎖の二価の炭化水素ラジカル、或いは、 $3-20$ (C_{3-20})、 $3-15$ (C_{3-15})、 $3-10$ (C_{3-10})、又は $3-6$ (C_{3-6})の炭素原子)の分子鎖の二価の炭化水素ラジカルである。アルケニレン基の例は、限定されないが、エテニレン、アリルエン、プロベニレン、ブテニレン及び4-メチルブテニレンを含む。

30

40

【0062】

用語「ヘテロアルケニレン」は直鎖又は分子鎖の二価の炭化水素ラジカルを指し、これは、1つ以上、一実施形態では、1、2、3、4、又は5、別の実施形態では1つの炭素炭素二重結合を含み、且つ、炭化水素鎖中のO、S、及びNから各々独立して選択される1つ以上のヘテロ原子を含む。ヘテロアルケニレンは、本明細書に記載されるような1つ以上の置換基Qで随意に置換され得る。用語「ヘテロアルケニレン」は、当業者により認識されるように、「シス」又は「トランス」の配置、或いはその組み合わせ、若しくは代替的に「Z」又は「E」の配置、或いはその組み合わせを持つラジカルを包含する。例えば、 C_{2-6} ヘテロアルケニレンは、 $2-6$ の炭素原子の直鎖の不飽和の二価の炭化水素ラジカル、又は $3-6$ の炭素原子の分子鎖の不飽和の二価の炭化水素ラジカルを指す。特

50

定の実施形態において、ヘテロアルケニレンは、 $2-20$ (C_{2-20})、 $2-15$ (C_{2-15})、 $2-10$ (C_{2-10})、又は $2-6$ (C_{2-6})の炭素原子の直鎖の二価の炭化水素ラジカル、或いは、 $3-20$ (C_{3-20})、 $3-15$ (C_{3-15})、 $3-10$ (C_{3-10})、又は $3-6$ (C_{3-6})の炭素原子)の分子鎖の二価の炭化水素ラジカルである。ヘテロアルケニレン基の例は、限定されないが、 $-CH=CHO-$ 、 $-CH=CHOCH_2-$ 、 $-CH=CHCH_2O-$ 、 $-CH=CHS-$ 、 $-CH=CHSCH_2-$ 、 $-CH=CHCH_2S-$ 、又は $-CH=CHCH_2NH-$ を含む。

【0063】

用語「アルキニル」は直鎖又は分子鎖の一価の炭化水素ラジカルを指し、これは、1つ以上、一実施形態では、1、2、3、4、又は5、別の実施形態では1つの炭素炭素三重結合を含む。アルキニルは、本明細書に記載されるような1つ以上の置換基Qで随意に置換され得る。用語「アルキニル」はまた、別段の定めがない限り直鎖又は分子鎖のアルキニルを含む。特定の実施形態において、アルキニルは、 $2-20$ (C_{2-20})、 $2-15$ (C_{2-15})、 $2-10$ (C_{2-10})、又は $2-6$ (C_{2-6})の炭素原子の直鎖の一価の炭化水素ラジカル、或いは、 $3-20$ (C_{3-20})、 $3-15$ (C_{3-15})、 $3-10$ (C_{3-10})、又は $3-6$ (C_{3-6})の炭素原子)の分子鎖の一価の炭化水素ラジカルである。アルキニル基の例は、限定されないが、エチニル ($-C\equiv CH$) 及びプロパルギル ($-CH_2C\equiv CH$) を含む。例えば、 C_{2-6} アルキニルは、 $2-6$ の炭素原子の直鎖の不飽和の一価の炭化水素ラジカル、又は $3-6$ の炭素原子の分子鎖の不飽和の一価の炭化水素ラジカルを指す。

10

20

【0064】

用語「シクロアルキル」は、環状の飽和し架橋した及び／又は架橋していない一価の炭化水素ラジカルを指し、これは本明細書に記載されるような1つ以上の置換基Qで随意に置換され得る。特定の実施形態において、シクロアルキルは、 $3-20$ (C_{3-20})、 $3-15$ (C_{3-15})、 $3-10$ (C_{3-10})、又は $3-7$ (C_{3-7})の炭素原子を持つ。シクロアルキル基の例は、限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、ビスシクロ[2.1.1]ヘキシル、ビスシクロ[2.2.1]ヘプチル、デカリニル及びアダマンチルを含む。

【0065】

用語「シクロアルケニル」は、環状の不飽和の、非芳香族の架橋した及び／又は架橋していない一価の炭化水素ラジカルを指し、これは本明細書に記載されるような1つ以上の置換基Qで随意に置換され得る。特定の実施形態において、シクロアルケニルは、 $3-20$ (C_{3-20})、 $3-15$ (C_{3-15})、 $3-10$ (C_{3-10})、又は $3-7$ (C_{3-7})の炭素原子を持つ。シクロアルケニル基の例は、限定されないが、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル又はシクロヘプテニルを含む。

30

【0066】

用語「アリール」は、少なくとも1つの芳香族炭化水素環を含む、単環式芳香族基及び／又は多環式の一価芳香族基を指す。特定の実施形態において、アリールは、 $6-20$ (C_{6-20})、 $6-15$ (C_{6-15})、又は $6-10$ (C_{6-10})の環原子を持つ。アリール基の例は、限定されないが、フェニル、ナフチル、フルオレニル、アズレニル、アントリル、フェナントリル、ピレニル、ビフェニル、及びテルフェニルを含む。アリールはまた、二環式炭素環又は三環式炭素環を指し、環のうち1つは芳香族であり、その他は、飽和され、部分的に不飽和であり、或いは芳香族であってもよく、例えばジヒドロナフチル、インデニル、インダニル、又はテトラヒドロナフチル(テトラリニル)である。特定の実施形態において、アリールは、本明細書に記載されるような1つ以上の置換基Qで随意に置換され得る。

40

【0067】

用語「アラルキル」及び「アリールアルキル」は、1つ以上のアリール基で置換された一価のアルキル基を指す。特定の実施形態において、アラルキルは、 $7-30$ (C_{7-30})、 $7-20$ (C_{7-20})、又は $7-16$ (C_{7-16})の炭素原子を持つ。アラル

50

キル基の例は、限定されないが、ベンジル、2-フェニルエチル及び3-フェニルプロピルを含む。特定の実施形態において、アラルキルは、本明細書に記載されるような1つ以上の置換基Qで随意に置換され得る。

【0068】

用語「ヘテロアリアル」は、少なくとも1つの芳香環を含む、一価の単環式芳香族基又は一価の多環式芳香族基を指し、少なくとも1つの芳香環は、環の中にO、S、N、及びPから独立して選択された1つ以上のヘテロ原子を含む。ヘテロアリアル基はその芳香環を介して分子の残りに結合される。ヘテロアリアル基の各環は、1又は2つのO原子、1又は2つのS原子、1-4のN原子、及び／又は、1又は2つのP原子を含み得るが、各環におけるヘテロ原子の合計数が4以下であり且つ各環が少なくとも1つの炭素原子を含む場合に限る。特定の実施形態において、ヘテロアリアルは、5-20、5-15、又は5-10の環原子を持つ。単環式ヘテロアリアル基の例は、限定されないが、フラニル、イミダゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリル、チアジアゾリル、チアゾリル、チエニル、テトラゾリル、トリアジニル及びトリアゾリルを含む。二環式ヘテロアリアル基の例は、限定されないが、ベンゾフラニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾピラニル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾトリアゾリル、ベンズオキサゾリル、フロピリジニル、イミダゾピリジニル、イミダゾチアゾリル、インドリジニル、インドリル、インダゾリル、イソベンゾフラニル、イソベンゾチエニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、ナフチリジニル、オキサゾロピリジニル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、ピリドピリジニル、ピロロピリジニル、キノリニル、キノキサリニル、キナゾリニル、チアジアゾロピリミジニル及びチエノピリジニルを含む。三環式ヘテロアリアル基の例は、限定されないが、アクリジニル、ベンズインドリル、カルバゾイル、ジベンゾフラニル、ペリミジニル、フェナントロリニル、フェナントリジニル、フェナルサジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、及びキサントニルを含む。特定の実施形態において、ヘテロアリアルはまた、本明細書に記載されるような1つ以上の置換基Qで随意に置換され得る。

【0069】

用語「ヘテロシクリル」及び「複素環式」は、少なくとも1つの非芳香族環を含む、一価の単環式非芳香族系又は一価の多環式芳香族系を指し、非芳香族環原子の1つ以上は、O、S、N及びPから独立して選択されたヘテロ原子であり；残りの環原子は炭素原子である。特定の実施形態において、ヘテロシクリル又は複素環基は、3-20、3-15、3-10、3-8、4-7、又は5-6の環原子を持つ。ヘテロシクリル基はその非芳香族環を介して分子の残りに結合される。特定の実施形態において、ヘテロシクリルは、単環式、二環式、三環式、又は四環式の環系であり、これは、スピロであり、縮合され、又は架橋される場合があり、そこでは窒素原子又は硫黄原子は随意に酸化され、窒素原子は随意に四級化され、幾つかの環は部分的又は完全に飽和されるか、或いは芳香族であり得る。ヘテロシクリルは、安定した化合物の生成を結果としてもたらすヘテロ原子又は炭素原子における主な構造に結合され得る。そのような複素環基の例は、限定されないが、アゼビニル、ベンズジオキサニル、ベンズジオキサソリル、ベンゾフラノニル、ベンゾピラノニル、ベンゾピラニル、ベンゾテトラヒドロフラニル、ベンゾテトラヒドロチエニル、ベンゾチオピラニル、ベンズオキサジニル、β-カルボリニル、クロマニル、クロモニル、シンノリニル、クマリニル、デカヒドロイソキノリニル、ジヒドロベンズイソチアジニル、ジヒドロベンズイソキサジニル、ジヒドロフラニル、ジヒドロイソインドリル、ジヒドロピラニル、ジヒドロピラゾリル、ジヒドロピラジニル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロピリミジニル、ジヒドロピロリル、ジオキサニル、1,4-ジチアニル、フラノニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、インドリニル、イソベンゾテトラヒドロフラニル、イソベンゾテトラヒドロチエニル、イソクロマニル、イソクマリニル、イソインドリニル、イソチアゾリジニル、イソキサゾリジニル、モルホリニル、オクタヒドロインドリル、オク

10

20

30

40

50

タヒドロイソインドリル、オキサゾリジノニル、オキサゾリジニル、オキシラニル、ピペラジニル、ピペリジニル、4-ピペリドニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピロリジニル、ピロリニル、キヌクリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチエニル、チアモルホリニル、チアゾリジニル、テトラヒドロキノリニル、及び1、3、5-トリチアニルを含む。特定の実施形態において、ヘテロシクリルはまた、本明細書に記載されるような1つ以上の置換基Qで随意に置換され得る。

【0070】

用語「ハロゲン」、「ハロゲン化物」、及び「ハロ」は、フッ素、塩素、臭素、及び／又はヨウ素を指す。

10

【0071】

用語「随意に置換された」は、アルキル、アルキレン、ヘテロアルキレン、アルケニル、アルケニレン、ヘテロアルケニレン、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール-C₁₋₆アルキル及びヘテロシクリル基などの基又は置換基が、1つ以上置換基Qで置換され得ることを意味するように意図されており、その各々は独立して、例えば (a) オキソ (=O)、ハロ、シアノ (-CN)、及びニトロ (-NO₂) ; (b) 各々が1つ以上、一実施形態では1、2、3、4又は5つの置換基Q^aで更に随意に置換される、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₆₋₁₄アリール、C₇₋₁₅アラルキル、ヘテロアリール、及びヘテロシクリル ; 及び (c) -C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)NR^bR^c、-C(NR^a)NR^bR^c、-OR^a、-OC(O)R^a、-OC(O)OR^a、-OC(O)NR^bR^c、-OC(=NR^a)NR^bR^c、-OS(O)R^a、-OS(O)₂R^a、-OS(O)NR^bR^c、-OS(O)₂NR^bR^c、-NR^bR^c、-NR^aC(O)R^d、-NR^aC(O)OR^d、-NR^aC(O)NR^bR^c、-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c、-NR^aS(O)R^d、-NR^aS(O)₂R^d、-NR^aS(O)NR^bR^c、-NR^aS(O)₂NR^bR^c、-P(O)R^aR^d、-P(O)(OR^a)R^d、-P(O)(OR^a)(OR^d)、-SR^a、-S(O)R^a、-S(O)₂R^a、-S(O)NR^bR^c、及び-S(O)₂NR^bR^cから選択され、R^a、R^b、R^c、及びR^dは各々独立して、(i) 水素 ; (ii) 各々が1つ以上、一実施形態では1、2、3、又は4つの置換基Q^aで随意に置換される、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₆₋₁₄アリール、C₇₋₁₅アラルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリル ; 又は (iii) 1つ以上、一実施形態では1、2、3、又は4つの置換基Q^aで随意に置換される、結合されるN原子と一体となってヘテロアリール又はヘテロシクリルを形成するR^b及びR^cである。本明細書で使用されるように、置換され得る全ての基は、別段の定めがない限り「随意に置換される」。

20

30

【0072】

一実施形態において、各置換基Q^aは、(a) オキソ、シアノ、ハロ、及びニトロ ; 及び (b) C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₆₋₁₄アリール、C₇₋₁₅アラルキル、ヘテロアリール、及びヘテロシクリル ; 及び (c) -C(O)R^e、-C(O)OR^e、-C(O)NR^fR^g、-C(NR^e)NR^fR^g、-OR^e、-OC(O)R^e、-OC(O)OR^e、-OC(O)NR^fR^g、-OC(=NR^e)NR^fR^g、-OS(O)R^e、-OS(O)₂R^e、-OS(O)NR^fR^g、-OS(O)₂NR^fR^g、-NR^fR^g、-NR^eC(O)R^h、-NR^eC(O)OR^h、-NR^eC(O)NR^fR^g、-NR^eC(=NR^h)NR^fR^g、-NR^eS(O)R^h、-NR^eS(O)₂R^h、-NR^eS(O)NR^fR^g、-NR^eS(O)₂NR^fR^g、-P(O)R^eR^h、-P(O)(OR^e)R^h、-P(O)(OR^e)(OR^h)、-SR^e、-S(O)R^e、-S(O)₂R^e、-S(O)NR^fR^g、及び-S(O)₂NR^fR^gからなる群から独立して選択され ; ここで、R^e、R^f、R^g、及びR^hは各々独立して、(i) 水素、C₁₋₆アルキル、

40

50

C₂ - ₆ アルケニル、C₂ - ₆ アルキニル、C₃ - ₁₀ シクロアルキル、C₆ - ₁₄ アリール、C₇ - ₁₅ アラルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリル；又は (i i) 結合される N 原子と一体となってヘテロアリール又はヘテロシクリルを形成 R^f 及び R^g である。

【0073】

特定の実施形態において、「光学的に活性」及び「鏡像異性的に活性」は分子の集まりを指し、約 50 % 以上、約 70 % 以上、約 80 % 以上、約 90 % 以上、約 91 % 以上、約 92 % 以上、約 93 % 以上、約 94 % 以上、約 95 % 以上、約 96 % 以上、約 97 %、約 98 % 以上、約 99 % 以上、約 99.5 % 以上、又は約 99.8 % 以上の鏡像異性体過剰率がある。特定の実施形態において、化合物は、問題となるラセミ化合物の全重量に基づいて、約 95 % 以上の望ましいエナンチオマー、及び約 5 % 以下の好ましくないエナンチオマーを含む。

10

【0074】

光学活性化合物の記載において、接頭辞 R 及び S は、その不斉中心周囲での分子の絶対配置を意味するように使用される。(+) 及び (-) は、化合物の旋光性、即ち偏光の面が光学活性化合物によって回転する方向を意味するように使用される。接頭辞 (-) は、化合物が左旋光性である、即ち化合物が左又は反時計回りで偏光の面を回転させることを示す。接頭辞 (+) は、化合物が右旋光性である、即ち化合物が右又は時計回りで偏光の面を回転させることを示す。しかし、旋光性の標識である (+) 及び (-) は、分子の絶対配置、即ち R 及び S に関係がない。

20

【0075】

句「エナンチオマー、エナンチオマーの混合物、2 つ以上のジアステレオマーの混合物、又はその同位体変異体；或いはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグ」は、句「エナンチオマー、エナンチオマーの混合物、2 つ以上のジアステレオマーの混合物、又は本明細書で言及される化合物の同位体変異体；或いは本明細書で言及される化合物の薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグ；或いはエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、2 つ以上のジアステレオマーの混合物、又は本明細書で言及される化合物の同位体変異体の、の薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグ」と同じ意味を持つ。

【0076】

30

用語「溶媒和物」は、溶質の 1 つ以上の分子、例えば本明細書で提供される化合物、及び、化学量論又は非化学量論の量で存在する溶媒和物の 1 つ以上の分子により形成される複合体又は凝集体を指す。適切な溶媒は、限定されないが、水、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、及び酢酸を含む。特定の実施形態において、溶媒は薬学的に許容可能なものである。一実施形態において、複合体又は凝集体は結晶形態である。別の実施形態において、複合体又は凝集体は非結晶形態である。溶媒が水である場合、溶媒和物は水和物である。水和物の例は、限定されないが、半水和物、一水和物、二水和物、三水和物、四水和物、及び五水和物を含む。

【0077】

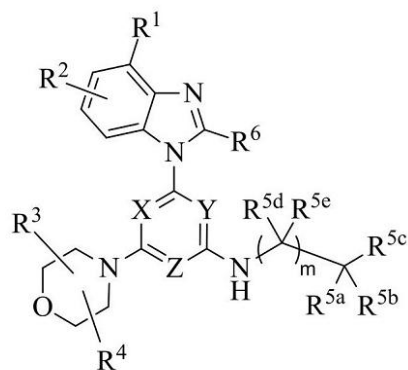
化合物

40

本明細書に開示されるものは、式 (I) の P I 3 K 阻害剤：

【0078】

【化 1 3】



式 (I)

10

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

X、Y及びZは、X、Y及びZのうち少なくとも2つが窒素原子であるという条件で、各々独立してN又はC R^Xであり；R^Xは水素又はC₁ - 6アルキルであり；

R¹とR²は各々独立して、(a) 水素、シアノ、ハロ、又はニトロ；(b) C₁ - 6アルキル、C₂ - 6アルケニル、C₂ - 6アルキニル、C₃ - 10シクロアルキル、C₆ - 14アリール、C₇ - 15アラルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリル；又は (c) -C(O)R^{1a}、-C(O)OR^{1a}、-C(O)NR^{1b}R^{1c}、-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OR^{1a}、-OC(O)R^{1a}、-OC(O)OR^{1a}、-OC(O)NR^{1b}R^{1c}、-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)R^{1a}、-OS(O)₂R^{1a}、-OS(O)NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(O)R^{1d}、-NR^{1a}C(O)OR^{1d}、-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}S(O)R^{1d}、-NR^{1a}S(O)₂R^{1d}、-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}、-SR^{1a}、-S(O)R^{1a}、-S(O)₂R^{1a}、-S(O)NR^{1b}R^{1c}、又は-S(O)₂NR^{1b}R^{1c}であり；各R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、及びR^{1d}は独立して、(i) 水素；(ii) C₁ - 6アルキル、C₂ - 6アルケニル、C₂ - 6アルキニル、C₃ - 10シクロアルキル、C₆ - 14アリール、C₇ - 15アラルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリル；又は(iii) 結合されるN原子と一体となってヘテロシクリルを形成するR^{1b}及びR^{1c}であり；

R³とR⁴は各々独立して、水素又はC₁ - 6アルキルであり；或いは、R³とR⁴は共に結合することで、単結合、C₁ - 6アルキレン、C₁ - 6ヘテロアルキレン、C₂ - 6アルケニレン、又はC₂ - 6ヘテロアルケニレンを形成し；

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

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

50

ルキニル、 $C_3 - 1_0$ シクロアルキル、 $C_6 - 1_4$ アリール、 $C_7 - 1_5$ アラルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリル；又は $(c) - C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、又は $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり；

R^{5c} は、 $-(CR^{5f}R^{5g})_n - (C_6 - 1_4 \text{ アリール})$ 又は $-(CR^{5f}R^{5g})_n - \text{ヘテロアリール}$ であり；

R^{5d} と R^{5e} は各々独立して、(a) 水素又はハロ；(b) $C_1 - 6$ アルキル、 $C_2 - 6$ アルケニル、 $C_2 - 6$ アルキニル、 $C_3 - 1_0$ シクロアルキル、 $C_6 - 1_4$ アリール、 $C_7 - 1_5$ アラルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリル；又は (c) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、又は $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり；

R^{5f} と R^{5g} は各々独立して、(a) 水素又はハロ；(b) $C_1 - 6$ アルキル、 $C_2 - 6$ アルケニル、 $C_2 - 6$ アルキニル、 $C_3 - 1_0$ シクロアルキル、 $C_6 - 1_4$ アリール、 $C_7 - 1_5$ アラルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリル；又は (c) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ ；又は $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ ；或いは (d) R^{5f} の1つの発生及び R^{5g} の1つの発生が同じ炭素原子に結合されている時、結合される炭素原子と一体となって $C_3 - 1_0$ シクロアルキル又はヘテロシクリルを形成する R^{5f} と R^{5g} であり；

R^6 は、水素、 $C_1 - 6$ アルキル、 $-S - C_1 - 6$ アルキル、 $-S(O) - C_1 - 6$ アルキル、又は $-SO_2 - C_1 - 6$ アルキルであり；

m は0又は1であり；及び

n は0、1、2、3、又は4であり；

ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^x 、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 、 R^{5e} 、 R^{5f} 、及び R^{5g} におけるアルキル、アルキレン、ヘテロアルキレン、アルケニル、アルケニレン、ヘテロアルケニレン、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、及びヘテロシクリルは各々、1つ以上、一実施形態では1、2、3、4、又は5つの置換基Qで随意に酸化され、各置換基Qは独立して、(a) オキソ、シアノ、ハロ、及びニトロ；(b) 各々が1つ以上、一実施形態では1、2、3、又は4つの置換基 Q^a で更に随意に置換される、 $C_1 -$

C_6 アルキル、 $C_2 - 6$ アルケニル、 $C_2 - 6$ アルキニル、 $C_3 - 10$ シクロアルキル、 $C_6 - 14$ アリール、 $C_7 - 15$ アラルキル、ヘテロアリール、及びヘテロシクリル；及び
 $(c) - C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-C(NR^a)NR^bR^c$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)OR^a$ 、 $-OC(O)NR^bR^c$ 、
 $-OC(=NR^a)NR^bR^c$ 、 $-OS(O)R^a$ 、 $-OS(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)NR^bR^c$ 、 $-OS(O)_2NR^bR^c$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(O)R^d$ 、 $-NR^aC(O)OR^d$ 、
 $-NR^aC(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)R^d$ 、 $-NR^aS(O)_2R^d$ 、 $-NR^aS(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-S(O)NR^bR^c$ 、及び
 $-S(O)_2NR^bR^c$ から選択され、 R^a 、 R^b 、 R^c 、及び R^d はそれぞれ独立して、(i) 水素；(ii) 各々が1つ以上、一実施形態では1、2、3、又は4つの置換基 Q^a で更に随意に置換される、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_2 - 6$ アルケニル、 $C_2 - 6$ アルキニル、 $C_3 - 10$ シクロアルキル、 $C_6 - 14$ アリール、 $C_7 - 15$ アラルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリル；(iii) 1つ以上、一実施形態では1、2、3、又は4つの置換基 Q^a で更に随意に置換される、結合されるN原子と一体となってヘテロアリール又はヘテロシクリルを形成する R^b 及び R^c であり；

10

ここで、各 Q^a は、(a) オキソ、シアノ、ハロ、及びニトロ；(b) $C_1 - 6$ アルキル、 $C_2 - 6$ アルケニル、 $C_2 - 6$ アルキニル、 $C_3 - 10$ シクロアルキル、 $C_6 - 14$ アリール、 $C_7 - 15$ アラルキル、ヘテロアリール、及びヘテロシクリル；及び (c) $-C(O)R^e$ 、 $-C(O)OR^e$ 、 $-C(O)NR^fR^g$ 、 $-C(NR^e)NR^fR^g$ 、 $-OR^e$ 、 $-OC(O)R^e$ 、 $-OC(O)OR^e$ 、 $-OC(O)NR^fR^g$ 、 $-OC(=NR^e)NR^fR^g$ 、 $-OS(O)R^e$ 、 $-OS(O)_2R^e$ 、 $-OS(O)NR^fR^g$ 、 $-OS(O)_2NR^fR^g$ 、 $-NR^fR^g$ 、 $-NR^eC(O)R^h$ 、 $-NR^eC(O)OR^h$ 、 $-NR^eC(O)NR^fR^g$ 、 $-NR^eC(=NR^h)NR^fR^g$ 、 $-NR^eS(O)R^h$ 、 $-NR^eS(O)_2R^h$ 、 $-NR^eS(O)NR^fR^g$ 、 $-NR^eS(O)_2NR^fR^g$ 、 $-SR^e$ 、 $-S(O)R^e$ 、 $-S(O)_2R^e$ 、 $-S(O)NR^fR^g$ 、及び
 $-S(O)_2NR^fR^g$ からなる群から選択され；ここで、 R^e 、 R^f 、 R^g 、及び R^h はそれぞれ独立して、(i) 水素；(ii) $C_1 - 6$ アルキル、 $C_2 - 6$ アルケニル、 $C_2 - 6$ アルキニル、 $C_3 - 10$ シクロアルキル、 $C_6 - 14$ アリール、 $C_7 - 15$ アラルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリル；又は (iii) 結合されるN原子と一体となってヘテロシクリルを形成する R^f 及び R^g であり；或いは

20

30

ここで、互いに隣接する2つの置換基 Q は、各々1、2、3、又は4つの置換基 Q^a で随意に置換される、 $C_3 - 10$ シクロアルケニル、 $C_6 - 14$ アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルを随意に形成する。

【0079】

式 (I) の化合物の一実施形態において、

X 、 Y 及び Z は、 X 、 Y 及び Z のうち少なくとも2つが窒素原子であることを前提に、各々独立してN又は CR^X であり； R^X は水素又は $C_1 - 6$ アルキルであり；

R^1 と R^2 は各々独立して、(a) 水素、シアノ、ハロ、又はニトロ；(b) $C_1 - 6$ アルキル、 $C_2 - 6$ アルケニル、 $C_2 - 6$ アルキニル、 $C_3 - 10$ シクロアルキル、 $C_6 - 14$ アリール、 $C_7 - 15$ アラルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリル；又は
 $(c) - C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、又は
 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり；各 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} はそれぞれ独立して、(i) 水素；(ii) $C_1 - 6$ アルキル、 $C_2 - 6$ アルケニル、 $C_2 - 6$ アルキニル、 $C_3 - 10$ シクロアルキル、 $C_6 - 14$ アリール、 $C_7 - 15$ アラルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリル；又は (iii) 結合されるN原子と一体となってヘテロシクリルを形成する R^{1b} 及び R^{1c} であり；或いは

40

50

R^b 、 R^{1c} 、及び R^{1d} は独立して、(i) 水素；(ii) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリル；又は(iii) 結合される N 原子と一体となってヘテロシクリルを形成する R^{1b} 及び R^{1c} であり；

R^3 と R^4 は各々独立して、水素又は C_{1-6} アルキルであり；或いは、 R^3 と R^4 は共に結合することで、単結合、 C_{1-6} アルキレン、 C_{1-6} ヘテロアルキレン、 C_{2-6} アルケニレン、又は C_{2-6} ヘテロアルケニレンを形成し；

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

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

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

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

R^{5f} と R^{5g} は各々独立して、(a) 水素又はハロ；(b) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリル；又は(c) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、又は $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり；

$^b R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ ；又は $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ ；或いは(d) R^{5f} の1つの発生及び R^{5g} の1つの発生が同じ炭素原子に結合されている時、結合される炭素原子と一体となつて C_{3-10} シクロアルキル又はヘテロシクリルを形成する R^{5f} と R^{5g} であり；

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

mは0又は1であり；及び

nは0、1、2、3、又は4であり；

ここで、アルキル、アルキレン、ヘテロアルキレン、アルケニル、アルケニレン、ヘテロアルケニレン、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、及びヘテロシクリルは各々、1つ以上、一実施形態では1、2、3、4、又は5つの本明細書で定められるような置換基Qで随意に置換される。

【0080】

式(I)の化合物の別の実施形態において、

X、Y及びZは、X、Y及びZのうち少なくとも2つが窒素原子であることを前提に、各々独立してN又は CR^X であり； R^X は水素又は C_{1-6} アルキルであり；

R^1 と R^2 は各々独立して、(a)水素、シアノ、ハロ、又はニトロ；(b) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリル；又は(c) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、又は $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり；各 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、及び R^{1d} は独立して、(i)水素；(ii) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリル；又は(iii)結合されるN原子と一体となつてヘテロシクリルを形成する R^{1b} 及び R^{1c} であり；

R^3 と R^4 は各々独立して、水素又は C_{1-6} アルキルであり；或いは、 R^3 と R^4 は共に結合することで、単結合、 C_{1-6} アルキレン、 C_{1-6} ヘテロアルキレン、 C_{2-6} アルケニレン、又は C_{2-6} ヘテロアルケニレンを形成し；

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

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

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

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

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

R^{5f} と R^{5g} は各々独立して、(a) 水素又はハロ；(b) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリル；又は(c) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ ；又は $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ ；或いは(d) R^{5f} の1つの発生及び R^{5g} の1つの発生が同じ炭素原子に結合されている時、結合される炭素原子と一体となって C_{3-10} シクロアルキル又はヘテロシクリルを形成する R^{5f} と R^{5g} であり；

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

mは0又は1であり；及び

nは0、1、2、3、又は4であり；

ここで、アルキル、アルキレン、ヘテロアルキレン、アルケニル、アルケニレン、ヘテロアルケニレン、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、及びヘテロシクリルは各々、1つ以上、一実施形態では1、2、3、4、又は5つの本明細書で定められるような置換基Qで随意に置換される。

10

20

30

40

50

【0081】

式 (I) の化合物のまた別の実施形態において、

X、Y及びZは、X、Y及びZのうち少なくとも2つが窒素原子であることを前提に、各々独立してN又は CR^X であり； R^X は水素又は C_{1-6} アルキルであり；

R^1 と R^2 は各々独立して、(a) 水素、シアノ、ハロ、又はニトロ；(b) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリル；又は(c) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、又は $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり；各 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、及び R^{1d} は独立して、(i) 水素；(ii) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリル；又は(iii) 結合されるN原子と一体となってヘテロシクリルを形成する R^{1b} 及び R^{1c} であり；

R^3 と R^4 は各々独立して、水素又は C_{1-6} アルキルであり；或いは、 R^3 と R^4 は共に結合することで、単結合、 C_{1-6} アルキレン、 C_{1-6} ヘテロアルキレン、 C_{2-6} アルケニレン、又は C_{2-6} ヘテロアルケニレンを形成し；

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

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

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

R^{5d} と R^{5e} は各々独立して、(a) 水素又はハロ；(b) C_{1-6} アルキル、 C

R¹とR²は各々独立して、(a)水素、シアノ、ハロ、又はニトロ；(b)C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₆₋₁₄アリール、C₇₋₁₅アララルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリル；又は(c)-C(O)R^{1a}、-C(O)OR^{1a}、-C(O)NR^{1b}R^{1c}、-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OR^{1a}、-OC(O)R^{1a}、-OC(O)OR^{1a}、-OC(O)NR^{1b}R^{1c}、-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)R^{1a}、-OS(O)₂R^{1a}、-OS(O)NR^{1b}R^{1c}、-OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(O)R^{1d}、-NR^{1a}C(O)OR^{1d}、-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}S(O)R^{1d}、-NR^{1a}S(O)₂R^{1d}、-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}、-SR^{1a}、-S(O)R^{1a}、-S(O)₂R^{1a}、-S(O)NR^{1b}R^{1c}、又は-S(O)₂NR^{1b}R^{1c}であり；各R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、及びR^{1d}は独立して、(i)水素；(ii)C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₆₋₁₄アリール、C

$7-15$ アラルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリル；又は (i i i) 結合される N 原子と一体となってヘテロシクリルを形成する R^{1b} 及び R^{1c} であり；

R^3 と R^4 は各々独立して、水素又は C_{1-6} アルキルであり；或いは、 R^3 と R^4 は共に結合することで、単結合、 C_{1-6} アルキレン、 C_{1-6} ヘテロアルキレン、 C_{2-6} アルケニレン、又は C_{2-6} ヘテロアルケニレンを形成し；

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

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

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

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

R^{5f} と R^{5g} は各々独立して、(a) 水素又はハロ；(b) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリル；又は (c) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$

c 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ ；又は $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ ；或いは $(d)R^{5f}$ の1つの発生及び R^{5g} の1つの発生が同じ炭素原子に結合されている時、結合される炭素原子と一体となって C_{3-10} シクロアルキル又はヘテロシクリルを形成する R^{5f} と R^{5g} であり；

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

m は0又は1であり；及び

n は0、1、2、3、又は4であり；

10

ここで、アルキル、アルキレン、ヘテロアルキレン、アルケニル、アルケニレン、ヘテロアルケニレン、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、及びヘテロシクリルは各々、1つ以上、一実施形態では1、2、3、4、又は5つの本明細書で定められるような置換基 Q で随意に置換される。

【0083】

式(I)の化合物の合成は、開示のために参照により組み込まれる米国特許第9,056,852B2号に記載されている。

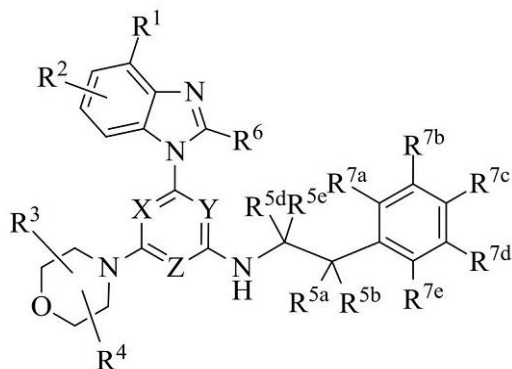
【0084】

本明細書に提供されるものはまた、式(IX)の化合物：

20

【0085】

【化14】



30

式(IX),

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

R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、及び R^{7e} は各々独立して、(a)水素、シアノ、ハロ、又はニトロ；(b)各々1、2、3、又は4つの置換基 Q^a で随意に置換される、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリル；又は(c) $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-C(NR^a)NR^bR^c$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)OR^a$ 、 $-OC(O)NR^bR^c$ 、 $-OC(=NR^a)NR^bR^c$ 、 $-OS(O)R^a$ 、 $-OS(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)NR^bR^c$ 、 $-OS(O)_2NR^bR^c$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(O)R^d$ 、 $-NR^aC(O)OR^d$ 、 $-NR^aC(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)R^d$ 、 $-NR^aS(O)_2R^d$ 、 $-NR^aS(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-S(O)NR^bR^c$ 、又は $-S(O)_2NR^bR^c$ であり；或いは

40

互いに隣接する R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、及び R^{7e} のうち2つは、各々1

50

、2、3、又は4つの置換基 Q^a で随意に置換される、 $C_3 - 10$ シクロアルケニル、 $C_6 - 14$ アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルを形成し；及び

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5d} 、 R^{5e} 、 X 、 Y 及び Z は各々、本明細書で定められる通りである。

【0086】

式 (IX) の化合物の合成は、開示のために参照により組み込まれる米国特許第 9, 056, 852 B 2 号に記載されている。

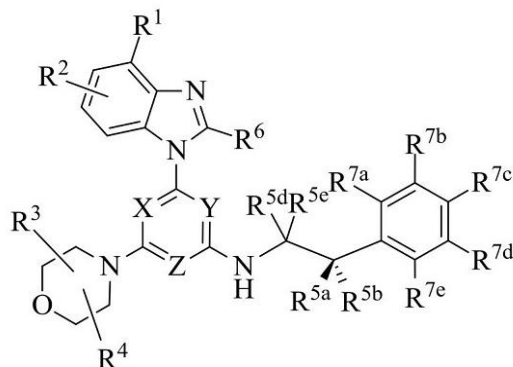
【0087】

一実施形態において、式 (IX) の化合物は、式 (IXa) の構造：

【0088】

10

【化15】



20

式 (IXa),

又はその同位体変異体；或いはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグを有し；

ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5d} 、 R^{5e} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、 X 、 Y 及び Z は各々、本明細書で定められる通りである。

【0089】

式 (IXa) の化合物の合成は、開示のために参照により組み込まれる米国特許第 9, 056, 852 B 2 号に記載されている。

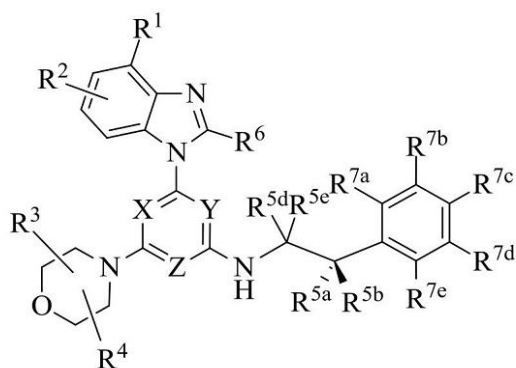
30

【0090】

別の実施形態において、式 (IX) の化合物は、式 (IXb) の構造：

【0091】

【化16】



40

式 (IXb),

又はその同位体変異体；或いはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグを有し；

ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5d} 、 R^{5e} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、 X 、 Y 及び Z は各々、本明細書で定められる通りである。

50

R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、X、Y及びZは各々、本明細書で定められる通りである。

【0092】

式(I X b)の化合物の合成は、開示のために参照により組み込まれる米国特許第9,056,852 B2号に記載されている。

【0093】

式(I X)、(I X a)、又は(I X b)の化合物の特定の実施形態において、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、及び R^{7e} の1つは、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであり、その各々は1、2、3、又は4つの置換基 Q^a で随意に置換され；特定の実施形態において、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、及び R^{7e} の1つは、1、2、3、又は4つの置換基 Q^a で随意に置換される C_{6-14} アリール、例えばフェニルであり；特定の実施形態において、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、及び R^{7e} の1つは、1、2、3、又は4つの置換基 Q^a で随意に置換されるヘテロアリール、例えば5員又は6員のヘテロアリールであり；特定の実施形態において、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、及び R^{7e} の1つは、1、2、3、又は4つの置換基 Q^a で随意に置換されるヘテロシクリル、例えば5員又は6員のヘテロシクリルであり；特定の実施形態において、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、及び R^{7e} の1つは、各々が1、2、3、又は4つの置換基 Q^a で随意に置換される、フェニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピペリジニル、又はピペラジニルであり；特定の実施形態において、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、及び R^{7e} の1つは、各々が1、2、3、又は4つの置換基 Q^a で随意に置換される、フェニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、又はピペラジニルであり；特定の実施形態において、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、及び R^{7e} の1つは、2-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、2-ブロモフェニル、2-メチルフェニル、2-メトキシフェニル、3-フルオロフェニル、3-クロロフェニル、3-メトキシフェニル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、4-ブロモフェニル、4-メトキシフェニル、イミダゾール-1-イル、ピラゾール-4-イル、1-メチル-ピラゾール-4-イル、2-メチルピラゾール-3-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、2-メチルピリジン-4-イル、2-メトキシピリジン-4-イル、1-メチルピペリジン-4-イル、又は4-メチルピペラジン-1-イルであり；及び特定の実施形態において、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、及び R^{7e} の1つは、フェニル、2-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、2-ブロモフェニル、2-メチルフェニル、2-(3-ジメチルアミノプロピル)フェニル、2-メトキシフェニル、3-フルオロフェニル、3-クロロフェニル、3-メチルフェニル、3-メトキシフェニル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、4-ブロモフェニル、4-メトキシフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、2,6-ジフルオロフェニル、4-フルオロ-3-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、3-モルホリン-4-イルメチルフェニル、イミダゾール-1-イル、ピラゾール-4-イル、1-メチル-ピラゾール-4-イル、2-メチルピラゾール-3-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、2-フルオロピリジン-3-イル、2-メチルピリジン-4-イル、2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-4-イル、2-メトキシピリジン-4-イル、ピリミジン-5-イル、ピロリジン-3-イル、1-メチルピロリジン-3-イル、ピペリジン-4-イル、1-メチルピペリジン-4-イル、1-エチルピペリジン-4-イル、1-イソプロピルピペリジン-4-イル、1-アセチルピペリジン-4-イル、1-メチルスルホニルピペリジン-4-イル、又は4-メチルピペラジン-1-イルである。

【0094】

式(I X)、(I X a)、又は(I X b)の化合物の特定の実施形態において、 R^{7a} は、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであり、その各々は1、2、3、又は4つの置換基 Q^a で随意に置換され；特定の実施形態において、 R^{7a} は、1、2、3、又は4つの置換基 Q^a で随意に置換される C_{6-14} アリール、例えばフェ

ニルであり；特定の実施形態において、 R^{7a} は、1、2、3、又は4つの置換基 Q^a で随意に置換されるヘテロアリール、例えば5員又は6員のヘテロアリールであり；特定の実施形態において、 R^{7a} は、1、2、3、又は4つの置換基 Q^a で随意に置換されるヘテロシクリル、例えば5員又は6員のヘテロシクリルであり；特定の実施形態において、 R^{7a} は、各々が1、2、3、又は4つの置換基 Q^a で随意に置換される、フェニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピペリジニル、又はピペラジニルであり；特定の実施形態において、 R^{7a} は、各々が1、2、3、又は4つの置換基 Q^a で随意に置換される、フェニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、又はピペラジニルであり；特定の実施形態において、 R^{7a} は、2-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、2-ブロモフェニル、2-メチルフェニル、2-メトキシフェニル、3-フルオロフェニル、3-クロロフェニル、3-メトキシフェニル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、4-ブロモフェニル、4-メトキシフェニル、イミダゾール-1-イル、ピラゾール-4-イル、1-メチル-ピラゾール-4-イル、2-メチルピラゾール-3-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、2-メチルピリジン-4-イル、2-メトキシピリジン-4-イル、1-メチルピペリジン-4-イル、又は4-メチルピペラジン-1-イルであり；及び特定の実施形態において、 R^{7a} は、フェニル、2-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、2-ブロモフェニル、2-メチルフェニル、2-(3-ジメチルアミノプロピル)フェニル、2-メトキシフェニル、3-フルオロフェニル、3-クロロフェニル、3-メチルフェニル、3-メトキシフェニル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、4-ブロモフェニル、4-メトキシフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、2,6-ジフルオロフェニル、4-フルオロ-3-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、3-モルホリン-4-イルメチルフェニル、イミダゾール-1-イル、ピラゾール-4-イル、1-メチル-ピラゾール-4-イル、2-メチルピラゾール-3-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、2-フルオロピリジン-3-イル、2-メチルピリジン-4-イル、2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-4-イル、2-メトキシピリジン-4-イル、ピリミジン-5-イル、ピロリジン-3-イル、1-メチルピロリジン-3-イル、ピペリジン-4-イル、1-メチルピペリジン-4-イル、1-エチルピペリジン-4-イル、1-イソプロピルピペリジン-4-イル、1-アセチルピペリジン-4-イル、1-メチルスルホニルピペリジン-4-イル、又は4-メチルピペラジン-1-イルである。

10

20

30

【0095】

式(IX)、(IXa)、又は(IXb)の化合物の特定の実施形態において、

R^1 は水素又は $-OR^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は、1、2、3、4、又は5つの置換基 Q で随意に置換される C_{1-6} アルキルであり；

R^2 は水素であり；

R^3 と R^4 は水素であり；

R^6 は、1、2、3、4、又は5つの置換基 Q で随意に置換される C_{1-6} アルキルであり；

R^{5a} と R^{5b} は各々独立して、 R^{1a} は、1、2、3、4、又は5つの置換基 Q で随意に置換される、水素、ハロ、 C_{1-6} アルキルであり；

40

R^{5d} と R^{5e} は各々独立して、1、2、3、4、又は5つの置換基 Q で随意に置換される C_{1-6} アルキルであり；

R^{7a} は C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであり、その各々は1、2、3、又は4つの置換基 Q^a で随意に置換され；

R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、及び R^{7e} は水素であり；並びに

X、Y及びZは、X、Y及びZのうち少なくとも2つがNであるという条件で、各々独立してN又は CR^x であり；ここで、 R^x は、1、2、3、又は4つの置換基 Q^a で随意に置換される水素又は C_{1-6} アルキルである。

【0096】

50

式 (IX)、(IXa)、又は (IXb) の化合物の特定の実施形態において、
 R^1 は水素又はメトキシであり；
 R^2 は水素であり；
 R^3 と R^4 は水素であり；
 R^6 は、1つ以上のハロで随意に置換された C_{1-6} アルキルであり；
 R^{5a} と R^{5b} は水素であり；
 R^{5d} と R^{5e} は各々独立して C_{1-6} アルキルであり；
 R^{7a} は C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであり、その各々は1、2、3、又は4つの置換基 Q^a で随意に置換され；
 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、及び R^{7e} は水素であり；並びに
X、Y及びZは各々独立して、N又はCHである。

10

【0097】

式 (IX)、(IXa)、又は (IXb) の化合物の特定の実施形態において、
 R^1 は水素又はメトキシであり；
 R^2 は水素であり；
 R^3 と R^4 は水素であり；
 R^6 はジフルオロメチルであり、
 R^{5a} と R^{5b} は水素であり；
 R^{5d} と R^{5e} はメチルであり；
 R^{7a} は C_{6-14} アリール、単環式ヘテロアリール、又は単環式ヘテロシクリルであり、その各々は1、2、3、又は4つの置換基 Q^a で随意に置換され；
 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、及び R^{7e} は水素であり；並びに
X、Y及びZは各々独立して、N又はCHである。

20

【0098】

式 (IX)、(IXa)、又は (IXb) の化合物の特定の実施形態において、
 R^1 は水素又はメトキシであり；
 R^2 は水素であり；
 R^3 と R^4 は水素であり；
 R^6 はジフルオロメチルであり、
 R^{5a} と R^{5b} は水素であり；
 R^{5d} と R^{5e} はメチルであり；
 R^{7a} は、フェニル、5員又は6員のヘテロアリール、或いは5員又は6員のヘテロシクリルであり、その各々は1、2、3、又は4つの置換基 Q^a で随意に置換され；
 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、及び R^{7e} は水素であり；並びに
X、Y及びZは各々独立して、N又はCHである。

30

【0099】

式 (IX)、(IXa)、又は (IXb) の化合物の特定の実施形態において、
 R^1 は水素又はメトキシであり；
 R^2 は水素であり；
 R^3 と R^4 は水素であり；
 R^6 はジフルオロメチルであり、
 R^{5a} と R^{5b} は水素であり；
 R^{5d} と R^{5e} はメチルであり；
 R^{7a} は、各々が1、2、3、又は4つの置換基 Q^a で随意に置換される、フェニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、又はピペラジニルであり；
 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、及び R^{7e} は水素であり；並びに
X、Y及びZは各々独立して、N又はCHである。

40

【0100】

式 (IX)、(IXa)、又は (IXb) の化合物の特定の実施形態において、

50

R^1 は水素又はメトキシであり；
 R^2 は水素であり；
 R^3 と R^4 は水素であり；
 R^6 はジフルオロメチルであり、
 R^{5a} と R^{5b} は水素であり；
 R^{5d} と R^{5e} はメチルであり；
 R^{7a} は、各々が 1、2、3、又は 4 つの置換基 Q^a で随意に置換される、フェニル、
 イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジニルピペリジニル、又はピペラジニルであり；
 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、及び R^{7e} は水素であり；並びに
 X 、 Y 及び Z は各々独立して、 N 又は CH である。

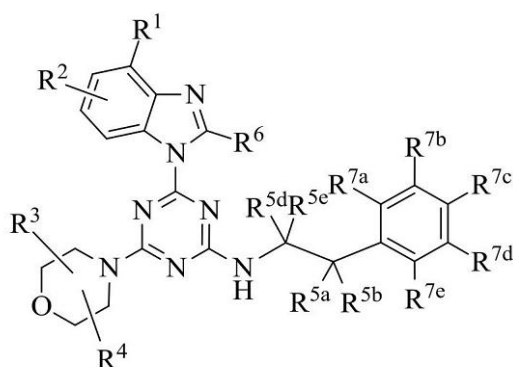
10

【0101】

本明細書に提供されるものはまた、式 (X) の化合物：

【0102】

【化17】



20

式 (X),

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

ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5d} 、 R^{5e} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、及び R^{7e} は各々、本明細書で定められる通りである。

30

【0103】

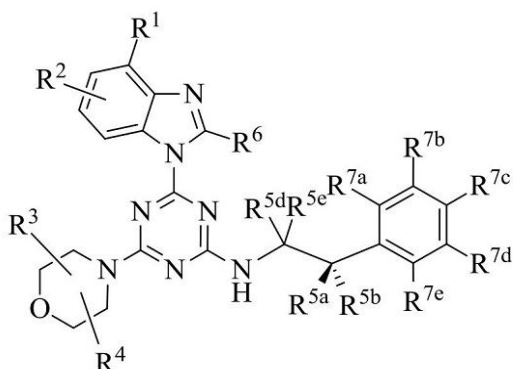
式 (X) の化合物の合成は、開示のために参照により組み込まれる米国特許第 9, 056, 852 B 2 号に記載されている。

【0104】

一実施形態において、式 (X) の化合物は、式 (Xa) の構造：

【0105】

【化18】



40

式 (Xa),

50

又はその同位体変異体；或いはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグを有し；

ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5d} 、 R^{5e} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、及び R^{7e} は各々、本明細書で定められる通りである。

【0106】

式(Xa)の化合物の合成は、開示のために参照により組み込まれる米国特許第9,056,852B2号に記載されている。

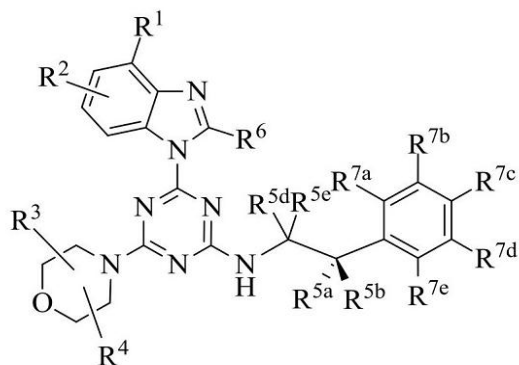
【0107】

別の実施形態において、式(X)の化合物は、式(Xb)の構造：

【0108】

10

【化19】



20

式(Xb),

又はその同位体変異体；或いはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグを有し；

ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5d} 、 R^{5e} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、及び R^{7e} は各々、本明細書で定められる通りである。

【0109】

式(Xb)の化合物の合成は、開示のために参照により組み込まれる米国特許第9,056,852B2号に記載されている。

30

【0110】

式(X)、(Xa)、又は(Xb)の化合物の特定の実施形態において、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、及び R^{7e} の1つは、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであり、その各々は1、2、3、又は4つの置換基 Q^a で随意に置換され；特定の実施形態において、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、及び R^{7e} の1つは、1、2、3、又は4つの置換基 Q^a で随意に置換される C_{6-14} アリール、例えばフェニルであり；特定の実施形態において、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、及び R^{7e} の1つは、1、2、3、又は4つの置換基 Q^a で随意に置換されるヘテロアリール、例えば5員又は6員のヘテロアリールであり；特定の実施形態において、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、及び R^{7e} の1つは、1、2、3、又は4つの置換基 Q^a で随意に置換されるヘテロシクリル、例えば5員又は6員のヘテロシクリルであり；特定の実施形態において、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、及び R^{7e} の1つは、各々が1、2、3、又は4つの置換基 Q^a で随意に置換される、フェニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピペリジニル、又はピペラジニルであり；特定の実施形態において、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、及び R^{7e} の1つは、各々が1、2、3、又は4つの置換基 Q^a で随意に置換される、フェニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリ文字ニル、ピロリジニル、ピペリジニル、又はピペラジニルであり；特定の実施形態において、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、及び R^{7e} の1つは、2-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、2-プロモフェニル、2-メチルフェニル、2-メトキシフェニル、3-フルオロフェニル、3-クロロフェニル、3-メトキシフェニル、4-フルオロフェニル、4-クロ

40

50

ロフェニル、4-ブロモフェニル、4-メトキシフェニル、イミダゾール-1-イル、ピラゾール-4-イル、1-メチル-ピラゾール-4-イル、2-メチルピラゾール-3-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、2-メチルピリジン-4-イル、2-メトキシピリジン-4-イル、1-メチルピペリジン-4-イル、又は4-メチルピペラジン-1-イルであり；及び特定の実施形態において、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、及び R^{7e} の1つは、フェニル、2-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、2-ブロモフェニル、2-メチルフェニル、2-(3-ジメチルアミノプロピル)フェニル、2-メトキシフェニル、3-フルオロフェニル、3-クロロフェニル、3-メチルフェニル、3-メトキシフェニル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、4-ブロモフェニル、4-メトキシフェニル、2, 4-ジフルオロフェニル、2, 6-ジフルオロフェニル、4-フルオロ-3-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、3-モルホリン-4-イルメチルフェニル、イミダゾール-1-イル、ピラゾール-4-イル、1-メチル-ピラゾール-4-イル、2-メチルピラゾール-3-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、2-フルオロピリジン-3-イル、2-メチルピリジン-4-イル、2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-4-イル、2-メトキシピリジン-4-イル、ピリミジン-5-イル、ピロリジン-3-イル、1-メチルピロリジン-3-イル、ピペリジン-4-イル、1-メチルピペリジン-4-イル、1-エチルピペリジン-4-イル、1-イソプロピルピペリジン-4-イル、1-アセチルピペリジン-4-イル、1-メチルスルホンピペリジン-4-イル、又は4-メチルピペラジン-1-イルである。

10

20

【0111】

式(X)、(Xa)、又は(Xb)の化合物の特定の実施形態において、 R^{7a} は、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであり、その各々は1つ以上の置換基 Q^a で随意に置換され；特定の実施形態において、 R^{7a} は、1、2、3、又は4つの置換基 Q^a で随意に置換される C_{6-14} アリール、例えばフェニルであり；特定の実施形態において、 R^{7a} は、1、2、3、又は4つの置換基 Q^a で随意に置換されるヘテロアリール、例えば5員又は6員のヘテロアリールであり；特定の実施形態において、 R^{7a} は、1、2、3、又は4つの置換基 Q^a で随意に置換されるヘテロシクリル、例えば5員又は6員のヘテロシクリルであり；特定の実施形態において、 R^{7a} は、各々が1、2、3、又は4つの置換基 Q^a で随意に置換される、フェニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピペリジニル、又はピペラジニルであり；特定の実施形態において、 R^{7a} は、各々が1、2、3、又は4つの置換基 Q^a で随意に置換される、フェニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリ文字ニル、ピロリジニル、ピペリジニル、又はピペラジニルであり；特定の実施形態において、 R^{7a} は、2-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、2-ブロモフェニル、2-メチルフェニル、2-メトキシフェニル、3-フルオロフェニル、3-クロロフェニル、3-メトキシフェニル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、4-ブロモフェニル、4-メトキシフェニル、イミダゾール-1-イル、ピラゾール-4-イル、1-メチル-ピラゾール-4-イル、2-メチルピラゾール-3-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、2-メチルピリジン-4-イル、2-メトキシピリジン-4-イル、1-メチルピペリジン-4-イル、又は4-メチルピペラジン-1-イルであり；及び特定の実施形態において、 R^{7a} は、フェニル、2-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、2-ブロモフェニル、2-メチルフェニル、2-(3-ジメチルアミノプロピル)フェニル、2-メトキシフェニル、3-フルオロフェニル、3-クロロフェニル、3-メチルフェニル、3-メトキシフェニル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、4-ブロモフェニル、4-メトキシフェニル、2, 4-ジフルオロフェニル、2, 6-ジフルオロフェニル、4-フルオロ-3-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、3-モルホリン-4-イルメチルフェニル、イミダゾール-1-イル、ピラゾール-4-イル、1-メチル-ピラゾール-4-イル、2-メチルピラゾール-3-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、2-フルオロピリジン-3-イル、

30

40

50

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

【0112】

式(X)、(Xa)、又は(Xb)の化合物の特定の実施形態において、

R¹は水素又は-OR^{1a}であり、ここで、R^{1a}は、1、2、3、4、又は5つの置換基Qで随意に置換されるC₁₋₆アルキルであり；

R²は水素であり；

R³とR⁴は水素であり；

R⁶は、1、2、3、4、又は5つの置換基Qで随意に置換されるC₁₋₆アルキルであり；

R^{5a}とR^{5b}は各々独立して、R^{1a}は、1、2、3、4、又は5つの置換基Qで随意に置換される、水素、ハロ、C₁₋₆アルキルであり；

R^{5d}とR^{5e}は各々独立して、1、2、3、4、又は5つの置換基Qで随意に置換されるC₁₋₆アルキルであり；

R^{7a}はC₆₋₁₄アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであり、その各々は1、2、3、又は4つの置換基Q^aで随意に置換され；並びに

R^{7b}、R^{7c}、R^{7d}、及びR^{7e}は水素である。

【0113】

式(X)、(Xa)、又は(Xb)の化合物の特定の実施形態において、

R¹は水素又はメトキシであり；

R²は水素であり；

R³とR⁴は水素であり；

R⁶は、1つ以上のハロで随意に置換されたC₁₋₆アルキルであり；

R^{5a}とR^{5b}は水素であり；

R^{5d}とR^{5e}は各々独立してC₁₋₆アルキルであり；

R^{7a}はC₆₋₁₄アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであり、その各々は1、2、3、又は4つの置換基Q^aで随意に置換され；並びに

R^{7b}、R^{7c}、R^{7d}、及びR^{7e}は水素である。

【0114】

式(X)、(Xa)、又は(Xb)の化合物の特定の実施形態において、

R¹は水素又はメトキシであり；

R²は水素であり；

R³とR⁴は水素であり；

R⁶はジフルオロメチルであり、

R^{5a}とR^{5b}は水素であり；

R^{5d}とR^{5e}はメチルであり；

R^{7a}はC₆₋₁₄アリール、単環式ヘテロアリール、又は単環式ヘテロシクリルであり、その各々は1、2、3、又は4つの置換基Q^aで随意に置換され；並びに

R^{7b}、R^{7c}、R^{7d}、及びR^{7e}は水素である。

【0115】

式(X)、(Xa)、又は(Xb)の化合物の特定の実施形態において、

R¹は水素又はメトキシであり；

R²は水素であり；

R³とR⁴は水素であり；

R⁶はジフルオロメチルであり、

R^{5a}とR^{5b}は水素であり；

R^{5d} と R^{5e} はメチルであり；

R^{7a} は、フェニル、5員又は6員のヘテロアリール、或いは5員又は6員のヘテロシクリルであり、その各々は1、2、3、又は4つの置換基 Q^a で随意に置換され；並びに R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、及び R^{7e} は水素である。

【0116】

式 (X)、(Xa)、又は (Xb) の化合物の特定の実施形態において、

R^1 は水素又はメトキシであり；

R^2 は水素であり；

R^3 と R^4 は水素であり；

R^6 はジフルオロメチルであり、

R^{5a} と R^{5b} は水素であり；

R^{5d} と R^{5e} はメチルであり；

R^{7a} は、各々が1、2、3、又は4つの置換基 Q^a で随意に置換される、フェニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、又はピペラジニルであり；並びに

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

【0117】

式 (X)、(Xa)、又は (Xb) の化合物の特定の実施形態において、

R^1 は水素又はメトキシであり；

R^2 は水素であり；

R^3 と R^4 は水素であり；

R^6 はジフルオロメチルであり、

R^{5a} と R^{5b} は水素であり；

R^{5d} と R^{5e} はメチルであり；

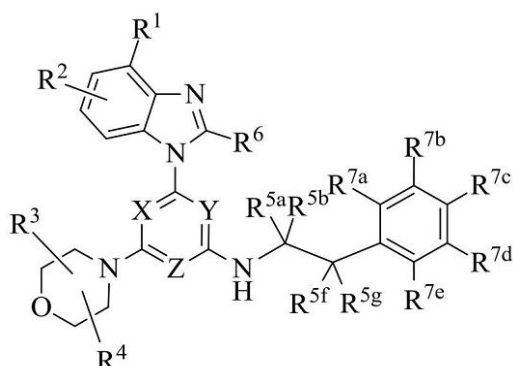
R^{7a} は、各々が1、2、3、又は4つの置換基 Q^a で随意に置換される、フェニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピペリジニル、又はピペラジニルであり；並びに R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、及び R^{7e} は水素である。

【0118】

本明細書に提供されるものは、式 (XI) の化合物：

【0119】

【化20】



式 (XI),

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

R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、及び R^{7e} は各々独立して、(a) 水素、シアノ、ハロ、又はニトロ；(ii) 各々1、2、3、又は4つの置換基 Q^a で随意に置換される、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシク

リル；又は (c) $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-C(NR^a)NR^bR^c$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)OR^a$ 、 $-OC(O)NR^bR^c$ 、 $-OC(=NR^a)NR^bR^c$ 、 $-OS(O)R^a$ 、 $-OS(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)NR^bR^c$ 、 $-OS(O)_2NR^bR^c$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(O)R^d$ 、 $-NR^aC(O)OR^d$ 、 $-NR^aC(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)R^d$ 、 $-NR^aS(O)_2R^d$ 、 $-NR^aS(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-S(O)NR^bR^c$ 、又は $-S(O)_2NR^bR^c$ であり；或いは、互いに隣接する R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、及び R^{7e} のうち 2 つは、各々 1、2、3、又は 4 つの置換基 Q^a で随意に置換される、 C_{3-10} シクロアルケニル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルを形成し；及び

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 、 X 、 Y 及び Z は各々、本明細書で定められる通りである。

【0120】

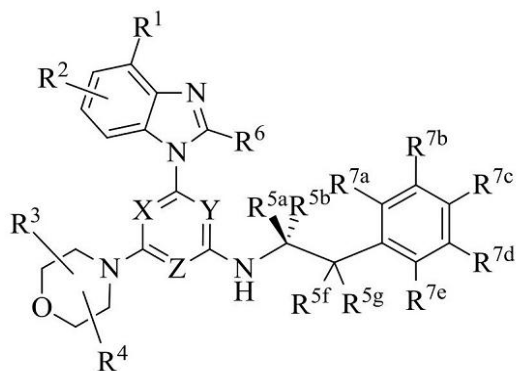
式 (XI) の化合物の合成は、開示のために参照により組み込まれる米国特許第 9, 056, 852 B2 号に記載されている。

【0121】

一実施形態において、式 (XI) の化合物は、式 (XIa) の構造：

【0122】

【化 21】



式 (XIa),

又はその同位体変異体；或いはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグを有し；

ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、 X 、 Y 及び Z は各々、本明細書で定められる通りである。

【0123】

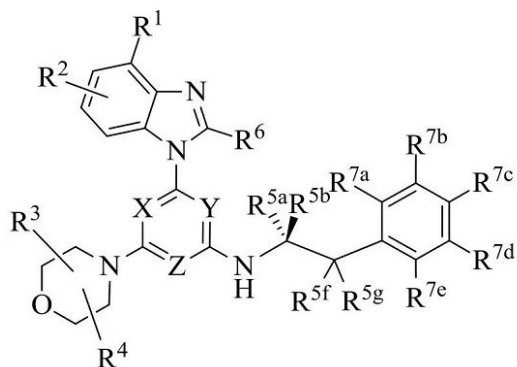
式 (XIa) の化合物の合成は、開示のために参照により組み込まれる米国特許第 9, 056, 852 B2 号に記載されている。

【0124】

別の実施形態において、式 (XI) の化合物は、式 (XIb) の構造：

【0125】

【化 2 2】



式 (XIIb),

10

又はその同位体変異体；或いはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグを有し；

ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、 X 、 Y 及び Z は各々、本明細書で定められる通りである。

【0126】

式 (XIIb) の化合物の合成は、開示のために参照により組み込まれる米国特許第 9, 056, 852 B2 号に記載されている。

20

【0127】

式 (XI)、(XIa)、又は (XIIb) の化合物の特定の実施形態において、 R^{5a} 及び R^{5b} は各々独立して、(a) ハロ；(b) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリル；又は (c) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、又は $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり；及び、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{5f} 、 R^{5g} 、 R^6 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、 X 、 Y 、 Z 、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、及び R^{1d} は、本明細書のあらゆる場所で定められる通りである。

30

【0128】

式 (XI)、(XIa)、又は (XIIb) の化合物の特定の実施形態において、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、及び R^{7e} の 1 つは、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであり、その各々は 1、2、3、又は 4 つの置換基 Q^a で随意に置換され；特定の実施形態において、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、及び R^{7e} の 1 つは、1、2、3、又は 4 つの置換基 Q^a で随意に置換される C_{6-14} アリール、例えばフェニルであり；特定の実施形態において、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、及び R^{7e} の 1 つは、1、2、3、又は 4 つの置換基 Q^a で随意に置換されるヘテロアリール、例えば 5 員又は 6 員のヘテロアリールであり；特定の実施形態において、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、及び R^{7e} の 1 つは、1、2、3、又は 4 つの置換基 Q^a で随意に置換されるヘテロシクリル、例えば 5 員又は 6 員のヘテロシクリルであり；特定の実施形態において、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、及び R^{7e} の 1 つは、各々が 1、2、3、又は 4 つの置換基 Q^a で随意に置換される、フェニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジ

40

50

ニル、ピペリジニル、又はピペラジニルであり；特定の実施形態において、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、及び R^{7e} の1つは、各々が1つ以上の置換基 Q^a で随意に置換される、フェニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリ文字ニル、ピロリジニル、ピペリジニル、又はピペラジニルであり；特定の実施形態において、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、及び R^{7e} の1つは、2-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、2-ブロモフェニル、2-メチルフェニル、2-メトキシフェニル、3-フルオロフェニル、3-クロロフェニル、3-メトキシフェニル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、4-ブロモフェニル、4-メトキシフェニル、イミダゾール-1-イル、ピラゾール-4-イル、1-メチル-ピラゾール-4-イル、2-メチルピラゾール-3-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、2-メチルピリジン-4-イル、2-メトキシピリジン-4-イル、1-メチルピペリジン-4-イル、又は4-メチルピペラジン-1-イルであり；及び特定の実施形態において、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、及び R^{7e} の1つは、フェニル、2-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、2-ブロモフェニル、2-メチルフェニル、2-(3-ジメチルアミノプロピル)フェニル、2-メトキシフェニル、3-フルオロフェニル、3-クロロフェニル、3-メチルフェニル、3-メトキシフェニル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、4-ブロモフェニル、4-メトキシフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、2,6-ジフルオロフェニル、4-フルオロ-3-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、3-モルホリン-4-イルメチルフェニル、イミダゾール-1-イル、ピラゾール-4-イル、1-メチル-ピラゾール-4-イル、2-メチルピラゾール-3-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、2-フルオロピリジン-3-イル、2-メチルピリジン-4-イル、2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-4-イル、2-メトキシピリジン-4-イル、ピリミジン-5-イル、ピロリジン-3-イル、1-メチルピロリジン-3-イル、ピペリジン-4-イル、1-メチルピペリジン-4-イル、1-エチルピペリジン-4-イル、1-イソプロピルピペリジン-4-イル、1-アセチルピペリジン-4-イル、1-メチルスルホニルピペリジン-4-イル、又は4-メチルピペラジン-1-イルである。

10

20

【0129】

式(XI)、(XIa)、又は(XIb)の化合物の特定の実施形態において、 R^{7a} は、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであり、その各々は1、2、3、又は4つの置換基 Q^a で随意に置換され；特定の実施形態において、 R^{7a} は、1、2、3、又は4つの置換基 Q^a で随意に置換される C_{6-14} アリール、例えばフェニルであり；特定の実施形態において、 R^{7a} は、1、2、3、又は4つの置換基 Q^a で随意に置換されるヘテロアリール、例えば5員又は6員のヘテロアリールであり；特定の実施形態において、 R^{7a} は、1、2、3、又は4つの置換基 Q^a で随意に置換されるヘテロシクリル、例えば5員又は6員のヘテロシクリルであり；特定の実施形態において、 R^{7a} は、各々が1、2、3、又は4つの置換基 Q^a で随意に置換される、フェニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピペリジニル、又はピペラジニルであり；特定の実施形態において、 R^{7a} は、各々が1、2、3、又は4つの置換基 Q^a で随意に置換される、フェニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリ文字ニル、ピロリジニル、ピペリジニル、又はピペラジニルであり；特定の実施形態において、 R^{7a} は、2-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、2-ブロモフェニル、2-メチルフェニル、2-メトキシフェニル、3-フルオロフェニル、3-クロロフェニル、3-メトキシフェニル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、4-ブロモフェニル、4-メトキシフェニル、イミダゾール-1-イル、ピラゾール-4-イル、1-メチル-ピラゾール-4-イル、2-メチルピラゾール-3-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、2-メチルピリジン-4-イル、2-メトキシピリジン-4-イル、1-メチルピペリジン-4-イル、又は4-メチルピペラジン-1-イルであり；及び特定の実施形態において、 R^{7a} は、フェニル、2-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、2-ブロモフェニル、2-メチルフェニル、2-(3-ジメチルアミノプロピル)フ

30

40

50

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

10

【0130】

式(X I)、(X I a)、又は(X I b)の化合物の特定の実施形態において、

R^1 は水素又は $-OR^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は、1、2、3、4、又は5つの置換基Qで随意に置換される C_{1-6} アルキルであり；

R^2 は水素であり；

R^3 と R^4 は水素であり；

R^6 は、1、2、3、4、又は5つの置換基Qで随意に置換される C_{1-6} アルキルであり；

20

R^{5a} と R^{5b} は各々独立して、1、2、3、4、又は5つの置換基Qで随意に置換される C_{1-6} アルキルであり；

R^{5f} と R^{5g} は各々独立して、1、2、3、4、又は5つの置換基Qで随意に置換される、水素、ハロ、 C_{1-6} アルキルであり；又は R^{5f} と R^{5g} は、それらが結合される炭素原子と一体となって、 C_{1-10} シクロアルキル又はヘテロシクリルを形成し、その各々は1、2、3、4、又は5つの置換基Qで随意に置換され；

R^{7a} は C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであり、その各々は1、2、3、又は4つの置換基 Q^a で随意に置換され；

R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、及び R^{7e} は水素であり；並びに

30

X、Y及びZは、X、Y及びZのうち少なくとも2つがNであるという条件で、各々独立してN又は CR^x であり；ここで、 R^x は、1、2、3、又は4つの置換基 Q^a で随意に置換される水素又は C_{1-6} アルキルである。

【0131】

式(X I)、(X I a)、又は(X I b)の化合物の特定の実施形態において、

R^1 は水素又はメトキシであり；

R^2 は水素であり；

R^3 と R^4 は水素であり；

R^6 は、1つ以上のハロで随意に置換された C_{1-6} アルキルであり；

R^{5d} と R^{5b} は各々独立して C_{1-6} アルキルであり；

40

R^{5f} と R^{5g} は各々独立して、水素又は C_{1-6} アルキルであり；又は R^{5f} と R^{5g} は、それらが結合される炭素原子と一体となって、 C_{1-10} シクロアルキルを形成し；

R^{7a} は C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであり、その各々は1、2、3、又は4つの置換基 Q^a で随意に置換され；

R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、及び R^{7e} は水素であり；並びに

X、Y及びZは各々独立して、N又はCHである。

【0132】

式(X I)、(X I a)、又は(X I b)の化合物の特定の実施形態において、

R^1 は水素又はメトキシであり；

50

R^2 は水素であり；
 R^3 と R^4 は水素であり；
 R^6 はジフルオロメチルであり、
 R^{5a} と R^{5b} はメチルであり；
 R^{5f} と R^{5g} は水素であり；又は R^{5f} と R^{5g} は、それらが結合している炭素原子と一体となって、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、又はシクロヘキシルを形成し、

R^{7a} は C_{6-14} アリール、単環式ヘテロアリール、又は単環式ヘテロシクリルであり、その各々は 1、2、3、又は 4 つの置換基 Q^a で随意に置換され；

R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、及び R^{7e} は水素であり；並びに

X 、 Y 及び Z は各々独立して、 N 又は CH である。

10

【0133】

式 (X I)、(X I a)、又は (X I b) の化合物の特定の実施形態において、

R^1 は水素又はメトキシであり；

R^2 は水素であり；

R^3 と R^4 は水素であり；

R^6 はジフルオロメチルであり、

R^{5a} と R^{5b} はメチルであり；

R^{5f} と R^{5g} は水素であり；又は R^{5f} と R^{5g} は、それらが結合している炭素原子と一体となって、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、又はシクロヘキシルを形成し、 R^{7a} は、フェニル、5 員又は 6 員のヘテロアリール、或いは 5 員又は 6 員のヘテロシクリルであり、その各々は 1、2、3、又は 4 つの置換基 Q^a で随意に置換され；

20

R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、及び R^{7e} は水素であり；並びに

X 、 Y 及び Z は各々独立して、 N 又は CH である。

【0134】

式 (X I)、(X I a)、又は (X I b) の化合物の特定の実施形態において、

R^1 は水素又はメトキシであり；

R^2 は水素であり；

R^3 と R^4 は水素であり；

R^6 はジフルオロメチルであり、

R^{5a} と R^{5b} はメチルであり；

R^{5f} と R^{5g} は水素であり；又は R^{5f} と R^{5g} は、それらが結合している炭素原子と一体となって、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、又はシクロヘキシルを形成し、

30

R^{7a} は、各々が 1、2、3、又は 4 つの置換基 Q^a で随意に置換される、フェニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、又はピペラジニルであり；

R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、及び R^{7e} は水素であり；並びに

X 、 Y 及び Z は各々独立して、 N 又は CH である。

40

【0135】

式 (X I)、(X I a)、又は (X I b) の化合物の特定の実施形態において、

R^1 は水素又はメトキシであり；

R^2 は水素であり；

R^3 と R^4 は水素であり；

R^6 はジフルオロメチルであり、

R^{5a} と R^{5b} はメチルであり；

R^{5f} と R^{5g} は水素であり；又は R^{5f} と R^{5g} は、それらが結合している炭素原子と一体となって、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、又はシクロヘキシルを形成し、

50

R^{7a} は、各々が 1、2、3、又は 4 つの置換基 Q^a で随意に置換される、フェニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、又はピペラジニルであり；

R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、及び R^{7e} は水素であり；並びに

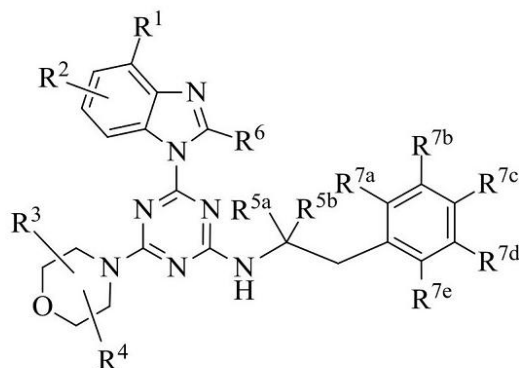
X、Y 及び Z は各々独立して、N 又は CH である。

【0136】

本明細書に提供されるものは、式 (XVI) の化合物：

【0137】

【化23】



式 (XVI),

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

ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5d} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、及び R^{7e} は各々、本明細書で定められる通りである。

【0138】

式 (XVI) の化合物の合成は、開示のために参照により組み込まれる米国特許第 9, 056, 852 B2 号に記載されている。

【0139】

式 (XVI) の化合物の一実施形態において、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、及び R^{7e} の 1 つは、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであり、その各々は 1、2、3、又は 4 つの置換基 Q^a で随意に置換され；及び R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 、残りの R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、及び R^{7e} 、X、Y 及び Z は各々、本明細書で定められる通りである。

【0140】

式 (XVI) の化合物の別の実施形態において、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、及び R^{7e} の 1 つは、1、2、3、又は 4 つの置換基 Q^a で随意に置換される C_{6-14} アリールであり；及び R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 、残りの R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、及び R^{7e} 、X、Y 及び Z は各々、本明細書で定められる通りである。

【0141】

式 (XVI) の化合物の別の実施形態において、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、及び R^{7e} の 1 つは、1、2、3、又は 4 つの置換基 Q^a で随意に置換されるヘテロアリールであり；及び R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 、残りの R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、及び R^{7e} 、X、Y 及び Z は各々、本明細書で定められる通りである。

【0142】

式 (XVI) の化合物の別の実施形態において、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、及び R^{7e} の 1 つは、1、2、3、又は 4 つの置換基 Q^a で随意に置換される 5 員又は 6 員のヘテロアリールであり；及び R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5f}

10

20

30

40

50

、 R^{5g} 、残りの R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、及び R^{7e} 、 X 、 Y 及び Z は各々、本明細書で定められる通りである。

【0143】

式(XVI)の化合物の別の実施形態において、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、及び R^{7e} の1つは、1、2、3、又は4つの置換基 Q^a で随意に置換されるヘテロシクリルであり；及び R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 、残りの R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、及び R^{7e} 、 X 、 Y 及び Z は各々、本明細書で定められる通りである。

【0144】

式(XVI)の化合物の別の実施形態において、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、及び R^{7e} の1つは、1、2、3、又は4つの置換基 Q^a で随意に置換される5員又は6員のヘテロシクリルであり；及び R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 、残りの R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、及び R^{7e} 、 X 、 Y 及び Z は各々、本明細書で定められる通りである。

10

【0145】

式(XVI)の化合物のまた別の実施形態において、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、及び R^{7e} の1つは、各々が1、2、3、又は4つの置換基 Q^a で随意に置換される、フェニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピペリジニル、又はピペラジニルであり；及び R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 、残りの R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、及び R^{7e} 、 X 、 Y 及び Z は各々、本明細書で定められる通りである。

20

【0146】

式(XVI)の化合物のまた別の実施形態において、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、及び R^{7e} の1つは、各々が1、2、3、又は4つの置換基 Q^a で随意に置換される、フェニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、又はピペラジニルであり；及び R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 、残りの R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、及び R^{7e} 、 X 、 Y 及び Z は各々、本明細書で定められる通りである。

【0147】

式(XVI)の化合物のまた別の実施形態において、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、及び R^{7e} の1つは、フェニル、2-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、2-ブロモフェニル、2-メチルフェニル、2-(3-ジメチルアミノプロピル)フェニル、2-メトキシフェニル、3-フルオロフェニル、3-クロロフェニル、3-メチルフェニル、3-メトキシフェニル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、4-ブロモフェニル、4-メトキシフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、2,6-ジフルオロフェニル、4-フルオロ-3-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、3-モルホリン-4-イルメチルフェニル、イミダゾール-1-イル、ピラゾール-4-イル、1-メチル-ピラゾール-4-イル、2-メチルピラゾール-3-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、2-フルオロピリジン-3-イル、2-メチルピリジン-4-イル、2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-4-イル、2-メトキシピリジン-4-イル、ピリミジン-5-イル、ピロリジン-3-イル、1-メチルピロリジン-3-イル、ピペリジン-4-イル、1-メチルピペリジン-4-イル、1-エチルピペリジン-4-イル、1-イソプロピルピペリジン-4-イル、1-アセチルピペリジン-4-イル、1-メチルスルホニルピペリジン-4-イル、又は4-メチルピペラジン-1-イルである。

30

40

【0148】

式(XVI)の化合物のまた別の実施形態において、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、及び R^{7e} の1つは、2-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、2-ブロモフェニル、2-メチルフェニル、2-メトキシフェニル、3-フルオロフェニル、3-クロロフェニル、3-メトキシフェニル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、4-ブロ

50

モフェニル、4-メトキシフェニル、イミダゾール-1-イル、ピラゾール-4-イル、1-メチルピラゾール-4-イル、2-メチルピラゾール-3-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、2-メチルピリジン-4-イル、2-メトキシピリジン-4-イル、1-メチルピペリジン-4-イル、又は4-メチルピペラジン-1-イルであり；及び R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 、残りの R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、及び R^{7e} 、X、Y及びZは各々、本明細書で定められる通りである。

【0149】

式(XVI)の化合物の実施形態において、 R^{7a} は、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであり、その各々は1、2、3、又は4つの置換基 Q^a で随意に置換され；及び R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、X、Y及びZは各々、本明細書で定められる通りである。

10

【0150】

式(XVI)の化合物の別の実施形態において、 R^{7a} は、1、2、3、又は4つの置換基 Q^a で随意に置換される C_{6-14} アリールであり；及び R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、X、Y及びZは各々、本明細書で定められる通りである。

【0151】

式(XVI)の化合物のまた別の実施形態において、 R^{7a} は、1、2、3、又は4つの置換基 Q^a で随意に置換されるヘテロアリールであり；及び R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、X、Y及びZは各々、本明細書で定められる通りである。

20

【0152】

式(XVI)の化合物のまた別の実施形態において、 R^{7a} は、1、2、3、又は4つの置換基 Q^a で随意に置換される5員又は6員のヘテロアリールであり；及び R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、X、Y及びZは各々、本明細書で定められる通りである。

【0153】

式(XVI)の化合物のまた別の実施形態において、 R^{7a} は、1、2、3、又は4つの置換基 Q^a で随意に置換されるヘテロシクリルであり；及び R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、X、Y及びZは各々、本明細書で定められる通りである。

30

【0154】

式(XVI)の化合物のまた別の実施形態において、 R^{7a} は、1、2、3、又は4つの置換基 Q^a で随意に置換される5員又は6員のヘテロシクリルであり；及び R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、X、Y及びZは各々、本明細書で定められる通りである。

【0155】

式(XVI)の化合物のまた別の実施形態において、 R^{7a} は、各々が1、2、3、又は4つの置換基 Q^a で随意に置換される、フェニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピペリジニル、又はピペラジニルであり；及び R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、X、Y及びZは各々、本明細書で定められる通りである。

40

【0156】

式(XVI)の化合物のまた別の実施形態において、 R^{7a} は、各々が1、2、3、又は4つの置換基 Q^a で随意に置換される、フェニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、又はピペラジニルであり；及び R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、X、Y及びZは各々、本明細書で定められる通りである。

【0157】

50

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

10

【0158】

式 (X V I) の化合物のまた別の実施形態において、 R^{7a} は、2-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、2-ブロモフェニル、2-メチルフェニル、2-メトキシフェニル、3-フルオロフェニル、3-クロロフェニル、3-メトキシフェニル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、4-ブロモフェニル、4-メトキシフェニル、イミダゾール-1-イル、ピラゾール-4-イル、1-メチル-ピラゾール-4-イル、2-メチルピラゾール-3-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、2-メチルピリジン-4-イル、2-メトキシピリジン-4-イル、1-メチルピペリジン-4-イル、又は4-メチルピペラジン-1-イルであり；及び R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、X、Y及びZは各々、本明細書で定められる通りである。

20

【0159】

式 (X V I) の化合物の一実施形態において、

R^1 は水素又は $-OR^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は、1、2、3、4、又は5つの置換基Qで随意に置換される C_{1-6} アルキルであり；

30

R^2 は水素であり；

R^3 と R^4 は水素であり；

R^6 は、1、2、3、4、又は5つの置換基Qで随意に置換される C_{1-6} アルキルであり；

R^{5a} と R^{5b} は各々独立して、1、2、3、4、又は5つの置換基Qで随意に置換される C_{1-6} アルキルであり；

R^{7a} は C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであり、その各々は1つ以上の置換基 Q^a で随意に置換され；並びに

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

40

【0160】

式 (X V I) の化合物の一実施形態において、

R^1 は水素又はメトキシであり；

R^2 は水素であり；

R^3 と R^4 は水素であり；

R^6 は、1つ以上のハロで随意に置換された C_{1-6} アルキルであり；

R^{5d} と R^{5b} は各々独立して C_{1-6} アルキルであり；

R^{7a} は C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであり、その各々は1、2、3、又は4つの置換基 Q^a で随意に置換され；並びに

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

50

【0161】

式 (XVI) の化合物の一実施形態において、
R¹ は水素又はメトキシであり；
R² は水素であり；
R³ と R⁴ は水素であり；
R⁶ はジフルオロメチルであり、
R^{5a} と R^{5b} はメチルであり；
R^{7a} は C₆₋₁₄ アリール、単環式ヘテロアリール、又は単環式ヘテロシクリルであり、その各々は 1、2、3、又は 4 つの置換基 Q^a で随意に置換され；並びに
R^{7b}、R^{7c}、R^{7d}、及び R^{7e} は水素である。

10

【0162】

式 (XVI) の化合物の一実施形態において、
R¹ は水素又はメトキシであり；
R² は水素であり；
R³ と R⁴ は水素であり；
R⁶ はジフルオロメチルであり、
R^{5a} と R^{5b} はメチルであり；
R^{7a} は、フェニル、5 員又は 6 員のヘテロアリール、或いは 5 員又は 6 員のヘテロシクリルであり、その各々は 1、2、3、又は 4 つの置換基 Q^a で随意に置換され；並びに
R^{7b}、R^{7c}、R^{7d}、及び R^{7e} は水素である。

20

【0163】

式 (XVI) の化合物の一実施形態において、
R¹ は水素又はメトキシであり；
R² は水素であり；
R³ と R⁴ は水素であり；
R⁶ はジフルオロメチルであり、
R^{5a} と R^{5b} はメチルであり；
R^{7a} は、各々が 1、2、3、4、又は 5 つの置換基 Q で随意に置換される、フェニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、又はピペラジニルであり；並びに
R^{7b}、R^{7c}、R^{7d}、及び R^{7e} は水素である。

30

【0164】

式 (XVI) の化合物の一実施形態において、
R¹ は水素又はメトキシであり；
R² は水素であり；
R³ と R⁴ は水素であり；
R⁶ はジフルオロメチルであり、
R^{5a} と R^{5b} はメチルであり；
R^{7a} は、各々が 1、2、3、又は 4 つの置換基 Q^a で随意に置換される、フェニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピペリジニル、又はピペラジニルであり；並びに
R^{7b}、R^{7c}、R^{7d}、及び R^{7e} は水素である。

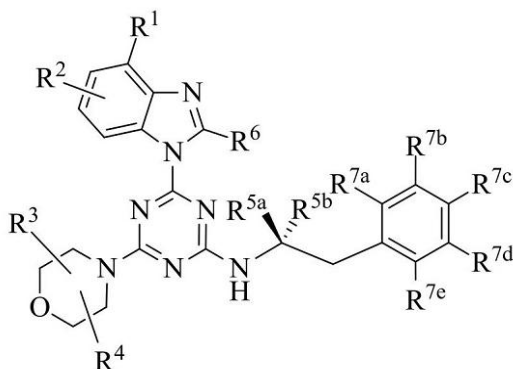
40

【0165】

一実施形態において、式 (XVI) の化合物は、式 (XVIa) の構造：

【0166】

【化 2 4】



式 (XVIa)

10

又はその同位体変異体；或いはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグを有し；

ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5d} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、及び R^{7e} は各々、本明細書で定められる通りである。

【0167】

式 (XVIa) の化合物の合成は、開示のために参照により組み込まれる米国特許第 9,056,852 B2 号に記載されている。

20

【0168】

式 (XVIa) の化合物の一実施形態において、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、及び R^{7e} の1つは、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであり、その各々は1、2、3、又は4つの置換基 Q^a で随意に置換され；及び R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 、残りの R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、及び R^{7e} 、 X 、 Y 及び Z は各々、本明細書で定められる通りである。

【0169】

式 (XVIa) の化合物の一実施形態において、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、及び R^{7e} の1つは、1、2、3、又は4つの置換基 Q^a で随意に置換される C_{6-14} アリールであり；及び R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 、残りの R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、及び R^{7e} 、 X 、 Y 及び Z は各々、本明細書で定められる通りである。

30

【0170】

式 (XVIa) の化合物の一実施形態において、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、及び R^{7e} の1つは、1、2、3、又は4つの置換基 Q^a で随意に置換されるヘテロアリールであり；及び R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 、残りの R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、及び R^{7e} 、 X 、 Y 及び Z は各々、本明細書で定められる通りである。

【0171】

式 (XVIa) の化合物の一実施形態において、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、及び R^{7e} の1つは、1、2、3、又は4つの置換基 Q^a で随意に置換される5員又は6員のヘテロアリールであり；及び R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 、残りの R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、及び R^{7e} 、 X 、 Y 及び Z は各々、本明細書で定められる通りである。

40

【0172】

式 (XVIa) の化合物の一実施形態において、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、及び R^{7e} の1つは、1、2、3、又は4つの置換基 Q^a で随意に置換されるヘテロシクリルであり；及び R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 、残りの R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、及び R^{7e} 、 X 、 Y 及び Z は各々、本明細書で定められる通りである。

50

【0173】

式(XVI a)の化合物の一実施形態において、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、及び R^{7e} の1つは、1、2、3、又は4つの置換基 Q^a で随意に置換される5員又は6員のヘテロシクリルであり；及び R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 、残りの R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、及び R^{7e} 、X、Y及びZは各々、本明細書で定められる通りである。

【0174】

式(XVI a)の化合物の一実施形態において、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、及び R^{7e} の1つは、各々が1、2、3、又は4つの置換基 Q^a で随意に置換される、フェニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、ペリジニル、又はペラジニルであり；及び R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 、残りの R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、及び R^{7e} 、X、Y及びZは各々、本明細書で定められる通りである。

10

【0175】

式(XVI a)の化合物の一実施形態において、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、及び R^{7e} の1つは、各々が1、2、3、又は4つの置換基 Q^a で随意に置換される、フェニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリジニル、ペリジニル、又はペラジニルであり；及び R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 、残りの R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、及び R^{7e} 、X、Y及びZは各々、本明細書で定められる通りである。

20

【0176】

式(XVI a)の化合物の一実施形態において、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、及び R^{7e} の1つは、フェニル、2-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、2-ブロモフェニル、2-メチルフェニル、2-(3-ジメチルアミノプロピル)フェニル、2-メトキシフェニル、3-フルオロフェニル、3-クロロフェニル、3-メチルフェニル、3-メトキシフェニル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、4-ブロモフェニル、4-メトキシフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、2,6-ジフルオロフェニル、4-フルオロ-3-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、3-モルホリン-4-イルメチルフェニル、イミダゾール-1-イル、ピラゾール-4-イル、1-メチル-ピラゾール-4-イル、2-メチルピラゾール-3-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、2-フルオロピリジン-3-イル、2-メチルピリジン-4-イル、2-(4-メチルペラジン-1-イル)ピリジン-4-イル、2-メトキシピリジン-4-イル、ピリミジン-5-イル、ピロリジン-3-イル、1-メチルピロリジン-3-イル、ペリジン-4-イル、1-メチルペリジン-4-イル、1-エチルペリジン-4-イル、1-イソプロピルペリジン-4-イル、1-アセチルペリジン-4-イル、1-メチルスルホニルペリジン-4-イル、又は4-メチルペラジン-1-イルである。

30

【0177】

式(XVI a)の化合物の一実施形態において、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、及び R^{7e} の1つは、2-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、2-ブロモフェニル、2-メチルフェニル、2-メトキシフェニル、3-フルオロフェニル、3-クロロフェニル、3-メトキシフェニル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、4-ブロモフェニル、4-メトキシフェニル、イミダゾール-1-イル、ピラゾール-4-イル、1-メチル-ピラゾール-4-イル、2-メチルピラゾール-3-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、2-メチルピリジン-4-イル、2-メトキシピリジン-4-イル、1-メチルペリジン-4-イル、又は4-メチルペラジン-1-イルであり；及び R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 、残りの R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、及び R^{7e} 、X、Y及びZは各々、本明細書で定められる通りである。

40

【0178】

50

式 (X V I a) の化合物の一実施形態において、 R^{7a} は、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであり、その各々は 1、2、3、又は 4 つの置換基 Q^a で随意に置換され；及び R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、 X 、 Y 及び Z は各々、本明細書で定められる通りである。

【0179】

式 (X V I a) の化合物の一実施形態において、 R^{7a} は、1、2、3、又は 4 つの置換基 Q^a で随意に置換される C_{6-14} アリールであり；及び R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、 X 、 Y 及び Z は各々、本明細書で定められる通りである。

【0180】

式 (X V I a) の化合物の一実施形態において、 R^{7a} は、1、2、3、又は 4 つの置換基 Q^a で随意に置換されるヘテロアリールであり；及び R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、 X 、 Y 及び Z は各々、本明細書で定められる通りである。

【0181】

式 (X V I a) の化合物の一実施形態において、 R^{7a} は、1、2、3、又は 4 つの置換基 Q^a で随意に置換される 5 員又は 6 員のヘテロアリールであり；及び R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、 X 、 Y 及び Z は各々、本明細書で定められる通りである。

【0182】

式 (X V I a) の化合物の一実施形態において、 R^{7a} は、1、2、3、又は 4 つの置換基 Q^a で随意に置換されるヘテロシクリルであり；及び R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、 X 、 Y 及び Z は各々、本明細書で定められる通りである。

【0183】

式 (X V I a) の化合物の一実施形態において、 R^{7a} は、1、2、3、又は 4 つの置換基 Q^a で随意に置換される 5 員又は 6 員のヘテロシクリルであり；及び R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、 X 、 Y 及び Z は各々、本明細書で定められる通りである。

【0184】

式 (X V I a) の化合物の一実施形態において、 R^{7a} は、各々が 1、2、3、又は 4 つの置換基 Q^a で随意に置換される、フェニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピペリジニル、又はピペラジニルであり；及び R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、 X 、 Y 及び Z は各々、本明細書で定められる通りである。

【0185】

式 (X V I a) の化合物の一実施形態において、 R^{7a} は、各々が 1、2、3、又は 4 つの置換基 Q^a で随意に置換される、フェニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、又はピペラジニルであり；及び R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、 X 、 Y 及び Z は各々、本明細書で定められる通りである。

【0186】

式 (X V I a) の化合物の一実施形態において、 R^{7a} は、フェニル、2-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、2-ブロモフェニル、2-メチルフェニル、2-(3-ジメチルアミノプロピル)フェニル、2-メトキシフェニル、3-フルオロフェニル、3-クロロフェニル、3-メチルフェニル、3-メトキシフェニル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、4-ブロモフェニル、4-メトキシフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、2,6-ジフルオロフェニル、4-フルオロ-3-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、3-モルホリン-4-イルメチルフェニル、イミダゾール-1-イル、ピラゾール-4-イル、1-メチル-ピラゾール-4-イル、2

10

20

30

40

50

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

【0187】

式(XVI a)の化合物の一実施形態において、 R^{7a} は、2-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、2-ブロモフェニル、2-メチルフェニル、2-メトキシフェニル、3-フルオロフェニル、3-クロロフェニル、3-メトキシフェニル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、4-ブロモフェニル、4-メトキシフェニル、イミダゾールー1-イル、ピラゾールー4-イル、1-メチルピラゾールー4-イル、2-メチルピラゾールー3-イル、ピリジンー2-イル、ピリジンー3-イル、ピリジンー4-イル、2-メチルピリジンー4-イル、2-メトキシピリジンー4-イル、1-メチルピペリジンー4-イル、又は4-メチルピペラジンー1-イルであり；及び R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、X、Y及びZは各々、本明細書で定められる通りである。

【0188】

式(XVI a)の化合物の一実施形態において、
 R^1 は水素又は $-OR^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は、1、2、3、4、又は5つの置換基Qで随意に置換される C_{1-6} アルキルであり；
 R^2 は水素であり；
 R^3 と R^4 は水素であり；
 R^6 は、1、2、3、4、又は5つの置換基Qで随意に置換される C_{1-6} アルキルであり；
 R^{5a} と R^{5b} は各々独立して、1、2、3、4、又は5つの置換基Qで随意に置換される水素又は C_{1-6} アルキルであり；
 R^{7a} は C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであり、その各々は1、2、3、又は4つの置換基 Q^a で随意に置換され；並びに
 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、及び R^{7e} は水素である。

【0189】

式(XVI a)の化合物の一実施形態において、
 R^1 は水素又はメトキシであり；
 R^2 は水素であり；
 R^3 と R^4 は水素であり；
 R^6 は、1つ以上のハロで随意に置換された C_{1-6} アルキルであり；
 R^{5a} と R^{5b} は各々独立して、水素又は C_{1-6} アルキルであり；
 R^{7a} は C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであり、その各々は1、2、3、又は4つの置換基 Q^a で随意に置換され；並びに
 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、及び R^{7e} は水素である。

【0190】

式(XVI a)の化合物の一実施形態において、
 R^1 は水素又はメトキシであり；
 R^2 は水素であり；
 R^3 と R^4 は水素であり；
 R^6 はジフルオロメチルであり、
 R^{5a} と R^{5b} は各々独立して、水素又は C_{1-6} アルキルであり；
 R^{7a} は C_{6-14} アリール、単環式ヘテロアリール、又は単環式ヘテロシクリルであり、その各々は1、2、3、又は4つの置換基 Q^a で随意に置換され；並びに

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

【0191】

式(XVI a)の化合物の一実施形態において、

R^1 は水素又はメトキシであり；

R^2 は水素であり；

R^3 と R^4 は水素であり；

R^6 はジフルオロメチルであり、

R^{5a} と R^{5b} は各々独立して、水素又は C_{1-6} アルキルであり；

R^{7a} は、フェニル、5員又は6員のヘテロアリール、或いは5員又は6員のヘテロシクリルであり、その各々は1、2、3、又は4つの置換基 Q^a で随意に置換され；並びに

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

10

【0192】

式(XVI a)の化合物の一実施形態において、

R^1 は水素又はメトキシであり；

R^2 は水素であり；

R^3 と R^4 は水素であり；

R^6 はジフルオロメチルであり、

R^{5a} と R^{5b} は各々独立して、水素又は C_{1-6} アルキルであり；

R^{7a} は、各々が1、2、3、又は4つの置換基 Q^a で随意に置換される、フェニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペリジニル又はピペラジニルであり；並びに

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

20

【0193】

式(XVI a)の化合物の一実施形態において、

R^1 は水素又はメトキシであり；

R^2 は水素であり；

R^3 と R^4 は水素であり；

R^6 はジフルオロメチルであり、

R^{5a} と R^{5b} は各々独立して、水素又は C_{1-6} アルキルであり；

R^{7a} は、各々が1、2、3、又は4つの置換基 Q^a で随意に置換される、フェニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジニルピペリジニル、又はピペラジニルであり；並びに

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

30

【0194】

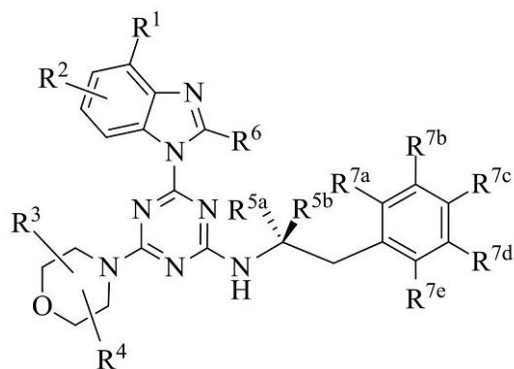
式(XVI a)の化合物の合成は、開示のために参照により組み込まれる米国特許第9,056,852 B2号に記載されている。

【0195】

別の実施形態において、式(XVI)の化合物は、式(XVI b)の構造：

【0196】

【化 2 5】



式 (XVIb)

又はその同位体変異体；或いはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグを有し；

ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5d} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、及び R^{7e} は各々、本明細書で定められる通りである。

【0197】

式 (XVIb) の化合物の一実施形態において、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、及び R^{7e} の1つは、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであり、その各々は1、2、3、又は4つの置換基 Q^a で随意に置換され；及び R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 、残りの R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、及び R^{7e} 、 X 、 Y 及び Z は各々、本明細書で定められる通りである。

【0198】

式 (XVIb) の化合物の一実施形態において、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、及び R^{7e} の1つは、1、2、3、又は4つの置換基 Q^a で随意に置換される C_{6-14} アリールであり；及び R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 、残りの R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、及び R^{7e} 、 X 、 Y 及び Z は各々、本明細書で定められる通りである。

【0199】

式 (XVIb) の化合物の一実施形態において、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、及び R^{7e} の1つは、1、2、3、又は4つの置換基 Q^a で随意に置換されるヘテロアリールであり；及び R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 、残りの R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、及び R^{7e} 、 X 、 Y 及び Z は各々、本明細書で定められる通りである。

【0200】

式 (XVIb) の化合物の一実施形態において、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、及び R^{7e} の1つは、1、2、3、又は4つの置換基 Q^a で随意に置換される5員又は6員のヘテロアリールであり；及び R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 、残りの R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、及び R^{7e} 、 X 、 Y 及び Z は各々、本明細書で定められる通りである。

【0201】

式 (XVIb) の化合物の一実施形態において、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、及び R^{7e} の1つは、1、2、3、又は4つの置換基 Q^a で随意に置換されるヘテロシクリルであり；及び R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 、残りの R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、及び R^{7e} 、 X 、 Y 及び Z は各々、本明細書で定められる通りである。

【0202】

式 (XVIb) の化合物の一実施形態において、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、及び R^{7e} の1つは、1、2、3、又は4つの置換基 Q^a で随意に置換される5員又は6員

10

20

30

40

50

のヘテロシクリルであり；及び R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 、残りの R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、及び R^{7e} 、X、Y及びZは各々、本明細書で定められる通りである。

【0203】

式(XVIb)の化合物の一実施形態において、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、及び R^{7e} の1つは、各々が1、2、3、又は4つの置換基 Q^a で随意に置換される、フェニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピペリジニル、又はピペラジニルであり；及び R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 、残りの R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、及び R^{7e} 、X、Y及びZは各々、本明細書で定められる通りである。

10

【0204】

式(XVIb)の化合物の一実施形態において、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、及び R^{7e} の1つは、各々が1、2、3、又は4つの置換基 Q^a で随意に置換される、フェニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、又はピペラジニルであり；及び R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 、残りの R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、及び R^{7e} 、X、Y及びZは各々、本明細書で定められる通りである。

【0205】

式(XVIb)の化合物の一実施形態において、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、及び R^{7e} の1つは、フェニル、2-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、2-ブロモフェニル、2-メチルフェニル、2-(3-ジメチルアミノプロピル)フェニル、2-メトキシフェニル、3-フルオロフェニル、3-クロロフェニル、3-メチルフェニル、3-メトキシフェニル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、4-ブロモフェニル、4-メトキシフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、2,6-ジフルオロフェニル、4-フルオロ-3-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、3-モルホリン-4-イルメチルフェニル、イミダゾール-1-イル、ピラゾール-4-イル、1-メチル-ピラゾール-4-イル、2-メチルピラゾール-3-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、2-フルオロピリジン-3-イル、2-メチルピリジン-4-イル、2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-4-イル、2-メトキシピリジン-4-イル、ピリミジン-5-イル、ピロリジン-3-イル、1-メチルピロリジン-3-イル、ピペリジン-4-イル、1-メチルピペリジン-4-イル、1-エチルピペリジン-4-イル、1-イソプロピルピペリジン-4-イル、1-アセチルピペリジン-4-イル、1-メチルスルホニルピペリジン-4-イル、又は4-メチルピペラジン-1-イルである。

20

30

【0206】

式(XVIb)の化合物の一実施形態において、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、及び R^{7e} の1つは、2-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、2-ブロモフェニル、2-メチルフェニル、2-メトキシフェニル、3-フルオロフェニル、3-クロロフェニル、3-メトキシフェニル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、4-ブロモフェニル、4-メトキシフェニル、イミダゾール-1-イル、ピラゾール-4-イル、1-メチル-ピラゾール-4-イル、2-メチルピラゾール-3-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、2-メチルピリジン-4-イル、2-メトキシピリジン-4-イル、1-メチルピペリジン-4-イル、又は4-メチルピペラジン-1-イルであり；及び R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 、残りの R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、及び R^{7e} 、X、Y及びZは各々、本明細書で定められる通りである。

40

【0207】

式(XVIb)の化合物の一実施形態において、 R^{7a} は、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであり、その各々は1、2、3、4又は5つの置換基 Q で随意に置換され；及び R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7b} 、 R^7

50

^c、R^{7d}、R^{7e}、X、Y及びZは各々、本明細書で定められる通りである。

【0208】

式(XVIb)の化合物の一実施形態において、R^{7a}は、1、2、3、又は4つの置換基Q^aで随意に置換されるC₆₋₁₄アリールであり；及びR¹、R²、R³、R⁴、R⁶、R^{5a}、R^{5b}、R^{7b}、R^{7c}、R^{7d}、R^{7e}、X、Y及びZは各々、本明細書で定められる通りである。

【0209】

式(XVIb)の化合物の一実施形態において、R^{7a}は、1、2、3、又は4つの置換基Q^aで随意に置換されるヘテロアリールであり；及びR¹、R²、R³、R⁴、R⁶、R^{5a}、R^{5b}、R^{7b}、R^{7c}、R^{7d}、R^{7e}、X、Y及びZは各々、本明細書で

10

【0210】

式(XVIb)の化合物の一実施形態において、R^{7a}は、1、2、3、又は4つの置換基Q^aで随意に置換される5員又は6員のヘテロアリールであり；及びR¹、R²、R³、R⁴、R⁶、R^{5a}、R^{5b}、R^{7b}、R^{7c}、R^{7d}、R^{7e}、X、Y及びZは各々、本明細書で定められる通りである。

【0211】

式(XVIb)の化合物の一実施形態において、R^{7a}は、1、2、3、又は4つの置換基Q^aで随意に置換されるヘテロシクリルであり；及びR¹、R²、R³、R⁴、R⁶、R^{5a}、R^{5b}、R^{7b}、R^{7c}、R^{7d}、R^{7e}、X、Y及びZは各々、本明細書で

20

【0212】

式(XVIb)の化合物の一実施形態において、R^{7a}は、1、2、3、又は4つの置換基Q^aで随意に置換される5員又は6員のヘテロシクリルであり；及びR¹、R²、R³、R⁴、R⁶、R^{5a}、R^{5b}、R^{7b}、R^{7c}、R^{7d}、R^{7e}、X、Y及びZは各々、本明細書で定められる通りである。

【0213】

式(XVIb)の化合物の一実施形態において、R^{7a}は、各々が1、2、3、又は4つの置換基Q^aで随意に置換される、フェニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、ペペリジニル、又はピペラジニルであり；及びR¹、R²、R³、R⁴、R⁶、R^{5a}、R^{5b}、R^{7b}、R^{7c}、R^{7d}、R^{7e}、X、Y及びZは各々、本明細書で定められる通りである。

30

【0214】

式(XVIb)の化合物の一実施形態において、R^{7a}は、各々が1、2、3、又は4つの置換基Q^aで随意に置換される、フェニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリジニル、ペペリジニル、又はピペラジニルであり；及びR¹、R²、R³、R⁴、R⁶、R^{5a}、R^{5b}、R^{7b}、R^{7c}、R^{7d}、R^{7e}、X、Y及びZは各々、本明細書で定められる通りである。

【0215】

式(XVIb)の化合物の一実施形態において、R^{7a}は、フェニル、2-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、2-ブロモフェニル、2-メチルフェニル、2-(3-ジメチルアミノプロピル)フェニル、2-メトキシフェニル、3-フルオロフェニル、3-クロロフェニル、3-メチルフェニル、3-メトキシフェニル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、4-ブロモフェニル、4-メトキシフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、2,6-ジフルオロフェニル、4-フルオロ-3-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、3-モルホリン-4-イルメチルフェニル、イミダゾール-1-イル、ピラゾール-4-イル、1-メチル-ピラゾール-4-イル、2-メチルピラゾール-3-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、2-フルオロピリジン-3-イル、2-メチルピリジン-4-イル、2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-4-イル、2-メトキシピリジン-4-イル

40

50

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

【0216】

式(XVI b)の化合物の一実施形態において、 R^{7a} は、2-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、2-ブロモフェニル、2-メチルフェニル、2-メトキシフェニル、3-フルオロフェニル、3-クロロフェニル、3-メトキシフェニル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、4-ブロモフェニル、4-メトキシフェニル、イミダゾール-1-イル、ピラゾール-4-イル、1-メチルピラゾール-4-イル、2-メチルピラゾール-3-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、2-メチルピリジン-4-イル、2-メトキシピリジン-4-イル、1-メチルペリジン-4-イル、又は4-メチルペラジン-1-イルであり；及び R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、X、Y及びZは各々、本明細書で定められる通りである。

10

【0217】

式(XVI b)の化合物の一実施形態において、

R^1 は水素又は $-OR^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は、1、2、3、4、又は5つの置換基Qで随意に置換される C_{1-6} アルキルであり；

R^2 は水素であり；

20

R^3 と R^4 は水素であり；

R^6 は、1、2、3、4、又は5つの置換基Qで随意に置換される C_{1-6} アルキルであり；

R^{5a} と R^{5b} は各々独立して、1、2、3、4、又は5つの置換基Qで随意に置換される水素又は C_{1-6} アルキルであり；

R^{7a} は C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであり、その各々は1、2、3、又は4つの置換基 Q^a で随意に置換され；並びに

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

【0218】

式(XVI b)の化合物の一実施形態において、

30

R^1 は水素又はメトキシであり；

R^2 は水素であり；

R^3 と R^4 は水素であり；

R^6 は、1つ以上のハロで随意に置換された C_{1-6} アルキルであり；

R^{5a} と R^{5b} は各々独立して、水素又は C_{1-6} アルキルであり；

R^{7a} は C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであり、その各々は1、2、3、又は4つの置換基 Q^a で随意に置換され；並びに

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

【0219】

式(XVI b)の化合物の一実施形態において、

40

R^1 は水素又はメトキシであり；

R^2 は水素であり；

R^3 と R^4 は水素であり；

R^6 はジフルオロメチルであり、

R^{5a} と R^{5b} は各々独立して、水素又は C_{1-6} アルキルであり；

R^{7a} は C_{6-14} アリール、単環式ヘテロアリール、又は単環式ヘテロシクリルであり、その各々は1、2、3、又は4つの置換基 Q^a で随意に置換され；並びに

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

【0220】

式(XVI b)の化合物の一実施形態において、

50

R^1 は水素又はメトキシであり；
 R^2 は水素であり；
 R^3 と R^4 は水素であり；
 R^6 はジフルオロメチルであり、
 R^{5a} と R^{5b} は各々独立して、水素又は C_{1-6} アルキルであり；
 R^{7a} は、フェニル、5員又は6員のヘテロアリール、或いは5員又は6員のヘテロシクリルであり、その各々は1、2、3、又は4つの置換基 Q^a で随意に置換され；並びに R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、及び R^{7e} は水素である。

【0221】

10

式 (XVI b) の化合物の一実施形態において、

R^1 は水素又はメトキシであり；
 R^2 は水素であり；
 R^3 と R^4 は水素であり；
 R^6 はジフルオロメチルであり、
 R^{5a} と R^{5b} は各々独立して、水素又は C_{1-6} アルキルであり；
 R^{7a} は、各々が1、2、3、又は4つの置換基 Q^a で随意に置換される、フェニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、又はピペラジニルであり；並びに R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、及び R^{7e} は水素である。

【0222】

20

式 (XVI b) の化合物の一実施形態において、

R^1 は水素又はメトキシであり；
 R^2 は水素であり；
 R^3 と R^4 は水素であり；
 R^6 はジフルオロメチルであり、
 R^{5a} と R^{5b} は各々独立して、水素又は C_{1-6} アルキルであり；
 R^{7a} は、各々が1、2、3、又は4つの置換基 Q^a で随意に置換される、フェニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジニルピペリジニル、又はピペラジニルであり；並びに R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、及び R^{7e} は水素である。

【0223】

30

式 (XVI)、(XVI a)、又は (XVI b) の化合物の一実施形態において、 R^{5a} 及び R^{5b} は各々独立して、(a) ハロ；(b) C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、 C_{7-15} アラルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリル；又は (c) $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、又は $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり；及び、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、及び R^{1d} は、本明細書のあらゆる場所で定められる通りである。

40

【0224】

本明細書に提供される式の何れかの一実施形態において、

R^1 は水素又は $-OR^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は、1、2、3、4、又は5つの置換基 Q で随意に置換される C_{1-6} アルキルであり；
 R^2 は水素であり；

50

R^3 と R^4 は水素であり；

R^6 は、1、2、3、4、又は5つの置換基 Q で随意に置換される C_{1-6} アルキルであり；

R^{5a} と R^{5b} は各々独立して、1、2、3、4、又は5つの置換基 Q で随意に置換される水素又は C_{1-6} アルキルであり；

R^{7a} は C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであり、その各々は1、2、3、又は4つの置換基 Q^a で随意に置換され；

R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、及び R^{7e} は水素であり；並びに

X、Y 及び Z は、X、Y 及び Z のうち少なくとも2つが N であるという条件で、各々独立して N 又は CR^X であり；ここで、 R^X は、1、2、3、又は4つの置換基 Q^a で随意に置換される水素又は C_{1-6} アルキルである。

10

【0225】

本明細書に提供される式の何れかの一実施形態において、

R^1 は水素又はメトキシであり；

R^2 は水素であり；

R^3 と R^4 は水素であり；

R^6 は、1つ以上のハロで随意に置換された C_{1-6} アルキルであり；

R^{5a} と R^{5b} は各々独立して、水素又は C_{1-6} アルキルであり；

R^{7a} は C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであり、その各々は1、2、3、又は4つの置換基 Q^a で随意に置換され；

20

R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、及び R^{7e} は水素であり；並びに

X、Y 及び Z は各々独立して、N 又は CH である。

【0226】

本明細書に提供される式の何れかの一実施形態において、

R^1 は水素又はメトキシであり；

R^2 は水素であり；

R^3 と R^4 は水素であり；

R^6 はジフルオロメチルであり、

R^{5a} と R^{5b} は各々独立して、水素又は C_{1-6} アルキルであり；

R^{7a} は C_{6-14} アリール、単環式ヘテロアリール、又は単環式ヘテロシクリルであり、その各々は1、2、3、又は4つの置換基 Q^a で随意に置換され；

30

R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、及び R^{7e} は水素であり；並びに

X、Y 及び Z は各々独立して、N 又は CH である。

【0227】

本明細書に提供される式の何れかの一実施形態において、

R^1 は水素又はメトキシであり；

R^2 は水素であり；

R^3 と R^4 は水素であり；

R^6 はジフルオロメチルであり、

R^{5a} と R^{5b} は各々独立して、水素又は C_{1-6} アルキルであり；

40

R^{7a} は、フェニル、5員又は6員のヘテロアリール、或いは5員又は6員のヘテロシクリルであり、その各々は1、2、3、又は4つの置換基 Q^a で随意に置換され；

R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、及び R^{7e} は水素であり；並びに

X、Y 及び Z は各々独立して、N 又は CH である。

【0228】

本明細書に提供される式の何れかの一実施形態において、

R^1 は水素又はメトキシであり；

R^2 は水素であり；

R^3 と R^4 は水素であり；

R^6 はジフルオロメチルであり、

50

R^{5a} と R^{5b} は各々独立して、水素又は C_{1-6} アルキルであり；

R^{7a} は、各々が1、2、3、又は4つの置換基 Q^a で随意に置換される、フェニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、又はピペラジニルであり；

R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、及び R^{7e} は水素であり；並びに

X、Y及びZは各々独立して、N又はCHである。

【0229】

本明細書に提供される式の何れかの一実施形態において、

R^1 は水素又はメトキシであり；

R^2 は水素であり；

R^3 と R^4 は水素であり；

R^6 はジフルオロメチルであり、

R^{5a} と R^{5b} は各々独立して、水素又は C_{1-6} アルキルであり；

R^{7a} は、各々が1、2、3、又は4つの置換基 Q^a で随意に置換される、フェニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピペリジニル、又はピペラジニルであり；

R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、及び R^{7e} は水素であり；並びに

X、Y及びZは各々独立して、N又はCHである。

【0230】

本明細書に提供される式、例えば式(I)、(IX)、(X)、(XI)、(XVI)、(Ia)、(IXa)、(Xa)、(XIa)、(XVIa)、(Ib)、(IXb)、(Xb)、(XIb)、(XVIb)における基又は変形、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 、 R^{5e} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、m、n、X、Y及びZは、本明細書に記載される実施形態において更に定められる。そのような基及び／又は変形について本明細書に提供される実施形態の全ての組み合わせは、本開示の範囲内である。

【0231】

特定の実施形態において、 R^1 は水素である。特定の実施形態において、 R^1 はシアノである。特定の実施形態において、 R^1 はハロである。特定の実施形態において、 R^1 はフルオロ、クロロ、ブロモ、又はヨードである。特定の実施形態において、 R^1 はニトロである。特定の実施形態において、 R^1 は、1、2、3、4、又は5つの本明細書に記載されるような置換基Qで随意に置換される C_{1-6} アルキルである。特定の実施形態において、 R^1 は、1、2、3、4、又は5つの本明細書に記載されるような置換基Qで随意に置換される C_{2-6} アルケニルである。特定の実施形態において、 R^1 は、1、2、3、4、又は5つの本明細書に記載されるような置換基Qで随意に置換される C_{2-6} アルキニルである。特定の実施形態において、 R^1 は、1、2、3、4、又は5つの本明細書に記載されるような置換基Qで随意に置換される C_{3-10} シクロアルキルである。特定の実施形態において、 R^1 は、1、2、3、4、又は5つの本明細書に記載されるような置換基Qで随意に置換される C_{6-14} アリールである。特定の実施形態において、 R^1 は、1、2、3、4、又は5つの本明細書に記載されるような置換基Qで随意に置換される C_{7-15} アラルキルである。特定の実施形態において、 R^1 は、1、2、3、4、又は5つの本明細書に記載されるような置換基Qで随意に置換されるヘテロアリールである。特定の実施形態において、 R^1 は、1、2、3、4、又は5つの本明細書に記載されるような置換基Qで随意に置換されるヘテロシクリルである。

【0232】

特定の実施形態において、 R^1 は $-C(O)R^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^1 は $-C(O)OR^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^1 は $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1b} と R^{1c} は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^1 は $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1a} 、 R^{1b} 、及び R^{1c} は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態

10

20

30

40

50

において、 R^1 は $-OR^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^1 は $-O-C_{1-6}$ アルキルであり、ここでアルキルは、1、2、3、4、又は5つの本明細書に記載されるような置換基Qで随意に置換される。特定の実施形態において、 R^1 はメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、又は3-ジメチルアミノプロポキシである。特定の実施形態において、 R^1 は $-OC(O)R^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^1 は $-OC(O)OR^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^1 は $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1b} と R^{1c} は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^1 は $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1a} 、 R^{1b} 、及び R^{1c} は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^1 は $-OS(O)R^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^1 は $-OS(O)_2R^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^1 は $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1b} と R^{1c} は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^1 は $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1b} と R^{1c} は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^1 は $-NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1b} と R^{1c} は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^1 は $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ であり、ここで R^{1a} と R^{1d} は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^1 は $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ であり、ここで R^{1a} と R^{1d} は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^1 は $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1a} 、 R^{1b} 、及び R^{1c} は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^1 は $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、及び R^{1d} は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^1 は $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ であり、ここで R^{1a} と R^{1d} は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^1 は $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ であり、ここで R^{1a} と R^{1d} は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^1 は $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1a} 、 R^{1b} 、及び R^{1c} は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^1 は $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1a} 、 R^{1b} 、及び R^{1c} は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^1 は $-SR^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^1 は $-S(O)R^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^1 は $-S(O)_2R^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^1 は $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1b} と R^{1c} は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^1 は $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1b} と R^{1c} は各々、本明細書に定められる通りである。

10

20

30

【0233】

特定の実施形態において、 R^2 は水素である。特定の実施形態において、 R^2 はシアノである。特定の実施形態において、 R^2 はハロである。特定の実施形態において、 R^2 はフルオロ、クロロ、プロモ、又はヨードである。特定の実施形態において、 R^2 はニトロである。特定の実施形態において、 R^2 は、1、2、3、4、又は5つの本明細書に記載されるような置換基Qで随意に置換される C_{1-6} アルキルである。特定の実施形態において、 R^2 は、1、2、3、4、又は5つの本明細書に記載されるような置換基Qで随意に置換される C_{2-6} アルケニルである。特定の実施形態において、 R^2 は、1、2、3、4、又は5つの本明細書に記載されるような置換基Qで随意に置換される C_{2-6} アルキニルである。特定の実施形態において、 R^2 は、1、2、3、4、又は5つの本明細書に記載されるような置換基Qで随意に置換される C_{3-10} シクロアルキルである。特定の実施形態において、 R^2 は、1、2、3、4、又は5つの本明細書に記載されるような

40

50

置換基Qで随意に置換される $C_3 - 7$ シクロアルキルである。特定の実施形態において、 R^2 は、1、2、3、4、又は5つの本明細書に記載されるような置換基Qで随意に置換される $C_6 - 14$ アリールである。特定の実施形態において、 R^2 は、1、2、3、4、又は5つの本明細書に記載されるような置換基Qで随意に置換される $C_7 - 15$ アラルキルである。特定の実施形態において、 R^2 は、1、2、3、4、又は5つの本明細書に記載されるような置換基Qで随意に置換されるヘテロアリールである。特定の実施形態において、 R^2 は、1、2、3、4、又は5つの本明細書に記載されるような置換基Qで随意に置換されるヘテロシクリルである。

【0234】

特定の実施形態において、 R^2 は $-C(O)R^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^2 は $-C(O)OR^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^2 は $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1b} と R^{1c} は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^2 は $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1a} 、 R^{1b} 、及び R^{1c} は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^2 は $-OR^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^1 は $-O-C_1 - 6$ アルキルであり、ここでアルキルは、1、2、3、4、又は5つの本明細書に記載されるような置換基Qで随意に置換される。特定の実施形態において、 R^1 はメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、又は3-ジメチルアミノプロポキシである。特定の実施形態において、 R^2 は $-OC(O)R^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^2 は $-OC(O)OR^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^2 は $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1b} と R^{1c} は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^2 は $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1a} 、 R^{1b} 、及び R^{1c} は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^2 は $-OS(O)R^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^2 は $-OS(O)_2R^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^2 は $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1b} と R^{1c} は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^2 は $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1b} と R^{1c} は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^2 は $-NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1b} と R^{1c} は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^2 はアミノ($-NH_2$)である。特定の実施形態において、 R^2 は $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ であり、ここで R^{1a} と R^{1d} は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^2 は $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ であり、ここで R^{1a} と R^{1d} は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^2 は $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1a} 、 R^{1b} 、及び R^{1c} は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^2 は $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、及び R^{1d} は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^2 は $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ であり、ここで R^{1a} と R^{1d} は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^2 は $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ であり、ここで R^{1a} と R^{1d} は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^2 は $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1a} 、 R^{1b} 、及び R^{1c} は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^2 は $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1a} 、 R^{1b} 、及び R^{1c} は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^2 は $-SR^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^2 は $-S(O)R^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^2 は $-S(O)_2R^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本

10

20

30

40

50

明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^2 は $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1b} と R^{1c} は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^2 は $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり；ここで R^{1b} と R^{1c} は各々、本明細書に定められる通りである。

【0235】

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

【0236】

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

【0237】

特定の実施形態において、 R^3 と R^4 は共に結合することで単結合を形成する。特定の実施形態において、 R^3 と R^4 は共に結合することで、1、2、3、4、又は5つの本明細書に記載されるような置換基Qで随意に置換される C_{1-6} アルキレンを形成する。特定の実施形態において、 R^3 と R^4 は共に結合することで、各々が1、2、3、4、又は5つの本明細書に記載されるような置換基Qで随意に置換される、メチレン、エチレン、又はプロピレンを形成する。特定の実施形態において、 R^3 と R^4 は共に結合することで、1、2、3、4、又は5つの本明細書に記載されるような置換基Qで随意に置換される C_{1-6} ヘテロアルキレンを形成する。特定の実施形態において、 R^3 と R^4 は共に結合することで、1、2、3、4、又は5つの本明細書に記載されるような置換基Qで随意に置換される C_{2-6} アルケニレンを形成する。特定の実施形態において、 R^3 と R^4 は共に結合することで、1、2、3、4、又は5つの本明細書に記載されるような置換基Qで随意に置換される C_{2-6} ヘテロアルケニレンを形成する。

【0238】

特定の実施形態において、 R^6 は水素である。特定の実施形態において、 R^6 は、1、2、3、4、又は5つの本明細書に記載されるような置換基Qで随意に置換される C_{1-6} アルキルである。特定の実施形態において、 R^6 は、1つ以上、一実施形態では1、2、又は3つのハロで随意に置換される C_{1-6} アルキルである。特定の実施形態において、 R^6 は、1つ以上、一実施形態では1、2、又は3つのフルオロで随意に置換される C_{1-6} アルキルである。特定の実施形態において、 R^6 はメチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、又はトリフルオロメチルである。特定の実施形態において、 R^6 はジフルオロメチルである。特定の実施形態において、 R^6 は $-S-C_{1-6}$ アルキルであり、ここでアルキルは、1、2、3、4、又は5つの本明細書に記載されるような置換基Qで随意に置換される。特定の実施形態において、 R^6 は $-S(O)-C_{1-6}$ アルキルであり、ここでアルキルは、1、2、3、4、又は5つの本明細書に記載されるような置換基Qで随意に置換される。特定の実施形態において、 R^6 は $-SO_2-C_{1-6}$ アルキルであり、ここでアルキルは、1、2、3、4、又は5つの本明細書に記載されるような置換基Qで随意に置換される。

【0239】

特定の実施形態において、 R^{5a} は水素である。特定の実施形態において、 R^{5a} は水素ではない。特定の実施形態において、 R^{5a} はハロである。特定の実施形態において、 R^{5a} はフルオロ、クロロ、ブロモ、又はヨードである。特定の実施形態において、 R^{5a} は、1、2、3、4、又は5つの本明細書に記載されるような置換基Qで随意に置換される C_{1-6} アルキルである。特定の実施形態において、 R^{5a} は、各々が1、2、3、4、又は5つの本明細書に記載されるような置換基Qで随意に置換される、メチル、エチル、プロピル、又はブチルである。特定の実施形態において、 R^{5a} は、メチル、エチル

10

20

30

40

50

、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、又は t -ブチルである。特定の実施形態において、 R^{5a} はメチルである。特定の実施形態において、 R^{5a} は、1、2、3、4、又は5つの本明細書に記載されるような置換基 Q で随意に置換される C_{2-6} アルケニルである。特定の実施形態において、 R^{5a} は、1、2、3、4、又は5つの本明細書に記載されるような置換基 Q で随意に置換される C_{2-6} アルキニルである。特定の実施形態において、 R^{5a} は、1、2、3、4、又は5つの本明細書に記載されるような置換基 Q で随意に置換される C_{3-10} シクロアルキルである。特定の実施形態において、 R^{5a} は、1、2、3、4、又は5つの本明細書に記載されるような置換基 Q で随意に置換される C_{3-7} シクロアルキルである。特定の実施形態において、 R^{5a} は、1、2、3、4、又は5つの本明細書に記載されるような置換基 Q で随意に置換される C_{6-14} アリールである。特定の実施形態において、 R^{5a} は、1、2、3、4、又は5つの本明細書に記載されるような置換基 Q で随意に置換される C_{7-15} アラルキルである。特定の実施形態において、 R^{5a} は、1、2、3、4、又は5つの本明細書に記載されるような置換基 Q で随意に置換されるヘテロアリールである。特定の実施形態において、 R^{5a} は、1、2、3、4、又は5つの本明細書に記載されるような置換基 Q で随意に置換されるヘテロシクリルである。

10

【0240】

特定の実施形態において、 R^{5a} は $-C(O)R^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5a} は $-C(O)OR^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5a} は $-C(O)OR^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は、1、2、3、4、又は5つの本明細書に記載されるような置換基 Q で随意に置換される C_{1-6} アルキルである。特定の実施形態において、 R^{5a} は $-C(O)OCH_3$ である。特定の実施形態において、 R^{5a} は $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1b} と R^{1c} は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5a} は $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1a} 、 R^{1b} 、及び R^{1c} は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5a} は $-OR^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5a} は $-OC(O)R^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5a} は $-OC(O)OR^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5a} は $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1b} と R^{1c} は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5a} は $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1a} 、 R^{1b} 、及び R^{1c} は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5a} は $-OS(O)R^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5a} は $-OS(O)_2R^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5a} は $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1b} と R^{1c} は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5a} は $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1b} と R^{1c} は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5a} は $-NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1b} と R^{1c} は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5a} はアミノ($-NH_2$)である。特定の実施形態において、 R^{5a} は $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ であり、ここで R^{1a} と R^{1d} は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5a} は $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ であり、ここで R^{1a} と R^{1d} は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5a} は $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1a} 、 R^{1b} 、及び R^{1c} は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5a} は $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、及び R^{1d} は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5a} は $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ であり、ここで R^{1a} と R^{1d} は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5a} は $-NR$

20

30

40

50

$R^{1a}S(O)_2R^{1d}$ であり、ここで R^{1a} と R^{1d} は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5a} は $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1a} 、 R^{1b} 、及び R^{1c} は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5a} は $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1a} 、 R^{1b} 、及び R^{1c} は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5a} は $-SR^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5a} は $-S(O)R^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5a} は $-S(O)_2R^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5a} は $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1b} と R^{1c} は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5a} は $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり；ここで R^{1b} と R^{1c} は各々、本明細書に定められる通りである。

10

【0241】

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

20

【0242】

特定の実施形態において、 R^{5b} はハロである。特定の実施形態において、 R^{5b} はフルオロ、クロロ、ブロモ、又はヨードである。特定の実施形態において、 R^{5b} は、1、2、3、4、又は5つの本明細書に記載されるような置換基Qで随意に置換される C_{1-6} アルキルである。特定の実施形態において、 R^{5b} は、各々が1、2、3、4、又は5つの本明細書に記載されるような置換基Qで随意に置換される、メチル、エチル、プロピル、又はブチルである。特定の実施形態において、 R^{5b} は、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、又はt-ブチルである。特定の実施形態において、 R^{5b} はメチルである。特定の実施形態において、 R^{5b} は、1、2、3、4、又は5つの本明細書に記載されるような置換基Qで随意に置換される C_{2-6} アルケニルである。特定の実施形態において、 R^{5b} は、1、2、3、4、又は5つの本明細書に記載されるような置換基Qで随意に置換される C_{2-6} アルキニルである。特定の実施形態において、 R^{5b} は、1、2、3、4、又は5つの本明細書に記載されるような置換基Qで随意に置換される C_{3-10} シクロアルキルである。特定の実施形態において、 R^{5b} は、1、2、3、4、又は5つの本明細書に記載されるような置換基Qで随意に置換される C_{3-7} シクロアルキルである。特定の実施形態において、 R^{5b} は、1、2、3、4、又は5つの本明細書に記載されるような置換基Qで随意に置換される C_{6-14} アリールである。特定の実施形態において、 R^{5b} は、1、2、3、4、又は5つの本明細書に記載されるような置換基Qで随意に置換される C_{7-15} アラルキルである。特定の実施形態において、 R^{5b} は、1、2、3、4、又は5つの本明細書に記載されるような置換基Qで随意に置換されるヘテロアリールである。特定の実施形態において、 R^{5b} は、

30

40

50

1、2、3、4、又は5つの本明細書に記載されるような置換基Qで随意に置換されるヘテロシクリルである。特定の実施形態において、 R^{5b} はヘテロシクリルではない。

【0243】

特定の実施形態において、 R^{5b} は $-C(O)R^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5b} は $-C(O)OR^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5b} は $-C(O)OR^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は、1、2、3、4、又は5つの本明細書に記載されるような置換基Qで随意に置換される C_{1-6} アルキルである。特定の実施形態において、 R^{5b} は $-C(O)OCH_3$ である。特定の実施形態において、 R^{5b} は $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1b} と R^{1c} は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5b} は $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1a} 、 R^{1b} 、及び R^{1c} は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5b} は $-OR^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5b} は $-OC(O)R^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5b} は $-OC(O)OR^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5b} は $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1b} と R^{1c} は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5b} は $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1a} 、 R^{1b} 、及び R^{1c} は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5b} は $-OS(O)R^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5b} は $-OS(O)_2R^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5b} は $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1b} と R^{1c} は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5b} は $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1b} と R^{1c} は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5b} は $-NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1b} と R^{1c} は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5b} はアミノ($-NH_2$)である。特定の実施形態において、 R^{5b} は $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ であり、ここで R^{1a} と R^{1d} は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5b} は $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ であり、ここで R^{1a} と R^{1d} は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5b} は $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1a} 、 R^{1b} 、及び R^{1c} は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5b} は $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、及び R^{1d} は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5b} は $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ であり、ここで R^{1a} と R^{1d} は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5b} は $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ であり、ここで R^{1a} と R^{1d} は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5b} は $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1a} 、 R^{1b} 、及び R^{1c} は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5b} は $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1a} 、 R^{1b} 、及び R^{1c} は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5b} は $-SR^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5b} は $-S(O)R^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5b} は $-S(O)_2R^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5b} は $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1b} と R^{1c} は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5b} は $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり；ここで R^{1b} と R^{1c} は各々、本明細書に定められる通りである。

【0244】

特定の実施形態において、 R^{5a} と R^{5b} は各々独立して、各々が1、2、3、4、又

は5つの本明細書に記載されるような置換基Qで随意に置換される、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、又は t -ブチルである。特定の実施形態において、 R^{5a} と R^{5b} は各々独立して、各々が1つ以上のハロで随意に置換される、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、又は t -ブチルである。特定の実施形態において、 R^{5a} と R^{5b} は各々独立して、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、又は t -ブチルである。特定の実施形態において、 R^{5a} と R^{5b} は各々メチルである。

【0245】

特定の実施形態において、 R^{5c} は、1、2、3、4、又は5つの本明細書に記載されるような置換基Qで随意に置換される C_{6-14} アリールである。特定の実施形態において、 R^{5b} は、1つの本明細書に記載されるような置換基Qで、2-位置において置換される C_{6-14} アリールである。特定の実施形態において、 R^{5c} は、各々が1、2、3、4、又は5つの本明細書に記載されるような置換基Qで各々随意に置換される、フェニル又はナフチルである。特定の実施形態において、 R^{5c} は、各々が1、2、3、4、又は5つの本明細書に記載されるような置換基Qで随意に置換される、フェニル、ナフター-1-イル、又はナフター-2-イルである。特定の実施形態において、 R^{5c} はフェニル、4-クロロフェニル、4-メトキシフェニル、又はナフター-2-イルである。特定の実施形態において、 R^{5c} は、1、2、3、4、又は5つの本明細書に記載されるような置換基Qで随意に置換されるヘテロアリールである。特定の実施形態において、 R^{5c} は、1、2、3、4、又は5つの本明細書に記載されるような置換基Qで随意に置換される単環式ヘテロアリールである。特定の実施形態において、 R^{5c} は、1、2、3、4、又は5つの本明細書に記載されるような置換基Qで随意に置換される5員又は6員のヘテロアリールである。特定の実施形態において、 R^{5c} は、1、2、3、4、又は5つの本明細書に記載されるような置換基Qで随意に置換される二環式ヘテロアリールである。

【0246】

特定の実施形態において、 R^{5c} は $-(CR^{5f}R^{5g})_n-(C_{6-14}アリール)$ であり、ここで C_{6-14} アリールは、1、2、3、4、又は5つの本明細書に記載されるような置換基Qで随意に置換される。特定の実施形態において、 R^{5c} はベンジル、2-フェネチル、3-フェニルプロピル、又は4-フェニルブチルであり、ここで、フェニル部分の各々は、1、2、3、4、又は5つの本明細書に記載されるような置換基Qで随意に置換される。特定の実施形態において、 R^{5c} はベンジル、2-フェネチル、3-フェニルプロピル、又は4-フェニルブチルである。特定の実施形態において、 R^{5c} は、ベンジル、フルオロベンジル、クロロベンジル、プロモベンジル、シアノベンジル、メチルベンジル、又はメトキシベンジルである。特定の実施形態において、 R^{5c} は、(ナフタレン-1-イル)メチル、(ナフタレン-2-イル)メチル、2-(ナフタレン-1-イル)エチル、2-(ナフタレン-2-イル)エチル、3-(ナフタレン-1-イル)プロピル、3-(ナフタレン-2-イル)プロピル、4-(ナフタレン-1-イル)ブチル、又は4-(ナフタレン-2-イル)ブチルであり、ここで、ナフチル部分の各々は、1、2、3、4、又は5つの本明細書に記載されるような置換基Qで随意に置換される。特定の実施形態において、 n は0又は1である。一実施形態において、 n は1である。一実施形態において、 n は、1、2、3、又は4である。特定の実施形態において、 R^{5c} は $-CH_2-(C_{6-14}アリール)$ であり、ここで C_{6-14} アリールは、1、2、3、4、又は5つの本明細書に記載されるような置換基Qで随意に置換される。特定の実施形態において、 R^{5c} は $-C(CH_3)_2-(C_{6-14}アリール)$ であり、ここで C_{6-14} アリールは、1、2、3、4、又は5つの本明細書に記載されるような置換基Qで随意に置換される。特定の実施形態において、 R^{5c} は、 $-CH_2$ -フェニル又は $-CH_2$ -ナフチルであり、ここでフェニル又はナフチルは各々、1、2、3、4、又は5つの本明細書に記載されるような置換基Qで随意に置換され、例えば、1つ以上のF、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、又は $-OCF_3$ で随意に置換される。特定の実施形態において、 R^{5c} は、 $-CH_2$ -フェニル、 $-CH_2$ -ナフター-1-イル

、又は $-\text{CH}_2-$ ナフタ-2-イルであり、ここでフェニル又はナフチルは各々、1、2、3、4、又は5つの本明細書に記載されるような置換基Qで随意に置換され、例えば、1つ以上のF、Cl、Br、I、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、又は $-\text{OCF}_3$ で随意に置換される。特定の実施形態において、 R^{5c} は、 $-\text{CH}_2-$ フェニル、 $-\text{CH}_2-$ ナフタ-1-イル、又は $-\text{CH}_2-$ ナフタ-2-イルであり、ここでフェニル又はナフチルは各々、1つ以上のF、Cl、Br、I、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ で随意に置換される。他の実施形態において、 R^{5c} は、 $-\text{CH}_2-$ フェニル、 $-\text{CH}_2-$ ナフタ-1-イル、又は $-\text{CH}_2-$ ナフタ-2-イルであり、ここでフェニル又はナフチルは各々、1つ以上のF、Cl、Br、I、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{O}-(\text{C}_{1-4}\text{アルキレン})-\text{N}-(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})_2$ （例えば、 $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ）、 $-\text{O}-$ ヘテロシクリル（例えば $-\text{O}-(\text{N}-\text{メチルピペリジニル})$ 又は $-\text{O}-$ ピペリジニル）、 $-\text{O}-$ ヘテロアリール（例えば $-\text{O}-$ ピリジニル）、 $-\text{NH}-$ ヘテロシクリル（例えば $-\text{NH}-(\text{N}-\text{メチルピペリジニル})$ 、 $-\text{NH}-(\text{N}-\text{メチルピロリジニル})$ 、 $-\text{NH}-$ ピペリジニル（即ち $-\text{NH}-$ ピロリジニル）、 $-\text{NH}-$ ヘテロアリール（例えば $-\text{NH}-$ ピリジニル）、 $-\text{NCH}_3$ -ヘテロシクリル（例えば $-\text{NCH}_3-(\text{N}-\text{メチルピペリジニル})$ 、 $-\text{NCH}_3-(\text{N}-\text{メチルピロリジニル})$ 、 $-\text{NCH}_3-$ ピペリジニル、又は $-\text{NCH}_3-$ ピロリジニル、 $-\text{NCH}_3-$ ヘテロアリール（例えば $-\text{NCH}_3-$ ピリジニル）、ヘテロシクリル（例えばピペリジニル、ピペラジニル、 $\text{N}-\text{メチルピペリジニル}$ 、 $\text{N}-\text{メチルピペラジニル}$ ）、又はヘテロアリール（例えばピリジニル又はイミダゾリル）で随意に置換される。特定の実施形態において、 R^{5c} は、 $-\text{CH}_2-$ フェニル、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ フェニル、 $-\text{CH}_2-(2-\text{メチルフェニル})$ 、 $-\text{CH}_2-(2-\text{メトキシフェニル})$ 、 $-\text{CH}_2-(2-\text{フルオロフェニル})$ 、 $-\text{CH}_2-(2-\text{クロロフェニル})$ 、 $-\text{CH}_2-(2-\text{ブロモフェニル})$ 、 $-\text{CH}_2-(3-\text{メチルフェニル})$ 、 $-\text{CH}_2-(3-\text{メトキシフェニル})$ 、 $-\text{CH}_2-(3-\text{フルオロフェニル})$ 、 $-\text{CH}_2-(3-\text{クロロフェニル})$ 、 $-\text{CH}_2-(3-\text{ブロモフェニル})$ 、 $-\text{CH}_2-(4-\text{メチルフェニル})$ 、 $-\text{CH}_2-(4-\text{メトキシフェニル})$ 、 $-\text{CH}_2-(4-\text{フルオロフェニル})$ 、 $-\text{CH}_2-(4-\text{クロロフェニル})$ 、 $-\text{CH}_2-(4-\text{ブロモフェニル})$ 、 $-\text{CH}_2-$ ナフタ-1-イル、又は $-\text{CH}_2-$ ナフタ-2-イルである。

【0247】

特定の実施形態において、 R^{5c} は $-(\text{CR}^{5f}\text{R}^{5g})-(\text{C}_{6-14}\text{アリール})$ であり、ここで $\text{C}_{6-14}\text{アリール}$ は、1、2、3、4、又は5つの本明細書に記載されるような置換基Qで随意に置換され、 R^{5f} と R^{5g} は、それらが結合される炭素原子と一体となって、3～6員のシクロアルキル又はヘテロシクリルを形成する。一実施形態において、 R^{5c} は $-\text{シクロプロピル}-\text{フェニル}$ である。一実施形態において、 R^{5c} は $-\text{シクロブチル}-\text{フェニル}$ である。一実施形態において、 R^{5c} は $-\text{シクロペンチル}-\text{フェニル}$ である。一実施形態において、 R^{5c} は $-\text{シクロヘキシル}-\text{フェニル}$ である。

【0248】

特定の実施形態において、 R^{5c} は $-(\text{CR}^{5f}\text{R}^{5g})_n-\text{ヘテロアリール}$ であり、ここでヘテロアリールは、1、2、3、4、又は5つの本明細書に記載されるような置換基Qで随意に置換され、 n は本明細書のあらゆる場所で定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5c} は $-\text{CH}_2-$ （単環式ヘテロアリール）であり、ここでヘテロアリールは、1、2、3、4、又は5つの本明細書に記載されるような置換基Qで随意に置換される。特定の実施形態において、 R^{5c} は $-\text{CH}_2-$ （5員又は6員のヘテロアリール）であり、ここでヘテロアリールは、1、2、3、4、又は5つの本明細書に記載されるような置換基Qで随意に置換される。特定の実施形態において、 R^{5c} は $-\text{CH}_2-$ （二環式ヘテロアリール）であり、ここでヘテロアリールは、1、2、3、4、又は5つの本明細書に記載されるような置換基で随意に置換される。

【0249】

特定の実施形態において、 R^{5d} は水素である。特定の実施形態において、 R^{5d} はハ

ロである。特定の実施形態において、 R^{5d} はフルオロ、クロロ、ブロモ、又はヨードである。特定の実施形態において、 R^{5d} は、1、2、3、4、又は5つの本明細書に記載されるような置換基Qで随意に置換される C_{1-6} アルキルである。特定の実施形態において、 R^{5d} は、1、2、3、4、又は5つの本明細書に記載されるような置換基Qで随意に置換されるメチルである。特定の実施形態において、 R^{5d} はメチルである。特定の実施形態において、 R^{5d} は、各々が1、2、3、4、又は5つの本明細書に記載されるような置換基Qで随意に置換される、メチル、エチル、プロピル、又はブチルである。特定の実施形態において、 R^{5d} は、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、又は t -ブチルである。特定の実施形態において、 R^{5d} は、1、2、3、4、又は5つの本明細書に記載されるような置換基Qで随意に置換される C_{2-6} アルケニルである。特定の実施形態において、 R^{5d} は、1、2、3、4、又は5つの本明細書に記載されるような置換基Qで随意に置換される C_{2-6} アルキニルである。特定の実施形態において、 R^{5d} は、1、2、3、4、又は5つの本明細書に記載されるような置換基Qで随意に置換される C_{3-10} シクロアルキルである。特定の実施形態において、 R^{5d} は、1、2、3、4、又は5つの本明細書に記載されるような置換基Qで随意に置換される C_{6-14} アリールである。特定の実施形態において、 R^{5d} は、1、2、3、4、又は5つの本明細書に記載されるような置換基Qで随意に置換される C_{7-15} アラルキルである。特定の実施形態において、 R^{5d} は、1、2、3、4、又は5つの本明細書に記載されるような置換基Qで随意に置換されるヘテロアリールである。特定の実施形態において、 R^{5d} は、1、2、3、4、又は5つの本明細書に記載されるような置換基Qで随意に置換されるヘテロシクリルである。

10

20

【0250】

特定の実施形態において、 R^{5d} は $-C(O)R^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5d} は $-C(O)OR^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5d} は $-C(O)OR^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は、1、2、3、4、又は5つの本明細書に記載されるような置換基Qで随意に置換される C_{1-6} アルキルである。特定の実施形態において、 R^{5d} は $-C(O)OCH_3$ である。特定の実施形態において、 R^{5d} は $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1b} と R^{1c} は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5d} は $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1a} 、 R^{1b} 、及び R^{1c} は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5d} は $-OR^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5d} は $-OC(O)R^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5d} は $-OC(O)OR^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5d} は $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1b} と R^{1c} は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5d} は $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1a} 、 R^{1b} 、及び R^{1c} は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5d} は $-OS(O)R^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5d} は $-OS(O)_2R^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5d} は $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1b} と R^{1c} は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5d} は $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1b} と R^{1c} は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5d} は $-NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1b} と R^{1c} は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5d} はアミノ ($-NH_2$) である。特定の実施形態において、 R^{5d} は $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ であり、ここで R^{1a} と R^{1d} は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5d} は $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ であり、ここで R^{1a} と R^{1d} は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5d} は $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1a} 、 R^{1b} 、及び R^{1c} は各々、本明細書に定められる通りである。

30

40

50

あり、ここで R^{1a} 、 R^{1b} 、及び R^{1c} は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5d} は $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、及び R^{1d} は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5d} は $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ であり、ここで R^{1a} と R^{1d} は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5d} は $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ であり、ここで R^{1a} と R^{1d} は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5d} は $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1a} 、 R^{1b} 、及び R^{1c} は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5d} は $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1a} 、 R^{1b} 、及び R^{1c} は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5d} は $-SR^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5d} は $-S(O)R^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5d} は $-S(O)_2R^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5d} は $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1b} と R^{1c} は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5d} は $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり；ここで R^{1b} と R^{1c} は各々、本明細書に定められる通りである。

10

【0251】

特定の実施形態において、 R^{5e} は水素である。特定の実施形態において、 R^{5e} はハロである。特定の実施形態において、 R^{5e} はフルオロ、クロロ、ブロモ、又はヨードである。特定の実施形態において、 R^{5e} は、1、2、3、4、又は5つの本明細書に記載されるような置換基Qで随意に置換される C_{1-6} アルキルである。特定の実施形態において、 R^{5e} は、1、2、3、4、又は5つの本明細書に記載されるような置換基Qで随意に置換されるメチルである。特定の実施形態において、 R^{5e} はメチルである。特定の実施形態において、 R^{5e} は、各々が1、2、3、4、又は5つの本明細書に記載されるような置換基Qで随意に置換される、メチル、エチル、プロピル、又はブチルである。特定の実施形態において、 R^{5e} は、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、又は t -ブチルである。特定の実施形態において、 R^{5e} は、1、2、3、4、又は5つの本明細書に記載されるような置換基Qで随意に置換される C_{2-6} アルケニルである。特定の実施形態において、 R^{5e} は、1、2、3、4、又は5つの本明細書に記載されるような置換基Qで随意に置換される C_{2-6} アルキニルである。特定の実施形態において、 R^{5e} は、1、2、3、4、又は5つの本明細書に記載されるような置換基Qで随意に置換される C_{3-10} シクロアルキルである。特定の実施形態において、 R^{5e} は、1、2、3、4、又は5つの本明細書に記載されるような置換基Qで随意に置換される C_{6-14} アリールである。特定の実施形態において、 R^{5e} は、1、2、3、4、又は5つの本明細書に記載されるような置換基Qで随意に置換される C_{7-15} アラルキルである。特定の実施形態において、 R^{5e} は、1、2、3、4、又は5つの本明細書に記載されるような置換基Qで随意に置換されるヘテロアリールである。特定の実施形態において、 R^{5e} は、1、2、3、4、又は5つの本明細書に記載されるような置換基Qで随意に置換されるヘテロシクリルである。

20

30

40

【0252】

特定の実施形態において、 R^{5e} は $-C(O)R^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5e} は $-C(O)OR^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5e} は $-C(O)OR^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は、1、2、3、4、又は5つの本明細書に記載されるような置換基Qで随意に置換される C_{1-6} アルキルである。特定の実施形態において、 R^{5e} は $-C(O)OCH_3$ である。特定の実施形態において、 R^{5e} は $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1b} と R^{1c} は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5e} は $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1a} 、 R^{1b} 、及び R^{1c} は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形

50

態において、 R^{5e} は $-OR^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5e} は $-OC(O)R^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5e} は $-OC(O)OR^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5e} は $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1b} と R^{1c} は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5e} は $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1a} 、 R^{1b} 、及び R^{1c} は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5e} は $-OS(O)R^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5e} は $-OS(O)_2R^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5e} は $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1b} と R^{1c} は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5e} は $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1b} と R^{1c} は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5e} は $-NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1b} と R^{1c} は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5e} はアミノ($-NH_2$)である。特定の実施形態において、 R^{5e} は $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ であり、ここで R^{1a} と R^{1d} は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5e} は $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ であり、ここで R^{1a} と R^{1d} は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5e} は $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1a} 、 R^{1b} 、及び R^{1c} は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5e} は $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、及び R^{1d} は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5e} は $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ であり、ここで R^{1a} と R^{1d} は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5e} は $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ であり、ここで R^{1a} と R^{1d} は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5e} は $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1a} 、 R^{1b} 、及び R^{1c} は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5e} は $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1a} 、 R^{1b} 、及び R^{1c} は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5e} は $-SR^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5e} は $-S(O)R^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5e} は $-S(O)_2R^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5e} は $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1b} と R^{1c} は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5e} は $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり；ここで R^{1b} と R^{1c} は各々、本明細書に定められる通りである。

10

20

30

40

50

【0253】

特定の実施形態において、 R^{5f} は水素である。特定の実施形態において、 R^{5f} はハロである。特定の実施形態において、 R^{5f} はフルオロ、クロロ、ブロモ、又はヨードである。特定の実施形態において、 R^{5f} は、1、2、3、4、又は5つの本明細書に記載されるような置換基Qで随意に置換される C_{1-6} アルキルである。特定の実施形態において、 R^{5f} は、1、2、3、4、又は5つの本明細書に記載されるような置換基Qで随意に置換されるメチルである。特定の実施形態において、 R^{5f} はメチルである。特定の実施形態において、 R^{5f} は、各々が1、2、3、4、又は5つの本明細書に記載されるような置換基Qで随意に置換される、メチル、エチル、プロピル、又はブチルである。特定の実施形態において、 R^{5f} は、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、又は t -ブチルである。特定の実施形態において、 R^{5f} は、1、2、3、4、又は5つの本明細書に記載されるような置換基Qで随意に置換される C_{2-6} アルケニルである。特定の実施形態において、 R^{5f} は、1、2、3、4、又は5つの本明細書に記載されるような置換基Qで随意に置換される C_{2-6} アルキニルである。特

定の実施形態において、 R^{5f} は、1、2、3、4、又は5つの本明細書に記載されるような置換基Qで随意に置換される C_{3-10} シクロアルキルである。特定の実施形態において、 R^{5f} は、1、2、3、4、又は5つの本明細書に記載されるような置換基Qで随意に置換される C_{6-14} アリールである。特定の実施形態において、 R^{5f} は、1、2、3、4、又は5つの本明細書に記載されるような置換基Qで随意に置換される C_{7-15} アラルキルである。特定の実施形態において、 R^{5f} は、1、2、3、4、又は5つの本明細書に記載されるような置換基Qで随意に置換されるヘテロアリールである。特定の実施形態において、 R^{5f} は、1、2、3、4、又は5つの本明細書に記載されるような置換基Qで随意に置換されるヘテロシクリルである。

【0254】

特定の実施形態において、 R^{5f} は $-C(O)R^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5f} は $-C(O)OR^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5f} は $-C(O)OR^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は、1、2、3、4、又は5つの本明細書に記載されるような置換基Qで随意に置換される C_{1-6} アルキルである。特定の実施形態において、 R^{5f} は $-C(O)OCH_3$ である。特定の実施形態において、 R^{5f} は $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1b} と R^{1c} は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5f} は $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1a} 、 R^{1b} 、及び R^{1c} は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5f} は $-OR^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5f} は $-OC(O)R^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5f} は $-OC(O)OR^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5f} は $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1b} と R^{1c} は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5f} は $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1a} 、 R^{1b} 、及び R^{1c} は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5f} は $-OS(O)R^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5f} は $-OS(O)_2R^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5f} は $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1b} と R^{1c} は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5f} は $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1b} と R^{1c} は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5f} は $-NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1b} と R^{1c} は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5f} はアミノ($-NH_2$)である。特定の実施形態において、 R^{5f} は $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ であり、ここで R^{1a} と R^{1d} は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5f} は $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ であり、ここで R^{1a} と R^{1d} は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5f} は $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1a} 、 R^{1b} 、及び R^{1c} は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5f} は $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、及び R^{1d} は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5f} は $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ であり、ここで R^{1a} と R^{1d} は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5f} は $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ であり、ここで R^{1a} と R^{1d} は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5f} は $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1a} 、 R^{1b} 、及び R^{1c} は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5f} は $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1a} 、 R^{1b} 、及び R^{1c} は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5f} は $-SR^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5f} は $-S(O)R^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に定めら

10

20

30

40

50

れる通りである。特定の実施形態において、 R^{5f} は $-S(O)_2R^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5f} は $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1b} と R^{1c} は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5f} は $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり；ここで R^{1b} と R^{1c} は各々、本明細書に定められる通りである。

【0255】

特定の実施形態において、 R^{5g} は水素である。特定の実施形態において、 R^{5g} はハロである。特定の実施形態において、 R^{5g} はフルオロ、クロロ、ブロモ、又はヨードである。特定の実施形態において、 R^{5g} は、1、2、3、4、又は5つの本明細書に記載されるような置換基Qで随意に置換される C_{1-6} アルキルである。特定の実施形態において、 R^{5g} は、1、2、3、4、又は5つの本明細書に記載されるような置換基Qで随意に置換されるメチルである。特定の実施形態において、 R^{5g} は、各々が1、2、3、4、又は5つの本明細書に記載されるような置換基Qで随意に置換される、メチル、エチル、プロピル、又はブチルである。特定の実施形態において、 R^{5g} は、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、又は t -ブチルである。特定の実施形態において、 R^{5g} は、1、2、3、4、又は5つの本明細書に記載されるような置換基Qで随意に置換される C_{2-6} アルケニルである。特定の実施形態において、 R^{5g} は、1、2、3、4、又は5つの本明細書に記載されるような置換基Qで随意に置換される C_{2-6} アルキニルである。特定の実施形態において、 R^{5g} は、1、2、3、4、又は5つの本明細書に記載されるような置換基Qで随意に置換される C_{3-10} シクロアルキルである。特定の実施形態において、 R^{5g} は、1、2、3、4、又は5つの本明細書に記載されるような置換基Qで随意に置換される C_{6-14} アリールである。特定の実施形態において、 R^{5g} は、1、2、3、4、又は5つの本明細書に記載されるような置換基Qで随意に置換される C_{7-15} アラルキルである。特定の実施形態において、 R^{5g} は、1、2、3、4、又は5つの本明細書に記載されるような置換基Qで随意に置換されるヘテロアリールである。特定の実施形態において、 R^{5g} は、1、2、3、4、又は5つの本明細書に記載されるような置換基Qで随意に置換されるヘテロシクリルである。

【0256】

特定の実施形態において、 R^{5g} は $-C(O)R^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5g} は $-C(O)OR^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5g} は $-C(O)OR^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は、1、2、3、4、又は5つの本明細書に記載されるような置換基Qで随意に置換される C_{1-6} アルキルである。特定の実施形態において、 R^{5g} は $-C(O)OCH_3$ である。特定の実施形態において、 R^{5g} は $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1b} と R^{1c} は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5g} は $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1a} 、 R^{1b} 、及び R^{1c} は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5g} は $-OR^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5g} は $-OC(O)R^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5g} は $-OC(O)OR^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5g} は $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1b} と R^{1c} は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5g} は $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1a} 、 R^{1b} 、及び R^{1c} は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5g} は $-OS(O)R^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5g} は $-OS(O)_2R^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5g} は $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1b} と R^{1c} は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5g} は $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1b} と R^{1c} は各々、本明細書に定められる通りである。

^cであり、ここで R^{1b} と R^{1c} は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5g} は $-NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1b} と R^{1c} は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5g} はアミノ($-NH_2$)である。特定の実施形態において、 R^{5g} は $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ であり、ここで R^{1a} と R^{1d} は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5g} は $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ であり、ここで R^{1a} と R^{1d} は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5g} は $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1a} 、 R^{1b} 、及び R^{1c} は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5g} は $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、及び R^{1d} は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5g} は $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ であり、ここで R^{1a} と R^{1d} は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5g} は $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ であり、ここで R^{1a} と R^{1d} は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5g} は $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1a} 、 R^{1b} 、及び R^{1c} は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5g} は $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1a} 、 R^{1b} 、及び R^{1c} は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5g} は $-SR^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5g} は $-S(O)R^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5g} は $-S(O)_2R^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5g} は $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^{1b} と R^{1c} は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{5g} は $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ であり；ここで R^{1b} と R^{1c} は各々、本明細書に定められる通りである。

10

20

30

40

50

【0257】

特定の実施形態において、 R^{5f} の1つの発生及び R^{5g} の1つの発生が同じ炭素原子に結合されると、 R^{5f} と R^{5g} は、それらが結合される炭素原子と一体となって、1、2、3、4、又は5つの本明細書に記載されるような置換基Qで随意に置換される C_{3-10} シクロアルキルを形成する。特定の実施形態において、 R^{5f} の1つの発生及び R^{5g} の1つの発生が同じ炭素原子に結合されると、 R^{5f} と R^{5g} は、それらが結合される炭素原子と一体となって、1、2、3、4、又は5つの本明細書に記載されるような置換基Qで随意に置換される C_{3-7} シクロアルキルを形成する。特定の実施形態において、 R^{5f} の1つの発生及び R^{5g} の1つの発生が同じ炭素原子に結合されると、 R^{5f} と R^{5g} は、それらが結合される炭素原子と一体となって、1、2、3、4、又は5つの本明細書に記載されるような置換基Qで随意に置換されるシクロプロピルを形成する。特定の実施形態において、 R^{5f} の1つの発生及び R^{5g} の1つの発生が同じ炭素原子に結合されると、 R^{5f} と R^{5g} は、それらが結合される炭素原子と一体となって、1、2、3、4、又は5つの本明細書に記載されるような置換基Qで随意に置換されるシクロブチルを形成する。特定の実施形態において、 R^{5f} の1つの発生及び R^{5g} の1つの発生が同じ炭素原子に結合されると、 R^{5f} と R^{5g} は、それらが結合される炭素原子と一体となって、1、2、3、4、又は5つの本明細書に記載されるような置換基Qで随意に置換されるシクロペンチルを形成する。特定の実施形態において、 R^{5f} の1つの発生及び R^{5g} の1つの発生が同じ炭素原子に結合されると、 R^{5f} と R^{5g} は、それらが結合される炭素原子と一体となって、1、2、3、4、又は5つの本明細書に記載されるような置換基Qで随意に置換されるシクロヘキシルを形成する。特定の実施形態において、 R^{5f} の1つの発生及び R^{5g} の1つの発生が同じ炭素原子に結合されると、 R^{5f} と R^{5g} は、それらが結合される炭素原子と一体となって、1、2、3、4、又は5つの本明細書に記載されるような置換基Qで随意に置換されるシクロヘプチルを形成する。特定の実施形態において、 R^{5f} の1つの発生及び R^{5g} の1つの発生が同じ炭素原子に結合されると、 R^{5f} と R^{5g} は、それらが結合される炭素原子と一体となってシクロプロピルを形成する

。

【0258】

特定の実施形態において、 R^{5f} の1つの発生及び R^{5g} の1つの発生が同じ炭素原子に結合されると、 R^{5f} と R^{5g} は、それらが結合される炭素原子と一体となって、1、2、3、4、又は5つの本明細書に記載されるような置換基Qで随意に置換されるヘテロシクリルを形成する。特定の実施形態において、 R^{5f} の1つの発生及び R^{5g} の1つの発生が同じ炭素原子に結合されると、 R^{5f} と R^{5g} は、それらが結合される炭素原子と一体となって、1、2、3、4、又は5つの本明細書に記載されるような置換基Qで随意に置換される3員ヘテロシクリルを形成する。特定の実施形態において、 R^{5f} の1つの発生及び R^{5g} の1つの発生が同じ炭素原子に結合されると、 R^{5f} と R^{5g} は、それらが結合される炭素原子と一体となって、1、2、3、4、又は5つの本明細書に記載されるような置換基Qで随意に置換される4員ヘテロシクリルを形成する。特定の実施形態において、 R^{5f} の1つの発生及び R^{5g} の1つの発生が同じ炭素原子に結合されると、 R^{5f} と R^{5g} は、それらが結合される炭素原子と一体となって、1、2、3、4、又は5つの本明細書に記載されるような置換基Qで随意に置換される5員ヘテロシクリルを形成する。特定の実施形態において、 R^{5f} の1つの発生及び R^{5g} の1つの発生が同じ炭素原子に結合されると、 R^{5f} と R^{5g} は、それらが結合される炭素原子と一体となって、1、2、3、4、又は5つの本明細書に記載されるような置換基Qで随意に置換される6員ヘテロシクリルを形成する。

10

【0259】

特定の実施形態において、 R^{7a} は水素である。特定の実施形態において、 R^{7a} はシアノである。特定の実施形態において、 R^{5f} はハロである。特定の実施形態において、 R^{7a} はフルオロ、クロロ、ブロモ、又はヨードである。特定の実施形態において、 R^{7a} はニトロである。特定の実施形態において、 R^{7a} は、1、2、3、又は4つの本明細書に記載されるような置換基 Q^a で随意に置換される C_{1-6} アルキルである。特定の実施形態において、 R^{7a} は、1、2、3、又は4つの本明細書に記載されるような置換基 Q^a で随意に置換される C_{2-6} アルケニルである。特定の実施形態において、 R^{7a} は、1、2、3、又は4つの本明細書に記載されるような置換基 Q^a で随意に置換される C_{2-6} アルキニルである。特定の実施形態において、 R^{7a} は、1、2、3、又は4つの本明細書に記載されるような置換基 Q^a で随意に置換される C_{3-7} シクロアルキルである。特定の実施形態において、 R^{7a} は、1、2、3、又は4つの本明細書に記載されるような置換基 Q^a で随意に置換される C_{3-10} シクロアルキルである。特定の実施形態において、 R^{7a} は、1、2、3、又は4つの本明細書に記載されるような置換基 Q^a で随意に置換される C_{6-14} アリールである。特定の実施形態において、 R^{7a} は、1、2、3、又は4つの本明細書に記載されるような置換基 Q^a で随意に置換されるフェニルである。特定の実施形態において、 R^{7a} は1つ以上の置換基で随意に置換されるフェニルであり、その各々は、フルオロ、クロロ、ブロモ、メチル、及びメトキシから成る群から独立して選択される。特定の実施形態において、 R^{7a} は、フェニル、2-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、2-ブロモフェニル、2-メチルフェニル、2-メトキシフェニル、3-フルオロフェニル、3-メトキシフェニル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、4-ブロモフェニル、4-メトキシフェニルである。特定の実施形態において、 R^{7a} は、1、2、3、又は4つの本明細書に記載されるような置換基 Q^a で随意に置換される C_{7-15} アラルキルである。特定の実施形態において、 R^{7a} は、1、2、3、又は4つの本明細書に記載されるような置換基 Q^a で随意に置換されるヘテロアリールである。特定の実施形態において、 R^{7a} は、1、2、3、又は4つの本明細書に記載されるような置換基 Q^a で随意に置換される単環式ヘテロアリールである。特定の実施形態において、 R^{7a} は、1、2、3、又は4つの本明細書に記載されるような置換基 Q^a で随意に置換される5員ヘテロアリールである。特定の実施形態において、 R^{7a} は、1、2、3、又は4つの本明細書に記載されるような置換基 Q^a で随意に置換される、イミダゾリル又はピラゾリルである。特定の実施形態において、 R^{7a} は、イミダゾール

20

30

40

50

ー1-イル、ピラゾール-4-イル、1-メチルピラゾール-4-イル、又は2-メチルピラゾール-3-イルである。特定の実施形態において、 R^{7a} は、1、2、3、又は4つの本明細書に記載されるような置換基 Q^a で随意に置換される6員ヘテロアリアルである。特定の実施形態において、 R^{5f} は、1、2、3、又は4つの本明細書に記載されるような置換基 Q^a で随意に置換されるピリジニルである。特定の実施形態において、 R^{7a} は、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、2-メチルピリジン-4-イル、または2-メトキシピリジン-4-イルである。特定の実施形態において、 R^{5f} は、1、2、3、又は4つの本明細書に記載されるような置換基 Q^a で随意に置換されるヘテロシクリルである。特定の実施形態において、 R^{7a} は、1、2、3、又は4つの本明細書に記載されるような置換基 Q^a で随意に置換される単環式ヘテロシクリルである。特定の実施形態において、 R^{7a} は、1、2、3、又は4つの本明細書に記載されるような置換基 Q^a で随意に置換される5員ヘテロシクリルである。特定の実施形態において、 R^{7a} は、1、2、3、又は4つの本明細書に記載されるような置換基 Q^a で随意に置換される6員ヘテロシクリルである。特定の実施形態において、 R^{7a} は、1、2、3、又は4つの本明細書に記載されるような置換基 Q^a で随意に置換される、ペペリジニル又はペペラジニルである。特定の実施形態において、 R^{7a} は1-メチルペペリジン-4-イル、又は4-メチルペペラジン-1-イル。

10

【0260】

特定の実施形態において、 R^{7a} は $-C(O)R^a$ であり、ここで R^a は本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{7a} は $-C(O)OR^a$ であり、ここで R^a は本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{7a} は $-C(O)NR^bR^c$ であり、ここで R^b と R^c は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{7a} は $-C(NR^a)NR^bR^c$ であり、ここで R^a 、 R^b 、及び R^c は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{7a} は $-OR^{1a}$ であり、ここで R^a は本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^a は $-O-C_{1-6}$ アルキルであり、ここでアルキルは、1、2、3、又は4つの本明細書に記載されるような置換基 Q^a で随意に置換される。特定の実施形態において、 R^a はメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、又は3-ジメチルアミノプロポキシである。特定の実施形態において、 R^{7a} は $-OC(O)R^a$ であり、ここで R^a は本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{7a} は $-OC(O)OR^a$ であり、ここで R^a は本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{7a} は $-OC(O)NR^bR^c$ であり、ここで R^b と R^c は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{7a} は $-OC(=NR^a)NR^bR^c$ であり、ここで R^a 、 R^b 、及び R^c は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{7a} は $-OS(O)R^a$ であり、ここで R^a は本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{7a} は $-OS(O)_2R^a$ であり、ここで R^a は本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{7a} は $-OS(O)NR^bR^c$ であり、ここで R^b と R^c は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{7a} は $-OS(O)_2NR^bR^c$ であり、ここで R^b と R^c は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{7a} は $-NR^bR^c$ であり、ここで R^b と R^c は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{7a} はアミノ($-NH_2$)である。特定の実施形態において、 R^{7a} は $-NR^aC(O)R^d$ であり、ここで R^a と R^d は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{7a} は $-NR^aC(O)OR^d$ であり、ここで R^a と R^d は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{7a} は $-NR^aC(O)NR^bR^c$ であり、ここで R^a 、 R^b 、及び R^c は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{7a} は $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$ であり、ここで R^a 、 R^b 、 R^c 、及び R^d は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{7a} は $-NR^aS(O)R^d$ であり、ここで R^a と R^d は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{7a} は $-NR^aS(O)_2R^d$ であり

20

30

40

50

、ここで R^a と R^d は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^7a は $-NR^aS(O)NR^bR^c$ であり、ここで R^a 、 R^b 、及び R^c は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^7a は $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$ であり、ここで R^a 、 R^b 、及び R^c は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^7a は $-SR^a$ であり、ここで R^a は本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^7a は $-S(O)R^a$ であり、ここで R^a は本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^7a は $-S(O)_2R^a$ であり、ここで R^a は本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^7a は $-S(O)NR^bR^c$ であり、ここで R^b と R^c は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^7a は $-S(O)_2NR^bR^c$ であり；ここで R^b と R^c は各々、本明細書に定められる通りである。

10

【0261】

特定の実施形態において、 R^7a は、各々が 1、2、3、又は 4 つの置換基 Q^a で随意に置換される、フェニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリ文字ニル、ピロリジニル、ペペリジニル、又はペペラジニルである。特定の実施形態において、 R^7a は、フェニル、2-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、2-ブロモフェニル、2-メチルフェニル、2-(3-ジメチルアミノプロピル)フェニル、2-メトキシフェニル、3-フルオロフェニル、3-クロロフェニル、3-メチルフェニル、3-メトキシフェニル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、4-ブロモフェニル、4-メトキシフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、2,6-ジフルオロフェニル、4-フルオロ-3-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、3-モルホリン-4-イルメチルフェニル、イミダゾール-1-イル、ピラゾール-4-イル、1-メチル-ピラゾール-4-イル、2-メチルピラゾール-3-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、2-フルオロピリジン-3-イル、2-メチルピリジン-4-イル、2-(4-メチルペペラジン-1-イル)ピリジン-4-イル、2-メトキシピリジン-4-イル、ピリミジン-5-イル、ピロリジン-3-イル、1-メチルピロリジン-3-イル、ペペリジン-4-イル、1-メチルペペリジン-4-イル、1-エチルペペリジン-4-イル、1-イソプロピルペペリジン-4-イル、1-アセチルペペリジン-4-イル、1-メチルスルホニルペペリジン-4-イル、又は 4-メチルペペラジン-1-イルである。

20

30

【0262】

特定の実施形態において、 R^7b は水素である。特定の実施形態において、 R^7b はシアノである。特定の実施形態において、 R^7b はハロである。特定の実施形態において、 R^7b はフルオロ、クロロ、ブロモ、又はヨードである。特定の実施形態において、 R^7b はニトロである。特定の実施形態において、 R^7b は、1、2、3、又は 4 つの本明細書に記載されるような置換基 Q^a で随意に置換される C_{1-6} アルキルである。特定の実施形態において、 R^7b は、1、2、3、又は 4 つの本明細書に記載されるような置換基 Q^a で随意に置換される C_{2-6} アルケニルである。特定の実施形態において、 R^7b は、1、2、3、又は 4 つの本明細書に記載されるような置換基 Q^a で随意に置換される C_{2-6} アルキニルである。特定の実施形態において、 R^7b は、1、2、3、又は 4 つの本明細書に記載されるような置換基 Q^a で随意に置換される C_{3-10} シクロアルキルである。特定の実施形態において、 R^7b は、1、2、3、又は 4 つの本明細書に記載されるような置換基 Q^a で随意に置換される C_{3-7} シクロアルキルである。特定の実施形態において、 R^7b は、1、2、3、又は 4 つの本明細書に記載されるような置換基 Q^a で随意に置換される C_{6-14} アリールである。特定の実施形態において、 R^7b は、1、2、3、又は 4 つの本明細書に記載されるような置換基 Q^a で随意に置換される C_{7-15} アラルキルである。特定の実施形態において、 R^7b は、1、2、3、又は 4 つの本明細書に記載されるような置換基 Q^a で随意に置換されるヘテロアリールである。特定の実施形態において、 R^{5f} は、1、2、3、又は 4 つの本明細書に記載されるような置換基 Q^a で随意に置換されるヘテロシクリルである。

40

50

【0263】

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

【0264】

特定の実施形態において、 R^7b は、各々が1、2、3、又は4つの置換基 Q^a で随意に置換される、フェニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリ文字ニル、ピロリジニル、ピペリジニル、又はピペラジニルである。特定の実施形態において、 R^7b は、フェニル、2-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、2-プロモフェニル、2-メチルフェニル、2-(3-ジメチルアミノプロピル)フェニル、2-メトキシフェニル、

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

10

【0265】

特定の実施形態において、 R^{7c} は水素である。特定の実施形態において、 R^{7c} はシアノである。特定の実施形態において、 R^{7c} はハロである。特定の実施形態において、 R^{7c} はフルオロ、クロロ、プロモ、又はヨードである。特定の実施形態において、 R^{7c} はニトロである。特定の実施形態において、 R^{7c} は、1、2、3、又は4つの本明細書に記載されるような置換基 Q^a で随意に置換される C_{1-6} アルキルである。特定の実施形態において、 R^{7c} は、1、2、3、又は4つの本明細書に記載されるような置換基 Q^a で随意に置換される C_{2-6} アルケニルである。特定の実施形態において、 R^{7c} は、1、2、3、又は4つの本明細書に記載されるような置換基 Q^a で随意に置換される C_{2-6} アルキニルである。特定の実施形態において、 R^{7c} は、1、2、3、又は4つの本明細書に記載されるような置換基 Q^a で随意に置換される C_{3-10} シクロアルキルである。特定の実施形態において、 R^{7c} は、1、2、3、又は4つの本明細書に記載されるような置換基 Q^a で随意に置換される C_{3-7} シクロアルキルである。特定の実施形態において、 R^{7c} は、1、2、3、又は4つの本明細書に記載されるような置換基 Q^a で随意に置換される C_{6-14} アリールである。特定の実施形態において、 R^{7c} は、1、2、3、又は4つの本明細書に記載されるような置換基 Q^a で随意に置換される C_{7-15} アラルキルである。特定の実施形態において、 R^{7c} は、1、2、3、又は4つの本明細書に記載されるような置換基 Q^a で随意に置換されるヘテロアリールである。特定の実施形態において、 R^{5f} は、1、2、3、又は4つの本明細書に記載されるような置換基 Q^a で随意に置換されるヘテロシクリルである。

20

30

【0266】

特定の実施形態において、 R^{7c} は $-C(O)R^a$ であり、ここで R^a は本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{7c} は $-C(O)OR^a$ であり、ここで R^a は本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{7c} は $-C(O)NR^bR^c$ であり、ここで R^b と R^c は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{7c} は $-C(NR^a)NR^bR^c$ であり、ここで R^a 、 R^b 、及び R^c は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{7c} は $-OR^a$ であり、ここで R^a は本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^a は $-O-C_{1-6}$ アルキルであり、ここでアルキルは、1、2、3、又は4つの本明細書に記載されるような置換基 Q^a で随意に置換される。特定の実施形態において、 R^a はメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、又は3-ジメチルアミノプロポキシである。特定の実施形態において、 R^{7c} は $-OC(O)R^a$ であり、ここで R^a は本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{7c} は $-OC(O)OR^a$ であり、ここで R^a は本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{7c} は $-OC(O)NR^bR^c$ であり、ここで R^b と R^c は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{7c} は $-OC(=NR^a)NR^bR^c$ であり、ここで R^a 、 R^b 、及び R^c は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態

40

50

において、 R^7c は $-OS(O)R^a$ であり、ここで R^a は本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^7c は $-OS(O)_2R^a$ であり、ここで R^a は本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^7c は $-OS(O)NR^bR^c$ であり、ここで R^b と R^c は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^7c は $-OS(O)_2NR^bR^c$ であり、ここで R^b と R^c は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^7c は $-NR^bR^c$ であり、ここで R^b と R^c は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^7c はアミノ($-NH_2$)である。特定の実施形態において、 R^7c は $-NR^aC(O)R^d$ であり、ここで R^a と R^d は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^7c は $-NR^aC(O)OR^d$ であり、ここで R^a と R^d は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^7c は $-NR^aC(O)NR^bR^c$ であり、ここで R^a 、 R^b 、及び R^c は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^7c は $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$ であり、ここで R^a 、 R^b 、 R^c 、及び R^d は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^7c は $-NR^aS(O)R^d$ であり、ここで R^a と R^d は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^7c は $-NR^aS(O)_2R^d$ であり、ここで R^a と R^d は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^7c は $-NR^aS(O)NR^bR^c$ であり、ここで R^a 、 R^b 、及び R^c は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^7c は $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$ であり、ここで R^a 、 R^b 、及び R^c は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^7c は $-SR^a$ であり、ここで R^a は本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^7c は $-S(O)R^a$ であり、ここで R^a は本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^7c は $-S(O)_2R^a$ であり、ここで R^a は本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^7c は $-S(O)NR^bR^c$ であり、ここで R^b と R^c は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^7c は $-S(O)_2NR^bR^c$ であり；ここで R^b と R^c は各々、本明細書に定められる通りである。

10

20

30

40

50

【0267】

特定の実施形態において、 R^7c は、各々が1、2、3、又は4つの置換基 Q^a で随意に置換される、フェニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリ文字ニル、ピロリジニル、ピペリジニル、又はピペラジニルである。特定の実施形態において、 R^7c は、フェニル、2-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、2-ブロモフェニル、2-メチルフェニル、2-(3-ジメチルアミノプロピル)フェニル、2-メトキシフェニル、3-フルオロフェニル、3-クロロフェニル、3-メチルフェニル、3-メトキシフェニル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、4-ブロモフェニル、4-メトキシフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、2,6-ジフルオロフェニル、4-フルオロ-3-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、3-モルホリル-4-イルメチルフェニル、イミダゾール-1-イル、ピラゾール-4-イル、1-メチル-ピラゾール-4-イル、2-メチルピラゾール-3-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、2-フルオロピリジン-3-イル、2-メチルピリジン-4-イル、2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-4-イル、2-メトキシピリジン-4-イル、ピリミジン-5-イル、ピロリジン-3-イル、1-メチルピロリジン-3-イル、ピペリジン-4-イル、1-メチルピペリジン-4-イル、1-エチルピペリジン-4-イル、1-イソプロピルピペリジン-4-イル、1-アセチルピペリジン-4-イル、1-メチルスルホニルピペリジン-4-イル、又は4-メチルピペラジン-1-イルである。

【0268】

特定の実施形態において、 R^7d は水素である。特定の実施形態において、 R^7d はシアノである。特定の実施形態において、 R^7d はハロである。特定の実施形態において、 R^7d はフルオロ、クロロ、ブロモ、又はヨードである。特定の実施形態において、 R^7

d はニトロである。特定の実施形態において、 R^{7d} は、1、2、3、又は4つの本明細書に記載されるような置換基 Q^a で随意に置換される C_{1-6} アルキルである。特定の実施形態において、 R^{7d} は、1、2、3、又は4つの本明細書に記載されるような置換基 Q^a で随意に置換される C_{2-6} アルケニルである。特定の実施形態において、 R^{7d} は、1、2、3、又は4つの本明細書に記載されるような置換基 Q^a で随意に置換される C_{2-6} アルキニルである。特定の実施形態において、 R^{7d} は、1、2、3、又は4つの本明細書に記載されるような置換基 Q^a で随意に置換される C_{3-10} シクロアルキルである。特定の実施形態において、 R^{7d} は、1、2、3、又は4つの本明細書に記載されるような置換基 Q^a で随意に置換される C_{3-7} シクロアルキルである。特定の実施形態において、 R^{7d} は、1、2、3、又は4つの本明細書に記載されるような置換基 Q^a で随意に置換される C_{6-14} アリールである。特定の実施形態において、 R^{7d} は、1、2、3、又は4つの本明細書に記載されるような置換基 Q^a で随意に置換される C_{7-15} アラルキルである。特定の実施形態において、 R^{7d} は、1、2、3、又は4つの本明細書に記載されるような置換基 Q^a で随意に置換されるヘテロアリールである。特定の実施形態において、 R^{7d} は、1、2、3、又は4つの本明細書に記載されるような置換基 Q^a で随意に置換されるヘテロシクリルである。

10

【0269】

特定の実施形態において、 R^{7d} は $-C(O)R^a$ であり、ここで R^a は本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{7d} は $-C(O)OR^a$ であり、ここで R^a は本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{7d} は $-C(O)NR^bR^c$ であり、ここで R^b と R^c は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{7d} は $-C(NR^a)NR^bR^c$ であり、ここで R^a 、 R^b 、及び R^c は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{7d} は $-OR^a$ であり、ここで R^a は本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^a は $-O-C_{1-6}$ アルキルであり、ここでアルキルは、1、2、3、又は4つの本明細書に記載されるような置換基 Q^a で随意に置換される。特定の実施形態において、 R^a はメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、又は3-ジメチルアミノプロポキシである。特定の実施形態において、 R^{7d} は $-OC(O)R^a$ であり、ここで R^a は本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{7d} は $-OC(O)OR^a$ であり、ここで R^a は本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{7d} は $-OC(O)NR^bR^c$ であり、ここで R^b と R^c は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{7d} は $-OC(=NR^a)NR^bR^c$ であり、ここで R^a 、 R^b 、及び R^c は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{7d} は $-OS(O)R^a$ であり、ここで R^a は本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{7d} は $-OS(O)_2R^a$ であり、ここで R^a は本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{7d} は $-OS(O)NR^bR^c$ であり、ここで R^b と R^c は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{7d} は $-OS(O)_2NR^bR^c$ であり、ここで R^b と R^c は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{7d} は $-NR^bR^c$ であり、ここで R^b と R^c は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{7d} はアミノ ($-NH_2$) である。特定の実施形態において、 R^{7d} は $-NR^aC(O)R^d$ であり、ここで R^a と R^d は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{7d} は $-NR^aC(O)OR^d$ であり、ここで R^a と R^d は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{7d} は $-NR^aC(O)NR^bR^c$ であり、ここで R^a 、 R^b 、及び R^c は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{7d} は $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$ であり、ここで R^a 、 R^b 、 R^c 、及び R^d は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{7d} は $-NR^aS(O)R^d$ であり、ここで R^a と R^d は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{7d} は $-NR^aS(O)_2R^d$ であり、ここで R^a と R^d は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、

20

30

40

50

R^{7d} は $-NR^a S(O)NR^b R^c$ であり、ここで R^a 、 R^b 、及び R^c は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{7d} は $-NR^a S(O)_2 NR^b R^c$ であり、ここで R^a 、 R^b 、及び R^c は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{7d} は $-SR^a$ であり、ここで R^a は本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{7d} は $-S(O)R^a$ であり、ここで R^a は本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{7d} は $-S(O)_2 R^a$ であり、ここで R^a は本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{7d} は $-S(O)NR^b R^c$ であり、ここで R^b と R^c は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^{7d} は $-S(O)_2 NR^b R^c$ であり；ここで R^b と R^c は各々、本明細書に定められる通りである。

10

【0270】

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

20

【0271】

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

30

40

【0272】

50

特定の実施形態において、 R^7e は $-C(O)R^a$ であり、ここで R^a は本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^7e は $-C(O)OR^a$ であり、ここで R^a は本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^7e は $-C(O)NR^bR^c$ であり、ここで R^b と R^c は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^7e は $-C(NR^a)NR^bR^c$ であり、ここで R^a 、 R^b 、及び R^c は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^7e は $-OR^a$ であり、ここで R^a は本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^a は $-O-C_1-6$ アルキルであり、ここでアルキルは、1、2、3、又は4つの本明細書に記載されるような置換基 Q^a で随意に置換される。特定の実施形態において、 R^a はメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、又は3-ジメチルアミノプロポキシである。特定の実施形態において、 R^7e は $-OC(O)R^a$ であり、ここで R^a は本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^7e は $-OC(O)OR^a$ であり、ここで R^a は本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^7e は $-OC(O)NR^bR^c$ であり、ここで R^b と R^c は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^7e は $-OC(=NR^a)NR^bR^c$ であり、ここで R^a 、 R^b 、及び R^c は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^7e は $-OS(O)R^a$ であり、ここで R^a は本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^7e は $-OS(O)_2R^a$ であり、ここで R^a は本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^7e は $-OS(O)NR^bR^c$ であり、ここで R^b と R^c は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^7e は $-OS(O)_2NR^bR^c$ であり、ここで R^b と R^c は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^7e は $-NR^bR^c$ であり、ここで R^b と R^c は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^7e はアミノ($-NH_2$)である。特定の実施形態において、 R^7e は $-NR^aC(O)R^d$ であり、ここで R^a と R^d は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^7e は $-NR^aC(O)OR^d$ であり、ここで R^a と R^d は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^7e は $-NR^aC(O)NR^bR^c$ であり、ここで R^a 、 R^b 、及び R^c は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^7e は $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$ であり、ここで R^a 、 R^b 、 R^c 、及び R^d は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^7e は $-NR^aS(O)R^d$ であり、ここで R^a と R^d は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^7e は $-NR^aS(O)_2R^d$ であり、ここで R^a と R^d は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^7e は $-NR^aS(O)NR^bR^c$ であり、ここで R^a 、 R^b 、及び R^c は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^7e は $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$ であり、ここで R^a 、 R^b 、及び R^c は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^7e は $-SR^a$ であり、ここで R^a は本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^7e は $-S(O)R^a$ であり、ここで R^a は本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^7e は $-S(O)_2R^a$ であり、ここで R^a は本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^7e は $-S(O)NR^bR^c$ であり、ここで R^b と R^c は各々、本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 R^7e は $-S(O)_2NR^bR^c$ であり；ここで R^b と R^c は各々、本明細書に定められる通りである。

【0273】

特定の実施形態において、 R^7e は、各々が1、2、3、又は4つの置換基 Q^a で随意に置換される、フェニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリ文字ニル、ピロリジニル、ピペリジニル、又はピペラジニルである。特定の実施形態において、 R^7e は、フェニル、2-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、2-プロモフェニル、2-メチルフェニル、2-(3-ジメチルアミノプロピル)フェニル、2-メトキシフェニル、3-フルオロフェニル、3-クロロフェニル、3-メチルフェニル、3-メトキシフェニ

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

10

【0274】

特定の実施形態において、 R^{7a} と R^{7b} は、それらが結合される炭素原子と一体となって、各々が1、2、3、又は4つの置換基 Q^a で随意に置換される、 C_{3-10} シクロアルケニル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルを形成する。特定の実施形態において、 R^{7a} と R^{7b} は、それらが結合される炭素原子と一体となって、1、2、3、4つの置換基 Q^a で随意に置換される C_{3-10} シクロアルケニルを形成する。特定の実施形態において、 R^{7a} と R^{7b} は、それらが結合される炭素原子と一体となって、1、2、3、4つの置換基 Q^a で随意に置換されるシクロヘキセニルを形成する。特定の実施形態において、 R^{7a} と R^{7b} は、それらが結合される炭素原子と一体となって、1、2、3、4つの置換基 Q^a で随意に置換される C_{6-14} アリールを形成する。特定の実施形態において、 R^{7a} と R^{7b} は、それらが結合される炭素原子と一体となって、1、2、3、4つの置換基 Q^a で随意に置換されるフェニルを形成する。特定の実施形態において、 R^{7a} と R^{7b} は、それらが結合される炭素原子と一体となって、1、2、3、4つの置換基 Q^a で随意に置換されるヘテロアリールを形成する。特定の実施形態において、 R^{7a} と R^{7b} は、それらが結合される炭素原子と一体となって、1、2、3、4つの置換基 Q^a で随意に置換される単環式ヘテロアリールを形成する。特定の実施形態において、 R^{7a} と R^{7b} は、それらが結合される炭素原子と一体となって、1、2、3、4つの置換基 Q^a で随意に置換される5員又は6員のヘテロアリールを形成する。特定の実施形態において、 R^{7a} と R^{7b} は、それらが結合される炭素原子と一体となって、1、2、3、4つの置換基 Q^a で随意に置換される二環式ヘテロアリールを形成する。特定の実施形態において、 R^{7a} と R^{7b} は、それらが結合される炭素原子と一体となって、1、2、3、4つの置換基 Q^a で随意に置換されるヘテロシクリルを形成する。特定の実施形態において、 R^{7a} と R^{7b} は、それらが結合される炭素原子と一体となって、1、2、3、4つの置換基 Q^a で随意に置換される単環式ヘテロシクリルを形成する。特定の実施形態において、 R^{7a} と R^{7b} は、それらが結合される炭素原子と一体となって、1、2、3、4つの置換基 Q^a で随意に置換される5員又は6員のヘテロシクリルを形成する。特定の実施形態において、 R^{7a} と R^{7b} は、それらが結合される炭素原子と一体となって、1、2、3、4つの置換基 Q^a で随意に置換される二環式ヘテロシクリルを形成する。

20

30

40

【0275】

特定の実施形態において、 R^{7b} と R^{7c} は、それらが結合される炭素原子と一体となって、各々が1、2、3、又は4つの置換基 Q^a で随意に置換される、 C_{3-10} シクロアルケニル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルを形成する。特定の実施形態において、 R^{7b} と R^{7c} は、それらが結合される炭素原子と一体となって、1、2、3、4つの置換基 Q^a で随意に置換される C_{3-10} シクロアルケニルを形成する。特定の実施形態において、 R^{7b} と R^{7c} は、それらが結合される炭素原子と一体となって、1、2、3、4つの置換基 Q^a で随意に置換されるシクロヘキセニルを形成する。特定の実施形態において、 R^{7b} と R^{7c} は、それらが結合される炭素原子と一体と

50

なって、1、2、3、4つの置換基 Q^a で随意に置換される C_{6-14} アリールを形成する。特定の実施形態において、 R^{7b} と R^{7c} は、それらが結合される炭素原子と一体となって、1、2、3、4つの置換基 Q^a で随意に置換されるフェニルを形成する。特定の実施形態において、 R^{7b} と R^{7c} は、それらが結合される炭素原子と一体となって、1、2、3、4つの置換基 Q^a で随意に置換されるヘテロアリールを形成する。特定の実施形態において、 R^{7b} と R^{7c} は、それらが結合される炭素原子と一体となって、1、2、3、4つの置換基 Q^a で随意に置換される単環式ヘテロアリールを形成する。特定の実施形態において、 R^{7b} と R^{7c} は、それらが結合される炭素原子と一体となって、1、2、3、4つの置換基 Q^a で随意に置換される5員又は6員のヘテロアリールを形成する。特定の実施形態において、 R^{7b} と R^{7c} は、それらが結合される炭素原子と一体とな
10
って、1、2、3、4つの置換基 Q^a で随意に置換される二環式ヘテロアリールを形成する。特定の実施形態において、 R^{7b} と R^{7c} は、それらが結合される炭素原子と一体とな
20
って、1、2、3、4つの置換基 Q^a で随意に置換されるヘテロシクリルを形成する。特定の実施形態において、 R^{7b} と R^{7c} は、それらが結合される炭素原子と一体とな
って、1、2、3、4つの置換基 Q^a で随意に置換される単環式ヘテロシクリルを形成する。特定の実施形態において、 R^{7b} と R^{7c} は、それらが結合される炭素原子と一体とな
って、1、2、3、4つの置換基 Q^a で随意に置換される5員又は6員のヘテロシクリルを形成する。特定の実施形態において、 R^{7b} と R^{7c} は、それらが結合される炭素原子
と一体とな
って、1、2、3、4つの置換基 Q^a で随意に置換される二環式ヘテロシクリルを形成する。

【0276】

特定の実施形態において、 R^{7c} と R^{7d} は、それらが結合される炭素原子と一体とな
って、各々が1、2、3、又は4つの置換基 Q^a で随意に置換される、 C_{3-10} シクロ
アルケニル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルを形成する。特
定の実施形態において、 R^{7c} と R^{7d} は、それらが結合される炭素原子と一体とな
って、1、2、3、4つの置換基 Q^a で随意に置換される C_{3-10} シクロアルケニルを形成
する。特定の実施形態において、 R^{7c} と R^{7d} は、それらが結合される炭素原子と一体
とな
って、1、2、3、4つの置換基 Q^a で随意に置換されるシクロヘキセニルを形成す
る。特定の実施形態において、 R^{7c} と R^{7d} は、それらが結合される炭素原子と一体
とな
って、1、2、3、4つの置換基 Q^a で随意に置換される C_{6-14} アリールを形成す
る。特定の実施形態において、 R^{7c} と R^{7d} は、それらが結合される炭素原子と一体
とな
って、1、2、3、4つの置換基 Q^a で随意に置換されるフェニルを形成する。特定の
実施形態において、 R^{7c} と R^{7d} は、それらが結合される炭素原子と一体とな
って、1
、2、3、4つの置換基 Q^a で随意に置換されるヘテロアリールを形成する。特定の
実施形態において、 R^{7c} と R^{7d} は、それらが結合される炭素原子と一体とな
って、1
、2、3、4つの置換基 Q^a で随意に置換される単環式ヘテロアリールを形成する。特定の
実施形態において、 R^{7c} と R^{7d} は、それらが結合される炭素原子と一体とな
って、1
、2、3、4つの置換基 Q^a で随意に置換される5員又は6員のヘテロアリールを形成する
。特定の実施形態において、 R^{7c} と R^{7d} は、それらが結合される炭素原子と一体とな
って、1
、2、3、4つの置換基 Q^a で随意に置換される二環式ヘテロアリールを形成す
る。特定の実施形態において、 R^{7c} と R^{7d} は、それらが結合される炭素原子と一体
とな
って、1、2、3、4つの置換基 Q^a で随意に置換されるヘテロシクリルを形成する。
特定の実施形態において、 R^{7c} と R^{7d} は、それらが結合される炭素原子と一体とな
って、1、2、3、4つの置換基 Q^a で随意に置換される単環式ヘテロシクリルを形成する
。特定の実施形態において、 R^{7c} と R^{7d} は、それらが結合される炭素原子と一体とな
って、1、2、3、4つの置換基 Q^a で随意に置換される5員又は6員のヘテロシクリル
を形成する。特定の実施形態において、 R^{7c} と R^{7d} は、それらが結合される炭素原子
と一体とな
って、1、2、3、4つの置換基 Q^a で随意に置換される二環式ヘテロシクリルを形成する。

【0277】

10

20

30

40

50

特定の実施形態において、 R^{7d} と R^{7e} は、それらが結合される炭素原子と一体となって、各々が1、2、3、又は4つの置換基 Q^a で随意に置換される、 C_{3-10} シクロアルケニル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルを形成する。特定の実施形態において、 R^{7d} と R^{7e} は、それらが結合される炭素原子と一体となって、1、2、3、4つの置換基 Q^a で随意に置換される C_{3-10} シクロアルケニルを形成する。特定の実施形態において、 R^{7d} と R^{7e} は、それらが結合される炭素原子と一体となって、1、2、3、4つの置換基 Q^a で随意に置換されるシクロヘキセニルを形成する。特定の実施形態において、 R^{7d} と R^{7e} は、それらが結合される炭素原子と一体となって、1、2、3、4つの置換基 Q^a で随意に置換される C_{6-14} アリールを形成する。特定の実施形態において、 R^{7d} と R^{7e} は、それらが結合される炭素原子と一体となって、1、2、3、4つの置換基 Q^a で随意に置換されるフェニルを形成する。特定の実施形態において、 R^{7d} と R^{7e} は、それらが結合される炭素原子と一体となって、1、2、3、4つの置換基 Q^a で随意に置換されるシクロヘキセニルを形成する。特定の実施形態において、 R^{7d} と R^{7e} は、それらが結合される炭素原子と一体となって、1、2、3、4つの置換基 Q^a で随意に置換される単環式ヘテロアリールを形成する。特定の実施形態において、 R^{7d} と R^{7e} は、それらが結合される炭素原子と一体となって、1、2、3、4つの置換基 Q^a で随意に置換される5員又は6員のヘテロアリールを形成する。特定の実施形態において、 R^{7d} と R^{7e} は、それらが結合される炭素原子と一体となって、1、2、3、4つの置換基 Q^a で随意に置換される二環式ヘテロアリールを形成する。特定の実施形態において、 R^{7d} と R^{7e} は、それらが結合される炭素原子と一体となって、1、2、3、4つの置換基 Q^a で随意に置換されるヘテロシクリルを形成する。特定の実施形態において、 R^{7d} と R^{7e} は、それらが結合される炭素原子と一体となって、1、2、3、4つの置換基 Q^a で随意に置換される単環式ヘテロシクリルを形成する。特定の実施形態において、 R^{7d} と R^{7e} は、それらが結合される炭素原子と一体となって、1、2、3、4つの置換基 Q^a で随意に置換される5員又は6員のヘテロシクリルを形成する。特定の実施形態において、 R^{7d} と R^{7e} は、それらが結合される炭素原子と一体となって、1、2、3、4つの置換基 Q^a で随意に置換される二環式ヘテロシクリルを形成する。

10

20

【0278】

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

30

【0279】

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

【0280】

特定の実施形態において、 m は0であり、 n は1、2、又は3である。特定の実施形態において、 m は0であり、 n は0、1、又は2である。特定の実施形態において、 m は0であり、 n は0又は1である。特定の実施形態において、 m は0であり、 n は0である。特定の実施形態において、 m は0であり、 n は1である。特定の実施形態において、 m は1であり、 n は0、1、2又は3である。特定の実施形態において、 m は1であり、 n は0、1、又は2である。特定の実施形態において、 m は1であり、 n は0である。特定の実施形態において、 m は1であり、 n は0である。特定の実施形態において、 m は1であり、 n は1である。

40

【0281】

特定の実施形態において、 m は0であり、 n は1であり、 R^{5a} と R^{5b} は各々メチルである。

【0282】

特定の実施形態において、 X はNである。特定の実施形態において、 X は CR^X であり

50

、ここで R^X は本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 X は CH である。

【0283】

特定の実施形態において、 Y は N である。特定の実施形態において、 Y は CR^X であり、ここで R^X は本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 Y は CH である。

【0284】

特定の実施形態において、 Z は N である。特定の実施形態において、 Z は CR^X であり、ここで R^X は本明細書に定められる通りである。特定の実施形態において、 Z は CH である。

10

【0285】

特定の実施形態において、 X 、 Y 及び Z は N である。特定の実施形態において、 X と Y は N であり、 Z は CH である。特定の実施形態において、 X と Z は N であり、 Y は CH である。特定の実施形態において、 Y と Z は N であり、 X は CH である。

【0286】

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

20

【0287】

特定の実施形態において、 X 、 Y 及び Z が N であり、 R^{5a} が水素であるとき、 R^{5b} はヘテロシクリルではない。特定の実施形態において、 X 、 Y 及び Z が N であり、 R^{5a} が水素であるとき、 R^{5b} は5員ヘテロシクリルではない。特定の実施形態において、 X 、 Y 及び Z が N であり、 R^{5a} が水素であるとき、 R^{5b} はピロリジニルではない。特定の実施形態において、 X 、 Y 及び Z が N であり、 R^{5a} が水素であるとき、 R^{5b} はピロリジン-1-イルではない。

【0288】

特定の実施形態において、 X と Z が N であり、 Y が CH であり、 R^{5a} が水素であるとき、 R^{5b} はモルホリノ置換フェニルである。特定の実施形態において、 X と Z が N であり、 Y が CH であり、 R^{5a} が水素であるとき、 R^{5b} は4-(R)-3-(メトキシメチル)モルホリノ)フェニルではない。

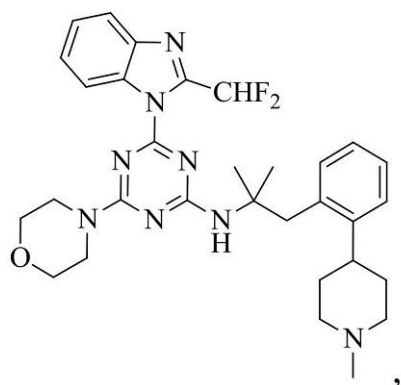
30

【0289】

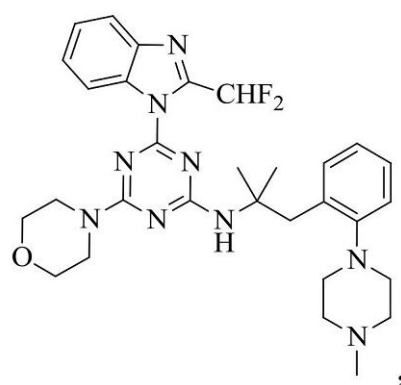
一実施形態において、本明細書には以下から選択される化合物が提供される：

【0290】

【化 2 6 - 1】

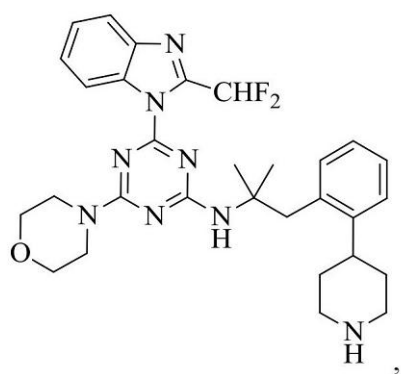


化合物 I

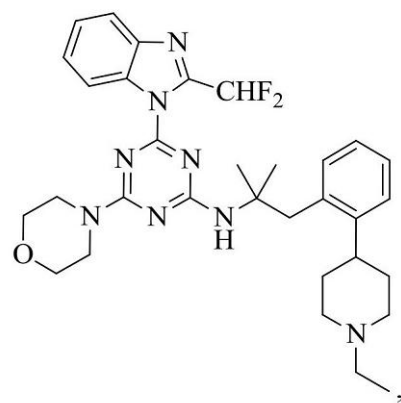


化合物 II

10

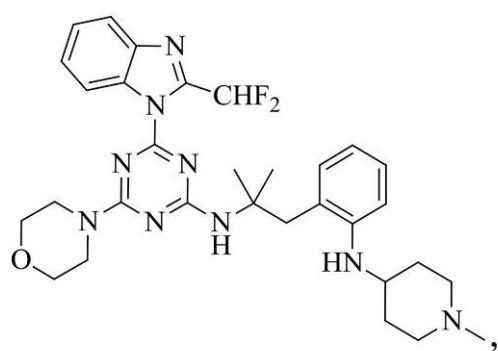


化合物 III

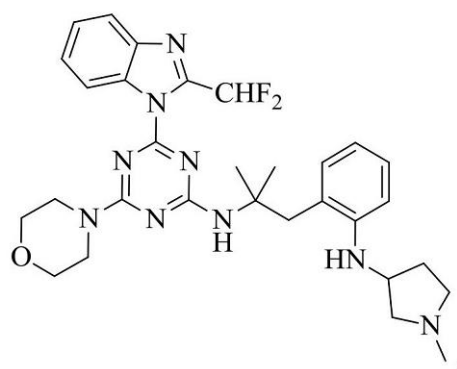


化合物 IV

20



化合物 V



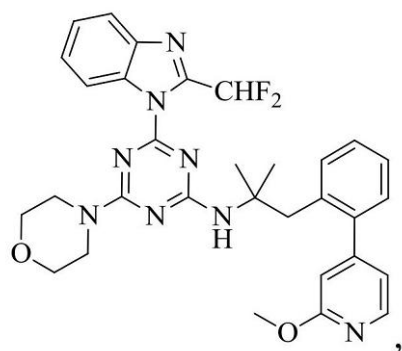
化合物 VI

30

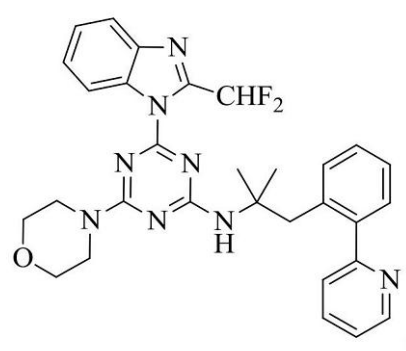
【 0 2 9 1】

40

【化 2 6 - 2】

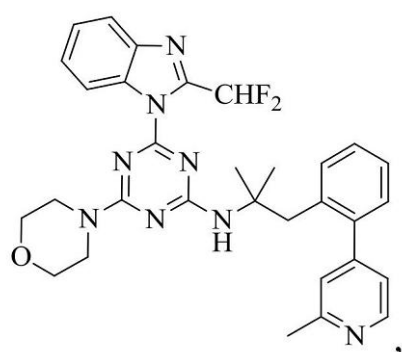


化合物 VII

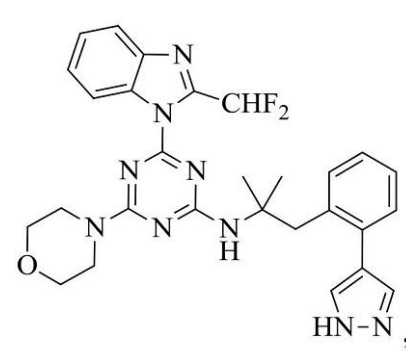


化合物 VIII

10

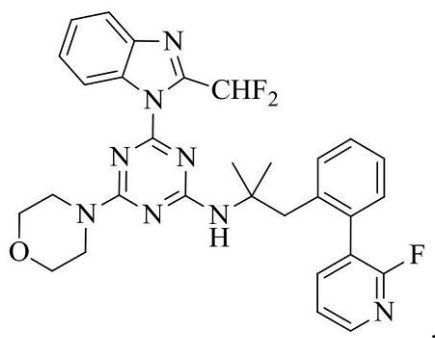


化合物 IX

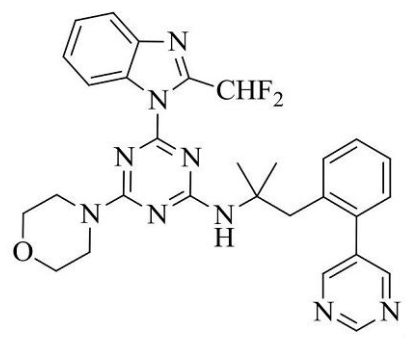


化合物 X

20

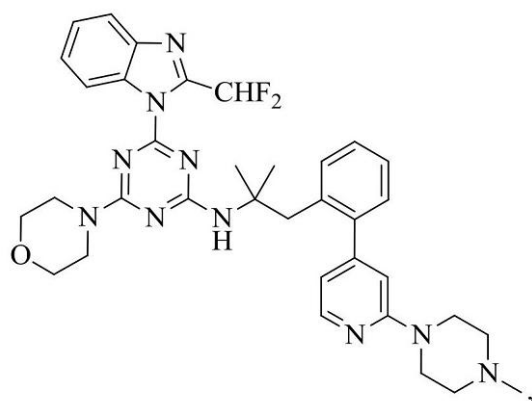


化合物 XI

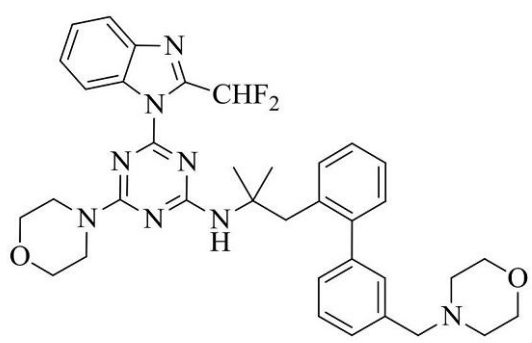


化合物 XII

30



化合物 XIII

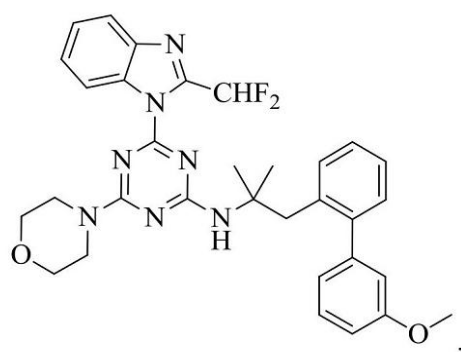


化合物 XIV

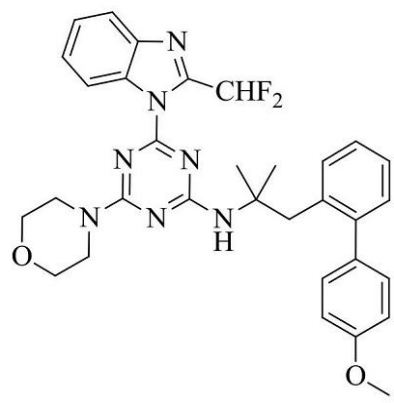
40

【 0 2 9 2】

【化 2 6 - 3】



化合物 XV



化合物 XVI

10

【0 2 9 3】

一実施形態において、P I 3 K 阻害剤は、化合物 I、その同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグである。一実施形態において、P I 3 K 阻害剤は、化合物 I I、その同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグである。一実施形態において、P I 3 K 阻害剤は、化合物 I I I、その同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグである。一実施形態において、P I 3 K 阻害剤は、化合物 I V、その同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグである。一実施形態において、P I 3 K 阻害剤は、化合物 V、その同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグである。一実施形態において、P I 3 K 阻害剤は、化合物 V I、その同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグである。一実施形態において、P I 3 K 阻害剤は、化合物 V I I、その同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグである。一実施形態において、P I 3 K 阻害剤は、化合物 V I I I、その同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグである。一実施形態において、P I 3 K 阻害剤は、化合物 I X、その同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグである。一実施形態において、P I 3 K 阻害剤は、化合物 X、その同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグである。一実施形態において、P I 3 K 阻害剤は、化合物 X I、その同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグである。一実施形態において、P I 3 K 阻害剤は、化合物 X I I、その同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグである。一実施形態において、P I 3 K 阻害剤は、化合物 X I I I、その同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグである。一実施形態において、P I 3 K 阻害剤は、化合物 X I V、その同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグである。一実施形態において、P I 3 K 阻害剤は、化合物 X V、その同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグである。一実施形態において、P I 3 K 阻害剤は、化合物 X V I、その同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグである。

20

30

40

【0 2 9 4】

第 2 の薬剤

本明細書に提供される実施形態の一部は、第 2 の薬剤と組み合わせた本明細書に記載の P I 3 K 阻害剤を含む医薬組成物、又は該医薬組成物を使用するための方法を記載している。幾つかの実施形態において、第 2 の薬剤は、B T K 阻害剤、B c 1 - 2 阻害剤、E Z H 2 阻害剤、又はそれらの任意の組み合わせである。

【0 2 9 5】

50

幾つかの実施形態において、第2の薬剤はBTK阻害剤である。あらゆる適切なBTK阻害剤が、本明細書に記載のPI3K阻害剤と組み合わせて使用されてもよい。幾つかの実施形態において、BTK阻害剤は、イブルチニブ、BGB3111、CC-292、ACP196、CNX-774、CGI1746、LFM-A13、CNX-774、ONO-4059、RN486 CPl-0610、DUAL946、GSK525762、I-BET151、JQ1、OTX015、PFI-1、RVX-208、RVX2135、TEN-010、又はそれらの薬学的に許容可能な塩である。幾つかの実施形態において、BTK阻害剤は、イブルチニブ又はその薬学的に許容可能な塩、或いは、BGB3111又はその薬学的に許容可能な塩である。別の実施形態において、BTK阻害剤はイブルチニブ又はその薬学的に許容可能な塩である。また別の実施形態において、BTK阻害剤はBGB3111又はその薬学的に許容可能な塩である。

10

【0296】

幾つかの実施形態において、第2の薬剤はBcl-2阻害剤である。あらゆる適切なBcl-2阻害剤が、本明細書に記載のPI3K阻害剤と組み合わせて使用されてもよい。幾つかの実施形態において、Bcl-2阻害剤は、ABT-199（ベネトクラックス）、ABT-737、ABT-263（ナビトクラックス）、又はPNT2258、或いはそれらの薬学的に許容可能な塩である。幾つかの実施形態において、Bcl-2阻害剤は、ベネトクラックス又はその薬学的に許容可能な塩、或いは、PNT2258又はその薬学的に許容可能な塩。別の実施形態において、Bcl-2阻害剤はベネトクラックス又はその薬学的に許容可能な塩である。別の実施形態において、Bcl-2阻害剤はPNT2258又はその薬学的に許容可能な塩である。

20

【0297】

幾つかの実施形態において、第2の薬剤はEZH2阻害剤である。あらゆる適切なEZH2阻害剤が、本明細書に記載のPI3K阻害剤と組み合わせて使用されてもよい。幾つかの実施形態において、EZH2阻害剤は、EPZ-6438（タゼメトスタット、E7438）、DNZ eP（3-デアザネブラノシン）、GSK2816126、EPZ005687、EI1、又はそれらの薬学的に許容可能な塩である。幾つかの実施形態において、EZH2阻害剤はタゼメトスタット（EPZ-6438）又はその薬学的に許容可能な塩である。他の実施形態において、EZH2阻害剤はタゼメトスタット又はその薬学的に許容可能な塩である。

30

【0298】

使用方法

特定の実施形態において、本明細書には、疾患を処置又は予防するための方法が提供され、該方法は、有効な量の式(I)の化合物、或いはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグ、及び、BTK阻害剤、Bcl-2阻害剤、EZH2阻害剤、又はそれらの組み合わせから選択される有効な量の第2の薬剤を投与する工程を含む。幾つかの実施形態において、第2の薬剤は、イブルチニブ、BGB3111、ベネトクラックス、又はタゼメトスタット、或いはそれらの薬学的に許容可能な塩である。幾つかの実施形態において、式(I)の化合物は、化合物I、或いはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグである。幾つかの実施形態において、式(I)の化合物は、化合物II、或いはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグである。幾つかの実施形態において、式(I)の化合物は、化合物III、或いはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグである。幾つかの実施形態において、式(I)の化合物は、化合物IV、或いはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグである。幾つかの実施形態において、式(I)の化合物は、化合物V、或いはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグである。幾つかの実施形態において、式(I)の化合物は、化合物VI、或いはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグである。幾つかの実施形態において、式(I)の化合物は、化合物VII、或いはその同位体変

40

50

異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグである。幾つかの実施形態において、式（I）の化合物は、化合物V I I I、或いはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグである。幾つかの実施形態において、式（I）の化合物は、化合物I X、或いはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグである。幾つかの実施形態において、式（I）の化合物は、化合物X、或いはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグである。幾つかの実施形態において、式（I）の化合物は、化合物X I、或いはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグである。幾つかの実施形態において、式（I）の化合物は、化合物X I I、或いはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグである。幾つかの実施形態において、式（I）の化合物は、化合物X I I I、或いはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグである。幾つかの実施形態において、式（I）の化合物は、化合物X I V、或いはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグである。幾つかの実施形態において、式（I）の化合物は、化合物X V、或いはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグである。幾つかの実施形態において、式（I）の化合物は、化合物X V I、或いはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグである。

10

【0299】

一実施形態において、本明細書には疾患を処置又は予防するための方法が提供され、該方法は、有効な量の式（I）の化合物、又はその同位体変異体；或いはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグ、及び有効な量のB T K阻害剤を、患者に投与する工程を含み、疾患は、癌、自己免疫疾患、及び炎症性疾患を含む増殖性疾患である。一実施形態において、B T K阻害剤はイブルチニブ又はB G B 3 1 1 1、或いはそれらの薬学的に許容可能な塩である。幾つかの実施形態の実施形態において、式（I）の化合物は、化合物Iである。幾つかの実施形態の実施形態において、式（I）の化合物は、化合物I Iである。幾つかの実施形態の実施形態において、式（I）の化合物は、化合物I I Iである。幾つかの実施形態の実施形態において、式（I）の化合物は、化合物I Vである。幾つかの実施形態の実施形態において、式（I）の化合物は、化合物Vである。幾つかの実施形態の実施形態において、式（I）の化合物は、化合物V Iである。幾つかの実施形態の実施形態において、式（I）の化合物は、化合物V I Iである。幾つかの実施形態の実施形態において、式（I）の化合物は、化合物V I I Iである。幾つかの実施形態の実施形態において、式（I）の化合物は、化合物I Xである。幾つかの実施形態の実施形態において、式（I）の化合物は、化合物Xである。幾つかの実施形態の実施形態において、式（I）の化合物は、化合物X Iである。幾つかの実施形態の実施形態において、式（I）の化合物は、化合物X I Iである。幾つかの実施形態の実施形態において、式（I）の化合物は、化合物X I I Iである。幾つかの実施形態の実施形態において、式（I）の化合物は、化合物X I Vである。幾つかの実施形態の実施形態において、式（I）の化合物は、化合物X Vである。幾つかの実施形態の実施形態において、式（I）の化合物は、化合物X V Iである。

20

30

40

【0300】

一実施形態において、本明細書には疾患を処置又は予防するための方法が提供され、該方法は、有効な量の式（I）の化合物、又はその同位体変異体；或いはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグ、及び有効な量のB c 1-2阻害剤を、患者に投与する工程を含み、疾患は、癌、自己免疫疾患、及び炎症性疾患を含む増殖性疾患である。一実施形態では、B c 1-2阻害剤はベネトクラックス（A B T-199）又はP N T 2 2 5 8、或いはそれらの薬学的に許容可能な塩である。幾つかの実施形態において、式（I）の化合物は、化合物I、或いはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグである。幾つかの実施形態において、式（I）の化合物は、化合物I I、或いはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水

50

和物、又はプロドラッグである。幾つかの実施形態において、式（I）の化合物は、化合物 I I I、或いはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグである。幾つかの実施形態において、式（I）の化合物は、化合物 I V、或いはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグである。幾つかの実施形態において、式（I）の化合物は、化合物 V、或いはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグである。幾つかの実施形態において、式（I）の化合物は、化合物 V I、或いはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグである。幾つかの実施形態において、式（I）の化合物は、化合物 V I I、或いはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグである。幾つかの実施形態において、式（I）の化合物は、化合物 V I I I、或いはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグである。幾つかの実施形態において、式（I）の化合物は、化合物 I X、或いはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグである。幾つかの実施形態において、式（I）の化合物は、化合物 X、或いはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグである。幾つかの実施形態において、式（I）の化合物は、化合物 X I、或いはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグである。幾つかの実施形態において、式（I）の化合物は、化合物 X I I、或いはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグである。幾つかの実施形態において、式（I）の化合物は、化合物 X I I I、或いはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグである。幾つかの実施形態において、式（I）の化合物は、化合物 X I V、或いはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグである。幾つかの実施形態において、式（I）の化合物は、化合物 X V、或いはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグである。幾つかの実施形態において、式（I）の化合物は、化合物 X V I、或いはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグである。

【0301】

一実施形態において、本明細書には疾患を処置又は予防するための方法が提供され、該方法は、有効な量の式（I）の化合物、又はその同位体変異体；或いはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグ、及び有効な量の E Z H 2 阻害剤を、患者に投与する工程を含み、疾患は、癌、自己免疫疾患、及び炎症性疾患を含む増殖性疾患である。一実施形態において、E Z H 2 阻害剤はタゼメトスタット（E P Z - 6 4 3 8）又はその薬学的に許容可能な塩である。幾つかの実施形態において、式（I）の化合物は、化合物 I、或いはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグである。幾つかの実施形態において、式（I）の化合物は、化合物 I I、或いはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグである。幾つかの実施形態において、式（I）の化合物は、化合物 I I I、或いはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグである。幾つかの実施形態において、式（I）の化合物は、化合物 I V、或いはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグである。幾つかの実施形態において、式（I）の化合物は、化合物 V、或いはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグである。幾つかの実施形態において、式（I）の化合物は、化合物 V I、或いはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグである。幾つかの実施形態において、式（I）の化合物は、化合物 V I I、或いはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグである。幾つかの実施形態において、式（I）の化合物は、化合物 V I I I、或いはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグである。幾つかの実施形態において、式（I）の化合物は、化合物 I X、或いはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグである。幾つか

の実施形態において、式（I）の化合物は、化合物X、或いはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグである。幾つかの実施形態において、式（I）の化合物は、化合物X I、或いはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグである。幾つかの実施形態において、式（I）の化合物は、化合物X I I、或いはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグである。幾つかの実施形態において、式（I）の化合物は、化合物X I I I、或いはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグである。幾つかの実施形態において、式（I）の化合物は、化合物X I V、或いはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグである。幾つかの実施形態において、式（I）の化合物は、化合物X V、或いはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグである。幾つかの実施形態において、式（I）の化合物は、化合物X V I、或いはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグである。

【0302】

特定の実施形態において、増殖性疾患は癌である。特定の実施形態において、増殖性疾患は血液癌である。特定の実施形態において、増殖性疾患は炎症性疾患である。特定の実施形態において、増殖性疾患は免疫不全である。

【0303】

本明細書に提供される化合物により治療可能な障害、疾患、又は疾病は、限定されないが、（1）全身アナフィラキシー及び過敏性障害、蕁麻疹、薬物アレルギー、虫刺アレルギー、食物アレルギー（セリアック病等を含む）及び組織肥満細胞症を含む炎症性又はアレルギー性疾患、アトピー性皮膚炎；（2）クローン病、潰瘍性大腸炎、回腸炎及び腸炎を含む炎症性腸疾患；（3）脈管炎、及びベーチェット症候群；（4）皮膚炎、湿疹、アトピー性皮膚炎、アレルギー性接触皮膚炎、蕁麻疹、ヒトパピローマウイルス、H I V又はR L V感染症、細菌性、真菌性、及び他の寄生生物による皮膚病由来のものを含むウイルス性皮膚病、及び皮膚の紅斑性狼瘡を含む、乾癬及び炎症性の皮膚病；（5）アレルギー喘息、運動により引き起こされた喘息、アレルギー性鼻炎、中耳炎、アレルギー性結膜炎、過敏性肺疾患及び慢性閉塞性肺疾患を含む、喘息及び呼吸器のアレルギー性疾患；（6）関節炎（リウマチ及び乾癬を含む）、全身性エリテマトーデス、I型糖尿病、重症筋無力症、多発性硬化症、グレーブス病及び糸球体腎炎を含む、自己免疫疾患；（7）移植拒絶（同種異系移植片拒絶及び移植片対宿主病を含む）、例えば皮膚移植拒絶、実質器官移植拒絶、骨髄移植拒絶；（8）熱；（9）急性心不全、低血圧症、高血圧症、狭心症、心筋梗塞、心筋症（cardiomyopathy）、うっ血性心不全、アテローム動脈硬化症、冠動脈疾患、再狭窄及び血管狭窄を含む、心臓血管障害；（10）外傷性脳損傷、卒中、虚血再灌流損傷及び動脈瘤を含む、脳血管障害；（11）乳房、皮膚、前立腺、頸部、子宮、卵巣、精巣、膀胱、肺、肝臓、喉頭、口腔、結腸及び胃腸管（例えば食道、胃、膵臓）、脳、甲状腺、血液及びリンパ系の癌；（12）繊維症、結合組織疾患、及びサルコイドーシス；（13）勃起障害を含む生殖（genital and reproductive）疾病；（14）胃炎、潰瘍、吐き気、膵臓炎及び嘔吐を含む、胃腸障害；（15）アルツハイマー病を含む神経系障害；（16）不眠症、ナルコレプシー、睡眠時無呼吸症候群及びピックウィック症候群を含む、睡眠障害；（17）疼痛；（18）腎障害；（19）緑内障を含む眼の障害；及び（20）H I Vを含む感染症を含む。

【0304】

特定の実施形態において、本明細書に提供される方法により治療可能な癌は、限定されないが、（1）急性白血病、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、例えば骨髄芽球、前骨髄球、骨髄単球性、単球、赤白血症白血病及び骨髄異形成症候群、又はそれらの症状（貧血症、血小板減少症、好中球減少症、二血球減少症又は汎血球減少症などの）、不応性貧血（RA）、環状鉄芽球を伴うRA（RARS）、過剰な芽細胞を伴うRA（RAEB）、変質におけるRAEB（RAEBT）、前白血病及び慢性骨髄単球性白血病（CMML）を含むがこれらに限定されない白血病；（2）慢性骨髄性（顆粒白血球）白血病、慢

性リンパ性白血病及びヘアリー細胞白血病を含むがこれらに限定されない慢性白血病；（３）一次性赤血球増加症；（４）ホジキン病及び非ホジキン病を含むがこれらに限定されないリンパ腫；（５）くすぶり型多発性骨髄腫、非分泌性骨髄腫、骨硬化性黒色腫、形質細胞性白血病、孤立性形質細胞腫及び髄外の形質細胞腫を含むがこれらに限定されない多発性骨髄腫；（６）ヴァルデンストレームマクログロブリン血症；（７）意義不明の単クローン性ガンマグロブリン血症；（８）良性単クローン性免疫グロブリン症；（９）重鎖病；（１０）骨肉腫、骨肉腫（osteosarcoma）、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性巨細胞腫、骨の繊維肉腫、脊索腫、骨膜肉腫、軟部組織肉腫、血管肉腫（血管肉腫（hemangiosarcoma））、繊維肉腫、カボジ肉腫、平滑筋肉腫、脂肪肉腫、リンパ管肉腫、転移性癌、神経鞘腫、横紋筋肉腫及び滑膜肉腫を含むがこれらに限定されない、骨及び結合組織の肉腫；（１１）神経膠腫、星細胞腫、脳幹神経膠腫、上衣腫、乏突起神経膠腫（*aligodendroglioma*）、非神経膠腫瘍、聴神経腫、頭蓋咽頭腫、髄芽腫、髄膜腫、松果体腫、松果体芽細胞腫及び原発性脳リンパ腫を含むがこれらに限定されない、脳腫瘍；（１２）腺癌、小葉状（小細胞）癌腫、分泌管内癌、乳房の髄様癌、粘液性乳癌、乳腺管状癌、乳頭癌、原発性癌、パジェット病及び炎症性乳癌を含むがこれらに限定されない乳癌；（１３）褐色細胞腫及び副腎皮質癌を含むがこれらに限定されない副腎癌；（１４）乳頭状又は濾胞性甲状腺癌、甲状腺髄様癌及び未分化甲状腺癌を含むがこれらに限定されない甲状腺癌；（１５）インスリノーマ、ガストリノーマ、グルカゴノーマ、ビポーマ、ソマトスタチン分泌腫瘍、及びカルチノイド、又は島細胞腫を含むがこれらに限定されない膵臓癌；（１６）クッシング病、プロラクチン分泌腫瘍、先端巨大症、及び尿崩症を含むがこれらに限定されない、脳下垂体の癌；（１７）虹彩黒色腫、脈絡膜黒色腫及び毛様体黒色腫などの目の黒色腫、及び網膜芽細胞腫を含むがこれらに限定されない眼癌；（１８）扁平上皮癌、腺癌及び黒色腫を含むがこれらに限定されない腫瘍；（１９）扁平上皮癌、黒色腫、腺癌、基底細胞癌、肉腫及びパジェット病を含むがこれらに限定されない外陰癌；（２０）扁平上皮癌及び腺癌を含むがこれらに限定されない子宮頸癌；（２１）子宮内膜癌及び子宮肉腫を含むがこれらに限定されない子宮癌；（２２）卵巢上皮性悪性腫瘍、境界型腫瘍、生殖細胞腫瘍及び間質性腫瘍を含むがこれらに限定されない卵巢癌；（２３）扁平上皮癌、腺癌、腺様嚢胞癌、粘液性類表皮癌、腺扁平上皮癌、肉腫、黒色腫、形質細胞腫、疣状癌及び燕麦細胞（小細胞）癌腫を含むがこれらに限定されない、食道癌；（２４）腺癌、肉芽腫性軟性（ポリープ状）、潰瘍化型、表在拡大型、節外部位全体拡大型の悪性リンパ腫、脂肪肉腫、繊維肉腫及び癌肉腫を含むがこれらに限定されない胃癌；（２５）結腸癌；（２６）直腸癌；（２７）肝細胞癌及び肝芽腫を含むがこれらに限定されない肝臓癌；（２８）腺癌を含むがこれらに限定されない胆嚢癌；（２９）乳頭状、結節性、及びびまん性を含むがこれらに限定されない胆管癌；（３０）非小細胞肺癌、扁平上皮癌（類表皮癌）、腺癌、大細胞癌及び小細胞肺癌を含むがこれらに限定されない肺癌；（３１）胚腫瘍、精上皮腫、未分化型、古典的（典型的）、精母細胞性、非精上皮腫（*nonseminoma*）、胎児性癌、奇形腫瘍腫、及び絨毛癌（卵黄嚢腫瘍）を含むがこれらに限定されない精巣癌；（３２）腺癌、胃平滑筋肉腫、結節性、及び横紋筋肉腫を含むがこれらに限定されない前立腺癌；（３３）腎臓癌（*penal cancer*）；（３４）扁平上皮癌及びを含むがこれに限定されない口腔癌；（３５）基底癌；（３６）腺癌、粘液性類表皮癌及び腺様嚢胞癌を含むがこれらに限定されない唾液腺癌；（３７）扁平上皮癌及び疣状癌を含むがこれらに限定されない咽頭癌；（３８）基底細胞癌、扁平上皮癌及び黒色腫、表在拡大型黒色腫、結節型黒色腫、ほくろ悪性黒色腫及び末端性ほくろ性黒色腫を含むがこれらに限定されない、皮膚癌；（３９）腎細胞癌、腺癌、副腎腫、繊維肉腫及び移行性細胞癌（腎盂及び／又は尿管）を含むがこれらに限定されない腎臓癌；（４０）ウィルムス腫瘍；（４１）移行上皮癌、扁平上皮癌、腺癌及び癌肉腫を含むがこれらに限定されない膀胱癌；及び、粘液肉腫、骨原性肉腫、内皮肉腫、リンパ管内皮肉腫（*lymphangio-endotheliosarcoma*）、中皮腫、滑膜腫、血管芽細胞腫、上皮性悪性腫瘍、嚢胞腺癌、気管支原生癌、汗腺癌、脂腺癌、乳頭状癌、及び乳頭状腺癌（*Fishman et al.*

, 1985, Medicine, 2d Ed., J. B. Lippincott Co., Philadelphia and Murphy et al., 1997, Informed Decisions: The Complete Book of Cancer Diagnosis, Treatment, and Recovery, Viking Penguin, Penguin Books U. S. A., Inc., United States of Americaを参照)を含むがこれらに限定されないその他の癌を含む。

【0305】

特定の実施形態において、本明細書には、有効な量の式(I)の化合物、又はその同位体変異体；或いは薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグ、及び有効な量のBTK阻害剤の組み合わせにより、患者の血液悪性腫瘍を処置する方法が提供される。特定の実施形態において、血液悪性腫瘍は、白血病、リンパ腫、骨髄腫、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、T細胞悪性腫瘍、又はB細胞悪性腫瘍である。幾つかの実施形態において、血液悪性腫瘍は、慢性リンパ性白血病、濾胞性リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、又は非ホジキンリンパ腫である。幾つかの実施形態において、血液学的悪性腫瘍は、慢性リンパ性白血病又は非ホジキンリンパ腫である。幾つかの実施形態において、血液悪性腫瘍は、慢性リンパ球性白血病である。他の実施形態において、血液悪性腫瘍は、非ホジキンリンパ腫である。幾つかの実施形態において、血液悪性腫瘍は、濾胞性リンパ腫である。他の実施形態において、血液悪性腫瘍は、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫である。幾つかの実施形態において、式(I)の化合物は、化合物I、或いはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグである。幾つかの実施形態において、式(I)の化合物は、化合物II、或いはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグである。幾つかの実施形態において、式(I)の化合物は、化合物III、或いはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグである。幾つかの実施形態において、式(I)の化合物は、化合物IV、或いはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグである。幾つかの実施形態において、式(I)の化合物は、化合物V、或いはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグである。幾つかの実施形態において、式(I)の化合物は、化合物VI、或いはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグである。幾つかの実施形態において、式(I)の化合物は、化合物VII、或いはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグである。幾つかの実施形態において、式(I)の化合物は、化合物VIII、或いはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグである。幾つかの実施形態において、式(I)の化合物は、化合物IX、或いはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグである。幾つかの実施形態において、式(I)の化合物は、化合物X、或いはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグである。幾つかの実施形態において、式(I)の化合物は、化合物XI、或いはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグである。幾つかの実施形態において、式(I)の化合物は、化合物XII、或いはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグである。幾つかの実施形態において、式(I)の化合物は、化合物XIII、或いはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグである。幾つかの実施形態において、式(I)の化合物は、化合物XIV、或いはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグである。幾つかの実施形態において、式(I)の化合物は、化合物XV、或いはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグである。幾つかの実施形態において、式(I)の化合物は、化合物XVI、或いはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグである。

【0306】

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

【0307】

特定の実施形態において、血液悪性腫瘍はB細胞悪性腫瘍である。特定の実施形態において、B細胞悪性腫瘍は、急性リンパ芽球性白血病（ALL）、急性骨髄性白血病（AML）、慢性骨髄性白血病細胞（CML）、急性単球性白血病（AMoL）、慢性リンパ性白血病（CLL）、高リスクの慢性リンパ性白血病（CLL）、小リンパ球性リンパ腫（SLL）、高リスクの小リンパ球性リンパ腫（SLL）、濾胞性リンパ腫（FL）、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、マントル細胞リンパ腫（MCL）、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、多発性骨髄腫、節外性辺縁帯B細胞リンパ腫、節性辺縁帯B細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、非バーキットリンパ高悪性度Bリンパ腫、原発性縦隔B細胞リンパ腫（BPMCL）、免疫芽細胞性大細胞型リンパ腫、前駆Bリンパ芽球性リンパ腫、B細胞前リンパ球性白血病、リンパ形質細胞性リンパ腫、脾臓周辺帯リンパ腫、血漿細胞骨髄腫、形質細胞腫、縦隔（胸腺）大細胞型B細胞リンパ腫、血管内大細胞型B細胞リンパ腫、原発性体腔性リンパ腫、又はリンパ腫様肉芽腫症を含む。特定の実施形態において、B細胞悪性腫瘍は、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）である。特定の実施形態において、血液悪性腫瘍は、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）である。特定の実施形態において、DLBCLは、活性化B細胞DLBCL（ABC-DLBCL）、胚中心B細胞様DLBCL（GBC-DLBCL）、ダブルヒットDLBCL（DH-DLBCL）、又はトリプルヒットDLBCL（TH-DLBCL）である。

【0308】

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

【0309】

本明細書に提供される実施形態の一部は、第2の薬剤と組み合わせてPI3K阻害剤を投与する工程を含む、増殖性疾患又は障害を処置又は予防するための方法を記載する。幾つかの実施形態において、本明細書に記載のPI3K阻害剤（例えば式（I）の化合物）及び第2の薬剤の併用療法は、相乗効果をもたらす。幾つかの実施形態において、本明細書に記載のPI3K阻害剤（例えば式（I）の化合物）及び第2の薬剤の併用療法は、相乗的な抗腫瘍活性又は抗癌活性をもたらす。特定の実施形態において、本明細書に記載の併用療法は、より低用量のPI3K阻害剤及び／又は第2の薬剤の使用を可能にする。幾つかの実施形態において、本明細書に記載の併用療法は、PI3K阻害剤及び／又は第2の薬剤の被験体へのあまり頻繁でない投与を可能にする。幾つかの実施形態において、本明細書に記載の併用療法は、慢性リンパ性白血病などの癌の予防、管理、処置、又は改善における効果を減らすことなく、被験体へのPI3K阻害剤及び／又は第2の薬剤の投与に関連する毒性を減らす。幾つかの実施形態において、本明細書に記載の併用療法で観察される相乗効果は、慢性リンパ性白血病などの癌の予防、管理、処置、又は改善における効果の改善をもたらす。

【0310】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載の併用療法は、PI3K阻害剤及び／又は第2の薬剤の仕様に関連する有害な又は不要な副作用を、回避するか又は減らす。幾つか

の実施形態において、本明細書に記載の併用療法は、併用療法を受ける患者の感染症、好中球減少症、下痢、肺炎、貧血症、血小板減少症、吐き気、嘔吐、四肢の腫れ、又はそれらの組み合わせを回避し、減らし、又は最小限にする。特定の実施形態において、本明細書に記載の併用療法は、感染症の発生を回避し、減らし、又は最小限にする。特定の実施形態において、本明細書に記載の併用療法は、好中球減少の発生を回避し、減らし、又は最小限にする。特定の実施形態において、本明細書に記載の併用療法は、下痢の発生を回避し、減らし、又は最小限にする。特定の実施形態において、本明細書に記載の併用療法は、肺炎の発生を回避し、減らし、又は最小限にする。特定の実施形態において、本明細書に記載の併用療法は、貧血症の発生を回避し、減らし、又は最小限にする。特定の実施形態において、本明細書に記載の併用療法は、血小板減少症の発生を回避し、減らし、又は最小限にする。特定の実施形態において、本明細書に記載の併用療法は、吐き気の発生を回避し、減らし、又は最小限にする。特定の実施形態において、本明細書に記載の併用療法は、嘔吐の発生を回避し、減らし、又は最小限にする。特定の実施形態において、本明細書に記載の併用療法は、四肢の腫れの発生を回避し、減らし、又は最小限にする。

10

【0311】

処置される障害、疾患、又は疾病、及び被験体の状態に依存して、本明細書に提供される化合物又は医薬組成物は、経口、非経口（例えば、筋肉内、腹腔内、静脈内、ICV、大槽内の注射又は注入、皮下注射、或いはインプラント）、吸入、鼻、膣、直腸、舌下、又は局所（例えば、経皮又は局所（local））の投与経路により投与することができ、且つ、単独で、或いは本明細書のあらゆる場所に記載されるような各投与経路に適切である薬学的に許容可能な賦形剤、担体、アジュバント、及びビヒクルと共に適切な投薬ユニットで製剤することができる。

20

【0312】

用量及び投薬レジメン

特定の実施形態において、本明細書に提供される方法は、式（I）の化合物、或いはその同位体変異体の化合物；又は薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグ、及びBTk阻害剤、Bcl-2阻害剤、及びEZH2阻害剤から選択された第2の薬剤を、同時に又は異なる投与経路によって連続的に患者に投与する工程を含む。特定の実施形態において、本明細書に提供される方法は、式（I）の化合物、或いはその同位体変異体の化合物；又は薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグ、及びイブルチニブ、BGB3111、ベネトクラックス、及びタゼメトスタットから選択された第2の薬剤を、同時に又は異なる投与経路によって連続的に患者に投与する工程を含む。幾つかの実施形態において、式（I）の化合物は、化合物I、或いはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグである。幾つかの実施形態において、式（I）の化合物は、化合物II、或いはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグである。幾つかの実施形態において、式（I）の化合物は、化合物III、或いはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグである。幾つかの実施形態において、式（I）の化合物は、化合物IV、或いはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグである。幾つかの実施形態において、式（I）の化合物は、化合物V、或いはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグである。幾つかの実施形態において、式（I）の化合物は、化合物VI、或いはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグである。幾つかの実施形態において、式（I）の化合物は、化合物VII、或いはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグである。幾つかの実施形態において、式（I）の化合物は、化合物VIII、或いはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグである。幾つかの実施形態において、式（I）の化合物は、化合物IX、或いはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグである。幾つかの実施形態において、式（I）の化合物は、化合物X、或いはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物

30

40

50

、又はプロドラッグである。幾つかの実施形態において、式（I）の化合物は、化合物X I、或いはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグである。幾つかの実施形態において、式（I）の化合物は、化合物X I I、或いはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグである。幾つかの実施形態において、式（I）の化合物は、化合物X I I I、或いはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグである。幾つかの実施形態において、式（I）の化合物は、化合物X I V、或いはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグである。幾つかの実施形態において、式（I）の化合物は、化合物X V、或いはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグである。幾つかの実施形態において、式（I）の化合物は、化合物X V I、或いはその同位体変異体、薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグである。

10

【0313】

特定の有効成分に利用される特定の投与経路の適合性は、有効成分自体（例えば、血流に入る前に分解することなく経口投与可能か否か）、及び処置される疾患に依存する。第2の有効成分に推奨される投与経路は当業者に知られている。例えばPhysicians' Desk Reference, 1755-1760 (56th ed., 2002)を参照。

【0314】

特定の実施形態において、式（I）の化合物、或いはその同位体変異体の化合物；又は薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグ、及びBTK阻害剤、Bcl2阻害剤、及びEZH2阻害剤から選択された第2の薬剤は、同時に、実質的に同じ時間に、又は連続的に投与される。投与が連続的に行われる場合、第2の薬剤は、式（I）の化合物、又はその同位体変異体；或いはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグの投与の前又は後に投与され得る。幾つかの実施形態において、第2の薬剤は、式（I）の化合物、その同位体変異体；或いはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグの投与の前に投与される。幾つかの実施形態において、第2の薬剤は、式（I）の化合物、その同位体変異体；その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグの投与と同時に投与される。幾つかの実施形態において、第2の薬剤は、式（I）の化合物、その同位体変異体；その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグの投与の後に投与される。幾つかの実施形態において、式（I）の化合物、その同位体変異体；その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグ、及び第2の薬剤は、同じビヒクルによって投与される必要はない。幾つかの実施形態において、第2の薬剤、及び式（I）の化合物、その同位体変異体；或いはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグは、異なるビヒクルにおいて投与される。第2の薬剤は1回以上投与されてもよく、組み合わせの各成分の投与の回数は同じ又は異なってもよい。加えて、式（I）の化合物、その同位体変異体；その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグ、及び第2の薬剤は、同じ部位に投与される必要はない。

20

30

【0315】

特定の実施形態において、式（I）の化合物、或いはその同位体変異体の化合物；又は薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグ、及びBTK阻害剤、Bcl2阻害剤、及びEZH2阻害剤から選択された第2の薬剤は、患者に繰り返し投与される。治療の繰り返しは、ある期間にわたる有効成分又は有効成分の組み合わせの投与、その後のある期間にわたる休止、そしてこの連続投与の反復を含む。治療の繰り返しは、治療薬の1つ以上に対する耐性の発達を減らし、治療薬の1つの副作用を回避する又は減らし、及び／又は処置の効果を改善することができる。

40

【0316】

特定の実施形態において、本明細書に記載される障害、疾患、又は疾病の1つ以上の症状の処置、予防、又は改善において、式（I）の化合物、或いはその同位体変異体；又は

50

薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグの適切な用量レベルは通常、約 1～1 0 0 0 m g、約 1～約 5 0 0 m g、約 5～約 5 0 0 m g、約 5～約 2 0 0 m g、約 5～約 2 5 0 m g、又は約 1 0～約 1 5 0 m g におよび、これは単回又は複数回投与量で投与することができる。特定の実施形態において、式 (I) の化合物、或いはその同位体変異体の化合物；又は薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグは、約 1、5、1 0、1 5、2 0、2 5、3 0、3 5、4 0、4 5、5 0、5 5、6 0、6 5、7 0、7 5、8 0、8 5、9 0、9 5、1 0 0、1 0 5、1 1 0、1 1 5、1 2 0、1 2 5、1 3 0、1 3 5、1 4 0、1 4 5、1 5 0、1 5 5、1 6 0、1 6 5、1 7 0、1 7 5、1 8 0、1 8 5、1 9 0、1 9 5、2 0 0、2 2 5、2 5 0、2 7 5、3 0 0、3 2 5、3 5 0、3 7 5、4 0 0、4 5 0、又は 5 0 0 m g の量で投与される。特定の
10 実施形態において、式 (I) の化合物、或いはその同位体変異体の化合物；又は薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグは、約 1、5、1 0、1 5、2 0、2 5、3 0、3 5、4 0、4 5、5 0、5 5、6 0、6 5、7 0、7 5、8 0、8 5、9 0、9 5、1 0 0、1 0 5、1 1 0、1 1 5、1 2 0、1 2 5、1 3 0、1 3 5、1 4 0、1 4 5、1 5 0、1 5 5、1 6 0、1 6 5、1 7 0、1 7 5、1 8 0、1 8 5、1 9 0、1 9 5、2 0 0、2 2 5、2 5 0、2 7 5、3 0 0、3 2 5、3 5 0、3 7 5、4 0 0、4 5 0、又は 5 0 0 m g / 日の量で投与される。特定の実施形態において、式 (I) の化合物、或いはその同位体変異体；又は薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグは、約 6 0 m g の量で投与される。特定の
20 実施形態において、式 (I) の化合物、或いはその同位体変異体の化合物；又は薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグは、約 1、約 5、約 1 0、約 1 5、約 2 0、約 2 5、約 3 0、約 3 5、約 4 0、約 4 5、約 5 0、約 5 5、約 6 0、約 6 5、約 7 0、約 7 5、約 8 0、約 8 5、約 9 0、約 9 5、約 1 0 0、約 1 0 5、約 1 1 0、約 1 1 5、約 1 2 0、約 1 2 5、約 1 3 0、約 1 3 5、約 1 4 0、約 1 4 5、約 1 5 0、約 1 5 5、約 1 6 0、約 1 6 5、約 1 7 0、約 1 7 5、約 1 8 0、約 1 8 5、約 1 9 0、約 1 9 5、約 2 0 0、約 2 2 5、約 2 5 0、約 2 7 5、約 3 0 0、約 3 2 5、約 3 5 0、約 3 7 5、約 4 0 0、約 4 5 0、又は約 5 0 0 m g の量で投与される。特定の
30 実施形態において、式 (I) の化合物、或いはその同位体変異体；又は薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグは、約 4 5 m g の量で投与される。特定の実施形態において、式 (I) の化合物、或いはその同位体変異体；又は薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグは、約 6 0 m g の量で投与される。特定の実施形態において、式 (I) の化合物、或いはその同位体変異体；又は薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグは、約 9 0 m g の量で投与される。特定の
40 実施形態において、式 (I) の化合物、或いはその同位体変異体；又は薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグは、約 1 2 0 m g の量で投与される。特定の実施形態において、式 (I) の化合物、或いはその同位体変異体；又は薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグは、約 1 5 0 m g の量で投与される。特定の実施形態において、式 (I) の化合物、或いはその同位体変異体；又は薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグは、約 1 8 0 m g の量で投与される。

【0 3 1 7】

経口投与のために、本明細書に提供される医薬組成物は、約 1. 0～約 1, 0 0 0 m g の式 (I) の化合物、或いはその同位体変異体；又は薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグ、一実施形態では、約 1、約 5、約 1 0、約 1 5、約 2 0、約 2 5、約 4 5、約 5 0、約 6 0、約 7 5、約 9 0、約 1 0 0、約 1 2 0、約 1 5 0、約 1 8 0、約 2 0 0、約 2 5 0、約 3 0 0、約 4 0 0、約 5 0 0、約 6 0 0、約 7 5 0、約 8 0 0、約 9 0 0、及び約 1, 0 0 0 m g の式 (I) の化合物、或いはその同位体変異体；又は薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグを含む錠剤の形態で、処置される患者への用量の兆候的な調整のために製剤され得る。医薬組成物は、1 日 1 回、2 回、3 回、及び 4 回を含む、1 日あたり 1～4 回のレジメンで投与することができる。

10

20

30

40

50

【0318】

本明細書に記載される障害、疾患、又は疾病の1つ以上の症状の処置、予防、又は改善の方法において、第2の薬剤の適切な用量レベルは通常、1日あたり約0.1～2000ミリグラムにおよぶ。例えば、1日1回又は複数回の1～500ミリグラムが、望ましい結果を得るのに有効であり得る。

【0319】

特定の実施形態において、第2の薬剤はBTK阻害剤、即ちイブルチニブであり、投与されるイブルチニブの量は約10mg/日～1000mg/日までである。特定の実施形態において、投与されるイブルチニブの量は約10mg/日～600mg/日である。特定の実施形態において、投与されるイブルチニブの量は約100mg/日～600mg/日である。特定の実施形態において、1日当たりの投与されるイブルチニブの量は、約10mg、約50mg、約100mg、約140mg、約280mg、約420mg、又は約560mgである。

10

【0320】

特定の実施形態において、第2の薬剤はベネトクラックスであり、投与されるベネトクラックスの量は約10mg/日～1000mg/日までである。特定の実施形態において、投与されるベネトクラックスの量は約10mg/日～600mg/日である。特定の実施形態において、投与されるベネトクラックスの量は約50mg/日～500mg/日である。特定の実施形態において、1日当たりの投与されるベネトクラックスの量は約100mg～400mgである。

20

【0321】

特定の実施形態において、第2の薬剤はタゼメトスタットであり、投与されるタゼメトスタットの量は約10mg/日～2000mg/日までである。特定の実施形態において、投与されるタゼメトスタットの量は約100mg/日～1000mg/日である。特定の実施形態において、投与されるタゼメトスタットの量は約800mgである。特定の実施形態において、投与されるタゼメトスタットの量は1日2回で約800mgである。

【0322】

特定の実施形態において、第2の薬剤は1日1回、1日2回、又は1日3回投与される。特定の実施形態において、第2の薬剤は1日1回投与される。特定の実施形態において、第2の薬剤は1日1回、1日2回、又は1日3回投与される。特定の実施形態において、第2の薬剤は1日1回投与される。特定の実施形態において、第2の薬剤は、1日1回（例えば単一の投与形態で）同時投与される。

30

【0323】

しかし、特定の患者の特定の投与量レベルと投与頻度は変動することがあり、採用される特定の化合物の活性、その化合物の代謝性安定性と作用の長さ、年齢、体重、健康状態、性別、食事、投与の形態と時間、排泄の速度、複合薬、特定の疾病の重症度、及び治療を受ける宿主を含む、様々な要因に依存することが理解されよう。

【0324】

更なる併用療法

特定の実施形態において、式(I)の化合物、或いはその同位体変異体の化合物；又は薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグ、及び、BTK阻害剤、Bcl-2阻害剤、及びEZH2阻害剤から選択された第2の薬剤を含む併用療法の方法はまた、増殖性障害、疾患、又は疾病の1つ以上の症状の処置、予防、又は改善に有用な第3の薬剤又は治療薬と組み合わせられ、或いはそれと組み合わせて使用することができる。

40

【0325】

治療の適切な第3の薬剤は、限定されないが、(1)アルファアドレナリン作用薬；(2)抗不整脈薬；(3)ACAT阻害剤などの抗アテローム性動脈硬化剤；(4)アントラサイクリン、ブレオマイシン、マイトマイシン、ダクチノマイシン、及びプリカマイシンなどの抗生物質；(5)抗癌剤及び細胞毒性薬剤、例えば、ナイトロジェンマスタード

50

、スルホン酸アルキル、ニトロソ尿素、エチレンイミン、及びトリアゼンなどのアルキル化剤；（６）アセノクマロール、アルガトロバン、ビバリルジン、レピルジン、フォンダパリヌクス、ヘパリン、フェニンジオン、ワルファリン、及びキシメラガトランなどの抗凝固剤；（７）ピグアニド（例えばメトホルミン）、グルコシダーゼ阻害剤（例えば、アカルボース）、インシュリン、メグリチニド（例えば、レパグリニド）、スルホニル尿素（例えば、グリメピリド、グリブライド、及びグリピジド）、チアゾリジンジオン（例えばトログリタゾン、ロシグリタゾン及びピオグリタゾン）、及びPPAR-γガンマモニスト（PPAR-γ monists）などの抗糖尿病薬；（８）アモロルフィン、アムホテリシンB、アニデュラフンギン、ビホナゾール、ブテナフィン、ブトコナゾール、カスポファンギン、シクロピロックス、クロトリマゾール、エコナゾール、フェンチコナゾール、フィリピン、フルコナゾール、イソコナゾール、イトラコナゾール、ケトコナゾール、ミカファンギン、ミコナゾール、ナフチフィン、ナタマイシン、ナイスタチン、オキシコナゾール、ラブコナゾール、ボサコナゾール、リモシジン、セルタコナゾール、スルコナゾール、テルビナフィン、チオコナゾール、及びポリコナゾールなどの抗真菌薬；（９）抗炎症薬、例えば、アセクロフェナク、アセメタシン、アモキシプリン、アスピリン、アザプロパゾン、ベノリラート、ブロムフェナク、カルプロフェン、セレコキシブ）、サリチル酸コリンマグネシウム、ジクロフェナク、ジフルニサル、エトドラク、エトリコキシブ、ファイスラミン、フェンブフェン、フェノプロフェン、フルルビプロフェン、イブプロフェン、インドメタシン、ケトプロフェン、ケトロラク、ロルノキシカム、ロキソプロフェン、ルミラコキシブ、メクロフェナム酸、メフェナム酸、メロキシカム、メタミゾール、サリチル酸メチル、サリチル酸マグネシウム、ナブメトン、ナプロキセン、ニメスリド、オキシフェンブタゾン、パレコキシブ、フェニルブタゾン、ピロキシカム、サリチル酸サリチル、スリンダク、スルフィンピラゾン、スプロフェン、テノキシカム、チアプロフェン酸、及びトルメチンなどの非ステロイド性抗炎症薬；（１０）葉酸アンタゴニスト、プリンアナログ、及びピリジンアナログなどの代謝拮抗剤；（１１）GP I I b / I I I a 遮断薬（例えば、アブシキシマブ、エプチフィバチド、及びチロフィバン）、P 2 Y (A C) アンタゴニスト（例えば、クロピドグレル、チクロピジン及びC S - 7 4 7）、シロスタゾール、ジピリダモール、及びアスピリンなどの、抗血小板剤；（１２）メトトレキセート、FK 5 0 6（タクロリムス）及びミコフェノール酸モフェチルなどの抗増殖剤；（１３）エタネルセプト、ラパマイシン、及びレフルノミドなどの、抗T N F抗体又は可溶性のT N F受容体；（１４）a P 2 阻害剤；（１５）カルベジロール及びメトプロロールなどの、ベータアドレナリン作用薬；（１６）クエストランなどの胆汁酸吸着剤；（１７）ベシル酸アムロジピンなどのカルシウムチャネル遮断薬；（１８）化学療法剤；（１９）セレコキシブ及びロフェコキシブなどのシクロオキシゲナーゼ- 2（C O X - 2）阻害剤；（２０）シクロスポリン；（２１）アザチオプリン及びシクロホスファミドなどの細胞障害性薬物；（２２）クロロサイアザイド、ヒドロクロロチアジド、フルメサイアザイド、ヒドロフルメチアジド、ベンドロフルメサイアザイド、メチルクロロチアジド、トリクロロメチアジド、ポリチアジド、ベンゾチアジド、エタクリン酸、チクリナフェン、クロルサリドン、フロセミド、ムゾリミン、ブメタニド、トリウムテレン、アミロライド、及びスピロノラクトンなどの利尿剤；（２３）フォスフォラミドンなどのエンドセリン変換酵素（E C E）阻害剤；（２４）L-アスパラギナーゼなどの酵素；（２５）第V I I a 因子阻害剤及び第X a 因子阻害剤；（２６）ファルネシル-タンパク質トランスフェラーゼ阻害剤；（２７）フィブラート；（２８）PDGF 活性のモジュレーターなどの成長因子阻害剤；（２９）成長ホルモン分泌促進因子；（３０）プラバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、シンバスタチン、NK-1 0 4（別名、イタバスタチン、ニスバスタチン（n i s v a s t a t i n）、ニスバスタチン（n i s b a s t a t i n））、及びZ D-4 5 2 2（ロスバスタチン、又はアトルバスタチン（a t a v a s t a t i n）或いはビスバスタチンとしても知られる）などの、HMG C o Aリダクターゼ阻害剤；中性エンドペプチダーゼ（NEP）阻害剤；（３１）グルココルチコイド（例えば、コルチゾン）、エストロゲン／抗エストロゲン、アンドロゲン／抗アンドロ

ゲン、プロゲステロン、及び黄体形成ホルモン放出ホルモンアンタゴニスト、並びに酢酸オクトレオチドなどのホルモン剤；（３２）免疫抑制薬；（３３）スピロノラクトン及びエプレレノンなどのミネラルコルチコイド受容体アンタゴニスト；（３４）エクテイナシジンなどの微小管かく乱剤；（３５）パシタキセル、ドセタキセル、及びエポチロンＡ－Ｆなどの微小管安定剤；（３６）ＭＴＰ阻害剤；（３７）ナイアシン；（３８）ＰＤＥ－Ｉ－Ｉ阻害剤（例えば、シロスタゾール）及びＰＤＥ－Ｖ阻害剤（例えば、シルденаフィル、タダラフィル、及びバルデナフィル）などのホスホジエステラーゼ阻害剤；（３９）ビンカアルカロイド、エポドフィロトキシン、及びタキサンなどの植物由来の生成物；（４０）血小板活性化因子（ＰＡＦ）アンタゴニスト；（４１）シスプラチン、サトラプラチン及びカルボプラチンなどの白金配位化合物；（４２）カリウムチャネル開口薬；（４３）プレニルータンパク質トランスフェラーゼ阻害剤；（４４）タンパク質チロシナーゼ阻害剤；（４５）レニン阻害剤；（４６）スクアレンシンテターゼ阻害剤；（４７）アルドステロン、ベクロメタゾン、ベタメタゾン、デオキシコルチコナテロン酢酸、フルドロコルチゾン、ヒドロコルチゾン（コルチゾール）、プレドニゾロン、プレドニゾン、メチルプレドニゾロン、デキサメタゾン、及びトリアムシノロンなどのステロイド；（４８）テニダップなどのＴＮＦ－アルファ阻害剤；（４９）ヒルジンなどのトロネン阻害剤；（５０）アニストレプラーゼ、レテプラーゼ、テネクテプラーゼ、組織プラスミノゲン活性化因子（ｔＰＡ）、組み換えｔＰＡ、ストレプトキナーゼ、ウロキナーゼ、プロウロキナーゼ、及びアニソイル化プラスミノゲンストレプトキナーゼ活性化因子複合体（ＡＰＳＡＣ）などの、血栓溶解剤；（５１）イフェトロバンなどのトロネン受容体アンタゴニスト；（５２）トポイソメラーゼ阻害剤；（５３）オマパトリート及びゲモパトリートなどの、バソペプチダーゼ阻害剤（デュアルＮＥＰ－ＡＣＥ阻害剤）；及び（５４）ヒドロキシ尿素、プロカルバジン、マイトテイン、ヘキサメチルメラミン、及び金化合物などの他の様々な薬剤を含む。

10

20

【０３２６】

特定の実施形態において、本明細書に提供される方法と組み合わせて使用され得る第３の治療は、限定されないが、手術、内分泌療法、生物学的な応答調節剤（例えばインターフェロン、インターロイキン及び腫瘍壊死因子（ＴＮＦ））、発熱療法及び凍結療法、及び何らかの悪影響を弱めるための薬剤（例えば鎮吐剤）を含む。

【０３２７】

特定の実施形態において、本明細書に提供される化合物と組み合わせて使用され得る第３の治療薬は、限定されないが、アルキル化剤（メクロレタミン、クロラムブシル、シクロホスファミド、メルファラン及びイホスファミド）、代謝拮抗物質（シタラビン（サイトシンアラビノサイド又はＡｒ－Ｃとしても知られる）及びメトトレキセート）、プリンアンタゴニスト及びピリミジンアンタゴニスト（６－メルカプトプリン、５－フルオロウラシル、シタラビン（ｃｙｔａｒｂｉｎｅ）及びゲムシタビン）、紡錘体阻害剤（ビンブラスチン、ピンクリスチン、及びビノレルビン）、ポドフィロトキシン（エトポシド、イリノテカン及びトポテカン）、抗生物質（ダウノルビシン、ドキソルビシン、ブレオマイシン及びマイトマイシン）、ニトロソ尿素（カルムスチン及びロムスチン）、酵素（アスパラギナーゼ（ａｓｐａｒａｇｉｎａｓｃ））、及びホルモン（タモキシフェン、レウプロリド、フルタミド及びメゲストロール）、イマチニブ、アドリアマイシン、デキサメタゾン及びシクロホスファミドを含む。更新された癌治療のより包括的な議論のために；<http://www.nci.nih.gov/>、<http://www.fda.gov/cder/cancer/dniglistframe.htm>におけるFDA承認の腫瘍内科学薬物のリスト、及びThe Merck Manual, Seventeenth Ed. 1999を参照し、これら全体の内容は参照により本明細書に組み込まれる。

30

40

【０３２８】

別の実施形態において、本明細書に提供される方法は、式（Ｉ）の化合物、或いはその同位体変異体、又は薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグ、及び

50

、BTK阻害剤、Bcl-2阻害剤、及びEZH2阻害剤から選択された第2の薬剤の投与を、以下から選択される1つ以上の化学療法薬及び／又は治療薬の投与と共に行うことを含む：アルキル化剤（例えばシスプラチン、カルボプラチン）；代謝拮抗物質（例えばメトトレキサート及び5-FU）；抗腫瘍抗生物質（例えばアドリアマイシン（adriamycin）及びブレオマイシン）；抗腫瘍植物性アルカロイド（例えばタキソール及びエトポシド）；抗腫瘍ホルモン（例えばデキサメタゾン及びタモキシフェン）；抗腫瘍免疫学的薬剤（例えばインターフェロン α 、 β 、及び γ ）；放射線治療；及び手術。特定の実施形態において、1つ以上化学療法剤及び／又は治療薬は、式（I）の化合物、或いはその同位体変異体、又は薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグ、及び、BTK阻害剤の投与の前、間、又は後に、被験体に投与される。

10

【0329】

他のそのような薬剤、即ち薬物は、式（I）の化合物、或いはその同位体変異体、又は薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグ、及び、BTK阻害剤と同時に又は連続して、共通して使用される経路や量によって投与することができる。式（I）の化合物及びBTK阻害剤が1つ以上の他の薬物と共に同時に使用されると、式（I）の化合物、或いはその同位体変異体、又は薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグ、及び、BTK阻害剤に加えて、そのような他の薬物を含む医薬組成物が利用され得るが、必要なものではない。従って、本明細書に提供される医薬組成物には、式（I）の化合物に加えて、1つ以上の他の有効成分又は治療薬も含むものが挙げられる。

20

【0330】

医薬組成物と投与経路

本明細書には、本明細書に提供される化合物（式（I）の化合物、BTK阻害剤、Bcl-2阻害剤又はEZH2阻害剤）、及び薬学的に許容可能な賦形剤、アジュバント、担体、緩衝液、又は安定化剤を含む医薬組成物が提供される。幾つかの実施形態において、式（I）の化合物、及びBTK阻害剤、Bcl-2阻害剤、及びEZH2阻害剤から選択された第2の薬剤は、同じ医薬組成物に存在する。幾つかの実施形態において、式（I）の化合物、及びBTK阻害剤、Bcl-2阻害剤、及びEZH2阻害剤から選択された第2の薬剤は、異なる医薬組成物に存在する。

【0331】

一実施形態において、医薬組成物は、経口投与のための投与形態で提供され、これには、本明細書に提供される化合物、及び1つ以上の薬学的に許容可能な賦形剤又は担体が含まれている。経口投与のために製剤される本明細書に提供される医薬組成物は、錠剤、カプセル剤、粉末、又は液体の形態でもよい。幾つかの実施形態において、錠剤は固形担体又はアジュバントを含む。液体医薬組成物は通常、水、石油、動物性油又は植物性油、鉱油、又は合成潤滑油などの液体担体を含む。生理食塩溶液、デキストロース、又は他のサッカライド溶液、或いはエチレングリコール、プロピレングリコール、又はポリエチレングリコールなどのグリコールも含まれる。幾つかの実施形態において、カプセル剤はゼラチンなどの固形担体を含む。

30

【0332】

別の実施形態において、医薬組成物は、非経口投与のための投与形態で提供され、これには、本明細書に提供される化合物、及び1つ以上の薬学的に許容可能な賦形剤又は担体が含まれている。医薬組成物が静脈内、皮膚、又は皮下の注射のために製剤される場合、有効成分は非経口的に許容可能な水溶液の形態であり、これは発熱物質がなく、適切なpH、等張性、及び安定性を有している。当業者は、例えば、生理食塩液注射、リンガー液、又は乳酸加リンガー液などの等張性ビヒクルを使用して、十分に適切な溶液を調製することができる。幾つかの実施形態において、防腐剤、安定剤、緩衝液、抗酸化剤、及び／又は他の添加剤が、必要に応じ含まれている。

40

【0333】

別の実施形態において、医薬組成物は、局所投与のための投与形態で提供され、これに

50

は、本明細書に提供される化合物、及び1つ以上の薬学的に許容可能な賦形剤又は担体が含まれている。

【0334】

医薬組成物はまた、遅延放出、拡張放出、持続放出、徐放、パルス放出、制御放出、促進放出、即時放出、標的放出、及びプログラム放出を含む修正された放出剤形、並びに胃貯留の剤形として製剤され得る。これらの剤形は、当業者に公知の従来の方法と技術に従って調製され得る (Remington: The Science and Practice of Pharmacy, supra; Modified-Release Drug Delivery Technology, 2nd Edition, Rathbone et al., Eds., Marcel Dekker, Inc.: New York, NY, 2008を参照)。

10

【0335】

本明細書で提供される医薬組成物は、単位剤形又は複数回用の剤形で提供され得る。本明細書で使用されるように、単位剤形は、ヒトと動物の被験体への投与に適した物理的に別個の単位を指し、当該技術分野で知られているように個別に包装される。それぞれの単位投与量は、必要とされた医薬担体又は賦形剤に伴って、望ましい治療効果を生み出すのに十分な有効成分の予め決められた量を包含している。単位剤形の例には、アンプル、シリンジ、及び個々に包装された錠剤及びカプセル剤が挙げられる。単位剤形は、分割して、又はその倍数単位で投与されてもよい。複数回用の剤形は、分離した単位剤形で投与される単一の容器に入れられた複数の同一の単位剤形である。複数回用の剤形の例には、バイアル、錠剤又はカプセル剤のボトル、或いはバイント又はガロンのボトルが挙げられる。

20

【0336】

本明細書に提供される医薬組成物は、直ちに、又は間隔をおいて複数回投与することができる。正確な用量と処置の期間は、処置される患者の年齢、体重、及び状態により変動し、且つ、既知の試験プロトコルを用いて、又は、インビボ又はインビトロの試験、或いは診断データからの外挿により判定され得ることが、理解される。特定の個人のために、特定の投薬レジメンが、その個人の必要性、及び、投与を行う又は製剤の投与を監督する個人の専門的判断に従って、経時的に調製されるべきであることも、理解される。

【0337】

特定の実施形態において、本明細書に提供される医薬組成物は更に、本明細書で定められるような1つ以上の化学療法剤を含む。

30

【0338】

A. 経口投与

経口投与用の本明細書に提供される医薬組成物は、経口投与用の固体、半固体、又は液体の剤形で提供することができる。本明細書で使用されるように、経口投与は、頬側、舌側、及び舌下の投与も含む。適切な経口剤形は、限定されないが、錠剤、速溶錠 (fast melts)、咀嚼錠、カプセル剤、丸剤、細片、トローチ、ロゼンジ、香錠、カシェ剤、ペレット剤、薬用チューインガム、原薬粉末、発泡性又は非発泡性粉末又は顆粒剤、経口ミスト (oral mists)、溶液、エマルジョン、懸濁液、ウェハ剤、スプリ

40

【0339】

結合剤又は造粒機は、錠剤に粘着性を与え、圧縮後に残りの錠剤を傷つけないようにする。適切な結合剤又は造粒機の例としては、限定されないが、トウモロコシデンプン、ジャガイモデンプン、及びアルファデンプン (例えば、STARCH 1500) などのデンプン；ゼラチン；ショ糖、グルコース、デキストロース、糖蜜、及びラクトースなどの

50

砂糖；アラビアゴム、アルギン酸、アルギン酸塩、アイリッシュ・モスの抽出液、パンワールガム（Panwar gum）、ガティガム（ghatt i gum）、イサゴール殻（isabgol husk）の粘液、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン（PVP）、Veegum（登録商標）、カラマツのアラビノガラクトタン（larch arabogalactan）、トラガント粉末、及びグアーガムなどの天然の合成ゴム；エチルセルロース、酢酸セルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース（HEC）、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）などのセルロース；AVICEL-PH-101、AVICEL-PH-103、AVICEL RC-581、AVICEL-PH-105（FMC Corp., Marcus Hook, PA）などの微結晶性セルロース；及びそれらの混合物が挙げられる。適切な充填剤としては、限定されないが、タルク、炭酸カルシウム、微結晶性セルロース、粉末セルロース、デキストレート（dextrates）、カオリン、マンニトール、ケイ酸、ソルビトール、デンプン、アルファデンプン、及びそれらの混合物が挙げられる。本明細書に提供される医薬組成物中の結合剤又は充填剤の量は製剤の型によって変動し、且つ当業者にとって容易に識別可能である。結合剤又は充填剤は、本明細書で提供される医薬組成物の約50重量%～約99重量%までで存在し得る。

10

【0340】

適切な希釈剤としては、限定されないが、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、ラクトース、ソルビトール、ショ糖、イノシトール、セルロース、カオリン、マンニトール、塩化ナトリウム、乾燥デンプン、及び粉糖が挙げられる。マンニトール、ラクトース、ソルビトール、スクロース、及びイノシトールなどの特定の希釈剤は、十分な量で存在するとき、咀嚼により口の中での崩壊を可能にする特性を一部の圧縮錠剤に付与することができる。そのような圧縮錠剤は咀嚼錠として使用することができる。本明細書に提供される医薬組成物中の希釈剤の量は製剤の型によって変動し、且つ当業者にとって容易に識別可能である。

20

【0341】

適切な崩壊剤としては、限定されないが、寒天、ベントナイト；メチルセルロース及びカルボキシメチルセルロースなどのセルロース、木製品；天然のスポンジ；陽イオン交換樹脂；アルギン酸；グアーガム及びVeegumHVなどのゴム；柑橘類の果肉；クロスカルメロースなどの架橋セルロース；クロスボリドンなどの架橋ポリマー；架橋デンプン；炭酸カルシウム；ナトリウムデンプングリコレートなどの微結晶性セルロース；ポラクリリン（polacrilin）カリウム；トウモロコシデンプン、ジャガイモデンプン、タピオカデンプン、及びアルファデンプンなどのデンプン；粘土；アルギン（aligins）；及びそれらの混合物が挙げられる。本明細書に提供される医薬組成物中の崩壊剤の量は製剤の型によって変動し、且つ当業者にとって容易に識別可能である。本明細書に提供される医薬組成物中の崩壊剤の量は製剤の型によって変動し、且つ当業者にとって容易に識別可能である。本明細書に提供される医薬組成物は、約0.5～約15重量%、又は約1～約5重量%の崩壊剤を含み得る。

30

40

【0342】

適切な潤滑剤としては、限定されないが、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム；鉱油；軽油；グリセリン；ソルビトール；マンニトール；ベヘン酸グリセロール及びポリエチレングリコール（PEG）などのグリコール；ステアリン酸；ラウリル硫酸ナトリウム；タルク；落花生油、綿実油、ひまわり油、ゴマ油、オリーブオイル、トウモロコシ油、及びダイズ油を含む水素化植物油；ステアリン酸亜鉛；オレイン酸エチル；ラウリン酸エチル（ethyl laurate）；寒天；デンプン；ヒカゲノカズラ；AEROSIL（登録商標）200（W. R. Grace Co., Baltimore, MD）及びCAB-O-SIL（登録商標）（Cabot Co. of Boston, MA）などのシリカ又はシリカゲル；及びそれらの混合物が挙げられる。

50

本明細書に提供される医薬組成物は、約 0.1 ～ 約 5 重量 % の潤滑剤を含み得る。

【0343】

適切な滑剤は、限定されないが、コロイド状二酸化ケイ素、C A B-O-S I L（登録商標）（C a b o t C o . o f B o s t o n , M A）、及びアスベストの無いタルクを含んでいる。適切な着色剤は、限定されないが、承認され認証された不溶性の F D & C 色素、アルミナ水和物上で懸濁される水不溶性 F D & C 色素、染色レーキ、及びそれらの混合物の何れかを含む。染色レーキは、重金属の水和酸化物への水溶性の色素の吸着による組み合わせであり、結果として色素の不溶性の形態をもたらす。適切な香料は、限定されないが、果物などの植物から抽出した天然香料、及び、ペパーミント及びサリチル酸メチルなどの心地よい味覚を作り出す化合物の合成ブレンドを含む。適切な甘味料は、10 限定されないが、スクロース、ラクトース、マンニトール、シロップ、グリセリン、及び、サッカリン及びアスパルテームなどの人工甘味料を含む。適切な乳化剤は、限定されないが、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレアート（T W E E N（登録商標）20）、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレアート 80（T W E E N（登録商標）80）、及びトリエタノールアミンオレアートなどのゼラチン、アカシア、トラガント、ベントナイト、及び界面活性剤を含む。適切な懸濁化剤及び分散剤は、限定されないが、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ペクチン、トラガント、V e e g u m、アカシア、ナトリウムカルボメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、及びポリビニルピロリドンを含む。適切な防腐剤は、限定されないが、グリセリン、メチル及びプロピルパラベン、安息香酸、安息香酸ナトリウム、及びアルコールを含む。適切な湿潤剤は、20 限定されないが、プロピレングリコールモノステアレート、ソルビタンモノオレアート、ジエチレングリコールモノラウレート、及びポリオキシエチレンラウリルエーテルを含む。適切な溶媒は、限定されないが、グリセリン、ソルビトール、エチルアルコール、及びシロップを含む。乳剤に利用される適切な非水性の液体は、限定されないが、鉱油及び綿実油を含む。適切な有機酸は、限定されないが、クエン酸及び酒石酸を含む。二酸化炭素の適切なソースは、限定されないが、炭酸水素ナトリウム及び炭酸ナトリウムを含む。

【0344】

多くの担体と賦形剤が同じ製剤内でも様々な機能を果たし得ることを理解されたい。

【0345】

経口投与用の本明細書に提供される医薬組成物は、圧縮錠剤、擦り込み錠剤、咀嚼可能なロゼンジ、速溶錠剤、有核錠、又は腸溶コーティング錠剤、糖コーティング錠剤、又はフィルムコーティング錠剤として提供することができる。腸溶錠は、胃酸の作用に耐えるが、内部で溶解又は崩壊する物質でコーティングされた圧縮錠剤であり、これにより胃の酸性環境から有効成分を保護する。腸溶コーティングは、限定されないが、脂肪酸、脂肪、サリチル酸フェニル、ろう、セラック、アンモニア化セラック、及び酢酸フタル酸セルロースを含む。糖衣錠は、糖衣で囲まれた圧縮錠剤であり、受け入れられない味又は香味を隠し且つ酸化から錠剤を保護することにおいて有益であり得る。フィルムコーティング錠剤は、水溶性の物質の薄層又はフィルムで覆われている圧縮錠剤である。フィルムコーティングは、限定されないが、ヒドロキシエチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール 4000、及び酢酸フタル酸セルロースを含む。40 フィルムコーティングは糖衣と同じ一般的特色を与える。有核錠は、層状の錠剤、及び圧縮成形錠剤又は乾燥成形錠剤を含む、1 より多くの圧縮サイクルによって作られた圧縮錠剤である。

【0346】

錠剤の剤形は、粉末の形態、結晶の形態、又は粒状の形態の活性成分から単独で調製され、或いは、結合剤、崩壊剤、制御放出ポリマー、滑沢剤、希釈剤、及び／又は着色剤を含む 1 つ以上の担体又は賦形剤と組み合わせて調製され得る。香味料及び甘味料は、咀嚼錠とロゼンジの形成に特に役立つ。

【0347】

経口投与用の本明細書に提供される医薬組成物は、ゼラチン、メチルセルロース、デン

10

20

30

40

50

ブン、又はアルギン酸カルシウムから製造可能な、ソフトカプセル又はハードカプセルとして提供され得る。乾燥充填カプセル（DFC）として知られているハードカプセルは2つの部分から成り、一方の部分が他方の部分上をスリップしており、従って有効成分が完全に封入されている。ソフトカプセル（SEC）は、ゼラチンシェルなどの柔軟で球状のシェルであり、グリセリン、ソルビトール、又は同様のポリオールの追加によって可塑化される。ソフトゼラチンシェルは、微生物の増殖を防ぐための防腐剤を含み得る。適切な防腐剤は、メチルパラベン及びプロピルパラベン、並びにソルビン酸を含む、本明細書に記載のものである。本明細書に提供される液体、半固体、及び固体の剤形は、カプセル中に封入されてもよい。適切な液体及び半固体の剤形は、炭酸プロピレン、植物油、又はトリグリセリド中の溶液及び懸濁液を含む。そのような溶液を含むカプセルは、米国特許4, 328, 245; 4, 409, 239; 及び4, 410, 545に記載されるように調製することができる。有効成分の溶解を修正又は持続するために、カプセルは当業者に知られているようにコーティングされ得る。

【0348】

経口投与用の本明細書に提供される医薬組成物は、乳剤、溶液、懸濁液、エリキシル剤、及びシロップ剤を含む液体及び半固体の剤形で提供することができる。乳剤は二相系であり、ここでは1つの液体が、水中油型又は油中水型であり得る別の液体全体にわたって小さな小球の形態で分散される。乳剤は、薬学的に許容可能な非水性の液体又は溶媒、乳化剤、及び防腐剤を含み得る。懸濁液は薬学的に許容可能な懸濁化剤及び防腐剤を含み得る。アルコール性水溶液は、低級アルキルアルデヒドのジ（低級アルキル）アセタール、例えばアセトアルデヒドジエチルアセタールなどの薬学的に許容可能なアセタール；及びプロピレングリコールやエタノールなどの1つ以上のヒドロキシル基を持つ水混和性溶媒を含み得る。エリキシル剤は、透明で、甘みのある、及び水アルコール性の溶液である。シロップ剤は、糖、例えばスクロースの濃縮水溶液であり、防腐剤も含み得る。液体剤形に関して、例えば、ポリエチレングリコール中の溶液は、投与のために都合よく測定されるのに十分な量の薬学的に許容可能な液体担体、例えば水で希釈され得る。

【0349】

他の有用な液体及び半固体の剤形には、限定されないが、本明細書に提供される有効成分、及び、ジアルキル化モノアルキレングリコール又はポリアルキレングリコールを含むものが挙げられ、これには、1, 2-ジメトキシエタン（dimethoxyethane）、ジグリム、トリグリム、テトラグリム、ポリエチレングリコール-350-ジメチルエーテル、ポリエチレングリコール-550-ジメチルエーテル、ポリエチレングリコール-750-ジメチルエーテルが含まれ、ここで、350、550及び750は、ポリエチレングリコールのおよその平均分子量を指す。これら製剤は更に、ブチルヒドロキシトルエン（BHT）、ブチルヒドロキシアニソール（BHA）、没食子酸プロピル、ビタミンE、ヒドロキノン、ヒドロキシクマリン、エタノールアミン（ethanolamine）、レシチン、ケファリン、アスコルビン酸、リンゴ酸、ソルビトール、リン酸、亜硫酸水素塩、ピロ亜硫酸ナトリウム（sodium metabisulfite）、チオジプロピオン酸及びそのエステル、並びにジカルバミン酸塩などの1つ以上抗酸化剤を含み得る。

【0350】

経口投与用の本明細書に提供される医薬組成物は、リポソーム、ミセル、小球体、又はナノ系の形態でも提供することができる。米国特許第6, 350, 458号に記載されるようなミセル剤形が調製され得る。

【0351】

経口投与用の本明細書に提供される医薬組成物は、液体剤形へと再構成される、非発泡性又は発泡性の顆粒剤及び粉末として提供することができる。非発泡性の顆粒剤又は粉末に使用される薬学的に許容可能な担体及び賦形剤は、希釈剤、甘味料、及び湿潤剤を含み得る。発泡性の顆粒剤又は粉末に使用される薬学的に許容可能な担体及び賦形剤は、有機酸、及び二酸化炭素のソースを含み得る。

10

20

30

40

50

【0352】

着色料及び香料は、上記剤形の全てに使用することができる。

【0353】

経口投与用の本明細書に提供される医薬組成物は、遅延放出、除放、パルス放出、制御放出、標的化放出、及びプログラム化放出の携帯を含む、即時の又は修飾された放出剤形として製剤され得る。

【0354】

B. 非経口投与

本明細書に提供される医薬組成物は、局所又は全身投与のために、注射、注入、又は移植によって非経口的投与され得る。本明細書で使用されているように、非経口投与は、静脈内、動脈内、腹腔内、鞘内、脳室内、尿道内、胸骨内、頭蓋内、筋肉内、滑液内、膀胱内、及び皮下の投与を含む。

【0355】

非経口投与用の本明細書に提供される医薬組成物は、溶液、懸濁剤、乳剤、ミセル、リポソーム、小球体、ナノ系、及び注射前の液体での溶液又は懸濁液に適切な固形に適している剤形で、製剤され得る。そのような剤形は製薬の科学の当業者に知られる従来方式によって調製され得る（上述の *emington: The Science and Practice of Pharmacy* を参照）。

【0356】

非経口投与用の本明細書に提供される医薬組成物は、1つ以上の薬学的に許容可能なされる担体及び賦形剤を含むことができ、これには、限定されないが、水性ビヒクル、水混和性ビヒクル、非水性ビヒクル、微生物の増殖に対する抗菌剤又は防腐剤、安定化剤、溶解促進剤、等張化剤、緩衝化剤、抗酸化剤、局所麻酔剤、懸濁剤及び分散剤、湿潤剤又は乳化剤、錯化剤、金属イオン封鎖剤又はキレート剤、凍結保護物質、溶解保護剤、増粘剤、pH調整剤、及び不活性ガスが挙げられる。

【0357】

適切な水性ビヒクルとしては、水、生理食塩水、生食水又はリン酸緩衝生理食塩水（PBS）、塩化ナトリウム注射、リンゲル注射、等張性デキストロース注射、滅菌水注射、デキストロース及び乳酸リンゲル注射が挙げられるが、これらに限定されない。適切な非水性のビヒクルは、限定されないが、植物由来の固定油、ヒマシ油、トウモロコシ油、綿実油、オリーブ油、落花生油、ハッカ油、ベニバナ油、胡麻油、ダイズ油、水素と化合した植物油、水素と化合したダイズ油、及びココナッツ油の中鎖トリグリセリド、並びにパーム核油を含む。適切な水混和性のビヒクルは、限定されないが、エタノール、1, 3-ブタンジオール、液体ポリエチレングリコール（例えば、ポリエチレングリコール300及びポリエチレングリコール400）、プロピレングリコール、グリセリン、N-メチル-2-ピロリドン、N, N-ジメチルアセトアミド、及びジメチルスルホキシドを含む。

【0358】

適切な抗菌剤または防腐剤としては、限定されないが、フェノール、クレゾール、水銀、ベンジルアルコール、クロロブタノール、メチル及びプロピルp-ヒドロキシ安息香酸、チメロサル、塩化ベンザルコニウム（例えば、塩化ベンゼトニウム）、メチルーパラベン及びプロピルーパラベン、並びにソルビン酸が挙げられる。抗ウイルス物質は、塩化ナトリウム、グリセリン、及びデキストロースを含むが、これらに限定されない。追加の緩衝化剤は、リン酸塩とシトラートを含むがこれらに限定されない。適切な酸化防止剤は、亜硫酸水素塩及びメタ重亜硫酸ナトリウムを含む、本明細書に記載されるようなものである。適切な局所麻酔薬は、限定されないが、塩酸プロカインを含む。適切な懸濁剤及び分散剤は、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、及びポリビニルピロリドンを含む、本明細書に記載されるようなものである。適切な乳化剤は、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレアート80、及びトリエタノールアミンオレアートを含む、本明細書に記載されるものである。適切な金属イオン封鎖又はキレート剤としては、EDTAが挙げられる

が、これに限定されない。適切なpH調整剤は、限定されないが、水酸化ナトリウム、塩酸、クエン酸、及び乳酸を含むが、これらに限定されない。適切な錯化剤は、限定されないが、 α -シクロデキストリン、 β -シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル β -シクロデキストリン、スルホブチルエーテル β -シクロデキストリン、及びスルホブチルエーテル γ - β -シクロデキストリン (CAPTISOLR、CyDex、Lenexa、KS) を含むシクロデキストリンを含む。

【0359】

本明細書に提供される医薬組成物が複数回投与のために製剤されると、複数回投与の非経口製剤は、細菌又は真菌の静止濃度で抗菌剤を含んでいなければならない。当該技術分野で認識又は実施されるように、全ての非経口製剤は無菌でなければならない。

10

【0360】

一実施形態において、非経口投与用の医薬組成物は、既成の滅菌溶液として提供される。別の実施形態において、医薬組成物は、使用前にビヒクルで再構成される、凍結乾燥粉末及び注射用錠剤を含む滅菌乾燥可溶性生成物として提供される。また他の実施形態において、医薬組成物は既成の滅菌懸濁液として提供される。また別の実施形態において、医薬組成物は、使用前にビヒクルで再構成される滅菌乾燥不溶性生成物として提供される。また別の実施形態において、医薬組成物は既成の滅菌乳剤として提供される。

【0361】

非経口投与用の本明細書に提供される医薬組成物は、遅延放出、除放、パルス放出、制御放出、標的化放出、及びプログラム化放出の携帯を含む、即時の又は修飾された放出剤形として製剤され得る。

20

【0362】

非経口投与用の本明細書に提供される医薬組成物は、移植されたデポ (implanted depot) としての投与のために、懸濁液、固体、半固体、又はチキソトロピーの液体として製剤することができる。一実施形態において、本明細書に提供される医薬組成物は固形の内部マトリックスにおいて分散され、該マトリックスは、体液中で不溶性であるが医薬組成物中の有効成分の分散を可能にする、外部高分子膜により囲まれている。

【0363】

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

30

【0364】

適切な外部高分子膜は、限定されないが、ポリエチレン、ポリプロピレン、エチレン／プロピレンコポリマー、エチレン／アクリル酸エチルコポリマー、エチレン／酢酸ビニルコポリマー、シリコーンゴム、ポリジメチルシロキサン、ネオプレンゴム、塩素化ポリエチレン、ポリ塩化ビニル、酢酸ビニルを有する塩化ビニルコポリマー、塩化ビニリデン、エチレン及びプロピレン、イオノマー・ポリエチレン・テレフタレート、ブチルゴム・エピクロロヒドリン・ゴム、エチレン／ビニルアルコールコポリマー、エチレン／酢酸ビニル／ビニルアルコール三量体、及びエチレン／ビニルオキシエタノールコポリマーを含む。

40

【0365】

C. 局所投与

本明細書に提供される医薬組成物は、皮膚、開口部、又は粘膜へと局所投与することができる。局所投与は、本明細書で使用されるように、(内部) 皮膚、結膜、角膜間、眼内、眼、耳、経皮、鼻、膣、尿道、呼吸器、及び直腸内の投与を含む。

【0366】

50

本明細書に提供される医薬組成物は、局所又は全身の効果のための局所投与に適切な剤形で製剤することができ、これには、乳剤、溶液、懸濁液、クリーム剤、ゲル、ヒドロゲル、軟膏、散布剤、包帯、エリキシル剤、ローション剤、懸濁液、チンキ剤、ペースト、フォーム、フィルム、エアロゾル、灌注剤、噴霧剤、坐薬、帯具、及び皮膚貼付剤が挙げられる。本明細書に提供される医薬組成物の局所製剤は、リボソーム、ミセル、小球体、ナノ系、及びそれらの混合物も含み得る。

【0367】

本明細書に提供される局所製剤での仕様に適切な薬学的に許容可能な担体及び賦形剤は、限定されないが、水性ビヒクル、水混和性ビヒクル、非水性ビヒクル、微生物の増殖に対する抗菌剤又は防腐剤、安定化剤、溶解促進剤、等張化剤、緩衝化剤、抗酸化剤、局所麻酔剤、懸濁剤及び分散剤、湿潤剤又は乳化剤、錯化剤、金属イオン封鎖剤又はキレート剤、浸透促進剤、凍結保護物質、溶解保護剤、増粘剤、pH調整剤、及び不活性ガスを含む。

10

【0368】

医薬組成物はまた、エレクトロポレーション、イオン浸透療法、音波泳動法、ソノフォレーシス、又はPOWDERJECT（商標）（Chiron Corp., Emeryville, CA）、及びBIOJECT（商標）（Bioject Medical Technologies Inc., Tualatin, OR）などの微小針注射又は針なしの注射により局所投与され得る。

【0369】

本明細書に提供される医薬組成物は、軟膏、クリーム剤、及びゲルの形態で提供することができる。適切な軟膏ビヒクルは、ラード、安息香豚脂、オリーブ油、綿実油、及び他の油、即ち白色ワセリンを含む油性ビヒクル又は炭化水素ビヒクル；親水ワセリン、硫酸ヒドロキシステアリン、及び脱水ラノリンなどの乳化可能なビヒクル又は吸収ビヒクル；親水軟膏などの水で除去可能なビヒクル；様々な分子量のポリエチレングリコールを含む水溶性軟膏ビヒクル；乳剤ビヒクル、セチルアルコール、モノステアリン酸グリセリン、ラノリン及びステアリン酸を含む、油中水型（W/O）乳剤又は水中油型（O/W）乳剤を含む（上述のRemington: The Science and Practice of Pharmacyを参照）。これらのビヒクルは皮膚軟化剤であるが、一般的に抗酸化剤及び防腐剤の添加を必要とする。

20

30

【0370】

適切なクリーム基材は水中油型又は油中水型であり得る。クリーム基材は水洗可能であり、油相、乳化剤、及び水相を含む。油相は、「内」相とも呼ばれ、通常はワセリン、及びセチル又はステアリルアルコールなどの脂肪族アルコールで構成されている。水相は通常、必ずではないが油相の用量よりも多く、通常は湿潤剤（humectant）を含む。幾つかの実施形態において、クリーム製剤における乳化剤は、非イオン性、陰イオン性、陽イオン性、又は両性の界面活性剤である。

【0371】

ゲル剤は半固体の懸濁型の系である。単相のゲルは、液状担体全体にわたってほぼ均一に分布される有機高分子を含む。適切なゲル化剤は、限定されないが、カルボマー、カルボキシポリアルキレン、及びCARBOPOL（登録商標）などの架橋アクリル酸ポリマー；ポリエチレンオキシド、ポリオキシエチレンーポリオキシプロピレンコポリマー、及びポリビニルアルコールなどの親水性ポリマー；ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、及びメチルセルロースなどのセルロースポリマー；トラガント及びキサンタンガムなどのガム；アルギン酸ナトリウム；及びゼラチンを含む。均一なゲルを調製するために、アルコール又はグリセリンなどの分散剤を添加することができ、或いはゲル化剤を粉碎、機械混合、及び／又は攪拌によって分散することができる。

40

【0372】

本明細書に提供される医薬組成物は、坐薬、ペッサリー、ブジー剤、パップ剤又は湿布

50

、ペースト、粉末、包帯、クリーム剤、硬膏剤、避妊薬、軟膏、溶液、乳剤、懸濁液、タ
ンポン、ゲル、フォーム、噴霧剤、又は浣腸剤の形態で、直腸、尿道、膣、又は膣周囲（
p e r i v a g i n a l l y）に投与することができる。これらの剤形は、上述の R e m
i n g t o n : T h e S c i e n c e a n d P r a c t i c e o f P h a r
m a c y に記載されるような従来のプロセスを使用して製造することができる。

【0373】

直腸、尿道、及び膣の坐剤は、身体の開口部への挿入のために固体であり、これは、通
常の温度では固体であるが、身体の開口部の内部で有効成分を放出するために体温で溶解
又は柔らかくなる。直腸及び膣の坐剤において利用される薬学的に許容可能な担体は、本
明細書に提供される医薬組成物と共に製剤されると体温付近で融点をもたらず、硬化剤な
どの塩基又はビヒクル；及び、亜硫酸水素塩及びメタ重亜硫酸ナトリウムを含む、本明細
書に記載されるような抗酸化剤を含む。適切なビヒクルは、限定されないが、カカオバター
（カカオ脂）、グリセリンゼラチン、カーボワックス（ポリオキシエチレングリコー
ル）、鯨ろう、パラフィン、白ろう及び黄ろう、及び、脂肪酸のモノグリセリド、ジグリ
セリド、及びトリグリセリドの適切な混合物、並びに、ポリビニルアルコール、メタクリ
ル酸ヒドロキシエチル、及びポリアクリル酸などのヒドロゲルを含む。様々なビヒクルの
組み合わせも使用することができる。直腸及び膣の坐剤は、圧縮又は成型により調製する
ことができる。直腸及び膣の坐剤の典型的な重量は約 2 ～ 約 3 g である。

10

【0374】

本明細書に提供される医薬組成物は、溶液、懸濁液、軟膏、乳剤、ゲル形成性溶液、溶
液用の粉末、ゲル、眼への挿入物、及びインプラントの形態で眼に投与することができる
。

20

【0375】

本明細書に提供される医薬組成物は、鼻腔内又は吸入により、気道に投与することがで
きる。医薬組成物は、単独で、又は、1， 1， 1， 2－テトラフルオロエタン或いは 1，
1， 1， 2， 3， 3， 3－ヘプタフルオロプロパンなどの適切な推進薬と組み合わせて、
加圧容器、ポンプ、スプレー、細かなミストを生成するための電気流体力学を用いるアト
マイザー、又はネブライザーを使用して、エアロゾル又は溶液の形態で投与することがで
きる。医薬組成物はまた、単独で、或いは、ラクトース又はリン脂質などの不活性担体と
組み合わせて、吸入用の乾燥粉末；及び点鼻液として提供することができる。鼻腔内の使
用に関して、粉末は、キトサン又はシクロデキストリンを含む、生体付着性薬剤を含み得
る。

30

【0376】

加圧容器、ポンプ、スプレー、アトマイザー、又はネブライザーで使用される溶液又は
懸濁液は、本明細書に提供される有効成分の分散、可溶化、又は持続放出のためのエタノ
ール、水溶性エタノール、又は適切な代替的な薬剤；溶媒としての推進薬；及び／又は、
ソルビタントリオレート、オレイン酸、又はオリゴ乳酸などの界面活性剤を含むように
製剤され得る。

【0377】

本明細書に提供される医薬組成物は、約 50 マイクロメートル以下、又は約 10 マイク
ロメートル以下などの、吸入による送達に適しているサイズに微粉化され得る。そのよう
なサイズの粒子は、螺旋状のジェットミル、フルードベッド・ジェットミル、ナノ粒子を
形成するための超臨界流体処理、高圧均質化、又は噴霧乾燥などの当業者に既知の粉碎方
法を使用して調製することができる。

40

【0378】

吸入器又は注入器で使用される、カプセル剤、プリスター、及びカートリッジは、本明
細書に提供される医薬組成物の粉末混合物；ラクトース又はデンプンなどの適切な粉末基
剤；及び 1－ロイシン、マンニトール、又はステアリン酸マグネシウムなどのパフォーマ
ンス改質剤を含むように製剤される。ラクトースは無水である、又は一水和物の形態であ
り得る。他の適切な賦形剤又は担体は、限定されないが、デキストラン、グルコース、マ

50

ルトース、ソルビトール、キシリトール、果糖、蔗糖、及びトレハロースを含む。吸入／鼻腔内投与用の本明細書に提供される医薬組成物は更に、メントール及びレボメントールなどの適切な香味料；及び／又はサッカリン及びサッカリンナトリウムなどの甘味料を含み得る。

【0379】

局所投与用の本明細書に提供される医薬組成物は、遅延放出、除放、パルス放出、制御放出、標的化放出、及びプログラム化放出を含む、即時放出又は修飾された放出として製剤され得る。

【0380】

D. 修飾された放出

本明細書に提供される医薬組成物は、修飾された放出剤形として製剤することができる。本明細書で使用されるように、用語「修飾された放出」は、有効成分の放出の速度又は場所が、同じ経路により投与された時の即時の剤形のものとは異なる剤形を指す。修飾された放出剤形は、限定されないが、遅延放出、持続放出、徐放、パルス放出、制御放出、促進放出、及び即時放出、標的放出、プログラム放出、並びに胃貯留の剤形を含む。修飾された放出剤形中の医薬組成物は、当業者に既知の様々な修飾された放出デバイス及び方法を使用して調製することができ、これらには、限定されないが、マトリックス制御放出デバイス、浸透圧制御放出デバイス、多微粒子制御放出デバイス、イオン交換樹脂、腸溶コーティング、多層コーティング、小球体、リボソーム、及びそれらの組み合わせが挙げられる。有効成分の放出速度も、有効成分の粒子径及び多型性の変更により修飾することができる。

【0381】

修飾された放出の例は、限定されないが、米国特許第3,845,770号；3,916,899号；3,536,809号；3,598,123号；4,008,719号；5,674,533号；5,059,595号；5,591,767号；5,120,548号；5,073,543号；5,639,476号；5,354,556号；5,639,480号；5,733,566号；5,739,108号；5,891,474号；5,922,356号；5,972,891号；5,980,945号；5,993,855号；6,045,830号；6,087,324号；6,113,943号；6,197,350号；6,248,363号；6,264,970号；6,267,981号；6,376,461号；6,419,961号；6,589,548号；6,613,358号；及び6,699,500号に記載されるものを含む。

【0382】

1. マトリックス制御放出デバイス

修飾された放出剤形における本明細書に提供される医薬組成物は、当業者に既知のマトリックス制御放出デバイスを使用して作成できる (Takada et al. in "Encyclopedia of Controlled Drug Delivery," Vol. 2, Mathiowitz Ed., Wiley, 1999を参照)。

【0383】

特定の実施形態において、修飾された放出剤形における本明細書に提供される医薬組成物は、浸食性マトリックスデバイスを使用して製剤化され、これは、水膨潤性、浸食性、又は可溶性ポリマーであり、限定されないが、多糖類及びタンパク質などの合成ポリマー、天然に存在するポリマー、及びその誘導体が挙げられる。

【0384】

侵食可能なマトリックスを形成するのに有用な材料は、限定されないが、キチン、キトサン、デキストラン、及びプルラン；寒天ガム (gum agar)、アラビアゴム、カラヤガム、ローカストビーンガム、トラガカントゴム、カラギーナン、ガディガム、グアーガム、キサントガム及びスクレログルカン；デキストリン及びマルトデキストリンなどのデンプン；ペクチンなどの親水コロイド；レシチンなどのリン脂肪；アルギン酸塩；

アルギン酸プロピレングリコールエステル；ゼラチン；コラーゲン；エチルセルロース（EC）、メチルエチルセルロース（MEC）、カルボキシメチルセルロース（CMC）、CMEC、ヒドロキシエチルセルロース（HEC）、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、酢酸セルロース（CA）、プロピオン酸セルロース（CP）、酪酸セルロース（CB）、酢酸酪酸セルロース（CAB）、CAP、CAT、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、HPMCP、HPMCAS、トリメト酸酢酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMCAT）、及びエチルヒドロキシエチルセルロース（EHEC）などのセルロース化合物；ポリビニルピロリドン；ポリビニルアルコール；ポリ酢酸ビニル；グリセロール脂肪酸エステル；ポリアクリルアミド；ポリアクリル酸；エタクリル酸又はメタクリル酸のコポリマー（EUDRAGIT（登録商標）、Roehm America, Inc., Piscataway, NJ）；ポリ（2-ヒドロキシエチルメタクリレート）、ポリ乳酸；L-グルタミン酸及びエチル-L-グルタミン酸塩のコポリマー；分解性乳酸-グリコール酸コポリマー；ポリ-D-（-）-3-ヒドロキシ酪酸；及び、メタクリル酸ブチル、メタクリル酸メチル、メタクリル酸エチル、アクリル酸エチル、2-ジメチルアミノエチル）メタクリレート、及び（トリメチルアミノエチル）メタクリレート塩化物のホモポリマー及びコポリマーなどの、他のアクリル酸誘導体を含む。

【0385】

特定の実施形態において、本明細書に提供される医薬組成物は、非侵食可能なマトリックスデバイスにより製剤される。有効成分は、不活性マトリックス中に溶解又は分散され、一旦投与されると、主に不活性マトリックスを介する分散によって放出される。非侵食可能なマトリックスデバイスとして使用するのに適している材料は、限定されないが、不溶性のプラスチック、例えば、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリイソブレン、ポリイソブチレン、ポリブタジエン、ポリメタクリル酸メチル、ポリメタクリル酸ブチル、塩素化ポリエチレン、ポリ塩化ビニル、アクリル酸メチル-メタクリル酸メチルコポリマー、エチレン-酢酸ビニルコポリマー、エチレン/プロピレンコポリマー、エチレン/アクリル酸エチルコポリマー、酢酸ビニルを備えた塩化ビニルコポリマー、塩化ビニリデン、エチレン及びプロピレン、アイオノマーポリエチレンテレフタレート、ブチルゴム、エピクロロヒドリンゴム、エチレン/ビニルアルコールコポリマー、エチレン/酢酸ビニル/ビニルアルコール三量体、エチレン/ビニルオキシエタノールコポリマー、ポリ塩化ビニル、可塑化されたナイロン、可塑化されたポリエチレンテレフタレート、天然ゴム、シリコンゴム、ポリジメチルシロキサン、及びシリコンカーボネートコポリマー；エチルセルロース、酢酸セルロース、クロスボイドン、及び架橋され部分的に加水分解されたポリ酢酸ビニルなどの親水性ポリマー；及び、カルナウバろう、マイクロクリスタリンワックス、及びトリグリセリドなどの脂肪族化合物を含む。

【0386】

マトリックス制御放出系において、例えば、用いられるポリマー型、ポリマー粘度、ポリマー及び／又は有効成分の粒径、有効成分とポリマーとの比率、及び組成物中の他の賦形剤又は担体により、望ましい放出動態を制御することができる。

【0387】

修飾された放出剤形における本明細書に提供される医薬組成物は、直接圧縮、乾式又は湿式造粒、それに続く圧縮、及び溶融造粒とそれに続く圧縮を含む、当業者に既知の方法により調製され得る。

【0388】

2. 浸透圧制御放出デバイス

修飾された放出剤形における本明細書に提供される医薬組成物は、1つのチャンバー方式、2つのチャンバー方式、非対称膜技術（AMT）、及び押し出しコアシステム（ECS）を含むがこれらに限定されない、浸透圧制御放出デバイスを使用して作り出すことができる。一般に、そのようなデバイスには少なくとも2つの構成要素：（a）有効成分を含むコア；及び（b）コアを封入する、少なくとも1つの送達ポートを備えた半透膜があ

る。半透膜は、送達ポートを介した押し出しによる薬物放出を引き起こすように使用の水
性環境からコアまでの水の流入を制御する。

【0389】

有効成分に加えて、浸透圧デバイスのコアは随意に浸透物質を含んでおり、これは使用
の環境からデバイスのコアへの水の輸送のための推進力を生み出す。浸透物質の1つの分
類は、「オスモポリマー (osmopolymers)」及び「ヒドロゲル」とも称され
る、水膨潤性の親水性ポリマーである。浸透物質として適切な水膨潤性の親水性ポリマー
は、限定されないが、親水性ビニル及びアクリルポリマー、多糖類、例えばアルギン酸カ
ルシウム、ポリエチレンオキシド (PEO)、ポリエチレングリコール (PEG)、ポリ
プロピレングリコール (PPG)、ポリ (2-ヒドロキシエチルメタクリレート)、ポリ
(アクリル) 酸、ポリ (メタクリル) 酸、ポリビニルピロリドン (PVP)、架橋 PVP
、ポリビニルアルコール (PVA)、PVA/PVP コポリマー、メタクリル酸メチルと
酢酸ビニルなどの疎水性モノマーを備えた PVA/PVP コポリマー、大きな PEO ブロ
ックを包含している親水性ポリウレタン、クロスカルメロースナトリウム、カラギーナン
、ヒドロキシエチルセルロース (HEC)、ヒドロキシプロピルセルロース (HPC)、
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC)、カルボキシメチルセルロース (CMC)
及びカルボキシエチル、セルロース (CEC)、アルギン酸ナトリウム、ポリカルボ
フィル、ゼラチン、キサンタンガム、及びナトリウムデンプングリコレートを含む。

10

【0390】

浸透物質の他の分類は酵素原であり、これは周囲のコーティングのバリアにわたって浸
透圧勾配に影響を及ぼすために水を吸収することができる。適切な酵素原には、限定され
ないが、硫酸マグネシウム、塩化マグネシウム、塩化カルシウム、塩化ナトリウム、塩化
リチウム、硫酸カリウム、リン酸カリウム、炭酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、硫酸リ
チウム、塩化カリウム及び硫酸ナトリウムなどの無機塩類；デキストロース、フルクトー
ス、グルコース、イノシトール、ラクトース、麦芽糖、マンニトール、ラフィノース、ソ
ルビトール、ショ糖、トレハロース、及びキシリトールなどの糖；アスコルビン酸、安息
香酸、フマル酸、クエン酸、マレイン酸、セバシン酸、ソルビン酸、アジピン酸、エデト
酸、グルタミン酸、p-トルエン、コハク酸、及び酒石酸などの有機酸；尿素；及びそれ
らの混合物が挙げられる。

20

【0391】

異なる溶出速度の浸透物質は、有効成分が最初にどのくらい早く剤形から送達されるの
かに関して影響を及ぼすために使用され得る。例えば、MANNOCHEM (商標) EZ (S
PI Pharma, Lewes, DE) などの非晶質糖は、望ましい治療効果を迅速
に生成するために最初の2、3時間の間、より速い送達をもたらす、且つ、長期間にわた
って望ましいレベルの治療効果又は予防効果を維持するために残りの量の段階的及び継続
的な放出をもたらすように用いることができる。この場合、代謝され及び排泄された有効
成分の量を置き換えるために、有効成分はそのような速度で放出される。

30

【0392】

コアはまた、剤形のパフォーマンスを高めるために、又は安定若しくは処理を促進する
ために、本明細書に記載されるような多種多様な他の賦形剤及び担体を含むことができ
る。

40

【0393】

半透膜の形成に有用な材料は、生理学的に関連する pH で水透過性及び水不溶性である
、或いは架橋などの化学的变化によって水不溶性を付与される影響を受けやすい、様々な
グレードのアクリル、ビニル、エーテル、ポリアミド、ポリエステル、及びセルロースの
誘導体を含む。コーティングを形成するのに役立つ適切なポリマーの例は、可塑化された
、可塑化されていない、及び強化された酢酸セルロース (CA)、二酢酸セルロース、三
酢酸セルロース、CA プロピオン酸塩、ニトロセルロース、酢酸酪酸セルロース (CAB)
、CA カルバミン酸エチル、CAP、CA カルバミン酸メチル、CA コハク酸塩、トリ
メリト酸酢酸セルロース (CAT)、CA ジエチルアミノアセテート、CA 炭酸エチル、

50

CAクロロ酢酸、CAシュウ酸エチル、CAスルホン酸メチル、CAスルホン酸ブチル、CA p-トルエンスルホン酸塩、寒天酢酸塩、アミローストリアセテート、ベータグルカンアセテート、ベータグルカントリアセテート、アセトアルデヒドジメチルアセテート、ローカストビーンガムのトリアセテート、ヒドロキシ化されたエチレン-酢酸ビニル、EC、PEG、PPG、PEG/PPGコポリマー、PVP、HEC、HPC、CMC、CMEC、HPMC、HPMCP、HPMCAS、HPMCAT、ポリ（アクリル）酸及びポリ（メタクリル）酸及びそれらのエステル並びにコポリマー、デンプン、デキストラン、デキストリン、キトサン、コラーゲン、ゼラチン、ポリアルケン、ポリエーテル、ポリスルホン、ポリエーテルスルホン、ポリスチレン、ポリビニルハロゲン化物、ポリビニルエステル及びエーテル、天然ワックス、及び合成ワックスを含む。

10

【0394】

半透膜はまた、疎水性で微孔性の膜であってもよく、ここで孔は、米国特許第5,798,119号に開示されるように、実質的に気体で満たされ且つ水性媒体により湿らされるが、水蒸気に対して浸透性がある。そのような疎水性であるが水蒸気透性の膜は典型的に、ポリアルケン、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリテトラフルオロエチレン、ポリアクリル酸誘導体、ポリエーテル、ポリスルホン、ポリエーテルスルホン、ポリスチレン、ポリビニルハロゲン化物、ポリフッ化ビニリデン、ポリビニルエステル及びエーテルなどの疎水性ポリマー、天然ワックス、及び合成ワックスからなる。

【0395】

半透膜の送達ポートは、機械掘削又はレーザー掘削によって、コーティングの後に形成することができる。送達ポートはまた、水溶性材料のプラグの浸食によって、又はコアの窪みの上の膜のより薄い部分の破裂によって、インサイズで形成することができる。加えて、送達ポートは、米国特許第5,612,059号及び5,698,220号に開示されるタイプの非対称膜コーティングの場合におけるように、コーティングプロセス中に形成することができる。

20

【0396】

放出される有効成分の総量、及び放出速度は、半透膜の厚みと多孔度、コアの組成、及び送達ポートの数、サイズ、そして位置を介して実質的に調節され得る。

【0397】

浸透圧制御放出剤形における医薬組成物は、製剤のパフォーマンス又は処理を促進するために、本明細書に記載されるような追加の従来の賦形剤又は担体を更に含んでもよい。

30

【0398】

浸透圧制御放出剤形は、当業者に既知である従来の方法と技術に従い調製することができる（上述のRemington: The Science and Practice of Pharmacy; Santus and Baker, J. Controlled Release 1995, 35, 1-21; Verma et al., Drug Development and Industrial Pharmacy 2000, 26, 695-708; Verma et al., J. Controlled Release 2002, 79, 7-27を参照）。

【0399】

特定の実施形態において、本明細書に提供される医薬組成物は、AMT制御放出剤形として製剤化され、当該AMT制御放出剤形は、有効成分及び他の薬学的に許容可能な賦形剤又は担体を含むコアをコーティングする非対称浸透膜を含む。米国特許第5,612,059号とWO2002/17918を参照。AMT制御放出剤形は、直接の圧縮、乾式造粒法、湿式製粒法、及びディップコーティング方法を含む、当業者に既知である従来の方法と技術に従い調製することができる。

40

【0400】

特定の実施形態において、本明細書に提供される医薬組成物は、ESC制御放出剤形として製剤化され、当該ESC制御放出剤形は、有効成分、ヒドロキシエチルセルロース、及び他の薬学的に許容可能な賦形剤又は担体を含むコアをコーティングする浸透膜を含

50

む。

【0401】

3. 多粒子制御放出デバイス

修飾された放出剤形における本明細書に記載される医薬組成物は、多粒子制御放出デバイスとして作り出す事ができ、当該多粒子制御放出デバイスは、直径約10 μm～約3 mm、約50 μm～約2.5 mm、又は約100 μm～約1 mmの範囲の多数の粒子、顆粒、又は小球を含む。そのような多粒子は、湿式及び乾式造粒法、押し出し／球形化、ローラー圧縮、溶融コーティング、及び噴霧コーティングシードコア (spray-coating seed cores) を含む、当業者に既知であるプロセスによって作ることができる。例えば、Multiparticulate Oral Drug Delivery; Marcel Dekker: 1994; 及び Pharmaceutical Pelletization Technology; Marcel Dekker: 1989を参照。

10

【0402】

本明細書に記載されるような他の賦形剤又は担体は、多粒子を処理し且つ形成することを補助するように、医薬組成物と混合することができる。結果として生じる粒子は、それら自体で多粒子デバイスを構成する、或いは、腸溶性ポリマー、水膨潤性ポリマー、及び水溶性ポリマーなどの様々な塗膜形成材料によってコーティングすることができる。多粒子は更に、カプセル又は錠剤として処理することができる。

20

【0403】

4. 標的化送達

本明細書に提供される医薬組成物は、リボソーム、修復された赤血球、及び抗体ベースの送達系を含む、処置される被験体の身体の特定の組織、受容体、又は他の領域に標的化されるように製剤することができる。例としては、限定されないが、米国特許第6,316,652号; 6,274,552号; 6,271,359号; 6,253,872号; 6,139,865号; 6,131,570号; 6,120,751号; 6,071,495号; 6,060,082号; 6,048,736号; 6,039,975号; 6,004,534号; 5,985,307号; 5,972,366号; 5,900,252号; 5,840,674号; 5,759,542号; 及び5,709,874号に記載されるものが挙げられる。

30

【0404】

5. 製品

本明細書に提供される化合物はまた、当業者に周知である包装材料を使用して製品として提供することができる。例えば、米国特許第5,323,907号、第5,052,558号、及び第5,033,252号を参照。医薬包装材料としては、限定されないが、ブリスターパック、ボトル、チューブ、吸入器、ポンプ、バッグ、バイアル、容器、シリンジ、及び、選択された製剤に、並びに投与及び処置の意図した形態に適切なあらゆる包装材料が挙げられる。

【0405】

本明細書にはまた、医師による使用時に、被験体への適切な量の有効成分の投与を単純化することができるキットも提供される。特定の実施形態において、本明細書に提供されるキットは、1つ以上の容器、及び、式(I)の化合物、或いはその同位体変異体; 又は薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグの剤形、及び、BTK阻害剤、Bcl2阻害剤、及びEZH2阻害剤から選択された第2の薬剤を含む。

40

【0406】

特定の実施形態において、本明細書に提供されるキットは、1つ以上の容器、及び、式(I)の化合物、或いはその同位体変異体; 又は薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、又はプロドラッグの剤形、及び、BTK阻害剤を含む。本明細書に提供されるキットは、有効成分を投与するために使用されるデバイスを更に含み得る。そのようなデバイスには、限定されないが、シリンジ、針なしの注射器、点滴用バッグ、パッチ、及び吸入器

50

が挙げられる。

【0407】

本明細書に提供されるキットは、1つ以上の有効成分を投与するために使用することができる、薬学的に許容可能なビヒクルを更に含み得る。例えば、有効成分が非経口投与のために再構成されなければならない固体形態で提供される場合、キットは、非経口投与に適した微粒子を含まない無菌液を形成するために有効成分が溶解され得る、適切なビヒクルの密封容器を含み得る。薬学的に許容可能なビヒクルの例としては、限定されないが、以下が挙げられる：USPの注射用滅菌水、生理食塩液注射、リンガー液、デキストロース注射、デキストロース及び生理食塩液注射、並びに乳酸加リンガー液注射を含むがこれらに限定されない水性ビヒクル；エチルアルコール、ポリエチレングリコール、及びポリ
10
プロピレングリコールを含むがこれらに限定されない水混和性ビヒクル；及び、トウモロコシ油、綿実油、落花生油、ゴマ油、オレイン酸エチル、イソプロピルミリステート、及び安息香酸ベンジルを含むがこれらに限定されない非水性ビヒクル。

【0408】

本開示は更に、以下の非限定的な実施例によって理解される。

【実施例】

【0409】

本明細書で使用されるように、これらのプロセス、スキーム、及び実施例に使用される記号及び慣習は、特定の略語が具体的に定められているかどうかにかかわらず、現代の科学文献、例えばthe Journal of the American Chemical Society or the Journal of Biological
20
Chemistryに使用されるものと一貫している。具体的には、限定されないが、以下の略語が実施例において、及び本明細書全体にわたって使用され得る：g（グラム）；mg（ミリグラム）；mL（ミリリットル）； μ L（マイクロリットル）；M（モル）；mM（ミリモル）； μ M（マイクロモル）；eq.（当量）；mmol（ミリモル）、Hz（ヘルツ）、MHz（メガヘルツ）；hr又はhrs（時間）；min（分）；及びMS（質量分析法）。

【0410】

以下の実施例の全てに関して、当業者に既知の標準のワークアップ及び精製の方法が、利用され得る。他に示されない限り、全ての温度は $^{\circ}\text{C}$ （摂氏度）で表される。他に示され
30
ない限り、全ての反応は室温で行われる。本明細書に例示された合成方法は、特定の実施例の使用を通じて適用可能な化学的性質を例証するように意図されており、本開示の範囲を示すものではない。

【0411】

化合物Iの合成は、開示のために参照により組み込まれる米国特許第9,056,852 B2号に記載されている。

【0412】

実施例1：4-（2-（ジフルオロメチル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル）-N-（2-メチル-1-（2-（1-メチルピペリジン-4-イル）フェニル）プロパン-2-イル）-6-モルホリノ-1,3,5-トリアジン-2-アミンである化合
40
物Iの合成

4-（2-（ジフルオロメチル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル）-N-（2-メチル-1-（2-（ピペリジン-4-イル）フェニル）プロパン-2-イル）-6-モルホリノ-1,3,5-トリアジン-2-アミン（80mg、0.14mmol）、ホルムアルデヒド水溶液（37%、23mg）、及びメタノール（2mL）中のシアノ水素化ホウ素ナトリウム（11mg、0.17mmol）の混合物を、室温で1時間攪拌した。粗生成物を分取HPLCによって精製して、白色固として化合物I（11mg、13%の収率）を得た：99%の純度（HPLC）；MS m/z：577.3（M+1）； ^1H NMR（ CDCl_3 , 500MHz） δ 8.37（d, 1H），7.90（d, 1H），7.64（t, 1H），7.42（m, 2H），7.
50

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

【0413】

実施例2：組み合わせの研究

化合物Iの活性を、以下に示される8つのDLBCL細胞株（7つのGCB亜型細胞株及び1つのABC亜型細胞株）のパネルにわたり、PCI-32765（イブルチニブ）、ABT-199（ベネトクラックス）、及びEPZ-6438（タゼメトスタット）と組み合わせで調べた。

10

【0414】

【表1】

表I

細胞株	亜型
DB	GCB
DOHH-2	GCB
HT	GCB
NU-DHL-1	GCB
Pfeiffer	GCB
SU-DHL-10	GCB
OCI-Ly19	GCB
OCI-Ly3	ABC

20

【0415】

ATPLiteアッセイ

細胞の生存率の尺度としての増殖阻害に対する試験化合物及び組み合わせの効果を、ATPLiteアッセイにおいて判定した。アッセイのエンドポイントの読み出しは、生存細胞の指標としてATPの定量化に基づいた。

【0416】

30

液体窒素での保存状態から細胞を解凍した。一旦、細胞がそれらの予期された倍增時間で拡張及び分割されると、スクリーニングを開始する。1つのウェルにつき500の細胞で、黒色の384ウェルの組織培養物処理プレート中の増殖培地に、細胞を蒔いた（分析器において注記される場合を除く）。遠心分離を介してアッセイプレートの中で細胞を平衡化し、処置の前に37℃で24時間、分注モジュールに取り付けられたインキュベータに置いた。処置の時点に、（処置を受けない）アッセイプレートのセットを集めて、ATPLite（Perkin Elmer）の添加によりATPレベルを測定した。これらTzero（T0）プレートを、Envision Plate Reader上で超感度ルミネセンスを使用して読み取った。処置されたアッセイプレートを72時間、化合物でインキュベートした。全てのデータポイントを、自動プロセスを介して集め；品質を制御し；Horizon Discoveryの専有ソフトウェアを用いて分析した。アッセイプレートが以下の品質制御基準を通過した場合に、それらを容認した：相対的なルシフェラーゼ値は実験全体にわたって一貫しており、Z因子スコアは0.6より大きく、未処置／ビヒクル対照はプレート上で一貫して作用した。

40

【0417】

増殖阻害（GI）を、細胞の生存率の尺度として使用した。ビヒクルの細胞生存率を、投与の時点（T₀）及び72時間（T₇₂）後に測定した。0%のGI読み取り値は増殖阻害が無いこと、即ち化合物により細胞が処置されたことを表し、T₇₂又はT₁₂₀のビヒクルシグナルは一致した。GI100%は、完全な増殖阻害、即ち化合物により細胞が処置されたことを表し、T₀のビヒクルシグナルは一致した。GI100%でのウェル

50

において処置期間中に細胞数は増加せず、このことは、化合物がこの効果レベルで安定水準に達する細胞静止作用を示唆し得る。G I 2 0 0 %は、培養ウェル中の全ての細胞の完全な死滅を表わす。G I 2 0 0 %の活性安定水準に達する化合物は、細胞毒性であると考慮された。以下の試験及び方程式の適用によりG Iを算出した：

【0418】

【数1】

$$\text{If } T < V_0 : 100 \cdot \left(1 - \frac{T - V_0}{V_0}\right)$$

$$\text{If } T \geq V_0 : 100 \cdot \left(1 - \frac{T - V_0}{V - V_0}\right)$$

10

ここで、Tは被験物質のシグナル尺度であり、Vはビヒクルで処置した対照の尺度であり、V0は時間ゼロでのビヒクル対照の尺度である。この式は、国立癌研究所の[s i c] N C 1 [s i c] - 6 0 高スループットスクリーンに使用される増殖阻害の計算から導き出される。

【0419】

図1-8は、表1に示された細胞株における、化合物Iによる増殖阻害に関する単一[s i c] 薬剤用量反応曲線を提供する。

【0420】

図9に例示されるように、化合物Iは細胞株パネルにわたって様々な活動レベルを有していた。全ての細胞株は、1. 7 3 μMの中央G I 5 0で、> 5 0 %の増殖阻害レベルを達成した。

20

【0421】

図10に例示されるように、化合物Iは、3つの細胞株(D O H H - 2、O C I - L y 3、及びO C I - L y 1 9)における細胞毒性作用、及び3つの細胞株(S U - D I A L - 1 0、P f e i f f e r、及びN U - D H L - 1)における副細胞静止作用を引き起こした。

【0422】

L o e w e 加法性モデル

L o e w e 加法性モデルを、複合薬の効果の測定のために使用した。L o e w e 加法性モデルは投与量に基づくものであり、単一の薬剤により達成される活動レベルにのみ適用される。L o e w e 容量を使用して、L o e w e 加法性モデルを超えた組み合わせの相互作用の全体的な規模を評価した。相乗的なアンタゴニズム(負のL o e w e 容量)に対する表現型の活動(正のL o e w e 容量)における相乗的な増加を識別するとき、L o e w e 容量は特に有用である。アンタゴニズムの観察時、L o e w e 容量を評価して、アンタゴニズムと特定の薬物標的活性又は細胞遺伝子型との間に相関性があるかどうかを調べなければならない。このモデルは、非相乗的な組み合わせの相互作用として加法性を定義し、ここで組み合わせた投与量のマトリックス表面は、それ自体と交配された薬物とは識別不能でなければならない。加法性の計算は次のとおりである：

30

$$(X/X_1) + (Y/Y_1) \text{ を満たす } I_{L o e w e} = 1$$

40

ここで、X₁及びY₁は、観察された組み合わせの効果Iについての単一の薬剤の有効な濃度である。例えば、50%の阻害が1 mMの薬物A又は1 mMの薬物Bによって別々に達成される場合、0. 5 mMのA及び0. 5 mMのBの組み合わせも、50%まで阻害しなければならない。

【0423】

相乗効果スコア

L o e w e 加法性を超えた組み合わせの効果測定するために、相乗的な相互作用の強度を特徴づけるためのスカラー測定を考案し、相乗効果スコアと命名した。相乗効果スコアを次のように算出した：

$$\text{相乗効果スコア} = \log f_X \log f_Y \Sigma \max(0, I_{data}) (I_{data})$$

50

－ I_{Lowe})

【0424】

マトリックス中の各構成薬剤及び組み合わせの点に関する断片的な阻害を、全てのビヒクルで処置した対照ウェルの中央値に対して算出した。相乗効果スコアの方程式は、加法性のために $Lowe$ モデルを使用して、構成薬剤の活性から数的に導き出されたモデル表面を超える、マトリックス中の各点における実験で観察された活性の量を積分する。相乗効果スコアの方程式（上記）における追加事項を使用して、個々の薬剤に使用される様々な希釈計数を標準化し、且つ、実験全体にわたる相乗効果スコアの比較を可能にした。正の阻害ゲーティング又は I_{data} 乗数を含めることでノイズをゼロの効力レベル付近にまで取り除き、その時の相乗的な相互作用に対して生じたバイアスは高活動レベルで生じる。

10

【0425】

アイソボログラムを使用して効力の推移を評価し、このことは、望ましい効果を達成するのに必要とされる単一の薬剤投与量と比較して、望ましい効果のレベルを達成するための組み合わせに要求される薬物がどれだけ少ないのかを実証した。アイソボログラムは、示された阻害レベルの通過に相当する濃度の場所（ $locus$ ）を同定することにより引き出された。これは、別の単一の薬剤の濃度にわたって投与量マトリックスにおける各単一の薬剤濃度に関する通過点を見出すことによって行われた。実際に、各垂直濃度 C_Y は固定されたまま保持され、一方で二分アルゴリズムが、応答表面 Z （ C_X 、 C_Y ）の選択された効力レベルを与える垂直投与量と組み合わせた水平濃度 C_X を同定するために使用された。その後、これら濃度を線形補間により繋げて、アイソボログラム表示を生成した。相乗的な相互作用について、アイソボログラムの外形は加法性閾値未満であり、元のものに近く、拮抗的な相互作用は加法性閾値よりも上である。エラーバーは、アイソボログラムを生成するために使用される個々のデータポイントから生じる不確実性を表す。各通過点の不確実性は、濃度を見出すために二分を用いて応答誤差から推定され、ここで、 $Z - \sigma_Z$ （ C_X 、 C_Y ）及び $Z + \sigma_Z$ （ C_X 、 C_Y ）は I_{cut} を通過し、 σ_Z は効力規模に対する残りの誤差の標準偏差である。

20

【0426】

試験した組み合わせの相乗効果スコアを以下の表2に提供する。

【0427】

特定の実施形態において、0の相乗効果スコアは相加的な結果である。特定の実施形態において、0－2の相乗効果スコアは、相加的、又は相加的よりも上であると考慮され得る。特定の実施形態において、相乗効果スコア値が高くなるほど、2つの薬剤に関する相乗的な結果はより強力なものとなる。

30

【0428】

【表 2】

表 2:

	DLBCL-GCB							DLBCL-ABC
	DB	DOHH- 2	HT	NU-DHL-1	Pfeiffer	SU-DHL-10	OCI-Ly19	OCI-Ly3
化合物 I+ベネトクラックス	12.50	32.10	3.09	20.10	1.11	0.18	5.58	4.79
ベネトクラックス+PCI-32765	3.35	36.40	0.56	8.88	0.39	0.81	2.44	0.33
タゼメトスタット+化合物 I	1.1.5	8.49	4.66	10.10	19.30	5.40	1.77	0.09
化合物 I+イブルチニブ	0.39	34.70	9.94	10.40	30.10	20.70	1.32	0.25

10

【0429】

データから確認されるように、G C B－D L B C L 細胞株における化合物 I とイブルチニブの組み合わせに関する活性の強い幅が、観察された。D O H E－2 細胞株におけるイブルチニブとベネトクラックス、及び D O M－I－2 細胞株における化合物 I とベネトクラックスの、強力な相乗効果が観察された。

20

【0430】

上述の実施例は、請求された実施形態を作成及び使用する方法の完全な開示及び説明を当業者に与えるために提供されるものであり、本明細書に開示されるものの範囲を制限するようには意図されていない。当業者に明白な改変は、以下の請求項の範囲内にあるように意図される。

【0431】

実施例 3：慢性リンパ球性白血病（C L L）を患う患者における P I 3 K 阻害剤及びイブルチニブの組み合わせの研究

この研究の目的は、C L L を患う患者における、化合物 I、I I、I I I、又は I V（3 つの投与量：6 0 m g、1 2 0 m g、及び 1 5 0 m g／日）及びイブルチニブの、安全性及び有効性を評価することである。

30

【0432】

主要評価項目：処置に関連する許容可能な有害事象を判定〔時間枠：6 ヶ月の治療〕。有害事象の発生率、潜在的な異常の検査結果、及び用量制限毒性を判定する。

【0433】

副次的評価項目：奏効率〔時間枠：最大 1 年〕。化合物 I、I I、I I I、又は I V 及びイブルチニブの組み合わせで処置された、C L L を患う患者の奏効率（O R R）。

【0434】

【表 3】

群	割り付けられた介入
実験: イブルチニブ + 化合物 I、II、III、又は IV イブルチニブの毎日の経口投与量 - 420 mg、280 mg、又は 140 mg 化合物 I、II、III、又は IV の毎日の経口投与量 - 60 mg	PI3K 阻害剤: 化合物 I、II、III、又は IV 1 日 1 回の経口薬剤 イブルチニブ 1 日 1 回の経口薬剤
実験: イブルチニブ + 化合物 I、II、III、又は IV イブルチニブの毎日の経口投与量 - 420 mg、280 mg、又は 140 mg 化合物 I、II、III、又は IV の毎日の経口投与量 - 120 mg	PI3K 阻害剤: 化合物 I、II、III、又は IV 1 日 1 回の経口薬剤 イブルチニブ 1 日 1 回の経口薬剤
実験: イブルチニブ + 化合物 I、II、III、又は IV イブルチニブの毎日の経口投与量 - 420 mg、280 mg、又は 140 mg 化合物 I、II、III、又は IV の毎日の経口投与量 - 150 mg	PI3K 阻害剤: 化合物 I、II、III、又は IV 1 日 1 回の経口薬剤 イブルチニブ 1 日 1 回の経口薬剤

10

20

【0435】

患者は、研究登録前に化合物への曝露を受けてはならない。患者は、試験開始前 2 週間に癌の処置を受けてはならない。処置は、化学療法薬、造血成長因子、及びモノクローナル抗体などの生化学治療薬の使用を含む。患者は、以前の治療に関連付けられる全ての毒性（グレード 0 又は 1）から回復していなければならない。被験体を全て、安全性について評価し、予定されるように薬物動態の分析のために全ての血液採取物を集める。研究は全て、制度上の倫理委員会の承認及び患者の同意の下で行われる。

【0436】

化合物の投与量は、以下に概説されるような評価に基づいて毒性について保持又は修正されてもよい。許容可能でない毒性の存在下で、処置を 28 日ごとに繰り返す。投与量制限毒性を、National Cancer Institute (NCI) Common Terminology for Adverse Events (CTCAE) Version 3.0 (August 9, 2006) により設定された定義と基準に従い判定する。

30

【0437】

血液のサンプリングのために、化合物の投与前後に、直接の静脈穿刺によって血液を採取する。血清濃度の判定用の静脈血サンプル (5 mL) を、投与の約 10 分前、及び以下の投与後の時間に得る: 1、8、15 日目。各血清サンプルを 2 つの部分標本に分ける。全ての血清サンプルを -20 °C で保存する。血清サンプルをドライアイスに乗せて運ぶ。

40

【0438】

薬物動態: 患者は、治療開始前、及び 1、8、15 日目に、薬物動態評価のための血漿/血清サンプル採取を受ける。薬物動態の指標は、BIOAVL ソフトウェアの最新のバージョンを使用する Digital Equipment Corporation VAX 8600 コンピュータシステム上でモデルに依存しない方法によって計算される。以下の薬物動態パラメータを測定する: 最大血清中濃度 (C_{max}); ピーク血清濃度までの時間 (t_{max}); 線形の台形法の使用により計算された、時間 0 から最後の血液サンプリング時間まで (AUC_{0-72}) の濃度時間曲線下面積 (AUC); 及び消失速度定数から計算された末端排出半減期 ($t_{1/2}$)。消失速度定数は、対数線形濃度時間プロットの末端線形領域の連続するデータポイントの線形回帰によって評価される。平均標

50

準偏差（SD）及び薬物動態のパラメータの変動係数（CV）は、各処置のために計算される。パラメータ平均（保存されていた製剤／保存されていなかった製剤）の比率が計算される。

【0439】

併用療法に対する患者の応答：X線、CTスキャン、及びMRIによる画像化を介して患者の応答を評価し、画像化は研究開始前と第1のサイクルの終わりに行われ、追加の画像化が4週ごと又は次のサイクルの終わりに行われる。画像診断法は、癌型及び実現可能性／利用可能性に基づいて選択され、同じ画像診断法が、同様の癌型の他、各患者の研究経過全体にわたり使用される。患者の応答は、全血球計算及び／又は骨髓生検を介しても評価される。奏効率はRECIST基準を使用して判定される。（Therasse et al, J. Natl. Cancer Inst. 2000 Feb 2; 92(3):205-16; <http://ctep.cancer.gov/forms/TherasseRECISTJNCI.pdf>）。研究処置の完了後、患者を4週間にわたり定期的に追跡する。

10

【0440】

実施例4：慢性リンパ球性白血病（CLL）を患う患者におけるPI3K阻害剤及びベネトクラックスの組み合わせの研究

この研究の目的は、CLLを患う患者における、化合物I、II、III、又はIV（3つの投与量：60mg、120mg、及び150mg／日）及びベネトクラックスの、安全性及び有効性を評価することである。

20

【0441】

主要評価項目：処置に関連する許容可能な有害事象を判定〔時間枠：6ヶ月の治療〕。有害事象の発生率、潜在的な異常の検査結果、及び用量制限毒性を判定する。

【0442】

副次的評価項目：奏効率〔時間枠：最大1年〕。化合物I、II、III、又はIV及びベネトクラックスの組み合わせで処置された、CLLを患う患者の奏効率（ORR）。

【0443】

【表 4】

群	割り付けられた介入	
実験: ベネトクラックス+化合物 I、II、III、又は IV ベネトクラックス の毎日の経口投与量－ 1 週目: 20 mg/日 2 週目: 50 mg/日 3 週目: 100 mg/日 4 週目: 200 mg/日 5 週目: 400 mg/日; 疾患が進行又は毒性が許容できなくなる まで毎日 400 mg の投与量を継続. 化合物 I、II、III、又は IV の毎日の経口投与量－60 mg	PI3K 阻害剤: 化合物 I、 II、III、又は IV 1 日 1 回の経口薬剤 ベネトクラックス 1 日 1 回の経口薬剤	10
実験: ベネトクラックス+化合物 I、II、III、又は IV ベネトクラックス の毎日の経口投与量－ 1 週目: 20 mg/日 2 週目: 50 mg/日 3 週目: 100 mg/日 4 週目: 200 mg/日 5 週目: 400 mg/日; 疾患が進行又は毒性が許容できなくなる まで毎日 400 mg の投与量を継続. 化合物 I、II、III、又は IV の毎日の経口投与量－120 mg	PI3K 阻害剤: 化合物 I、 II、III、又は IV 1 日 1 回の経口薬剤 ベネトクラックス 1 日 1 回の経口薬剤	20
実験: ベネトクラックス+化合物 I、II、III、又は IV ベネトクラックス の毎日の経口投与量－ 1 週目: 20 mg/日 2 週目: 50 mg/日 3 週目: 100 mg/日 4 週目: 200 mg/日 5 週目: 400 mg/日; 疾患が進行又は毒性が許容できなくなる まで毎日 400 mg の投与量を継続. 化合物 I、II、III、又は IV の毎日の経口投与量－150 mg	PI3K 阻害剤: 化合物 I、 II、III、又は IV 1 日 1 回の経口薬剤 ベネトクラックス 1 日 1 回の経口薬剤	30

【0444】

患者は、研究登録前に化合物への曝露を受けてはならない。患者は、試験開始前 2 週間内に癌の処置を受けてはならない。処置は、化学療法薬、造血成長因子、及びモノクローナル抗体などの生化学治療薬の使用を含む。患者は、以前の治療に関連付けられる全ての毒性（グレード 0 又は 1）から回復していなければならない。被験体を全て、安全性について評価し、予定されるように薬物動態の分析のために全ての血液採取物を集める。研究は全て、制度上の倫理委員会の承認及び患者の同意の下で行われる。

40

【0445】

化合物の投与量は、以下に概説されるような評価に基づいて毒性について保持又は修正されてもよい。許容可能でない毒性の存在下で、処置を 28 日ごとに繰り返す。投与量制限毒性を、National Cancer Institute (NCI) Common Terminology for Adverse Events (CTCAE) Version 3.0 (August 9, 2006) により設定された定義と基準に従い判定する。

50

【0446】

血液のサンプリングのために、化合物の投与前後に、直接の静脈穿刺によって血液を採取する。血清濃度の判定用の静脈血サンプル（5 mL）を、投与の約10分前、及び以下の投与後の時間に得る：1、8、15日目。各血清サンプルを2つの部分標本に分ける。全ての血清サンプルを-20℃で保存する。血清サンプルをドライアイスに乗せて運ぶ。

【0447】

薬物動態：患者は、治療開始前、及び1、8、15日目に、薬物動態評価のための血漿／血清サンプル採取を受ける。薬物動態の指標は、BIOAVLソフトウェアの最新のバージョンを使用するDigital Equipment Corporation VAX 8600コンピュータシステム上でモデルに依存しない方法によって計算される。以下の薬物動態パラメータを測定する：最大血清中濃度（ C_{max} ）；ピーク血清濃度までの時間（ t_{max} ）；線形の台形法の使用により計算された、時間0から最後の血液サンプリング時間まで（ AUC_{0-72} ）の濃度時間曲線下面積（AUC）；及び消失速度定数から計算された末端排出半減期（ $t_{1/2}$ ）。消失速度定数は、対数線形濃度時間プロットの末端線形領域の連続するデータポイントの線形回帰によって評価される。平均標準偏差（SD）及び薬物動態のパラメータの変動係数（CV）は、各処置のために計算される。指標手段（保存されていた製剤／保存されていなかった製剤）の比率が計算される。

10

【0448】

併用療法に対する患者の応答：X線、CTスキャン、及びMRIによる画像化を介して患者の応答を評価し、画像化は研究開始前と第1のサイクルの終わりに行われ、追加の画像化が4週ごと又は次のサイクルの終わりに行われる。画像診断法は、癌型及び実現可能性／利用可能性に基づいて選択され、同じ画像診断法が、同様の癌型の他、各患者の研究経過全体にわたり使用される。患者の応答は、全血球計算及び／又は骨髓生検を介しても評価される。奏効率はRECIST基準を使用して判定される。（Therasse et al, J. Natl. Cancer Inst. 2000 Feb 2; 92(3):205-16; <http://ctep.cancer.gov/forms/TherasseRECISTJNCI.pdf>）。研究処置の完了後、患者を4週間にわたり定期的に追跡する。

20

【0449】

実施例5：非ホジキンリンパ腫を患う患者におけるPI3K阻害剤及びタゼメトスタットの組み合わせの研究

30

この研究の目的は、非ホジキンリンパ腫を患う患者における、化合物I、II、III、又はIV（3つの投与量：60 mg、120 mg、及び150 mg／日）及びタゼメトスタットの、安全性及び有効性を評価することである。

【0450】

主要評価項目：処置に関連する許容可能な有害事象を判定〔時間枠：6ヶ月の治療〕。有害事象の発生率、潜在的な異常の検査結果、及び用量制限毒性を判定する。

【0451】

副次的評価項目：奏効率〔時間枠：最大1年〕。化合物I、II、III、又はIV及びタゼメトスタットの組み合わせで処置された、非ホジキンリンパ腫を患う患者の奏効率（ORR）。

40

【0452】

【表 5】

群	割り付けられた介入
実験: タゼメトスタット+化合物 I、II、III、又は IV タゼメトスタットの 1 日 2 回の投与量 – 800 mg 化合物 I、II、III、又は IV の毎日の経口投与量 – 60 mg	PI3K 阻害剤: 化合物 I、II、III、又は IV 1 日 1 回の経口薬剤 タゼメトスタット 1 日 2 回の経口薬剤
実験: タゼメトスタット+化合物 I、II、III、又は IV タゼメトスタットの 1 日 2 回の投与量 – 800 mg 化合物 I、II、III、又は IV の毎日の経口投与量 – 120 mg	PI3K 阻害剤: 化合物 I、II、III、又は IV 1 日 1 回の経口薬剤 タゼメトスタット 1 日 2 回の経口薬剤
実験: タゼメトスタット+化合物 I、II、III、又は IV タゼメトスタットの 1 日 2 回の投与量 – 800 mg 化合物 I、II、III、又は IV の毎日の経口投与量 – 150 mg	PI3K 阻害剤: 化合物 I、II、III、又は IV 1 日 1 回の経口薬剤 タゼメトスタット 1 日 2 回の経口薬剤

10

20

【0453】

患者は、研究登録前に化合物への曝露を受けてはならない。患者は、試験開始前 2 週間内に癌の処置を受けてはならない。処置は、化学療法薬、造血成長因子、及びモノクローナル抗体などの生化学治療薬の使用を含む。患者は、以前の治療に関連付けられる全ての毒性（グレード 0 又は 1）から回復していなければならない。被験体を全て、安全性について評価し、予定されるように薬物動態の分析のために全ての血液採取物を集める。研究は全て、制度上の倫理委員会の承認及び患者の同意の下で行われる。

【0454】

化合物の投与量は、以下に概説されるような評価に基づいて毒性について保持又は修正されてもよい。許容可能でない毒性の存在下で、処置を 28 日ごとに繰り返す。投与量制限毒性を、National Cancer Institute (NCI) Common Terminology for Adverse Events (CTCAE) Version 3.0 (August 9, 2006) により設定された定義と基準に従い判定する。

30

【0455】

血液のサンプリングのために、化合物の投与前後に、直接の静脈穿刺によって連続採血を採取する。血清濃度の判定用の静脈血サンプル（5 mL）を、投与の約 10 分前、及び以下の投与後の時間に得る：1、8、15 日目。各血清サンプルを 2 つの部分標本に分ける。全ての血清サンプルを -20 °C で保存する。血清サンプルをドライアイスに乗せて運ぶ。

40

【0456】

薬物動態：患者は、治療開始前、及び 1、8、15 日目に、薬物動態評価のための血漿／血清サンプル採取を受ける。薬物動態の指標は、BIOAVL ソフトウェアの最新のバージョンを使用する Digital Equipment Corporation VAX 8600 コンピュータシステム上でモデルに依存しない方法によって計算される。以下の薬物動態パラメータを測定する：最大血清中濃度（ C_{max} ）；ピーク血清濃度までの時間（ t_{max} ）；線形の台形法の使用により計算された、時間 0 から最後の血液サンプリング時間まで（ AUC_{0-72} ）の濃度時間曲線下面積（AUC）；及び消失速度

50

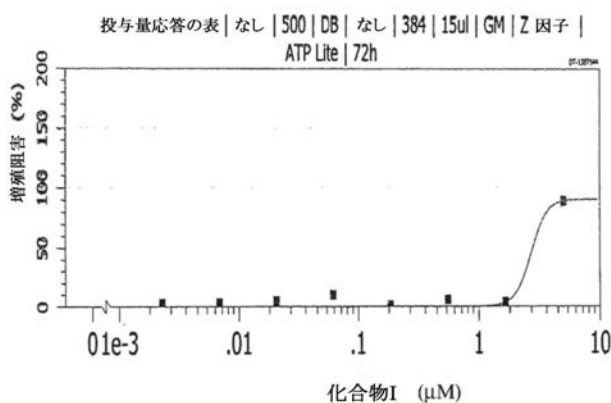
定数から計算された末端排出半減期 ($t_{1/2}$)。消失速度定数は、対数線形濃度時間プロットの末端線形領域の連続するデータポイントの線形回帰によって評価される。平均標準偏差 (SD) 及び薬物動態のパラメータの変動係数 (CV) は、各処置のために計算される。パラメータ平均 (保存されていた製剤 / 保存されていなかった製剤) の比率が計算される。

【0457】

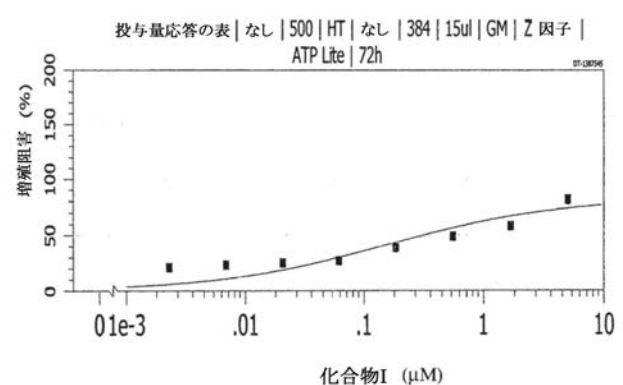
併用療法に対する患者の応答：X線、CTスキャン、及びMRIによる画像化を介して患者の応答を評価し、画像化は研究開始前と第1のサイクルの終わりに行われ、追加の画像化が4週ごと又は次のサイクルの終わりに行われる。画像診断法は、癌型及び実現可能性 / 利用可能性に基づいて選択され、同じ画像診断法が、同様の癌型の他、各患者の研究経過全体にわたり使用される。患者の応答は、全血球計算及び / 又は骨髓生検を介しても評価される。奏効率はRECIST基準を使用して判定される。(Therasse et al, J. Natl. Cancer Inst. 2000 Feb 2; 92 (3): 205-16; <http://ctep.cancer.gov/forms/TherasseRECISTJNCI.pdf>)。研究処置の完了後、患者を4週間にわたり定期的に追跡する。

10

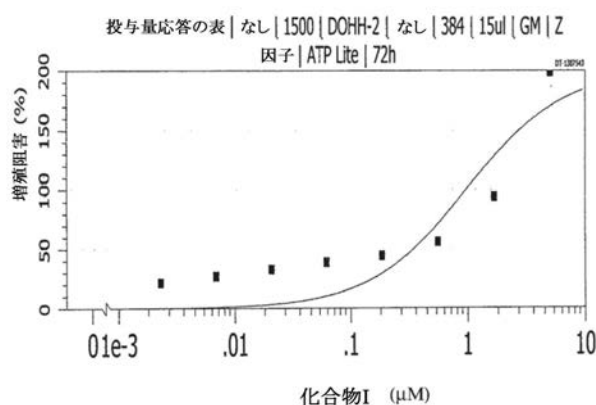
【図1】



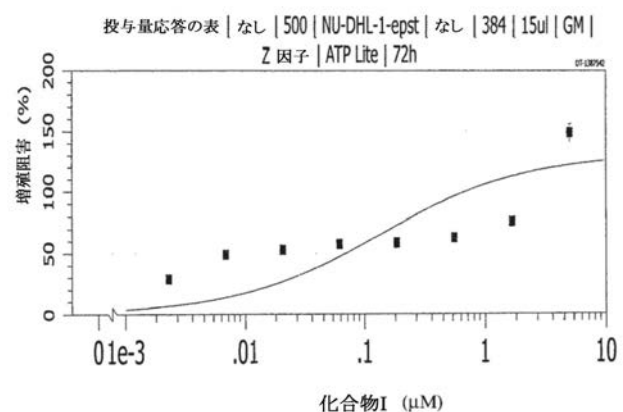
【図3】



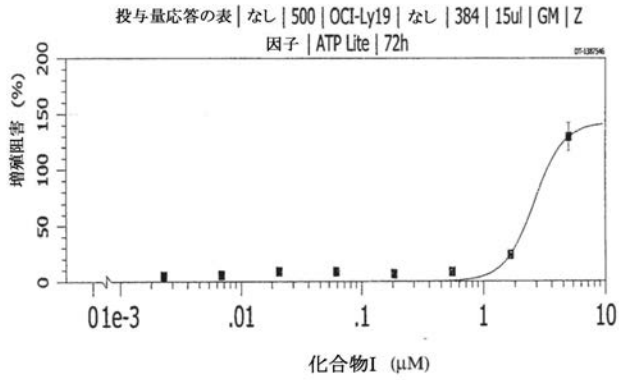
【図2】



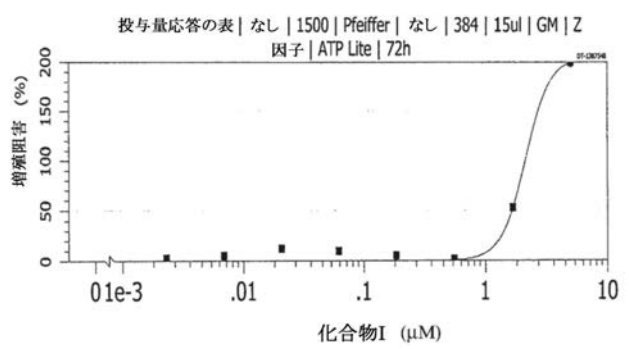
【図4】



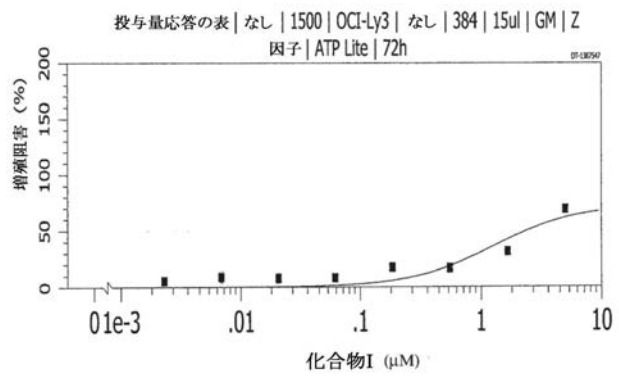
【図 5】



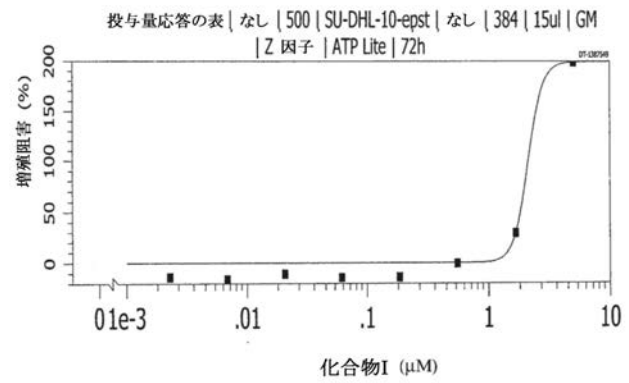
【図 7】



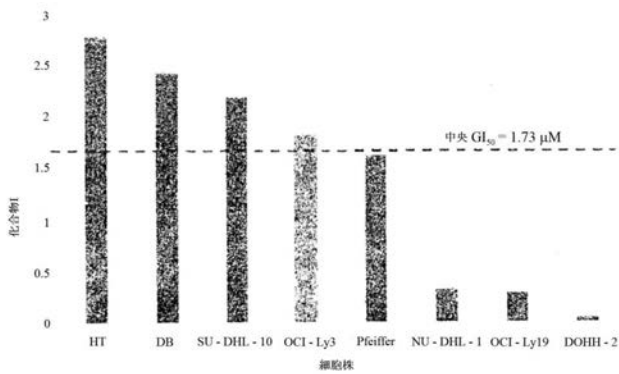
【図 6】



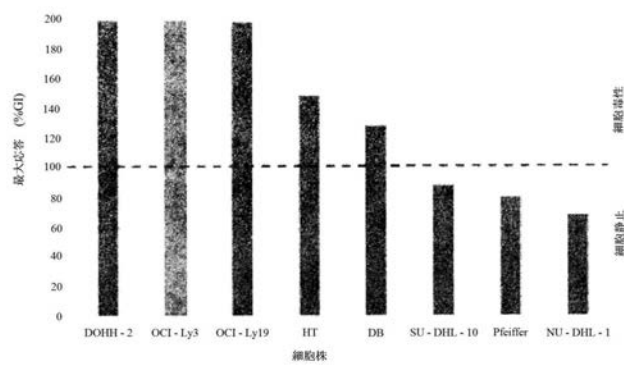
【図 8】



【図 9】



【図 10】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 17/52086

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(8) - A61K 9/28, A61K 31/519, A61K 9/48 (2017.01)

CPC - A61K 31/5355 A61K 31/5377 A61K 45/06 C07D 403/04

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

See Search History Document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

See Search History Document

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

See Search History Document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2012/0252802 A1 (Brown et al.) 04 October 2012 (04.10.2012); Abstract, para[1144]	1-5
Y	US 2016/0193211 A1 (Bionsil S.R.L. In Liquidazione) 07 July 2016 (07.07.2016); Title	1-5
A	WO 2014/055647 A1 (Mei Pharma, Inc.) 10 April 2014 (10.04.2014); entire document	1-5
A	US 2014/0088102 A1 (Brown et al.) 27 March 2014 (27.03.2014); entire document	1-5
A	US 2013/0150364 A1 (Takahashi et al.) 13 June 2013 (13.06.2013); entire document	1-5
A	US 2012/0165309 A1 (Takahashi et al.) 28 June 2012 (28.06.2012); entire document	1-5

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 October 2017

Date of mailing of the international search report

28 NOV 2017

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents
P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. 571-273-8300

Authorized officer:

Lee W. Young

PCT Helpdesk: 571-272-4300
PCT OSP: 571-272-7774

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 17/52086

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 6-32
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 K 31/497 (2006.01)	A 6 1 K 31/519	
A 6 1 K 31/711 (2006.01)	A 6 1 K 31/497	
	A 6 1 K 31/711	

(81)指定国・地域 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT

Fターム(参考) 4C084 AA19 MA13 MA17 MA22 MA23 MA28 MA35 MA36 MA37 MA41
 MA43 MA47 MA52 MA56 MA57 MA58 MA59 MA60 MA63 MA66
 MA67 NA05 NA14 ZB071 ZB072 ZB111 ZB112 ZB261 ZB262 ZB271
 ZB272 ZC201 ZC202 ZC411 ZC412 ZC751 ZC752
 4C086 AA01 AA02 BC73 CB05 CB06 EA16 GA02 GA07 GA08 GA12
 MA13 MA17 MA22 MA23 MA28 MA35 MA36 MA37 MA41 MA43
 MA47 MA52 MA56 MA57 MA58 MA59 MA60 MA63 MA66 MA67
 NA05 NA14 ZB07 ZB11 ZB26 ZB27 ZC20 ZC41 ZC75